

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 110)

評価委員 主担当：上村
副担当：田代 副担当：柴田 技術専門委員：

先進医療の名称	腹膜播種を伴う胃がんに対するS-1／シスプラチン＋パクリタキセル腹腔内投与併用療法
申請医療機関の名称	名古屋大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>本試験は、腹膜播種陽性の初発胃癌症例を対象に S-1／シスプラチン＋パクリタキセル腹腔内投与併用療法の有効性および安全性について単群試験として評価する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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および安全性 ・ 予定症例数：50例 ・ 試験期間：3年間

【実施体制の評価】 評価者：上村

1. 実施責任医師等の体制	適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適	・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>本試験を実施することは妥当と考えますが、本試験はフェーズ1と異なり、多施設試験としての実施になります。研究者間で十分なコミュニケーションを取りながら、慎重に進めて下さい。特に安全性に関する情報共有は重要だと考えます。主要評価項目の閾値、期待値については、それを達成したら臨床的に意味があるものなのかが理解されるように、数字を設定した合理的根拠を明らかにされたほうが良いと思います。</p>		
<p>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。）</p>		

【倫理的観点からの評価】 評価者：田代

4. 同意に係る手続き、同意文書	適	・ 不適
5. 補償内容	適	・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>事前指摘事項に対する回答・修正により、予想される利益及び補償に関する説明</p>		

文書の記載は適切に修正されたと判断した。患者相談窓口についても実際のフローが確認できたため、「適」と判断する。

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。）

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田__

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 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
13. 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
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 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
16. 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。）

[1] サンプルサイズの設定根拠は、他の腹膜播種を伴う胃癌に対する腹腔内投与に関する先進医療Bの試験と同様の記載になっている。例えば「腹膜播種を伴う胃癌に対する一次治療としてのS-1/オキサリプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法（整理番号B023）」と本試験は閾値、期待値、その他の記載も含め、先行研究の引用部分以外、同様の記載になっている（<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000043906.pdf>）。このこと自体は、研究者に重複もあることから問題ではない。しかし、当該先行事例のロードマップには先進医療Bとして実施する第Ⅱ相試験の次に第Ⅲ相試験実施が明示され、それを前提とした薬事承認申請が検討されているのに対し、本申請では第Ⅲ相試験の実施有無が明確にされていない。先行事例と同様のデザインの第Ⅱ相試験であるため、本申請の開発ロードマップの妥当性を確認する必要があると考える。薬事承認申請までのロードマップに関して、今後第Ⅲ相試験の実施を必須の前提としないで良いと考えた理由について明らかにする必要がある。

[2] 無増悪生存期間の定義について：試験実施計画書 p17 の記載によるとイベントのない症例では、「(略) 当該施設における最終診察日」「試験としての治療観察期間の終了日に試験治療が継続されている場合には、治療観察期間の終了日」で打ち切りとされている。一方、後治療として他の治療が加えられた場合に、治療中止時点や後治療開始日で打ちきりとしないとされ

ているため、このような症例が試験終了時点でイベントを起こしていなかった場合の打ち切り日の定義が漏れている。要修正。

[3]CRF には最終生存確認日を記載する欄があるが、最後に無増悪が確認された日を記録する欄がない。他の項目からも、無増悪生存期間の打ち切り日を特定するためのデータが CRF 上に用意されていないように見受けられることから、要修正。

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。）

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	50 例		予定試験期間	3 年間
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。）				
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。）				

先進医療審査の事前照会事項(田代構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：腹膜播種を伴う胃がんに対する S-1／シスプラチン＋パクリタキセル腹腔内投与併用療法

2017年2月16日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院消化器外科 小寺 泰弘
名古屋大学医学部附属病院消化器外科 小林 大介

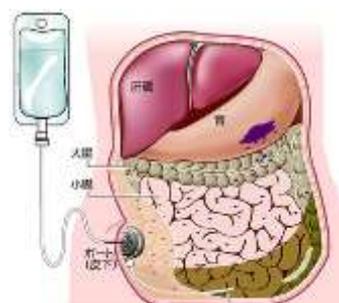
1. 視覚的な理解を促す工夫等の検討

全体的に文章は平易に説明されていますが、腹膜播種や腹腔内投与については、図や絵を使った方が明らかに理解しやすいと思います。概要図に掲載している図を説明文書に追加するなど、視覚的にも理解可能な工夫をして頂ければと思います。

なお、説明文書7頁目に記載のある「腹腔洗浄細胞診」については、もし記載するのであれば説明が必要ではないでしょうか。

【回答】ご指摘ありがとうございます。

概要図に掲載した以下の図を説明文書5頁目に追加いたしました。



また、腹腔洗浄細胞診について、以下の説明を説明文書7頁目に追加いたしました。

「また、治療コースの開始ごとに、腹腔ポートを通して腹腔内を生理食塩水 100ml で洗浄する、もしくは腹水を採取して集めた細胞を顕微鏡で観察する検査（腹腔洗浄細胞診）を行い、合わせて治療効果を評価します。」

2. 利益の項目の説明内容の再検討

「予想される利益」(説明文書10頁)に第I相試験での結果をこのように記載することに違和感を覚えます。「不利益」には対応する具体的な記載は無いうえ、そもそも投与量の決定と安全性評価を目的とする試験の結果の一

部を切り出し、「利益」の欄に書くことはあまりにも誘導的ではないでしょうか（ここを読めば、多くの患者はこの試験参加を強く希望すると思います）。第Ⅰ相試験の結果概要については既に「はじめに」の箇所で「安全性を確認し、薬の最適な投与量を決定しました」と書かれており、説明文書への記載事項としてはこれで十分ではないかと考えます。

【回答】ご指摘ありがとうございます。

「予想される利益」（説明文書 10 頁）の中に記載する内容として適当でないと判断しまして、以下の記述を削除いたしました。

「この治療法の第一段階の臨床試験には 9 名の患者さんが参加されましたが、治療前に腹腔洗浄細胞診で癌細胞が見つかった 7 名中 4 名の患者さんで、治療後には癌細胞が見つからなくなりました。また、4 名の患者さんでは治療後にもう一度審査腹腔鏡を行い、腹膜播種が小さくなっていることが確認されました。」

3. 健康被害への補償の方針についての確認

説明文書にある「パクリタキセル腹腔内投与に関連した健康被害に対する治療の実費は医療機関が負担します」（12 頁）の意味を確認したいと思います。ここでいう「医療機関が負担」という意味は、生じた健康被害に対して、健康保険を利用して治療を行った場合に、患者負担分を病院が請求しない、という意味だと理解して良いでしょうか。もしそうであれば、この試験の補償対応としては「補償金」と「医療手当」は「無」ですが、「医療費」は「有」になると思います。しかし届出書の記載では全て「無」となっていますので、この点につき、方針を確認したいと思います。

またこの場合、当該健康被害が「パクリタキセル腹腔内投与に関連した健康被害」に該当するか否かはどのように判断されるのでしょうか（研究者が判断するのか、何らかの院内組織で判断するのか）。この点についても併せて確認しておきたいと思います。

【回答】ご指摘ありがとうございます。

私どもの記載の誤りで、健康被害の治療についても通常の診療と同様に患者の健康保険を用いて行います。記載を以下のように訂正いたしました。大変失礼いたしました。

変更前

「ただしパクリタキセル腹腔内投与に関連した健康被害に対する治療の実

費は医療機関が負担します。」

↓

変更後

「健康被害の治療も通常の診療と同様に患者さんの健康保険を用いて行います。」

4. 研究対象者からの相談窓口についての確認

研究代表者の連絡先以外に「苦情の受付先」として、医学部経営企画課の電話番号が書かれています。研究対象者からの相談対応窓口は各研究機関によって多様で良いとは思いますが、研究に参加している患者からすると「経営企画課」に臨床試験に関係した相談を持ちかけるのは、少々違和感があるようにも思います。実際には研究に関係した問い合わせが「経営企画課」に行くと、誰がどのような対応をしているのでしょうか。

【回答】 ご指摘ありがとうございます。

実際の問い合わせとしては、研究者に連絡を取りたいというものが大半で、経営企画課 臨床審査公正係の職員から研究担当者へ取り次いでいます。苦情等があった場合は、その内容に沿って、関係者（倫理審査委員長、倫理委員会事務局、研究責任者及び研究担当者等）と対応を検討いたします。

「経営企画課」の名称についてはご指摘のとおりなのですが、課の業務として、研究支援、契約及び倫理審査等を取り扱っているため、こちらが窓口となっております。この点をご容赦いただければと思います。

以上

先進医療審査の事前照会事項(柴田構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：腹膜播種を伴う胃がんに対する S-1/シスプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法

2017年2月27日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院消化器外科 小寺 泰弘
名古屋大学医学部附属病院消化器外科 小林 大介

1. サンプルサイズの設定根拠は、他の腹膜播種を伴う胃癌に対する腹腔内投与に関する先進医療 B の試験と同様の記載になっている。例えば「腹膜播種を伴う胃癌に対する一次治療としての S-1/オキサリプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法（整理番号 B023）」と本試験は閾値、期待値、その他の記載も含め、先行研究の引用部分以外、同様の記載になっている（<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000043906.pdf>）。このこと自体は、研究者に重複もあることから問題ではない。しかし、当該先行事例のロードマップには先進医療 B として実施する第Ⅱ相試験の次に第Ⅲ相試験実施が明示され、それを前提とした薬事承認申請が検討されているのに対し、本申請では第Ⅲ相試験の実施有無が明確にされていない。先行事例と同様のデザインの第Ⅱ相試験であるため、本申請の開発ロードマップの妥当性を確認する必要があると考える。薬事承認申請までのロードマップに関して、今後第Ⅲ相試験の実施を必須の前提としないで良いと考えた理由について明らかにされたい。

【回答】

腹膜播種を伴う胃癌に対する抗悪性腫瘍薬の腹腔内投与療法については、私共腹腔内化学療法研究会において先進医療制度下に臨床試験を進めてきました。先行研究である「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（告示番号 B27）」や「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（告示番号 B43）」の探索的Ⅱ相試験では、その後に引き続き、標準化学療法と比較するランダム化Ⅲ相試験を経て薬事承認申請へ進むというロードマップを想定していました。しかし、その後に未承認薬迅速実用化スキームが制定されたことにより、「mFOLF0X6 及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法（告示番号 B52）」の探索的臨床試験については、PMDA との事前相談の際に、本スキームにより未承認薬・適応外薬検討会議に要望を提出し、公知申請を目指す方法もあることを教示いただいております。これ

に倣い、本申請においても、探索的Ⅱ相試験の結果により、未承認薬迅速実用化スキームを利用して公知申請を目指す方法を記載させていただいています。もしくは、本試験の治療成績を検討した結果、その時点での標準化学療法と本療法のランダム化比較検証試験を行うことが妥当であると判断されれば、Ⅲ相試験を行い、薬事承認申請に進むことも考えています。

2. 無増悪生存期間の定義について：試験実施計画書 p17 の記載によるとイベントのない症例では、「(略) 当該施設における最終診療日」「試験としての治療観察期間の終了日に試験治療が継続されている場合には、治療観察期間の終了日」で打ち切りとされている。一方、後治療として他の治療が加えられた場合に、治療中止時点や後治療開始日で打ちきりとしないとされているため、このような症例が試験終了時点でイベントを起こしていなかった場合の打ち切り日の定義が漏れている。修正すべきである。

【回答】

無増悪生存期間（実施計画書 17 頁）の打ち切りの定義では「試験治療が継続されている場合…」のみでしたので、「試験治療もしくは後治療が継続されている場合…」のように、後治療の記載を追加しました。

変更前

「試験としての治療観察期間の終了日に試験治療が継続されている場合には、治療観察期間の終了日」

↓

変更後

「試験としての治療観察期間の終了日に試験治療もしくは後治療が継続されている場合には、治療観察期間の終了日」

3. CRF には最終生存確認日を記載する欄があるが、最後に無増悪が確認された日を記録する欄がない。他の項目からも、無増悪生存期間の打ち切り日を特定するためのデータが CRF 上に用意されていないように見受けられることから、修正すべきである。

【回答】

CRF の最終報告（11 頁）に腫瘍増悪の項目がありましたが、増悪確認日

の定義が不明瞭でしたので、記載を具体的にしてイベントもしくは打ち切り日として特定できるようにしました。

変更前

「増悪確認日

上記で「有」を選択した場合、試験治療終了日以降の腫瘍増悪確認日をご記載ください」

↓

変更後

「増悪確認日

上記で有を選択した場合、登録日から初回の増悪確認日、無を選択した場合、最終無増悪確認日をご記載ください」

大変貴重なご指摘をいただき、深く感謝申し上げます。

以上

先進医療審査の事前照会事項(上村構成員)に対する回答3

先進医療技術名：腹膜播種を伴う胃がんに対する S-1/シスプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法

2017年2月28日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院消化器外科 小寺 泰弘
名古屋大学医学部附属病院消化器外科 小林 大介

1. 主要評価項目の閾値、期待値については、それを達成したら臨床的に意味があるものなのかが理解されるように、数字を設定した合理的根拠を明らかにされたほうが良いのではないのでしょうか。

【回答】ご指摘ありがとうございます。

主要評価項目の閾値、期待値について、設定した合理的根拠の記載を追加しました。

変更前

「切除不能進行・再発胃癌の標準治療である S-1+CDDP 併用療法の第Ⅲ相試験の成績⁹を基に1年生存割合の閾値を54%、本療法の第Ⅰ相試験における成績および S-1+PTX 経静脈・腹腔内併用療法と S-1+CDDP 療法を比較する第Ⅲ相試験²⁹の成績を参考に期待値を73%とした。」

↓

変更後

「切除不能進行・再発胃癌の標準治療である S-1+CDDP 併用療法の第Ⅲ相試験の1年生存割合は54%であったことから⁹、これをパクリタキセル腹腔内投与療法の上乗せ効果を示すために最低限達成すべき1年生存割合(閾値)とした。第Ⅲ相試験²⁹における S-1+PTX 経静脈・腹腔内併用療法群の1年生存割合は72%であった。この治療法と同等の治療成績が得られた場合に臨床的に意味があり、未承認薬迅速実用化スキームを利用した公知申請検討や、この後の標準化学療法とのランダム化比較検証試験に進む上で妥当であると考え、期待値を73%とした。」

以上

先進医療審査の事前照会事項(柴田構成員)に対する回答 4

先進医療技術名：腹膜播種を伴う胃がんに対する S-1／シスプラチン＋パクリタキセル腹腔内投与併用療法

2017年3月1日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院消化器外科 小寺 泰弘
名古屋大学医学部附属病院消化器外科 小林 大介

1. 事前照会事項に対する回答 2 の 1 について。今般申請者は「「mFOLFOX6 及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法（告示番号 B52）」の探索的臨床試験については、PMDA との事前相談の際に、本スキームにより未承認薬・適応外薬検討会議に要望を提出し、公知申請を目指す方法もあることを教示いただいております。」と回答しているが、当該事前相談の記録を入手した上でこのような認識でおられるのか、伝聞に基づく認識であるのか、いずれであるのかを明らかにされたい。また、経口摂取困難例を対象としている告示番号 B52 と経口摂取可能例を対象とした本申請とを同列に議論することは困難であると考えらるうえ、告示番号 B52 に対する事前相談で PMDA から経口摂取可能例を対象とした試験に関する見解が提示されたとも考えがたい。事実として PMDA から伝達されたことと、申請者あるいは腹腔内化学療法研究会の解釈ないし伝聞とを区別し、提示されたい。

【回答】

「mFOLFOX6 及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法（告示番号 B52）」の探索的臨床試験に関する PMDA との事前相談の記録は、当該試験の研究代表者より入手しております。記録には「本試験の結果によっては、未承認薬迅速実用化スキームを利用できる可能性はあるが、未だ制度の詳細が決まっていないため、具体的な話をするのは難しい。」と記載されています。また、昨年 10 月に承認された「ゲムシタビン静脈内投与、ナブーパクリタキセル静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法（告示番号 B64）」の「薬事承認申請までのロードマップ」にも未承認薬迅速実用化スキームを利用するルートが記載されています。

ご指摘いただきました通り、本試験において告示番号 B52 や B64 と同じスキームが利用できる可能性があるかどうかは不明ですが、これらの前例や本スキームに関する通知の記載からは、対象症例にかかわらず、「先進医療 B で一定の実績があるもの」という要件を満たす場合であれば、未承認薬・適応外薬検討会議への要望の対象となりうるものと解釈いたしました。

2. 試験実施計画書 12.1 に試験終了時の対応が定められているが、「各施設での試験の終了」が具体的にどの段階であるのかが不明瞭なので、明確にした方が良い。

【回答】

記載に曖昧な点がありましたので、明確になるように訂正しました。

変更前

「各施設での試験の終了時には、試験責任医師は、速やかに試験終了報告書を病院長および研究代表者に提出する。」

↓

変更後

「試験実施期間の終了時には、各施設の試験責任医師は、速やかに試験終了報告書を病院長および研究代表者に提出する。」

3. 試験実施計画書 12.2「各施設の倫理委員会等により中止の勧告があった場合は試験を中止する」との規定は、中止の勧告を行った倫理委員会の属する施設のみの対応であるのか、試験全体の対応なのかを明示した方が良い。また、「試験の中止または中断を決定した時は、速やかに病院長（あるいは各医療機関の長）にその理由とともに文書で報告する。」との規定は、前半部分の決定を行う者、後半部分の報告を行う者を明示した方が良い。

【回答】

記載に不足の点がありましたので、ご指摘いただいた内容が明確になるように訂正しました。

変更前

「各施設の倫理委員会等により中止の勧告があった場合は試験を中止する。

試験の中止または中断を決定した時は、速やかに病院長（あるいは各医療機関の長）にその理由とともに文書で報告する。」

↓

変更後

「効果安全性評価委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究代表者は試験を中止する。

研究代表者が試験の中止または中断を決定した時は、各施設の実施責任

医師は速やかに病院長（あるいは各医療機関の長）にその理由とともに文書で報告する。」

大変貴重なご指摘をいただき、深く感謝申し上げます。

以上

評価者 構成員: 山口 俊晴 技術委員: _____

先進技術としての適格性

先進医療の名称	腹膜播種を伴う胃がんに対する S-1/シスプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> 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="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="radio"/> 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-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; height: 40px; margin: 5px 0;"></div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定: <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント:

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称： 腹膜播種を伴う胃がんに対する S-1/シスプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法
適応症：腹膜播種を伴う胃癌
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <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+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、安全性と有効性が確認され、S-1+CDDP 療法と比較する第 III 相試験(先進医療 B 承認番号 5)において、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の有効性が示唆され、現在、パクリタキセル腹腔内投与の薬事承認および保険収載に向けて審議が行われている段階である。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。その候補として本邦における標準治療である S-1/シスプラチン併用療法とパクリ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。本併用化学療法は、腹膜播種陽性胃癌に対して有効性が期待される新規治療法である。</p> <p>(概要)</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、S-1/シスプラチン+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する。35 日を 1 コースとして、S-1 80mg/m²を 21 日間内服、14 日間休薬し、シスプラチン 60mg/m²を第 8 日目に点滴静注、パクリタキセル 20mg/m²を第 1, 8, 22 日目に腹腔内投与する。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まで反復する。</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する。本試験には、先進医療制度下に腹腔内化学療法の臨床試験を実施中の腹腔内化学療法研究会の 35 施設が参加し、登録症例数は 50 例を予定する。</p> <p>(効果)</p> <p>本療法の第 I 相試験には腹膜播種陽性胃癌 9 例（一次治療 2 例、二次治療 7 例）が登録され、S-1 の用量を 80mg/m²、CDDP 経静脈投与の用量を 60mg/m² に固定し、PTX 腹腔内投与の用量を 15mg/m² (Level 1) から 20mg/m² (Level 2) まで増量した。1 コース終了時までには用量制限毒性は出現しなかった。Grade3 以上の有害事象や腹腔内投与に関連した合併症や副作用はみられなかった。その結果、推奨投与量は Level 2 に決定された。治療前に腹腔洗浄細胞診が陽性であった 7 例中 4 例において 1 コース治療後には陰性化を認め、治療後に二次審査腹腔鏡を施行した 3 例では腹膜播種の縮小が確認された。</p>

(先進医療にかかる費用)

本技術に係る総費用は 2,220,590 円である。先進医療に係る費用は、平均的な投与回数である 6 コース投与の場合 127,800 円で、全額自己負担である。なお、投与回数は患者の経過により異なるが、投与 1 コース当たり 21,300 円、最大で 10 コースまで投与された場合は 213,000 円となる。

概要図

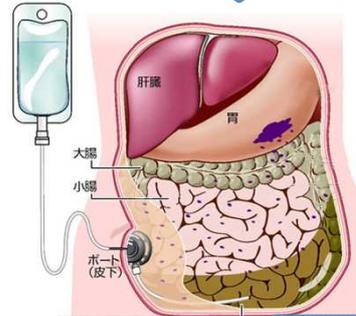
腹膜播種を伴う胃癌に対するS-1/シスプラチン +パクリタキセル腹腔内投与併用療法

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

* パクリタキセル腹腔内投与	20mg/m ²	↓	↓	↓
シスプラチン点滴静注	60mg/m ²		↓	
S-1内服	80mg/m ²	■		
	Day 1	8	21 22	35

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 21,300 円 患者1人当たり(平均) 127,800 円

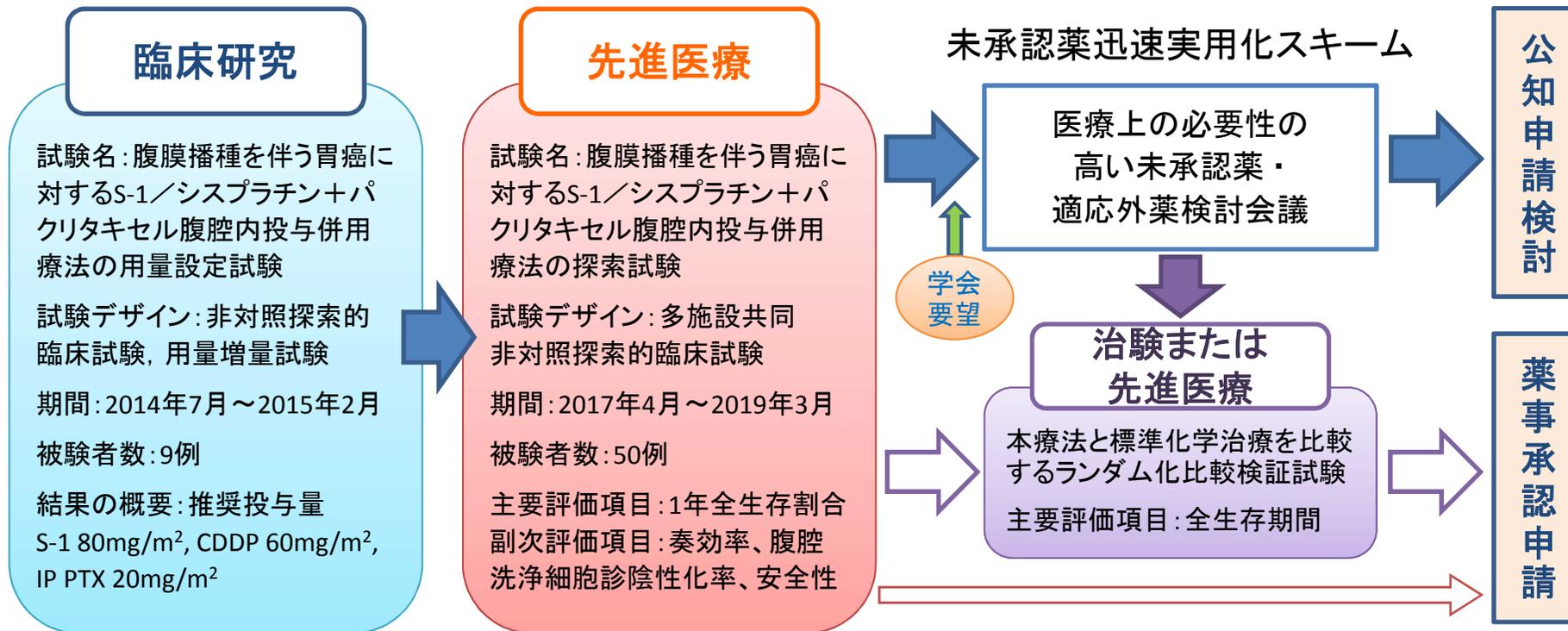
- 試験期間 先進医療承認から2年
- 予定症例数 50例
- 参加施設 35施設
- 主要評価項目
 - 1年全生存割合
- 副次的評価項目
 - 奏効率
 - 腹腔洗浄細胞診陰性化率
 - 安全性

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：パクリタキセル

(製品名：パクリタキセル注「NK」、パクリタキセル注射液「サワイ」、パクリタキセル注「マイラン」、パクリタキセル注「NP」、パクリタキセル注射液「ファイザー」、パクリタキセル点滴静注液「ホスピーラ」、パクリタキセル点滴静注液「サンド」)

先進医療での適応疾患：腹膜播種を伴う胃癌



当該先進医療における

選択基準：腹膜播種陽性初発胃癌、前治療(-)
除外基準：他の遠隔転移(-) 重篤な基礎疾患(-)
予想される有害事象：白血球・好中球減少、
食欲不振、悪心、下痢

欧米での現状

薬事承認：米国(有・~~無~~) 欧州(有・~~無~~)
ガイドライン記載：(有・~~無~~)
進行中の臨床試験(有・~~無~~)

【別添 1】「腹膜播種を伴う胃がんに対する S-1/シスプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・名古屋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

- ・東京大学医学部附属病院
- ・新潟県立がんセンター新潟病院
- ・帝京大学医学部附属病院
- ・近畿大学医学部附属病院
- ・兵庫医科大学病院
- ・愛知県がんセンター中央病院
- ・金沢大学附属病院
- ・鹿児島大学病院
- ・福井大学医学部附属病院
- ・茨城県立中央病院
- ・大阪府立成人病センター
- ・徳島大学病院
- ・東京都立多摩総合医療センター
- ・群馬大学医学部附属病院
- ・愛知医科大学病院
- ・京都医療センター
- ・大阪府立急性期・総合医療センター
- ・国立国際医療研究センター病院
- ・浜松医科大学医学部附属病院
- ・関東労災病院
- ・関西労災病院
- ・田附興風会 医学研究所 北野病院
- ・堺市立総合医療センター
- ・市立豊中病院
- ・慈山会 医学研究所附属 坪井病院
- ・東邦大学医療センター大森病院
- ・九州医療センター
- ・九州がんセンター
- ・大阪警察病院
- ・KKR 札幌医療センター 斗南病院

- がん研究会 有明病院
- 福島県立医科大学附属病院
- 札幌医科大学附属病院
- 山形大学医学部附属病院
- 自治医科大学附属病院

【別添2】「腹膜播種を伴う胃がんに対する S-1/シスプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：腹膜播種を伴う胃癌

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されている¹。S-1 は第Ⅱ相試験において奏効率 45%という成績を示し^{2,3}、胃癌化学療法における中心的薬剤となった。S-1 を 5-FU と比較する第Ⅲ相試験では、S-1 は生存期間中央値 (MST) 11.4 ヶ月という成績を示し、標準治療とみなされていた 5-FU に対する非劣性が証明された⁴。また、S-1 と他剤 (シスプラチン (CDDP)、パクリタキセル (PTX)、ドセタキセル、イリノテカン) の併用療法は、第Ⅱ相試験において奏効率 50%前後、MST 14 ヶ月前後という成績を示した⁵⁻⁸。さらに、S-1+CDDP 併用療法を S-1 単剤と比較する第Ⅲ相試験では、S-1+CDDP 併用療法は MST 13.0 ヶ月という成績を示し、S-1 単剤に対する優越性が証明された⁹。一方、第Ⅲ相試験において S-1+イリノテカン併用療法と S-1+ドセタキセル併用療法は S-1 単剤に対する優越性を示せず¹⁰⁻¹¹、S-1+PTX 併用療法は無作為化第Ⅱ相試験において S-1+イリノテカン併用療法に対する優越性を示せなかった¹²。以上の臨床試験の結果に基づき、本邦では S-1+CDDP 併用療法が標準治療と考えられている¹。

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¹³。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¹⁴。MTX+5-FU 併用療法は癌性腹水に対する効果が報告されたが、第Ⅲ相試験では 5-FU 単剤に対する優越性は示されなかった¹⁵。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、腹膜播種を伴う胃癌症例に限定した臨床試験は少なく、十分なエビデンスが存在しない。そのため、切除不能進行・再発胃癌全般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のが現状である。

PTX は腹膜播種をきたす胃癌の多くを占める未分化型に対する奏効率が高いという特徴を有する¹⁶⁻¹⁸。経静脈投与でも腹水中への移行が良好であり、腹膜播種に対する治療効果が報告されているが¹⁹、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が開発された²⁰。PTX は脂溶性で分子量が大きいという特性により、腹腔内投与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²¹、腹膜播種に対する治療効果が高いことが予想される。また、腹腔内投与後の血中濃度の上昇は軽微であるため²⁰、全身化学療法と安全に併用可能と考えられる。欧米では、卵巣癌の腹膜播種に対して PTX 腹腔内投与が全身化学療法と併用され、多くの臨床試験により安全性と有効性が確認されている^{20,22-24}。全身化学療法と比較する第Ⅲ相試験では 16 ヶ月の生存期間の延長を認め²⁴、NCI 推奨レジメンの一つとなった。

腹膜播種陽性胃癌に対しては、本邦より PTX 腹腔内投与の有効性が報告されてきた^{21,25}。東京大学医学部附属病院では、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・腹腔内併用療法の

臨床試験を施行した^{26,27}。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、PTX 腹腔内投与の推奨投与量を 20mg/m²に決定した。第Ⅱ相試験では1年全生存率 78%、奏効率 56%であり、腹水量の減少を 62%、腹水細胞診陰性化を 86%に認めた。また、腹膜播種による腸管狭窄の改善を 83%、水腎症の改善を 67%に認めた。主な有害事象 (Grade3 以上) は、白血球減少 (18%)、好中球減少 (38%)、ヘモグロビン減少 (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て第Ⅱ相試験を実施した²⁸。その結果、1年全生存率 77%と先行する試験と同等の成績が得られた。主な有害事象 (Grade3 以上) も、好中球減少 (34%)、白血球減少 (23%)、ヘモグロビン減少 (9%) と同様の結果であった。腹腔ポート関連合併症としては、感染およびカテーテル閉塞を 35 例中各 3 例に認めた。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)²⁹。主な有害事象は、好中球減少 (50%)、白血球減少 (25%)、貧血 (13%)、食欲不振 (10%)、下痢 (9%)、疲労 (8%) であり、治療関連死亡は認めなかった。

以上の臨床試験の結果より、PTX 腹腔内投与と全身化学療法の併用は腹膜播種を伴う胃癌症例の QOL の改善や生存期間の延長をもたらすことが示唆された。しかし、腹腔内投与による腹膜播種の長期にわたる制御が可能となった一方で、原発巣や他臓器転移の制御には限界があり、他臓器転移が予後を規定することも少なくないことが明らかとなった。そして、更なる生存期間の延長のためには、より強力な全身化学療法を PTX 腹腔内投与と併用するレジメンの開発が必要と考えるに至った。2006 年に S-1+PTX 経静脈・腹腔内併用療法が考案された時点では、複数の S-1 併用レジメンが標準治療の候補と考えられていたが、その後の臨床試験結果に基づき S-1+CDDP 併用療法が切除不能進行・再発胃癌に対する標準治療となった。S-1+CDDP 併用療法と PTX 腹腔内投与との併用により高い治療効果が期待されるため、第Ⅰ相試験を実施した。S-1/シスプラチン併用療法における推奨投与量は S-1 80mg/m²、シスプラチン 60mg/m²であり、用量制限毒性 (DLT) は好中球減少であった。S-1/パクリタキセル経静脈投与との併用レジメンにおけるパクリタキセル腹腔内投与の RD は 20mg/m²であり、DLT は好中球減少であった²⁶。以上より、本試験では好中球減少が DLT となることが予想される。S-1/シスプラチン併用療法は S-1/パクリタキセル経静脈投与より好中球減少の発現頻度が高いため、パクリタキセル腹腔内投与の RD は 15~20mg/m²と推定される。以上の考察に基づき、S-1 とシスプラチンの用量を両者併用療法における RD から開始し、パクリタキセル腹腔内投与の用量を 15mg/m² (レベル 1) から 20mg/m² (レベル 2) に増量する設定とした。腹膜播種陽性胃癌 9 例が登録され、1 コース終了時までには用量制限毒性は出現せず、推奨投与量を 20mg/m²に決定した。また、治療前に腹腔洗浄細胞診が陽性であった 7 例中 4 例において 1 コース治療後には陰性化を認め、治療後に二次審査腹腔鏡を施行した 3 例では腹膜播種の縮小が確認された。第Ⅰ相試験により本併用化学療法の安全性が確認され、有効性についても有望な結果が得られたため、本試験により決定した推奨投与量を用いて、多施設共同の第Ⅱ相試験を実施する方針となった。

【別添3】「腹膜播種を伴う胃がんに対する S-1/シスプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

選択基準

以下の基準を全て満たす症例を対象とする。

- 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
- 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た症例
- 3) 前化学療法を受けていない症例
- 4) 登録前 14 日以内の測定データにより以下の骨髄・肝・腎機能を有する症例
 - ① 好中球数 : 1,500/mm³ 以上
 - ② 血色素量 : 8.0g/dL 以上
 - ③ 血小板数 : 10×10⁴/mm³ 以上
 - ④ AST (GOT), ALT (GPT) : 100U/L 以下
 - ⑤ 総ビリルビン : 2.0mg/dL 以下
 - ⑥ クレアチニンクリアランス : 60mL/min 以上 (Cockcroft-gault 式による推定値)
- 5) Performance Status (ECOG scale) : 0~1 の症例
- 6) 3 ヶ月以上の生存が期待される症例
- 7) 年齢 : 20 歳以上 75 歳未満の症例
- 8) 経口摂取可能な症例
- 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

除外基準

以下のうち 1 つでも該当する症例は除外し、本試験の対象としない。

- 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
- 2) 登録時に同時活動性の重複癌を有する症例
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 妊婦または授乳婦および妊娠の可能性（意思）のある女性
- 9) 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

【別添4】「腹膜播種を伴う胃がんに対するS-1／シスプラチン＋パクリタキセル腹腔内投与併用療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

7.1. 主要評価項目

7.1.1. 1年全生存割合

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については、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。

7.2. 副次的評価項目

7.2.1. 無増悪生存期間

登録日を起算日として、試験としての治療観察期間内で以下に定義するイベント日のうち最も早い日までを無増悪生存期間と定義する。

毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。

イベント日の定義

- ・画像検査により腫瘍の増悪（PD）が確認された日（検査日）
- ・画像検査によらずに臨床的に増悪と判断された日（臨床的判断日）
- ・腫瘍増悪より前に死亡した症例では死亡

打ち切りの定義

- ・転院などの理由により当該施設での治療継続が不可能となった場合は、当該施設における最終診療日
- ・試験としての治療観察期間の終了日に試験治療が継続されている場合には、治療観察期間の終了日

7.2.2. 治療成功期間

登録日を起算日として、試験としての治療観察期間内で以下に定義する試験治療の中止決定（イベント）日のうち最も早い日までを治療成功期間とする。

中止決定（イベント）日の定義

- ・画像検査により腫瘍の増悪（PD）が確認された日（検査日）
- ・画像検査によらずに臨床的に無効と判断された日（臨床的判断日）
- ・有害事象、患者拒否などにより、試験治療を中止した症例では治療中止決定日
- ・治療中止の決定以前に死亡した症例では死亡
- ・上記以外の理由により、主治医が治療の継続が不適切であると判断した症例は、治療中止を判断した日

打ち切りの定義

- ・転院などの理由により当該施設での治療継続が不可能となった場合は、当該施設における最終診療日
- ・治療により手術可能となった症例では手術日
- ・試験としての治療観察期間の終了日に試験治療が継続されている場合には、治療観察期間の終了日

7.2.3. 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。

7.2.4. 腹腔洗浄細胞診陰性化割合

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。

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。

7.2.5. 有害事象発現状況

試験責任（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、自覚症状は診察時の問診、身体所見等により実施する。

【別添5】「腹膜播種を伴う胃がんに対する S-1／シスプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：先進医療告示から3年間

登録締切 先進医療告示の1年後

予定症例数：50例

既に実績のある症例数：9例（第I相試験登録症例）

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	胃癌、 腹膜播種	(自)	軽快	本療法を6コース施行し、原発巣縮小、腹腔洗浄細胞診陰性化および腹膜播種縮小を認めた。
年齢 69歳 性別 男・女		26年8月18日 (至) 26年8月21日		
整理番号2	胃癌、 腹膜播種	(自)	軽快	本療法を6コース施行し、原発巣縮小、腹腔洗浄細胞診陰性化および腹膜播種縮小を認めた。
年齢 27歳 性別 男・女		26年10月21日 (至) 26年10月24日		
整理番号3	胃癌、 腹膜播種	(自)	軽快	本療法を3コース施行し、原発巣縮小、腹腔洗浄細胞診陰性化および腹膜播種縮小を認めた。
年齢 53歳 性別 男・女		26年10月15日 (至) 26年10月18日		

他 4例

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	胃癌、 腹膜播種	(自)	増悪	本療法を3コース施行するも、腹腔洗浄細胞診陽性持続、腹膜播種増悪を認めた。
年齢 58歳 性別 男・女		26年10月8日 (至) 26年10月11日		
整理番号2	胃癌、 腹膜播種	(自)	増悪	本療法を3コース施行するも、腹腔洗浄細胞診陽性持続、腹膜播種増悪を認めた。
年齢 26歳 性別 男・女		26年10月8日 (至) 26年10月11日		

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

切除不能進行・再発胃癌の標準治療である S-1+CDDP 併用療法の第III相試験の成績⁹を基に1年生存割合の閾値を54%、本療法の第I相試験における成績および S-1+PTX 経静脈・腹腔内併用療法と S-1+CDDP 療法を比較する第III相試験²⁹の成績を参考に期待値を73%とした。登録期間を1年、追跡期間を登録終了後1年、有意水準を両側5%、検出力を80%とした場合、必要な症例数は SWOG One Sample Nonparametric Survival Program (<http://www.swogstat.org/statoolsout.html> Biometrics 38,29-41,1982) により43例と推計された。患者の途中脱落を考慮して、50例を登録症例数と設定した。

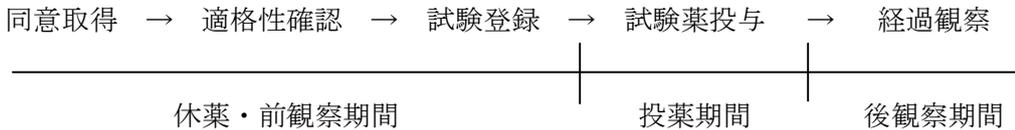
【別添6】「腹膜播種を伴う胃がんに対するS-1／シスプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

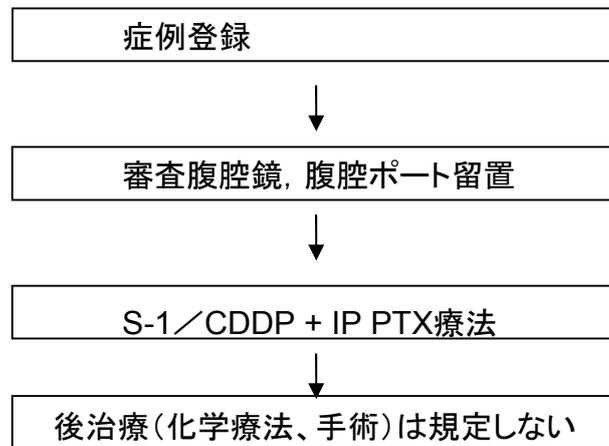
6.1. 試験の種類・デザイン

多施設共同の非対照探索的臨床試験

6.2. 試験のアウトライン



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。画像診断はCTおよび注腸造影により、担当医師が以下の所見を参考にして総合的に判断する。



CT

- ・ 腹膜表面の結節
- ・ (造影効果を伴う) 腸管壁の肥厚
- ・ 大網の濃度上昇
- ・ 腹水貯留（他の原因の除外が必要）
- ・ 壁側腹膜の肥厚
- ・ 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、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。
- ・ 術前診断に反して腹膜播種が確認できない場合は不適格扱いとする。ただしその後開腹手術が施行された際に、審査腹腔鏡では観察できなかった部位（網嚢内など）に腹膜播種が確認された場合は、術後に登録を行うことも可能とする。
- ・ 既に開腹または審査腹腔鏡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。

試験治療を 6.4.8.の項に定める期間継続し、症例登録が完了した時点から 1 年後に主要評価項目および副次的評価項目の解析を行う。

症例登録完了の 5 年後（解析終了の 4 年後）まで追跡を行う。

6.3.被験者の試験参加予定期間

被験者の試験参加期間は約 6 週間～約 2 年間、前観察期間は約 2 週間、後観察期間は 4 週間を予定する。試験薬投与期間は、有害事象発生状況や治療奏効期間により異なり、1 日～約 2 年間となる。

6.4.試験薬の用法・用量、投与期間

6.4.1. S-1/シスプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法

35 日を 1 コースとし、S-1 は標準量(80mg/m²)を 21 日間内服し、14 日間休薬する。シスプラチンは第 8 日目に 60mg/m²を経静脈投与し、パクリタキセルは第 1, 8, 22 日目に 20mg/m²を腹腔内投与する。

パクリタキセル IP	20mg/m ²	↓	↓	↓
シスプラチン IV	60mg/m ²		↓	
S-1 内服	80mg/m ²			
		1	8	21 22 35 日

6.4.2 .S-1 の投与

- ① S-1 の初回投与量は下記の基準量とする

体表面積	S-1 基準量	朝-昼-夕
1.25m ² 未満	80mg (20mg×4) /day	2-0-2
1.25m ² 以上 ~ 1.5 m ² 未満	100mg (25mg×4) /day	2-0-2
1.5 m ² 以上	120mg (20mg×6) /day	3-0-3

- ② 朝食後及び夕食後の 1 日 2 回経口投与を行う。
- ③ 21 日間の投与とその後の 14 日間の休薬を 1 コースとして投与を行う。

その他、注意事項については添付文書を参照すること。

6.4.3 シスプラチンの投与

- ①シスプラチンの初回投与量は 60mg/m² とする。
- ②各コースの投与開始日に開始基準を満たしていることを確認した後に投与する。
- ③投与前後は十分な尿量確保のため水分負荷を行い、悪心・嘔吐に対する制吐剤やステロイド等の支持療法も積極的に行う。
- ④心疾患が疑われる、または、胸・腹水がある場合には過剰な水分負荷にならないように注意する。
- ⑤有害事象発現時の投与量の変更は、6.4.5.の項に定める基準に従う。
- ⑥第 8 日目のシスプラチン投与予定日の前日または当日（シスプラチン投与前）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行う。全ての条件を満たしていない場合にはシスプラチンの投与を1日単位で延期する。コース内におけるシスプラチン投与の延期は7日までとし、day 15までに、投与基準を満たさず投与できなかった場合、スキップする。なお、スケジュール調整（外来日調整等）のため投与予定日より投与日が前後する場合、投与予定日-2～投与予定日+3日（土日祝日を除く）は許容する。その他、注意事項については添付文書を参照すること。

シスプラチン投与開始基準

- ・ 好中球数 : 1,500/mm³以上
- ・ 血小板数 : 7.5×10⁴ /mm³以上
- ・ 血清クレアチニン : 1.5mg/dL以下

ただし、薬剤との因果関係が否定できない Grade2 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。

6.4.4. パクリタキセルの投与

- ①各コースの投与開始日と第8日目、第22日目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。
- ②投与前には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。

③腹腔内投与の実際は以下の方法による。

- ・ 生理食塩水 500ml を腹腔ポートより1時間で投与する。
- ・ 続いて、パクリタキセルを生理食塩水 500ml に溶解し、インラインフィルターを通して腹腔ポートより1時間で投与する。

④第8日目、第22日目のパクリタキセル投与予定日の前日または当日に下記基準を全て満たしていることを確認した後に投与を行う。全ての条件を満たしていない場合には投与を1日単位で延期する。コース内におけるパクリタキセル投与の延期は7日までとし、day 15もしくはday29までに、投与基準を満たさず投与できなかった場合、スキップする。なお、スケジュール調整（外来日調整等）のため投与予定日より投与日が前後する場合、投与予定日-2～投与予定日+3日（土日祝日を除く）は許容する。

その他、注意事項については添付文書を参照すること。

パクリタキセル投与開始基準

- ・ 好中球数 : 1,000/mm³以上
- ・ 血小板数 : 7.5×10⁴ /mm³以上

ただし、薬剤との因果関係が否定できない Grade2 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。

第1、22日目

経静脈投与	前投薬	
腹腔内投与	生食 500ml	PTX+生食 500ml
	0	1 2時間

第8日目

経静脈投与	前投薬	CDDP+生食			
腹腔内投与		生食 500ml	PTX+生食 500ml		
	0	0.5	1.5	2.5	3.5時間

6.4.5.投与量の変更基準

下記の有害事象が発現した場合は、変更基準に従い、投与量を変更する。

有害事象	S-1	シスプラチン	パクリタキセル
好中球数 500/mm ³ 未満	1 レベル減量	1 レベル減量	変更なし
発熱性好中球減少症 Grade3			
血小板数 5.0×10 ⁴ /mm ³ 未満			
総ビリルビン >3.0mg/dL			
クレアチニン >1.5mg/dL			
非血液毒性 Grade3 以上			
非血液毒性 Grade2 (2 回以上)			
PTX ip に関連した腹痛などの有害事象	変更なし	変更なし	5mg/m ² 減量
腹腔ポートに関連した有害事象			スキップ*1

*1：腹腔ポート感染やカテーテル閉塞などの有害事象がみられた場合は、腹腔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

S-1 の用量レベル

薬剤	用量レベル	用量・用法			投与日
		< 1.25m ²	1.25m ² ≤ < 1.5 m ²	1.5 m ² ≤	
S-1	体表面積	< 1.25m ²	1.25m ² ≤ < 1.5 m ²	1.5 m ² ≤	
	レベル0	80	100	120	mg/body/day day 1-21
	レベル-1	65	80	100	mg/body/day day 1-21
	レベル-2	50	65	80	mg/body/day day 1-21

CDDP の用量レベル

薬剤	用量レベル	用量・用法	投与日
CDDP	レベル0	60 mg/m ²	day 8
	レベル-1	50 mg/m ²	day 8
	レベル-2	40 mg/m ²	day 8
	レベル-3	30 mg/m ²	day 8
	レベル-4	なし	—

シスプラチンによる有害事象によりシスプラチンの継続が困難と判断された場合は、シスプラチンのみ中止し、S-1 とパクリタキセルの腹腔内投与を継続する方法も可能とする。

6.4.6.同一コース内の S-1 の休薬、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、ただちに 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。
- S-1 休薬日より 28 日を超えても回復が認められない場合は、治療観察期間を終了（当該症例の試験を中止）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、臨床症状から試験責任（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/mm³ 未満 (Grade3 以上)
- 血小板数 : 5.0×10⁴ /mm³ 未満 (Grade3 以上)
- 血清クレアチニン : >1.5mg/dL
- 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 : 1,500/mm³ 以上
(ただし、好中球数が 1,000/mm³ 以上 1,500/mm³ 未満の場合は、当該コースに限り S-1 を 1 段階減量の上、投与を開始することも可能とする。)
- 血小板数 : 7.5×10⁴ /mm³ 以上
- 血清クレアチニン : 1.5mg/dL 以下
- 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

6.4.7.次コース開始時の投与開始基準

- 各コース開始予定日もしくは前日に、以下の基準を満たしていることを確認し、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。
- 有害事象による休薬期間は最長 28 日間までとし、それ以上長くなる場合はその症例に対する治療観察期間を終了（当該症例の試験を中止）する。
- コース投与開始基準における、その他毒性については、臨床症状から、試験責任（分担）医師が次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。

次コース投与再開基準

- ・ 好中球数：1,500/mm³ 以上
(ただし、好中球数が 1,000/mm³ 以上 1,500/mm³ 未満の場合は、当該コースに限り S-1 を 1 段階減量して、投与を開始することも可能とする。)
- ・ 血小板数：7.5×10⁴/mm³ 以上
- ・ 血清クレアチニン：1.5mg/dL 以下
- ・ 感染を疑わせる発熱などの臨床症状がない
- ・ 非血液毒性が 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、または治療継続の妨げとなる有害事象を認めるまで継続する。

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 T20 テガフル 20mg、ギメラシル 5.8mg、オテラシルカリウム 19.6mg		
性状	白色の粉末および粒を含む不透明硬カプセル剤	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		

シスプラチン

商品名：ランダ注、ブリプラチン注、シスプラチン点滴静注「マルコ」、シスプラチン注「日医工」、シスプラチン点滴静注液「マイラン」、プラトシン注

含有量：10mg, 25mg, 50mg/1 バイアル

性状：無色～微黄色透明の液

貯法：遮光、室温保存

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

治療観察期間中は、S-1、シスプラチン、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試験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。

6.6.2.併用注意薬

- ・S-1の併用禁忌、注意薬は以下の通りである。

禁忌：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

注意：フェニトイン、ワルファリンカリウム

- ・シスプラチンの併用注意薬

抗悪性腫瘍剤、パクリタキセル、アミノグリコシド系抗生物質、塩酸バンコマイシン、フロセミド、ピレタニド、フェニトイン

- ・パクリタキセルに対する併用注意薬は以下の通りである。

抗悪性腫瘍剤、シスプラチン、トキソルピシン塩酸塩、ビタミンA、アゾール系抗真菌剤、マクロライド系抗生剤、ステロイド系ホルモン剤、ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネル阻害剤、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

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-HT₃受容体拮抗薬（セロトーン、カイトリル、ナゼア等）とデキサメタゾンの予防的投与は可とする。
- 2) 下痢に対する予防（半夏瀉心湯、腸管アルカリ化等）は行ってもよい。
- 3) G-CSF製剤（ノイアップ、グラン、ノイトロジン等）を使用する場合は以下の基準に従う。ただし、試験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/mm³
 - ・発熱（38.0℃以上）を伴う Grade3（1,000/mm³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 Grade3 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/mm³を越えた時点で中止する。

4) 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が、その再開については、試験責任（分担）医師が臨床症状から最終的に判断する。

6.7.1. 休薬・延期・休止（スキップ）・中止の定義

休薬：コース内（連続 7 日間以内）及びコース間（28 日間以内）でのプロトコール治療の再開の可能性のある場合の投与の中断。

延期：S-1 投与の開始を予定日より遅らせること。パクリタキセルの投与を予定日より遅らせることも延期とする。

休止：コース内で治療の再開の可能性はないが、次コース以降のプロトコール治療継続の可能性のある投与の中断。S-1 の休薬期間が連続 8 日以上になる場合には休止とする。当該コースの第 8、22 日目に実施予定のパクリタキセルを休止する場合、「スキップ」と呼ぶ。day 15 までに、CDDP を投与できなかった場合、そのコースの CDDP をスキップする。各薬剤を休止またはスキップした場合も、次コース開始予定日は前コースの day 36 であるが、S-1 最終投与日より（最終投与日の次の日を 1 日目として）14 日目以降に「6.4.7. コース開始規準」を満たした場合、day 29 から day 36 に次コースを開始する。

中止：プロトコール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、シスプラチン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 S-1 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. 症例登録方法

症例登録は被験者識別コードを用いた中央登録方式とする。詳細は別途手順書に定める。

6.11. 試験終了後の対応

試験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、最も有効性が期待される治療に移行する。

6.12. 観察および検査項目

試験期間中は添付のスケジュール表に準じて、観察および検査を行う。ただし、実施施設の状況や患者の状態に応じて、担当医の判断によりその一部を変更することも可能とする。

6.12.1. 患者背景

- 1) 性別、生年月日、身長、体重、PS
- 2) 既往歴、合併症
- 3) 現病歴
- 4) 過去の化学療法および放射線療法の有無とその種類および時期

- 5) 手術歴の有無とその手術日、部位（疾患名）、術式
- 6) 胃癌の転移状況、病期分類のほか、組織型、深達度、リンパ節転移、リンパ管、脈管侵襲など病理組織学的所見

6.12.2.試験薬投与状況

- 1) 当該調査期間における投与した抗癌剤の種類（S-1、シスプラチン、パクリタキセル）
- 2) 投与方法と投与開始日、投与終了日
- 3) 治療開始から2ヵ月間における治療中止の有無とその理由

6.12.3.試験薬および併用薬の服薬状況の確認

当該調査期間における服薬状況を%で評価する。

6.12.4.自覚症状・他覚所見の確認

外来受診時の問診および診察により確認する。症状日誌が有れば参考にする。副作用を示唆する所見として、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、口腔粘膜炎、斑状丘疹状皮疹、皮膚色素過剰、浮動性めまい、味覚異常、末梢神経障害、アナフィラキシー、脱毛症、肺臓炎、筋肉痛、関節痛などの状況を把握する。

6.12.5.有害事象と副作用の確認

有害事象とは薬剤を投与された被験者に生じたすべての好ましくない、あるいは、意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状または病気のことであり、当該薬剤との因果関係の有無は問わないものである。本試験では、第1コース投与直前値に比べてGradeが1以上悪化（Gradeの数値が増した）したものを異常変動とし、有害事象として扱う。

有害事象の調査は、試験責任（分担）医師が、定期的な臨床検査、自覚症状は診察時の問診、身体所見等により実施し、その内容、発現時期・消失時期、程度、処置、転帰、重篤性評価、試験薬との関連性等をカルテおよび症例報告書に記載する。発現した症状は、CTCAE v4.0に準じて判定する。有害事象と薬剤との因果関係を評価し、S-1、シスプラチン、パクリタキセルのいずれか一つまたは複数の薬剤との因果関係を否定できない有害事象を、副作用として集計する。

6.12.6.血圧、脈拍数

6.12.7.血液検査値

白血球数、赤血球数、血色素量、血小板数、白血球分画

6.12.8.血液生化学検査

アルブミン、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、総ビリルビン、血清クレアチニン、血清電解質 (Na, K, Ca)、CRP

6.12.9.尿検査

尿蛋白、尿糖

6.12.10.画像診断

胸腹部 X 線、胸腹部造影 CT、上部消化管内視鏡、必要に応じて、腹部超音波、MRI、全身 PET、骨シンチ、脳 CT などの精密検査を施行する。

6.12.11.腹腔洗浄細胞診

パクリタキセル腹腔内投与前に腹腔ポートより生理食塩水 100-200cc を注入し、腹腔洗浄液を回収する。腹腔洗浄液を細胞診に提出し、Papanicolaou 染色により癌細胞の有無を判定する。

スケジュール表

項目	休薬・前 観察期間	投与期間					後観察 期間	
		1	8	22	35	1 か月 ごと		10 週 ごと
時期	2~4 週前	1	8	22	35	1 か月 ごと	10 週 ごと	終了後 適宜
受診	受診	受診	受診	受診				受診
同意取得	○							
患者背景の確認	○							
シスプラチン投与			↓					
パクリタキセル投与		↓	↓	↓				
S-1 内服								
自覚症状・他覚所見	○	○	○	○				○
有害事象の観察 ^a	○							○
血圧測定	○	○	○	○				○
脈拍測定	○	○	○	○				○
体重測定	○	○	○	○				○
血液学的検査 ^b	○	○	○	○				○
生化学検査 ^c	○	○	○	○				○
尿検査	○	○	○	○				○
腫瘍マーカー	○					○		○
胸部 X 線検査	○	○						○
心電図検査	○							
腹部 CT 検査	○						○	○
上部消化管内視鏡	○						○	○
腹腔洗浄細胞診		○						○

【別添7】「腹膜播種を伴う胃がんに対する S-1/シスプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法」の先進医療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（申請書類より抜粋）

先進医療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

先進医療名及び適応症：腹膜播種を伴う胃がんに対する S-1/シスプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法／ 腹膜播種を伴う胃癌	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> 要（消化器内科若しくはそれに相当の内科、腫瘍内科若しくはそれに相当する診療科または消化器外科若しくはそれに相当の外科）・不要
資格	<input type="checkbox"/> 要（日本外科学会専門医制度による外科専門医、日本内科学会認定総合内科専門医または日本臨床腫瘍学会がん薬物療法専門医）・不要
当該診療科の経験年数	要（ ）年以上・ <input type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要〕
その他（上記以外の要件）	レジメンを問わない抗癌剤腹腔内投与の経験1例以上
II. 医療機関の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> 要（消化器内科若しくはそれに相当の内科、腫瘍内科若しくはそれに相当する診療科または消化器外科若しくはそれに相当の外科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：経験年数10年以上の医師が3名以上
他診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：麻酔科の常勤医師が1名以上
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input type="checkbox"/> 要（薬剤師 ））・不要
病床数	<input type="checkbox"/> 要（200 床以上）・不要
看護配置	<input type="checkbox"/> 要（10対1看護以上）・不要
当直体制	<input type="checkbox"/> 要（外科 または 内科）・不要
緊急手術の実施体制	<input type="checkbox"/> 要・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input type="checkbox"/> 要・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input type="checkbox"/> 要・不要

倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：2ヵ月に1回以上
医療安全管理委員会の設置	<input type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ 症例以上）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリング*の実施体制が必要 等）	
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・不要
その他（上記以外の要件）	

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。