

高度医療の内容 (概要)

高度医療の名称: パクリタキセル腹腔内反復投与療法

適応症: 胃切除後の進行胃がん(Stage II/IIIの肉眼型分類 3 型又は 4 型であるもの、又は腹膜転移を有するものに限る。)(詳細は別添参照)

内容:

(先進性)

胃がんの腹膜転移は予後を規定する重要な因子であるが、手術単独による根治は不可能であり、S-1やシスプラチンといった抗悪性腫瘍剤を用いる化学療法が標準的な治療法となっている。しかし、こうした化学療法を行っても腹膜転移の再発が多いこと、シスプラチンの副作用として嘔気や食欲不振があり、胃切除後の患者に対してシスプラチンを投与することが困難であるといったことから、より有効な治療法が求められている。

抗悪性腫瘍剤であるパクリタキセル(製品名:タキソール)は卵巣がん、乳がん及び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が、現在、その腹腔内投与が注目されている。海外の臨床試験等では、胃がん同様に腹膜転移再発のリスクが高い卵巣がんについて、パクリタキセルの静脈内投与と腹腔内投与の比較試験で腹腔内投与の治療成績が優れているという結果が得られている。

本高度医療は、以上のような知見を踏まえ、パクリタキセルの腹腔内投与により腹膜転移のリスクが高い、又は腹膜転移を有する進行胃がんのさらなる有効な治療を目指すものである。

(概要)

まず、D2(第1群リンパ節及び第2群リンパ節)郭清を伴う幽門側胃切除術又は胃全摘術を行う。同時に腹腔内投与用の皮下埋め込み型腹腔用ポートを挿入し、また、閉腹時に1コース目(14日間)としてパクリタキセル(60mg/m²)を腹腔内投与する。

2、3コース目(28日間)は第1日目、第8日目及び第15日目にパクリタキセル(60mg/m²)を腹腔内投与し、終了とする。

なお終了後は、原則として標準療法である、S-1単剤療法又はS-1・シスプラチン併用療法を行う。

(効果)

抗悪性腫瘍剤の腹腔内投与により、経静脈投与と比較し1,000倍以上の薬剤腹水中濃度が得られ、かつ、1回の投与で数日間にわたり経静脈投与で得られる最高値を上回る腹水中濃度が維持されることが確認されている。腹腔内又は腹膜表面に限局したがん細胞に対しては経静脈投与を上回る抗腫瘍効果が期待できる。

(高度医療に係る費用)

約15万5千円(計7回投与)

(注:パクリタキセルの費用は企業が負担するため、患者負担は7回投与で約7万1千円となる。)

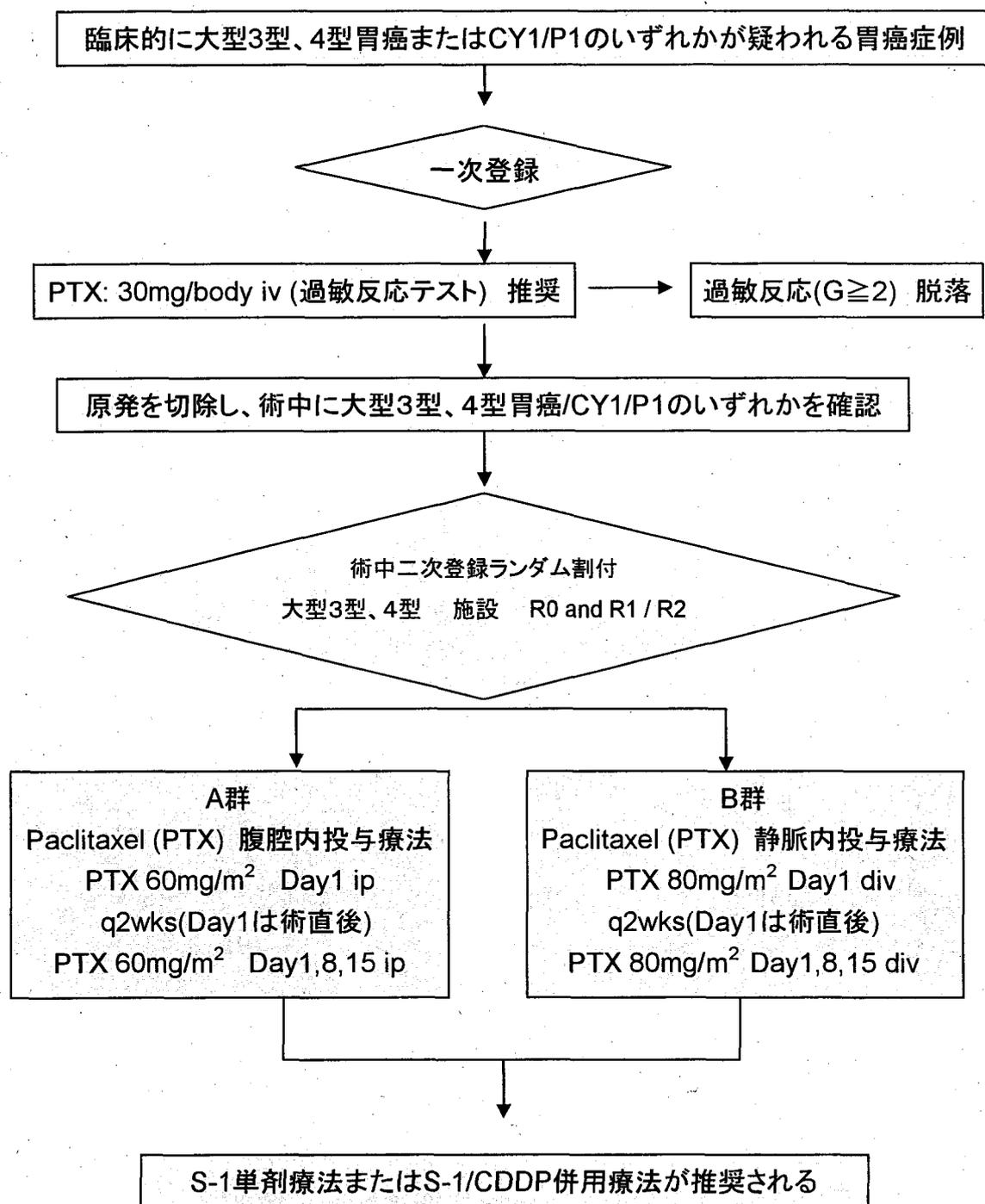
【別添】

「パクリタキセル腹腔内反復投与療法」の適応症（申請書類より抜粋）

被験者の適格基準及び選定方法

- 1) 肉眼型分類にて3型、4型胃癌と診断されるもの。ただし、3型の場合は、内視鏡、上部消化管造影のいずれかの結果、腫瘍の最大径が8cm以上と診断されるもの。開腹時あるいは診断的腹腔鏡時にCY1あるいはP1と診断され、かつ主治医の判断で引き続き胃切除術を行うこととなった場合も含む。胃切除術を断念した場合には適応外とする。
- 2) 肉眼型分類や腫瘍径が上記の基準を満たさない場合で、開腹時あるいは診断的腹腔鏡時にCY1あるいは腹膜転移があると診断され、かつ主治医の判断で引き続き胃切除術を行うこととなった症例。

なお、適格基準を満たした症例はpaclitaxelの腹腔内投与と経静脈投与を比較するランダム化試験 INPACT study に登録される。そして、腹腔内投与群に割りつけられた場合に限り、ここに申請する高度医療を行うこととする。INPACT study の適格基準に基づき、被験者から研究参加に関する文書による同意を得た上で術前に一次登録がなされる。術中に腹膜転移等の術中所見と切除可能であることが確認された場合に二次登録が行われ、ランダム化割りつけがなされる。ただし、INPACT study の最初の10例は忍容性試験の位置づけとなり、ランダム化はなされず、全例に腹腔内投与が行われる。また、INPACT study においては、paclitaxel の腹腔内投与または経静脈投与は8週間行われ、その後は速やかに標準治療であるティーエスワン療法またはティーエスワンとシスプラチンの併用療法を開始することとする。INPACT study の概要を次に示す。



なお、INPACT study の適格基準の詳細は以下に示す。

一次登録症例の適格基準

- 1) 組織診または細胞診で胃癌の確定診断が得られている。
- 2) 肉眼型分類にて 3 型、4 型胃癌と診断される。または身体所見、細胞診、CT などにより CY1 あるいは P1 が疑われる。

- 3) 肉眼的分類が 3 型の場合、内視鏡もしくは上部消化管造影所見より、腫瘍の最大径が 8cm 以上である。
注) 内視鏡・上部消化管造影いずれかで、腫瘍径が 8cm 以上と判断されていれば、厳密な計測は必要としない。
- 4) 胸部 CT、上腹部 CT および骨盤 CT にて以下のいずれも認めない。
縦隔リンパ節転移、頸部リンパ節転移、Bulky N2 (3.5. 参照)、肺転移、肝転移、胸水、骨盤腔を超える腹水、その他の遠隔転移。
- 5) 臨床的に遠隔転移がないと判断される。
- 6) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法、放射線療法の既往がない。
- 7) ECOG の Performance Status (PS) が 0 - 1 の症例。
- 8) 年齢 20 歳以上の症例。
- 9) 下記の主要臓器機能が十分保たれている症例 (1 週間以内の値)。
 - 白血球数 3,000/mm³ 以上
 - 好中球数 1,500/mm³ 以上
 - 血小板数 75,000/mm³ 以上
 - AST, ALT 施設の正常値上限の 2 倍以下
 - 総ビリルビン 1.5mg/dl 以下
 - 血清クレアチニン 1.5mg/dl 以下
 - 心電図 重篤な不整脈を心電図上認めない
- 10) 重篤な合併症、活動性の重複癌のない症例。
- 11) 文書による同意の得られている症例。

一次登録症例の除外規定

- 1) 重篤な合併症を有する。
 - 治療を要する程度の虚血性心疾患、不整脈などの心疾患を有する (高血圧に伴う左室肥大や軽度の左室負荷、軽度の右脚ブロックなどは登録可)。
 - 6 ヶ月以内に発症した、心筋梗塞の既往を有する。
 - 肝硬変を合併する。
 - 間質性肺炎、肺線維症の既往を有するまたは疑われる。
 - 繰り返し輸血を要し、消化管新鮮出血を認める。
 - コントロール困難な糖尿病を合併している。
 - 臨床的に腸閉塞、もしくは重篤な亜腸閉塞と考えられる。
 - その他、治療継続に重大な支障を来すと考えられる合併症を有する。
- 2) 活動性の重複がん (同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内癌) または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない)。
- 3) 明らかな感染または急性炎症性疾患を有する。

- 4) ステロイド剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている。
- 5) 妊娠中・妊娠の可能性（意思）がある、または授乳中の女性。
- 6) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 7) ポリオキシエチレンヒマシ油（クレモホール EL[®]含有製剤（シクロスポリン注射液等）に対し過敏症の既往がある。
- 8) 重篤な薬剤過敏症の既往がある。
- 9) アルコール過敏症の既往がある。
- 10) 末梢神経障害を有する。
- 11) その他、担当医が本試験の規定する治療に耐えられないと判断する症例。

二次登録症例の適格基準

- 1) 原発巣切除の方針が決定している。
- 2) Paclitaxel の過敏反応テストを行った場合は、過敏反応テストにて CTC - AE による Grade 2 以上の過敏反応が認められない。
- 3) 開腹時に CY1、P1 のいずれかが認められる（肉眼型分類にて大型 3 型・4 型胃癌であった場合を除く）。
- 4) ポート留置が可能である。

先進技術としての適格性	
技術の名称	パクリタキセル腹腔内反復投与療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input 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。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: 0 10px; margin: 5px 0;"> 標準的な術後補助化学療法との第Ⅲ相比較試験の実施と 用量設定根拠の明確化 </div> <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 ・ 否 コメント: 胃癌腹膜転移症例および腹膜転移高危険症例に対する胃切除術後の標準的な化学療法は確立していない。本申請の高度医療は、術後早期にパクリタキセルの腹腔内投与あるいは静脈内投与を行い、引き続き標準治療である全身化学療法(S-1 単独または S-1/CDDP 併用)へ移行する無作為化第Ⅱ相試験である。 現時点でエビデンスのない腹腔内投与を静脈内投与との比較により検証する本試験は実施する価値があると評価する。安全性に関しては、腹腔内リザーバーによる合併症リスクが加わるため、投与コンプライアンスも含めて、詳細なモニタリングが必要である。 将来の保険収載・薬事承認に際しては、標準的な術後補助化学療法との第Ⅲ相比較試験の実施および腹腔内投与量の設定根拠が求められる。次相では GCP 準拠の治験の実施が望ましい。

平成22年4月6日

「胃癌に対する胃切除術後の抗悪性腫瘍剤の腹腔内反復投与法
(高度医療整理番号 022)」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

名古屋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、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 高度医療の概要

高度医療の名称：胃癌に対する胃切除術後の抗悪性腫瘍剤の腹腔内反復投与法	
適応症：腹膜転移高リスク進行胃癌（Stage II/IIIの大型3型・4型胃癌および肉眼型を問わず腹腔内洗浄細胞診陽性の胃癌）および腹膜転移を有する進行胃癌	
内容： （先進性） 胃癌の腹膜転移を制御する目的で当該治療が本邦で臨床研究として行われた例はあり、理論的には効果が期待されるが、保険適用ではないために実地臨床では施行できない。医師主導型の臨床試験（腹腔内投与と経静脈投与のランダム化比較試験）を計画し、保険適用の申請に向けてエビデンスを得ようとしている点が先進的である。 現在腹腔内ポートの挿入のみが保健医療となっているが、実際に使用できる薬剤は胃癌治療でほとんど使用されなくなったマイトマイシンをはじめとする3剤のみであり、それらについてのエビデンスも乏しい。またポートからの反復投与についてまとまった報告は少なく、反復投与する方法論の確立も大切である。補助化学療法では反復投与後にポートの抜去が必要となるが、この抜去は保険医療の対象外である。ポートの挿入、反復投与からポートの抜去までを含めた治療体系を確立し、評価しようとする点も先進的である。 （概要） 少量の腹膜転移を有するか、腹膜転移再発のリスクが高い胃癌患者を対象とする。化学療法未施行の段階でD2郭清を伴う根治的胃切除に準じた手術を行い（ただし、胃全摘術になる場合に脾摘の省略は容認する。また、実際に腹膜転移を有する場合は姑息切除でも可とする）、同手術中に抗癌剤の腹腔内投与のためのリザーバーを挿入する。手術当日に腹腔内投与を行うほか、その2週間後から週1回のペースで3回投与して1回休む治療を2コース、すなわち総計7回の腹腔内投与を行う。抗癌剤としてはpaclitaxelを使用し、米国で卵巣癌患者に毎週1回投与する際に採用された用量により投与する。所定の回数投与が終了した後は、原則としてリザーバーを摘出の上、標準的な全身化学療法に移行する。 （効果） 腹水を有する被験者に腹腔内投与を行うことにより、腹水中濃度として経静脈投与時の1000倍以上が得られ、かつ、1回の投与で数日間にわたり経静脈投与で得られる最高値を上回る腹水中濃度が維持されることが判明している。ゆえに、腹腔内、または腹膜表面に限局した癌細胞に対しては経静脈投与を上回る効果があることが予想されるが、これは胃癌腹膜転移モデルを用いた動物実験で証明され、また、卵巣癌においては米国における腹膜転移例を対象とした第3相比較試験で示されている。 （高度医療に係る費用） 通常 腹腔内投与時に22,100円（10,200円 paclitaxel費用を除く場合） 平均的コース7回投与 総計 22,100円×7回=154,700円 10,200円×7回= 71,400円（paclitaxel費用を除く場合）	
申請医療機関	名古屋大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 高度医療評価会議における審議概要

第1回審議

①開催日時：平成22年2月25日(木) 15:00~17:00

(第14回 高度医療評価会議)

②議事概要

平成22年3月31日付けで名古屋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:腹膜転移高リスク進行胃癌(Stage II/IIIの大型3型・4型胃癌および肉眼型を問わず腹腔内洗浄細胞診陽性の胃癌)および腹膜転移を有する進行胃癌)について、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「適」として了承し、先進医療専門家会議に報告することとした。

(本会議における主なコメント)

【臨床研究実施計画】

○本申請では、最初の10例は認容試験と判断され、全ての10例はプロトコル治療の腹腔内投与療法が施され、プロトコル治療法(米国における卵巣癌の投与用量、60mg)の適切性(プロトコル治療の達成率、安全性等)が検討されます。試験が継続された際には、登録終了後1年目の時点で中間解析が実施されますが、中間解析の詳細な記載が必要であると判断します。

→上記のコメントについて、実施計画書12.3.中間解析と試験の早期中止に以下の通り修正された。

目標症例数

当初10例の腹腔内投与療法のプロトコル治療が完了した時点にて1回目の定期モニタリングを実施し、安全上問題がないか効果安全性評価委員会にて検討を行い、腹腔内投与を4回以上行えた症例が10例中5例に満たない場合は試験中止、またはプロトコルの改正を行うものとする。その他、試験の継続に何らかの問題がある場合も同様に扱う。

中間解析は、登録終了1年目の時点でおこなう。全生存期間において、腹腔内投与群が静脈内投与群に比べ著しく劣っていないかどうか(futility)を解析する。静脈内投与群の2年生存率を35%とし、腹腔内投与群が10%以上劣る(ハザード比で1.321を超える)確率をベイズ流に事後確率として計算する。このfutilityに関するベイズ事後確率を含め、secondary endpointsのうち安全性のエンドポイント(有害事象)についての集計など中間解析結果を効果・安全性評価委員会で検討する。試験途中で重篤な有害事象発生割合が10%であることが確認された場合は、効果・安全性評価委員会の審査により、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。

3. 高度医療評価会議での検討結果

名古屋大学医学部附属病院からの新規技術(胃癌に対する胃切除術後の抗悪性腫瘍剤の腹腔内反復投与法)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。その上で、上記コメントを反映した申請書を審査担当構成員に確認を行った結果、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。

高度医療 評価表 (番号 022)

評価委員 主担当：竹内
副担当：山口 副担当：佐藤

高度医療の名称	胃癌に対する胃切除術後の抗悪性腫瘍剤の腹腔内反復投与法
申請医療機関の名称	名古屋大学医学部付属病院
医療技術の概要	少量の腹膜転移を有するか、腹膜転移再発のリスクが高い胃癌患者を対象とする。化学療法未施行の段階でD2郭清を伴う根治的胃切除に準じた手術を行い（ただし、胃全摘術になる場合に脾摘の省略は容認する。また、実際に腹膜転移を有する場合は姑息切除でも可とする）、同手術中に抗癌剤の腹腔内投与のためのリザーバーを挿入する。手術当日に腹腔内投与を行うほか、その2週間後から週1回のペースで3回投与して1回休む治療を2コース、すなわち総計7回の腹腔内投与を行う。抗癌剤としてはpaclitaxelを使用し、米国で卵巣癌患者に毎週1回投与する際に採用された用量により投与する。所定の回数の投与が終了した後は、原則としてリザーバーを摘出の上、標準的な全身化学療法に移行する。

【実施体制の評価】 評価者：山口

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。）		
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：佐藤

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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本件が日常診療であると誤解されないように留意されたい。 ・ 予想される利益については、患者個人の利益と、それがもたらす（将来世代への）一般的な利益とは、分けて記載すべき。 ・ タキソールの一般的な副作用、また、本件で予想される副作用の種類と頻度とは記載すべき。その他、リザーバ留置に伴うリスク（計画書には2.5.2で記載あり）、ティーエスワン服用の遅れ（申請書3.3.1）も説明が必要であろう。 ・ 利益相反について、どのような利益相反があり得るか、わかりにくい。 ・ 患者相談について、「費用その他に関すること」となっていて、それ以外（「その他」に読み込むのかもしれないが）をどこに相談したらいいかわかりにくいので、この例示は削除すべきか。 <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>		

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。)

以上の点が改善されれば、適としてよいと判断します。

→事務局より修正が依頼され、適切に修正されたので4. 同意に係る手続き同意文書についても「適」とする。

【プロトコルの評価】 評価者：竹内

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

コメント欄：

9. 本申請では、二次登録時（術中時）に無作為化されるので、無作為化の方法の詳細な記述が必要であると判断します。腹腔内投与の手技に関して、ポート挿入法、腹腔内投与法の詳細については、事前に研修を開催し、標準化された方法の徹底化を図ることによって、医療機関のばらつきを最小に努力することは本臨床試験を実施することに対して不可欠であると判断します。

10. 本申請の評価項目は有効性として、2年生存割合、無増悪生存期間、全生存期間、安全性評価項目として有害事象発現割合になっております。プロトコル治療後に開始される、S-1または、S-1+シスプラチン併用治療は、腹膜転移巣の遺残の有無(R0/R1 vs R2)で決定されます。腹膜転移巣遺残の有無は無作為化の因子になっており、S-1、または、S-1+シスプラチン併用治療は両治療群に均等に分布すると考えられますが、有効性、安全性を評価する際には、相互作用を十分に検討する必要があると判断します。

11. 本申請では、最初の10例は認容試験と判断され、全ての10例はプロトコル治療の腹腔内投与療法が施され、プロトコル治療法（米国における卵巣癌の投与用量、60mg）の適切性（プロトコル治療の達成率、安全性等）が検討されます。試験が継続された際には、登録終了後1年目の時点で中間解析が実施されますが、中間解析の詳細な記載が必要であると判断します。

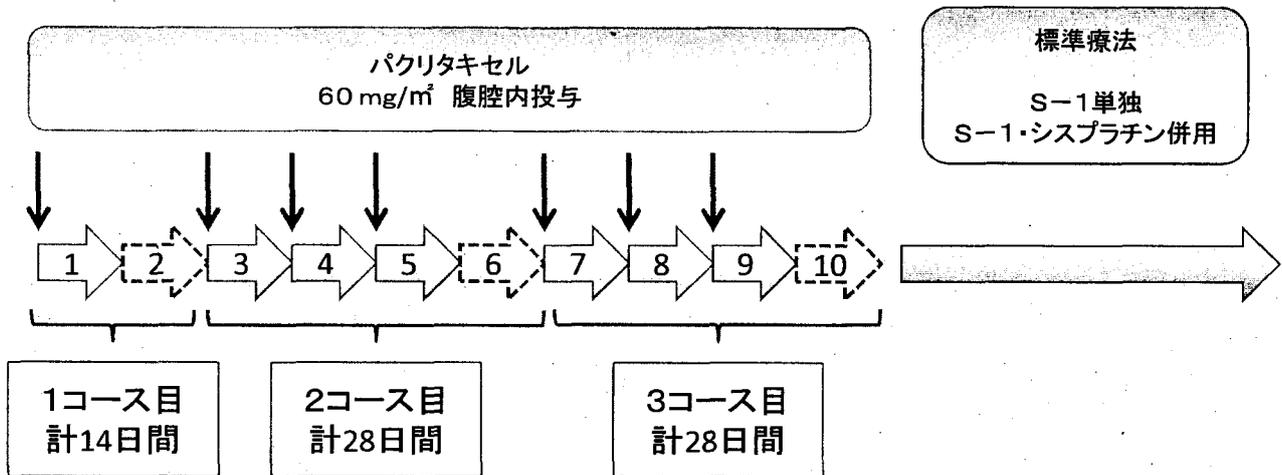
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

【総評】 竹内

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適 <input type="checkbox"/> 条件付き適 <input type="checkbox"/> 継続審議 <input type="checkbox"/> 不適		
予定症例数	60 症例	予定試験期間	2 年
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>コメント欄</p> <p>本申請は、卵巣がんで用法・用量が標準化されているパクリタキセルの腹腔内投与療法の予後不良な胃癌症例に対する安全性・有効性を検討するための無作為化第2相臨床試験での、プロトコル治療群です。そのため、目的を達成するためには、プロトコル治療群の用量+後治療のS-1+シスプラチン併用療法の適切性を検討するために定期的なモニタリングが本試験でのカギになると判断します。</p>			

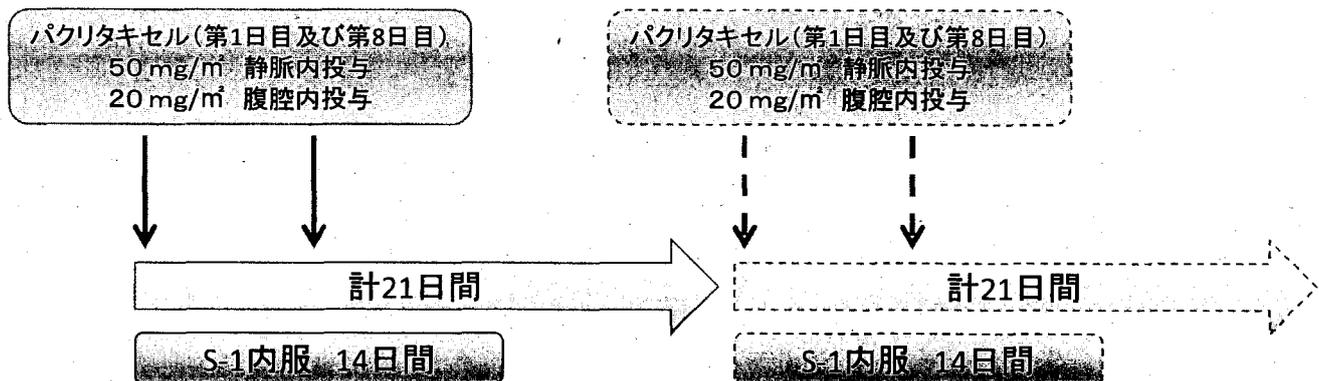
整理番号010

技術名	パクリタキセル腹腔内反復投与療法
適応症	胃切除後の進行胃がん(Stage II/Ⅲの肉眼型分類3型又は4型であるもの、又は腹膜転移を有するものに限る。)
高度医療に係る費用	約15万5千円(計7回投与)(注:パクリタキセルの費用は企業が負担するため、患者負担は7回投与で約7万1千円となる。)



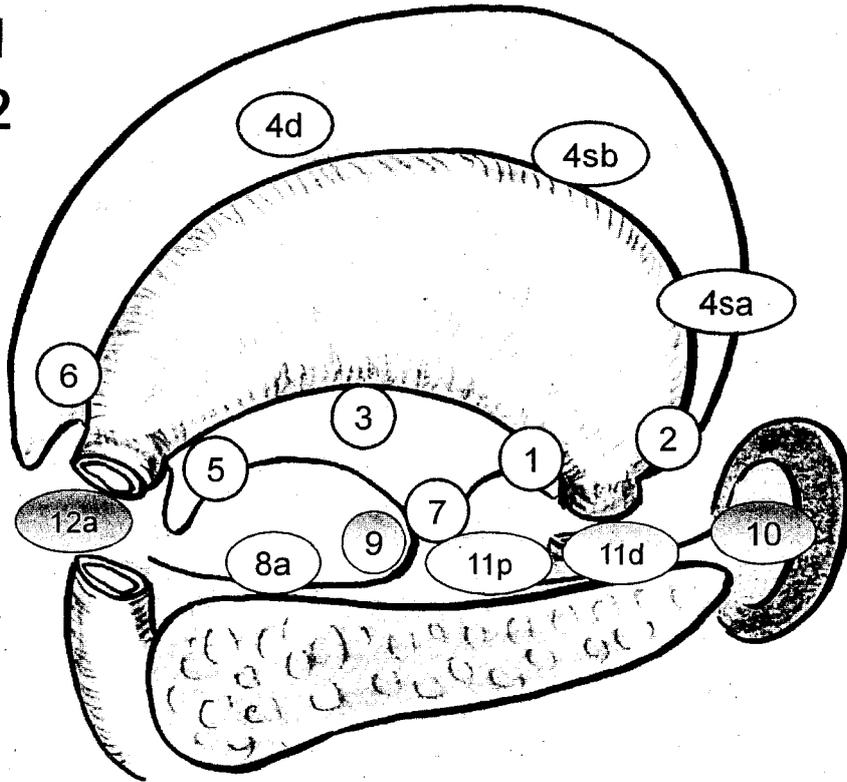
参考 第3項先進医療 告示番号18

技術名	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	腹膜播種又は進行性胃がん(腹水細胞診又は腹腔洗浄細胞診により遊離がん細胞を認めるものに限る。)
高度医療に係る費用	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)



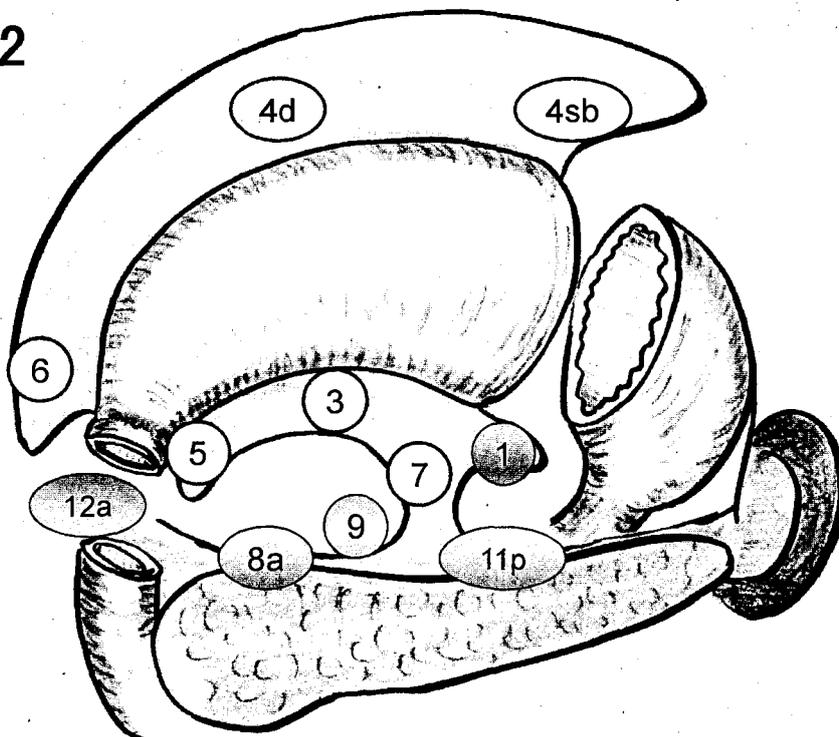
胃全摘術の郭清範囲

- D1
- ◐ D2



幽門側胃切除術の郭清範囲

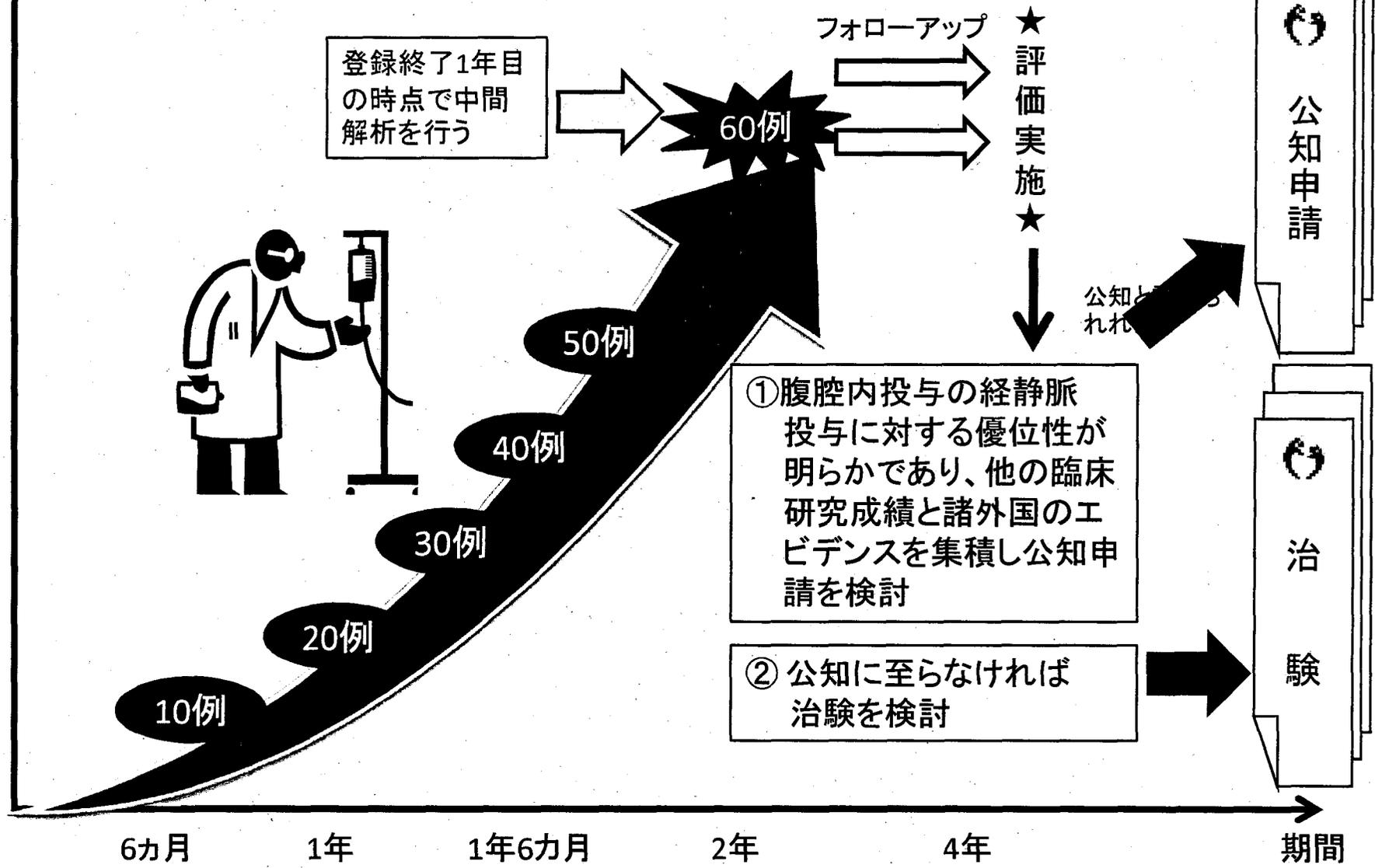
- D1
- ◐ D2



パクリタキセル腹腔内投与における薬事承認に向けたロードマップ

症例

安全性と有効性を確認し、試験期間である2年間で予定症例数60症例を実施し評価の後に、薬事承認を試みる。



1/1