

腹腔内パクリタキセルあるいはドセタキセル投与を用いた先進医療B及び患者申出療養の一覧表(適応症が胃がんのもの)

告示番号 (26改訂)	告示番号 (28改訂)	告示番号 (30改訂)	告示番号 (告示中)	先進医療技術名	適応症	予定症例数(登録症例数)	申請医療機関	告示日	告示削除日	総括報告書提出 主要評価項目(【主】)及び試験結果概要	
5	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 (上段:探索試験、下段:検証試験)	腹膜播種又は進行性胃がん(腹水細胞診又は腹腔洗浄細胞診により遊離がん細胞を認めるものに限る。)	腹膜播種陽性:30例(35例) 細胞診陽性:38例(38例)	東京大学医学部附属病院	H21.12	H30.2	○未提出(※以下は論文及び学会発表データより) 【主】1年生存割合: ・腹膜播種陽性:77.1%(95%CI 60.5-88.1) ¹⁾ ・細胞診陽性:84.2%(95%CI 68.2-92.6) ²⁾ ○第48回及び第63回先進医療技術審査部会 【主】全生存期間(生存期間中央値): ・腹腔内投与群:17.7か月(95%CI 14.7-21.5) ・標準治療群:15.2か月(95%CI 12.8-21.8) (層別ログランク検定 p=0.080) 参考資料P.1~	
						腹膜播種陽性:180例(183例)					
11	-	-	-	パクリタキセル腹腔内反復投与療法	胃切除後の進行性胃がん(腹膜に転移しているもの、腹腔洗浄細胞診が陽性であるもの又はステージII若しくはIIIであって肉眼型分類が3型(長径が八センチメートル以上のものに限る。)若しくは4型であるものに限る。)	90-110例(86例)	名古屋大学医学部附属病院	H22.7	H27.4	○未提出(※以下は論文データ ³⁾ より) 【主】2年生存割合: ・腹腔内投与群:64.1%(95%CI 47.9-76.9) ・静脈投与群:72.3%(95%CI 56.3-83.2) (層別ログランク検定 p=0.573)	
42	27	-	-	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	腹膜播種を伴う初発の胃がん	50例(60例)	東京大学医学部附属病院	H26.5	H29.5	○第63回先進医療技術審査部会 【主】1年生存割合:71.7%(95%CI 58.4-81.3) 参考資料P.8~	
47	32	21	-	術前のTS-1内服投与、パクリタキセル静脈内及び腹腔内投与並びに術後のパクリタキセル静脈内及び腹腔内投与の併用療法	根治切除が可能な漿膜浸潤を伴う胃がん(洗浄細胞診により、がん細胞の存在が認められないものに限る。)	50例(51例)	近畿大学医学部附属病院	H26.8	H31.6	○第87回先進医療技術審査部会(主たる解析結果のみ) 【主】治療完遂率:80.4%(95%CI 66.9-90.2) (片側p=0.16<2.5) 参考資料P.13~	
59	43	-	-	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	腹膜播種を伴う初発の胃がん	50例(50例)	東京大学医学部附属病院	H27.4	H29.6	○第67回先進医療技術審査部会 【主】1年生存割合:75%(95%CI 60.2-85.0) 参考資料P.17~	
68	52	37	-	mFOLFOX6及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法	胃がん(腺がん及び腹膜播種であると確認されたものであって、抗悪性腫瘍剤の経口投与では治療が困難なものに限る。)	34例(36例)	東京大学医学部附属病院	H28.1	H31.4	○第77回先進医療技術審査部会 【主】1年生存割合:55.9%(95%CI 37.9-72.8) 参考資料P.22~	
-	74	55	37	S-1内服投与、シス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	腹膜播種を伴う初発の胃がん	50例(53例)	名古屋大学医学部附属病院	H29.4	継続中 (症例登録は終了)	○未提出(※以下は学会発表データ ⁴⁾ より) 【主】1年生存割合:73.6%(95%CI 59.5-83.4) 参考資料P.27~	
患者申出療養				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	腹膜播種又は進行性胃がん(腹水細胞診又は腹腔洗浄細胞診により遊離がん細胞を認めるものに限る。)	100例(111例)	東京大学医学部附属病院	H28.10	継続中 (症例登録は終了)	○未提出 【主】有害事象発現状況:(検証中)

(先進医療通知において、試験を終了する場合、申請医療機関は総括報告書を提出することとなっているが、H24.9.30時点で先進医療として実施しているものについてはその限りではない。)

※ 1) Cancer. 2013;15;119:3354-8., 2) J Clin Oncol. 2017;35:4_Suppl,96., 3) Gastric Cancer. 2018;21:1014-23., 4) J Clin Oncol. 2020;38:15_Suppl,4529.

先進医療B 総括報告書に関する評価表 (B 1 最終)

評価委員 主担当： 上村
副担当： 大門 技術専門委員： ー

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
申請医療機関の名称	東京大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>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が、腹膜播種陽性症例を対象とした臨床試験は少なく、十分なエビデンスは得られていない。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（内服）＋シスプラチン（経静脈投与）併用療法が行われているのが現状である。</p> <p>まず2006年より腹膜播種を伴う胃癌を対象としてS-1（内服）＋パクリタキセル（経静脈・腹腔内投与）併用療法の臨床試験を実施してきた。第I相試験により推奨投与量を決定し、第II相試験では1年全生存率78%、奏効率56%という成績が得られた。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。</p> <p>本試験はそれに引き続く試験として、腹膜播種を伴う胃癌患者を対象に、S-1＋シスプラチン併用療法を対照とし、S-1＋パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の生存期間における優越性を検証することを目的として実施した、多施設共同のランダム化比較第III相試験である。腹膜播種以外の遠隔転移がなく、主要臓器機能が保たれた初発胃癌症例を対象として、画像診断および審査腹腔鏡により腹膜播種を確認した後、施設、前治療の有無および播種の程度（胃癌取扱い規約第12版P1/P2-3）を調整因子として、2群にランダム割り付けを行った。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か、治療が奏効して腹膜播種が消失または著明に縮小するまで反復した。腹膜播種が消失または著明に縮小した場合には手術を考慮した。主要評価項目は生存期間、副次的評価項目は抗腫瘍効果および安全性であった。登録症例数はA群（試験治療群）120例、B群（対照群）60例、計180例で、試験期間は</p>

	登録期間 2 年、追跡期間 2 年とした。
医療技術の試験結果	<p>安全性の評価結果：</p> <p>全治療例（A 群 116 例、B 群 53 例）を安全性に関する解析対象集団とした。主な有害事象は、白血球減少、好中球数減少及び貧血であり、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%であった。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が、治療期間が異なることの影響も示唆された。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。</p> <p>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、プロトコール治療に関連した死亡は認めなかった。</p> <p>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。</p> <p>有効性の評価結果：</p> <p>全適格例 164 例（A 群 114 例、B 群 50 例）を有効性に関する主要な解析対象集団とした。主要評価項目である全生存期間の FAS 対象の主解析では、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の S-1+シスプラチン併用療法に対する優越性は示されなかった（層別ロ^ギランク検定 $p=0.080$、ロ^ギランク検定 $p=0.059$）。生存期間中央値は A 群 17.7 カ月（95% CI 14.7-21.5）、B 群 15.2 カ月（95% CI 12.8-21.8）であり、統計学的には有意ではないものの、2.5 カ月の生存期間延長を認めた。1 年、2 年、3 年時点の生存割合は、A 群ではそれぞれ 71.9%、38.6%、23.7%、B 群では 70.0%、30.0%、9.0%であった。両群間の生存割合の差は 1 年時点で 1.9%、2 年時点で 8.6%、3 年時点では 14.7%と次第に開く傾向があり、3 年以上の生存例は A 群 13 例、B 群 0 例であった。Cox 層別比例ハザード回帰分析では、ハザード比 0.717（95% CI 0.493 -1.042, $p=0.081$）であり、統計学的有意差は示されなかった。</p>

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）があった6例を除外したPPS解析を実施した。6例中4例は24ヵ月以上の長期生存例であり、6例を除いたB群の生存期間中央値は14.3ヵ月（95% CI 12.1-17.7）となった。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 0.431-0.940, p=0.023）と統計学的有意差を認め、6例のクロスオーバーが主解析の結果に影響している可能性が示唆された。

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た。その結果、腹水量が多い症例ほど生存期間が短くなる傾向が明らかとなり、FAS解析ではハザード比0.585（95% CI 0.394-0.869, p=0.0079）、PPS解析ではハザード比0.481（95% CI 0.320-0.733, p=0.0008）と統計学的有意差を認めた。本感度解析の結果はS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の有効性を強く示唆するものであり、主解析の結果は腹水量の偏りに大きく影響を受けていることが推測された。

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。

※上記までの報告は平成28年9月15日第48回先進医療技術審査部会にて審議された。今回新たに報告があった内容は以下の通り。

有効性の評価結果：

主解析の1年後（登録完了の3年後）の追跡調査の結果、全適格例164例（A群114例、B群50例）中、生存例は18例（A群16例、B群2例）であり、副次評価項目である3年全生存割合はA群21.9%（95% CI 14.9-29.9）、B群6.0%（95% CI 1.6-14.9）であった。探索的な全生存期間の層別ログランク検定ではp値0.034、Cox層別比例ハザード回帰分析ではハザード比0.684（95% CI 0.480-0.973, p=0.035）であり、主解析の結果と比較して差が開く傾向を認めた。また、PPSを対象とした層別ログランク検定ではp値0.019、Cox層別比例ハザード回帰分析ではハザード比0.644（95%

	CI 0.445-0.934, p=0.020) であり、腹水量を調整した Cox 層別比例ハザード回帰分析ではハザード比 0.537 (95% CI 0.398-0.783, p=0.001) であった。
臨床研究登録 ID	UMIN000005930

主担当：上村構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：(2年後までの)主解析(全生存期間のFAS対象の解析)では、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の優越性は示されなかったものの、主解析以外の解析においては、両群間の生存割合には一貫した差がみられ、本治療法(A群)の標準治療(B群)に対する優越性が示唆されていた。</p> <p>研究者らもすでに指摘しているとおり、本試験の問題点としては、(1)標準治療(B群)に割り付けられた61例の患者のうち6例が治療を辞退し、さらに6例が治療開始後に辞退して規定外の禁止されていた腹腔内化学療法を受けていたこと、(2)プロトール治療がA群では中央値13(範囲1-60)コースと十分な回数の投与が行われていたのに対して、B群では中央値3(範囲1-19)コースであったことがあげられる。</p> <p>今回の報告では、主解析の1年後(登録完了の3年後)の追跡調査の結果が示された。結果的には、追跡調査にもとづく解析では、FAS, PPS, ITTともに有意な差が認められ、両群における全生存期間の差がより明らかとなった。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p>
-----	--

	<p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：本試験における主な有害事象は、白血球数減少、好中球数減少、貧血などであり、A群において、白血球減少及び好中球減少の頻度が有意に高いものの、許容範囲と考えられる。また、非血液毒性として食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、疲労などが発現しているが、両群間に意味のある差はないと考える。腹腔ポート留置による有害事象も許容範囲と考えられる。(評価としては、主解析完了後に提出された総括報告書の評価結果と変わらず。)</p>	

<p>技術的成熟度</p>	<p>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の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>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体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：前回の評価と変わらず。</p>	

<p>総合的なコメント欄</p>	<p>今回の追加解析では、両群における全生存期間の差がより明らかとなった。この差が、臨床的に意味のあるものであるか否かを考える必要がある。3年全生存割合(追跡調査FAS解析)がA群で21.9%(95%CI 14.9-29.9)、B群で6.0%(95%CI 1.6-14.9)という数字を考慮すると、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法には一定の優越性が示されていると考えられる。安全性についても許容範囲であるので、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法は、今後の治療の選択肢となり得ることを示すものと考えられる。</p>
------------------	---

<p>薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合</p>	<p>本試験は、先進医療Bとして実施された臨床試験ですが、</p>
-----------------------------	-----------------------------------

合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	標準治療群を陽性対象としたランダム化比較試験として全生存期間を主要評価項目とし評価しています。主解析では有意差がみとめられませんでした。その他の解析では、今回の追加解析も含めて、示唆される優越性には一貫性が認められます。安全性についても丁寧な評価をされています。解析に重大な影響を及ぼすプロトコル違反の問題点はあるものの、薬事承認申請の効率化に資するものであると考えます。
-------------------------------	--

副担当：大門構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：先般の総括報告書で示されましたように、FAS 対象の主解析では全生存期間において統計的に有意な差は示されませんでした。探索的な PPS 対象の解析、腹水量を調整した解析では統計的に有意な差が示されていました。この結果を踏まえ、先般の総括報告書に関する評価結果は B としておりました。</p> <p>一方で、今般の総括報告書で示されましたように、主解析の 1 年後（登録完了の 3 年後）の追跡調査 [追跡調査に至った経緯は以下を参照] に基づく最終解析では、解析対象集団にかかわらず全生存期間において統計的に有意な差が示されました。この結果を踏まえますと、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の臨床的な有効性は、先般の報告結果以上に示唆されていると考えます。</p> <p>ただし、上述の主解析の結果を優先して、主解析完了後に提出された総括報告書の評価結果と変わらずとしました。</p> <p>追跡調査に至った経緯(総括報告書 p. 90 より抜粋)：当初の計画では症例登録完了の 2 年後に解析を行い、試験を終了する予定としていた。しかし、2015 年 7 月の時点において A 群の 116 例中 21 例が試験治療を継続されており、試験終了予定の 11 月の時点においても治療継続中の症例が存在することが予想された。そのため、主解析を予定どおり実施した上で、その 1 年後まで試験期間を延長し、副次的に 3 年全生存割合により長期</p>	

の有効性を評価する方針に変更し、先進医療技術審査部会において承認された。

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
-----	---

コメント欄：主解析後も治療を継続された A 群の 15 例において、主解析後の有害事象の発現頻度は主解析前より低く、grade 3 以上の有害事象は白血球減少 4 例、(原病増悪による) アルカリホスファターゼ増加 1 例でした。重篤な有害事象や腹腔内投与関連の有害事象は認められませんでした。先般及び今般の結果を総合的に判断して、主解析完了後に提出された総括報告書の評価結果と変わらずとしました。

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の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 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体制をとっていないと実施できない。 D. その他
--------	--

コメント欄：主解析後から追跡調査の間で技術的成熟度について懸念となる点は新たに見出されないため、先般及び今般の結果を総合的に判断して、主解析完了後に提出された総括報告書の評価結果と変わらずとしました。

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示 27）

評価委員 主担当： 伊藤
副担当： 手良向 技術専門委員：

先進医療の名称	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
申請医療機関の名称	東京大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>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。S-1（内服）＋パクリタキセル（経静脈・腹腔内投与）併用療法は、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験および高度医療評価制度下第Ⅱ相試験において、安全性と有効性が確認された治療法であり、現在、先進医療として本療法と S-1（内服）＋CDDP（経静脈投与）併用療法とを比較する第Ⅲ相試験が実施されている。</p> <p>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したレジメンが必要であろうと考えられる。その候補として、S-1（内服）＋オキサリプラチン（経静脈投与）＋パクリタキセル（腹腔内投与）併用療法が考案され、第Ⅰ相試験により安全性を確認するとともに、パクリタキセル腹腔内投与の推奨投与量が決定された。</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、一次治療としての S-1（内服）＋オキサリプラチン（経静脈投与）＋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した。21 日を 1 コースとして、基準量（80mg/m²）の S-1 を 14 日間内服、7 日間休薬し、オキサリプラチン 100mg/m² を第 1 日目に経静脈投与、パクリタキセル 40mg/m² を第 1, 8 日目に腹腔内投与した。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か、奏効が確認され手術を決定するまで反復した。</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した。</p>

医療技術の 試験結果	<p>2014年5月から12月までに20施設より60例が登録された。症例登録完了の1年後に主解析を行った。患者背景は年齢28～74歳（中央値60歳）、男性40例、女性20例、ECOG PS0 38例、PS1 22例であった。試験治療の実施コース数は1～19（中央値10）コースであった。</p> <p>安全性の評価結果： 有害事象としてはCTCAE grade 3以上の血液毒性を55%、非血液毒性を44%の症例に認めた。主な有害事象（grade 3/4）は白血球減少（28%）、好中球数減少（50%）、貧血（18%）、食欲不振（12%）、発熱性好中球減少症（10%）であった。腹腔内投与に関連した有害事象としては、既知の腹腔ポート感染、腹腔カテーテル閉塞、腹腔ポート周囲腫脹を各1例に認めた。重篤な有害事象が9件報告されたが、全例が既知の有害事象であった。1例が播種性血管内凝固症候群および脳出血により死亡したが、試験治療との因果関係は否定された。その他の症例は適切な処置により回復し、試験治療に関連した死亡は認めなかった。</p> <p>有効性の評価結果： 主要評価項目である1年全生存割合は71.7%（95% CI 58.4-81.3%）、副次評価項目である2年全生存割合は28.1%（95% CI 17.4-39.8%）であった。標的病変を有する6例におけるRECISTに基づく最良総合効果はPR 4例、SD 1例、PD 1例であり、奏効率は67%（95% CI 22-96%）であった。治療開始前に腹腔細胞診陽性であった49例中41例において細胞診が陰性化し、腹腔細胞診陰性化割合は84%（95% CI 70-93%）であった。</p>
臨床研究登録ID	UMIN000012834

主担当：伊藤構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p>
-----	--

	<input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 <input type="checkbox"/> D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input type="checkbox"/> E. その他
<p>コメント欄：胃がんの腹膜播種に対する抗腫瘍薬の腹腔投与の効果を検討した Phoenix-GC 試験（米国臨床腫瘍学会 2016 で結果が公開）において IP 群（S-1 80mg/m²/日 day 1～14、3 週ごと＋静脈投与パクリタキセル 50mg/m² day1、8、3 週ごと＋腹腔内投与パクリタキセル 20 mg/m²）と SP 群（S-1 80mg/m²/日 day 1～21、5 週ごと＋シスプラチン 60 mg/m²、day8、5 週ごと）が比較され、主要評価項目の全生存率はそれぞれ 17.7 か月と 15.2 か月であったが IP 療法の有効性に有意差が示されていない。本試験は単群試験で主要評価項目である 1 年全生存割合 71.7%、副次評価項目 2 年全生存割合 28.1%であり、生存期間中央値は 14.2 か月（95%CI：12.6-18.5）であった。本試験結果と Phoenix-GC 試験を比較しパクリタキセルの腹腔内投与の有効性を評価することは困難ではあるが、研究代表者が考察するように、Phoenix-GC 試験と同様のパクリタキセル腹腔内投与に、併用する全身投与の化学療法を、標準とされている S-1/オキサリプラチンに変更した本試験は、有害事象の血小板数減少および末梢性感覚ニューロパチーの頻度が高く、試験治療の実施コース数が少なかったために治療の長期継続が困難で、1 年以降における生存割合が低下したとされている。本試験における腹腔細胞診陰性化割合は 84%（95% CI 70-93%）であり、化学療法後胃切除を行った症例が 21 例（うち評価時生存例 8 例）あり、患者申出療養で実施されているパクリタキセル腹腔投与が有効である可能性を否定するものではない。</p>	

<p>安全性</p>	<input type="checkbox"/> A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） <input type="checkbox"/> C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） <input type="checkbox"/> D. その他
<p>コメント欄：本試験からパクリタキセル腹腔内投与を除いた SOX 療法に比べると Grade 3 以上の好中球減少の割合が本療法 50%、SOX 療法 20%である点に違いがみられるが、おおむね、S-1+CDDP 併用療法、S-1/パクリタキセル静脈＋腹腔内投与療法と安全性に違いはないと考えられた。オキサリプラチンに起因すると考えられる末梢性感覚ニューロパチーや血小板減少については治療の制限になっている可能性がある。腹腔内投与に関する Grade3 以上の有害事象は 2 件（腹腔ポート感染、腹腔カテーテル閉塞）であり、既知の事象であったため、「あまり問題なし」とした。</p>	

技術的成熟度	<p>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の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>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体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄: 腹腔カテーテル留置によるパクリタキセルの腹腔内投与については技術的には安定していると思われ、化学療法に習熟した医師であれば、本治療法の実施については問題なく実施可能と考えられる。</p>	
総合的なコメント欄	<p>胃がんの腹膜播種があると日本胃癌学会の胃癌治療ガイドラインでは根治を目指した手術の適応外とされているが、本試験は定型手術に加えて、至適周術期化学療法レジメンを検討し、エビデンスを創出する臨床試験の1つとして、パクリタキセル腹腔内投与の可能性を示した試験と考えられる。比較は困難であるが、有害事象の発現プロファイルに多少違いがあるものの、Phoenix-GC試験と同様、腹腔細胞診陰性化割合も高く、レジメンのさらなる検討によって手術可能性さらには長期生存の可能性の向上も期待するが、本試験成績だけで、既存治療に勝る成績を示したとは言いがたい。</p>
薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	<p>Phoenix-GC試験と併せて、パクリタキセル腹腔内投与については腹腔播種の局所制御の可能性と安全性ならびに技術的安定性は示されてきたと考えるが、併用化学療法レジメンの選択も含めて、従来治療に勝る強固なエビデンスが構築されたとは言いがたく、他の臨床試験結果とあわせて総合的判断が必要と考える。</p>

副担当：手良向構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄：単群試験であるため比較可能性は保証されていませんが、推定1年生存確率（72%）はデザイン時に対照としたS-1+CDDP療法（54%）よりも高く、S-1/パクリタキセル静脈内投与+腹腔内投与療法（77%）とほぼ同等でした。また、推定2年生存確率（28%）はS-1+CDDP療法（24%）とほぼ同等で、S-1/パクリタキセル静脈内投与+腹腔内投与療法（45%）を下回っていました。従って、従来の医療技術と同程度と判断しました。なお、1年以降に生存確率が低下した理由の1つとして、オキサリプラチンの副作用によって治療の長期継続が困難であったと推察されています。	

安全性	A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし） <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり） C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） D. その他
コメント欄：未知の重篤な有害事象の発生は観察されなかったと報告されています。また、血小板数減少および末梢性感覚ニューロパチーの頻度が従来の療法に比べると高く、治療の継続性に問題は残りますが、腹腔内投与に関連した有害事象は5%程度で重大なものではなく、安全性について大きな問題はないと思います。	

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の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 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体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄：本療法に特別な手技は含まれていないと思います。	

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧 21）

評価委員 主担当： 山口
副担当： 伊藤 技術専門委員：

先進医療 の名称	術前のTS-1内服投与、パクリタキセル静脈内及び腹腔内投与並びに術後のパクリタキセル静脈内及び腹腔内投与の併用療法 根治切除が可能な漿膜浸潤を伴う胃がん（洗浄細胞診により、がん細胞の存在が認められないものに限る。）
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。 ○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 （※）本試験では2年生存率にて評価を行うが、別途、5年生存率について観察研究を行う。 ○目標症例数：50例 ○試験期間：2014年8月1日～2019年1月31日（症例登録期間～2017年1月31日、観察期間最終プロトコール手術施行日より2年）
医療技術 の試験結果	○安全性の評価結果：本試験の主要評価項目は、本試験で用いるレジメンの安全性を治療完遂率をもって評価する事とし、目標とする閾値治療完遂率は信頼区間下側限界>60%と設定した。結果、51例のFAS対象例について治療完遂率95%信頼区間の下側限界は66.88%（片側P値=0.16<2.5）であったので、本試験治療は周術期化学療法として安全であると判断できる。 ○有効性の評価結果：本レジメンの有効性は、本臨床試験の結果、引き続いて行われる比較第Ⅲ相試験により評価する。 ○結論：主要評価項目である治療完遂率の目標達成に加え、重篤な有害事象発現は全て既知であり最悪Gradeは3であること、通常の

	有害事象発現についても未知の有害事象はなんら見られなかったこと等を鑑み、本試験治療は周術期化学療法として安全である、と結論する。
臨床研究 登録ID	UMIN000013109

主担当：山口構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> E. その他</p>
コメント欄：本先進医療では有効性は評価できない。	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
コメント欄： 腹腔内にチューブを留置することに伴う合併症もあるため、注意が必要。	

技術的成熟度	<p><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の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>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体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
コメント欄：	

総合的なコメント欄	本先進医療の目的である安全性の確認は達成できたもの と考える。また、有効性については評価できないが、副 次項目では有用性を示唆する結果が得られており、さら に実用化に向けて検討を進められたい。
-----------	---

薬事未承認の医薬品等 を伴う医療技術の場 合、薬事承認申請の効 率化に資するかどうか 等についての助言欄	安全性が評価できたことにより、本先進医療は薬事承認申 請の効率化に資するところがあったと考える。
--	---

副担当：伊藤構成員

有効性	<p>A. 従来 of 医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来 of 医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来 of 医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来 of 医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>本先進医療は、治療完遂率の評価を目的としたものであるため、有効性については、評価できない。副次的評価項目として評価された有効性については、比較第 III 相試験によって評価するとされており、有望な結果であったと推察される。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>抗癌剤による治療であるため当然副作用が見られるものの、既知のものであり、問題はないと考えられる。</p>	

<p>技術的成熟度</p>	<p>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の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>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体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄： 技術的には難しい点はないように思われる。</p>	

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示 43）

評価委員 主担当： 藤原
副担当： 手良向 技術専門委員：

先進医療の名称	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
申請医療機関の名称	東京大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>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内服投与、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、安全性と有効性が検討され、それに引き続いて標準治療であるS-1+CDDP併用療法に対する優越性を示すことを目的とした第Ⅲ相試験が先進医療制度下に実施されたが、主要評価項目である全生存期間のFAS対象の主解析ではパクリタキセル腹腔内投与併用群の優越性は示されなかった（平成28年10月6日 第46回先進医療会議 資料 先-3）。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。その候補として国際的な標準治療であるカペシタビン／シスプラチン併用療法と、ドセ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。</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、カペシタビン内服投与、シスプラチン静脈内投与、ドセタキセル腹腔内投与の併用療法の有効性と安全性を評価することを目的とした。21日を1コースとして、カペシタビン 2000mg/m² を14日間内服、7日間休薬し、シスプラチン 80mg/m² を第1日目に点滴静注、ドセタキセル 10mg/m² を第1, 8日目に腹腔内投与した。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か、奏効が確認され手術を決定するまで反復した。</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、腹腔洗淨細胞診陰性化率および安全性、登録症例数は50例とした。</p>
医療技術の試験結果	<p>2015年4月から2015年11月までに15施設より50例が二次登録された。うち2例では、それぞれ腎機能悪化、腫瘍増悪のため、プロトコール治療が開始されなかった。プロトコール治療が実施された48例の患者背景は、年齢22~70歳（中央値60.5歳）、男性26例、女性22例、ECOG PS 0 37例、PS1 11例であった。試験治療の実施コース数は1~15（中央値6）コースであった。</p> <p>安全性の評価結果：</p> <p>有害事象として、CTCAE grade 3以上の血液毒性を42%、非血液毒性を52%の症例に認めた。主な有害事象（grade 3/4）は白血球減少（8%）、好中球数減少（21%）、貧血（29%）、食欲不振（25%）、悪心（17%）であった。</p> <p>腹腔内投与に関連した有害事象としては、8例において腹腔ポート感染（3件）、腹腔カテーテル閉塞（3件）、腹腔ポート周囲腫脹（3件）、腹腔カテーテル周囲腫脹（1件）が発現した。全例が回復し、腹膜炎や腸閉塞などの重篤な事態に至った症例はなかった。</p> <p>重篤な有害事象が13件報告され、うち2件は原病悪化による死亡であった。その他の11件はgrade 2/3の既知の有害事象であり、全例が適切な処置により回復した。プロトコール治療と因果関係がある未知の有害事象およびプロトコール治療に関連した死亡は認めなかった。</p> <p>有効性の評価結果：</p> <p>主要評価項目である1年全生存割合は75.0%（95% CI 60.2-85.0%）であった。</p> <p>標的病変を有する3例におけるRECISTに基づく最良総合効果はPR 1例、SD 2例であり、奏効率は33%（95% CI 1-91%）であった。試験治療開始前に腹腔細胞診陽性であった37例中28例において細胞診が陰性化し、腹腔細胞診陰性化割合は76%（95% CI 59-88%）であった。</p>
臨床研究登録ID	UMIN000016469

主担当：藤原構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄：	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄：	

技術的成熟度	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の下であれば実施できる。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 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体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄： 過去の臨床試験成績を適切に解釈し、抗がん剤の投与対象を考慮できる医師の存在が必須である。	

総合的なコメント欄	先行したパクリタキセル腹腔内投与を併用する第Ⅲ相ランダム化比較試験（先進医療Bで実施、その後、対象群を絞って患者申出療養に移行（平成28年9月21日第3回患者申出療養評価会議 資料 別紙1）の結果を踏まえても、パクリタキセル腹腔内投与の薬事承認申請にこぎつけていない現状で、パクリタキセルの類薬であるドセタキセルの腹腔内
-----------	--

	投与併用レジメンを用いた本試験の終了後、漫然と患者申出療養等に移行することは謹んで頂きたい。
--	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	ドセタキセル腹腔内投与についての薬事承認（用法・用量について）が未だ無い中で、本試験結果をもって、薬事承認申請の効率化に資することは無い。（平成27年1月22日開催の第25回先進医療技術審査部会の資料1-7の指摘2を巡るやりとりを参照）
--	--

副担当：手良向構成員 _____

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
-----	---

コメント欄：単群試験であるため比較可能性は保証されていませんが、推定1年生存確率（75%）はデザイン時に対照としたS-1/CDDP併用療法（54%）よりも高く、S-1/パクリタキセル静脈内投与+腹腔内投与療法（77%）およびS-1/オキサリプラチン静脈内投与+パクリタキセル腹腔内投与療法（72%）とほぼ同等でした。また、1年以降に生存確率が大きく低下し、中央生存期間は約15か月と推定されます。この数字は上記2つの試験結果とほぼ同等であるため、従来の医療技術と同程度と判断しました。

安全性	<p>A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）</p> <p>C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）</p> <p>D. その他</p>
-----	--

コメント欄：未知の重篤な有害事象は報告されていません。消化器毒性の頻度がやや高いため、支持療法などが必要と思いますが、許容範囲と思います。腹腔内投与に関連した有害事象が8/48（17%）に発生しており、先進医療B1（S-1/PTX+IP PTX療法）および先進医療B27（SOX+IP PTX療法）における発生割合5~7%に比べてやや高い値です。原因は明確になっていませんが、特に腹腔ポート留置および管理において十分な注意が必要と思います。

<p>技術的成熟度</p>	<p>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の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>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体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：本療法に特別な手技は含まれていないと思います。</p>	

先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示 37）

評価委員 主担当： 藤原
副担当： 柴田 技術専門委員：

先進医療 の名称	mFOLFOX6及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法 胃がん（腺がん及び腹膜播種であると確認されたものであって、抗 悪性腫瘍剤の経口投与では治療が困難なものに限る。）
申請医療 機関の名称	東京大学医学部附属病院
医療技術 の概要	<p>近年切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法は進歩を遂げ、臨床試験の結果に基づき、標準的な治療アルゴリズムが確立された。しかし、予後不良である経口摂取困難な症例や腹膜播種陽性症例を対象とした化学療法の臨床試験は少なく、十分なエビデンスは得られていない。mFOLFOX6療法は経口摂取困難例において奏効が報告された治療法であり、パクリタキセル（PTX）腹腔内投与はS-1+PTX経静脈投与との併用療法の第Ⅱ相試験において安全性と有効性が報告された治療法である。これらを併用するmFOLFOX6+PTX 腹腔内投与併用療法は経口摂取困難な腹膜播種陽性胃癌症例に対して有効性が期待される新規治療法である。</p> <p>本試験は、経口摂取困難な腹膜播種陽性胃癌症例を対象として、mFOLFOX6+パクリタキセル腹腔内投与併用療法を施行し、有効性と安全性を評価する。28 日間を1コースとして、第1日と第15日にレボホリナートおよびオキサリプラチンを点滴静注した後、フルオロウラシルを急速静注し、その後、5-FU を持続静注する（mFOLFOX6 療法）。mFOLFOX6療法と併用して、第1、8、15 日にPTXを腹腔内投与する。</p> <p>主要評価項目は1年全生存割合、副次的評価項目は無増悪生存期間、治療成功期間、奏効割合、腹水細胞診陰性化割合、有害事象発現状況とする。登録症例数は34 例。</p>
医療技術 の試験結 果	一次登録例 41 例、二次登録例 36 例であり、この 36 例中、治療前中止となった 2 例を除く 34 例が有効性、安全性の解析対象となった。有効性の評価結果

	<p>・ 主要評価項目 1 年全生存割合 : 55.9% (95% CI 37.9%-72.8%)</p> <p>・ 副次評価項目 無増悪生存期間 : 7.7 か月 (95% CI 4.7-12.1 か月) 治療成功期間 : 5.7 か月 (95% CI 4.5-7.8 か月) 奏効割合 : 50% (95% CI 6.8%-93.2%) 腹腔細胞診陰性化割合 : 73.1% (95% CI 52.2%-88.4%) 生存期間中央値 : 12.4 か月 (95% CI 9.9-15.6 か月)</p> <p>安全性の評価結果</p> <p>CTCAE grade 3 以上の血液毒性を 65%、非血液毒性を 71%の症例に認めた。主な有害事象 (grade 3/4) は白血球減少 (35%)、好中球数減少 (62%)、貧血 (9%)、低カリウム血症 (29%)、ALT 増加 (24%)、低アルブミン血症 (15%)、AST 増加 (12%)、低ナトリウム血症 (12%)、発熱性好中球減少症 (9%) であった。腹腔ポートに関連した有害事象としては、腹腔ポート感染を 3 例に認めた。重篤な有害事象が 9 件報告され、全例が既知の有害事象であった。死亡例 3 例 (治療終了後 30 日以内の原病死 2 例、虚血性心疾患 1 例) については、試験治療との因果関係なしと判断された。その他の症例は適切な処置により回復し、治療に関連した死亡は認めなかった。</p> <p>結論</p> <p>経口摂取困難な腹膜播種陽性胃癌症例に対して、mFOLF0X6+パクリタキセル腹腔内投与併用療法は安全に実施可能であり、有効であることが示唆された。</p>
臨床研究 登録 ID	UMIN000019206

主担当 : 藤原構成員 _____

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p>
-----	--

	<p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄： 有効性は示されているが、既存の治療法に対する優位性は不明なままである。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄： 症例番号 20 は P S 1 で投与を受け、1 コース目終了後の 25 日目に亡くなっているにもかかわらず原病死とされており、P S 1 が妥当なものであったのか疑念を感じる。また、症例 19 は 4 コース目投与後 6 日目に虚血性心疾患で亡くなっているが、5FU の副作用として狭心症が知られているにもかかわらず、因果関係なしの死亡と判断されている。死亡症例の経過記載が報告書に無いので、この 2 例についての実施医療機関の倫理審査委員会や効果安全性評価委員会の判断の妥当性の検証はできなかった。</p>	

技術的成熟度	<p>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の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>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体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p>	

総合的なコメント欄	<p>PMDA との R S 相談、製薬企業との交渉などを行い、パクリタキセルの腹腔内投与の薬事承認をしっかりと取得できる臨床試験を今後は計画・実施して頂きたい。</p>
-----------	---

--	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	2018年7月4日開催の医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、パクリタキセルの腹腔内投与は、医学薬学上公知の申請にあたらぬとの判断がなされており、現状のままでは、本試験結果が薬事承認申請の効率化に資するとは言えない。
--	---

副担当：柴田構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>主要評価項目に関する解析結果は事前に定めた基準を超えており、「新規治療法の安全性と有効性の評価を目的とする探索的臨床試験」（総括報告書「9.2 デザインについての考察」より引用）としての有効性を示唆するエビデンスは得られている。ただし現時点で従来の治療法との優劣については結論づけることは困難であり「C」とした。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）</p> <p>C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>提出された総括報告書には、①本試験のステップ1（用量制限毒性を評価する3～6例による検討部分）に関する記載がなされていない、②登録され解析対象とならなかった患者に対する具体的な情報が記載されていない、といった不十分と思</p>	

われる点があったが、申請医療機関より改訂の対応がなされた。当該追加情報も踏まえ、上記の判断とした。

技術的成熟度	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の下であれば実施できる。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 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体制をとっていないと実施できない。 D. その他
<p>コメント欄：</p> <p>本試験自体は総合的に見て適切に実施されているものと判断した。ただし、本試験の対象集団が「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の「対象患者が著しく限定される場合」に該当するか否かについては、PMDA との間で明確な結論が導かれているとは言えず、現時点での薬事承認申請の観点からの本試験の有効性のエビデンスの十分性については立場によって判断が異なりうるものと解釈せざるを得ない。</p>	

先進医療Bの主要評価項目の概要報告

【申請医療機関】

名古屋大学医学部附属病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 37 S-1 内服投与、シス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

【適応症】

腹膜播種を伴う初発の胃がん

【試験の概要】

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。

【実施期間】

被験者登録期間：2017年4月1日～2018年6月30日

研究実施期間：2017年4月1日～2021年7月1日

【予定症例数】

50症例

【現在の登録状況】

53症例（2020年7月1日現在）

二次登録が50症例に到達した時点で、既に一次登録を完了していた症例が1例、患者の同意を得ていた登録前症例が2例あり、この3例を二次登録に追加した。

【背景因子】

対象：53 例

登録時の背景因子

	n=53
年齢（歳）	
中央値	61
最小-最大	23 - 74
性別	
男	27
女	26
ECG PS	
0	46
1	7

治療前報告

対象：53 例

	n=53
主な組織型	
tub1（管状腺癌－高分化型）	3
tub2（管状腺癌－中分化型）	6
por（低分化腺癌としかわからない）	30
por1（低分化腺癌－充実型）	1
por2（低分化腺癌－非充実型）	7
sig（印環細胞癌）	6
肉眼型	
0 型	5
2 型	1
3 型	18
4 型	28
5 型	1
深達度	
T4a（SE）	48
T4b（SI）	5

	n=53
規約第 12 版分類	
P1	7
P2	12
P3	33
P2-3（画像診断）	1
播種の最大径	
5mm 未満	14
10mm 未満	13
10mm 以上	11
浸潤型	15
PCI	
中央値	8.5
平均値	13.1
最小-最大	0-39

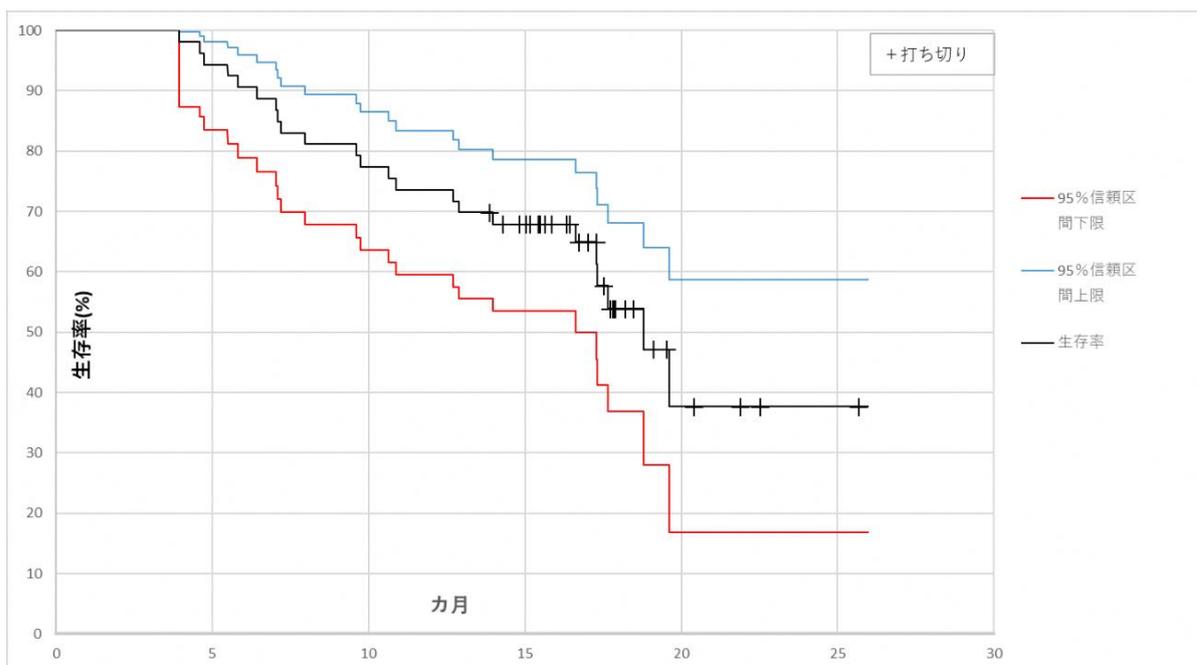
【主要評価項目】

1 年全生存割合

Kaplan-Meier 法

割合（推定値） 73.6%

95% CI（Greenwood） 59.5~83.4%



【有害事象】

血液毒性（2019年9月6日時点）

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	24	6	21	1	1	55%	4%	53
好中球数減少	17	6	21	10	2	74%	23%	53
貧血	5	16	17	15	0	91%	28%	53
血小板数減少	20	28	4	1	0	62%	2%	53
低アルブミン血症	3	30	15	5	0	94%	9%	53
AST (GOT) 増加	29	20	3	1	0	45%	2%	53
ALT (GPT) 増加	24	25	2	2	0	55%	4%	53
ALP 増加	31	17	5	0	0	42%	0%	53
血中ビリルビン増加	44	4	5	0	0	17%	0%	53
クレアチニン増加	27	18	7	0	1	49%	2%	53

その他の異常値								
低ナトリウム血症	27	17	0	5	4	49%	17%	53
高ナトリウム血症	45	8	0	0	0	15%	0%	53
低カリウム血症	24	22	0	5	2	55%	13%	53
高カリウム血症	40	11	1	0	1	25%	2%	53
低カルシウム血症	14	23	13	2	1	74%	6%	53
高カルシウム血症	45	6	0	0	2	15%	4%	53
蛋白尿	34	15	4	0	0	36%	0%	53

非血液毒性（2019年9月6日時点）

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	52	0	0	1	0	2%	2%	53
腹痛	45	5	2	1	0	15%	2%	53
腹部膨満感	51	1	1	0	0	2%	0%	53
便秘	32	15	6	0	0	40%	0%	53
下痢	19	19	9	7	0	66%	13%	53
口腔粘膜炎	31	19	2	1	0	42%	2%	53
悪心	19	24	8	2	0	64%	4%	53
嘔吐	38	13	2	0	0	28%	0%	53
顔面浮腫	40	13	0	0	0	25%	0%	53
四肢浮腫	32	21	0	0	0	40%	0%	53
疲労	28	13	10	2	0	47%	4%	53
発熱	41	6	6	0	0	23%	0%	53
倦怠感	23	18	12	0	0	57%	0%	53
体重減少	45	6	2	0	0	15%	0%	53
食欲不振	13	15	17	9	0	77%	17%	53
関節痛	53	0	0	0	0	0%	0%	53
筋肉痛	51	2	0	0	0	4%	0%	53
味覚異常	29	20	4	0	0	45%	0%	53
末梢性感覚ニューロパチー	33	18	2	0	0	38%	0%	53
しゃっくり	49	2	2	0	0	8%	0%	53
脱毛症	39	12	2	0	0	26%	0%	53
爪変色	51	2	0	0	0	4%	0%	53

手掌足底発赤知覚不全症候群	45	8	0	0	0	15%	0%	53
斑状丘疹状皮疹	48	4	1	0	0	9%	0%	53
皮膚色素過剰	44	9	0	0	0	17%	0%	53
貧血	48	1	3	1	0	9%	2%	53
肺臓炎	52	1	0	0	0	2%	0%	53
アナフィラキシー	53	0	0	0	0	0%	0%	53
浮動性めまい	53	0	0	0	0	0%	0%	53

【結果の概要】

- ・ 1年全生存割合は73.6%（95%信頼区間 59.5～83.4%）であり、主要評価項目の設定期待値（72%）よりやや上回り、信頼区間下限は設定閾値（54%）より上回った。
- ・ 頻度の高いGrade 3/4の有害事象は好中球数減少（23%）、貧血（28%）、下痢（13%）、食欲不振（17%）であった。