

先進医療B 総括報告書に関する評価表（主たる解析結果）（告示37）

評価委員 主担当： 上村
副担当： 柴田 技術専門委員： —

先進医療 の名称	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
申請医療 機関の名称	名古屋大学医学部附属病院
医療技術 の概要	<p>○目的：肉眼的腹膜播種を伴い、腹膜播種以外の遠隔転移がない年齢20歳以上75歳未満、全身状態および主要臓器機能が保たれている初発胃癌症例を対象として、S-1/シスプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法を施行し、安全性および有効性の評価を行う多施設共同第II相試験。</p> <p>○主要評価項目：1年全生存割合</p> <p>○副次評価項目：無増悪生存期間、治療成功期間、奏効割合、腹腔洗浄細胞診陰性化割合、有害事象発現状況、2年および3年全生存割合</p> <p>○目標症例数：50例（登録症例数：53例）</p> <p>○試験期間：2017年4月～2021年7月</p>
医療技術 の試験結果	<p>2017年4月から2018年4月までに18施設より60例が一次登録され、二次登録された53例に本療法が実施された。不適格例はなく、全適格例53例を安全性および有効性に関する主要な解析集団とした。登録完了1年後の2019年4月をデータカットオフとして、評価項目に関する解析を実施した。全治療例の背景は、年齢23～74歳（中央値：61歳）、男：27例/女性：26例、ECOG PS0：46例/PS1：7例であった。中央値7コース（範囲1～20コース）の試験治療が実施された。</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73.6%（95%信頼区間[CI] 59.5%–83.4%）であった。副次評価項目である無増悪生存期間は12.9か月（95%CI 8.9–16.0か月）、治療成功期間は10.0か月（95%CI 7.1–15.6か月）であった。また、標的病変を有する5例における奏効割</p>

	<p>合は 20% (95% CI 0.5%-71.6%)、治療開始前に腹腔細胞診陽性であった 36 例における腹腔細胞診陰性化割合は 63.9% (95%CI 46.2%-79.2%) であった。</p> <p>○安全性の評価結果：</p> <p>CTCAE grade 3 以上の血液毒性を 43%、非血液毒性を 47%の症例に認めた。主な有害事象 (grade 3/4) は、好中球数減少 (23%)、貧血 (28%)、下痢 (13%)、食欲不振 (17%) であった。腹腔ポートに関連した有害事象を 4 例に認めた (感染、閉塞、位置移動、断裂)。重篤な有害事象が 21 件報告されたが、全例が既知の有害事象であった。プロトコール治療に関連した死亡を 1 例に認めた。本症例は化学療法の著効例であったと思われ、胃癌原発巣の縮小から穿孔が生じた可能性が推測された。治療終了後 30 日以内の死亡例 2 例 (播種性血管内凝固、水頭症) については、試験治療との因果関係なしと判断された。</p> <p>○結論：</p> <p>腹膜播種を伴う胃癌に対して S-1/シスプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法は安全に実施可能であり、有効であることが示唆された。</p>
臨床研究 登録 ID	UMIN000023000、jRCTs041180079

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： 有効性に関しては、事前に設定されていた仮説を支持する結果が得られたので一定の有効性は認められた。しかしながら、本試験はオープンラベル試験であり、適切なコントロール (例、S-1/シスプラチンあるいは S-1/シスプラチン+パクリタキセル静脈内投与) との比較をしていないため、S-1/シスプラチン+パクリタキセル腹腔内投与が S-1/シスプラチンあるいは S-1/シスプラチン+パクリタキセル静脈内投与より優れていることを示すものではない。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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：治療関連死亡については、胃空腸バイパス吻合部の腹膜播種浸潤部の治療奏効による穿孔によるものと考察しているが、腹腔内に投与された高濃度のパクリタキセルが、その薬理学的メカニズム（微小管阻害）を介して（がん以外の）正常な組織になんらかの影響を及ぼした可能性も否定できない。ただし既に承認されているパクリタキセル（静脈内投与用）注射液でも、「消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍」があらわれることが知られているので、このリスク自体は臨床的には許容されるものとする。治療中は継続的に腹部症状などをモニタリングする必要があり、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うことが必要。</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><input checked="" type="checkbox"/> 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：</p>	

総合的なコメント欄	<p>安全性については、消化管あるいは吻合部の穿孔リスクが増大する可能性も否定できないが、現時点での頻度と疾患の特異性を考えると臨床的には許容できる範囲だと考える。有効性については、今後検証試験を実施して確認するのが理想的ではある。</p>
-----------	--

<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>	<p>分子標的治療や免疫チェックポイント阻害薬、あるいはそれらの併用などの研究開発も進む中、本治療の臨床的位置付けは、計画当初のものから大きく変化しているのかもしれない。本治療で使用される薬剤はいずれもジェネリック医薬品が存在しており、それらの薬価は、分子標的薬や抗体薬と比較すると安価である。パクリタキセル腹腔内投与については、自由診療で実施している施設が複数あるなかで、仮に本当に一定の優越性が認められるのであれば、薬事承認をめざすべきであろう。一方でジェネリックが存在するが故に、製薬企業がランダム化比較試験での治験を積極的に企画する可能性は低いかもしれない。この試験の対象患者は、予後が非常に悪い。患者さんが、この治療法を受けたいと思うかどうかは、非常に少ないかもしれないが長期生存の可能性が少しでもあるのかが意思決定上の重要なポイントかもしれない。（それは必ずしも統計学的平均値の話ではないのかもしれない。）現時点で、本試験で2年生存している方は3名であり3年生存率は不明であるが、最終的に長期生存のチャンスがヒストリカルデータと比べて数値的に高いというのであれば、条件付き（例、保険診療下での臨床試験の実施など）で保険診療の範囲で実施可能ということにしてもよいのかもしれない（私見）。</p>
---	--

副担当： 柴田 構成員

<p>有効性</p>	<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> <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><input checked="" type="checkbox"/> E. その他</p>
<p>コメント欄： 本技術については、従来の医療技術に優るか否かは今後行われるであろうランダム化比較試験において結論づけるべきと考えるため E とした。有効性に関して事</p>	

前の想定に合致する結果が出ていることから、次相に進むに足る根拠は得られているものとする。なお、総括報告書では「今後治験または先進医療として検証試験を実施することを検討する予定」とされている。

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

既知の事象で多くは専門家にとってはコントロールが可能なものとするが、重篤な副作用は生じること、著効例による治療関連死亡(胃癌部および胃空腸バイパス吻合部の腹膜播種浸潤部の治療奏効による穿孔および腹膜炎が原因とされている)が生じていることも踏まえて上記とした。後者は抗がん剤治療においては時に生じうる事象ではあるものの、今後の臨床試験においては本技術で発現頻度が高くなっていないか確認することが必要とする(なお、総括報告書においては「本療法において同様の事象が発生する可能性は十分考えられ、治療経過において本死亡例と同様の症状や所見を認める場合はより慎重な対応が必要である」と考察されている)。

技術的成熟度	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。 <input checked="" type="checkbox"/> 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：

現時点で日常診療下で実施できる状況までには至っておらず、今後の検証が必要な段階であるため上記とした。