

様式第 5 号

先進医療の内容 （概要）

先進医療の名称：治療抵抗性の子宮頸癌に対する閉鎖循環下骨盤内非均衡灌流療法
適応症：治療抵抗性の子宮頸癌
内容： （先進性） 現在行われている化学療法は有害事象の点から投与可能な抗がん剤量はおのずと制限され、抗腫瘍効果も限界に来ている。本治療法は薬剤流入路である動脈と、薬剤流出路である静脈を制御することで標的領域を閉鎖循環下に管理し、体外循環を組み合わせることで標的領域に今まで実現不可能であった抗がん剤の高濃度の実現と抗がん剤の全身漏出の阻止を可能とする。 （概要） 一般的に化学療法は薬物最大血中濃度と薬物血中濃度－時間曲線下面積の増減が治療効果に影響を及ぼすとされている。また、抗腫瘍効果の指標としてのIC50（50%の割合で腫瘍が縮小するのに必要な抗がん剤濃度）は抗がん剤治療を受けた患者では5～10倍に上がるため既存の抗がん剤治療を受けてもその有効性は非常に厳しいと考えられる。以上のことから抗腫瘍効果を高めるためには既存の投与方法には限界があり、これから脱皮して新しい抗がん剤治療システムを考案する必要性があった。本治療法は動注化学療法に体外循環を組み合わせた体外循環動注化学療法であり、欧米では骨盤内灌流療法（IPP療法）として、骨盤内がんを対象として既に実施されているものの、側副路からの抗がん剤漏出があり、抵抗性がんのIC50を上回る高濃度を維持出来ない。また、IPP療法では、薬剤を安全に除去可能な除去システムがない。その点、本治療法では骨盤内悪性腫瘍の薬剤流入路である動脈と、薬剤流出路である静脈を制御することで標的領域を閉鎖循環下に管理し、標的領域に高濃度の抗がん剤曝露と抗がん剤の全身漏出の阻止を可能とし、非常に高い治療効果を得ている。また薬剤を回路上から除去するシステムが本治療技術にはあり、副作用の低減を図ることが出来る。本療法は手術不能な進行がん患者でも有効な治療効果が期待できる。 （効果） 過去の論文から、扁平上皮癌の子宮頸癌の奏効率（完全寛解＋部分寛解）は100%である。子宮頸癌の術後再発症例での予後は既存の治療法（放射線治療および全身化学療法）を行うも腫瘍が増大した場合の最新データでは、生存中央値は6.7カ月である。しかし、本治療法では生存中央値は25.1ヶ月と圧倒的な予後の改善を得ている。さらに本治療法を受けた癌性疼痛を訴える患者の95%以上で癌性疼痛の軽減が確認されている。本治療は抗腫瘍効果のみならず癌性疼痛の軽減による患者の生活の質の向上が期待できる治療法であり、既存の治療法では実現困難な治療効果を得られる可能性が非常に高い治療法である。 （先進医療にかかる費用） <u>2,017,270 円</u>（1 回施行あたり 1,008,635 円×2 回） 先進医療にかかる費用は 2,017,270 円であり、全額が患者負担である。

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称

治療抵抗性の子宮頸癌に対する閉鎖循環下骨盤内非均衡灌流療法

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	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）
メラ 人工心肺装置 HAS 型※	泉工医科工業株式会社・03-3812-3251（代表）	HAS-P150 HAS-P100 HAS-PC HAS-P150S HAS-P100S	21100BZZ00148000	人工心肺用システム	適応外
個人用透析装置	東レメディカル株式会社・03-6262-3818（代表）	TR-3000S	21500BZZ00059000	慢性又は急性腎不全など腎機能が著しく低下した症例に使用すること。	適応外
駆血帯（止血器）	ジンマー株式会社・03-6402-6600（代表）	ATS-3000	22B1X00005000005	本品は、上下肢（腕又は脚）に装着した止血帯に接続し、循環の抑制及び遠位部への正常血流又は遠位部からの正常血流を遮断するための、加圧を調節する止血器及び止血帯である。	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	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）
動注用アイエーコール	日本化薬株式会社・0120-505-282（医薬品情報センター）	50mg 100mg	21700AMZ00557（50mg） 21600AMZ00029（100mg）	抗悪性腫瘍剤	適応外
インジコカルミン注20mg	第一三共株式会社・0120-189-132（製品情報部）	20mg	22100AMX01014	腎機能検査（分腎機能測定による）	適応外
キンダリー透析剤AF3号	扶桑薬品工業株式会社・06-6231-6887（代表）	6L	22100AMX01552	透析液	適応外
薬剤投与循環システム	川澄化学工業株式会社・03-5769-3362（事業企画部）	未定	未定	NIPP回路	未承認（申請予定）
薬剤除去循環システム	川澄化学工業株式会社・03-5769-3362（事業企画部）	未定	未定	NIPP回路	未承認（申請予定）

H Y Mバルーンカテーテル	コスモテック株式会社・03-5802-3836 (エンドバスキュラー事業部)	G2102	21200BZZ00775000	血管用オクルージョンバルーンカテーテル	適応内
ウルトラハイフローシース	メディキット株式会社・03-3839-0201 (代表)	CU90P30TSMX	21600BZZ00261000	造影用シースイントロデューサー	適応内
ウルトラハイフローシース	メディキット株式会社・03-3839-0201 (代表)	CU60P20TSMX	21600BZZ00261000	造影用シースイントロデューサー	適応内

③使用する再生医療等製品（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	医薬品医療機器法承認又は 認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認 又は 認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の 適応外使用 の該当 (注2)

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況
動注用アイエーコール	なし
インジコカルミン注 20mg	なし
キンダリー透析剤 A F 3 号	なし
メラ 人工心肺装置 HAS 型	なし
個人用透析装置	なし

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器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

・構成図：

図 1：閉鎖環境を作製する為の機器

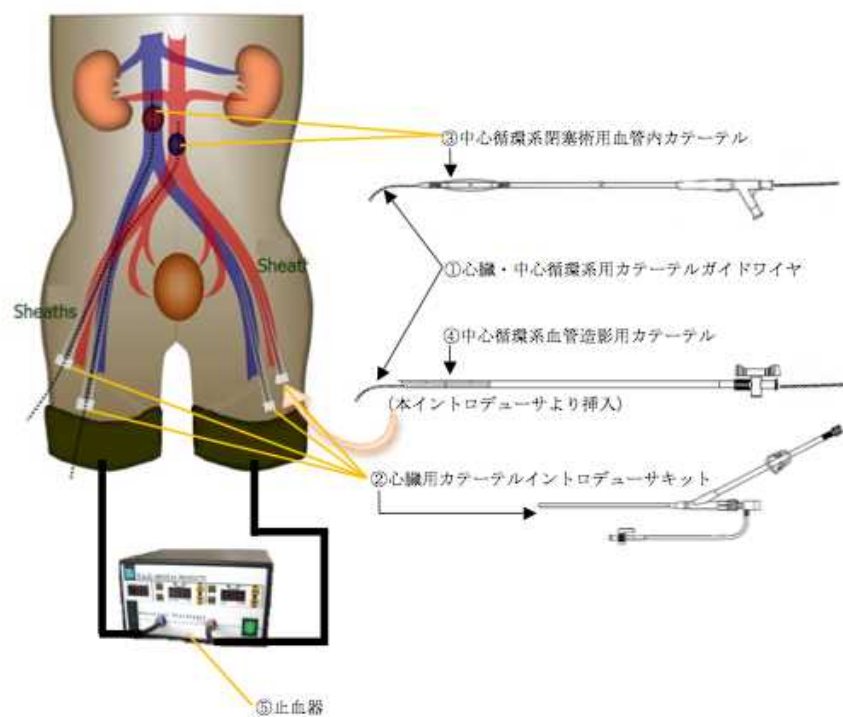


図 2：抗癌剤を投与・循環させるための機器

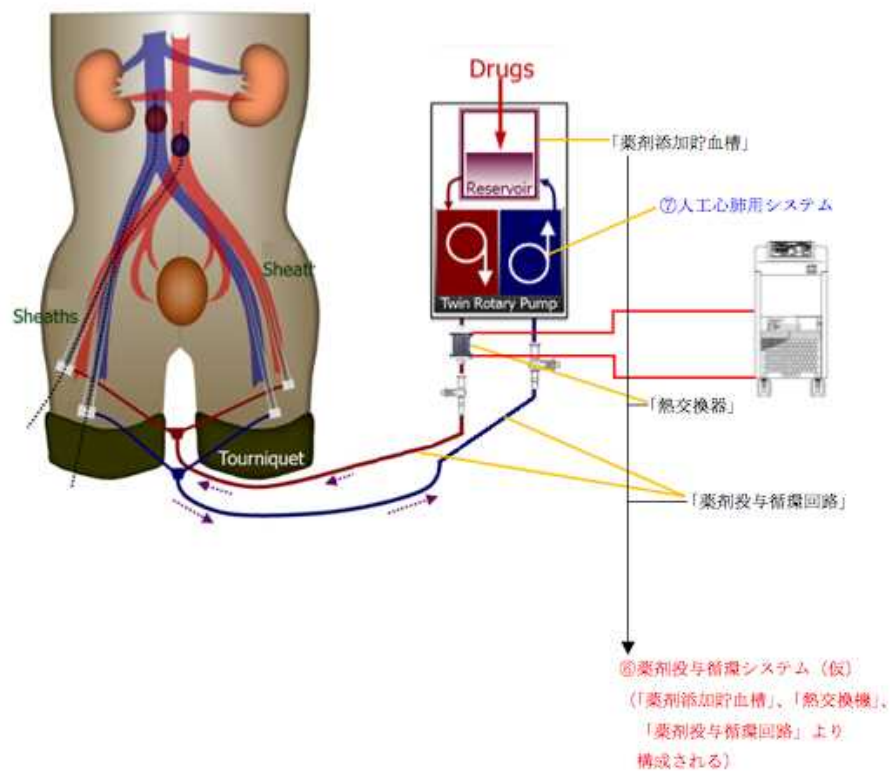
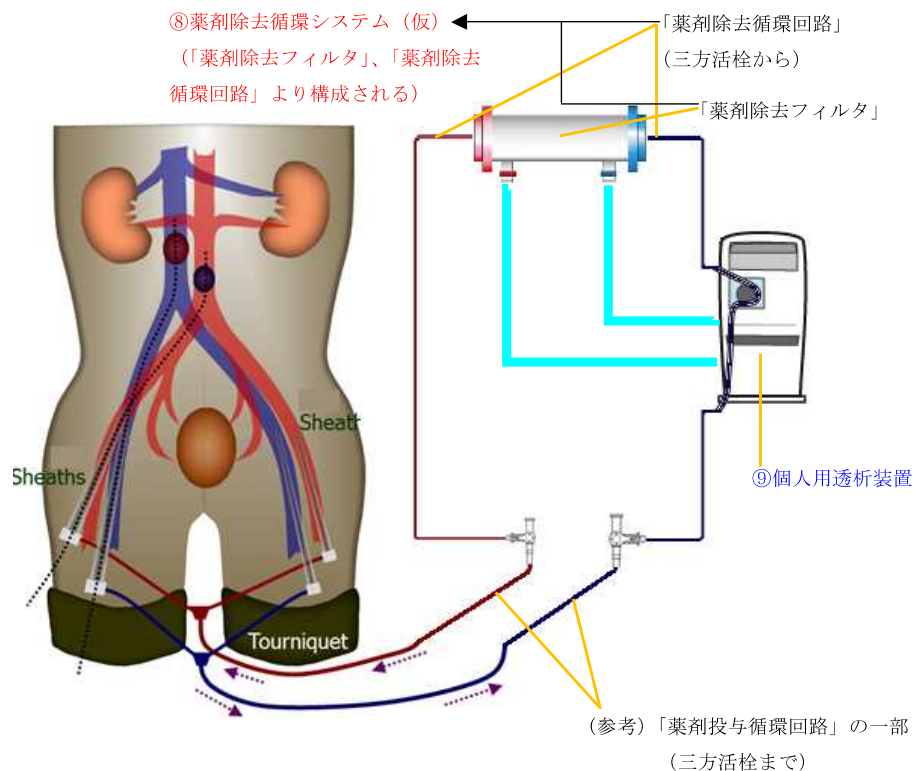


図 3：抗癌剤を除去するための機器



・ 未承認医療機器の概要

< 薬剤投与循環システム >

1) 使用目的

閉鎖循環下骨盤内非均衡灌流療法に際して、抗がん剤を体外循環によって投与するために用いられる。

本試験機器は滅菌済みであるので、そのまま直ちに使用できる。

2) 形状・構造及び原理等

1. 本試験機器は血液の循環を行う薬剤投与循環回路、血液を一時貯留する薬剤添加貯血槽、血液を加温するための熱交換器からなる。

2. 使用時に併用する循環用の装置やその他の器具器械の形状及び形態又は使用条件により各部品を適宜組み合わせて製造を行うため、最終の回路形態は多種多様なものになる。

3. 本品はポリ塩化ビニル（可塑剤：フタル酸ジ 2-エチルヘキシル）を使用している。

3) 使用方法

使用にあたっては、次の事項に従って十分注意を払うこと。

また、終了後は医療廃棄物として適正に処理すること。

- (1) 万一、包装の破損や、本品に異常が認められた場合は使用しないこと。また、包装開封後は直ちに使用すること。
- (2) 薬剤投与貯血槽、熱交換器、薬剤投与循環回路の接続時には、汚染などが起こらないよう十分注意し接続すること。
- (3) 注入ポンプに薬剤投与循環回路のポンプチューブを装着する場合は、ねじれ、たわみ、位置ずれがおこらないように装着すること。

	(4) 注入ポンプにポンプチューブを装着するときは、注入ポンプの圧閉度(オクルージョン) を適正に設定し、ポンプチューブの装着は正しく行うこと。圧閉度の設定およびポンプチューブの装着が適切でない場合はポンプ部亀裂、注入異常および回路内にエアが入り込むなどの危険性がある。 (5) 部品やチューブなどを本品の各ポートに接続する際は、ポートに過剰な応力が加わり破損やひび割れ、リークなどを生じることのないよう慎重に行うこと。 (6) 接続後コネクターなどを増し締めし、緩みや脱落がないことを確認すること。また、使用中は本品の破損、すべての接合部のゆるみ及び薬液漏れ等について、定期的を確認すること。 (7) 使用前に必ず生理食塩液等で本試験機器内を十分に洗浄すること。 (8) 治療開始時にエアが患者に入らないよう確実に除去すること。 (9) 関連機器の使用については、その機器の添付文書に従うこと。 (10) 本試験機器は一回限りの使用で、使い捨てとすること。 4) 保管方法：水濡れに注意し、直射日光・紫外線・高温多湿を避けて保存すること。 ＜薬剤除去循環システム＞ 1) 使用目的、効能又は効果 閉鎖循環下骨盤内非均衡灌流療法に際して、血液中の抗がん剤を体外循環によって除去するために用いられる。 本試験機器は滅菌済みであるので、そのまま直ちに使用できる。 2) 形状・構造及び原理等 1. 本試験機器は、血液の循環を行う薬剤除去循環回路と血液の浄化を行う薬剤除去フィルタからなる。 2. 循環回路に組み込まれた送血チューブを用いて血液を循環し、薬剤除去フィルタに組み込まれた中空糸膜を介して血液を浄化する。 3. 循環回路には、薬液注入・採血部を備え、該当部位より抗凝固剤などの薬液注入や採血を行う。 4. 本試験機器はポリ塩化ビニル（可塑剤：フタル酸ジ2-エチルヘキシル）を使用している。 3) 使用方法 使用にあたっては、次の事項に従って十分注意を払うこと。 また、終了後は医療廃棄物として適正に処理すること。 (1) 万一、包装の破損や、本品に異常が認められた場合は使用しないこと。また、包装開封後は直ちに使用すること。 (2) 血液ポート及び透析液ポートの栓がはずれている場合や、液漏れをしている場合は使用しないこと。 (3) 本試験機器使用中に、気泡の発生、混入、血液リーク、血液凝固、溶血等の異常が認められた場合には、抗癌剤の除去操作を中止するなどの適切な処置を行うこと。 (4) 併用する透析装置の透析液ポート接続口は、JIS T 3250：2013で要求する接続口の規格に適合するものを使用すること。 (5) 除水管理にはUFコントローラーを使用すること。 (6) 透析液の脱気機能を持たない装置では使用しないこと。 (7) 本試験機器使用中あるいは使用前後に他の薬剤(抗凝固薬、併用薬)を投与する場合は、薬剤の添付文書を確認後、投与すること。 (8) 透析液の逆濾過、逆拡散が起こることがあるので、清浄な透析液を使用すること。
--	--

- (9) 本試験機器は66.6kPa(500mmHg)以下の圧力で使用し、使用中は薬剤除去循環回路内圧を監視すること。
 - (10) 本試験機器はプラスチック製品なので、運搬、保管、操作時に落下等の衝撃を与えた製品の使用は避けること。
 - (11) 本試験機器に薬剤がかかるとひび割れが生じる危険性がある。アルコール等の消毒剤、局所麻酔剤、脂肪乳剤等が付着しないようにすること。
 - (12) 薬剤除去フィルタ内及び薬剤除去循環回路内に空気が混入しないように十分注意すること。
 - (13) 本試験機器は一回限りの使用で、使い捨てとすること。
- 4) 保管方法：4～30℃で保管し、直射日光のあたる場所、振動の激しい場所、湿度の高い場所及び乾燥している場所を避け、水濡れに注意すること。また、薬剤除去フィルタ内の充填液の凍結は絶対に避けること。

・同機器に対する非臨床試験検討結果

<薬剤投与循環システム>

薬剤投与循環システムは、川澄化学工業株式会社が本邦で製造販売承認を取得している人工心肺用回路システム（販売名：カワスミカーディオプレジオセット）と同一の部品、原材料で構成されている。したがって、本研究機器は人工心肺回路システムとして要求される性能及び安全性については既に確認されている。加えて、(独)医薬品医療機器総合機構との薬事戦略相談において実施を助言された以下に関する評価を現在実施中である。

- ・シスプラチンによる本研究機器の劣化（原材料の溶出や性能の劣化）
- ・シスプラチンの本研究機器への吸着
- ・シスプラチンと回路の相互作用による血液成分への影響

<薬剤除去循環システム>

薬剤除去循環システムは、川澄化学工業株式会社が MDD 認証を取得している中空糸型透析器（販売名：Hollow Fiber dialyzer RENAK CTA）及び本邦で製造販売認証を取得している透析用血液回路セット（販売名：カーミライン KU）と同一の部品、原材料で構成されている。したがって、薬剤除去循環システムは、中空糸型透析器及び透析用血液回路セットとして要求される性能及び安全性については既に確認されている。加えて、(独)医薬品医療機器総合機構との薬事戦略相談において実施を助言された以下に関する評価を現在実施中である。

- ・シスプラチンによる本研究機器の劣化（原材料の溶出や性能の劣化）
- ・シスプラチンの本研究機器への吸着
- ・シスプラチンと回路の相互作用による血液成分への影響

・メラ 人工心肺装置 HAS 型、個人用透析装置については、既存のポンプ性能の範囲で利用する。このため、それぞれ JIS T 1603:1995 人工心肺用電動式血液ポンプ及び JIST0601-1-1:1999 医用電気機器-第 1 部:安全に関する一般的要求事項-第 1 節:副通則-医用電気システムの安全要求事項、JIST0601-2-16:2008 医用電気機器-第 2-16 部:人工腎臓装置の安全に関する個別要求事項に規定されている以上の性能評価は不要と判断した。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

☒	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、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) 医薬品医療機器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) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器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

同一技術としては、なし。ただし、閉鎖循環下骨盤内灌流療法（inflow と outflow がバランスされている技術）については、大腸がん、膀胱がん、子宮がん等の骨盤内臓器の多くの癌腫において既に多くの実績があり、標準的な技術として紹介されている。

(<http://www.ai-medical-center.com/regional-chemotherapy/>)

欧州での薬事承認の状況

同上。