

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： 上村（尚）
副担当： 柴田 技術専門委員： —

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	名古屋大学医学部附属病院
医療技術 の概要	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>○主要評価項目： 1年全生存割合</p> <p>○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</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～2022年7月</p>
医療技術 の試験結 果	<p>○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。</p> <p>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</p>

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る、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。以上より、主たる解析時 (第118回先進医療技術審査部会において報告済の内容) 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。

○結論：

今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。
臨床研究 登録ID	UMIN000023000 JRCTs041180079

主担当： 上村（尚） 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><input checked="" type="checkbox"/> 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>E. その他</p>
<p>コメント欄： もともと予後不良な患者集団に対して、主要評価として 1 年生存率が設定されていたが、点推定での期待値 73%、閾値は 54%を上回っている。すくなくとも S-1/シスプラチン併用療法のヒストリカルデータと比較すると有効性が期待できる結果だと考える。また副次評価項目ではあるが、3 年生存率が 20%をこえており、長期的な有効性がある程度期待できることが示唆されたことは、特記すべき結果と考える。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>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： 著効例による治療関連死亡が発生しており、十分な安全管理が必要。</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	一定の有効性が期待できるデータが得られたものの、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。一方で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。
-----------	---

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>本治療は、自由診療でも実施されている現状に加えて、現時点でのR&Dランドスケープからも、新たなRCTを組むのはかなり難しいと思う（私見）。</p> <p>3年生存率20%が期待できるのであれば、ベネフィットを得られる患者は相当数存在していると思われ、リアルワールドでのデータ収集をめざした開発戦略も現実的にはあり得ると思う。いずれにしても薬事承認のためのロードマップ再考が必要であろう。</p>
--	--

副担当： 柴田構成員

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>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：

主たる解析時点で2年生存されている患者さんが3名いらっしゃったが、その後の追跡を経て今回の最終解析の結果、3年生存されている方は9名、3年生存割合は20.4% (95% CI 10.5%-32.6%)、3年無増悪生存割合は12.7% (95% CI 4.8%-24.4%)であった。本技術については、従来の医療技術に優るか否かは今後ランダム化比較試験において結論づけるべきとの原則は2021/6/18先進医療技術審査部会時から変わらないと考えるためEとした。有効性に関する主たる解析の結果、事前の想定に合致する結果が出ていること(前回評価済)は一定の評価が可能である一方、結果の解釈・今後の展開の検討にあたっては、試験計画時からの一次治療の

変化を踏まえた対応が必要である。

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) <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) D. その他
<p>コメント欄：</p> <p>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考えているが、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考える(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)。(第118回先進医療技術審査部会時)</p> <p>その後に発現した事象を踏まえても上記を大きく変える状況にはないと判断した。</p>	

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。 <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。 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。 D. その他
<p>コメント欄：</p> <p>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。</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：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

2022年7月26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. 主たる解析に関わる総括報告書評価時に、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との旨の照会を行ったが、その後の動向・今後の開発方針についてご回答頂きたい。

【回答】

複数の臨床試験の結果を踏まえ、2021年12月に公表された胃癌治療ガイドライン速報では、免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブと化学療法(フッ化ピリミジン系薬剤およびプラチナ系薬剤の併用療法)の併用がHER2陰性胃癌の一次治療において推奨されるようになりました。仮にこの先、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、上記のニボルマブと化学療法(フッ化ピリミジン系薬剤およびプラチナ系薬剤の併用療法)の併用に対して、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、この併用療法の優越性を検証するべきなのか、現時点で結論に至っておりません。一方、現時点で大規模な臨床試験を実施することが現実的に困難であることを考えると、CPS5未満の症例において化学療法とニボルマブを併用せずに化学療法と腹腔内投与を併用する選択肢もあるのかもしれませんが。

最新の胃癌治療ガイドラインにおいて、PHOENIX-GC試験の概要よりパクリタキセル腹腔内投与(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」と記載されています。しかしながらIP PTXは保険診療ではありませんので、このような第Ⅲ相試験は先進医療で行うか医師主導試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、IP PTXを併用する先進医療が既に長期にわたって行われてきていることから、さらなる先進医療での検証や大型資金の獲得が認められにくくなっていると感じております。2021年6月18日に主たる解析結果に対する総括報告書に関する評価をいただきましたが、薬事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において、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、との御指導をいただいております。実際に、今回の副次評価項目解析での3年全生存割合20%は標準的な全身化学療法を上回る数値であり、何らかの方法でIP PTXを検証できる方法がないかと考えていますが、実施困難な現状であり、先進医療会議での評価をお待ちする次第です。

2. 主たる解析時に投与継続中であつた患者において、主たる解析の総括報告書作成のタイミング以降に発生した有害事象・副作用を把握できるように結果を提示して頂きたい。

【回答】

12.2.4 患者ごとの有害事象の一覧表の項目に表12.8、表12.9および表12.10として主たる解析時に投与継続中であつた患者ごとの2020年12月22日以降の有害事象の一覧表を追加しました。

3. 本試験は特定臨床研究として開始されたものではないが、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例示について」(令和4年3月31日)に示されている「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例」に関して、1の①～⑦の各項目を満たしているか否かについて、現時点での申請医療機関側の認識・見解を提示していただきたい。なお、回答にあたって、②については、本試験は医師主導治験ではないものの、いわゆるGCPガイダンス(薬生薬審発0730第3号、令和3年7月30日)の第39条4で、治験使用薬に関して「治験薬以外の治験依頼者が交付しない治験使用薬であつて、実施医療機関が在庫として保管するものの中から使用する治験使用薬については、治験依頼者は、実施医療機関において定められた取扱い、保管、管理、処方等に係る手順等に基づき対応すること。」と治験薬の管理と治験使用薬の管理とで要求内容が異なっていることを参照した上で、見解をご提示いただきたい。また、本試験では原則として施設訪問監査を行わないこととされているが、最終的に実施されなかったという理解で正しいか、状況をご提示いただきたい。

【回答】

以下、回答します。

- ・ 1の① 満たしています。
- ・ 1の② 満たしています。
- ・ 1の③ 満たしています。

- ・ 1の④ 満たしています。
 - ・ 1の⑤ 満たしています。
 - ・ 1の⑥ 監査は実施していません。
 - ・ 1の⑦ 満たしています。
- また、施設訪問監査は実施していません。

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

2022年8月12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. 腹膜播種のある患者群の3年生存率は現時点の標準治療あるいは過去の治験などでどの程度でしょうか。

【回答】

先行研究である腹膜播種を伴う胃癌を対象としたPHOENIX-GC試験では、S-1およびパクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の3年全生存割合は22%であり、対照群であるS-1/シスプラチン併用療法の3年全生存割合は6%でした。

2. 本試験においては、卵巣以外の遠隔転移を有する症例が除外されていますが、一般的に、腹膜播種があつて遠隔転移がある患者群と、腹膜播種があつて遠隔転移がない患者群との間にどの程度の予後の差があるのかご教示ください。

【回答】

腹膜播種、他臓器への遠隔転移、遠隔リンパ節転移を伴う切除不能進行胃癌に対して化学療法は第一選択の治療法となりますが、これまでの臨床試験や治験で開発されてきた胃癌に対する化学療法は、これらの遠隔転移を切除不能因子として包括しており、一般的に腹膜播種のみを遠隔転移として有する群と腹膜播種とその他の遠隔転移を有する群を比較したデータはございません。しかし、胃癌は多数の転移経路のいずれもが予後に関わりうる疾患であり、腹膜播種がある程度制御されていても例えば高度な肝転移があればそちらで死に至りますので、一般論として高度な遠隔転移を有する腹膜播種例は有さない症例よりもさらに予後が悪いものと推察されます。腹腔内投与されたパクリタキセルは血中への移行が悪く、腹膜転移にしか効果が無いと考えられておりますので、本試験は腹膜播種に特化した治療法を開発する観点で腹膜播種以外の遠隔転移を有する症例を除外いたしました。実際に腹膜播種のみが診断されている症例や腹膜播種の程度が著しくこちらが予後を決めると推察される症例は数多く存在するので、このような治療法をこうした対象症例で検証する臨床的意義はあると考えてのことです。

3. 本試験では53例の患者さんが組み入れられましたが、組み入れ基準に合致しない、あるいは除外基準に合致するなどの理由で腹膜播種があっても試験に入れなかったケースは存在したかと思えます。

傾向でよいので、一般的な screen failure の理由が分かればご教示ください。

【回答】

組み入れ基準として、初発胃癌症例および未治療症例としましたので、胃切除後の腹膜播種再発症例や既に化学療法を施行された症例は試験治療に入れませんでした。また腎機能低下によりクレアチニンクリアランスが規定値を満たさなかった症例も試験治療に入れませんでした。

除外基準における screen failure としては、胃癌原発巣による出血、狭窄に対して姑息的胃切除が施行されたことや、腹膜播種による大量の癌性腹水貯留が理由として挙げられます。

4. 消化管穿孔については、胃空腸吻合部穿孔によるプロトコル関連死亡例、また、別の重篤な有害事象として因果関係なし結腸穿孔があがっています。結腸穿孔について因果関係が否定された背景をご教示ください。一般的な話として、腹腔内へのポート留置による消化管穿孔のおこるリスクはどの程度か知られていればご教示ください。

【回答】

結腸穿孔の症例は、胃癌腹膜播種による横行結腸狭窄および閉塞が原因となり、その口側結腸の著明な腸管拡張から内圧が上昇して穿孔が生じたものです。腹膜播種による消化管狭窄とそれに伴う口側の消化管穿孔は既知の事象であり、日常臨床でしばしば経験します。腹腔ポートのカテーテルが長期間にわたって腸管壁を圧迫し、腸管穿孔をきたした症例が報告されていますが、本症例ではカテーテルは結腸の穿孔部位から離れた部位に位置していました。以上の理由からプロトコル治療との因果関係はないと判断いたしました。

これまでに腹腔ポートに関連した消化管穿孔や瘻孔形成は 0~3.5%と報告されています。

5. 先行研究である PHOENIX-GC 試験と、本研究では、類似した成績が得られたとお考えでしょうか。二つの試験を比較する上で、とくに患者背景の差異、治療方法の差などについて考察されていればご教示ください。

【回答】

先行研究である PHOENIX-GC 試験における S-1 およびパクリタキセル経静脈・腹腔

内併用療法の生存期間中央値は 17.7 か月、3 年全生存割合は 22%であり、本試験における生存期間中央値は 19.4 か月、3 年全生存割合は 20%であり、類似した成績が得られたと考えております。2006 年に S-1 およびパクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法が考案された時点では多数の S-1 併用レジメンが標準治療の候補として開発されておりました。腹腔内投与されたパクリタキセルが血中にほとんど移行しないことが知られていたことから、腹腔内、血流内の双方からパクリタキセルを効かせることを企図して、そうした標準治療の候補の 1 つであった S-1 とパクリタキセル経静脈投与の併用療法にパクリタキセル腹腔内投与を併用する投与方法が開発されたと理解しております。一方、その後の臨床試験結果に基づき S-1/シスプラチン療法が切除不能進行・再発胃癌に対する標準治療となった (Koizumi W et al. Lancet Oncol 2008;9:215-21)ことから、本研究はその S-1/シスプラチン療法とパクリタキセル腹腔内投与の併用を検証する第 II 相試験として計画いたしました。また、外来投与を行いやすい S-1/オキサリプラチンの S-1/シスプラチンに対する非劣勢が示されたことから、近年では切除不能進行再発胃癌に対する一次治療で S-1/オキサリプラチンが使用されるケースが多いのですが、腹膜播種症例にパクリタキセルの腹腔内投与を併用すると治療成功期間が長期に及ぶことが多く、オキサリプラチンの場合には蓄積毒性である神経毒性ゆえにコンプライアンスが低下することを懸念したので、本研究においては敢えて S-1/シスプラチン療法を選択した経緯があります。両試験とも腹膜播種を伴う胃癌患者を対象としており、実際に登録された患者の腹膜播種の程度等に差異はございませんでした。

以上

概要図

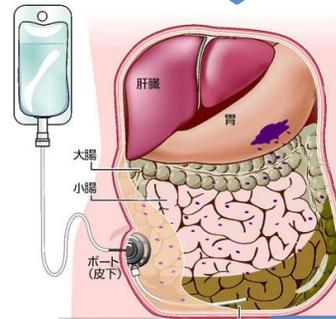
腹膜播種を伴う胃癌に対するS-1／シスプラチン ＋パクリタキセル腹腔内投与併用療法

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2年
- 予定症例数 50例
- 参加施設 35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