

先進医療専門家会議における第3項先進医療(高度医療)の科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症	医薬品情報	先進医療費用※ (自己負担分)	保険外併用療養費※ (保険給付分)	総評	技術の概要
005	パクリタキセル 腹腔内投与併用療法	胃がん腹膜播種 (化学療法を併用しているものに限る。)	一般名:パクリタキセル 製品名:タキソール (ブリストルマイヤーズ株式会社) 【備考】薬事法上承認されている投与方法は静脈内投与であるが、本技術では腹腔内投与を行うため、いわゆる「適応外使用」に相当。	36万4千円 (20回につき)	305万6千円	適	別紙1

※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】

○「第2項先進医療」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴わず、未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術。

○「第3項先進医療(高度医療)」は、薬事法上の未承認又は適応外使用である医薬品又は医療機器の使用を伴い、薬事法による申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的とした、先進的な医療技術。

技術の名称	パクリタキセル腹腔内投与併用療法
適応症	<p>胃がん腹膜播種(化学療法を併用しているものに限る。)</p> <p style="text-align: right;">条件の詳細については別添参照。</p>
内容	<p>(先進性)</p> <p>胃がん腹膜播種は、胃がん細胞が腹膜に多数転移した状態であり、腹水貯留、消化管閉塞、水腎症等を来すため、患者のQOLを著しく低下させるとともに、予後を規定する重大な因子である。手術単独による根治は不可能で、化学療法が標準治療となっており、進行・再発胃がんに対する現在の標準的な化学療法として、「S-1+シスプラチン」という抗悪性腫瘍薬の組合せがあるが、この治療法を実施した上でも1年全生存率は54%と報告されている。</p> <p>パクリタキセル(製品名:タキソール)は広く用いられている抗悪性腫瘍剤であり、卵巣がん、乳がん、胃がん等に対する静脈内投与が薬事法上承認されている。本剤は、血中から腹水への移行が良好という特徴があり、経静脈投与による腹膜播種の治療効果が既に報告されている。</p> <p>本高度医療は、こうした知見を踏まえ、パクリタキセルの腹腔内投与により胃がん腹膜播種の治療を目指すものである。腹水中のパクリタキセル濃度を効率良く上昇させ、さらにそれを長時間維持することによって、腹膜播種しているがん細胞を選択的に消失させ得る。抗がん剤の腹腔内投与自体は既に保険収載されており³、既に確立した手技と言える。</p> <p>なお、欧米では、従前より卵巣がんの腹膜播種に対してパクリタキセル腹腔内投与が全身化学療法との併用で行われており、既に多くの臨床試験により安全性と有効性が示されているが、胃がんは欧米と比べ、我が国に頻度が高く、我が国のデータがエビデンスの確立に重要である。</p> <p style="text-align: center;">G003 抗悪性腫瘍剤局所持続注入(1日につき) 165点 ...皮下埋込型カテーテルアクセス等を用いて抗悪性腫瘍剤を動脈内、静脈内又は腹腔内に局所持続注入した場合に算定。</p> <p>(概要)</p> <p>局所麻酔又は硬膜外麻酔下に小開腹を行い、腹腔ポートを留置する。このポートより、パクリタキセルを腹腔内に直接投与する。また、全身化学療法として、経口抗悪性腫瘍剤であるS-1の内服及びパクリタキセル経静脈投与を併用する。</p> <p>この化学療法は21日間を1コースとして行い、S-1は標準量(80mg/m²)を14日間内服し、7日間休薬する。パクリタキセルは第1日目及び第8日目に50 mg/m²を経静脈投与、20 mg/m²を腹腔内投与する。本療法は、腫瘍の進行が確認される、有害事象により継続困難となる、治療が奏効して腹膜播種や腹腔内遊離がん細胞が消失する、のいずれかの状況に至るまで反復する。 の場合には、根治的手術の実施を考慮する。</p> <p>(効果)</p> <p>パクリタキセルの腫瘍縮小効果を増強させ、QOLの改善および生存期間の延長を図ることができる。また、全身に影響を及ぼさない程度の低用量でも腹腔内の有効濃度を十分超えるため、全身化学療法と安全に併用できる。</p> <p>なお、腹膜播種を伴う胃がんを対象とした本療法の第 相臨床試験では、1年全生存率78%、奏効率56%であり、腹水量の減少を62%、腹水細胞診の陰性化を86%に認めた。また、腹膜播種による腸管狭窄の改善を83%、水腎症の改善を67%に認めた。</p> <p>(高度医療に係る費用)</p> <p>投与1回当たり約1万8千円(平均投与回数20回で約36万4千円)</p>
申請(調整)医療機関	東京大学医学部付属病院
協力医療機関	なし

【別添】

「パクリタキセル腹腔内投与併用療法」の適応症

(申請書類より抜粋)

選択基準

- (1) 年齢が20歳以上。
- (2) Performance Status(ECOG)0-2。
- (3) 主要臓器の機能が十分保全されている。
 - 1 . WBC: 3000-12,000/mm³
 - 2 . Hb: 8.0g/dl
 - 3 . PLT: 100,00/ mm³
 - 4 . AST,ALT: 100IU/l
 - 5 . T.Bil: 1.5mg/dl
 - 6 . Cre: 施設基準値
- (4) 3ヶ月以上の生存が期待される。
- (5) 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意志による文書同意が得られている。

除外基準

- (1) 肝、頸胸部リンパ節、肺、骨、脳、そのほかの遠隔への転移を有する。
- (2) 同時性、異時性の重複癌を有する。
- (3) 以下の合併症を有する。
 - ・コントロール不良な糖尿病
 - ・コントロール不良な高血圧症
 - ・6ヶ月以内の心筋梗塞の既往もしくは不安定狭心症
 - ・間質性肺炎、肺線維症、高度な肺気腫
 - ・肝硬変
 - ・透析を必要とする腎不全
- (4) 継続して副腎皮質ステロイド製剤を内服している症例。
- (5) 妊娠中または授乳中、妊娠を希望している女性。
- (6) パクリタキセル、S-1 投与禁忌の症例(最新の添付文書参照)。
- (7) 担当医師が不相当と判断した症例(試験に対する協力的姿勢、定期的来院など)。

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	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="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="checkbox"/> 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="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> 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="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 <input type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 否 コメント: 胃癌腹膜播種に関しては、現在、標準治療法が確立していない。 今回申請された先進医療は、40 症例という限られた第 Ⅲ 相臨床試験成績ではあるが、ある程度の有効性が期待され、安全性には大きな問題を認めない。したがって、高度医療として本技術を実施することに関して、現時点では倫理的問題はないと評価する。 むしろ、高度な医療技術を有する施設に限定して、本試験的治療を安全に且つ慎重に実施し、さらに症例数を積み重ねることによって有効性と安全性に関するデータを蓄積することが望ましい。 しかしながら、将来の保険収載に関しては、パクリタキセル静脈内投与成績との比較において考慮すべきと考える。一般診療への適応は、コンセンサスの得られた標準治療法に基づくことが原則である。

平成 21 年 9 月 21 日

**「胃癌腹膜播種に対するパクリタキセル腹腔内投与（高度医療整理番号 015）」
の有効性・安全性にかかる評価について**

高度医療評価会議
座長 猿田 享男

東京大学医学部附属病院から申請のあった下記新規技術について、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたので報告いたします。

記

- 1 . 胃癌腹膜播種に対するパクリタキセル腹腔内投与（高度医療整理番号 015）
申請（調整）医療機関：東京大学医学部附属病院
協力医療機関：な し

1. 高度医療の概要

高度医療の名称：胃癌腹膜播種に対するパクリタキセル腹腔内投与
適応症：胃癌腹膜播種
内容：(先進性)
<p>胃癌腹膜播種に対しては様々な治療法が試行されてきたが、十分な evidence のある標準治療は存在しない。本療法は、新規抗癌剤であるパクリタキセルを腹腔内に直接投与することにより、腹膜播種を極めて高濃度の薬剤に長時間にわたって暴露させ、腫瘍縮小効果を上げ、QOL の改善および生存期間の延長を図るものである。</p> <p>パクリタキセルは腹膜播種をきたしやすい未分化型に対する奏効率が高く、経静脈投与による効果が報告されている。薬剤の腹水中濃度を上げ、腹膜播種に対する効果を増強させることを目的として腹腔内投与が開発された。パクリタキセルは分子量が大きく、脂溶性であるため、腹腔内投与後にはリンパ系から緩徐に吸収され、極めて高い腹水中濃度が長時間にわたり維持される。この薬物動態が著明な臨床効果につながることを期待される。また、全身に影響を及ぼさない程度の低用量でも有効濃度を十分超えるため、全身化学療法と安全に併用できると考えられる。実際に、欧米では以前から卵巣癌腹膜播種に対してパクリタキセル腹腔内投与が全身化学療法と併用されており、既に多くの臨床試験により安全性と有効性が示されている。最近の第 Ⅲ 相臨床試験では生存期間の延長が証明され、NCI の推奨レジメンに認定された。胃癌腹膜播種に対しては本邦より奏効例が報告されているが、臨床試験としては当科の「S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法」の報告が世界初となるものである。</p>
(概要)
<p>根治手術が不可能と考えられる進行胃癌症例および胃癌術後の再発症例で、画像診断、審査腹腔鏡および腹水（または腹腔洗浄）細胞診により、腹膜播種または遊離癌細胞が確認された症例を対象とする。パクリタキセル 20mg/m² を生理食塩水に溶解し、腹腔ポートより反復投与する。全身化学療法として、S-1 とパクリタキセル経静脈投与を併用する。</p> <p>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か、または、治療が奏効して腹膜播種や腹腔内遊離癌細胞が消失するまで反復する。明らかな非治癒因子が消失し、肉眼的根治が可能と考えられた場合には手術を考慮する。</p> <p>本療法の評価は、肉眼的腹膜播種を伴う症例(P1)と、肉眼的腹膜播種がなく腹水細胞診が陽性の症例(P0CY1)に分けて行う。主要評価項目は 1 年全生存率、副次的評価項目は癌性腹水に対する効果（CT による腹水量の評価、ポートを用いた腹水細胞診）、奏効率(RECIST)および安全性とする。</p>
(効果)
<p>腹膜播種を伴う胃癌を対象とした第 Ⅲ 相臨床試験では、1 年全生存率 78%、奏効率 56%であり、腹水量の減少を 62%、腹水細胞診の陰性化を 86%に認めた (Ann Oncol. 2009; doi: 10.1093/annonc/mdp260)。また、腹膜播種による腸管狭窄の改善を 83%、水腎症の改善を 67%に認めた。腹膜播種を伴う胃癌症例に対して、パクリタキセル腹腔内投与を全身化学療法と併用することにより、腫瘍縮小による QOL の改善や生存期間の延長につながることが期待される。</p>
(高度医療に係る費用)
<p>費用は投与 1 回当たり 18,210 円であり、投与回数は患者の臨床経過により異なる。平均的な投与回数は 20 回であり、この場合は患者一人あたり 364,200 円となる。</p>

2 . 高度医療評価会議における審議概要

1) 第 1 回審議

開催日時： 平成 21 年 6 月 19 日(金) 13 : 00 ~ 15 : 00
(第 9 回 高度医療評価会議)

議事概要

平成 21 年 4 月 27 日付けで東京大学医学部附属病院から申請のあった新規高度医療技術(対象疾患:胃癌腹膜播種)について、申請者からの申請書を基に、安全性・有効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、本会議より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、先進医療専門家会議に報告することとした。

(事前評価と本会議におけるコメント)

【臨床研究実施計画】

パクリタキセル及びシスプラチンの静脈投与との併用については、第 1 相試験相当の臨床試験および安全性確認試験で投与量が定まっていないと考えられるため腹腔内パクリタキセル投与に併用する全身化学療法は、S 1 内服及びパクリタキセル静脈投与との併用療法に限定すること。

対象とする症例群について、予後の大きく異なる群が混在している。1) 腹膜播種が明らかな切除不能進行胃癌症例と、治療効果が期待できる 2) 単なる腹水細胞洗淨診陽性症例とに分け、それぞれについて別々にエンドポイントと予定症例数を設定し、検証するべき。

上記試験計画の見直しに伴い、「11 . モニタリング体制及び実施方法」、「13 . 試験に係る記録の取り扱い及び管理・保存方法」及び高度医療申請様式第 5 号についても、再検討を行うこと。

【説明同意文書】

治療に要する保険外費用について、1 回分の費用のみでなく、通常必要な投与回数と、その合計金額を記載すること。

問い合わせ、苦情等の窓口、連絡先について、担当医師の内線番号のみでなく、常時受け手のいる事務局的窓口についても設置する方が良い。

担当医師が事務局的窓口としての機能を担う場合は、その旨を記載すること。もしくは、事務局的窓口を設置すること。また、患者相談等の対応が整備されているかについても記載すること(例えば、12 . の表題に、患者相談を追加するなど)。

その他、前述の臨床研究実施計画内容の変更に伴い、説明同意文書の修正を行うこと。

(会議終了後の指摘事項)

試験計画について、腹膜播種陽性群と腹水細胞診陽性群の2群で試験を実施しているが、腹水細胞診陽性群(POCY1群)については3年生存率も評価の対象とすべきであること。

腹膜播種陽性群の目標症例数の計算については、生物統計学の専門家への相談が推奨されること。

(既に相談のうえでの症例数設定である場合は、その旨報告すること。)

3. 高度医療評価会議における審議を踏まえた第1回審議時からの申請書及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

別紙申請書新旧対照表を参照。

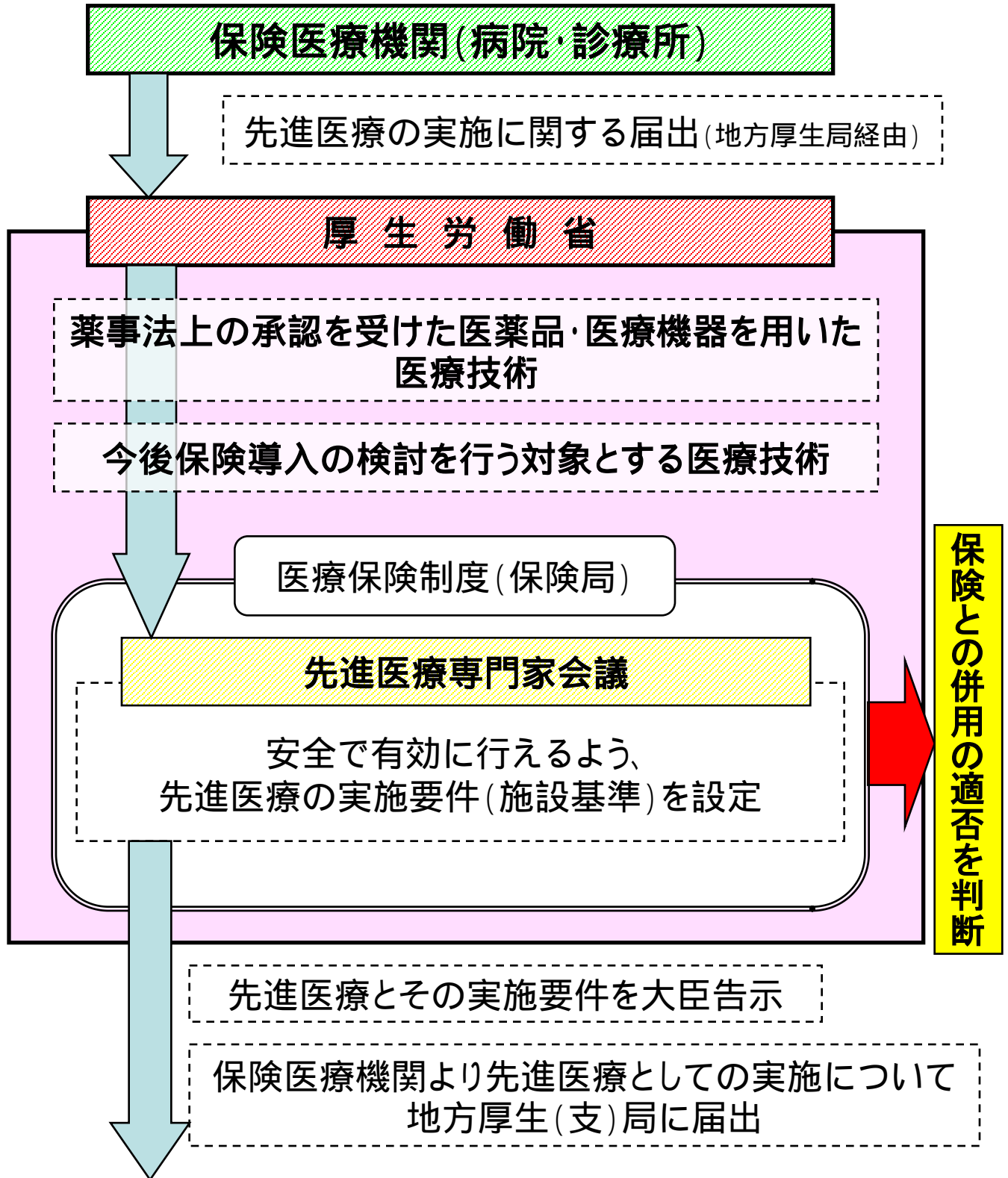
4. 高度医療評価会議での検討結果

東京大学医学部附属病院からの新規技術(胃癌腹膜播種に対するパクリタキセル腹腔内投与)に関して、高度医療評価会議は、主として有効性・安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、それらの結果を申請書及び患者への同意説明文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。その上で、本会議は当該新規技術の申請内容が高度医療として妥当であると判断した。

【胃癌腹膜播種に対するパクリタキセル腹腔内投与】申請書新旧対照表

修正項目	修正前	修正後
様式第2号1. 申請医療機関	(実施者) 5名を記載。	申請者より以下の記載への変更希望有り。 (実施者) 1名を追加し、全6名を記載。
様式第3号3. 4. の修正	特に高度医療評価会議で指摘事項は特に無かった。	申請者より以下の記載への変更希望有り。 記載内容の趣旨は変更されていないが、文面が修正された。
様式第3号6. 治療計画	腹腔内パクリタキセル投与に併用する全身化学療法として、S1内服+パクリタキセル静脈投与とパクリタキセル及びシスプラチンの静脈投与とが提出されていた。	全身化学療法として、TS1内服+パクリタキセル静脈投与との併用療法に限定された。
様式第3号7. 有効性及び安全性の評価、7-2. 予定の試験期間及び症例数	試験計画について、対象とする症例群に、予後の大きく異なる群が混在している。	対象患者について、予後の分かれる下記2群に分けてそれぞれに対して検討する計画に修正された。 (評価項目については変更無し) 1)肉眼的な腹膜播種を伴う症例 (P1) 2)肉眼的な腹膜播種がなく腹水(または腹腔洗浄)細胞診が陽性の症例 (POCY1)
様式第3号7.	腹膜播種陽性群(P1群)と腹水細胞診陽性群(POCY1群)の2群で試験を実施しているが、いずれも1年生存率のみ評価対象としていること。 主要評価項目は1年全生存率、副次的評価項目は癌性腹水に対する効果(CTによる腹水量の評価、ポートを用いた腹水細胞診)、奏効率(RECIST)および安全性とする。 評価は、肉眼的腹膜播種を伴う症例(P1)と、肉眼的腹膜播種がなく腹水(または腹腔洗浄)細胞診が陽性の症例(POCY1)に分けて行う。 【有効性の評価】 生存期間は治療開始日より死亡確認日までの期間とし、Kaplan-Meier法により1年、2年時点での生存率、および、生存期間の中央値を算出する。	有効性評価項目が下記のごとく修正された。 主要評価項目:1年全生存率 副次的評価項目:P1症例 癌性腹水に対する効果、奏効率、安全性 POCY1症例 3年全生存率、癌性腹水に対する効果、奏効率、安全性 【有効性の評価】 生存期間は治療開始日より死亡確認日までの期間とし、Kaplan-Meier法により1年、3年時点での生存率、および、生存期間の中央値を算出する。
様式第3号7-2.	各群に対する目標症例数の計算について、生物統計学の専門家に相談のうえで症例数を再設定すること。 予定症例数: 60例 (P1 30例、POCY1 30例)	各群における予定症例数を、生物統計学的手法に基づき再設定された。 予定試験期間: 2009年10月から2013年9月まで 予定症例数: 56例 (P1 30例、POCY1 26例) (POCY1)について閾値を追記した。 その候補の一つであるS-1単剤療法の1年全生存率78% (CCOG0301 study; Eur J Surg Oncol. 2009 Mar 26)を閾値とした。
様式第5号	試験計画の変更に伴い以下の文章が変更された。 全身療法として、S-1+パクリタキセル経静脈投与またはパクリタキセル+シスプラチン経静脈投与を併用する。	概要について1の修正及び2の追記があった。 1)全身化学療法として、S-1とパクリタキセル経静脈投与を併用する。 2)本療法の評価は、肉眼的腹膜播種を伴う症例(P1)と、肉眼的腹膜播種がなく腹水細胞診が陽性の症例(POCY1)に分けて行う。主要評価項目は1年全生存率、副次的評価項目は癌性腹水に対する効果(CTによる腹水量の評価、ポートを用いた腹水細胞診)、奏効率(RECIST)および安全性とする。
説明同意文書について		
指摘事項1.	治療に要する保険外費用について、通常必要な投与回数と、その合計金額が明記されていなかったこと。	説明同意文書内6ページの6. において、平均的な投与回数とその場合の合計費用が記載された。
指摘事項2.	問い合わせ、苦情等の窓口、連絡先について、担当医師の内線番号のみでなく、常時受け手のいる事務局的窓口についても設置する方が良いこと。	説明同意文書内8ページの12. において、実施医師、試験計画の事務局、夜間対応、患者相談窓口のそれぞれの連絡先が明記された。
指摘事項3.	その他、前述の臨床研究実施計画内容の変更に伴い、説明同意文書の修正を行うこと。	説明同意文書内4ページの2. において、申請書の様式第3号6. の修正に基づき、TS1内服+パクリタキセル静脈投与による全身化学療法を、併用する方法の説明に修正された。
高度医療で実施する臨床試験の目的について	評価担当構成員からの確認事項 「高度医療において第2相相当の臨床試験を実施すること、これまでの実施された40症例の結果を更に検証すること、特にPOCY1群での有効性を推定すること」であるとの理解に相違ないか?	左記の通りであるとの回答を得た。

先進医療に係る取扱いについて



第2項先進医療として保険診療との併用を可能に

高度医療に係る取扱いについて

保険医療機関(特定機能病院等)

高度医療の実施に関する申請
試験計画、宣誓書等

厚生労働省

薬事法上未承認・適応外の医薬品・医療機器を用いた医療技術

高度医療評価制度(医政局)

高度医療評価会議

高度医療及び高度医療実施医療機関を承認

今後保険導入の検討を行う対象とする医療技術

医療保険制度(保険局)

先進医療専門家会議

高度医療を先進医療として決定

高度医療を先進医療として大臣告示

高度医療実施医療機関より先進医療としての実施
について地方厚生(支)局に届出

安全性、有効性等の確認

保険との併用の適否を判断

第3項先進医療として保険診療との併用を可能に