

高度医療評価会議において承認された新規技術に
対する事前評価結果等について

先 - 3
2 2 . 4 . 1 6

整理 番号	技術名	事前評価 担当構成員 (敬称略)	総 評	適応症	医薬品・ 医療機器情報	保険給付されない費用 ^{※1※2} (「高度医療に係る費用」)	保険給付される費用 ^{※2} (「保険外併用療養費」)	その他 (事務的対応等)
007	パクリタキセル、カルボプラチン及びペバシズマブ併用療法並びにペバシズマブ維持療法	田中 憲一	適	再発卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌	一般名:ペバシズマブ 製品名:アバステン (中外製薬株式会社製)	13万9千円 (21回)	110万2千円	別紙1
008	パクリタキセル静脈内投与及びカルボプラチン腹腔内投与併用療法	田中 憲一	適	上皮性卵巣癌、卵管癌又は腹膜原発癌	一般名:パクリタキセル 製品名:パクリタキセル注「NK」 (日本化薬株式会社製) 製品名:パクリタキセル注「サワイ」 (沢井製薬株式会社製) 一般名:カルボプラチン 製品名:パラプラチン注射液 (プリストル・マイヤーズ株式会社製) 製品名:カルボプラチン点滴静注液「サンド」 (サンド株式会社製)	12万9千円 (6回)	71万1千円	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。

高度医療の内容 (概要)

高度医療の名称: パクリタキセル、カルボプラチン及びベバシズマブ併用療法並びにベバシズマブ維持療法

適応症: 再発卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌(詳細は別添参照)

内容:

(先進性)

進行卵巣癌、卵管癌及び原発性腹膜癌は、術後タキサン系抗癌剤及びプラチナ系抗癌剤併用による初回治療が奏効した患者においてもその60~70%が再発する。このうち治療終了後6ヶ月以上経過した後に再発する化学療法感受性再発症例に対して、現時点での標準化学療法はタキサン系抗癌剤及びプラチナ系抗癌剤の再投与である。しかし依然予後が不良のことが多いため更なる有効性の高い治療が望まれている。

ベバシズマブは Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) に対するモノクローナル抗体であり腫瘍増殖を促す血管新生を抑制し、現在は結腸・直腸癌と進行肺癌に保険適応がある。この VEGF 阻害剤は、基礎実験や第II相試験において再発卵巣癌、腹膜癌及び卵管癌に対してこれまでの抗腫瘍薬には見られなかった高い有効性を示している。

本高度医療は、このベバシズマブを、現在標準化学療法とされているタキサン系抗癌剤(パクリタキセル)及びプラチナ系抗癌剤(カルボプラチン)と併用し、さらに維持療法として単独投与することによって、予後を改善しようとするものである。

(概要)

この化学療法は21日間を1サイクルとして行い、パクリタキセルは第1日目に標準量(175mg/m²)を経静脈投与及びカルボプラチンを第1日目に標準量(※AUC 5 (mg/L)・h)を経静脈投与に加えて、ベバシズマブを第1日目に標準量(15mg/kg)を経静脈投与し、計6サイクルを行う。その後、維持療法としてベバシズマブを3週間毎に標準量(15mg/kg)を経静脈投与する。

※AUC: area under the blood concentration time curve(薬物血中濃度-時間曲線下面積)

(効果)

従来の標準化学療法にベバシズマブ併用し、さらにベバシズマブを維持療法として用いることによって、予後改善(生存期間と無増悪生存期間の延長)及びQOLの改善が期待できる。

(高度医療に係る費用)

合計21サイクル(併用療法として6サイクル+維持療法として15サイクル)のベバシズマブを投与した場合、高度医療にかかる一人あたりの試験薬剤費用は約909万円であるが、ベバシズマブは米国NCIより無償提供されるため、実際の高度医療にかかる費用は約13万9千円である。

【別添】 「パクリタキセル、カルボプラチン及びペバシズマブ併用療法並びにペバシズマブ維持療法」
の適応症（申請書類より抜粋）

選択基準

1. 患者は、現在再発している上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌もしくは卵管癌の組織学的診断を受けていなければならない。
2. 組織学的に、以下の上皮細胞型の患者が適格である。漿液性腺癌、類内膜腺癌、粘液性腺癌、未分化癌、明細胞腺癌、混合型上皮性悪性腫瘍、移行上皮癌、悪性ブレンナー腫瘍、またはその他の特定されていない腺癌。
3. 患者は、初回のプラチナ-タキサン療法（3サイクル以上）に対して完全奏効を示していなければならない。
4. 初回化学療法に対する完全奏効には以下の所見が含まれていなければならない：身体所見（Physical Exam）異常なし、内診異常なし、ベースラインで上昇していた場合は、CA125の正常化。必要条件ではないが、初回療法完了後に行われたいかなるX線評価（例：CT、MRI、PET/CTなど）においても、陰性である必要がある。
5. すべての患者は、初回化学療法（プラチナおよびタキサン両製剤）完了後6ヵ月以上、進行の臨床的所見がない無治療期間を経ている必要がある。初回療法には生物学的薬剤（ペバシズマブ）が含まれていてもよい。
6. 初回治療には、臨床的または病理学的完全奏効の後に維持療法が含まれることがある。しかしながら、殺細胞性化学療法による維持療法は、再発病変が立証される前の最低6ヵ月間は中断されていなければならない。生物学的薬剤による治療またはホルモン療法で維持療法を受けている患者は、初回殺細胞性化学療法完了後6ヵ月以上経過して再発が立証され、かつ、生物学的療法の最終投与から4週間以上経過していれば、適格である。
7. GOG-0198患者または生化学的もしくは測定不能な再発病変に対するホルモン療法を受けている患者は、初回殺細胞性化学療法完了後6ヵ月以上経過して再発が立証されれば、適格である。最後のホルモン療法から4週間以上経過していなければならない。
8. 患者は、CA-125の上昇（生化学的再発）または以下に記すような臨床的に明らかで、測定可能もしくは測定不能な再発病変によって、再発が確認されていなければならない。
 - 8.1 生化学的再発は、CA-125が基準値上限の2倍以上として定義される。CA-125が100U/mL未満の患者は、4週間経過するまでに確定のための2回目の測定を受けなければならない。100U/mL以上の患者は、確定のための測定をすることなく登録してもよい。適格性に関するCA-125評価は、穿刺もしくはその他の手術手技から4週間以上経過後に実施されなければならない。
注意：生化学的再発患者は、手術へのランダム化割付には不適格であり、化学療法へのランダム化割付のみの対象として考慮されるべきである。
 - 8.2 測定可能病変（RECIST）は、少なくとも一次元で正確に測定できる（最長径が記録される）1つ以上の病変と定義される。各病変は、従来の検査法、MRIまたはCTで測定する場合は20mm以上、ヘリカルCTで測定する場合は10mm以上でなければならない。
 - 8.3 測定不能病変には、症候性の腹水もしくは胸水、試験実施計画書3.142に定義されるようなRECIST基準に適合しない病変、または生検で確定診断された再発が含まれる。臨床的に明らかな測定不能病

変を有している患者においては、試験実施計画書 3.141 で定義されるような CA-125 の上昇が認められるか、または再発が組織学的に確認されなければならない。

注意：定義による臨床的に明らかな測定不能病変が認められる患者は、手術へのランダム化割付には不適格であり、化学療法へのランダム化割付のみの対象として考慮されるべきである。

9. 必要な検査所見：

9.1 骨髄機能：好中球数 (ANC) は $1,500/\text{mm}^3$ 以上。

9.2 血小板数： $100,000/\text{mm}^3$ 以上 (CTCAE Grade 0-1)。

9.3 腎機能：クレアチニンは 1.5mg/dL ($133 < \text{mol/l}$) 以下、またはクレアチニンクリアランスは 60mL/min 以上。

9.4 肝機能：総ビリルビンは基準値上限の 1.5 倍以下 (CTCAE Grade 1)。SGOT/AST およびアルカリフォスファターゼは、肝転移がない場合は基準値上限の 2.5 倍以下、肝転移がある場合は基準値上限の 5.0 倍未満。

9.5 患者の尿タンパク - クレアチニン比 (UPCR) は、 1.0mg/dL 未満でなければならない。

10. 腫瘍減量手術の候補でない患者は、化学療法のランダム化割付に適格となる。試験担当医師の判断で、完全な腫瘍減量が不可能な場合または病弱のため検査および debulking が不可能な場合、患者は腫瘍減量手術の候補とはみなされない。

11. 患者は、試験実施計画書 Section 7.0 で規定された登録前の観察・検査の実施基準をすべて満たしていなければならない。

12. 患者は、承認されたインフォームドコンセントおよび健康情報の公開許諾についての同意書に署名していなければならない。

13. 患者の GOG パフォーマンスステータスは、0、1、または 2 でなければならない。

14. 患者は、18 歳以上でなければならない。

除外規準

1. 前化学療法を 2 レジメン以上受けている患者 (維持療法はカウントしない)。

2. 併用免疫療法または放射線療法を受けている患者。

3. 腹腔または骨盤への放射線療法の既往がある患者。

4. 過去に境界悪性 (低悪性度) 上皮性癌 (Grade 0) の組織学的診断を受けて外科的に切除し、その後それとは関係なく新たに浸潤性上皮性卵巣癌または原発性腹膜癌を発症した患者は、試験実施計画書 Section 3.12 に記載した基準を満たしていれば、適格である。

5. 水分および栄養分の非経口投与を必要とし、部分的腸閉塞または腸穿孔の証拠を有する患者。

6. 腹部または骨盤内の腫瘍 (卵巣癌、卵管癌、および原発性腹膜癌以外) に対する化学療法の既往がある患者。ただし、限局した乳癌の補助化学療法が登録の 5 年以上前に完了しており、再発または転移が認められない患者は適格とする。

7. 原発性子宮体癌の同時重複または既往がある患者。ただし、以下の条件をすべて満たす場合にはその限りではない：病期は IB 期以下；筋層浸潤が浅層にとどまり、脈管もしくはリンパ管侵襲がない；乳頭状漿液性、明細胞性またはその他の FIGO Grade 3 の病変などの低分化亜型ではない。

8. コントロール不良の感染症を有する患者。

9. 本試験の順守を大幅に制限するか、患者に重度のリスクまたは生存率の低下をもたらすと思われる、悪性腫瘍に関係のない重度の内科疾患を併発している患者。
10. Grade 2以上の末梢神経障害がある患者。
11. カルボプラチンおよび／またはパクリタキセルもしくは化学的に類似する化合物にアレルギー反応の既往のある患者。ただし、これらの化学療法剤にアレルギー（過敏）反応がある患者が脱感作プログラムまたはプロトコル後の再治療に成功した場合は、除外しない。
12. チャイニーズハムスター卵巣細胞の産物またはその他の組換えヒト抗体またはヒト化抗体に対して過敏症であることが判明している患者。
13. 妊娠の可能性があり適切な避妊を行っていない患者、妊婦または授乳婦。
14. 非メラノーマ皮膚癌を除くその他の浸潤性悪性腫瘍があり、過去5年以内にその他の癌の存在を示す証拠があった（もしくはある）、または以前の癌の治療が本プロトコルの治療に禁忌である患者。
15. 活動性の出血があるか、または出血障害、血液凝固異常もしくは大血管浸潤を伴う腫瘍など出血のリスクが高い病理学的条件を有する患者。
16. 本試験の治療初日より5年以内に、原発性脳腫瘍、標準的な薬物療法ではコントロール不可能な痙攣、脳転移、もしくは脳卒中の既往を含む中枢神経障害の既往または身体所見（Physical Exam）での証拠がある患者。
17. 以下のような臨床的に重大な心血管疾患がある患者。
 - 17.1 重大な心臓伝導障害がある患者、すなわちPR間隔が0.24秒を超える、または2度もしくは3度の房室ブロックが認められる。
 - 17.2 収縮期に150mm Hgを超えるまたは拡張期に90mm Hgを超える、コントロール不良の高血圧。3.383登録前6ヵ月未満の心筋梗塞、不整脈もしくは不安定狭心症。
 - 17.3 New York Heart Association (NYHA) Grade 2以上のうっ血性心不全。
 - 17.4 投薬治療を必要とする重篤な不整脈。
 - 17.5 Grade 2以上の末梢血管疾患（例外：（24時間未満）外科的処置が不要で、一過性の虚血症状）。
 - 17.6 6ヵ月以内の脳血管障害（CVA）の既往。
18. 本試験の治療開始日前28日以内に大きな外科的処置、切開生検、抜歯もしくはその他の開放創をもたらす歯科的手術／処置、または重大な外傷を受けていたか、または本試験の期間中に大きな外科的処置の必要性がある患者。本試験の治療開始日前7日以内に血管内留置針もしくは生検が行われる可能性のある患者。
 - 18.1 治療前の二次的腫瘍減量手術を行う患者は、2サイクル目よりベバシズマブの投与を開始する。
 - 18.2 腫瘍減量以外の目的で治療前に手術を受ける患者も、Section 3.1の選択基準を満たしていれば、試験に参加することができる。ベバシズマブを含む群にランダム化割付された患者については、その手術から最低28日経過していることが参加の条件となる。

先進医療評価用紙(第1-2号)

先進技術としての適格性	
先進医療 の名称	パクリタキセル、カルボプラチン及びペバシズマブ併用療法並びにペバシズマブ維持療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 否 コメント:再発卵巣がんに対する有効な抗がん剤に乏しい今日、本申請は国際共同臨床試験で立案されており、迅速な治験による有効性の評価も期待できよう。実施計画書も十分な検討を行った上で、作成されていると思われる。

備考 この用紙は、日本工業規格 A 列 4 番とすること。医療機関名は記入しないこと。

パクリタキセル、カルボプラチン及びベバシズマブ併用療法 並びにベバシズマブ維持療法のプロトコール

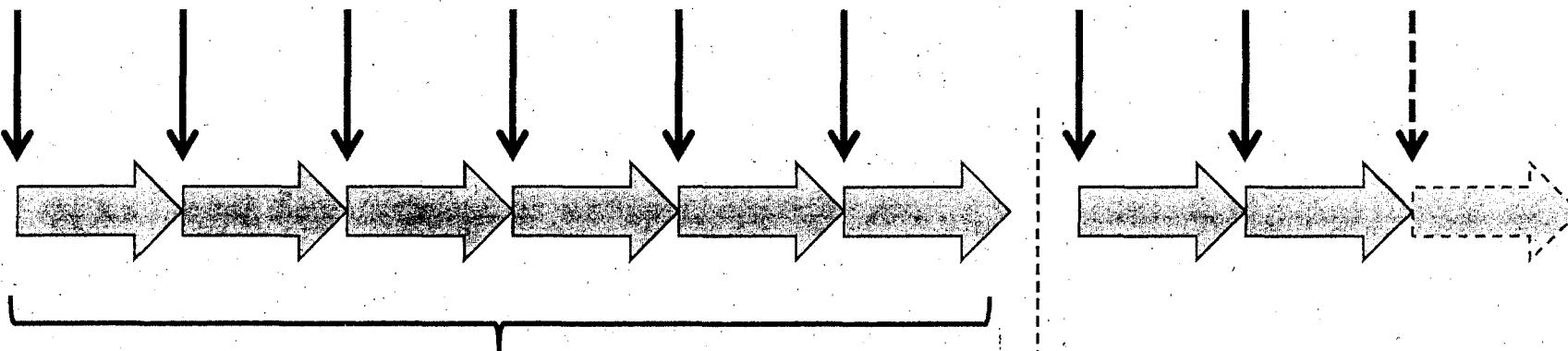
⑨

カルボプラチン
3週間毎

パクリタキセル
3週間毎

ベバシズマブ
3週間毎

ベバシズマブ
3週間毎



計6サイクル

ベバシズマブ併用療法

ベバシズマブ維持療法

高度医療の内容（概要）

高度医療の名称： パクリタキセル静脈内投与及びカルボプラチン腹腔内投与併用療法

適応症： 上皮性卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌（詳細は別添参照）

内容：

（先進性）

卵巣癌、卵管癌及び原発性腹膜癌に対する標準的な化学療法は、パクリタキセルとカルボプラチンという抗悪性腫瘍薬を経静脈的に投与する治療法であるが、予後が不良のことも多く更なる有効性の高い治療が望まれている。

その可能性として考えられているものの1つとして、抗悪性腫瘍薬の腹腔内投与がある。現在までに米国で複数の大規模比較試験が行われシスプラチン腹腔内投与の有用性が示されてきたものの、標準治療としては毒性の問題等が原因で広まっていない。

本治療法は、シスプラチンより毒性の低いカルボプラチンの腹腔内投与により、更なる有用性を示そうとするものである。

（概要）

局所麻酔または硬膜外麻酔下の小開腹を行い、腹腔ポートを留置する。このポートより、カルボプラチンを腹腔内に直接投与する。また、全身化学療法としてパクリタキセル経静脈内投与を併用する。

この化学療法は 21 日間を1コースとして行い、パクリタキセルは第 1 日目、第 8 日目及び第 15 日目に標準量(80mg/m²)を経静脈投与、カルボプラチンを第 1 日目に標準量(※AUC6 (mg/L)・h)を腹腔内投与し、計6コースを行う。

※AUC： area under the blood concentration time curve(薬物血中濃度－時間曲線下面積)

（効果）

予後、毒性及び QOL を比較して、カルボプラチン腹腔内投与の有用性を検証する。

（高度医療に係る費用）

高度医療にかかる一人あたりの試験薬剤費用(6 サイクル分)は約 98 万 1 千円であるが、試験薬剤が無償提供されるので、実際の高度医療にかかる費用は約 12 万 9 千円である。

【別添】「パクリタキセル静脈内投与及びカルボプラチン腹腔内投与併用療法」の適応症
(申請書類より抜粋)

選択基準

- 1) 術前に FIGO 進行期 II～IV 期の上皮性卵巣癌、卵管癌または腹膜原発癌と推定される患者。
- 2) 開腹手術が予定されている患者 (本登録には開腹術の施行が必須である)。
- 3) 仮登録時の年齢が 20 歳以上の患者 (上限は規定しない)。
- 4) 一般状態 (ECOG Performance Status) が 0～2 である患者 (Appendix 1 参照)。
- 5) 腹腔用リザーバーポートシステムの設置の同意が得られている患者。
- 6) 手術施行から 8 週間以内に抗癌剤投与の予定である患者。
- 7) 十分な主要臓器機能を有する患者 (臨床検査は手術予定日前 28 日以内に行われたものとする)。

好中球数 1,500/mm³ 以上

血小板数 100,000/mm³ 以上

AST (GOT)、ALT (GPT) 100IU/L 以下

血清総ビリルビン 1.5mg/dl 未満

血清クレアチニン 1.5mg/dl 未満

心電図 正常範囲または無症状でかつ治療を必要としない程度の異常 (心疾患、重篤な不整脈のない症例)

末梢神経症状 CTCAE Grade1 以下 (知覚性、運動性)

- 8) 治療開始後生存期間が 3 ヶ月以上期待できる患者。
- 9) 本試験参加について文書にて本人からの同意 (不可能な場合はその法定代理人などの患者に代わって同意を成し得る者) が得られた患者。

除外規準

- 1) 組織型が卵巣境界悪性腫瘍であると予測される患者。
- 2) 当該疾患に対し、化学療法および放射線療法による前治療が行われている患者。
- 3) 全ての活動性の重複癌患者。(同時性重複がん及び無病期間が 5 年以内の異時性重複癌。ただし皮膚の基底細胞癌と扁平上皮癌、並びに局所治療により治癒と判断される上皮内癌もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない。)
- 4) 重篤な合併症を有する患者。
- 5) ポリオキシエチレンヒマシ油 (クレモホール EL[®]) 含有製剤 (シクロスポリンなど) および、硬化ヒマシ油含有製剤 (注射用ビタミン剤など) の投与歴に関連して過敏症が発現したことのある患者。
- 6) 持続的なドレナージを必要とする胸水貯留を認める患者。
- 7) 明らかな感染症を有する患者。
- 8) 妊娠、授乳中及び妊娠している可能性のある患者。
- 9) 脳転移症状を有する患者。
- 10) 本試験の完遂やその後のフォローアップが困難であると予測される患者、または担当医が不相当と判断した患者。

先進技術としての適格性

<p>先進医療 の名称</p>	<p>上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜原発癌に対するパクリタキセル毎週静脈内投与併用 カルボプラチン3週毎腹腔内投与</p>
<p>社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)</p>	<p><input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。</p>
<p>現時点での 普及性</p>	<p>A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。</p>
<p>効率性</p>	<p>既に保険導入されている医療技術に比較して、 A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。</p>
<p>将来の保険収 載の必要性</p>	<p><input type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。 <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。</p>
<p>総 評</p>	<p>総合判定: <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 否 コメント: 本試験は、パクリタキセルの毎週投与との併用に関する安全性、有効性を慎重に評価する目的で、第II/III相試験のデザインが採用されており、「適切である」と思われる。</p>

備考 この用紙は、日本工業規格 A 列 4 番とすること。医療機関名は記入しないこと。

パクリタキセル静脈内投与及びカルボプラチン腹腔内投与併用療法のプロトコール

