

先進医療合同会議(令和2年1月9日)
(第82回先進医療会議、第93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 ※1	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 ※2	総評	その他 (事務的対応 等)
134	KIT遺伝子変異のある 進行期悪性黒色腫に対するKIT阻害薬と 抗PD-1抗体併用療法	悪性黒色腫 (KIT遺伝子変異を有し、 既存治療に抵抗性 の進行期症例)	・イマチニブ (大原薬品工業株式会社) ・キイトルーダ (MSD株式会社)	慶應義塾大学病院 (国家戦略特区)	919万9千円 (全額企業負担)	3万8千円	1万6千円	適	別紙資料1
135	大動脈解離術後の偽腔拡大 に対する血管内治療	残存する大動脈解離 偽腔の拡大	・ゴアバイアバーンステント グラフト ・ゴアバイアバーンVBX バルーン拡張型ステント グラフト (光洋産業株式会社)	国立循環器病研究 センター (国家戦略特区)	45万3千円 (全額研究者負担)	15万3千円	6万7千円	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。(四捨五入したもの)

【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 B101）

評価委員 主担当：真田
副担当：柴田 副担当：佐藤 技術専門委員：－

先進医療の名称	KIT遺伝子変異のある進行期悪性黒色腫に対するKIT阻害薬と抗PD-1抗体併用療法
申請医療機関の名称	慶應義塾大学病院
医療技術の概要	遠隔リンパ節転移や遠隔臓器転移を有する IV 期悪性黒色腫は、5 年生存率が 10%と予後不良な疾患である。一方で、日本人悪性黒色腫に多い acral 型や mucosal 型においては <i>KIT</i> 遺伝子変異の割合が比較的多いとされており、治療標的と考えられてきたが、本邦では KIT 阻害剤（イマチニブ）が保険診療で使用可能となっていない。また、イマチニブは単剤での治療効果が限られているが、近年、免疫チェックポイント阻害剤の併用による相乗効果を示す前臨床データが集積され、併用療法が <i>KIT</i> 遺伝子変異を有する悪性黒色腫症例に対する新たな治療戦略として期待されている。 本先進医療では、<i>KIT</i> 遺伝子変異を有する進行期悪性黒色腫症例のうち、既存治療に抵抗性を示すものに対して、イマチニブおよび抗 PD-1 抗体（ペムブロリズマブ）を併用した治療を行い、ペムブロリズマブ投与量を固定した際のイマチニブの用量を検討し推奨用量を決定する（第 I 相試験）。さらに、推奨用量の併用療法の症例集積を継続し、その有効性と安全性を検討する（第 II 相試験）、単群・オープン試験である。なお、無効でない症例に関しては継続投与を許容する。 ○主要評価項目：①第 I 相：各用量群での用量制限毒性の発現割合、②第 II 相：推奨用量での奏効率 ○副次評価項目：無増悪生存期間、全生存期間、最良総合効果、有害事象の種類、頻度及び重症度 ○予定試験期間：～2025 年 10 月（登録期間は～2022 年 10 月） ○予定症例数：目標評価対象症例として 22 例（第 I 相：3-6 例/Level※、第 II 相：16 例） ※推奨用量で投与された第 I 相部分の症例は第 II 相部分の解析対象に加える。

【実施体制の評価】 評価者：真田

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。）		
計画書中の症例組み入れダイアグラムやその実数等を含む不明瞭な規程や定義の明確化、希少疾患であることによる多施設研究への展開如何等の照会事項に対し、対応方針の表明を含め、全て妥当に対応されたと考える。		
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：佐藤

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。）		
説明文書には、本研究で確かめる対象である腫瘍の縮小効果が利益として書かれていたが、2剤を併用したデータがないこと、縮小効果は可能性であること、が記載された。相談体制については適切に記載されている。補償は、健康被害のうち、本試験に起因するものもしくは因果関係が否定できないもので、かつ未知のものに限定されている（これ以外のものは保険診療による対応）が、本研究においては抗がん剤の副作用や腫瘍の増大など、当然に発生しうるものが含まれるため、許容されるものとする。		
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：柴田

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。） 先行事例がなく、現時点ではあくまで臨床試験として実施されるべき治療であること（「先進医療」という名称により標準治療以上の効果が確定したものであるとの誤認がなされないようにするべきこと）について注意が必要と考える。ただし、第Ⅱ相部分で早期無効中止の判断をするデザインが選択されていることも含め、臨床試験計画については適切なものと判断した。	
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	☒ 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	目標評価対象症例として 22 例（第Ⅰ相：3-6 例 /Level、第Ⅱ相：16 例）	予定試験期間	予定試験期間：2025 年 10 月まで（登録期間は 2022 年 10 月まで）	
実施条件：				
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。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 本技術はⅠ/Ⅱ相の臨床研究だが、事前評価にて挙げられた、先行研究がない状態で実施されることに伴うより慎重な対応や、計画書中の不明瞭な規程・定義の明確化等を含めた照会事項に対し、全て妥当に対応されと考え「適」と判断した。				

評価者 構成員： 山口 俊晴 先生 技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	KIT 遺伝子変異のある進行期悪性黒色腫に対する KIT 阻害薬と抗 PD-1 抗体併用療法
社会的妥当性 (社会的倫理 的問題等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ 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、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☒ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	☒ 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。 本試験の結果だけで直ちに保険収載につながるものではないが、今後本療 法の臨床的な検証を進めるためにも必要な研究と考える。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 本試験の結果だけで直ちに保険収載につながるものではないが、予 後不良な疾患に対する新しい治療として、さらに臨床的に検討を進める ために必要な重要な知見をもたらすことが期待される。

概要図

KIT遺伝子変異のある進行期悪性黒色腫に対する KIT阻害薬と抗PD-1抗体併用療法

対象症例

悪性黒色腫(KIT遺伝子変異を有し、既存治療に抵抗性の進行期症例)

化学療法

第I相試験

20歳以上の標準療法抵抗性の
KIT変異陽性悪性黒色腫

	Level 1	Level 2
イマチニブ	200 mg/day 1-42 day	400 mg/day 1-42 day
ペムブロリズマブ	200 mg/body 1, 22 day	200 mg/body 1, 22 day

21 日間を 1 サイクルとし、2 サイクル後までのDLTの発現の有無によりRDを決定する
進行または安全などの理由により投与できないと判断されるまでは投与を継続する(最長2年間)

第II相試験

20歳以上の標準療法抵抗性の
KIT変異陽性悪性黒色腫

イマチニブ、ペムブロリズマブ(第I相試験での推奨用量)
症例数数:n=14(第I相推奨用量投与例含む)
4 サイクル(1 サイクル = 21日間)で効果判定

進行または安全性などの理由により投与できないと判断されるまでは投与を継続する(最長2年間)

ペムブロリズマブ投与量を固定した際のイマチニブの用量を検討し、推奨用量を決定する(第I相試験)。さらに、推奨用量の併用療法の症例集積を継続し、その有効性と安全性を検討する(第II相試験)。

- ・試験期間 先進医療承認から5.5年
- ・予定症例数 22例(第I相6-12例、第II相16例:但し第I相の推奨用量での治療例を含む)
- ・参加施設 慶應義塾大学のみ
- ・主要評価項目
各用量群の用量制限毒性(DLT)発現割合(第I相部分), 推奨用量(RD)での奏効率(第II相部分)
- ・副次的評価項目
無増悪生存期間, 全生存期間, 最良総合効果, 有害事象の種類、頻度及び重症度(CTCAEver. 5.0)

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：イマチニブ（製品名：イマチニブ錠「オーハラ」），ペムブロリズマブ（製品名：キイトルーダ）

先進医療での適応疾患：悪性黒色腫（KIT遺伝子変異を有し、既存治療に抵抗性の進行期症例）

先進医療B

試験名：KIT遺伝子変異のある進行期悪性黒色腫に対するKIT阻害薬、抗PD-1抗体併用療法の第I/II相臨床試験
試験デザイン：単群、オープンラベル試験
期間：承認日より5.5年間
被験者数：22例（第I相6-12例、第II相16例：但し第I相の推奨用量での治療例を含む）
主要評価項目：各用量群での用量制限毒性発現割合、推奨用量での奏効率
副次評価項目：無増悪生存期間、全生存期間、最良総合効果、有害事象の種類、頻度及び重症度（CTCAE ver. 5.0）

医療上の必要性の高い
未承認薬・適応外薬
検討会議

公知申請に至らなければ

公知申請検討

治験

試験名：抗PD-1抗体未使用例を対象としたKIT阻害薬、抗PD-1抗体併用療法の第II相臨床試験
試験デザイン：単群、オープンラベル試験

薬事承認申請

学会要望

当該先進医療における

選択基準：KIT遺伝子変異がある悪性黒色腫患者、など

除外基準：免疫抑制状態の患者、など

予想される有害事象：血球減少、嘔気、下痢、浮腫など

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）

→概要：イマチニブ単剤療法に関して、NCCN2019ver.2に2次治療として記載

臨床試験（有）

→概要：Pembrolizumab and imatinib in patients with locally advanced metastatic melanoma with c-KIT mutation/amplification

(NCT02812693)：2017/11 試験中止（被験者集まらず）

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B100）

評価委員 主担当：一色

副担当：山中 副担当：佐藤 技術専門委員：一

先進医療の名称	大動脈解離術後の偽腔拡大に対する血管内治療
申請医療機関の名称	国立循環器病研究センター
医療技術の概要	大動脈解離に対する人工血管置換術やステントグラフト内挿術（TEVAR）の目的は、エントリー（内膜の亀裂）の切除もしくは閉鎖である。エントリーが 1 か所の場合には術後の治癒が良好であるが、もともとリエントリーであった内膜の亀裂が術後にエントリー（残存するエントリー）となった場合には、偽腔の拡大をきたすことがある。 大動脈解離術後の残存するエントリーの治療は、TEVAR の施行が困難なことが多く、従来の開胸開腹による人工血管置換術が必要な場合も多い。近年、残存するエントリーからの血流による偽腔の拡大を防止する目的で、いくつかの方法が報告されているが、エントリーが腹部主要分枝（腹腔動脈、上腸間膜動脈、腎動脈）の起始部や頸部分枝（頸動脈、鎖骨下動脈）、腸骨動脈内に存在する場合には、小口径のステントグラフトにより閉鎖する方法がある。一方で、これらのステントグラフトの本邦での適応は、外傷性の血管損傷もしくは閉塞性動脈硬化症における浅大腿動脈領域に限定されている。 本先進医療では、大動脈解離に対する人工血管置換術や TEVAR 術後に偽腔の拡大を来した患者に対して、小口径のステントグラフトによるエントリーの閉鎖を施行し、偽腔の拡大阻止や縮小及び血栓閉塞に対する効果の中長期的に評価する。 ○主要評価項目： 試験機器による治療から 12 カ月後の CT による大動脈瘤径 ○副次評価項目： ①有効性評価項目：1）試験機器による治療から 12 カ月後の CT による偽腔の閉塞性、2）試験機器による治療から 6 カ月後と 24 カ月後の CT による大動脈瘤径および偽腔の閉塞性、3）大動脈破裂回避率、4）大動脈解離回避率、5）突然死回避率、6）二次的介入回避率 ②安全性評価項目：1）術後 30 日以内の全死亡、2）術後 30 日以内の術後合併症、3）その他、術後試験期間（術後 24 カ月間）のすべての重篤な疾病等又は不具合及び未知の

	疾病等又は不具合 ○予定試験期間：～2025 年 3 月（症例登録期間：～2022 年 3 月） ○予定症例数：15 例
--	--

【実施体制の評価】 評価者：一色

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。）	
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。） 本試験の術式については先行研究がほとんどなく、本技術の有用性については安全性が担保されることが重要と思われるので、その点を十分に認識した慎重な実施が望まれる。	

【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	☒ 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。） 説明文書の中身は、相談体制も含めて適切に記載されている。健康被害が生じた場合には保険にて対応することになっており、適切と考える。実施にあたっては therapeutic misconception が起こらないこと（メリットを過度に強調しないこと）に留意いただきたい。	
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。）	

【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。） - 実施計画書の内容にはおおむね異存ありません。 - 登録が容易な集団でないことは承知しているが、単施設、予定登録数 15 例、12 か月時大動脈瘤径の信頼区間の推定を目的とする探索研究である。本試験のみで「結果の再現性」を担保することはおそらく困難であるため、この研究を持って、公知申請をはじめ、薬事申請に至る可能性は大きくないと考える。過去に類似の研究データがないことから、まずは本研究を実施し次期治験のためのデータを取得するという点で、先進医療として実施の意義はあると思います。言い換えると、先進医療の出口という観点からは、本試験の結果を次期の多施設治験のデザインに反映させることが望ましく、その観点から必要なデータを取得されたい。 - 試験機器の安全性確認のため、3 例の試験治療後 30 日経過時点で独立安全性評価委員会が評価をすることになっており、おそらく、3 例目以降も、重篤な事象がおこれば、随時、同委員会で評価することになると思われる。ただし、委員 3 名中 2 名が同施設の心臓血管内科医であり、心臓血管の外科か内科の違いであり、一般には独立とはみなせないの、完全に独立したメンバーを選択されたい。	
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。）	

【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	15 例	予定試験期間	2025 年 3 月 31 日まで(症例登録期間：2022 年 3 月 31 日まで)	
実施条件：				
コメント欄 本試験には先行研究がほとんどなく、手技の有用性は確立していないことから、パイロット研究と位置付けられる。組み入れ予定件数が有効性と安全性の評価には過少と思われるが、この点を認識したロードマップを作成していることを考慮し、本試験には一定の意義があるものと評価する。なお、本手技は、血流が保たれている中小血管を対象とする点で手技の目的が通常の治療と異なることから、本機器を留置する血管が灌流する臓器への影響を踏まえた慎重な実施が不可欠と考える。				

評価者 構成員： 福田 敬 先生

技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	大動脈解離術後の偽腔拡大に対する血管内治療
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ 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、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☒ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	☒ 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。 本臨床研究では症例数が限られていることから、この結果をふまえて多施設での臨床研究等で有効性・安全性を検証した上で、保険収載の検討をすべきと思われる。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 新たな治療法として期待できるが、手技の有効性・安全性を適切に評価することが重要である。本臨床試験はその1ステップとして意義があると考えられる。

大動脈解離術後の偽腔拡大に対する血管内治療

- ・患者選択
- ・同意取得
- ・スクリーニング
- ・症例検討→治療決定

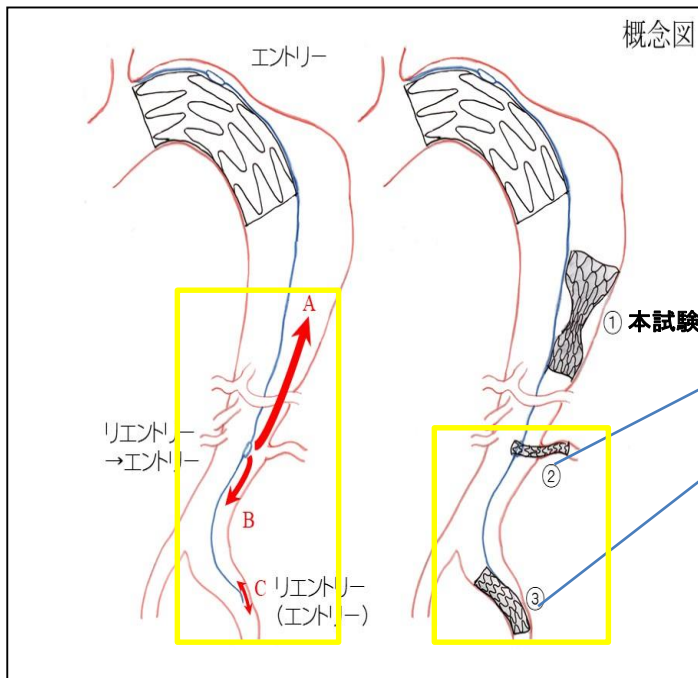
前日
入院

- 術当日
- ・ハイブリッド手術室
 - ・全身麻酔
 - ・一般病棟管理

翌日
退院

外来で造影CT
検査

1か月、6か月、1年、2年
のタイミングで経過観察



ゴアバイアバーンスtentグラフト、ゴアバイアバーンVBXバルーン拡張tentグラフト (適応外)

A. 胸腔内の偽腔への血流

B. Stentグラフトによる腹腔～骨盤内エントリー

C. 腸骨動脈のエントリー

②もしくは③によるエントリーの閉鎖を行うことを目的とする。 12

薬事承認申請までのロードマップ

試験機器:ゴアバイアバースtentグラフト、ゴアバイアバースVBXバルーン拡張型tentグラフト
先進医療での適応疾患:偽腔開存型大動脈解離後の偽腔拡大

先進医療B

試験名:大動脈解離術後の偽腔拡大に対する血管内治療の中長期成績と安全性に関する臨床試験
【対象】偽腔開存型大動脈解離で偽腔径に拡大を認める患者
試験デザイン:無対照単一群
期間:先進医療承認日～2023/12/末
被験者数:15
主要評価項目:FL intervention施行から12カ月後のCTによる大動脈瘤径
副次評価項目:FL intervention施行から6カ月後と24カ月後のCTによる大動脈瘤径および偽腔の閉塞性、大動脈破裂回避率、大動脈解離回避率、突然死回避率、二次的介入回避率

ニーズ検討会

公知申請に至らなければ、
医師主導治験

薬事承認(適応拡大)

選択基準:同意取得時の年齢が20歳以上の患者、動脈解離に対する人工血管置換術やtentグラフト内挿術の既往のある患者、大動脈径の拡大(最大短径:胸部45mm、腹部40mm以上)を認める患者もしくは大動脈径の急速な拡大(6カ月で3mm、もしくは、12カ月で5mm以上)を認める患者、本人から文書による同意の得られた患者

除外基準:デバイスの挿入のためのアクセスルートが確保できない患者、デバイス関連の感染症の危険性を増大する可能性のある全身性感染症を有する患者、デバイスの素材に対してアレルギーのある患者、妊婦、授乳婦又は研究参加中の避妊に同意できない女性、他の臨床研究に既に参加もしくは本研究期間中に参加する予定がある患者、その他の理由により、研究責任医師または分担医師が本研究への参加を不適当と判断した患者

予想される有害事象:動脈瘤破裂、動脈瘤拡大、開胸・開腹による修復術への変更、下肢切断、穿孔、解離、破裂等の大動脈や動脈の損傷、大動脈気管支瘻、大動脈食道瘻、動脈血栓、静脈血栓、または仮性動脈瘤、動静脈瘻、動脈又は静脈における血栓形成あるいは仮性動脈 等

欧米での現状

薬事承認:

米国:無

欧州:末梢動静脈の血流改善として承認されており大動脈解離に限定した記載はない。

ガイドライン記載:無

進行中の臨床試験:無