

第41回先進医療会議(平成28年5月12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	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)
092	切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する陽子線治療	切除不能、局所療法不適の肝細胞癌	・陽子線治療システム 株式会社日立製作所 ・アクアブラスト アイテム有限会社	281万5千円	35万5千円	15万6千円	適	別紙資料1
093	切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する重粒子線治療	切除不能、局所療法不適の肝細胞癌	・重粒子線照射装置 三菱電機 ・粒子線治療装置(炭素イオン/陽子タイプ) 三菱電機 ・粒子線治療装置 株式会社東芝 ・重粒子線治療装置 株式会社東芝 ・シェルフィッター クラレトレーディング株式会社 ・モールドケアR I・II BR アルケア	314万円	27万4千円	11万8千円	適	
094	ゲムシタビン耐性胆道癌患者を対象としたアキシチニブ単剤療法	切除不能又は再発胆道癌(ゲムシタビンに耐性を示す症例に限る)	・アキシチニブ 1 mg錠 ファイザー株式会社 ・アキシチニブ 5 mg錠 ファイザー株式会社	113万2千円 (アキシチニブ112万8千円相当は企業による提供、人件費4千円は実施施設負担、患者負担額は0円)	11万6千円	5万円	適	

※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評価用紙(第2号)

評価者 構成員: 藤原 康弘 技術委員: _____

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する陽子線治療
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。 粒子線治療より安価に施行可能な TACE, (将来的には Yttrium 90 による内用療法)やラジオ波焼灼、肝切除と比較して、適応を限定した上で、今回の試験結果を鑑み保険収載を考慮すべきである ☐ 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: 肝細胞癌を対象とする重粒子線と陽子線、それぞれを用いた臨床試験については、症例選択基準等の統一化を図っていただくなど、両試験グループ間でも密接に情報交換をして計画を策定していただいた点を感謝したい。今後も、日本放射線腫瘍学会とも連携しつつ、迅速な症例登録をお願いしたい。

「切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する陽子線治療（整理番号B056）」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 猿田 享男

北海道大学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

先進医療の名称：切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する陽子線治療
適応症：切除不能、局所療法不適の肝細胞癌
内容： (先進性) 陽子線などの荷電粒子線は、生体を含む物質との相互作用に於いて、入射エネルギーに応じた飛程を持ち、その終端部に物質へのエネルギー付与の極大域を持つため、透過 X 線治療と比較し周囲組織への線量を低減することが可能である。特にがん周囲にリスク臓器があり、これを避ける必要がある場合や正常組織の被曝量の低減が求められる治療において威力が発揮される。病巣への高線量投与と周囲正常組織の線量低減が高度に同時に実現可能なため、局所進行悪性腫瘍の局所制御率が改善し治癒率向上と副作用軽減が期待できる。また陽子線の生物学的効果は、X 線の 1.1 倍とほぼ同等で、従来の放射線治療の経験を基にした線量配分計画を安全に決定できる。有害事象については急性期で皮膚炎、軽度の肝機能異常は多くの症例で認められるが、その殆どは一時的で容易に対応可能である。晩期有害事象では胆管障害、消化管潰瘍、皮膚炎、肋骨骨折の可能性はあるが、その頻度はきわめて低い。 (概要) 本治療法は、加速された粒子線の一種である陽子線を患者の腫瘍性病変に照射して治療する。投与線量は、1 回 6.6GyE、1 日 1 回、計 10 回、週 5 回、総線量 66GyE とする。許容総治療期間は 28 日間とする。線量指示については Clinical target volume (CTV) に対する D99 指示とする (CTV の 99%volume をカバーする線量、98.5～99.4%までを許容)。門脈一次分枝、門脈本幹の少なくとも 1 つと主病変との距離が 20mm 未満の場合は、1 日 1 回照射、計 22 回、週 5 回、総線量 72.6GyE (RBE=1.1)。許容総治療期間は 46 日間とする。主要評価項目は全生存期間（3 年全生存割合）である。 肝切除および局所療法の適応とならない肝細胞癌のうち、初発・単発・前治療無で、Child-Pugh A の肝機能を有している場合に、本邦において保険診療上選択可能な治療は

TACE、ソラフェニブ、X 線による放射線治療であるが、本邦のコンセンサスに基づく肝細胞癌治療アルゴリズム 2010（日本肝臓学会編）の推奨治療は TACE 単独治療となっており、最近はさらに超選択的 TACE が主流になっている。同病態は 2000-2005 年に 1485 例が超選択的 TACE 単独治療（TACE 後 2 年間他治療なし）がなされ、その累積生存率は 3 年で 73%、5 年で 52%と報告されている。これに対し、同病態の 1989-2009 年の 133 症例に対する陽子線治療の生存率は 3 年 82.6%、5 年 63.2%である。いずれも retrospective 研究であるが、これらより陽子線治療の優位性が期待できる。

また、TACE 後の有害反応として高率に疼痛、発熱、倦怠感、食欲低下、嘔気・嘔吐、肝機能低下などの塞栓後症候群と呼ばれる症状をきたすことが知られ、対症療法で軽快するが 7-10 日程度持続し、QOL 低下や入院期間延長の原因となる。一方陽子線治療では Grade3 以上の急性期有害反応は報告されておらず、TACE の在院日数は本邦では 7-10 日程度が一般的だが陽子線治療は必ずしも入院を必要とせず、外来治療も可能である。

（効果）

当該技術の対象となる、肝外病変のない Child-Pugh class A の初発肝細胞癌肝細胞癌に対する生存率向上が期待できる。

（先進医療にかかる費用）

本技術に係る総費用は 3,325,940 円である。うち、先進医療に係る費用は、2,815,000 円であり、全額を患者負担とする。

申請医療機関	北海道大学病院
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：平成 28 年 2 月 19 日（金） 16:00～17:40

（第 39 回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

北海道大学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」として了承し、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）第 39 回先進医療技術審査部会資料 1－2、1－3 参照

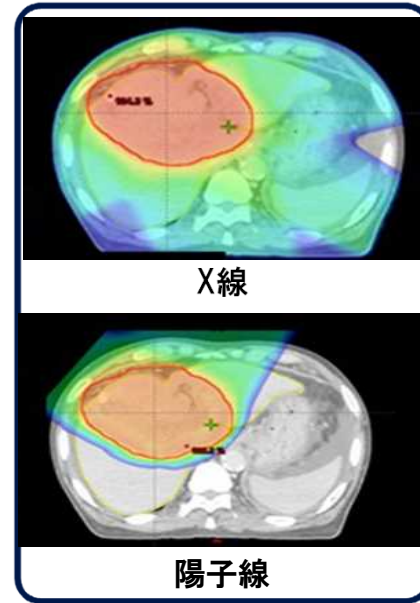
3. 先進医療技術審査部会での検討結果

北海道大学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。

切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する陽子線治療

- 技術の特長** 陽子線は放射線の一種で、特徴的な線量付与の形式を持つ。
- ✓ X線では体表近くに高線量領域が生じ、深部に行くほど線量が低下する。そのため深部の臓器に高線量を照射するには多方向から照射する必要があるため、結果的に腫瘍周囲を広範囲に照射してしまう。この性質は、腫瘍が大きくなるほど顕著になる。
 - ✓ 陽子線はブラッグピークと呼ばれる体内の深部で高線量を照射できる性質を持つため、一方向からの照射でも、**腫瘍に高線量が照射**される。腫瘍の手前では、腫瘍よりも少ない線量で照射され、腫瘍より深部には全く照射されない。陽子線のエネルギーあたりの相対的生物学的効果(殺細胞効果)は、X線の1.1倍と定義されている。

線量分布



研究概要

初発単発肝細胞癌、肝外転移なし
20歳以上、PS 0~2
予定症例数: 180例

↓
プロトコル治療開始
66GyE/10回(週5回法)
リスク臓器近接例では、下記を許容
72.6GyE/22回(週5回法)

完遂

中止

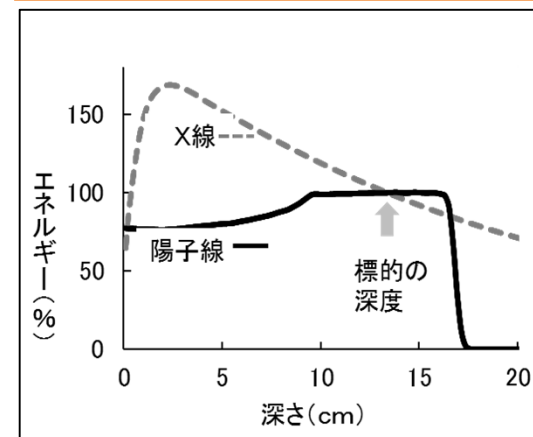
経過観察

再発

後治療は
規定なし

- ・ **総研究期間**: 6年間
登録期間: 3年間
後観察期間: 3年間
- ・ **参加施設**: 10施設
北海道大学病院、南東北がん
陽子線治療センター、筑波大学
附属病院、国立がん研究セン
ター東病院、相澤病院、静岡県
立静岡がんセンター、名古屋
市立西部医療センター、福井県
立病院、兵庫県立粒子線医療
センター、メディポリス国際陽
子線治療センター
- ・ **主要評価項目**: 3年生存割合

陽子線のブラッグピーク



期待されている効果

- ✓ 陽子線では、腫瘍に高い線量集中性が得られ、**腫瘍周囲の正常組織への線量を低く抑えることができ、かつ、切除困難な腫瘍に対しても優れた治療効果が期待**できる。
- ✓ 肝臓の放射線の耐用線量は肝細胞癌の根治線量と比較して低いため、このような**陽子線の性質は肝細胞癌の治療において有益**である。

保険適用申請までのロードマップ(保険収載申請)

試験技術:陽子線治療

使用医療機器(薬事承認済):各陽子線治療装置

先進医療での適応疾患:手術・RFA治療困難で、腫瘍径が12cm以下の肝細胞癌

国内の治療成績

陽子線の治療成績①

- ・試験名:肝細胞癌に対する陽子線治療の単施設第Ⅱ相臨床試験(国立がんセンター東病院)
- ・試験デザイン:単群オープン試験
- ・期間:1999年5月～2003年2月
- ・被験者数:30症例(腫瘍径2-5cm:19症例、>5cm:11症例)
- ・結果の概要:
 - ✓3年生存率62%
 - ✓放射線性肝障害の発生頻度は26.7%(30例中8例)

陽子線の治療成績②

- ・筑波大学における肝細胞癌への陽子線治療の成績(2012年第48回日本肝癌研究会で報告)
- ・対象患者:Child-Pugh A、肝外病変なし(初発・多発症例を含む)
- ・被験者数:133症例
- ・結果の概要
 - 3年生存率:82.6%、5年生存率:63.2%

肝臓動脈化学塞栓療法(TACE)の治療成績

- ・肝細胞癌のTACEへの治療の成績(Takayasu ら、Journal of Hepatology 56: 886-892, 2012)
- ・対象患者:Child-Pugh A、肝外病変なし(初発・単発)
- ・被験者数:1475症例
- ・結果の概要
 - 3年生存率:73%、5年生存率:52%

先進医療B

- ・試験名:切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する陽子線治療の多施設共同臨床試験
- ・試験デザイン:単群オープン試験
- ・期間:2016年4月～2022年3月末
- ・予定登録者数:180症例
- ・主要評価項目:全生存期間(3年全生存割合)
- ・副次評価項目:無増悪生存期間(3年無増悪生存割合)、局所無増悪生存期間(3年局所無増悪生存割合)、Radiation induced liver disease (RILD)の発生の有無

欧米での現状

- ・薬事承認:米国:有、欧州:有
- ・ガイドライン記載:有
- ・進行中の臨床試験:有

日本放射線腫瘍学会
日本医学放射線学会
要望

保険収載申請

当該先進医療における、

選択基準: 1) 腫瘍径が12cm以下の肝外病変を伴わない単発の肝細胞癌で、初発で当該病変に対する治療歴がない患者、2) Child-Pugh分類がAの患者、他

除外基準: 活動性の重複がんを有する患者、全身的治療を要する感染症を合併している患者、他

予想される有害事象: <早期有害事象> 1) 肝機能障害、2) 白血球数減少、3) 血小板減少、4) 脳症、5) 腹水、6) 易疲労感、7) 皮膚炎、8) 一時的な脱毛、9) 食思不振、10) 悪心・嘔吐、11) 食道炎、12) 胸痛、13) 肋骨痛、14) 神経痛、15) 放射線肺臓炎

<晩期有害事象> 1) 肝臓酵素の上昇、2) 照射範囲の肝臓の変化、3) 放射線性皮膚炎、4) 体重減少、5) 放射線食道炎(通過障害)、6) 消化性潰瘍、7) 放射線肺臓炎、8) 胸水

評価者 構成員: 藤原 康弘 技術委員:

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する重粒子線治療
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	Ⓐ 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。 Ⓒ 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。 Ⓒ 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	Ⓐ 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。 （粒子線治療より安価に施行可能な TACE, (将来的には Yttrium 90 による内用療法)やラジオ波焼灼、肝切除と比較して、適応を限定した上で、今回の試験結果を鑑み保険収載を考慮すべきである B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: Ⓓ・条件付き適・否 コメント: 肝細胞癌を対象とする重粒子線と陽子線、それぞれを用いた臨床試験については、症例選択基準等の統一化を図っていただくなど、両試験グループ間でも密接に情報交換をして計画を策定していただいた点感謝したい。今後も、日本放射線腫瘍学会とも連携しつつ、迅速な症例登録をお願いしたい。

「切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する重粒子線治療（整理番号B058）」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 猿田 享男

群馬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

先進医療の名称：切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する重粒子線治療
適応症：切除不能、局所療法不適の肝細胞癌
内容： (先進性) 本試験の対象である切除不能かつ穿刺局所療法不適の肝細胞癌に対し、わが国で最も標準的に行われている治療は肝動脈化学塞栓療法（TACE）と考えられている。しかしながら、手術療法などと比べると局所の根治性に劣る点が指摘されており、単発性病変では 3 年全生存割合は 56-66%前後と満足すべき成績とは言えない。重粒子線治療では、通常のエックス線に比べて標的以外の健常肝に対する低～中線量照射領域が圧倒的に少なく、かつ標的内の生物効果も高いことが知られている。重粒子線治療は低侵襲で患者への身体的負担も少なく、かつ高い局所効果が得られることが単施設の治療成績として報告されてきた。肝機能が必ずしも良好でない場合が多い肝細胞癌患者では、重粒子線治療の利点を生かすことにより、生存への寄与の可能性が示唆される。 (概要) 本試験では、切除不能かつ穿刺局所療法不適の肝細胞癌のうち、初発、単発、腫瘍径 12cm 以下、門脈および胆管一次分枝もしくは下大静脈への浸潤がない、肝機能が Child A の患者を対象とする。重粒子線治療は、重粒子線照射装置を用いて 1 日 1 回行う。1 回 15.0Gy (RBE)、合計 4 回、総線量 60.0Gy (RBE)（週 4 回法）。ただし、門脈一次分枝、門脈本幹、消化管の少なくとも 1 つと主病変との距離が 10mm 以下の場合は、1 回 5.0Gy (RBE)、合計 12 回、総線量 60.0Gy (RBE)（週 4 回法）の線量分割を用いることも許容する。本研究では、多施設共同臨床試験で重粒子線治療の有効性および安全性の評価を目指す。主要評価項目は 3 年全生存割合、副次的評価項目は、3 年無増悪生存割合、3 年局所無増悪生存割合、有害事象発生割合、放射線肝障害（Radiation induced liver disease ; RILD）の発生割合である。有害事象の評価基準には、「有害事象共通用語規準

ver4.03 日本語訳 JCOG/JSCO 版」を用いる。探索的解析として、EQ-5D-5L (EuroQol 5 Dimension five-level)を用いた費用対効果評価、QOL 評価を行う。予定症例数は 130 例である。

(効果)

日本炭素イオン線治療臨床研究グループ(J-CROS)で行われた、肝細胞癌に対する重粒子線治療の多施設共同後向き観察研究(J-CROS 1504 HCC)では、単発かつ初回初発病変の 89 例における、2 年、3 年全生存率はそれぞれ 86.7%(95%CI: 78.5-94.9%)、82.3%(95%CI: 72.3-92.3%)、2 年、3 年局所制御率はそれぞれ 92.3%(95%CI: 86.4-98.2%)、85.5%(95%CI: 76.1-94.9%)であった。初発・単発の肝細胞癌で、Child-Pugh A の 80 例の解析結果では、3 年全生存割合は 84.7%であった。治療後 90 日以内の Grade3 以上の早期有害反応については皮膚炎が 2 例、ALT 上昇が 1 例(いずれも Grade3)認められた。治療後 90 日以降の Grade3 以上の晩期有害反応としては皮膚炎が 5 例 (Grade3 が 4 例、Grade4 が 1 例、うち 2 例は早期有害反応と重複)、肝性脳症が 2 例、筋炎が 1 例、肋骨骨折が 1 例(いずれも Grade3)認められた。Radiation induced liver disease(RILD)は 3 例で認められた。治療関連死は認めなかった。以上から、本試験の対照治療となる TACE と比べて安全でより有効性に優れた治療成績が得られる可能性がある。

(先進医療にかかる費用)

本技術に係る総費用は 3,532,240 円、その内、先進医療に係る費用 3,140,000 円については、全額患者負担とする。また、保険外併用療養分に係る一部負担金および文書料等は患者負担となる。

申請医療機関	群馬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：平成 28 年 3 月 17 日(木) 16:00～17:58

(第 40 回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

群馬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」として了承し、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) 第 40 回先進医療技術審査部会資料 1－2、1－3 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

群馬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。

切除不能、局所療法不適の 肝細胞癌に対する重粒子線治療

申請医療機関：群馬大学

【概要】

体外から高速に加速した炭素イオンビームを標的となる肝細胞癌に対して遠隔操作にて照射する。

シンクロトロン加速器

重粒子
〔炭素イオン $^{12}\text{C}^{6+}$ 〕



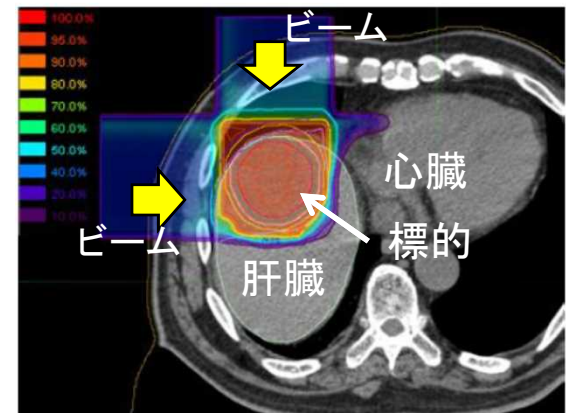
加速

光速の約70%の
スピードに加速

治療室



体内線量分布の1例



主な長所

- 1) 標的への線量集中性
(標的外の線量低下)
- 2) 標的への生物効果

保険収載までのロードマップ

切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する重粒子線治療

試験機器名：粒子線治療装置（炭素イオンタイプ）

適応疾患：切除不能、局所療法不適の肝細胞癌

先行研究

試験名：肝硬変を有する肝細胞癌患者に対する炭素イオン線治療の初の前向き試験の結果

59:1468-1476 (1995～1997年) Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004

症例数：24例

線量分割：49.5-79.5GyE/15回/5週間

結果概要：3年/5年局所制御率 共に81%, 3年/5年全生存率 50%/25%
重篤な有害事象や治療関連死なし

試験名：肝細胞癌に対する炭素イオン線治療後の肝臓の代償肥大 - 予後と肝機能との関係

96:236-242 (1995～2003年) Radiotherapy and Oncology 2010

症例数：43例

線量分割：49.5-79.5GyE/15回/5週間

結果概要：5年生存率 非照射部3ヶ月後腫大50cm³以上群48.9%、50cm³未満群29.4%

試験名：肝門部との位置関係による肝細胞癌に対する短期炭素イオン線治療の有効性及び毒性の比較

96:231-235 (2000～2003年) Radiotherapy and Oncology 2010

症例数：64例

線量分割：52.8GyE/4回/1週間

結果概要：5年局所制御率及び生存率 肝門部群(87.8%, 22.2%)、非肝門部群(95.7%, 34.3%) 毒性に差なし、胆管狭窄なし

欧米での現状：

薬事承認：米国(なし) 欧州(あり) ガイドライン記載：(なし)

進行中の臨床試験：(独)ハイデルベルグ大学にてPhase I 試験実施中)

Carbon Ion Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma(PROMETHEUS-01)

進行肝細胞癌における炭素イオン線治療の有効性及び安全性評価のための線量増加試験が行われている。試験結果は未公表。

12

先進医療

試験名：

切除不能、局所療法不適の肝細胞癌に対する重粒子線治療の多施設共同臨床試験

試験デザイン：多施設共同臨床試験

期間：先進医療告示後～7年間

予定症例数：130例

主要評価項目：3年全生存割合

副次評価項目：3年局所無増悪割合、3年無増悪生存割合、放射線肝障害(Radiation induced liver disease, RILD)の発生割合、有害事象発生割合

当該先進医療における

選択基準：組織学的もしくは臨床的に診断された単発の肝細胞癌患者。リンパ節転移、遠隔転移がない、Child Pugh分類がAである、年齢20歳以上、切除不能かつ局所療法不適と判断されている、等。

除外基準：破裂のおそれのある食道静脈瘤もしくは胃静脈瘤を有する、全身的治療を要する感染症を有する、等。

予想される有害事象

肝機能低下・放射性肝障害、消化管潰瘍・出血、腹水貯留、胆管狭窄・閉鎖、皮膚障害 等

生存率の改善が得られれば

保険収載検討

保険収載

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	ゲムシタビン耐性胆道癌患者を対象としたアキシチニブ単剤療法
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。 本試験である程度有用性が確認されたらロードマップに示されたように 治験(Ⅲ相)を実施しその結果をうけて収載の可否を決定する必要がある ☐ 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:

「ゲムシタビン耐性胆道癌患者を対象としたアキシチニブ単剤療法（整理番号B055）」
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 猿田 享男

杏林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

先進医療の名称：ゲムシタビン耐性胆道癌患者を対象としたアキシチニブ単剤療法
適応症：切除不能又は再発胆道癌（ゲムシタビンに耐性を示す症例に限る）
内容： （先進性） 現在、わが国で胆道癌に保険適用のある薬剤は、ゲムシタビン、S-1 およびシスプラチン（ゲムシタビンとの併用）に限られており、ゲムシタビン+シスプラチン併用療法（GC療法）が切除不能または再発胆道癌の標準 1 次療法として広く用いられている。また、ゲムシタビン+S-1 併用療法（GS 療法）も同等以上の効果が期待され、1 次治療として臨床試験が行われている。これらのゲムシタビンベースによる一次治療の有効性は確認されているものの、ほとんどの患者で病勢増悪あるいは有害事象により治療を中止せざるを得ないのが現状である。 胆道癌患者の予後改善には有効な 2 次治療の開発が急務であるが、これまで有用性が確認された 2 次治療は確立していない。本試験によるアキシチニブはマウスを用いた前臨床試験で胆道癌に対する有効性が示唆されている。現在、アキシチニブは腎がんで承認されているが胆道癌では適応外であり、本研究では有効性と安全性を探索的に評価するため、小規模な第Ⅱ相試験を実施し、適応拡大を目指した今後の臨床開発を実施するか否かを判断する。 （概要） <u>目的</u> ゲムシタビンベースの化学療法が耐性となった切除不能または再発胆道癌患者（肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌）を対象として、分子標的治療薬アキシチニブの有効性と安全性を検討する。主要評価項目は無増悪生存期間、副次評価項目は奏効割合、全生存期間、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、血管新生に係わるバイオマーカーの発現とする。

対象

ゲムシタビンベースの化学療法が耐性となった切除不能または再発胆道癌患者。

治療法

アキシチニブ（開始用量）として1回5mgを1日2回経口投与する。

予定登録数と研究期間

予定登録数：32例

登録期間：2年、追跡期間：登録終了後6ヶ月

（効果）

切除不能または再発胆道癌患者において無増悪生存期間および全生存期間の延長が期待できる。

（先進医療にかかる費用）

本技術に係る総費用は1,301,105円である。先進医療にかかる費用は1,131,905円で、このうちアキシチニブ1,127,705円相当は企業による提供、人件費4,200円は実施施設負担となり、よって患者負担額は0円である。

申請医療機関	杏林大学医学部付属病院
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：平成28年1月21日（木） 16:00～17:45

（第38回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

杏林大学医学部付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」として了承し、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）第38回先進医療技術審査部会資料1－6、1－7 参照

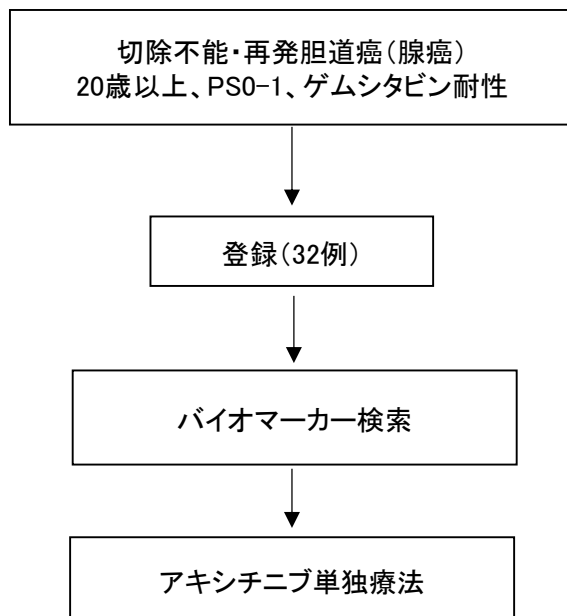
3. 先進医療技術審査部会での検討結果

杏林大学医学部付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。

医療技術の概要図

ゲムシタビン耐性胆道癌患者を対象としたアキシチニブ単剤療法

1. シェーマ



2. 目的

ゲムシタビン化学療法耐性となった切除不能・再発胆道癌患者（肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌）を対象として、分子標的治療薬アキシチニブによる治療の有効性と安全性を検討する。

バイオマーカー（VEGF、VEGFR-1, 2, 3）を全例で検索し、治療効果・予後・毒性との関係を検討する。

3. 対象

ゲムシタビンを含む治療が耐性となった切除不能胆道癌患者

4. 治療

アキシチニブ5mgを1日2回経口投与する。「6.2.2 プロトコール治療中止規準」に該当するまで投与を繰り返す。

5. 予定登録数と研究期間

予定登録数：32 例

登録期間：2 年、追跡期間：登録終了後 6 ヶ月

薬事承認申請までのロードマップ(治験)

試験薬: アキシチニブ(商品名: インライタ®)

先進医療での適応疾患: 胆道癌(肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌)

臨床研究

- ・試験名: ゲムシタビン耐性胆道癌患者を対象としたアキシチニブ単剤療法の臨床試験
- ・試験デザイン:
単アーム、オープンラベル
早期先行臨床研究
- ・期間: 2013年5月～2015年6月
- ・被験者数: 5例
- ・結果の概要: 投与開始28日間において、5例とも用量制限毒性に該当する有害事象は認められなかった。5例中PR1例、SD3例が認められた。

先進医療

- ・試験名: ゲムシタビン耐性胆道癌患者を対象としたアキシチニブ単剤療法(探索的臨床試験)
- ・試験デザイン: 単アーム、オープンラベル探索的臨床試験
- ・期間: 倫理委員会承認(2016年3月)～2018年9月(予定)
- ・被験者数: 32例
- ・主要評価項目: 無増悪生存期間
- ・副次評価項目: 奏効割合、全生存期間、安全性、血管新生にかかわるバイオマーカーの発現

治験

- ・試験名: ゲムシタビン耐性胆道癌患者を対象としたアキシチニブ単剤療法の第Ⅲ相試験
- ・試験デザイン: プラセボ対照、無作為化、二重盲検、第Ⅲ相試験

薬事承認申請

当該先進医療における

選択基準: ゲムシタビンベースの化学療法が耐性となった切除不能または再発胆道癌患者で、測定可能病変あり、ECOG Performance Status 0-1、年齢20歳以上、中枢神経系への転移がない、中等度以上の腹水、胸水を認めない、3か月以上の予後が期待できる、血圧コントロールが良好である、主要な臓器機能が保持されている、患者本人からの文書による同意が得られているなど

除外基準: 重複がんを有する、重篤な合併症を有する、強力なCYP3A4/5阻害剤またはCYP3A4/5・CYP1A2誘導剤を使用している(使用が予定される)患者など

予想される有害事象: 高血圧、手足症候群、下痢、発声障害、疲労など

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(無)