

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧B7）

別紙3-1

評価委員 主担当：平田副担当：飛田

|         |  |
|---------|--|
| 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 腹膜播種を伴う膵臓がん   |
| 申請医療機関  | 東京大学医学部附属病院  |
| 医療技術の概要 | <p>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。</p> <p>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。</p> |

## ○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相相試験

安全性評価基準：有害事象の発生

## 第Ⅱ相試験

|           |   |
|-----------|---|
|           | <p>安全性評価基準：有害事象の発生</p> <p>有効性評価基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 抗腫瘍効果(奏効率・病勢制御率)</li> <li>2) 無増悪生存期間</li> <li>3) 投与完遂性</li> <li>4) 腹水細胞診陰性化率</li> </ol> <p>○目標症例数：</p> <p>導入相試験 6～18 人、探索相試験 35 人<br/>(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)</p> <p>○試験期間：</p> <p>2016年10月～2024年9月</p>   |
| 医療技術の試験結果 | <p>○安全性の評価結果</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>以上より、ゲムシタビン静脈内投与、ナブー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。</p> <p>○有効性の評価結果</p> <p>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 カ月であった。主要評価項目である全生存期間は中央値 12.9 カ月と</p> |

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。

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ヶ月であった。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。

## ○結論

転移性膀胱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  $60.79 \pm 16.38\%$ (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。 |
| 臨床研究<br>登録ID | jRCTs031180095 / UMIN000027841             |

主担当：平田構成員

|  |  |
|--|--|
| 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><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。<br>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：本試験の主要評価項目である全生存期間が計画時に設定した基準は満たしており、一定の有効性はあると判断する。しかしながら本試験は、シングルアーム試験であることを考慮すると、従来の医療技術を用いるよりも大幅に有効であるとまでは判断できず、B の従来の医療技術を用いるよりもやや有効であると判断する。 |  |

|   |   |
|---|---|
| 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：本試験では、腹腔ポートに関連した重篤な有害事象が 49 例中 9 例 (18.4%) に認め、これに対して再手術、ポート抜去、ポート再固定等により全例回復している。これらを含め、一定の割合で Grade3 以上の有害事象や死亡例も認めているが、現在の標準治療の安全性データと比較しても、大きな差異は認めないと考え、B と判断する。 |   |

|  |  |
|--|--|
| 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。<br><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。<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：腹腔ポートに関連した重篤な有害事象は全例回復しているものの、抗がん剤の腹腔内投与がまだ一般的でないことを踏まえると、現時点においては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 |  |

るため、Bと判断する。

|           |  |
|-----------|--|
| 総合的なコメント欄 | 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。 |
|-----------|--|

|  |   |
|--|---|
| 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 | 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。 |
|--|---|

副担当： 飛田構成員

|     |  |
|-----|--|
| 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><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。<br>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：本試験は推奨用量を決定する第Ⅰ相パートと決定された推奨用量での有効性・安全性を確認する第Ⅱ相パートからなるデザインで実施された。有効性については、推奨投与量（RD）症例35例（第Ⅱ相パート32例、第Ⅰ相パートRD投与3例）の全生存期間の中央値12.9か月であり、80%信頼区間9.5～18.9、95%信頼区間9.0～19.5と、計画時点で設定された標準治療による全生存期間の閾値7か月を上回っていることから、非盲検非対照試験の成績ではあるものの、次の医師主導治験に進むに足る結果が得られたとのことから、Bと判断しています。

|     |   |
|-----|---|
| 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） |
|-----|---|

|   |        |
|---|--------|
|   | D. その他 |
| コメント欄： CTCAE grade 3 以上の有害事象や死亡例も認められているが、腹腔内化学療法を併用しないゲムシタビン+ナブ-パクリタキセル併用療法における頻度と同程度であり、B と判断しています。 |        |

|   |  |
|---|--|
| 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。<br><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。<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： カテーテル留置部位感染が 5 例/全症例 49 例 (10.2%) に発現していることから、腹腔内投与による腹腔ポート感染やカテーテル閉塞のリスクに対しては一定の注意が必要と考える |  |

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：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

2025年9月30日

所属・氏名：東京大学医学部附属病院消化器内科 高原 楠昊

1. 腹腔内投与に関する薬事承認申請等を含む今後の開発戦略に関して、現時点での規制当局や企業等との検討状況についてご説明頂きたい。

【回答】

本試験により、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およびパクリタキセル腹腔内投与の併用療法（以下、本療法）の安全性および有効性が示唆され、今後の検証的試験の実施に資する結果が得られました。そのため今後、規制当局や企業等との協議を行いながら、医師主導治験として「ゲムシタビン＋ナブ—パクリタキセル静脈内投与」療法と本療法を比較する検証的試験の実施を検討しております。その成果を踏まえ、本療法の薬事承認を目指してまいりたいと考えております。

2. 1 点目の回答として、申請時のロードマップでの公知申請を進めるにあたり、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って、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、施設訪問監査の実施状況についてご提示いただきたい。

【回答】

申請時は公知申請を選択肢の一つと考えており、先進医療会議において「探索相試験で際立った効果が得られた場合は、適応外薬検討会議を経て公知申請を検討することも可。そうでない場合は原則として比較試験が必要。」とのコメントをいただきました。今回、本試験の結果を受け、前述の通り公知申請は目指さず、検証的試験の実施を検討する方針といたしました。

3. 試験治療との因果関係がない死亡は3件報告されております。その3例の死亡に至る経過を説明し、試験治療と因果関係などした根拠を説明頂きたい。

【回答】

試験治療との因果関係がない死亡3例の経過について以下に記載いたします。

症例1. 試験治療を4コース施行後、大量腹水が出現し、Progressive diseaseと判断して試験治療を中止しました。腹膜播種の進行による腸管の微小穿孔に起因する腹膜炎のため緊急入院となり、その際、発熱性好中球減少も併発しておりました。全身状態不良で手術適応はなく、保存的加療を行いましたが、奏効せず、ご永眠されました。発熱性好中球減少が病勢の悪化に影響した可能性は否定できませんが、直接死因は原病の進行に伴う消化管穿孔と判断しております。

症例2. 試験治療を1回投与した後、胆道・十二指腸閉塞への対応に難渋し、試験治療を再開できなかった症例です。胆道・十二指腸閉塞の影響で感染コントロールおよび経口摂取が困難となり、徐々に全身状態が悪化しました。経皮経肝胆道ドレナージからの胆汁排液は良好で、また画像検査にて胆管拡張を認めなかったにもかかわらず、高度の黄疸進行を認めたことから、直接死因は肝不全と考えました。試験治療との因果関係はないと判断しております。

症例3. 膵癌の直接浸潤による十二指腸閉塞に対して胃空腸バイパス後に本試験に参加された患者さんです。2コースday8投与4日後に嘔吐を認め、消化管閉塞疑いで緊急入院となりました。CTにて明らかな消化管閉塞や異常拡張は指摘されませんでしたが、原発巣の増大および横行結腸への腹膜播種の疑いを認め、腹膜播種による消化管通過障害が疑われました。入院翌日に発熱性好中球減少症に伴う敗血症性ショックを発症し、各種保存的加療を行いました。徐々に状態は改善傾向を示しましたが、入院7日後に嘔吐に伴う誤嚥により呼吸状態が急変しました。発熱性好中球減少が病勢の悪化に影響した可能性は否定できませんが、直接死因は原病の進行に伴う消化管通過障害による誤嚥と判断しております。

なお、上記症例の経過はいずれも効果安全性評価委員会に報告し、試験治療との因果関係はないと判定いただいております。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：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

2025年10月2日

所属・氏名：東京大学医学部附属病院消化器内科 高原 楠昊

- 試験治療との因果関係がない死亡は3件あり、効果安全性評価委員会に報告し、試験治療との因果関係はないと判定いただいたいることですが、効果安全性評価委員会に提出した資料をご提示頂きたい。

### 【回答】

別紙をご参照ください。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名：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

2025年10月6日

所属・氏名：東京大学医学部附属病院 消化器内科 高原楠昊

1. 2025年9月30日の回答から、症例1及び症例3は直接死因は原病の進行に伴う事象と理解しました。症例2では直接死因は肝不全と回答して頂いておりますが、肝不全に至った原因についてご説明頂きたい。

### 【回答】

本症例は、2020年3月に脾頭部腫瘍による閉塞性黄疸を発症しました。脾癌の確定診断には至らず、複数本の胆管ステントを留置した状態で約4か月間経過観察されました。その間、ステント閉塞に対して複数回のステント交換が行われています。2020年7月、腫瘍の増大傾向を認め、脾頭十二指腸切除術が企図されましたが、術中に腹膜播種を確認し、試験開腹で終了。同年7月27日、本試験への参加希望により当科へ紹介となりました。

試験適格性を確認後、2020年8月12日に研究参加の同意を取得しました。しかし、8月14日 肝胆道系酵素の上昇を認め、ステント閉塞の診断でERCPを施行しました。前医で留置した胆管ステントの一部が胆管内に迷入しており、抜去に難渋した結果、胆管および肝実質損傷に伴う胆汁漏を生じました。翌日には肝被膜下血腫の形成を認め、経皮的血腫ドレナージ術を施行しました。これらの事象はいずれも化学療法との因果関係のない重篤な偶発症としてCRBへ報告済みです。

2020年9月24日、腫瘍による十二指腸閉塞に対し、内視鏡的胃十二指腸ステント留置術を施行しました。しかし、同ステントにより十二指腸乳頭が被覆され、胆管閉塞を生じたため、10月8日に経皮経肝胆道ドレナージ(PTBD)を施行しました。その後、留置した胃十二指腸ステントの一部断裂を認め、回収および追加留置を要しました。これらの事象も、いずれも化学療法とは因果関係のない重篤な事象としてCRBに報告しています。

2020年10月20日に化学療法開始基準を満たすことを確認し、第1コースを開始しました。

しかし、11月13日に総ビリルビン4.6 mg/dLと黄疸の進行を認め、経口摂取不良および全身状態の悪化を認め、再入院となりました。CTでは腹水の増加を認めましたが、胆管拡張はなく、PTBDトラブルによる閉塞性黄疸は否定的でした。原病進行に伴う肝不全が疑われ、化学療法継続は困難と判断しました。11月25日転院、12月8日に永眠されました。これらの経過については2025年9月30日に報告済

みです。

研究への参加同意の後、胆道・十二指腸閉塞への対処に難渋し、1回のみの試験治療薬の投与となつてしまつた症例です。膵癌に伴う胆道・十二指腸閉塞の影響で、胆道系感染コントロールおよび経口摂取が困難で、徐々に全身状態が悪化しました。原疾患の進行に伴う肝不全の悪化が直接的な死因と考えられます。

詳細は別紙をご参照ください。

以上

先進医療技術審査部会の照会事項に対する回答1

先進医療技術名：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

2025年10月22日

所属・氏名： 東京大学医学部附属病院 消化器内科 高原楠昊

1. 結果の要約には、「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。」と記載されています。一方、総括報告書P157には「再手術」の症例はありません。どの処置を「再手術」とされたのかご説明いただきたい。

【回答】

小腸穿孔が生じた2症例(症例番号0000000021, 0000000053)に対して施行した開腹手術と緊急手術をまとめて再手術と記載しました。

審査腹腔鏡+腹腔ポート造設術という初回手術に対して、2回目の手術という意味合いで、“再手術”と表現しております。分かりにくく記載で申し訳ございませんでした。

以上

# 腹膜播種を伴う膵癌に対するゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル + パクリタキセル腹腔内投与併用療法

## 目的

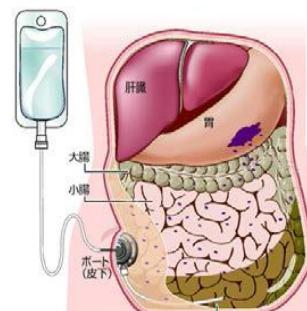
腹膜播種を伴う膵癌症例を対象として、ゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注 + パクリタキセル腹腔内投与併用療法を施行し、導入相試験にて安全性の確認と推奨投与量を決定し、探索相試験として安全性および有効性を評価する。

## 対象症例

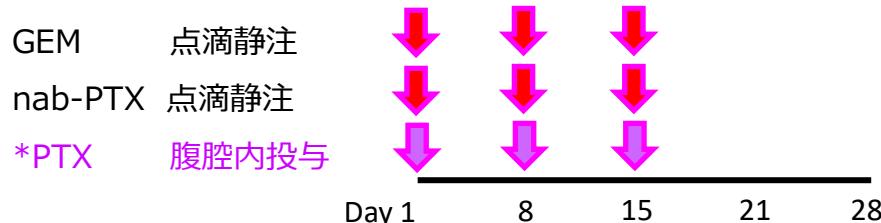
- ✓ 腹膜播種を有する膵癌
- ✓ ゲムシタビン/ナブ-パクリタキセルによる前治療歴がない
- ✓ 年齢 20歳以上75歳以下
- ✓ Performance status (ECOG scale) 0-1
- ✓ 腹膜以外への転移の有無は問わない

## 審査腹腔鏡および腹腔ポート留置

- ✓ 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評価する。
- ✓ 腹膜播種を認めた場合、本試験に登録し、腹腔ポートを留置する。
- ✓ 腹水貯留例では一時的な腹腔カテーテル留置も可能とする。



## ゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル + パクリタキセル腹腔内投与併用療法



\* PTX 腹腔内投与は薬事未承認

## 導入相試験；6-18例

登録  
(22ヵ月)

観察期間  
(2ヵ月)

## 探索相試験；35症例

登録  
(24ヵ月)

観察期間  
(18ヵ月)

- 導入相試験のステップ1として、3-6例を登録したところで効果安全性評価委員会および先進医療技術審査部会に報告する。
- ステップ2として必要症例を追加登録しRDを決定し、探索相試験に移行する。

| 主要評価項目 | DLT発現割合 | 全生存期間 |  |     |
|--------|---------|-------|--|-----|
|        |         |       | 副次評価項目   | 安全性 |
|        |         |       | 無増悪生存期間<br>抗腫瘍効果<br>腹水細胞診陰性化割合<br>安全性<br>投与完遂性 |     |