

令和4年9月15日

「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（告示旧1）」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

埼玉医科大学国際医療センター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. 先進医療の概要及び申請医療機関からの報告の概要

<p>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</p>
<p>適応症等： 上皮性卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がん</p>
<p>医療技術の概要： 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った。 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 style="margin-left: 40px;">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 style="margin-left: 40px;">Phase B</p> <p>○主要評価項目：無増悪生存期間（PFS）</p> <p>○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</p> <p>○目標症例数： 654例（Phase A：120例、Phase B：534例）（登録症例数：655例）</p> <p>○試験期間： 2010年5月～2022年4月</p> <p>臨床研究登録ID：UMIN000003670 jRCTs031180141</p>

医療技術の試験結果：

[有効性の評価結果]

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%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%）、膣吻合部漏出（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。

[総括]

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、膣吻合部漏出）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。

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：令和4年9月15日（木）16:00～

（第139回 先進医療技術審査部会）

(2) 議事概要及び検討結果

埼玉医科大学国際医療センター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、総評として概要以下のとおりであった。

- 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る

技術と考えられる。一方、有害事象については、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。

- 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。

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)

第 139 回先進医療技術審査部会 資料 2-1 参照

(評価技術の概要)

第 139 回先進医療技術審査部会 資料 2-3 参照