

先進医療審査の事前照会事項(山中構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：治療抵抗性の子宮頸癌に対する閉鎖循環下骨盤内非均衡灌流療法

2016年3月3日

所属・氏名：日本医科大学付属病院放射線科准教授 村田智

1. 子宮頸癌は骨盤内の局所再発が起こりやすく、おもに膀胱、直腸、骨盤内リンパ節などに転移が生じやすい。骨盤内の腫瘍制御のために NIPP を実施する合理性は理解できる。一方で、子宮頸癌は、肺、肝臓、大動脈リンパ節、脳などにも遠隔転移を起こすが、現在の試験実施計画書には、これら骨盤外の臓器に対する化学療法の効果、考え方の記載がない。特に今回は一次化学療法に不応となった症例が対象であり、骨盤外に対する腫瘍制御も考慮する必要がある。動注化学療法の発展形として NIPP を行う一方で、いかに systemic therapy としての化学療法を行おうとしているのか？ この点は、本試験のような systemic therapy として化学療法が行われるべき患者に対して、NIPP のコンセプトを“支持”する上で重要なので、「研究の背景及び意義」に考え方を記載すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。治療コンセプトについて、以下の2点を追記致します。子宮頸癌に対する NIPP 療法では、既報の26症例のうち、実施症例の85%の患者が遠隔転移（うちリンパ節転移77%、骨転移12%、肝転移8%、肺転移4%、脾臓転移4%、腹膜播種23%等）を持っていましたが、本治療を行った結果、全生存期間が25.1ヶ月の中央値となりました。このことは、例え遠隔転移があったとしても、原発巣に対する NIPP 療法によって、予後の延長がみられたという、本治療を実施する上での基本的なコンセプトとなります。

また、NIPP 療法は局所大量療法の特性を持っておりますが、僅かに全身循環もしております（全身化学療法時のピーク血中濃度3-4mg/L vs. NIPP でのピーク血中濃度3.9mg/L）。よって、全身化学療法を2サイクル実施するのと同様の全身に対する薬剤曝露がなされていると考えています。また、現在までに行なった薬物動態試験の結果より、所属リンパ節へのシスプラチン集積が認められ、骨盤外病変に対する効果が期待されます。

一方で、既に肺転移、脳転移のある症例に対しては、本療法の mode of action から有効性が期待できない可能性が高く、既に除外基準に追記致しました。

また、ご指摘頂きました肝転移に関しましては、特に除外基準に設定することは考えておりません。なお、腫瘍量が多くて生命を脅かす場合には、前治療の段階で動注化学療法の実施を妨げるものではありません。

2. 最大耐用量 (MTD) を決定するための規準を「用量制限毒性 (DLT) 発現率が 50%を超えない最大の用量」と設定している。通常の抗癌剤の第 1 相試験では DLT 発現率として 20~30%を目安 (限度) とするのが一般的である。2 人に 1 人が Gr 3 以上の非血液毒性が起こる治療法では患者に対する不利益が大きすぎ、許容されないのではないかと懸念する。再考されたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。MTD に関しましては、PMDA 相談以前の記載が残っておりましてので修正致します。MTD の設定としては、今回 PMDA とも協議致しまして、DLT 発現頻度について 33%をしきい値と致しました。日本臨床腫瘍学会の早期臨床試験プロトコルマニュアルにも、33%ないし 50%を一つの目安にすることは記載されており、今回 PMDA とも合意した 33%をしきい値として実施することに関しては妥当ではないかと考えております。許容範囲が 33%であるため、記載は次のように修正致します。

「最大耐用量 (MTD) : 用量制限毒性 (DLT) 発現率が 34%を超えない最大の用量」

3. Phase I 部分で複数用量の中から推奨用量を決定したのち、当該用量に対して数例を追加するという Expand Cohort が追加されており、一般にこれは Phase I デザインである (Phase I/II とは呼べない)。実際、Phase II 部分で検討する臨床仮説は、ヒストリカルデータから導かれる閾値奏効率 10%に対して、レトロデータの成績を基に本治療法の奏効率 57%を期待するものであり、必要症例数はわずか 7 例と計算されている。症例数不足とそれに伴う検出力不足により、Phase II 部分の結果が negative になる可能性が高いが、そうなった場合は治療開発を継続するのか? 諦めるのか? こういった点を考慮すると無理に Phase II とすべきではない。

【回答】

ご指摘のように、今回は Expand cohort による有効性の早期探索を目標としています。本先進医療の後、別途治験により有効性評価を行う予定です。また、本試験においても、次期治験においても新医療機器の性能評価も合

わせて行いますので、単なる医薬品の Phase I 試験と位置づけるのは難しいと考えます。よって、Phase の記載を削除するように致します。

修正後試験タイトル：骨盤内がん(子宮頸癌)に対する閉鎖循環下骨盤内非均衡灌流療法(NIPP)の安全性及び有効性の評価にかかる臨床試験

4. 進行再発子宮頸癌に対する治療は婦人科か腫瘍内科で治療されていると思われるが、これらの診療科と試験実施主体である放射線科の連携が鍵である。連携先の診療科から候補適格例が紹介されず、登録進捗に難渋する例は少なくない。今回、婦人科または腫瘍内科から、候補適格例は基本的に全例が放射線科に紹介されるのか？ あるいは婦人科または腫瘍内科の判断に委ねているのか？

【回答】

本試験を計画するにあたり、適格性や治療選択肢に関する検討については、当院産婦人科に全例が受診して確認することにしております。また、本試験の前に臨床研究を行って参りましたが、従前の例に従うと、院内からの紹介の他、他院から直接に紹介されるケースが多くありました。よって、院内症例のみに限った検討はしておりません。

5. 本研究は日本医科大学付属病院放射線科の研究費として行われ、先進医療として認められた後に AMED 申請することが記載されている。統計解析やデータマネジメントについて CRO に委託する旨が記載されているが、CRO 委託費は一診療科の研究費から捻出するには小さくない額である。実施体制に統計解析責任者やデータ管理責任者の氏名を記載すべきであるが、「CRO 委託予定」と記載があるのみである。先進医療 B の開始にあたり、どのように試験実施費用を調達するのか、実施体制について疑問が残る。

【回答】

現在までに数件の AMED 科研費への申請を行って参りましたが、残念ながら臨床試験実施費用としての調達が難しい状況でした。先進医療が認められた場合には、以前の医療技術実用化研究の枠組みと同様に、再度 AMED へ科研費の申請を行う予定にしております。

科研費が承認されるまでの間、医療機器引受企業との共同研究として、CRO 費用を調達する予定です。

申請時点では費用の検討と契約の枠組みの調整を行って参りましたが、現

在既に委託先 CRO の選定は終了致しまして、これから CRO との契約を行う予定です。契約が完了しましたら、実施計画書別紙 1 を改定し、IRB に提出致します。

(CRO 選定後、実施責任者は部門責任者となる予定)

6. 試験実施計画書 p. 34 「全血サンプルから AUC を求め、比較を行う」とあるが、何の比較を行うのか？ 高濃度のシスプラチンの投与になる治療法であることから、シスプラチンの除去効率の分析は重要な位置づけと考える。明確にすること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。以下のように修正致します。

1) 薬剤の除去効率

「抗癌薬の除去効率について、全血サンプルから AUC を求め、比較を行う。」

→

1) 薬剤の除去率

「抗癌薬の除去率を確認するために、回路内及び末梢血について、測定時間ごとに取得した全血サンプルから、その時点のプラチナ濃度を測定し、どの程度除去されたかを除去開始から経過時間ごとに除去率としてデータ化する。」

7. 本試験のヒストリカルデータとなるプラチナ不応性例における既存治療の有効性のデータをレビューし、試験実施計画書内に詳しく記載すること（有効性については、「15. 解析対象」の箇所に、セツキシマブに関する 1 報が記載されているのみである）。

【回答】

既存のヒストリカルデータに関しては、PMDA との協議中にいくつか提示し、今回の Expand cohort の設定に用いたものがセツキシマブに関する 1 報となっております。

以下が PMDA へ提示したその他の既存治療の有効性データです。

対象 Stage	生存期間 (OS)	根拠論文
3rd-line Salvage chemo 施行患者	3rd-line 開始後の PFS:3.2Mo、OS:7.4Mo [本論文の intro の部分に 2nd-line 開始後の Survival は、5Mo と記載]	Gynecologic Oncology 2011 123:2 (442-443) Outcomes of third line chemotherapy for recurrent and persistent cervical cancer Manders D.B., Purinton S.C., Lea J.S. et al
3rd-line Chemo 施行例 12 例	OS : 11Mo、PFS : 6Mo	International Journal of Gynecological Cancer 2012 22 SUPPL. 3 (E572) Nimotuzumab in Maintenance Treatment (MT) and Beyond Disease Progression (BDP), in patients with recurring or persistent Cervical Cancer (CC) Cetina L., Crombet T., et al
再発・転移子宮頸癌、2nd、3rd-line、Topotecan	PFS: 3.5Mo、OS:7Mo	Medical Oncology 2009 26:2 (210-214) Weekly topotecan as second- or third-line treatment in patients with recurrent or metastatic cervical cancer Coronel J., Cetina L., Candelaria M., et al
局所進行、転移例、2nd、3rd-line、イレッサ	SD: 20% (殆ど効いていない)、PFS: 37days (1.2Mo)、OS:107days (3.5Mo)	Gynecologic Oncology 2008 108:1 (42-46) A phase II trial to evaluate gefitinib as second- or third-line treatment in patients with recurring locoregionally advanced or metastatic cervical cancer Goncalves A., Fabbro M., Lhommé C., et al

以上につきまして、実施計画書へ他の参考例としての記載を追加致します。

8. 主たる選択規準である「同時化学放射線療法不応、プラチナ不応、切除不能または再発の子宮癌患者」は、たとえば、「初発子宮頸癌 IVb 期もしくは再発子宮頸癌のうち、手術や放射線治療での根治が期待できない患者で、かつプラチナ不応例」のように、病期 Stage を明示した方がよい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本試験の対象患者に Stage の目安が必要、というご指摘かと思いますが、本試験では「既治療例」に対して実施するつもりでございました。また、PMDA に提出した時点の Protokol では初発の IIIb 期の症例も対象に致しましたが、当局から初発ではなく既治療例に対して実施するように、というご指導がありました。このため本試験では病期 Stage は明示せずに、「既治療」の条件として、日本婦人科腫瘍学会編子宮頸癌の治療ガイドラインに基づき、CCRT 不応、プラチナ不応と記載させて頂きました。よって、修正はしないこととしたいと考えています。修正が必要というご判断の場合には、その旨ご指摘頂ければ幸いです。

9. 試験実施計画書「20. 研究対象者の費用負担」の箇所に、患者負担費用の額を明記すること。

【回答】

現時点では先進医療の申請書の金額となりますが、記載を追加致します。

10. 試験実施計画書「26. 研究の資金源等の情報について」の箇所に、本研究における日本化薬株式会社や川澄化学工業株式会社の役割を記載すること（薬剤や機器の提供に留まる場合はその旨）。

【回答】

以下の記載を追加致します。

本研究における企業の役割

- ・川澄化学工業株式会社：未承認医療機器を有償で提供する。安全性デー

タを開示する。共同研究契約として、本研究実施費用の一部について負担する。

- ・ 日本化薬株式会社：試験薬剤を有償で提供する。

以上

先進医療審査の事前照会事項（田代構成員）に対する回答 2

先進医療技術名：治療抵抗性の子宮頸癌に対する閉鎖循環下骨盤内非均衡灌流療法

2016年03月10日

所属・氏名：日本医科大学付属病院放射線科准教授 村田智

1. 研究目的及び方法の同意説明文書への明記

試験実施計画書に記載されている研究目的や研究方法が同意説明文書に正確に記載されていないように思います。今回の研究目的は、試験実施計画書の「2.4 従来法からの改良点」に記載されているように、動注用シスプラチンに変更した場合の最適な投与量を決定し、それを試行することと、新たに開発された「投与・除去循環回路システム」の性能評価にあると理解しています。しかし同意説明文書にはこうした記載が一切なく、何のために今回の臨床試験が実施されるかが不明です。

とりわけ、推奨用量が定まるまで段階的に用量を変化させることが全く説明されていないため、「16.」で説明されているレスキュー的な追加投与の意味が被験者には全く理解できません。また、今回使用される「投与・除去循環回路システム」が未承認医療機器であり、初めて臨床応用される（という理解でよろしいでしょうか？）ことがどこにも記載されていません。以上の点含め、特に説明項目の「2.」「3.」「5.」の箇所の記載の大幅な修正を検討ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘の内容を鑑み、下記の点につきまして、同意説明文書へ追記致しました。

- ・臨床試験の目的について
- ・投与用量について
- ・投与・除去循環回路システムが未承認医療機器であること

2. 現在のNIPPの不十分な点の同意説明文書への明記

上記の指摘事項と関わりますが、通常、研究の目的や意義を説明するためには、現状では本技術が有効性や安全性を確立したとは言えず、さらなる研究が必要である理由を明記する必要があると思います。しかし、この点に関して、「2.」の箇所は基本的には本技術の良い点のみが強調されているように読めますので、不十分な点についても明確になるよう記載を検討ください（そもそも、試験実施計画書ではこの点が「従来法からの改良点」として説明されています

が、本試験の目的はこれが真に「改良」にあたるのかどうかを探索的に評価することにあり、現時点では「改良」かどうかは不明なのではないでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。従来法からの改良を従来法からの変更点と記載を変更し、同意説明文書の「2.」に記載追記致しました。

3. 治療上の利益に関する同意説明文書の確定的な記載の修正

これも上記の指摘事項と関わりますが、本「治療」は未確立の技術であり、先進医療 B はあくまでも「臨床研究」として実施されるものですが、本同意説明文書では本治療法があたかも確立した医療であるかのような表現が目立ちます（例えば 2 頁 12 行目「あなたへの有効な治療法」、16 行目「現在存在する治療法のなかで最も有効な治療法」）。おそらく他に有効な治療法がなく、対照群も置かないためだと思いますが、本試験は（1）でも確認したようにあくまでも探索的なものであり、新たな医療機器等を用いて本治療法が安全に実施できるかを確認することを目的とするものだと思います。

特に「6.」に記載されている過去のデータは誤解を招きやすく、また注釈で加えられている「無作為試験ではありませんので参考程度と考えてください」という説明も不親切であり、被験者がこの文章の意味を理解できるとは思えません。こうした過去の成果についてはむしろ「2.」「3.」の箇所に開発の経緯の一部として概括的に書かれるべきものであり、このままでは試験治療の利益を過度に強調し、臨床試験の参加に誘導していると批判されても否定できないと思います。

以上の点を踏まえて、「2.」及び「6.」の記載を全体的に見直してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。6. の記載については、開発の経緯の一部として 2. へ記載をうつし、内容を修正致しました。なお、6. に関して参加誘導とならないために、研究段階である旨の記載を追記致しました。

4. 研究参加に伴う不利益の記載の整備

同意説明文書「7.」の記載ですが、カッコで%を明示している項目とそうではない項目があり、統一されていないように思います。また、そもそもこのように自施設でのデータ（でしょうか？）を引き合いに出して、「0%」と書かれている項目を記載し続けることは、一体何のためなのか被験者にとっては理解

できないように思われます（審査する側もこの数字の正確性をどのように評価すればよいのかわからず、戸惑います）。むしろおおよその頻度順に一覧表に整理し、比較的起こりやすいものからおおよその割合で簡潔に記載して頂くほうがわかりやすいのではないのでしょうか（そもそも稀なものは稀であることが伝わればよく、頻度を数字で書く必要もないと思います）。

なお、基本的にはこの箇所には、通常の動脈内抗がん剤注入療法で生じるのに比べて、本試験治療固有のリスクが何なのかが最も明確にわかるように記載されるべきだと思います。

以上の点を踏まえて「7.」の記載を全体的に修正ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。現在、動脈内抗がん剤注入療法としては肝臓の局所に対してのみが承認されているものであり、本治療のリスクとしては、血管内治療及び抗がん剤注入で生じる2種があると考えております。ご指摘の内容を鑑み、発生頻度、重篤度を優先した記載に変更し、7.の内容を修正致しました。

5. 試験に参加しない場合の治療法について

同意説明文書「8.」の欄の一つの目的は、本試験に参加しない場合の選択肢を明記することで研究参加の任意性を確保することにあると思いますが、その趣旨が十分に理解されていないように思われます。そもそも手術を選択できない状態の患者さんしか組み入れないのであれば、手術という選択肢をここで示すことは不要だと思いますがいかがでしょうか。また、状態の悪い患者さんが対象であり、そもそも標準治療がない場合には、症状緩和中心の治療（緩和ケア）や経過観察、他の臨床試験や治験への参加も選択肢の一つになるのではないのでしょうか。患者さんにとっての実質的な選択肢という観点から再度「8.」の記載をご検討ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。外科治療については記載を削除致しました。ご指摘に従い、8.の記載を修正致しました。

6. 代諾による研究参加の必要性

本研究では代諾の研究参加を許容していますので、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の第13の1のア③に従い、本試験を同意能力のある患者のみを対象として実施することは困難であり、同意能力が無い患者を「研究対

象者とすることが必要な理由」を試験実施計画書に明記ください。

また併せて、過去の研究において同意能力の無い患者を組み入れた経験の有無、およびその際に組み入れがどうしても必要となった理由についても追加でご説明ください（この点については試験実施計画書に明記する必要はありません）。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本試験の対象患者で同意能力のない患者が過去に参加したことはありません。また、視覚不自由な参加者がいることも想定致しました。社会的弱者ではありますが、臨床研究として参加が必須というわけではありませんので、試験実施計画書及び同意説明文書から記載を削除致します。

7. 健康被害に対する補償

補償に関する方針の記載が、先進医療実施届出書、試験実施計画書、説明同意文書で全て異なっています（先進医療実施届出書は医療手当のみ「有」、試験実施計画書は医療費のみ「有」、同意説明文書は全て「無」）。統一してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。医療費のみ「有」が正しいです。「健康被害が生じた場合には、責任をもって必要かつ適切な医療を提供し、金銭的な補償はないけれども、その直接的費用は医療機関が負担する」という内容で統一いたしました。

8. 相談窓口

研究者以外に被験者が利用可能な問い合わせ先が病院全体の電話番号しか書かれていません。研究者以外に被験者が相談可能な窓口が設置されている部署とその連絡先を明記してください。

【回答】

問い合わせ先としては、研究者以外に被験者が相談可能な窓口としては、本院の「がん相談支援センター」がありますので、追記致しました。

以上