

令和7年11月20日

「ゲムシタビン静脈内投与、ナブ-パクリタキセル静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法（告示旧B7）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 竹内 勤

東京大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要及び申請医療機関からの報告の概要

先進医療の名称：

ゲムシタビン静脈内投与、ナブ-パクリタキセル静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法

適応症等：

腹膜播種を伴う膵臓がん

医療技術の概要：

ゲムシタビン不応となった腹膜播種を伴う膵癌症例を対象とした臨床試験により、S-1とパクリタキセル経静脈および腹腔内投与併用療法の安全性および有効性が報告された。腹膜播種の制御の可能性が示された一方で、原発巣や他臓器転移の制御には限界があることが示唆された。更なる生存期間延長のためには、より強力な全身化学療法との併用が必要であると考えられた。そのため切除不能進行膵癌に2014年に本邦で保険承認されたゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル療法に、パクリタキセル腹腔内投与を併用する治療法を考案した。

本研究では腹膜播種を伴う膵癌に対する新たな治療法の開発を目指し、ゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法を施行し、導入相試験にて安全性の確認と推奨投与量の決定を行い、引き続き探索相試験にて安全性および有効性の評価を行う。

○主要評価項目：

第Ⅰ相試験

安全性評価基準：用量制限毒性(Dose limiting toxicity: DLT)

第Ⅱ相試験

有効性評価基準：全生存期間

○副次評価項目：

第Ⅰ相試験

安全性評価基準：有害事象の発生

第Ⅱ相試験

安全性評価基準：有害事象の発生

有効性評価基準：

- 1) 抗腫瘍効果(奏効率・病勢制御率)
- 2) 無増悪生存期間
- 3) 投与完遂性
- 4) 腹水細胞診陰性化率

○目標症例数：

導入相試験 6～18 人、探索相試験 35 人

(導入相試験のうち推奨投与量で治療を開始した症例を探索相試験の解析対象に含める。)(登録症例数：44 例)

○試験期間：

2016年10月～2024年 9 月

医療技術の試験結果：

○有効性の評価結果

本研究の第Ⅱ相試験の主要評価項目である全生存期間中央値は12.9ヵ月であった。主要評価項目である全生存期間は中央値12.9ヵ月と期待値を超え、また80%信頼区間下限値が9.5ヵ月と閾値を上回ったことから、本試験治療は「有効である」と評価した。

副次評価項目である抗腫瘍効果(奏効率・病勢制御率)は奏効率28.6%、病勢抑制率88.6%であった。無増悪生存期間中央値は6.0ヵ月であった。また治療開始前に腹腔洗浄細胞診陽性であった23例における、治療後の腹腔洗浄細胞診陰性化率は78.3%であった。

○安全性の評価結果

第Ⅰ相試験の主要評価項目である DLT 発現割合はコホートレベル 1 で 2 例が DLT (2/6 例)と判定され、33.3%であった。コホートレベル 2 とコホートレベル 3 ではともに DLT がなく、0%であった。第Ⅰ相試験全体では DLT は 2/12 例で 16.7%であった。

CTCAE grade 3 以上の主な有害事象は好中球数減少 (46.9%)、白血球減少 (30.6%)、貧血 (18.4%)、発熱性好中球減少症 (10.2%)、カテーテル留置部位感染 (8.2%) であった。試験治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 15 件報告された。そのうち 1 件 (発熱性好中球減少症)は死亡例であった。それ以外の 14 件は「入院又は入院期間の延長」が 13 件、「準じて重篤」が 1 件であり、適切な処置により回復した。

腹腔ポート関連合併症は 9 件報告された。全例が再手術、ポート抜去、ポート再固定などの適切な処置により回復した。

以上より、ゲムシタビン静脈内投与、ナブ-パクリタキセル静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法は安全に実施可能であったと考えられる。

○結論

転移性膵癌に対するゲムシタビン+ナブ-パクリタキセル併用療法の第Ⅲ相試験 (M-PACT 試験)において、腹膜播種例の全生存期間は 7.6 ヶ月と報告されている。そのため本研究では対象症例の標準治療による全生存期間を 7 ヶ月 (閾値)、試験治療による全生存期間を 12 ヶ月 (期待値)として目標症例数を算出した。そのうえで、試験治療による全生存期間中央値の 80%信頼区間下限値が閾値の 7 ヶ月を超えた場合、試験治療が「有効である」とするという判断基準を設けた。

本研究の第Ⅱ相試験の主要評価項目である全生存期間は中央値 12.9 ヶ月と期待値を超え、また 80%信頼区間下限値が 9.5 ヶ月と閾値を上回ったことから、本試験治療は「有効である」と評価した。

全期間の相対薬剤強度は、ゲムシタビン $68.56 \pm 18.03\%$ (最大値 96.0、最小値 25.9)、ナブ-パクリタキセル $68.06 \pm 17.53\%$ (最大値 96.0、最小値 25.9)、パクリタキセル

60.79±16.38%(最大値 93.3、最小値 25.9)であった。

試験治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象が 15 件報告された。その内訳は、「死亡」が 1 件、「入院又は入院期間の延長」が 13 件、「準じて重篤」が 1 件であった。死亡例の直接死因は原病の進行に伴う消化管穿孔と考えられたが、試験治療に関連する発熱性好中球減少症も併発しており、病勢の悪化に影響した可能性が除外しきれないことから、試験治療との因果関係が否定できないと判断された。それ以外の 14 件の重篤な有害事象は、いずれも適切な処置により回復した。また腹腔ポート関連合併症は 9 件報告され、このうち未知の合併症として小腸穿孔 2 件、既知の合併症として腹腔ポート感染 4 件、閉塞 2 件、腹水漏出 1 例が生じたが、いずれも再手術、ポート抜去、ポート再固定などの適切な処置により回復した。

以上により、ゲムシタビン静脈内投与、ナブ-パクリタキセル静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法は、安全かつ有効であることが示唆された。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

- (1) 開催日時：令和 7 年 10 月 10 日（金）16:00～
（第 180 回 先進医療技術審査部会）
令和 7 年 11 月 13 日（木）16:00～
（第 181 回 先進医療技術審査部会）

(2) 議事概要及び検討結果

東京大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われ、重要な指摘事項、総評としての概要は以下のとおりであった。

- 本試験の結果から、腹膜播種を伴う膵臓がんに対するゲムシタビン静脈内投与、ナブ-パクリタキセル静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法の一定の有効性は示され、安全性に関しても重篤な有害事象の発現はあるものの、疾患の特異性を考慮しても臨床的には許容できる範囲と考える。今回、次相の実施に資する結果が得られたと判断する。
- 本試験の結果から、一定の有用性を示すデータは得られていると考える。本試験の対象疾患に対する薬事承認申請が行われるのであれば、本技術の薬事承認申請の効率化には一定程度資するものと判断する。

当該技術の総括報告書を了承し、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

第 181 回先進医療技術審査部会 資料 7 参照

(評価技術の概要)

第 180 回先進医療技術審査部会 資料 1－3 参照