

先進医療の新規届出技術について
(届出状況/10月受理分)

| 受理番号 | 技術名 | 適応症等 | 申請医療機関 | 先進医療の内容 | 医薬品・医療機器等情報 | 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 | 先進医療A 又はB | 受理日 ※3 |
|------|-----------------------|---|--------------------------------|---------|-------------|---|-------------------------------------|-------------------|--------------|-----------|
| 86 | 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 | 国立がん研究センター 中央病院 (国家戦略特区) | 別紙1-1 | 別紙1-2 | 7千円 (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 | 先進医療B | H29.10.10 |

※1 医療機関は患者に自己負担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。

※3 原則として15日以降に受理した場合は翌月分として処理している。

【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

内容：

(先進性)

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。

(概要)

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。

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

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（100mg）、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。

(効果)

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。

(先進医療にかかる費用)

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。

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称
大腸癌治癒切除後アスピリン補助療法

2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について

①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

| 医療機器名 | 製造販売業者名及び連絡先 | 型式 | 医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁） | 医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1） | 医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2） |
|-------------------|------------------------------|------------------------|-----------------------|--|------------------------|
| バイアスピリン錠 100mg | バイエル薬品株式会社 大阪市北区梅田二丁目4番9号 | 1錠中、日局アスピリン 100mg含有 | 21200AMY00212 | ・下記疾患における血栓・塞栓形成の抑制 狭心症（慢性安定狭心症，不安定狭心症） 心筋梗塞 虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作（TIA），脳梗塞） ・冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経管冠動脈形成術（PTCA）施行後における血栓・塞栓形成の抑制 ・川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む） | 適応外 |

②使用する医療材料（ディスプレイ）及び医薬品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

| 品目名 | 製造販売業者名及び連絡先 | 規格 | 医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁） | 医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1） | 医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2） |
|------|--------------|----|-----------------------|------------------------|------------------------|
| 該当無し | | | | | |

③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

| 品目名 | 製造販売業者名及び連絡先 | 規格 | 医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁） | 医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1） | 医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2） |
|------|--------------|----|-----------------------|------------------------|------------------------|
| 該当無し | | | | | |

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

| 医療機器名又は品目名 | 医薬品医療機器法承認一部変更申請状況 |
|----------------|--------------------|
| バイアスピリン錠 100mg | なし |
| | |
| | |

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用手法等

- ・登録後 28 日以内にプラセボ/アスピリンの内服を開始し、手術日の 3 年後の同月同日まで内服する
- ・プラセボ錠またはアスピリン 100 mg 錠を 1 日 1 回 1 錠、連日内服する。
- ・プラセボ/アスピリンは、1 シートに 31 錠が包装されており、168 日 (24 週) 毎に 6 シート (186 錠) 払い出す。
- ・84 日 (12 週) を 1 コースとして実施する。
- ・84 日 (12 週) 毎に、患者が保有する 6 シートすべてを受診の際に持参し、試験薬管理担当者が残数を診療録に記載する。担当医は、その報告と患者からの情報を元に試験薬の内服日数/休薬日数を診療録に記載する。患者がシートの持参を忘れた場合は、次回の外来日に持参してもらう。シートを紛失した場合は、患者からの情報をもとに内服日数/休薬日数を算出する。
- ・内服終了日は、手術日の 3 年後の同月同日までとする (例：2017 年 6 月 1 日に原発切除術を行った場合の試験薬の最終内服日は 2020 年 6 月 1 日とする)。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。



当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。

注 1) 医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注 2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

大腸癌術後補助化学療法におけるアスピリンの使用は薬事承認されていない。

欧州での薬事承認の状況

大腸癌術後補助化学療法におけるアスピリンの使用は薬事承認されていない。

先進医療会議にて継続審議の評価を受けた先進医療Aの技術の再評価

| 整理番号 | 技術名 | 適応症等 | 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 | 受付日 ※3 | 事前評価 | | | | その他 （事務的対応等） |
|------|---|---------|---------|--|-------------------------------------|-------------------|-----------|--------------------|----|---------------------------|----|-----------------|
| | | | | | | | | 担当 構成員 （敬称略） | 総評 | 担当 技術専門 委員 （敬称略） | 総評 | |
| 331 | 糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症診療および院内感染対策支援 | インフルエンザ | 鹿児島大学病院 | 5千7百円 （施設負担が3千5百円、 企業負担が2百円であり、 患者負担は2千円） | 1万3千円 | 5千円 | H28.12.14 | 五十嵐 | 適 | 村田 | 適 | 別紙2 |

※1 医療機関は患者に自己負担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。

※3 原則として15日以降の受付の場合は翌月受付分として処理している。

【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A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： 五十嵐 隆 技術専門委員： _____

先進技術としての適格性

| | |
|-------------------|--|
| 先進医療の名称 | 糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症診療および院内感染対策支援 |
| 適応症 | <input checked="" type="radio"/> A. 妥当である。 <input type="radio"/> B. 妥当でない。（理由及び修正案： _____） |
| 有効性 | <input type="radio"/> A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 <input checked="" type="radio"/> B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 <input type="radio"/> C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。 |
| 安全性 | <input checked="" type="radio"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input type="radio"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input type="radio"/> 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 checked="" type="radio"/> 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="radio"/> 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="radio"/> 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） | <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。 <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A評価用紙（第1-1号）

評価者 構成員： _____ 技術専門委員： 村田 満 _____

先進技術としての適格性

| | |
|-------------------|--|
| 先進医療の名称 | 糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症診療および院内感染対策支援 |
| 適応症 | <input checked="" type="radio"/> A. 妥当である。 <input type="radio"/> B. 妥当でない。（理由及び修正案： _____） |
| 有効性 | <input checked="" type="radio"/> A. 従来技術を用いるよりも大幅に有効。 <input type="radio"/> B. 従来技術を用いるよりもやや有効。 <input type="radio"/> C. 従来技術を用いるのと同程度、又は劣る。 |
| 安全性 | <input checked="" type="radio"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input type="radio"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input type="radio"/> 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 checked="" type="radio"/> 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="radio"/> 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="radio"/> 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） | <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。 <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： <ul style="list-style-type: none"> 有効性について：迅速検査と比較して感度が向上するため「大幅に有効」としたが、総合的な診療アウトカムについては現時点で判断出来ない。また既に保険収載されているA型インフルエンザを検出する核酸同定法（LAMP法）との比較がされていない。 効率性について：既に保険導入されている迅速検査と比較し、感度は向上するものの、検査に要する時間が延長すること、また費用もかかることから「やや効率的」とした。 将来の保険収載の必要性について：「妥当」としたが、同じ技術を用いた他のウイルスに対する検査の保険収載がすべて妥当ではない。インフルエンザは罹患率が高いことや感染制御上重要であることから、将来の保険収載は妥当と判断した。 |

当該技術の医療機関の要件（案）

評価者 構成員： 五十嵐 隆 技術専門委員：

| | |
|--|--|
| 先進医療名及び適応症：糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症診療および院内感染対策支援／インフルエンザ | |
| I. 実施責任医師の要件 | |
| 診療科 | 要（ ）・不要 |
| 資格 | 要（ ）・不要 |
| 当該診療科の経験年数 | 要（ ）年以上 不要 |
| 当該技術の経験年数 | 要（ ）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（ ）例以上・不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要] |
| その他（上記以外の要件） | RT-PCR 検査の技術・経験は必要である。ただし、経験年数までは求めない。 |
| II. 医療機関の要件 | |
| 診療科 | 要（ ）・不要 |
| 実施診療科の医師数 注2) | 要・不要 |
| 他診療科の医師数 注2) | 要・不要 |
| その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等） | 要（医師自らが本検査を実施できない場合に、RT-PCR の経験のある臨床検査技師の配置が必要）・不要 |
| 病床数 | 要（ 床以上）・不要 |
| 看護配置 | 要（ ）・不要 |
| 当直体制 | 要（ ）・不要 |
| 緊急手術の実施体制 | 要・不要 |
| 院内検査（24時間実施体制） | 要・不要 |
| 他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等） | 要・不要 連携の具体的内容： |
| 医療機器の保守管理体制 | 要（RT-PCR 装置の保守点検）・不要 |
| 倫理委員会による審査体制 | 審査開催の条件：倫理審査委員会または医の倫理委員会が設置されており、必要な場合に事前に開催すること。 |
| 医療安全管理委員会の設置 | 要・不要 |
| 医療機関としての当該技術の実施症例数 | 要（ 症例以上）・不要 |
| その他（上記以外の要件、例：遺伝子検査の実施体制が必要 等） | |
| III. その他の要件 | |
| 頻回の実績報告 | 要（ ）・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△科医師が〇名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

先進医療会議からの指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による
感染症診療および院内感染対策支援

平成 29 年 4 月 13 日

所属・氏名：鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・西 順一郎
鹿児島大学大学院理工学研究科・隅田 泰生

1. 本検査により感度は高まると考えられるが、特異度についての検討がなされないのではないかと考えられるが、この簡便性の低下に見合う感度の向上があるとする理由について説明すること。

【回答】

- (1) 以下の回答にも関連しますが、計画を変更し、特異度はイムノクロマト法との比較で行うことにします。
- (2) 臨床的意義は、早期治療が可能になり、合併症を避けることが出来ることです。
- (3) 現在保険収載されている簡便な方法はイムノクロマト法ですが、LAMP法という遺伝子診断法も保険収載されています。LAMP法はイムノクロマト法と比べれば簡便ではありませんので、簡便であることと保険収載とは別問題とします。保険収載されているLAMP法による遺伝子診断の前処理は、一般の核酸精製法を用いています。本法は、LAMP法と同じ遺伝子診断技術ですが、その前処理を新規に開発された糖鎖固定化ナノ粒子によるウイルスの捕捉濃縮精製法によって、3分程度の短時間で簡便に行うため、LAMP法に比べればはるかに簡便といえます。さらに、現在プロトタイプの超高速PCR測定機が、将来医用機器として登録されれば、前処理と合わせて20分以下で検査が終了するため、イムノクロマト法と大きな差はなくなります。検査法の違いによる感度の比較は、今までの臨床研究からの結果から、イムノクロマト法の50万倍以上の感度があるというデータがあります。この差は利便性の低下とは比べものにならない差で有り、この検査法を行えば、「患者に痛みを与えない」検査で、「より早期の診断」が可能になり、的確な薬剤を使用し抗菌薬を投与する機会が減ることから、耐性菌の発生を防止できます。早期であれば、投与する抗インフルエンザ薬の量も少なくすることも将来可能であると思われまので、薬剤にかかるコストは大きく削減できると思われます。

2. 最新の高感度のイムノクロマト法と比較をする予定はないのか。本検査の有用性を示すために実施するのであれば、従来法の中で最も高感度のものと比較して感度・特異度を示すべきではないか。

【回答】

(1) 最新の高感度のイムノクロマト法との比較を行うように、計画を変更しました。

3. 本検査が未承認技術ということで、検査当日の1日分を自由診療で実施することとしているが、実臨床ではイムノクロマト法で陰性の場合でも内服薬を処方することはありうる。本検査の結果が陽性であり、症状等からインフルエンザ感染が強く疑われる場合には保険診療として治療を開始するというのも一つの選択肢ではないか。

【回答】

(1) ご指摘のように、本検査を医師の判断材料の1つとして使用していただいて、保険診療として治療を開始できるように、計画を変更しました。

4. 本検査を実施後、12時間以上経過した後に、患者に再診していただくことについて、倫理的な問題はないのか。

【回答】

(1) 入院患者は問題がないと考えていましたが、外来患者に対しては問題が残りますので、上記3のように、計画を変更しました。

5. 初回検査時に本検査とイムノクロマト法を同時に実施し、検査法の優劣を比較すべきではないか。

また、主要評価項目が早期診断率となっているが、従来法と併用していなければ診断率を算出できないのではないか。本研究での早期診断率の定義が曖昧であるために生じる混乱を避けるため、現在の研究計画に記されている早期診断率の定義を具体的に記すこと（研究に登録された患者の内、どのような条件を満たす患者を分母とし、どのような条件をみたす患者を分子にするのか、主要評価項目の定義が把握できるように全ての条件を具体的に記すこと）。

【回答】

(1) 上記1(1)や、3の回答に示したように、イムノクロマト法を保険診療で行い、補助的に本検査を行うように計画を変更しました。

(2) 早期診断率は、時間軸（発熱から検査までの時間）をベースに、イムノクロマト陰性で、ウイルスのコピー数が一定以上ある患者をインフルエンザであると診断した割合を示します。これに関して、別紙のようにシミュレーションデータを用いて簡単に解析してみました。発熱してから検査までの時間に基づいてデータを解析すれば、時間毎のイムノクロマトとの比較が出来ることが示されました。N数を多くすることで、明確に出来ると思います。なお、統計学的な解析をするために、本学大学院医歯学総合研究科疫学・予防医学分野の郡山千早教授のご協力をいただけることになりました。

6. ロードマップを見ると先進医療として5年間実施予定となっているが、そうであれば早期に臨床性能試験を実施し、薬事承認を目指すべきではないか。先進医療Aを実施することによって得られる観察研究のデータを待たなければ臨床性能試験が実施出来ないということであれば、現時点で具体的にどのようなデータが欠如していると考えているのか、また、提案されている観察研究のどのエンドポイントの情報がどのような結果であれば臨床性能試験の実施が可能になると考えられているのか説明すること。

薬事承認のスケジュールがどこまで詰められているのか示していただきたい。

【回答】

(1) 先進医療として3年間（2017年から2020年8月まで）実施することに計画を変更します。

(2) 臨床性能試験に関して、現時点で臨床性能試験を行えないのは、使用するナノ粒子のGLP, GMP製造と耐久性試験、PCR試薬などのGLP, GMP製造品の選択が行われていないことが理由で有り、3年間でこれらの問題を解決して、臨床性能試験へ進みます。

7. 先進医療終了後に臨床性能試験を実施予定としているが、臨床性能試験を実施するにあたり、今回の先進医療を実施することの必然性が低いのではないか。

【回答】

(1) 6の回答のように、直ちに臨床性能試験へ進むことが出来ないが、今まで行ってきた臨床研究の結果、本検査が院内感染の防止や早期診断により不必要な抗生剤の使用を避けることが出来るなど、多くのメリットが医療側・患者側両方に存在するために、先進医療を早期に実施したいと考えています。

以上

先進医療会議からの指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名：糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による
感染症診療および院内感染対策支援

平成 29 年 8 月 31 日

所属・氏名：鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・西 順一郎
鹿児島大学大学院理工学研究科・隅田 泰生

<前回の照会事項5に対する回答に関して>

1. 前回の照会事項5では「研究に登録された患者の内、どのような条件を満たす患者を分母とし、どのような条件をみたす患者を分子にするのか、主要評価項目の定義が把握できるよう全ての条件を具体的に記すこと」と記した。これに対し、「イムノクロマト陰性で、ウイルスのコピー数が一定以上ある患者をインフルエンザであると診断した割合を示します。」と回答されているので、「研究に登録され発熱から検査までの時間が X 時間以内である患者の内、イムノクロマト法で陰性の患者数を分母とし、本技術でウイルスのコピー数が Y 以上である患者をインフルエンザであると見なしてその数を分子とする、その割合を早期診断率と定義する」という主旨であろうと解釈する。この解釈で正しいのであったとしても、X 時間、コピー数 Y 以上の X と Y にあたる条件が特定されていない。どのように規定するのか明らかにすること。また、その具体的な内容を先進医療実施届出書、研究計画書にも記すこと。

【回答】

ご説明が不十分で申し訳ありません。

研究に登録された患者の、発熱などの症状がみられてから検査までの時間を記録します（診察する医師には、添付の間診票を使用させていただきます）。そして、患者検体（唾液、唾液が採取できない場合は鼻汁）から、SMGNP による濃縮と定量的リアルタイム RT-PCR 法によってインフルエンザウイルス A 型 10000 コピー/mL 以上、または同 B 型 5000 コピー/mL 以上が認められる検体数を X とします。同時に、同じ患者を保険診療で認められている通常のイムノクロマト法で検査を行い、A 型または B 型が陽性と判断された検体数を Y とします。そして、Y/X を時間毎に比較します。デンカ生研社の迅速診断キットのクイックナビーFlu を用いた検査の結果を PCR の結果と比較した論文（三田村敬子他、インフルエンザ、11 (3) : 245-252, 2010）では、発熱などの病状が生じてから 6 時間以内では 67% (10/15)、6~12 時間後では 75% (6/8) が陽性と報告されていますが、6 時間毎の結果であること、また症例数が少ないことから、より詳細な研究が必要と思われます。そこで本先進医療では、300 検体に対して、臨床研究を行い、Y/X の時間変動を詳細に調べることにしました。また、X と Y を比較し、その差が統計学的に有意となる時間帯を検討します。300 検体から得られるデータを総合的に

統計処理する事によって、本法が現行のイムノクロマト法に比べて、顕著に陽性率が高い時間帯（例えば発症後 4～12 時間）を決定出来ると思います。そして、その時間帯で特に効能が高い診断法として本法を PMDA へ認可申請します。先行研究では時間軸を考慮に入れていなかったため、データが不足しています。従って、本先進医療における臨床研究は、認可申請のために必須です。なお、上記のコピー数は、我々が行った先行研究から決定しました。

2. 前回の照会事項 1 の回答で「特異度はイムノクロマト法との比較で行う」とされているが、本研究での特異度の算出方法を、前項の指摘を参考に具体的に記すこと。また、具体的な内容を先進医療実施届出書、研究計画書にも記すこと。

【回答】

特異度を調べるためには、検体を培養してウイルス分離を行わなければなりません。しかし、ウイルス培養は、時間と手間がかかるため、先進医療で求められる臨床研究を医療の中で行う（同一病院内で行う）ことは困難です。前回の紹介事項 1 の回答では、保険収載されているイムノクロマト法のキットの特異度を使用しようと考えていましたが、それでは本法の特異度は決定できないことが分かりました。誠に申し訳ありませんが、前回の回答を撤回させていただき、以下のようにして、特異度を算出したいと思います。すなわち、先進医療において、上述の回答 1 に記載しているコピー数（インフルエンザウイルス A 型 10000 コピー/mL、同 B 型 5000 コピー/mL）以下の検体から 30 検体（計画した検体数の 10%）を無作為に選別し、鹿児島大学大学院理工学研究科の隅田研究室に於いて別途ウイルス分離を行い、ウイルス分離ができなかった（培養できなかった）検体数（W とします）を求めます。そして、 $W/30$ を特異度として算出します。

3. 前回の照会事項 1 の回答で、高感度検査法との比較を行うと回答されているが、具体的な方法が明示されていない。前々項の指摘を参考に、具体的に記すこと。具体的な内容を先進医療実施届出書、研究計画書にも記すこと。

【回答】

前回の照会事項 2 の回答のことと思われま。イムノクロマト法のキットは、各社の製品間に感度差がありますが、鹿児島大学病院では、タウンズ社製のイムノエース Flu を用いております。我々の調査では、デンカ生研のクイックナビ Flu が迅速診断キットとしては最も感度が高いようですので、この 2 社の製品のどちらかを使用するように記載します。第 1 項の回答も参照ください。

4. 先進医療実施届出書の「7-1. 有効性及び安全性の評価」に追記された（黄色のマーカー部分の）内容の一部が、研究計画書に反映されていないため、両者の整合性を取ること。また(1)に関する追記と共に、具体的な解析方法も両文書に明示すること。

【回答】

不備があり申し訳ありません。研究計画書にもれなく記載し、両者の整合性を取ります。

5. 別紙で検討されている解析方法で統計学的有意差がついたとしても、本技術の既存検査法に対する技術的優位性を明らかにする根拠にはならない。解析方法は再考が必要。（念のために補足しておく。シミュレーションとして示されている考察であるので具体的な数字には意味が無いが、敢えて記す。発熱後6時間以下の患者を対象として、迅速診断キットで陰性であった9例中、ウイルスコピー数2万/mL以上が8（8/9=88.9%）、同陽性の6例中、ウイルスコピー数2万/mL以上が3例（3/6=50%）、この2つの割合間で有意差があるとされている。この結果をもとに、「この仮想データからは、6時間までで、ウイルスコピー数を2万/mLとすると有意差があるので、6時間までなら、先進医療によって、早期発見されたことになると思われる。」と説明されているが、上記の2つの割合間に統計学的な有意差があることは、本技術によって早期発見されたことの根拠にはならない。）

【回答】

理解しました。ご指摘ありがとうございます。再考し、上記1の回答として記載しておりますように、各時間帯でのXとY、さらにXにおける各々のコピー数を記録し表とグラフを作成します。時間軸でのXとYを比べることによって、病状が認められてから時間毎の本法とイムノクロマト法との陽性率の違いを考察できると思います。

<前回の照会事項7に対する回答に関して>

6. 「今まで行ってきた臨床研究の結果、本検査が院内感染の防止や早期診断により不必要な抗生剤の使用を避けることが出来るなど、多くのメリットが医療側・患者側両方に存在するために、」との説明がなされているが、メリットが存在するか否かを評価療養として確認する段階にあるので、このような断定的な書きぶりは不適切である。要修正。

【回答】

確かに不適切な表現でした。ご指摘のとおり、断定的な記述を以下のように修正いたしました。

「本先進医療の結果、非侵襲性の高感度迅速検査診断が可能になり、ウイルスに感染した患者の診断と患者への投薬等適切な治療を迅速に行うことが出来ることが期待される。また罹患早期に適切な抗ウイルス薬で治療できるため、不必要な抗菌薬を使用する機会が減ると思われる。また免疫不全者など早期治療が必要な患者の重症化を防ぐことができることも示唆される。さらに、医療機関において患者の隔離など適切な伝播予防策を迅速に行うことが可能となり、発生すると多額の費用が必要になる院内感染のアウトブレイク防止も可能となるであろう。以上から、本先進医療は、わが国の医療費削減と医療サービスの向上に貢献するものと思われる。」

<前回の照会事項6、7に対する回答に関して>

7. 体外診断薬（ロードマップでは対外となっているので修正して下さい）の薬事承認申請に向けての具体的な計画をはっきりさせて下さい。どこの企業が臨床性能試験や承認申請作業を担うのか、PMDA との薬事戦略相談等（事前面談と対面助言の両方）をいつ頃受ける予定にしているのかをはっきりさせた状況で先進医療を開始していただきたいと考えます。

【回答】

PMDA への事前面談は 2015 年 3 月に、対面助言は 2015 年 6 月に、共同研究者であり本システムの開発者である鹿児島大学理工学研究科の隅田教授が代表取締役を務めている株式会社スティックスバイオテックがそれぞれ受けております。その結果、使用するキットは、GMP 基準の工場での製造が必須であること等が明らかとなり、2 年間製造工場の検討を重ねてきました。その結果、(株)スティックスバイオテックが連携している株式会社ヒルトップが、今年度中に GMP 基準工場を完成させ、iso13485 を申請する事が可能な状況になりました。この工場での製造をすることによって、2019 年度には臨床性能試験を開始することも可能と考えています。なお、臨床性能試験は株式会社ヒルトップと株式会社スティックスバイオテックが行い、承認申請作業は、CRO（未定）が行う予定です。臨床性能試験の結果をまとめ、唾液(または鼻汁)という非侵襲性の検体を使用し、また従来の IC による診断よりも早い時間帯にインフルエンザの確定検査が可能な製品として PMDA へ認可申請します。なお、本年 8 月 10 日に PMDA と「全般相談」を行い、本先進医療による臨床研究の方向性・意義を説明いたしました。

さらに追記いたしますが、15 分ほどで RT-PCR 反応を終了させることが出来る高速 PCR 測定機器は、その開発を共同で行っている連携ベンチャー企業が、本年 6 月にあるメガファーマに M&A され、資金的にも来年度中の医療機器としての登録が可能となってきております。よって、2019 年に開始できる臨床性能試験においては、医療機器として登録済みの PCR 機器を使用することも、可能であると思っております。

このように書きますと、本先進医療はPMDAの認可を得るまでの「つなぎ」のように思われるかもしれませんが、決してそうではありません。同じ問診票を使用し、客観性のある時間軸に基づいた感度比較という先行研究は今まで行っておりませんでした。したがって、臨床研究としてのこの先進医療は研究上非常に重要なものであります。また、先進医療を行うことによって、早期に診断が可能となる可能性があり、抗菌薬の過剰使用による弊害を避けることが出来る可能性があるなど必要性が高い検査となり得ると考えておりますので、鹿児島大学病院において、臨床研究を行いながら、PMDAに認可を得るための臨床性能試験のプロトコールを最終的に決めていきたいと考えております。

以上から、本先進医療をお認め頂きたくご検討お願い申し上げます。

以上

先進医療会議からの指摘事項に対する回答 3

先進医療技術名：糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による
感染症診療および院内感染対策支援

平成 29 年 10 月 10 日

所属・氏名：鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・西 順一郎
鹿児島大学大学院理工学研究科・隅田 泰生

1. 実施計画書 p4「先進医療における検査によって、後述するコピー数以下のウイルスを検出した検体を 30 検体無作為に選別し（略）ウイルス分離を行う。ウイルス分離が出来なかった検体を陰性検体とし、その数 W から $W/30$ を計算し、本法の特異度を求める。」との記載について。

ウイルス分離による評価を真の診断であると見なすのならば、上記の $W/30$ は「特異度」ではなく「陰性適中率」である。照会事項回答や各種書類の修正が必要である。

【回答】

最終的な診断は医師の判断だと思いますが、本先進医療は鹿児島大学病院の多くの医師により行われるため、科学的客観性を完全なものにするのは難しいと思います。そこで、陰性とした検体中に感染性のウイルスが存在するか否かを確認するために、ウイルス分離による評価に基づいて特異度を評価することを考えました。しかし、ご指摘のようにそれは「特異度」ではなく「陰性適中率」が適切な表現と考えますので、各種書類の修正を行います。

2. 実施計画書 p4～p5「これらのデータを総合的に統計処理する事によって、本法が現行のイムノクロマト法に比べて陽性率が優れている時間帯(例えば 4～12 時間)を決定することを主たる評価項目とする。そして、非侵襲性の検体を用いることが出来る発症後早い時間帯での検査診断法として認可申請する。なお、上記のコピー数は、我々が行った先行研究から決定した。」との記載について。

このような解析が必要となるということは、現時点でどの時間帯で本診断法の良さが発揮されるのかが全く判らない状況にあるということである。すなわち上記分析で得られる結論はあくまで探索的なものに留まる。

早期診断を本法のメリットとして主張する際に、この(偶然得られた可能性が否定できない)探索的な結果にもとづいて薬事承認を取得できない可能性も少なからずあるため、別途薬事承認取得に必要なデータについて PMDA との相談をしておくことが必要と考える。場合によっては、300 例よりも少ない規模での研究結果を一旦取りまとめた上で、次のステップで検証的データを得るという開発戦略を採る必要もあるかもしれないが、どのように考えるか。

【回答】

ご指摘の通り、現時点でどの時間帯で本診断法の良さが発揮されるのかが判らない状況にあるため、本先進医療の結論は探索的なものになると考えます。この探索的結果に基づいて、臨床性能試験のプロトコルを、PMDA と相談しながら決定する予定です。

ご示唆に従って、平成 29 年 10 月 5 日の 17:30～18:15 に、PMDA と 2 回目の全般相談をいたしました。薬事承認取得に必要なデータについては、この先進医療の結果が分からないとコメント出来ないとのことで、よりいっそうこの先進医療が必要であることが明らかとなりました。

鹿児島大学病院での先行研究として、2016～17 シーズンでは 52 検体を行いました。そのうち、先進医療で行う方法(唾液または鼻汁を糖鎖固定化ナノ粒子で捕捉濃縮精製して、直接 RT-qPCR で測定)で A または B 型のインフルエンザウイルス遺伝子が観測された(PCR 陽性とします)のは 14 例、迅速キットで陽性(キット陽性とします)だったのは 3 例(この 3 例は全て PCR 陽性)でした。発熱や倦怠感などのインフルエンザ症状が出てから数時間以内に検出されたものは、PCR 陽性 14 例のうち 4 例、キット陽性 3 例のうち 1 例、1 日以上は、PCR 陽性 14 例のうち 4 例、キット陽性 3 例のうちはなし、その他発症後の時間軸を記載していない例が、PCR 陽性例で 6 例、キット陽性は 2 例でした。患者から検査費を徴収できる先進医療では、検体数は 2～3 倍になると思われれます。しかし、場合によっては、本先進医療の 3 年間で 300 例よりも少ない規模での研究結果を一旦取りまとめるか、他の医療機関の参加をお願いして例数を増やし、その上でそれらの結果を用いて、次のステップである臨床性能試験を PMDA と相談してプロトコルを決定する。そして、そのプロトコルに基づいて検証的データを得るという開発戦略が必要かと考えています。以上、よろしく申し上げます。

以上

先進医療の内容（概要）

| |
|---|
| 先進医療の名称：糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症診療および院内感染対策支援 |
| 適応症：インフルエンザ |
| <p>内容：</p> <p>（先進性）ウイルスに結合する糖鎖を固定化した、ウイルス粒子よりも小さなナノ粒子を用いて、検体中の微量なウイルスを捕捉濃縮精製することによって、従来のウイルス遺伝子抽出法よりもはるかに短時間で、簡単に高感度のウイルス性疾患の高感度検査を行うことができるようになった。高感度であることから、唾液など、ウイルス数が極端に少ない検体でも検査できる。よって、現在インフルエンザの検査で一般的な鼻腔粘膜スワブを使用する必要がない。すなわち非侵襲性の検査が可能となる。また、破壊したウイルスから遊離した遺伝子（核酸）や蛋白質がいつまでも残り、疾患には無関係となっても、従来の方法では区別できない場合がある。本方法では、感染性を保ったウイルス粒子のみを捕捉濃縮するため、より臨床治療に直結した検査が可能となる。以上のように、先進性は高い。</p> <p>（概要）</p> <p>ウイルス（インフルエンザウイルス A 型、B 型）を対象とし、本学理工学研究科の隅田らが開発した糖鎖を固定化した磁性金ナノ粒子(SMGNP)（(株) スティックスバイオテックから研究用試薬として供給されている。未承認。）を使用して、遺伝子を定量的リアルタイム RT-PCR により測定する。検体（唾液、または鼻汁）を等張リン酸緩衝液で希釈し、SMGNP を加える。SMGNP は固定化されている糖鎖を介してウイルスに結合し、磁力により分離する。分離したウイルスとナノ粒子の混合物に SDS（高性能石けん水）を加えてウイルス粒子を破壊し、遊離してくる遺伝子を定量的リアルタイム RT-PCR で検出する。なお、患者診療時には、患者が発熱などのインフルエンザ症状が現れてから診断するまでの時間を記録する。保険診療として医師の判断によってイムクロマト法である迅速診断キットを用いても検査する。</p> <p>具体的には、各患者に対して、発熱や関節の痛み、咳などインフルエンザ症状が出てからの時間を記録し（診察する医師は、以下の問診票を使用する）、通常の保険診療を行う。この際、医師の判断と患者の同意に基づき、保険収載されている迅速診断キット（タウンズ社製のイムノエース Flu、またはデンカ生研社製のクイックナビ Flu）を用いて、患者検体中のウイルスをイムクロマト法で調べる。同時に、本先進医療による検査を以下のように行う。即ち、患者の唾液（唾液が採取できない患者の場合は、鼻汁）を採取し、SMGNP によりウイルスの捕捉濃縮精製を行って、リアルタイム RT-PCR で定量的検査を行う。イムクロマト法が陰性の場合、患者の臨床症状・理学所見と本先進医療の結果（ウイルスのコピー数）を総合的に判断し、医師が必要と考えた場合、抗ウイルス薬を保険診療として投与する。なお、通常の迅速キットによる検査で陽性と判別された場合は、上記のように採取した検体は、先進医療ではなく、患者から料金検査料を徴収せずに、別途高感度検査法でウイルス遺伝子を定量して、比較データとする。また、先進医療における検査によって、後述するコピー数以下のウイルスを検出した検体を 30 検体無作為に選別し、別途鹿児島大学大学院理工学研究科の隅田研究室に於いて、ウイルス分離を行う。ウイルス分離が出来なかった検体を陰性検体とし、その数 W から W/30 を求め、本法の陰性適中率とする。</p> |

インフルエンザ疑い患者への問診票

問診の日時 201 年 月 日 時刻 :

患者名

担当医署名 _____

日時か何時間前かをご記入ください。

| 症状 | 日時 | ??時間前 |
|---------------------|--------------|-------|
| 37.5℃以上の発熱 (測定値) | 日 時 (°C) | |
| 咽頭痛 | 日 時 | |
| 咳 | 日 時 | |
| 鼻汁 | 日 時 | |
| 倦怠感 | 日 時 | |
| 関節痛 | 日 時 | |

今回新たに出現した症状について記載してください

データ評価は以下のようにして行う。患者検体（唾液、唾液が採取できない場合は鼻汁）から、SMGNP による濃縮と定量的 RT-PCR 法によって A 型 10000 コピー/mL 以上または B 型 5000 コピー/mL 以上が認められる検体数を X とする。同じ患者を保険診療で認められている通常のイムノクロマト法で検査し、陽性と判断された検体数を Y とする。そして、Y/X、X、Y を時間毎に比較する。即ち、Y/X を各時間に対してプロットして、Y/X の時間変動を調べる。また、X と Y を比較し、その差が統計学的に有意となる時間帯を調べる。これらのデータを総合的に統計処理する事によって、本法が現行のイムノクロマト法に比べて陽性率が優れている時間帯を決定することを主たる評価項目とする。なお、上記のコピー数は、我々が行った先行研究から決定した。

また、医師と患者に以下の項目でアンケートを行い、本先進医療における検査法の許容優位性も明らかにし、PMDA への認可申請時のデータとする。

- ・ 医師へのアンケート項目（5段階評価とする）：
 - ①診療に役立ったか；②院内感染対策に役立ったか；③隔離を行ったか；④薬を処方したか；
 - ⑤検体採取は容易だったか；⑥検査は迅速だったか；⑦従来法と比べて有用か
- ・ 患者へのアンケート項目（5段階評価とする）：
 - ①従来法に比べて良い検査法か；②検査費用は妥当か

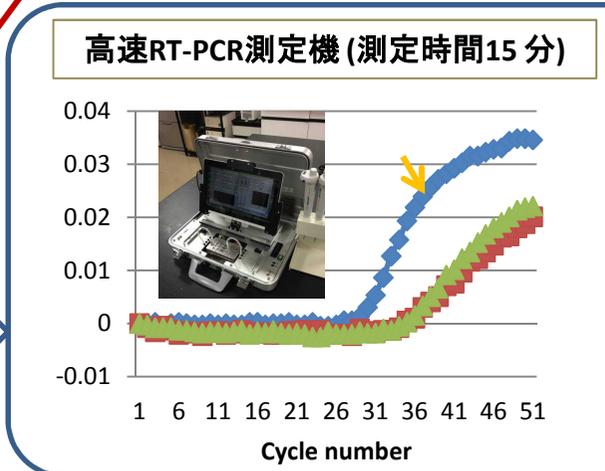
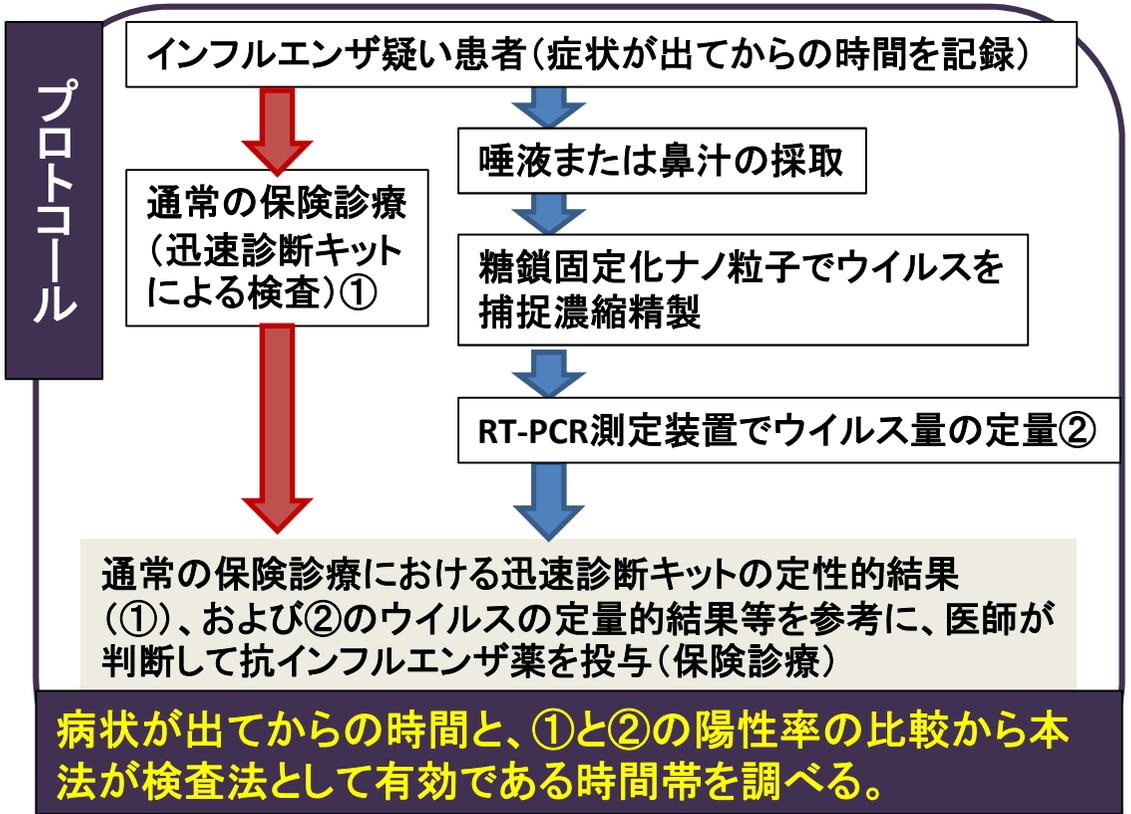
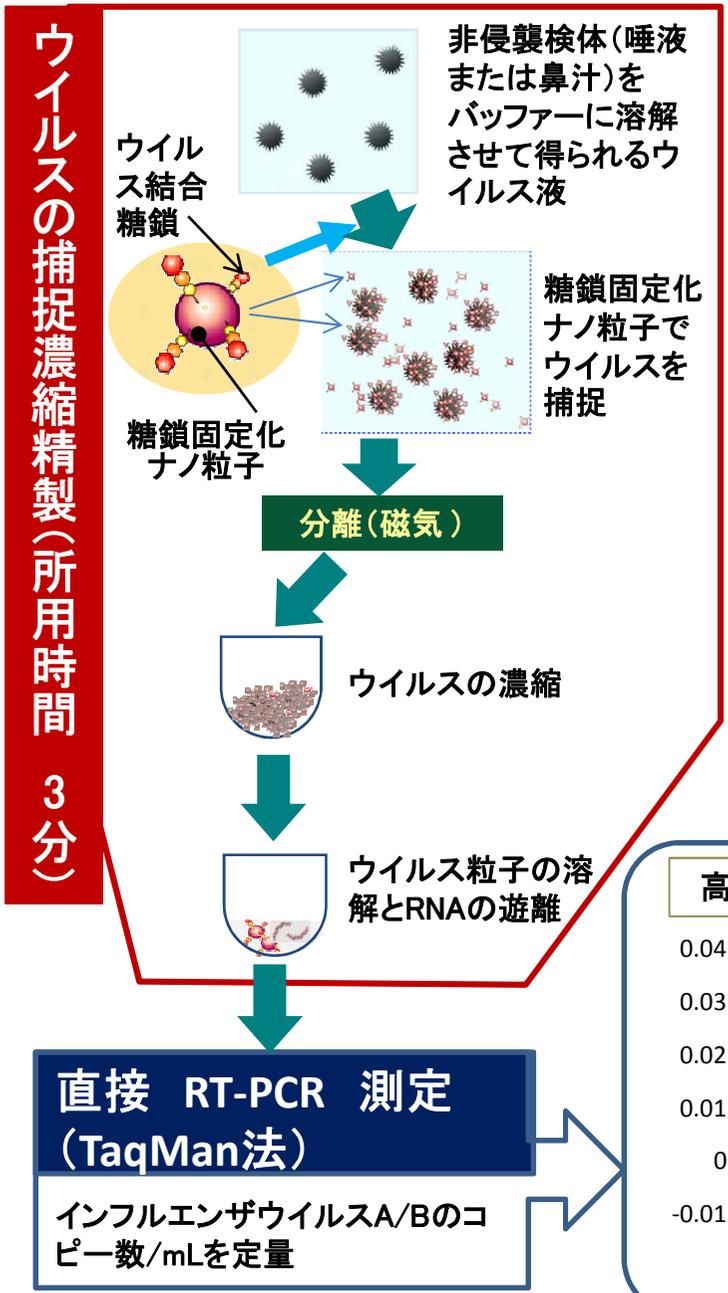
(効果)

インフルエンザウイルスの場合には、*in vitro* 実験では従来の RT-PCR 法に比べて約 1000 倍の感度上昇を達成している。臨床研究でも、唾液や鼻汁から、従来の鼻腔粘膜スワブを用いた迅速診断キットの検査では陰性と判断された患者の検体にウイルスが確認されている。

(先進医療にかかる費用)

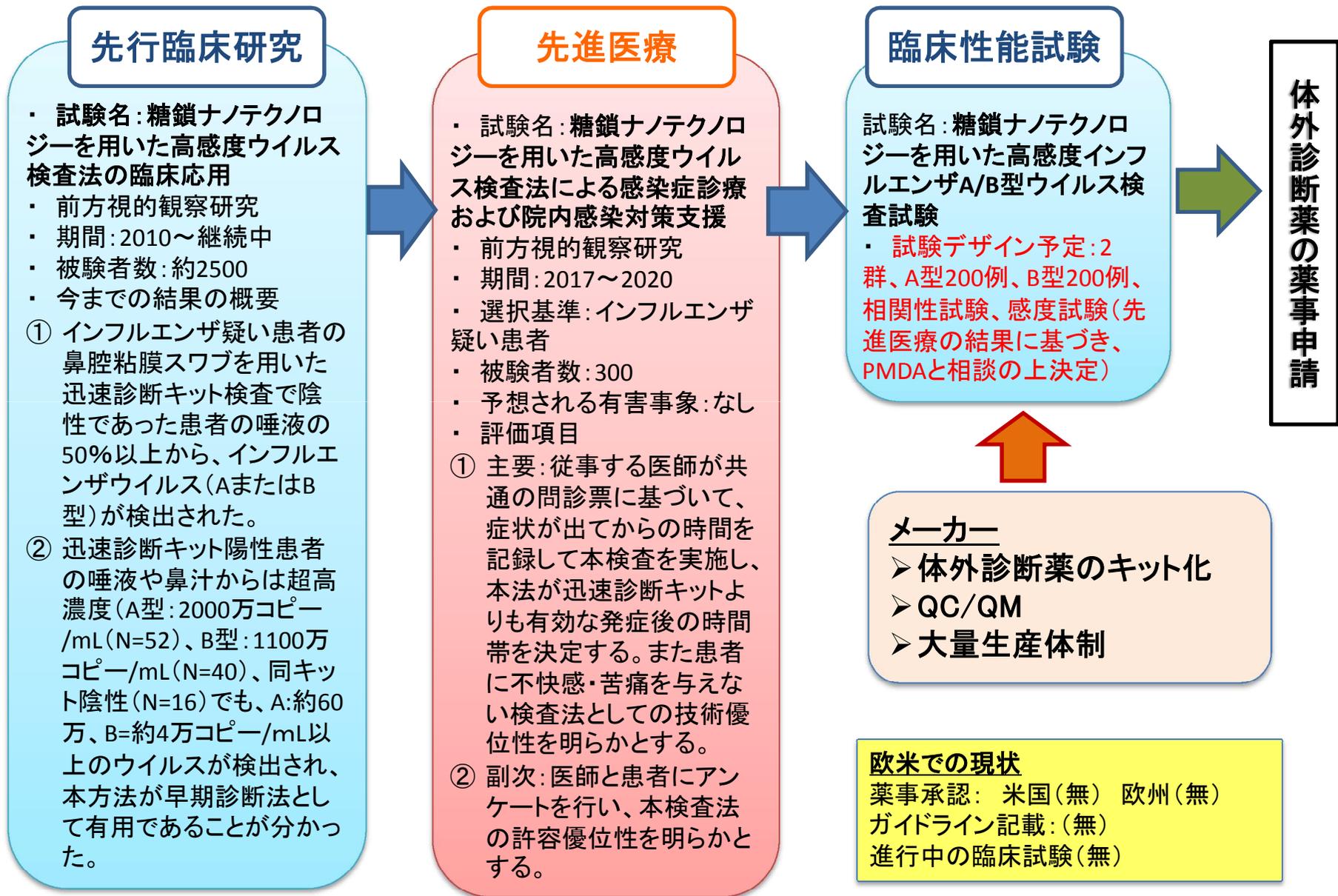
本技術に関する総費用は、様式第 6 号に記載している治療例では、23,890 円となっている。先進医療に係わる費用は 5,650 円で、このうち研究者負担は 0 円、実施施設負担は 3,500 円、企業負担は 150 円となり、よって患者負担額は 2,000 円である。

糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症診療および院内感染対策支援



薬事承認申請までのロードマップ

糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症診療および院内感染対策支援



【別添 1】「糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症
診療および院内感染対策支援」の申請医療機関等
(申請書類より抜粋)

1. 申請医療機関

- ・鹿児島大学病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添 2】「糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症診療および院内感染対策支援」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：インフルエンザ

効能及び効果：現在保険適用されているインフルエンザの検査では、鼻腔粘膜スワブを採取し、イムノクロマト法によってウイルスの有無を調べている。イムノクロマト法は感度が十分ではないため、患者は受診を待機させられる事例が多く見られる。また、侵襲性の高い検体採取法であることから、患者が検査を拒む事例もある。それらの結果、病状の重篤化を招き、肺炎など合併症に対する多量の抗菌薬使用につながっていると思われる。本先進医療では、非侵襲的に採取できる検体、すなわち唾液や鼻汁などウイルス量が少なく、また遺伝子検査の障害物が多く混合している検体から、迅速簡便にウイルスを濃縮して PCR 法による遺伝子検査を行う。先行研究では、これによって、検体を得てから 20 分以内にウイルスの感染の有無を調べることも可能となっている。

本先進医療の結果、非侵襲性の高感度迅速検査診断が可能になり、ウイルスに感染した患者の診断と患者への投薬等適切な治療を迅速に行うことが出来ることが期待される。また罹患早期に適切な抗ウイルス薬で治療できるため、不必要な抗菌薬を使用する機会が減ると思われる。また免疫不全者など早期治療が必要な患者の重症化を防ぐことができることも示唆される。さらに、医療機関において患者の隔離など適切な伝播予防策を迅速に行うことが可能となり、発生すると多額の費用が必要になる院内感染のアウトブレイク防止も可能となるであろう。以上から、本先進医療は、わが国の医療費削減と医療サービスの向上に貢献するものと思われる。

**【別添3】「糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症
診療および院内感染対策支援」の被験者の適格基準及び選定方法
(申請書類より抜粋)**

5. 被験者の適格基準及び選定方法

鹿児島大学病院の外来・入院患者および職員のうち、インフルエンザの疑いがある者、またインフルエンザ患者と接触した付き添い者や医療従事者でインフルエンザ症状があり、かつ承諾を得た者も対象とする。

先進医療対象者に同意を得る方法

すべての対象者に「説明文書」に基づいた説明を行う。説明文書には、先進医療の目的、検査方法、予測される結果、本先進医療への参加を強制されないことがないこと、いつでも参加を中止できること、プライバシーが保護されること等を記載し、その自由意志による同意を得る。対象者の同意が得られた場合にのみ同意書の署名を得て保管する。

**【別添 4】「糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症
診療および院内感染対策支援」の有効性及び安全性の評価
(申請書類より抜粋)**

7-1. 有効性及び安全性の評価

すでに多くの臨床研究によって、本法の有効性や安全性は証明されている。たとえば、インフルエンザウイルスの場合、従来からの検査方法である迅速診断キットを用いた診断が一般的であるが、鼻腔粘膜スワブという痛みを伴う検体採取を行わねばならない上に、ウイルス感染初期のウイルス量が充分でない場合には陰性となるケースがある。先行臨床研究において、インフルエンザが疑われる患者を対象とした唾液を用いた当該技術と鼻腔粘膜スワブを用いた迅速診断キット検査の同時比較を行った結果、鼻腔粘膜スワブを用いた迅速診断キットで陰性であった患者の唾液が、当該技術で陽性となるケースが約半分に確認された（以下の①有効性が確認された事例-1を参照）。なお、検体は患者の唾液であることから、粘膜等を傷つけたり痛みを伴うことがなく、安全性にも優れていた。

また、兵庫医科大学病院において、ウイルス力価が確定している実験室株 (A/H2N2/Okuda) および臨床分離株 38 株を用いて行った、現在最も高感度であるとされている製品の迅速キットを用いた臨床研究では、検出可能な最低ウイルス濃度は平均して 2000 万コピー/mL であることが示されている。また、同じ会社製品と実験室株 (A/H2N2/Okuda) を用いて鹿児島大学大学院理工学研究科で行った PCR との比較実験でも、同様の結果が観察されている。

さらに、2015-2016 シーズンに行った臨床研究のうち、最流行期と考えられた 2015 年 12 月 16 日から 2016 年 4 月 16 日までに行った唾液、鼻汁、またはそれらの混合物を検体として用いて、本先進医療で採用する糖鎖固定化ナノ粒子によるウイルスの捕捉濃縮精製をしてから行った定量的リアルタイム RT-PCR の結果と、鼻腔粘膜スワブを用いて行った迅速診断キット（デンカ生研社製のクイックナビFluを使用）の結果を比較（有効性が確認された事例-2を参照）した。これらから、迅速診断キットで陽性の場合には、検体中に非常に高濃度のウイルスが存在すること、また、迅速診断キットで陰性の検体や、未測定の前検体にもかなりのウイルス量があることが分かった。

①有効性が確認された事例-1

| 患者 | 簡易キット (鼻腔粘膜拭い液) | | 本先進医療法(唾液)/遠心法 | | |
|----------------------------|--------------------|----|----------------|---|----|
| | | | A | B | — |
| 大人 (N = 74) | A+ | 25 | 25 | 0 | 0 |
| | B+ | 3 | 1 | 2 | 0 |
| | — | 46 | 24 | 0 | 22 |
| 子供 (15才以下) (N = 109) | A+ | 56 | 54 | 0 | 2 |
| | B+ | 7 | 1 | 4 | 2 |
| | — | 46 | 23 | 3 | 20 |

2011-12 シーズンに、村上こどもクリニックおよび鹿児島大学病院で、インフルエンザ疑い患者の検査結果の比較をおこなった。患者の鼻腔粘膜拭い液（侵襲性）を用いた迅速診断キット（イムノクロマトグラフィ）での検査と、同一患者の唾液（非侵襲性）を用いた糖鎖固定化ナノ粒子によるウイルスの捕捉濃縮精製とリアルタイム PCR を用いた遺伝子検査とを比較した。簡易キットでの陽性患者は、本方法とほぼ一致していたが、陰性患者の半数以上（大人の患者の 52%、小児患者（15 才以下）の 57%）は本法で唾液中のウイルスが確認でき、陽性であることが判明した。

①' 有効性が確認された事例－ 2

| 15M119-15M662 | | 唾液+鼻汁(混合) TaqMan μPCR | | | | 唾液 SYB-G | | | | 鼻汁 SYB-G | | | |
|------------------------|-----|-----------------------|------------|------------|------------|----------|------|---------|------|-----------|------|-----------|------|
| 2015.12.16 - 2016.4.16 | 数 | A | | B | | A | | B | | A | | B | |
| 総数 | 544 | copy/mL | Ct | copy/mL | Ct | copy/mL | Ct | copy/mL | Ct | copy/mL | Ct | copy/mL | Ct |
| 迅速キット陰性 (PCRで陽性) | 16 | 595,000 | 36.4 | 37,300 | 36.4 | 25,900 | 34.8 | 774 | 33.9 | 24,900 | 34.9 | 920 | 33.7 |
| 迅速キット A陽性 (PCRで陽性) | 52 | 20,100,000 | 30.6 | - | not detect | 182,000 | 32.0 | 80 | 36.0 | 1,150,000 | 29.4 | 83 | 36.0 |
| 迅速キット B陽性 (PCRで陽性) | 40 | - | not detect | 11,000,000 | 29.5 | 11,600 | 36.0 | 3,540 | 32.5 | 11,000 | 36.0 | 1,410,000 | 27.0 |
| 迅速キット未測定 (PCRで陽性) | 110 | 3,700,000 | 33.4 | 2,740,000 | 31.2 | 37,400 | 34.3 | 2,900 | 32.7 | 182,000 | 32.0 | 38,000 | 30.3 |

2015-16 シーズンに、村上こどもクリニックで、インフルエンザ疑い患者の検査結果の比較をおこなった。唾液と鼻汁を別々に採取して検体とし、村上こどもクリニック内でウイルスの捕捉濃縮精製を行った。そして、引き続き同クリニック内で2つのウイルスの捕捉濃縮精製液を等量ずつ混合してから、定量的リアルタイム RT-PCR を TaqMan 法(プローブ法)で行った。さらに、鹿児島大学大学院理工学研究科隅田研究室において、それぞれの捕捉濃縮精製液を別々に、定量的リアルタイム PCR を SYB-G 法(インターカレーター法)で行い、比較検討した。サイクル数 (Ct) は平均値であり、それぞれの方法でコントロールのプラスミドを用いて作成したキャリブレーションカーブに基づいてウイルス濃度 (copy/mL) を決定している。迅速診断キットで陽性の場合には、検体中に非常に高濃度のウイルスが存在すること、また、迅速診断キットで陰性の検体や、未測定 of 検体にもかなりのウイルス量があることが分かり、ウイルス量に基づく治療が可能であることを示唆した。

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

なし

これらの先行臨床研究の結果に基づき、本先進医療では、以下のように検査と治療を行い、主要評価項目を設定する ((下図のプロトコールも参照)。

- (1) 各患者に対して、発熱や関節の痛み、咳などインフルエンザ症状が出てからの時間を記録し（診察する医師は、以下の問診票を使用する）、通常の保険診療を行う。この際、医師の判断と患者の同意に基づき、保険収載されている迅速診断キット(タウンズ社製のイムノエースFlu、またはデンカ生研社製のクイックナビFlu)を用いて、患者検体中のウイルスをイムノクロマト法で調べる。同時に、本先進医療による検査を以下のように行う。即ち、患者の唾液（唾液が採取できない患者の場合は、鼻汁）を採取し、糖鎖固定化ナノ粒子によりウイルスの捕捉濃縮精製を行って、RT-PCR で定量的検査を行う。イムノクロマト法が陰性の場合、患者の臨床症状・理学所見と本先進医療の結果（ウイルスのコピー数）を総合的に判断し、医師が必要と考えた場合、抗ウイルス薬を保険診療として投与する。なお、通常の迅速キットによる検査で陽性と判別された場合は、上記のように採取した検体は、先進医療で

はなく、患者から料金検査料を徴収せずに、別途高感度検査法でウイルス遺伝子を定量して、比較データとする。また、先進医療における検査によって、後述するコピー数以下のウイルスを検出した検体を30検体無作為に選別し、別途鹿児島大学大学院理工学研究科の隅田研究室に於いて、ウイルス分離を行う。ウイルス分離が出来なかった検体を陰性検体とし、その数 W から W/30 を求め、本法の陰性適中率とする。

インフルエンザ疑い患者への問診票

問診の日時 201 年 月 日 時刻 :

患者名 _____

担当医署名 _____

日時か何時間前かをご記入ください。

| 症状 | 日時 | ??時間前 |
|---------------------|--------------|-------|
| 37.5℃以上の発熱 (測定値) | 日 時 (°C) | |
| 咽頭痛 | 日 時 | |
| 咳 | 日 時 | |
| 鼻汁 | 日 時 | |
| 倦怠感 | 日 時 | |
| 関節痛 | 日 時 | |

今回新たに出現した症状について記載してください

(2) 研究に登録された患者の検体（唾液、唾液が取れない場合は鼻汁）から、SMGNP による濃縮と定量的 RT-PCR 法によって A 型 10000 コピー/mL 以上または B 型 5000 コピー/mL 以上が認められる検体数を X とする。同じ患者を保険診療で認められている通常のイムノクロマト法での検査結果のうち陽性と判断された検体数を Y とする。そして、Y/X、X、Y を時間毎に比較する。即ち、Y/X を各時間に対してプロットして、Y/X の時間変動を調べる。また、X と Y を比較し、その差が統計学的に有意な差がある時間帯を調べる。これらのデータを総合的に統計処理する事によって、本法が現行のイムノクロマト法に比べて陽性率が優れている時間帯を決定することを主たる評価項目とする。なお、上記のコピー数は、我々が行った先行研究から決定した。

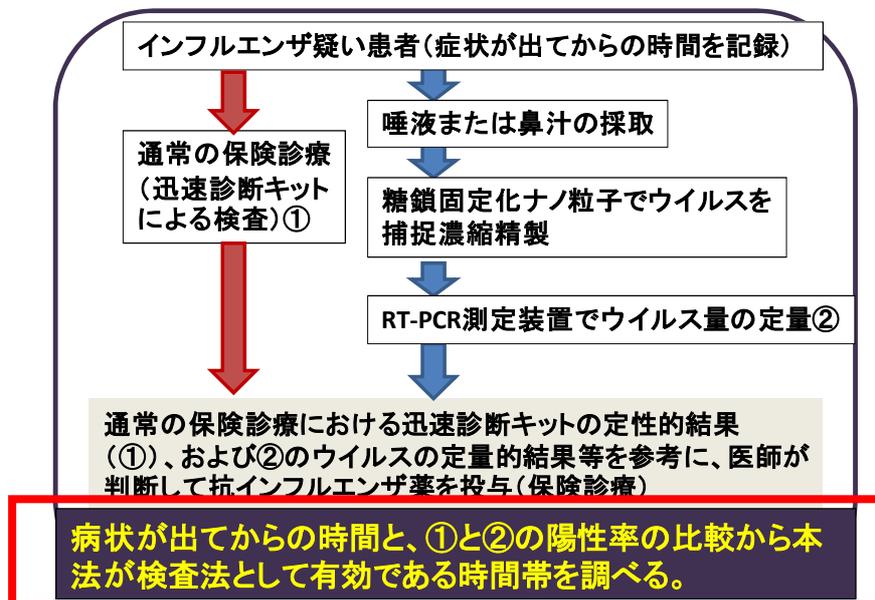
また、医師と患者に以下の項目でアンケートを行い、本先進医療における検査法の許容優位性も明らかにし、PMDA への認可申請時のデータとする。

・医師へのアンケート項目（5段階評価とする）：

- ①診療に役立ったか；②院内感染対策に役立ったか；③隔離を行ったか；④薬を処方したか；
- ⑤検体採取は容易だったか；⑥検査は迅速だったか；⑦従来法と比べて有用か

・患者（家族）へのアンケート項目（5段階評価とする）：

①従来法に比べて良い検査法か；②検査費用は妥当か



【別添5】「糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症診療および院内感染対策支援」の予定の試験期間及び症例数
(申請書類より抜粋)

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：平成29年9月1日～平成32年8月31日

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：従来の臨床研究で1年間に700～1000例を行っている。陽性率は20%程度であるので、1年間に診療所でも200例は陽性患者が見つかり、的確な治療がなされている。本検査法は、入院患者の重症化防止や院内感染の防止のための検査診断も目的としているため、本法が現行のイムノクロマト法に比べて陽性率が優れている時間帯を決定することを主たる評価項目としている。そのため、発症後の時間毎のデータを評価する必要があるため検体数は多く必要であると考えており、300例を予定症例としている。なお、3年以内にPMDAの認可申請を計画しているので、試験期間は3年（流行の3シーズン）としている。なお、臨床性能試験は、株式会社スディックスバイオテックと同社が糖鎖固定化磁性金ナノ粒子と磁性マイクロ粒子の製造を外注する株式会社ヒルトップが行い、承認申請作業は、CRO（選定中）が行う予定である。臨床性能試験の結果をまとめ、唾液(または鼻汁)という非侵襲性の検体を使用し、また早期にインフルエンザの検査が可能な、イムノクロマト法の製品よりも優れた効能を持つ製品としてPMDAへ認可申請する。

**【別添6】「糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症
診療および院内感染対策支援」の治療計画
(申請書類より抜粋)**

6. 治療計画

各患者に対して、発熱や関節の痛み、咳などインフルエンザ症状が出てからの時間を記録する(診察する医師は、下記の間診票を使用する)。通常の保険診療を行う。この際、医師の判断と患者の同意に基づき、保険収載されている迅速診断キット(タウンズ社製のイムノエース Flu、またはデンカ生研社製のクイックナビ Flu)を用いて、患者検体中のウイルスをイムノクロマト法で調べる。同時に、先進医療として以下をおこなう。患者の呼吸器検体(唾液または鼻汁)を採取する。唾液は滅菌スピッツに自分で排出する。鼻汁は綿棒を用いて医療従事者が採取する。検体は直ちに検査部に送られ、同部で糖鎖固定化ナノ粒子とPCRを用いた高感度検査法によりウイルス遺伝子を定量的に測定する。ウイルス遺伝子が検出されれば、定量されたウイルス量として、電子カルテで直ちに担当医と感染制御部門医師のもとに送られる。医師は、イムノクロマト法が陰性の場合、患者の臨床症状・理学所見に加えて、先進医療の情報を補助的に用い、必要に応じて抗インフルエンザ薬による治療を行う(保険診療)。なお、通常の迅速診断キットによる検査で陽性と判別された場合は、上記のように採取した検体は、先進医療ではなく、患者から料金検査料を徴収することなく、高感度検査法でウイルス遺伝子を定量して、比較データとする。また、先進医療における検査によって、後述するコピー数以下のウイルスを検出した検体を30検体無作為に選別し、別途鹿児島大学大学院理工学研究科の隅田研究室に於いて、ウイルス分離を行う。ウイルス分離が出来なかった検体を陰性検体とし、その数WからW/30を求め、本法の陰性適中率とする。

インフルエンザ疑い患者への問診票

問診の日時 201 年 月 日 時刻 :

患者名 _____

担当医署名 _____

日時か何時間前かをご記入ください。

| 症状 | 日時 | ??時間前 |
|---------------------|--------------|-------|
| 37.5℃以上の発熱 (測定値) | 日 時 (°C) | |
| 咽頭痛 | 日 時 | |
| 咳 | 日 時 | |
| 鼻汁 | 日 時 | |
| 倦怠感 | 日 時 | |
| 関節痛 | 日 時 | |

今回新たに出現した症状について記載してください

【別添7】「糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症診療および院内感染対策支援」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

| | |
|---|---|
| 先進医療名及び適応症：糖鎖ナノテクノロジーを用いた高感度ウイルス検査法による感染症診療および院内感染対策支援（適応症：インフルエンザ） | |
| I. 実施責任医師の要件 | |
| 診療科 | <input checked="" type="checkbox"/> 要（内科、外科、小児科、または医療環境安全部感染制御部門）・不要 |
| 資格 | 要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 |
| 当該診療科の経験年数 | <input checked="" type="checkbox"/> （ 5 ）年以上・不要 |
| 当該技術の経験年数 | 要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 |
| 当該技術の経験症例数 注1) | 実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要〕 |
| その他（上記以外の要件） | なし |
| II. 医療機関の要件 | |
| 診療科 | <input checked="" type="checkbox"/> 要（小児科、内科、外科、整形外科、産婦人科、脳外科、皮膚科、泌尿器科、眼科、耳鼻科、放射線科、臨床検査部、救急部、医療環境安全部のいずれか）・不要 |
| 実施診療科の医師数 注2) | 要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 具体的内容： |
| 他診療科の医師数 注2) | 要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 具体的内容： |
| その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等） | 要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 |
| 病床数 | 要（ 床以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 |
| 看護配置 | 要（ 対1看護以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 |
| 当直体制 | 要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 |
| 緊急手術の実施体制 | 要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 |
| 院内検査（24時間実施体制） | 要・ <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 | 要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 |
| 倫理審査委員会による審査体制 | 審査開催の条件：自病院もしくは、依頼のうえ他病院で開催して審査を受けたのち、自病院で医の倫理委員会を開催する。 |
| 医療安全管理委員会の設置 | 要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 |
| 医療機関としての当該技術の実施症例数 | 要（ 症例以上）・ <input checked="" type="checkbox"/> 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） | なし |

| Ⅲ. その他の要件 | |
|--------------|--|
| 頻回の実績報告 | 要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <input type="checkbox"/> 不要 |
| その他（上記以外の要件） | なし |

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

- 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。

平成 29 年 10 月 26 日

「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（告示 1）」
の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

東京大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要等

先進医療の名称：

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

適応症等：

腹膜播種を伴う初発胃癌

医療技術の概要：

腹膜播種は胃癌患者の予後を規定する最も重大な因子であるが、腹膜播種陽性症例を対象とした臨床試験は少なく、十分なエビデンスは得られていない。そのため、切除不能進行・再発胃癌に対する標準治療である S-1（内服）＋シスプラチン（経静脈投与）併用療法が行われているのが現状である。

まず 2006 年より腹膜播種を伴う胃癌を対象として S-1（内服）＋パクリタキセル（経静脈・腹腔内投与）併用療法の臨床試験を実施してきた。第 I 相試験により推奨投与量を決定し、第 II 相試験では 1 年全生存率 78%、奏効率 56% という成績が得られた。主な有害事象（Grade 3 以上）は白血球減少（18%）、好中球減少（38%）、ヘモグロビン減少（10%）、悪心・嘔吐（8%）であった。

本試験はそれに引き続く試験として、腹膜播種を伴う胃癌患者を対象に、S-1＋シスプラチン併用療法を対照とし、S-1＋パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の生存期間における優越性を検証することを目的として実施した、多施設共同のランダム化比較第 III 相試験である。腹膜播種以外の遠隔転移がなく、主要臓器機能が保たれた初発胃癌症例を対象として、画像診断および審査腹腔鏡により腹膜播種を確認した後、施設、前治療の有無および播種の程度（胃癌取扱い規約第 12 版 P1/P2-3）を調整因子として、2 群にランダム割り付けを行った。試験薬の投与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、治療が奏効して腹膜播種が消失または著明に縮小するまで反復した。腹膜播種が消失または著明に縮小した場合には手術を考慮した。主要評価項目は生存期間、副次的評価項目は抗腫瘍効果および安全性であった。登録症例数は A 群（試験治療群）120 例、B 群（対照群）60 例、計 180 例で、試験期間は登録期間 2 年、追跡期間 2 年とした。

臨床研究登録 ID：UMIN000005930

医療技術の試験結果：

〔安全性の評価結果〕

全治療例（A群116例、B群53例）を安全性に関する解析対象集団とした。主な有害事象は、白血球減少、好中球数減少及び貧血であり、grade 3以上の頻度は、A群ではそれぞれ25%、50%、13%、B群では9%、30%、11%であった。A群において白血球減少及び好中球数減少の頻度が有意に高かったが、治療期間が異なることの影響も示唆された。非血液毒性としては、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、疲労などが発現したが、両群間に差はなく、その頻度は一般的な化学療法レジメンと同程度であり、認容範囲内と考えられた。

重篤な有害事象が30件報告されたが、1例の関節炎を除いて既知の有害事象であった。全例が適切な処置により回復または軽快し、プロトコール治療に関連した死亡は認めなかった。

腹腔内投与に関連した有害事象としては、腹腔ポート感染、腹腔カテーテル閉塞、皮下血腫、腹腔カテーテル小腸瘻など、計8件の既知の有害事象が発現したが、腹膜炎や腸閉塞など重篤な事態に至った症例はなかった。

〔有効性の評価結果〕

全適格例164例（A群114例、B群50例）を有効性に関する主要な解析対象集団とした。主要評価項目である全生存期間のFAS対象の主解析では、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法のS-1+シスプラチン併用療法に対する優越性は示されなかった（層別ログランク検定 $p=0.080$ 、ログランク検定 $p=0.059$ ）。生存期間中央値はA群17.7ヵ月（95% CI 14.7-21.5）、B群15.2ヵ月（95% CI 12.8-21.8）であり、統計学的には有意ではないものの、2.5ヵ月の生存期間延長を認めた。1年、2年、3年時点の生存割合は、A群ではそれぞれ71.9%、38.6%、23.7%、B群では70.0%、30.0%、9.0%であった。両群間の生存割合の差は1年時点で1.9%、2年時点で8.6%、3年時点では14.7%と次第に開く傾向があり、3年以上の生存例はA群13例、B群0例であった。Cox層別比例ハザード回帰分析では、ハザード比0.717（95% CI 0.493 -1.042, $p=0.081$ ）であり、統計学的有意差は示されなかった。

感度解析として、後治療に関する違反（B群における腹腔内化学療法）があった6例を除外したPPS解析を実施した。6例中4例は24ヵ月以上の長期生存例であり、6例を除いたB群の生存期間中央値は14.3ヵ月（95% CI 12.1-17.7）となった。層別ログランク検定では p 値0.022、Cox層別比例ハザード回帰分析ではハザード比0.637（95% CI 0.431-0.940, $p=0.023$ ）と統計学的有意差を認め、6例のクロスオーバーが主解析の結果に影響している可能性が示唆された。

両群間に腹水量の偏りを認めたため、腹水量を調整したCox層別比例ハザード回帰分析を実施した。その結果、腹水量が多い症例ほど生存期間が短くなる傾向が明らかとなり、FAS解析ではハザード比0.585（95% CI 0.394-0.869, $p=0.0079$ ）、PPS解析ではハザード比0.481（95% CI 0.320-0.733, $p=0.0008$ ）と統計学的有意差を認めた。本感度解析の結果はS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の有効性を強く示唆するものであり、主解析の結果は腹水量の偏りに大きく影響を受けていることが推測された。

RECISTガイドラインに基づく腫瘍縮小効果の評価では、奏効率はA群53%、B群60%であり、統計学的有意差はなかった。登録時に中等量の腹水貯留を認めた45例を対象とした腹水量の変化の探索的解析では、腹水が消失または減少した症例の割合は、A群ではそれぞれ39%、47%とB群の0%、29%と比較して有意に高かった。

※上記までの報告は平成28年9月15日第48回先進医療技術審査部会にて審議された。
今回新たに報告があった内容は以下の通り。

[有効性の評価結果]

主解析の1年後（登録完了の3年後）の追跡調査の結果、全適格例164例（A群114例、B群50例）中、生存例は18例（A群16例、B群2例）であり、副次評価項目である3年全生存割合はA群21.9%（95% CI 14.9-29.9）、B群6.0%（95% CI 1.6-14.9）であった。探索的な全生存期間の層別ログランク検定ではp値0.034、Cox層別比例ハザード回帰分析ではハザード比0.684（95% CI 0.480-0.973, p=0.035）であり、主解析の結果と比較して差が開く傾向を認めた。また、PPSを対象とした層別ログランク検定ではp値0.019、Cox層別比例ハザード回帰分析ではハザード比0.644（95% CI 0.445-0.934, p=0.020）であり、腹水量を調整したCox層別比例ハザード回帰分析ではハザード比0.537（95% CI 0.398-0.783, p=0.001）であった。

[総括]

昨年の総括報告書で示された、FAS対象の主解析では全生存期間において統計的に有意な差は示されなかった。一方で、今回の総括報告書で示された、主解析の1年後（登録完了の3年後）の追跡調査に基づく最終解析では、解析対象集団にかかわらず全生存期間において統計的に有意な差が示された。この結果を踏まえると、S-1内服+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の臨床的な有効性は、昨年の報告結果以上に示唆されていると考えられる。

ただし上述の主解析の結果を優先して、総合的な評価としては、主解析完了後に提出された総括報告書の評価結果と変わらず、従来技術と比較してやや有用であると判断された。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1)開催日時：平成29年10月19日（木）16:00～18:10
（第63回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要及び検討結果

東京大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術の総括報告書を了承し、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙1）第63回先進医療技術審査部会 資料2-1、2-2参照

（評価技術の概要）

（別紙2）第63回先進医療技術審査部会 資料2-3参照

先進医療B 総括報告書に関する評価表 (B 1 最終)

評価委員 主担当： 上村
副担当： 大門 技術専門委員： —

| | |
|-----------|---|
| 先進医療の名称 | 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 |
| 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 | <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であるが、腹膜播種陽性症例を対象とした臨床試験は少なく、十分なエビデンスは得られていない。そのため、切除不能進行・再発胃癌に対する標準治療であるS-1（内服）＋シスプラチン（経静脈投与）併用療法が行われているのが現状である。</p> <p>まず2006年より腹膜播種を伴う胃癌を対象としてS-1（内服）＋パクリタキセル（経静脈・腹腔内投与）併用療法の臨床試験を実施してきた。第I相試験により推奨投与量を決定し、第II相試験では1年全生存率78%、奏効率56%という成績が得られた。主な有害事象（Grade3以上）は白血球減少（18%）、好中球減少（38%）、ヘモグロビン減少（10%）、悪心・嘔吐（8%）であった。</p> <p>本試験はそれに引き続く試験として、腹膜播種を伴う胃癌患者を対象に、S-1＋シスプラチン併用療法を対照とし、S-1＋パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の生存期間における優越性を検証することを目的として実施した、多施設共同のランダム化比較第III相試験である。腹膜播種以外の遠隔転移がなく、主要臓器機能が保たれた初発胃癌症例を対象として、画像診断および審査腹腔鏡により腹膜播種を確認した後、施設、前治療の有無および播種の程度（胃癌取扱い規約第12版P1/P2-3）を調整因子として、2群にランダム割り付けを行った。試験薬の投与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、治療が奏効して腹膜播種が消失または著明に縮小するまで反復した。腹膜播種が消失または著明に縮小した場合には手術を考慮した。主要評価項目は生存期間、副次的評価項目は抗腫瘍効果および安全性であった。登録症例数はA群（試験治療群）120例、B群（対照群）60例、計180例で、試験期間は</p> |

| | |
|---------------|---|
| | 登録期間 2 年、追跡期間 2 年とした。 |
| 医療技術の 試験結果 | <p>安全性の評価結果：</p> <p>全治療例（A 群 116 例、B 群 53 例）を安全性に関する解析対象集団とした。主な有害事象は、白血球減少、好中球数減少及び貧血であり、grade 3 以上の頻度は、A 群ではそれぞれ 25%、50%、13%、B 群では 9%、30%、11%であった。A 群において白血球減少及び好中球数減少の頻度が有意に高かったが、治療期間が異なることの影響も示唆された。非血液毒性としては、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、疲労などが発現したが、両群間に差はなく、その頻度は一般的な化学療法レジメンと同程度であり、認容範囲内と考えられた。</p> <p>重篤な有害事象が 30 件報告されたが、1 例の関節炎を除いて既知の有害事象であった。全例が適切な処置により回復または軽快し、プロトコール治療に関連した死亡は認めなかった。</p> <p>腹腔内投与に関連した有害事象としては、腹腔ポ^ート感染、腹腔カテーテル閉塞、皮下血腫、腹腔カテーテル小腸瘻など、計 8 件の既知の有害事象が発現したが、腹膜炎や腸閉塞など重篤な事態に至った症例はなかった。</p> <p>有効性の評価結果：</p> <p>全適格例 164 例（A 群 114 例、B 群 50 例）を有効性に関する主要な解析対象集団とした。主要評価項目である全生存期間の FAS 対象の主解析では、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の S-1+シスプラチン併用療法に対する優越性は示されなかった（層別ロ^ギランク検定 $p=0.080$、ロ^ギランク検定 $p=0.059$）。生存期間中央値は A 群 17.7 カ月（95% CI 14.7-21.5）、B 群 15.2 カ月（95% CI 12.8-21.8）であり、統計学的には有意ではないものの、2.5 カ月の生存期間延長を認めた。1 年、2 年、3 年時点の生存割合は、A 群ではそれぞれ 71.9%、38.6%、23.7%、B 群では 70.0%、30.0%、9.0%であった。両群間の生存割合の差は 1 年時点で 1.9%、2 年時点で 8.6%、3 年時点では 14.7%と次第に開く傾向があり、3 年以上の生存例は A 群 13 例、B 群 0 例であった。Cox 層別比例ハザード回帰分析では、ハザード比 0.717（95% CI 0.493 -1.042, $p=0.081$）であり、統計学的有意差は示されなかった。</p> |

感度解析として、後治療に関する違反（B群における腹腔内化学療法）があった6例を除外したPPS解析を実施した。6例中4例は24ヵ月以上の長期生存例であり、6例を除いたB群の生存期間中央値は14.3ヵ月（95% CI 12.1-17.7）となった。層別ログランク検定ではp値0.022、Cox層別比例ハザード回帰分析ではハザード比0.637（95% CI 0.431-0.940, p=0.023）と統計学的有意差を認め、6例のクロスオーバーが主解析の結果に影響している可能性が示唆された。

両群間に腹水量の偏りを認めたため、腹水量を調整したCox層別比例ハザード回帰分析を実施した。その結果、腹水量が多い症例ほど生存期間が短くなる傾向が明らかとなり、FAS解析ではハザード比0.585（95% CI 0.394-0.869, p=0.0079）、PPS解析ではハザード比0.481（95% CI 0.320-0.733, p=0.0008）と統計学的有意差を認めた。本感度解析の結果はS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の有効性を強く示唆するものであり、主解析の結果は腹水量の偏りに大きく影響を受けていることが推測された。

RECISTガイドラインに基づく腫瘍縮小効果の評価では、奏効率はA群53%、B群60%であり、統計学的有意差はなかった。登録時に中等量の腹水貯留を認めた45例を対象とした腹水量の変化の探索的解析では、腹水が消失または減少した症例の割合は、A群ではそれぞれ39%、47%とB群の0%、29%と比較して有意に高かった。

※上記までの報告は平成28年9月15日第48回先進医療技術審査部会にて審議された。今回新たに報告があった内容は以下の通り。

有効性の評価結果：

主解析の1年後（登録完了の3年後）の追跡調査の結果、全適格例164例（A群114例、B群50例）中、生存例は18例（A群16例、B群2例）であり、副次評価項目である3年全生存割合はA群21.9%（95% CI 14.9-29.9）、B群6.0%（95% CI 1.6-14.9）であった。探索的な全生存期間の層別ログランク検定ではp値0.034、Cox層別比例ハザード回帰分析ではハザード比0.684（95% CI 0.480-0.973, p=0.035）であり、主解析の結果と比較して差が開く傾向を認めた。また、PPSを対象とした層別ログランク検定ではp値0.019、Cox層別比例ハザード回帰分析ではハザード比0.644（95%

| | |
|-----------|---|
| | CI 0.445-0.934, p=0.020) であり、腹水量を調整した Cox 層別比例ハザード回帰分析ではハザード比 0.537 (95% CI 0.398-0.783, p=0.001) であった。 |
| 臨床研究登録 ID | UMIN000005930 |

主担当：上村構成員

| | |
|---|---|
| 有効性 | <p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p> |
| <p>コメント欄：(2年後までの)主解析(全生存期間のFAS対象の解析)では、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の優越性は示されなかったものの、主解析以外の解析においては、両群間の生存割合には一貫した差がみられ、本治療法(A群)の標準治療(B群)に対する優越性が示唆されていた。</p> <p>研究者らもすでに指摘しているとおり、本試験の問題点としては、(1)標準治療(B群)に割り付けられた61例の患者のうち6例が治療を辞退し、さらに6例が治療開始後に辞退して規定外の禁止されていた腹腔内化学療法を受けていたこと、(2)プロトール治療がA群では中央値13(範囲1-60)コースと十分な回数の投与が行われていたのに対して、B群では中央値3(範囲1-19)コースであったことがあげられる。</p> <p>今回の報告では、主解析の1年後(登録完了の3年後)の追跡調査の結果が示された。結果的には、追跡調査にもとづく解析では、FAS, PPS, ITTともに有意な差が認められ、両群における全生存期間の差がより明らかとなった。</p> | |

| | |
|-----|--|
| 安全性 | <p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> |
|-----|--|

| | |
|--|---|
| | <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p> |
| <p>コメント欄：本試験における主な有害事象は、白血球数減少、好中球数減少、貧血などであり、A群において、白血球減少及び好中球減少の頻度が有意に高いものの、許容範囲と考えられる。また、非血液毒性として食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、疲労などが発現しているが、両群間に意味のある差はないと考える。腹腔ポート留置による有害事象も許容範囲と考えられる。(評価としては、主解析完了後に提出された総括報告書の評価結果と変わらず。)</p> | |

| | |
|--------------------------|---|
| <p>技術的成熟度</p> | <p>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の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>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体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p> |
| <p>コメント欄：前回の評価と変わらず。</p> | |

| | |
|------------------|---|
| <p>総合的なコメント欄</p> | <p>今回の追加解析では、両群における全生存期間の差がより明らかとなった。この差が、臨床的に意味のあるものであるか否かを考える必要がある。3年全生存割合(追跡調査FAS解析)がA群で21.9%(95%CI 14.9-29.9)、B群で6.0%(95%CI 1.6-14.9)という数字を考慮すると、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法には一定の優越性が示されていると考えられる。安全性についても許容範囲であるので、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法は、今後の治療の選択肢となり得ることを示すものと考えられる。</p> |
|------------------|---|

| | |
|-----------------------------|-----------------------------------|
| <p>薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合</p> | <p>本試験は、先進医療Bとして実施された臨床試験ですが、</p> |
|-----------------------------|-----------------------------------|

| | |
|-------------------------------|--|
| 合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄 | 標準治療群を陽性対象としたランダム化比較試験として全生存期間を主要評価項目とし評価しています。主解析では有意差がみとめられませんでした。その他の解析では、今回の追加解析も含めて、示唆される優越性には一貫性が認められます。安全性についても丁寧な評価をされています。解析に重大な影響を及ぼすプロトコル違反の問題点はあるものの、薬事承認申請の効率化に資するものであると考えます。 |
|-------------------------------|--|

副担当：大門構成員

| | |
|--|---|
| 有効性 | <p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p> |
| <p>コメント欄：先般の総括報告書で示されましたように、FAS 対象の主解析では全生存期間において統計的に有意な差は示されませんでした。探索的な PPS 対象の解析、腹水量を調整した解析では統計的に有意な差が示されていました。この結果を踏まえ、先般の総括報告書に関する評価結果は B としておりました。</p> <p>一方で、今般の総括報告書で示されましたように、主解析の 1 年後（登録完了の 3 年後）の追跡調査 [追跡調査に至った経緯は以下を参照] に基づく最終解析では、解析対象集団にかかわらず全生存期間において統計的に有意な差が示されました。この結果を踏まえますと、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の臨床的な有効性は、先般の報告結果以上に示唆されていると考えます。</p> <p>ただし、上述の主解析の結果を優先して、主解析完了後に提出された総括報告書の評価結果と変わらずとしました。</p> <p>追跡調査に至った経緯(総括報告書 p. 90 より抜粋)：当初の計画では症例登録完了の 2 年後に解析を行い、試験を終了する予定としていた。しかし、2015 年 7 月の時点において A 群の 116 例中 21 例が試験治療を継続されており、試験終了予定の 11 月の時点においても治療継続中の症例が存在することが予想された。そのため、主解析を予定どおり実施した上で、その 1 年後まで試験期間を延長し、副次的に 3 年全生存割合により長期</p> | |

の有効性を評価する方針に変更し、先進医療技術審査部会において承認された。

| | |
|-----|---|
| 安全性 | A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他 |
|-----|---|

コメント欄：主解析後も治療を継続された A 群の 15 例において、主解析後の有害事象の発現頻度は主解析前より低く、grade 3 以上の有害事象は白血球減少 4 例、(原病増悪による) アルカリホスファターゼ増加 1 例でした。重篤な有害事象や腹腔内投与関連の有害事象は認められませんでした。先般及び今般の結果を総合的に判断して、主解析完了後に提出された総括報告書の評価結果と変わらずとしました。

| | |
|--------|--|
| 技術的成熟度 | <input checked="" 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の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 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体制をとっていないと実施できない。 D. その他 |
|--------|--|

コメント欄：主解析後から追跡調査の間で技術的成熟度について懸念となる点は新たに見出されないため、先般及び今般の結果を総合的に判断して、主解析完了後に提出された総括報告書の評価結果と変わらずとしました。

先進医療総括報告書の指摘事項(大門構成員)に対する回答

先進医療技術名：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

2017年10月5日

東京大学医学部附属病院 石神 浩徳

1. 最終解析の報告として、有効性に関する評価結果が追記されていますが、プロトコル治療継続例において、主解析後から追跡調査終了までに安全性に関して懸念を与える事象は発現していないという理解でよいでしょうか。上記期間の有害事象の発生状況を示し、この点について総括報告書に追記してください。

【回答】

主解析のデータカットオフの時点で試験治療群の17例が治療実施中であり、その直後に治療を中止した2例を除く15例では試験治療が継続されました。主解析後から追跡調査終了までの有害事象の発現頻度は主解析前より低く、重篤な有害事象や腹腔内投与に関連した有害事象は発現しなかったことより、安全性には問題はなかったと考えております。

総括報告書に以下の記載および表を追加いたしました。

9.8 実施又は計画された解析に関する変更：

主解析時に試験治療を実施中であり、主解析後も試験治療を継続した症例を対象として、主解析後から追跡期間終了までの期間における有害事象発現状況を集計した。

12.2.2.3 有害事象の発現状況（主解析後から試験終了までの期間、治療継続例15例対象）

表 12.7 血液毒性

表 12.8 非血液毒性（検査値異常）

表 12.9 非血液毒性（自他覚症状）

12.2.4 患者ごとの有害事象の一覧表：

表 12.13 患者ごとの有害事象（臨床検査値）の一覧表（主解析後から試験終了までの期間）

表 12.14 患者ごとの有害事象（自他覚症状）の一覧表（主解析後から試験終了までの期間）

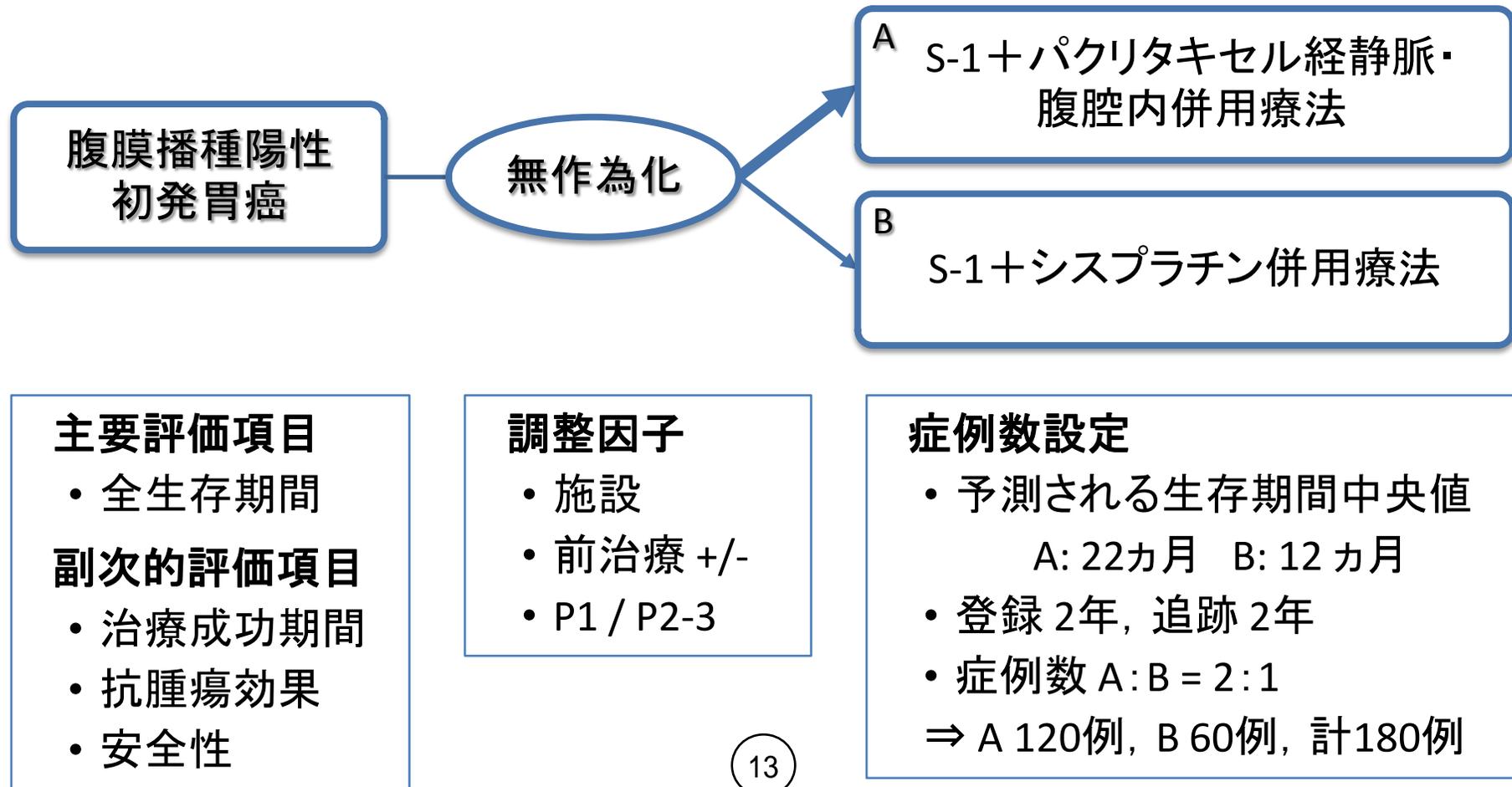
12.6 安全性の結論：

主解析後も治療を継続された A 群の 15 例において、主解析後の有害事象の発現頻度は主解析前より低く、grade 3 以上の有害事象は白血球減少 4 例、（原病増悪による）アルカリホスファターゼ増加 1 例であった。重篤な有害事象や腹腔内投与関連の有害事象は認めなかった。

以上

高度医療：腹膜播種を伴う胃癌患者に対するパクリタキセル腹腔内投与併用療法

S-1＋パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法／S-1＋シスプラチン併用療法 による第Ⅲ相臨床試験



平成 29 年 10 月 26 日

「S-1 内服投与、オキサリプラチン静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法（告示27）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

東京大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要等

| |
|--|
| <p>先進医療の名称： S-1 内服投与、オキサリプラチン静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法</p> |
| <p>適応症等： 腹膜播種を伴う初発胃がん</p> |
| <p>医療技術の概要： <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。S-1（内服）＋パクリタキセル（経静脈・腹腔内投与）併用療法は、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験および高度医療評価制度下第Ⅱ相試験において、安全性と有効性が確認された治療法であり、現在、先進医療として本療法とS-1（内服）＋CDDP（経静脈投与）併用療法とを比較する第Ⅲ相試験が実施されている。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したレジメンが必要であろうとの仮説を立てた。その候補として、S-1（内服）＋オキサリプラチン（経静脈投与）＋パクリタキセル（腹腔内投与）併用療法が考案され、第Ⅰ相試験により安全性を確認するとともに、パクリタキセル腹腔内投与の推奨投与量が決定された。</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、一次治療としてのS-1（内服）＋オキサリプラチン（経静脈投与）＋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した。21 日を1コースとして、基準量（80mg/m²）のS-1を14 日間内服、7 日間休薬し、オキサリプラチン100mg/m²を第1 日目に経静脈投与、パクリタキセル40mg/m²を第1, 8 日目に腹腔内投与した。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か、奏効が確認され手術を決定するまで反復した。</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した。</p> <p>2014 年5 月から12 月までに20 施設より60 例が登録された。症例登録完了の1 年後に主解析を行った。患者背景は年齢28～74 歳（中央値60 歳）、男性40 例、女性20 例、ECOG PS0 38例、PS1 22 例であった。試験治療の実施コース数は1～19（中央値10）コースであった。</p> <p>臨床研究登録ID：UMIN000012834</p> </p> |

医療技術の試験結果：

[安全性の評価結果]

有害事象としてはCTCAE grade 3以上の血液毒性を55%、非血液毒性を44%の症例に認めた。主な有害事象（grade 3/4）は白血球減少（28%）、好中球数減少（50%）、貧血（18%）、食欲不振（12%）、発熱性好中球減少症（10%）であった。腹腔内投与に関連した有害事象としては、既知の腹腔ポート感染、腹腔カテーテル閉塞、腹腔ポート周囲腫脹を各1例に認めた。重篤な有害事象が9件報告されたが、全例が既知の有害事象であった。1例が播種性血管内凝固症候群および脳出血により死亡したが、試験治療との因果関係は否定された。その他の症例は適切な処置により回復し、試験治療に関連した死亡は認めなかった。

[有効性の評価結果]

主要評価項目である1年全生存割合は71.7%（95% CI 58.4-81.3%）、副次評価項目である2年全生存割合は28.1%（95% CI 17.4-39.8%）であった。標的病変を有する6例におけるRECISTに基づく最良総合効果はPR 4例、SD 1例、PD 1例であり、奏効率は67%（95% CI 22-96%）であった。治療開始前に腹腔細胞診陽性であった49例中41例において細胞診が陰性化し、腹腔細胞診陰性化割合は84%（95% CI 70-93%）であった。

[総括]

推定1年生存確率（72%）は対照群（54%）よりも高かったが、推定2年生存確率（28%）は対照群（24%）とほぼ同等であり、従来の医療技術と同程度と判断された。なお、1年以降に生存確率が低下した理由の1つとして、オキサリプラチンの副作用によって治療の長期継続が困難であったと推察されており、より適切なレジメンの検討が必要であると考えられる。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1)開催日時：平成29年10月19日（木）16:00～18:10
（第63回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要及び検討結果

東京大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術の総括報告書を了承し、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙1）第63回先進医療技術審査部会 資料2-4、2-5参照

（評価技術の概要）

（別紙2）第63回先進医療技術審査部会 資料2-6参照

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示27）

評価委員 主担当： 伊藤
副担当： 手良向 技術専門委員：

| | |
|-----------|--|
| 先進医療の名称 | S-1内服投与、オキサリプラチン静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法 |
| 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 | <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。S-1（内服）＋パクリタキセル（経静脈・腹腔内投与）併用療法は、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験および高度医療評価制度下第Ⅱ相試験において、安全性と有効性が確認された治療法であり、現在、先進医療として本療法とS-1（内服）＋CDDP（経静脈投与）併用療法とを比較する第Ⅲ相試験が実施されている。</p> <p>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したレジメンが必要であろうと考えられる。その候補として、S-1（内服）＋オキサリプラチン（経静脈投与）＋パクリタキセル（腹腔内投与）併用療法が考案され、第Ⅰ相試験により安全性を確認するとともに、パクリタキセル腹腔内投与の推奨投与量が決定された。</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、一次治療としてのS-1（内服）＋オキサリプラチン（経静脈投与）＋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した。21日を1コースとして、基準量（80mg/m²）のS-1を14日間内服、7日間休薬し、オキサリプラチン100mg/m²を第1日目に経静脈投与、パクリタキセル40mg/m²を第1,8日目に腹腔内投与した。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か、奏効が確認され手術を決定するまで反復した。</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した。</p> |

| | |
|---------------|---|
| 医療技術の 試験結果 | <p>2014年5月から12月までに20施設より60例が登録された。症例登録完了の1年後に主解析を行った。患者背景は年齢28～74歳（中央値60歳）、男性40例、女性20例、ECOG PS0 38例、PS1 22例であった。試験治療の実施コース数は1～19（中央値10）コースであった。</p> <p>安全性の評価結果：</p> <p>有害事象としてはCTCAE grade 3以上の血液毒性を55%、非血液毒性を44%の症例に認めた。主な有害事象（grade 3/4）は白血球減少（28%）、好中球数減少（50%）、貧血（18%）、食欲不振（12%）、発熱性好中球減少症（10%）であった。腹腔内投与に関連した有害事象としては、既知の腹腔ポート感染、腹腔カテーテル閉塞、腹腔ポート周囲腫脹を各1例に認めた。重篤な有害事象が9件報告されたが、全例が既知の有害事象であった。1例が播種性血管内凝固症候群および脳出血により死亡したが、試験治療との因果関係は否定された。その他の症例は適切な処置により回復し、試験治療に関連した死亡は認めなかった。</p> <p>有効性の評価結果：</p> <p>主要評価項目である1年全生存割合は71.7%（95% CI 58.4-81.3%）、副次評価項目である2年全生存割合は28.1%（95% CI 17.4-39.8%）であった。標的病変を有する6例におけるRECISTに基づく最良総合効果はPR 4例、SD 1例、PD 1例であり、奏効率は67%（95% CI 22-96%）であった。治療開始前に腹腔細胞診陽性であった49例中41例において細胞診が陰性化し、腹腔細胞診陰性化割合は84%（95% CI 70-93%）であった。</p> |
| 臨床研究登録ID | UMIN000012834 |

主担当：伊藤構成員

| | |
|-----|--|
| 有効性 | <p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> |
|-----|--|

| | |
|--|---|
| | <input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 <input type="checkbox"/> D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input type="checkbox"/> E. その他 |
| <p>コメント欄：胃がんの腹膜播種に対する抗腫瘍薬の腹腔投与の効果を検討した Phoenix-GC 試験（米国臨床腫瘍学会 2016 で結果が公開）において IP 群（S-1 80mg/m²/日 day 1～14、3 週ごと＋静脈投与パクリタキセル 50mg/m² day1、8、3 週ごと＋腹腔内投与パクリタキセル 20 mg/m²）と SP 群（S-1 80mg/m²/日 day 1～21、5 週ごと＋シスプラチン 60 mg/m²、day8、5 週ごと）が比較され、主要評価項目の全生存率はそれぞれ 17.7 か月と 15.2 か月であったが IP 療法の有効性に有意差が示されていない。本試験は単群試験で主要評価項目である 1 年全生存割合 71.7%、副次評価項目 2 年全生存割合 28.1%であり、生存期間中央値は 14.2 か月（95%CI：12.6-18.5）であった。本試験結果と Phoenix-GC 試験を比較しパクリタキセルの腹腔内投与の有効性を評価することは困難ではあるが、研究代表者が考察するように、Phoenix-GC 試験と同様のパクリタキセル腹腔内投与に、併用する全身投与の化学療法を、標準とされている S-1/オキサリプラチンに変更した本試験は、有害事象の血小板数減少および末梢性感覚ニューロパチーの頻度が高く、試験治療の実施コース数が少なかったために治療の長期継続が困難で、1 年以降における生存割合が低下したとされている。本試験における腹腔細胞診陰性化割合は 84%（95% CI 70-93%）であり、化学療法後胃切除を行った症例が 21 例（うち評価時生存例 8 例）あり、患者申出療養で実施されているパクリタキセル腹腔投与が有効である可能性を否定するものではない。</p> | |

| | |
|---|--|
| <p>安全性</p> | <input type="checkbox"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input checked="" 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） <input type="checkbox"/> D. その他 |
| <p>コメント欄：本試験からパクリタキセル腹腔内投与を除いた SOX 療法に比べると Grade 3 以上の好中球減少の割合が本療法 50%、SOX 療法 20%である点に違いがみられるが、おおむね、S-1+CDDP 併用療法、S-1/パクリタキセル静脈＋腹腔内投与療法と安全性に違いはないと考えられた。オキサリプラチンに起因すると考えられる末梢性感覚ニューロパチーや血小板減少については治療の制限になっている可能性がある。腹腔内投与に関する Grade3 以上の有害事象は 2 件（腹腔ポート感染、腹腔カテーテル閉塞）であり、既知の事象であったため、「あまり問題なし」とした。</p> | |

| |
|--|
| |
|--|

| | |
|--|---|
| 技術的成熟度 | <p>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の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>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体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p> |
| <p>コメント欄: 腹腔カテーテル留置によるパクリタキセルの腹腔内投与については技術的には安定していると思われ、化学療法に習熟した医師であれば、本治療の実施については問題なく実施可能と考えられる。</p> | |

| | |
|-----------|---|
| 総合的なコメント欄 | <p>胃がんの腹膜播種があると日本胃癌学会の胃癌治療ガイドラインでは根治を目指した手術の適応外とされているが、本試験は定型手術に加えて、至適周術期化学療法レジメンを検討し、エビデンスを創出する臨床試験の1つとして、パクリタキセル腹腔内投与の可能性を示した試験と考えられる。比較は困難であるが、有害事象の発現プロファイルに多少違いがあるものの、Phoenix-GC試験と同様、腹腔細胞診陰性化割合も高く、レジメンのさらなる検討によって手術可能性さらには長期生存の可能性の向上も期待するが、本試験成績だけで、既存治療に勝る成績を示したとは言いがたい。</p> |
|-----------|---|

| | |
|--|--|
| 薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄 | <p>Phoenix-GC試験と併せて、パクリタキセル腹腔内投与については腹腔播種の局所制御の可能性と安全性ならびに技術的安定性は示されてきたと考えるが、併用化学療法レジメンの選択も含めて、従来治療に勝る強固なエビデンスが構築されたとは言いがたく、他の臨床試験結果とあわせて総合的判断が必要と考える。</p> |
|--|--|

副担当：手良向構成員

| | |
|---|--|
| 有効性 | A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他 |
| コメント欄：単群試験であるため比較可能性は保証されていませんが、推定1年生存確率（72%）はデザイン時に対照としたS-1+CDDP療法（54%）よりも高く、S-1/パクリタキセル静脈内投与+腹腔内投与療法（77%）とほぼ同等でした。また、推定2年生存確率（28%）はS-1+CDDP療法（24%）とほぼ同等で、S-1/パクリタキセル静脈内投与+腹腔内投与療法（45%）を下回っていました。従って、従来の医療技術と同程度と判断しました。なお、1年以降に生存確率が低下した理由の1つとして、オキサリプラチンの副作用によって治療の長期継続が困難であったと推察されています。 | |

| | |
|---|---|
| 安全性 | A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） D. その他 |
| コメント欄：未知の重篤な有害事象の発生は観察されなかったと報告されています。また、血小板数減少および末梢性感覚ニューロパチーの頻度が従来の療法に比べると高く、治療の継続性に問題は残りますが、腹腔内投与に関連した有害事象は5%程度で重大なものはなく、安全性について大きな問題はないと思います。 | |

| | |
|-------------------------------|--|
| 技術的成熟度 | <input checked="" 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の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 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体制をとっていないと実施できない。 D. その他 |
| コメント欄：本療法に特別な手技は含まれていないと思います。 | |

先進医療総括報告書の指摘事項(手良向構成員)に対する回答1

先進医療技術名：S-1内服投与、オキサリプラチン静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法

2017年9月25日

東京大学医学部附属病院 石神 浩徳

1. 表13.1の1年生存確率が比較可能かどうかを教えてください。すなわち、1年生存確率を推定したときの起点がすべて同じかどうかを教えてください。

【回答】

表13.1の臨床試験の全生存期間の起点を以下に示します。

| レジメン | 試験の相 | 全生存期間の起点 |
|--------------------------------|--------|-------------------------|
| S-1+CDDP 併用療法 | Ⅲ | 無作為化日 |
| SOX 療法 | Ⅲ | 無作為化日 |
| S-1/PTX+IP PTX 療法 (先進医療 B1) | Ⅱ Ⅲ | 治療開始日 無作為化日 (=二次登録日) |
| SOX+IP PTX (本療法) | Ⅱ | 二次登録日 |

試験により起点が異なり、適格基準にも相違があることより、1年生存確率の正確な比較は困難と考えます。

2. 本試験で、1年生存確率を推定したときの、起点(登録日)は二次登録日でしょうか。また、その登録日から治療開始日までの日数の分布(平均値、中央値と範囲)を教えてください。

【回答】

本試験では、生存期間の起点は二次登録日としました。

二次登録日から治療開始日までの日数は、平均8.2日、中央値7日、範囲0-24日でありました。最大値24日の症例は、年末に登録され、年始に治療を開始された症例です。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項(伊藤構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：S-1 内服投与、オキサリプラチン静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法

2017 年 10 月 4 日

東京大学医学部附属病院 石神 浩徳

1. 東京大学医学部附属病院では胃がんの腹膜転移症例を対象とする先進医療には本試験だけでなく
- 1) パクリタキセル腹腔内投与および静脈内投与ならびに S-1 内服併用療法 腹膜播種または進行性胃がん（腹膜播種または進行性胃がん（腹水細胞診また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。））（実施中）
 - 2) S-1 内服投与、オキサリプラチン静脈内投与およびパクリタキセル腹腔内投与の併用療法 腹膜播種を伴う初発の胃がん（本試験、2017/5/1 まで）
 - 3) カペシタビン内服投与、シスプラチン静脈内投与およびドセタキセル腹腔内投与の併用療法 腹膜播種を伴う初発の胃がん（2017/6/1 まで）
 - 4) mFOLF0X6 およびパクリタキセル腹腔内投与の併用療法 胃がん（胃がんおよび腹膜播種であると確認されたものであって、抗悪性腫瘍剤の経口投与では治療が困難なものに限る。）（実施中）
- の 4 本の先進医療（登録順）が実施されていた（いる）と理解していますが、4 つの試験とも胃がんの腹膜播種を伴う症例を対象として同時に実施されていたものと推察されますが、
- この 4 本の試験の対象患者に重複がなかったのか
- この 4 本の試験で従来治療に比してどのような有効性の上乗せを証明されようとしたのか、また試験開始前にどういう結果が得られたら、これらの治療法が有効と判断する予定だったのかを教えてください。

【回答】

当院と協力医療機関では、以下の 4 種類の化学療法レジメンについて 6 本の臨床試験を実施してきました。

化学療法レジメン

| 告示 | 全身投与 | 腹腔内投与 | 特徴 |
|-----|---------------------------------|---------|--------------------------------------|
| B1 | S-1 パクリタキセル | パクリタキセル | 腫瘍縮小効果(+) 末梢神経障害(+/-) 腎障害(-) |
| B27 | S-1 オキサリプラチン | パクリタキセル | 腫瘍縮小効果(++) 末梢神経障害(+) 腎障害(-) |
| B43 | カペシタビン シスプラチン | ドセタキセル | 腫瘍縮小効果(++) 末梢神経障害(+/-) 腎障害(+) |
| B52 | フルオロウラシル レボホリナート オキサリプラチン | パクリタキセル | 経口摂取困難例にも実施可能 末梢神経障害(+) 腎障害(-) |

臨床試験

| | 告示 | 対象症例 | 相 | 試験期間 | 登録期間 |
|---|-----|-------------|-----|-------------------|-------------------|
| ① | B1 | POCY1 | II | 2009. 12-2017. 11 | 2009. 12-2015. 9 |
| ② | B1 | P1 | II | 2009. 12-2011. 9 | 2009. 12-2010. 9 |
| ③ | B1 | P1 | III | 2011. 10-2016. 11 | 2011. 10-2013. 11 |
| ④ | B27 | P1 | II | 2014. 5 -2017. 5 | 2014. 5 -2014. 12 |
| ⑤ | B43 | P1 | II | 2015. 4 -2017. 6 | 2015. 4 -2015. 11 |
| ⑥ | B52 | P1 (経口摂取困難) | II | 2016. 1 -2018. 4 | 2016. 1 -2017. 4 |

POCY1 腹膜播種陰性・腹腔細胞診陽性, P1 腹膜播種陽性

①は腹膜播種陰性・腹腔細胞診陽性症例、②～⑤は経口摂取可能な腹膜播種陽性症例、⑥は経口摂取困難な腹膜播種陽性症例を対象とした試験です。②～⑤の適格基準には一部相違がありますが、ほぼ同様の症例を対象として実施しました。②により有望な治療成績が得られましたので、③の第Ⅲ相試験に進むとともに、治療成績を更に向上させることを目的として、全身化学療法を強化した B27 を考案し、④を実施しました。さらに、治療の選択肢を増やすことを目的として、腹腔内投与する薬剤をパクリタキセルからドセタキセルに変更し、全身化学療法として国際的な標準治療を採用した B43 を考案し、⑤を実施しました。B1, B27, B43 は経口抗癌剤 (S-1、カペシタビン) を含むため、高度な腹膜播種により経口摂取が困難となった症例には投与できないという限界がありますので、経口抗癌剤を含まない B52 を考案し、⑥を実施しました。

6試験のうち5つの第Ⅱ相試験は腹腔内投与併用による生存期間延長の可能性、第Ⅲ相試験は生存期間の延長を証明することを目的として実施しました。また、試験開始前の時点において治療法の有効性に関する判断基準を以下のとおりに設定していました。

第Ⅱ相試験（①, ②, ④, ⑤, ⑥）

従来治療の成績を基に主要評価項目である1年全生存割合の閾値を設定し、試験における1年全生存割合の95%信頼区間の下限值が閾値を超えること。

第Ⅲ相試験（③）

標準治療であるS-1／シスプラチン併用療法に対する全生存期間における優越性が示されること。

2. 米国臨床腫瘍学会 2016 で結果が公開された Phoenix-GC 試験において IP 群(S-1 80mg/m²/日 day 1~14、3週ごと+静脈投与パクリタキセル 50mg/m² day1、8、3週ごと+腹腔内投与パクリタキセル 20 mg/m²)と SP 群(S-1 80mg/m²/日 day 1~21、5週ごと+シスプラチン 60 mg/m²、day8、5週ごと)が比較され、主要評価項目であった全生存率がそれぞれ 17.7 か月と 15.2 か月で残念ながら IP 療法の有効性に有意差が示されていません。本試験は単群試験であり、主要評価項目 1 年全生存割合 71.7%、副次評価項目 2 年全生存割合 28.1%であり、試験結果を比較することは困難ではありますが、本試験の生存期間中央値が 14.2 か月 (95%CI : 12.6-18.5) であることを踏まえて、本治療法と Phoenix-GC 試験で行われたパクリタキセル腹腔内投与および静脈内投与ならびに S-1 内服併用療法の結果についてどのように考えられますか。

【回答】

ご指摘のとおり 2 つの臨床試験の結果を比較することは困難ですが、患者背景に大きな相違がないことより、ある程度の比較検討は可能と考えます。推測の域を出ないため総括報告書には記載しませんでした。試験結果からの推察と実際の症例経験に基づく考察について、以下にご説明いたします。

本試験では、PHOENIX-GC 試験のパクリタキセル腹腔内投与および静脈内投与ならびに S-1 内服併用療法群と比較して、有害事象として血小板数減少および末梢性感覚ニューロパチーの頻度が高く (総括報告書 表 13.2)、試験治療の実施コース数が少ない (中央値 10 [範囲 1-19] 対 13 [1-60]) という傾向がみられました。本試験ではオキサリプラチンによる蓄積性の副作用である血小板数減少や末梢性感覚ニューロパチーなどにより、治療の長期継続が困難であったことが、1 年以降における生存割合の低下の一因と推察されます。

S-1/オキサリプラチン併用療法は奏効率が高く、胃癌に対する標準治療の一つとなっている治療法ですが、これらにパクリタキセル腹腔内投与を併用した本治療法は、PHOENIX-GC 試験の S-1/パクリタキセル静脈内投与+腹腔内投与併用療法の成績を上回ることはできませんでした。この結果からは、腹膜播種陽性胃癌に対する全身投与・腹腔内投与併用化学療法においては、強力な全身化学療法により腫瘍縮小を得ることではなく、腹腔内投与の長期継続により腹膜播種を制御することが重要であることが示唆されました。

胃癌の化学療法では、全ての主要薬剤を使い果たすことが重要と考えられています。この点を考慮しますと、腫瘍縮小効果が高い本治療法から開始し、血小板数減少や末梢性感覚ニューロパチーなどが増強してきた段階で継続性が高い S-1/パクリタキセル静脈内投与+腹腔内投与併用療法に移行するという方法が最善であると推察されます。

本試験では、臨床試験という性質上、腹膜播種以外の遠隔転移を有する症例は対象外としましたが、実臨床では腹膜播種にリンパ節転移や肝転移などを伴う症例も少なくありません。このような症例に対しては、全身投与・腹腔内投与併用化学療法における全身化学療法の重要性が増し、全身化学療法として標準的な S-1/オキサリプラチン併用療法を含む本治療法がより有効である可能性があると考えています。この点につきましては、今後検討していきたいと考えております。

以上

概要図

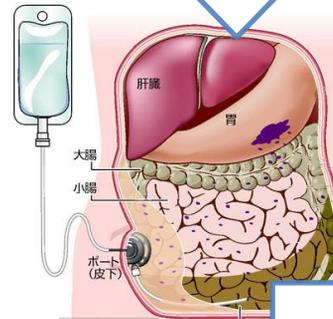
腹膜播種を伴う胃癌に対する一次治療としてのS-1／オキサリプラチン＋パクリタキセル腹腔内投与併用療法

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、または期間が2カ月未満である。
- 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 40mg/m²
 - *オキサリプラチン点滴静注 100mg/m²
 - S-1内服 80 mg/m²
- Day 1 8 14 21

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 35,000円 患者1人当たり(平均) 210,000円

- 試験期間 先進医療承認から1年6カ月
- 予定症例数 50例
- 参加施設 20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

先進医療Bの取下げについて

| 告示番号 | 先進医療名 | 適応症等 | 承認状況 | 受付日 (取り下げ) | 取下げ理由 | 医薬品・医療機器・再生医療等製品情報 | 申請医療機関 | 協力医療機関 |
|------|-----------------------------|---|-----------------------|---------------|---|------------------------------------|--------------|--------------------|
| 10 | 培養骨髄細胞移植による骨延長術 | 骨系統疾患（低身長又は下肢長不等である者に係るものに限る。） | 未承認医薬品 | H29. 10. 4 | 症例の登録及び実施期間を終了したため。 なお、予定症例数(30骨)に対し、31骨を登録し29骨の治療を終了した。2骨は培養骨髄細胞が移植基準に満たなかったため移植を中止したものである。 また、総括報告書の提出に向けて準備中である。 | 骨髄由来骨形成細胞、多血小板血漿、トロンビンおよびカルシウムの複合体 | 名古屋大学医学部附属病院 | なし |
| 11 | NK T細胞を用いた免疫療法 | 肺がん（小細胞肺がんを除き、切除が困難な進行性のもの又は術後に再発したものであって、化学療法が行われたものに限る。） | 未承認医薬品 または 医療機器 | H29. 10. 5 | 平成27年5月13日に予定症例数通り、最終症例35例の登録を完了した。平成29年8月23日をもって全症例の治療期間・追跡期間を終了したために、先進医療に係る届出書を取り下げる。 総括報告書は準備中である。 | αガラクトシルセラミド パルス樹状細胞 | 千葉大学医学部附属病院 | なし |
| 18 | 自己口腔粘膜及び羊膜を用いた培養上皮細胞シートの移植術 | スティーブンス・ジョンソン症候群、眼類天疱瘡又は熱・化学腐食に起因する難治性の角結膜疾患（角膜上皮幹細胞が疲弊することによる視力障害が生じているもの、角膜上皮が欠損しているもの又は結膜嚢が癒着しているものに限る。） | 未承認医薬品 または 医療機器 | H29. 10. 11 | 別紙の通り。 総括報告書については、作成を進めております。 | ・培養自家口腔粘膜上皮シート ・羊膜ロット | 京都市立医科大学附属病院 | ・先端医療振興財団 先端医療センター |

理由書

当該研究にて実施予定であった症例数及び、実施症例数は以下のとおりです。

視力改善目的（計 3 群）：

スチーブンス・ジョンソン症候群（予定 6 例中、6 例実施）

眼類天疱瘡（予定 6 例中、3 例実施）

熱・化学腐食（予定 6 例中、2 例実施）

上皮修復目的：疾患を問わず 1 群（予定 6 例中、5 例実施）

癒着解除目的：疾患を問わず 1 群（予定 6 例中、6 例実施）

上記のうち、視力改善目的のスチーブンス・ジョンソン症候群、および癒着解除目的で予定症例数の移植実施が完了したことを受けて、今後は医師主導治験に切り替えることとなったため、当該先進医療を取り下げる判断となりました。

各群で登録数が予定症例数に満たなかった理由は、以下の通りです。

視力改善目的

眼類天疱瘡：高齢の症例が多く適格基準（年齢）を満たす症例が少なかったため。

熱・化学腐食：両眼性であることが少なく適格基準を満たす症例が少なかったため。

上皮修復目的

急性期の場合に、シート製造にかかる期間を待機することが困難な症例が多かったため。

以上

がん遺伝子パネル検査の試験を行う医療機関の要件および同意説明文書の検討について（案）

1. 経緯

- 6月8日の第54回先進医療会議において、遺伝子パネルを用いた医療技術等を先進医療Bとして実施する際の取り扱いについて、先進医療技術審査部会において検討を行うこととしてはどうか、との提案がなされ了承された。これを受けてプロトコルの必須項目およびその基本的な要件等の検討を進め、申請書類の受付開始は、本年11月以降を想定している。
- 現在、別の会議体等において、がん遺伝子パネル検査を行う医療機関の要件や、患者の同意説明についての考え方、がんゲノム情報レポジトリ（仮称）等について検討が進められている。がんゲノムコンソーシアム懇談会の報告書に基づき、先進医療に申請いただく試験は、これらの要件に準拠していただく必要がある。
- 10月18日の「第10回がん診療提供体制のあり方に関する検討会」において、がんゲノム医療中核拠点病院（仮称）およびがんゲノム医療連携病院（案）の指定要件が決定されたので別添にて報告する。

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000181112.html>

2. 今回の検討事項

がん遺伝子パネル検査の試験を行う医療機関の要件について

- 先進医療に申請する医療機関は、がんゲノム医療中核拠点病院（仮称）の指定要件を満たしている必要があり、かつ、がんゲノム医療中核拠点病院（仮称）に申請予定であること、としてはどうか。また、協力医療機関は、がんゲノム医療連携病院（案）の指定要件を満たしている必要があり、かつ、がんゲノム医療連携病院（案）に申請予定であること、としてはどうか。
- 先進医療の審査が、がんゲノム医療中核拠点病院（仮称）やがんゲノム医療連携病院（案）の指定に先行することから、先進医療に承認された医療機関が、それらの病院には指定されなかったということが起こりうる。その場合、その医療機関でがん遺伝子パネル検査の継続が

できなくなってしまう。試験登録された患者への不利益をできる限り避けるためにも、これら病院が指定される前の運用として、申請医療機関には指定要件に関する資料を併せて提出いただき、医療機関の要件については特に厳格に審査を行うこととしてはどうか。

がん遺伝子パネル検査の試験における同意説明文書について

- 患者への同意説明については、がん遺伝子パネル検査のプロトコールの必須項目およびその基本的な要件案において、2段階同意の考え方などを提示したところであるが、部会構成員および事務局にてより詳細な説明項目案を別添のとおり検討している。内容についてご審議いただきたい。

がんゲノム医療の提供体制のあり方について

厚生労働省健康局
がん・疾病対策課

第3期がん対策推進基本計画(案)(概要)

平成29年9月28日
パブリックコメント版

第1 全体目標

「がん患者を含めた国民が、がんを知り、がんの克服を目指す。」

①科学的根拠に基づくがん予防・がん検診の充実 ②患者本位のがん医療の実現 ③尊厳を持って安心して暮らせる社会の構築

第2 分野別施策

1. がん予防

- (1)がんの1次予防(※)
- (2)がんの早期発見、がん検診(2次予防)

(※)受動喫煙に関する目標値等については、受動喫煙対策に係る法案を踏まえて別途閣議決定する予定。

2. がん医療の充実

- (1)がんゲノム医療
- (2)がんの手術療法、放射線療法、薬物療法、免疫療法
- (3)チーム医療
- (4)がんのリハビリテーション
- (5)支持療法
- (6)希少がん、難治性がん(それぞれのがんの特性に応じた対策)
- (7)小児がん、AYA(※)世代のがん、高齢者のがん(※)Adolescent and Young Adult: 思春期及び若年成人
- (8)病理診断
- (9)がん登録
- (10)医薬品・医療機器の早期開発・承認等に向けた取組

3. がんとの共生

- (1)がんと診断された時からの緩和ケア
- (2)相談支援、情報提供
- (3)社会連携に基づくがん対策・がん患者支援
- (4)がん患者等の就労を含めた社会的な問題
- (5)ライフステージに応じたがん対策

4. これらを支える基盤の整備

- (1)がん研究
- (2)人材育成
- (3)がん教育、普及啓発

第3 がん対策を総合的かつ計画的に推進するために必要な事項

- 1. 関係者等の連携協力の更なる強化
- 2. 都道府県による計画の策定
- 3. がん患者を含めた国民の努力
- 4. 患者団体等との協力
- 5. 必要な財政措置の実施と予算の効率化・重点化
- 6. 目標の達成状況の把握
- 7. 基本計画の見直し

(現状・課題)

今後、がん診療連携拠点病院等(以下、「拠点病院等」)や小児がん拠点病院において、**がんゲノム医療を実現するため**には、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析の品質や精度を確保するための基準の策定、解析結果の解釈(臨床的意義づけ)や必要な情報を適切に患者に伝える体制の整備等を進めていく必要がある。また、遺伝カウンセリングを行う者等のがんゲノム医療の実現に必要な人材の育成やその配置を進めていく必要がある。

(取り組むべき施策)

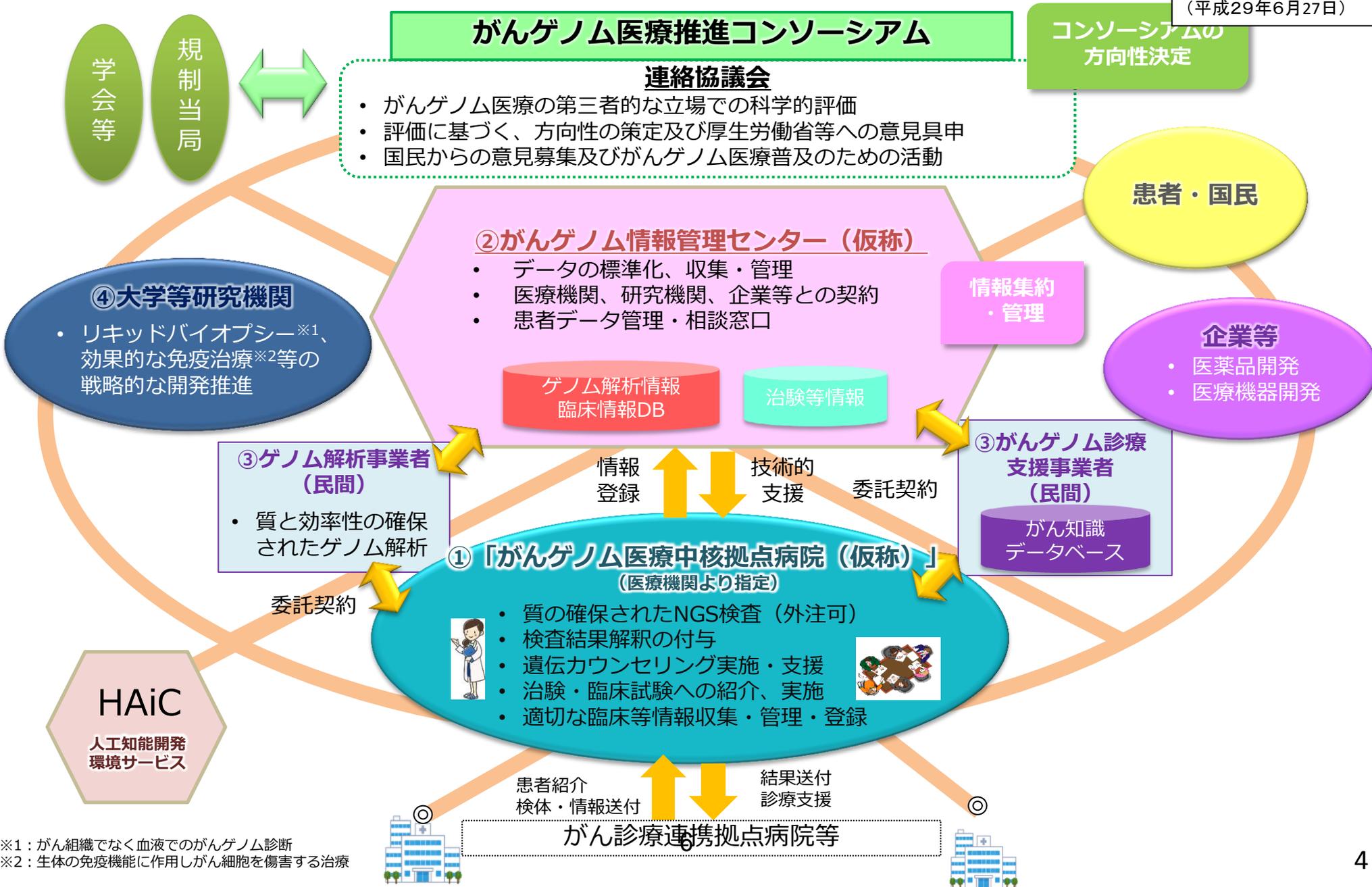
国は、本計画に基づき、**がんゲノム医療を牽引する高度な機能を有する医療機関**(「がんゲノム医療中核拠点病院(仮称)」)の整備及び**拠点病院等**や**小児がん拠点病院**を活用した**がんゲノム医療提供体制の構築を進める**。これによって、ゲノム医療を必要とするがん患者が、全国どこにいても、**がんゲノム医療を受けられる体制を段階的に構築する**。患者・家族の理解を促し、心情面でのサポートや治療法選択の意思決定支援を可能とする体制の整備も進める。

(個別目標)

国は、ゲノム情報等を活用し、個々のがん患者に最適な医療を提供するため、「ゲノム情報を用いた医療等の実用化推進タスクフォース」や「**がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会**」の**報告書を踏まえ**、本基本計画に基づき、段階的に体制整備を進める。また、「がんゲノム医療推進コンソーシアム」を形成すること、**2年以内に拠点病院等の見直しに着手すること**など、がんゲノム医療を提供するための体制整備の取組を進める。

がんゲノム医療推進コンソーシアムの体制と役割

がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会 報告書より
(平成29年6月27日)



※1：がん組織でなく血液でのがんゲノム診断
 ※2：生体の免疫機能に作用しがん細胞を傷害する治療

がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会 報告書（平成29年6月）（抜粋）

がんゲノム医療の提供に必要な以下の機能を有し、**がんゲノム医療の中核を担う「がんゲノム医療中核拠点病院(仮称)」「中核病院」というを整備し**、当該医療機関においてがんゲノム医療を提供することが適切である。

現在、がん医療は、厚生労働省が指定するがん診療連携拠点病院等（拠点病院という）を中心とした仕組みにより提供されている。がんゲノム医療提供体制の構築に当たっては、通常のがん医療とがんゲノム医療とを一体として提供するため、**中核病院を、拠点病院の仕組みに位置づけ**、中核病院が提供するがんゲノム医療の状況を踏まえつつ、**段階的に、全ての都道府県でがんゲノム医療の提供が可能となることを目指す**必要がある。

がんゲノム医療の実施に必要な要件

- ① パネル検査を実施できる体制がある（外部機関との委託を含む）
- ② パネル検査結果の医学的解釈可能な専門家集団を有している（一部の診療領域について他機関との連携により対応することを含む）
- ③ 遺伝性腫瘍等の患者に対して専門的な遺伝カウンセリングが可能である
- ④ パネル検査等の対象者について一定数以上の症例を有している
- ⑤ パネル検査結果や臨床情報等について、セキュリティが担保された適切な方法で収集・管理することができ、必要な情報については「がんゲノム情報管理センター」に登録する
- ⑥ 手術検体等生体試料を新鮮凍結保存可能な体制を有している
- ⑦ 先進医療、医師主導治験、国際共同治験も含めた臨床試験・治験等の実施について適切な体制を備えており、一定の実績を有している
- ⑧ 医療情報の利活用や治験情報の提供等について患者等にとって分かりやすくアクセスしやすい窓口を有している

がんゲノム医療の提供体制の将来像(案)

平成29年度中に厚生労働省が
がんゲノム医療中核拠点病院(案)を指定

第2回がんゲノム医療中核拠点病院(仮称)等
の指定要件に関するサブワーキンググループ
(H29.9.11)資料4

将来像※

がんゲノム医療中核拠点病院(案)

がんゲノム医療中核拠点病院(案)

- ・人材育成機能
 - ・診療支援
 - ・治験・先進医療主導
 - ・研究開発
- などが求められる。

遺伝子パネル検査の
医学的解釈が自施設
で完結できる。

がんゲノム医療連携病院(案)

がんゲノム医療拠点病院(案)

遺伝子パネル検査による
医療をがんゲノム医療中
核拠点病院(仮称)等と連
携して行う。

がんゲノム医療連携病院(案)

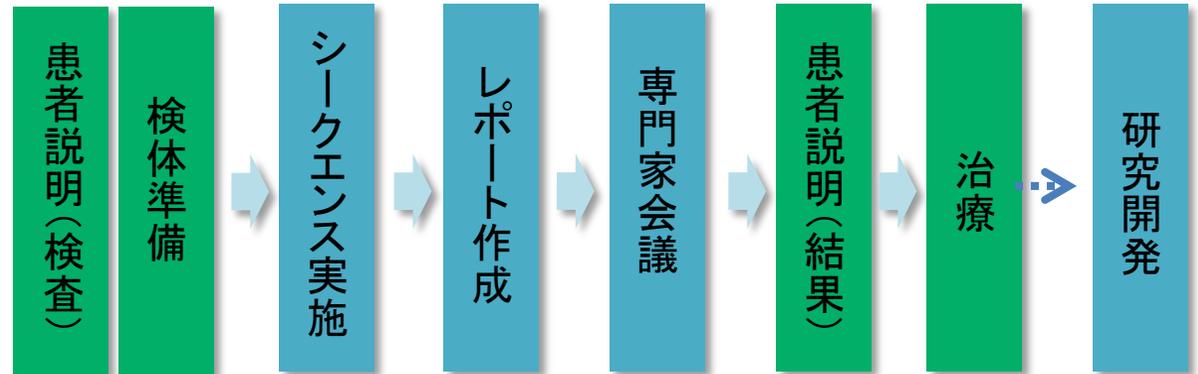
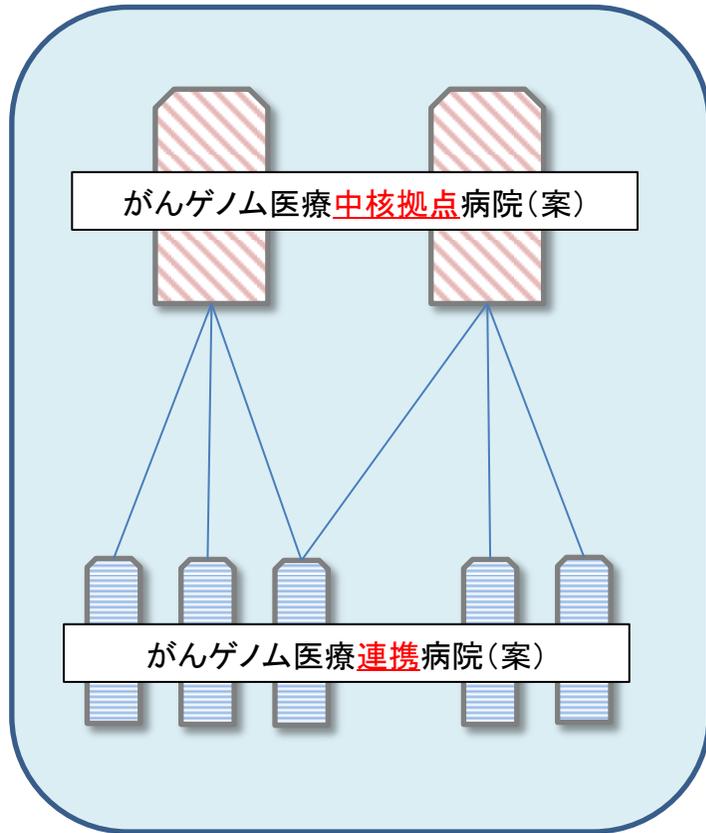
※遺伝子パネル検査の状況を踏まえ整備

がんゲノム医療中核拠点病院(案)が申請

がん診療連携拠点病院等＋小児がん拠点病院

がんゲノム医療の提供体制のイメージと 求められる機能(案)

第2回がんゲノム医療中核拠点病院(仮称)等の
指定要件に関するサブワーキンググループ
(H29.9.11)資料4



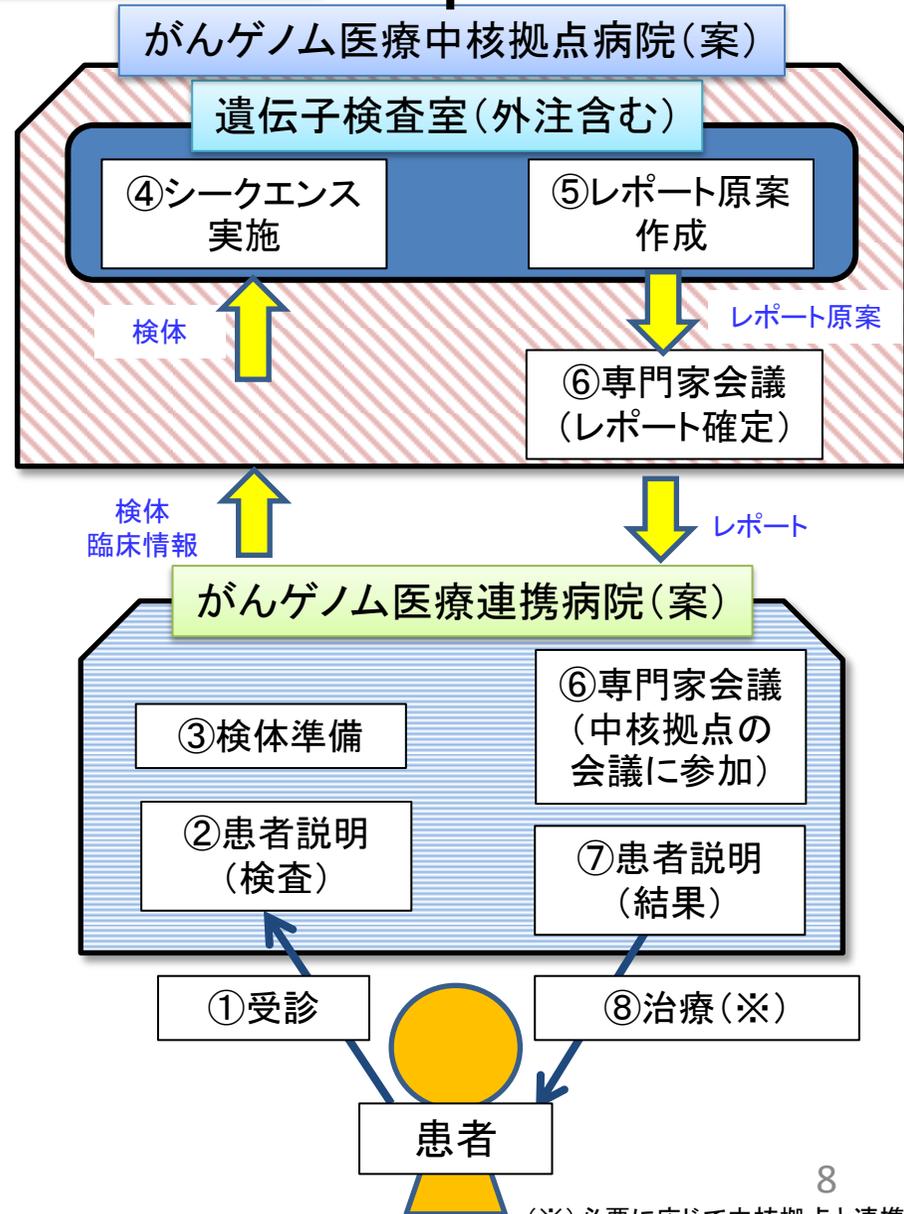
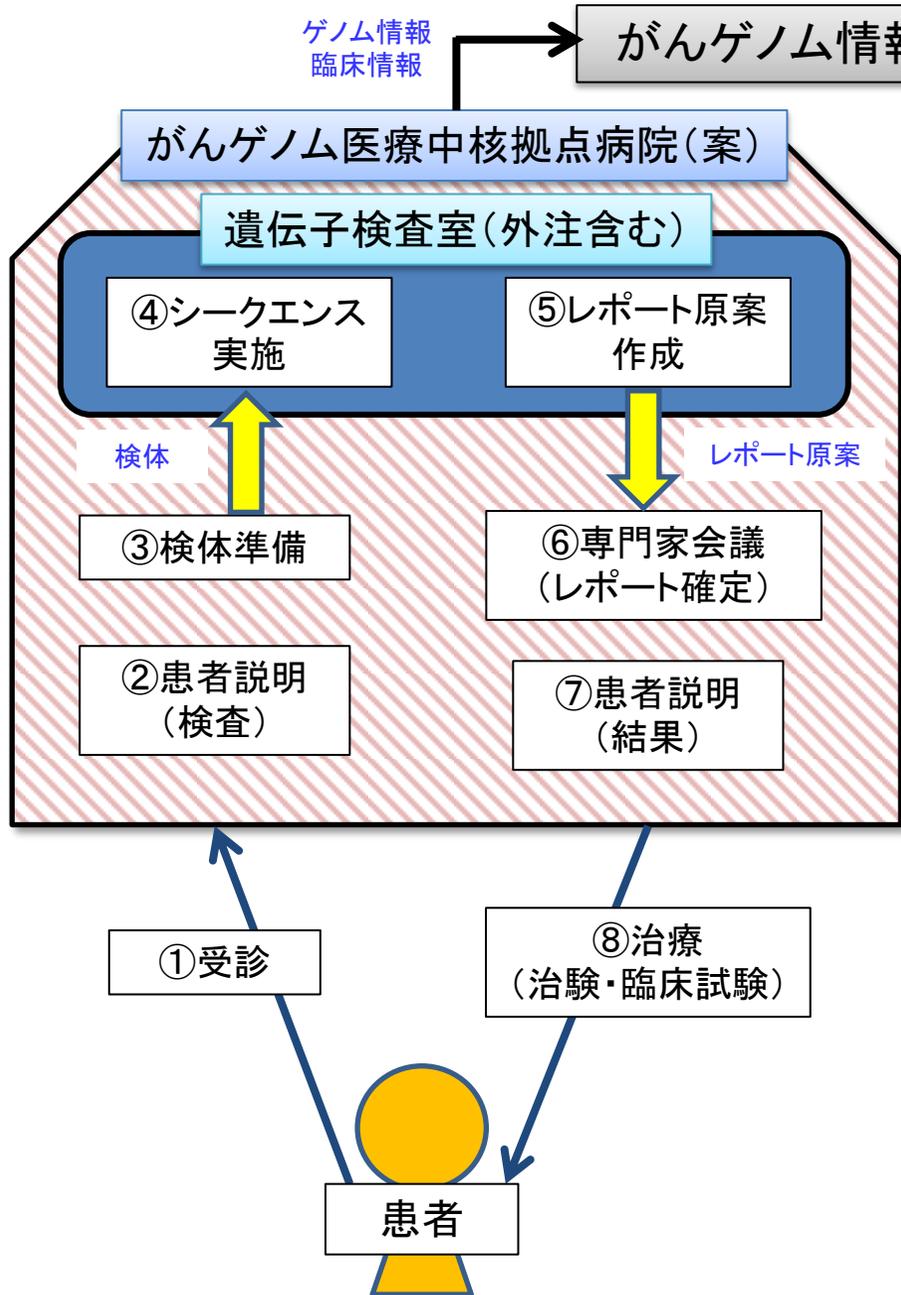
| | 患者説明 検体準備 | シーケ ンス実施 | レポート 作成 | 専門家 会議 | 患者 説明 | 治療 | 研究 開発 |
|----------|--------------|--|------------|-----------|----------|------------|----------|
| 中核 拠点 | 必須 | 必須 (外注可) | 必須 | | 必須 | 必須 (※1) | 必須 |
| 連携 | 必須 | <ul style="list-style-type: none"> ・中核拠点に依頼 ・中核拠点の会議等に参加 | | | 必須 | 必須 (※2) | 協力 |

※1 がんゲノム医療中核拠点病院(案)においては、未承認薬や適応外薬へのアクセスを確保するために、治験(医師主
導含む)や先進医療を主導的に実施できる体制が必要ではないか。

※2 がんゲノム医療連携病院(案)においては、上記の治験や先進医療に参加できる体制が必要ではないか。

がんゲノム診療体制のイメージ(案)

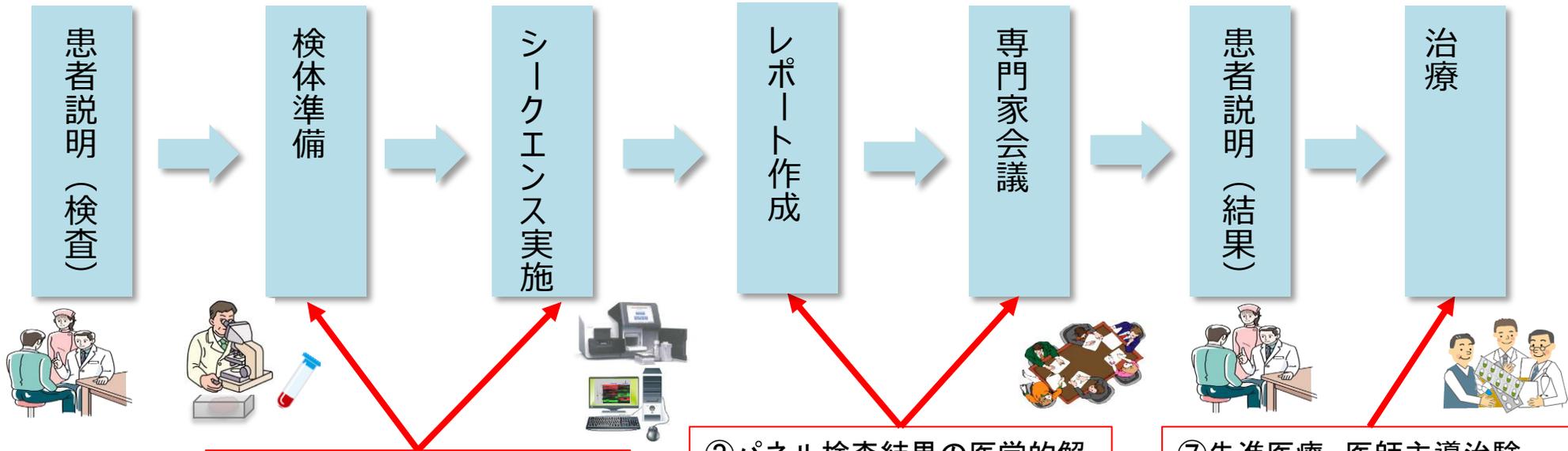
第2回がんゲノム医療中核拠点病院(仮称)等の指定要件に関するSWG(H29.9.11)資料4



遺伝子パネル検査の流れ

第2回がんゲノム医療中核拠点病院(仮称)等の指定要件に関するサブワーキンググループ(H29.9.11)資料4

③ 遺伝性腫瘍等の患者に対して専門的な遺伝カウンセリングが可能である



① パネル検査を実施できる体制がある(外部機関との委託を含む)

② パネル検査結果の医学的解釈可能な専門家集団を有している(一部の診療領域について他機関との連携により対応することを含む)

⑦ 先進医療、医師主導治験、国際共同治験も含めた臨床試験・治験等の実施について適切な体制を備えており、一定の実績を有している

- ④ パネル検査等の対象者について一定数以上の症例を有している
- ⑤ パネル検査結果や臨床情報等について、セキュリティが担保された適切な方法で収集・管理することができ、必要な情報については「がんゲノム情報管理センター」に登録する
- ⑥ 手術検体等生体試料を新鮮凍結保存可能な体制を有している
- ⑧ 医療情報の利活用や治験情報の提供等について患者等にとって分かりやすくアクセスしやすい窓口を有している

方向性

- がん診療連携拠点病院等の中で、がんゲノム医療を牽引しうる高度な機能を有する医療機関を、「がんゲノム医療中核拠点病院(案)」(以下、がんゲノム中核拠点という。)として指定する。
- 一方、がんゲノム医療を必要とするがん患者が、全国どこにいても、がんゲノム医療を受けられる体制を段階的に構築する必要がある。



論点

- がんゲノム中核拠点の要件とともに、がんゲノム中核拠点と連携してがんゲノム医療を提供する医療機関のあり方について検討いただきたい。
- がんゲノム中核拠点の指定要件に関しては、がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会報告書に示されている「がんゲノム医療の実施に必要な要件」の8項目について具体化していただきたい。
- がんゲノム医療連携病院(案)のあり方に関しては、がんゲノム医療中核拠点病院(案)の要件を参考に検討してはどうか。

がんゲノム医療中核拠点病院(案)の指定要件の考え方(案)①

| | がんゲノム医療中核拠点病院(案) |
|--|---|
| <p>① パネル検査を実施できる体制がある(外部機関への委託を含む)</p> | <p>＜遺伝子パネル検査のための検体準備＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ・外部認定を受けた病理検査室 ・外部認定を受けた臨床検査室 ・適切な検体の保存、選択、手順 ・以下の職種の配置 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 病理診断に携わる医師 ✓ 臨床検査技師 <p>＜シーケンスの実施＞</p> <ul style="list-style-type: none"> ・(施設内で実施する場合)外部認定を受けたもしくは外部認定に準拠した体制を有する遺伝子関連検査室 ・(施設外の検査機関へ外注する場合)外部認定を受けた外部検査機関 ・(施設外の医療機関へ外注する場合)外部認定を受けたもしくは外部認定に準拠した体制を有する外部医療機関 ・外注する場合は、適正な契約の下、遺伝子パネル検査を依頼できる環境 |
| <p>② パネル検査結果の医学的解釈可能な専門家集団を有している(一部の診療領域について他機関との連携により対応することを含む)</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・遺伝子パネル検査の結果を医学的に解釈するための多職種検討会(エキスパートパネル)の定期的な開催 ・当該施設が担当した遺伝子パネル検査の結果は、エキスパートパネルで検討 ・エキスパートパネルは、以下の職種で構成 <ul style="list-style-type: none"> ✓ 薬物療法に関する専門的な知識及び技能を有する医師(領域が異なる医師が複数) ✓ 遺伝医学に関する専門的な知識を有する医師 ✓ 遺伝医学に関する専門的な遺伝カウンセリング技術を有する者 ✓ 病理診断に携わる医師 ✓ 分子遺伝学やがんゲノム医療に関する十分な知識を有する研究者 ✓ バイオインフォマティクスに関する十分な知識を有する研究者 ✓ 当該患者の主治医または担当医 |

がんゲノム医療中核拠点病院(案)の指定要件の考え方(案)②

| | がんゲノム医療中核拠点病院(案) | | | | | | | | |
|--|---|---------|-----------|-----------|-----------|----------------|-------------|------------|-----------|
| <p>③ 遺伝性腫瘍等の患者に対して専門的な遺伝カウンセリングが可能</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・複数診療科と連携可能とするため、遺伝カウンセリング等を行う部門の設置 ・遺伝医学に関する専門的な知識を有する医師と遺伝医学に関する専門的な遺伝カウンセリング技術を有する者の配置 ・遺伝子パネル検査の補助説明を行ったり、必要時に遺伝カウンセリングにつないだりする者の配置 ・遺伝性腫瘍の遺伝カウンセリングについて、一定の実績 ・遺伝性腫瘍に関する遺伝学的検査について、一定の実績 ・遺伝子パネル検査の二次的所見として対応方法が存在する生殖細胞系列変異が同定された場合の対応方針について、自施設内において明文化された対応方針を制定 | | | | | | | | |
| <p>④ パネル検査等の対象者について一定数以上の症例を有している</p> | <p>(がん診療連携拠点病院であれば、対象者として一定の症例数は有していると判断できるのではないか。)</p> <p>【参考】がん診療連携拠点病院の指定要件における診療実績</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="padding-right: 20px;">院内がん登録数</td> <td>年間 500件以上</td> </tr> <tr> <td>悪性腫瘍の手術件数</td> <td>年間 400件以上</td> </tr> <tr> <td>がんに係る化学療法のべ患者数</td> <td>年間 1,000人以上</td> </tr> <tr> <td>放射線治療のべ患者数</td> <td>年間 200人以上</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> ・がん診療連携拠点病院等に加え、小児がん拠点病院も選定の対象とする。 | 院内がん登録数 | 年間 500件以上 | 悪性腫瘍の手術件数 | 年間 400件以上 | がんに係る化学療法のべ患者数 | 年間 1,000人以上 | 放射線治療のべ患者数 | 年間 200人以上 |
| 院内がん登録数 | 年間 500件以上 | | | | | | | | |
| 悪性腫瘍の手術件数 | 年間 400件以上 | | | | | | | | |
| がんに係る化学療法のべ患者数 | 年間 1,000人以上 | | | | | | | | |
| 放射線治療のべ患者数 | 年間 200人以上 | | | | | | | | |
| <p>⑤ パネル検査結果や臨床情報等について、セキュリティが担保された適切な方法で収集・管理することができ、必要な情報については「がんゲノム情報管理センター(仮称)」に登録する</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・「がんゲノム情報管理センター(仮称)」(今後整備予定: 国立がん研究センターへの整備が相当と考える)に、臨床情報やゲノム情報等の必要な情報を登録すること ・がんゲノム医療に係るデータ管理を行う部門の設置 ・同部門に責任者を配置 ・がんゲノム医療を受ける患者の臨床情報及びゲノム情報の収集・管理を担当する者の配置 ・臨床情報等について、セキュリティが担保された適切な方法で収集・管理することができる体制の整備 | | | | | | | | |

がんゲノム医療中核拠点病院(案)の指定要件の考え方(案)③

| がんゲノム医療中核拠点病院(案) | |
|--|--|
| ⑥ 手術検体等生体試料を新鮮凍結保存可能な体制を有している | <ul style="list-style-type: none"> ・がん組織および非がん組織等のペアの凍結保存を含む臓器横断的バイオバンク体制 ・組織検体については、日本病理学会による「ゲノム研究用病理組織検体取扱い規程」及び「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」等に従って取扱 |
| ⑦ 先進医療、医師主導治験、国際共同治験も含めた臨床試験・治験等の実施について適切な体制を備えており、一定の実績を有している | <ul style="list-style-type: none"> ・未承認薬又は適応拡大に関するがん薬物療法に関する企業治験、医師主導治験、先進医療Bについて一定の実績(複数年にわたり) ・上記を主導的に実施した経験 ・これらの臨床試験を適切に実施できる、臨床研究中核病院水準の体制 |
| ⑧ 医療情報の利活用や治験情報の提供等について患者等にとって分かりやすくアクセスしやすい窓口を有している | <ul style="list-style-type: none"> ・臨床研究中核病院水準の、患者・研究対象者等相談窓口の常設並びに患者及び研究対象者等からの苦情、相談に応じられる体制 |
| ※ その他 | <ul style="list-style-type: none"> ・がんゲノム医療を統括する部門が必要ではないか ・人材育成機能や、連携病院への診療支援機能が必要ではないか。 ・整備については地域性を考慮すべきではないか。 ・呼称については「がんゲノム医療中核拠点病院」とし、連携する病院については「がんゲノム医療連携病院」とすべきではないか。 |

がんゲノム医療中核拠点病院等の 指定要件(案)

厚生労働省健康局
がん・疾病対策課

＜ がんゲノム医療の実施に必要な要件 ＞

- ① パネル検査を実施できる体制がある（外部機関との委託を含む）
- ② パネル検査結果の医学的解釈可能な専門家集団を有している
（一部の診療領域について他機関との連携により対応することを含む）
- ③ 遺伝性腫瘍等の患者に対して専門的な遺伝カウンセリングが可能である
- ④ パネル検査等の対象者について一定数以上の症例を有している
- ⑤ パネル検査結果や臨床情報等について、セキュリティが担保された適切な方法で収集・管理することができ、必要な情報については「がんゲノム情報管理センター」に登録する
- ⑥ 手術検体等生体試料を新鮮凍結保存可能な体制を有している
- ⑦ 先進医療、医師主導治験、国際共同治験も含めた臨床試験・治験等の実施について適切な体制を備えており、一定の実績を有している
- ⑧ 医療情報の利活用や治験情報の提供等について患者等にとって分かりやすくアクセスしやすい窓口を有している 17

1. パネル検査を実施できる体制がある

| がんゲノム医療中核拠点病院(案) | がんゲノム医療連携病院(案) |
|--|---|
| <p>① 遺伝子パネル検査を適切に実施するため、以下の体制を整備すること。なお、一部の工程の外部委託は可とする。</p> <p>(ア) 外部機関による技術能力についての施設認定(以下、「第三者認定」という。)を受けた臨床検査室を有すること。</p> <p>(イ) 遺伝子パネル検査のための生体試料のうち組織検体については、病理検査室において、日本病理学会が作成した「ゲノム研究用病理組織検体取扱い規程」や「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」を参考に明文化された手順に従って処理・記録及び保管されていること。なお、当該病理検査室は第三者認定を受けていること。ただし、病理検査室の第三者認定は、2年間の経過措置を設ける。</p> <p>(ウ) 当該病理検査室においては、病理検体の取扱いに精通し、もっぱら病理診断に携わり、その領域で高い専門性を認知された常勤の医師を複数名、及び病理検体の取扱いに精通し、もっぱら病理組織標本作製に携わり、その領域で高い専門性を認知された常勤の臨床検査技師を1名以上配置すること。</p> <p>(エ) 第三者認定を受けた又は第三者認定に準拠した体制を有する自施設内の検査室において、明文化された手順に従って品質保証された遺伝子パネル検査が実施・記録できること。又は、第三者認定を受けた又は第三者認定に準拠した体制を有する外部医療機関、もしくは第三者認定を受けた外部検査機関と適正な契約の下、遺伝子パネル検査を依頼できる環境を維持可能であること。</p> | <p>① 遺伝子パネル検査を適切に実施するため、以下の体制を整備すること。</p> <p>(ア) 第三者認定を受けた臨床検査室を有することが望ましい。</p> <p>(イ) 遺伝子パネル検査のための生体試料のうち組織検体については、病理検査室において、日本病理学会が作成した「ゲノム研究用病理組織検体取扱い規程」や「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」を参考に明文化された手順に従って処理・記録及び保管されていること。なお、当該病理検査室は第三者認定を受けていることが望ましい。</p> <p>(ウ) 当該病理検査室においては、病理検体の取扱いに精通し、もっぱら病理診断に携わり、その領域で高い専門性を認知された常勤の医師を1名以上、及び病理検体の取扱いに精通し、もっぱら病理組織標本作製に携わり、その領域で高い専門性を認知された常勤の臨床検査技師を1名以上配置すること。</p> <p>② 遺伝子パネル検査の検体については、連携するがんゲノム医療中核拠点病院(案)に速やかに送付できる体制を整備していること。</p> |

2. パネル検査結果の医学的解釈可能な専門家集団を有している (一部の診療領域について他機関との連携により対応することを含む)

| がんゲノム医療中核拠点病院(案) | がんゲノム医療連携病院(案) |
|---|--|
| <p>① 遺伝子パネル検査の結果を医学的に解釈するための多職種検討会(以下、エキスパートパネルという。)を月1回以上開催すること。 当該施設内で実施した、もしくは1. の基準を満たす外部機関に委託した、又は遺伝子パネル検査に関して連携する医療機関(以下、がんゲノム医療連携病院(仮称)という。)から委託された遺伝子パネル検査の結果をエキスパートパネルで検討すること。</p> | <p>① がんゲノム医療中核拠点病院(案)と連携して、定期的を開催される多職種検討会(以下、エキスパートパネルという。)に参加すること。 なお、参加の方法についてはテレビ会議等の活用も検討すること。</p> <p>② エクスパートパネルにて示された内容については当該施設で患者に説明できる体制を整備すること。</p> |

2. パネル検査結果の医学的解釈可能な専門家集団を有している (一部の診療領域について他機関との連携により対応することを含む)

| がんゲノム医療中核拠点病院(案) | がんゲノム医療連携病院(案) |
|--|----------------|
| <p>②エキスパートパネルは、以下の医療従事者や専門家から構成されること。なお、エキスパートパネルには、検討する患者の主治医、もしくは主治医に代わる者が参加すること。</p> <p>(ア)薬物療法に関する専門的な知識及び技能を有し、その分野での専門性が認知された領域の異なる複数名の常勤の医師を配置すること。</p> <p>(イ)遺伝医学に関する専門的な知識を有する医師を1名以上配置すること。当該者は、以下3.の「遺伝性腫瘍等の患者に対して専門的な遺伝カウンセリング」を当該施設で担当している者であること。</p> <p>(ウ)遺伝医学に関する専門的な遺伝カウンセリング技術を有する者を1名以上配置すること。当該者は、以下3.の「遺伝性腫瘍等の患者に対して専門的な遺伝カウンセリング」を当該施設で担当している者であること。</p> <p>(エ)もっぱら病理診断に携わる常勤の医師を複数名配置すること。</p> <p>(オ)分子遺伝学やがんゲノム医療に関する十分な知識を有する専門家を1名以上配置すること。なお、当該者は、申請時点からさかのぼって3年間にがんゲノム医療ないしがんゲノム研究に関する欧文査読済み論文(筆頭著者ないし責任著者)があることが望ましい。</p> | |

2. パネル検査結果の医学的解釈可能な専門家集団を有している (一部の診療領域について他機関との連携により対応することを含む)

| がんゲノム医療中核拠点病院(案) | がんゲノム医療連携病院(案) |
|--|----------------|
| <p>(カ)次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析等に必要十分なバイオインフォマティクスに関する十分な知識を有する研究者を1名以上配置すること。なお、当該者は、申請時点からさかのぼって3年間にがんゲノム医療ないしがんゲノム研究に関する欧文査読済み論文(共著を含む)があることが望ましい。</p> | |

3. 遺伝性腫瘍等の患者に対して専門的な遺伝カウンセリングが可能である

| がんゲノム医療中核拠点病院(案) | がんゲノム医療連携病院(案) |
|---|---|
| <p>以下の全ての要件を満たすこと。</p> <ul style="list-style-type: none">① 組織上明確に位置づけられた遺伝カウンセリング等を行う部門を設置し、複数の診療科と連携可能な体制であること。なお、当該部門の名称については規定しない。② 当該部門の長として、遺伝医学に関する専門的な知識を有する常勤の医師を配置すること。③ 当該部門には、遺伝医学に関する専門的な知識を有する医師を1名以上配置すること。当該医師は部門の長と重複しても可とする。④ 当該部門には、遺伝医学に関する専門的な遺伝カウンセリング技術を有する者を1名以上配置すること。 | <p>以下の全ての要件を満たすこと。</p> <ul style="list-style-type: none">① 組織上明確に位置づけられた遺伝カウンセリング等を行う部門を設置し、複数の診療科と連携可能な体制であること。なお、当該部門の名称については規定しない。② 当該部門の長として、遺伝医学に関する専門的な知識を有する常勤の医師を配置すること。③ 当該部門には、遺伝医学に関する専門的な知識を有する医師を1名以上配置すること。当該医師は部門の長と重複しても可とする。④ 当該部門には、遺伝医学に関する専門的な遺伝カウンセリング技術を有する者を1名以上配置すること。 |

3. 遺伝性腫瘍等の患者に対して専門的な遺伝カウンセリングが可能である

| がんゲノム医療中核拠点病院(案) | がんゲノム医療連携病院(案) |
|--|--|
| <p>以下の全ての要件を満たすこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ⑤ 当該部門の遺伝医学に関する専門的な知識を有する医師、及び遺伝医学に関する専門的な遺伝カウンセリング技術を有する者は、エキスパートパネルに参加すること。 ⑥ 当該部門において、遺伝性腫瘍を含めた遺伝カウンセリング(血縁者を含む)を年間10人程度に対して実施していること。 ⑦ 遺伝性腫瘍を含めた遺伝学的検査(血縁者検査を含む)を年間10件程度実施していること。なお、当該検査は、外部機関に委託した検査でも可とする。 ⑧ 遺伝子パネル検査の二次的所見として対応方法が存在する生殖細胞系列変異が同定された場合の対応方針について、自施設内において明文化された対応方針が定められていること。 ⑨ 患者に遺伝子パネル検査の説明を行ったり、遺伝子パネル検査にて二次的所見がみつかった際に遺伝カウンセリングへつないだりする者を複数名配置すること。 | <p>以下の全ての要件を満たすこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ⑤ 当該部門の遺伝医学に関する専門的な知識を有する医師、及び遺伝医学に関する専門的な遺伝カウンセリング技術を有する者は、エキスパートパネルに参加すること。 ⑥ 当該部門において、遺伝カウンセリング(血縁者を含む)を実施した実績があること。 ⑦ 遺伝学的検査(血縁者検査を含む)を実施した実績があること。なお、当該検査は外部委託による検査でも可とする。 ⑧ 遺伝子パネル検査の二次的所見として対応方法が存在する生殖細胞系列変異が同定された場合の対応方針について、自施設内において明文化された対応方針が定められていること。 ⑨ 患者に遺伝子パネル検査の説明を行ったり、遺伝子パネル検査にて二次的所見がみつかった際に遺伝カウンセリングへつないだりする者を1名以上配置すること。 |

4. パネル検査等の対象者について一定数以上の症例を有している

| がんゲノム医療中核拠点病院(案) | がんゲノム医療連携病院(案) | | | | | | | | |
|--|----------------|----------|-----------|----------|----------------|------------|------------|----------|--|
| <p>①当該施設は、厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等又は小児がん拠点病院であること。</p> <p>(国指定のがん診療連携拠点病院であれば、対象者として一定の症例数は有しているものと判断できるのではないか。)</p> <p>参考)がん診療連携拠点病院の指定要件における診療実績</p> <p>以下の項目をそれぞれ満たすこと。</p> <table><tr><td>院内がん登録数</td><td>年間500件以上</td></tr><tr><td>悪性腫瘍の手術件数</td><td>年間400件以上</td></tr><tr><td>がんに係る化学療法のべ患者数</td><td>年間1,000人以上</td></tr><tr><td>放射線治療のべ患者数</td><td>年間200人以上</td></tr></table> | 院内がん登録数 | 年間500件以上 | 悪性腫瘍の手術件数 | 年間400件以上 | がんに係る化学療法のべ患者数 | 年間1,000人以上 | 放射線治療のべ患者数 | 年間200人以上 | <p>①当該施設は、厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等又は小児がん拠点病院であること。</p> |
| 院内がん登録数 | 年間500件以上 | | | | | | | | |
| 悪性腫瘍の手術件数 | 年間400件以上 | | | | | | | | |
| がんに係る化学療法のべ患者数 | 年間1,000人以上 | | | | | | | | |
| 放射線治療のべ患者数 | 年間200人以上 | | | | | | | | |

5. パネル検査結果や臨床情報等について、セキュリティが担保された適切な方法で収集・管理することができ、必要な情報については「がんゲノム情報管理センター(仮称)」に登録する

| がんゲノム医療中核拠点病院(案) | がんゲノム医療連携病院(案) |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ① 患者に説明、同意の下「がんゲノム情報管理センター(仮称)」(今後整備予定)に、がんゲノム医療を受ける患者の臨床情報やゲノム情報等の必要な情報を登録できる体制を整備すること。 ② がんゲノム医療に係わるデータ管理を行う部門を設置すること。なお、当該部門の名称については規定しない。 ③ 責任者を同部門に配置すること。なお、当該者は常勤であること。 ④ がんゲノム医療を受ける患者の臨床情報およびゲノム情報を収集・管理する実務担当者を同部門に1名以上配置すること。なお、当該者は専従であることが望ましい。 ⑤ 臨床情報等について、セキュリティが担保された適切な方法で収集・管理することができる体制が整っていること。 | <ul style="list-style-type: none"> ① がんゲノム医療を受ける患者の臨床情報を、連携するがんゲノム医療中核拠点病院(案)に提供する体制を整備すること。 ② がんゲノム医療に係わるデータ管理を行う責任者を配置すること。 ③ 臨床情報について、セキュリティが担保された適切な方法で収集・管理することができる体制が整っていること。 |

6. 手術検体等生体試料を新鮮凍結保存可能な体制を有している

| がんゲノム医療中核拠点病院(案) | がんゲノム医療連携病院(案) |
|--|--|
| <p>以下の全ての要件を満たすこと</p> <p>① 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」及び「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が適用される研究において同意に基づき、がん組織および非がん組織等のペアの凍結保存を含め臓器横断的に検体を保管する体制があること。</p> <p>② 生体試料のうち組織検体については、第三者認定を受けた病理検査室において、日本病理学会が作成した「ゲノム研究用病理組織検体取扱い規程」や「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」を参考に、明文化された手順に従って検体処理、保管及び管理されること。ただし、病理検査室の第三者認定は、2年間の経過措置を設ける。</p> | <p>以下の全ての要件を満たすことが望ましい</p> <p>① 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」及び「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が適用される研究において同意に基づき、がん組織および非がん組織等のペアの凍結保存を含め検体を保管する体制があること。</p> <p>② 生体試料のうち組織検体については、病理検査室において、日本病理学会が作成した「ゲノム研究用病理組織検体取扱い規程」や「ゲノム診療用病理組織検体取扱い規程」を参考に明文化された手順に従って検体処理、保管及び管理されること。ただし、当該病理検査室は第三者認定を受けていることが望ましい。</p> |

7. 先進医療、医師主導治験、国際共同治験も含めた臨床試験・治験等の実施について適切な体制を備えており、一定の実績を有している

| がんゲノム医療中核拠点病院(案) | がんゲノム医療連携病院(案) |
|--|---|
| <p>以下の全ての要件を満たすこと</p> <p>① 当該施設において、未承認薬もしくは適応拡大に関するがん薬物療法の企業治験、医師主導治験、または先進医療Bに新規の患者を、過去3年間で合計100人以上登録した実績があること。</p> <p>② 当該施設において、新規の医師主導治験、先進医療Bを過去3年間で複数件主導的に実施していること。</p> | <p>以下の全ての要件を満たすこと</p> <p>① 当該施設において、未承認薬もしくは適応拡大に関するがん薬物療法の企業治験、医師主導治験、または先進医療Bに新規の患者を、過去3年間で合計2人以上登録した実績があること。ただし、小児を専門に扱う施設においては、小児に対するがん薬物療法の治験等が少ないことを考慮し、小児を対象とした企業治験、医師主導治験、または先進医療Bに新規の患者を、過去3年間で合計2人以上登録した実績があることとする。</p> |

7. 先進医療、医師主導治験、国際共同治験も含めた臨床試験・治験等の実施について適切な体制を備えており、一定の実績を有している

| がんゲノム医療中核拠点病院(案) | がんゲノム医療連携病院(案) |
|--|--|
| <p>①当該施設は臨床研究中核病院であることが望ましい。当該施設が臨床研究中核病院でない場合は、臨床研究中核病院に準拠して、医療法施行規則の一部を改正する省令(平成29年厚生労働省令第14号。以下「平成29年4月改正省令」という。)による改正後の省令第9条の25各号に掲げる体制※を有すること。</p> <p>※以下の体制</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 特定臨床研究を適正に実施するための体制 2) 特定臨床研究を支援する体制 3) 特定臨床研究を実施するに当たり統計的な解析等に用いるデータの管理を行う体制 4) 安全管理のための体制 5) 特定臨床研究の倫理的及び科学的な妥当性に関する審査体制 6) 特定臨床研究に係る金銭その他の利益の收受及びその管理の方法に関する審査体制 7) 特定臨床研究に係る知的財産の適切な管理及び技術の移転の推進のための体制 8) 広報及び啓発並びに特定臨床研究の対象者等からの相談に応じるための体制 | <p>以下の全ての要件を満たすこと</p> <p>②当該施設においては以下のような医療安全に関する体制を整備していること。</p> <p>(ア)医療安全に関する体制整備を行うこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> i. 医療安全管理責任者を配置し、医療に係わる安全管理を行う部門(以下「医療安全管理部門」とする。)を設置すること。 ii. 医療安全管理部門には専任の医師、薬剤師及び看護師を配置すること。 iii. 医療に係わる安全管理のための指針の整備、委員会の開催、職員研修、事故報告等の医療安全に関する体制を整備すること。 |

8. 医療情報の利活用や治験情報の提供等について患者等にとって 分かりやすくアクセスしやすい窓口を有している

| がんゲノム医療中核拠点病院(案) | がんゲノム医療連携病院(案) |
|---|--|
| <p>①当該施設が臨床研究中核病院でない場合は、臨床研究中核病院に準拠して、以下に定める患者・研究対象者等相談窓口を常設し、患者及び研究対象者等からの苦情、相談に応じられる体制を確保すること。</p> <p>(ア)患者・研究対象者等相談窓口の活動の趣旨、設置場所、担当者及びその責任者、対応時間等について、患者や研究対象者等に明示されていること。</p> <p>(イ)患者・研究対象者等相談窓口の活動に関し、相談に対応する職員、相談後の取扱い、相談情報の秘密保護、管理者への報告等に関する規約が整備されていること。</p> <p>(ウ)相談により、患者や研究対象者等が不利益を受けないよう適切な配慮がなされていること。</p> <p>(エ)患者及び研究対象者等の臨床研究に係る相談を幅広く受けること。</p> <p>②当該施設のがん相談支援センターにおいて、自施設におけるがんゲノム医療について、患者・家族等にわかりやすく情報提供できる体制を整備すること。</p> <p>(臨床研究中核拠点病院における「患者・研究対象者等相談窓口」の機能が該当するのではないか)</p> | <p>① 当該施設において、患者・研究対象者等相談窓口を常設し、患者及び研究対象者等からの苦情、相談に応じられる体制を確保すること。</p> <p>② 当該施設において、自施設におけるがんゲノム医療について、患者・家族等にわかりやすく情報提供できる体制を整備すること。</p> |

9. その他

| がんゲノム医療中核拠点病院(案) | がんゲノム医療連携病院(案) |
|---|---|
| <p>がんゲノム医療を統括する部門について</p> <ul style="list-style-type: none">がんゲノム医療を統括する部門を設置し、責任者として常勤の医師を同部門に配置すること。 <p>地域性の考慮について</p> <ul style="list-style-type: none">がんゲノム医療中核拠点病院の指定については地域性も考慮し、全国でがんゲノム医療が提供されること。 | <p>地域性の考慮について</p> <ul style="list-style-type: none">がんゲノム医療中核拠点病院が、がんゲノム医療連携病院を指名する場合は患者のアクセスや情報の共有などの利便性を考慮すること。 |

9. その他

| がんゲノム医療中核拠点病院(案) | がんゲノム医療連携病院(案) |
|---|---|
| <p>診療連携について</p> <ul style="list-style-type: none">がんに関する臨床試験・治験等について拠点病院等やがん患者に対し、情報提供を行うこと。臨床研究や治験等に関して必要に応じて連携する施設から紹介されたがん患者の受け入れを行うこと。遺伝カウンセリングに関して必要に応じて連携する施設から紹介されたがん患者の受け入れを行うこと。エキスパートパネルに関する解釈について、連携する施設に適切に情報提供を行うこと。連携する施設と協力し、がんゲノム医療に関する情報を集約すること。集約した情報についてはがんゲノム情報管理センターへの登録や、関係する医療機関やがん患者等に対して情報提供を行うこと。連携する施設の医療機関等の診療従事者も参加する合同のカンファレンスを毎年定期的を開催すること。 <p>人材育成について</p> <ul style="list-style-type: none">検体検査や検体(病理検体含む)の取扱いに関して、それに関係する医療従事者に対して必要な研修・講習の受講を促すこと。遺伝子パネル検査に関して、当該施設及び連携する施設のがんゲノム医療に携わる医師等を対象とした検査の意義や二次的所見の発生の可能性について等を含めた総合的な研修を実施すること。 | <p>診療連携について</p> <ul style="list-style-type: none">地域のがん診療連携拠点病院等から紹介されたがん患者の受け入れを行うこと。臨床研究や治験等に関して必要に応じて連携するがんゲノム医療中核拠点病院に患者を紹介すること。 |

がん遺伝子パネル検査（先進医療）の同意説明文書作成の留意点（案）

はじめに

- がん遺伝子パネル検査を用いた先進医療実施に係る患者の同意説明文書作成にあたって、がん遺伝子パネル検査に特徴的な説明項目について留意する必要があると考え、今回留意点（案）を作成した。
- 本案は、まだ検討段階であるものの、現時点において最低限必要と考えられる説明項目を示すことを意図している。申請医療機関は、より詳細な説明文書の作成に努めていただきたい。また、今後がん遺伝子パネル検査が、保険診療下で臨床実装されることを見据え、診療用ガイドラインの作成が別途進められている。それらが発表された際には、その内容にも沿った同意説明文書を作成いただきたい。

基本的な考え方

- がん細胞だけの変異を調べる検査の場合には、原則として「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の対象となり、指針で規定されている説明事項等を遵守すること。これに対して、がん細胞と生殖細胞系列の変異を同時に調べる検査の場合には、併せて「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の規定を遵守すること。
- ただし、上記指針はいずれも研究としての解析を行う場合について規定したものであり、臨床検査として実施する場合は、指針の精神は尊重されるべきものの、基本的に研究倫理指針の対象外であるが、日本医学会による「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011年)を遵守する必要がある。
- 以下では上記を前提として、がん遺伝子パネル検査に特徴的な説明項目についてのみ記載する。

盛り込むべきがん遺伝子パネル検査に特徴的な説明項目について

- がん遺伝子パネル検査の主な目的は、一人ひとりの患者に固有のがんの遺伝子の特徴を分析し、その結果を患者の治療選択に反映することであり、子孫に受け継がれる遺伝子変異を発見することが主要な目的ではないこと。
- がん遺伝子パネル検査を行っても、治療選択に役立つ情報が得られない可能性があること。また、候補となる薬剤が見つかったとしても、それが適応外であったり未承認であったりするため実際には使用できない可能性があること。
- 解析に用いた検体の品質によっては解析自体が不成功に終わる可能性があること
- 約数%の確率で生殖細胞系列変異が発見されることがあり、患者本人や血縁者に対する健康上の利益があると判断される場合は、その結果を説明する可能性が

あること（併せて遺伝性腫瘍一般に関する情報提供を行うこと）。（この点に関して、研究参加の際に結果説明を希望するか否かの意向を確認しても差し支えない。）

- 遺伝カウンセリング体制と費用負担について。
- がん遺伝子パネル検査で使用する生体試料の入手方法（特に試料の採取に侵襲を伴う場合にはその詳細）。
- 個人情報の管理体制（特に研究グループ内部に個人情報管理者を置く場合にはその旨）。
- がん遺伝子パネル検査の結果得られたデータは、がんゲノム情報レポジトリー（仮）に登録され、他の患者の診断のために役立てられること（診断の精度を上げるためにはデータ共有が重要であることの説明を含む）。また患者本人の同意が得られた場合には登録されたデータが研究等に二次的に利用される可能性があること。
- 海外にある者に対してデータの解析を委託したり、海外のデータベースにデータを登録する可能性がある場合はその旨。

粒子線治療にかかる報告書の修正案等の取扱いについて

1. 経緯

- 平成 29 年 10 月 5 日の本会議において、日本放射線腫瘍学会（以下、「学会」という。）より提出された「がんセンターにおける議論の概要」及び「先進医療 A として実施した粒子線治療にかかる報告書」について、以下の指摘がなされた。
 - ・学会による粒子線治療施設への監査の結果、一部の施設においてがんセンターの記載内容に不備を認めたことが報告されているが、それに対する対応方針が報告書内に示されていないのではないか。
 - ・がんセンターにおける議論について、科学的議論が十分でないものがあるのではないか。
- これらの指摘を踏まえ、学会に対して報告書の修正を依頼するとともに、がんセンターの質の担保と均てん化を目的として学会独自で作成したがんセンターの指針について提出を求めたところ。

2. 今後の取扱いについて

- 学会より提出された、修正後の報告書（参考資料 1）、及び学会が考える粒子線実施にかかるがんセンターの指針（参考資料 2）につき、先進医療会議で確認していただくこととする。

報告書

「先進医療 A として実施した粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）について」

日本放射線腫瘍学会・理事長

慶応義塾大学・医学部・放射線科学教室・教授 茂松直之

日本放射線腫瘍学会・理事・粒子線治療委員会委員長

筑波大学・医学医療系・放射線腫瘍学・教授 櫻井英幸

1. 全例登録事業の背景と目的

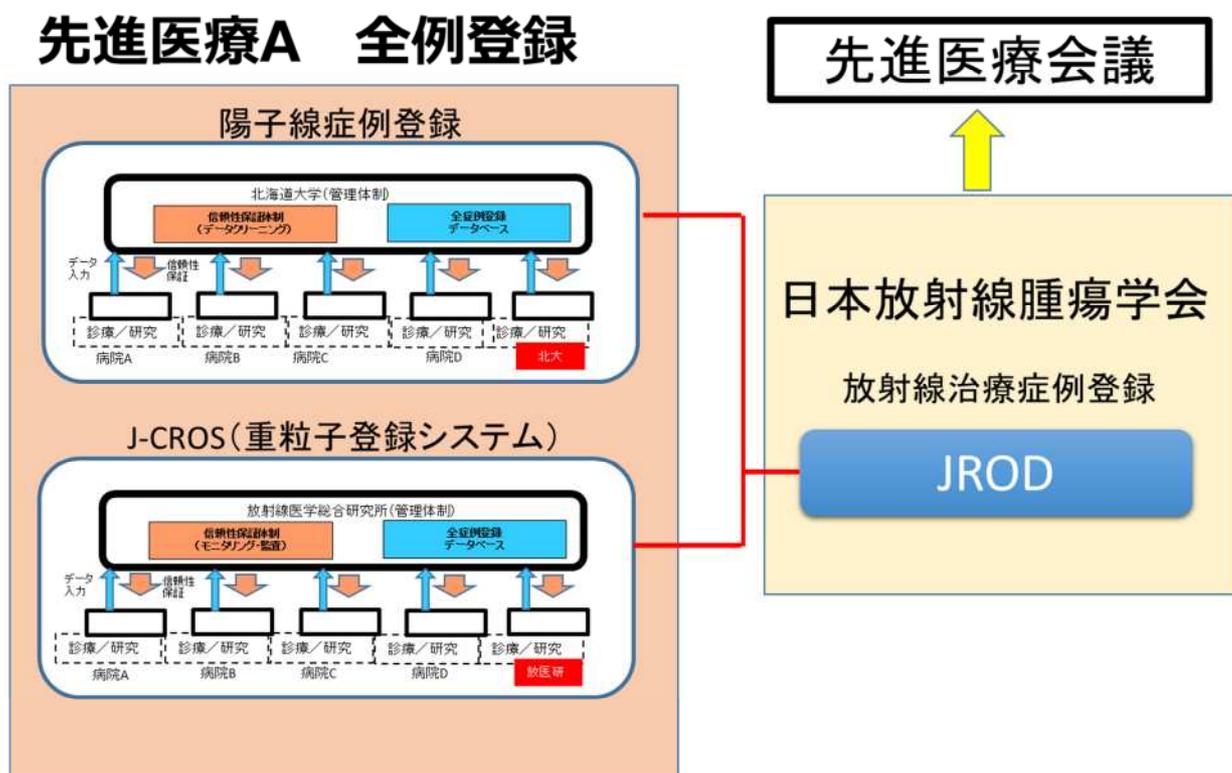
平成 28 年度から，先進医療 A として実施する粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）については，日本放射線腫瘍学会（以下，学会）主導による統一された治療方針に規定された適応症について，学会から提案された新たな施設基準で実施する取扱となった（先-5-4，28.1.14）．学会は，先進医療 A として実施する粒子線治療の統一治療方針ならびに同意説明文書を作成し，カンサーボードにおいて客観的な適応判定を実施したうえで，施設基準に基づいて粒子線治療を実施するよう各実施施設を指導してきた．また，学会は実施施設に対して訪問調査を行うとともに，実施状況を明らかにして将来にわたり有効性・安全性について適切な評価が行えるよう，全例登録システムを作成し運用することとした．

今回は，学会が行った登録データの集計とともに訪問調査実施状況について報告する．

2) 登録対象

2016 年 05 月 01 日から 2017 年 06 月 30 日までに先進医療 A として粒子線治療を開始したすべての患者．

3. 登録方法



全例登録の実施にあたり、陽子線治療は北海道大学、重粒子線治療は放射線医学総合研究所に研究事務局を置き、EDCを構築した。先進医療Aによる粒子線治療の患者情報は、各実施施設から入力され、研究事務局の臨床試験および統計学の専門家が、入力データの信頼性保証を実施した。

【研究事務局】

陽子線治療：北海道大学病院 臨床研究開発センター・生物統計室

大野浩太

重粒子線治療：放射線医学総合研究所・医療情報室

奥田保男

4. 登録内容と結果

1) 疾患別患者数（陽子線治療：38 統一方針）

| | | | |
|-------------|------|-----------------|-------|
| 陽子線治療全体 | 2549 | | |
| 脳脊髄腫瘍 | 計 | 22 | 0.9% |
| | | 神経膠腫 | 4 |
| | | 神経膠芽腫 | 6 |
| | | 胚細胞腫瘍 | 0 |
| | | 髄膜腫 | 8 |
| | | 下垂体腫瘍 | 2 |
| | | 頭蓋咽頭腫 | 0 |
| | | 髄芽腫 | 0 |
| | | 上衣腫 | 0 |
| | | 非定型奇形腫様／ラブドイド腫瘍 | 0 |
| | | 原始神経外胚葉腫瘍 | 0 |
| | | その他の稀な脳腫瘍 | 2 |
| 頭頸部腫瘍 | 計 | 208 | 8.2% |
| | | 鼻副鼻腔扁平上皮癌 | 27 |
| | | 頭頸部扁平上皮癌 | 51 |
| | | 頭頸部悪性黒色腫 | 24 |
| | | 嗅神経芽細胞腫 | 15 |
| | | 腺様嚢胞癌 | 46 |
| | | 唾液腺腫瘍 | 7 |
| | | 頭頸部非扁平上皮癌 | 38 |
| 肺・縦隔腫瘍 | 計 | 281 | 11.0% |
| | | 限局性肺癌 | 185 |
| | | 局所進行非小細胞肺癌 | 80 |
| | | 縦隔腫瘍 | 16 |
| 消化管腫瘍 | 計 | 142 | 5.6% |
| | | 局所進行食道癌 | 115 |
| | | 局所再発性直腸癌 | 27 |
| 肝胆膵腫瘍 | 計 | 622 | 24.4% |
| | | 肝細胞癌 | 377 |
| | | 肝内胆管癌 | 43 |
| | | 胆道癌 | 42 |
| | | 局所進行膵癌 | 160 |
| 泌尿器腫瘍 | 計 | 923 | 36.2% |
| | | 前立腺癌 | 889 |
| | | 膀胱癌 | 27 |
| | | 腎癌 | 7 |
| | | 精巣腫瘍 | 0 |
| 乳腺・婦人科 | 計 | 6 | 0.2% |
| | | 局所進行子宮頸癌、子宮体癌 | 6 |
| 骨軟部腫瘍 | 計 | 59 | 2.3% |
| | | 脊索腫、軟骨肉腫 | 17 |
| | | 骨肉腫 | 4 |
| | | その他の稀な骨軟部肉腫 | 38 |
| 転移性腫瘍 | 計 | 285 | 11.2% |
| | | 転移性肺腫瘍 | 49 |
| | | 転移性肝腫瘍 | 87 |
| | | 転移性リンパ節 | 149 |
| 統一治療方針以外の疾患 | 計 | 1 | 0.0% |

疾患別患者数（重粒子線治療：20 統一方針）

| | | | |
|-------------|------|----------------|-------|
| 重粒子線治療全体 | 1861 | | |
| 頭頸部・眼 | 計 | 119 | 6.4% |
| | | 頭頸部非扁平上皮癌及び涙腺癌 | 77 |
| | | 頭頸部悪性黒色腫 | 34 |
| | | 頭頸部扁平上皮癌 | 8 |
| 肺縦隔 | 計 | 153 | 8.2% |
| | | 局所進行非小細胞肺癌 | 23 |
| | | 限局性肺癌 | 130 |
| 消化管 | 計 | 60 | 3.2% |
| | | 局所進行食道癌 | 2 |
| | | 局所再発性直腸癌 | 28 |
| | | 大腸癌術後骨盤内再発 | 30 |
| 肝胆膵 | 計 | 281 | 15.1% |
| | | 肝細胞癌 | 160 |
| | | 肝内胆管癌 | 14 |
| | | 切除可能膵癌(術前) | 3 |
| | | 局所進行膵癌 | 104 |
| 泌尿器 | 計 | 1138 | 61.1% |
| | | 前立腺癌 | 1137 |
| | | 腎癌 | 1 |
| 乳腺・婦人科 | 計 | 16 | 0.9% |
| | | 局所進行子宮頸癌 | 12 |
| | | 局所進行子宮体癌 | 1 |
| | | 婦人科領域悪性黒色腫 | 3 |
| 転移 | 計 | 92 | 4.9% |
| | | 転移性肺腫瘍 | 25 |
| | | 転移性肝腫瘍 | 28 |
| | | 転移性リンパ節 | 39 |
| 統一治療方針以外の疾患 | 計 | 2 | 0.1% |

統一治療方針以外の疾患への治療は、同一施設で単発性転移性骨腫瘍に対する3例（陽子線治療1例、重粒子線治療2例）であった。3例とも平成28年6月の治療例であり、新たな先進医療Aへの変更直後で、統一治療方針の徹底がなされていなかったことが原因であった。

2) 患者背景

| | | 陽子線 | | 重粒子線 | | 合計 | |
|------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|
| 症例数 | | 2,549 | 100.0% | 1,861 | 100.0% | 4,410 | 100.0% |
| 性別 | 男 | 2,014 | 79.0% | 1,590 | 85.4% | 3,604 | 81.7% |
| | 女 | 535 | 21.0% | 271 | 14.6% | 806 | 18.3% |
| 年齢 | 平均 | 68.0 | | 68.5 | | | |
| | 中央値 | 69.0 | | 69.0 | | | |
| 全身状態 | PS 0-1 | 2,083 | 81.7% | 1,844 | 99.1% | 3,927 | 89.0% |
| | PS 2以上 | 55 | 2.2% | 17 | 0.9% | 72 | 1.6% |
| | 不明 | 411 | 16.1% | 0 | 0.0% | 411 | 9.3% |
| 重複癌 | なし | 2,222 | 87.2% | 1,605 | 86.2% | 3,827 | 86.8% |
| | あり | 294 | 11.5% | 254 | 13.6% | 548 | 12.4% |
| | 不明 | 33 | 1.3% | 2 | 0.1% | 35 | 0.8% |

3) キャンサーボード

| | | | | | |
|---------|--------------|--------|--------------|------|--|
| 粒子線治療全体 | 計 4558 | | | | |
| | キャンサーボード開催あり | | キャンサーボード開催なし | | |
| | 4541 | 99.6% | 17 | 0.4% | |
| 陽子線治療 | 計 2664 | | | | |
| | キャンサーボード開催あり | | キャンサーボード開催なし | | |
| | 2647 | 99.4% | 17 | 0.6% | |
| 重粒子線治療 | 計 1894 | | | | |
| | キャンサーボード開催あり | | キャンサーボード開催なし | | |
| | 1894 | 100.0% | 0 | 0.0% | |

(注) 件数で記載したため、総数が症例数よりも多くカウントされている。

4) 治療完遂度

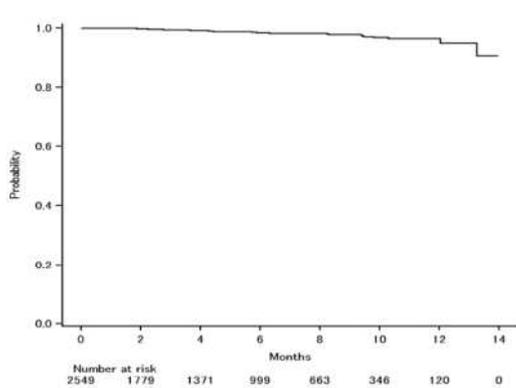
| | | 粒子線治療全体 | (%) | 陽子線治療 | 重粒子線治療 |
|-------|-------------------|---------|-------|-------|--------|
| 治療完遂度 | 予定治療完遂 | 4090 | 92.7% | 2316 | 1774 |
| | 予定治療完遂(8日以上の中絶あり) | 11 | 0.2% | 11 | 0 |
| | 予定の50%未満で中止・終了 | 10 | 0.2% | 9 | 1 |
| | 予定の50%以上で中止・終了 | 58 | 1.3% | 57 | 1 |
| | 遂行程度不詳で中止・終了 | 0 | 0.0% | 0 | 0 |
| | 対象期間終了時点で治療中 | 238 | 5.4% | 153 | 85 |
| | その他 | 3 | 0.1% | 3 | 0 |
| | 不明 | 0 | 0.0% | 0 | 0 |

対象期間終了時点で治療中の238症例を除く4172例の予定治療完遂率は98.3%であった。予定治療が非完遂であった理由は、原疾患による状態の悪化22例(0.5%)、治療の有害事象によるもの18例(0.4%)、治療に関連しない有害事象8例(0.2%)、等であった。

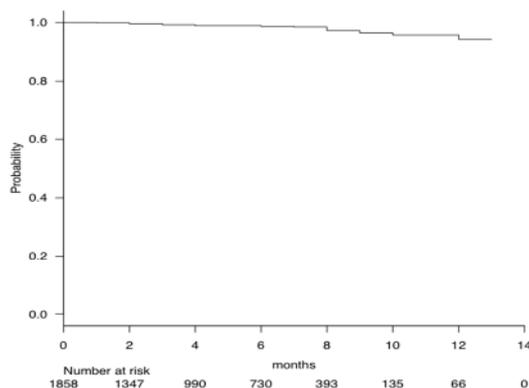
5) 生存率

| | 1年全生存率 | 1年無再発率 | 1年局所制御率 | 1年無続発がん率 |
|------|--------|--------|---------|----------|
| 陽子線 | 96.60% | NA | NA | NA |
| 重粒子線 | 94.30% | NA | NA | NA |

(注) NA: not available. 初年度で1年以上追跡例が少なく、統計学的に打ち切り例が多くなるため。



陽子線治療の全生存率



重粒子線治療の全生存率

6) 有害事象 (早期, 晩期)

| 早期有害事象 | | | | | | |
|--------|------|--------------|------|--------|--------|--------|
| | 全例 | Grade3以上(合計) | (%) | Grade3 | Grade4 | Grade5 |
| | 4410 | 130 | 2.9% | 125 | 5 | 0 |
| 陽子線治療 | 2549 | 66 | 2.6% | 63 | 3 | 0 |
| 重粒子線治療 | 1861 | 64 | 3.4% | 62 | 2 | 0 |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| 晩期有害事象 | | | | | | |
| | 全例 | Grade3以上(合計) | | Grade3 | Grade4 | Grade5 |
| | 3373 | 25 | 0.6% | 24 | 1 | 0 |
| 陽子線治療 | 2010 | 17 | 0.8% | 16 | 1 | 0 |
| 重粒子線治療 | 1363 | 8 | 0.4% | 8 | 0 | 0 |

(注) 早期有害事象は全症例で、晩期有害事象は3か月以上の経過観察例で集計したため、早期、晩期の症例総数が異なっている。

7) 訪問調査

学会は、粒子線治療実施施設の訪問調査を実施している。平成28年度から29年度訪問調査の日程は以下の通りである。

| | 受入施設 | 調査日程 | JASTRO担当 |
|----|--------------------|------------------|-------------------|
| 1 | 北海道大学 | 1月11日(水)～12日(木) | 兵庫県立粒子線医療センター |
| 2 | 兵庫県立粒子線医療センター | 2月22日(水) | 北海道大学 |
| 3 | 相澤病院 | 6月5日(月) | 南東北 がん陽子線治療センター |
| 4 | 福井県立病院 | 6月13日(火) | 静岡がんセンター |
| 5 | 九州国際重粒子線がん治療センター | 6月20日(火)～23日(金) | 福井県立病院 |
| 6 | 群馬大学 | 6月28日(水) | 相澤病院 |
| 7 | 放医研 | 7月18日(火)～19日(水) | 国立がんセンター東病院 |
| 8 | 神奈川県立がんセンター | 7月19日(水) | 九州国際重粒子がん治療センター |
| 9 | 静岡県立静岡がんセンター | 7月21日(金) | 群馬大学 |
| 10 | メディポリス国際陽子線治療センター | 8月3日(木)～4日(金) | 放医研 |
| 11 | 南東北 がん陽子線治療センター | 9月7日(木)～8日(金) | 筑波大学 |
| 12 | 国立がん研究センター東病院 | 9月13日(水)～14日(木) | メディポリス国際陽子線治療センター |
| 13 | 筑波大学 | 12月11日(月)～12日(火) | 名古屋陽子線治療センター |
| 14 | 名古屋陽子線治療センター | 11月6日(月)～7日(火) | 神奈川県立がんセンター |
| 15 | 札幌禎心会病院 | | 未定 |
| 16 | 津山中央病院 がん陽子線治療センター | | 未定 |

【調査内容】

1. 実施済みの先進医療 A に関して適応症は適切か？
2. 先進医療 B で行うべき症例を先進医療 A で行っていないか？
3. 先進医療 A の計画に沿った患者経過観察体制が出来ているか？
4. データベースを入力する人材は確保されているか？
5. 標榜科は適切か？
6. 主として実施する責任医師は適切か？
7. 医師数は適切か？
8. 診療放射線技師は適切か？
9. 看護師は適切か？
10. 医学物理士は適切か？
11. 先進医療実施施設として医療機器保守管理体制が整備されているか？
12. 先進医療実施施設として倫理委員会が設置され適切に開催されているか？
13. 先進医療実施施設として医療安全管理委員会が設置され適切に開催されているか？
14. 日本放射線腫瘍学会への症例登録は適切か？
15. 日本放射線腫瘍学会の定めた同意文書を使用しているか？
16. 日本放射線腫瘍学会の定めた統一治療方針に基づいた治療を実施しているか？
17. 都道府県がん診療拠点病院に準じたキャンサーボードが設置され適切に開催されているか？
18. 日本放射線腫瘍学会の実施する訪問調査を受け入れ準備は十分か？

【結果】

学会から3名以上の訪問団を組織し、平成29年9月末において、11施設で訪問調査を終了した。調査の進め方は、病院事務書類の確認とともに、無作為に抽出されたカルテの閲覧を行いながら、担当医およびその他の医療職との面談形式で実施した。症例ごとに、紹介状、初回受診からの経過、カンサーボード実施内容、治療計画、説明と同意文書、治療後の経過観察などを確認した。

全体を通じて、先進医療としての実施について、適応の遵守、人員の配置、管理体制など施設基準を満たして実施されていることが確認できた。カンサーボードについては、その質の担保が重要と考えられるが、一部のカンサーボードにおいて、開催は確認できたがその内容の記載が不十分であるもの等が見られ、改善が指摘された事例も認められた。

残る施設についても、訪問調査を平成29年度内に実施する予定としている。

8) カンサーボードに関する調査と問題点の改善について

学会は、平成29年6月、各施設のカンサーボードの代表的な実施状況について3例ずつ記録の提出を指示し、カンサーボード構成員、討議内容等の状況を確認した。具体的な実施状況が不明な点があり、その点を明確にするため、平成29年7月にカンサーボードの実施状況について、粒子線治療委員会委員長が全施設の実務担当者に対して対面または電話でのヒアリングを実施した。また、訪問調査時に、一部のカンサーボードにおいて、開催は確認できたもののその内容の記載が不十分であるものが指摘された事例も認めた。いずれの施設でも、がん診療連携拠点病院の整備に関する指針に基づいたカンサーボードは設置されていたが、粒子線治療の適応判定のためのカンサーボードとして、学会が推奨するレベルとしては不十分な開催事例もあると考えられた。

これらの調査の結果、抽出された問題点は以下の通りであった。

- ①十分な審議を行うための構成員が参加していない開催事例がある。
- ②少数ではあるが、開催自体が確認できない症例がある（休日、学会などのため）。
- ③治療適応の議論において、治療法の選択などの科学的議論が十分でないものがある。

今後の対策として、粒子線治療実施施設における適切な適応症例判定のためのカンサーボードの質の担保と均てん化を目的とし、学会独自のカンサーボードの指針を策定することとした。この学会独自のカンサーボードの指針は、がん診療連携拠点病院の整備に関する指針におけるカンサーボードの要件に基づいた上で、作成している。

- ①については、各臓器・領域に関して、放射線腫瘍医以外の該当診療科の医師の参加を示したこと
- ②については、臨時カンサーボードを開催する等により、全ての症例でカンサーボードの結果に基づいた治療方針決定がなされることを示したこと

③については、カンサーボードでの議論およびその記録にあたっては、個々の患者の状況（疾患の状態、年齢、合併症など）を十分に理解したうえで、診療ガイドラインや他の科学的根拠に基づいて、専門家の立場から推奨できる治療法について議論し記載することを示したこと

でそれぞれ対応している。

今後は、本指針を粒子線治療実施全施設で共有し、訪問調査においても症例ごとに実施状況を確認することにより、カンサーボードの質の向上と維持について徹底するよう指導を行うこととした。

9) まとめ

平成 28 年度から先進医療 A における粒子線治療の実施にあたり、学会主導で全例登録システムを構築しデータ登録が開始された。当該期間（2016 年 05 月 01 日から 2017 年 06 月 30 日）の先進医療 A の実施数は 4410 例であった。

今後も、粒子線治療の全実施施設において施設基準を遵守しつつ適切に先進医療を実施するよう、学会として指導を続けてゆくとともに、エビデンスの創出に努力してゆく。

先進医療Aとして実施される粒子線治療の適応判定のためのカンサーボードの指針

日本放射線腫瘍学会・粒子線治療委員会

1. 「粒子線治療先進医療Aの施設基準」を満たしていること。すなわち、がん診療連携拠点病院の整備に関する指針におけるカンサーボード（注1）が設置されている、又はがん診療連携拠点病院の有するカンサーボードにおける治療方針等に基づいて実施する体制を有していること

（注1）：カンサーボード（がん診療連携拠点病院の整備に関する指針）

「手術、放射線診断、放射線治療、化学療法、病理診断及び緩和ケアに携わる専門的な知識及び技能を有する医師その他の専門を異にする医師等によるがん患者の症状、状態及び治療方針等を意見交換・共有・検討・確認等するためのカンファレンスをいう」

2. 各臓器・領域のカンサーボードにおいて、放射線腫瘍医の他に、院内、院外を問わず当該疾患の治療法となり得る治療（手術、薬物療法など）を実施する診療科の医師（注2）が参加していること。また、腫瘍内科医、放射線診断医、病理診断医、緩和ケア等に携わる専門的な知識及び技能を有する医師や、その他の専門を異にする医師等なども同時に参加しており、総合的に患者の治療方針を相談できるカンファレンスであることが望ましい。

【各臓器・領域と参加する診療科/医師】

- ・脳腫瘍（脳神経外科）
- ・頭頸部癌（耳鼻咽喉科または口腔外科）
- ・肺癌・縦隔腫瘍（呼吸器内科および呼吸器外科）
- ・消化器癌（消化器内科および消化器外科）
- ・泌尿器科癌（泌尿器科）
- ・婦人科癌（婦人科）
- ・骨軟部腫瘍（整形外科または同疾患の手術・薬物療法を担当する医師）

（注2）：粒子線治療を担当する外科医、内科医等は該当しない

3. 各臓器・領域のカンサーボードにおいて、当該疾患の治療法となり得る治療（手術、薬物療法など）を実施する診療科医師と患者情報を共有しつつ、リアルタイムに情報交換を実施すること。
4. 各臓器・領域のカンサーボードにおいて、職種および診療科を問わず適切な議長を決定し、議長の進行のもとで全参加者が平等に意見を述べられるよう配慮すること。
5. 紹介元ですでにカンサーボードが実施されている患者であっても、粒子線治療施設に紹介された後に、新たに適応判定のためのカンサーボードを実施すること。
6. 定期カンサーボードが開催できない場合には、臨時カンサーボードを開催する等により、全ての症例でカンサーボードの結果に基づいた治療方針決定がなされること。
7. 個々の患者のカンサーボードの記録を残すこと。具体的には以下のとおり。
 - ・手術や化学療法が不能又は非適応の場合には簡潔にその理由を記載すること。

- ・複数の治療が選択肢となる場合は、患者にとっての各々のメリット・デメリットが議論されたことを記載すること。
- ・記録すべき項目の目安について：開催日時，場所，参加者名，患者情報（疾患名，病期，併発症等治療検討にあたって必要な情報であるが，カルテ上自明なものは省略可能），標準治療，議論の概要等が挙げられる。
- ・議論およびその記録にあたっては，個々の患者の状況（疾患の状態，年齢，合併症など）を十分に理解したうえで，診療ガイドラインや他の科学的根拠に基づいて，専門家の立場から推奨できる治療法について議論し記載すること。（注3）

（注3）：がんボードの結論はあくまで各診療専門家が科学的根拠に基づいて判断した，治療の推奨及び優先順位であって，患者希望があるために特定の治療を推奨するという記載は望ましくはない。ただし，優先度が同程度と考えられる治療があった場合に，意思決定の場において患者の意思により治療選択が異なる可能性があれば，それを付記することはあり得る。

8. がんボードで推奨された治療法が患者に選択されなかった場合には，当該がんボードにおいてその情報を共有すること。

以上