

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧 B7）

評価委員    主担当： 平田  
                   副担当： 飛田

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 先進医療<br>の名称 | ゲムシタビン静脈内投与、ナブ-パクリタキセル静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法 腹膜播種を伴う膵臓がん                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 申請医療<br>機関  | 東京大学医学部附属病院                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 医療技術<br>の概要 | <p>ゲムシタビン不応となった腹膜播種を伴う膵癌症例を対象とした臨床試験により、S-1とパクリタキセル経静脈および腹腔内投与併用療法の安全性および有効性が報告された。腹膜播種の制御の可能性が示された一方で、原発巣や他臓器転移の制御には限界があることが示唆された。更なる生存期間延長のためには、より強力な全身化学療法との併用が必要であると考えられた。そのため切除不能進行膵癌に2014年に本邦で保険承認されたゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル療法に、パクリタキセル腹腔内投与を併用する治療法を考案した。</p> <p>本研究では腹膜播種を伴う膵癌に対する新たな治療法の開発を目指し、ゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法を施行し、導入相試験にて安全性の確認と推奨投与量の決定を行い、引き続き探索相試験にて安全性および有効性の評価を行う。</p> <p>○主要評価項目：</p> <p>第Ⅰ相試験</p> <p>安全性評価基準：用量制限毒性 (Dose limiting toxicity: DLT)</p> <p>第Ⅱ相試験</p> <p>有効性評価基準：全生存期間</p> <p>○副次評価項目：</p> <p>第Ⅰ相相試験</p> <p>安全性評価基準：有害事象の発生</p> <p>第Ⅱ相試験</p> |

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         | <p>安全性評価基準：有害事象の発生</p> <p>有効性評価基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 抗腫瘍効果(奏効率・病勢制御率)</li> <li>2) 無増悪生存期間</li> <li>3) 投与完遂性</li> <li>4) 腹水細胞診陰性化率</li> </ol> <p>○目標症例数：</p> <p>導入相試験 6～18 人、探索相試験 35 人</p> <p>(導入相試験のうち推奨投与量で治療を開始した症例を探索相試験の解析対象に含める。)(登録症例数：44 例)</p> <p>○試験期間：</p> <p>2016年10月～2024年 9 月</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 医 療 技 術<br>の 試 験 結<br>果 | <p>○安全性の評価結果</p> <p>第 I 相試験の主要評価項目である DLT 発現割合はコホートレベル 1 で 2 例が DLT (2/6 例) と判定され、33.3%であった。コホートレベル 2 とコホートレベル 3 ではともに DLT がなく、0%であった。第 I 相試験全体では DLT は 2/12 例で 16.7%であった。</p> <p>CTCAE grade 3 以上の主な有害事象は好中球数減少 (46.9%)、白血球減少 (30.6%)、貧血 (18.4%)、発熱性好中球減少症 (10.2%)、カテーテル留置部位感染 (8.2%) であった。試験治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 15 件報告された。そのうち 1 件(発熱性好中球減少症)は死亡例であった。それ以外の 14 件は「入院又は入院期間の延長」が 13 件、「準じて重篤」が 1 件であり、適切な処置により回復した。</p> <p>腹腔ポート関連合併症は 9 件報告された。全例が再手術、ポート抜去、ポート再固定などの適切な処置により回復した。</p> <p>以上より、ゲムシタビン静脈内投与、ナブパクリタキセル静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法は安全に実施可能であったと考えられる。</p> <p>○有効性の評価結果</p> <p>本研究の第 II 相試験の主要評価項目である全生存期間中央値は12.9 ヶ月であった。主要評価項目である全生存期間は中央値12.9 ヶ月と</p> |

期待値を超え、また80%信頼区間下限値が9.5ヵ月と閾値を上回ったことから、本試験治療は「有効である」と評価した。

副次評価項目である抗腫瘍効果(奏効率・病勢制御率)は奏効率28.6%、病勢抑制率88.6%であった。無増悪生存期間中央値は6.0ヵ月であった。また治療開始前に腹腔洗浄細胞診陽性であった23例における、治療後の腹腔洗浄細胞診陰性化率は78.3%であった。

## ○結論

転移性膵癌に対するゲムシタビン+ナブ-パクリタキセル併用療法の第Ⅲ相試験(M-PACT 試験)において、腹膜播種例の全生存期間は7.6ヵ月と報告されている。そのため本研究では対象症例の標準治療による全生存期間を7ヵ月(閾値)、試験治療による全生存期間を12ヵ月(期待値)として目標症例数を算出した。そのうえで、試験治療による全生存期間中央値の80%信頼区間下限値が閾値の7ヵ月を超えた場合、試験治療が「有効である」とするという判断基準を設けた。

本研究の第Ⅱ相試験の主要評価項目である全生存期間は中央値12.9ヵ月と期待値を超え、また80%信頼区間下限値が9.5ヵ月と閾値を上回ったことから、本試験治療は「有効である」と評価した。

全期間の相対薬剤強度は、ゲムシタビン  $68.56 \pm 18.03\%$  (最大値96.0、最小値25.9)、ナブ-パクリタキセル  $68.06 \pm 17.53\%$  (最大値96.0、最小値25.9)、パクリタキセル  $60.79 \pm 16.38\%$  (最大値93.3、最小値25.9)であった。

試験治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象が15件報告された。その内訳は、「死亡」が1件、「入院又は入院期間の延長」が13件、「準じて重篤」が1件であった。死亡例の直接死因は原病の進行に伴う消化管穿孔と考えられたが、試験治療に関連する発熱性好中球減少症も併発しており、病勢の悪化に影響した可能性が除外しきれないことから、試験治療との因果関係が否定できないと判断された。それ以外の14件の重篤な有害事象は、いずれも適切な処置により回復した。また腹腔ポート関連合併症は9件報告され、このうち未知の合併症として小腸穿孔2件、既知の合併症として腹腔ポート感染4件、閉塞2件、腹水漏出1例が生じたが、いずれも再手術、ポート抜去、ポート再固定などの適切な処置により回復した。

以上により、ゲムシタビン静脈内投与、ナブ-パクリタキセル静脈

|              |                                            |
|--------------|--------------------------------------------|
|              | 内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法は、安全かつ有効であることが示唆された。 |
| 臨床研究<br>登録ID | jRCTs031180095/ UMIN000027841              |

主担当： 平田構成員

|                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 有効性                                                                                                                                                     | A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。<br><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。<br>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。<br>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。<br>E. その他 |
| コメント欄：本試験の主要評価項目である全生存期間が計画時に設定した基準は満たしており、一定の有効性はあると判断する。しかしながら本試験は、シングルアーム試験であることを考慮すると、従来の医療技術を用いるよりも大幅に有効であるとまでは判断できず、Bの従来の医療技術を用いるよりもやや有効であると判断する。 |                                                                                                                                                              |

|                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 安全性                                                                                                                                                                      | A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）<br><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）<br>C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）<br>D. その他 |
| コメント欄：本試験では、腹腔ポートに関連した重篤な有害事象が 49 例中 9 例（18.4%）に認め、これに対して再手術、ポート抜去、ポート再固定等により全例回復している。これらを含め、一定の割合で Grade3 以上の有害事象や死亡例も認めているが、現在の標準治療の安全性データと比較しても、大きな差異は認めないと考え、Bと判断する。 |                                                                                                                                   |

|                                                                                                               |                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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。<br><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。<br>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。<br>D. その他 |
| コメント欄：腹腔ポートに関連した重篤な有害事象は全例回復しているものの、抗がん剤の腹腔内投与がまだ一般的でないことを踏まえると、現時点においては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、B と判断する。

|           |                                                                                                                                                                   |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 総合的なコメント欄 | 本試験の結果から、腹膜播種を伴う膵臓がんに対するゲムシタビン静脈内投与、ナブ-パクリタキセル静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法の一定の有効性は示され、安全性に関しても重篤な有害事象の発現はあるものの、疾患の特異性を考慮しても臨床的には許容できる範囲と考える。今回、次相の実施に資する結果が得られたと判断する。 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                  |                                                                                               |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 | 本試験の結果から、一定の有用性を示すデータは得られていると考える。本試験の対象疾患に対する薬事承認申請が行われるのであれば、本技術の薬事承認申請の効率化には一定程度資するものと判断する。 |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|

副担当： 飛田構成員

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 有効性                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。<br><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。<br>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。<br>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。<br>E. その他 |
| コメント欄：本試験は推奨用量を決定する第 I 相パートと決定された推奨用量での有効性・安全性を確認する第 II 相パートからなるデザインで実施された。有効性については、推奨投与量（RD）症例 35 例（第 II 相パート 32 例、第 I 相パート RD 投与 3 例）の全生存期間の中央値 12.9 か月であり、80%信頼区間 9.5～18.9、95%信頼区間 9.0～19.5 と、計画時点で設定された標準治療による全生存期間の閾値 7 か月を上回っていることから、非盲検非対照試験の成績ではあるものの、次の医師主導治験に進むに足る結果が得られたとのことから、B と判断しています。 |                                                                                                                                                              |

|     |                                                                                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 安全性 | A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）<br><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）<br>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： CTCAE grade 3 以上の有害事象や死亡例も認められているが、腹腔内化学療法を併用しないゲムシタビン+ナブ-パクリタキセル併用療法における頻度と同程度であり、B と判断しています。 |        |

|                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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> |
| コメント欄： カテーテル留置部位感染が 5 例/全症例 49 例（10.2%）に発現していることから、腹腔内投与による腹腔ポート感染やカテーテル閉塞のリスクに対しては一定の注意が必要と考える |                                                                                                                                                                                                               |

先進医療技術審査部会の照会事項に対する回答1

先進医療技術名:ゲムシタビン静脈内投与、ナブーパクリタキセル静脈内投与及びパクリタキセル腹腔  
内投与の併用療法

2025 年 10 月 22 日

所属・氏名: 東京大学医学部附属病院 消化器内科 高原楠昊

1. 結果の要約には、「腹腔ポート関連合併症は 9 件報告された。全例が再手術、ポート抜去、ポート再固定などの適切な処置により回復した。」と記載されています。一方、総括報告書P157 には「再手術」の症例はありません。どの処置を「再手術」とされたのかご説明いただきたい。

【回答】

小腸穿孔が生じた2症例(症例番号0000000021, 0000000053 )に対して施行した開腹手術と緊急手術をまとめて再手術と記載しました。

審査腹腔鏡＋腹腔ポート造設術という初回手術に対して、2 回目の手術という意味合いで、“再手術”と表現しております。分かりにくい記載で申し訳ございませんでした。

以上