

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： 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	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： 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>	