

(別添様式1-2)

## 未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（3））

## 1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；日本胃癌学会) <input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；特定非営利活動法人 希望の会) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名； )	
要望する品目	成分名 (一般名)	パクリタキセル
	関連企業名 (ある場合)	ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社、 日本化薬株式会社、沢井製薬株式会社、 ニプロ株式会社、マイラン製薬株式会社、 持田製薬株式会社、サンド株式会社
	国内関連学会	日本胃癌学会 日本癌治療学会 (選定理由) 胃癌の治療にかかわる主な学会を選定した。
	募集対象の分類 (必ずいずれかにチェックする。複数に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 国内第Ⅲ相の医師主導治験が実施中又は終了したもの <input type="checkbox"/> 優れた試験成績に係る論文が権威のある学術雑誌等で公表されているもの  <small>※希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと見込まれるものについては、必ずしも該当しない場合であっても可とする。</small> <input checked="" type="checkbox"/> 先進医療Bで一定の実績があるもの
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	胃癌
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	胃癌には他の抗悪性腫瘍剤と併用でF法を使用する。 F法：通常、成人にはパクリタキセルとして、1日1回20 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を1時間かけて腹腔内投与し週1回投与を2-3週連続し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。または、パクリタキセルとして、1

		<p>日 1 回 40 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を 1 時間かけて腹腔内投与し週 1 回投与を 2 週連続し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。</p>
	<p>備 考</p>	<p>(特記事項等)  「用法・用量に関連する使用上の注意」に以下の変更を加える。  1. 「1. 投与時」に以下の記載を追記する。  <b>F 法</b>では通常、<b>500mL</b> の生理食塩水を腹腔ポートまたは腹腔カテーテルより 1 時間かけて腹腔内投与した後、本剤を <b>500mL</b> の生理食塩水に混和し、1 時間かけて腹腔内投与すること。なお、腹水が貯留している症例では、投与する生理食塩水を適宜減量すること。  2. 「2. 前投薬」の「(2) B 法、C 法、D 法及び E 法」を「(2) B 法、C 法、D 法、E 法及び F 法」に修正する。</p>
		<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望  (該当する場合はチェックする。)</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性  (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>約 <u>19,000 人</u>  &lt;推定方法&gt;  国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」によると 2015 年の胃がんの死亡者数は 46,679 人である。切除不能進行・再発胃癌の治癒は極めて稀であるため、その罹患者数は胃がんの死亡者数にほぼ等しいものと考えられる。日本胃癌学会の全国胃癌登録のデータを参考にすると Stage IV 胃癌症例のうち約 40%は腹膜播種を有しており<sup>1)</sup>、その平均的な生存期間が約 1 年であることを考慮すると、患者数は <math>46,679 \times 0.4 \div 19,000</math> 人と推定される。</p>	

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性        (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>標準的な化学療法の臨床試験における切除不能進行・再発胃癌症例の生存期間中央値は 13~14 か月と報告されている<sup>2),3)</sup>。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 国内外の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>パクリタキセル腹腔内投与は欧米において主に卵巣癌を対象として開発され<sup>4)-6)</sup>、金沢大学において胃癌に応用された<sup>7),8)</sup>。その後、東京大学を中心とする研究グループにより治療開発が進められた<sup>9)-26)</sup>。現時点では腹膜播種陽性胃癌に対する有効性が報告され、国内で承認された腹腔内化学療法は存在しない。既存の標準的な化学療法の臨床試験における切除不能進行・再発胃癌症例の生存期間中央値は 13~14 か月と報告されている。本治療法を用いた第 III 相試験 (UMIN000005930) では、生存期間中央値は IP 群 17.7 か月であったことから、「ア 既存の療法が国内にない」に該当すると判断した。</p>
<p>追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可                      <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係るエビデンスの状況

国内第Ⅲ相の医師主導治験の実施状況	<input checked="" type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 <input type="checkbox"/> 終了	
	〔国内第Ⅲ相の医師主導治験の概要〕	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	臨床試験登録 I D	
	効能・効果 （または効能・効果に関連する事項）	
	用法・用量 （または用法・用量に関連する事項）	
	中間解析又は最終解析結果の概要	
備考		
優れた試験成績が論文等で公表されているもの	〔論文等における試験成績の概要〕	
	※詳細については「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載すること。	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	根拠とする論文等の名称	
	臨床試験登録 I D	
	効能・効果 （または効能・効果に関連する事項）	
	用法・用量 （または用法・用量に関連する事項）	
試験成績の概要		
特に優れた試験成績と判断した理由		

	希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断する理由（該当する場合には記載する。）												
	備考												
先進医療 B での実績	<p> <input type="checkbox"/> 未実施      <input checked="" type="checkbox"/> 実施中      <input checked="" type="checkbox"/> 終了                 </p> <p>                     [先進医療 B の概要] (番号は告示番号)                 </p> <p>                     1. パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びに S - 1 内服併用療法                 </p> <p>                     ① 腹膜播種陰性・腹腔細胞診陽性症例対象 第Ⅱ相試験                      ② 腹膜播種陽性症例対象 第Ⅲ相試験                 </p> <p>                     27. S - 1 内服投与、オキサリプラチン静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法                 </p> <p>                     52. mFOLFOX6 及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法                 </p> <p>                     74. S - 1 内服投与、シスプラチン静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法                 </p> <p> <u>進捗状況</u> </p> <p>                     終了 1 ①, 1 ②, 27                      実施中 52 (登録完了), 74 (症例登録中)                 </p> <p>                     1. パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びに S - 1 内服併用療法                 </p> <p>                     ① 腹膜播種陰性・腹腔細胞診陽性症例対象 第Ⅱ相試験                 </p> <table border="1" data-bbox="405 1518 1283 2033"> <tr> <td colspan="2">要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線</td> </tr> <tr> <td>臨床試験登録 I D</td> <td>UMIN000002850</td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)</td> <td>進行性胃がん (腹水細胞診又は腹腔洗浄細胞診により遊離がん細胞を認めるものに限る。)</td> </tr> <tr> <td>用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)</td> <td><u>21 日を 1 コースとして、第 1 日と第 8 日にパクリタキセル 20 mg/m<sup>2</sup> を腹腔内投与、50 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与する。これらと併用して S-1 80 mg/m<sup>2</sup> を 14 日間内服、7 日間休薬する。</u></td> </tr> <tr> <td>実績の概要</td> <td>2009 年 12 月から 2015 年 9 月までに 38 例が</td> </tr> </table>			要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線		臨床試験登録 I D	UMIN000002850	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	進行性胃がん (腹水細胞診又は腹腔洗浄細胞診により遊離がん細胞を認めるものに限る。)	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	<u>21 日を 1 コースとして、第 1 日と第 8 日にパクリタキセル 20 mg/m<sup>2</sup> を腹腔内投与、50 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与する。これらと併用して S-1 80 mg/m<sup>2</sup> を 14 日間内服、7 日間休薬する。</u>	実績の概要	2009 年 12 月から 2015 年 9 月までに 38 例が
要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線													
臨床試験登録 I D	UMIN000002850												
効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	進行性胃がん (腹水細胞診又は腹腔洗浄細胞診により遊離がん細胞を認めるものに限る。)												
用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	<u>21 日を 1 コースとして、第 1 日と第 8 日にパクリタキセル 20 mg/m<sup>2</sup> を腹腔内投与、50 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与する。これらと併用して S-1 80 mg/m<sup>2</sup> を 14 日間内服、7 日間休薬する。</u>												
実績の概要	2009 年 12 月から 2015 年 9 月までに 38 例が												

<p>(結果が得られていない場合)</p>	<p>登録され、登録完了 1 年後の 2016 年 9 月に主解析を実施した。試験治療の実施コース数は 2 ~ 35 (中央値 12.5) コースであり、14 例は治療継続中であった。</p> <p>主要評価項目である 1 年全生存割合は 84.2% (95% CI 68.2-92.6%) であった。標的病変を有する 3 例における RECIST に基づく最良総合効果は PR 2 例、SD 1 例であり、奏効率は 67% であった。38 例中 36 例 (95%) において腹腔細胞診の陰性化を認めた。</p> <p>主な有害事象 (CTCAE grade 3/4) は好中球数減少 (18%)、白血球減少 (8%)、貧血 (11%) であった。非血液毒性としては、下痢、食欲不振、低アルブミン血症、低ナトリウム血症などがみられたが、grade 3 以上の頻度は 5% 未満であった。腹腔内投与に関連した有害事象としては、ポート部薬液漏出、腹腔ポート周囲の腫脹、ポート逆流漏出を各 1 例に認めた。治療関連死亡はみられなかった。</p>
<p>備考</p>	<p>2017 年 9 月に試験を終了する予定である。</p> <p>主解析に関する学会発表 (参考文献 10) Aizawa M, Ishigami H, Yabusaki H, et al. Phase II study of intraperitoneal paclitaxel plus S-1/paclitaxel for gastric cancer with positive peritoneal cytology: CY-PHOENIX trial. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl 4S; abstract 96)</p>
<p>② 腹膜播種陽性症例対象 第Ⅲ相試験</p>	
<p>要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線</p>	
<p>臨床試験登録 ID</p>	<p>UMIN000005930</p>
<p>効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)</p>	<p>腹膜播種を伴う胃がん</p>
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)</p>	<p><u>21 日を 1 コースとして、第 1 日と第 8 日にパクリタキセル 20 mg/m<sup>2</sup> を腹腔内投与、50 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与する。これらと併用して S-1 80 mg/m<sup>2</sup> を 14 日間内服、7 日間休薬する。</u></p>
<p>実績の概要</p>	<p>腹膜播種陽性胃癌を対象として、S-1+パクリ</p>

	<p>(結果が得られている場合)</p>	<p>タキセル経静脈・腹腔内併用療法と標準治療である S-1+シスプラチン併用療法を比較する第Ⅲ相試験を実施した。</p> <p>腹膜、卵巣以外への遠隔転移がなく、前化学療法が未実施または 2 か月未満の初発胃癌症例を対象とした。施設、前治療の有無および播種の程度(胃癌取扱い規約第 12 版 P1/P2-3)を調整因子として、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法 (IP) 群と S-1+シスプラチン併用療法 (SP) 群に 2:1 の比で無作為割り付けを行った。主要評価項目は全生存期間、副次的評価項目は奏効率、3 年全生存割合および安全性とした。</p> <p>2011 年 10 月から 2013 年 11 月までに 17 施設より 183 例が登録された。うち 122 例が IP 群、61 例が SP 群に割り付けられたが、患者希望や腫瘍増悪などの理由により 14 例が投与前に中止となり、プロトコル治療を受けた症例は IP 群 116 例、SP 群 53 例となった。プロトコル治療の実施コース数は IP 群 1~60(中央値 13) コース、SP 群 1~19(中央値 3) コースであった。解析前の検討において IP 群 2 例、SP 群 3 例が適格基準違反、同意書の不備などの理由により不適格と判断され、有効性解析集団 (FAS) は IP 群 114 例、SP 群 50 例となった。</p> <p>両群間において、年齢、性別、ECOG PS、前治療の有無、腹膜播種の程度などの患者背景のバランスは取れていたが、腹水量において偏りを認めた。IP 群において有意に腹水貯留例が多く、腹水量も多い傾向にあった。</p> <p>生存期間中央値は IP 群 17.7 か月 (95% CI 14.7-21.5)、SP 群 15.2 か月 (95% CI 12.8-21.8) であり 2.5 か月の差を認めたものの、主要評価項目である全生存期間の FAS を対象とした主解析では、統計学的有意差は示されなかった (層別ログランク検定 <math>p=0.080</math>、ログランク検定 <math>p=0.059</math>、層別 Cox 回帰分析 ハザード比 (HR) 0.72 (95% CI 0.49 -1.04))。感度解析として、後治療に関する違反 (SP 群における腹腔内化学療</p>	
--	----------------------	---	--

		<p>法)があった6例を除外したPPSを対象とした解析を実施し、統計学的有意差を認めた(層別ログランク検定 <math>p=0.022</math>, HR 0.64 (95% CI 0.43-0.94))。また、腹水量を調整した層別Cox回帰分析を実施し、FAS対象ではHR 0.59 (95% CI 0.39-0.87)、PPS対象ではHR 0.48 (95% CI 0.32-0.73)と有意差を認めた。</p> <p>主解析の1年後に実施した追跡調査の結果、副次的評価項目の一つである3年全生存割合はIP群 21.9% (95% CI 14.9-29.9)、SP群 6.0% (95% CI 1.6-14.9)であり、生存割合の差が開く傾向が確認された。</p> <p>RECISTガイドラインに基づく奏効率は、IP群 53%、SP群 60%であり、有意差はなかった。登録時に中等量の腹水貯留を認めた45例を対象とした腹水量の変化の評価では、腹水が消失または減少した症例の割合は、IP群ではそれぞれ39%、47%とSP群の0%、29%と比較して有意に高かった。</p> <p>全治療例を対象とした安全性解析では、主な有害事象は白血球減少、好中球数減少及び貧血であった。CTCAE grade 3以上の頻度は、IP群ではそれぞれ25%、50%、13%、SP群では9%、30%、11%であり、IP群において白血球減少及び好中球数減少の頻度が有意に高かった。非血液毒性としては、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、疲労などが発現したが、両群間に差はなく、その頻度は一般的な化学療法レジメンと同程度であり、認容範囲内と考えられた。重篤な有害事象が30件報告されたが、1例の関節炎を除いて既知の有害事象であり、全例が適切な処置により回復または軽快した。腹腔内投与に関連した有害事象としては、腹腔ポート感染、腹腔カテーテル閉塞、皮下血腫、腹腔カテーテル小腸瘻など計8件の既知の有害事象が発現したが、腹膜炎や腸閉塞など重篤な事態に至った症例はなかった。両群において治療関連死亡はみられなかった。</p> <p>以上より、腹膜播種陽性胃癌に対して、S-1+</p>	
--	--	--	--



	<p>パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法は安全に実施可能であると考えられた。また、主解析では統計学的有意差を示せなかったものの、探索的な PPS 対象の解析、腹水量を調整した解析および追跡調査の結果を考慮すると、本療法の臨床的な有効性が示唆された。</p>
備考	<p>主解析に関する学会発表（参考文献 11） Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R, et al. Phase III study of intraperitoneal paclitaxel plus S-1/paclitaxel compared with S-1/cisplatin in gastric cancer patients with peritoneal metastasis: PHOENIX-GC trial. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 4014)</p> <p>本試験の総括報告書について、平成 28 年 9 月 15 日の第 48 回先進医療技術審査部会において審議され、以下の評価を得た。</p> <p>有効性：B 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>安全性：B あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）</p> <p>技術的成熟度：A 当該分野を専門とし、経験積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p>
<p>27. S - 1 内服投与、オキサリプラチン静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法</p>	
<p>要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線</p>	
臨床試験登録 I D	UMIN000012834
効能・効果 （または効能・効果に関連する事項）	腹膜播種を伴う初発の胃がん
用法・用量 （または用法・用量に関連する事項）	<u>21 日を 1 コースとして、第 1 日と第 8 日にパクリタキセル 40 mg/m<sup>2</sup>を腹腔内投与する。</u> これと併用して第 1 日にオキサリプラチン 100 mg/m <sup>2</sup> を静脈内投与し、S-1 80 mg/m <sup>2</sup> を 14 日間内服、7 日間休薬する。
実績の概要 （結果が得られている場合）	2014 年 5 月から 12 月までに 20 施設より 60 例が登録され、登録完了の 1 年後に解析を実施した。試験治療の実施コース数は 1～19（中央

		<p>値 10) コースであった。患者背景は年齢 28~74 歳(中央値 60 歳)、男性 40 例、女性 20 例、ECOG PS0 38 例、PS1 22 例であった。胃癌取扱い規約第 12 版による腹膜播種分類では P1 6 例、P2 17 例、P3 35 例であった。</p> <p>主要評価項目である 1 年全生存割合は 71.7% (95% CI 58.4-81.3%) であった。標的病変を有する 6 例における RECIST に基づく最良総合効果は PR 4 例、SD 1 例、PD 1 例であり、奏効率は 67%であった。</p> <p>主解析の 1 年後における予後調査の結果、2 年全生存割合は 28.1% (95% CI 17.4-39.8%) であった。治療前に腹腔細胞診陽性であった 49 例中 35 例 (71%) において陰性化を認めた。</p> <p>有害事象としては、CTCAE grade 3 以上の血液毒性を 55%、非血液毒性を 44%に認めた。主な有害事象 (grade 3/4) は好中球数減少 (50%)、白血球減少 (27%)、貧血 (18%)、食欲不振 (12%)、発熱性好中球減少症 (10%) であった。腹腔内投与に関連した有害事象としては、腹腔ポート感染およびカテーテル閉塞を各 1 例に認めた。治療関連死亡はみられなかった。</p>	
	備考	<p>学会発表 (参考文献 12)</p> <p>Fujiwara Y, Ishigami H, Miwa H, et al. Phase II study of intraperitoneal paclitaxel plus S-1/oxaliplatin for gastric cancer with peritoneal metastasis: SOX+IP PTX trial. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 4040)</p>	
52. mFOLFOX6 及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法			
要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線			
臨床試験登録 I D	UMIN000019206		
効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	胃がん (腺がん及び腹膜播種であると確認されたものであって、抗悪性腫瘍剤の経口投与では治療が困難なものに限る。)		
用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	28 日を 1 コースとして、第 1, 8, 15 日にパクリタキセル 20 mg/m <sup>2</sup> を腹腔内投与する。これと併用して、第 1 日と第 15 日にレボホリナート 200 mg/m <sup>2</sup> およびオキサリプラチン 85 mg/m <sup>2</sup> を点		

		<p>滴静注した後、フルオロウラシル 400 mg/m<sup>2</sup> を急速静脈内投与し、その後 2,400 mg/m<sup>2</sup> を 46 時間かけて静脈内持続投与する。</p>	
実績の概要 (結果が得られている場合)		<p>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の有効性と安全性を評価するための探索的試験を実施する。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。</p> <p>2016年1月から2017年4月までに13施設より36例が登録された。患者背景は年齢38～79歳(中央値62.5歳)、男性17例、女性19例、ECOG PS0 12例、PS1 21例、PS2 3例であった。胃癌取扱い規約第12版による腹膜播種分類ではP1 5例、P2 6例、P3 17例であった。</p> <p>モニタリングを実施した2017年1月の時点において中央値3コース(範囲1～7コース)の治療が実施されていた。有害事象としてはCTCAE grade 3以上の血液毒性を50%、非血液毒性を54%に認め、主な有害事象 (grade 3/4) は好中球数減少(46%)、白血球減少(25%)、貧血(8%)、低カリウム血症(13%)、食欲不振(8%)であった。腹腔内投与に関連した有害事象はなく、治療関連死亡はみられていない。</p>	
備考		<p>2018年4月に試験を終了する予定である。</p> <p>試験計画に関する学会発表(参考文献13) Yoshida S, Ishigami H, Muro K, et al. Exploratory study of intraperitoneal paclitaxel plus mFOLFOX6 for gastric cancer patients with peritoneal metastasis and inadequate oral intake. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl 4S; abstract TPS222)</p>	
74. S - 1 内服投与、シスプラチン静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法			
要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所を下線			
臨床試験登録ID	UMIN000023000		
効能・効果	腹膜播種を伴う初発の胃がん		

	(または効能・効果に関連する事項)		
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	35日間を1コースとして、第1, 8, 22日にパクリタキセル 20 mg/m <sup>2</sup> を腹腔内投与する。これと併用して第8日にシスプラチン 60 mg/m <sup>2</sup> を点滴静注し、S-1 80 mg/m <sup>2</sup> を21日間内服、14日間休薬する。	
	実績の概要 (結果が得られている場合)	<p>前治療歴のない腹膜播種陽性の初発胃癌症例を対象として、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の有効性と安全性を評価するための第II相臨床試験を実施する。</p> <p>主要評価項目は1年全生存割合、副次的評価項目は奏効率、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。</p>	
	備考	2017年4月に症例登録を開始した。	

## 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

## (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

PubMedにて検索式 ((gastric cancer) AND intraperitoneal paclitaxel) AND clinical trialにより検索した。抽出された文献の内容を確認し、以下の文献を選定した。

<海外における臨床試験等>

- 1) Markman M, Rowinsky E, Hakes T et al. Phase I trial of intraperitoneal taxol: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 1992;10:1485-1491. (参考文献 4)

パクリタキセル腹腔内投与単独療法の第 I 相試験

腹膜播種症例 25 例（卵巣癌 24 例、乳癌 1 例）を対象として、パクリタキセル腹腔内投与単独療法の第 I 相試験を実施した。パクリタキセルを 2L の生理食塩水に溶解して 3、4 週間ごとに腹腔内投与した。パクリタキセルの用量を 25 mg/m<sup>2</sup> から開始し、200 mg/m<sup>2</sup> まで増量した。用量制限毒性として、175 mg/m<sup>2</sup> を超える用量において強い腹痛の発現を認めた。175 mg/m<sup>2</sup> 以上の用量では、grade 3 の白血球減少を認めた。パクリタキセル腹腔内濃度のピーク値および AUC（濃度－時間曲線下面積）は血中濃度の約 1,000 倍を超えていた。腹腔内濃度は 24～48 時間を超えて有効濃度が維持されていた。腹水のコントロールなどの治療効果が確認された。

<日本における臨床試験等\* >

- 1) Ishigami H, Kitayama J, Otani K, et al. Phase I pharmacokinetic study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer. Oncology. 2009;76(5):311-4. (参考文献 14)

先進医療 B1 に先行して東京大学において実施された第 I 相試験

腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の胃癌を対象として S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の第 I 相試験を実施した。21 日を 1 コースとして、第 1 日と第 8 日にパクリタキセルを静脈内と腹腔内に投与し、S-1 を 14 日間内服、7 日間休薬した。S-1、パクリタキセル静脈内投与の用量をそれぞれ 80 mg/m<sup>2</sup>/day、50 mg/m<sup>2</sup> に固定し、腹腔内投与の用量を 20 mg/m<sup>2</sup> から 10 mg/m<sup>2</sup> ごとに増量した。レベル 1 (20 mg/m<sup>2</sup>) では用量制限毒性の発現はなく、レベル 2 (30 mg/m<sup>2</sup>) では 3 例中 2 例に grade 3 の発熱性好中球減少症および下痢を認めた。その結果、パクリタキセル腹腔内投与の最大耐用量を 30 mg/m<sup>2</sup>、推奨投与量を 20 mg/m<sup>2</sup> に決定した。パクリタキセルの腹腔内濃度および血中濃度はそれぞれ 72 時間、48 時間以上有効濃度を超えていた。

- 2) Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R, et al. Phase III study of intraperitoneal paclitaxel plus S-1/paclitaxel compared with S-1/cisplatin in gastric cancer patients with peritoneal metastasis: PHOENIX-GC trial. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 4014) (参考文献 11)

先進医療 B1 として多施設で実施された第Ⅲ相試験

「2. 要望内容に係るエビデンスの状況 先進医療 B での実績」1 ②参照。

- 3) 伏田幸夫, 古居奈歩, 木南伸一, 他 胃癌腹膜播種に対する Taxane 系抗癌剤 (Paclitaxel) を用いた腹腔内化学療法の可能性. 癌と化学療法 2002;29:2164-2167. (参考文献 7)

パクリタキセル腹腔内投与の薬物動態および副作用についての検討

胃癌腹膜播種症例に対するパクリタキセルの腹腔内投与における薬物動態および副作用について検討した。腹腔鏡検査により腹膜播種が確認された 14 例の進行・再発胃癌患者を対象に、パクリタキセルを 120~180 mg/body で腹腔内投与した。腹水中の濃度は長時間高値を保ち、かつ腹水から血中への移行は非常に低く、両者の最高濃度の比が 1000~2000 であり、AUC の比は 550~2000 であった。局所の副作用として 180 mg/body 投与群に grade 1 の腹痛を 1 例認め、全身的な副作用として反復投与例において grade 2 の好中球数減少および grade 1 の手指の痺れ、脱毛を認めるのみであった。パクリタキセルの腹腔内投与は、薬物動態および安全性の両面から優れた投与方法であり、腹膜播種に対する新しい治療薬剤になり得ると考えられた。

- 4) Kodera Y, Ito Y, Ito S, et al. Intraperitoneal paclitaxel: a possible impact of regional delivery for prevention of peritoneal carcinomatosis in patients with gastric carcinoma. Hepatogastroenterology. 2007;54(75):960-3. (参考文献 15)

週 1 回のパクリタキセル腹腔内投与単独療法の第 I 相試験

コントロール困難な腹水を有する腹膜播種陽性胃癌症例を対象として、パクリタキセル腹腔内投与単独療法の第 I 相試験を実施した。パクリタキセル 60 mg/m<sup>2</sup> の腹腔内投与を週 1 回、3 週連続して実施し、1 週間休む計画とした。登録された 4 例中 3 例が主に有害事象以外の理由により、予定された 2 コースの治療を完遂できなかったため、試験は中止となった。投与後 3 時間の時点においてパクリタキセル濃度のピーク値の比 (腹腔内/血漿) は 2,000 を超えていた。腹腔内濃度の半減期は 17.4~65.3 時間であった。適格例 3 例中 2 例において治療経過中に腹水が減少した。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

- 1) Kobayashi D, Kodera Y. Intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis. *Gastric Cancer*. 2017;20(Suppl 1):111-121. (参考文献 16)

胃癌の腹膜播種に対するパクリタキセル腹腔内投与の安全性や有効性について、近年高度医療評価制度、先進医療制度下にいくつかの臨床試験が推進されてきた。腹膜播種の高リスクな症例の胃切除後の治療としてパクリタキセル腹腔内投与とパクリタキセル経静脈投与を比較するランダム化試験 (INPACT 試験) は症例集積を終え現在追跡調査中であるが、preliminary report でパクリタキセル腹腔内投与は安全に実施可能であった。腹膜播種を伴う胃癌を対象とした S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の第 II 相試験では 1 年全生存率 78%、奏効率 56%、腹水細胞診陰性化率 86% といった良好な成績が報告された。この結果を受け、S-1+シスプラチン併用療法を対照として同療法との第 III 相比較試験が実施され、腹水量を調整した感度解析では腹腔内化学療法の有効性が示唆された。

- 2) Kono K, Yong WP, Okayama H, et al. Intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal disease: experience from Singapore and Japan. *Gastric Cancer*. 2017;20(Suppl 1):122-127. (参考文献 17)

パクリタキセルは脂溶性で高分子という特性により、腹腔内投与後に腹腔内に留まり、腹腔内濃度が高く保たれる。腹膜播種陽性胃癌を対象とした第 II 相試験において生存期間中央値 16.2-24.6 か月、1 年全生存割合 69-78% という有望な結果が報告されている。日本では S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法と S-1+シスプラチン併用療法を比較する第 III 相試験 (PHOENIX-GC 試験) が実施された。シンガポールではカペシタビン/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実施されている。

- 3) Yamaguchi H, Kitayama J, Ishigami H, et al. Breakthrough therapy for peritoneal carcinomatosis of gastric cancer: Intraperitoneal chemotherapy with taxanes. *World J Gastrointest Oncol*. 2015;7(11):285-91. (参考文献 18)

近年、胃癌腹膜播種において、タキサン (パクリタキセル・ドセタキセル) 腹腔内投与による有望な治療結果が報告されている。本稿では、タキサンを用いた腹腔内化学療法の合理性と方法論についてまとめ、また、各臨床試験の結果を総括した。タキサンによる腹腔内化学療法には術前腹腔内投与併用化学療法と術前術後連続腹腔内化学療法がある。500-1000ml の常温生理食塩水にタキサンを溶解し、腹腔ポートを通して腹腔内に外来にて投与する。第 I 相臨床試験により腹腔内に投与するタキサンの用量が決定された。第 II 相臨床試験において生存期間中央値は 14.4-24.6 か月、1 年生存率は 67-78% という有望な結果が得られた。

- 4) Imano M, Okuno K. Treatment strategies for gastric cancer patients with peritoneal metastasis. *Surg Today*. 2014;44(3):399-404. (参考文献 19)

パクリタキセルおよび S-1 は腹膜転移の治療に有効な薬物の候補であり、腹腔内化学療法および分子標的療法は、新しい治療戦略となり得る。腹膜転移を伴う胃癌患者に対して S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を用いた 2 つの第 II 相試験においては良好な治療成績が示された。さらに、腹膜転移病変には epithelial cellular adhesion molecule (ECAM) が高発現するが human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) の発現はほとんど認められないことが判明した。したがって、抗 ECAM モノクローナル抗体であるカツマキソマブが腹膜転移を伴う胃癌に対して有効である可能性が示唆された。現在のところ日本ではパクリタキセル腹腔内投与およびカツマキソマブは一般的に使用されていないが、近い将来には有効な治療手段として使用される可能性がある。

(3) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

- 1) Yamaguchi H, Kitayama J, Ishigami H, et al. A phase 2 trial of intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for treatment of gastric cancer with macroscopic peritoneal metastasis. *Cancer*. 2013;119(18):3354-8. (参考文献 9)

腹膜播種を伴う胃癌に対して、実施された第 II 相試験 (UMIN00000636)

2009 年 12 月から 2010 年 11 月までに 35 例が登録され、登録完了 1 年後の 2011 年 11 月に解析を実施した。試験治療として、21 日を 1 コースとして、第 1 日と第 8 日にパクリタキセル 20 mg/m<sup>2</sup> を腹腔内投与、50 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与する。これらと併用して S-1 80 mg/m<sup>2</sup> を 14 日間内服、7 日間休薬する方法を用いた。試験治療の実施コース数は 2~29 (中央値 11) コースであった。23 例では腫瘍増悪、5 例では有害事象のため治療が中止され、7 例では試験治療が継続されていた。

主要評価項目である 1 年全生存割合は 77.1% (95%信頼区間 (CI) 60.5-88.1%) であった。標的病変を有する 7 例における RECIST に基づく最良総合効果は PR 5 例、SD 1 例、PD 1 例であり、奏効率は 71% であった。治療前に腹腔細胞診陽性であった 29 例中 28 例 (97%) において陰性化を認めた。CT による腹水量の評価では、治療前に骨盤腔を越える腹水が貯留していた 9 例中、2 例で腹水の消失、4 例で著明な減少を認め、有効率は 67% であった。

主な有害事象 (CTCAE grade 3/4) は好中球数減少 (34%)、白血球減少 (23%) であり、非血液毒性は比較的軽度であった。腹腔内投与に関連した有害事象としては、腹腔ポート感染およびカテーテル閉塞を各 3 例に認めた。治療関連死亡はみられなかった。



- 2) Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, et al. Phase II study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. *Ann Oncol.* 2010;21(1):67-70. (参考文献 20)

先進医療 B1 に先行して東京大学において実施された第 II 相試験

腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の胃癌を対象として S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の第 II 相試験を実施した。腹膜播種陽性症例 34 例、腹腔細胞診陽性症例 6 例が登録された。試験治療の実施コース数は 1~23 (中央値 7) コースであった。主要評価項目である 1 年全生存割合は 78% (95% CI 65-90%) であった。標的病変を有する 18 例における RECIST に基づく最良総合効果は PR 10 例、SD 6 例、PD 2 例であり、奏効率は 56% (95% CI 32-79%) であった。腹水の減少を 62% に認め、腹腔細胞診では 28 例中 24 例 (86%) において陰性化を認めた。主な有害事象 (grade 3/4) は好中球数減少 (38%)、白血球減少 (18%)、貧血 (10%) であった。

- 3) Ishigami H, Yamaguchi H, Yamashita H, et al. Surgery after intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis or positive peritoneal cytology findings. *Gastric Cancer.* 2017;20(Suppl 1):128-134. (参考文献 21)

東京大学における腹腔内化学療法の治療成績

2005 年から 2011 年までに初発胃癌 100 例 (腹膜播種陽性 90 例、腹腔細胞診陽性 10 例) に対して全身投与・腹腔内投与併用化学療法を実施した。化学療法施行後に腹腔細胞診が陰性化し、審査腹腔鏡により播種の消失または著明な縮小が確認された 64 例に対して胃切除を施行した。44 例 (69%) において腫瘍遺残のない切除が可能であった。生存期間中央値は全症例 20.6 か月 (95% CI 17.3-27.7)、切除例 30.5 か月 (95% CI 23.6-37.7)、非切除例 14.3 か月 (95% CI 10.0-17.8) であった。

- 4) Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, et al. Phase I study of biweekly intravenous paclitaxel plus intraperitoneal cisplatin and paclitaxel for gastric cancer with peritoneal metastasis. *Oncology.* 2010;79(3-4):269-72. (参考文献 22)

全身投与+パクリタキセル・シスプラチン腹腔内投与の第 I 相試験

腹膜播種陽性胃癌を対象としてパクリタキセル経静脈投与+パクリタキセル・シスプラチン腹腔内投与併用療法の第 I 相試験を実施した。パクリタキセル経静脈投与、シスプラチン腹腔内投与の用量をそれぞれ 100 mg/m<sup>2</sup>、30 mg/m<sup>2</sup> に固定し、パクリタキセル腹腔内投与の用量を 20 mg/m<sup>2</sup> から 40 mg/m<sup>2</sup> まで増量する計画とした。用量レベル 1 (20 mg/m<sup>2</sup>) において 3 例中 2 例に用量制限毒性を認めたため、レベル 0 としてパクリタキセル経静脈投与、シスプラチン腹腔内投与、パクリタキセル腹腔内投与の用量をそれぞれ

85 mg/m<sup>2</sup>、25 mg/m<sup>2</sup>、20 mg/m<sup>2</sup>に減量した。レベル 0 では用量制限毒性の発現は 6 例中 1 例であったため、レベル 0 を推奨投与量に決定した。

- 5) Ishigami H, Kaisaki S, Yamaguchi H, et al. Phase I study of weekly intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 and oxaliplatin for gastric cancer with peritoneal metastasis. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 4; abstr 146) (参考文献 23)

先進医療 B27 に先行して東京大学において実施された第 I 相試験

腹膜播種陽性胃癌を対象として 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の第 I 相試験を実施した。21 日を 1 コースとして、第 1 日と第 8 日にパクリタキセルを静脈内と腹腔内に投与、第 1 日にオキサリプラチンを静脈内投与し、S-1 を 14 日間内服、7 日間休薬した。S-1、オキサリプラチンの用量をそれぞれ 80 mg/m<sup>2</sup>/day、100 mg/m<sup>2</sup>に固定し、パクリタキセル腹腔内投与の用量を 20 mg/m<sup>2</sup>から 40 mg/m<sup>2</sup>まで増量した。2 コース終了時までには用量制限毒性は発現しなかったため、推奨投与量を 40 mg/m<sup>2</sup>に決定した。grade 3 以上の有害事象としては、レベル 3 (40 mg/m<sup>2</sup>) の 3 例中 1 例に好中球数減少を認めたのみであった。腹腔細胞診陽性であった 10 例全例で陰性化を認め、二次審査腹腔鏡を施行した 9 例では播種の縮小が確認された。

- 6) Kobayashi D, Ishigami H, Kanda M, et al. Phase I study of intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 plus cisplatin for gastric cancer with peritoneal metastasis. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl 4S; abstr 115) (参考文献 24)

先進医療 B74 に先行して名古屋大学において実施された第 I 相試験

腹膜播種陽性胃癌を対象として S-1/シスプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法の第 I 相試験を実施した。35 日間を 1 コースとして、第 1, 8, 22 日にパクリタキセル 20 mg/m<sup>2</sup>を腹腔内投与、第 8 日にシスプラチンを点滴静注し、S-1 を 21 日間内服、14 日間休薬した。S-1、シスプラチンの用量をそれぞれ 80 mg/m<sup>2</sup>/day、60 mg/m<sup>2</sup>に固定し、パクリタキセル腹腔内投与の用量を 15 mg/m<sup>2</sup>から 20 mg/m<sup>2</sup>まで増量した。1 コース終了時までには用量制限毒性は発現しなかったため、推奨投与量を 20 mg/m<sup>2</sup>に決定した。治療前に腹腔細胞診陽性であった 7 例中 4 例において 1 コース治療後には陰性化を認め、治療後に二次審査腹腔鏡を施行した 4 例では腹膜播種の縮小が確認された。

- 7) Kodera Y, Takahashi N, Yoshikawa T, et al. Feasibility of weekly intraperitoneal versus intravenous paclitaxel therapy delivered from the day of radical surgery for gastric cancer: a preliminary safety analysis of the INPACT study, a randomized controlled trial. *Gastric Cancer*.

2017;20(1):190-199. (参考文献 25)

根治的胃切除後のパクリタキセル腹腔内投与と静脈内投与を比較する臨床試験野の実施可能性データ

腹膜播種再発の高危険群である 4 型または漿膜浸潤胃癌を対象として、パクリタキセル腹腔内投与と静脈内投与を比較する無作為化試験を実施した。根治的胃切除を施行した後、手術当日、第 14、21、28、42、49、56 病日にパクリタキセル腹腔内投与 (60 mg/m<sup>2</sup>) または静脈内投与 (80 mg/m<sup>2</sup>) を行い、その後標準的な術後補助化学療法を行った。主要評価項目は 2 年生存割合、副次評価項目は安全性、無増悪生存期間、全生存期間とした。86 例が無作為化され、そのうち 39 例が腹腔内投与、44 例が静脈内投与を受けた。術後合併症としては腹腔内投与群において腸閉塞の頻度が高かったが、その他の合併症の頻度は同等であった。相対薬剤強度は、腹腔内投与群 81.4%、静脈内投与群 76.3%であった。両群において有害事象は認容範囲内であり、治療関連死亡は認めなかった。

- 8) Imano M, Yasuda A, Itoh T, et al. Phase II study of single intraperitoneal chemotherapy followed by systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis. *J Gastrointest Surg.* 2012; 16(12):2190-6. (参考文献 26)

腹膜転移を伴う胃癌を症例対象として、パクリタキセル腹腔内単回投与 + 逐次 S-1 + パクリタキセル経静脈投与の第 II 相試験を実施した。審査腹腔鏡施行時にパクリタキセル 80 mg/m<sup>2</sup> を腹腔内投与し、7 日以内に S-1 + パクリタキセル経静脈投与療法を開始した。化学療法の効果が認められた患者に再度審査腹腔鏡を施行し、腹膜転移の消失が確認された患者には胃切除術を実施した。35 例が登録され、うち 22 例で化学療法後に胃切除術を行った。全患者集団および胃切除術を受けた症例の中央生存期間は、それぞれ 21.3 か月および 29.8 か月であった。全体の奏効率は全患者で 65.7%であった。主な有害事象 (grade 3/4) は好中球数減少および白血球減少であった。

- 9) 伏田幸夫, 藤田秀人, 木南伸一, 他 胃癌腹膜播種における腹腔内化学療法の有用性と新規抗癌剤の貢献度. *癌と化学療法* 2005;32:1691-1694. (参考文献 8)

金沢大学における腹腔内化学療法の治療成績

胃癌腹膜播種症例 104 例を対象に腹腔内化学療法の有用性について検討した。72 例に胃切除術が行われ、そのうち 5 例が CDDP-ip、16 例が CHPP、17 例が CMV-ip による腹腔内化学療法を行われた。26 例の高度播種症例に対し S-1 (60 mg/m<sup>2</sup>) と taxane の腹腔内投与 (docetaxel 40~60mg/body または paclitaxel 120~180mg/body) を行ったところ、18 例が奏効し 9 例に R0-1 手術を行った。これら 9 例の生存期間中央値は 944 日、2 年生存率

は 63%であり、非切除 10 例に比べ有意に予後良好であった。胃癌腹膜播種の予後を向上させるためには全身および腹腔内化学療法に加え、遺残のない手術療法を集学的に行う必要がある。

## (4) 上記の (1) から (3) を踏まえた要望の妥当性について

## &lt; 要望効能・効果について &gt;

1) パクリタキセルの効能・効果は、卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫、進行又は再発の子宮頸癌、再発又は難治性の胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）である。既に効能・効果に胃癌が含まれているため、追加の要望はない。

## &lt; 要望用法・用量について &gt;

1) パクリタキセルの用量と効果および安全性の関係について、基礎研究や臨床研究が行われてきた。パクリタキセルのインタビューフォーム「VI. 薬効薬理に関する項目」には「ヒト胃癌細胞をヌードマウス皮下に移植しパクリタキセルを静脈内投与したところ、投与量に依存した増殖抑制効果が認められた。」と記載されている<sup>27)</sup>。胃癌細胞株を用いた基礎研究では、増殖抑制用量は  $0.01 \mu\text{mol/L}$  ( $8.5 \text{ ng/mL}$ ) であり、用量および時間に依存した増殖抑制効果が認められたと報告されている<sup>28)</sup>。また、パクリタキセル静脈内投与の臨床研究では、用量制限毒性である好中球数減少は血中濃度が  $0.05 \mu\text{mol/L}$  ( $43 \text{ ng/mL}$ ) を超えた時間に関連すると報告されている<sup>29)</sup>。

抗癌剤の腹腔内投与後には、高濃度の薬剤が腹膜播種の表面から内部に向かって浸透するため、腫瘍の辺縁部では高い組織内濃度が得られるが、腫瘍深部には薬剤は到達しない<sup>30),31)</sup>。また、手術歴がある症例などでは、腹腔内の癒着のため薬剤が腹腔内全体に行き渡らない可能性がある。これらの限界を補うためには、腹腔内投与に全身化学療法を併用して反復することが必要である。全身投与・腹腔内投与併用療法の用量設定の際には、薬剤強度と安全性を担保するため、既存の全身化学療法レジメンの用量を減量せずに、有害事象が許容される範囲内で腹腔内投与を増量することが重要である。

パクリタキセルは脂溶性で分子量が大きいという特性を有し、腹腔内投与後にはリンパ系より緩徐に吸収されるため、腹腔内の高濃度が長時間にわたって維持される<sup>4)</sup>。週1回のパクリタキセル腹腔内投与単独療法の第I相試験では、 $75 \text{ mg/m}^2$ の投与により腹痛、嘔吐、疲労、白血球減少などの複数の grade 2 の有害事象が発現したため、推奨投与量は  $60 \sim 65 \text{ mg/m}^2$  に決定された<sup>5)</sup>。S-1 + パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の第I相試験では、パクリタキセル腹腔内投与の用量は  $20 \text{ mg/m}^2$  から開始され、 $30 \text{ mg/m}^2$  において grade 3 の発熱性好中球減少症および下痢を認めたため、最大耐用量は  $30 \text{ mg/m}^2$ 、推奨投与量は  $20 \text{ mg/m}^2$  に決定された。本試験ではパクリタキセル投与後の腹腔内濃度のピーク値は  $47,217 \pm 19,634 \text{ ng/mL}$ 、AUC は  $275,312 \pm 132,028 \text{ ng/mL} \cdot \text{h}$  であり、投与後 72 時間以上にわたって有効濃度である  $8.5 \text{ ng/mL}$  を超えていた<sup>14)</sup>。一方で、胃癌症例にパクリタキセル  $60 \sim 80 \text{ mg/m}^2$  を静脈内投与した後の腹腔内濃度のピーク値は  $30 \sim 62 \text{ ng/mL}$  と報告されている<sup>32)</sup>。これらの腹腔

内濃度のデータを参考にすると、パクリタキセル 20 mg/m<sup>2</sup>の腹腔内投与により通常の静脈内投与の 1,000 倍のオーダーの腹腔内濃度が得られることになる。前述のとおりパクリタキセルの抗腫瘍効果は用量依存性であるため、腹腔内投与により腹膜播種に対して極めて高い抗腫瘍効果が得られることが推測される。実際に胃癌を対象とした臨床試験において腹膜播種に対する治療効果が報告されている<sup>9),11),14),20)</sup>。

パクリタキセル腹腔内投与後の血中への薬剤移行は緩徐である。120～180 mg/body (おおよそ 80～120 mg/m<sup>2</sup>に相当)の腹腔内投与単独療法では最高血中濃度は 82～132 ng/mL であり、全例において好中球数減少は grade 2 以下であった<sup>7)</sup>。S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法において、比較的低用量である 20 mg/m<sup>2</sup>が推奨投与量となった理由としては、パクリタキセル静脈内投与に腹腔内投与を併用することにより、静脈内投与のみの場合と比べて血中濃度が 43 ng/mL を超える時間が約 4 時間から約 22 時間に延長され (参考文献 33,14 のグラフより推定)、骨髄抑制が増強されたためと推定される。第Ⅲ相試験において grade 3 の好中球数減少の頻度が 50%であったことを考慮すると、これ以上の増量は投与遅延、スキップ、休薬や減量による薬剤強度の低下につながった可能性があり、第Ⅰ相試験による用量設定は適切であったと考えられる。

パクリタキセル腹腔内投与をパクリタキセル静脈内投与以外の全身投与と併用する場合は、前述の骨髄抑制の増強は起こらないことが推定されるため、より高用量の投与が可能と考えられる。実際に 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第Ⅰ相試験では、パクリタキセル腹腔内投与を 40 mg/m<sup>2</sup>まで増量したが、最大耐用量には達しなかった<sup>23)</sup>。単独療法の推奨投与量である 60 mg/m<sup>2</sup><sup>5)</sup>まで増量できる可能性もあったが、費用対効果を考慮の上、40 mg/m<sup>2</sup>を推奨投与量として先進医療制度下の第Ⅱ相試験を実施した。本試験における grade 3 の好中球数減少の頻度も 50%であったことを考慮すると<sup>12)</sup>、第Ⅰ相試験による用量設定は適切であったと考えられる。しかし、有効性に関しては S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法とほぼ同等の治療成績であり<sup>9),11),20),12)</sup>、単純な比較はできないものの、パクリタキセル腹腔内投与の用量が 20 mg/m<sup>2</sup>から 40 mg/m<sup>2</sup>に増量したことによる上乗せ効果は明らかではなく、今後の検討が必要と考えられる。

以上の考察より、パクリタキセル腹腔内投与の推奨投与量は、パクリタキセル静脈内投与 (50 mg/m<sup>2</sup>) と併用する場合は 20 mg/m<sup>2</sup>、パクリタキセル静脈内投与以外の全身投与と併用する場合は 20～40 mg/m<sup>2</sup>と考えられる。なお、先進医療として実施中の 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<sup>24)</sup>および mFOLFOX6+パクリタキセル腹腔内投与併用療法<sup>13)</sup>の臨床試験では、パクリタキセル腹腔内投与の費用が患者の自己負担になることも考慮して、用量を 20 mg/m<sup>2</sup>としているが、試験の結果により増量の可能性と必要性について検討する予定である。

<臨床的位置づけについて>

1) 腹膜播種陽性胃癌の予後は極めて不良である。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原因となる。これまでに生存期間の延長や QOL の改善を目指して全身化学療法や温熱化学療法などの試みが行われてきたが、十分な成果は得られていない<sup>34),35)</sup>。パクリタキセル腹腔内投与は、第Ⅲ相試験の主解析において標準治療に対する優越性を示すことはできなかったものの、探索的な PPS 対象の解析、腹水量を調整した解析および追跡調査の結果からは臨床的な有効性が示唆され、現時点において最も期待できる治療法である。保険診療として治療経験を積み重ねることにより、併用レジメンや用量に関して至適な投与方法が明らかとなり、更なる治療成績の向上につながることを期待される。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) パクリタキセル腹腔内投与を全身化学療法と併用する化学療法レジメンについては、既に第Ⅲ相試験および4つの第Ⅱ相試験の結果が得られており、更に現在、先進医療として2試験、患者申出療養として1試験が進行中である。これらの試験の結果によりパクリタキセル腹腔内投与の有効性および安全性の評価は可能と考えられる。

#### 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

- 1) Nashimoto A, Akazawa K, Isobe Y, et al. Gastric cancer treated in 2002 in Japan: 2009 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric Cancer*. 2013;16(1):1-27.
- 2) Koizumi W, Narahara H, Hara T et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008;9:215-221.
- 3) Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 2015;26:141-8.
- 4) Markman M, Rowinsky E, Hakes T et al. Phase I trial of intraperitoneal taxol: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1485-1491.
- 5) Francis P, Rowinsky E, Schneider J et al. Phase I feasibility and pharmacologic study of weekly intraperitoneal paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group pilot Study. *J Clin Oncol* 1995; 13:2961-2967.
- 6) Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43.
- 7) 伏田幸夫, 古居奈歩, 木南伸一, 他 胃癌腹膜播種に対する Taxane 系抗癌剤 (Paclitaxel) を用いた腹腔内化学療法の可能性. *癌と化学療法* 2002; 29:2164-2167.
- 8) 伏田幸夫, 藤田秀人, 木南伸一, 他 胃癌腹膜播種における腹腔内化学療法の有用性と新規抗癌剤の貢献度. *癌と化学療法* 2005;32:1691-1694.
- 9) Yamaguchi H, Kitayama J, Ishigami H, et al. A phase 2 trial of intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for treatment of gastric cancer with macroscopic peritoneal metastasis. *Cancer*. 2013;119(18):3354-8.
- 10) Aizawa M, Ishigami H, Yabusaki H, et al. Phase II study of intraperitoneal paclitaxel plus S-1/paclitaxel for gastric cancer with positive peritoneal cytology: CY-PHOENIX trial. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl 4S; abstract 96)
- 11) Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R, et al. Phase III study of intraperitoneal paclitaxel plus S-1/paclitaxel compared with S-1/cisplatin in gastric cancer patients with peritoneal metastasis: PHOENIX-GC trial. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 4014)
- 12) Fujiwara Y, Ishigami H, Miwa H, et al. Phase II study of intraperitoneal paclitaxel plus S-1/oxaliplatin for gastric cancer with peritoneal metastasis: SOX+IP PTX trial. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 4040)
- 13) Yoshida S, Ishigami H, Muro K, et al. Exploratory study of intraperitoneal paclitaxel plus mFOLFOX6 for gastric cancer patients with peritoneal metastasis and inadequate oral intake. *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl 4S; abstract TPS222)
- 14) Ishigami H, Kitayama J, Otani K, et al. Phase I pharmacokinetic study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer. *Oncology*. 2009;76(5):311-4.



- 15) Kodera Y, Ito Y, Ito S, et al. Intraperitoneal paclitaxel: a possible impact of regional delivery for prevention of peritoneal carcinomatosis in patients with gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2007;54(75): 960-3.
- 16) Kobayashi D, Kodera Y. Intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis. *Gastric Cancer*. 2017;20(Suppl 1):111-121.
- 17) Kono K, Yong WP, Okayama H, et al. Intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal disease: experience from Singapore and Japan. *Gastric Cancer*. 2017;20(Suppl 1):122-127.
- 18) Yamaguchi H, Kitayama J, Ishigami H, et al. Breakthrough therapy for peritoneal carcinomatosis of gastric cancer: Intraperitoneal chemotherapy with taxanes. *World J Gastrointest Oncol*. 2015;7(11): 285-91.
- 19) Imano M, Okuno K. Treatment strategies for gastric cancer patients with peritoneal metastasis. *Surg Today*. 2014;44(3):399-404.
- 20) Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, et al. Phase II study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. *Ann Oncol*. 2010; 21(1):67-70.
- 21) Ishigami H, Yamaguchi H, Yamashita H, et al. Surgery after intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis or positive peritoneal cytology findings. *Gastric Cancer*. 2017;20(Suppl 1):128-134.
- 22) Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, et al. Phase I study of biweekly intravenous paclitaxel plus intraperitoneal cisplatin and paclitaxel for gastric cancer with peritoneal metastasis. *Oncology*. 2010;79(3-4): 269-72.
- 23) Ishigami H, Kaisaki S, Yamaguchi H, et al. Phase I study of weekly intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 and oxaliplatin for gastric cancer with peritoneal metastasis. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 4; abstr 146)
- 24) Kobayashi D, Ishigami H, Kanda M, et al. Phase I study of intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 plus cisplatin for gastric cancer with peritoneal metastasis. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl 4S; abstr 115)
- 25) Kodera Y, Takahashi N, Yoshikawa T, et al. Feasibility of weekly intraperitoneal versus intravenous paclitaxel therapy delivered from the day of radical surgery for gastric cancer: a preliminary safety analysis of the INPACT study, a randomized controlled trial. *Gastric Cancer*. 2017;20(1):190-199.
- 26) Imano M, Yasuda A, Itoh T, et al. Phase II study of single intraperitoneal chemotherapy followed by systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis. *J Gastrointest Surg*. 2012; 16(12):2190-6.
- 27) タキソール注射液 医薬品インタビューフォーム 2015年9月改訂(第9版)
- 28) Chang YF, Li LL, Wu CW, et al. Paclitaxel-induced apoptosis in human gastric carcinoma cell lines. *Cancer*. 1996;77(1):14-8.

- 29) Gianni L, Kearns CM, Giani A, et al. Nonlinear pharmacokinetics and metabolism of paclitaxel and its pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships in humans. *J Clin Oncol.* 1995;13(1):180-90.
- 30) Kyle AH, Huxham LA, Yeoman DM, et al. Limited tissue penetration of taxanes: a mechanism for resistance in solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2007;13(9):2804-10.
- 31) Los G, Mutsaers PH, Lenglet WJ, et al. Platinum distribution in intraperitoneal tumors after intraperitoneal cisplatin treatment. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1990;25(6):389-94.
- 32) Kobayashi M, Sakamoto J, Namikawa T, et al. Pharmacokinetic study of paclitaxel in malignant ascites from advanced gastric cancer patients. *World J Gastroenterol.* 2006;12(9):1412-5.
- 33) Fujitani K, Narahara H, Takiuchi H, et al. Phase I and pharmacokinetic study of S-1 combined with weekly paclitaxel in patients with advanced gastric cancer. *Oncology.* 2005;69(5):414-20.
- 34) Shirao K, Boku N, Yamada Y et al. Randomized Phase III study of 5-fluorouracil continuous infusion vs. sequential methotrexate and 5-fluorouracil therapy in far advanced gastric cancer with peritoneal metastasis (JCOG0106). *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43:972-80.
- 35) Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(9):2370-7.