

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、①前者の抗癌剤の処方に掛かる説明が無いこと、②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、③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Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ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付きません。

1-2. ①

【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 年間内服する治療を行うのが一般的です。

1-2. ②③

【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、この薬はどれも胃がん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

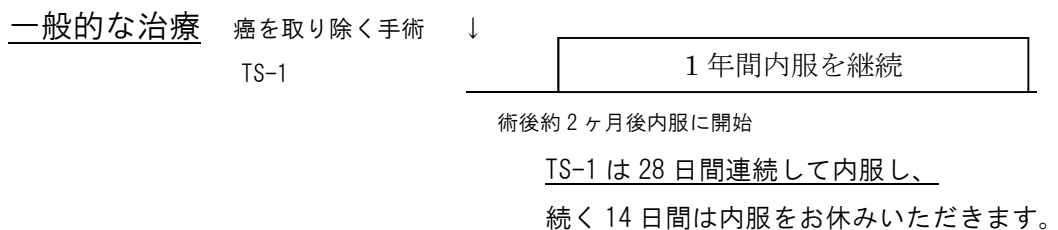
実施計画等評価表(番号B025)の【倫理的観点からの評価】実施条件欄の記載を参考以下のように修正・追記致しました。

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》



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、術前抗がん剤投与期間が 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Ⅲ相試験の準備として行います。第Ⅲ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Ⅲ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。

- ① 漿膜が瘢痕組織様に白色の混濁を呈する（瘢痕型）。
- ② 漿膜面が結節状の隆起により凹凸不整を呈する（結節型）。
- ③ 漿膜面が微細な顆粒状の変化を呈する（顆粒型）。
- ④ 漿膜面が一様に白色腱様、または筋膜様を呈する（腱状型）。
- ⑤ 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Ⅱ相試験終了後に引き続き予定されている第Ⅲ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Ⅲ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Ⅲ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。

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Ⅲ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。

。

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Ⅲ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。