

**第13回先進医療会議(平成25年12月5日)における第3項先進医療(先進医療B)の科学的評価結果**

整理番号	技術名	適応症	医薬品・医療機器情報	保険給付されない費用※1※2 (「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	総評	その他(事務的対応等)
056	特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験	特発性肺線維症の急性増悪	・エンドトキシン除去向け吸着型血液浄化用浄化器、トレミキシン(東レ株式会社)	170万6千円(3回分) (患者負担分は、73万1千円であり、97万5千円は企業より無償提供される)	155万5千円	66万5千円	適	別紙8
057	早期胃癌に対するセンチネル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	早期胃癌(術前診断T1N0、腫瘍長径4cm以下、単発性)	・ジアグノグリーン注射用25mg ・インジゴカルミン注20mg(第一三共株式会社) ・スズコロイドTc-99m注調整用キット ・テクネシチ注-10M(日本メジフィクス㈱) ・モービルワークステーション(オリンパスメディカルシステムズ㈱)	6万円(1回)	109万3千円	46万8千円	適	別紙9
058	先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法	ジアソキサイド不応性先天性高インスリン血症(高インスリン血症低血糖症)	・サンドスタチン皮下注用100μg(ノバルティスファーマ株式会社)	169万1千円 (全額、厚生労働科学研究費より支出予定)	103万5千円	26万9千円	適	別紙10

※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。

## 先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 福井 次矢 技術委員： \_\_\_\_\_

## 先進技術としての適格性

先進医療 の名称	特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験
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 checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input 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="text-align: center;">( )</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：

「特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験（整理番号 B008）」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：特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験

適応症：特発性肺線維症の急性増悪

内容：

（先進性）

予後不良の呼吸器難病である特発性間質性肺炎、特に特発性肺線維症(IPF)はしばしば急性増悪を発症し、致命的な転帰をとる。IPFの急性増悪に対して、ステロイド大量療法、免疫抑制剤、抗凝固薬等が用いられているが、これまでの海外からの報告では、発症3ヶ月後の死亡率が90%以上との極めて予後不良であり、新たな治療法の確立が望まれている。

一方、近年になり、IPFをはじめとする特発性間質性肺炎や膠原病肺の急性増悪病態に対して、エンドトキシン除去向け血液浄化器として開発されたポリミキシンB固定化繊維カラム(PMX)による血液浄化療法の有効性が報告されてきている。

厚生労働科学研究による難治性疾患克服研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究(平成20年～平成22年)」においても、後ろ向き追跡による臨床データのみからの解析ではあるが、PMX療法による肺酸素化能の改善、P/F比の改善、IPF急性増悪73症例の3ヶ月後の生存率34.4%(死亡率65.6%)等の結果が報告されている。

先進医療では、IPFを含む間質性肺炎の急性増悪病態に対する有用性が示唆されて来たPMX療法について、その有効性及び安全性をさらに評価するための多施設による前向き単群試験として、まずは、日本医科大学および神奈川県立循環器呼吸器病センターにおいて、探索的に有効性及び安全性を少数症例において検討するものである。

（概要）

本研究に組み入れた全ての患者に対し、薬物治療（ステロイド大量療法、好中球エラスターゼ阻害薬及び免疫抑制剤の併用療法）に加えて、トレミキシンを用いたPMX療法を施行する。PMX療法は、抗凝固剤（ナファモスタットメシル酸塩 30 mg/時）投与下で、流量60～100 mL/分、トレミキシン1本につき6時間以上（24時間まで）、最低2本（最大3本）を使用することとし、PMX療法終了後12週間まで経過観察する。主要評価項目はPMX療法開始後4週間の生存率とする。その他の評価項目は1) 肺酸素化能の短期効果（P/F比、AaD02）、2) 胸部画像の短期及び中期効果、X線画像又はHRCT画像、3) 血中CRPの短期効果、4) 肺酸素化能の中期効果（P/F比、AaD02）、5) 人工呼吸器の使用期間、6) PMX療法開始後12週間の生存率（Kaplan-Meier法）。予定組み込み症例は20症例である。

(効果)

PMX 療法が効果を示す場合には、肺酸素化能改善による呼吸状態の改善が短期効果としては期待され、その結果として、人工呼吸器使用期間の短縮による患者の QOL 向上、そして、急性増悪に対する生命予後の向上へとつながることが期待される。

(先進医療に係る費用)

本治療でPMX を3 本使用した場合の総費用は3,926,340円と算定される。このうち、先進医療部分の費用は1,706,000円である。先進医療に係る費用のうち、患者負担分は731,000円であり、企業負担分は975,000円である。

申請医療機関	日本医科大学付属病院
協力医療機関	神奈川県立循環器呼吸器病センター

## 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25年3月26日(火) 17:00~18:00

(第5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、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されれば、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)

第5回先進医療技術審査部会資料1-2 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

先進医療B008に対する第5回先進医療技術審査部会における指摘事項 参照

## 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 B008)

評価委員 主担当：大門  
副担当：伊藤 副担当：田島 技術委員：山口

先進医療の名称	特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験
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	全ての患者に対し、薬物治療（ステロイド大量療法、好中球エラストラーゼ阻害薬及び免疫抑制剤の併用療法）に加えて、トレミキシンを用いたPMX（ポリミキシンB固定化繊維カラム）療法を施行する。

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

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
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 指摘事項に対する回答についても問題なく、実施体制の評価としては、全て「適」とする。	
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。）	

【実施体制の評価】 評価者：山口

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
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 日本医科大学呼吸器内科の阿部らは、2004年ステロイドパルス療法を2回施行するも人工呼吸器装着となった特発性肺線維症（IPF）の急性増悪症例に対しPMXカラムによる血液浄化療法を試みた。敗血症に準じPMXカラム1本につき2時間の施行であったが、PMX後に徐々に酸素化の改善を認め、最終的に5回の施行の後に人工呼吸器からの離脱が可能となり退院に至ったこと、その後もステロイドパルス療法が無効と判断されたIPF急性増悪症例に対してPMX療法を施行し、計6症例中	

5例で酸素化能の改善を認め、4例が呼吸器から離脱できたことを報告した1)。2005年に日本医科大学の工藤らを中心にDAD(びまん性肺胞障害)-PMX研究会が設立され、全国規模でDAD病態に対するPMX療法が試みられた。その後榎本らはIPF3例を含む5例の間質性肺炎の急性増悪例にPMX療法を施行し、酸素化能と画像所見の改善を報告した2)。吉田らはステロイドパルス療法が無効であった2症例にPMX療法を施行し、酸素化の改善と末梢血好中球数の減少に着目した3)。宮本らは血清SP-D値がPMX施行により有意に低下しており、PMXへの反応性の指標となる可能性を示した4)。顕微鏡的多発性血管炎や皮膚筋炎に伴う急速進行性の間質性肺炎症例に対するPMX療法の有効性も報告されている5)6)。

阿部らはこれまでの報告でPMX療法の効果として共通しているのは酸素化能の改善であるとし、間質性肺炎の急性増悪に対するPMXの作用機序はわかっていないが、使用されたカラムの解体からの検討では、多くの血球細胞、特に好中球がPMX繊維に直接吸着しているのが観察され、フローサイトメトリーでの解析から、これらの細胞はCD14、CD62L、CD114などを高発現しており、活性化した好中球と推測した。また、PMXカラム洗浄液を用いたゼラチンザイモグラフィーでは活性化MMP-9の発現が認められ、末梢血中のMMP-9はPMX2回施行後には試行前と比べ有意な改善を認めたと報告した7)。IPFの急性増悪時の気管支肺胞洗浄液では好中球比率が上昇しており、また浸出期のDAにおいては活性化好中球が病態の中心的な役割を果たしていると考えられている。PMXが活性化好中球を吸着することで、産生されるメディエーターにも効果をもたらし、肺障害に対して有効である可能性を示唆している。

以上のことから、研究者らはIPFの急性増悪に対するPMX療法についての十分な知見を有しており、実施については問題ないと思われる。

#### 文献

1. Seo Y, Abe S, Kurahara M, et al. Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX-DHP) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Result of a pilot study. *Internal Med.* 2006;45:1033-8
2. Enomoto N, Suda T, Uto T, et al. Possible therapeutic effect of direct haemoperfusion with a polymyxin B immobilized fiber column (PMX-DHP) on pulmonary oxygenation in acute exacerbation of interstitial pneumonia. *Respirology.* 2008;13:452-60.
3. 吉田健史, 児玉昌身, 田村慶朗, 他. 特発性肺線維症の急性増悪に対するPMX (polymyxin B-immobilized fiber column) - DHP (direct hemoperfusion)

の効果—2症例の比較—。日呼吸会誌。2007；45：890-7。

4. 宮本京介, 田坂定智, 長谷川直樹, 他. 間質性肺炎の急性増悪に対するPMX-DHPの効果と施行前後での各種臨床指標の推移。日呼吸会誌。2009；47：978-83。

5. Noma S, Matsuyama W, Mitsuyama H, et al. Two cases of acute exacerbation of interstitial pneumonia treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion treatment. Inten Med. 2007;46:1447-54.

6. Kakugawa T, Mukae H, Saito M, et al. Rapidly progressive interstitial pneumonia associated with clinically amyopathic dermatomyostis successfully treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion. Intern Med. 2008;47:785-90.

7. Abe S, Seo Y, Hayashi H, et al. Neutrophil adsorption by polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) for acute exacerbation in patients with interstitial pneumonia: a pilot study. Blood Purifi. 2010;29:1-6

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	<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>説明文書については、質疑応答を経て所要の修正がなされた結果、問題点が解消されたので、適とする。</p> <p>(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。)</p> <p>患者相談の対応は整備されている。</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：大門

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。）

実施条件欄に示すように、指摘事項への回答に関して検討の余地がある点、修正が抜け落ちている点がありました。これらについて対応してください。

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。）

- 急性増悪発症後、死に至ることもあることから、生存の可否が重要であり、hard endpoint として主要評価項目に設定されるに値することは理解できます。ただし、このたびの回答の中で「臨床における第1目標は、急性増悪の状態から離脱できるか否かである」と記述されています。これが第1目標であるとすれば、「急性増悪からの離脱の可否」や「急性増悪からの離脱までの期間」などが、主要評価項目、少なくとも副次的評価項目となり得ると考えられます。本試験で検討すべきではないでしょうか。
- 指摘事項6（生存率の解析方法）への回答いただいたにもかかわらず、修正が抜け落ちているので、対応してください。

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	20 例		予定試験期間	2 年
<p>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。）</p> <p>実施体制や倫理的観点に関して問題ないと判断されたが、試験実施計画書に関して検討・修正事項が若干残っている。これらについて対応すること。</p>				
<p>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。）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本試験の結果として、一方の主要評価項目である生存率の「点推定値や信頼区間」、あるいはもう一方の主要評価項目である肺酸素化能の「集計」のいずれか又はその両方がどのような結果に至れば、本治療法が（臨床的に）有効/無効（の傾向がある）とする、ひいては後続の検証的試験への Go/No Go の臨床的な判断基準やシナリオ（例えば、生存率の推定値や肺酸素化能の統計量の値がある閾値を下回った場合には No Go とするなど）は、申請書を読む限り、試験終了後のデータを見て ad hoc に検討するように受け取れました。これらは、73 例の後向き解析の知見などから試験開始前に相応に想定しておくことが望ましいと考えます。</li> <li>また、本治療法の開発戦略として検証的試験をどのようなデザインで実施するのも読み取れませんでした。この点も現段階で検討しておくことが望ましいと考えます。</li> </ul>				

先進医療B008 に対する第5回先進医療技術審査部会における指摘事項に  
対する回答書

先進医療技術名：特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験

2013年6月7日  
日本医科大学付属病院  
呼吸器内科 吾妻安良太

1. 主要評価項目を一つとし、ハードエンドポイントである生存率にすること。

【回答】

主要評価項目を28日（4週間）生存率のみとし、肺酸素化能の短期効果および12週間の生存率は副次的評価項目とし、臨床試験実施計画書等修正いたします。

2. 指摘事項6（生存率の解析方法）への回答いただいたにもかかわらず、修正が抜け落ちているので、対応すること。

【回答】

9.3.1 有効性の評価を、2)PMX 療法開始後の生存率を Kaplan-Meier 法により推定し、4週間および12週間後の生存率の95%信頼区間を算出する、に修正いたします。

3. 本試験の結果として、主要評価項目である生存率の「点推定値や信頼区間」、がどのような結果に至れば、本治療法が（臨床的に）有効/無効（の傾向がある）とする、ひいては後続の検証的試験へのGo/No Go の臨床的な判断基準やシナリオ（例えば、生存率の推定値や肺酸素化能の統計量の値がある閾値を下回った場合にはNo Go とするなど）は、申請書を読む限り、試験終了後のデータを見てad hoc に検討するように受け取れる。これらは、73例の後向き解析の知見などから試験開始前に相応に想定しておくことが望ましい。

【回答】

過去、前向きな画一的方法によるIPFの急性増悪に関するPMX血液浄化療法の効果に関する臨床研究が行われたことがありません。今回の探索的臨床研究は、2施設20症例ではありますが、初めて、同一プロトコールにより効果を検証することになります。今回の結果を解析し、有効患者群（レスポンドー）

を特定し。次の検証的試験（治験）での選択・除外基準を考察したいと考えております。

現時点で主要評価項目としての妥当性が定かでない部分もあり、事後的に、統計解析の結果とともに、臨床的な総合判断から、これらの点を検討する予定です。

4. 本治療法の開発戦略として検証的試験をどのようなデザインで実施するのも読み取れない。この点も現段階で検討しておくことが望ましい。

【回答】

検証的試験については、今回の探索的試験よりも対象とする症例数は多くなると考えられます。一方で、特発性肺線維症の急性増悪という病態の緊急性を考えると、プラセボ群の設定は倫理的にも難しく、今後 PMDA との相談により、既存治療の有効性を指標にした単群試験での評価・検証も一つの選択肢として考えています。

5. 選択基準として呼吸困難の増強、HRCT 所見でのレントゲンの所見、 $\text{PaO}_2$  の低下の3つが1ヶ月以内に認めることとしているが、胸部画像や自覚症状の評価では軽症例が登録され、良好な結果を導く可能性があるため、もっとも客観的な指標である P/F ratio を用いて登録基準を決定すること。

【回答】

登録時、軽症例の呼吸機能が高い患者を選択して、良好な結果を導くことがないように、Berlin Definition の ALI/ARDS 基準を採用し、P/F 比が 300 未満の患者のみを選択することとしました。ただし、P/F 比の下限は設けない選択・除外基準に変更します。

## 先進医療B008 に対する第5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書

先進医療技術名：特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験

2013年9月3日  
日本医科大学付属病院  
呼吸器内科 吾妻安良太

### 指摘事項3の更問

IPFの急性増悪患者に対して薬剤投与による治療は従来から行われており、その治療成績も「トレミキシンを用いない既存の治療法の有効率は10~40%」と引用文献とともに実施計画書内で明示されています。例えば、主たる解析である生存割合の信頼区間の上限がそれを下回るなどの成績では、本プロトコル治療が患者さんに良いものだという判断には、通常、至らないはずですが、本試験の対象集団から結果としての最悪又は最良といった臨床的な視点でのシナリオは、(試験結果を目にしてからで決めるのではなく)既存の治療成績との比較から想定できるはずであり、後続の相への連結や臨床現場への導入のgo/no go判断の基準は設定できるはずですが、逆にいえば、これがなければ本試験の計画(とくに、主要評価項目や目標症例数)が妥当か否か、本プロトコル治療が良いものか否か、を判断するときの客観性を欠いてしまうこととなります。申請者はやはりこの点を現時点で暫定的にでも明示すべきです。

以下にいくつかの理由も示しておきます。

1. 本プロトコル治療の成績は、結局のところ、試験終了時においても、後向き解析で得られた成績や既存の治療法の成績(史実対照[historical control])と比較することになります。

単群の臨床試験である以上、それではgo/no goを判断する手立てはありません。現時点での比較対照のもつ情報量と試験終了時でのものとの差はないのですから、試験終了時にいずれ迫られる判断の基準を現時点で用意しておくことは可能だと考えます

(もちろん、試験実施中もしくは試験終了時に現時点で知りえなかった知見が得られるようであれば、その時になってはじめて、その知見は試験継続の可否やgo/no goの判断へad hocな形式で加味されることは当然あってしかるべきです)。



したがって、go/no goの判断の規準を試験終了時まで設定しないままでいることは、判断の先送りとも見做せます。これは、本プロトコル治療が真に良いものであったとき、ad hocに基準を用意することに時間を要し、本プロトコル治療の臨床現場への導入を遅らせるリスクにつながります。

2. go/no goの判断の規準を試験開始前に設定しておくことは、試験終了時において本試験の成否の見極め、後続の試験の計画に役立ちます。例えば、判断の基準を事前に丁寧に議論し設定しておけば、goの基準を達成できなかった場合、
  - a) プロトコル治療は本当に効かない、
  - b) プロトコル治療は本当は効くかもしれないが、対象集団をうまく設定できていなかった、
  - c) プロトコル治療は本当は効くかもしれないが、かつ、本試験の結果得られた効果の大きさは臨床的に価値があると考えられる大きさであるが、検出力不足であった、といった原因が考えられますが、これらについてad hocな形式で考察することをおある程度まで回避できます。また、goの基準を達成できた場合、後続の必要な試験への移行、あるいは臨床現場への導入も、ad hocな考察で時間を要さない分、円滑かつ迅速になります。
  
3. 本試験の対象患者は極めて予後不良で死に至る可能性の高い方々であるので、全生存期間は患者さんのbenefitを考える点で相応に直接的で固いものであると考えられます。構成員からの先般の確認事項にもありましたように、それが故に申請者は生存割合に基づいて症例数の設計を行ったと推察されます。また、設定された症例数の根拠づけに対して、既存の治療成績に基づく信頼区間の下限について言及されています。この計画と得られる結果との首尾一貫性を意識しておくことが必要だと考えます。このことを意識していただき、(本プロトコル治療の臨床的意義を議論するにしても既存の治療成績との比較を行うわけですから暫定的にでも)go/no goの判断の基準は設定すべきと考えます。

**【回答】**

臨床研究実施計画書「3. 2. 4 検証的試験への移行の判断」並びに先進医療実施届出書p10「7-1. 有効性及び安全性の評価【検証的試験への移行の判断】」として、「本臨床研究における生存率の信頼区間の上限が既存の治療法の生存率の信頼区間の下限を下回らないこととする。ただし、本臨床試験結果の解析と

共に患者選択の臨床的多様性も考慮し、検証的試験への移行を判断する。」を追記しました。

しかし、これまでに実施しましたアンケート調査結果から明らかになったように、施設毎の付随治療内容が統一されておらず、因子解析が出来ませんでした。したがって、本臨床試験では治療背景を統一したプロトコルで、本治療の効果判定指標を探索するべきではないかと考えております。本臨床研究の結果によっては本プロトコルではなく、治療背景をシフトさせ検証的試験を実施しなければいけない可能性も探らなくてはなりません。

今回の「先進医療においても探索ではなく、アンケート調査結果から go/no go の基準設定をするように」とのご指摘を受け、判断基準を従来型治療との有効性の差異に基づいて設定しました。しかし、前述しましたように、従来型治療の有効性の結果が、科学的根拠に基づいていないこともあり、検証的試験へ進む判断の設定根拠の乏しさに戸惑いを感じるころではあります。従来報告と比較して予後がかえって悪化する場合には no go としなければならないかと考えますが、その場合においても治療背景（ステロイド、免疫抑制剤等）の内容を再検討し、使用本数は 3 本ではなく 4 本を使うべきか等の検討の余地を残しておきたいと考えます。

## 進医療B008 に対する第5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書

先進医療技術名：特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験

2013年10月23日  
日本医科大学付属病院  
呼吸器内科 吾妻安良太

### 指摘事項3の更問2

まず、本研究で判断規準を設けることと、本研究で設定した判断規準を満たさなかったときに将来の検討の余地を残すか否かということとは別の問題です。そのうえで、

(1) 判断規準については、「本臨床研究における生存率の信頼区間の上限が既存の治療法の生存率の信頼区間の下限を下回らないこととする。」とありますが、既存の治療法の生存率の信頼区間の下限ではなく、点推定値ではないでしょうか。いずれの場合であっても、具体的な値を臨床試験実施計画書と先進医療実施届出書に記すこと。

(2) 後者の判断規準を満たせなかった場合に将来の検討の余地を残すか否かについては、本研究の置かれた状況は理解できますが、そうであればこそ、規準を満たせなかった原因の分析と、その結果に対して合理的根拠に基づき対応が取り得るか否かの検討が必要になります。そのため、ただし書きの条件は、例えば「判断規準を満たさなかった場合においてもその原因を分析し合理的根拠に基づき対策を取り得る場合」等とすること。

#### 【回答】

(1) 臨床研究実施計画書「3.2.4 検証的試験への移行の判断」並びに先進医療実施届書 p10 「7-1. 有効性及び安全性の評価【検証的試験への移行の判断】」において、「本臨床研究における生存率の信頼区間の上限が既存の治療法の生存率の信頼区間の下限を下回らないこととする。」と前回答書(2013/9/3 付け)において追記した箇所を、「本臨床研究における生存率の信頼区間の下限(39%)が、報告されている既存の治療法の生存率上限(実測値、40%)と同等以上とする。」に修正いたします。

既存の治療法の生存率は、各文献での実測値として10~40%の報告がされてい

ます。一方、びまん性肺疾患に関する調査研究における PMX 治療による 1 ヶ月生存率は 66.2%と報告されており、本試験においてはこの報告より予測有効率を 60%と設定しています。その場合、20 例における予測有効率の 95%信頼区間の下限値は 39%となり、予測有効率の下限値であっても既存治療法の各報告 10~40%よりほぼ上回ることが期待できます。よって、本臨床研究における有効率が 39%を下回らないこととしました。

(2) 臨床研究実施計画書「3.2.4 検証的試験への移行の判断」並びに先進医療実施届書 p10「7-1. 有効性及び安全性の評価【検証的試験への移行の判断】」において、次の下線部分を追記しました。「ただし、判断基準を満たさなかった場合においても、その原因を分析し合理的根拠に基づき対策を取り得る場合は、本臨床試験結果の解析と共に患者選択の臨床的多様性も考慮し、検証的試験への移行を判断する。」

## 【特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験】について

### 【概要】

特発性肺線維症はしばしば急性増悪を発症し、ステロイド大量療法、免疫抑制剤、抗凝固薬等が用いられるが、発症3ヶ月後の死亡率が90%以上と極めて予後不良であり、新たな治療法の確立が望まれている。近年、本症の急性増悪に対するポリミキシンB固定化繊維カラム(PMX、商品名トレミキシン)による血液浄化療法の有効性が報告されており、本先進医療によりさらなる評価として多施設前向き単群試験による評価を行う。

### 【適応症】

特発性肺線維症の急性増悪

### 【実施方法】

薬物療法(ステロイド大量療法、好中球エラスターゼ阻害薬及び免疫抑制剤の併用療法)に加え、トレミキシンによる血液浄化療法を行う。トレミキシンは1本につき6時間以上24時間までで、2本又は3本使用することとする。

### 【評価項目】

主要評価項目: PMX療法開始後4週間の生存率

副次評価項目: ①肺酸素化能の短期効果(P/F比及びAaDO<sub>2</sub>の変化)

②胸部画像の短期及び中期効果(X線画像又はHRCT画像所見の変化)

③血中CRPの短期効果

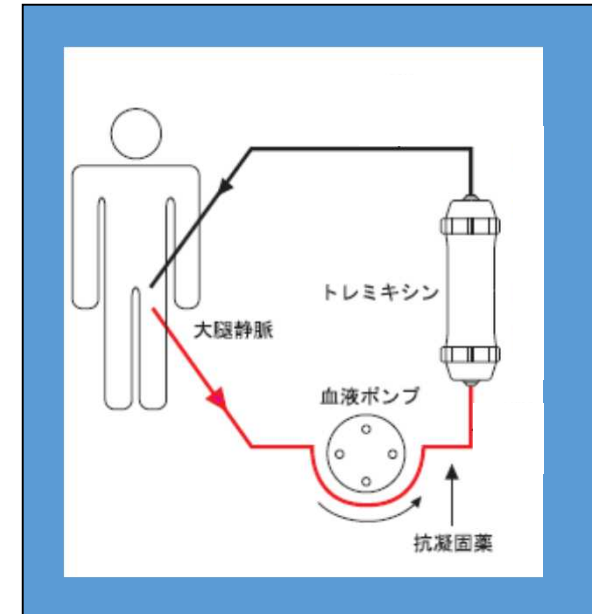
④肺酸素化能の中期効果

⑤人工呼吸器の使用期間

⑥PMX療法開始後12週間の生存率

### 【先行研究】

	対象	研究	施設数	結果
厚生労働科学研究による難治性疾患克服研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究(平成20年～平成22年)」	特発性肺線維症急性増悪患者でPMX療法を行うもの	多施設後向き臨床評価	21施設	肺酸素化能の改善 P/F比の改善 3ヶ月後の生存率の改善(34.4%)



# 薬事承認申請までのロードマップ

試験機器: エンドトキシン除去向け吸着型血液浄化用浄化器(製品名:トレミキシン)

適応疾患: 特発性肺線維症の急性増悪

## 臨床研究

厚生労働科学研究費  
難病性疾患克服事業

びまん性肺疾患に関する調査研究

- ・試験名: 特発性間質性肺炎の急性増悪に対するトレミキシンを用いた直接血液灌流法による呼吸機能の改善
- ・試験デザイン: 多施設、後ろ向き試験
- ・期間: 2008-2010
- ・被験者数: 160症例、21施設
- ・結果: トレミキシン施行により、肺酸素化能の改善と予後の改善が期待される結果が得られた。

## 先進医療

- ・試験名: 特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験
- ・試験デザイン: 多施設非無作為化非盲検 探索的試験
- ・期間: 2013-2015 20症例
- ・被験者数: 20例
- ・評価項目: 4週後の生存率、肺酸素化能の改善および12週後の生存率

治  
験

薬事承認申請検討

## 欧米での現状

薬事承認: 米国( 無 ) 欧州( CE取得済み。イタリア・スペインで販売中 )  
ガイドライン記載: ( 無 )

当該先進医療における

選択基準: 特発性肺線維症の急性増悪(血ガスおよび画像診断)

除外基準: 明らかな肺感染症、気胸、エンドトキシン血症、心不全等

予想される有害事象: 血小板減少、血圧低下、アレルギー、血液浄化器内圧上昇等

・トレミキシンの  
適応拡大  
・新規治療カラム

**【別添 1】「特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験」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：特発性肺線維症の急性増悪

効能・効果：肺酸素化能の改善（P/F 比および AaDO<sub>2</sub> の改善）および PMX 施行後 4 および 12 週後の生存率の改善が期待される。また、上記効果に伴い、胸部画像所見の改善、血中 CRP 濃度の低下、人工呼吸器の使用期間の短縮が期待される。

・特発性肺線維症（IPF）は、原因を特定できない特発性間質性肺炎（IIPs）の中で最も頻度が高い疾患であり、慢性かつ進行性の経過をたどる。高度な線維化が進行して不可逆性の蜂巣肺形成をきたす。<sup>9)</sup>

間質性肺炎の急性増悪は IPF のみならず、他の IIPs や膠原病肺においても認められる。病理学的に、びまん性肺胞障害を呈する本病態は、これまでステロイド大量療法、免疫抑制剤、好中球エラスターゼ阻害薬などが用いられてきたが、予後が極めて不良であり、有効な予防法や治療法は確立していない。<sup>10)</sup>

ポリミキシン B 固定化繊維カラム（製品名「トレミキシン 20R」東レ株式会社）は、エンドトキシン吸着用の血液浄化器として平成 5 年に承認された。近年になり、急性肺障害<sup>2), 3)</sup> や間質性肺炎<sup>4), 5), 6)</sup> あるいは特発性肺線維症<sup>7)</sup> の急性増悪病態に対してトレミキシン 20R を用いた血液浄化療法（以下、PMX 療法）が施行され、肺酸素化能の改善をはじめとする有効性が報告されている

申請医療機関を含めた、厚生労働科学研究の難治性疾患克服研究事業、びまん性肺疾患に関する調査研究の結果<sup>1)</sup> では、これまでの報告における IPF の急性増悪の死亡率が 60%～100%であったのに対して、PMX を施行することにより、1 ヶ月および 3 ヶ月の生存率が 70.1%および 34.5%であり、過去の報告と比較して、予後の改善が期待された。<sup>8)</sup>

【別添2】「特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 患者の適格基準及び選定方法

(1) 適格基準

対象：急性増悪時の IPF 患者（日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会編集の「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」の基準に準じる）

選択基準：

- 1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、80 歳未満の患者  
特発性肺線維症は高齢者に多く発症する疾患であり、50 歳以上で発症することが多いため、65 歳以上の患者も登録可能とした。
- 2) 本臨床研究への参加について、文書による同意が得られた患者。患者の意識がない場合等、患者からの同意取得が困難な場合は、代諾者から文書同意を得ることを可とする  
※「代諾者」とは、被験者の親権を行う者、配偶者、後見人、その他これに準じる者で、両者の生活の実質や精神的共同関係から見て、被験者の最善の利益を図りうる者、である。
- 3) IPF 経過中に 1 ヶ月以内の経過で、以下の全てがみられる場合
  - － 呼吸困難の増強
  - － HRCT 所見で蜂巢肺病変に加えて、新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影
  - － PaO<sub>2</sub> の低下（同一条件下で PaO<sub>2</sub> 10 mmHg 以上の低下）
- 4) 登録時の P/F 比が 300 未満の患者
- 5) 同意取得以前に、PMX 療法の施行経験がない患者

除外基準：

- 1) 妊婦又は授乳婦あるいは妊娠の可能性のある患者
- 2) 血液浄化法、体外循環療法に対してアレルギーなどの既往がある患者
- 3) 他の未承認医療機器あるいは未承認薬の治験に参加している、もしくは臨床試験参加後で未承認薬服薬終了後から未承認薬の血中半減期の 5 倍以上の時間を経過していない患者。
- 4) 末期癌、慢性腎不全、7 日以内の死亡が予測される等、本臨床研究の評価が困難な患者
- 5) エンドトキシン血症の患者
- 6) 臨床的な判断で、明らかな肺感染症、気胸、肺塞栓や心不全が認められた患者
- 7) その他、実施責任医師又は分担医師が不相当であると判断した患者

(2) 選定方法

IPF として臨床診断がなされた患者（及び／又は代諾者）に対し、本臨床研究の内容等を説明し、本臨床研究への参加について自由意思による同意を文書により取得する。

その後、同意取得日までに長期間の観察が行われた場合には、適宜、患者（及び／又は



代諾者) に本臨床試験における参加の意思に変わりのないことを確認すると同時に、血液ガス検査実施する。患者の検査結果に基づき、IPF の急性期増悪と診断された時点で登録する。同意日に登録することも可能である。

全選択基準及び除外基準への適格性を各施設において確認し、適格性が確認された患者を登録する。登録された患者に対し、症例報告書に必要事項を記入する。また、登録された旨を研究統括責任者へ連絡する。

**【別添3】「特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験」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**

本試験は探索的試験として実施し、少数症例で短期効果および中期効果を観察する。また、同時に安全性についても観察する。

**【有効性に関する評価項目】**

短期効果：PMX 療法開始時から終了後 1 週間まで

中期効果：PMX 療法終了後 4 週間及び 12 週間

**(1) 主要評価項目**

PMX 療法開始後 4 週間の生存率 (Kaplan-Meier 法)

**(2) 副次評価項目**

- ① 肺酸素化能の短期効果 (P/F 比および AaD02 の変化)
- ② 胸部画像の短期及び中期効果 (X 線画像又は HRCT 画像所見の変化)
- ③ 血中 CRP の短期効果
- ④ 肺酸素化能の中期効果 (P/F 比および AaD02 の変化)
- ⑤ 人工呼吸器の使用期間
- ⑥ PMX 療法開始後 12 週間の生存率 (Kaplan-Meier 法)

**【安全性に関する評価項目】**

PMX 療法開始 (トレミキシン使用開始) 時点から経過観察期間 (PMX 療法開始後 12 週間) 終了時までに発現した有害事象 (バイタルサイン、臨床検査値等の異常変動を含む) が発現した患者の例数、発現割合の点推定値および 95%信頼区間を算出する。

**【検証的試験への移行の判断】**

本臨床研究における生存率の信頼区間の下限 (39%) が、報告されている既存の治療法の生存率上限 (実測値、40%) と同等以上とする。ただし、判断基準を満たさなかった場合においても、その原因を分析し合理的根拠に基づき対策を取り得る場合は、本臨床試験結果の解析と共に患者選択の臨床的多様性も考慮し、検証的試験への移行を判断する。

【別添4】「特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験」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：承認後～2014年12月（予定）（2年）

予定症例数：20例

うち、既に実績のある症例数：0例

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 73歳 性別 男	特発性肺線維症急性増悪	(自) 2012年6月11日 (至) 2012年7月21日	外来	特発性肺線維症にて外来通院中。急性増悪時にて入院。抗生剤、ステロイド大量療法、CPA大量療法施行、PMXを2回施行し救命を得て退院となった。
整理番号2 年齢 60歳 性別 男	特発性肺線維症急性増悪	(自) 2012年7月5日 (至) 2012年8月1日	外来	特発性肺線維症にて外来通院中。急性増悪時にて入院。抗生剤、ステロイド大量療法、CPA大量療法施行、PMXを2回施行し救命を得て退院となった。
整理番号3 年齢 67歳 性別 男	特発性肺線維症急性増悪	(自) 2010年11月24日 (至) 2010年12月28日	生存	2008年7月、2010年1月、11月と計3回の急性増悪の発症あり。いずれもステロイドパルス療法、免疫抑制剤の使用と併せてPMX-DHP法を施行し、酸素化および画像所見の改善が得られた。

他 20例（病名：特発性肺線維症）

② 有効性が認められなかった事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1 年齢 73歳 性別 女	特発性肺線維症急性増悪	(自) 2004年9月14日 (至) 2004年12月5日	死亡	特発性肺線維症にて外来通院中。急性増悪時にて入院。人工呼吸器管理となり、ステロイド大量療法、CPA大量療法施行、PMXを1回施行するも特発性肺線維症増悪による呼吸不全にて死亡。PMXによる有害事象なし。
整理番号2 年齢 75歳 性別 女	特発性肺線維症急性増悪	(自) 2011年6月17日 (至) 2011年6月29日	死亡	特発性肺線維症にて外来通院中。急性増悪時にて入院。ステロイド大量療法、PMXを2回施行するも特発性肺線維症増悪による呼吸不全にて死亡。PMXによる有害事象なし。

様式第3号 (つづき)

整理番号 3		(自)	死亡	特発性肺線維症急性増悪に対して、ステロイドパルス、エンドキサンプルス療法に加えて PMX-DHP 施行するも、画像所見・呼吸不全ともに改善得られず。第13病日に呼吸不全の進行で死亡された。
年齢 69歳 性別 男		2008年10月3日 (至) 2008年10月15日		

他 28例 (病名：特発性肺線維症)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本疾患は厚生労働省の難病対策である特定疾患治療研究事業の対象疾患に指定されており、各施設における症例数は1症例/月/施設である。本試験は、実施可能な症例数を考慮して、目標症例数は20例と設定し、実施期間を24ヶ月とした。

ここで、本試験における有効率(4週目の生存率)の推定値を、これまでの報告<sup>8)</sup>より60%と設定した場合、20例における予測有効率の95%信頼区間の下限値は39%となる。一方、トレミキシンを用いない既存の治療法の有効率は10~40%と報告されており<sup>1),10)</sup>、その上限値が上記の95%信頼区間の下限値とほぼ同等の値になる。以上の結果、および実施可能性を考慮して、本試験では、20症例で評価することによって、トレミキシン治療の既存治療に対する主要評価項目に対する有用性または推定値は考察できると考えられる。さらに、別途実施する治験による検証的試験により詳細は評価する。

また、予測有効率は下限値であっても39%であり、臨床的にも十分に意義の有る成績が期待でき、20症例による評価は探索的試験としては十分な症例数と考える。

**【別添5】「特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験」の治療計画（申請書類より抜粋）**

**6. 治療計画**

本研究に組み入れた全ての患者に対し、薬物治療（ステロイド大量療法、好中球エラスターゼ阻害薬及び免疫抑制剤の併用療法）に加えて、トレミキシン 20R を用いた PMX 療法を施行する。PMX 療法は、抗凝固剤（ナファモスタットメシレート 30 mg/時）投与下で、血液流量 60～100 mL/分、トレミキシン 1 本につき 6 時間以上（24 時間まで）、最低 2 本（最大 3 本）を使用することとし、PMX 療法終了後 12 週間まで経過観察する。

**【PMX 施行期間】**

1. ステロイド大量療法としてメチルプレドニゾロンを 500 mg/日を 3 日間、その後 250 mg/日を 3 日間、125 mg/日を 3 日間、以後プレドニゾロンを 0.5 mg/kg/日より漸減する。ステロイド大量療法開始と同時に好中球エラスターゼ阻害薬（シベレスタット）を 4.8 mg/kg /日投与する。また、ステロイド大量療法開始後 5 日以内に、原則としてシクロホスファミド 500 mg/m<sup>2</sup> を投与し、その後 7 日以内に、原則としてシクロスポリン（100～150 mg/日）投与を追加する。広域抗生剤併用も可とする。
2. ステロイド大量療法開始後 5 日以内に PMX 療法を開始する。PMX 療法開始後 6 時間で肺酸素化能評価を行い、トレミキシン 2 本目終了後に P/F 比で 10 Torr 以上の悪化を認めた場合には無効と判断し、PMX 療法を終了する。トレミキシンは 1 本目終了後、24 時間以内に 2 本目の施行を行う。3 本目の使用に関しては、2 本目終了後、72 時間以内に施行とする。PMX 療法施行中は、酸素流量や人工呼吸器設定は可能な限り変更しないことを原則とし、また薬剤の投与は可能な限り、PMX 施行終了後に実施することとし、同時に行う際は、カラムの上流の回路内には抗凝固剤以外は投与しない。

**【経過観察期間 (PMX 療法開始後 12 週間)】**

PMX 療法終了後の薬物治療として、急性増悪期のステロイド大量療法から引き続いたステロイド減量法、並びに原則として免疫抑制剤（シクロスポリン）及び好中球エラスターゼ阻害薬（シベレスタット）との併用療法を用いる。

## 先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 北村 惣一郎 技術委員： \_\_\_\_\_

## 先進技術としての適格性

先進医療の名称	早期胃癌に対するセンチネル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
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: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;">           T1NO 単発、4cm 径以下の胃がんの手術成績(がん再発及び胃切後合併症)が優れている結果が出れば、保険収載可(比較的高額器械を要する)         </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： すでに先行研究として、厚労省がん研究助成金(平成 14～17 年)とそれに引き続き先進医療 B-13 で 400 数十例が行われている。引き続き、介入研究で先進医療 B を実施するということであるが、先行研究との関係が申請書の記載上読み取りにくく、明確に記載して頂いた方が、引き続き行われる先進医療 B の意義が理解されやすいと思われた。

「早期胃癌に対するセンチネル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（整理番号 B011）」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

慶應義塾大学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：早期胃癌に対するセンチネル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
適応症：早期胃癌（術前診断T1N0、腫瘍長径4cm以下、単発性）
<p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>センチネルリンパ節(SN)とは腫瘍から直接リンパ流を受けるリンパ節(LN)のことで、最初のLN転移はSNに生じ、SNに転移がなければその他のLNには転移がないとする考え方をSN理論と呼ぶ。すでに実臨床応用中の乳癌や悪性黒色腫に続き、胃癌でも対象を長径4cm以下のcT1N0単発胃癌に限定し、「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と個別化手術の有用性に関する臨床試験」により、SN転移陰性症例にはSNとSNを含むリンパ流域切除を原則とすれば安全な縮小手術が実施可能であることが示されれば、従来手術において認めた術後の小胃症候群(20-30%)やダンピング症候群(15-30%)など長期的QOL低下が改善されることが期待される。また、術中SN生検および迅速病理診断で手術中にLN転移のリスクが把握できれば、より安全な個別化胃癌手術が実施可能となる。</p> <p>（概要）</p> <p>本試験は術前診断T1N0M0、腫瘍長径4cm以下と診断された単発性の早期胃癌症例を対象として、「SNをLN転移の指標とした個別化手術群」を行い、その根治性・安全性を検証する第II相多施設共同単群試験である。すべての症例にSN生検を行い、術中SN転移陰性の場合にはSN流域切除を原則とした縮小胃切除（噴門側胃切除、幽門保存胃切除、胃部分切除、分節切除）を行って「縮小手術群」（A群）とする。流域切除範囲によって縮小手術が困難な場合には従来通りの胃切除術（幽門側胃切除術・胃全摘術）（B群）を実施する。また、SN転移が陽性の場合にはD2LN郭清と定型胃切除（幽門側胃切除、胃全摘術）（C群）を行う。Primary Endpointは5年無再発生存割合、Secondary Endpoints はSN同定率、転移検出感度、3年無再発生存割合、3年・5年全生存割合、術後QOLとする。Primary Endpointすなわち個別化手術の根治性・安全性の評価は、本試験登録A～C群（個別化手術群）の手術成績とこれまで報告されてきた同じ早期胃癌に対する手術成績を比較し、A群のみの部分集団での予後についてもSecondary Endpointとして同時に検証する。術後QOLに関しては「個別化手術群」内での比較も行う。</p> <p>（効果）</p> <p>LN転移率が10%–15%程度で予後がきわめて良好な早期胃癌に対する外科治療は、これまで根治性に主眼がおかれLN転移陰性例に対しても広範な胃切除と徹底したLN郭清術</p>

が行われ、長期的な QOL の低下（小胃症候群やダンピング症候群）が問題となっていた。近年、根治性に加えて長期的 QOL を重視した機能温存・縮小手術が求められている。本研究結果で、SN による個別化手術が従来の成績に劣らず長期的 QOL を改善させるものであれば、多くの患者にとって大きな恩恵となり、同時にわが国から世界に発信できる新しい胃癌縮小手術のエビデンスとなりうる。

（先進医療に係る費用）

通常の診療費用に加えて、先進医療として60,400円

申請医療機関	慶應義塾大学病院
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回審議】

(1)開催日時：平成25年7月23日(火) 17:00~18:30

(第7回 先進医療技術審査部会)

#### (2)議事概要

慶應義塾大学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「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7回先進医療技術審査部会資料1-2 参照

（本会議での指摘事項及び回答）

（別紙2）先進医療B011に対する第7回先進医療技術審査部会における指摘事項参照

### 【第2回審議】

(1)開催日時：平成25年10月23日(水) 16:30~17:50

(第10回 先進医療技術審査部会)

#### (2)議事概要

慶應義塾大学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「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）

（別紙3）第10回先進医療技術審査部会資料1-2 参照

（本会議等での指摘事項及び回答）

（別紙4）先進医療B011に対する第10回先進医療技術審査部会における指摘事項参照



### 3. 先進医療技術審査部会での検討結果

慶應義塾大学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7回先進医療技術審査部会

資料1-2

平 25 年 7 月 23 日

**先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B011)**

評価委員 主担当：山中  
副担当：山口 副担当：田島 技術委員： ー

先進医療の名称	早期胃癌に対するセンチネル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
申請医療機関の名称	慶應義塾大学病院
医療技術の概要	術前診断 T1N0M0、腫瘍長径 4cm 以下と診断された単発性の早期胃癌症例を対象として、「センチネルリンパ節をリンパ節転移の指標とした個別化手術群」と「従来手術群」の 2 群にランダム割付を行い、前者の後者に対する根治性・安全性における非劣性を検証する第 III 相多施設共同臨床試験である。

**【実施体制の評価】 評価者：山口**

1. 実施責任医師等の体制	<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
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。）	

**【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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<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。）	
1. 患者説明文の「3 研究方法・研究協力事項」において、従来手術群に割り付けられた患者さんは、手術中の見張りリンパ節生検を実施し、転移の有無にかかわらず、定型胃切除＋通常リンパ節郭清を実施するとなっている。一方、個別化手術グループに割り付けられ、手術中の見張りリンパ節生検が陽性であった患者さん（個別化手術群 C）は定型胃切除＋拡大リンパ節郭清を実施するとなっている。	

1) 従来手術群に割り付けられ、見張りリンパ節生検の結果、リンパ節転移を認めたとした場合、拡大ではなく、通常リンパ節郭清が実施されるとなると、従来手術に割り付けられた患者さんは不利益を被るのではないかと解釈する可能性があります。これらのことについて患者さんに誤解をまねかないよう、詳しく患者説明文に記載すること。

2) 「先進医療届出書 様式第3号 6. 治療計画 2) 実施術式の決定方法 ②の末尾」に、従来手術群の術式として「通常の郭清範囲外にSNが検出された場合にはSN理論に則り、その流域切除も追加する。」とある。もし、このことが、通常リンパ節切除の範囲外のことを指すのであれば、先進医療届出書の記載に合致するように患者説明文にも記載すること。

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。)

【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。)	
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。)	
10. 11. 15. については適ではあるが以下を考慮すること。	
10.	
- 試験治療群の無再発率は98%と期待されている。これだけの高水準のもとでの評価であれば、必ずしもランダム化を行わず、シングルアーム試験として評価	

できるように思う。検討いただきたい。

- 現在の実施計画書内には、統計解析に関する記載がないので、追記すること

11.  
慶應大学クリニカルリサーチセンターと外部 CRO の役割分担を明確にすること

15.  
試験実施に関する資金源、COI についての記載がないので、追記すること

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	520 例		予定試験期間	2013-2015 年
<p>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。）            胃癌におけるセンチネルリンパ節理論の臨床的意義を評価し、将来的な薬事承認をめざすための重要な臨床試験として位置づけられると考えます。まずは、上記の諸指摘事項について適切な修正を求めます。</p>				
<p>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。）</p>				

先進医療B011 に対する第7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：早期胃癌に対するセンチネル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

2013年9月13日

慶應義塾大学外科学教室（一般・消化器）北川雄光、竹内裕也、神谷諭

1. 本試験を2群で実施する場合、

- ・ 従来手術群に割り付けられ、センチネルリンパ節生検の結果、リンパ節転移を認めた場合、拡大ではなく、通常リンパ節郭清が実施されるとなると、従来手術に割り付けられた患者さんは不利益を被るのではないかと解釈する可能性がある。これらのことについて患者さんに誤解をまねかないよう、詳しく患者説明文に記載すること。
- ・ 「先進医療届出書 様式第3号 6. 治療計画 2) 実施術式の決定方法 ②の末尾」に、従来手術群の術式として「通常の郭清範囲外にSNが検出された場合にはSN理論に則り、その流域切除も追加する。」とある。もし、このことが、通常リンパ節切除の範囲外のことを指すのであれば、先進医療届出書の記載に合致するように患者説明文にも記載すること。

【回答】

指摘事項2での御提案に従いまして単群試験のデザインを採用したいと思いません。

2. 以下の理由から単群試験での実施を考慮すること。あるいは、現行のデザインのまま実施する場合には、以下の論点を踏まえて、個別化手術群が臨床的意義を有すると判断するための条件・解析方法を明確にするよう、試験実施計画書の記載内容を改訂すること。

- ・ 本試験の対象となる集団での無再発割合は98%と高い成績であるとされているため、ランダム化を行わなくとも有効性を示し得るとの見解もある。ただし、この場合、縮小手術に伴う術後機能温存性の改善などを外部対照との比較で評価し得るか否かを事前に検討しておく必要がある。
- ・ 現行のデザインでは試験内部に比較可能性が担保された対照を取り得るために個別化手術群での術後機能温存性の改善などの意義を（探索的とはいえ）示しやすい一方、個別化手術群A～Cのうちセンチネルリンパ節転移が陰性で縮小胃切除不可である個別化手術群Bは従来手術群の術

式と類似しており、B群の登録例が予想より多い場合などには、主要評価項目である5年後の無再発生存割合が従来手術群とくらべて劣らないことが証明されても、縮小手術が行われる個別化手術群Aでの無再発割合が十分高いと判断できるか否かが自明ではない。

#### 【回答】

無作為化比較試験のデザインでは、個別化手術群Aと従来手術群では患者背景が異なるため、個別化手術のレジメン全体と従来手術群との比較（非劣性の仮説）を計画していました。ただし御指摘頂きましたように、個別化手術群Bの例数が多い場合に非劣性の意義が低下しますので、御提案頂きました単群試験のデザインを採用したいと思います。

単群試験における個別化手術の有効性評価は、当該術式の無再発割合  $p$  が事前に定義した閾値  $c$ （本試験では、以下に示しますように90%としています）を上回るといふ仮説を統計学的に検証することにより行う計画です。解析方法の概略を以下に示します。

#### 試験実施計画書 統計解析計画の概略

##### 「解析方法」

試験参加集団における無再発割合  $p$  の両側95%信頼区間をClopper-Pearson法により計算し、その信頼下限が事前に設定した閾値  $c$  よりも大きい場合、帰無仮説  $H_0: p = c$  を棄却し、 $p > c$  であると判定する。そして本試験での無再発割合の閾値は、想定される従来手術群の無再発割合98%の不確実性と通常使用される非劣性のマージン（5~10%）を考慮して90%と設定する。なおこの基準を用いる場合、以下に示す本試験の規模（解析対象例数：202例）では、実際の無再発割合の点推定値が94~95%とならないと95%信頼区間の下限が閾値を上回らない計算となる。

##### 「必要症例数の計算」

個別化手術群の無再発割合を98%と仮定し、閾値を90%とすると、個別化手術群の無再発割合のexactな両側95%信頼区間（有意水準両側5%に相当する）の下限が閾値を上回る確率（検定での検出力に相当）を90%にするには、症例数は202例になる。ただし試験の脱落率を10%程度と見積もる必要があるため、本試験の目標症例数は225例と決定した。なお無再発割合の推定精度に関しては、症例数が202例で無再発率が98%の場合、両側95%信頼区間の下限と点推定値の差は3%であり、点推定  $\pm 3\%$  で比率が推定でき、十分に高い精度が得られる。今回単群試験となるよう先進医療実施届出書、実施計画書他各種提出書類を修正いたしました。

3. 慶應大学クリニカルリサーチセンターと外部 CRO の役割分担を明確にすること。

【回答】

本臨床試験の立案遂行にあたり、慶應義塾大学クリニカルリサーチセンターはとくにプロトコール作成時の統計学的仮説に基づいた症例数設定を担当し、外部業者は試験開始後のデータ管理と解析を担当します。外部業者にデータ管理と解析を委託することにより、本臨床試験の透明性を高め、科学的な質を担保できると考えております。

4. 試験実施に関する資金源、COI についての記載がないので、追記すること

【回答】

本研究に係る研究資金は、大鵬薬品工業臨床腫瘍学研究寄附講座Ⅲの臨床研究活動の一環として、本研究に関する損害賠償保険加入、EDC/DM 構築・管理運営費用を同講座研究費から支出いたします。また、本研究では大鵬薬品工業と関連のある薬剤、医療機器は未承認部分も含めて一切使用しておりません。

本研究で用いる未承認薬剤、医療機器に関する COI に関して

本研究で用いる未承認薬剤、医療機器に関して企業からの無償提供は受けておりません。研究代表者北川につきましては、奨学指定寄付、講演演者・司会等の業務に対する報酬を受けておりますが、本件研究に直接関連したのではなく慶應義塾大学医学部利益相反マネージメント委員会にて審議の上、承認されております。資金源、COI の詳細については先進医療実施届出書（P20 1 2. 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）に追記いたしました。

5. 旧高度医療で実施された先行研究と今回申請した試験との関係を以下の点に留意し、先進医療実施届出書、患者説明文に追記すること。

- ・ 従来の色素法でセンチネルリンパ節を検出する際には、感度、特異度等が低値であったことを考慮して、色素とトレーサーを用いた dual 法を用いて試験を実施するに至ったことについて先進医療実施届出書に記載すること。
- ・ 患者説明文において、旧高度医療で実施された結果、どのようなことが明らかになり、さらに今回の試験を通じてどのようなことをあきらかにするかについて患者説明文に追記すること。

【回答】

説明不足であったかと存じますが、先行研究におきましても今回の申請試験と

同様に色素とアイソトープによる dual 法を用いております。この点がより明確に分かるよう届出書の記載を修正いたしました。今回ご指摘の点がより明確になるよう患者説明文を修正いたしました。

6. 乳がんに対するセンチネルリンパ節理論の有用性については海外のエビデンスと合わせて公知申請が可能であった。一方、胃がんに対するセンチネルリンパ節理論の有用性については海外で十分なエビデンスがないことを考慮すると、公知に該当するかどうか不明であるため、ロードマップを再考すること。

**【回答】**

ご指摘のように乳がん比べて胃がんに対するセンチネルリンパ節理論の有用性に関する海外のエビデンスは十分ではありませんが、現在韓国におきまして早期胃がんを対象に従来手術とセンチネルリンパ節理論に基づいた縮小治療を長期予後で比較する臨床試験（ランダム化比較試験）が遂行中であります。今回申請する臨床試験と韓国からのエビデンスを合わせて胃がんに対するセンチネルリンパ節理論の有用性と長期予後における安全性が明らかになれば公知申請も可能と考えております。他方、公知に至らなければ、薬事承認にむけた心試験のデザインを検討いたします。今回ロードマップを一部修正いたしました。



第10回先進医療技術審査部会

資料1-2

平成25年10月23日

**先進医療B 実施計画等 再評価表 (番号 B011)**

評価委員            主担当：山中             
 副担当：山口            副担当：田島            技術委員：           

先進医療の名称	早期胃癌に対するセンチネル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
申請医療機関の名称	慶應義塾大学病院
医療技術の概要	本試験は術前診断 T1N0M0、腫瘍長径 4cm 以下と診断された単発性の早期胃癌症例を対象として、「SN を LN 転移の指標とした個別化手術」を行い、その根治性・安全性を検証する第 II 相多施設共同臨床試験である。すべての症例に SN 生検を行い、術中 SN 転移陰性の場合には SN 流域切除を原則とした縮小胃切除（噴門側胃切除、幽門保存胃切除、胃部分切除、分節切除）を行って「縮小手術群」とする。流域切除範囲によって縮小手術が困難な場合には従来通りの胃切除術（幽門側胃切除術・胃全摘術）を実施する。また、SN 転移が陽性の場合には D2LN 郭清と定型胃切除（幽門側胃切除、胃全摘術）を行う。主要評価項目は 5 年無再発生存割合である。

**【実施体制の評価】 評価者：山口**

1. 実施責任医師等の体制	<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
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。）		

**【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	<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
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 患者相談等の対応も整備されている。		

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。）
-------------------------------------

【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。）		
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	<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	225 例	予定試験期間		
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。） 前回の各指摘事項に対して、適切に修正がなされた。胃癌におけるセンチネルリンパ節理論の薬事承認をめざす重要な臨床試験として速やかに実施・遂行されることを期待する。				
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。）				

先進医療B011 に対する第10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：早期胃癌に対するセンチネル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

2013年10月25日

慶應義塾大学外科学教室（一般・消化器）

北川雄光、竹内裕也、神谷諭

1. 今回の単群試験に変更した先進医療実施届出書の中に「従来手術群」の記載が見受けられる。(先進医療実施届出書 P18, 25)。外部比較としての従来手術成績について根拠を記載し、外部比較であることが明確になるように記載を適切にすること。

【回答】

本試験登録すべての症例を過去の成績と比較し検証する事を予定しています。修正前の「従来手術群」と混同しやすいと思われたため、記載を訂正いたしました。

2. 副次評価として、センチネルリンパ節転移が陰性かつ縮小手術が可能である A 群のみの部分集団で予後が不良でないことを確認する旨を試験実施計画書および先進医療実施計画書に加筆すること

【回答】

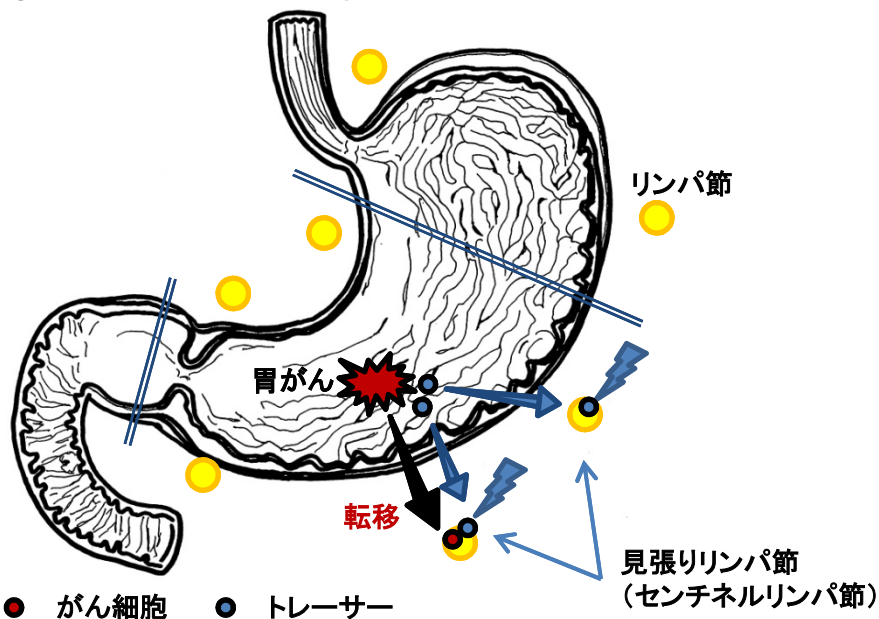
試験実施計画書および先進医療実施届出書に部分集団での検証を加えることを追記いたしました。

## ■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387人 SNによる転移診断率99%

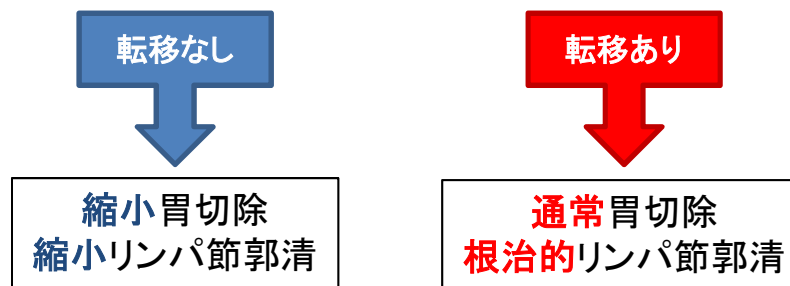


## SN生検と根治性を損なわない縮小手術

- 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)

学会  
要望

## 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、第II相多施設共同試験  
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、第II相多施設共同試験  
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

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

**【別添 1】「早期胃癌に対するセンチネル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」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：

早期胃癌（術前診断 T1N0、腫瘍長径 4 cm 以下、単発性）

効能・効果：

従来、早期胃癌に対する外科治療はその根治性に主眼が置かれ、リンパ節転移陰性症例にも広範な胃切除とリンパ節郭清が行われてきた。そのため、小胃症状（20-30%）やダンピング症候群（15-30%）など長期的 QOL の低下が問題となっていた（アルファクラブホームページ <http://alpha-club.jp/>）。近年では根治性に加え長期的 QOL を重視した機能温存縮小手術が次世代の術式として期待されている。

センチネルリンパ節の歴史は、1960 年に Gould らが耳下腺腫瘍における特定のリンパ節をセンチネルリンパ節と命名し、その転移診断により頸部郭清術の適応を決定したことに始まる。1977 年には Cabanas らが陰茎癌においてリンパ管造影を行い SN を同定、1992 年には Morton らが早期悪性黒色腫において色素を用いて SN を同定し、その転移の有無が所属リンパ節の転移状況を反映していると報告した。症例個々に SN 同定が可能であると報告した Morton らの報告により以降急速に SN に関する研究がすすめられた。乳癌領域では 1993 年に Krag らが放射性同位元素を、1994 年には Giuliano らが色素を用いて SN を同定し、その高い同定率・転移検出能から乳癌での SN 理論の妥当性が証明された。術後合併症に悩む患者からの要望も強く多数の臨床例が積み上げられ、ザンクトガレンにおける乳癌国際会議でもセンチネルリンパ節生検は世界の標準治療として認められた。胃癌領域では 1994 年に三輪らが「胃癌縮小手術における根治性確保の工夫：内視鏡的リンパ系描出法」として内視鏡下に 2%パテントブルーを腫瘍周囲へ投与し青染されたリンパ節を SN として診断し、短時間で転移診断を行う方法を報告した。しかしながら当時胃リンパ流は多方向性であること、跳躍転移が存在することなど、その実臨床応用へは懐疑的な意見もあった。そこで我々 SNNS 研究会は胃癌 SN 生検に関する多施設共同試験を計画し、その妥当性の検証を行った。胃癌におけるセンチネルリンパ節（SN）理論の臨床応用可能性については、平成 14-17 年度厚生労働省がん研究助成「各種臓器における見張りリンパ節ナビゲーション手術標準手技の確立」の一環として SNNS 研究会多施設共同研究「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」及びそれに引き続く先進医療 B13 番「早期癌に対する腹腔鏡下センチネルリンパ節生検」が胃癌 cT1N0/cT2N0 症例を対象として行われた。この先行研究では SN を同定するためのトレーサーとして色素と RI が用いられ、切除には患者安全のために SN 生検のみならず標準リンパ節郭清術も付加されていた。502 例が本試験に登録され、うち 466 例に SN 生検が実施された（除外理由…術中除外症例 7 例：RI トレーサー調整不良 1 例、多発癌 1 例、患者拒否 3 例、手術中止 2 例。術中除外症例 29 例：術中肉眼的 LN 転移陽性 7 例、原発巣漿膜浸潤陽性 1 例、縮小手術実施 18 例、血液酸素飽和度の低下 1 例、腹腔内高度癒着 1 例、高齢ハイリスク 1 例）。検出された SN は平均 5.4 個で同定率は 97.8%(456/466)



であった。リンパ節転移陽性の 67 例のうち SN 転移陽性例は 63 例であった。以上の結果より SN による転移検出感度は 94.0%(63/67)、陰性的中率は 98.9%(389/393)、正診率は 99.1%(452/456)であった。4 例の偽陰性例のうち 3 例は腫瘍長径 4cm 以上あるいは SS 浸潤癌であり、cT1N0 の 1 例で検出された転移リンパ節も SN 流域内の転移のみであった。SN 生検手技自体による重篤な有害事象は認めなかった。この結果から対象を長径 4cm 以下の cT1N0 単発胃癌に限定し、原発巣の切除に加え、SN 転移陰性症例には SN と SN を含むリンパ流域 (SN Basin : 後述) 切除を、SN 転移陽性例には従来通りの定型手術を行う事で患者個々のリスクに応じた個別化手術が実施可能であるという事が示された。

本研究ではその結果を応用し、SN を指標とした術式選択、すなわち転移陰性例には SN 流域切除を原則とした縮小手術を、また SN 転移陽性例には定型手術を行う事による症例毎のリスクに応じた必要十分な個別化手術の実施・実臨床応用を目指している。本研究結果が、従来の早期胃癌手術の成績と比較して、根治性を損なうことなく長期的な QOL の改善を示せば、本術式は胃癌治療の新たな選択肢として、わが国の多くの患者にとっての恩恵となることと考えている。また、本研究で得られた SN 分布や転移のデータを解析することで、胃のリンパ流に関するより詳細な検討が可能となり、解剖学的特徴から胃癌の転移動態が解明されれば、将来的には腫瘍の局在や深達度診断・組織型などに基づいた新しい治療法も期待される。このように本試験はわが国から世界に発信できる新しい胃癌縮小手術のエビデンスとなりうる。

#### 【定義】

- ・ 同定率…SN トレーサー投与症例のうち少なくとも SN がひとつ検出された症例の割合
- ・ 転移検出感度…LN 転移陽性症例のうち SN 転移も陽性であった症例の割合
- ・ 陰性的中率…SN 転移陰性症例のうち、術後病理診断でも LN 転移を認めなかった症例の割合
- ・ 偽陰性率…SN 転移陰性症例のうち術後病理診断で LN 転移を認めた症例の割合
- ・ 正診率…1－偽陰性率

**【別添2】「早期胃癌に対するセンチネル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」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**

1) 選択基準

- 1) 試験参加時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下
- 2) 術前評価で cT1N0M0 と診断された早期胃癌
- 3) 単発例
- 4) 腫瘍長径 4cm 以下
- 5) 当該被験者より試験参加への同意が得られたもの
- 6) 生検組織の組織型は問わない

2) 除外基準

- 1) 妊婦・薬剤アレルギー歴・喘息の既往歴があるもの
- 2) 多発症例および他癌併存症例（5年以内に他癌治療歴のあるものも除く）
- 3) 同病変への内視鏡治療歴がある症例
- 4) 胃切除後の残胃癌
- 5) 内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）の絶対適用病変
- 6) 主治医が本研究の参加が不適切であると判断した場合
- 7) 試験登録後に被験者が本研究への参加を拒否した場合



**【別添3】「早期胃癌に対するセンチネル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」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**

本試験はSNを転移の指標とした個別化手術の根治性・安全性を検証する第II相多施設共同臨床試験である。対象はこれまで報告されてきた同じ早期胃癌に対する手術成績とし、**Primary endpoint** すなわち根治性・安全性の評価は、本試験登録症例の5年無再発生存割合とする。また**Secondary endpoint** としては術後3年無再発生存割合、無再発生存期間、3年・5年全生存割合、SN同定率・分布・転移状況・転移検出感度、術後QOL等を検証し、A群のみの部分集団での予後についても同時に検証する。術後QOLについてはA・B・C群間で相互に比較調査する。現在胃術後QOLの一般化した評価方法は確立しておらず、本試験における評価も探索的位置づけとする。表3の如く原発巣の部位別に分類した評価も行う。データ集積は前向きかつ連続的にいき、登録されたすべての症例について、以下の項目について記録する。

**①エンドポイント**

- ・ **Primary endpoint** : 術後5年無再発生存割合
- ・ **Secondary endpoints** : 術後3年無再発生存割合、無再発生存期間、3年・5年全生存割合、SN同定率・分布・転移状況・転移検出感度、術後QOL（術期合併症の有無、術後在院期間、術後の栄養状態・消化吸収機能ほか）

**②センチネルリンパ節**

術前診断(部位、深達度、形態)、病理診断(組織型、SN個数・局在、術中迅速凍結標本および永久標本によるSN転移の有無、非SN(non-SN)への転移の有無と局在)を記録する。

**③術後再発・転移の有無**

術後は少なくとも6ヶ月毎の採血・上部消化管内視鏡・CTを行い、再発・転移の有無・形式について調査する。術後補助化学療法があればその有無についても記載する。

**④手術侵襲および術後栄養状態・消化吸収機能**

手術時間、出血量、開腹/腹腔鏡、術後在院期間、術後合併症(縫合不全、狭窄、術後肺炎、吻合部出血、創感染、腸閉塞)など。CT・内視鏡所見(RGB分類による残胃評価)は術前および術後6ヶ月毎、栄養指標(体重変動、採血)、術後QOLアンケート(EORTC QLQ-STO22を改編)は術前および術後1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、以降6ヶ月ごとに調査する。

**表4. 検査スケジュール**

検査等	手術前	周術期 (入院中)	手術後			
			1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	12ヶ月
血液検査	○	必要時	○	○	○	○
体重測定	○	必要時	○	○	○	○
問診票	○	必要時	○	○	○	○
CT検査	○	必要時	—	—	○	○
内視鏡検査	○	必要時	—	—	○	○

血液検査：白血球数、CRP、血清総タンパク、アルブミン、血清総コレステロール、ヘモグロビン、MCV、MCHC、血清鉄、血清ビタミンB12、CEA、CA19-9  
 内視鏡所見：狭窄、逆流性食道炎(Los Angeles 分類)

### 研究体制と年次計画

平成 19-21 年度厚生労働科学研究費補助金（臨床応用基盤研究事業）「臨床的リンパ節転移陰性胃癌に対するセンチネルリンパ節生検の安全性に関する多施設共同臨床試験」と SNNS 研究会多施設共同研究「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」に参加し、胃癌 SN 生検手技に十分な経験を持つ全国 17 の基幹病院のみが参加する。登録期間は 2 年間、予定登録患者数は合計 225 例とし追跡調査を行う。

平成 25 年からの症例登録開始、最長 5 年間の追跡調査を予定している。本臨床試験の立案遂行にあたり、慶應義塾大学クリニカルリサーチセンター（Clinical Research Center : CCR）は特にプロトコル作成時の統計学的仮説に基づいた症例数設定を担当し、データの管理・解析は、外部業者（株式会社 ACRONET）に委託し、試験進行状況に応じてデータの正当性評価・調整を行う。常時安全性・妥当性および個人情報の管理について厳重に監視する。

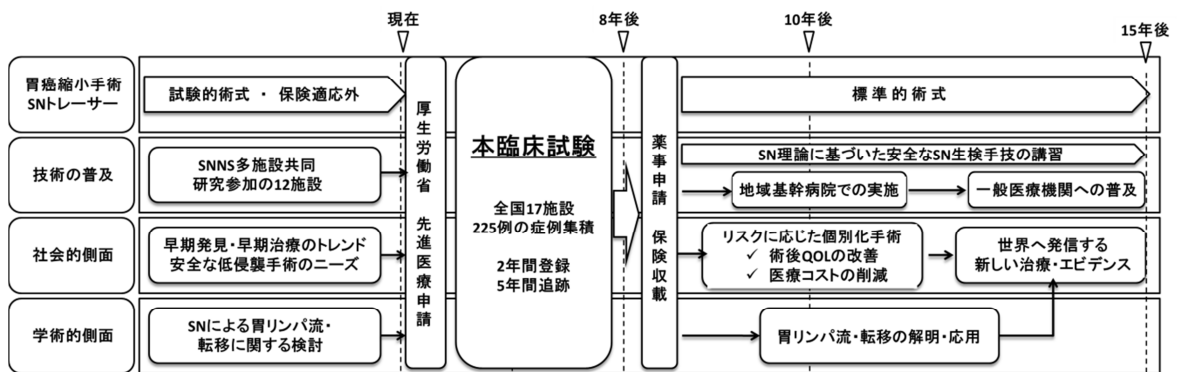


図 3. 本臨床試験から実臨床応用へのロードマップ

【別添 4】「早期胃癌に対するセンチネル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」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：2年間登録、5年間追跡

予定症例数：225例

既の実績のある症例数：466例

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	胃体中部 早期胃癌	(自)2011年 12月7日 (至)2011年 12月20日	軽快 退院	本研究の適応症例。SN生検でSN転移陰性を確認し胃分節切除を実施。術後経過良好で術後11病日に軽快退院。
年齢 61歳 性別 男性				
整理番号 2	胃体上部 早期胃癌	(自)2011年 12月2日 (至)2011年 12月14日	軽快 退院	本研究の適応症例。SN生検でSN転移陰性を確認し、噴門側胃切除を実施。術後経過良好で術後12病日に軽快退院。
年齢 47歳 性別 男性				
整理番号 3	胃体中部 早期胃癌	(自)2011年 12月1日 (至)2011年 12月13日	軽快 退院	本研究の適応症例。SN生検でSN転移陰性を確認し、幽門側胃切除を実施。術後経過良好で術後12病日に軽快退院。
年齢 66歳 性別 男性				

他 早期胃癌症例 約400例

① 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 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				
整理番号 2		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				
整理番号 3		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				

他 0例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本試験においては、個別化手術（本試験登録A～C群）による成績が、これまで報告されてきた早期胃癌に対する手術成績（外部対照）に対して、以下に記す方法で非劣性であるか否かを判定する。本試験での無再発割合の閾値は、想定される従来手術成績の無再発割合98%の

不確実性と通常使用される非劣性のマージン（5～10%）を考慮して 90%と設定する。なおこの基準を用いる場合、以下に示す本試験の規模（解析対象例数：202 例）では、実際の無再発割合の点推定値が 94 ～ 95% とならないと 95%信頼区間の下限が閾値を上回らない計算となる。

個別化手術の無再発割合を 98%と仮定し、閾値を 90%とすると、個別化手術の無再発割合の exact な両側 95%信頼区間（有意水準両側 5%に相当する）の下限が閾値を上回る確率（検定での検出力に相当）を 90%にするには、症例数は 202 例になる。ただし試験の脱落率を 10%程度と見積もる必要があるので、本試験の目標症例数は 225 例と決定した。なお無再発割合の推定精度に関しては、症例数が 202 例で無再発率が 98%の場合、両側 95%信頼区間の下限と点推定値の差は 3%であり、点推定  $\pm 3\%$ で比率が推定でき、十分に高い精度が得られる。

【別添5】「早期胃癌に対するセンチネル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」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画（図1）

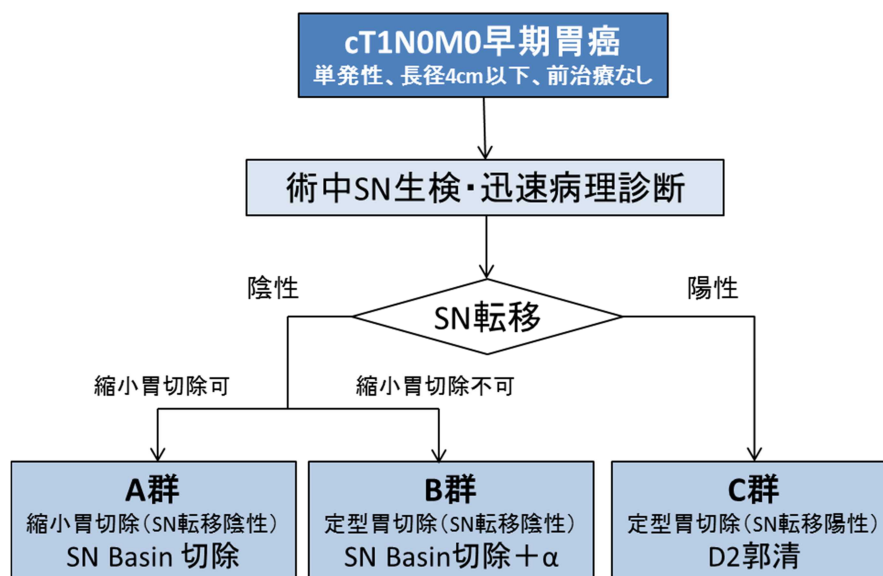


図1. 早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験（概要図）

（慶應義塾大学における過去の実績に基づき，A群 110例，B群 100例，C群 15例を想定）

本試験は cT1N0M0 早期胃癌を対象として，SN をリンパ節転移の指標とした個別化手術の有用性（根治性・安全性）を検証する第 II 相多施設共同試験である。

1) 試験登録と SN 同定方法・転移診断

上部消化管内視鏡・消化管造影検査・CTなどで上記適応と診断した症例に対して、十分な説明と文書による同意のうえ本臨床試験への登録を行う。登録されたすべての症例には後述の方法で SN 生検と術中迅速病理診断を行う。術式は開腹/腹腔鏡いずれも許容する。

① トレーサーの打ち込み

登録症例すべてについて SN 生検・迅速病理診断を行う。トレーサーとして、手術前日にラジオアイソトープ 99m Tc tin colloid(RI)を、当日の手術開始直前または手術中に色素 indocyanine green(ICG)または indigocarmine を、それぞれ 0.5ml ずつ内視鏡下に腫瘍周囲 4か所の粘膜下層へ投与する(表 1)。トレーサー投与手技による精度のばらつきを少なくするため、習熟した同一の実施者が行う事が好ましい。

表 1. トレーサーの投与と検出方法

トレーサー		投与時期	投与量	投与部位	検出方法
RI	テクネシウムスズコロイド (テクネシウム:スズ=1:1)	手術前日	0.5ml × 4 か所	腫瘍周囲の 粘膜下層 (内視鏡使用)	ガンマ プローベ
色素	0.5% ICG インジゴカルミン	手術開始時 もしくは手術中			目視

(※RI の count up があったもの、もしくは色素で染色されたものを SN として同定する。)

## ②SN の同定と転移診断

RI もしくは色素トレーサーの集積したリンパ節をもって SN と診断するが、色素は目視、あるいは PDE などの赤外光観察で、RI はガンマプローブを用いて検出する。術野で SN を同定したらまず SN と SN Basin(図 2)の切除を行う。切除された一連のリンパ節群はバックテーブルに移して改めて SN を検索・剖出し、SN 毎に色素による染色の有無と RI カウントを計測する。RI カウントはガンマプローブで 10 秒間 2 回測定し、値の高い方を採用する。摘出した SN は術中迅速病理診断に提出し、転移の有無について診断する。術野では体内に SN の遺残なきことを十分確認する。

## ③SN Basin の概念

リンパ節切除の基本となる SN Basin の考え方には、Miwa、Kinami らが提唱している胃リンパ流の分類(図 2)を用いる。胃の主要脈管の走行に基づいてリンパ流域 (Basin) を設定し、Basin 切除といった場合には、その主要な血管およびリンパ節を含めた一連の組織を一塊にして切除することとする。このリンパ流による分類は解剖学的見地からも合理的であり、先の臨床試験の結果からも、前述の適応を満たす病変でかつ SN 転移陰性例に最低限 SN Basin 切除を行えば、非 SN への転移陽性リンパ節も残さず切除することが可能であることが示されており、理論的に安全な縮小手術が可能である。

なお、本試験ではこれら Basin に含まれないリンパ領域(No2 領域など)は別個の Basin として取り扱う。

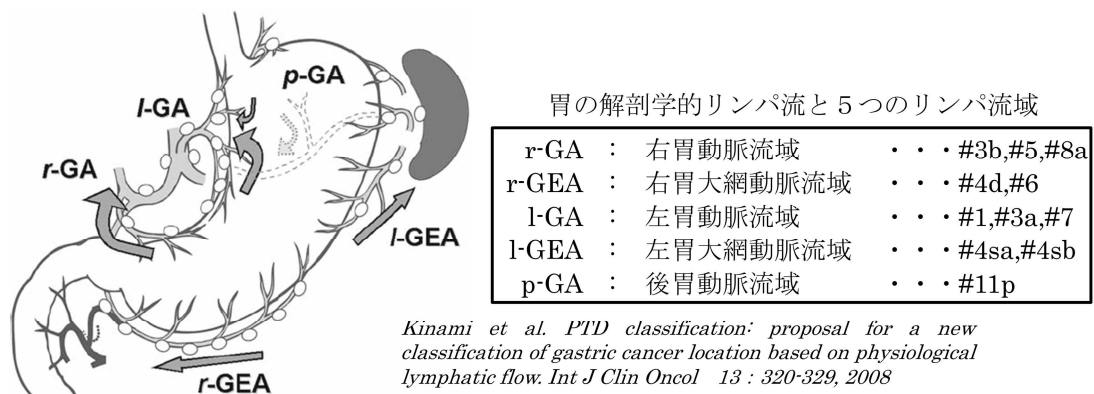


図 2. 胃の解剖学的リンパ流とリンパ流域

## 2) 実施術式の決定方法

### ①個別化手術群の術式決定 (図 1)

本試験に登録され、SN 転移陰性と診断された症例で、切除 Basin の範囲から縮小手術が可能な症例については SN と SN Basin の切除からなる縮小リンパ節郭清と縮小胃切除(胃局所切除術、分節切除術、幽門保存胃切除術、噴門側胃切除術等)を実施し「A 群: 縮小胃切除(SN

転移陰性) SN Basin 切除群」とする。患者の安全性に最大限配慮し、SN だけではなく SN を含む Basin の切除は最低限行う。Basin 切除範囲によっては胃切除範囲の縮小が困難な場合も予想されるが、その際には従来通りの胃切除（幽門側胃切除術・胃全摘術）とリンパ節郭清（D1+）を行い「B 群：定型胃切除(SN 転移陰性) SN Basin 切除+a 群」とする。最終的に縮小手術を実施するか否かの判断は術中の所見から術者が判断することとする。一方で、SN 転移陽性と診断された症例には胃癌治療ガイドラインに準拠した D2 リンパ節郭清と定型胃切除（幽門側胃切除術、胃全摘術）を行い「C 群：定型胃切除(SN 転移陽性) D2 郭清群」とする。

②リンパ節微小転移の取り扱いについて（表 2）

微小転移 micro metastasis(MM)は UICC 第 7 版 TNM 分類において転移最大径 2 mm 以下のものと定義され、pN1(mi)と表記される。更に 0.2mm 以下のものを isolated tumor cell(ITC)として区別するが、これは転移としてみなさず pN0(i+)と表記される。胃癌における微小転移の臨床的意義については様々な報告があり、いまだ確立されていない。本試験においては安全性と侵襲を考慮し、以下のように規定した。ただし、安全性の担保のため最終的には主治医の判断により総合的に実施術式および術後治療方針を決定することとし、永久標本の結果により追加手術、術後補助化学療法を施行することも許容する。

表 2. リンパ節微小転移の取り扱い

	Macro metastasis(+) 転移最大径 >2mm	Micro metastasis(+) 転移最大径 0.2mm~2mm	Isolated tumor cell(+) 転移最大径 <0.2mm	転移なし
術中生検 SN	定型胃切除 + D2 郭清		定型胃切除+D2 郭清 もしくはそれに準ずる郭清	縮小手術
永久標本 SN・NSN	pStage II・III(pT1 を除く)には術後補助化学療法を追加 それ以外は経過観察		経過観察	

③原発巣の局在による術式の選択（表 3）

原則として以下の表に準じて術式を設定する。例えば、腫瘍原発が U 領域で SN 転移が陰性の場合には、縮小手術として噴門側胃切除術もしくは局所切除術を行うが、SN 転移が陽性の場合には胃全摘を行う。

表 3. 腫瘍局在による縮小胃切除と非縮小胃切除の規定

	胃切除範囲			リンパ節郭清
	U 領域	M 領域	L 領域	
縮小胃切除	噴門側胃切除 局所切除	胃分節切除 幽門保存胃切除 局所切除	幽門洞切除 小範囲切除	SN と SN Basin 切除
非縮小胃切除	胃全摘	幽門側胃切除	幽門側胃切除	D1~D2 郭清

④術後化学療法・放射線治療の取り扱いについて

本試験における術後補助化学療法については術後病理所見に従い、以下のように規定する。プロトコール治療完了後の再発、及びプロトコール治療中止後の後治療については、特に規定しない。

1) pStage IA、IB かつ根治度 A・B の場合：治療で経過観察をする。

2) pStage II、IIIA、IIIB かつ根治度 A・B の場合：

胃切除後 6 週間以内に、以下の投与レジメンで S-1 による術後化学療法を開始し、術後 1 年間継続することを推奨する。なお、S-1 以外の薬剤の使用は許容しない。また、術後補助化学療法を施行しなかった場合でも、プロトコル逸脱とはしない。

3) pStage IV もしくは根治度 C の場合：プロトコル逸脱として後治療は自由とする。

#### S-1 投与量・投与法

S-1 の 28 日連続投与と 14 日間の休薬期間をもって 1 コースとし、手術後から 1 年間 (8 コース：48 週) 投与する。

S-1 投与量	投与法	投与日	休薬日
80-120mg/body	1 日 2 回の経口投与	day 1-28	day 29-42

・ S-1 投与量は以下に従う。

体表面積	S-1 投与量
1.25m <sup>2</sup> 未満	→ 80 mg/day (20mg x 4cap)
1.25m <sup>2</sup> 以上、1.50m <sup>2</sup> 未満	→ 100 mg/day (25mg x 4cap)
1.50m <sup>2</sup> 以上	→ 120 mg/day (20mg x 6cap)

・ S-1 投与の日内分割は以下に従う。

S-1 投与量	朝食後	夕食後
120 mg/day	20mg x 3cap	20mg x 3cap
100 mg/day	25mg x 2cap	25mg x 2cap
80 mg/day	20mg x 2cap	20mg x 2cap
50 mg/day	25mg x 1cap	25mg x 1cap

・ 有害事象の発現状況に応じて、以下を参考にした用法・用量レベルの変更、もしくは投与の中止を検討する。

レベル	用量 (mg/body/day)			1 コース	投与日	休薬日
全量	120	100	80	42 日間	day 1-28	day 29-42
	↓	↓	↓			
レベル-1	100	80	50	42 日間	day 1-28	day 29-42
	↓	↓	↓			
レベル-2	100	80	50	42 日間	day 1-14 day 22-35	day 15-21 day 36-42

なお術後補助化学療法については、実施した治療やその期間などを必ず記録することとする。放射線治療の実施は認めない。



## 先進医療B評価用紙(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 の 名 称	先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法
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 checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input 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="text-align: center; font-size: 2em;">[</div> <div style="text-align: center; font-size: 2em;">]</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：

「先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法（整理番号 B014）」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

大阪市立総合医療センター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：先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法

適応症：ジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症（高インスリン血性低血糖症）

内容：

（先進性）

先天性高インスリン血症は、新生児・乳児期に重篤な低血糖症をきたす稀少難治性疾患である。内科的治療に反応不良な場合は、これまで95%以上の膵垂全摘が行われてきたが、しばしば、医原性のインスリン依存性糖尿病が発症した。

オクトレオチドは、持効性ソマトスタチンアナログで、本症による低血糖症に対する有効性が国内外より報告されており、日本小児内分泌学会の診療ガイドラインにも記載されている。頻回皮下注射、持続皮下注射ともに行われ、いずれも有効性が報告されている。我が国でのオフラベル使用例の15例を集積した先行研究でも、持続皮下注射が全例に有効で、うち3例は長期使用により手術を回避して神経後遺症なく治癒したことが示されている。したがって、オクトレオチド皮下注射治療は、ジアゾキサイド無効の本症に対して短期・長期治療に有用である可能性があり、症例によっては膵垂全摘による医原性糖尿病の発症を回避できる可能性もある。

（概要）

ジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症（高インスリン血性低血糖症）を対象にオクトレオチド持続皮下注射療法の有効性、安全性を検討する多施設単群非盲検試験。有効性の主要評価項目は短期有効性（投与開始前24時間と、投与開始後48時間以内で同一治療条件ごとの平均血糖値を患者ごとに比較し、投与前と比較して50 mg/dL以上上昇したものを有効例とし有効例/総患者数を有効率として評価する）、副次評価項目は長期有効性（ブドウ糖輸液量が6 mg/kg/分(8.64 g/kg/日)以下に減量できたものを有効例、離脱できたものを著効例とし、有効例/総患者数を有効率、著効例/総患者数を著効率として評価する）、発達予後及び治療中の低血糖である。安全性の評価項目は身体計測値、有害事象、臨床検査、腹部超音波検査、胸部超音波検査・心拍モニターによる心合併症の評価で、予定組み込み症例数は5例である。初期治療は入院にて行い、症状改善に応じて外来治療へ移行して継続する。

（効果）

ジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症（高インスリン血性低血糖症）にともなう低血糖症状の改善が期待される。

（先進医療に係る費用）

先進医療にかかる費用 1,690,833円（厚生労働省科学研究費より支出予定）

申請医療機関	大阪市立総合医療センター
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25年9月12日(木) 16:30～18:00  
(第9回 先進医療技術審査部会)

### (2)議事概要

大阪市立総合医療センター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されれば、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9回先進医療技術審査部会資料1-2 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B014に対する第9回先進医療技術審査部会における指摘事項参照

## 3. 先進医療技術審査部会での検討結果

大阪市立総合医療センター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 B014)

評価委員 主担当：山中  
副担当：金子 副担当：佐藤 技術委員： ー

先進医療の名称	先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法
申請医療機関の名称	大阪市立総合医療センター
医療技術の概要	生後2週以後～1歳未満のジアゾキサイド不応性高インスリン血症患者に対して、ポータブルインスリン用輸液ポンプを用いたオクトレオチド持続皮下注射の有効性と安全性を検討する多施設共同非盲検単群試験。

## 【実施体制の評価】 評価者：金子

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
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 既に適応外で施行されている治療であり、申請施設、予定参加施設の体制も問題ない。稀少疾患の薬事承認のモデルケースとして注目したい。	
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。) 実施体制とは関係がありませんが、同意・説明文書2ページ目最後の行で“新生児・乳児期に多く発症し”とありますが、“極めて稀に”のほうが適切と思います。	

## 【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	<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
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 説明文書はわかりやすくできている。補償は、保険で対応するとのことである(保護者向けの補足資料も確認したが、標準的な内容である)。患者相談等の対応もされている。 (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。)	

【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	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。）		
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。）		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 希少疾患である先天性の高インスリン血症が対象であり、さらにジアゾキシド抵抗性の場合の第二選択肢として位置づけられる治療法であることから、治療対象数は更に少なくなると考えられる。少数例の評価に留まることについては了承する。また、被験者ごとに平均血糖値の上昇や平均ブドウ糖静注量の減少を検討する方針にも異議はない。</li> <li>・ しかし、評価に用いられるデータの測定時点が「48時間以内」と不明確である上に、どの統計解析手法を想定しているのかについて記載がない。この点を明確にされたい。</li> <li>・ 対照群が設定されていないことを踏まえると、本試験の結果がどのような場合に臨床的な意義を有すると言えるのか、事前に明確にしておくことが望ましい。</li> <li>・ 安全性について若干の懸念はあるが、過去1-3年の文献に基づいた用量設定であり、現時点では、経験的に安全性が高いと考えられる妥当な用量設定と考える。</li> <li>・ アドバイザリーコミッティのメンバーが1名を除いて全員が試験関係者である。試験ステアリングコミッティのような役割としては了解できるが、重篤な有害事象に関する評価や試験の進行を管理する独立データモニタリング委員会のような第三者機関として考えているのであれば、適切とは言えない。アドバイザリーコミッティの位置づけとメンバーについて整理すること。</li> <li>・ 試験の監査を行うことが望ましい。</li> </ul>		

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	5例		予定試験期間	～平成28年3月31日
<p>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。）</p> <p>非常に稀な新生児疾患を対象とした治療開発である。日本および欧米の複数の治療ガイドラインが当該疾患に対する本医療技術について言及しているが、これまでいずれの臨床試験も実施されていない。そのような現状を踏まえて、本研究の実施後に公知申請を行う計画となっており、意義のある申請と評価する。計画書の内容やデータセンター体制についても、解析部分以外については概ね問題ない。上記の実施条件欄に記載の事項の修正が適切になされれば、適と判断する。</p>				
<p>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。）</p>				

先進医療B014に対する第9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：先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法

日付 2013年10月18日

所属 大阪市立総合医療センター 小児代謝・内分泌内科

氏名 依藤 亨

1. 予定協力医療機関を明確にすること。

初回先進医療実施届出書を提出した際は4施設と記載しましたが、学会等で周知したことにより、現時点で参加予定を表明している協力医療機関は以下の13施設となりました。

国立成育医療研究センター生体防御系内科部、浜松医科大学小児科、獨協医科大学小児科、東京都立小児総合医療センター内分泌代謝科、慶応大学小児科、九州大学小児科、日本大学小児科、千葉県こども病院内分泌科、北海道大学小児科、鳥取大学小児科、日赤和歌山医療センター小児科、大阪府立母子保健総合医療センター 消化器・内分泌科、熊本大学小児科。

しかしながら、本疾患は超稀少疾患(全国で年間20例程度の発生率)であり、患者登録を推進するために先進医療が承認されれば、学会主導で様式9号に記載している施設基準をみだす施設に協力医療機関として参加を依頼する方針です。日本小児内分泌学会評議員施設から、60施設程度、それ以外の施設から30施設前後を予定しています。上記の他に参加表明いただいた施設が明らかになれば、先進医療技術審査部会に協力医療機関の追加申請を随時させていただく予定です。

先進医療実施届出書に上記を加筆・修正いたしました。

2. 評価に用いられるデータの測定時点が「48時間以内」と不明確である上に、どの統計解析手法を想定しているのかについて記載がない。実施計画書内の統計解析の節に、予定している解析方法について記述すること。また、解析結果の判断基準についても明確にされたい(特に、次の指摘事項3について)。

評価は、投与開始後48時間に渡って行う持続血糖測定装置の測定値を使用します。持続血糖測定装置においては、48時間以内のワンポイントを使用して評

価するものではなく、同期間内に5分に1回継続して血糖値を測定して、一定の治療条件下（ブドウ糖静注量）での平均値で評価するため、上記のような表現といたしました。

統計学的解析に関しては、当初は個々の患者において、平均血糖値の変化を対応のある一元配置分散分析により検定することを計画していましたが、PMDAとの事前相談・対面助言の過程で、（１）同一被験者について治療前後の血糖値を比較する場合、測定値の独立性がなく、一元配置分散分析による検定にそぐわないこと。（２）本研究は帰無仮説を棄却する通常の統計学的検定にそぐわないため、臨床的に有用と考えられる指標の達成率を評価するなどの方法が良いと思われること（３）例数が少ないため、統計学的検討を行うよりも個々の症例を丁寧に評価して判断するのが重要であること、の指摘を受けました。当方においても統計担当者と相談し、上記指摘が適切であると結論し、本申請のような評価方法をとることといたしました。

臨床的に有用と考えられる指標として、わずかな血糖上昇では有用と言えず、持続血糖測定装置による血糖測定の平均値が平均血糖値が投与前と比較して50 mg/dL 以上上昇したものを有効例とし有効例/総患者数を有効率として評価することといたしました。

本臨床試験の対象となる症例においては、治療による改善がなければ、従来の膵垂全摘を行って、治癒と引き換えにインスリン依存性糖尿病となる可能性が高くなります。従って、5例中1例でも上記基準で有効であれば、手術を回避することができるため臨床的に有用と判断できますが、今回の指摘を受けて独立評価安全性評価委員会を新たに設置したため安全性を考慮した上でも有用と考えられるかどうかを同委員会にも諮問し最終的に判断することといたしました。

なお、研究実施計画書に上記の事情が明らかとなるよう、「9. 評価項目と方法」の項に下記を追記いたしました。

\* 同一被験者について治療前後の血糖値を比較するため、測定値の独立性がないこと、疾患の性質により被験者の数が少ないことから、治療前後の血糖値の変化を統計学的に処理することが困難と考えられるため、臨床的に有用と考えられる上記指標を用いて有効性を評価することとする。有効症例がある場合は、有効性ありと評価されるが、臨床的有用度に関しては、9.3の独立効果安全性評価委員会にも諮問する。

3. 本試験の解析結果がどのような場合にどのような臨床的な意義を有すると言えるのか、事前に明確にしておくこと



上記指摘事項2にも記載した通り、臨床的に有用と考えられる指標として、持続血糖測定装置による血糖測定の平均値が平均血糖値が投与前と比較して50 mg/dL 以上上昇したものを有効例とし有効例/総患者数を有効率として評価することといたしました。この程度の血糖上昇があれば、臨床的に高血糖をきたすこととなり輸液の減量が可能となります。

5例中1例でも上記基準で有効であれば、高カロリー輸液のリスク軽減や手術の回避につながるため臨床的に有用と判断できますが、今回の指摘を受けて独立評価安全性評価委員会を新たに設置したため安全性を考慮した上でも有用と考えられるかどうかを同委員会にも諮問し最終的に判断することといたしました。

4. アドバイザリーコミッティのメンバーが1名を除いて全員が試験関係者である。試験ステアリングコミッティのような役割としては了解できるが、重篤な有害事象に関する評価や試験の進行を管理する独立データモニタリング委員会のような第三者機関として考えているのであれば、適切とは言えない。アドバイザリーコミッティの位置づけとメンバーについて整理し、実施計画書内に記載すること。

重要なお指摘ありがとうございました。

アドバイザリーコミッティに関しては、ご指摘通り、大部分が試験関係者により構成されており、試験の実施を推進する医学専門家としての役割を果たすものとして設置しています。

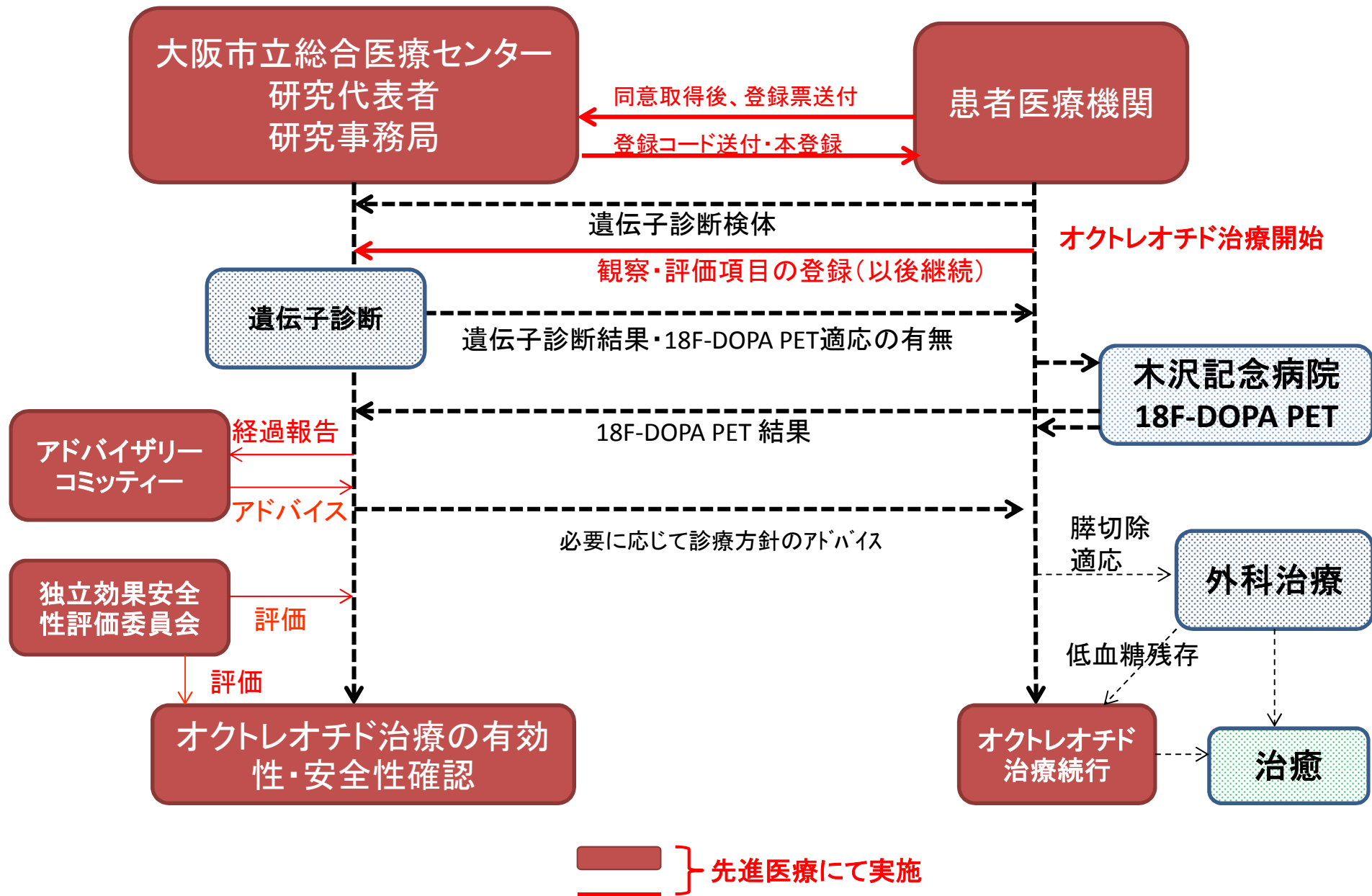
また、指摘事項を受けて、本試験での有効性・安全性をより客観的に評価するため、別途試験関係者ではない先生方で構成される、「独立効果安全性評価委員会」を設置することとしました。同委員会のメンバーは本研究関係者でないこと、新生児医療に精通していること、臨床試験の経験があり効果安全性評価委員会の役割を理解していることなどの基準で選定し、同意を頂きました。

上記を受けて、研究実施計画書内では「9.3 独立効果安全性評価委員会」として新たにセクションを設け、構成員とその役割について、明記しました。

また、重篤な有害事象発生時には研究事務局やアドバイザリーコミッティとは独立した立場から評価や試験の実施継続を判断する立場であることを明確にするため、「11.7 重篤な有害事象の対応」に研究事務局の対応について記載を追加しました。

5. 同意取得向上のため、同意説明文書に諸外国に症例等があれば解り易く記述してはどうか

患者さんの臨床研究参加について、ご配慮いただき感謝いたします。ただ、同意説明文書内に既に「2. 先天性高インスリン血症」の項において、「海外では先天性高インスリン血症に対しての有効性が確立しており、日本でも術前の一時的な管理の目的で使用されてきましたが、最近の研究で手術が難しい患者さんの長期管理に有効であること、手術せずにこの治療のみで治癒できる本症の患者さんがいることが判ってきています。」との一文を入れているため、新たに追加で使用例の記載を追加することは差し控えることといたしました。



## 【先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法】について

### 【概要】

先天性高インスリン血症は新生児・乳児期に重篤な低血糖症をきたす稀少難治性疾患である。内科的治療に反応不良な場合は膵垂全摘が行われてきたが、しばしば医原性のインスリン依存性糖尿病が発症した。持効性ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドの頻回皮下注射、持続皮下注射は、本症における有効性が報告されており、本症に対する短期・長期治療に有用である可能性がある。

### 【適応症】

- ① 生後2週以後～1歳未満で持続性に低血糖を示し、血糖45mg/dl未満の時点で血中インスリン3 $\mu$ U/ml以上を証明できること。
- ② 血糖60mg/dl以上を維持するためにブドウ糖静注量(GIR)6mg/kg/分以上が必要であること。
- ③ ジアゾキサイド15mg/kg/日、分3内服投与で血糖60mg/dl以上を維持できないこと。

(※ジアゾキサイド:膵 $\beta$ 細胞のATP依存性K<sup>+</sup>チャンネルを開いてインスリンの分泌を抑制し、血糖を上昇させる。高インスリン血症性低血糖症に対して保険適用されている。)

### 【実施方法】

オクトレオチド投与開始24時間前までに持続ブドウ糖静注などの方法で血糖45mg/dl以上に安定化させる。オクトレオチド持続皮下注射を5 $\mu$ g/kg/日より開始し、血糖110mg/dl未満の場合には25 $\mu$ g/kg/日を上限として5 $\mu$ g/kg/日ずつ増量する。投与開始48時間後までは持続血糖測定を行い、その後は簡易血糖測定を適宜行って、45mg/dl未満の低血糖を避けつつ持続輸液からの離脱を目標としてオクトレオチド投与量を調節する。

### 【評価項目】

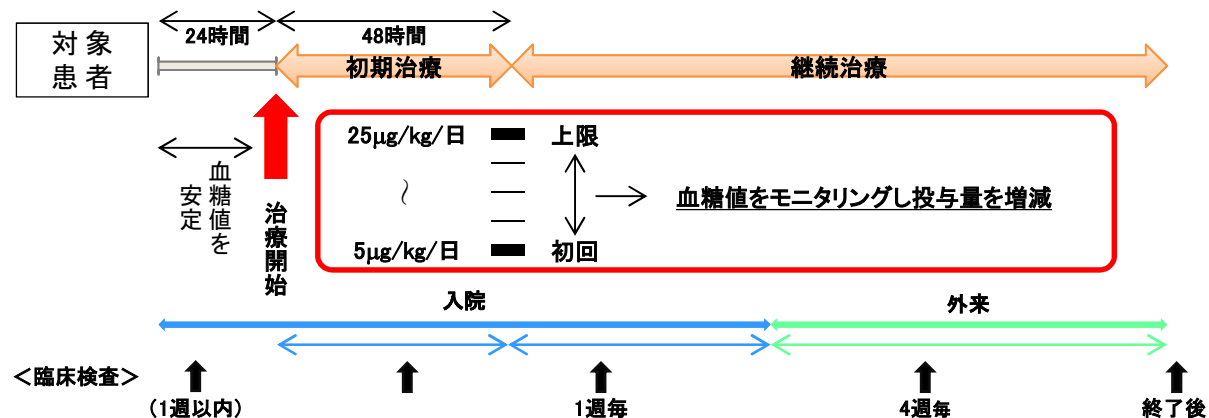
短期有効性: 投与開始前24時間と比較した開始後48時間以内の平均血糖値の上昇

長期有効性: ①1年後までのブドウ糖輸液量

- ② 発達予後
- ③ 低血糖の回数

### 【国内での先行研究】

持続皮下注射が15例中15例に有効であった。15例中3例は長期使用により手術を回避して神経後遺症なく治癒した。



# 薬事承認申請までのロードマップ

## 先行臨床例

先天性高インスリン血症に対するオクトレオチドの安全性・有効性のレトロスペクティブな検討

## 先進医療

試験名: 先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法の有効性・安全性に関する臨床試験 (SCORCH study)

試験デザイン: 多施設共同非盲検試験

期間: 2013年～2015年

症例数: 5症例

評価項目	有効性 - 主要評価項目: 短期有効率(平均血糖値上昇)
	副次評価項目: 1)長期有効率(ブドウ糖輸液量)
	2)発達指数
	3)低血糖発現
安全性 - オクトレオチド治療の安全性	

## レジストリ

試験名: 先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド皮下注射療法レジストリ(SCORCH registry)

デザイン: 観察研究

期間: 2013年～2015年

症例数: 15症例

評価項目	有効性 - 主要評価項目: 投与開始4週後の有効率(ブドウ糖輸液量)
	副次評価項目: 1)投与開始4週後以外の時期の有効率
	2)発達指数
	3)低血糖発現
安全性 - オクトレオチド治療の安全性	

公知申請

薬事承認

## 欧米での現状

薬事承認 (米国:無、欧州:無)、ガイドライン記載:有、進行中の臨床試験:無

## 【別添 1】「先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法」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：先天性高インスリン血症（高インスリン血性低血糖症）

効能・効果：ジアゾキサイド不応性先天性高インスリン血症にともなう低血糖症状の改善

先天性高インスリン血症は、新生児・乳児期に重篤な低血糖症をきたす稀少難治性疾患である。この時期の重症低血糖は高頻度に重篤な神経学的後遺症を残すため、適切な血糖管理が極めて重要である。一過性の病型と持続性の病型があり（表 1）、前者は通常生後 3-4 週以内の経過で自然軽快するが、後者は以後も持続し、その多くは遺伝子異常によるものと推定されている。従来我が国では、先天性高インスリン血症に対する内科的治療としては高濃度ブドウ糖持続輸液とジアゾキサイド内服のみが保険適用であったが、重症持続性例の大部分を占める  $K_{ATP}$  チャンネル遺伝子（ABCC8、KCNJ11）異常による本症はほとんどがジアゾキサイド不応性である。内科的治療に反応不良な場合は、以前から 95%以上の膵垂全摘が行われてきたが、術後低血糖がコントロールされた症例の大部分に医原性のインスリン依存性糖尿病を発症してきた。近年になって本症に膵全体に異常  $\beta$  細胞が広がるびまん型と局所に限局する局所型があることが判り、局所性病変は遺伝子検査・18F-DOPA PET による局在診断に基づいた病変部の部分切除により治癒できることが明らかになり、我が国でも局所型本症の診断・治療体系が確立された。しかしながら、局所性病変の診断・治療には長時間を要するため、その間の血糖の維持が困難で長期の入院加療が必要になる。また、びまん性病変を持つものや膵頭部局在病変を持ち、部分切除困難な例に対しては従来の困難が残存している。オクトレオチドは持効性ソマトスタチンアナログで、ソマトスタチン受容体を介して膵  $\beta$  細胞からのインスリン分泌を抑制することが知られている。ジアゾキサイド不応例の本症による低血糖症に対する有効性が国内外より報告されており、また日本小児内分泌学会の診療ガイドラインにも記載されている。まれな新生児疾患であること、投与が遅れると重度の神経後遺症を来すなどの本疾患の特性から、我が国のみならず先進 6 か国（米、英、仏、独、加、豪）においても臨床試験が行われていないが、国内外の報告、総説、教科書への記載などから有効性はほぼ確実である。

我が国でのオフラベル使用例の 15 例を集積した先行研究でも、持続皮下注射が全例に有効で、うち 3 例は長期使用により手術を回避して神経後遺症なく治癒したことが示されている。

表 1. 先天性高インスリン血症の病因分類

先天性	持続性 (非症候群性)	K <sub>ATP</sub> チャンネル遺伝子異常 SUR1 ( <i>ABCC8</i> ) Kir6.2 ( <i>KCNJ11</i> ) グルタミン酸脱水素酵素 ( <i>GLUD1</i> ) 遺伝子異常 グルコキナーゼ ( <i>GCK</i> ) 遺伝子異常 <i>HADH</i> (short chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase) 欠損症 <i>UCP2</i> 異常症 インスリン受容体異常症 運動誘発性 ( <i>SLC16A1</i> 異常症)	AR、AD、局所性  AD、高アンモニア血症 AD、活性型変異 AR AD AD AD
	持続性 (症候群性)	Beckwith-Wiedemann 症候群 Congenital deficiency of glycosylation 1a、1b、 1c など	
	一過性	糖尿病母体児 SGA 出生児 ストレス誘発性高インスリン血症 母体リトドリン塩酸塩投与後 <i>HNF4A</i> 異常症	AD
後天性		インスリン過多投与 インスリノーマ Adult nesidioblastosis 胃バイパス術後 胃食道逆流(Nissen)術後	

\*AD、常染色体優性遺伝： AR、常染色体劣性遺伝

**【別添2】「先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法」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

適格規準として下記の①～⑤をともに満たす患者とする。

- ① 生後2週以後～1歳未満で持続性に低血糖を示し、血糖45 mg/dL未滿の時点で血中インスリン3 $\mu$ U/mL以上を証明できること。
- ② 血糖60 mg/dL以上を維持するためにブドウ糖静注量（GIR）6 mg/kg/分以上が必要であること。
- ③ ジアゾキサイド15 mg/kg/日分3内服単独で血糖60 mg/dL以上を維持できないこと。

【註】一過性先天性高インスリン血症はジアゾキサイド反応性であることが知られている。

- ④ 代諾者\*から書面による同意を得られること。

\*代諾者とは、被験者の親権を行う者、後見人その他これらに準じる者をいう。

- ⑤ 本人・両親の遺伝子検査に同意が得られ、検体採取が可能であること。

（既に施行済みの場合は該当せず。）

表3. 高インスリン性低血糖症の診断基準（日本小児内分泌学会）

低血糖時における検査（critical sample） インスリン>2-5 $\mu$ IU/mL 遊離脂肪酸<1.5 mmol/L $\beta$ ヒドロキシ酪酸<2.0 mmol/L
血糖を正常に保つブドウ糖静注量 >6-8 mg/kg/min

また、除外規準として、下記①～②に該当する患者は除外する。

- ① 高インスリン血症以外の明らかな低血糖の原因をもつ症例
- ② 下記に該当する他臓器障害をもつ症例
  - a. 血便、イレウス、腸管拡張などの腸機能障害をもつ症例
  - b. 呼吸不全に対して人工換気中の症例
  - c. 重度の肝機能障害（AST、ALT、DBil：年齢別基準値\*の3倍以上又はChild-Pugh分類Cの肝不全）をもつ症例
  - d. 重度の腎機能障害（BUN、CRE：年齢別基準値\*の3倍以上）を持つ症例
  - e. その他主治医ないし研究事務局が適応でないと判断した症例

\*血液生化学検査値は研究実施計画書3.2の年齢別基準値（「日本人小児の臨床検査基準値」（小児基準値研究班編、（財）日本公衆衛生協会出版、1996）を元に設定した。）を用いる。

選定方法

本臨床試験実施施設の担当医は患者発生時に代諾者に研究の説明書を用いて説明したうえで、臨床試験参加についての同意書を取得する。同意取得後、登録フォームに必要事項を記載し研究事務局へFAXで送信する。



研究事務局は、登録フォームを確認の上、72 時間以内に登録の適格性を判定し、担当医に電子メールで連絡する。適格の場合は、同時に各々の患者に登録コードを割り当て連絡し、必要な資材・薬剤を各医療機関に提供する（持続血糖測定装置とその付属品、ポータブル輸液ポンプとその付属品、オクトレオチド）。

## 【別添3】「先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法」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

#### 有効性の評価

【主要評価項目】（PMDAには事前相談を3回及び対面助言を1回行い、下記の評価項目及び臨床研究パッケージについて了承を得ている。）

（短期有効性）投与開始前24時間と、投与開始後48時間以内で同一治療\*条件ごとの平均血糖値を患者ごとに比較し評価する。平均血糖値が投与前と比較して50 mg/dL以上上昇したものを有効例とし有効例/総患者数を有効率として評価する。

\* 同一治療とは「持続ブドウ糖静注量が同一」、及び「低血糖に対する補助治療（経腸栄養、グルカゴン皮下注射・静脈注射、グルココルチコイド投与、カルシウム拮抗剤）の内容が同一」であることと定義する。

\* 同一被験者について治療前後の血糖値を比較するため、測定値の独立性がないこと、疾患の性質により被験者の数が少ないことから、治療前後の血糖値の変化を統計学的に処理することが困難と考えられるため、臨床的に有用と考えられる上記指標を用いて有効性を評価することとする。有効症例がある場合は、有効性ありと評価されるが、臨床的有用度に関しては、独立効果安全性評価委員会にも諮問する。

#### 【副次評価項目】

①（長期有効性）投与開始1週間（±2日）、2週間（±3日）、4週間（±3日）、以後は3か月ごと（±3週間）に投与開始後1年又は治療終了のどちらか早い方までの各ポイントでブドウ糖輸液量を観察する。ブドウ糖輸液量が6 mg/kg/分(8.64 g/kg/日)以下に減量できたものを有効例、離脱できたものを著効例とし、有効例/総患者数を有効率、著効例/総患者数を著効率として評価する。

②発達予後（発達テストによる発達指数）。治療開始後1年以上経過を観察できた患者について検討し、発達指数70以上を正常域、69未満を発達遅滞と定義する。

#### ③治療中の低血糖

治療中の低血糖を45 mg/dL未満と定義、無症候性・症候性・重篤と分類して症例報告書(CRF)に記載することとする。重篤は意識障害を伴い他者の介助、ブドウ糖静注又はグルカゴン投与が必要である場合と定義し、それ以外の低血糖症状を来たして血糖値で確認できたものを症候性と定義する。

#### 安全性の評価

##### 【評価項目】

身体計測値、有害事象、臨床検査、腹部・胸部超音波検査による胆嚢の形態、胆石の有無、心筋肥厚の有無の評価及び心拍モニターによる初期治療中の不整脈の監視を行い、治療の安全性を評価する。

**【別添4】「先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法」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：研究期間：先進医療承認後～平成28年3月31日

予定症例数：5症例

既の実績のある症例数：3例（同様の治療を行ったものでプロトコルには、本研究との相違点あり）

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 0歳 性別 男・女	先天性高インスリン血症	(自) 24年7月13日 (至) 24年8月4日	軽快	治療により、高濃度ブドウ糖輸液を離脱し、外来にて治療可能となった。現在も継続中。
整理番号2 年齢 4歳 性別 男・女	先天性高インスリン血症	当院への入院なし。前医よりの引き継ぎ症例。	治療中	治療により、外科治療を回避でき、外来にて治療可能となった。現在も継続中。
整理番号3 年齢 0歳 性別 男・女	先天性高インスリン血症	(自) 22年7月15日 (至) 22年9月18日	転医 治療中	治療により血糖値の上昇が見られたが、ブドウ糖輸液から離脱できなかったため、部分膵切除を追加して離脱した。

他2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 年齢 歳 性別 男・女		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
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 年齢 歳 性別 男・女		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		

他0例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

試験期間は厚生労働省難治性疾患克服研究事業終了後1年間の観察期間とした。難治性疾患克服研究事業終了に近い時期に登録された症例においては、主要評価項目である短期血糖上昇効果は登録後早期に検討可能であるが、長期有効性・安全性を十分に検討するためには登録後1年間の観察が必要と考えられるためである。

また、先行研究の本症患者15例の後方視的検討では有効率100であった（文献1）が、疾患

の性質上有害事象を検討するための第3相試験が不可能と考えられるため、発症頻度から研究期間内に集積可能な最大限の症例数として設定した。

## 【別添5】「先天性高インスリン血症に対するオクトレオチド持続皮下注射療法」 の治療計画（申請書類より抜粋）

### 6. 治療計画

初期治療は入院にて行い、症状改善に応じて外来治療へ移行して継続する。

#### ① 初期治療（オクトレオチド投与開始後 48 時間まで）

哺乳前（または食前）の簡易血糖測定を 1 日 4 回以上行って、オクトレオチド開始 24 時間前までに持続ブドウ糖静注などの方法で、血糖値 45 mg/dL 以上に安定化させる。その時点で、持続ブドウ糖静注量と低血糖に対する補助治療（経腸栄養、グルカゴン皮下注射・静脈注射、グルココルチコイド投与、カルシウム拮抗剤）、その他の合併疾患に対する治療の内容を症例報告書（CRF）に記載する。

その後、持続血糖測定装置と心拍モニターを装着し、記録を開始する。24 時間後、オクトレオチド持続皮下注射をポータブル輸液ポンプを用いて  $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  より開始、哺乳前（または食前）の簡易血糖測定を 1 日 4 回行い、血糖 110 mg/dL 未満の場合にはオクトレオチド持続皮下注射を  $25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  を上限として  $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  ずつ増量する。

オクトレオチド治療開始後 48 時間は低血糖に対する補助治療、その他の合併疾患に対する治療の内容は変更しないこととし、この間の血糖値の調節はブドウ糖輸液速度とオクトレオチド皮下注量の増減で対応することとする。

持続血糖測定装置での血糖測定はオクトレオチド開始前 24 時間から開始後 48 時間まで継続する。持続血糖測定中の高血糖に対しては、ブドウ糖輸液量の減量で対応する（下記参照）が、輸液を中止しても高血糖が持続する場合のオクトレオチドの減量は主治医の判断に委ねる。また、投与中にその他の有害事象が発生した場合のオクトレオチドの減量も主治医の判断に委ねるが、オクトレオチドによることが明らかな重篤な有害事象が発生した場合は原則的にオクトレオチド投与を中止、オクトレオチドの続行により当該有害事象の増悪、又は回復の阻害の可能性があると判断された場合は、オクトレオチドの減量を考慮することとする。

#### [オクトレオチド増量の基準について]

血糖値 110 mg/dL は、日本糖尿病学会が定める空腹時血糖値の上限である。乳児、新生児における哺乳前（又は食前）血糖値の正常上限値より高い可能性があるが、本治療では許容される範囲での非生理的高血糖を実現して、ブドウ糖輸液量を減量することが目的であるため、哺乳前（又は食前）血糖値 110 mg/dL 未満をオクトレオチド増量の基準と設定した。

#### [高血糖時のブドウ糖輸液量変更の手順]

哺乳前（又は食前）血糖値の 200 mg/dL 以上が 2 回以上連続する場合、ブドウ糖輸液量の減量を行う。血糖上昇が見られても 48 時間以内に効果が減弱することがあるので、哺乳前（又は食前）血糖測定を継続しながら 10-20% ずつ輸液量を減量することを原則とする。ただし、極端な高血糖やその他の臨床状態の変化によりブドウ糖輸液の減量方法は変更可能とする。

#### [ブドウ糖静注量・オクトレオチド投与量変更の際の判断根拠、実施内容の記載について]

治療中のブドウ糖静注量・オクトレオチド投与量の変更にあたっては、担当医はその判断根拠、実施内容を記録し、症例報告書（CRF）に記載する。

## ② 継続治療（オクトレオチド投与開始後 48 時間以降）

上記のオクトレオチド投与量の範囲で血糖上昇が得られて他の治療（高濃度ブドウ糖輸液、持続注入など）を減量することができ、かつ主治医の判断でオクトレオチドの中止を要する副作用を認めなかった場合は、治療を継続しつつ血糖値に応じて  $25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  を上限としてオクトレオチド投与量を主治医の判断により調整して、ポータブル輸液ポンプを用いて投与する。継続治療中は下記の基本方針に沿って診療を行うが、合併症など臨床症状の変化に対しての診療は主治医の裁量とする。継続治療中のブドウ糖静注量、オクトレオチド投与量、低血糖に対する補助治療、その他の合併症に対する治療内容の変更に際しては、担当医はその判断根拠、実施内容を記録し、症例報告書（CRF）に記載する。

別添 1：研究実施計画書 5.5 の観察及び検査項目を別表 1 の観察・検査スケジュールに従って観察期間終了後 1 年以内の追跡調査まで続行する。なお、観察期間は軽快による治療終了又は研究期間終了までとする。また、治療中は簡易血糖測定器による自己血糖測定を施行し、退院した場合も継続する。治療中の有害事象を把握し研究事務局より各研究参加施設に連絡を行う。

### [継続治療中の血糖管理の基本方針]

継続治療中の簡易血糖値の測定頻度は、様式 5 表 4 に規定の観察スケジュールを最小限とするが、可能な限り連日測定する。原則として、一日のうち最も長い哺乳（又は食事）間隔の後の最初の哺乳（又は食事）前に測定する。低血糖症状が疑われる際には随時に測定する。また、血糖低下傾向のあるその他の時間帯での測定も主治医の指示により患者ごとに随時追加する。在宅時の簡易血糖測定値は、別途配布する患者日誌に全測定値を随伴症状と共に記録する。

45 mg/dL 未満の低血糖を避けつつ、持続輸液からの離脱を目標としてオクトレオチド投与量を調節する。

治療中の 45 mg/dL 未満の低血糖に対しては、可能であれば摂食、摂食困難な場合はブドウ糖静注（0.2-0.4 g/kg/回）又はグルカゴン 0.02mg/kg の静注ないし筋注により対応する。施行後に血糖値の上昇を確認する。

オクトレオチド持続皮下注射  $25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  においても、輸液からの離脱が困難な場合や離脱後の血糖値が安定しない場合は、低血糖気味となる時間帯にあわせて糖原病用ミルク（明治 GSD-N）やコーンスターチ（ $\sim 2\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ ）を併用すると離脱可能となる場合がある。コーンスターチは生後 6 か月以降の開始とする。より重症の場合は、胃瘻の造設による持続経管栄養を行うこともできる。

上記治療においても血糖維持が困難な場合は、グルカゴン  $1-20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$  の持続静注が有効なことがあるが、長期の継続は困難である。オクトレオチドと併用することもできる。

オクトレオチド、グルカゴンの治療においても、血糖コントロールが困難と判明した場合は、その時点で外科的治療\*を考慮する。（\* 外科治療は、小児の膵切除に経験のある小児外科医・膵臓外科医が行うことが必要である。本症の診療に経験のある小児内分泌医、術中迅速診断の経験の豊富な病理医の存在も不可欠である。）95%以上の膵垂全摘は極力避ける。遺伝子検査により父由来の ABCC8 ないし KCNJ11 の片アレル変異が同定されれば、膵局所性病変の可能

性がある。この場合は、内科的治療で血糖コントロールが可能であっても、膵部分切除により後遺症なく根治して内科的治療も不要になる可能性がある。そのため、18F-DOPA による膵 PET 検査を遺伝子検査により局所性病変の可能性があると判明した時点で早期に施行する。両アリル変異が同定される場合は、びまん性病変が確実であるため PET 検査は不要である。

継続治療中にオクトレオチドによると考えられる有害事象が発生した場合や、ブドウ糖輸液を中止しても高血糖が持続する場合の投与の中断又は減量については、初期治療中の対応に準じる。中断又は減量の期間や程度については担当医師が決定する。まれな有害事象であるが、壊死性腸炎の発症には注意が必要で、治療中の腹部膨満に注意する。胆石の発症では必ずしも治療中断の必要はないが、定期的な腹部超音波検査でフォローし、程度に応じて対応する。減量や中断により改善した場合は、担当医師の判断で投与量を戻すことや投与再開ができる。

### ③ 治療終了

オクトレオチド治療を継続した結果、軽快により治療を終了する場合は、薬剤投与終了の上で持続血糖測定装置を使用して 3 日間の血糖値連続測定を行うとともに、その間に生後 6 か月以内は 4~6 時間、6~12 か月では 6~8 時間、1~5 歳では 12 時間の絶食時間を一度以上入れることとし、低血糖 (<45mg/dL) を起こさないことを最終的な治療終了の条件とする。治療終了時に発達検査を実施する。

また、観察期間終了後 1 年以内に身長、体重及び頭囲測定を実施する。