

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 100）

評価委員 主担当：上村
副担当：田代 副担当：手良向 技術専門委員：－

先進医療の名称	腹膜播種を伴う膵癌に対するゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法
申請医療機関の名称	東京大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>本試験は、腹膜播種を伴う膵癌症例を対象として、ゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+PTX 腹腔内投与併用療法を施行し、導入相試験にて推奨投与量の決定と安全性の確認をし、探索相試験にて有効性および安全性の評価を行うことを目的とする。</p> <p>探索相試験の主要評価項目は全生存期間、副次評価項目は抗腫瘍効果（奏効率・病勢制御率）、安全性、無増悪生存期間、投与完遂性、腹水細胞診陰性化率とする。</p> <p>試験実施期間は、導入相試験が先進医療承認から2年間（登録期間22ヵ月、観察期間2ヵ月）、探索相試験が導入相試験終了から3.5年間（登録期間24ヵ月、最終登録例から18ヵ月追跡）を予定する。登録症例数は導入相試験で推奨投与量に決定されたコホートを含む35例を予定する。</p>

【実施体制の評価】 評価者：上村

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	適 ・ 不適
<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>実施責任医師等の体制については、特に問題ないとする。実施体制についても、本試験が、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（ICH-GCP）、ヘルシンキ宣言（2013年改訂）に基づく倫理的原則、および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）」を遵守して実施されることを確認した。医療技術の有用性については、OSの80%信頼区間の下限が7か月以上となるためには、OSの中央値が約10.7か月以上になることを前提としており、腹膜播種を伴う膵癌に対する探索的な治療方法として実施する合理性はあると考える。ただし、研究者らも指摘しているように、ゲムシタビン+ナブ-パクリタキセルにパクリタキセル腹腔内投与を併用することにより、さらにパクリタキセルのAUC、Cmaxが上昇する可能性があるので、安全性の評価もふくめて慎重に進めていくことが必要である。</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。）

【倫理的観点からの評価】 評価者：田代

4. 同意に係る手続き、同意文書 適 ・ 不適

5. 補償内容 適 ・ 不適

コメント欄：

当初の説明文書では、第 I 相部分の試験目的や方法に関する記載が明確ではなく、全体的に専門用語が多くわかりにくい記載が多かったが、事前の指摘事項への対応により適切に修正されたと判断する。また、補償についての対応は無いが、抗癌剤の臨床試験であり、補償保険の購入等は困難であるため、適とする。患者相談体制についても、研究者以外の相談窓口が明記されており、適とする。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【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 適 ・ 不適

7. 予測される安全性情報 適 ・ 不適

8. 被験者の適格基準及び選定方法 適 ・ 不適

9. 治療計画の内容 適 ・ 不適

10. 有効性及び安全性の評価方法 適 ・ 不適

11. モニタリング体制及び実施方法 適 ・ 不適

12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法 適 ・ 不適

13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法 適 ・ 不適

14. 患者負担の内容 適 ・ 不適

15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり 適 ・ 不適

16. 個人情報保護の方法 適 ・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

試験実施計画書に関する事前の確認・指摘事項に対して適切な回答および改訂がなされたと判断し、すべて適としました。

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	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	① 導入相試験：6～18例（各レベルにおけるDLTの発現状況によって変動） ② 探索相試験：35例（導入相試験における推奨投与量群を含む）	予定試験期間		① 導入相試験：2年間（登録期間22ヵ月、観察期間2ヵ月） ② 探索相試験：3.5年間（登録期間24ヵ月、最終登録例から18ヵ月追跡）
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。） 事前の確認・指摘事項に対して適切な回答および改訂がなされた。				

先進医療審査の事前照会事項(手良向構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：腹膜播種を伴う膵癌に対するゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法

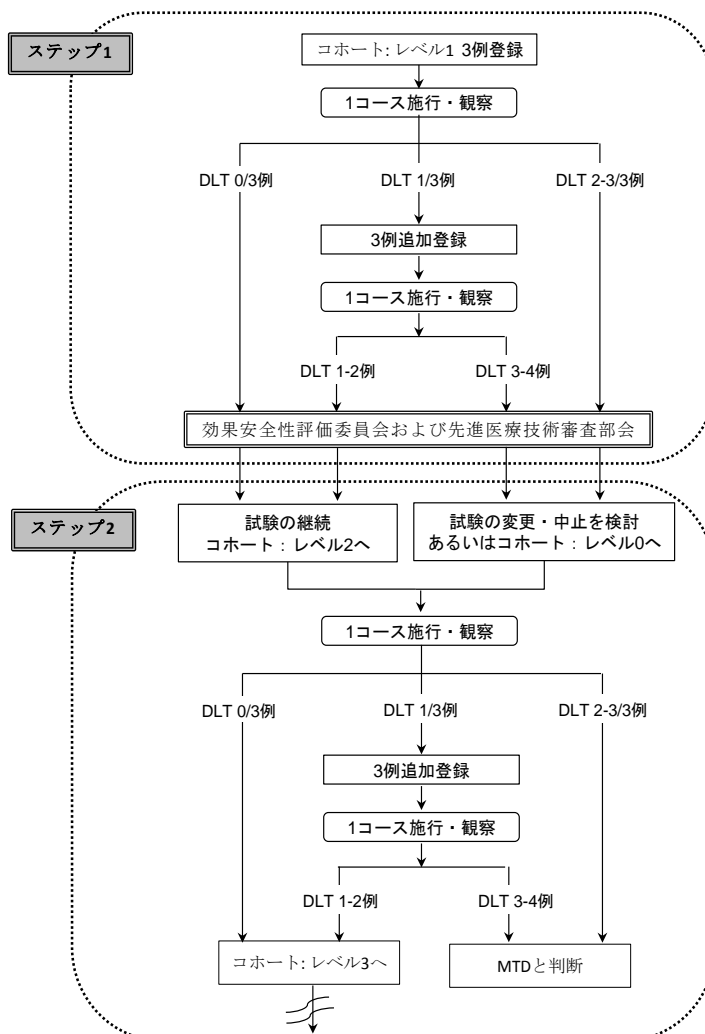
2016年7月27日

東京大学消化器内科 伊佐山浩通

1. 実施計画書 0.3.1の図と0.4.1の内容および6.4.5.4の内容が整合していませんので修正してください。

【回答】

ご指摘に従い、以下のように実施計画書 0.3.1/p19 第I相試験：レベル移行判断方式のフローの図を修正します。また併せて先進医療実施届出書 6.2.1. 試験全体のアウトラインについても同様に修正いたします。



6.4.5.4. 第1相試験のステップ1および2のフローのうち、ステップ1を以下のように、0.4.1と整合するよう修正いたします。また併せて先進医療実施届出書6.2.1.1) 導入相のステップ1についても同様に修正いたします。

ステップ1

- 1) 最初にコホート：レベル1に3例を登録し、試験治療を1コース施行する。
 - ・ 用量制限毒性（DLT）が発現しなかった場合は、症例登録を一時中断し、3例の経過について効果安全性評価委員会に報告する。
 - ・ DLTが3例中1例に発現した場合は、3例を追加登録し、試験治療を1コース施行する。その後、症例登録を一時中断し、計6例の経過について効果安全性評価委員会に報告する。
 - ・ DLTが2例または3例に発現した場合は、3例の経過について効果安全性評価委員会に報告する。
- 2) 効果安全性評価委員会において、以下の基準により試験の継続について判定する。
 - ・ DLT発現割合が3例中0例または6例中2例以下の場合は、試験を継続する。
 - ・ DLT発現割合が3例中2例以上または6例中3例以上の場合は、試験の変更・中止、あるいはコホート：レベル0への移行を検討する。
 - ・ その他10.2.1の項に定める重篤な有害事象の有無も参考にする。

また0.4.1.のうち、DLTについての記載を6.4.5.3.と整合するよう修正いたします。

0.4.1. 第I相試験

第I相試験において、以下の表のとおり用量レベルを設定し、レベル1から開始する。DLTを5日以上持続するGrade4の好中球減少、発熱性好中球減少症（1時間以上持続する38.0℃以上の発熱を伴うGrade3の好中球減少）、Grade4の血小板減少または出血を伴うGrade3の血小板減少、Grade3以上の非血液毒性（ただし支持療法により5日以内にGrade1以下に回復するものを除く）、および2コース目投与予定開始日より28日を超えても投与開始基準を満たさない有害事象と定義する。

6.4.5.3. DLT の定義

毒性の評価は Common Terminology Criteria of Adverse Events v4.0 (以下 CTCAE v4.0) —日本語訳 JCOG 版により行う。以下のいずれかに該当する場合は DLT とする。

- ① 5 日以上持続する Grade4 の好中球減少
- ② 発熱性好中球減少症 (1 時間以上持続する 38℃以上の発熱を伴う Grade3 の好中球減少)
- ③ Grade4 の血小板減少または出血を伴う Grade3 の血小板減少
- ④ Grade3 以上の非血液毒性 (ただし支持療法により 5 日以内に Grade1 以下に回復するものを除く)
- ⑤ 2 コース目投与予定日より 28 日を超えても投与開始基準を満たさない有害事象

2. 実施計画書 6.2.2 各試験のアウトラインの「脱落」または「脱落扱い」という用語は「不適格」の方が適切だと思いますので修正してください。

【回答】

ご指摘に従い、実施計画書および先進医療実施届出書 6.2.2. 各試験のアウトラインのうち「脱落」および *4「脱落扱い」という用語を「不適格」に修正いたします。

3. 実施計画書にいくつか「奏功」という表記がありますが、「奏効」だと思いますので統一してください。

【回答】

ご指摘に従い、実施計画書 0.1.2. 副次エンドポイント、14.3.2. 第Ⅱ相試験 2) 副次評価項目のうちの「奏功」という誤記を「奏効」に修正いたします。また同時に「病勢コントロール」と「病勢制御」という用語が混在していたため、「病勢制御」に統一いたします。

※今回のご指摘に含まれませんが、以下の誤記についても併せて修正いたします。

0.6.4. 効果安全性評価委員会 の委員の誤記を修正いたします。

阪本 良弘*（東京大学），有住 俊彦（帝京大学），岩下 拓司（岐阜大学）

4.1. 選択基準 4) ⑥AST, ALT：施設基準値[#]上限の2.5倍以下 に以下の注釈を追記いたします。

日本臨床検査標準協議会 (Japanese Committee Clinical Laboratory Standards; JCCLS) の定める基準値に則る

7.2.2. 抗腫瘍効果（奏効率・病勢制御率）に奏効率の定義を追記いたします。

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率とする。同様に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）または安定（SD）である症例数を分子とする割合を病勢制御率とする。

8.2.1. 登録までの観察・検査及び実施時期 のうち許容期間を 0.2.1. / 4.1. 選択基準と整合するよう修正いたします。

病変評価のために行う画像検査は登録前 14 日以内のものであれば使用可とする。

臨床検査、臨床所見、患者背景は登録前 7 日以内のものであれば使用可とする。

先進医療実施届出書 7-2.1. 予定試験期間 のうち以下の誤記を修正いたします。

・導入相試験；先進医療承認から 2 年間（登録期間 22 ヶ月、観察期間 2 ヶ月）

以上

先進医療審査の事前照会事項(田代構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：腹膜播種を伴う膵癌に対するゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法

2016年8月8日

東京大学消化器内科 伊佐山浩通

1. 第Ⅰ相試験に特有の目的・方法の明確な説明

第Ⅰ相試験と第Ⅱ相試験では目的・方法が異なるため、患者にとって、自分がどちらの試験に参加しているのかが明確にわかるような説明文書を用意すべきだと考えます。具体的には以下の2点につき追記・修正をご検討ください(現在の説明文書では、おそらく「2. この試験の目的」に追記されるのが良いように思います)。

① 第Ⅰ相試験の目的と方法：現在、これから使う薬の最適な投与量がわかっていないため、まずは数人ずつ低い量から徐々に量を上げたり下げたりし、最適な投与量を決めること。

② 自分がどの段階の試験に参加しているのかをわかるようにすること(例えば、「あなたは、()の試験に参加することになります」などとし、カッコ内に「第一段階」か「第二段階」を記入するなど)。

なお、第Ⅰ相試験が終了した段階で説明文書の改訂が行われると思いますので、第Ⅱ相試験の説明については現時点では現状のように簡素なままで良いと考えます。

【回答】

ご指摘に従い、「2. この試験の目的」を以下のように修正いたします。

この試験では腹膜播種を伴う膵癌患者さんを対象として、抗癌剤の新しい投与方法である「ゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法」を行います。これから使う薬の最適な投与量がわかっていないため、第一段階として最適な投与量を決定し、安全性を確認します。数人ずつの患者さんに対し低い投与量から治療を開始し、徐々に投与量を上げていき、安全に投与が継続できる最適な投与量を決定します。引き続いて第二段階に移

行し、第一段階で決定した投与量による治療を行い、安全性および有効性を評価します。あなたは、第()段階の試験に参加することになります。

2. 専門用語のわかりやすい説明（あるいは用語の削除・不使用）

全体的に患者が容易に理解できるとは思えないような専門用語がそのまま使われている箇所が散見されるので、わかりやすく説明するか、必要ないのであれば削除（そもそも使わない）を検討ください。特に目立った例を以下に書きます。

- ・ 腹腔洗浄細胞診（7 頁）
- ・ 無増悪生存期間中央値（10 頁）
- ・ 腹水消失率／腹水制御率／腹水細胞診断陰性化率（11 頁）

その他にも、おそらく過去に倫理審査委員会等による指摘があつて追記された箇所だと思いますが、専門用語にカッコを付けて説明されている箇所が多くあり、全体的に読みにくいです。そもそも患者向け文書でどこまで専門用語を使うべきなのかを含め、再度ご検討ください（可能であれば、CRC や非医療者によるレビューをご検討ください）。仮にどうしても使う必要がある場合にも、患者向け文書であれば、専門用語がカッコ内に入るべきだと思います。

【回答】

ご指摘に従い、以下に箇条書きで示す専門用語やカッコを用いた記載を、修正あるいは削除いたします。

① p.2 3 段落目のうち、生存期間中央値（治療を受けた患者さんのうち、生きている患者さんが半数になるまでの期間）の記載を削除し、以下のように修正いたします。

前者 2 つは多剤併用の治療法で、いずれもゲムシタビン単剤よりも有効性が高いことが示されていますが、

② p.3 1 段落目のうち、カッコ書きで示した商品名を削除し、以下のように修正いたします。

当院では、パクリタキセルの腹腔内および経静脈投与に S-1 を併用する「S-1＋パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法」を臨床試験として行い、

③ p. 5 1 段落目のうち、審査腹腔鏡に関する記載を以下のように修正いたします。

全身麻酔下に腹腔鏡というカメラで腹腔内を観察して、腹膜播種の有無を確認します。

④ p. 6 試験の流れの図の下の段落のうち、カッコ書きで示した商品名を削除し、以下のように修正いたします。また、文脈上不要と思われるゲムシタビンについての記載を削除いたします。

ゲムシタビン、ナブ-パクリタキセルの点滴静注とパクリタキセルの腹腔内投与を組み合わせで行います。

⑤ p. 7 2 段落目の初めの一文は、前段落の記載と重複するため、削除いたします。

⑥ p. 8 2 段落目の腹腔洗浄細胞診という用語を用いた記載を以下のように修正いたします。

化学療法が効果を上げ、治癒切除が可能と考えられる場合は、手術を検討します。

⑦ p. 12 「7. この試験に参加しない場合の他の治療方法」のうち、カッコを用いた記載を以下のように修正いたします。

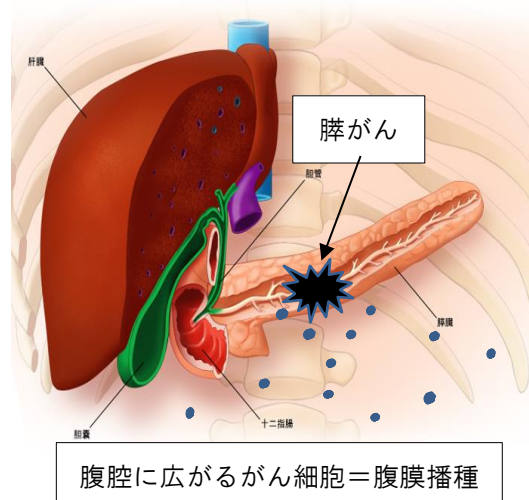
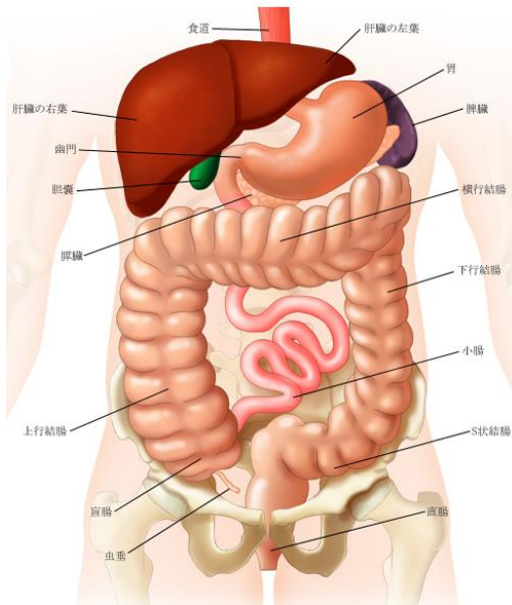
肝臓やリンパ節など腹膜以外に転移した患者さん

3. 視覚的な理解を促す工夫

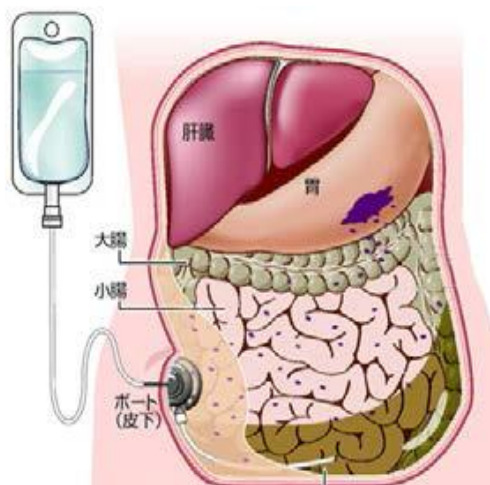
腹膜播種や腹腔内投与については、図や絵を使わない限りほとんど理解できないと思います。概略図にあるような図を説明文書にも追加してください。

【回答】

ご指摘に従い、「1. はじめに」に以下の解剖および腹膜播種のイメージ図を追記いたします。



また「3. この試験の方法」に以下の腹腔内化学療法のイメージ図を追記いたします。



4. 利益の項目の説明内容の再検討

ゲムシタビン+ナブパクリタキセル併用療法の利益を「この試験に参加することにより予想される利益」に記載するのは妥当なのでしょうか。ゲムシタビン+ナブパクリタキセル併用療法はこの試験に参加しなくとも選択可能な標準治療であり、「この試験による利益」には該当しないように思われます。なお、これに関連して、「この試験に参加しない場合の他の治療方法」にゲムシタビン+ナブパクリタキセル併用療法のみが明記されていないことにも違和感を覚えます。

また、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結果の一部をここに「利益」として抜き出し、数字で記載するのも適切なのでしょうか。

【回答】

ご指摘に従いまして、「6. この試験に参加することにより予想される利益と起こるかもしれない不利益」のうち、ゲムシタビン+ナブ-パクリタキセル併用療法およびS-1/パクリタキセル経静脈および腹腔内併用療法に関する記載を削除し、〈予想される利益〉を以下のように修正いたします。

これまでにこの治療法の報告はないため、治療効果は分かっていません。しかし、この治療では抗癌剤を腹腔内に直接投与することにより、腹膜播種を抑え、諸症状を和らげたり、生存期間を延長させたりする効果が期待されます。

また「7. この試験に参加しない場合の他の治療方法」に、現在切除不能進行膵癌に対する標準的治療の選択肢としてガイドラインに記載されている以下の治療法を記載いたします。

この試験に参加しない場合の治療方法としては、ゲムシタビン、S-1 やゲムシタビン+タルセバ併用療法、FOLFIRINOX 療法、ゲムシタビン+ナブ-パクリタキセル併用療法があり、患者さんの全身状態に応じて最良の治療法が選択されます。

5. その他

6 頁の「試験の流れ」の一番下が「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」になっているのは誤記ではないでしょうか。

【回答】

ご指摘いただきました誤記を「ゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法」と修正いたします。

※今回のご指摘に含まれませんが、以下についても修正いたします。

① p.6 試験の流れの直前の1文は誤記であり、削除いたします。

「すでに他の抗癌剤治療を受けている患者さんは、最後の治療から通常2週間以上休み、副作用から十分回復したことを確認した後に、治療を開始します。」

② 「3. この試験の方法」のうち、試験の対象となる患者さんの条件のうち、除外基準に関する記載が、実施計画書と整合するよう修正いたします。

- 1) ゲムシタビン、ナブ-パクリタキセル、パクリタキセルの投与が禁止されている病気や体質がある。
- 2) 登録時に他の臓器にも別の癌がある。
- 3) 薬剤アレルギーによりヨードおよびガドリニウム造影剤の両者とも使用できない。
- 4) 登録7日以内に輸血や血液製剤の投与を受けている。
- 5) 重篤な（入院加療を必要とする）合併症（腸管麻痺、腸閉塞、間質性肺炎または肺線維症、コントロールが困難な糖尿病、心不全、腎不全、肝硬変など）や活動性の感染症がある。
- 6) 重篤な末梢神経障害がある。
- 7) 臨床上問題となる精神障害または中枢神経障害を有する
- 8) 妊婦または授乳婦、または妊娠の可能性（意思）がある。
- 9) その他、担当の医師により本試験の対象として不適切と判断された。

以上

先進医療審査の事前照会事項(手良向構成員)に対する回答 3

先進医療技術名：腹膜播種を伴う膵癌に対するゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法

2016年8月19日

東京大学消化器内科 伊佐山浩通

1. 試験実施計画書 0.4.1 の「3例コホート法により増量を行い、3例中2例以上または6例中2例以上に DLT が出現したレベルを最大耐用量(MTD)とし、その1レベル下を推奨投与量(RD)とする。」は「3例コホート法により増量を行い、3例中2例以上または6例中3例以上に DLT が出現したレベルを最大耐用量(MTD)とし、その1レベル下を推奨投与量(RD)とする。」に修正してください。

【回答】

ご指摘に従いまして、以下のように修正いたします。

3例コホート法により増量を行い、3例中2例以上または6例中3例以上に DLT が出現したレベルを最大耐用量(MTD)とし、その1レベル下を推奨投与量(RD)とする。

2. 「6.2. 被験者の試験参加期間」→「6.3. 被験者の試験参加期間」、
「6.3. 試験薬の投与」→「6.4. 試験薬の投与」に修正してください。

【回答】

ご指摘に従いまして、以下のように修正いたします。

「6.3. 被験者の試験参加期間」

「6.4. 試験薬の投与」

3. 6.2.2 に「脱落扱い」という用語が2か所残っていますので、「不適格」に修正してください。

【回答】

ご指摘に従いまして、6.2.2に「脱落扱い」という用語を「不適合」に修正いたします。

以上

先進医療審査の事前照会事項(上村構成員)に対する回答 4

先進医療技術名：腹膜播種を伴う膵癌に対するゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法

2016年8月26日

東京大学消化器内科 伊佐山浩通

1. 実施体制について

GCPに従って実施するとあるが、GCPとは我が国の「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(いわゆるJ-GCP)をさすのか、あるいは、ICH-GCPなのか？

【回答】

本試験はICH-GCPに従って実施いたします。
実施計画書 19. GCP およびヘルシンキ宣言への対応を以下のように修正いたします。

19. ヘルシンキ宣言、ICH-GCP、倫理指針の遵守

本試験は医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (ICH-GCP)、ヘルシンキ宣言 (2013年改訂) に基づく倫理的原則、および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)」を遵守して実施する。

2. 提案されているレジメンで予想される薬物動態プロファイルについて

PTX, i. p. の血中での相対的生態利用率 (すなわち、 $AUC_{i.p.}/AUC_{i.v.}$ の比のこと) はどの程度のなのか？

提案されているレジメンで予想される PTX の腹腔内での曝露量 (e. g. AUC and/or C_{max}) と血中での曝露量 (e. g. AUC and/or C_{max}) は、これまでの非臨床毒性試験または、臨床試験で得られた薬物動態/安全性プロファイルから支持されるか？

【回答】

ゲムシタビン+ナブ-パクリタキセルを膵癌での通常量 ($1,000\text{mg}/\text{m}^2$ および $125\text{mg}/\text{m}^2$) で投与した場合のパクリタキセルの血中薬物動態は、 $C_{max} 4,217 \pm$

1,512 ng/ml, AUC 4,997±1,465 ng・h/ml と報告されています (Ueno H et al. Cancer Chemother Pharmacol 2016;77:595-603)。

パクリタキセルを経静脈(50mg/m²)および腹腔内(20mg/m²)同時投与した際、血中および腹腔内の Cmax はそれぞれ 2,048±690 ng/ml, 47,217±19,634 ng/ml, AUC はそれぞれ 4,468±466 ng・h/ml, 27,531±132,028 ng・h/ml と報告されています (Ishigami H et al. Oncology 2009;76:311-4)。腹腔内投与したパクリタキセルはリンパ系より非常に緩徐に吸収され、血中への移行はわずかであろうと考えられますが、パクリタキセル腹腔内投与単独時の血中での相対的生態利用率については明らかではありません。

パクリタキセル経静脈(50mg/m²)および腹腔内(20mg/m²)投与と比較して、ナブ-パクリタキセル投与(125mg/m²)時で、血中のパクリタキセルの AUC はほぼ同等ですが、Cmax は後者で高くなることが示されています。ゲムシタビン+ナブ-パクリタキセルにパクリタキセル腹腔内投与を併用することにより、さらに AUC, Cmax が上昇する可能性があると思われます。そのため本試験では通常投与量のゲムシタビン+ナブ-パクリタキセル(1,000mg/m²および125mg/m²)に従来の腹腔内パクリタキセル 20mg/m²の設定であるレベル2は困難で、レベル0あるいは1が推奨投与量になるのではないかと予想しています。

3. 主要評価項目で期待している効果について

現時点での予測の範囲でOSの80%信頼区間の下限が7ヶ月以上となるためには、OSの中央値は何ヶ月以上になる必要があるのか？

【回答】

OSの80%信頼区間の下限が7か月以上となるためには、OSの中央値は約10.7か月以上になる必要があります。

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	腹膜播種を伴う膵癌に対するゲムシタビンナブ-パクリタキセル点滴静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <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: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 導入相試験で安全性が確認され推奨用量が決定し、探索相試験で有効性が認められた場合、原則として比較試験を行う。 </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: 探索相試験で際立った効果が得られた場合は、適応外薬検討会議を経て公知申請を検討することも可。そうでない場合は原則として比較試験が必要。

先進医療の内容（概要）

先進医療の名称：腹膜播種を伴う膵癌に対するゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法
適応症：腹膜播種を伴う膵癌
<p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>腹膜播種は膵癌患者の予後を規定する最も重大な因子の一つであるが、腹膜播種症例を対象とした化学療法の臨床試験は少なく、十分なエビデンスが得られていない。パクリタキセル(PTX)腹腔内投与は、S-1+PTX 経静脈投与との併用により安全性および有効性が報告された治療法である。しかし腹膜播種が制御されても原発巣や他臓器転移が進行することがあり、治療成績向上のためには、より強力な全身化学療法との併用レジメンが必要と考えられる。ゲムシタビン+ナブ-パクリタキセル療法は膵癌に対し、2014年12月にわが国で薬事承認が得られた標準治療のひとつである。これらを併用するゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+PTX 腹腔内投与併用療法は腹膜播種陽性膵癌に対する有効性が期待される新規治療法である。</p> <p>（概要）</p> <p>腹膜播種を伴う膵癌症例を対象として、ゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+PTX 腹腔内投与併用療法を施行し、導入相試験にて推奨投与量の決定と安全性の確認をし、探索相試験にて有効性および安全性の評価を行うことを目的とする。探索相試験の主要評価項目は全生存期間、副次評価項目は抗腫瘍効果（奏効率・病勢制御率）、安全性、無増悪生存期間、投与完遂性、腹水細胞診陰性化率とし、登録症例数は導入相試験で推奨投与量に決定されたコホートを含む35例とする。</p> <p>（効果）</p> <p>今回の臨床試験において初めて本レジメンを実施することになるため、効果については不明であるが、ゲムシタビン+ナブ-パクリタキセル療法およびPTX 腹腔内投与に関しては以下のとおり有望な成績が報告されており、これらの併用により従来の治療法を上回る効果が期待される。</p> <p>ゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル療法はゲムシタビン単独療法と比較して有意に治療成績を向上した（全生存期間中央値 8.5 ヶ月 vs.6.7 ヶ月、無増悪生存期間 5.5 ヶ月 vs.3.7 ヶ月、奏効率 23% vs.7%）。東京大学において実施された S-1+PTX 経静脈・腹腔内併用療法では、全生存期間中央値 4.8 ヶ月、奏効率 6%、腹水制御率 69%、腹水細胞診陰性化率 31%であった。</p> <p>（先進医療にかかる費用）</p> <p>保険適応外使用であるパクリタキセルおよびその投与にかかる費用は患者負担となる。パクリタキセル腹腔内投与に関連する薬剤や医療材料などの費用は投与1コース当たり 30,300 円である。投与回数は患者の経過により異なるが、平均的な投与回数である 6 コース投与の場合、患者一人当たりの先進医療にかかる費用は 181,800 円であり、全額自己負担となる。その他の入院、外来診療に係る費用は保険診療で、本技術にかかる総費用は 3,105,390 円である。</p>

概略図

腹膜播種を伴う膵癌に対するゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル +パクリタキセル腹腔内投与併用療法

目的

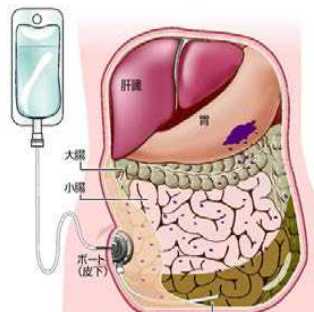
腹膜播種を伴う膵癌症例を対象として、ゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法を施行し、導入相試験にて安全性の確認と推奨投与量を決定し、探索相試験として安全性および有効性を評価する。

対象症例

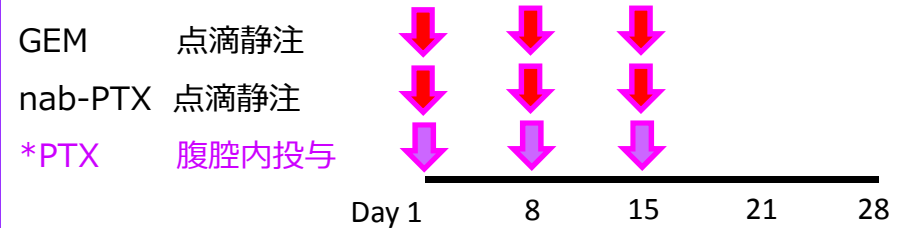
- ✓ 腹膜播種を有する膵癌
- ✓ ゲムシタビン/ナブ-パクリタキセルによる前治療歴がない
- ✓ 年齢 20歳以上75歳以下
- ✓ Performance status (ECOG scale) 0-1
- ✓ 腹膜以外への転移の有無は問わない

審査腹腔鏡および腹腔ポート留置

- ✓ 全身麻酔下に腹腔鏡検査を行い、腹膜播種の有無と程度を評価する。
- ✓ 腹膜播種を認めた場合、本試験に登録し、腹腔ポートを留置する。
- ✓ 腹水貯留例では一時的な腹腔カテーテル留置も可能とする。



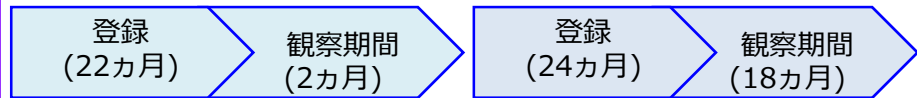
ゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル +パクリタキセル腹腔内投与併用療法



* PTX 腹腔内投与は薬事未承認

導入相試験 ; 6-18例

探索相試験 ; 35症例

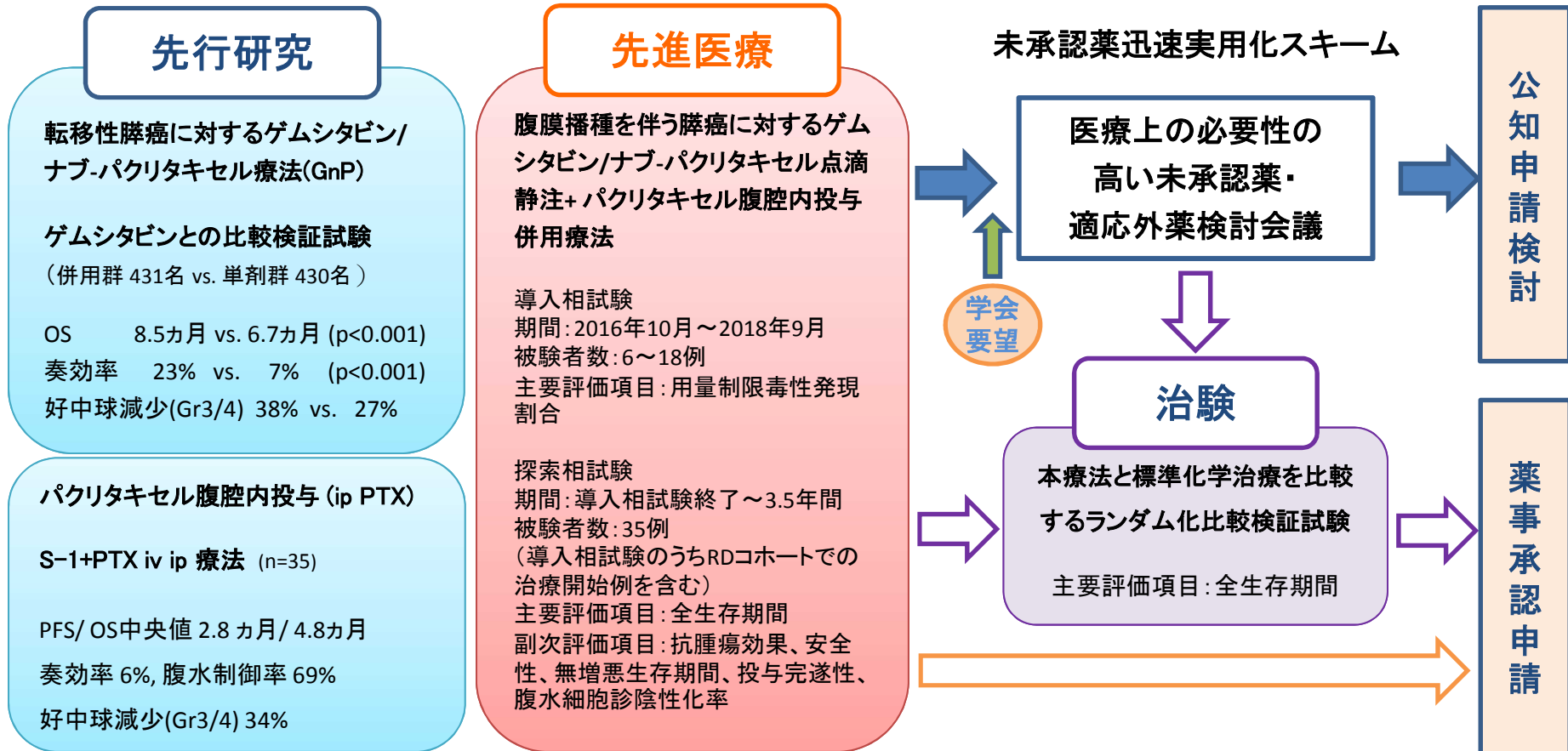


- 導入相試験のステップ1として、3-6例を登録したところで効果安全性評価委員会および先進医療技術審査部に報告する。
- ステップ2として必要症例を追加登録しRDを決定し、探索相試験に移行する。

主要評価項目	DLT発現割合	全生存期間
副次評価項目	安全性	無増悪生存期間 抗腫瘍効果 腹水細胞診陰性化割合 安全性 投与完遂性

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬: ゲムシタビン、ナブ-パクリタキセル(経静脈投与)、パクリタキセル(腹腔内投与)
 先進医療での適応疾患: 腹膜播種を伴う膵癌



当該先進医療における
 選択基準: 腹膜播種を伴う膵癌
 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

欧米での現状	GnP	ip PTX
薬事承認	あり	なし
ガイドライン記載	あり	なし
進行中の臨床試験	あり	なし

【別添 1】「腹膜播種を伴う膵癌に対するゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・ 東京大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ なし

【別添2】「腹膜播種を伴う膵癌に対するゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：腹膜播種を伴う膵癌

効能・効果：生存期間の延長

切除不能進行・再発膵癌に対する化学療法

切除不能進行・再発膵癌に対して、化学療法は生存期間の延長と癌の進行に伴う臨床症状の軽減および発現時期の遅延を目標として、第一に考慮されるべき治療法とされている。ゲムシタビンは第Ⅲ相試験にてフルオロウラシルよりも良好な延命効果と症状緩和効果を有することが示され（生存期間中央値（MST）：ゲムシタビン 5.65 ヶ月 vs. フルオロウラシル 4.41 ヶ月、 $p=0.0025$ ）¹、2001年にわが国で薬事承認が得られ、標準治療として位置づけられた。一方、わが国で開発されたS-1は、国内第Ⅱ相試験にて良好な治療成績（MST 9.2 ヶ月、奏効率 37.5%）を示し²、2006年に薬事承認を取得した。のちに日本・台湾共同で行われた第Ⅲ相試験（GEST試験）にて、S-1のゲムシタビン単剤に対する非劣性が証明され、標準治療のひとつに加わった³。

ゲムシタビンの登場以降、より優れた治療の開発を目指して、数多くの比較試験が行われてきたが、約10年にわたりゲムシタビン単剤を上回る治療法は見出されなかった。しかし近年、ゲムシタビン単剤に対する優越性を示した治療法として FOLFIRINOX 療法とゲムシタビン+ナブ-パクリタキセル併用療法が報告され、本邦でも薬事承認が得られた。

FOLFIRINOX 療法はフルオロウラシル、レボホリナート、イリノテカン、オキサリプラチンを含む4剤併用療法で、ゲムシタビン単剤との第Ⅲ相比較試験にて生存期間の延長が報告された（MST：11.1 ヶ月 vs. 6.8 ヶ月、 $p<0.001$ ）⁴。国内第Ⅱ相試験においてもほぼ同等の生存期間（MST 10.7 ヶ月）が得られ⁵、2013年に薬事承認が得られた。FOLFIRINOX 療法は骨髄抑制などの有害事象が高頻度に認められることから、全身状態の比較的良好な症例に限定されるべきと考えられている。

ゲムシタビン+ナブ-パクリタキセル併用療法はゲムシタビン単剤との第Ⅲ相比較試験にて生存期間の延長が示された（MST：8.5 ヶ月 vs. 6.7 ヶ月、 $p<0.001$ ）⁶。引き続き国内第Ⅰ/Ⅱ相試験において安全性および有効性が認められ、2014年に薬事承認が得られ、実臨床での導入が進んでいる。

以上より、切除不能進行・再発膵癌に対する化学療法は、ゲムシタビン、S-1に加えて、FOLFIRINOX 療法、ゲムシタビン+ナブ-パクリタキセル併用療法と選択肢が広がってきたが、依然治療成績は満足できるものではなく、さらに有効かつ安全な治療法の開発が望まれている。

腹膜播種を伴う膵癌に対する従来の治療とその治療成績

腹膜播種は膵癌患者の予後を規定する最も重大な因子である⁷。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が著しく低下する。しかし腹膜播種を伴う膵癌に注目した臨床試験は少なく、十分なエビデンスが存在しない。そのため切除不能進行・再発

膵癌全般に対する標準治療の選択肢のなかから、状況に応じて治療法が選択されているのが現状である。前述のように近年の化学療法の進歩にも関わらず、腹膜播種例の治療成績は経時的に改善していないことが報告されている⁸。当科における後方視的研究では腹膜播種による癌性腹水を有する膵癌のうち一部の患者群では化学療法のメリットを受けうることが示唆されたが⁹、予後は依然不良であり、腹膜播種に注目した新たな治療法の開発の必要性があると思われた。

腹膜播種を伴う膵癌に対する腹腔内化学療法

胃癌や卵巣癌では腹腔内化学療法の有効性が報告されている。パクリタキセル (PTX) は経静脈投与でも腹腔内への移行が良好であり、腹膜播種に対する治療効果が報告されているが¹⁰、腹腔内投与により腹腔内の濃度が上がり、腹膜播種に対する効果が増強することが示されている¹¹。この理由として PTX が脂溶性で分子量が大きいという特性により腹腔内投与後にリンパ系から緩徐に吸収されることから、経静脈投与後と比べて遥かに高い腹腔内濃度が長時間にわたって維持され、腹膜播種に対する治療効果が高いためと推察されている。一方、腹腔内投与後の血中濃度の上昇は軽微であるため¹²、全身化学療法と安全に併用が可能であると考えられている。欧米では、卵巣癌の腹膜播種に対して PTX 腹腔内投与が全身化学療法と併用され、臨床試験により有効性が確認されている^{13,14}。全身化学療法との第Ⅲ相比較試験では生存期間の延長が認められ¹³、推奨レジメンの一つとなっている。また本邦から腹膜播種陽性胃癌に対する PTX 腹腔内投与の有効性が報告されており¹⁵、現在先進医療制度下に転移性胃癌に対する標準治療である S-1+シスプラチン療法と S-1+PTX 経静脈・腹腔内併用療法の第Ⅲ相試験が進行中である。

これらの臨床試験の結果に基づき、当科では 2011 年より腹膜播種による癌性腹水を伴う膵癌に対する PTX を用いた腹腔内化学療法の臨床試験を進めてきた。試験開始当時、膵癌に対する腹腔内化学療法の有効性に関する十分な根拠がなかったため、標準治療であったゲムシタビン不応例を対象とし、S-1+PTX 経静脈・腹腔内併用療法を施行した¹⁶。全 35 症例に施行し、MST 4.8 ヶ月、無増悪生存期間 2.8 ヶ月、奏効率 6%、腹水制御率 69%、腹水細胞診陰性化率 31%という有望な結果が得られた。主な有害事象は貧血(40%)、白血球・好中球減少(34%)であった。

以上の臨床試験の結果より、腹膜播種を伴う膵癌症例に対する PTX を用いた腹腔内投与と全身化学療法の併用療法は、比較的安全で忍容性があり、QOL の改善や生存期間の延長をもたらす可能性が示唆された。腹腔内投与による腹膜播種の制御の可能性が期待される一方で、原発巣や他臓器転移の制御には限界があり、他臓器転移が予後を規定することも少なくないことから、更なる生存期間の延長のためには、より強力な全身化学療法と PTX 腹腔内投与を併用するレジメンの開発が必要と考えるに至った。2011 年に S-1+PTX 経静脈・腹腔内併用療法を開始した後に、第Ⅲ相試験の結果に基づき、本邦でも FOLFIRINOX 療法、ゲムシタビン+ナブ-パクリタキセル併用療法が切除不能進行・再発膵癌に対する標準治療の選択肢の一つに加わった。FOLFIRINOX 療法に含まれるイリノテカン[®]は腸管排泄型の薬剤であるため腸管狭窄例では禁忌であり、腹膜播種を有する症例では使用困難である。そのため全身療法の選択肢として、ゲムシタビン+ナブ-パクリタキセル併用療法がより適していると考えられ、PTX 腹腔内投与と併用する本療法を考案するに至った。

本試験は、腹膜播種陽性膵癌を対象として、ゲムシタビン／ナブ-パクリタキセル+PTX 腹腔内投与併用療法を施行し、導入相試験にて安全性の確認と推奨投与量の決定を行い、引き続き第探索相試験に移行し安全性および有効性の評価を行うことを目的とする。

【別添3】「腹膜播種を伴う膵癌に対するゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

本試験では、腹膜播種を伴う膵癌症例を対象とする。下記の全ての選択基準を満たし除外基準に該当しない症例を適格症例とする。

選択規準

以下の基準を全て満たす症例を対象とする。

- 1) 組織学的または細胞学的に腺癌であることが確認された膵癌症例
- 2) 切除以外の前治療（放射線療法、化学療法など）がない症例。ただし、治癒切除例で術後補助療法を行っている場合は、術後補助化学療法終了後6ヵ月以上経過した症例は登録可能とする。
- 3) 登録前14日以内の画像診断または審査腹腔鏡により腹膜播種が確認された症例
- 4) 登録前7日以内の測定データにより以下の骨髄・肝・腎機能を有する症例
 - ① 白血球数 : 3,000/mm³以上かつ12,000/mm³以下
 - ② 好中球 : 1,500/mm³以上
 - ③ 血色素量 : 9.0g/dL以上
 - ④ 血小板数 : 100,000/mm³以上
 - ⑤ 総ビリルビン : 2.0mg/dL以下（胆道ドレナージ症例では3.0mg/dL以下）
 - ⑥ AST, ALT : 施設基準値[#]上限の2.5倍以下
 - ⑦ クレアチニンクリアランス : 50ml/min以上(Crockcroft-gault式による推定値)
- 5) ECOG Performance Statusが0-1の症例
- 6) 年齢20歳以上75歳未満の症例
- 7) 経口摂取可能な症例
- 8) 本試験の参加にあたり十分な説明を受け、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(本人の署名を要する)

日本臨床検査標準協議会(Japanese Committee Clinical Laboratory Standards; JCCLS)の定める基準値に則る

除外規準

- 1) ゲムシタビン、ナブ-パクリタキセル、パクリタキセルの投与禁忌である症例
- 2) 登録時に同時活動性の重複癌を有する症例。ただし局所治療により治癒と判断されるcarcinoma in situ（上皮内がん）および粘膜癌は除く。
- 3) アレルギーによりヨード造影剤およびガドリニウム造影剤の両者とも使用できない症例
- 4) 本試験の登録時の血液学的検査実施前7日以内に輸血、血液製剤あるいはG-CSF等の造血製剤の投与を受けた症例。

- 5) 重篤な合併症(心不全(NYHA 分類Ⅲ度以上)、肝不全(Child-Pugh 分類 C)、活動性の消化管潰瘍、腸管麻痺)を有する症例。
- 6) 肺線維症または間質性肺炎を有する症例。
- 7) コントロール不良な糖尿病を有する症例。
- 8) Grade3 以上の末梢性感覚ニューロパチーを有する症例。
- 9) HBV, HCV 以外の活動性の感染症を有する症例。
- 10) 臨床上問題となる精神障害または中枢神経障害を有する症例。
- 11) 妊婦または授乳婦および避妊する意志のない症例。
- 12) 試験責任(分担)医師が本試験の対象として不相当と判断した症例。

【別添4】「腹膜播種を伴う膵癌に対するゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

7-1.1. 導入相試験

- ・ 主要評価項目；DLT 発現割合
- ・ 副次評価項目；安全性

7-1.1.1. DLT 発現割合

1 コース中の有害事象によって、DLT 発現割合を評価し、MTD を判断する。RD は原則として MTD と判断された用量レベルの 1 つ下のレベルとするが、1 コース目の薬剤投与状況、副作用発現状況および 2 コース目以降の安全性、継続性も考慮して決定する。

7-1.1.2. 安全性

試験責任（分担）医師がコースごとに有害事象の評価を行う。発現した症状は、NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0（日本語訳 JCOG 版）に準じて判定する。有害事象の調査は、「6.2. 試験のアウトライン」で記載した手順をもとに、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。

7-1.2. 探索相試験

- ・ 主要評価項目；全生存期間
- ・ 副次評価項目；抗腫瘍効果（奏効率・病勢制御率）、安全性、無増悪生存期間、投与完遂性、腹水細胞診陰性化率

7-1.2.1. 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。

7-1.2.2. 抗腫瘍効果(奏効率・病勢制御率)

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率とする。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）または安定（SD）である症例数を分子とする割合を病勢制御率とする。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）とする。登録時に測定可能病変の計測を行い、治療開始後の 2 コース（8 週間）ごとに計測を繰り返す。プロトコール治療終了時に抗腫瘍効果の評価を行い、EDC に入力する。

7-1.2.3. 安全性

試験責任（分担）医師が、コース内の最悪値の評価を行う。発現した症状は、NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0（日本語訳 JCOG 版）に準じて判定する。バイタルサイン基準値は以下のように定義し、担当医師が臨床的に意義のある変動と判定した項目を有害事象として取り扱う(体温(腋窩温 36.0-37.5℃)、脈拍 50-80 回/分、血圧 110-140/60-80mmHg、呼吸数 12-20 回/分)。また臨床検査値基準値については、施設基準値と定義し、担当医師が臨床的に意義のある変動と判定した項目を有害事象として取り扱う。有害事象の調査は、定期的な臨床検査、自覚症状は診察時の問診、身体所見等により実施する。

7-1.2.4. 無増悪生存期間

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

イベント日の定義

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

打ち切りの定義

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

7-1.2.5. 投与完遂性の評価

症例毎に予定スケジュールの準拠状況について検討し、予定投与量に対する実投与量を求め、薬剤強度を症例ごとおよびコースごとに評価する。

7-1.2.6. 腹腔洗浄細胞診陰性化率

腹腔洗浄細胞診を化学療法開始前および各コース第1日に施行する。化学療法前の腹腔洗浄細胞診が陽性である全症例数を分母とし、化学療法施行後に陰性となった症例数を分子とする割合を腹腔洗浄細胞診陰性化率とする。治療開始後に腹腔洗浄細胞診が行われなかった症例は評価不能（NE）として分母に加える。腹腔洗浄細胞診陰性化は、腹腔洗浄細胞診において2回以上連続してclass1が得られることと定義する。

7-1.3. 統計学的事項

7-1.3.1. 解析対象集団

導入相試験および探索相試験に適格規準を満たし登録され、試験治療の一部または全部が施行された患者を全適格例とし、安全性に関する解析対象集団とする。また導入相試験のうちRDと決定されたコホートおよび探索相試験に登録され、治療の一部または全部が施行された患者を全治療例とし、安全性に関する解析対象集団とする。

7-1.3.2. 解析項目、方法

導入相試験および探索相試験の主要評価項目および副次評価項目については、別に定める解析計画書に基づいて評価を行う。

【別添5】「腹膜播種を伴う膵癌に対するゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴
静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書
類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

7-2.1. 予定試験期間

- ・導入相試験；先進医療承認から2年間（登録期間22ヵ月、観察期間2ヵ月）
- ・探索相試験；導入相試験終了から3.5年間（登録期間24ヵ月、最終登録例から18ヵ月追跡）

7-2.2. 予定症例数

- ・導入相試験；各レベルにおけるDLTの発現状況によって決まり、6～18例となる。
- ・探索相試験；35例

既に実績のある症例数：0例

予定症例数の設定根拠：

- ・導入相試験；症例数は各レベルにおけるDLTの発現状況によって決まり、6～18例となる
- ・探索相試験；転移性膵癌に対するゲムシタビン+ナブ-パクリタキセル併用療法の第Ⅲ相試験において、腹膜播種例の全生存期間は7.6ヵ月と報告されている¹⁸。そのため本試験では全生存期間の閾値を7ヵ月、本療法の期待値を12ヵ月とした。登録期間24ヵ月、観察期間18ヵ月、有意水準を片側10%とすると、35症例の集積により80%弱の検出力が確保される。なお導入相試験でRDと決定された用量レベルで治療を開始された3あるいは6症例を含むこととする。

【別添6】「腹膜播種を伴う膵癌に対するゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

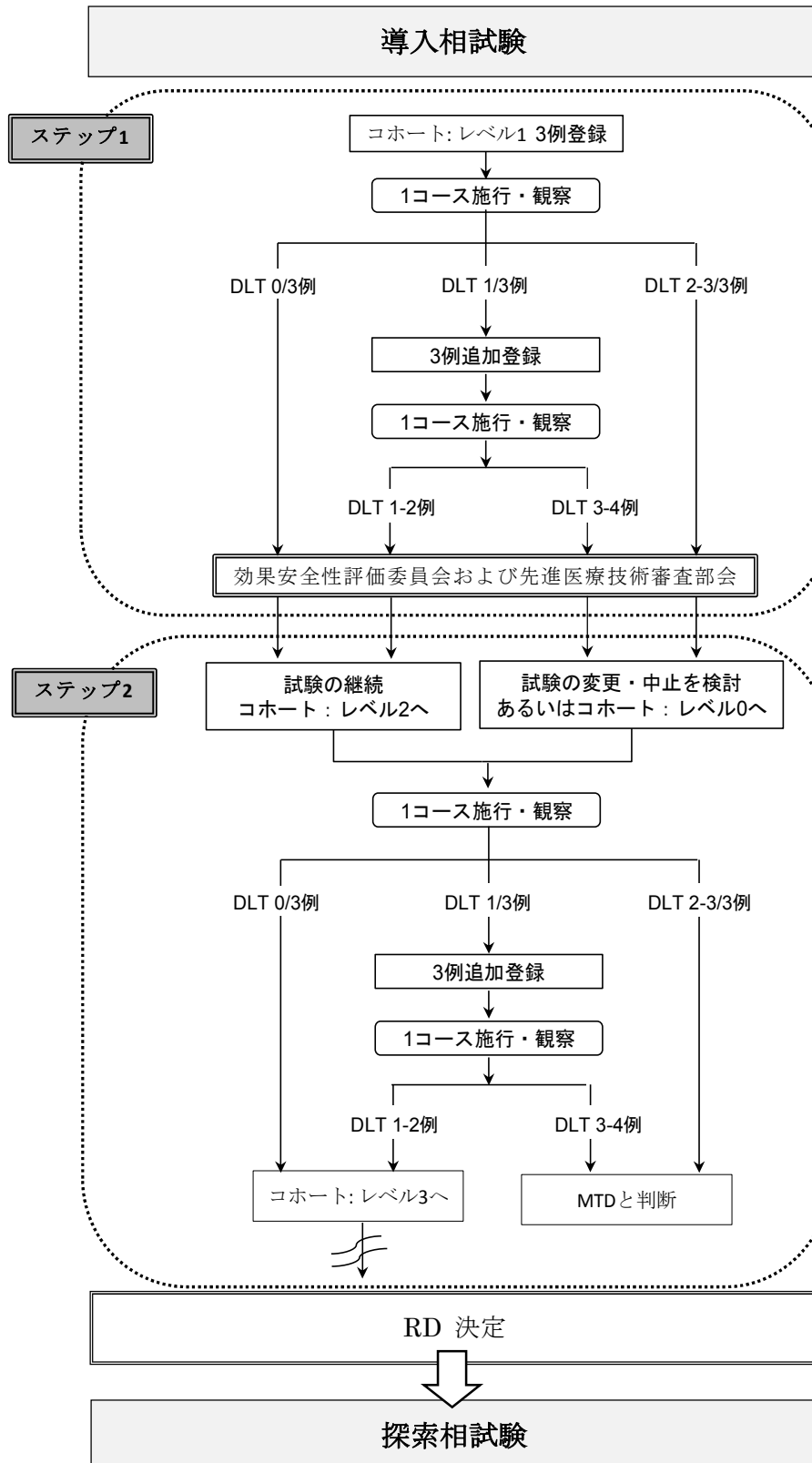
6.1. 試験の種類・デザイン

導入相試験；単施設による非対照安全性臨床試験

探索相試験；多施設共同の非対照探索的臨床試験

6.2. 試験のアウトライン

6.2.1. 試験全体のアウトライン



1) 導入相試験のステップ 1

- ・ 最初にコホート：レベル 1 に 3 例を登録し、試験治療を 1 コース施行する。
- ・ 用量制限毒性 (DLT) が発現しなかった場合は、症例登録を一時中断し、3 例の経過について効果安全性評価委員会に報告する。(「6.4.5.3. DLT の定義」参照)
- ・ DLT が 3 例中 1 例に発現した場合は、3 例を追加登録し、試験治療を 1 コース施行する。その後、症例登録を一時中断し、計 6 例の経過について効果安全性評価委員会に報告する。
- ・ DLT が 2 例または 3 例に発現した場合は、3 例の経過について効果安全性評価委員会に報告する。
- ・ 効果安全性評価委員会において、以下の基準により試験の継続について判定する。
 - ✓ DLT 発現割合が 3 例中 0 例または 6 例中 2 例以下の場合は、試験を継続する。
 - ✓ DLT 発現割合が 3 例中 2 例以上または 6 例中 3 例以上の場合は、試験の変更・中止、あるいはコホート：レベル 0 への移行を検討する。
- ・ 効果安全性評価委員会における検討結果を先進医療技術審査部会に提出し、試験の可否について判断を仰ぐ。試験の継続が承認された場合にステップ 2 に進む。

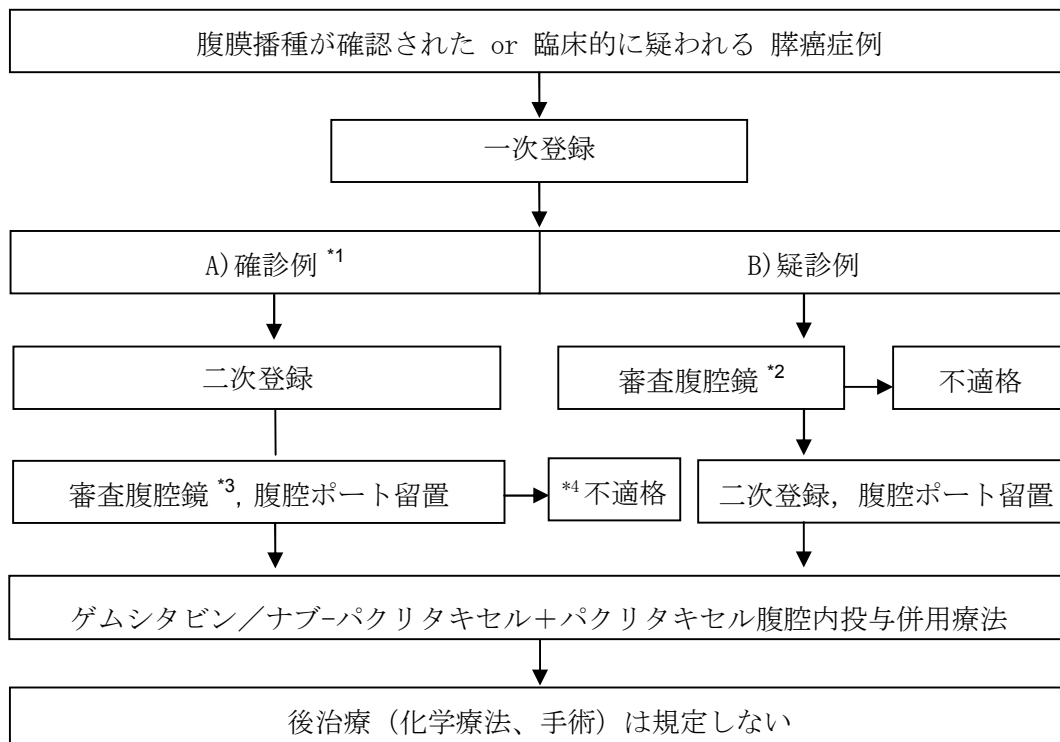
2) 導入相試験のステップ 2

- ・ 「6.4.5.1. 導入相試験の用量レベル」および「6.4.5.2. 導入相試験の RD 決定方法」に従って、必要症例を登録し、最終登録症例の 2 コース終了時点で RD を決定し、探索相試験に移行する。

3) 探索相試験

- ・ 導入相試験で RD に決定されたコホートを含めて、探索相試験の合計症例数が 35 例となるまで追加登録し、「6.4.6. 探索相試験の用量」に従って治療を継続する。
- ・ 試験治療を「6.4.7.試験薬の投与期間」に定める期間継続し、症例登録完了の 18 ヶ月後に主要評価項目および副次評価項目の評価を行う。

6.2.2. 各症例におけるアウトライン



- *1 画像診断または開腹・審査腹腔鏡の所見により播種の診断が確実な症例。
- *2 播種の診断は肉眼所見による。診断が困難な場合のみ組織診断を併用する。
- *3 開腹・審査腹腔鏡の所見により確診に至った症例では、審査腹腔鏡の省略も可とする。
- *4 登録時の診断に反して腹膜播種が確定できない場合は、不適格扱いとする。

A) 画像診断または開腹（試験開腹、バイパス手術など）・審査腹腔鏡の所見により、播種の診断が確実な症例、および、B) 画像診断により播種が疑われる症例について、5. 選択基準の3) 以外を満たし、5. 除外基準に該当しないことを確認した上で、一次登録を行う。

画像診断は造影CTにより、担当医師が以下の所見を参考にして総合的に判断する。診断が確診に至らない場合は、B)の疑診例として扱う。

造影CT

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

A) 画像診断または開腹・審査腹腔鏡の所見により、播種の診断が確実な症例

- 1) 二次登録を行う。
- 2) 審査腹腔鏡を施行し、播種の存在と程度を確認し、腹腔ポートを留置する。ただし、開腹・審査腹腔鏡の所見により確診に至った症例では、審査腹腔鏡の省略も可とする。術後7日目を目安に化学療法を開始する。腹水貯留例において経皮的穿刺によるカテーテル留置が可能な場合は、カテーテルを利用して治療を開始し、腹水減量後に腹腔ポートを留置する方法も可とする。
登録時の診断に反して腹膜播種が確認できない場合は、脱落扱いとする。

B) 画像診断により播種が疑われる症例

- 1) 審査腹腔鏡を施行し、播種の存在と程度を確認する。
 - ・ 腹膜播種を認めない場合は、脱落扱いとする。(ただし、その後の開腹手術の際に腹膜播種が確認された場合は、登録可能とする。)
 - ・ 腹膜播種を認めた場合は、二次登録を行う。
 - ・ 腹膜播種の診断は肉眼所見に基づいて行い、判断困難な場合のみ、生検および迅速組織診を施行する。
- 2) 腹腔ポートを留置し、術後7日目を目安に化学療法を開始する。

症例登録方法

症例登録はEDCを用いて行う。その手順は下記の通りとする。

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

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

その他、症例登録方法の詳細については「症例登録に関する手順書」に定める。

6.3. 被験者の試験参加予定期間

被験者の試験参加期間は有害事象発生状況や治療奏効期間により異なり6週間～3年間（前観察

期間 約2週間、試験薬投与期間 1日～3年間、後観察期間 4週間)となる。

6.4. 試験薬の用法・用量、投与期間

6.4.1. 投与スケジュール

28日を1コースとし、第1, 8, 15日目にゲムシタビン・ナブ-パクリタキセルを経静脈投与およびパクリタキセルを腹腔内投与する。

パクリタキセル腹腔内投与	↓		↓		↓	
ナブ-パクリタキセル経静脈投与	↓		↓		↓	
ゲムシタビン経静脈投与	↓		↓		↓	
	1		8		15	28日

6.4.2. ゲムシタビンの投与

- ・ゲムシタビンの投与量は、導入相試験では**6.4.5.1.**の項に示す表のとおり、各用量レベルに応じて600～1,000mg/m²とする。探索相試験における初回投与量は、導入相試験で決定したRDとし、生理食塩水100mlに溶解し、30分かけて点滴静注する。
- ・各コースの投与開始日と第8, 15日目に開始基準を満たしていることを確認した後に投与する。
- ・投与前後は悪心・嘔吐に対する制吐剤やステロイド等の支持療法も積極的に行う。
- ・有害事象発現時の投与量の変更は、**6.4.6.3.**の項に定める基準に従う。

その他、注意事項については添付文書を参照すること。

6.4.3. ナブ-パクリタキセルの投与

- ・ナブ-パクリタキセルの投与量は、導入相試験では**6.4.5.1.**の項に示す表のとおり、各用量レベルに応じて75～125mg/m²とする。探索相試験における初回投与量は、導入相試験で決定したRDとし、1バイアル(100mg)につき生理食塩水20mlに溶解し、30分かけて点滴静注する。
- ・各コースの投与開始日と第8, 15日目に開始基準を満たしていることを確認した後に投与する。
- ・投与前後は悪心・嘔吐に対する制吐剤やステロイド等の支持療法も積極的に行う。
- ・有害事象発現時の投与量の変更は、**6.4.6.3.**の項に定める基準に従う。

その他、注意事項については添付文書を参照すること。

6.4.4. 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導入相試験では**6.4.5.1.**の項に示す表のとおり、各用量レベルに応じて20-30mg/m²とする。生理食塩液500mlを腹腔ポート(またはカテーテル)より1時間かけて投与したのち、生理食塩水500mlに溶解したパクリタキセルをインラインフィルターを通して腹腔ポートより1時間で投与する。
- ② 腹水貯留例では、腹水量に応じて投与する生理食塩水を減量する。また、腹水をドレナージした後に、生理食塩水を100mlに減量して投与する方法も可とする。
- ③ 各コースの投与開始日と第8, 15日目に投与基準を満たしていることを確認した後に投与する。

- ④ 投与前には過敏症状の発現を防止するため、前投薬（塩酸ジフェンヒドラミン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、塩酸ラニチジンまたはファモチジン）を行う。
- ⑤ 有害事象発現時の投与量の変更は、6.4.6.3.の項に定める基準に従う。

その他、注意事項については添付文書を参照すること。

第1, 8, 15日目

経静脈投与	前投薬	ゲムシタビン +生理食塩水 100ml	ナブ-パクリタ キセル+生理食 塩水
腹腔内投与		生食 500ml	パクリタキセル+生食 500ml
	0	0.5	1.5
			2.5時間

6.4.5. 導入相試験の用量と RD 決定方法

6.4.5.1. 導入相試験の用量レベル

用量レベルを下表のように設定する。レベル1から開始し、各レベルにおいて最初に3例を登録する。レベル3まで増量してもMTDが決定されない場合にはレベル3をRDとする。なおレベル1がMTDとなった場合には、レベル0で検討を行う。下記の有害事象が発現した場合は、変更基準に従って各薬剤の投与量を変更する。ただしステップ1のDLT評価期間（第1コース投与開始日から第2コース目開始直前まで）はDLTが発現しない限り減量を行わないこととする。DLTが発現した場合やDLT評価期間の終了後は、下記の変更基準を適用する。

RD決定後、RDよりも少ない投与量のコホートでは、全身状態などを考慮したうえRDへの増量を可能とし、治療を継続する。

コホート	ゲムシタビン	ナブ-パクリタキセル	パクリタキセル
レベル0	600 mg/m ²	75 mg/m ²	20 mg/m ²
レベル1	800 mg/m ²	100 mg/m ²	20 mg/m ²
レベル2	1,000 mg/m ²	125 mg/m ²	20 mg/m ²
レベル3	1,000 mg/m ²	125 mg/m ²	30 mg/m ²

[設定根拠]

- ・ 膵癌におけるゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル併用療法のRDは、ゲムシタビン1000mg/m²、ナブ-パクリタキセル125mg/m²であり、用量制限毒性(DLT)は好中球減少と敗血症である¹⁷。第Ⅲ試験ではゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル併用療法群におけるRelative dose intensityはゲムシタビン75%、ナブ-パクリタキセル81%であった¹⁷。実臨床では有害事象の発現に応じて段階的に減量投与されている（1段階減量；ゲムシタビン800mg/m²、ナブ-パクリタキセル100mg/m²）、2段階減量；ゲムシタビン600mg/m²、ナブ-パクリタキセル75mg/m²）。
- ・ 膵癌に対して行われたS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内投与併用化学療法におけるパクリタキセルの腹腔内投与量は20mg/m²で、有効性および安全性が示されている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薬物動態¹²を参考にすると、膵癌においてもRDは20~30mg/m²と推定される。
- ・ 本試験においては、ゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル経静脈投与の影響を反映して、好中

球減少がDLTとなることが予想される。

- ・ 以上の考察に基づき、本導入相試験の開始用量であるレベル1を、ゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル併用療法のRDの1段階減量した投与量であるゲムシタビン800mg/m²、ナブ-パクリタキセル100mg/m²、パクリタキセル腹腔内投与量20mg/m²と設定した。レベル1でMTDが生じなければ、まずゲムシタビン/ナブ-パクリタキセルを増量し（レベル2；ゲムシタビン1000mg/m²、ナブ-パクリタキセル 125mg/m²）、次いでレベル3としてパクリタキセル腹腔内投与を30mg/m²に増量することとした。またレベル1でMTDが生じた場合には、ゲムシタビン/ナブ-パクリタキセルを減量（レベル0；ゲムシタビン 600mg/m²、ナブ-パクリタキセル 75mg/m²）することとした。

6.4.5.2. 導入相試験の RD 決定方法

以下の表および図に従い、MTD を判定する。1 コース目の有害事象により MTD を判断する。各用量レベルでの最終投与症例が 1 コース終了後、効果安全性評価委員会にて評価を行い次用量レベルへ移行する。RD は原則として MTD と判断された用量レベルの 1 つ下のレベルとするが、必要に応じて 2 コース目以降の安全性、継続性も考慮し、効果安全性評価委員会で RD の見直しを行う。

DLT 発現例数/評価例数	次レベルへの移行、例数追加、MTD の判断
0 / 3	次レベルへ移行
1 / 3	6 例まで例数追加
2-3 / 3	MTD と判断
1-2 / 6	次レベルへ移行
3-4 / 6	MTD と判断

6.4.5.3. DLT の定義

毒性の評価は Common Terminology Criteria of Adverse Events v4.0（以下 CTCAE v4.0）—日本語訳 JCOG 版により行う。以下のいずれかに該当する場合は DLT とする。

- ① 5 日以上持続する Grade 4 の好中球減少
- ② 発熱性好中球減少症（1 時間以上持続する 38℃以上の発熱を伴う Grade 3 の好中球減少）
- ③ Grade 4 の血小板減少または出血を伴う Grade 3 の血小板減少
- ④ Grade 3 以上の非血液毒性（ただし支持療法により 5 日以内に Grade 1 以下に回復するものを除く）
- ⑤ 2 コース目投与予定日より 28 日を超えても投与開始基準を満たさない有害事象

6.4.6. 探索相試験の用量

探索相試験における初回投与量は、導入相試験で決定した RD とし、第 1, 8, 15 日目にゲムシタビン・ナブ-パクリタキセルを経静脈投与およびパクリタキセルを腹腔内投与する。投与・休薬基準および用量変更は以下に示す。

6.4.6.1. 各コース開始基準

- ・ 各コース開始予定日もしくは前日に、以下の基準を満たしていることを確認し、投与を開始する。
- ・ 満たさない場合は1日単位で投与開始を延期し、回復したことを確認してコースを開始する。
- ・ 有害事象による休薬期間の延長は最長28日間までとし、それ以上長くなる場合はその症例に対する治療観察期間を終了（当該症例の試験を中止）する。
- ・ コース投与開始基準における、その他の毒性については、臨床症状から試験責任（分担）医師がコース投与開始可能と判断した場合はこの限りではない。

各コース投与開始基準

- ① 好中球数 1,000/mm³以上 (Grade 2以下)
- ② 貧血 8.0g/dL以上 (Grade 2以下)
- ③ 血小板値 50,000/mm³以上 (Grade 2以下)
- ④ 肝機能障害（総ビリルビン，AST/ALT）(Grade 1以下)
- ⑤ Grade 1以下の非血液学的毒性（悪心、嘔吐、下痢、口内炎、皮膚症状など）
- ⑥ Grade 2以下の末梢性感覚ニューロパチー
- ⑦ 感染を疑わせる発熱などの臨床症状がない
- ⑧ 試験責任(分担)医師が投与可能と判断

6.4.6.2. 各コース内の休薬、投与再開基準

- ・ 試験薬投与期間中に以下の休薬基準に該当する場合は、試験薬を休薬し、以下のサイクル内投与再開基準まで回復を待って投与を再開する。
- ・ コース内投与再開基準を一つでも満たしていない場合は、投与を行わず、臨床検査値および症状の回復を待って投与を再開する。
- ・ コース内投与再開基準における非血液学的毒性については、臨床症状から試験責任（分担）医師が再開可能と判断した場合はこの限りではない。

休薬基準

- ① 好中球数 1,000/mm³未満 (Grade 3以上)
- ② 貧血 8.0g/dL未満 (Grade 3以上)
- ③ 血小板値 50,000/mm³未満 (Grade 3以上)
- ④ 肝機能障害（総ビリルビン，AST/ALT）(Grade 2以上)
- ⑤ Grade 2以上の非血液学的毒性（悪心、嘔吐、下痢、口内炎、皮膚症状、浮腫など）
- ⑥ Grade 3以上の末梢性感覚ニューロパチー
- ⑦ 感染を疑う 38℃以上の発熱
- ⑧ 試験責任(分担)医師が投与継続困難と判断

コース内投与再開基準

- ① 好中球数 1,000/mm³以上 (Grade 2以下)
- ② 貧血 8.0g/dL以上 (Grade 2以下)
- ③ 血小板値 50,000/mm³以上 (Grade 2以下)

- ④ 肝機能障害（総ビリルビン、AST/ALT）（Grade 1 以下）
- ⑤ Grade 1 以下の非血液学的毒性（悪心、嘔吐、下痢、口内炎、皮膚症状、浮腫など）
- ⑥ Grade 2 以下の末梢性感覚ニューロパチー
- ⑦ 感染を疑わせる発熱などの臨床症状がない
- ⑧ 試験責任(分担)医師が投与可能と判断

6.4.6.3. 減量の基準と減量投与量

- ・ 以下の有害事象が発現した場合には、ゲムシタビン・ナブ-パクリタキセル・パクリタキセル投与に関して段階的に減量を行う。一度減量した場合、投与量の増量はしない。

- ・ 有害事象の grade は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE version 4.0, 日本語訳 JCOG 版)による。

①血液毒性（好中球数、貧血、血小板数）

Grade 3 以上 : 休薬し、回復後は1段階減量して投与する

②肝機能（総ビリルビン、AST/ALT）

Grade 2 : 休薬し、回復後は減量せず投与再開する

Grade 3 以上 : 休薬し、回復後は1段階減量して投与する

*但し、悪性胆道閉塞に伴う肝機能異常の場合は、回復後に減量せず再開できることとする。

③消化器毒性（悪心、嘔吐、下痢）

Grade 2 : 休薬し、回復後は減量せず投与再開する

Grade 3 以上 : 休薬し、回復後は1段階減量して投与する

④口内炎・皮疹

Grade 2 : 休薬し、回復後は減量せず投与再開する

Grade 3 以上 : 休薬し、回復後は1段階減量して投与する

① 末梢性感覚ニューロパチー

Grade 3 以上 : 休薬し、回復後はナブ-パクリタキセルのみ1段階減量する

② その他の有害事象

Grade 2 以上 : 休薬し、症状の回復が認められた時点で再投与する

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

減量投与量

上記減量の基準に抵触した場合、導入相試験で決定したRDを基準として、6.4.5.1 「用量レベル」を参考に1段階ずつ減量する。

コホート	ゲムシタビン	ナブ-パクリタキセル	パクリタキセル
レベル0	600 mg/m ²	75 mg/m ²	20 mg/m ²
レベル1	800 mg/m ²	100 mg/m ²	20 mg/m ²
レベル2	1,000 mg/m ²	125 mg/m ²	20 mg/m ²
レベル3	1,000 mg/m ²	125 mg/m ²	30 mg/m ²

6.4.7. 試験薬の投与期間

試験薬の投与は、腫瘍の進行が確認されるか、有害事象により継続困難となるまで反復する。試験薬投与期間は、有害事象発生状況や治療奏効期間により異なり、導入相試験参加被験者ではRD決定まで、探索相試験では登録から1日～試験期間終了まで(最長3.5年間)となる。

6.4.8. 試験治療後の治療

試験治療終了後の治療については規定しない。

6.5. 試験薬の剤形・含有量、性状、包装、表示、貯法

6.5.1. ゲムシタビン

一般名：ゲムシタビン塩酸塩

商品名：ジェムザール、ゲムシタビン「サンド」、ゲムシタビン「タイホウ」、ゲムシタビン「ヤクルト」、ゲムシタビン「NK」、ゲムシタビン「ホスピーラ」、ゲムシタビン「サワイ」
ゲムシタビン「TYK」、ゲムシタビン「ファイザー」ゲムシタビン「日医工」、

ゲムシタビン 1,000mg 含有 / 1 バイアル

ゲムシタビン 200mg 含有 / 1 バイアル

性状：白色の軽質の塊または粉末

貯法：室温保存

6.5.2. ナブ-パクリタキセル

一般名：パクリタキセル

商品名：アブラキサシ

パクリタキセル 100mg 含有 / 1 バイアル

性状：用時懸濁して用いる白色ないし黄色の凍結乾燥注射剤

貯法：遮光・室温保存

6.5.3. パクリタキセル

一般名：パクリタキセル

商品名：タキソール、パクリタキセルNK、パクリタキセル「サワイ」

パクリタキセル 30mg 含有 (5mL) / 1 バイアル

パクリタキセル 100mg 含有 (16.7mL) / 1 バイアル

性状：無色～微黄色透明の粘稠性の油液

貯法：遮光・室温保存

6.6. 併用薬（療法）に関する規定

6.6.1. 併用禁止薬

治療観察期間中は、ゲムシタビン、ナブ-パクリタキセル、パクリタキセル以外の化学療法、放射線療法、免疫療法およびその他本試験の評価に影響を及ぼすと考えられる治療は行わない。試験薬（抗癌剤でないものも含む）の併用も行わない。

6.6.2. 併用注意薬

- ・ ゲムシタビンの併用注意薬

アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗生物質、アルカロイド

- ・ ナブ-パクリタキセルの併用注意薬

抗悪性腫瘍剤、シスプラチン、トキソルビシン塩酸塩、ビタミン A、アゾール系抗真菌剤、マクロライド系抗生剤、ステロイド系ホルモン剤、ジヒドロペリジン系カルシウムチャンネル阻害剤、シクロスポリン、ベラパミル塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、ミダゾラム、フェナセチン、ラパチニブトシル酸塩水和物

- ・ パクリタキセルの併用注意薬

抗悪性腫瘍剤、シスプラチン、トキソルビシン塩酸塩、ビタミン A、アゾール系抗真菌剤、マクロライド系抗生剤、ステロイド系ホルモン剤、ジヒドロペリジン系カルシウムチャンネル阻害剤、シクロスポリン、ベラパミル塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、ミダゾラム、フェナセチン、ラパチニブトシル酸塩水和物、N-メチルテトラゾールチオメチル基を有するセフェム系抗生物質、メトロニダゾール

6.6.3. 併用可能薬

有効性の評価に影響を及ぼさない薬剤または治療法の併用は可とする。

有害事象（合併症の悪化を含む）に対する治療を行った場合には、その内容（薬剤名または治療法）・期間を調査票に記載する。

1) 悪心・嘔吐の軽減を目的とした 5-HT₃ 受容体拮抗薬や選択的 NK1 受容体拮抗剤およびステロイドの予防的投与は可とする。

2) G-CSF 製剤の予防的投与は認めないが、以下の基準に抵触する場合は治療的投与が可能である。ただし試験担当医師が被験者の安全性確保のため必要と判断した場合はこの限りでない。

- ・ Grade 4 (500/mm³ 未満) の好中球減少

- ・ 38.0°C以上の発熱を伴う Grade 3 (1,000/mm³ 未満) の好中球減少

- ・ 前回治療時に上記を満たした症例における Grade 3 以上の好中球減少

なお、G-CSF 製剤は好中球数が 5,000/mm³ を越えた時点で投与中止する。

3) 合併症および有害事象の治療を目的とした薬剤は適宜使用する。

6.7. 休薬の方法

各試験薬剤投与の休薬、延期・休止、中止の基準を下記のように規定するが、その再開については、試験責任（分担）医師が臨床症状などから総合的に判断する。

6.7.1. 延期・休止・中心の定義

- ・ 延期：試験治療の開始を予定日より遅らせること。

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

- ・ 中止：プロトコール治療再開の可能性のないもの。

6.8. 試験薬の管理・交付手順

保険適応内であるゲムシタビンとナブ-パクリタキセル、および保険適応外であるパクリタキセル

ルはいずれも薬剤部で管理し、薬剤管理手順書に従って交付を受ける。

6.9. 症例登録方法

症例登録は被験者識別コードを用いた中央登録方式とし、研究事務局にて一元的に管理する。詳細は症例登録手順書に定める。

6.10. 試験終了後の対応

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

【別添7】「腹膜播種を伴う膵癌に対するゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症:腹膜播種を伴う膵癌に対するゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法 腹膜播種を伴う膵癌	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	② (消化器内科若しくはそれに相当の内科、腫瘍内科若しくはそれに相当する診療科、または消化器外科若しくはそれに相当の外科)・不要
資格	② (日本内科学会認定内科医または日本外科学会外科専門医)・不要
当該診療科の経験年数	② (10年以上)・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上・②
当該技術の経験症例数 注1)	実施者 [術者] として () 例以上・② [それに加え、助手又は術者として () 例以上・不要]
その他 (上記以外の要件)	レジメンを問わない抗癌剤腹腔内投与の経験 1 例以上
II. 医療機関の要件	
診療科	② (消化器内科若しくはそれに相当の内科、腫瘍内科若しくはそれに相当する診療科または消化器外科若しくはそれに相当の外科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	②・不要 具体的内容：経験年数 10 年以上の医師が 3 名以上
他診療科の医師数 注2)	②・不要 具体的内容：麻酔科の常勤医師が 1 名以上
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	② (薬剤師)・不要
病床数	② (200 床以上)・不要
看護配置	② (10 対 1 看護以上)・不要
当直体制	② (内科系医師 または 外科系医師 1 名以上)・不要
緊急手術の実施体制	②・不要
院内検査 (24 時間実施体制)	②・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・② 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	②・不要

倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：2 ヶ月に 1 回以上、必要時の随時開催
医療安全管理委員会の設置	②・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ 症例以上）・②
その他（上記以外の要件）	なし
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・②
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。