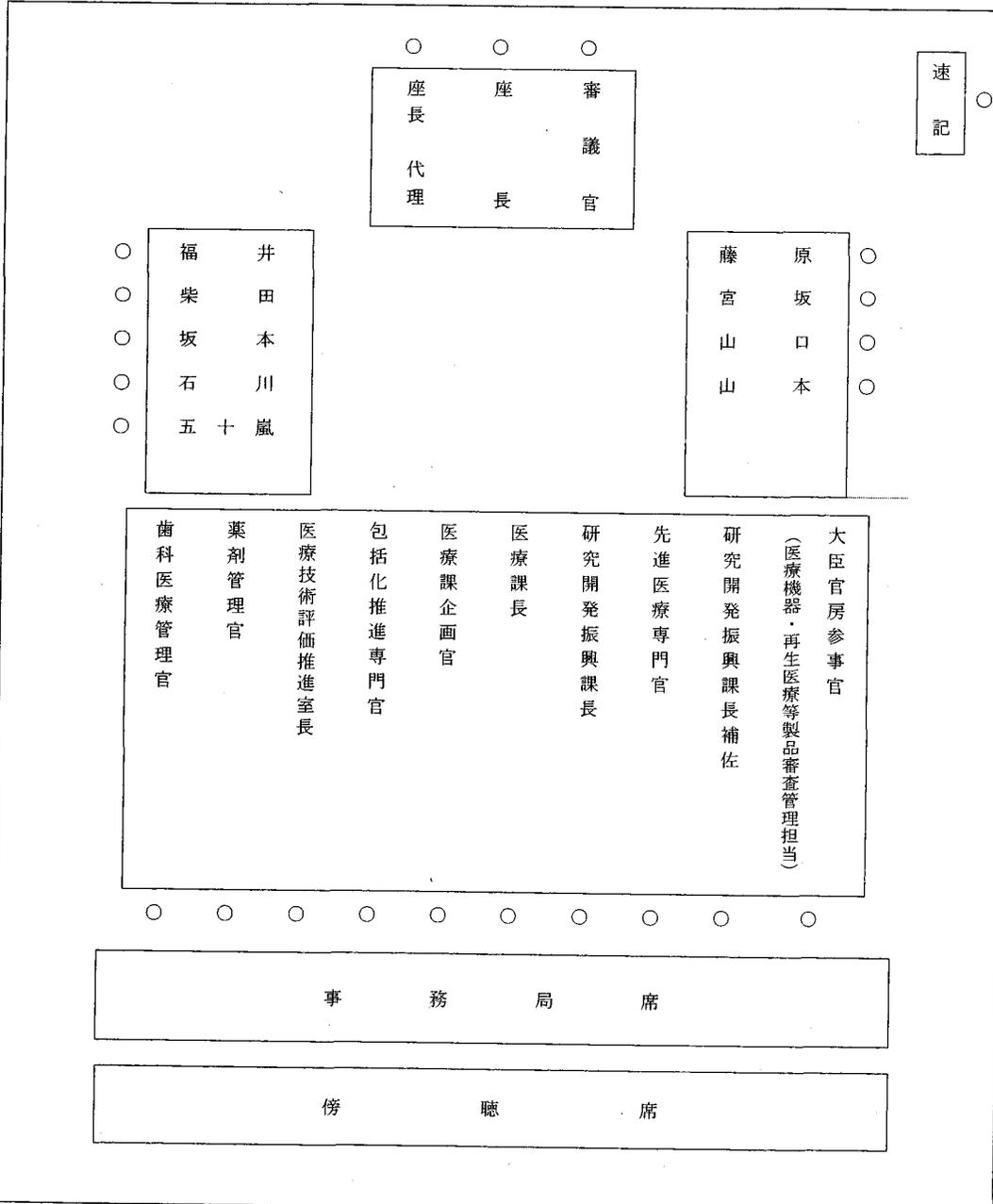


第23回 先進医療会議 座席表

(日時) 平成26年10月2日(木) 16:00~

(場所) 中央合同庁舎第5号館 専用第23会議室(6階)



第23回 先進医療会議 議事次第

日時: 平成26年10月2日(木)

16時00分~

会場: 中央合同庁舎第5号館

専用第23会議室(6階)

議題

- 1 新規技術(9月受理分)の先進医療A又は先進医療Bへの振り分け(案)について
(先-1)
(別紙1) (別紙2) (別紙3)
- 2 先進医療Bに係る新規技術の科学的評価等について
(先-2)
(別紙4)
- 3 先進医療Bの総括報告書に関する評価について
(先-3)
- 4 先進医療Bの削除について
(先-4-1)
(先-4-2)

先進医療会議構成員（本会議）

平成26年10月1日現在

氏名	役職	分野
五十嵐 隆	国立成育医療研究センター総長	小児科
石川 広己	公益財団法人 日本医師会 常任理事	小児科
坂本 徹	東京医科歯科大学 名誉教授	心臓血管外科
◎ 猿田 享男	慶應義塾大学 名誉教授	内科（内分泌）
柴田 大朗	国立がん研究センター 研究支援センター 生物統計部長	生物統計
福井 次矢	聖路加国際病院 院長	総合内科
福田 敬	国立保健医療科学院 統括研究官	医療経済
藤原 康弘	国立がん研究センター 企画戦略局長	臨床評価・腫瘍内科
宮坂 信之	東京医科歯科大学 名誉教授	リウマチ内科
山口 俊晴	がん研究会 有明病院 副院長	消化器外科
山本 晴子	国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター 先進医療・治験推進部長	臨床評価・神経内科

◎ 座長 ○ 座長代理

先進医療会議構成員（技術審査部会）

氏名	役職	分野
石川 広己	公益財団法人 日本医師会 常任理事	小児科
一色 高明	帝京大学医学部 内科学講座 教授	循環器内科
伊藤 澄信	国立病院機構本部 総合研究センター 臨床研究統括部長	臨床評価・総合内科
上村 尚人	大分大学医学部 臨床薬理学講座 教授	臨床薬理・生物統計
佐藤 雄一郎	東京学芸大学教育学部 准教授	倫理
猿田 享男	慶應義塾大学 名誉教授	内科（内分泌）
柴田 大朗	国立がん研究センター 研究支援センター 生物統計部長	生物統計
関原 健夫	CDI メディカル 顧問	一般
大門 貴志	兵庫医科大学医学部 医学科数学教室 准教授	生物統計
田島 優子	さわやか法律事務所 弁護士	倫理
田代 志門	昭和大学 研究推進室 講師	倫理
手良向 聡	京都府立医科大学 生物統計学教室 教授	生物統計
直江 知樹	国立病院機構 名古屋医療センター 院長	血液内科
藤原 康弘	国立がん研究センター 執行役員 企画戦略局長	臨床評価・腫瘍内科
松山 晃文	医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部 政策・倫理研究室 研究リーダー	再生医療
山口 俊晴	がん研究会 有明病院 副院長	消化器外科
山中 竹春	横浜市立大学大学院 医学研究科臨床統計学 教授	生物統計
山本 晴子	国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター 先進医療・治験推進部長	臨床評価・神経内科

先進医療会議技術委員

氏名	役職	分野
赤川 安正	奥羽大学 学長	歯科
渥美 義仁	ライフ・エクステンション研究所 附属 永寿総合病院 糖尿病臨床研究センター長	内分泌・代謝
新井 一	順天堂大学医学部 附属順天堂医院 医学部長	脳神経外科
飯島 正文	昭和大学 名誉教授	皮膚科
磯部 光章	東京医科歯科大学 大学院循環制御内科学 教授	循環器内科
岩中 督	東京大学小児外科 教授	小児外科
上田 孝文	国立病院機構 大阪医療センター統括診療部 入院診療部長	骨軟部腫瘍
小川 郁	慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科 教授	耳鼻咽喉科
越智 光夫	広島大学 学長特命補佐	整形外科
川村 雅文	帝京大学呼吸器外科	呼吸器外科
北川 雄光	慶應義塾大学外科学 教授	消化器外科
斎藤 忠則	東京臨海病院 副院長	泌尿器科
坂井 信幸	神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科部長	脳血管外科
笹子 三津留	兵庫医科大学 上部消化管外科 教授	消化器外科
澤 芳樹	大阪大学大学院 医学系研究科 外科学講座 心臓血管外科学 教授	心臓血管外科
高橋 信一	杏林大学医学部 教授	消化器内科
高橋 政代	理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター 網膜再生医療研究開発プロジェクトリーダー	眼科
田上 順次	東京医科歯科大学理事・副学長	歯科

竹中 洋	大阪医科大学 学長	耳鼻咽喉科
田中 憲一	新潟県厚生連新潟医療センター 院長	産婦人科
谷川原 祐介	慶應義塾大学医学部臨床薬剤学 教授	薬学
辻 省次	東京大学大学院 医学系研究科 教授	神経内科
寺本 明	東京労災病院 院長	脳神経外科
戸山 芳昭	慶應義塾大学医学部 教授	整形外科
長瀬 隆英	東京大学大学院 医学系研究科呼吸器内科学 教授	呼吸器内科
樋口 輝彦	国立精神・神経医療研究センター 総長	精神科
平形 明人	杏林大学眼科 教授	眼科
本田 浩	九州大学大学院 医学研究科臨床放射線科 教授	臨床放射線科学
松井 健志	国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター 医学倫理研究室長	生命倫理
松原 和夫	京都大学医学部 教授	薬学
宮澤 幸久	帝京大学医療技術学部臨床検査学科長	臨床病理
村田 満	慶應義塾大学医学部臨床検査医学 教授	臨床検査
山口 芳裕	杏林大学医学部救急医学 教授	救急
山田 芳嗣	東京大学大学院 医学系研究科麻酔学 教授	麻酔科

○ 出席者

1 目的

「新成長戦略」（平成22年6月18日閣議決定）、「規制・制度改革に係る対処方針」（平成22年6月18日閣議決定）、中央社会保険医療協議会での議論等を踏まえ、従前の先進医療専門家会議及び高度医療評価会議における審査等の効率化・重点化を図ることを目的として、平成24年10月1日より両会議を一本化し、先進医療会議（以下「本会議」という。）において審査等を行っているところである。また、今般、国家戦略特別区域法（平成25年法律第107号）の施行に伴い、平成26年5月7日に「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」の一部改正について（医政発0507第14号、薬食発0507第6号、保発0507第1号。以下「先進医療通知」という。）を発出し、今後は、これに基づいて審査等を行うこととする。

本会議は、国民の安全性を確保し、患者負担の増大を防止するといった観点を踏まえつつ、国民の選択肢を広げ、利便性を向上するといった観点から、先進医療への対応として、厚生労働大臣が、先進医療を実施可能な保険医療機関の要件設定等を行うため、医療技術の審査等を行うことを目的とする。

また、本会議の下に先進医療技術審査部会（以下「部会」という。）を設置し、主に未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術の審査等を行い、その結果を本会議に報告するものとする。

また、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下「未承認薬等検討会議」という。）において、医療上の必要性が高いとされた医薬品については、開発要請を受けた企業又は開発の意思を申し出た企業が治験に着手する、又は薬事承認に係る公知申請をすることが原則である。これに加え、海外の実績等から一定の安全性等が確認されている抗がん剤については、速やかにこれに係る技術を先進医療の対象とし、がん治療に高度の知見を有する機関（以下「外部評価機関」という。）に審査等を委託することができ、その結果を本会議に報告するものとする。

2 検討項目

(1) 本会議は、次に掲げる事項について専門的な検討を行う。

- ① 先進医療通知第2の1又は2に掲げる先進医療（以下「先進医療A」という。）及び先進医療通知第2の3又は4に掲げる先進医療（以下「先進医療B」という。）の振り分け
- ② 保険医療機関から保険給付との併用の希望があった先進医療Aの対象となる医療技術（共同実施分も含む。）に関する次のア及びイに掲げる事項

ア 当該医療技術の有効性、安全性、先進性、効率性、社会的妥当性、将来の保険収載の必要性等の観点から見た保険給付との併用の適否

イ 当該医療技術を届出により実施可能とする場合の実施可能な保険医療機関の要件

③ 保険医療機関から保険給付との併用の希望があった先進医療Bの対象となる医療技術に関する当該医療技術の効率性、社会的妥当性、将来の保険収載の必要性等の観点から見た保険給付との併用の適否

④ 保険給付との併用が認められた先進医療Aの対象となる医療技術に関する次のアからオまでに掲げる事項

ア 当該医療技術の実績報告等に基づく確認及び評価

イ 当該医療技術の有効性、安全性、先進性、効率性、社会的妥当性、将来の保険収載の必要性等の観点から見た保険給付との併用の継続の適否

ウ 当該医療技術と保険給付との併用を継続させることを適当とする場合の実施可能な保険医療機関の要件

エ 当該医療技術の普及性、有効性、効率性、安全性、技術的成熟度、社会的妥当性等の観点から見た保険収載の適切性

オ 当該医療技術を保険収載することを適切とする場合の実施可能な保険医療機関の要件

⑤ 保険給付との併用が認められた先進医療Bの対象となる医療技術に関する次のアからエまでに掲げる事項

ア 当該医療技術の実績報告等に基づく確認及び評価

イ 当該医療技術の有効性、安全性、先進性、効率性、社会的妥当性、将来の保険収載の必要性等の観点から見た保険給付との併用の継続の適否

ウ 当該医療技術（試験が終了し、総括報告書が提出されたものに限る。）の普及性、有効性、効率性、安全性、技術的成熟度、社会的妥当性等の観点から見た保険収載の適切性（但し、未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術を除く。）

エ 当該医療技術を保険収載することを適切とする場合の実施可能な保険医療機関の要件（但し、未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術を除く。）

⑥ その他、先進医療に関する事項

(2) 部会は、次の各号に掲げる事項について専門的な検討を行う。

① 保険医療機関から保険給付との併用の希望があった先進医療Bの対象となる医療技術に関する次のア及びイに掲げる事項

ア 当該医療技術の有効性、安全性等の技術的妥当性及び試験実施計画等の妥当性

イ 当該医療技術を実施する保険医療機関の適格性

② 保険給付との併用が認められた先進医療Bの対象となる医療技術に関する

る実績報告・総括報告等に基づく確認及び評価

③ その他、先進医療Bに関する事項

- (3) 未承認薬等検討会議において、医療上の必要性が高いとされた抗がん剤については、外部評価機関に設置された先進医療評価委員会（以下「評価委員会」という。）に技術的妥当性及び試験実施計画等の審査等を委託することができる。なお、評価委員会の開催要綱は別途定める。

3 組織

- (1) 本会議は、先進医療に係る専門的学識経験を有し、かつ、保険診療に精通した者（以下「本会議の構成員」という。）により構成する。

部会は、先進医療に係る専門的学識経験を有する者（以下「部会の構成員」という。）により構成する。

本会議及び部会の審査のため、必要に応じ個々の医療技術について技術的な観点から検討する者（以下「技術委員」という。）を置く。

- (2) 本会議及び部会の座長（以下「座長」という。）は、検討のため必要があると認めるときは、技術委員及び個々の医療技術に精通する者（以下「有識者」という。）をそれぞれ本会議又は部会に参加させることができる。

- (3) 座長は、それぞれ各構成員の中から互選により選出する。

- (4) 座長は、それぞれ本会議又は部会の事務を総理し、それぞれ本会議又は部会を代表する。

- (5) 座長は、それぞれ各構成員の中から座長代理を指名する。

- (6) 座長代理は座長を補佐し、座長不在のときは、座長に代わってその職務を代行する。

- (7) 本会議及び部会の構成員並びに技術委員の任期は、2年以内とする。ただし、再任を妨げない。

- (8) 本会議及び部会の構成員又は技術委員に欠員を生じたとき新たに任命されたそれぞれの各構成員又は技術委員の任期は、前任者の残任期間とする。

- (9) 本会議及び部会の有識者は、その参加する検討事項に関する審査が終了したときに、解任されるものとする。

4 定足数

本会議及び部会は、それぞれの各構成員の総数の2分の1以上の出席がなければ、会議を開き、取りまとめを行うことができない。ただし、本会議及び部会の構成員については、10による意見書の提出があった場合は、出席したものとみなす。

5 議事の取りまとめ

- (1) 本会議及び部会の議事は、座長を除く出席したそれぞれの各構成員及び技術委員並びにそれぞれの各構成員及び技術委員が10による意見書に議事の

可否を記載したもの（但し、6(1)①及び②に該当するそれぞれの各構成員及び技術委員を除く。）の過半数をもって取りまとめ、可否同数のときは、座長の取りまとめるところによる。但し、技術委員については、検討のために関わった医療技術に係る議事に限る。

- (2) (1)の規定に関わらず、8による持ち回り開催の場合は、構成員全員の意見の一致をもって取りまとめる。

6 特定医療技術の検討

- (1) 本会議及び部会の構成員、技術委員及び有識者（以下「構成員等」という。）は、次のいずれかに該当する医療技術（以下「特定医療技術」という。）に関する検討には参加することができない。

① 自らが所属する保険医療機関からの届出に係る医療技術

② 自らが関与又は特別の利害関係を有する医薬品・医療機器等が使用される医療技術

- (2) (1)にかかわらず、座長（3(6)によりその職務を代行する者を含む。以下同じ。）が必要と認めた場合にあっては、当該構成員等は、特定医療技術に関する検討に参加することができる。ただし、この場合にあっては、当該構成員等は、5の取りまとめには参加することができない。

7 検討項目の検討方法等

- (1) 2(1)の先進医療A及び先進医療Bの振り分けの検討については、原則として、保険医療機関から申請された内容を踏まえて、事務局が振り分け案（以下「事務局案」という。）を作成し、それに基づき検討を行う。

- (2) 2(1)②から④及び2(2)①の検討については、評価を担当する構成員等を定め、2(1)①の検討後に評価（以下「事前評価」という。）を行うことができる。

ただし、2(1)①の検討前に座長の了解を得た場合には、2(1)①の検討前から事前評価を開始することができる。

なお、事前評価中に、担当する構成員等から事務局案に疑義が生じた場合は、2(1)①の検討後に事前評価を継続することとする。

8 持ち回り開催

本会議は、構成員等を招集して開催することを基本とするが、2(1)①の検討については、振り分けが容易であると座長が認めた場合には、電子メール等の手段により構成員の意見を集約するなどの持ち回り開催を行うことができる。

ただし、5(2)の取りまとめにおいて、構成員全員の意見が一致しない場合は、構成員を招集した本会議を開催することとする。

9 審査の留意事項

構成員等は、担当する医療技術の検討のために必要な資料は事務局等から入手することとし、担当する医療技術に使用される医薬品・医療機器等の開発企業及び担当する医療技術に関係する保険医療機関から直接資料提供を受けることができない。

10 欠席構成員等の意見提出

本会議及び部会の構成員及び技術委員（座長が検討のため必要があると認めるときに限る。）は、やむを得ない理由により出席できない場合にあっては、議事となる事項について、予め意見書を提出することができる。ただし、座長が必要と認めた場合を除き、特定医療技術に係る意見書は提出することができない。

11 議事の公開

本会議及び部会は公開とする。ただし、座長は、対象となる患者が特定されるなど、個人情報保護の観点から特別な配慮が必要と認める場合等にあっては、会議を非公開とすることができる。

12 議事録の公開

- (1) 本会議及び部会における議事は、次の事項を含め、議事録に記載するものとする。
- ① 会議の日時及び場所
 - ② 出席した構成員等の氏名
 - ③ 議事となった事項
- (2) 議事録は公開とする。ただし、座長は、対象となる患者が特定されるなど、個人情報保護の観点から特別な配慮が必要と認める場合等にあっては、議事録の全部又は一部を非公開とすることができる。
- (3) (2)の規定により議事録の全部又は一部を非公開とする場合にあっては、座長は、非公開とした部分について議事要旨を作成し、これを公開するものとする。

13 庶務

本会議の庶務は、医政局研究開発振興課及び保険局医療課において処理する。必要に応じて、医薬食品局の協力を得る。

部会の庶務は、医政局研究開発振興課において処理する。必要に応じて、医薬食品局及び保険局の協力を得る。

14 補足

- (1) この要綱に定めるもののほか、本会議及び部会の議事運営に関して必要な

事項は、座長がそれぞれ本会議又は部会に諮って定める。
(2) この要綱は、平成26年10月2日から施行する。

「先進医療会議」運営細則

(通則)

第1条 先進医療会議（以下「本会議」という。）及び先進医療技術審査部会（以下「部会」という。）の議事運営に関し必要な事項は、先進医療会議開催要綱（以下「開催要綱」という。）に定めるもののほか、この細則の定めるところによる。

(適用対象構成員等)

第2条 構成員、技術委員及び有識者（以下「構成員等」という。）に適用する。

(定義)

第3条 この細則において「寄附金・契約金等」とは、コンサルタント料・指導料、特許権・特許権使用料・商標権による報酬、講演・原稿執筆その他これに類する行為による報酬及び構成員等が実質的に使途を決定し得る寄附金・研究契約金（実際に割り当てられた額をいい、教育研究の奨励を目的として大学等に寄附されるいわゆる奨学寄附金を含む。）等や、保有している当該企業の株式の株式価値（申告時点）をいう。ただし、構成員等本人宛であっても、学部長あるいは施設長等の立場で学部や施設などの組織に対する寄附金・契約金等を受け取っていることが明らかなものは除くものとする。

2 前項に規定するもののほか、この細則において使用する用語は、開催要綱において使用する用語の例による。

(検討不参加の基準)

第4条 構成員等は、自らが所属する保険医療機関からの届出に係る医療技術の場合は、当該医療技術に関する検討（議事の取りまとめを含む。）及び事前評価には加わらない。

2 構成員等本人又はその家族（配偶者及び一親等の者（両親及び子ども）であって、構成員等本人と生計を一にする者をいう。以下同じ。）が、第6条第1項に規定する申告対象期間（以下単に「申告対象期間」という。）において検討対象となる医療技術に含まれる医薬品又は医療機器の製造販売業者からの寄附金・契約金等の受取（又は割当て。以下同じ。）の実績を有し、それぞれの個別企業からの受取額について、申告対象期間中に年度当たり500万円を超える年度がある場合は、当該構成員等は、当該医療技術に関する検討（議事の取りまとめを含む。）及び事前評価には加わらない。

3 構成員等本人又はその家族が、申告対象期間において検討対象となる医療技術に含まれる医薬品又は医療機器の製造販売業者からの寄附金・契約金等の受取の実績を有し、それぞれの個別企業からの受取額について、申告対象期間中のいずれの年度も500万円以下である場合は、当該構成員等は、当該医療技術に関する検討に加わることができ

るが、議事の取りまとめ及び事前評価には加わらない。

- 4 前項の規定にかかわらず、寄附金・契約金等が、申告対象期間中のいずれの年度も50万円以下の場合は、議事の取りまとめ及び事前評価にも加わることができる。
- 5 前4項のほか、当該医療技術の評価の公平性に疑念を生じさせると考える構成員等は、座長にその旨を申し出るものとし、当該申出があったときは、当該構成員等は、当該医療技術に関する検討（議事の取りまとめを含む。）及び事前評価には加わらない。
- 6 前5項のほか、当該医療技術の評価の公平性に著しい疑念を生じさせる可能性があるとして座長が認めた場合にあっては、当該構成員等の検討への参加について、座長が会議にはかつて、第1項から第4項までの規定に準じて取り扱うこととする。

(部会の審査対象となる医療技術に係る検討不参加の基準の特例)

第5条 部会の審査対象となる医療技術について検討する場合には、当該医療技術に含まれる医薬品又は医療機器の製造販売業者の競合企業（部会において申告対象となった競合品目を開発中又は製造販売中の企業に限る。）についても、前条の規定を適用する。

(申告対象期間)

第6条 申告対象期間は、原則として、検討が行われる会議の開催日の属する年度を含む過去3年度とする。

2 構成員等は、会議の開催の都度、その寄附金・契約金等について、申告対象期間において最も受取額の多い年度につき、自己申告するものとする。

(報告)

第7条 第4条の規定に基づく構成員等の参加の可否については、会議において、事務局より報告するものとする。

附 則

この細則は、平成25年7月19日から施行する。

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称: 腹腔鏡下広汎子宮全摘術
適応症: 早期子宮頸癌(IA2期-IIA期)
内容: (先進性) 子宮頸癌はその多くはヒトパピローマウイルス (HPV) の感染が関与しているとされる。本邦での年間の罹患患者数は約 9800 人でそのうち 2700 人が死亡するとされている。診断は直接子宮頸部を視認しながら生検による組織診にて行われる。早期子宮頸癌(IA2-IIA期)に対する治療法は開腹による広汎子宮全摘術か放射線治療が行われる。しかしながら IIA 期までであれば腫瘍は子宮および腔壁に局限しているため開腹手術に比較し圧倒的に低侵襲である腹腔鏡下広汎子宮全摘術を適応する意味は大きく多くの患者にとって早期回復、早期退院が期待でき出血量が少ないことから輸血の機会を減らすことが出来る。 (概要) 手術の概要は従来行われて来た腹式広汎子宮全摘術を腹腔鏡下に以下のステップで行う。 ① まず腹腔鏡下に骨盤リンパ節郭清を系統的に行う。 ② 次に膀胱側腔及び直腸側腔を十分に展開した後、前中後子宮支帯を分離切断する。 ③ 腔管を切開し余剰腔壁をつけて子宮を経腔的に摘出する。 安全性及び有効性については Primary endpoint; 切除標本の病理組織学的所見による根治性の評価と 3 年無再発生存期間 Secondary endpoint; 無再発生存期間、3 年 5 年全生存割合、手術時間、術中出血量、輸血率、術中合併症の有無、術後合併症の有無、術後 QOL の評価等とし、これらを検証し安全性が同等で有効性が開腹術を上回ることを当院での開腹術の成績及び過去の手術治療成績の報告と比較証明する。 (効果) 本手術は技術的な困難さから手術時間の延長が予想されたが、当施設での経験では殆ど開腹術に比べ手術時間の延長はなく、出血量の減少により輸血の必要性がほぼない。さらに術式が開腹に比べ低侵襲であることより、早期離床、早期退院が可能となり入院に伴う経済的負担は減少する。 (先進医療にかかる費用) (医療機器使用料) (人件費) (医療材料、医薬品等) (その他) 3,209 円 + 94,272 円 + 491,420 円 + 111,942 円 = 701,000 円 (千円未満四捨五入)

先進医療の新規届出技術について
(届出状況/9月受理分)

受理番号	技術名	適応症等	先進医療の内容	医師名・医療機関情報	保険給付されない費用(※1) (先進医療に係る費用)	保険給付される費用(※2) (保険給付費用(患者負担)に係る保険者負担)	保険給付されない費用(※3) (先進医療に係る費用)	保険給付される費用(※4) (保険給付費用(患者負担)に係る保険者負担)	免除が適用可能な部分に係る一部負担金	先進医療A又はB (特例適用)	受理日
038	腹腔鏡下広汎子宮全摘術	早期子宮頸癌(IA2期-IIA期)	別紙1-1	別紙1-2	70万1千円	42万4千円		18万5千円	先進医療A	H26.9.12	
039	カスラムメイト手術ガイド及びカスラムメイト骨挿入プレートを用いた上肢骨の骨折の矯正	上肢骨の骨折(骨折治療骨折・骨髄腫腫瘍骨・先天性骨形成不全による上肢骨折)	別紙2-1	別紙2-2	62万5千円 (患者負担は、全国研究費負担)	46万円		20万3千円	先進医療B	H26.9.1	
040	難治性頸回癌型/スチロイド依存性ネフローゼ症候群に対するコソフェナル製剤/モノクローナル抗体投与	難治性頸回癌型/スチロイド依存性ネフローゼ症候群	別紙3-1	別紙3-2	79万5千円 (企業負担は72万5千円、残りは患者負担)	75万円		32万1千円	先進医療B	H26.9.5	

※1 医療機関は事前に自己負担を定めることができる。
 ※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。
 ※3 原則として15日以内に受理した場合は翌月分として処理している。
 【備考】
 ○ 先進医療A
 1 承認済の医薬品類又は医療機器の使用又は医療品類もしくは医療機器の運搬が使用を伴う医療技術(※1)に依るものを除く。
 2 以下のような医療技術等であって、当該医療技術の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 (1) 未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の運搬が使用を伴う医療技術
 (2) 未承認等の検査薬の使用又は検査薬の運搬が使用を伴う医療技術
 ○ 先進医療B
 3 承認済の医薬品類もしくは医療機器の使用又は医療品類もしくは医療機器の運搬が使用を伴う医療技術(※2)に依るものを除く。
 4 承認済の医薬品類もしくは医療機器の使用又は医療品類もしくは医療機器の運搬が使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に際し、実施環境、技術の効率等について特に重点的な調査・評価を受けるものと判断されるもの。

様式第3号

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称					
腹腔鏡下広汎子宮全摘術					
2-1. 使用する医薬品又は医療機器について					
①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）					
医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	薬事法承認又は認証番号（16桁）	薬事法承認又は認証上の適応（注1）	薬事法上の適応外使用の該当（注2）
ハーモニックスカールペルII	ジョンソン・エンド・ジョンソン	GEN04	21300BZY00662000	生体組織の切除、凝固等。	適応内
ケンイリゲーションポンプ	ケンメディカル	KI-5000	27B2X00093000006	腹腔内洗浄に用いる生理食塩水の自動加圧装置。	適応内
コンメドシステム5000	小林メディカル	60-8005-002	22000BZX01594000	生体組織の切除、凝固等。	適応内
HD EndoEYE 腹腔・胸腔ビデオスコープ	オリンパス	WA50011A	218ABBZX00152000	腹腔、後腹膜腔、胸腔等の体腔に挿入し、観察、診断、撮影、治療を行う。	適応内
VISERA Pro ビデオシステムセンター	オリンパス	OTV-S7Pro	3B1X00277000174	ビデオ内視鏡または内視鏡ビデオカメラからの信号を処理し、観察モニターに表示する信号に変換する装置。	適応内
高速気腹装置	オリンパス	UHI-3	21300BZZ00543000	腹腔鏡下で腹腔内の観察、処置を行うために腹腔内に送気すると共に自動吸引動作、排気動作を行う。	適応内

1

手術生体情報管理システムー全身麻酔システム	GE社	デーテックス・オメガ	21300BZY00676000	吸入式全身麻酔を行う際に使用する閉鎖循環式麻酔。	適応内
②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品（未承認又は適応外のものから記載すること。）					
品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	薬事法承認又は認証番号（16桁）	薬事法承認又は認証上の適応（注1）	薬事法上の適応外使用の該当（注2）
フレッド2（結露防止剤）	USSC	22050	21200BZY00234000	胸腹腔内の内視鏡検査及び手術を行う際に、器具の挿入口を形成する胸腹腔内用穿刺器具である。	適応内
酸素マスク	八光	150mm×100mm 26230010	16100BZZ00412000	人工呼吸器の呼吸回路に接続し、患者の鼻、口をおおい、患者に人工呼吸器からのガスを供給する。	適応内
ボールフィルター（人口鼻）	ボール	BB25S	21200BZY00655000	ICU、手術室、移動中に呼吸回路を装着し、換気されている患者に適応。	適応内
サクシオンチューブ	平和医療器械	SU6530A 6.5mm×3m	35BZX100001000301	身体の自然開口部、外科的切開口、又は創傷を介して、液、組織片やフィブリン塊等の除去及び排気に用いる。	適応内
ブルーセンサー心電図モニタリング電極	メッツ	M-00-S	13B2X00117000001	心電図モニタリング電極	適応内

2

フィット フィット スプレボ トル	大研医器	2L D KI-R D85 2P	27B1X00013000001	病院の医用ガス供給システムから供給される陰圧を利用して、液体又は粒状物質吸引等の治療に用いる装置で、通常、ベッドサイド又は手術室で用いる。	適応内
セイラム サブテ ューブ	日本コグ イディエ ン	18Fr 122 cm 218- S	16100BZZ01239000	胃内の排液用。 本品は胃内に留置し、組織の吸着を妨ぎながら、胃内容物を低圧持続吸引するカテーテルである。 なお本品は滅菌済み単回使用製品であり、一回限りの使用で使い捨て、再使用しない。	適応内
バードル シルバー TSCトレ イ(ラウン ドクロー バ ック)	メディコ ン	14Fr 10 ml 5560 14L RW	20900BZY00728000	本品は、導尿を目的に、膀胱に留置して使用する温度センサー機能付きディスポーザブルカテーテルと採用バッグとを組合わせたものである。	適応内
バイクリ ル (針付縫 合糸)	ジョンソ ンエンド ジョンソ ン	0/70c m(C T-I) J340 H	15700BZY01341000	術部の縫合。	適応内
3Mユニ バーサル プレート	3M	9165	21000BZY00288000	処置用対極板	適応内
ハーモニ ックACE	ジョンソ ンエンド ジョンソ ン	ACE 36J	21800BZX10164000	内視鏡下手術又は外科手術において、超音波を用いて微小血管及び組織の切開、凝固、切除を行うプローブである。	適応内
シェリテ ンブ(食道 直腸用)	日本光電	5-15 610	20100BZY00111000	温度モニターカテーテル	適応内
プローブ プラス	エチコン	EPH 02	20400BZY00641000	術中の腹腔内の吸引と洗浄	適応内

エンドバ スXCEL プラント チップ ロカー	ジョンソ ンエンド ジョンソ ン	10/12 mm II 12 LP	21900BZX00882000	様々な内視鏡下手術において、鏡視下での縫合時に縫合針を把持するように設計されている。	適応内
Adtec シングル ユースメ ツツエン バウムシ ザース	ビープラ ウン	PO8 40S U シ ング ルユ ース	21900BZX00882000	内視鏡鉗子	適応内
エンドバ スバイボ ーラフォ ーセプス	ジョンソ ンエンド ジョンソ ン	EBF 01 径6 mm マク ロジ ョー	20600BZY00821000	高周波電流発生装置からエネルギーをうけ、組織の凝固、切断及び切開を行う。	適応内

③医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の適応外使用に該当する場合の薬事法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	薬事法承認一部変更申請状況
	未承認及び適応外使用はございません

④医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用方法等

未承認及び適応外使用はございません

⑤未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

<input type="checkbox"/>	当該医薬品・医療機器について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
--------------------------	---

注1) 薬事法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注2) 薬事法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、薬事法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

様式第 5 号

2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

本邦薬事未承認物品の使用はない

欧州での薬事承認の状況

本邦薬事未承認物品の使用はない

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称: カスタムメイド手術ガイド及びカスタムメイド骨接合プレートを用いた上肢骨の変形の矯正

適応症: 上肢骨の変形 (変形治癒骨折、骨端線障害・先天奇形に起因する上肢変形)

内容:

(先進性) 本技術の先進性は、CT データを用いた術前 3 次元シミュレーションに基づいて設定された骨切り面・ドリルホール位置をガイドするカスタムメイド手術ガイドと、矯正後の骨形状に最適化したカスタムメイド骨接合プレートを用いることで、従来の治療法では望めなかった高度に正確な上肢の矯正骨切術を簡易な手術手技で実現することにある。

(概要) 外傷による骨折変形癒合や骨端線障害、先天奇形などにより上肢骨が変形すると機能障害 (関節可動域障害、不安定性、疼痛など) を生じ、日常生活動作が障害される。機能再建には、解剖学的に正確な矯正が必須であるが、従来の矯正骨切術では矯正が不完全で機能障害が遺残することが高頻度で起こる。これに対して我々は、CT データを用いて矯正手術をシミュレーションする方法と、シミュレーションを実際の手術で正確に実施するためのカスタムメイド手術ガイドとカスタムメイド骨接合プレートを開発した。カスタムメイド手術ガイドを骨の該当部分に設置してスリットやドリル孔どおりに骨切・ドリリングを行い、カスタムメイド骨接合プレートとネジで骨を固定するだけで、極めて正確な三次元的矯正が可能となる。そこで、上肢骨の変形を有する患者 16 名を対象に、術後 52 週における単純 X 線画像計測値から計算される術後遺残する最大変形角を主要評価項目とする臨床研究を計画した。

(効果) 新鮮屍体を用いた模擬手術実験では予定通りの手術が可能で、術前後に取得した CT データから計測した矯正誤差は 2.0° 、1.5 mm 以下と高精度であった。正確な矯正は術後の上肢機能の向上につながる。また、個々の患者に形状最適化されたプレートは、従来のベンディングプレート*でしばしば問題となった術中・術後の折損や、プレート辺縁・尖端でのスキントラブルを回避しつつ、矯正した位置を強力で固定・保持し、術後早期の運動訓練と機能回復を促進する。さらに、本手術方法では手術手技が簡易化されるために、手術成績のばらつきや合併症率、再手術率の低減にもつながる。

(*術中に骨形状に合うように術者が曲げ加工を行うプレート。曲げ加工に伴うプレート強度の低下が問題になる他、加工が容易でなく、完全には骨にフィッティングさせることも多くの場合不可能である。)

(先進医療にかかる費用) 本治療に要する総費用は 1,187,350 円である。その内、先進医療にかかる費用は 525,000 円である。先進医療にかかる費用は、全額を大学の研究費より負担する。そのため、患者負担は 0 円である。

様式第3号

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称

カスタムメイド手術ガイド及びカスタムメイド骨接合プレートを用いた上肢骨の変形の矯正

2-1. 使用する医薬品又は医療機器について

①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	薬事法承認又は認証番号(16桁)	薬事法承認又は認証上の適応(注1)	薬事法上の適応外使用の該当(注2)
上肢カッティングガイド	ナカシマメディカル株式会社	-	22500BZX00273000	橈骨遠位端及び上腕骨遠位端の矯正骨切り術に使用される単回使用の骨切りガイドである。	適応外
上肢カスタムメイドプレート	ナカシマメディカル株式会社	-	22600BZX00075000	橈骨遠位端及び上腕骨遠位端における骨折後変形治癒の矯正骨切り等において使用される骨固定用プレートである。	未承認

②使用する医療材料（ディスプレイ）及び医薬品

(未承認又は適応外のものから記載すること。)

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	薬事法承認又は認証番号(16桁)	薬事法承認又は認証上の適応(注1)	薬事法上の適応外使用の該当(注2)

③医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の適応外使用に該当する場合の薬事法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	薬事法承認一部変更申請状況
上肢カッティングガイド	未申請(本先進医療を参考資料として、一部変更申請予定)
上肢カスタムメイドプレート	未申請(本先進医療を参考資料として、一部変更申請予定)

④医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用手法等

既存の「上肢カッティングガイド」及び「上肢カスタムメイドプレート」は、上腕骨及び橈骨遠位の変形に対して適応がある。
本先進医療では、適応のない前腕骨骨幹部の変形に対して「上肢カッティングガイド」及び「上肢カスタムメイドプレート」を用いる。また、上腕骨及び橈骨遠位の変形については、「上肢カスタムメイドプレート」の品目仕様外の形状が必要な症例に対して、仕様外形状のカスタムメイドプレートを用いる。

⑤未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

<input checked="" type="checkbox"/>	当該医薬品・医療機器について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注1) 薬事法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注2) 薬事法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、薬事法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

無し(類似製品も含めて)

欧州での薬事承認の状況

無し(類似製品も含めて)

先進医療の内容（概要）

先進医療の名称：難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸モフェチル経口投与

適応症：難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群

内容：

（先進性）

ミコフェノール酸モフェチル（MMF）は、腎臓移植後の免疫抑制薬として承認されているお薬です。MMFは、国内外でネフローゼ症候群の治療薬としては承認されていませんが、海外のガイドラインでは、頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する免疫抑制薬の1つとして推奨されています。リツキシマブを点滴注射した後にMMFを飲んだ患者は、リツキシマブの点滴注射だけをうけた患者よりも、寛解を長く維持できたこと、重大な副作用（体に悪い作用）がおこらなかったことが報告されています。リツキシマブを点滴注射した後にMMFを飲むことで、寛解を長く維持できるのではと考えています。

（概要）

小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群の患者を対象としたミコフェノール酸モフェチル（MMF）の臨床試験です。リツキシマブを点滴注射した後にMMFを飲む場合に、プラセボ（お薬としての効果はありません）を飲む場合と比べて、寛解を維持する効果（再発を抑制する効果）が高くなるか、安全に使えるかを評価します。

この試験では、リツキシマブを点滴注射した後、ミコフェノール酸モフェチルかプラセボ（お薬としての効果はありません）のどちらかを飲んで頂きます。ミコフェノール酸モフェチルを飲む確率は50%です。どちらを飲んでいるかは、あなたや担当医師、関係者にもわからないようにしてあり、試験全体が終了するまでお知らせすることができません。

この試験では効果と安全性を確認するため、決められた時期に来院して診察や検査を受けて頂きます。

・この試験で行う治療

① リツキシマブの点滴注射

リツキシマブ375mg/m²/回（最大量500mg/回）を1日1回、約4時間かけて点滴注射します。これを1週間間隔で4回繰り返します。

1回目の点滴注射は入院して行います。点滴注射は、遅い速度からはじめて、状態を観察しながら、少しずつ点滴速度を速くしていきます。1回目の点滴注射時に副作用（薬による好ましくない作用）がみられなかった場合（もしくは軽度の場合）、2回目以降は外来で行うことができます。

② ミコフェノール酸モフェチルもしくはプラセボ

ミコフェノール酸モフェチルもしくはプラセボは、リツキシマブの点滴注射後の決められた時期に

開始します。毎日、1,000～1,200 mg/m²/日（最大量2g/日）1日2回（食後）17ヵ月間飲んでいただきます。病気の状態や副作用の出かたにより飲む量を調整することがあります。

（効果）

小児期発症の難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する、寛解を維持する効果（再発を抑制する効果）が期待されます。

（先進医療にかかる費用）

総費用は、1,867,460円です。

先進医療にかかる費用は794,700円です。このうち、患者負担分は46,400円、施設負担分は10円、企業負担分は748,290円です。

ミコフェノール酸モフェチルは中外製薬株式会社より無償提供され、プラセボは本試験の研究資金で購入したものが被験者に提供されます。その他の治療費と検査費はすべて患者の保険及び自己負担によって支払われます。

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称

難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸モフェチル経口投与

2-1. 使用する医薬品又は医療機器について

①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	薬事法承認又は認証番号(16桁)	薬事法承認又は認証上の適応(注1)	薬事法上の適応外使用の該当(注2)

②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品

（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	薬事法承認又は認証番号(16桁)	薬事法承認又は認証上の適応(注1)	薬事法上の適応外使用の該当(注2)
セルセプトカプセル 250	中外製薬株式会社 〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1 (TEL: 03-3273-1261)	250mg カプセル	21100AMY00240000	○腎移植後の難治性拒絶反応の治療 (既存の治療薬が無効又は副作用等のため投与できず、難治性拒絶反応と診断された場合) ○下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、心移植、肝移植、肺移植、膵移植	適応外

③医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の適応外使用に該当する場合の薬事法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	薬事法承認一部変更申請状況
セルセプトカプセル 250	現在のところ当該適応症に対する薬事申請予定はない。

④医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用法等

小児期発症難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者に対し、寛解維持のため、リツキシマブ 375 mg/m²/回（最大量 500 mg/回）を 1 週間間隔で計 4 回点滴静注投与後に、ミコフェノール酸モフェチルを 1,000~1,200 mg/m²/日（最大投与量 2 g/日）、分 2 食後経口投与を 17 ヶ月間行う。

⑤未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

<input checked="" type="checkbox"/>	当該医薬品・医療機器について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注 1) 薬事法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。
注 2) 薬事法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、薬事法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

・ミコフェノール酸モフェチル

米国での薬事承認の状況

1995 年承認

現在の適応症：同種腎、心または肝移植患者における移植片拒絶反応の抑制

欧州での薬事承認の状況

1996 年承認

現在の適応症：同種腎、心または肝移植を受けた患者における急性拒絶反応の抑制

先進医療技術審査部会において承認された新規技術に
対する事前評価結果等について

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器情報	保険給付されない費用※1 （「先進医療に係る費用」）	保険給付される費用※2 （「保険外併用療養費に係る保険者負担」）	保険外併用療養費分に係る一部負担金	事前評価		その他（事務的対応等）
							担当構成員（敬称略）	総評	
070	腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法	腹膜偽粘液腫	・メラカルディオプレジアポンプ ・メラデジタル温度計 ・ルアーロック式温度センサー ・メラエクセライン回路N ・メラリザーバー ・メラ融交換器 兼工医科工業㈱ ・デジタルウォーターパス ㈱アズワン ・プールサクションチューブ ・ソラシックCU-UKカテーテル 日本コヴィンチン㈱ ・LHコネクタール ㈱ジェイ・エム・エス ・フルオロウラシル ・マイトマイシンC 協和発酵キリン(株)	29万3千円	188万6千円	81万9千円	五十嵐 隆	適	別紙4

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。
※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

- 【備考】
- 先進医療A
 - 1 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
 - 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1) 未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2) 未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
 - 先進医療B
 - 3 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
 - 4 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

①

先進医療日評面用紙(第2号)

評価者 構成員：五十嵐 隆 技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療名	社会的妥当性 (社会的倫理的 的問題等)	現時点での 普及性	効 率 性	将来の保険収 入の必要性	総 評
腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法	A. 倫理的問題等はない。 B. 倫理的問題等がある。	A. 罹患者、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患者、有病率から勘案して、ある程度普及している。 C. 罹患者、有病率から勘案して、普及していない。	A. 大幅に効率的。 B. やや効率的。 C. 効率は同程度又は劣る。	A. 将来的に保険収入を行うことが妥当。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. 将来的に保険収入を行うべきでない。	総合判定： (適) ・条件付き適 ・ 否 コメント： 欧米では確立した治療法であり、わが国での導入、保険適用が望まれます。

平成 26 年 8 月 7 日

「腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法 (整理番号 B031)」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

国立国際医療研究センター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安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下のとおりまとめまし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：腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法
適応症：腹膜偽粘液腫
内容： (先進性) 腹膜偽粘液腫は年間100万人に2人が発症する非常に稀な疾患であり、腹腔内に多量の粘液が貯留する病態である。腫瘍は遠隔転移を来さないものの、ゼリー状の粘液は時間とともに増加し、腹腔内に充満する。症状緩和のため姑息的な手術を繰り返す治療が行われることもあるが、腫瘍を完全に除去することができず再発を繰り返し、5年生存率34～67%、10年生存率21～32%とその長期予後は不良である。しかし、Sugarbakerが開発した腹腔内の2.5mm以上の全ての腫瘍を切除する完全減量切除 (CRS) と2.5mm以下の残存腫瘍を抗がん剤によって死滅させる周術期腹腔内化学療法 (PIC) を組み合わせることにより、根治を目指すことが可能となり、良好な長期予後が海外の多くの施設から報告されている。欧米諸国では数か所の専門のセンターがあり、標準的治療としてCRSとPIC {術中温熱化学療法 (HIPEC) と術後早期腹腔内化学療法 (EPIC)} が行われている。当院は2009年よりCRSとPICの組み合わせ治療を海外から導入し、体系的な治療を専門的に行っている国内で唯一の施設である。 (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・付属器切除、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、MMC 10 mg/m ² を2000～3000 mL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-FU 15mg/kg / NS 1000 mL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 v3.0 に従って Grade 判定を行う。

(効果)
CRS と PIC の併用での 5 年全生存割合は 52-96% と報告されている。

(先進医療に係る費用)
先進医療で行う周術期腹腔内化学療法については292,830円生じる。その主な内訳は、周術期腹腔内化学療法に使用する抗がん剤 (MMCおよび5-FU)、術中温熱化学療法で使用される再利用可能な医療機器の減価償却代、使い捨ての医療材料費、および人件費である。

申請医療機関	国立国際医療研究センター病院
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

(1) 開催日時：平成 26 年 6 月 12 日 (木) 16:00～17:05
(第 18 回 先進医療技術審査部会)

(2) 議事概要
国立国際医療研究センター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、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、本会議におい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、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)
(別紙 1) 第 18 回先進医療技術審査部会 資料 2-2、2-3 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)
(別紙 2) 先進医療 B031 に対する第 18 回先進医療技術審査部会における指摘事項に対する回答 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

国立国際医療研究センター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。

第18回先進医療技術審査部会	資料2-2
平成26年6月12日	

先進医療B 実施計画等評価表 (番号 B031)

評価委員 主担当：伊藤
副担当：山中 副担当：田島 技術委員：-

先進医療の名称	腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法
申請医療機関の名称	国立国際医療研究センター病院
医療技術の概要	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・付属器切除、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。完全減量切除が達成できた症例に、マイトマイシンを2000~3000 mL 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閉腹。術翌日より、腹腔内にフルオロウラシルを腹腔内に投与し、24時間毎に薬剤の入れ替えを4日間連続で繰り返す。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単施設単群試験。(予定組み込み症例数：75例)

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

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。)

100万人に1-2名という稀な疾患に対して腹膜偽粘液腫の減量切除術に周術期のMMCと5-FUを併用した温熱腹腔内化学療法の報告はSugarbakerらの報告(1999)以降、全世界で実施されており、5年生存率も53-78%と報告されている。しかしながら、PMPは組織学的に悪性度の高いものと低いものでは全くその予後が異なる。引用文献のうちSugarbakerらの治療対象は悪性度の低いものであり、Coitらの解析はその両方を含んでいる。Coitらの論文では悪性度の低いものと高いものを分けて比較すると、悪性度の低いものの予後はSugarbakerの報告と全く同じである。従来の手術療法単独との比較試験は全く行われておらず、本法の侵襲は極めて高い。国際医療研究センターでは既に27例の実験経験があるが、術後、退院後の合併症をどの程度の期間までフォローしたのか、など今まで申請者が経験してきた症例に関して、合併症の評価方法と結果について詳細な記載が求められる。

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。)

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

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。)

説明文書について、2度に亘る指摘を経てほぼ問題点は解消されたが、なお修正を要する点がある。

患者相談等の対応にもなお問題がある。

(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。)

○説明文書に記載すべき倫理審査委員会に関する記述が欠落しているため、(1)の項目に追記すること。

○(6)①の術前図に、右半結腸の文字を入れること。

○(10)①の「小腸に病変がある場合には肉眼的に確認できる腫瘍を全て取り除くことはできないため手術中に姑息的減量切除に変更となることもあります。」の記述は、姑息的減量手術の説明というよりは、本試験で行う治療方法の説明の一部と考えられ、この部分に記載すると分かりにくいので、必要であれば(6)①のアンダーライン部分に記載する方が良い。

○(11)の試験スケジュール表の血液検査欄の、後観察3ヶ月毎欄と6ヶ月毎欄に記入すべき×印が欠落しているため、補充すること。

○(23)患者相談窓口について、治験管理室のみならず院内の患者相談を専門的に受け付ける窓口も記載し、双方の内線番号を付記すること。

【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	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	<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。）	
<ul style="list-style-type: none"> - ロードマップには、本試験終了後に薬事申請を目指す、と記載されていますが、実施計画書 p. 14 には「十分予後延長効果が期待されると判断される場合、(…)引き続き先進医療として継続する予定である」と述べられています。一方で、PMDA との薬戦略相談（事前面談）の記録を見ますと、「先進医療の結果をもって、治験デザインを考慮する」という記載も見られます。どのような開発ロードマップを想定しているか不明ですので、整理をお願いします。 - 実施計画書 p. 12 に「欧米諸国では各国に数か所の専門のセンターが設置され、標準治療として CRS と PIC が行われている」とあります。ロードマップには、Lancet Oncology などの総説が文献として挙げられていますが（実施計画書中の研究背景にもこれら文献のことを記載して下さい）、ガイドラインへの記載は一切みられないのでしょうか？ - ロードマップでは、マイトマイシン C と 5-Fu だけが適応外のように記載されていますが、実施計画書の表 3-4 にまとめられているように、今回の医療技術では、多くの医療機器に関して適応外使用が生じます。これら機器のメーカーとの協議は進められているのでしょうか？ - 本試験の資金源を試験実施計画書の中にご記載ください。 - 実施計画書の表 2 をみますと、CRS と PIC の併用療法における 5 年全生存割合は、53-96%と大きな幅があります。CRS と PIC の併用療法における 5 年全生存割合として 70%前後を期待する理由を記載してください。 - Histology によって予後が異なると思いますので、悪性度の高いものが全体に占める割合により、閾値の設定が変わってくると思います。この点を考慮した閾値の設定が必要だと思います。悪性度別に閾値を設定し、実際の試験で観測される割合に応じて、閾値を可変的にすることも考えられると思います。 - 登録期間として 5 年間で予定されています。現在の予想では、約 7 年後に無効中止を検討するための中間解析が行われることになっています。何を目的としているか、ご記載ください。観察を打ち切り、結果の早期リリースされるのでしょうか？ - 完全減量切除の定義である「残存腫瘍径が 2.5 mm 未満になったこと」については、主たる解析対象集団の定義にも関わってくるので、術者自身による肉眼的な判断のほか、第三者が客観的に確認できるようにしておくことが望ましいと考えます。 - 試験実施者側にいる研究者（18.6 プロトコル作成委員）の直接の上司にあたる方が、IDMC 委員であり、また、IDMC 委員 3 名中 2 名が国際医療センターの所属です。独立性という観点から、IDMC メンバーを再検討ください。 	

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。）
上記のコメントについて照会し、適切に回答いただきました。回答内容をプロトコルに記載していただければ、試験実施計画書については了解します。

【1～16の総評】

総合評価	適	<input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	75 例		予定試験期間	総試験期間：10 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。）				
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。） 腹膜偽粘液腫の減量切除術に周術期の温熱腹腔内化学療法については、1990 年代までの手術成績（5 年生存率 53-75%）に比べて高く見えるが、組織型ごとの予後の違い、複数の化学療法レジメンが報告されていることなど、本治療法で化学療法を追加する有効性が示されるか不明の部分があるが、減量手術に加えての化学療法が国際的に多く報告されているので、同意説明文書、試験実施計画書が適正に修正されることを条件とする。				

先進医療審査の指摘事項（山中構成員）に対する回答

先進医療技術名：腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法

日付：平成26年5月28日

所属：国立国際医療研究センター病院

下部消化管外科医長

氏名：矢野秀朗

1. ロードマップには、本試験終了後に薬事申請を目指す、と記載されていますが、実施計画書p.14には「十分予後延長効果が期待されると判断される場合、(・・・)引き続き先進医療として継続する予定である」と述べられています。一方で、PMDAとの薬戦略相談（事前面談）の記録を見ますと、「先進医療の結果をもって、治験デザインを考慮する」という記載も見られます。どのような開発ロードマップを想定しているか不明ですので、整理をお願いします。

【回答】

試験実施計画書を作成した後に、PMDAとの事前面談を行なったため、内容に齟齬が生じました。先進医療の結果をもちまして、治験のデザインを考慮する旨へ試験実施計画書を改訂いたします。

2. 実施計画書p.12に「欧米諸国では各国に数か所の専門のセンターが設置され、標準治療としてCRSとPICが行われている」とあります。ロードマップには、Lancet Oncologyなどの総説が文献として挙げられていますが（実施計画書中の研究背景にもこれら文献のことを記載して下さい）、ガイドラインへの記載は一切みられないのでしょうか？

【回答】

試験実施計画書では、Lancet oncologyの総説に引用されている個々の臨床試験成績を記載しているために、本総説については記載しませんでした。ご指摘を踏まえて追記します。

ガイドラインについては英国国立医療技術評価機構(National Institute for Health and Care Excellence:NICE)のInterventional Procedure Guidance 56 Complete cytoreduction for pseudomyxoma peritonei (Sugarbaker technique)が2004年に公表されています。

(<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11060/30806/30806.pdf>)。本ガイドダンスでは、本手技の効果を検証できる臨床成績は未だ得られていないとした上で、腹膜偽粘液腫の治療として術中温熱化学療法併用下での完全減量切除及びその後の腹腔内化学療法の実施を推奨していると記載されています。この旨も試験実施計画書に追記します。

3. ロードマップでは、マイトマイシンCと5-Fuだけが適応外のように記載されていますが、実施計画書の表3-4にまとめられているように、今回の医療技術では、多くの医療機器に関して適応外使用が生じます。これら機器のメーカーとの協議は進められているのでしょうか？

【回答】

本治療では、抗がん剤を溶かした生理食塩水を一定温度に保ち循環させるために、開心術の際に体外循環としてポンプ等を適応外使用いたします。本治療では精密な圧力のモニタや気泡検出等の必要がなく、当該医療機器は本治療に用いる医療機器の仕様としては過剰な性能を有しています。しかし代替となる他の簡易な製品がないことから、これらの医療機器を使用せざるを得ないというのが実態であります。

本試験計画の立案にあたり、各医療機器メーカーとも今後の薬事承認について協議を行いました。試験結果が判明するのが10年以上後になることや、薬剤の承認がなければ医療機器の承認もあり得ないこともあり、現時点においてはメーカー側からの薬事申請に対する確約は得られておりません。このような状況ですが、本試験においては機器の不具合状況も収集し、今後も薬事承認に関して交渉していきたいと考えております。

4. 本試験の資金源を試験実施計画書の中にご記載ください。

【回答】

ご指摘の旨を試験実施計画書の14.8章 臨床研究費用に追記いたします。

5. 実施計画書の表2をみますと、CRSとPICの併用療法における5年全生存割合は、53-96%と大きな幅があります。CRSとPICの併用療法における5年全生存割合として70%前後を期待する理由を記載してください。

【回答】

最も症例数が多く、CRSとPICの方法が同じである英国のMoranらの施設の報告を参考にしました(Dis Colon Rectum. 2011; 54(3): 293-9)。彼らの成績では5年生存割合が87%、10年生存割合が74%であります。生存割合は患者背景にも左右される可能性があることから、保守的に見積もり5年生存割合を70%前後と期待しました。なお、彼らの論文中には組織型の分布に関するデータの記載はありませんが、申請者の矢野は、英国のMoranの施設に3年間留学してCRSとPICを当院に導入しており、腹膜偽粘液腫の組織型の分布について当院と大きく変わりがないことを確認しております。

6. Histologyによって予後が異なると思いますので、悪性度の高いものが全体に占める割合により、閾値の設定が変わってくると思います。この点を考慮した閾値の設定が必要だと思います。悪性度別に閾値を設定し、実際の試験で観測される割合に応じて、閾値を可変的にすることも考えられると思います。

【回答】

腹膜偽粘液腫のhistologyについてはRonnetらにより提唱されました。彼らの報告では、Disseminated peritoneal adenomucinosis (DPAM)、Peritoneal mucinous carcinomatosis with intermediate feature (PMCA-I)、Peritoneal mucinous carcinomatosis (PMCA)のそれぞれの割合は59.6%、12.8%、及び27.5%であり、5年生存割合は84%、37.6%、及び6.7%でした(Am J Surg Pathol. 1995; 19: 1390-408)。一方、当センターでこれまで実施した腹膜偽粘液腫にて完全減量切除が施行された21例の組織学的検討では、上記の各組織型の割合はそれぞれ66.7%、9.5%、23.8%であり、Ronnetらの報告と大きく変わりません。このように、組織型の分布については国内外であまり違いがなく、本試験に組み入れられる患者の術後に判定される組織型についても今後大きく変化することは考えにくいことから、閾値有効率を50%と保守的に設定したことに大きな問題はないと考えております。

7. 登録期間として5年間で予定されています。現在の予想では、約7年後に無効中止を検討するための中間解析が行われることになっています。何を目的としているか、ご記載ください。観察を打ち切り、結果の早期リリースされるのでしょうか？

【回答】

本試験の評価対象となる手術は国内での実施例がきわめて少なく、実施可能な施設も限られています。また、当該治療法の有効性及び安全性について

は世界的にみても未確立であることを勘案すると、本臨床試験において当該治療が無効となれば速やかに治療法を切り替える必要があります。そこで、中間解析を行い、無効の場合は試験中止の決定を行い、観察を打ち切り、結果の早期リリースを行います。

8. 完全減量切除の定義である「残存腫瘍径が2.5 mm未満になったこと」については、主たる解析対象集団の定義にも関わってくるので、術者自身による肉眼的な判断のほか、第三者が客観的に確認できるようにしておくことが望ましいと考えます。

【回答】

本疾患は患者により病変の広がり様々であり腫瘍の状態は開腹状態でないと正確に判断できません。更に、手術は非常に複雑であることから、術者以外の第三者が写真判定などで評価することは非常に困難です。また減量切除終了直後に術中温熱化学療法(HIPEC)を開始する事から、治療開始までに、第三者による確認を行なうことは時間的にも不可能と考えます。従って、第三者による評価を行いません。

9. 試験実施者側にいる研究者(18.6 プロトコル作成委員)の直接の上司にあたる方が、IDMC委員であり、また、IDMC委員3名中2名が国際医療センターの所属です。独立性という観点から、IDMCメンバーを再検討ください。

【回答】

ご指摘を踏まえまして、プロトコル作成委員の上司にあたるIDMCメンバーを、院外の者に変更いたします。なお、もう1名のIDMC委員については診療科が異なっており、対象となる腹膜偽粘液腫患者を診療することがないことから独立性は担保されており変更はいたしません。

なお、試験実施体制については、今回の試験実施計画書の改訂にて、「試験実施計画書 別冊」といたします。

先進医療審査の指摘事項（田島構成員1）に対する回答

先進医療技術名：腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法

日付 平成26年5月7日

所属 国立国際医療研究センター病院

氏名 矢野秀朗

1. 説明文書が専門用語を多用した簡略なもので、患者さんに理解しやすいものになっていません（術前・術後の図にも一切説明が無いので無意味なものになっています。）。
専門知識の無い一般人でも理解出来るような平易な用語を用いた分かりやすいものに全面改訂して下さい。

【回答】

ご指摘に従いまして、なるべく平易な用語を用い、図の説明も加えるなどして、全面改良いたしました(ver.1.2.0.平成26年5月7日)。

先進医療審査の指摘事項（田島構成員2）に対する回答

先進医療技術名：腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法

日付：平成26年5月28日

所属：国立国際医療研究センター病院

下部消化管外科医長

氏名：矢野秀朗

1. 説明文書について、当初案に比べれば説明が詳しいものになったが、依然として説明の仕方が不適切かつ難解な用語が説明無く使われていて理解しにくい点が多いので、更に改善が必要であり、下記の点を修正すること。
また、患者相談窓口についても追加を要する。

記

- 腹膜偽粘液腫の説明に、虫垂等から腹腔内に漏出した腫瘍が腹膜に転移することを記載し、腹膜についても大網、小網、骨盤腹膜、左右横隔膜下腹膜、被膜、壁側腹膜等の種別が理解出来るように説明すること。
- 本試験の目的として、「5年生存割合を計算すること」と説明するのは不適切なので、有効な治療法かどうかを調べる趣旨の記載に変えること。
- 完全減量切除術と姑息的減量手術の違いの説明で、前者は腹膜の腫瘍を切除し、後者はそれを行わないと記載する部分と、後者においても大網を切除すると記載する部分があり、このままでは矛盾して混乱するので、整理すること。
- 完全減量切除術が右半結腸切除術から壁側腹膜切除までの15の手術のうち、いくつかの手術術式を組み合わせで行われることについて、組合せを決める基準を説明すること。また、その術式中、人工肛門造設術を施すのがどのような場合か説明すること。
- 完全減量切除術の術前・術後の図について、壁側腹膜と骨盤腹膜・左右横隔膜の区別が不明確であり、大網、小網、胆嚢の識別が出来ず、どのような場合の術後の状況かも不明であるなど、説明不足の点が多いので、総てが明確になるように更に説明を加えること。
- マイトマイシンCと5-フルオロウラシルについて簡単に説明し、術中・術後の使分けの理由の説明を加えること。本試験に使用する医療機器についても簡単に説明すること。

- ドレーンの除去の時期について説明すること。
- 本治療法のメリットとして示される「5年生存率52～87%」と「治癒」の異同について明らかにすること。
- 過去に実施された25例の減量切除術後に発生した合併症や周術期化学療法の副作用のみならず、本治療法の成績も説明すること。
- 本治療法のデメリットとして挙げている合併症のうち、④腹腔内出血、⑥無気肺、⑦肺水腫及び②間質性肺炎について説明を加えること。
- 本治療法以外の方法について、先ず姑息的減量手術を説明し、その後で完全減量切除術が単独では行われなことをその理由を詳しく説明すること。
- 試験のスケジュール表にある検査項目について説明を加えること。
- 試験期間についての説明に関し、開始予定日と5年の経過観察期間から10年間という試験期間が導き出される理由が不明なので、分かるように記載すること。また参加予定者数も記載すること。
- 試験の資金源について、国立国際医療研究センター病院の研究費で実施されることを端的に説明する方が分かり易い。
- 試験成果の帰属先を説明する際には、特許等の権利が発生する場合について述べていることが明らかになるようにすること。
- 試験に関する問合せ先のみならず、患者相談窓口についても記載すること。
- 「緩和治療」、「周術期腹腔内化学療法」についても説明すること。
- 用語の説明は初出時に行うこと。
- 行ずれ・字ずれや余字・脱字を修正すること。

【回答】

個々の指摘事項については次ページ以降に回答します。

同意説明文については、回答に合わせて全面改訂し、ver2.0.0: 2014.05.28としました。

腹膜偽粘液腫の説明に、虫垂等から腹腔内に漏出した腫瘍が腹膜に転移することを記載し、腹膜についても大網、小網、骨盤腹膜、左右横隔膜下腹膜、被膜、壁側腹膜等の種別が理解出来るように説明すること。

【回答】

腹膜偽粘液腫の説明に「播種性転移」の文言を追記しました。

また、腹膜についての記載をより正確に分かりやすくするため以下の文を追記することなど、修正しました。

「なお、腹膜は、大きくは臓器の表面を覆う臓側腹膜と、腹腔の表面を覆う壁側腹膜に分類されます。それ以外にも、胎児期の発生の途中で作られる膜状の大網や小網、臓器と腹壁をつなぐ腸間膜などがあります。臓器側腹膜には、胃や大腸などの表面を覆います。壁側腹膜は場所により、骨盤内腹膜、横隔膜下腹膜などと呼ばれます(8ページの図を参照してください)。」

本試験の目的として、「5年生存割合を計算すること」と説明するのは不適切なので、有効な治療法かどうかを調べる趣旨の記載に変えること。

【回答】

ご指摘を踏まえ、「完全減量切除と周術期腹腔内化学療法の有効性と安全性を調べることを目的とする」との記載に変更しました。

完全減量切除術と姑息的減量手術の違いの説明で、前者は腹膜の腫瘍を切除し、後者はそれを行わないと記載する部分と、後者においても大網を切除すると記載する部分があり、このままでは矛盾して混乱するので、整理すること。

【回答】

前述したように腹膜には、さまざまな種類があることから、混乱を来さないように、腹膜の説明を追記しました。大網および小網の説明は膜状の腹膜であることを明示し、完全減量切除では通常は切除することのない「壁側腹膜」を切除する旨の記載に変更しました。

完全減量切除術が右半結腸切除術から壁側腹膜切除までの15の手術のうち、いくつかの手術術式を組み合わせで行われることについて、組合せを決める基準を説明すること。また、その術式中、人工肛門造設術を施すのがどのような場合か説明すること。

【回答】

手術術式の組み合わせについては、「腫瘍の播種のある臓器と腹膜の範囲に合わせて」との記載を追記しました。実際には、開腹し肉眼で確認しないとその範囲は分からないのが現状です。人工肛門造設は「直腸を切除した場合に必要なとなる」ことを追記しました。

完全減量切除術の術前・術後の図について、壁側腹膜と骨盤腹膜・左右横隔膜の区別が不明確であり、大網、小網、胆嚢の識別が出来ず、どのような場合の術後の状況かも不明であるなど、説明不足の点が多いので、総てが明確になるように更に説明を加えること。

【回答】

実際の腹腔内の構造は非常に複雑で、平面図にて全ての臓器を説明できるように記載することが困難です。ご指摘の、「壁側腹膜と骨盤腹膜・左右横隔膜の区別が不明確であり、大網、小網、胆嚢の識別」につきまして、若干の修正を加えました。実際に、患者に説明する際には、立体モデルなどを使用しながら、口頭でわかりやすく説明したいと思います。

また、どのような場合の術後の状態が分かるように、「虫垂原発の腹膜偽粘液腫に対して、以下の手術を組み合わせた場合の術前と術後の模式図を次のページに示します。(以下省略)」との記載を追記し説明することにしました。

マイトマイシンCと5-フルオロウラシルについて簡単に説明し、術中・術後の使分けの理由の説明を加えること。本試験に使用する医療機器についても簡単に説明すること。

【回答】

マイトマイシンC及び、5-フルオロウラシルについて、HIPECには42°Cの高温での使用に適しているマイトマイシンCを使用し、EPICには消化器癌に最も使用実績のある5-フルオロウラシルを使用する旨を追記しました。また、それぞれ、アメリカやイギリス等の海外の主要な施設においてもHIPECおよびEPICに標準的に用いられていることを記載いたしました。更に、それぞれ国内での薬事承認(適応疾患)について記載しました。

本疾患について使用する適応外の医療機器についても、どのようなものを使用するか説明を追記し模式図も追加しました。

ドレーンの除去の時期について説明すること。

【回答】

ドレーンの抜去時期について「ドレーンはEPIC終了後、腹腔内から出てくる液が100ml以下になるのを目安にして抜きます(EPIC終了後3日後です)」と追記しました。

本治療法のメリットとして示される「5年生存率52~87%」と「治癒」の異同について明らかにすること。

【回答】

同意説明文書で「治癒」と記載したことは、他の既存の治療が対症療法であるのと比較して、本治療がコンセプトとして「治癒」を目指す治療であることを表現するために用いました。したがって、これを補足するために「治癒(腫瘍細胞を全て取り除き再発をさせない)を目指す治療法」と詳細な記載に変更しました。

また、腫瘍等の治癒を定義することは困難ですが、一般に5年生存率が治癒の目安の一つとして評価されるため、具体的な数値として5年生存率の記載をしておりました。これにつきましても、誤解のないように説明を追記しました。

過去に実施された25例の減量切除術後に発生した合併症や周術期化学療法の副作用のみならず、本治療法の成績も説明すること。

【回答】

当院で過去に実施された26例において、最大3.7年間の経過観察での治療成績を追記しました。

本治療法のデメリットとして挙げている合併症のうち、④腹腔内出血、⑥無気肺、⑦肺水腫及び②間質性肺炎について説明を加えること。

【回答】

それぞれの合併症について、説明を追記しました。

本治療法以外の方法について、まず姑息的減量手術を説明し、その後で完全減量切除術が単独では行われないこととその理由を詳しく説明すること。

【回答】

ご指摘を踏まえ、まず姑息的減量手術を説明し、その後で完全減量切除が単独では行なわれない旨を詳細に記載しました。

試験のスケジュール表にある検査項目について説明を加えること。

【回答】

ご指摘の踏まえ、スケジュール表にある検査項目について、具体的な内容を表の下に追記しました。

試験期間についての説明に関し、開始予定日と5年の経過観察期間から10年間という試験期間が導き出される理由が不明なので、分かるように記載すること。また参加予定者数も記載すること。

【回答】

ご指摘を踏まえ、目標症例数は75例を目指しており、当院では年間約15例の患者さんを手術していることから、全ての患者が登録されるまで5年間、最後の患者の追跡が終わるまで10年である旨を追記しました。

試験の資金源について、国立国際医療研究センター病院の研究費で実施されることを端的に説明する方が分かり易い。

【回答】

ご指摘を踏まえ、研究費は、国立国際医療研究センター病院の研究費で実施する旨に変更しました。

試験成果の帰属先を説明する際には、特許等の権利が発生する場合について述べていることが明らかになるようにすること。

【回答】

本試験における成果には、特許権に関わるものではありませんが、試験で得られたデータおよび情報の帰属が、国立国際医療研究センターに帰属します。したがって、より分かりやすいように、「試験の成果」を「試験のデータおよび情報」との記載に変更します。

試験に関する問合せ先のみならず、患者相談窓口についても記載すること。

【回答】

ご指摘を踏まえ「(21) 患者相談窓口」の項を追記しました。

「緩和治療」、「周術期腹腔内化学療法」についても説明すること。

【回答】

ご指摘を踏まえ、「緩和医療」につきましては「(10) 本治療以外の方法」の項の、「①姑息的減量手術」の後に、項立てを行い説明しました。

「周術期腹腔内化学療法」については「(6) 本試験で行なう治療の方法」の「② 周術期腹腔内化学療法」にて、説明しております。

用語の説明は初出時に行うこと。

【回答】

ご指摘を踏まえ、初出時に用語の説明を行ないました。

行ずれ・字ずれや余字・脱字を修正すること。

【回答】

ご指摘を踏まえ、記載整備いたしました。

先進医療B031に対する第18回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法

日付 平成26年7月16日

所属 国立国際医療研究センター病院、氏名 矢野秀朗

1. 国際医療研究センターでは既に27例の実験経験があるが、術後、退院後の合併症をどの程度の期間までフォローしたのか、など今まで申請者が経験してきた症例に関して、合併症の評価方法と結果について先進医療実施届出書、試験実施計画書、同意説明文書等に詳細な記載が求められる。

【回答】

当院での実験経験のある27例のうち、完全減量手術を行えた21例についての術後および退院後の合併症についての詳細を以下の通り追記しました。

- ① 先進医療実施届出書の4. 予測される安全性情報 (p10-11)
- ② 試験実施計画書の8.1 減量切除 (CRS) により予測される有害事象、8.2 周術期腹腔内化学療法 (PIC) より予測される有害事象、8.3 減量切除 (CRS) と周術期腹腔内化学療法 (PIC) の併用療法における海外での治療関連の有害事象など (p24-26)
- ③ 同意説明文書の(8) 本治療のデメリット・(9) 当院での治療実績 (p. 11-12)

2. 同意説明文書の内容が依然としてわかりづらい。以下、対応すること。
- 2-1. 同意説明文書に記載すべき倫理審査委員会に関する記述が欠落しているので、(1)の項目に追記すること。
 - 2-2. (6) ①の術前図に、右半結腸の文字を入れること。
 - 2-3. (10) ①の「小腸に病変がある場合には肉眼的に確認できる腫瘍を全て取り除くことはできないため手術中に姑息的減量切除に変更となることもあります。」の記述は、姑息的減量手術の説明というよりは、本試験で行う治療方法の説明の一部と考えられ、この部分に記載すると分かりにくいので、必要であれば(6) ①のアンダーライン部分に記載する方が良い。
 - 2-4. (11)の試験スケジュール表の血液検査欄の、後観察3ヶ月毎欄と6ヶ月毎欄に記入すべき×印が欠落しているので、補充すること。

2-5. (23) 患者相談窓口について、治験管理室のみならず院内の患者相談を専門的に受付ける窓口も記載し、双方の内線番号を付記すること。

【回答】

<2-1について>

同意説明文書の(1)はじめの項目に、当院の倫理委員会で承認されている旨を追記いたします。

<2-2について>

(6)①の術前図に、右半結腸の文字を記入します。

<2-3について>

ご指摘を踏まえまして、記載場所の変更を行い、合わせて記載整備をいたします。

<2-4について>

腫瘍マーカーとしてCEAおよびCA19-9を3ヶ月および6ヶ月に測定することとなり、その他の血液検査については3ヶ月および6ヶ月毎に測定することにはなっておりません。したがって、同意書の(11)の試験スケジュール表について、「腫瘍マーカー」を「血液腫瘍マーカー」と変更することで対応いたします。

<2-5について>

患者相談窓口については、患者相談窓口という名称ではありませんが、治験および先進医療Bについては治験管理室が患者相談窓口としての実質的な業務を行っております。本試験についても担当CRCが決まっており相談窓口業務を行いません。したがって、患者相談窓口については、このまま治験管理室とし、内線番号を付記することといたします。

3. 腹膜偽粘液腫には通常のがん性腹膜炎様の病態を呈し予後不良なものから、軽症で比較的予後の良いものまで幅広いものが含まれています。腹膜切除の効果が期待したい予後不良な症例まで含めて本試験を実施することの妥当性について検討し、登録基準、除外基準を再考すること。

【回答】

腹膜偽粘液腫の病理診断について術前に確定することは非常に困難です。術前に病理診断を行なうために試験的な腹水穿刺を行うことが考えられますが、

腹腔内に蓄積したゼリー様物質を吸引することは容易ではなく十分量の検体が採取できないことがほとんどです。また、採取されたゼリー様物質の中に腫瘍細胞が含まれていないことも多いです。更に、細胞診では正確な組織診断を行なうことは出来ず、予後因子としての病理組織診断は、切除標本でしか行なうことが出来ません。

また、本試験の有効性の解析対象集団は、完全減量切除を施行し得た全適格例のみとなります。完全減量切除が達成できない患者においては腹膜切除の意義がありません。開腹して浸潤傾向のある癌性腹膜炎様の病態を呈する患者については試験途中でも腹膜切除を行わず姑息的減量切除で手術は終了します。

なお、選択基準にあるように、リンパ節転移および肝転移のない症例を組み入れる限りにおいて、当院では27例中21例(77.8%)の患者で完全減量切除を達成することが出来ております。開腹前にCT等にて癌性腹膜炎様の病態であるか否かを明確な基準をもって診断することが困難であることから、特に、登録基準および除外基準について変更はいたしません。

腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法



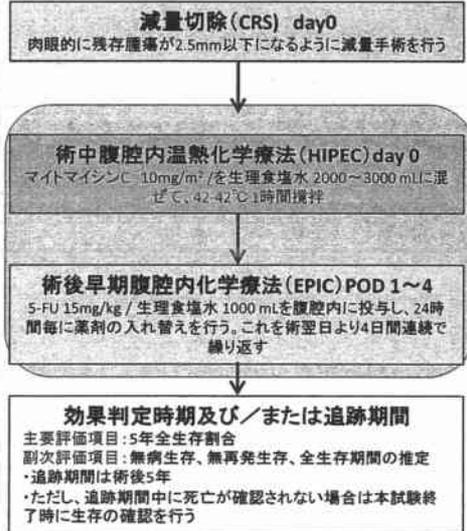
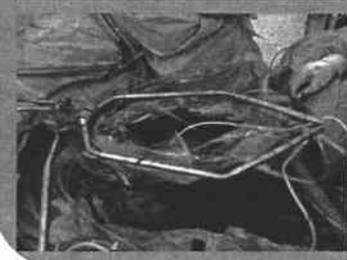
腸管(白く描出)を取り囲むようにゼリー(黒く描出)が腹腔内に充満している

減量切除術

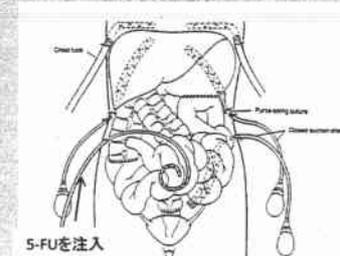


HIPEC

HIPEC回路



EPIC



薬事承認申請までのロードマップ

- ・ 先行研究: 腹膜偽粘液腫の診断治療体系の確立に関する国際共同研究
- ・ 試験デザイン: 単施設観察研究
- ・ 期間: 2010年3月~2014年6月
- ・ 全症例数: 27例
- ・ 完全減量切除+HIPEC: 21例, 手術時間: 12時間, 術後入院日数: 22日, 合併症: 33% (Gr3以上), 術死: なし, 再発1例
- ・ 姑息的減量切除: 6例, 手術時間: 8.5時間, 術後入院日数: 27日, 合併症: 17% (Gr3以上), 術死: なし

先進医療

試験薬: マイトマイシンC、5-フルオロウラシル
先進医療での適応疾患: 腹膜偽粘液腫

- ・ 試験名:
腹膜偽粘液腫に対する減量切除と周術期腹腔内化学療法に関する前向き試験
- ・ 試験デザイン:
単施設前向き単アーム介入試験
- ・ 期間: 2014年8月~2024年7月 (登録期間5年, 追跡期間5年)
- ・ 被験者数: 75名
- ・ 主要評価項目: 5年生存割合
- ・ 副次評価項目: 無病生存期間、無再発生存期間、全生存期間

欧米での現状

薬事承認: 米国(無) 欧州(無)

総説記載: (有)

・ New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? Lancet Oncol. 2006 15;98:277-82.

・ Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei). J Surg Oncol. 2008 15;98:277-82.

選択基準:

- 1) 臨床的に腹膜偽粘液腫である症例
- 2) 術前評価にて遠隔転移のない症例
- 3) Performance Status (ECOGの基準): 0~1の症例
- 4) 年齢20歳以上80歳以下

申請に至らなければ

新しいデザインの
治験等を検討

薬事承認申請検討

【別添1】「腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

・独立行政法人 国立国際医療研究センター病院

2. 協力医療機関

・なし

3. 参加予定医療機関

・なし

【別添2】「腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法」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：

(1) フルオロウラシル、マイトマイシンC

腹膜偽粘液腫

(2) メラカルディオブレギアポンプ、メラデジタル温度計、ルアーロック式温度センサー、メラエクセライン回路N、メラリザーバー、メラ熱交換器、プールサクシオンチューブ、ソラシック LCU-UK カテーテル、LH コネクター

術中温熱化学療法における抗がん剤の還流

効能・効果：

腹膜偽粘液腫に対する抗腫瘍効果

腹膜偽粘液腫（pseudomyxoma peritonei、以下PMP）は、1884年に卵巣原発のPMPに対してWerthが初めて命名したものであり、その後1901年にFraenkelが虫垂原発のPMPを初めて報告した。PMPは非常に稀な疾患であり、イギリスやオランダでは年間100万人あたり2人程度と報告されている。我が国もしくはアジアにおいては十分な疫学調査が行われておらず、PMPの正確な頻度は不明であるが100万人あたり1~2人程度と考えられている。PMPの原発部位は、ほとんどの場合虫垂で、卵巣や結腸、稀に胃、胆嚢、膵、尿管などの場合もある。

PMPの多くは虫垂の粘液産生腫瘍（低異型度癌）が破裂して腹腔内に多量の粘液を貯留した病態である。このゼリー状の粘液は時間とともに増加し、腹腔内に充満する。多くのPMPが血行性転移やリンパ行性転移を来さないことから、従来、良性疾患と考えられていたが、本疾患は時間とともに腹腔内に充満するゼリーにより様々な症状を有するようになり、やがて、腸閉塞、無気肺、肺炎等を繰り返し致死的となる。したがって、「せいぜい境界病変（at best, borderline malignancy）」と表されるべき病態と考えられている。

初発症状としては、腹部膨満、腹部腫瘍、骨盤腫瘍などが多いが、急性虫垂炎や鼠径ヘルニアとして発症して診断に至る場合もある。腹部腫瘍の原因は腫大した大網（Omental Cake）であったり、卵巣腫瘍であったりすることが多い。

PMPに対して、海外の一部の施設において姑息的な減量手術を繰り返す治療が行われていたが、5年生存率34~67%、10年生存率21~32%とその長期予後は不良であった。しかし、1980年代になると、腹膜切除（peritonectomy）を加えた減量切除（cytoreductive surgery、以下CRS）と周術期腹腔内化学療法（perioperative intraperitoneal chemotherapy、以下PIC）というアプローチがSugarbakerにより提唱され、現在では長期予後の改善が得られるようになった。PICは術中温熱化学療法（hyperthermic intraperitoneal chemotherapy、以下HIPEC）と術後4~5日間行われる術後早期腹腔内化学療法（early postoperative intraperitoneal chemotherapy、以下EPIC）の組み合わせで行われる。HIPECには多くの施設でマイトマイシンC（以下、MMC）が使用されており、施設によってはシスプラチン（以下、CDDP）なども併用されている。EPICはフルオロウラシル（以下、5-FU）やパ

クリタキセル（以下、TXL）等を術後4～6日投与するのが一般的である。CRSとPICの併用により、最近ではPMPの術後の5年生存率は52～96%、10年生存率は74～76%とヒストリカル・コントロールと比較して長期の生存が期待でき治癒が望めるようになった。欧米諸国では各国に数か所の専門のセンターが設置され、標準的治療としてCRSとPICが行われている。下表に海外で行われたCRS+PICの長期成績を示す。

代表者	地域	報告年	症例数	PIC	全生存率(%)		
					3年	5年	10年
Sugarbaker	Washington,DC	1999	358	HIPEC(MMC)+EPIC(5-FU)	-	86	76
McGregor	Vancouver	2002	11	EPIC(MMC+5-FU)	60	-	-
Deraco	Milano	2004	33	HIPEC(MMC+CDDP)	96	96	-
Piso	Regensburg	2005	28	HIPEC(MMC or CDDP)	-	-	-
Glehen	Lyon	2005	27	HIPEC(MMC+CDDP)	78	52	-
Zoetmulder	Amsterdam	2006	103	HIPEC(MMC)	71	60	-
Loggie	Wiston-Salem	2006	110	HIPEC(MMC)	59	53	-
Morris	Sydney	2006	50	HIPEC(MMC)+EPIC(5-FU)	69	69	-
Moran	Basingstoke, UK	2011	289	HIPEC(MMC)+EPIC(5-FU)	-	87	74

Sugarbakerによって提案されたCRSとPICは、腹腔内の可視可能な全ての腫瘍を切除し（径2.5mm以上）、さらに残存腫瘍（径2.5mm未満）を抗がん剤によって死滅させる治療である。PICとして実施されるHIPECでは多くの施設でMMCが使用されており、Sugarbakerらの方法に則って行われている。一部の施設ではCDDPの併用等を行っている。本試験では最も報告症例数の多い、Moranの方法にしたがって、MMC 10 mg/m²を2000～3000 mLの41℃～42℃の温生食に溶解し、CRS終了直後に1時間腹腔内に還流させることとした。

PICの臨床応用が始まった初期にはEPICは施行されていなかったが、最近ではSugarbakerやMoranをはじめ、多くの施設でPICに加えEPICの併用も行うようになってきている。本試験では、最も症例数の多いMoranらの方法に準じて、5-FU 15 mg/kg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日間連続で施行する。

【別添3】「腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法」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) 臨床診断上、腹膜偽粘液腫と診断されている患者
- 2) 登録前3ヶ月以内の腹部CTにて肝転移及びリンパ節転移のない患者
- 3) PMPに対して放射線療法を未施行の患者
- 4) PMPに対して術前の1ヶ月以内に化学療法未施行の患者
- 5) 年齢が20歳以上80歳以下の患者
- 6) Performance Status（ECOGの基準）が0～1の患者
- 7) 登録前14日以内の最新の検査値が、以下の全てを満たす患者

- ①白血球数 ≥ 3000/μL
- ②好中球 ≥ 1500/μL
- ③ヘモグロビン ≥ 8.0 g/dL
- ④血小板 ≥ 100000/μL
- ⑤総ビリルビン ≤ 2.0 mg/dL
- ⑥AST ≤ 150 IU/L
- ⑦ALT ≤ 150 IU/L
- ⑧クレアチニン・クリアランス推定値 ≥ 50 mL/min

CcrはCockcroft-Gaultの式を用いる。

$$\text{男性 Ccr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$$

$$\text{女性 Ccr} = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$$

- 8) 妊娠可能な女性の場合、育児希望がなく登録から7日以内の妊娠検査の結果が陰性であること。
- 9) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られていること。

除外基準

- 1) 活動性の重複がん（同時性重複がん及び無病期間が5年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される上皮内癌（Carcinoma in situ）や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない）
- 2) 不安定狭心症（最近3週間以内に発症または発作が増悪している狭心症）を合併、または6ヶ月以内の心筋梗塞の既往を有する患者。
- 3) コントロール不良なうっ血性心不全、不整脈などの重大な心疾患を有する患者。
- 4) 肺線維症、間質性肺炎のいずれか、もしくは両肺疾患の合併、及び、既往歴を有する患者。それらを疑う画像所見を有する患者。
- 5) 妊娠中、授乳中の女性。または適切な方法で避妊を実施しない女性
- 6) 精神的または法的な観点から自由意思による適切な同意が疑われる患者
- 7) その他、担当医が安全性の観点から不適切と認めた者

【別添4】「腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法」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

有効性

- ・主要エンドポイント：5年全生存割合
- ・副次エンドポイント：DFS、RFS、OSの推定

追跡期間：術後5年（追跡期間中に死亡が確認されない場合は本試験終了時に生存の確認を行う）

安全性

プロトコル治療開始から、プロトコル治療の完了日より30日までの有害事象は、因果関係によらずCTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria of Adverse Event) に従い、全て収集する。プロトコル治療の最終日から31日以降の有害事象は、プロトコル治療との因果関係があると判断されるもののみを収集する。

下記の項目については減量手術施行日から1週間毎、プロトコル治療完了日より30日まで評価を行う。

- 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、肝機能障害、腎機能障害）
- ③ 自覚症状（嘔吐、下痢、倦怠感、皮疹）

【別添5】「腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法」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：

登録開始日：2013年8月（予定）

登録期間：5年（2013年8月1日～2018年7月31日）

追跡期間：CRS実施日を起点として5年

全試験期間：10年（2013年8月1日～2023年7月31日）

予定症例数：予定登録患者数：75名

既に実績のある症例数：27例。そのうち、21例は今回と同様の治療レジメン

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	虫垂原発 腹膜偽粘 液腫	(自)	生存	2011.12/12 完全減量切除+ HIPEC、EPIC 施行。術後合併 症なし。現在無再発生存。
年齢 48歳 性別 男・女		2011年12月7日 (至) 2011年12月27日		
整理番号2	虫垂原発 腹膜偽粘 液腫	(自)	生存	2012.3/7 完全減量切除+ HIPEC、EPIC 施行。術後合併 症なし。現在無再発生存。
年齢 32歳 性別 男・女		2012年3月5日 (至) 2012年3月29日		
整理番号3	卵巣原発 腹膜偽粘 液腫	(自)	生存	2012.10/18 完全減量切除+ HIPEC、EPIC 施行。術後合併 症なし。現在無再発生存。
年齢 38歳 性別 男・女		2012年10月15日 (至) 2012年11月1日		

他 例（病名ごとに記載すること）

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		(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号2		(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号3		(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

予定症例数の設定根拠：

閾値5年生存率を50%、期待5年全生存割合を65～75%と設定する。片側有意水準（ α エラー）を0.05、検出力（ β エラー）0.8、登録5年、追跡5年としSWOG statistical tool

(<http://www.swogstat.org/statoolsout.html>)の one arm survival を用いて必要症例数を算出すると以下のようになる。

閾値 5 年全生存割合	期待 5 年全生存割合	必要症例数
50%	65%	52 例
50%	70%	29 例
50%	75%	18 例

上記の計算に基づき、脱落例 10%を考慮すると 5 年生存割合 65%を検出するためには適格例 60 例が必要となる。患者登録見込みに基づき年間登録数を 10~15 例程度と判断し、そのうち完全減量切除となる患者は約 80%と仮定すると、年間 8 例から 12 例が適格症例となる。そこで、登録期間は 5 年とする(症例数の集積が不十分な場合は 2 年まで延長する)。生存期間に差を見出すには 5 年は必要であることから、追跡期間は 5 年とした。

【別添 6】「腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法」の治療計画 (申請書類より抜粋 (一部修正))

6. 治療計画

手術適応と手術法の選択

外科、腫瘍内科、消化器科、放射線科、病理等にまたがる合同カンファレンスを開催し、術前診断や全身状態、手術リスク、術後管理等の周術期管理を含めた検討を行う。

手術適応については上記カンファレンスにて協議するが、必要に応じてイギリスの協力医学専門家に画像・臨床情報を送付し意見を求める。基本的には、臨床経過及び症状、画像診断(特に、小腸の巻き込まれ具合)、腫瘍マーカー等によって判断する。一般的に CRS と PIC の適応となるのは、腹膜偽粘液腫の低悪性度のもので、術前に把握できる因子としては、病歴から緩徐な発育を示すもの、腫瘍マーカーが正常に近いもの、CT にて小腸及び小腸間膜が腫瘍に巻き込まれていないものなどが挙げられるが、最終的には手術時の開腹所見で判断することとなる。また、腸閉塞、著大な腹満、呼吸苦、腹部コンパートメント症候群等の症状を有する場合は、症状緩和を目的に姑息的手術の適応となる場合がある。

登録

① 登録の手順

担当医は、対象患者が適格規準を全て満たし除外規準のいずれも該当しないことを確認し、参加登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、データセンターに送付し、症例の登録を申請する。

② 登録に際しての注意事項

- 1) 試験治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) データセンターは、登録適格性確認票の内容を確認し、不備があった場合は、その内容を担当医師に確認の上、全ての基準が満たされた後、登録を受け付ける。登録確認通知の送付をもって、登録完了とする。
- 3) 登録完了後データセンターから担当医に送付される「登録確認通知」は保管する。
- 4) データ研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録番号を採用する。
- 5) 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

治療計画

(1) 減量切除 (CRS) : day 0

腫瘍を肉眼的に全て切除もしくは可及的に(残存病変の大きさが 2.5 mm 以下となるよう)切除した後、下記の HIPEC を行い、その後消化管吻合を行い、ドレーンを留置し閉腹する。必要があれば一時的人工肛門を造設する。術後は ICU 病棟に入室とする。

手術は下記の術式の組み合わせとなる。

- 1) 右壁側腹膜切除

- 2) 右半結腸切除、
- 3) 左壁側腹膜切除
- 4) 骨盤腹膜切除
- 5) 低位前方切除
- 6) 子宮・付属器切除
- 7) 右横隔膜下腹膜切除
- 8) 肝被膜切除
- 9) 胆摘
- 10) 左横隔膜下腹膜切除
- 11) 大網切除
- 12) 脾摘
- 13) 小網切除
- 14) 胃切除
- 15) 人工肛門造設
- 16) 全結腸切除
- 17) その他

(2) 術中腹腔内温熱化学療法 (HIPEC) : day 0

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。ただし、完全減量切除 (残存腫瘍が 2.5mm 以下) でない場合には HIPEC は施行せず、当該症例は主解析には含めない。

腹壁を拳上したうえで (colosseum technique)、MMC 10 mg/m² (最高 20 mg/body まで、70 歳以上の高齢者では 2/3 に減量) を生理食塩水 2~3 L に混ぜ、41~42℃ にて 1 時間攪拌する。

(3) 術後早期腹腔内化学療法 (EPIC) : POD 1~4

5-FU 15 mg/kg (最高 1200 mg/body まで、70 歳以上の高齢者では 2/3 に減量) 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 (POD 1~POD 4) で施行する。なお完全減量切除ではない場合は EPIC を施行せず、主解析に含めない。

併用療養・支持療法

(1) 推奨される支持療法

以下の併用・支持療法が推奨される。ただし、行わなくてもプロトコル逸脱とはしない。

- 1) HIPEC において尿量の確保のために、ドパミンの少量持続投与を行う。
- 2) HIPEC において尿量の確保のためフロセミドの投与を行う。
- 3) POD 5 まで感染予防的にセフメタゾンを承認用量内での投与を行う。
- 4) 抜管まで鎮静目的にてプロポフォールを承認用量内での投与を行う。
- 5) 硬膜外麻酔は承認薬剤を使用する。

(2) 許容される併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法は必要に応じて行ってもよい。

1) G-CSF

G-CSF は下記に示す承認・用法用量に従って投与する。予防的投与は行わない。

<開始時期>

好中球 750/μL 未満で発熱 (原則として 38℃ 以上) がみられた場合

好中球 500/μL が観察された時点

<中止時期>

好中球が最低値を示す時期を経過後、5000/μL 以上に達した場合は投与を中止する。

好中球が 2000/μL 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、G-CSF に対する反応性から、患者の安全が確保できると判断した場合には、G-CSF の中止、減量を検討する。

2) アルブミンの投与

術中及び術後、必要に応じてアルブミンの投与を行う。

(3) 許容されない併用療法・支持療法

プロトコル治療中は以下のいずれの治療も行わない。以下の治療を行った場合はプロトコル逸脱とする。

- 1) 放射線療法
- 2) 本レジメン以外の抗がん剤 (ただし、再発の確認後は他の抗癌剤の使用可能)

(4) 後治療

プロトコル治療後は、再発が確認されるまで、抗がん剤の投与及び放射線照射は行わない。

再発後の抗がん剤の使用及び放射線照射、再手術について特別な規定は定めない。

【別添7】「腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法」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）

先進医療名：腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法。	
適応症：腹膜偽粘液腫	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（一般外科又は消化器外科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> 要（日本外科学会専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（10）年以上・不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（5）年以上・不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（5）例以上・不要 [それに加え、助手又は術者として（10）例以上・不要] 術者：完全減量切除と術中温熱化学療法を一連の術式として開腹から閉腹まで実施できる。助手：完全減量切除と術中温熱化学療法を理解し、開腹から閉腹まで術者のアシストができる。
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（外科・内科・麻酔科・放射線科）・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：日本外科学会専門医3人以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 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（臨床工学技士）・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（400 床以上）・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> 要（7 対 1 看護以上）・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ ）・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）	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 連携の具体的内容：術後の経過観察が長期となるため、患者の居住地が遠方の場合に、急変時や何らかの症状があるときなど、治療経過などの提供といった近隣医療機関との連携が必要。ただし、自施設で対応可能であれば不要

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：試験開始時及び重大な有害事象発生時
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（5 症例以上）・不要
その他（上記以外の要件、例：遠隔モニタリングの実施体制が必要 等）	腹膜偽粘液腫に対する完全減量切除を行うことができる施設
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 checked="" type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	

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

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。

先 - 3
26.10.2

平成26年9月8日

第20回先進医療技術審査部会
平成26年8月21日
資料2-1

「胃癌におけるセンチネルリンパ節生検（告示番号(従前)B013)」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会
座長 猿田 享男

慶応義塾大学病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、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. 先進医療の概要等

先進医療の名称： 胃癌におけるセンチネルリンパ節生検
適応症： 早期胃癌
医療技術の概要： 術前診断T1/T2NOMO である胃癌症例に対してセンチネルリンパ節（SN）生検を行い、その正診率を評価する多施設共同試験。予定組み込み症例は500例。
医療技術の試験結果： 術前診断 T1/T2NOMO 胃癌症例 466 例に対してセンチネルリンパ節（SN）生検を実施。SN 検出率 97.8% (456/466)、転移検出感度 94.0% (63/67)、陰性的中率 98.9% (389/393)、正診率 99.1% (452/456)であり、偽陰性 4 例の解析の結果、①20-80 歳、②術前診断 T1NOMO 早期胃癌、③単発性、④腫瘍長径 40 mm以下の症例で安全かつ正確に SN 生検が実施できることが示された。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1)開催日時：平成26年8月21日（木）16:00～17:25
（第20回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要及び検討結果

慶応義塾大学病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、安全性・有効性等に関する評価が行われた。
その結果、当該技術の総括報告書を了承し、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)

(別紙1) 第20回先進医療技術審査部会 資料2-1 参照

(評価技術の概要)

(別紙2) 第20回先進医療技術審査部会 資料2-2 参照

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示番号(従前)B013）

評価委員 主担当：藤原
副担当：竹内 技術委員：-

先進医療の名称	胃癌におけるセンチネルリンパ節生検
申請医療機関の名称	慶応義塾大学病院
医療技術の概要	術前診断 T1/T2NOMO である胃癌症例に対してセンチネルリンパ節（SN）生検を行い、その正診率を評価する多施設共同試験。予定組み込み症例は500例
医療技術の試験結果	術前診断 T1/T2NOMO 胃癌症例 466 例に対してセンチネルリンパ節（SN）生検を実施。SN 検出率 97.8% (456/466)、転移検出感度 94.0% (63/67)、陰性的中率 98.9% (389/393)、正診率 99.1% (452/456)であり、偽陰性 4 例の解析の結果、①20-80 歳、②術前診断 T1NOMO 早期胃癌、③単発性、④腫瘍長径 40 mm以下の症例で安全かつ正確に SN 生検が実施できることが示された。

主担当：藤原構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄：	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄：	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
コメント欄：	鏡視下手術と迅速でセンチネル生検で得られた組織の病理診断が的確に行える施設であれば可能。

総合的なコメント欄	本試験に引き続き、先進医療Bで告示番号39として腹腔鏡下センチネルリンパ節が実施中である（平成25年10月23日第10回先進医療技術審査部会で審議）。告示番号39の試験の結果を待って、胃癌におけるセンチネルリンパ節生検の有用性と長期予後における安全性は明らかになるとと思われる。
-----------	---

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	本試験に引き続いて実施中の告示番号39の先進医療Bの結果、胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標とした縮小手術の有用性が示されれば、PMDAの薬事戦略相談等も利用して、公知申請も含めた適応追加の薬事承認申請を目指してはどうか。
--	--

副担当：竹内構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
コメント欄：	

安全性	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）</p> <p>B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）</p> <p>C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）</p> <p>D. その他</p>
コメント欄：	

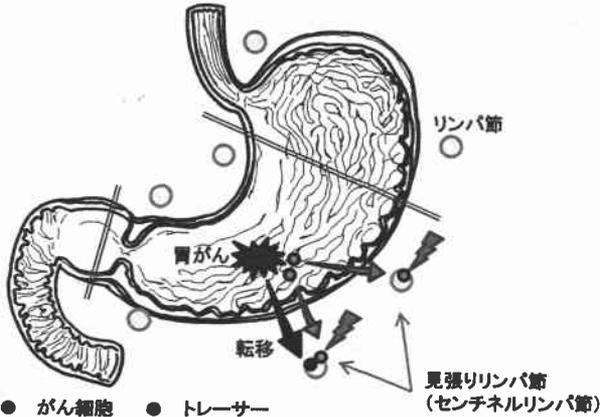
技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
コメント欄：	センチネルリンパ節同定率、センチネルリンパ節による転移検出率における推定値は医療施設に非常に左右されており、医療施設の選択が必要であると考えます。

■センチネルリンパ節(SN)とセンチネルリンパ節理論

がん細胞はリンパの流れに乗ってリンパ節へ転移すると考えられています。しかし肉眼ではがん細胞は確認できません。そのためこれまでは主病巣のみならず周囲のリンパ節も広く取り除く手術(リンパ節郭清)を行ってきました。

リンパ節の中でも主病巣から直接リンパ流を受けるリンパ節を見張りリンパ節(センチネルリンパ節:SN)とよび、ここに最も転移が起きやすいとする考えをセンチネルリンパ節理論と言います。手術前に主病巣の近くにトレーサー(色素と放射性同位元素)を注入し、それらがリンパの流れに乗って蓄積したリンパ節を見張りリンパ節と診断します。ここに転移がなければ他にも転移は起きていないものとして、リンパ節郭清を省略する手術が乳がんや悪性黒色腫(皮膚がん)では実際に行われ、手足のむくみなどの術後合併症の回避が可能となっています。

■胃がんのリンパ節転移とセンチネルリンパ節



胃がんの場合は、術前に内視鏡を使用してトレーサーを注射し、手術中にSNを病理検査に提出して転移がないかどうかを診断します。トレーサーが蓄積したリンパ節はすべてセンチネルリンパ節と診断します。

■胃がんのSNによるリンパ節転移診断

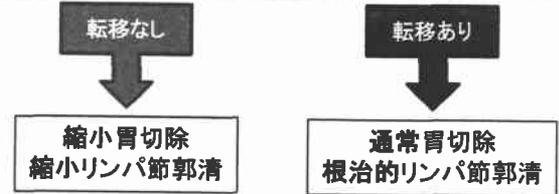
SNNS研究会 多施設共同試験(全国12施設)
試験参加502人 SNによる転移診断率99%

SN生検と根治性を損なわない縮小手術

- 胃がんの大きさ4cm以下
- がんの深さが粘膜下層まで
- SNとそのリンパ流域のリンパ節郭清を実施

■胃がんにおけるSNを指標とした個別化手術

術中センチネルリンパ節生検 + 術中病理(顕微鏡)診断



手術中にSNについて病理診断を行って、転移がないと診断された場合には下記の合併症を回避すべく縮小手術を、一方で転移ありと診断された場合には確実なリンパ節郭清を行います。そうすることで各個人の転移リスクに応じた個別化手術を行う事が可能です。

※胃がん術後の機能障害

- ・胃が小さくなることによる食事量の減少、栄養障害、貧血
- ・神経切断による胃運動機能低下、胆嚢機能低下・胆石形成
- ・胃液・胆汁・腸液等の逆流による胃炎・食道炎 など

薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

試験薬： ジアグノグリーン®(5%indocyanine green(ICG)), インジゴカルミン®(Indigocarmine)
 テクネシチ注®, スズコロイドTc-99m注調整用キット®(テクネチウムスズコロイド(99mTc))
 試験機器： GPS Navigator System®(デジタルガンマカメラ), 赤外線観察カメラシステムPDE、赤外腹腔鏡システム一式
 適応疾患： 早期胃癌cT1N0M0 StageIA, 長径4cm以下, 単発性, (※試験薬・試験機器は薬事承認済)

臨床研究(先進医療告示番号13)

SNNS研究会・厚生労働省がん研究助成金研究班
「胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断に関する臨床試験」と追加試験

試験デザイン： 単群、探索的多施設共同試験
 試験期間： 2004年～2010年
 被験者数： 登録数502例(うち466例にSN生検を実施)
 結果の概要： 術前診断T1/T2N0M0胃癌症例に対してセンチネルリンパ節(SN)生検を行い、SN検出率97.8%(456/466)、転移検出感度94.0%(63/67)、陰性的中率98.9%(389/393)、正診率99.1%(452/456)であり、偽陰性4例の解析の結果、下記基準で安全にSN生検が実施できることが示された。

先進医療

「早期胃癌に対するセンチネル胃リンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験」

試験デザイン： 単群、探索的多施設共同試験
 試験期間： 2013年～2019年(2年集積、5年追跡)
 被験者数： 225例
 評価項目： 主評価項目：術後5年無再発生存割合
 副次評価項目：術後3年無再発生存割合
 センチネルリンパ節同定率・正診率
 術後機能温存性、術後QOLなど
 従来の早期胃癌の手術成績との比較検討

学会
要望

公知
申請
検討

欧米での現状： 薬事承認：米国(未) 欧州(未)、ガイドライン記載：なし、進行中の臨床試験：なし

韓国においては胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標とした縮小手術の臨床試験が現在進行中であり、本先進医療の結果と韓国からのエビデンスを合わせて、胃癌におけるセンチネルリンパ節生検の有用性と長期予後における安全性を明らかにする

当該先進医療

選択基準： ①20-80歳, ②術前診断T1N0M0早期胃癌, ③単発性, ④腫瘍長径40mm以下
 除外基準： ①妊婦・アレルギー歴・喘息の既往, ②5年以内の他癌治療歴,
 ③同部位への治療後病変, ④残胃癌, ⑤内視鏡治療の絶対適応症例
 予想される有害事象：薬剤アレルギー、転移・再発

公知に至らなければ

新試験デザインの先進医療の追加を検討

第21回先進医療技術審査部会	資料4-1
平成26年9月11日	

金沢大学附属病院における事案について

1. 当該医療技術について

告示番号：1

告示日：平成20年4月1日

医療技術名：化学療法に伴うカフェイン併用療法

適応症：悪性骨腫瘍又は悪性軟部腫瘍

申請医療機関：金沢大学附属病院

協力医療機関：5保険医療機関

医療技術の概要：骨軟部腫瘍等に対し、通常の化学療法の抗がん薬に加えて、カフェインを併用投与することにより、化学療法の効果を増強させる。

2. 経緯について

金沢大学附属病院が中心になって実施している同療法において、「臨床研究に関する倫理指針」違反などの疑いがあることが発覚したため、同病院は本年4月に倫理指針違反の疑いがある旨を公表の上、金沢大学附属病院カフェイン併用化学療法に関する調査委員会を設置して、事実関係の調査等を実施してきた。その結果が報告書として取りまとまったとして、金沢大学附属病院は9月8日（月）に公表した。

3. 調査結果について

（別紙）のとおり

4. 今後の対応について

- ・ 先進医療B 告示番号1「化学療法に伴うカフェイン併用療法」の告示削除の検討
- ・ 金沢大学附属病院に対して試験終了に伴う総括報告の要請

以上

（別紙）

「カフェイン併用化学療法」に関する諸問題の調査報告並びに再発防止策等の提言
（金沢大学附属病院カフェイン併用化学療法に関する調査委員会）

要旨

注：資料中の下線・斜体字については説明の都合上、厚生労働省が追記。

1. 一連の問題事象に関する事実関係

（1）カフェイン併用化学療法について

カフェインは強心利尿薬であるが、DNA修復阻害作用があり、種々の抗がん剤の作用を増強する可能性がある。悪性骨軟部腫瘍に対する抗がん剤治療において、薬事法上の適応外使用に当たる高用量のカフェイン注射剤を併用投与するのがカフェイン併用化学療法であるが、その有効性と安全性に関する評価は未だ確立されていない。

（2）先進医療制度の改正に対する誤解の発生

同療法は、平成15年12月に「高度先進医療」（平成18年以降は「先進医療」）に承認され、以後、保険診療上適応のないカフェインの投与は患者負担とする一方、抗がん剤の投与等の一般の保険診療と共通の部分は保険給付の対象とすることが認められてきた。

しかし薬事法上の未承認の医薬品や適応外の医薬品を用いる医療技術については、有効性と安全性に関する評価が確立されていないことを前提とした取扱いとすることが必要であるとの観点から、平成20年4月に先進医療制度の改正が行われた。

これにより同療法は、金沢大学附属病院の倫理審査委員会の承認を受けた臨床試験としてのみ実施することが認められるようになった。しかし当時の大学内の体制の不備もあり、同療法を実施していた整形外科の医師達は、臨床試験の実施が必要なことは認識したが、引き続き先進医療として、試験ではない治療としても同療法を実施できると誤解してしまった。

（3）問題事象の具体的内容

① 臨床試験の症例登録を行わない患者に対する治療の実施

上記の誤解により、臨床試験として有効なデータを得るために設定した被験者の適格基準を満たさない患者や、臨床試験としての症例登録期間の終了後（平成22年4月以降）に新たに受け入れた患者に対して、症例登録を行わずに同療法を実施したことが、そのまま先進医療制度からの逸脱となった。

被験者の適格基準には、「悪性骨軟部腫瘍に対して未治療」であることが含まれていたが、同療法の実施を希望して全国から金沢大学附属病院に来院した多くの患者が既に他の医療機関で治療を受けていたこともあり、制度から逸脱した形でカフェイン併用化学療法を実施された患者の方がむしろ多数を占めることになった。

→ 金沢大学附属病院114症例、協力医療機関72症例、合計186症例

② 臨床試験としての適正さに関する問題

先進医療制度の本来の枠組みに則って、臨床試験の症例登録が行われた患者に関しても、倫理審査委員会の承認を得ずに患者の適格基準を変更したことや、臨床試験のための同意書の所在が確認できない症例が存在すること、試験計画で定めた治療レジメン（治療計画）の違反例が存在したことなど、その管理運営に不適切でずさんな点が見られた。

→ 金沢大学附属病院17症例、協力医療機関26症例、合計43症例

③ 不透明な形での治療の再開

上記の問題が顕在化し、平成25年末にいったんカフェイン併用化学療法をすべて中止した後、同療法を主導的に実施してきた医師によって、希望する患者に対して、保険診療で許容された投与量の範囲内でカフェインを投与することが開始された。しかし、このような不透明な形での治療の再開は問題であるため、平成26年4月には病院長の指示により完全に中止がなされた。

→ 金沢大学附属病院22症例

2. 今後のカフェイン併用化学療法について

カフェイン併用化学療法は、有効性と安全性に関する評価が確立されていない治療法であり、本来はすべて臨床試験として実施されなければならないものであった。同療法が高度先進医療として承認を受けた平成15年には、未だ有効性と安全性に関する科学的エビデンスが現在のように厳格に要請されておらず、また、平成20年に開始した臨床試験に関しても様々な問題が存在することが明らかになった。

平成22年に同療法を実施されていた患者の一人が死亡するという事態が発生したが、このことに関しても、カフェインが抗がん剤の副作用を増強する未知の作用機序が存在する可能性がないとは言えないのであり、臨床試験において発生した重篤な有害事象と同様に、しかるべき科学的な検証を早急に行うことが必要である。

以上のことから、必要であれば新たに前臨床試験を実施するなどにより、安全性と有効性に関して信頼できる科学的な評価結果を得るようにし、しかるべき肯定的な評価結果が得られない限り、如何なる形であれ同療法を再開するべきではない。

3. 診療報酬の問題に関する速やかな協議の必要性

臨床試験の試験計画に基づく場合も、そうでない場合も、実施されたカフェイン併用化学療法の内容は同様であるが、後者が先進医療制度の枠組みから逸脱した形で実施されたことは否定できない。このような先進医療制度の枠組みを逸脱した形で実施されたカフェイン併用化学療法に関しても、同制度の枠組みの中で実施されたものと考えて、医療保険から診療報酬を収受しているが、これらの診療報酬をどのように取扱うべきなのか。不透明な形で一時的に再開された治療の問題も含めて、金沢大学附属病院は、速やかに関係機関と協議を行い、その指導を仰ぐことが必要である。

4. 再発防止のための対策の提言

今後金沢大学附属病院において、二度とこのような問題事象が生じることの無いよう、以下の通り臨床研究の実施体制を抜本的に整備する必要がある。

- (1) 臨床研究に関する e-learning 受講の義務化
研究責任者及び研究分担者は登録制とし、ICR-web の e-learning の受講を義務付けるとともに、確認試験で一定以上の成績を得た者だけに研究実施を認める。
- (2) 専門の事務部門の整備
法令や指針からの逸脱を防ぐため、臨床研究を専門に担当する事務部門を附属病院の先端医療開発センターに整備し、情報の収集・発信等を一元的に行わせる。
- (3) 倫理審査体制の強化
新たな臨床研究計画については事前ヒアリングを行う等により審査を強化するとともに、実施中の臨床研究に対しても、実効的なモニタリングと監査とを行える体制を整備し、重大な違反が見つかった場合には倫理審査委員会が速やかに中止を勧告する。
- (4) 研究者に対する支援体制の抜本的強化
 - ① スタディマネージメント部門の整備等
先端医療開発センターにスタディマネージメント部門を設置し、臨床研究に関する優れた見識と業績を有する人材を配置するとともに、その下に若手の医師を複数名配置し（スタディマネージャー）、専門的なアドバイスを提供する体制を整備する。また各診療科でのローカルスタディマネージャーの任命を義務付け、現場での初歩的な支援とチェックを担当させる。
 - ② データセンターによる書類の一括管理
臨床研究の症例登録票や同意書はすべて先端医療開発センターのデータセンターで一括管理させ、不適切事例の早期発見と不正防止を確実に行う。
- (5) 問題事象に関する総点検の実施
以上の体制整備を行う他、非臨床研究に臨床研究が混在していないか、臨床研究のインフォームド・コンセントが適切に取得されているかの2点について総点検を実施する。

5. 患者に対して講ずべき措置

カフェイン併用化学療法の実施を受けた患者や家族に対しては、隠し立ての無い事実関係の説明と、心からのお詫びとともに、誤解によって徒に健康上の不安を感じることがないように、科学的な堅実性を備えた説明を分かりやすく行うことが重要である。また健康に不安を感じる方のための相談体制を整備するとともに、必要に応じて無償で検査を利用できるようにすべきである。再発防止策の実施状況について積極的に公表することも重要である。

先進医療Bの削除について

告示番号	1
先進医療名	化学療法に伴うカフェイン併用療法
適応症	悪性骨腫瘍又は悪性軟部腫瘍
使用する医薬品・医療機器分類	・アンナカ 注フソー（安息香酸ナトリウムカフェイン） 扶桑薬品工業
医薬品情報	適応外医薬品
技術の概要	骨軟部腫瘍等に対し、通常の化学療法の抗がん薬に加えて、カフェインを併用投与することにより、化学療法の効果を増強させる。
告示年月日	平成20年4月1日
削除理由	金沢大学附属病院が平成26年9月8日に公表した『『カフェイン併用化学療法』に関する諸問題の調査報告並びに再発防止策等の提言』（金沢大学附属病院カフェイン併用化学療法に関する調査委員会）から、臨床試験の症例登録を行わない患者に対する治療の実施をするなど、先進医療Bの実施が不適当と判断されるため。
申請医療機関	石川県 金沢大学附属病院
協力医療機関	福島県 福島県立医科大学附属病院 大阪府 国立病院機構大阪医療センター 大阪府 大阪市立大学医学部附属病院 愛媛県 愛媛大学医学部附属病院 宮崎県 宮崎大学医学部附属病院

平成26年度先進医療会議開催日程

○ 開催日程

NO	日 程	備考
1	H26. 4. 17 (木) 16:00~	
2	H26. 5. 16 (金) 16:00~	
3	H26. 6. 5 (木) 16:00~	
4	H26. 7. 3 (木) 16:00~	
5	H26. 8. 7 (木) 16:00~	
6	H26. 9. 4 (木) 16:00~	
7	H26. 10. 2 (木) 16:00~	
8	H26. 11. 6 (木) 16:00~	
9	H26. 12. 4 (木) 16:00~	
10	H27. 1. 15 (木) 16:00~	
11	H27. 2. 12 (木)	予備日
12	H27. 3. 5 (木) 16:00~	

※ 日程については、予定であることから、中止や変更もあることを御了承下さい