

平成 28 年 10 月 28 日

「食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術（告示(従前)31)」の総括報告書に関する評価について

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提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、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. 先進医療の概要等**

<p>先進医療の名称： 食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術</p>
<p>適応症等： 食道がんの根治的治療がなされた後の難治性の良性食道狭窄（内視鏡による検査の所見で悪性ではないと判断され、かつ、病理学的見地から悪性ではないことが確認されたものであって、従来の治療法ではその治療に係る効果が認められないものに限る。）</p>
<p>医療技術の概要： 本技術は、既存治療に抵抗性の難治性食道良性狭窄に対して、生分解性ステント（BD-stent）を留置し、狭窄解除を目的とするものである。 BD-stentは、外科吸収糸で使用されるpolydioxanoneを素材としており、polydioxanoneが加水分解反応することにより、留置後約1.5～3ヵ月程度でステント構造が分解される特性を持つ。生分解性ステント留置術は、難治性狭窄に対して1回の処置で長期間にわたる狭窄解除が可能であり、身体的、精神的、経済的負担の軽減が期待される。また、生分解性ステントは、既存の金属ステントやプラスチックステントにおいて必要となる抜去処置が不要となり、抜去時における出血・穿孔等のリスクがないという安全性の高さも本技術の利点である。 本試験は食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄を対象に、既存治療に対する優越性を検証する単群試験として実施した。有効性に関する主要評価項目は、介入後3ヵ月時のdysphagia score（DS）改善割合とし、副次評価項目は①6ヵ月DS改善割合、②3ヵ月狭窄改善割合、③6ヵ月狭窄改善割合、④無症状生存期間（dysphagia free survival：DFS）とし、安全性に関する評価項目は、①処置成功割合、②ステント逸脱発生割合、④有害事象情報とした。 登録症例数は18例、試験期間は登録期間19か月・追跡期間6か月とした。</p>
<p>医療技術の試験結果： 有効性の評価結果： ● 主要評価項目である3ヵ月DS改善割合（施設判定）は66.7%（12/18例）であり、片側有意水準5%に対応する90%信頼区間（Confidence interval：CI）は44.6%～84.4%であった。90%信頼下限が閾値に設定した10%を上回ったことより、事前に定めていた有効と判断する基準に合致した。</p>

- 6 ヶ月 DS 改善割合（施設判定）は 16.7%（3/18 例、95% CI：3.6%～41.4%）であった。
- 「DS が 1 以下」という基準だけでなく、「汎用内視鏡が通過可能」という基準も加えて「狭窄改善」と定義し、評価した。この狭窄改善に至った割合は 3 ヶ月時点の観察で 61.1%（11/18 例、95% CI：35.7%～82.7%）であり、6 ヶ月時点の観察では 11.1%（2/18 例、95% CI：1.4%～34.7%）であった。
- 3 ヶ月時点の無症状生存割合は 66.7%（12/18 例、95% CI：40.4%～83.4%）であり、6 ヶ月時点の無症状生存割合は 0%（0/18 例、95% CI：推定不能）であった。
- 探索的評価項目である 3 ヶ月 DS 改善割合（中央判定）は 87.5%（14/16 例、95%CI：61.7%～98.5%）、6 ヶ月 DS 改善割合（中央判定）は 18.8%（3/16 例、95%CI：4.1%～45.7%）であった。
- 探索的評価項目である粘膜過形成の発現割合は 72.2%（13/18 例）、粘膜過形成に対する併用療法・支持療法後の改善を分子に含めない DS 改善割合（施設判定）は、3 ヶ月時点で 55.6%（10/18 例、95%CI：30.8%～78.5%）、6 ヶ月時点で 16.7%（3/18 例、95%CI：3.6%～41.4%）であった。

安全性の評価結果：

有害事象の発現頻度に加え、処置成功割合、ステント逸脱発生割合、ステント不具合を評価した。また、探索的評価項目としてステント完全分解期間を評価した。

- 処置成功割合は 100%（18/18 例）であった。
- ステント逸脱発生割合は 0%（0/18 例）であった。
- 全登録例 18 例のうち、1 例でステントの不具合（ステントをデリバリーシステムに装着時破損）が発生し、試験機器改良の必要性ありと判断された。
- 全治療例 18 例におけるステント完全分解期間の中央値は 127 日（範囲：98 日-219 日）であった。（探索的評価項目）

## 2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1)開催日時：平成 28 年 10 月 20 日（木）16:00～17:45  
（第 49 回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要及び検討結果

国立研究開発法人国立がん研究センター東病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術の総括報告書を了承し、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 1）第 49 回先進医療技術審査部会 資料 3－1 参照

（評価技術の概要）

（別紙 2）第 49 回先進医療技術審査部会 資料 3－2 参照

## 先進医療B 総括報告書に関する評価表 (告示(従前)31)

評価委員 主担当： 山本  
副担当： 手良向 技術専門委員： ー

先進医療の名称	食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術
申請医療機関の名称	国立研究開発法人国立がん研究センター東病院
医療技術の概要	<p>本技術は、既存治療に抵抗性の難治性食道良性狭窄に対して、生分解性ステント (BD-stent) を留置し、狭窄解除を目的とするものである。</p> <p>BD-stent は、外科吸収系で使用される polydioxanone を素材としており、polydioxanone が加水分解反応することにより、留置後約 1.5 ~3 ヶ月程度でステント構造が分解される特性を持つ。生分解性ステント留置術は、難治性狭窄に対して 1 回の処置で長期間にわたる狭窄解除が可能であり、身体的、精神的、経済的負担の軽減が期待される。また、生分解性ステントは、既存の金属ステントやプラスチックステントにおいて必要となる抜去処置が不要となり、抜去時における出血・穿孔等のリスクがないという安全性の高さも本技術の利点である。</p> <p>本試験は食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄を対象に、既存治療に対する優越性を検証する単群試験として実施した。有効性に関する主要評価項目は、介入後 3 ヶ月時の dysphagia score (DS) 改善割合とし、副次評価項目は①6 ヶ月 DS 改善割合、②3 ヶ月狭窄改善割合、③6 ヶ月狭窄改善割合、④無症状生存期間 (dysphagia free survival : DFS) とし、安全性に関する評価項目は、①処置成功割合、②ステント逸脱発生割合、④有害事象情報とした。</p> <p>登録症例数は 18 例、試験期間は登録期間 19 か月・追跡期間 6 か月とした。</p>
医療技術の試験結果	<p>有効性の評価結果：</p> <p>● 主要評価項目である 3 ヶ月 DS 改善割合 (施設判定) は 66.7% (12/18 例) であり、片側有意水準 5% に対応する 90% 信頼区間 (Confidence interval : CI) は 44.6% ~ 84.4% であった。90% 信頼下限が閾値に設定</p>

した10%を上回ったことより、事前に定めていた有効と判断する基準に合致した。

● 6ヵ月DS改善割合（施設判定）は16.7%（3/18例、95%CI：3.6%～41.4%）であった。

● 「DSが1以下」という基準だけでなく、「汎用内視鏡が通過可能」という基準も加えて「狭窄改善」と定義し、評価した。この狭窄改善に至った割合は3ヵ月時点の観察で61.1%（11/18例、95%CI：35.7%～82.7%）であり、6ヵ月時点の観察では11.1%（2/18例、95%CI：1.4%～34.7%）であった。

● 3ヵ月時点の無症状生存割合は66.7%（12/18例、95%CI：40.4%～83.4%）であり、6ヵ月時点の無症状生存割合は0%（0/18例、95%CI：推定不能）であった。

● 探索的評価項目である3ヵ月DS改善割合（中央判定）は87.5%（14/16例、95%CI：61.7%～98.5%）、6ヵ月DS改善割合（中央判定）は18.8%（3/16例、95%CI：4.1%～45.7%）であった。

● 探索的評価項目である粘膜過形成の発現割合は72.2%（13/18例）、粘膜過形成に対する併用療法・支持療法後の改善を分子に含めないDS改善割合（施設判定）は、3ヵ月時点で55.6%（10/18例、95%CI：30.8%～78.5%）、6ヵ月時点で16.7%（3/18例、95%CI：3.6%～41.4%）であった。

安全性の評価結果：

有害事象の発現頻度に加え、処置成功割合、ステント逸脱発生割合、ステント不具合を評価した。また、探索的評価項目としてステント完全分解期間を評価した。

● 処置成功割合は100%（18/18例）であった。

● ステント逸脱発生割合は0%（0/18例）であった。

● 全登録例18例のうち、1例でステントの不具合（ステントをデリバリーシステムに装着時破損）が発生し、試験機器改良の必要性ありと判断された。

● 全治療例18例におけるステント完全分解期間の中央値は127日（範囲：98日-219日）であった。（探索的評価項目）

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>主要評価項目である施設判定に基づく3ヵ月DS改善割合は66.7% (12/18例)、90% CIは44.6%~84.4%で、下限が事前に定めた閾値（難治性食道良性狭窄患者に対するEBDの治療成績に基づき10%と設定）を上回った。しかし、研究者自身が考察しているように、6ヶ月時点の成績（DS改善割合16.7%）は欧州の先行研究であるBEST study（観察期間中央値53週で観察終了時のDS改善割合が45%）に劣った。本試験の方が前治療歴の多い難治例が多かったためかもしれないと考察されており、今後、本治療がより有効性を発揮する対象集団を検討する必要があるかもしれない。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）</p> <p>C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>重篤な有害事象が3例に4事象発現したが、その後の治療等によりすべて「回復」または「軽快」している。海外文献よりも粘膜過形成の発生頻度が高かったことは、今後注意が必要と思われる。</p>	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p>	

重篤な有害事象の個々の事象への対応内容等を見ると、専門的な手技等が行われている。また、有害事象の発症に患者のそれまでの治療状況（放射線照射や EBD を受けた回数など）が関係している可能性も指摘されており、治療対象の選択、有害事象発生時の専門的な対応が必要と思われる。粘膜過形成の頻度が海外よりも高く、その対処も必要になると思われる。当面の間は、専門性が高く経験を積んだ医師を中心とする体制下で実施されるべきと考える。

総合的なコメント欄	<p>本試験では、主要評価項目は満たしており、安全性についても許容範囲内であることを示したといえる。一方で、より長期（6ヶ月）の成績が先行研究の結果等に比べて劣るものであったことについては、更なる検討が必要と思われる。盲検化できず、判定も施設判定を優先せざるを得ない試験デザインだったが、中央判定と比較するなどして、主要評価項目の客観性についてもある程度担保されたと考える。</p>
-----------	---

<p>薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄</p>	<p>本試験は、食道ガン患者の経口摂取を支える治療技術としての当該医療機器の一定の有効性と安全性、さらに有効性の限界についても示している。対象集団の考え方など、検討すべき点はいくつかあるものの、薬事承認申請の効率化に資する可能性はあると考える。</p>
---	--

副担当：手良向構成員 \_\_\_\_\_

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。  <input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。          C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。          D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。          E. その他</p>
<p>コメント欄：          難治性食道良性狭窄に対して、従来治療（内視鏡的バルーン拡張術：EBD）をヒストリカル対照として実施された単群試験である。新規治療（生分解性ステント留</p>	

置術:BD-stent 留置術)の効果は、主要評価項目である3か月時点の狭窄(Dysphagia score による)改善割合において、12/18(67%, 90%CI:45%-84%)とヒストリカル対照の値(10%)を大きく上回っていた。ただし、6か月時点ではその割合は3/18(17%)まで低下した。この点については考察に述べられているが、この原因は明確には特定されておらず、今後の検討課題と思われる。従って、主要評価項目についてはポジティブな結果であったが、長期的効果の部分をやや割り引いて、従来の医療技術に比べて、やや有効であると判断した。

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄:</p> <p>因果関係が否定できない重篤な有害事象が18例中3例に認められた。いずれも回復または軽快しているものの、回復までに長期間を要した症例もあり、安全性に問題がないとはいえないと判断した。対象の選択については今後検討が必要と思われる。</p>	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄:</p> <p>本試験は経験豊富な医療機関及び医師のみが参加しているため、技術的成熟度についての評価が困難ではあるが、重篤な有害事象の発生が比較的多いという安全性に対する懸念もあり、かなり高い水準の技術的成熟度が要求されるのではないかと推察した。</p>	

# 食道癌根治治療後の良性狭窄に対する生分解性ステント留置術

(別紙 2)

第49回先進医療技術審査部会

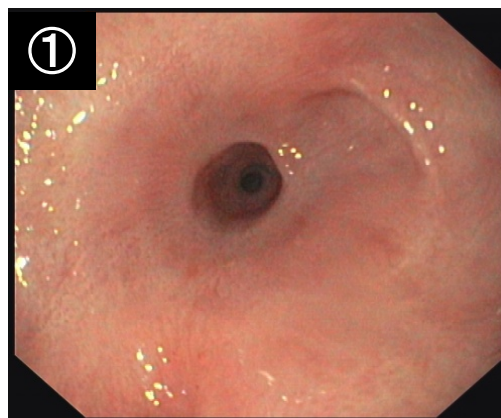
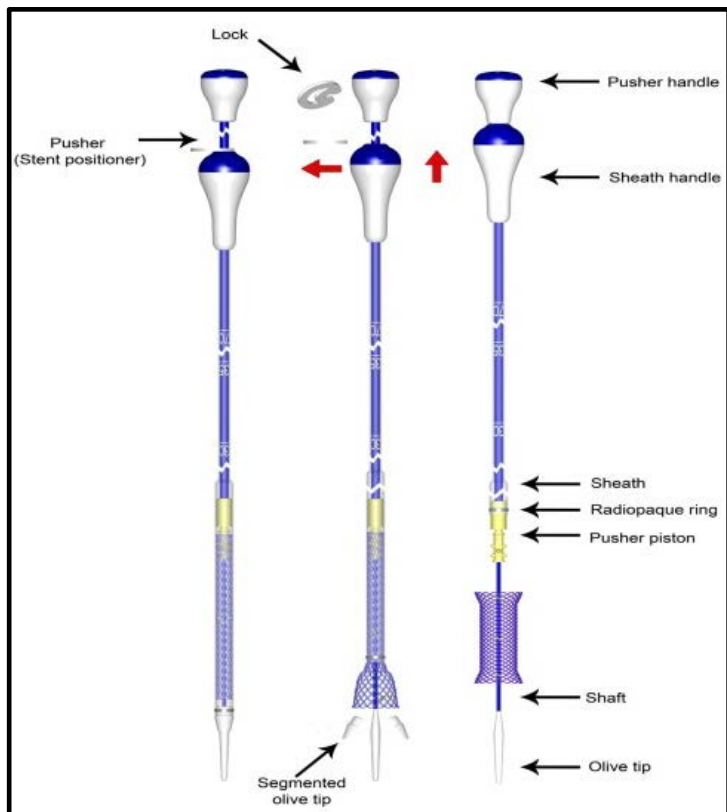
平成28年10月20日

資料 3 - 2

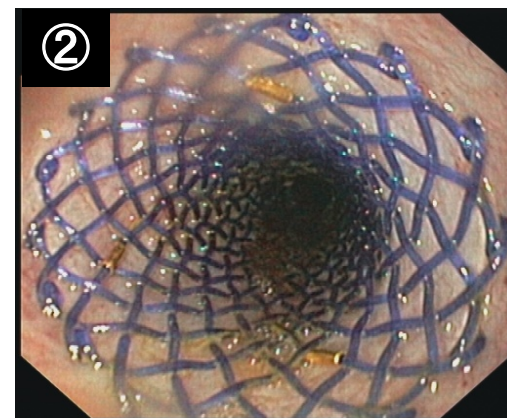


素材: Polydioxanone

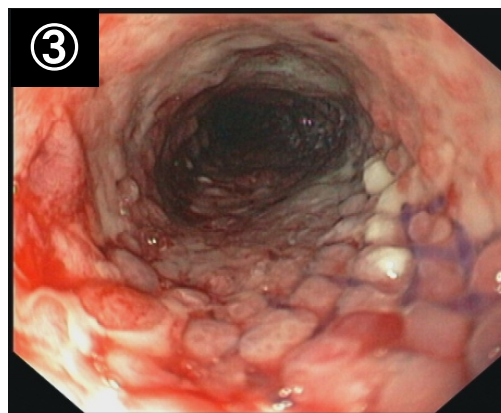
特性: Polydioxanoneが加水分解反応することにより、留置後約1.5-3か月程度でステント構造が分解・吸収される。



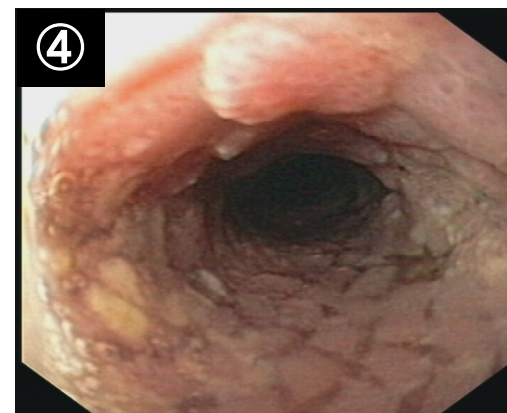
留置前の食道狭窄



ステント留置直後



3ヶ月後 (狭窄改善)



6ヶ月後 (狭窄改善)

ステント留置デリバリーシステム



# 薬事承認申請までのロードマップ(医療機器)

試験機器名 : 生分解性ステント (biodegradable stent : BD-stent)

適応疾患 : 食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄

【試験名】 食道癌根治的治療後の良性狭窄に対する生分解性ステント  
(BD-stent)留置術の有効性評価試験

【試験デザイン】 単群第Ⅱ相試験

Step 1(臨床研究)

【期間】2012年5月～2012年12月

【患者数】2名

【評価項目】3ヶ月 dysphagia score改善割合

Step 2(先進医療)

【期間】先進医療承認後～2014年4月

【患者数】18名

【評価項目】3ヶ月 dysphagia score改善割合

## 欧米での現状

薬事承認: 米国・無 欧州・有(2007年12月CEマーク取得) ガイドライン記載: 無

進行中の臨床試験: 米国にて食道良性狭窄患者を対象としてBD stentとEBD(内視鏡的バルーン拡張術)を比較する第Ⅲ相試験を実施中

## 当該先進医療における

【選択規準】 食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄を有する

【除外規準】 狭窄部周囲にヨード不染帯を有するもしくは食道全体に多発ヨード不染帯を有する

【予想される有害事象】 食道穿孔、食道痛、食道出血、食道瘻など

薬事承認申請の参考資料として活用を検討