

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示27）

評価委員 主担当： 伊藤
副担当： 手良向 技術専門委員：

| | |
|-----------|--|
| 先進医療の名称 | S-1内服投与、オキサリプラチン静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法 |
| 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、十分なエビデンスが得られていないのが現状である。S-1（内服）＋パクリタキセル（経静脈・腹腔内投与）併用療法は、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験および高度医療評価制度下第Ⅱ相試験において、安全性と有効性が確認された治療法であり、現在、先進医療として本療法とS-1（内服）＋CDDP（経静脈投与）併用療法とを比較する第Ⅲ相試験が実施されている。</p> <p>腹腔内投与併用化学療法により腹膜播種が制御される一方で原発巣や他臓器転移が進行することがあるため、更なる生存期間延長のためには、より強力な全身化学療法を腹腔内投与と併用したレジメンが必要であろうと考えられる。その候補として、S-1（内服）＋オキサリプラチン（経静脈投与）＋パクリタキセル（腹腔内投与）併用療法が考案され、第Ⅰ相試験により安全性を確認するとともに、パクリタキセル腹腔内投与の推奨投与量が決定された。</p> <p>本試験は、腹膜播種陽性の初発胃癌症例を対象として、一次治療としてのS-1（内服）＋オキサリプラチン（経静脈投与）＋パクリタキセル（腹腔内投与）併用療法の有効性と安全性を評価することを目的とした。21日を1コースとして、基準量（80mg/m²）のS-1を14日間内服、7日間休薬し、オキサリプラチン100mg/m²を第1日目に経静脈投与、パクリタキセル40mg/m²を第1,8日目に腹腔内投与した。本療法は腫瘍進行が確認されるか、有害事象により継続困難となるか、奏効が確認され手術を決定するまで反復した。</p> <p>主要評価項目は1年全生存割合、副次的評価項目は奏効率、腹腔洗浄細胞診陰性化率および安全性とした。</p> |

| | |
|---------------|---|
| 医療技術の 試験結果 | <p>2014年5月から12月までに20施設より60例が登録された。症例登録完了の1年後に主解析を行った。患者背景は年齢28～74歳（中央値60歳）、男性40例、女性20例、ECOG PS0 38例、PS1 22例であった。試験治療の実施コース数は1～19（中央値10）コースであった。</p> <p>安全性の評価結果： 有害事象としてはCTCAE grade 3以上の血液毒性を55%、非血液毒性を44%の症例に認めた。主な有害事象（grade 3/4）は白血球減少（28%）、好中球数減少（50%）、貧血（18%）、食欲不振（12%）、発熱性好中球減少症（10%）であった。腹腔内投与に関連した有害事象としては、既知の腹腔ポート感染、腹腔カテーテル閉塞、腹腔ポート周囲腫脹を各1例に認めた。重篤な有害事象が9件報告されたが、全例が既知の有害事象であった。1例が播種性血管内凝固症候群および脳出血により死亡したが、試験治療との因果関係は否定された。その他の症例は適切な処置により回復し、試験治療に関連した死亡は認めなかった。</p> <p>有効性の評価結果： 主要評価項目である1年全生存割合は71.7%（95% CI 58.4-81.3%）、副次評価項目である2年全生存割合は28.1%（95% CI 17.4-39.8%）であった。標的病変を有する6例におけるRECISTに基づく最良総合効果はPR 4例、SD 1例、PD 1例であり、奏効率は67%（95% CI 22-96%）であった。治療開始前に腹腔細胞診陽性であった49例中41例において細胞診が陰性化し、腹腔細胞診陰性化割合は84%（95% CI 70-93%）であった。</p> |
| 臨床研究登録ID | UMIN000012834 |

主担当：伊藤構成員

| | |
|-----|--|
| 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> |
|-----|--|

| | |
|--|---|
| | <input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 <input type="checkbox"/> D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input type="checkbox"/> E. その他 |
| <p>コメント欄：胃がんの腹膜播種に対する抗腫瘍薬の腹腔投与の効果を検討した Phoenix-GC 試験（米国臨床腫瘍学会 2016 で結果が公開）において IP 群（S-1 80mg/m²/日 day 1～14、3 週ごと＋静脈投与パクリタキセル 50mg/m² day1、8、3 週ごと＋腹腔内投与パクリタキセル 20 mg/m²）と SP 群（S-1 80mg/m²/日 day 1～21、5 週ごと＋シスプラチン 60 mg/m²、day8、5 週ごと）が比較され、主要評価項目の全生存率はそれぞれ 17.7 か月と 15.2 か月であったが IP 療法の有効性に有意差が示されていない。本試験は単群試験で主要評価項目である 1 年全生存割合 71.7%、副次評価項目 2 年全生存割合 28.1%であり、生存期間中央値は 14.2 か月（95%CI：12.6-18.5）であった。本試験結果と Phoenix-GC 試験を比較しパクリタキセルの腹腔内投与の有効性を評価することは困難ではあるが、研究代表者が考察するように、Phoenix-GC 試験と同様のパクリタキセル腹腔内投与に、併用する全身投与の化学療法を、標準とされている S-1/オキサリプラチンに変更した本試験は、有害事象の血小板数減少および末梢性感覚ニューロパチーの頻度が高く、試験治療の実施コース数が少なかったために治療の長期継続が困難で、1 年以降における生存割合が低下したとされている。本試験における腹腔細胞診陰性化割合は 84%（95% CI 70-93%）であり、化学療法後胃切除を行った症例が 21 例（うち評価時生存例 8 例）あり、患者申出療養で実施されているパクリタキセル腹腔投与が有効である可能性を否定するものではない。</p> | |

| | |
|---|--|
| <p>安全性</p> | <input type="checkbox"/> 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） <input type="checkbox"/> C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） <input type="checkbox"/> D. その他 |
| <p>コメント欄：本試験からパクリタキセル腹腔内投与を除いた SOX 療法に比べると Grade 3 以上の好中球減少の割合が本療法 50%、SOX 療法 20%である点に違いがみられるが、おおむね、S-1+CDDP 併用療法、S-1/パクリタキセル静脈＋腹腔内投与療法と安全性に違いはないと考えられた。オキサリプラチンに起因すると考えられる末梢性感覚ニューロパチーや血小板減少については治療の制限になっている可能性がある。腹腔内投与に関する Grade3 以上の有害事象は 2 件（腹腔ポート感染、腹腔カテーテル閉塞）であり、既知の事象であったため、「あまり問題なし」とした。</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> |
| <p>コメント欄: 腹腔カテーテル留置によるパクリタキセルの腹腔内投与については技術的には安定していると思われ、化学療法に習熟した医師であれば、本治療法の実施については問題なく実施可能と考えられる。</p> | |

| | |
|-----------|---|
| 総合的なコメント欄 | <p>胃がんの腹膜播種があると日本胃癌学会の胃癌治療ガイドラインでは根治を目指した手術の適応外とされているが、本試験は定型手術に加えて、至適周術期化学療法レジメンを検討し、エビデンスを創出する臨床試験の1つとして、パクリタキセル腹腔内投与の可能性を示した試験と考えられる。比較は困難であるが、有害事象の発現プロファイルに多少違いがあるものの、Phoenix-GC試験と同様、腹腔細胞診陰性化割合も高く、レジメンのさらなる検討によって手術可能性さらには長期生存の可能性の向上も期待するが、本試験成績だけで、既存治療に勝る成績を示したとは言いがたい。</p> |
|-----------|---|

| | |
|--|--|
| 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 | <p>Phoenix-GC試験と併せて、パクリタキセル腹腔内投与については腹腔播種の局所制御の可能性と安全性ならびに技術的安定性は示されてきたと考えるが、併用化学療法レジメンの選択も含めて、従来治療に勝る強固なエビデンスが構築されたとは言いがたく、他の臨床試験結果とあわせて総合的判断が必要と考える。</p> |
|--|--|

副担当：手良向構成員

| | |
|---|--|
| 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。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> 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 |
| コメント欄：単群試験であるため比較可能性は保証されていませんが、推定1年生存確率（72%）はデザイン時に対照としたS-1+CDDP療法（54%）よりも高く、S-1/パクリタキセル静脈内投与+腹腔内投与療法（77%）とほぼ同等でした。また、推定2年生存確率（28%）はS-1+CDDP療法（24%）とほぼ同等で、S-1/パクリタキセル静脈内投与+腹腔内投与療法（45%）を下回っていました。従って、従来の医療技術と同程度と判断しました。なお、1年以降に生存確率が低下した理由の1つとして、オキサリプラチンの副作用によって治療の長期継続が困難であったと推察されています。 | |

| | |
|--|---|
| 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：未知の重篤な有害事象の発生は観察されなかったと報告されています。また、血小板数減少および末梢性感覚ニューロパチーの頻度が従来の療法に比べると高く、治療の継続性に問題は残りますが、腹腔内投与に関連した有害事象は5%程度で重大なものではなく、安全性について大きな問題はないと思います。 | |

| | |
|-------------------------------|--|
| 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：本療法に特別な手技は含まれていないと思います。 | |