

先進医療審査の事前照会事項(柴田構成員)に対する回答1

先進医療技術名：膵がん腹膜転移に対する S-1+パクリタキセル経静脈腹腔内投与併用療法

2016年12月7日

所属・氏名：関西医科大学 外科学講座 里井 壯平

1. 試験実施計画書 p56 「12.統計学的事項」の章に、具体的な decision rule(主たる解析と判断基準)を記載する必要がある(統計解析計画書には記載されているので、当該内容を記載整備した上で試験実施計画書内に反映されれば良い)。統計解析の詳細は生物統計家のみが把握しておけば良いとの考えは理解しうるが、この試験の結果どのような判断が下されるのかは、試験に参加する関係者が把握しておくべき事項であるため。

【回答】ご指摘ありがとうございました。

下記項目を追記いたしました(P57-58)。

12.2.1 主たる解析と判断基準

本試験の主たる解析の目的は、標準治療群である対照群(Gemcitabine+nab-PTX 併用療法)に対し、試験群(S1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法)が、主要評価項目である全生存期間において上回るか否かを検証することである。

試験群が対照群を統計学的に有意に上回った場合、試験治療である S1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法がより有用な治療法であると結論付ける。有意に上回らなかった場合には、標準治療である Gemcitabine+nab-PTX 併用療法が引き続き有用な治療法であると結論付ける。

本試験では、試験群が対照群に劣っている場合にそれが統計学的に有意か否かは関心事ではない(対照群が試験群に比べて統計学的に有意であることを検証し、「標準治療である Gemcitabine+nab-PTX 併用療法が引き続き有用な治療法である」という結論は求めない)。そのため、検定は片側検定で行う。試験全体の有意水準は片側 2.5%とする。主たる解析の検証に用いる有意水準には、中間解析に伴う多重性の踏まえたものを用いる。主たる仮説の検証以外では、95%信頼区間を用いる。

主たる解析における全生存期間曲線の差に対する検定は、FAS を対象に、腹膜播種(有 vs. 無)を層とした層別ログランク検定を用いる。

また、各群の全生存期間に関して、累積生存曲線、生存時間中央値、年次生存率などの推定は、Kaplan-Meier 法を用いて行い、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて全生存期間中央値の信頼区間を計算し、Greenwood の公式を用いて年次生存割合の

信頼区間を求める。対照群に対する試験群の調整ハザード比および信頼区間の推定は、腹膜播種を共変量に加えた Cox 比例ハザードモデルの治療群に対する回帰パラメータを用いて計算する。また、群間で著しく偏りが認められた因子(個々の因子の群間での検定結果に対する p 値について 0.05 を目安とする)場合には、必要に応じて当該背景因子を加えた Cox 比例ハザードモデルを用いて同様の解析を行う。

2. 試験実施計画書 p56 「12.4 中間解析」のセクションに、具体的な中間解析の時期や方法の概略(主たる解析の decision rule と切り離せない多重性の調整方法は記しておくべきと考える)を追記しておく必要がある。前項で指摘した理由にくわえ、データマネジメント等、試験の進捗管理に重要な影響を与える事項であることから。また、結果を早期公表する場合にはそれが主たる解析を置き換えるものになることから、その基準を明示的に計画書上に記すべきである。

【回答】ご指摘ありがとうございました。

下記項目を追記いたしました(P59)。

(1) 中間解析の目的と時期

試験の途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを判断する目的で 1 回の中間解析を行う。中間解析は、登録中に登録を続けることが妥当か否かを判断するために行う。中間解析は、全登録症例数 180 例に対して、90 例のイベントが観測された時点(症例登録が予定通りだった場合、登録開始後 1 年)以降に問い合わせを行う。原則として、中間解析中も登録は停止しない。

(2) 中間解析の実行

試験全体の α エラーを両側 5% に保つために、中間解析と最終解析における検定の多重性を Lan & DeMets の α 消費関数を用いて調整し、層別ログランク検定により評価する。 α 消費関数には、O'Brien & Fleming タイプを用いる。このとき、割付調整因子に偏りがないうちの中間解析における有意水準 α' は 0.00305 である。

中間解析は、データセンター内の本臨床試験の担当ではない統計スタッフがを行い、中間解析レポートを作成する。

中間解析において、試験群の推定生存曲線が対照群よりも上側に布置し、かつ、層別ログランク検定の p 値が、 α 消費関数を調整した有意水準 α' を下回った場合、試験群の優越性が検証できたとして、中間解析レポートを作成する。

対照群の推定生存曲線が試験群よりも上側に布置する場合、無効中止するか否かを判断する。無効中止を判断するための情報として、以下を算出する。

・試験終了時に得られる、全生存期間に対するハザード比に関する予測分布 2 を推定し、以下を計算する。

一 ハザード比に関して、最終解析時に優越性が証明される予測確率。

- ー 最終解析時にハザード比の点推定値が 1.0 を超えて上回る予測確率。
- ・全生存期間に対するハザード比に関する条件付き検出力 3
- ー 中間解析後、ハザード比が帰無仮説($H_0:HR=1.00$)のまま維持されると想定した場合の、中間解析結果を与えたもとでの条件付き検出力。
- ー 中間解析後、ハザード比が期待ハザード比($H_1:HR=0.567$)のまま推移すると想定した場合の、中間解析結果を与えた元での条件付き検出力。

(3)中間解析の報告と審査

中間解析結果は、中間解析レポートとしてデータセンターより、事務局を通して効果・安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否及び結果公表の可否について審査を受ける。効果安全性・評価委員会は、試験継続の可否を検討し、審査結果を研究代表者に提出する。

3. 試験実施計画書 p53 に無増悪生存期間の定義が記されているが、その中で画像評価上の PD(進行)のみならず、画像診断検査で確認できない原病の増悪(臨床的増悪)もイベントとして扱うこととされている。一方、症例報告書(CRF)にはこの「臨床的増悪」を記録するための欄がない。CRF の改訂が必要。

【回答】

症例報告書8に「臨床的増悪」項目を追記いたしました。

4. 試験実施計画書 p58「有意水準 $\alpha=0.025$ のもとで両側検定」と記されているが、統計解析計画書上は片側検定となっていることから整合性を取る必要がある。

【回答】ご指摘ありがとうございました。

下記のごとく追記いたしました(試験実施計画書 P60)。

12.4 予定研究対象者数と設定根拠

目標症例数 180 例

総研究予定期間 4.5 年

(登録予定期間:3 年間)

(追跡予定期間:1.5 年間)

対照群である遠隔転移を有する膵癌患者の生存期間中央値(MST)を 9.0 ヶ月⁷⁾、プロトコル治療の MST を 14 ヶ月と想定したもとで、指数分布を想定するときハザード比は 0.643 になる。このとき、登録期間 3 年、観察期間 1.5 年と設定したもとで、有意水準 $\alpha=0.05$ のもとで帰無仮説「対照群に対する試験群のハザード比は 1.0 である」に対して、

両側対立仮説「対照群に対する試験群のハザード比は 1.0」でないをログランク検定により評価するとき、検出力 $1 - \beta$ が 0.8 以上となる必要最小例数は、1:1 の割付を行う場合、対照群 85 名、試験群 85 名である。そのため、目標症例数は不適格例や除外例を考慮して各 90 名で合計 180 名とする。

5. 試験実施計画書 p58「安全性を中間評価するために、安全性効果評価委員会はモニタリング報告(「14.モニタリングおよび監査」)を受け、内容を検討する」と記されているが、統計解析計画書に記されている中間解析と、ここで記されている中間評価は別ものと考えて良いか。なお、委員会名が他のセクションの記載と齟齬があるので修正すること。

【回答】

- 「安全性を中間評価するために、安全性効果評価委員会はモニタリング報告(「14.モニタリングおよび監査」)を受け、内容を検討する」という記載は誤解を与えるため削除しました。
- 「安全性効果評価委員会」の記載を「効果・安全性評価委員会」に統一しました。

6. 試験実施計画書 p60 「登録開始 3 年後の時点(もしくは予定 130 名登録終了時点のいずれかはやい時点)で、イベント数の確認および症例数再算定の必要性を検討するために中間モニタリングを実施する」と定められている。定期モニタリング時にイベント数を確認するのであれば、中間モニタリングを別途設ける必要はないのではないか？(「中央モニタリングに関する標準業務手順書」付表 2 によるとオプション項目とはされているものの「イベント発生状況が不明被験者の検討」が含まれる事から、群をプールした上でイベントの確認が定期モニタリング毎になされるのではないか?) また、統計解析計画書に定められた中間解析は上記規定の時期よりも前に実施されることから、中間解析実施後試験に症例数再算定を行うことになり、統計学的な多重性の調整等に関して実務上困難が生じる可能性があるが、敢えてこのような規定にしているのか？ 改訂の要否を検討されたい。

【回答】ご指摘ありがとうございました。

P63 に下記のごとく修正いたしました。

14.1 定期モニタリング

試験が安全に、かつプロトコール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、原則として年 2 回定期モニタリングが行われる。モニタリングは、データセンターに収集される記録用紙(CRF)の記入データに基づいて行われる中

中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設モニタリングは行わない。データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究事務局、研究代表者、効果・安全性評価委員会に提出され、記録される。登録開始3年後の時点(もしくは予定180名登録終了時点のいずれか早い時点)で、**イベント数の確認およびフォローアップ期間の変更に対する**必要性を検討するために中間モニタリングを実施する。

7. 試験実施計画書 p43 9.1 に有害事象発生時の対応として「有害事象の発現を認めた場合(略)研究対象者報告書により研究代表者/研究事務局に報告する」と定められているが、p55 には「2)研究対象者報告書(研究対象者背景、投薬状況報告用紙、臨床データ報告用紙、検査結果、有害事象報告用紙など)」の提出方法が「データセンターに郵送」とされている。p43 9.1 で定める有害事象発生時の対応方法(研究代表者/研究事務局に報告するとの規定に対する実際のアクション)が不明確である。現状では、全ての有害事象を研究代表者/研究事務局に直接報告することを求めるように読める規定となっており、混乱を招かないよう明確にすることが必要。

【回答】

ご指摘の通りかと存じ上げます。P44 9.1 に下記の通り修正いたしました。

「有害事象の発現を認めた場合(略)研究対象者報告書により**データセンターに報告する**」

8. 試験実施計画書 p43 9.2.1.に予期されない Grade4 の非血液毒性の定義として、「『予期されない有害事象』に『重篤な有害事象』として記載されないものが該当する」と記されているが「予期されない有害事象」というセクションが存在しない。適切な参照先を記すこと。

【回答】p50 に下記文章を追記いたしました。

9.3.6 予期しない重篤な有害事象

重篤な有害事象であって、下記いずれかの基準に該当するものをいう。

- (1) 未知のもの(プロトコル、医薬品の添付文書、試験薬概要書、医療機器の説明書など当該研究の関連文書に記載されていないこと)
- (2) 既知であるが、その性質や重症度が通常参照可能な既存情報(上記の各文書に加え、当該臨床研究の対象分野の研究者であれば当然知りうるべき副作用・不具合等に関する学会報告や文献等の学術情報、および規制当局等による注意喚起のための通知文書等)に照らして一致しないもの

9. 試験実施計画書 p35 「7.治療計画と治療変更基準」のセクションは、個別被験者の「試験治療」の内容について定めた項であることから、このセクション下の「7.5.1 試験の終了」で「各施設での試験の終了時には」云々が定められることは混乱を招く。そもそも、①個別被験者における試験治療の終了、②各医療機関において登録された全被験者の試験治療が終了し、試験の下で必要となる観察等が全てなされたことによる当該医療機関の研究活動の終了、③多施設共同研究としての試験の終了の違いが書き分けられておらず、各々を「誰が」「いつ」判断するかが曖昧にされていることが問題である。

【回答】ご指摘ありがとうございました。

- 7.5. 試験の終了、中止、中断をすべて削除いたしました。本項目は「13.2 研究の終了」に移動いたしました。
- P34「7.4.6 中止基準」を「7.4.6 試験治療の中止」に変更し、内容を追記いたしました。

以下の中止基準に該当した場合は、該当する研究対象者に対する試験治療を中止する。

- 1) 研究対象者が試験治療の中止を申し出た場合
 - 2) 研究対象者が本試験の同意を撤回した場合
 - 3) 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
 - 4) 原疾患が完治し、継続投与の必要がなくなった場合
 - 5) 原疾患の悪化のため試験薬の投与継続が好ましくないと判断された場合
 - 6) 合併症の増悪により試験の継続が困難な場合
 - 7) 臨床的に重篤または投与継続が困難な有害事象が発現した場合
 - 8) 妊娠が判明した場合
 - 9) Grade4 の好中球減少が発現し、G-CSF を投与しても 21 日以内に再投与できない場合
 - 10) 試験全体が中止された場合
 - 11) その他の理由により、試験担当医師が治療開始もしくは継続不能と判断した場合
- P61 13.1 と 13.2 を修正いたしました。

13.1 試験の一部および全体の中止または中断

以下の事項に該当する場合は、効果安全性評価委員会において、試験実施継続の可否を検討する。

- 1) 試験薬の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
- 2) 研究対象者の集積が困難で予定研究対象者を達成することが困難であると判断されたとき。
- 3) 予定研究対象者数または予定期間に達する前に、試験の目的が達成されたと

き。

4) 臨床試験審査委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき、または臨床試験審査委員会により中止の勧告があった場合は、試験を中止する。

試験の中止または中断を決定した時は、速やかに病院長(あるいは各医療機関の長)にその理由とともに文書で報告する。

13.2 試験の終了

各施設での試験の終了時には、試験責任医師は、速やかに試験終了報告書を病院長および研究代表者に提出する。

① 個別被験者における試験治療の終了

各施設の試験責任者は、プロトコル治療完了もしくは中止時にプロトコル治療終了報告用紙をデータセンターに送付する。

② 各医療機関において登録された全被験者の試験治療が終了し、試験の下で必要となる観察等が全てなされたことによる当該医療機関の研究活動の終了

各施設の試験責任者は、速やかに試験終了報告書を病院長およびデータセンターに送付する。

③ 多施設共同研究としての試験の終了

研究代表者は、速やかに試験終了報告書を病院長およびデータセンターに送付する。

10. 試験実施計画書 p35 「7.治療計画と治療変更基準」のセクションは、個別被験者の「試験治療」の内容について定めた項であることから、このセクション下の「7.5.2 試験の中止、中断」の項では個別被験者における「試験治療」の中止、中断について定められているものと解釈するが、その理解が正しければ、被験者毎に「研究対象者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があったとき」「登録後に適格性に合致ないことが判明したとき」「原疾患の悪化や合併症の増悪のために試験継続が好ましくないと判断されたとき」「臨床的に重篤又は投与継続が困難な有害事象が発生した時」等に、逐一「効果安全性評価委員会において、試験実施継続の可否を検討する」との規定は非現実的ではないか(試験治療の継続の可否は各医療機関の試験責任医師が判断するのが一般的であると思料する)。もし、一例でも患者から同意撤回の申出があれば、試験全体を中止するかを判断するというならば、7章ではなく13章で定められるべき事項である。

前項の指摘と同様に、「試験」という言葉が異なる意味で用いられていることが混乱の原因で有り、改訂が必要。

なお、患者からの申出により、「試験治療」を中止することはがん領域の臨床試験においては多々あるが、通常は試験治療を中止してもその後の経過観察にはご協力頂けることが多く、「試験参加の辞退の申し出や同意」には、試験治療を実施・継続

することの辞退のみを指す場合と、試験治療を実施・継続することの辞退に加えて以降の経過観察をも含む試験参加の辞退を指す場合とがあるため、書き分けが必要である。

【回答】ご指摘ありがとうございました。下記のごとく修正いたしました。

- 7.5. 試験の終了、中止、中断をすべて削除いたしました。本項目は「13.2 研究の終了」に移動いたしました。
- 「7.4.6 中止基準」を「7.4.6 試験治療の中止」に変更し、内容を追記いたしました。

以下の中止基準に該当した場合は、該当する研究対象者に対する試験治療を中止する。

- 12) 研究対象者が試験治療の中止を申し出た場合
- 13) 研究対象者が本試験の同意を撤回した場合
- 14) 登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- 15) 原疾患が完治し、継続投与の必要がなくなった場合
- 16) 原疾患の悪化のため試験薬の投与継続が好ましくないと判断された場合
- 17) 合併症の増悪により試験の継続が困難な場合
- 18) 臨床的に重篤または投与継続が困難な有害事象が発現した場合
- 19) 妊娠が判明した場合
- 20) Grade4 の好中球減少が発現し、G-CSF を投与しても 21 日以内に再投与できない場合
- 21) 試験全体が中止された場合
- 22) その他の理由により、試験担当医師が治療開始もしくは継続不能と判断した場合

11. 症例報告書⑦プロトコール治療中止理由の中の「試験参加の辞退」「医師が試験を中止することが適当と判断した」等は、別途指摘した理由により表現を変える方が良いと考える。適宜改訂されたい。

【回答】ご指摘ありがとうございました。下記のごとく修正いたしました。

プロトコール治療中止理由

- 1) 研究対象者から試験治療の中止の申し出や同意の撤回があった
- 11) その他の理由により試験担当医師が治療開始もしくは継続不能と判断した場合

12. 試験実施計画書では「登録票」を用いることが定められているが、登録票が提示さ

れていないようである。追加されたい。

【回答】

登録票を提示いたしました。

13.「薬事承認申請までのロードマップ(治験)」について、この図の中にはどこにも「治験」が存在しないため、タイトル・薬事承認までの道のりが現実には実現不可能なものになっているのではないかと。改訂の可否を検討されたい。

【回答】ファイルを修正いたしました。

以上

詳細にご検討いただき、ご指導賜りましたことに心より厚く御礼申し上げます。今後とも何卒よろしくお願い申し上げます。

里井 壯平

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答2

先進医療技術名: 膵がん腹膜転移に対する S-1+パクリタキセル経静脈腹腔内投与併用療法

2016年12月7日

所属・氏名: 所属・氏名: 関西医科大学 外科学講座 里井 壯平

1. 説明文書、同意文書、先進医療実施届出書及び試験実施計画書の内容について、以下の点がまちまちで統一されておらず、何が正しいかの判断が出来ないため、説明文書及び同意文書の記載内容が確定出来ない。総ての文書の内容を点検し直して統一し、再提出すること。なお、試験実施計画書の目次及び基準・定義が本文中に挟まれて順序が狂っているのも訂正すること。

- 試験対象者に代諾を要する者が含まれるか否か
- 申請者の研究グループで実施された先行の第Ⅱ相試験の成績(説明文書中の記載に二通りある。)
- ランダム化割付数の割合(同上)
- 試験実施期間及び予定参加者数
- 患者費用負担の有無
- 使用する医薬品等の他者からの提供の有無

【回答】詳細にありがとうございました。

- 総ての文書の内容を点検し直して統一しました。
- 試験実施計画書の目次及び基準・定義を整理いたしました。
- 試験対象者に代諾を要する者が含まれるか否か
説明文書、先進医療実施届出書、試験計画書;本研究の除外基準に以下の文章を加えました。「有効なインフォームド・コンセントを与えることが困難であると考えられる患者」
- 申請者の研究グループで実施された先行の第Ⅱ相試験の成績(説明文書中の記載に二通りある。):
 - ・説明文書:「根治切除率 24%, 生存期間中央値 16 か月」に統一いたしました。
 - ・先進医療実施届出書:奏効率 36%、全生存期間中央値は 16 ヶ月に統一
 - ・試験計画書;奏効率 36%、全生存期間中央値は 16 ヶ月に統一
- ランダム化割付数の割合(同上)

・説明文書:「7. 予想される利益と起こるかもしれない不利益【予想される利益】」内の「この試験は 1/2 の患者さんに(途中省略)一方で、残りの患者さんは、(途中省略)」に修正いたしました。

● 試験実施期間及び予定参加者数

・説明文書:「p7 6 この研究への予定参加人数について」内の予定参加人数を **180名**に修正しました。

・先進医療実施届出書:「8. モニタリング体制及び実施方法」内の「予定 130 名登録終了時点」を **180名**に修正しました。

● 患者費用負担の有無

・説明文書;p11 9. 健康被害が生じた場合の対応と補償について

「本研究は既に市販されているお薬を使用しますので(パクリタキセルは保険適用外)、そのお薬による健康被害の治療も通常の診療と同様に行います。」上記文章は不適切であるため削除しました。

・説明文書;p12 14. 費用負担について

「この研究で使用するパクリタキセルの費用は、保険適用外であり、**先進医療制度に基づいてパクリタキセル投与に関する費用負担が発生します(1 コース 3 週間でおよそ 44,000 円)**。ただし、それ以外で使用する薬の費用や検査の費用は、通常に診療を受ける場合と同じように、健康保険を用いて自己負担分をお支払いいただくこととなります。なお、この研究に参加していただいても、謝礼は発生しません。」と修正いたしました。

● 使用する医薬品等の他者からの提供の有無

・先進医療実施届出書:「12. 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製薬会社からの薬剤の**無償**提供はなく、各施設において COI の評価が行われている。研究代表者は本研究に関する利害の衝突はない。」に修正いたしました。

2. 説明文書に、ランダム化の目的や、試験参加を希望しても試験群に割り当てられる保証が無いことの説明を、より丁寧に記載する。

【回答】説明文書「2. 今回の研究について」に下記文章を追記いたしました。

この試験に参加することに同意していただいた場合、「S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法群」と、「ゲムシタピン+アブラキサン併用療法」のどちらかの治療を受けます。どちらの治療を受けるかは、あらかじめ定められたルールに従って決定します。このような方法を「ランダム化」と言います。ランダム化によりあなたやあなたの担当医師の意図によって影響を受けない方法で治療法が選択されます。この臨床試験では、「S-1+

パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法群」か「ゲムシタビン+アブラキサン併用療法」のどちらかが同じ確率で選択されます。この臨床試験では、上記 2 つのグループの治療効果や副作用を比較することで、標準治療であるゲムシタビン+アブラキサン併用療法よりも S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法が有用であるかどうかを確認します。試験参加を希望しても S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を受けられる保証はありません。

3. 説明文書の治療方法を説明する図(4頁)を実施計画書の図(5頁)と同じに訂正し(逆にスケジュール表は説明文書が正しく実施計画書が誤り)、本文中の「PTX」を実施計画書と同様「パクリタキセル」と表記する。

【回答】ご指摘ありがとうございました。

説明文書の治療方法を説明する図を実施計画書の図と同じに訂正し、実施計画書のスケジュール表を説明文書の図と同じに修正し、本文中の「PTX」を「パクリタキセル」と表記いたしました。

4. 説明文書の患者相談窓口に、病院全体の相談窓口も記載する。

【回答】下記を追記いたしました。

【病院の相談窓口】

関西医科大学附属病院(関西医大病院)

〒573-1191 枚方市新町 2 丁目 3 番 1 号

TEL:[072-804-0101](tel:072-804-0101)(代) FAX:072-804-0131

5. 説明文書の研究実施体制についての記載が整理されていない。本文1行目は参加施設の前に入るべきではないか。また、研究組織、研究代表者及び研究事務局の内線番号が総て同じで良いのか。

【回答】ご指摘ありがとうございました。下記のごとく修正いたしました。

【研究代表者】

関西医科大学附属病院 外科 里井壯平

【研究事務局および責任者】

関西医科大学附属病院 外科 里井壯平

〒573-1191 大阪府枚方市新町 2-3-1

TEL:072-804-0101(内線 56131) FAX:072-804-2578

【研究組織】

膵癌腹膜転移治療研究会 代表 権 雅憲

〒573-1191 大阪府枚方市新町 2-3-1

TEL:072-804-2574 FAX:072-804-2578

この研究は、以下の施設と共同して実施されます。

【参加施設(50音順)】

鹿児島大学病院消化器外科、久留米大学病院外科、帝京大学医学部附属病院外科、東京医科大学病院消化器・小児外科学講座外科、東京大学医学部附属病院消化器内科、東邦大学医療センター大橋病院外科、東北大学病院肝胆膵外科、都立駒込病院 外科、名古屋大学病院消化器外科Ⅱ、日本医科大学附属病院外科、広島大学病院外科、北海道大学病院消化器外科Ⅱ、奈良県立医科大学病院消化器・総合外科、和歌山県立医科大学病院第二外科、愛媛大学外科、自治医科大学外科

以上

詳細にご検討いただき、ご指導賜りましたことに心より厚く御礼申し上げます。今後とも何卒よろしくお願い申し上げます。

里井 壯平

先進医療審査の事前照会事項(上村構成員)に対する回答3

先進医療技術名:膵がん腹膜転移に対する S-1+パクリタキセル経静脈腹腔内投与併用療法

2016年12月7日

所属・氏名:関西医科大学 外科学講座 里井 壯平

1. 東京大学のグループが中心になって進めている「腹膜播種を伴う膵癌に対するゲムシタビン/ナブ-パクリタキセル点滴静注+パクリタキセル腹腔内投与併用療法」に対する本研究の位置付けは何でしょうか。

【回答】

- 研究対象が異なります。本研究の対象者は、画像上切除不能局所進行膵癌に対して、腹腔鏡検査や開腹術で診断した、他臓器転移の無い腹膜転移単独の膵癌患者です。比較的 PS が良好な患者を奏効率の高い当該治療を用いて治療することにより、切除患者が増加して延命効果ならびに根治効果を期待しています。一方で東京大学の試験は、他臓器転移を問わない、腹水患者を許容した腹膜播種患者を対象としており、その延命効果を確認するための試験と聞いております。

2. 先進医療実施届出書様式9号で要件として定めている実施診療科は、「消化器外科または消化器内科または腫瘍内科またはそれに相当する診療科」としたほうが良いのではないのでしょうか。

【回答】

- ご指摘いただいた通りに修正いたしました。

3. 膵癌腹膜転移治療研究会の講習会の内容について、簡単にご説明ください。

【回答】

- 2012年の研究会の設立時より年に一度、腹腔内治療に不慣れな膵臓外科医への安全な手術手技(ポート留置)や治療方法(腹腔内投与)の啓発という目的から、胃癌領域で多数の経験を有する先生方を講師に迎え、講演をしていただき、情報の共有を行ってきました。

4. 除外基準で、「明らかな感染、炎症を有する患者(38℃以上の発熱を認める患者など)」があるが、これはスクリーニング時のことなのか、試験期間中のすべてのことなのか、あるいは、投与直前のことなのでしょうか。
(発熱があっても、回復をまって投与可能なケースもあると思われるので、より明確な記載をお願いします。)

【回答】下記に修正いたしました。

4) 試験登録時に明らかな感染、炎症を有する患者(38.0℃以上の発熱を認める患者など)

5. PTX の用量を選択した合理的根拠は何でしょうか。

【回答】

腹膜転移胃癌に対する一連の第 1-3 相試験で使用された用量と同等です。

6. プロトコル中で、主要仮説をより明確に記載してください。

【回答】P14 2.9 本試験デザイン設定の根拠: 下記文章を追記しました。

経静脈的な標準的化学療法は、腹膜に到達して腹膜転移に治療効果を認める濃度に到達しないとされている。一方で、胃がん腹膜転移に対する S-1+ PTX 経静脈・腹腔内併用療法は、長時間にわたり腹水ならびに血中 PTX の有効濃度が維持されていたことが報告されている²⁶⁾⁻²⁷⁾。われわれは本治療法が、腹膜転移膵がん患者の腹膜病変の進展を制御、ならびに腹膜に露出する膵原発巣の縮小効果を通じて、切除率の向上と生存期間の延長をもたらす、という仮説を立てた。

7. 中間解析では、futility 解析を行うのでしょうか。もし行うのであればその基準は何でしょうか。

【回答】

中間解析(試験実施計画書 P59)を下記のごとく新規に追記いたしました。

(1) 中間解析の目的と時期

試験の途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを判断する目的で 1 回の中間解析を行う。中間解析は、登録中に登録を続けることが妥当か否かを判断するために行う。中間解析は、全登録症例数 180 例に対して、90 例のイベントが観測された時

点(症例登録が予定通りだった場合、登録開始後 1 年)以降に問い合わせを行う。原則として、中間解析中も登録は停止しない。

(2) 中間解析の実行

試験全体の α エラーを両側 5% に保つために、中間解析と最終解析における検定の多重性を Lan & DeMets の α 消費関数を用いて調整し、層別ログランク検定により評価する。 α 消費関数には、O'Brien & Fleming タイプを用いる。このとき、割付調整因子に偏りが無いときの中間解析における有意水準 α' は 0.00305 である。

中間解析は、データセンター内の本臨床試験の担当ではない統計スタッフがを行い、中間解析レポートを作成する。

中間解析において、試験群の推定生存曲線が対照群よりも上側に布置し、かつ、層別ログランク検定の p 値が、 α 消費関数を調整した有意水準 α' を下回った場合、試験群の優越性が検証できたとして、中間解析レポートを作成する。

対照群の推定生存曲線が試験群よりも上側に布置する場合、無効中止するか否かを判断する。無効中止を判断するための情報として、以下を算出する。

・試験終了時に得られる、全生存期間に対するハザード比に関する予測分布 2 を推定し、以下を計算する。

— ハザード比に関して、最終解析時に優越性が証明される予測確率。

— 最終解析時にハザード比の点推定値が 1.0 を超えて上回る予測確率。

・全生存期間に対するハザード比に関する条件付き検出力 3

— 中間解析後、ハザード比が帰無仮説($H_0:HR=1.00$)のまま維持されると想定した場合の、中間解析結果を与えたもとでの条件付き検出力。

— 中間解析後、ハザード比が期待ハザード比($H_1:HR=0.567$)のまま推移すると想定した場合の、中間解析結果を与えた元での条件付き検出力。

8. 同意説明文書に、これが先進医療として実施される記載がありません。適切なレベルで説明をお願いします。

【回答】

- タイトルページのタイトルの前に「先進医療」を追記しました。
- P1 はじめに: 下記文章を追記しました。「当院ではより良い医療を提供するために最新の治療技術を応用しています。これから説明する診療は「先進医療」といい、保険診療費のほかに別途費用が発生いたしますが、腹膜転移臓がんの治療成績を改善する可能性のある治療法です。」
- P12 14 費用負担について: 赤字部分を追記しました。
この研究で使用するパクリタキセルの費用は、保険適用外であり、先進医療制度に

基づいてパクリタキセル投与に関する費用負担が発生します(1コース3週間でおよそ 44,000 円)。ただし、それ以外で使用する薬の費用や検査の費用は、通常に診療を受ける場合と同じように、健康保険を用いて自己負担分をお支払いいただくこととなります。なお、この研究に参加していただいても、謝礼は発生しません。

9. 同意説明文書に記載されている予定参加人数は 130 名ですが、プロトコルの数字と異なります。適切に修正してください。

【回答】

180 名に修正いたしました。

以上

詳細にご検討いただき、ご指導賜りましたことに心より厚く御礼申し上げます。今後とも何卒よろしくお願い申し上げます。

里井 壯平

先進医療審査の事前照会事項(田島構成員)に対する回答 4

先進医療技術名：膵がん腹膜転移に対する S-1+パクリタキセル経静脈腹腔内投与併用療法

2016年12月07日

所属・氏名：関西医科大学 外科学講座 里井壯平

1. 試験実施計画書の訂正を要すると目される項目がそのまま残っているのに疑問があるが(19頁5.2及び23頁6.1)、結局代諾を要する者は対象者に含めないという理解で良いか。即ち20歳以上の判断能力を有する者に限定されると考えて良いか。

【回答】ご指摘ありがとうございました。

- P19 5.2 内の「インフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される研究対象者についても、インフォームド・アセントを得るよう努める。」を削除いたしました。
- P23 6.1 内の「また、研究対象者が中学校等の課程を修了している又は16歳以上の未成年者である場合には、本人と代諾者の両者から同意を取得し、インフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される研究対象者についても、インフォームド・アセントを得るよう努める。」を削除いたしました。

2. 先進医療に関する患者負担費用は、1コース3週間44,000円ということだが、試験実施計画書34頁によれば、この治療が反復継続されて行くことになり、治療効果がある限り44,000円ずつ掛かり続けて行くことになるか。また、先進医療実施届出書11頁には19コース819,174円が全額患者負担とされているが、この部分は訂正が入らないとすれば、この金額との整合性はどうか(44,000円×19=836,000円は819,174円とも異なる。)

【回答】ご指摘ありがとうございます。

- 下記のごとく修正いたしました。「先進医療制度に基づいてパクリタキセル投与に関する費用負担が発生します(1コース3週間でおおよそ平均43,114円であり治療終了まで継続)。」
- 説明文書には詳細な費用計算を記載していませんので、おおよその値を記載しておりました。正確な数字に修正いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(柴田構成員)に対する回答5

先進医療技術名：膵がん腹膜転移に対する S-1+パクリタキセル経静脈腹腔内投与併用療法

2016年12月9日

所属・氏名：関西医科大学 外科学講座 里井壯平

1. ロードマップ上、今回の試験の終了後にほぼ同規模の医師主導治験を実施する旨が記されている。しかし、①本試験の結果が positive であったときに同一デザイン・同一内容の治験を再度実施して患者の登録が可能であるのか、②本試験を先進医療としてではなく医師主導治験として実施することが仮に本治療法が真に有用な治療法であった場合に、薬事承認までの期間を短くすることができるのではないかと疑問がある。この点について、申請者の見解を明らかにされたい。

【回答】ご指摘の通りなので、ロードマップを修正いたしました。

2. 症例報告書⑧に増悪確認日だけでなく、最終無増悪生存確認日を入れる必要がある。試験実施計画書 10.2.7 に「増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする。」とされているため、上記の情報を記録する必要がある。

【回答】ご指摘ありがとうございます。

「**最終無増悪生存確認日**」を追記いたしました。

3. 主たる解析や被験者数設定根拠等の記載、及び統計解析計画書の記載について、片側検定で記されている箇所と両側検定で記されているところが混在している。実質的には問題を引き起こさないと考えられる範囲の記載のブレではあると解釈しているが、意図的に書き分けられている訳で無いのならば統一しておくほうが良い。

【回答】

ご指摘の通り統一いたしました（赤字部分）。

- 試験実施計画書（P57-58）
- 統計解析計画書（P9）

本試験の主たる解析の目的は、標準治療群である対照群(Gemcitabine+nab-PTX 併用療法)に対し、試験群(S1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法)が、主要評価項目である全生存期間に

において上回るか否かを検証することである。

試験群と対照群において統計学的に有意差が認められ、試験群の生存曲線が対照群の生存曲線を上回った場合、試験治療である S1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法がより有用な治療法であると結論付ける。有意に上回らなかった場合には、標準治療である Gemcitabine+nab-PTX 併用療法が引き続き有用な治療法であると結論付ける。

本試験では、試験群が対照群に劣っている場合にそれが統計学的に有意か否かは関心事ではない(対照群が試験群に比べて統計学的に有意であることを検証し、「標準治療である Gemcitabine+nab-PTX 併用療法が引き続き有用な治療法である」という結論は求めない)。そのため、検定は両側検定で行う。試験全体の有意水準は両側 5%とする。主たる解析の検証に用いる有意水準には、中間解析に伴う多重性の踏まえたものを用いる。主たる仮説の検証以外では、95%信頼区間を用いる。

ご多忙のところ、ご指導いただきましたことに心より感謝申し上げます。