

先進医療B 総括報告書に関する評価表 (B 1 最終)

評価委員 主担当： 上村
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（内服）＋シスプラチン（経静脈投与）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（内服）＋パクリタキセル（経静脈・腹腔内投与）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腫瘍効果および安全性であった。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</p>

	登録期間 2 年、追跡期間 2 年とした。
医療技術の試験結果	<p>安全性の評価結果：</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瘻など、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>有効性の評価結果：</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^ギランク検定 $p=0.080$、ロ^ギランク検定 $p=0.059$）。生存期間中央値は A 群 17.7 カ月（95% CI 14.7-21.5）、B 群 15.2 カ月（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 カ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。</p>

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。

※上記までの報告は平成28年9月15日第48回先進医療技術審査部会にて審議された。今回新たに報告があった内容は以下の通り。

有効性の評価結果：

主解析の1年後（登録完了の3年後）の追跡調査の結果、全適格例164例（A群114例、B群50例）中、生存例は18例（A群16例、B群2例）であり、副次評価項目である3年全生存割合はA群21.9%（95% CI 14.9-29.9）、B群6.0%（95% CI 1.6-14.9）であった。探索的な全生存期間の層別ログランク検定ではp値0.034、Cox層別比例ハザード回帰分析ではハザード比0.684（95% CI 0.480-0.973, p=0.035）であり、主解析の結果と比較して差が開く傾向を認めた。また、PPSを対象とした層別ログランク検定ではp値0.019、Cox層別比例ハザード回帰分析ではハザード比0.644（95%

	CI 0.445-0.934, p=0.020) であり、腹水量を調整した Cox 層別比例ハザード回帰分析ではハザード比 0.537 (95% CI 0.398-0.783, p=0.001) であった。
臨床研究登録 ID	UMIN000005930

主担当：上村構成員

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：(2年後までの)主解析(全生存期間のFAS対象の解析)では、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の優越性は示されなかったものの、主解析以外の解析においては、両群間の生存割合には一貫した差がみられ、本治療法(A群)の標準治療(B群)に対する優越性が示唆されていた。</p> <p>研究者らもすでに指摘しているとおり、本試験の問題点としては、(1)標準治療(B群)に割り付けられた61例の患者のうち6例が治療を辞退し、さらに6例が治療開始後に辞退して規定外の禁止されていた腹腔内化学療法を受けていたこと、(2)プロトール治療がA群では中央値13(範囲1-60)コースと十分な回数の投与が行われていたのに対して、B群では中央値3(範囲1-19)コースであったことがあげられる。</p> <p>今回の報告では、主解析の1年後(登録完了の3年後)の追跡調査の結果が示された。結果的には、追跡調査にもとづく解析では、FAS, PPS, ITTともに有意な差が認められ、両群における全生存期間の差がより明らかとなった。</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：本試験における主な有害事象は、白血球数減少、好中球数減少、貧血などであり、A群において、白血球減少及び好中球減少の頻度が有意に高いものの、許容範囲と考えられる。また、非血液毒性として食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、疲労などが発現しているが、両群間に意味のある差はないと考える。腹腔ポート留置による有害事象も許容範囲と考えられる。(評価としては、主解析完了後に提出された総括報告書の評価結果と変わらず。)</p>	

<p>技術的成熟度</p>	<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>
<p>コメント欄：前回の評価と変わらず。</p>	

<p>総合的なコメント欄</p>	<p>今回の追加解析では、両群における全生存期間の差がより明らかとなった。この差が、臨床的に意味のあるものであるか否かを考える必要がある。3年全生存割合(追跡調査FAS解析)がA群で21.9%(95%CI 14.9-29.9)、B群で6.0%(95%CI 1.6-14.9)という数字を考慮すると、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法には一定の優越性が示されていると考えられる。安全性についても許容範囲であるので、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法は、今後の治療の選択肢となり得ることを示すものと考えられる。</p>
------------------	---

<p>薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合</p>	<p>本試験は、先進医療Bとして実施された臨床試験ですが、</p>
-----------------------------	-----------------------------------

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	標準治療群を陽性対象としたランダム化比較試験として全生存期間を主要評価項目とし評価しています。主解析では有意差がみとめられませんでした。その他の解析では、今回の追加解析も含めて、示唆される優越性には一貫性が認められます。安全性についても丁寧な評価をされています。解析に重大な影響を及ぼすプロトコル違反の問題点はあるものの、薬事承認申請の効率化に資するものであると考えます。
-------------------------------	--

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>
-----	---

コメント欄：先般の総括報告書で示されましたように、FAS 対象の主解析では全生存期間において統計的に有意な差は示されませんでした。探索的な PPS 対象の解析、腹水量を調整した解析では統計的に有意な差が示されていました。この結果を踏まえ、先般の総括報告書に関する評価結果は B としておりました。

一方で、今般の総括報告書で示されましたように、主解析の 1 年後（登録完了の 3 年後）の追跡調査 [追跡調査に至った経緯は以下を参照] に基づく最終解析では、解析対象集団にかかわらず全生存期間において統計的に有意な差が示されました。この結果を踏まえますと、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の臨床的な有効性は、先般の報告結果以上に示唆されていると考えます。

ただし、上述の主解析の結果を優先して、主解析完了後に提出された総括報告書の評価結果と変わらずとしました。

追跡調査に至った経緯(総括報告書 p. 90 より抜粋)：当初の計画では症例登録完了の 2 年後に解析を行い、試験を終了する予定としていた。しかし、2015 年 7 月の時点において A 群の 116 例中 21 例が試験治療を継続されており、試験終了予定の 11 月の時点においても治療継続中の症例が存在することが予想された。そのため、主解析を予定どおり実施した上で、その 1 年後まで試験期間を延長し、副次的に 3 年全生存割合により長期

の有効性を評価する方針に変更し、先進医療技術審査部会において承認された。

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：主解析後も治療を継続された A 群の 15 例において、主解析後の有害事象の発現頻度は主解析前より低く、grade 3 以上の有害事象は白血球減少 4 例、(原病増悪による) アルカリホスファターゼ増加 1 例でした。重篤な有害事象や腹腔内投与関連の有害事象は認められませんでした。先般及び今般の結果を総合的に判断して、主解析完了後に提出された総括報告書の評価結果と変わらずとしました。

技術的成熟度	<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。 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：主解析後から追跡調査の間で技術的成熟度について懸念となる点は新たに見出されないため、先般及び今般の結果を総合的に判断して、主解析完了後に提出された総括報告書の評価結果と変わらずとしました。