

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Ⅲ相試験の結果が出てからの再相談、後者では第Ⅱ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Ⅲ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Ⅱ相試験の申請前の事前面談（2013年11月15日）
 - ・第Ⅲ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Ⅲ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Ⅲ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Ⅱ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Ⅲ相試験を実施することが必要である。
 - ・承認申請には第Ⅲ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Ⅲ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Ⅱ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Ⅱ相試験を実施し、その後に治験または先進医療として第Ⅲ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Ⅲ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Ⅱ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Ⅲ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Ⅱ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 20 (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 25、またパクリタキセルでは参考文献 26 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 30 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 I 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 I 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 I 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。