

先	—	3
参		考
2	1	1
1	1	1

平成 21 年 9 月 21 日

「胃癌腹膜播種に対するパクリタキセル腹腔内投与（高度医療整理番号 015）」  
の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議  
座長 猿田 享男

東京大学医学部附属病院から申請のあった下記新規技術について、本会議で  
安全性・有効性について検討を行い、その結果を別紙のとおりとりまとめたの  
で報告いたします。

記

1. 胃癌腹膜播種に対するパクリタキセル腹腔内投与（高度医療整理番号 015）  
申請（調整）医療機関：東京大学医学部附属病院  
協力医療機関：なし

## 1. 高度医療の概要

高度医療の名称：胃癌腹膜播種に対するパクリタキセル腹腔内投与

適応症：胃癌腹膜播種

内容：(先進性)

胃癌腹膜播種に対しては様々な治療法が試行されてきたが、十分な evidence のある標準治療は存在しない。本療法は、新規抗癌剤であるパクリタキセルを腹腔内に直接投与することにより、腹膜播種を極めて高濃度の薬剤に長時間にわたって暴露させ、腫瘍縮小効果を上げ、QOL の改善および生存期間の延長を図るものである。

パクリタキセルは腹膜播種をきたしやすい未分化型に対する奏効率が高く、経静脈投与による効果が報告されている。薬剤の腹水中濃度を上げ、腹膜播種に対する効果を増強させることを目的として腹腔内投与が開発された。パクリタキセルは分子量が大きく、脂溶性であるため、腹腔内投与後にはリンパ系から緩徐に吸収され、極めて高い腹水中濃度が長時間にわたり維持される。この薬物動態が著明な臨床効果につながることを期待される。また、全身に影響を及ぼさない程度の低用量でも有効濃度を十分超えるため、全身化学療法と安全に併用できると考えられる。実際に、欧米では以前から卵巣癌腹膜播種に対してパクリタキセル腹腔内投与が全身化学療法と併用されており、既に多くの臨床試験により安全性と有効性が示されている。最近の第Ⅲ相臨床試験では生存期間の延長が証明され、NCI の推奨レジメンに認定された。胃癌腹膜播種に対しては本邦より奏効例が報告されているが、臨床試験としては当科の「S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法」の報告が世界初となるものである。

### (概要)

根治手術が不可能と考えられる進行胃癌症例および胃癌術後の再発症例で、画像診断、審査腹腔鏡および腹水（または腹腔洗浄）細胞診により、腹膜播種または遊離癌細胞が確認された症例を対象とする。パクリタキセル 20mg/m<sup>2</sup> を生理食塩水に溶解し、腹腔ポートより反復投与する。全身化学療法として、S-1 とパクリタキセル経静脈投与を併用する。

本療法は、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、または、治療が奏効して腹膜播種や腹腔内遊離癌細胞が消失するまで反復する。明らかな非治療因子が消失し、肉眼的根治が可能と考えられた場合には手術を考慮する。

本療法の評価は、肉眼的腹膜播種を伴う症例(P1)と、肉眼的腹膜播種がなく腹水細胞診が陽性の症例(P0CY1)に分けて行う。主要評価項目は 1 年全生存率、副次的評価項目は癌性腹水に対する効果 (CT による腹水量の評価、ポートを用いた腹水細胞診)、奏効率(RECIST)および安全性とする。

### (効果)

腹膜播種を伴う胃癌を対象とした第Ⅱ相臨床試験では、1 年全生存率 78%、奏効率 56%であり、腹水量の減少を 62%、腹水細胞診の陰性化を 86%に認めた (Ann Oncol. 2009; doi: 10.1093/annonc/mdp260)。また、腹膜播種による腸管狭窄の改善を 83%、水腎症の改善を 67%に認めた。腹膜播種を伴う胃癌症例に対して、パクリタキセル腹腔内投与を全身化学療法と併用することにより、腫瘍縮小による QOL の改善や生存期間の延長につながることを期待される。

### (高度医療に係る費用)

費用は投与 1 回当たり 18,210 円であり、投与回数は患者の臨床経過により異なる。平均的な投与回数は 20 回であり、この場合は患者一人あたり 364,200 円となる。

## 2. 高度医療評価会議における審議概要

### 1) 第1回審議

①開催日時： 平成21年6月19日(金) 13:00～15:00  
(第9回 高度医療評価会議)

### ②議事概要

平成21年4月27日付けで東京大学医学部附属病院から申請のあった新規高度医療技術(対象疾患:胃癌腹膜播種)について、申請者からの申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を条件付き適とし、本会議より指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療専門家会議に報告することとした。

(事前評価と本会議におけるコメント)

#### 【臨床研究実施計画】

○ パクリタキセル及びシスプラチンの静脈投与との併用については、第1相試験相当の臨床試験および安全性確認試験で投与量が定まっていなと考えられるため腹腔内パクリタキセル投与に併用する全身化学療法は、S1内服及びパクリタキセル静脈投与との併用療法に限定すること。

○ 対象とする症例群について、予後の大きく異なる群が混在している。1) 腹膜播種が明らかな切除不能進行胃癌症例と、治療効果が期待できる2) 単なる腹水細胞洗淨診陽性症例とに分け、それぞれについて別々にエンドポイントと予定症例数を設定し、検証するべき。

○ 上記試験計画の見直しに伴い、「11. モニタリング体制及び実施方法」、「13. 試験に係る記録の取り扱い及び管理・保存方法」及び高度医療申請様式第5号についても、再検討を行うこと。

#### 【説明同意文書】

○ 治療に要する保険外費用について、1回分の費用のみでなく、通常必要な投与回数と、その合計金額を記載すること。

○ 問い合わせ、苦情等の窓口、連絡先について、担当医師の内線番号のみでなく、常時受け手のいる事務局の窓口についても設置する方が良い。

担当医師が事務局の窓口としての機能を担う場合は、その旨を記載すること。もしくは、事務局の窓口を設置すること。また、患者相談等の対応が整備されているかについても記載すること(例えば、12. の表題に、患者相談を追加するなど)。

○ その他、前述の臨床研究実施計画内容の変更に伴い、説明同意文書の修正を行うこと。

(会議終了後の指摘事項)

○ 試験計画について、腹膜播種陽性群と腹水細胞診陽性群の2群で試験を実施しているが、腹水細胞診陽性群(POCY1群)については3年生存率も評価の対象とすべきであること。

○ 腹膜播種陽性群の目標症例数の計算については、生物統計学の専門家への相談が推奨されること。

(既に相談のうえでの症例数設定である場合は、その旨報告すること。)

3. 高度医療評価会議における審議を踏まえた第1回審議時からの申請書及び被験者への同意説明文書などの主な変更内容

○ 別紙申請書新旧対照表を参照。

4. 高度医療評価会議での検討結果

東京大学医学部附属病院からの新規技術(胃癌腹膜播種に対するパクリタキセル腹腔内投与)に関して、高度医療評価会議は、主として有効性・安全性等にかかる観点から以上の通り論点整理を進め、それらの結果を申請書及び患者への同意説明文書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った。その上で、本会議は当該新規技術の申請内容が高度医療として妥当であると判断した。

【胃癌腹膜播種に対するパクリタキセル腹腔内投与】申請書新旧対照表

修正項目	修正前	修正後
様式第2号1. 申請医療機関	(実施者) 5名を記載。	申請者より以下の記載への変更希望有り。 (実施者) 1名を追加し、全6名を記載。
様式第3号3. 4. の修正	特に高度医療評価会議で指摘事項は特に無かった。	申請者より以下の記載への変更希望有り。 記載内容の趣旨は変更されていないが、文面が修正された。
様式第3号6. 治療計画	腹腔内パクリタキセル投与に併用する全身化学療法として、S1内服+パクリタキセル静脈投与とパクリタキセル及びシスプラチンの静脈投与とが提出されていた。	全身化学療法として、TS1内服+パクリタキセル静脈投与との併用療法に限定された。
様式第3号7. 有効性及び安全性の評価、7-2. 予定の試験期間及び症例数	試験計画について、対象とする症例群に、予後の大きく異なる群が混在している。	対象患者について、予後の分かれる下記2群に分けてそれぞれに対して検討する計画に修正された。 (評価項目については変更無し) 1) 肉眼的な腹膜播種を伴う症例 (P1) 2) 肉眼的な腹膜播種がなく腹水(または腹腔洗浄)細胞診が陽性の症例 (POCY1)
様式第3号7.	腹膜播種陽性群(P1群)と腹水細胞診陽性群(POCY1群)の2群で試験を実施しているが、いずれも1年生存率のみ評価対象としていること。 主要評価項目は1年全生存率、副次的評価項目は癌性腹水に対する効果(CTによる腹水量の評価、ポートを用いた腹水細胞診)、奏効率(RECIST)および安全性とする。 評価は、肉眼的腹膜播種を伴う症例(P1)と、肉眼的腹膜播種がなく腹水(または腹腔洗浄)細胞診が陽性の症例(POCY1)に分けて行う。 【有効性の評価】 生存期間は治療開始日より死亡確認日までの期間とし、Kaplan-Meier法により1年、2年時点での生存率、および、生存期間の中央値を算出する。	有効性評価項目が下記のごとく修正された。 主要評価項目: 1年全生存率 副次的評価項目: P1症例 癌性腹水に対する効果、奏効率、安全性 POCY1症例 3年全生存率、癌性腹水に対する効果、奏効率、安全性 (有効性の評価) 生存期間は治療開始日より死亡確認日までの期間とし、Kaplan-Meier法により1年、3年時点での生存率、および、生存期間の中央値を算出する。
様式第3号7-2.	各群に対する目標症例数の計算について、生物統計学の専門家に相談のうえで症例数を再設定すること。 予定症例数: 60例(P1 30例, POCY1 30例)	各群における予定症例数を、生物統計学的手法に基づき再設定された。 予定試験期間: 2009年10月から2013年9月まで 予定症例数: 56例(P1 30例, POCY1 26例) (POCY1)について閾値を追記した。 その候補の一つであるS-1単剤療法(1年全生存率78% (CCOG0301 study; Eur J Surg Oncol. 2009 Mar 26))を閾値とした。
様式第5号	試験計画の変更に伴い以下の文章が変更された。 全身療法として、S-1+パクリタキセル経静脈投与またはパクリタキセル+シスプラチン経静脈投与を併用する。	概要について1の修正及び2の追記があった。 1) 全身化学療法として、S-1とパクリタキセル経静脈投与を併用する。 2) 本療法の評価は、肉眼的腹膜播種を伴う症例(P1)と、肉眼的腹膜播種がなく腹水細胞診が陽性の症例(POCY1)に分けて行う。主要評価項目は1年全生存率、副次的評価項目は癌性腹水に対する効果(CTによる腹水量の評価、ポートを用いた腹水細胞診)、奏効率(RECIST)および安全性とする。
説明同意文書について		
指摘事項1.	治療に要する保険外費用について、通常必要な投与回数と、その合計金額が明記されていなかったこと。	説明同意文書内6ページの6. において、平均的な投与回数とその場合の合計費用が記載された。
指摘事項2.	問い合わせ、苦情等の窓口、連絡先について、担当医師の内線番号のみでなく、常時受け手のいる事務局的窓口についても設置する方が良いこと。	説明同意文書内8ページの12. において、実施医師、試験計画の事務局、夜間対応、患者相談窓口のそれぞれの連絡先が明記された。
指摘事項3.	その他、前述の臨床研究実施計画内容の変更に伴い、説明同意文書の修正を行うこと。	説明同意文書内4ページの2. において、申請書の様式第3号6. の修正に基づき、TS1内服+パクリタキセル静脈投与による全身化学療法を、併用する方法の説明に修正された。
高度医療で実施する臨床試験の目的について	評価担当構成員からの確認事項 「高度医療において第2相相当の臨床試験を実施すること、これまでの実施された40症例の結果を更に検証すること、特にPOCY1群での有効性を推定すること」であるとの理解に相違ないか?	左記の通りであるとの回答を得た。

## 高度医療 評価表 (番号 015)

評価委員 主担当：竹内 \_\_\_\_\_  
副担当：山口 副担当：田島 技術委員： \_\_\_\_\_

高度医療の名称	胃癌腹膜播種に対するパクリタキセル腹腔内投与
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	既存の点滴用抗癌剤であるパクリタキセルを腹腔内に直接投与することにより、腹膜播種した胃癌に対する抗癌効果を期待する技術である。

【実施体制の評価】 評価者：山口 \_\_\_\_\_

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島 \_\_\_\_\_

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
○「6. 治療に要する保険外費用」については、1回分の費用のみでなく、通常必要な投与回数と合計金額も記載すべきである。	
○「12. 問い合わせ、苦情などの窓口、連絡先」については、担当医師の内線番号のみでなく、常時受け手のいる事務局の窓口も設置した方が良い。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【プロトコールの評価】 評価者：竹内

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input checked="" type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input checked="" type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input checked="" type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 別紙参照			
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） 第 III 相試験デザインについて再検討し、関連事項 9, 11, 13 について検討すること			

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	<input type="checkbox"/> 適	・	<input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適	・	<input type="checkbox"/> 不適
予定症例数			予定試験期間		
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） パクリタキセル及びシスプラチンと併用し、隔週投与については、現在第 I 相試験が計画中であり、安全性確認試験が実施されていないため、現時点においては、S-1 及びパクリタキセルの併用療法に限定すること。すでに第 II 相試験で 40 例のデータの蓄積があるので、本申請では、そのデータを基に臨床試験のデザインを検討すること。					
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）					

## 胃癌腹膜播種に対するパクリタキセル腹腔内投与

本申請は、胃癌腹膜播種に対するパクリタキセル腹腔内投与方法についてである。パクリタキセルによる経静脈投与でも、腹膜播種に対する治療効果は報告されているが、腹水中濃度を上げるために、腹腔内投与が開発され、高度医療に申請された。全身化学療法（S1 およびパクリタキセル経静脈）＋ パクリタキセル腔内併用法は、まだ海外では承認されていない。申請者は、第 I 相臨床試験を実施し、全身化学療法とのパクリタキセル腔内併用法の推奨投与量、20mg/m<sup>2</sup>、最大耐用量、30mg/m<sup>2</sup> と判断した。その後、推奨された用量により第 II 相臨床試験が実施され、現時点までに、40 例が参加し、安全性・有効性が考察された。第 III 相臨床試験実施のために、本申請がなされた。

実施体制の評価：評価者：山口

1. 実施責任医師等の体制：適
2. 実施医療機関の体制：適
3. 医療技術の有用性等：適

倫理的観点からの評価：評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文章：適
5. 補償内容：適

プロトコルの評価： 評価者：竹内

6. 期待される適応症、効能及び効果：適

現在までに実施された第 I 相臨床試験、第 II 相臨床試験より、全身化学療法とパクリタキセル腹腔内併用法により、腹膜播種を有する胃癌症例に効能及び効果が期待される。

7. 予測される安全情報：適

現在までに実施された第 I 相臨床試験、第 II 相臨床試験より特異な有害事象は観察されなかった。有害事象が発生した場合でも、十分な休薬により軽快し、治療関連死はなかったと報告されている。しかしながら、治療者数も、現時点においては、40 例くらいと限られているため、今後ともモニタリングの必要性があると判断します。卵巣がんに関しては、標準投与量が 1/3 であるため十分な安全性が期待されるとしているが、海外でのデータであり、用量も相違しているため、安易に安全性を外挿



するのは危険であると判断します。

8. 被験者の適格基準及び選定方法：

山口先生のご意見を伺いたいと思います。

9. 治験計画の内容：不適

本申請での治験計画は、すでに実施された第 II 相臨床試験の継続と考えられるので、第 III 相臨床試験としては、卵巣がんでも実施されたように、全身化学療法 vs 全身化学療法+パクリタキセル腹腔内併用療法との比較試験が必要であると判断します。

第 I、II 相臨床試験では、全身化学療法は、S1 及びパクリタキセルに限定されているため、シスプラチンとの併用は第 I 相臨床試験の結果がでるまでは、本試験では実施しないことと判断します。本治療法は、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、奏功するまで反復するとなっていますが、治療サイクルの明確な定義が必要であると判断します。予定の症例数に関しては、比較試験が必要であると判断したため、再計算が必要であると判断します。

10. 有効性及び安全性の評価方法：適

延命効果、奏功率、QOL 等の有効性に関する評価方法は適切であると判断します。安全性についての評価方法も適切であると判断します。

11. モニタリング体制及び実施方法：不適

モニタリングに関しては、第 II 相臨床試験の継続としての枠組みとしては適切であると判断しますが、試験デザインの再検討となった場合には、モニタリング体制の再検討が必要であると判断します。

12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法：適

東京大学病院内での医療安全対策は、十分に構築されており、万が一、医療過誤が発生した場合の対処方法は適切であると判断します。

13. 試験に係る記録の取り扱い及び管理・保存方法：不適

試験デザインの変更の必要性があるため、管理・保存方法の再検討が必要であると判断します。

14. 患者負担の内容：適

15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり：適

利益相反に関しては問題ないと判断します。

16. 個人情報保護の方法：適

国立大学法人東京大学の保有する個人情報の保護に関する規則及び東京大学医学部付属病院の保有する個人情報に関する規定に従って個人情報を保護するために問題はないと判断します。

実施条件欄：

第 III 相臨床試験デザインについて再検討し、関連する事項 9、11、13 について検討すること。

総評：

総合評価：条件付き適

実施条件：修正すれば適となる。

パクリタキセルおよびシスプラチンと併用し、隔週投与する、については現在計画中の第 I 相試験と安全性確認試験が実施されておらず、現時点においては、S1 及びパクリタキセルの併用法に限定すること。すでに 40 例のデータがあり、80 例を同様な 1 群試験で追加するのではなく、新たな試験デザインを考案し、プロトコル評価での実施条件を考慮すること。