

## 第 89 回先進医療技術審査部会からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名：術前の S-1 内服投与、シスプラチン静脈内投与及びトラスツズマブ静脈内投与の併用療法

2019 年 10 月 24 日

静岡県立静岡がんセンター 胃外科 寺島雅典  
東京医科歯科大学 消化管外科学分野 徳永正則  
静岡県立静岡がんセンター 消化管内科 町田望

① 適格規準の変更の C) 短径 15 mm 以上の領域リンパ節 (cT2-4) の変更について、「診断精度としては十分であると判断し」と理由を述べられておりますが、臨床的側面からの説明を補足してください。

また、今回の変更により登録症例が年 5 件程度から年 50 件程度に増えるという根拠をご提示ください。

### 【回答】

#### 1) 適格規準を変更することに関する臨床的側面からの説明

本試験を立案した段階では、術前 CT 画像のリンパ節サイズと病理学的リンパ節転移の有無についての大規模な研究は存在せず、単施設のデータより短径 15mm 以上の領域リンパ節を適格規準とすることしました。

その後行われた「ステージ III 胃癌に対する術前診断の妥当性についての研究 (JCOG1302A)」およびその副次的解析の結果、CT で短径 9mm 以上 or 長径 12mm 以上の陽性的中率が 82.5%ということが示されました。この、短径 9mm 以上 or 長径 12mm 以上を適格とする臨床的妥当性に関しては以下のように考えています。本試験立案時点での「高度でない」リンパ節転移陽性胃癌に対する標準治療は手術＋術後補助化学療法であったため、両群に術前化学療法が施行される本試験の対象はリンパ節転移の規準を厳しくする必要があると考え、短径 15mm を適格規準としました。一方、近年の治療開発は術前化学療法にシフトしつつあり、わが国でも「局所進行胃癌における術後補助化学療法に対する周術期化学療法の優越性を検証することを目的としたランダム化第 III 相試験 (JCOG1509) (jRCTs031180350)」で cStage III に対する術前化学療法の意義を検証中です。

また、日本と同様に、D2 リンパ節郭清を伴う胃切除＋術後補助化学療法が標準治療であった、韓国・中国でも JCOG1509 と同様の試験がおこなわれ、2019 年の ESMO (欧州臨床腫瘍学会) で術前化学療法が有効であったと報告されました。これらの結果から、近い将来 cStage III に対する標準治療は術前化学療法となる可能性が高いと考えられ、この対象に含まれる短径 9mm 以上 or 12mm 以上の腫大リンパ節を有する局所進行胃癌に対して、本試験で両群に術前化学療法を施

行することのデメリットは少ないと考えています。

## 2) 登録症例見込みの根拠

試験開始時点では年間あたり 40 例の登録を見込んでいました。しかし、登録ペースが予想を大きく下回っていたため、参加全施設を対象としてアンケート調査を行いました。当初、No. 16a2/16b1 リンパ節転移 and/or Bulky リンパ節転移を有する患者と、短径 15 mm 以上の領域リンパ節転移を有する患者の登録比は 1:9 程度と推定し、年間登録数も 4 例:36 例程度と見込んでおりました。アンケート調査の結果、No. 16a2/16b1 リンパ節転移 and/or Bulky リンパ節転移を有する患者は予想通り、4 例/年登録されていた一方で、短径 15mm 以上の領域リンパ節転移を有する患者登録は年間 5 例程度と大きく下回っていることが明らかとなりました。領域リンパ節転移の定義を、短径 9mm or 長径 12mm 以上とすることで、登録ペースの促進につながると考えています。

現在「局所進行胃癌における術後補助化学療法に対する周術期化学療法の優越性を検証することを目的としたランダム化第 III 相試験 (JCOG1509)」では月間 10 例程度の登録がえられています。若干リンパ節転移陽性の規準がことなるものの、本変更により JCOG1509 の対象患者のうち HER2 陽性例 (15-20%の見込み) が本試験の適格患者となります。また、本試験は両群で術前化学療法が施行されるため、JCOG1509 よりも高い IC 取得割合が期待されています (実際に前述のアンケートでも IC 取得割合は 80%を超えていました)。本変更により 3 例/月の登録は可能と考えています。

しかしながら、本試験では試験開始時点で十分に検討を行なったにもかかわらず予想以上に進捗が不良でした。手術適応となる胃癌患者数の減少、患者の高齢化 (年齢、並存疾患などにより適格規準をみなさない) などの影響もありますが、変更後も登録ペースが予測を下回る可能性は否定できません。これに関しては、JCOG 効果・安全性評価委員会へ登録数に関する定期報告を行い、今回の変更にもかかわらず大きく登録ペースを下回るようであれば (最低ラインの患者登録ペースと考えている 2 例/月のペースを維持できない場合)、倫理的な側面なども考慮し、試験の中止を検討したいと考えております。

また第 89 回審議意見にありましたように、進捗報告として今回の変更申請承認後半年を目処に登録状況を先進医療技術審査部会に報告いたします。

## 先進医療 B の試験実施計画の変更について

### 【申請医療機関】

静岡県立静岡がんセンター

### 【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 26

術前の S-1 内服投与、シスプラチン静脈内投与及びトラスツズマブ静脈内投与の併用療法

### 【適応症】

切除が可能な高度リンパ節転移を伴う胃がん（HER2 が陽性のものに限る）

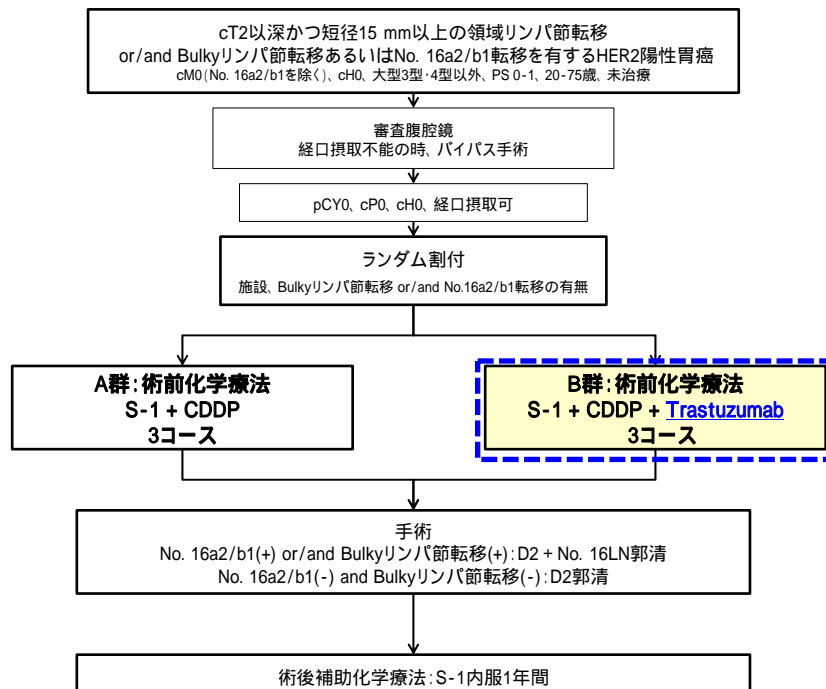
### 【試験の概要】

切除が可能な高度リンパ節転移を伴う胃がん（HER2 が陽性のものに限る）を対象に術前 S-1+CDDP+トラスツズマブ療法 + 手術の安全性、有効性を検討することを目的としたスクリーニングデザインによるランダム化第 II 相試験

主要評価項目は全生存期間

登録期間：6 年、追跡期間：登録終了後 5 年（主たる解析は登録終了 3 年後）

総研究期間：12 年



**A群（術前化学療法S-1 + CDDP併用療法群）:**

S-1（80-120 mg/body、day 1-14、経口投与）+CDDP（60 mg/m<sup>2</sup>、day 1、点滴投与）を3週1コースとして3コース繰り返す。

**B群（術前化学療法S-1+CDDP+トラスツズマブ併用療法群）:**

S-1+CDDP(上記A群と同じレジメン)を3週1コースとして3コース繰り返す。  
トラスツズマブは3週毎に投与し、最大4回投与する。トラスツズマブは1回目は8 mg/kg、2回目以降は6 mg/kg投与する。

**【医薬品・医療機器情報】**

- ・ハーセプチン 注射用 60、ハーセプチン 注射用 150
- 製造販売元：中外製薬株式会社（提供企業）

**【実施期間】**

2015年3月～2027年3月

（登録期間～2021年3月、追跡期間：登録終了後5年、解析期間1年）

**【予定症例数】**

A群：S-1+CDDP 併用療法群	65名、
B群：S-1+CDDP+トラスツズマブ併用療法群	65名、計130名

**【現在の登録状況】**

29名

**【主な変更内容】**

適格規準の変更：登録前上腹部CTにて

- A) 大動脈周囲のNo.16a2/16b1リンパ節転移（any T）
- B) Bulkyリンパ節転移（any T）
- C) 短径15 mm以上の領域リンパ節（cT2-4）

のうち、C)のサイズの定義と年齢上限の変更を行います。

その他記載の整備

**【変更申請する理由】**

患者登録不良のため参加全施設にアンケート調査を行った結果、短径15 mm以上の領域リンパ節転移を有する患者の登録見込みは5例/年と試験開始当初見込まれていた36例/年を大きく下回る結果であり、登録改善のため適格規準の変更を検討しました。

上記適格規準A)、B)の患者に対しては胃切除術+D2リンパ節郭清に加えて侵襲が高い傍大動脈リンパ節郭清が施行されるため、年齢上限は現行のまま

まとします。一方、C)の患者に対しては通常の胃切除術+D2 リンパ節郭清のみが施行されます。胃切除術+D2 リンパ節郭清のみであれば日常診療でも高齢者に対して安全に施行されていることと、将来本試験結果を一般化する対象を広げるという意味でもC)の年齢上限を75歳から79歳に変更いたします。

またC)の患者は腹膜播種の可能性が極めて低く、本来日常診療でも審査腹腔鏡は施行されていないため、審査腹腔鏡を不要とすることにしました。

さらに、当グループで実施された「ステージ 胃癌に対する術前診断の妥当性についての研究」にて術前CTでのリンパ節転移ありの定義について検討しました。その結果、現行の「短径15 mm以上」では特異度が99.8%、陽性的中度が98.4%である一方で、「短径9 mm以上あるいは長径12 mm以上」としても特異度が80.1%、陽性的中度が82.5%となることが分かりました。特異度、陽性的中度としては低下してしまいましたが、診断精度としては十分であると判断し、術前CTでのリンパ節転移ありの定義を「短径9 mm以上あるいは長径12 mm以上」に変更いたします。

上記の適格規準変更により、3-4人/月(50人/年)の登録がみこまれますが、2021年3月までの登録完了は難しい可能性があります。ただし、現時点では2021年4月以降の薬剤調達の目途はたっており、同時に登録期間延長の改訂を行うことは困難です。しかしながら、これに関しては、上記改訂で期待通りの患者登録が得られれば、その実績をもとに薬剤調達のための交渉の余地も出てくると予想されますため、2021年4月以後のハーセプチン調達の目処がたつようであれば、登録期間延長のための改訂を検討します。誤記訂正、人事異動の反映等の記載整備を行いました。

#### 【試験実施計画の変更承認状況】

国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会  
(CRB3180008) 2019年8月22日 承認済み