

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示 37）

評価委員 主担当： 藤原  
副担当： 柴田 技術専門委員：

先進医療 の名称	mFOLF0X6及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法 胃がん（腺がん及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。）
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>近年切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法は進歩を遂げ、臨床試験の結果に基づき、標準的な治療アルゴリズムが確立された。しかし、予後不良である経口摂取困難な症例や腹膜播種陽性症例を対象とした化学療法の臨床試験は少なく、十分なエビデンスは得られていない。mFOLF0X6療法は経口摂取困難例において奏効が報告された治療法であり、パクリタキセル（PTX）腹腔内投与はS-1+PTX経静脈投与との併用療法の第Ⅱ相試験において安全性と有効性が報告された治療法である。これらを併用するmFOLF0X6+PTX 腹腔内投与併用療法は経口摂取困難な腹膜播種陽性胃癌症例に対して有効性が期待される新規治療法である。</p> <p>本試験は、経口摂取困難な腹膜播種陽性胃癌症例を対象として、mFOLF0X6+パクリタキセル腹腔内投与併用療法を施行し、有効性と安全性を評価する。28 日間を1コースとして、第1日と第15日にレボホリナートおよびオキサリプラチンを点滴静注した後、フルオロウラシルを急速静注し、その後、5-FU を持続静注する（mFOLF0X6 療法）。mFOLF0X6療法と併用して、第1、8、15 日にPTXを腹腔内投与する。</p> <p>主要評価項目は1年全生存割合、副次的評価項目は無増悪生存期間、治療成功期間、奏効割合、腹水細胞診陰性化割合、有害事象発現状況とする。登録症例数は34 例。</p>
医療技術 の試験結果	一次登録例 41 例、二次登録例 36 例であり、この 36 例中、治療前中止となった 2 例を除く 34 例が有効性、安全性の解析対象となった。 有効性の評価結果

	<p>・ 主要評価項目</p> <p>1 年全生存割合：55.9% (95% CI 37.9%-72.8%)</p> <p>・ 副次評価項目</p> <p>無増悪生存期間：7.7 か月 (95% CI 4.7-12.1 か月)</p> <p>治療成功期間：5.7 か月 (95% CI 4.5-7.8 か月)</p> <p>奏効割合：50% (95% CI 6.8%-93.2%)</p> <p>腹腔細胞診陰性化割合：73.1% (95% CI 52.2%-88.4%)</p> <p>生存期間中央値：12.4 か月 (95% CI 9.9-15.6 か月)</p> <p>安全性の評価結果</p> <p>CTCAE grade 3 以上の血液毒性を 65%、非血液毒性を 71%の症例に認めた。主な有害事象 (grade 3/4) は白血球減少 (35%)、好中球数減少 (62%)、貧血 (9%)、低カリウム血症 (29%)、ALT 増加 (24%)、低アルブミン血症 (15%)、AST 増加 (12%)、低ナトリウム血症 (12%)、発熱性好中球減少症 (9%) であった。腹腔ポートに関連した有害事象としては、腹腔ポート感染を 3 例に認めた。重篤な有害事象が 9 件報告され、全例が既知の有害事象であった。死亡例 3 例 (治療終了後 30 日以内の原病死 2 例、虚血性心疾患 1 例) については、試験治療との因果関係なしと判断された。その他の症例は適切な処置により回復し、治療に関連した死亡は認めなかった。</p> <p>結論</p> <p>経口摂取困難な腹膜播種陽性胃癌症例に対して、mFOLF0X6+パクリタキセル腹腔内投与併用療法は安全に実施可能であり、有効であることが示唆された。</p>
臨床研究 登録 ID	UMIN000019206

主担当：藤原構成員

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>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p>
-----	--

	D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄： 有効性は示されているが、既存の治療法に対する優位性は不明なままである。	

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
コメント欄： 症例番号 20 は P S 1 で投与を受け、1 コース目終了後の 25 日目に亡くなっているにもかかわらず原病死とされており、P S 1 が妥当なものであったのか疑念を感じる。また、症例 19 は 4 コース目投与後 6 日目に虚血性心疾患で亡くなっているが、5FU の副作用として狭心症が知られているにもかかわらず、因果関係なしの死亡と判断されている。死亡症例の経過記載が報告書に無いので、この 2 例についての実施医療機関の倫理審査委員会や効果安全性評価委員会の判断の妥当性の検証はできなかった。	

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。 <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。 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。 D. その他
コメント欄：	

総合的なコメント欄	P M D A との R S 相談、製薬企業との交渉などを行い、パクリタキセルの腹腔内投与の薬事承認をしっかりと取得できる臨床試験を今後は計画・実施して頂きたい。
-----------	---

--	--

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	2018年7月4日開催の医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、パクリタキセルの腹腔内投与は、医学薬学上公知の申請にあたらないとの判断がなされており、現状のままでは、本試験結果が薬事承認申請の効率化に資するとは言えない。
--	--

副担当：柴田構成員

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>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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>主要評価項目に関する解析結果は事前に定めた基準を超えており、「新規治療法の安全性と有効性の評価を目的とする探索的臨床試験」（総括報告書「9.2 デザインについての考察」より引用）としての有効性を示唆するエビデンスは得られている。ただし現時点で従来の治療法との優劣については結論づけることは困難であり「C」とした。</p>	

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>提出された総括報告書には、①本試験のステップ1（用量制限毒性を評価する3～6例による検討部分）に関する記載がなされていない、②登録され解析対象とならなかった患者に対する具体的な情報が記載されていない、といった不十分と思</p>	

われる点があったが、申請医療機関より改訂の対応がなされた。当該追加情報も踏まえ、上記の判断とした。

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><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。</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>本試験自体は総合的に見て適切に実施されているものと判断した。ただし、本試験の対象集団が「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の「対象患者が著しく限定される場合」に該当するか否かについては、PMDA との間で明確な結論が導かれているとは言えず、現時点での薬事承認申請の観点からの本試験の有効性のエビデンスの十分性については立場によって判断が異なりうるものと解釈せざるを得ない。</p>	

## 先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：mFOLF0X6 及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法

2018 年 11 月 12 日

東京大学医学部附属病院 石神 浩徳

1. 一次登録された 41 例中、5 例が二次登録に至らなかった理由を明示すること。

また、二次登録された 36 例中 2 例が有害事象、腫瘍増悪で解析対象から除外されているが、この 2 例が解析対象から除外された理由について具体的に提示すること。

さらに、ステップ 1 に関する情報の取りまとめと効果安全性評価委員会の判断結果が総括報告書に記載されていないが、本来であれば本総括報告書の中に記載されているべき情報である。

以上 3 点については、総括報告書の追補あるいは別添として、総括報告書本文とともに保管され、今後本試験の結果を評価する際等にこれらの情報が取りこぼされることのないよう手配されたい。

### 【回答】

貴重なご指摘をいただき、ありがとうございます。

総括報告書に以下の記載を追加し、別添としてステップ 1 のモニタリング報告書を提出いたします。

#### 10.1.1.1 患者の登録状況

##### 図 10.1 解析対象集団の構成

一次登録例 41 例

一次登録後 不適格例

腎機能悪化	2 例
肝機能悪化	1 例
腹腔鏡にて腹膜播種なし	2 例

SAS 除外例（治療前中止例）

腎機能悪化	1 例
腹水増加、PS 低下	1 例

#### 10.1.2 ステップ1における治療経過及び安全性評価

(詳細は別添「ステップ1 モニタリング報告書」参照)

- ・ 1 例目において高アンモニア血症 (Grade 3) が発現したため、DLT には該当しなかったものの、安全性を考慮して1段階減量を行った。本症例はDLT の発現状況の評価対象外として扱い、1 例を追加登録して評価する方針とした。
- ・ DLT 発現状況の評価対象とした3 例ではDLT は発現しなかった。

#### 【継続の可否に係る効果安全性評価委員会の審議結果】

- ・ 評価対象の3 例においてDLT の発現はなく、安全に施行できたものと考えられる。
- ・ 臨床試験の継続(現在の投与量においてステップ2 への移行)は可能と評価できる。

記載に不備があり、申し訳ございませんでした。

以上

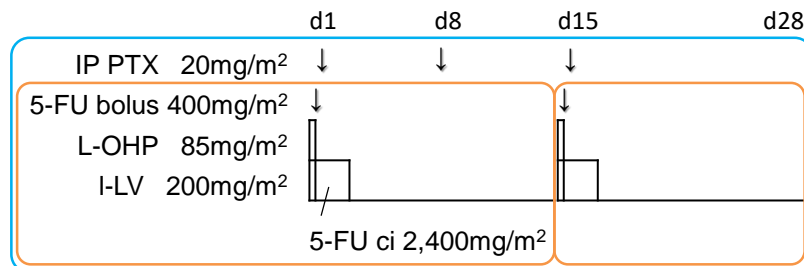
## 先進医療技術名：mFOLFOX6＋パクリタキセル腹腔内投与併用化学療法 適応症：腹膜播種を伴う胃癌

目的：経口摂取困難な腹膜播種陽性胃癌症例を対象として、  
mFOLFOX6＋パクリタキセル腹腔内投与 (IP PTX) 併用療法  
を施行し、安全性と有効性を評価する。

主要評価項目：1年全生存割合

副次評価項目：無増悪生存期間、治療成功期間、奏効割合、腹  
水細胞診陰性化割合、有害事象発現状況

フルオロウラシル, レボホリナート, オキサリプラチン (mFOLFOX6)  
＋パクリタキセル腹腔内投与 (IP PTX) 併用化学療法

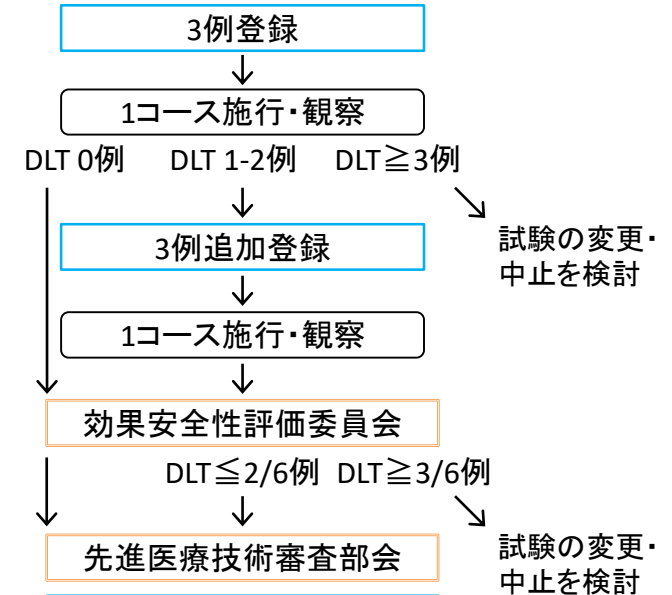


### 対象症例

- 腹膜播種を伴う初発または再発胃癌症例
- 十分な経口摂取ができず、経口抗癌剤による治療が困難な症例
- 年齢 20歳以上80歳未満の症例
- Performance Status (ECOG scale) 0～2 の症例
- 腹膜、卵巣、腹部リンパ節以外の遠隔への転移がない症例

### 試験デザイン

#### ステップ1



#### ステップ2

- 目標症例数 34例  
(ステップ1 3～6例、ステップ2 28～31例)
- 試験実施期間 先進医療承認から3年間  
(2016年1月1日～2019年1月1日予定)  
登録締切 先進医療承認の2年後  
(2018年1月1日予定)