

第3回患者申出療養評価会議(平成28年9月21日)における患者申出療養の科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	受理日並びに告示日	医薬品・医療機器等情報	臨床研究中核病院	保険給付されない費用※1※2 (「患者申出療養に係る費用」)	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)
001	パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びにS-1内服併用療法	腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の胃癌	受理日 H28.9.7 告示日 H28.10.14	・タキソール (ブリistol・マイヤーズ株式会社) ・パクリタキセル注「NK」 (日本化薬株式会社) ・パクリタキセル注射液「サワイ」 (沢井製薬株式会社) ・ティーエスワン配合カプセル・顆粒 (大鵬薬品工業株式会社)	東京大学医学部 附属病院	44万6千円 (平均的な投与回数である24回投与の場合)	103万3千円	44万4千円	条件付き適	別紙資料1

※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。

患者申出療養 実施計画等評価表（番号 001）

評価者 主担当：山口 俊晴
副担当：手良向 聡、松井 健志
技術専門員：－

申出に係る療養の名称	腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の胃癌に対するS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法
臨床研究中核病院の名称	東京大学医学部附属病院
実施医療機関の名称	東京大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法は、標準治療であるS-1+CDDP併用療法を対照とした第Ⅲ相試験において、腹膜播種陽性胃癌に対する有効性が示唆された新規治療法である。本研究は、患者申出療養制度下に、腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の胃癌症例を対象として、本療法の安全性と有効性を評価することを目的とする。</p> <p>審査腹腔鏡により腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性を確認し、腹腔ポートを留置する。21日間を1コースとしてS-1 80mg/m²/dayを14日間内服し、7日間休薬する。第1, 8日にパクリタキセル 50mg/m²を経静脈投与、20mg/m²を腹腔内投与する。</p> <p>本治療法は腫瘍の進行が確認されるか、有害事象により継続困難となるまで反復する。主要評価項目は有害事象発現状況、副次評価項目は全生存期間、奏効割合および腹腔洗浄細胞診陰性化率とする。研究期間は1年、登録症例数は100例を予定する。</p>

【実施体制等の評価】 評価者：山口 俊晴

1. 医療技術の評価	
I 適応症	<input checked="" type="checkbox"/> A. 妥当である。 <input type="checkbox"/> B. その他 (具体的に：)
II 有効性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 従来の技術より有効であることが期待される。 <input type="checkbox"/> B. その他 (具体的に：)
III 安全性	A. 問題なし。

	<input checked="" type="checkbox"/> B. その他 (具体的に：先進医療より適格基準を拡大するとしたら、その安全性を担保するデータの提示が必要である。)
IV 技術的成熟度	<input checked="" type="checkbox"/> 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下であれば行える。 B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 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診療体制をとっていないと行えない。
V 社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 B. 倫理的問題等がある。 (具体的に：)
VI 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 checked="" type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
VII 将来の保険収載の必要性	<input checked="" 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: 10px; margin: 10px 0;"> 臨床的には極めて予後の悪い病態に対する治療として期待されるが、保険収載後も治療成績と安全性について一定数の検証が必要である。 </div> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。

2. 「患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方」の評価	
I 実施責任医師についての考え方	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
II 実施医療機関についての考え方	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
III その他の考え方	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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。)	

【倫理的観点からの評価】 評価者：松井 健志

3. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
4. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	

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「7. この研究に参加しない場合の他の治療法」の記載が不十分である。他の治療法について、単に名称の羅列、生存期間中央値の提示だけではなく、主だったレジメンの有害事象・リスクについても多少なりとも説明されているべきである。そうでなければ、この提示された今回のレジメンを受けるべきか否かについて正しく判断はできないであろう。また、「がん治療については何も行わない」という選択肢およびその場合に緩和治療という道があることについてもきちんと提示されるべきである。

一方で、8. 以降の説明内容（現状、5 ページ分もの量がある）については、内容を減らさずに、不要な文の削除および各文の文字数を極力減らし、2 ページ以内に留めるよう努めるのが望ましい（全体のページ量も「はじめに」以降、最大でも 10 ページ以内になるように）。

（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）

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。）

上記の不適箇所の訂正ならびに当該箇所に関する偏りのない説明がきちんと患者に対してなされることが実施の条件である。

【試験実施計画書等の評価】 評価者：手良向 聡

5. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
6. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 患者の適格基準及び登録方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
8. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
11. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

先進医療制度下で実施された第 III 相試験の結果から、本医療技術は有効性が示唆されていること、安全性については許容範囲であると評価した上で、本試験の適格基準について、いくつかの懸念事項があります。

第 III 相試験からの適格基準の主な変更は以下の通りです。

- 1) 初発胃癌症例 → 胃癌症例
- 2) 前化学療法に関する規定を削除

- 3) ECOG Performance Status 0~1 → 0~3
- 4) 年齢 20 歳以上 75 歳未満 → 85 歳未満
- 5) 卵巣以外の遠隔転移症例を除外しない
- 6) 緩和的胃切除術を施行された症例を除外しない
- 7) 多量の腹水貯留症例を除外しない

懸念事項 1 :

予定症例数 100 例のうち、30 例は先進医療下の臨床試験で治療継続の患者が登録される予定とあり、第 III 相試験から拡大された本適格基準が申出療養を申請された方と同様の対象を規定していると言えるのか。これは、患者の申出を起点とするという本制度の趣旨を逸脱していないのか、本試験を先進医療制度下で行う場合とどこが異なるのか。

懸念事項 2 :

未承認かつ効能・効果、使用上の注意などが明確でない段階で、第 III 相試験で対象とならなかった多様な患者（例えば、高齢者、PS 2~3 など）を本試験に組み入れること自体が臨床的に妥当か。

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。）

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <p>松井委員の指摘に従って適正に訂正が行われること。</p> <p>手良向委員の指摘にある、適格基準拡大に関する懸念にこたえること。その説明が適正と判断されなかった場合には先進医療と同様の適格基準とすること。</p>				
<p>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。）</p>				

患者申出療養の内容 (概要)

先進医療の名称：パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びに S-1 内服併用療法

適応症：腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の胃癌

内容：

(概要)

S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法は、標準治療である S-1+CDDP 併用療法を対照とした第Ⅲ相試験において、腹膜播種陽性胃癌に対する有効性が示唆された新規治療法である。本研究は、患者申出療養制度下に、腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の胃癌症例を対象として、本療法の安全性と有効性を評価することを目的とする。

審査腹腔鏡により腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性を確認し、腹腔ポートを留置する。21 日間を 1 コースとして S-1 80mg/m²/day を 14 日間内服し、7 日間休薬する。第 1, 8 日にパクリタキセル 50mg/m² を経静脈投与、20mg/m² を腹腔内投与する。本療法は腫瘍の進行が確認されるか、有害事象により継続困難となるまで反復する。主要評価項目は有害事象発現状況、副次評価項目は全生存期間、奏効割合および腹腔洗浄細胞診陰性化率とする。研究期間は 1 年、登録症例数は 100 例を予定する。

(効果)

本療法の第Ⅱ相試験では、1 年全生存割合 78%、奏効割合 56%、腹水細胞診陰性化割合 86%であり、主な有害事象(Grade 3/4)は、白血球減少(18%)、好中球減少(38%)、貧血(10%)、悪心・嘔吐 (8%) であった。本療法は 2009 年に高度医療に承認され、肉眼的腹膜播種陽性症例を対象とした第Ⅱ相試験では、1 年全生存割合 77%という先行する試験と同等の成績が得られた。2011 年より本療法と標準治療である S-1+CDDP 併用療法を比較する第Ⅲ相試験を実施し、最大の解析対象集団における主解析では全生存期間における優越性は示せなかったものの(層別ログランク検定 p=0.08、HR 0.72、95% CI 0.49-1.04)、腹水量を調整した感度解析では本療法の有効性が示唆された(HR 0.59、95% CI 0.39-0.87、p=0.0079)。

(患者申出療養に係る費用)

研究の運営費用およびパクリタキセル腹腔内投与に係る費用は患者の自己負担となる。患者 1 人当たりの研究運営費用は、登録時 62,000 円(ただし、既に先進医療等で腹腔内投与を受けている場合は 22,000 円)、投与 1 回当たり 6,000 円とし、パクリタキセル腹腔内投与に係る費用は投与 1 回当たり 10,000 円とする。本療法の投与回数は患者の臨床経過により異なるが、平均的な投与回数である 24 回の場合、患者一人あたりの自己負担額は 446,000 円(既に腹腔内投与を受けている場合は 406,000 円)となる。

概要図

患者申出療養

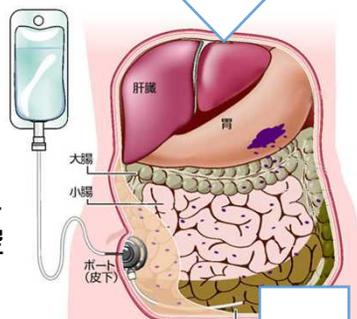
パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びにS-1内服併用療法

対象症例

- 病理学的に腺癌であることが確認された胃癌症例
- 腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の症例
- 主要臓器機能が比較的保たれている。
- ECOG Performance Status (PS):0~2の症例
- 年齢 :20歳以上85歳未満

審査腹腔鏡・腹腔ポート留置

- 全身麻酔下に審査腹腔鏡を施行し、腹膜播種の確認と腹腔細胞診を行う。
- 腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性であった場合に本試験に登録し、腹腔ポートを留置する。



化学療法

* パクリタキセル腹腔内投与 20mg/m²
パクリタキセル静脈内投与 50mg/m²
S-1内服 80 mg/m²/day

Day 1 8 14 21

* 投与1回当たり
初回 62,000円(既治療例は22,000円) 2回目以降 16,000円
患者1人当たり(平均) 446,000円 (既治療例は406,000円)

- 多施設共同の非対照探索的臨床研究
- 試験期間 患者申出療養承認から1年(予定)
- 主要評価項目
 - 有害事象発現状況
- 副次評価項目
 - 全生存期間
 - 奏効割合
 - 腹腔洗浄細胞診陰性化割合

薬事承認申請までのロードマップ

パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びにS-1内服併用療法
適応疾患：腹膜播種陽性（P1）または腹腔細胞診陽性（CY1）の胃癌

