

先進医療会議の審査結果について

先 - 4
27. 3. 19

先進医療技術審査部会において承認された新規技術に対する事前評価結果等について

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	保険給付されない費用※1※2 （「先進医療に係る費用」）	保険給付される費用※2 （「保険外併用療養費に係る保険者負担」）	保険外併用療養費分に係る一部負担金	事前評価		その他（事務的対応等）
							担当構成員（敬称略）	総評	
076	難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法	小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群	・リツキサン注 全業工業株式会社	124万1千円 （企業負担は86万2千円、残りは患者負担）	166万2千円	74万6千円	藤原 康弘	適	別紙5
077	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	腹膜播種を伴う胃癌	・タキソテル点滴静注用 ・ワンタキソテル点滴静注 サノフィ株式会社	24万円 （※平均的な回数：4万円（1コース）×6（コース） （1回につき2万円 1コース2回投与4万円）	175万1千円	75万7千円	山本 晴子	適	別紙6

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。
 ※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

【備考】

- 先進医療A
 - 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術（4に掲げるものを除く。）
 - 2 以下のような医療技術であって、当該検査等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1) 未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2) 未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術
- 先進医療B
 - 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術（2に掲げるものを除く。）
 - 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

「難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法（整理番号 B042）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

国立成育医療研究センターから申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法

適応症等：小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群

内容：

（先進性）

リツキシマブは、白血球の仲間であるB細胞だけを傷害して身体から排除する作用のある医薬品である。リツキシマブは国内外で難治性のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群（ステロイド薬で寛解しないタイプ）の治療薬としては承認されていない。この病気の患者を対象とした研究により、寛解（蛋白尿が消失）に導く効果やステロイド薬と免疫抑制薬の使用量を減らす効果が報告されている。一方、海外のこの病気の患者31人を対象にしたリツキシマブ2回投与の臨床試験では、投与後3ヶ月時点で蛋白尿を減らす効果が認められなかったと報告されている。しかしながら、日本人患者10人にステロイドパルス療法を併用してリツキシマブ（4回2人、2回2人、1回6人）を投与した研究では、10人中6人の患者さんが投与後6ヶ月時点で寛解（蛋白尿が消失）したと報告されている。また海外の研究では、リツキシマブ4回投与のほうが2回投与よりも早く寛解に導くことができたと報告されている。

以上のことから、ステロイドパルス療法を併用してリツキシマブを4回投与することで、寛解に導く効果が期待できると考えている。

（概要）

小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者を対象としたリツキシマブの臨床試験である。ステロイドパルス療法〔最大5クール、1クール：コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム30 mg/kg/日（最大投与量1000 mg/日）静注投与3日間〕を併用して、リツキシマブを4回投与した場合に、寛解導入効果があるか安全に投与できるかを1年間評価する。この試験では効果と安全性を確認するために、決められた時期に来院して診察や検査を受ける。

(効果)

小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を寛解に導く効果が期待されている。ただし、必ずしも効果が現れるとは限らない。

(先進医療に係る費用)

総費用は 3,648,051円である。

先進医療にかかる費用は1,240,541円である。このうち患者負担分は378,249円、企業負担分は862,292円である。

リツキシマブは全薬工業株式会社から無償提供される。その他の治療費と検査費はすべて患者の保険及び自己負担によって支払われる。

申請医療機関	国立成育医療研究センター
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成27年1月22日(木) 16:00～17:35

(第25回先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

国立成育医療研究センターから申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第25回先進医療技術審査部会 資料1-2、1-3 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B042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 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

国立成育医療研究センターからの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

第 25 回先進医療技術審査部会	資料1-2
平成 27 年 1 月 22 日	

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B042)

評価委員 主担当：石川 _____
副担当：柴田 _____ 副担当：田島 _____ 技術委員：一 _____

先進医療の名称	難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法
申請医療機関の名称	国立成育医療研究センター
医療技術の概要	<p>小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者を対象とし、ステロイドパルス療法を併用してリツキシマブを 4 回投与して、寛解導入効果と安全性を 1 年間評価する。</p> <p>主要評価項目は試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合、副次評価項目は完全寛解までの期間、不完全寛解割合、ネフローゼ状態割合、慢性腎不全移行割合、尿蛋白クレアチニン比、推定糸球体濾過率、末梢血 B 細胞枯渇期間とする。</p> <p>安全性評価項目は、リツキシマブ投与後 24 時間以内の infusion reaction のうち重篤な副作用と試験治療開始後 2 ヶ月までの死亡及び重篤な有害事象とし、観察期間中に発現したすべての有害事象を対象とした解析を行う。予定症例数は 20 例である。</p> <p>小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者にリツキシマブとステロイドパルス療法を行った経験がない為、臨床使用実績の効率化対象施設である国立成育医療研究センターでまず 2 例を実施し、先進医療として継続することが可とされた場合に、早期・探索的臨床試験拠点等以外の協力医療機関での実施を可能とする。</p>

【実施体制の評価】 評価者：石川 _____

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<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。)		
既に先進医療 B として届け出されている JSKDC07「難治性頻回再発型/ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対するミコフェノール酸モフェチル経口投与」(第 22 回先進医療技術審査部会にて審議〈平成 26 年 10 月 9 日開催〉)についての先進医		

療実施届けであり、JSKDC08 として十分な議論の上で計画されている。

表題技術の名称である、難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群が腎機能の廃絶に向かう極めて予後不良の病態であることから、試験の重要性、意義は十分あると認める。

しかし JSKDC07 の際にもこのリツキシマブ投与についての議論がなされたが、各種日和見感染の予防対策についてはほぼ同じ記載であり、その点で、細かい点であるが2点ほど指摘したい。

一つは様式第3号11ページの【除外基準】(6)の5)、また実施計画書16/71ページでも同様記載しているが「活動性B型肝炎又は活動性C型肝炎を合併している患者、又はB型肝炎ウイルスキャリアであることが確認されている患者」を除外としている、そして、17/71ページ(15)登録時に以下の臨床検査項目のうち、いずれかひとつでも当てはまる患者(は除外する)として、6)HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、・・・：陽性と記載されている。これは三項目の内一つでも陽性があれば除外という意味ととれるが、昨今のHBワクチン実施者はキャリアでもないが、HBs抗体は陽性である。この点は誤解がないように整理する必要があるであろう。

もう一つは実施計画書33/71ページの8.3.1でニューモシスチス・カリニ(様式第3号10ページにはニューモシスチス・ジベロツティ(おそらく誤り)となっている。また、文献情報4/4ページにはニューモシスチス・ジロベツティ肺炎、実施計画書16/71ページにはニューモシスチス感染症となっている。統一すべきである。)感染予防目的にST合剤を末梢血B細胞枯渇期間中(CD19<5 μ l)に投与する、となっている。34/71ページ9.1スケジュールを見ると、B細胞数検査日は1, 8, 29, 57日目となっている。リツキシマブでB細胞が消えるのは投与2日目ぐらいでありその後6ヶ月は消えているとのことである。ST合剤は最初からの投与で後はB細胞が出現するまでとしたらどうか。

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。)

【倫理的観点からの評価】評価者：田島_____

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<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。)	
1. 高校生以上の患者さんと代諾者向け説明文書の8頁「③ステロイド薬の飲み薬について」において、プレドニゾロンの服用期間の開始日については記載があるが、終了日についての記載が無いので、追記する必要がある。(中学生用アセント文書5頁「③その他の薬」についても同様。)	
2. 同8頁「⑤観察期間中にネフローゼ症候群が再発した場合の治療について」において、プレドニゾロンで決められた治療をするとあるが、この治療と上記③の治療の差異が不明なので、これを明らかにする必要がある。	

3. 同説明文書の説明文の行間が狭過ぎて読みにくいので、行間を広げて読み易くする必要がある。
4. 小学生用アセント文書の4頁「②ステロイドの点てき」において、3日間続けて1日1回点滴をする頻度の記載が本文に無いので、追記する必要がある。
5. 患者相談等の対応は整備されている。
(患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。)

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。)
上記1～4が修正されれば適としてよい。

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田_____

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 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	・ <input type="checkbox"/> 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	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 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	・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)

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。)

・ Major comment

海外で行われたランダム化比較試験の結果がガイドラインに反映されなかった理由として、有効性が検証されなかったことに加え、リスク・ベネフィットバランスの観点からの議論がある旨の説明がなされている。そのため、本試験の結果が事前に定めた規準を満たした場合に、リスク・ベネフィットバランスの比較考量が可能となるようエンドポイントが定められていることが重要と考える。

この点について、当初提出された試験実施計画書の設定を見直す、あるいは、現行の設定の根拠を明確に提示するなどといった改訂が必要である旨指摘したところ、適切に改訂がなされたことから、重要な問題は解決したものと判断する。

・ Minor comment

PMDA との薬事戦略相談時に、主要評価項目の解析対象集団の規定に対して再検討が必要である旨の指摘がなされている。試験実施計画書 p40 10.1 節の記載はこの相談時の指摘を踏まえた記載となっているようであるが、同 p48 13.2 節の記載からは、相談時の指摘が反映されていないようにも見受けられる。薬事戦略相談時の指摘の主旨を踏まえた規定となっていることを確認していただきたい。

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	20 例		予定試験期間	総試験期間：4 年間
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。） 田島構成員及び柴田構成員からの実施条件も含め、いくつかの文言の統一と修正を行えば適。また、今後 HB ワクチン接種が、この試験期間の 4 年間に普及、実施されるなどのこともあるため、B 型肝炎ウイルスマーカーについては整理が必要ではないだろうか。				
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。）				

先進医療審査の指摘事項（石川構成員）に対する回答

先進医療技術名：難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法

日付 2015年1月7日
所属 国立成育医療研究センター
腎臓・リウマチ膠原病科
氏名 亀井宏一

1. 今後、HBワクチン接種がこの試験期間の4年間に普及、実施される動きなどがあるため、除外基準であるB型肝炎ウイルスマーカーについては整理が必要と考える。

具体的には、様式第3号11ページの【除外基準】(6)の5)、また実施計画書16/71ページにも同様の記載にて「活動性B型肝炎又は活動性C型肝炎を合併している患者、又はB型肝炎ウイルスキャリアであることが確認されている患者」を除外としているが、その検査方法として17/71ページ(15)「登録時に以下の臨床検査項目のうち、いずれかひとつでも当てはまる患者（は除外する）」として、6) HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、・・・の陽性と記載されている。これはHB関連三項目のうち一つでも陽性があれば除外という意味と解釈されるが、昨今のHBワクチン摂取者はHBs抗体のみ陽転化し、現状の基準では病状に問題がなくてもおしなべて除外される可能性が高い。このような症例の登録判断につき、除外基準(6)の5)「活動性B型肝炎又は活動性C型肝炎を合併している患者、又はB型肝炎ウイルスキャリアであることが確認されている患者」について、齟齬がないように再検討・整理されたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。HBワクチン接種によりHBs抗体のみ陽転化した患者が除外されないように、除外基準(15)登録時に以下の臨床検査項目のうち、いずれかひとつでも当てはまる患者の6)を以下のように修正させていただきます。

様式第3号12ページ、実施計画書17/71ページ

<修正前>

6) HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体：陽性

<修正後>

- 6) HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体：いずれかが陽性
ただし、HB ワクチン接種により HBs 抗体のみ陽転化した患者を除く

2. 実施計画書 33/71 ページの 8.3.1 でニューモシスチス・カリニ（様式第 3 号 10 ページにはニューモシスチス・ジベロッティとあり、誤りか？）となっている。また、文献情報 4/4 ページにはニューモシスチス・ジロベッティ肺炎、実施計画書 16/71 ページにはニューモシスチス感染症となっている。これらの標記につき、齟齬がないように統一すべきである。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

実施計画書 33/71 ページの 8.3.1 のニューモシスチス・カリニは誤記ですので、ニューモシスチス感染症に修正し、実施計画書 16/71 ページに記載しておりますニューモシスチス感染症に統一させていただきます。

また、様式第 3 号 10 ページ及び文献情報 4/4 ページも、ニューモシスチス感染症（ニューモシスチス肺炎）に修正させていただきます。

3. 感染予防目的に ST 合剤を末梢血 B 細胞枯渇期間中（ $CD19 < 5 \mu l$ ）に投与する、となっている。34/71 ページの 9.1 スケジュールを見ると、B 細胞数検査日は 1, 8, 29, 57 日目となっている。リツキシマブで B 細胞が消えるのは投与 2 日目ぐらいでありその後 6 ヶ月は消えているとのことである事を鑑みて、ST 合剤の投与期間を具体的に判断可能なように提示されたい。具体的には最初からの投与で後は B 細胞が出現するまで、などとしたらどうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘の通り、ST 合剤の投与期間は、第 1 回リツキシマブ投与日（Day 1）から末梢血 B 細胞数が回復する（ $CD19$ 陽性細胞を $5 \mu L$ 以上認める）までと具体的に定めることに修正させていただきます。

8.3.1 末梢血 B 細胞枯渇期間中の予防投与

<修正前>

本試験では、ニューモシスチス・カリニ感染予防目的に、ST 合剤（トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤）を末梢血 B 細胞枯渇期間中（ $CD19 < 5 \mu L$ ）に投与する。

<修正後>

本試験では、ニューモシスチス感染症予防目的に、ST 合剤（トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤）を第 1 回リツキシマブ投与日（Day 1）から末梢血 B 細胞数が回復する（CD19 陽性細胞を 5 μ L 以上認める）まで投与する。

先進医療審査の指摘事項（田島構成員）に対する回答

先進医療技術名：難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法

2014年12月18日

所属：腎臓・リウマチ膠原病科

氏名：亀井宏一

1. 研究実施計画書、成人用同意説明文書、中学生用アセント文書に記載されている各スケジュール表の内容が異なっているので、正しい内容に修正すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

研究実施計画書のスケジュール表は正しい内容ですので、成人用同意説明文と中学生用アセント文書に記載されているスケジュール表について研究実施計画書のスケジュール表と不整合がある点を修正しました。また、研究実施計画書のスケジュール表に「週目」を追記いたしました。

成人用同意説明文書 9 ページのスケジュール表について以下の点を修正いたしました。

- ・「週目」の数字 24、28、32、36、40、44、48、52 をそれぞれ、25、29、33、37、41、45、49、53 に修正いたしました。
- ・「診察」は、「365（試験中止時）」の○を○（○）に修正し、「追跡期間」の○を削除いたしました。

中学生用アセント文書 6 ページのスケジュール表について以下の点を修正いたしました。

- ・「週」を「週目」に修正いたしました。
- ・「受診」の行を「か月後」の行に修正いたしました。
- ・「身長体重」、「血圧」、「血液検査*」は、「中止時」の○を△に修正いたしました。
- ・「ステロイドパルス」を「ステロイドパルス療法」に修正いたしました。
- ・赤字の△とパルスを黒字に修正いたしました。

なお、中学生用アセント文書のスケジュール表では、B細胞数の測定を血液検査に含めて説明しています。また、追跡期間中は診療記録からデータを収集するだけですので、追跡期間について記載しておりません。

先進医療審査の指摘事項（柴田構成員）に対する回答

先進医療技術名：難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法

2014年12月19日

所属：腎臓・リウマチ膠原病科

氏名：亀井宏一

1. 海外において実施されたランダム化比較試験でのリツキシマブ 2 回投与群の「試験治療開始後 3 ヶ月時の寛解割合」が 19%(3/16 人)で、あったこと、6 ヶ月時の蛋白尿が 3 ヶ月時から変化が無かったことを踏まえ、試験実施計画では、「試験治療開始後 6 ヶ月時の寛解割合」の臨床的意義があると考えられる閾値を 20%と設定している。

海外で実施されたランダム化比較試験の結果、リツキシマブが受け入れられなかったことを踏まえると、本試験で設定されている 20%という閾値は、20%以下であっては臨床的に不十分であるという意味の閾値であるはずである。言い替えると、20%程度の値では臨床的に価値がないために「帰無仮説」として 20%（ないしは 20%以下）という設定をしているはずである。すなわち、今回の治療法の「臨床的意義」が認められるのは 20%よりそれなりに大きな値が得られた場合なのではないか。

また、海外において実施されたランダム化比較試験の結果が 2012 年改訂の KDIGO ガイドラインにおいて推奨されなかった理由として「有効性が検証されなかったこと」「投与後も長期に重篤な副作用が発現する危険性があること」が挙げられている（試験実施計画書 p9）ことから、「投与後も長期に重篤な副作用が発現する危険性があること」に見合う効果の大きさ・有効性の根拠が本試験の結果提示される必要がある。

以上を踏まえ、本試験結果を解釈する際の混乱を回避するために、以下の 3 点の対応が必要である。

①「本試験における『試験治療開始後 6 ヶ月時の寛解割合』の臨床的意義があると考えられる閾値を 20%と設定する」という記載（試験実施計画書 p48）を、誤解を招かない記載とすること（例えば「本試験における『試験治療開始後 6 ヶ月時の寛解割合』の臨床的意義がないと考えられる閾値を 20%と設定する」など。表現は必ずしもこの通りで無くとも良い。この改訂は形式的なものではあるが、次項②で指摘した内容が不明確であるために修正を求めるものである）。

②目標症例数の設定根拠で挙げられている「試験治療開始後 6 ヶ月時の寛解割

合」「50%」が、「投与後も長期に重篤な副作用が発現する危険性があること」等の潜在的なデメリットに見合う大きさであることの説明・設定根拠を追記すること。

- ③ リスク・ベネフィットの比較考量を可能とするために、副次評価項目として「投与後も長期に重篤な副作用が発現する危険性があること」との懸念に答えられる項目を追加すること（あるいは、既存の設定で上記懸念を解消するのであれば、その旨を理由と共に明記すること）。

【回答】

① について

ご指摘の通り、試験実施計画書 48 ページ、「本試験における『試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合』の臨床的意義があると考えられる閾値を 20%と設定する」という記載を以下のように修正させていただきます。

「本試験における『試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合』の臨床的意義がないと考えられる閾値を 20%と設定する」

② について

ご指摘ありがとうございます。

2012 年改訂の KDIGO ガイドラインを確認しましたところ、「risk for serious adverse events, which may persist long after the discontinuation of the therapy（重篤な有害事象が投与後に長期に持続するかもしれない危険性があること）」と記載されており、「投与後も長期に重篤な副作用が発現する危険性があること」は和訳担当者の誤訳でした。試験実施計画書 9 ページの「投与後も長期に重篤な副作用が発現する危険性があること」という記載は、以下のように修正させていただきます。

「重篤な有害事象が投与後に長期に持続するかもしれない危険性があること」

また、試験実施計画書 48 ページの第 2 段落の本試験における『試験治療開始後 6 ヶ月時の寛解割合』50%は、60%の誤記でした。重ねてお詫び申し上げます。

リツキシマブには重篤な副作用は知られているものの、本試験では、既存の免疫抑制剤治療では完全寛解できない難治性患者を対象としていることから、申請者らは、これらの重大な副作用の潜在的なリスクを勘案しても、『試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合』60%は、十分な大きさであると考えております。

す。

試験実施計画書 p48 13.3 目標症例数 は以下のように修正させていただきました。下線部は追記・修正箇所です。

検定に基づく症例数設計を行う。国立成育医療研究センターで実施された後ろ向き観察研究では、6ヶ月以内の完全寛解割合は60% (6/10人)と報告されていることから23)、本試験における「試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合」を60%と仮定する。ネフローゼ症候群は寛解導入(ステロイド感受性)できれば、腎予後は良好な疾患であるが、本疾患は、既存の免疫抑制薬療法では完全寛解できず、最終的には末期腎不全に進行し、腎予後不良である。また本疾患患者は完全寛解できないため、高度蛋白尿と著明な浮腫が持続し入院管理となることが多く、高血圧、可逆性後頭白質脳症、急性腎不全、細菌性腹膜炎等の重症感染症、血栓塞栓症などの合併症のリスクが高くなる。したがって、本試験における試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合60%は、リツキシマブの重大な副作用の潜在的なリスクを勘案しても、十分な大きさであると考え、海外で実施されたリツキシマブ2回投与のランダム化比較試験では、リツキシマブ2回投与群の試験治療開始後3ヶ月時の寛解割合は19% (3/16人)で、治療開始後6ヶ月時の蛋白尿は3ヶ月時から変化がなかったと報告されていることから21)、本試験における『試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合』の臨床的意義がないと考えられる閾値を20%と設定する。

真の「試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合」を60%と仮定するとき、その閾値20%を上回ることを検出するためには、片側 $\alpha=2.5\%$ で検出力90%を確保するために必要な総症例数は17人となる。脱落症例等を見込んで目標症例数を20人と設定した。

③ について

②で回答しましたように、2012年改訂のKDIGOガイドラインには、「risk for serious adverse events, which may persist long after the discontinuation of the therapy (重篤な有害事象が投与後に長期に持続するかもしれない危険性があること)」と記載されており、「投与後も長期に重篤な副作用が発現する危険性があること」は和訳担当者の誤訳でした。

リツキシマブの重大な副作用は、進行性多巣性白質脳症の1例を除いて、投与直後から投与後1年以内に発現しています。またリツキシマブの最終投与後約18ヶ月後に進行性多巣性白質脳症を発症した成人関節リュウマチの1例は、リツキシマブ投与前に多剤の治療を受けており、またリツキシマブ最終投与後7ヶ月後に口腔咽頭癌を発症し、化学療法・放射線療法を受けている患者です。本剤の薬理学的作用や薬物動態から考えても、問題となる有害事象は、治療開

始後 1 年以内に発現するものと考えられます。申請者らは、ステロイドパルス療法（3クール）と免疫抑制薬併用下でリツキシマブ 1 回投与後 50 日にニューモシスチス・ジベロッティ肺炎の発現した難治性ネフローゼ症候群患者を経験していますが、これも 10 ヶ月間の ST 合剤による治療で治癒しております（提出文献 13）。

本試験では、観察期間を 1 年間としており、有害事象を観察期間中に発現したあらゆる好ましくない症状及び徴候（臨床検査値の異常を含む）と定義し、観察期間中に発現したすべての有害事象を評価対象としています（試験実施計画書 41 ページ 11.1 有害事象の定義、11.3.1 評価対象有害事象）。また、試験中止時に重篤な有害事象が発現している場合は、担当医師は、重篤な有害事象の転帰を本試験全体の終了日（最終登録被験者の最終観察予定日）を期限として電話や手紙で可能な限り追跡することにしていきます（試験実施計画書 38 ページ 9.5 試験中止の調査）。さらに、試験治療開始後 24 ヶ月時、36 ヶ月時、48 ヶ月時、本試験全体終了時に追跡調査を行い、観察期間中に発現した有害事象の持続状況を収集する（試験実施計画書 39 ページ 9.6 追跡調査）ことを計画しています。

以上の理由より、「risk for serious adverse events, which may persist long after the discontinuation of the therapy（重篤な有害事象が投与後に長期に持続するかもしれない危険性があること）」についての評価については、既存のプロトコルの評価項目の設定で対応できるものと考えております。

先進医療 B042 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：難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法

2015 年 2 月 5 日

所属：国立成育医療研究センター
腎臓・リウマチ・膠原病科
氏名：亀井宏一

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。

●様式第 3 号 12 ページ、実施計画書 17/71 ページ（除外基準）

6) HBs 抗原、HBs 抗体、Hbc 抗体、HCV 抗体：いずれかが陽性

ただし、HBs 抗体のみ陽性患者のうち、HB ワクチン接種歴があり、かつ登録時 HBV-DNA 定量(一)：検出感度未満の患者を除く に修正。

●実施計画書 33/71 ページの 8.3.1 のニューモシスチス・カリニをニューモシスチス感染症に修正し、実施計画書 16/71 ページに記載のニューモシスチス感染症に統一。また、様式第 3 号 10 ページ及び文献情報 4/4 ページも、ニューモシスチス感染症（ニューモシスチス肺炎）に修正。

●8.3.1 末梢血 B 細胞枯渇期間中の予防投与

本試験では、ニューモシスチス感染症予防目的に、ST 合剤（トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤）を第 1 回リツキシマブ投与日（Day 1）から末梢血 B 細胞数が回復する（CD19 陽性細胞を 5 μ L 以上認める）まで投与する。に修正。

●成人用同意説明文書 9 ページのスケジュール表

・「週目」の数字 24、28、32、36、40、44、48、52 をそれぞれ、25、29、33、37、41、45、49、53 に修正。

・「診察」は、「365（試験中止時）」の○を○（○）に修正し、「追跡期間」の○を削除。

●中学生用アセント文書 6 ページのスケジュール表

・「週」を「週目」に修正。

・「受診」の行を「か月後」の行に修正。

・「身長体重」、「血圧」、「血液検査*」は、「中止時」の○を△に修正。

- ・「ステロイドパルス」を「ステロイドパルス療法」に修正。
- ・赤字の△とパルスを黒字に修正。

●試験実施計画書 9 ページ

「重篤な有害事象が投与後に長期に持続するかもしれない危険性があること」に修正

●試験実施計画書 p48 13.3 目標症例数につき、以下のように修正

「検定に基づく症例数設計を行う。国立成育医療研究センターで実施された後ろ向き観察研究では、6ヶ月以内の完全寛解割合は60%（6/10人）と報告されていることから23）、本試験における「試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合」を60%と仮定する。ネフローゼ症候群は寛解導入（ステロイド感受性）できれば、腎予後は良好な疾患であるが、本疾患は、既存の免疫抑制薬療法では完全寛解できず、最終的には末期腎不全に進行し、腎予後不良である。また本疾患患者は完全寛解できないため、高度蛋白尿と著明な浮腫が持続し入院管理となることが多く、高血圧、可逆性後頭白質脳症、急性腎不全、細菌性腹膜炎等の重症感染症、血栓塞栓症などの合併症のリスクが高くなる。したがって、本試験における試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合60%は、リツキシマブの重大な副作用の潜在的なリスクを勘案しても、十分な大きさであると考え、海外で実施されたリツキシマブ2回投与のランダム化比較試験では、リツキシマブ2回投与群の試験治療開始後3ヶ月時の寛解割合は19%（3/16人）で、治療開始後6ヶ月時の蛋白尿は3ヶ月時から変化がなかったと報告されていることから21）、本試験における『試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合』の臨床的意義がないと考えられる閾値を20%と設定する。

真の「試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合」を60%と仮定するとき、その閾値20%を上回ることを検出するためには、片側 $\alpha=2.5\%$ で検出力90%を確保するために必要な総症例数は17人となる。脱落症例等を見込んで目標症例数を20人と設定した。」

●PMDA との薬事戦略相談時に、主要評価項目の解析対象集団の規定に対して再検討が必要である旨の指摘がなされて、試験実施計画書 p40 10.1 節の記載はこの相談時の指摘を踏まえた記載となっているようであるが、同 p48 13.2 節の記載からは、相談時の指摘が反映されていないようにも見受けられるため、薬事戦略相談時の指摘の主旨を踏まえた規定となっていることを確認。

●高校生以上の患者さんと代諾者向け説明文書の8頁「③ステロイド薬の飲み薬について」「中学生用アセント文書5頁「③その他の薬」について」にお

いて、プレドニゾロンの服用期間の開始日については記載があるが、終了日についての記載が無いので、追記。

●同 8 頁「⑤観察期間中にネフローゼ症候群が再発した場合の治療について」において、プレドニゾロンで決められた治療をするとあるが、この治療と上記③の治療の差異が不明なので、これを明示。

●同意説明文書の説明文の行間が狭過ぎて読みにくいので、行間を広げて読み易くする。

●小学生用アセント文書の 4 頁「②ステロイドの点てき」において、3 日間続けて 1 日 1 回点滴をする頻度の記載が本文に無いので、追記。

●同意説明文章 7 ページ「身長をもとにした体重」を「身長をもとにした標準体重」に修正。

●実施計画書 40 ページ「完全寛解」「不完全寛解」の定義を再掲。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。ご指摘に基づき、すべて修正いたしました。

●様式第 3 号 12 ページ、実施計画書 17/71 ページ（除外基準）について除外基準（15）6）は、ご指摘の通り修正いたしました。

この修正に伴い、実施計画書 35/71 ページ 表下に以下の文章を追記させて頂きました。

*Bs 抗体のみ陽性患者のうち、HB ワクチン接種歴がある場合は、HBV-DNA 定量行う。

また、登録票の除外基準（15）6）も修正いたしました。

●実施計画書 33/71 ページの 8.3.1 のニューモシスチス・カリニをニューモシスチス感染症に修正し、実施計画書 16/71 ページに記載のニューモシスチス感染症に統一いたしました。様式第 3 号 10 ページ及び文献情報 4/4 ページも、ニューモシスチス感染症（ニューモシスチス肺炎）に修正いたしました。

●8.3.1 末梢血 B 細胞枯渇期間中の予防投与について
本試験での、1 回リツキシマブ投与日は Day1 ではなく、Day 8（+7 日）と

許容範囲があることから、以下のように修正させて頂きたいと考えます。

ニューモシスチス感染症予防目的に、ST 合剤（トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤）を第 1 回リツキシマブ投与日から末梢血 B 細胞数が回復する（CD19 陽性細胞を 5 / μ L 以上認める）まで投与する。

●成人用同意説明文書 9 ページのスケジュール表について
ご指摘の通り修正いたしました。

●中学生用アセント文書 6 ページのスケジュール表について
ご指摘の通り修正いたしました。

●試験実施計画書 9 ページについて
ご指摘の通り修正いたしました。

●試験実施計画書 p48 13.3 目標症例数について
ご指摘の通り修正いたしました。
また様式第 3 号 19 ページ 7—2. 予定の試験期間と症例数もご指摘の通り修正
いたしました。

●試験実施計画書 p48 13.2 節の記載について
(1) 有効性に関する最大の解析対象集団；Full analysis set (FAS) につい
て、以下のように修正させていただきました。

<修正前>

登録症例のうち，試験治療が開始され，有効性に関連する評価項目が測定され
た全ての症例からなる集団

<修正後>

適格・不適格を問わず，試験治療が開始され，有効性に関連する評価項目が
測定された全ての症例からなる集団

また様式第 3 号 16 ページ 7—1. 有効性及び安全性の評価【解析対象集団】も
同様にさせていただきました。

●高校生以上の患者さんと代諾者向け説明文書の 8 頁「③ステロイド薬の飲
み薬について」と「中学生用アセント文書 5 頁「③その他の薬」について」の
記載について

高校生以上の患者さんと代諾者向け説明文書の 8 頁「③ステロイド薬の飲み

薬について」に、プレドニゾロンの服用期間の終了日及びプレドニゾロンの服用方法を明記しました。

<修正前>

ステロイド薬の飲み薬「プレドニゾロン（商品名：プレドニン、他）」は、1週目のステロイドパルス療法が終了した翌日から決められた量を服用します。

<修正後>

ステロイド薬の飲み薬「プレドニゾロン（商品名：プレドニン、他）」は、1週目のステロイドパルス療法が終了した翌日から 53週目まで、(1)～(5)の決められた量を服用します。プレドニゾロンの投与量は、身長をもとにした標準体重で計算されます。

(1) 30 mg/m²/日（最大投与量 30 mg/日） 毎日1日3回または1日2回 4週間

(2) 30 mg/m²/回（最大投与量 30 mg/回）

1日おきに朝1回 寛解（タンパク尿が消えてなくなる状態）するまで

(3) 25 mg/m²/回（最大投与量 25 mg/回 1日おきに朝1回 4週間

(4) 20 mg/m²/回（最大投与量 20 mg/回）1日おきに朝1回 4週間

(5) 15 mg/m²/回（最大投与量 15 mg/回）1日おきに朝1回 53週目まで

「中学生用アセント文書5頁「③その他の薬」には、理解能力を考慮して、プレドニゾロンの服用期間の終了日のみを追記させていただきたいと考えます。

<修正前>

また、ステロイドの飲み薬は、新しい治療の開始日から決められた量を飲みます。

<修正後>

また、ステロイドの飲み薬は、新しい治療の開始日から決められた量を試験に参加している間飲みます。

●高校生以上の患者さんと代諾者向け説明文書8頁「⑤観察期間中にネフローゼ症候群が再発した場合の治療について」の記載について

「③ステロイド薬の飲み薬について」との差異がわかるように、プレドニゾロン治療について以下のように修正いたしました。

<修正前>

この試験に参加している間にネフローゼ症候群が再発した場合は、ステロイド薬の飲み薬「プレドニゾロン（商品名：プレドニン、他）」で決められた治療

をします。

<修正後>

この試験に参加している間にネフローゼ症候群が再発した場合は、ステロイド薬の飲み薬「プレドニゾロン（商品名：プレドニン、他）」を（1）～（3）の決められた量を服用します。その後あなたの病状に応じて「③ステロイド薬の飲み薬について」の（3）または（5）の投与量から服用を続けます。寛解しなかった場合は、担当医師があなたの病状や全身状態、あなたの希望を考慮してプレドニゾロンの服用方法を決定します。

（1）60 mg/m²/日（最大投与量 60 mg/日）

毎日 1 日 3 回または 1 日 2 回 寛解（タンパク尿が消えてなくなる状態）するまで

（2）60 mg/m²/回（最大投与量 60 mg/回） 1 日おきに朝 1 回 2 週間

（3）30 mg/m²/回（最大投与量 30 mg/回） 1 日おきに朝 1 回 2 週間

●同意説明文書の説明文の行間について
行間を 20pt に広げました。

●小学生用アセント文書の 4 頁「②ステロイドの点てき」について
ステロイドパルス療法の頻度を追記いたしました。

<修正前>

「ステロイド」を 3 日間続けて、1 日 1 回点てきをします。

<修正後>

1 週目、6 週目、9 週目、13 週目、17 週目に「ステロイド」を 3 日間続けて、1 日 1 回点てきをします。

●同意説明文章 7 ページ「身長をもとにした体重」を「身長をもとにした標準体重」に修正。
ご指摘の通りの修正いたしました。

●実施計画書 40 ページ「完全寛解」「不完全寛解」の定義を再掲。
ご指摘の通り、該当箇所に「完全寛解」「不完全寛解」の定義を再掲いたしました。

2. 同意説明文章 3. 「この臨床試験が対象とする病気と治療について」の記載で「国内外」の成績と「海外」の成績が混同させるような記載に見受けられるため、齟齬のないように修文されたい。

【回答】

ご指摘いただきありがとうございます。

3. 「この臨床試験が対象とする病気と治療について」の3段落目を以下のように修正させて頂きたいと考えます。

<修正前>

リツキシマブは、国内外のあなたと同じ病気の患者さんを対象とした研究により、寛解に導く効果やステロイド薬と免疫抑制薬を飲む量を減らす効果が報告されています。一方、海外のこの病気の患者さん31人を対象にした、リツキシマブ2回投与の臨床試験では、投与後3ヶ月時点で蛋白尿を減らす効果が認められなかったと報告されています。(中略)

<修正後> 上記下線部を削除いたしました。

海外のこの病気の患者さん31人を対象にした、リツキシマブ2回投与の臨床試験では、投与後3ヶ月時点で蛋白尿を減らす効果が認められなかったと報告されています。(中略)

小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群

同意取得・適格性判定

登録

最長14日間

●リツキシマブ療法

リツキシマブ375 mg/m²/回(最大投与量500 mg/回)

1週間間隔で4回投与

●ステロイドパルス療法(最大5クール)

1クールはコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム

30 mg/kg/日(最大投与量1000 mg/日) 静注投与3日間

試験期間:1年間

主要評価項目:完全寛解割合

追跡調査

試験全体終了時に一斉調査

薬事承認申請までのロードマップ

試験機器名：リツキシマブ（RTX）（製品名：リツキサン）

適応疾患：小児難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群（小児難治性SRNS）

臨床研究

- ・ 試験名：小児難治性SRNSに対するステロイドパルス療法と免疫抑制薬併用下でのRTX療法の観察研究
- ・ 期間：2007年8月～2013年2月
- ・ 被験者数：10人
- RTX投与回数 4回2人、2回2人、1回6人
- ・ 結果の概要：完全寛解7人、部分寛解1人、無効2人
- 観察期間（中央値35ヶ月）中、完全寛解した7人は腎機能正常で寛解維持（蛋白尿消失）

先進医療

- ・ 試験名：小児難治性SRNSを対象としたRTX＋ステロイドパルス療法の多施設共同臨床試験
- ・ 試験デザイン：単群介入試験
- ・ 期間：2014年9月～2018年8月
- ・ 被験者数：20人
- ・ 主要評価項目：試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合
- ・ 副次評価項目：完全寛解までの期間、慢性腎不全移行割合、尿蛋白/クレアチニン比、末梢血B細胞枯渇期間、有害事象

薬事承認申請検討

欧米での現状

薬事承認：米国（無）、欧州（無）

ガイドラインの記載：（無）し

進行中の臨床試験：（無）

当該先進医療における

選択基準：小児難治性SRNS患者

除外基準：二次性ネフローゼ症候群患者

予想される有害事象：infusion reaction、高血圧、重症感染症等

申請に至らなければ

新しい試験デザインの先進医療または治験の追加を検討

【別添1】「難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・独立行政法人国立成育医療研究センター

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

実施医療機関の名称	診療科
東北大学病院	小児科
新潟大学医歯学総合病院	小児科
日本大学医学部附属板橋病院	小児科
駿河台日本大学病院	小児科
東京大学医学部附属病院	小児科
順天堂大学練馬病院	小児科
国立成育医療研究センター	腎臓・リウマチ・膠原病科
東京都立小児総合医療センター	腎臓内科
横浜市立大学附属病院	小児科
名古屋第二赤十字病院	小児腎臓科
滋賀医科大学医学部附属病院	小児科
大阪大学医学部附属病院	小児科
神戸大学医学部附属病院	小児科
和歌山県立医科大学附属病院	小児科
倉敷中央病院	小児科
福岡市立こども病院・感染症センター	腎疾患科
佐賀大学医学部附属病院	小児科
北九州市立医療センター	小児科

【別添2】「難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法」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：小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群

効能・効果：小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する寛解導入効果

【従来の治療法とその問題点】

小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群（以下、本疾患）は、ステロイド抵抗性のうちシクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、ステロイドパルス療法等の免疫抑制薬治療では完全寛解できず、最終的には末期腎不全に進行するものと、国内外の小児腎臓病専門医の間で考えられ、コンセンサスが得られている。国内では小児特発性ネフローゼ症候群のうち約1～3%を占めると考えられている。本疾患患者では、高度蛋白尿と著明な浮腫が持続している状況となり、入院管理を要することが多い。また高血圧、急性腎不全や細菌性腹膜炎などの重症感染症、血栓塞栓症などの合併に注意を要する。高血圧を合併する場合は、シクロスポリンやステロイドによる治療やいっ水により、可逆性後頭葉白質脳症を発症するリスクが高くなる。本疾患に対しては、標準的な免疫抑制薬治療で寛解導入できないため、ステロイドパルス療法やLDL吸着療法や血漿交換療法が検討される。ステロイドパルス療法は研究数が少なく、まだ確立された治療法ではない。LDL吸着療法は、寛解導入効果や薬剤感受性の改善が示唆されているが、体外循環治療に伴う低血圧やバスキュラーアクセス感染が問題となる。またLDL吸着療法は多量の血液充填量（プライミングボリューム）を要するため、体格の小さな小児（体重<30 kg）に実施することは難しい。血漿交換療法も、本疾患に対する臨床研究は限られており、体外循環治療に伴う低血圧や置換液に対するアレルギー反応、バスキュラーアクセス感染に注意を要する。本疾患に対する有効で安全な寛解導入療法は確立されておらず、本疾患患者は寛解導入できないと最終的に末期腎不全に進行して透析導入・移植が必要となる。従って本疾患に対する寛解導入療法を開発することは、早急に実施すべき課題である。

【期待される効果】

リツキシマブは、B細胞表面に発現する分化抗原CD20に対するモノクローナル抗体である。2007年以降、本疾患に対する、リツキシマブの寛解導入効果及びステロイド薬と免疫抑制薬の減量効果がケースシリーズ報告により示唆されてきた（文献3-6）。海外の多施設コホート研究では、リツキシマブは本疾患患者33人に375 mg/m²/回（最大量500 mg/回）1週間間隔の4回投与され、6ヶ月時の寛解割合は48.5%（16/33人、完全寛解9人、不完全寛解7人）、完全寛解割合は27.3%（9/33人）で、リツキシマブ最終投与日から寛解導入までの期間（中央値）は、32日（8～60日）だったと報告されている（文献7）。国内施設を対象とした調査研究では、リツキシマブは本疾患患者19人に375 mg/m²/回（最

大量 500 mg/回) で平均 2.3 ± 1.4 回 (1~7 回) 投与され、寛解割合は 63.2% (12/19 人、完全寛解 6 人、不完全寛解 6 人)、完全寛解割合は 31.6% (6/19 人) で、リツキシマブ最終投与日から寛解導入までの期間 (平均) は 6 ヶ月 (1~12 ヶ月) だったと報告されている (文献 8)。

一方、海外の本疾患患者 31 人を対象としたリツキシマブ 375 mg/m²/回 (最大量 500 mg/回) の 2 回投与のランダム化比較試験 (主要評価項目介入後 3 ヶ月時の蛋白尿変化率) では、リツキシマブの有効性は検証されなかったことが報告されている (文献 9) が、リツキシマブ 2 回投与では寛解導入までに約 6 ヶ月を要すると推測され (文献 4、8)、このランダム化比較試験では主要評価項目や目標症例数の設定に問題があった可能性が考えられる。

また、リツキシマブ 375 mg/m²/回 (最大量 500 mg/回) 1 週間間隔の 4 回投与は、国内の難治性ネフローゼ症候群 (頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合) に対して承認されている用法・用量である。承認時の国内医師主導治験では、成人と比較して末梢血中 B 細胞枯渇期間が大きく延長することや、有害事象の重症度と頻度が悪化することは報告されておらず、本用法・用量の安全性が示唆されている (文献 2)。

国立成育医療研究センターによる、本疾患患者 10 人を対象としたリツキシマブ投与 (375 mg/m²/回、4 回投与 2 人、2 回投与 2 人、1 回投与 6 人) の後ろ向き観察研究では (文献 1)、免疫抑制薬及びステロイドパルス療法 (2~4 週間隔で完全寛解するまで) が併用され、7 人 (リツキシマブ 4 回投与 1 人、2 回投与 1 人、6 回投与 5 人) が完全寛解 (6 人はリツキシマブ投与後 6 か月以内に完全寛解)、1 人 (2 回投与) が部分寛解、2 人 (4 回投与 1 人、2 回投与 1 人) が無効であった。完全寛解した 7 人はステロイドパルス療法平均 2.7 クール (1~6 クール) で寛解導入しており、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対して標準的に行われる用法・用量 [1 クール: コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 30 mg/kg/日 (最大投与量 1000 mg/日) (最大 5 クール)] の範囲であった。完全寛解した 7 人は観察期間中 (観察期間中央値 35 ヶ月) に腎機能正常で寛解維持 (蛋白尿消失) できていたが、部分寛解の 1 人は軽度の腎機能低下を認め、無効の 2 人は末期腎不全に進行したと報告されている。また、軽度の infusion reaction は約 41% に発現し、無顆粒球症 (1 人) とインフルエンザウイルス感染症による肺炎 (1 人) が発現したが軽快したことが報告されている。

以上よりステロイドパルス療法 (最大 5 クール) 併用下で、リツキシマブ 375 mg/m²/回 (最大量 500 mg/回) の 4 回投与を行うことにより、本疾患患者に対する寛解導入効果が期待できると考え、本試験を計画した。医薬品戦略相談による対面助言での独立行政法人医薬品総合機構見解 (薬機審長発第 0913004 号平成 25 年 9 月 13 日) を踏まえて、本試験を先進医療制度の枠組みのなかで実施することとした。

【別添3】「難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法」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

以下の選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者を本試験の対象とする。

【選択基準】

- (1) 特発性のネフローゼ症候群である（初診時の特発性ネフローゼ症候群の診断基準は国際小児腎臓病研究班（ISKDC）の基準を参考にする）
- (2) 特発性ネフローゼ症候群の発症時（初発時）年齢が18歳未満であり、かつ、登録時年齢が2歳以上である
- (3) 登録前1年以内に、以下の1)と2)の両方の治療を受けている
 - 1) カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン、タクロリムス）4ヶ月以上
 - 2) ステロイドパルス療法（3回以上12回まで）
- (4) 登録時に尿蛋白クレアチニン比2.0 g/gCrを超え、かつ血清アルブミンが3.0 g/dL未満の患者
- (5) 末梢血中にCD20陽性細胞を5 / μ L以上認める
- (6) リツキシマブ初回投与予定日に、投与日から投与翌日まで1泊2日の入院が可能で、観察期間を通じ、通院が可能な患者
- (7) 20歳以上の患者又は患者の法的保護者から本試験に参加することの同意が文書で得られた患者（ただし16歳以上20歳未満の患者の場合は患者本人からも本試験に参加することの同意を文書で得る）

【除外基準】

- (1) 登録までにIgA腎症等の腎炎性ネフローゼ症候群と診断されたことがある、又は二次性ネフローゼ症候群の疑いがある患者
- (2) 遺伝子異常（NPHS2、WT1）が検出されている患者又はその疑いがある患者
- (3) 登録前2年以内にリツキシマブを使用した患者
- (4) 過去にリツキシマブ以外のモノクローナル抗体（マウス、ラット、キメラ、ヒトの各型を問わない）を使用した患者
- (5) 登録前4週以内に新たな免疫抑制薬（ステロイド大量静注療法を含む）が使用された患者、又は登録前4週以内に使用中の免疫抑制薬又はプレドニゾロンが増量されている患者
- (6) 以下の1)～6)の感染症のいずれかに該当する患者
 - 1) 入院加療が必要となる重篤な感染症（肺炎、腎盂腎炎等）を合併又は登録前6ヶ月以内に既往がある患者
 - 2) 日和見感染症（サイトメガロウイルス感染症、全身性真菌感染症、ニューモシスチス感染症、非結核性抗酸菌感染症等）を合併又は登録前6ヶ月以内に既往がある患者
 - 3) 活動性結核を合併している患者
 - 4) 結核感染の既往がある患者又はその疑いがある患者

- 5) 活動性 B 型肝炎又は活動性 C 型肝炎を合併している患者、又は B 型肝炎ウイルスキャリアであることが確認されている患者
- 6) HIV 感染症が確認されている患者
- (7) 狭心症、心不全、心筋梗塞、あるいは高度の不整脈（有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（CTCAE v4.0-JCOG）【CTCAE v4.03/MedDRA v12.0（日本語表記：MedDRA/J v16.0）対応-2013 年 4 月 9 日】の grade 4 に示された所見）に罹患している、又は既往歴がある患者
- (8) 自己免疫疾患（橋本病 [慢性甲状腺炎]、クローン病、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、特発性血小板減少性紫斑病、全身性エリテマトーデス、自己免疫性溶血性貧血、強皮症等）や血管性紫斑病に罹患している患者、又はこれらの既往歴がある患者
- (9) 悪性腫瘍を合併している患者（確定診断がなされていない「疑い」も除外とする）、又は悪性腫瘍の既往歴がある患者
- (10) 臓器移植を受けたことがある（ただし、角膜、毛移植等を除く）
- (11) メチルプレドニゾン、アセトアミノフェン、d-マレイン酸クロルフェニラミンに対する薬剤アレルギーの既往歴がある患者
- (12) 登録時に降圧薬による治療を行ってもコントロール不良な高血圧*を有する患者
*小児の性別年齢別血圧基準値表（付録 1）における 99 パーセンタイル以上²⁸⁾
- (13) 登録時に腎機能低下（推定糸球体濾過率**が 45 mL/分/1.73m²未満）を有する
**推定糸球体濾過率²⁹⁻³¹⁾（付録 2）を参照する
- (14) 登録前 4 週以内に生ワクチンを接種されている患者
- (15) 登録時に、以下の臨床検査項目のうち、いずれか 1 つでも当てはまる患者
測定値は、同意後かつ登録前 2 週間以内に測定されたものとする。
- 1) 白血球：<3,000 / μ L
 - 2) 好中球：<1,500 / μ L
 - 3) 血小板：<50,000 / μ L
 - 4) AST (GOT)：21 歳未満は、小児の年齢別肝臓逸脱酵素 (GOT) 基準値表³²⁾（付録 3）の基準値上限の 2.5 倍以上、21 歳以上は、施設基準値上限の 2.5 倍以上
 - 5) ALT (GPT)：21 歳未満は、小児の年齢別肝臓逸脱酵素 (GPT) 基準値表³²⁾（付録 4）の基準値上限の 2.5 倍以上、21 歳以上は、施設基準値上限の 2.5 倍以上
 - 6) HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体：いずれかが陽性
ただし、HBs 抗体のみ陽性患者のうち、HB ワクチン接種歴があり、かつ登録時 HBV - DNA 定量（-）：検出感度未満の患者を除く
 - 7) HIV 抗体：陽性
- (16) 妊娠可能な患者にあつては、観察期間に避妊することに同意が得られない患者（スクリーニング時の血清 HCG 検査による確認を必須とする）
- (17) 妊娠中あるいは妊娠の可能性がある、又は授乳中である女性患者

(18) 研究責任医師等が本試験の対象として不適格であると判断した患者

選定方法

- (1) 担当医師は、本試験の対象となる可能性がある患者又は代諾者に、本試験の内容を説明し文書により試験参加の同意を取得する。同意取得後にスクリーニングを行い、被験者としての適格性を確認する。同意取得後、適格である場合は、症例登録票に必要事項を全て記入の上、データセンターである NPO 日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU) に FAX 送信する。適格性を確認できたら、速やかに登録する。

【別添4】「難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法」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

【解析の対象集団】

本試験の統計解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。原則として、有効性の評価項目に関してはFASを、安全性の評価項目に関してはSASを解析対象集団として用いる。必要に応じてPPSを解析対象集団とした解析を行う。

- (1) 有効性に関する最大の解析対象集団；Full analysis set (FAS)
適格・不適格を問わず、試験治療が開始され、有効性に関連する評価項目が測定された全ての症例からなる集団
- (2) 実施計画書に適合した解析対象集団；Per Protocol Set (PPS)
FASのうち、研究実施計画書に関する違反症例を除いたすべての症例からなる集団
- (3) 安全性解析対象集団；Safety Analysis Set (SAS)
登録症例のうち、試験治療が開始された全ての症例からなる集団

有効性の評価

【主要評価項目】

- ・試験治療開始後6ヶ月時の完全寛解割合

試験治療開始後6ヶ月時に完全寛解の定義を満たした被験者の割合。適格・不適格を問わず試験治療が開始された被験者数を分母とする。

【主要評価項目の解析】

「真の完全寛解割合が20%である ($P=20\%$) 」という帰無仮説について二項検定を行う。対立仮説は「真の完全寛解割合は20%より高い ($P>20\%$) 」である。有意水準は片側2.5%とする。両側95%信頼区間には二項分布に基づく正確な信頼区間を用いる。

【副次評価項目】

- ・完全寛解までの期間

リツキシマブの最終投与日を起算日とした、完全寛解確認日までの期間。完全寛解しなかった被験者では、完全寛解しなかったことが確認された最終日、完全寛解と診断されていない追跡不能例及び死亡例については、追跡不能となる以前で完全寛解しなかったことが確認された最終日を持って打ち切りとする。参考までに完全寛解率も算出する。

- ・不完全寛解割合

試験治療開始後6ヶ月時に不完全寛解の定義を満たしている被験者の割合。適格・不適格を問わず試験治療が開始された被験者数を分母とする。参考までに観察期間終了時の不完全寛解割合も算出する。

- ・ネフローゼ状態割合

試験治療開始後6ヶ月時にネフローゼ状態の定義を満たした被験者の割合。適格・不適格を問わず試験治療が開始された被験者数を分母とする。参考までに観察期間終了時のネフローゼ

状態割合も算出する。

- ・慢性腎不全移行割合

観察期間中に慢性腎不全移行した被験者の割合。慢性腎不全移行とは、推定糸球体ろ過率 45 mL/分/1.73m²未満が3ヶ月間持続したものとする。適格・不適格を問わず試験治療が開始された被験者数を分母とする。

- ・尿蛋白クレアチニン比、推定糸球体濾過率

登録時からの変化率を算出する。

- ・末梢血 B 細胞枯渇期間

末梢血中 B 細胞の枯渇が確認された日を起算日とし、末梢血中 B 細胞数の正常化（基準値 5 個/ μ L 以上）が確認されるまでの期間。追跡不能例及び死亡例については、追跡不能あるいは死亡以前で末梢血中 B 細胞枯渇が確認された最終日をもって打ち切りにする。また、末梢血中 B 細胞枯渇が観察期間を通じて確認されなかった被験者は0日をもって正常化が起きたとして扱う。

【副次評価項目の解析】

- ・完全寛解までの期間、末梢血 B 細胞枯渇期間

Kaplan-Meier 法により推定する。Greenwood の公式を用いた 95%信頼区間を求める。

- ・不完全寛解割合、ネフローゼ状態割合、慢性腎不全移行割合

試験治療開始後6ヶ月時にそれぞれの定義を満たした人数及び割合を算出する。適格・不適格を問わず試験治療が開始された被験者数を分母とする。信頼区間は両側 95%とし推定には二項分布に基づく正確な信頼区間を用いる。

- ・尿蛋白/クレアチニン比、推定糸球体濾過率

調査時期ごとに要約統計量を算出する。欠測は時点ごとに解析から除外する。

安全性の評価

【先進医療継続の可否の確認】

小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者にリツキシマブ（375 mg/m²/回 [最大投与量 500 mg/回] を1週間間隔で4回投与）とステロイドパルス療法 [最大5クール、1クール：コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 30 mg/kg/日（最大投与量 1000 mg/日）静注投与3日間] を行った経験がない。よって、まず申請医療機関である国立成育医療研究センターで2例を実施し、安全性評価のための効果安全性評価委員会への諮問を行う。安全評価項目は、リツキシマブ投与後24時間以内の infusion reaction のうち重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック）と試験治療開始後2ヶ月（リツキシマブ4回投与とステロイドパルス療法2クール終了した時点）までの死亡及び重篤な有害事象とする。申請医療機関は効果安全性評価委員会で審議を受けた後、先進医療技術審査部会へ報告する。先進医療技術審査部会にて先進医療として継続することが可とされた場合に、早期・探索的臨床試験拠点等以外の協力医療機関での実施を可能とする。

【安全性の評価項目】

本試験では観察期間中に発現したすべての有害事象を対象とした解析を行う。有害事象別・重症度別の発症症例数及び発現割合（発現被験者数/SAS）の集計を行い、一覧表を作成する。

同一个人において同一有害事象が複数回発生した場合、より重度な重症度を用いて集計する。
有害事象用語は MedDRA 収載用語を使用する。副作用についても同様の解析を行う。

【別添5】「難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法」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：先進医療承認日～4年間

予定症例数：20例

うち、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 0 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 0 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

予定試験期間の設定根拠

観察期間は安全性を評価するために1年間とし、目標症例数の集積に3年間要することから、予定試験期間を4年間と設定した。

予定症例数の設定根拠

検定に基づく症例数設計を行う。国立成育医療研究センターで実施された後ろ向き観察研究では、6ヶ月以内の完全寛解割合は60% (6/10人) と報告されていることから（文献1）、

本試験における「試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合」を 60%と仮定する。ネフローゼ症候群は寛解導入（ステロイド感受性）できれば、腎予後は良好な疾患であるが、本疾患は既存の免疫抑制薬療法では完全寛解できず、最終的には末期腎不全に進行し、腎予後不良である。また本疾患患者は完全寛解できないため、高度蛋白尿と著明な浮腫が持続し入院管理となることが多く、高血圧、可逆性後頭白質脳症、急性腎不全、細菌性腹膜炎等の重症感染症、血栓塞栓症などの合併症のリスクが高くなる。したがって、本試験における試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合 60%は、リツキシマブの重大な副作用の潜在的なリスクを勘案しても、十分な大きさであると考え。海外で実施されたリツキシマブ 2 回投与のランダム化比較試験では、リツキシマブ 2 回投与群の試験治療開始後 3 ヶ月時の寛解割合」は 19% (3/16 人) で、治療開始後 6 ヶ月時の蛋白尿は 3 ヶ月時から変化がなかったと報告されていることから（文献 9）、本試験における「試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合」の臨床的意義がないと考えられる閾値を 20%と設定する。

真の「試験治療開始後 6 ヶ月時の完全寛解割合」を 60%と仮定するとき、その閾値 20%を上回ることを検出するためには、片側 $\alpha=2.5\%$ で検出力 90%を確保するために必要な総症例数は 17 人となる。脱落症例等を見込んで目標症例数を 20 人と設定した。

【別添6】「難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

担当医師は、データセンターから送信された登録確認票により適格を確認し、登録日より14日以内に試験治療を開始する。

試験治療は、ステロイドパルス療法 [最大5クール、1クール：コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 30 mg/kg/日（最大投与量 1000 mg/日）静注投与3日間] とリツキシマブ療法 (375 mg/m²/回 [最大量 500 mg/回] を1週間間隔で4回投与)、プレドニゾロン投与である。

【リツキシマブ療法】

担当医師は、ステロイドパルス療法1クール目開始日から7日目 (+7日) に、1回目のリツキシマブ投与を行う。

リツキシマブの1回目投与は、投与日及びその翌日に被験者を入院させて行い (1泊2日)、外来での投与は不可とする。1回目投与時に infusion reaction の発現なし、又は軽度 (grade 1 以下、但し発熱は grade 2 以下) であった場合、2回目以降は外来で投与してもよい。

・リツキシマブの用法・用量

375 mg/m²/回 (最大量 500 mg/回) を1週間間隔で計4回投与 (Day 8、15、22、29)

・前処置

infusion reaction の予防を目的として、リツキシマブの各回投与約30分前に経口解熱鎮痛薬、経口抗ヒスタミン薬及び静注メチルプレドニゾロンによる前処置を行う。

【リツキシマブの投与中止基準】

担当医師は、以下のいずれかに該当する場合、当該被験者に対するリツキシマブ投与を中止し、被験者の安全を確保する。リツキシマブ投与中止後も「6.5 試験治療の中止基準」及び「6.7 試験の中止基準」に該当しない限り当該被験者の試験は継続するものとし、担当医師は規定のスケジュール (9.1) に従い、試験治療、観察、調査、検査を継続する。

- (1) リツキシマブの点滴静注中に Grade 3 以上の非血液毒性 (臨床検査値異常は除く) を認めた場合 (7.4.4)
- (2) 規定スケジュールに従ってリツキシマブを投与できなかった場合
 - 1) 調製後 24 時間以内にリツキシマブ投与を完了できなかった場合 (7.4.4)
 - 2) 投与量の変更規定から逸脱した場合 (7.4.2)
 - 3) 投与日の変更規定から逸脱した場合 (7.4.5)

【ステロイドパルス療法】

ステロイドパルス療法は、登録日から14日以内に開始し、下記に従って完全寛解するまで

最大5クール行う。ステロイドパルス療法中に完全寛解した場合は、完全寛解後に1クールを行い、ステロイドパルス療法を終了する。

・ステロイドパルス療法1クール

コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 30 mg/kg/日 1~2時間で点滴静注投与、3日間

【ステロイドパルス療法の実施日 リツキシマブの最終投与日をDay29とした場合】

1クール目：試験治療開始1週目 (Day 1~3) 登録日から14日以内に開始する。

2クール目：試験治療開始6週目 (Day 36~38)

3クール目：試験治療開始9週目 (Day 57~59)

4クール目：試験治療開始13週目 (Day 85~87)

5クール目：試験治療開始17週目 (Day 113~115)

【試験治療の中止基準】

被験者が以下の(1)~(7)に該当する場合、担当医師は速やかに試験治療を中止し、被験者の安全を確保する。担当医師は、試験治療を中止した日付及び理由を調査し、試験治療中止緊急報告書(別紙6)に報告する。試験治療中止日は、試験治療中止と判断した日とする。

試験治療中止後も「6.7試験の中止基準」に該当しない限り当該被験者の試験は継続するものとし、担当医師は、試験スケジュール(9.1)に従い観察、検査、調査を継続する。

試験治療開始後6ヶ月 (Day169) 時までネフローゼ状態が持続した場合

- (1) 推定糸球体ろ過率45 mL/分/1.73m²未満が3ヶ月間持続した場合
- (2) 試験治療中にネフローゼ症候群の治療目的で併用禁止薬(1)~(5)を使用した場合
- (3) 寛解(完全又は不完全寛解)導入後に再びステロイド抵抗性の定義を満たした場合
- (4) 被験者(20歳以上)又は法的保護者が試験治療の中止を申し出た場合
- (5) 担当医師が有害事象の発現等により、試験治療の継続を困難と判断した場合
- (6) その他

【登録前から行われている治療】

・プレドニドロン

プレドニゾロンはステロイドパルス療法1クール終了翌日から下記に従って投与し、ステロイドパルス療法施行日は休薬する。

プレドニゾロンの投与量は、身長別投与量対応表(付録5)に従い、直近の身長から決定する。プレドニゾロンによる副作用が発現し、担当医師が必要と判断した場合は、プレドニゾロン投与量を適宜減量する。

- ① 30 mg/m²/日 (最大投与量30 mg/日) 分3 (担当医師が必要と判断した場合分2も可) 連日投与 4週間
- ② 30 mg/m²/回 (最大投与量30 mg/回) 隔日朝1回投与 試験紙法で尿蛋白陰性を3日間連続して確認した日まで

- ③ 25 mg/ m²/回（最大投与量 25 mg/回） 隔日朝 1 回投与 4 週間
- ④ 20 mg/ m²/回（最大投与量 20 mg/回） 隔日朝 1 回投与 4 週間
- ⑤ 15 mg/ m²/回（最大投与量 15 mg/回） 隔日朝 1 回投与 で継続
観察期間中に再発した場合は、再発時のプレドニゾン投与に従う。

・免疫抑制薬

ネフローゼ症候群の治療目的で、登録前から投与されている免疫抑制薬は、観察期間中、登録時の用法・用量（目標血中濃度）で投与し、新たな開始や増量は禁止する。但し、免疫抑制薬による副作用や血中濃度モニタリングに基づく投与量の変更は可とする。

クロラムブチルの総投与期間は最長 8 週間、シクロフォスファミド総投与期間は 8～12 週間とする（研究責任医師等が投与の継続を困難と判断した場合はこの限りではない）。

シクロスポリン、タクロリムスを投与している場合はステロイドパルス療法の施行日は休業する。試験治療期間中に、登録時の用法・用量（目標血中濃度）を超えて免疫抑制薬を増量した場合は、併用禁止薬の使用として取り扱い、試験治療を中止する（6.5）。完全寛解導入した場合、登録前から投与されている免疫抑制薬は、下記に従って投与する。

- (1) クロラムブチル、シクロフォスファミド、ミゾリピン、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチルは、速やかに中止する
- (2) シクロスポリン、タクロリムスは、漸減中止する。漸減中止方法は、担当医師が臨床的判断により決定する

・アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

ネフローゼ症候群の治療目的で、登録前から投与されているアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE 阻害薬）、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）は、試験治療期間中、登録時の用法・用量で投与し、新たな開始や増量は禁止する。但し、これらの副作用やモニタリングに基づく投与量の変更は可とする。

【試験治療期間中の再発に対するプレドニゾン投与】

試験治療期間中の再発に対するプレドニゾン投与は、続発性副腎皮質機能不全を考慮して、ISKDC 再発治療に準じた下記の方法に従う。

プレドニゾン投与は、再発発生日から、14日以内に開始する。プレドニゾンの投与量は、身長別投与量対応表（付録5）に従い、再発診断時の身長から決定する。

プレドニゾンによる副作用が発現し、担当医師が必要と判断した場合は、プレドニゾン投与量を適宜減量する。

<完全寛解した後に再発した場合>

- (1) 60 mg/m²/日（最大投与量 60 mg/日）分 3（担当医師が必要と判断した場合分 2 も可）
連日投与 試験紙法で尿蛋白陰性を 3 日間連続して確認した日まで
- (2) 60 mg/ m²/回（最大投与量 60 mg/回） 隔日朝 1 回投与 2 週間
- (3) 30 mg/ m²/回（最大投与量 30 mg/回） 隔日朝 1 回投与 2 週間
- (4) 15 mg/ m²/回（最大投与量 15 mg/回） 隔日朝 1 回投与で継続(7.2.1)

4 週間の連日投与で尿蛋白陰性に至らない場合は、投与量(2)へ漸減するが、その後の投与量の漸減は、担当医師の判断で行う。

<完全寛解する前に再発した場合>

(1) 60 mg/m²/日 (最大投与量 60 mg/日) 分 3 (担当医師が必要と判断した場合分 2 も可)

連日投与 試験紙法で尿蛋白陰性を 3 日間連続して確認するまで

(2) 60 mg/ m²/回 (最大投与量 60 mg/回) 隔日朝 1 回投与 2 週間

(3) 30 mg/ m²/回 (最大投与量 30 mg/回) 隔日朝 1 回投与で継続(7. 2. 1)

4 週間の連日投与で尿蛋白陰性に至らない場合は、投与量(2)へ漸減するが、その後の投与量の漸減は担当医師の判断で行う。

【併用禁止薬】

(1) 市販のリツキシマブ

(2) プレドニゾロン以外の免疫抑制薬 (試験薬コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムを除く) 又は免疫抑制作用を有するアルキル化剤等

ただし、以下の場合を除く

1) 登録前から投与されている免疫抑制薬

2) 試験治療を中止した場合

(3) LDL 吸着療法

(4) 血漿交換療法

(5) ACE 阻害薬、ARB

ただし、以下の場合を除く

1) 登録前から投与されている ACE 阻害薬、ARB

2) 高血圧の治療目的で使用された場合

3) 試験治療を中止した場合

(6) 生ワクチン (乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥 BCG など)

ただし、観察期間中に末梢血 B 細胞数がスクリーニング時レベルまで回復した被験者を除く。

【別添7】「難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法」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：難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するリツキシマブ療法 小児期発症難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (小児科、腎臓内科または相当の科)・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> (日本小児科学会認定小児科専門医資格を有する)・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (5) 年以上・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)	ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者 5 例以上の治療経験を有すること
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (小児科、腎臓内科または相当の科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：2人以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
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)・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> (100 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"/> (小児内科系医師 1 名以上)・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)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 連携の具体的内容：重症感染症発現等による ICU 管理を要する、急性及び慢性腎不全発現により透析管理を要する場合に他の医療機関との連携が必要。ただし、自施設で対応可能であれば不要
医療機器の保守管理体制	要・ <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：2ヶ月に1回以上、必要時に迅速に開催できること
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)	施設として難治性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群患者 1 例以上の治療経験を有すること、モニタリング・監査の受け入れ体制を要すること

Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	
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」の欄を記載すること。

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。

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 山本 晴子

技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療の名称	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
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> 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。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<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。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 保険導入にはドセタキセルの薬事承認(一部変更)が必要と考えられる。 </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 今回の試験は第Ⅱ相の位置づけであり、ドセタキセルの腹腔内投与の薬事承認(一変)を得るためには、本試験の後に検証的試験が必要となる。申請者はこの点について理解し、薬事承認を目指していることが技術部会で確認されているため、本試験を先進医療として実施することについて問題はないと考える。

「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（整理番号B043）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

東京大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：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

適応症等：腹膜播種を伴う胃癌

内容：

（先進性）

腹膜播種は胃癌患者の予後を規定する最も重大な因子の一つであるが、腹膜播種症例を対象とした化学療法の臨床試験は少なく、十分なエビデンスが得られていないのが現状である。パクリタキセル腹腔内投与とS-1＋パクリタキセル経静脈投与を併用する新規治療法は、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験および高度医療評価制度下の第Ⅱ相試験において、安全性と有効性が確認され、現在、標準治療であるS-1＋CDDP併用療法に対する優越性を示すことを目的とした第Ⅲ相試験が先進医療制度下に実施されている。パクリタキセル腹腔内投与併用化学療法により腹膜播種が制御される一方で原発巣や他臓器転移が進行することがあるため、更なる生存期間延長のためには、より強力な全身化学療法を腹腔内投与と併用するレジメンの開発が急務である。その候補として国際的な標準治療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併用する治療法を考案し、第Ⅰ相試験により安全性を確認し、推奨投与量を決定した。本併用化学療法は、腹膜播種陽性胃癌に対して有効性が期待される新規治療法である。

（概要）

本試験は、腹膜播種陽性の初発胃癌症例を対象として、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の有効性と安全性を評価することを目的とする。21日を1コースとして、カペシタビン 2,000mg/m²を14日間内服、7日間休薬し、シスプラチン80mg/m²を第1日目に点滴静注、ドセタキセル10mg/m²を第1, 8日目に腹腔内投与する。本療法は腫瘍進行が確認されるか、有害事象により継続困難となるか、奏効が確認され手術を決定するまで反復する。

主要評価項目は1年全生存割合、副次的評価項目は奏効率、腹腔洗浄細胞診陰性化率およ

び安全性とする。本試験には、先進医療制度下に腹腔内化学療法の実施中の腹腔内化学療法研究会の34施設が参加し、登録症例数は50例を予定する。

(効果)

本療法の第 I 相試験には腹膜播種陽性胃癌 12 例が登録された。シスプラチンの用量を 60mg/m² (level 1) から 80mg/m² (level 2) まで増量したところ、用量制限毒性は level 1 の 6 例では発現せず、level 2 では 6 例中 1 例に Grade3 の食欲不振を認めた。その結果、推奨投与量は level 2 に決定された。治療前に腹腔洗浄細胞診陽性であった 7 例中 6 例において陰性化を認め、6 コースの治療後に二次審査腹腔鏡を施行した 4 例では腹膜播種の著明な縮小が確認された。

(先進医療に係る費用)

腹腔内投与が適応外使用となるドセタキセルおよび腹腔内投与に関連する医療材料などの費用 (投与1コース当たり 40,000円) は患者の自己負担となる。投与回数は患者の経過により異なるが、患者一人当たりの自己負担額は、平均的な投与回数である6コース投与された場合は240,000円、最大で10コースまで投与された場合は400,000円となる。その他の入院、外来診療に係る費用は保険診療である。なお、先進医療に要する総費用は 2,748,136円、先進医療に係る患者負担費用は996,773円である。

申請医療機関	東京大学医学部附属病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成 27 年 1 月 22 日 (木) 16:00～17:35

(第 25 回先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

東京大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙 1) 第 25 回先進医療技術審査部会 資料 1 - 6、1 - 7 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙 2) 先進医療 B043 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 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

東京大学医学部附属病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

第 25 回先進医療技術審査部会

資料1-6

平成 27 年 1 月 22 日

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B043)

評価委員 主担当：藤原 _____
副担当：手良向 副担当：佐藤 技術委員：—

先進医療の名称	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
申請医療機関の名称	東京大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>腹膜播種陽性の初発胃癌症例を対象として、一次治療としてのカペシタビン／シスプラチン＋ドセタキセル腹腔内投与併用療法の有効性と安全性を評価することを目的とする。</p> <p>21 日を 1 コースとして、カペシタビン (2000mg/m²) を 14 日間内服、7 日間休薬し、シスプラチン 80mg/m² を第 1 日目に点滴静注、ドセタキセル 10mg/m² を第 1, 8 日目に腹腔内投与する。本療法は腫瘍進行が確認されるか、有害事象により継続困難となるか、奏効が確認され手術を決定するまで反復する。主要評価項目は 1 年全生存割合、副次的評価項目は奏効率、腹腔洗浄細胞診陰性化率および安全性とする。予定登録症例数は 50 例。</p> <p>*なお、現在施行中の先進医療告示番号 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」とは同種薬剤の組み合わせでほぼ同一のプロトコールを共有し、よって本技術は同じ症例選択基準を有する代替治療レジユメとも位置づけられる。</p>

【実施体制の評価】 評価者：藤原 _____

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)		
懸案と考えられる事項に関しては事前照会による指摘に伴い修正された。		
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。)		

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤_____

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。） 説明文書には軽微な問題があったが、指摘に伴い修正された。ちなみに、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、この試験独自では保険に入っていないが、（過失があれば）病院としての賠償責任保険でカバーされる、ということである そのほかは、患者相談の対応も含め、適切である。</p>	
<p>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。）</p>	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：手良向_____

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	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 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	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 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
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 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。</p>	

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す必要がある。

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。

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。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する必要がある。

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する必要がある。

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しない。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。

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する。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。

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。）

第 8 項について

1. 6.2.A) の手順では二次登録後に不適合例が発生するため、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）不適合」の方が適切である。

2. 6.2.B) の「脱落扱い」は「（一次登録後）不適合」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。

第 9 項について

1. 1.3 の最後の第 I 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。

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。

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」という記載の根拠は存在するのか。

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	50 例		予定試験期間	承認後 2 年間
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。） 手良向構成員の指摘に適切にご対応下さい。				
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。

先進医療 B043 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正されたい。

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正されたい。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I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I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RD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III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RD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RDは60~80mg/m²、ドセタキセル腹腔内投与のRD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I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II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Ⅲ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Ⅲ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。

- ① 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）
- ② 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①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Ⅱ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②の第Ⅱ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 4 2 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Ⅲ相試験により保険収載を目指しています。大臣告示 4 2 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Ⅲ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Ⅲ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、プロトコー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・プロトコールは、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・プロトコールにおける差異は、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Ⅲ相試験を実施中である。
- ・また、本邦で実施された第Ⅲ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Ⅱ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)

概要図

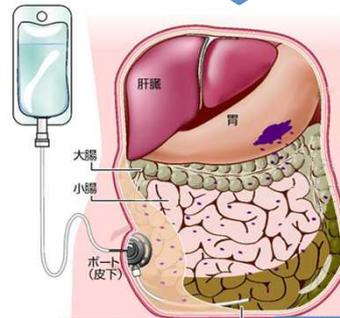
腹膜播種を伴う胃癌に対するカペシタビン／シスプラチン ＋ドセタキセル腹腔内投与併用療法

対象症例

- 肉眼的腹膜播種を伴う初発胃癌症例
- 前化学療法を受けていない。
- 年齢 20歳以上75歳未満
- 腹膜、卵巣以外の臓器に転移がみられない。
- 胃を切除する手術を受けていない。

審査腹腔鏡・腹腔ポート留置

- 全身麻酔下に腹腔鏡検査を行い、腹膜播種の有無と程度を確認する。
- 腹膜播種を認めた場合に本試験に登録し、腹腔ポートを留置する。
- 1週間後より化学療法を開始する。



化学療法

- * ドセタキセル腹腔内投与 10mg/m²
- シスプラチン点滴静注 80mg/m²
- カペシタビン内服 2000 mg/m²

Day 1 8 14 21

腫瘍進行または重篤有害事象の発生まで反復する。

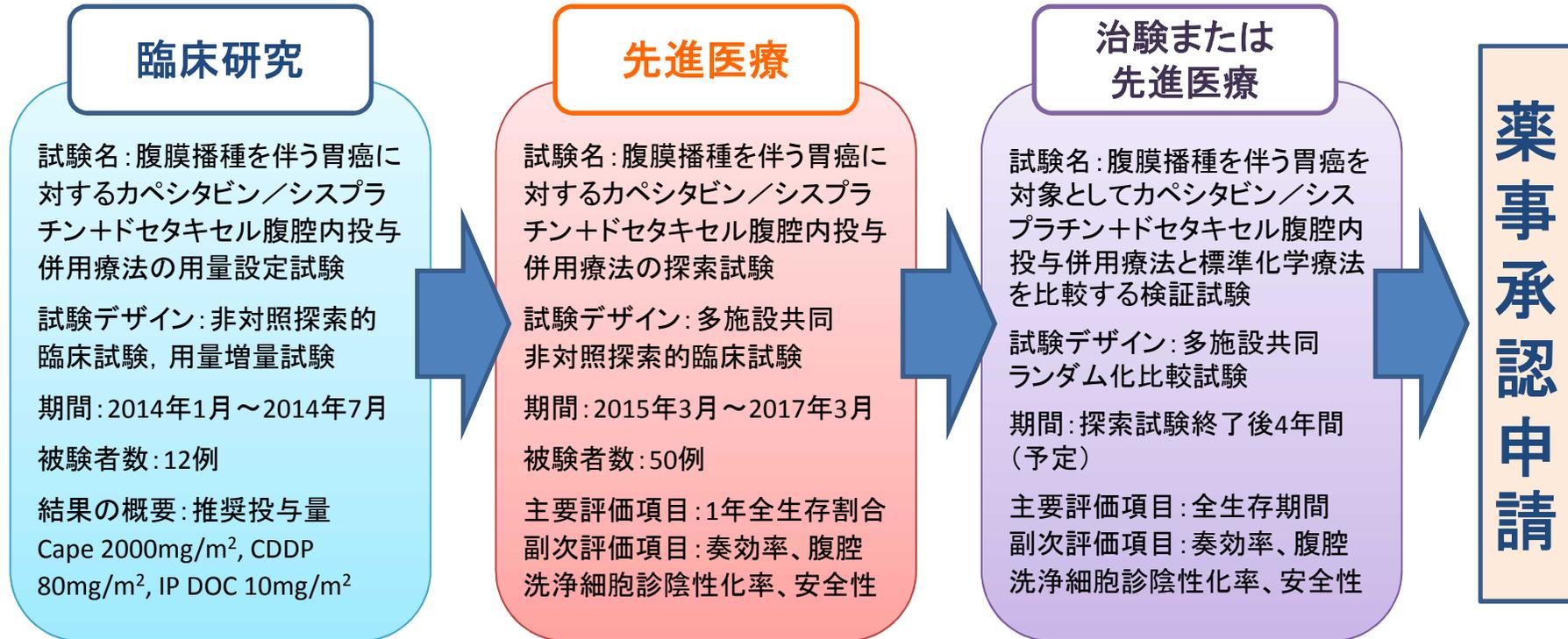
* 保険適応外 1コース 40,000円 患者1人当たり(平均) 240,000円

- 試験期間 先進医療承認から2年
- 予定症例数 50例
- 参加施設 34施設
- 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

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~~）

【別添1】「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」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・ 東京大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 参加予定医療機関

1. 新潟県立がんセンター新潟病院
2. 帝京大学医学部附属病院
3. 近畿大学医学部附属病院
4. 兵庫医科大学病院
5. 愛知県がんセンター中央病院
6. 金沢大学附属病院
7. 鹿児島大学病院
8. 福井大学医学部附属病院
9. 名古屋大学医学部附属病院
10. 茨城県立中央病院
11. 大阪府立病院機構 大阪府立成人病センター
12. 徳島大学病院
13. 東京都立多摩総合医療センター
14. 群馬大学医学部附属病院
15. 愛知医科大学病院
16. 国立病院機構 京都医療センター
17. 大阪府立急性期・総合医療センター
18. 国立国際医療研究センター病院
19. 浜松医科大学医学部附属病院
20. 関東労災病院
21. 関西労災病院
22. 田附興風会 医学研究所 北野病院
23. 市立堺病院
24. 市立豊中病院
25. 慈山会 医学研究所附属 坪井病院
26. 東邦大学医療センター大森病院
27. 国立病院機構 九州医療センター
28. 国立病院機構 九州がんセンター

29. 大阪警察病院
30. がん研究会有明病院
31. KKR 札幌医療センター 斗南病院
32. 札幌医科大学附属病院
33. 福島県立医科大学附属病院

【別添2】「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」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：腹膜播種を伴う胃癌

効能・効果：生存期間の延長

切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法は、最近の進歩により高い腫瘍縮小効果を実現できるようになり、癌の進行に伴う臨床症状発現時期の遅延および生存期間の延長を目標として、第一に考慮されるべき治療法とされている¹。S-1は第Ⅲ相試験において生存期間中央値（MST）11.4ヵ月という成績を示し、5-FUに対する非劣性が証明された²。また、S-1と他剤（シスプラチン（CDDP）、パクリタキセル（PTX）、ドセタキセル（DOC）、イリノテカン）の併用療法は、第Ⅱ相試験において奏効率50%前後、MST14ヵ月前後という成績を示した^{3,6}。さらに、S-1+CDDP併用療法はS-1単剤と比較する第Ⅲ相試験において、MST13.0ヵ月という成績を示し、生存期間における優越性が証明された⁷。一方、第Ⅲ相試験においてS-1＋イリノテカン併用療法とS-1＋DOC併用療法はS-1単剤に対する優越性を示せなかった^{8,9}。以上の臨床試験の結果に基づき、本邦ではS-1+CDDP併用療法が標準治療と考えられている¹。

一方、海外では、カペシタビン／CDDP併用療法（XP療法）を5-FU／CDDP併用療法（FP療法）と比較する第Ⅲ相試験が実施され、主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）において、FP療法に対するXP療法の非劣性が示された¹⁰。本試験をもとに、韓国や欧州を含む73の国および地域にてXP療法の胃癌適応が承認され、標準治療の一つとして汎用されている。また、胃癌を対象とした分子標的薬併用化学療法の国際共同第Ⅲ相臨床試験においては、対照群および試験治療群の併用化学療法としてXP療法が採用されている^{11,12}。XP療法について、日本人を対象とした臨床試験は報告されていないが、国際共同第Ⅲ相試験であるToGA試験およびAVAGAST試験において、本邦よりそれぞれ50例、94例がXP群に登録されている。両試験のXP群における日本人サブグループと全症例のMSTの比較では、ToGA試験では17.7ヵ月対11.1ヵ月、AVAGAST試験では14.2ヵ月対10.1ヵ月と日本人においても有効性は同等であり、標準治療の一つになりうると考えられている¹³。

腹膜播種は胃癌患者の予後を規定する最も重大な因子である¹⁴。また、その進行に伴って腹水貯留、消化管閉塞、水腎症などをきたし、患者のQOLを著しく低下させる。手術による根治は不可能であるため、生存期間の延長を目指して様々な治療法が試行されてきた¹⁵。MTX＋5-FU併用療法は癌性腹水に対する効果が報告されたが、第Ⅲ相試験では5-FU単剤に対する優越性は示されなかった¹⁶。その他、S-1、PTX、DOCなどの有効性が報告されているが、腹膜播種を伴う胃癌症例に限定した臨床試験は少なく、十分なエビデンスが存在しない。そのため、切除不能進行・再発胃癌全般に対する標準治療（本邦ではS-1+CDDP併用療法、海外ではXP療法）が行われているのが現状である。

PTXおよびDOCは経静脈投与でも腹水中への移行が良好であり、腹膜播種に対する治療効果が報告されているが^{17,18}、腹水中濃度を上げ腹膜播種に対する効果を増強させる

ことを目的として腹腔内投与が開発された^{19,20}。両薬剤は脂溶性で分子量が大きいという特性により、腹腔内投与後にはリンパ系から緩徐に吸収されるため、経静脈投与後と比べて遥かに高い腹水中濃度が長時間にわたって維持され²⁰、腹膜播種に対する治療効果が高いことが予想される。また、腹腔内投与後の血中濃度の上昇は軽微であるため²⁰、全身化学療法と安全に併用可能と考えられる。欧米では、卵巣癌の腹膜播種に対して PTX 腹腔内投与が全身化学療法と併用され、臨床試験により有効性が確認されている²¹⁻²³。全身化学療法と比較する第Ⅲ相試験では 16 ヶ月の生存期間の延長を認め²³、NCI 推奨レジメンの一つとなった。

腹膜播種陽性胃癌に対しては、本邦より PTX および DOC 腹腔内投与の有効性が報告されてきた^{24,25}。当院では、2006 年より腹膜播種を伴う胃癌を対象として、S-1+PTX 経静脈・腹腔内併用療法の臨床試験を進めてきた。第Ⅰ相試験により白血球・好中球減少および下痢を用量制限毒性として、PTX 腹腔内投与の推奨投与量を 20mg/m²に決定した²⁶。第Ⅱ相試験では 1 年全生存割合 78%、奏効率 56%、腹水細胞診陰性化率 86%であった。主な有害事象(Grade3/4)は、白血球減少(18%)、好中球減少(38%)、ヘモグロビン減少(10%)、悪心・嘔吐 (8%) であった²⁷。2009 年に高度医療制度下に実施した肉眼的腹膜播種陽性症例を対象とした第Ⅱ相試験では、1 年全生存率 77%という先行する試験と同等の成績が得られた²⁸。一方、隔週の DOC 腹腔内投与と S-1 の併用療法の第Ⅰ／Ⅱ相試験では、発熱性好中球減少症と下痢を用量制限毒性として、DOC 腹腔内投与の推奨投与量は 45mg/m²に決定された。主な有害事象は食欲不振(19%)、白血球・好中球減少(7%)であった。また、1 年全生存割合 70%、奏効率 22%、腹水細胞診陰性化率 81%という有望な結果が得られた²⁹。

以上の臨床試験の結果より、PTX または DOC 腹腔内投与と全身化学療法の併用療法は、腹膜播種を伴う胃癌症例の QOL の改善や生存期間の延長をもたらすことが示唆された。しかし、腹腔内投与による腹膜播種の長期にわたる制御が可能となった一方で、原発巣や他臓器転移の制御には限界があり、他臓器転移が予後を規定することも少なくないことが明らかとなった。そして、更なる生存期間の延長のためには、より強力な全身化学療法を PTX または DOC 腹腔内投与と併用するレジメンの開発が必要と考えるに至った。2006 年に S-1+PTX 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たが、その後の第Ⅲ相試験の結果に基づき、本邦では S-1+CDDP 併用療法、海外では XP 療法が切除不能進行・再発胃癌に対する標準治療となった。国際的な標準治療である XP 療法と DOC 腹腔内投与との併用療法により、高い治療効果が期待されるため、第Ⅰ相試験を実施した³⁰。腹膜播種陽性胃癌 12 例を対象として、カペシタビンの用量を 2000mg/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) まで増量した。その結果、用量制限毒性は level 2 の 6 例中 1 例にのみ出現したため、推奨投与量を 80mg/m² (level 2) に決定した。また、治療前に腹腔洗浄細胞診陽性であった 7 例中 6 例において治療後には陰性化を認め、治療後に二次審査腹腔鏡を施行した 4 例では腹膜播種の著明な縮小が確認されるなど、有効性においても有望な結果が得られた。今回、本療法の有効性を評価するため、第Ⅱ相

試験を計画した。

【別添3】「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」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

選択基準

以下の基準を全て満たす症例を対象とする。

- 1) 組織学的または細胞学的に腺癌であることが確認された初発胃癌症例
- 2) 画像診断または審査腹腔鏡により腹膜播種が確認された症例
- 3) 前化学療法を受けていない症例
- 4) 登録前 14 日以内の測定データにより以下の骨髄・肝・腎機能を有する症例
 - ① 白血球数 : 施設基準値下限以上～12,000/mm³未満
 - ② 血色素量 : 8.0g/dL 以上
 - ③ 血小板数 : 10×10⁴/mm³ 以上
 - ④ AST (GOT), ALT (GPT) : 100U/L 以下
 - ⑤ 総ビリルビン : 施設基準値上限の 1.5 倍以下
 - ⑥ クレアチニンクリアランス : 60ml/min 以上 (Cockcroft-gault 式による推定値)
- 5) Performance Status (ECOG scale) : 0～1 の症例
- 6) 3 ヶ月以上の生存が期待される症例
- 7) 年齢 : 20 歳以上 75 歳未満の症例
- 8) 経口摂取可能な症例
- 9) 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者

除外基準

以下のうち 1 つでも該当する症例は除外し、本試験の対象としない。

- 1) 卵巣以外の遠隔（領域リンパ節以外のリンパ節、肝、肺、胸膜、脳、髄膜、骨など）への転移を有する症例
- 2) 登録時に同時活動性の重複癌を有する症例
- 3) 出血や狭窄に対して緩和的（姑息的）胃切除術を施行された症例
- 4) 多量の（症状緩和のためのドレナージを必要とする）腹水貯留症例
- 5) カペシタビン、シスプラチンまたはドセタキセルの投与禁忌である症例
- 6) 重篤な（入院加療を必要とする）心疾患または、その既往歴を有する症例
- 7) 重篤な（入院加療を必要とする）合併症（腸管麻痺、腸閉塞、間質性肺炎または肺線維症、コントロールが困難な糖尿病、腎不全、肝硬変など）を有する症例
- 8) 妊婦または授乳婦および妊娠の可能性（意思）のある女性
- 9) その他、試験責任（分担）医師が本試験の対象として不適切と判断した症例

【別添4】「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」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

7.1. 主要評価項目

7.1. 1. 1年全生存割合

登録日から1年の時点における生存率をKaplan-Meier法により算出する。

7.2. 副次的評価項目

7.2. 1. 奏効率

抗腫瘍効果はResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ver 1.1（日本語訳 JCOG 版）に従い評価する。胃原発巣については胃癌取扱い規約（改訂第14版）の「薬物療法ならびに放射線治療の効果判定基準」に従い、評価を行う。

標的病変を有する症例数を分母とし、最良総合効果が完全奏効（CR）もしくは部分奏効（PR）である症例数を分子とする割合を奏効率とする。抗腫瘍効果評価症例で、治療開始後に腫瘍縮小効果を判定する検査が行われなかった症例のうち、明らかな原病悪化によるものは進行（PD）、それ以外は評価不能（NE）として分母に加える。

登録時に測定可能病変の計測を行い、症例登録書に記載する。治療開始後の計測は、3コース（9週間）ごととする。プロトコール治療終了時に抗腫瘍効果の評価を行い、症例報告書に記載する。

7.2. 2. 腹腔洗浄細胞診陰性化率

化学療法前の腹腔洗浄細胞診が陽性である全症例数を分母とし、化学療法施行後に陰性となった症例数を分子とする割合を腹腔洗浄細胞診陰性化率とする。治療開始後に腹腔洗浄細胞診が行われなかった症例は評価不能（NE）として分母に加える。

化学療法開始前に腹腔洗浄細胞診を施行し、その後第2コースより各コースの第1日目に腹腔洗浄細胞診を施行する。

7.2. 3. 安全性

試験責任（分担）医師が、コースごとに最悪値の評価を行う。発現した症状は、NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0（日本語訳 JCOG 版）に準じて判定する。特に臨床検査値の異常については、施設正常値を参考に、試験責任（分担）医師が臨床的に意義のある変動と判定した項目を異常変動有りとし、有害事象として取り扱う。有害事象の調査は、定期的な臨床検査、自他覚症状は診察時の問診、身体所見等により実施する。

【別添5】「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」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：2015年3月から2017年3月

予定症例数：50例

既の実績のある症例数：12例（第I相試験登録症例）

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	胃癌、 腹膜播種	(自) 26年1月20日	軽快	本療法を6コース施行し、腹腔洗浄細胞診陰性化および腹膜播種縮小を認めた。
年齢 55歳 性別 男・♀		(至) 26年1月30日		
整理番号2	胃癌、 腹膜播種	(自) 26年1月28日	軽快	本療法を6コース施行し、原発巣縮小および腹膜播種縮小を認めた。
年齢 69歳 性別 ♂・女		(至) 26年1月31日		
整理番号3	胃癌、 腹膜播種	(自) 26年1月29日	軽快	本療法を6コース施行し、原発巣縮小、腹腔洗浄細胞診陰性化および腹膜播種縮小を認めた。
年齢 40歳 性別 男・♀		(至) 26年2月3日		

他7例

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	胃癌、 腹膜播種	(自) 年 月 日	中止	本療法を1コース施行したところ、CTCAE Grade2のクレアチニン増加を認めたため、試験治療を中止した。
年齢 68歳 性別 男・♀		(至) 年 月 日		
整理番号2	胃癌、 腹膜播種	(自) 年 月 日	中止	本療法を3コース施行したところ、CTCAE Grade3の悪心、嘔吐を認めたため、試験治療を中止した。
年齢 26歳 性別 男・♀		(至) 年 月 日		

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

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III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I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ヵ月、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/statoolsout.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。

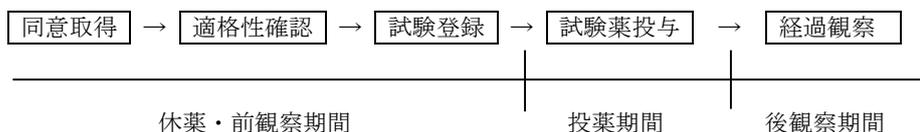
【別添6】「腹膜播種を伴う胃癌に対するカペシタビン／シスプラチン＋ドセタキセル腹腔内投与併用療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

6.1. 試験の種類・デザイン

多施設共同の非対照探索的臨床試験

6.2. 試験のアウトライン



A) 画像診断または開腹（試験開腹、バイパス手術など）・審査腹腔鏡の所見により、播種の診断が確実な症例、および、B) 画像診断により播種が疑われる症例について、選択基準の2)以外を満たし、除外基準に該当しないことを確認した上で、一次登録を行う。

画像診断は造影 CT および注腸造影により、担当医師が以下の所見を参考にして総合的に判断する。診断が確診に至らない場合は、B)の疑診例として扱う。

造影 CT

- ・ 腹膜表面の結節
- ・ 大網の濃度上昇
- ・ 壁側腹膜の肥厚
- ・ (造影効果を伴う) 腸管壁の肥厚
- ・ 腹水貯留 (他の原因の除外が必要)
- ・ 水腎症 (他の原因の除外が必要)

注腸造影

- ・ 大腸の壁硬化、拡張不良または狭窄

A) 画像診断または開腹・審査腹腔鏡の所見により、播種の診断が確実な症例

1) 二次登録を行う。

2) 審査腹腔鏡を施行し、播種の存在と程度を確認し、腹腔ポートを留置する。ただし、開腹・審査腹腔鏡の所見により確診に至った症例では、審査腹腔鏡の省略も可とする。術後7日目を目安に化学療法を開始する。

腹水貯留例において経皮的穿刺によるカテーテル留置が可能な場合は、カテーテルを利用して治療を開始し、腹水減量後に腹腔ポートを留置する方法も可とする。

- ・ 登録時の診断に反して腹膜播種が確認できない場合は、脱落扱いとする。

B) 画像診断により播種が疑われる症例

1) 審査腹腔鏡を施行し、播種の存在と程度を確認する。

- ・ 腹膜播種を認めない場合は、脱落扱いとする。(ただし、その後の開腹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。)
- ・ 腹膜播種を認めた場合は、二次登録を行う。
- ・ 腹膜播種の診断は肉眼所見に基づいて行い、判断困難な場合のみ、生検および迅速組織診を施行する。

2) 腹腔ポートを留置し、ポート留置後7日目を目安に化学療法を開始する。

試験治療を 6.4.8.の項に定める期間継続し、症例登録が完了した時点から 1 年後に主要評価項目および副次的評価項目の解析を行う。

症例登録完了の 5 年後（解析終了の 4 年後）まで追跡を行う。

6.3. 被験者の試験参加予定期間

被験者の試験参加期間は約 6 週間～約 2 年間、前観察期間は約 2 週間、後観察期間は 4 週間で予定する。試験薬投与期間は、有害事象発生状況や治療奏効期間により異なり、1 日～約 2 年間となる。

6.4. 試験薬の用法・用量、投与期間

6.4.1 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

21 日を 1 コースとして、カペシタビン 2000mg/m²を 14 日間内服し、7 日間休薬する。シスプラチンを第 1 日目に 80mg/m²を経静脈投与する。ドセタキセルを第 1 日目と第 8 日目に 10mg/m²を腹腔内投与する。

ドセタキセル IP	10mg/m ²	↓	↓
シスプラチン IV	80mg/m ²	↓	
カペシタビン内服	2000mg/m ²		
		1	8
		14	21 日

6.4.1. カペシタビンの投与

① カペシタビンの初回投与量は下記の基準量とする

体表面積	1 回投与量	1 日投与錠数
1.36m ² 未満	1,200mg (4 錠)	8 錠 (4 錠/回×2)
1.36m ² 以上 ~ 1.66m ² 未満	1,500mg (5 錠)	10 錠 (5 錠/回×2)
1.66m ² 以上 ~ 1.96m ² 未満	1,800mg (6 錠)	12 錠 (6 錠/回×2)
1.96m ² 以上	2,100mg (7 錠)	14 錠 (7 錠/回×2)

② 朝食後及び夕食後の 1 日 2 回経口投与を行う。

③ 14 日間の投与とその後の 7 日間の休薬を 1 コースとして投与を行う。

④ 有害事象発現時の投与量の変更は、6.4.5.の項に定める基準に従う

その他、注意事項については添付文書を参照すること。

6.4.3. シスプラチンの投与

① シスプラチンの初回投与量は 80mg/m²とする。

② 各コースの投与開始日に開始基準を満たしていることを確認した後に投与する。

③ 投与前後は十分な尿量確保のため水分負荷を行い、悪心・嘔吐に対する制吐剤やステロイド等の支持療法も積極的に行う。

④ 心疾患が疑われる、または、胸・腹水がある場合には過剰な水分負荷にならないように注意する。

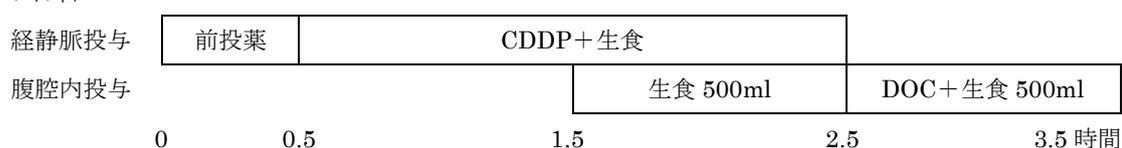
⑤ シスプラチンを投与量に応じて 500～1,000mL の生理食塩液に混和し、2 時間以上かけて点滴静注する。

- ⑥ 有害事象発現時の投与量の変更は、6.4.5.の項に定める基準に従う。
その他、注意事項については添付文書を参照すること。

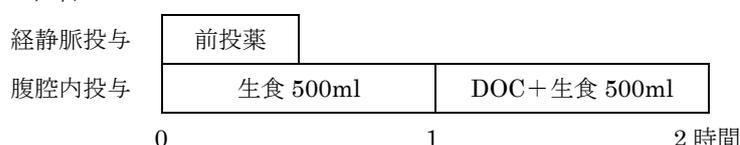
6.4.4. ドセタキセルの投与

- ① ドセタキセルの初回投与量は10mg/m²とする。
- ② 各コースの投与開始日と第8日目に投与基準を満たしていることを確認した後に投与する。
- ③ 投与前には、浮腫および過敏症状を予防するため、リン酸デキサメタゾンナトリウムを投与する。
- ④ 腹腔内投与の実際は以下の方法による。
 - ・ 生理食塩液500mlを腹腔ポート(またはカテーテル)より1時間かけて投与する。
 - ・ 続いて、ドセタキセルを生理食塩液500mlに溶解し、1時間かけて投与する。
- ⑤ 有害事象発現時の投与量の変更は、6.4.5.の項に定める基準に従う。
その他、注意事項については添付文書を参照すること。

第1日目



第8日目



6.4.4.1. 第8日目のドセタキセルの投与基準

第8日目のドセタキセル投与予定日の前日または当日に下記基準を全て満たしていることを確認した後に投与を行う。全ての条件を満たしていない場合には投与を1日単位で延期する。

ドセタキセル投与開始基準

- ・ 好中球数 : 1,000/mm³ 以上
- ・ 血小板数 : 75,000/mm³ 以上
- ・ 血清クレアチニン : 施設基準値上限の1.2倍未満

ただし、薬剤との因果関係が否定できないGrade2以上の有害事象がある場合は、担当医師の判断により投与を延期またはスキップすることも可能である。

6.4.4.2. ドセタキセル投与延期・スキップ規定

コース内におけるドセタキセル投与の延期は7日までを目安とする。必要に応じてドセタキセルの投与をスキップし、次コースからはカペシタビンやシスプラチンの減量も考慮して可能な限りドセタキセルの投与を行う。

6.4.5. 投与量の変更基準

下記の有害事象が発現した場合は、変更基準に従い、投与量を変更する。

有害事象	カペシタビン	シスプラチン	ドセタキセル
好中球数 500/mm ³ 未満	減量段階 1	60mg/m ²	変更なし
発熱性好中球減少症			
血小板数 25,000/mm ³ 未満	減量段階 2	40mg/m ²	
非血液毒性 Grade3 以上	減量段階 1*1	60mg/m ²	
非血液毒性 Grade2 (2回以上)		変更なし	
腎障害	変更なし	下表参照	
DOC ip に関連した腹痛などの有害事象		変更なし	2mg/m ² 減量
腹腔ポートに関連した有害事象			スキップ*2

*1：減量段階 1 に変更した後に再度発現した場合は、減量段階 2 に変更する。

*2：腹腔ポート感染やカテーテル閉塞などの有害事象がみられた場合は、ポートの抜去および再留置や癒着剥離などを施行した後に腹腔内投与を再開することも可能とする。

腎障害発現時のシスプラチン減量・中止基準

クレアチンクリアランス	シスプラチン
60mL/min 以上	80mg/m ²
50mL/min 以上 60mL/min 未満	60mg/m ²
40mL/min 以上 50mL/min 未満	40mg/m ²
40mL/min 未満	中止

カペシタビンの減量時 1 回投与量

体表面積	1 回投与量		
	初回投与量	減量段階 1	減量段階 2
1.36 m ² 未満	1,200 mg (4錠)	900 mg (3錠)	600 mg (2錠)
1.36 m ² 以上 1.41 m ² 未満			
1.41 m ² 以上 1.51 m ² 未満	1,500 mg (5錠)	1,200 mg (4錠)	
1.51 m ² 以上 1.66 m ² 未満			
1.66 m ² 以上 1.81 m ² 未満	1,800 mg (6錠)	1,500 mg (5錠)	900 mg (3錠)
1.81 m ² 以上 1.96 m ² 未満			
1.96 m ² 以上	2,100 mg (7錠)		

6.4.6. 同一コース内の休薬、投与再開基準

6.4.6.1. カペシタビンの休薬、休止、及び投与再開基準

- ・カペシタビンの投与期間中に以下の休薬基準に該当する有害事象が発現した

場合は、ただちにカペシタビンを休薬し、以下のコース内再開基準まで回復を待って、投与を再開する。

- ・ コース内投与再開基準を一つでも満たしていない場合は、投与を行わず、臨床検査値および症状の回復を待って投与を再開する。
- ・ カペシタビンの休薬期間が8日以上となった場合には、休止とし、次コース投与開始基準まで回復を待って、減量も考慮し次コースの投与を開始する。
- ・ カペシタビン休薬日より28日を超えても回復が認められない場合は、治療観察期間を終了（当該症例の試験を中止）する。
- ・ コース内投与再開基準における非血液毒性については、臨床症状から試験責任（分担）医師が再開可能と判断した場合はこの限りではない。

休薬基準

- ・ 好中球数：1,000/mm³未満（Grade3以上）
- ・ 血小板数：50,000/mm³未満（Grade3以上）
- ・ 血清クレアチニン：施設基準値上限の1.2倍以上
- ・ 3日以上持続する38℃以上の発熱など、感染を疑わせる臨床症状
- ・ Grade2以上の非血液毒性

コース内投与再開基準

- ・ 好中球数：1,500/mm³以上（Grade1以下）
- ・ 血小板数：75,000/mm³以上（Grade1以下）
- ・ 血清クレアチニン：施設基準値上限の1.2倍未満
- ・ 感染を疑わせる発熱などの臨床症状がない
- ・ 非血液毒性がGrade1以下に回復

6.4.7. 次コース開始時の投与開始基準

- ・ 各コース開始予定日もしくは前日に、以下の基準を満たしていることを確認し、投与を開始する。
- ・ 次コース投与開始基準を満たしていない場合は、1日単位で投与開始を延期する。
- ・ 休薬期間は最長28日間までとし、それ以上長くなる場合はその症例に対する治療観察期間を終了（当該症例の試験を中止）する。
- ・ 次コース投与開始基準における、その他毒性については、臨床症状から、試験責任（分担）医師が次コース投与開始可能と判断した場合はこの限りではない。

次コース投与再開基準

- ・ 好中球球数：1,500/mm³以上～
(ただし、好中球数が1,000/mm³以上1,500/mm³未満の場合は、カペシタビンを1段階減量して、投与を開始することも可能とする。)
- ・ 血小板数：75,000/mm³以上
- ・ 血清クレアチニン：施設基準値上限の1.2倍未満
- ・ 感染を疑わせる発熱などの臨床症状がない

- ・ 非血液毒性が Grade1 以下に回復

6.4.8. 試験薬の投与期間

試験薬の投与は、腫瘍の進行が確認されるか、有害事象により継続困難となるまで反復する。

6.4.9. 試験治療後の化学療法

試験治療終了後の治療については規定しない。

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。

試験治療の奏効後に手術を施行した症例では、術後も化学療法を継続する。その化学療法レジメンについては規定しない。

6.5. 試験薬の剤形・含有量、性状、包装、表示、貯法

カペシタビン

商品名：ゼローダ錠 300

剤形・含有量：白色フィルムコーティング錠・300mg

包装：PTP

貯法：室温保存、吸湿注意

シスプラチン

商品名：ブリプラチン注、ランダ注

含有量：10mg, 25mg, 50mg/1 バイアル

性状：無色～微黄色透明の液

貯法：遮光、室温保存

ドセタキセル

商品名：①タキソテール点滴静注用 ②ワンタキソテール点滴静注

含有量：20mg/1 バイアル

性状：①黄色～黄褐色澄明の粘稠性の液 ②微黄色～帯褐色澄明の液

貯法：遮光、室温保存

6.6. 併用薬（療法）に関する規定

6.6.1. 併用禁止薬

治療観察期間中はカペシタビン、シスプラチン、ドセ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。

試験薬（抗癌剤でないものも含む）の併用も行わない。カペシタビンの併用禁忌薬

はテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤である。

6.6.2. 併用注意薬

カペシタビンの併用注意薬

ワルファリンカリウム、フェニトイン

シスプラチンの併用注意薬

抗悪性腫瘍剤、パクリタキセル、アミノグリコシド系抗生物質、塩酸バンコマイシン、フロセミド、ピレタニド、フェニトイン

ドセタキセルの併用注意薬

抗悪性腫瘍剤、アゾール系抗真菌剤、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、シクロスポリン、ミダゾラム

6.6.3. 併用可能薬

有効性の評価に影響を及ぼさない薬剤または治療法の併用は可とする。

有害事象（合併症の悪化を含む）に対する治療を行った場合には、その内容（薬剤名または治療法）・期間を調査票に記載する。

1) 悪心・嘔吐の軽減を目的とした 5-HT₃ 受容体拮抗薬や選択的 NK₁ 受容体拮抗剤（アプレピタント）およびステロイドの予防的投与は可とする。

2) G-CSF 製剤（ノイアップ、グラン、ノイトロジン等）を使用する場合は以下の基準に従う。ただし、試験担当医師が被験者の安全性確保のため必要と判断した場合はこの限りでない。

- ・好中球数 < 500/mm³
- ・発熱（38.0℃以上）を伴う Grade3（1,000/mm³未満）以上の好中球減少
- ・前回治療時に上記条件を満たした症例における Grade3 以上の好中球減少

なお、G-CSF 製剤の投与は好中球数が 5,000/mm³ を越えた時点で中止する。

3) 合併症および有害事象の治療を目的とした薬剤は適宜使用する。

6.7. 休薬の方法

各試験薬剤投与の休薬、延期、休止、中止等の基準を下記のように規定するが、その再開については、試験責任（分担）医師が臨床症状から最終的に判断する。

6.7.1. 休薬・延期・休止（スキップ）・中止の定義

休薬：コース内（連続 7 日間以内）及びコース間（28 日間以内）でのプロトコール治療の再開の可能性がある場合の投与の中断。

延期：カペシタビン投与の開始を予定日より遅らせること。ドセタキセルの投与を予定日より遅らせることも延期とする。

休止：コース内で治療の再開の可能性はないが、次コース以降のプロトコール治療継続の可能性がある投与の中断。カペシタビンの休薬期間が連続 8 日以上になる場合には休止とする。当該コース day 8 に実施予定のドセタキセルを休止する場合、「スキップ」と呼ぶ。

中止：プロトコール治療再開の可能性のないもの（9 の項の中止基準参照）。

6.8. 試験薬の管理・交付手順

カペシタビン、シスプラチンおよびドセタキセルは、胃癌に承認された市販薬であるため、通常通り薬剤部で管理され、処方される。

6.9. 服薬指導情報

外来診察時にカペシタビンの服用時間、服用方法が遵守されているかを確認する。遵守されていない場合には、再度適切な服薬指導を行う。

6.10. 症例登録方法

症例登録は被験者識別コードを用いた中央登録方式とする。詳細は手順書に定める。

6.11. 試験終了後の対応

試験終了時点における腫瘍の状況および全身状態、臓器機能などを考慮し、最善と考えられる治療を行う。

6.12. 観察および検査項目

試験期間中は添付のスケジュール表に準じて、観察および検査を行う。ただし、実施施設の状況や患者の状態に応じて、担当医の判断によりその一部を変更することも可能とする。

6.12.1. 患者背景

- 1) 性別、生年月日、身長、体重、PS
- 2) 既往歴、合併症
- 3) 現病歴
- 4) 過去の化学療法および放射線療法の有無とその種類および時期
- 5) 手術歴の有無とその手術日、部位（疾患名）、術式
- 6) 胃癌の転移状況、病期分類のほか、組織型、深達度、リンパ節転移、リンパ管、脈管侵襲など病理組織学的所見

6.12.2. 試験薬投与状況

- 1) 当該調査期間における投与した抗癌剤の種類（カペシタビン、シスプラチン、ドセタキセル）
- 2) 投与方法と投与開始日、投与終了日
- 3) 治療開始から2ヵ月間における治療中止の有無とその理由

6.12.3. 試験薬および併用薬の服薬状況の確認

当該調査期間における服薬状況を%で評価し、症例報告書に記載する。

6.12.4. 自覚症状・他覚所見の確認

外来受診時の問診および診察により確認する。副作用を示唆する所見として、貧血、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、口内炎、皮疹、皮膚色素沈着、めまい・ふらつき、味覚異常、末梢神経障害、アナフィラキシー、脱毛、間質性肺炎、心機能障害、筋肉痛、関節痛、脱毛などの状況を把握する。

6.12.5. 有害事象と副作用の確認

有害事象とは薬剤を投与された被験者に生じたすべての好ましくない、あるいは、意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状または病気のことであり、当該薬剤との因果関係の有無は問わないものである。本試験では、第1コース投与直前値に比べて Grade が1以上悪化（Grade の数値が増した）したものを異常変動とし、有害事象として扱う。

有害事象の調査は、試験責任（分担）医師が、定期的な臨床検査、自他覚症状は診察時の問診、身体所見等により実施し、その内容、発現時期・消失時期、程度、処置、転帰、重篤性評価、試験薬との関連性等をカルテおよび症例報告書に記載する。発現した症状は、CTCAE v4.0 に準じて判定する。

有害事象と薬剤との因果関係を評価し、カペシタビン、シスプラチン、セタキセルのいずれか一つまたは複数の薬剤との因果関係を否定できない有害事象を、副作用として集計する。

6.12.6. 血圧、脈拍数

6.12.7. 血液検査値

白血球数、赤血球数、血色素量、血小板数、白血球分画

6.12.8. 血液生化学検査

アルブミン、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、総ビリルビン、血清クレアチニン、血清電解質 (Na, K, Ca)、CRP

6.12.9. 尿検査

尿蛋白、尿糖

6.12.10. 画像診断

胸腹部 X 線、胸腹部造影 CT、上部消化管内視鏡、必要に応じて、腹部超音波、MRI、全身 PET、骨シンチ、脳 CT などの精密検査を施行する。

6.12.11. 腹腔洗浄細胞診

パクリタキセル腹腔内投与前に腹腔ポートより生理食塩水 100-200cc を注入し、腹腔洗浄液を回収する。腹腔洗浄液を細胞診に提出し、Papanicolaou 染色により癌細胞の有無を判定する。

【別添7】「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」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：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 腹膜播種を伴う胃癌	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	②(外科 または 内科)・不要
資格	②(外科専門医 または 内科認定医)・不要
当該診療科の経験年数	② 10年以上・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上・②(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・②(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)	レジメンを問わない抗癌剤腹腔内投与の経験1例以上
II. 医療機関の要件	
診療科	②(外科 または 内科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	②・不要 具体的内容：経験年数10年以上の医師が3名以上
他診療科の医師数 注2)	②・不要 具体的内容：麻酔科の常勤医師が1名以上
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	②(薬剤師)・不要
病床数	②(200床以上)・不要
看護配置	②(10対1看護以上)・不要
当直体制	②()・不要
緊急手術の実施体制	②・不要
院内検査(24時間実施体制)	②・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・②(不要) 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	②・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：2ヵ月に1回以上
医療安全管理委員会の設置	②・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・②(不要)
その他(上記以外の要件)	
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要 () 月間又は () 症例までは、毎月報告)・②(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」の欄を記載すること。
- 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。