

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門__

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

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

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

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	11例	予定試験期間	告示日より2020年3月31日まで	
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				

先進医療審査の事前照会事項(大門構成員)に対する回答 1

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

2016年11月30日

所属・氏名：皮膚科・船越 建

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

1. 「11. 統計解析」

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

a) 「11-5. 目標症例数」

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

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

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

適切性を論じてください).

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

【回答】

1. a)①

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

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

1. a)②

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

1. a)③

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

1. a)④

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

1. b)①

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

1. b)②

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

1. b)③

失礼いたしました。用語を統一いたしました。

1. c)①

ご指摘頂きましたように、母比率に関する推測を小標本に基づいて行う

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

1. c)②

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

1. c)③

下記のように、各副次評価項目の解析方法を試験実施計画書に記載しました。

副次評価項目の解析計画

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

2. 「1-1. 背景」

a) 「1-1. 進行又は再発、乳房外パジェット病とその治療」

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

ださい。

b) 「1-5. 被験者のリスクとベネフィット」

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

c) その他

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

【回答】

2. a)①

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

2. a)②

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

2. a)③

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

2. b)①

「すなわち」を「また」に訂正しました。

2. b)②

「イベント数」を「症例数」に訂正しました。

2. c)

1-6 に追記しました。

3. 「2. 実施体制と役割」

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

【回答】

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

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

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

3. d) 申し訳ありません。修正致しました。

4. 「5-2. 同意取得の時期、方法及びその内容」

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

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

【回答】

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

4. b)

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

5. 「7-2. 臨床試験実施予定期間」

登録期間、追跡期間も付記してください。

【回答】

申し訳ありません。登録期間と追跡期間を付記いたしました。

6. 「7-3. 登録方法」

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

【回答】

申し訳ありません。登録の手順を追記いたしました。

7. 「7-5. 投与方法」

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

【回答】

7. a)

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

7. b)

7-5-1. 7-5-2 を修正しました。

7. c)

重複を修正し、図の表題を追記しました。

8. 「8. 評価項目」

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

【回答】

8. a)

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

8. b)①

20%に統一しました。

8. b)②

「但し.... その時点で打ち切りとする」の文言を削除しました。

8. b)③

治療完遂は削除しました。

8. b)④

13-2. 3)に追記しました。

8. b)⑤

修正いたしました。

9. 「9. 観察項目・方法」

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

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

【回答】

9. a)

試験スケジュールを修正しました。

9. b)

確認し、対応しました。

10. 「10-3. 有害事象の報告と対応」

先進医療通知を参照し、先進医療の安全性情報の報告について記載してください。

【回答】

申し訳ありませんでした。10-3-1. 4)に追記致しました。

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

【回答】

この記載については削除しました。

12. 「20-2. 総括報告書の作成」

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

【回答】

申し訳ありませんでした。修正しました。

13. 「21. モニタリング及び監査」

監査計画書→監査の実施に関する手順書ではないでしょうか。

【回答】

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

14. 以下の点について記載を整備してください：

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

【回答】

14. a)

申し訳ありませんでした。「割付」を削除しました。

14. b)

申し訳ありませんでした。単施設で実施しますので、「各」を削除しました。

15. 症例報告書について

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

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

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

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

【回答】

15. a)

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

15. b-f)

同サポートのもと、症例報告書を修正いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答2

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

2016年11月30日

所属・氏名：慶應義塾大学医学部皮膚科学教室 船越 建

同意説明文書につきまして、以下の点にご対応ください。

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

【回答】

第Ⅱ相試験について説明を追記いたしました。

2. 臨床試験に参加しない場合の他の治療方法を具体的に説明して下さい。

【回答】

他の抗がん剤療法を含めた治療方法につき追記いたしました。

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

【回答】

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

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

【回答】

適格基準、除外基準を研究計画書に合わせて修正し記載いたしました。

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

【回答】

D の部分を「日」でわかるように修正いたしました。

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

【回答】

効果についての内容（腫瘍縮小効果、生存期間の延長）を記載いたしました。

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

【回答】

検査代と3クール分の薬剤費をあわせた金額を記載いたしました。

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

【回答】

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

9. 問い合わせ先に、病院全体の患者相談窓口も記載して下さい。

【回答】

患者相談窓口を記載しました。

10. 本臨床試験終了後の対応について記載して下さい。

【回答】

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

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

【回答】

倫理審査委員会に関する事項を記載しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(大門構成員)に対する回答3

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

2016年12月7日

所属・氏名：慶應義塾大学医学部皮膚科・船越 建

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

【回答】

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

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

【回答】

2. a)

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

2. b)

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

以上

評価者 構成員: 福井 次矢 技術委員: _____

先進技術としての適格性

<p>先進医療 の名称</p>	<p>進行期乳房外パジェット病に対するトラスツズマブ、ドセタキセル併用療法</p>
<p>社会的妥当性 (社会的倫理 的問題等)</p>	<p><input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 B. 倫理的問題等がある。</p>
<p>現時点での 普及性</p>	<p>A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 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。</p>
<p>効 率 性</p>	<p>既に保険導入されている医療技術に比較して、 A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。</p>
<p>将来の保険収 載の必要性</p>	<p><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。</p> <p style="text-align: center;">()</p> <p>B. 将来的に保険収載を行うべきでない。</p>
<p>総 評</p>	<p>総合判定: <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント:</p>

先進医療の内容（概要）

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

適応症：HER2 陽性の進行期乳房外パジェット病

内容：

（先進性）

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

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

（概要）

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

（効果）

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

（先進医療にかかる費用）

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

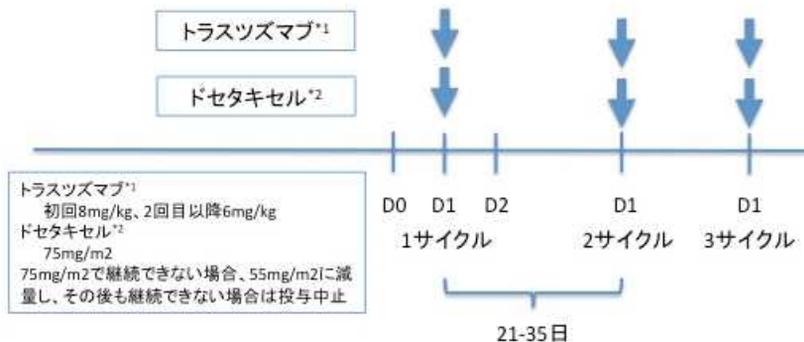
概要図

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

対象症例

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

化学療法



3サイクルで効果判定。

有効症例に関しては腫瘍進行または重篤有害事象の発生まで反復する。

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

薬事承認申請までのロードマップ

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

欧米での現状

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

進行中の臨床試験（有 **無**）
→有りならば概要：

先進医療

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

治験

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

薬事承認申請検討

当該先進医療における

選択基準：HER2陽性の根治的切除不能症例

除外基準：重い心機能障害など

予想される有害事象：骨髄抑制、嘔気、下痢など

治験に進める結果でなければ

新しい試験デザインの先進医療等の実施を検討

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

1. 申請医療機関

- ・慶應義塾大学病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添 2】「進行期乳房外パジェット病に対するトラスツズマブ、ドセタキセル併用療法」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：

HER2 陽性の進行期乳房外パジェット病

効能・効果：

上記疾患に対し、転移巣の縮小効果が期待される

【別添3】「進行期乳房外パジェット病に対するトラスツズマブ、ドセタキセル併用療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

適格基準：

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

除外基準：

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

選定方法：

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

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

【心機能検査】心エコー/心電図/胸部 X 線所見

【その他】抗癌剤使用の際の一般的な臨床検査

【別添4】「進行期乳房外パジェット病に対するトラスツズマブ、ドセタキセル併用療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

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

【先進医療の継続の可否の判定】

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

【別添5】「進行期乳房外パジェット病に対するトラスツズマブ、ドセタキセル併用療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：告示日より 2020 年 3 月 31 日まで

予定症例数：11 例

既に実績のある症例数：0 例

①有効性が認められた事例

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

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

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

他 例（病名ごとに記載すること）

【症例数設定の根拠】

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

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

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

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

6. 治療計画

トラスツズマブ、ドセタキセル 2 剤とも 21 日を 1 クールとする。

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

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

【別添7】「進行期乳房外パジェット病に対するトラスツズマブ、ドセタキセル併用療法」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

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

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。