

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

2022年7月26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. 主たる解析に関わる総括報告書評価時に、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との旨の照会を行ったが、その後の動向・今後の開発方針についてご回答頂きたい。

【回答】

複数の臨床試験の結果を踏まえ、2021年12月に公表された胃癌治療ガイドライン速報では、免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブと化学療法(フッ化ピリミジン系薬剤およびプラチナ系薬剤の併用療法)の併用がHER2陰性胃癌の一次治療において推奨されるようになりました。仮にこの先、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、上記のニボルマブと化学療法(フッ化ピリミジン系薬剤およびプラチナ系薬剤の併用療法)の併用に対して、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、この併用療法の優越性を検証するべきなのか、現時点で結論に至っておりません。一方、現時点で大規模な臨床試験を実施することが現実的に困難であることを考えると、CPS5未満の症例において化学療法とニボルマブを併用せずに化学療法と腹腔内投与を併用する選択肢もあるのかもしれませんが。

最新の胃癌治療ガイドラインにおいて、PHOENIX-GC試験の概要よりパクリタキセル腹腔内投与(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」と記載されています。しかしながらIP PTXは保険診療ではありませんので、このような第Ⅲ相試験は先進医療で行うか医師主導試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、IP PTXを併用する先進医療が既に長期にわたって行われてきていることから、さらなる先進医療での検証や大型資金の獲得が認められにくくなっていると感じております。2021年6月18日に主たる解析結果に対する総括報告書に関する評価をいただきましたが、薬事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において、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、との御指導をいただいております。実際に、今回の副次評価項目解析での3年全生存割合20%は標準的な全身化学療法を上回る数値であり、何らかの方法でIP PTXを検証できる方法がないかと考えていますが、実施困難な現状であり、先進医療会議での評価をお待ちする次第です。

2. 主たる解析時に投与継続中であつた患者において、主たる解析の総括報告書作成のタイミング以降に発生した有害事象・副作用を把握できるように結果を提示して頂きたい。

【回答】

12.2.4 患者ごとの有害事象の一覧表の項目に表12.8、表12.9および表12.10として主たる解析時に投与継続中であつた患者ごとの2020年12月22日以降の有害事象の一覧表を追加しました。

3. 本試験は特定臨床研究として開始されたものではないが、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例示について」(令和4年3月31日)に示されている「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例」に関して、1の①～⑦の各項目を満たしているか否かについて、現時点での申請医療機関側の認識・見解を提示していただきたい。なお、回答にあたって、②については、本試験は医師主導治験ではないものの、いわゆるGCPガイダンス(薬生薬審発0730第3号、令和3年7月30日)の第39条4で、治験使用薬に関して「治験薬以外の治験依頼者が交付しない治験使用薬であつて、実施医療機関が在庫として保管するものの中から使用する治験使用薬については、治験依頼者は、実施医療機関において定められた取扱い、保管、管理、処方等に係る手順等に基づき対応すること。」と治験薬の管理と治験使用薬の管理とで要求内容が異なっていることを参照した上で、見解をご提示いただきたい。また、本試験では原則として施設訪問監査を行わないこととされているが、最終的に実施されなかったという理解で正しいか、状況をご提示いただきたい。

【回答】

以下、回答します。

- ・ 1の① 満たしています。
- ・ 1の② 満たしています。
- ・ 1の③ 満たしています。

- ・ 1の④ 満たしています。
 - ・ 1の⑤ 満たしています。
 - ・ 1の⑥ 監査は実施していません。
 - ・ 1の⑦ 満たしています。
- また、施設訪問監査は実施していません。

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

2022年8月12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. 腹膜播種のある患者群の3年生存率は現時点の標準治療あるいは過去の治験などでどの程度でしょうか。

【回答】

先行研究である腹膜播種を伴う胃癌を対象としたPHOENIX-GC試験では、S-1およびパクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の3年全生存割合は22%であり、対照群であるS-1/シスプラチン併用療法の3年全生存割合は6%でした。

2. 本試験においては、卵巣以外の遠隔転移を有する症例が除外されていますが、一般的に、腹膜播種があつて遠隔転移がある患者群と、腹膜播種があつて遠隔転移がない患者群との間にどの程度の予後の差があるのかご教示ください。

【回答】

腹膜播種、他臓器への遠隔転移、遠隔リンパ節転移を伴う切除不能進行胃癌に対して化学療法は第一選択の治療法となりますが、これまでの臨床試験や治験で開発されてきた胃癌に対する化学療法は、これらの遠隔転移を切除不能因子として包括しており、一般的に腹膜播種のみを遠隔転移として有する群と腹膜播種とその他の遠隔転移を有する群を比較したデータはございません。しかし、胃癌は多数の転移経路のいずれもが予後に関わりうる疾患であり、腹膜播種がある程度制御されていても例えば高度な肝転移があればそちらで死に至りますので、一般論として高度な遠隔転移を有する腹膜播種例は有さない症例よりもさらに予後が悪いものと推察されます。腹腔内投与されたパクリタキセルは血中への移行が悪く、腹膜転移にしか効果が無いと考えられておりますので、本試験は腹膜播種に特化した治療法を開発する観点で腹膜播種以外の遠隔転移を有する症例を除外いたしました。実際に腹膜播種のみが診断されている症例や腹膜播種の程度が著しくこちらが予後を決めると推察される症例は数多く存在するので、このような治療法をこうした対象症例で検証する臨床的意義はあると考えてのことです。

3. 本試験では53例の患者さんが組み入れられましたが、組み入れ基準に合致しない、あるいは除外基準に合致するなどの理由で腹膜播種があっても試験に入れなかったケースは存在したかと思えます。

傾向でよいので、一般的な screen failure の理由が分かればご教示ください。

【回答】

組み入れ基準として、初発胃癌症例および未治療症例としましたので、胃切除後の腹膜播種再発症例や既に化学療法を施行された症例は試験治療に入れませんでした。また腎機能低下によりクレアチニンクリアランスが規定値を満たさなかった症例も試験治療に入れませんでした。

除外基準における screen failure としては、胃癌原発巣による出血、狭窄に対して姑息的胃切除が施行されたことや、腹膜播種による大量の癌性腹水貯留が理由として挙げられます。

4. 消化管穿孔については、胃空腸吻合部穿孔によるプロトコル関連死亡例、また、別の重篤な有害事象として因果関係なし結腸穿孔があがっています。結腸穿孔について因果関係が否定された背景をご教示ください。一般的な話として、腹腔内へのポート留置による消化管穿孔のおこるリスクはどの程度か知られていればご教示ください。

【回答】

結腸穿孔の症例は、胃癌腹膜播種による横行結腸狭窄および閉塞が原因となり、その口側結腸の著明な腸管拡張から内圧が上昇して穿孔が生じたものです。腹膜播種による消化管狭窄とそれに伴う口側の消化管穿孔は既知の事象であり、日常臨床でしばしば経験します。腹腔ポートのカテーテルが長期間にわたって腸管壁を圧迫し、腸管穿孔をきたした症例が報告されていますが、本症例ではカテーテルは結腸の穿孔部位から離れた部位に位置していました。以上の理由からプロトコル治療との因果関係はないと判断いたしました。

これまでに腹腔ポートに関連した消化管穿孔や瘻孔形成は 0~3.5%と報告されています。

5. 先行研究である PHOENIX-GC 試験と、本研究では、類似した成績が得られたとお考えでしょうか。二つの試験を比較する上で、とくに患者背景の差異、治療方法の差などについて考察されていればご教示ください。

【回答】

先行研究である PHOENIX-GC 試験における S-1 およびパクリタキセル経静脈・腹腔

内併用療法の生存期間中央値は 17.7 か月、3 年全生存割合は 22%であり、本試験における生存期間中央値は 19.4 か月、3 年全生存割合は 20%であり、類似した成績が得られたと考えております。2006 年に S-1 およびパクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法が考案された時点では多数の S-1 併用レジメンが標準治療の候補として開発されておりました。腹腔内投与されたパクリタキセルが血中にほとんど移行しないことが知られていたことから、腹腔内、血流内の双方からパクリタキセルを効かせることを企図して、そうした標準治療の候補の 1 つであった S-1 とパクリタキセル経静脈投与の併用療法にパクリタキセル腹腔内投与を併用する投与方法が開発されたと理解しております。一方、その後の臨床試験結果に基づき S-1/シスプラチン療法が切除不能進行・再発胃癌に対する標準治療となった (Koizumi W et al. Lancet Oncol 2008;9:215-21)ことから、本研究はその S-1/シスプラチン療法とパクリタキセル腹腔内投与の併用を検証する第 II 相試験として計画いたしました。また、外来投与を行いやすい S-1/オキサリプラチンの S-1/シスプラチンに対する非劣勢が示されたことから、近年では切除不能進行再発胃癌に対する一次治療で S-1/オキサリプラチンが使用されるケースが多いのですが、腹膜播種症例にパクリタキセルの腹腔内投与を併用すると治療成功期間が長期に及ぶことが多く、オキサリプラチンの場合には蓄積毒性である神経毒性ゆえにコンプライアンスが低下することを懸念したので、本研究においては敢えて S-1/シスプラチン療法を選択した経緯があります。両試験とも腹膜播種を伴う胃癌患者を対象としており、実際に登録された患者の腹膜播種の程度等に差異はございませんでした。

以上