

平成 30 年 2 月 16 日

「カペシタビン内服投与、シスプラチン静脈内投与及びドセタキセル腹腔内投与の併用療法（告示43）」の総括報告書に関する評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

東京大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で評価を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要等

先進医療の名称：	カペシタビン内服投与、シスプラチン静脈内投与及びドセタキセル腹腔内投与の併用療法
適応症等：	腹膜播種を伴う初発の胃がん
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の一つであるが、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。パクリタキセル腹腔内投与と、S-1内服投与、パクリタキセル経静脈投与を併用する新規治療法は、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験および高度医療評価制度下の第Ⅱ相試験において、安全性と有効性が検討され、それに引き続いて標準治療であるS-1+CDDP併用療法に対する優越性を示すことを目的とした第Ⅲ相試験が先進医療制度下に実施されたが、主要評価項目である全生存期間のFAS対象の主解析ではパクリタキセル腹腔内投与併用群の優越性は示されなかった（平成28年10月6日 第46回先進医療会議 資料 先-3）。パクリタキセル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するレジメンの開発が急務である。その候補として国際的な標準治療であるカペシタビン/シスプラチン併用療法と、ドセタキセル腹腔内投与を併用する治療法を考案し、第Ⅰ相試験により安全性を確認し、推奨投与量を決定した。</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、カペシタビン内服投与、シスプラチン静脈内投与、ドセタキセル腹腔内投与の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、カペシタビン 2000mg/m²を14日間内服、7日間休薬し、シスプラチン80mg/m²を第1日目に点滴静注、ドセタキセル10mg/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。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、登録症例数は50例とした。</p>
臨床研究登録ID：	UMIN000016469
医療技術の試験結果：	<p>2015年4月から2015年11月までに15施設より50例が二次登録された。うち2例では、それぞれ腎機能悪化、腫瘍増悪のため、プロトコール治療が開始されなかった。プロトコール治療が実施された48例の患者背景は、年齢 22～70歳（中央値 60.5歳）、男性 26例、女性 22例、ECOG PS 0 37例、PS1 11例であった。試験治療の実施コース数は1～15（中央値 6）コースであった。</p>

安全性の評価結果：

有害事象として、CTCAE grade 3以上の血液毒性を42%、非血液毒性を52%の症例に認めた。主な有害事象（grade 3/4）は白血球減少（8%）、好中球数減少（21%）、貧血（29%）、食欲不振（25%）、悪心（17%）であった。

腹腔内投与に関連した有害事象としては、8例において腹腔ポート感染（3件）、腹腔カテーテル閉塞（3件）、腹腔ポート周囲腫脹（3件）、腹腔カテーテル周囲腫脹（1件）が発現した。全例が回復し、腹膜炎や腸閉塞などの重篤な事態に至った症例はなかった。重篤な有害事象が13件報告され、うち2件は原病悪化による死亡であった。その他の11件はgrade 2/3の既知の有害事象であり、全例が適切な処置により回復した。プロトコール治療と因果関係がある未知の有害事象およびプロトコール治療に関連した死亡は認めなかった。

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75.0%（95% CI 60.2-85.0%）であった。

標的病変を有する3例におけるRECISTに基づく最良総合効果はPR 1例、SD 2例であり、奏効率は33%（95% CI 1-91%）であった。試験治療開始前に腹腔細胞診陽性であった37例中28例において細胞診が陰性化し、腹腔細胞診陰性化割合は76%（95% CI 59-88%）であった。

総評：

主要評価項目である推定1年生存確率（75%）はデザイン時に対照としたS-1/CDDP併用療法（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%）およびS-1/オキサリプラチン静脈内投与+パクリタキセル腹腔内投与療法（72%）とほぼ同等であった。ただし1年以降に生存確率の大きな低下が認められた。総じて、従来の医療技術と同程度と判断された。

ドセタキセル腹腔内投与の薬事承認（用法・用量について）が未だ無い中で、本試験結果をもって、薬事承認申請の効率化に資することは無い。また本試験は検証的な試験ではないため、この結果に基づいて治療が確立したと解釈するのは不可能である。ただしこの試験の結果をもって、phaseⅢに進んでも良いと判断することは妥当と思われる。

2. 先進医療技術審査部会における審議概要及び検討結果

(1)開催日時：平成30年1月18日（木）16:00～17:40

（第67回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要及び検討結果

東京大学医学部附属病院から提出のあった総括報告書について、先進医療技術審査部会で、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術の総括報告書を了承し、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙1）第67回先進医療技術審査部会 資料2-1、2-2参照

（評価技術の概要）

（別紙2）第67回先進医療技術審査部会 資料2-3参照

先進医療B 総括報告書に関する評価表 (告示 43)

評価委員 主担当： 藤原
副担当： 手良向 技術専門委員：

先進医療の名称	カペシタビン内服投与、シスプラチン静脈内投与及びドセ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の一つであるが、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。パクリタキセル腹腔内投与と、S-1内服投与、パクリタキセル経静脈投与を併用する新規治療法は、第I相試験、第II相試験および高度医療評価制度下の第II相試験において、安全性と有効性が検討され、それに引き続いて標準治療であるS-1+CDDP併用療法に対する優越性を示すことを目的とした第III相試験が先進医療制度下に実施されたが、主要評価項目である全生存期間のFAS対象の主解析ではパクリタキセル腹腔内投与併用群の優越性は示されなかった(平成28年10月6日 第46回先進医療会議 資料 先-3)。パクリタキセル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するレジメンの開発が急務である。その候補として国際的な標準治療であるカペシタビン/シスプラチン併用療法と、ドセタキセル腹腔内投与を併用する治療法を考案し、第I相試験により安全性を確認し、推奨投与量を決定した。</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、カペシタビン内服投与、シスプラチン静脈内投与、ドセタキセル腹腔内投与の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、カペシタビン 2000mg/m² を14日間内服、7日間休薬し、シスプラチン 80mg/m² を第1日目に点滴静注、ドセタキセル 10mg/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、腹腔洗淨細胞診陰性化率および安全性、登録症例数は50例とした。</p>
医療技術の試験結果	<p>2015年4月から2015年11月までに15施設より50例が二次登録された。うち2例では、それぞれ腎機能悪化、腫瘍増悪のため、プロトコール治療が開始されなかった。プロトコール治療が実施された48例の患者背景は、年齢22~70歳（中央値60.5歳）、男性26例、女性22例、ECOG PS 0 37例、PS1 11例であった。試験治療の実施コース数は1~15（中央値6）コースであった。</p> <p>安全性の評価結果：</p> <p>有害事象として、CTCAE grade 3以上の血液毒性を42%、非血液毒性を52%の症例に認めた。主な有害事象（grade 3/4）は白血球減少（8%）、好中球数減少（21%）、貧血（29%）、食欲不振（25%）、悪心（17%）であった。</p> <p>腹腔内投与に関連した有害事象としては、8例において腹腔ポート感染（3件）、腹腔カテーテル閉塞（3件）、腹腔ポート周囲腫脹（3件）、腹腔カテーテル周囲腫脹（1件）が発現した。全例が回復し、腹膜炎や腸閉塞などの重篤な事態に至った症例はなかった。</p> <p>重篤な有害事象が13件報告され、うち2件は原病悪化による死亡であった。その他の11件はgrade 2/3の既知の有害事象であり、全例が適切な処置により回復した。プロトコール治療と因果関係がある未知の有害事象およびプロトコール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：</p> <p>主要評価項目である1年全生存割合は75.0%（95% CI 60.2-85.0%）であった。</p> <p>標的病変を有する3例におけるRECISTに基づく最良総合効果はPR 1例、SD 2例であり、奏効率は33%（95% CI 1-91%）であった。試験治療開始前に腹腔細胞診陽性であった37例中28例において細胞診が陰性化し、腹腔細胞診陰性化割合は76%（95% CI 59-88%）であった。</p>
臨床研究登録ID	UMIN000016469

主担当：藤原構成員

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：	

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：	

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： 過去の臨床試験成績を適切に解釈し、抗がん剤の投与対象を考慮できる医師の存在が必須である。	

総合的なコメント欄	先行したパクリタキセル腹腔内投与を併用する第Ⅲ相ランダム化比較試験（先進医療Bで実施、その後、対象群を絞って患者申出療養に移行（平成28年9月21日第3回患者申出療養評価会議 資料 別紙1）の結果を踏まえても、パクリタキセル腹腔内投与の薬事承認申請にこぎつけていない現状で、パクリタキセルの類薬であるドセタキセルの腹腔内
-----------	--

	投与併用レジメンを用いた本試験の終了後、漫然と患者申出療養等に移行することは謹んで頂きたい。
--	--

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	ドセタキセル腹腔内投与についての薬事承認（用法・用量について）が未だ無い中で、本試験結果をもって、薬事承認申請の効率化に資することは無い。（平成27年1月22日開催の第25回先進医療技術審査部会の資料1-7の指摘2を巡るやりとりを参照）
--	--

副担当：手良向構成員 _____

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>
-----	---

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（75%）はデザイン時に対照としたS-1/CDDP併用療法（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%）およびS-1/オキサリプラチン静脈内投与+パクリタキセル腹腔内投与療法（72%）とほぼ同等でした。また、1年以降に生存確率が大きく低下し、中央生存期間は約15か月と推定されます。この数字は上記2つの試験結果とほぼ同等であるため、従来の医療技術と同程度と判断しました。

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>
-----	--

コメント欄：未知の重篤な有害事象は報告されていません。消化器毒性の頻度がやや高いため、支持療法などが必要と思いますが、許容範囲と思います。腹腔内投与に関連した有害事象が8/48（17%）に発生しており、先進医療B1（S-1/PTX+IP PTX療法）および先進医療B27（SOX+IP PTX療法）における発生割合5~7%に比べてやや高い値です。原因は明確になっていませんが、特に腹腔ポート留置および管理において十分な注意が必要と思います。

<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：本療法に特別な手技は含まれていないと思います。</p>	

先進医療総括報告書の指摘事項(手良向構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：カペシタビン内服投与、シスプラチン静脈内投与及びドセタキセル腹腔内投与の併用療法

2017年12月7日

東京大学医学部附属病院 石神 浩徳

- | |
|---|
| 1. 総括報告書 12.3.1.3.1 腹腔内投与に関連した有害事象の発現症例数：8例／50例（16%）という記載ですが、腹腔内投与を行った症例数は50例でしょうか？ |
|---|

【回答】

腹腔内投与を行った症例数は48例です。以下のとおりに修正いたします。

12.3.1.3.1 腹腔内投与に関連した有害事象
発現症例数：8例／48例（17%）

ご指摘いただき、ありがとうございました。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項(手良向構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：カペシタビン内服投与、シスプラチン静脈内投与及びドセタキセル腹腔内投与の併用療法

2017年12月12日

東京大学医学部附属病院 石神 浩徳

1. 先進医療 B1 (S-1/PTX+IP PTX 療法) および先進医療 B27 (SOX+IP PTX 療法) における腹腔内投与に関連した有害事象の発生頻度は 5~7%ですが、本療法では 17%とやや高くなっています。その理由についてはどのように考察されていますでしょうか？

【回答】

本試験では、48 例中 8 例(17%)において、腹腔カテーテル閉塞 (3 件)、腹腔ポート感染 (3 件)、腹腔ポート周囲腫脹 (3 件)、腹腔カテーテル周囲腫脹 (1 件) が発現しました。

腹腔カテーテル閉塞は異物反応による癒着やフィブリンシース形成が原因と考えられます。有効な予防方法はなく、一定頻度で発現するものですので、本試験における頻度(6%)が先進医療 B1 や B27 における頻度(それぞれ 3%、2%)よりも高率であったのは、偶然の範囲内と考えられます。

一方で、腹腔ポートの感染や周囲の腫脹については、以下の因子が影響を及ぼすものと考えられます。

1. 患者側の要因

- ・免疫能 (骨髄抑制の程度)
- ・肥満度 (皮下脂肪の厚さ、腹圧)、腹水量

2. 医療者側の要因

- ・腹腔ポート留置の習熟度 (医師)
- ・腹腔ポート管理の習熟度 (医師、看護師)

各試験で収集したデータを基に検討した範囲内では、本試験と先進医療 B1 および B27 において、患者側の要因には明らかな違いは見出せませんでした。医療者側の要因については、施設としては症例経験が増えてきていますので、習熟度は上がっているものと考えられます。ただし、治療を担当した個々の医師や看護師の経験について把握することは困難であり、医療者側の要因が発現頻度に影響した可能性は否定できません。本試験の結果を試験参加施設に周知させ、腹腔ポート留置および管理において十分な注意を払うよう指示したところであります。

以上

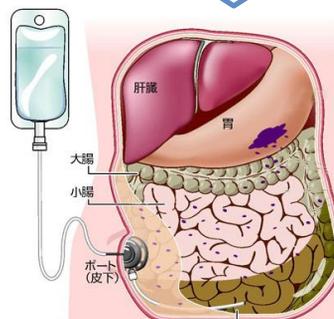
腹膜播種を伴う胃癌に対するカペシタビン／シスプラチン ＋ドセタキセル腹腔内投与併用療法

対象症例

- 肉眼的腹膜播種を伴う初発胃癌症例
- 前化学療法を受けていない。
- 年齢 20歳以上75歳未満
- 腹膜、卵巣以外の臓器に転移がみられない。
- 胃を切除する手術を受けていない。

審査腹腔鏡・腹腔ポート留置

- 全身麻酔下に腹腔鏡検査を行い、腹膜播種の有無と程度を確認する。
- 腹膜播種を認めた場合に本試験に登録し、腹腔ポートを留置する。
- 1週間後より化学療法を開始する。



化学療法

- * ドセタキセル腹腔内投与 10mg/m²
- シスプラチン点滴静注 80mg/m²
- カペシタビン内服 2000 mg/m²

Day 1 8 14 21

腫瘍進行または重篤有害事象の発生まで反復する。

* 保険適応外 1コース 40,000円 患者1人当たり(平均) 240,000円

- 試験期間 先進医療承認から2年
- 予定症例数 50例
- 参加施設 34施設
- 主要評価項目
 - 1年全生存割合
- 副次的評価項目
 - 奏効率
 - 腹腔洗浄細胞診陰性化率
 - 安全性