

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧 21）

評価委員 主担当： 山口
副担当： 伊藤 技術専門委員：

先進医療 の名称	術前のTS-1内服投与、パクリタキセル静脈内及び腹腔内投与並びに術後のパクリタキセル静脈内及び腹腔内投与の併用療法 根治切除が可能な漿膜浸潤を伴う胃がん（洗浄細胞診により、がん細胞の存在が認められないものに限る。）
申請医療 機関の名称	近畿大学医学部附属病院
医療技術 の概要	○根治切除可能な明らかな漿膜浸潤を伴う胃癌を対象として、周術期化学療法（TS-1、パクリタキセル経静脈・腹腔内投与併用療法）の有用性評価のための第Ⅲ相試験の準備として、同療法の安全性を検討する。 ○主要評価項目：治療完遂率 ○副次評価項目：安全性（有害事象ならびに術後合併症の発現頻度）、全生存期間（※）、奏効率 （※）本試験では2年生存率にて評価を行うが、別途、5年生存率について観察研究を行う。 ○目標症例数：50例 ○試験期間：2014年8月1日～2019年1月31日（症例登録期間～2017年1月31日、観察期間最終プロトコール手術施行日より2年）
医療技術 の試験結果	○安全性の評価結果：本試験の主要評価項目は、本試験で用いるレジメンの安全性を治療完遂率をもって評価する事とし、目標とする閾値治療完遂率は信頼区間下側限界>60%と設定した。結果、51例のFAS対象例について治療完遂率95%信頼区間の下側限界は66.88%（片側P値=0.16<2.5）であったので、本試験治療は周術期化学療法として安全であると判断できる。 ○有効性の評価結果：本レジメンの有効性は、本臨床試験の結果、引き続いて行われる比較第Ⅲ相試験により評価する。 ○結論：主要評価項目である治療完遂率の目標達成に加え、重篤な有害事象発現は全て既知であり最悪Gradeは3であること、通常の

	有害事象発現についても未知の有害事象はなんら見られなかったこと等を鑑み、本試験治療は周術期化学療法として安全である、と結論する。
臨床研究 登録ID	UMIN000013109

主担当：山口構成員

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>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>
コメント欄：本先進医療では有効性は評価できない。	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>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>
コメント欄： 腹腔内にチューブを留置することに伴う合併症もあるため、注意が必要。	

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

総合的なコメント欄	本先進医療の目的である安全性の確認は達成できたもの と考える。また、有効性については評価できないが、副 次項目では有用性を示唆する結果が得られており、さら に実用化に向けて検討を進められたい。
-----------	---

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	安全性が評価できたことにより、本先進医療は薬事承認申 請の効率化に資するところがあったと考える。
--	---

副担当：伊藤構成員

有効性	<p>A. 従来 of 医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来 of 医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来 of 医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来 of 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：</p> <p>本先進医療は、治療完遂率の評価を目的としたものであるため、有効性については、評価できない。副次的評価項目として評価された有効性については、比較第 III 相試験によって評価するとされており、有望な結果であったと推察される。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>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：</p> <p>抗癌剤による治療であるため当然副作用が見られるものの、既知のものであり、問題は無いと考えられる。</p>	

<p>技術的成熟度</p>	<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>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： 技術的には難しい点はないように思われる。</p>	

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答

先進医療技術名：術前のTS-1内服投与、パクリタキセル静脈内及び腹腔内投与並びに術後のパクリタキセル静脈内及び腹腔内投与の併用療法

2019年 4月17日

所属・氏名：近畿大学 今野元博

1. 長期間チューブを留置したために消化管穿孔を起こしたケースについて、
- ①チューブの抜去（時期など）について試験計画書に記載があったか？
 - ②穿孔例のその後の状態はどうか
 - ③同様の腹腔内化学療法施行例で、チューブ長期間留置のための穿孔例の報告はあるか？
 - ④対策として試験終了後に抜去することとしたとあるが、臨床試験終了後の意味か（遅すぎるのでは）、あるいは投与終了後なのか明らかにしてほしい。

【回答】

①

試験実施計画書にチューブ抜去に関する記載はありませんでした。

②

穿孔症例の経過は以下のごとくです。

2016/12/22 入院

2016/12/26 腹腔ポートならびにチューブ抜去

2017/1/2 時点で炎症所見軽減、発熱・腹痛なし

2017/1/27 軽快退院

③

腹腔用ポートチューブによる穿孔は1982年のJenkinsらの報告(1)によると3/93例(3.2%)、1985年にPiccartらによる報告(2)では4/288例(1.3%)、1991年のDavidsonらの報告(3)では8/249例(3.2%)とされています。しかし2006年に発表されたGynecologic Oncology Groupが施行した第Ⅲ相臨床試験(4)では、119例に腹腔内化学療法が施行されていますが、臃瘍形成が1例に認められたのみで穿孔例は報告されていません。

また腹腔内化学療法研究会により実施された先進医療6試験で合計331例に腹腔用ポートが留置されましたが、1例に小腸瘻を認めたのみでした。遊離穿孔は認めていません。

Gynecologic Oncology Groupや我々のグループで今回の症例以外にチューブ

留置のための穿孔例がない理由として、我々が使用している腹腔用ポート（バードポート Ti（腹腔用））は 1992 年に発売が開始された商品であることも一因であると考えています（穿孔の報告例(1), (2), (3)は 1992 年以前の発症です）。

加えて今回チューブ長期間留置のための穿孔の原因の一つをチューブの硬度にあるのではないかと考え、将来予定している保険収載を見据え、腹腔用ポートの販売元である株式会社メディコンを通じて製品製造元の C. R. Bard 社に腹腔用ポートならびにチューブの改良を提案いたしました。C. R. Bard 社はこの提案を受け、現在、全世界規模で改良のプロジェクトを進行していると伺っています。

この様にチューブ長期間留置のための穿孔例は前例がなく、腹腔内化学療法施行施設間での情報共有の必要性が高いと判断したため、本件は試験治療終了後に発生した事例ではありますが重篤な有害事象として扱い、情報共有と症例検討、対策案の周知を行った次第であります。

④試験治療、すなわち投与終了後の速やかな抜去をうながしました。

（2017 年 3 月、腹腔内化学療法研究会関係者会議にて）

以上

1. Jenkins J, Sugarbaker PH, Gianola FJ, Myers CE. Technical considerations in the use of intraperitoneal chemotherapy administered by Tenckhoff catheter. Surg Gynecol Obstet. 1982;154(6):858-62.
2. Piccart MJ, Speyer JL, Markman M, ten Bokkel Huinink WW, Alberts D, Jenkins J, et al. Intraperitoneal chemotherapy: technical experience at five institutions. Semin Oncol. 1985;12(3 Suppl 4):90-6.
3. Davidson SA, Rubin SC, Markman M, Jones WB, Hakes TB, Reichman B, et al. Intraperitoneal chemotherapy: analysis of complications with an implanted subcutaneous port and catheter system. Gynecol Oncol. 1991;41(2):101-6.
4. Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, Fowler J, Webster K, Burger RA, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 2006;100(1):27-32.

概要図

根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期化学療法 (TS-1、パクリタキセル経静脈・腹腔内投与併用療法) 第Ⅱ相試験

- ・登録前の画像検査で漿膜下もしくは漿膜浸潤が疑われる
- ・腹腔鏡検査で腹膜転移がなく、腹腔洗浄細胞診でがん細胞を認めず、かつ明らかな漿膜浸潤が認められる。
- ・根治切除(R0)可能

審査腹腔鏡



腹腔鏡で観察すると、胃の表面に白色調の癌の浸潤(漿膜浸潤)が認められる。

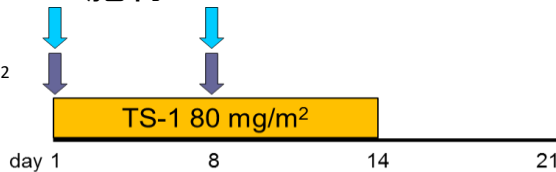
腹腔ポート留置



腹壁下に留置した腹腔ポート。このポートに点滴針をさし、パクリタキセルを腹腔内に投与する。

術前化学療法 3コース施行

パクリタキセル腹腔内投与 20mg/m²
パクリタキセル静脈内投与 50mg/m²



手術

標準的なリンパ節郭清(D2)を伴う
開腹胃全摘術、もしくは開腹幽門側胃切除術
(術前化学療法3コース終了後42日以内に手術を行う)

術後化学療法 3コース施行

パクリタキセル腹腔内投与 20mg/m²
パクリタキセル静脈内投与 50mg/m²



- ・試験期間: 先進医療承認後から3年間
- ・予定症例数: 50例
- ・主要評価項目: 治療完遂率
- ・副次評価項目: 安全性、全生存期間、奏功率