

先進医療B 総括報告書に関する評価表（主たる解析結果）（告示 37）

評価委員 主担当： 上村
副担当： 柴田 技術専門委員： ー

| | |
|-------------------|---|
| 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 |
| 申請医療 機関の名称 | 名古屋大学医学部附属病院 |
| 医療技術 の概要 | <p>○目的：肉眼的腹膜播種を伴い、腹膜播種以外の遠隔転移がない年齢 20歳以上75歳未満、全身状態および主要臓器機能が保たれている初発 胃癌症例を対象として、S-1/シスプラチン+パクリタキセル腹腔内 投与併用療法を施行し、安全性および有効性の評価を行う多施設共同 第II相試験。</p> <p>○主要評価項目：1年全生存割合</p> <p>○副次評価項目：無増悪生存期間、治療成功期間、奏効割合、腹腔 洗浄細胞診陰性化割合、有害事象発現状況、2年および3年全生存 割合</p> <p>○目標症例数：50例（登録症例数：53例）</p> <p>○試験期間：2017年4月～2021年7月</p> |
| 医療技術 の試験結 果 | <p>2017年4月から2018年4月までに18施設より60例が一次登録さ れ、二次登録された53例に本療法が実施された。不適格例はなく、 全適格例53例を安全性および有効性に関する主要な解析集団とし た。登録完了1年後の2019年4月をデータカットオフとして、評価 項目に関する解析を実施した。全治療例の背景は、年齢23～74歳（中 央値：61歳）、男：27例/女性：26例、ECOG PS0：46例/PS1：7例で あった。中央値7コース（範囲1～20コース）の試験治療が実施され た。</p> <p>○有効性の評価結果：</p> <p>主要評価項目である1年全生存割合は73.6%（95%信頼区間[CI] 59.5%-83.4%）であった。副次評価項目である無増悪生存期間は12.9 か月（95%CI 8.9-16.0か月）、治療成功期間は10.0か月（95%CI 7.1- 15.6か月）であった。また、標的病変を有する5例における奏効割</p> |

| | |
|---------------|---|
| | <p>合は 20% (95% CI 0.5%-71.6%)、治療開始前に腹腔細胞診陽性であった 36 例における腹腔細胞診陰性化割合は 63.9% (95%CI 46.2%-79.2%) であった。</p> <p>○安全性の評価結果：</p> <p>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 (23%)、貧血 (28%)、下痢 (13%)、食欲不振 (17%) であった。腹腔ポートに関連した有害事象を 4 例に認めた (感染、閉塞、位置移動、断裂)。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。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。</p> <p>○結論：</p> <p>腹膜播種を伴う胃癌に対して S-1/シスプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用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。</p> |
| 臨床研究 登録 ID | UMIN000023000、jRCTs041180079 |

主担当： 上村 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><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。</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>E. その他</p> |
| <p>コメント欄： 有効性に関しては、事前に設定されていた仮説を支持する結果が得られたので一定の有効性は認められた。しかしながら、本試験はオープンラベル試験であり、適切なコントロール (例、S-1/シスプラチンあるいは S-1/シスプラチン+パクリタキセル静脈内投与) との比較をしていないため、S-1/シスプラチン+パクリタキセル腹腔内投与が S-1/シスプラチンあるいは S-1/シスプラチン+パクリタキセル静脈内投与より優れていることを示すものではない。</p> | |

| | |
|---|--|
| 安全性 | <p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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：治療関連死亡については、胃空腸バイパス吻合部の腹膜播種浸潤部の治療奏効による穿孔によるものと考察しているが、腹腔内に投与された高濃度のパクリタキセルが、その薬理学的メカニズム（微小管阻害）を介して（がん以外の）正常な組織になんらかの影響を及ぼした可能性も否定できない。ただし既に承認されているパクリタキセル（静脈内投与用）注射液でも、「消化管壊死、消化管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍」があらわれることが知られているので、このリスク自体は臨床的には許容されるものとする。治療中は継続的に腹部症状などをモニタリングする必要があり、患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うことが必要。</p> | |

| | |
|---------------|---|
| 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> |
| <p>コメント欄：</p> | |

| | |
|-----------|--|
| 総合的なコメント欄 | <p>安全性については、消化管あるいは吻合部の穿孔リスクが増大する可能性も否定できないが、現時点での頻度と疾患の特異性を考えると臨床的には許容できる範囲だと考える。有効性については、今後検証試験を実施して確認するのが理想的ではある。</p> |
|-----------|--|

| | |
|---|--|
| <p>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</p> | <p>分子標的治療や免疫チェックポイント阻害薬、あるいはそれらの併用などの研究開発も進む中、本治療の臨床的位置付けは、計画当初のものから大きく変化しているのかもしれない。本治療で使用される薬剤はいずれもジェネリック医薬品が存在しており、それらの薬価は、分子標的薬や抗体薬と比較すると安価である。パクリタキセル腹腔内投与については、自由診療で実施している施設が複数あるなかで、仮に本当に一定の優越性が認められるのであれば、薬事承認をめざすべきであろう。一方でジェネリックが存在するが故に、製薬企業がランダム化比較試験での治験を積極的に企画する可能性は低いかもしれない。この試験の対象患者は、予後が非常に悪い。患者さんが、この治療法を受けたいと思うかどうかは、非常に少ないかもしれないが長期生存の可能性が少しでもあるのかが意思決定上の重要なポイントかもしれない。（それは必ずしも統計学的平均値の話ではないのかもしれない。）現時点で、本試験で2年生存している方は3名であり3年生存率は不明であるが、最終的に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（例、保険診療下での臨床試験の実施など）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（私見）。</p> |
|---|--|

副担当： 柴田 構成員

| | |
|--|---|
| <p>有効性</p> | <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> |
| <p>コメント欄： 本技術については、従来の医療技術に優るか否かは今後行われるであろうランダム化比較試験において結論づけるべきと考えるため E とした。有効性に関して事</p> | |

前の想定に合致する結果が出ていることから、次相に進むに足る根拠は得られているものとする。なお、総括報告書では「今後治験または先進医療として検証試験を実施することを検討する予定」とされている。

| | |
|-----|--|
| 安全性 | <p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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：

既知の事象で多くは専門家にとってはコントロールが可能なものとするが、重篤な副作用は生じること、著効例による治療関連死亡(胃癌部および胃空腸バイパス吻合部の腹膜播種浸潤部の治療奏効による穿孔および腹膜炎が原因とされている)が生じていることも踏まえて上記とした。後者は抗がん剤治療においては時に生じうる事象ではあるものの、今後の臨床試験においては本技術で発現頻度が高くなっていないか確認することが必要とする(なお、総括報告書においては「本療法において同様の事象が発生する可能性は十分考えられ、治療経過において本死亡例と同様の症状や所見を認める場合はより慎重な対応が必要である」と考察されている)。

| | |
|--------|---|
| 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：

現時点で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上記とした。

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

2021年6月11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. 試験実施計画書 6.4.10「試験治療奏効後の手術」の条件に合致して手術が行われた人数を提示されたい。

【回答】

試験治療が奏功し、腹腔洗浄細胞診が陰性化した、または治療前より陰性を維持している、画像診断にて明らかな非治癒因子を認めない、審査腹腔鏡にて腹膜播種の消失または著明な縮小が確認された、肉眼的な腫瘍遺残のない手術が可能と判断される、という基準を満たした14例に胃切除が施行されました。

2. 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。

【回答】

ATTRACTION-4 試験（前治療歴のない切除不能進行・再発胃癌および食道胃接合部癌に対するニボルマブ+化学療法併用 vs.化学療法を比較した多施設共同無作為化第II/III相試験）などの結果を踏まえて、近々進行再発胃癌の一次治療が変更され、ニボルマブが加わることになると予想されます。ATTRACTION-4で開発された新たな一次治療はニボルマブ+S-1/オキサリプラチン（SOX）もしくはニボルマブ+カペシタビン/オキサリプラチン（CapeOX）であり、これによりPFS 10.45 か月、OS 17.45 か月という治療成績が示されています。したがって、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の対照群はニボルマブ+SOXもしくはCapeOXとなりますが、仮にニボルマブ+SOXとする場合は別の先進医療で開発したSOX+パクリタキセル腹腔内投与（IP PTX）を検証の対象とする方がわかりやすい試験になるかもしれません。また、仮にSOX+IP PTXではなく敢えてSP+IP PTXを検証することとする場合には

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、この併用療法のニボルマブ+SOX に対する優越性を検証すべきなのか、現時点で結論に至っておらず、助言を求めたいと思います。

いずれにしても IP PTX は保険診療ではないので、こうした第 III 相試験は先進医療で行うか医師主導治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、このところ IP PTX を検証する研究において大型資金の獲得が困難になっています。胃癌治療ガイドラインの速報版「PHOENIX-GC 試験の概要ならびに腹膜播種を有する切除不能進行再発胃癌治療におけるパクリタキセル腹腔内投与に関する日本胃癌学会ガイドライン委員会のコメント」において 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考え」と記載されていることを鑑み、本先進医療の結果も踏まえて、再度臨床試験が実施可能となることを期待して PMDA との事前相談に臨みたいと考えています。

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

2021年6月11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

プロトコル関連死亡例（1名）について

1. 幽門狭窄に対して開腹による胃空腸バイパス術を施行し、病理検査で胃癌腹膜播種と診断されています。一方で、元々の選択基準では、「画像診断または審査腹腔鏡により腹膜播種が確認された症例」とあり、除外基準では、「出血や狭窄に対しての緩和的（姑息的）胃切除術を施行された症例」とあります。症例の適格性について、どのような議論があったのか（あるいは無かったのか）ご教示ください。

【回答】

本症例は初診時から胃癌による幽門狭窄を呈しており、経口摂取不能であったため胃空腸バイパス術を施行しました。胃空腸バイパス術は胃を切除せず胃と空腸を吻合する手術であり、「緩和的（姑息的）胃切除術」には該当いたしません。また、同時に腹腔内の観察で多数の腹膜播種結節を認めており、選択基準「画像診断または審査腹腔鏡により腹膜播種が確認された症例」を満たしていました。この腹膜播種結節については追加で病理検査も行われました。本試験では腹膜播種の診断は肉眼所見により行い、組織診断は必須とはしていません。上記の事由により適格性について問題はなく、試験登録可と判断しています。

2. 同症例では化学療法による腫瘍縮小から胃空腸吻合部分での穿孔に至った可能性を指摘されていますが、胃空腸吻合部分は、手術時点ですでに癌病変と接していた、あるいは巻き込んでいたのでしょうか？剖検時には吻合部分に癌病変は存在していたのでしょうか？

【回答】

治療開始前の腹腔内の所見で、胃空腸吻合部の近傍の空腸漿膜に腹膜播種を認めており、近接していた腹膜播種病巣が胃空腸吻合部に浸潤した可能性が考

えられます。また剖検時には、上記の穿孔部含め腹腔内に多数認めていた腹膜播種結節は消失していました。これらの所見より、化学療法が著効し腹膜播種の消退から穿孔に至ったと判断しています。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答3

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

2021年6月14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. CSRには、2年生存されている患者さんは3名と記載されています。現時点で2年、あるいは3年、場合によっては試験開始直後の患者さんで5年に渡って生存されている患者さんの数はいかがでしょうか？

【回答】

試験終了後に長期経過観察例について解析予定としています。これらについては最終解析も含めた次回の総括報告書で報告させていただく予定です。

以上

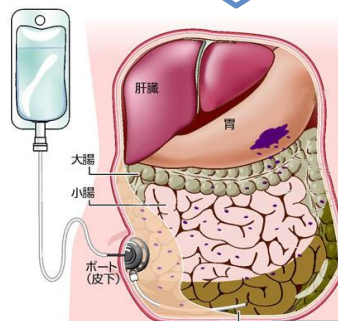
腹膜播種を伴う胃癌に対するS-1 / シスプラチン + パクリタキセル腹腔内投与併用療法

対象症例

- 肉眼的腹膜播種を伴う初発胃癌症例
- 前化学療法を受けていない。
- 年齢 20歳以上75歳未満
- 腹膜、卵巣以外の臓器に転移がみられない。
- 胃を切除する手術を受けていない。

審査腹腔鏡・腹腔ポート留置

- 全身麻酔下に腹腔鏡検査を行い、腹膜播種の有無と程度を確認する。
- 腹膜播種を認めた場合に本試験に登録し、腹腔ポートを留置する。
- 1週間後より化学療法を開始する。



化学療法

| | | | | | |
|----------------|---------------------|-------|---|-------|----|
| * パクリタキセル腹腔内投与 | 20mg/m ² | ↓ | ↓ | ↓ | |
| シスプラチン点滴静注 | 60mg/m ² | | ↓ | | |
| S-1内服 | 80mg/m ² | ■ | | | |
| | | Day 1 | 8 | 21 22 | 35 |

腫瘍進行または重篤有害事象の発生まで反復する。

* 保険適応外 1コース 21,300 円 患者1人当たり(平均) 127,800 円

- 試験期間 先進医療承認から4年3か月
- 予定症例数 50例
- 参加施設 39施設
- 主要評価項目
 - 1年全生存割合
- 副次的評価項目
 - 奏効率
 - 腹腔洗浄細胞診陰性化率
 - 安全性