

## 先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名： S-1 内服投与、シス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

2021年6月11日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院消化器外科 小寺 泰弘  
名古屋大学医学部附属病院消化器外科 小林 大介

1. 試験実施計画書 6.4.10「試験治療奏効後の手術」の条件に合致して手術が行われた人数を提示されたい。

### 【回答】

試験治療が奏功し、腹腔洗浄細胞診が陰性化した、または治療前より陰性を維持している、画像診断にて明らかな非治癒因子を認めない、審査腹腔鏡にて腹膜播種の消失または著明な縮小が確認された、肉眼的な腫瘍遺残のない手術が可能と判断される、という基準を満たした14例に胃切除が施行されました。

2. 今後の検証的試験実施のタイミングについて現時点での情報を提示されたい。

### 【回答】

ATTRACTION-4 試験（前治療歴のない切除不能進行・再発胃癌および食道胃接合部癌に対するニボルマブ+化学療法併用 vs.化学療法を比較した多施設共同無作為化第 II/III 相試験）などの結果を踏まえて、近々進行再発胃癌の一次治療が変更され、ニボルマブが加わることになると予想されます。ATTRACTION-4 で開発された新たな一次治療はニボルマブ+S-1/オキサリプラチン（SOX）もしくはニボルマブ+カペシタビン/オキサリプラチン（CapeOX）であり、これにより PFS 10.45 か月、OS 17.45 か月という治療成績が示されています。したがって、本先進医療で開発した S-1 内服投与、シス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（SP+IP PTX）を第 III 相試験で検証する場合の対照群はニボルマブ+SOX もしくは CapeOX となりますが、仮にニボルマブ+SOX とする場合は別の先進医療で開発した SOX+パクリタキセル腹腔内投与（IP PTX）を検証の対象とする方がわかりやすい試験になるかもしれません。また、仮に SOX+IP PTX ではなく敢えて SP+IP PTX を検証することとする場合には

SP+IP PTX の非劣性を証明してより安価な治療法として開発すべきか、SP+IP PTX にニボルマブを併用する場合の安全性を別途検討した上で、この併用療法のニボルマブ+SOX に対する優越性を検証すべきなのか、現時点で結論に至っておらず、助言を求めたいと思います。

いずれにしても IP PTX は保険診療ではないので、こうした第 III 相試験は先進医療で行うか医師主導治験として試験治療を研究者負担で行う必要がありますが、企業からの支援は期待できないので AMED などの大型資金の獲得が必須となります。しかし、このところ IP PTX を検証する研究において大型資金の獲得が困難になっています。胃癌治療ガイドラインの速報版「PHOENIX-GC 試験の概要ならびに腹膜播種を有する切除不能進行再発胃癌治療におけるパクリタキセル腹腔内投与に関する日本胃癌学会ガイドライン委員会のコメント」において IP PTX をともなう併用療法は「臨床的有用性が示唆され、今後の臨床研究による更なる検討が必要であると考え」と記載されていることを鑑み、本先進医療の結果も踏まえて、再度臨床試験が実施可能となることを期待して PMDA との事前相談に臨みたいと考えています。

以上

## 先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答2

先進医療技術名： S-1内服投与、シス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

2021年6月11日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院消化器外科 小寺 泰弘  
名古屋大学医学部附属病院消化器外科 小林 大介

プロトコール関連死亡例（1名）について

1. 幽門狭窄に対して開腹による胃空腸バイパス術を施行し、病理検査で胃癌腹膜播種と診断されています。一方で、元々の選択基準では、「画像診断または審査腹腔鏡により腹膜播種が確認された症例」とあり、除外基準では、「出血や狭窄に対しての緩和的（姑息的）胃切除術を施行された症例」とあります。症例の適格性について、どのような議論があったのか（あるいは無かったのか）ご教示ください。

### 【回答】

本症例は初診時から胃癌による幽門狭窄を呈しており、経口摂取不能であったため胃空腸バイパス術を施行しました。胃空腸バイパス術は胃を切除せず胃と空腸を吻合する手術であり、「緩和的（姑息的）胃切除術」には該当いたしません。また、同時に腹腔内の観察で多数の腹膜播種結節を認めており、選択基準「画像診断または審査腹腔鏡により腹膜播種が確認された症例」を満たしていました。この腹膜播種結節については追加で病理検査も行われました。本試験では腹膜播種の診断は肉眼所見により行い、組織診断は必須とはしていません。上記の事由により適格性について問題はなく、試験登録可と判断しています。

2. 同症例では化学療法による腫瘍縮小から胃空腸吻合部分での穿孔に至った可能性を指摘されていますが、胃空腸吻合部分は、手術時点ですでに癌病変と接していた、あるいは巻き込んでいたのでしょうか？剖検時には吻合部分に癌病変は存在していたのでしょうか？

### 【回答】

治療開始前の腹腔内の所見で、胃空腸吻合部の近傍の空腸漿膜に腹膜播種を認めており、近接していた腹膜播種病巣が胃空腸吻合部に浸潤した可能性が考

えられます。また剖検時には、上記の穿孔部含め腹腔内に多数認めていた腹膜播種結節は消失していました。これらの所見より、化学療法が著効し腹膜播種の消退から穿孔に至ったと判断しています。

以上

### 先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答3

先進医療技術名： S-1 内服投与、シス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

2021年6月14日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院消化器外科 小寺 泰弘  
名古屋大学医学部附属病院消化器外科 小林 大介

1. CSRには、2年生存されている患者さんは3名と記載されています。現時点で2年、あるいは3年、場合によっては試験開始直後の患者さんで5年に渡って生存されている患者さんの数はいかがでしょうか？

#### 【回答】

試験終了後に長期経過観察例について解析予定としています。これらについては最終解析も含めた次回の総括報告書で報告させていただく予定です。

以上