

先進医療合同会議(平成29年3月9日)
(第51回先進医療会議、第54回先進医療技術審査部会)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)
110	腹膜播種を伴う胃がんに対するS-1/シスプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法	腹膜播種を伴う胃癌	・タキソール注射液 (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)	名古屋大学医学部 附属病院 (国家戦略特区)	12万8千円 (6コース投与の場合)	145万5千円 (6コース投与の場合)	63万8千円 (6コース投与の場合)	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 実施計画等評価表 (番号 110)

評価委員 主担当：上村
副担当：田代 副担当：柴田 技術専門委員：

先進医療の名称	腹膜播種を伴う胃がんに対するS-1／シスプラチン＋パクリタキセル腹腔内投与併用療法
申請医療機関の名称	名古屋大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>本試験は、腹膜播種陽性の初発胃癌症例を対象に S-1／シスプラチン＋パクリタキセル腹腔内投与併用療法の有効性および安全性について単群試験として評価する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目：1 年全生存割合 ・ 副次的評価項目：奏効率、腹腔洗浄細胞診陰性化率および安全性 ・ 予定症例数：50 例 ・ 試験期間：3 年間

【実施体制の評価】 評価者：上村

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>本試験を実施することは妥当と考えますが、本試験はフェーズ 1 と異なり、多施設試験としての実施になります。研究者間で十分なコミュニケーションを取りながら、慎重に進めて下さい。特に安全性に関する情報共有は重要だと考えます。主要評価項目の閾値、期待値については、それを達成したら臨床的に意味があるものなのかが理解されるように、数字を設定した合理的根拠を明らかにされたほうが良いと思います。</p>		
<p>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。）</p>		

【倫理的観点からの評価】 評価者：田代

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 事前指摘事項に対する回答・修正により、予想される利益及び補償に関する説明文書の記載は適切に修正されたと判断した。患者相談窓口についても実際のフローが確認できたため、「適」と判断する。	
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。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
12. 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 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
15. 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 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） [1]サンプルサイズの設定根拠は、他の腹膜播種を伴う胃癌に対する腹腔内投与に関する先進医療Bの試験と同様の記載になっている。例えば「腹膜播種を伴う胃癌に対する一次治療としてのS-1／オキサリプラチン＋パクリタキセル腹腔内投与併用療法（整理番号B023）」と本試験は閾値、期待値、その他の記載も含め、先行研究の引用部分以外、同様の記載になっている（ http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000043906.pdf ）。このこと自体は、研究者に重複もあることから問題ではない。しかし、当該先行事例のロードマップには先進医療Bとして実施する第Ⅱ相試験の次に第Ⅲ相試験実施が明示され、それを前提とした薬事承認申請が検討されているのに対し、本申請では第Ⅲ相試験の実施有無が明確にされていない。先行事例と同様のデザインの第Ⅱ相試験であるため、本申請の開発ロードマップの妥当性を確認する必要があると考える。薬事承認申請までのロードマップに関して、今後第Ⅲ相試験の実施を必須の前提としないで良いと考えた理由について明らかにする必要がある。	

[2] 無増悪生存期間の定義について：試験実施計画書 p17 の記載によるとイベントのない症例では、「(略) 当該施設における最終診療日」「試験としての治療観察期間の終了日に試験治療が継続されている場合には、治療観察期間の終了日」で打ち切りとされている。一方、後治療として他の治療が加えられた場合に、治療中止時点や後治療開始日で打ちきりとしないとされているため、このような症例が試験終了時点でイベントを起こしていなかった場合の打ち切り日の定義が漏れている。要修正。

[3] CRF には最終生存確認日を記載する欄があるが、最後に無増悪が確認された日を記録する欄がない。他の項目からも、無増悪生存期間の打ち切り日を特定するためのデータが CRF 上に用意されていないように見受けられることから、要修正。

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。)

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	50 例		予定試験期間	3 年間
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。)				
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。)				

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	腹膜播種を伴う胃がんに対する S-1/シスプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法
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: 1px solid black; height: 40px; width: 100%;"></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:

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称： 腹膜播種を伴う胃がんに対する S-1/シスプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法
適応症：腹膜播種を伴う胃癌
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>腹膜播種は胃癌患者の予後を規定する最も重大な因子の一つであるが、腹膜播種症例を対象とした化学療法の臨床試験は少なく、十分なエビデンスが得られていないのが現状である。パクリタキセル腹腔内投与と S-1+パクリタキセル経静脈投与を併用する新規治療法は、第 I 相試験、第 II 相試験および高度医療評価制度下の第 II 相試験において、安全性と有効性が確認され、S-1+CDDP 療法と比較する第 III 相試験(先進医療 B 承認番号 5)において、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の有効性が示唆され、現在、パクリタキセル腹腔内投与の薬事承認および保険収載に向けて審議が行われている段階である。パクリタキセル腹腔内投与併用化学療法により腹膜播種が制御される一方で原発巣や他臓器転移が進行することがあるため、更なる生存期間延長のためには、より強力な全身化学療法を腹腔内投与と併用するレジメンの開発が急務である。その候補として本邦における標準治療である S-1/シスプラチン併用療法とパクリタキセル腹腔内投与を併用する治療法を考案し、第 I 相試験により安全性を確認し、推奨投与量を決定した。本併用化学療法は、腹膜播種陽性胃癌に対して有効性が期待される新規治療法である。</p> <p>(概要)</p> <p>本試験は、腹膜播種陽性の初発胃癌症例を対象として、S-1/シスプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法の有効性と安全性を評価することを目的とする。35 日を 1 コースとして、S-1 80mg/m²を 21 日間内服、14 日間休薬し、シスプラチン 60mg/m²を第 8 日目に点滴静注、パクリタキセル 20mg/m²を第 1, 8, 22 日目に腹腔内投与する。本療法は腫瘍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。</p> <p>主要評価項目は 1 年全生存割合、副次的評価項目は奏効率、腹腔洗浄細胞診陰性化率および安全性とする。本試験には、先進医療制度下に腹腔内化学療法の臨床試験を実施中の腹腔内化学療法研究会の 35 施設が参加し、登録症例数は 50 例を予定する。</p> <p>(効果)</p> <p>本療法の第 I 相試験には腹膜播種陽性胃癌 9 例（一次治療 2 例、二次治療 7 例）が登録され、S-1 の用量を 80mg/m²、CDDP 経静脈投与の用量を 60mg/m² に固定し、PTX 腹腔内投与の用量を 15mg/m² (Level 1) から 20mg/m² (Level 2) まで増量した。1 コース終了時までには用量制限毒性は出現しなかった。Grade3 以上の有害事象や腹腔内投与に関連した合併症や副作用はみられなかった。その結果、推奨投与量は Level 2 に決定された。治療前に腹腔洗浄細胞診が陽性であった 7 例中 4 例において 1 コース治療後には陰性化を認め、治療後に二次審査腹腔鏡を施行した 3 例では腹膜播種の縮小が確認された。</p>

(先進医療にかかる費用)

本技術に係る総費用は 2,220,590 円である。先進医療に係る費用は、平均的な投与回数である 6 コース投与の場合 127,800 円で、全額自己負担である。なお、投与回数は患者の経過により異なるが、投与 1 コース当たり 21,300 円、最大で 10 コースまで投与された場合は 213,000 円となる。

概要図

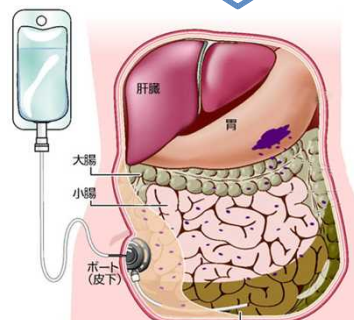
腹膜播種を伴う胃癌に対するS-1/シスプラチン +パクリタキセル腹腔内投与併用療法

対象症例

- 肉眼的腹膜播種を伴う初発胃癌症例
- 前化学療法を受けていない。
- 年齢 20歳以上75歳未満
- 腹膜、卵巣以外の臓器に転移がみられない。
- 胃を切除する手術を受けていない。

審査腹腔鏡・腹腔ポート留置

- 全身麻酔下に腹腔鏡検査を行い、腹膜播種の有無と程度を確認する。
- 腹膜播種を認めた場合に本試験に登録し、腹腔ポートを留置する。
- 1週間後より化学療法を開始する。



化学療法

* パクリタキセル腹腔内投与	20mg/m ²	↓	↓	↓
シスプラチン点滴静注	60mg/m ²		↓	
S-1内服	80mg/m ²	■		
	Day 1	8	21 22	35

腫瘍進行または重篤有害事象の発生まで反復する。

* 保険適応外 1コース 29,400 円 患者1人当たり(平均) 176,400 円

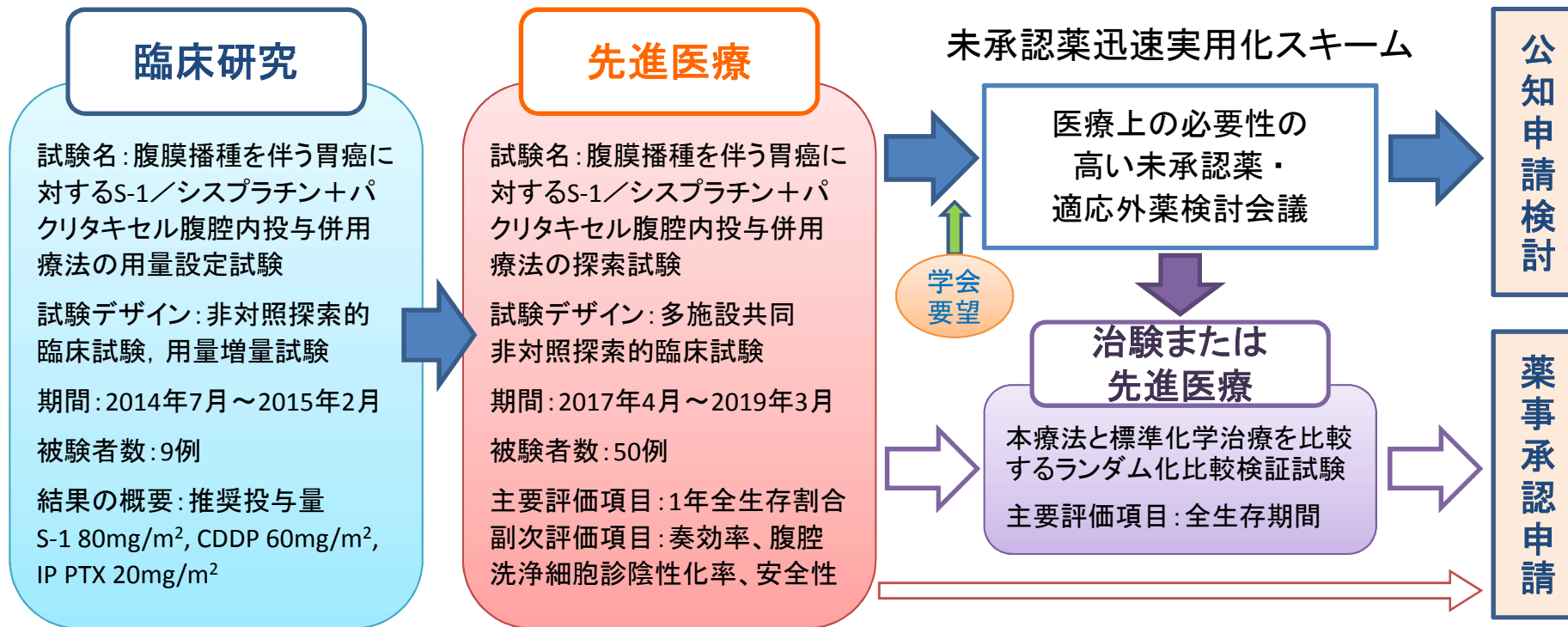
- 試験期間 先進医療承認から2年
- 予定症例数 50例
- 参加施設 35施設
- 主要評価項目
 - 1年全生存割合
- 副次的評価項目
 - 奏効率
 - 腹腔洗浄細胞診陰性化率
 - 安全性

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：パクリタキセル

(製品名：パクリタキセル注「NK」、パクリタキセル注射液「サワイ」、パクリタキセル注「マイラン」、パクリタキセル注「NP」、パクリタキセル注射液「ファイザー」、パクリタキセル点滴静注液「ホスピーラ」、パクリタキセル点滴静注液「サンド」)

先進医療での適応疾患：腹膜播種を伴う胃癌



当該先進医療における

選択基準：腹膜播種陽性初発胃癌、前治療(-)
除外基準：他の遠隔転移(-) 重篤な基礎疾患(-)
予想される有害事象：白血球・好中球減少、
食欲不振、悪心、下痢

欧米での現状

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