

第17回先進医療会議(平成26年4月17日)における第3項先進医療(先進医療B)の科学的評価結果

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器情報	保険給付されない費用※1※2 (「先進医療に係る費用」)	保険給付される費用※2 (「保険外併用療養費に係る保険者負担」)	保険外併用療養費分に係る一部負担金	総評	その他(事務的対応等)
059	睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験	睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞で、頭部MRI検査で発症から4.5時間以内の可能性が高いと推測され、頭蓋内出血の危険性が低い患者	・アクチバシン注 協和発酵キリン株式会社 ・グルトパ注 田辺三菱製薬株式会社	21万円 (全額、企業より無償提供)	85万5千円	36万9千円	適	別紙2
060	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	腹膜播種を伴う胃癌	・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 ・タキソール注射液 ブリストル・マイヤーズ株式会社	72万円 ※5コースの場合 (患者負担分は、17万5千円、残りの54万5千円は、 企業より無償提供)	107万7千円	46万4千円	適	別紙3

※1 医療機関は患者に自己負担額を求められることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

【備考】

○ 先進医療A

- 1 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術(4に掲げるものを除く。)
- 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1)未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2)未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術

○ 先進医療B

- 3 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴う医療技術(2に掲げるものを除く。)
- 4 未承認等の医薬品若しくは医療機器の使用又は医薬品若しくは医療機器の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 福田 敬 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療の名称	睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験
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="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> 適応の判断が妥当であることを症候性頭蓋内出血の発症率等でモニターできるしくみを検討すべきである。 </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： 試験デザインは適切であると思われる。本臨床試験により有効性、安全性の検証ができれば、将来的な保険収載を検討すべきである。

「睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験（整理番号 B022）」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

国立循環器病研究センター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：睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験
適応症：睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞で、頭部MRI検査で発症から4.5時間以内の可能性が高いと推測され、頭蓋内出血の危険性が低い患者
<p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>虚血性脳卒中は後遺症を残す可能性が高く、死因としてのみでなく要介護性疾患としても重要である。rt-PA静注療法は最も有効な脳梗塞の治療法であるが発症4.5時間以内の使用という制限があり、全脳梗塞の5%程度にしか行われていない。睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞では有効性の確立した治療法に乏しい。本研究では、頭部MRI検査で発症から4.5時間以内の可能性が高く頭蓋内出血の危険性が低い発症時刻不明の虚血性脳卒中に対してrt-PAの有効性を検証する。頭部MRIの拡散強調画像とFLAIR所見は、発症時間の予測や頭蓋内出血の予測に有用である。この技術を用いることで睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞でもrt-PAの有効な症例を抽出できる可能性が高い。</p> <p>（概要）</p> <p>試験デザイン：第Ⅲ相国際多施設共同オープンラベル無作為化臨床試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目：90日後modified Rankin Scale (mRS) 0～1の割合。 副次評価項目：試験開始24時間後、7日後におけるNIH Stroke Scale値のベースライン値からの変化。試験開始90日後におけるmRSを0～2とする臨床的改善率。試験開始90日後におけるmRSをシフト解析を用いて評価した臨床的改善率。 安全性評価項目：試験開始後24時間以内のsICH発現率。試験期間中の大出血発現率。試験期間中の全死亡。 ・ 対象：20歳以上の、最終未発症確認時刻から治療開始可能時刻まで4.5時間超12時間以内で発見から4.5時間以内に治療開始可能な脳梗塞患者。頭部MRI検査の拡散強調画像でASPECTS≥5かつFLAIRで初期虚血病変と考えられる明らかな高信号所見がみられず、NIHSS 5～25。 ・ 治療：rt-PA (0.6mg/kg、34.8万国単位/kg) 10%をボラス注射投与し、残りの90%を1時間で点滴静注投与、もしくはrt-PA静注療法を除く脳梗塞の通常治療 ・ 目標症例数：300例 ・ 登録：コンピュータプログラムを用いて中央審査方式により、rt-PA群または通常治療群のいずれかに1:1の割合で無作為に割り付け登録する。

(効果)

現在までの治療では効果があまり期待出来なかった睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞で、rt-PA 静注療法により 3 ヶ月後の modified Rankin Scale (mRS) 0~1 (後遺症なしか軽微な後遺症で完全自立) の割合が通常治療群よりも 10%程度増えることが期待される。これにより対象となる症例の生命予後が改善するのみでなく、要介護となる後遺症を抱えた症例が減少し、医療費や介護費の抑制に繋がる可能性がある。既にこの治療法は発症 4.5 時間以内の虚血性脳卒中に対して行われており、血管内治療設備などの新規設備投資を必要とせず、多くの脳卒中診療施設で導入可能であることも医療経済的にメリットがある。

(先進医療に係る費用)

典型的な症例の場合の総費用は1,433,966円、先進医療に係る費用は210,434円である。先進医療に係る費用のうち、アクチバシン2400万単位分(210,434円)は無償で提供を受けるため、患者負担は0円である。

申請医療機関	国立循環器病研究センター
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 25 年 12 月 12 日 (木) 16:30~18:05
(第 12 回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

国立循環器病研究センター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 12 回先進医療技術審査部会 資料 1-9、1-10 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙 2) 先進医療 B022 に対する第 12 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

国立循環器病研究センター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。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B022)

評価委員 主担当：山中
副担当：伊藤 副担当：佐藤 技術委員： ー

先進医療の名称	睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する 静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験
申請医療機関の名称	国立循環器病研究センター
医療技術の概要	睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞で、頭部 MRI 検査で発症から 4.5 時間以内の可能性が高いと推測され、頭蓋内出血の危険性が低い患者を対象に血栓溶解療法の有用性を検討するために主要評価項目を 90 日後 modified Rankin Scale (mRS) 0~1 の割合とした第Ⅲ相国際多施設共同オープンラベル無作為化臨床試験。予定症例数は片群 150 例、両群 300 例である。

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

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。) UpToDATE によると発症後 4.5 時間から 6 時間にかけては良い結果が見られたのが投与群 47%、非投与群 43%であり、基本的に有効性が証明されていない。睡眠中、起床前 1 時間以内に発症したと仮定しても、来院が 4.5 時間では有効性のない(あるいは出血などの危険性が高くなる)時間帯の被験者が入ってくる可能性があるのではないか。また、年齢の上限を制限しなくてもよいのか。	
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 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) MRI の撮影法について説明なく用いられていたが適切に修正された。補償保険に加入している。薬剤が無償提供されている旨、また、利益相反の対応についても言及されている。患者相談の対応もなされている。	

(患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。)
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

【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	適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適 * ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	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	適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	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	適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	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。)

以下の不明瞭な点がありますので、対応してください。

1. 主要評価項目 mRS や割付因子 NIHSS の定義を実施計画書内に記載してください。
2. 適格基準を満たしたとしても、対象集団のばらつきが大きいことは予想されます。NIHSS を割付因子に用いていますが、これに加えて、DWI-FLAIR ミスマッチの有無や、発症時刻不明の理由（睡眠時発症／失語または意識障害）を割付因子に加えた方がよいのではないのでしょうか。
3. mRS は多くの試験で主要評価項目に採用されている標準的な指標と思いますが、定義を見る限り、客観的評価は難しいように思います。p. 19 に「mRS の評価は割付群を知らない医師が行う」とだけ記載がありますが、もう少し詳しく評価の手順やその妥当性についてご説明ください。
4. 症例数計算の根拠にある「本試験の効果が先行する試験の効果比より少なくとも 0.5 以上であること」の部分詳しく記載ください。
5. 中間解析は必要ないのでしょうか。実施の有無、および実施しない場合はその理由を記載すること。

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

【1～16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～2017/3
<p>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。）</p> <p>本来 rt-PA を受けるべき可能性がある患者群を同定するための意義のある試験と考えます。急性期の脳梗塞症例を対象にランダム化を実施するなど、必ずしも実施は容易でないと思いますが、データセンター等、試験支援体制も適切だと思います。試験計画も適切です。指摘事項に適切に対応されれば適として差し支えないと考えます。</p>				
<p>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。）</p>				

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：睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験

日付 2013年11月20日

所属 国立循環器病研究センター 脳血管内科

氏名 豊田 一則

1. 同意説明文書において、拡散強調画像やFLAIR画像という言葉が説明なく使われている。患者あるいは代諾者には理解が難しいと思われるため、MRI検査によって異常が認められない場合、発症してから3時間程度までの脳梗塞であろうと考えられる、くらいの説明にとどめた方がよいと考える。または注釈または説明を付与するなどの対策が必要と考える。

【回答】

より平易な文章にすることを心がけ、次の頁の図も絡めて、以下の内容に書き直しました。「発症時刻を特定できない患者さんの発症時刻を推定する手段に、頭部MRIが挙げられます。MRIにはいくつかの撮り方が有り、脳梗塞早期の病的変化の現れ方がそれぞれで異なります。次の頁に示した拡散強調画像という撮り方では病的変化が早く現れますが、他の撮り方では遅く現れるので、撮り方によって病的変化に差が大きい場合は、発症してから3時間程度までの脳梗塞であろうと考えられます。したがって、睡眠から目覚めた際に気づいた脳梗塞患者さんに、MRIを撮影することで、tPA治療の適応を判断できるであろうと、私たちは考えています。」

先進医療B022に対する第12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

先進医療技術名：睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験

日付 2014/1/2

所属、氏名 国立循環器病研究センター 脳血管内科 豊田一則

1. UpToDateによると発症後4.5時間から6時間にかけては良い結果が見られたのが投与群47%、非投与群43%であり、基本的に有効性が証明されていない。睡眠中、起床前1時間以内に発症したと仮定しても、来院が4.5時間では有効性のない（あるいは出血などの危険性が高くなる）時間帯の被験者が入ってくる可能性があるのではないか。

【回答】

本試験完遂後に統合解析を行うことを予定している欧州のWake-Up試験(Thomalla G, et al: Int J Stroke. 2013 Mar 12. Epub ahead of print)の登録基準に合わせて、この基準を設けました。Wake-Up試験との統合解析の施行は本試験成果をもとに国内外で静注血栓溶解療法の適応拡大を検討する際に重要で、またその際に患者条件を極力均一にする必要性を、考えました。発見から4.5時間以内に治療開始可能な患者を登録した場合、一部の患者は理論的に発症から4.5時間を少し超える可能性があります。画像所見の登録・除外基準と合わせて患者選択を行うことで、安全性に問題のある患者を登録することを回避できると考えています。なお、最新のメタ解析(Wardlaw JM, et al: Lancet. 2012;379:2364-2372)では、発症後6時間迄の脳梗塞患者への血栓溶解療法の治療有効性が示されています。

2. 年齢の上限を制限しなくてもよいか検討すること。

【回答】

わが国のrt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針第二版(2012年10月公表)では、発症時刻確定脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の適応外項目に年齢の規定がないため、本試験の適応外項目でも年齢の上限を設定していません。例えば80歳超の高齢者に対する血栓溶解療法の治療効果は、80歳以下患者への同療法の効果と比べる

と劣りますが、80 歳超患者への標準治療に比べると良好な傾向を認めることが、欧州の IST-3 試験（IST-3 collaborative group: Lancet 2012;379:2352-2363）でも報告されています。

3. 主要評価項目 mRS や割付因子 NIHSS の定義を実施計画書内に記載すること。

【回答】

先進医療実施届出書 11 頁に記載した説明内容を、少し簡略化して、計画書 31 頁に資料として追記いたしました。

4. 適格基準を満たしたとしても、対象集団のばらつきが大きいことは予想されうる。NIHSS を割付因子に用いているが、これに加えて、DWI-FLAIR ミスマッチの有無や、発症時刻不明の理由（睡眠時発症／失語または意識障害）を割付因子に加えることを考慮すること。

【回答】

比較的少数の対象症例に対して複数の割付因子を設定した結果、かえって背景要因に群間差を生じた国内多施設共同臨床試験を近年経験いたしましたので（CATHARSIS [Cilostazol-Aspirin Therapy Against Recurrent Stroke with Intracranial artery Stenosis] 試験、165 例を 2 群に分ける、別添資料 4）、本試験ではもっとも転帰に影響を与える因子を一つ、割付要因に設定するのが適切であろうと考え、NIHSS を選びました。なお、本試験の登録患者は、全例が DWI-FLAIR ミスマッチを有するので、この項目は割付因子に用いられません。

5. mRS は多くの試験で主要評価項目に採用されている標準的な指標であるが、定義を見る限り、客観的評価は難しいと考えられる。試験実施計画書 p. 19 に「mRS の評価は割付群を知らない医師が行う」とのみ記載されているが、もう少し詳しく評価の手順やその妥当性について加筆すること。

【回答】

mRS は静注血栓溶解療法に関する過去の大規模臨床試験や、Wake-Up 試験などの現在進行中の発症時刻不明脳梗塞への臨床試験の大半に、主要評価項目として用いられていま

す。日本語版 mRS においてもその信頼性についての検討がなされており、評価者間一致性（級内相関係数 0.947）、評価の再現性（0.865）ともにきわめて高いことが報告されていますので（篠原幸人ら：脳卒中. 2007;29:6-13、別添資料 5）、是非この尺度を用いて試験を進めたいと考えます。

mRS の評価を訓練し技術認定するコンピュータープログラムがあり、本試験に参加する研究者にはこの認定を受けていただくことを、決めています。

試験実施計画書 19 頁に、以下のように加筆しました。

「7-2-5. 90 日後または中止時における評価

mRS を評価する。この評価は、被験者がどの群に割り付けられたかを知らされていない医師が行う。評価を担当する医師は、mRS の評価を訓練し技術認定するコンピュータープログラムの認定を、あらかじめ受ける。なお、日本語版 mRS においてもその信頼性についての検討がなされており、評価者間一致性（級内相関係数 0.947）、評価の再現性（0.865）ともにきわめて高いことが報告されている[文献 21]。

この評価時点までに発生した全ての有害事象を、記録する。」

6. 症例数計算の根拠にある「本試験の効果比が先行する試験の効果比より少なくとも 0.5 以上であること」の部分詳しく記載すること。

【回答】

症例数の設定根拠の記載が大変にわかりにくく、申し訳ありません。改めて症例数の算出についてここに説明させていただきます。

日本人におけるアルテプラゼ静注療法を用いた介入群と標準内科治療群の効果をそれぞれ $P_T^{(J)}$ と $P_C^{(J)}$ 、外国におけるアルテプラゼ静注療法を用いた介入群と標準内科治療群の効果をそれぞれ $P_T^{(W)}$ と $P_C^{(W)}$ とします。今回の症例数の計算に用いた検定の仮説としては、次のものを考えています。

$$\left\{ \begin{array}{l} H_0: \left(\frac{P_T^{(J)}}{P_C^{(J)}} \right) / \left(\frac{P_T^{(W)}}{P_C^{(W)}} \right) \leq 0.5 \\ H_1: \left(\frac{P_T^{(J)}}{P_C^{(J)}} \right) / \left(\frac{P_T^{(W)}}{P_C^{(W)}} \right) > 0.5 \end{array} \right. \quad \text{あるいは同等に} \quad \left\{ \begin{array}{l} H_0: \ln \left[\left(\frac{P_T^{(J)}}{P_C^{(J)}} \right) / \left(\frac{P_T^{(W)}}{P_C^{(W)}} \right) \right] \leq \ln(0.5) \\ H_1: \ln \left[\left(\frac{P_T^{(J)}}{P_C^{(J)}} \right) / \left(\frac{P_T^{(W)}}{P_C^{(W)}} \right) \right] > \ln(0.5) \end{array} \right.$$

上記の仮説の評価において、既出の試験成績や先行する海外の臨床試験から、本試験に

おけるアルテプラザー静注療法を用いた介入群と標準内科治療群の効果それぞれを30%と20%と仮定し、また同様に海外の臨床試験の参照値として介入群と標準内科治療群の効果をそれぞれ30%と20%と設定しました。そして、本試験における効果比の対数 $\ln(P_T^{(J)}/P_C^{(J)})$ が海外試験の参照の効果比の対数 $\ln(P_T^{(J)}/P_C^{(J)})$ よりも少なくとも $\ln(0.5)$ よりも大きいことを示すために必要とされる症例数を計算しました。ここで、海外試験の参照の効果比よりも少なくとも0.5よりも大きいとしたのは、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「国際共同試験に関する基本的考え方について」(薬食審査発第0928010号・平成19年9月28日)の事項6の方法1にある一般的な値として推奨されている0.5を参考としました。検出力を90%、片側検定の有意水準を0.025として、上記の仮説を評価するための必要とされる最小症例数1群139例と計算されました。

なお、この139例のもとで、本試験における介入群と標準内科治療群の効果の比較について、仮説 $H_0: (P_T^{(J)}/P_C^{(J)}) \leq 1$ 対 $H_1: (P_T^{(J)}/P_C^{(J)}) > 1$ に基づき有意水準0.025のもとで評価する場合の検出力は約50%と計算されることから、信頼係数0.95で本試験における介入群と標準内科治療群の効果比を推定できる症例数であると考えられます。

以上をもって、本試験の症例数を設定しました。計画書22頁の「目標被検者数の設定根拠」を、下線部のように加筆しました。

根拠： 本試験では、睡眠中発症および発症時刻不明の急性期脳梗塞患者におけるアルテプラザー静注療法を用いた介入群でのmRSを0-1とする臨床的改善が、対照群(標準内科治療群)に比べてどの程度まで優れているかを評価することが主目的である。将来的に現在進行中の海外の臨床試験(Wake-Up [17]、WASSABI [18]、WUS-rTPA [19]：いずれも詳細は「1-4. 進行中の臨床試験」を参照)と統合解析を行い、介入による優越性を検討することを考慮し、症例数を設計する。表2の既出研究でのmRS 0-1、0-2の頻度は研究間でばらつきがあるが、大まかに纏めると介入群対対照群でmRS 0-1を約30%対約20%、mRS 0-2を約40%対約30%である。これらの既出の試験成績や先行する海外の臨床試験から、本試験におけるアルテプラザー静注療法を用いた介入群と標準内科治療群の効果それぞれを30%と20%と仮定する。また、海外の臨床試験の参照値として介入群と標準内科治療群の効果をそれぞれ30%と20%とし、本試験における効果比(介入群/標準内科治療群)が海外試験の参照の効果比よりも少なくとも0.5よりも大きいであることを示すために必要とされる症例数

は、検出力 0.9、有意水準 0.025 (片側検定) のもとで 1 群 139 例と算出される。中止・脱落を約 10% として、各群 150 例、合計で 300 例を組み入れ目標症例数とする。

7. 海外と国内で使用されている試験薬の用量や出血性リスクは異なることから、安全性に鑑み、以下の点を考慮すること
- i) 厳格な中止基準を設定すること。
 - ii) 中間解析を実施し、無効中止の基準設定を考慮すること。実施しない場合はその理由を記載すること。

【回答】

i) 試験の中断・中止基準の詳細を、症候性頭蓋内出血、大出血、死亡の 3 つの項目に分け、THAWS 安全性評価基準に詳しく記載しています。試験実施計画書 20 頁に、この点を以下のように加筆いたしました。

「7-3-1. 試験の中断

試験実施中に、安全性評価基準に詳記した症候性頭蓋内出血、大出血、死亡の発生頻度が一定の割合を超えた際などに、独立安全性評価委員会は試験の中断・中止や試験計画の変更を勧告する。安全性その他の問題に関連して、独立安全性評価委員会あるいは施設の倫理委員会等より試験中断の勧告が出た場合、運営委員会は全ての実施医療機関における新規被験者の組み入れを中断し、その旨を各実施医療機関の研究責任者を通じ医療機関の長に報告する。」

ii) 安全性評価基準に書きましたように、150 例の登録が完了した時点で安全性の群間比較を行い、必要に応じて試験中止や試験計画変更を検討します。しかしながら、有効性（有効中止・無効中止）を調べる中間解析は、今回予定していません。その理由として、コメント 6 への回答にも書きましたように、この臨床試験は単体で血栓溶解療法の有効性を証明するよりも、将来的に現在進行中の海外の臨床試験（Wake-Up 試験）と統合解析を行い、介入による優越性を検討することを考慮し、症例数を設計しています。したがって、本試験のみの中間解析（症例数 150 例程度）で、有効・無効を判定する意義が乏しく思えます。また無効中止を調べる中間解析を行うためには、統計解析上症例数を現在の 300 例から 340 例以上に増やす必要が生じますが、現在の試験規模をこれ以上拡大することを下記の諸事情で困難と考えております。

今までに脳梗塞患者への血栓溶解療法の有効性を証明した海外の NNDS rt-PA 試験は 624

例、ECASS-3 試験は 821 例の患者数で施行されました。今回発症時刻不明脳梗塞患者に対して海外で行われる Wake-Up 試験では、欧州連合の多施設が参加し、総数 800 例を 2 群に分けて試験を行う予定です。本試験も単独で被験薬の有効性を証明するためには、本来であれば 800 例程度の症例数設定が必要で、このような規模ではじめて有効・無効を判定する中間解析も遂行する意義が生じると考えます。本試験単独で、このような多数例の症例数設定が困難である事情を、ご説明申し上げます。

脳梗塞患者の超急性期血栓溶解療法を検討する緊急試験は、慢性期試験と比べて症例数確保が難しく、国内で行われた脳梗塞血栓溶解療法に関する過去最大の企業治験(J-ACT)でさえ症例数は 103 例で、その成績と海外の先行試験の成績とを合わせて解釈し、血栓溶解療法の国内承認に至った経緯があります。申請者も、当初は国内のみで十分な症例を集めるのは困難と考え、海外の臨床試験(Wake-Up 試験、および発症時刻不明脳梗塞と発症後 9 時間までの脳梗塞患者を対象とした EXTEND 試験)に国内多施設が参加する形態を模索しました。しかしながら国内外でのアルテプラゼ投与量の違いから参加できず、国内単独の試験を組むに至った経緯があります。上記のように患者登録が比較的困難な脳梗塞超急性期試験で、現在の規模を超えて試験計画を組むことは、実現性に問題が生じると考えます。また被験薬のアルテプラゼは製造販売企業から無償提供されますが、その提供本数には限度があることも、症例数を増やせない理由の一つです。将来的に国内で発症時刻不明脳梗塞患者へ血栓溶解療法を適応拡大するために、現在実行し得る最良の策として本試験を企画いたしております。

本試験では画像所見に基づいて慎重に適応患者を選び、安全性に十分に配慮して試験を進めます。このように安全性を重視しながら 300 例の試験を完遂し、海外試験との統合解析を行って、適応拡大を検討する際の国内資料としたいと考えております。

8. 同意説明文書の「2. 予想される不利益」において、発症時刻を特定今回のような方法で、発症時刻を特定できない患者さんに tPA 治療を行った研究結果でを行った研究結果での発生頻度は 3.6 ~6.3 %と報告されています。と記載があり、使用指針に準じた脳梗塞発症 4.5 時間以内の使用とくらべて、むしろ発生頻度は低く見積もられており、読者は不利益と感じない可能性がある。適切に記載すること。

【回答】

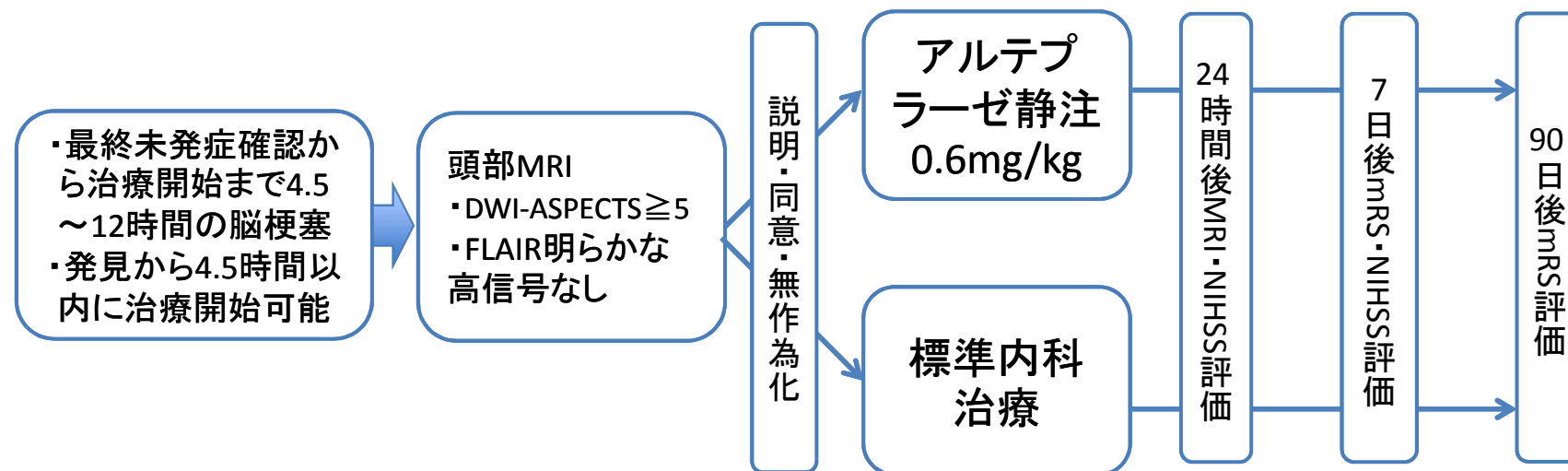
発症時刻を特定できない患者での症候性頭蓋内出血の発症率が、使用指針に準じた脳梗塞発症 4.5 時間以内の tPA の使用における発症率と比べて同等ないし低めに報告されて

いるのは、適切な患者選択に基づいて既出研究が行われた結果と考えます。同意説明文書の該当箇所を、以下のように修正いたしました。

「使用指針に準じた脳梗塞発症 4.5 時間以内の tPA の使用では、このような症状の悪くなる頭蓋内出血の発生頻度は 3.3~8.6%と報告されています。今回のような方法で、発症時刻を特定できない患者さんに tPA 治療を行った研究結果での発生頻度は 3.6~6.3%と報告されています。このように、適切に治療の対象となる患者さんを選ぶことによって、頭蓋内出血の発症率を使用指針に則った治療の場合と同じ程度に保つことが出来ます。ただし一定の割合で頭蓋内出血が起こることに変わりはないので、治療後に綿密な診察や画像検査を行い、出血を見逃さないようにします。

治療中に有害事象（あなたの健康に差し障る出来事）が起こった場合は、あなたの安全を最優先した対処を行います。」

睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験



本試験の目的

睡眠中発症および発症時刻不明の急性期脳梗塞患者に対する、アルテプラーゼ静注血栓溶解療法の有効性と安全性を確かめる。

【主要評価項目】試験開始90日後の日常生活完全自立 (modified Rankin Scale (mRS) 0-1) の割合

【副次評価項目】試験開始24時間後、7日後におけるNIHSS値のベースラインからの変化、試験開始90日後のmRS 0-2の割合、試験開始90日後のmRSのシフト解析による評価

予定介入症例数: 300例 (アルテプラーゼ群150例、標準治療群150例)、

登録期間: 約3年 (承認～2017年3月)

追跡期間: 治療後3ヶ月

総研究期間: 約3年

薬事承認申請までのロードマップ(先進医療B)

試験薬:アルテプラーゼ(製品名:アクチバシン、グルトパ)

高度医療での適応疾患:頭部MRIでDWI・FLAIRミスマッチを認める

睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞

臨床研究

Choら(韓国):発見(起床)後6時間以内に治療開始可能で、初回頭部MRIでDWI病変が一側中大脳動脈領域の半分未満、拡散灌流ミスマッチが20%超でFLAIRで明確な病変が同定できない発症時刻不明脳梗塞患者32例に、rt-PA静注ないし血管内治療を行った。症候性頭蓋内出血(sICH)は6.3%に生じ、完全自立を示すmRS 0-1を37.5%、mRS 0-2を50%に認め、発症時刻確定脳梗塞患者への既報の成績と同等と評価した。

RESTORE試験(韓国):発見(起床)後6時間以内に治療開始可能で、初回頭部MRIでDWI病変が広汎でなく、拡散灌流ミスマッチが20%超でFLAIR病変がDWI病変より小さい発症時刻不明脳梗塞患者83例に、rt-PA静注(発見3時間以内)ないし血管内治療を行った。sICHは3.6%に生じ、3か月後にmRS 0-1を28.9%、mRS 0-2を44.6%に認めた。別に前向きに登録した未治療者と比べて有意な転帰改善を認めた。

Aokiら(日本):発見(起床)後3時間以内に治療開始可能で、DWI-FLAIRミスマッチを有する10例に、rt-PA静注療法を行い、うち5例に7日後のNIHSS値10点以上の改善を認め、また3か月後にmRS 0-1を3例(30%)、mRS 0-2を4例(40%)に認めた。症例を追加して20例について行われた報告では、sICHはなく、mRS 0-1を33%、mRS 0-2を47%に認めた。

先進医療B

- 試験名:睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験
- 試験デザイン:第Ⅲ相多施設共同無作為化オープンラベル臨床試験
- 期間:2013年9月頃~2017年3月
- 被験者数:300例
- 方法:無作為にアルテプラーゼ静注群と標準内科治療群に1:1に割付
- 評価項目:試験開始90日後の完全自立(mRS0-1)がアルテプラーゼ投与により約10%増加する
- 現在進行中の下記臨床試験との統合解析を予定する

薬事適応追加承認申請

欧米での現状

薬事承認:発症3時間以降のアルテプラーゼ使用は米国無、欧州4.5時間まで有

ガイドライン記載:米国、欧州ともに4.5時間まで推奨

進行中の臨床試験:AWOKE(20例)、SAIL-ON(20例)、Wake-Up(800例)、Wake-Up Stroke(40例)、WASSABI(90例)、WUS-rTPA(120例)

当該高度医療における

選択基準:①急性期脳梗塞、②インフォームドコンセント、③20歳以上、④発症時刻不明、⑤最終未発症確認時刻から治療開始可能時刻まで4.5時間超12時間以内、⑥発見から4.5時間以内に治療開始可能、⑦拡散強調画像でのASPECTS ≥ 5 、⑧FLAIRで明らかな高信号病変の不在、⑨治療前NIHSS 5~25

除外基準:①発症前mRS > 1 、②アルテプラーゼ静注療法適正治療指針での適応外症例、③MR検査不能の患者(MR非対応ペースメーカーの装着など)、④小脳ないし脳幹に広汎な早期虚血変化を有する患者、⑤試験期間中に頭部・頸部の手術や血管内治療を予定している患者、⑥妊婦、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者、⑦その他、試験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した患者

予想される有害事象:症候性頭蓋内出血($< 10\%$)など通常アルテプラーゼに準じる

【別添 1】「睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験」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：

睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞で、頭部 MRI 検査所見で発症から 4.5 時間以内の可能性が高いと推測され、頭蓋内出血の危険性が低い患者

効能・効果：

現在までの治療では効果があまり期待出来なかった睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞で、静注療法により 3 ヶ月後の modified Rankin Scale (mRS : 11 頁に詳記) 0~1 (後遺症なしか軽微な後遺症で完全自立) の割合が通常治療群よりも 10%程度増えることが期待される (10 頁表および「根拠」の記載内容参照)。これにより対象となる症例の生命予後が改善するのみでなく、要介護となる後遺症を抱えた症例が減少し、医療費や介護費の抑制に繋がる可能性がある。既にこの治療法は発症 4.5 時間以内の虚血性脳卒中に対して保険診療下に行われており、血管内治療設備などの新規設備投資を必要とせず、多くの脳卒中診療施設で導入可能であることも医療経済的にメリットがある。

根拠：

【背景】

現在の超急性期脳梗塞治療において、発症から治療開始までの経過時間が非常に重要である。標準治療である rt-PA を用いた静注血栓溶解療法は「rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針 第二版 (日本脳卒中学会)」で発症から 4.5 時間以内に、また血栓回収機器を用いた機械的再開通療法は「Merci リトリーバー適正治療指針 (日本脳卒中学会)」および「Penumbra 適正治療指針 (日本脳卒中学会)」で発症から 8 時間以内に治療を始めるよう、強く推奨されている。これは、発症から治療開始までの時間が脳虚血の侵襲の程度に良く相関し、制限時間を超えてから超急性期治療を行った場合、脳虚血部位からの二次的な症候性頭蓋内出血 (symptomatic intracerebral hemorrhage: sICH) が生じる危険が高まることによる。このような治療体制において、正確な症状の発現時刻が分からない脳梗塞患者は、上記の超急性期治療の対象となり得ない。

発症時刻不明の脳梗塞には、睡眠から覚醒した際に本人または周囲の者が症状に気づく場合 (睡眠時発症脳梗塞) と、日中の発症であるが失語や意識障害のために本人が発症時刻を伝えられない場合とがある。これらの発症時刻不明脳梗塞は、脳梗塞患者全体の約 1/4 を占める (21 頁文献 4~6)。国立循環器病研究センターに 2011~2012 年に入院した全脳梗塞 1214 例中 502 例 (41%) が、発症時刻を特定できなかった (発症後短時間での発見と思われる症例を含む)。発症時刻不明脳梗塞患者と発症時刻確定脳梗塞患者の臨床像や重症度、転帰の違いに関しては、諸説があるが、前者は後者と同等、ないし後者に比べてより重症で転帰も不良であるとの報告が多い。上述した国立循環器病研究センターでの 502 例のうち、最終未発症確認時刻から治療開始可能時刻まで 4.5 時間超 12 時間以内で発

見後 3.5 時間以内に来院し臨床情報や画像所見に rt-PA 静注療法の適応外項目を含まない 52 例（女性 32 例、75±18 歳）においては、来院時 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS : 11 頁に詳記) 中央値 13、発症 3 か月後の完全自立 (mRS 0-1) は 11 例 (21%)、機能的自立 (mRS 2) を含めた自立は 16 例 (31%)、高度機能障害ないし死亡 (mRS 4-6) は 28 例 (54%) と、転帰不良例が多かった。この 52 例を起床時発見例 24 例（女性 17 例、75±22 歳）と日中発見例 28 例（女性 15 例、76±13 歳）に分けると、来院時 NIHSS 中央値は 15.5 対 11、発症 3 か月後の mRS 0-1 は 21%対 21%、mRS 0-2 は 25%対 36%、mRS 4-6 は 67%対 43%で、前者がより重症で転帰不良な傾向が見られた。

発症時刻不明の脳梗塞においては、本人が発症していない状態を確認できた最終時刻をもって、発症時刻とみなす。すなわち、前夜 21 時に就床した患者 A が、翌朝 6 時に起床して麻痺に気づき、7 時に来院したときには、既に最終未発症確認時刻から 10 時間が経過し、rt-PA 静注療法や機械的再開通療法の適応とならない。しかしながら、睡眠中の脳梗塞発症は、概して起床直前、少なくとも起床前 1 時間以内であろうと推察されている。それを示唆する証拠として、睡眠時発症脳梗塞患者と発症時刻確定脳梗塞患者の初療時 CT や MRI での早期虚血変化所見に差が見られないこと、血圧値や交感神経活動、エピネフリン等の代謝、凝固線溶能等に日内較差があり、起床時にこれらが亢進すること等が挙げられる。この推察が正しければ、例示した患者 A は来院時点で発症後長くとも 2 時間以内であったと推測され、rt-PA 静注療法の適応を有することになる。したがって、発症時刻不明脳梗塞患者のなかに、本来 rt-PA 静注療法に適う者が多く存在すると言えよう。

問診で発症時刻を特定できない患者の発症時刻を推定する手段に、頭部 MRI が挙げられる。MRI の各種撮像法のうち、拡散強調画像 (diffusion weighted image: DWI) が発症後 1 時間以内の早期虚血変化も描出できるのに対して、fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像は 3 時間以内の早期虚血変化を同定し難いとされるので、両者の陽性所見の差をもって発症時間が 3 時間以内か否かを予測できるかもしれない(21 頁文献 10)。また灌流画像 (perfusion weighted image: PWI) で描出される灌流異常域と DWI 陽性所見の差を持って、虚血変化を呈していない可逆性の灌流異常域、いわゆる虚血性ペナンプラとみなすことが多く、発症時刻が特定できなくても DWI 所見が大きくなり、かつ DWI-PWI のミスマッチ領域が一定の範囲で存在すれば、rt-PA 静注療法の適応となり得るかもしれない。

【後方視的研究】

Barreto らは発見 (起床) 後 3 時間以内に治療開始可能で、初回頭部 CT での早期虚血変化が一側中大脳動脈領域の 1/3 未満である発症時刻不明脳梗塞患者 46 例に、rt-PA 静注ないし局所動注を行った。治療後の sICH 発症率は 4.3%であった。初期重症度で調整した後の転帰良好例 (mRS 0-2 : 機能的自立を含めた自立例) の割合は 28%で、非治療者での 13%より有意に多かった半面、重症例が多いために死亡率もまた高かった (15%対 0%)。またこの成績は、3 時間以内に rt-PA 静注療法を行った発症時刻確定脳梗塞患者の成績と同程度であった。

Cho らは、発見 (起床) 後 6 時間以内に治療開始可能で、初回頭部 MRI で DWI 病変が一側中大脳動脈領域の半分未満、DWI-PWI ミスマッチが 20%超で FLAIR で明確な病変が

同定できない発症時刻不明脳梗塞患者 32 例に、rt-PA 静注ないし血管内治療を行った。sICH は 6.3%に生じ、完全自立を示す mRS 0-1 を 37.5%、mRS 0-2 を 50%に認め、発症時刻確定脳梗塞患者への既報の成績と同等と評価した。

【前方視的研究】

韓国で行われた Reperfusion therapy in unclear-onset stroke based on MRI evaluation (RESTORE) 試験では、発見（起床）後 6 時間以内（ただし rt-PA 静注に関しては 3 時間以内）に治療開始可能で、初回頭部 MRI で DWI 病変が広汎でなく（一側中大脳動脈領域の 1/3 以下など）、DWI-PWI ミスマッチが 20%超で FLAIR 病変が DWI 病変より小さい発症時刻不明脳梗塞患者 83 例に、rt-PA 静注ないし血管内治療を行った。sICH は 3.6%に生じ、3 か月後に mRS 0-1 を 28.9%、mRS 0-2 を 44.6%に認め、この試験と別に前向きに登録した未治療者と比べて有意な転帰改善を認めた。

わが国では Aoki らが単施設で、発見（起床）後 3 時間以内に治療開始可能で、DWI-FLAIR ミスマッチを有する 10 例に、rt-PA 静注療法を行い、うち 5 例に 7 日後の NIHSS 値 10 点以上の改善を認め、また 3 か月後に mRS 0-1 を 3 例（30%）、mRS 0-2 を 4 例（40%）に認めた。同施設での症例を追加して、DWI-FLAIR ミスマッチを有する 20 例について行われた報告では、sICH は 1 例も起こらず、mRS 0-1 を 33%、mRS 0-2 を 47%に認めた。

既出の研究における有効性、安全性の情報を、表に纏める。

表. 既出研究における有効性、安全性の情報

研究者	治療	sICH	mRS 0-1	mRS 0-2	死亡
Barreto ら	IV/IA rt-PA	4.3%	14%	28%	15%
	標準治療	0	6%	13%	0
Cho ら	IV rt-PA or IA uro inase	6.3%	37.5%	50%	-
RESTORE 試験	IV rt-PA or 血管内治療	3.6%	28.9%	44.6%	-
	標準治療	-	-	32.7%	-
Aoki ら	IV rt-PA	0	33%	47%	13%
申請者ら	標準治療	-	21%	31%	8%

【進行中の臨床試験】

渉猟し得る範囲で、現在発症時刻不明脳梗塞患者に対象を限定した前向き試験が 6 件（AWOKE, SAIL-ON, Wake-Up, Wake-Up Stroke, WASSABI, WUS-rTPA）、対象の一部に発症時刻不明脳梗塞患者を含む前向き試験が 4 件（DAWN, DIAS-3/4, EXTEND, MR Witness）進行中である。このうち、対象患者を 2 群ないし 3 群に無作為化割り付けした 3 試験（Wake-Up, WASSABI, WUS-rTPA）を紹介する。

Wake-Up (Efficacy and Safety of MRI-based Thrombolysis in Wake-Up Stroke)はドイツなど欧州を中心に行われる第Ⅲ相実薬偽薬比較試験で、800 例を目標に 2012 年から患者登録が始まっている。対象は最終未発症確認時刻から 4.5 時間を超え、発見（起床）後 4.5 時間以内に治療開始可能であり、かつ頭部 MRI で DWI-FLAIR ミスマッチを有する患者である。実薬群はアルテプラゼによる静注血栓溶解療法である。主要評価項目は 90

日後の mRS 0-1 と mRS 4-6 の割合、および死亡率である。

WASSABI (Wake-Up Symptomatic Stroke - Benefit of Intravenous Clot Busters or Endovascular Intervention)は米国を中心に行われる第Ⅱ相 3 群間比較試験で、90 例を目標に 2011 年から患者登録が始まっている。対象は最終末発症確認時刻から 24 時間以内で、頭部 CT で広汎な早期虚血変化を有さず (Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score [ASPECTS] 7 以上) で、CT 灌流画像でミスマッチを有する患者である。アルテプラゼによる静注血栓溶解療法群、血管内治療群、抗血小板薬とスタチンを用いた標準治療群に分ける。主要評価項目は 90 日後の mRS である。

WUS-rTPA (Randomized,controlled,open study to evaluate the response to r-TPA therapy vs clinical standard therapy in patients affected by ictus at awakening coming in ER within 3 hours from symptoms compare)はイタリアを中心に行われる第Ⅱ相実薬標準治療比較試験で、120 例を目標に 2010 年から患者登録が始まっている。対象は発見 (起床) 後 3 時間以内に治療開始可能であり、頭部 CT の ASPECTS 7 以上の患者である。アルテプラゼによる静注血栓溶解療法群と標準内科治療群とに分ける。主要評価項目は 90 日後の mRS 0-2 である。

これらのことから、睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者であっても、MRI 画像所見から適切な患者を選択し、従来の血栓溶解療法で生じうる頭蓋内出血の頻度を増加させることなく、再灌流治療の恩恵の結果、QOL やそれに続く死亡率改善に寄与すると考えられる。

【参考資料： modified Rankin Scale (mRS)】

0. まったく症候がない
1. 症候はあっても明らかな障害はない：日常の勤めや活動は行える
2. 軽度の障害：発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える
3. 中等度の障害：何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える
4. 中等度から重度の障害：歩行や身体的要求には介助が必要である
5. 重度の障害：寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする
6. 死亡

【参考資料： National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)】

以下の神経学的所見を、42 点満点で評価する。

[意識水準]

気管挿管、言語的障壁あるいは口腔の外傷などによって評価が妨げられたとしても、患者の反応をどれか一つに評価選択すること。痛み刺激を加えられた際に患者が反射的姿勢以外には全く運動を呈さない場合のみ 3 点とする。

0：完全に覚醒。的確に反応する

1：覚醒していないが簡単な刺激で覚醒し、命令に答えたり、反応したりできる

2：注意を向けさせるには繰り返す刺激が必要か、あるいは意識が混濁していて(常同的ではない)運動を生じさせるには強い刺激や痛み刺激が必要である

3：反射的運動や自立的反応しかみられないか、完全に無反応、弛緩状態、無反射状態である

[質問]

検査日の月名および年齢を尋ねる。返答は正解でなければならず、近似した答えは無効。失語症、混迷の患者は 2 点。気管内挿管、口腔外傷、強度の構音障害、言語的障壁あるいは失語症によらない何らかの問題のために患者が話すことができなければ、1 点とする。最初の応答のみを評価し、検者は言語的あるいは非言語的のてがかりを与えてはならない。

0：両方の質問に正解 1：一方の質問に正解 2：両方とも不正解

[命令]

開閉眼を命じ、続いて手の開閉を命じる。もし手が使えないときは他の 1 段階命令に置換可。実行しようとする明らかな企図は見られるが、筋力低下のために完遂できないときは点を与

える。患者が命令に反応しないときはパントマイムで示す。外傷、切断または他の身体的障害のある患者には適当な1段階命令に置き換える。最初の企図のみを評価する。

0：両方とも可能 1：一方だけ可能 2：両方とも不可能

[注 視]

水平運動のみ評価。随意的あるいは反射的(oculocephalic)眼球運動を評価。カロリックテストは行わない。共同偏視を有しているが、随意的あるいは反射的にこれを克服可能なら1点、単一のIII、IV、VIの麻痺を有するときは1点とする。すべての失語症患者で評価可能である。眼外傷、眼帯、病前からの盲、あるいは他の視野視力障害を有する患者は反射的運動あるいは適切な方法で評価する。視線を合わせ、患者の周りを横に動くことで注視麻痺の存在を検知できることがある。

0：正常

1：注視が一側あるいは両側の眼球で異常であるが、固定した偏視や完全注視麻痺ではない

2：「人形の目」手技で克服できない固定した偏視や完全注視麻痺

[視 野]

対座法で評価する。視野(上下1/4)で動かしている指あるいはthreatで検査する。患者を励ましてよいが、動いている指の方を適切に向くのなら0点、一側眼の盲や単眼の場合は健常側の視野を評価する。1/4盲を含む明らかな左右差が認められた時のみ1点。もし全盲であればどのような理由であっても3点とする。

0：視野欠損なし 1：部分的半盲 2：完全半盲 3：両側性半盲(皮質盲を含む)

[麻痺-顔]

歯を見せるか笑ってみせる、あるいは目を閉じるように命じるかパントマイムで示す。反応の悪い患者や理解力のない患者では痛み刺激に対する顔面の左右差でみる。顔面外傷、気管内挿管、包帯、あるいは他の身体的障壁のため顔面が隠れているときは、できるだけこれらを取り去って評価する。

0：正常な対称的な動き 1：鼻唇溝の平坦化、笑顔の不对称 2：顔面下半分の完全あるいはほぼ完全な麻痺 3：顔面半分の動きがまったくない。

[麻痺-上肢]

上肢は90°(座位)または45°(仰臥位)に置く。失語症患者には声やパントマイムで示すが、痛み刺激は用いない。最初是非麻痺側から評価する。切断肢や肩の癒合があるときは9点とする。検者は9点とつけた理由を明記しておく。

0：90°(45°)に10秒間保持可能 1：90°(45°)に保持可能も、10秒以内に下垂。ベッドを打つようには下垂しない 2：重力に抗せるが、90°(45°)まで挙上できない 3：重力に抗せない。ベッド上に落ちる 4：全く動きが見られない 9：切断、関節癒合

[麻痺-下肢]

下肢は30°(必ず仰臥位)に置く。失語症患者には声やパントマイムで示すが、痛み刺激は用いない。最初是非麻痺側から評価する。切断肢や股関節の癒合があるときは9点とする。検者は9点とつけた理由を明記しておく。

0：30°を5秒間保持可能 1：30°を保持可能も、5秒以内に下垂。ベッドを打つようには下垂しない 2：重力に抗せるが、落下する 3：重力に抗せない。即座にベッド上に落ちる 4：全く動きが見られない 9：切断、関節癒合

[運動失調]

指-鼻-指試験、踵-膝試験は両側で施行。開眼で評価し、視野障害がある場合は、健側の視野で評価する。筋力低下の存在を割り引いても存在するときのみ陽性とする。理解力のない患者、片麻痺の患者は0点、切断肢や関節癒合が存在する場合、9とする。検者は9点とした理由を明記する。全盲の場合は伸展位から鼻に触れることで評価する。

0：なし 1：1肢に存在 2：2肢に存在 9：切断、関節癒合

[感 覚]

知覚または検査時の痛みに対する顔面、あるいは意識障害や失語症患者での痛み刺激からの逃避反応により評価する。半側感覚障害を正確に調べるのに必要な多くの身体部位(前腕、下肢、体幹、顔面)で評価すること。重篤あるいは完全な感覚障害が明白に示された時のみ2点を与える。従って、混迷あるいは失語症患者は1点または0点となる。脳幹部脳血管障害で両側の感覚障害がある場合、2点とする。無反応、四肢麻痺の患者2点とする。昏睡患者は2点とする。

0：正常 1：痛みを鈍く感じるか、あるいは痛みは障害されているが触られていることはわかる 2：触られていることもわからない。

[言 語]

これより前の項目の評価を行っている間に言語に関する多くの情報が得られている。絵カードの中で起こっていることを訪ね、呼称カードの中の物品名を言わせ、文章カードを読ませる。言語理解はここでの反応およびこれ以前の評価時の命令に対する反応から判断する。もし、視覚障害によってこの検査ができないときは、手の中に置かれた物品の同定、復唱、発話を命ずる。挿管されている患者は書字するようにする。混迷や非協力的患者でも評価をし、昏睡患者、患者が完全に無言か1段階命令にまったく応じない場合は3点とする。

0：正常

1：明らかな流暢性・理解力の障害はあるが、表出された思考、表出の形に重大な制限を受

けていない。しかし、発語や理解の障害のために与えられた材料に関する会話が困難か不能である。患者の反応から答えを同定することが可能。

2：コミュニケーションは全て断片的な表出からなり、検者に多くの決めつけ、聞き直し、推測が必要。交換される情報の範囲は限定的で、コミュニケーションに困難を感じる。患者の反応から答えを同定することが不可能。

3：有効な発語や聴覚理解は全く認められない。

[構音障害]

もし患者が失語症でなかったら、前出のカード音読や単語の復唱をさせることから適切な発話の例を得なければならない。もし患者が失語症なら、自発語の構音の明瞭さを評価する。挿管、発話を妨げる他の身体的障壁があるときは9点とする。検者は9点とつけた理由を明記しておく。患者にこの項目の評価の理由を告げてはならない。

0：正常 1：少なくともいくつかの単語で構音が異常で、悪くとも何らかの困難は伴うものの理解し得る 2：構音異常が強く、検者が理解不能である 9：挿管、身体的障壁

[消去現象と無視]

これより前の項目を評価している間に無視を評価するための十分な情報を得られている。もし2点同時刺激を行うことを妨げる様な重篤な視覚異常がある場合、体性感覚による2点同時刺激で正常なら評価は正常とする。失語があっても両側に注意を向けているようにみえるとき、評価は正常とする。視空間無視や病態失認の存在は無視の証拠としてよい。無視は存在したときのみありと評価されるので、評価不能はありえない。

0：正常

1：視覚、触覚、聴覚、視空間、あるいは自己身体に対する不注意。1つの感覚様式で2点同時刺激に対する消去現象

2：重度の半側不注意あるいは2つ以上の感覚様式にたいする消去現象。一方の手を認識しない、または空間の一侧にしか注意を向けない

【別添2】「睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験」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】

1. 急性期脳梗塞と診断された患者
2. 年齢：20歳以上
3. 性別：男女とも
4. 発症時刻不明
5. 最終未発症確認時刻から治療開始可能時刻まで4.5時間超12時間以内
6. 発見から4.5時間以内に治療開始可能
7. 拡散強調画像での Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS) ≥ 5
8. Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) で初期虚血病変と考えられる明らかな高信号所見の不在
9. 治療前 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) 5~25
10. 本研究への参加について、書面による本人または代諾者の同意が得られている。

【除外基準】

1. 発症前 modified Rankin Scale (mRS) >1
2. アルテプラゼ静注療法適正治療指針第二版での適応外症例
 - i. 非外傷性 ICH の既往
 - ii. 1ヵ月以内の脳梗塞（一過性脳虚血発作を含まない）の既往
 - iii. 3ヵ月以内の重篤な頭部脊髄の外傷あるいは手術の既往
 - iv. 21日以内の消化管あるいは尿路出血の既往
 - v. 14日以内の大手術あるいは頭部以外の重篤な外傷の既往
 - vi. アルテプラゼの過敏症
 - vii. くも膜下出血の合併を疑う例
 - viii. 急性大動脈解離の合併
 - ix. 出血の合併（頭蓋内、消化管、尿路、後腹膜、喀血）
 - x. ベースライン時の収縮期血圧が降圧療法後も185mmHg以上
 - xi. ベースライン時の拡張期血圧が降圧療法後も110mmHg以上
 - xii. 重篤な肝障害の合併
 - xiii. 急性膵炎の合併
 - xiv. ベースライン時の血糖異常（ $<50\text{mg/dl}$ 、または $>400\text{mg/dl}$ ）
 - xv. ベースライン時の血小板 $100,000/\text{mm}^3$ 以下
 - xvi. 抗凝固療法中ないし凝固異常症においてベースライン時の PT-INR >1.7 または aPTT の延長（前値の1.5倍[目安として約40秒]を超える）
3. MR 検査不能の患者（MR 非対応ペースメーカーの装着など）
4. 小脳、脳幹ないし大脳半球の前大脳動脈領域または後大脳動脈領域に広汎な早期虚血変化を有する患者

5. 試験期間中に頭部・頸部の手術や血管内治療を予定している患者
6. 妊婦、授乳中の患者、妊娠している可能性のある患者
7. 余命 6 か月未満と予想される末期の疾患を有する患者
8. その他、試験担当医師が本試験の対象として不相当と判断した患者

**【別添3】「睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験」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

主要有効性評価項目

試験開始 90 日後における mRS を 0~1 とする臨床的改善率

副次有効性評価項目

試験開始 24 時間後、7 日後における NIH Stroke Scale 値のベースライン値からの変化

試験開始 90 日後における mRS を 0~2 とする臨床的改善率

試験開始 90 日後における mRS をシフト解析を用いて評価した臨床的改善率

安全性評価項目

試験開始後 24 時間以内の sICH 発現率

試験期間中の大出血発現率

試験期間中の全死亡

**【別添 4】「睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験」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：先進医療の承認を得てから 2017 年 3 月 31 日まで

予定症例数：300 例

既の実績のある症例数：0 例（ただし、協力医療機関である川崎医大では 20 例の実績あり）

① 有効性が認められた事例: 0 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		

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: 0 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		

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： 本試験では、睡眠中発症および発症時刻不明の急性期脳梗塞患者におけるアルテプラゼ静注療法を用いた介入群での mRS を 0-1 とする臨床的改善が、対照群（標準内科治療群）に比べてどの程度まで優れているかを評価することが主目的である。将来的に現在進行中の海外の臨床試験（Wake-Up、WASSABI、WUS-rTPA）と統合解析を行い、介入による優越性を検討することを考慮し、症例数を設計する。表 2 の既出研究での mRS 0-1、0-2 の頻度は研究間でばらつきがあるが、大まかに纏めると介入群対対照群で mRS 0-1 を約 30%対約 20%、mRS 0-2 を約 40%対約 30%である。既出の試験成績や先行する海外の臨床試験と同様に、本試験においてもアルテプラゼ静注療法を用いた介入群の効果は対照群よりも優れているとの仮定のもとで、本試験における効果比が先行する試験の効果比よりも少なくとも 0.5 以上であることを、検出力 0.9、有意水準 0.025(片側検定)のもとで示すことに必要とされる症例数は、mRS 0-1 を指標とすれば各群 139 例と算出される。中止・脱落を約 10%として、各群 150 例、合計で 300 例を組み入れ目標症例数とする。

海外の危険との統合解析については、とくに現在ドイツを中心に行われている Wake-Up 試験と主な選択・除外基準や評価項目を合わせており、将来の同試験との統合解析が現実的であろうと考える。

【別添5】「睡眠中発症および発症時刻不明の脳梗塞患者に対する静注血栓溶解療法の有効性と安全性に関する臨床試験」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

【研究組入れ手順】

インフォームド・コンセント：通常診療の MRI 検査終了後に選択基準と除外基準を満たす急性期虚血性脳卒中患者に対して、本人または代諾者からインフォームド・コンセントを得る。その後、同意が得られた患者を無作為に rt-PA 投与群と通常治療群に割り付ける。

画像診断：通常診療において、脳梗塞が疑われる患者を標準化された拡散強調画像（DWI）、FLAIR および MR 血管造影（MRA）シーケンスで評価する。可能な場合には灌流画像（PWI）を追加する。

基本情報：すべての登録患者に対して、脳卒中の既往を含む詳細な患者の病歴および併用薬を記録する。標準診療の一環として実施する心電図の結果を記録する。

臨床評価：すべての登録患者に対して、治療前に理学所見を診察する。スクリーニング時に評価した脳卒中重症度（NIHSS）や発症前自立度（mRS）を記録する。

血液検査：すべての登録患者において、スクリーニング時に標準診療の一環として実施した血液検査の結果を記録する。

無作為化：無作為化の被験者として適格な患者を、国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部で開発した 24 時間対応の自動無作為化システムを利用して盲検下で、無作為化し 1：1 の比で rt-PA 投与群と通常治療群に割り付ける。

【試験介入と評価のスケジュール】

試験介入（治療）：標準のガイドラインに従って、治療群に割り付けられた患者に、rt-PA（0.6mg/kg・最大用量 60mg）投与もしくは通常治療を行う。rt-PA は 10%をボーラス投与し、残量を 1 時間かけて投与] を静注する。標準治療どおり、静注の間から静注後にかけて、バイタルサインを記録する。静注開始時刻を記録する。24 時間のバイタルサインを記録する。治療後 24 時間と 7 日後に、NIHSS を評価する。

第 1 日（治療後 22～36 時間またはそれに相当）；画像診断：治療の 22～36 時間後に、頭部 MRI で再度 DWI、FLAIR、MRA、T2*を評価する。**臨床評価：**NIHSS による神経学的評価および機能評価を実施する。**臨床検査：**通常診療として血液検査を行う。**有害事象：**有害事象を記録する。

第 7（±1）日；臨床評価：NIHSS による神経学的評価および機能評価を実施する。**併用薬：**退院時に内服薬を記録する。**有害事象：**有害事象を記録する。

第 90（±14）日後または中止時；臨床評価：神経内科医または訓練を受けた医療従事者が mRS の評価を実施する。**有害事象：**脳卒中の再発に関する情報、死亡の有無を記録する。

予定外の受診；予定外の受診があった場合（例：有害事象のため）は、必要に応じて頭部 CT もしくは MRI と、NIHSS 評価を行う。

試験のスケジュール

評価時点	ベースライン	試験薬 投与開始時	観察期間		
			0 時間後	投与終了 24 時間後	7 日後または 退院時
許容範囲			22~36 時間	±1 日	±14 日
同意取得	✓				
被験者背景	✓				
選択/除外基準	✓				
無作為化	✓				
診察					
NIHSS	✓		✓	✓	
mRS	発症前			✓	✓
身長・体重	✓				
血圧・脈拍	✓	✓	✓		
体温	✓				
臨床検査・画像診断					
血液検査	✓		✓		
尿検査		✓			
12 誘導心電図	✓				
頭部 MRI	✓		✓		
【任意】PWI	(✓)				
ICH 確認画像			✓		
有害事象		✓	✓	✓	✓
試験薬投与		✓			

試験の制約

併用禁止薬は下記のとおりである。ただし、禁止期間についてとくに注釈のない薬剤に関しては、被験薬投与終了後 24 時間以降（対照群においては試験開始後 25 時間以降）または試験中止時以降は、併用薬に関する制限を設けない。

- ✓ 血小板凝集抑制作用を有する薬剤： チクロピジン塩酸塩、シロスタゾール、オザグレール、PGE1 製剤、PGI2 製剤、イコサペント酸エチル、サルポグレラート塩酸塩、ジピリダモール、トラピジル、ジラゼフ塩酸塩、トリメタジジン塩酸塩など
- ✓ 抗凝固薬： ワルファリン、ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、低分子ヘパリン、フォンダパリヌクス、メシル酸ガベキサート、メシル酸ナファモスタット、メシル酸カモスタット、乾燥濃縮人アンチトロンビン III、乾燥濃縮ヒト活性化プロテインC など
- ✓ 血栓溶解薬： ウロキナーゼなど（介入群における試験薬としてのアルテプラナーゼ以外は、試験開始日から試験終了日または中止時まで、使用禁止）

被験薬投与終了後 24 時間以内（対照群においては試験開始後 25 時間以内）の脳血管内治療を禁止する。ただし、被験者の利益性の観点から同治療が必要と判断される場合は、試験

を中止する。この場合も、90 日後までの追跡を行う。

【治療中止の基準】

脳卒中治療ガイドライン 2009 に従い、以下のいずれの場合に rt-PA 投与を終了する。同意撤回以外の場合には、試験治療を完了したか否かにかかわらず、すべての被験者を 90 日間追跡する。

1. アナフィラキシー反応が疑われた場合。
2. 頭蓋内出血を合併した場合。
3. 治療を中止することが被験者にとっての最善の利益であると試験担当医師が判断した場合（例：試験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象が疑われた場合）。
4. 被験者（または被験者の代諾者）が同意を撤回した場合。

なお、先進医療の実施に際して、早期・探索的臨床試験拠点、臨床研究中核病院等の高度で質の高い臨床研究を実施することができる医療機関において、当該医療技術を有効かつ安全に実施できることが明らかである場合には、この限りではない。との規定がなされている。

本試験も上述の規定に則り、以下の方法で試験を実施する

- (1) 申請医療機関において、患者登録を開始する。

重篤な有害事象が発生し、実施責任者または効果安全性評価委員会が試験を中断するとの判断をした場合をのぞき、介入群に 2 例の登録があった時点で、安全性評価のため、効果安全性評価委員会への諮問をおこなうが、新規患者の登録も同施設においては中断しない。

- (2) 効果安全性評価委員会への諮問

試験薬剤に関する 14 日間の安全性に関する評価を介入群 2 例に対して実施。その結果を効果安全性評価委員会に報告。安全性に対する審査をうける。

効果安全性評価委員会への報告事項は以下のとおり

- ① 重篤な有害事象
- ② 有害反応/有害事象

- (3) 厚生労働省医政局研究開発振興課への報告、先進医療技術審査部会による審査、承認

効果・安全性評価委員会審査承認後、安全性情報を厚生労働省医政局研究開発振興課へ提出し、先進医療技術審査部会の審査、承認を得る。

- (4) 協力医療機関の追加申請

先進医療実施届出書 P4 に記載されている協力医療機関において、自施設の倫理委員会の承認が得られた施設から順次、先進医療技術審査部会に協力医療機関の追加申請を行い、承認された施設は本試験の実施を可能とする。

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。 B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="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 checked="" type="radio"/> A. 大幅に効率的。 B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="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。 〔 〕 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	適 ・ 不適
5. 補償内容	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	適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適* ・ 不適
9. 治療計画の内容	適* ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適* ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	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	適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	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	適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	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

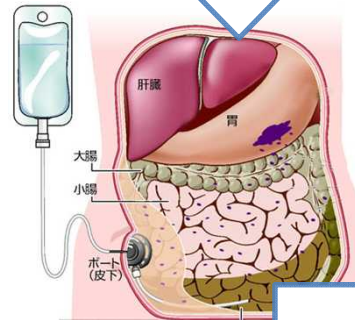
腹膜播種を伴う胃癌に対する一次治療としてのS-1／オキサリプラチン＋パクリタキセル腹腔内投与併用療法

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

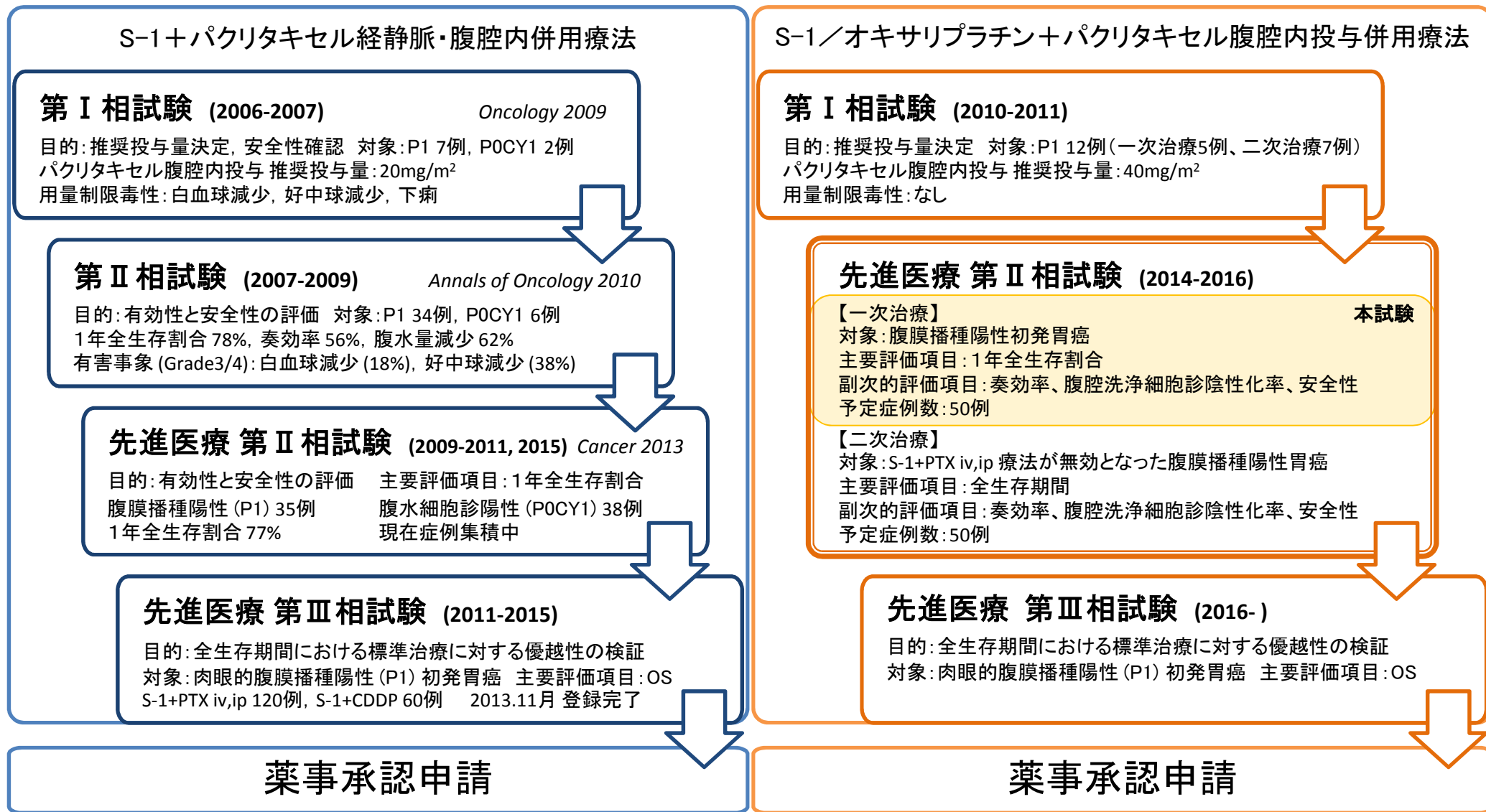
Day 1 8 14 21

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



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。

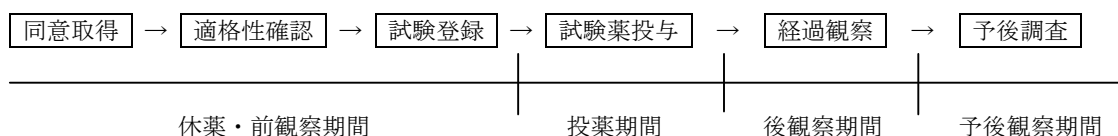
【別添5】「腹膜播種を伴う胃癌に対する一次治療としてのS-1／オキサリプラチン＋パクリタキセル腹腔内投与併用療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

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="width: 100%; height: 15px; background-color: black;"></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。

