

先進医療Bの新規届出技術に対する事前評価結果等について

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	申請医療機関 ※1	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※2	先進医療技術審査部会				先進医療会議		その他 （事務的 対応等）	
								審査担当構成員（敬称略）				総評	事前 評価		総評
								主担当	副担当	副担当	技術 委員				
356	上部消化管癌術後の アナモレリン塩酸塩経口投与	上部消化管癌術後の 体重減少	アナモレリン塩酸塩 50mg	大阪大学医学部 附属病院	5万9千円	270万円	67万3千円	平田	後藤	山本	遠藤	適	近藤(正)	適	別紙1

※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(四捨五入したもの。)

- 【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、その実施による人体への影響が極めて小さいもの(4に掲げるものを除く。)
 - (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
 - (3)未承認等の医療機器の使用又は医療機器の適応外使用を伴う医療技術であって、検査を目的とするもの
 - 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 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 B 実施計画等評価表（番号 B143）

評価委員 主担当：平田
副担当：後藤 副担当：山本 技術専門委員：遠藤

先進医療の名称	上部消化管癌術後のアナモレリン塩酸塩経口投与
申請医療機関	大阪大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>胃癌・食道癌の術後には経口摂取量が低下し体重や骨格筋の減少を伴うことが多い。近年、上部消化管術後の体重筋肉量減少が術後短期成績のみならず QOL や長期予後にも悪影響を及ぼすことが報告されている。このため術後体重/骨格筋量維持を目的とした栄養介入の効果がいくつかの試験で検証されたが、未だ効果の期待できる介入戦略は確立されていない。我々は胃から産生される生体内ホルモンであり成長ホルモン分泌刺激や食欲増進効果を持つグレリンに着目しこの課題に取り組んできた。これまでに胃癌術後、食道癌術後には血清グレリン値が大幅に低下すること、術後グレリンを補充することにより経口摂取量が増加し体重維持作用を認めること、術後絶食期間中においてもグレリン投与により体重・骨格筋減少が抑制されること等を報告してきた。</p> <p>今回、胃癌、食道癌術後患者に対する体重維持を目的とした治療として、経口グレリン様作用薬であるアナモレリンの有用性を探索するランダム化比較試験を計画する。アナモレリンは癌悪液質の改善を効能として 2021 年 1 月に薬事承認されたが、食道癌患者や術後投与については保険適応の範囲外である。しかしながら上部消化器癌術後患者は、体重、食欲、経口摂取量の減少、筋肉量の減少を示し、その主たる原因が血清グレリン値の急激な低下と考えられており、実際にはアナモレリンの効果が最も期待できる対象であると考えられる。</p> <p>○主要評価項目： 術後 3 ヶ月の除脂肪体重変化率</p> <p>○副次評価項目： 1) 除脂肪体重変化量、2) 経口摂取カロリー（術後入院期間中）、3) 体重、4) 脂肪体重、5) 骨格筋断面積、6) 脂肪断面積、7) 食欲及び QOL、8) 血中成長ホルモン値、10) 握力、膝伸展筋力、11) 術後機能障害、12) 血液検査項目：リンパ球数、血清アルブミン、Rapid turn-over protein 値、総蛋白、総コレステロール、中性脂肪、CRP、13) 有害事象</p> <p>○予定試験期間：先進医療告示適用日から 2027 年 9 月 30 日</p> <p>○目標症例数：160 例（1 群 80 例×2 群）</p>

【実施体制の評価】 評価者： 平田

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【実施体制の評価】 評価者： 遠藤

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者： 後藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） ほかの先生とのやり取りを含め、適切に説明同意文書が作成されていることから、適といたしました。補償についてもそのスキームも含め適切に説明されている。		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 山本

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の 対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適

15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>アナモレリンによる胃がん・食道がん患者さんの術後の体重維持等への効果が期待され、本試験によりそれらをまずは探索的に検討するための試験が計画されている。事前照会を経て、主に科学的側面からの疑義は解消され適切に計画された研究計画と考えます。</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>	

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	160例（1群80例×2群）	予定試験期間	先進医療告示適用日から 2027年9月30日	
実施条件：下記コメントを参照のこと。				
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）</p> <p>（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p>				

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：上部消化管癌術後のアナモレリン塩酸塩経口投与

2024年10月22日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院・土岐祐一郎

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 過去の臨床試験では、アナモレリンの中止基準、休薬基準、注意喚起基準が設定されておりますが、本試験ではそれらを設定しない妥当性を説明してください。

【回答】

ご指摘を受け、過去の臨床試験に準じて、アナモレリンの心機能に関する中止基準、休薬基準、注意喚起基準について、研究計画書の8.1項、8.2項および同意説明文書の4項、11項に以下のように追記致します。

* 研究計画書

8.1. 心機能に関する試験薬の休薬

アナモレリン投与群では、投与開始後に以下のいずれかの基準に該当した場合、研究責任医師又は研究分担医師は、次回 VISIT まで休薬するように研究対象者に指示する。次回 VISIT でも再度該当した場合には試験薬投与を中止する。

- ・PR 間隔が 280ms を超え、割付時と比較して 25%以上延長
- ・QRS 幅が 120ms を超え、割付時と比較して 25%以上延長
- ・収縮期血圧が割付時から 20%以上低下し、強いめまいや動悸等の症状を自覚
- ・不整脈に伴うと考えられる強いめまいや動悸などの症状を自覚

以下のいずれかに該当する場合は、休薬は不要であるが注意が必要であり、次回 VISIT 時に経過を慎重に観察する。

- ・PR 間隔が 200ms を超え、割付時と比較して 25%以上延長
- ・QRS 幅が 100ms を超え、割付時と比較して 25%以上延長
- ・QTcB 若しくは QTcF が 480ms 以上

8.2. 試験薬の投与中止

(略)

- ・以下のいずれかの心機能に関する中止基準に該当した場合

- ①狭心症又は心筋梗塞を発症
- ②第Ⅱ度又はⅢ度の房室ブロックが認められた
- ③心拍数 40 回/分未満の洞性徐脈、洞房ブロック、洞不全症候群が認められた
- ④完全左脚ブロック、高度な軸偏位を伴う完全右脚ブロック、重度の心室期外収縮(多源性、2 連発以上又は R on T 現象)が認められた
- ⑤うっ血性心不全が認められた患者、又は心機能の低下が認められた
- ⑥前ショック状態等高度の血圧低下が認められた
- ⑦CTCAE v4.0J の Grade 3 以上かつコントロール不良の胸水貯留、若しくは心嚢液貯留が認められた
- ⑧心機能に関する休薬基準に該当して休薬し、投与再開時に再度休薬基準に該当

* 同意説明文書

4. 研究の方法

(1) お薬の投与について

(略)

なお、アナモレリン投与群では、所定の心電図異常や血圧低下が見られた場合には、次の検査時点までアナモレリンの服薬をやめていただき、経過を観察します。

11. 研究を中止する場合について

(略)

・ アナモレリン投与群では、心機能に関する中止基準(狭心症や心筋梗塞の発症、心電図異常など)に該当した場合

2. アナモレリンの添付文書では用法及び用量に関連する注意として、「食事の影響を避けるため本剤は空腹時に服用し、本剤服用後 1 時間は食事をしないこと。」と記載されております。本試験において、上記の設定をしない妥当性を説明してください。

【回答】

ご指摘を受け、研究計画書の表 1.7.2、表 7.1.2 および同意説明文書の 4 項に以下のように追記致します。

* 研究計画書

投与群	アナモレリン投与群	アナモレリン非投与群
投与群の内容	術後経口摂取再開日よりアナモレリン 50 mg 2 錠を 1 日 1 回空腹時に 12 週間経口投与する。 食事の影響を避けるため本剤は空腹時(起床時)に服用し、本剤服用後 1 時間は食事をしないこと。	アナモレリンを投与しない。

* 同意説明文書

4. 研究の方法

(1)お薬の投与について

(略)

どちらの群でも胃癌・食道癌の手術後に対する標準的な治療を行います。アナモレリン投与群では、手術後に経口摂取を再開する日からアナモレリンを 1 回 2 錠、1 日 1 回、空腹時(起床時。アナモレリンを飲んだ後 1 時間は食事をしないでください)に 12 週間飲んでいただきます。

3. 研究計画書(P25)7.6.2 周術期補助療法の項において、「食道癌症例においては臨床的進行度 stage II 以上の症例には術前化学療法が標準治療として定められており、術後補助療法は定められた推奨が存在しない。術前化学療法を実施しなかった症例において術後病理学的にリンパ節転移陽性と診断された場合において術後補助化学療法が推奨されている。」と記載があります。現在、ニボルマブが食道癌における術後化学療法の適応症を有していることから、当該記載を修正してください。

【回答】

ご指摘を受け、食道癌診療ガイドライン 2022 年版の記載に準じて、研究計画書の 7.6.2.項および同意説明文書の 4 項に以下を追記致します。

* 研究計画書

7.6.2. 周術期補助療法

(略)

食道癌症例においては臨床的進行度 stage II 以上の症例には術前化学療法が標準治療として定められており、術前化学療法施行症例における術後補助療法は定められた推奨が存在しない。臨床的進行度 stage II 以上の症例に対して術前化学放射線療法および手術療法を行い、根治切除が得られるも病理学的完全奏効が得られない場合、術後ニボルマブ療法を行うことが推奨されている。また、術前化学療法を実施しなかった症例において術後病理学的にリンパ節転移陽性と診断された場合において術後補助化学療法が推奨されている。

* 同意説明文書

4. 研究の方法

(2)胃癌・食道癌の手術後に対する標準的な治療

(略)

・補助療法

癌の進行度合いに応じて、胃癌や食道癌に対する標準治療として推奨されている化学療法薬や免疫チェックポイント阻害薬を用いた補助療法を行います。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名：上部消化管癌術後のアナモレリン塩酸塩経口投与

2024年10月24日

所属・氏名：大阪大学医学部附属病院・土岐祐一郎

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 研究計画書 13.6.の症例数設定根拠における検討において、参考までにではあると思われませんが、いくつかのシナリオ下における検出力ベースでの検討結果が記載されております。一方で、13.1.に記載のあるように、本試験は探索的試験であり統計学的仮説は設定しないとなっております。主解析においても信頼区間算出となっておりますので、症例数検討においても、信頼区間を用いた推定ベースで議論されるのが整合性があるように思いましたが、いかがでしょうか。また、主解析における群間の平均値差については、調整された平均値の差ということでよろしいでしょうか。

【回答】

本研究は次相の治験に進めるための情報を収集することが目的であり、かつ、胃上部癌と食道癌を対象とするため、探索的試験ではございますが全体の症例数は推定精度ベースの症例数設計ではなく、保守的に検出力を考慮した検定ベースの症例数設計を行っております。また、術後患者に対するアナモレリン投与の治療成績が限られていることから、がん悪液質の治験成績(ONO-7643-04 試験)から類推した治療効果を症例数設計で使用しているため、仮に全体集団での治療効果に統計学的な有意差が認められたとしても、あくまで探索的試験として結果を解釈し、各癌種におけるサブグループ解析の結果も考慮して、次相の検証的試験に繋げる予定です。

なお、ご指摘の通り整合性のない印象を与える可能性があるため、プロトコルの記載を「本研究は探索的試験であることから、統計学的な仮説は設定しない」から、「本研究は探索的試験である。本研究の目的は～」へ修正いたします。

また、主解析における群間の平均値差については、ご指摘の通り、調整済み平均値の差を推定いたします。プロトコル及び統計解析計画書の記載を「群間差」から「調整済み平均値の差」に修正いたします。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名: 上部消化管癌術後のアナモレリン塩酸塩経口投与

2024年10月24日

所属・氏名: 大阪大学医学部附属病院・土岐祐一郎

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 対象を胃上部癌と食道癌とされていますが、食道癌は術前治療を行うこともあるうえ、胃癌に対する手術よりも侵襲度が高い手術を受けることになると思います。
実際、研究計画書 P14 の胃切除後の術後 3 ヶ月の体重減少率は 7.1%、食道癌の術後体重変化率は 10.7%と違いがあるようです。胃癌と食道癌を同じ臨床試験で対象とすることは妥当なのでしょうか？

【回答】

本研究ではアナモレリンの効果が期待される対象として術後低グレリン血症を想定し、選択基準を胃全摘、噴門側胃切除、食道亜全摘胃管再建を施行した者と決めました。これらの術式ではグレリンの中心的な産生部位である胃穹窿部を切除する、胃のグレリン分泌を調整する迷走神経を切離する等の共通点があり、術後低グレリン状態となることが知られています。

また、研究計画書 P14 に記載した胃切除後の体重減少に関するデータは比較的体重減少の少ない幽門側胃切除後の症例を含めたデータとなっており、本研究で対象とする胃全摘術および噴門側胃切除後には食道癌術後と同等の体重減少を認めます(【参考】大阪大学医学部附属病院にて手術を行った症例の術後体重減少率(術直後から術後 8 年目までを含むデータ): 胃全摘術後 13.0%、噴門側胃切除後 13.9%)。

上記のことから、胃癌に対する胃全摘術後、噴門側胃切除術後、食道癌に対する食道亜全摘胃管再建術後という術後低グレリン血症の病態を本研究の対象とすることは妥当だと考えていますが、割り付け因子として癌種を設定するとともに、癌種によるサブグループ解析を行うことを予定しています。

なお、ご指摘を受け、研究計画書の 3. 1 項に以下のように追記致します。

2) 対象疾患の概念・背景

(略)

経管栄養投与や Oral Nutritional Supplements の処方等栄養介入を実施した場合にも、胃切除後の体重減少推移は、術後 3 ヶ月において 7.1%、術後 6 か月において 8.6%、術後 1 年にて 9.3%であり(本研究の対象となる噴門側胃切除術、胃全摘術の症例に加え、体重減少が比較的少ない幽門側胃切除後の症例を含めたデータ)、食道亜全摘後には、術後 1.5 ヶ月にて 8.5%、3 か月後には 10.7%、6 か月後には 11.0%、1 年後には 10.1%の体重減少を認めると報告されている。

2. 胃癌、食道癌ともに最近では低侵襲手術（腹腔鏡下、ロボット支援下）が行われます。本研究の対象は開腹術、低侵襲手術ともに含まれるのでしょうか？含まれるのであれば割り付け因子にされるのでしょうか？

【回答】

開胸・開腹にも対してもアナモレリンの効果は期待されますが、ご指摘の通り、低侵襲手術では従来の開胸/開腹手術に比較して術後体重減少や除脂肪体重の減少が低く抑えられる可能性があります。実際には本研究の参加施設においては開胸/開腹手術が実施されることがほとんどないため、本研究の対象から開胸/開腹手術を除外することと致します。

研究計画書 10 ページおよび 19 ページの除外基準に「開胸/開腹手術を行った者」を追加しました。

3. 術後補助化学療法によって経口摂取量が低下する症例が 30~40%程度発現するようです。当然体重に影響を及ぼすと考えられます。術後補助療法を行う StageII 以上の症例と術後補助療法を行わない StageI の症例を混ぜて検討しても良いのでしょうか？

【回答】

ご指摘の通り、術後補助化学療法が体重減少に関与する可能性がありますが、本研究で対象とする上部消化管癌術後患者においては手術による影響の方がはるかに大きいと考えています。さらに術後補助療法実施については術後病理結果により推奨が決定されますが、これらは治療介入前に層別化することが難しい因子です。

また、胃切除後の経口栄養剤投与による体重減少抑制効果を検証することを目的とした、大阪大学消化器外科の関連施設にて実施した臨床試験の結果からも、多変量解析において術式や BMI は術後体重減少の有意な因子でしたが、術後補助化学療法の対象とされる Stage II/III は体重減少に関与する因子ではありませんでした (Miyazaki, et al. Gastric Cancer, 2021)。

上記のことから、本研究において Stage を割付け因子には含めませんでした。アナモレリン投与により術後補助化学療法のコンプライアンスが改善するなどの効果が認められる可能性があるため、術後補助化学療法に関するデータに関しても収集することとしております。

4. Rapid turnover Protein は具体的には何を測定されるのでしょうか？

【回答】

トランスサイレチン(プレアルブミン)、レチノール結合タンパク、トランスフェリンの測定を計画しています。

以上

評価者 構成員：近藤 正英 先生

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	上部消化管癌術後のアナモレリン塩酸塩経口投与
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input 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。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 本先進医療の探索的な無作為化比較試験の結果を総合的に検討し、企業への開発要請や治験の実施など経て、効果をしっかりと確認して、薬事承認申請や保険収載を行うことが望まれる。 </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 上部消化管癌患者に対する根治的手術を施行した者を対象として、切除術施行後の体重減少に対してアナモレリン塩酸塩(グレリン様作用薬)の経口投与を行う際の体重減少抑制効果を含めた臨床効果を探素的に検討する無作為化比較試験である。試験実施計画や対象者への同意説明は妥当と考える。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名: 上部消化管癌術後のアナモレリン塩酸塩経口投与

2024年11月1日

所属・氏名: 大阪大学医学部附属病院・土岐祐一郎

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. がん悪液質に対する治験では、アナモレリンにより、除脂肪体重の増加は認められたものの、握力の改善は認められませんでした。本研究においても筋肉量、除脂肪体重の増加は期待されますが、握力は有意差が認められないことが予測されます。本研究において握力を評価項目とした理由について説明してください。

【回答】

ご指摘の通りがん悪液質(切除不能・進行再発がん患者)を対象とした企業治験のデータからは握力の改善効果を認めませんでした。一方で本研究は胃癌食道癌の術後患者を対象としており、術後の体重減少はがん悪液質と比較して急激に起こる変化であることから、アナモレリン投与による筋肉量、除脂肪体重の増加効果に伴う筋力の改善効果を認める可能性があるのではないかと考えております。本研究では胃癌食道癌術後患者に対するアナモレリンの効果を探査することを目的としており、サルコペニアに関する評価項目である筋力の指標として、握力についても評価を行う予定です。

2. サルコペニアに関する評価項目である筋力の指標について、握力は上肢筋力を評価しますが、歩行テスト、立ち上がり試験等の下肢筋力の評価も有効かと思料いたします。評価項目に下肢筋力の評価の追加をご考慮ください。

【回答】

ご指摘を受け、下肢筋力の評価として膝伸展筋力を加えることと致します。これに伴い、研究計画書のP.9等の副次評価項目の記載を「握力」から「握力、膝伸展筋力」に変更致します。また、膝伸展筋力の測定について、P.33に「研究内で統一されたハンドヘルドダイナモメーター(研究事務局から配布)を用いて、膝伸展筋力を測定する。左右とも2回測定し、両膝それぞれの最高値を採用する。」を追記致します。

以上

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称：上部消化管癌術後のアナモレリン塩酸塩経口投与
適応症：上部消化管癌術後の体重減少
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>胃癌・食道癌の術後には経口摂取量が低下し体重や骨格筋の減少を伴うことが多い。近年、上部消化管術後の体重筋肉量減少が術後短期成績のみならず QOL や長期予後にも悪影響を及ぼすことが報告されている。このため術後体重/骨格筋量維持を目的とした栄養介入の効果がいくつかの試験で検証されたが、未だ効果の期待できる介入戦略は確立されていない。我々は胃から産生される生体内ホルモンであり成長ホルモン分泌刺激や食欲増進効果を持つグレリンに着目しこの課題に取り組んできた。これまでに胃癌術後、食道癌術後には血清グレリン値が大幅に低下すること、術後グレリンを補充することにより経口摂取量が増加し体重維持作用を認めること、術後絶食期間中においてもグレリン投与により体重・骨格筋減少が抑制されること等を報告してきた。</p> <p>今回、胃癌、食道癌術後患者に対する体重維持を目的とした治療として、経口グレリン様作用薬であるアナモレリンの有用性を探索するランダム化比較試験を計画する。アナモレリンは癌悪液質の改善を効能として 2021 年 1 月に薬事承認されたが、食道癌患者や術後投与については保険適応の範囲外である。しかしながら上部消化器癌術後患者は、体重、食欲、経口摂取量の減少、筋肉量の減少を示し、その主たる原因が血清グレリン値の急激な低下と考えられており、実際にはアナモレリンの効果が最も期待できる対象であると考えられる。実際に製造販売業者である小野薬品工業株式会社が実施しているアナモレリン投与症例全例調査によると、アナモレリン投与前に胃切除を施行していない症例の 12 週後の体重変化割合の平均値は 0.48%であるのに対して、胃切除施行後の症例 48 例では 2.79%であり、胃切除後の症例において本薬剤の体重増加効果がより期待できることが示唆されている。本研究によりアナモレリンの有効性が示されれば、胃癌・食道癌術後患者の QOL 向上、治療成績向上に寄与する可能性があり、患者に大きな恩恵がある。</p> <p>本研究開発は胃切除後患者によって構成される患者会からも開発要望をいただいております。また、開発企業である小野薬品工業とも研究の連携協力体制を構築しているが企業による適応拡大を目指した研究進捗が見込まれないため、先進医療の形をとって研究者主導の形で適応拡大を目指す。</p> <p>(概要)</p> <p>本研究は、胃癌に対する胃全摘術あるいは食道癌に対する食道亜全摘胃管再建術を行う 18 歳以上の胃癌・食道癌患者を対象として、根治切除後経口摂取再開後にアナモレリン投与を行うことによる、体重増加効果を検討することを目的とする。無作為化比較試験として実施し、試験治療群にはがん悪液質を対象とした用量であるアナモレリン 100mg/body を 1 日 1 回投与し、対照群には投与を行わない。</p> <p>有効性の評価項目としては、主要評価項目として術後 3 か月の除脂肪体重変化率、副次</p>

評価項目として除脂肪体重変化量、経口摂取カロリー、体重、体組成変化(脂肪体重、骨格筋断面積、脂肪断面積)、食欲、QOL、血中成長ホルモン値、握力、膝伸展筋力、術後機能障害、血液検査項目(リンパ球数、血清アルブミン、Rapid turn-over protein、総蛋白、総コレステロール、中性脂肪、CRP)、有害事象を設定する。

今回我々は胃癌・食道癌に対する胃全摘後、食道亜全摘術後患者を無作為割付けし、アナモレリン投与によるグレリン代替補充療法を行うことによって、アナモレリンの有効性(体重増加作用、骨格筋増加作用、QOL改善効果ほか)を探索する。また、術前BMI(18.5未満/以上)を層別因子とすることによりその効果を比較し、アナモレリン投与の効果予測についても検討する。

(効果)

アナモレリン内服により、胃癌食道癌術後患者において、食欲の増進、体重・筋肉量の減少抑制、術後のQOLの改善が期待される。

(先進医療にかかる費用)

本技術に係る先進医療費用は59,000円である。これを患者負担いただくため、患者負担額は59,000円である。

上部消化管癌術後のアナモレリン塩酸塩経口投与

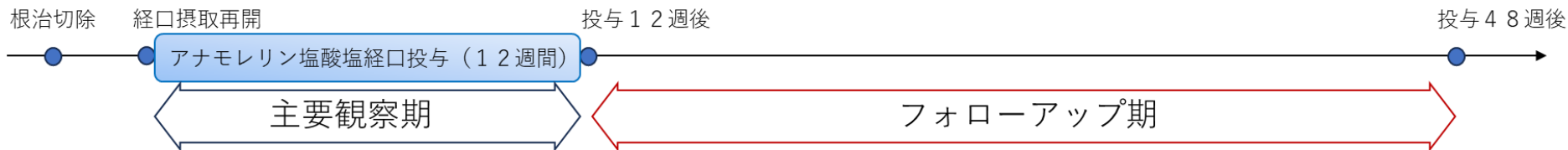
【目的】

上部消化管癌患者を対象として、切除術施行後の体重減少に対してアナモレリン(グレリン様作用薬)投与を行う際の体重減少抑制効果を含めた臨床効果を探査的に検討する。

【対象】

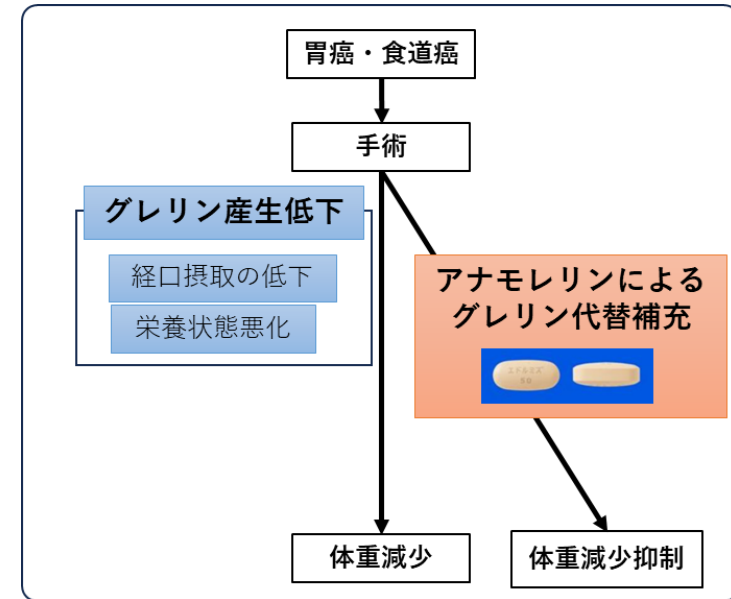
胃癌・食道癌に対する根治的切除術を施行した者
※胃癌については噴門側胃切除術、胃全摘術を施行した者
食道癌については食道亜全摘・胃管再建術を施行した者

【治療の流れ】



■ Primary Endpoint: 除脂肪体重変化率 (投与12週後)

■ Secondary Endpoint: 除脂肪体重変化量、経口摂取カロリー、体重、脂肪体重、骨格筋断面積、脂肪断面積、食欲、血中成長ホルモン値、握力、QOL、術後機能障害、血液検査項目(栄養関連指標)、有害事象(観察期間は投与48週後までとする)

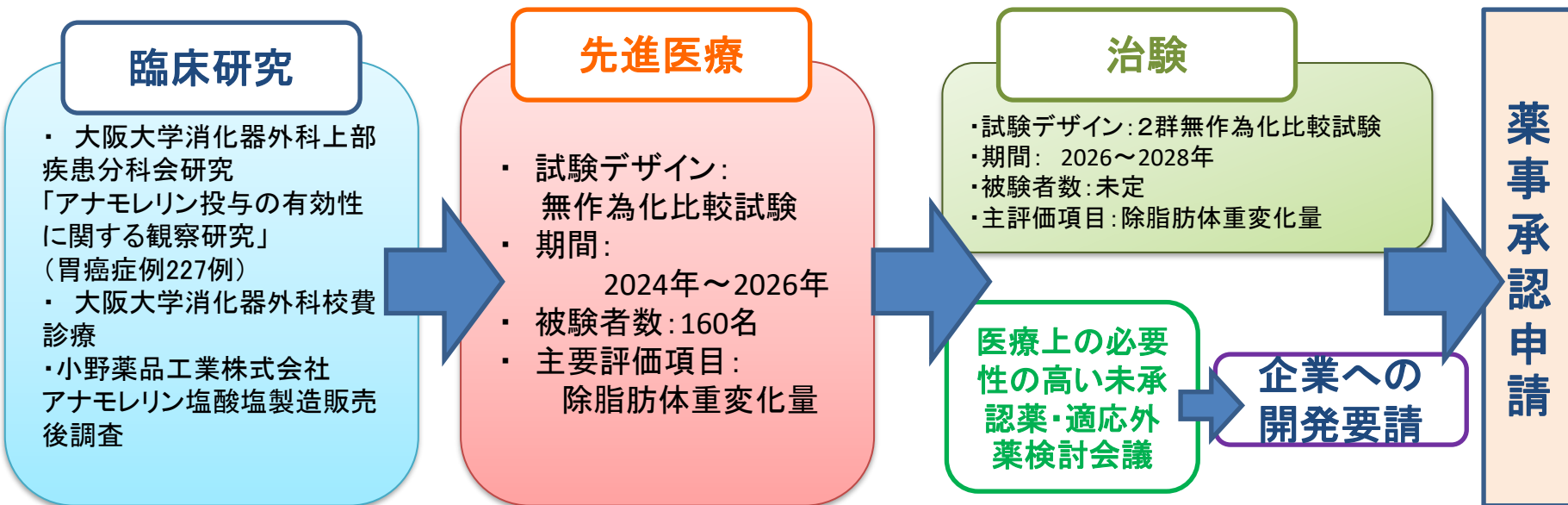


薬事承認申請までのロードマップ（先進⇒治験）

先進医療技術名：上部消化管癌術後のアナモレリン塩酸塩経口投与

試験薬：アナモレリン塩酸塩（製品名：エドルミズ錠）

先進医療での適応症：上部消化管癌術後の体重減少



当該先進医療における

選択基準：

胃癌・食道癌に対する切除術を施行した者

除外基準：

同時重複癌患者、コントロール不良の糖尿病患者、心不全患者、他

予想される有害事象：

既知のアナモレリン塩酸塩の有害事象

海外での現状

薬事承認：米国（無）、英国（無）、フランス（無）、ドイツ（無）、カナダ（無）、オーストラリア（無）、その他（無）

ガイドライン記載：（無）

進行中の臨床試験（無）

本邦での現状

ガイドライン記載：（無）

進行中の臨床試験（有）

→有りならば概要：

「胃切除後・進行再発胃癌患者に対するアナモレリン塩酸塩の臨床効果に関するランダム化比較試験」

がん悪液質を有する化学療法中の胃癌患者に対するアナモレリン投与の有効性を検証するランダム化比較試験（現在症例登録中）

【別添 1】「上部消化管癌術後のアナモレリン塩酸塩経口投与」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・大阪大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター
- ・地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪急性期・総合医療センター
- ・独立行政法人国立病院機構大阪医療センター
- ・近畿大学病院
- ・公益財団法人がん研究会有明病院
- ・国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院

3. 予定協力医療機関

なし

【別添 2】「上部消化管癌術後のアナモレリン塩酸塩経口投与」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：上部消化管癌術後の体重減少

効能・効果：上部消化管癌術後の体重減少抑制

【別添3】「上部消化管癌術後のアナモレリン塩酸塩経口投与」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

スクリーニング時に選択基準をすべて満たし、除外基準に該当しない胃癌・食道癌患者を研究対象とする。研究計画書で規定されている選択基準及び除外基準からの逸脱を事前に認めること、すなわち研究計画書の不履行や適用除外は認められない。

【選択基準】

- (1) 同意取得時に 18 歳以上の男女
- (2) 胃癌・食道癌に対する切除術を施行した者。胃癌については胃全摘術を施行した者、食道癌については食道亜全摘・胃管再建術を施行した者とする
- (3) 本研究への参加について文書による同意が、病名告知を受けた本人から得られる者

【除外基準】

- (1) 術後 10 日目までに経口摂取が再開できない者
 - (2) その他の悪性腫瘍を認める者（ただし、carcinoma in situ 病変は除く）
 - (3) 治療中の糖尿病患者で血糖コントロールが不良な者
 - (4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者
 - (5) うっ血性心不全のある者
 - (6) 心筋梗塞又は狭心症のある者
 - (7) 高度の刺激伝導系障害（完全房室ブロック等）のある者
 - (8) 次の薬剤を投与中の者：クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ネルフィナビル、サキナビル、テラプレビル、ボリコナゾール、リトナビル含有製剤、コビシスタット含有製剤
 - (9) 中等度以上の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 及び C）のある者
 - (10) 他の介入研究に参加中の者
 - (11) 妊娠中又は授乳中で授乳を中止できない者、及び研究期間中に避妊できない者
- その他、研究責任医師又は研究分担医師が不適格と判断した者

【別添 4】「上部消化管癌術後のアナモレリン塩酸塩経口投与」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

・主要評価項目

術後 3 ヶ月の除脂肪体重変化率

・副次評価項目

- 1) 除脂肪体重変化量
- 2) 経口摂取カロリー（術後入院期間中）
- 3) 体重
- 4) 脂肪体重
- 5) 骨格筋断面積
- 6) 脂肪断面積
- 7) 食欲及び QOL
- 8) 血中成長ホルモン値
- 10) 握力、膝伸展筋力
- 11) 術後機能障害
- 12) 血液検査項目：
リンパ球数、血清アルブミン、Rapid turn-over protein 値、総蛋白、総コレステロール、中性脂肪、CRP
- 13) 有害事象

【別添5】「上部消化管癌術後のアナモレリン塩酸塩経口投与」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：先進医療告示適用日～2027年9月30日

予定症例数：各群80例の160例

既の実績のある症例数：10例

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	食道癌	(自) R6年2月16日 (至) R6年2月23日	略 治 退院	食道癌術後8日目よりアナモレリン塩酸塩の内服を開始した。術前体重57kgに対し、内服開始日には55kg、内服開始後7日目の退院時には54.5kgと、通常の経過と比較して体重減少が軽減された。
年齢 70 歳 性別 (男)・女				
整理番号2	食道癌	(自) R6年2月29日 (至) R6年3月9日	略 治 退院	食道癌術後8日目よりアナモレリン塩酸塩の内服を開始した。術前体重80.2kgに対し、内服開始日には71.1kg、内服開始後10日目の退院時には72.1kgと、通常の経過と比較して体重減少が軽減された。
年齢 63 歳 性別 (男)・女				
整理番号3	胃癌	(自) R6年3月12日 (至) R6年3月15日	略 治 退院	胃癌術後4日目よりアナモレリン塩酸塩の内服を開始した。術前体重75.3kgに対し、内服開始日には70.3kg、内服開始後4日目の退院時には70.2kgと、通常の経過と比較して体重減少が軽減された。
年齢 70 歳 性別 (男)・女				

他 食道癌3例、胃癌4例

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

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				
整理番号2		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				
整理番号3		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女				

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

予定試験期間は研究参加施設の年間症例数に基づいて設定した。

予定症例数の設定については、術後の胃がん患者及び食道癌患者を対象に試験薬であるアナモレリンを投与した試験成績は存在しないことから、がん悪液質患者を対象とした申請承認時等のデータを利用することとした。非小細胞肺癌を対象とした ONO-7643-03 試験における除脂肪体重の投与 12 週のベースラインからの変化量のプラセボ群と承認用量である 100 mg 群の差は 0.60 (95%信頼区間: 0.00, 1.21) kg であった。また、ONO-7643-04 試験における除脂肪体重の投与 12 週のベースラインからの変化量のプラセボ群と 100 mg 群の差は 1.56 (95%信頼区間: 1.11, 2.00) kg であった。

胃癌・食道癌術後患者に対するアナモレリン塩酸塩の効果は、その作用メカニズム的にがん悪液質患者よりも高い効果が期待されることから、本試験の対象である食道癌コホート及び胃癌コホートともに、投与 12 週のベースラインからの除脂肪体重変化量については、少なくとも本薬群とアナモレリン非投与群では 1.5 ± 3.5 (平均±標準偏差) kg の差が認められることを期待する。また、本研究は探索的試験であることから、群間差の 95 %信頼区間の下限値が 0 を上回る推定精度ベース (信頼区間の片幅が絶対推定精度として 1.5 kg より小さくなる) での症例数を設定することとし、1 群 40 例以上が必要と算出された。以上より、各コホートにおける目標症例数は 80 例 (1 群 40 例) と設定する。なお、両コホートを併合すると (合計 160 例) となり、アナモレリン投与群と非投与群の群間差が、上記の見積りである 1.5 ± 3.5 (平均±標準偏差) kg であった場合には、有意水準 (両側) 5%での検定により、77%の検出力が見込まれる症例数である。

【別添6】「上部消化管癌術後のアナモレリン塩酸塩経口投与」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

アナモレリン投与群においては、術後経口摂取再開後、アナモレリン 50 mg 2錠を1日1回空腹時に12週間経口投与する。アナモレリン非投与群においてはアナモレリンを投与しない。

【別添7】「上部消化管癌術後のアナモレリン塩酸塩経口投与」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：上部消化管癌術後のアナモレリン塩酸塩経口投与 上部消化管癌術後の体重減少	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> （消化器内科または消化器外科または腫瘍内科、またはそれらに相当する科）・不要
資格	<input type="checkbox"/> （日本消化器外科学会消化器外科専門医または日本消化器病学会消化器病専門医または日本臨床腫瘍学会がん薬物療法専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input type="checkbox"/> （10）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input 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 type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 不要]
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> （消化器内科もしくは消化器外科または腫瘍内科、もしくはそれらに相当する科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：日本消化器外科学会消化器外科専門医または日本消化器病学会消化器病専門医または日本臨床腫瘍学会がん薬物療法専門医が1名以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input 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）	<input type="checkbox"/> （薬剤師）・不要
病床数	<input type="checkbox"/> （ 200 床以上）・不要
看護配置	<input type="checkbox"/> （10 対1看護以上）・不要
当直体制	<input type="checkbox"/> （内科または外科の医師1名以上）・不要
緊急手術の実施体制	<input type="checkbox"/> ・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input 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 type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input type="checkbox"/> ・不要
倫理委員会による審査体制	臨床研究法に基づく研究のために記載せず
医療安全管理委員会の設置	<input 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 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）・ 不要
その他（上記以外の要件）	なし

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。