

患-3(参考2)
5.6.22

患-2(別紙2)
4.9.22

患者申出療養に係る中間報告書

1. 標題

患者申出療養の名称	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				
実施医療機関名	東京大学医学部附属病院				
使用医薬品、医療機器又は再生医療等製品	品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 医薬品医療機器法上の適応外の該当
	ティーエスワン配合カプセル・顆粒 (一般名 S-1)	大鵬薬品工業株式会社 東京都千代田区神田錦町 1-27 03-3293-2451	カプセル 20mg 25mg 顆粒 20mg 25mg	22100AMX00886000 22100AMX00887000 22100AMX00111000 22100AMX00112000	胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌 適応内
	タキソール (パクリタキセル)	ブリストル・マイヤーズ株式会社 東京都新宿区西新宿 6-5-1 03-6705-7000	30mg/5mL 100mg/16.7mL	21700AMX00177000 21700AMX00178000	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 用法：点滴静注 経静脈投与 適応内 腹腔内投与 適応外
	パクリタキセル注「NK」	日本化薬株式会社 東京都千代田区富士見 1-11-2 03-3237-5051	30mg/5mL 100mg/16.7mL	21800AMZ10212 21800AMZ10213	
	パクリタキセル注射液「サワイ」	沢井製薬株式会社 大阪市淀川区宮原 5-2-30 06-6105-5711	30mg/5mL 100mg/16.7mL	21800AMZ10244000 21900AMX00596000	
患者申出療養が告示された日	平成28年10月14日				
患者申出療養(予定)終了日	令和4年10月14日				
倫理基準等の遵守	臨床研究法を遵守し、試料、記録等が適切に保存されている。				
報告書作成日	令和4年8月10日				
実施責任医師	石神 浩徳				
実施者	石神 浩徳				
問い合わせ窓口	問い合わせ先：外来化学療法部 准教授 石神 浩徳 Tel：03-3815-5411 Fax：03-3811-6822				

2. 概要

臨床研究登録 ID : jRCTs031180025, UMIN000023620
目的 : 腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の胃癌症例を対象として、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の安全性と有効性を評価する。
技術の内容 : <p>S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法は、標準治療である S-1+CDDP 併用療法を対照とした第Ⅲ相試験において、腹膜播種陽性胃癌に対する有効性が示唆された新規治療法である。</p> <p>本研究は、患者申出療養制度下に、腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の胃癌症例を対象として、本療法の安全性と有効性を評価することを目的とする。審査腹腔鏡により腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性を確認し、腹腔ポートを留置する。21 日間を 1 コースとして S-1 80 mg/m²/day を 14 日間内服し、7 日間休薬する。第 1, 8 日にパクリタキセル 50 mg/m² を経静脈投与、20 mg/m² を腹腔内投与する。本療法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。</p> <p>主要評価項目は有害事象発現状況、副次評価項目は全生存期間、奏効割合および腹腔洗浄細胞診陰性化割合とする。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施設が参加し、研究期間は 6 年、登録症例数は 121 例を予定する。</p>
患者数 <ul style="list-style-type: none">① 計画時：100 人（特例により 121 例まで追加の症例登録が承認された。）② 中間報告時：111 人③ 考察：本研究は 2016 年 10 月に患者申出療養として告示され、東京大学医学部附属病院において症例登録を開始した。その後協力医療機関の参加が承認され、参加施設は計 21 施設となった。予定を上回るペースで症例が集積され、2017 年 3 月に 100 例の登録を完了した。予定症例数の 100 例が本登録された時点で、既に説明、同意取得や仮登録が行われていた症例があり、特例として 21 例の追加登録が認められた。2017 年 6 月までに追加で 11 例（合計 111 例）が登録され、試験治療を受けた。その後、腫瘍増悪や有害事象などにより治療が中止され、2021 年 10 月 14 日時点で 4 例が治療継続中である。
診断及び主要な組入れ基準 : <p>[対象疾患] 腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の胃癌</p> <p>[選択基準] 以下の基準を全て満たす症例を対象とする。</p> <ul style="list-style-type: none">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胃癌症例2) 腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の症例3) 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4) 好中球数 : 1,000/mm³ 以上5) 血色素量 : 8.0g/dL 以上6) 血小板数 : 75,000/mm³ 以上

- 7) AST (GOT)・ALT (GPT) : 150U/L 以下
- 8) 総ビリルビン : 3.0mg/dL 以下
- 9) クレアチニンクリアランス : 30mL/min 以上
- 10) ECOG Performance Status (PS) : 0~2 の症例
- 11) 年齢 : 20 歳以上 85 歳未満の症例
- 12) 本研究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。

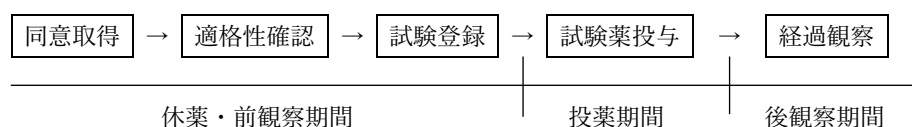
- 1) 腹膜、卵巣、腹部リンパ節以外の遠隔（肝、肺、胸膜、脳、髄膜、骨など）への転移を有する症例
- 2) S-1 またはパクリタキセルの投与禁忌である症例
- 3) 明らかな感染、炎症を有する症例（38.0℃以上の発熱を認める症例など）
- 4) 重篤な（入院加療を必要とする）心疾患またはその既往歴を有する症例
- 5) 重篤な基礎疾患（間質性肺炎、肺線維症、コントロールが困難な糖尿病、腎不全、肝硬変など）を有する症例
- 6) 繰り返し輸血を要する消化管新鮮出血を認める症例
- 7) 妊婦または授乳婦および妊娠の可能性（意思）のある女性
- 8) その他、研究責任（分担）医師が本研究の対象として不適切と判断した症例

実施計画（スケジュール）：

1. 試験の種類・デザイン

多施設共同の非対照探索的臨床研究

2. 試験のアウトライン



選択基準を満たし、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。

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

審査腹腔鏡を施行し、腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性を確認した後に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。

- ・ 腹膜播種がなく、腹腔細胞診が陰性であった場合は対象外となる。
- ・ 既に開腹または審査腹腔鏡等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。

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研究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研究責任医師に登録完了の通知を送付する。

本研究は、実施計画書「13.研究実施期間」に記載の期間実施する。研究の終了時に主要評価項目および副次評価項目の評価を行う。

3. 被験者の試験参加予定期間

被験者の研究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～約6年間（前観察期間 約2週間、試験薬投与期間 1日～6年間、後観察期間 4週間）となる。

4. 試験薬の用法・用量、投与期間

4.1. 試験治療の定義

試験治療として S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を行う。なお、S-1 またはパクリタキセル経静脈の投与を中止した場合も試験治療とする。

4.2. 投与スケジュール

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

第1, 8日にパクリタキセル 50mg/m²を経静脈投与、20mg/m²を腹腔内投与する。

パクリタキセル IP	20mg/m ²	↓	↓	
パクリタキセル IV	50mg/m ²	↓	↓	
S-1	80mg/m ²	[14日間投与]		
		1	8	14
				21日

4.3. S-1 の投与

① S-1の初回投与量は下記の基準量とする。

		クレアチニンクリアランス (mL/min)		
		80 ≧	50 ≧ < 80	30 ≧ < 50
体表	< 1.25	80mg/日	50mg/日	40mg/日
面積	1.25 ≧ < 1.5	100mg/日	80mg/日	50mg/日
(m ²)	1.5 ≧	120mg/日	100mg/日	80mg/日

ただし、研究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、適宜減量して投与することも可能とする。

- 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。
- ④ 有害事象発現時の投与量の変更は、実施計画書「6.5.6.投与量の変更基準」に従う。

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経静脈投与50mg/m²、腹腔内投与20mg/m²とする。ただし、研究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、適宜減量して投与することも可能とする。
- ② 各コースの第1, 8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 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 以下の方法を参考にして投与を行う。
 - ・ 前投薬を30分かけて行い、同時に腹腔ポートまたはカテーテルより生理食塩水500mlを1時間かけて腹腔内投与する。
 - ・ 前投薬終了の30分後より1時間かけて、パクリタキセルを生理食塩水（または5%ブドウ糖注射液）100ml～250mlに溶解して静脈内に、生理食塩水500mlに溶解して腹腔内にインラインフィルターを通して投与する。
 - ・ 腹水貯留例では、必要に応じて投与前に腹水をドレナージし、腹水量に応じて投与する生理食塩水を減量する。

評価基準

[主要評価項目]

安全性評価基準

有害事象発現状況

研究責任（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、自覚症状は診察時の問診、身体所見等により実施する。

[副次評価項目]

有効性評価基準

1. 全生存期間

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。

2. 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。

3. 腹腔洗淨細胞診陰性化割合

化学療法開始前に腹腔洗淨細胞診を施行し、その後第2コースより各コースの第1日に腹腔洗淨細胞診を施行する。化学療法開始前の腹腔洗淨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淨細胞診陰性化割合とする。治療開始後に腹腔洗淨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。

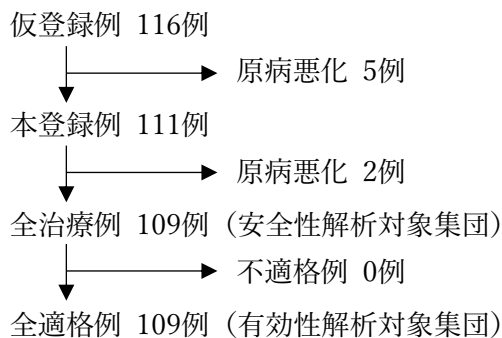
中間解析結果の要約

2016年10月から2017年6月までに19施設より111例が登録され、109例に試験治療が実施された。全治療例の患者背景は、年齢 34～83歳（中央値 62歳）、ECOG PS0 63例、PS1 40例、PS2 6例、腹膜播種陽性 96例、腹膜播種陰性・腹腔洗浄細胞診陽性 13例、前治療なし 23例、前治療あり 86例であった。試験開始5年後の2021年10月14日をデータカットオフ日として、中間解析を実施した。中央値14コース（範囲 1～83コース）の治療が実施され、4例は治療継続中であった。

主な有害事象（Grade 3以上）は、白血球減少（17%）、好中球数減少（30%）、貧血（8%）、発熱性好中球減少症（10%）、下痢（4%）、食欲不振（3%）であった。腹腔ポート関連合併症としては、ポート感染、カテーテル閉塞等の13件の既知の合併症を認めた。重篤な有害事象が37件報告されたが、全て既知の有害事象であり、治療関連死亡はなかった。

全生存期間中央値は19.6か月（95% CI 16.3～23.8か月）であり、腹膜播種陽性例では18.7か月（95% CI 15.8～23.2か月）、腹膜播種陰性・腹腔洗浄細胞診陽性例では37.0か月（95% CI 12.8か月～未達）であった。腹腔洗浄細胞診陰性化割合は70%（95% CI 59%～80%）、標的病変を有する8例における奏効割合は25%（95% CI 3%～65%）であった。

患者の登録状況（2016年10月～2017年6月）



患者背景

(N = 109)

年齢	中央値（範囲）	62歳（34～83歳）	
性別	男 / 女	39 / 70	
ECOG PS	0 / 1 / 2	63 / 40 / 6	
前化学療法	なし / あり	23 / 86	
腹腔内化学療法歴	なし / あり	70 / 39	
腹膜播種の程度	P0 / P1 / P2 / P3	13 / 16 / 22 / 58	
腹腔洗浄細胞診	CY0 / CY1	35 / 74	
			P0 腹膜播種なし
			P1 胃の近接腹膜に播種
			P2 遠隔腹膜に少数の播種
			P3 遠隔腹膜に多数の播種
			CY0 腹腔洗浄細胞診 陰性
			CY1 腹腔洗浄細胞診 陽性

試験治療の投与状況

実施コース数：中央値 14 コース（範囲 1～83 コース）

実施状況：治療継続中 4 例、治療中止 105 例

中止理由：腫瘍増悪 92 例、有害事象 2 例（末梢性感覚ニューロパチー 1 例、腹腔ポート感染 1 例）、患者希望 6 例、手術 4 例、担当医判断 1 例

安全性の評価結果

1. 有害事象発現状況

CTCAE Grade 3以上の発現頻度：血液毒性 38.5%、非血液毒性 43.1%

有害事象の一覧（Grade 1以上が20%以上あるいはGrade 3以上が1%以上に発現した有害事象）

	CTCAE Grade						
	0	1	2	3	4	1-4	3-4
白血球減少	40	6	45	11	7	63%	17%
好中球数減少	20	14	42	24	9	82%	30%
貧血	28	16	56	9	0	74%	8%
血小板数減少	74	31	2	2	0	32%	2%
発熱性好中球減少症	98	0	0	11	0	10%	10%
食欲不振	47	34	25	3	0	57%	3%
悪心	55	41	11	2	0	50%	2%
嘔吐	72	31	5	1	0	34%	1%
下痢	53	34	18	4	0	51%	4%
便秘	73	26	10	0	0	33%	0%
腹痛	84	20	5	0	0	23%	0%
口腔粘膜炎	69	30	10	0	0	37%	0%
味覚異常	74	26	9	0	0	32%	0%
末梢性感覚ニューロパチー	56	38	14	1	0	49%	1%
脱毛症	43	36	30	0	0	61%	0%
倦怠感	67	28	14	0	0	39%	0%
疲労	73	22	13	1	0	33%	1%
発熱	84	19	6	0	0	23%	0%
四肢浮腫	87	15	7	0	0	20%	0%
低アルブミン血症	26	54	25	4	0	76%	4%
AST 増加	50	52	2	4	1	54%	5%
ALT 増加	51	45	8	5	0	53%	5%
アルカリホスファターゼ増加	55	54	0	0	0	50%	0%
血中ビリルビン増加	91	13	3	1	1	17%	2%
クレアチニン増加	25	76	4	3	1	77%	4%
低ナトリウム血症	56	45	0	8	0	49%	7%
高カリウム血症	69	33	4	2	1	37%	3%
低カリウム血症	57	45	0	6	1	48%	6%
高クロール血症	51	58	0	0	0	53%	0%
低クロール血症	73	36	0	0	0	33%	0%

AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT: アラニン・アミノトランスフェラーゼ

2. 重篤な有害事象

発現症例数 29例

発現件数 37件

予測性：既知 37件、未知 0件

試験治療との因果関係：あり 25件、なし 12件

重篤と判断した理由：死に至るもの 11件

治療のための入院が必要となるもの 26件

発現した重篤な有害事象

死に至るもの（治療終了後30日以内） 11件

試験治療との因果関係なし	(11件)
原病死	8件
脳梗塞、播種性血管内凝固症候群	1件
消化管穿孔（腹膜播種による結腸狭窄に伴う穿孔、腹膜炎）	1件
腸閉塞（術後癒着による絞扼性イレウス、敗血症）	1件

治療のための入院が必要となるもの 26件

試験治療との因果関係あり	(25件)	
発熱性好中球減少症	5件	} 入院加療により回復
発熱	2件	
悪心	2件	
下痢	2件	
感染性腹膜炎	1件	
腹腔ポート関連合併症	13件	
試験治療との因果関係なし	(1件)	
誤嚥性肺炎	1件	→ 入院加療により回復

3. 腹腔ポート関連合併症

発現症例数 11例

発現件数 13件

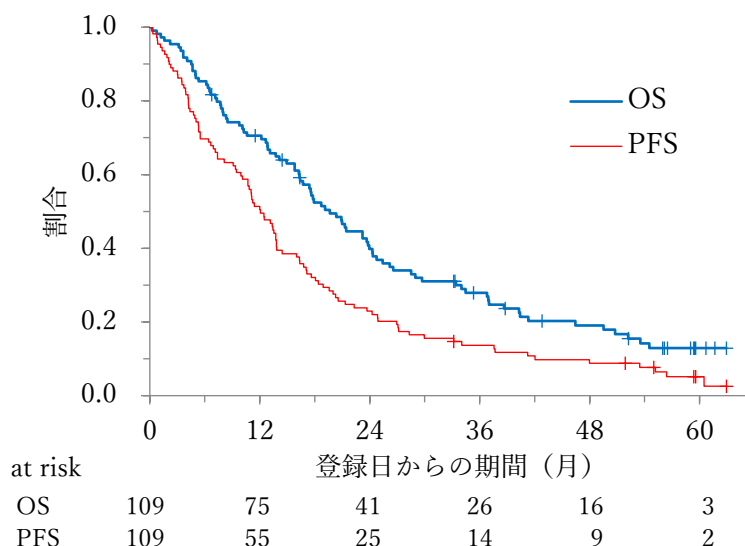
発現した腹腔ポート関連合併症

ポート感染・カテーテル閉塞	3件	} ポート抜去により回復 (ポート再留置 10例、治療終了 1例)
ポート感染	3件	
カテーテル閉塞	4件	
カテーテル皮下逸脱	1件	
ポート反転	1件	→ ポート再固定により回復
結腸被覆穿孔（腹膜炎合併なし）	1件	→ ポート抜去により回復

有効性の評価結果

1. 全生存期間 (n = 109)

	中央値 (95%信頼区間)	3年生存割合	5年生存割合
全生存期間 (OS)	19.6か月 (16.3~23.8)	27.9%	12.9%
無増悪生存期間 (PFS)	12.1か月 (9.9~13.8)	13.7%	5.1%



生存期間に関する探索的解析

前治療期間を含む生存期間 (n = 109)

	中央値 (95%信頼区間)	3年生存割合	5年生存割合
全生存期間 (OS)	26.2か月 (24.0~35.2)	39.0%	15.9%

全生存期間 サブグループ解析

	n	中央値 (95%信頼区間)	3年生存割合	5年生存割合
P1	96	18.7か月 (15.8~23.2)	24.2%	8.0%
P0CY1	13	37.0か月 (12.8~未達)	53.8%	44.9%

P1: 腹膜播種陽性、P0CY1: 腹膜播種陰性・腹腔洗浄細胞診陽性

2. 奏効割合

標的病変を有する症例	最良総合効果					奏効 (CR + PR)	
	CR	PR	SD	nCR/nPD	PD	奏効割合	95%信頼区間
8	0	2	3	0	3	25%	3%~65%

3. 腹腔洗浄細胞診陰性化割合

治療前	CY0			CY1			細胞診陰性化		
治療後	CY0	CY1	NE	CY0	CY1	NE	症例数	割合	95%信頼区間
症例数	30	3	2	52	20	2	52/74	70%	59%~80%

考察：

腹膜播種陽性または腹腔洗浄細胞診陽性の胃癌症例を対象として、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の安全性と有効性を評価するための臨床研究を実施した。試験開始より5年時点の中間解析結果を基に、本治療の安全性および有効性について、先進医療制度下に実施した先行研究（P1症例対象 第Ⅲ相試験、P0CY1症例対象 第Ⅱ相試験）の結果を参考に考察する。

主要評価項目である有害事象発現状況に関しては、未知の重篤な有害事象および治療関連死亡を認めず、主な有害事象および腹腔ポート関連合併症の発現頻度は下表の通りであった。

試験	対象	n	白血球減少	好中球数減少	貧血	発熱性好中球減少症	下痢	食欲不振	ポート関連合併症
本研究	P1/CY1	109	17%	30%	8%	10%	4%	3%	10%
第Ⅲ相試験	P1	116	25%	50%	13%	8%	9%	10%	6%
第Ⅱ相試験	P0CY1	38	11%	34%	13%	0%	5%	5%	5%

本研究において、本療法で頻度が高く、治療の忍容性に影響する好中球数減少を抑えられたことは、治療の継続性と有効性につながったものと推定される。本研究では、患者申出療養制度の趣旨に基づき、先行研究では対象外であった高齢者（75歳以上85歳未満）、PS 2症例、2か月以上の前治療歴を有する症例等も登録可能とし、安全性確保のため担当医判断による投与量の調整を許容した。その結果として有害事象の発現を抑えることができたものと考えられる。

副次評価項目である有効性に関しては、下表の通りの結果が得られた。

試験	対象	n	全生存期間	腹腔洗浄細胞診陰性化割合
本研究	P1	96	18.7か月（15.8～23.2）	70%（59%～80%）
	P0CY1	13	37.0か月（12.8～未達）	
第Ⅲ相試験	P1	114	17.7か月（14.7～21.5）	76%（67%～85%）
第Ⅱ相試験	P0CY1	38	27.5か月（21.9～36.9）	95%（82%～99%）

本研究は先行研究と適格基準が異なり、実際に登録された症例の背景が異なるため、結果の比較可能性はない。

※先行する第Ⅲ相試験において、本療法の標準化学療法に対する優越性は示されなかった（生存期間中央値 17.7か月対15.2か月、 $p=0.080$ 、ハザード比 0.72 [95% CI 0.49-1.04]）ものの、実施計画書に適合した対象集団における探索的解析、腹水量の不均衡を調整した解析および追跡調査では、本療法の臨床的な有効性を示唆する結果が得られている。

結論： 中間解析により先行研究と同様の結果が得られたことより、S-1+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り、有効であることが示唆された。

報告書作成日： 令和4年8月10日