

先進医療Bの新規届出技術に対する事前評価結果等について

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	申請医療機関	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	先進医療技術審査部会				先進医療会議		その他(事務的対応等)	
								審査担当構成員(敬称略)				総評	事前評価		総評
								主担当	副担当	副担当	技術委員				
107	進行期乳房外パジェット病に対するトラスツズマブ、ドセタキセル併用療法	HER2陽性の進行期乳房外パジェット病	・ハーセプチン(中外製薬) ・ドセタキセル(サノフィ)	慶應義塾大学病院 (国家戦略特区)	57万5千円 (3コース投与の場合。うち、企業負担は34万6千円であり、患者負担は22万9千円)	8万9千円 (3コース投与の場合)	3万9千円 (3コース投与の場合)	藤原	田島	大門	—	適	福井	適	別紙1
108	治癒切除後小腸腺癌に対する術後化学療法	治癒切除後病理学的Stage I/II/III小腸腺癌	・エルプラット点滴静注液50mg(株式会社ヤクルト) ・エルプラット点滴静注液100mg(株式会社ヤクルト) ・エルプラット点滴静注液200mg(株式会社ヤクルト) ・ゼローダ錠300(中外製薬株式会社)	国立がん研究センター中央病院 (国家戦略特区)	174万8千円 (8コース投与の場合。うち、薬剤費171万8千円は企業負担であり、患者負担は3万円)	63万7千円 (8コース投与の場合)	27万3千円 (8コース投与の場合)	伊藤	掛江	手良向	—	適	山口	適	別紙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 107)

評価委員 主担当：藤原 _____
副担当：田島 _____ 副担当：大門 _____ 技術専門委員：—

先進医療の名称	進行期乳房外パジェット病に対するトラスツズマブ、ドセタキセル併用療法
申請医療機関の名称	慶應義塾大学病院
医療技術の概要	<p>本試験は、切除不能な進行期乳房外パジェット病（HER2陽性）に対して、トラスツズマブ、ドセタキセル 2 剤を投与し、その効果と安全性を評価する。いずれも乳癌での治療に準じた投与方法とする。</p> <p>主要評価項目は3クール終了時点での RECIST の評価による奏効率、副次評価項目は奏効期間、安定期間、無増悪生存期間、全生存期間、治療完遂率として、安全性に関しては有害事象の種類、頻度および重症度（CTCAE）、薬物有害事象の種類、頻度および重症度（CTCAE）を評価する。</p> <p>試験実施期間は、告示日より 2020 年 3 月 31 日までを予定する。登録症例数は 11 例を予定する。</p>

【実施体制の評価】 評価者：藤原 _____

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。）	

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島 _____

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
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>説明文書についての事前の指摘に対して所要の修正が加えられた結果、問題点が解消されたので、適と評価した。</p> <p>補償は無いが、付保を検討するも保険会社から断られ、抗がん剤を用いたがん治療のため、止むを得ないと考えて適とした。</p> <p>患者相談の対応も整備されている。</p> <p>（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。）</p>	

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：大門__

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

試験実施計画書に関して多くの確認・指摘事項が散見されましたが、それらに対する必要な回答および対応がなされたと判断し、上記のとおりの評価結果としました。

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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	11例	予定試験期間	告示日より2020年3月31日まで	
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。）				
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。）				

先進医療審査の事前照会事項(大門構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：進行期乳房外パジェット病に対するトラスツズマブ、ドセタキセル併用療法

2016年11月30日

所属・氏名：皮膚科・船越 建

先進医療実施届出書の p. 11 の「15. 技術的成熟度」には「当院は、... ARO 機能を用いた体制整備... を持っている」と記載されていますが、下記のいくつかの指摘・照会事項を見ていただくとわかるとおり、ARO が関与できていない部分があるのではないのでしょうか。綿密な連携をとりながら、実施計画書内の以下の点について検討し、対応してください（先進医療実施届出書やその他の関連書類についても該当する場合には同様に対応してください）。

1. 「11. 統計解析」

例数設計に誤りがあるようです（どのような統計量を用いたかが記載されていないこともあって追跡が不可能です）。また、統計解析の不適切な方法や不備が散見されます。生物統計家と相談し、改善してください。実施計画書の体制の章には、統計解析の担当者として申請者の施設の外科学教室の医師が割り当てられていますが、下記のいくつかの指摘・照会事項を見ていただくとわかるとおり、生物統計の専門家に参画してもらう方がよさそうです。

a) 「11-5. 目標症例数」

- ① 期待奏効率 75%、閾値奏効率 50%を想定したとき、帰無仮説「真の奏効率 \leq 閾値奏効率」、対立仮説「真の奏効率 $>$ 閾値奏効率」に対する有意水準 0.05 の正規近似に基づく検定を行う（申請者が規定した主要評価項目に対する統計解析の方法との整合性をとる）とすれば、0.7 を超える検出力を確保するのに必要な症例数は、11 例ではなく、18 例以上とならないでしょうか。

2 項分布に基づく検定を行う（今回のような小標本サイズを意識して、申請者が規定した統計解析の方法よりも正確な方法をとる）とすれば、23 例以上とならないでしょうか（18 例で検出力が 0.7 を超えますが、2 項分布の離散分布としての性質から、19~22 例のうち 0.7 を下回る例数も存在し、18 例できっかり症例登録を終えるとは限らないことを考慮するとこのようになるはずです）。いずれにしても、詳細を記載してください。

- ② 期待奏効率、閾値奏効率の根拠について、実施計画書内で文献を引用しながら論じてください（期待奏効率、閾値奏効率が可変し得るのであれば、想定し得る数値のパターンごとに例数を設計し、その

適切性を論じてください).

- ③ 「本臨床試験の組み入れ目標症例数は、11 例とする。」と記載されていますが、「臨床試験実施計画書の要約」「9. 予定登録症例数」では「計 10 例」と記載されています。どちらが正しいのでしょうか。修正してください。
 - ④ 症例集積は、申請者の施設のみで行われるのでしょうか。予定している症例登録期間、申請者の施設での年間の患者数等から症例集積可能性について、実施計画書内に言及してください。
- b) 「11-1 解析対象集団」
- ① 「主要な登録基準」を具体的に示してください。
 - ② 「データ固定前までに、症例取り扱い基準を決定する。」と記載されており、①とも関連しますが、これらの事項を適切に遂行するためには、統計解析計画書が必要だと考えます。この作成の旨をこの章に明記してください。
 - ③ 「寛解率」という語は、ここで初めて出てきており、厳密には未定義です。用語を統一してください。因みに、奏効率、奏功率という語もいたるところで入り混じっています。前者に統一してください。
- c) 「11-3 有効性の統計解析」
- ① 信頼区間の計算には正規近似法を用いると記載されていますが、正確な方法を用いた方がよいのではないのでしょうか。
 - ② 規定どおりの目標症例数が到達されたもとで主要評価項目に対する評価を行うとき、帰無仮説を棄却するときの閾値例数を実施計画書内で記述してください。
 - ③ 各副次評価項目の解析方法を記述してください。

【回答】

1. a)①

本試験の対象疾患は稀少疾患であることから、科学性をもち、かつ試験期間内に試験を完了できるデザインとすることが重要だと考えています。目標症例数は、この条件を満たすものとして、比率の正規近似に基づく検定の検出力が 70%以上となる最小の例数である 11 例に設定していました。ご指摘頂きましたようにエンドポイントの離散性のため、12 例以上において検出力が目標値を下回る場合があります。しかしながら、本試験は単一施設での臨床試験であり、対象が稀少疾患であるため、目標症例数達成の後、速やかに組入れを終了することは可能であると考えています。よって、本試験では検出力が 70%以上となる最小例数を目標症例数とするデザインとしたいと考えております。ただし、別照会事項でご指摘頂きましたように

例数が少数であることを鑑み、検定の手法は正規近似に基づくものから exact 法に基づく方法に変更いたします。この変更に伴い、本試験の目標症例数は 13 例に変更いたします。

1. a)②

閾値奏効率に関しては、過去の後向き臨床研究の全集団における試験成績に基づき 50%と保守的に設定していましたが、当該臨床研究デザインと同様の抗がん剤 3 クール後の奏効率は約 33%であることから、閾値奏効率を 35%に変更したいと考えております。一方、期待有効率は、乳がん患者を対象とした抗がん剤の臨床試験 (Slamon NEJM 2001) において、抗がん剤の対照群に対するハザード比が 2.48 であったことから、対照群の奏効率を 35%と仮定し、65%と仮定しました。この仮定の下、有意水準片側 5%で検出力が 70%となる最小の症例数は 13 例となります。解析対象集団が FAS であること及び対象疾患が稀少疾患であることを鑑み、組入れ目標症例数を 13 例と設定したいと考えます。

1. a)③

申し訳ありません。誤記ですので「9. 予定登録症例数」の症例数を正しい数値に修正いたします。

1. a)④

症例集積は単施設で行います。予定している症例登録期間は承認後約 2 年間で 2019 年 3 月までです。当病院での年間の患者数は約 10 例で、抗癌剤治療を行っている症例が 3 例です。症例集積可能性についてですが、本課題を実施するに当たり、すでに国立がん研究センター中央病院、都立駒込病院、筑波大学附属病院より患者リクルートに関する協力の了解を得ております。都内の他の大学病院とも本課題の進捗とともに依頼していく予定であり、これらが順調に進むことで年に 8 例程度の進行期症例への治療を実施できると考えます。

1. b)①

本試験では、FAS から除外されるような登録基準違反はなく、組入れられた全症例を FAS 解析に含める計画です。当該条件は FAS の定義から削除いたします。

1. b)②

データ固定前に統計解析計画書を作成し、事前に固定する旨を試験実施計画書に追記いたします。統計解析計画書には症例取り扱い基準も添付いたします。

1. b)③

失礼いたしました。用語を統一いたしました。

1. c)①

ご指摘頂きましたように、母比率に関する推測を小標本に基づいて行う

場合、母比率の一部の値によっては第一種の過誤の確率 α が名目水準を上回る場合がありますので、すべての母比率において実際の有意水準が名目値以下となる二項分布に基づく正確な方法 (exact 法) を主解析の検定にいたします。

1. c)②

帰無仮説が棄却される奏効例数は、8/13 例 (奏効率 61.5%, 片側 95%信頼下限 35.5%) です。試験実施計画書にこの閾値例数を記載いたします。

1. c)③

下記のように、各副次評価項目の解析方法を試験実施計画書に記載しました。

副次評価項目の解析計画

連続型の評価項目に関しては、要約統計量を計算し 95%信頼区間を計算する。データに非正規性がみられる場合はノンパラメトリックな方法を用いる。2 値の評価項目に関しては、割合を推定し、Clopper Pearson 法を用いてその 95%信頼区間を計算する。生存時間データについては要約統計量を計算し、Kaplan Meier 法を用いて生存曲線をノンパラメトリックに推定する。

2. 「1-1. 背景」

a) 「1-1. 進行又は再発、乳房外パジェット病とその治療」

- ① 上述の例数設計の閾値奏効率及び期待奏効率の根拠を論じるためにも、本試験の対象疾患に対する既存治療の成績(症例報告ベースで限界があるかもしれませんが、トラスツズマブ単独の成績も含めて)について詳細を付与してください。少なくとも現時点では、直接的な記載がないように思います。
- ② 本試験の対象疾患に対してドセタキセル+トラスツズマブ 2 剤併用療法を試験治療とした主な理由としては、乳がんに対するこれまでの使用実績及びそれに伴う情報が豊富であることとともに HER2 過剰発現に基づくメカニズムを挙げられていると理解しました。これら以外の理由付けはないと理解してよいでしょうか。というのは、「1-5. 被験者のリスクとベネフィット」には「症例報告ベースではその有用性が示唆されている」と記載されており、そのようなことが知見として得られているのであれば、本項でそのことも論じていただいた方が今回設定した試験治療の論拠がより明確になります。
- ③ ドセタキセル+トラスツズマブ+ペルツズマブ 3 剤併用療法も視野に入りそうに見えますが、ペルツズマブが本試験の対象疾患に対して用いられた報告がないという理由でこの 3 剤併用療法を試験治療としないのでしょうか。行間を読ませるのでなく、論拠を記述してく

ださい。

b) 「1-5. 被験者のリスクとベネフィット」

- ① 「すなわち、トラスツズマブ、ドセタキセル... (推奨グレード B).」の文とそれよりも一つ前の文のつながり (何故、「すなわち,...」なのか) が理解しにくく、結果的に、研究対象者に予測される利益を読み取りにくいです。修文してください。
- ② 「イベント数」ではなく「症例数」でしょうか。この理解でよければ、修正してください。

c) その他

申請者は、当該疾患には HER2 過剰発現を伴うため、それをターゲットとするトラスツズマブを使用した2剤併用治療を用いることを考えられたと理解していますが、このことが実施計画書には直接的に記載されておらず、「理論上」という言葉に集約されてしまっているように見えます (上述の3剤併用療法のこともそうですが、行間を読まないで理解しにくいです)。「理論上」の含意するところを実施計画書内でより明確に論じていただき、今回の2剤併用治療の妥当性を記述した方がよいです。実施計画書は、専門の研究者以外にも目を通す資料ですので、重要な点は明確に記載してください。

【回答】

2. a)①

既存治療の成績について、過去の後ろ向き研究の代表的なものを書き加えました。また、トラスツズマブ治療を単剤または併用で行った過去の症例報告について記載しました。

2. a)②

ご指摘いただいたように、乳がんに対するこれまでの使用実績及びそれに伴う情報が豊富であることとともに HER2 過剰発現に基づくメカニズムが理由であります。また、症例ベースではあるものの、その有用性が示唆されていることも理由であります。追記しました。

2. a)③

ペルツズマブが乳房外パジェット病の治療に用いられた報告はないこと、及びペルツズマブを併用する試験計画については、十分なエビデンスがないため倫理委員会において却下されていることを、試験計画書に追記しました。

2. b)①

「すなわち」を「また」に訂正しました。

2. b)②

「イベント数」を「症例数」に訂正しました。

2. c)

1-6 に追記しました。

3. 「2. 実施体制と役割」

- a) 「研究代表者」, 「研究責任者」, 「研究責任医師」, 「(研究)分担医師」, 「実務責任者」, 「分担者」, 「事務局」, 「臨床試験事務局」という様々な語が使用されており, 結果的に, それらが互いに同一のものを指すのか (後半の章で散見される研究責任医師, 研究分担医師は, 結局のところ誰を指すのか), どのような分担関係にあるのか, 単施設か多施設か等が非常に把握しにくいです. 用語を整理してください.
- b) 通常, 研究責任医師, 研究分担医師 (用語の整理の仕方によっては, 研究責任者, 研究分担者という語が用いられるかもしれませんが) が試験治療を担当すると思われませんが, 外科学教室や病理診断部の先生方はおそらくこの役割を担当されないはずです. この意味で「試験実施」という語はあまりに雑駁すぎて, 実施体制が適切か否か確認できません. 誰が何を担当するのか明確に記述してください.
- c) 上記と同様ですが, データマネジメント, 統計解析, モニタリング, 監査といった業務の責任者の名前及び所属を明記してください. モニタリングの標準業務手順書を見ると, 慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター・モニタリングユニット所属モニターも関与されるようですが, この方が業務の責任者でしょうか. また, 統計解析業務に関する標準業務手順書を見ると, この書類の作成者は, 慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター 生物統計部門であるので, この部門のどなたかが統計解析責任者となるはずです. しかしながら, 実施体制には, 外科学教室の先生が「結果解析」を担当すると記載されています. 書類間の整合性をとってください. いずれにしても, 症例登録, データマネジメント, 統計解析, モニタリング, 監査は, 診療科内の医師等が行うのではなく, それぞれの業務に精通した専門家が第三者的な立場で行うことが望ましいと考えます (とくに, 「11.1 統計解析」の不備を踏まえますと, この点を指摘せざるを得ません). 実施体制を再考し, 明確に記載してください.
- d) 「研究事務局」: 表紙ではお一人の名前しか記載されていません. 整合性をとってください.

【回答】

3. a) 本試験は単施設で実施することを明記し, 用語についても整理しました.

「研究代表者」「研究責任者」は「研究責任医師」に、「(研究)分担医師」「分担者」は「研究分担医師」に、「事務局」「臨床研究事務局」は「研究事務局」に統一しました。

3. b) c) 研究責任医師、分担医師はじめ、データマネジメント、統計解析、モニタリング、監査等の責任者の名前及び所属を明記いたしました。

3. d) 申し訳ありません。修正致しました。

4. 「5-2. 同意取得の時期、方法及びその内容」

a) 1)~12) の内容は、「先進医療に関する同意文書について」の①~⑳の内容を網羅されているでしょうか。項目数について比較すると、明らかに少ないので、気になりました。もし内容的に網羅されていなければ、対応してください。

b) 「協力者」という語が、同意説明の補助を行う者(通常、「研究協力者」と呼ばれることが多いように思います)の意味で用いられている場合もあれば、「研究対象者」又は「被験者」の意味でも用いられているようです。また、「1-5. 被験者のリスクとベネフィット」では、「研究協力者」という語が用いられていますが、そこでは研究に参加し協力する「研究対象者」又は「被験者」という意味で用いられています。同意説明の補助を行う者は「研究協力者」、試験に参加する者は「研究対象者」又は「被験者」で統一してもよいかもしれません。

【回答】

4. a) 指摘事項への回答 2 でご指摘いただきました点を含め、先進医療に関する同意文書に倣い修正いたしました。

4. b)

ご指摘いただいたように、同意説明の補助を行う者を「研究協力者」に統一し、試験に参加する者は「被験者」に統一しました。

5. 「7-2. 臨床試験実施予定期間」

登録期間、追跡期間も付記してください。

【回答】

申し訳ありません。登録期間と追跡期間を付記いたしました。

6. 「7-3. 登録方法」

「図 試験のデザイン」には、仮登録、本登録とあります。この手順がわかるように詳細を箇条書きで記載してください。

【回答】

申し訳ありません。登録の手順を追記いたしました。

7. 「7-5. 投与方法」

- a) 4 サイクル以降の投与は、「7-6. 維持投与の実施基準」を満たしたもとの、3 週毎に 3 回試験薬を維持投与する、と規定していますが、これは、最大 6 サイクルの試験薬の投与が行われるという理解でよいでしょうか。この点と関係しますが、評価対象としてのプロトコル治療の定義（どこからどこまでか、投与開始から 3 サイクルの投与完遂）をより明確に記述した方がよいです。
- b) 「7-5-1. 投与基準」「7-5-2. 投与延期基準」：例えば、投与当日の投与前に好中球数 $1,700/\text{mm}^3$ であることがわかったとき、「7-5-1. 投与基準」に従えば、条件を満たさないので投与を開始できないことになると思いますが、「7-5-2. 投与延期基準」では、好中球数が、 $1,500/\text{mm}^3$ よりも小さい場合を条件として挙げられておられます。両者の整合性はとれているのでしょうか。その他の条件事項についても同様のことが気になります。
- c) 「7-5-4. ドセタキセル減量基準」：「以下のいずれかの規定に該当する場合は、…」、「1) 以下のいずれかの状況を満たす場合、」と重複があります。修正してください。また、p.13 の図について、いくつかの箇所引用されているようですが、標題を与えてください。

【回答】

7. a)

4 サイクル以降の投与に関しては、回数の規定はしておらず、7-6. 維持投与の実施基準を満たせば継続可能としております。

7. b)

7-5-1. 7-5-2 を修正しました。

7. c)

重複を修正し、図の表題を追記しました。

8. 「8. 評価項目」

- a) 「8-1 主要評価項目」：「(1) 安全性」に「有害事象の種類,...」, 「薬物有害事象の種類,...」と併記していますが、前者が後者を包括するので前者だけの記載でよいのではないのでしょうか。また、「臨床試験実施計画書の要約」を見ると、主要評価項目は「RECIST の評価による奏効率」と一つに絞られて記載されているので、安全性に関する評価項目は、副次評価項目に入れ込んでもよいのではないのでしょうか。
- b) 「8-3-2 副次評価項目の定義」
- ① 無増悪生存期間：打ち切りの定義を記載してください。また、無増悪生存期間の定義において「増大(25%)以上」と規定されている一方、「8-3-1 腫瘍評価項目の定義」における PD における定義として「... 20%以上...」と与えられています。両者は異なっていてよいのでしょうか。また、臨床的増悪は含まれないという理解でよいのでしょうか。
 - ② 全生存率：全生存期間の一般的な定義に鑑みて、また判断が誤っていた場合、生存率がよくなる方向にバイアスをもつことになるので「但し,... その時点で打ち切りとする。」の文言は必要ないのではないのでしょうか。ただし、打ち切りとしない場合を検討することを前提とするのであれば、打ち切りとする場合も補足的に検討することは否定しません。このように検討されるのであれば、両者の場合は評価項目としては別にした方がよいです。
 - ③ 治療完遂率：上述のプロトコル治療の定義とも絡みますが、完遂の定義を与えてください。そうでなければ、1) ~4) のとり扱いが適切か否か読み取れません。また、Kaplan-Meier 法などの「など」は具体的に何を行うのでしょうか。
 - ④ 先進医療実施届出書の p.8 の「先進医療の継続の可否の判定」の記載が、実施計画書にありません。記載してください。
 - ⑤ 「SD は」→「SD 期間は」, 「全生存率」→「全生存期間」

【回答】

8. a)

申し訳ありませんでした。ご指摘頂いたように修正しました。主要評価項目は 3 サイクル後の奏効率のみとし、安全性については副次に入れ込みました。

8. b)①

20%に統一しました。

8. b)②

「但し.... その時点で打ち切りとする」の文言を削除しました。

8. b)③

治療完遂は削除しました。

8. b)④

13-2. 3)に追記しました。

8. b)⑤

修正いたしました。

9. 「9. 観察項目・方法」

a) 「9-1. 試験スケジュール」：表 1 に生存調査に対する追跡期間に関する記載がありませんので対応してください。「臨床試験実施計画書の要約」の表も同様。

b) 「9-5-4. 一般血液検査」：ベースライン及び試験薬投与ごとに検査する項目として記載されていますが、これらは、p.16 で記載されている項目（例えば、D-dimer）と整合性はとれているでしょうか。確認して対応してください。

【回答】

9. a)

試験スケジュールを修正しました。

9. b)

確認し、対応しました。

10. 「10-3. 有害事象の報告と対応」

先進医療通知を参照し、先進医療の安全性情報の報告について記載してください。

【回答】

申し訳ありませんでした。10-3-1. 4)に追記致しました。

11. 「13-1-3. 実施医療機関での中止又は中断」：「不遵守のため臨床試験を中止した場合には,...」における「不遵守」とは何のことを指すのかが不明瞭です。修正してください。

【回答】

この記載については削除しました。

12. 「20-2. 総括報告書の作成」

「最終症例の投与終了から12週までのデータが固定された時点…」と記載されていますが、「9-4-2. 生存期間調査」の記載によれば最終症例の投与開始から1年間の追跡が行われるはずで、矛盾していますので、修正してください。

【回答】

申し訳ありませんでした。修正しました。

13. 「21. モニタリング及び監査」

監査計画書→監査の実施に関する手順書ではないでしょうか。

【回答】

申し訳ありませんでした。監査の実施に関する手順書であり、誤記を修正しました。

14. 以下の点について記載を整備してください：

- a) p.28 「14-1. 提出資料」：「登録割付」→「登録」
- b) p.30 「16-2. 倫理委員会」：「… 各実施医療機関の倫理委員会において、…」と記載されていますが、本試験が単施設で行われるのであれば「各」という語は削除してください。

【回答】

14. a)

申し訳ありませんでした。「割付」を削除しました。

14. b)

申し訳ありませんでした。単施設で実施しますので、「各」を削除しました。

15. 症例報告書について

- a) 「患者 スクリーニング」：「7-3 症例登録」の項で、その手順が記載されていないため、症例報告書と分離されているこの帳票がどのような役

割を果たすのか、すなわち、スクリーニングのための自己チェック表なのか、仮登録(申請)票なのか、本登録(申請)票、仮登録完了票、本登録完了票なのか、不明瞭です(分離されていること自体を否定するものではないことは、念のため、申し添えておきます)。これに起因してか、この研究責任医師の氏名、文書同意取得日、生年月日、性別、患者を同定するための被験者識別コード等も帳票に盛り込まれていない点も気になるところです。

これらのことから、研究責任医師と、研究事務局の役割分担ができていないようにも見え、適切に症例登録が行われるのか懸念されます。第三者の目を通して適切な症例登録が行われるためにも、例えば、申請者の施設の臨床研究推進センターが登録センターとして介在した方が望ましいと考えます。

- b) 現在の症例報告書のデータ収集形式では、「投与基準」「投与延期基準」「ドセタキセル変更基準」におけるどの項目に該当したかは、他の記録を参照することでしか確認できないと思います。プロトコル治療の実施状況の集計を円滑に行うことを考えると、各基準の要件をチェックする欄があってもよいように思われます。検討の上、必要であれば盛り込んでください。
- c) 評価病変の CT の所見の自由記載欄で記載されるのかもしれませんが、CR, PR, SD, PD の欄を明確に設定した方がよいです。
- d) 「中止・脱落の有無」についてですが、プロトコル治療の中止と被験者ごとの臨床試験の中止を分けた方がよいです。例えば、プロトコル治療は中止したが、追跡は行われる場合もあるかと思います。その場合に、最終生存確認日を記載する欄がなくなってしまうのではないのでしょうか(以下の項目 e)とも関係します)。
- e) 全生存期間、無増悪生存期間に関する追跡調査に関する帳票は必要ないのでしょうか。
- f) ER, PgR の記載欄が見当たらないようです。

【回答】

15. a)

本学臨床研究推進センターのサポートのもと、症例登録に関する手順および研究事務局の構成をあらためて修正いたしました。

15. b-f)

同サポートのもと、症例報告書を修正いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答2

先進医療技術名：進行期乳房外パジェット病に対するトラスツズマブ、ドセタキセル併用療法

2016年11月30日

所属・氏名：慶應義塾大学医学部皮膚科学教室 船越 建

同意説明文書につきまして、以下の点にご対応ください。

1. 第Ⅱ相臨床試験がどのようなものであるかについて、簡単に説明を加えて下さい。

【回答】

第Ⅱ相試験について説明を追記いたしました。

2. 臨床試験に参加しない場合の他の治療方法を具体的に説明して下さい。

【回答】

他の抗がん剤療法を含めた治療方法につき追記いたしました。

3. 研究実施期間と症例登録期間の違いが分かるように説明して下さい。研究実施期間が4年間で2020年3月31日までとすれば、研究実施許可日は2016年4月1日でなければなりません、正しいでしょうか。

【回答】

試験計画書の修正にあわせ、説明文書内の実施期間を2021年3月31日まで、また、登録期間を2019年3月31日までと修正いたしました。

4. 対象となる患者さんの条件(適格基準)が5項目しか書かれていません。6項目目も追記して下さい。また、除外基準も記載して下さい。

【回答】

適格基準、除外基準を研究計画書に合わせて修正し記載いたしました。

5. 試験デザインを説明した図と臨床試験スケジュール表中の D の意味が分かりにくいので、「日」を用いて記載して下さい。

【回答】

D の部分を「日」でわかるように修正いたしました。

6. 本臨床試験によって患者さんにもたらされる利益について、期待される「効果」の内容を具体的に記載して下さい。

【回答】

効果についての内容（腫瘍縮小効果、生存期間の延長）を記載いたしました。

7. 患者さんが負担する先進医療に掛かる費用について、通常の3サイクル投与の場合は合計額が228,974円になることも記載して下さい。

【回答】

検査代と3クール分の薬剤費をあわせた金額を記載いたしました。

8. 補償についての説明で、「副作用が生じた場合」と限定せず、「副作用等の健康被害が生じた場合」と記載して下さい。後の記述が「副作用」でなく「健康被害」とされていることとも整合していません。

【回答】

「副作用等の健康被害が生じた場合」と修正し、医療費および補償について追記いたしました。

9. 問い合わせ先に、病院全体の患者相談窓口も記載して下さい。

【回答】

患者相談窓口を記載しました。

10. 本臨床試験終了後の対応について記載して下さい。

【回答】

試験終了後の対応について、継続投与または他の適切な治療を行い対応する旨を追記しました。

11. 倫理審査委員会の種類等、本先進医療に係る倫理審査委員会に関する事項を記載して下さい。

【回答】

倫理審査委員会に関する事項を記載しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(大門構成員)に対する回答3

先進医療技術名：進行期乳房外パジェット病に対するトラスツズマブ、ドセタキセル併用療法

2016年12月7日

所属・氏名：慶應義塾大学医学部皮膚科・船越 建

1. 実施計画書の改訂にしたがって、先進医療実施届出書も改訂されたでしょうか。改訂されていない場合には、対応してください。

【回答】

1. ご指摘ありがとうございます。先進医療実施届出書も改訂いたしました。それに伴う新旧対照表も作成しております。

2. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答1」1) a) ② について
- a) 「当該臨床研究デザインと同様の抗がん剤3クール後の奏効率は約33%であることから、閾値奏効率を35%に変更したいと考えております。」との回答に関しまして、実施計画書では35%でなく33%の値が用いられています。今回の回答の数値にあわせるのであれば、実施計画書の記載を33%から35%に変更してください。ただし、どちらの記載にするにしても例数は変わらないと思いますので、以下のb)の指摘事項にあるように閾値の設定根拠(すなわち、何故33%としたのか、あるいは何故35%としたのか)の文脈と整合するように記載するとよいと思います。
- b) 期待奏効率、閾値奏効率の根拠について、指摘事項に対する回答として示されましたが、実施計画書内には反映されていないようです。実施計画書内にも当該記載を盛り込んでおいてください。

【回答】

2. a)

ご指摘頂きありがとうございます。こちらの記載ミスであり、実施計画書の記載を33%から35%に変更いたしました。

2. b)

照会事項に記載しました閾値設定の根拠について、文献も含めて実施計画書に記載を盛り込みました。

以上

評価者 構成員: 福井 次矢 技術委員: _____

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	進行期乳房外パジェット病に対するトラスツズマブ、ドセタキセル併用療法
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; height: 40px; margin: 5px 0;"></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:

先進医療の内容（概要）

先進医療の名称：進行期乳房外パジェット病に対するトラスツズマブ、ドセタキセル併用療法

適応症：HER2 陽性の進行期乳房外パジェット病

内容：

（先進性）

乳房外パジェット病に対する治療は、乳癌における化学療法を流用して行われているのが現状で、ガイドラインに明記された治療もなく、症例報告を頼りにした個別の治療が実施されている。近年ではドセタキセルを用いた化学療法の有効性が報告されているが、後方視的な研究のみであり、その効果も十分とは言い難い。

HER2 蛋白陽性である乳癌、胃癌に対する最新治療として、HER2 阻害薬と抗癌剤を併用した治療が実施され、その有効性と安全性が示されている。同じ HER2 蛋白陽性である乳房外パジェット病に対するトラスツズマブ(HER2 阻害薬)の有効性は、日本のみならず世界的にも前向き研究が実施されていない。その点において、本治療は先進性がある治療である。

（概要）

切除不能な進行期乳房外パジェット病に対して、トラスツズマブ、ドセタキセル 2 剤を投与し、その効果と安全性を評価する。いずれも乳癌における治療と同様に 21 日を 1 クールとし、3 クール時に評価する。11 例を対象とした単群・オープン試験である。

（効果）

切除不能な進行期乳房外パジェット病に対するドセタキセルの有効性については、後ろ向き研究において 54%(13 例中 7 例)と報告されている。前向き研究が実施されていないため明確な予測ができないが、HER2 陽性症例においてはトラスツズマブの併用による上乗せ効果により、75%の奏功率が期待される。本先進医療の主要評価項目は、この奏功率を明らかにすることにある。

（先進医療にかかる費用）

本技術に係る総費用は702,434円である。先進医療にかかる費用は575,208円（検査および3回の治療につき）であり、このうち企業負担は346,234円となり、よって患者負担額は228,974円である。

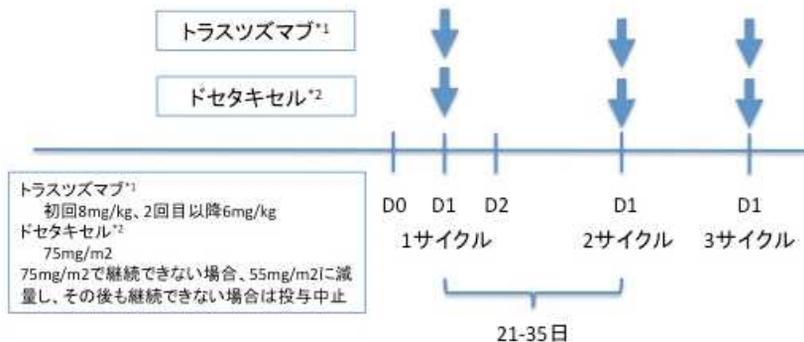
概要図

進行期乳房外パジェット病に対するトラスツズマブ、ドセタキセル併用療法の第Ⅱ相臨床試験

対象症例

- ・HER2過剰発現が確認された切除不能・再発または転移性乳房外パジェット病
- ・20歳以上
- ・左心駆出率が50%以上
- ・Performance statusがECOG grade 0, 1

化学療法



3サイクルで効果判定。

有効症例に関しては腫瘍進行または重篤有害事象の発生まで反復する。

- ・試験期間 先進医療承認から2年
- ・予定症例数 11例
- ・参加施設 1施設
- ・主要評価項目
奏効率
- ・副次的評価項目
無増悪生存期間
全生存期間など

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：トラスツズマブ（製品名：ハーセプチン），ドセタキセル（製品名：タキソテール）
適応疾患：HER2陽性の進行期乳房外パジェット病

欧米での現状

薬事承認：米国（有 **無**） 欧州（有 **無**）
ガイドライン記載：（有 **無**）
→有りならば概要：

進行中の臨床試験（有 **無**）
→有りならば概要：

先進医療

- ・ 試験名：進行期乳房外パジェット病に対するトラスツズマブ、ドセタキセル併用療法の第II相臨床試験
- ・ 試験デザイン：単群オープンラベル試験
- ・ 期間：2016年10月～2020年3月
- ・ 被験者数：11例
- ・ 主要評価項目：安全性と有効性(奏効率)の評価
- ・ 副次評価項目：奏効期間、安定期間、無増悪生存期間、全生存期間、治療完遂率

治験

試験デザインなど：
PMDAに対面助言を受け
決定する
期間：2020年4月～

薬事承認申請検討

当該先進医療における

選択基準：HER2陽性の根治的切除不能症例

除外基準：重い心機能障害など

予想される有害事象：骨髄抑制、嘔気、下痢など

治験に進める結果でなければ

新しい試験デザインの先進医療等の実施を検討

【別添 1】「進行期乳房外パジェット病に対するトラスツズマブ、ドセタキセル併用療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・慶應義塾大学病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添 2】「進行期乳房外パジェット病に対するトラスツズマブ、ドセタキセル併用療法」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：

HER2 陽性の進行期乳房外パジェット病

効能・効果：

上記疾患に対し、転移巣の縮小効果が期待される

【別添3】「進行期乳房外パジェット病に対するトラスツズマブ、ドセタキセル併用療法」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

適格基準：

- ① HER2 過剰発現*が病理組織学的に確認された切除不能・再発または転移性乳房外パジェット病
*ASCO/CAP HER2 検査ガイドラインに準拠し、immunohistochemical(IHC)法で 3+または fluorescence in situ hybridization(FISH)法で陽性
- ② 20 歳以上
- ③ 左心室駆出率が 50%以上
- ④ Performance status (PS) が ECOG grade 0, 1
- ⑤ RECIST 基準で評価可能な転移病巣を有する
- ⑥ 前治療から本課題の治療開始までに 4 週間以上空いている

除外基準：

- ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ②妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
- ③重篤な心機能障害のある患者
- ④うっ血性心不全の既往がある患者
- ⑤ハイリスクなコントロール不能の不整脈のある患者
- ⑥抗狭心症薬を必要とする狭心症のある患者
- ⑦臨床上重大な心臓弁膜症のある患者
- ⑧心電図上、貫壁性梗塞の形跡が認められる患者
- ⑨コントロール不十分な高血圧(sBP>180mmHg または dBP>100mmHg)のある患者
- ⑩中枢神経浸潤のある患者
- ⑪アントラサイクリン系薬剤の累積投与量
ドキシソルビシン>360mg/m²
エピルビシン>720mg/m²
ミトキサントロン>120mg/m² およびイダルビシン>90mg/m²
2 剤以上の場合は、ドキシソルビシン>360mg/m² 同等量
- ⑫左心室駆出率が 50%未満
- ⑬コントロール不良な疾患を有する患者
- ⑭主要臓器機能
 - a) 好中球数 < 1,500/mm³
 - b) 血小板数 < 100,000/mm³
 - c) ヘモグロビン < 9 g/dL
 - d) 総ビリルビン > ULN×2.0
 - e) AST または ALT > ULN×2.5 または > ULN×1.5 かつ血清 ALP>ULN×2.5
 - f) 血清クレアチニン > 2.0 mg/dL

選定方法：

上記適格基準を満たし、除外基準にあたらない患者のうち、同意が得られた患者に対し、以下の検査を施行。

【HER2 検査】 免疫組織学法(IHC)法による HER2 蛋白検査にて **2+**以上もしくは **in situ** ハイブリタイゼーション(ISH)法による HER2 DNA 検査にてコピー数の平均が 1 細胞あたり **6.0** 以上。IHC 法 **2+**のときは ISH 法(同検体)もしくは新たな検査(IHC 法または ISH 法)を行う。

【心機能検査】 心エコー/心電図/胸部 X 線所見

【その他】 抗癌剤使用の際の一般的な臨床検査

【別添4】「進行期乳房外パジェット病に対するトラスツズマブ、ドセタキセル併用療法」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

有効性に関しては、3クール終了時点でのRECISTの評価による奏効率を主要評価項目とし、副次的評価項目として奏効期間、安定期間、無増悪生存期間、全生存期間、治療完遂率を、安全性に関しては有害事象の種類、頻度および重症度（CTCAE）、薬物有害事象の種類、頻度および重症度（CTCAE）を評価する。

【先進医療の継続の可否の判定】

3例が4週間経過したところで、安全性評価委員会において治療開始後の安全性を評価する。3例中2例で、未知かつ直接因果関係のある重篤有害事象が発生した場合には、試験継続不可とする。安全性評価委員会における判定を踏まえて結果を先進医療技術審査部会に提出し、試験の継続について承認を得る。

【別添5】「進行期乳房外パジェット病に対するトラスツズマブ、ドセタキセル併用療法」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：告示日より 2020 年 3 月 31 日まで

予定症例数：11 例

既に実績のある症例数：0 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		(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）

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

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）

【症例数設定の根拠】

乳房外パジェット病の新規発症率は 10 万人あたり 0.6 人/年と低く、抗癌剤の対象となる進行期症例はその 1 割前後、すなわち 60 人/年ほどと推定される。そのため、本研究期間内に 11 例の実施は、実現可能な範囲で最大数であり、臨床試験の実施可能性の観点から妥当であると考えられる。

本試験の治療法の期待奏功率を 75%、閾値奏功率を 50%とすると、有意水準片側 5%の検定において検出力が 70%を超える最小の症例数は 11 例である。本試験の主たる解析対象集団が FAS であること及び患者対象が希少疾患の中の更に絞られた患者集団であることから目標症例数を 11 例とする。検出力

は実施可能性を鑑み 70%とした。これにより、真の奏功率が少なくとも期待奏功率程度である有効な治療のみが一定の検出力を確保でき、一方、真の奏功率が閾値奏功率程度である場合に検定が有意となる確率は 5%以下に制御される。

【別添6】「進行期乳房外パジェット病に対するトラスツズマブ、ドセタキセル併用療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

トラスツズマブ、ドセタキセル 2 剤とも 21 日を 1 クールとする。

通常成人に対して 1 日 1 回とし、トラスツズマブは初回投与時 8mg/kg を、2 回目以降は 6mg/kg を投与する。ドセタキセルは 75mg/m²を投与する。トラスツズマブは病勢進行まで継続とし、ドセタキセルに関しては 3 サイクル継続し、1 サイクル以降は、75mg/m² 投与を継続出来ないと判断した場合に 55mg/m² へ減量し、その後も継続出来ない場合は投与中止とする。3 サイクルで効果判定し、その間の有害事象を確認する。

なお、有効症例に関しては継続投与を許容し、3 サイクル毎に有効性の評価を行う。

【別添7】「進行期乳房外パジェット病に対するトラスツズマブ、ドセタキセル併用療法」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：進行期乳房外パジェット病に対するトラスツズマブ、ドセタキセル併用療法 HER2 陽性の進行期乳房外パジェット病	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （皮膚科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （日本皮膚科学会認定皮膚科専門医または日本がん治療認定医機構認定がん治療認定医）・不要
当該診療科の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/>
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/>
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 〔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）	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （皮膚科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：5名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：50名以上
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="checkbox"/> （薬剤師2名以上、臨床検査技師2名以上、診療放射線技師2名以上）・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> （ 20床以上）・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> （ 7対1看護以上）・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> （皮膚科当直あり）・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：11回／年以上開催
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・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）・ <input checked="" type="checkbox"/>
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	

Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 1 症例までは、毎月報告）・ <input type="checkbox"/> 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」の欄に記載すること。
- 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。

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 108）

評価委員 主担当：伊藤 _____
副担当：掛江 _____ 副担当：手良向 _____ 技術専門委員：一 _____

先進医療の名称	治癒切除後小腸腺癌に対する術後化学療法
申請医療機関の名称	国立がん研究センター中央病院
医療技術の概要	<p>本試験は、病理学的 Stage I/II/III 小腸腺癌の治癒切除後を対象とし、術後化学療法（CAPOX 療法＝カペシタビン、オキサリプラチン併用療法、1 コース 3 週間、8 コース）の有効性について、非盲検ランダム化比較試験として手術単独群に対する優越性を検証するものである。</p> <p>主要評価項目は無再発生存期間（RFS）、副次評価項目は、全生存期間、無病生存期間、無病生存期間、有害事象発生割合とする。</p> <p>予定試験期間は、14.5 年 [登録期間：6.5 年、追跡期間：主たる解析は登録終了後 3 年（最終解析は登録終了後 7 年）、解析期間：1 年] とする。予定症例数は 150 例（術後化学療法群 75 例、経過観察群 75 例）とする。</p>

【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	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者：掛江 _____

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
<p>プロトコルにつきましては、未成年者を対象に含めることの合理的な理由も記載されており、倫理的に問題はないと考えます。患者用説明文書についても、丁寧に記載されており、倫理的には配慮が行き届いているように思います。</p> <p>（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。）</p>		
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：手良向

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	150例（術後化学療法群75例、経過観察群75例）	予定試験期間	14.5年 [登録期間：6.5年、追跡期間：主たる解析は登録終了後3年（最終解析は登録終了後7年）、解析期間：1年]	
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。）				
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>JCOGによるアンケート調査では本試験の対象となる治癒切除が行われ、術後化学療法がなされなかった病理学的 Stage I/II/III 小腸腺癌の3年無再発生存割合（RFS: relapse-free survival）は69.1%であった（Stage I：78.9%、Stage IIA：85.5%、Stage IIB：53.3%、Stage IIIA：54.7%、Stage IIIB：15.8%、実施届出書P26）であり、所属リンパ節転移が4個以上あるステージIII Bの再発割合が高く、こうした被験者が経過観察群に割り付けられた場合が脱落する可能性も憂慮するが、試験計画は周到に作成されている。</p>				

先進医療審査の事前照会事項(伊藤構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：治癒切除後小腸腺癌に対する術後化学療法

2016年12月22日

所属・氏名 国立がん研究センター中央病院 大腸外科 金光幸秀
国立がん研究センター中央病院 消化管内科 本間義崇

1. 再発不能・再発小腸腺癌に対するカペシタビン+オキサリプラチン療法などのフッ化ピリミジン+オキサリプラチン療法の有効性が示される中で、再発の可能性が一定程度予想される群を標準治療として経過観察群を対照とするためには、経過観察群の再発率が低いことが必要と思慮されるが、本試験の対象となるステージ別（P1, P2, P3 別）の再発予測を教えてください。
また、再発率が一定程度予測される、あるいは血漿中浮遊腫瘍の存在などから経過観察群に割り付けられた被験者が拡大治験に移行する希望を示す可能性についての研究者の見解を伺いたい。

【回答】 ご質問ありがとうございます。

①再発予測について

JCOG 大腸がんグループ/肝胆膵グループで実施した治療成績調査の結果（観察期間中央値：43.5 ヲ月）から、手術単独（経過観察のみ）のステージ別の3年無再発生存割合は、ステージ I（内視鏡治療可能な T1N0 を除く）：78.9%、ステージ II：81.4%、ステージ III：44.7%という結果でした。（試験実施計画書 21 ページ、2.4.5. 章）

②経過観察群に割り付けられた被験者の希望による治療変更の可能性について

まず、本試験の対象は小腸腺癌に対し術中所見で腫瘍の残存がなく根治切除がなされた患者であり、登録の条件として直近の画像にて再発の所見がないことが確認され、明らかな腫瘍残存がないことが担保されております。また、血中浮遊腫瘍の存在を確認するという手法は現時点で確立されておらず、薬事法上の承認がなく保険適用とならないことから日常診療でも実施されておられません。

試験実施計画書の 11-12 ページ（2.2.2. 章）にありますように、これまで小腸腺癌に対する術後化学療法の有効性を示したデータはないため、経過観察群を標準治療群に設定しております。よって、プロトコール治療として拡大治験等の対応は考慮しておりません。また試験実施計画書 16 ページ（2.3.4 章）に記載の通り、小腸腺癌に対して薬事承認されている抗腫瘍

薬は存在しないため、経過観察群に割付となった患者が同意撤回し、何らかの追加治療を希望されたとしてもご提供できる治療が存在しない、というのが現状です。

以上

先進医療審査の事前照会事項(掛江構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：治癒切除後小腸腺癌に対する術後化学療法

2016年12月22日

所属・氏名 国立がん研究センター中央病院 大腸外科 金光幸秀

国立がん研究センター中央病院 消化管内科 本間義崇

- | |
|--|
| <p>1. 提出された資料を拝見いたしますと、既に効果が強く予想されている技術のように感じましたので、コントロール群に割り付けられる方々が介入群に比べて、不利益が大きくなる訳ではないことをご説明ください。</p> |
|--|

【回答】ご質問有難う御座います。

まず今回の試験治療である CAPOX 療法は、切除不能/再発小腸腺癌に対しては腫瘍縮小効果や延命効果が期待される複数のデータが得られております。しかしながらランダム化比較試験に基づいたエビデンスレベルの高い治療ではないため、「みなし標準治療」という位置づけになります。

一方、今回の対象は「根治切除が得られた小腸腺癌患者」であり、治療開発の目的は「再発予防効果」となります。同一の疾患であっても「再発予防」と「根治不能な病巣の制御」に用いる治療法が異なるという状況は多くの癌種で認められています。細胞生物学的に小腸腺癌と類似するとされる大腸癌を例にとりますと、切除不能/再発大腸癌に対し最も治療効果が高いとされる分子標的薬との併用化学療法が、再発予防効果の点において、化学療法単独に対し上乗せ効果が得られなかったというエビデンスがあります。

研究計画書に記載があります通り、これまでの報告では小腸腺癌に対する術後化学療法の有用性は証明されていないため、本試験では経過観察(手術単独)が標準治療となっております。よって、標準治療に割り付けられたことが患者不利益につながるという根拠はありませんし、その点を明らかにすることが本試験の目的とお考え頂ければと存じます。

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	治癒切除後小腸腺癌に対する術後化学療法
社会的妥当性 (社会的倫理 的問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 (_____) <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:

先進医療の内容（概要）

先進医療の名称：治癒切除後小腸腺癌に対する術後化学療法

適応症：治癒切除後病理学的 Stage I/II/III 小腸腺癌

内容：

（先進性）

これまで希少疾患である小腸腺癌を対象としたランダム化比較試験は存在しないことから、全病期にわたり小腸腺癌の標準治療は確立されていない。本邦においては、切除可能小腸腺癌に対して手術による病巣の完全切除（原発巣切除および原発巣近傍のリンパ節郭清）が一般的に行われている。小腸腺癌は予後不良な疾患群と考えられており、治癒切除が得られた患者の 5 年生存割合は 40-65%と報告されている。こうした現状から更なる治療成績の向上を目的とした補助療法の開発が求められているが、これまで小腸腺癌に対する補助療法の有効性を示したデータは存在せず、現時点では手術単独療法が切除可能小腸腺癌における「みなし標準治療」と考えられている。

一方で、切除不能・再発小腸腺癌に関しては、米国で行われたカペシタビン+オキサリプラチン（CAPOX）療法の第 II 相試験と、中国にて行われた 5-FU+ロイコボリン+オキサリプラチン（FOLFOX）療法の第 II 相試験において、従来の治療法と比較して良好な腫瘍縮小効果が示され、フッ化ピリミジン+オキサリプラチン療法の有効性が示唆された。また仏国および本邦から報告された、化学療法レジメン毎の治療成績に関する遡及的検討においても、他の化学療法レジメンと比べてフッ化ピリミジン+オキサリプラチン療法の腫瘍縮小効果および治療成績が良好な傾向にあったことから、現時点では CAPOX/FOLFOX 療法が切除不能・小腸腺癌における「みなし標準治療」と考えられている。

以上より、現時点における小腸腺癌に対する最も有効な化学療法レジメンはフッ化ピリミジン+オキサリプラチン療法である。同治療法は大腸癌で汎用されている治療法であり、日常診療では治療導入の簡便性から CAPOX 療法が用いられることが多い。切除可能小腸腺癌の術後化学療法としての CAPOX 療法は、現時点で最も効果が期待できるレジメンと考えられ、試験治療の実施により切除可能小腸腺癌患者の術後再発抑制ならびに生存期間の延長が期待される。

（概要）

治癒切除後病理学的 Stage I/II/III 小腸腺癌を対象に、手術単独群に対し術後化学療法群の無再発生存期間（RFS：relapse-free survival）が優位に優るかを判断する。

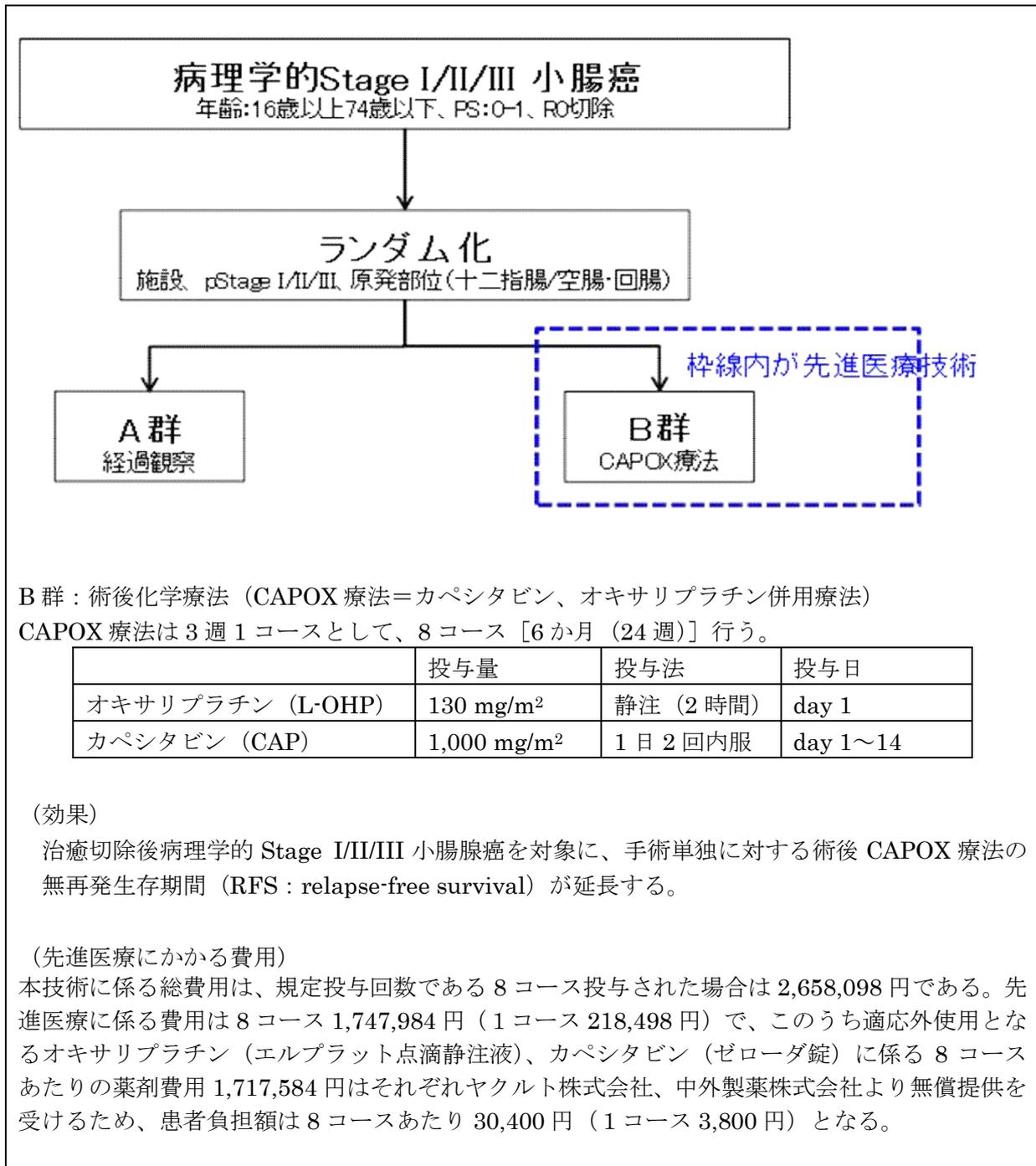
主要評価項目：無再発生存期間（RFS）

登録期間：6.5 年、追跡期間：主たる解析は登録終了後 3 年（最終解析は登録終了後 7 年）

なお、解析期間として 1 年を見込み、総研究期間は 14.5 年となる。

予定症例数：臨床試験に登録される全 150 例のうち術後化学療法群に登録される 75 例

本試験のシェーマを以下に示す



概要図

治癒切除後病理学的Stage I/II/III小腸腺癌に対する 術後化学療法に関するランダム化比較第III相試験(JCOG1502C)

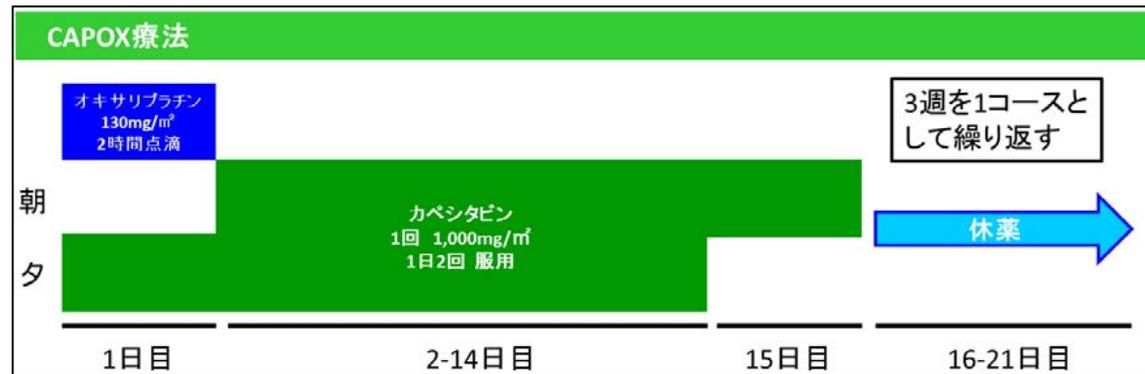
対象

- ・ 治癒切除後の小腸腺癌
- ・ 病理学的Stageが下記の①または②と診断
 - ① T1bN0、またはT2N0M0のStage I
 - ② Stage II、またはStage III
- ・ 年齢：16歳以上、74歳以下
- ・ ECOG performance status：0-1

ランダム化
(1:1)

標準治療群：経過観察(手術単独)

試験治療群：CAPOX療法(24週間;計8コース)



- ・ 試験期間：先進医療承認から10年間（登録期間6年 + 追跡期間3年 + 解析期間1年）
- ・ 予定症例：150例
- ・ 主要評価項目：無再発生存期間
- ・ 副次的評価項目：全生存期間、無病生存期間、有害事象発生割合

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：カペシタビン、オキサリプラチン（CAPOX療法）
先進医療での適応疾患：小腸腺癌（術後化学療法）

共同研究

BALLAD trial

対象：
病学的Stage I/II/III
治癒切除後小腸腺癌

手術単独

vs

術後
フツ化ピリミジン療法

vs

術後
フツ化ピリミジン+
オキサリプラチン療法

被験者数：
580-880例

主要評価項目：
無病生存期間



統合
解析

先進医療

治癒切除後病学的Stage I/II/III
小腸腺癌に対する術後化学療法に
関するランダム化比較第III相試験
(JCOG1502C)

手術単独 vs 術後CAPOX療法

試験デザイン：探索的試験

期間：先進医療承認から14.5年間
(登録機関6.5年、追跡期間7年、解析期間1年)

被験者数：150例

主要評価項目：無再発生存期間

副次評価項目：全生存期間、無病生存
期間、有害事象発生割合

当該先進医療における

選択基準：治癒切除後の小腸腺癌

除外基準：重篤な基礎疾患

予想される有害事象：骨髄抑制、消化器症状、
末梢神経障害

学会
要望

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

ガイド
ライン掲載

公知に至らなければ、
その理由に応じ不十分
な点を補うための追加
の治験・臨床試験実施
を検討

公知申請

薬機法承認申請検討

欧米での現状

薬事承認：米国（無） 欧州（無）

ガイドライン記載：（無）

進行中の臨床試験（有）： **BALLAD trial**

【別添1】「治癒切除後小腸腺癌に対する術後化学療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・ 国立がん研究センター中央病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ 北海道大学病院
- ・ 東北大学病院
- ・ 新潟県立がんセンター新潟病院
- ・ 栃木県立がんセンター
- ・ 埼玉県立がんセンター
- ・ 国立がん研究センター東病院
- ・ 杏林大学医学部附属病院
- ・ 神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター
- ・ 静岡県立静岡がんセンター
- ・ 愛知県がんセンター中央病院
- ・ 金沢大学附属病院
- ・ 大阪府立病院機構大阪府立成人病センター
- ・ 国立病院機構四国がんセンター
- ・ 高知医療センター
- ・ 国立病院機構九州がんセンター
- ・ 熊本大学医学部附属病院
- ・ 大分大学医学部附属病院
- ・ 岐阜大学医学部附属病院
- ・ 富山大学附属病院
- ・ 大阪医科大学附属病院
- ・ 県立広島病院
- ・ 自治医科大学附属さいたま医療センター

【別添 2】「治癒切除後小腸腺癌に対する術後化学療法」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：治癒切除後病理学的 Stage I/II/III 小腸腺癌

効能・効果：治癒切除後病理学的 Stage I/II/III 小腸腺癌を対象に、手術単独群に対し術後化学療法群の無再発生存期間（RFS：relapse-free survival）が優る/延長する

1. 従来標準治療と当該技術の有効性

これまで希少疾患である小腸腺癌を対象としたランダム化比較試験は存在しないことから、全病期にわたり小腸腺癌の標準治療は確立されていない。本邦においては、切除可能小腸腺癌に対して手術による病巣の完全切除（原発巣切除および原発巣近傍のリンパ節郭清）が一般的に行われている。小腸腺癌は予後不良な疾患と考えられており、治癒切除が得られた患者の 5 年生存割合は 40-65%と報告されている。こうした現状から更なる予後の改善を目的とした補助療法の開発が求められているが、これまで小腸腺癌に対する補助療法の有効性を示したデータは存在せず、現時点（2016 年 3 月）で手術単独が切除可能小腸腺癌における「みなし標準治療」と考えられている。

一方、切除不能・再発小腸腺癌については、米国で行われたカペシタビン+オキサリプラチン（CAPOX）療法の第 II 相試験と、中国にて行われた 5-FU+ロイコボリン+オキサリプラチン（FOLFOX）療法の第 II 相試験において、従来の治療法と比較して良好な腫瘍縮小効果が示され、フッ化ピリミジン+オキサリプラチン療法の有効性が示唆された。また仏国および本邦から報告された、化学療法レジメン毎の遡及的検討においても、他の化学療法レジメンと比べてフッ化ピリミジン+オキサリプラチン療法の奏効割合および全生存期間が良好な傾向にあったことから、現時点では CAPOX/FOLFOX 療法が切除不能・小腸腺癌における「みなし標準治療」と考えられている。

以上より、現時点における小腸腺癌に対する最も有効な化学療法レジメンはフッ化ピリミジン+オキサリプラチン療法である。フッ化ピリミジン+オキサリプラチン療法は大腸癌で汎用されている治療法であり、日常診療では治療導入の簡便性から CAPOX 療法が用いられることが多い。切除可能小腸腺癌の術後化学療法としての CAPOX 療法は、現時点で最も効果が期待できるレジメンと考えられ、試験治療の実施により切除可能小腸腺癌患者の術後再発抑制ならびに生存期間の延長が期待される。

2. 申請医療機関等における実績

本試験と同一の対象に対して試験治療と全く同一の治療レジメンを、術後化学療法として用いた経験は 3 例である。

一方、大腸癌に対しては、術後化学療法、および切除不能・再発例への全身化学療法として、CAPOX 療法は日常診療として行われており、申請医療機関、協力医療機関ともに十分な経験を有している。

3. 文献等において示された有効性

切除不能・再発小腸腺癌に対する CAPOX 療法の有効性に関しては、米国からの第 II 相試験の結果が報告されている。同試験では、切除不能・再発のファーター乳頭部癌または小腸腺癌（十二指腸原発腺癌および回腸/空腸原発腺癌）の初回治療例 30 人を対象に、primary endpoint を奏効割合として CAPOX の有効性が示された。Primary endpoint である奏効割合は 50%（15/30）、

無増悪生存期間中央値は 11.3 か月、全生存期間は 20.4 か月であった。それまでの小腸腺癌に対する化学療法は、胃癌に準じた治療レジメンが用いられており、その有効性は奏効割合が 10-15%、全生存期間が 9-12 か月とされており、CAPOX 療法はこれらを上回った。

CAPOX 療法は大腸癌において汎用されている治療レジメンであること、病理組織学的な検討において小腸腺癌は大腸癌と類似した特徴を持つことから、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の大腸癌治療ガイドラインには、「切除不能・再発小腸腺癌の治療は大腸癌に準ずる」という一文が記載されている。

【別添3】「治癒切除後小腸腺癌に対する術後化学療法」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

本試験は日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）において多施設共同試験として実施する。

1. 登録の手順

対象患者が以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、JCOG Web Entry System より登録する。Web 登録には JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要である。不明の場合には JCOG データセンターに問い合わせる。

2. ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割り付けられる。ランダム割付に際しては、①施設、②pStage (I vs. II vs. III)、③原発部位（十二指腸 vs. 空腸・回腸）で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

3. 適格規準（組み入れ規準）

1) 十二指腸・空腸・回腸のいずれかを原発とし、組織学的に腺癌であると診断されている（十二指腸ファーター乳頭部癌は不適格。原則としてファーター乳頭部に浸潤する腫瘍は不適格とするが、病理標本にて十二指腸原発腺癌のファーター乳頭部浸潤であると診断されたものについては適格とする）。

2) 所属リンパ節の切除※を伴う、小腸切除、膵頭十二指腸切除、幽門側胃切除のいずれかにより R0 切除が行われている。

※十二指腸原発の場合

膵十二指腸、幽門部、肝臓（総胆管周囲、胆嚢、肝門）、上腸間膜リンパ節のうち、いずれかの切除。

※空腸および回腸原発の場合

上腸間膜リンパ節を含む腸間膜のリンパ節、後盲腸リンパ節、回結腸リンパ節のうち、いずれかの切除。

（ただし JCOG 大腸がん/肝胆膵グループ参加施設以外で手術が行われた場合は、リンパ節切除の部位の詳細が不明の場合も適格とする。）

3) 術中腹腔洗浄細胞診（CY）が陰性、不明、未検のいずれかである（陽性例は不適格）。

4) 病理学的病期（UICC-TNM 分類 第7版）が下記の①または②と診断されている。

①T1bN0M0、または T2N0M0 の Stage I である（T1aN0 は不適格）。

②Stage II、または Stage III である。

5) 登録日の年齢が 16 歳以上、74 歳以下である。

6) Performance status (PS) が ECOG の規準で 0 または 1 である（PS は必ずカルテに記載する）。

7) 経口摂取が可能であり、経口剤の内服ができる。

8) 登録前 84 日以内の胸部 CT、および腹部～骨盤造影 CT または腹部～骨盤造影 MRI にて、転移・再発を疑う所見がない（ヨードアレルギーや腎機能低下等によって造影剤の使用が不可能な患者については、腹部～骨盤単純 CT、または腹部～骨盤単純 MRI による代用も可とする）。

9) 小腸腺癌に対する化学療法、放射線療法のいずれの既往もない。

10) プラチナ系抗がん薬（シスプラチン・カルボプラチン・オキサリプラチン・ネダプラチン）の使用歴がない。

11) 術後 28 日目以降 84 日以内である。

12) 登録前 14 日以内の最新の検査値（登録日の 2 週間前の同一曜日は可）が、以下のすべてを満たす。

①好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$

②血小板数 $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$

③ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ (登録に用いた検査の採血日前 14 日以内に輸血を行っていないこと)

④総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$

⑤AST $\leq 100 \text{ U/L}$

⑥ALT $\leq 100 \text{ U/L}$

⑦血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

⑧クレアチンクリアランス* $\geq 50 \text{ mL/min}$

Cockcroft-Gault 式

男性: $\text{Ccr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$

女性: $\text{Ccr} = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$

* Cockcroft-Gault 式による推定値を用いる。

推定値で 50 mL/min 未満の場合、実測値で 50 mL/min 以上が確認されれば適格とする。

13) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている（20 歳未満の患者については保護者の同意を必須とする）。

4. 除外規準

1) 活動性の重複がんを有する（同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし無病期間が 5 年未満であっても、臨床病期 I 期の前立腺癌、および、完全切除された、以下の病理病期のがんの既往は活動性の重複がん/多発がんに含まない）。

胃癌「腺癌（一般型）」：0 期-I 期、結腸癌（腺癌）：0 期-I 期、直腸癌（腺癌）：0 期-I 期、食道癌（扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、類基底細胞癌）：0 期、乳癌（非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌）：0 期、乳癌（浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、Paget 病）：0 期-IIA 期、子宮体癌（類内膜腺癌、粘液性腺癌）：I 期、前立腺癌（腺癌）：I 期-II 期、子宮頸癌（扁平上皮癌）：0 期、甲状腺癌（乳頭癌、濾胞癌）：I 期、II 期、III 期、腎癌（淡明細胞癌、嫌色素細胞癌）：I 期

2) 全身的治療を要する感染症を有する。

3) 登録時に 38°C 以上の発熱を有する。

4) 妊娠中、妊娠の可能性があり、産後 28 日以内、授乳中のいずれかに該当する女性

5) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。

6) ステロイド剤またはその他の免疫抑制剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている。

7) 本試験に登録を計画する時点で治療が必要な炎症性腸疾患（クローン病・潰瘍性大腸炎など）または消化管吸収障害（セリアック病など）を合併している。

8) インスリンの継続的使用によってもコントロール不良の糖尿病を合併している。

9) コントロール不良の高血圧症を合併している。

10) 不安定狭心症（最近 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症）を合併、または 6 か月以内の心筋梗塞の既往を有する。

11) HIV 抗体陽性である（HIV 抗体は未検でも可）。

12) 胸部 CT で診断される、間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫のいずれか、もしくは複数を合併している。

【別添4】「治癒切除後小腸腺癌に対する術後化学療法」の有効性及び安全性の評価 価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

主要評価項目（プライマリーエンドポイント）

無再発生存期間（RFS）

副次評価項目（セカンダリーエンドポイント）

全生存期間、無病生存期間（DFS-JCOG）※1、無病生存期間（DFS-IRCI）※2、

有害事象発生割合

※1 DFS-JCOG の定義：登録日（ランダム化）を起算日とし、

①再発、②二次がんの発症、③あらゆる原因による死亡、の何れかのうち早い方までの期間。

※2 DFS-IRCI の定義：登録日（ランダム化）を起算日とし、

①再発、②新規小腸腺癌の出現（画像診断および組織学的診断が必要）、③あらゆる原因による死亡、の何れかのうち早い方までの期間。

治療期間中の検査と評価

治療期間は、B 群では登録後 24 週あるいはカペシタビン最終投与日より 30 日後までの遅い方とする。

なお、A 群（手術単独群）では登録後 24 週までを治療期間と定義し、有害事象の評価を行う。

ただし、後治療が開始された場合は後治療開始前日までとする。

1. 安全性評価項目（CTCAE v4.0-JCOG で記載）

A 群（手術単独療法群）：4 週に 1 回、下記の項目を評価する。

B 群（術後 CAPOX 療法群）：最初の 1 コースは 2 週間に 1 回以上、2 コース目以降は 3 週間に 1 回以上、下記の項目を評価する。また、プロトコール治療中止となった場合は、登録後 24 週まで（後治療が開始された場合は後治療開始前日まで）4 週に 1 回、下記の項目を評価する。

1) 血算・白血球分画：ヘモグロビン、白血球数、血小板数、好中球数（桿状球数＋分節球数）

2) 生化学検査：総ビリルビン、ALP、AST (GOT)、ALT (GPT)、クレアチニン

3) 自他覚所見（CTCAE v4.0-JCOG）：Grade 3 以上の場合は、治療との因果関係に関する担当医の判断も報告する。

・一般・全身障害および投与部位の状態：発熱、疲労

・皮膚および皮下組織障害：手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹

・胃腸障害：下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎

・代謝および栄養障害：食欲不振

・神経系障害：末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー

・免疫系障害：アレルギー反応、アナフィラキシー

・呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎

・血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症

・感染症および寄生虫症：胆道感染、肺感染、上気道感染、尿路感染、感染性小腸結腸炎、敗血症、腹部感染（腹腔内膿瘍）その他の Grade 3 以上の有害事象（非血液毒性※）

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0 における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「骨髄機能不全」「CD4 リンパ球減少」

2. 必要に応じて実施する安全性評価項目

1) 呼吸困難がみられた場合

・経皮的酸素飽和度：SpO₂

・動脈血液ガス：PaO₂

・胸部 X-P（正面）

2) 不整脈がみられた場合

・安静時 12 誘導心電図

3. プロトコール治療終了後の有効性評価

両群とも、以下の時点で、後述の 1) 2) を評価する。

・登録から 6 か月目、9 か月目、12 か月目

・1 年目～3 年目：6 か月毎

・3 年目以降～登録 7 年目：1 年毎

登録後 7 年以降の検査は規定しないが、登録後 7 年以降も 1 年毎の外来通院による経過観察を継続する。再発が認められた場合には、再発形式（局所再発、肝転移、腹膜転移、リンパ節転移、肺転移、骨転移、その他）を記録する。

1) 胸部 CT、腹部造影 CT または腹部造影 MRI※（上腹部～骨盤内）

※造影剤アレルギー、腎機能障害、喘息などが原因で造影剤使用が不可能な場合は、腹部単純 CT もしくは腹部単純 MRI（上腹部～骨盤内）も許容する。

2) 腫瘍マーカー：CEA、CA19-9

4. プロトコール治療期間終了後の安全性評価

両群とも、以下の時点で、後述の 1) を評価する。

・登録から 9 か月目、12 か月目

・1 年目～3 年目：6 か月毎

・3 年目以降～登録 7 年目：1 年毎

登録後 7 年以降も 1 年毎の外来通院による経過観察を継続する。

1) 自他覚所見（CTCAE v4.0-JCOG）：Grade 3 以上の場合は、治療との因果関係に関する担当医の判断も報告する。

・神経系障害：末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー

<統計的事項>

1. 主たる解析と判断規準

本試験の主たる解析の目的は、標準治療群である A 群（経過観察）に対し、試験治療群である B 群（CAPOX 療法）が、primary endpoint である無再発生存期間において上回るかどうかを検証することである。

試験治療群が標準治療群を統計学的に有意に上回った場合、試験治療である CAPOX 療法がより有用な治療法であると結論する。有意に上回らなかった場合は、標準治療である経過観察が引き続き有用な治療法であると結論する。

本試験では、試験治療群が標準治療群に劣っている場合にそれが統計的に有意かどうかは関心事ではない（有意か否かによって「標準治療である経過観察が引き続き有用な治療法である」という結論は変わらない）ため検定は片側検定を行う。試験全体の有意水準は片側 10%とする。主たる仮説の検証に用いる有意水準およびそれに対応する信頼係数は、中間解析に伴う多重性の調整を踏まえたものを用いる。主たる仮説の検証以外は探索・要約目的であるため、secondary endpoint の解析も含め信頼係数は 95%を用いる。

主たる解析における両群の無再発生存期間が等しいという帰無仮説の検定は、全登録例を対象に、施設以外の割付調整因子（pStage [I vs. II vs III]、原発部位 [十二指腸 vs. 空腸・回腸]）を層とした層別ログランク検定により行う。ただし、各層の被験者数・イベント数が少ない場合など、2 つの因子を用いて適切に層別ログランク検定が行えないことが想定される場合には、群間比較を伴う検証的解析を行う前に群間比較に関わる情報がない下で作成する解析計画書で割付調整因子の扱いを

定める。また、感度解析として全適格例を対象とした解析も行う。

Primary endpoint の無再発生存期間に関して、累積無再発生存曲線、無再発生存期間中央値、年次無再発生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて無再発生存期間中央値の信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて年次無再発生存割合の信頼区間を求める。治療効果の推定値として、主たる解析の検定と同じ因子を用いた層別 Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその信頼区間を求める。必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。

主たる解析結果はデータセンターが「主たる解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

研究代表者/研究事務局は主たる解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針などを主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、グループ代表者および JCOG データセンター長の承認を得て、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

2. 中間解析の目的と時期

試験の途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを判断する目的で2回の中間解析を行う。

1 回目の中間解析は、登録中に登録を続けることが妥当かどうかを判断する目的で、2 回目の中間解析は登録終了後早期に、予定した期間の追跡を続けるかどうかを判断する目的で行う。いずれの場合も試験の主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止し、速やかに試験結果を学会および論文にて公表する。

1 回目の中間解析は、原則として予定登録数の半数の登録が得られた時点以降に問い合わせを行う最初の定期モニタリングのデータを用いて行い、2 回目の中間解析は、登録が終了し、すべての登録患者のプロトコル治療が終了する時期を目途に、データセンターと研究事務局で相談した上で適切と思われる時期の定期モニタリングに合わせて行う。ただし、中間解析時点のイベント数が想定よりも極端に少ない場合は、少なくとも無効中止の検討に必要なイベント数（20 イベントを目安とする）が観察されるまで中間解析の実施を延期する。

原則として1回目の中間解析中も登録は停止しない。

なお、試験進捗が予定どおりであった場合、7-2. 予定の試験期間および症例数に示す前提の下での中間解析実施時の期待イベント数は、第1回中間解析が登録開始後3.25年時点、第2回中間解析が登録終了後6か月時点で行われるとした場合、それぞれ10、43となることが予想される。第1回中間解析のイベント数は20以下となるため、予定通りであれば第1回中間解析は20イベント観察されるまで延期するが、可能な限り登録期間中に中間解析を行えるようにデータセンターは研究事務局と協議して適切な中間解析の時期を決定する。

中間解析の方法

中間解析はデータセンターが行う。試験全体の α エラーを片側10%に保つために、中間解析と最終解析における検定の多重性を Lan & DeMets の α 消費関数を用いて調整し、群間の生存期間の差について統計学的有意性を調べる。 α 消費関数として、O'Brien & Fleming タイプを用いる⁴³。

中間解析の詳細について、データセンターの当該グループ担当統計スタッフは、中間解析の時点までに解析計画書を作成する。実際の中間解析は、当該グループ担当ではない統計スタッフが行い、中間解析レポートを作成する。

中間解析において、B群の生存期間がA群のそれを上回り、層別ログランク検定のp値が上記方法により規定された水準を下回った場合、統計的に有意と判断し、原則として試験を中止する。B群の生存曲線がA群のそれを下回っている場合には、検定による判断を行わず、総合的に試験中止の是非を検討することとする。

無効中止するか否かを判断する為の情報の一つとして、以下を算出する。

- Primary endpoint に関する予測確率 (predictive probability : Spiegelhalter らの方法に基づき研究終了時に得られるハザード比の分布を推定し、算出する確率)
- Primary endpoint に関して最終解析時に統計学的有意に B 群の A 群に対する優越性が証明される予測確率
- 最終解析時に B 群の A 群に対するハザード比の点推定値が 1.0 を超えて上回る予測確率
- Primary endpoint に関する条件付き検出力 (conditional power : Halperin らの方法に基づき算出する検出力)
- 中間解析後、B 群と A 群のハザード比が帰無仮説 (HR=1.0) のまま維持されると想定した場合の、中間解析結果を与えたもとの条件付き検出力
- 中間解析後、試験治療群と標準治療群のハザード比が試験計画時 (HR=0.63) のまま推移すると想定した場合の、中間解析結果を与えた元での条件付き検出力

中間解析結果の報告と審査

中間解析結果は「中間解析レポート」としてデータセンターより効果・安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。効果・安全性評価委員会は、会議により試験継続の可否を検討し、審査結果に基づいて研究代表者またはグループ代表者に試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。

効果・安全性評価委員会委員のうち、当該グループのメンバーは審査には加わらない。また、中間解析の結果により効果・安全性評価委員会から本試験の中止の勧告がなされない限り、主たる解析が終了するまで、本試験の研究代表者、研究事務局、参加施設の研究者、グループ代表者、グループ事務局は中間解析結果を知ることはできない。

中間解析レポートの審査により、効果・安全性評価委員会より試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表者およびグループ代表者は勧告内容を検討し、試験の中止または一部の変更を行うか否かを決定する。

試験の中止または試験の一部変更を行う場合には、研究代表者およびグループ代表者は連名で効果・安全性評価委員会に「試験中止許可願い」または「プロトコル改訂願い」を文書で提出する。効果・安全性評価委員会の承認を経て研究代表者は試験を中止または試験の一部を変更することができる。

研究代表者およびグループ代表者は効果・安全性評価委員会の勧告内容に異議申し立てができるが、効果・安全性評価委員会との間で意見の調整ができなかった場合、最終的には JCOG 代表者の指示に従う。

試験中止となった場合、その後の追跡期間は最終登録から 7 年間とする。

中間解析により試験中止となった場合、その中間解析が本試験の主たる解析となる。データセンターは、研究代表者、研究事務局と協力して、当該中間解析結果を中心に、不完全データの補完や結果の公表に必要な解析を行い、速やかに「主たる解析レポート」を作成して研究事務局、研究代表者、グループ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

3. Secondary endpoints の解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で secondary endpoints の解析を行う。Secondary endpoint の解析は探索的であるため、多重性の調整は行わない。必要に応じて群間比較を行うが、群間比較の結果が有意でない場合には、両群に差がないということの意味しないことに注意する。

◇ 安全性の secondary endpoints の解析

Secondary endpoints のうち、安全性のエンドポイントは、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、である。これらは原則として定期モニタリングの項目とする。

有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合については、試験治療群は標準治療群と比較して大きく上回らないことを期待する。有害事象発生割合は各有害事象発生の頻度を集計すると共に、Grade 3

以上の発生割合を算出する。臨床検査値以外の有害事象については Grade 2 以上の発生割合も算出する。重篤な有害事象である、Grade 4 の非血液毒性、早期死亡、治療関連死亡は定期モニタリングレポートにて登録番号とその詳細を報告する。また、Grade 4 の非血液毒性発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合は、中間解析、主たる解析、最終解析時に割合を算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。これらのエンドポイントに関してはいずれも統計学的な検定に基づく判断は行わないが、必要に応じて Fisher の直接確率計算法による検定を用いて群間比較を行う。

◇ 有効性の secondary endpoints の解析

Secondary endpoints のうち、有効性のエンドポイントは、無病生存期間-JCOG、無病生存期間-IRCI、全生存期間であり、これらは中間解析、主たる解析および最終解析においてのみ解析する。

無病生存期間-JCOG、無病生存期間-IRCI、全生存期間は、試験治療群が標準治療群を上回ることを期待する。全登録例を対象とするが、グループでの検討を経て決定した不適格例を除く全適格例による比較も感度解析として行う。

生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて生存期間中央値の信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて年次生存割合の信頼区間を求める。群間比較にはログランク検定を用いる。治療効果の推定値として、Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその信頼区間を求める。必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。

4. 最終解析

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後すべてのエンドポイントに対する解析を行う。

それ以外の時期は、プロトコールに記載した場合または効果・安全性評価委員会の許可を得た場合を除き、primary endpoint の群間比較、有効性の secondary endpoints の群間比較を行わない。

最終解析結果はデータセンターが「最終解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

研究代表者/研究事務局は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針などを主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」（先に主たる解析レポートで「総括報告書」が作成されている場合は、更新分を追加した「総括報告書（増補版）」とする）を作成し、グループ代表者および JCOG データセンター長の承認を得て、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

JCOG においては、効果・安全性評価委員会の総括報告書承認をもって「研究管理終了」とする。

5. 探索的解析

治療効果と部分対象集団との交互作用を検討するため、次に示す因子に関して探索的にサブグループ解析を実施する。これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。

サブグループ解析を予定している因子

- PS (0/1)
- 原発部位（十二指腸 / 空腸 / 回腸）
- 手術術式（臍頭十二指腸切除術 / その他）
- 病理学的病期（pStage I/II/III）
- 背景疾患（クローン病・潰瘍性大腸炎・家族性大腸腺腫症（FAP）・リンチ症候群・ポリポーシス（ポイツィエガス症候群など）・消化管吸収障害（セリアック病など）の有/無）

エンドポイントの定義

エンドポイント	イベント (いずれか早いもの)			打ち切り日
全生存期間 Overall survival (OS)	あらゆる死亡	-	-	最終生存確認日
無再発生存期間 Relapse-free survival (RFS)	あらゆる死亡	再発	-	最終生存確認日
無病生存期間 JCOG Disease-free survival (DFS)	あらゆる死亡	再発	二次がん	最終生存確認日
無病生存期間 IRCI Disease-free survival (DFS)	あらゆる死亡	再発	新規小腸腺癌の出現 (画像診断および組織学的診断が必要)	最終生存確認日

1. 全生存期間 Overall survival

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること）。
- 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

2. 無再発生存期間 (RFS : Relapse-free survival)

登録日を起算日とし、再発と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

- 「再発 (relapse)」は、画像診断に基づいて判断されるものと、画像診断によらない病状の増悪による再発の判断（臨床的再発）の両者を含む。画像診断に基づいて再発と判断した場合はその画像検査を行った検査日を再発日とし、臨床的再発の場合は臨床的判断日を再発日とする。腫瘍マーカーの上昇のみの期間は再発とせず、画像診断で再発を確認した検査日または病状の増悪により臨床的に再発の判断を行った日をもって再発とする。
- 再発と判断されていない生存例では、最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること）。
- 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。
- 再発の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確定」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に再発と判断した場合は、再発と判断した日をもってイベントとする。
- 再発の確定診断が生検病理診断による場合、生検前に臨床再発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検日をもってイベントとする。
- 二次がん（異時性重複がん、異時性多発がんを含む）の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無再発生存期間とする。

3. 無病生存期間 (DFS : Disease-free survival) -JCOG

登録日を起算日とし、再発と判断された日、二次がんの診断日、あらゆる原因による死亡日のうちいずれか最も早いものまでの期間。

- 「再発 (relapse)」は、画像診断に基づいて判断されるものと、画像診断によらない病状の増悪による再発の判断（臨床的再発）の両者を含む。画像診断に基づいて再発と判断した場合はその

画像検査を行った検査日を再発日とし、臨床的再発の場合は臨床的判断日を再発日とする。腫瘍マーカーの上昇のみの期間は再発とせず、画像診断で再発を確認した検査日または病状の増悪により臨床的に再発の判断を行った日をもって再発とする。

- 登録日以降に診断されたすべての悪性腫瘍を「二次がん」とし、二次がんと診断された日をもってイベントとする。ただし、5年相対生存率が95%以上と予後良好であることが知られている以下のがん（病期は臨床病期か病理病期かは問わない）はDFSのイベントに含めない。
 - ◇ 胃癌「腺癌（一般型）」：0期-I期
 - ◇ 結腸癌（腺癌）：0期-I期
 - ◇ 直腸癌（腺癌）：0期-I期
 - ◇ 食道癌（扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、類基底細胞癌）：0期
 - ◇ 乳癌（非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌）：0期
 - ◇ 乳癌（浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、Paget病）：0期-IIA期
 - ◇ 子宮体癌（類内膜腺癌、粘液性腺癌）：0期
 - ◇ 前立腺癌（腺癌）：I期-II期
 - ◇ 子宮頸癌（扁平上皮癌）：0期
 - ◇ 甲状腺癌（乳頭癌、濾胞癌）：I期、II期、III期
 - ◇ 腎癌（淡明細胞癌、嫌色素細胞癌）：I期
- 再発とも二次がんとも判断されていない生存例では、最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること）。
- 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。
- 再発または二次がんの診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に再発または二次がんと診断した場合は、臨床的に診断した日をもってイベントとする。
- 再発や二次がんの確定診断が生検病理診断による場合も、生検前に臨床上再発や二次がんと診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発や二次がんと診断し得ず生検病理診断によって診断した場合は生検日をもってイベントとする。

4. 無病生存期間（DFS：Disease-free survival）-IRCI

登録日を起算日とし、再発と判断された日、新規小腸腺癌の出現（画像診断および組織学的診断が必要）、あらゆる原因による死亡日のうちいずれか最も早いものまでの期間。イベント日や打ち切り日の扱いは「無病生存期間-JCOG」に準ずる。

5. 有害事象（有害反応）発生割合（プロトコール治療期間中）

全治療例を分母とし、下記の有害事象（毒性）についてそれぞれCTCAE v4.0-JCOGによる全コース中の最悪のGradeの頻度を（群別に）求める。

- 臨床検査：白血球減少、好中球数減少、貧血、血小板数減少、血中ビリルビン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、クレアチニン増加
- 一般・全身障害および投与部位の状態：発熱、疲労
- 皮膚および皮下組織障害：手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹
- 胃腸障害：下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
- 代謝および栄養障害：食欲不振
- 神経系障害：末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー
- 免疫系障害：アレルギー反応、アナフィラキシー
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺臓炎

- ・ 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
- ・ 感染症および寄生虫症：胆道感染、肺感染、上気道感染、尿路感染、感染性小腸結腸炎、敗血症、腹部感染（腹腔内膿瘍）

上記以外の有害事象（毒性）については、Grade 3 以上の非血液毒性※が観察された場合、Grade 3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長が必要となった場合のみ CRF に入力するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

6. 有害事象（有害反応）発生割合（プロトコール治療期間終了後）

全治療例を分母とし、下記の有害事象（毒性）についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG によるプロトコール治療期間終了後の最悪の Grade の頻度を（群別に）求める。

- ・ 神経系障害：末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー

上記以外の有害事象（毒性）については、Grade 3 以上の非血液毒性※が観察された場合、Grade 3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長（10.1.1.3）参照）が必要となった場合のみ CRF に入力するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

7. 重篤な有害事象（有害反応）発生割合

1) Grade 4 の非血液毒性発生割合

全治療例を分母として、定型項目に加えて CRF の自由記載欄に書かれた有害事象のうち、プロトコール治療との因果関係あり（definite, probable, possible のいずれか）と判断される Grade 4 の非血液毒性※が 1 つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

2) 早期死亡割合

全治療例を分母として、プロトコール治療期間中、あるいは最終プロトコール治療日から 30 日以内のすべての死亡の数を分子とする割合。死因はプロトコール治療との因果関係を問わない。ただし、全治療例から除かれた患者で早期死亡が発生した場合は、別途その内容を示す。

3) 治療関連死亡発生割合（TRD 発生割合）

全治療例を分母として、すべての死亡のうちプロトコール治療との因果関係あり（definite, probable, possible のいずれか）と判断される死亡の数を分子とする割合。ただし、全治療例から除かれた患者で TRD が発生した場合は、別途その内容を示す。

【別添5】「治癒切除後小腸腺癌に対する術後化学療法」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

登録期間：6.5年、追跡期間：主たる解析は登録終了後3年（最終解析は登録終了後7年）

なお、解析期間として1年を見込み、総研究期間は14.5年となる。

予定症例数：臨床試験に登録される全150例のうち術後化学療法群に登録される75例

既の実績のある症例数：申請医療機関（国立がん研究センター中央病院3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 57歳 性別 男 ※中国人患者	十二指腸原発腺癌 術後ステージII	(自) 年月日 (至) 年月日 ※全経過中、 外来投与	不明	十二指腸原発腺癌(低分化腺癌)の診断にて、中国福建省の病院で膵頭十二指腸切除術施行(時期不明)。推定ステージIIA-IIB。2010年10月7日～2011年3月15日の期間、当院外来にてCAPOX療法7コース実施。7コース終了時点でGrade2以上の感覚性末梢神経障害あり、8コース目はカペシタビン単剤療法を実施。他の有害事象はいずれもGrade1以下であった。
整理番号2 年齢 57歳 性別 女	空腸原発腺癌 術後ステージIIIA	(自) 2012年5月15日 (至) 2012年5月18日 ※以降、経過中は外来投与	術後4年弱の時点で無再発生存	2012年3月 他院にて空腸切除術。空腸原発腺癌(高分化腺癌)、ステージIIIAの診断。2012年5月16日～同10月25日にCAPOX療法8コース実施。実施期間中に出現した有害事象は、Grade1の食欲不振/疲労/下痢/感覚性末梢神経障害のみである。以後、無再発経過観察中。
整理番号3 年齢 60歳 性別 男	空腸原発腺癌 術後ステージIIA	(自) 年月日 (至) 年月日 ※全経過中、 外来投与	治療中	2015年10月13日、国立がん研究センター中央病院にて、空腸切除術。空腸原発腺癌(低分化腺癌)ステージIIA、高度脈管侵襲あり。2015年12月8日よりCAPOX療法開始。現在4コース目まで完了し継続中。4コース終了時までの有害事象は、Grade1の食欲不振/疲労/下痢/感覚性末梢神経障害のみである。

他0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

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自)		
年齢 歳		年 月 日		
性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自)		
年齢 歳		年 月 日		
性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自)		
年齢 歳		年 月 日		
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：

本試験の主たる研究仮説は、「術後化学療法群の無再発生存期間 (RFS) が経過観察群に対して有意に上回る」であり、この仮説が検証された場合、術後化学療法をより有用な治療法と判断する。

JCOG 大腸がんグループ/肝胆膵グループで実施したアンケート調査の結果から、治癒切除が行われ、術後化学療法がなされなかった病理学的 Stage I/II/III 小腸腺癌の 3 年無再発生存割合 (RFS: relapse-free survival) は 69.1%であった (Stage I : 78.9%、Stage IIA : 85.5%、Stage IIB : 53.3%、Stage IIIA : 54.7%、Stage IIIB : 15.8%)。

BALLAD trial における試験治療で想定される有効性は、結腸癌における術後化学療法の治療成績を参考に、ハザード比 (HR) 0.775 (3 年無病生存割合でおよそ 40.5% vs. 49.5%) と設定されているが、欧米と比較し本邦の治療成績は良好な傾向にある。その理由として、欧米と本邦における手術成績が異なる可能性や、前述のアンケートの対象は早期の段階で発見されている患者の割合が比較的高く (Stage I [T1b-2N0] /IIA/IIB/IIIA/IIIB ; 23.3%/30.2%/14%/22%/10.5%)、患者背景が異なる可能性などが考えられる。こうした背景から、術後化学療法の効果の上乗せは、本試験では試験治療が全例 CAPOX 療法であることを踏まえて $\Delta=10\%$ と見込み、登録期間 6 年、追跡期間 3 年、片側 $\alpha=10\%$ 、検出力=70%、標準治療 3 年 RFS : 70%、試験治療 3 年 RFS : 80%とすると、必要な解析対象数は 144 例となる。若干の追跡不能例等を見込んで予定登録数は 150 例とした。ただし、登録期間については、施設倫理審査委員会への手続きにかかる期間を考慮し 6.5 年とした。

なお、本試験は下記の理由から、第 III 相試験であるが α エラーを片側 10% と設定した。1 つ目の理由は実施可能性を考慮したためである。上記パラメータを用いて有意水準を 5% (片側) とすると、必要な解析対象数は検出力を 70% としても各群約 110 例となる。一方、小腸癌は稀な疾患であり、本邦の 2013 年の年間患者数は約 1,260 例である。このうち小腸腺癌はさらに少数となると考えられることに加えて、本試験への参加同意を得られるのがそのうちの 6 割程度と考えると、実際の患者登録見込みは、年間 24 例程度を想定しており、JCOG 大腸がん/肝胆膵グループ参加施設を受診した適格患者すべてに本試験への参加同意を試みたとしても、必要登録数を確保するのに約 9 年かかる計算となり、試験完遂の実現可能性は低いと考えた。

2 つ目の理由は、大腸癌に対する術後化学療法の効果の一般化可能性を考慮したためである。日常診療では小腸腺癌は大腸癌の治療方針に倣って治療されることが多い。大腸癌に対する CAPOX の術後化学療法の有効性は複数のランダム化比較試験で示されており、小腸癌に対しても同様の効果があると考えられる。従って、有意水準を 10% (片側) としても真に無効な治療法を有効であると結論づける

可能性は低いと考えた。

以上、2点の理由から、有意水準を10%（片側）と設定した。

A群の3年無再発生存割合を70%と仮定し、B群のそれが10%上回るかどうか（HR=0.63）を検出する優越性試験デザインとした場合、登録6年、追跡3年、 $\alpha=10\%$ （片側）、検出力70%として、Schoenfeld & Richterの方法を用いて必要解析対象数を求めると、1群72例、両群計144例（必要イベント数61）となる。なお、標準治療群の3年無再発生存割合に想定から乖離があった場合の必要解析対象数（必要イベント数）は下表のようになる。

3年無再発生存割合	検出力		
	60%	70%	80%
60% vs. 72.6%	82 (43)	112 (60)	156 (83)
70% vs. 80%	104 (44)	144 (61)	198 (84)
80% vs. 87.0%	150 (44)	208 (61)	286 (85)

これらも踏まえ、若干の追跡不能例と施設倫理審査委員会への手続きにかかる期間の6か月等を見込んで、下記のように設定した。

予定登録数：各群75例、両群計150例

登録期間：6.5年、追跡期間：主たる解析は登録終了後3年（最終解析は登録終了後7年）

なお、解析期間として1年を見込み、総研究期間は14.5年となる。

定期モニタリングによって明らかに想定よりも予後が良いことが判った場合など、事前の想定からの大きな乖離がある場合にはサンプルサイズの再設計を考慮する。その際には臨床的に意味のある差についても再検討し、解析の実施前に盲検下で再設計を行うこととする。

【別添6】「治癒切除後小腸腺癌に対する術後化学療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

5. 被験者の適格基準及び選定方法に記載のように登録とランダム割付を行う
- A 群：手術単独療法
登録後は再発を認めるまで無治療で経過観察する。
登録時点でプロトコル治療は完了となる。
- B 群：術後化学療法（CAPOX 療法＝カペシタビン、オキサリプラチン併用療法）
CAPOX 療法は3週1コースとして、8コース [6か月（24週）] 行う。

	投与量	投与方法	投与日
オキサリプラチン（L-OHP）	130 mg/m ²	静注（2時間）	day 1
カペシタビン（CAP）	1,000 mg/m ²	1日2回内服	day 1～14

カペシタビン（CAP）の投与量と投与錠数

体表面積 BSA (m ²)	1日投与量 (mg)	1回量(mg)	投与錠数	
			朝	夕
BSA < 1.36	2,400	1,200	300 mg x 4 錠	300 mg x 4 錠
1.36 ≤ BSA < 1.66	3,000	1,500	300 mg x 5 錠	300 mg x 5 錠
1.66 ≤ BSA < 1.96	3,600	1,800	300 mg x 6 錠	300 mg x 6 錠
1.96 ≤ BSA	4,200	2,100	300 mg x 7 錠	300 mg x 7 錠

- オキサリプラチンの投与量は体表面積から計算された量に対して、5 mg 単位で切り捨てて決定する
(例：182 mg→180 mg、185 mg→185 mg、187 mg→185 mg)。
- カペシタビンは体表面積にあわせた投与量を朝食後と夕食後に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。ただし day 1 の夕から内服を開始した場合には day 15 朝で投与を終了し、その後7日間休薬して day 22 の朝か夕より次コースを開始する。
- 飲み忘れや、患者の自己判断による休薬があった場合も、day 1 朝から投与を開始した場合は day 14 夕に、day 1 夕から投与を開始した場合には day 15 朝に投与を終了する。
- 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時に Web Entry System に表示される体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認する。
- 治療開始後の体重変動については、登録時の体重に比して±5 kg 以内の場合は投与量の補正は行わないが、±5 kg を超える体重変動がみられた場合は、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。また、再計算を行った以降、さらに再計算時の体重に比して±5 kg を超える体重変動がみられた場合、体表面積を再計算して投与量を決定する。

◆ プロトコル治療完了の定義

A 群：登録割付をもってプロトコル治療完了とする。

B 群：CAPOX 療法の規定の8コースを「完遂」※1した場合、プロトコル治療完了※2とする。
プロトコル治療完了日はカペシタビンの最終投与日とする。

※1 コース内で、カペシタビンが8日以上投与された場合を、「コース完遂」と定義する。

※治療変更規準に従い、オキサリプラチン投与規準を満たさず、カペシタビン単独投与され

ている場合、規定の 8 コースを完遂した場合にはプロトコール治療完了とする。

◆ プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- 1) プロトコール治療無効と判断
 - ・ 治療開始後に再発が認められた場合
- 2) 2 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - ① Grade 4 の非血液毒性が認められた場合（ただし以下の有害事象を除く）

ALP、 γ -GTP、高血糖、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症

（非血液毒性：CTCAE v4.0-JCOG における「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象）
 - ② 有害事象により当該コースの開始予定日から 28 日以内に治療開始できなかった場合（前コース開始日を day 1 として、day 50 までに次コースが開始できなかった場合）
 - ③ 治療変更規準でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
 - ④ 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医がプロトコール治療中止を要すると判断した場合
- 3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - ・ 有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる
- 4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - ・ 登録後、プロトコール治療開始前の患者拒否の場合
 - ・ プロトコール治療中の本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合
- 5) プロトコール治療中の死亡
 - ・ 他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
- 6) その他、登録後治療開始前の増悪（急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった）、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更した場合など

プロトコール治療中止日は、5) の場合死亡日、登録後不適格が判明した場合は担当医が不適格と判断した日、それ以外の場合は担当医がプロトコール治療中止と判断した日とする。

◆ 後治療

プロトコール治療完了後、もしくは再発以外の理由によりプロトコール治療を中止した後は、再発を認めるまで無治療で観察する。再発後の治療は規定しない。

主たる解析や中間解析等により試験の主たる結論が判明した場合、必要に応じて試験に登録された患者に試験の結果を説明し、個々の患者の治療経過を考慮の上、最良と考えられる治療法を提供する。

また、プロトコール治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコール治療継続」が妥当と判断される場合は、原則として（時間的余裕がない場合を除いて）、担当医レベルで決定するのではなく、施設研究責任者もしくは施設コーディネーターを通じて研究事務局に相談する。研究事務局と施設研究責任者・施設コーディネーターの合意の下に、「プロトコール治療中止→後治療として治療」か、「逸脱してプロトコール治療継続」かを決定する。研究事務局との相談内容および意思決定の経緯は、当該患者の治療終了報告用紙や経過記録用紙のメモ

ント欄に詳細に入力すること。なお、「逸脱してプロトコール治療継続」が頻発する場合は、プロトコール治療中止規準が臨床的に不適切である可能性があるため、研究事務局はグループ会議やグループメーリングリストを利用してプロトコール治療中止規準の見直しについて検討する。

【別添7】「治癒切除後小腸腺癌に対する術後化学療法」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： 先進医療名：治癒切除後小腸腺癌に対する術後化学療法 適応症：治癒切除後病理学的 Stage I/II/III 小腸腺癌	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	要 (消化器領域の外科もしくは内科)・不要
資格	要 (日本臨床腫瘍学会;薬物療法専門医以上(指導医を含む)、または、日本がん治療認定機構;がん治療認定医以上(教育医を含む))・不要
当該診療科の経験年数	要 (5) 年以上・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上・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・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)	なし
II. 医療機関の要件	
診療科	要 (消化器領域の外科もしくは内科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	要・不要 具体的内容： ・カペシタビン+オキサリプラチン (CAPOX) 療法の 実施経験 (対象疾患は問わない) を 1 例以上有する医師を 1 名以上実施者として含む。 ・化学療法の経験を 5 年以上有する常勤医師が 実施責任者または実施者に 1 名以上含まれている。
他診療科の医師数 注2)	要・不要 具体的内容：
その他の医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	要 (薬剤師)・不要
病床数	要 (100 床以上)・不要
看護配置	要 (入院は不要、外来には 1 名以上必要)・不要
当直体制	要 (外科系または内科系医師 1 名以上)・不要
緊急手術の実施体制	要・不要
院内検査 (24 時間体制)	要・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時)	要・不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	要・不要
倫理審査委員会の審査体制	審査開催の条件：2 か月に 1 回以上かつ随時開催体制有
医療安全管理委員会の設置	要・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)・不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝 カウンセリングの実施体制が必要 等)	
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)・不要
その他 (上記以外の要件)	なし

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」の欄に記載すること。

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。