

○腹腔内パクリタキセルあるいはドセタキセル投与を用いた先進医療Bの一覧表(適応症が胃がんのもの)

第84回先進医療技術審査部会
平成31年4月17日

机上配布資料

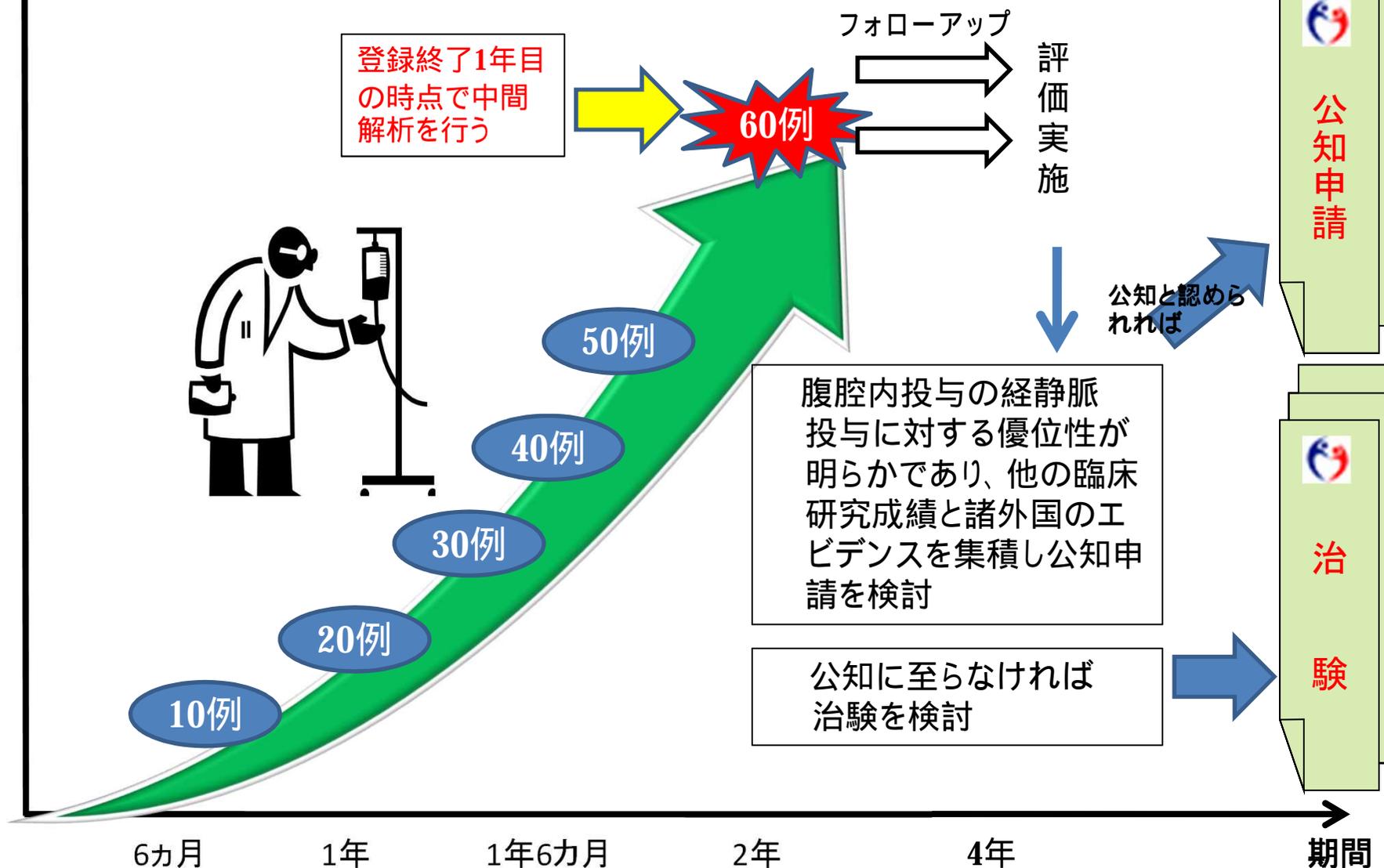
先進医療B 実施計画等評価表(番号B091)別添

	告示番号(24改訂)	告示番号(26改訂)	告示番号(28改訂)	告示番号(現在、告示中)	先進医療名	適応症	医薬品・医療機器情報	申請医療機関	告示日	告示削除日	総括報告書の提出
① P.1~	18	5	1	-	パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びにS-1内服併用療法 ※上段:探索試験、下段:検証試験	腹膜播種又は進行性胃がん(腹水細胞診又は腹腔洗浄細胞診により遊離がん細胞を認めるものに限る。)	・パクリタキセル(パクリタキセル注「NK」) 日本化薬株式会社 ・パクリタキセル注射液「サワイ」 沢井製薬株式会社	東京大学医学部附属病院	H21.12.1	H30.2.1	未
				・パクリタキセル(パクリタキセル注「NK」) 日本化薬株式会社 ・パクリタキセル注射液「サワイ」 沢井製薬株式会社			東京大学医学部附属病院	済			
② P.10	24	11	-	-	パクリタキセル腹腔内反復投与療法	胃切除後の進行性胃がん(腹膜に転移しているもの、腹腔洗浄細胞診が陽性であるもの又はステージII若しくはIIIであって肉眼型分類が3型(長径が八センチメートル以上のものに限る。)若しくは4型であるものに限る。)	・パクリタキセル(タキソール注射液) プリストル・マイヤーズ株式会社	名古屋大学医学部附属病院	H22.7.1	H27.4.1	未
③ P.11~	-	42	27	-	S-1内服投与、オキサリプラチン静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法	腹膜播種を伴う初発の胃がん	・エルプラット点滴静注液 株式会社ヤクルト ・パクリタキセル注「NK」 日本化薬株式会社 ・パクリタキセル注射液「サワイ」 沢井製薬株式会社	東京大学医学部附属病院	H26.5.1	H29.5.1	済
④ P.18~	-	47	32	21	術前のTS-1内服投与、パクリタキセル静脈内及び腹腔内投与並びに術後のパクリタキセル静脈内及び腹腔内投与の併用療法	根治切除が可能な漿膜浸潤を伴う胃がん(洗浄細胞診により、がん細胞の存在が認められないものに限る。)	・パクリタキセル注「NK」 日本化薬株式会社 ・パクリタキセル注射液「サワイ」 沢井製薬株式会社	近畿大学医学部附属病院	H26.8.1	継続中 (H31.1終了予定)	-
⑤ P.31~	-	59	43	-	カペシタビン内服投与、シスプラチン静脈内投与及びドセタキセル腹腔内投与の併用療法	腹膜播種を伴う初発の胃がん	・タキソール点滴静注用20mg/0.5mL ・ワンタキソール点滴静注20mg/1mL サノフィ株式会社	東京大学医学部附属病院	H27.4.1	H29.6.1	済
⑥ P.48~	-	68	52	37	mFOLFOX6及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法	胃がん(腺がん及び腹膜播種であると確認されたものであって、抗悪性腫瘍剤の経口投与では治療が困難なものに限る。)	・5-FU注(フルオロウラシル)協和発酵キリン ・レボホリナート点滴静注用「ヤクルト」ヤクルト ・エルプラット点滴静注液(オキサリプラチン) ヤクルト ・タキソール(パクリタキセル)プリストル・マイヤーズ ・パクリタキセル注「NK」日本化薬 ・パクリタキセル注射液「サワイ」沢井製薬	東京大学医学部附属病院	H28.1.1	継続中 (H30.12終了予定)	済
⑦ P.56~	-	-	74	55	S-1内服投与、シスプラチン静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法	腹膜播種を伴う初発の胃がん	・タキソール注射液 プリストル・マイヤーズ ・パクリタキセル注「NK」日本化薬株式会社 ・パクリタキセル注射液「サワイ」沢井製薬他	名古屋大学医学部附属病院	H29.4.1	継続中	-

パクリタキセル腹腔内投与における薬事承認に向けたロードマップ

症例

安全性と有効性を確認し、試験期間である2年間で予定症例数60症例を実施し評価の後に、薬事承認を試みる。



第43回先進医療専門家会議(H21.11.11)

第3項先進医療(高度医療)に係る新規技術の科学的評価等について

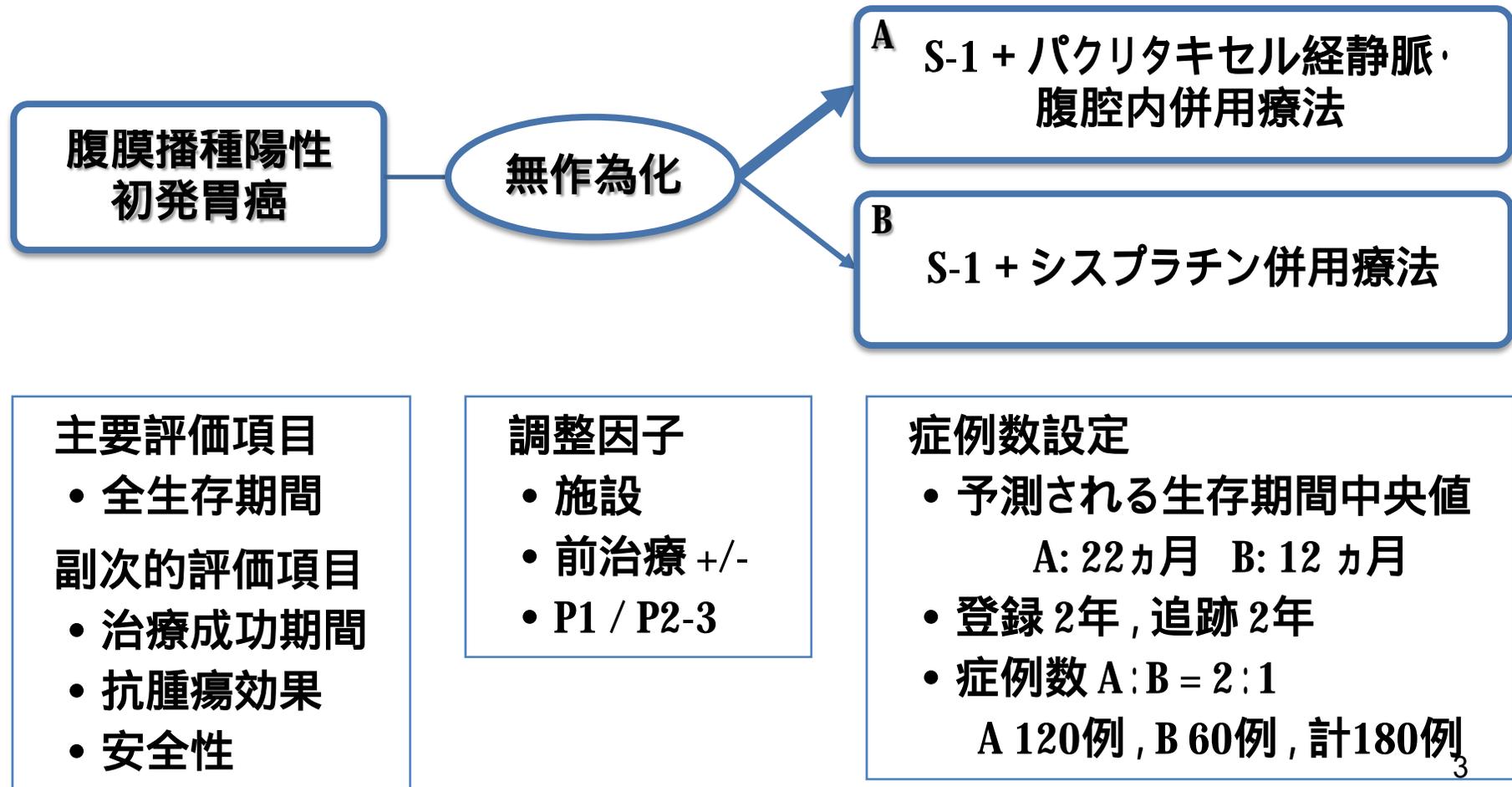
(先-3 参考)抜粋

【胃癌腹膜播種に対するパクリタキセル腹腔内投与】申請書新旧対照表

修正項目	修正前	修正後
様式第2号1. 申請医療機関	(実施者) 5名を記載。	申請者より以下の記載への変更希望有り。 (実施者) 1名を追加し、全6名を記載。
様式第3号3. 4. の修正	特に高度医療評価会議で指摘事項は特に無かった。	申請者より以下の記載への変更希望有り。 記載内容の趣旨は変更されていないが、文面が修正された。
様式第3号6. 治療計画	腹腔内パクリタキセル投与に併用する全身化学療法として、S1内服+パクリタキセル静脈投与とパクリタキセル及びシスプラチンの静脈投与とが提出されていた。	全身化学療法として、TS1内服+パクリタキセル静脈投与との併用療法に限定された。
様式第3号7. 有効性及び安全性の評価、7-2. 予定の試験期間及び症例数	試験計画について、対象とする症例群に、予後の大きく異なる群が混在している。	対象患者について、予後の分かれる下記2群に分けてそれぞれに対して検討する計画に修正された。 (評価項目については変更無し) 1)肉眼的な腹膜播種を伴う症例(P1) 2)肉眼的な腹膜播種がなく腹水(または腹腔洗浄)細胞診が陽性の症例(P0CY1)
様式第3号7.	腹膜播種陽性群(P1群)と腹水細胞診陽性群(P0CY1群)の2群で試験を実施しているが、いずれも1年生存率のみ評価対象としていること。 主要評価項目は1年全生存率、副次的評価項目は癌性腹水に対する効果(CTによる腹水量の評価、ポートを用いた腹水細胞診)、奏効率(RECIST)および安全性とする。 評価は、肉眼的腹膜播種を伴う症例(P1)と、肉眼的腹膜播種がなく腹水(または腹腔洗浄)細胞診が陽性の症例(P0CY1)に分けて行う。 【有効性の評価】 生存期間は治療開始日より死亡確認日までの期間とし、Kaplan-Meier法により1年、2年時点での生存率、および、生存期間の中央値を算出する。	有効性評価項目が下記のごとく修正された。 主要評価項目: 1年全生存率 副次的評価項目: P1症例 癌性腹水に対する効果、奏効率、安全性 P0CY1症例 3年全生存率、癌性腹水に対する効果、奏効率、安全性 【有効性の評価】 生存期間は治療開始日より死亡確認日までの期間とし、Kaplan-Meier法により1年、3年時点での生存率、および、生存期間の中央値を算出する。
様式第3号7-2.	各群に対する目標症例数の計算について、生物統計学の専門家に相談のうえで症例数を再設定すること。 予定症例数: 60例(P1 30例, P0CY1 30例)	各群における予定症例数を、生物統計学的手法に基づき再設定された。 予定試験期間: 2009年10月から2013年9月まで 予定症例数: 56例(P1 30例, P0CY1 26例) (P0CY1)について閾値を追記した。 その候補の一つであるS-1単剤療法1年全生存率78%(CCOG0301 study; Eur J Surg Oncol. 2009 Mar 26)を閾値とした。
様式第5号	試験計画の変更に伴い以下の文章が変更された。 全身療法として、S-1+パクリタキセル経静脈投与またはパクリタキセル+シスプラチン経静脈投与を併用する。	概要について1の修正及び2の追記があった。 1)全身化学療法として、S-1とパクリタキセル経静脈投与を併用する。 2)本療法の評価は、肉眼的腹膜播種を伴う症例(P1)と、肉眼的腹膜播種がなく腹水細胞診が陽性の症例(P0CY1)に分けて行う。主要評価項目は1年全生存率、副次的評価項目は癌性腹水に対する効果(CTによる腹水量の評価、ポートを用いた腹水細胞診)、奏効率(RECIST)および安全性とする。
説明同意文書について		
指摘事項1.	治療に要する保険外費用について、通常必要な投与回数と、その合計金額が明記されていなかったこと。	説明同意文書内6ページの6. において、平均的な投与回数とその場合の合計費用が記載された。
指摘事項2.	問い合わせ、苦情等の窓口、連絡先について、担当医師の内線番号のみでなく、常時受け手のいる事務局的窓口についても設置する方がよいこと。	説明同意文書内8ページの12. において、実施医師、試験計画の事務局、夜間対応、患者相談窓口のそれぞれの連絡先が明記された。
指摘事項3.	その他、前述の臨床研究実施計画内容の変更に伴い、説明同意文書の修正を行うこと。	説明同意文書内4ページの2. において、申請書の様式第3号6. の修正に基づき、TS1内服+パクリタキセル静脈投与による全身化学療法を、併用する方法の説明に修正された。
高度医療で実施する臨床試験の目的について	評価担当構成員からの確認事項 「高度医療において第2相相当の臨床試験を実施すること、これまでの実施された40症例の結果を更に検証すること、特にP0CY1群での有効性を推定すること」であるとの理解に相違ないか?	左記の通りであるとの回答を得た。

高度医療：腹膜播種を伴う胃癌患者に対するパクリタキセル腹腔内投与併用療法

S-1 + パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法 / S-1 + シスプラチン併用療法
による第 Ⅲ 相臨床試験



薬事承認申請までのロードマップ

第24回高度医療評価会議

資料1-5

平成23年5月31日

第 相試験 (2006-2007)

- パクリタキセル腹腔内投与 推奨投与量: 20mg/m²
- 用量制限毒性: 白血球減少, 好中球減少, 下痢
- 薬物動態確認

Oncology 2009; 76: 311-314

高度医療:

パクリタキセル腹腔内投与併用療法

適応症: 胃癌腹膜播種

第 相試験 (2007-2009)

- 1年全生存率 78%, 奏効率 56%, 腹水量減少 62%, 腹水細胞診陰性化 86%
- 有害事象 (Grade3/4): 白血球減少 (18%), 好中球減少 (38%), 悪心・嘔吐 (8%)

Ann Oncol 2010; 21: 67-70

高度医療制度下 第 相試験 (2009-2011)

- 2010年11月 肉眼的腹膜播種陽性 (P1) 胃癌 35例 登録完了
- 1年全生存率 80%, 1年無増悪生存率 53% (観察期間中央値 11ヵ月)
- 有害事象 (Grade3/4): 白血球減少 (26%), 好中球減少 (34%), 悪心・嘔吐 (3%)

高度医療

「パクリタキセル腹腔内
反復投与療法」

(2010-2015)

適応症:

胃切除後の進行性胃がん
(腹膜に転移しているもの、
腹腔洗浄細胞診陽性である
もの又はステージ、で
大型3型、4型であるもの)

申請医療機関: 名古屋大学

高度医療制度下 第 相試験 (2011-2015)

- 対象: 肉眼的腹膜播種陽性 (P1) 初発胃癌症例
- 主要評価項目: 全生存期間 副次的評価項目: TTF, 抗腫瘍効果, 安全性
- 症例数: S-1+IV&IP PTX 120例, S-1+CDDP 60例 試験期間: 登録2年, 追跡2年

胃癌治療ガイドライン収載 → 公知申請

公知に至らなければ新しいデザインの高度医療制度下試験を検討

高度医療評価会議における指摘事項に対する回答

高度医療技術名：

腹膜播種を伴う胃癌患者に対するパクリタキセル腹腔内投与併用療法

平成23年7月4日

東京大学医学部附属病院 北山丈二

1. 単施設から多施設に施設数を拡大し本医療技術の評価することになるので、試験の信頼性確保の観点から、特に以下の2点に留意し、各種手順を入念に取り決めたのち実施していただきたい。

(1) 有効性及び安全性の評価方法

有効性及び安全性に関わるデータが適切に収集されるよう、しっかりとしたCRF作成及びデータ提出手順(注1)・訂正時手順を定める必要がある。また、中間解析結果の取扱い手順についても事前に定める必要がある。

(注1) CRF分冊タイトルごとの提出時期(入力時期)を明記すること

データの収集はUMINインターネット医学研究データセンター(INDICE)のシステムを用いて行います。当初は診察室でWeb入力ができない場合も想定して、紙の症例報告書の併用を予定していましたが、追加申請予定の施設も含め全ての参加施設でWeb入力ができることが確認できましたので、症例報告書を廃止し、担当医が直接Web入力する方法に改めました。実施計画書「14.1.データの集計(p.26)」に修正を加え、別添の新旧対照表のとおり、実施計画書と高度医療申請様式第3号の「症例報告書」の記載を「症例報告様式」に修正しました。また、実施計画書「7.2.2.抗腫瘍効果(p.21)」と高度医療申請様式第3号「7.2.2.抗腫瘍効果(p.24-25)」の病変の計測と記載時期および抗腫瘍効果の評価と記載時期に変更が必要な点が見付かったため、修正しました。

CRFについては、記載(入力)内容の見直しを行い、分冊タイトルごとの提出(入力)時期と期限を添付の「eCRF入力時期」(別添1)とおりに決めました。現在、INDICEにてシステム開発を進めており、近日中に完成予定となっています。実際の入力の流れを示す「画面フロー」(別添2)と各フォームのサンプル画面「症例報告・登録様式」(別添3)を添付します。

データの提出および訂正手順の概要を以下のとおり決めました。手順の詳細については、システム開発の完了後にINDICEより参加施設に配布される予定です。

・各施設の担当医師は、事前登録により発行されたIDとパスワードを用いてINDICEのシステムにログオンし、診療端末上のデータや電子カルテの記載を基に、症例報告様式

の項目を直接入力する。

- ・フォームごとのデータ提出期限は、「経過観察」は1週間、「治療終了」「最終報告」は2週間、「予後調査」は1ヵ月とする。期限内にデータが入力されていない場合には、データセンターおよび事務局から施設の責任医師と担当医師に連絡し、入力を催促する。
- ・データの入力完了後に記載内容の変更が必要となった場合には、担当医師はデータの変更をデータセンターに依頼する。

中間解析結果の取り扱い手順については、「照会事項2」の項に記載しました。

(2) 記録の取扱い及び管理

データマネジメントの観点から、CRFの取扱い手順、CRFの情報及びWeb入力された情報の管理(注2)について、明確な手順を定める必要がある。

(注2) Web入力されたデータをプリントアウトするのではなく、記載された症例報告書に記載された内容を担当医師がWeb入力するのであれば、症例報告書をデータセンターへ送付の上、症例報告書に記載された情報とWeb入力された情報との整合性を第三者的に確認する必要がある。また、データセンターで確認された情報の中で、不明・不備な点があった場合の対応も明確に定める必要がある。

CRFの取扱い手順、CRFの情報及びWeb入力された情報の管理についての手順の概略を以下に示します。

(1) データ入力

各施設の担当医師は、事前登録により発行されたIDとパスワードを用いてINDICEのシステムにログオンし、診療端末上のデータや電子カルテの記載を基に、症例報告様式の項目を直接入力する。入力項目のうち、設定可能なものについては、入力値の自動チェック機能を設定し、誤ったデータの入力を未然に防ぐ助けとする。

(2) 入力情報確認

データセンターでは、入力されたデータの目視チェックおよびロジカルチェックを行う。

(3) クエリ発行および回答

データセンターでは、入力データに関する疑義事項・不備・矛盾点についてクエリを作成する。クエリは、UMINメーリングシステムにて各施設へ連絡、回答を促す。

クエリを受領した施設は、すみやかにクエリ回答を行い、必要であればデータ修正を行う。データセンターではクエリ回答を受領した後、再度入力状況の確認を行う。全てのクエリは試験関連記録として、データセンター内に保管する。

(4) 入力遅れに対する督促

入力期限までにデータが入力されていない場合は、データセンターおよび事務局が

各施設の担当医師に inputs を促す。

(注2)については、1.(1)の回答のとおり、症例報告書は用いず、直接 Web 入力する方法に変更しましたので、症例報告書と Web 入力情報の整合性の確認は不要と考えます。検査データおよび電子カルテの内容と Web 入力された情報の整合性の確認は、実施計画書に定めるモニタリングにより行います。

また、データセンターで確認された情報の中で、不明・不備な点があった場合の対応は、前述の「(3)クエリ発行および回答」の項の記載どおりに行います。

2. 本試験の中間解析では、有効性に対しての治療群のキーが開示された形で解析されるので、本試験の独立性を保持するために、効果安全性評価委員会にどのような流れで中間解析結果が報告されるかのフローチャートの提出が必要である

中間解析の手順の概略を以下に示します。

「中間解析フローチャート」(別添4)を別に添付します。

(1) 中間解析実施前の検討

当該試験の研究代表者、研究事務局は、プロトコール委員会や統計家と相談し、プロトコールに記載された中間解析の時期に、イベント数が十分か、目的にあった中間解析が可能か、プロトコールの改訂が必要かどうかなどについてあらかじめ検討したうえで、中間解析を実施するかどうか決定する。中間解析の実施が困難であると判断した場合は、プロトコールの改訂等を行う。

(2) 中間解析の実施

プロトコールに記載された時期と方法に従って、試験とは独立した統計家が中間解析を行う。解析結果は中間解析報告書にまとめられ、研究事務局を通して効果・安全性評価委員会に提出される。

(3) 中間解析の審査

効果・安全性評価委員会は、中間解析報告書及び必要に応じて関連する資料に基づき中間解析の結果を審査し、当該臨床試験の継続の可否、結果公表の可否、プロトコール改訂の要否等について研究代表者に勧告する。

審査は委員及び中間解析を実施した統計家の参加による会議形式で行う。委員等が議長として会議を運営する。最初に研究代表者から(必要に応じて研究事務局から)試験の概要、進捗状況、安全性に関する情報などの説明があり、その後、当該試験関係者はすべて退室し中間解析に係る審査となる。委員長が必要と判断した場合に限り、審査の途中で研究代表者、研究事務局等から見解を求めてもよい。委員会の成立要件としては、委員総数の過半数の委員及び中間解析を担当した統計家が出席した場合とする。

審議の後、議長が採決を行う。採決の選択肢は「研究の継続を承認」、「研究の中止を勧告」、「保留」とする。委員長及び他の委員のみに採決権がある。過半数をもって委員会の審査結果とする。

(4) 審査結果の通知

採決終了後、議長は当該試験関係者を入室させ、効果・安全性評価委員会の審査結果のみを通知し、審査を終了する。全ての審査資料は回収される。

議長は、委員会開催時の議事録を作成する。

当該試験関係者は審査結果にもとづき必要な判断を行う。

(5) 機密の保全

委員は、被験者に関する守秘義務を負う。研究代表者に秘密保持の誓約書を提出することとする。また提供された資料及び情報に関しても同様に守秘義務を負う。

(6) 資料等の保存

研究事務局は、関連資料を保管及び管理し、当該当該試験が終了した時点（中止、中断した時点を含む）で、研究代表者に移管する。

3. これまでの腹膜播種の胃癌に対する治療について、「患者さんへ」という説明文書の12頁に「これらの治療の効果ははっきりとは分かっていません。」と記載されているが、説明が不十分であり、今回のパクリタキセル腹腔内投与併用療法がこれまでの治療法よりも非常に有望と患者は理解する可能性がある。

本治療以外の抗癌剤についてもう少し情報を追加し（「はっきりと分かっていない」内容についての具体的な情報）今回のパクリタキセル腹腔内投与併用療法に過度な希望を持たせるような書き方を控える必要がある。

現在胃癌に対して行われている化学療法は、S-1、パクリタキセル(PTX)、ドセタキセル(DOC)、イリノテカン(CPT-11)、シスプラチン(CDDP)の単剤投与や、これらのうちの2剤または3剤の併用療法です。これらの化学療法レジメンは第 相試験により有効性が確認されています。しかし、第 相試験では測定可能な病変を有する症例が対象となるため、多くの場合に測定不可能である腹膜播種の症例はほとんど含まれていません。前述の化学療法レジメンのうち、S-1 単剤、S-1+CDDP、S-1+DOC、S-1+CPT-11 は第 相試験の試験治療として評価されています。第 相試験には約 3~4 割の腹膜播種症例が含まれていますが、いずれの試験でも転移臓器別の生存期間中央値は示されていません。以上の様な状況により、十分なエビデンスに基づくデータが提示できないため、説明文書に「これらの治療の効果ははっきりとは分かっていません。」と記載しましたが、ご指摘に従い、以下のとおりに修正しました。

「これらの治療法の臨床試験では、生存期間中央値は6~13ヵ月と報告されています。ただし、これらの臨床試験には腹膜以外（肝臓やリンパ節など）の場所に転移した進行胃癌患者さんが多く含まれており、腹膜播種の患者さんはこの内の一部に過ぎません。また、これらの臨床試験における転移部位別の治療成績は明らかになっていません。したがって、腹膜播種の患者さんがこれらの一般的な治療法を受けた場合の生存期間中央値ははっきりとは分かっていないのが現状です。」

既報の第 相試験と第 相試験における進行再発胃癌症例全体の生存期間中央値を引用しましたが、一般的には腹膜播種症例の予後はより悪い傾向にあるため、この記載が「過度な期待」をもたらすことはないものと考えます。

胃切除術 + 抗がん剤腹腔内投与による 胃がんに対する集学的治療

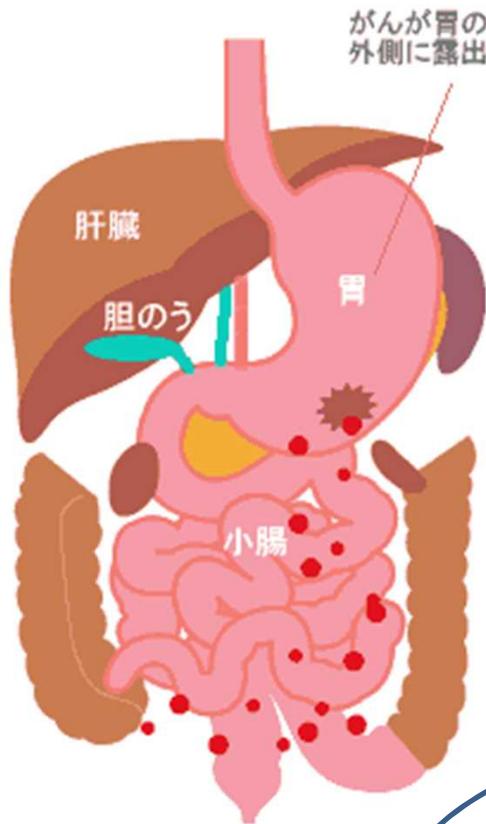


図3 腹膜転移

胃切除術



腹腔内にリザーバー挿入



投与の方法が変わるだけで、
薬剤全体の売り上げは不変。
→企業治験は期待できない。

パクリタキセル腹腔内投与 薬事承認申請までのロードマップ

S-1 + パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法

第 相試験 (2006-2007) *Oncology 2009*

目的: 推奨投与量決定, 安全性確認 対象: P1 7例, P0CY1 2例
パクリタキセル腹腔内投与 推奨投与量: 20mg/m²
用量制限毒性: 白血球減少, 好中球減少, 下痢

第 相試験 (2007-2009) *Annals of Oncology 2010*

目的: 有効性と安全性の評価 対象: P1 34例, P0CY1 6例
1年全生存割合 78%, 奏効率 56%, 腹水量減少 62%
有害事象 (Grade3/4): 白血球減少 (18%), 好中球減少 (38%)

先進医療 第 相試験 (2009-2011, 2015) *Cancer 2013*

目的: 有効性と安全性の評価 主要評価項目: 1年全生存割合
腹膜播種陽性 (P1) 35例 腹水細胞診陽性 (P0CY1) 38例
1年全生存割合 77% 現在症例集積中

先進医療 第 相試験 (2011-2015)

目的: 全生存期間における標準治療に対する優越性の検証
対象: 肉眼的腹膜播種陽性 (P1) 初発胃癌 主要評価項目: OS
S-1+PTX iv,ip 120例, S-1+CDDP 60例 2013.11月 登録完了

薬事承認申請

適応疾患: 胃癌

欧米での現状: 薬事承認なし ガイドライン記載なし
進行中の臨床試験なし

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

第 相試験 (2010-2011)

目的: 推奨投与量決定 対象: P1 12例 (一次治療5例, 二次治療7例)
パクリタキセル腹腔内投与 推奨投与量: 40mg/m²
用量制限毒性: なし

先進医療 第 相試験 (2014-2016)

【一次治療】 **本試験**
対象: 腹膜播種陽性初発胃癌
主要評価項目: 1年全生存割合
副次的評価項目: 奏効率, 腹腔洗浄細胞診陰性化率, 安全性
予定症例数: 50例

【二次治療】
対象: S-1+PTX iv,ip 療法が無効となった腹膜播種陽性胃癌
主要評価項目: 全生存期間
副次的評価項目: 奏効率, 腹腔洗浄細胞診陰性化率, 安全性
予定症例数: 50例

先進医療 第 相試験 (2016-)

目的: 全生存期間における標準治療に対する優越性の検証
対象: 肉眼的腹膜播種陽性 (P1) 初発胃癌 主要評価項目: OS

薬事承認申請

標準治療に対する優越性が示せなければ
新しいデザインの先進医療または治験の追加を検討

先進医療審査の指摘事項(佐藤構成員)に対する回答

先進医療技術名：腹膜播種を伴う胃癌に対する一次治療としてのS-1 / オキサリプラチン + パクリタキセル腹腔内投与併用療法

平成26年1月8日

東京大学医学部附属病院

北山丈二

1. 同意説明文書において、P.10の「8. この試験中に、あなたの健康に被害が生じた場合について」の3段落目、「賠償請求権を放棄することを意味するものではありません」は、患者さんにとっては意味がわかりにくいと考えます。おそらく、プロトコルにある、過失事案においては病院および医師の加入している賠償保険で対応する、という趣旨であろうと思しますので、2段落目を、「過失によらずに健康被害が生じた場合、金銭補償はない」、3段落目を、「過失により健康被害が生じた場合、賠償責任保険により対応する」というように修正が必要と考えます。

【回答】

ご指摘に従い、以下のとおりに修正いたしました。

この試験中に過失によらずに健康被害が生じた場合、医療費やその他の金銭補償はありません。

なお、この試験中に過失により健康被害が生じた場合、賠償責任保険により対応します。

2. 同意説明文書において、オキサリプラチンがまだ承認されていないことは、後半部分(p.6)で説明がありますが、pp.2-3でも説明が必要であろうと考えます(パクリタキセルの腹腔内投与がまだ認められていないことについてはここで説明があるので、合わせた方がわかりやすいように考えます)。

【回答】

ご指摘に従い、以下のとおりに修正いたしました。

オキサリプラチン(商品名エルプラット)はまだ承認されていませんが、この薬の経静脈投与とS-1を組み合わせた治療法は、最近の臨床試験で安全性と有効性が証明され、今後、標準治療の一つとなることが予測されています。

先進医療 B 023 に対する第 13 回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：腹膜播種を伴う胃癌に対する一次治療としてのS-1 / オキサリプラチン + パクリタキセル腹腔内投与併用療法

平成 26 年 1 月 28 日
東京大学医学部附属病院
北山 丈二

1. 前化学療法の開始日から 2 ヶ月以内の症例は登録が可能になっています。つまり、前治療（1 次治療）歴ありでも登録可能ということですが、この条件は省いて、化学療法未施行例（chemo-naïve）の症例に限定した方がよいのではないのでしょうか？ 1 次治療として、恐らく CDDP/S-1 あるいは S-1 単剤などが用いられると思いますが、これらの治療を 2 ヶ月続けた場合と、未治療の場合とでは、本医療技術に対する反応性が異なる可能性があります。また、生存時間中央値（MST）が十数ヶ月の単位の集団での治療交換の検討になりますので、初回治療の開始から 2 ヶ月経過した症例の割合如何によっては、結果に影響が出てくるはずです。

【回答】

2009 年の先進医療承認以来、パクリタキセル腹腔内投与は一般の方にも知られる治療となり、当院と協力医療機関には患者さんや家族からの問い合わせが多くみられております。通常、診断がつき次第、治療が始まりますので、患者さんが治療について調べて問い合わせをする際には、既に治療が始まっていることも少なくありません。このような患者さんにも参加してもらえよう、前治療が 2 ヶ月未満の症例は登録可能としました。

しかし、ご指摘のとおり、対象を化学療法未施行例に限定した方が、臨床試験のデータとしてはより良いものが得られると考えますので、以下のとおりに修正いたしました。

試験実施計画書

4. 対象患者

4.1. 選択基準

- 3) 前化学療法を受けていない。

2. 本医療技術の目的の一つに、肉眼的根治が望める状態にまで奏効した患者には、積極的に手術を行い、生存延長を狙うという戦略が含まれていると理解しています。その場合、手術適応可の判断が重要になります。どのような条件が揃ったときに施行するのか、たとえば、「腹水細胞診が陰性化し、明らかな非治癒因子を認めないこと」など、客観的に規定してください。現行の6.4.10の記載は少し緩すぎます。

【回答】

ご指摘に従い、以下のとおりに修正いたしました。

試験実施計画書

6.4.10. 試験治療奏効後の手術

試験治療が奏効し、以下の基準を満たした場合には、手術を考慮する。

- ・腹腔洗浄細胞診が陰性化した、または治療前より陰性を維持している。
- ・画像診断にて明らかな非治癒因子を認めない。
- ・審査腹腔鏡により腹膜播種の消失または著明な縮小が確認された。
- ・肉眼的な腫瘍遺残のない手術が可能と判断される。

3. 生存時間エンドポイントの単群試験において、パラメトリックな方法による症例数計算が行われていますが、先行データのない中でパラメトリック分布を仮定して検定するのはすこし難しいように思いますので、ノンパラメトリックな計算方法の方を推奨します。また、閾値と期待値の根拠を記載すること。さらに症例数計算に対応した主たる解析方法を記載すること。

【回答】

ご指摘に従い、以下のとおりに修正いたしました。

試験実施計画書

15. 目標症例数および設定根拠

切除不能進行・再発胃癌の標準治療である S-1+CDDP 併用療法の第 相試験の成績⁹を基に 1 年生存割合の閾値を 54%、本療法の第 相試験における成績を参考に期待値を 73%とした。登録期間を 6 ヶ月、追跡期間を登録終了後 1 年、有意水準を両側 5%、検出力を 80%とした場合、必要な症例数は SWOG One Sample Nonparametric Survival Program (<http://www.swogstat.org/stattoolsout.html> Biometrics 38,29-41,1982)により 43 例と推計された。患者の途中脱落を考慮して、50 例を登録症例数と設定した。

4. 前回高度医療の申請時には、パクリタキセルは先発品のタキソールが用いられていました。今回は後発品 2 剤のみが指定されていますが、なぜでしょうか。

【回答】

申請書を作成した時点では、後発品 2 剤が製薬会社から無償提供される予定でしたので、後発品 2 剤のみを申請書に記載しました。しかし、申請書を提出する直前に製薬会社側の都合により無償提供が中止されましたので、以下のとおりタキソールを申請書に追記いたしました。

先進医療実施届出書 様式第 3 号

先進医療の実施計画

2-1. 使用する医薬品又は医療機器について

使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	薬事法承認又は認証番号（16桁）	薬事法承認又は認証上の適応（注1）	薬事法上の適応外使用の該当（注2）
タキソール注射液	ブリストル・マイヤーズ株式会社 新宿区西新宿 6-5-1 03-6705-7000	30mg/ 5mL	21700AMX 00177000	卵巣癌,非小細胞肺癌,乳癌,胃癌,子宮体癌 用法:点滴静注	適応外

医療機器、医療材料又は医薬品が薬事法上の適応外使用に該当する場合の薬事法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	薬事法承認一部変更申請状況
タキソール注射液	なし

5. 第24回高度医療評価会議の資料によれば、すでに登録を終え、来年解析予定のS1+PTX vs. S1+CDDPの第3相試験(UMIN000005930)の結果をもとに、パクリタキセル腹腔内投与の公知申請を行うことになっています。この点についての規制当局、厚生労働省を交えた検討が現在どのようになっているのか、詳述ください。

【回答】

先進医療B18の第相試験を開始した直後(2011年12月15日)と、今回の先進医療申請前(2013年11月15日)にPMDAに相談に伺い、以下のコメントをいただきました。

1. 第相試験を開始した直後の個別相談(2011年12月15日)
 - ・品質保証がなされ、生データへのアクセスが可能であれば、治験届を出していなくても、企業の治験と同様の扱いで申請できる可能性がある。
 - ・二課長通知の「公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合」に該当し、医学薬学上公知として申請する方法(公知申請)が取れる可能性がある。外国における承認や論文は必要ではない。
2. 今回の申請前の事前面談(2013年11月15日)
 - ・第相試験がGCP準拠レベルで行われていれば、通常の薬事承認申請が可能である。
 - ・公知申請は難しい。(理由についての説明なし。)
 - ・第相試験の結果をもって申請し、承認に至った場合、適応症と用法・用量は第相試験の対象とレジメンに限定される。
 - ・今回申請予定の第相試験の結果は、保険収載の際のパクリタキセル腹腔内投与の用法・用量の決定には考慮されない。異なる全身化学療法と併用したレジメンの用法・用量の承認のためには、新たに第相試験を実施することが必要である。
 - ・承認申請には第相試験が必須であり、その結果に基づいて、適応症と用法・用量が決定される。試験の結果が出るまでは原則論のみの議論となってしまうため、結果が出てから再度相談を行うべきである。

6. 試験実施計画書 P23. に、「本試験は GCP を準用するものとする。」との記載がある。「準用」の記載が曖昧である。「ICH-GCP に準拠した形でデータマネージメント、モニタリング、監査を行う」が正しい表現ではないか？その場合、データマネージメント、モニタリング、監査はどこの誰が行うのかを明確にしておくこと。

【回答】

本試験は、先進医療 B18 の第 相試験と同様に、原則として ICH-GCP に従って実施しますが、完全に ICH-GCP に準拠するものではなく、施設訪問監査を実施する予定はありません。本試験の終了後に第 相試験を GCP に準拠して実施し、その結果をもって承認申請したいと考えております。

なお、本試験では試験実施計画書の「14.1.データの集計」に記載のとおり、東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター中央管理ユニット内の試験事務局において、データマネージメントと中央モニタリングを実施します。

ご指摘に従い、以下のとおりに修正いたしました。

試験実施計画書

19. GCP およびヘルシンキ宣言への対応

本試験は原則として GCP に従って実施する。

7. オキサリプラチンは近々、胃癌に対して薬事承認を目指しているとの情報がある。本試験の途中でオキサリプラチンが承認された際、本試験の取り扱いについて、試験開始前に検討しておくこと。

【回答】

本試験の実施中にオキサリプラチンが承認された場合は、オキサリプラチンの投与は保険診療として実施するよう試験計画を変更し、無償提供薬の使用は中止します。その際には、パクリタキセル腹腔内投与のみが適応外使用となるため、先進医療の変更届出書を提出し、試験を継続いたします。

パクリタキセルの腹腔内投与については、現在実施中の第 相試験の結果により承認が得られた場合でも、本試験では用量が異なるため、先進医療としての実施を継続いたします。

薬事承認までのロードマップ

根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期化学療法 (TS-1、パクリタキセル経静脈・腹腔内投与併用療法) 第 相試験
試験薬: パクリタキセル
先進医療での適応疾患: 根治切除可能な漿膜浸潤胃癌

臨床研究

腹膜播種陽性胃癌症例に対するTS-1、パクリタキセル経静脈・腹腔内投与併用療法

(TS-1 80mg/m²; day1-14, パクリタキセル経静脈投与 50mg/m², 腹腔内投与 20mg/m², day 1and 8/ 3 weeks)

第 I 相試験 (2006-2007)

- パクリタキセル腹腔内投与 推奨投与量: 20mg/m²
- 用量制限毒性: 白血球減少, 好中球減少, 下痢
- 試験の概要: Oncology. 2010;79(3-4):269-72.

第 II 相試験 (2007-2009)

- 1年全生存割合 78%, 奏効率 56%, 腹水量減少 62%
- 有害事象 (Grade3/4): 白血球減少 (18%), 好中球減少 (38%)
- 結果の概要: Ann Oncol. 2010 Jan;21(1):67-70.

先進医療 第 II 相試験 (2009-2011, 2009-2015)

- 腹膜播種陽性 (P1) 35例
- 1年全生存割合 77%
- 結果の概要: Cancer. 2013 Sep 15;119(18):3354-8.

先進医療 第 相試験 (2011/4-2013/11)

腹膜播種を伴う胃癌に対するS-1 + パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法 / S-1 + シスプラチン併用療法による第相臨床試験。登録症例数; 180例。登録終了。現在追跡中。

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)

進行中の臨床試験

(有・無)

先行研究

先進医療に先行して、3例に先進医療と同一疾患・同一プロトコルで臨床研究を実施。
3例ともに有害事象の発生を認めなかった。

先進医療

試験名: 根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期化学療法 (TS-1, パクリタキセル経静脈・腹腔内投与併用療法) 第 相試験

試験デザイン: 多施設共同非盲検単群第 相試験

1: 術前化学療法: TS-1 80mg/m²; day1-14, パクリタキセル経静脈投与 50mg/m², 腹腔内投与 20mg/m², day 1and 8/ 3 weeks × 3コース

2: 胃切除術

3: 術後補助化学療法: パクリタキセル経静脈投与 50mg/m², 腹腔内投与 20mg/m², day 1and 8/ 3 weeks × 3コース

期間: 先進医療承認後 ~ 3年間

登録症例数: 50例

主要評価項目: 治療完遂率

良好な治療完遂率が得られれば

根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌症例を対象とした、標準治療に対する第 相臨床試験の実施

生存期間の延長が得られれば

薬事承認申請

当該先進医療における

選択基準: 1) 内視鏡生検にて胃癌が証明されている。2) 登録前の画像検査で漿膜下もしくは漿膜浸潤が疑われる3) 腹腔鏡検査で腹膜転移がなく、腹腔洗浄細胞診でがん細胞を認めず、かつ明らかな漿膜浸潤が認められる。4) 根治切除 (R0) 可能と考えられる。5) 登録時の年齢が20歳以上、75歳以下である。7) Performance Status (ECOG): 0, 1
除外基準: 1) 活動性の重複がんを有する症例。2) 重篤な薬剤過敏症の既往歴を有する症例。3) 活動性の感染症を有する症例 (発熱38℃以上)。* 適格規準の詳細より抜粋
予想される有害事象

白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少、全身倦怠感、嘔吐、嘔気、下痢、末梢神経障害等

先進医療B025に対する第13回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名:根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期パクリタキセル腹腔内投与併用療法

2014年1月29日

近畿大学医学部附属病院 外科、今野元博

1. 同意説明文書《3. あなたの病気とこの試験の目的について》の説明が不十分かつ不適切で、理解し難い。
 - 1-1. 被験者の癌の状態を「既に胃の表面にがんが露出している」と説明しているが、次の項目4.の「漿膜への浸潤が認められる」或いは「進行胃癌の漿膜浸潤」と異なる記述であるため異同が分かりにくい。
 - 1-2. 標準治療については「がんを手術で取り除き、術後に抗がん剤による治療を行う」と説明する一方、本臨床試験については「手術の前後に飲み薬の抗がん剤と点滴ならびに腹腔内への抗がん剤の投与をあわせた治療」と説明し、前者の抗癌剤の処方に掛かる説明が無いこと、後者の飲用抗癌剤と点滴用抗癌剤の書き分けが不正確なこと、後者において三種類の抗癌剤投与がいずれも手術の前後に行われるのかそうでないのかが不明確なこと、の問題があるため、両者の差異が正確に理解出来ない。
 - 1-3. 本臨床試験の目的として、「がんの増殖を抑え、胃周囲へのがんの広がりを縮小してから手術することで、がんが再発する可能性を低くし、・・・」と説明しているところ、他臓器への転移が認められないとしか説明されていない者には、癌がどの部分に増殖するのか、胃周囲とは何を指すのかが分からず、治療方法と効果の関連性について説明不足である。
 - 1-4. 本臨床試験で用いる薬はどれも胃癌に対して有効であることが確認されている旨記載されているが、使用される薬が何と何であるか説明されていない。
 - 1-5. 本臨床試験を「S-1 + パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法」と記載しているのは誤りではないか。
 - 1-6. 腹腔ポートの説明が無いので抗癌剤がどのように投与されるのかが分からない。
 - 1-7. 東京大学で実施されているという「この治療方法」と、「S-1 + シスプラチン併用療法」と比較するために実施中の「この治療方法」の異同が分からず、またそれぞれ何を指すのかが明確でない。
 - 1-8. 東京大学で対象としている「既に腹膜にがんが広がっている胃癌患者さん」と本臨床試験の対象者の異同が分からない。

1-9. 第 相、第 相及び第 相の各臨床試験の説明が無いので違いが分からない。

1-10. 「腹膜播種」「推奨レジメン」の説明が無いので何であるか分からず、また本臨床試験とアメリカ国立がん研究所の推奨レジメンの一つを紹介することの関連性が明確でない。

【回答】

1-1.

ご指摘に従い、記述を統一し、以下のとおりに修正いたしました。

P5

胃の表面にがんが露出しているが、他の臓器へがんの転移していないと診断された方

P6

進行胃癌の場合、胃の表面にがんが露出しているか否かは CT や他の検査では診断がつきません。

1-2.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正いたしました。

P4: あなたの病状について手術前に診察・検査を行った結果、既に胃の表面にがんが露出しているが、肝臓や肺などの臓器に転移は認められない手術可能な胃癌です。この様な進み具合の胃癌に対しては、がんを手術で取り除き、術後に TS-1 という飲み薬の抗がん剤を 1 年間に服する治療を行うのが一般的です。

1-2.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正いたしました。

P4: 今回、あなたに先進医療を用いて手術前に TS-1 とパクリタキセルという抗がん剤の点滴ならびに腹腔内への投与を、手術の後にはパクリタキセルの点滴ならびに腹腔内への投与を提案する目的は、

1-3.

【回答】

ご指摘に従い、以下の 2 箇所を修正いたしました。

P4: しかし残念ながらこの治療法を受けた患者さんの中で術後 5 年以内に癌の再発、特に腹膜への再発を生じる方が多数おられます。

P4: がんの増殖を抑え、胃周囲へのがんの広がりや既に腹膜に生じているかもしれない小さい転移を縮小・消失してから手術を行い、また術後にパクリタキセルを点滴ならびに腹腔内に投与することで、がんが再発する可能性（特に胃癌の手術後に最もよく起こる腹膜へ再発する可能性を）を低くし、元気に生活できる期間をより長くすることです。

1-4.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正いたしました。

P4: この臨床試験「根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期化学療法」では、TS-1 ならびにパクリタキセルという 2 種類の薬を使用しますが、この薬はどれも胃癌に対して有効であることが確認され、厚生労働省から使用を許可されているものです。

1-5.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正いたしました。

P4: そのため「根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期化学療法」を厚生労働省より先進医療として承認を受けました。

1-6.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正いたしました。

P4: 腹腔内投与は腹腔ポートより行います。具体的には、下腹部の皮下に埋め込んだ薬剤の注入器（ポート）から細い管を腹腔内に入れておき、パクリタキセルを繰り返し腹腔内に注入します。

1-7. 1-8. 1-9.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正いたしました。

P3: 臨床試験にはいくつかのステップがあり、まず新しい治療法に対して少数の患者さんに協力いただき、安全性について問題がないことを確認するステップがあります（第一段階）。安全性が確認されると次のステップとして、多数の患者さんに協力いただき効果と安全性について確認が行われます（第二段階）。最後に、従来の一般的な治療法と比べる大規模な臨床試験が行われます（第三段階）。そして、新しい治療法が従来の治療法より優れていることが確かめられ

れば、今度はそれが新しい一般的な治療となります。これから説明いたします 第二段階として行われる臨床試験は、「自主臨床試験」と呼ばれるもので、実際の診療に携わる医師が、医学的必要性・重要性に鑑みて、立案・計画して行う ものです。

P5: 本試験の術前に使用する TS-1 とパクリタキセルという抗がん剤の点滴ならびに腹腔内へ投与する方法は、東京大学で胃の表面にがんが露出しているのみならず、既に腹膜にがんが広がっている胃癌患者さんに対して第一段階の臨床試験で安全性の確認ならびに薬の最適な投与量を決定し、次いで有効性を確認するための第二段階の臨床試験が実施された治療法です。さらに、現在、この治療法の効果を科学的に正確に評価するため、従来の治療法である「S-1+シスプラチン併用療法」と比較する第三段階目の試験を実施しています。

1-10.

【回答】

ご指摘に従い以下の文章を削除いたしました。

P5: また卵巣癌の腹膜播種においてパクリタキセル腹腔内投与はアメリカ国立がん研究所(NCI: National Cancer Institute)の推奨レジメンの一つです。

その他の修正点

実施計画等評価表 (番号 B025)の【倫理的観点からの評価】実施条件欄の記載を参考に以下の様に修正・追記致しました。

P4: 胃癌は近年減少傾向にありますが、未だ日本においては頻度の高い病気です。癌の死亡率において、男性では第2位、女性では第3位を占め、依然として上位にあります。最近の医療の進歩により胃癌の治療成績は向上し、早い段階で発見された場合は治る割合が高くなりました。しかし、進行した癌の場合には、たとえ手術で肉眼的に癌が取り切れたと判断されても、術後に他の臓器に再発することも少なくありません。

P4: 胃癌が進行すると、胃の壁の深くまで入り込んで癌細胞が胃の表面に露出することがあります。癌細胞が胃の表面に露出すると、腹腔にこぼれ落ちた癌細胞が腹膜に付着して術後に発育する、つまり腹膜への再発を起こすことがあります。腹腔とは、腹壁で囲まれ、腹膜で覆われた空間のことで、内部に胃、腸、肝臓などの臓器が位置しています。手術で肉眼的に癌が取り切れたと判断されても腹膜に再発する原因の一つとして、診察・検査ではわからないほど小さい転移が手術前に既に腹膜に生じている可能性が指摘されています。

P6 に以下の図を追記いたしました。

《参考》

一般的な治療 癌を取り除く手術

TS-1

1 年間内服を継続

術後約 2 ヶ月後内服を開始

TS-1 は 28 日間連続して内服し、
続く 14 日間は内服をお休みいただきます。

P11: あなたの病気に対するこの臨床試験以外の治療法として考えられるものは、まず胃を切除し、その後に TS-1 のみを用いた補助化学療法 (TS-1 を 1 年間服用) が一般的な治療として推奨されています。この治療法またはその他の治療に関しての詳しい情報は担当医にご質問ください。

P9: 今回の治療をおこなうことにより、がんが再発する可能性 (特に胃癌の手術後に最もよく起こる腹膜へ再発する可能性を) を低くし、元気に生活できる期間をより長くすることが期待されます

P6: 上記条件を満たし、この臨床試験に参加することに同意していただいた場合、あなたは手術の前に 2 種類の抗がん剤 (飲み薬である TS-1: ティーエスワン配合カプセル、ティーエスワン配合顆粒、ティーエスワン配合 OD 錠と点滴と腹腔内投与するお薬 パクリタキセル: パクリタキセル「サワイ」、パクリタキセル NK 等) による治療を、手術の後には 1 種類の抗がん剤 (点滴と腹腔内投与するお薬 パクリタキセル: パクリタキセル「サワイ」、パクリタキセル NK 等) による治療を受けることとなります。

2. 同意説明文書《4. 2. 治療の方法》の記載が不適切で分かりにくい。
- 2-1. 手術前投与計画の図が 2 頁に亘って上下に切断されている結果、投与の時期と期間が分からない。ティーエスワンを 2 週間に亘り毎日服用することが明確に読み取れない。
- 2-2. 3 コースと言うだけでは、術前抗癌剤投与期間が 2 1 日 × 3 の 6 3 日間に及ぶことが明確でない。

2-1.

【回答】

ご指摘に従い、手術前投与計画の図が2頁に亘って上下に切断されぬようレイアウトを変更いたしました (P6)。

2-2.

【回答】

ご指摘に63日に及ぶことが明確になるよう以下のとおりに修正いたしました。
P7: 治療を3コース(63日間)終了してから42日以内に手術によりがんの切除をおこないます。また術後56日以内に下記の治療を3コース(63日間)受けることとなります。

3. 同意説明文書《17. 知的財産権と利益相反について》の記載が不十分である。
・本臨床試験に用いられる薬剤が製薬会社から無償提供されることが記載されていない。

3.

【回答】

ご指摘に従い以下の文章を追記いたしました。

P14: 本臨床試験で腹腔内投与に用いられるパクリタキセルは沢井製薬株式会社および日本化薬株式会社から無償提供されます。

4. 同意説明文書《19. この臨床試験の実施体制》の記載が不十分である。
・腹腔内化学療法研究会の資金の提供元が示されていない。本臨床試験に関係する者が提供している事実はないか。

4.

【回答】

ご指摘に従い以下の文章を追記いたしました。

P15: 腹腔内化学療法研究会は本臨床試験に関係する企業等からの資金提供は受けていません。

5. 漿膜浸潤胃がんの定義について、試験実施計画書のp12では、胃がん外科医の判断によるとの記載があります。本試験は、多施設で実施することを勘案すると登録される症例に施設間差が生じる可能性が危惧される。施設間格差が生じないよう試験計画を再考するとともに、評価項目に施設間の正診率を加えるなど施設間格差について評価できるような項目の追加を検討すること。

5.

【回答】

貴重なご意見をありがとうございます。

本試験は後に計画されている第 相試験の準備として行います。第 相試験では、6-2 でもご指示いただいておりますように主要評価項目は全生存期間を予定しておりますが、その際には各施設間の漿膜浸潤陽性の診断基準が問われると推察されます。そのため、ご指摘の通り、本試験では漿膜浸潤陽性の診断に関する施設間格差検討する必要があると考えます。しかし本試験では漿膜浸潤陽性と判断した後に化学療法を施行するため、胃切除後に得られる病理学的壁深達度診断は化学療法により修飾を受けた結果であり、症例登録時の所見を反映しておりません。つまり漿膜浸潤の正診率を評価することは困難ですので、各施設における漿膜浸潤陽性の診断一致率を評価するとこととしました。もし、本試験において、診断一致率の施設間格差が検出された場合は、本試験に続く第 相試験において、審査腹腔鏡の写真を随時、効果安全性評価委員会等に送付し、登録基準に該当するか否かのご判断を仰ぐ計画といたします。

以下の様に文章を訂正追記致しました。

P12：従って今回の臨床試験では、漿膜浸潤陽性の診断を下記5項目の中でいずれかが当てはまるのとした。また漿膜浸潤陽性の診断に関する施設間格差を解消するために、試験開始前の関係者会議において実際の症例の写真を基に判断基準について議論し、基準の統一化を図る。

漿膜が瘢痕組織様に白色の混濁を呈する（瘢痕型）。

漿膜面が結節状の隆起により凹凸不整を呈する（結節型）。

漿膜面が微細な顆粒状の変化を呈する（顆粒型）。

漿膜面が一様に白色腱様、または筋膜様を呈する（腱状型）。

漿膜面が灰白色粗造な苔状の変化を呈する（苔状型）。

各施設における漿膜浸潤陽性の診断基準施設間格差を検討する為、「10-2-3 エンドポイントの定義、その他」に従い、漿膜浸潤陽性の診断一致率を評価する。

10-2-3 に以下を追記致しました。

漿膜浸潤陽性の診断一致率

審査腹腔鏡を施行した際に撮影した漿膜面の写真を登録時に事務局に送付する。主たる解析時に全施設の代表者はこの写真を review する。漿膜浸潤陽性の診断一致率は review の結果漿膜浸潤陽性と判断した症例の割合とし、FAS の症例数

を分母とした割合で算出する。また診断一致率の施設間格差についても検討する。漿膜浸潤の定義は 2-3-2. 漿膜浸潤の定義を参照すること。

本結果は第 相試験終了後に引き続き予定されている第 相試験に反映させる。

6 . 本試験は登録期間 3 年、追跡期間 5 年で総試験期間は 8 年と設計されている。また、薬事承認までのロードマップとして本試験の次に第 3 相試験を実施する計画になっている。

6-1 . 本試験をもう少し、短期間で完了する試験計画で実施できないかを考慮すること

6-2. 次期の臨床試験をデザインする際には、全生存率を主要評価項目とし、治療完遂率を副次評価項目としてはどうか？

6-1.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正・追記いたしました。

P44 12-3 を以下のように追記・変更いたしました。

12-3. 登録数 / 登録期間 / 解析時期 / 追跡期間

予定登録数： 50 例

登録期間： 先進医療承認から 1 年(2013 年*月*日 ~ 2016 年*月*日)

解析時期： 全症例のプロトコール治療終了時(登録完了の約 6 ヶ月後)

追跡期間： 症例登録完了後 5 年

本試験の主目的は最終登録患者の術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の中止もしくは術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止 or 完了後に判明するために、最終登録患者の術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の中止もしくは術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止 or 完了後(登録完了の約 6 ヶ月後)に解析を実行する。解析の結果、主要評価項目に有効性が示された場合は早急に第 相試験へ進む。「最終解析」をすべての症例の登録後 5 年とし、副次評価項目の全生存率を評価する。追跡期間が 5 年間であることの主な理由は、全生存期間の評価のためである。

3) P14, 2-4 を以下のように追記・変更いたしました。

2-4. 登録数・登録期間・追跡期間

予定登録数： 50 例
登録期間： 先進医療承認から 1 年(2013 年*月*日 ~ 2016 年*月*日)
解析時期： 全症例のプロトコール治療終了時 (登録完了の約 6 ヶ月後)
追跡期間： 症例登録完了後 5 年

本試験の主目的は最終登録患者の術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止もしくは術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止 or 完了後に判明するために、最終登録患者の術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止もしくは術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止 or 完了後 (登録完了の約 6 ヶ月後) に解析を実行する。解析の結果、主要評価項目に有効性が示された場合は早急に第 相試験へ進む。「最終解析」をすべての症例の登録後 5 年とし、副次評価項目の全生存率を評価する。追跡期間が 5 年間であること主な理由は、全生存期間の評価のためである。

4) P2 0-7 を以下のように追記・変更いたしました。

予定登録数： 50 例
登録期間： 先進医療承認から 1 年(2013 年*月*日 ~ 2016 年*月*日)
解析時期： 全症例のプロトコール治療終了時 (登録完了の約 6 ヶ月後)
追跡期間： 症例登録完了後 5 年

本試験の主目的は最終登録患者の術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止もしくは術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止 or 完了後に判明するために、最終登録患者の術前 TS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止もしくは術後パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法中止 or 完了後 (登録完了の約 6 ヶ月後) に解析を実行する。解析の結果、主要評価項目に有効性が示された場合は早急に第 相試験へ進む。「最終解析」をすべての症例の登録後 5 年とし、副次評価項目の全生存率を評価する。追跡期間が 5 年間であること主な理由は、全生存期間の評価のためである。

。

6-2.

【回答】

貴重なご意見を頂きありがとうございます。

本試験で良好な結果が得られた場合に行われる第 相試験では、ご意見に従い主要評価項目を全生存率に、副次評価項目の一つに治療完遂率を設定させていただきます。

7. 先進医療技術審査部会までに改訂された同意説明文書において、
- 7-1. 依然として、漿膜浸潤という文言が記載され、胃の表面にがんが露出していることと同義であることについての記述が欠如している。同義であることを追記すること。
- 7-2. 改訂された同意説明文書 P24 の薬剤投与方法の図をみると、術前術後ともに、パクリタキセルの静脈内投与を実施すると読み取れる一方、P22（第 2 段落）にはパクリタキセルの静脈内投与の記載がない。患者さんが混同しないように、P22（第 2 段落）にもパクリタキセルの静脈内投与についても記載すること。
- 7-3. 改訂された同意説明文書 P24 にコース毎に TS-1 を 1 日目から 14 日間連続で内服し、その後 7 日間休薬する旨を記載すること（7-2. と同様に図からは連日内服することがよみとれるが、その記述が欠如している）
- 7-4. 改訂された同意説明文書 P24 の「3 コース」の記載を「3 コース（63 日間）」に変更すること

7-1.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正・追記いたしました。

P6 : その為、進行胃癌と診断され胃の表面にがんの露出が疑われた場合は、全身麻酔下に審査腹腔鏡を行い、胃の表面にがんが露出しているか否かを確認します。（審査腹腔鏡とは、腹壁に小さな穴を開け、腹腔鏡というカメラで腹腔内を観察する検査です。）腹腔鏡によりがんの露出が確認された場合にこの試験の対象となり、抗癌剤を投与するための腹腔ポートを留置します。がんの露出はあるが、腹腔内に癌細胞が散らばっていたり、腹膜に転移があった場合には試験の対象外となります。

7-2.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正・追記いたしました。

P4 : 今回、あなたに先進医療を用いて手術前に TS-1 とパクリタキセルという

抗がん剤の点滴ならびに腹腔内への投与を、手術の後にはパクリタキセルの点滴ならびに腹腔内への投与を提案する目的は、がんの増殖を抑え、胃周囲へのがんの広がりや既に腹膜に生じているかもしれない小さい転移を縮小・消失してから手術を行い、また術後にパクリタキセルを点滴ならびに腹腔内に投与することで、がんが再発する可能性（特に胃癌の手術後に最もよく起こる腹膜へ再発する可能性を）を低くし、元気に生活できる期間をより長くすることです。

7-3.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに追記いたしました。

P7:TS-1は14日間連続して内服し、続く7日間は内服をお休みいただきます。またパクリタキセルは1日目と8日目に点滴と腹腔内に投与します。

パクリタキセルを1日目と8日目に点滴と腹腔内に投与します。

7-4.

【回答】

ご指摘に従い以下のとおりに修正・追記いたしました。

P7:治療を3コース(63日間)終了してから42日以内に手術によりがんの切除をおこないます。また術後56日以内に下記の治療を3コース(63日間)受けることとなります。

先進医療 B025 に対する第 15 回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：根治切除可能な漿膜浸潤を伴う胃癌に対する周術期パクリタキセル腹腔内投与併用療法

2014年4月28日

近畿大学、今野元博

- | |
|--|
| <p>1. 本臨床試験は、登録完了後約六ヶ月で解析データは固定されます。その後5年間の追跡を実施します。追跡中に後治療等が生存期間に影響を及ぼす可能性が危惧される。本療法終了後の術後補助化学療法について明確に規定し、バイアスを排除すること。</p> |
|--|

【回答】

ご指摘に従い、以下のとおりに修正いたしました。

P 30

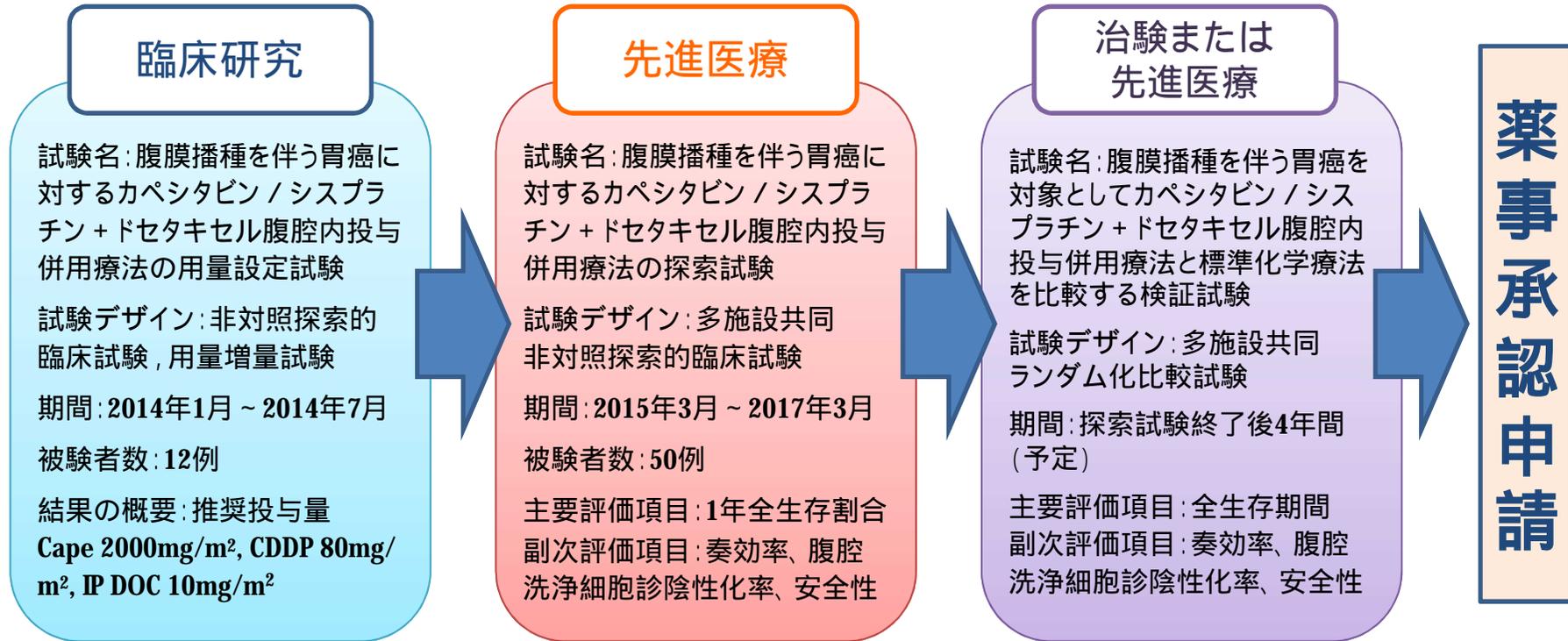
6-8 プロトコール治療完了後の TS-1 補助化学療法

手術後1年間はTS-1による補助化学療法を施行する。またTS-1内服のadherence、ならびにその他の薬剤の使用歴はCRFにて確認する。

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：ドセタキセル（製品名：タキソテール，ワンタキソテール）

先進医療での適応疾患：腹膜播種を伴う胃癌



当該先進医療における

選択基準：腹膜播種陽性初発胃癌、前治療(-)
除外基準：他の遠隔転移(-) 重篤な基礎疾患(-)
予想される有害事象：白血球・好中球減少、
食欲不振、悪心、下痢

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)
進行中の臨床試験(有・無)

先進医療審査の指摘事項(藤原構成員)に対する回答

先進医療技術名：腹膜播種を伴う胃癌に対するカペシタビン/シスプラチン＋ドセタキセル腹腔内投与併用療法

2015年1月6日

所属：東京大学医学部附属病院

氏名：北山 丈二

1. 同じ診療科が主体となって実施中の先進医療B(大臣告示番号42;「S-1内服投与、オキサリプラチン静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法」)のプロトコールの選択基準が同じ(前化学療法歴のない、卵巣以外の遠隔転移のない、画像診断また審査腹腔鏡により腹膜播種が確認された初発胃癌症例など)である。一方、平成26年10月9日の技術審査部会での変更理由のひとつに「症例集積の遅れ」があるにもかかわらず、今回申請の臨床試験の参加施設も先行するパクリタキセル腹腔内投与を含む先進医療(大臣告示番号42)への症例登録機関と完全に同一で、両試験の症例登録が更に遅れる可能性を危惧する。ドセタキセルとパクリタキセルの腹腔内投与の相違については提出資料12-2で述べられているが、両試験を同時に実施することが限られた症例登録期間の中で可能なのか。また各症例をどのように判断して両試験に組み入れるのか。

【回答】

現在実施中の先進医療B(大臣告示番号42;「S-1内服投与、オキサリプラチン静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法」)の臨床試験は、9月末の時点では症例集積が遅れていましたが、10月以降は協力医療機関の増加に伴って症例登録のスピードが速くなり、12月に目標症例数の登録を完了いたしました。11月の時点で告示番号42の試験の症例登録完了の目処が立ちましたので、今回の臨床試験を申請させていただいたという経緯です。

症例登録完了のご報告が遅れ、申し訳ございませんでした。

2. 薬事承認（今回の申請では胃癌腹膜播種例におけるドセタキセルの腹腔内投与の薬事承認を目指すと思われる；告示番号42の試験では、胃癌腹膜播種例におけるパクリタキセルの腹腔内投与の薬事承認を目指すと思われる）に向けてのPMDAとの相談は、パクリタキセル・ドセタキセル腹腔内投与のいずれにおいても、腹腔内投与という「用法・用量の変更」となる薬事承認審査への踏み込んだ議論は現在提出されている資料には記載されておらず、前者では第 相試験の結果が出てからの再相談、後者では第 相試験終了後の対面助言を勧められているのみで、全く具体像が示されていない。この腹腔内投与という「用法・用量の変更」に関する現在の相談状況、今後の薬事申請における具体的な方針、及び薬事承認の見通しを示されたい。

【回答】

先進医療制度下にパクリタキセル・ドセタキセル腹腔内投与の臨床試験を実施するにあたって、PMDAとの承認申請に関する相談は非常に重要と考えております。これまでの面談におけるPMDAからのコメントを以下にまとめます。

1. 告示番号5の第 相試験を開始する際の個別相談（2011年12月15日）
 - ・品質保証がなされ、生データへのアクセスが可能であれば、治験届を出していなくても、企業の治験と同様の扱いで申請できる可能性がある。
 - ・二課長通知の「公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合」に該当し、医学薬学上公知として申請する方法（公知申請）が取れる可能性がある。外国における承認や論文は必要ではない。
2. 告示番号42の第 相試験の申請前の事前面談（2013年11月15日）
 - ・第 相試験がGCP準拠レベルで行われていれば、通常の薬事承認申請が可能である。
 - ・公知申請は難しい。（理由についての説明なし。）
 - ・第 相試験の結果をもって申請し、承認に至った場合、適応症と用法・用量は第 相試験の対象とレジメンに限定される。
 - ・今回申請予定の第 相試験の結果は、保険収載の際のパクリタキセル腹腔内投与の用法・用量の決定には考慮されない。異なる全身化学療法と併用したレジメンの用法・用量の承認のためには、新たに第 相試験を実施することが必要である。
 - ・承認申請には第 相試験が必須であり、その結果に基づいて、適応症と用法・用量が決定される。第 相試験の結果が出るまでは原則論のみの議論となってしまうため、結果が出てから再度相談を行うべきである。

3. 今回の申請前の個別面談（2014年11月12日）

- ・第 相試験の段階から審査部が入って事前相談を行うのが無難ではあるが、まだ検証試験の段階ではないので、今回の個別面談の内容を踏まえた上でこれまでの先進医療制度下の臨床試験の経験を基に試験を実施すれば良い。
- ・先進医療として第 相試験を実施し、その後に治験または先進医療として第 相試験を実施して薬事承認申請を目指すという「薬事承認申請のロードマップ」の考え方で良い。
- ・パクリタキセル腹腔内投与併用療法の第 相試験に関する事前面談が行われた2013年から制度は変わっていない。臨床試験の進め方も同じように考えれば良い。
- ・今回の第 相試験の終了後に検証試験に進む場合は、治験の実施について企業との相談が必要である。
- ・パクリタキセル腹腔内投与の第 相試験の時と同様に治験の実施は困難であると理解するが、薬事承認申請のためには、治験または GCP に準拠した先進医療制度下の検証試験が必要である。
- ・第 相試験の後に検証試験に進む際には、事前に対面助言を受けることが勧められる。

上記のとおり、現時点では薬事承認申請への踏み込んだ議論には至っていませんが、今後も適宜 PMDA の指示を仰ぎながら臨床試験を進め、最終的には薬事承認を目指したいと考えております。

3 . プロトコール p6 1 行目に参考文献 2 0 (癌と化学療法 32: 1691-1694, 2005) に「腹腔内投与後の血中濃度の上昇は軽微であるため」との記載があると記されているが、当該臨床研究では薬物濃度測定は行われていないようであり、確認されたい。この点に関し、ドセタキセル腹腔内投与の場合には参考文献 2 5、またパクリタキセルでは参考文献 2 6 が該当すると思われるが、その認識で良いか。また、参考文献 3 0 はどの学会の抄録か明示されたい。

【回答】

参考文献の内容を確認しましたところ、ご指摘いただいたとおり、文献の番号に誤りがあることが判明いたしました。下記のとおり修正いたします。

「腹腔内投与後の血中濃度の上昇は軽微であるため²⁰」

「腹腔内投与後の血中濃度の上昇は軽微であるため^{25,26}」

参考文献 30 は ESMO (European Society for Medical Oncology) 2014 の抄録です。抄録が学会誌 Annals of Oncology に掲載されましたので、下記のとおり修正いたします。

「ESMO2014 Abstract 8324.」

「Ann Oncol. 2014;25 (Supplement 4):iv231-iv232.」

ご指摘いただき、ありがとうございました。

先進医療審査の指摘事項（佐藤構成員）に対する回答

先進医療技術名：腹膜播種を伴う胃癌に対するカペシタビン/シスプラチン＋ドセタキセル腹腔内投与併用療法

2014年12月17日

所属：東京大学医学部附属病院

氏名：北山 丈二

1. 説明文書の p.3 では、第 相、第 II 相をそれぞれ「第一段階」「第二段階」と言い換えているが、p.9 では「第 相試験」のままになっているので、合わせた方がよい。

【回答】ご指摘に従い、以下のとおりに修正いたします。

「第 相試験」 「第一段階の臨床試験」

2. 補償内容の説明（説明文書 p.11）には3つの段落があるが、このうち第1段落は過失有り・過失なし両方についての対応、第2段落は過失がない場合、第3段落は過失が有る場合、と理解してよいか。そうであれば、第1段落に、過失がある場合もない場合も（医療の提供をする）との文言を追加する方がよい。

【回答】ご指摘に従い、以下のとおりに修正いたします。

もし臨床試験の期間中あるいは終了後にあなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、過失の有無にかかわらず、医師が適切な診察と治療を行います。

3. 先進医療実施届出書の p.25 には「保険加入 無」となっているが、これと、（過失がある場合に）病院の責任賠償保険を使うこととの関係如何。この試験のためだけの保険には入らないが、病院全体として入っている保険で、臨床試験もカバーされるという理解でよいか。

【回答】ご理解のとおり、過失があった場合には本院及び医師が加入している損害賠償責任保険でカバーされます。この試験のためだけの保険には加入しませんので、「保険加入 無」と記載いたしました。

先進医療 B 043 に対する第 25 回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：腹膜播種を伴う胃癌に対するカペシタビン/シスプラチン +
ドセタキセル腹腔内投与併用療法

2015 年 2 月 2 日

所属：東京大学医学部附属病院

氏名：北山 丈二

1 . 事前評価における照会事項への回答、及び先進医療技術審査部会における指摘に基づき、下記の修正を全て加えられたい。

第 10 項について

1 . 14.1 データの集計はタイトルと内容が一致していない。また、参照できるように手順書の名称（例えば、データマネジメントに関する手順書）を特定すべきである。

2 . 14.3 統計解析計画書は必須であり、「必要に応じて」は不要と考える。14.3.2 の「生存曲線」は「全生存曲線」であり、「無増悪生存期間」は削除すべきである。また、7.1.1.1 には全生存期間の定義が必要である。14.3.3 「副次評価項目の解析は探索的であるので、多重性の調整は行わない。」の意味が不明である。14.3.3.1. に腹腔洗浄細胞診陰性化率に関する記載がないため修文されたい。

3 . 15 に当院の申請目標症例数、参加施設数の記載は不要ではないか。閾値 54% の設定根拠として S1+CDDP の成績が引用されているが、この妥当性について判断できるだけの根拠を示されたい。

4 . 22.3 研究事務局とデータセンターは異なる機能を持つ組織なので、分けて記載すべきである。また、研究事務局の責任者、データセンターのデータマネジメント責任者、統計解析責任者を記載する必要がある。

【回答】

1 .

- ・ 14.1 のタイトルを「データの収集・集計」に修正しました。
- ・ 手順書の名称を「データマネジメントに関する手順書」としました。

2 .

- ・ 14.3 の「必要に応じて」を削除しました。
- ・ 14.3.2 の「生存曲線、無増悪生存期間」を「全生存曲線」に修正しました。
- ・ 7.1.1.1 に全生存期間の定義に関する下記の記載を追加しました。

二次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については、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。

- ・ 14.3.3 の「副次評価項目の解析は探索的であるので、多重性の調整は行わない。」を削除しました。
- ・ 14.3.3.1. の記載を「奏効率および腹腔洗浄細胞診陰性化率」に修正しました。

3 .

- ・ 15 の当院の申請目標症例数、参加施設数の記載を削除しました。
- ・ 標準治療である S-1+CDDP 併用療法の第 Ⅲ 相試験における 1 年全生存割合を閾値としました。1 年全生存割合は Lancet Oncol 2008;9:215-221. の本文に 54.1% [95% CI 46.1-62.1] と記載されております。

4 .

- ・ 22. 研究組織の項において、研究事務局とデータセンターを分けて記載するよう変更しました。
- ・ 研究事務局の責任者、データセンターのデータマネジメント責任者、統計解析責任者を記載しました。なお、データセンターを委託する電助システムズ株式会社では臨床試験支援事業部の下にデータマネジメント部門とモニタリング部門が置かれていますので、データマネジメント責任者、モニタリング責任者とも事業部長が務めることとなります。

第 11 項について

1. 14.2 にモニタリングに関する記載があるが、原資料の直接閲覧というタイトルと内容が一致していないため修文されたい。また、この記載だけでは不十分であり、モニタリングの詳細についてモニタリングに関する手順書を作成されたい。

2. 中央モニタリングをデータセンターで行うのであれば、モニタリング責任者を研究組織のデータセンターのところに記載されたい。

【回答】

1.

- ・ 14.2 からモニタリングに関する記載を削除しました。
- ・ 新たに「14.3.モニタリング」という項を設け、以下のとおり記載しました。

試験が安全に、かつ試験実施計画書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モニタリングを実施する。モニタリングの方法は、データセンターに収集された症例報告書の記入データに基づいて行われる中央モニタリングとする。モニタリング方法の詳細については、別途「モニタリングに関する手順書」に定める。

モニタリングの項目

- 1) 登録状況
- 2) 適格性
- 3) 治療前背景因子
- 4) プロトコール治療中 / 治療終了の別、中止 / 終了理由
- 5) プロトコール逸脱
- 6) 有害反応、有害事象
- 7) 重篤な有害事象
- 8) 全生存期間
- 9) 治療関連死
- 10) その他、試験の進捗や安全性に関する問題点」

2.

- ・ 中央モニタリングはデータセンターにおいて行います。モニタリング責任者を研究組織のデータセンターの項に記載しました。

第 12 項について

1 .10.2 手順書の名称を特定すべきである。「多施設共同試験において」は不要である。「事務局」は実施計画書上に存在せず、22.4 安全性情報管理を受託する機関(WDB アイシーオー)の役割が不明であるので修正されたい。

2 . 標準業務手順書「重篤有害事象の取り扱い手順」と 10.2 の後半部分の記載内容に整合していない箇所が存在し、また手順書の「安全性情報部門」は実施計画書上に存在しないため、修正されたい。

【回答】

1 . 2 .

- ・ 10.2 の手順書の名称を「重篤有害事象の取り扱い手順書」としました。
- ・ 「多施設共同試験において」という記載を削除しました。
- ・ 「事務局」を「研究事務局」に修正しました。
- ・ 以下のとおりに記載を修正しました。

試験責任医師は、重篤な有害事象の発生を認めたときは、速やかに病院長（東大病院においては臨床試験審査委員会、他施設においては倫理委員会等）安全性情報管理部門および効果安全性評価委員会に報告する（以下略）

- ・ 通知を最新版「医政発 1125 第 12 号、薬食発 1125 第 16 号、保発 1125 第 3 号平成 26 年 11 月 25 日」に修正しました。
- ・ 手順書の「安全性情報部門」を「安全性情報管理部門」に修正しました。

第 8 項について

1 . 6.2.A)の手順では二次登録後に不適格例が発生するため、腹腔ポート留置後に二次登録を行ってはどうか。その場合、「脱落扱い」は「(一次登録後)不適格」の方が適切である。

2 . 6.2.B)の「脱落扱い」は「(一次登録後)不適格」の方が適切である。「ただし、その後の回復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。」の意味が不明である。この場合には、どの時点に遡って登録手続きを始めるのかを明確に記載する必要がある。

3 . 6.10 の症例登録方法は 6.2 に含めた方がよい。また、手順書の名称を特定すべきである。その際、登録の手順(データセンターが行うことなど)は実施計画書に含めるべきである。

【回答】

1 .

- ・腹水貯留例では審査腹腔鏡、腹腔ポート留置を行わず、カテーテルを留置して治療を開始する場合がありますので、確診例では一次登録に続いて二次登録を行う方針としました。確診例として扱った症例に不適格例が発生することを防ぐため、腹膜播種の診断が確定的ではない症例は疑診例として扱うよう周知徹底いたします。

2 .

- ・6.2.B)の「脱落扱い」を「(一次登録後)不適格」に修正します。
- ・以下のとおりに記載を修正しました。

ただし、その後開腹手術が施行された際に、審査腹腔鏡では観察できなかった部位(網嚢内など)に腹膜播種が確認された場合は、術後に二次登録を行うことも可能とする。

3 .

- ・6.10 の症例登録方法に関する記載を 6.2 に移しました。
- ・手順書の名称を「症例登録に関する手順書」としました。
- ・症例登録方法の内容に、登録の手順を含めました。

第9項について

1.1.3の最後の第1相試験の説明において、DOC腹腔内投与の投与量(10mg)の設定根拠が不明であり、今回も同じ用量を用いる根拠についても記載すべきである。

【回答】

1.

第1相試験では以下の根拠に基づき用量を設定しました。

- ・国際共同臨床試験におけるカペシタビン/シスプラチン併用療法のRDIは、カペシタビン 2,000mg/m²、シスプラチン 80mg/m²であり、用量制限毒性(DLT)は好中球減少である^{11,12}。しかし、日本人ではシスプラチンの毒性が強く出ることが多く、第1相試験では約半数の症例で2コース目以降に1段階減量(60mg/m²)以上の減量が必要であったと報告されている。実臨床では、60mg/m²に減量して投与されることも多い。
- ・S-1との併用レジメンにおける隔週ドセタキセル腹腔内投与のRDIは45mg/m²であり、DLTは好中球減少であった²⁹。
- ・腹膜播種に対する効果が報告されているパクリタキセル腹腔内投与併用化学療法における腹腔内投与の用量は20~40mg/m²である^{26-28,31}。経静脈投与の臨床成績を参考にすると、この用量はドセタキセル6~12mg/m²に相当すると推定される。
- ・以上より、本試験では好中球減少がDLTとなることが予想され、シスプラチンのRDIは60~80mg/m²、ドセタキセル腹腔内投与のRDIは10mg/m²前後となることが推定される。

上記の用量設定の根拠および今回も同じ用量を用いる根拠について、以下のとおり1.3に記載しました。

用量設定においては、S-1との併用レジメンにおける隔週DOC腹腔内投与の推奨投与量(45mg/m²)²⁹およびS-1単剤とXP療法の毒性の違いを考慮して、DOC腹腔内投与の至適投与量を10mg/m²前後と推定した。また、3剤のうちCDDPの用量が用量制限毒性の発現に最も影響を及ぼすと考え、カペシタビンの用量を2,000mg/m²、DOC腹腔内投与の用量を10mg/m²に固定し、CDDP経静脈投与の用量を60mg/m²(level 1)から80mg/m²(level 2)まで増量する設定とした。(中略)第1相試験により本併用化学療法の安全性が確認され、有効性についても有望な結果が得られたため、本試験により決定した推奨投与量を用いて、多施設共同の第1相試験を実施する方針となった。

第 13 項について

1. 承認申請を行う予定がある場合に製造販売承認日まで保管する必要はないか。

【回答】

1. 「20.記録の保存」に以下の記載を追加しました。

なお、本試験により有望な結果が得られ、ドセタキセル腹腔内投与の承認申請を目的とする第 相試験を実施する場合には、保存期間を製造販売承認日まで延期する。

第 15 項について

1. 23. に平成 27 年度の補助金を用いる予定とあるが、それは確定していて CRO などとの契約が行える状態と考えてよいか。そうでなければ、ここには確定したことだけを記載すべきである。また、「本試験の研究代表者および試験分担医師には開示すべき利益相反はない」という記載の根拠を示されたい。

【回答】

1. 以下のとおりに記載を修正しました。

本試験は東京大学医学部附属病院の研究費により実施する。その一部には試験薬ゼローダの製造販売元である中外製薬株式会社からの奨学寄付金も含まれるが、本試験を実施するためのものではなく、広く一般的な学術研究の振興のためのものである。なお、現在日本医療研究開発機構研究費を申請中であり、採択された際には本研究費を利用するよう変更する。

各施設の試験責任医師および分担医師は、各施設の利益相反を管理する委員会（東京大学では東京大学大学院医学系研究科・医学部の利益相反アドバイザー機関）に利益相反に関する自己申告書を提出し、利益相反ガイドラインに基づく審査を受ける。

2. 本試験と、先行する大臣告示番号42の試験は、薬剤のみ同種薬で基本的なプロトコルの骨格は酷似していると思われるが、
- 1) そのような類似の研究を複数行う必要性、
 - 2) 本試験と大臣告示42とのロードマップ・プロトコル上の差異、
 - 3) 両者の整合性、
 - 4) 差異を統一する必要性の有無、また統一する必要がなければその理由、以上を各々示されたい。
- またそれに基づく本試験の位置づけ(意義)について、齟齬の無いように同意説明文章に記載されたい。

【回答】

当院では、告示番号5の化学療法レジメン(S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法)の臨床試験によりパクリタキセル腹腔内投与の有効性と安全性の評価を行ってきました。現在までに腹膜播種に対する治療効果を確認しつつありますが、依然として治癒は極めて稀であり、腹膜播種の増悪や他臓器転移の出現は免れないことを経験しました。そして、より強力な化学療法レジメンの開発が急務と考えるに至りました。

2006年にS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を考案した時点では、複数のレジメンが標準治療の候補と考えられていましたが、その後の臨床試験の結果に基づき、本邦ではS-1+シスプラチン併用療法、海外ではカペシタビン+シスプラチン併用療法が標準治療となりました。また、最近の第相試験の結果により、今後S-1+オキサリプラチン併用療法も標準治療の選択肢の一つとなることが予想されております。

告示番号5の化学療法レジメンに続く新規のレジメンとして、標準的な全身化学療法とタキサン系薬剤の腹腔内投与を併用することにより最大の効果を得るというコンセプトの基に、以下の2つのレジメンを考案しました。

- 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(告示番号42)
カペシタビン/シスプラチン+ドセタキセル腹腔内投与併用療法(本試験)

まず告示番号5の試験で経験してきたパクリタキセル腹腔内を含むのレジメンから臨床試験を実施する方針とし、2014年5月から12月までに第相試験の症例登録を完了しました。そして、今回、同じ研究グループにおいて同様な試験デザインによるの第相試験を計画しました。

- 1) そのような類似の研究を複数行う必要性

2つのレジメンは、5-FU系薬剤(カペシタビン、S-1)とプラチナ系薬剤(シスプラチン、オキサリプラチン)の全身投与にタキサン系薬剤(ドセタキセル、パクリタキセル)の腹腔内投与を併用したものとなっています。カペシタビン

とS-1、シスプラチンとオキサリプラチン、ドセタキセルとパクリタキセルはそれぞれ同系統の薬剤であり、類似した構造を持っていますが、全く同一の薬剤ではなく、有効性と毒性において異なる点があると考えられています。

有効性について

各薬剤の臨床試験における奏効率は同程度ですが、組織型や転移臓器別の奏効度は異なる傾向があるという報告があります。現在、各薬剤の有効性に関連するバイオマーカーの検索が進められており、今後個別化治療が可能となることが期待されています。また、ドセタキセルとパクリタキセルの腹腔内投与の比較では、腹腔内の滞留性は後者が高く、腫瘍への浸透性は前者が高いことが報告されています。そのため、いずれの薬剤の腹腔内投与がより有効であるか不明ですので、臨床試験による検討が必要と考えています。

毒性について

同系統の薬剤であっても薬剤により有害事象のプロファイルが異なることが明らかとなっています。例えば、カペシタビンでは手足症候群、S-1では下痢、シスプラチンでは腎機能障害、オキサリプラチンでは末梢神経障害の発現頻度が高く、治療継続性に影響を及ぼすことが知られています。パクリタキセルは溶剤中にクレモホールと無水エタノールを含みますので、これらに対するアレルギーがある場合やアルコール不耐症の症例では投与ができませんが、ドセタキセルはこのような症例に対しても投与が可能です。

現在6つの薬剤全てが保険収載されており（全身投与のみ）、胃癌症例に対する全身化学療法においては、担当医が患者の状態や腫瘍の状況を考慮して薬剤を使い分けています。各系統の薬剤が一つずつあれば十分という訳ではなく、症例に応じた最善の治療を行うためには、全ての薬剤が必要不可欠と考えられます。全身投与と腹腔内投与の併用療法においても、治療の選択肢を一つでも増やすことが、実臨床において非常に重要であると考えています。

2) 本試験と大臣告示42とのロードマップ・プロトコール上の差異

パクリタキセル腹腔内投与については、告示番号5の第 相試験により保険収載を目指しています。大臣告示42の申請前のPMDAとの面談では、告示番号5のレジメンと用量と併用薬が異なるため、用法用量の拡大のためには、第 相試験に進み、生存期間における優越性を示すことが必要と説明を受けました。本試験はドセタキセル腹腔内投与の保険収載を目指した臨床試験の一環として計画していますが、申請前の個別面談では第 相試験が必要と説明されました。事前のPMDAとの面談の結果から、2つの臨床試験における保険収載までのロードマップは同様のものとなると思います。

先に述べましたとおり、2つの臨床試験は共に腹膜播種陽性胃癌症例に対する一次治療としての腹腔内投与併用化学療法の有効性と安全性を評価することを目的としていますので、プロトコルの基本的な部分は共通した内容となっています。ただし、投与する薬剤が異なりますので、治療内容や減量基準などに関する記載は異なる部分があります。

3) 両者の整合性

本試験と大臣告示42とのロードマップ・プロトコルは、基本的には共通した内容となっており、整合性はとれていると考えます。

4) 差異を統一する必要性の有無、また統一する必要がなければその理由

本試験と大臣告示42とのロードマップ・プロトコルにおける差異は、投与する薬剤が異なるために生じた差異のみであり、統一する必要はないものと考えます。

本試験の位置づけ（意義）について、以下のとおり同意説明文章に記載しました。

腹腔内投与と全身投与を併用する化学療法により、生存期間の延長が期待されますが、依然として長期間生存できる患者さんは限られています。薬の組み合わせを変えることにより治療効果や副作用が変わることが予想されますので、治療の選択肢を増やすことを目的として、2つの新しい治療法を考案しました。2つのうち、先ず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臨床試験を実施し、既に患者様の登録を完了しました。次に、国際的な標準全身化学療法であるカペシタビン/シスプラチン併用療法とドセタキセル腹腔内投与を組み合わせた治療法の第一段階の臨床試験を実施し、安全性を確認するとともに薬の最適な投与量を決定しました。そして今回、その有効性を評価するための第二段階の臨床試験を計画しました。

また、試験実施計画書の「1. 試験の背景」に以下の記載を追加しました。

- ・当院と関連施設では、2011年よりPTX腹腔内投与の保険収載を目的として、本療法と標準治療であるS-1+CDDP併用療法を比較する第Ⅰ相試験を実施中である。
- ・また、本邦で実施された第Ⅰ相試験において、S-1+オキサリプラチン併用療法（SOX療法）のS-1+CDDP併用療法に対する非劣性が示され³⁰、今後標準治療の選択肢の一つとなることが予想される。当院ではSOX療法とPTX腹腔内投与の併用療法を考案し、第Ⅰ相試験により推奨投与量を決定し³¹、2014年より関連施設と共に先進医療制度下に第Ⅰ相試験を実施中である。

「25.参考資料・文献リスト」に以下の文献を追加しました。

30. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 2015;26:141-8.
31. Ishigami H, Kaisaki S, Yamaguchi H et al. Phase I study of weekly intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 and oxaliplatin for gastric cancer with peritoneal metastasis. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl 4; abstr 146)

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬: フルオロウラシル, レボホリナート, オキサリプラチン, パクリタキセル

先進医療での適応疾患: 腹膜播種を伴う胃癌

先行研究

フルオロウラシル・レボホリナート・オキサリプラチン療法 (mFOLFOX6)
愛知県がんセンター中央病院における後方視的検討 (n=8)
奏効割合 62%, PFS中央値 5.6ヵ月
MST 11.6ヵ月, G3以上有害事象(-)

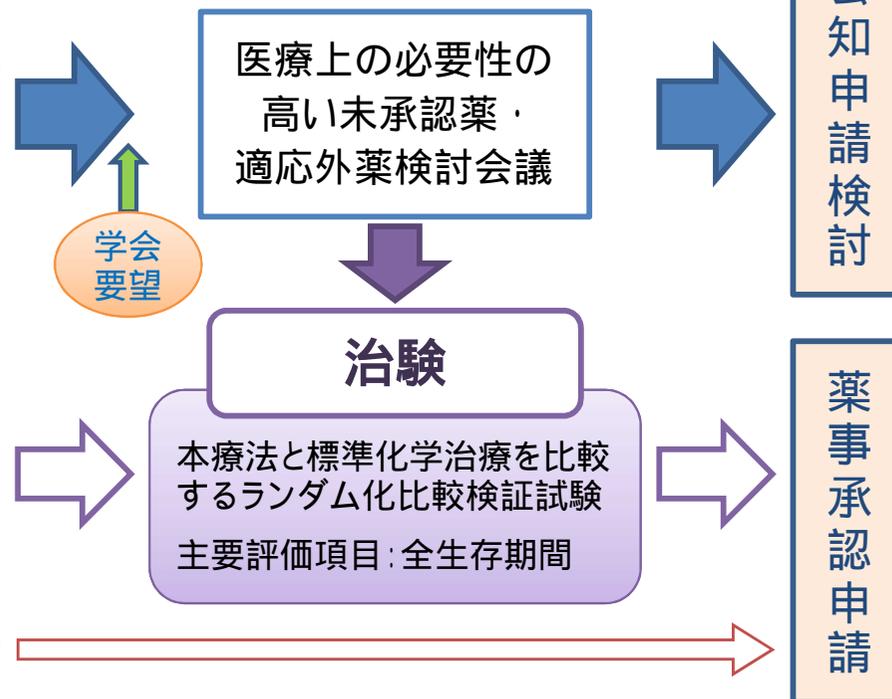
パクリタキセル腹腔内投与 (IP PTX)
S-1 + PTX IV, IP療法 第 相試験
1年生存割合 78%, MST 23.6ヵ月
奏効割合 56%, 腹水量減少 62%
有害事象(G3/4): 好中球減少(38%)
現在第 相試験実施中

先進医療

経口摂取困難な腹膜播種陽性胃癌症例に対する mFOLFOX6 + パクリタキセル腹腔内投与併用療法の探索的臨床試験
期間: 2016年1月 ~ 2019年1月
被験者数: 34例

ステップ1
主要評価項目: DLT発現割合
ステップ2
主要評価項目: 1年全生存割合
副次評価項目: 無増悪生存期間, 治療成功期間, 奏効割合, 腹水細胞診陰性化割合, 有害事象発現状況

未承認薬迅速実用化スキーム



当該先進医療における

選択基準: 腹膜播種を伴う胃癌, 経口摂取困難

除外基準: 重篤な基礎疾患

予想される有害事象: 骨髄抑制, 悪心, 下痢, 食欲不振, 末梢神経障害

欧米での現状

	FOLFOX	IP PTX
薬事承認 米国	無	無
欧州	無	無
ガイドライン記載	有	無
進行中の臨床試験	有	無

先進医療審査の指摘事項(柴田構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：mFOLFFOX6 + パクリタキセル腹腔内投与併用療法

2015年11月16日

東京大学医学部附属病院 石神 浩徳

1. 参考資料「腹膜播種陽性胃癌症例を対象とする腹腔内投与併用化学療法の臨床試験」で告示番号5、42、59、準備中、本試験の5試験の特徴と試験期間がまとめられているが、本試験治療の特徴として「経口摂取困難例や高度腹水貯留例にも実施可能」とされている。また、本試験の閾値の設定に用いられている研究でも経口摂取困難例と高度腹水貯留例が対象となっている。一方、本試験では対象を経口摂取困難例に限定している。高度腹水貯留例は、実際には経口摂取困難例として本試験に登録されることになるのか、あるいは、別の4試験の対象となりうる患者集団であるために対象外とされたのか、リスク・ベネフィットバランス等の理由で対象外とされたのか、など、対象集団設定の経緯を説明されたい。

【回答】

切除不能進行・再発胃癌に対してはS-1+シスプラチン併用療法が標準治療と考えられています。しかし、経口摂取困難例では経口抗癌剤であるS-1が内服できず、高度腹水貯留例では大量輸液を必要とするシスプラチンが使用できません。これらの患者集団はS-1+シスプラチン併用療法が実施できず、予後が極めて不良であるという共通点がありますので、両者を対象とした治療開発が行われてきました。

最近、シスプラチンに代わるプラチナ系薬剤として、オキサリプラチンの胃癌に対する有用性が報告され、薬事承認されました。本剤は大量輸液を必要としないため、高度腹水貯留例にも安全に投与可能です。本剤が治療薬剤の選択肢に加わったことにより、今後は経口摂取困難例と高度腹水貯留例を分けて治療開発を行うことが必要と考えています。

本試験治療は経口抗癌剤やシスプラチンを含まないため、経口摂取困難例と高度腹水貯留例の両方に実施可能です。しかし、高度腹水貯留例であっても経口摂取が可能な場合は、中心静脈ポートを必要としない「S-1内服投与、オキサリプラチン静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法(告示番号42)」の方がより利便性が高いと考え、本試験の対象は経口摂取困難例としました。なお、高度腹水貯留例のうち「多量の(症状緩和のために頻回のドレナージを必要とする)腹水貯留症例」は安全性を考慮して、試験の対象外としています。

経口摂取および腹水貯留の状況別に、適していると考えられる治療の試験を下記の表にまとめました。頻回の腹水ドレナージを必要としない高度腹水貯留例のうち、経口摂取困難例は本試験の対象となります。経口摂取可能例は告示番号 42 または 5「パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びに S-1 内服併用療法」の治療の良い対象となると考えております。

	腹水貯留		
	なし～中等度	高度	
		頻回の排液不要	頻回の排液必要
経口摂取困難	本試験		試験対象外
経口摂取可能	告示番号 5,42,59	告示番号 5,42	

告示番号 5 パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びに S-1 内服併用療法
 告示番号 42 S-1 内服投与、オキサリプラチン静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法
 告示番号 59 カペシタピン内服投与、シスプラチン静脈内投与及びドセタキセル腹腔内投与の併用療法

2 . 試験実施計画書 p20 7.2.1 で、無増悪生存期間の打ち切りの定義が「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」となっている。有害事象発現により試験治療が中止された患者が当該施設で後治療として別の治療を受けることになった場合、上記の 2 つの打ち切りの定義のいずれにも該当しない。改訂が必要。

【回答】

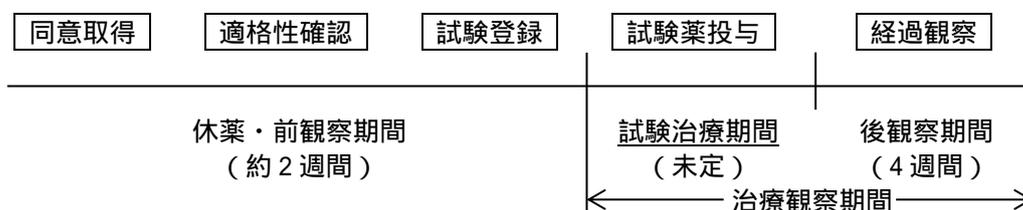
「7.2.1.無増悪生存期間」に以下の記載を追加しました。

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。

3. 「治療観察期間」を試験実施計画書上で明示的に定義した方が良い（その定義が無い場合、仮に有害事象により試験治療を中止した患者に後治療を実施しようとする状況が生じた場合に、試験実施計画書 6.6.1 併用禁止薬の項の「治療観察期間中はレボホリナート、オキサリプラチン、パクリタキセル以外の化学療法、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」との規定に反したアクションを取らざるを得なくなることが懸念される）。

【回答】

「6.2.試験のアウトライン」の図を以下のとおりに修正し、用語の定義を記載しました。



試験薬が投与される期間を「試験治療期間」、試験治療終了後4週間を「後観察期間」、両者を合わせた期間を「治療観察期間」と定義する。

また、「6.6.1.併用禁止薬」の記載を以下のとおりに修正しました。

試験治療期間中はフルオロウラシル、レボホリナート、オキサリプラチン、パクリタキセル以外の化学療法、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。

4. 試験実施計画書 12.1 に試験終了時の対応が定められているが、「各施設での試験の終了」が具体的にどの段階であるのかが不明瞭なので、明確にした方が良い。

【回答】

「12.1.試験の更新および終了」の記載を以下のとおりに修正しました。

試験実施期間の終了時には、各施設の試験責任医師は、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。

- 5 . 試験実施計画書 12.2 「各施設の倫理委員会等により中止の勧告があった場合は、試験を中止する」との規定は、中止の勧告を行った倫理委員会の属する施設のみへの対応であるのか、試験全体の対応なのかを明示した方がよい。また、「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。」との規定は、前半部分の決定を行う者、後半部分の報告を行う者を明示した方がよい。

【回答】

「12.2.試験の中止、中断」の記載に誤りがありましたので、以下のとおり修正しました。また、ご指摘に従い、決定および報告を行う者を明示しました。

効果安全性評価委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究代表者は試験を中止する。

研究代表者が試験の中止または中断を決定した時は、各施設の実施責任医師は速やかに病院長（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。

- 6 . 試験実施計画書 14.3.1 に「全適格例を対象に、1年時点の生存例を分子にした全生存割合を算出し、25%を閾値とした二項検定を実施する。Clopper-Pearson の方法に基づく割合の95%信頼区間を算出する。」と定められているが打ち切り例の扱いについて決めておくほうがよい。

【回答】

主要な解析について、以下のとおりに1年未満の打ち切り例の取り扱いを記載しました。

全適格例を対象に、1年時点の生存例を分子にした粗全生存割合を算出し、25%を閾値とした二項検定を実施する。粗生存割合の算出においては、1年時点で生存が確認できた人のみを分子とし、1年未満の途中打ち切り例については分子には含めない。Clopper-Pearson の方法に基づく割合の95%信頼区間を算出する。

併せて、全生存期間の要約を Kaplan- Meier 法を用いて行い、時点ごとの生存割合と95%信頼区間を算出する。

詳細にわたり大変丁寧にご指導いただき、深く感謝申し上げます。

先進医療審査の指摘事項（佐藤構成員）に対する回答 2

先進医療技術名：mFOLFOX6 + パクリタキセル腹腔内投与併用療法

2015年11月16日

東京大学医学部附属病院 石神 浩徳

1. 同意説明文書の p.3 第2段落 「これらの治療法」は、直前の段落のみをさすものと思われませんが、さらに前の段落にかかると読まれるかもしれません。改行をなくし、「この治療法」とするなど、ご検討ください。
- さらに、1：S-1+シスプラチン経静脈、2：FOLFOX、3：パクリタキセル経静脈+S-1、4：本治療法、の順番についても、2と3を入れ替えた方が分かりやすいかどうか、ご検討ください。

【回答】

ご指摘いただきましたとおり「これらの治療法」は直前の段落の「S-1 / オキサリプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法やカペシタビン / シスプラチン+ドセタキセル腹腔内投与併用療法など」のみをさしています。誤解を避けるため、ご提案いただいたとおりに改行をなくしました。ここでは単一ではなく複数の治療法をさしていますので、「これらの治療法」についてはこのままの記載としました。

治療法の記載の順序については、全身化学療法が一般的な治療法であり、全身・腹腔内投与併用化学療法が新しい治療法であることを考慮しました。先進医療としては、3が既に承認いただいております、2が新規の申請となりますが、患者さんにとっては、以下の順が理解しやすいと考えました。

- 1 S-1+シスプラチン経静脈（標準的な全身化学療法）
- 2 FOLFOX（新規の全身化学療法）
- 3 パクリタキセル腹腔内・経静脈+S-1（既存の全身・腹腔内投与併用化学療法）
- 4 本治療法（新規の全身・腹腔内投与併用化学療法）

2. 同意説明文書 p.6 1段落目 各抗がん剤につき、保険で認められている投与量、投与間隔、投与時間と、本件でのそれらについて記載してください。(「異なります」とあるが、どのように異なっているか)。

【回答】

ご指摘に従い、以下のとおりに記載を修正し、一覧表を掲載しました。

これらの薬は胃癌に対する効果が確認され、保険で認められている薬ですが、以下の表のとおり投与方法(経路、量、間隔、時間)が認められている方法と異なります。(投与量の記載のうち、mg/kg は体重あたり、mg/m² は体表面積あたりの量を表します。)

	保険で認められている投与法				この試験における投与法			
	経路	量	間隔	時間	経路	量	間隔	時間
フルオロウラシル	静脈内	5～10 mg/kg	5日間連日、週 1～2回など	注射又は 点滴静注	静脈内	400mg/m ²	2週間に1回	注射
						2400mg/m ²	2週間に1回	46時間
レボオリナート	静脈内	250mg/m ²	1週間に1回	2時間	静脈内	200mg/m ²	2週間に1回	2時間
オキサリプラチン	静脈内	130mg/m ²	3週間に1回	2時間	静脈内	85mg/m ²	2週間に1回	2時間
パクリタキセル	静脈内	80mg/m ²	1週間に1回	1時間	腹腔内	20mg/m ²	1週間に1回	1時間

3. 同意説明文書 p.11 第2～3段落 「過失」がだれの過失なのかを明記してください。

【回答】

ご指摘に従い、以下のとおりに記載を修正しました。

もし臨床試験の期間中あるいは終了後にあなたに副作用などの健康被害が生じた場合には、医師や看護師などの医療関係者の過失の有無にかかわらず、医師が適切な診察と治療を行います。

この試験中に医療関係者の過失によらずに健康被害が生じた場合、医療費やその他の金銭補償はありません。健康被害の治療も通常の診療と同様に患者さんの健康保険を用いて行います。

なお、この試験中に医療関係者の過失により健康被害が生じた場合、試験責任医師および試験分担医師が加入している賠償責任保険により対応します。

大変貴重なご指摘をいただき、深く感謝申し上げます。

先進医療審査の指摘事項（事務局）に対する回答 3

先進医療技術名：mFOLFOX6 + パクリタキセル腹腔内投与併用療法

2015年11月17日

東京大学医学部附属病院 石神 浩徳

1. 先進医療実施届出書について、実施責任医師の所属科が「外来化学療法部」になっているが、様式第9号の実施責任医師の要件では、診療科は「外科 または 内科」となっているため、適切に修文願いたい。

【回答】

診療科につきましては、病院によって名称が異なり、特に大学病院などの規模の大きい病院では細分される傾向にあります。例えば、胃癌の化学療法を実施する診療科は、外科系では外科、消化器外科、胃外科、胃食道外科、上部消化管外科などの名称が付いており、内科系では内科、消化器内科、消化管内科、化学療法科（部）、薬物療法科（部）などの名称が付いています。

様式第9号の実施責任医師の要件には、これらのいずれかの診療科（部）という意味で「外科または内科」と記載いたしました。が、「外科系または内科系の診療科（部）」に修正いたします。

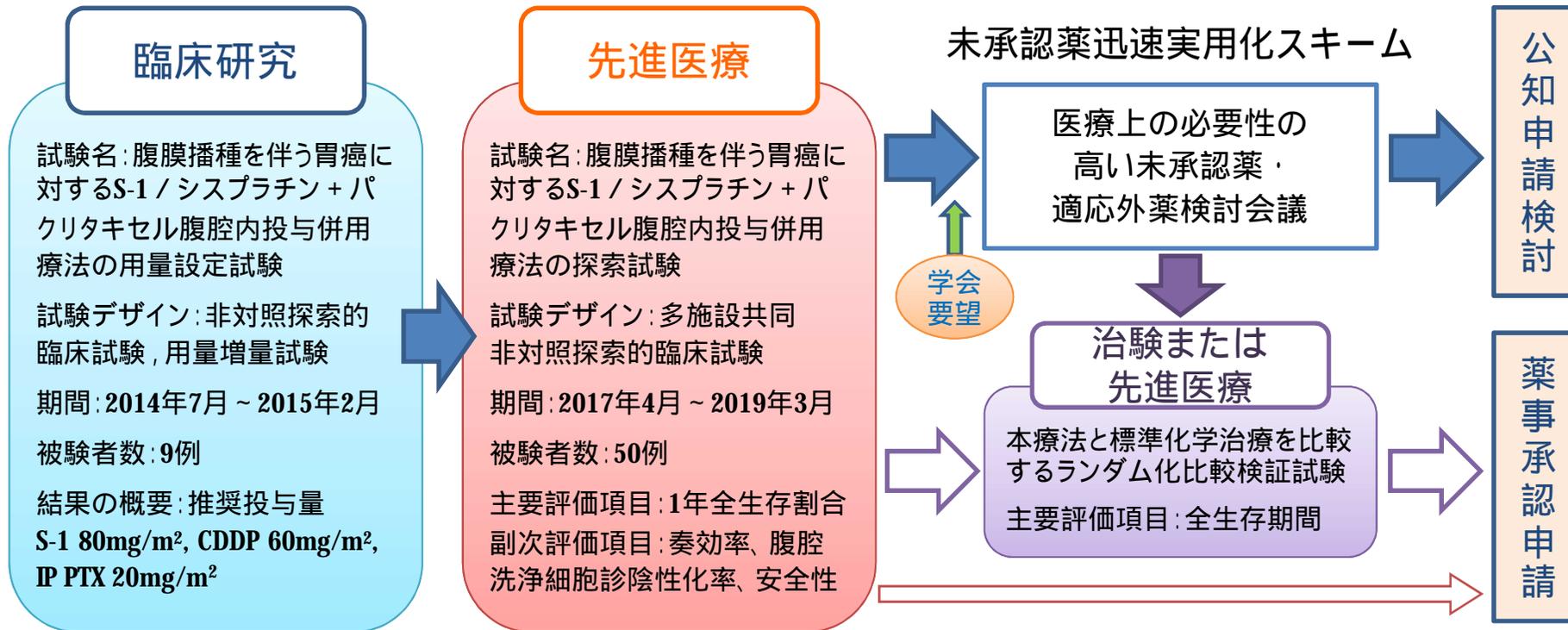
以上

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：パクリタキセル

(製品名：パクリタキセル注「NK」、パクリタキセル注射液「サワイ」、パクリタキセル注「マイラン」、パクリタキセル注「NP」、パクリタキセル注射液「ファイザー」、パクリタキセル点滴静注液「ホスピーラ」、パクリタキセル点滴静注液「サンド」)

先進医療での適応疾患：腹膜播種を伴う胃癌



当該先進医療における

選択基準：腹膜播種陽性初発胃癌、前治療(-)
除外基準：他の遠隔転移(-) 重篤な基礎疾患(-)
予想される有害事象：白血球・好中球減少、
食欲不振、悪心、下痢

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)
進行中の臨床試験(有・無)

先進医療審査の事前照会事項(田代構成員)に対する回答 1

先進医療技術名: 腹膜播種を伴う胃がんに対する S-1 / シスプラチン + パクリタキセル腹腔内投与併用療法

2017年2月16日

所属・氏名: 名古屋大学医学部附属病院消化器外科 小寺 泰弘
名古屋大学医学部附属病院消化器外科 小林 大介

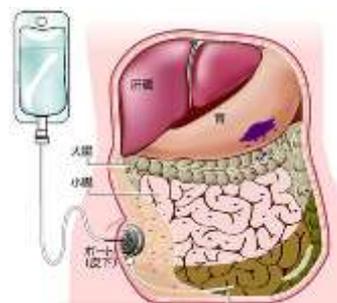
1. 視覚的な理解を促す工夫等の検討

全体的に文章は平易に説明されていますが、腹膜播種や腹腔内投与については、図や絵を使った方が明らかに理解しやすいと思います。概要図に掲載している図を説明文書に追加するなど、視覚的にも理解可能な工夫をして頂ければと思います。

なお、説明文書7頁目に記載のある「腹腔洗浄細胞診」については、もし記載するのであれば説明が必要ではないでしょうか。

【回答】ご指摘ありがとうございます。

概要図に掲載した以下の図を説明文書5頁目に追加いたしました。



また、腹腔洗浄細胞診について、以下の説明を説明文書7頁目に追加いたしました。

「また、治療コースの開始ごとに、腹腔ポートを通して腹腔内を生理食塩水 100ml で洗浄する、もしくは腹水を採取して集めた細胞を顕微鏡で観察する検査(腹腔洗浄細胞診)を行い、合わせて治療効果を評価します。」

2. 利益の項目の説明内容の再検討

「予想される利益」(説明文書10頁)に第 相試験での結果をこのように記載することに違和感を覚えます。「不利益」には対応する具体的な記載は無いうえ、そもそも投与量の決定と安全性評価を目的とする試験の結果の一

部を切り出し、「利益」の欄に書くことはあまりにも誘導的ではないでしょうか（ここを読めば、多くの患者はこの試験参加を強く希望すると思います）。第 相試験の結果概要については既に「はじめに」の箇所で「安全性を確認し、薬の最適な投与量を決定しました」と書かれており、説明文書への記載事項としてはこれで十分ではないかと考えます。

【回答】ご指摘ありがとうございます。

「予想される利益」(説明文書 10 頁)の中に記載する内容として適当でないと判断しまして、以下の記述を削除いたしました。

「この治療法の第一段階の臨床試験には 9 名の患者さんが参加されましたが、治療前に腹腔洗浄細胞診で癌細胞が見つかった 7 名中 4 名の患者さんで、治療後には癌細胞が見つからなくなりました。また、4 名の患者さんでは治療後にもう一度審査腹腔鏡を行い、腹膜播種が小さくなっていることが確認されました。」

3. 健康被害への補償の方針についての確認

説明文書にある「パクリタキセル腹腔内投与に関連した健康被害に対する治療の実費は医療機関が負担します」(12 頁)の意味を確認したいと思います。ここでいう「医療機関が負担」という意味は、生じた健康被害に対して、健康保険を利用して治療を行った場合に、患者負担分を病院が請求しない、という意味だと理解して良いでしょうか。もしそうであれば、この試験の補償対応としては「補償金」と「医療手当」は「無」ですが、「医療費」は「有」になると思います。しかし届出書の記載では全て「無」となっていますので、この点につき、方針を確認したいと思います。

またこの場合、当該健康被害が「パクリタキセル腹腔内投与に関連した健康被害」に該当するか否かはどのように判断されるのでしょうか(研究者が判断するのか、何らかの院内組織で判断するのか)。この点についても併せて確認しておきたいと思います。

【回答】ご指摘ありがとうございます。

私どもの記載の誤りで、健康被害の治療についても通常の診療と同様に患者の健康保険を用いて行います。記載を以下のように訂正いたしました。大変失礼いたしました。

変更前

「ただしパクリタキセル腹腔内投与に関連した健康被害に対する治療の実

費は医療機関が負担します。」

変更後

「健康被害の治療も通常の診療と同様に患者さんの健康保険を用いて行います。」

4. 研究対象者からの相談窓口についての確認

研究代表者の連絡先以外に「苦情の受付先」として、医学部経営企画課の電話番号が書かれています。研究対象者からの相談対応窓口は各研究機関によって多様で良いとは思いますが、研究に参加している患者からすると「経営企画課」に臨床試験に関係した相談を持ちかけるのは、少々違和感があるようにも思います。実際には研究に関係した問い合わせが「経営企画課」に行くと、誰がどのような対応をしているのでしょうか。

【回答】ご指摘ありがとうございます。

実際の問い合わせとしては、研究者に連絡を取りたいというものが大半で、経営企画課 臨床審査公正係の職員から研究担当者へ取り次いでいます。苦情等があった場合は、その内容に沿って、関係者（倫理審査委員長、倫理委員会事務局、研究責任者及び研究担当者等）と対応を検討いたします。

「経営企画課」の名称についてはご指摘のとおりなのですが、課の業務として、研究支援、契約及び倫理審査等を取り扱っているため、こちらが窓口となっております。この点をご容赦いただければと思います。

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 2

先進医療技術名：腹膜播種を伴う胃がんに対する S-1 / シスプラチン + パクリタキセル腹腔内投与併用療法

2017 年 2 月 27 日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院消化器外科 小寺 泰弘
名古屋大学医学部附属病院消化器外科 小林 大介

1. サンプルサイズの設定根拠は、他の腹膜播種を伴う胃癌に対する腹腔内投与に関する先進医療 B の試験と同様の記載になっている。例えば「腹膜播種を伴う胃癌に対する一次治療としての S-1 / オキサリプラチン + パクリタキセル腹腔内投与併用療法（整理番号 B023）」と本試験は閾値、期待値、その他の記載も含め、先行研究の引用部分以外、同様の記載になっている（<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12401000-Hokenkyoku-Soumuka/0000043906.pdf>）。このこと自体は、研究者に重複もあることから問題ではない。しかし、当該先行事例のロードマップには先進医療 B として実施する第 相試験の次に第 相試験実施が明示され、それを前提とした薬事承認申請が検討されているのに対し、本申請では第 相試験の実施有無が明確にされていない。先行事例と同様のデザインの第 相試験であるため、本申請の開発ロードマップの妥当性を確認する必要があると考える。薬事承認申請までのロードマップに関して、今後第 相試験の実施を必須の前提としないで良いと考えた理由について明らかにされたい。

【回答】

腹膜播種を伴う胃癌に対する抗悪性腫瘍薬の腹腔内投与療法については、私共腹腔内化学療法研究会において先進医療制度下に臨床試験を進めてきました。先行研究である「S-1 内服投与、オキサリプラチン静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法（告示番号 B27）」や「カペシタピン内服投与、シスプラチン静脈内投与及びドセタキセル腹腔内投与の併用療法（告示番号 B43）」の探索的 第 相試験では、その後に引き続き、標準化学療法と比較するランダム化 第 相試験を経て薬事承認申請へ進むというロードマップを想定していました。しかし、その後に未承認薬迅速実用化スキームが制定されたことにより、「mFOLF0X6 及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法（告示番号 B52）」の探索的臨床試験については、PMDA との事前相談の際に、本スキームにより未承認薬・適応外薬検討会議に要望を提出し、公知申請を目指す方法もあることを教示いただいております。これ

に倣い、本申請においても、探索的第三相試験の結果により、未承認薬迅速実用化スキームを利用して公知申請を目指す方法を記載させていただいています。もしくは、本試験の治療成績を検討した結果、その時点での標準化学療法と本療法のランダム化比較検証試験を行うことが妥当であると判断されれば、第三相試験を行い、薬事承認申請に進むことも考えています。

2. 無増悪生存期間の定義について:試験実施計画書 p17 の記載によるとイベントのない症例では、「(略)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」で打ち切りとされている。一方、後治療として他の治療が加えられた場合に、治療中止時点や後治療開始日で打ちきりとしないとされているため、このような症例が試験終了時点でイベントを起こしていなかった場合の打ち切り日の定義が漏れている。修正すべきである。

【回答】

無増悪生存期間(実施計画書 17 頁)の打ち切りの定義では「試験治療が継続されている場合...」のみでしたので、「試験治療もしくは後治療が継続されている場合...」のように、後治療の記載を追加しました。

変更前

「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」

変更後

「試験としての治療観察期間の終了日に試験治療もしくは後治療が継続されている場合には、治療観察期間の終了日」

3. CRF には最終生存確認日を記載する欄があるが、最後に無増悪が確認された日を記録する欄がない。他の項目からも、無増悪生存期間の打ち切り日を特定するためのデータが CRF 上に用意されていないように見受けられることから、修正すべきである。

【回答】

CRF の最終報告(11 頁)に腫瘍増悪の項目がありましたが、増悪確認日

の定義が不明瞭でしたので、記載を具体的にしてイベントもしくは打ち切り日として特定できるようにしました。

変更前

「増悪確認日

上記で「有」を選択した場合、試験治療終了日以降の腫瘍増悪確認日をご記載ください」

変更後

「増悪確認日

上記で有を選択した場合、登録日から初回の増悪確認日、無を選択した場合、最終無増悪確認日をご記載ください」

大変貴重なご指摘をいただき、深く感謝申し上げます。

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 3

先進医療技術名：腹膜播種を伴う胃がんに対する S-1 / シスプラチン + パクリタキセル腹腔内投与併用療法

2017 年 2 月 28 日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院消化器外科 小寺 泰弘
名古屋大学医学部附属病院消化器外科 小林 大介

1. 主要評価項目の閾値、期待値については、それを達成したら臨床的に意味があるものなのかが理解されるように、数字を設定した合理的根拠を明らかにされたほうが良いのではないのでしょうか。

【回答】ご指摘ありがとうございます。

主要評価項目の閾値、期待値について、設定した合理的根拠の記載を追加しました。

変更前

「切除不能進行・再発胃癌の標準治療である S-1+CDDP 併用療法の第 相試験の成績⁹を基に 1 年生存割合の閾値を 54%、本療法の第 相試験における成績および S-1+PTX 経静脈・腹腔内併用療法と S-1+CDDP 療法を比較する第 相試験²⁹の成績を参考に期待値を 73%とした。」

変更後

「切除不能進行・再発胃癌の標準治療である S-1+CDDP 併用療法の第 相試験の 1 年生存割合は 54%であったことから⁹、これをパクリタキセル腹腔内投与療法の上乗せ効果を示すために最低限達成すべき 1 年生存割合(閾値)とした。第 相試験²⁹における S-1+PTX 経静脈・腹腔内併用療法群の 1 年生存割合は 72%であった。この治療法と同等の治療成績が得られた場合に臨床的に意味があり、未承認薬迅速実用化スキームを利用した公知申請検討や、この後の標準化学療法とのランダム化比較検証試験に進む上で妥当であると考え、期待値を 73%とした。」

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 4

先進医療技術名：腹膜播種を伴う胃がんに対する S-1 / シスプラチン + パクリタキセル腹腔内投与併用療法

2017 年 3 月 1 日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院消化器外科 小寺 泰弘
名古屋大学医学部附属病院消化器外科 小林 大介

1. 事前照会事項に対する回答 2 の 1 について。今般申請者は「「mFOLFOX6 及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法（告示番号 B52）」の探索的臨床試験については、PMDA との事前相談の際に、本スキームにより未承認薬・適応外薬検討会議に要望を提出し、公知申請を目指す方法もあることを教示いただいております。」と回答しているが、当該事前相談の記録を入手した上でこのような認識でおられるのか、伝聞に基づく認識であるのか、いずれであるのかを明らかにされたい。また、経口摂取困難例を対象としている告示番号 B52 と経口摂取可能例を対象とした本申請とを同列に議論することは困難であると考えうえ、告示番号 B52 に対する事前相談で PMDA から経口摂取可能例を対象とした試験に関する見解が提示されたとも考えがたい。事実として PMDA から伝達されたことと、申請者あるいは腹腔内化学療法研究会の解釈ないし伝聞とを区別し、提示されたい。

【回答】

「mFOLFOX6 及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法（告示番号 B52）」の探索的臨床試験に関する PMDA との事前相談の記録は、当該試験の研究代表者より入手しております。記録には「本試験の結果によっては、未承認薬迅速実用化スキームを利用できる可能性はあるが、未だ制度の詳細が決まっていないため、具体的な話をするのは難しい。」と記載されています。また、昨年 10 月に承認された「ゲムシタピン静脈内投与、ナブ パクリタキセル静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法（告示番号 B64）」の「薬事承認申請までのロードマップ」にも未承認薬迅速実用化スキームを利用するルートが記載されています。

ご指摘いただきました通り、本試験において告示番号 B52 や B64 と同じスキームが利用できる可能性があるかどうかは不明ですが、これらの前例や本スキームに関する通知の記載からは、対象症例にかかわらず、「先進医療 B で一定の実績があるもの」という要件を満たす場合であれば、未承認薬・適応外薬検討会議への要望の対象となりうるものと解釈いたしました。

2. 試験実施計画書 12.1 に試験終了時の対応が定められているが、「各施設での試験の終了」が具体的にどの段階であるのかが不明瞭なので、明確にした方が良い。

【回答】

記載に曖昧な点がありましたので、明確になるように訂正しました。

変更前

「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。」

変更後

「試験実施期間の終了時には、各施設の試験責任医師は、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。」

3. 試験実施計画書 12.2「各施設の倫理委員会等により中止の勧告があった場合は試験を中止する」との規定は、中止の勧告を行った倫理委員会の属する施設のみの対応であるのか、試験全体の対応なのかを明示した方が良い。また、「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。」との規定は、前半部分の決定を行う者、後半部分の報告を行う者を明示した方が良い。

【回答】

記載に不足の点がありましたので、ご指摘いただいた内容が明確になるように訂正しました。

変更前

「各施設の倫理委員会等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。」

変更後

「効果安全性評価委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究代表者は試験を中止する。

研究代表者が試験の中止または中断を決定した時は、各施設の実施責任

医師は速やかに病院長（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。」

大変貴重なご指摘をいただき、深く感謝申し上げます。

以上