

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 柴田 大朗 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療の名称	根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期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="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
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。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 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="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-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; margin: 10px 0;"> 本試験で実施可能性を確認した後に検証的試験が行われる予定となっており、その検証的試験結果をもって判断を下す必要がある </div> <input type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：

「根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期パクリタキセル腹腔内投与併用療法（整理番号 B025）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

近畿大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、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

先進医療の名称：根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期パクリタキセル腹腔内投与併用療法

適応症：根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌

内容：

（先進性）

治療成績が向上している胃癌の中でも、高度進行胃癌の予後は不良である。壁深達度別に胃癌の予後を検討すると、癌が漿膜に浸潤する(SE)と33.0%と低率である。SE胃癌の再発形式を検討すると腹膜再発が最も多く50.4%を占める。腹膜再発の原因は手術時に腹腔内に既に微小転移が生じていると考えられている。このようにSE胃癌の治療成績を向上させるためには、最多の再発形式である腹膜転移をtargetとした新しい治療modalityの開発が急務であると考えられる。

パクリタキセルの腹腔内投与法は、腹膜転移ならびに腹腔内遊離癌細胞に対して治療効果が高いことが予想される治療法である。Ishigamiらが胃癌の腹膜転移に対し、第Ⅰ相試験に引き続き行った第Ⅱ相試験では、1年全生存率78%であった。また有害事象も認容内で、治療関連死はみられなかった。Imanoらは腹腔内に投与したパクリタキセルと直接接触した腹腔内遊離癌細胞は、摂食後24時間後にはapoptosis様の変化を呈すると報告している。また術後パクリタキセル腹腔内投与の安全性についても報告している。つまりパクリタキセルの腹腔内投与は胃癌腹腔内微小転移に対して有用であり、術後の腹膜転移を予防する効果的な治療modalityと考える。本試験で用いるパクリタキセル腹腔内投与を併用した治療レジメンの有効性(生存割合)は既にIshigamiらが先進医療として申請し承認・実施されている「腹膜播種を伴う胃癌に対するTS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法/TS-1+シスプラチン併用療法による第Ⅲ相臨床試験;Phoenix-GC試験」で検証されつつある。従って本試験では腹膜再発を予防する可能性がある本レジメンが、周術期化学療法として適切であるか否かを検証する第Ⅱ相臨床試験として実施する。主要評価項目は治療完遂率、副次評価項目は安全性、全生存期間等である。

(概要)

21日を1コースとし、TS-1は基準量(80mg/m²)を14日間内服し、7日間休薬する。パクリタキセルは第1, 8日目に50mg/m²を経静脈投与、20mg/m²を腹腔内投与する。術前に3コース施行後42日以内(56日間まで許容)に手術を施行する。加えて術術後は21日を1コースとし、パクリタキセルを第1, 8日目に50mg/m²経静脈投与、20mg/m²腹腔内投与を3コース施行する。

(効果)

対象症例群の再発形式として最も多い腹膜転移の抑制効果を期待する。

(先進医療に係る費用)

本治療法に係る医療費は総額：1,860,406円

その中で先進医療に係る費用：136,272円

先進医療に係る費用の内

患者負担：91,200円

企業負担：45,072円

申請医療機関	近畿大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

【第1回目審議】

(1)開催日時：平成26年1月24日(金) 16:30~17:45

(第13回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

近畿大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い、再度、本会議にて審議することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第13回先進医療技術審査部会資料1-14 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B025に対する第13回先進医療技術審査部会における指摘事項
参照

【第2回目審議】

(1)開催日時：平成26年3月19日（水） 17:00～18:43

（第15回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

近畿大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、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）

（別紙3）第15回先進医療技術審査部会資料1－7 参照

（本会議等での指摘事項及び回答）

（別紙4）先進医療B025に対する第15回先進医療技術審査部会における指摘事項
参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

近畿大学医学部附属病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

第13回先進医療技術審査部会

資料1-14

平成26年1月24日

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B025)

評価委員 主担当：山口 _____
副担当：竹内 _____ 副担当：田島 _____ 技術委員：一 _____

先進医療の名称	根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期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	近畿大学医学部附属病院
医療技術の概要	根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌を対象に、周術期のTS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の有効性と安全性を検討する多施設共同単群非盲検第II相試験。主要評価項目は治療完遂率、副次評価項目は安全性、全生存期間等である。登録症例数は50例を予定する。

【実施体制の評価】 評価者：山口 _____

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<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：田島 _____

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
5. 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。）	
<p>1. 説明文書《3. あなたの病気とこの試験の目的について》の説明が不十分かつ不適切で、理解し難い。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 被験者の癌の状態を「既に胃の表面にがんが露出している」と説明しているが、次の項目4. の「漿膜への浸潤が認められる」或いは「進行胃癌の漿膜浸潤」と異なる記述であるため異同が分かりにくい。 ・ 標準治療については「がんを手術で取り除き、術後に抗がん剤による治療を行う」 	

と説明する一方、本臨床試験については「手術の前後に飲み薬の抗がん剤と点滴ならびに腹腔内への抗がん剤の投与をあわせた治療」と説明し、①前者の抗癌剤の処方にかかると説明が無いこと、②後者の飲用抗癌剤と点滴用抗癌剤の書き分けが不正確なこと、③後者において三種類の抗癌剤投与がいずれも手術の前後に行われるのかそうでないのかが不明確なこと、の問題があるため、両者の差異が正確に理解出来ない。

- ・本臨床試験の目的として、「がんの増殖を抑え、胃周囲へのがんの広がりを縮小してから手術することで、がんが再発する可能性を低くし、・・・」と説明しているところ、他臓器への転移が認められないとしか説明されていない者には、癌がどの部分に増殖するのか、胃周囲とは何を指すのかが分からず、治療方法と効果の関連性について説明不足である。

- ・本臨床試験で用いる薬はどれも胃癌に対して有効であることが確認されている旨記載されているが、使用される薬が何と何であるか説明されていない。

- ・本臨床試験を「S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法」と記載しているのは誤りではないか。

- ・腹腔ポートの説明が無いので抗癌剤がどのように投与されるのかが分からない。

- ・東京大学で実施されているという「この治療方法」と、「S-1+シスプラチン併用療法」と比較するために実施中の「この治療方法」の異同が分からず、またそれぞれ何を指すのかが明確でない。

- ・東京大学で対象としている「既に腹膜にがんが広がっている胃癌患者さん」と本臨床試験の対象者の異同が分からない。

- ・第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相の各臨床試験の説明が無いので違いが分からない。

- ・「腹膜播種」「推奨レジメン」の説明が無いので何であるか分からず、また本臨床試験とアメリカ国立がん研究所の推奨レジメンの一つを紹介することの関連性が明確でない。

2. 同《4. 2. 治療の方法》の記載が不適切で分かりにくい。

- ・手術前投与計画の図が2頁に亘って上下に切断されている結果、投与の時期と期間が分からない。ティーエスワンを2週間に亘り毎日服用することが明確に読み取れない。

- ・3コースと言うだけでは、術前抗癌剤投与期間が21日×3の63日間に及ぶことが明確でない。

3. 同《17. 知的財産権と利益相反について》の記載が不十分である。

- ・本臨床試験に用いられる薬剤が製薬会社から無償提供されることが記載されていない。

4. 同《19. この臨床試験の実施体制》の記載が不十分である。

- ・腹腔内化学療法研究会の資金の提供元が示されていない。本臨床試験に関係する者が提供している事実は無いか。

5. 患者相談の対応は整備されている。

(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。)

1. 上記コメント1. に関して

- ・病気の説明として他臓器への転移の有無から入るのは適切でなく、まずは胃癌であること及びその胃癌の状態を本臨床試験との関連で説明を要する点を中心に分かりやすく説明する。
- ・標準治療と本臨床試験の治療内容について、正確に、異同が明確になるように説明する。
- ・本臨床試験の目的について、治療方法と効果の関連性も明確になるように噛み砕いて説明する。
- ・本臨床試験に用いられる薬剤の種類と投与時期・方法について、正確に説明する。
- ・既に臨床試験が行われている他の治療法について、本臨床試験との異同が明確になるよう正確に分かりやすく説明する。
- ・その他、総ての指摘事項に対応して問題点を解消する。

2. 上記コメント2. ~ 4. に関して

- ・総ての指摘事項に対応して問題点を解消する。
- ・3. 及び4. に関しては、同研究会の資金の提供元に本臨床試験関係者が加わっている場合、利益相反事項としてその事実を記載する。

【試験実施計画書等の評価】 評価者：竹内_____

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。)

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。）

漿膜浸潤胃癌の定義について、試験実施計画書のp 12では、胃癌外科医の判断によるとの記載があります。本試験は、多施設で実施することを勘案すると登録される症例に施設間差が生じるのではないかと危惧いたします。

有効性：登録終了後5年間となっていますので、次期の臨床試験デザインを考察する際には、OS を主要評価項目とし、治療完遂率を副次評価項目としては如何でしょうか？

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数			予定試験期間	
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。）				
田島先生から大幅な書き換えの指摘があり、竹内先生からも重要な指摘事項がありました。これらの内容を見ると回答を見たうえで、審議を継続してより完全なものとしてから評価するのが適当ではないかと思えます。				
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B025に対する第13回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期パクリタキセル腹腔内投与併用療法

2014年1月29日

近畿大学医学部附属病院 外科、今野元博

1. 同意説明文書《3. あなたの病気とこの試験の目的について》の説明が不十分かつ不適切で、理解し難い。
 - 1-1. 被験者の癌の状態を「既に胃の表面にがんが露出している」と説明しているが、次の項目4.の「漿膜への浸潤が認められる」或いは「進行胃癌の漿膜浸潤」と異なる記述であるため異同が分かりにくい。
 - 1-2. 標準治療については「がんを手術で取り除き、術後に抗がん剤による治療を行う」と説明する一方、本臨床試験については「手術の前後に飲み薬の抗がん剤と点滴ならびに腹腔内への抗がん剤の投与をあわせた治療」と説明し、①前者の抗癌剤の処方に掛かる説明が無いこと、②後者の飲用抗癌剤と点滴用抗癌剤の書き分けが不正確なこと、③後者において三種類の抗癌剤投与がいずれも手術の前後に行われるのかそうでないのかが不明確なこと、の問題があるため、両者の差異が正確に理解出来ない。
 - 1-3. 本臨床試験の目的として、「がんの増殖を抑え、胃周囲へのがんの広がりを縮小してから手術することで、がんが再発する可能性を低くし、・・・」と説明しているところ、他臓器への転移が認められないとしか説明されていない者には、癌がどの部分に増殖するのか、胃周囲とは何を指すのかが分からず、治療方法と効果の関連性について説明不足である。
 - 1-4. 本臨床試験で用いる薬はどれも胃癌に対して有効であることが確認されている旨記載されているが、使用される薬が何と何であるか説明されていない。
 - 1-5. 本臨床試験を「S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法」と記載しているのは誤りではないか。
 - 1-6. 腹腔ポートの説明が無いので抗癌剤がどのように投与されるのかが分からない。
 - 1-7. 東京大学で実施されているという「この治療方法」と、「S-1+シスプラチン併用療法」と比較するために実施中の「この治療方法」の異同が分からず、またそれぞれ何を指すのかが明確でない。
 - 1-8. 東京大学で対象としている「既に腹膜にがんが広がっている胃癌患者さん」と本臨床試験の対象者の異同が分からない。

1-9. 第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相の各臨床試験の説明が無いので違いが分からない。

1-10. 「腹膜播種」「推奨レジメン」の説明が無いので何であるか分からず、また本臨床試験とアメリカ国立がん研究所の推奨レジメンの一つを紹介することの関連性が明確でない。

【回答】

1-1.

ご指摘に従い、記述を統一し、以下のとおりに修正いたしました。

P5

胃の表面にがんが露出しているが、他の臓器へがんの転移していないと診断された方

P6

進行胃癌の場合、胃の表面にがんが露出しているか否かは CT や他の検査では診断が付きません。

1-2. ①

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正いたしました。

P4: あなたの病状について手術前に診察・検査を行った結果、既に胃の表面にがんが露出しているが、肝臓や肺などの臓器に転移は認められない手術可能な胃癌です。この様な進み具合の胃癌に対しては、がんを手術で取り除き、術後に TS-1 という飲み薬の抗がん剤を 1 年間内服する治療を行うのが一般的です。

1-2. ②③

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正いたしました。

P4: 今回、あなたに先進医療を用いて手術前に TS-1 とパクリタキセルという抗がん剤の点滴ならびに腹腔内への投与を、手術の後にはパクリタキセルの点滴ならびに腹腔内への投与を提案する目的は、

1-3.

【回答】

ご指摘に従い、以下の 2 箇所を修正いたしました。

P4: しかし残念ながらこの治療法を受けた患者さんの中で術後 5 年以内に癌の再発、特に腹膜への再発を生じる方が多数おられます。

P4: がんの増殖を抑え、胃周囲へのがんの広がりや既に腹膜に生じているかもしれない小さい転移を縮小・消失してから手術を行い、また術後にパクリタキセルを点滴ならびに腹腔内に投与することで、がんが再発する可能性（特に胃癌の手術後に最もよく起こる腹膜へ再発する可能性を）を低くし、元気に生活できる期間をより長くすることです。

1-4.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正いたしました。

P4: この臨床試験「根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期化学療法」では、TS-1 ならびにパクリタキセルという 2 種類の薬を使用しますが、この薬はどれも胃がんに対して有効であることが確認され、厚生労働省から使用を許可されているものです。

1-5.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正いたしました。

P4: そのため「根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期化学療法」を厚生労働省より先進医療として承認を受けました。

1-6.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正いたしました。

P4: 腹腔内投与は腹腔ポートより行います。具体的には、下腹部の皮下に埋め込んだ薬剤の注入器（ポート）から細い管を腹腔内に入れておき、パクリタキセルを繰り返し腹腔内に注入します。

1-7. 1-8. 1-9.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正いたしました。

P3: 臨床試験にはいくつかのステップがあり、まず新しい治療法に対して少数の患者さんに協力いただき、安全性について問題がないことを確認するステップがあります（第一段階）。安全性が確認されると次のステップとして、多数の患者さんに協力いただき効果と安全性について確認が行われます（第二段階）。最後に、従来の一般的な治療法と比べる大規模な臨床試験が行われます（第三段階）。そして、新しい治療法が従来の治療法より優れていることが確かめられ

れば、今度はそれが新しい一般的な治療となります。これから説明いたします
第二段階として行われる臨床試験は、「自主臨床試験」と呼ばれるもので、実際の診療に携わる医師が、医学的必要性・重要性に鑑みて、立案・計画して行うものです。

P5: 本試験の術前に使用する TS-1 とパクリタキセルという抗がん剤の点滴ならびに腹腔内へ投与する方法は、東京大学で胃の表面にがんが露出しているのみならず、既に腹膜にがんが広がっている胃癌患者さんに対して第一段階の臨床試験で安全性の確認ならびに薬の最適な投与量を決定し、次いで有効性を確認するための第二段階の臨床試験が実施された治療法です。さらに、現在、この治療法の効果を科学的に正確に評価するため、従来の治療法である「S-1+シスプラチン併用療法」と比較する第三段階目の試験を実施しています。

1-10.

【回答】

ご指摘に従い以下の文章を削除いたしました。

P5: また卵巣癌の腹膜播種においてパクリタキセル腹腔内投与はアメリカ国立がん研究所(NCI: National Cancer Institute)の推奨レジメンの一つです。

その他の修正点

実施計画等評価表（番号 B025）の【倫理的観点からの評価】実施条件欄の記載を参考以下のように修正・追記致しました。

P4: 胃癌は近年減少傾向にありますが、未だ日本においては頻度の高い病気です。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、依然として上位にあります。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、たとえ手術で肉眼的に癌が取り切れたと判断されても、術後に他の臓器に再発することも少なくありません。

P4: 胃癌が進行すると、胃の壁の深くまで入り込んで癌細胞が胃の表面に露出することがあります。癌細胞が胃の表面に露出すると、腹腔にこぼれ落ちた癌細胞が腹膜に付着して術後に発育する、つまり腹膜への再発を起こすことがあります。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。手術で肉眼的に癌が取り切れたと判断されても腹膜に再発する原因の一つとして、診察・検査ではわからないほど小さい転移が手術前に既に腹膜に生じている可能性が指摘されています。

P6 に以下の図を追記いたしました。

《参考》



P11: あなたの病気に対するこの臨床試験以外の治療法として考えられるものは、まず胃を切除し、その後に TS-1 のみを用いた補助化学療法 (TS-1 を 1 年間服用) が一般的な治療として推奨されています。この治療法またはその他の治療に関しての詳しい情報は担当医にご質問ください。

P9: 今回の治療をおこなうことにより、がんが再発する可能性 (特に胃癌の手術後に最もよく起こる腹膜へ再発する可能性を) を低くし、元気に生活できる期間をより長くすることが期待されます

P6: 上記条件を満たし、この臨床試験に参加することに同意していただいた場合、あなたは手術の前に 2 種類の抗がん剤 (飲み薬である TS-1: ティーエスワン配合カプセル[®]、ティーエスワン配合顆粒[®]、ティーエスワン配合 OD 錠[®]と点滴と腹腔内投与するお薬 パクリタキセル: パクリタキセル「サワイ」[®]、パクリタキセル NK[®]等) による治療を、手術の後には 1 種類の抗がん剤 (点滴と腹腔内投与するお薬 パクリタキセル: パクリタキセル「サワイ」[®]、パクリタキセル NK[®]等) による治療を受けることとなります。

2. 同意説明文書《4. 2. 治療の方法》の記載が不適切で分かりにくい。
2-1. 手術前投与計画の図が 2 頁に亘って上下に切断されている結果、投与の時期と期間が分からない。ティーエスワンを 2 週間に亘り毎日服用することが明確に読み取れない。
2-2. 3 コースと言うだけでは、術前抗がん剤投与期間が 2 1 日 × 3 の 6 3 日間に及ぶことが明確でない。

2-1.

【回答】

ご指摘に従い、手術前投与計画の図が2頁に亘って上下に切断されぬようレイアウトを変更いたしました (P6)。

2-2.

【回答】

ご指摘に63日に及ぶことが明確になるよう以下のとおりに修正いたしました。
P7: 治療を3コース(63日間)終了してから42日以内に手術によりがんの切除をおこないます。また術後56日以内に下記の治療を3コース(63日間)受けることとなります。

3. 同意説明文書《17. 知的財産権と利益相反について》の記載が不十分である。・本臨床試験に用いられる薬剤が製薬会社から無償提供されることが記載されていない。

3.

【回答】

ご指摘に従い以下の文章を追記いたしました。
P14: 本臨床試験で腹腔内投与に用いられるパクリタキセルは沢井製薬株式会社および日本化薬株式会社から無償提供されます。

4. 同意説明文書《19. この臨床試験の実施体制》の記載が不十分である。
・腹腔内化学療法研究会の資金の提供元が示されていない。本臨床試験に関係する者が提供している事実はないか。

4.

【回答】

ご指摘に従い以下の文章を追記いたしました。
P15: 腹腔内化学療法研究会は本臨床試験に関係する企業等からの資金提供は受けていません。

5. 漿膜浸潤胃がんの定義について、試験実施計画書のp12では、胃がん外科医の判断によるとの記載があります。本試験は、多施設で実施することを勘案すると登録される症例に施設間差が生じる可能性が危惧される。施設間格差が生じないよう試験計画を再考するとともに、評価項目に施設間の正診率を加えるなど施設間格差について評価できるような項目の追加を検討すること。

5.

【回答】

貴重なご意見をありがとうございます。

本試験は後に計画されている第Ⅲ相試験の準備として行います。第Ⅲ相試験では、6-2でもご指示いただいておりますように主要評価項目は全生存期間を予定しておりますが、その際には各施設間の漿膜浸潤陽性の診断基準が問われると推察されます。そのため、ご指摘の通り、本試験では漿膜浸潤陽性の診断に関する施設間格差検討する必要があると考えます。しかし本試験では漿膜浸潤陽性と判断した後に化学療法を施行するため、胃切除後に得られる病理学的壁深達度診断は化学療法により修飾を受けた結果であり、症例登録時の所見を反映しておりません。つまり漿膜浸潤の正診率を評価することは困難ですので、各施設における漿膜浸潤陽性の診断一致率を評価するとこととしました。もし、本試験において、診断一致率の施設間格差が検出された場合は、本試験に続く第Ⅲ相試験において、審査腹腔鏡の写真を随時、効果安全性評価委員会等に送付し、登録基準に該当するか否かのご判断を仰ぐ計画といたします。

以下の様に文章を訂正追記致しました。

P12：従って今回の臨床試験では、漿膜浸潤陽性の診断を下記5項目の中でいずれかが当てはまるのもとした。また漿膜浸潤陽性の診断に関する施設間格差を解消するために、試験開始前の関係者会議において実際の症例の写真を基に判断基準について議論し、基準の統一化を図る。

- ① 漿膜が癒痕組織様に白色の混濁を呈する（癒痕型）。
- ② 漿膜面が結節状の隆起により凹凸不整を呈する（結節型）。
- ③ 漿膜面が微細な顆粒状の変化を呈する（顆粒型）。
- ④ 漿膜面が一様に白色腱様、または筋膜様を呈する（腱状型）。
- ⑤ 漿膜面が灰白色粗造な苔状の変化を呈する（苔状型）。

各施設における漿膜浸潤陽性の診断基準施設間格差を検討する為、「10-2-3 エンドポイントの定義、その他」に従い、漿膜浸潤陽性の診断一致率を評価する。

10-2-3 に以下を追記致しました。

漿膜浸潤陽性の診断一致率

審査腹腔鏡を施行した際に撮影した漿膜面の写真を登録時に事務局に送付する。主たる解析時に全施設の代表者はこの写真を review する。漿膜浸潤陽性の診断一致率は review の結果漿膜浸潤陽性と判断した症例の割合とし、FAS の症例数

を分母とした割合で算出する。また診断一致率の施設間格差についても検討する。漿膜浸潤の定義は 2-3-2. 漿膜浸潤の定義を参照すること。

本結果は第Ⅱ相試験終了後に引き続き予定されている第Ⅲ相試験に反映させる。

6. 本試験は登録期間 3 年、追跡期間 5 年で総試験期間は 8 年と設計されている。また、薬事承認までのロードマップとして本試験の次に第 3 相試験を実施する計画になっている。

6-1. 本試験をもう少し、短期間で完了する試験計画で実施できないかを考慮すること

6-2. 次期の臨床試験をデザインする際には、全生存率を主要評価項目とし、治療完遂率を副次評価項目としてはどうか？

6-1.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正・追記いたしました。

P44 12-3 を以下のように追記・変更いたしました。

12-3. 登録数／登録期間／解析時期／追跡期間

予定登録数： 50 例

登録期間： 先進医療承認から 1 年(2013 年*月*日～2016 年*月*日)

解析時期： 全症例のプロトコール治療終了時（登録完了の約 6 ヶ月後）

追跡期間： 症例登録完了後 5 年

本試験の主目的は最終登録患者の術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の中止もしくは術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止 or 完了後に判明するために、最終登録患者の術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の中止もしくは術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止 or 完了後（登録完了の約 6 ヶ月後）に解析を実行する。解析の結果、主要評価項目に有効性が示された場合は早急に第Ⅲ相試験へ進む。「最終解析」をすべての症例の登録後 5 年とし、副次評価項目の全生存率を評価する。追跡期間が 5 年間であることの主な理由は、全生存期間の評価のためである。

3) P14, 2-4 を以下のように追記・変更いたしました。

2-4. 登録数・登録期間・追跡期間

予定登録数： 50 例
登録期間： 先進医療承認から 1 年(2013 年*月*日～2016 年*月*日)
解析時期： 全症例のプロトコール治療終了時（登録完了の約 6 ヶ月後）
追跡期間： 症例登録完了後 5 年

本試験の主目的は最終登録患者の術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止もしくは術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止 or 完了後に判明するために、最終登録患者の術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止もしくは術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止 or 完了後（登録完了の約 6 ヶ月後）に解析を実行する。解析の結果、主要評価項目に有効性が示された場合は早急に第Ⅲ相試験へ進む。「最終解析」をすべての症例の登録後 5 年とし、副次評価項目の全生存率を評価する。追跡期間が 5 年間であることの主な理由は、全生存期間の評価のためである。

4) P2 0-7 を以下のように追記・変更いたしました。

予定登録数： 50 例
登録期間： 先進医療承認から 1 年(2013 年*月*日～2016 年*月*日)
解析時期： 全症例のプロトコール治療終了時（登録完了の約 6 ヶ月後）
追跡期間： 症例登録完了後 5 年

本試験の主目的は最終登録患者の術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止もしくは術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止 or 完了後に判明するために、最終登録患者の術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止もしくは術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止 or 完了後（登録完了の約 6 ヶ月後）に解析を実行する。解析の結果、主要評価項目に有効性が示された場合は早急に第Ⅲ相試験へ進む。「最終解析」をすべての症例の登録後 5 年とし、副次評価項目の全生存率を評価する。追跡期間が 5 年間であることの主な理由は、全生存期間の評価のためである。

。

6-2.

【回答】

貴重なご意見を頂きありがとうございます。

本試験で良好な結果が得られた場合に行われる第Ⅲ相試験では、ご意見に従い主要評価項目を全生存率に、副次評価項目の一つに治療完遂率を設定させていただきます。

7. 先進医療技術審査部会までに改訂された同意説明文書において、
- 7-1. 依然として、漿膜浸潤という文言が記載され、胃の表面にがんが露出していることと同義であることについての記述が欠如している。同義であることを追記すること。
- 7-2. 改訂された同意説明文書 P24 の薬剤投与方法の図をみると、術前術後ともに、パクリタキセルの静脈内投与を実施すると読み取れる一方、P22（第2段落）にはパクリタキセルの静脈内投与の記載がない。患者さんが混同しないように、P22（第2段落）にもパクリタキセルの静脈内投与についても記載すること。
- 7-3. 改訂された同意説明文書 P24 にコース毎に TS-1 を 1 日目から 14 日間連続で内服し、その後 7 日間休薬する旨を記載すること（7-2. と同様に図からは連日内服することがよみとれるが、その記述が欠如している）
- 7-4. 改訂された同意説明文書 P24 の「3 コース」の記載を「3 コース（63 日間）」に変更すること

7-1.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正・追記いたしました。

P6：その為、進行胃癌と診断され胃の表面にがんの露出が疑われた場合は、全身麻酔下に審査腹腔鏡を行い、胃の表面にがんが露出しているか否かを確認します。（審査腹腔鏡とは、腹壁に小さな穴を開け、腹腔鏡というカメラで腹腔内を観察する検査です。）腹腔鏡によりがんの露出が確認された場合にこの試験の対象となり、抗癌剤を投与するための腹腔ポートを留置します。がんの露出はあるが、腹腔内に癌細胞が散らばっていたり、腹膜に転移があった場合には試験の対象外となります。

7-2.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正・追記いたしました。

P4：今回、あなたに先進医療を用いて手術前に TS-1 とパクリタキセルという

抗がん剤の点滴ならびに腹腔内への投与を、手術の後にはパクリタキセルの点滴ならびに腹腔内への投与を提案する目的は、がんの増殖を抑え、胃周囲へのがんの広がりや既に腹膜に生じているかもしれない小さい転移を縮小・消失してから手術を行い、また術後にパクリタキセルを点滴ならびに腹腔内に投与することで、がんが再発する可能性（特に胃癌の手術後に最もよく起こる腹膜へ再発する可能性を）を低くし、元気に生活できる期間をより長くすることです。

7-3.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに追記いたしました。

P7:TS-1は14日間連続して内服し、続く7日間は内服をお休みいただきます。またパクリタキセルは1日目と8日目に点滴と腹腔内に投与します。

パクリタキセルを1日目と8日目に点滴と腹腔内に投与します。

7-4.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正・追記いたしました。

P7：治療を3コース(63日間)終了してから42日以内に手術によりがんの切除をおこないます。また術後56日以内に下記の治療を3コース(63日間)受けることとなります。

第15回先進医療技術審査部会

資料1-7

平成26年3月19日

先進医療 B 実施計画等 再評価表 (番号 B025)

評価委員 主担当：山口
副担当：竹内 副担当：田島 技術委員：一

先進医療の名称	根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期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	近畿大学医学部附属病院
医療技術の概要	根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌を対象として、21日を1コースとし、TS-1は基準量(80mg/m ²)を14日間内服し、7日間休薬する。パクリタキセルは第1, 8日目に50mg/m ² を経静脈投与、20mg/m ² を腹腔内投与する。術前に3コース施行後42日以内(56日間まで許容)に手術を施行する。加えて術後は21日を1コースとし、パクリタキセルを第1, 8日目に50mg/m ² 経静脈投与、20mg/m ² 腹腔内投与を3コース施行する。主要評価項目は治療完遂率、副次評価項目は安全性、全生存期間等である。登録症例数は50例を予定する。

【実施体制の評価】 評価者：山口

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<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：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
5. 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。) (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。) 説明文書に所要の訂正がなされたので適とします。 患者相談等の対応も整備されています。		

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：竹内

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。）

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。）

本臨床試験は、登録完了後約六ヶ月で解析データは固定されます。その後5年間の追跡を実施します。追跡中に後治療等の影響で survival time にバイアスが生じる可能性があるのではないかと危惧いたします。

【1～16の総評】

総合評価	適	<input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	50		予定試験期間	登録完了後5年
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。）				
本療法終了後の術後補助化学療法について明確に規定し、バイアスを排除すること。				
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B025に対する第15回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期パクリタキセル腹腔内投与併用療法

2014年4月28日

近畿大学、今野元博

- | |
|--|
| <p>1. 本臨床試験は、登録完了後約六ヶ月で解析データは固定されます。その後5年間の追跡を実施します。追跡中に後治療等が生存期間に影響を及ぼす可能性が危惧される。本療法終了後の術後補助化学療法について明確に規定し、バイアスを排除すること。</p> |
|--|

【回答】

ご指摘に従い、以下のとおりに修正いたしました。

P 30

6-8 プロトコール治療完了後のTS-1 補助化学療法

手術後1年間はTS-1による補助化学療法を施行する。またTS-1内服のadherence、ならびにその他の薬剤の使用歴はCRFにて確認する。

概要図

根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期化学療法 (TS-1、パクリタキセル経静脈・腹腔内投与併用療法) 第Ⅱ相試験

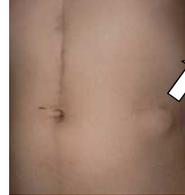
- ・登録前の画像検査で漿膜下もしくは漿膜浸潤が疑われる
- ・腹腔鏡検査で腹膜転移がなく、腹腔洗浄細胞診でがん細胞を認めず、かつ明らかな漿膜浸潤が認められる。
- ・根治切除(R0)可能

審査腹腔鏡



腹腔ポート留置

腹腔鏡で観察すると、胃の表面に白色調の癌の浸潤(漿膜浸潤)が認められる。



腹壁下に留置した腹腔ポート。このポートに点滴針をさし、パクリタキセルを腹腔内に投与する。

術前化学療法 3コース施行

パクリタキセル腹腔内投与 20mg/m²
パクリタキセル静脈内投与 50mg/m²

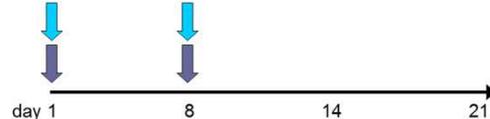


手術

標準的なリンパ節郭清(D2)を伴う
開腹胃全摘術、もしくは開腹幽門側胃切除術
(術前化学療法3コース終了後42日以内に手術を行う)

術後化学療法 3コース施行

パクリタキセル腹腔内投与 20mg/m²
パクリタキセル静脈内投与 50mg/m²



- ・試験期間: 先進医療承認後から3年間
- ・予定症例数: 50例
- ・主要評価項目: 治療完遂率
- ・副次評価項目: 安全性、全生存期間、奏功率

薬事承認までのロードマップ

根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期化学療法(TS-1、パクリタキセル経静脈・腹腔内投与併用療法) 第Ⅱ相試験
試験薬：パクリタキセル 先進医療での適応疾患：根治切除可能な漿膜浸潤胃癌

臨床研究

腹膜播種陽性胃癌症例に対するTS-1, パクリタキセル経静脈・腹腔内投与併用療法

(TS-1 80mg/m²; day1-14, パクリタキセル経静脈投与 50mg/m², 腹腔内投与 20mg/m², day 1and 8/ 3 weeks)

第Ⅰ相試験 (2006-2007)

- パクリタキセル腹腔内投与 推奨投与量: 20mg/m²
- 用量制限毒性: 白血球減少, 好中球減少, 下痢
- 試験の概要: Oncology. 2010;79(3-4):269-72.

第Ⅱ相試験 (2007-2009)

- 1年全生存割合 78%, 奏効率 56%, 腹水量減少 62%
- 有害事象 (Grade3/4): 白血球減少 (18%), 好中球減少 (38%)
- 結果の概要: Ann Oncol. 2010 Jan;21(1):67-70.

先進医療 第Ⅱ相試験 (2009-2011, 2009-2015)

- 腹膜播種陽性 (P1) 35例
- 1年全生存割合 77%
- 結果の概要: Cancer. 2013 Sep 15;119(18):3354-8.

先進医療 第Ⅲ相試験 (2011/4- 2013/11)

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。登録症例数: 180例。登録終了。現在追跡中。

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)

先行研究

先進医療に先行して、3例に先進医療と同一疾患・同一プロトコールで臨床研究を実施。3例ともに有害事象の発生を認めなかった。

先進医療

試験名: 根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期化学療法(TS-1, パクリタキセル経静脈・腹腔内投与併用療法) 第Ⅱ相試験

試験デザイン: 多施設共同非盲検単群第Ⅱ相試験

1: 術前化学療法: TS-1 80mg/m²; day1-14, パクリタキセル経静脈投与 50mg/m², 腹腔内投与 20mg/m², day 1and 8/ 3 weeks × 3コース

2: 胃切除術

3: 術後補助化学療法: パクリタキセル経静脈投与 50mg/m², 腹腔内投与 20mg/m², day 1and 8/ 3 weeks × 3コース

期間: 先進医療承認後～3年間

登録症例数: 50例

主要評価項目: 治療完遂率

良好な治療完遂率が得られれば

根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌症例を対象とした、標準治療に対する第Ⅲ相臨床試験の実施

生存期間の延長が得られれば

薬事承認申請

当該先進医療における

選択基準: 1) 内視鏡生検にて胃癌が証明されている。2) 登録前の画像検査で漿膜下もしくは漿膜浸潤が疑われる3) 腹腔鏡検査で腹膜転移がなく、腹腔洗浄細胞診でがん細胞を認めず、かつ明らかな漿膜浸潤が認められる。4) 根治切除(R0)可能と考えられる。5) 登録時の年齢が20歳以上、75歳以下である。7) Performance Status (ECOG): 0, 1

除外基準: 1) 活動性の重複がんを有する症例。2) 重篤な薬剤過敏症の既往歴を有する症例。3) 活動性の感染症を有する症例(発熱38℃以上)。* 適格規準の詳細より抜粋

予想される有害事象

白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、全身倦怠感、嘔吐、嘔気、下痢、末梢神経障害等

【別添 1】「根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期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：根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌

効能・効果：術後再発の減少

治療成績が向上している胃癌の中でも、高度進行胃癌の予後は不良である。手術後の胃癌の予後を壁深達度別に検討すると、深達度が深層に及ぶほど予後は不良となり、5年生存率は、癌の浸潤が固有筋層にとどまるもの（pMP）；78.3%と良好であるが、癌の浸潤が固有筋層を超えているが、漿膜下組織にとどまるもの（pSS）では60.6%、また癌が漿膜に浸潤する（pSE）と33.0%と急激に低率となる¹。pSE胃癌の再発形式を検討すると腹膜転移が最も多く50.4%を占める¹。海外でも同様に、Jiang等はpMP、pSS、pSE症例の手術後の予後を報告し、5年生存率はそれぞれ62.7%、44.2%、30.1%、median survival timeはそれぞれ99M、44M、25Mであり、pSS、pSE胃癌症例の予後はMP胃癌症例と比較し有意に不良だと報告している²。この予後の差はリンパ節転移の有無に左右されず、pN0、pN1、pN2、pN3症例でもpSS、pSE胃癌症例の予後はMP胃癌症例と比較し有意に不良である²。

このようにpSS、pSE胃癌の治療成績は不良で、新しい治療modalityの開発が急務であると考えられる。

現在までの治療modality開発の経緯

拡大手術

胃癌の治癒はR0手術（病巣の完全切除）を達成しない限り不可能であるため、我が国ではpSS、pSE胃癌に対しても積極的に拡大手術が試みられてきた。Japan Clinical Oncology Group (JCOG)では深達度SS、SEもしくはSI（癌の浸潤が直接他臓器まで及ぶもの）で、根治AもしくはBの切除が可能な胃癌症例に対してD2郭清とD2+大動脈周囲リンパ節郭清を比較する無作為化比較試験を実施した（JCOG 9501）。その結果、全生存期間、無再発生存期間ともに標準郭清群と拡大郭清群には有意な差を認めなかった。術後合併症の発生頻度に関しては、主要な合併症の頻度には差がなかったものの、腸閉塞、リンパ漏などの発生頻度は有意に高率であった³。またD2郭清群、D2+大動脈周囲リンパ節郭清群とも腹膜再発が各々39.4%、36.8%と最多を占めた。この結果を受けて、わが国のガイドラインでは「根治可能な進行胃癌に対して予防的郭清としての大動脈周囲リンパ節郭清は行うべきでない」とされている。

術後補助化学療法

Sakuramotoらは、日本における標準術式であるD2リンパ節郭清を伴った胃切除術を施行したStage II、IIIAまたはIIIBの胃癌患者に対するTS-1を用いた術後補助療法（ACTS-GC）の有用性を報告している⁴。またSasakoらは同試験の5年間の成績を報告した⁵。その結果を5年生存率で比較するとStage II、IIIA症例では手術単独群に比べて手術+術後TS-1による補助療法群は有意に予後が延長されているが、Stage IIIB症例には両群間に有意な差は認められなかった。またTS-1による補助療法を行った症例中、162例に再発を生じているが、初

発再発部位としては腹膜 47.5%と最も多く認められた⁴。この報告では pSE 胃癌に限った治療成績の報告はされていないが、pSE であれば Stage II, IIIA または IIIB に該当する⁶。

このように進行した pSE 胃癌の予後は拡大手術や術後補助療法では改善されない。つまり再発の頻発部位である腹膜転移をターゲットとした治療戦略の開発が急務である。

腹膜転移に対する治療

腹膜転移は胃癌患者の再発形式として最も多く、また予後を規定する最も重大な因子である⁷。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。

パクリタキセルは腹膜転移を来たす胃癌の多くが持つ組織型である未分化型に対する奏効率が高いという特徴を有する^{8, 9}。また経静脈投与でも腹水中への移行が良好であり、腹膜転移に対する高い治療効果が報告されている¹⁰。腹膜転移に対する効果を更に増強させることを目的として腹腔内投与が開発された¹¹。パクリタキセル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る¹²。その為、腹膜転移ならびに腹腔内遊離癌細胞が長時間高濃度の薬剤と直接接触するため治療効果が高いことが予想される。欧米では、卵巣癌の腹膜播種に対してパクリタキセル腹腔内投与が全身化学療法と併用され、既に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^{11, 13, 14, 15}。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¹⁵、NCI の推奨レジメンの一つとなった。

加えて腹腔内投与後の血中濃度の上昇は軽微であるため¹²、他の全身化学療法を安全に併用することが可能と考えられる。Ishigami らは胃癌の腹膜転移に対して、TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の臨床試験を施行している。まず第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、パクリタキセル腹腔内投与の推奨用量を 20mg/m² に決定した¹⁶。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%、腹腔内遊離癌細胞死滅を 86%に認めた。1 年全生存率は肉眼的腹膜播種を伴う症例では 74%、肉眼的腹膜播種がなく腹腔内遊離癌細胞陽性の症例では 100%であった。播種による腸管狭窄は 83%に、また水腎症は 67%に改善を認めた。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%) であり、治療関連死はみられなかった¹⁷。また現在「腹膜播種を伴う胃癌に対する TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法/TS-1+シスプラチン併用療法による第Ⅲ相臨床試験 ; Phoenix-GC 試験」が先進医療制度下に施行されている。この様に TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法は腹腔内遊離癌細胞や腹膜転移の治療モダリティとして有用であると考えられる。

化学療法を術前・術後に施行する理由

前述のように根治切除後の SE 胃癌の初発再発部位は腹膜転移が最多である。その原因として微小転移の存在が指摘されている^{18, 19}。近年、このような再発の高危険群に対しては、術前に十分な化学療法を施行することで術後再発率の原因となる微小転移の術後の急激な増殖を防ぐ可能性が示唆されており^{20, 21}、延命効果の観点からも有効と考えられている。また標準的治療である手術後の補助化学療法は、手術合併症が生じた場合などには施行できない場合

ある。その点、術前の補助化学療法は compliance の点からも効果が期待できる。その効果に関して Imano らは腹腔内に投与したパクリタキセルと直接接触した腹腔内遊離癌細胞は、摂食後 24 時間後には apoptosis 様の変化を呈すると報告している²²。つまり術前のパクリタキセルを用いた腹腔内化学療法は腹腔内微小転移巣に対して有効であると考えられる。また術後に腹腔内化学療法を施行することにより、術中に腹腔内に manipulation された癌細胞を根絶させ得る可能性を持つ。その際、D2 リンパ節郭清を伴う胃切除術後パクリタキセル腹腔内投与の安全性が問題となるが、Imano らはパクリタキセルの薬物動態は手術の有無にかかわらずほぼ同等であり、毒性も認容範囲内であると報告している²²。

従って術前だけではなく手術後のパクリタキセルの腹腔内投与は胃癌腹膜播種再発予防に対して安全で有用な治療モダリティと考える。

漿膜浸潤胃癌の定義

胃癌取り扱い規約第 14 版では SS (T3) を癌の浸潤が固有筋層を超えているが、漿膜下組織にとどまるもの、SE (T4a) を癌の浸潤が漿膜表面に接しているか、またはこれを破って遊離腹腔に露出しているものと規定している。一方、Sun らは肉眼的に漿膜浸潤を Reactive type, Nodular type, Tendonoid type, Color-diffused type の 4 種類に分類し、肉眼的漿膜浸潤程度が高度なほど予後が不良であると報告している²³。しかしこれらの症例を病理学的に検索すると、各 type には pSS 症例と pSE 症例がかなりの効率で混在し、腹膜再発が多く予後がもっとも不良な Color-diffused type でさえ 42.6% (138/324) が pSS 症例であったと報告している。このように肉眼的壁深達度診断と病理学的壁深達度診断の一致は困難である。また病理学的な SE 診断の施設間格差についても検討の余地があると考えられる。従って今回の臨床試験では、漿膜浸潤陽性の診断を下記 5 項目の中でいずれかが当てはまるものとした。また漿膜浸潤陽性の診断に関する施設間格差を解消するために、試験開始前の関係者会議において実際の症例の写真を基に判断基準について議論し、基準の統一化を図る。

- ① 漿膜が瘢痕組織様に白色の混濁を呈する（瘢痕型）。
- ② 漿膜面が結節状の隆起により凹凸不整を呈する（結節型）。
- ③ 漿膜面が微細な顆粒状の変化を呈する（顆粒型）。
- ④ 漿膜面が一様に白色臃様、または筋膜様を呈する（臃状型）。
- ⑤ 漿膜面が灰白色粗造な苔状の変化を呈する（苔状型）。

以上の背景より、既に先進医療として承認・実施されている Ishigami らの術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法のスケジュールを用い、根治切除は可能だが予後不良とされる漿膜浸潤を伴う胃癌を対象として、術前・術後 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の安全性を検討する。またパクリタキセル腹腔内投与法は適応外のため先進医療として実施する。

主要評価項目を治療完遂率とした理由

本試験で用いるパクリタキセル腹腔内投与を併用した治療レジメンの有効性は、既に先進医療として承認・実施されている「腹膜播種を伴う胃癌に対する TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法／TS-1+シスプラチン併用療法による第Ⅲ相臨床試験；Phoenix-GC 試験」で検証されつつある。本試験ではこのレジメンが周術期化学療法として実施可能であるか否かを評価するための第Ⅱ相臨床試験として実施する。主要評価項目は治療完遂率、副次評価項目として安全性、全生存期間等を評価する。

レジメンの有効性は進行再発症例を対象として検討し、有効であればそのレジメンを用いて切除可能症例を対象とした臨床試験を行うという流れは一般的である。例えば進行胃癌に対する現在の標準治療である TS-1+CDDP 療法は、まず切除不能再発症例を対象として TS-1 単剤を reference arm とした第Ⅲ相試験が行われた²⁴。その結果 TS-1+CDDP 療法が標準治療として承認されたため、日本臨床腫瘍研究グループは切除可能な大型 3 型および 4 型胃癌を対象とし、同療法の安全性を、Primary endpoint を治療完遂割合として評価する第Ⅱ相試験を施行した(JCOG0210)^{25 26}。この試験は術前補助化学療法としての TS-1+CDDP 療法の有用性評価のための第Ⅲ相試験の準備として行われた。その後根治切除可能な大型 3 型・4 型胃癌に対して手術単独療法を reference arm とし、術前 TS-1 + CDDP 併用療法の優越性を検討する第Ⅲ相試験が行われた(JCOG0501)²⁷。JCOG0501 は症例集積を終了し、現在結果の発表が待たれている。この様に周術期化学療法の第Ⅱ相試験として、その主要評価項目を治療完遂率と設定することは妥当である。

本試験において、周術期化学療法 (TS-1、パクリタキセル経静脈・腹腔内投与併用療法) の実施可能性が示された場合は、有効性が高いと期待される同療法を次の術前補助化学療法の phaseⅢの試験アームとして採用する予定である。なお、詳細は phaseⅢのプロトコールにて記載する。

【別添2】「根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期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

適格規準

以下のすべての条件を満たすものとする。

- 1) 内視鏡生検にて胃癌（組織型分類の一般型のいずれか）が証明されている。
- 2) 登録前の画像検査で漿膜下もしくは漿膜浸潤が疑われる
- 3) 腹腔鏡検査で腹膜転移がなく、腹膜洗浄細胞診でがん細胞を認めず、かつ明らかな漿膜浸潤が認められる。
- 4) 根治切除（R0）可能と考えられる。
- 5) 登録前の画像診断で、食道浸潤が3 cm 以下。
- 6) 登録時の年齢が20歳以上、75歳以下である。
- 7) Performance Status (ECOG) : 0、1。
- 8) 化学療法・放射線療法の既往が無く、胃に関わらず一切の手術療法の既往が無い。
- 9) 胃癌の主病巣からの明らかな出血や腸管の著明な狭窄がない。
- 10) 十分な経口摂取が可能である。
- 11) 本試験登録前に試験内容の十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られている
- 12) 主要臓器（骨髄、心、肺、肝、腎など）に高度な障害がなく、治療開始時の臨床検査が以下の規準を満たしている（登録日から14日以内のデータで直近のものを登録に用いる。登録日を基準とし、2週前の同一曜日は可）。

①白血球数	: 3,000 /mm ³ 以上かつ 12,000 /mm ³ 未満
②好中球数	: 1,500 /mm ³ 以上
③血小板数	: 100,000 /mm ³ 以上
④ヘモグロビン	: 9.0 g/dL 以上
⑤AST (GOT)・ALT (GPT)	: 100 IU/L 以下
⑥総ビリルビン	: 1.5 mg/dL 以下
⑦クレアチンクリアランス	: 60 mL/min 以上

※24時間蓄尿によるクレアチンクリアランスを実測した場合は、その値を用いる。実測値がない場合は、Cockcroft-Gault 推定式を用いて推定値を算出する。

除外規準

以下の項目のいずれかに該当する症例は除外する。

- 1) 活動性の重複がんを有する症例（同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ（上皮内癌）または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない）。
- 2) 重篤な薬剤過敏症の既往歴を有する症例。
- 3) 活動性の感染症を有する症例（発熱 38℃以上）。
- 4) 妊娠中・妊娠の可能性があり、または授乳中の女性。

- 5) パートナーの妊娠を希望する男性。
- 6) 6ヶ月以内の心筋梗塞の既往を有する症例。
- 7) ステロイド剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている症例。
- 8) フルシトシン、フェニトイン、ワルファリンカリウムの継続使用が必要な症例。
- 9) 消化管潰瘍又は出血のある症例。
- 10) 下痢（便回数の増加および水様便を含む）のある症例。
- 11) HBs 抗原陽性または HCV 抗体陽性である
- 12) 重篤な合併症を持つ症例（腸管麻痺、間質性肺炎が疑われる場合、治療を要する虚血性心疾患など）。
- 13) その他、担当医師が不相当と判断した症例。

【別添3】「根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期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

解析対象集団の定義

下記表に従い、解析対象集団を定義する。

「解析対象集団の定義」

解析対象集団	定義
登録例	「症例の登録」に従って登録された症例のうち、重複登録や誤登録を除いた症例
Full Analysis Set (FAS)	登録例のうち、適格規準を満たさない事や、除外規準に抵触することが後に判明した症例を除いた症例
適格例 (Per Protocol Set: PPS)	FAS のうち、本試験のプロトコール通りに治療が施行された症例
安全性解析対象集団	登録例のうち、本試験のプロトコール治療が1回でも施行された症例

根治切除可能な明らかな漿膜浸潤を伴う胃癌を対象として、周術期化学療法（TS-1、パクリタキセル経静脈・腹腔内投与併用療法）の安全性を検討する。

主要評価項目：治療完遂率

副次評価項目：安全性(有害事象ならびに術後合併症の発現頻度)、全生存期間、奏効率

治療完遂率

治療完遂率は術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法、手術、術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を完了した症例の割合とし、FAS の症例数を分母とした割合で算出する。

試験治療最終コースより4週間以内の有害事象の発現頻度と程度

有害事象の判定は、CTCAE v4.0 JCOG に準じて行うこととする。本試験治療実施中に発現した有害事象は、試験治療との因果関係を「因果関係あり」、「因果関係なし」、「不明」の3つの区分にて判定する。

本試験治療との因果関係において、「因果関係なし」と判定されたもの以外の有害事象を副作用と判断し、副作用の種類と程度(Grade)を症例報告書に記録する。本試験治療期間中に発現した副作用の最悪 Grade を用いて、主要評価項目である「有害事象の発現頻度と程度」の評価を行う。

術後合併症の発現頻度と程度(入院中)

術後合併症の判定は、CTCAE v4.0 JCOG と Clavien-Dindo 分類による最悪の Grade の頻度を求める。

瘰癧(臍液瘰)、術後出血、腹膜炎(腹腔内膿瘍)、食道吻合部漏出/胃吻合部漏出/胃腸吻合部漏出/小腸吻合部漏出(縫合不全)、傷害・中毒および処置合併症その他-吻合部狭窄、胆嚢炎、胃腸障害その他-ダンピング症候群、胃腸障害その他-胃排出遅延、胃食道逆流性疾患、イ

レウス、血栓塞栓症、肺感染（肺炎）、腹水、創傷感染、創し開（腹壁癒痕ヘルニア）
上記以外の合併症については、血液毒性（血液/骨髄区分）以外の Grade 3 以上の合併症が観察された場合のみ CRF に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

全生存期間（Overall Survival : OS）

登録日を起算日として、あらゆる原因による死亡日までを生存期間とする。

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。
- ・ なお、生存例については、登録日より2年間は3ヶ月毎に、さらに5年を迎えるまでは6ヶ月に1回、「予後調査」を実施する。

奏効率（Response Rate : RR）

腫瘍縮小効果は、RECIST version1.1 に従って評価判定する。測定可能病変を有する FASのうち、最良総合効果が CR または PR のいずれかである患者の割合を奏効割合とする。スタディーカレンダーに則り、標的病変および非標的病變の評価をベースラインと同じ検査（造影、スライス幅等の撮影条件も同様とする）を用い、標的病變の長径の測定・非標的病變の消失または増悪・新病變の有無を評価する。

安全性

試験責任（分担）医師が、コース毎に最悪値の評価を行う。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。特に臨床検査値の異常については、施設正常値を参考に、試験責任（分担）医師が臨床的に意義のある変動と判定した項目を異常変動有りとし、有害事象として取り扱う。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。

中間解析

本試験において中間解析は行わない。

【別添 4】「根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期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：

登録期間：先進医療承認から1年

追跡期間：症例登録完了後3年

解析期間：全症例のプロトコール治療終了時（登録完了の約6ヵ月後）

予定症例数：50例

既実績のある症例数：3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	(自)	生存	術前：肝機能障害 G3 手術：6月4日幽門側胃切除術施行、合併症無し 術後：有害事象無し
年齢 71 歳 性別 男 (女)		(至) 2012年6月27日		
整理番号 2	胃癌	(自)	生存	術前：有害事象無し 手術：12月7日胃全摘術施行、合併症無し 術後：有害事象無し
年齢 74 歳 性別 (男)・女		(至) 2009年12月24日		
整理番号 3	胃癌	(自)	生存	術前：有害事象無し 手術：11月16日胃全摘術施行、合併症無し 術後：有害事象無し
年齢 68 歳 性別 男 (女)		(至) 2009年12月5日		

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

なし

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠

本試験は漿膜浸潤胃癌を対象として、術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法および術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の有用性評価のための第Ⅲ相試験の準備として、同療法の安全性を検討するための第Ⅱ相試験として実施する。

根治切除可能な胃癌に対する術前・術後の補助化学療法に関して、Cunningham らは術前・術後 ECF 療法の手術単独療法に対する優越性を報告した (MAGIC Trial)。この報告では試験治療 (ECF 療法；epirubicin 50mg/m² day1, cisplatin 60mg/m² day1, fluorouracil 200mg/m² day 1-21 を3コース後に手術、術後に同レジメンを3コース) の治療完遂率は41.6%であった。また Iwasaki らは切除可能な大型3型や4型胃癌に対して、TS-1+CDDP 療法 (80mg/m², 3weeks on, 1 week off, CDDP 60mg/m² day8) を2コース施行後に胃切除を行う第Ⅱ相試験を実施し (JCOG 0210)、術前化学療法の治療完遂率は86%と報告している。

また、本邦での本試験の対象における標準治療 (手術+術後 TS-1 単独による補助化学療法) の TS-1 投与の治療完遂率は投与後3ヶ月で87.4%である。

本試験では、術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法および術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を行う。また術後は早期に化学療法を開始するなど、上記試験群とは治療内容が異なり単純な比較は困難であるが、周術期化学療法 (perioperative chemotherapy) としては、対象患者の半数以上が治療を完遂できるレジメンが必要であると考えられることよ

り、本治療の閾値完遂率を 60%、また術前後の化学療法であることを考慮して期待治療完遂率を 80%とした。

以上より、本試験における閾値治療完遂率を 60%、期待治療完遂率を 80%と設定した。以上の設定において、 $\alpha=0.025$ (片側)、検出力 $(1-\beta)=0.8$ とした場合、48 例が必要となる。若干の除外症例を考慮して集積予定症例数を 50 例とした。

【別添5】「根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期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； 多施設共同の第Ⅱ相臨床試験

6.1.1 被験者に説明し同意を得る方法

各施設の倫理委員会の承認の得られた説明文書を患者に渡し、下記に述べる項目を文書および口頭による十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で得る。また、患者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、患者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに患者に情報提供し、試験等に参加するか否かについて患者の意思を予め確認するとともに、事前に各施設の倫理委員会の承認を得て説明文書等の改訂を行い、患者の再同意を得る。

- ① 当該試験への参加が任意である旨。
- ② 当該試験への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと。
- ③ 被験者はいつでも不利益を受けることなく撤回することができること。
- ④ 被験者として選定された理由。
- ⑤ 先進医療の意義、目的、方法及び期間。
- ⑥ 実施者の氏名及び職名。
- ⑦ 予測される当該試験の結果、当該試験に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態、当該試験終了後の対応。
- ⑧ 被験者及び代諾者等の希望により、他の被験者への個人情報保護や当該試験の独創性の確保に支障がない範囲で、当該試験の計画及び当該試験の方法についての資料を入手又は閲覧することができること。
- ⑨ 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会で審査した上で、当該臨床研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること。
- ⑩ 当該試験結果により特許等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先。
- ⑪ 被験者を特定できないようにした上で、当該試験の成果が公表される可能性があること。
- ⑫ 当該試験に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり。
- ⑬ 当該試験に伴う補償の有無と、補償内容。
- ⑭ 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報。
- ⑮ 当該試験の重要性及び被験者の当該試験への参加が当該試験を実施するに当たり必要不可欠な理由。
- ⑯ 他の治療方法に関する事項。
- ⑰ 診療記録の調査及びプライバシーの保護について。
- ⑱ 健康被害が発生する可能性及びその場合に必要な治療が行われること。
- ⑲ 倫理審査委員会の種類、各倫理審査委員会において調査審議を行う事項その他当該先進医療に係る倫理審査委員会に関する事項。

6.1.2 症例の登録

施設登録および症例登録は中央登録方式とする。

登録事務局ならびにデータセンター

施設登録の手順

施設登録に際しては、本試験実施計画書および患者への説明文書・同意文書が各施設の倫理委員会（IRB）で承認されていることを条件とする。各施設の担当医師は、本試験実施に関する IRB の承認書の写しを E-mail 等で登録事務局に送付し、施設登録を行う。

症例登録の手順

各施設の担当医師は、対象症例が適格規準を満たし除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、必要事項を「適格性確認票」に入力の上、UMIN UpLOAD-UMIN ファイル交換システムにアップロードする。登録事務局は、登録適格性を判断して症例登録を完了する。症例登録後、登録番号を当該施設に E-mail 等で連絡する。試験担当医師は、登録完了後に治療を開始することとする。登録日は、登録事務局より登録通知票が連絡された日と定義する。

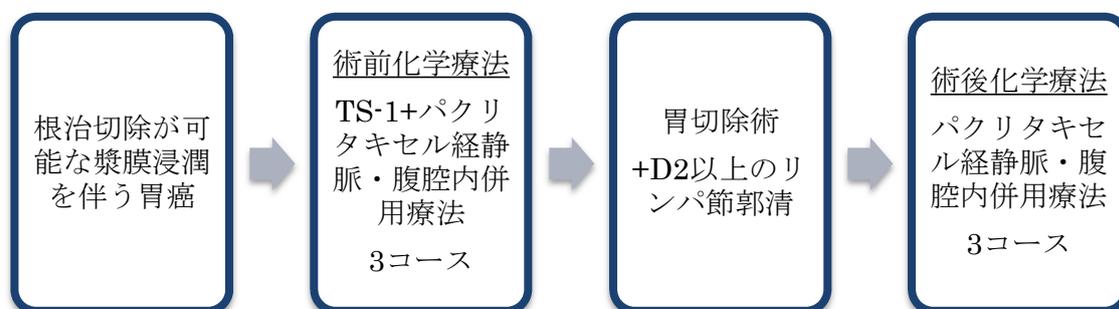
登録に関する注意事項

記載方法に関して疑問のある場合は、研究事務局もしくは登録事務局に問い合わせることとする。万が一、誤登録や重複登録が明らかとなった場合には、登録事務局に連絡することとする。「適格性確認票」や「登録通知票」などの関係書類は保管しておくこととする。

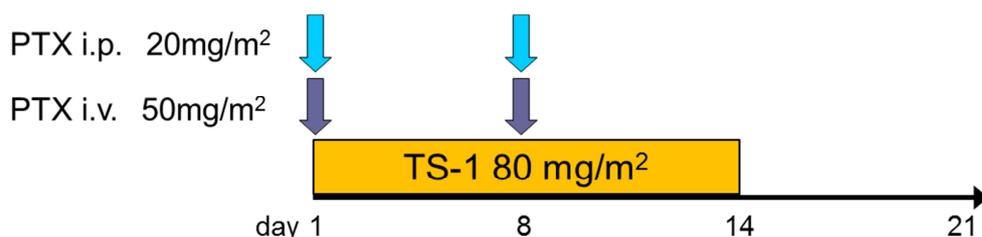
6.2 試験のアウトライン

腹腔用ポート留置

適格基準を確認するために施行する腹腔鏡検査前に本人から文章による同意を得る。腹腔鏡検査で腹膜転移がなく、腹腔洗浄細胞診でがん細胞を認めず、かつ明らかな漿膜浸潤が認められた場合は腹腔用ポートを留置する。



6.3 術前化学療法レジメン



TS-1 投与にあたっての注意事項

21日を1コースとし、TS-1は基準量(80mg/m²)を朝食後及び夕食後の1日2回経口投与し、14日間内服、7日間休薬する。TS-1は各コースの投与予定期間となっている14日間(朝のみ内服の場合も1投与日とカウントする)にのみ投与することとし、投与予定期間を超えて休止期間分のTS-1を投与しない。TS-1を副作用等の理由で休止し、7日以内に再開した場合には、1コースが規定の投与日数(14日間)になるよう服薬させる。

休止は患者が自己判断せず、必ず担当医またはその代行者に連絡し、指示を受けるように患者に注意・確認する。

患者の内服忘れ、自己判断など、患者がTS-1・パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法休止基準に該当しない理由で内服しない場合は、休止としない(治療継続中として扱う)。

事後に判明した患者の自己判断による休止のうち、休止規定に該当する場合は、休止に含める。

体表面積に基づくTS-1基準投与量(80 mg/m²/day)

体表面積 (m ²)	1日投与量 (mg)	投与分割法 (mg)	
		朝	晩
1.25 m ² 未満	80	40	40
1.25 m ² 以上 1.50 m ² 未満	100	50	50
1.50 m ² 以上	120	60	60

パクリタキセル投与にあたっての注意事項

パクリタキセルは第1, 8日目に50mg/m²を経静脈投与、20mg/m²を腹腔内投与する。

各コース2回目のパクリタキセル投与は、下記のTS-1・パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法コース内休止基準に抵触していないことを確認した後に投与する。

パクリタキセル投与前には前投薬(例: 塩酸ジフェンヒドラミン 50mg、リン酸デキサメタゾンナトリウム 13.2mg、塩酸ラニチジン 50mg またはファモチジン 20mg)を行う。

投与の実際は以下の方法を推奨する。

- ・ 前投薬開始と同時に生理食塩水 500ml を腹腔ポートより1時間で投与する。
- ・ 続いて、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 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。

経静脈投与	前投薬	生食 100ml	PTX +生食 250ml
腹腔内投与	生食 500ml		PTX +生食 500ml
	0	1	2 時間

その他、注意事項についてはパクリタキセル添付文書を参照すること。

術前 TS-1・パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法のコース内 (day 8) 休止及び投与再開基準

- ・ 各コース中に下記の「休止規準」のいずれかに該当する有害事象が認められた場合は、TS-1 と PTX iv+ip を休止する。
- ・ 休止後に再開規準をすべて満たした場合、6-2-4 に従い TS-1 と PTX iv の用量レベルを 1 段階下げて TS-1 と PTX iv+ip を再開、以降の再増量は行わない。
- ・ PTX ip に関しては用量レベルを下げない。
- ・ 最低段階までの減量にても、再び「6-2-3. 休止規準」に該当する有害事象が認められた場合は、そのコースでの TS-1 と PTX iv+ip 休薬をもってプロトコール治療中止とする。
- ・ 休止後再開した場合でも、TS-1 は各コースの投与予定期間となっている 14 日間（朝のみ内服の場合も 1 投与日とカウントする）にのみ投与することとし、投与予定期間を超えて休止期間分の TS-1 を投与しない。コース内で休止した場合、次コース開始予定日は TS-1 最終投与日より（最終投与日の次の日を 1 日目として）7 日目以降に「6-3 術前第 2・3 コース開始規準」を満たす場合に開始する。
- ・ コース内休止から 8 日以上 6-2-3 の項の再開基準を満たさない場合は、そのコースを休止とし、6-3 術前第 2・3 コース開始規準まで回復を待って次コースを再開する。可能な限り休止後は 8 日以内に有害事象の経過を確認する。

術前 TS-1・パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法のコース内休止基準・再開規準

	休止基準	再開基準
好中球数	<1, 000 /mm ³	≥1, 000 /mm ³
血小板数	<7.5 × 10 ⁴ /mm ³	≥7.5 × 10 ⁴ /mm ³
総ビリルビン	>3.0 mg/dL	≤2.0 mg/dL
クレアチニン	>施設基準 × 1.2	≤施設基準 × 1.2
発熱性好中球減少	Grade 3	-
非血液毒性 (悪心・嘔吐、下痢、口内炎と脱毛を除く)	Grade 3	Grade 2以下

投与用量レベルの変更

PTX 静脈内投与	レベル0	50	mg/m ² /day 1 and 8		
	レベル-1	40	mg/m ² /day 1 and 8		
	レベル-2	30	mg/m ² /day 1 and 8		
TS-1	レベル0	120	100	80	mg/body/day p. o. day 1-14
	レベル-1	100	80	50	mg/body/day p. o. day 1-14
	レベル-2	80	50	中止	mg/body/day p. o. day 1-14

PTX 腹腔内投与量の減量は行わない。

第2、第3コース術前TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の開始規準

第2、第3コース各々のday 1は開始当日もしくは前日に以下の条件をすべて満たすことを確認した後に開始する。①～⑦のいずれか一つでも満たさない場合、コース開始規準をすべて満たすことを確認するまで、コース開始を延期する。

前コースのTS-1最終投与日から数えて28日を越えても投与が開始できなかった場合、術前化学療法中止（プロトコール治療中止）とする。以後の治療については規定しない。

- ① 経静脈的な水分・栄養補給が不必要な程度に、十分な経口摂取が可能
- ② 38℃以上の発熱がない。（腋窩温を使用）
- ③ 好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$
- ④ ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
- ⑤ 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$
- ⑥ クレアチニン \leq 施設基準 $\times 1.2$
- ⑦ 非血液毒性（悪心・嘔吐、下痢、口内炎と脱毛を除く）が Grade 1 以下

6.4 胃切除術

手術は定形手術とする。TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法3コース終了後より3週間を目処に術前評価を行い、手術適応基準を全て満たすことを確認する。手術はTS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法終了後より42日以内で施行する。それまでに手術が行えない場合には、プロトコール治療中止とし、以後の治療は医師の判断に委ねる。患者希望や有害事象等によりTS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法が完了できない場合に関しても、手術適応基準を満たしていることを確認して手術を施行する。

本試験においての外科的切除とは、以下に規定する開腹による胃全摘術もしくは幽門側胃切除である。

① 開腹

開腹術にて行う（腹腔鏡下の胃切除術は許容しない）。

② 腹腔内の検索

開腹直後に、視・触診により肝転移、腹膜転移の有無など腹腔内を検索し、ダグラス窩と横隔膜

下のどちらか一方もしくは両方で術中洗浄細胞診を施行する（迅速診断は可）。

③ リンパ節郭清

D2 以上のリンパ節郭清を行う。術中所見にて腹部大動脈周囲リンパ節転移が認められた場合には、同部位のリンパ節郭清を行う。

④ 胃の切除：

胃全摘術を行う。ただし以下の条件を満たす場合のみ幽門側胃切除術を行っても良い。

- i) 登録前の画像診断にて腫瘍の肉眼型が4型ではない。
- ii) 幽門側胃切除術だけでも肉眼的根治切除が可能と判断される。
- iii) 登録前の画像所見で腫瘍が存在していたと考えられる範囲に3 cmのマージンを加える切除範囲で幽門側胃切除が施行できると判断される。切除断端陽性の可能性を出来るだけ回避するために、切除断端陽性が疑われる場合には、切除断端の術中迅速病理診断を行う。

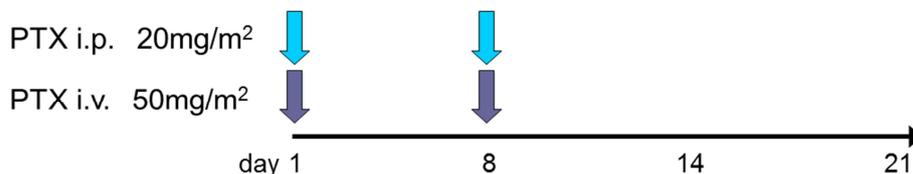
⑤ 合併切除臓器

周囲臓器に直接浸潤がある場合、合併切除可能であれば浸潤のある臓器の部分もしくは全摘出術を併せて行う。

⑥ 再建

再建法は規定しない。

6.5 術後化学療法レジメン



胃切除術によりR0切除が得られた場合、胃切除後2週間を目処に術後補助化学療法としてパクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法（TS-1の内服は行わない）を開始する。

術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法による補助補助化学療法開始規準

- ・ 術前TS-1・パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法施行中に減量が必要であった症例では、術後にパクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を開始する際には減量したdoseを用いる。

各コース開始当日または開始前日に以下の条件をすべて満たすことを確認し、術後補助化学療法を開始する。

<以下のすべてを満たす>

- ① 経静脈的な水分・栄養補給が不必要な程度に十分な経口摂取が可能
- ② PS (ECOG) が0~2
- ③ 38°C以上の発熱がない（腋窩温を使用）
- ④ 好中球 $\geq 1,000 /\text{mm}^3$ （好中球未測定の場合は、白血球 $\geq 2,500 /\text{mm}^3$ ）
- ⑤ ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
- ⑥ 血小板 $\geq 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$

- ⑦ AST \leq 100 IU/L
- ⑧ ALT \leq 100 IU/L
- ⑨ 総ビリルビン \leq 1.5 mg/dL
- ⑩ クレアチニン \leq 施設基準 \times 1.2

術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法のコース内 (day 8) 休止及び投与再開基準

・本コース中に「術前 TS-1・パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法のコース内 (day 8) 休止及び投与再開基準」の「休止規準」のいずれかに該当する有害事象が認められた場合は、PTX iv+ip を休止する。

・休止後に「術前 TS-1・パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法のコース内 (day 8) 休止及び投与再開基準」の「再開規準」をすべて満たした場合、PTX iv のみ用量レベルを1段階下げて PTX iv+ip を再開、以降の再増量は行わない。なお、PTX ip に関しては減量を行わない。

・最低段階までの減量にても、再び「休止規準」に該当する有害事象が認められた場合は、そのコースでの PTX iv+ip 休薬をもってプロトコール治療中止とする。

・コース内休止から8日以上「術前 TS-1・パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法のコース内 (day 8) 休止及び投与再開基準」の「再開基準」まで回復を待って次コースを再開する。可能な限り休止後は8日以内に有害事象の経過を確認する。

投与用量レベルの変更

PTX 静脈内投与	レベル0	50	mg/m ² /day 1 and 8
	レベル-1	40	mg/m ² /day 1 and 8
	レベル-2	30	mg/m ² /day 1 and 8

手術の合併症や切除標本病理組織診断の遅延などの理由により術後15日までに術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法が開始できなかった場合、術後56日以内であれば、プロトコール治療として術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の開始を許容する。術後56日以内に術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を開始できなかった場合はプロトコール治療中止とする。その後、担当医判断や患者の希望により術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を行った場合には、「中止規準を逸脱し、プロトコール治療を継続した」とみなす。

併用禁止薬

治療観察期間中は、TS-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。また、TS-1 に対する併用禁忌薬であるフッ化ピリミジン系抗真菌剤の併用は行わない。治験薬（抗癌剤でないものも含む）の併用も行わない。

併用注意薬

・TS-1 に対する併用注意薬は以下の通りである。

フェニトイン、ワルファリンカリウム

・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、トキソルビシン、ビタミン A, アゾール系抗真菌剤、マクロライド系抗生物質、ステロイド剤、ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネル阻害剤、テルフェナジン、シクロスポリン、ベラパミル、キニジン、ミダゾラム、フェナセチン

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-Antagonist（アロキシ、シンセロン、セロトロン、カイトリル、ナゼア等）など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°C以上）を伴う Grade3（1,000/mm³未滿）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。
1. 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。