

第43回 先進医療専門家会議 議事次第

日時：平成21年11月11日

午後3時00分～

会場：全国都市会館

第一会議室（3階）

議 題

- 1 第2項先進医療に係る新規技術の科学的評価等について
 - (1) 9月受付分の届出状況
 - (2) 9月受付分の科学的評価
 - (3) 10月受付分の届出状況

- 2 第3項先進医療（高度医療）に係る新規技術の科学的評価等について

- 3 既評価技術の新規共同実施について
 - (1) 評価方法の再検討
 - (2) 保険請求上の取扱い

第2項先進医療の新規届出技術について
(9月受付分)

先 - 1
21.11.11

整理番号	技術名	適応症等	先進医療費用 ^{※1} (自己負担分)	保険外併用療養費 ^{※1} (保険給付分)	受付日 ^{※2}	事前評価 担当構成員 (敬称略)	総評	その他 (事務的対応等)
186	網羅的迅速解析法を用いた造血細胞移植等後免疫不全患者に対するウイルスモニタリング	・造血細胞移植後免疫不全患者、腎・肝移植後免疫不全患者。 ・先天性免疫不全患者、後天性免疫不全患者(HIV感染症を含む)の日和見ウイルス感染症のスクリーニング。	2万1千円	333万1千円	H21.8.25	—	—	返戻(書類不備)
187	腹腔鏡下根治的膀胱全摘除術	浸潤性膀胱癌	54万8千円	62万1千円	H21.8.25	—	—	返戻(書類不備)
188	肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法	非代償性肝硬変症で以下の条件を満たすもの。 1)総ビリルビン値が3.0mg/dl以下である。 2)血小板数が $5.0 \times 10^{10}/l$ 以上である。 3)出血の危険性のある食道胃静脈瘤が存在しない。 4)心肺機能が良好で、その他に重篤な併存疾患が認められない。 5)CT、MRI等の画像診断で検出される肝細胞癌がない。	215万円	82万6千円	H21.9.10	猿田 享男	適	別紙1

※1 典型的な1症例に要する費用として届出医療機関が記載した額。

※2 20日以降の受付の場合は翌月受付分として処理している。

技術の名称	非代償性肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法
適応症	
<p>非代償性肝硬変症で以下の条件を満たす症例：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 総ビリルビン値が 3.0mg/dl 以下である。 2) 血小板数が $5.0 \times 10^{10}/l$ 以上である。 3) 出血の危険性のある食道胃静脈瘤が存在しない。 4) 心肺機能が良好で、その他に重篤な併存疾患が認められない。 5) CT、MRI 等の画像診断で検出される肝細胞がんがない。 	
内容	
<p>(先進性)</p> <p>非代償性肝硬変症は、肝機能低下により黄疸、浮腫、腹水、肝性脳症等を呈し、QOL が著しく低下するとともに、極めて予後不良な疾患である(2年生存率45%)。根治療法は肝移植であるが、ドナー不足や拒絶反応等の問題に加えて、高額な医療費の負担を要することから、新たな治療法の開発が強く望まれている。</p> <p>近年の基礎研究から、患者から採取した骨髄細胞を調整の上で血管内に戻すと、障害肝に遊走・生着し、この細胞から分泌されるコラーゲン分解酵素によって肝線維化が軽減されることが示された。さらに、国内の多施設共同臨床研究や韓国の大学との共同臨床研究でも、その効果と安全性が確認された。</p> <p>本技術は、こうした知見に基づいて、非代償性肝硬変症に対する低侵襲かつ自己完結型治療を実施するものである。</p> <p>(概要)</p> <p>まず、全身麻酔下で患者の腸骨より骨髄液を400ml採取する。次に、その骨髄液から、ヒドロキシエチルスターチ法によって単核球細胞を分離し、限界膜法又は遠心法により他の血液成分を除去(洗浄)する。その後、単核球細胞成分を末梢静脈から約2～3時間かけて投与する。</p> <p>(効果)</p> <p>通常、非代償性肝硬変患者においては、時間の経過とともに着実に肝機能が悪化するが、本技術により、肝機能が維持され、また症例によっては肝機能が改善する。また、腹水が消失する等、患者のQOLが向上する。</p> <p>肝移植と比較すると、侵襲性の高い移植手術や免疫抑制剤の長期投与等を回避できるだけでなく、医療費も6～7分の1に抑えることができる。</p> <p>(先進医療に係る費用)</p> <p>約 215 万円</p>	
実施科	
消化器内科	

先進医療評価用紙(第1号)

先進技術としての適格性

技術の名称	非代償性肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法
適応症	<input type="checkbox"/> A. 妥当である。 <input type="checkbox"/> B. 妥当でない。(理由及び修正案:)
有効性	<input type="checkbox"/> A. 従来技術をい用いるよりも大幅に有効。 <input type="checkbox"/> B. 従来技術をい用いるよりもやや有効。 <input type="checkbox"/> C. 従来技術をい用いるのと同程度、又は劣る。
安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) <input type="checkbox"/> C. 問題あり(重い副作用、合併症が発生することあり)
技術的成熟度	<input type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="checkbox"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	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	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input 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 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 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 ・ 否 コメント: 本技術は、肝硬変症(特に非代償性肝硬変症)の肝移植に代る治療法として注目されている、最先端治療である。自己の骨髄細胞を用いることで大きなメリットがある。

先進医療評価用紙(第2号)

当該技術の医療機関の要件(案)

技術の名称：非代償性肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (消化器内科) ・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> (肝臓専門医) ・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (10) 年以上 ・不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (5) 年以上 ・不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として (5) 例以上 ・不要 [それに加え、助手又は術者として (3) 例以上 ・不要]
その他(上記以外の要件)	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (消化器内科) ・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：当該技術の経験を5例以上有する常勤の肝臓専門医2名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：麻酔科標榜医1名以上
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> (臨床工学技士1名以上) ・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> (400 床以上) ・不要
看護配置	要 (対1看護以上) ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> (消化器内科及び外科) ・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査(24時間実施体制)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理委員会による審査体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 審査開催の条件：届出後当該療養を初めて実施するときは、必ず事前に開催すること。
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> (15 症例以上) ・不要
その他(上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	<input checked="" type="checkbox"/> (6 月間又は 15 症例までは、毎月報告) ・不要
その他(上記以外の要件)	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として () 例以上 ・ 不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格(学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる

第2項先進医療の新規届出技術について (届出状況/10月受付分)

先	-	2
21	11	11

整理番号	技術名	適応症等	先進医療費用 ^{※1} (自己負担分)	保険外併用療養費 ^{※1} (保険給付分)	受付日 ^{※2}
189	動脈管開存症に対する胸腔鏡(内視鏡)手術	動脈管開存症	8万4千円	26万6千円	H21.9.29
190	腹腔鏡下スリーブ状胃切除術	高度肥満症(BMI \geq 35kg/m ²)	28万7千円	61万7千円	H21.10.8
191	第V因子欠乏症の遺伝子診断	第V因子欠損症	発端者:1万7千円 保因者:4千円	発端者:7千円 保因者:7千円	H21.10.14

※1 典型的な1症例に要する費用として届出医療機関が記載した額。

※2 20日以降の受付の場合は翌月受付分として処理している。

高度医療評価会議において承認された新規技術に 対する事前評価結果等について

先	-	3
21	11	11

整理番号	技術名	事前評価 担当構成員 (敬称略)	総評	適応症	医薬品・ 医療機器情報	先進医療 費用※ (自己負担分)	保険外併用 療養費※ (保険給付分)	その他 (事務的対 応等)
005	胃がん腹膜播種に対するパクリタキセル腹腔内投与	谷川原祐介	適	胃がん腹膜播種	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)	36万4千円 (20回につき)	305万6千円	別紙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。

高度医療の名称	胃がん腹膜播種に対するパクリタキセル腹腔内投与併用療法
適応症	
胃がん腹膜播種(化学療法を併用しているものに限る。) ※条件の詳細については別添参照。	
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>※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、①腫瘍の進行が確認される、②有害事象により継続困難となる、③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。③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Ⅱ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】

「胃がん腹膜播種に対する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: ≥ 8.0 g/dl
 3. PLT: $\geq 100,000$ /mm³
 4. AST, ALT: ≤ 100 IU/l
 5. T. Bil: ≤ 1.5 mg/dl
 6. Cre: \leq 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) 担当医師が不適当と判断した症例(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

<p>先進医療 の名称</p>	<p>胃癌腹膜播種に対するパクリタキセル腹腔内投与併用療法</p>
<p>社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)</p>	<p><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。</p>
<p>現時点での 普及性</p>	<p>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。 C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。</p>
<p>効率性</p>	<p>既に保険導入されている医療技術に比較して、 A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。</p>
<p>将来の保険収 載の必要性</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 B. 将来的に保険収載を行うべきでない。</p>
<p>総 評</p>	<p>総合判定: <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 否</p> <p>コメント:</p> <p>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Ⅱ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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

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)

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。

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。

(概要)

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 $20\text{mg}/\text{m}^2$ 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。

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。

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。

(効果)

腹膜播種を伴う胃癌を対象とした第Ⅱ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を期待される。

(高度医療に係る費用)

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。

2. 高度医療評価会議における審議概要

1) 第1回審議

①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)

②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かった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、S1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) 単なる腹水細胞洗浄陽性症例とに分け、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(CTI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1年全生存率78% (COG0301 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面が変更された。 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(CTI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。

高度医療 評価表 (番号 015)

評価委員 主担当：竹内
副担当：山口 副担当：田島 技術委員：

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
申請医療機関の名称	東京大学医学部附属病院
医療技術の概要	既存の点滴用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、腹膜播種した胃癌に対する抗癌効果を期待する技術である。

【実施体制の評価】 評価者：山口

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 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：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
○「6. 治療に要する保険外費用」については、1回分の費用のみでなく、通常必要な投与回数と合計金額も記載すべきである。		
○「12. 問い合わせ、苦情などの窓口、連絡先」については、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の窓口も設置した方が良い。 （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。）		
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。）		

【プロトコールの評価】 評価者：竹内

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input checked="" type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input checked="" type="checkbox"/> 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	・	<input type="checkbox"/> 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	・	<input checked="" type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 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	・	<input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 別紙参照			
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。） 第 III 相試験デザインについて再検討し、関連事項 9, 11, 13 について検討すること			

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適	・	<input type="checkbox"/> 不適
予定症例数			予定試験期間		
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。） パクリタキセル及びシスプラチンと併用し、隔週投与については、現在第 I 相試験が計画中であり、安全性確認試験が実施されていないため、現時点においては、S-1 及びパクリタキセルの併用療法に限定すること。すでに第 II 相試験で 40 例のデータの蓄積があるので、本申請では、そのデータを基に臨床試験のデザインを検討すること。					
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。）					

胃癌腹膜播種に対するパクリタキセル腹腔内投与

本申請は、胃癌腹膜播種に対するパクリタキセル腹腔内投与法についてである。パクリタキセルによる経静脈投与でも、腹膜播種に対する治療効果は報告されているが、腹水中濃度を上げるために、腹腔内投与が開発され、高度医療に申請された。全身化学療法（S1 およびパクリタキセル経静脈）＋ パクリタキセル腔内併用法は、まだ海外では承認されていない。申請者は、第 I 相臨床試験を実施し、全身化学療法とのパクリタキセル腔内併用療法の推奨投与量、20mg/m²、最大耐用量、30mg/m²、と判断した。その後、推奨された用量により第 II 相臨床試験が実施され、現時点までに、40例が参加し、安全性・有効性が考察された。第 III 相臨床試験実施のために、本申請がなされた。

実施体制の評価：評価者：山口

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

倫理的観点からの評価：評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文章：適
5. 補償内容：適

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

現在までに実施された第 I 相臨床試験、第 II 相臨床試験より、全身化学療法とパクリタキセル腹腔内併用療法により、腹膜播種を有する胃癌症例に効能及び効果が期待される。

7. 予測される安全情報：適

現在までに実施された第 I 相臨床試験、第 II 相臨床試験より特異な有害事象は観察されなかった。有害事象が発生した場合でも、十分な休薬により軽快し、治療関連死はなかったと報告されている。しかしながら、治療者数も、現時点においては、40例くらいと限られているため、今後ともモニタリングの必要性があると判断します。卵巣がんに関しては、標準投与量が 1/3 であるため十分な安全性が期待されるとしているが、海外でのデータであり、用量も相違しているため、安易に安全性を外挿

するのは危険であると判断します。

8. 被験者の適格基準及び選定方法：

山口先生のご意見を伺いたいと思います。

9. 治験計画の内容：不適

本申請での治験計画は、すでに実施された第 II 相臨床試験の継続と考えられるので、第 III 相臨床試験としては、卵巣がんでも実施されたように、全身化学療法 vs 全身化学療法+パクリタキセル腹腔内併用療法との比較試験が必要であると判断します。

第 I、II 相臨床試験では、全身化学療法は、S1 及びパクリタキセルに限定されているため、シスプラチンとの併用は第 I 相臨床試験の結果がでるまでは、本試験では実施しないことと判断します。本治療法は、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、奏功するまで反復するとなっていますが、治療サイクルの明確な定義が必要であると判断します。予定の症例数に関しては、比較試験が必要であると判断したため、再計算が必要であると判断します。

10. 有効性及び安全性の評価方法：適

延命効果、奏功率、QOL 等の有効性に関する評価方法は適切であると判断します。安全性についての評価方法も適切であると判断します。

11. モニタリング体制及び実施方法：不適

モニタリングに関しては、第 II 相臨床試験の継続としての枠組みとしては適切であると判断しますが、試験デザインの再検討となった場合には、モニタリング体制の再検討が必要であると判断します。

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

東京大学病院内での医療安全対策は、十分に構築されており、万が一、医療過誤が発生した場合の対処方法は適切であると判断します。

13. 試験に係る記録の取り扱い及び管理・保存方法：不適

試験デザインの変更の必要性があるため、管理・保存方法の再検討が必要であると判断します。

14. 患者負担の内容：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

利益相反に関しては問題ないと判断します。

16. 個人情報保護の方法：適

国立大学法人東京大学の保有する個人情報の保護に関する規則及び東京大学医学部付属病院の保有する個人情報に関する規定に従って個人情報を保護するために問題はないと判断します。

実施条件欄：

第III相臨床試験デザインについて再検討し、関連する事項9、11、13について検討すること。

総評：

総合評価：条件付き適

実施条件：修正すれば適となる。

パクリタキセルおよびシスプラチンと併用し、隔週投与する、については現在計画中の第I相試験と安全性確認試験が実施されておらず、現時点においては、S1及びパクリタキセルの併用法に限定すること。すでに40例のデータがあり、80例を同様な1群試験で追加するのではなく、新たな試験デザインを考案し、プロトコル評価での実施条件を考慮すること。

先進医療評価用紙(第 1-3 号)(修正案)

共同実施により先進医療を実施することの適格性について

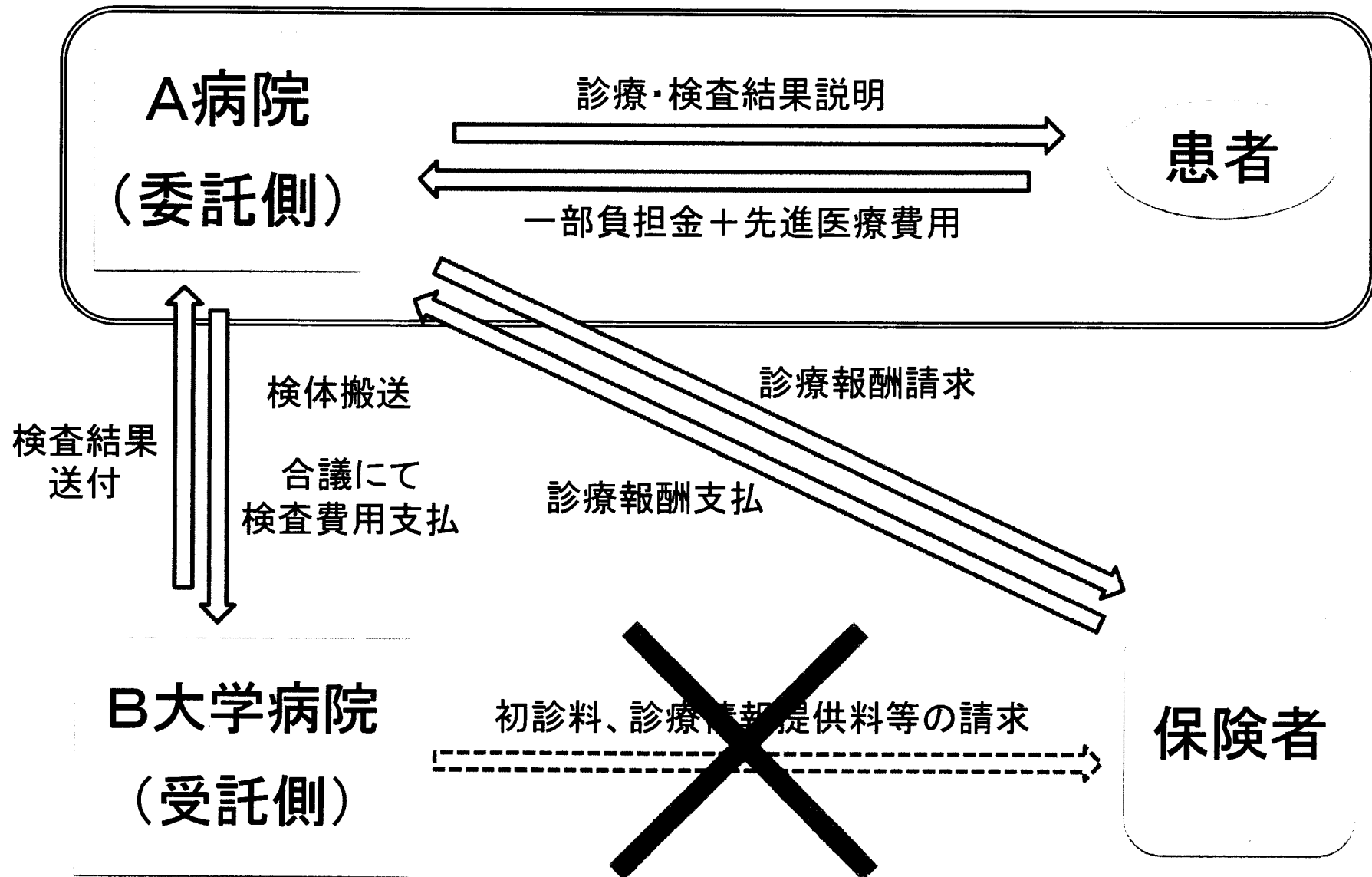
先進医療 の名称(略称)	< 告示番号 >
委託する場合 の有効性	A. 従来の技術を用いるよりも、委託した方が大幅に有効。 B. 従来の技術を用いるよりも、委託した方がやや有効。 C. 従来の技術を用いるのと委託して実施するのとは同程度、又は劣る。
委託する場合 の安全性	A. 問題なし。 B. あまり問題なし。(留意事項:) C. 問題あり
検査結果を踏 まえた診療の 技術的成熟度	A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
他施設で実施 することの 社会的妥当性 (社会的倫理 的問題等)	A. 倫理的問題等はない。 B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
委託する場合 の効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、委託実施することは、 A. 大幅に効率的。 B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: 適 ・ 否 コメント:

先進医療において検体検査を外部医療機関への委託により
実施する際の保険請求上の取扱い

先進医療の検体検査に必要な設備がない等の理由で、医療機関が当該先進医療を実施する他の保険医療機関に対してその一部の実施を依頼した場合、患者や保険者への費用の請求については以下のように取扱うこととする。

1. 委託側医療機関は、先進医療の実施する患者に対し、先進医療に係る費用及び一部負担金を請求でき、保険者に対して診療報酬を請求できる。
2. 受託側医療機関は、初診料、検査料、診療情報提供料などの保険外併用療養費は請求できない。
3. 受託側医療機関における検査等に係る費用の精算については、委託側、受託側の医療機関間における相互の合議に委ねる。

先進医療の外部委託による実施時の請求イメージ



国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる医療技術を 評価する際の観点について

高度医療評価会議において、国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる医療技術の評価の際には、原則として以下のすべての要件を満たされていることが必要であることとする。

- I. 国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる新規技術の評価する際に特に必要とする要件
 1. 有効な代替医療技術のない疾患を対象としていること。
 2. 関係する法令又は指針(GCPもしくは該当する臨床研究指針等)の遵守のもとに行われた数例以上の当該施設での臨床使用実績があること及びその1症例ごとの十分な検討がなされていること。
 3. 使用する試験薬・試験機器の品質を担保するため、試験薬・試験機器概要書(薬理毒性、薬物動態及び薬物代謝、非臨床試験成績並びに先行する臨床試験のデータ等を記載すること。)が提出されていること。

- II. 高度医療評価制度に申請されるすべての医療技術に求められる要件ではあるが、国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる新規技術については特に厳密に考慮されるべき要件
 4. 高度医療技術の試験実施計画(プロトコール)が、単なる未承認製品の試用にとどまらず、当該臨床試験を実施した結果、被験製品の有効性及び安全性について治験に繋がる科学的なエビデンスが得られる設計となっていること、又は次に行われるべき治験の試験計画の設定根拠となるエビデンスを作り出せる設計となっていること。
 5. 高度医療として行われる臨床研究は、治験を計画あるいは実施できない正当な理由を明示した上で、医師又は歯科医師が主体となって計画・実施されるものであること。

- III. 国内外ともに未承認の医薬品・医療機器を用いる新規技術の採択後に求められる要件
 6. 安全性・有効性が確立しておらず、その評価が不足した医療技術であることに鑑み、高度医療評価会議が指定する期間毎に、試験結果(安全性データ、中間解析による試験の継続の可否等)を報告し、医療技術の実施を継続することの可否について高度医療評価会議の判断を仰ぐこと。
 7. 高度医療技術の評価期間中(実施中)は、当該高度医療技術については、実施医療機関(協力医療機関を含む。)においては、高度医療評価会議で承認された試験実施計画以外に基づき実施しないこと。ただし、当該医療技術を用いた当該疾患以外の疾患を対象に行う臨床試験を制限するものではない。