

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名:ゲムシタビン静脈内投与、ナブー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

2025 年 9 月 30 日

所属・氏名:東京大学医学部附属病院消化器内科 高原 楠晃

1. 腹腔内投与に関する薬事承認申請等を含む今後の開発戦略に関して、現時点での規制当局や企業等との検討状況についてご説明頂きたい。

【回答】

本試験により、ゲムシタビン静脈内投与、ナブーパクリタキセル静脈内投与およびパクリタキセル腹腔内投与の併用療法(以下、本療法)の安全性および有効性が示唆され、今後の検証的試験の実施に資する結果が得られました。そのため今後、規制当局や企業等との協議を行いながら、医師主導治験として「ゲムシタビン+ナブーパクリタキセル静脈内投与」療法と本療法を比較する検証的試験の実施を検討しております。その成果を踏まえ、本療法の薬事承認を目指してまいりたいと考えております。

2. 1 点目の回答として、申請時のロードマップでの公知申請を進めるにあたり、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例示について」(令和 4 年 3 月 31 日)に示されている「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例」に関して、1 の①～⑦の各項目を満たしているか否かについて、現時点での申請医療機関側の認識・見解を提示していただきたい。なお、回答にあたって、②については、本試験は医師主導治験ではないものの、いわゆる GCP ガイダンス(薬生薬審発 0730 第 3 号、令和 3 年 7 月 30 日)の第 39 条 4 で、治験使用薬に関して「治験薬以外の治験依頼者が交付しない治験使用薬であって、実施医療機関が在庫として保管するものの中から使用する治験使用薬については、治験依頼者は、実施医療機関において定められた取扱い、保管、管理、処方等に係る手順等に基づき対応すること。」と治験薬の管理と治験使用薬の管理とで要求内容が異なっていることを参照した上で、見解をご提示いただきたい。また、施設訪問監査の実施状況についてご提示いただきたい。

【回答】

申請時は公知申請を選択肢の一つと考えており、先進医療会議において「探索相試験で際立った効果が得られた場合は、適応外薬検討会議を経て公知申請を検討することも可。そうでない場合は原則として比較試験が必要。」とのコメントをいただいていた。今回、本試験の結果を受け、前述の通り公知申請は目指さず、検証的試験の実施を検討する方針といたしました。

3. 試験治療との因果関係がない死亡は 3 件報告されております。その 3 例の死亡に至る経過を説明し、試験治療と因果関係なとした根拠を説明頂きたい。

【回答】

試験治療との因果関係がない死亡 3 例の経過について以下に記載いたします。

症例 1. 試験治療を 4 コース施行後、大量腹水が出現し、Progressive disease と判断して試験治療を中止しました。腹膜播種の進行による腸管の微小穿孔に起因する腹膜炎のため緊急入院となり、その際、発熱性好中球減少も併発しておりました。全身状態不良で手術適応はなく、保存的加療を行いました。が、奏効せず、ご永眠されました。発熱性好中球減少が病勢の悪化に影響した可能性は否定できませんが、直接死因は原病の進行に伴う消化管穿孔と判断しております。

症例 2. 試験治療を 1 回投与した後、胆道・十二指腸閉塞への対応に難渋し、試験治療を再開できなかった症例です。胆道・十二指腸閉塞の影響で感染コントロールおよび経口摂取が困難となり、徐々に全身状態が悪化しました。経皮経肝胆道ドレナージからの胆汁排液は良好で、また画像検査にて胆管拡張を認めなかったにもかかわらず、高度の黄疸進行を認めたことから、直接死因は肝不全と考えました。試験治療との因果関係はないと判断しております。

症例 3. 膵癌の直接浸潤による十二指腸閉塞に対して胃空腸バイパス後に本試験に参加された患者さんです。2 コース day8 投与 4 日後に嘔吐を認め、消化管閉塞疑いで緊急入院となりました。CT にて明らかな消化管閉塞や異常拡張は指摘されませんでした。が、原発巣の増大および横行結腸への腹膜播種の疑いを認め、腹膜播種による消化管通過障害が疑われました。入院翌日に発熱性好中球減少症に伴う敗血症性ショックを発症し、各種保存的加療を行いました。徐々に状態は改善傾向を示しましたが、入院 7 日後に嘔吐に伴う誤嚥により呼吸状態が急変しました。発熱性好中球減少が病勢の悪化に影響した可能性は否定できませんが、直接死因は原病の進行に伴う消化管通過障害による誤嚥と判断しております。

なお、上記症例の経過はいずれも効果安全性評価委員会に報告し、試験治療との因果関係はないと判定いただいております。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名:ゲムシタビン静脈内投与、ナブー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

2025 年 10 月 2 日

所属・氏名:東京大学医学部附属病院消化器内科 高原 楠晃

1. 試験治療との因果関係がない死亡は 3 件あり、効果安全性評価委員会に報告し、試験治療との因果関係はないと判定いただいているとのことですが、効果安全性評価委員会に提出した資料をご提示頂きたい。

【回答】

別紙をご参照ください。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名:ゲムシタビン静脈内投与、ナブー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

2025 年 10 月 6 日

所属・氏名:東京大学医学部附属病院 消化器内科 高原楠晃

1. 2025 年 9 月 30 日の回答から、症例 1 及び症例 3 は直接死因は原病の進行に伴う事象と理解しました。症例 2 では直接死因は肝不全と回答して頂いておりますが、肝不全に至った原因についてご説明頂きたい。

【回答】

本症例は、2020 年 3 月に膵頭部腫瘍による閉塞性黄疸を発症しました。膵癌の確定診断には至らず、複数本の胆管ステントを留置した状態で約 4 か月間経過観察されました。その間、ステント閉塞に対して複数回のステント交換が行われています。2020 年 7 月、腫瘍の増大傾向を認め、膵頭十二指腸切除術が企図されましたが、術中に腹膜播種を確認し、試験開腹で終了。同年 7 月 27 日、本試験への参加希望により当科へ紹介となりました。

試験適格性を確認後、2020 年 8 月 12 日に研究参加の同意を取得しました。しかし、8 月 14 日 肝胆道系酵素の上昇を認め、ステント閉塞の診断で ERCP を施行しました。前医で留置した胆管ステントの一部が胆管内に迷入しており、抜去に難渋した結果、胆管および肝実質損傷に伴う胆汁漏を生じました。翌日には肝被膜下血腫の形成を認め、経皮的血腫ドレナージ術を施行しました。これらの事象はいずれも化学療法との因果関係のない重篤な偶発症として CRB へ報告済みです。

2020 年 9 月 24 日、腫瘍による十二指腸閉塞に対し、内視鏡的胃十二指腸ステント留置術を施行しました。しかし、同ステントにより十二指腸乳頭が被覆され、胆管閉塞を生じたため、10 月 8 日に経皮経肝胆道ドレナージ(PTBD)を施行しました。その後、留置した胃十二指腸ステントの一部断裂を認め、回収および追加留置を要しました。これらの事象も、いずれも化学療法とは因果関係のない重篤な事象として CRB に報告しています。

2020 年 10 月 20 日に化学療法開始基準を満たすことを確認し、第 1 コースを開始しました。

しかし、11 月 13 日に総ビリルビン 4.6 mg/dL と黄疸の進行を認め、経口摂取不良および全身状態の悪化を認め、再入院となりました。CT では腹水の増加を認めましたが、胆管拡張はなく、PTBD トラブルによる閉塞性黄疸は否定的でした。原病進行に伴う肝不全が疑われ、化学療法継続は困難と判断しました。11 月 25 日転院、12 月 8 日に永眠されました。これらの経過については 2025 年 9 月 30 日に報告済

みです。

研究への参加同意の後、胆道・十二指腸閉塞への対処に難渋し、1 回のみの試験治療薬の投与となつてしまった症例です。膵癌に伴う胆道・十二指腸閉塞の影響で、胆道系感染コントロールおよび経口摂取が困難で、徐々に全身状態が悪化しました。原疾患の進行に伴う肝不全の悪化が直接的な死因と考えられます。

詳細は別紙をご参照ください。

以上