

先進医療合同会議(平成29年12月7日)  
(第60回先進医療会議、第65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)
118	大腸癌治癒切除後アスピリン補助療法	Stage III(UICC-TNM分類第7版)の下部直腸を除く大腸癌[結腸(C、A、T、D、S)、直腸S状部(RS)、上部直腸(Ra)]の治癒切除患者	・バイアスピリン錠 (バイエル薬品)	国立がん研究センター中央病院 (国家戦略特区)	7千円 (3年以内服投与。薬剤は企業より無償提供のため患者負担は0円)	64万9千円	27万8千円	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。

【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 B118）

評価委員 主担当：真田  
副担当：田島 副担当：大門 技術専門委員：－

先進医療の名称	大腸癌治癒切除後アスピリン補助療法
申請医療機関の名称	国立がん研究センター中央病院
医療技術の概要	<p>本試験は、Stage III（UICC-TNM 第 7 版）の下部直腸を除く大腸癌 [結腸（C、A、T、D、S）、直腸 S 状部（RS）、上部直腸（Ra）] の治癒切除患者を対象とし、術後補助療法として低用量アスピリンを併用することが、プラセボに対して、無病生存期間において優れていることを検証する二重盲検試験である。</p> <p>治療：術後補助化学療法＋試験薬（プラセボ / アスピリン）          プラセボ / アスピリン：1 日 1 回 1 錠（100 mg）、連日内服する。内服期間は 3 年とする。</p> <p>pStage IIIA/IIIB ではカペシタビン療法、pStage IIIC ではオキサリプラチン併用療法（mFOLFOX6 療法、または CAPOX 療法）を行うことを原則とする。</p> <p>ただし、患者希望により、pStage IIIA/IIIB に対するオキサリプラチン併用療法（mFOLFOX6 療法、または CAPOX 療法）、pStage IIIC に対するカペシタビン療法も許容する。</p> <p>主要評価項目：無病生存期間          副次評価項目：全生存期間、無再発生存期間、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合          予定試験期間：登録期間：3 年。追跡期間：登録終了後 6 年（主たる解析は登録終了後 3 年の時点で行う）。解析期間：1 年。          総研究期間：10 年          予定症例数：A 群（術後補助化学療法＋試験薬（プラセボ））440 名、B 群（術後補助化学療法＋試験薬（アスピリン））440 名の計 880 名</p>

【実施体制の評価】 評価者：真田

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	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。）

本研究で定められた計画につき、事前に、

- 1) 許容する標準治療の内容
  - 2) 試験薬中止基準に該当した際の治療再開可否判断の手順
  - 3) 毒性の問題や患者の拒否を理由とした後療法への移行に関する統計的扱い
- 以上3点について、懸念される事項の照会を行った。

その内1) について、本研究では大腸がん術後補助化学療法として pStage IIIA/IIIB ではカペシタビン療法、pStage IIIC ではオキサリプラチン併用療法（mFOLFOX6 療法、または CAPOX 療法）（※注：6 カ月投与）の 2 者いずれかを行うことを原則とし、ただし患者希望により、異なる pStage に対するもう一方の療法の選択を許容した計画となっている。これについて、

●国際的には米国 NCCN ガイドラインでも欧州でも、当該 Stage の第一選択肢はオキサリプラチン併用療法（FOLFOX または CAPOX）6 ヶ月投与療法となっており、国内の治療実態でも（特に Stage IIIB は）大多数が係る国際的標準に基づいた治療を行っている点。

●本年の米国臨床腫瘍学会にて発表された、オキサリプラチン併用療法（FOLFOX または CAPOX）3 ヶ月投与と標準 6 ヶ月投与に対する有効性非劣性の検証を目的とした大規模試験（IDEA 研究：世界各国約 12,000 例、国内 1,300 例が登録）の解析結果において、全コホートでは非劣性検定は  $p > 0.05$  ながら、腫瘍の進展が少ないサブグループ（T1-3 N1）等にて明確に非劣性が示され、以降半分の治療期間で医療経済的にも副作用的にも軽いオキサリプラチン併用療法 3 ヶ月投与が国内外で急速に志向されてきている点。

以上について、本研究プロトコールへ反映の如何を照会したところ、

○国内で期待されている手術成績と化学療法の毒性発現頻度との兼ね合いから、現時点で Stage IIIA/IIIB ではカペシタビン療法を選択の原則とし、Stage IIIC でも選択を許容する計画を変更しないこと。

○JCOG 大腸がんグループでは、IDEA 試験における Low-risk 群での非劣性の結果は事前規定されていないサブグループ解析であり、探索的な結果と考えること。

○毒性発現頻度とコスト低減の観点から、オキサリプラチン併用療法の 3 か月投与への短縮については、IDEA 試験の結果の詳細が論文として peer review journal に掲載された時点、あるいは大腸癌研究会による「大腸癌治療ガイドライン」に反映される時点で、必要に応じて検討すること。

以上の回答を得た。

申請者が本研究で提示した標準治療が、必ずしもオキサリプラチン併用療法に係る国際的標準や、国内の治療実態の現況に合致した計画であるとは言えない点は、将来的な保険収載を目指して科学的なデータを収集するという観点からは懸念事項であるとはいえ、国内で保険診療が認められた治療を標準とし、また学会発表レベルで論文未公表・ガイドライン未掲載の治療を標準としない先進医療 B の趣旨からは、必ずしも誤った選択とは言えない為、上記の回答内容が表明されたことをもって「適」とした。

また3)について、本研究では「毒性の問題や患者の拒否」等の理由で治療中止基準に該当した場合、その後の治療法選択を自由とする一方、治療法が変更された場合でも打ち切りとせず、そのまま当初治療を続けたと仮定してイベントを観察し続ける計画となっている。これについて、

●後療法を変更した状況下で特に有効性が変化した場合なども、それを打ち切り後の変化とせず当初と同様の評価とすることで、見かけのイベント出現頻度が変化し、最終解析データを攪乱する恐れがある点。

以上について、本研究プロトコールにおける対策の如何を照会したところ、  
○純粹に試験治療に薬効があるどうかを評価するのであれば、無再発・無増悪であるにもかかわらず後療法を実施した場合、その時点で打ち切りとすることは考えられるが、後治療の開始日は担当医が決めることができる。よって本試験のみ通常の JCOG 試験から手順を変更することによってデータエラーや逸脱の増加することを避けるため、また日常診療により近い設定で後療法による影響も含めた治療方針全体として試験治療の有効性を評価することを主たる目的としたいため、後療法への移行時点で打ち切りとして生存時間を解析（つまり指摘事項を反映）するのでなく、通常の JCOG 試験共通で行っている運用方法（後療法を変更した状況下でもそれを打ち切り後の変化とせず当初同様の評価とする）を踏襲したこと。

○ただし、予想以上に無再発・無増悪であるにもかかわらず後療法を実施した患者が多かった場合には、試験治療の真の有効性を正しく評価できていない可能性があり、その場合、感度解析として、例えばイベント確認前に後療法を開始した患者を後療法開始時点で打ち切りとした解析を実施して、結果の頑健性を確認すること。

以上の回答を得た。

上記の回答内容が表明されたことをもって「適」としたが、申請者の言う「予想以上に無再発・無増悪であるにもかかわらず後療法を実施した患者が多かった場合」のみでなく、単に最終解析結果の有意性が脆弱（例えば主たる検定の p 値が境界ぎりぎり）で、感度解析に依らなければならないなどの状況も容易に想定され、また過去に行われた別の先進医療B技術においても主たる解析結果と感度解析の結果が異なり判断に難渋する例があった為、試験開始前に対応頂くことによりそのような懸念を払拭しておいたほうがよいとも考えられる。

以上により論点が全て整理されたため、実施は「適」と判断した。

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：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ 不適
5. 補償内容	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>○説明文書については事前の指摘に基づき患者相談窓口の追記もなされ、また補償も付保予定で適切に行われることになっているので、何れも適とした。</p> <p>○患者相談の対応も整備されている。</p> <p>（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。）</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>	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門

6. 期待される適応症、効能及び効果	適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	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	適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	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	適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	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>事前照会に示されるとおりいくつかの懸念点（stage IIIA, IIIB に対する標準治療が JCOG と海外のガイドラインとでとらえ方が異なる点等）がありましたが、概ね適切な回答が得られたと考えます。</p> <p>ただし、照会事項に対して回答がなされた以下の点はしっかりと検討・遂行していただく必要があると考えます。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ オキサリプラチンを含む3か月のレジメンが論文となった際にはその追加変更を JCOG でも検討する</li> <li>・ 予想以上に無再発・無増悪であるにもかかわらず後療法を実施した患者が多かった場合には、感度解析として、例えばイベント確認前に後療法を開始した患者を後療法開始時点で打ち切りとした解析を実施して、結果の頑健性を確認する</li> </ul>	
<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>	

【1～16の総評】

総合評価	適 <sup>*</sup>	条件付き適	継続審議	不適
<p>予定 症例数</p>	<p>880名 A群（プラセボ）440名、 B群（アスピリン）440名</p>	<p>予定 試験 期間</p>	<p>10年間 （登録期間：3年 追跡期間：登録終了後6年 （主たる解析は登録終了後3年） 解析期間：1年）</p>	
<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>＊論点が整理され、回答にて申請者の方針が示されたため「適」としたが、研究開始後は以下の2点を遺漏・遅滞なく検討した上、必要に応じ実施すること。</p> <p>1）オキサリプラチン併用療法の3か月投与への短縮について、IDEA試験の結果の詳細が論文として peer review journal に掲載された時点、あるいは大腸癌研究会による「大腸癌治療ガイドライン」に反映される時点で、療法群選択への追加変更を検討すること。</p> <p>2）（状況に依らず）感度解析としてイベント確認前に後療法を開始した患者を後療法開始時点で打ち切りとした解析を実施して、結果の頑健性を検討すること。</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>				

評価者 構成員: 山口俊晴 \_\_\_\_\_ 技術専門委員: \_\_\_\_\_

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	大腸癌治癒切除後アスピリン補助療法
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 checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input 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; border-radius: 10px; padding: 5px; margin: 5px 0;">             本試験でアスピリン併用が有用であることが示された場合、保険収載が妥当である。           </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: 大腸癌補助化学療法に併用することが有用か、全く不明であり、現時点では有用であるとか、保険収載すべきであるということとはできない。本試験の結果を待って判断されるべきである。

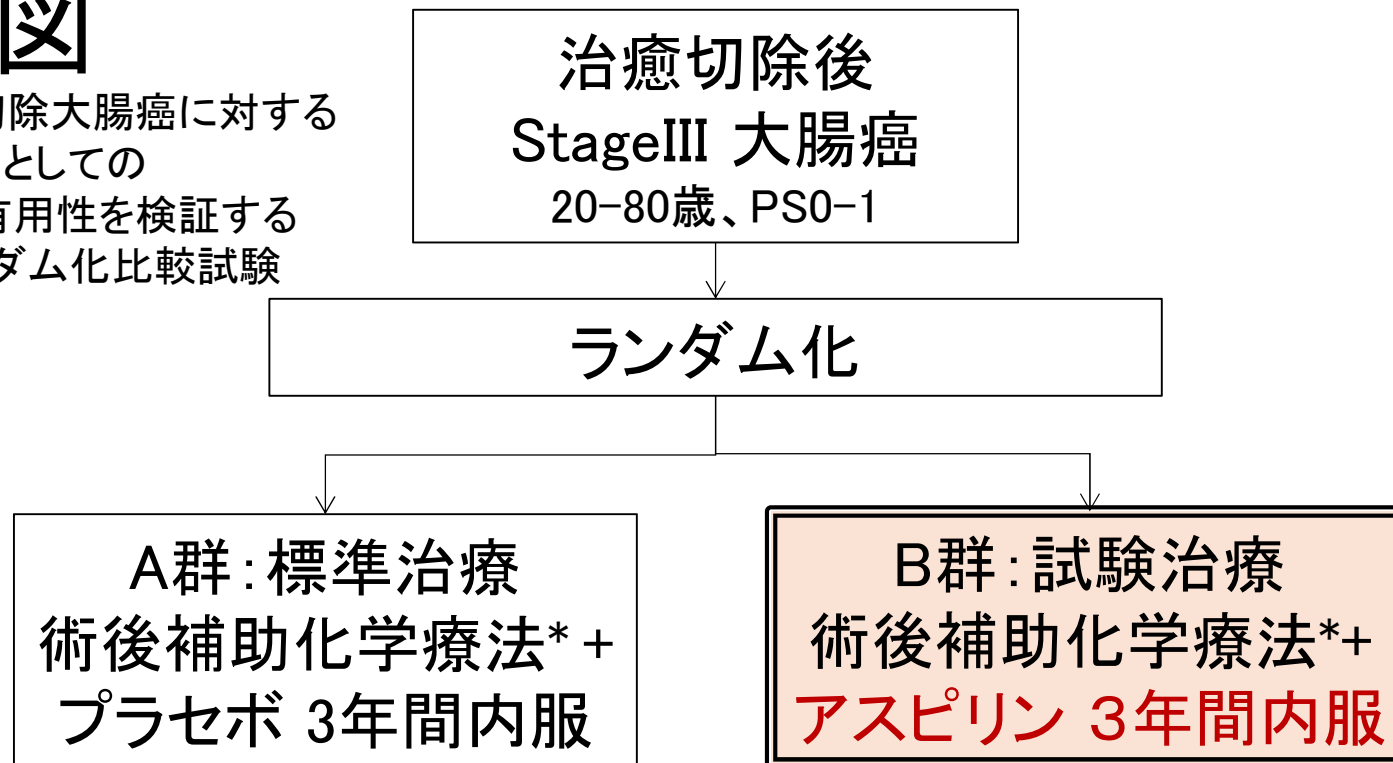
先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：大腸癌治癒切除後アスピリン補助療法
適応症：Stage III (UICC-TNM 分類 第 7 版) の下部直腸を除く大腸癌 [結腸 (C、A、T、D、S)、直腸 S 状部 (RS)、上部直腸 (Ra)] の治癒切除患者
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>アスピリンは、解熱・鎮痛、心血管系イベントの予防薬として広く用いられてきたが、大腸癌の再発予防効果を示唆する報告が相次いでいる。それらの報告によると、アスピリンの効果は術後補助化学療法におけるオキサリプラチンのフッ化ピリミジンに対する上乗せ効果よりも大きい可能性が示唆されている。アスピリンは非常に安価であり、有害事象の少ない薬剤であることから、アスピリンにより無病生存期間の改善が認められれば、日常診療でも広く受け入れられる治療となることが予想される。なお、現在、アスピリン以外に本試験の対象に対して再発予防や生存期間延長を期待できる有望な治療薬はなく、世界的にもアスピリンの大腸癌再発予防に関する治療開発が行われている。</p> <p>(概要)</p> <p>Stage III (UICC-TNM 第 7 版) の下部直腸を除く大腸癌 [結腸 (C、A、T、D、S)、直腸 S 状部 (RS)、上部直腸 (Ra)] の治癒切除患者を対象とし、術後補助療法として低用量アスピリンを併用することが、プラセボに対して、無病生存期間において優れていることを検証する。</p> <p>主要評価項目：無病生存期間                  副次評価項目：全生存期間、無再発生存期間、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合                  予定試験期間：登録期間：3 年。追跡期間：登録終了後 6 年 (主たる解析は登録終了後 3 年の時点で行う)。                  解析期間：1 年。総研究期間：10 年                  予定症例数：A 群 (術後補助化学療法+試験薬 (プラセボ)) 440 名、B 群 (術後補助化学療法+試験薬 (アスピリン)) 440 名の計 880 名</p> <p>治療：術後補助化学療法+プラセボ/アスピリン                  プラセボ/アスピリン：1 日 1 回 1 錠 (100 mg)、連日内服する。内服期間は 3 年とする。                  pStage IIIA/IIIB ではカペシタビン療法、pStage IIIC ではオキサリプラチン併用療法 (mFOLFOX6 療法、または CAPOX 療法) を行うことを原則とする。                  ただし、患者希望により、pStage IIIA/IIIB に対するオキサリプラチン併用療法 (mFOLFOX6 療法、または CAPOX 療法)、pStage IIIC に対するカペシタビン療法も許容する。</p> <p>(効果)</p> <p>下部直腸癌を除く、治癒切除後 Stage III (UICC-TNM 第 7 版) 大腸癌の標準治療は術後補助化学療法である。術後補助化学療法で用いるレジメンは、再発リスクをもとに、Stage IIIA/IIIB ではカペシタビン療法、Stage IIIC ではフッ化ピリミジンとオキサリプラチンの併用療法 (FOLFOX 療法：5FU+LV+オキサリプラチン併用療法、または、CAPOX 療法：カペシタビン+オキサリプラチン併用療法) である。これらの術後補助化学療法にアスピリンを併用することで、大腸癌患者の無病生存期間の延長が期待される。</p> <p>(先進医療にかかる費用)</p> <p>本技術に係る総費用は、術後補助化学療法の種類により異なるが代表的なカペシタビン療法を例とした場合、約 90 万円である。先進医療に係る費用は 7,294 円でこのうち薬剤 (費用換算 7,294 円) はバイエル薬品株式会社より無償提供をうけ、処方料などの上乗せ部分は保険診療の範囲に含まれるため、実際の患者自己負担は生じず 0 円となる。</p>



# 概要図

StageIII治癒切除大腸癌に対する  
術後補助療法としての  
アスピリンの有用性を検証する  
二重盲検ランダム化比較試験



\*術後補助化学療法:カペシタビン療法、オキサリプラチン併用療法(mFOLFOX6療法/CAPOX療法)のいずれかを6か月間行う。  
ただし、Stage IIIA/IIIBにカペシタビン療法、Stage IIICにオキサリプラチンの併用療法を推奨する。

- 主要評価項目:無病生存期間
- 副次評価項目:全生存期間、無再発生存期間、プラセボ/アスピリンの相対用量強度、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合
- 登録予定数:880例(各群440例)
- 登録期間:3年 追跡期間:6年(主たる解析は登録終了後3年時点で行う)

# 薬事承認申請までのロードマップ（公知申請）

試験薬：アスピリン（製品名：バイアスピリン）

先進医療での適応疾患：下部直腸を除く大腸癌（術後補助化学療法）

## 既報の臨床研究

- 国内外を含め前向き研究の報告は無い
- StageIII結腸癌のみを対象とした後ろ向き研究（米国）
  - 試験デザイン：第3相比較試験のデータをもとにアスピリン内服の有無による生存期間、無再発生存期間を比較
  - 期間1999年-2001年、登録患者数799例
  - 試験結果の概要：アスピリン内服による生存期間、無再発生存期間の改善の可能性を示唆。
- その他の海外からの報告  
アスピリンの有効性を検討した後ろ向きの観察研究が海外より複数試験報告されており、いずれの報告もアスピリンの有効性が示唆されている。

## 先進医療

- 試験名：StageIII治癒切除大腸癌に対する術後補助療法としてのアスピリン有用性を検証する二重盲検ランダム化比較試験
- 試験デザイン：二重盲検ランダム化比較試験
- 試験期間（先進医療承認から10年、登録期間3年、追跡期間6年、解析1年）
- 被験者数：880例（各群440例）
- 主要評価項目：無病生存期間
- 副次評価項目：全生存期間、無再発生存期間、プラセボ/アスピリンの相対用量強度、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

GL掲載

学会要望

公知申請検討



## 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（有）

5試験:全てプラセボ対照二重盲検化第3相試験

右表参照

## 海外で進行中の試験一覧

試験名	実施国	N	対象	アスピリン用量	投与期間
ASCOLT	アジア中心	1,200	Stage II/III	200 mg/day	3年
ASPIRIN	オランダ	1,588	45歳以上 Stage II/III	80 mg/day	5年
Add-Aspirin	英国、インド	2,600	Stage II/III 肝RO切除後	100 mg/day 300 mg/day	5年以上
ALASKA	スイス	185	PIK3CAmt Stage II/III	100 mg/day	3年
APREMEC	中国	3000	Stage I-III	100 mg/day 200 mg/day	3年

公知に至らなければ

新しい試験デザインの先進医療  
または治験の追加を検討