

先進医療合同会議(平成27年12月3日)
(第37回先進医療会議、第36回先進医療技術審査部会)における先進医療Bの科学的評価結果

整理 番号	技術名	適応症等	医薬品・ 医療機器等情報	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)
086	mFOLFOX6+パクリタキセル腹腔 内投与併用療法	経口摂取困難な腹膜播種陽 性胃癌	・5-FU注(フルオロウラシル) (協和発酵キリン株式会社) ・レボホリナート点滴静注用「ヤクルト」 (株式会社ヤクルト本社) ・エルプラット点滴静注液(オキサリプラ チン) (株式会社ヤクルト本社) ・タキソール(パクリタキセル) (ブリistol・マイヤーズ株式会社) ・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)	158万2千円 (6コース18回として計算) (薬剤費(フルオロウラシル、 レボホリナート及びオキサリ プラチン)は企業より無償提 供。残りは患者負担。)	106万5千円	45万9千円	適	別紙資料2

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。

※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、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品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、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品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、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品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 実施計画等評価表（番号 B086）

評価委員 主担当：直江 _____
 副担当：柴田 副担当：佐藤 技術委員：一 _____

先進医療の名称	mFOLFOX6+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	経口摂取困難な腹膜播種陽性胃癌症例を対象として、mFOLFOX6+パクリタキセル腹腔内投与併用療法を施行し、有効性と安全性を評価する。28 日間を 1 コースとして、第 1 日と第 15 日にレボホリナートおよびオキサリプラチンを点滴静注した後、フルオロウラシルを急速静注し、その後、5-FU を持続静注する（mFOLFOX6 療法）。mFOLFOX6 療法と併用して、第 1, 8, 15 日に PTX を腹腔内投与する。 主要評価項目は 1 年全生存割合、副次的評価項目は無増悪生存期間、治療成功期間、奏効割合、腹水細胞診陰性化割合、有害事象発現状況とする。本試験には、先進医療制度下に腹腔内化学療法の臨床試験を実施中の腹腔内化学療法研究会の 15 施設が参加し、試験実施期間は先進医療承認から 3 年間（2016 年 1 月 1 日～2019 年 1 月 1 日予定）、登録症例数は 34 例を予定する。

【実施体制の評価】 評価者：直江 _____

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 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。） 標準療法のない「経口摂取困難な腹膜播種陽性胃癌症例」を対象として、すでに終了した先行研究結果をもとに、静脈内投与抗がん剤と腹腔内投与抗がん剤を併用する今回の試験を立案したもの。アンメットニーズ、これまでの実績からみて問題ない考える。	
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、細かな点についての当方の指摘に対して適切に対応された。補償は、医療関係者に過失がある場合にのみ賠償責任保険で対応され、無過失の場合には金銭補償はないが、止むを得ないものとする。患者相談等の対応も整備されている。

（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【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	☒ 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。）

試験実施計画書の不明点について照会を行ったところ、適切に回答され、かつ、必要箇所の試験実施計画書の改訂も行われたことから、上記の項目はいずれも適と判断した。

【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	34 例	予定試験期間	先進医療承認から 3 年間
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）			

腹水貯留程度と経口摂取困難の二点が、現在施行中の先進医療とのすみわけで大きなポイントとなっている。またこの二点は治療成績にも大きな影響を与えることを考慮し、対象症例の選択については特に留意いただきたい。

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（柴田構成員）に対する回答 1

先進医療技術名：mFOLF0X6+パクリタキセル腹腔内投与併用療法

2015 年 11 月 16 日

東京大学医学部附属病院 石神 浩徳

1. 参考資料「腹膜播種陽性胃癌症例を対象とする腹腔内投与併用化学療法の臨床試験」で告示番号 5、42、59、準備中、本試験の 5 試験の特徴と試験期間がまとめられているが、本試験治療の特徴として「経口摂取困難例や高度腹水貯留例にも実施可能」とされている。また、本試験の閾値の設定に用いられている研究でも経口摂取困難例と高度腹水貯留例が対象となっている。一方、本試験では対象を経口摂取困難例に限定している。高度腹水貯留例は、実際には経口摂取困難例として本試験に登録されることになるのか、あるいは、別の 4 試験の対象となりうる患者集団であるために対象外とされたのか、リスク・ベネフィットバランス等の理由で対象外とされたのか、など、対象集団設定の経緯を説明されたい。

【回答】

切除不能進行・再発胃癌に対しては S-1+シスプラチン併用療法が標準治療と考えられています。しかし、経口摂取困難例では経口抗癌剤である S-1 が内服できず、高度腹水貯留例では大量輸液を必要とするシスプラチンが使用できません。これらの患者集団は S-1+シスプラチン併用療法が実施できず、予後が極めて不良であるという共通点がありますので、両者を対象とした治療開発が行われてきました。

最近、シスプラチンに代わるプラチナ系薬剤として、オキサリプラチンの胃癌に対する有用性が報告され、薬事承認されました。本剤は大量輸液を必要としないため、高度腹水貯留例にも安全に投与可能です。本剤が治療薬剤の選択肢に加わったことにより、今後は経口摂取困難例と高度腹水貯留例を分けて治療開発を行うことが必要と考えています。

本試験治療は経口抗癌剤やシスプラチンを含まないため、経口摂取困難例と高度腹水貯留例の両方に実施可能です。しかし、高度腹水貯留例であっても経口摂取が可能な場合は、中心静脈ポートを必要としない「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（告示番号 42）」の方がより利便性が高いと考え、本試験の対象は経口摂取困難例としました。なお、高度腹水貯留例のうち「多量の（症状緩和のために頻回のドレナージを必要とする）腹水貯留症例」は安全性を考慮して、試験の対象外としています。

経口摂取および腹水貯留の状況別に、適していると考えられる治療の試験を下記の表にまとめました。頻回の腹水ドレナージを必要としない高度腹水貯留例のうち、経口摂取困難例は本試験の対象となります。経口摂取可能例は告示番号 42 または 5「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」の治療の良い対象となると考えております。

	腹水貯留		
	なし～中等度	高度	
		頻回の排液不要	頻回の排液必要
経口摂取困難	本試験		試験対象外
経口摂取可能	告示番号 5, 42, 59	告示番号 5, 42	

告示番号 5 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

告示番号 42 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

告示番号 59 カペシタビン内服投与、シスプラチン静脈内投与及びドセタキセル腹腔内投与の併用療法

2. 試験実施計画書 p20 7. 2. 1 で、無増悪生存期間の打ち切りの定義が「転院などの理由により当該施設での治療継続が不可能となった場合は、当該施設における最終診療日」「試験としての治療観察期間の終了日に試験治療が継続されている場合には、治療観察期間の終了日」となっている。有害事象発現により試験治療が中止された患者が当該施設で後治療として別の治療を受けることになった場合、上記の 2 つの打ち切りの定義のいずれにも該当しない。改訂が必要。

【回答】

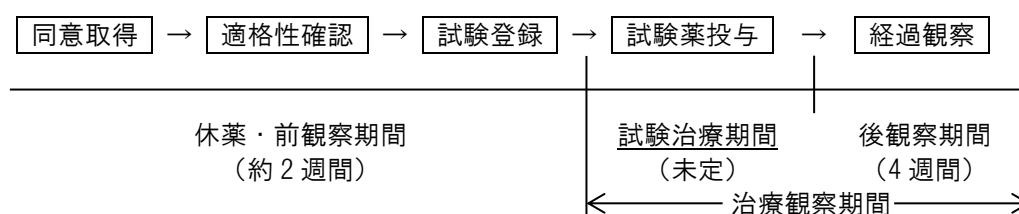
「7. 2. 1. 無増悪生存期間」に以下の記載を追加しました。

毒性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。

3. 「治療観察期間」を試験実施計画書上で明示的に定義した方が良い（その定義が無い場合、仮に有害事象により試験治療を中止した患者に後治療を実施しようとする状況が生じた場合に、試験実施計画書 6.6.1 併用禁止薬の項の「治療観察期間中はレボホリナート、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」との規定に反したアクションを取らざるを得なくなることが懸念される）。

【回答】

「6.2. 試験のアウトライン」の図を以下のとおりに修正し、用語の定義を記載しました。



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。

また、「6.6.1. 併用禁止薬」の記載を以下のとおりに修正しました。

試験治療期間中はフルオロウラシル、レボホリナート、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。

4. 試験実施計画書 12.1 に試験終了時の対応が定められているが、「各施設での試験の終了」が具体的にどの段階であるのかが不明瞭なので、明確にした方が良い。

【回答】

「12.1. 試験の更新および終了」の記載を以下のとおりに修正しました。

試験実施期間の終了時には、各施設の試験責任医師は、速やかに試験終了報告書を病院長および研究代表者に提出する。

5. 試験実施計画書 12.2「各施設の倫理委員会等により中止の勧告があった場合は、試験を中止する」との規定は、中止の勧告を行った倫理委員会の属する施設のみへの対応であるのか、試験全体の対応なのかを明示した方がよい。また、「試験の中止または中断を決定した時は、速やかに病院長（あるいは各医療機関の長）にその理由とともに文書で報告する。」との規定は、前半部分の決定を行う者、後半部分の報告を行う者を明示した方がよい。

【回答】

「12.2. 試験の中止、中断」の記載に誤りがありましたので、以下のとおり修正しました。また、ご指摘に従い、決定および報告を行う者を明示しました。

効果安全性評価委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究代表者は試験を中止する。

研究代表者が試験の中止または中断を決定した時は、各施設の実施責任医師は速やかに病院長（あるいは各医療機関の長）にその理由とともに文書で報告する。

6. 試験実施計画書 14.3.1に「全適格例を対象に、1年時点の生存例を分子にした全生存割合を算出し、25%を閾値とした二項検定を実施する。Clopper-Pearsonの方法に基づく割合の95%信頼区間を算出する。」と定められているが打ち切り例の扱いについて決めておくほうが良い。

【回答】

主要な解析について、以下のとおりに1年未満の打ち切り例の取り扱いを記載しました。

全適格例を対象に、1年時点の生存例を分子にした粗全生存割合を算出し、25%を閾値とした二項検定を実施する。粗生存割合の算出においては、1年時点で生存が確認できた人のみを分子とし、1年未満の途中打ち切り例については分子には含めない。Clopper-Pearsonの方法に基づく割合の95%信頼区間を算出する。

併せて、全生存期間の要約をKaplan-Meier法を用いて行い、時点ごとの生存割合と95%信頼区間を算出する。

詳細にわたり大変丁寧にご指導いただき、深く感謝申し上げます。

先進医療審査の指摘事項（佐藤構成員）に対する回答 2

先進医療技術名：mFOLF0X6+パクリタキセル腹腔内投与併用療法

2015 年 11 月 16 日

東京大学医学部附属病院 石神 浩徳

1. 同意説明文書の p. 3 第 2 段落 「これらの治療法」は、直前の段落のみをさすものと思われませんが、さらに前の段落にかかると読まれるかもしれません。改行をなくし、「この治療法」とするなど、ご検討ください。
- さらに、1：S-1+シスプラチン経静脈、2：FOLF0X、3：パクリタキセル経静脈+S-1、4：本治療法、の順番についても、2と3を入れ替えた方が分かりやすいかどうか、ご検討ください。

【回答】

ご指摘いただきましたとおり「これらの治療法」は直前の段落の「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やカペシタビン／シスプラチン+ドセタキセル腹腔内投与併用療法など」のみをさしています。誤解を避けるため、ご提案いただいたとおりに改行をなくしました。ここでは単一ではなく複数の治療法をさしていますので、「これらの治療法」についてはこのままの記載としました。

治療法の記載の順序については、全身化学療法が一般的な治療法であり、全身・腹腔内投与併用化学療法が新しい治療法であることを考慮しました。先進医療としては、3が既に承認いただいており、2が新規の申請となりますが、患者さんにとっては、以下の順が理解しやすいと考えました。

- 1 S-1+シスプラチン経静脈（標準的な全身化学療法）
- 2 FOLF0X（新規の全身化学療法）
- 3 パクリタキセル腹腔内・経静脈+S-1（既存の全身・腹腔内投与併用化学療法）
- 4 本治療法（新規の全身・腹腔内投与併用化学療法）

2. 同意説明文書 p. 6 1 段落目 各抗がん剤につき、保険で認められている投与量、投与間隔、投与時間と、本件でのそれらについて記載してください。（「異なります」とあるが、どのように異なっているか）。

【回答】

ご指摘に従い、以下のとおりに記載を修正し、一覧表を掲載しました。

これらの薬は胃癌に対する効果が確認され、保険で認められている薬ですが、以下の表のとおり投与方法（経路、量、間隔、時間）が認められている方法と異なります。（投与量の記載のうち、mg/kg は体重あたり、mg/m² は体表面積あたりの量を表します。）

	保険で認められている投与法				この試験における投与法			
	経路	量	間隔	時間	経路	量	間隔	時間
フルオロウラシル	静脈内	5～10 mg/kg	5 日間連日、週 1～2 回など	注射又は点滴静注	静脈内	400mg/m ²	2 週間に 1 回	注射
						2400mg/m ²	2 週間に 1 回	46 時間
レボオリナート	静脈内	250mg/m ²	1 週間に 1 回	2 時間	静脈内	200mg/m ²	2 週間に 1 回	2 時間
オキサリプラチン	静脈内	130mg/m ²	3 週間に 1 回	2 時間	静脈内	85mg/m ²	2 週間に 1 回	2 時間
パクリタキセル	静脈内	80mg/m ²	1 週間に 1 回	1 時間	腹腔内	20mg/m ²	1 週間に 1 回	1 時間

3. 同意説明文書 p. 11 第 2～3 段落 「過失」がだれの過失なのかを明記してください。

【回答】

ご指摘に従い、以下のとおりに記載を修正しました。

もし臨床試験の期間中あるいは終了後にあなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、医師や看護師などの医療関係者の過失の有無にかかわらず、医師が適切な診察と治療を行います。

この試験中に医療関係者の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。健康被害の治療も通常の診療と同様に患者さんの健康保険を用いて行います。

なお、この試験中に医療関係者の過失により健康被害が生じた場合、試験責任医師および試験分担医師が加入している賠償責任保険により対応します。

大変貴重なご指摘をいただき、深く感謝申し上げます。

先進医療審査の指摘事項（事務局）に対する回答 3

先進医療技術名：mFOLF0X6＋パクリタキセル腹腔内投与併用療法

2015 年 11 月 17 日

東京大学医学部附属病院 石神 浩徳

- | |
|--|
| <p>1. 先進医療実施届出書について、実施責任医師の所属科が「外来化学療法部」になっているが、様式第 9 号の実施責任医師の要件では、診療科は「外科 または 内科」となっているため、適切に修文願いたい。</p> |
|--|

【回答】

診療科につきましては、病院によって名称が異なり、特に大学病院などの規模の大きい病院では細分される傾向にあります。例えば、胃癌の化学療法を実施する診療科は、外科系では外科、消化器外科、胃外科、胃食道外科、上部消化管外科などの名称が付いており、内科系では内科、消化器内科、消化管内科、化学療法科（部）、薬物療法科（部）などの名称が付いています。

様式第 9 号の実施責任医師の要件には、これらのいずれかの診療科（部）という意味で「外科または内科」と記載いたしましたが、「外科系または内科系の診療科（部）」に修正いたします。

以上

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	mFOLFOX6+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)	☒ 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。 ☒ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☒ 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	☒ 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： ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント：

先進医療の内容 （概要）

先進医療の名称：mFOLFOX6+パクリタキセル腹腔内投与併用療法
適応症：経口摂取困難な腹膜播種陽性胃癌
内容： （先進性） 近年切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法は進歩を遂げ、臨床試験の結果に基づき、標準的な治療アルゴリズムが確立された。しかし、予後不良である経口摂取困難な症例や腹膜播種陽性症例を対象とした化学療法の臨床試験は少なく、十分なエビデンスは得られていない。mFOLFOX6 療法は経口摂取困難例において奏効が報告された治療法であり、パクリタキセル（PTX）腹腔内投与は S-1+PTX 経静脈投与との併用療法の第Ⅱ相試験において安全性と有効性が報告された治療法である。これらを併用する mFOLFOX6+PTX 腹腔内投与併用療法は経口摂取困難な腹膜播種陽性胃癌症例に対して有効性が期待される新規治療法である。 （概要） 経口摂取困難な腹膜播種陽性胃癌症例を対象として、mFOLFOX6+パクリタキセル腹腔内投与併用療法を施行し、有効性と安全性を評価する。28 日間を 1 コースとして、第 1 日と第 15 日にレボホリナートおよびオキサリプラチンを点滴静注した後、フルオロウラシルを急速静注し、その後、5-FU を持続静注する（mFOLFOX6 療法）。mFOLFOX6 療法と併用して、第 1, 8, 15 日に PTX を腹腔内投与する。 主要評価項目は 1 年全生存割合、副次的評価項目は無増悪生存期間、治療成功期間、奏効割合、腹水細胞診陰性化割合、有害事象発現状況とする。本試験には、先進医療制度下に腹腔内化学療法の臨床試験を実施中の腹腔内化学療法研究会の 15 施設が参加し、登録症例数は 34 例を予定する。 （効果） 今回の臨床試験において初めて本レジメンを実施することになるため、効果については不明であるが、mFOLFOX6 療法および PTX 腹腔内投与に関しては以下のとおり有望な成績が報告されており、これらの併用により従来の治療法を上回る効果が期待される。 愛知県がんセンター中央病院において行われた、腹膜転移を有する高度腹水合併もしくは経口摂取不能の胃癌 8 例に対する mFOLFOX6 療法もしくは mFOLFOX7 療法の後方視的検討では、無増悪生存期間中央値 5.9 ヶ月、生存期間中央値 11.6 ヶ月であった。 東京大学において実施された S-1+PTX 経静脈・腹腔内併用療法の第Ⅱ相試験では、1 年全生存割合 78%、奏効割合 56%、腹水細胞診陰性化割合 86%であった。 （先進医療にかかる費用） 本試験で投与されるフルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチンおよびパクリタキセルは保険適応外使用となる。これらのうちフルオロウラシルは協和発酵キリン株式会社、レボホリナートとオキサリプラチンは株式会社ヤクルト本社より無償提供される。パクリタキセルおよび腹腔内投与に使用する医療材料などの費用（1 コース当たり 36,000 円）は患者の自己負担となる。患者一人当たりの自己負担額は、予想される平均的な投与回数である 6 コース投与された場合は 216,000 円、最大で 10 コース投与された場合は 360,000 円となる。その他の入院、外来診療に係る費用は保険診療である。なお、先進医療に要する総費用は 3,106,188 円、先進医療に係る患者負担費用は 674,964 円である。

概要図

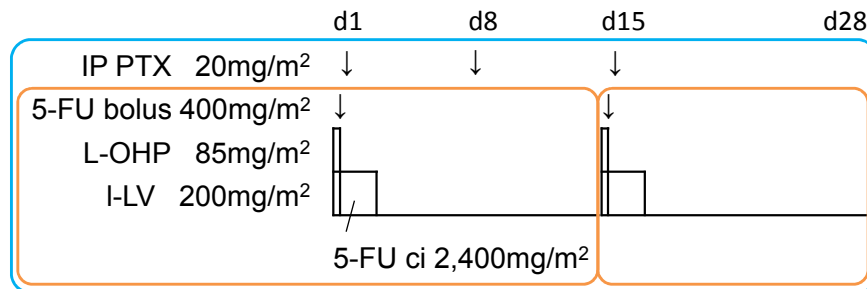
先進医療技術名：mFOLFOX6＋パクリタキセル腹腔内投与併用化学療法 適応症：腹膜播種を伴う胃癌

目的：経口摂取困難な腹膜播種陽性胃癌症例を対象として、
mFOLFOX6＋パクリタキセル腹腔内投与 (IP PTX) 併用療法
を施行し、安全性と有効性を評価する。

主要評価項目：1年全生存割合

副次評価項目：無増悪生存期間、治療成功期間、奏効割合、腹
水細胞診陰性化割合、有害事象発現状況

フルオロウラシル, レボホリナート, オキサリプラチン (mFOLFOX6)
＋パクリタキセル腹腔内投与 (IP PTX) 併用化学療法

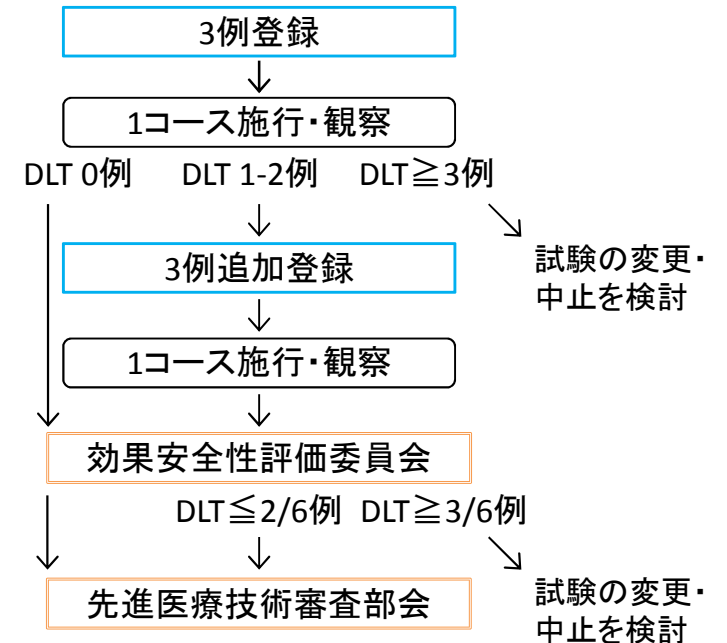


対象症例

- 腹膜播種を伴う初発または再発胃癌症例
- 十分な経口摂取ができず、経口抗癌剤による治療が困難な症例
- 年齢 20歳以上80歳未満の症例
- Performance Status (ECOG scale) 0～2 の症例
- 腹膜、卵巣、腹部リンパ節以外の遠隔への転移がない症例

試験デザイン

ステップ1



ステップ2

34例まで追加登録

目標症例数

34例
(ステップ1 3～6例、ステップ2 28～31例)

試験実施期間

先進医療承認から3年間
(2016年1月1日～2019年1月1日予定)
登録締切 先進医療承認の2年後
(2018年1月1日予定)

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬:フルオロウラシル, レボホリナート, オキサリプラチン, パクリタキセル

先進医療での適応疾患:腹膜播種を伴う胃癌

先行研究

フルオロウラシル・レボホリナート・オキサリプラチン療法 (mFOLFOX6)

愛知県がんセンター中央病院における後方視的検討 (n=8)

奏効割合 62%, PFS中央値 5.6ヵ月
MST 11.6ヵ月, G3以上有害事象(-)

パクリタキセル腹腔内投与 (IP PTX)

S-1 + PTX IV, IP療法 第Ⅱ相試験

1年生存割合 78%, MST 23.6ヵ月
奏効割合 56%, 腹水量減少 62%
有害事象(G3/4): 好中球減少(38%)

現在第Ⅲ相試験実施中

先進医療

経口摂取困難な腹膜播種陽性胃癌症例に対する mFOLFOX6 + パクリタキセル腹腔内投与併用療法の探索的臨床試験

期間: 2016年1月 ~ 2019年1月

被験者数: 34例

ステップ1

主要評価項目: DLT発現割合

ステップ2

主要評価項目: 1年全生存割合
副次評価項目: 無増悪生存期間, 治療成功期間, 奏効割合, 腹水細胞診陰性化割合、有害事象発現状況

未承認薬迅速実用化スキーム

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

学会要望

治験

本療法と標準化学治療を比較するランダム化比較検証試験
主要評価項目: 全生存期間

公知申請検討

薬事承認申請

当該先進医療における

選択基準: 腹膜播種を伴う胃癌, 経口摂取困難

除外基準: 重篤な基礎疾患

予想される有害事象: 骨髄抑制, 悪心, 下痢, 食欲不振, 末梢神経障害

欧米での現状

	FOLFOX	IP PTX
薬事承認 米国	無	無
欧州	無	無
ガイドライン記載	有	無
進行中の臨床試験	有	無

【別添 1】「mFOLF0X6＋パクリタキセル腹腔内投与併用療法」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】「mFOLF0X6+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）

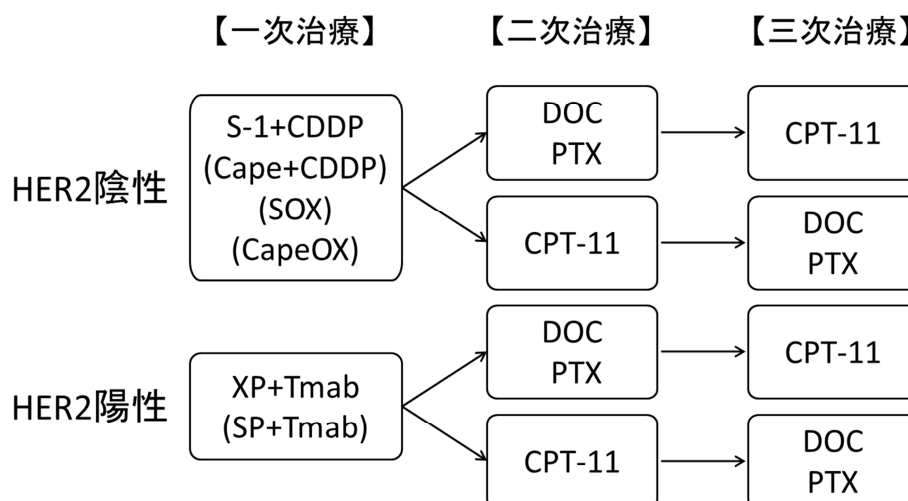
3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：経口摂取困難な腹膜播種陽性胃癌

効能・効果：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

切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法

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みなされている¹。近年の臨床試験の結果に基づき²⁻⁸、主要薬剤である S-1、カペシタビン（Cape）、シスプラチン（CDDP）、オキサリプラチン（L-OHP）、パクリタキセル（PTX）、ドセタキセル（DOC）、イリノテカン（CPT-11）およびトラスツズマブ（Tmab）を用いた以下の治療アルゴリズムが確立された¹。



（文献 1 および 2015 年 5 月速報版より改変）

腹膜播種陽性胃癌に対する治療

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⁹。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¹⁰。腹膜播種を伴う胃癌を対象として行われたランダム化第 III 相試験（JCOG0106）の結果¹¹、5-FU 持続静注療法（5-FUci 療法）に対する MTX+5-FU 時間差療法の全生存期間における優越性は検証されなかった（中央値 9.4 ヶ月 vs 10.6 ヶ月、ハザード比 0.94；95%信頼区間 0.72-1.22、P=0.31）。その他、S-1、PTX、DOC 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、経口摂取が可能な場合には、切除不能進行・再発胃癌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。

経口摂取困難な腹膜播種陽性胃癌症例に対する治療

腹膜播種が高度に進行した胃癌症例では、しばしば消化管の通過障害や癌性腹膜炎による消化管機能障害により経口摂取が困難となる。このような症例では経口抗癌剤である S-1 や Cape を内服できないため、これらの薬剤のいずれかが一次治療の推奨レジメンに含まれる胃癌治療ガイドラインの治療アルゴリズムは適用できない。前述の JCOG0106 試験では、経口摂取不能例は登録症例 237 例中 32 例に過ぎなかったが、経口摂取不能例のみを対象とした臨床試験はなく、5-FUci 療法は経口摂取不能な場合の治療選択肢の一つと考えられる。

一方、経口可能な切除不能進行・再発胃癌を対象としたランダム化第 III 相試験である JCOG9912 試験¹²において 5-FUci 療法に対する S-1 単独療法の全生存期間における非劣性（中央値 10.8 ヶ月 vs 11.4 ヶ月、ハザード比 0.83 ; 95%信頼区間 0.68-1.01）が検証されていること、さらに ISO-5FU10 試験¹³において S-1 単独療法に対する l-LV+5-FU (RPMI) 療法 (5-FU 600 mg/m²、l-LV 250 mg/m²、週 1 回投与、6 週投与 2 週休薬) の非劣性（中央値 8.3 ヶ月 vs 10.3 ヶ月、ハザード比 0.84 ; 95%信頼区間 0.60-1.18）が検証されていることから、本試験の対象である経口摂取困難例においても有効性や利便性の観点から RPMI 療法が community standard と認識されている。しかし、埼玉県立がんセンターで行われた、高度腹水を伴うまたは経口摂取不能の腹膜転移を有する胃癌患者に対する RPMI 療法の後方視的検討では、生存期間中央値は 6.0 ヶ月、無増悪生存期間中央値は 2.4 ヶ月、1 年生存割合は 16.7%と治療成績不良で改善の余地がある¹⁴。

さらなる予後改善を目指して 5-FU/l-LV と PTX の併用 (FLTAX) 療法の安全性確認試験が多施設で行われ、5-FU 500 mg/m²、l-LV 250 mg/m²、PTX 60 mg/m² (週 1 回投与、2 週投与 1 週休薬) が推奨用量とされた¹⁵。推奨用量での初回治療 18 例での 2 コース完遂割合は 94% (17/18)、腹水に対する効果 47% (8/17)、無増悪生存中央値 6.2 ヶ月、生存期間中央値 9.5 ヶ月と良好な治療成績であった。現在、標準治療を確立することを目的として、RPMI 療法を対照群として FLTAX 療法の全生存期間における優越性を検証する第 III 相試験 (JCOG1108/WJOG7312G 試験) が進行中である。

愛知県がんセンター中央病院において行われた、腹膜転移を有する高度腹水合併もしくは経口摂取不能の胃癌 8 例に対する mFOLFOX6 療法 (l-LV 200 mg/m²、L-OHP 85 mg/m²、5-FU 400 mg/m² 急速静注、5-FU 2400 mg/m² 持続静注、2 週毎) もしくは mFOLFOX7 療法 (mFOLFOX 療法の 5-FU 急速静注なし) の後方視的検討¹⁶では、無増悪生存期間中央値 5.9 ヶ月 (95%信頼区間 3.1-8.7 ヶ月)、全生存期間中央値 11.6 ヶ月 (95%信頼区間 6.3-16.9 ヶ月)、1 年生存割合 50.0%であった。肺感染による死亡を 1 例に認めたものの Grade3 以上の有害事象は好中球減少 25% (発熱性好中球減少 0%)、血小板減少症 12%と忍容性良好であった。また、癌性腹水合併した胃癌に対する mFOLFOX4 療法の第 II 相試験¹⁷ (1 次治療 44%) において二次治療例も含むものの PFS 中央値 3.5 か月 (95%信頼区間 2.9-4.1 ヶ月)、生存期間中央値 8.4 ヶ月 (95%信頼区間 4.9-11.9 ヶ月) と良好な治療成績であった。また、Grade3 以上の有害事象は好中球減少 19% (発熱性好中球減少 3%)、悪心・嘔吐 6%、下痢 2%、治療関連死 0%と忍容性は良好であった。

以上より、現時点で経口困難例に対しては RPMI 療法が community standard の位置づけとされているが、その治療成績は不良である。少数例であるものの FLTAX 療法や FOLFOX 療法の有望な治療成績が報告されており、今後の治療開発が期待される。

腹膜播種を伴う胃癌に対する腹腔内化学療法

PTX は経静脈投与後の腹水中への移行が良好であり、腹膜播種に対する有効例が報告されている¹⁸。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 (IP) が開発された¹⁹。PTX は脂溶性で分子量が大きいという特性を有しており、IP 後にはリンパ系から緩徐に吸収されるため、経静脈投与後と比べて遥かに高い腹水中濃度が長時間にわたって維持される¹⁹。また、IP 後の血中濃度の上昇は軽微であるため¹⁹、全身化学療法と安全に併用が可能と考えられる。欧米では、腹膜播種を伴う卵巣癌に対して IP PTX と全身化学療法の併用療法が行われ、臨床試験により有効性が確認されている¹⁹⁻²¹。IP PTX 併用療法を全身化学療法と比較する第Ⅲ相試験では、約 16 ヶ月の生存期間の延長を認め²¹、NCI 推奨レジメンの一つとなっている。

腹膜播種陽性胃癌に対しては、本邦より IP PTX 併用療法の有効性が報告されてきた^{22,23}。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・IP 併用療法の臨床試験を進めてきた。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 $20\text{mg}/\text{m}^2$ に決定した²⁴。第Ⅱ相試験では 1 年全生存割合 78%、奏効割合 56%、腹水細胞診陰性化割合 86%であった。主な有害事象(Grade 3/4)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²⁵。2009 年に高度医療評価制度下に肉眼的腹膜播種陽性症例を対象として実施した第Ⅱ相試験では、1 年全生存割合 77%という先行する試験と同等の成績が得られた²⁶。当院と関連施設では、2011 年より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。

以上の臨床試験の結果より、IP PTX と全身化学療法の併用療法は、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、IP PTX により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、他臓器転移が予後を規定す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 IP PTX と併用するレジメンの開発が必要と考えるに至った。当院では、S-1+L-OHP (SOX) 療法と IP PTX の併用療法を考案し、第Ⅰ相試験により推奨投与量を決定し²⁷、2014 年より関連施設と共に先進医療制度下に第Ⅱ相試験を実施中である。また、国際的な標準治療である Cape+CDDP (XP) 療法と IP DOC との併用療法を考案し、第Ⅰ相試験により推奨投与量を決定し²⁸、2015 年より第Ⅱ相試験を実施中である。

これまでの IP 併用化学療法のレジメンは経口抗癌剤である S-1 または Cape を含むため、経口摂取が困難な症例には実施できない。今回、経口摂取困難例に対して有望な全身化学療法である mFOLFOX6 と IP PTX を併用する化学療法レジメンを考案し、安全性と有効性を評価するための探索試験を計画した。

【別添 3】「mFOLF0X6+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または再発胃癌症例
- 2) 画像診断、審査腹腔鏡または開腹手術により腹膜播種が確認された症例
- 3) 十分な経口摂取ができず、経口抗癌剤による治療が困難である症例
- 4) 前化学療法について以下のいずれかに該当する症例
 - ・ 前化学療法を受けていない。（術前・術後補助化学療法の既往は適格とする。）
 - ・ 前化学療法の開始日から本試験の登録日までが 1 ヶ月未満であり、治療開始後に明らかな腫瘍の増悪や重篤な有害事象を認めていない。
- 5) 登録前 14 日以内の検査により以下の骨髄・肝・腎機能を有する症例

① 好中球数	: 1,500/mm ³ 以上
② 血色素量	: 8.0g/dL 以上
③ 血小板数	: 10×10 ⁴ /mm ³ 以上
④ AST (GOT)・ALT (GPT)	: 100U/L 以下
⑤ 総ビリルビン	: 2.0mg/dL 以下
⑥ クレアチニンクリアランス	: 50mL/min 以上（Cockcroft-gault 式による推定値）
- 6) Performance Status (ECOG scale): 0～2 の症例
- 7) HER2 未測定である、または、HER2 が陰性である。（HER2 陽性は不適格）
- 8) 3 ヶ月以上の生存が期待される症例
- 9) 年齢：20 歳以上 80 歳未満の症例
- 10) 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症例

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) 腹膜、卵巣、腹部リンパ節以外の遠隔（肝、肺、胸膜、脳、髄膜、骨など）への転移を有する症例
- 2) 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）を有する症例
- 3) 多量の（症状緩和のために頻回のドレナージを必要とする）腹水貯留症例
- 4) フルオロウラシル，レボホリナート，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
- 5) 重篤な心疾患または、その既往歴を有する症例
- 6) 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、腎不全、肝硬変など）を有する症例
- 7) 妊婦または授乳婦および妊娠の可能性（意思）のある女性
- 8) 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 4】「mFOLF0X6＋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

7-1.1 主要評価項目

7-1.1.1 1 年全生存割合

登録日を起算日として、あらゆる原因による死亡をイベントとする生存期間を全生存期間と定義する。

最終追跡調査時の生存者では、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た最終日をもって打ち切りとする。

7-1.2 副次評価項目

7-1.2.1 無増悪生存期間

登録日を起算日として、試験としての治療観察期間内で以下に定義するイベント日のうち最も早い日までを無増悪生存期間と定義する。

イベント日の定義

- ・ 画像検査により腫瘍の増悪（PD）が確認された日（検査日）
- ・ 画像検査によらずに臨床的に増悪と判断された日（臨床的判断日）
- ・ 腫瘍増悪より前に死亡した症例では死亡

打ち切りの定義

- ・ 転院などの理由により当該施設での治療継続が不可能となった場合は、当該施設における最終診療日
- ・ 試験としての治療観察期間の終了日に試験治療が継続されている場合には、治療観察期間の終了日

7-1.2.2 治療成功期間

登録日を起算日として、試験としての治療観察期間内で以下に定義する試験治療の中止決定（イベント）日のうち最も早い日までを治療成功期間とする。

中止決定（イベント）日の定義

- ・ 画像検査により腫瘍の増悪（PD）が確認された日（検査日）
- ・ 画像検査によらずに臨床的に無効と判断された日（臨床的判断日）
- ・ 有害事象、患者拒否などにより、試験治療を中止した症例では治療中止決定日
- ・ 治療中止の決定以前に死亡した症例では死亡
- ・ 上記以外の理由により、主治医が治療の継続が不適切であると判断した症例は、治療中止を判断した日

打ち切りの定義

- ・ 転院などの理由により当該施設での治療継続が不可能となった場合は、当該施設における最終診療日
- ・ 治療により手術可能となった症例では手術日
- ・ 試験としての治療観察期間の終了日に試験治療が継続されている場合には、治療観察期間の終了日

7-1.2.3 奏効割合

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。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) または部分奏効 (PR) である症例数を分子とする割合を奏効割合とする。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。

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、2 コース (8 週間) ごととする。試験治療終了時に抗腫瘍効果の評価を行い、臨床研究支援システム UHCT ACRess の電子症例報告書に記載する。

7-1.2.4 腹腔洗浄細胞診陰性化割合

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割合とする。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 日に腹腔洗浄細胞診を施行する。

7-1.2.5 有害事象発現状況

試験責任 (分担) 医師がコースごとに有害事象の評価を行う。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。有害事象の調査は、定期的な臨床検査、自他覚症状は診察時の問診、身体所見等により実施する。

7-1.3. 統計学的事項

7-1.3.1. 解析対象集団

本試験に登録され、適格規準を満たし、試験治療の一部または全部が施行された患者を全適格例とし、有効性に関する解析対象集団とする。また、全登録例のうち、試験治療の一部または全部が施行された全患者を全治療例とし、安全性に関する解析対象集団とする。

7-1.3.2. 解析項目、方法

主要評価項目および副次評価項目について、以下の方法により解析を行う。詳細については別途解析計画書を作成する。

7-1.3.2.1. 主要評価項目の解析

全適格例を対象に、1 年時点の生存例を分子にした全生存割合を算出し、25% を閾値とした二項検定を実施する。Clopper-Pearson の方法に基づく割合の 95% 信頼区間を算出する。

全生存期間の要約を Kaplan-Meier 法を用いて行い、時点ごとの 95% 信頼区間を算出する。

7-1.3.2.2. 副次評価項目の解析

7-1.3.2.2.1. 有効性の副次評価項目の解析

全適格例を対象に、奏効割合および腹腔洗浄細胞診陰性化割合を算出し、Clopper-Pearson の方法に基づく割合の 95% 信頼区間を算出する。

無増悪生存期間、治療成功期間については、Kaplan-Meier 法を用いて要約し、時点ごとの 95%信頼区間を算出する。

7-1.3.2.2.2. 安全性の副次評価項目の解析

全治療例を対象に、有害事象の発現頻度と重症度、発現時期などに関する集計を行う。尚、ステップ 1 においては、「6.2. 試験のアウトライン」で記載した手順で安全性の評価を行う。

【別添 5】「mFOLFOX6+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：先進医療承認から3年間（2016年1月1日～2019年1月1日予定）

予定症例数：34例

既の実績のある症例数：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）

① 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：

経口摂取困難な切除不能進行・再発胃癌症例に対する標準的な治療法の一つである 5-FU/LV の治療成績^{13,14}を基に1年生存割合の閾値を25%、mFOLFOX6療法およびIP PTX 併用化学療法の治療成績^{16,17,25,26}を参考に期待値を50%とした。登録期間を2年、追跡期間を登録完了後1年、有意水準を片側2.5%、検出力を80%とした場合、正確検定に基づく必要症例数は32例となる。5%程度の不適格例などを考慮し、目標症例数を34例と設定した。

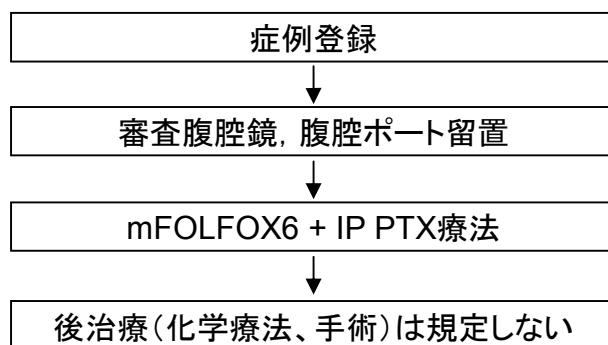
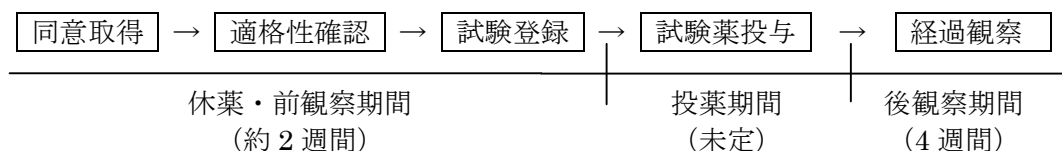
【別添 6】「mFOLFOX6＋パクリタキセル腹腔内投与併用療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

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



「4.1.選択基準」を満たし「4.2.除外基準」に該当しないことを確認した上で症例登録を行う。画像診断においては、CT および注腸造影の下記の所見を参考にして、担当医師が総合的に判断する。

CT

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

審査腹腔鏡を施行し、腹膜播種の存在と程度を確認した後、腹腔ポートを留置する。

- ・ 腹膜播種の診断は肉眼所見により行い、組織診断は必須とはしない。
- ・ 術前診断に反して腹膜播種が確認できない場合は不適格扱いとする。
- ・ 既に開腹または審査腹腔鏡により腹膜播種の評価が行われている場合は、審査腹腔鏡を省略することも可とする。
- ・ 腹水貯留例において経皮的穿刺が可能な場合は、審査腹腔鏡を省略し、カテーテルを留置して腹腔内投与を行う方法も可とする。

術後7日目を目安に化学療法を開始する。

症例登録方法

症例登録は大学病院臨床試験アライアンスの臨床研究支援システム UHCT ACRess を用いて行う。その手順は下記の通りとする。

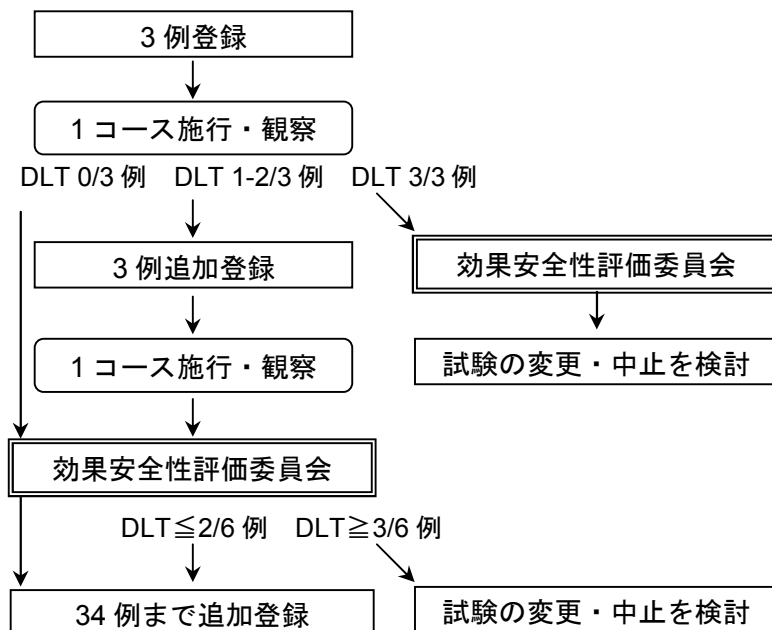
参加施設の担当医師は適格性を確認の上、症例登録票に必要事項を入力して送信する。

データセンターの担当者は症例登録票の入力内容を確認し、不備や不明な点があった場合は担当医師または試験責任医師に問い合わせる。症例登録票の確認が完了した時点で、データセンターより担当医師および試験責任医師に登録完了の通知を送付する。

その他、症例登録方法の詳細については「症例登録に関する手順書」に定める。

試験デザイン

ステップ 1



ステップ 2

用量制限毒性 (DLT) の定義

第 1 コース投与開始日から第 2 コース目開始直前までに発現した以下の有害事象のうち、試験治療との因果関係が否定できないものを DLT とする。(有害事象の評価は CTCAE v4.0 日本語訳によって行う。)

- ① 5 日以上持続する Grade 4 の好中球数減少
- ② Grade 4 の血小板数減少または出血を伴う Grade 3 の血小板数減少
- ③ 発熱性好中球減少症 (好中球 $< 1,000/\text{mm}^3$ で、かつ、1 回でも 38.3°C を超える、または 1 時間以上持続する 38°C 以上の発熱)
- ④ Grade 3 以上の非血液毒性 (ただし支持療法により 5 日以内に Grade 1 以下に回復するものを除く)
- ⑤ 2 コース目投与予定日より 28 日を超えても投与開始基準を満たさない有害事象

ステップ 1

- 1) 最初に 3 例を登録し、試験治療を 1 コース施行する。

- ・ 用量制限毒性 (DLT) が発現しなかった場合は、症例登録を一時中断し、3 例の経過について効果安全性評価委員会に報告する。

- ・ DLT が 3 例中 1 例または 2 例に発現した場合は、3 例を追加登録し、試験治療を 1 コース施行する。その後、症例登録を一時中断し、計 6 例における有害事象発現状況について効果安全性評価委員会に報告する。
- ・ DLT が 3 例以上に発現した場合は、効果安全性評価委員会に諮り、試験の変更・中止について検討する。

2) 効果安全性評価委員会において中間評価を行い、以下の基準に基づき試験の継続について判定する。

- ・ DLT 発現割合が 3 例中 0 例または 6 例中 2 例以下の場合は、試験を継続する。その他の有害事象の発現状況も考慮し、試験の変更について検討する。
- ・ DLT 発現割合が 6 例中 3 例以上の場合は、試験の変更・中止について検討する。

3) 効果安全性評価委員会における検討結果を先進医療技術審査部会に提出し、試験の可否について判断を仰ぐ。試験の継続が承認された場合にステップ 2 に進む。

ステップ 2

- ・ ステップ 1 に登録された症例は、「9.中止基準」に該当しない限りステップ 2 に移行し、「6.4.5.投与の実施基準」、「6.4.6.投与量の変更基準」に従って治療を継続する。
- ・ ステップ 1 との合計症例数が 34 例となるまで追加登録し、試験治療を「6.4.7.試験薬の投与期間」に定める期間継続する。
- ・ 症例登録完了の 1 年後に主要評価項目および副次評価項目の評価を行う。
- ・ 症例登録完了の 5 年後まで追跡調査を行う。

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有害事象発生状況や治療奏効期間により異なり 6 週間～3 年間（前観察期間 約 2 週間、試験薬投与期間 1 日～3 年間、後観察期間 4 週間）となる。

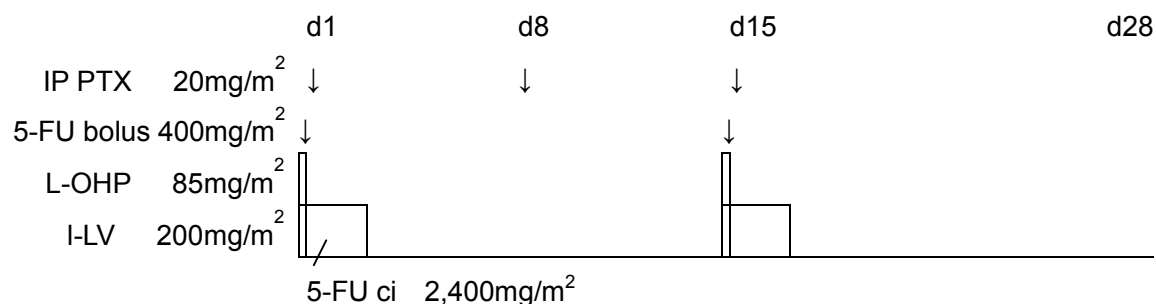
6.4. 試験薬の用法・用量、投与期間

6.4.1. 試験治療の定義

試験治療として mFOLFOX6 + IP PTX 療法を行う。なお、「6.4.2.投与量の変更基準」に従い、いずれかの薬剤の投与を中止した場合も試験治療とする。

6.4.2 投与スケジュール

28 日間を 1 コースとして、第 1 日と第 15 日にレボホリナート (l-LV) およびオキサリプラチン (L-OHP) を点滴静注した後、フルオロウラシル (5-FU) を bolus 投与し、その後、5-FU を持続静注 (continuous infusion (ci)) する (mFOLFOX6 療法)。
mFOLFOX6 療法と併用して、第 1, 8, 15 日に PTX を腹腔内投与する。



6.4.3. mFOLFOX6 療法の投与量および投与方法

- ・ 初回投与量は I-LV 200mg/m²、L-OHP 85mg/m²、5-FU bolus 400mg/m²、5-FU ci 2,400mg/m²とする。
- ・ 悪心・嘔吐の予防のため、5-HT₃ 受容体拮抗薬や選択的 NK₁ 受容体拮抗剤(アプレピタント)およびステロイドの投与を行う。
- ・ 投与に際しては、中心静脈ルートへのカテーテル挿入とポート造設が推奨される。
- ・ 使用する薬剤の用法・用量および調製方法は、試験薬および併用薬の最新の添付文書を参照すること。
- ・ L-OHP 投与開始後に発疹、痒疹、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等のアナフィラキシー様症状を認めた場合は、直ちに投与を中止し、ヒスタミンH₁ 受容体拮抗薬、ステロイド剤(ヒドロコルチゾン 100～200mg またはメチルプレドニゾロン 40mg)の点滴静注やアドレナリンの筋肉注射などを行う。

6.4.3.1. L-OHP、I-LV、5-FU の投与

- ① L-OHP 85mg/m²を 5%ブドウ糖溶液に溶解し、2 時間かけて点滴静脈内注射する。
- ② I-LV 200mg/m²を生理食塩液、5%ブドウ糖液または電解質維持液に溶解し、2 時間かけて L-OHP と同時に点滴静脈内注射する。
- ③ 5-FU 400mg/m²を静脈内注射し、その後 5-FU 2,400mg/m²を 46 時間かけて持続静脈内注射する。

6.4.3.2. L-OHP、I-LV、5-FU の初回投与量と減量投与量

L-OHP、I-LV、5-FU の初回投与量と減量投与量を下表のとおりに定める。

有害事象発現時の投与量の変更は「6.4.6.投与量の変更基準」に従って行う。

2 段階減量後に投与量の変更が必要となる有害事象が発現した場合は、原因と考えられる薬剤の投与を中止する。

投与レベル	L-OHP	I-LV	5-FU bolus	5-FU ci
初回投与量	85mg/m ²	200mg/m ²	400mg/m ²	2,400mg/m ²
1 段階減量	65mg/m ²		中止	2,000mg/m ²
2 段階減量	50mg/m ²			1,600mg/m ²

6.4.4. パクリタキセル腹腔内投与

- ① PTXの初回投与量は20mg/m²とする。ただし、用量は30mgを上限とし、体表面積が1.5m²を超える場合は30mgを投与する。

PTX の初回投与量を 20mg/m² とする理由

- ・ S-1+L-OHP (SOX) 療法と併用するIP PTX (週1回投与、2週投与1週休薬)の推奨投与量 (RD) は40mg/m²であった。第 I 相試験ではDLTは発現しなかったが、Grade 3以上の頻度が最も高かった有害事象は好中球減少であった。
- ・ 上記のRDを1週当たりに換算すると27mg/m²となり、3週投与1週休薬する場合の投与量を単純計算すると36mg/m²となる。
- ・ mFOLFOX6療法はSOX療法より骨髄抑制が強いこと、本試験の対象となる経口摂取困難例は骨髄予備能が低い傾向にあることを考慮すると、本試験では

IP PTXの用量を36mg/m²より低く設定することが必要と考えられる。

- ・ S-1+PTX 経静脈投与との併用療法におけるIP PTXのRDは20mg/m²であり、この用量で腹膜播種に対する効果が得られることが報告されている。

② 各コースの投与開始日、第8日、第15日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 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。

④ 腹腔内投与の実際は以下の方法による。

- ・ 生理食塩水500mlを腹腔ポートまたはカテーテルより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またはカテーテルより1時間で投与する。
- ・ 腹水貯留例では、腹水量に応じて投与する生理食塩水を減量する。また、腹水をドレナージした後に、生理食塩水を100mlに減量して投与する方法も可とする。

⑤ 有害事象発現時の投与量の変更は、6.4.6.の項に定める基準に従う。

その他、注意事項については添付文書を参照すること。

6.4.5 投与の実施基準

6.4.5.1 コース開始時の投与開始基準

- ・ 各コース開始予定日または前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開始する。
- ・ 投与日は、前コースの FOLFOX+IP PTX 療法が投与された日の 14 日後とする。
- ・ 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。
- ・ 有害事象によるコース開始の遅延は最長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試験治療を中止する。ただし、有害事象と試験治療との因果関係が否定され、有害事象から十分に回復した場合はその限りではない。
- ・ コース投与開始基準における、その他の毒性については、臨床症状から試験責任（分担）医師が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。

コース投与開始基準

- ・ 好中球数 : 1,500/mm³ 以上
- ・ 血小板数 : 75,000/mm³ 以上
- ・ 総ビリルビン : 2.0mg/dL 以下
- ・ AST・ALT : 100 IU/L 以下
- ・ 血清クレアチニン : 1.5mg/dL 以下
- ・ 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 Grade 1 以下

オキサリプラチンの投与基準

- ・ 末梢性感覚／運動ニューロパチーが Grade2 以下

Grade2 の場合は、1 段階減量して投与を継続することを可能とする。ただし、

4 コース目以降は担当医の判断によりスキップ可能とする。

- ・ 前コースまでのアレルギー反応が Grade1 以下

Grade1 の場合は、前投薬へのヒドロコルチゾン 500mg の追加や投与時間の延長（3 時間以上）などの予防策を行った上で投与を継続することを可能とする。

6.4.5.2. 第 8 日のパクリタキセル腹腔内投与の実施基準

投与予定日または前日に下記基準を全て満たしていることを確認した後に投与を行う。基準を満たしていない場合は 7 日までを目安に 1 日単位で投与を延期する。

IP PTX の実施基準

- ・ 好中球数 : 1,000/mm³ 以上
- ・ 血小板数 : 50,000/mm³ 以上
- ・ 総ビリルビン : 2.0mg/dL 以下
- ・ AST・ALT : 100 IU/L 以下
- ・ 血清クレアチニン : 1.5mg/dL 以下
- ・ 感染を疑わせる発熱などの臨床症状がない

ただし、薬剤との因果関係が否定できない Grade 2 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とする。

6.4.5.3. 第 15 日の mFOLFOX6 + IP PTX 療法の実施基準

投与予定日または前日に「6.4.5.1.コース開始時の投与開始基準」に定める「コース投与開始基準」および「オキサリプラチンの投与基準」と同じ基準を満たしていることを確認した後に投与を行う。基準を満たしていない場合は 7 日までを目安に 1 日単位で投与を延期する。

6.4.6. 投与量の変更基準

下記の有害事象が発現した場合は、変更基準に従って各薬剤の投与量を変更する。ただし、ステップ 1 の DLT 評価期間（第 1 コース投与開始日から第 2 コース目開始直前まで）は DLT が発現しない限り減量を行わないこととする。DLT が発現した場合や DLT 評価期間の終了後は、下記の変更基準を適用する。

複数の薬剤減量/中止基準に該当した場合、最も低い投与レベルを採用する。また、一度に 2 レベル以上の減量を行わない。一旦減量した薬剤の再増量を行わない。

なお、試験責任医師または分担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 1 段階の減量を行うことも可能とする。

有害事象	5-FU	L-OHP	IP PTX
血小板数 Day29 までに 75,000/mm ³ 以上を満たさなかった場合	変更なし	1 段階減量	変更なし
血小板数 50,000/mm ³ 未満	1 段階減量	1 段階減量	
好中球数 500/mm ³ 未満			
発熱性好中球減少症			
嘔吐、下痢などの非血液毒性*1 Grade3			
末梢性感覚ニューロパチー Grade2 Grade3	変更なし	1 段階減量*2 スキップ*3	中止 10mg/m ² 減量 スキップ*4
L-OHP によるアレルギー反応 Grade2		中止	
PTX によるアレルギー反応 Grade2		変更なし	
PTX ip に関連した腹痛などの有害事象			
腹腔ポートに関連した有害事象			
15 日以上コース開始の延期を必要とする有害事象	1 段階減量	1 段階減量	

*1：嘔吐、下痢以外の非血液毒性については、その内容および試験薬との因果関係を基に、担当医が減量の必要性を判断する。

*2：投与日に Grade2 の場合でも 1 段階減量して投与可能とする。ただし、4 コース目以降は担当医の判断によりスキップ可能とする。2 段階減量後も Grade2 が続く場合、それ以上の減量を行わず投与を継続することも可能とする。

*3：スキップ後に Grade2 以下に改善した場合、1 段階減量して投与を再開する。

*4：腹腔ポート感染やカテーテル閉塞などがみられた場合は、ポートの抜去および再留置や癒着剥離などを施行した後に腹腔内投与を再開することも可能とする。

6.4.7. 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まで反復する。

6.4.8. 試験治療後の化学療法

試験治療終了後の治療については規定しない。

6.4.9. 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。
- ・ 審査腹腔鏡にて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。

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。

6.5. 試験薬の剤形・含有量、性状、包装、表示、貯法

フルオロウラシル

一般名：フルオロウラシル

商品名：5-FU 注

フルオロウラシル 250mg 含有（5mL）／1 バイアル

フルオロウラシル 1,000mg 含有（20mL）／1 バイアル

性状：無色～微黄色の澄明な注射液

貯法：2～8℃に保存

レボホリナート

一般名：レボホリナートカルシウム

商品名：レボホリナート点滴静注用「ヤクルト」

レボホリナート 25mg 含有／1 バイアル

レボホリナート 100mg 含有／1 バイアル

性状：帯微黄白色～淡黄白色の粉末又は塊

貯法：室温保存

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 200mg 含有（40mL）／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

治療観察期間中はフルオロウラシル、レボホリナート、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。治験薬（抗癌剤でないものも含む）の併用も行わない。

フルオロウラシルの併用禁忌薬

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤

レボホリナートの併用禁忌薬

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤

パクリタキセルの併用禁忌薬

ジスルフィラム、シアナミド、カルモフル、プロカルバジン塩酸塩

6.6.2. 併用注意薬

フルオロウラシルの併用禁忌薬

フェニトイン、ワルファリンカリウム、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩
配合剤、他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射

レボホリナートの併用禁忌薬

フェニトイン、ワルファリンカリウム、他の化学療法、放射線治療、葉酸代謝拮
抗剤（スルファメトキサゾール・トリメトプリム等）

オキサリプラチンの併用注意薬

抗悪性腫瘍剤

パクリタキセルの併用禁忌薬

抗悪性腫瘍剤、シスプラチン、トキソルピシン塩酸塩、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 受容体拮抗薬や選択的 NK1 受容体拮抗剤
（アプレピタント）およびステロイドの予防的投与は可とする。

2) G-CSF 製剤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 Grade 3（1,000/mm³ 未満）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 Grade 3 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。

3) 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. 延期・休止（スキップ）・中止の定義

延期：投与を予定日より遅らせること。

休止：コース内で治療の再開の可能性はないが、次コース以降の試験治療継続の可
能性がある投与の中断。当該コースの第 8 日または第 15 日に実施予定の投
与を休止する場合、「スキップ」と呼ぶ。

中止：試験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. 服薬指導情報

外来診察時に制吐剤等の服用時間、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。

6.9 試験終了後の対応

試験終了時点における腫瘍の状況および全身状態、臓器機能などを考慮し、最善と考えられる治療を行う。

【別添 7】「mFOLFOX6＋パクリタキセル腹腔内投与併用療法」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

先進医療名及び適応症： mFOLFOX6＋パクリタキセル腹腔内投与併用療法 経口摂取困難な腹膜播種陽性胃癌	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	② (外科 または 内科) ・ 不要
資格	② (外科専門医 または 内科認定医) ・ 不要
当該診療科の経験年数	② 10 年以上 ・ 不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上 ・ ② 不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として () 例以上 ・ ② 不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上 ・ 不要]
その他（上記以外の要件）	レジメンを問わない抗癌剤腹腔内投与の経験 1 例以上
II. 医療機関の要件	
診療科	② (外科 または 内科) ・ 不要
実施診療科の医師数 注 2)	② ・ 不要 具体的内容：経験年数 10 年以上の医師が 3 名以上
他診療科の医師数 注 2)	② ・ 不要 具体的内容：麻酔科の常勤医師が 1 名以上
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	② (薬剤師) ・ 不要
病床数	② (200 床以上) ・ 不要
看護配置	② (10 対 1 看護以上) ・ 不要
当直体制	② (外科 または 内科) ・ 不要
緊急手術の実施体制	② ・ 不要
院内検査 (24 時間実施体制)	② ・ 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要 ・ ② 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	② ・ 不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：2 ヶ月に 1 回以上
医療安全管理委員会の設置	② ・ 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 ・ ② 不要
その他（上記以外の要件）	
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) ・ ② 不要
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」の欄を記載すること。
- 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。