

平成29年4月4日

患者申出療養評価会議
座長 殿

東京大学医学部附属病院
先進医療・患者申出療養委員会
委員長 南学 正臣

患者申出療養告示番号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」に係るモニタリング報告結果について（報告）

患者申出療養告示番号1「患者申出療養告示番号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」に関して、第三回患者申出療養評価会議後の指摘事項に係って、「最初の20例が登録され3コースの治療が終了した時点のモニタリングの報告を行う」と回答を提出しております。

平成29年3月28日に当該療養のモニタリング担当者より、「最初の20例が登録され3コースの治療が終了した時点のモニタリング報告」が先進医療・患者申出療養委員会に提出され、当委員会で検討した結果を以下に示します。

1. 逸脱

5症例において尿検査と血液検査の一部欠測が認められているものの、当該療法の安全性の評価に影響を与えるものとは考えにくいと判断しました。

2. 重篤有害事象

2症例において原病の悪化に伴う死亡が、3症例において好中球減少や下痢による入院処置が認められましたが、いずれも先進医療で実施された臨床試験においても認められた内容で、発生頻度も先行試験を上回っていないことから、安全性も先進医療実施時と異なるものではないと判断いたしました。

3. その他の有害事象

試験対象薬遅延・減量・休薬の原因となった有害事象及び血液検査、自覚症状における有害事象が認められておりますが、いずれも先進医療で実施された臨床試験においても認められた内容で、発生頻度も先行試験を上回っていないことから、安全性も先進医療実施時と異なるものではないと判断いたしました。

以上の結果より、一部、試験実施計画書からの逸脱が認められたものの、全体としては、当該試験が安全に実施され、データが正確に収集されていることを確認いたしましたのでご報告いたします。

以上

平成 29 年 3 月 28 日

中央モニタリング報告書

研究代表者

東京大学医学部附属病院 外来化学療法部
石神 浩徳 殿

電助システムズ株式会社

モニタリング責任者 鈴木 則之

下記の臨床研究について、中央モニタリングを行いましたので、その結果について報告いたします。

記

研究課題名	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・腹腔内併用療法の臨床研究 (研究実施計画書番号： P2016010)
研究実施 予定期間	患者申出療養承認から 1 年間 (予定) (2016 年 10 月～2017 年 10 月予定)
中央 モニタリング 実施日時	平成 29 年 3 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 24 日 (平成 29 年 3 月 24 日 時点で EDC に入力されているデータ (最初の 20 例が 登録され 3 コースの治療が終了した時点のデータ) を用いて実施)
中央 モニタリング 実施者	電助システムズ株式会社 堀川 真由美
モニタリング 報告書 確認者	東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター 赤堀 眞

0. 登録状況

二次登録例 100 例

0.1. 参加施設別登録数

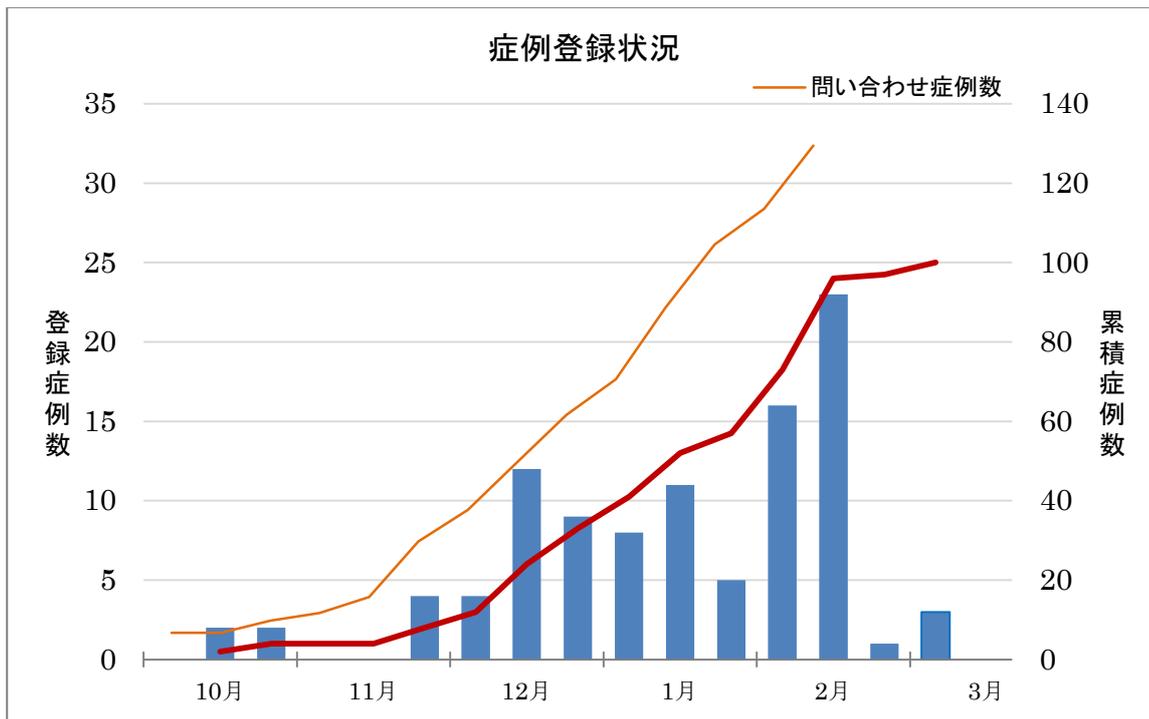
一次登録

施設名	症例数
東京大学	15
関東労災病院	14
新潟県立がんセンター	16
帝京大学	14
名古屋大学	10
斗南病院	7
鹿児島大学病院	7
近畿大学	6
大阪警察病院	3
愛知がんセンター	3
坪井病院	3
九州がんセンター	2
大阪府立成人病センター	2
金沢大学附属病院	2
自治医科大学	1
九州医療センター	1
北野病院	1
福島県立医大	1
国立国際医療研究センター	1
合計	109

二次登録

施設名	症例数
東京大学	15
関東労災病院	14
新潟県立がんセンター	12
帝京大学	11
名古屋大学	9
斗南病院	7
鹿児島大学病院	7
近畿大学	5
大阪警察病院	3
愛知がんセンター	3
坪井病院	3
九州がんセンター	2
大阪府立成人病センター	2
金沢大学附属病院	2
自治医科大学	1
九州医療センター	1
北野病院	1
福島県立医大	1
国立国際医療研究センター	1
合計	100

0.2. 集積ペース (2017年3月24日時点)



1. 適格性の検討

1.1. 適格性の検討

登録完了された症例のうち適格性に問題のある症例はない。

1.2. 治療中止前の中止例

登録後、プロトコール治療開始前に治療中止となった症例ない。

2. 背景因子・治療の集計

対象：20 例

登録時の背景因子

	n=20
年齢（歳）	
中央値	62.5
最小-最大	42 - 83
性別	
男	10
女	10
ECG PS	
0	12
1	7
2	1

治療前報告

	n=20
主な組織型	
por	4
por1	1
por2	8
muc	1
sig	4
tub1	2
肉眼型	
2 型	1
3 型	6
4 型	13

	n=20
規定第 12 版分類	
P0	2
P1	1
P2	3
P3	11
P2-3（画像診断）	1
未実施	2

	n=20
遠隔転移	
腹膜（P1）	17
腹腔細胞診（CY1）	13
右卵巣	2
左卵巣	2
領域リンパ節	5
腹部リンパ節	0

3. 治療経過要約

治療経過要約

	n=20
試験治療継続中・試験治療終了	
試験治療継続中	17
試験治療終了	3

	n=3
終了理由	
腫瘍増悪	1
全身状態悪化	2

試験治療終了理由詳細

4. プロトコール逸脱の可能性の検討

プロトコール逸脱症例一覧

被験者識別コード	逸脱の内容	逸脱した理由等
prTKY008	検査の欠測	1, 2, 4 コース Day1：尿糖、尿蛋白の欠測 1, 2, 3 コース Day1, 8：CL の欠測
prKTR001	検査の欠測	1 コース Day1：尿糖、尿蛋白の欠測
prKTR011	検査の欠測	1～2 コース Day1：尿糖、尿蛋白の欠測
prNGT001	検査の欠測	2～4 コース Day1：CRP の欠測
prNGT004	検査の欠測	2～4 コース Day1：CRP の欠測

5. 安全性の評価

5.1. 重篤な有害反応/有害事象

Grade5 の有害事象

No	被験者識別コード	年齢	性別	有害事象名	転帰	被疑薬	因果関係	詳細
1	prKTR001	70	女	原病死	死亡	S-1	無	患者申出療養としての施行に先立ち、自費診療で本療法を施行しており、重篤な副作用を認めなかった。患者申出療養として本療法を開始した後、原病の進行に伴う体力低下が徐々に進化したため、治療終了とした。化学療法施行による有害事象は特に生じない状況の中で最期を迎えた。
						PTX (IP)	無	
						PTX (IV)	無	
2	prKTR010	42	男	原病死	死亡	S-1	無	患者申出療養に先立ち、すでに自費診療で本療法を施行しており、重篤な副作用を認めなかった。患者申出療養として本療法を開始した後、治療に伴う有害事象と考えられる症状は認められなかったものの、体力低下が著明であり、治療の継続を終了する方針とした。徐々に衰弱する中で最期を迎えた。
						PTX (IP)	無	
						PTX (IV)	無	

Grade4 の有害事象の報告はない。

Grade1～3 の有害事象 *判定は判定委員の判断

No	被験者識別コード	年齢	性別	有害事象名	予測性	転帰	被疑薬	因果関係	詳細
1	prTKY004	50	男	発熱性好中球減少症	既知	回復	S-1	否定できない (判定：有)	38.5℃の発熱、Grade 4 の好中球減少を認めたため、入院の上、G-CSF、抗菌薬の投与を行った。治療により回復し、入院から 12 日後に退院した。 発熱性好中球減少症は S-1、パクリタキセル IV の既知の有害事象であり、原因であった可能性が高いと考えられる。
							PTX (IP)	否定できない (判定：無)	
							PTX (IV)	否定できない (判定：有)	
2	prTKY007	73	男	下痢 Grade3	既知	回復	S-1	否定できない (判定：有)	頻回の下痢が出現したため、入院の上、輸液を行った。その後回復し、退院した。 下痢は S-1 およびパクリタキセルの既知の有害事象であり、発現時期からも両薬剤との因果関係が疑われる。ただし、2 コース目まではグレード2以上の下痢は発現しなかったこと、および、市中で感染性腸炎が流行していることを考慮すると、薬剤の副作用とは断定できないと考える。
							PTX (IP)	否定できない (判定：有)	
							PTX (IV)	否定できない (判定：有)	
3	prKTR009	83	女	発熱性好中球減少症	既知	回復	S-1	否定できない (判定：有)	38.4℃の発熱、Grade 4 の好中球減少を認めたため、入院の上、G-CSF、抗菌薬の投与を行った。治療により 4 日後には回復した。 発熱性好中球減少症は S-1、パクリタキセル IV の既知の有害事象であり、原因であった可能性が高いと考えられる。
							PTX (IP)	不明 (判定：無)	
							PTX (IV)	不明 (判定：有)	

5.2. 試験対象薬遅延・減量・休薬の原因となった有害事象反応/有害事象

対象：20例

1、各コース開始日（day1）遅延理由：2例

理由	例数	割合	件数
食欲不振	1	2%	2
発熱性好中球減少症	1	2%	1

2、各コース day8 投与日（PTX）遅延理由：3例

理由	例数	割合	件数
カテーテル閉塞	1	2%	3
腹腔ポート周囲炎	1	2%	1
感染性胃腸炎	1	2%	1

3、休薬の理由：試験薬別 S-1:3例、PTXiv:1例

試験薬	理由	例数	割合	件数
S-1	経口摂取困難	3	7%	5
	腸管通過障害	1	2%	1
PTX iv	全身状態低下	1	2%	1

4、減量の理由：試験薬別 S-1:5例、PTXiv:4例

試験薬	理由	例数	割合	件数
S-1	Ccr 低下	4	10%	4
	好中球減少	1	2%	1
PTX iv	手術後のため	1	2%	7
	腎障害	1	2%	1
	好中球減少	1	2%	1
	白血球減少	1	2%	1

5.3. 一般的な有害事象 (CTCAE ver4.0-JCOG による)

JCOG 共用基準値範囲を用いて Grading を行った。

有害事象 (CTCAE v4.0 Term 日本語)	Grade					G1-4	G3/4	対象 例数
	0	1	2	3	4			
白血球減少	11	0	6	1	2	45%	6%	20
好中球数減少	5	4	7	1	3	75%	8%	20
貧血	1	10	9	0	0	95%	0%	20
血小板数減少	14	6	0	0	0	30%	0%	20
低アルブミン血症	0	15	3	2	0	100%	4%	20
AST (GOT) 増加	12	8	0	0	0	40%	0%	20
ALT (GPT) 増加	14	6	0	0	0	30%	0%	20
ALP 増加	12	5	2	1	0	40%	2%	20
血中ビリルビン増加	19	0	1	0	0	5%	0%	20
クレアチニン増加	17	2	1	0	0	15%	0%	20
その他の異常値								
低ナトリウム血症	11	8	0	1	0	45%	5%	20
高ナトリウム血症	20	0	0	0	0	0%	0%	20
低カリウム血症	13	6	0	1	0	35%	5%	20
高カリウム血症	15	5	0	0	0	25%	0%	20
蛋白尿	17	1	2	0	0	15%	0%	20

(その他の有害事象)

有害事象 (CTCAE v4.0 Term 日本語)	Grade					G1-4	G3/4	対象 例数
	0	1	2	3	4			
発熱性好中球減少症	18	0	0	2	0	10%	10%	20
腹痛	15	4	1	0	0	25%	0%	20
腹部膨満感	18	2	0	0	0	10%	0%	20
便秘	10	8	2	0	0	50%	0%	20
下痢	12	6	1	1	0	40%	5%	20
口腔粘膜炎	16	3	1	0	0	20%	0%	20
悪心	10	9	1	0	0	50%	0%	20
嘔吐	16	4	0	0	0	20%	0%	20
顔面浮腫	20	0	0	0	0	0%	0%	20
四肢浮腫	19	1	0	0	0	5%	0%	20
疲労	16	4	0	0	0	20%	0%	20
発熱	18	2	0	0	0	10%	0%	20
倦怠感	15	4	1	0	0	25%	0%	20
体重減少	19	0	1	0	0	5%	0%	20
食欲不振	12	6	2	0	0	40%	0%	20
関節痛	20	0	0	0	0	0%	0%	20
筋肉痛	20	0	0	0	0	0%	0%	20
味覚異常	14	5	1	0	0	30%	0%	20
末梢性感覚ニューロパチー	11	7	2	0	0	45%	0%	20
しゃっくり	20	0	0	0	0	0%	0%	20
脱毛症	7	10	3	0	0	65%	0%	20
爪変色	18	2	0	0	0	10%	0%	20
手掌足底発赤知覚不全症候群	17	2	1	0	0	15%	0%	20
斑状丘疹状皮疹	18	1	1	0	0	10%	0%	20
皮膚色素過剰	18	2	0	0	0	10%	0%	20

【腹腔ポート関連合併症】

腹腔ポート周囲炎 (G2 : 1 件)、カテーテル閉塞 (G1 : 1 件)

【上記以外の Grade2 以上の有害事象】

なし

プロトコール治療期間中の最悪グレード

対象：20例

Grade2以上の非血液毒性を発現した症例の割合

最悪グレード	例数	割合
Grade2	9	45%
Grade3	6	30%
Grade4	0	0%

Grade3以上の血液毒性を発現した症例の割合

最悪グレード	例数	割合
Grade3	1	5%
Grade4	3	15%