

## 先進医療の内容（概要）

先進医療の名称：進行胃癌に対する術中腹腔内温熱化学療法

適応症：進行胃癌、腹膜播種性転移、癌性腹水

内容：

（先進性）

進行胃癌は腹膜転移する。治癒切除ができて、漿膜浸潤する進行胃癌はその約半数に腹膜再発し極めて難治性で予後不良である。腹腔内温熱化学療法（HIPEC）は、抗癌剤を腹腔内に直接投与し、腹腔内を加温状態とする治療法である。腹腔内癌細胞に対して高濃度の薬剤と温熱に暴露させ、癌細胞の死滅あるいは腹膜播種性腫瘍の縮小効果をあげ、腹膜播種性転移発症予防や治療、QOL 改善、生存期間延長を図るものである。本療法のように 5FU を含んだ抗癌剤 3 種類（5FU, CDDP, MMC）を用いた HIPEC の報告は、当院での先行臨床研究以外になく、臨床試験としては世界で最初の試みとなる。また本法は、温度を比較的lowめの 42℃から 43℃に設定し、より厳密に温度管理を行い、温熱施行時間も 30 分と短時間であるのが特徴であり、温熱による副作用がより発現しにくくなることが期待される。

（概要）

進行胃癌あるいは腹腔内遊離癌細胞、腹膜播種性転移が確認された症例を対象とする。胃切除術、リンパ節郭清、消化管再建術施行後、円筒形のアブドミナルエキスパンダーとウインドリトラクターを用いて腹腔を拡張し、腹腔内に生理食塩水 5ℓを注入する。この腹腔内生食を腹腔内加温システムで 42℃から 43℃に均一に加温したあと、溶解した 5FU 1000mg、CDDP 50mg、MMC 10mg を腹腔内に投与する。腹腔内加温システムと術者用手攪拌により、腹腔内全体を 42℃以上 43℃以下に厳密に加温維持し抗癌剤溶液を還流させる。本療法の有効性は、全生存率、無再発生存期間、生存期間中央値、無増悪生存期間、腹膜再発率・再燃率を基に評価する。安全性は CTCAE v3.0 に従って Grade 判定を行う。

（効果）

これまでに施行した漿膜浸潤陽性の進行胃癌に対する術中腹腔内温熱化学療法（HIPEC）の治療効果は、漿膜浸潤陽性胃癌で治癒切除施行後 HIPEC を施行した症例では全例(n=12)無再発生存中(追跡期間 3 カ月—21 カ月)であり、当院での HIPEC 非施行群に比べ、極めて良好な予後を記録中である。腹腔内癌細胞陽性（CY1）または腹膜播種性転移陽性（P1）胃癌で胃切除後 HIPEC を施行した症例も全例(n=4)無増悪生存中（7 カ月—19 カ月）であり、HIPEC 非施行例と比べ有意に生存期間の延長を認めている。さらに、腹膜転移再燃兆候は 1 例（25%）に認めるが腹水増量など QOL を損なう症状は認めず、HIPEC 非施行群の 75%の腹膜転移再燃に比べると、HIPEC により CY1 や P1 症例でも腹膜播種性転移を抑制でき QOL を良好に維持することが期待できる。術中温熱化学療法により術後合併症の増加は認められていない。しかし、Grade A ではあるが腎機能低下が 2 例（12.5%）に認められており、周術期の注意深い輸液管理が必要である。以上より、術中腹腔内温熱化学療法は安全に施行でき、腹膜転移の予防、治療が可能で、進行胃癌の予後改善が期待される。

（先進医療にかかる費用）

先進医療にかかる費用は、1 回あたり 97,400 円となる。

## 様式第 3 号

## 先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称					
進行胃癌に対する術中腹腔内温熱化学療法					
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)
心筋保護ポンプ	トクテ医科工業 〒123-0872 東京都足立区江北 4-30-19 TEL03-3856-4111	CP3000	20200BZZ00 799000	心臓手術における 心筋保護液等の冷 却注入	適応外
JMS 熱交換器	(株)ジェイ・エム・エス 〒140-0013 東京都品川区南大 井 1-13-5 TEL03-6404-0600	JK-FK427500	20800BZZ00 144000	人工心肺を用いて 体外循環を行う際 に、血液又は心筋 保護を目的とした 液への熱交換を行 う	適応外
②使用する医療材料（ディスプレイザブル）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)
フルオウラシル	協和発酵キリン(株) 〒100-8185 東京 都千代田区大手町 1-6-1 TEL 03-3282-0007	5-FU 注 1000mg	22300AMX 00065	効能又は効果： 下記疾患の自覚的並びに 他覚的症状の緩解 胃癌、肝癌、結腸・直 腸癌、乳癌、膀胱癌、子 宮頸癌、子宮体癌、卵 巣癌 ただし、下記の疾患に ついては、他の抗悪性 腫瘍剤又は放射線と併 用することが必要 食道癌、肺癌、頭頸 部腫瘍 以下の悪性腫瘍に対する 他の抗悪性腫瘍剤との併 用療法 頭頸部癌 レボホリナート・フルオ ロウラシル持続静注併用 療法 結腸・直腸癌 用法及び用量（胃癌の み）： 1. 単独で使用する場合	適応外

様式第3号 (つづき)

				<p>(1) フルオロウラシルとして、通常成人1日5～15mg/kgを最初の5日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。以後5～7.5mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。</p> <p>(2) フルオロウラシルとして、通常成人1日5～15mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。</p> <p>(3) フルオロウラシルとして、通常成人1日5mg/kgを10～20日間連日1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。</p> <p>(4) フルオロウラシルとして、通常成人1日10～20mg/kgを週1回静脈内に注射又は点滴静注する。</p> <p>また、必要に応じて動脈内に通常成人1日5mg/kgを適宜注射する。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>2. 他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用する場合 フルオロウラシルとして、通常成人1日5～10mg/kgを他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用し、1の方法に準じ、又は間歇的に週1～2回用いる</p>	
シスプラチン	日本化薬(株) 〒102-8172 東京都千代田区富士見1-11-2 Tel:03-3237-5111	ランダ 注 50mg	22000AMX 01853	<p>用法：静脈内投与</p> <p>適応症： 辜丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、悪性胸膜中皮種</p> <p>以下の悪性腫瘍に対する抗悪性腫瘍剤との併用療法 悪性骨腫瘍、子宮体癌、再発難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍</p>	適応外
マイトマイシン	協和発酵キリン(株) 〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1	MMC 注 用 2mg	21500AMZ 00022	<p>効能又は効果： 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 慢性リンパ性白血病、</p>	適応内

	TEL 03-3282-0007			<p>慢性骨髄性白血病、胃癌、結腸・直腸癌、肺癌、膀胱癌、肝癌、子宮頸癌、子宮体癌、乳癌、頭頸部腫瘍、膀胱腫瘍</p> <p>用法及び用量：</p> <p>1) 間歇投与法 マイトマイシン C として、通常成人 1 日 4～6mg (力価) を週 1～2 回静脈内に注射する。</p> <p>2) 連日投与法 マイトマイシン C として、通常成人 1 日 2mg (力価) を連日静脈内に注射する。</p> <p>3) 大量間歇投与法 マイトマイシン C として、通常成人 1 日 10～30mg (力価) を 1～3 週間以上の間隔で静脈内に注射する。</p> <p>4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用 マイトマイシン C として、通常成人 1 日 2～4mg (力価) を週 1～2 回他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与する。</p> <p>また、必要に応じて動脈内、髄腔内又は胸・腹腔内に通常成人 1 日 2～10mg (力価) を適宜注入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>(注射液の調製法) マイトマイシン C 2mg (力価) 当たり、5mL の割合に日局注射用水を加えて溶解する。</p> <p>5) 膀胱腫瘍の場合 再発予防には通常マイトマイシン C として、1 日 1 回あるいは隔日に 4～10mg (力価) を膀胱内に注入する。 治療には通常マイトマイシン C として、1 日 1 回 10～40mg (力価) を膀胱内に注入する。 年齢、症状により適宜増減する。</p>	
--	------------------	--	--	--	--

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
心筋保護ポンプ	なし
JMS 熱交換器	なし
フルオロウラシル	なし
シスプラチン	なし

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

<p>心筋保護ポンプ： ローラーポンプ機能を用いて環流液（生理食塩水と抗癌剤）を送液する。</p> <p>JMS 熱交換器： 熱交換機器により環流液の加温を行う。</p> <p>フルオロウラシル： 温熱化学療法における他剤併用での腹腔内投与</p> <p>シスプラチン： 温熱化学療法における他剤併用での腹腔内投与</p>
---

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

### (1)フルオロウラシル

米国での薬事承認の状況

FDA (米国) 承認の有無：( 有 ・ (無) )

有の場合： 年 月承認

販売名：Fluorouracil 50 mg/mL, 10 mL

販売会社：Valeant Pharm. Intl.

効能・効果	承認年月日	投与量	投与時間
結腸癌、直腸癌、乳癌、胃癌及び膵癌の緩和的治療	1962年4月25日 (最初の NDA 承認取得は Hoffmann-La Roche Inc. で 1998年11月9日に ICN Pharmaceuticals Inc. に承継)	12 mg/kg 1日1回4日間投与、但し1日用量は最大 800 mg。毒性が発現しなければ 6, 8, 10, 12 日目に 6 mg/kg 投与。	記載なし

欧州での薬事承認の状況

CE マーク (欧州) 取得の有無 : ( 有 ・  無 )

有の場合 : 年 月取得

イギリス

最初の承認取得は Hoffmann-La Roche Inc. によるが既に終売済み。

販売名 : Fluorouracil 25 mg/mL, 10 mL, 20 mL, 100mL 注射液

販売会社 : Hospira UK Ltd.

効能・効果	承認年月日	投与量 (静脈内点滴)	投与時間
特に結腸癌や乳癌のようによく見られる悪性腫瘍に対し単剤あるいは併用で用いることができる	1985年8月20日	成人 : 患者の状態、癌種、単剤か併用かに応じて用量、レジメンを設定すること。初回投与は病院で実施し、1日量は0.8-1gを越えない。15 mg/kg、但し最大1日量は1g。300-500 mLのブドウ糖液か生理食塩水で希釈する。総投与量12-15 gまで毎日継続投与する。	4時間か 30-60分か 24時間

販売名 : Fluorouracil 50 mg/mL, 5 mL, 10 mL, 20 mL, 50 mL, 100mL 注射液

販売会社 : Hospira UK Ltd.

効能・効果	承認年月日	投与量 (静脈内点滴)	投与時間
同上	2004年7月19日	同上	同上

フランス

最初の承認取得は Hoffmann-La Roche Inc. によるが既に終売済み。

販売名 : Fluorouracile Winthrop 50 mg/mL 希釈して用いる点滴用液

販売会社 : Sanofi Aventis France

効能・効果	承認年月日	投与量 (静脈内点滴)	投与時間
進行消化器腺癌、大腸癌の術後補助化学療法、局所療法後あるいは再発後の乳癌、卵巣癌、上部気道消化管および食道の表皮癌	1997年2月19日	単剤 : 400-600 mg/m <sup>2</sup> , 毎月3-6日間投与。 細胞毒性薬との併用 : 300-600 mg/m <sup>2</sup> , 3-4週サイクル毎に2-5日間投与。 各投与で1 g/m <sup>2</sup> を超えない。	約1時間

ドイツ

最初の承認取得は Hoffmann-La Roche Inc. によるが既に終売済み。

販売名 : Fluorouracil-GRY 50 mg/mL 注射液

販売会社 : GRY-Pharma GmbH

効能・効果	承認年月日	投与量 (静脈内投与)	投与時間
進行大腸癌、進行胃癌、進行膵癌、進行かつあるいは転移性乳癌	1994年3月1日	500-600 mg/m <sup>2</sup> 急速静注	記載なし

(2) シスプラチン

米国での薬事承認の状況

FDA (米国) 承認の有無 : ( 有 ・  無 )

有の場合 : 年 月承認

承認年月（最初）	適応症	投与量	投与時間（静脈内投与）
1978年12月	転移性精巣腫瘍	併用化学療法下で 20mg/m <sup>2</sup> /日×5日間（1サイクル）	6～8時間かけて点滴静注
	転移性卵巣腫瘍	シクロホスファミド併用下で 75～100mg/m <sup>2</sup> day1（4週1サイクル） 単独使用の場合は 100mg/m <sup>2</sup> 1回4週ごと	
	進行膀胱癌	単独使用で 50～70mg/m <sup>2</sup> 1回3～4週ごと 先行放射線療法または先行化学療法の程度により調節 （先行療法が重い場合は 50mg/m <sup>2</sup> 1回4週ごとを推奨）	

欧州での薬事承認の状況

CE マーク（欧州）取得の有無：（ 有 ・  無 ）

有の場合： 年 月取得

イギリス	1979年9月	転移性非セミノーマ胚細胞腫	<ul style="list-style-type: none"> <li>・50～100mg/m<sup>2</sup> を3～4週おきに1回投与</li> <li>・15～20mg/m<sup>2</sup>/日×5日間の投与を3～4週間おきに実施</li> </ul> 他の化学療法剤併用の場合は投与量を調節 代表的投与量は 20mg/m <sup>2</sup> を3～4週ごとに実施（またはそれ以上）	1～2時間かけて点滴静注 投与時間の6～8時間への延長は消化管や腎毒性を軽減するかもしれない
		進行・再発卵巣癌		
		進行・再発膀胱癌		
		頭頸部扁平上皮癌		
		他抗癌剤併用における転移性精巣腫瘍		
フランス	1979年5月	精巣癌	50～120mg/m <sup>2</sup> (3～6週間1クール)	30分～2時間
		卵巣癌		
		耳鼻咽喉部の癌		
		食道癌		
		子宮頸癌		
		子宮内膜癌		
		膀胱癌		
		類表皮癌		
ドイツ	1981年9月	進行性または転移性の精巣癌	単独治療の場合 <ul style="list-style-type: none"> <li>・50～120mg/m<sup>2</sup> を3～4週おきに1回投与</li> <li>・15～20mg/m<sup>2</sup>/日×5日間の投与を3～4週間おきに実施</li> </ul> 併用化学療法の場合 シスプラチンは減量する。常用量が 20mg/m <sup>2</sup> 以上である場合は3～4週間おきに1回とする。 子宮頸部癌では放射線療法と併用し、常用量は 40mg/m <sup>2</sup> /週とし、投与間隔は6週間以上とする。	添付文書に記載なし
		進行性または転移性の卵巣癌		
		進行性または転移性の膀胱癌		
		進行性または転移性の頭頸部の扁平上皮癌		
		進行性または転移性の非小細胞肺癌		
		進行性または転移性の小細胞肺癌		
		放射線治療併用における子宮頸部癌		