

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員: 藤原 康弘 技術委員: _____

先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	膵癌腹膜転移に対する S-1+パクリタキセル経静脈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 type="radio"/> B. やや効率的。 <input checked="" type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。(現行のデータでは試験治療が既存治療にくらべて効率性が優れるのかは不明)
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;"> パクリタキセルの静脈内投与と腹腔内投与との比較試験のデータが無い中で、通常の薬事承認あるいは公知申請/公知承認を経ての保険導入は困難であるように思われる。 </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: 後発品メーカーも含め、腹腔内投与の薬事承認取得の意志を示している企業はあるのでしょうか? 本試験終了後には、ランダム化比較(パクリタキセルについての腹腔内 vs IV; 他の併用抗がん剤は同一)第Ⅱ相試験を組むことが望ましいと思われる。

「膵がん腹膜転移に対するS-1+パクリタキセル経静脈腹腔内投与併用療法(整理番号B072)」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

関西医科大学附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：膵がん腹膜転移に対するS-1+パクリタキセル経静脈腹腔内投与併用療法
適応症：初回治療予定の他臓器に遠隔転移のない腹膜転移を伴う膵がん
内容： (先進性) 膵がん患者の5年生存率は5%以下であり致死率の高い癌腫である。膵がん診断時にはその70%が切除不能であり、その生存期間中央値は6-12ヶ月に過ぎない。また、切除不能局所進行膵がんは全体のおよそ35%を占め、これらの患者に審査腹腔鏡検査を行うと、その半数が他に遠隔転移のない腹膜転移と診断される。腹膜転移患者は、腹痛、腹部膨満、腹水貯留、腸閉塞など多彩な随伴症状により、生活の質が低下して化学療法の継続が困難となり、生命予後が極めて不良である。S-1 およびパクリタキセルの経静脈腹腔内投与併用療法により、腹膜転移の進行制御による腹水制御をもたらし、さらなる化学療法の継続が可能となり、生命予後の延長が期待される。 (概要) 本試験は、膵がん患者のうち画像上他臓器に遠隔転移がなく、審査腹腔鏡検査ないしはバイパス手術において腹膜播種例や腹腔内細胞診陽性例に対し、「S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内投与併用療法」群と、標準療法である「ゲムシタビン+nab パクリタキセル」群の2群間ランダム化比較を行うものである。 ・ 主要評価項目：全生存期間 ・ 副次評価項目：奏効率、症状緩和効果（腹水消失率、腹腔洗浄細胞診陰性化率、切除率、腫瘍マーカー減少率、無増悪生存期間）、および安全性評価 ・ 予定試験期間：4.5年（登録期間3年、観察期間1.5年） ・ 予定症例数：180例（治療群90例、対照群90例）

(効果)

当該治療は腹膜転移制御による治療期間延長をもたらし、奏効率の改善ならびに切除による根治が期待される。

(先進医療にかかる費用)

本技術に係る総費用は2,078,824円である。先進医療に係る費用は19コースで819,174円であり、全額患者負担である。

申請医療機関	関西医科大学附属病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成28年12月15日(木) 16:00～17:55

(第51回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

関西医科大学附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第51回先進医療技術審査部会資料2-2、2-3 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B072に対する第51回先進医療技術審査部会の指摘事項 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

関西医科大学附属病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B072)

評価委員 主担当：上村
副担当：田島 副担当：柴田 技術専門委員：

先進医療の名称	膵がん腹膜転移に対するS-1+パクリタキセル経静脈腹腔内投与併用療法
申請医療機関の名称	関西医科大学附属病院
医療技術の概要	<p>本試験は、膵がん患者のうち画像上他臓器に遠隔転移がなく、審査腹腔鏡検査ないしはバイパス手術において腹膜播種例や腹腔内細胞診陽性例に対し、「S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内投与併用療法」群と、標準療法である「ゲムシタビン+nab パクリタキセル」群の2群間ランダム化比較を行うものである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目：全生存期間 ・ 副次評価項目：奏効率、症状緩和効果（腹水消失率、腹腔洗浄細胞診陰性化率、切除率、腫瘍マーカー減少率、無増悪生存期間）、および安全性評価 ・ 予定試験期間：4.5年（登録期間3年、観察期間1.5年） ・ 予定症例数：180例（治療群90例、対照群90例）

【実施体制の評価】 評価者：上村

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
<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特に問題はないと判断した。実施医療機関については、「消化器外科または消化器内科または腫瘍内科またはそれに相当する診療科」で実施することで問題ないと判断した。</p> <p>経静脈的な標準的化学療法は、腹膜に到達して腹膜転移に治療効果を認める濃度に到達しないとされており、S-1+ PTX 経静脈・腹腔内併用療法を提案する合理的根拠は理解可能である。PTX 経静脈・腹腔内併用療法については、申請者以外の研究グループも取り組んでおり、対象範囲や、併用する薬剤の選択も異なっている。一般に、複数の薬剤、さらに複数の投与経路を組み合わせると、その組み合わせは非常に複雑となり、それぞれの薬剤の真の至適用量を決定することは非常に難しい。将来的には、複数の開発プログラムから得られた有効性と安全性データをよりシステマティックに評価していくことも必要になるであろう。本研究においては、申請者の仮説どおりに本治療法（S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内投与併用療法）</p>	

が、腹膜転移膵がん患者の腹膜病変の進展を制御、ならびに腹膜に露出する膵原発巣の縮小効果を通じて、切除率の向上と生存期間の延長をもたらす、のであれば、新しい技術としての有用性は高いと考える。有効性に関するエビデンス構築のためにランダム化比較試験を提案されていることも評価できる。

その他、主担当が指摘した試験実施計画書、同意文書等の不備等については、事前の照会事項の回答で対応がなされ、問題が解決している。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 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>1. 説明文書に次のような問題点があり、修正を要する。</p> <p>○全体に記載ぶりが一般人には難解で分かり易いとは言えないが、特に「2. 今回の研究について」の中で</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「第Ⅱ相試験」「生存期間中央値」「がんの縮小率」「根治切除率」については説明を要する。 ・「本治療法が従来の標準的な治療法に優れているかどうか」は「本治療法が従来の標準的な治療法より優れているかどうか」とするのが適切 ・「TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法群」か「ゲムシタビン+アブラキサン併用療法」のどちらかが同じ確率で選択されます。」については、「同じ確率」だけでは分かりにくいので、その後に（50%）を付記する方が良い。 ・「この研究で使用するお薬は、パクリタキセルについては厚生労働省の許可を受けて販売されていますが、この研究の対象となる病気に対しての使用（この研究で使用する投与量）は認められておりません。」とされている部分は分かりにくいので、例えば「この研究で使用するお薬は、パクリタキセルについては厚生労働省の許可を受けて販売されていますが、肺がんや乳がんなどへの使用に限定され、この研究の対象となる病気に対しての使用やこの研究で使用する投与量は認められておりません。」とした方が良いのではないか。 <p>○試験予定期間について、「倫理審査委員会承認後から2019年3月」としているが、先進医療実施届出書には「予定試験期間：4.5年（登録予定期間：3年間、追跡予定期間：1.5年間）」、また試験実施計画書には「試験期間：4.5年（倫理委員会承認後～4.5年）、登録期間：3年（倫理委員会承認後～3年）、追跡期間：登録終了後1.5年」と、まちまちな記載がなされ、倫理審査委員会承認日が平成28年6月9日であることとの整合性も取れていない。</p>	

○治療群について、21日毎の試験薬の投与期間（試験実施計画書7.4.5）に関する説明が無い。

○試験終了後の対応について記載が無い。

○先進医療に関する患者負担費用について、正確な額を出す場合は「およそ平均」は不要

○病院の相談窓口について、名称が無く代表番号の記載があるのみでは連絡しにくい。

○全体に誤字等の訂正を要する。

・「3. この研究の目的」の「第2相試験」は「第Ⅱ相試験」に

・「4. この研究の方法」の「この研究への参加していただく」は「この研究に参加していただく」に

・「有害（ゆうがい）事象（じしょう）」のみに繰返しかなを付す必要はない。

・「(2) この研究の方法」の「がんが大きくなる、副作用が強い、患者さんの申し出により治療は中止や終了となります。」は「がんが大きくなった場合、副作用が強い場合や患者さんの申し出によって・・・」に直し、説明図が3頁と4頁にまたがっているのは不適切なので全体を同一ページに表示する。

・「(3) スケジュール」の「S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法 スケジュール表」の文字が小さいので、「ゲムシタビン+アブラキサン併用療法 スケジュール表」と同サイズに直し、頭に同じ「・」を付ける。

・「(1) 腹腔鏡検査の合併症」の「移行率は1.3%で、うち4名(0.6%)が、」は「移行率は1.3%(9名)で、うち4名が、」に

・「17. 研究に関する情報公開について」の「ネットワーク研究センター 臨床試験登録システム」の文字間隔を前後と同じに

・本説明文書は作成日を2016年1月29日とする第1版と表記されているが、今回の指摘によって内容が訂正されたため、第2版になるのではないか。

2. 同意書に代諾者署名欄があるが、本臨床試験について代諾の必要な被験者は無いため、同欄は不要

3. 補償は無いが、保険会社に付保を相談して断られ、また抗がん剤による治療でもあるため、止むを得ないと考えた。

（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

上記1及び2の問題点が総て解消されれば適としてよい。

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適	・ 不適
9. 治療計画の内容	適	・ 不適

10. 有効性及び安全性の評価方法	<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。）		
試験実施計画書等の規定や記載内容が不十分であった箇所については事前の照会事項の回答で対応がなされ、問題点は解決したものと判断する。		
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。）		

【1～16の総評】

総合評価	適	<input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	180例（治療群90例、 対照群90例）		予定試験期間	4.5年間
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
説明文書と、同意書に関する指摘事項への対応が必要。				
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(柴田構成員)に対する回答1

先進医療技術名：膵がん腹膜転移に対する S-1+パクリタキセル経静脈腹腔内投与併用療法

2016年12月7日

所属・氏名：関西医科大学 外科学講座 里井 壯平

1. 試験実施計画書 p56 「12.統計学的事項」の章に、具体的な decision rule(主たる解析と判断基準)を記載する必要がある(統計解析計画書には記載されているので、当該内容を記載整備した上で試験実施計画書内に反映されれば良い)。統計解析の詳細は生物統計家のみが把握しておけば良いとの考えは理解しうが、この試験の結果どのような判断が下されるのかは、試験に参加する関係者が把握しておくべき事項であるため。

【回答】ご指摘ありがとうございました。

下記項目を追記いたしました(P57-58)。

12.2.1 主たる解析と判断基準

本試験の主たる解析の目的は、標準治療群である対照群(Gemcitabine+nab-PTX 併用療法)に対し、試験群(S1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法)が、主要評価項目である全生存期間において上回るか否かを検証することである。

試験群が対照群を統計学的に有意に上回った場合、試験治療である S1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法がより有用な治療法であると結論付ける。有意に上回らなかった場合には、標準治療である Gemcitabine+nab-PTX 併用療法が引き続き有用な治療法であると結論付ける。

本試験では、試験群が対照群に劣っている場合にそれが統計学的に有意か否かは関心事ではない(対照群が試験群に比べて統計学的に有意であることを検証し、「標準治療である Gemcitabine+nab-PTX 併用療法が引き続き有用な治療法である」という結論は求めない)。そのため、検定は片側検定で行う。試験全体の有意水準は片側 2.5%とする。主たる解析の検証に用いる有意水準には、中間解析に伴う多重性の踏まえたものを用いる。主たる仮説の検証以外では、95%信頼区間を用いる。

主たる解析における全生存期間曲線の差に対する検定は、FAS を対象に、腹膜播種(有 vs. 無)を層とした層別ログランク検定を用いる。

また、各群の全生存期間に関して、累積生存曲線、生存時間中央値、年次生存率などの推定は、Kaplan-Meier 法を用いて行い、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて全生存期間中央値の信頼区間を計算し、Greenwood の公式を用いて年次生存割合の

信頼区間を求める。対照群に対する試験群の調整ハザード比および信頼区間の推定は、腹膜播種を共変量に加えた Cox 比例ハザードモデルの治療群に対する回帰パラメータを用いて計算する。また、群間で著しく偏りが認められた因子(個々の因子の群間での検定結果に対する p 値について 0.05 を目安とする)場合には、必要に応じて当該背景因子を加えた Cox 比例ハザードモデルを用いて同様の解析を行う。

2. 試験実施計画書 p56 「12.4 中間解析」のセクションに、具体的な中間解析の時期や方法の概略(主たる解析の decision rule と切り離せない多重性の調整方法は記しておくべきと考える)を追記しておく必要がある。前項で指摘した理由にくわえ、データマネジメント等、試験の進捗管理に重要な影響を与える事項であることから。また、結果を早期公表する場合にはそれが主たる解析を置き換えるものになることから、その基準を明示的に計画書上に記すべきである。

【回答】ご指摘ありがとうございました。

下記項目を追記いたしました(P59)。

(1) 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 1 回の中間解析を行う。中間解析は、登録中に登録を続けることが妥当か否かを判断するために行う。中間解析は、全登録症例数 180 例に対して、90 例のイベントが観測された時点(症例登録が予定通りだった場合、登録開始後 1 年)以降に問い合わせを行う。原則として、中間解析中も登録は停止しない。

(2) 中間解析の実行

試験全体の α エラーを両側 5% 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、層別ログランク検定により評価する。 α 消費関数には、O'Brien & Fleming タイプを用いる。このとき、割付調整因子に偏りが無いときの中間解析における有意水準 α' は 0.00305 である。

中間解析は、データセンター内の本臨床試験の担当ではない統計スタッフがを行い、中間解析レポートを作成する。

中間解析において、試験群の推定生存曲線が対照群よりも上側に布置し、かつ、層別ログランク検定の p 値が、 α 消費関数を調整した有意水準 α' を下回った場合、試験群の優越性が検証できたとして、中間解析レポートを作成する。

対照群の推定生存曲線が試験群よりも上側に布置する場合、無効中止するか否かを判断する。無効中止を判断するための情報として、以下を算出する。

・試験終了時に得られる、全生存期間に対するハザード比に関する予測分布 2 を推定し、以下を計算する。

一 ハザード比に関して、最終解析時に優越性が証明される予測確率。

- ー 最終解析時にハザード比の点推定値が 1.0 を超えて上回る予測確率。
- ・全生存期間に対するハザード比に関する条件付き検出力 3
- ー 中間解析後、ハザード比が帰無仮説($H_0:HR=1.00$)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での条件付き検出力。
- ー 中間解析後、ハザード比が期待ハザード比($H_1:HR=0.567$)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。

(3)中間解析の報告と審査

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、事務局を通して効果・安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否及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、試験継続の可否を検討し、審査結果を研究代表者に提出する。

3. 試験実施計画書 p53 に無増悪生存期間の定義が記されているが、その中で画像評価上の PD(進行)のみならず、画像診断検査で確認できない原病の増悪(臨床的増悪)もイベントとして扱うこととされている。一方、症例報告書(CRF)にはこの「臨床的増悪」を記録するための欄がない。CRF の改訂が必要。

【回答】

症例報告書8に「臨床的増悪」項目を追記いたしました。

4. 試験実施計画書 p58「有意水準 $\alpha=0.025$ のもとで両側検定」と記されているが、統計解析計画書上は片側検定となっていることから整合性を取る必要がある。

【回答】ご指摘ありがとうございました。

下記のごとく追記いたしました(試験実施計画書 P60)。

12.4 予定研究対象者数と設定根拠

目標症例数 180 例

総研究予定期間 4.5 年

(登録予定期間:3 年間)

(追跡予定期間:1.5 年間)

対照群である遠隔転移を有する膵癌患者の生存期間中央値(MST)を 9.0 ヶ月⁷⁾、プロトコル治療の MST を 14 ヶ月と想定したもとで、指数分布を想定するときハザード比は 0.643 になる。このとき、登録期間 3 年、観察期間 1.5 年と設定したもとで、有意水準 $\alpha=0.05$ のもとで帰無仮説「対照群に対する試験群のハザード比は 1.0 である」に対して、

両側対立仮説「対照群に対する試験群のハザード比は 1.0」でないをログランク検定により評価するとき、検出力 $1 - \beta$ が 0.8 以上となる必要最小例数は、1:1 の割付を行う場合、対照群 85 名、試験群 85 名である。そのため、目標症例数は不適格例や除外例を考慮して各 90 名で合計 180 名とする。

5. 試験実施計画書 p58「安全性を中間評価するために、安全性効果評価委員会はモニタリング報告(「14.モニタリングおよび監査」)を受け、内容を検討する」と記されているが、統計解析計画書に記されている中間解析と、ここで記されている中間評価は別ものと考えて良いか。なお、委員会名が他のセクションの記載と齟齬があるので修正すること。

【回答】

- 「安全性を中間評価するために、安全性効果評価委員会はモニタリング報告(「14.モニタリングおよび監査」)を受け、内容を検討する」という記載は誤解を与えるため削除しました。
- 「安全性効果評価委員会」の記載を「効果・安全性評価委員会」に統一しました。

6. 試験実施計画書 p60 「登録開始 3 年後の時点(もしくは予定 130 名登録終了時点のいずれかはやい時点)で、イベント数の確認および症例数再算定の必要性を検討するために中間モニタリングを実施する」と定められている。定期モニタリング時にイベント数を確認するのであれば、中間モニタリングを別途設ける必要はないのではないかと(「中央モニタリングに関する標準業務手順書」付表 2 によるとオプション項目とはされているものの「イベント発生状況が不明被験者の検討」が含まれる事から、群をプールした上でイベントの確認が定期モニタリング毎になされるのではないかと) また、統計解析計画書に定められた中間解析は上記規定の時期よりも前に実施されることから、中間解析実施後試験に症例数再算定を行うことになり、統計学的な多重性の調整等に関して実務上困難が生じる可能性があるが、敢えてこのような規定にしているのか？ 改訂の要否を検討されたい。

【回答】ご指摘ありがとうございました。

P63 に下記のごとく修正いたしました。

14.1 定期モニタリング

試験が安全に、かつプロトコールに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年 2 回定期モニタリングが行われる。モニタリングは、データセンターに収集される記録用紙(CRF)の記入データに基づいて行われる中

中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設モニタリングは行わない。データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究事務局、研究代表者、効果・安全性評価委員会に提出され、記録される。登録開始3年後の時点(もしくは予定180名登録終了時点のいずれか早い時点)で、**イベント数の確認およびフォローアップ期間の変更に対する**必要性を検討するために中間モニタリングを実施する。

7. 試験実施計画書 p43 9.1 に有害事象発生時の対応として「有害事象の発現を認めた場合(略)研究対象者報告書により研究代表者/研究事務局に報告する」と定められているが、p55 には「2)研究対象者報告書(研究対象者背景、投薬状況報告用紙、臨床データ報告用紙、検査結果、有害事象報告用紙など)」の提出方法が「データセンターに郵送」とされている。p43 9.1 で定める有害事象発生時の対応方法(研究代表者/研究事務局に報告するとの規定に対する実際のアクション)が不明確である。現状では、全ての有害事象を研究代表者/研究事務局に直接報告することを求めるように読める規定となっており、混乱を招かないよう明確にすることが必要。

【回答】

ご指摘の通りかと存じ上げます。P44 9.1 に下記の通り修正いたしました。

「有害事象の発現を認めた場合(略)研究対象者報告書により**データセンターに報告する**」

8. 試験実施計画書 p43 9.2.1.に予期されない Grade4 の非血液毒性の定義として、「『予期されない有害事象』に『重篤な有害事象』として記載されないものが該当する」と記されているが「予期されない有害事象」というセクションが存在しない。適切な参照先を記すこと。

【回答】p50 に下記文章を追記いたしました。

9.3.6 予期しない重篤な有害事象

重篤な有害事象であって、下記いずれかの基準に該当するものをいう。

- (1) 未知のもの(プロトコル、医薬品の添付文書、試験薬概要書、医療機器の説明書など当該研究の関連文書に記載されていないこと)
- (2) 既知であるが、その性質や重症度が通常参照可能な既存情報(上記の各文書に加え、当該臨床研究の対象分野の研究者であれば当然知りうるべき副作用・不具合等に関する学会報告や文献等の学術情報、および規制当局等による注意喚起のための通知文書等)に照らして一致しないもの

9. 試験実施計画書 p35 「7.治療計画と治療変更基準」のセクションは、個別被験者の「試験治療」の内容について定めた項であることから、このセクション下の「7.5.1 試験の終了」で「各施設での試験の終了時には」云々が定められることは混乱を招く。そもそも、①個別被験者における試験治療の終了、②各医療機関において登録された全被験者の試験治療が終了し、試験の下で必要となる観察等が全てなされたことによる当該医療機関の研究活動の終了、③多施設共同研究としての試験の終了の違いが書き分けられておらず、各々を「誰が」「いつ」判断するかが曖昧にされていることが問題である。

【回答】ご指摘ありがとうございました。

- 7.5. 試験の終了、中止、中断をすべて削除いたしました。本項目は「13.2 研究の終了」に移動いたしました。
- P34「7.4.6 中止基準」を「7.4.6 試験治療の中止」に変更し、内容を追記いたしました。

以下の中止基準に該当した場合は、該当する研究対象者に対する試験治療を中止する。

- 1) 研究対象者が試験治療の中止を申し出た場合
 - 2) 研究対象者が本試験の同意を撤回した場合
 - 3) 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
 - 4) 原疾患が完治し、継続投与の必要がなくなった場合
 - 5) 原疾患の悪化のため試験薬の投与継続が好ましくないと判断された場合
 - 6) 合併症の増悪により試験の継続が困難な場合
 - 7) 臨床的に重篤または投与継続が困難な有害事象が発現した場合
 - 8) 妊娠が判明した場合
 - 9) Grade4 の好中球減少が発現し、G-CSF を投与しても 21 日以内に再投与できない場合
 - 10) 試験全体が中止された場合
 - 11) その他の理由により、試験担当医師が治療開始もしくは継続不能と判断した場合
- P61 13.1 と 13.2 を修正いたしました。

13.1 試験の一部および全体の中止または中断

以下の事項に該当する場合は、効果安全性評価委員会において、試験実施継続の可否を検討する。

- 1) 試験薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
- 2) 研究対象者の集積が困難で予定研究対象者を達成することが困難であると判断されたとき。
- 3) 予定研究対象者数または予定期間に達する前に、試験の目的が達成されたと

き。

4) 臨床試験審査委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき、または臨床試験審査委員会により中止の勧告があった場合は、試験を中止する。

試験の中止または中断を決定した時は、速やかに病院長(あるいは各医療機関の長)にその理由とともに文書で報告する。

13.2 試験の終了

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

① 個別被験者における試験治療の終了

各施設の試験責任者は、プロトコル治療完了もしくは中止時にプロトコル治療終了報告用紙をデータセンターに送付する。

② 各医療機関において登録された全被験者の試験治療が終了し、試験の下で必要となる観察等が全てなされたことによる当該医療機関の研究活動の終了

各施設の試験責任者は、速やかに試験終了報告書を病院長およびデータセンターに送付する。

③ 多施設共同研究としての試験の終了

研究代表者は、速やかに試験終了報告書を病院長およびデータセンターに送付する。

10. 試験実施計画書 p35 「7.治療計画と治療変更基準」のセクションは、個別被験者の「試験治療」の内容について定めた項であることから、このセクション下の「7.5.2 試験の中止、中断」の項では個別被験者における「試験治療」の中止、中断について定められているものと解釈するが、その理解が正しければ、被験者毎に「研究対象者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があったとき」「登録後に適格性に合致ないことが判明したとき」「原疾患の悪化や合併症の増悪のために試験継続が好ましくないと判断されたとき」「臨床的に重篤又は投与継続が困難な有害事象が発生した時」等に、逐一「効果安全性評価委員会において、試験実施継続の可否を検討する」との規定は非現実的ではないか(試験治療の継続の可否は各医療機関の試験責任医師が判断するのが一般的であると思料する)。もし、一例でも患者から同意撤回の申出があれば、試験全体を中止するかを判断するというならば、7章ではなく13章で定められるべき事項である。

前項の指摘と同様に、「試験」という言葉が異なる意味で用いられていることが混乱の原因で有り、改訂が必要。

なお、患者からの申出により、「試験治療」を中止することはがん領域の臨床試験においては多々あるが、通常は試験治療を中止してもその後の経過観察にはご協力頂けることが多く、「試験参加の辞退の申し出や同意」には、試験治療を実施・継続

することの辞退のみを指す場合と、試験治療を実施・継続することの辞退に加えて以降の経過観察をも含む試験参加の辞退を指す場合とがあるため、書き分けが必要である。

【回答】ご指摘ありがとうございました。下記のごとく修正いたしました。

- 7.5. 試験の終了、中止、中断をすべて削除いたしました。本項目は「13.2 研究の終了」に移動いたしました。
- 「7.4.6 中止基準」を「7.4.6 試験治療の中止」に変更し、内容を追記いたしました。

以下の中止基準に該当した場合は、該当する研究対象者に対する試験治療を中止する。

- 12) 研究対象者が試験治療の中止を申し出た場合
- 13) 研究対象者が本試験の同意を撤回した場合
- 14) 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- 15) 原疾患が完治し、継続投与の必要がなくなった場合
- 16) 原疾患の悪化のため試験薬の投与継続が好ましくないと判断された場合
- 17) 合併症の増悪により試験の継続が困難な場合
- 18) 臨床的に重篤または投与継続が困難な有害事象が発現した場合
- 19) 妊娠が判明した場合
- 20) Grade4 の好中球減少が発現し、G-CSF を投与しても 21 日以内に再投与できない場合
- 21) 試験全体が中止された場合
- 22) その他の理由により、試験担当医師が治療開始もしくは継続不能と判断した場合

11. 症例報告書⑦プロトコール治療中止理由の中の「試験参加の辞退」「医師が試験を中止することが適当と判断した」等は、別途指摘した理由により表現を変える方が良いと考える。適宜改訂されたい。

【回答】ご指摘ありがとうございました。下記のごとく修正いたしました。

プロトコール治療中止理由

- 1) 研究対象者から試験治療の中止の申し出や同意の撤回があった
- 11) その他の理由により試験担当医師が治療開始もしくは継続不能と判断した場合

12. 試験実施計画書では「登録票」を用いることが定められているが、登録票が提示さ

れていないようである。追加されたい。

【回答】

登録票を提示いたしました。

13.「薬事承認申請までのロードマップ(治験)」について、この図の中にはどこにも「治験」が存在しないため、タイトル・薬事承認までの道のりが現実には実現不可能なものになっているのではないかと。改訂の可否を検討されたい。

【回答】ファイルを修正いたしました。

以上

詳細にご検討いただき、ご指導賜りましたことに心より厚く御礼申し上げます。今後とも何卒よろしくお願い申し上げます。

里井 壯平

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: 膵がん腹膜転移に対する S-1+パクリタキセル経静脈腹腔内投与併用療法

2016年12月7日

所属・氏名: 所属・氏名: 関西医科大学 外科学講座 里井 壯平

1. 説明文書、同意文書、先進医療実施届出書及び試験実施計画書の内容について、以下の点がまちまちで統一されておらず、何が正しいかの判断が出来ないため、説明文書及び同意文書の記載内容が確定出来ない。総ての文書の内容を点検し直して統一し、再提出すること。なお、試験実施計画書の目次及び基準・定義が本文中に挟まれて順序が狂っているのも訂正すること。

- 試験対象者に代諾を要する者が含まれるか否か
- 申請者の研究グループで実施された先行の第Ⅱ相試験の成績(説明文書中の記載に二通りある。)
- ランダム化割付数の割合(同上)
- 試験実施期間及び予定参加者数
- 患者費用負担の有無
- 使用する医薬品等の他者からの提供の有無

【回答】詳細にありがとうございました。

- 総ての文書の内容を点検し直して統一しました。
- 試験実施計画書の目次及び基準・定義を整理いたしました。
- 試験対象者に代諾を要する者が含まれるか否か
説明文書、先進医療実施届出書、試験計画書;本研究の除外基準に以下の文章を加えました。「有効なインフォームド・コンセントを与えることが困難であると考えられる患者」
- 申請者の研究グループで実施された先行の第Ⅱ相試験の成績(説明文書中の記載に二通りある。):
 - ・説明文書:「根治切除率 24%, 生存期間中央値 16 か月」に統一いたしました。
 - ・先進医療実施届出書:奏効率 36%、全生存期間中央値は 16 ヶ月に統一
 - ・試験計画書;奏効率 36%、全生存期間中央値は 16 ヶ月に統一
- ランダム化割付数の割合(同上)

・説明文書:「7. 予想される利益と起こるかもしれない不利益【予想される利益】」内の「この試験は 1/2 の患者さんに(途中省略)一方で、残りの患者さんは、(途中省略)」に修正いたしました。

● 試験実施期間及び予定参加者数

・説明文書:「p7 6 この研究への予定参加人数について」内の予定参加人数を **180名**に修正しました。

・先進医療実施届出書:「8. モニタリング体制及び実施方法」内の「予定 130 名登録終了時点」を **180名**に修正しました。

● 患者費用負担の有無

・説明文書;p11 9. 健康被害が生じた場合の対応と補償について

「本研究は既に市販されているお薬を使用しますので(パクリタキセルは保険適用外)、そのお薬による健康被害の治療も通常の診療と同様に行います。」上記文章は不適切であるため削除しました。

・説明文書;p12 14. 費用負担について

「この研究で使用するパクリタキセルの費用は、保険適用外であり、**先進医療制度に基づいてパクリタキセル投与に関する費用負担が発生します(1 コース 3 週間でおよそ 44,000 円)**。ただし、それ以外で使用する薬の費用や検査の費用は、通常に診療を受ける場合と同じように、健康保険を用いて自己負担分をお支払いいただくこととなります。なお、この研究に参加していただいても、謝礼は発生しません。」と修正いたしました。

● 使用する医薬品等の他者からの提供の有無

・先進医療実施届出書:「12. 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製薬会社からの薬剤の**無償**提供はなく、各施設において COI の評価が行われている。研究代表者は本研究に関する利害の衝突はない。」に修正いたしました。

2. 説明文書に、ランダム化の目的や、試験参加を希望しても試験群に割り当てられる保証が無いことの説明を、より丁寧に記載する。

【回答】説明文書「2. 今回の研究について」に下記文章を追記いたしました。

この試験に参加することに同意していただいた場合、「S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法群」と、「ゲムシタピン+アブラキサン併用療法」のどちらかの治療を受けます。どちらの治療を受けるかは、あらかじめ定められたルールに従って決定します。このような方法を「ランダム化」と言います。ランダム化によりあなたやあなたの担当医師の意図によって影響を受けない方法で治療法が選択されます。この臨床試験では、「S-1+

パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法群」か「ゲムシタビン+アブラキサン併用療法」のどちらかが同じ確率で選択されます。この臨床試験では、上記 2 つのグループの治療効果や副作用を比較することで、標準治療であるゲムシタビン+アブラキサン併用療法よりも S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法が有用であるかどうかを確認します。試験参加を希望しても S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を受けられる保証はありません。

3. 説明文書の治療方法を説明する図(4頁)を実施計画書の図(5頁)と同じに訂正し(逆にスケジュール表は説明文書が正しく実施計画書が誤り)、本文中の「PTX」を実施計画書と同様「パクリタキセル」と表記する。

【回答】ご指摘ありがとうございました。

説明文書の治療方法を説明する図を実施計画書の図と同じに訂正し、実施計画書のスケジュール表を説明文書の図と同じに修正し、本文中の「PTX」を「パクリタキセル」と表記いたしました。

4. 説明文書の患者相談窓口に、病院全体の相談窓口も記載する。

【回答】下記を追記いたしました。

【病院の相談窓口】

関西医科大学附属病院(関西医大病院)

〒573-1191 枚方市新町 2 丁目 3 番 1 号

TEL:[072-804-0101](tel:072-804-0101)(代) FAX:072-804-0131

5. 説明文書の研究実施体制についての記載が整理されていない。本文1行目は参加施設の前に入るべきではないか。また、研究組織、研究代表者及び研究事務局の内線番号が総て同じで良いのか。

【回答】ご指摘ありがとうございました。下記のごとく修正いたしました。

【研究代表者】

関西医科大学附属病院 外科 里井壯平

【研究事務局および責任者】

関西医科大学附属病院 外科 里井壯平

〒573-1191 大阪府枚方市新町 2-3-1

TEL:072-804-0101(内線 56131) FAX:072-804-2578

【研究組織】

膵癌腹膜転移治療研究会 代表 権 雅憲

〒573-1191 大阪府枚方市新町 2-3-1

TEL:072-804-2574 FAX:072-804-2578

この研究は、以下の施設と共同して実施されます。

【参加施設(50音順)】

鹿児島大学病院消化器外科、久留米大学病院外科、帝京大学医学部附属病院外科、東京医科大学病院消化器・小児外科学講座外科、東京大学医学部附属病院消化器内科、東邦大学医療センター大橋病院外科、東北大学病院肝胆膵外科、都立駒込病院 外科、名古屋大学病院消化器外科Ⅱ、日本医科大学附属病院外科、広島大学病院外科、北海道大学病院消化器外科Ⅱ、奈良県立医科大学病院消化器・総合外科、和歌山県立医科大学病院第二外科、愛媛大学外科、自治医科大学外科

以上

詳細にご検討いただき、ご指導賜りましたことに心より厚く御礼申し上げます。今後とも何卒よろしくお願い申し上げます。

里井 壯平

先進医療審査の事前照会事項(上村構成員)に対する回答3

先進医療技術名:膵がん腹膜転移に対する S-1+パクリタキセル経静脈腹腔内投与併用療法

2016年12月7日

所属・氏名:関西医科大学 外科学講座 里井 壯平

1. 東京大学のグループが中心になって進めている「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」に対する本研究の位置付けは何でしょうか。

【回答】

- 研究対象が異なります。本研究の対象者は、画像上切除不能局所進行膵癌に対して、腹腔鏡検査や開腹術で診断した、他臓器転移の無い腹膜転移単独の膵癌患者です。比較的 PS が良好な患者を奏効率の高い当該治療を用いて治療することにより、切除患者が増加して延命効果ならびに根治効果を期待しています。一方で東京大学の試験は、他臓器転移を問わない、腹水患者を許容した腹膜播種患者を対象としており、その延命効果を確認するための試験と聞いております。

2. 先進医療実施届出書様式9号で要件として定めている実施診療科は、「消化器外科または消化器内科または腫瘍内科またはそれに相当する診療科」としたほうが良いのではないのでしょうか。

【回答】

- ご指摘いただいた通りに修正いたしました。

3. 膵癌腹膜転移治療研究会の講習会の内容について、簡単にご説明ください。

【回答】

- 2012年の研究会の設立時より年に一度、腹腔内治療に不慣れな膵臓外科医への安全な手術手技(ポート留置)や治療方法(腹腔内投与)の啓発という目的から、胃癌領域で多数の経験を有する先生方を講師に迎え、講演をしていただき、情報の共有を行ってきました。

4. 除外基準で、「明らかな感染、炎症を有する患者(38℃以上の発熱を認める患者など)」があるが、これはスクリーニング時のことなのか、試験期間中のすべてのことなのか、あるいは、投与直前のことなのでしょうか。
(発熱があっても、回復をまって投与可能なケースもあると思われるので、より明確な記載をお願いします。)

【回答】下記に修正いたしました。

4) 試験登録時に明らかな感染、炎症を有する患者(38.0℃以上の発熱を認める患者など)

5. PTX の用量を選択した合理的根拠は何でしょうか。

【回答】

腹膜転移胃癌に対する一連の第 1-3 相試験で使用された用量と同等です。

6. プロトコル中で、主要仮説をより明確に記載してください。

【回答】P14 2.9 本試験デザイン設定の根拠: 下記文章を追記しました。

経静脈的な標準的化学療法は、腹膜に到達して腹膜転移に治療効果を認める濃度に到達しないとされている。一方で、胃がん腹膜転移に対する S-1+PTX 経静脈・腹腔内併用療法は、長時間にわたり腹水ならびに血中 PTX の有効濃度が維持されていたことが報告されている²⁶⁾⁻²⁷⁾。われわれは本治療法が、腹膜転移膵がん患者の腹膜病変の進展を制御、ならびに腹膜に露出する膵原発巣の縮小効果を通じて、切除率の向上と生存期間の延長をもたらす、という仮説を立てた。

7. 中間解析では、futility 解析を行うのでしょうか。もし行うのであればその基準は何でしょうか。

【回答】

中間解析(試験実施計画書 P59)を下記のごとく新規に追記いたしました。

(1) 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 1 回の中間解析を行う。中間解析は、登録中に登録を続けることが妥当か否かを判断するために行う。中間解析は、全登録症例数 180 例に対して、90 例のイベントが観測された時

点(症例登録が予定通りだった場合、登録開始後 1 年)以降に問い合わせを行う。原則として、中間解析中も登録は停止しない。

(2) 中間解析の実行

試験全体の α エラーを両側 5% 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、層別ログランク検定により評価する。 α 消費関数には、O'Brien & Fleming タイプを用いる。このとき、割付調整因子に偏りが無いときの中間解析における有意水準 α' は 0.00305 である。

中間解析は、データセンター内の本臨床試験の担当ではない統計スタッフがを行い、中間解析レポートを作成する。

中間解析において、試験群の推定生存曲線が対照群よりも上側に布置し、かつ、層別ログランク検定の p 値が、 α 消費関数を調整した有意水準 α' を下回った場合、試験群の優越性が検証できたとして、中間解析レポートを作成する。

対照群の推定生存曲線が試験群よりも上側に布置する場合、無効中止するか否かを判断する。無効中止を判断するための情報として、以下を算出する。

・試験終了時に得られる、全生存期間に対するハザード比に関する予測分布 2 を推定し、以下を計算する。

— ハザード比に関して、最終解析時に優越性が証明される予測確率。

— 最終解析時にハザード比の点推定値が 1.0 を超えて上回る予測確率。

・全生存期間に対するハザード比に関する条件付き検出力 3

— 中間解析後、ハザード比が帰無仮説($H_0:HR=1.00$)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での条件付き検出力。

— 中間解析後、ハザード比が期待ハザード比($H_1:HR=0.567$)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。

8. 同意説明文書に、これが先進医療として実施される記載がありません。適切なレベルで説明をお願いします。

【回答】

- タイトルページのタイトルの前に「先進医療」を追記しました。
- P1 はじめに: 下記文章を追記しました。「当院ではより良い医療を提供するために最新の治療技術を応用しています。これから説明する診療は「先進医療」といい、保険診療費のほかに別途費用が発生いたしますが、腹膜転移臓がんの治療成績を改善する可能性のある治療法です。」
- P12 14 費用負担について: 赤字部分を追記しました。
この研究で使用するパクリタキセルの費用は、保険適用外であり、先進医療制度に

基づいてパクリタキセル投与に関する費用負担が発生します(1コース3週間でおよそ 44,000 円)。ただし、それ以外で使用する薬の費用や検査の費用は、通常に診療を受ける場合と同じように、健康保険を用いて自己負担分をお支払いいただくこととなります。なお、この研究に参加していただいても、謝礼は発生しません。

9. 同意説明文書に記載されている予定参加人数は 130 名ですが、プロトコルの数字と異なります。適切に修正してください。

【回答】

180 名に修正いたしました。

以上

詳細にご検討いただき、ご指導賜りましたことに心より厚く御礼申し上げます。今後とも何卒よろしくお願い申し上げます。

里井 壯平

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答 4

先進医療技術名：膵がん腹膜転移に対する S-1+パクリタキセル経静脈腹腔内投与併用療法

2016年12月07日

所属・氏名：関西医科大学 外科学講座 里井壯平

1. 試験実施計画書の訂正を要すると目される項目がそのまま残っているのが疑問があるが(19頁5.2及び23頁6.1)、結局代諾を要する者は対象者に含まれないという理解で良いか。即ち20歳以上の判断能力を有する者に限定されると考えて良いか。

【回答】ご指摘ありがとうございました。

- P19 5.2 内の「インフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される研究対象者についても、インフォームド・アセントを得るよう努める。」を削除いたしました。
- P23 6.1 内の「また、研究対象者が中学校等の課程を修了している又は16歳以上の未成年者である場合には、本人と代諾者の両者から同意を取得し、インフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される研究対象者についても、インフォームド・アセントを得るよう努める。」を削除いたしました。

2. 先進医療に関する患者負担費用は、1コース3週間44,000円ということだが、試験実施計画書34頁によれば、この治療が反復継続されて行くことになり、治療効果がある限り44,000円ずつ掛かり続けて行くことになるか。また、先進医療実施届出書11頁には19コース819,174円が全額患者負担とされているが、この部分は訂正が入らないとすれば、この金額との整合性はどうか(44,000円×19=836,000円は819,174円とも異なる。)

【回答】ご指摘ありがとうございます。

- 下記のごとく修正いたしました。「先進医療制度に基づいてパクリタキセル投与に関する費用負担が発生します(1コース3週間でおおよそ平均43,114円であり治療終了まで継続)。」
- 説明文書には詳細な費用計算を記載していませんので、おおよその値を記載しておりました。正確な数字に修正いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(柴田構成員)に対する回答5

先進医療技術名：膵がん腹膜転移に対する S-1+パクリタキセル経静脈腹腔内投与併用療法

2016年12月9日

所属・氏名：関西医科大学 外科学講座 里井壯平

1. ロードマップ上、今回の試験の終了後にほぼ同規模の医師主導治験を実施する旨が記されている。しかし、①本試験の結果が positive であったときに同一デザイン・同一内容の治験を再度実施して患者の登録が可能であるのか、②本試験を先進医療としてではなく医師主導治験として実施することが仮に本治療法が真に有用な治療法であった場合に、薬事承認までの期間を短くすることができるのではないか(本試験を先進医療として実施することの必然性の説明が欠けている)、との疑問がある。この点について、申請者の見解を明らかにされたい。

【回答】ご指摘の通りなので、ロードマップを修正いたしました。

2. 症例報告書⑧に増悪確認日だけでなく、最終無増悪生存確認日を入れる必要がある。試験実施計画書 10.2.7 に「増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日(最終無増悪生存確認日)をもって打ち切りとする。」とされているため、上記の情報を記録する必要がある。

【回答】ご指摘ありがとうございます。

「最終無増悪生存確認日」を追記いたしました。

3. 主たる解析や被験者数設定根拠等の記載、及び統計解析計画書の記載について、片側検定で記されている箇所と両側検定で記されているところが混在している。実質的には問題を引き起こさないと考えられる範囲の記載のブレではあると解釈しているが、意図的に書き分けられている訳で無いのならば統一しておくほうが良い。

【回答】

ご指摘の通り統一いたしました(赤字部分)。

- 試験実施計画書 (P57-58)
- 統計解析計画書 (P9)

本試験の主たる解析の目的は、標準治療群である対照群(Gemcitabine+nab-PTX 併用療法)に対し、試験群(S1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法)が、主要評価項目である全生存期間に

において上回るか否かを検証することである。

試験群と対照群において統計学的に有意差が認められ、試験群の生存曲線が対照群の生存曲線を上回った場合、試験治療である S1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法がより有用な治療法であると結論付ける。有意に上回らなかった場合には、標準治療である Gemcitabine+nab-PTX 併用療法が引き続き有用な治療法であると結論付ける。

本試験では、試験群が対照群に劣っている場合にそれが統計学的に有意か否かは関心事ではない(対照群が試験群に比べて統計学的に有意であることを検証し、「標準治療である Gemcitabine+nab-PTX 併用療法が引き続き有用な治療法である」という結論は求めない)。そのため、検定は両側検定で行う。試験全体の有意水準は両側 5%とする。主たる解析の検証に用いる有意水準には、中間解析に伴う多重性の踏まえたものを用いる。主たる仮説の検証以外では、95%信頼区間を用いる。

ご多忙のところ、ご指導いただきましたことに心より感謝申し上げます。

(別紙 2)

第 51 回先進医療技術審査部会からの照会事項に対する回答

先進医療技術名：膵がん腹膜転移に対する S-1+パクリタキセル経静脈腹腔内投
与併用療法

2017 年 1 月 10 日

所属・氏名：関西医科大学 外科学講座 里井壯平

1. 説明文書に以下の問題点があり、修正を要する。
- 全体に記載ぶりが一般人には難解で分かり易いとは言えないが、特に「2. 今回の研究について」の中で
 - ・「第Ⅱ相試験」「生存期間中央値」「がんの縮小率」「根治切除率」については説明を要する。
 - ・「本治療法が従来の標準的な治療法に優れているかどうか」は「本治療法が従来の標準的な治療法より優れているかどうか」とするのが適切
 - ・「S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法群」か「ゲムシタビン+アブラキサン併用療法」のどちらかが同じ確率で選択されます。」については、「同じ確率」だけでは分かりにくいので、その後に（50%）を付記する方が良い。
 - ・「この研究で使用するお薬は、パクリタキセルについては厚生労働省の許可を受けて販売されていますが、この研究の対象となる病気に対しての使用（この研究で使用する投与量）は認められておりません。」とされている部分は分かりにくいので、例えば「この研究で使用するお薬は、パクリタキセルについては厚生労働省の許可を受けて販売されていますが、肺がんや乳がんなどへの使用に限定され、この研究の対象となる病気に対しての使用やこの研究で使用する投与量は認められておりません。」とした方が良いのではないかと。
 - 試験予定期間について、「倫理審査委員会承認後から2019年3月」としているが、先進医療実施届出書には「予定試験期間：4.5年（登録予定期間：3年間、追跡予定期間：1.5年間）」、また試験実施計画書には「試験期間：4.5年（倫理委員会承認後～4.5年）、登録期間：3年（倫理委員会承認後～3年）、追跡期間：登録終了後1.5年」と、まちまちな記載がなされ、倫理審査委員会承認日が平成28年6月9日であることとの整合性も取れていない。
 - 治療群について、21日毎の試験薬の投与期間（試験実施計画書7.4.5）に関する説明が無い。
 - 試験終了後の対応について記載が無い。
 - 先進医療に関する患者負担費用について、正確な額を出す場合は「およそ平均」は不要
 - 病院の相談窓口について、名称が無く代表番号の記載があるのみでは連絡しにくい。

○全体に誤字等の訂正を要する。

- ・ 「3. この研究の目的」の「第2相試験」は「第Ⅱ相試験」に
- ・ 「4. この研究の方法」の「この研究への参加していただく」は「この研究に参加していただく」に
- ・ 「有害（ゆうがい）事象（じしょう）」のみに繰返し「かな」を付す必要はない。
- ・ 「(2) この研究の方法」の「がんが大きくなる、副作用が強い、患者さんの申し出により治療は中止や終了となります。」は「がんが大きくなった場合、副作用が強い場合や患者さんの申出によって・・・」に直し、説明図が3頁と4頁にまたがっているのは不適切なので全体を同一ページに表示する。
- ・ 「(3) スケジュール」の「S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法 スケジュール表」の文字が小さいので、「ゲムシタピン+アブラキサン併用療法 スケジュール表」と同サイズに直し、頭に同じ「・」を付ける。
- ・ 「(1) 腹腔鏡検査の合併症」の「移行率は1.3%で、うち4名(0.6%)が、」は「移行率は1.3%(9名)で、うち4名が、」に
- ・ 「17. 研究に関する情報公開について」の「ネットワーク研究センター 臨床試験登録システム」の文字間隔を前後と同じに
- ・ 本説明文書は作成日を2016年1月29日とする第1版と表記されているが、今回の指摘によって内容が訂正されたため、第2版になるのではないか。
- ・ 実施計画書 p. 38-39 および同意説明文書 p. 5-6 に示されるスケジュール表において一部の矢印や説明文が枠内からはみ出しており、修正が必要である。

上記指摘事項以外の文章や図表についても十分再確認を行うこと。

【回答】ご指摘ありがとうございました。ご指摘部分は下記のごとく修正いたしました。なお文書全体にわたり、再度平易な文章を心がけて修正いたしましたので、お手数ですが再度ご指摘いただけますと幸いです。

○ 説明文書全体の記載方法をわかりやすいように変更いたしました。

1. 「第Ⅱ相試験」「生存期間中央値」「がんの縮小率」「根治切除率」についてはさらに説明を付記しました。
2. 「本治療法が従来の標準的な治療法に優れているかどうか」は「本治療法が従来の標準的な治療法より優れているかどうか」に修正しました。
3. 4. (2)「どちらかが同じ確率で選択されます。」については、「どちらの治療を受けるかは、「ランダム」に(五分五分の確率で)決まります。」に修正しました。
4. 「この試験で使用するパクリタキセルは、厚生労働省の許可を受けて販売さ

れていますが、肺がんや乳がんなどへの使用に限定され、この試験の対象となる病気に対しての使用やこの試験で使用する投与量は認められておりません。」に修正しました。

- 試験予定期間を「倫理審査委員会承認後から4年半」に修正しました。
 - 試験実施計画書 7.4.5 に試験薬の治療期間を下記のごとく追記いたしました。“試験薬の投与(S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法では21日ごと、Gemcitabine+nab PTX 併用療法では28日ごと)”
 - 試験終了後の対応について下記文章を追記いたしました。
- #### 4. この研究の方法

(4)研究終了後の対応

この研究で行う治療が終了した後の治療については、終了時の身体の状態に合わせ、そのときに最良と考えられる方法をご提案いたします。詳しくは担当医師におたずねください。

- 先進医療に関する患者負担費用について、「およそ平均」は削除しました。
- 病院の相談窓口について、下記を追記いたしました。

患者相談窓口

場所：2階 サービスカウンター

電話：072-804-0101(内線 3042)

①平日 9:00～16:00

②土曜日 9:00～11:30

※但し、①②とも休診日は除きます。

がん相談支援窓口

場所：1階 入院センター横

電話：072-804-2985

平日 10:00～16:00(予約制)

※但し休診日は除きます。

- 全体に誤字等の訂正を行いました。
 - ・ 「3. この研究の目的」の「第2相試験」は「第Ⅱ相試験」に修正しました。
 - ・ 「4. この研究の方法」の「この研究への参加していただく」は「この研究に参加していただく」に修正いたしました。
 - ・ 「有害事象」の「かな」を削除しました。
 - ・ 「(2) この研究の方法」の「がんが大きくなる、副作用が強い、患者さんの申し出により治療は中止や終了となります。」は5. この試験予定参加期間に移動し、「がんが大きくなった場合、副作用が強い場合、患者さんの申し出によって治療は中止や終了となります。」に修正し、説明図全

体を同一ページに表示しました。

- ・ 「(3) スケジュール」の「S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法 スケジュール表」の文字を、「ゲムシタビン+アブラキサン併用療法 スケジュール表」と同サイズに直し、頭に同じ「・」を付けました。
- ・ 「(1) 腹腔鏡検査の合併症」の「移行率は1.3%で、うち4名(0.6%)が、」は「移行率は1.3%(9名)で、うち4名が、」に修正しました。
- ・ 「17. 研究に関する情報公開について」の「ネットワーク研究センター 臨床試験登録システム」の文字間隔を前後と同じにしました。
- ・ 本説明文書を第2版に修正いたしました。
- ・ 実施計画書 p. 38-39 および同意説明文書 p. 5-6 に示されるスケジュール表において一部の矢印や説明文を枠内に収めました。

2. 同意書に代諾者署名欄があるが、本臨床試験について代諾の必要な被験者は無く、同欄は不要であり修正を要する。

【回答】ご指摘ありがとうございました。
同欄を削除いたしました。

3. 健康被害に対する補償は無いことは止むを得ないと考えるが、患者相談等の対応はあってもよいと考えるが如何か。

【回答】ご指摘ありがとうございました。
患者相談の案内に関しまして下記のごとく追記いたしました。

9. 健康被害が生じた場合の対応と補償について

健康被害が生じた場合には、研究担当医師、院内患者相談窓口、がん相談支援窓口におきまして、相談などの対応をさせていただきます。

患者相談窓口

場所：2階 サービスカウンター

電話：072-804-0101(内線 3042)

① 平日 9:00～16:00

② 土曜日 9:00～11:30

※但し、①②とも休診日は除きます。

がん相談支援窓口

場所：1階入院センター横
電話：072-804-2985
平日 10:00～16:00(予約制)
※但し休診日は除きます。

4. 実施計画書 p. 60「12.4 予定研究対象者数と設定根拠」にある
対照群の治療成績の根拠としてあげられている臨床試験の対象集団は、本試験
の対象集団と異なるため、当該臨床試験の成績を本試験に外挿できないように
思われるが、この点についての説明を要する。

【回答】ご指摘ありがとうございました。

いままで、本試験の対照群の治療成績を示した論文はほとんどなく、単施設
で数十例の散発的な報告であり、GEM+nab-PTX 療法に関する報告ではあり
ません。その成績では生存期間中央値が 6-9 か月とされており、今回対照
群の症例設定とした MPACT 試験の中央値 8.5 か月とほぼ同等と考えられま
す。GEM+nab-PTX を使用した腹膜転移膵がんの治療成績は報告されていま
せん。遠隔転移膵がんにおける腹膜転移膵がんの治療成績は、遠隔転移の最
大多數を占める肝転移や肺転移の治療成績より劣ると考えられており、
MPACT 試験の 8.5 か月という治療成績を外挿することは可能と考えておりま
す。

5. 届出書様式 9 号、協力医療機関の要件のうち当直の要件として「外科」当
直を要するとあるが、本技術に必要と考えられる要件としては少し厳しいので
「外科または消化器内科」としてはどうか。

【回答】ご指摘ありがとうございました。

外科または消化器内科とさせていただきます。

以上

先進医療会議構成員（藤原構成員）からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名：膵癌腹膜転移に対する S-1+パクリタキセル経静脈腹腔内投与併用療法

平成 29 年 3 月 3 日

所属・氏名：里井 壯平

1. 後発品メーカーも含め、腹腔内投与の薬事承認取得の意志を示している企業はあるのでしょうか？ご教示下さい。

【回答】

お問い合わせありがとうございます。

いままでにパクリタキセル販売元（ジェネリック含む）すべてに打診いたしましたが、薬事承認取得の意志表明はいただけませんでした。それゆえ、臨床試験に関する費用負担も競争的資金に頼らざるを得ないのが現状でございます。

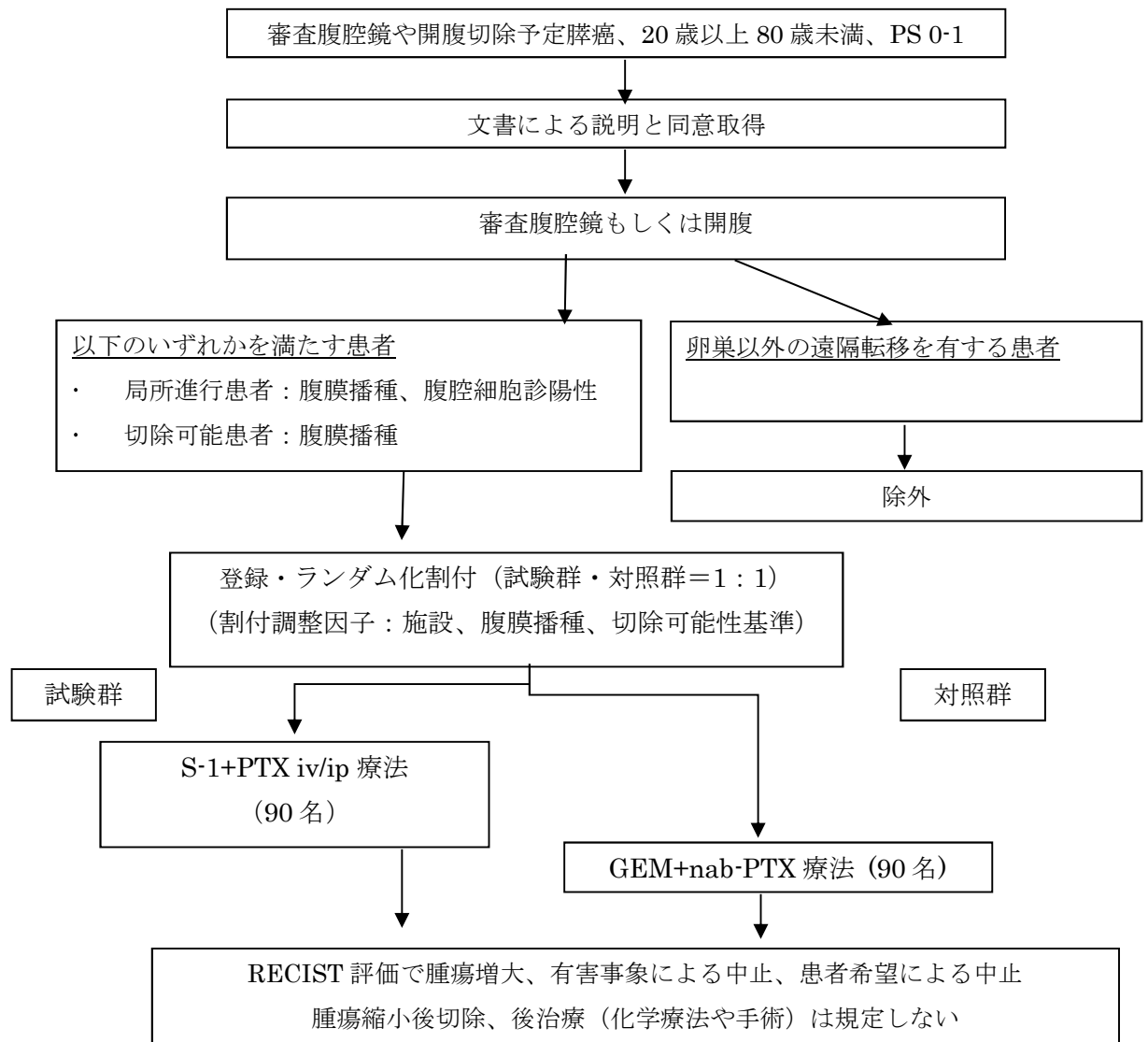
何卒よろしくお願い申し上げます。

以上

課題名：腹膜転移膵癌に対する新規治療戦略の開発（S-1+パクリタキセル経静脈腹腔内投与併用療法）

流れ図：切除不能腹膜転移膵癌に対する、標準治療としての Gemcitabine+nab PTX を対照群（90名）として、S-1+PTX 経静脈・腹腔内投与併用療法を治療群（90名）とした無作為化比較検証試験

- 主要評価項目：全生存期間
- 副次評価項目：奏効率（RR）（腹水・腹腔洗浄細胞診で評価）、症状緩和効果（腹水消失率、腸閉塞出現率）、切除率、治療薬用量強度、無増悪生存期（PFS）、治療群の腹腔洗浄細胞診陰性化率、腫瘍マーカー減少率



● 試験群：S-1+PTX 経静脈・腹腔内投与併用療法

治療開始後 21 日間を 1 コースとし、S-1 は $80\text{mg}/\text{m}^2$ を 14 日間内服、7 日間休薬。パクリタキセルは第 1, 8 日目に $50\text{mg}/\text{m}^2$ を経静脈投与、 $20\text{mg}/\text{m}^2$ を腹腔内投与。1 週間休薬後コースを繰り返す。プロトコルを遵守して、治療を継続する。

● 対照群：Gemcitabine + nab-PTX

治療開始後 28 日間を 1 コースとし、Gemcitabine は $1,000\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$ ならびに nab-PTX は $125\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$ を第 1, 8, 15 日目に投与して 1 週間休薬後、コースを繰り返す。

(1) 切除不能腹膜転移膵癌に対する、標準治療としての Gemcitabine+nab PTX を対照群 (90 名) として、S-1+PTX 経静脈・腹腔内併用療法を治療群 (90 名) とした多施設共同無作為化比較検証試験

研究代表者施設における当該臨床試験の倫理委員会での審査承認後、分担研究者ならびに協力施設における施設内倫理委員会もしくは臨床試験審査委員会での審査を受け、承認後に膵癌腹膜転移治療研究会所属の分担ならびに協力研究 13 施設 (今後施設数増加の予定) で試験治療を予定している。本研究に関する情報提供は代表、分担、協力研究施設のホームページ、患者会、研究会などで行う。本試験の参加施設は、本邦の地域別 (北海道、東北、東京、中部、関西、中四国・九州) に分散するよう分担研究者を配置し、定期的なプロトコル会議や電子メールで情報共有を行い、地域での啓発活動を通じて患者集積を行う。分担研究者の施設では、すでに当該治療を施行しており、施設、設備、治療経験について十分に整っている。

切除不能局所進行膵癌で審査腹腔鏡検査により、他に遠隔転移のない腹膜転移 (腹腔洗浄細胞診もしくは腹膜播種) が診断、もしくは切除可能膵癌で開腹術により腹膜播種が診断された初回治療患者を対象とする (病理診断必須)。手術時に腹壁ポートを留置して、PTX 腹腔内投与ルートを作成する。

薬事承認申請までのロードマップ (迅速化スキーム)

試験薬または試験機器：パクリタキセル注
先進医療での適応疾患：膵癌腹膜転移

臨床研究

- ・ 試験名：膵癌腹膜転移に対するS-1+パクリタキセル経静脈腹腔内併用療法
- ・ 試験デザイン：単群探索相試験
- ・ 期間：2013/12月～2016年1月
- ・ 被験者数：33名
- ・ 結果の概要：奏効率36%、疾患制御率81%、腹腔洗浄細胞診陰転化率55%であり、全生存期間中央値は16ヶ月であった。Conversion surgeryを8例(24%)に施行し、その全生存期間中央値は26ヶ月であった(Ann Surg in press)

先進医療

- ・ 試験名：腹膜転移を有する膵癌に対するS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内投与併用療法の多施設共同臨床試験
- ・ 試験デザイン：
2群ランダム化検証試験
- ・ 期間：2017/4～2021/10
- ・ 被験者数：標準治療としてのgemcitabine+nab-PTX 90名、S-1+パクリタキセル経静脈腹腔内併用療法90名
- ・ 主要評価項目：全生存期間
- ・ 副次評価項目：抗腫瘍効果、症状緩和効果、安全性、全生存期間、無増悪生存期間、腹腔洗浄細胞診陰性化率

学会
要望

未承認薬・適応外薬検討会議

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(無)

当該先進医療における

選択基準：初回治療

膵癌腹膜転移除外基準：他臓器転移を有する

予想される有害事象：血液・非血液毒性、脱毛、神経障害など

申請に至らなければ

新しい試験デザインの先進医療
または治験の追加を検討

【別添1】「肺癌腹膜転移に対するS-1+パクリタキセル経静脈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

- ・ 関西医科大学附属病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ 鹿児島大学病院
- ・ 久留米大学病院
- ・ 帝京大学医学部附属病院
- ・ 東京医科大学病院
- ・ 東京大学医学部附属病院
- ・ 東邦大学医療センター大橋病院
- ・ 東北大学病院
- ・ 都立駒込病院
- ・ 日本医科大学附属病院
- ・ 広島大学病院
- ・ 北海道大学病院
- ・ 名古屋大学大学院
- ・ 愛媛大学外科
- ・ 奈良県立医科大学外科
- ・ 和歌山県立医科大学

【別添 2】「膵癌腹膜転移に対する S-1+パクリタキセル経静脈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：初回治療予定の他臓器に遠隔転移のない腹膜転移を伴う膵癌

効能・効果：腹膜転移膵癌において、従来の経口ならびに経静脈性抗癌剤では、薬剤が腹膜に到達ならびに滞留困難であり、腹水、食欲低下、腹痛などの症状を有し、効果的な治療法は皆無であった。多施設共同第 II 相試験（33 名対象）では、奏効率 36%、疾患制御率 81%、腹腔洗浄細胞診陰転化率 55%であり、全生存期間中央値は 15.6 ヶ月であった。Conversion surgery を 8 例（24%）に施行し、その全生存期間中央値は 26 ヶ月で、非切除例の 14 ヶ月に比較して有意に良好であった（Ann Surg 2016 in press.）。当該治療は腹膜転移制御による治療期間延長をもたらし、奏効率の改善ならびに切除による根治が期待される。

【別添3】「膵癌腹膜転移に対するS-1+パクリタキセル経静脈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

適格基準

以下の適格基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

- 1) 組織ならびに細胞学的に浸潤性膵管癌と診断される、もしくは審査腹腔鏡検査や開腹手術にて腹膜転移（腹膜播種や腹水洗浄細胞診もしくは洗浄細胞診陽性）が診断される
- 2) 前化学療法を受けていない、もしくは期間が2ヶ月未満であり、治療開始後に明らかな腫瘍の進行や重篤な有害事象を認めていない
- 3) PS(ECOG分類)が0~1の患者
- 4) 主要臓器（骨髄・肝・腎・肺等）の機能が保持されている患者（登録前14日以内）
 - ① 白血球数：3,500/mm³以上、12,000/mm³未満
 - ② 好中球数：2,000/mm³以上
 - ③ 血色素量：8.0g/dl以上
 - ④ 血小板数：100,000/mm³以上
 - ⑤ 総ビリルビン：2.0 mg/dL以下※
※閉塞性黄疸に対する減黄術を受けている患者は3.0 mg/dL以下とする。
 - ⑥ ASTおよびALT値：150 U/L以下
 - ⑦ クレアチニン：1.2mg/dl以下
 - ⑧ クレアチニンクリアランス：50mL/min以上
(Cockcroft-Gault式*による推定も可とする)
*: 男性 Ccr = 体重×(140-年齢)/(72×クレアチニン)
女性 Ccr = 体重×(140-年齢)/(72×クレアチニン)×0.85
- 5) 経口摂取が可能な患者
- 6) 本試験の被験者となることを本人より文書にて同意が得られている患者
- 7) 20歳以上80歳未満の成年者で本試験の同意を得るのに十分な判断力がある

除外基準

以下のうち、ひとつでも該当する患者は除外する。

- 1) 卵巣以外の遠隔（所属リンパ節以外のリンパ節、肝、肺、胸膜、脳、髄膜、骨など）転移患者
- 2) 原発巣が切除可能である、腹水や洗浄細胞診陽性患者
- 3) S-1またはパクリタキセルの投与禁忌患者（最新の添付文書参照）
- 4) 明らかな感染、炎症を有する患者（38.0℃以上の発熱を認める患者など）
- 5) 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患者
- 6) 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、腎不全、肝硬変など）を有する患者
- 7) 多量の（症状緩和のためのドレナージを必要とする）腹水貯留患者
- 8) 繰り返し輸血を要する消化管新鮮出血を認める患者
- 9) 下痢（1日4回以上または水様便）のある患者
- 10) 抗精神薬で治療中または治療を要すると思われる精神障害を有する患者で説明の内容が理解できない患者
- 11) 登録時に同時活動性の重複癌を有する患者
- 12) 妊婦または授乳婦および妊娠の可能性（意思）のある女性
- 13) その他、試験責任（分担）医師が本試験の対象として不適切と判断した患者
- 14) フルシトシン、フェニトイン、ワルファリンを使用している患者
- 15) S-1またはパクリタキセルにアレルギーのある患者

【別添 4】「膵癌腹膜転移に対する S-1+パクリタキセル経静脈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

有効性評価

- Primary endpoint（主要評価項目）：全生存期間 (Overall survival; OS)
登録日を起算日として、あらゆる原因による死亡日までの期間とする。
- Secondary endpoint（副次評価項目）：
 - ✓ 奏効率；測定可能病変を有する適格例のうち、最良総合効果が CR または PR のいずれかである研究対象者の割合を奏効割合とする。
 - ✓ 腹水・腹腔洗浄細胞診陰転化率；治療開始後 8 週間ごとに腹腔洗浄細胞診を行い、Papanicolou/May-Giemsa 染色を行い判定する。治療開始前に陽性であった研究対象者数を母集団として、治療経過中に陰転化した研究対象者数で除した割合を算定する。
 - ✓ 症状緩和効果（腹水消失率、腸閉塞出現率を含む）；治療開始後 8 週毎に QOL 調査票 (EQ-5D, EORTC-C30) を用いたアンケート調査（資料 1）を行い、症状緩和効果を数値化して評価する。治療経過期間中に 8 週間ごとに撮影する CT 検査で腹水貯留の有無を確認し、腹水出現曲線を作成して評価する。臨床的に腸閉塞と診断した研究対象者を報告し、治療対象研究対象者を母集団として腸閉塞出現率を算定する。
 - ✓ 切除率；治療経過中に切除を施行した研究対象者を除した割合を算定する。組織学的根治切除 (R0) ならびに肉眼的根治切除 (R1) を層別化して算定する。
 - ✓ 治療薬用量強度；当該治療の dose intensity は、使用薬剤各々について、体表面積から算出した予定投与量を 100%として算出する。算出した各々の薬剤の dose intensity を平均した値を dose intensity とする。
 - ✓ 無増悪生存期(PFS)；登録日を起算日として、増悪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とする。
 - ✓ 腫瘍マーカー減少率；切除後腫瘍マーカー正常化率を CA19-9 (もしくは DUPAN-2) の値から算出する。
化学療法による減少率 (両群) = (登録前値 - 治療期間中最低値) / 登録前値
 - ✓ 化学療法による正常化率 (両群)

安全性評価

- ✓ 対象；本試験に登録され、治療を開始し、プロトコール治療の一部または全部が施行された研究対象者とする。

有害事象；有害事象発生割合を割付群毎に算出する。各有害事象の発生頻度についても、割付群毎に算出する。このとき、Grade3-4 の有害事象発生率、Grade4 の有害事象発生率を推定する。

【別添5】「膵癌腹膜転移に対するS-1+パクリタキセル経静脈腹腔内投与併用療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

- 予定試験期間：4.5年（登録予定期間：3年間、追跡予定期間：1.5年間）
- 予定症例数：180例（治療群90例、対照群90例）
- 既に実績のある症例数：33名

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69歳 性別 男・女	腹膜転移性膵癌	(自)2013年11月8日 (至)2013年12月4日	生存	2013/3/6 治療開始 2013/7/3 腫瘍部分奏効、腹腔洗淨細胞診陰性 2013/11/13 根治切除
整理番号2 年齢75歳 性別 男・女		(自)2014年4月14日 (至)2014年4月23日		生存
整理番号3 年齢50歳 性別 男・女	腹膜転移性膵癌	(自)2014年9月1日 (至)2014年9月16日	生存	2013/9/11 治療開始 2014/1/15 腫瘍部分奏効、腹腔洗淨細胞診陰性 2014/9/2 根治切除

他26例、部分奏功9例、腹腔洗淨細胞診陰転化16例、根治切除5例

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 年齢76歳 性別 男・女	腹膜転移性膵癌	(自)2012年12月12日 (至)2013年3月10日	死亡	2012/12/19 治療開始 G3/G4の血液・非血液毒性あり、3回投与で治療中止 2013/3/10 病勢悪化のため死亡転帰となる
整理番号2 年齢63歳 性別 男・女		(自)2013年10月20日 (至)2013年10月22日		死亡
整理番号3 年齢72歳 性別 男・女	腹膜転移性膵癌	(自)2014年6月25日 (至)2014年6月30日	軽快するも原病死	2014/6/25 治療開始 同日アナフィラキシーショックとなり治療中止し、標準治療を行うも2015/8/26に原病死となる

他1例 Grade3の非血液毒性で1コース未満の治療継続

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠:

対照群である遠隔転移を有する肺癌患者の生存期間中央値(MST)を 9.0 ヶ月、プロトコール治療の MST を 14 ヶ月と想定したもとの、指数分布を想定するときハザード比は 0.643 になる。このとき、登録期間 3 年、観察期間 1.5 年と設定したもとの、有意水準 $\alpha=0.025$ のもとの両側検定を行うとき、検出力が $1-\beta=0.8$ 以上となる必要最小例数は、1:1 の割付を行う場合、対照群 85 名、試験群 85 名である。そのため、目標症例数は不適格例や除外例を考慮して各 90 名で合計 180 名とする。

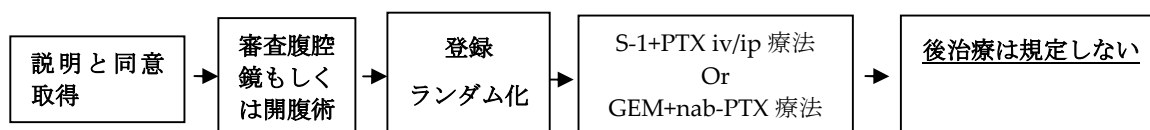
【別添6】「膵癌腹膜転移に対するS-1+パクリタキセル経静脈腹腔内投与併用療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

「腹膜転移を有する膵癌に対するS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内投与併用療法の第3相多施設共同臨床試験」

審査腹腔鏡検査もしくは開腹術（バイパス術など）にて腹膜転移を有する膵癌に対するS-1+パクリタキセル(Paclitaxel; PTX)経静脈・腹腔内投与併用療法の有用性を、標準療法であるGemcitabine+nab PTXを対照として、ランダム化比較試験で検証する。

審査腹腔鏡や開腹術で腹膜転移有する膵癌と診断され、適格基準を満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない研究対象者を登録適格例とする。登録適格例に対し文書による説明と同意の取得を行い、登録を行った後に、プロトコール治療を開始する。



データセンターでの中央登録方式により、ランダム割付を行う。以下の割り付け調整因子を用いた最小化法により、研究対象者の治療を試験群：対照群＝1：1の比で動的割付する。

【割り付け調整因子】

- ① 施設
- ② 腹膜播種病変の有無
- ③ 原発巣の切除可能性分類 (NCCN guideline): 切除可能型、切除境界型

● 試験群：S-1+PTX 経静脈・腹腔内投与併用療法

診断時に腹壁ポートを留置して、PTX 腹腔内投与ルートを作成する。治療開始後 21 日間を 1 コースとし、S-1 は 80mg/m² を 14 日間内服、7 日間休薬。パクリタキセルは第 1, 8 日目に 50mg/m² を経静脈投与、20mg/m² を腹腔内投与。1 週間休薬後コースを繰り返す。

● 対照群：Gemcitabine+nab-PTX 併用療法

28 日を 1 コースとして、Nab-PTX を 125mg/m²、GEM を 1000mg/m² をそれぞれ day1,8,15 に 3 週間連続投与し、4 週目は休薬する。

【別添7】「膵癌腹膜転移に対する S-1+パクリタキセル経静脈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： 先進医療名：膵癌腹膜転移に対する S-1+パクリタキセル経静脈腹腔内投与併用療法 適応症：初回治療予定の他臓器に遠隔転移のない腹膜転移を伴う膵癌	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> (要) (消化器外科または消化器内科または腫瘍内科) ・不要
資格	<input checked="" type="radio"/> (要) (消化器外科学会専門医または消化器病学会専門医または日本臨床腫瘍学会がん薬物療法専門医) ・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="radio"/> (要) (10) 年以上 ・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上 ・ <input checked="" type="radio"/> (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 ・ <input checked="" type="radio"/> (不要) [それに加え、助手又は術者として () 例以上 ・ <input checked="" type="radio"/> (不要)]
その他 (上記以外の要件)	膵癌腹膜転移治療研究会会員 (講習会参加必要) 化学療法治療歴が 1 年以上必要
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> (要) (消化器外科または消化器内科または腫瘍内科) ・不要
実施診療科の医師数 注 2)	<input checked="" type="radio"/> (要) ・不要 具体的内容：常勤医師 3 名以上
他診療科の医師数 注 2)	<input checked="" type="radio"/> (要) ・不要 具体的内容：麻酔科医師が 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)	<input checked="" type="radio"/> (要) (薬剤師) ・不要
病床数	<input checked="" type="radio"/> (要) (200 床以上) ・不要
看護配置	<input checked="" type="radio"/> (要) (11 対 1 看護以上) ・不要
当直体制	<input checked="" type="radio"/> (要) (外科または消化器内科 1 名以上) ・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="radio"/> (要) ・不要
院内検査 (24 時間実施体制)	<input checked="" type="radio"/> (要) ・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="radio"/> (不要) 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="radio"/> (要) ・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：少なくとも 2 月に 1 回かつ必要事開催
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="radio"/> (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 <input checked="" type="radio"/> (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）・ <u>不要</u>
その他（上記以外の要件）	特になし

- 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。