

## 先進医療総括報告書の指摘事項(手良向構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：S-1内服投与、オキサリ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

2017年9月25日

東京大学医学部附属病院 石神 浩徳

1. 表 13.1 の 1 年生存確率が比較可能かどうかを教えてください。すなわち、1 年生存確率を推定したときの起点がすべて同じかどうかを教えてください。

## 【回答】

表 13.1 の臨床試験の全生存期間の起点を以下に示します。

レジメン	試験の相	全生存期間の起点
S-1+CDDP 併用療法	Ⅲ	無作為化日
SOX 療法	Ⅲ	無作為化日
S-1/PTX+IP PTX 療法 (先進医療 B1)	Ⅱ Ⅲ	治療開始日 無作為化日 (=二次登録日)
SOX+IP PTX (本療法)	Ⅱ	二次登録日

試験により起点が異なり、適格基準にも相違があることより、1 年生存確率の正確な比較は困難と考えます。

2. 本試験で、1 年生存確率を推定したときの、起点（登録日）は二次登録日でしょうか。また、その登録日から治療開始日までの日数の分布（平均値、中央値と範囲）を教えてください。

## 【回答】

本試験では、生存期間の起点は二次登録日としました。

二次登録日から治療開始日までの日数は、平均 8.2 日、中央値 7 日、範囲 0-24 日でありました。最大値 24 日の症例は、年末に登録され、年始に治療を開始された症例です。

以上

## 先進医療総括報告書の指摘事項(伊藤構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：S-1 内服投与、オキサリ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

2017年10月4日

東京大学医学部附属病院 石神 浩徳

1. 東京大学医学部附属病院では胃がんの腹膜転移症例を対象とする先進医療には本試験だけでなく
- 1) パクリタキセル腹腔内投与および静脈内投与ならびに S-1 内服併用療法 腹膜播種または進行性胃がん（腹膜播種または進行性胃がん（腹水細胞診または腹腔洗浄細胞診により遊離がん細胞を認めるものに限る。））（実施中）
  - 2) S-1 内服投与、オキサリプラチン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 腹膜播種を伴う初発の胃がん（本試験、2017/5/1 まで）
  - 3) カペシタビン内服投与、シスプラチン静脈内投与およびドセタキセル腹腔内投与の併用療法 腹膜播種を伴う初発の胃がん（2017/6/1 まで）
  - 4) mFOLF0X6 およびパクリタキセル腹腔内投与の併用療法 胃がん（胃がんおよび腹膜播種であると確認されたものであって、抗悪性腫瘍剤の経口投与では治療が困難なものに限る。）（実施中）
- の4本の先進医療（登録順）が実施されていた（いる）と理解していますが、4つの試験とも胃がんの腹膜播種を伴う症例を対象として同時に実施されていたものと推察されますが、この4本の試験の対象患者に重複がなかったのかこの4本の試験で従来治療に比してどのような有効性の上乗せを証明されようとしたのか、また試験開始前にどういう結果が得られたら、これらの治療法が有効と判断する予定だったのかを教えてください。

### 【回答】

当院と協力医療機関では、以下の4種類の化学療法レジメンについて6本の臨床試験を実施してきました。

## 化学療法レジメン

告示	全身投与	腹腔内投与	特徴
B1	S-1 パクリタキセル	パクリタキセル	腫瘍縮小効果(+) 末梢神経障害(+/-) 腎障害(-)
B27	S-1 オキサリプラチン	パクリタキセル	腫瘍縮小効果(++) 末梢神経障害(+) 腎障害(-)
B43	カペシタビン シスプラチン	ドセタキセル	腫瘍縮小効果(++) 末梢神経障害(+/-) 腎障害(+)
B52	フルオロウラシル レボホリナート オキサリプラチン	パクリタキセル	経口摂取困難例にも実施可能 末梢神経障害(+) 腎障害(-)

## 臨床試験

	告示	対象症例	相	試験期間	登録期間
①	B1	POCY1	II	2009. 12-2017. 11	2009. 12-2015. 9
②	B1	P1	II	2009. 12-2011. 9	2009. 12-2010. 9
③	B1	P1	III	2011. 10-2016. 11	2011. 10-2013. 11
④	B27	P1	II	2014. 5 -2017. 5	2014. 5 -2014. 12
⑤	B43	P1	II	2015. 4 -2017. 6	2015. 4 -2015. 11
⑥	B52	P1 (経口摂取困難)	II	2016. 1 -2018. 4	2016. 1 -2017. 4

POCY1 腹膜播種陰性・腹腔細胞診陽性, P1 腹膜播種陽性

①は腹膜播種陰性・腹腔細胞診陽性症例、②～⑤は経口摂取可能な腹膜播種陽性症例、⑥は経口摂取困難な腹膜播種陽性症例を対象とした試験です。②～⑤の適格基準には一部相違がありますが、ほぼ同様の症例を対象として実施しました。②により有望な治療成績が得られましたので、③の第Ⅲ相試験に進むとともに、治療成績を更に向上させることを目的として、全身化学療法を強化した B27 を考案し、④を実施しました。さらに、治療の選択肢を増やすことを目的として、腹腔内投与する薬剤をパクリタキセルからドセタキセルに変更し、全身化学療法として国際的な標準治療を採用した B43 を考案し、⑤を実施しました。B1, B27, B43 は経口抗癌剤 (S-1, カペシタビン) を含むため、高度な腹膜播種により経口摂取が困難となった症例には投与できないという限界がありますので、経口抗癌剤を含まない B52 を考案し、⑥を実施しました。

6試験のうち5つの第Ⅱ相試験は腹腔内投与併用による生存期間延長の可能性、第Ⅲ相試験は生存期間の延長を証明することを目的として実施しました。また、試験開始前の時点において治療法の有効性に関する判断基準を以下のとおりに設定していました。

#### 第Ⅱ相試験（①, ②, ④, ⑤, ⑥）

従来治療の成績を基に主要評価項目である1年全生存割合の閾値を設定し、試験における1年全生存割合の95%信頼区間の下限値が閾値を超えること。

#### 第Ⅲ相試験（③）

標準治療であるS-1／シスプラチン併用療法に対する全生存期間における優越性が示されること。

2. 米国臨床腫瘍学会 2016 で結果が公開された Phoenix-GC 試験において IP 群 (S-1 80mg/m<sup>2</sup>/日 day 1~14、3 週ごと+静脈投与パクリタキセル 50mg/m<sup>2</sup> day1、8、3 週ごと+腹腔内投与パクリタキセル 20 mg/m<sup>2</sup>) と SP 群 (S-1 80mg/m<sup>2</sup>/日 day 1~21、5 週ごと+シスプラチン 60 mg/m<sup>2</sup>、day8、5 週ごと) が比較され、主要評価項目であった全生存率がそれぞれ 17.7 か月と 15.2 か月で残念ながら IP 療法の有効性に有意差が示されていません。本試験は単群試験であり、主要評価項目 1 年全生存割合 71.7%、副次評価項目 2 年全生存割合 28.1%であり、試験結果を比較することは困難ではありますが、本試験の生存期間中央値が 14.2 か月 (95%CI : 12.6-18.5) であることを踏まえて、本治療法と Phoenix-GC 試験で行われたパクリタキセル腹腔内投与および静脈内投与ならびに S-1 内服併用療法の結果についてどのように考えられますか。

【回答】

ご指摘のとおり 2 つの臨床試験の結果を比較することは困難ですが、患者背景に大きな相違がないことより、ある程度の比較検討は可能と考えます。推測の域を出ないため総括報告書には記載しませんでした。試験結果からの推察と実際の症例経験に基づく考察について、以下にご説明いたします。

本試験では、PHOENIX-GC 試験のパクリタキセル腹腔内投与および静脈内投与ならびに S-1 内服併用療法群と比較して、有害事象として血小板数減少および末梢性感覚ニューロパチーの頻度が高く (総括報告書 表 13.2)、試験治療の実施コース数が少ない (中央値 10 [範囲 1-19] 対 13 [1-60]) という傾向がみられました。本試験ではオキサリプラチンによる蓄積性の副作用である血小板数減少や末梢性感覚ニューロパチーなどにより、治療の長期継続が困難であったことが、1 年以降における生存割合の低下の一因と推察されます。

S-1/オキサリプラチン併用療法は奏効率が高く、胃癌に対する標準治療の一つとなっている治療法ですが、これらにパクリタキセル腹腔内投与を併用した本治療法は、PHOENIX-GC 試験の S-1/パクリタキセル静脈内投与+腹腔内投与併用療法の成績を上回ることはできませんでした。この結果からは、腹膜播種陽性胃癌に対する全身投与・腹腔内投与併用化学療法においては、強力な全身化学療法により腫瘍縮小を得ることではなく、腹腔内投与の長期継続により腹膜播種を制御することが重要であることが示唆されました。

胃癌の化学療法では、全ての主要薬剤を使い果たすことが重要と考えられています。この点を考慮しますと、腫瘍縮小効果が高い本治療法から開始し、血小板数減少や末梢性感覚ニューロパチーなどが増強してきた段階で継続性が高い S-1/パクリタキセル静脈内投与+腹腔内投与併用療法に移行するという方法が最善であると推察されます。

本試験では、臨床試験という性質上、腹膜播種以外の遠隔転移を有する症例は対象外としましたが、実臨床では腹膜播種にリンパ節転移や肝転移などを伴う症例も少なくありません。このような症例に対しては、全身投与・腹腔内投与併用化学療法における全身化学療法の重要性が増し、全身化学療法として標準的な S-1/オキサリプラチン併用療法を含む本治療法がより有効である可能性があると考えています。この点につきましては、今後検討していきたいと考えております。

以上