

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧1）

評価委員 主担当： 坂井

副担当： 柴田 技術専門委員： 北脇

先進医療 の名称	パクリタキセル静脈内投与（一週間に一回投与するものに限る。）及びカルボプラチン腹腔内投与（三週間に一回投与するものに限る。）の併用療法
申請医療 機関	埼玉医科大学国際医療センター
医療技術 の概要	<p>現在のところ卵巣癌に対する効果的なスクリーニング法は確立されておらず、その約70%がⅢ、Ⅳ期の進行癌の状態です。卵巣癌の年齢訂正死亡率は25年間で1.9倍の増加を示し、女性の悪性腫瘍による死亡原因において乳癌に次ぐ第2位になる可能性があります。</p> <p>本試験は、上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜原発癌患者に対して、Paclitaxel毎週経静脈（IV）投与およびCarboplatin 3週毎IV投与の併用療法（dd-TCiv療法）を標準治療とし、Paclitaxel毎週IV投与およびCarboplatin 3週毎腹腔（IP）投与の併用療法（dd-TCip療法）試験治療とした第II/III相ランダム化試験である。</p> <p>Phase A feasibilityについて、International Independent Data Monitoring Committee（IIDMC）が総合的かつ第三者的に判断し、Phase Bへの移行を決定する</p> <p>Phase B ○主要評価項目：無増悪生存期間（PFS） ○副次評価項目：全生存期間（OS）、腫瘍縮小効果（評価可能病変のある症例のみ）、有害事象の発現率、治療完遂率、Quality of life（QOL）評価、費用効果分析・費用効用分析 ○目標症例数：654例（Phase A：120例、Phase B：534例）（登録症例数：655例） ○試験期間：2010年5月～2022年4月</p>
医療技術 の試験結 果	<p>○有効性の評価結果：</p> <p>本試験の有効性の主要評価項目であるPFSは、dd-TCiv群と比較してdd-TCip群で統計学的に有意に延長した（ハザード比：0.83 [95%</p>

信頼区間：0.69, 0.99]、log-rank検定 $p=0.041$ 、有意水準両側4.8%)。OSにはdd-TCiv群とdd-TCip群の間に統計学的有意差はなかった（ハザード比：0.95 [95%信頼区間：0.77, 1.17]、 $p=0.619$ ）。奏効率 [95%信頼区間] は、dd-TCiv群72.6% [65.2, 79.2]、dd-TCip群70.2% [62.7, 76.9] であり、dd-TCiv群とdd-TCip群の間に統計学的有意差はなかった ($p=0.633$)。試験開始時点より、dd-TCip群ではIPポートトラブルの発生が予測されており、dd-TCiv群より完遂率は低いことが想定されていたが、実際6サイクルの治療完遂率は、dd-TCiv群では68.3% (224名) であったのに対し、dd-TCip群では、治療途中でCarboplatinのIV投与へ変更があった場合も完遂と認めた集計では59.9% ($p=0.028$)、治療途中でCarboplatinのIV投与へ変更があった場合は完遂と認めなかった集計では56.0%であった ($p=0.001$)。

○安全性の評価結果

いずれの群でも全被験者に有害事象が認められた。プロトコル治療開始後に発現した有害事象のうち、いずれの群でも多く認められたものは、血液毒性、脱毛症、末梢性感覚ニューロパチー等であった。dd-TCiv群と比較してdd-TCip群で発現割合が5%以上高かった有害事象は、悪心 (ddTCiv群、ddTCip群の順に (以下同) 63.0%、69.3%)、腹痛 (32.0%、50.3%)、筋肉痛 (32.3%、37.8%)、カテーテル関連感染 (0.7%、10.1%)、腔吻合部漏出 (0.3%、5.7%)) であった。Grade 3以上の有害事象は、dd-TCiv群 285例 (96.0%)、dd-TCip群276例 (93.2%) に認められ、いずれの群でも多く認められた有害事象は血液毒性であった。dd-TCiv群と比較してdd-TCip群で発現割合が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象はカテーテル関連感染 (0.3%、8.4%) であった。また、dd-TCip群で最も多く認められたIPポートトラブルはIP Site Leakage (17例 [5.7%]) であった。

○結論

dd-TCiv療法と比較してdd-TCip療法はPFSを有意に延長することから、有効な治療法であることが示された。OSの延長は見られなかったが、再発後の治療法が有効であった可能性が高いと考えられる。安全性では、有害事象の発現割合は総じてdd-TCiv療法とdd-TCip療法で同程度であるものの一部の事象 (悪心、筋肉痛、カテーテル関連感染、腔吻合部漏出) ではddTCip群で5%以上増加しており、これらのうちGrade 3以上であった有害事象に絞っても、カテーテル関連

	感染が dd-TCip 療法で高かった。ただし発現頻度等も含め、事前の想定から大きく乖離している事象はなく、dd-TCiv 療法と比較して dd-TCip 療法の安全性は忍容可能であることが示された。
臨床研究 登録 I D	UMIN000003670 JRCTs031180141

主担当： 坂井構成員

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。 <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。 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
<p>コメント欄： 主要評価項目である PFS の中央値は、dd-TCiv 群 20.7 か月、dd-TCip 群 23.5 か月であり、dd-TCip 群で dd-TCiv 群に比べ有意な延長が認められた。副次評価項目である OS、奏功率には、両群に有意差なしとの結果であった。</p> <p>6 サイクルの治療完遂率は dd-TCiv 群 68.3%、dd-TCip 群では途中で Carboplatin の IV 投与への変更があった場合も完遂と認めた集計で 59.9%、認めなかった集計で 56.0%であったが、試験開始時点から dd-TCip 群ではポートトラブルにより dd-TCiv 群より完遂率が低くなるのが予測されており、予想を上回る結果であったことから、dd-TCip 群の治療完遂率に問題はないと結論づけられている。</p> <p>主要評価項目である無増悪生存期間の延長は達成されていることから、一定の効果は得られたと考え、B と判断した。</p>	

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
<p>コメント欄： プロトコル治療との因果関係が否定できない有害事象のうち、dd-TCip 群で dd-TCiv 群と比較して発現割合が 5%以上高かった Grade3 以上のものはカテーテル関連感染で dd-TCiv 群 0.3%、dd-TCip 群 8.4%であった。カテーテル関連感染は 25 例に認められ、投与期間中に発生した 14 例のうち 13 例はプロトコル治療中止となり、1 例は dd-TCiv へ変更し継続された。感染を来した全例でポートは抜去されている。</p> <p>投与期間中の死亡は 5 名で、プロトコル治療との因果関係ありとされたのは dd-TCip 群の肺臓炎 1 例のみであった。</p> <p>全体の有害事象発現割合は、dd-TCiv 群と dd-TCip 群で同程度であり、dd-TCip 群にカテーテル関連感染がやや高かったこと以外、Grade3 以上の有害事象についても両群で大きな差はなく、概ね予想の範囲内であったと考えられることから、dd-</p>	

TCip 療法の安全性については B と判断した。

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>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>
コメント欄：	

総合的なコメント欄	<p>研究計画は適切に計画及び修正され、安全性に大きな問題はなく、一定の有効性が認められたことから、カルボプラチンの腹腔内投与は評価されうる技術と考えられる。</p> <p>現時点で当該技術に薬事承認が得られている国はないが、米国、欧州などでは保険償還されている現状を踏まえ、本邦においても同様の方向性に位置づけられることが期待される。</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>厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例示について」（令和4年3月31日）に示されている「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例」に示されている各論点については説明可能とされており、また、本試験結果が公表された場合には、薬事承認申請へ向け製造販売業者が対応する方向で検討が進められていることから、本試験が当該技術の薬事承認申請の効率化に寄与できると考えられる。</p>
--	--

副担当： 柴田構成員

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。 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：

Primary endpointである無増悪生存期間で予め設定された基準を満たし、有効性が検証されている。生存期間については、その延長を検証することを目的として計画された試験ではなく、また、後治療の影響である旨の考察はされていることに一定の理解は可能であるものの、明確な差がつくまでには至っていない。

また、IP ポートトラブルの発生等により完遂率が標準治療の dd-TCiv 群よりも低くなることは予想されていたとは言え、結果として完遂率は dd-TCiv 群の 68.3% に対し、dd-TCip 群では治療途中で carboplatin の iv 投与への変更があった場合に完遂と認めない集計方法で 56.0%、iv 投与への変更があっても完遂と認める集計方法でも 59.9%であることにも注意が必要である。

以上を踏まえ、標準治療を著しく凌駕するものとはまでは言えないものの、有効性の向上は認めうるものと判断した。

なお、本年 3/31 に発出された厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例示について」に示されている「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例」の各論点に関しては、本臨床試験の実施状況として現時点で提出されている資料・情報からの判断に留まるが、基本的に対応されていると解釈しており、また、海外における ICH-GCP 準拠の臨床試験の実施状況の多様性の範囲内に収まっているものと思われる。

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) 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：

有害事象・副作用発現状況は試験治療群で一様にリスクが高いという結果ではないものの、腹痛やカテーテル関連感染が多く、IP ポートトラブル（IP Site Leakage 17 例、5.7%）など、特徴的なものが生じている。なお、dd-TCip 群でプロトコール治療との因果関係ありの投与期間中の死亡が1名（肺臓炎）であった。

重篤な副作用は生じうることから C としているが、基本的に既知の事象・予期される事象であり、専門家にとってはコントロールが可能なものとする。IP 投与に特徴的な事象については、対処方法と共に適切な説明がなされることが必要。

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。
- 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：

多施設共同試験の検証的試験でエビデンスを出しており、一定の成熟度にあるものと解釈した。ただし、今後の薬事承認・保険適用の状況にも依存する。

技術専門委員： 北脇委員

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。 <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。 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	<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
<p>コメント欄： 上皮性卵巣癌に対するパクリタキセル＋カルボプラチン(TC)療法は今や標準化学療法としてひろく使用されている。この中で利点が以前より指摘されてきたカルボプラチンの腹腔内投与効果を検証したものが今回申請の試験であり、予想どおり一定の効果が得られている。</p> <p>NPO 法人婦人科悪性腫瘍研究機構(JGOG)は日本における婦人科がん化学療法に対する大規模臨床試験を系統的に積み重ねてきており、その一環として今回の iPocc Trial がある。今後の臨床に反映されるべき成果と考えられる。</p> <p>委員からの指摘に対して適切な修正が得られており、総じて妥当と判断される。</p>	