

先進医療合同会議(平成28年9月8日)  
(第45回先進医療会議、第47回先進医療技術審査部会)における先進医療Bの科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	申請医療機関	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)
100	腹膜播種を伴う膵癌に対するゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法	腹膜播種を伴う膵癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>・バードポートTi 腹腔用株式会社メディコン</li> <li>・タキソール</li> <li>・ブリストル・マイヤーズ株式会社</li> <li>・パクリタキセル注「NK」日本化薬株式会社</li> <li>・パクリタキセル注射液「サワイ」</li> <li>・沢井製薬株式会社</li> <li>・ジェムザール注射用日本イーライリリー株式会社</li> <li>・ゲムシタビン点滴静注用株式会社ヤクルト本社</li> <li>・アブラキサン点滴静注用大鵬薬品工業株式会社</li> </ul>	東京大学医学部 附属病院 (国家戦略特区)	1回当たり:1万円 (平均的な投与回数である6コース(1コース当たり3回投与)投与の場合:18万2千円)	204万円	88万4千円	適	別紙資料2

※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、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品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、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品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、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品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 実施計画等評価表（番号 100）

評価委員 主担当：上村  
副担当：田代 副担当：手良向 技術専門委員：－

先進医療の名称	腹膜播種を伴う膵癌に対するゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法
申請医療機関の名称	東京大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>本試験は、腹膜播種を伴う膵癌症例を対象として、ゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+PTX 腹腔内投与併用療法を施行し、導入相試験にて推奨投与量の決定と安全性の確認をし、探索相試験にて有効性および安全性の評価を行うことを目的とする。</p> <p>探索相試験の主要評価項目は全生存期間、副次評価項目は抗腫瘍効果（奏効率・病勢制御率）、安全性、無増悪生存期間、投与完遂性、腹水細胞診陰性化率とする。</p> <p>試験実施期間は、導入相試験が先進医療承認から2年間（登録期間22ヵ月、観察期間2ヵ月）、探索相試験が導入相試験終了から3.5年間（登録期間24ヵ月、最終登録例から18ヵ月追跡）を予定する。登録症例数は導入相試験で推奨投与量に決定されたコホートを含む35例を予定する。</p>

### 【実施体制の評価】 評価者：上村

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>実施責任医師等の体制については、特に問題ないとする。実施体制についても、本試験が、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（ICH-GCP）、ヘルシンキ宣言（2013年改訂）に基づく倫理的原則、および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）」を遵守して実施されることを確認した。医療技術の有用性については、OSの80%信頼区間の下限が7か月以上となるためには、OSの中央値が約10.7か月以上になることを前提としており、腹膜播種を伴う膵癌に対する探索的な治療方法として実施する合理性はあると考える。ただし、研究者らも指摘しているように、ゲムシタビン+ナブ-パクリタキセルにパクリタキセル腹腔内投与を併用することにより、さらにパクリタキセルのAUC、Cmaxが上昇する可能性があるので、安全性の評価もふくめて慎重に進めていくことが必要である。</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。）

【倫理的観点からの評価】 評価者：田代

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄： 当初の説明文書では、第 I 相部分の試験目的や方法に関する記載が明確ではなく、全体的に専門用語が多くわかりにくい記載が多かったが、事前の指摘事項への対応により適切に修正されたと判断する。また、補償についての対応は無いが、抗癌剤の臨床試験であり、補償保険の購入等は困難であるため、適とする。患者相談体制についても、研究者以外の相談窓口が明記されており、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。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：手良向

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 試験実施計画書に関する事前の確認・指摘事項に対して適切な回答および改訂がなされたと判断し、すべて適としました。	
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"/> 条件付き適	<input type="checkbox"/> 継続審議	<input type="checkbox"/> 不適
予定症例数	① 導入相試験：6～18例（各レベルにおけるDLTの発現状況によって変動） ② 探索相試験：35例（導入相試験における推奨投与量群を含む）	予定試験期間	① 導入相試験：2年間（登録期間22ヵ月、観察期間2ヵ月） ② 探索相試験：3.5年間（登録期間24ヵ月、最終登録例から18ヵ月追跡）
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。） 事前の確認・指摘事項に対して適切な回答および改訂がなされた。			

評価者 構成員: 山口 俊晴 技術委員: \_\_\_\_\_

先進技術としての適格性

先進医療の名称	腹膜播種を伴う膵癌に対するゲムシタビンナブ-パクリタキセル点滴静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;">             導入相試験で安全性が確認され推奨用量が決定し、探索相試験で有効性が認められた場合、原則として比較試験を行う。           </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: 探索相試験で際立った効果が得られた場合は、適応外薬検討会議を経て公知申請を検討することも可。そうでない場合は原則として比較試験が必要。

## 先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：腹膜播種を伴う膵癌に対するゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法
適応症：腹膜播種を伴う膵癌
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>腹膜播種は膵癌患者の予後を規定する最も重大な因子の一つであるが、腹膜播種症例を対象とした化学療法の臨床試験は少なく、十分なエビデンスが得られていない。パクリタキセル(PTX)腹腔内投与は、S-1+PTX 経静脈投与との併用により安全性および有効性が報告された治療法である。しかし腹膜播種が制御されても原発巣や他臓器転移が進行することがあり、治療成績向上のためには、より強力な全身化学療法との併用レジメンが必要と考えられる。ゲムシタビン+ナブ-パクリタキセル療法は膵癌に対し、2014 年 12 月にわが国で薬事承認が得られた標準治療のひとつである。これらを併用するゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+PTX 腹腔内投与併用療法は腹膜播種陽性膵癌に対する有効性が期待される新規治療法である。</p> <p>(概要)</p> <p>腹膜播種を伴う膵癌症例を対象として、ゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+PTX 腹腔内投与併用療法を施行し、導入相試験にて推奨投与量の決定と安全性の確認をし、探索相試験にて有効性および安全性の評価を行うことを目的とする。探索相試験の主要評価項目は全生存期間、副次評価項目は抗腫瘍効果（奏効率・病勢制御率）、安全性、無増悪生存期間、投与完遂性、腹水細胞診陰性化率とし、登録症例数は導入相試験で推奨投与量に決定されたコホートを含む 35 例とする。</p> <p>(効果)</p> <p>今回の臨床試験において初めて本レジメンを実施することになるため、効果については不明であるが、ゲムシタビン+ナブ-パクリタキセル療法および PTX 腹腔内投与に関しては以下のとおり有望な成績が報告されており、これらの併用により従来の治療法を上回る効果が期待される。</p> <p>ゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル療法はゲムシタビン単独療法と比較して有意に治療成績を向上した（全生存期間中央値 8.5 カ月 vs.6.7 カ月、無増悪生存期間 5.5 カ月 vs.3.7 カ月、奏効率 23% vs.7%）。東京大学において実施された S-1+PTX 経静脈・腹腔内併用療法では、全生存期間中央値 4.8 カ月、奏効率 6%、腹水制御率 69%、腹水細胞診陰性化率 31%であった。</p> <p>(先進医療にかかる費用)</p> <p>保険適応外使用であるパクリタキセルおよびその投与にかかる費用は患者負担となる。パクリタキセル腹腔内投与に関連する薬剤や医療材料などの費用は投与 1 コース当たり 30,300 円である。投与回数は患者の経過により異なるが、平均的な投与回数である 6 コース投与の場合、患者一人当たりの先進医療にかかる費用は 181,800 円であり、全額自己負担となる。その他の入院、外来診療に係る費用は保険診療で、本技術にかかる総費用は 3,105,390 円である。</p>

# 概略図

## 腹膜播種を伴う膵癌に対するゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル + パクリタキセル腹腔内投与併用療法

### 目的

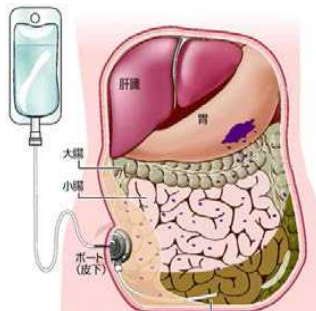
腹膜播種を伴う膵癌症例を対象として、ゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法を施行し、導入相試験にて安全性の確認と推奨投与量を決定し、探索相試験として安全性および有効性を評価する。

### 対象症例

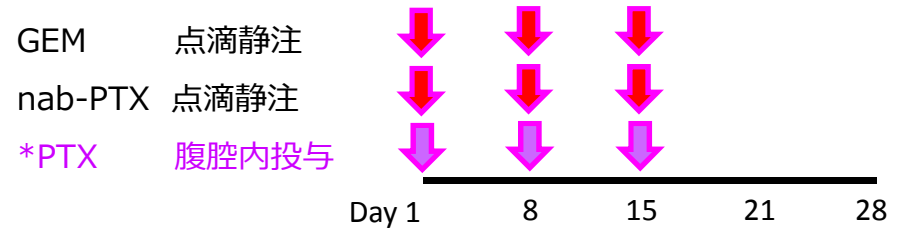
- ✓ 腹膜播種を有する膵癌
- ✓ ゲムシタビン/ナブ-パクリタキセルによる前治療歴がない
- ✓ 年齢 20歳以上75歳以下
- ✓ Performance status (ECOG scale) 0-1
- ✓ 腹膜以外への転移の有無は問わない

### 審査腹腔鏡および腹腔ポート留置

- ✓ 全身麻酔下に腹腔鏡検査を行い、腹膜播種の有無と程度を評価する。
- ✓ 腹膜播種を認めた場合、本試験に登録し、腹腔ポートを留置する。
- ✓ 腹水貯留例では一時的な腹腔カテーテル留置も可能とする。



### ゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル + パクリタキセル腹腔内投与併用療法



\* PTX 腹腔内投与は薬事未承認

### 導入相試験 ; 6-18例

### 探索相試験 ; 35症例



- 導入相試験のステップ1として、3-6例を登録したところで効果安全性評価委員会および先進医療技術審査部に報告する。
- ステップ2として必要症例を追加登録しRDを決定し、探索相試験に移行する。

主要評価項目	DLT発現割合	全生存期間
副次評価項目	安全性	無増悪生存期間 抗腫瘍効果 腹水細胞診陰性化割合 安全性 投与完遂性

# 薬事承認申請までのロードマップ

試験薬: ゲムシタビン、ナブ-パクリタキセル(経静脈投与)、パクリタキセル(腹腔内投与)  
 先進医療での適応疾患: 腹膜播種を伴う膵癌

## 先行研究

転移性膵癌に対するゲムシタビン/  
 ナブ-パクリタキセル療法(GnP)

ゲムシタビンとの比較検証試験  
 (併用群 431名 vs. 単剤群 430名)

OS 8.5カ月 vs. 6.7カ月 (p<0.001)  
 奏効率 23% vs. 7% (p<0.001)  
 好中球減少(Gr3/4) 38% vs. 27%

パクリタキセル腹腔内投与 (ip PTX)

S-1+PTX iv ip 療法 (n=35)

PFS/ OS中央値 2.8 カ月/ 4.8 カ月  
 奏効率 6%, 腹水制御率 69%  
 好中球減少(Gr3/4) 34%

## 先進医療

腹膜播種を伴う膵癌に対するゲム  
 シタビン/ナブ-パクリタキセル点滴  
 静注+パクリタキセル腹腔内投与  
 併用療法

導入相試験  
 期間: 2016年10月~2018年9月  
 被験者数: 6~18例  
 主要評価項目: 用量制限毒性発現  
 割合

探索相試験  
 期間: 導入相試験終了~3.5年間  
 被験者数: 35例  
 (導入相試験のうちRDコホートでの  
 治療開始例を含む)  
 主要評価項目: 全生存期間  
 副次評価項目: 抗腫瘍効果、安全  
 性、無増悪生存期間、投与完遂性、  
 腹水細胞診陰性化率

## 未承認薬迅速実用化スキーム

医療上の必要性の  
 高い未承認薬・  
 適応外薬検討会議

学会  
 要望

## 治験

本療法と標準化学治療を比較  
 するランダム化比較検証試験  
 主要評価項目: 全生存期間

公知申請検討

薬事承認申請

当該先進医療における

選択基準: 腹膜播種を伴う膵癌

除外基準: 重篤な基礎疾患

予想される有害事象: 骨髄抑制、消化器症状、末梢神経障害

欧米での現状	GnP	ip PTX
薬事承認	あり	なし
ガイドライン記載	あり	なし
進行中の臨床試験	あり	なし