

### 第82回先進医療会議(令和2年1月9日)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)
136	再発性Clostridioides difficile 関連下痢症・腸炎に対する 糞便微生物叢移植	再発性Clostridioides difficile 関連下痢症・腸炎	—	滋賀医科大学 医学部附属病院	13万千円	2万5千円	1万千円	適	別紙資料3
137	化学放射線療法後の 術前後デュルバルマブ療法	肺尖部胸壁浸潤癌 (#10、11、12リンパ節のcN1、 cN2、遠隔転移、同一肺葉内 および同側の異なる肺葉内 の肺内転移があるものは除 き、同側鎖骨上窩リンパ節転 移のcN3は含む。)	・イミフィンジ点滴静注120mg ・イミフィンジ点滴静注500mg (ノバルティスファーマ株式会社)	国立がん研究 センター東病院	2250万7千円 (薬剤費は企業が 負担するため患者 負担は7万9千円)	251万3千円	113万8千円	適	別紙資料4

※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評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 山本 晴子 先生 技術委員： \_\_\_\_\_

## 先進技術としての適格性

先進医療の名称	再発性 Clostridioides difficile 関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> 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。 <input type="checkbox"/> 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。 <input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 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;">           生物製剤の一種であるため、1)感染制御を含めた安全管理体制及び            2)投与形式、製剤方法等を含めた提供体制 の検討が必要であると考える。         </div> <input type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否  コメント： 欧米では、ガイドラインで推奨されるなど一定の評価が行われ、使用されている治療法であるため、本研究によって国内での有効性、安全性のエビデンスが構築されることは望ましい。ただし、当該試験と同様の投与方法以外に、海外ではフリーズドライ技術等を用いてカプセル化し経口投与した試験等もあるため、保険導入を現実的に検討する際には、投与形式、提供体制、安全管理体制などを総合的に検討する必要があると思われる。

令和元年 12 月 12 日

「再発性Clostridioides difficile関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植（整理番号B098）」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 山口 俊晴

滋賀医科大学医学部附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、その結果を以下の通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：再発性Clostridioides difficile関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植	
適応症：再発性Clostridioides difficile関連下痢症・腸炎	
内容： (概要) Clostridioides difficile 関連下痢症・腸炎（Clostridioides difficile infection: CDI）は日和見感染であり、一般的に抗菌薬の投与に関連して発生する腸炎である。抗菌剤の投与によって腸内微生物叢が菌交代現象を起こし、異常増殖した Clostridioides difficile の産生する毒素（CD toxin）により発生する。CDI の治療には原因抗菌薬の投与中止、全身状態の管理に加えて、Clostridioides difficile に感受性を有する抗菌薬の経口投与が行われるが、再燃を来し再発となる症例も存在する。これらの再発性もしくは治療抵抗性 CDI に対する治療選択肢として、海外を中心に糞便微生物叢移植（fecal microbiota transplantation: FMT）の有用性が報告されている。一方で、本邦ではこれまでに十分な検討がなされていない。 本研究では、治療に難渋する再発性 CDI に対する FMT の有効性・安全性を検討する。FMT にはドナー便より抽出した微生物叢抽出液を用いる。 主要評価項目：再発性 CDI に対する単回の FMT の奏効率 予定登録期間：～2024 年 6 月（登録期間：～2022 年 12 月、試験治療期間：～2023 年 6 月、追跡期間：～2024 年 6 月） (先進医療にかかる費用) 本技術に係る総費用は、166,650 円である。先進医療にかかる費用は 131,100 円であり、保険外併用療養費の一部負担金含め患者負担額は 141,765 円である。	
申請医療機関	滋賀医科大学医学部附属病院
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

(1)開催日時：令和元年12月12日（木） 16:00～17:20

（第92回 先進医療技術審査部会）

### (2)議事概要

滋賀医科大学医学部附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、有効性・安全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。

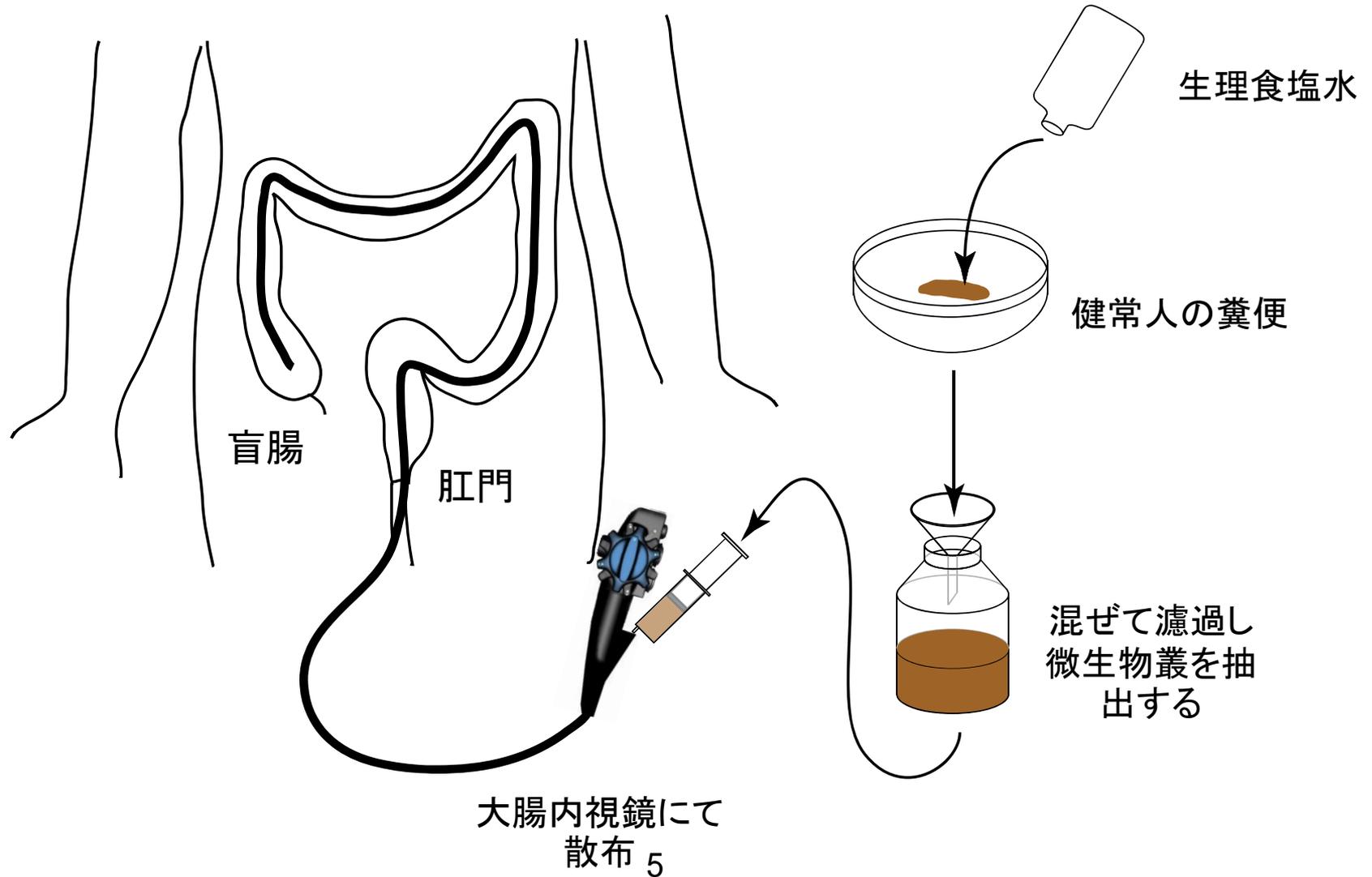
（本会議での評価結果）

第92回先進医療技術審査部会資料1－6， 1－7参照

## 3. 先進医療技術審査部会での検討結果

滋賀医科大学医学部附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。

# 糞便微生物叢移植の概要



# 保険収載までのロードマップ

試験技術：糞便微生物叢移植

先進医療での適応疾患：再発性*Clostridioides difficile*関連下痢症・腸炎

## 臨床研究

- ・ 試験名：難治性*Clostridium difficile*関連下痢症・腸炎に対する糞便細菌叢移植
- ・ 試験デザイン：単群探索的試験
- ・ 期間：2015年6月～2019年3月
- ・ 被験者数：8例
- ・ 結果の概要：後にクローン病の診断に至った1例を除き再発なし

## 先進医療

- ・ 試験名：再発性*Clostridioides difficile*関連下痢症・腸炎に対する糞便微生物叢移植
- ・ 試験デザイン：単群検証的試験
- ・ 総研究期間：～2024年6月末（登録期間：～2022年12月末、試験治療期間：～2023年6月末、追跡期間：～2024年6月末）
- ・ 被験者数：23例
- ・ 主要評価項目：再発性*Clostridioides difficile*関連下痢症・腸炎に対する単回の糞便微生物叢移植（FMT）の奏効率
- ・ 副次評価項目：①初回と2回目のFMTによる奏効率 ②2回のFMTを要する症例や不成功例の頻度や症例の特徴 ③患者とドナーの糞便細菌叢解析 ④患者から分離培養された*Clostridioides difficile*の菌株解析

医療技術評価分科会等の評価

保険収載

当該先進医療における

主な選択基準：①再発性*Clostridioides difficile*関連下痢症・腸炎 ②感染性腸炎やその他の腸炎の除外が可能なもの ③16歳以上 ④同意取得が得られるもの

主な除外基準：①ドナー候補が得られないもの ②免疫抑制状態 ③妊婦 ④大腸内視鏡検査が施行不能と判断されたもの

予想される主な有害事象：①糞便微生物叢移植に伴う下痢、気分不良、発熱、腹部膨満、*Clostridioides difficile*関連下痢症の増悪、死亡など ②大腸内視鏡検査に伴う粘膜損傷、出血、誤嚥、腸管穿孔、死亡など

## 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）

→米国のガイドライン：2回目以降の再発に対して治療選択肢となる

→英国のガイドライン：複数回の再発に対して治療選択肢となる

進行中の臨床試験（無）

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 横井 香平 先生 技術委員： \_\_\_\_\_

## 先進技術としての適格性

先進医療 の名称	化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法
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="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;">           現在の標準治療、CRESSST 試験の結果および本試験の結果を、費用対効果の面から検討する必要がある。            また、保険収載に際しては、認可される化学療法レジメンの範囲の拡大についても検討する必要がある。         </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：現在遂行中の CRESSST 試験の最終結果を確認しない状況で、CDDP+S1+RT66Gy の有効性が実証されることを見込んで、デュルバルマブの上乗せ効果を検証しようとする試験であり、計画の不安定性が懸念される(別添資料参照)。 しかし、CRESSST 試験の成績により閾値・期待値や放射線照射量を変更して有効性の評価を行う計画である旨が説明されていることから、総合判定を適とした。

令和元年 11 月 26 日

## 「化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法（整理番号B096）」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 山口 俊晴

国立研究開発法人 国立がん研究センター東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、その結果を以下の通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：化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法

適応症：肺尖部胸壁浸潤癌(superior sulcus tumor)で#10、11、12リンパ節のcN1とcN2は除き、同側鎖骨上窩リンパ節転移cN3は含め、遠隔転移（同一肺葉内および同側の異なった肺葉内の肺内転移を含む）のないもの

内容：

（概要）

肺尖部胸壁浸潤癌（superior sulcus tumor：SST）に対する術前化学放射線療法後の術前後デュルバルマブ療法および手術不能例のデュルバルマブ維持療法による集学的治療の安全性と有効性を検証する。

主要評価項目：3年生存割合

予定登録期間：4年、追跡期間：登録終了後5年、解析期間1年、総研究期間：10年（効果）

SSTに対して、術前化学放射線療法後に術前後デュルバルマブ療法を追加する集学的治療によって、治療成績の向上が期待されている。

（先進性）

SSTについては、現在の標準治療では半数以上の患者において増悪が認められ、また長期の予後も見込まれないことから、治療成績を更に向上させる治療戦略が望まれてきた。しかし、SSTが希少な疾患であるため、これまでに積極的な治療開発が行われてこなかった。本試験では、SSTの術前後にデュルバルマブを追加することにより治療成績の向上を期待するものである。なお、現在のところデュルバルマブ以外に本試験の対象に生存期間の延長を期待できる有望な他の治療薬の報告はない。

（先進医療にかかる費用）

本技術に係る総費用は、26,158,010円である。先進医療にかかる費用は、術前デュル

バルマブ療法 2 コース、術後デュルバルマブ療法 22 コースの全 24 コース行った場合、22,506,960 円 (937,790 円/1 コース) で、このうち適応外使用となるデュルバルマブ (イミフィンジ点滴静注) の薬剤費はアストラゼネカ株式会社より無償で提供を受けるため、患者負担額は、24 コースあたり 79,200 円 (3,300 円/1 コース) となる。	
申請医療機関	国立研究開発法人国立がん研究センター東病院
協力医療機関	国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院、名古屋大学医学部附属病院、九州大学病院 (予定)

## 2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：令和元年 11 月 13 日 (水) 16:00～16:50

(第 91 回 先進医療技術審査部会)

### (2)議事概要

国立研究開発法人国立がん研究センター東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、有効性・安全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、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 91 回先進医療技術審査部会資料 1 - 2, 1 - 3 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

第 91 回先進医療技術審査部会からの指摘事項回答参照

## 3. 先進医療技術審査部会での検討結果

国立研究開発法人国立がん研究センター東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。

# 医療技術の概要図

肺尖部胸壁浸潤癌に対する化学放射線療法後の術前後デュルバルマブもしくはデュルバルマブ維持療法を併用した集学的治療に関する単群検証的試験

肺尖部胸壁浸潤癌 (superior sulcus tumor)  
#10、11、12リンパ節のcN1とcN2は除き、同側鎖骨上窩リンパ節転移cN3は含める  
遠隔転移(同一肺葉内および同側の異なった肺葉内の肺内転移を含む)なし

登録

化学放射線療法  
シスプラチン+S-1 (4週毎 2コース) + 同時胸部放射線療法66Gy (2Gy/回)

術前デュルバルマブ療法  
10mg/kg/body (2週毎 2コース)

評価

切除可能

切除不能

手術

増悪なし

増悪あり

術後デュルバルマブ療法  
10 mg/kg/body (2週毎22コース)

追加デュルバルマブ療法  
10 mg/kg/body (2週毎22コース)

後治療自由

先進医療技術  
の対象

# 薬事承認申請までのロードマップ

試験薬または試験機器：デュルバルマブ（製品名：イミフィンジ）

先進医療での適応疾患：肺尖部胸壁浸潤肺癌

日本肺癌学会、  
日本臨床腫瘍  
学会からの要望

## 臨床研究

- 試験名：肺尖部胸壁浸潤癌に対する術前放射線化学療法の第II相試験（JCOG9806）
- 試験デザイン：単群第II相試験
- 期間：1999.5～2005.11
- 被験者数：76名
- 結果の概要：肺尖部胸壁浸潤肺癌患者に対して、術前化学放射線療法後（MVP2コース+RT45Gy）の手術は、安全性は問題なく、有効であると判断された。

## 先進医療

- 試験名：肺尖部胸壁浸潤癌に対する化学放射線療法後の術前後デュルバルマブもしくはデュルバルマブ維持療法を併用した集学的治療に関する非ランダム化試験（JCOG1807C）
- 試験デザイン：単群検証的試験
- 期間：先進医療告示後～登録期間：4年、追跡期間：登録終了後5年間、解析期間：1年間、総研究期間：10年間
- 被験者数：84名
- 主要評価項目：3年生存割合（2027年4月予定）
- 副次評価項目：3年無増悪生存割合、5年無再発生存割合、5年生存割合、有害事象発生割合など

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

デュルバルマブの医薬品医療機器法承認又は認証上の適応「切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的放射線療法後の維持療法」デュルバルマブの「切除可能な非小細胞肺癌における術前術後治療」への適応拡大を見据えた臨床試験

- （術前・術後）ステージII及びIIIの切除可能非小細胞肺癌患者に対する治療として、ネオアジュバント／アジュバント療法におけるデュルバルマブ投与を評価する第III相2重盲検プラセボ対照国際多施設共同試験（AEGEAN試験：2020年7月結果公表予定）
- （術後）非小細胞肺癌完全切除例に対するデュルバルマブアジュバント療法の有効性を検証する第III相2重盲検プラセボ対照国際多施設共同試験（BR31試験：2023年1月結果公表予定）

これと併せて、本試験により、“パネコースト腫瘍に対する術前化学放射線と術前後デュルバルマブの使用”の“用法”での追加を目指す。米国では、SWOGで肺尖部胸壁浸潤肺癌に対する化学放射線療法後にアテゾリズマブを併用した集学的治療の試験が予定されている。

公知申請検討\*

当該先進医療における  
選択規準：

- 病理学的に非小細胞肺癌と診断されている。
- 臨床病期IIB期、IIIA期、IIIC期である
- 第1肋骨もしくはそれより頭側の胸壁浸潤がみられる。
- 登録日の年齢が20歳以上、75歳以下である。
- Performance status（PS）はECOGの規準で0または1
- 切除後の予測残存一秒量が800 mL以上である。など

除外規準：

- 登録の28日前までに大手術を受けている。
- 同種臓器移植の既往がある。
- 活動性もしくは過去に自己免疫性疾患または炎症性疾患の既往がある。
- 全身的治療を要する感染症を有する。など

予想される有害事象：肺臓炎、甲状腺機能低下症、上室性頻脈、発熱性好中球減少など

公知に至らなければ

新しい試験デザインの先進医療  
または治験の追加を検討