

令和4年8月18日

「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（告示旧21）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

名古屋大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要及び申請医療機関からの報告の概要

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
適応症等：
腹膜播種を伴う初発の胃がん
医療技術の概要：
腹膜播種は胃癌患者の予後を規定する最も重大な因子である。また、その進行に伴って腹水貯留、消化管閉塞、水腎症などをきたし、患者のQOLを著しく低下させる。腹膜播種を伴う胃癌症例に限定した臨床試験は少なく、十分なエビデンスが存在しない。そのため、切除不能進行・再発胃癌全般に対する標準治療であるS-1+CDDP併用療法が行われているのが現状であった。 本研究では、胃癌腹膜播種に対するS-1/シスプラチン(CDDP)+パクリタキセル(PTX)腹腔内投与(IP)併用療法の安全性および有効性の評価を多施設共同第II相試験として実施する。 ○主要評価項目：1年全生存割合 ○副次評価項目： 1) 有害事象発現状況、2) 無増悪生存期間、3) 治療成功期間、4) 奏効割合、5) 腹腔洗浄細胞診陰性化割合、6) 2年全生存割合、7) 3年全生存割合 臨床研究登録ID：UMIN000023000 jRCTs041180079
医療技術の試験結果：
〔有効性の評価結果〕 主要評価項目である1年全生存割合は73.6% (95% CI 59.5%-83.4%) であった。本試験計画時の期待値は73%、閾値は54%であったことを考慮すると、腹膜播種を伴う胃癌に対するSP + IP PTX療法の有効性が示されたと考える。 副次評価項目のうち、治療成功期間中央値は10.0か月 (95% CI 7.1-15.6か月) であった。標的病変を有する5例における奏効割合は20% (95% CI 0.5%-71.6%)、治療開始前に腹腔洗浄細胞診陽性であった36例における腹腔洗浄細胞診陰性化割合は63.9% (95% CI 46.2%-79.2%) であった。 (以上、第118回先進医療技術審査部会において報告済) その他の副次評価項目として、無増悪生存期間中央値は11.1か月 (95% CI 8.4-15.9

か月)、2年全生存割合は39.3% (95% CI 26.2%-52.1%)、3年全生存割合は20.4% (95% CI 10.5%-32.6%)と長期生存例も確認された。これらの副次評価項目の結果からも、本療法の有効性が示唆された。

[安全性の評価結果]

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 (25%)、貧血 (31%)、下痢 (13%)、食欲不振 (17%)、低カリウム血症 (15%)、低アルブミン血症 (10%)、低ナトリウム血症 (12%) であった。腹腔ポートに関連した有害事象としては感染、カテーテル閉塞、位置移動、カテーテル断裂を各1例に認めた。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。化学療法奏効による胃癌穿孔は稀ながら既知の事項であり、本試験治療に特有の事象ということではなく、試験実施計画書および説明同意文書の改訂が適切に行われれば、試験継続を否とするまでの必要はないとの判断となった。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。その他の症例は適切な処置により回復した (以上、第118回先進医療技術審査部会において報告済)。

主たる解析時から主な有害事象 (grade3/4) で発現頻度が一部増えた事象があるが大きな傾向の変化はなく、腹膜播種を伴う胃癌症例に対して、SP+IP PTX療法は安全に実施可能であったと考えられる。

[総括]

腹膜播種を伴う胃癌に対して、SP+IP PTX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。今後治験または先進医療として検証的試験を実施することを検討する予定である。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1) 開催日時：令和4年8月18日 (木) 16:00～
(第137回 先進医療技術審査部会)

(2) 議事概要及び検討結果

名古屋大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われ、総評として概要以下のとおりであった。

- 一定の有効性が期待できるデータが得られたものの、あくまで探索的であり、本治療法を標準的に用いるには、ランダム化比較試験を実施して検証的試験を行い、有効性と安全性を確立すべきであるという原則に変わりはない。
- 分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬などを用いた開発も進行する中で、本治療をどのような位置付けで開発すべきか考える必要がある。
- 副次評価項目である3年全生存割合 (20.4%) は新たな報告事項として注目されるものであるが、標準治療の進歩も考慮に入れた上で、本技術により、予後が大幅に改善しているかについては特に検証が必要である。
- ベネフィットを得られる患者は相当数存在しうると思われ、パクリタキセルの薬価を踏まえた本治療の経済的効果も考慮すべき点である。しかしながら、今後の開発に関して知財における課題などもあり、薬事承認に向けたロードマップについては再考を要する。

- 自由診療が行われているが、本技術の評価は、3年生存率の評価も含め、科学的に定まっていないこと、安全性にも問題があることには留意が必要で、ミスリードを避けた、適正な説明を要する。

当該技術の総括報告書を了承し、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

第137回先進医療技術審査部会 資料2-1 参照

(評価技術の概要)

第137回先進医療技術審査部会 資料2-3 参照