

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 15）

評価委員 主担当： 山口

副担当： 飛田 技術専門委員： ー

|             |   |
|-------------|---|
| 先進医療<br>の名称 | 術前のS-1内服投与、シスプラチン静脈内投与及びトラスツズマブ静脈内投与の併用療法   |
| 申請医療<br>機関  | 静岡県立静岡がんセンター  |
| 医療技術<br>の概要 | <p>従来の胃癌に対する化学療法では、HER2発現の有無は考慮されていなかったが、現在はHER2陽性切除不能進行胃癌・食道胃接合部腺癌に対する標準治療はトラスツズマブ併用化学療法となり、治療開発もHER2陰性胃癌とは別立てで行われている。そこで、高度リンパ節転移を有するHER2陽性切除可能進行胃癌・食道胃接合部腺癌患者を対象として、非盲検、同時対照のランダム化比較試験（A群：術前化学療法 S-1 + CDDP併用療法 B群：術前化学療法 S-1 + CDDP+トラスツズマブ併用療法）を多施設共同で行うことにより、術前S-1+CDDP療法+手術に対するトラスツズマブの上乗せ効果を検証する。</p> <p>○主要評価項目：全生存期間</p> <p>○副次評価項目：1）有害事象発生割合、2）重篤な有害事象発生割合、3）無増悪生存期間、4）術前化学療法の奏効割合（RECIST v1.1）、5）根治切除割合、6）手術までの治療完遂割合、7）術後補助化学療法までの治療完遂割合、8）組織学的奏効割合</p> <p>○目標症例数：130例（登録症例数：46例）</p> <p>○試験期間：2015年1月～2027年3月</p> <p>※本試験は、研究計画書の記載に従って、2021年3月に効果・安全性評価委員会から試験中止勧告が出され、予定症例数未達のまま登録を終了した。なお、登録終了後の追跡3年の時点では、追加レポートを作成し、結果公表と報告を行うこと、長期成績としては、最終患者登録後5年間の追跡を行い、主として予後の結果を取りまとめ、これを「最終解析結果」として公表し、総括報告書（増補版）として報告することとしている。</p> <p>（令和3年7月 第119回先進医療技術審査部会にて承認）</p> |

|                   |   |
|-------------------|---|
| 医療技術<br>の試験結<br>果 | <p>○安全性の評価結果：</p> <p>術前化学療法は A 群 20 例（90.9%）、B 群 23 例（95.8%）で完遂となった。術前化学療法中止の理由は A 群では無効中止、有害事象中止（消化器毒性）がそれぞれ 1 例、B 群では有害事象中止（胃癌切迫穿孔）が 1 例であった。術前化学療法中の Grade 3/4 の血液毒性、非血液毒性の発生割合は A 群でそれぞれ 27.3%、18.2%、B 群でそれぞれ 4.2%、8.3%とトラスツズマブ併用による有害事象発生割合の増加は見られなかった。また、両群ともに術中合併症を認めず、Grade 3/4 の術後早期合併症の発生割合も A 群 9.1%、B 群 12.5%とほぼ同等であった。以上より、トラスツズマブ併用により術前化学療法中の有害事象発生割合、および術後早期合併症発生割合の増加が見られないことが示された。</p> <p>○有効性の評価結果：</p> <p>R0 切除が A 群 20 例（90.9%）、B 群 22 例（91.7%）に行われた。画像奏効割合は B 群（66.7% [16/24]）で A 群（36.4% [8/22]，<math>p=0.08</math>）より高い傾向が見られた。病理学的奏効割合（A 群 vs. B 群、22.7% [5/22] vs. 50.0% [12/24]，<math>p=0.07</math>）、ypStage 0/I/II へのダウンステージが得られた割合（22.7% [5/22] vs. 50.0% [12/24]，<math>p=0.07</math>）も同様に B 群で高い傾向が見られた。プライマリーエンドポイントである全生存期間に関しては、3 年および 5 年経過時に解析予定である。</p> <p>○結論：</p> <p>本試験は登録不良のため、プロトコール規定に基づき 2021 年 3 月 25 日にて登録終了となった。目標登録数 130 例に対して 46 例の登録にとどまっており、十分なサンプルサイズのもとでの解析結果ではないものの、トラスツズマブ併用により有害事象が増加しないことが示唆された。また、画像奏効割合、病理学的奏効割合ともに B 群が上回っており、今後解析予定の 3 年、5 年経過時点での生存割合でも良好な結果が得られることが期待される。一方で、本試験の適格患者数は当初の想定を大きく下回っており「高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃癌・食道胃接合部腺癌」を対象とした治療開発戦略に関しては、再考する必要がある。</p> |
| 臨床研究<br>登録 ID     | jRCTs031180006  |

主担当： 山口 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>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。<br><input checked="" type="checkbox"/> 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：一部に有効性を示唆するデータはあるが、130例の目標症例数に対して46例しか登録できておらず、有効性の評価は困難。 |  |

|                          |   |
|--------------------------|---|
| 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：従来の治療法とほぼ同等の副作用あり。 |   |

|                |  |
|----------------|--|
| 技術的成熟度         | <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。<br>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：技術的には容易。 |  |

|           |  |
|-----------|--|
| 総合的なコメント欄 | 目標症例数の約35%しか登録できていないので、評価は困難。本治療の胃癌治療における位置づけを再検討したうえで、今後の研究の方向性を決める必要がある。 |
|-----------|--|

|  |  |
|--|--|
| 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 |  |
|--|--|

副担当： 飛田 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><input checked="" type="checkbox"/> 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：本試験は 46 例/130 例で登録終了となり、全登録患者の術前化学療法と手術が終了した時点までの短期成績として、画像奏効割合、病理学的奏効割合、ypStage 0/I/II へのダウンステージなど数値的に本医療技術群で高い傾向が認められていますが、根治切除割合（腫瘍遺残度 R0 の割合）は両群ともに 90%を超えていること、生存に関する成績がまだ評価されていないことから、現時点では C と評価しています。</p> <p>ただし、計画時に予定していた主要評価項目である全生存期間や無増悪生存期間に関する評価は今後、追加レポート、総括報告書（増補版）と提出されることから、今後それらの結果も含めた検討、評価は必要であると考えています。</p> <p>なお、当初の予定症例数が登録できなかった原因については、研究計画段階からの治療環境の変化の影響は少なく、試験の適格基準が厳格に定めていたため、基準を満たす患者数自体が想定より大きく下回ったとの考察がされており、そのため、ロードマップで実施予定であった第 III 相試験の実施は困難であることから、国際共同も含めた企業治験を中心とした治療開発を期待する旨の説明がされています。</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：術前化学療法中では対照群に比べ有害事象発生割合の増加は認められていませんが、術後早期合併症で G3 の腹部感染が 3 例で認められていることから、若干の注意喚起は必要であると考えます。</p> |  |

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

## 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：術前の S-1 内服投与、シスプラチン静脈内投与及びトラスツズマブ静脈内投与の併用療法

2021年11月30日

静岡県立静岡がんセンター 胃外科 寺島雅典  
東京医科歯科大学 消化管外科学分野 徳永正則  
神奈川県立がんセンター 消化管内科 町田望

1. 期間の延長や適格基準の緩和を行っても症例数が集まらなかったことについて、新型コロナウイルス感染症の影響もあるとのことですが、例えば切除可能例に対する治療環境が計画時から大きく変わっているなど、何か別の理由はないのでしょうか？

今後の生存に関する追跡調査の結果次第ではあると思いますが、治療環境等が変わってきているのであれば、本技術の位置づけなども整理していただき、計画時に予定していた第Ⅲ相試験も含めた今後のロードマップについてどのように考えているかご教示ください。

### 【回答】

#### 1. 治療環境の変化に関して

試験計画時点から現在までの、切除可能進行胃癌全体に対する治療環境の変化としては、患者側因子として、①切除可能患者の高齢化、医療者側因子として、②低侵襲手術の増加、③術前化学療法を評価する競合試験の存在などが挙げられます。

本試験では試験開始当初は75歳以下、プロトコル改訂後も80歳以下を適格としていましたので、①が患者登録にネガティブに働いた可能性は否定できませんが、本試験の結果解釈に影響することはないと考えられます。

②に関しては、腹腔鏡手術の適応拡大、さらには2018年のロボット支援胃切除の保険適用をうけ、低侵襲手術（腹腔鏡手術/ロボット手術）の施行件数は増加しつつあります。本試験では、低侵襲手術は適格とはしていませんでしたが、高度リンパ節転移例に対して、低侵襲手術を適応としている施設は限られており、その影響は限定的と考えています。

③に関してですが、本試験の患者登録中にも、術前化学療法の有効性を評価することを目的とした臨床試験が行われていました。しかしながら、HER2陽性例のみを対象とした試験はなく、本試験登録に与える影響は限定的であったと考えています。

また、2020 年に行なった全参加施設に対するアンケート調査では、本試験の適格例は予想を大きく下回っており、半年間に胃切除術が行われた 1991 例中、わずか 14 例という結果でした。このことから、進捗不良の主因は治療環境の変化ではなく、本試験で厳格に定めた適格規準を満たす患者数自体が当初の想定を大きく下回っていたことによると考えています。

## 2. 今後の治療開発の方向性に関して

現時点においても本試験の対象患者（高度リンパ節転移を有する進行胃癌）に対する標準治療は、試験計画当初と同様に 2 剤併用療法であり、本技術の位置づけは変わりありません。短期成績では画像奏効割合、病理学的奏効割合ともに、トラスツズマブ併用群で良好な成績が得られており、生存でも良好な成績を示すことが期待されます。

一方で、対象患者が予想以上に少ないことが明らかとなったため、当初計画していた第 III 相試験を現状のまま JCOG（Japan Clinical Oncology Group：日本臨床腫瘍研究グループ）で実施することは不可能であり、JCOG としての HER2 陽性胃癌に対する周術期化学療法の治療開発は断念せざるを得ないと考えています。しかしながら、HER2 陽性胃癌に対して、抗 HER2 薬を用いた周術期化学療法は有望な治療戦略の一つであることには変わりなく、企業治験を中心とした治療開発が期待されます。昨年「がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌」に対して保険適用となったトラスツズマブデルクステカン<sup>®</sup>は候補薬剤の一つであり、第 II 相試験として術前投与の有効性が評価されています（医師主導治験として 2021 年 9 月開始）。同試験は比較試験ではないため、直接本試験に影響を及ぼすことはないと思いますが、結果によってはグローバルな規模で第 III 相試験を含んだ治療開発が進むことが期待されます。

以上

# 医療技術の概要図

高度リンパ節転移を有するHER2陽性  
切除可能進行胃癌・食道接合部腺癌

未治療、PS: 0-1、年齢: 20-75歳

ランダム割付

施設、Bulkyリンパ節転移 or/and No.16a2/b1転移の有無

※術前化学療法

「S-1 + シスプラチン + トラスツズマブ」  
が先進医療技術

A群：術前化学療法

S-1 + シスプラチン

3コース（1コース：3週間）

B群：術前化学療法

S-1 + シスプラチン + トラスツズマブ

3コース（1コース：3週間）

手術

術後補助化学療法

S-1内服<sup>⑧</sup>

1年間