

第48回先進医療会議(平成28年12月8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	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)
105	急性心筋梗塞に対するヒトIL-11製剤を用いた心筋保護療法	ST上昇型急性心筋梗塞(再灌流療法を施行する場合に限る)	・オプレルベキン(Neumega®) (ファイザー)	大阪市立大学 医学部附属病院	13万8千円 (全額研究者負担のため患者負担は0円)	231万円	98万6千円	適	別紙資料1
106	局所限局性前立腺癌高リスク症例に対する重粒子線治療	局所限局性高リスク前立腺癌	・重粒子線治療装置HIMAC (株式会社東芝) ・重粒子線治療装置 (株式会社東芝) ・粒子線治療装置 (炭素イオンタイプ) (三菱電機株式会社) ・粒子線治療装置 (炭素イオン/陽子タイプ) (三菱電機株式会社)	量子科学技術研究 開発機構 放射線医学総合 研究所病院	314万円	2万5千円	1万1千円	適	別紙資料2

※1 医療機関は患者に自己負担額を求められることができる。

※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: 山本 晴子 技術委員: _____

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	急性心筋梗塞に対するヒトIL-11製剤を用いた心筋保護療法
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 type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" 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-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 今回の試験は第Ⅱ相段階であり、この試験の後に検証的試験が必要と思われる。 </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: 非臨床試験結果より有効性が示唆され、少数自検例で安全性に特段の問題は起こっていない。ドラッグリポジショニングの一種であり、急性期治療の段階で慢性心不全を防ぐユニークな試みである。一方、当該効能における臨床試験はこれが初めてであり、保険収載に至るには、本試験および検証的試験で有効性、安全性が示され、薬事承認を取得する必要がある。

「急性心筋梗塞に対するヒトIL-11製剤を用いた心筋保護療法（整理番号 B064）」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

大阪市立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有効性・安全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：急性心筋梗塞に対するヒトIL-11製剤を用いた心筋保護療法
適応症：ST上昇型急性心筋梗塞（再灌流療法を施行する場合に限る）
内容： （先進性） 急性心筋梗塞に対する現在の標準治療（再灌流療法）の大きな問題点は、再灌流により心筋や微小循環レベルに新たに惹起される再灌流傷害が、梗塞サイズの増大や左室機能の低下、予後不良に関連する点である。再灌流傷害を抑制することによる心筋保護を目的とした再灌流補助薬やデバイスなどの研究、開発が進められてきたが、大規模臨床試験で有効性が認められたものはない。慢性心不全入院患者の約半数は虚血性心疾患が原因と報告されており、慢性心不全患者の入院費用は平均約 120 万円/人であることから、IL-11 製剤の有効性及び安全性が示されれば、医療経済学的にも大きな効果が得られる。 （概要） インターロイキン 11（Interleukin-11、IL-11）の再灌流傷害抑制による新しい心筋保護治療法の開発を目標として、ST 上昇型急性心筋梗塞患者を対象に、経皮的冠動脈形成術（percutaneous coronary intervention、PCI）施行前に投与するオプレルベキンのプラセボに対する心筋保護効果について用量反応関係を明らかにすることである。 対象は初発の ST 上昇型急性心筋梗塞患者で、冠動脈造影検査にて TIMI flow grade が 0 ないし 1 であることを確認後、3 群（プラセボ、オプレルベキン 12.5 µg/kg あるいは 25 µg/kg 群）に割り付け、PCI 前より 3 時間かけて静脈内投与を行う。予定症例数は各群 30 例の合計 90 例。

主要評価項目は、核磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging、MRI）で評価した Day 84 での心筋救済率、副次評価項目は、Day 7 での心筋救済率、クレアチンキナーゼの濃度曲線下面積及び MRI で評価した梗塞サイズ、心臓超音波検査及び MRI で評価した心機能、Day 7、Day 84、Day 168 の脳性ナトリウム利尿ペプチド値、6 か月間の再狭窄の有無、心不全による再入院の有無、並びに心臓死の有無、有害事象とする。

（効果）

PCI 施行による再灌流傷害によって惹起される梗塞サイズの増大、左室機能の低下を抑制し、慢性心不全への移行率（発症率）を抑制し、予後を改善することが期待される。

（先進医療にかかる費用）

本技術にかかる総費用は 3,433,910 円である。先進医療に係る費用は 137,758 円で、全額研究者負担（研究費等）のため、患者負担額は 0 円である。

申請医療機関	大阪市立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

【第 1 回目審議】

(1)開催日時：平成 28 年 6 月 16 日（木） 15:45～17:55
（第 43 回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

大阪市立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「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い、再度、本会議にて審議することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙 1）第 43 回先進医療技術審査部会資料 2 - 2、2 - 3、机上配布資料 参照

（本会議での指摘事項及び回答）

（別紙 2）先進医療 B064 に対する第 43 回先進医療技術審査部会における指摘事項 参照

【第2回目審議】

(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

大阪市立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「条件付き適」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）

（別紙3）第49回先進医療技術審査部会資料1－2 参照

（本会議での指摘事項及び回答）

（別紙4）先進医療B064に対する第49回先進医療技術審査部会における指摘事項参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

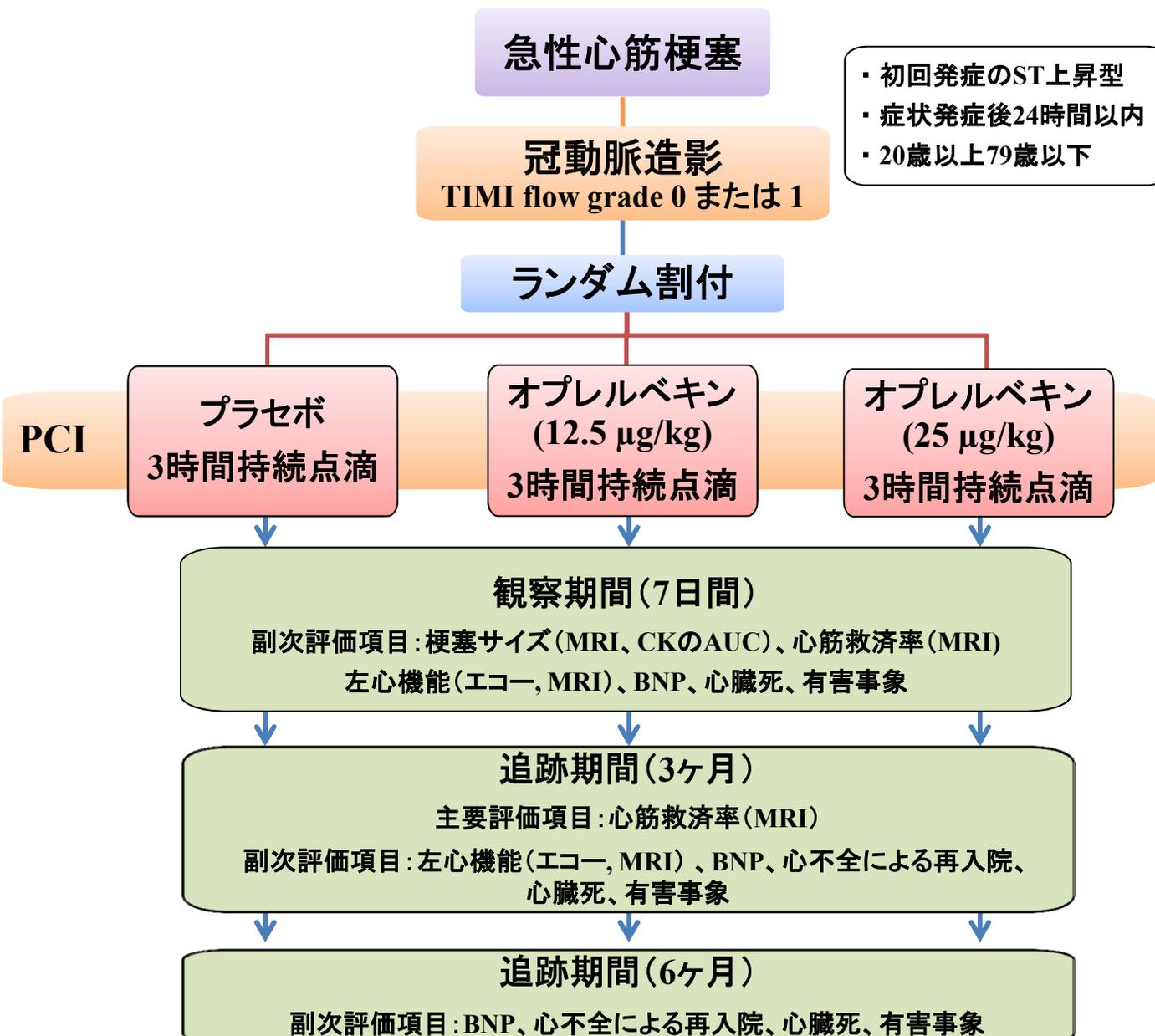
大阪市立大学医学部附属病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

急性心筋梗塞に対するヒトIL-11製剤を用いた 心筋保護治療の安全性・有効性に関する臨床試験 試験概要

目的

再灌流傷害抑制による新しい心筋保護治療法の確立を目標とし、ST上昇型急性心筋梗塞患者を対象として、インターロイキン11 (IL-11) 製剤オプレルベキン25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、12.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (プラセボ) を経皮的冠動脈形成術 (PCI) 施行前から投与し、プラセボに対する心筋保護効果に関する用量反応関係を明らかにすることである。

また、副次的目的は本剤の心機能の改善、心不全の予防及び安全性について、プラセボを対照として評価するとともに、薬物動態についても評価することである。



ヒトIL-11製剤の薬事承認までのロードマップ

- 使用予定の最大用量で自主臨床試験を行い安全性を確認した
- コントロールを含め、安全性が確認された最大用量までの3群並行で、用量設定試験を兼ねた探索的臨床試験を行う（先進医療B制度にて）
- 本試験の結果を用いて、Phase III試験を行う。

臨床研究（実施）

ステージ：P2 early
目的：薬剤の安全性評価試験
対象：ST上昇型急性心筋梗塞
デザイン：単施設、非盲験、単群試験
投与量：25 µg/kg
症例数(人)：n=2
主要評価項目：安全性
結果：有害事象なし

本臨床研究（先進医療）

ステージ：P2
目的：探索的試験、用量設定
対象：ST上昇型急性心筋梗塞
デザイン：多施設共同無作為化試験、被験者・主要評価項目評価者盲検試験
投与量：0, 12.5, 25 µg/kg
症例数(人)：0群:12.5群:25群=30:30:30
主要評価項目：
有効性；梗塞サイズ縮小効果

企業/医師主導治験

ステージ：P3
目的：有効性検証試験
対象：ST上昇型急性心筋梗塞
デザイン：多施設共同無作為化二重盲検試験
投与量：用量設定試験により算出
症例数比：実薬：プラセボ=1:1
主要評価項目：
有効性：心臓死、心不全入院の回避、梗塞サイズ縮小効果
安全性：有害事象

薬事承認申請

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	局所限局性前立腺癌高リスク症例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)	<input 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 type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input type="radio"/> B. やや効率的。 <input checked="" type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る (本評価時点では、効率性についての判断はできかねる)。
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;"> 本評価時点では、保険収載を行えるか否かの判断材料が無い。診療報酬収載の必要性について、その評価を行う時点での、各種登録データ、観察研究結果、臨床試験結果等を用いて判断することになる。 </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: 先進医療技術審査部会以降の指摘事項に適切に回答して頂いており、「適」と判断する。回答の中にもあるが、本試験の実施にあたっては、前立腺癌治療を専門とする泌尿器科医との、リアルタイムな連携が不可避であり、くれぐれも粒子線治療の専門家あるいは放射線治療の専門家だけで患者の治療方針策定をしないで頂きたい。

「局所限局性前立腺癌高リスク症例に対する重粒子線治療（整理番号 B070）」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 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所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有効性・安全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：局所限局性前立腺癌高リスク症例に対する重粒子線治療

適応症：局所限局性高リスク前立腺癌

内容：

（先進性）

重粒子線は、従来の放射線治療で用いられてきた X 線とは異なる物理特性、生物特性をもつことから、従来放射線治療抵抗性とされてきた難治性腫瘍に対しても優れた効果が示されてきた。これらのことから、前立腺癌に対しても、副作用が極めて少なく低侵襲性で患者への負担も少なくかつ高い治療効果が期待される。

（概要）

治療法は、重粒子線治療は各実施医療機関に設置された医用重粒子加速器および照射装置を用い、1 日 1 回 4.3GyE、2 週間で 6-8 回を原則とし合計 12 回、総線量 51.6GyE を照射する。重粒子線治療開始 3 ヶ月以上にホルモン療法の併用を開始する。有効性の評価は、主要評価指標として 5 年生化学的再発率を用いる。副次的評価指標として①5 年前生存率②5 年疾患特異生存率をもちいる。また安全性の評価としては、正常組織の照射に伴う反応を、早期（照射開始後 3 ヶ月以内）と、遅発性（3 ヶ月以降）に分けて評価する。評価には、「National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 4.0)」を用いる。本試験では、多施設共同でその治療効果および安全性の評価を目指すものである。

（効果）

これまでの放医研における重粒子線治療ではこの高リスク群において、第 II 相臨床試験（2000 年 4 月～2003 年 11 月施行、175 症例）の結果として、4 年全生存率および生化学的再発率はそれぞれ 91%および 87%と良好な成績を得ている。局所再発は 1 例のみで、4 年生化学的再発率は高リスクでも 88%と既存治療と比較し、高い有効性が期待できる。

(先進医療にかかる費用) 本技術に係る総医療費は3,176,300円で、そのうち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。	
申請医療機関	国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所病院
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9月15日(木) 16:00～17:45
(第48回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所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「条件付き適」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)

(別紙1) 第48回先進医療技術審査部会資料2-2、2-3 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B070に対する第48回先進医療技術審査部会の指摘事項 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 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所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。

概要図

局所限局性前立腺癌高リスク症例に対する 重粒子線治療の多施設共同臨床試験

対象症例

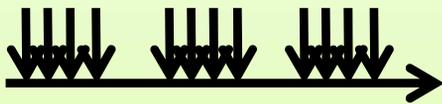
- 病理学的に診断された導管癌以外の前立腺癌
- 画像上、遠隔転移がない
- cT3a (UICC第7版)、治療前PSA > 20 ng/ml、Gleason score 8点以上のいずれか一つに該当する
- 重粒子線治療開始時までにはネオアジュバント療法として3~12ヶ月のホルモン療法が行われている



試験治療

- 重粒子線治療

51.6Gy(RBE)/12回/3週の重粒子線(炭素イオン線)治療

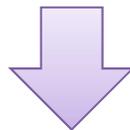


5年間の経過観察

(照射後12ヶ月のホルモン療法を推奨)

1日1回4.3Gy(RBE)で合計12回、総線量51.6Gy(RBE)

保険適応外 3,140,000円



- 試験実施期間 先進Bとして告示後7年間
(約2年間で登録を終了し、5年間の経過観察を行う)
- 予定症例数 156例
- 参加施設 4施設
- 主要評価項目 5年生化学的無再発生存率
- 副次的評価項目 晩期有害事象、5年全生存率、5年疾患特異的生存率、費用対効果評価、Quality of Life (QOL) 評価

保険収載までのロードマップ

局所限局性前立腺癌高リスク症例に対する重粒子線線治療 多施設共同臨床試験
試験薬・試験機器：炭素イオン線治療装置 先進医療での適応疾患：限局性固形がん(前立腺癌)

臨床研究/先進医療A

試験名：前立腺癌に対する炭素イオン線治療
第I/II相試験(1995-2000) Prostate 2004
試験デザイン：単施設単群第I/II相試験
症例数：96例
結果の概要：DLTなし。推奨線量66.0GyE/20回

試験名：前立腺癌に対する炭素イオン線治療第II相
試験(2000-2003) Radiother. Oncol. 2006
試験のデザイン：単施設単群第II相試験
症例数：175例
炭素イオン線 推奨線量 66.0GyE/20回
4年全生存率 91%、4年生化学的再発率87%

試験名：前立腺癌に対する重粒子線治療の多施設共同
後向き観察研究(2003-2014) 放医研、群馬、佐賀
炭素イオン線治療 63.0GyE/20回、57.6GyE/16回、51.6GyE/12回
症例数：2332例(高リスク1336、中リスク713、低リスク283)
高リスク5年生化学的再発率 90.8%、同5全年生存率 94.8%

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(なし)：
前立腺癌に対する重粒子線治療は行われていない。
イタリアの施設(CNAO)で準備中

先進医療

試験名：局所限局前立腺癌高リスクに対する炭素
イオン線治療
試験デザイン：多施設共同単群臨床試験
登録期間：告示日から2年間
予定症例数：156例
主要評価項目：5年生化学的再発生存率
副次的評価項目：有害事象、全生存率、疾患特異生存率
費用対効果

当該先進医療における

選択基準：1)組織学的に確定診断の得られた導管癌以外の局所限局前立腺癌、2)遠隔転移がない、3)NCCN分類にて高リスクである、4)ネオアジュバントホルモン療法3~12ヶ月、5)手術・放射線治療の前治療歴がない、6)PS0-2

除外基準：1)内分泌療法以外の既存治療、2)当該部位に放射線治療の既往、3)活動性重複癌を有する、4)照射領域の難治性感染症

治療法：炭素イオン線；51.6GyE / 12回

予想される有害事象：直腸出血、潰瘍、放射線膀胱炎、頻尿、切迫尿意、血尿、排尿困難、尿閉、その他

生化学的再発生存率の向上が得られれば、システムティックレビュー等の結果とも比較検討して

保険収載検討

保険収載