

## 患者申出療養 実施計画等評価表（番号 001）

評価者 主担当：山口 俊晴  
副担当：手良向 聡、松井 健志  
技術専門員：－

申出に係る療養の名称	腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の胃癌に対するS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法
臨床研究中核病院の名称	東京大学医学部附属病院
実施医療機関の名称	東京大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法は、標準治療であるS-1+CDDP併用療法を対照とした第Ⅲ相試験において、腹膜播種陽性胃癌に対する有効性が示唆された新規治療法である。本研究は、患者申出療養制度下に、腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の胃癌症例を対象として、本療法の安全性と有効性を評価することを目的とする。</p> <p>審査腹腔鏡により腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性を確認し、腹腔ポートを留置する。21日間を1コースとしてS-1 80mg/m<sup>2</sup>/dayを14日間内服し、7日間休薬する。第1, 8日にパクリタキセル 50mg/m<sup>2</sup>を経静脈投与、20mg/m<sup>2</sup>を腹腔内投与する。</p> <p>本治療法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まで反復する。主要評価項目は有害事象発現状況、副次評価項目は全生存期間、奏効割合および腹腔洗浄細胞診陰性化率とする。研究期間は1年、登録症例数は100例を予定する。</p>

【実施体制等の評価】 評価者：山口 俊晴

1. 医療技術の評価	
I 適応症	<input checked="" type="checkbox"/> A. 妥当である。 <input type="checkbox"/> B. その他 (具体的に： )
II 有効性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 従来技術より有効であることが期待される。 <input type="checkbox"/> B. その他 (具体的に： )
III 安全性	A. 問題なし。

	<input checked="" type="checkbox"/> B. その他 (具体的に：先進医療より適格基準を拡大するとしたら、その安全性を担保するデータの提示が必要である。)
IV 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下であれば行える。 B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 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診療体制をとっていないと行えない。
V 社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 B. 倫理的問題等がある。 (具体的に： )
VI 現時点での普及性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
VII 将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;">           臨床的には極めて予後の悪い病態に対する治療として期待されるが、保険収載後も治療成績と安全性について一定数の検証が必要である。         </div> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。

2. 「患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方」の評価	
I 実施責任医師についての考え方	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
II 実施医療機関についての考え方	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
III その他の考え方	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)	

【倫理的観点からの評価】 評価者：松井 健志

3. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
4. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

説明文書の「7. この研究に参加しない場合の他の治療法」の記載が不十分である。他の治療法について、単に名称の羅列、生存期間中央値の提示だけではなく、主だったレジメンの有害事象・リスクについても多少なりとも説明されているべきである。そうでなければ、この提示された今回のレジメンを受けるべきか否かについて正しく判断はできないであろう。また、「がん治療については何も行わない」という選択肢およびその場合に緩和治療という道があることについてもきちんと提示されるべきである。

一方で、8. 以降の説明内容（現状、5 ページ分もの量がある）については、内容を減らさずに、不要な文の削除および各文の文字数を極力減らし、2 ページ以内に留めるよう努めるのが望ましい（全体のページ量も「はじめに」以降、最大でも 10 ページ以内になるように）。

（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

上記の不適箇所の訂正ならびに当該箇所に関する偏りのない説明がきちんと患者に対してなされることが実施の条件である。

【試験実施計画書等の評価】 評価者：手良向 聡

5. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
6. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 患者の適格基準及び登録方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
8. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
11. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

先進医療制度下で実施された第 III 相試験の結果から、本医療技術は有効性が示唆されていること、安全性については許容範囲であると評価した上で、本試験の適格基準について、いくつかの懸念事項があります。

第 III 相試験からの適格基準の主な変更は以下の通りです。

1) 初発胃癌症例 → 胃癌症例

- 2) 前化学療法に関する規定を削除
- 3) ECOG Performance Status 0~1 → 0~3
- 4) 年齢 20 歳以上 75 歳未満 → 85 歳未満
- 5) 卵巣以外の遠隔転移症例を除外しない
- 6) 緩和的胃切除術を施行された症例を除外しない
- 7) 多量の腹水貯留症例を除外しない

懸念事項 1 :

予定症例数 100 例のうち、30 例は先進医療下の臨床試験で治療継続の患者が登録される予定とあり、第 III 相試験から拡大された本適格基準が申出療養を申請された方と同様の対象を規定していると言えるのか。これは、患者の申出を起点とするという本制度の趣旨を逸脱していないのか、本試験を先進医療制度下で行う場合とどこが異なるのか。

懸念事項 2 :

未承認かつ効能・効果、使用上の注意などが明確でない段階で、第 III 相試験で対象とならなかった多様な患者（例えば、高齢者、PS 2~3 など）を本試験に組み入れること自体が臨床的に妥当か。

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
<p>実施条件：(修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。)</p> <p>松井委員の指摘に従って適正に訂正が行われること。</p> <p>手良向委員の指摘にある、適格基準拡大に関する懸念にこたえること。その説明が適正と判断されなかった場合には先進医療と同様の適格基準とすること。</p>				
<p>コメント欄 (不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。)</p>				

## 患者申出療養評価会議構成員（手良向構成員）からの指摘事項

日付：平成 28 年 9 月 12 日

所属：東京大学医学部附属病院 石神 浩徳

1. 文献 20（ASC02016 の抄録）で報告されている第 III 相試験の結果の詳細についての情報を示していただきたい。

（回答）

第Ⅲ相試験の結果の詳細について記載した文書および ASC02016 のポスターを提出いたします。

2. 上記 1. の第 III 相試験の適格基準と今回の臨床試験の適格基準の対応表（どこが違うのかを知りたいため）を示していただきたい。

（回答）

第 III 相試験の適格基準と今回の臨床試験の適格基準の対応表を提出いたします。

適格基準の対応表

先進医療制度下 第Ⅲ相試験	患者申出療養制度下 臨床研究
<p>選択基準</p> <p>1) 組織学的または細胞学的に腺癌であることが確認された初発胃癌症例</p> <p>2) 画像診断または審査腹腔鏡により腹膜播種が確認されている。</p> <p>3) 前化学療法について以下のいずれかに該当する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・前化学療法を受けていない。</li> <li>・前化学療法の開始日から本試験の一次登録日までが2ヵ月未満であり、治療開始後に明らかな腫瘍の増悪や重篤な有害事象を認めていない。</li> </ul> <p>4) 登録前14日以内のデータにより以下の骨髄・肝・腎機能を有する症例</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① 血色素量 : 8.0g/dL 以上</li> <li>② 白血球数 : 施設基準値下限以上～12,000/mm<sup>3</sup> 未満</li> <li>③ 血小板数 : 100,000/mm<sup>3</sup> 以上</li> <li>④ 総ビリルビン : 施設基準値上限の1.5倍以下</li> <li>⑤ AST(GOT)・ALT(GPT) : 100U/L 以下</li> <li>⑥ 血清クレアチニン : 施設基準値上限以下</li> </ul> <p>5) Performance Status (ECOG scale) : 0～1 の症例</p> <p>6) 3ヶ月以上の生存が期待される症例</p> <p>7) 年齢 : 20歳以上 75歳未満の症例</p> <p>8) 経口摂取可能な症例</p> <p>9) 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者</p>	<p>選択基準</p> <p>1) 組織学的または細胞学的に腺癌であることが確認された胃癌症例</p> <p>2) 腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の症例</p> <p>3) 登録前14日以内の検査により以下の骨髄・肝・腎機能を有する症例</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① 好中球数 : 1,000/mm<sup>3</sup> 以上</li> <li>② 血色素量 : 8.0g/dL 以上</li> <li>③ 血小板数 : 75,000/mm<sup>3</sup> 以上</li> <li>④ AST (GOT)・ALT (GPT) : 150U/L 以下</li> <li>⑤ 総ビリルビン : 3.0mg/dL 以下</li> <li>⑥ クレアチニンクリアランス : 30mL/min 以上</li> </ul> <p>4) ECOG Performance Status (PS) : 0～3 の症例</p> <p>5) 年齢 : 85歳未満の症例</p> <p>6) 本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた症例</p>

適格基準の対応表

先進医療制度下 第Ⅲ相試験	患者申出療養制度下 臨床研究
<p>除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 卵巣以外の遠隔（領域リンパ節以外のリンパ節、肝、肺、胸膜、脳、髄膜、骨など）への転移を有する症例</li> <li>2) 出血や狭窄に対して緩和的（姑息的）胃切除術を施行された症例</li> <li>3) S-1、シスプラチンまたはパクリタキセルの投与禁忌である症例</li> <li>4) 明らかな感染、炎症を有する症例（38.0℃以上の発熱を認める症例など）</li> <li>5) 重篤な（入院加療を必要とする）心疾患または、その既往歴を有する症例</li> <li>6) 重篤な（入院加療を必要とする）合併症（腸管麻痺、腸閉塞、間質性肺炎または肺線維症、コントロールが困難な糖尿病、腎不全、肝硬変など）を有する症例</li> <li>7) 多量の（症状緩和のためのドレナージを必要とする）腹水貯留症例</li> <li>8) 繰り返し輸血を要する消化管新鮮出血を認める症例</li> <li>9) 下痢（1日4回以上または水様便）のある症例</li> <li>10) 抗精神薬で治療中または治療を要すると思われる精神障害を有する症例</li> <li>11) 登録時に同時活動性の重複癌を有する症例</li> <li>12) 妊婦または授乳婦および妊娠の可能性（意思）のある女性</li> <li>13) その他、試験責任（分担）医師が本試験の対象として不適切と判断した症例</li> </ol>	<p>除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) S-1 またはパクリタキセルの投与禁忌である症例</li> <li>2) 明らかな感染、炎症を有する症例（38.0℃以上の発熱を認める症例など）</li> <li>3) 重篤な（入院加療を必要とする）心疾患またはその既往歴を有する症例</li> <li>4) 重篤な基礎疾患（間質性肺炎、肺線維症、コントロールが困難な糖尿病、腎不全、肝硬変など）を有する症例</li> <li>5) 繰り返し輸血を要する消化管新鮮出血を認める症例</li> <li>6) 妊婦または授乳婦および妊娠の可能性（意思）のある女性</li> <li>7) その他、研究責任（分担）医師が本研究の対象として不適切と判断した症例</li> </ol>

腹膜播種を伴う胃癌に対する S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法／  
S-1+シスプラチン併用療法による第Ⅲ相臨床試験

2011年10月から2013年11月までに全国の17施設より239例が一次登録され、審査腹腔鏡にて腹膜播種を認めなかった56例を除く183例が二次登録された。うち122例がS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法（A群）、61例がS-1+シスプラチン併用療法（B群）に割り付けられたが、患者希望や腫瘍増悪などにより14例が投与前に中止となり、プロトコル治療を受けた症例はA群116例、B群53例となった。

プロトコル治療の実施コース数はA群1～60（中央値13）コース、B群1～19（中央値3）コースであった。解析前の検討においてA群2例、B群3例が適格基準違反、同意書の不備などの理由により不適格と判断され、有効性解析集団はA群114例、B群50例となった。

両群間において、年齢、性別、ECOG PS、前治療の有無、腹膜播種の程度などのバランスは取れていたが、腹水量の偏りを認めた。

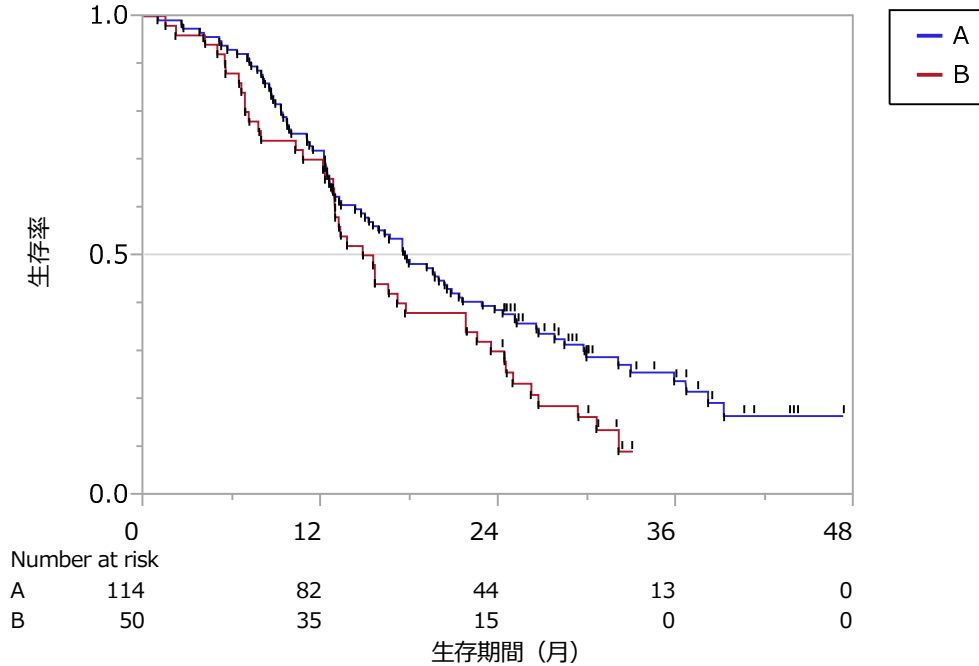
患者背景		A群 (N=114)		B群 (N=50)		$\chi^2$ 検定 p値
		N	割合	N	割合	
性別	男性	65	57%	25	50%	0.406
	女性	49	43%	25	50%	
ECOG PS	0	83	73%	36	72%	0.915
	1	31	27%	14	28%	
前化学療法	有	26	23%	12	24%	0.868
	無	88	77%	38	76%	
腹膜播種の程度	P1	3	3%	3	6%	0.370
	P2	26	23%	19	38%	
	P3	51	45%	21	42%	
	P2-P3 (画像診断)	34	30%	7	14%	
組織型	分化型	20	18%	14	28%	0.128
	未分化型	94	82%	36	72%	
肉眼型	0型	1	1%	1	2%	0.988
	1型	1	1%	0	0%	
	2型	6	5%	3	6%	
	3型	44	39%	20	40%	
	4型	62	54%	26	52%	
	5型	0	0%	0	0%	
測定可能病変	有	17	15%	5	10%	0.396
	無	97	85%	45	90%	
腹水貯留	無	42	37%	29	58%	0.015
	少量	34	30%	14	28%	
	中等量	38	33%	7	14%	



有効性の評価

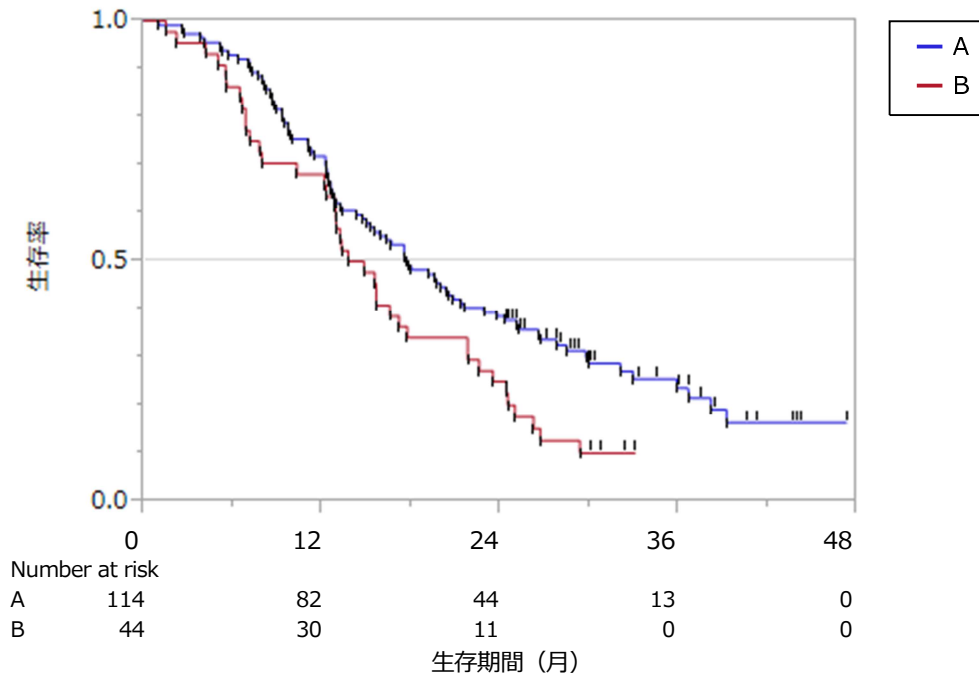
生存期間中央値はA群 17.7 ヶ月 (95% CI 14.7-21.5)、B群 15.2 ヶ月 (95% CI 12.8-21.8) であり、A群において 2.5 ヶ月の延長を認めたものの、主要評価項目である全生存期間の FAS 対象の主解析では、統計学的有意差は示されなかった (層別ログランク検定  $p=0.080$ 、ログランク検定  $p=0.059$ )。Cox 層別比例ハザード回帰分析では、ハザード比 0.72 (95% CI 0.49 -1.04,  $p=0.081$ ) であった。

Kaplan-Meier曲線 (FAS解析)



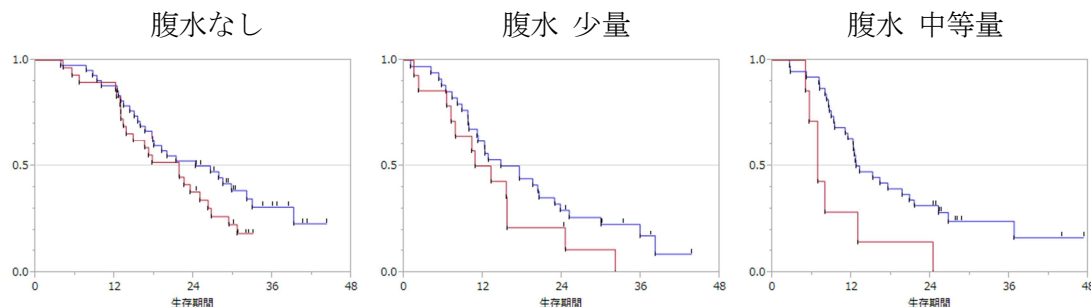
感度解析として、後治療に関する違反 (B群における腹腔内化学療法) があつた 6 例を除外した PPS 解析を実施し、層別ログランク検定では  $p$  値 0.022、Cox 層別比例ハザード回帰分析ではハザード比 0.637 (95% CI 0.43-0.94,  $p=0.023$ ) と有意差が示された。

Kaplan-Meier曲線 (PPSS解析)



登録時の患者背景において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、FAS 解析ではハザード比 0.59 (95% CI 0.39-0.87, p=0.0079)、PPS 解析ではハザード比 0.48 (95% CI 0.32-0.73, p=0.0008) と統計学的有意差を認めた。

腹水量別のKaplan-Meier曲線



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。

#### 安全性の評価

全治療例を対象とした安全性解析では主な有害事象は白血球減少、好中球数減少及び貧血であった。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%であり、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。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。

#### 有害事象の発現状況

	A 群 (N=116)				B 群 (N=53)				Fisher の正確検定	
	G1-4		G3/4		G1-4		G3/4		G1-4	G3/4
白血球減少	87	75%	29	25%	27	51%	5	9%	0.004	0.023
好中球数減少	100	86%	58	50%	35	66%	16	30%	0.006	0.028
貧血	116	100%	15	13%	51	96%	6	11%	0.310	1.000
血小板数減少	33	28%	0	0%	26	49%	0	0%	0.009	-
AST 増加	72	62%	2	2%	23	43%	2	4%	0.043	0.588
ALT 増加	68	59%	6	5%	25	47%	2	4%	0.241	1.000
クレアチニン増加	19	16%	1	1%	12	23%	1	2%	0.389	0.525
悪心	78	67%	8	7%	33	62%	5	9%	0.601	0.549
嘔吐	54	47%	4	3%	18	34%	2	4%	0.135	1.000
下痢	60	52%	10	9%	15	28%	3	6%	0.005	0.757
食欲不振	90	78%	12	10%	43	81%	7	13%	0.688	0.605
疲労	89	77%	9	8%	37	70%	4	8%	0.347	1.000
口腔粘膜炎	47	41%	2	2%	11	21%	0	0%	0.014	1.000
末梢性感覚障害	44	38%	2	2%	6	11%	0	0%	0.001	1.000
発熱性好中球減少症	9	8%	9	8%	1	2%	1	2%	0.174	0.174

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、プロトコル治療に関連した死亡は認めなかった。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。

以上より、腹膜播種陽性胃癌に対して、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法は安全に実施可能であると考えられた。また、主解析では統計学的有意差を示せなかったものの、腹水量を調整した感度解析では有意な生存期間延長を認めたことより、本療法の有効性が示唆された。

## 患者申出療養評価会議構成員（松井構成員）からの指摘事項

日付：平成 28 年 9 月 14 日

所属：東京大学医学部附属病院 石神 浩徳

1. 説明文書の「7. この研究に参加しない場合の他の治療法」の記載が不十分である。他の治療法について、単に名称の羅列、生存期間中央値の提示だけではなく、主だったレジメンの有害事象・リスクについても多少なりとも説明されているべきである。そうでなければ、この提示された今回のレジメンを受けるべきか否かについて正しく判断はできないであろう。また、「がん治療については何も行わない」という選択肢およびその場合に緩和治療という道があることについてもきちんと提示されるべきである。

(回答)

説明文書の「7. この研究に参加しない場合の他の治療法」に以下のとおり、他の治療法および緩和治療に関する記載を追加いたしました。

この研究に参加しない場合の治療としては、最初に S-1 またはカペシタビンとシスプラチンまたはオキサリプラチンと併用する治療を行い、無効になった場合はパクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカン、ラムシルマブなどを順次使用する方法が一般的です。腫瘍で HER2 蛋白が過剰に発現している場合はトラスツズマブが併用されます。これらの一般的な化学療法の効果は患者さんにより異なりますが、これまでの臨床試験の成績からは生存期間中央値は 6~14 ヶ月と考えられます。化学療法の主な副作用としては、白血球減少、好中球数減少、食欲不振、悪心、下痢などがあり、薬剤によっては血小板数減少、脱毛、しびれ、関節痛、腎機能障害などがみられることもあります。

なお、患者さんが化学療法を希望されない場合は、がんに伴う身体的・精神的な苦痛をやわらげるための緩和治療のみを受けるという方法もあります。

2. 説明文書の8.以降の説明内容（現状、5ページ分もの量がある）については、内容を減らさずに、不要な文の削除および各文の文字数を極力減らし、2ページ以内に留めるよう努めるのが望ましい（全体のページ量も「はじめに」以降、最大でも10ページ以内になるように）。

（回答）

本研究では、患者申出療養実施届出書に添付の「患者申出療養に関する同意文書について」に従い、説明が必要とされている20項目について説明文書に記載しております。各項目の記載については、これまでの先進医療（B1, B27, B43, B52）申請の際に、先進医療技術審査部会および先進医療会議の構成員の先生方から追加するよう指示いただいた内容を全て今回の説明文書にも記載しております。

ご指摘のとおり説明文書の分量が多くなっておりますので、文の削除を試みましたが、先進医療では必要とされた文が多く、患者申出療養では不要となる箇所の判断ができかねております。どの文を削除するべきかについて、具体的なご指示をいただければ幸いです。

3. 本治療以外の他の主な治療法（レジメン）の有効性・安全性について比較可能なものにつきご提示いただきたい。

（回答）

胃癌治療ガイドラインにおいて、切除不能進行・再発胃癌に対する一次治療として推奨されている以下の3つのレジメンおよび本療法について、第Ⅲ相臨床試験の結果を提示いたします（表1）。

- ・S-1+シスプラチン併用療法（推奨度1 推奨されるレジメン）
- ・S-1+オキサリプラチン併用療法（推奨度2 選択可能なレジメン）
- ・S-1+ドセタキセル併用療法（推奨度2 選択可能なレジメン）

本療法以外のレジメンの臨床試験は、臓器を問わない遠隔転移を有する胃癌症例を対象としており、腹膜播種を有する症例のみのデータは公表されていません。胃癌では転移臓器により患者の状態が異なり、治療効果も異なることが知られておりますので、有効性および安全性についての正確な比較は困難と考えております。

表 1. 切除不能進行・再発胃癌を対象とした化学療法の臨床試験の結果一覧

化学療法レジメン	S-1+パクリタキセル 経静脈・腹腔内併用療法	S-1+シスプラチン 併用療法		S-1+オキサリプラチン 併用療法	S-1+ドセタキセル 併用療法
臨床試験名	PHOENIX-GC 試験		SPIRITS 試験	G-SOX 試験	START 試験
参考文献	J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 4014)		Lancet Oncol 2008;9:215-221.	Ann Oncol 2015;26:141-8.	J Cancer Res Clin Oncol 2014;140:319-28.
対象	腹膜播種陽性胃癌		切除不能進行・再発胃癌	切除不能進行・再発胃癌	切除不能進行・再発胃癌
症例数	116 例	53 例	148 例*1	318 例*1	314 例*1
腹膜播種陽性症例	116 例	53 例	52 例*1	61 例*1	119 例*1
生存期間中央値	17.7 カ月 (PPS 解析 17.7 カ月)	15.2 カ月 (PPS 解析 14.3 カ月)	13.0 カ月*2	14.1 カ月*2	12.5 カ月*2
奏効率	53%	60%	54%*2	56%*2	39%*2
主な有害事象 (CTCAE grade3/4)	白血球減少 25% 好中球数減少 50% 貧血 13% 血小板数減少 0% 食欲不振 10% 悪心 7% 下痢 9%	白血球減少 9% 好中球数減少 30% 貧血 11% 血小板数減少 0% 食欲不振 13% 悪心 9% 下痢 6%	白血球減少 11% 好中球数減少 40% 貧血 26% 血小板数減少 5% 食欲不振 30% 悪心 11% 下痢 4%	白血球減少 4% 好中球数減少 20% 貧血 15% 血小板数減少 10% 食欲不振 15% 悪心 4% 下痢 6%	白血球減少 22% 好中球数減少 29% 貧血 12% 血小板数減少 2% 食欲不振 16% 悪心 6% 下痢 3%
胃癌治療ガイドラインの推奨度	未記載	推奨度 1 (推奨されるレジメン)		推奨度 2 (選択可能なレジメン)	推奨度 2 (選択可能なレジメン)

\*1 各臨床試験の試験治療群の症例数

\*2 腹膜播種以外の遠隔転移症例を含むデータ (腹膜播種陽性症例のデータは不明)

日付：平成 28 年 9 月 14 日

所属：東京大学医学部附属病院 石神 浩徳

申請技術名：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

文 書 名：説明文書

### 新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
7. この研究に参加しない場合の他の治療方法	<p>この研究に参加しない場合の治療方法としては、S-1、カペシタビン、シスプラチン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカンやこれらの併用療法があります。現在、最も一般的に行われているのは S-1 + シスプラチン併用療法です。これらの治療法の生存期間中央値は 6~13 ヶ月と報告されていますが、腹膜だけではなく腹膜以外（肝臓やリンパ節など）に転移した患者さんを含む治療成績ですので、腹膜播種の患者さんの生存期間中央値ははっきりとは分かっていません。</p>	<p>この研究に参加しない場合の治療としては、最初に S-1 またはカペシタビンをシスプラチンまたはオキサリプラチンと併用する治療を行い、無効になった場合はパクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカン、ラムシルマブなどを順次使用する方法が一般的です。腫瘍で HER2 蛋白が過剰に発現している場合はトラスツズマブが併用されます。これらの一般的な化学療法の効果は患者さんにより異なりますが、これまでの臨床試験の成績からは生存期間中央値は 6~14 ヶ月と考えられます。化学療法の主な副作用としては、白血球減少、好中球数減少、食欲不振、悪心、下痢などがあり、薬剤によっては血小板数減少、脱毛、しびれ、関節痛、腎機能障害などがみられることもあります。</p> <p>なお、患者さんが化学療法を希望されない場合は、がんに伴う身体的・精神的な苦痛をやわらげるための緩和治療のみを受けるという方法もあります。</p>	指摘事項 1

## 患者申出療養評価会議構成員（手良向構成員）からの指摘事項 2

日付：平成 28 年 9 月 14 日

所属：東京大学医学部附属病院 石神 浩徳

1. 予定症例数 100 例のうち、30 例は先進医療下の臨床試験で治療継続の患者が登録される予定とあり、第 III 相試験から拡大された本適格基準が申出療養を申請された方と同様の対象を規定していると言えるのか。これは、患者の申出を起点とするという本制度の趣旨を逸脱していないのか、本試験を先進医療制度下で行う場合とどこが異なるのか。見解を示していただきたい。

（回答）

現在実施中の腹腔内化学療法臨床試験のうち、先進医療 B1 の第 III 相試験および B43 の第 II 相試験は本年 11 月、B27 の第 II 相試験は来年 1 月に先進医療の承認期間を終了します。これらの 3 試験に参加中の患者のうち、試験治療の効果が持続している患者に対しては、腹腔内化学療法の継続が必要であると考えられますし、多くの患者が治療継続を希望しております。3 つの化学療法レジメンを患者申出療養に申請することには困難を伴いますので、安全性の面から最も継続可能性の高い B1 のレジメンを患者申出療養として提供したいと考えております。

厚生労働省のホームページに掲載の文書「患者申出療養の制度設計について」を参照しますと、既に実施されている先進医療を身近な医療機関で受けられない患者や先進医療の実施計画書対象外の患者が対象に含まれていますので、承認期間が終了するために先進医療を受けられなくなる患者も対象に含まれるものと理解いたしました。

2. 未承認かつ効能・効果、使用上の注意などが明確でない段階で、第 III 相試験で対象とならなかった多様な患者（例えば、高齢者、PS 2～3 など）を本試験に組み入れること自体が臨床的に妥当か見解を示していただきたい。

（回答）

前述の文書からは、患者申出療養制度は、既に実施されている先進医療の実施計画書対象外の患者に対して治療を提供することを目的の一つとしていると理解いたしました。どの程度まで対象を広げることが適切かについては前例がなく、判断に困りましたが、「困難な病気と闘う患者の思いに応えるため」という患者申出療養の本来の目的を尊重するべきと考え、実臨床において本療法の対象となりうる患者に治療を提供できるよう、各種の適格基準を緩和した上で、「全ての臨床情報を基に総合的な評価を行い、安全性が担保されないと考えられた場合は対象外とする」と規定いたしました。



## 患者申出療養評価会議構成員（松井構成員）からの指摘事項 2

日付：平成 28 年 9 月 16 日

所属：東京大学医学部附属病院 石神 浩徳

1. 前回は指摘したが、説明文書の分量がまだ多いままである。記載の工夫次第でさらに分量は削除できるはずであり、読み手となる患者の負担を少しでも軽減するよう、全体で 10 ページ以内程度に収めるよう分量削減に取り組んでいただきたい。

(回答)

対応が不十分で申し訳ございません。

説明文書の各項目の記載を整理し、全体で 10 ページに収めました。

大変貴重なご指摘をいただき、ありがとうございました。

日付：平成 28 年 9 月 16 日

所属：東京大学医学部附属病院 石神 浩徳

申請技術名：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

文 書 名：説明文書

### 新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
1. はじめに	<p>この説明文書は、この臨床研究に参加するかどうかを決めていただく際に、担当医による説明を補い、臨床研究の内容を理解していただくために用意しました。臨床研究の目的や方法、研究参加に伴う利益や不利益などについて記載しています。分からないことや疑問点などがありましたら、担当医に遠慮なくお尋ねください。（臨床研究とは、患者さんに参加・協力いただいた治療法や診断法の有効性や安全性を調べる研究のことをいいます。）</p> <p>この臨床研究は、患者申出療養制度に基づき、あなたが希望されている治療法を「研究」として提供することで、治療法の評価を蓄積し、将来広く一般に利用できる医療につなげることを目指して実施されるものです。また、実施に先立って、当大学の倫理委員会および厚生労働省の患者申出療養評価会議において研究計画が適切であることが確認されており、病院長の許可を受けて実施しています。（倫理委員会とは、当大学で行われる臨床研究が参加され</p>	<p>この説明文書は、この臨床研究に参加するかどうかを決めていただく際に、担当医による説明を補い、臨床研究の内容を理解していただくために、研究の目的や方法、研究参加に伴う利益や不利益などについて記載しています。</p> <p>この臨床研究は、患者申出療養制度に基づき、治療法の評価を蓄積し、将来広く一般に利用できる医療につなげることを目指して、東京大学医学部附属病院の石神浩徳（研究代表者）が実施します。</p>	指摘事項 1

	<p>る患者さんの人権と福祉を守って新しい治療法の有効性と安全性が科学的に調べられる研究になっているか、研究を行う医師は適切か、患者さんに研究の内容が正しく説明されているかなどについて審査する委員会です。) この研究は東京大学医学部附属病院の石神浩徳を研究代表者として実施します。</p> <p>胃癌は近年減少傾向にありますが、未だ日本では頻度の高い病気であり、癌の死亡率において、男性では第2位、女性では第3位を占めています。最近の医療の進歩により胃癌の治療成績は向上し、早い段階で発見された場合は治る割合が高くなりました。しかし、進行した癌の場合には、発見された時に既に他臓器に転移していることも少なくありません。</p> <p>腹腔とは、腹壁で囲まれ、腹膜で覆われた空間のことで、内部に胃、腸、肝臓などの臓器が位置しています。</p> <p>現在のところ、どのような化学療法が最も有効であるかは分かっていませんが、一般的にはS-1内服とシスプラチン経静脈投与の併用療法が行われています。この治療法は手術で治すことができない転移がある胃癌を対象とした研究において、生存期間中央値（治療を受けた患者さんのうち、生きている患者さんが半数になるまでの期間）が13</p>	<p>最近の医療の進歩により胃癌の治療成績は向上し、早い段階で発見された場合は治る割合が高くなりました。しかし、進行した癌の場合には、発見された時に既に他臓器に転移していることも少なくありません。</p> <p>腹腔とは、腹壁で囲まれ、腹膜で覆われた空間のことです。</p> <p>一般的には抗癌剤の内服や経静脈投与が行われていますが、全身投与では腹腔内の癌細胞や腹膜播種に薬が届きにくいという限界があるため、抗癌剤を腹腔内に直接投与する方法が開発されました。</p>	
--	--	--	--

	<p>ヵ月という成績を示し、S-1のみを使用した場合の11ヵ月より長かったため、現在、胃癌の標準治療と考えられています。しかし、抗癌剤の内服や経静脈投与などの全身投与では、腹腔内の癌細胞や腹膜播種に薬が届きにくいという限界があるため、抗癌剤を腹腔内に直接投与する方法が開発されました。この方法は、卵巣癌では有効性が証明され、欧米では推奨される治療法の一つとみなされています。</p>		
2. この研究の目的	<p>そのため、この制度を用いる際には、この治療の効果と安全性についての情報を収集し、同じ病気の患者さんにこの治療を行うことが適切なかどうかの評価を研究として行うことが義務付けられています。</p>	<p>この制度では、この治療の効果と安全性についての情報を収集し、同じ病気の患者さんにこの治療を行うことが適切なかどうかの評価を研究として行うことが義務付けられています。</p>	指摘事項1
3. この研究の方法	<p>この研究は以下の条件を満たす患者さんを対象としています。</p> <p><u>研究の流れ</u></p> <pre> graph TD     A[症例登録] --&gt; B[審査腹腔鏡, 腹腔ポート留置]     B --&gt; C["S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法"]     C --&gt; D["後治療(化学療法、手術)は規定しない"]           </pre>	<p>以下の条件を満たす患者さんを対象としています。</p> <p>(削除)</p>	指摘事項1

	また、あなたが他の病院に通院されている場合は、この研究に参加していることをその病院にお知らせすることがありますので、ご了解下さい。	(削除)	
4. この研究の予定参加期間	この研究の参加期間は、前観察期間約2週間、研究薬の投与期間1日～約1年間、後観察期間4週間の合計約6週間～約1年間を予定しています。 この研究全体の実施期間は約1年間を予定しています。	前観察期間約2週間、研究薬の投与期間1日～約1年間、後観察期間4週間の合計約6週間～約1年間を予定しています。この研究全体の実施予定期間は約1年間です。	指摘事項1
5. この研究への予定参加人数について	この研究には当院および関連施設(30施設予定)で行い、100名の患者さんが参加される予定です。当院からは10名の参加を予定しています。	全体では100名、当院からは10名を予定しています。	指摘事項1
7. この研究に参加しない場合の他の治療方法	この研究に参加しない場合の治療としては、最初にS-1またはカペシタビンをシスプラチンまたはオキサリプラチンと併用する治療を行い、無効になった場合はパクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカン、ラムシルマブなどを順次使用する方法が一般的です。 これらの一般的な化学療法の効果は患者さんにより異なりますが、これまでの臨床試験の成績からは生存期間中央値は6～14ヵ月と考えられます。化学療法の主な副作用としては、白血球減少、好中球数減少、食欲不振、悪心、下痢などがあり、薬剤によっては血小板数減少、脱毛、しびれ、関節痛、腎機能障害などがみられることもあります。 なお、患者さんが化学療法を希望されない場合は、がんに伴う身体的・精神的な苦痛をやわらげるための緩和治療のみを受けるという方法もあります。	最初にS-1またはカペシタビンをシスプラチンまたはオキサリプラチンと併用する治療を行い、無効になった場合はパクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカン、ラムシルマブなどを順次使用する方法が一般的です。  これまでの臨床試験の成績からは生存期間中央値は6～14ヵ月と考えられます。主な副作用は、白血球減少、好中球数減少、食欲不振、悪心、下痢など、薬剤によっては血小板数減少、脱毛、しびれ、関節痛、腎機能障害などがみられることもあります。  また、化学療法を希望されない場合は、がんに伴う身体的・精神的な苦痛をやわらげるための緩和治療のみを受けるという方法もあります。	指摘事項1

<p>8. この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について</p>	<p>この臨床研究は、これまでの報告に基づいて科学的に計画され、慎重に行われます。もし臨床研究の期間中あるいは終了後にあなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、医師や看護師などの医療関係者の過失の有無にかかわらず、医師が適切な診察と治療を行います。</p> <p>この研究への参加中に医療関係者の過失によらずに健康被害が生じた場合、医療費やその他の金銭補償はありません。健康被害が発生した場合、個別の状況等によりですが、保険診療で可能な最善の医療を提供いたします。</p> <p>この研究への参加中に医療関係者の過失により健康被害が生じた場合、研究責任医師および研究分担医師が加入している賠償責任保険により対応します。</p>	<p>臨床研究の期間中あるいは終了後に副作用などの健康被害が生じた場合には、医療関係者の過失の有無にかかわらず、適切な診察と治療を行います。</p> <p>過失によらずに健康被害が生じた場合、医療費やその他の金銭補償はありません。個別の状況等によりですが、保険診療で可能な最善の医療を提供します。</p> <p>過失により健康被害が生じた場合、研究責任医師および研究分担医師が加入する賠償責任保険で対応します。</p>	<p>指摘事項 1</p>
<p>9. この研究への参加は、あなたの自由意思によるものです</p>	<p>この研究への参加はあなたの自由意思で決めて下さい。一度同意した後でも、いつでも取り消すことができます。この研究に参加しない場合や同意を取り消した場合でも、あなたに最も適した治療を行い、あなたが治療上の不利な扱いを受けたり、不利益を被ったりすることはありません。</p>	<p>参加はあなたの自由意思で決めて下さい。一度同意した後でも、いつでも取り消すことができます。参加しない場合や同意を取り消した場合でも、あなたが治療上の不利な扱いを受けたり、不利益を被ることはありません。</p>	<p>指摘事項 1</p>
<p>10. この研究に関する情報は、随時ご連絡します</p>	<p>この研究に参加されている期間中、あなたが研究に継続して参加するかどうかを決めるのに影響を与えるような情報を新たに入手した場合は、直ちにお知らせします。また、この治療法に関して重要な情報が得られた場合は、研究に継続して参加されるかどうかに関してもう一度あなたの意思を確認します。</p>	<p>研究に継続して参加するかどうかを決めるのに影響を与えるような情報を新たに入手した場合は、直ちにお知らせします。また、この治療法に関して重要な情報が得られた場合は、研究に継続して参加されるかどうかもう一度あなたの意思を確認します。</p>	<p>指摘事項 1</p>

<p>1 1. この研究を中止させていただく場合があります</p>	<p>参加の同意をいただいた後でも、次のような場合には参加いただけなかったり、治療を中止したりすることがあります。治療を中止した後も、担当医師が必要であると判断した場合には、検査を受けていただく場合があります。</p> <p>なお、有害事象により中止となった場合には、可能な限り原状に回復するまで治療または経過観察をします。</p>	<p>次の場合には参加いただけなかったり、治療を中止することがあります。治療中止後も、担当医師が必要であると判断した場合には、検査を受けていただく場合があります。</p> <p>(削除)</p>	<p>指摘事項 1</p>
<p>1 2. この研究に参加された場合、あなたのカルテなどが研究中あるいは研究終了後に調査されることがあります</p>	<p>あなたの人権が守られながら、きちんとこの研究が行われているかを確認するために、臨床研究の関係者（当院の職員、倫理委員会委員、厚生労働省の関係者、その他の責任医師が指名した者など）があなたのカルテなどの医療記録を見ることがあります。</p> <p>また、他院におけるあなたの診療情報をご提供いただくことがありますので、ご了承下さい。その際にはあらためてご連絡します。</p>	<p>きちんとこの研究が行われているかを確認するために、臨床研究の関係者（当院の職員、倫理委員会委員、厚生労働省の関係者、その他の責任医師が指名した者など）があなたのカルテなどの医療記録を見ることがあります。</p> <p>(削除)</p>	<p>指摘事項 1</p>
<p>1 3. 研究結果が公表される場合に、あなたの身元が明らかになることはありません</p>	<p>この研究で得られた成績は、医学雑誌などに公表されることがありますが、あなたの名前などの個人情報は一切わからないようにしますので、プライバシーは守られます。この研究で得られたデータを他の研究で利用する場合がありますが、その場合も当該倫理委員会の承認を得たうえで行い、あなたの個人情報は保護されるよう留意します。また、この研究で得られた情報は、すべて研究実施中および終了後にわたり一定期間適切に保管され、その後廃棄されます。</p>	<p>この研究で得られた成績は、医学雑誌などに公表されることがありますが、あなたの名前などは一切わからないようにしますので、プライバシーは守られます。</p>	<p>指摘事項 1</p>

<p>15. あなたの費用負担について</p>	<p>この研究の治療のうちパクリタキセル腹腔内投与は保険適応外であり、患者申出療養として実施しますので、健康保険が適用されず、薬剤費および研究の実施に必要な費用等を負担していただくこととなります。その金額は初期費用として 62,000 円（既に先進医療等で腹腔内投与を受けている場合は 22,000 円）、投与 1 回あたり 16,000 円です。予定どおりに治療が進んだ場合の平均的な実施回数は 24 回となり、その場合の費用は合計 446,000 円（既に腹腔内投与を受けている場合は 406,000 円）です。状況により 1 年間で 34 回まで投与が継続されることが予想されますが、その場合の費用は合計 606,000 円（既に腹腔内投与を受けている場合は 566,000 円）となります。</p> <p>また、この研究に参加することに伴って必要になる、その他の診察や検査については健康保険が適用されますが、通常の治療を受ける場合と同じように自己負担分をお支払いいただくこととなります。</p> <p>患者申出療養の費用と保険診療を合わせた治療費の平均的な総額は、自己負担が 3 割の場合、1 コース（3 週間）あたり約 70,000 円です。</p>	<p>この研究でのパクリタキセル腹腔内投与は健康保険が適用されず、薬剤費および研究の実施に必要な費用等の負担が発生します。その金額は初期費用として 62,000 円（既に先進医療等で腹腔内投与を受けている場合は 22,000 円）、投与 1 回あたり 16,000 円です。予定どおりに治療が進んだ場合の平均的な実施回数は 24 回、その費用は合計 446,000 円（既に腹腔内投与を受けている場合は 406,000 円）です。状況により 1 年間で 34 回まで投与が継続されることが予想されますが、その費用は合計 606,000 円（既に腹腔内投与を受けている場合は 566,000 円）となります。</p> <p>その他の診察や検査には健康保険が適用されますが、通常の治療と同じく自己負担分の支払いが発生します。</p> <p>患者申出療養の費用と保険診療の平均的な総額は、自己負担が 3 割の場合、1 コース（3 週間）あたり約 70,000 円です。</p>	<p>指摘事項 1</p>
<p>16. 知的財産権と利益相反について</p>	<p>本研究の結果が特許権等の知的財産を生み出す可能性があります。その場合の知的財産権は研究者もしくは所属する研究機関に帰属します。</p> <p>研究グループが公的資金以外に製薬企業などからの資金提供を受けている場合に、臨床研究が企業の利益のため</p>	<p>本研究の知的財産権は研究者もしくは所属する研究機関に帰属します。</p>	<p>指摘事項 1</p>



	<p>に行われているのではないか、あるいは臨床研究の結果の公表が公正に行われないのではないか（企業に有利な結果しか公表されないのではないか）などといった疑問が生じることがあります。これを利益相反（患者さんの利益と研究グループや製薬企業などの利益が相反している状態）と呼びます。この研究では、大鵬薬品工業株式会社、ブリストルマイヤーズ株式会社、日本化薬株式会社および沢井製薬株式会社の薬剤を使用しますが、研究代表者である石神浩徳にはこれらの会社との間に開示すべき利益相反はありません。また、東大病院の研究分担医師には、これらの会社との間に開示すべき利益相反はありません。</p> <p>利益相反については、当院の利益相反アドバイザー委員会に申告し、確認を受けています。利益相反の有無にかかわらず、被験者の不利益につながることはありません。</p>	<p>この研究では、大鵬薬品工業株式会社、ブリストルマイヤーズ株式会社、日本化薬株式会社および沢井製薬株式会社の薬剤を使用しますが、研究代表者（石神浩徳）及び研究分担医師にはこれらの会社との間に開示すべき利益相反はありません。</p> <p>利益相反の有無については、当院の利益相反アドバイザー委員会の確認を受けています。</p>	
<p>17. この担当医師が、あなたを担当致します 18. いつでも相談窓口にご相談下さい</p>	<p>17. この担当医師が、あなたを担当致します 東京大学医学部附属病院（電話 03-3815-5411） 研究責任医師：石神 浩徳（外来化学療法部 特任講師）内線 37088 研究分担医師：山下 裕玄（胃食道外科 講師）内線 37723 吉田 俊太郎（光学医療診療部 助教）内線 36817</p> <p>18. いつでも相談窓口にご相談下さい あなたやあなたのご家族が、この研究について知りたいことや、心配なことや相談したいことがありましたら、遠</p>	<p>17. いつでも相談窓口にご相談下さい この研究について知りたいことや、心配なことや相談したいことがありましたら、遠慮なく担当医師または臨床研究支援センターにご相談下さい。本研究計画および研究の方法に関する資料の一部閲覧も可能です。 担当医師： 東京大学医学部附属病院（電話 03-3815-5411） 研究責任医師：石神 浩徳（外来化学療法部 特任講師）内線 37088 研究分担医師：山下 裕玄（胃食道外科 講師）内線 37723</p>	<p>指摘事項 1</p>

	<p>慮なく担当医師または臨床研究支援センターにご相談下さい。ご希望により担当医師と相談の上、他の患者さんの個人情報保護と本研究の独創性の確保に支障のない範囲内で、本研究計画および研究の方法に関する資料の一部を閲覧することも可能です。</p> <p>連絡先：東京大学医学部附属病院（代表電話 03-3815-5411） ○担当医師 外来化学療法部 石神 浩徳（研究責任医師） 内線 37088</p>	吉田 俊太郎（光学医療診療部 助教）内線 36817	
--	--	----------------------------	--

## 患者申出療養の内容 (概要)

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

適応症：腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の胃癌

内容：

(概要)

S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法は、標準治療である S-1+CDDP 併用療法を対照とした第Ⅲ相試験において、腹膜播種陽性胃癌に対する有効性が示唆された新規治療法である。本研究は、患者申出療養制度下に、腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の胃癌症例を対象として、本療法の安全性と有効性を評価することを目的とする。

審査腹腔鏡により腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性を確認し、腹腔ポートを留置する。21 日間を 1 コースとして S-1 80mg/m<sup>2</sup>/day を 14 日間内服し、7 日間休薬する。第 1, 8 日にパクリタキセル 50mg/m<sup>2</sup> を経静脈投与、20mg/m<sup>2</sup> を腹腔内投与する。本療法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まで反復する。主要評価項目は有害事象発現状況、副次評価項目は全生存期間、奏効割合および腹腔洗浄細胞診陰性化率とする。研究期間は 1 年、登録症例数は 100 例を予定する。

(効果)

本療法の第Ⅱ相試験では、1 年全生存割合 78%、奏効割合 56%、腹水細胞診陰性化割合 86%であり、主な有害事象(Grade 3/4)は、白血球減少(18%)、好中球減少(38%)、貧血(10%)、悪心・嘔吐 (8%) であった。本療法は 2009 年に高度医療に承認され、肉眼的腹膜播種陽性症例を対象とした第Ⅱ相試験では、1 年全生存割合 77%という先行する試験と同等の成績が得られた。2011 年より本療法と標準治療である S-1+CDDP 併用療法を比較する第Ⅲ相試験を実施し、最大の解析対象集団における主解析では全生存期間における優越性は示せなかったものの(層別ログランク検定 p=0.08、HR 0.72、95% CI 0.49-1.04)、腹水量を調整した感度解析では本療法の有効性が示唆された(HR 0.59、95% CI 0.39-0.87、p=0.0079)。

(患者申出療養に係る費用)

研究の運営費用およびパクリタキセル腹腔内投与に係る費用は患者の自己負担となる。患者 1 人当たりの研究運営費用は、登録時 62,000 円(ただし、既に先進医療等で腹腔内投与を受けている場合は 22,000 円)、投与 1 回当たり 6,000 円とし、パクリタキセル腹腔内投与に係る費用は投与 1 回当たり 10,000 円とする。本療法の投与回数は患者の臨床経過により異なるが、平均的な投与回数である 24 回の場合、患者一人あたりの自己負担額は 446,000 円(既に腹腔内投与を受けている場合は 406,000 円)となる。

患者申出療養の実施計画

<p>1. 申出に係る療養の名称</p> <p style="text-align: center;">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</p>																																																							
<p>2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について</p> <p>①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">医療機器名</th> <th style="width: 15%;">製造販売業者名及び連絡先</th> <th style="width: 10%;">型式</th> <th style="width: 15%;">医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)</th> <th style="width: 15%;">医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)</th> <th style="width: 15%;">医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table> <p>②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品 (未承認又は適応外のものから記載すること。)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">品目名</th> <th style="width: 15%;">製造販売業者名及び連絡先</th> <th style="width: 10%;">規格</th> <th style="width: 15%;">医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)</th> <th style="width: 15%;">医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)</th> <th style="width: 15%;">医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>タキソール (パクリタキセル)</td> <td>ブリストル・マイヤーズ株式会社 新宿区西新宿 6-5-1 03-6705-7000</td> <td>30mg/ 5mL 100mg/ 16.7mL</td> <td>21700AMX 00177000 21700AMX 00178000</td> <td rowspan="3">卵巣癌，非小細胞肺癌，乳癌，胃癌，子宮体癌，再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌，再発又は遠隔転移を有する食道癌，血管肉腫，進行又は再発の子宮頸癌，再発又は難治性の胚細胞腫瘍 用法：点滴静注</td> <td rowspan="3">経静脈投与 適応内  腹腔内投与 適応外</td> </tr> <tr> <td>パクリタキセル注「NK」</td> <td>日本化薬株式会社 千代田区富士見 1-11-2 03-3237-5051</td> <td>30mg/ 5mL 100mg/ 16.7mL</td> <td>21800AMZ 10212 21800AMZ 10213</td> </tr> <tr> <td>パクリタキセル注射液「サワイ」</td> <td>沢井製薬株式会社 大阪市淀川区宮原 5-2-30 06-6105-5711</td> <td>30mg/ 5mL 100mg/ 16.7mL</td> <td>21800AMZ 10244000 21900AMX 00596000</td> </tr> <tr> <td>ティーエスワン配合カプセル・顆粒（一般名S-1）</td> <td>大鵬薬品工業株式会社 東京都千代田区神田錦町 1-27 03-3293-2451</td> <td>カプセル 20mg 25mg  顆粒 20mg 25mg</td> <td>22100AMX 00886000 22100AMX 00887000 22100AMX 00111000 22100AMX 00112000</td> <td>胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌</td> <td>適応内</td> </tr> </tbody> </table> <p>③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">品目名</th> <th style="width: 15%;">製造販売業者名及び連絡先</th> <th style="width: 10%;">規格</th> <th style="width: 15%;">医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)</th> <th style="width: 15%;">医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)</th> <th style="width: 15%;">医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>						医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)							品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)	タキソール (パクリタキセル)	ブリストル・マイヤーズ株式会社 新宿区西新宿 6-5-1 03-6705-7000	30mg/ 5mL 100mg/ 16.7mL	21700AMX 00177000 21700AMX 00178000	卵巣癌，非小細胞肺癌，乳癌，胃癌，子宮体癌，再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌，再発又は遠隔転移を有する食道癌，血管肉腫，進行又は再発の子宮頸癌，再発又は難治性の胚細胞腫瘍 用法：点滴静注	経静脈投与 適応内  腹腔内投与 適応外	パクリタキセル注「NK」	日本化薬株式会社 千代田区富士見 1-11-2 03-3237-5051	30mg/ 5mL 100mg/ 16.7mL	21800AMZ 10212 21800AMZ 10213	パクリタキセル注射液「サワイ」	沢井製薬株式会社 大阪市淀川区宮原 5-2-30 06-6105-5711	30mg/ 5mL 100mg/ 16.7mL	21800AMZ 10244000 21900AMX 00596000	ティーエスワン配合カプセル・顆粒（一般名S-1）	大鵬薬品工業株式会社 東京都千代田区神田錦町 1-27 03-3293-2451	カプセル 20mg 25mg  顆粒 20mg 25mg	22100AMX 00886000 22100AMX 00887000 22100AMX 00111000 22100AMX 00112000	胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌	適応内	品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)						
医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)																																																		
品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)																																																		
タキソール (パクリタキセル)	ブリストル・マイヤーズ株式会社 新宿区西新宿 6-5-1 03-6705-7000	30mg/ 5mL 100mg/ 16.7mL	21700AMX 00177000 21700AMX 00178000	卵巣癌，非小細胞肺癌，乳癌，胃癌，子宮体癌，再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌，再発又は遠隔転移を有する食道癌，血管肉腫，進行又は再発の子宮頸癌，再発又は難治性の胚細胞腫瘍 用法：点滴静注	経静脈投与 適応内  腹腔内投与 適応外																																																		
パクリタキセル注「NK」	日本化薬株式会社 千代田区富士見 1-11-2 03-3237-5051	30mg/ 5mL 100mg/ 16.7mL	21800AMZ 10212 21800AMZ 10213																																																				
パクリタキセル注射液「サワイ」	沢井製薬株式会社 大阪市淀川区宮原 5-2-30 06-6105-5711	30mg/ 5mL 100mg/ 16.7mL	21800AMZ 10244000 21900AMX 00596000																																																				
ティーエスワン配合カプセル・顆粒（一般名S-1）	大鵬薬品工業株式会社 東京都千代田区神田錦町 1-27 03-3293-2451	カプセル 20mg 25mg  顆粒 20mg 25mg	22100AMX 00886000 22100AMX 00887000 22100AMX 00111000 22100AMX 00112000	胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌	適応内																																																		
品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)																																																		

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況
タキソール	なし
パクリタキセル注「NK」	なし
パクリタキセル注射液「サワイ」	なし
ティーエスワン配合カプセル・顆粒	なし

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用方法等

21 日間を 1 コースとして、第 1, 8 日にパクリタキセル 20mg/m<sup>2</sup> を腹腔内投与する。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

<input checked="" type="checkbox"/>	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注 1) 医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注 2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

## 2-2. 海外での承認に関する情報

パクリタキセル

米国での薬事承認の状況

適応症 卵巣癌，非小細胞肺癌，乳癌，カポジ肉腫

用法 点滴静注

欧州での薬事承認の状況

適応症 卵巣癌，非小細胞肺癌，乳癌，カポジ肉腫

用法 点滴静注

# 概要図

## 患者申出療養

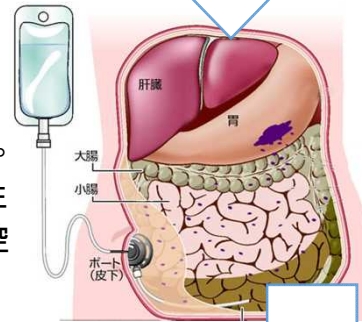
### パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びにS-1内服併用療法

#### 対象症例

- 病理学的に腺癌であることが確認された胃癌症例
- 腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の症例
- 主要臓器機能が比較的保たれている。
- ECOG Performance Status (PS): 0~3の症例
- 年齢 85歳未満

#### 審査腹腔鏡・腹腔ポート留置

- 全身麻酔下に審査腹腔鏡を施行し、腹膜播種の確認と腹腔細胞診を行う。
- 腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性であった場合に本試験に登録し、腹腔ポートを留置する。



#### 化学療法

- \* パクリタキセル腹腔内投与 20mg/m<sup>2</sup>
- パクリタキセル静脈内投与 50mg/m<sup>2</sup>
- S-1内服 80 mg/m<sup>2</sup>/day

Day 1 8 14 21

\* 投与1回当たり

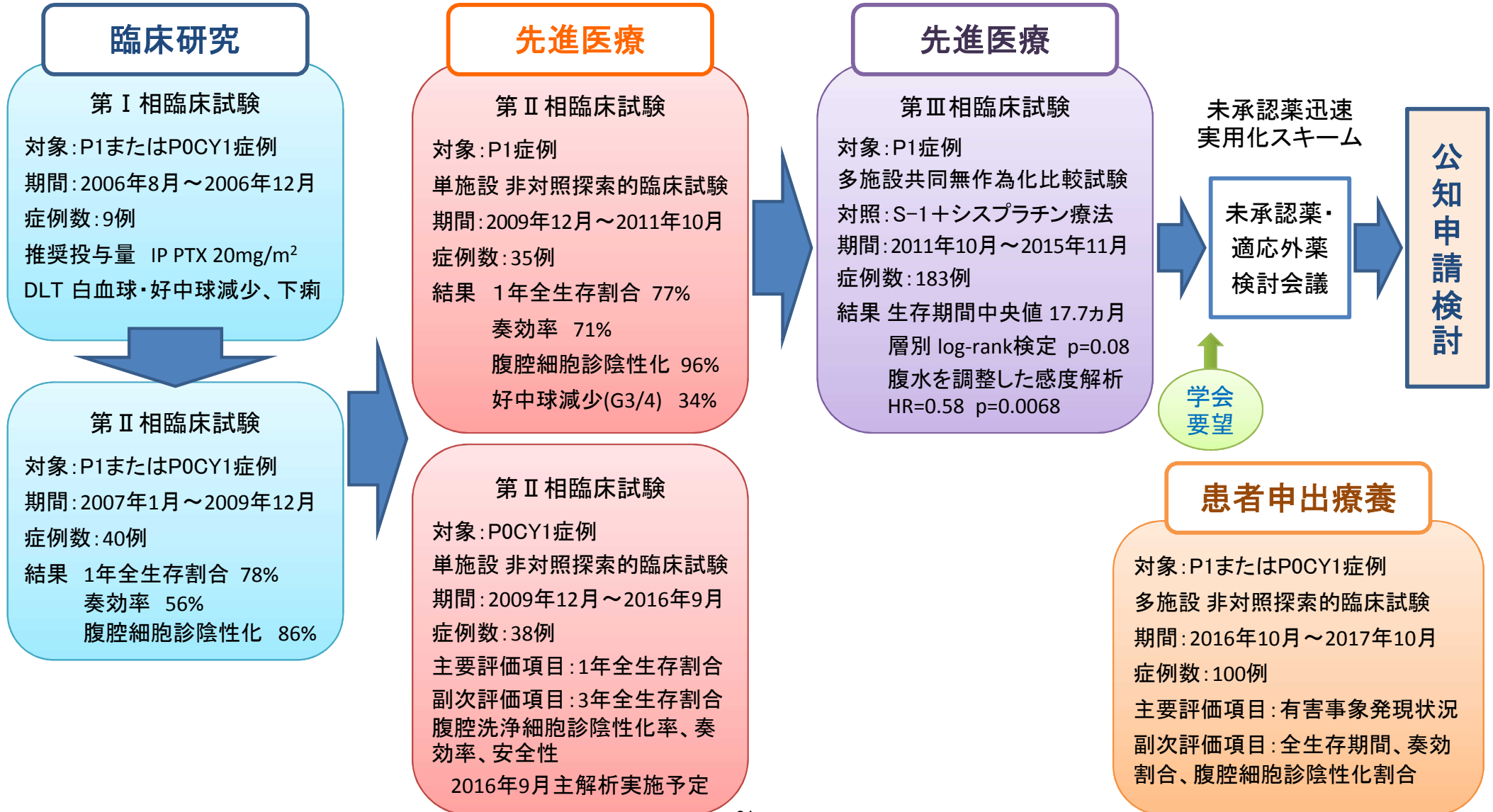
初回 62,000円(既治療例は22,000円) 2回目以降 16,000円

患者1人当たり(平均) 446,000円 (既治療例は406,000円)

- 多施設共同の非対照探索的臨床研究
- 試験期間 患者申出療養承認から1年(予定)
- 予定症例数 100例
- 主要評価項目
  - 有害事象発現状況
- 副次評価項目
  - 全生存期間
  - 奏効割合
  - 腹腔洗浄細胞診陰性化割合

# 薬事承認申請までのロードマップ

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  
適応疾患: 腹膜播種陽性 (P1) または腹腔細胞診陽性 (CY1) の胃癌



【別添 1】「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」の実施医療機関等（意見書より抜粋）

1. 臨床研究中核病院

- ・ 東京大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ なし



**【別添2】「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」の期待される適応症、効能及び効果（意見書より抜粋）**

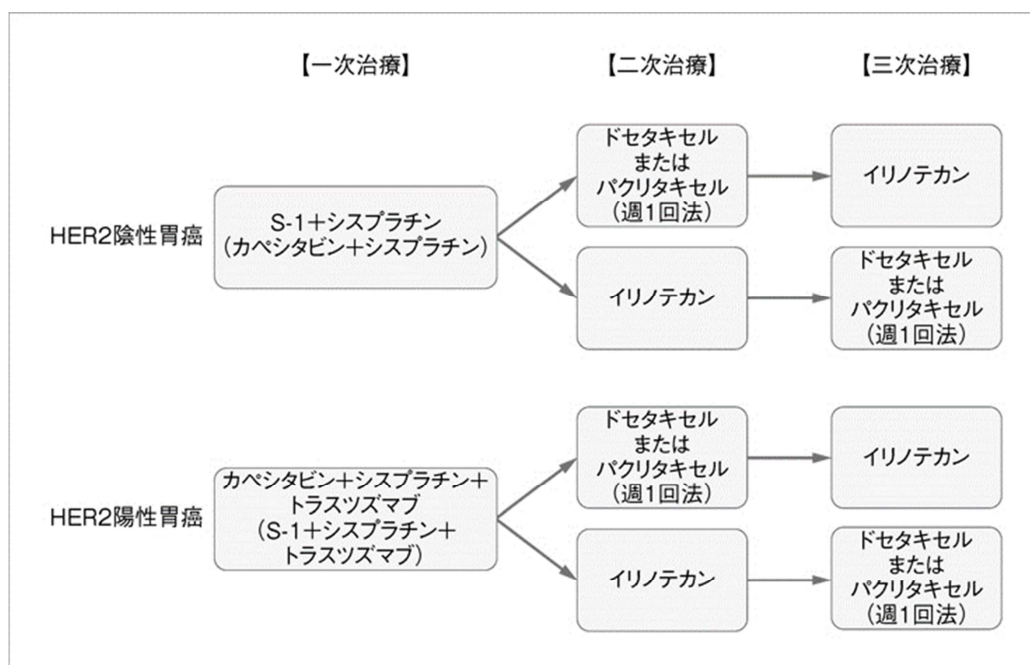
3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の胃癌

効能・効果：生存期間の延長

切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法

切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法は、最近の進歩により高い腫瘍縮小効果を実現できるようになり、癌の進行に伴う臨床症状発現時期の遅延および生存期間の延長を目標として、第一に考慮されるべき治療法とみなされている<sup>1</sup>。近年の臨床試験の結果に基づき<sup>2-8</sup>、S-1、カペシタビン、シスプラチン（CDDP）、オキサリプラチン、パクリタキセル（PTX）、ドセタキセル、イリノテカンおよびトラスツズマブラムを用いた下記の治療アルゴリズムが確立され、胃癌治療ガイドライン（第4版）に掲載された<sup>1</sup>。



腹膜播種陽性胃癌に対する治療

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<sup>9</sup>。また、その進行に伴って腹水貯留、消化管閉塞、水腎症などをきたし、患者のQOLを著しく低下させる。手術による根治は不可能であるため、生存期間の延長を目指して様々な治療法が試行されてきた<sup>9,10</sup>。腹膜播種陽性胃癌を対象とした第III相試験では、5-FU持続静注療法（5-FUci療法）に対するメトトレキサート+5-FU時間差療法の優越性は検証されなかった<sup>11</sup>。その他、S-1、PTX、ドセタキセルなどの有効性が報告されているが、腹膜播種陽性胃癌症例に限定した臨床試験は少なく、十分なエビデンスは存在しない。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+CDDP併用療法が行われている。

### 腹膜播種を伴う胃癌に対する腹腔内化学療法

PTX は経静脈投与後の腹水中への移行が良好であり、腹膜播種に対する有効例が報告されている。更に腹水中濃度を上げ腹膜播種に対する効果を増強させることを目的として、腹腔内投与 (IP) が開発された<sup>12</sup>。PTX は脂溶性で分子量が大きいという特性を有しており、IP 後にはリンパ系から緩徐に吸収されるため、経静脈投与後と比べて遥かに高い腹水中濃度が長時間にわたって維持される<sup>12</sup>。また、IP 後の血中濃度の上昇は軽微であるため<sup>12</sup>、全身化学療法と安全に併用が可能と考えられる。欧米では、腹膜播種を伴う卵巣癌に対して IP PTX と全身化学療法の併用療法が行われ、臨床試験により有効性が確認されている<sup>12-14</sup>。IP PTX 併用療法を全身化学療法と比較する第Ⅲ相試験では、約 16 ヶ月の生存期間の延長を認め<sup>12</sup>、NCI 推奨レジメンの一つとなっている。

腹膜播種陽性胃癌に対しては、本邦より IP PTX と全身化学療法の併用療法の奏効例が報告された<sup>15,16</sup>。当院では、2006 年より腹膜播種を伴う胃癌を対象として、S-1+PTX 経静脈・IP 併用療法の臨床試験を進めてきた。第Ⅰ相試験により白血球・好中球減少および下痢を用量制限毒性として、IP PTX の推奨投与量を 20mg/m<sup>2</sup>に決定した<sup>17</sup>。第Ⅱ相試験では 1 年全生存割合 78%、奏効割合 56%、腹水細胞診陰性化割合 86%であった<sup>18</sup>。本療法は 2009 年に高度医療に承認され、肉眼的腹膜播種陽性症例を対象とした第Ⅱ相試験では、1 年全生存割合 77%という先行する試験と同等の成績が得られた<sup>19</sup>。2011 年より本療法と標準治療である S-1+CDDP 併用療法を比較する第Ⅲ相試験を実施し、最大の解析対象集団における主解析では全生存期間における優越性は示せなかったものの (層別ログランク検定 p=0.08、HR 0.72、95% CI 0.49-1.04)、腹水量を調整した感度解析では本療法の有効性が示唆された (HR 0.59、95% CI 0.39-0.87、p=0.0079)<sup>20</sup>。現在、本研究の結果を基に、未承認薬迅速実用化スキームを利用した公知申請を目指して、厚生労働省と相談を進めている。

**【別添3】「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」の被験者の適格基準及び選定方法（意見書より抜粋）**

**5. 被験者の適格基準及び選定方法**

以下の選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しない症例を対象とする。

ただし、全ての臨床情報を基に総合的な評価を行い、安全性が担保されないと考えられた場合は、除外基準7)に該当するものとして扱い、対象外とする。

**選択基準**

- 1) 組織学的または細胞学的に腺癌であることが確認された胃癌症例
- 2) 腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の症例
- 3) 登録前14日以内の検査により以下の骨髄・肝・腎機能を有する症例
  - ① 好中球数 : 1,000/mm<sup>3</sup>以上
  - ② 血色素量 : 8.0g/dL以上
  - ③ 血小板数 : 75,000/mm<sup>3</sup>以上
  - ④ AST (GOT)・ALT (GPT) : 150U/L以下
  - ⑤ 総ビリルビン : 3.0mg/dL以下
  - ⑥ クレアチニンクリアランス : 30mL/min以上
- 4) ECOG Performance Status (PS) : 0~3の症例
- 5) 年齢 : 85歳未満の症例
- 6) 本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた症例

**除外基準**

- 1) S-1またはパクリタキセルの投与禁忌である症例
- 2) 明らかな感染、炎症を有する症例（38.0℃以上の発熱を認める症例など）
- 3) 重篤な（入院加療を必要とする）心疾患またはその既往歴を有する症例
- 4) 重篤な基礎疾患（間質性肺炎、肺線維症、コントロールが困難な糖尿病、腎不全、肝硬変など）を有する症例
- 5) 繰り返し輸血を要する消化管新鮮出血を認める症例
- 6) 妊婦または授乳婦および妊娠の可能性（意思）のある女性
- 7) その他、研究責任（分担）医師が本研究の対象として不適切と判断した症例

## 【別添4】「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」の有効性及び安全性の評価（意見書より抜粋）

### 7-1. 有効性及び安全性の評価

#### 主要評価項目

##### 有害事象発現状況

研究責任（分担）医師がコースごとに有害事象の評価を行う。発現した症状は、NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0（日本語訳 JCOG 版）に準じて判定する。有害事象の調査は、定期的な臨床検査、自他覚症状は診察時の問診、身体所見等により実施する。

#### 副次評価項目

##### 1. 全生存期間

登録日を起算日として、あらゆる原因による死亡をイベントとする生存期間を全生存期間と定義する。

最終追跡調査時の生存者では、最終生存確認日をもって打ち切りとする。追跡不能例では、追跡不能となる以前で生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。

##### 2. 奏効割合

抗腫瘍効果は Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ver 1.1（日本語訳 JCOG 版）に従い評価する。標的病変を有する症例数を分母とし、最良総合効果が完全奏効（CR）または部分奏効（PR）である症例数を分子とする割合を奏効割合とする。抗腫瘍効果評価症例で、治療開始後に腫瘍縮小効果を判定する検査が行われなかった症例のうち、明らかな原病悪化によるものは進行（PD）、それ以外は評価不能（NE）として分母に加える。

登録時に測定可能病変の計測を行い、症例登録書に記載する。治療開始後の計測は、2 コース（8 週間）ごととする。試験治療終了時に抗腫瘍効果の評価を行い、臨床研究支援システム UHCT ACRess の電子症例報告書に記載する。

##### 3. 腹腔洗浄細胞診陰性化割合

化学療法開始前に腹腔洗浄細胞診を施行し、その後第 2 コースより各コースの第 1 日に腹腔洗浄細胞診を施行する。

化学療法前の腹腔洗浄細胞診が陽性である全症例数を分母とし、化学療法施行後に陰性となった症例数を分子とする割合を腹腔洗浄細胞診陰性化割合とする。治療開始後に腹腔洗浄細胞診が行われなかった症例は評価不能（NE）として分母に加える。

【別添5】「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」  
の予定の試験期間及び症例数（意見書より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：2016年10月～2017年10月予定

予定症例数：100例

既に実績のある症例数：

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本研究は、患者申出療養制度の目的に則り、本療法が安全に実施でき、治療効果が期待できる患者に広く治療を提供することを目的としている。安全性や有効性の正確な評価のためには対象を限定せず、長期間にわたる前治療歴がある症例や臓器機能が軽度低下している症例も対象に含まれるため、安全性や有効性に関する臨床的仮説に基づいて症例数を設定することは困難である。

先進医療制度下の腹腔内化学療法の臨床試験に登録され、治療を継続されている症例のうち約30例が本研究に移行し、新規に1ヵ月当たり6例前後が登録されることが見込まれるため、予定研究期間である1年間の目標症例数を100例とした。

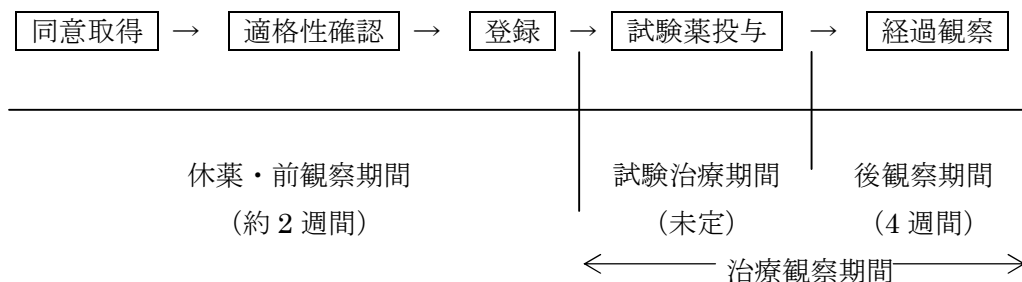
【別添6】「パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びにS-1内服併用療法」  
の治療計画（意見書より抜粋）

6. 治療計画

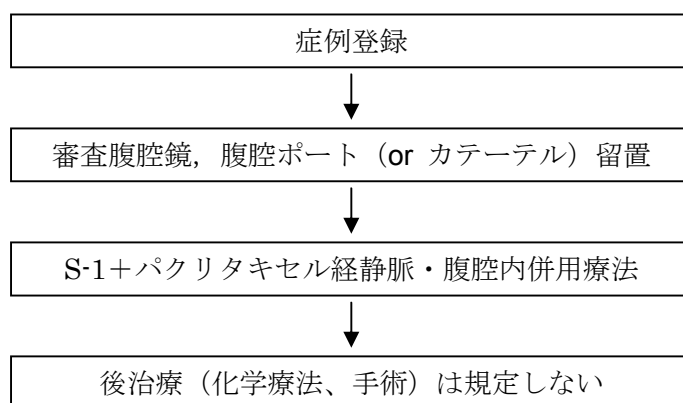
6.1. 研究の種類・デザイン

多施設共同の非対照探索的臨床研究

6.2 研究のアウトライン



試験薬が投与される期間を「試験治療期間」、試験治療終了後4週間を「後観察期間」、両者を合わせた期間を「治療観察期間」と定義する。



5の「選択基準」を満たし「除外基準」に該当しないことを確認した上で症例登録を行う。画像診断においては、CTおよび注腸造影の下記の所見を参考にして、担当医師が総合的に判断する。

CT

- ・腹膜表面の結節
- ・大網の濃度上昇
- ・壁側腹膜の肥厚
- ・(造影効果を伴う) 腸管壁の肥厚
- ・腹水貯留 (他の原因の除外が必要)
- ・水腎症 (他の原因の除外が必要)

注腸造影

- ・大腸の壁硬化、拡張不良または狭窄

審査腹腔鏡を施行し、腹膜播種の存在と程度を確認した後に腹腔ポートを留置する。

- ・腹膜播種の診断は肉眼所見により行い、組織診断は必須とはしない。
- ・腹膜播種がなく、腹腔細胞診が陰性であった場合は対象外となる。
- ・既に開腹または審査腹腔鏡等により腹膜播種の評価が行われている場合は、審査腹腔鏡を省略することも可とする。
- ・腹水貯留例において経皮的穿刺が可能な場合は、審査腹腔鏡を省略し、カテーテルを留置して腹

腔内投与を行う方法も可とする。

術後7日目を目安に化学療法を開始する。

#### 症例登録方法

症例登録は大学病院臨床試験アライアンスの臨床研究支援システム UHCT ACReSS を用いて行う。その手順は下記の通りとする。

参加施設の担当医師は適格性を確認の上、症例登録票に必要事項を入力して送信する。

データセンターの担当者は症例登録票の入力内容を確認し、不備や不明な点があった場合は担当医師または研究責任医師に問い合わせる。症例登録票の確認が完了した時点で、データセンターより担当医師および研究責任医師に登録完了の通知を送付する。

その他、症例登録方法の詳細については「症例登録に関する手順書」に定める。

本研究は、「7-2. 予定の試験期間」に記載の期間実施する。研究の終了時に主要評価項目および副次評価項目の評価を行う。

### 6.3. 被験者の研究参加予定期間

被験者の研究参加期間は有害事象発生状況や治療奏効期間により異なり、6週間～約1年間（前観察期間 約2週間、試験薬投与期間 1日～1年間、後観察期間 4週間）となる。

### 6.4. 試験薬の用法・用量、投与期間

#### 6.4.1. 試験治療の定義

試験治療としてS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を行う。なお、「6.5.6.投与量の変更基準」に従い、S-1またはパクリタキセル経静脈の投与を中止した場合も試験治療とする。

#### 6.4.2. 投与スケジュール

21日間を1コースとして、S-1 80mg/m<sup>2</sup>を14日間内服し、7日間休薬する。

第1, 8日にパクリタキセル 50mg/m<sup>2</sup>を経静脈投与、20mg/m<sup>2</sup>を腹腔内投与する。

パクリタキセル IP	20mg/m <sup>2</sup>	↓	↓		
パクリタキセル IV	50mg/m <sup>2</sup>	↓	↓		
S-1	80mg/m <sup>2</sup>	[14日間内服]			
		1	8	14	21日

#### 6.4.3. S-1の投与

① S-1の初回投与量は下記の基準量とする。

		クレアチニンクリアランス (mL/min)		
		80 ≤	50 ≤ < 80	30 ≤ < 50
体表 面積 (m <sup>2</sup> )	< 1.2	80mg/日	50mg/日	40mg/日
	1.25 ≤ < 1.5	100mg/日	80mg/日	50mg/日
	1.5 ≤	120mg/日	100mg/日	80mg/日

ただし、研究責任医師または分担医師が被験者の安全性確保のため必要と判断した場合は、適宜減量して投与することも可能とする。

② 朝食後及び夕食後の1日2回経口投与を行う。

③ 14日間の投与とその後の7日間の休薬を1コースとして投与を行う。

④ 有害事象発現時の投与量の変更は、「6.5.6.投与量の変更基準」に従う。

その他、注意事項については添付文書を参照すること。

#### 6.4.4. パクリタキセルの投与

① パクリタキセルの初回投与量は経静脈投与50mg/m<sup>2</sup>、腹腔内投与20mg/m<sup>2</sup>とする。ただし、研究責任医師または分担医師が被験者の安全性確保のため必要と判断した場合は、適宜減量して投与することも可能とする。

② 各コースの第1, 8日に投与基準を満たしていることを確認した後に投与する。

③ 過敏症状の発現を防止するため、前投薬（例：塩酸ジフェンヒドラミン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、塩酸ラニチジンまたはファモチジン）を行う。

④ 以下の方法を参考にして投与を行う。

- ・ 前投薬を 30 分かけて行い、同時に腹腔ポートまたはカテーテルより生理食塩水 500ml を 1 時間かけて腹腔内投与する。
- ・ 前投薬終了の 30 分後より 1 時間かけて、パクリタキセルを生理食塩水(または 5%ブドウ糖注射液) 100ml~250ml に溶解して静脈内に、生理食塩水 500ml に溶解して腹腔内にインラインフィルターを通して投与する。
- ・ 腹水貯留例では、必要に応じて投与前に腹水をドレナージし、腹水量に応じて投与する生理食塩水を減量する。

経静脈投与	前投薬	生食	パクリタキセル+生食
腹腔内投与	生食 500ml		パクリタキセル+生食 500ml
	0	1	2 時間

⑤ 有害事象発現時の投与量の変更は、「6.5.6.投与量の変更基準」に従う。

その他、注意事項については添付文書を参照すること。

#### 6.4.5 投与の実施基準

##### 6.4.5.1 コース開始時の投与開始基準

- ・ 各コースの開始予定日または前日に下記基準を全て満たしていること確認した後に投与を開始する。
- ・ コース投与開始基準を満たしていない場合は、1日単位で投与開始を延期する。
- ・ コース投与開始基準における非血液毒性については、臨床症状から研究責任（分担）医師がコース投与開始可能と判断した場合はこの限りではない。

##### コース投与開始基準

- ・ 好中球数 : 1,000/mm<sup>3</sup> 以上
- ・ 血小板数 : 75,000/mm<sup>3</sup> 以上
- ・ AST・ALT : 150 IU/L 以下
- ・ 総ビリルビン : 3.0mg/dL 以下
- ・ 血清クレアチニン : 施設基準値上限の 1.2 倍未満
- ・ 感染を疑わせる発熱などの臨床症状がない
- ・ 悪心、嘔吐、下痢、口内炎、皮膚症状などの非血液毒性が Grade 1 以下

##### 6.4.5.2 第 8 日のパクリタキセルの投与基準



- ・投与予定日または前日に下記基準を満たしていることを確認した後に投与を行う。
- ・基準を満たしていない場合は1日単位で投与を延期する。
- ・延期は7日までとし、第15日までに実施基準を満たさなかった場合は第8日のパクリタキセルの投与をスキップする。

#### パクリタキセル投与基準

- ・好中球数 : 1,000/mm<sup>3</sup> 以上
- ・血小板数 : 75,000/mm<sup>3</sup> 以上
- ・血清クレアチニン : 施設基準値上限の 1.2 倍未満
- ・感染を疑わせる発熱などの臨床症状がない

ただし、薬剤との因果関係が否定できない Grade 2 以上の有害事象がある場合は、担当医師の判断により投与を延期またはスキップすることも可能とする。

#### 6.4.6 投与量の変更基準

下記の有害事象が発現した場合は、変更基準に従って各薬剤の投与量を変更する。

なお、研究責任医師または分担医師が被験者の安全性確保のため必要と判断した場合は適宜減量して投与することも可能とする。

有害事象	S-1	IV PTX	IP PTX
好中球数 500/mm <sup>3</sup> 未満	1 段階減量*1	5mg/m <sup>2</sup> 単位 を目安に減量	変更なし
血小板数 50,000/mm <sup>3</sup> 未満			
発熱性好中球減少症			
嘔吐、下痢などの非血液毒性*2 Grade3			
クレアチニンクリアランス < 80mL/min	「6.5.3.S-1 の投与」に従い減量	変更なし	
PTX によるアレルギー反応 Grade2	変更なし	中止	中止
腹腔ポートに関連した有害事象		変更なし	スキップ*3

\*1 : 120mg→100mg, 100mg→80mg, 80mg→50mg, 50mg→40mg, 40mg→休薬

\*2 : 嘔吐、下痢以外の非血液毒性については、その内容、程度および試験薬との因果関係を基に、担当医が減量の必要性を判断する。

\*3 : 腹腔ポート感染やカテーテル閉塞などがみられた場合は、ポートの抜去および再留置や癒着剥離などを施行した後に腹腔内投与を再開することも可能とする。

#### 6.4.7. S-1 の休薬、休止、及び投与再開基準

- ・ S-1 の投与期間中に以下の休薬基準に該当する有害事象が発現した場合は、S-1 を休薬し、以下のコース内再開基準まで回復を待って、投与を再開する。
- ・ コース内投与再開基準を一つでも満たしていない場合は、投与を行わず、臨床検査値及び症状の回復を待って投与を再開する。
- ・ S-1 の休薬期間が8日以上となった場合には、休止とし、次コース投与開始基準まで回復を待って、減量も考慮し次コースの投与を開始する。
- ・ コース内投与再開基準における非血液毒性については、臨床症状から研究責任（分担）医師が

再開可能と判断した場合はこの限りではない。

#### 休薬基準

- ・ 好中球数 : 1,000/mm<sup>3</sup> 未満
- ・ 血小板数 : 50,000/mm<sup>3</sup> 未満
- ・ 血清クレアチニン : 施設基準値上限の 1.2 倍以上
- ・ 3 日以上持続する 38℃以上の発熱など、感染を疑わせる臨床症状
- ・ Grade2 以上の下痢、口内炎、皮膚症状
- ・ 担当医師が休薬を必要と判断した、薬剤との因果関係が否定できない Grade2 以上の非血液毒性

#### コース内投与再開基準

- ・ 好中球数 : 1,000/mm<sup>3</sup> 以上
- ・ 血小板数 : 50,000/mm<sup>3</sup> 以上
- ・ 血清クレアチニン : 施設基準値上限の 1.2 倍未満
- ・ 感染を疑わせる発熱などの臨床症状がない
- ・ 下痢、口内炎、皮膚症状などの非血液毒性が全て Grade1 以下に回復

#### 6.4.8. 試験薬の投与期間

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まで反復する。

#### 6.4.9 試験治療後の化学療法

試験治療終了後の治療については規定しない。

#### 6.4.10. 試験治療奏効後の手術

試験治療が奏効し、以下の基準を満たした場合には、手術を考慮する。

- ・ 腹腔洗浄細胞診が陰性化した、または治療前より陰性を維持している。
- ・ 画像診断にて明らかな非治癒因子を認めない。
- ・ 審査腹腔鏡にて腹膜播種の消失または著明な縮小が確認された。
- ・ 肉眼的な腫瘍遺残のない手術が可能と判断される。

試験治療の奏効後に手術を施行した症例では、術後も化学療法を継続する。その化学療法レジメンについては規定しない。

#### 6.5. 試験薬の剤形・含有量、性状、包装、表示、貯法

S-1

一般名 : テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤

商品名	ティーエスワンカプセル	ティーエスワン顆粒	ティーエスワン OD 錠
剤形	カプセル	顆粒	OD 錠
含有量	T25 テガフル 25mg、ギメラシル 7.25mg、オテラシルカリウム 24.5mg		
性状	白色の粉末および粒を含	白色の顆粒剤	口腔内崩壊性の有核錠
包装	PTP 包装	分包品	PTP 包装
貯法	室温保存、気密容器		

パクリタキセル

一般名：パクリタキセル

商品名：タキソール、パクリタキセル NK、パクリタキセル「サワイ」

パクリタキセル 30mg 含有 (5mL) / 1 バイアル

パクリタキセル 100mg 含有 (16.7mL) / 1 バイアル

性状：無色～微黄色透明の粘稠性の油液

貯法：遮光・室温保存

## 6.6. 併用薬（療法）に関する規定

### 6.6.1. 併用禁止薬

試験治療期間中は S-1、パクリタキセル以外の化学療法、免疫療法およびその他本研究の評価に影響を及ぼすと考えられる治療は行わない。治験薬（抗癌剤でないものも含む）の併用も行わない。

#### S-1 の併用禁忌薬

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、フッ化ピリミジン系抗真菌剤

#### パクリタキセルの併用禁忌薬

ジスルフィラム、シアナミド、カルモフル、プロカルバジン塩酸塩

### 6.6.2. 併用注意薬

#### S-1 の併用注意薬

フェニトイン、ワルファリンカリウム、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤、他の抗悪性腫瘍剤

#### パクリタキセルの併用注意薬

抗悪性腫瘍剤、シスプラチン、トキソルビシン塩酸塩、ビタミン A、アゾール系抗真菌剤（ミコナゾール等）、マクロライド系抗生剤（エリスロマイシン等）、ステロイド系ホルモン剤（エチニルエストラジオール等）、ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカー（ニフェジピン等）、シクロスポリン、ベラパミル塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、ミダゾラム、フェナセチン、ラパチニブトシル酸塩水和物、N-メチルテトラゾールチオメチル基を有するセフェム系抗生物質：セフメノキシム塩酸塩、セフォペラゾンナトリウム、セフブペラゾンナトリウム、セフミノクスナトリウム水和物、セフメタゾールナトリウム、ラタモキセフナトリウム、メトロニダゾール

### 6.6.3. 併用可能薬

有効性の評価に影響を及ぼさない薬剤または治療法の併用は可とする。

有害事象（合併症の悪化を含む）に対する治療を行った場合には、その内容（薬剤名または治療法）・期間を調査票に記載する。

- 1) 悪心・嘔吐の軽減を目的とした 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬や選択的 NK1 受容体拮抗剤（アプレピタント）およびステロイドの予防的投与は可とする。
- 2) G-CSF 製剤を使用する場合は以下の基準に従う。ただし、研究担当医師が被験者の安全性確保のため必要と判断した場合はこの限りでない。

・好中球数 < 500/mm<sup>3</sup>

- ・発熱（38.0℃以上）を伴う Grade 3（1,000/mm<sup>3</sup>未満）以上の好中球減少
  - ・前回治療時に上記条件を満たした症例における Grade 3 以上の好中球減少
- なお、G-CSF 製剤の投与は好中球数が 5,000/mm<sup>3</sup>を越えた時点で中止する。

3) 合併症および有害事象の治療を目的とした薬剤は適宜使用する。

## 6.7. 休薬の方法

各試験薬剤投与の休薬、延期、休止、中止等の基準を下記のように規定する。その再開については、研究責任（分担）医師が臨床症状から最終的に判断する。

### 6.7.1. 延期・休止（スキップ）・中止の定義

延期：投与を予定日より遅らせること。

休止：コース内で治療の再開の可能性はないが、次コース以降の試験治療継続の可能性のある投与の中断。当該コースの第 8 日に実施予定の投与を休止する場合、「スキップ」と呼ぶ。

中止：試験治療再開の可能性のないもの（9 の項の中止基準参照）。

## 6.8. 試験薬の管理・交付手順

S-1 およびパクリタキセルは胃癌に承認された市販薬であるため、通常通り薬剤部で管理され、処方される。

## 6.9. 服薬指導情報

外来診察時に制吐剤等の服用時間、服用方法が遵守されているかを確認する。遵守されていない場合には、再度適切な服薬指導を行う。

## 6.10. 研究終了後の対応

研究終了時点における腫瘍の状況および全身状態、臓器機能などを考慮し、最善と考えられる治療を行う。

【別添7】「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」の患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（意見書より抜粋）

患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方

申出に係る療養の名称及び適応症：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 腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の胃癌	
<b>I. 実施責任医師の考え方</b>	
診療科	①(要) (外科系または内科系の診療科(部))・不要
資格	①(要) (外科専門医、内科認定医またはがん薬物療法専門医)
当該診療科の経験年数	①(要) 10年以上・不要
当該医療技術の経験年数	要( )年以上・①(不要)
当該医療技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として( )例以上・①(不要) [それに加え、助手又は術者として( )例以上・不要]
その他	胃癌に対する腹腔内化学療法の経験、臨床試験の経験 (適格性について個別に審査する。)
<b>II. 医療機関の考え方</b>	
診療科	①(要) (外科系および内科系の診療科(部))・不要
実施診療科の医師数 注2)	①(要)・不要 具体的内容：経験年数10年以上の医師が2名以上
他診療科の医師数 注2)	要・①(不要) 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	①(要) (薬剤師)・不要
規模	①(要) (病床数100床以上、10対1看護以上)・不要
その他(例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要、倫理審査委員会の開催頻度 等)	
<b>III. その他の考え方</b>	
頻回の実績報告	要( )月間又は( )症例までは、毎月報告)・①(不要)
その他	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として( )例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格(学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。