

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員：山口 俊晴 技術委員：_____

先進技術としての適格性

先進医療の名称	腹膜播種を伴う胃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
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="text-align: center;">()</div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：

「腹膜播種を伴う胃癌に対する一次治療としてのS-1/オキサリプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法（整理番号 B023）」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

東京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: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
適応症: 腹膜播種を伴う胃癌
<p>内容:</p> <p>(先進性)</p> <p>腹膜播種は胃癌患者の予後を規定する最も重大な因子であるが、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+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法は、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+CDDP併用療法と比較する第Ⅲ相試験が実施されている。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る。その候補として、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。本併用化学療法は、腹膜播種陽性胃癌に対する一次治療として有効性が期待される新規治療法である。</p> <p>(概要)</p> <p>本試験は、腹膜播種陽性の初発胃癌症例を対象として、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の有効性と安全性を評価することを目的とする。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か、奏効が確認され手術を決定するまで反復する。主要評価項目は1年全生存割合、副次的評価項目は奏効率、腹腔洗浄細胞診陰性化率および安全性とする。本試験には、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法（先進医療）の第Ⅲ相試験に参加中の全国20施設が参加し、登録症例数は50例を予定する。</p> <p>(効果)</p> <p>本療法の第Ⅰ相試験には腹膜播種陽性胃癌 12 例が登録され、パクリタキセル腹腔内投与の用量を 20mg/m² から 40mg/m² まで増量したが、2 コース終了時までには用量制限毒性は出現しなかった。Grade3 以上の有害事象としては、パクリタキセルを 40mg/m² 腹腔内投与した 1 例に好中球減少を認めたのみであった。パクリタキセル腹腔内投与に関連し</p>

た合併症、副作用はみられなかった。また、全例で腹腔洗浄細胞診が陰性化し、9例で腹膜播種の著明な縮小が確認されるなど、有効性においても非常に有望な結果が得られた。

(先進医療に係る費用)

典型的な症例の場合の総費用は2,253,802円、先進医療に係る費用は720,140円である。先進医療に係る費用のうち、患者負担は175,000円、企業負担は545,140円である。

申請医療機関	東京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

(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

東京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1) 第13回先進医療技術審査部会 資料1-2、1-3 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B023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に対する回答 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

東京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1-2

平成26年1月24日

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B023)

評価委員 主担当：山中
副担当：金子 副担当：佐藤 技術委員：高橋（信）

先進医療の名称	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
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	腹膜播種陽性の初発胃癌症例を対象に、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1年全生存割合、副次的評価項目は奏効率、腹腔洗浄細胞診陰性化率および安全性とする。登録症例数は50例を予定する。

【実施体制の評価】 評価者：金子

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。）	

【実施体制の評価】 評価者：高橋（信）

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。） 臨床的に意義ある治療法で、治療効果が期待され、先進医療として特に問題点を認めません。	
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：佐藤_____

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
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 説明文書については指摘に従った改訂がなされた。患者相談等の対応も適切である。補償は、病院の賠償責任保険を使うことになっている。 （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。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：山中_____

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
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。） *については以下のコメントに回答すること： ・ 前化学療法を開始日から2ヶ月以内の症例は登録が可能になっています。つまり、前治療（1次治療）歴ありでも登録可能ということですが、この条件は省いて、化学療法未施行例（chemo-naïve）の症例に限定した方がよいのではないのでしょうか？ 1次治療として、恐らくCDDP/S-1あるいはS-1単剤などが用いられると思いますが、これらの治療を2ヶ月続けた場合と、未治療の場合とでは、本医療技術に対する反応性が異なる可能性があります。また、生存時間中央値（MST）が十数ヶ月の単位の集団での治療交換の検討になりますので、初回治療の開始から2ヶ月経過した症例の割合如何によっては、結果に影響が出てくるはずです。	

- ・ 本医療技術の目的の一つに、肉眼的根治が望める状態にまで奏効した患者には、積極的に手術を行い、生存延長を狙うという戦略が含まれていると理解しています。その場合、手術適応可の判断が重要になります。どのような条件が揃ったときに施行するのか、たとえば、「腹水細胞診が陰性化し、明らかな非治癒因子を認めないこと」など、客観的に規定してください。現行の 6. 4. 10 の記載は少し緩すぎます。
- ・ 生存時間エンドポイントの単群試験において、パラメトリックな方法による症例数計算が行われていますが、先行データのない中でパラメトリック分布を仮定して検定するのはすこし難しいように思いますので、ノンパラメトリックな計算方法の方を推奨します。また、閾値と期待値の根拠を記載すること。さらに症例数計算に対応した主たる解析方法を記載すること。

【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	50 例		予定試験期間	2014. 4～2015. 10
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。）				
試験実施計画書に関する照会事項に適切に回答がなされ、さらに、以下の 2 点に適切に回答がなされれば、適と判断することは可能である。				
<ul style="list-style-type: none"> ・ 前回高度医療の申請時には、パクリタキセルは先発品のタキソールが用いられていました。今回は後発品 2 剤のみが指定されていますが、なぜでしょうか。 ・ 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になっているのか、詳述ください。 				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				

先進医療審査の指摘事項（佐藤構成員）に対する回答

先進医療技術名：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

平成26年1月8日
東京大学医学部附属病院
北山丈二

1. 同意説明文書において、P.10の「8. この試験中に、あなたの健康に被害が生じた場合について」の3段落目、「賠償請求権を放棄することを意味するものではありません」は、患者さんにとっては意味がわかりにくいと考えます。おそらく、プロトコルにある、過失事案においては病院および医師の加入している賠償保険で対応する、という趣旨であろうと思しますので、2段落目を、「過失によらずに健康被害が生じた場合、金銭補償はない」、3段落目を、「過失により健康被害が生じた場合、賠償責任保険により対応する」というように修正が必要と考えます。

【回答】

ご指摘に従い、以下のとおりに修正いたしました。

この試験中に過失によらずに健康被害が生じた場合、医療費やその他の金銭補償はありません。

なお、この試験中に過失により健康被害が生じた場合、賠償責任保険により対応します。

2. 同意説明文書において、オキサリプラチンがまだ承認されていないことは、後半部分（p.6）で説明がありますが、pp.2-3でも説明が必要であろうと考えます（パクリタキセルの腹腔内投与がまだ認められていないことについてはここで説明があるので、合わせた方がわかりやすいように考えます）。

【回答】

ご指摘に従い、以下のとおりに修正いたしました。

オキサリプラチン（商品名エルプラット）はまだ承認されていませんが、この薬の経静脈投与とS-1を組み合わせた治療法は、最近の臨床試験で安全性と有効性が証明され、今後、標準治療の一つとなることが予測されています。

先進医療B023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：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

平成26年1月28日
東京大学医学部附属病院
北山 丈二

1. 前化学療法の開始日から2ヶ月以内の症例は登録が可能になっています。つまり、前治療（1次治療）歴ありでも登録可能ということですが、この条件は省いて、化学療法未施行例（chemo-naïve）の症例に限定した方がよいのではないのでしょうか？ 1次治療として、恐らくCDDP/S-1あるいはS-1単剤などが用いられると思いますが、これらの治療を2ヶ月続けた場合と、未治療の場合とでは、本医療技術に対する反応性が異なる可能性があります。また、生存時間中央値（MST）が十数ヶ月の単位の集団での治療交換の検討になりますので、初回治療の開始から2ヶ月経過した症例の割合如何によっては、結果に影響が出てくるはずです。

【回答】

2009年の先進医療承認以来、パクリタキセル腹腔内投与は一般の方にも知られる治療となり、当院と協力医療機関には患者さんや家族からの問い合わせが多くみられております。通常、診断がつき次第、治療が始まりますので、患者さんが治療について調べて問い合わせをする際には、既に治療が始まっていることも少なくありません。このような患者さんにも参加してもらえよう、前治療が2ヵ月未満の症例は登録可能としました。

しかし、ご指摘のとおり、対象を化学療法未施行例に限定した方が、臨床試験のデータとしてはより良いものが得られると考えますので、以下のとおりに修正いたしました。

試験実施計画書

4. 対象患者

4.1. 選択基準

- 3) 前化学療法を受けていない。

2. 本医療技術の目的の一つに、肉眼的根治が望める状態にまで奏効した患者には、積極的に手術を行い、生存延長を狙うという戦略が含まれていると理解しています。その場合、手術適応可の判断が重要になります。どのような条件が揃ったときに施行するのか、たとえば、「腹水細胞診が陰性化し、明らかな非治癒因子を認めないこと」など、客観的に規定してください。現行の6.4.10の記載は少し緩すぎます。

【回答】

ご指摘に従い、以下のとおりに修正いたしました。

試験実施計画書

6.4.10. 試験治療奏効後の手術

試験治療が奏効し、以下の基準を満たした場合には、手術を考慮する。

- ・腹腔洗浄細胞診が陰性化した、または治療前より陰性を維持している。
- ・画像診断にて明らかな非治癒因子を認めない。
- ・審査腹腔鏡により腹膜播種の消失または著明な縮小が確認された。
- ・肉眼的な腫瘍遺残のない手術が可能と判断される。

3. 生存時間エンドポイントの単群試験において、パラメトリックな方法による症例数計算が行われていますが、先行データのない中でパラメトリック分布を仮定して検定するのはすこし難しいように思いますので、ノンパラメトリックな計算方法の方を推奨します。また、閾値と期待値の根拠を記載すること。さらに症例数計算に対応した主たる解析方法を記載すること。

【回答】

ご指摘に従い、以下のとおりに修正いたしました。

試験実施計画書

15. 目標症例数および設定根拠

切除不能進行・再発胃癌の標準治療である S-1+CDDP 併用療法の第Ⅲ相試験の成績⁹を基に1年生存割合の閾値を54%、本療法の第Ⅰ相試験における成績を参考に期待値を73%とした。登録期間を6ヵ月、追跡期間を登録終了後1年、有意水準を両側5%、検出力を80%とした場合、必要な症例数は SWOG One Sample Nonparametric Survival Program (<http://www.swogstat.org/statoolsout.html> Biometrics 38, 29-41, 1982)により43例と推計された。患者の途中脱落を考慮して、50例を登録症例数と設定した。

4. 前回高度医療の申請時には、パクリタキセルは先発品のタキソールが用いられていました。今回は後発品 2 剤のみが指定されていますが、なぜでしょうか。

【回答】

申請書を作成した時点では、後発品 2 剤が製薬会社から無償提供される予定でしたので、後発品 2 剤のみを申請書に記載しました。しかし、申請書を提出する直前に製薬会社側の都合により無償提供が中止されましたので、以下のとおりタキソールを申請書に追記いたしました。

先進医療実施届出書 様式第 3 号

先進医療の実施計画

2-1. 使用する医薬品又は医療機器について

②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	薬事法承認又は認証番号（16桁）	薬事法承認又は認証上の適応（注1）	薬事法上の適応外使用の該当（注2）
タキソール注射液	ブリistol・マイヤーズ株式会社 新宿区西新宿 6-5-1 03-6705-7000	30mg/ 5mL	21700AMX 00177000	卵巣癌，非小細胞肺癌，乳癌，胃癌，子宮体癌 用法：点滴静注	適応外

③医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の適応外使用に該当する場合の薬事法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	薬事法承認一部変更申請状況
タキソール注射液	なし

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になっているのか、詳述ください。

【回答】

先進医療B18の第Ⅲ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Ⅲ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Ⅲ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Ⅲ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Ⅲ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Ⅱ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Ⅲ相試験を実施することが必要である。
 - ・承認申請には第Ⅲ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。

6. 試験実施計画書 P23. に、「本試験は GCP を準用するものとする。」との記載がある。「準用」の記載が曖昧である。「ICH-GCP に準拠した形でデータマネージメント、モニタリング、監査を行う」が正しい表現ではないか？その場合、データマネージメント、モニタリング、監査はどこの誰が行うのかを明確にしておくこと。

【回答】

本試験は、先進医療 B18 の第Ⅱ相試験と同様に、原則として ICH-GCP に従って実施しますが、完全に ICH-GCP に準拠するものではなく、施設訪問監査を実施する予定はありません。本試験の終了後に第Ⅲ相試験を GCP に準拠して実施し、その結果をもって承認申請したいと考えております。

なお、本試験では試験実施計画書の「14. 1. データの集計」に記載のとおり、東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター中央管理ユニット内の試験事務局において、データマネージメントと中央モニタリングを実施します。

ご指摘に従い、以下のとおりに修正いたしました。

試験実施計画書

19. GCP およびヘルシンキ宣言への対応

本試験は原則として GCP に従って実施する。

7. オキサリプラチンは近々、胃癌に対して薬事承認を目指しているとの情報がある。本試験の途中でオキサリプラチンが承認された際、本試験の取り扱いについて、試験開始前に検討しておくこと。

【回答】

本試験の実施中にオキサリプラチンが承認された場合は、オキサリプラチンの投与は保険診療として実施するよう試験計画を変更し、無償提供薬の使用は中止します。その際には、パクリタキセル腹腔内投与のみが適応外使用となるため、先進医療の変更届出書を提出し、試験を継続いたします。

パクリタキセルの腹腔内投与については、現在実施中の第Ⅲ相試験の結果により承認が得られた場合でも、本試験では用量が異なるため、先進医療としての実施を継続いたします。

概要図

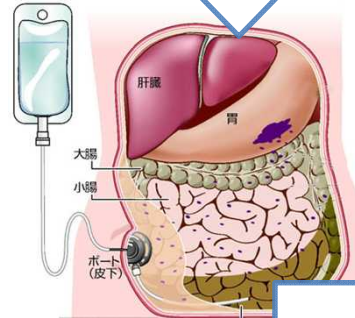
腹膜播種を伴う胃癌に対する一次治療としてのS-1／オキサリプラチン＋パクリタキセル腹腔内投与併用療法

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カ月未満である。
- 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

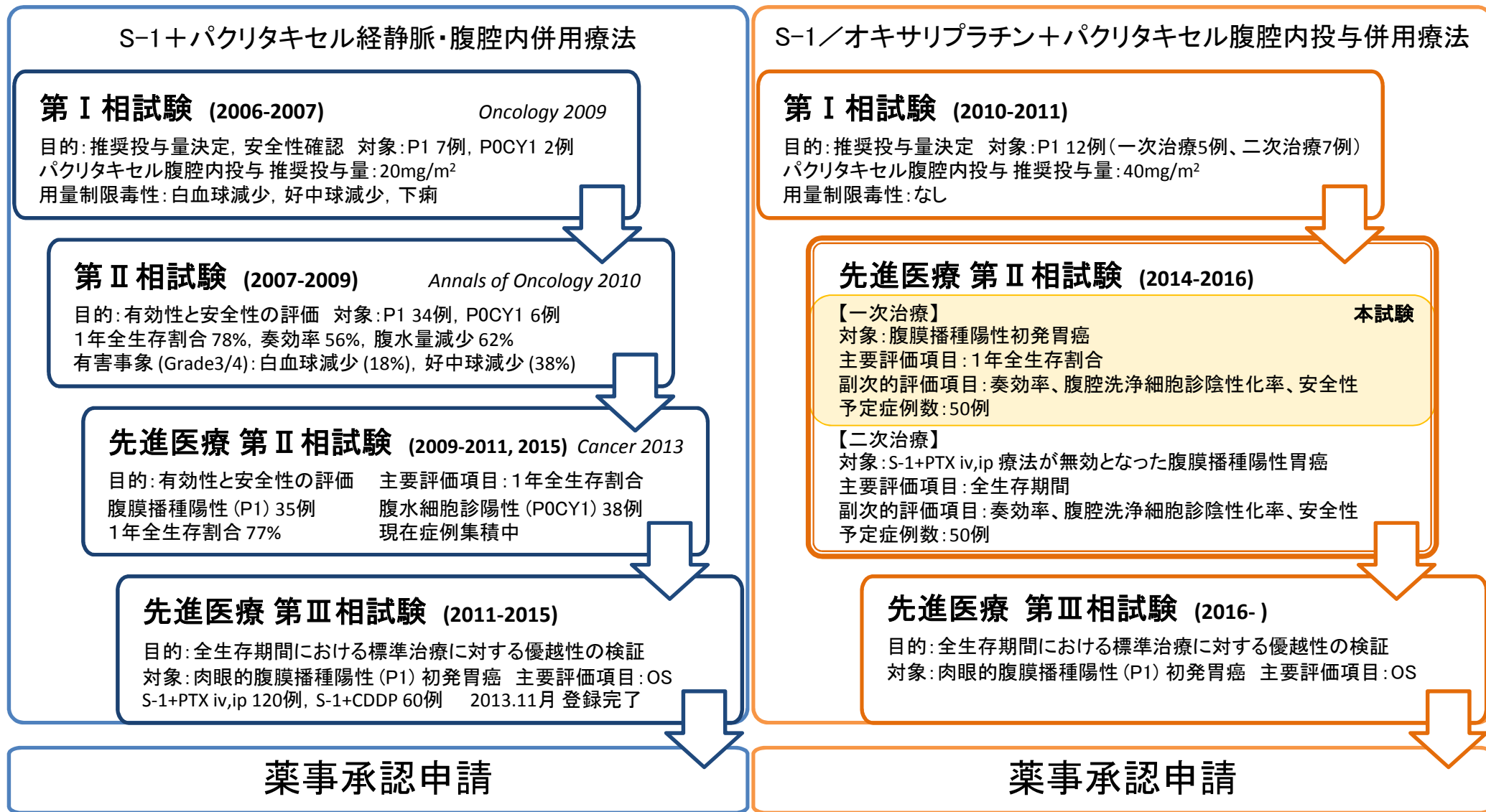
Day 1 8 14 21

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カ月
- 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



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

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

【別添 1】「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」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：腹膜播種を伴う胃癌

効能・効果：生存期間の延長

切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法は、最近の進歩により高い腫瘍縮小効果を実現できるようになり、癌の進行に伴う臨床症状発現時期の遅延および生存期間の延長を目標として、第一に考慮されるべき治療法とされている¹。S-1は第Ⅱ相試験において奏効率45%という成績を示し^{2,3}、胃癌化学療法における中心的薬剤となった。S-1を5-FUと比較する第Ⅲ相試験（JCOG9912試験）では、S-1は生存期間中央値（MST）11.4ヵ月という成績を示し、標準治療とみなされていた5-FUに対する非劣性が証明された⁴。また、S-1と他剤（シスプラチン（CDDP）、パクリタキセル（PTX）、ドセタキセル、イリノテカン）の併用療法は、第Ⅱ相試験において奏効率50%前後、MST14ヵ月前後という成績を示した⁵⁻⁸。さらに、S-1+CDDP併用療法をS-1単剤と比較する第Ⅲ相試験では、S-1+CDDP併用療法はMST13.0ヵ月という成績を示し、S-1単剤に対する優越性が証明された⁹。一方、第Ⅲ相試験においてS-1+イリノテカン併用療法とS-1+ドセタキセル併用療法はS-1単剤に対する優越性を示せず¹⁰⁻¹¹、S-1+PTX併用療法は無作為化第Ⅱ相試験においてS-1+イリノテカン併用療法に対する優越性を示せなかった¹²。以上の臨床試験の結果に基づき、本邦では、S-1+CDDP併用療法が標準治療と考えられている¹。

オキサリプラチン（L-OHP）は、欧州で実施された2つの第Ⅲ相試験（REAL-2試験、AIO試験）においてCDDPと比較され、その有効性と安全性が報告された^{13,14}。REAL-2試験では、L-OHPを含むEOX療法がCDDPを含むECF療法に対して生存期間を有意に延長させることが示された。また、両試験により、L-OHP併用療法はCDDP併用療法と比較して末梢神経毒性の発現頻度が高かったが、血栓塞栓症、腎機能障害および脱毛の発現頻度が低いことが示唆された。L-OHPは腎毒性が軽度であるため、CDDPでは必要な腎毒性予防のための大量補液が不要であり、外来投与が可能という利点を有する。これらの臨床試験結果を基に、L-OHP併用療法はNCCNガイドラインではcategory 1として推奨されており、欧米では標準治療に位置付けられている。本邦ではL-OHPとS-1の併用療法（SOX療法）の第Ⅱ相試験が実施され、奏効率59%、MST16.5ヵ月という良好な成績を示した¹⁵。さらに、SOX療法とS-1+CDDP併用療法を比較する第Ⅲ相試験では、無増悪生存期間における非劣性が示され¹⁶、現在L-OHPの保険適応申請の準備が行われている。今後保険収載が実現し次第、SOX療法は切除不能進行・再発胃癌に対する標準化学療法の一つとなり、特に大量輸液を行えない腹水貯留例では第一選択となることを見込まれる。

化学療法施行中に腫瘍が増悪した症例に対する二次治療については、本邦では臨床経験を基にその有用性が広く認識されていたが、最近の2つの無作為化比較試験により生存期間延長効果が証明された¹⁷⁻¹⁸。韓国で実施された第Ⅲ相試験では、イリノテカンまたはドセタキセルによる二次治療を行った群のMSTは5.3ヵ月であり、best supportive careの

3.8 ヲ月と比較して有意に延長されたことが報告された¹⁸。

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¹⁹。また、その進行に伴って腹水貯留、消化管閉塞、水腎症などをきたし、患者の QOL を著しく低下させる。手術による根治は不可能であるため、生存期間の延長を目指して様々な治療法が試行されてきた²⁰。MTX+5-FU 併用療法は癌性腹水に対する効果が報告されたが、第Ⅲ相試験では 5-FU 単剤に対する優越性は示されなかった²¹。その他、S-1、PTX、ドセタキセルなどの有効性が報告されているが、腹膜播種を伴う胃癌症例に限定した臨床試験は少なく、十分なエビデンスが存在しない。そのため、切除不能進行・再発胃癌全般に対する標準治療である S-1+CDDP 併用療法が行われているのが現状である。

PTX は腹膜播種をきたす胃癌の多くを占める未分化型に対する奏効率が高いという特徴を有する²²⁻²⁴。経静脈投与でも腹水中への移行が良好であり、腹膜播種に対する治療効果が報告されているが²⁵、更に腹水中濃度を上げ腹膜播種に対する効果を増強させることを目的として腹腔内投与が開発された²⁶。PTX は脂溶性で分子量が大きいという特性により、腹腔内投与後にはリンパ系から緩徐に吸収されるため、経静脈投与後と比べて遥かに高い腹水中濃度が長時間にわたって維持され²⁶、腹膜播種に対する治療効果が高いことが予想される。また、腹腔内投与後の血中濃度の上昇は軽微であるため²⁶、全身化学療法と安全に併用可能と考えられる。欧米では、卵巣癌の腹膜播種に対して PTX 腹腔内投与が全身化学療法と併用され、多くの臨床試験により安全性と有効性が確認されている²⁶⁻²⁹。全身化学療法と比較する第Ⅲ相試験では 16 ヲ月の生存期間の延長を認め²⁹、NCI 推奨レジメンの一つとなった。

腹膜播種陽性胃癌に対しては、本邦より PTX 腹腔内投与の有効性が報告されてきた^{30,31}。当院では、2006 年より腹膜播種を伴う胃癌を対象として、S-1+PTX 経静脈・腹腔内併用療法の臨床試験を施行した^{32,33}。第Ⅰ相試験により白血球・好中球減少および下痢を用量制限毒性として、PTX 腹腔内投与の推奨投与量を 20mg/m²に決定した。第Ⅱ相試験では 1 年全生存率 78%、奏効率 56%であり、腹水量の減少を 62%、腹水細胞診陰性化を 86%に認めた。また、腹膜播種による腸管狭窄の改善を 83%、水腎症の改善を 67%に認めた。主な有害事象 (Grade3 以上) は、白血球減少 (18%)、好中球減少 (38%)、ヘモグロビン減少 (10%)、悪心・嘔吐 (8%) であった。本療法は 2009 年に高度医療に承認され、肉眼的腹膜播種陽性症例を対象として第Ⅱ相試験を実施した³⁴。その結果、1 年全生存率 77%という先行する試験と同等の成績が得られた。主な有害事象 (Grade3 以上) も、好中球減少 (34%)、白血球減少 (23%)、ヘモグロビン減少 (9%) と同様の結果であった。腹腔ポート関連合併症としては、感染およびカテーテル閉塞を 35 例中各 3 例に認めた。

以上の臨床試験の結果より、PTX 腹腔内投与と全身化学療法の併用は腹膜播種を伴う胃癌症例の QOL の改善や生存期間の延長をもたらすことが示唆された。しかし、腹腔内投与による腹膜播種の長期にわたる制御が可能となった一方で、原発巣や他臓器転移の制御には限界があり、他臓器転移が死因につながることも少なくないことが明らかとなった。そして、更なる生存期間の延長のためには、より強力な全身化学療法を PTX 腹腔内投与と併用するレジメンの開発が必要と考えるに至った。2006 年に S-1+PTX 経静脈・腹腔内

併用療法を考案した時点では、複数の S-1 併用レジメンが標準治療の候補と考えられていたが、その後の臨床試験結果に基づき S-1+CDDP 併用療法が標準治療となり、SOX 療法が次の標準治療の候補となっている。これらのうち、大量輸液を必要とせず、腹水貯留例でも安全に実施可能な SOX 療法を PTX 腹腔内投与と併用する 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を考案し、第 I 相試験を実施した³³。腹膜播種陽性胃癌 12 例を登録し、PTX 腹腔内投与の用量を 20mg/m² から 40mg/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出現しなかったため、推奨投与量を 40mg/m² に決定した。Grade3 以上の有害事象としては、PTX を 40mg/m² 腹腔内投与した 1 例に好中球減少を認めたのみであった。また、全例で腹腔洗浄細胞診が陰性化し、9 例で腹膜播種の著明な縮小が確認されるなど、有効性においても非常に有望な結果が得られた。本臨床試験には前治療歴のある症例とない症例の両方が含まれていたが、本療法は一次治療としてのみならず、S-1+PTX 経静脈・腹腔内併用療法が無効となった症例に対する二次治療としても、奏効が得られることが示唆された。今回、本療法の有効性を評価するため、2 つの第 II 相試験（I 腹膜播種陽性の初発胃癌症例対象、II S-1+PTX 経静脈・腹腔内併用療法が無効となった腹膜播種陽性の胃癌症例対象）を計画した。そのうち I についての実施計画を以下に示す。

【別添2】「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」の被験者の適格基準及び選定方法
(申請書類より抜粋)

5. 被験者の適格基準及び選定方法

選択基準

以下の基準を全て満たす症例を対象とする。

- 1) 組織学的または細胞学的に腺癌であることが確認された初発胃癌症例
- 2) 画像診断または審査腹腔鏡により腹膜播種が確認された症例
- 3) 前化学療法を受けていない。
- 4) 登録前 14 日以内の測定データにより以下の骨髄・肝・腎機能を有する症例
 - ① 血色素量 : 8.0g/dL 以上
 - ② 白血球数 : 施設基準値下限以上～12,000/mm³未満
 - ③ 血小板数 : 10×10⁴/mm³ 以上
 - ④ 総ビリルビン : 施設基準値上限の 1.5 倍以下
 - ⑤ AST (GOT), ALT (GPT) : 100U/L 以下
 - ⑥ 血清クレアチニン : 施設基準値上限以下
- 5) Performance Status (ECOG scale) : 0～1 の症例
- 6) 3 ヶ月以上の生存が期待される症例
- 7) 年齢 : 20 歳以上 75 歳未満の症例
- 8) 経口摂取可能な症例
- 9) 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者

除外基準

以下のうち 1 つでも該当する症例は除外し、本試験の対象としない。

- 1) 卵巣以外の遠隔（領域リンパ節以外のリンパ節、肝、肺、胸膜、脳、髄膜、骨など）への転移を有する症例
- 2) 登録時に同時活動性の重複癌を有する症例
- 3) 出血や狭窄に対して緩和的（姑息的）胃切除術を施行された症例
- 4) 多量の（症状緩和のためのドレナージを必要とする）腹水貯留症例
- 5) S-1、オキサリプラチンまたはパクリタキセルの投与禁忌である症例
- 6) 重篤な（入院加療を必要とする）心疾患または、その既往歴を有する症例
- 7) 重篤な（入院加療を必要とする）合併症（腸管麻痺、腸閉塞、間質性肺炎または肺線維症、コントロールが困難な糖尿病、腎不全、肝硬変など）を有する症例
- 8) 妊婦または授乳婦および妊娠の可能性（意思）のある女性
- 9) その他、試験責任（分担）医師が本試験の対象として不適切と判断した症例

【別添3】「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」の有効性及び安全性の評価
(申請書類より抜粋)

7-1. 有効性及び安全性の評価

7.1. 主要評価項目

7.1.1.1 年全生存割合

登録日を起算日として1年の時点における生存率を、Kaplan-Meier法により算出する。

7.2. 副次的評価項目副次的評価項目

7.2.1. 奏効率

標的病変を有する症例数を分母とし、最良総合効果が完全奏効(CR)もしくは部分奏効(PR)である症例数を分子とする割合を奏効率(response rate)とする。

抗腫瘍効果評価症例で、治療開始後に腫瘍縮小効果を判定する検査が行われなかった症例のうち、明らかな原病悪化によるものは進行(PD)、それ以外は評価不能(NE)として分母に加える。

抗腫瘍効果はResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ver 1.1(日本語訳JCOG版)に従い評価する。胃原発巣については胃癌取扱い規約(改訂第14版)の「薬物療法ならびに放射線治療の効果判定基準」に従い、評価を行う。

登録時に測定可能病変の計測を行い、症例登録書に記載する。治療開始後の計測は、3コース(9週間)ごととする。プロトコール治療終了時に抗腫瘍効果の評価を行い、症例報告書に記載する。

7.2.2. 腹腔洗浄細胞診陰性化率

化学療法前の腹腔洗浄細胞診が陽性である全症例数を分母とし、化学療法施行後に陰性となった症例数を分子とする割合を腹腔洗浄細胞診陰性化率とする。治療開始後に腹腔洗浄細胞診が行われなかった症例は評価不能(NE)として分母に加える。

化学療法開始前に腹腔洗浄細胞診を施行し、その後第2コースより各コースの第1日目に腹腔洗浄細胞診を施行する。

7.2.3. 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。

【別添4】「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」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：2014年4月から2015年10月

予定症例数：50例

既に実績のある症例数：5例（第I相試験登録症例）

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1 年齢 35歳 性別 (男)・女	胃癌、 腹膜播種	(自) 22年11月15日 (至) 22年11月28日	軽快	本療法を5コース施行し、腹腔洗浄細胞診陰性化および腹膜播種縮小を認めた。
整理番号2 年齢 71歳 性別 (男)・女	胃癌、 腹膜播種	(自) 22年11月29日 (至) 22年12月10日	軽快	本療法を3コース施行し、原発巣縮小、腹腔洗浄細胞診陰性化および腹膜播種縮小を認めた。
整理番号3 年齢 51歳 性別 男・(女)	胃癌、 腹膜播種	(自) 22年12月16日 (至) 22年12月29日	軽快	本療法を3コース施行し、原発巣縮小、腹腔洗浄細胞診陰性化および腹膜播種縮小を認めた。

他2例

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

なし

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

切除不能進行・再発胃癌の標準治療であるS-1+CDDP併用療法の第III相試験の成績⁹を基に1年生存割合の閾値を54%、本療法の第I相試験における成績を参考に期待値を73%とした。登録期間を6ヵ月、追跡期間を登録終了後1年、有意水準を両側5%、検出力を80%とした場合、必要な症例数はSWOG One Sample Nonparametric Survival Program (<http://www.swogstat.org/statoolsout.html> Biometrics 38,29-41,1982) により43例と推計された。患者の途中脱落を考慮して、50例を登録症例数と設定した。

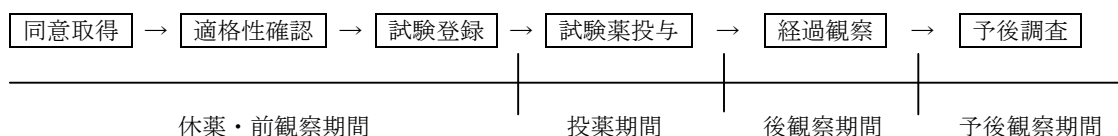
【別添5】「腹膜播種を伴う胃癌に対する一次治療としてのS-1／オキサリプラチン＋パクリタキセル腹腔内投与併用療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

6.1. 試験の種類・デザイン

多施設共同の非対照探索的臨床試験

6.2. 試験のアウトライン



A) 画像診断または開腹（試験開腹、バイパス手術など）・審査腹腔鏡の所見により、播種の診断が確実な症例、および、B) 画像診断により播種が疑われる症例について、選択基準の 2)以外を満たし、除外基準に該当しないことを確認した上で、一次登録を行う。他試験との二重登録は禁止する。

画像診断は造影 CT および注腸造影により、担当医師が以下の所見を参考にして総合的に判断する。診断が確診に至らない場合は、B)の疑診例として扱う。

造影 CT

- ・ 腹膜表面の結節
- ・ 大網の濃度上昇
- ・ 壁側腹膜の肥厚
- ・ (造影効果を伴う) 腸管壁の肥厚
- ・ 腹水貯留 (他の原因の除外が必要)
- ・ 水腎症 (他の原因の除外が必要)

注腸造影

- ・ 大腸の壁硬化、拡張不良または狭窄

A) 画像診断または開腹・審査腹腔鏡の所見により、播種の診断が確実な症例

- 1) 二次登録を行う。
- 2) 審査腹腔鏡を施行し、播種の存在と程度を確認し、腹腔ポートを留置する。ただし、開腹・審査腹腔鏡の所見により確診に至った症例では、審査腹腔鏡の省略も可とする。術後 7 日目以降に化学療法を開始する。
腹水貯留例において経皮的穿刺によるカテーテル留置が可能な場合は、カテーテルを利用して治療を開始し、腹水減量後に腹腔ポートを留置する方法も可とする。
・ 登録時の診断に反して腹膜播種が確認できない場合は、脱落扱いとする。

B) 画像診断により播種が疑われる症例

- 1) 審査腹腔鏡を施行し、播種の存在と程度を確認する。
・ 腹膜播種を認めない場合は、脱落扱いとする。(ただし、その後の開腹手術の際に腹膜播種が確認された場合は、登録可能とする。)
・ 腹膜播種を認めた場合は、二次登録を行う。
・ 腹膜播種の診断は肉眼所見に基づいて行い、判断困難な場合のみ、生検および迅速組織診を施行する。

2) 腹腔ポートを留置し、ポート留置後7日目以降に化学療法を開始する。

試験治療を6.4.8.の項に定める期間継続し、症例登録が完了した時点から1年後に主要評価項目および副次的評価項目の解析を行う。解析終了の1年後（登録完了の2年後）に予後調査を行う。

6.3. 被験者の試験参加予定期間

被験者の試験参加期間は約6週間～約1.5年間、前観察期間は約2週間、後観察期間は4週間を予定する。試験薬投与期間は、有害事象発生状況や治療奏効期間により異なり、1日～約1.5年間となる。

6.4. 試験薬の用法・用量、投与期間

6.4.1. 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

21日を1コースとしS-1は基準量(80mg/m²)を14日間内服し、7日間休薬する。

オキサリプラチンは第1日目に100mg/m²を経静脈投与する。

パクリタキセルは第1日目と第8日目に40mg/m²を腹腔内投与する。ただし、腹腔内投与の用量は60mg/m²を上限とし、体表面積が1.5m²を超える場合は60mgを投与する。

パクリタキセル IP	40mg/m ²	↓		↓	
オキサリプラチン IV	100mg/m ²	↓			
S-1 内服	80mg/m ²		<div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 2px;"></div>		
			1	8	14
					21日

6.4.2. S-1の投与

① S-1の初回投与量は下記の基準量とする

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

② 朝食後及び夕食後の1日2回経口投与を行う。

③ 14日間の投与とその後の7日間の休薬を1コースとして投与を行う。

その他、注意事項については添付文書を参照すること。

6.4.3. オキサリプラチンの投与

① オキサリプラチンの初回投与量は100mg/m²とする。

② 各コースの投与開始日に開始基準を満たしていることを確認した後に投与する。

③ 有害事象の発現状況により減量が必要な場合は、10mg/m²単位を目安に減量する。

④ 投与前には悪心・嘔吐に対する制吐剤やステロイドなどの支持療法を行う。

⑤ オキサリプラチンを5%ブドウ糖注射液250mlに溶解し、2時間で静脈内投与する。

その他、注意事項については添付文書を参照すること。

6.4.4. パクリタキセルの投与

- ①パクリタキセルの初回投与量は40mg/m²とする。
- ②各コースの投与開始日と第8日目に投与基準を満たしていることを確認した後に投与する。
- ③有害事象の発現状況により減量が必要な場合は、10mg/m² 単位を目安に減量する。
- ④投与前には過敏症状の発現を防止するため前投薬（例：塩酸ジフェンヒドラミン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、塩酸ラニチジンまたはファモチジン）を行う。
- ⑤腹腔内投与の実際は以下の方法による。
 - ・生理食塩水 500ml を腹腔ポートより 1 時間で投与する。
 - ・続いて、パクリタキセルを生理食塩水 500ml に溶解し、インラインフィルターを通して腹腔ポートより 1 時間で投与する。

第 1 日目

経静脈投与	前投薬	オキサリプラチン+5%ブドウ糖注射液 250ml	
腹腔内投与		生食 500ml	パクリタキセル+生食 500ml
	0	0.5	1.5
			2.5 時間

第 8 日目

経静脈投与	前投薬	
腹腔内投与	生食 500ml	パクリタキセル+生食 500ml
	0	1
		2 時間

6.4.4.1. パクリタキセルの投与基準

第8日目のパクリタキセル投与予定日の前日または当日に下記基準を全て満たしていること確認した後に投与を行う。全ての条件を満たしていない場合には投与を1日単位で延期する。第1コースでのパクリタキセルの減量は行なわない。

パクリタキセル投与開始基準

- ・ 好中球数 : 1,000/mm³ 以上
- ・ 血小板数 : 75,000/mm³ 以上
- ・ 血清クレアチニン : 施設基準値上限の 1.2 倍未満

ただし、薬剤との因果関係が否定できない Grade2 以上の有害事象がある場合は、担当医師の判断により投与を延期またはスキップすることも可能である。

6.4.4.2. パクリタキセル投与延期・スキップ規定

コース内におけるパクリタキセル投与のずれは、投与予定日後では7日までを目安とするが、必要に応じてパクリタキセルの投与をスキップし、次コース

からは S-1 の減量等も考慮して可能な限りパクリタキセルの投与を行う。

6.4.5. 投与量の変更基準

前のコースまたは同一コースで下記有害事象が発現した場合には、次コースの投与量は投与量変更基準に従う。

- ・白血球数 : 1,000/mm³未満 (感染を伴う場合は 2,000/mm³未満)
- ・好中球数 : 500/mm³未満 (感染を伴う場合は 1,000/mm³未満)
- ・血小板数 : 10,000/mm³未満
- ・Grade3 以上の下痢、口内炎、皮膚症状、担当医師が要減量と判断した非血液毒性

投与量変更基準

減量が必要と判断される有害事象との関連性が高いと考えられる薬剤を減量する。例として、有害事象が悪心、下痢などの消化器症状の場合は、S-1 を一段階減量する。有害事象が血液毒性や感覚性神経障害の場合は、オキサリプラチンを 10mg/m²単位を目安として減量する。

6.4.6. 同一コース内の休薬、投与再開基準

6.4.6.1. S-1 の休薬、休止、及び投与再開基準

- ・ S-1 の投与期間中に以下の休薬基準に該当する有害事象が発現した場合は、ただちに S-1 を休薬し、以下のコース内再開基準まで回復を待って、投与を再開する。
- ・ コース内投与再開基準を一つでも満たしていない場合は、投与を行わず、臨床検査値及び症状の回復を待って投与を再開する。
- ・ S-1 の休薬期間が8日以上となった場合には、休止とし、次コース投与開始基準まで回復を待って、減量も考慮し次コースの投与を開始する。
- ・ S-1 休薬日より28日を超えても回復が認められない場合は、治療観察期間を終了 (当該症例の試験を中止) する。
- ・ コース内投与再開基準における非血液毒性については、臨床症状から試験責任 (分担) 医師が再開可能と判断した場合はこの限りではない。

休薬基準

- ・白血球数 : 2,000/mm³未満 (Grade3 以上)
- ・血小板数 : 50,000/mm³未満 (Grade3 以上)
- ・血清クレアチニン : 施設基準値上限の 1.2 倍以上
- ・3 日以上持続する 38℃以上の発熱など、感染を疑わせる臨床症状
- ・Grade2 以上の下痢、口内炎、皮膚症状
- ・担当医師が休薬を必要と判断した、薬剤との因果関係が否定できない Grade2 以上の非血液毒性

コース内投与再開基準

- ・白血球数 : 3,000/mm³以上
- ・血小板数 : 75,000/mm³以上

- ・ 血清クレアチニン：施設基準値上限の 1.2 倍未満
- ・ 感染を疑わせる発熱などの臨床症状がない
- ・ 下痢、口内炎、皮膚症状などの非血液毒性が全て Grade1 以下に回復

6.4.7. 次コース開始時の投与開始基準

- ・ 各コース開始予定日もしくは前日に、以下の基準を満たしていることを確認し、投与を開始する。
- ・ 次コース投与開始基準を満たしていない場合は、1日単位で投与開始を延期する。
- ・ 休薬期間は最長28日間までとし、それ以上長くなる場合はその症例に対する治療観察期間を終了（当該症例の試験を中止）する。
- ・ 次コース投与開始基準における、その他毒性については、臨床症状から、試験責任（分担）医師が次コース投与開始可能と判断した場合はこの限りではない。

次コース投与再開基準

- ・ 白血球数 : 3,000/mm³ 以上～12,000/mm³ 未満
- ・ 血小板数 : 75,000/mm³ 以上
- ・ 血清クレアチニン：施設基準値上限の 1.2 倍未満
- ・ 感染を疑わせる発熱などの臨床症状がない
- ・ 悪心、嘔吐、下痢、口内炎、皮膚症状などの非血液毒性が Grade1 以下に回復

6.4.8. 試験薬の投与期間

試験薬の投与は、腫瘍の進行が確認されるか、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する。

6.4.9. 試験治療後の化学療法

無効例や有害事象中止例に対する後治療については規定しない。試験治療の奏効後に手術を施行した症例では、術後も化学療法を継続する。その化学療法レジメンについては規定しないが、試験治療を継続する場合には、実施計画書に準じて実施する。

6.4.10. 試験治療奏効後の手術

- 試験治療が奏効し、以下の基準を満たした場合には、手術を考慮する。
- ・ 腹腔洗浄細胞診が陰性化した、または治療前より陰性を維持している。
 - ・ 画像診断にて明らかな非治癒因子を認めない。
 - ・ 審査腹腔鏡により腹膜播種の消失または著明な縮小が確認された。
 - ・ 肉眼的な腫瘍遺残のない手術が可能と判断される。

6.5. 試験薬の剤形・含有量、性状、包装、表示、貯法

S-1

一般名：テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤

商品名	ティーエスワンカプセル	ティーエスワン顆粒	ティーエスワン OD錠
剤形	カプセル	顆粒	OD錠
含有量	T25 テガフル 25mg、ギメラシル 7.25mg、オテラシルカリウム 24.5mg T20 テガフル 20mg、ギメラシル 5.8mg、オテラシルカリウム 19.6mg		
性状	白色の粉末および粒を含む不透明硬カプセル剤	白色の顆粒剤	口腔内崩壊性の有核錠
包装	PTP包装	分包品	PTP包装
貯法	室温保存、気密容器		

オキサリプラチン

一般名：オキサリプラチン

商品名：エルプラット点滴静注液

オキサリプラチン 50mg 含有 (10mL) / 1バイアル

オキサリプラチン 100mg 含有 (20mL) / 1バイアル

オキサリプラチン 100mg 含有 (20mL) / 1バイアル

性状：無色澄明の液

貯法：室温保存

パクリタキセル

一般名：パクリタキセル

商品名：タキソール、パクリタキセル NK、パクリタキセル「サワイ」

パクリタキセル 30mg 含有 (5mL) / 1バイアル

パクリタキセル 100mg 含有 (16.7mL) / 1バイアル

性状：無色～微黄色透明の粘稠性の油液

貯法：遮光・室温保存

6.6. 併用薬（療法）に関する規定

6.6.1. 併用禁止薬

治療観察期間中は、S-1、オキサリプラチン、パクリタキセル以外の化学療法、免疫療法およびその他本試験の評価に影響を及ぼすと考えられる治療は行わない。試験薬（抗癌剤でないものも含む）の併用も行わない。

6.6.2. 併用注意薬

・S-1の併用禁忌、注意薬は以下の通りである。

禁忌：フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、フッ化ピリミジン系抗真菌剤

注意：フェニトイン、ワルファリンカリウム

・オキサリプラチンに対する併用注意薬は以下の通りである。

抗悪性腫瘍剤

- ・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、トキソルビシン塩酸塩、ビタミン A、アゾール系抗真菌剤、マクロライド系抗生剤、ステロイド系ホルモン剤、ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネル阻害剤、シクロスポリン、ベラパミル塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、ミダゾラム、フェナセチン、ラパチニブトシル酸塩水和物、N-メチルテトラゾールチオメチル基を有するセフェム系抗生物質

6.6.3. 併用可能薬

有効性の評価に影響を及ぼさない薬剤または治療法の併用は可とする。有害事象（合併症の悪化を含む）に対する治療を行った場合には、その内容（薬剤名または治療法）・期間を調査票に記載する。

- 1) 悪心・嘔吐の軽減を目的とした 5-HT₃ 受容体拮抗薬（セロトーン、カイトリル、ナゼア等）とデキサメタゾンの予防的投与は可とする。
- 2) 下痢に対する予防（半夏瀉心湯、腸管アルカリ化等）は行ってもよい。
- 3) G-CSF 製剤（ノリアップ、グラン、ノイトロジン等）を使用する場合は以下の基準に従う。ただし、試験担当医師が被験者の安全性確保のため必要と判断した場合はこの限りでない。

- ・好中球数 < 500/mm³

- ・発熱（38.0℃以上）を伴う Grade3（1,000/mm³未滿）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。

- 4) 合併症および有害事象の治療を目的とした薬剤は適宜使用する。

6.7. 休薬の方法

各試験薬剤投与の休薬、延期、休止、中止等の基準を下記のように規定するが、その再開については、試験責任（分担）医師が臨床症状から最終的に判断する。

6.7.1. 休薬・延期・休止（スキップ）・中止の定義

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

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

休止：コース内で治療の再開の可能性はないが、次コース以降のプロトコール治療継続の可能性のある投与の中断。S-1 の休薬期間が連続 8 日以上になる場合には休止とする。当該コース day 8 に実施予定のパクリタキセルを休止する場合、「スキップ」と呼ぶ。

中止：プロトコール治療再開の可能性のないもの（9 の項の中止基準参照）。

6.8. 試験薬の管理・交付手順

S-1 とパクリタキセルは胃癌に承認された市販薬であるため、通常通り薬剤部で管理され、処方される。

胃癌に未承認のオキサリプラチンは株式会社ヤクルト本社より東京大学に一括提供される（実施状況に合わせて数回の分納を予定）。東京大学（臨床研究支援センター試験薬・情報管理部門）は治験薬と同様のラベル（課題名、有効成分名、含有量、連絡先、使用期限、転用禁止等を記載）を作成し、個別包装ならびに外装に貼付し、保管する。東京大学から各実施施設には、予定実施症例数および進行状況に合わせて適切な数量を予め送付する（納品書と受領書同封）。各施設には試験薬管理者を置き、試験薬管理者は試験薬を受領したら、直ちに鍵のかかる適切な場所に保管し、受領書を事務局に送付する。試験薬管理者は試験薬管理簿にて管理し、出納ならびに調剤の記録を残す。また、使用期限切れまたは未使用の試験薬は実施施設内の定めに従い適切に廃棄し、試験薬廃棄証明書を施設試験薬管理記録の写しとともに中央試験薬管理責任者に送付する。

6.9. 服薬指導情報

外来診察時に S-1 の服用時間、服用方法が遵守されているかを確認する。遵守されていない場合には、再度適切な服薬指導を行う。

6.10. 症例登録方法

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

6.11. 試験終了後の対応

重篤な有害事象がみられず奏効が得られた症例では、試験終了後も同治療を継続する。無効となった症例では、病状を考慮して、最も有効性が期待される治療に移行する。

6.12. 観察および検査項目

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

6.12.1. 患者背景

- 1) カルテ番号、ID、患者イニシャル、性別、生年月日、身長、体重、PS
- 2) 既往歴、合併症
- 3) 現病歴
- 4) 過去の化学療法および放射線療法の有無とその種類および時期
- 5) 手術歴の有無とその手術日、部位（疾患名）、術式
- 6) 胃癌の転移状況、病期分類のほか、組織型、深達度、リンパ節転移、リンパ管、

脈管侵襲など病理組織学的所見

6.12.2. 試験薬投与状況

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

6.12.3. 試験薬および併用薬の服薬状況の確認

当該調査期間における服薬状況を%で評価し、症例報告書に記載する。

6.12.4. 自覚症状・他覚所見の確認

外来受診時の問診および診察により確認する。症状日誌が有れば参考にする。副作用を示唆する所見として、貧血、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、口内炎、皮疹、皮膚色素沈着、めまい・ふらつき、味覚異常、末梢神経障害、アナフィラキシー、脱毛、間質性肺炎、心機能障害、筋肉痛、関節痛、脱毛などの状況を把握する。

6.12.5. 有害事象と副作用の確認

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

有害事象の調査は、試験責任（分担）医師が、定期的な臨床検査、自覚症状は診察時の問診、身体所見等により実施し、その内容、発現時期・消失時期、程度、処置、転帰、重篤性評価、試験薬との関連性等をカルテおよび症例報告書に記載する。発現した症状は、CTCAE v4.0 に準じて判定する。^{休薬}

有害事象と薬剤との因果関係を評価し、S-1、オキサリプラチン、パクリタキセルのいずれか一つまたは複数の薬剤との因果関係を否定できない有害事象を、副作用として集計する。
(21日ごとに繰り返す)

6.12.6. 血圧、脈拍数

6.12.7. 血液検査値

白血球数、赤血球数、血色素量、血小板数、白血球分画

6.12.8. 血液生化学検査

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

6.12.9. 尿検査

尿蛋白、尿糖

6.12.10. 画像診断

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

6. 12. 11. 腹腔洗浄細胞診

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

スケジュール表

項目	休薬・前 観察期間	投与期間			後観察 期間		
		(21日ごとに繰り返す)					
時期	2~4 週前	1	8	21 日目	1カ月 ごと	9週間 ごと	終了(中止) 後 適宜
受診	受診	受診	受診				受診
同意取得	○						
患者背景の確認	○						
オキサリプラチン投与		○					
パクリタキセル投与		○	○				
S-1 内服		←──────────────────→ 休薬 . . . ───────────────────→					
自覚症状・他覚所見	○	○	○				○
有害事象の観察 ^a	○	←──────────────────→					○
血圧測定	○	○	○				○
脈拍測定	○	○	○				○
体重測定	○	○	○				○
血液学的検査 ^b	○	○	○				○
生化学検査 ^c	○	○	○				○
尿検査	○	○					○
腫瘍マーカー	○				○		○
胸部 X 線検査	○	○					○
心電図検査	○						
腹部 CT 検査	○					○	○
上部消化管内視鏡	○					○	○
腹腔洗浄細胞診		○					○