

先進医療B024に対する第13回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：腹膜播種を伴う胃癌に対する二次治療としてのS-1／オキサリプラチン＋パクリタキセル腹腔内投与併用療法

平成26年1月28日
東京大学医学部附属病院
北山 丈二

1. S1+PTX を一次治療で施行した患者さんに対して、S1+PTX+L-OHP を投与するので、S1+PTX 増悪後の継続使用+L-OHP のレジメンとみなせる。しかし、S1+PTX 増悪後の継続使用の理論的根拠、妥当性が不明である。旧高度医療制度下で実施され、最近刊行された論文（Yamaguchi H et al, Cancer, 2013）を見ると、前治療歴のある症例が含まれているものの、前治療はS1+PTX, iv/ipではないのではないかと？ Cytotoxic 剤増悪後の継続使用は一般的ではない。S1+PTX 増悪後の継続使用に関する理論的根拠がない限り、患者さんから21万円（6コース投与の場合）を徴収することは不可能と考える。

【回答】

S-1／オキサリプラチン＋パクリタキセル腹腔内投与併用療法を S-1＋パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法後の二次治療として行うラショナルレについて、私共の考えをご説明いたします。

1. S-1 の継続について

S-1＋パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法が無効となった場合、全身化学療法としては、理論的にはS-1、パクリタキセルとは異なる系統の薬剤、つまりイリノテカンとシスプラチンが有効と推定されます。以前、当院ではイリノテカン＋シスプラチン併用療法を二次治療の第一選択としていましたが、実際には十分な効果が得られないことも多く、また、腹水貯留や腎機能障害のため、治療継続が困難となることを経験しました。このような状況下では、未承認ではありますが、オキサリプラチンが最も有効性が期待される薬剤と考えます。

オキサリプラチンは単剤での有用性が確立しておらず（オキサリプラチン添付文書、Jpn J Clin Oncol. 2007;37:440-5.）、神経毒性のため用量を上げることもできない（Clin Cancer Res. 2000;6:1205-18）ため、5-FU系抗癌剤などと併用するのが一般的です。S-1を含む併用化学療法後の二次治療では、

オキサリプラチンと併用する薬剤を S-1 ではなく、カペシタビンに変更するという方法も考えられますが、その有用性について十分なデータは得られていません。S-1 はオキサリプラチンとの併用療法の有効性が国内臨床試験で証明された(J Clin Oncol 30:2012 (suppl 34; abstr 60))唯一の薬剤ですので、オキサリプラチンと併用する薬剤の候補となりうると考えます。

5-FU 系抗癌剤を含む併用化学療法が無効となった際に、二次治療に 5-FU 系抗癌剤を使用すべきか否かについては、未だ議論があります。消化器癌の中で最も化学療法が進歩している大腸癌では、FOLFIRI (5-FU、ロイコボリン、イリノテカン) 療法および FOLFOX (5-FU、ロイコボリン、オキサリプラチン) 療法が 2 つの軸となる治療法となっています。これらの治療法では 5-FU とロイコボリンは共通しており、残りの 1 剤だけが異なりますが、これらの治療法には交叉耐性がないことが知られています。そして、FOLFIRI 療法後の FOLFOX 療法 (あるいはその逆) の有用性が報告され、標準治療の一つとなっています (大腸癌治療ガイドライン)。

一方、胃癌では、二次治療における S-1 継続についてコンセンサスは得られておらず、現在複数の比較試験が行われています。最近結果が発表された JACCRO GC-05 試験では、S-1 を含む療法に治療抵抗性を示した症例を対象として、イリノテカン単剤と S-1+イリノテカン併用療法の比較が行われ、S-1 併用療法の全生存期間における優越性は示されませんでした (ハザード比 0.99 (95%信頼区間 0.78-1.25) J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 3; abstr 87))。この臨床試験では、イリノテカン 150mg/m² が単剤群では 2 週間に 1 回、S-1 併用群では 3 週間に 1 回投与されています。S-1 併用療法ではイリノテカンの投与量が 3 分の 2 であったことを考慮しますと、S-1 が全く効かなかった訳ではなく、イリノテカンの投与量の差を補う程度の効果はあったという解釈も可能です。そして、S-1 と毒性プロファイルが異なる薬剤を併用する場合には、S-1 継続投与の有用性があると推測することも可能と考えます。

オキサリプラチンはイリノテカンとは異なり、単剤では治療効果が期待できず、単剤でも有害事象のため高用量の投与が難しいという特性があります。そのため、二次治療としてオキサリプラチンを投与する場合には、イリノテカン投与する場合と比較して、S-1 継続の有用性が異なる可能性があります。

二次治療としての S-1+オキサリプラチン併用療法の臨床試験がこれまでに実施されていないため、その有用性に関するエビデンスはありませんが、今後検討するに値すると思います。エビデンスを得るためには第Ⅲ相試験が必要ですが、今回の第Ⅱ相試験はその前段階として、実施する意義があるものと考えております。

2. パクリタキセル腹腔内投与の継続について

S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を施行中の腹膜播種を伴う胃癌症例では、腹膜播種が制御されている一方で、他臓器において腫瘍の進行がみられることをしばしば経験します。このような部位による腫瘍進行状況の乖離が起こるのは、全身化学療法（S-1+パクリタキセル経静脈投与）と比較して腹腔内化学療法が強力であるためと考えます。そのような状況では、未使用薬剤であるイリノテカンとシスプラチンが二次治療として有効と考えられましたので、以前はイリノテカン+シスプラチン併用療法を行っていました。しかし、腹膜播種以外の腫瘍増悪部位に十分な効果が得られないばかりか、腹膜播種の急速な進行がみられることを経験し、パクリタキセル腹腔内投与を継続することの必要性を痛感しました。その後、パクリタキセル腹腔内投与を継続しながら、全身化学療法を変更する方針に変えたところ、腹膜播種の急速な進行を経験することは少なくなりました。未だ腹腔内化学療法継続の有用性についてのエビデンスはありませんが、本試験により有用なデータが得られる可能性があると考えます。

また、本試験のS-1/オキサリプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法は、先進医療B18のS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法と比較して、白血球・好中球減少の程度が軽いことが第I相試験により明らかとなりました。そのため、パクリタキセル腹腔内投与の推奨投与量は、2倍量である40mg/m²となっております。腹腔内投与する薬剤の用量と治療効果の関連は未だ不明ですが、投与量を2倍に増やすことにより腹膜播種に対する効果が増強される可能性もあると考えております。

以上の理由により、S-1/オキサリプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法は、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法後の二次治療の選択肢となりうる治療法であり、第II相試験を実施するに値するものと考えます。

2. 本医療技術の目的の一つに、肉眼的根治が望める状態にまで奏効した患者には、積極的に手術を行い、生存延長を狙うという戦略が含まれていると理解しています。その場合、手術適応可の判断が重要になります。どのような条件が揃ったときに施行するのか、たとえば、「腹水細胞診が陰性化し、明らかな非治癒因子を認めないこと」など、客観的に規定してください。現行の6.4.10の記載は少し緩すぎます。

【回答】

ご指摘に従い、以下のとおりに修正いたしました。

試験実施計画書

6.4.10. 試験治療奏効後の手術

試験治療が奏効し、以下の基準を満たした場合には、手術を考慮する。

- ・腹腔洗浄細胞診が陰性化した、または治療前より陰性を維持している。
- ・画像診断にて明らかな非治癒因子を認めない。
- ・審査腹腔鏡により腹膜播種の消失または著明な縮小が確認された。
- ・肉眼的な腫瘍遺残のない手術が可能と判断される。

3. 生存時間エンドポイントの単群試験において、パラメトリックな方法による症例数計算が行われていますが、先行データのない中でパラメトリック分布を仮定して検定するのはすこし難しいように思いますので、ノンパラメトリックな計算方法の方を推奨します。また、閾値と期待値の根拠を記載すること。さらに症例数計算に対応した主たる解析方法を記載すること。

【回答】

ご指摘に従い、以下のとおりに修正いたしました。

試験実施計画書

15. 目標症例数および設定根拠

進行・再発胃癌を対象とした二次治療の第Ⅲ相臨床試験の成績¹⁸を基に生存期間中央値の閾値を5.3ヵ月、本療法の第Ⅰ相試験における成績を参考に期待値を9.8ヵ月とした。登録期間を1年、追跡期間を登録終了後1年、有意水準を両側5%、検出力を80%とした場合、必要な症例数はSWOG One Sample Nonparametric Survival Program (<http://www.swogstat.org/statoolsout.html> Biometrics 38, 29-41, 1982)により46例と推計された。患者の途中脱落を考慮して、50例を登録症例数と設定した。

4. 前回高度医療の申請時には、パクリタキセルは先発品のタキソールが用いられていました。今回は後発品 2 剤のみが指定されていますが、なぜでしょうか。

【回答】

申請書を作成した時点では、後発品 2 剤が製薬会社から無償提供される予定でしたので、後発品 2 剤のみを申請書に記載しました。しかし、申請書を提出する直前に製薬会社側の都合により無償提供が中止されましたので、以下のとおりタキソールを申請書に追記いたしました。

先進医療実施届出書 様式第 3 号

先進医療の実施計画

2-1. 使用する医薬品又は医療機器について

②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	薬事法承認又は認証番号（16桁）	薬事法承認又は認証上の適応（注1）	薬事法上の適応外使用の該当（注2）
タキソール注射液	ブリistol・マイヤーズ株式会社 新宿区西新宿 6-5-1 03-6705-7000	30mg/ 5mL	21700AMX 00177000	卵巣癌, 非小細胞肺癌, 乳癌, 胃癌, 子宮体癌 用法: 点滴静注	適応外

③医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の適応外使用に該当する場合の薬事法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	薬事法承認一部変更申請状況
タキソール注射液	なし

5. 試験実施計画書 P23. に、「本試験は GCP を準用するものとする。」との記載がある。「準用」の記載が曖昧である。「ICH-GCP に準拠した形でデータマネージメント、モニタリング、監査を行う」が正しい表現ではないか？その場合、データマネージメント、モニタリング、監査はどこの誰が行うのかを明確にしておくこと。

【回答】

本試験は、先進医療 B18 の第Ⅱ相試験と同様に、原則として ICH-GCP に従って実施しますが、完全に ICH-GCP に準拠するものではなく、施設訪問監査を実施する予定はありません。本試験の終了後に第Ⅲ相試験を GCP に準拠して実施し、その結果をもって承認申請したいと考えております。

なお、本試験では試験実施計画書の「14. 1. データの集計」に記載のとおり、東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター中央管理ユニット内の試験事務局において、データマネージメントと中央モニタリングを実施します。

ご指摘に従い、以下のとおりに修正いたしました。

試験実施計画書

19. GCP およびヘルシンキ宣言への対応

本試験は原則として GCP に従って実施する。

6. オキサリプラチンは近々、胃癌に対して薬事承認を目指しているとの情報がある。本試験の途中でオキサリプラチンが承認された際、本試験の取り扱いについて、試験開始前に検討しておくこと。

【回答】

本試験の実施中にオキサリプラチンが承認された場合は、オキサリプラチンの投与は保険診療として実施するよう試験計画を変更し、無償提供薬の使用は中止します。その際には、パクリタキセル腹腔内投与のみが適応外使用となるため、先進医療の変更届出書を提出し、試験を継続いたします。

パクリタキセルの腹腔内投与については、現在実施中の第Ⅲ相試験の結果により承認が得られた場合でも、本試験では用量が異なるため、先進医療としての実施を継続いたします。

先進医療審査の指摘事項1（山中構成員）に対する回答

先進医療技術名：腹膜播種を伴う胃癌に対する二次治療としてのS-1／オキサリプラチン＋パクリタキセル腹腔内投与併用療法

平成26年3月13日
東京大学医学部附属病院
北山 丈二

1. 二次治療に関する本申請（B024）は、一次治療でTS-1+PTX iv, ipを投与された症例（かつL-OHPは未投与）を対象としています。すなわち、現在、一次治療でTS-1+PTX iv, ipを施行された症例が、二次治療においても切れ目なくPTX ipを受けられるように計画されている試験です。現在の計画には、①PTX ipを継続投与する点、および、②TS-1を継続投与する点の2つにおいて、以下の検討が必要と考えます。

①PTX ipを継続投与する点

申請された二次治療を実施する理由として、一次治療例で全身化学療法+PTX ipを行うと、全身化学療法単独の場合に比べ、腹膜播種の進展は避けられるものの、一方で、他臓器転移が高率に見られる、という点が挙げられています。これが事実であれば、PTX ipの有効性を示唆するもので、PTX ipの継続使用にラシヨナーレを与えたいと思います。

ただし、「現在、“一次治療において” 評価療養の段階にある“試験的な” 技術PTX ipを、一次治療に抵抗性後の“二次治療でも” 継続使用する」、そのことを現時点で正当化するためには、一定の根拠データが必要です。

まず、上記主張の根拠づけとして、一次治療において、腹膜播種例に全身化学療法+PTX ipを行った場合と、全身化学療法単独のそれぞれの場合について、一次治療時の腫瘍の再燃形式をレトロスペクティブなデータで構いませんので提示してください。すなわち、一次治療に対して抵抗性を示した場合、大まかに、腹膜播種進展／他臓器転移／その両方、のいずれかに分類されると思いますが、それぞれ何%であるのかをレトロスペクティブなデータで構いませんので提示してください。また、可能であれば、一次治療で全身化学療法+PTX ipを行った症例のうち腹膜播種が制御されている症例を対象に、二次治療でPTX ip継続有無の有効性を比較したデータがあれば、提示してください（こちらはデータが十分でない可能性があるため、必須ではありません）。

上記のデータが確認できれば、「二次治療でPTX ipを継続し、腹膜播種制御の継続を狙う」という治療法の開発を現段階で推し進めることは合理的であると考えます。すなわち、一次治療で全身化学療法+PTX ipの評価を行っている現段階ではありますが、同時に、二次治療でのPTX ip継続の第Ⅱ相試験を実施することは可能だと思います。ただし、そのような第Ⅱ相試験を実施する場合も、一次治療での腹膜播種進展例については、一次治療PTX ipで腹膜播種が制御できていない症例ということになりますので、第Ⅱ相試験の対象からは外すべき（二次治療でPTX ipを継続するラシヨナーレはない）ではないと思います。

まとめると、上記データを提出して頂いた上で、申請者の主張の妥当性が客観的に裏付けされれば、腹膜播種制御例に対して、二次治療でPTX ipを継続投与する先進医療技術は可能と考えます。

②S-1の継続使用について

進行再発胃癌の二次治療において、L-OHP や、L-OHP+5-FU (TS-1) が有効であるというデータは存在しません。進行胃癌の二次治療でL-OHPが有効である可能性は否定しませんが、現時点でデータがほとんどない二次治療L-OHPを用いることを前提として、（一次治療でL-OHPとの併用の有効性が示された）5-FU (TS-1) を二次治療でも継続使用する、というのは、5-FU (TS-1) を継続する合理的な理由と考えられません。やはり、CPT-11や、CDDP+CPT-11に、PTX ipを併用して、PTX ip継続使用の意義を検討すべきではないかと思えます。

【回答】

①PTX ip を継続投与する点

「一次治療において、腹膜播種例に全身化学療法+PTX ip を行った場合と、全身化学療法単独のそれぞれの場合について、一次治療時の腫瘍の再燃形式をレトロスペクティブなデータで構いませんので提示してください。」

2006年より当院で実施したS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の第Ⅱ相試験(Ann Oncol. 2010;21:67-70)の登録症例のうち、今回の臨床試験の対象となる初発例についてデータを示します。現在までに33例中28例に腫瘍増悪を認め、無増悪生存期間中央値は14.9ヵ月(95% CI 6.2-27.2ヵ月)でありました。治療開始後に初めて腫瘍増悪を認めた部位は、腹膜播種14例、腹膜播種以外14例(リンパ節、肝、卵巣、骨など)という内訳でした。腹膜播種の増悪を認めた14例では増悪までの中央値は15.2ヵ月(95% CI 4.1-29.8ヵ月)と、腹膜播種以外に増悪を認めた14例の6.9ヵ月(95% CI 6.2-16.9ヵ月)と比較して長い傾向を示しました。

腹膜播種症例に対して全身化学療法を施行した場合の初発増悪部位については、これまでに報告された論文には記載されていませんが、経験上その大部分が腹膜播種であると思われます。愛知県がんセンターの論文(Gastric Cancer. 2013;16:48-55)の著者に問い合わせましたところ、初発増悪部位は腹膜播種が80%以上という回答を得ました。

「可能であれば、一次治療で全身化学療法+PTX ip を行った症例のうち腹膜播種が制御されている症例を対象に、二次治療でPTX ip 継続有無の有効性を比較したデータがあれば、提示してください(こちらはデータが十分でない可能性があるため、必須ではありません)。」

現時点では症例数が限られており、症例の背景や治療法も不均一ですので、パクリタキセル腹腔内投与を継続することの有効性を評価できるデータはありません。この点については、今回の第Ⅱ相試験により有用なデータが得られ、その後比較試験を実施することにより、明らかになるものと考えます。

「そのような第Ⅱ相試験を実施する場合も、一次治療での腹膜播種進展例については、一次治療PTX ip で腹膜播種が制御できていない症例ということになりますので、第Ⅱ相試験の対象からは外すべき(二次治療でPTX ip を継続するラシヨナーレはない)ではないかと思えます。」(文脈より下線部を修正しました。)

1月28日付けの回答書に記載しました下記の理由により、一次治療での腹膜播種進展例においても、本試験の治療の有効性が期待されると考えます。

本試験のS-1／オキサリプラチン＋パクリタキセル腹腔内投与併用療法は先進医療B18のS-1＋パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法と比較して、白血球・好中球減少の程度が軽いことが第I相試験により明らかとなりました。そのため、パクリタキセル腹腔内投与の推奨投与量は、2倍量である40mg/m²となっております。腹腔内投与する薬剤の用量と治療効果の関連は未だ不明ですが、投与量を2倍に増やすことにより腹膜播種に対する効果が増強される可能性もあると考えております。

②S-1の継続使用について

ご指摘のとおり、オキサリプラチンの二次治療における有効性については、現時点ではデータはほとんどありません。その理由としては、以下の2点が考えられます。

- ・国内では、オキサリプラチンが薬事未承認であるため、未だ二次治療の臨床試験が行われていない。
- ・欧米では、オキサリプラチンは一次治療の選択肢の一つであり、二次治療に使用されることは少ない。（二次治療自体、実施頻度が低い。）

オキサリプラチンが二次治療として期待できないために臨床試験が行われていないわけではありませんので、今後、承認された際には、二次治療としての有効性を評価する臨床試験が行われるものと考えられます。現在、一次治療としては、S-1＋シスプラチン併用療法（標準治療）、あるいは、S-1単剤療法やS-1＋ドセタキセル併用療法（腎機能低下例や高齢者など）が選択されています。オキサリプラチンはこれらの薬剤と交叉耐性がないことが知られていますので、二次治療の候補となりうる薬剤と考えます。また、一次治療において有効な抗癌剤の多くが二次治療でも有効性が示されていることを考慮しますと、オキサリプラチンでも同様の結果が期待できると考えます。現在二次治療に使用されているパクリタキセルとイリノテカンにオキサリプラチンが加わることにより、二次治療の選択肢が広がり、3剤をどのように使い分け、どのような順番で使うかが今後の課題になることが予想されます。

二次治療にオキサリプラチンを使用する際にS-1を併用するのは、1月28日付けの回答書に記載しました下記の理由によります。

オキサリプラチンは単剤での有用性が確立しておらず（オキサリプラチン添付文書、Jpn J Clin Oncol. 2007;37:440-5.）、神経毒性のため用量を上げることができない（Clin Cancer Res. 2000;6:1205-18）ため、5-FU系抗癌剤などと併用するのが一般的です。S-1を含む併用化学療法後の二次治療では、オキサリプラチンと併用する薬剤をS-1ではなく、カペシタビンに変更するという方法も考えられますが、その有用性について十分なデータは得られていません。S-1はオキサリプラチンとの併用療法の有効性が国内臨床試験で証明された（J Clin Oncol 30:2012 (suppl 34; abstr 60)）唯一の薬剤ですので、オキサリプラチンと併用する薬剤の候補となりうると考えます。

5-FU系抗癌剤を含む併用化学療法が無効となった際に、二次治療に5-FU系抗癌剤を使用すべきか否かについては、未だ議論があります。消化器癌の中で最も化学療法が進歩している大腸癌では、FOLFIRI（5-FU、ロイコボリン、イリノテカン）療法およびFOLFOX（5-FU、ロイコボリン、オキサリプラチン）療法が2つの軸となる治療法となっています。これらの治療法では5-FUとロイコボリンは共通しており、残りの1剤だけが異なりますが、これらの治療法には交叉耐性がないことが知られています。そして、FOLFIRI療法後のFOLFOX療法（あるいはその逆）の有用性が報告され、標準治療の一つとなっています（大腸癌治療ガイドライン）。

一方、胃癌では、二次治療におけるS-1継続についてコンセンサスは得られておらず、現在複数の比較試験が行われています。最近結果が発表されたJACCRO GC-05試験では、S-1を含む療法に治療抵抗性を示した症例を対象として、イリノテカン単剤とS-1+イリノテカン併用療法の比較が行われ、S-1併用療法の全生存期間における優越性は示されませんでした（ハザード比0.99（95%信頼区間0.78-1.25）J Clin Oncol 32, 2014 (suppl 3; abstr 87)）。この臨床試験では、イリノテカン150mg/m²が単剤群では2週間に1回、S-1併用群では3週間に1回投与されています。S-1併用療法ではイリノテカンの投与量が3分の2であったことを考慮しますと、S-1が全く効かなかった訳ではなく、イリノテカンの投与量の差を補う程度の効果はあったという解釈も可能です。そして、S-1と毒性プロファイルが異なる薬剤を併用する場合には、S-1継続投与の有用性があると推測することも可能と考えます。

オキサリプラチンはイリノテカンとは異なり、単剤では治療効果が期待できず、単剤でも有害事象のため高用量の投与が難しいという特性があります。そのため、二次治療としてオキサリプラチンを投与する場合には、イリノテカン投与する場合と比較して、S-1継続の有用性が異なる可能性があります。

新規治療法の有効性を評価するために行うのが第Ⅱ相試験ですので、試験を計画する段階では有効性に関する十分なデータはないことが一般的と思います。当然のことながら、有効であることが予測できる治療法であることが必要ですが、予測の根拠としては、過去の臨床試験の結果だけではなく、臨床の現場で患者を診る医師の経験も重要であると考えます。臨床試験は一定の条件を満たした症例を対象として行われますので、その結果を当てはめることができないことも多く、実臨床では医師が経験に基づいて患者ごとに治療法を選択しているのが現状です。以下、私どもの実臨床に基づいた見解を記述いたします。

胃癌において、臨床試験により二次治療における有効性が示された薬剤は、パクリタキセルとイリノテカンです。今回の臨床試験では、一次治療にパクリタキセルを使用した症例を対象としていますので、過去の臨床試験結果のみに基づけば、ご指摘のとおりイリノテカンを選択すべきという判断になると思います。しかし、本試験の対象となる症例では、腸管の通過障害や機能障害、腹水貯留などを伴うことが多く、「腸管麻痺、腸閉塞のある患者」、「下痢（水様便）のある患者」、「多量の腹水、胸水のある患者」に対しては投与「禁忌」とされているイリノテカンが安全に投与できないケースもしばしば経験します。実際、イリノテカンの有効性が示された臨床試験では、このような症例は「対象外」と規定されています。実臨床においては、このような状況下では、（承認されて使用可能となれば）オキサリプラチンを第一選択と考える医師が多いと思われる。

本試験の対象となる症例におけるイリノテカンの有効性評価の参考として、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の第Ⅱ相試験（Ann Oncol 2010）登録症例の二次治療についてデータを示します。この試験には40例が登録され、無増悪生存中の4例と腫瘍増悪前に転院した1例を除く35例中32例に二次治療を実施しました。当時は、投与が可能な症例ではイリノテカンを第一選択として、十分な腎機能を有する症例ではシスプラチンを併用する方針を採用していました。22例ではイリノテカンの投与が困難であったため、他のレジメンを選択し、10例にイリノテカンを投与しました（イリノテカン単剤5例、イリノテカン+シスプラチン5例）。この10例における一次治療の無増悪生存期間中央値は14.8ヵ月（95% CI 2.1-27.2ヵ月）であり、腫瘍増悪部位は腹膜播種が4例、腹膜以外（リンパ節、肝、卵巣、副腎）が6例でありました。二次治療としてのイリノテカンの治療成功期間中央値は3.9ヵ月（95% CI 0.6-6.9ヵ月）であり、10例中5例では5ヵ月以上の治療継続が可能でしたが、5例では2ヵ月未満で腫瘍増悪（4例）または有害事象（1例）のため、治療を中止しました。

一次治療中に腫瘍増悪がみられた 32 例中、イリノテカンを含むレジメンが実施でき、腫瘍制御が得られた症例は 5 例 (16%) のみであったことを考慮しますと、二次治療としては、イリノテカン以外の薬剤の可能性についても検討するべきと考えます。

S-1/オキサリプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法の二次治療としての有用性については、今回の第Ⅱ相試験で評価することになりますが、当院で実施した第Ⅰ相試験の下記の結果から、有効性が期待されると考えます。第Ⅰ相試験の 12 例中 7 例は前治療歴のある症例であり、7 例全例において一次治療で S-1 が投与されていました。これらの症例の二次治療開始時を起点とする生存期間中央値は 18.7 ヶ月 (95% CI 4.2-23.8 ヶ月) に達しました。

なお、今回の第Ⅱ相試験と同じ状況下では、下記 の 3 例を経験しております。

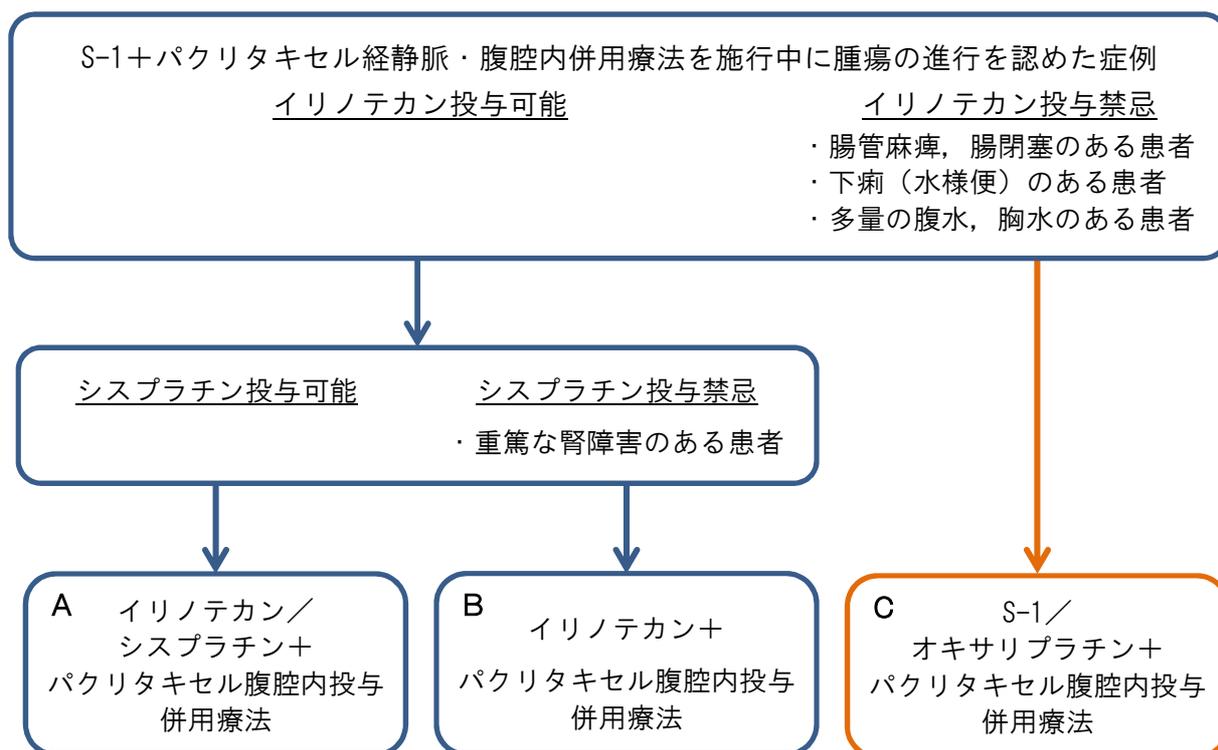
【症例 1】39 歳、女性。スキルス胃癌と診断され、CT にて腹水貯留、左水腎症を認めた。審査腹腔鏡では腹腔内全体に多発する腹膜播種が確認された (胃癌取扱い規約第 12 版分類 P3、Peritoneal Cancer Index (PCI) 12)。S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を 9 コース施行後、腹膜播種の縮小が確認され、胃全摘を施行した。術後、化学療法を継続したが、13 コース終了後の CT にて腹膜播種の増悪を認めたため、S-1/オキサリプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法に変更した。レジメン変更後、腫瘍マーカーが低下し、CT では腹水量の減少を認めた。病勢は制御されていたが、副作用である手指の末梢性感覚ニューロパチーが増悪したため、10 コースで治療を終了した。その後、三次治療に移行したが、腹膜播種の進行により死亡した。一次治療開始からの生存期間は 20.5 ヶ月、二次治療開始からの生存期間は 10.8 ヶ月に達した。

【症例 2】63 歳、女性。前医にて胃体部 3 型進行癌と診断され、開腹手術時に腹膜播種を認めたため、非切除となった。当院転院後の審査腹腔鏡では腹腔内全体に散在する腹膜播種が確認された (P2、PCI 7)。S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を 6 コース施行後、腹膜播種の著明な縮小が確認され、胃全摘を施行した。術後、化学療法を継続したが、20 コース終了後の CT にて腹膜播種の増悪を認めたため、S-1/オキサリプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法に変更した。レジメン変更後、特に重篤な有害事象なく経過したが、4 コース終了時の CT にて腹膜播種の進行が疑われた。そのため三次治療に移行したが、腹膜播種の進行により死亡した。一次治療開始からの生存期間は 23.8 ヶ月、二次治療開始からの生存期間は 8.6 ヶ月に達した。

【症例3】48歳、女性。前医にてスキルス胃癌と診断され、審査腹腔鏡により腹膜播種を指摘された。当院転院後の審査腹腔鏡では腹腔内全体に多発する腹膜播種が確認された（P3、PCI 27）。S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を10コース施行後、腹膜播種の縮小が確認され、胃全摘を施行した。術後、化学療法を継続したが、15コース終了時のCTにて腹膜播種の増悪を認めたため、S-1/オキサリプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法に変更した。レジメン変更後、病勢は制御されていたが、7コース終了時のCTにて腹膜播種の進行が疑われたため、三次治療に移行した。一次治療開始からの22.9ヵ月、二次治療開始10.6ヵ月経過した現在も生存中である。

経験症例数が少ないため、未だ有用性が高いとまではいえませんが、本療法は第Ⅱ相試験による評価を行う意義のあるものと考えております。

以上のデータと経験に基づいて考案した、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法後の二次治療における、レジメン選択のフローチャートを示します。



AとBについては、今後、第Ⅰ／Ⅱ相試験を計画する予定としております。イリノテカンとシスプラチンが投与できない症例では、Cの「S-1/オキサリプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法」が治療の選択肢に挙げられますので、今回の第Ⅱ相試験により有効性と有害性を評価したいと考えております。

先進医療審査の指摘事項2（山中構成員）に対する回答

先進医療技術名：腹膜播種を伴う胃癌に対する二次治療としてのS-1／オキサリプラチン＋パクリタキセル腹腔内投与併用療法

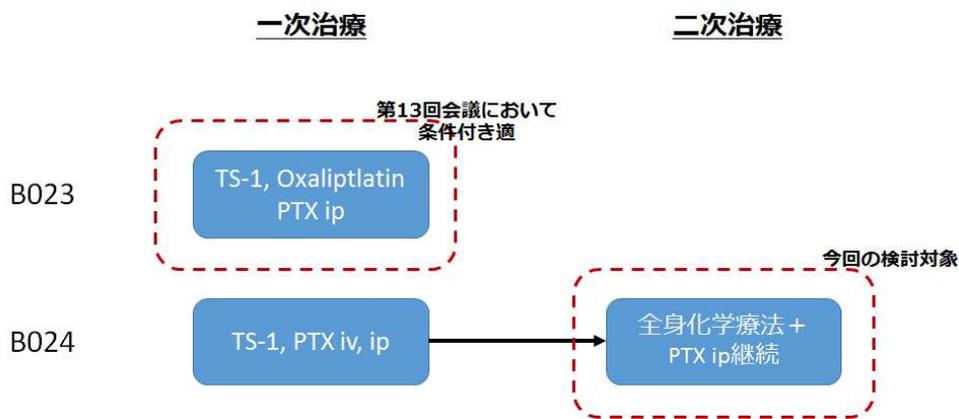
平成26年3月17日
東京大学医学部附属病院
北山 丈二

本申請は、二次治療における PTX ip 継続の意義を検討することを Clinical Question としている第2相試験だと考えられます。一次治療における PTX ip が現在、研究段階にある中、「その PTX ip を二次治療で継続使用する」というさらに研究的な治療を行うこととなります。

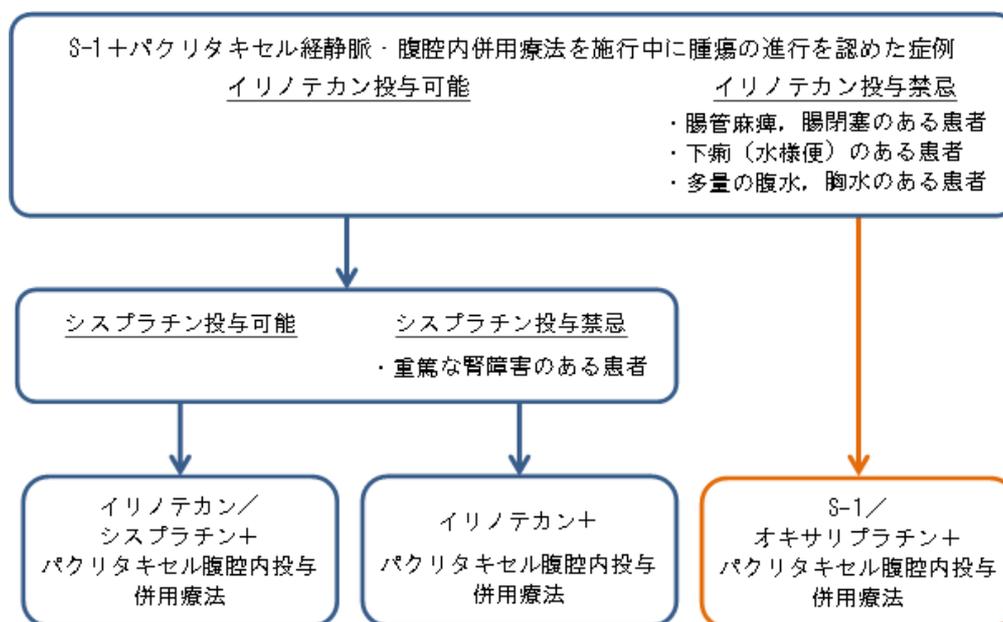
二次治療で PTX ip を実施するための根拠となるような先行データが得られているわけではありませんが、一次治療 PTX ip の phase II 試験の結果によれば、PTX ip によって局所の制御、すなわち、腹膜播種の進展が抑えられているとの報告がなされています。柔軟な立場に立てば、一次治療 PTX ip によって腹膜播種が制御されたが、遠隔転移をおこし一次治療抵抗性と判断された症例については、そのまま二次治療でも PTX ip を継続して腹膜播種の制御を目指す、というコンセプト自体は、現時点で否定されるものではないと考えます。

現在はできるだけ多くの患者さんに PTX ip を施行することを主眼においているように見受けられますが、先進医療制度下で行うものですので、将来の保険収載に資するデータを提供するための臨床試験を計画・実施することが第一義的であり、その目的に向けて、「PTX ip 継続」というコンセプトの確認（Proof-of-Concept; POC）ができる計画が求められます。以下、その観点からコメントします。

先進医療Bに申請されている一次治療と二次治療の関係



●前回の審査（第13回会議）では、試験の登録された腹膜播種例の全例に「TS-1 継続+Oxaliplatin(L-OHP)+PTX ip」を投与するという計画でした。しかし、申請者とやり取りした結果、下の図のような計画が新たに提案されました：



●まず、進行胃癌二次治療において、CDDP/CPT-11 vs CPT-11（対照群）を比較した第3相試験は2つあります。条件は異なりますが、これらを基にしますと、現時点でCPT-11にCDDP上乗せすることにあまり意義はないように思います。

ASCO-GI 2013(CDDP naive)

主要評価項目：OS、未公表

副次評価項目：PFS、有意差なし (P=0.372)；奏効率、有意差なし (P=0.784)

Higuchi et al, Eur J Cancer 2014 (半数がCDDP治療歴あり)

主要評価項目：PFS、有意差あり (P=0.0398; HR=0.68)

副次評価項目：OS、有意差なし (P=0.9823)；奏効率、有意差なし (P=0.4975)

仮にCDDPの上乗せ効果があったとしても、その場合はCDDP併用の割合如何によって全体の成績が異なってきますので、単群試験では問題が生じます。以上から、CDDP/CPT-11は、CPT-11単剤に変更をお願いします。

●TS-1 継続+L-OHP+PTX ipのうち、腸管麻痺、腸閉塞、下痢のある症例は、以下の2点から今回の試験に含める必要はないように思います。

- ・ 腸管麻痺、腸閉塞、下痢を有する症例は CPT-11 が禁忌であり、また、使用できる薬剤がないことから、将来的に胃癌で薬事承認の可能性がある L-0HP を軸として考えられています。L-0HP が単剤であまり効果を有しないことから「TS-1 継続+L-0HP」がベースの全身化学療法レジメンに提案されています。L-0HP の使用が今後の検討課題であることは否定しませんが、しかし、TS-1 の継続使用は現時点で第 3 相試験の結果から否定されていますので (Nishikawa et al, ASCO-GI 2013)、TS-1 継続+L-0HP をベースのレジメンとすることの合理性を見出すのは困難です。もし TS-1 継続に効果がなければ、L-0HP を単剤で投与しているのと変わらず、したがって、TS-1 継続+L-0HP の有効性は期待できないこととなります。
- ・ 第 2 相試験において POC を評価するために、比較的均質な集団に絞りこんで試験を行うことは十分に考えられます。この観点から、今回、腸管麻痺、腸閉塞、下痢のある症例は、本試験の対象外にすべきであろうと考えます。一般的にも、腸管麻痺、腸閉塞、臨床上問題になるような下痢を有する症例は、安全性評価上、除外基準に設けられることが多いのではないのでしょうか。腹膜播種例において、腸閉塞等を有する症例の%が高めになる可能性は理解していますが、それらを含めなかったとしても、“POC を評価する臨床試験”という点では十分機能すると思います。

●多量の腹水・胸水を有する症例についても同様で、基本的には上記と同様の理由により、本試験の対象外にすべきであろうと思います。ただ、腹膜播種例で「多量の腹水・胸水を有する症例」まで除外すると、ある程度の割合が除かれる可能性があることは理解しています。そこで、問題になるのは、そのような症例の割合が腹膜播種例のどのくらいか？ ということです。もしあまり多くなければ、評価上、今回の試験対象からは外すべきだろうと思いますし、また、そもそも、高度腹水・胸水の貯留例は、「腹膜播種を有するが、腹水貯留は中程度以下」の集団とは切り離して考えるべき対象です。実際、JCOG1108/WJOG3712G 試験もそのような考え方に基づいて行われています。

●一次治療での腹膜播種進展例も試験対象に含めるか否かについて「腹腔内投与する薬剤の用量と治療効果の関連は未だ不明だが、PTX ip 投与量を 2 倍に増やすことにより腹膜播種に対する効果が増強される可能性もあると考えている」と回答されています。もし含める場合は、一次治療での腹膜播種進展例の割合によって成績が異なる可能性があるため、ランダム化試験とすることが必要です。

2. について

今回の第Ⅱ相試験の対象となる症例では、腸管の通過障害や機能障害、腹水貯留などを伴うことがありますので、そのようなイリノテカンが安全に投与できない症例では、S-1／オキサリプラチン＋パクリタキセル腹腔内投与併用療法が選択肢に挙がるものと考えます。この考え方をフローチャートに記載するにあたり、イリノテカンが投与できない症例として添付文書の投与禁忌の記載を引用しました。しかし、ご指摘のとおり、これらの記載では臨床試験の対象外とするべき症例が含まれますので、症状の程度が軽い「腸管の通過障害がある」「下痢（軟便、泥状便）がある」「腹水、胸水がある」に記載を修正いたします。

● 一次治療での腹膜播種進展例も試験対象に含めるか否かについて

ご指摘に従い、一次治療中に腹膜播種の顕著な進行を認めた症例は、本試験の対象外とします。試験実施計画書に以下の修正を加えます。

4. 1. 選択基準

以下の基準を全て満たす症例を対象とする。

- 3) S-1＋パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を施行中に腫瘍の進行を認めた症例（ただし、腹膜播種の顕著な進行を認めた症例は除く。）

他の多くの抗癌剤と同様に、cell line における検討では、パクリタキセルの抗腫瘍効果は用量に依存することが報告されています (Cancer 1996;77:14-18)。腹腔内投与において用量と抗腫瘍効果の関連性を検討したデータはありませんが、投与薬剤が直接腫瘍と接する事を介して抗腫瘍効果を発揮することを考慮しますと、関連性が高いのではないかと予想しております。この点については、今後の検討課題としたいと考えております。

貴重なご指摘をいただき、深く感謝いたします。