

平成 28 年 9 月 23 日

「パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びに S-1 内服併用療法（告示番号 1）」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 猿田 享男

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. 先進医療の概要等

<p>先進医療の名称： パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びに S-1 内服併用療法</p>
<p>適応症等： 腹膜播種を伴う初発胃がん</p>
<p>医療技術の概要：          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が、腹膜播種陽性症例を対象とした臨床試験は少なく、十分なエビデンスは得られていない。そのため、切除不能進行・再発胃癌に対する標準治療である S-1+シスプラチン併用療法が行われているのが現状である。          まず 2006 年より腹膜播種を伴う胃癌を対象として S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の臨床試験を実施してきた。第 I 相試験により推奨投与量を決定し、第 II 相試験では 1 年全生存率 78%、奏効率 56% という成績が得られた。          本試験はそれに引き続く試験として、腹膜播種を伴う初発胃癌患者を対象に、S-1+シスプラチン併用療法を対照とし、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の生存期間における優越性を検証することを目的として実施した多施設共同のランダム化比較第 III 相試験である。主要評価項目は生存期間、副次的評価項目は抗腫瘍効果および安全性とし、登録症例数は A 群（試験治療群）120 例、B 群（対照群）60 例、計 180 例で、試験期間は登録期間 2 年、追跡期間 2 年とした。</p>
<p>医療技術の試験結果：  <b>【主要評価項目（安全性）】</b>          全治療例（A 群 116 例、B 群 53 例）を安全性に関する解析対象集団とした。主な有害事象は、白血球減少、好中球数減少及び貧血であり、grade 3 以上の頻度は、A 群ではそれぞれ 25%、50%、13%、B 群では 9%、30%、11% であった。A 群において白血球減少及び好中球数減少の頻度が有意に高かったが、治療期間が異なることの影響も示唆された。非血液毒性としては、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、疲労などが発現したが、両群間に差はなく、その頻度は一般的な化学療法レジメンと同程度であり、認容範囲内と考えられた。          重篤な有害事象が 30 件報告されたが、1 例の関節炎を除いて既知の有害事象であった。全例が適切な処置により回復または軽快し、プロトコール治療に関連した死亡は認めなかった。</p>

腹腔内投与に関連した有害事象としては、腹腔ポート感染、腹腔カテーテル閉塞、皮下血腫、腹腔カテーテル小腸癒など、計 8 件の既知の有害事象が発現したが、腹膜炎や腸閉塞など重篤な事態に至った症例はなかった。

#### 【副次的評価項目（有効性）】

全適格例 164 例（A 群 114 例、B 群 50 例）を有効性に関する主要な解析対象集団とした。主要評価項目である全生存期間の FAS 対象の主解析では、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の S-1+シスプラチン併用療法に対する優越性は示されなかった（層別ログランク検定  $p=0.080$ 、ログランク検定  $p=0.059$ ）。生存期間中央値は A 群 17.7 ヶ月（95% CI 14.7-21.5）、B 群 15.2 ヶ月（95% CI 12.8-21.8）であり、統計学的には有意ではないものの、2.5 ヶ月の生存期間延長を認めた。1 年、2 年、3 年時点の生存割合は、A 群ではそれぞれ 71.9%、38.6%、23.7%、B 群では 70.0%、30.0%、9.0%であった。両群間の生存割合の差は 1 年時点で 1.9%、2 年時点で 8.6%、3 年時点では 14.7%と次第に開く傾向があり、3 年以上の生存例は A 群 13 例、B 群 0 例であった。Cox 層別比例ハザード回帰分析では、ハザード比 0.717（95% CI 0.493 -1.042,  $p=0.081$ ）であり、統計学的有意差は示されなかった。しかし、ハザード比の値は胃癌の代表的な臨床試験における値と遜色なく、統計学的には有意ではないものの、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の治療効果が大きい可能性が示唆された。

感度解析として、後治療に関する違反（B 群における腹腔内化学療法）があった 6 例を除外した PPS 解析を実施した。6 例中 4 例は 24 ヶ月以上の長期生存例であり、6 例を除いた B 群の生存期間中央値は 14.3 ヶ月（95% CI 12.1-17.7）となった。層別ログランク検定では  $p$  値 0.022、Cox 層別比例ハザード回帰分析ではハザード比 0.637（95% CI 0.431-0.940,  $p=0.023$ ）と統計学的有意差を認め、6 例のクロスオーバーが主解析の結果に影響している可能性が示唆された。

両群間に腹水量の偏りを認めたため、腹水量を調整した Cox 層別比例ハザード回帰分析を実施した。その結果、腹水量が多い症例ほど生存期間が短くなる傾向が明らかとなり、FAS 解析ではハザード比 0.585（95% CI 0.394-0.869,  $p=0.0079$ ）、PPS 解析ではハザード比 0.481（95% CI 0.320-0.733,  $p=0.0008$ ）と統計学的有意差を認めた。本感度解析の結果は S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の有効性を強く示唆するものであり、主解析の結果は腹水量の偏りに大きく影響を受けていることが推測された。

RECIST ガイドラインに基づく腫瘍縮小効果の評価では、奏効率は A 群 53%、B 群 60%であり、統計学的有意差はなかった。登録時に中等量の腹水貯留を認めた 45 例を対象とした腹水量の変化の探索的解析では、腹水が消失または減少した症例の割合は、A 群ではそれぞれ 39%、47%と B 群の 0%、29%と比較して有意に高かった。

## 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：平成 28 年 9 月 15 日（木）16:00～17:45  
（第 48 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た。

その結果、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）

（別紙 1）第 48 回先進医療技術審査部会 資料 3 - 1 参照

(評価技術の概要)

(別紙 2) 第 48 回先進医療技術審査部会 資料 3 - 2 参照

## 先進医療 B 総括報告書に関する評価表 (B 1)

評価委員 主担当： 直江  
副担当： 大門 技術専門委員： —

先進医療の名称	パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びにS-1内服併用療法
申請医療機関の名称	東京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が、腹膜播種陽性症例を対象とした臨床試験は少なく、十分なエビデンスは得られていない。そのため、切除不能進行・再発胃癌に対する標準治療であるS-1+シスプラチン併用療法が行われているのが現状である。</p> <p>まず2006年より腹膜播種を伴う胃癌を対象としてS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の臨床試験を実施してきた。第I相試験により推奨投与量を決定し、第II相試験では1年全生存率78%、奏効率56%という成績が得られた。主な有害事象(Grade3以上)は白血球減少(18%)、好中球減少(38%)、ヘモグロビン減少(10%)、悪心・嘔吐(8%)であった。</p> <p>本試験はそれに引き続く試験として、腹膜播種を伴う胃癌患者を対象に、S-1+シスプラチン併用療法を対照とし、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の生存期間における優越性を検証することを目的として実施した、多施設共同のランダム化比較第III相試験である。腹膜播種以外の遠隔転移がなく、主要臓器機能が保たれた初発胃癌症例を対象として、画像診断および審査腹腔鏡により腹膜播種を確認した後、施設、前治療の有無および播種の程度(胃癌取扱い規約第12版P1/P2-3)を調整因子として、2群にランダム割り付けを行った。試験薬の投与は腫瘍の進行が確認されるか、有害事象により継続困難となるか、治療が奏効して腹膜播種が消失または著明に縮小するまで反復した。腹膜播種が消失または著明に縮小した場合には手術を考慮した。主要評価項目は生存期間、副次的評価項目は抗</p>

	<p>腫瘍効果および安全性であった。登録症例数は A 群 120 例、B 群 60 例、計 180 例で、試験期間は登録期間 2 年、追跡期間 2 年とした。</p>
<p>医療技術の試験結果</p>	<p><b>【主要評価項目（安全性）】</b></p> <p>全治療例（A 群 116 例、B 群 53 例）を安全性に関する解析対象集団とした。主な有害事象は、白血球減少、好中球数減少及び貧血であり、grade 3 以上の頻度は、A 群ではそれぞれ 25%、50%、13%、B 群では 9%、30%、11%であった。A 群において白血球減少及び好中球数減少の頻度が有意に高かったが、治療期間が異なることの影響も示唆された。非血液毒性としては、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、疲労などが発現したが、両群間に差はなく、その頻度は一般的な化学療法レジメンと同程度であり、認容範囲内と考えられた。</p> <p>重篤な有害事象が 30 件報告されたが、1 例の関節炎を除いて既知の有害事象であった。全例が適切な処置により回復または軽快し、プロトコール治療に関連した死亡は認めなかった。</p> <p>腹腔内投与に関連した有害事象としては、腹腔ポート感染、腹腔カテーテル閉塞、皮下血腫、腹腔カテーテル小腸癒など、計 8 件の既知の有害事象が発現したが、腹膜炎や腸閉塞など重篤な事態に至った症例はなかった。</p> <p><b>【副次的評価項目（有効性）】</b></p> <p>全適格例 164 例（A 群 114 例、B 群 50 例）を有効性に関する主要な解析対象集団とした。主要評価項目である全生存期間の FAS 対象の主解析では、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の S-1+シスプラチン併用療法に対する優越性は示されなかった（層別ログランク検定 <math>p=0.080</math>、ログランク検定 <math>p=0.059</math>）。生存期間中央値は A 群 17.7 ヶ月（95% CI 14.7-21.5）、B 群 15.2 ヶ月（95% CI 12.8-21.8）であり、統計学的には有意ではないものの、2.5 ヶ月の生存期間延長を認めた。1 年、2 年、3 年時点の生存割合は、A 群ではそれぞれ 71.9%、38.6%、23.7%、B 群では 70.0%、</p>

30.0%、9.0%であった。両群間の生存割合の差は1年時点で1.9%、2年時点で8.6%、3年時点では14.7%と次第に開く傾向があり、3年以上の生存例はA群13例、B群0例であった。Cox層別比例ハザード回帰分析では、ハザード比0.717 (95% CI 0.493 -1.042, p=0.081) であり、統計学的有意差は示されなかった。しかし、ハザード比の値は胃癌の代表的な臨床試験における値と遜色なく、統計学的には有意ではないものの、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の治療効果が大きい可能性が示唆された。

感度解析として、後治療に関する違反 (B群における腹腔内化学療法) があつた6例を除外したPPS解析を実施した。6例中4例は24ヵ月以上の長期生存例であり、6例を除いたB群の生存期間中央値は14.3ヵ月 (95% CI 12.1-17.7) となった。層別ログランク検定ではp値0.022、Cox層別比例ハザード回帰分析ではハザード比0.637 (95% CI 0.431-0.940, p=0.023) と統計学的有意差を認め、6例のクロスオーバーが主解析の結果に影響している可能性が示唆された。

両群間に腹水量の偏りを認めたため、腹水量を調整したCox層別比例ハザード回帰分析を実施した。その結果、腹水量が多い症例ほど生存期間が短くなる傾向が明らかとなり、FAS解析ではハザード比0.585 (95% CI 0.394-0.869, p=0.0079)、PPS解析ではハザード比0.481 (95% CI 0.320-0.733, p=0.0008) と統計学的有意差を認めた。本感度解析の結果はS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の有効性を強く示唆するものであり、主解析の結果は腹水量の偏りに大きく影響を受けていることが推測された。

RECISTガイドラインに基づく腫瘍縮小効果の評価では、奏効率はA群53%、B群60%であり、統計学的有意差はなかった。登録時に中等量の腹水貯留を認めた45例を対象とした腹水量の変化の探索的解析では、腹水が消失または減少した症例の割合は、A群ではそれぞれ39%、47%とB群の0%、29%と比較して有意に高かった。

主担当：直江構成員

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。 <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。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
<p>コメント欄：プロトコール違反や逸脱例が認められ、本試験の研究の質が必ずしも高いとはいえない。</p> <p>本試験での主要評価項目は全生存期間である。ランダム化された 183 例のうち投与前に中止された 14 例を除く 169 例を対象とした ITT 解析、さらに不適格例 5 例を除いた 164 例を対象とした FAS 解析、さらに後治療に関する違反のあった 6 例を除外した 158 例を対象とした PPS 解析が行われた。</p> <p>前者 2 つの解析ではいずれも A 群が若干優れていたものの有意な差が得られず、PPS 解析でのみ HR0.637 (95%CI 0.431-0.940, p=0.023) と A 群が優れていたとする結果が得られた。</p> <p>群間での腹水量の偏りや、B 群での 6 例の違反（クロスオーバー）が解析結果に影響を与えた可能性は否定出来ない。</p> <p>サブセットにおける探索的解析では、登録時に中等量の腹水貯留を認めた 45 例では、A 群に腹水の減少・消失効果が高かったとされている。以上より、本試験から有効であるとは結論付けられないものの、その示唆は与えられていると考える。</p>	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) 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：A 群に血液毒性がより強く認められたことはレジメン（特に治療強度）の違いから予想されたことである。発熱や脱毛においても A 群で多く観察されていることは注意すべきであるが、G3/4 に関しては、発熱性好中球減少症を含めて有意差がなかった。重篤な有害事象 30 件の中で 1 例の関節炎以外は既知のものであった。以上より、副作用は標準療法である B 群と比較してやや多く、感染症などに注意が必要ではあるが、許容の範囲であると考えられる。</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>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>
コメント欄：特に無し	

総合的なコメント欄	当該技術の安全性や技術的成熟度に問題はないが、有効性を結論するには至らない。
-----------	--

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	
--	--

副担当：大門構成員\_\_\_\_\_

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：</p> <p>主要評価項目である全生存期間の FAS を対象とした主解析において、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法(A 群)の S-1+シスプラチン併用療法(B 群)に対する優越性は示されなかった(層別ログランク検定 <math>p=0.080</math>、ログランク検定 <math>p=0.059</math>)という事実を踏まえ、試験治療の標準治療に対する有効性は証明されたとはいえません。</p> <p>このような結果に至らしめた原因として、申請者も考察しているとおり、実施計画書において禁止していたB群からA群へのスイッチングが被験者の意思を尊重す</p>	



るべく起きてしまったこと、重要な予後因子の一つである腹水量が多い症例が試験治療群に偶然にも偏ってしまったことが考えられ得ます。実際のところ、これら各々の影響を考慮した副次的な PPS 解析とデータ固定後に計画された調整解析の結果、試験治療の有効性が示唆されました。また、中等度の腹水貯留を認めた部分集団解析の結果は、今後検証されなければなりません。試験治療の有効性を示唆するものと期待されます。ただし、本試験において実施計画書の違反や逸脱が少なからず認められており、これらの有望な結果の解釈にはある程度慎重にならねばならないとも考えられます。

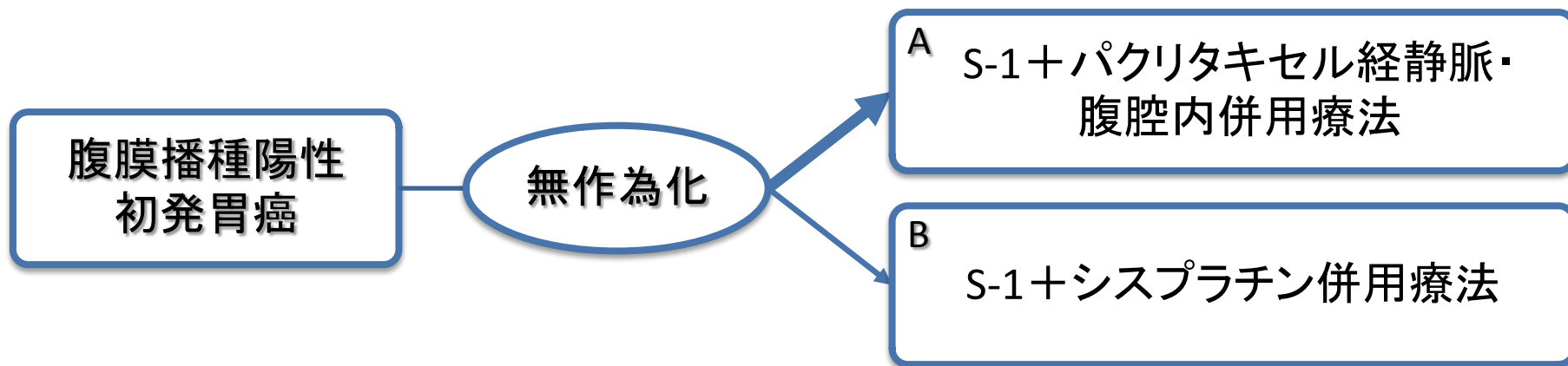
したがって、「有効である」とは結論付けられないものの、その示唆は与えられているという意味で、上記のとおり評価しました。

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>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：</p> <p>重篤な有害事象、腹腔内投与に関連した有害事象、血液毒性、非血液毒性が発現し、そのうちの血液毒性は A 群の方が高い頻度を示していました。しかしながら、これらはある程度想定内のものといえ、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コントロールできるものと考えられ、上記のとおり評価しました。</p>	

技術的成熟度	<p><input checked="" type="checkbox"/> 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>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> <p>参加施設要件を満たす全国 20 施設で試験治療が遂行された事実を踏まえ、上記のとおり評価しました。ただし、実施計画書からの違反や逸脱が少なからず認められた点は、注意が必要と考えます。</p>	

# 高度医療：腹膜播種を伴う胃癌患者に対するパクリタキセル腹腔内投与併用療法

S-1＋パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法／S-1＋シスプラチン併用療法  
による第Ⅲ相臨床試験



## 主要評価項目

- 全生存期間

## 副次的評価項目

- 治療成功期間
- 抗腫瘍効果
- 安全性

## 調整因子

- 施設
- 前治療 +/-
- P1 / P2-3

## 症例数設定

- 予測される生存期間中央値  
A: 22カ月 B: 12 カ月
- 登録 2年, 追跡 2年
- 症例数 A:B = 2:1  
⇒ A 120例, B 60例, 計180例

# 薬事承認申請までのロードマップ

## 第 I 相試験 (2006-2007)

- パクリタキセル腹腔内投与 推奨投与量: 20mg/m<sup>2</sup>
- 用量制限毒性: 白血球減少, 好中球減少, 下痢
- 薬物動態確認

Oncology 2009; 76: 311-314

## 先進医療B:

パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びにS-1内服併用療法

## 第 II 相試験 (2007-2009)

- 1年全生存割合 78%, 奏効率 56%, 腹水量減少 62%, 腹水細胞診陰性化 86%
- 有害事象 (Grade3/4): 白血球減少 (18%), 好中球減少 (38%), 悪心・嘔吐 (8%)

Ann Oncol 2010; 21: 67-70

## 先進医療B 第 II 相試験 (2009-2015)

- 肉眼的腹膜播種陽性 (P1)
- 35例登録, 2011年5月解析終了
- 1年全生存割合 77%, 腹水量減少 67%

- 肉眼的腹膜播種陰性かつ腹水細胞診陽性(POCY1)
- 予定症例数38例
- 2013年多施設共同試験に変更

## 高度医療

「パクリタキセル腹腔内  
反復投与療法」  
(2010-2015)

### 適応症:

胃切除後の進行性胃がん  
(腹膜に転移しているもの、  
腹腔洗浄細胞診陽性である  
もの又はステージⅡ、Ⅲで  
大型3型、4型であるもの)  
申請医療機関: 名古屋大学

## 先進医療B 第 III 相試験 (2011-2015)

- 対象: 肉眼的腹膜播種陽性 (P1) 初発胃癌症例
- 主要評価項目: 全生存期間 副次的評価項目: TTF, 抗腫瘍効果, 安全性
- 症例数: S-1+IV&IP PTX 120例, S-1+CDDP 60例 試験期間: 登録2年, 追跡2年

胃癌治療ガイドライン収載 → 公知申請

公知に至らなければ新しいデザインの高度医療制度下試験を検討