

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B091）

評価委員 主担当：藤原
副担当：田島 副担当：柴田 技術専門委員：

先進医療の名称	パクリタキセル腹腔内投与併用・周術期化学療法
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>本研究は、4 型進行胃癌を対象として、全身・腹腔内併用化学療法の全身化学療法に対する術後または周術期補助化学療法としての無病生存期間における優越性を検証することを目的とする。</p> <p>審査腹腔鏡により腹膜播種がないことを確認し、腹腔洗浄細胞診の結果別に全身・腹腔内併用化学療法または全身化学療法に無作為化割付する。腹腔洗浄細胞診陰性例では、胃切除を施行し、術後に割付に従って化学療法を実施する。腹腔洗浄細胞診陽性例では、割付に従って化学療法を実施した後に胃切除を施行し、術後に化学療法を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目：無病生存期間 ・ 副次評価項目：全生存期間、無腹膜播種生存期間、有害事象発現状況、術前化学療法の完遂割合、治癒切除割合、組織学的奏効割合 ・ 予定試験期間：先進医療承認から 7 年間（登録期間 3 年、追跡期間 3 年、解析等期間 1 年。2019 年 1 月～2026 年 1 月予定） ・ 予定症例数：300 例

【実施体制の評価】 評価者：藤原

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 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>有用性については、今後の比較試験の結果を待たないと最終的な判断はつきません。</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> <p>そもそも現段階で試験を開始して終了できたとしても、薬事承認や保険適用に繋がらないと考えるので、総合評価でコメントする。</p>		

【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	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 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>○説明文書等については、事前指摘に即して所要の修正がなされ、問題点が解消したので、適と評価した。</p> <p>○補償については、臨床研究等保険に加入し、医療費及び医療手当の支払い準備をしており、内容適と判断した。</p> <p>○患者相談の対応は整備されている。</p> <p>（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。）</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>		

【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	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 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	・ 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	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 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	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 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>有効性及び安全性の評価方法を「適」としてはいるが、試験デザインの妥当性について PMDA との間でコンセンサスが得られていないことが懸念され、薬事承認までの道のりが厳しいと予想される。それでも敢えて本試験を実施する意義があるか否かについては、他の腹腔内投与の試験の実施状況や開発ロードマップの妥当性も加味して議論する必要があるものとする。</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。）

計画に関する事実確認、追記・改訂の検討が必要な事項等は別途照会した。

【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	300 例	予定試験期間	先進医療承認から 7 年間 (2019 年 1 月～2026 年 1 月予定)	
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。)				
本試験を先進医療 B として開始するには、薬事承認を担ってくれるパクリタキセル製造・販売企業を探しだし、申請についての内諾(試験が成功すればの前提で可)を得ると共に、投与経路の用法・用量追加に薬事上必要と思われる薬物動態試験等の要否について PMDA との対面助言等での明確なアドバイスを得ること。				
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。)				
腹腔内パクリタキセルあるいはドセタキセル投与は、平成 21 年以降、延々と高度医療、先進医療、患者申出療養で検討されてきた。これらにおいて出口として強調されてきたのはいわゆる公知申請・承認であった。しかし、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ないとの判断がなされ、この大前提が崩れた現在、タキサン系抗がん剤の腹腔内投与法の出口戦略は抜本的に見直す必要がある。このまま薬事承認・保険償還への明確なロードマップを描けないまま、漫然と先進医療等を続けていても、患者さんに益するところが無いと思います。				

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の一覧表

先進医療B 実施計画等評価表（番号B091）別添

告示番号(24改訂)	告示番号(26改訂)	告示番号(28改訂)	告示番号(現在、告示中)	先進医療名	適応症	医薬品・医療機器情報	申請医療機関	告示日	告示削除日	総括報告書の提出
18	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。)	・パクリタキセル(パクリタキセル注「NK」) 日本化薬株式会社 ・パクリタキセル注射液「サワイ」 沢井製薬株式会社	東京大学医学部附属病院	H21.12.1	H30.2.1	未
			-			・パクリタキセル(パクリタキセル注「NK」) 日本化薬株式会社 ・パクリタキセル注射液「サワイ」 沢井製薬株式会社	東京大学医学部附属病院			済
20	7	3	1	パクリタキセル静脈内投与(一週間に一回投与するものに限る。)及びカルボプラチン腹腔内投与(三週間に一回投与するものに限る。)の併用療法	上皮性卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がん	・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「サワイ」) 日本化薬株式会社・沢井製薬株式会社 ・カルボプラチン (製品名：パラプラチン注射液・カルボプラチン点滴静注液「サンド」) ブリストル・マイヤーズ株式会社・サンド株式会社	埼玉医科大学国際医療センター	H22.5.1	継続中	-
24	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。)	・パクリタキセル(タキソール注射液) ブリストル・マイヤーズ株式会社	名古屋大学医学部附属病院	H22.7.1	H27.4.1	未
-	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	・エルプラット点滴静注液 株式会社ヤクルト ・パクリタキセル注「NK」 日本化薬株式会社 ・パクリタキセル注射液「サワイ」 沢井製薬株式会社	東京大学医学部附属病院	H26.5.1	H29.5.1	済
-	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。)	・パクリタキセル注「NK」 日本化薬株式会社 ・パクリタキセル注射液「サワイ」 沢井製薬株式会社	近畿大学医学部附属病院	H26.8.1	継続中 (H31.1終了予定)	-

-	59	43		カペシタピン内服投与、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	・タキソテル点滴静注用20mg/0.5mL ・ワンタキソテル点滴静注20mg/1mL サノフィ株式会社	東京大学医学部附属病院	H27.4.1	H29.6.1	済
-	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。)	・5-FU 注(フルオロウラシル) 協和発酵キリン ・レボホリナート点滴静注用「ヤクルト」ヤクルト ・エルプラット点滴静注液(オキサリプラチン)ヤクルト ・タキソール(パクリタキセル) ブリストル・マイヤーズ ・パクリタキセル注「NK」 日本化薬 ・パクリタキセル注射液「サワイ」 沢井製薬	東京大学医学部附属病院	H28.1.1	継続中 (H30.12終了予定)	済
-	-	64	47	ゲムシタピン静脈内投与、ナブ 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	腹膜播種を伴う脾臓がん	・タキソール(パクリタキセル) ブリストル・マイヤーズ ・パクリタキセル注「NK」 日本化薬 ・パクリタキセル注射液「サワイ」 沢井製薬 他	東京大学医学部附属病院	H28.10.1	継続中	-
-	-	73	54	S－1内服投与並びにパクリタキセル静脈内及び腹腔内投与の併用療法	脾臓がん(遠隔転移しておらず、かつ、腹膜転移を伴うものに限る。)	・パクリタキセル注30mg/5mL・パクリタキセル注100mg/16.7mL日本化薬株式会社 ・ティーエスワン20mg・ティーエスワン25mg大鵬薬品工業株式会社	関西医科大学附属病院	H29.4.1	継続中	-
-	-	74	55	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	・タキソール注射液 ブリストル・マイヤーズ ・パクリタキセル注「NK」 日本化薬株式会社 ・パクリタキセル注射液「サワイ」 沢井製薬 他	名古屋大学医学部附属病院	H29.4.1	継続中	-

5. 第24回高度医療評価会議の資料によれば、すでに登録を終え、来年解析予定の S1+PTX vs. S1+CDDP の第3相試験 (UMIN000005930) の結果をもとに、パクリタキセル腹腔内投与の公知申請を行うことになっています。この点についての規制当局、厚生労働省を交えた検討が現在どのようなになっているのか、詳述ください。

【回答】

先進医療 B18 の第 相試験を開始した直後 (2011 年 12 月 15 日) と、今回の先進医療申請前 (2013 年 11 月 15 日) に PMDA に相談に伺い、以下のコメントをいただきました。

1. 第 相試験を開始した直後の個別相談 (2011 年 12 月 15 日)
 - ・品質保証がなされ、生データへのアクセスが可能であれば、治験届を出していなくても、企業の治験と同様の扱いで申請できる可能性がある。
 - ・二課長通知の「公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合」に該当し、医学薬学上公知として申請する方法 (公知申請) が取れる可能性がある。外国における承認や論文は必要ではない。
2. 今回の申請前の事前面談 (2013 年 11 月 15 日)
 - ・第 相試験が GCP 準拠レベルで行われていれば、通常の薬事承認申請が可能である。
 - ・公知申請は難しい。(理由についての説明なし。)
 - ・第 相試験の結果をもって申請し、承認に至った場合、適応症と用法・用量は第 相試験の対象とレジメンに限定される。
 - ・今回申請予定の第 相試験の結果は、保険収載の際のパクリタキセル腹腔内投与の用法・用量の決定には考慮されない。異なる全身化学療法と併用したレジメンの用法・用量の承認のためには、新たに第 相試験を実施することが必要である。
 - ・承認申請には第 相試験が必須であり、その結果に基づいて、適応症と用法・用量が決定される。試験の結果が出るまでは原則論のみの議論となってしまうため、結果が出てから再度相談を行うべきである。

2. 本試験と、先行する大臣告示番号42の試験は、薬剤のみ同種薬で基本的なプロトコルの骨格は酷似していると思われるが、
- 1) そのような類似の研究を複数行う必要性、
 - 2) 本試験と大臣告示42とのロードマップ・プロトコル上の差異、
 - 3) 両者の整合性、
 - 4) 差異を統一する必要性の有無、また統一する必要がなければその理由、
- 以上を各々示されたい。
- またそれに基づく本試験の位置づけ(意義)について、齟齬の無いように同意説明文章に記載されたい。

【回答】

当院では、告示番号5の化学療法レジメン(S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法)の臨床試験によりパクリタキセル腹腔内投与の有効性と安全性の評価を行ってきました。現在までに腹膜播種に対する治療効果を確認しつつありますが、依然として治癒は極めて稀であり、腹膜播種の増悪や他臓器転移の出現は免れないことを経験しました。そして、より強力な化学療法レジメンの開発が急務と考えるに至りました。

2006年にS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を考案した時点では、複数のレジメンが標準治療の候補と考えられていましたが、その後の臨床試験の結果に基づき、本邦ではS-1+シスプラチン併用療法、海外ではカペシタビン+シスプラチン併用療法が標準治療となりました。また、最近の第Ⅲ相試験の結果により、今後S-1+オキサリプラチン併用療法も標準治療の選択肢の一つとなることが予想されております。

告示番号5の化学療法レジメンに続く新規のレジメンとして、標準的な全身化学療法とタキサン系薬剤の腹腔内投与を併用することにより最大の効果を得るというコンセプトの基に、以下の2つのレジメンを考案しました。

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(告示番号42)
カペシタビン/シスプラチン+ドセタキセル腹腔内投与併用療法(本試験)

まず告示番号5の試験で経験してきたパクリタキセル腹腔内を含むのレジメンから臨床試験を実施する方針とし、2014年5月から12月までに第Ⅲ相試験の症例登録を完了しました。そして、今回、同じ研究グループにおいて同様な試験デザインによる第Ⅲ相試験を計画しました。

1) そのような類似の研究を複数行う必要性

2つのレジメンは、5-FU系薬剤(カペシタビン、S-1)とプラチナ系薬剤(シスプラチン、オキサリプラチン)の全身投与にタキサン系薬剤(ドセタキセル、パクリタキセル)の腹腔内投与を併用したものとなっています。カペシタビン

とS-1、シスプラチンとオキサリプラチン、ドセタキセルとパクリタキセルはそれぞれ同系統の薬剤であり、類似した構造を持っていますが、全く同一の薬剤ではなく、有効性と毒性において異なる点があると考えられています。

有効性について

各薬剤の臨床試験における奏効率は同程度ですが、組織型や転移臓器別の奏効度は異なる傾向があるという報告があります。現在、各薬剤の有効性に関連するバイオマーカーの検索が進められており、今後個別化治療が可能となることが期待されています。また、ドセタキセルとパクリタキセルの腹腔内投与の比較では、腹腔内の滞留性は後者が高く、腫瘍への浸透性は前者が高いことが報告されています。そのため、いずれの薬剤の腹腔内投与がより有効であるか不明ですので、臨床試験による検討が必要と考えています。

毒性について

同系統の薬剤であっても薬剤により有害事象のプロファイルが異なることが明らかとなっています。例えば、カペシタビンでは手足症候群、S-1では下痢、シスプラチンでは腎機能障害、オキサリプラチンでは末梢神経障害の発現頻度が高く、治療継続性に影響を及ぼすことが知られています。パクリタキセルは溶剤中にクレモホルと無水エタノールを含みますので、これらに対するアレルギーがある場合やアルコール不耐症の症例では投与ができませんが、ドセタキセルはこのような症例に対しても投与が可能です。

現在6つの薬剤全てが保険収載されており（全身投与のみ）、胃癌症例に対する全身化学療法においては、担当医が患者の状態や腫瘍の状況を考慮して薬剤を使い分けています。各系統の薬剤が一つずつあれば十分という訳ではなく、症例に応じた最善の治療を行うためには、全ての薬剤が必要不可欠と考えられます。全身投与と腹腔内投与の併用療法においても、治療の選択肢を一つでも増やすことが、実臨床において非常に重要であると考えています。

2) 本試験と大臣告示42とのロードマップ・プロトコル上の差異

パクリタキセル腹腔内投与については、告示番号5の第 相試験により保険収載を目指しています。大臣告示42の申請前のPMDAとの面談では、告示番号5のレジメンと用量と併用薬が異なるため、用法用量の拡大のためには、第 相試験に進み、生存期間における優越性を示すことが必要と説明を受けました。本試験はドセタキセル腹腔内投与の保険収載を目指した臨床試験の一環として計画していますが、申請前の個別面談では第 相試験が必要と説明されました。事前のPMDAとの面談の結果から、2つの臨床試験における保険収載までのロードマップは同様のものとなると考えます。

先に述べましたとおり、2つの臨床試験は共に腹膜播種陽性胃癌症例に対する一次治療としての腹腔内投与併用化学療法の有効性と安全性を評価することを目的としていますので、プロトコルの基本的な部分は共通した内容となっています。ただし、投与する薬剤が異なりますので、治療内容や減量基準などに関する記載は異なる部分があります。

3) 両者の整合性

本試験と大臣告示42とのロードマップ・プロトコルは、基本的には共通した内容となっており、整合性はとれていると考えます。

4) 差異を統一する必要性の有無、また統一する必要がなければその理由

本試験と大臣告示42とのロードマップ・プロトコルにおける差異は、投与する薬剤が異なるために生じた差異のみであり、統一する必要はないものと考えます。

本試験の位置づけ（意義）について、以下のとおり同意説明文章に記載しました。

腹腔内投与と全身投与を併用する化学療法により、生存期間の延長が期待されますが、依然として長期間生存できる患者さんは限られています。薬の組み合わせを変えることにより治療効果や副作用が変わることが予想されますので、治療の選択肢を増やすことを目的として、2つの新しい治療法を考案しました。2つのうち、先ず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の臨床試験を実施し、既に患者様の登録を完了しました。次に、国際的な標準全身化学療法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組み合わせた治療法の第一段階の臨床試験を実施し、安全性を確認するとともに薬の最適な投与量を決定しました。そして今回、その有効性を評価するための第二段階の臨床試験を計画しました。

また、試験実施計画書の「1. 試験の背景」に以下の記載を追加しました。

- ・当院と関連施設では、2011年よりPTX腹腔内投与の保険収載を目的として、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相試験を実施中である。
- ・また、本邦で実施された第Ⅲ相試験において、S-1+オキサリプラチン併用療法（SOX療法）のS-1+CDDP併用療法に対する非劣性が示され³⁰、今後標準治療の選択肢の一つとなることが予想される。当院ではSOX療法とPTX腹腔内投与の併用療法を考案し、第Ⅲ相試験により推奨投与量を決定し³¹、2014年より関連施設と共に先進医療制度下に第Ⅲ相試験を実施中である。

「25.参考資料・文献リスト」に以下の文献を追加しました。

- 30.Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. Ann Oncol. 2015;26:141-8.
- 31.Ishigami H, Kaisaki S, Yamaguchi H et al. Phase I study of weekly intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 and oxaliplatin for gastric cancer with peritoneal metastasis. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl 4; abstr 146)

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 1

先進医療技術名：パクリタキセル腹腔内投与併用・周術期化学療法

2018 年 12 月 13 日

所属・氏名：東京大学医学部附属病院・石神浩徳

1. 本年 7 月 4 日付けの「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて、腹腔内パクリタキセル投与については、医療上の必要性に該当しないと判断されています。公知申請を目指すロードマップは実現困難のため、ロードマップ等の修正が必要ではないでしょうか。
また、企業が薬事申請をするめどはたっているのでしょうか。

【回答】

平成 29 年 10 月 19 日の先進医療技術審査部会における腹膜播種陽性胃癌を対象とした第Ⅲ相試験の総括報告書の審議では、「従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である」との評価を頂き、「薬事承認申請の効率化に資するものである」とのコメントを頂きました。この評価結果を踏まえて、日本胃癌学会より医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にパクリタキセル腹腔内投与に関する要望書を提出致しましたが、検討会議では「医療上の必要性に該当しない」と判断されました。一方で、検討会議の評価結果として「『既存の療法と比べて明らかに優れている』に該当するとまでは判断できず」とコメントされており、本療法の有用性が否定されたものではないと理解しております。

対象症例が異なる今回の試験により、パクリタキセル腹腔内投与の有効性が示された場合には、公知申請に進む道は残されているものと考えております。

企業の薬事申請につきましては、これまでの臨床試験と同様に試験実施前の現時点では決まっていない状況です。

2. ロードマップ中の各試験の臨床試験登録 ID、先進医療で実施している場合は先進医療告示番号を追記してください。

【回答】

ロードマップ中の各試験に臨床試験登録 ID 及び先進医療告示番号を追記致しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 2

先進医療技術名：パクリタキセル腹腔内投与併用・周術期化学療法

2018 年 12 月 17 日

所属・氏名：東京大学医学部附属病院・石神浩徳

1. 本年 7 月 4 日の「医療上の必要の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の評価表（別添）の腹腔内パクリタキセルに関する評価の備考欄では、「要望者からは複数の用法・用量が要望されている一方、要望書においてパクリタキセル 20 mg/m² から 40 mg/m² に増量することによる効果は明らかでなく、検討が必要である旨の考察がなされていること等を踏まえると、今後、臨床試験を実施する等により、要望内容の臨床的有用性をより明確に示すべきであると考ええる。」へはどう反駁されるのかをお答え下さい。

【回答】

パクリタキセル腹腔内投与の用量設定の根拠についてご説明致します。全身化学療法を併用しないパクリタキセル腹腔内投与単独療法の用量増量試験では、75 mg/m²において腹痛、悪心、嘔吐、好中球数減少、疲労等の発現を認め、推奨用量は 60-65 mg/m²に決定されました¹。今回の試験の 2 つの全身・腹腔内併用化学療法のレジメンでは、第Ⅰ相試験においてパクリタキセル腹腔内投与の用量を 20 mg/m²から 40 mg/m²まで増量し、安全性を評価した上で、投与量を決定致しました。S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法では発熱性好中球減少症及び下痢を用量制限毒性として推奨投与量を 20 mg/m²に決定し²、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では用量制限毒性が発現しなかったため、推奨投与量を 40 mg/m²に決定しております³。続いて実施した第Ⅱ相試験⁴⁻⁶及び第Ⅲ相試験⁷における有害事象発現状況からは、第Ⅰ相試験における用量設定は妥当であったと考えられます。

全身・腹腔内併用化学療法では、腹腔内投与による局所の毒性ではなく、全身投与と腹腔内投与による全身性の毒性が用量制限毒性となり、腹腔内投与の推奨投与量は全身化学療法の毒性に依存するものと考えられます。2 つのレジメンの臨床試験の成績がほぼ同等であった⁴⁻⁷ことを受けて、要望書には「20 mg/m²から 40 mg/m²に増量したことによる上乗せ効果は未だ明らかではない。基礎研究の結果より効果は用量に依存すると考えられるため、今後の症例集積により明らかになることが期待される。」と記載されています。しかし、パクリタキセルの抗腫瘍効果は用量に依存する⁸ことを考慮しますと、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における投与量 40 mg/m²は否定されるものではなく、用量増量試験で決定された適切な用量であると考えます。

1. Francis P, Rowinsky E, Schneider J et al. J Clin Oncol 1995; 13:2961-2967.
2. Ishigami H, Kitayama J, Otani K, et al. Oncology 2009;76:311-314.
3. Ishigami H, Kaisaki S, Yamaguchi H, et al. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl 4; abstr 146)
4. Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, et al. Ann Oncol. 2010;21:67-70.
5. Yamaguchi H, Kitayama J, Ishigami H, et al. Cancer. 2013;119:3354-3358.
6. Fujiwara Y, Ishigami H, Miwa H, et al. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 4040)
7. Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R, et al. J Clin Oncol. 2018;36:1922-1929.
8. Chang YF, Li LL, Wu CW, et al. Cancer. 1996;77(1):14-8.

2. さらに同評価表の備考の最後に、「腹腔内投与は新投与経路に該当することから、要望された用法・用量が薬事承認されるためには、パクリタキセルを腹腔内投与した際の毒性試験、薬物動態試験等の情報が必要と考える。」と書かれています。

こちらへの対応をしないと公知申請できませんが薬事申請を担ってくれる企業が決まらない中、予算をどのように用意をされ、いかにして（GLP 対応の毒性試験実施の要否も PMDA との対面助言（事前面談ではなく）で必要になるように思います。薬物動態試験も治験届けが必要な試験になるかもしれませんので、こちら、PMDA との対面助言（事前面談ではなく対面助言が必要でしょう）申請資料に使えるクオリティーのデータをどう用意されるのでしょうか？ご回答下さい。

【回答】

パクリタキセル腹腔内投与に関する薬物動態につきましては、以前より論文報告があり¹⁻⁴、私共も S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の第Ⅰ相試験の際に検討しております⁵。今回、PMDA の対面助言において薬事承認に必要な薬物動態等の基礎データについて伺う予定でしたが、事前面談の際に PMDA より「本件については、先進医療申請時に研究者が相談するものではなく、試験の結果により未承認薬・適応外薬検討会議で医療上の必要性が高いと判断され、企業に開発要請が行われた場合に、企業が全ての内部資料等を持参して相談に来るべきものである」という意見を頂き、具体的な話を伺うことはできませんでした。

パクリタキセルの発売より 21 年が経過して、後発品のシェアが上がり、薬価が下がった（腹腔内投与 1 回当たり：術前 7,980 円～10,994 円、術後 3,990 円～5,497 円）現状では、企業は開発に積極的ではありません。今回の試験により、まずパクリタキセル腹腔内投与の有効性を示し、その成果を基に企業の協力を得て、薬事申請に向かって進めたいと考えております。

1. Markman M, Rowinsky E, Hakes T et al. J Clin Oncol 1992;10:1485- 1491.
2. Francis P, Rowinsky E, Schneider J et al. J Clin Oncol 1995; 13:2961-2967.
3. 伏田幸夫, 古居奈歩, 木南伸一, 他. 癌と化学療法 2002;29: 2164-2167.
4. Kodera Y, Ito Y, Ito S, et al. Hepatogastroenterology. 2007;54(75): 960-3.
5. Ishigami H, Kitayama J, Otani K, et al. Oncology. 2009;76(5):311-4.

以上

「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する
専門作業班（WG）の評価

＜抗がん WG＞

目 次

＜抗がん剤分野＞

【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

本邦における適応外薬

フルダラビンリン酸エステル(要望番号;Ⅲ-③-19)·····	1
フルダラビンリン酸エステル(要望番号;Ⅳ-48)·····	2
G-CSF 製剤(要望番号;Ⅳ-50)·····	3
G-CSF 製剤(要望番号;Ⅳ-53)·····	4

【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】

本邦における適応外薬

パクリタキセル(要望番号;ⅣS-10)·····	5
--------------------------	---

要望番号	IVS-10	要 望 者 名	日本胃癌学会
要望された医薬品	一 般 名	パクリタキセル	
	会 社 名	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	
要 望 内 容	効能・効果	胃癌	
	用法・用量	<p>胃癌には他の抗悪性腫瘍剤と併用でF法を使用する。</p> <p>F法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回20 mg/m²（体表面積）を1時間かけて腹腔内投与し週1回投与を2～3週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。または、パクリタキセルとして、1日1回40 mg/m²（体表面積）を1時間かけて腹腔内投与し週1回投与を2週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。</p>	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価		<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>胃癌は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> エ</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>本要望は、募集対象の分類のうち「先進医療Bで一定の実績があるもの。」に該当するとして要望書が提出された。先進医療Bで実施された国内第Ⅲ相試験では、腹膜播種を有する胃癌患者を対象として、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム（以下、「S-1」とパクリタキセルの静脈内及び腹腔内への併用投与（IP群）と標準的な治療であるS-1とシスプラチンの併用投与（SP群）を比較した結果、主要評価項目である全生存期間のFAS対象の主解析では、中央値で2.5カ月の差（IP群：17.7カ月、SP群：15.2カ月）が認められたものの、IP群のSP群に対する優越性は示されなかった（ハザード比0.717、層別ログランク検定p=0.080）。当該結果を踏まえ、第48回先進医療技術審査部会では、要望内容について「B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である」と評価されている（ただし、評価委員による評価表においては主解析について、本試験から有効であるとは結論付けられない旨、</p>	

	<p>試験治療の標準治療に対する有効性は証明されたとはいえない旨等のコメントが付記されている)。また、当該試験の追跡調査結果が報告された第 63 回同部会においても評価結果は同一であった。</p> <p>上記を踏まえ、要望内容について、評価基準である「既存の療法と比べて明らかに優れている」に該当するとまでは判断できず、医療上の有用性は「エ」に該当すると判断した。</p>
備 考	<p>要望者からは複数の用法・用量が要望されている一方、要望書においてパクリタキセルを 20 mg/m² から 40 mg/m² に増量することによる効果は明らかではなく、検討が必要である旨の考察がなされていること等を踏まえると、今後、臨床試験を実施する等により、要望内容の臨床的有用性をより明確に示すべきであると考え。また、腹腔内投与は新投与経路に該当することから、要望された用法・用量が薬事承認されるためには、パクリタキセルを腹腔内投与した際の毒性試験、薬物動態試験等の情報が必要と考える。</p>

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 3

先進医療技術名：パクリタキセル腹腔内投与併用・周術期化学療法

2018 年 12 月 20 日

所属・氏名：東京大学医学部附属病院・石神浩徳

1 告示番号 27 (28 改訂) 試験の開発ロードマップ (別添 1) にある 2016 年から開始予定と記載されている先進医療第Ⅲ相試験は、どのような状況になっているのでしょうか？今回の申請技術との兼ね合いも含めご説明ください。

【回答】

告示番号 27 (28 改訂) の治療は、告示番号 1 (28 改訂) のパクリタキセル経静脈投与をオキサリプラチン経静脈投与に置き換えることで全身化学療法を強化し、より高い効果を得ることを目指して考案したものであり、第Ⅱ相試験において有望な結果が得られた場合は第Ⅲ相試験に進むことを計画していました。しかし、告示番号 27 試験では、主要評価項目である 1 年全生存割合や奏効割合、腹腔細胞診陰性化割合は告示番号 1 試験と同等の結果が得られましたが、2 年全生存割合は告示番号 1 試験を下回る結果となりました。原因としましては、オキサリプラチンの副作用である末梢性感覚ニューロパチーや血小板数減少などにより長期間の治療継続が困難であったためと推測しております。そのため、腹膜播種陽性胃癌を対象とする第Ⅲ相試験の実施は断念し、オキサリプラチンの腫瘍縮小効果が高いという特性を考慮して、今回の試験の術前化学療法として評価する方針と致しました。なお、腹膜播種陽性胃癌を対象とする第Ⅲ相試験につきましては、別途検討中であります。

2 今回の多施設共同試験には、近畿大学外科の今野教授のグループも参加されていますが、告示番号 21（30 改訂）の近畿大学病院の臨床試験との兼ね合いはどうなっているのでしょうか？

試験期間を平成 31 年 1 月末に変更（第 77 回先進医療技術審査部会にて承認）したところであり（別添 2）、その結果が判明する前に、同様の試験を開始する合理性を説明して下さい。

【回答】

告示番号 21（30 改訂）は、私共の研究グループにおいて近畿大学の主導により「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」ことを目的として実施されました。主要評価項目である完遂率は 80.4% (95% CI 66.9–90.2%) という良好な結果であり、安全性も確認されております。また、有効性に関しても奏効割合 71.4%、組織学的奏効割合（Grade 1b 以上）68.1% という有望な成績が得られております¹。

先進医療技術審査部会において試験期間の変更が承認されたことを受けて、登録完了後 2 年時点における全生存期間の解析を実施しております。結果は可及的速やかに学会及び論文で公表し、総括報告書に記載して報告致しますが、奏効割合及び組織学的奏効割合と合わせて第Ⅲ相試験に進む根拠となり得る結果が得られたと考えております。

1. Ito S, Imano M, Uenosono Y, et al. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 4033)

以上

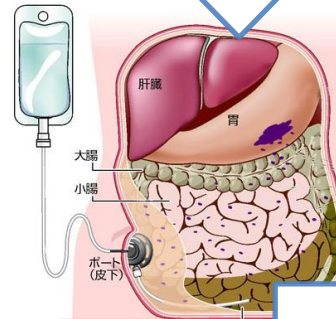
腹膜播種を伴う胃癌に対する一次治療としてのS-1／オキサリプラチン＋パクリタキセル腹腔内投与併用療法

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、または期間が2ヵ月未満である。
- 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 40mg/m²

*オキサリプラチン点滴静注 100mg/m²

S-1内服 80 mg/m²

Day 1 8 14 21

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 35,000円 患者1人当たり(平均) 210,000円

- 試験期間 先進医療承認から1年6ヵ月
- 予定症例数 50例
- 参加施設 20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

パクリタキセル腹腔内投与 薬事承認申請までのロードマップ

S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法

第Ⅰ相試験 (2006-2007)

Oncology 2009

目的: 推奨投与量決定, 安全性確認 対象: P1 7例, P0CY1 2例
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

第Ⅱ相試験 (2007-2009)

Annals of Oncology 2010

目的: 有効性と安全性の評価 対象: P1 34例, P0CY1 6例
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%)

先進医療 第Ⅱ相試験 (2009-2011, 2015) *Cancer 2013*

目的: 有効性と安全性の評価 主要評価項目: 1年全生存割合
腹膜播種陽性 (P1) 35例 腹水細胞診陽性 (P0CY1) 38例
1年全生存割合 77% 現在症例集積中

先進医療 第Ⅲ相試験 (2011-2015)

目的: 全生存期間における標準治療に対する優越性の検証
対象: 肉眼的腹膜播種陽性 (P1) 初発胃癌 主要評価項目: OS
S-1+PTX iv, ip 120例, S-1+CDDP 60例 2013.11月 登録完了

薬事承認申請

適応疾患: 胃癌

欧米での現状: 薬事承認なし ガイドライン記載なし
進行中の臨床試験なし

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

第Ⅰ相試験 (2010-2011)

目的: 推奨投与量決定 対象: P1 12例 (一次治療5例, 二次治療7例)
パクリタキセル腹腔内投与 推奨投与量: 40mg/m²
用量制限毒性: なし

先進医療 第Ⅱ相試験 (2014-2016)

本試験

【一次治療】

対象: 腹膜播種陽性初発胃癌
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
予定症例数: 50例

【二次治療】

対象: S-1+PTX iv, ip 療法が無効となった腹膜播種陽性胃癌
主要評価項目: 全生存期間
副次的評価項目: 奏効率、腹腔洗浄細胞診陰性化率、安全性
予定症例数: 50例

先進医療 第Ⅲ相試験 (2016-)

目的: 全生存期間における標準治療に対する優越性の検証
対象: 肉眼的腹膜播種陽性 (P1) 初発胃癌 主要評価項目: OS

薬事承認申請

標準治療に対する優越性が示せなければ
⇒ 新しいデザインの先進医療または治験の追加を検討

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

近畿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 B-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

【適応症】

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）

【試験の概要】

【目的】 周術期化学療法の安全性検討

【試験治療レジメン】

（術前）・21 日 1 コース

- ・ TS-1 (基準量 80mg/m²) をコース開始日から 14 日間内服、7 日休薬
- ・ パクリタキセルをコース 1 日目、8 日目に経静脈投与（基準量 50 mg/m²）、腹腔内投与（基準量 20 mg/m²）
- ・ 3 コース施行

（手術） 術前コース完了後 56 日以内に胃切除

（術後）・21 日 1 コース

- ・ パクリタキセルをコース 1 日目、8 日目に経静脈投与（基準量 50 mg/m²）、腹腔内投与（基準量 20 mg/m²）
- ・ 3 コース施行

【主要評価項目】 治療完遂率

【副次評価項目】 安全性（有害事象・術後合併症発現頻度）、奏効割合、全生存期間

【実施期間】

被験者登録期間： 2014 年 8 月 1 日～2017 年 1 月 31 日

研究実施期間： 2014 年 8 月 1 日～2022 年 1 月 31 日

【予定症例数】

50 症例

【現在の登録状況】

51 症例登録完了（2018 年 9 月 28 日現在）

【主な変更内容】

試験期間の短縮（2022 年 1 月 31 日→2019 年 1 月 31 日）

【変更申請する理由】

本先進医療の主要評価項目である治療完遂率、安全性評価項目に係る解析は全て完了し、副次評価項目の生存期間追跡を残すのみとなっている。試験の主要評価項目を「治療完遂率」と定めた理由は、本試験はあくまで腹腔内投与併用療法を含んだ周術期化学療法の有効性評価を行う第Ⅲ相試験への準備試験であるためである。

本試験のポジティブな結果をもって腹腔内投与併用療法を含んだ周術期化学療法の有効性評価のための第Ⅲ相試験を先進医療として申請する予定（研究代表者：東京大学）であり、最終目標である有効性評価（第Ⅲ相試験）の開始に早急に着手する方が医学的にも意義があると考え、観察期間を 5 年から 2 年に短縮して差支えがないと判断した。

そもそも 5 年生存率はプロトコール治療（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、手術、術後のパクリタキセル静脈内及び腹腔内投与）の効果を科学的に評価するというよりは、プロトコール治療ではない後治療（約 9 か月の TS-1 内服治療）も含めて実際にどうなのかという中長期の予後に関する事実を評価するためのものである。従ってプロトコール治療自体の効果を科学的に評価するには 2 年生存率までで十分である。よって、プロトコール治療の効果を科学的に評価するという点においては生存期間追跡を 5 年から 2 年にしても差し支えない。

【試験実施計画の変更承認状況】

平成 30 年 11 月 6 日 近畿大学医学部倫理委員会 承認

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 4

先進医療技術名：パクリタキセル腹腔内投与併用・周術期化学療法

2018 年 12 月 20 日

所属・氏名：東京大学医学部附属病院・石神浩徳

1 補償について

臨床研究法では補償保険加入が義務付けられ、臨床研究によって生じた健康被害についての補償がなされる必要があつて、先進医療実施届出書によれば貴病院でも補償保険加入されることになっていますが、説明文書中の補償に関する説明では、医療行為以外の過失により賠償責任を負う場合に限定して保険加入すると読める記載もあり、補償内容が不明確です。臨床研究法上求められる補償内容を正確に把握した上で、加入する臨床研究等保険の補償内容を確認し、それを踏まえた正確な記述に直して下さい。

【回答】

加入予定の臨床研究保険の内容を基に説明文書の「8. この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について」に下記の下線部の記載を追加致しました。

研究責任医師および実施医療機関は、医療行為以外の過失（研究計画書、同意説明文書の不備）により法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に備え、臨床研究等保険に加入しています。また、この研究が原因となってあなたに健康被害が発生し、以下の条件を満たした場合、保険会社が定める支払限度額の範囲内で医療費の一部や医療手当を負担します。

・健康被害の治療が 30 日間を越えた場合：31 日目以降に健康被害の治療に要した医療費のうち、あなたが負担した金額（公的医療保険による給付は控除）

・入院治療を必要とする程度の健康被害が発生した場合：健康被害の治療に要した医療費以外の費用に充当することを目的とした医療手当（月額 36,000 円）

なお、上記の条件を満たさなかった場合は医療費や医療手当は支払われません。また、差額ベッド料金の補填、休業補償、死亡または後遺障害に対する補償はありません。

2 説明文書の表記について、以下の点を直して下さい。

- ・ 2 頁 5 行目 オキサリプラチン（商品名 エルプラット等）
- ・ “ 10～11 行目 あります。 ”（腹腔内を．．．．．と呼ばれます。この場合は
- ・ 3 頁 5 行目 1）．．．．．胃癌。
- ・ 4 頁本文 3～4 行目 腹腔ポートを留置します。（腹腔ポートとは．．．．．入れます。）。手術後
- ・ “ 8～9 行目 6 コース行います。（各治療法．．．．．ください。）。
- ・ 5 頁 14～15 行目 確認します。（詳細に．．．．．ください。）。副作用と
- ・ 7 頁 4 行目 ります。（副作用．．．．．ください。）。

【回答】

ご指摘の通りに修正致しました。

ご指摘ありがとうございました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答5

先進医療技術名：パクリタキセル腹腔内投与併用・周術期化学療法

2018年12月21日

所属・氏名：東京大学医学部附属病院・石神浩徳

1 中間解析時の無効中止の判断規準ないしは方針を中間解析計画書だけでなく、試験実施計画書、及び届出書（先進医療の実施計画）にも明示すること（数値的な線引きを明示するよう求めるものではない）。また、中間解析を誰が実施するのかについても同様に明示すること。

【回答】

中間解析時の無効中止につきましては、「条件付き検出力が10%未満の場合に無効中止とする」という判断規準を設けており、研究計画書「10.5.7.2. 群間比較を伴う中間解析」及び先進医療実施届出書 様式第3号「7-1.3.4.7.2. 群間比較を伴う中間解析」に以下のとおり記載しております。

中間解析時に算出された条件付き検出力に基づき、以下の基準で無効中止及び必要症例数の再設計を効果安全性評価委員会が判断する。

- ・ 条件付き検出力が80%以上の場合：必要イベント数の再設計は行わない。
- ・ 条件付き検出力が30%以上80%未満の場合：必要イベント数の再設計を行う。
- ・ 条件付き検出力が10%以上30%未満の場合：必要イベント数の再設計を行わない。
- ・ 条件付き検出力が10%未満の場合：無効中止とする。

中間解析は、効果安全性評価委員でもある北海道大学 医学統計学の横田勲先生に実施を依頼しております。「2. 臨床研究の実施体制」の記載を以下のとおり修正致しました。最近の異動に伴い、所属も修正致しました。

2.8. 効果安全性評価委員会

設楽 紘平（国立がん研究センター 東病院）、今本 治彦（市立貝塚病院）
横田 勲（北海道大学 医学統計学、中間解析担当）

2 本試験では中間解析を実施する計画となっているが、それに伴う検定の多重性の調整方法を試験実施計画書、解析計画書及び届出書（先進医療の実施計画）に明示すること。また、中間解析時に症例数再設計を行い必要イベント数が変わった場合であっても多重性の調整方法に混乱が生じないように、予め手順を前述の書類に明示すること。多重性の調整が必要無いと考える場合にはその旨及びその理由を前述の書類に明示すること。

【回答】

中間解析時点で有効性に基づく検定を行う予定はありませんので、最終解析において多重性の調整は実施いたしません。しかし、中間解析時に無効中止を伴うことから、第一種の過誤確率が増大する懸念があるため、本試験における解析計画に従って有効性の解析を実施した場合における第一種の過誤確率について、シミュレーションにより評価しました。現在設定している再算定の基準に基づいて第一種の過誤確率を 10000 回のシミュレーションで評価したところ、第 1 種の過誤確率が 2.3% となり、第一種の過誤確率の増大は確認されませんでした。

従って、第一種の過誤確率の観点からも有意水準の調整は不要であり、既に実施計画書内「10.5.7.2. 群間比較を伴う中間解析」内にありますように、最終解析ではログランク検定統計量が 1.96 以上となるか未満となるかで判断いたします。

3 中間解析時に条件付き検出力を算出し症例数再設計の要否を検討する際、その手順を明確に書き下すこと。CY0 と CY1 の登録比が 2:1 から大きく乖離しているか否かを考慮に含めるのか否か、明らかにすること。また、その内容を試験実施計画書、解析計画書及び届出書（先進医療の実施計画）に明示すること（臨床試験の方法論上の理由から研究者がアクセスしうる文書に記載することが不適切と考える場合にはその旨説明すると共に、別文書として予め用意しておくこと）。

【回答】

中間解析時における症例数再設計につきましては、研究計画書「10.5.7.2. 群間比較を伴う中間解析」及び先進医療実施届出書 様式第 3 号「7-1.3.4.7.2. 群間比較を伴う中間解析」に以下のとおり記載しております。あくまで治療効果は CY0 と CY1 で変わらないと仮定していますので、これらの登録比が 2:1 から大きく乖離しているか否かを考慮に含めません。イベント数のモニタリングのみを実施いたします。

試験全体における必要イベント数 157 件の約 50%のイベント（79 件）が発生した時点で、無病生存期間の検証仮説に対する条件付き検出力に基づいた無効中止及び必要症例数再設計の判断を目的とした中間解析を 1 回予定している。中間解析時における無効中止及び症例数再設計の判断基準は以下の通りであり、判断の流れを図 1 に示す。

中間解析時に算出された条件付き検出力に基づき、以下の基準で無効中止及び必要症例数の再設計を効果安全性評価委員会が判断する。

- ・ 条件付き検出力が 80%以上の場合：必要イベント数の再設計は行わない。
- ・ 条件付き検出力が 30%以上 80%未満の場合：必要イベント数の再設計を行う。
- ・ 条件付き検出力が 10%以上 30%未満の場合：必要イベント数の再設計を行わない。
- ・ 条件付き検出力が 10%未満の場合：無効中止とする。

ここで中間解析時の条件付き検出力が 30%以上、80%未満の場合、条件付き検出力を 80%確保できる必要イベント数並びに症例数を再設計する。必要イベント数は最大 242 件までの再設計を可能とする。なお、症例数再設計後の必要イベント数が発生した時点で最終解析を実施する計画とする。中間解析の詳細については、中間解析計画書に記載する。

4 症例報告書の p19「16. 試験終了/試験治療中止」について、試験治療を中止しても、追跡期間満了まで追跡するケースは少なからず存在する（もし仮に試験治療を中止した場合に全例その時点で打ちきりとしてしまうのであれば、intention to treat の原則に従って解析するという観点からは望ましくない）。そのような場合にこの欄の中止理由欄にチェックを入れられないケースが生じると思われるが、どのように運用されるのか、説明されたい。

【回答】

本来は「試験治療完了」と記載すべきところを誤って「試験終了」と記載しておりました。項目名及び選択肢の「試験終了」を「試験治療完了」に修正致しました。

5 症例報告書の p20「17. 生存・死亡」について、無腹膜播種生存期間を算出するためのデータが取られていないように見受けられるが、具体的にどのような手順で解析のためのデータを既存の症例報告書中から抽出するのか説明されたい。

6 症例報告書の p20「17. 生存・死亡」について、再発については無再発確認日が明示的に記録される様式になっているが、増悪については無増悪確認日が明示的に記録される様式にはなっていない。様式は揃えた方が誤解が少ないとも思われるが、理由があつてのことであれば説明されたい。また、CY0 の患者は増悪欄を使用せず、CY1 の患者は再発欄を使用しないという運用になるのか否か、説明されたい。

【回答】

ご指摘いただきましたとおり症例報告書「17. 生存・死亡」に分かり難い点がありましたので、以下のとおりに修正致しました。

転帰	○生存 ○死亡
最終生存確認日	西暦 年 月 日
死亡日	西暦 年 月 日
死因	○原病死 ○その他（ ）
再発／増悪の有無	○なし ○あり
無再発／無増悪の最終確認日	西暦 年 月 日
再発／増悪の診断日	西暦 年 月 日
再発／増悪の初発部位	□腹膜 □リンパ節 □肝臓 □骨 □その他（ ）
二次がんの有無	○なし ○あり
二次がん「なし」の最終確認日	西暦 年 月 日
二次がんの診断日	西暦 年 月 日
二次がんの詳細	
腹膜播種の有無	○なし ○あり
膜播播種「なし」の最終確認日	西暦 年 月 日
腹膜播種の診断日	

7 試験実施計画書 p47 14. 2. 記録の保存方法、p50 21. 1. 個人情報等の保護、先進医療の実施計画 p21 10. 試験に係る記録の取り扱い及び管理・保存方法、13. 個人情報保護の方法の章に「新たな符号をつけて匿名化された対応表を作成し」と記されているが、この対応表は誰がどのように管理するのかを明示すること。

【回答】

研究計画書「14. 2. 記録の保存方法」、「21. 1. 個人情報等の保護」及び先進医療実施届出書 様式第 3 号「10. 試験に係る記録の取り扱い及び管理・保存方法」、「13. 個人情報保護の方法」の記載を以下のとおりに修正致しました。

本臨床研究で収集する情報・データは、各実施医療機関の研究責任医師が、氏名、イニシャル、患者 ID などの個人情報をはずし、新たな符号をつけて匿名化された対応表を作成し個人が識別できないようにしたうえで、各実施医療機関の研究責任医師の管理の下、LAN につながれていないパスワードロックのかかるスタンドアローンのパソコンに、紙資料は鍵のかかるロッカーに保管する。

8 試験実施計画書 p22 5. 5 研究対象者の参加予定期間、先進医療の実施計画書 p13 に「研究対象者の研究参加期間は、3 年間の追跡期間を含めて 3 年間～6 年間で予定する」とあるが、追跡期間が 3 年間となるのは最後に登録された患者のみで、それ以外は 3 年を超える追跡期間、最長は 6 年の追跡期間となる。試験実施計画書 p30 などの規定からは前述の解釈であることが読み取れるが、追跡期間が「少なくとも 3 年間」「最長 6 年間」であることについて、研究対象者及び全参加医療機関で誤解の無いよう（誤って 3 年時点で追跡を終了してしまうことがないよう）、明確に試験実施計画書、届出書（先進医療の実施計画）に記すこと。試験実施計画書 p32～p35 のスケジュール表にも「追跡期間」が最長 6 年であることを脚注等で示すこと。

【回答】

研究計画書「5. 5 研究対象者の参加予定期間」及び先進医療実施届出書 様式第 3 号「6. 4. 患者の研究参加予定期間」の記載を以下のとおりに修正致しました。

研究対象者の研究参加期間は、症例登録完了の 3 年後までの追跡期間（3 年間～6 年間）を含めて 3 年間～6 年間で予定する。

また、研究計画書のスケジュール表の脚注に以下の記載を追加致しました。

追跡は症例登録完了の 3 年後まで行い、追跡期間は最短 3 年、最長 6 年となる。

9 本試験では仮登録後に本登録がなされる形となっているが、結果を提示する際・総括報告書においては、仮登録がなされて本登録がなされなかった患者についてもその理由が明示される必要がある（その意味で、仮登録という表現はミスリーディングであるが、説明・同意文書からは仮登録時に研究に参加することになる旨読み取れるので、敢えて変更は求めない）。

【回答】

仮登録後の審査腹腔鏡により腹膜播種を認めた場合や、CY0 症例において肉眼的腫瘍遺残がない切除が実施できなかった場合などは不適格となり、本登録を行いません。総括報告書には本登録に至らなかった理由を明示致します。

10 試験実施計画書 p20「迅速診断 CY1 であった症例において最終診断 CY0 となった場合」に「6. 3. 1. 4. CY0 症例の登録と治療の手順」に従うとされているが、そのような症例は CY1 症例として審査腹腔鏡の術中に本登録されていても、再度 CY0 症例として二度目の本登録をするのか。一連の手順が confusing であるため、記載を手厚くする必要がある。なお「6. 3. 1. 4. 」は「5. 3. 3. 」のタイプミスと思われる。

【回答】

「迅速診断 CY1 であった症例において最終診断 CY0 となった場合」に関する記載を以下のとおりに修正致しました。

審査腹腔鏡の際に迅速診断 CY1 であった症例において、最終診断が CY0 と判明した場合、CY0 症例として扱い「5. 3. 3. CY0 症例の本登録と治療開始の手順」に従って治療を行う。ただし、二度目の本登録及び無作為化割付は行わない。胃切除術を施行し、術中に腹膜播種がなく（P0）、肉眼的腫瘍遺残がない（R0-1）切除が行われた場合は、割付結果と同じ投与経路の術後化学療法を行う。

CY1-SY 群に割付 → CY0-SY 群の治療

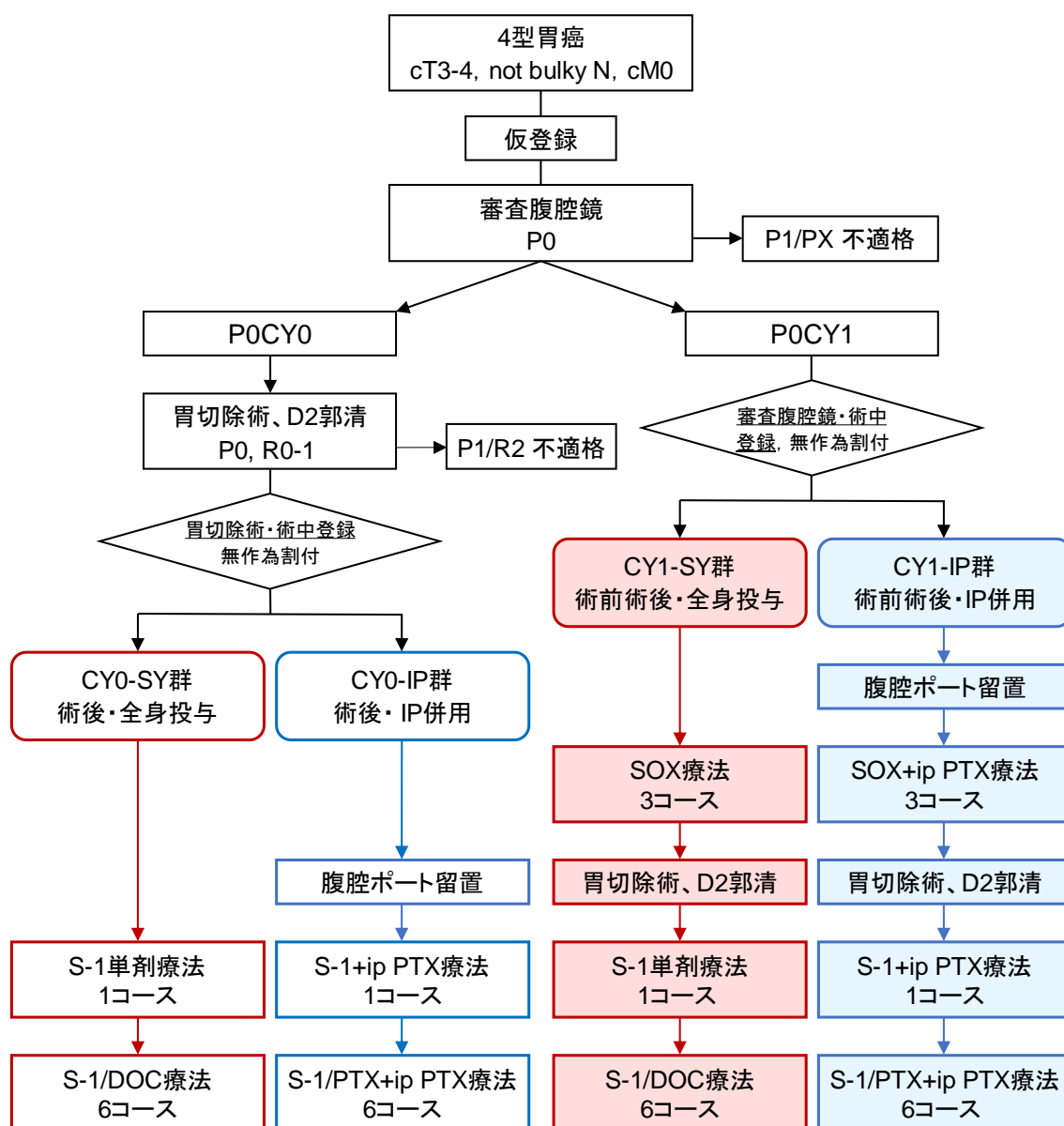
CY1-IP 群に割付 → CY0-IP 群の治療

腹膜播種（P1）や肉眼的腫瘍遺残（R2）を認めた場合は事後不適格として扱い、プロトコール治療を行わない。

1 1 試験実施計画書 p18、先進医療の実施計画 p10、解析計画書 p4 のシェーマ中に 2 箇所ある「術中登録」は「胃切除術 術中登録」と「審査腹腔鏡 術中登録」など書き分けたほうが理解しやすいと思われるため、（表現はこれに限らないが）両者が異なることが容易に把握でき手順が誤解されにくい形となるよう変更を検討されたい。現行のままだと良い理由があれば、説明されたい。

【回答】

研究計画書、先進医療実施届出書及び解析計画書のシェーマの記載を「術中登録」から「胃切除術 術中登録」と「審査腹腔鏡 術中登録」に修正致します。



以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 6

先進医療技術名：パクリタキセル腹腔内投与併用・周術期化学療法

2018 年 12 月 27 日

所属・氏名：東京大学医学部附属病院・石神浩徳

1 照会事項 5 の 1、3 について：

現在記載されている内容はその範囲内で妥当なものとする。
しかしながら、予定された観察期間内に結論を導けないことも起こり得る（例えば CY0 と CY1 の構成比が著しく異なった場合や、構成比は想定通りであるが治療成績が想定より良かった場合など）。
そのような状況が起きても中間解析時の試験継続の可否判断にあたって当該情報を考慮に入れないという方針であるのか否かを明らかにされたい。

【回答】

本試験では、CY0 と CY1 における効果が概ね均一であるという事を前提とした全集団で検出力を確保していますので、中間時点で各群での治療効果の違いなどを検討するのは困難であると考えています。そのため、中間解析時の試験継続の可否判断にあたって、当該情報を考慮に入れる予定はありません。

2 照会事項 5 の 2 について：

中間解析時点で有効性に基づく検定を行う予定はないので最終解析において多重性の調整は実施しない旨を各文書に明示すること。

【回答】

研究計画書及び先進医療実施届出書に以下の下線部の記載を追加致しました。

10. 5. 4. 主要評価項目の解析

1. IP 群と SY 群の群間比較に関する主たる解析

CY0、CY1 に加え、割付調整因子である臨床的リンパ節転移を層別因子とした層別 log-rank 検定により、IP 群と SY 群の比較を行う。なお、最終解析において、多重性の調整は実施せず、主要な解析の評価では、片側有意水準 2.5%とする。

10. 7. 用いる有意水準

有効性の評価においては片側検定を用い、有意水準は 2.5%とする。交互作用の検討は両側検定を用い、有意水準は 15%とする。安全性の評価においては、検定を実施しないため、有意水準は設定しない。なお、最終解析において、多重性の調整は実施しない。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 7

先進医療技術名：パクリタキセル腹腔内投与併用・周術期化学療法

2018 年 12 月 27 日

所属・氏名：東京大学医学部附属病院・石神浩徳

指摘事項 4 の 1 に対する回答及び説明文書の改訂内容では、具体的な保険によって支給される医療費及び医療手当の内容並びに補償金の支払いが無いことは記載されましたが、説明文書 8 項の第 2 段落で述べられている内容に、なお不整合な点があります。

第 2 段落で臨床研究等保険加入の目的が、法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に備えることのように記載されていますが、これ以外に補償に備えることも同保険加入の重要な目的です。

臨床研究等保険は、法律上の賠償責任に対応する保険と臨床研究法に基づく補償責任に対応する保険がセットになったもので、この外に医療行為に起因する賠償責任に対応する医師賠償責任保険があり、説明文書にはそれにも加入されることが記載されていますが、臨床研究等保険の賠償責任条項と医師賠償責任保険の内容が重ならないよう、両者の間で調整が図られています。その調整方法として臨床研究等保険では医師賠償責任保険でカバーされない部分、即ち医療行為でないもの（研究計画書や同意説明文書の不備等）に起因する法律上の賠償責任を負担することによって被る損害のみが対象とされており、第 2 段落では加入目的としてこの部分のみを記載されているように見受けられます。

説明文書で述べるべきは補償に関する内容のため、臨床研究等保険加入の目的として、損害賠償のみならず補償に備えることも記載する必要があります。

また、説明文書 8 項では、損害賠償と損失補償に関する記述が明確に区別されないまま雑然と記載されているため分かりにくくなっています。この点の整理も必要です。

これを踏まえて 8 項の記述を補償中心に整理して下さい（損害賠償は法律上の義務なので、保険加入の有無を問わず医療者側に賠償義務があり、説明を要しないとも言えますが、補償は義務ではないため、任意で対象とするものとし、ないもの及びその内容を、予め患者さんに説明しておく必要があります。）。

【回答】

説明文書の「8. この研究中に、あなたの健康に被害が生じた場合について」の記載を下記のとおり修正致しました。

この研究に参加したことにより、医療関係者の過失によらずに健康被害が生じた場合は、以下の条件を満たした場合に限り、その補償として研究代表医師が加入する臨床研究等保険の支払限度額の範囲内で医療費の一部や医療手当を負担します。

- ・健康被害の治療が30日間を越えた場合：31日目以降に健康被害の治療に要した医療費のうち、あなたが負担した金額（公的医療保険による給付は控除）
- ・入院治療を必要とする程度の健康被害が発生した場合：健康被害の治療に要した医療費以外の費用に充当することを目的とした医療手当（月額 36,000 円）

なお、上記の条件を満たさなかった場合やこの研究との関係がないと判断された場合は、医療費や医療手当は支払われません。また、差額ベッド料金の補填、休業補償、死亡または後遺障害に対する補償はありません。

医療行為以外の過失（研究計画書や同意説明文書の不備等）により健康被害が生じた場合の賠償は臨床研究等保険、医療行為にかかわる過失により健康被害が生じた場合の賠償は研究責任医師および研究分担医師が加入する賠償責任保険により対応します。

以上

評価者 構成員： 山口 俊晴 先生 技術委員：

先進技術としての適格性	
先進医療 の 名 称	パクリタキセル腹腔内投与併用・周術期化学療法
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	<input 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	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input 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、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	<input 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; padding: 10px; margin: 10px 0;"> 総評参照 </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： 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適 ・ 否 コメント： 効率性に関しては、効率的であることを示唆するデータはあるが、決定的なものはない。今回の結果をどのように生かして、保険収載へつなげていくのか、明確な道筋が見えていない。参加施設や関連学会と十分検討したうえで、PMDA との話し合いを継続し、適と判定されるためには、明確なロードマップを提示することが求められる。

先進医療の内容 （概要）

先進医療の名称：パクリタキセル腹腔内投与併用・周術期化学療法
適応症：4 型進行胃癌
<p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>治癒切除可能な進行胃癌に対しては、D2 郭清を伴う胃切除および術後補助化学療法が推奨されている。また、腹腔洗浄細胞診陽性の胃癌に対しては、全身化学療法と胃切除を組み合わせた治療が行われている。しかし、4 型進行胃癌は、手術時に腹膜播種を認めず、治癒切除が行われた場合でも、高頻度に腹膜再発をきたすことが知られており、化学療法の強化が急務である。本研究は、腹膜播種陽性胃癌において有効性が示唆されたパクリタキセル腹腔内投与を術後の腹膜再発の高リスク症例に適用し、その予防効果を検証する世界初の研究である。</p> <p>（概要）</p> <p>本研究は、4 型進行胃癌を対象として、全身・腹腔内併用化学療法の全身化学療法に対する術後または周術期補助化学療法としての無病生存期間における優越性を検証することを目的とする。</p> <p>審査腹腔鏡により腹膜播種がないことを確認し、腹腔洗浄細胞診の結果別に全身・腹腔内併用化学療法または全身化学療法に無作為化割付する。腹腔洗浄細胞診陰性例では、胃切除を施行し、術後に割付に従って化学療法を実施する。腹腔洗浄細胞診陽性例では、割付に従って化学療法を実施した後に胃切除を施行し、術後に化学療法を実施する。</p> <p>主要評価項目は無病生存期間、副次評価項目は全生存期間、無腹膜再発／無腹膜増悪生存期間、術前化学療法の完遂割合、治癒切除割合、組織学的奏効割合などとする。研究実施期間は 7 年間、目標症例数は 300 例を予定する。</p> <p>（効果）</p> <p>本療法は、S-1＋パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法、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と胃切除を組み合わせた治療法である。本研究の対象症例における治療成績は明らかではないが、腹膜播種陽性症例を対象とした臨床試験では各レジメンの有効性が示唆されていることより、本研究においても無病生存期間の延長が示されることが期待される。</p> <p>（先進医療にかかる費用）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・腹腔細胞診陰性（CY0）症例：本技術に係る総費用は 1,943,320 円で、そのうち先進医療にかかる費用は 121,800 円である。 ・腹腔細胞診陽性（CY1）症例：本技術に係る総費用は 4,819,674 円で、そのうち先進医療にかかる費用は 198,000 円である。

概要図

先進医療技術名：パクリタキセル腹腔内投与併用・周術期化学療法 適応症：4型進行胃癌（スキルス胃癌）

目的：術後腹膜播種リスクが高い4型進行胃癌を対象として
全身・腹腔内併用化学療法の全身化学療法に対する
術後または周術期補助化学療法としての無病生存期
間における優越性を検証する。

主要評価項目：無病生存期間

副次評価項目：全生存期間、無腹膜播種生存期間、有害事
象発現状況、術前化学療法の完遂割合、治
癒切除割合、組織学的奏効割合

対象症例

- 病理学的に一般型の腺癌と診断された胃癌。
- 肉眼型が4型（びまん浸潤型）である。
- 画像診断にて明らかな遠隔転移を認めない（cM0）。
- 腹腔洗浄細胞診および手術後の腫瘍遺残について、以下のいずれかに該当する。
細胞診陰性であり、肉眼的治癒切除が施行された。
細胞診陽性であり、肉眼的治癒切除が可能と考えられる。

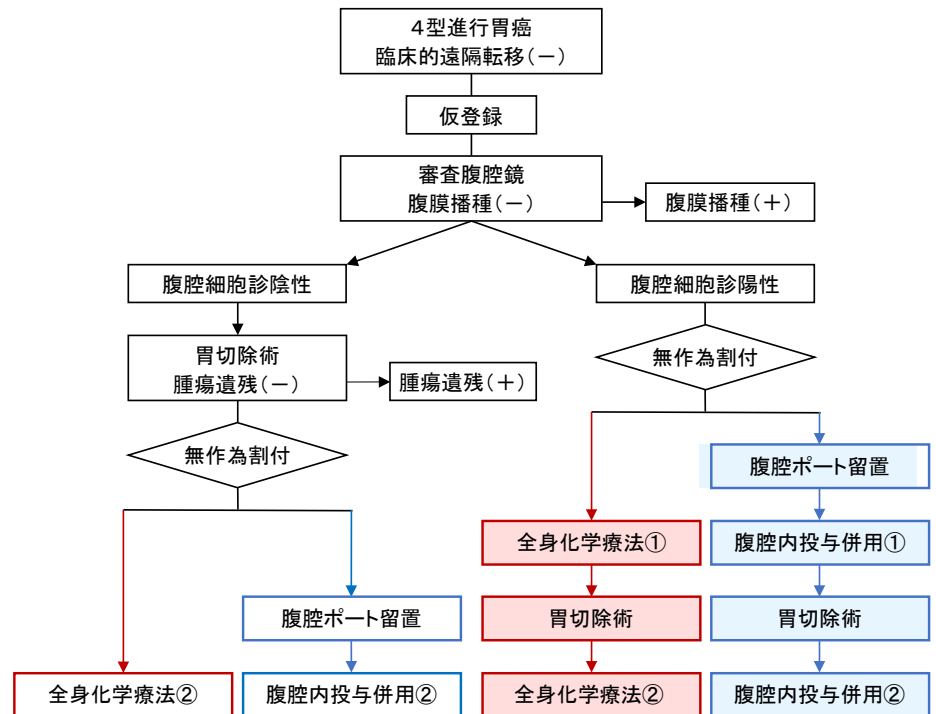
目標症例数： 300例

研究実施期間：先進医療承認から6年間

症例登録期間：先進医療承認から3年間

試験デザイン

多施設共同の無作為化比較第Ⅲ相試験



全身化学療法①

SOX療法

全身化学療法②

S-1単剤療法 → S-1/DOC併用療法

腹腔内投与併用①

SOX+ip PTX併用療法

腹腔内投与併用②

S-1+ip PTX併用療法 → S-1/PTX+ip PTX併用療法
(SOX, S-1/oxaliplatin; DOC, docetaxel; ip, intraperitoneal; PTX, paclitaxel)

薬事承認申請までのロードマップ

パクリタキセル腹腔内投与併用・周術期化学療法 適応疾患: 4型進行胃癌(スキルス胃癌)

臨床研究

S-1 + パクリタキセル経静脈・
腹腔内投与併用療法

① 用量増量試験 Phase I

対象: P1またはP0CY1症例
期間: 2006年8月～2006年12月
結果: 推奨投与量 IP PTX 20mg/m²
腹腔内AUC 275,312 ng/mL

UMIN000000636

② 探索的臨床試験 Phase II

対象: P1またはP0CY1症例
期間: 2007年1月～2009年12月
症例数: 40例
結果: 1年全生存割合 78%

UMIN000000636

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

③ 用量増量試験 Phase I

対象: P1症例
期間: 2010年12月～2011年6月
結果: 推奨投与量 IP PTX 40mg/m²
最大耐用量 到達せず

UMIN000004978

先進医療

④ 探索的臨床試験 Phase II

対象: P1症例
期間: 2009年12月～2011年10月
症例数: 35例
結果: 1年全生存割合 77%

B1(H28告示番号) UMIN000002850

⑤ 探索的臨床試験 Phase II

対象: P0CY1症例
期間: 2009年12月～2017年9月
症例数: 38例
結果: 1年全生存割合 84%

B1(H28告示番号) UMIN000002850

⑥ 探索的臨床試験 Phase II

対象: P0CY0 漿膜浸潤陽性症例
期間: 2014年8月～2022年1月
症例数: 50例
結果: 治療完遂割合 80%

B21(H30告示番号) UMIN000013109

⑦ 探索的臨床試験 Phase II

対象: P1症例
期間: 2014年5月～2017年1月
症例数: 62例
結果: 1年全生存割合 72%

B27(H28告示番号) UMIN000012834

⑧ 検証的試験 Phase III

対象: P1症例
多施設共同無作為化比較試験
対照: S-1+シスプラチン療法
期間: 2011年10月～2016年11月
症例数: 183例

結果: 生存期間中央値 17.7か月
層別 log-rank検定 p=0.08
腹水量の不均衡を調整した
解析 HR=0.58 p=0.0068

B1(H28告示番号) UMIN000005930

⑩ 検証的試験 Phase III

対象: 4型進行胃癌症例
多施設共同無作為化比較試験
対照: 標準全身化学療法
期間: 2019年1月～2024年12月
症例数: 300例

主要評価項目: 無病生存期間
副次評価項目: 全生存期間、
無腹膜播種生存期間、有害事
象発現状況、術前化学療法の
完遂割合、治癒切除割合、組
織学的奏効割合

患者申出療養

⑨ 探索的臨床試験 Phase II

対象: P1またはP0CY1症例
期間: 2016年10月～2019年10月
症例数: 111例
主要評価項目: 安全性
副次評価項目: 全生存期間、奏効
割合、腹腔細胞診陰性化割合
(告示番号1) UMIN000023620

未承認薬迅速
実用化スキーム

未承認薬・
適応外薬
検討会議

学会
要望

治験

無作為化比較
検証試験
主要評価項目:
全生存期間

公知申請検討

薬事承認申請

**【別添１】「パクリタキセル腹腔内投与併用・周術期化学療法」の申請医療機関
等（申請書類より抜粋）**

1. 申請医療機関

- ・ 東京大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ なし

【別添2】「パクリタキセル腹腔内投与併用・周術期化学療法」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：進行胃癌

効能・効果：生存期間の延長

研究の背景

4 型進行胃癌の疫学・予後

日本胃癌学会の全国胃癌登録¹によると、胃癌手術症例の5年生存率は病期に伴って低下し、Stage IA 90.3%、Stage IB 81.4%、Stage II 69.8%、Stage IIIA 53.8%、Stage IIIB 37.4%、Stage IV 17.7%と報告されている。また、肉眼型別の5年生存率は、0型 88.2%、1型 63.7%、2型 61.5%、3型 48.6%、4型 24.2%、5型 54.0%であり、4型（いわゆるスキルス胃癌）は特に予後が不良である。胃癌手術後の再発部位別では、腹膜播種が最も頻度が高く（43%）、次いで肝転移（30%）、リンパ節転移（19%）と報告されている。特に4型胃癌は、手術時には腹膜播種や腹腔内遊離癌細胞を認めず、治癒切除が行われた場合でも、高頻度に腹膜再発をきたすことが知られている。

治癒切除可能な進行胃癌の治療

日本胃癌学会の胃癌治療ガイドラインでは、Stage II または III の進行胃癌に対して、D2 郭清を伴う胃切除及び術後補助化学療法が推奨されている²。術後補助化学療法のレジメンとしては、第Ⅲ相試験の結果に基づき³⁻⁵、Stage II 症例では S-1 単剤、Stage III 症例では S-1 単剤または capecitabine/oxaliplatin (L-OHP) 療法が推奨されている。最近 Stage III 症例において、S-1 単剤に対する S-1/docetaxel (DOC) 併用療法の優越性が検証され、今後推奨される治療となることが予想される⁶。

更なる治療成績の向上を目指して、術後再発の高リスク症例に対して、術前補助化学療法が試みられてきた。S-1/cisplatin (CDDP) 併用療法による術前補助化学療法は、高度リンパ節転移症例に対して5年生存率 53%という良好な成績を示したが⁷、大型 3 型または 4 型胃癌症例を対象とした第Ⅲ相試験（JCOG 0501 試験）では優越性は示せなかった⁸。新たな術前補助化学療法レジメンの候補として、S-1/L-OHP (SOX) 療法の実現可能性が確認され⁹、現在複数の臨床試験が実施または計画されている。

欧米では、進行胃癌に対する補助化学療法として、術前・術後の周術期補助化学療法の開発が進められてきた。2006 年に有効性が示された ECF 療法¹⁰が広く行われていたが、2017 年に ECF 療法に対する FLOT 療法の優越性が示され¹¹、新たな標準治療となった。

腹腔洗浄細胞診陽性胃癌の治療

腹膜播種を認めない (P0) 場合でも、腹腔洗浄細胞診陽性 (CY1) 症例の予後は腹腔洗浄細胞診陰性 (CY0) 症例より極めて不良であり、腹膜播種を認める (P1) 症例と同様に Stage IV に分類される。胃癌治療ガイドラインでは P0CY1 症例に対する標準治療は未だ示されていないが²、実臨床では、S-1/CDDP 併用療法¹²、SOX 療法¹³、S-1/DOC 併用療法¹⁴などの化学療法を実施し、奏効例に手術を施行する方法と、胃切除を先行し、術後に S-1 単剤療法または 2 剤併用療法などの化学療法を実施する方法¹⁵の両方が行われている。手術と術前、術後の化学療法を組み合わせることにより最大の治療効果が得られることが予測されるため、最善の併用方法を確立することが今後の課題である。現時点では、術前化学療法としては、切除不能進行・再発胃癌を対象とした第Ⅲ相試験のサブグループ解析において P1 症例における有効性が示された SOX 療法¹³、術後化学療法としては、切除不能進行・再発胃癌と Stage III 胃癌に対して有効性が示された S-1/DOC 併用療法が有力な標準治療の候補と考えられる。

胃癌に対する腹腔内化学療法

一般に抗癌剤の効果は、腫瘍内における薬剤濃度とその持続時間に依存する。抗癌剤の腹腔内 (intraperitoneal [ip]) 投与は、腹膜播種や腹腔内遊離癌細胞に高濃度の薬剤を届けることができる治療法である。paclitaxel (PTX) は脂溶性、高分子量であるため、ip 後にリンパ系より緩徐に吸収される。卵巣癌を対象とした ip PTX 単剤の用量増量試験では、用量が 25 mg/m² から 200 mg/m² まで増量され、用量制限毒性として 175 mg/m² を超える用量において強い腹痛の発現を認めた。同時に実施された薬物動態検査では、PTX の腹腔内濃度は 24~48 時間を超えて有効濃度が維持され、そのピーク値及び AUC（濃度×時間曲線下面積）は血中濃度の約 1,000 倍を超えていた¹⁶。また、胃癌を対象とした臨床研究では、腹腔内濃度と血中濃度のピーク値の比は 1000~2000、AUC の比は 550~2000 であった¹⁷。このように腹腔内濃度が高く維持されるため、高濃度の薬剤が腫瘍表面から内部に浸透し、腹膜

播種の辺縁部や遊離癌細胞では高い細胞内濃度が得られる。一方で、腹膜播種の深部には薬剤が到達しない、腹腔内の癒着がある部位には薬剤が行き渡らない、他臓器内では有効濃度に達しないなどの限界もあるため、最大の治療効果を得るためには、ip と全身投与を併用して頻回に反復することが必要である。卵巣癌では、欧米における臨床試験により ip PTX 併用化学療法の有効性が検証され¹⁸、米国国立がん研究所が推奨するレジメンの一つとなっている。胃癌に対しては、本邦より ip PTX 併用化学療法の有用性が報告され¹⁷、その後、東京大学を中心とする研究グループが先進医療制度下の臨床試験により治療開発を進めてきた。

1. S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法 (S-1/PTX+ip PTX 療法)

用量増量試験により、発熱性好中球減少症及び下痢を用量制限毒性として、ip PTX の推奨投与量を 20mg/m² に決定した。同時に実施した薬物動態検査では、PTX の腹腔内濃度及び血中濃度はそれぞれ 72 時間、48 時間以上有効濃度を超過しており、そのピーク値の比は 23.1、AUC の比は 61.6 であった¹⁹。第Ⅱ相試験では、1 年全生存割合 78%、腹腔細胞診陰性化割合 86%という成績を得た²⁰。続いて、高度医療評価制度下に第Ⅱ相試験を実施し、P1 症例では 1 年全生存割合 77%²¹、P0CY1 症例では 1 年全生存割合 84%、3 年全生存割合 33%、腹腔細胞診陰性化割合 95%という成績を得た²²。

P1 症例を対象として、本療法を S-1/CDDP 併用療法と比較した第Ⅲ相試験では、全生存期間における優越性は示せなかったが (p=0.08, HR 0.72, 95% CI 0.49-1.04)、腹水量の不均衡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)。本療法の主な有害事象 (grade 3/4) は好中球数減少 (50%)、白血球減少 (25%)、貧血 (13%)、食欲不振 (10%) であり²³、安全に実施可能であることが示された。

2. 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 (SOX+ip PTX 療法)

S-1/PTX+ip PTX 療法の腹膜播種や腹腔内遊離癌細胞に対する効果が示された一方で、原発巣や他臓器転移に対する効果には限界があるため、全身化学療法を強化することを目的として、切除不能進行・再発胃癌に対する推奨治療の一つである SOX 療法を ip PTX と併用するレジメンを考案した。第Ⅰ相試験において、ip PTX の用量を 20 mg/m² から 40 mg/m² まで増量したところ、2 コース終了時までには用量制限毒性は発現しなかったため、推奨投与量を 40 mg/m² に決定した²⁴。第Ⅱ相試験では、1 年全生存割合 72%、2 年全生存割合 28%、腹腔細胞診陰性化割合 84%という成績を得た²⁵。主な有害事象 (grade 3/4) は、好中球数減少 (50%)、白血球減少 (28%)、貧血 (18%)、食欲不振 (12%) であった²⁵。

3. 腹膜再発の高リスク症例に対する全身・腹腔内投与併用化学療法

腹膜再発のリスクが高い漿膜浸潤陽性胃癌を対象とした ip PTX 併用療法の予備研究では、術後の腹膜再発は 10 例中 1 例のみであり、5 年全生存割合は 88%であった²⁶。また、先進医療制度下に実施した漿膜浸潤陽性胃癌を対象とした多施設共同試験では、術前、術後の ip PTX 併用化学療法及び胃切除の安全性が確認され、現在有効性評価のため経過観察中である²⁷。なお、ip PTX 併用化学療法後の胃切除及び術後の ip PTX 併用化学療法の安全性については、東京大学における後方視的検討でも確認された²⁸。

本臨床研究における治療法

本臨床研究では、手術後の腹膜播種のリスクが高い CY0 または CY1 の 4 型進行胃癌を対象として、標準的な全身化学療法と新規の全身・腹腔内併用化学療法を比較する。対照群の治療は、CY0 症例では手術及び術後の S-1/DOC 併用療法、CY1 症例では術前の SOX 療法、手術及び術後の S-1/DOC 併用療法とする。評価群の治療は、これらのレジメンにそれぞれ ip PTX を付加するという発想に基づき、CY0 症例では手術及び術後の S-1/PTX+ip PTX 療法、CY1 症例では術前の SOX+ip PTX 療法、手術及び術後の S-1/PTX+ip PTX 療法とする。術後に経静脈投与する薬剤は、対照群では DOC、評価群では PTX とするが、両薬剤は類似した構造を持つ Taxane 系の薬剤であり、胃癌に対する効果が同等であることが知られている。また、術後早期では化学療法の有害事象が強くなるため、最近の臨床試験を参考に術後 1 コース目は経静脈投与を行わないレジメンとする。化学療法の実施期間は、最近の臨床試験を参考に術前 3 コース、術後 7 コースとする。

本臨床研究で使用する S-1, DOC, PTX, L-OHP は胃癌に対して承認されており、日常臨床において広く使用されている薬剤である。PTX は経静脈投与のみが承認されており、ip は適応外使用である。そのため、ip PTX の治療経験がある医療機関は限られているが、東京大学を中心とする研究グループでは 41 施設で 500 例を超える治療経験があり、新規治療としては成熟しつつある段階に達している。

**【別添3】「パクリタキセル腹腔内投与併用・周術期化学療法」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

対象患者（疾患）

肉眼的治癒切除が可能な4型進行胃癌患者

選択基準

以下の選択基準をすべて満たす者を対象とする。

仮登録前に確認する基準

- 1) 病理学的に一般型の腺癌と診断された胃癌。
- 2) 肉眼型が4型（びまん浸潤型）である。
4型（びまん浸潤型）：著明な潰瘍形成も周堤もなく、胃壁の肥厚・硬化を特徴とし、病巣と周囲粘膜との境界が不明瞭なもの。
- 3) 原発巣の漿膜下層以深への浸潤が疑われる（cT3-4）。
- 4) CTにてBulky Nリンパ節転移を認めない。
Bulky Nリンパ節転移：腹腔動脈・総肝動脈、脾動脈・固有肝動脈周囲、上腸間膜静脈前面のいずれかに、長径1.5 cm以上のリンパ節が2個以上互いに接して存在しているか、単独もしくは多数個の大小リンパ節が集塊を形成し全体の長径が3.0 cm以上となったリンパ節が存在するもの。
- 5) 画像診断にて明らかな遠隔転移を認めない（cM0）。
- 6) 年齢：20歳以上75歳以下
- 7) ECOG Performance Status：0または1
- 8) 胃癌に対して化学療法や放射線療法を受けていない。
- 9) 登録前14日以内の検査により以下の骨髄・肝・腎機能を有する。

① 好中球数	1,500 /mm ³ 以上
② 血色素量	8.0 g/dL 以上
③ 血小板数	10×10 ⁴ /mm ³ 以上
④ AST, ALT	100 U/L 以下
⑤ 総ビリルビン	2.0 mg/dL 以下
⑥ クレアチニンクリアランス	50 mL/min 以上（Cockcroft-gault 式による推定値）
- 10) 十分な経口摂取が可能である。
- 11) 患者本人の自由意思による文書同意が得られている。

本登録前に確認する基準

- 12) 審査腹腔鏡にて肉眼的な腹膜播種を認めない（P0）。
 - 13) 腹腔洗浄細胞診及び手術後の腫瘍遺残について、以下のいずれかに該当する。
 - ・腹腔洗浄細胞診陰性（CY0）であり、肉眼的治癒切除（R0-1）が施行された。
 - ・腹腔洗浄細胞診陽性（CY1）であり、肉眼的治癒切除（R0-1）が可能と考えられる。
- 【設定根拠】 1)～5), 12), 13) 試験薬の有効性が期待される対象
6)～10) 本臨床研究を安全かつ正確に実施するため

除外基準

以下の除外基準のいずれにも該当しない症例を適格例とする。

- 1) 同時活動性の重複癌（上皮内癌や粘膜内癌相当の病変は除く）を有する。
- 2) 重篤な合併症（間質性肺炎、肺線維症、コントロールが困難な糖尿病、コントロール不良の高血圧症、心不全、腎不全、肝硬変、肝不全など）を有する。
- 3) S-1、ドセタキセル、パクリタキセルまたはオキサリプラチンの投与禁忌である。
- 4) 妊婦あるいは妊娠している可能性がある。
- 5) その他、研究責任（分担）医師が本臨床研究の対象として不適切と判断した患者。

【設定根拠】 1) 有効性評価への影響のため、2)～5) 安全性の確保のため

【別添 4】「パクリタキセル腹腔内投与併用・周術期化学療法」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

7-1.1. 主要評価項目

7-1.1.1. 無病生存期間

本登録日を起算日とし、CY0 症例において再発または CY1 症例において増悪と判断された日、二次がんの診断日、あらゆる原因による死亡日のうちいずれか最も早いものまでの期間

- ・ 「再発／増悪」は、画像診断及び臨床所見に基づき、担当医が総合的に判断する。総合的に再発／増悪と判断した日を再発日／増悪日とする。
- ・ 腫瘍マーカーの上昇のみでは再発／増悪とはしない。
- ・ 腹腔洗浄細胞診の陽性化（CY0→CY1）のみでは再発／増悪とはしない。
- ・ 本登録日以降に診断されたすべての悪性腫瘍を「二次がん」とし、二次がんとして診断された日をもってイベントとする。ただし、臨床病期 0 期の食道癌や 0 期または I 期の大腸癌など 5 年相対生存率が 95%以上相当のがんはイベントに含めない。
- ・ 再発／増悪とも二次がんとも判断されていない生存例では、最終生存確認日をもって打ち切りとする
- ・ 有害事象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。
- ・ 再発／増悪または二次がんの診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確定」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に再発／増悪または二次がんとして診断した場合は、臨床的に診断した日をもってイベントとする。
- ・ 再発／増悪や二次がんの確定診断が生検病理診断による場合も、生検前に臨床上再発／増悪や二次がんとして診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上診断し得ず生検病理診断によって診断した場合は生検日をもってイベントとする。
- ・ 癒着性イレウスなどの術後合併症や他臓器疾患などに対する手術の際に偶然腹膜播種が発見された場合は、手術日をもって再発／増悪とする。
- ・ CY1 症例において、胃切除前の画像診断により、遠隔転移の出現を認めず、原発巣または領域リンパ節の増大のみを認めた場合は増悪とはしない。
- ・ CY1 症例において、胃切除時に多数の腹膜播種を認めた場合は、増悪として扱う。大網や網嚢内など切除可能な範囲に限局した腹膜播種を認めた場合は、増悪とはせず、腹膜播種を切除して、プロトコル治療を継続する。

【設定根拠】

全生存期間は、最も信頼のできるがんのエンドポイントとみなされる。一方、再発または増悪が確認された後は生存期間の延長を目的とした化学療法や SY 群において IP 療法のクロスオーバーが実施される可能性が高いことから、全生存期間の評価は治療効果の評価を行う上で感度が低くなってしまう。再発や増悪の予防を目的とした術後全身化学療法における無病生存期間は、全生存期間の良好なサロゲートエンドポイントとなることが報告されている³⁰ことを踏まえ、本試験では無病生存期間を主要評価項目に設定した。

7-1.2. 副次評価項目

7-1.2.1. 全生存期間

本登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- ・ 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。
- ・ 追跡不能例では、追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

7-1.2.2. 無腹膜播種生存期間

無腹膜再発生存期間（CY0 症例対象）

本登録日を起算日とし、腹膜播種と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

- ・ 腹膜播種以外の再発が先に出現し、治療が加えられた場合も、打ち切りとはせず、その後に腹膜播種が出現した時点でイベントとする。

7-1.2.3.有害事象発現状況

以下の各期間における有害事象の最悪 Grade (CTCAE v5.0) の頻度。

CY0 症例

- ① 術後化学療法の投薬期間および観察期間

CY1 症例

- ① 術前化学療法の開始日から胃切除前までの期間
- ② 胃切除から術後化学療法開始前までの期間
- ③ 術後化学療法の投薬期間および観察期間

7-1.2.4.術前化学療法の完遂割合

CY1-SY 群と CY1-IP 群の全治療例のうち、術前化学療法を完遂した患者の割合。

- ・ 減量投与または投与延期があった場合でも、S-1 が既定の日数分投与され、ドセタキセルおよびパクリタキセルが規定の回数投与された場合は完遂とみなす。

7-1.2.5.治癒切除割合

CY1-SY 群と CY1-IP 群の全治療例のうち、癌の肉眼的遺残がない (R0-1) 切除が行われた患者の割合。術前化学療法の完了か中止かを問わない。

7-1.2.6.組織学的奏効割合

CY1-SY 群と CY1-IP 群の全手術例のうち、原発巣において Grade 1b 以上（「増殖し得る」と判断される癌細胞が 2/3 未満）の組織学的効果が得られた患者の割合。

7-1.3.統計学な解析に関する事項

7-1.3.1.解析対象集団

7-1.3.1.1.全仮登録例

仮登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全仮登録例」とする。

7-1.3.1.2.全割付例

全仮登録例から「不適格例（登録時不適格、違反登録、事後で判明した登録時不適格）」を除き、無作為割付が行われた集団を「全割付例」とする。

7-1.3.1.3.全治療例

全割付例のうち、プロトコル治療の一部又は全部が行われた集団を「全治療例」とする。

7-1.3.2.症例の取扱い

すべての症例において評価が終了し、データが固定された後、解析に先立ち、研究代表医師、データマネジメント責任者、統計解析責任者は、本研究に登録されたすべての症例の取扱いについて検討を行う。また、その記録を作成する

7-1.3.3.データの取扱い

データ集計・解析時におけるデータの取り扱いについて疑義が生じた場合は、研究代表医師及び統計専門家が協議の上、決定する。欠測値に対しては、必要に応じて補完を行う。詳細については、統計解析計画に記載する。

7-1.3.4.統計解析項目及び解析計画

統計解析は、統計解析責任者の指導の下、電助システムズが実施する。以下に解析の指針を示すが、詳細な解析方法については、統計解析責任者及び統計解析担当者が作成する中間解析計画書及び統計解析計画書に記載する。

7-1.3.4.1.脱落・中止状況の集計

各解析対象集団の採用・除外の頻度、除外理由別頻度の集計を治療群(4 群)ごとに行う。また、試験の中止脱落状況についても集計を治療群ごとに行う。

7-1.3.4.2.治療・追跡状況の集計

治療状況について、各患者について相対用量強度を算出し、治療群ごとに集計を行う。また、追跡状況についても、投与群ごとに逆 Kaplan-Meier 法に基づき追跡期間中央値を治療群ごとに算出する。

7-1.3.4.3.研究対象者背景の解析

以下の項目について、治療群ごとに頻度分布及び要約統計量を算出する。

- 1) 性別、生年月日、身長、体重、ECOG Performance Status (PS)
- 2) 既往歴、合併症
- 3) 現病歴、前治療
- 4) 胃癌の肉眼型、深達度、組織型、転移状況、病期分類など

7-1.3.4.4.主要評価項目に関する解析

全割付例を対象とし、主要評価項目である無病生存期間について以下の解析を行う。

1. IP 群と SY 群の群間比較に関する主たる解析

CY0、CY1 に加え、割付調整因子である臨床的リンパ節転移を層別因子とした層別 log-rank 検定により、IP 群と SY 群の比較を行う。なお、最終解析において、多重性の調整は実施せず、主要な解析の評価では、片側有意水準 2.5%とする。

2. IP 群と SY 群の群間比較に関する副次的な解析

CY0、CY1 に加え、割付調整因子である臨床的リンパ節転移を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて、IP 群の SY 群に対するハザード比とその 95%信頼区間を算出する。また、Kaplan-Meier 曲線を IP 群と SY 群別に表示し、Kaplan-Meier 法を用いて、中央値及びその 95%信頼区間、1 年、2 年、3 年、無病生存割合及びその 95%信頼区間を IP 群と SY 群別に算出する。

3. CY と治療の交互作用の検討

治療(IP 群と SY 群)、CY、CY と治療群(IP 群と SY 群)の交互作用を説明変数とした Cox 比例ハザードモデルを用いて、CY と治療群の交互作用の有無を評価する。また視覚的な確認のため、Kaplan-Meier 曲線を治療群別(4 群)に表示し、Kaplan-Meier 法を用いて、中央値及びその 95%信頼区間、1 年、2 年、3 年、無病生存割合及びその 95%信頼区間を IP 群と SY 群別に算出する。交互作用が統計学的に有意であり、CY0 と CY1 で IP 上乗せ効果が異なる場合は、CY 群別に主要な結果の提示をすべきか否かを検討する。

7-1.3.4.4.1.調整解析

無病生存期間に対する Cox 比例ハザードモデルを用いた解析において、年齢、性、ECOG PS、組織型、深達度、臨床的リンパ節転移、CY を調整変数として、IP 群の SY 群に対するハザード比とその 95%信頼区間を算出する。

7-1.3.4.4.2.サブグループ解析

以下の変数の部分集団別に主要評価項目および副次評価項目の解析を実施する。

- 1) CY
- 2) 臨床的リンパ節転移
- 3) 年齢
- 4) 性
- 5) ECOG PS
- 6) 組織型

7-1.3.4.5.副次評価項目に関する解析

全割付例を対象とし、以下の副次評価項目に対して探索的な解析を行い、IP 群の有効性を副次的に検討する。

- 1) 全生存期間
- 2) 無腹膜再発／無腹膜増悪生存期間
- 3) 術前化学療法の完遂割合
- 4) 治癒切除割合
- 5) 組織学的奏効割合

1) については、における無病生存期間に対する解析と同様の解析を実施する。2) については、腹膜再発／増悪以外の再発／増悪を競合リスクとした Fine-Gray モデルを用いて「14.3.4.有効性の主要評価項目に関する解析」における無病生存期間に対する解析と同様の解析を実施する。3) - 5) については、術前化学療法を完遂した患者の割合と正確な 95%信頼区間を CY1-IP 群と CY1-SY 群とで算出し、Fisher 正確検定により群間比較を

行う。

7-1.3.4.6.安全性評価項目の解析

全治療例を対象とし、以下の各期間における有害事象の最悪 Grade (CTCAE v5.0) の頻度と割合ならびに発症率を算出する。

CY0 症例

① 術後化学療法の投薬期間および観察期間

CY1 症例

① 術前化学療法の開始日から胃切除前までの期間

② 胃切除から術後化学療法開始前までの期間

③ 術後化学療法の投薬期間および観察期間

7-1.3.4.7.中間解析

7-1.3.4.7.1. 効果安全性評価委員会

安全性、有効性及び試験の運営に関して、独立した立場から監視を行うために、効果安全性評価委員会が設置される。効果安全性評価委員会は、患者の安全性について慎重なモニタリングが行われていることを保証するために、定期的に会議を開催する。また、効果安全性評価委員会は必要に応じて臨時会議も開催する。各会議の後に効果安全性評価委員会は、観察された安全性情報に基づいて試験の継続、変更または中止の勧告を行う。また、効果安全性評価委員会は群間比較を伴う中間解析の結果を審査し、中間解析の実施時点で無効中止、症例数再設計の規準に該当するか否かを判断する。効果安全性評価委員会の手順に関する詳細は別途作成される手順書を参照することとする。

7-1.3.4.7.2.群間比較を伴う中間解析

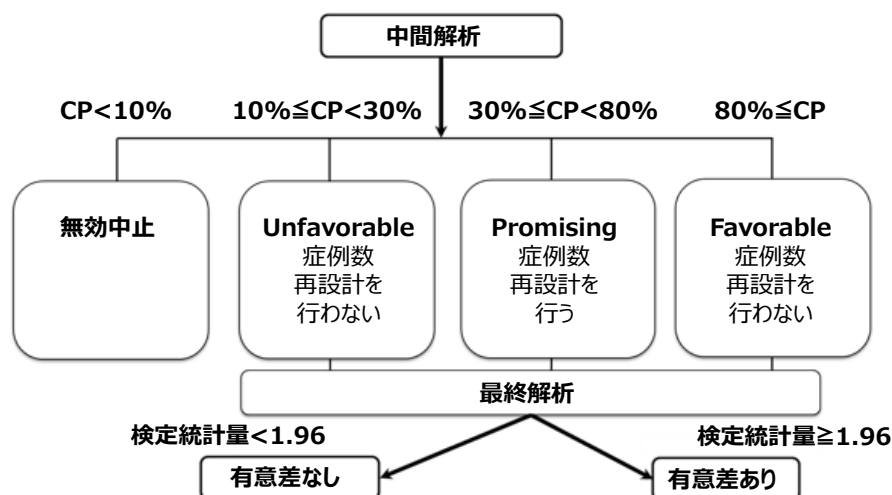
試験全体における必要イベント数 157 件の約 50% のイベント (79 件) が発生した時点で、無病生存期間の検証仮説に対する条件付き検出力に基づいた無効中止及び必要症例数再設計の判断を目的とした中間解析を 1 回予定している。中間解析時における無効中止及び症例数再設計の判断基準は以下の通りであり、判断の流れを図 1 に示す。

中間解析時に算出された条件付き検出力に基づき、以下の基準で無効中止及び必要症例数の再設計を IDMC が判断する。

- ・ 条件付き検出力が 80% 以上の場合：必要イベント数の再設計は行わない。
- ・ 条件付き検出力が 30% 以上 80% 未満の場合：必要イベント数の再設計を行う。
- ・ 条件付き検出力が 10% 以上 30% 未満の場合：必要イベント数の再設計を行わない。
- ・ 条件付き検出力が 10% 未満の場合：無効中止とする。

ここで中間解析時の条件付き検出力が 30% 以上、80% 未満の場合、条件付き検出力を 80% 確保できる必要イベント数並びに症例数を再設計する。必要イベント数は最大 242 件までの再設計を可能とする。なお、症例数再設計後の必要イベント数が発生した時点で最終解析を実施する計画とする。中間解析の詳細については、中間解析計画書に記載する。

中間解析と最終解析のフローチャート



7-1.3.4.7.3.定期的な安全性評価

上述の中間解析に加えて、定期的に効果安全性評価委員会が盲検下での安全性評価を行う。

7-1.3.5.最終解析

追跡期間終了後、データが得られた症例が固定された後に解析を行う。統計解析責任者が「解析報告書」をまとめ、研究代表医師に提出する。

7-1.3.6.用いる有意水準

有効性の評価においては片側検定を用い、有意水準は 2.5%とする。交互作用の検討は両側検定を用い、有意水準は 15%とする。安全性の評価においては、検定を実施しないため、有意水準は設定しない。なお、最終解析において、多重性の調整は実施しない。

【別添5】「パクリタキセル腹腔内投与併用・周術期化学療法」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：先進医療承認から7年間（2019年1月～2026年1月予定）

予定症例数：300例

既に実績のある症例数：なし

①有効性が認められた事例

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

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

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

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本試験は、4型進行胃癌を対象に、無病生存期間を主要評価項目として、全身・腹腔内併用化学療法（IP群：CY0-IP群＋CY1-IP群）の全身化学療法（SY群：CY0-SY群＋CY1-SY群）に対する優越性を検証することを目的とする。患者は、腹腔洗浄細胞診の結果により治療方法が異なるため、CY0症例、CY1症例の層別に、施設、臨床的リンパ節転移（なし、No.1-6に転移あり、No.7, 8a, 9, 10, 11p, 11d, 12aに転移あり）を割付調整因子として、CY0症例の場合はCY0-SY群とCY0-IP群に、CY1症例の場合はCY1-SY群とCY1-IP群にそれぞれ1:1に無作為割付される。

無病生存は指数分布に従い、CY0-SY群に対するCY0-IP群のハザード比、並びにCY1-SY群に対するCY1-IP群のハザード比について0.64と仮定する²³と、片側有意水準2.5%、検出力80%でIP群のSY群に対する優越性をlog-rank検定により検証するために必要となるイベント数は合計

157 件と算出した。

これまでに実施された 4 型胃癌を対象とした臨床試験における 3 年無病生存割合は、CY0 症例において 60%程度^{5,7}、CY1 症例において 30%程度⁷であると報告されている。従って、CY0-SY 群における 3 年無病生存割合を 60%、CY1-SY 群における 3 年無病生存割合を 30%と仮定する。CY0 と CY1 の登録比を 2:1 と仮定すると、SY 群全体での 3 年無病生存割合が 50%となる。打ち切り分布が指数分布に従い 3 年脱落割合を各群 10%、登録期間を 3 年、最終患者本登録終了後の追跡期間を 3 年と仮定すると、必要イベント数 157 件を確保するために必要となる症例数は 300 例となる。

なお、必要イベント数は中間解析の結果を踏まえて変更する可能性がある。試験計画時の必要イベント数および目標症例数の算出は、SAS ver. 9.4 (SAS Institute, Cary, NC) Power Procedure により Lakatos の方法³¹に基づいて実施した。

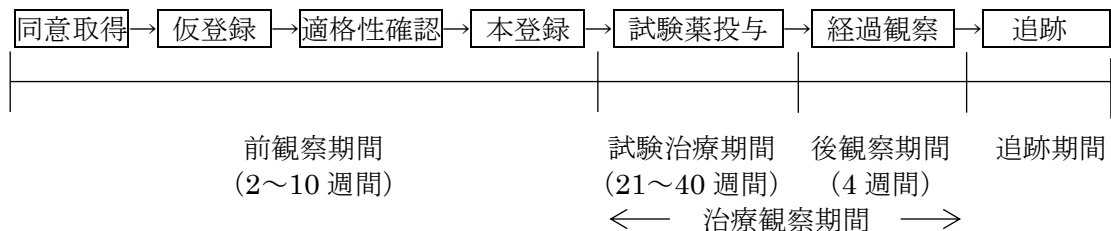
【別添6】「パクリタキセル腹腔内投与併用・周術期化学療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

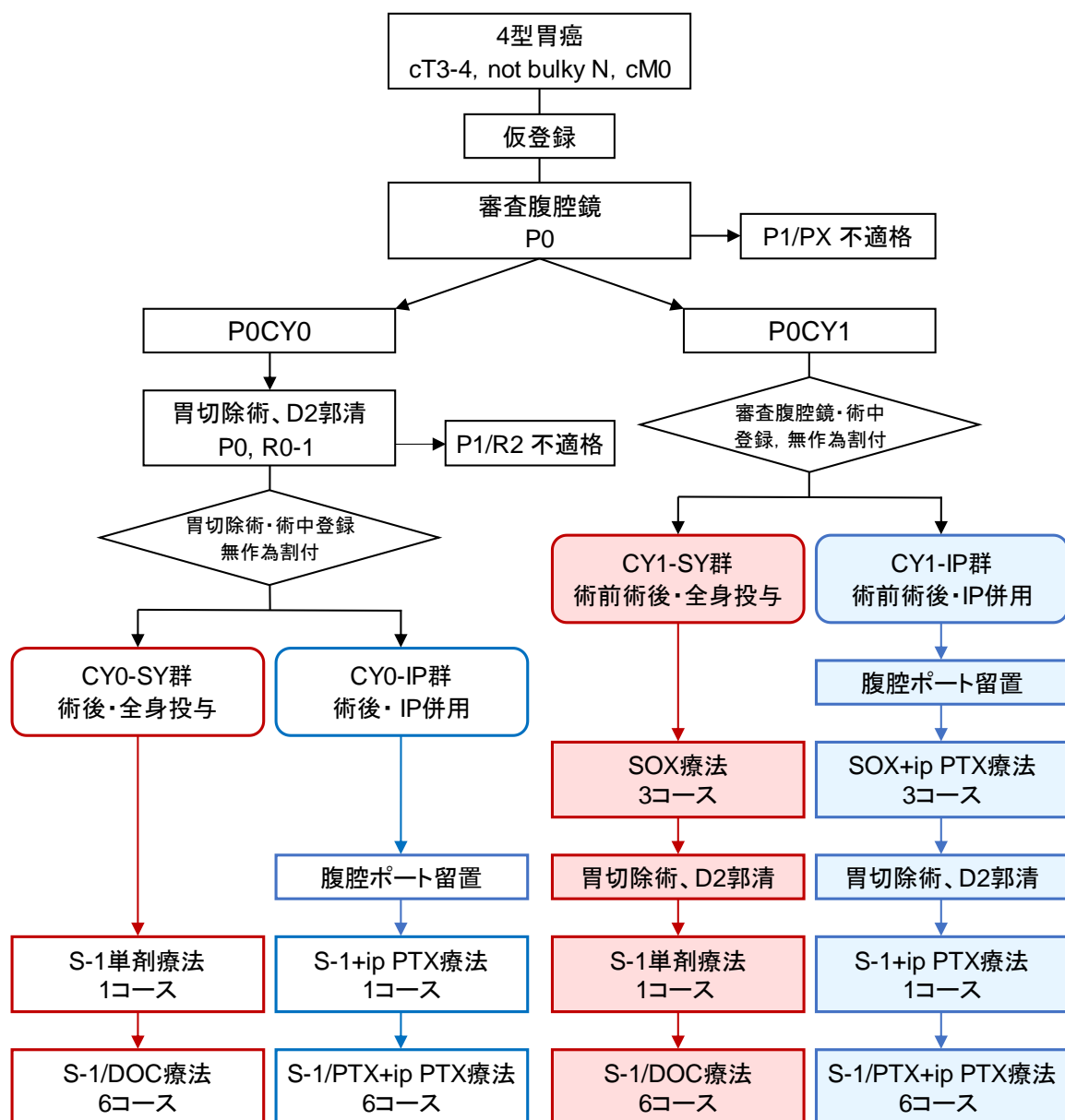
6.1. 臨床研究のデザイン

多施設共同非盲検無作為化比較、検証的臨床研究

6.2. 臨床研究のアウトライン



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



6.3.症例登録・割付方法

6.3.1.仮登録

「6.2.選択基準」の1)～11)を満たし、「6.3.除外基準」に該当しないことを確認した上で仮登録を行う。

6.3.2.適格性の判定

審査腹腔鏡を実施し、腹腔内の観察及び腹腔洗浄細胞診を行う。前医における審査腹腔鏡や試験開腹により P0 と診断され、腹腔洗浄細胞診が実施されている場合でも、本臨床研究の登録時に審査腹腔鏡を実施することを必須とする。

- ・審査腹腔鏡では、鉗子を用いて視野を十分に展開し、腸間膜を含む臓側腹膜及び壁側腹膜を観察する。ただし、網嚢内の観察は必須とはしない。
- ・腹膜播種の有無は原則として肉眼所見により判断する。肉眼的に判断が困難な場合のみ病変部を生検し、迅速組織診断を行う。
- ・骨盤腔内及び左横隔膜下に生理食塩水各 50–100 mL を注入し、洗浄液を回収して迅速細胞診に提出する。
- ・迅速細胞診では、Papanicolaou 染色により癌細胞の有無を判定する。

CY0: 癌細胞なし

CY1: 癌細胞あり

疑陽性 (suspicious) は CY0 とする。

審査腹腔鏡により肉眼的な腹膜播種を認めなかった (P0) 場合に本臨床研究に適格となる。腹膜播種を認めた (P1) 場合や、術後の癒着などにより腹腔内全体が十分に観察できず、腹膜播種の存在が否定できない場合 (PX) は不適格とする。

- ・術中に迅速組織診を実施した症例では、悪性所見を認めなかった場合に本登録を行い、永久組織診による診断の確定を待ってプロトコル治療を開始する。
- ・永久組織診により迅速組織診の結果に反して P1 と判定された場合は、事後不適格として扱い、プロトコル治療を行わない。

6.3.3.CY0 症例の本登録と治療開始の手順

- 1) 審査腹腔鏡に続いて、または後日 (21 日以内) に胃切除術を施行する。リンパ節郭清は原則として D2 郭清とする。脾門部リンパ節の腫大や腫瘍の胃脾間膜浸潤を認めた場合は脾摘を行う。これらのいずれにも該当しない場合は、術者の判断により脾摘の実施について決定する。
- 2) 術中に腹膜播種を認めず (P0)、肉眼的腫瘍遺残がない (R0-1) 切除が行われた場合に本臨床研究に適格となる。網嚢内など審査腹腔鏡で観察できなかった範囲に腹膜播種を認めた (P1) 場合は、遺残なく切除された場合でも不適格とする。
- 3) 標本の摘出後に本登録し、全身投与群または全身・腹腔内併用群に無作為化割付を行う。全身・腹腔内併用群に割り付けられた場合は腹腔ポートを留置する。

迅速診断 CY0 であった症例において最終診断 CY1 となった場合

- ・胃切除術を施行する前に最終診断が CY1 と判明した場合は、CY1 症例として本登録する。全身投与群に割り付けられた場合は術前化学療法を開始し、IP 併用群に割り付けられた場合は腹腔ポートを留置して術前化学療法を開始する。
- ・胃切除術の施行後に最終診断が CY1 と判明した場合は、CY1 症例として扱うが、割付結果 (CY0-SY もしくは CY0-IP) に従ってプロトコル治療を行う。

6.3.4.CY1 症例の本登録と治療開始の手順

症例登録

審査腹腔鏡の術中に本登録し、全身投与群または全身・腹腔内併用群に無作為化割付を行う。全身・腹腔内併用群に割り付けられた場合は腹腔ポートを留置する。

術前化学療法

- 1) 審査腹腔鏡後 14 日以内に術前化学療法を開始する。
- 2) 術前化学療法は原則として 3 コースを実施する。ただし、原病や化学療法の有害事象などにより化学療法の継続が困難と判断された場合は、3 コースの投与完了前に術前化学療法の一部

を省略して、胃切除に進むことも可とする。

- 3) 術前化学療法の実施中に腹腔ポート関連合併症（ポート感染、カテーテル閉塞など）により腹腔内投与の実施が困難となった場合は、必要に応じて腹腔ポートを抜去し、腹腔内投与のみを中止して全身投与を継続する。胃切除後に腹腔ポートを再留置して、術後化学療法に利用する。

胃切除術

- 1) 術前化学療法の最終投与後 7 日から 21 日以内に有効性の評価及び術前検査を行う。以下の基準を満たしていることを確認した上で、最終投与後 35 日以内に胃切除術を施行する。

胃切除術の実施基準

- ・ 肉眼的治癒切除（R0-1）が可能と判断される。
 - ・ 好中球数：1,500 /mm³ 以上
 - ・ 血小板数：10×10⁴ /mm³ 以上
- 2) 胃切除時に多数の腹膜播種を認めた場合は、増悪として扱い、プロトコール治療を中止する。大網や網嚢内など切除可能な範囲に限局した腹膜播種を認めた場合は、腹膜播種を切除し、プロトコール治療を継続する。
 - 3) 臍頭部浸潤または十二指腸浸潤などにより原発巣の切除が困難と判断された場合は、プロトコール治療中止とする。
 - 4) リンパ節郭清範囲は原則として D2 とする。脾門部リンパ節腫大や腫瘍の胃脾間膜浸潤を認めた場合は脾摘を行う。これらのいずれにも該当しない場合は、術者の判断により脾摘の実施について決定する。
 - 5) 胃切除後に肉眼的腫瘍遺残を認めた（R2）場合は、プロトコール治療中止とし、他の化学療法を実施することも可とする。

迅速診断 CY1 であった症例において最終診断 CY0 となった場合

審査腹腔鏡の際に迅速診断 CY1 であった症例において、最終診断が CY0 と判明した場合、CY0 症例として扱い「5.3.3.CY0 症例の本登録と治療開始の手順」に従って治療を行う。ただし、二度目の本登録及び無作為化割付は行わない。胃切除術を施行し、術中に腹膜播種がなく（P0）、肉眼的腫瘍遺残がない（R0-1）切除が行われた場合は、割付結果と同じ投与経路の術後化学療法を行う。

CY1-SY 群に割付 → CY0-SY 群の治療

CY1-IP 群に割付 → CY0-IP 群の治療

腹膜播種（P1）や肉眼的腫瘍遺残（R2）を認めた場合は事後不適格として扱い、プロトコール治療を行わない。

6.3.5.症例登録方法

症例登録は UMIN インターネット医学研究データセンター（INDICE）のシステムを用いて行う。

- ・ 実施医療機関の担当医師は「6.2.選択基準」の 1)～11) を満たし、「6.3.除外基準」に該当しないことを確認した上で仮登録を行う。
- ・ 担当医師は、「6.2.選択基準」の 12)及び 13)を満たしていることを確認した時点で本登録を行い、登録時に INDICE のシステム上に表示される割付結果を確認する。

6.3.6.割付方法

本登録にあたって治療群は INDICE のシステムにより無作為に割り付けられる。

無作為割付に際しては、施設及び臨床的リンパ節転移で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。

割付調整因子

- 1) 施設
- 2) 臨床的リンパ節転移
 - ・ 転移なし。
 - ・ No.1-6 に転移あり。（胃癌取扱い規約第 13 版 cN1 相当）
 - ・ No.7, 8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a に転移あり。（cN2 相当）

6.3.7 術後化学療法の手順

- 1) 胃切除後 42 日以内に術後化学療法を開始する。

- 2) 割付結果に従い、S-1 単剤療法または S-1+ip PTX 療法を 1 コース実施した後、S-1/DOC 療法または S-1/PTX+ip PTX 療法を 6 コース実施する。
- 3) プロトコル治療後の治療法については規定しない。その時点における最新の臨床試験結果やガイドラインなどを参考に、最適と考えられる治療法を選択する。(2018 年時点では、CY0 症例に対しては術後 1 年目までの S-1 単剤療法が推奨される。CY1 症例に対しては化学療法の継続が推奨されるが、最適なレジメンや治療期間について未だ統一見解は得られていない。)

プロトコル治療として実施した S-1/DOC 療法または S-1/PTX+ip PTX 療法の継続も可とするが、その場合はプロトコルに従って実施する。

6.4.患者の研究参加予定期間

患者の研究参加期間は、症例登録完了の 3 年後までの追跡期間 (3 年間～6 年間) を含めて 3 年間～6 年間を予定する。試験治療期間は、CY0 症例では 21 週間、CY1 症例では 40 週間を予定するが、実際の治療経過により患者ごとに異なる。

6.5.試験薬の用法・用量、投与期間

6.5.1.各群におけるプロトコル治療

	全身化学療法 (SY)	全身・腹腔内併用化学療法 (IP)
CY0 症例	CY0-SY 群	CY0-IP 群
CY1 症例	CY1-SY 群	CY1-IP 群

・ CY0 症例

対照群 (CY0-SY 群)	術後	① S-1 単剤療法	1 コース
		② S-1/DOC 療法	6 コース
評価群 (CY0-IP 群)	術後	① S-1+ip PTX 療法	1 コース
		② S-1/PTX+ip PTX 療法	6 コース

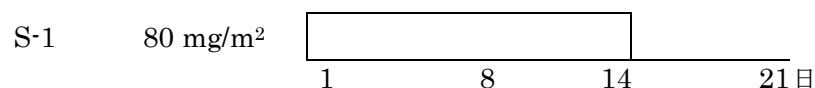
・ CY1 症例

対照群 (CY1-SY 群)	術前	SOX 療法	3 コース
	術後	① S-1 単剤療法	1 コース
		② S-1/DOC 療法	6 コース
評価群 (CY1-IP 群)	術前	SOX+ip PTX 療法	3 コース
	術後	① S-1+ip PTX 療法	1 コース
		② S-1/PTX+ip PTX 療法	6 コース

6.5.2.各化学療法レジメンの投与計画

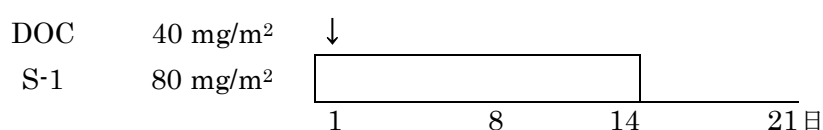
6.5.2.1.S-1 単剤療法

21 日間を 1 コースとして、S-1 80 mg/m² を 14 日間内服し、7 日間休薬する。



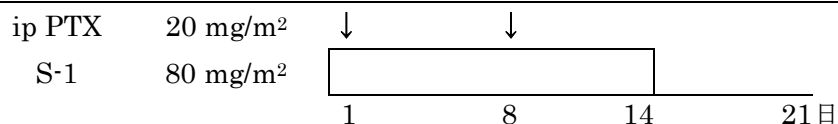
6.5.2.2.S-1/DOC 療法

21 日間を 1 コースとして、S-1 80 mg/m² を 14 日間内服し、7 日間休薬する。
第 1 日にドセタキセル 40 mg/m² を経静脈投与する。



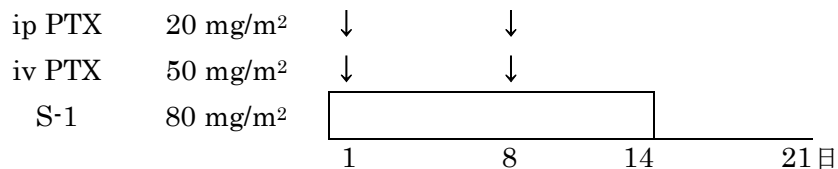
6.5.2.3.S-1+ip PTX 療法

21 日間を 1 コースとして、S-1 80 mg/m² を 14 日間内服し、7 日間休薬する。
第 1, 8 日にパクリタキセル 20 mg/m² を腹腔内投与する。



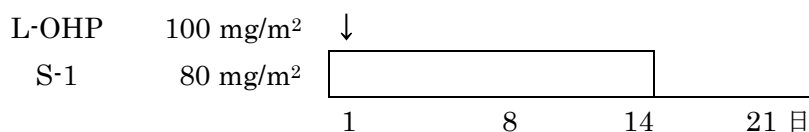
6.5.2.4.S-1/PTX+ip PTX 療法

21 日間を 1 コースとして、S-1 80 mg/m² を 14 日間内服し、7 日間休薬する。
第 1, 8 日にパクリタキセル 50 mg/m² を経静脈投与、20 mg/m² を腹腔内投与する。



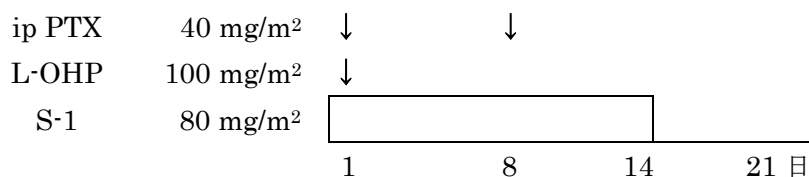
6.5.2.5.SOX 療法

21 日間を 1 コースとして、S-1 80 mg/m² を 14 日間内服し、7 日間休薬する。
第 1 日にオキサリプラチン 100 mg/m² を経静脈投与する。



6.5.2.6.SOX+ip PTX 療法

21 日間を 1 コースとして、S-1 80 mg/m² を 14 日間内服し、7 日間休薬する。
第 1 日にオキサリプラチン 100 mg/m² を経静脈投与、第 1, 8 日にパクリタキセル 40 mg/m² を腹腔内投与する。



【別添7】「パクリタキセル腹腔内投与併用・周術期化学療法」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）

先進医療名及び適応症：パクリタキセル腹腔内投与併用・周術期化学療法、進行胃癌	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> (外科系または内科系の診療科 (部))・不要
資格	<input type="checkbox"/> (外科専門医、内科認定医またはがん薬物療法専門医)
当該診療科の経験年数	<input type="checkbox"/> 10年以上・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上・ <input type="checkbox"/>
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"/> [それに加え、助手又は術者として () 例以上・ <input]<="" td="" type="checkbox"/>
その他 (上記以外の要件)	胃癌に対する化学療法および手術の経験
II. 医療機関の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> (外科系および内科系の診療科 (部))・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：経験年数10年以上の医師が2名以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input type="checkbox"/> 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input type="checkbox"/> (薬剤師)・不要
病床数	<input type="checkbox"/> (100床以上)・不要
看護配置	<input type="checkbox"/> (10対1看護以上)・不要
当直体制	<input type="checkbox"/> (外科系または内科系の診療科 (部) の医師1名以上)
緊急手術の実施体制	<input type="checkbox"/> ・不要
院内検査 (24時間実施体制)	<input type="checkbox"/> ・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"/> 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	要・ <input type="checkbox"/>
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件： (臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要)
医療安全管理委員会の設置	<input type="checkbox"/> ・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"/>
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カ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)・ <input type="checkbox"/>
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。