

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：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トズマブ静脈内投与の併用療法

2021年11月30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
神奈川県立がんセンター 消化管内科 町田望

1. 期間の延長や適格基準の緩和を行っても症例数が集まらなかったことについて、新型コロナウイルス感染症の影響もあるとのことですが、例えば切除可能例に対する治療環境が計画時から大きく変わっているなど、何か別の理由はないのでしょうか？

今後の生存に関する追跡調査の結果次第ではあると思いますが、治療環境等が変わってきているのであれば、本技術の位置づけなども整理していただき、計画時に予定していた第Ⅲ相試験も含めた今後のロードマップについてどのように考えているかご教示ください。

【回答】

1. 治療環境の変化に関して

試験計画時点から現在までの、切除可能進行胃癌全体に対する治療環境の変化としては、患者側因子として、①切除可能患者の高齢化、医療者側因子として、②低侵襲手術の増加、③術前化学療法を評価する競合試験の存在などが挙げられます。

本試験では試験開始当初は 75 歳以下、プロトコル改訂後も 80 歳以下を適格としていましたので、①が患者登録にネガティブに働いた可能性は否定できませんが、本試験の結果解釈に影響することはないと考えられます。

②に関しては、腹腔鏡手術の適応拡大、さらには 2018 年のロボット支援胃切除の保険適用をうけ、低侵襲手術（腹腔鏡手術/ロボット手術）の施行件数は増加しつつあります。本試験では、低侵襲手術は適格とはしていませんでしたが、高度リンパ節転移例に対して、低侵襲手術を適応としている施設は限られており、その影響は限定的と考えています。

③に関してですが、本試験の患者登録中にも、術前化学療法の有効性を評価することを目的とした臨床試験が行われていました。しかしながら、HER2 陽性例のみを対象とした試験はなく、本試験登録に与える影響は限定的であったと考えています。

また、2020 年に行なった全参加施設に対するアンケート調査では、本試験の適格例は予想を大きく下回っており、半年間に胃切除術が行われた 1991 例中、わずか 14 例という結果でした。このことから、進捗不良の主因は治療環境の変化ではなく、本試験で厳格に定めた適格規準を満たす患者数自体が当初の想定を大きく下回っていたことによると考えています。

2. 今後の治療開発の方向性に関して

現時点においても本試験の対象患者（高度リンパ節転移を有する進行胃癌）に対する標準治療は、試験計画当初と同様に 2 剤併用療法であり、本技術の位置づけは変わりありません。短期成績では画像奏効割合、病理学的奏効割合ともに、トラスツズマブ併用群で良好な成績が得られており、生存でも良好な成績を示すことが期待されます。

一方で、対象患者が予想以上に少ないことが明らかとなったため、当初計画していた第 III 相試験を現状のまま JCOG（Japan Clinical Oncology Group：日本臨床腫瘍研究グループ）で実施することは不可能であり、JCOG としての HER2 陽性胃癌に対する周術期化学療法の治療開発は断念せざるを得ないと考えています。しかしながら、HER2 陽性胃癌に対して、抗 HER2 薬を用いた周術期化学療法は有望な治療戦略の一つであることには変わりなく、企業治験を中心とした治療開発が期待されます。昨年「がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌」に対して保険適用となったトラスツズマブデルクステカンが候補薬剤の一つであり、第 II 相試験として術前投与の有効性が評価されています（医師主導治験として 2021 年 9 月開始）。同試験は比較試験ではないため、直接本試験に影響を及ぼすことはないと思いますが、結果によってはグローバルな規模で第 III 相試験を含んだ治療開発が進むことが期待されます。

以上