

平成23年2月14日

「局所浸潤性膀胱癌症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法（BOAI）、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療（高度医療整理番号019）」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議

座長 猿田 享男

大阪医科大学附属病院から申請のあった新規技術について、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

## 1. 高度医療の概要

高度医療の名称：局所浸潤性膀胱癌症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法（BOAI）、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療	
適応症：年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた化学療法などの治療が不可能であると診断された、尿路上皮癌を組織型とする局所浸潤性膀胱癌（T2～T3/N0/M0）症例	
<p>（先進性）本治療法の特徴は、1）血流塞栓用バルーンが付属したカテーテルを用いて、血流遮断+抗癌剤の動脈内注入を行うことによって、腫瘍細胞は低酸素状態となるうえに、通常の静脈内投与に比較して、極めて高濃度の抗癌剤（シスプラチン）を腫瘍部位に局所的に送達するため、放射線照射との相乗効果にあいまって非常に高い殺細胞効果が発現すること、2）また、同時に内腸骨静脈内に設置した透析用カテーテルを通して、膀胱灌流後の血液を透析膜を通して濾過することによって、人体にとって有害な非蛋白結合型シスプラチン(分子量約300で、クレアチニンと同程度であるため血液透析で除去でき)の95%以上が除去され、全身の副作用を殆どきたさず有効な治療効果を得ること、の2点を特徴とする膀胱温存治療である。本治療法は、高齢者や全身状態その他の理由で通常であれば根治が望めない患者に対しても根治の可能性をもたらす極めて画期的な先進治療であると思われる。</p> <p>（概要）2本の血流塞栓用バルーン付のカテーテルを両側の大腿動脈からのアプローチで左右の上殿動脈にそれぞれ挿入し、遠位側および近位側のバルーンが標的血管である膀胱動脈を挟み込む位置でバルーンを拡張・固定して、膀胱動脈に選択的に非常に高濃度のシスプラチンを投与する。また、それと同時に、内腸骨静脈に留置した透析用のカテーテルから、膀胱還流後の血液を透析にかけることによって、シスプラチンの95%を除去する。さらに、放射線照射治療を骨盤域に50G y (2Gy x 25days)、膀胱局所に10Gy加えることによって、極めて高い殺細胞効果をもたらされる。</p> <p>（効果）これまで、75歳以上、あるいは、sCrが1.5以上の腎機能低下を認める限局性浸潤性膀胱癌症例28例に本治療を施行し、奏効率は93%を認めている。特に①腫瘍がT3以下の限局性尿路上皮癌では85.7%がCRに到達し、全例が最長12年の観察期間を経て腫瘍の再発、転移を認めなかったこと、また、②抗癌剤投与後全身の副作用を殆ど認めず、最高齢98歳の症例でも施行可能であったことは、本治療法が全身状態その他の理由で通常であれば根治が望めない患者や、対症療法しか選択肢がないと思われる患者に対しても根治の可能性をもたらす画期的な治療法であることを示唆する所見である。さらには、年齢や腎機能などの制限のない一般症例62例における治療成績においても、約9割の症例にCR が得られ、標準治療である膀胱全摘術に比較して、全生存率において勝っていることは、これらの所見を裏付けるものである。</p> <p>（高度医療に係る費用）18万円</p>	
申請医療機関	大阪医科大学附属病院
協力医療機関	なし

## 2. 高度医療評価会議における審議概要

① 開催日時：平成22年1月29日(火) 10:30～12:30  
(第13回 高度医療評価会議)

### ② 議事概要

大阪医科大学附属病院から申請のあった新規高度医療技術について、申請書を基に、安全性・有効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、本会議にて指摘された条件が適切に反映されたことが確認できれば了承とし、先進医療専門家会議に報告することとした。

(本会議におけるコメント)

別紙第13回高度医療評価会議資料2-4参照

(会議終了後におけるコメント)

別紙申請医療機関からの回答書参照

## 3. 高度医療評価会議での検討結果

大阪医科大学附属病院からの新規技術(局所浸潤性膀胱癌症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療)に関して、高度医療評価会議は、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高度医療として妥当であると判断した。

## 高度医療 評価表 (番号 019 )

評価委員 主担当：山本  
副担当：山口 副担当：佐藤 技術委員：出口

高度医療の名称	高齢者、および、腎機能低下症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法 (BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療
申請医療機関の名称	大阪医科大学附属病院
医療技術の概要	血流塞栓用バルーンが付属したカテーテルを用いて、血流遮断+抗癌剤の動脈内注入を行うことによって、腫瘍細胞は低酸素状態となるうえに、通常の静脈内投与に比較して、極めて高濃度の抗癌剤 (シスプラチン) を腫瘍部位に局所的に送達するため、放射線照射との相乗効果にあいまって非常に高い殺細胞効果が発現すること。また、同時に内腸骨静脈内に設置した透析用カテーテルを通して、膀胱灌流後の血液を透析膜を通して濾過することによって、人体にとって有害な非蛋白結合型シスプラチンの 95%以上が除去され、全身の副作用を殆どきたさず有効な治療効果を得ること、の 2 点を特徴とする膀胱温存治療である。

## 【実施体制の評価】 評価者：山口

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。)	
対象を 75 歳以上、あるいはクレアチニン 1.5mg 以上としているが、むしろ正常腎機能の患者を対象に、本法の有効性を検証すべきではないか。有効性が検証された後に、腎機能低下、高齢者などにおける安全性を検証する試験を行うのがよいのではないか。	
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。)	

【実施体制の評価】 評価者：出口

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。）		
<p>有用な技術である。</p> <p>安全性についても重篤な有害事象は認められない。</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。）		

【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	・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<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。）		
<p>説明文書・同意書は、必要な事項は網羅されている。</p> <p>問い合わせ先についても、泌尿器科教室のほか、病院医療相談部が上げられており、患者相談等の体制も適切と思われる。</p> <p>（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。）</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。）		

【プロトコールの評価】 評価者：山本

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
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治療法の選択方法を患者の自由意志で決定する一方で、目標症例数が、試験群とコントロール群が1対1とされている。2つの治療法のモダリティが異質であるため、無作為化割付は困難が予想され、患者の意思に任せることについては受容するが、その場合1対1の比率には到底ならないことが予想される。そのため、症例数が試験群に大きく偏ることをあらかじめ仮定して、症例数設定等を行う必要がある。もしくは、単一群のオープン試験として、コントロールを他の研究やデータベースから引用するなどの工夫が必要と思われる（生物統計家の意見も必要）。</li> <li>・ 盲検化ができないため、有効性・安全性の評価の信頼性を担保するためには、評価担当者の独立性が重要である。現在の効果・安全性評価委員は、研究会組織や試験実施責任者・担当者が含まれており、独立性が保てない構造である。国際的に高い信頼を得るためにも評価メンバーの再考を求める。</li> </ul>	
<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> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 上記の指摘内容について修正すること。</li> <li>・（整備事項）</li> </ul> <p>「試験実施要綱」の付録1から12（各種報告書類）に、患者イニシャル、カルテ番号、生年月日、身長、年齢等の個人情報記載欄がある。個人情報保護の観点から、これらの情報はマスキングされるべきであり、症例登録後は個々の症例に関する情報は登録番号のみで管理されることが望ましい。</p>	

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	適	<input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	110例		予定試験期間	4年
<p>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。）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 上記の指摘および委員会の議論で生じた指摘について修正すること。</li> </ul>				
<p>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。）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有用な技術と思われるため、体制を適切に整備して実施していただきたい。</li> </ul>				

本日の会議を欠席させていただきますため、以下の審査（倫理的観点から）の結果を書面で提出させていただきます。

1. 名称および申請者：高齢者、および、腎機能低下症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法（BOAI）、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療（大阪医科大学附属病院）

2. 評価結果およびコメント

同意に係る手続き、同意文書 適

同意文書は、比較的わかりやすくできていると考えた。説明すべき事項（丸数字など\*）も網羅されている。

\* ただし、最終的な説明文書では、丸数字は削除されるものと理解した。

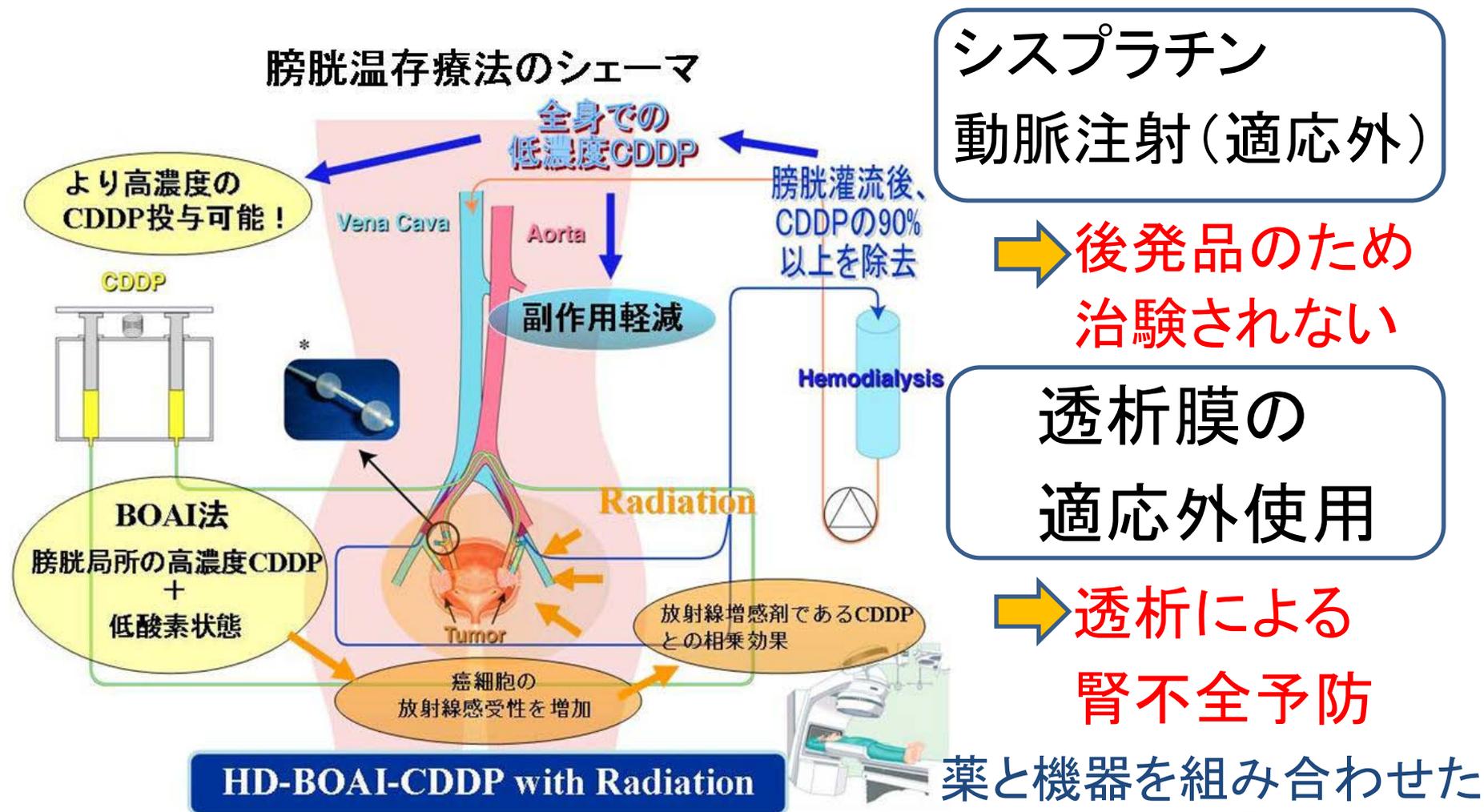
補償内容 適

抗がん剤を用いる臨床研究であり、また、患者にメリットがあることも考えると、健康被害に対して金銭補償を行わないことはやむを得ないとする。なお、健康被害に対しては速やかに適切な治療がなされるものと理解した。

また、問い合わせ先についても、泌尿器科教室のほか、病院医療相談部が上げられており、患者相談等の体制も適切と思われる。

以上です。ご審議のほど、よろしくお願い申し上げます。

# 進行膀胱癌の集学的治療(膀胱温存) (抗癌剤シスプラチン動脈注射+透析による回収)



シスプラチン  
動脈注射(適応外)

⇒ 後発品のため  
治験されない

透析膜の  
適応外使用

⇒ 透析による  
腎不全予防

薬と機器を組み合わせた  
臨床試験: 企業治験困難

シスプラチン: 腎不全のリスクあり

# 高度医療評価会議 回答書

平成 22 年 2 月 19 日

厚生労働省  
医政局 研究開発振興課  
高度医療係 御中

宮田俊男 先生御侍史  
山口俊晴 先生御侍史  
山本晴子 先生御侍史  
堀田知光 先生御侍史  
柴田大郎 先生御侍史  
他 皆様方

この度は、「高齢者、および、腎機能低下を認める浸潤性膀胱癌症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」における高度医療申請につき、多大な御指導、御鞭撻を賜りまことにありがとうございました。以下に、去る1月29日に開催された審議会における御指摘内容に対する回答、および、修正事項を御呈示申し上げます。

## 指摘事項 1 (山口俊晴 先生より)

- ① まずは手術不能例に限定した臨床試験にするべきではないか。(シングルアーム試験)
- ② エンドポイントも明確にした方がよい。

回答:

- ① 対象症例を、元来、標準的治療である膀胱全摘術を施行することが困難な症例、および、膀胱全摘術に比較して当該治療が有用、且つ、安全であると考えられる症例とした“シングルアーム臨床試験”に変更し、本治療法の有用性をよりクローズアップしたプロトコールに修正いたしました。
- ② 基本的に、エンドポイントは無増悪生存期間と定義する。効果判定方法の定義（治療効果・総合効果・最良総合効果、効果判定不能例、無増悪生存期間生存期間、および、奏効期間など）、再発、転移の定義、および、それらを認めた場合における対処法をより詳細に記載し、エンドポイントがより明確になるよう修正しました。

## 指摘事項 2 (山口俊晴 先生より)

20例ぐらいやった毎に、治療が完遂できたかどうか、それから、安全が担保されたのかどうかと

いうことを報告し、その状況がまずいようであれば途中でストップするということになると思います。

#### 回答

ご指摘に従い、本治療法の安全性をさらに担保するため、20例毎に効果安全性評価委員会を開催し、安全性に関する中間解析を行い、CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) ver 4.0 日本語訳 JCOG 版に準拠した grade4 以上の有害事象、あるいは、以下に規定する重篤な有害事象(死に至る場合・生命を脅かす場合・入院または入院期間の延長が必要な場合・永続的または顕著な機能不全に陥る場合・その他、患者にとって著しく有害なことが示唆される場合)など「試験の中止・終了を必要とする事象」が発生していないことを確認した上でその後の試験を進めるようプロトコールを変更しました。

変更箇所:

- ① 申請用高度医療申請書類-BOAI-高齢者申請用紙 高度医療申請様式第3号  
7. 有効性及び安全性の評価 B. 安全性評価、8. モニタリング体制及び実施方法
- ② 浸潤性膀胱癌治療研究会一実施要綱の 8.予想される有害事象、16.5.事務局の責務 (3) 効果・安全性評価委員会での検討、および、19. モニタリングと監査

に下記に示す文章をそれぞれ追記しました。

注)安全性に関する中間解析について

本治療法の安全性をさらに担保するため、20例毎に効果安全性評価委員会を開催し、安全性に関する中間解析を行う。この解析結果において、CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) ver 4.0 日本語訳 JCOG 版に準拠した grade4 以上の有害事象、あるいは、以下に規定する重篤な有害事象(・死に至る場合・生命を脅かす場合・入院または入院期間の延長が必要な場合・永続的または顕著な機能不全に陥る場合・その他、患者にとって著しく有害なことが示唆される場合)など「試験の中止・終了を必要とする事象」が発生していないことを確認した上でその後の試験を進めることとする。

#### 指摘事項 3 (山本晴子 先生より)

評価表の内容についてそれぞれ修正が必要。

- ① 現在の有効性、安全性評価委員には、研究会組織、試験担当者が含まれている。
- ② 付録書類に患者イニシャル、カルテ番号、生年月日、身長、年齢などの記載がある。

回答:

① 有効性、安全性評価委員から、研究会組織、試験担当者を削除し、下記の如く、4名の他大学泌尿器科教授、および、本学、薬理学、公衆衛生学教室教授の合計6名によるメンバーに再考しました。

朝日 通雄 (大阪医科大学薬理学教授)

植村 天受 (近畿大学泌尿器科教授)

奥山 明彦 (大阪大学泌尿器科教授)

河野 公一 (大阪医科大学衛生、公衆衛生学教授)

藤澤 正人 (神戸大学泌尿器科教授)

三木 恒治 (京都府立医科大学泌尿器科教授)

② 付録書類から、患者イニシャル、カルテ番号、生年月日、身長、年齢などの記載欄を削除し、これらの情報の全てをマスキングし、登録番号のみで管理するよう修正しました。

#### 指摘事項 4 (堀田知光 先生より)

普及性を検討するためには多施設臨床研究が望ましい。

回答:

御指摘の如く、多施設共同試験を企画しました。

#### 指摘事項 5 (柴田大郎 先生より)

① エンドポイントの定義を明確にすること。

② 解析方法を詳細に記載すること。

③ 予後因子についても検討すること。

回答:

① 効果判定方法の定義 (治療効果・総合効果・最良総合効果、効果判定不能例、無増悪生存期間生存期間、および、奏効期間など)、再発、転移の定義、および、それらを認めた場合における対処法をより詳細に記載し、エンドポイントがより明確になるよう修正しました。

②③ 構成員の諸先生方のご意見に従い、“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例”という、元来、浸潤性膀胱癌の標準的治療である膀胱全摘術を施行することが困難であり、“血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療”を行うことが膀胱全摘術に比較して、有用、且つ、安全であると考えられる症例を対象とした、シングルアーム臨床試験として修正、企画再考を行いました。このため、予定症例数の設定は、これまで当教室において 年齢75歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する患者に当該治療(HD-BOAI-CDDP法)を施行した33例を試験群、そして、比較対照群として、75歳以上では殆ど膀胱全摘術を施行することはないため、便宜上、70歳以上、あるいは、sCr 1.5以上の腎機能低下症例で膀胱全摘術を施行した27例を比較対照群として解析した予測

値を参考にしました(すなわち、一次評価項目である5年無増悪生存率は試験群73.5%、対照群49.1%であり、これに基づき期待非再発率(5年無増悪生存率)を73.5%、閾値非再発率(5年無増悪生存率)を49.1%、 $\alpha$ エラー0.05、 $\beta$ エラー0.1 とすると、二項分布に基づく、試験群の必要適格例数は71例となるため、約10%の不適格例を見込んで予定登録数を80例としました)。また、当該治療法の i) 治療効果、および、ii) 生存率への寄与に関しては、年齢、性別、T-stage, および、ECOG-performans statous, それぞれの因子において、i) 治療効果に関してはロジスティック回帰分析を用いて、また、ii) 生存率への寄与に関しては、Kaplan-Meier 法、(層別)、および、log-rank 検定を用いて無増悪生存期間生存期間の解析を行い、それぞれにおいて予後因子の検討を行う予定にしております(尚、これに加えて、高齢者や腎機能低下症例に対する膀胱全摘術における引用データを参考資料としてさらなる検討を加える予定です)。

## 指摘事項 6

① 「無増悪生存期間」と「無再発生存期間」(どちらもFPS)が混在しています。

回答:無再発生存期間に統一しました。

② 付録のGRFについては、患者イニシャルやカルテ番号は削除されましたが、今度は、施設からデータセンターに送る際に、登録番号を書く欄がありません。受け取ってからデータセンター側が登録番号を記載するようになっていますが、それでは、データセンター側がどの被験者の情報なのかかわからないのではないかと思います。データセンターの担当者等と、実際のやりとりをシミュレーションした上で再度、様式について修正して頂くほうがよいと思われます。

回答:各施設において患者識別するための施設確認番号を「症例登録票」に記入するように修正しました。尚、「症例登録票」および、実施要綱を下記の如く修正しました。

「症例登録票」に以下の文章を追記しました。

『本「症例登録票」には、各施設において症例を識別するための施設確認番号を記入してください。尚、個人情報保護法の観点から「付録2:試験開始報告書」以降の情報交換には患者イニシャル、カルテ番号、生年月日、身長、年齢などの情報の全てをマスキングし、登録番号のみで御報告を頂きますようお願い申し上げます。』

実施要綱を下記の如く変更しました。

### 3.1. 試験デザインの概要

#### (3) 患者の登録: 多施設共同試験

1. 試験担当医師は、対象症例の適格性を確認し、文書による同意を得た後、「症例登録票」に必要事項を記入し、FAX でデータセンターに送付する。(「症例登録票」には、各施設において症例を識別するための施設確認番号を記入する。尚、個人情報保護法の観点から「付録2:試

「検査開始報告書」以降の情報交換には患者イニシャル、カルテ番号、生年月日、身長、年齢などの情報の全てをマスキングし、登録番号のみで管理する。)

修正点は以上です。先生方におかれましては、日々、極めてお忙しいことと拝察申し上げますが、何卒、宜しく御指導、御鞭撻の程お願い申し上げます。

大阪医科大学  
泌尿器科  
東 治人 拝

## 高度医療評価会議 回答書

平成 22 年 3 月 16 日

厚生労働省  
医政局 研究開発振興課

高度医療評価会議座長  
猿田 享男 先生御侍史

この度は、「高齢者、および、腎機能低下を認める浸潤性膀胱癌症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」における高度医療申請につき、多大な御指導、御鞭撻を賜りまことにありがとうございました。以下に、去る 2 月 22 日にメールにて頂いた御指内容に対する回答、および、修正事項を御呈示申し上げます。

尚、下記に上げる改訂版書類 ①ー④ においては、今回の修正点を青色で、前回までの修正点を赤色で記載してあります。

- ① 改訂第 5 版 高度医療申請書類
- ② 改訂第 5 版 臨床試験－実施要綱
- ③ 改訂第 5 版 臨床試験－実施要綱 (付録、参考資料を含めたPDFversion)
- ④ 改訂第 5 版 患者さんへの説明文

お忙しいところ、お手数をおかけしてまことに恐縮ですが、何卒宜しく願い申し上げます。

### 指摘事項 1

(1)現時点で集積している患者のデータに基づき、無再発生存期間に関して、治療群を説明変数とした Cox 回帰、および、治療群に加え予後因子の候補を説明変数とした Cox 回帰を行い、治療成績に影響を与える要因を確認すること、また、全生存期間に関しても同様の解析によって治療成績に影響を与える要因を確認すること、をあらかじめ行っておくべきである。

回答:

- ① 前回の改訂第 4 版での**指摘事項 6**「無増悪生存期間」と「無再発生存期間」(どちらもFPS)が混在しています」に対しての御回答:「無再発生存期間に統一しました」を撤回し、無増悪生存期間(PFS:Progression Free Survival)に統一するよう、変更いたしました。

② これまでに OMC-regimen を施行された 62 例のデータに基づいて、無増悪生存期間に関して、治療群を説明変数とした Cox 回帰、および、治療群に加え予後因子の候補を説明変数とした Cox 回帰を行い、CR 誘導率を含めた治療成績、および、全生存期間に影響を与える要因をあらかじめ確認し、下記表 1, 2 のごとく結果が得られました。これらの結果を、申請書、および、プロトコールに提示するとともに、これらの結果から、適応症例を、腫瘍の組織型が尿路上皮癌で、膀胱内に限局する腫瘍に限定するよう、(T4, リンパ節転移、および、尿路上皮癌以外の腫瘍組織である症例は、適応外とする)プロトコールを吟味いたしました。

表1 ロジスティック回帰分析による CR 誘導に影響を与える因子

	Category	Univariate		Multivariate	
		Odds Ratio	P-value	Odds Ratio	P-value
T-stage	T4 vs. T2-3	111.8	<0.0001	77.28	0.0031
N-stage	N(+) vs. N(-)	43.00	0.0008	45.65	0.0105
Pathology	Non-UC vs. UC	27.03	0.0032	41.67	0.0352
P. S.	0 or 1 vs. 2	1.731	0.4027	1.917	0.6489
Sex	Male vs. female	1.192	0.7692	1.761	0.6332
Age	Cont. Variable	1.053	0.1141	1.121	0.1847
Amount of CDDP	Cont. Variable	1.005	0.1570	1.010	0.3957

Cont. Variable indicates continuous variable.

表2 Cox 回帰分析による無増悪生存率、全生存率に影響を与える因子 (Univariate)

	Category	PFS		OS	
		Hazard Ratio	P-value	Hazard Ratio	P-value
T-stage	T4 vs. T2-3	11.63	<0.0001	19.23	0.0002
N-stage	N(+) vs. N(-)	10.20	<0.0001	12.50	0.0002
Pathology	Non-UC vs. UC	6.185	0.0008	4.852	0.0092
P. S.	0 or 1 vs. 2	2.123	0.1773	1.178	0.8099
Sex	Male vs. female	1.550	0.5016	1.203	0.7856
Age	Cont. Variable	1.038	0.2000	1.056	0.1728
Amount of CDDP	Cont. Variable	1.005	0.1367	1.006	0.1004

i) 改訂第 5 版プロトコール (Page 5 line 33)

1, 背景

これまで、我々は本治療法を用いて、62 例の浸潤性膀胱癌症例を治療し、腫瘍が T3 以下の限局性尿路上皮癌では約 9 割の症例が CR に誘導され、CR に誘導された症例の全例が(最長 14 年の観察期間を経て)腫瘍の再発、転移を認めていない(治療完了後の追跡期間、平均 163 週間、範囲 32-736 週、第 1~第 3 四分位[Qu]=66-143 週)。

また、CR 誘導率、および、無増悪生存率、全生存率に影響を与える因子を Cox 回帰分析を用いて検討した結果、下記表の如く、T4、リンパ節転移、および、尿路上皮癌以外の腫瘍組織であることが有意なリスクファクターである結果を得た(本試験における適応症例を、腫瘍の組織型が尿路上皮癌で、膀胱内に限局する腫瘍に限定した)。

表1 Cox 回帰分析による CR 誘導に影響を与える因子

	Category	Univariate		Multivariate	
		Odds Ratio	P-value	Odds Ratio	P-value
T-stage	T4 vs. T2-3	111.8	<0.0001	77.28	0.0031
N-stage	N(+) vs. N(-)	43.00	0.0008	45.65	0.0105
Pathology	Non-UC vs. UC	27.03	0.0032	41.67	0.0352
P. S.	0 or 1 vs. 2	1.731	0.4027	1.917	0.6489
Sex	Male vs. female	1.192	0.7692	1.761	0.6332
Age	Cont. Variable	1.053	0.1141	1.121	0.1847
Amount of CDDP	Cont. Variable	1.005	0.1570	1.010	0.3957

Cont. Variable indicates continuous variable.

表2 Cox 回帰分析による無増悪生存率、全生存率に影響を与える因子 (Univariate)

	Category	PFS		OS	
		Odds Ratio	P-value	Hazard Ratio	P-value
T-stage	T4 vs. T2-3	11.63	<0.0001	19.23	0.0002
N-stage	N(+) vs. N(-)	10.20	<0.0001	12.50	0.0002
Pathology	Non-UC vs. UC	6.185	0.0008	4.852	0.0092
P. S.	0 or 1 vs. 2	2.123	0.1773	1.178	0.8099
Sex	Male vs. female	1.550	0.5016	1.203	0.7856
Age	Cont. Variable	1.038	0.2000	1.056	0.1728
Amount of CDDP	Cont. Variable	1.005	0.1367	1.006	0.1004

ii) 改訂第 5 版申請書、高度医療申請様式第3号, (page 7, line 15)

### 3. 期待される適応症、効能及び効果

これまでの当該治療を用いて治療した 62 例の浸潤性膀胱癌症例では、腫瘍が T3 以下の限局性尿路上皮癌では約 9 割の症例を CR に誘導し、また、CR に誘導された症例の全例が(最長 14 年の観察期間を経て)腫瘍の再発、転移を認めず生存でしている(治療完了後の追跡期間、平均 163 週間、範囲 32-736 週、第 1~第 3 四分位[Qu]=66-143 週)。

また、CR 誘導率、および、無増悪生存率、全生存率に影響を与える因子を Cox 回帰分析を用いて検討した結果、下記表(1, 2)の如く、T4、リンパ節転移、および、尿路上皮癌以外の腫瘍組

織であることが有意なリスクファクターである結果を得た(本試験における適応症例を、腫瘍の組織型が尿路上皮癌で、膀胱内に限局する腫瘍に限定した)。

表1 ロジスティック回帰分析によるCR誘導に影響を与える因子

	Category	Univariate		Multivariate	
		Odds Ratio	P-value	Odds Ratio	P-value
T-stage	T4 vs. T2-3	111.8	<0.0001	77.28	0.0031
N-stage	N(+) vs. N(-)	43.00	0.0008	45.65	0.0105
Pathology	Non-UC vs. UC	27.03	0.0032	41.67	0.0352
P. S.	0 or 1 vs. 2	1.731	0.4027	1.917	0.6489
Sex	Male vs. female	1.192	0.7692	1.761	0.6332
Age	Cont. Variable	1.053	0.1141	1.121	0.1847
Amount of CDDP	Cont. Variable	1.005	0.1570	1.010	0.3957

Cont. Variable indicates continuous variable.

表2 Cox 回帰分析による無増悪生存率、全生存率に影響を与える因子 (Univariate)

	Category	PFS		OS	
		Hazard Ratio	P-value	Hazard Ratio	P-value
T-stage	T4 vs. T2-3	11.63	<0.0001	19.23	0.0002
N-stage	N(+) vs. N(-)	10.20	<0.0001	12.50	0.0002
Pathology	Non-UC vs. UC	6.185	0.0008	4.852	0.0092
P. S.	0 or 1 vs. 2	2.123	0.1773	1.178	0.8099
Sex	Male vs. female	1.550	0.5016	1.203	0.7856
Age	Cont. Variable	1.038	0.2000	1.056	0.1728
Amount of CDDP	Cont. Variable	1.005	0.1367	1.006	0.1004

## 指摘事項 2

- ① 今回実施する試験成績を解析する際に、指摘事項 1 で特定された要因で調整した解析結果を併せて提示する旨を事前にプロトコールに定めること。

回答: 今回実施する試験成績を解析する際に、指摘事項 1 で特定された要因で調整した解析結果を併せて提示するよう、プロトコールを修正、改訂しました。

改訂第5版プロトコール (Page 23 line 2)

なお、無増悪生存期間および全生存期間については、年齢、性別、T-stageおよびECOG-performance statusを説明変数としたCOX回帰分析を用いて予後因子の検討を行う。また、治療効果(CR誘導率)についても年齢、性別、T-stageおよびECOG-performance statusを説明変数としたロジスティック回帰分析を行い予後因子の検討を行うこととする。(尚、これに加えて、高齢者や腎機能低下症例に対する膀胱全摘術における引用データを参考資料としてさらなる検討を加える予定です)。

- ② なお、本試験で行われるべき予後因子に関わる検討は、試験治療を受けた方の集団と対照集団との比較可能性が成立しているか否かの検討である。両集団間で比較可能性がないようであれば、仮に試験治療を受けた集団の成績がよくとも、試験治療の有用性を示す根拠にはなり得ない。

回答:全く、ご指摘の通りであります。前回の評価会議にて、下記の理由により膀胱温存療法試験群のシングルアーム臨床試験としてプロトコールを企画再考するように御指導を頂き修正させていただきました。したがって、治療効果、および、生存率の解析に関しては、比較対照群として、便宜上、これまで当教室において“70歳以上、あるいは、sCr 1.5以上の腎機能低下症例で膀胱全摘術を施行した27例を比較対照群として、統計学的解析を行う予定です(75歳以上では殆ど膀胱全摘術を施行することはなく統計学的解析は困難である)。また、これらに加え、高齢者や腎機能低下症例に対する膀胱全摘術における引用データを参考資料としてさらなる検討を行う予定です。

**「前回の評価会議にて、膀胱温存療法試験群のシングルアーム臨床試験としてプロトコールを企画再考するように御指導を頂いた理由」**

浸潤性膀胱癌の標準的治療は膀胱全摘術であり、今回の試験群の比較対照群は、通常では膀胱全摘術症例群となります。しかし、本試験は、“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例”という、元来、浸潤性膀胱癌の標準的治療である膀胱全摘術を施行することが困難な症例、および、膀胱全摘術に比較して当該治療が有用、且つ、安全であると考えられる症例を対象としているため、比較対照群を標準的治療である膀胱全摘術とする2群間比較試験とするのは、臨床研究を進める上で明らかに症例の偏りが生じる恐れがあり、膀胱温存療法試験群のシングルアーム臨床試験として企画再考するように御指導を頂き、今回修正いたしました。したがって、治療効果、および、生存率の解析に関しては、比較対照群として、便宜上、これまで当教室において“70歳以上、あるいは、sCr 1.5以上の腎機能低下症例で膀胱全摘術を施行した27例を比較対照群として、統計学的解析を行う予定です(75歳以上では殆ど膀胱全摘術を施行することはなく統計学的解析は困難である)。また、これらに加え、高齢者や腎機能低下症例に対する膀胱全摘術における引用データを参考資料としてさらなる検討を行う予定です。

### 指摘事項 3

サンプルサイズの設定根拠は、主たる解析方法とされている Logrank 検定(プロトコール P2112.1.1))と対応がとれていないが、研究者として本当にこれでよいと考えているのか、改めて見解を問いたい。

なお、「期待非再発率(5年無増悪生存率)を 73.5%、閾値非再発率(5年無増悪生存率)を 49.1%、 $\alpha$  エラー0.05、 $\beta$  エラー0.1 とすると、二項分布に基づく、試験群の必要適格例数は 71 例となる」はそもそも計算が間違っています。

回答：今回、サンプルサイズの設定根拠に使用されたコントロール群、試験群における対象症例の条件設定は、コントロール群では、癌が膀胱内に限局した臨床病期 T3N0M0 以下の症例を対象としているのに対して、試験群では、できる限り症例数を増やすため stage T4, および、リンパ節転移を含めた症例を対象としており、不適切なデータ比較であると考えられます。

改訂第 5 版プロトコールでは、試験群の対象症例の条件も「癌が膀胱内に限局する尿路上皮癌の場合」の 28 症例に統一して解析を行いました。その結果、5 年無増悪生存率は、試験群では 88.4%、コントロール群では 49.1%となりました。しかし、近年の診断および手術等に使用する医療機器の進歩による治癒率の向上を鑑み、本治療の 5 年無増悪生存率を 83%、膀胱全摘術の 5 年無増悪生存率を最良と考えられる 63%と想定し、有意水準( $\alpha$ )を 0.05、検出力( $1-\beta$ )を 0.9 で、登録期間 3 年、観察期間 5 年として 2 群比較試験を実施したと仮定した場合、nQuery Advisor Ver 6.0(Statistical Solutions Ltd. Ireland)で計算した結果、1 群 88 例必要であることから、脱落を考慮して 100 例としました。これらの解析結果を踏まえて、下記の如く i) 改訂第 5 版プロトコール、および、改訂第 5 版申請書を修正しました。

- i) 改訂第 5 版プロトコール (Page 23 line 9)
- ii) 改訂第 5 版申請書、高度医療申請様式第3号, (page 18, line 1)

#### 【設定根拠】

浸潤性膀胱癌の標準的治療は膀胱全摘術であり、今回の試験群の比較対照群は、通常では膀胱全摘術症例群となる。しかし、本試験は、“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例”という、元来、浸潤性膀胱癌の標準的治療である膀胱全摘術を施行することが困難な症例、および、膀胱全摘術に比較して当該治療が有用、且つ、安全であると考えられる症例を対象としているため、比較対照群を標準的治療である膀胱全摘術とする2群間比較試験とするのは臨床研究を進める上で明らかに症例の偏りが生じる恐れがある。これらの理由から、膀胱温存療法試験群のシングルアーム臨床試験として企画し、下記(1)–(4)の根拠に基づいて(5)の計算式に従い症例数を設定した。

① 本試験の対象症例である“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例の膀胱全摘術術後5年無増悪生存率は諸家らの報告では40–63%といわれており、また、これま

で当教室において“70歳以上、あるいは、sCr 1.5以上の腎機能低下症例で膀胱全摘術を施行した27例では、49.1%であった。

② 一方、当教室における年齢75歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者(癌が膀胱内に限局している症例)28例における当該治療(HD-BOAI-CDDP法)のCR誘導率は85.7%、奏功率(CR+PR)は92.9%、5年無増悪生存率は88.4%であった。

③ 当該治療が膀胱全摘術に比較して、明らかに有用、且つ、安全でまさっていることから、ヘルシンキ宣言の精神から膀胱全摘術との無作為化比較試験の実施は困難であると判断した。

④ 本試験の目的は、当該治療シングルアーム臨床試験において当教室で得られている成績の多施設での再現性を確認し、一般化することとする。

⑤ 症例数については、本治療の5年無増悪生存率を施設間差を考慮して再現が期待できる83%とし、膀胱全摘術術後の5年無増悪生存率を最良の63%と考え、有意水準( $\alpha$ )を両側0.05、検出力( $1-\beta$ )を0.9で、登録期間3年、追跡期間5年として2群比較試験を実施したと仮定した場合、1群88例必要であることから、脱落を考慮して100例とする。

登録期間:3年間(年間登録数は35例と見込む)、追跡期間:5年間、  
総研究期間:8年間(最終登録から5年間)

#### 指摘事項 4

無再発生存期間を算出する際、非CR例をどのように取り扱うのかを明示する必要がある。なお、改訂版プロトコルおよび回答書では無再発生存期間をプライマリエンドポイントにすると書いてあるが、改訂版申請書では無増悪生存期間をプライマリエンドポイントにすると書いてありますがどうされるのでしょうか。また、最後に無再発(あるいは無増悪)であることが確認された日を記録しなければ、エンドポイントの解析が行えないので修正が必要です。

回答:改訂第5版プロトコル、および改訂第5版申請書では、プライマリエンドポイントは無増悪生存期間に統一するように改訂し、非CR例(PR, および、SD症例)も含めるように改訂いたしました。また、解析方法についても追加記載しております。

#### i) 改訂第5版プロトコル

① (page 8, line 1)

#### 2.目的

局所浸潤性膀胱癌に対する、透析併用CDDP動注/放射線併用療法の有用性と、安全性を検討する。

一次評価項目は、無増悪生存期間(PFS)とする。

二次評価項目は、OS、CR導入率、QOL、および、有害事象発現割合とする。

② (page 22, line 24)

## 13.2. 解析方法

治療を行った全症例(FAS: Full Analysis Set)を対象として解析を行う。無増悪生存期間については治療開始日を起算日とし、明らかな病態の増悪が認められた日またはあらゆる原因による死亡が確認された日のうち早いものをイベントとし、無増悪症例については最後に無増悪であることが確認された日をもって打ち切りとして、Kaplan-Meier 法、および、log-rank 検定を用いて解析する。

ii) 改訂第 5 版申請書、高度医療申請様式第3号, (page 17, line 10)

### 7. 有効性及び安全性の評価

#### A) 有効性評価: 治療効果の判定

② 治療効果: 以下の項目に従い、長期にわたる治療効果を検討する。

2) 無増悪生存期間(Progression free survival: PFS) 治療開始日を起算日として、明らかな病態の増悪(RECIST の PD 及び、PD に該当しない場合であっても明らかな臨床的増悪を含む)までの期間、またはあらゆる原因による死亡日までの期間のうち、早いものを PFS とする。治療を行った全症例(FAS: Full Analysis Set)を対象として解析を行い、無増悪症例については最後に無増悪であることが確認された日をもって打ち切りとして、Kaplan-Meier 法、および、log-rank 検定を用いて解析する。

## 指摘事項 5

同意説明文書 P3 には「90%以上の患者様が根治に導かれ、これまで最長 14 年間、根治に誘導された患者様においてはほぼ全例、再発を認めていません」と記されている。一方、改訂版プロトコル P23 にはこれまでに実施された患者データのち、今回の試験対象に近い集団での 5 年無再発生存率が 73.5%であると記されている。もしそうであれば、同意説明文書の説明のしかたは不適切ということにならないか。改訂を要すると考えます。

回答: 同意説明文書 P3 では癌が膀胱内に限局する尿路上皮癌の場合での治療成績についてのべています「癌が膀胱内に限局している尿路上皮癌というタイプの癌(あなたもこのタイプです)では約 9 割の患者様が根治に導かれ、これまで最長 14 年間、根治に誘導された患者様においてはほぼ全例、再発を認めていません。」

改訂版プロトコル P23 に提示されたデータ「今回の試験対象に近い集団での 5 年無再発生存率が 73.5%である」はできる限り症例数を増やすため stage T4, および、リンパ節転移を含めた症例での検討であったため、ご指摘の如く不適切なデータであると考えられます。

改訂第 5 版プロトコルでは、症例の条件を「癌が膀胱内に限局する尿路上皮癌の場合」の治療成績に統一して解析を再度行いました。その結果、85.7% の症例が CR に誘導され、5 年無増悪生存率は、88.4%となり、これらの解析結果を下記の如く同意説明文書に記述しました。

i) 同意説明文書 (page 3, line 27)

我々はこの方法を 14 年前から開始し、これまでに 70 名以上の局所浸潤膀胱癌の患者様に施行し、癌が膀胱内に限局している尿路上皮癌というタイプの癌(あなたもこのタイプです)では約 9 割の患者様が根治に導かれ、これまで最長 14 年間、根治に誘導された患者様においてはほぼ全例、再発を認めていません。また、今回の臨床試験の条件である、75 歳以上の高齢者、および、腎機能低下症例でも、これまでに我々の施設で施行した 28 例の解析では 24 例(85.7%)の患者様が根治に導かれ、最長 12 年間の無再発生存例を含め、治療後、根治に導かれた全例に再発、転移を認めておりません。

ii) 改訂第 5 版プロトコール (page 23, line 9)

13.3. 目標症例数

100 例

【設定根拠】

浸潤性膀胱癌の標準的治療は膀胱全摘術であり、今回の試験群の比較対照群は、通常では膀胱全摘術症例群となる。しかし、本試験は、“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例”という、元来、浸潤性膀胱癌の標準的治療である膀胱全摘術を施行することが困難な症例、および、膀胱全摘術に比較して当該治療が有用、且つ、安全であると考えられる症例を対象としているため、比較対照群を標準的治療である膀胱全摘術とする2群間比較試験とするのは臨床研究を進める上で明らかに症例の偏りが生じる恐れがある。これらの理由から、膀胱温存療法試験群のシングルアーム臨床試験として企画し、下記(1)–(4)の根拠に基づいて(5)の計算式に従い症例数を設定した。

(1) 本試験の対象症例である“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例の膀胱全摘術術後5年無増悪生存率は諸家らの報告では40–63%といわれており、また、これまで当教室において“70歳以上、あるいは、sCr 1.5以上の腎機能低下症例で膀胱全摘術を施行した27例では、49.1%であった。

(2) 一方、当教室における年齢75歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者(癌が膀胱内に限局している症例)28例における当該治療(HD-BOAI-CDDP法)のCR誘導率は85.7%、奏功率(CR+PR)は92.9%、5年無増悪生存率は 88.4%であった。

(3) 当該治療が膀胱全摘術に比較して、明らかに有用、且つ、安全でまさっていることから、ヘルシンキ宣言の精神から膀胱全摘術との無作為化比較試験の実施は困難であると判断した。

(4) 本試験の目的は、当該治療シングルアーム臨床試験において当教室で得られている成績の多施設での再現性を確認し、一般化することとする。

(5) 症例数については、本治療の5年無増悪生存率を施設間差を考慮して再現が期待できる83%とし、膀胱全摘術術後の5年無増悪生存率を最良の63%と考え、有意水準( $\alpha$ )を両側0.05、検出力( $1-\beta$ )を0.9で、登録期間3年、追跡期間5年として2群比較試験を実施したと仮定した場合、1群88例必要であることから、脱落を考慮して100例とする。

登録期間:3年間(年間登録数は35例と見込む)、追跡期間:5年間、

総研究期間: 8 年間(最終登録から 5 年間)

iii) 改訂第 5 版申請書、高度医療申請様式第 3 号, (page 8, line 26)

このような状況から、我々は現在保険適用外である本治療法を将来的に保険収載可能な治療とすることを目的として、高度医療に申請し、75 歳以上の高齢者、および、sCr が 1.5 以上の腎機能低下を認める浸潤性膀胱癌症例を対象として、症例数 100 例を限定して本治療法単独群による多施設共同臨床試験を企画した。実際、これまですでに 75 歳以上の高齢者、および、sCr が 1.5 以上の腎機能低下を認める限局性浸潤性膀胱癌症例(癌が膀胱内に限局する症例) 28 例に本治療を施行し、85.7%の症例に CR を認め、最長 12 年以上の観察期間を経て全例が腫瘍の再発、転移を認めていない(治療完了後の追跡期間、平均 138 週間、範囲 16~660 週、第 1~第 3 四分位[Qu]=57~191)。

iv) 改訂第 5 版申請書、高度医療申請様式第 5 号, (page 27, line 33)

**[効果]** これまで、75 歳以上、あるいは、sCr が 1.5 以上の腎機能低下を認める限局性浸潤性膀胱癌症例 28 例に本治療を施行し、奏成功率は 93%を認めている。特に①腫瘍が T3 以下の限局性尿路上皮癌では 85.7%が CR に到達し、全例が最長 12 年の観察期間を経て腫瘍の再発、転移を認めなかったこと、また、②抗癌剤投与後全身の副作用を殆ど認めず、最高齢 98 歳の症例でも施行可能であったことは、本治療法が全身状態その他の理由で通常であれば根治が望めない患者や、対症療法しか選択肢がないと思われる患者に対しても根治の可能性をもたらす画期的な治療法であることを示唆する所見である。さらには、年齢や腎機能などの制限のない一般症例 62 例における治療成績においても、約 9 割の症例に CR が得られ、標準治療である膀胱全摘術に比較して、全生存率において勝っていることは、これらの所見を裏付けるものである。

#### 指摘事項 6

改訂版プロトコール P8 では、症例登録票の「施設確認番号」を記入するのは各施設の側とされているが、本試験は最大 5 年の追跡を行うことになるが、施設確認番号と患者とのリンクはデータセンター側では管理できないため、各施設で責任を持って管理しなければどの患者が本臨床試験に登録されているかわからなくなるというトラブルが必ず生じる(イニシャル、カルテ番号、生年月日、年齢のわからない患者を、ID 番号なしに特定することは著しく困難である。仮に被験者のカルテに施設管理番号を記録していたとして、いったんどの被験者が臨床試験に登録されている被験者がわからなくなってしまうたら、試験途中で必ず生じるデータセンター側からの問い合わせに回答することが困難となる。多施設臨床試験を数年間にわたって実施する場合、どの患者が被験者であったかが施設側で特定できなくなることは、頻度は高くないものの、必ず起こるといってよいトラブルである)。各施設における施設確認番号の管理責任者と保管方法を明確に定める必要があります。

回答：各施設における施設管理責任者を明確に定め、施設において被験者の特定ができるよう、プロトコルを改訂し、改訂第5版プロトコルに下記の如く明記いたしました。

改訂第5版プロトコル (page 8, line 16)

1. 試験担当医師は、対象症例の適格性を確認し、文書による同意を得た後、「症例登録票」に必要事項を記入し、FAX でデータセンターに送付する。(「症例登録票」には、各施設において症例を識別するための施設確認番号を記入する。また、施設において被験者の特定ができるよう、各施設における施設管理責任者を定める。尚、個人情報保護法の観点から「付録2：試験開始報告書」以降の情報交換には患者イニシャル、カルテ番号、生年月日、身長、年齢などの情報の全てをマスキングし、登録番号のみで管理する。)

### 指摘事項 7

改訂版プロトコル P8、P13 に「登録後は、原則として治療中止基準が発生するまで継続する。」と書いてあるが、全生存期間をエンドポイントに含めるのであれば、この規定は間違いではないか。ちなみに治療中止基準そのものが定められてない。また、p17 に「試験の中止・終了」という項があるが、

- ①患者個人のプロトコル治療の中止(化学療法を途中でやめるなど)
- ②患者個人の追跡・経過観察の中止
- ③本試験全体の中止

とが曖昧にされており問題です。①は頻繁に起こることであるが追跡・経過観察は続けるのが一般的であって、すなわちプロトコル治療が中止となることを(当該患者の)試験中止と呼ぶことは不適切です。

回答：ご指摘のとおり、プロトコル治療中止と試験中止の区別が曖昧な記載になっておりましたので、改訂第5版プロトコル、および、改訂第5版の当該箇所を以下のとおり修正致しました。

### I 「プロトコル治療中止について」

i) 改訂第5版プロトコル

A. 付録、および、参考資料 (page 4, line 11)

付録 9. プロトコル治療中止報告書 (死亡、その他の理由により、  
プロトコル治療中止後 4 週間以内)

B. 3.1. 試験デザインの概要 (page 10, line 21)

(7) プロトコル治療の中止

死亡、その他の理由でプロトコル治療を中止した場合、プロトコル治療中止報告書を提出する。

C. 5.7. プロトコル治療の中止 (page 17, line 21)

(1) プロトコル治療の中止基準

- ① 患者、家族または同意を得た代理人からの同意の撤回、試験の中止の申し入れがあった場合。
- ② 試験担当医師が試験を中止すべきと判断する有害事象が発現した場合。
- ③ 病状の明らかな進行により試験継続が困難と判断された場合。
- ④ 患者の来院が無いなどの理由で試験計画書の継続的な不遵守が生じた場合。
- ⑤ 試験担当医師が患者の安全性を考慮し試験継続を不相当と判断した場合。

(2) プロトコル治療中止の対応

- ① 上記の理由により試験を中止した症例について、その中止年月日、中止理由、処置、転帰についても調査し、調査票(試験中止報告書)に記載する(試験中止後 4 週間以内に提出)。
- ② 試験を中止した症例の以後の治療は、主治医の判断による任意の治療とする。
- ③ 試験期間中に転院等により来院しなくなった症例についても可能な限り調査し、調査票に記録する。
- ④ 試験担当医師が試験を中止すべきだと判断する未知の重篤な副作用が発現した場合、事務局、世話人に直ちに連絡し、適切な処置を行う。

D. 15. データの収集 (page 24, line 23)

付録 9. プロトコル治療中止報告書 (死亡、その他の理由により、プロトコル治療中止後 4 週間以内)

ii) 改訂第 5 版申請書、高度医療申請様式第 3 号

A. 6.9 プロトコル治療の中止 (page 16, line 16)

(1) プロトコル治療の中止基準

- ① 患者からの同意の撤回、試験の中止の申し入れがあった場合。
- ② 試験担当医師が試験を中止すべきと判断する有害事象が発現した場合。
- ③ 病状の明らかな進行により試験継続が困難と判断された場合。
- ④ 患者の来院が無いなどの理由で試験計画書の継続的な不遵守が生じた場合。
- ⑤ 試験担当医師が患者の安全性を考慮し試験継続を不相当と判断した場合。

(2) プロトコル治療中止の対応

- ① 上記の理由により試験を中止した症例について、その中止年月日、中止理由、処置、転帰についても調査し、調査票(試験中止報告書)に記載する(試験中止後 4 週間以内に提出)。
- ② 試験を中止した症例の以後の治療は、主治医の判断による任意の治療とする。
- ③ 試験期間中に転院等により来院しなくなった症例についても可能な限り調査し、調査票に記録する。
- ④ 試験担当医師が試験を中止すべきだと判断する未知の重篤な副作用が発現した場合、事

務局、世話人に直ちに連絡し、適切な処置を行う。

B. 8. モニタリング体制及び実施方法 (page 19, line 13)

9. プロトコール治療中止報告書 (プロトコール治療中止後 4 週間以内)

**II. 「試験の中止について」**

i) 改訂第 5 版プロトコール

(page 26, line 31)

**17.2. 試験の中止**

(1) 試験の中止基準

試験の途中で、重篤な有害事象の発生やプロトコール治療に関する新たな情報などにより、本試験全体を中止せざるをえない理由が生じた場合

(2) 試験中止の対応

試験の途中で、重篤な有害事象の発生やプロトコール治療に関する新たな情報などにより、本試験全体を中止せざるをえない理由が生じた場合、効果・安全性評価委員会に諮り、代表世話人および世話人が決定した後、速やかに中止理由を添えた中止の旨を施設試験実施責任者及び試験実施担当医師に伝える。

ii) 改訂第 5 版申請書、高度医療申請様式第 3 号 (page 19, line 17)

8. モニタリング体制及び実施方法

**【試験の中止について】**

(3) 試験の中止基準

試験の途中で、重篤な有害事象の発生やプロトコール治療に関する新たな情報などにより、本試験全体を中止せざるをえない理由が生じた場合

(4) 試験中止の対応

試験の途中で、重篤な有害事象の発生やプロトコール治療に関する新たな情報などにより、本試験全体を中止せざるをえない理由が生じた場合、効果・安全性評価委員会に諮り、代表世話人および世話人が決定した後、速やかに中止理由を添えた中止の旨を施設試験実施責任者及び試験実施担当医師に伝える。

**指摘事項 8**

①今回、改訂版プロトコールや改訂版申請書に、既存データのサブグループ解析結果が示されているが、各結果を示す際に対象者数を明記するべきと考えます。(たとえば「特に腫瘍が T3 以下」など。

② なお、改訂版申請書で年齢を区切らない場合の T3 以下の観察期間が最長 15 年と記されているが(P7L19)、観察期間の最大値は 636 週になっており、どちらかの数字が間違いなのではないか?)

回答:

① 改訂版プロトコール、および、改訂版申請書に提示した、既存データのサブグループ解析結果は、(できる限り症例数を増やすため) stage T4, および、リンパ節転移を含めた症例 33 例での検討です。

改訂第 5 版プロトコールでは、年齢 75 歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する症例におけるサブグループ解析結果の条件設定を「癌が膀胱内に限局する尿路上皮癌の場合」の 28 例の解析結果を提示するように修正し、また、下記の如く、プロトコール、および、申請書に対象症例の条件「癌が膀胱内に限局する尿路上皮癌の場合」、および、対象者数「28 例」を明記しました。

i) 改訂第 5 版プロトコール (page 23, line 11)

**【設定根拠】**

浸潤性膀胱癌の標準的治療は膀胱全摘術であり、今回の試験群の比較対照群は、通常では膀胱全摘術症例群となる。しかし、本試験は、“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例”という、元来、浸潤性膀胱癌の標準的治療である膀胱全摘術を施行することが困難な症例、および、膀胱全摘術に比較して当該治療が有用、且つ、安全であると考えられる症例を対象としているため、比較対照群を標準的治療である膀胱全摘術とする2群間比較試験とするのは臨床研究を進める上で明らかに症例の偏りが生じる恐れがある。これらの理由から、膀胱温存療法試験群のシングルアーム臨床試験として企画し、下記(1)–(4)の根拠に基づいて(5)の計算式に従い症例数を設定した。

(1) 本試験の対象症例である“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例の膀胱全摘術術後5年無増悪生存率は諸家らの報告では40-63%といわれており、また、これまで当教室において“70歳以上、あるいは、sCr 1.5以上の腎機能低下症例で膀胱全摘術を施行した27例では、49.1%であった。

(2) 一方、当教室における年齢75歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者(癌が膀胱内に限局している症例)28例における当該治療(HD-BOAI-CDDP法)のCR誘導率は85.7%、奏功率(CR+PR)は92.9%、5年無増悪生存率は88.4%であった。

(3) 当該治療が膀胱全摘術に比較して、明らかに有用、且つ、安全でまさっていることから、ヘルシンキ宣言の精神から膀胱全摘術との無作為化比較試験の実施は困難であると判断した。

(4) 本試験の目的は、当該治療シングルアーム臨床試験において当教室で得られている成績の多施設での再現性を確認し、一般化することとする。

(5) 症例数については、本治療の5年無増悪生存率を施設間差を考慮して再現が期待できる83%とし、膀胱全摘術術後の5年無増悪生存率を最良の63%と考え、有意水準( $\alpha$ )を両側0.05、検出力( $1-\beta$ )を0.9で、登録期間3年、追跡期間5年として2群比較試験を実施したと仮定した場合、1群88例必要であることから、脱落を考慮して100例とする。

ii) 改訂第 5 版申請書 (page 8, line 26)

このような状況から、我々は現在保険適用外である本治療法を将来的に保険収載可能な治療とすることを目的として、高度医療に申請し、75歳以上の高齢者、および、sCrが1.5以上の腎機能低下を認める浸潤性膀胱癌症例を対象として、症例数100例を限定して本治療法単独群による多施設共同臨床試験を企画した。実際、これまですでに75歳以上の高齢者、および、sCrが1.5以上の腎機能低下を認める限局性浸潤性膀胱癌症例(癌が膀胱内に限局する症例)28例に本治療を施行し、85.7%の症例にCRを認め、最長12年の無再発生存症例を含め、CRを達成をした全例が腫瘍の再発、転移を認めていない(治療完了後の追跡期間、平均138週間、範囲16~660週、第1~第3四分位[Qu]=57~191)。

② ご指摘の如く、追跡期間（平均、範囲、第1~第3四分位[Qu]）のデータがアップデートされておらず、不適当なデータ提示となっております。プロトコル、および、申請書における全てのデータをアップデートし、適切なデータ提示に改訂しました。

i) 改訂第5版プロトコル（page 5, line 33）

これまで、我々は本治療法を用いて、62例の浸潤性膀胱癌症例を治療し、腫瘍がT3以下の限局性尿路上皮癌では約9割の症例がCRに誘導され、CRに誘導された症例の全例が(最長14年の観察期間を経て)腫瘍の再発、転移を認めていない(治療完了後の追跡期間、平均163週間、範囲32-736週、第1~第3四分位[Qu]=66-143週)。

ii) 改訂第5版申請書（page 7, line 15）

これまでの当該治療を用いて治療した62例の浸潤性膀胱癌症例では、腫瘍がT3以下の限局性尿路上皮癌では約9割の症例をCRに誘導し、また、CRに誘導された症例の全例が(最長14年の観察期間を経て)腫瘍の再発、転移を認めず生存でしている(治療完了後の追跡期間、平均163週間、範囲32-736週、第1~第3四分位[Qu]=66-143週)。

修正点は以上です。先生方におかれましては、日々、極めてお忙しいことと拝察申し上げますが、何卒、宜しく御指導、御鞭撻の程お願い申し上げます。

大阪医科大学  
泌尿器科  
東 治人 拝

高度医療申請019「高齢者、および、腎機能低下を認める浸潤性膀胱癌症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」に関わる指摘事項への回答書

平成 22 年 4 月 9 日

厚生労働省  
医政局 研究開発振興課

高度医療評価会議座長  
猿田 享男 先生御侍史

この度は、「高齢者、および、腎機能低下を認める浸潤性膀胱癌症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」における高度医療申請につき、多大な御指導、御鞭撻を賜りまことにありがとうございました。以下に、去る 2 月 22 日、および、3 月 31 日 に頂いた御指内容に対する回答、および、修正事項を御呈示申し上げます。

尚、下記に上げる改訂版書類 ①-④ においては、今回の修正点を青色で、前回までの修正点を赤色で記載してあります。

- ① 改訂第 5 版 高度医療申請書類
- ② 改訂第 5 版 臨床試験－実施要綱 ←③のファイルと同一なので省略しております。
- ③ 改訂第 5 版 臨床試験－実施要綱 (付録、参考資料を含めたPDFversion)
- ④ 改訂第 5 版 患者さんへの説明文

お忙しいところ、お手数をおかけしてまことに恐縮ですが、何卒宜しく願い申し上げます。

回答日時： 平成 22 年 4 月 9 日

回答者：

所属： 大阪医科大学・泌尿器科

氏名： 東 治人

## A.、3/31 メールにて御指摘を頂いた、指摘事項について

### 指摘事項

今回の回答内容は、基本的に、提出されている参考文献を元にされていると考える (Azuma H, et al. Am J Clin Oncol 2009)。指摘事項1への回答に記載されている解析の表は、当該文献のデータと同一なので元の生データの内容がわかるが、指摘事項2, 3の、「70歳以上あるいはsCr 1.5以上の腎機能低下症例で膀胱全摘した27例」の対照群と、「年齢75歳以上の高齢者、および、癌が膀胱内に限局する尿路上皮癌の28例」についてはおそらく、当該文献の症例から切り出したサブグループと思われるが、生データがわからず、回答内容が適切かどうか判断できない。この2グループについて、文献のtable 1およびtable 4にあるような形に整理して再提出頂きたい。

回答:

(1) 御指摘まことにありがとうございます。上記御指摘に従い、これまで当科で施行した

- ① 70歳以上の膀胱全摘症例 27例
- ② 75歳以上のBOAI-CDDP 施行症例 28例

における、患者背景、治療効果、転帰、および、生存率を提示する図表を作成し、下記のごとく添付資料として提示しました。

① 本回答書には付録資料、表1、表2、図1として提示しました。

表 1: 患者背景

表 2: 治療効果、および、転帰

図 1: 生存率

② 高度医療申請書、および、臨床試験実施要綱には、参考資料 (参考資料 2-1, 2-1, 2-3)として提示しました。

資料2-1: 患者背景

資料2-2: 治療効果、および、転帰

資料2-3: 生存率

(2) また、上記の事項を踏まえて、本回答書(指摘事項2、3、および、8)、高度医療申請書 (page 8 - 13, および、page 21)、および、臨床試験実施要綱(page 21 - 23) を修正、改訂しました。

## B. 2月22日にメールにて御指摘頂いた指摘事項に、今回の修正を加味した回答書

### 指摘事項 1

(1)現時点で集積している患者のデータに基づき、無再発生存期間に関して、治療群を説明変数とした Cox 回帰、および、治療群に加え予後因子の候補を説明変数とした Cox 回帰を行い、治療成績に影響を与える要因を確認すること、また、全生存期間に関しても同様の解析によって治療成績に影響を与える要因を確認すること、をあらかじめ行っておくべきである。

### I. 回答:

- ① 前回の改訂第 4 版での指摘事項 6 「無増悪生存期間」と「無再発生存期間」(どちらも FPS)が混在しています」に対する御回答:「無再発生存期間に統一しました」を撤回し、無増悪生存期間(PFS:Progression Free Survival)に統一するよう、変更いたしました。
- ② これまでに OMC-regimen を施行された 62 例のデータに基づいて、無増悪生存期間に関して、治療群を説明変数とした Cox 回帰、および、治療群に加え予後因子の候補を説明変数とした Cox 回帰を行い、CR 誘導率を含めた治療成績、および、全生存期間に影響を与える要因をあらかじめ確認し、下記表 1, 2 のごとく結果が得られました。これらの結果を、申請書、および、プロトコールに提示するとともに、これらの結果から、適応症例を、腫瘍の組織型が尿路上皮癌で、膀胱内に限局する腫瘍に限定するよう、(T4, リンパ節転移、および、尿路上皮癌以外の腫瘍組織である症例は、適応外とする)プロトコールを吟味いたしました。

表1 ロジスティック回帰分析による CR 誘導に影響を与える因子

	Category	Univariate		Multivariate	
		Odds Ratio	P-value	Odds Ratio	P-value
<b>T-stage</b>	T4 vs. T2-3	111.8	<0.0001	77.28	0.0031
<b>N-stage</b>	N(+) vs. N(-)	43.00	0.0008	45.65	0.0105
<b>Pathology</b>	Non-UC vs. UC	27.03	0.0032	41.67	0.0352
<b>P. S.</b>	0 or 1 vs. 2	1.731	0.4027	1.917	0.6489
<b>Sex</b>	Male vs. female	1.192	0.7692	1.761	0.6332
<b>Age</b>	Cont. Variable	1.053	0.1141	1.121	0.1847
<b>Amount of CDDP</b>	Cont. Variable	1.005	0.1570	1.010	0.3957

Cont. Variable indicates continuous variable.

表2 Cox 回帰分析による無増悪生存率、全生存率に影響を与える因子 (Univariate)

	Category	PFS		OS	
		Hazard Ratio	P-value	Hazard Ratio	P-value
T-stage	T4 vs. T2-3	11.63	<0.0001	19.23	0.0002
N-stage	N(+) vs. N(-)	10.20	<0.0001	12.50	0.0002
Pathology	Non-UC vs. UC	6.185	0.0008	4.852	0.0092
P. S.	0 or 1 vs. 2	2.123	0.1773	1.178	0.8099
Sex	Male vs. female	1.550	0.5016	1.203	0.7856
Age	Cont. Variable	1.038	0.2000	1.056	0.1728
Amount of CDDP	Cont. Variable	1.005	0.1367	1.006	0.1004

## II. プロトコール、および、申請書における修正点

### i) 改訂第5版プロトコール (Page 5 line 33)

#### 1. 背景

これまで、我々は本治療法を用いて、62例の浸潤性膀胱癌症例を治療し、腫瘍がT3以下の限局性尿路上皮癌では約9割の症例がCRに誘導され、CRに誘導された症例の全例が(最長14年の観察期間を経て)腫瘍の再発、転移を認めていない(治療完了後の追跡期間、平均163週間、範囲32-736週、第1～第3四分位[Qu]=66-143週)。

また、CR誘導率、および、無増悪生存率、全生存率に影響を与える因子をCox回帰分析を用いて検討した結果、下記表の如く、T4、リンパ節転移、および、尿路上皮癌以外の腫瘍組織であることが有意なリスクファクターである結果を得た(本試験における適応症例を、腫瘍の組織型が尿路上皮癌で、膀胱内に限局する腫瘍に限定した)。

### ii) 改訂第5版申請書、高度医療申請様式第3号, (page 7, line 15)

#### 3. 期待される適応症、効能及び効果

これまでの当該治療を用いて治療した62例の浸潤性膀胱癌症例では、腫瘍がT3以下の限局性尿路上皮癌では約9割の症例をCRに誘導し、また、CRに誘導された症例の全例が(最長14年の観察期間を経て)腫瘍の再発、転移を認めず生存でしている(治療完了後の追跡期間、平均163週間、範囲32-736週、第1～第3四分位[Qu]=66-143週)。

また、CR誘導率、および、無増悪生存率、全生存率に影響を与える因子をCox回帰分析を用いて検討した結果、下記表(1, 2)の如く、T4、リンパ節転移、および、尿路上皮癌以外の腫瘍組織であることが有意なリスクファクターである結果を得た(本試験における適応症例を、腫瘍の組織型が尿路上皮癌で、膀胱内に限局する腫瘍に限定した)。

## 指摘事項 2

- ① 今回実施する試験成績を解析する際に、**指摘事項 1** で特定された要因で調整した解析結果を併せて提示する旨を事前にプロトコールに定めること。

### I. 回答:

今回実施する試験成績を解析する際に、**指摘事項 1** で特定された要因で調整した解析結果を併せて提示するよう、プロトコールを修正、改訂しました。

### II. プロトコールにおける修正点

改訂第 5 版プロトコール (Page 23 line 2)

なお、無増悪生存期間および全生存期間については、年齢、性別、T-stage および ECOG-performance status を説明変数とした COX 回帰分析を用いて予後因子の検討を行う。また、治療効果 (CR 誘導率) についても年齢、性別、T-stage および ECOG-performance status を説明変数としたロジスティック回帰分析を行い予後因子の検討を行うこととする。(尚、これに加えて、高齢者や腎機能低下症例に対する膀胱全摘術における引用データを参考資料としてさらなる検討を加える予定です)。

- ② なお、本試験で行われるべき予後因子に関わる検討は、試験治療を受けた方の集団と対照集団との比較可能性が成立しているか否かの検討である。両集団間で比較可能性がないようであれば、仮に試験治療を受けた集団の成績がよくとも、試験治療の有用性を示す根拠にはなり得ない。

### I. 回答:

全く、ご指摘の通りであります。前回の評価会議にて、下記の理由により膀胱温存療法試験群のシングルアーム臨床試験としてプロトコールを企画再考するように御指導を頂き修正させていただきました。したがって、治療効果、および、生存率の解析に関しては、比較対照群として、便宜上、これまで当教室において“70 歳以上、あるいは、sCr 1.5 以上の腎機能低下症例で膀胱全摘術を施行した 27 例を比較対照群として、統計学的解析を行う予定です (75 歳以上では殆ど膀胱全摘術を施行することはなく統計学的解析は困難である)。また、これらに加え、高齢者や腎機能低下症例に対する膀胱全摘術における引用データを参考資料としてさらなる検討を行う予定です。

### II. 「前回の評価会議にて、膀胱温存療法試験群のシングルアーム臨床試験としてプロトコール

## ルを企画再考するように御指導を頂いた理由」

浸潤性膀胱癌の標準的治療は膀胱全摘術であり、今回の試験群の比較対照群は、通常では膀胱全摘術症例群となります。しかし、本試験は、“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例”という、元来、浸潤性膀胱癌の標準的治療である膀胱全摘術を施行することが困難な症例、および、膀胱全摘術に比較して当該治療が有用、且つ、安全であると考えられる症例を対象としているため、比較対照群を標準的治療である膀胱全摘術とする2群間比較試験とするのは、臨床研究を進める上で明らかに症例の偏りが生じる恐れがあり、膀胱温存療法試験群のシングルアーム臨床試験として企画再考するように御指導を頂き、今回修正いたしました。したがって、治療効果、および、生存率の解析に関しては、比較対照群として、便宜上、これまで当教室において“70歳以上、あるいは、sCr 1.5以上の腎機能低下症例で膀胱全摘術を施行した27例を比較対照群として、統計学的解析を行う予定です。尚、これまでに当科で施行した、①70歳以上の膀胱全摘症例 27例、②75歳以上のBOAI-CDDP 施行症例 28例における解析データ（患者背景、治療効果、転帰、および、生存率）を下記のごとく付録資料にまとめましたのでご参照いただければ幸甚です。また、これらに加え、高齢者や腎機能低下症例に対する膀胱全摘術における引用データを参考資料としてさらなる検討を行う予定です。

### III. 付録資料:

上記、これまでに当科で施行した、

① 70歳以上の膀胱全摘症例 27例

② 75歳以上のBOAI-CDDP 施行症例 28例

における、患者背景、治療効果、転帰、および、生存率 を下記のごとく付録資料にまとめました。

付録資料 表1: 患者背景

付録資料 表2: 治療効果、転帰

付録資料 図1: 生存率

### 指摘事項 3

サンプルサイズの設定根拠は、主たる解析方法とされている Logrank 検定(プロトコール P2112.1.1))と対応がとれていないが、研究者として本当にこれでよいと考えているのか、改めて見解を問いたい。

なお、「期待非再発率(5年無増悪生存率)を 73.5%、閾値非再発率(5年無増悪生存率)を 49.1%、 $\alpha$  エラー0.05、 $\beta$  エラー0.1 とすると、二項分布に基づく、試験群の必要適格例数は 71 例となる」はそもそも計算が間違っています。

#### I. 回答:

今回、サンプルサイズの設定根拠に使用されたコントロール群、試験群における対象症例の条件設定は、コントロール群では、癌が膀胱内に限局した臨床病期 T3N0M0 以下の症例を対象としているのに対して、試験群では、できる限り症例数を増やすため stage T4, および、リンパ節転移を含めた症例を対象としており、不適切なデータ比較であると考えられます。

改訂第 5 版プロトコールでは、試験群の対象症例の条件も「癌が膀胱内に限局する尿路上皮癌の場合」の 28 症例に統一して解析を行いました。その結果、5 年無増悪生存率は、試験群では 92.1%、コントロール群では 51.6%となりました (付録資料 表 1, 2、および、図 1)。しかし、近年の診断および手術等に使用する医療機器の進歩による治癒率の向上を鑑み、本治療の 5 年無増悪生存率を 83%、膀胱全摘術の 5 年無増悪生存率を最良と考えられる 63%と想定し、有意水準( $\alpha$ )を 0.05、検出力( $1-\beta$ )を 0.9 で、登録期間 3 年、観察期間 5 年として 2 群比較試験を実施したと仮定した場合、nQuery Advisor Ver 6.0(Statistical Solutions Ltd. Ireland)で計算した結果、1 群 88 例必要であることから、脱落を考慮して 100 例としました。

#### II. プロトコール、および、申請書における修正点

上記の解析結果を踏まえて、下記の如く i) 改訂第 5 版プロトコール、および、改訂第 5 版申請書を修正しました。

i) 改訂第 5 版プロトコール (Page 23 line 8)

ii) 改訂第 5 版申請書、高度医療申請様式第 3 号, (page 21, line 1)

#### 【設定根拠】

浸潤性膀胱癌の標準的治療は膀胱全摘術であり、今回の試験群の比較対照群は、通常では膀胱全摘術症例群となる。しかし、本試験は、“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例”という、元来、浸潤性膀胱癌の標準的治療である膀胱全摘術を施行することが

困難な症例、および、膀胱全摘術に比較して当該治療が有用、且つ、安全であると考えられる症例を対象としているため、比較対照群を標準的治療である膀胱全摘術とする2群間比較試験とするのは臨床研究を進める上で明らかに症例の偏りが生じる恐れがある。これらの理由から、膀胱温存療法試験群のシングルアーム臨床試験として企画し、下記(1)–(4)の根拠に基づいて(5)の計算式に従い症例数を設定した。

① 本試験の対象症例である“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例の膀胱全摘術術後5年無増悪生存率は諸家らの報告では40–63%といわれており、また、これまで当教室において“70歳以上、あるいは、sCr 1.5以上の腎機能低下症例で膀胱全摘術を施行した27例では、51.6%であった（参考資料 2 参照）。

② 一方、当教室における年齢75歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者（癌が膀胱内に限局している症例）28例における当該治療（HD-BOAI-CDDP法）のCR誘導率は85.7%、奏功率（CR+PR）は92.9%、5年無増悪生存率は 92.1%であった（参考資料 2 参照）。

③ 当該治療が膀胱全摘術に比較して、明らかに有用、且つ、安全でまさっていることから、ヘルシンキ宣言の精神から膀胱全摘術との無作為化比較試験の実施は困難であると判断した。

④ 本試験の目的は、当該治療シングルアーム臨床試験において当教室で得られている成績の多施設での再現性を確認し、一般化することとする。

⑤ 症例数については、本治療の5年無増悪生存率を施設間差を考慮して再現が期待できる83%とし、膀胱全摘術術後の5年無増悪生存率を最良の63%と考え、有意水準（ $\alpha$ ）を両側0.05、検出力（ $1-\beta$ ）を0.9で、登録期間3年、追跡期間5年として2群比較試験を実施したと仮定した場合、1群88例必要であることから、脱落を考慮して100例とする。

登録期間：3年間（年間登録数は35例と見込む）、追跡期間：5年間、

総研究期間：8年間（最終登録から5年間）

#### 指摘事項 4

無再発生存期間を算出する際、非 CR 例をどのように取り扱うのかを明示する必要がある。なお、改訂版プロトコルおよび回答書では無再発生存期間をプライマリエンドポイントにすると書いてあるが、改訂版申請書では無増悪生存期間をプライマリエンドポイントにすると書いてありますがどうされるのでしょうか。また、最後に無再発(あるいは無増悪)であることが確認された日を記録しなければ、エンドポイントの解析が行えないので修正が必要です。

#### I. 回答:

改訂第 5 版プロトコル、および改訂第 5 版申請書では、プライマリエンドポイントを無増悪生存期間に統一するように改訂し、非 CR 例(PR, および、SD 症例)も含めるように改訂いたしました。また、解析方法についても追加記載しております。

#### II. プロトコル、および、申請書における修正点

##### i) 改訂第 5 版プロトコル

① (page 8, line 1)

##### 2.目的

局所浸潤性膀胱癌に対する、透析併用 CDDP 動注/放射線併用療法の有用性と、安全性を検討する。

一次評価項目は、無増悪生存期間(PFS)とする。

二次評価項目は、OS、CR 導入率、QOL、および、有害事象発現割合 とする。

② (page 22, line 24)

##### 13.2. 解析方法

治療を行った全症例(FAS: Full Analysis Set)を対象として解析を行う。無増悪生存期間については治療開始日を起算日とし、明らかな病態の増悪が認められた日またはあらゆる原因による死亡が確認された日のうち早いものをイベントとし、無増悪症例については最後に無増悪であることが確認された日をもって打ち切りとして、Kaplan-Meier 法、および、log-rank 検定を用いて解析する。

ii) 改訂第 5 版申請書、高度医療申請様式第3号, (page 20, line 10)

##### 7. 有効性及び安全性の評価

A) 有効性評価: 治療効果の判定

- ② 治療効果：以下の項目に従い、長期にわたる治療効果を検討する。
- 2) 無増悪生存期間(Progression free survival:PFS)治療開始日を起算日として、明らかな病態の増悪(RECIST の PD 及び、PD に該当しない場合であっても明らかな臨床的増悪を含む)までの期間、またはあらゆる原因による死亡日までの期間のうち、早いものを PFS とする。治療を行った全症例(FAS: Full Analysis Set)を対象として解析を行い、無増悪症例については最後に無増悪であることが確認された日をもって打ち切りとして、Kaplan-Meier 法、および、log-rank 検定を用いて解析する。

## 指摘事項 5

同意説明文書 P3 には「90%以上の患者様が根治に導かれ、これまで最長 14 年間、根治に誘導された患者様においてはほぼ全例、再発を認めていません」と記されている。一方、改訂版プロトコール P23 にはこれまでに実施された患者データのち、今回の試験対象に近い集団での 5 年無再発生存率が 73.5%であると記されている。もしそうであれば、同意説明文書の説明のしかたは不適切ということにならないか。改訂を要すると考えます。

### I. 回答:

同意説明文書 P3 では癌が膀胱内に限局する尿路上皮癌の場合での治療成績についてのべています「癌が膀胱内に限局している尿路上皮癌というタイプの癌(あなたもこのタイプです)では約 9 割の患者様が根治に導かれ、これまで最長 14 年間、根治に誘導された患者様においてはほぼ全例、再発を認めていません。」

改訂版プロトコール P23 に提示されたデータ「今回の試験対象に近い集団での 5 年無再発生存率が 73.5%である」はできる限り症例数を増やすため stage T4, および、リンパ節転移を含めた症例での検討であったため、ご指摘の如く不適切なデータであると考えられます。

改訂第 5 版プロトコールでは、症例の条件を「癌が膀胱内に限局する尿路上皮癌の場合」の治療成績に統一して解析を再度行いました。その結果、85.7% の症例が CR に誘導され、5 年無増悪生存率は、92.1%となり、これらの解析結果を下記の如く同意説明文書に記述しました(付録資料 表 1、2、および、図 1 参照)。

### II. 同意説明文書、プロトコール、および、申請書における修正点

#### i) 同意説明文書 (page 3, line 27)

我々はこの方法を 14 年前から開始し、これまでに 70 名以上の局所浸潤膀胱癌の患者様に施行し、癌が膀胱内に限局している尿路上皮癌というタイプの癌(あなたもこのタイプです)では約 9 割の患者様が根治に導かれ、これまで最長 14 年間、根治に誘導された患者様においてはほぼ全例、再発を認めていません。また、今回の臨床試験の条件である、75 歳以上の高齢者、および、腎機能低下症例でも、これまでに我々の施設で施行した 28 例の解析では 24 例(85.7%)の患者様が根治に導かれ、最長 12 年間の無再発生存例を含め、治療後、根治に導かれた全例に再発、転移を認めておりません。

#### ii) 改訂第 5 版プロトコール (page 23, line 6)

##### 13.3. 目標症例数

100 例

## 【設定根拠】

浸潤性膀胱癌の標準的治療は膀胱全摘術であり、今回の試験群の比較対照群は、通常では膀胱全摘術症例群となる。しかし、本試験は、“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例”という、元来、浸潤性膀胱癌の標準的治療である膀胱全摘術を施行することが困難な症例、および、膀胱全摘術に比較して当該治療が有用、且つ、安全であると考えられる症例を対象としているため、比較対照群を標準的治療である膀胱全摘術とする2群間比較試験とするのは臨床研究を進める上で明らかに症例の偏りが生じる恐れがある。これらの理由から、膀胱温存療法試験群のシングルアーム臨床試験として企画し、下記(1)–(4)の根拠に基づいて(5)の計算式に従い症例数を設定した。

(1) 本試験の対象症例である“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例の膀胱全摘術術後5年無増悪生存率は諸家らの報告では40–63%といわれており、また、これまで当教室において“70歳以上、あるいは、sCr 1.5以上の腎機能低下症例で膀胱全摘術を施行した27例では、51.6%であった(参考資料 2)。

(2) 一方、当教室における年齢75歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者(癌が膀胱内に限局している症例)28例における当該治療(HD-BOAI-シスプラチン法)のCR誘導率は85.7%、奏功率(CR+PR)は92.9%、5年無増悪生存率は92.1%であった(参考資料 2)。

(3) 当該治療が膀胱全摘術に比較して、明らかに有用、且つ、安全でまさっていることから、ヘルシンキ宣言の精神から膀胱全摘術との無作為化比較試験の実施は困難であると判断した。

(4) 本試験の目的は、当該治療シングルアーム臨床試験において当教室で得られている成績の多施設での再現性を確認し、一般化することとする。

(5) 症例数については、本治療の5年無増悪生存率を施設間差を考慮して再現が期待できる83%とし、膀胱全摘術術後の5年無増悪生存率を最良の63%と考え、有意水準( $\alpha$ )を両側0.05、検出力( $1-\beta$ )を0.9で、登録期間3年、追跡期間5年として2群比較試験を実施したと仮定した場合、1群88例必要であることから、脱落を考慮して100例とする。

登録期間:3年間(年間登録数は35例と見込む)、追跡期間:5年間、

総研究期間:8年間(最終登録から5年間)

iii) 改訂第5版申請書、高度医療申請様式第3号、(page 8, line 26)

このような状況から、我々は現在保険適用外である本治療法を将来的に保険収載可能な治療とすることを目的として、高度医療に申請し、75歳以上の高齢者、および、sCrが1.5以上の腎機能低下を認める浸潤性膀胱癌症例を対象として、症例数100例を限定して本治療法単独群による多施設共同臨床試験を企画した。実際、これまですでに75歳以上の高齢者、および、

sCr が 1.5 以上の腎機能低下を認める限局性浸潤性膀胱癌症例(癌が膀胱内に限局する症例) 28 例に本治療を施行し、85.7%の症例にCRを認め、最長 12 年以上の観察期間を経て全例が腫瘍の再発、転移を認めていない(治療完了後の追跡期間、平均 153 週間、範囲 43~666 週、第 1~第 3 四分位[Qu]=67~199、参考資料 2 参照)。

iv) 改訂第 5 版申請書、高度医療申請様式第 5 号, (page 30, line 33)

[効果] これまで、75 歳以上、あるいは、sCr が 1.5 以上の腎機能低下を認める限局性浸潤性膀胱癌症例 28 例に本治療を施行し、奏功率は 93%を認めている。特に①腫瘍が T3 以下の限局性尿路上皮癌では 85.7%が CR に到達し、全例が最長 12 年の観察期間を経て腫瘍の再発、転移を認めなかったこと、また、②抗癌剤投与後全身の副作用を殆ど認めず、最高齢 98 歳の症例でも施行可能であったことは、本治療法が全身状態その他の理由で通常であれば根治が望めない患者や、対症療法しか選択肢がないと思われる患者に対しても根治の可能性をもたらす画期的な治療法であることを示唆する所見である。さらには、年齢や腎機能などの制限のない一般症例 62 例における治療成績においても、約 9 割の症例に CR が得られ、標準治療である膀胱全摘術に比較して、全生存率において勝っていることは、これらの所見を裏付けるものである。

## 指摘事項 6

改訂版プロトコール P8 では、症例登録票の「施設確認番号」を記入するのは各施設の側とされているが、本試験は最大 5 年の追跡を行うことになるが、施設確認番号と患者とのリンクはデータセンター側では管理できないため、各施設で責任を持って管理しなければどの患者が本臨床試験に登録されているかわからなくなるというトラブルが必ず生じる(イニシャル、カルテ番号、生年月日、年齢のわからない患者を、ID 番号なしに特定することは著しく困難である。仮に被験者のカルテに施設管理番号を記録していたとして、いったんどの被験者が臨床試験に登録されている被験者がわからなくなってしまうたら、試験途中で必ず生じるデータセンター側からの問い合わせに回答することが困難となる。多施設臨床試験を数年間にわたって実施する場合、どの患者が被験者であったかが施設側で特定できなくなることは、頻度は高くないものの、必ず起こるといってよいトラブルである)。各施設における施設確認番号の管理責任者と保管方法を明確に定める必要があります。

### I. 回答:

各施設における施設管理責任者を明確に定め、施設において被験者の特定ができるよう、プロトコールを改訂し、改訂第 5 版プロトコールに下記の如く明記いたしました。

### II. プロトコール、および、申請書における修正点

改訂第 5 版プロトコール (page 8, line 16)

1. 試験担当医師は、対象症例の適格性を確認し、文書による同意を得た後、「症例登録票」に必要事項を記入し、FAX でデータセンターに送付する。(「症例登録票」には、各施設において症例を識別するための施設確認番号を記入する。また、施設において被験者の特定ができるよう、各施設における施設管理責任者を定める。尚、個人情報保護法の観点から「付録2: 試験開始報告書」以降の情報交換には患者イニシャル、カルテ番号、生年月日、身長、年齢などの情報の全てをマスキングし、登録番号のみで管理する。)

## 指摘事項 7

改訂版プロトコール P8、P13 に「登録後は、原則として治療中止基準が発生するまで継続する。」と書いてあるが、全生存期間をエンドポイントに含めるのであれば、この規定は間違いではないか。ちなみに治療中止基準そのものが定められてない。また、p17 に「試験の中止・終了」という項があるが、

- ①患者個人のプロトコール治療の中止(化学療法を途中でやめるなど)
- ②患者個人の追跡・経過観察の中止
- ③本試験全体の中止

とが曖昧にされており問題です。①は頻繁に起こることであるが追跡・経過観察は続けるのが一般的であって、すなわちプロトコール治療が中止となることを(当該患者の)試験中止と呼ぶことは不適切です。

### I. 回答:

ご指摘のとおり、プロトコール治療中止と試験中止の区別が曖昧な記載になっておりましたので、改訂第 5 版プロトコール、および、改訂第 5 版の当該箇所を以下のとおり修正致しました。

## II. プロトコール、および、申請書における修正点

### I 「プロトコール治療中止について」

#### i) 改訂第 5 版プロトコール

##### A. 付録、および、参考資料 (page 4, line 11)

付録 9. プロトコール治療中止報告書 (死亡、その他の理由により、  
プロトコール治療中止後 4 週間以内)

##### B. 3.1. 試験デザインの概要 (page 10, line 21)

###### (7) プロトコール治療の中止

死亡、その他の理由でプロトコール治療を中止した場合、プロトコール治療中止報告書を提出する。

##### C. 5.7. プロトコール治療の中止 (page 17, line 21)

###### (1) プロトコール治療の中止基準

- ① 患者、家族または同意を得た代理人からの同意の撤回、試験の中止の申し入れがあった場合。
- ② 試験担当医師が試験を中止すべきと判断する有害事象が発現した場合。

- ③ 病状の明らかな進行により試験継続が困難と判断された場合。
- ④ 患者の来院が無いなどの理由で試験計画書の継続的な不遵守が生じた場合。
- ⑤ 試験担当医師が患者の安全性を考慮し試験継続を不相当と判断した場合。

(2) プロトコル治療中止の対応

- ① 上記の理由により試験を中止した症例について、その中止年月日、中止理由、処  
置、転  
帰についても調査し、調査票(試験中止報告書)に記載する(試験中止後 4 週間以内に提  
出)。
- ② 試験を中止した症例の以後の治療は、主治医の判断による任意の治療とする。
- ③ 試験期間中に転院等により来院しなくなった症例についても可能な限り調査し、調査票に  
記録する。
- ④ 試験担当医師が試験を中止すべきだと判断する未知の重篤な副作用が発現した場合、  
事務局、世話人に直ちに連絡し、適切な処置を行う。

D. 15. データの収集 (page 24, line 23)

付録 9. プロトコル治療中止報告書 (死亡、その他の理由により、  
プロトコル治療中止後 4 週間以内)

ii) 改訂第 5 版申請書、高度医療申請様式第 3 号

A. 6.9 プロトコル治療の中止 (page 19, line 16)

(1) プロトコル治療の中止基準

- ① 患者からの同意の撤回、試験の中止の申し入れがあった場合。
- ② 試験担当医師が試験を中止すべきと判断する有害事象が発現した場合。
- ③ 病状の明らかな進行により試験継続が困難と判断された場合。
- ④ 患者の来院が無いなどの理由で試験計画書の継続的な不遵守が生じた場合。
- ⑤ 試験担当医師が患者の安全性を考慮し試験継続を不相当と判断した場合。

(2) プロトコル治療中止の対応

- ① 上記の理由により試験を中止した症例について、その中止年月日、中止理由、処置、転  
帰についても調査し、調査票(試験中止報告書)に記載する(試験中止後 4 週間以内に提  
出)。
- ② 試験を中止した症例の以後の治療は、主治医の判断による任意の治療とする。
- ③ 試験期間中に転院等により来院しなくなった症例についても可能な限り調査し、調査票に記

録する。

- ④ 試験担当医師が試験を中止すべきだと判断する未知の重篤な副作用が発現した場合、事務局、世話人に直ちに連絡し、適切な処置を行う。

## B. 8. モニタリング体制及び実施方法 (page 22, line 13)

### 9. プロトコール治療中止報告書 (プロトコール治療中止後 4 週間以内)

## II. 「試験の中止について」

### i) 改訂第 5 版プロトコール

(page 26, line 31)

#### 17.2. 試験の中止

##### (1) 試験の中止基準

試験の途中で、重篤な有害事象の発生やプロトコール治療に関する新たな情報などにより、本試験全体を中止せざるをえない理由が生じた場合

##### (2) 試験中止の対応

試験の途中で、重篤な有害事象の発生やプロトコール治療に関する新たな情報などにより、本試験全体を中止せざるをえない理由が生じた場合、効果・安全性評価委員会に諮り、代表世話人および世話人が決定した後、速やかに中止理由を添えた中止の旨を施設試験実施責任者及び試験実施担当医師に伝える。

### ii) 改訂第 5 版申請書、高度医療申請様式第3号 (page 22, line 17)

## 8. モニタリング体制及び実施方法

### 【試験の中止について】

##### (3) 試験の中止基準

試験の途中で、重篤な有害事象の発生やプロトコール治療に関する新たな情報などにより、本試験全体を中止せざるをえない理由が生じた場合

##### (4) 試験中止の対応

試験の途中で、重篤な有害事象の発生やプロトコール治療に関する新たな情報などにより、本試験全体を中止せざるをえない理由が生じた場合、効果・安全性評価委員会に諮り、代表世話人および世話人が決定した後、速やかに中止理由を添えた中止の旨を施設試験実施責任者及び試験実施担当医師に伝える。

## 指摘事項 8

- ①今回、改訂版プロトコールや改訂版申請書に、既存データのサブグループ解析結果が示されているが、各結果を示す際に対象者数を明記するべきと考えます。(たとえば「特に腫瘍が T3 以下」など。
- ② なお、改訂版申請書で年齢を区切らない場合の T3 以下の観察期間が最長 15 年と記されているが(P7L19)、観察期間の最大値は 636 週になっており、どちらかの数字が間違いなのではないか?)

### I. 回答:

- ① 改訂版プロトコール、および、改訂版申請書に提示した、既存データのサブグループ解析結果は、(できる限り症例数を増やすため) stage T4, および、リンパ節転移を含めた症例 33 例での検討です。

改訂第 5 版プロトコールでは、年齢 75 歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する症例におけるサブグループ解析結果の条件設定を「癌が膀胱内に限局する尿路上皮癌の場合」の 28 例の解析結果を提示するように修正し、また、下記の如く、プロトコール、および、申請書に対象症例の条件「癌が膀胱内に限局する尿路上皮癌の場合」、および、対象者数「28 例」を明記しました。

### II. プロトコール、および、申請書における修正点

i) 改訂第 5 版プロトコール (page 23, line 8)

#### 【設定根拠】

浸潤性膀胱癌の標準的治療は膀胱全摘術であり、今回の試験群の比較対照群は、通常では膀胱全摘術症例群となる。しかし、本試験は、“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例”という、元来、浸潤性膀胱癌の標準的治療である膀胱全摘術を施行することが困難な症例、および、膀胱全摘術に比較して当該治療が有用、且つ、安全であると考えられる症例を対象としているため、比較対照群を標準的治療である膀胱全摘術とする2群間比較試験とするのは臨床研究を進める上で明らかに症例の偏りが生じる恐れがある。これらの理由から、膀胱温存療法試験群のシングルアーム臨床試験として企画し、下記(1)–(4)の根拠に基づいて(5)の計算式に従い症例数を設定した。

(1) 本試験の対象症例である“75歳以上の高齢者、および、sCr 1.5以上の腎機能低下症例の膀胱全摘術術後5年無増悪生存率は諸家らの報告では40–63%といわれており、また、これまで当教室において“70歳以上、あるいは、sCr 1.5以上の腎機能低下症例で膀胱全摘術を施行した27例では、51.6%であった(参考資料 2)。

(2) 一方、当教室における年齢75歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者(癌が膀胱内に限局している症例)28例における当該治療(HD-BOAI-シスプラチン法)のCR誘導率は85.7%、奏功率(CR+PR)は92.9%、5年無増悪生存率は92.1%であった(参考資料2)。

(3) 当該治療が膀胱全摘術に比較して、明らかに有用、且つ、安全でまさっていることから、ヘルシンキ宣言の精神から膀胱全摘術との無作為化比較試験の実施は困難であると判断した。

(4) 本試験の目的は、当該治療シングルアーム臨床試験において当教室で得られている成績の多施設での再現性を確認し、一般化することとする。

(5) 症例数については、本治療の5年無増悪生存率を施設間差を考慮して再現が期待できる83%とし、膀胱全摘術術後の5年無増悪生存率を最良の63%と考え、有意水準( $\alpha$ )を両側0.05、検出力( $1-\beta$ )を0.9で、登録期間3年、追跡期間5年として2群比較試験を実施したと仮定した場合、1群88例必要であることから、脱落を考慮して100例とする。

ii) 改訂第5版申請書 (page 8, line 26)

このような状況から、我々は現在保険適用外である本治療法を将来的に保険収載可能な治療とすることを目的として、高度医療に申請し、75歳以上の高齢者、および、sCrが1.5以上の腎機能低下を認める浸潤性膀胱癌症例を対象として、症例数100例を限定して本治療法単独群による多施設共同臨床試験を企画した。実際、これまですでに75歳以上の高齢者、および、sCrが1.5以上の腎機能低下を認める限局性浸潤性膀胱癌症例(癌が膀胱内に限局する症例)28例に本治療を施行し、85.7%の症例にCRを認め、最長12年の無再発生存症例を含め、CRを達成をした全例が腫瘍の再発、転移を認めていない(治療完了後の追跡期間、平均153週間、範囲43~666週、第1~第3四分位[Qu]=67~199、参考資料2参照)。

② ご指摘の如く、追跡期間(平均、範囲、第1~第3四分位[Qu])のデータがアップデートされておらず、不適切なデータ提示となっております。プロトコル、および、申請書における全てのデータをアップデートし、適切なデータ提示に改訂しました。

i) 改訂第5版プロトコル (page 5, line 33)

これまで、我々は本治療法を用いて、62例の浸潤性膀胱癌症例を治療し、腫瘍がT3以下の限局性尿路上皮癌では約9割の症例がCRに誘導され、CRに誘導された症例の全例が(最長14年の観察期間を経て)腫瘍の再発、転移を認めていない(治療完了後の追跡期間、平均163週間、範囲32-736週、第1~第3四分位[Qu]=66-143週)。

ii) 改訂第 5 版申請書 (page 7, line 15)

これまでの当該治療を用いて治療した 62 例の浸潤性膀胱癌症例では、腫瘍が T3 以下の限局性尿路上皮癌では約 9 割の症例を CR に誘導し、また、CR に誘導された症例の全例が(最長 14 年の観察期間を経て)腫瘍の再発、転移を認めず生存でしている(治療完了後の追跡期間、平均 163 週間、範囲 32-736 週、第 1～第 3 四分位[Qu]=66-143 週)。

付録資料 表 1

高齢者における膀胱全摘術、および、OMC-regimen 施行症例（患者背景）

患者背景		Total cystectomy	OMC -regimen
Patient number		27	28
Follow up period	Median, (range weeks)	121, (2 - 907)	122, (18 - 666)
Age	Median (range years)	74 (70-79)	79.5 (76-85)
Sex	Male (%)	25 (92.6%)	17 (60.7%)
	female (%)	2 (7.4%)	11 (39.3%)
<b>Clinical Stage</b>			
T-stage	CIS	1 (3.7%)	1 (3.6%)
	T1	0	0
	T2	17 (63.0%)	10 (35.7%)
	T3	9 (33.3%)	17 (60.7%)
	T4	0	0
N-stage	N0	27 (100%)	28 (100%)
	N1	0	0
<b>Pathological Stage</b>			
T-stage	CIS	1 (3.7%)	
	T1	0	
	T2	17 (63.0%)	
	T3	9 (33.3%)	
	T4	0	
N-stage	N0	27 (100%)	
	N1	0	
<b>Histology</b>			
UC	G2	8 (29.6%)	5 (8.06%)
	G3	18 (66.7%)	50 (80.8%)
	Others		
Squamous cellcarcinoma		1 (3.7%)	0
	Choriocarcinoma	0	1 (3.6%)
<b>ECOG performance status</b>			
	0	13 (48.2%)	7 (33.9%)
	1	7 (25.9%)	13 (46.5%)
	2	7 (25.9%)	8 (28.6%)
<b>Prior treatment</b>			
	BCG	9 (33.3%)	0
	None	18 (66.7%)	28 (100%)

付録資料 表 2

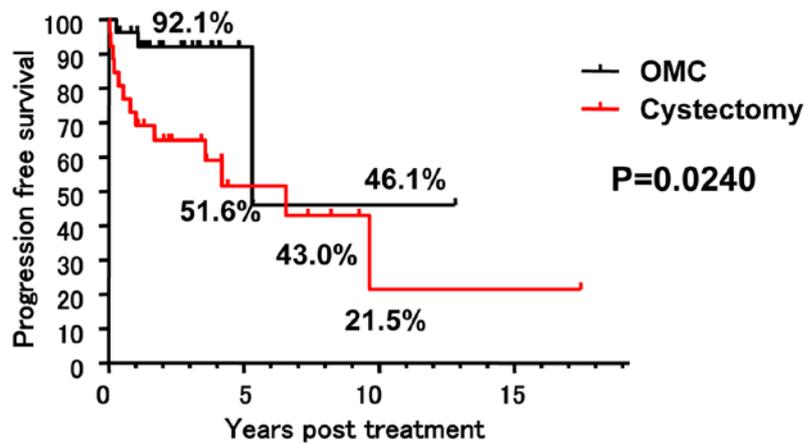
高齢者における膀胱全摘術、および、OMC-regimen 施行症例 (治療効果、および、転帰)

	CR			PR			SD			PD			
	No	%	95%-CI	No	%	95%-CI	No	%	95%-CI	No	%	95%-CI	
<b>Total number of patients</b>	24	85.7	67.3 – 96.0	2	7.14	0.88 - 23.5	3	1	3.57	0.09 – 18.3	1	0	0
<b>Duration of response</b>													
<b>Mean, Range</b>	153, 43 – 666 wks			50, 22 – 79 wks			15 wks			0 wks			
<b>1<sup>st</sup>- 3<sup>rd</sup> QU</b>	67 - 199 wks			36 - 65 wks			15 wks			0 wks			
<b>Recurrence</b>	0			0			1, 100%(1/1), 2.5 - 100			-			
<b>Death</b>	2, 8.33% (2/24), 10.3 – 27.0			0			1, 100%(1/1), 2.5 - 100			1, 100%(1/1), 2.5 - 100			
<b>Age (mean, range)</b>	80, 76 – 85 yr			77, 76 – 78 yr			81 yr			79 yr			
<b>Sex</b>													
<b>male</b>	16, 66.7%, 44.7 – 84.4			1, 50% (1/2), 1.26 – 98.7			0			0			
<b>female</b>	8, 33.3%, 15.6 – 55.3			1, 50% (1/2), 1.26 – 98.7			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			
<b>Categories</b>	<b>No</b>	<b>%</b>	<b>95%-CI</b>	<b>No</b>	<b>%</b>	<b>95%-CI</b>	<b>No</b>	<b>%</b>	<b>95%-CI</b>	<b>No</b>	<b>%</b>	<b>95%-CI</b>	
<b>CIS</b>	1, 4.16% (1/24), 0.1 – 21.1			0			0			0			
<b>2</b>	10, 41.7% (10/24), 22.1 – 63.4			0			0			0			
<b>T stage</b>													
<b>3</b>	13, 54.2% (13/24), 32.8 – 74.4			2, 100% (2/2), 15.8 - 100			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			
<b>4</b>	0			0			0			0			
<b>N stage</b>													
<b>N (-)</b>	24, 100% (24/24), 85.8 – 100			2, 100% (2/2), 15.8 - 100			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			
<b>N (+)</b>	0			0			0			0			
<b>Histology</b>													
<b>UC</b>	24, 100% (24/24), 85.8 – 100			5			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			0			
<b>non-UC</b>	0			0			0			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			
<b>0</b>	6, 25% (6/24), 9.77 – 46.7			0			0			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			
<b>PS</b>													
<b>1</b>	11, 45.8 (11/24), 25.6 – 67.2			1, 50% (1/2), 1.26 – 98.7			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			0			
<b>2</b>	7, 29.2% (7/24), 12.6 – 51.1			1, 50% (1/2), 1.26 – 98.7			0			0			
<b>100</b>	24, 100% (24/24), 85.8 – 100			2, 100% (2/2), 15.8 - 100			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			
<b>CDDP</b>													
<b>200</b>	0			0			0			0			
<b>300</b>	0			0			0			0			

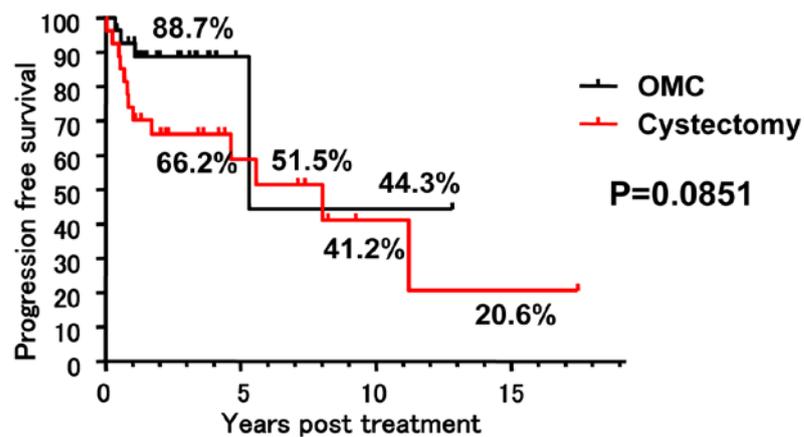
付録資料 図 1

高齢者における膀胱全摘術、および、OMC-regimen 施行症例（生存率）

A PFS (OMC vs. Cystectomy)



B OS (OMC vs. Cystectomy)



修正点は以上です。先生方におかれましては、日々、極めてお忙しいことと拝察申し上げますが、何卒、宜しく御指導、御鞭撻の程お願い申し上げます。

大阪医科大学  
泌尿器科  
東 治人 拝

## A. 高度医療申請019「(高度医療技術名)」に関する指摘事項への回答書

平成 22 年 8 月 10 日

厚生労働省  
医政局 研究開発振興課

高度医療評価会議座長  
猿田 享男 先生御侍史

この度は、「浸潤性膀胱癌症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法 (BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」における高度医療申請につき、多大な御指導、御鞭撻を賜りまことにありがとうございました。以下に、去る 5 月 26 日 に頂いた御指内容に対する回答、および、修正事項を御呈示申し上げます。

尚、下記に上げる改訂版書類 B-E においては、今回の修正点を赤色で、前回までの修正点を青色で記載してあります。

- B. 改訂第 7 版 高度医療申請書類
- C. 改訂第 7 版 臨床試験－実施要綱
- D. 改訂第 7 版 臨床試験－実施要綱 (付録、参考資料を含めたPDFversion)
- E. 改訂第 7 版 患者さんへの説明文

お忙しいところ、お手数をおかけしてまことに恐縮ですが、何卒宜しくお願い申し上げます。

回答日時：平成 22 年 8 月 10 日

回答者：

所属：大阪医科大学・泌尿器科

氏名： 東 治人

## 照会事項 1 本臨床試験の対象選択の根拠並びに最終的な判断の妥当性について

「ヘルシンキ宣言」では、全ての医学研究では対象となる被験者または第三者に対する予想し得る危険及び負担を、予見可能な利益と比較する注意深い評価が事前に行うべきであるとされているが(“B. PRINCIPLES FOR ALL MEDICAL RESEARCH 18.)、本臨床試験計画ではこれが不十分である。

上述の検討を行うためには、本臨床試験の対象とする集団において通常行われる治療法、当該治療法での問題点、並びに、試験治療による予期されるベネフィット(本当にその通りになるか否か、想定していない問題が生じるか否かは今後行われる試験結果によって確認されるべきものであるが、現時点で判っている範囲での知見)を整理し、検討する必要がある。

### I. 回答

御指摘頂いた事項を踏まえ、改めて対象選択の妥当性を下記のごとく再検討し、本臨床試験の対象を「年齢、腎機能低下、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」としました。

#### ① 本試験の対象患者における試験治療以外の可能性について

##### 試験治療以外の可能性 1

全身化学療法： 現在、認められている治療はシスプラチンという抗癌剤を中心とした多剤併用化学療法(M-VAC 療法： メトレキセート、ビンクリスチン、ドキソルビシンとの併用)である。

M-VAC 療法は、原発巣摘除後の再発、あるいは転移症例に行うことが殆どで、その奏効率は報告によっても異なるが、一般的に 40-60%とされている。これまでに多くの報告がなされているが、CR を得られることは稀であり(ほとんどの症例が PR である)その持続期間も平均 20 週以内で、生存延長に関しては明らかなエビデンスは得られていない。また、本治療法は、副作用が強く、今回の対象患者である高齢者や、基礎疾患のために膀胱全摘の適応にならない症例は期待される治療効果が低いことに加えて、致命的な副作用をきたすリスクが高いため、適応外と考えられる [i)シスプラチンは腎毒性が極めて強く、腎機能低下症例では使用禁忌であることに加え、メトレキセートを中心とする骨髄障害は施行したほぼ全例に発症し、基本的なレジメを完遂することは、若年者でも困難なことが少なくない]。

## 試験治療以外の可能性 2

### 抗癌剤と放射線照射を併用した集学的治療

これまで多数の研究グループが抗癌剤と放射線照射を併用した集学的治療を施行している。一般的には、TURBT で可能な限りの腫瘍切除を行った後、シスプラチンを中心とした全身化学療法と放射線療法(40-60Gy)を併用する systemic-chemoradiation が施行され、治療後の評価は画像および secondlookTUR による組織学的効果判定で行う。組織学的に残存癌細胞を認めない場合には膀胱温存可能と判定するが、この場合に膀胱局所に放射線照射を追加する“ブースト照射”を行っている施設が多い。secondlookTUR で癌細胞の残存を認めた場合には、原則的に膀胱全摘を施行する。膀胱温存された症例においては、再発、転移検索を含めた定期的な経過観察が重要であり、現在のところ、統一された経過観察プロトコールはないが、3ヶ月毎の検尿、尿細胞診に加えて、6ヶ月毎の胸部、腹部、骨盤部のCTや骨シンチなどの画像診断、および、膀胱鏡と必要に応じて粘膜生検を施行する方法が一般的である。

全身化学療法＋放射線照射療法における治療成績に関しては、米国放射線腫瘍研究グループ (Radiation Therapy Oncology Group: RTOG)による大規模臨床試験(1985年以降、膀胱切除術の適応となる T2～T4a の浸潤性膀胱癌患者計 415 例を対象として 6 件の前向き研究を実施)<sup>1-6)</sup>をはじめ、多くの臨床研究が実施されている。主な臨床研究の結果を 参考資料 1 に提示した<sup>1-14)</sup>。

奏効率は試験によって若干の差異が見られるが、治療が完遂可能であった症例の 60-70%以上であり、全身化学療法単独治療に比較して治療効果は高いと考えられる<sup>10, 15-19)</sup>。また、照射放射線線量においては照射線量が総量 60Gy 以上で、局所照射を加えた方が、治療効果が高いことが示唆されているがこれらに対する前向き研究のエビデンスは得られていない。

上記のように、これまで世界的に行われた大規模試験を含め、多くのトライアルが行われてきたが、生存期間に関しては、新規抗癌剤を多剤併用した場合でも 5 年生存率 56%に留まり、試験治療における 5 年生存率 95%に比較して明らかに劣っていること、また、基本的にシスプラチンや、新規抗癌剤を多剤併用するうえに、放射線照射を行うため、今回の対象患者である高齢者や、基礎疾患のために膀胱全摘の適応にならない症例は期待される治療効果が低いことに加えて、致命的な副作用をきたすリスクが高いため、適応外と考えられる。

参考資料 1) これまでの国内外における、全身化学療法  
と放射線療法を併用した集学的治療の治療成績

シスプラチン単独療法に比較して、RT 照射時におけるシスプラチンと 5-FU の併用同時投与<sup>11-13, 20)</sup>、あるいは、RT+シスプラチンによる RCT に加えて MCV(メソトレキセート+ビンブラスチン+シスプラチン)を術前、術後に補助療法として加える多剤併用療法が高い治療効果を示すことが示唆され<sup>2, 3, 5)</sup>、Weiss ら<sup>14)</sup>、Rodel ら<sup>11)</sup>は 80% 以上の CR 誘導率を報告したが 5 年生存率に明らかな有意差は見られず、また、MCV 補助療法による強い副作用は著しく QOL を低下させるなど、実際臨床における有用性は認められなかった。また、Kaufman らによる RTOG 99-06 では、RT+シスプラチンによる RCT に加えて、タキサン系薬剤を RCT 前補助療法、および、新規抗癌剤であるゲムシタピンとシスプラチンの併用投与を RCT 後補助療法に 加えた多剤併用療法による治療 効果を検討し(タキサン系薬剤や、ゲムシタピンは MCV に比較して副作用が少なく、強い抗癌作用を認めることが示唆されている)81%の CR 誘導率を得られたが、5 年生存率は 56%にとどまり、長期成績において明らかな優位性はみられなかった<sup>6)</sup>。

References	Number of Pts	Chemotherapy	Radiation (Gy)	CR (%)	Overall Survival
RTOG 85-12 Tester (1993) <sup>11)</sup>	42	CDDP	40-65 Gy	66%	52% (5 年)
RTOG 88-02 Tester (1996) <sup>2)</sup>	91	CDDP MCV (術前)	40-65 Gy	75%	51% (5 年)
RTOG 89-03 Shipley (1998) <sup>3)</sup>	123	CDDP ±MCV (術前)	40-65 Gy	59%	49% (5 年)
RTOG 95-06 Kaufman (2000) <sup>4)</sup>	34	CDDP 5FU (術前)	40-65 Gy	67%	83% (3 年)
RTOG 97-06 Hagan (2003) <sup>5)</sup>	52	CDDP MCV (術後)	64.8 Gy	74%	61% (3 年)
RTOG 99-06 Kaufman (2009) <sup>6)</sup>	84	CDDP PTX (術前) CDDP+GEM (術後)	NA	81%	56% (5 年)
TROG 97-01, 99-01 Gogna (2006) <sup>21)</sup>	113	CDDP	63~64 Gy	70%	50% (5 年)
Shipley (1987) <sup>7)</sup>	70	CDDP	65 Gy	77%	35% (4 年)
Prout (1990) <sup>8)</sup>	53	CDDP	65 Gy	70%	65% (3 年)
Sauer (1990) <sup>9)</sup>	67	CDDP	50 Gy	76%	66% (3 年)
Zietman (2001) <sup>10)</sup>	190	CDDP	40Gy	64%	68% (5 年)
Rodel (2002) <sup>11)</sup>	92 145 49	Carboplatin CDDP CDDP/5-FU	45-69.4	66 82 87	45% (5 年) 62% (5 年) 65% (5 年)
Chen (2003) <sup>12)</sup>	23	CDDP+5-FU	55 Gy	74%	69% (3 年)
Peyromaure (2004) <sup>13)</sup>	43	CDDP+5-FU	68 Gy	77%	63% (5 年)
Weiss (2007) <sup>14)</sup>	112	CDDP+5-FU	40-65	88.4%	74% (5 年)

CDDP : cisplatin ; PTX : paclitaxel ; GEM : gemcitabine ; 5-FU : 5-fluorouracil  
MCV : methotrexate+cisplatin+vinblastine

### 参考資料 1)に関連する文献

1. Tester W, Porter A, Asbell S, et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 25: 783-790.
2. Tester W, Caplan R, Heaney J, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 119-126.
3. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol.* 1998 16: 3576-3583.
4. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. The initial results in muscle-invasive bladder cancer of RTOG 95-06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *Oncologist.* 2000; 5: 471-476.
5. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, et al. RTOG 97-06: initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 57: 665-672.
6. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, et al. Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology.* 2009; 73: 833-837.
7. Shipley BD, Einstein AB, Coombs L, J. Cisplatin and Full-Dose Irradiation for Patients with Invasive Bladder Carcinoma: A Multi-institutional Group Experience. *Am J Clin Oncol* 1987; 10: 101-116.
8. Prout GRJ, Shipley WU, Kaufman DS, et al. Preliminary results in invasive bladder cancer with transurethral resection, neoadjuvant chemotherapy and combined pelvic irradiation plus cisplatin chemotherapy. *J Urol.* 1990; 144: 1128-1136.
9. Sauer R, Dunst J, Altendorf-Hofmann A, et al. Radiotherapy with and without cisplatin in bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990; 19: 687-691.
10. Zietman A, L. , Grocela J, Zehr E, et al. Selective bladder conservation using transurethral resection, chemotherapy, and radiation: management and consequences of Ta, T1, and Tis

recurrence within the retained bladder. *Urology*. 2001; 58: 380-385.

11. Rödel C, , Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 3061-3071.
12. Chen WC, Liaw CC, Chuang CK, et al. Concurrent cisplatin, 5-fluorouracil, leucovorin, and radiotherapy for invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 56: 726-733.
13. Peyromaure M, Slama J, Beuzeboc P, et al. Concurrent chemoradiotherapy for clinical stage T2 bladder cancer: report of a single institution. *Urology*. 2004; 63: 73-77.
14. Weiss C, Engehausen DG, Krause FS, et al. Radiochemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil after transurethral surgery in patients with bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68: 1072-1080.

### 試験治療以外の可能性 3

#### 抗癌剤動脈内投与(動注)化学療法+放射線療法 による集学的治療

シスプラチンは周知のとおり放射線増感剤であり、放射線療法により損傷したDNAの修復を阻害することによって細胞死を促進するほか、放射線感受性との関連が明らかになっている遺伝子(BRCA2、hMLH1 など)に損傷を与えて放射線療法への感受性を高めるとされており、その殺細胞効果はシスプラチンの組織内濃度に相乗的に作用すると言われている。Eapenらはシスプラチン動注と放射線療法を併用し、90%以上にCRを認めたことを最初に報告した。しかし、その後多くの臨床研究が行われたが、通常行われている動注療法(今回の試験治療におけるバルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)とは異なる)と、静注療法における抗癌効果の差異については、未だ一定の見解は得られていない。動注療法、および、放射線療法の臨床的治療効果の評価については、今後の大規模前向き研究に期待されるが、残念ながら、本邦では保険適応外治療であり、また、欧米諸国でも現在のところ大規模前向き研究は施行されていない。

また、既に試験治療以外の可能性 1, 2 で述べた他の治療法と同じように、基本的に副作用の強いシスプラチンを用いることや、動脈内投与を行っても全身に投与されるシスプラチンの総量は通常の化学療法と同量であること、また副作用の強い抗癌剤に加えて放射線照射を行うこと、などの理由から、今回の対象患者である「高齢者や、基礎疾患のために膀胱全摘の適応にならない症例」では期待される治療効果が低いことに加えて、致命的な副作用をきたすリスクが高いため、適応外と考えられる。

② さらに本臨床試験の対象患者は、下記 A, B, いずれかの部分集団に分割されると考えられるので、各部分集団毎に試験治療の意義の有無を判断する規準の見込みを検討し下記表1に提示しました。また、エンドポイントは、既存治療、すなわち尿路変向術や緩和治療に対する優位性を、全生存率を持って評価することとしました。

- A. 尿路変向術(姑息的治療)のみを奨める部分集団、
- B. 全身状態不良のため、尿路変向術を行うことも困難であり、無治療、あるいは緩和医療を奨める部分集団、

**表1. 既存治療、および、試験治療における、リスク、ベネフィットの比較**

対象	A. 尿路変向術(姑息的治療)のみを奨める部分集団	B. 全身状態不良のため、尿路変向術を行うことも困難であり、無治療、あるいは緩和医療を奨める部分集団
②-1 当該対象に対する現状でベストな治療	尿路変向術のみ	無治療
②-2 その成績(資料中の根拠資料、図表番号等も添える)	これまでの当院における過去10年のデータでは、全例が2年以内の死亡している。 PFS(2年): 0% OS(2年): 0%	これまでの当院における過去10年のデータでは、全例が2年以内の死亡している。 PFS(2年): 0% OS(2年): 0%
③ 当該対象に試験治療を実施した場合の先行研究の成績(付録資料3)	PFS(2年): 89.1% OS(2年): 89.1%	
④-1 当該対象に現状でベストな治療を実施した場合の問題点	1、癌に対する治療は事実上行っていないため、血尿による貧血、および、膀胱タンポナーデによる下腹部痛が認められる。 2、尿路上皮癌は、比較的進行が早い癌であるため、癌の浸潤、転移(特に肺転移、あるいは、骨盤内リンパ節転移が多い)をきたすことが少なくない。このような場合、シスプラチンなどの抗癌剤を用いる全身化学療法は高齢、あるいは、腎機能低下により困難であり、肺転移による呼吸不全、あるいは、骨盤内リンパ節転移による消化器不全、および、傍大動脈リンパ節転移による腎前性腎不全などをきたし、悪疫質となって1-2年以内に死亡する。 3. ストーマ設置、および、蓄尿袋の取替えなど、QOLは極めて低下し、特に高齢者などの場合には、自己管理を行うことは事実上困難である。 4. 長期間の入院、臥床による歩行機能低下、あるいは、認知症の出現などが危惧される。	1、癌に対する治療は事実上行っていないため、血尿による貧血、および、膀胱タンポナーデによる腎機能低下や下腹部痛が認められる。 2、尿路上皮癌は、比較的進行が早い癌であるため、癌の浸潤による尿路閉塞をきたし、腎不全となって死亡する。 3、また、尿路上皮癌は、転移(特に肺転移、あるいは、骨盤内リンパ節転移が多い)をきたすことが少なくない。このような場合、シスプラチンなどの抗癌剤を用いる全身化学療法は高齢、あるいは、腎機能低下により困難であり、肺転移による呼吸不全、あるいは、骨盤内リンパ節転移による消化器不全、および、傍大動脈リンパ節転移による腎前性腎不全などをきたし、悪疫質となって①-2年以内に死亡する。 4. 長期間の入院、臥床による歩行機能低下、あるいは、認知症の出現などが危惧される。
④-2 当該対象に試験治療を実施した場合に期待されるベネフィット、リスク	<b>1) ベネフィット</b> 本治療法は、1) 血流塞栓用バルーンが付属したカテーテルを用いて、血流遮断+抗癌剤の動脈内注入を行うことによって、腫瘍細胞は低酸素状態となり、静脈内	

	<p>投与に比較して約 30 倍以上の高濃度の抗癌剤を腫瘍部位に局所的に送達されるため、極めて高い殺細胞効果が発現し、2) また、同時に内臓骨静脈内に設置した透析用カテーテルを通して膀胱灌流後の非蛋白結合型シスプラチン(分子量約 300 で、クレアチニンと同程度であるため血液透析で除去できる)を透析膜を通して濾過することによって(約 9 割を除去可能)、全身の副作用を殆ど認めず、3) さらに膀胱局所に放射線治療を加えることによって、高い放射線増感作用を有する高濃度のシスプラチンとの相互作用により極めて高い殺細胞効果がもたらされ、高齢者や全身状態その他の理由で通常であれば根治が望めない患者に対しても根治の可能性をもたらす画期的な治療法である。</p> <p>これまで、我々は本治療法を用いて、28 例の 75 歳以上の高齢者浸潤性膀胱癌症例を治療し、腫瘍が T3 以下の限局性尿路上皮癌では 85.7%の症例が CR に誘導され、CR に誘導された症例の全例に腫瘍の再発、転移を認めていない(治療完了後の追跡期間、平均 153 週間、範囲 43-666 週、第 1～第 3 四分位(Qu)<sub>1-3</sub>=67-199 週)。付録資料 表 1、表 2、図 1</p> <p><b>ii) リスク</b></p> <p>注目される点は、グレード 2 以上の副作用が全くみられなかったことである。グレード 1 の副作用は、血液・骨髄関連事項(6 例、18.2%、95%信頼区間(CI): 6.98～36.5%)、胃腸関連事項(16 例、48.5%、95%CI: 30.8～66.5%)神経障害関連事項(3 例、9.1%、95%CI: 1.9～24.3%)がみられた。</p> <p>顆粒球減少症や貧血といった血液・骨髄関連の副作用があらわれた期間は比較的短く、顆粒球減少症は平均で 6 日(範囲 5～9 日)、貧血は平均 5 日(範囲 5～10 日)であった。顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の投与や赤血球輸血を要した患者はなかった。胃腸関連の副作用は、食欲不振 12 例(36.4%、95%CI: 20.4～54.9%)、便秘 4 例(12.1%、95%CI: 3.40～28.2%)、下痢 6 例(18.2%、95%CI: 6.98～35.5%)、悪心 11 例(33.3%、95%CI: 18.0～51.8%)、嘔吐 1 例(3.03%、95%CI: 0.08～15.8%)があったが、いずれの症状も動脈内投与後 4 日以内に消失した。神経障害関連では、腓骨神経にグレード 1 の神経障害が 3 例でみられた(9.1%、95%CI: 1.9～24.3%)。腎機能については、2 例において血清クレアチニン値が 20%を超えて上昇(それぞれ 21%、23%)し、動脈内投与後 7 日でピークとなったが、いずれの例でも 14 日後には以前の値に復した。しかしこれ以外では、動脈内投与の前後で BUN にも血清クレアチニン値にも有意な差はなかった。泌尿生殖器系の障害や放射線膀胱炎、また、その他生命にかかわるような合併症はみられなかった。</p>	
⑤-1 これから行う臨床試験において、エンドポイントが満たすべき条件	試験治療を施行する方が治療成績が良好であること	試験治療を施行する方が治療成績が良好であること
⑤-2 今回の試験対象とするか否か	試験対象とする	試験対象とする

## II. 付録資料:

当科でOMC-regimen を施行した症例のうち、今回の対象患者「年齢、腎機能低下、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」に相応すると考えられる75歳以上の28例 についての解析データ、患者背景、治療効果、転帰、および、生存率 を下記のごとく付録資料にまとめました。

付録資料 表1: 患者背景

付録資料 表2: 治療効果、転帰

付録資料 図1: 生存率

### III. 申請書、プロトコール、および、同意説明文書における修正点

#### i) 改訂第5版申請書、高度医療申請様式第3号、

##### 3. 期待される適応症、効能及び効果

(page 6, line 16)

適応症: 年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた全身化学療法などの治療が不可能であると診断された症例

(page 8, line 15)

このような状況から、我々は現在保険適用外である本治療法を将来的に保険収載可能な治療とすることを目的として、高度医療に申請し、「年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた全身化学療法などの治療が不可能である症例」を対象として、その有効性と安全性について検討する目的で、症例数 30 例を限定して本治療法単独群による多施設共同臨床試験を企画した。実際、これまでに当科で OMC-regimen を施行した症例のうち、今回の対象患者「年齢、腎機能低下、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」に相応すると考えられる“年齢 75 歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者(癌が膀胱内に限局している症例)28 例”に本治療を施行し、85.7%の症例に CR を認め、最長 12 年以上の観察期間(平均観察期間 2.9 年)を経て全例が腫瘍の再発、転移を認めていない(治療完了後の追跡期間、平均 153 週間、範囲 43~666 週、第 1~第 3 四分位[Qu]=67~199、参考資料 2 参照)。

(page 9, line 1)

本臨床試験の対象患者における、試験治療以外の可能性について！

試験治療以外の可能性 1-3、および、表3を含めた記述(上記説明と重複するので割愛させていただきます)

#### 参考資料 2 (page 13-15)

当科で OMC-regimen を施行した症例のうち、今回の対象患者「年齢、腎機能低下、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」に相応すると考えられる75歳以上の28例 についての解析データ、患者背景、治療効果、転帰、および、生存率 を下記のごとく参考資料にまとめました。

参考資料 2-1: 患者背景

参考資料 2-2: 治療効果、転帰

参考資料 2-3: 生存率

#### 5. 被験者の適格基準及び選定方法 (page17, line 2)

#### 【対象】

年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた全身化学療法などの治療が不可能であると診断され、尿路上皮癌を組織型とする局所浸潤性膀胱癌(T2~T3/N0/M0)症例

#### 【選択基準】

(2)年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた全身化学療法などの治療が不可能であると診断された症例。

目安:75歳以上、血清クレアチニン値(sCr) 1.5mg/dL以上(その他、本人の希望や医師判断)

高度医療申請様式第5号 高度医療の内容(概要)(page 32, line 4)

適応症:年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた全身化学療法などの治療が不可能であると診断された、尿路上皮癌を組織型とする局所浸潤性膀胱癌(T2~T3/N0/M0)症例

高度医療申請様式第9号 (page 38, line 5)

適応症:年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた全身化学療法などの治療が不可能であると診断された、尿路上皮癌を組織型とする局所浸潤性膀胱癌(T2~T3/N0/M0)症例

#### ii) 改訂第7版プロトコール

背景 (page 7, line 11)

これらの状況を踏まえて、今回我々は、まず、「年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた全身化学療法などの治療が不可能である症例」を対象として、高度医療の認可の下に「血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」を施行し、その有効性と安全性について検討する目的で、本臨床試験を企画した。

4.対象 (page 12, line 1)

年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた全身化学療法などの治療が不可能であると診断され、尿路上皮癌を組織型とする局所浸潤性膀胱癌(T2~T3/N0/M0)症例

4.1 選択基準 (page 12, line 5)

(2)年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた全身化学療法などの治療が不可能であると診断された症例

### iii) 改訂第7版 同意説明文書

#### 1. はじめに

(page 2, line 9)

#### 抗癌剤を用いた治療について

抗癌剤に対する癌細胞の感受性は癌の種類によって異なります。したがって、抗癌剤のレジメンも、その治療効果も癌の種類によって異なるわけです。膀胱癌の多くは、移行上皮癌といわれる組織からなり、胃癌や大腸癌などの腺癌といわれる組織と比較すれば抗癌剤に対する感受性が高く、治療効果が期待できる癌種のひとつです。しかし、癌治療において最も重要なことは癌を根治するには、『癌細胞を一つ残らず死滅させる必要がある』ということです。そのためには抗癌剤濃度をできる限り上昇させることが重要ですが、抗癌剤の濃度が上昇するにつれて、体の正常細胞、特に代謝の早い、血液細胞や、消化管粘膜などに強い障害を及ぼし、重症感染症や、下痢、嘔吐などの副作用によって治療の継続が困難になる場合や、ときには命を落とすことにもなりかねません。抗癌剤を用いた治療としてこれまでに多くの報告がなされています(具体的な治療法に関しては、後で詳細にお話します)が、腫瘍が完全に消失することは稀であり、ある程度腫瘍が縮小しても再発、再燃し、生存期間を延長させる明らかな確証は得られていません。また、基本的に期待される治療効果が低いことに加えて、全身の副作用が強く(特にシスプラチンは腎毒性が極めて強く、腎機能低下症例では使用禁忌であることに加え、メトレキセートという薬剤を中心とする骨髄障害はこの治療を行ったほぼ全例に発症し、治療を完遂することは、若年者でも困難なことが少なくありません)、あなたのような、高齢者や、基礎疾患のために膀胱全摘の適応にならない患者様にとっては致命的な副作用をきたすリスクが高いため、適応外と考えられます。

これらの状況から、私たちは、いろいろな特殊手法を駆使して“膀胱を摘除せずに癌を治療する方法”「血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」を開発し、14年前から行ってきました。

今回、あなたに御相談申し上げたのは、

- ① あなたは高齢であること、または基礎疾患のため、膀胱全摘除術の適応とはならないこと。
- ② 全身状態や、骨髄機能などを総合的に評価すると、抗癌剤投与や放射線治療を行うことも困難であると考えられること。
- ③ したがって、この臨床試験に参加されない場合には、癌に対する積極的治療は行わず、尿路変向術などの姑息治療を行うのみか、あるいは、主に痛みや苦しみを和らげることを主体とした緩和医療を行うことになること。

を理解して頂き、我々の施設で行っている、膀胱を摘除せずに、しかも、抗癌剤の副作用をほとんど生じることなく癌を治療する新しい方法”「血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」について詳しく説明し、高度医療：「血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的

膀胱癌治療」を受けるか否かを判断してもらうためにお話させていただきます。

(page4, line 20)

また、これまでに当科で OMC-regimen を施行した症例のうち、今回の対象とされる「年齢、腎機能低下、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」に相応すると考えられる“年齢 75 歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者(癌が膀胱内に限局している症例)28 例”に本治療を施行し、85.7%の症例に CR を認め、最長 12 年以上の観察期間(平均観察期間:2.9 年)を経て根治に誘導された全例が腫瘍の再発、転移を認めていません。

しかし、この治療法は、まだ、膀胱癌の標準的治療として認められた一般的な治療法ではなく、あくまで、試験的に行われている臨床試験とよばれる治療法の一つです。今回、“浸潤性膀胱癌治療研究会”という組織を全国的に作成し、年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた全身化学療法などの治療が不可能であると診断された患者様を対象として「血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」についての治療成績をさらに詳しく検討することになったので、このお話をあなたにさせていただきました。

## 2. 試験の目的<sup>⑤</sup> (page 5, line 2)

今回行う臨床試験は、年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた化学療法などの治療が不可能であると診断された患者様に対して、シスプラチンという抗癌剤を、①バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法によって膀胱動脈領域に動脈内投与し、②同時に下大静脈に留置した透析用カテーテルを用いて、全身に流れると有害な蛋白非結合型シスプラチンの 90%以上を除去することによって、膀胱、および、その周囲組織を極めて高濃度のシスプラチンに曝露させ、さらに③放射線照射療法を併用することによって、シスプラチンの放射線増感作用との相乗効果により、極めて強い抗癌作用を発揮する:「血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」の治療効果と安全性について検討することを目的としています。

## 7. 当該疾患に対する他の治療法の有無及びその内容<sup>⑩</sup> (page 7, line 6)

あなたの病気に対する治療法は、膀胱を手術的に摘除する“膀胱全摘除術”です。しかし、あなたは高齢であること、または基礎疾患のため、膀胱全摘除術の適応とならず、また、全身状態や、骨髄機能などを総合的に評価すると、抗癌剤投与や放射線治療を行うことは困難と考えられます。

以下に試験治療以外の可能性について詳細に説明させていただきます。

### ① 試験治療以外の可能性 1

全身化学療法：現在、認められている治療はシスプラチンという抗癌剤を中心とした多剤併用化学療法（メトトレキセート、ビンクリスチン、ドキソルビシンとの併用）である M-VAC 療法という治療法です。M-VAC 療法は原発巣摘除後の再発、あるいは転移症例に行うことが殆どで、その治療効果の発現率（奏効率）は報告によっても異なりますが、一般的に 40-60%とされています。これまでの多くの報告がなされていますが、腫瘍が完全に消失することは稀であり、ある程度腫瘍が縮小しても再発、再燃し、生存期間を延長させる明らかな確証は得られていません。本治療法は、副作用が強く、特にシスプラチンは腎毒性が極めて強く、腎機能低下症例では使用禁忌であることに加え、メトトレキセートという薬剤を中心とする骨髄障害はこの治療を行ったほぼ全例に発症し、治療を完遂することは、若年者でも困難なことが少なくありません。これらの理由から、あなたのような、高齢者や、基礎疾患のために膀胱全摘の適応にならない患者様にとっては期待される治療効果が低いことに加えて、致命的な副作用をきたすリスクが高いため、適応外と考えられます。

## ② 試験治療以外の可能性 2

### 抗癌剤と放射線照射を併用した集学的治療

これまで多数の研究グループが抗癌剤と放射線照射を併用する、集学的治療という治療法を施行してきました。一般的には、TURBT という内視鏡手術で可能な限りの腫瘍切除を行った後、シスプラチンという抗癌剤を中心とした全身化学療法と放射線療法（40-60Gy）を併用する方法が施行され、治療後の評価は CT などの画像診断、および、secondlookTUR といわれる組織学的効果判定で行います。組織学的に残存癌細胞を認めない場合には膀胱温存可能と判定しますが、secondlookTUR で癌細胞の残存を認めた場合には、原則として、通常では膀胱全摘を施行します。

この治療法の治療成績に関しては、米国放射線腫瘍研究グループ（Radiation Therapy Oncology Group: RTOG）による大規模臨床試験（1985 年以降、膀胱切除術の適応となる T2~T4a の浸潤性膀胱癌患者計 415 例を対象として 6 件の前向き研究を実施）をはじめ、多くの臨床研究が実施され、ある程度の見解が出ています。治療効果の発現率（奏効率）は試験によって若干の差異が見られますが、治療が完遂可能であった症例の 60-70%以上であり、全身化学療法単独治療に比較して治療効果は高いと考えられます。しかし、基本的にシスプラチンや、新規抗癌剤を多剤併用するうえに、放射線照射を行うため、今回の対象患者である高齢者や、基礎疾患のために膀胱全摘の適応にならない症例は期待される治療効果が低いことに加えて、致命的な副作用をきたすリスクが高いため、適応外と考えられます。

## ③ 試験治療以外の可能性 3

### 抗癌剤動脈内投与（動注）化学療法＋放射線療法 による集学的治療

シスプラチンは放射線増感剤といわれ、放射線療法により損傷した DNA の修復を阻害することによって細胞死を促進するほか、放射線感受性との関連が明らかになっている遺伝子（BRCA2、hMLH1 など）に損傷を与えて放射線療法への感受性を高めるとされており、その殺細胞効果はシ

スプラチンの組織内濃度に相乗的に作用すると言われています。Eapen らはシスプラチン動注と放射線療法を併用し、90%以上に腫瘍の完全消失を認めたことを最初に報告し、その後多くの臨床研究が行われましたが、通常行われている動注療法(今回の試験治療におけるバルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)とは異なる)と、静注療法における抗癌効果の差異については、未だ一定の見解は得られていません。この治療法の臨床的治療効果の評価については、今後の大規模前向き研究に期待されるが、残念ながら、本邦では保険適応外治療であり、また、欧米諸国でも現在のところ大規模前向き研究は施行されていないのが現状です。

また、既に試験治療以外の可能性 1, 2 で述べた他の治療法と同じように、基本的に副作用の強いシスプラチンを用いることや、動脈内投与を行っても全身に投与されるシスプラチンの総量は通常の化学療法と同量であること、また副作用の強い抗癌剤に加えて放射線照射を行うこと、などの理由から、今回の対象患者である「高齢者や、基礎疾患のために膀胱全摘の適応にならない症例」では期待される治療効果が低いことに加えて、致命的な副作用をきたすリスクが高いため、適応外と考えられます。

したがって、これらの理由から、この臨床試験に参加されない場合には、癌に対する積極的治療は行わず、尿路変更術などの姑息治療を行うのみか、あるいは、主に痛みや苦しみを和らげることを主体とした緩和医療を行うこととなります。

## 照会事項 2 2010/2/22 指摘事項 2②回答について

照会事項 1 を読んで頂ければ、「75 歳以上では殆ど膀胱全摘術を施行することなく統計学的解析は困難である」という回答が不適切であることは理解して頂けるものとする。膀胱全摘をしない部分集団があるのであれば、その場合の比較対照は膀胱全摘術を受けた集団の成績ではない。照会事項 1 の検討を踏まえ、2010/2/22 指摘事項 2①、②について、再度回答すること。

## 2010/2/22 指摘事項 2

### 指摘事項 2-①

- ① 今回実施する試験成績を解析する際に、**指摘事項 1** で特定された要因で調整した解析結果を併せて提示する旨を事前にプロトコールに定めること。

### I. 回答

これまでに OMC-regimen を施行された 62 例のデータ(年齢、腎機能低下を含めた基礎疾患、あるいは、その他の理由により、膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない患者集団のデータである)に基づいて、無増悪生存期間に関して、治療群を説明変数とした Cox 回帰、および、治療群に加え予後因子の候補を説明変数とした Cox 回帰を行い、CR 誘導率を含めた治療成績、および、全生存期間に影響を与える要因をあらかじめ確認し(下記表 1, 2)、これらの結果を、申請書、および、プロトコールに提示する旨を事前にプロトコールに決めました。

表1 ロジスティック回帰分析による CR 誘導に影響を与える因子

	Category	Univariate		Multivariate	
		Odds Ratio	P-value	Odds Ratio	P-value
<b>T-stage</b>	T4 vs. T2-3	111.8	<0.0001	77.28	0.0031
<b>N-stage</b>	N(+) vs. N(-)	43.00	0.0008	45.65	0.0105
<b>Pathology</b>	Non-UC vs. UC	27.03	0.0032	41.67	0.0352
<b>P. S.</b>	0 or 1 vs. 2	1.731	0.4027	1.917	0.6489
<b>Sex</b>	Male vs. female	1.192	0.7692	1.761	0.6332
<b>Age</b>	Cont. Variable	1.053	0.1141	1.121	0.1847
<b>Amount of CDDP</b>	Cont. Variable	1.005	0.1570	1.010	0.3957

Cont. Variable indicates continuous variable.

表2 Cox 回帰分析による無増悪生存率、全生存率に影響を与える因子 (Univariate)

	Category	PFS		OS	
		Hazard Ratio	P-value	Hazard Ratio	P-value
<b>T-stage</b>	T4 vs. T2-3	11.63	<0.0001	19.23	0.0002
<b>N-stage</b>	N(+) vs. N(-)	10.20	<0.0001	12.50	0.0002
<b>Pathology</b>	Non-UC vs. UC	6.185	0.0008	4.852	0.0092
<b>P. S.</b>	0 or 1 vs. 2	2.123	0.1773	1.178	0.8099
<b>Sex</b>	Male vs. female	1.550	0.5016	1.203	0.7856
<b>Age</b>	Cont. Variable	1.038	0.2000	1.056	0.1728
<b>Amount of CDDP</b>	Cont. Variable	1.005	0.1367	1.006	0.1004

## II. 申請書、プロトコル、および、同意説明文書における修正点

### i) 改訂第7版プロトコルにおける修正点

(Page 23 line 11)

なお、無増悪生存期間および全生存期間については、年齢、性別、T-stageおよび ECOG-performance statusを説明変数としたCOX回帰分析を用いて予後因子の検討を行う。また、治療効果(CR誘導率)についても年齢、性別、T-stageおよびECOG-performance statusを説明変数としたロジスティック回帰分析を行い予後因子の検討を行うこととする。

## 指摘事項 2-②

- ② なお、本試験で行われるべき予後因子に関わる検討は、試験治療を受けた方の集団と対照集団との比較可能性が成立しているか否かの検討である。両集団間で比較可能性がないようであれば、仮に試験治療を受けた集団の成績がよくとも、試験治療の有用性を示す根拠にはなり得ない。

### I. 回答

本臨床試験の対象患者を「年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」とし、これらの患者をさらに

A. 尿路変向術(姑息的治療)のみを奨める部分集団、

B. 全身状態不良のため、尿路変向術を行うことも困難であり、無治療、あるいは緩和医療を奨める部分集団、

に分割し、試験治療の意義を判断する規準の見込みなどについて検討した。

その結果、表1(今回の指摘事項 1にて作成した表)に示すように、試験治療を受けた方の集団と対照集団との比較可能性が成立していると考えられる。

また、これまでに当科で OMC-regimen を施行した症例のうち、今回の対象患者「年齢、腎機能低下、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」に相応すると考えられる 75 歳以上の 28 例 についての解析データ(患者背景、治療効果、転帰、および、生存率)を下記のごとく付録資料にまとめましたのでご参照いただければ幸いです。

また、対照群である既存治療、すなわち、基本的に癌に対する積極的な治療は行わない患者群では、我々の施設におけるデータでは全例が2年以内に死亡しているため、有用性は明らかであると考えられました。

### II. 申請書、プロトコール、および、同意説明文書における修正点

照会事項 1 を参照して下さい。

### 照会事項3 2010/2/22指摘事項3回答について

まず、サンプルサイズの設定根拠については照会事項 1、2 の回答を踏まえ改訂されたい。ただし、現行の記載の誤りについて予め指摘しておく。生物統計学の専門家に相談されることを勧める。

今回の修正案における設定根拠について、財団法人先端医療振興財団臨床研究情報センターにコンサルトし、福島 雅典 先生、松原義弘 先生、西村 秀雄 先生 に相談し、内容を確認していただきました。

#### I. 回答

試験目的を「当教室が開発したHD-BOAI-CDDP 法について、既治療困難な症例における当教室の成績の再現性を、多施設で確認し、標準治療として確立すること」とし、下記(1)–(4)の根拠に基づいて(5)の症例数を設定した。

(1) 本試験の対象症例である「年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」では、2年生存率は30%以下とされており（参考文献 1–8）、また我々の関連施設5施設における統計データでは、我々が調べ得た限りでは全例が2年以内に死亡している（unpublished data）。

(2) 一方、これまでに当科でOMC-regimen を施行した症例のうち、今回の対象患者「年齢、腎機能低下、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」に相応すると考えられる“年齢75歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者（癌が膀胱内に限局している症例）28例”における試験治療のCR誘導率は85.7%、奏効率(CR+PR) は92.9%、2年無増悪生存率は 89.1%であった(付録資料 3)。

(3) 当該治療が姑息治療群に比較して、明らかに有用であることから、ヘルシンキ宣言の精神から姑息治療群との無作為化比較試験の実施は困難であると判断した。

(4) 本療法は、現在得られている成績から極めて有望であり、早急に一般的な治療法として使用できるようにする必要がある。しかしながら、本療法は既治療と比較して高度な操作が必要である事から、一般的に使用するために実施可能施設において、同じような有効性、安全性が確保される必要がある。本試験の目的は、「試験治療シングルアーム臨床試験において当教室で得られている成績を多施設で短期間に再現性を確認し、標準治療として確立すること」と考えられる。

(5) 対象患者 既治療困難症例(膀胱全摘手術および化学療法不能例) 目安:75 歳以上、血清クレアチニン値(sCr) 1.5mg/dL 以上(その他、本人の希望や医師判断)

登録期間 1年 観察期間 2年

出来るだけ短期間で再現性を確認するため、登録期間は評価可能な症例数が確保出来る1年とし、観察期間は OMC-regimen 施行症例の2年無増悪生存率は89.1%であるに対して、OMC-regimen 非施行症例の2年生存率が30%以下である事から有用性が確実に判断できる2年とした。

目標症例数 30 例

設定理由 本手法が実施可能な5施設以上で、各施設1年間で登録可能な5例以上を想定した。

なお、現在得られている成績から本療法の5年無増悪生存率を85%以上と想定し、対立仮説として施設間差などがあっても50%を下回ることがないとしたとき、 $\alpha$ エラー 両側5%、登録期間1年、観察期間2年における検出力 $(1-\beta)$ \*は、30例で89%、25例では83%となり、80%を確保できる。また、現在評価対象としている28症例とほぼ同数で、同じ重みで比較できる（参考文献6）。

\*参考文献:

1. Li J, Juliar B, Yiannoutsos C, Ansari R, Fox E, Fisch MJ, Einhorn LH, Sweeney CJ. Weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: A phase II hoosier oncology group study, J Clin Oncol 23:1185-1191
2. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Zimmermann A, Arning M, Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol. 2005 Jul 20;23(21):4602-8.
3. Kouno T, Ando M, Yonemori K, Matsumoto K, Shimizu C, Katsumata N, Komiyama M, Okajima E, Matsuoka N, Fujimoto H, Fujiwara Y. Weekly paclitaxel and carboplatin against advanced transitional cell cancer after failure of a platinum-based regimen. Eur Urol. 2007 Oct;52(4):1115-22. Epub 2007 Apr 5.
4. Whitmore WF Jr, Yagoda A. Chemotherapy in the management of bladder tumours. Drugs. 1989 Aug;38(2):301-12. Review.
5. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Herr HW, Morse MJ, Sogani PC, Vaughan ED Jr, Bander N, Weiselberg LR, et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. J Urol. 1988 Mar;139(3):461-9.
6. Natale RB, Yagoda A, Watson RC, Whitmore WF, Blumenreich M, Braun DW Jr. Methotrexate: an active drug in bladder cancer..Cancer. 1981 Mar 15;47(6):1246-50.
7. Yagoda A. Chemotherapy for advanced urothelial cancer..Semin Urol. 1983 Feb;1(1):60-74.
8. Yagoda A Progress in chemotherapy for cancers of the urothelium.. Urology. 1984 Apr;23(4 Suppl):118-23.

## II. 申請書、プロトコール、および、同意説明文書における修正点

### i) 改訂第5版申請書、高度医療申請様式第3号

(page 23, line 1)

#### 7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定登録数: 30 例

登録期間: 1年間、追跡期間: 2年間、

総研究期間: 3 年間(最終登録から 2 年間)

#### 【設定根拠】

試験目的を「当教室が開発した HD-BOAI-CDDP 法について、既治療困難な症例における当教室の成績の再現性を、多施設で確認し、標準治療として確立すること」とし、下記(1)–(4)の根拠に基づいて(5)の症例数を設定した。

(1) 本試験の対象症例である「年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」では、2年生存率は30%以下とされており(参考文献 31–38)、また我々の関連施設5施設における統計データでは、我々が調べ得た限りでは全例が2年以内に死亡している(unpublished data)。

(2) 一方、これまでに当科で OMC-regimen を施行した症例のうち、今回の対象患者「年齢、腎機能低下、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」に相応すると考えられる“年齢75歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者(癌が膀胱内に限局している症例)28例”における試験治療のCR誘導率は85.7%、奏効率(CR+PR)は92.9%、2年無増悪生存率は 89.1%であった(付録資料 3)。

(3) 当該治療が姑息治療群に比較して、明らかに有用であることから、ヘルシンキ宣言の精神から姑息治療群との無作為化比較試験の実施は困難であると判断した。

(4) 本療法は、現在得られている成績から極めて有望であり、早急に一般的な治療法として使用できるようにする必要がある。しかしながら、本療法は既治療と比較して高度な操作が必要であることから、一般的に使用するために実施可能施設において、同じような有効性、安全性が確保される必要がある。本試験の目的は、「試験治療シングルアーム臨床試験において当教室で得られている成績を多施設で短期間に再現性を確認し、標準治療として確立すること」と考えられる。

(5) 対象患者 既治療困難症例(膀胱全摘手術および化学療法不能例) 目安: 75 歳以上、血清クレアチニン値(sCr) 1.5mg/dL 以上(その他、本人の希望や医師判断)

登録期間 1年 観察期間 2年

出来るだけ短期間で再現性を確認するため、登録期間は評価可能な症例数が確保出来る 1 年とし、観察期間は OMC-regimen 施行症例の 2 年無増悪生存率は 89.1%であるに対して、

OMC-regimen 非施行症例の 2 年生存率が 30%以下である事から有用性が確実に判断できる 2 年とした。

目標症例数 30 例

設定理由 本手法が実施可能な 5 施設以上で、各施設 1 年間で登録可能な 5 例以上を想定した。

なお、現在得られている成績から本療法の 5 年無増悪生存率を 85%以上と想定し、対立仮説として施設間差などがあっても 50%を下回ることがないとしたとき、 $\alpha$ エラー 両側 5%、登録期間 1 年、観察期間 2 年における検出力  $(1-\beta)$ \*は、30 例で 89%、25 例では 83%となり、80%を確保できる。また、現在評価対象としている 28 症例とほぼ同数で、同じ重みで比較できる。(参考文献 39)

## ii) 改訂第 7 版プロトコール

(page 23, line 15)

13.3. 目標症例数

30 例

【設定根拠】

上記を参照してください。

## iii) 改訂第 7 版 同意説明文書

(page 6, line 24)

5. この試験への参加する予定の患者さん<sup>⑤</sup>

この試験は全国の施設で実施され、30 人の患者さんに参加をお願いする予定です。

#### 照会事項 4 2010/2/22 指摘事項 4 回答について

方針は回答の通りでよいと考えるが、以下の記載内容例を参考に記載変更案を修正されたい。なお、内容の取捨選択はあくまで申請者の責任においてなされたい。

#### 2010/2/22 指摘事項 4

無再発生存期間を算出する際、非 CR 例をどのように取り扱うのかを明示する必要がある。なお、改訂版プロトコルおよび回答書では無再発生存期間をプライマリエンドポイントにすると書いてあるが、改訂版申請書では無増悪生存期間をプライマリエンドポイントにすると書いてありますがどうされるのでしょうか。また、最後に無再発(あるいは無増悪)であることが確認された日を記録しなければ、エンドポイントの解析が行えないので修正が必要です。

#### I. 回答:

改訂第 7 版プロトコル、および改訂第 7 版申請書では、プライマリエンドポイントが無増悪生存期間に統一するように改訂し、非 CR 例(PR, および、SD 症例)も含めるように改訂いたしました。また、申請書、および、プロトコルに以下のように臨床試験実施計画書記載の注意点を追記するとともに、付録 6. 経過観察票、および、付録 7. 再発・転移・増悪 報告書 について上記注意点を踏まえて修正しました。

#### II. 申請書、プロトコル、および、同意説明文書における修正点

##### i) 改訂第 7 版申請書、高度医療申請様式第 3 号,

(page 22, line 12)

##### 7. 有効性及び安全性の評価

2) 無増悪生存期間(Progression free survival: PFS)登録日を起算日として、明らかな病態の増悪(RECIST の PD 及び、PD に該当しない場合であっても明らかな臨床的増悪を含む)までの期間、またはあらゆる原因による死亡日までの期間のうち、早いものを PFS とする。治療を行った全症例(FAS: Full Analysis Set)を対象として解析を行い、無増悪症例については最後に無増悪であることが確認された日をもって打ち切りとして、Kaplan-Meier 法、および、log-rank 検定を用いて解析する。データセンターは、毎年 4 月、10 月の年に 2 回にわたり、CRF 調査を行うこととし、前回調査までに死亡された方を除きすべての被験者に対して追跡調査のための CRF を回収する。

(page 24, line 11)

##### 8. モニタリング体制及び実施方法

##### 6. 経過観察票

毎年 4 月、10 月の 2 回にわたり、事務局から配布される(配布後 2 週間以内に返送する)。

## 7. 再発・転移・増悪 報告書（再発・転移、および、臨床的増悪を診断後 4 週間以内）

### ii) 改訂第 7 版プロトコール

(page 16, line 16)

#### 5.4.2-2 無増悪生存期間 (Progression free survival: PFS)

治療開始日を起算日として、明らかな病態の再発 (RECIST の PD 及び、PD に該当しない場合であっても明らかな臨床的再発を含む) までの期間、またはあらゆる原因による死亡日までの期間のうち、早いものを PFS とする。データセンターは、毎年 4 月、10 月の年に 2 回にわたり、CRF 調査を行うこととし、前回調査までに死亡された方を除きすべての被験者に対して追跡調査のための CRF を回収する

<臨床試験実施計画書記載の際、PFS 定義に関して次の点に注意する>

- ・ 「増悪」に含めるイベントの MECE な列記 (CR 例の場合、no-CR 例の場合それぞれに分けて記載が必要になると思われる)
- ・ 各イベントの定義 (一般的な無増悪生存期間であった場合の記載例を下記に記す。本試験では再発も定義が必要であるので、より複雑な記載になるはずである)
- ・ 「増悪 progression」は、総合効果における画像上の PD (進行)、画像診断検査で確認できない原病の増悪 (臨床的増悪) の両者を含む。画像診断にて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。ただし、腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、効果判定規準に従えば PD となる場合であっても、臨床的に明らかに増悪ではないと判断される場合は、臨床的判断を優先して増悪とはしない。同様に、効果判定規準に従えば PD ではなくても、臨床的に明らかに増悪と判断される場合も臨床的判断を優先して増悪とする。
- ・ 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 (画像検査や検体検査による無増悪の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無増悪確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする)。
- ・ 毒性や患者拒否などの理由による治療中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- ・ 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- ・ 再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。

- ・ 二次がん(異時性重複がん)の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

(page 25, line 4)

#### **付録、および、参考資料**

##### 付録 6. 経過観察票

毎年4月、10月の2回にわたり、事務局から配布される(配布後2週間以内に返送する)。

##### 付録 7. 再発・転移・増悪 報告書 (再発・転移、および、臨床的増悪を診断後4週間以内)

## 照会事項 5 2010/2/22 指摘事項 5 回答について

- ① 同意説明文書における「24 例(85.7%)の患者様が根治に導かれ、最長 12 年間の無再発生存例を含め、」の部分は、「24 例(85.7%)の患者様が根治に導かれ、最短で〇年間、最長で 12 年間の無再発生存例を含め、」と変更すること。
- ② 上記の同意説明文書の記載案では、「根治に導かれた全例に再発、転移を認めていません」と記されているが、改訂版第 5 版申請書、高度医療申請様式第 3 号の p8 L26～の記載案では 28 例全例に再発、転移を認めていないと記されている。転移例の取扱いが自明でないため、後者にも「根治に導かれた全例に」と記す方が良いのではないか。修正を検討されたい。
- ③ 照会事項 1 の内容を踏まえ、日常診療であれば膀胱全摘以外の治療を受ける患者が本臨床試験の対象となるようであれば、それぞれの状況毎に日常診療で受ける治療、試験治療の意義が異なるはずであり、その点が理解できるように整理した説明文書とする必要がある。

### I. 回答、および、修正点

#### ① 同意説明文書における修正点

同意説明文書 Page 4, line 20

「また、これまでに当科で OMC-regimen を施行した症例のうち、今回の対象とされる「年齢、腎機能低下、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」に相応すると考えられる “年齢 75 歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者(癌が膀胱内に限局している症例)28 例” に本治療を施行し、85.7%の症例に CR 腫瘍の完全消失を認め、最長 12 年以上の観察期間(平均観察期間:2.9 年)を経て根治に誘導された全例が腫瘍の再発、転移を認めていません。」と変更しました。

#### ②改訂版第 5 版申請書における修正点

改訂版第 5 版申請書、高度医療申請様式第 3 号, page 8, line 19

「実際、これまでに当科で OMC-regimen を施行した症例のうち、今回の対象患者「年齢、腎機能低下、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」に相応すると考えられる “年齢 75 歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者(癌が膀胱内に限局している症例)28 例” に本治療を施行し、85.7%の症例に CR を認め、最長 12 年以上の観察期間を経て全例が腫瘍の再発、転移を認めていない」と修正しました。

#### ③同意説明文書における修正点

照会事項 1 の内容を踏まえ、下記の如く同意説明文書を修正しました。

## 1. はじめに

(page2, line 9)

### 抗癌剤を用いた治療について

抗癌剤に対する癌細胞の感受性は癌の種類によって異なります。したがって、抗癌剤のレジメンも、その治療効果も癌の種類によって異なるわけです。膀胱癌の多くは、移行上皮癌といわれる組織からなり、胃癌や大腸癌などの腺癌といわれる組織と比較すれば抗癌剤に対する感受性が高く、治療効果が期待できる癌種のひとつです。しかし、癌治療において最も重要なことは癌を根治するには、『癌細胞を一つ残らず死滅させる必要がある』ということです。そのためには抗癌剤濃度をできる限り上昇させることが重要ですが、抗癌剤の濃度が上昇するにつれて、体の正常細胞、特に代謝の早い、血液細胞や、消化管粘膜などに強い障害を及ぼし、重症感染症や、下痢、嘔吐などの副作用によって治療の継続が困難になる場合や、ときには命を落とすことにもなりかねません。抗癌剤を用いた治療としてこれまでの多くの報告がなされています(具体的な治療法に関しては、後で詳細にお話します)が、腫瘍が完全に消失することは稀であり、ある程度腫瘍が縮小しても再発、再燃し、生存期間を延長させる明らかな確証は得られていません。また、基本的に期待される治療効果が低いことに加えて、全身の副作用が強く(特にシスプラチンは腎毒性が極めて強く、腎機能低下症例では使用禁忌であることに加え、メトトレキサートという薬剤を中心とする骨髄障害はこの治療を行ったほぼ全例に発症し、治療を完遂することは、若年者でも困難なことが少なくありません)、あなたのような、高齢者や、基礎疾患のために膀胱全摘の適応にならない患者様にとっては致命的な副作用をきたすリスクが高いため、適応外と考えられます。

これらの状況から、私たちは、いろんな特殊手法を駆使して“膀胱を摘除せずに癌を治療する方法”「血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」を開発し、14年前から行ってきました。

今回、あなたに御相談申し上げたのは、

- ① あなたは高齢であること、または基礎疾患のため、膀胱全摘除術の適応とはならないこと。
- ② 全身状態や、骨髄機能などを総合的に評価すると、抗癌剤投与や放射線治療を行うことも困難であると考えられること。
- ③ したがって、この臨床試験に参加されない場合には、癌に対する積極的治療は行わず、尿路変向術などの姑息治療を行うのみか、あるいは、主に痛みや苦しみから開放させることを主体とした緩和医療を行うことになること。

を理解して頂き、我々の施設で行っている、膀胱を摘除せずに、しかも、抗癌剤の副作用をほとんど生じることなく癌を治療する新しい方法”「血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」について詳しく説明し、高度医療：「血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」を受けるか否かを判断してもらうためにお話させていただきます。

(page4, line 20)

また、これまでに当科で OMC-regimen を施行した症例のうち、今回の対象とされる「年齢、腎機能低下、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」に相応すると考えられる “年齢 75 歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者(癌が膀胱内に限局している症例)28 例” に本治療を施行し、85.7%の症例に CR を認め、最長 12 年にわたり (平均観察期間:2.9 年)を経て根治に誘導された全例が腫瘍の再発、転移を認めていません。

しかし、この治療法は、まだ、膀胱癌の標準的治療として認められた一般的な治療法ではなく、あくまで、試験的に行われている臨床試験とよばれる治療法の一つです。今回、“浸潤性膀胱癌治療研究会”という組織を全国的に作成し、年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた全身化学療法などの治療が不可能であると診断された患者様を対象として「血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」についての治療成績をさらに詳しく検討することになったので、このお話をあなたにさせていただきました。

## 2. 試験の目的<sup>⑤</sup> (page 5, line 2)

今回行う臨床試験は、年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた全身化学療法などの治療が不可能であると診断された患者様に対して、シスプラチンという抗癌剤を、①バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法によって膀胱動脈領域に動脈内投与し、②同時に下大静脈に留置した透析用カテーテルを用いて、全身に流れると有害な蛋白非結合型シスプラチンの 90%以上を除去することによって、膀胱、および、その周囲組織を極めて高濃度のシスプラチンに曝露させ、さらに③放射線照射療法を併用することによって、シスプラチンの放射線増感作用との相乗効果により、極めて強い抗癌作用を発揮する:「血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」の治療効果と安全性について検討することを目的としています。

## 7. 当該疾患に対する他の治療法の有無及びその内容<sup>⑥</sup> (page 7, line 6)

あなたの病気に対する治標準治療は、膀胱を手術的に摘除する“膀胱全摘除術”です。しかし、あなたは高齢であること、または基礎疾患のため、膀胱全摘除術の適応とならず、また、全身状態や、骨髄機能などを総合的に評価すると、抗癌剤投与や放射線治療を行うことは困難と考えられます。

以下に試験治療以外の可能性について詳細に説明させていただきます。

### ① 試験治療以外の可能性 1

全身化学療法: 現在、認められている治療はシスプラチンという抗癌剤を中心とした多剤併用化学療法(メトレキセート、ビンクリスチン、ドキシソルビシンとの併用)である M-VAC 療法という治

療法です。M-VAC 療法は原発巣摘除後の再発、あるいは転移症例に行うことが殆どで、その治療効果の発現率(奏効率)は報告によっても異なりますが、一般的に 40-60%とされています。これまでに多くの報告がなされていますが、腫瘍が完全に消失することは稀であり、ある程度腫瘍が縮小しても再発、再燃し、生存期間を延長させる明らかな確証は得られていません。また、本療法に使用する抗癌剤、特にシスプラチンは腎毒性が極めて強く、腎機能低下症例では使用禁忌であることに加え、メトトレキサートという薬剤を中心とする骨髄障害はこの治療を行ったほぼ全例に発症し、治療を完遂することは、若年者でも困難なことが少なくありません。これらの理由から、あなたのような、高齢者や、基礎疾患のために膀胱全摘の適応にならない患者様にとっては期待される治療効果が低いことに加えて、致命的な副作用をきたすリスクが高いため、適応外と考えられます。

### ② 試験治療以外の可能性 2

#### 抗癌剤と放射線照射を併用した集学的治療

これまで多数の研究グループが抗癌剤と放射線照射を併用する、集学的治療という治療法を施行してきました。一般的には、TURBT という内視鏡手術で可能な限りの腫瘍切除を行った後、シスプラチンという抗癌剤を中心とした全身化学療法と放射線療法(40-60Gy)を併用する方法が施行され、治療後の評価は CT などの画像診断、および、secondlookTUR といわれる組織学的効果判定で行います。組織学的に残存癌細胞を認めない場合には膀胱温存可能と判定しますが、secondlookTUR で癌細胞の残存を認めた場合には、原則として、通常では膀胱全摘を施行します。

この治療法の治療成績に関しては、米国放射線腫瘍研究グループ(Radiation Therapy Oncology Group: RTOG)による大規模臨床試験(1985 年以降、膀胱切除術の適応となる T2~T4a の浸潤性膀胱癌患者計 415 例を対象として 6 件の前向き研究を実施)をはじめ、多くの臨床研究が実施され、ある程度の見解が出ています。治療効果の発現率(奏効率)は試験によって若干の差異が見られますが、治療が完遂可能であった症例の 60-70%以上であり、全身化学療法単独治療に比較して治療効果は高いと考えられます。しかし、基本的にシスプラチンや、新規抗癌剤を多剤併用するうえに、放射線照射を行うため、今回の対象患者である高齢者や、基礎疾患のために膀胱全摘の適応にならない症例は期待される治療効果が低いことに加えて、致命的な副作用をきたすリスクが高いため、適応外と考えられます。

### ③ 試験治療以外の可能性 3

#### 抗癌剤動脈内投与(動注)化学療法+放射線療法 による集学的治療

シスプラチンは放射線増感剤といわれ、放射線療法により損傷した DNA の修復を阻害することによって細胞死を促進するほか、放射線感受性との関連が明らかになっている遺伝子(BRCA2、hMLH1 など)に損傷を与えて放射線療法への感受性を高めるとされており、その殺細胞効果はシスプラチンの組織内濃度に相乗的に作用すると言われてしています。Eapen らはシスプラチン動注と放射線療法を併用し、90%以上に腫瘍の完全消失を認めたことを最初に報告し、その後多くの臨

床研究が行われましたが、通常行われている動注療法(今回の試験治療におけるバルーン塞栓動脈内抗癌剤投与法(BOAI)とは異なる)と、静注療法における抗癌効果の差異については、未だ一定の見解は得られていません。この治療法の臨床的治療効果の評価については、今後の大規模前向き研究に期待されるが、残念ながら、本邦では保険適応外治療であり、また、欧米諸国でも現在のところ大規模前向き研究は施行されていないのが現状です。

また、既に試験治療以外の可能性 1, 2 で述べた他の治療法と同じように、基本的に副作用の強いシスプラチンを用いることや、動脈内投与を行っても全身に投与されるシスプラチンの総量は通常の化学療法と同量であること、また副作用の強い抗癌剤に加えて放射線照射を行うこと、などの理由から、今回の対象患者である「高齢者や、基礎疾患のために膀胱全摘の適応にならない症例」では期待される治療効果が低いことに加えて、致命的な副作用をきたすリスクが高いため、適応外と考えられます。

したがって、これらの理由から、この臨床試験に参加されない場合には、癌に対する積極的治療は行わず、尿路変更術などの姑息治療を行うのみか、あるいは、主に痛みや苦しみを和らげることを主体とした緩和医療を行うこととなります。

付録資料 1

表1 高齢者における OMC-regimen 施行症例（患者背景）

患者背景		OMC -regimen
Patient number		28
Follow up period	Median, (range weeks)	122, (18 - 666)
Age	Median (range years)	79.5 (76-85)
Sex	Male (%)	17 (60.7%)
	female (%)	11 (39.3%)
<b>Clinical Stage</b>		
T-stage	CIS	1 (3.6%)
	T1	0
	T2	10 (35.7%)
	T3	17 (60.7%)
	T4	0
N-stage	N0	28 (100%)
	N1	0
<b>Histology</b>		
UC	G2	5 (8.06%)
	G3	50 (80.8%)
	Others	
	Squamous cellcarcinoma	0
	Choriocarcinoma	1 (3.6%)
<b>ECOG performance status</b>		
	0	7 (33.9%)
	1	13 (46.5%)
	2	8 (28.6%)
<b>Prior treatment</b>		
	BCG	0
	None	28 (100%)

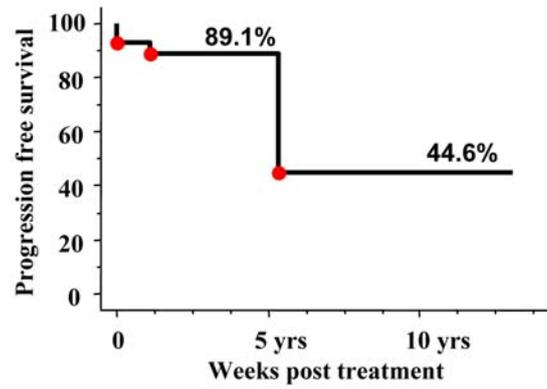
表 2. 高齢者における OMC-regimen 施行症例 (治療効果、および、転帰)

	CR			PR			SD			PD		
	No	%	95%-CI	No	%	95%-CI	No	%	95%-CI	No	%	95%-CI
<b>Total number of patients</b>	24	85.7	67.3 – 96.0	2	7.14	0.88 - 23.5	1	3.57	0.09 – 18.3	1	0	0
<b>Duration of response</b>												
<b>Mean, Range</b>	153, 43 – 666 wks			50, 22 – 79 wks			15 wks			0 wks		
<b>1<sup>st</sup>- 3<sup>rd</sup> QU</b>	67 - 199 wks			36 - 65 wks			15 wks			0 wks		
<b>Recurrence</b>	0			0			1, 100%(1/1), 2.5 - 100			-		
<b>Death</b>	2, 8.33% (2/24), 10.3 – 27.0			0			1, 100%(1/1), 2.5 - 100			1, 100%(1/1), 2.5 - 100		
<b>Age (mean, range)</b>	80, 76 – 85 yr			77, 76 – 78 yr			81 yr			79 yr		
<b>Sex</b>												
<b>male</b>	16, 66.7%, 44.7 – 84.4			1, 50% (1/2), 1.26 – 98.7			0			0		
<b>female</b>	8, 33.3%, 15.6 – 55.3			1, 50% (1/2), 1.26 – 98.7			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			1, 100% (1/1), 2.5 - 100		
<b>Categories</b>	<b>No</b>	<b>%</b>	<b>95%-CI</b>	<b>No</b>	<b>%</b>	<b>95%-CI</b>	<b>No</b>	<b>%</b>	<b>95%-CI</b>	<b>No</b>	<b>%</b>	<b>95%-CI</b>
<b>CIS</b>	1, 4.16% (1/24), 0.1 – 21.1			0			0			0		
<b>2</b>	10, 41.7% (10/24), 22.1 – 63.4			0			0			0		
<b>T stage</b>												
<b>3</b>	13, 54.2% (13/24), 32.8 – 74.4			2, 100% (2/2), 15.8 - 100			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			1, 100% (1/1), 2.5 - 100		
<b>4</b>	0			0			0			0		
<b>N stage</b>												
<b>N (-)</b>	24, 100% (24/24), 85.8 – 100			2, 100% (2/2), 15.8 - 100			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			1, 100% (1/1), 2.5 - 100		
<b>N (+)</b>	0			0			0			0		
<b>Histology</b>												
<b>UC</b>	24, 100% (24/24), 85.8 – 100			5			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			0		
<b>non-UC</b>	0			0			0			1, 100% (1/1), 2.5 - 100		
<b>0</b>	6, 25% (6/24), 9.77 – 46.7			0			0			1, 100% (1/1), 2.5 - 100		
<b>PS</b>												
<b>1</b>	11, 45.8 (11/24), 25.6 – 67.2			1, 50% (1/2), 1.26 – 98.7			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			0		
<b>2</b>	7, 29.2% (7/24), 12.6 – 51.1			1, 50% (1/2), 1.26 – 98.7			0			0		
<b>100</b>	24, 100% (24/24), 85.8 – 100			2, 100% (2/2), 15.8 - 100			1, 100% (1/1), 2.5 - 100			1, 100% (1/1), 2.5 - 100		
<b>CDDP</b>												
<b>200</b>	0			0			0			0		
<b>300</b>	0			0			0			0		

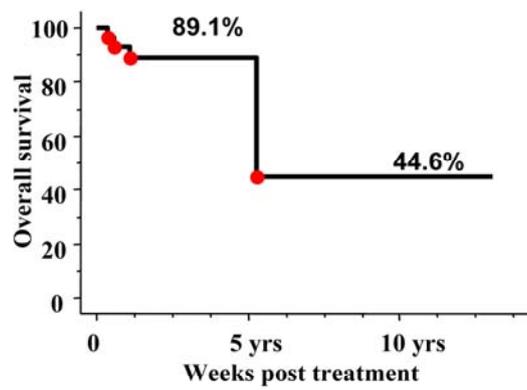
付録資料 3

高齢者におけるOMC-regimen 施行症例 (PFS, OS)

A PFS



B OS



## A. 高度医療申請019「(高度医療技術名)」に関わる指摘事項への回答書

平成 22 年 11 月 4 日

厚生労働省

医政局 研究開発振興課

高度医療評価会議座長

猿田 享男 先生御侍史

この度は、「浸潤性膀胱癌症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与方法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」における高度医療申請につき、多大な御指導、御鞭撻を賜りまことにありがとうございました。以下に、去る 8 月 26 日 に頂いた御指内容に対する回答、および、修正事項を御呈示申し上げます。

尚、下記に上げる改訂版書類 B-E においては、今回の修正点を緑色で、前回(第 7 版)の修正点を赤色で、そして、それ以前の修正点を青色で記載してあります。

- B. 改訂第 8 版 高度医療申請書類
- C. 改訂第 8 版 臨床試験－実施要綱
- D. 改訂第 8 版 臨床試験－実施要綱 (付録、参考資料を含めたPDFversion)
- E. 改訂第 8 版 患者さんへの説明文
- F. 高度医療申請書類新旧表
- G. 臨床試験－実施要綱新旧表
- H. 患者さんへの説明文新旧表
- I. 付録資料 1, 6, 7 (PDF-version)

お忙しいところ、お手数をおかけしてまことに恐縮ですが、何卒宜しく願い申し上げます。

回答日時： 平成 22 年 11 月 4 日

回答者：

所属： 大阪医科大学・泌尿器科

氏名： 東 治人

## 追加照会事項 1 本臨床試験の対象選択規準とプロトコール治療規定の不整合について

照会事項 1 の回答によると、本臨床試験の対象を「年齢、腎機能低下、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」に変更するとされている。一方、「局所浸潤性膀胱癌多施設共同試験実施要項」(以下、臨床試験実施計画書と記す)の p9~10、p18 において、非 CR 例に対して「原則として膀胱全摘術」、CR 後に局所再発または転移の症例に対して「全身化学療法」と規定されている。このようなプロトコール治療の規定が、倫理的・科学的かつ臨床的に実施可能であると考えられる理由を説明されたい。また、同意説明文書にこれらの治療法に関する説明を加えることが必要である。修正もれであれば各々妥当な内容に修正されたい。修正内容は、申請書、同意書、臨床試験実施計画書間で不整合がないように反映させること。

### I. 回答

本臨床試験の対象は、「年齢、腎機能低下、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない症例」と変更したため、「非 CR 例またはCR後の再発・転移例に対して全身化学療法を行う」は不適切であり、非 CR 例またはCR後の再発・転移例に対しては、“Best Supportive Care(後治療については規定しない)”に修正致しました。

### II. 申請書、臨床試験—実施要綱、および、同意説明文書における修正点

#### i) 改訂第 8 版申請書、高度医療申請様式第 3 号、

##### 5. 被験者の適格基準及び選定方法

(page 18, line 1)

##### 【選択基準】

以下の条件をすべて満たす症例。

(2) 年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた化学療法などの治療が不可能であると診断された症例

##### 6. 治療計画

##### 6.2 登録と治療開始方法 (多施設共同試験)

(page 19, line 8)

登録は、“nice presents”をデータセンターとし、中央登録方式による症例の登録を行う。

(1) 試験担当医師は、対象症例が適格基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、患者本人の文書による同意を得た後、「登録適格性確認票」に必要事項を記入し、FAX でデータセンターに送付する。(「登録適格性確認票」には、各施設において症例を識別するための施設確認番号を記入する

##### 6.5 救済療法

(page 21, line 15)

(1) 初回治療で CR に到らなかった症例のうち、残存癌が非筋層浸潤癌の場合には TURBT を施行し、BCG 膀胱内注入療法を施行する(イムシスト 81mg を毎週 1 回、6 回連続にて膀胱内投与する)。

- (2) 残存癌が筋層浸潤癌の場合には患者の意思に応じた best supportive care を施行する。
- (3) プロトコル治療中、予期しない重篤な有害事象または不具合等が生じた場合には、直ちに治療を中止し、適切な処置を行う。

## 6.6 併用薬、併用療法

(page 21, line 21)

他のホルモン療法剤、抗悪性腫瘍剤、免疫療法剤、ステロイド製剤、全ての未承認薬剤の投与は行わない。但し、症状の進展等により止むを得ず施行する場合は、その理由及び併用の内容を調査票に記載する。

## 6.7 後治療

(page 21, line 37)

後治療は特に規定せず、主治医の判断で行う。ただし、経過を把握し、治療法や臨床経過等を調査票に記載する。再発症例については、再発癌が非筋層浸潤癌の場合には TURBT を施行し、BCG 膀胱内注入療法を施行する(イムシスト 81mg を毎週 1 回、6 回連続にて膀胱内投与する)。また、再発癌が筋層浸潤癌の場合には患者の意思に応じた best supportive care を施行する。

## 6.8 経過観察、および、再発、転移・増悪症例に対する対応

(page 22, line 4)

治療後半年間は 1 回/3 ヶ月、その後は 1 回/6 ヶ月の頻度で、DRE、TRUS、CT、MRI、骨シンチグラフィ、X 線等画像検査を行い、再発部位の評価を行う。さらに、治療後半年間は 1 回/月の頻度で、その後は 1 回/3 ヶ月の頻度で尿細胞診を、また、治療後 1 年以降は 1 回/6 ヶ月の頻度で膀胱鏡検査を行い、再発の疑いがある場合には随時生検を施行する。再発・転移・増悪を認めた場合には、再発・転移・増悪報告書を提出する。その後の治療方針は、特に規定しない。

## ii) 改訂第 8 版 臨床試験—実施要綱

### 3. 試験デザイン

#### 3.1 概要

(5) 経過観察 (Page 8, line 17)

さらに、1 回/月の尿細胞診を行い、治療後 2 年間は 1 回/3 ヶ月、その後は 1 回/6 ヶ月の頻度で、膀胱鏡検査、生検を行う(6 ヶ月毎に経過観察票の提出)。

(6) 再発・転移・増悪を認めた症例

a) 局所再発 (再発・転移・増悪報告書の提出)

i-i) 再発癌が非筋層浸潤癌の場合には TURBT を施行し、BCG 膀胱内注入療法を施行する(イムシスト 81mg を毎週 1 回、6 回連続にて膀胱内投与する)。

i-ii) 再発癌が筋層浸潤癌の場合には患者の意思に応じた best supportive care を施行する。

b) 転移

患者の意思に応じた best supportive care を施行する。

#### 3.2 シェーマ

(Page 9)

上記内容を踏まえて改定しました。別紙を参照下さい。

#### 4.1 選択基準 (page 10, line 5)

以下の条件をすべて満たす症例。

(2) 年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた化学療法などの治療が不可能であると診断された症例

### 5. 試験計画

(Page 10, line 27)

#### 5.1 登録と治療開始方法 (多施設共同試験)

登録は、"nice presents"をデータセンターとし、中央登録方式による症例の登録を行う。

(1) 試験担当医師は、対象症例が適格基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、患者本人の文書による同意を得た後、「登録適格性確認票」に必要事項を記入し、FAX でデータセンターに送付する。「登録適格性確認票」には、各施設において症例を識別するための施設確認番号を記入する。また、施設において被験者の特定ができるよう、各施設における施設管理責任者を定める。尚、個人情報保護法の観点から「付録2: 試験開始報告書」以降の情報交換には患者イニシャル、カルテ番号、生年月日、身長、年齢などの情報の全てをマスキングし、登録番号のみで管理する。)

#### 5.5 救済療法

(Page 16, line 16)

- (1) 初回治療で CR に到らなかった症例のうち、残存癌が非筋層浸潤癌の場合には TURBT を施行し、BCG 膀胱内注入療法を施行する(イムシスト 81mg を毎週 1 回、6 回連続にて膀胱内投与する)。
- (2) 残存癌が筋層浸潤癌の場合には患者の意思に応じた best supportive care を施行する。
- (3) プロトコル治療中、予期しない重篤な有害事象または不具合等が生じた場合には、直ちに治療を中止し、適切な処置を行う。

#### 5.6 併用薬、併用療法

(Page 16, line 23)

他のホルモン療法剤、抗悪性腫瘍剤、免疫療法剤、ステロイド製剤、全ての未承認薬剤の投与は行わない。但し、症状の進展等により止むを得ず施行する場合は、その理由及び併用の内容を調査票に記載する。

### 10. 後治療

(Page 20, line 1)

後治療は特に規定せず、主治医の判断で行う。ただし、経過を把握し、治療法や臨床経過等を調査票に記載する。再発症例については、再発癌が非筋層浸潤癌の場合には TURBT を施行し、BCG 膀胱内注入療法を施行する(イムシスト 81mg を毎週 1 回、6 回連続にて膀胱内投与する)。また、再発癌が筋層浸潤癌の場合には患者の意思に応じた best supportive care を施行する。

## 追加照会事項 2 解析方法に関する臨床試験実施計画書の記載内容について

**Q-①** 今回、本臨床試験の対象集団変更に伴い、「13.3 目標症例数」では、2年無増悪生存割合に基づく評価を行うとされている。しかしながら、この変更が臨床試験実施計画書 p12「12.1 評価項目」、p13「13.2 解析方法」の記載内容に反映されていない（「log-rank 検定を用いて解析する」と記されている）。記載例を参考に、申請者の責任において適切に修正すること。

### I. 回答

12.1 評価項目、および、13.2 解析方法の項を下記の様に修正致しました。

#### 12.1 評価項目

##### (1) 主要評価項目（一次評価項目）

無増悪生存期間(PFS)は、治療開始日を起算日として、明らかな病態の増悪までの期間、またはあらゆる原因による死亡日までの期間のうち、早いものとする。追跡不能例では追跡不能となる以前で無増悪生存が確認されていた最終日を持って打ち切りとする。

#### 13.2 解析方法

累積無増悪生存曲線、無増悪生存期間中央値、年次無増悪生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Greenwood の公式を用いて 2 年無増悪生存割合の 95%信頼区間を求める。2 年無増悪生存割合の 95%信頼区間下限が閾値 50%を上回った場合に、本プロトコール治療の有効性が示されたと判断する。

なお、探索的な解析として、無増悪生存期間および全生存期間については、年齢、性別、T-stage および ECOG-performance status 等を説明変数とした COX 回帰分析を用いて予後因子の検討を行う。また、治療効果(CR 誘導率)についても年齢、性別、T-stage および ECOG-performance status 等を説明変数としたロジスティック回帰分析を行い予後因子の検討を行う。

### II. 申請書、臨床試験－実施要綱、および、同意説明文書における修正点

#### i) 改訂第 8 版申請書、高度医療申請様式第 3 号、

##### 7. 有効性及び安全性の評価

##### A) 有効性評価: 治療効果の判定

(page 23, line 12)

##### 2) 無増悪生存期間(Progression free survival:PFS)

治療開始日を起算日として、明らかな病態の再発までの期間、またはあらゆる原因による死亡日までの期間のうち、早いものを PFS とする。データセンターは、毎年 4 月、10 月の年に 2 回にわたり、CRF 調査を行うこととし、前回調査までに死亡された方を除きすべての被験者に対して追跡調査のための CRF を回収する。無増悪生存期間中央値の推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Greenwood の公式を用いて 2 年無増悪生存割合の 95%信頼区間を求める。2 年無増悪生存割合の 95%信頼区間下限が閾値 50%を上回った場合に、本プロトコール治療の有効性が示されたと判断する。

## ii) 改訂第 8 版 臨床試験—実施要綱

### 12.1 評価項目

(page 20, line10)

#### (1) 主要評価項目(一次評価項目)

無増悪生存期間(PFS)は、治療開始日を起算日として、明らかな病態の増悪までの期間、またはあらゆる原因による死亡日までの期間のうち、早いものとする。追跡不能例では追跡不能となる以前で無増悪生存が確認されていた最終日を持って打ち切りとする。

### 13.2 解析方法

(page 21, line 8)

累積無増悪生存曲線、無増悪生存期間中央値、年次無増悪生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Greenwood の公式を用いて 2 年無増悪生存割合の 95%信頼区間を求める。2 年無増悪生存割合の 95%信頼区間下限が閾値 50%を上回った場合に、本プロトコール治療の有効性が示されたと判断する。

なお、探索的な解析として、無増悪生存期間および全生存期間については、年齢、性別、T-stage および ECOG-performance status 等を説明変数とした COX 回帰分析を用いて予後因子の検討を行う。また、治療効果(CR誘導率)についても年齢、性別、T-stage および ECOG-performance status 等を説明変数としたロジスティック回帰分析を行い予後因子の検討を行う。

**Q-②** また、13.2 節では「我々の関連施設 5 施設における統計データでは、我々が調べ得た限りでは全例が 2 年以内に死亡している(unpublished data)」と記されているが、これは本臨床試験デザイン選択の妥当性を判断する上で重要な情報であるので、具体的な情報を提示する必要がある。

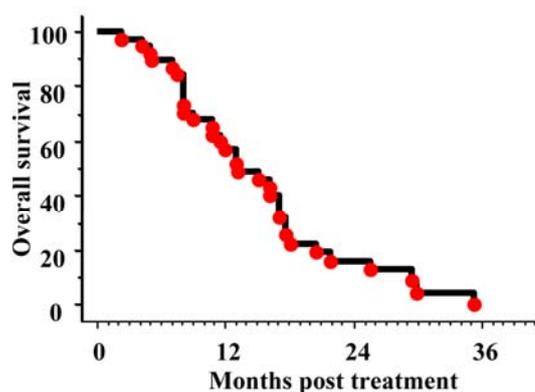
## I. 回答

何らかの理由で、“膀胱全摘術、あるいは、定型的なプロトコールに則った化学療法などの積極的な治療が行われなかった浸潤性膀胱癌の症例”における、初診時からの生存期間について我々の関連施設 5 施設、および、本研究会参加施設を含む全国多施設から集積した統計データ (n=38) を解析し、(Kaplan Meier curve) に提示しました(参考資料 3)。上記のデータから、2 年生存率は 15.8% でした(参考資料 3 参照)。

## II. 参考資料の提示

### 参考資料 3

本臨床試験の適応症例(既存治療の適応とならない症例)  
における 全生存率 (n=38; Kaplan-Meier法)



Q-③ なお、p24で「5年無増悪生存期間」とある部分は「2年無増悪生存期間」の誤りであると思われるので確認されたい。修正内容は、申請書、同意書、臨床試験実施計画書間で不整合がないように反映させること。

#### I. 回答

下記のように修正致しました。

誤：「5年無増悪生存期間」⇒正：「2年無増悪生存期間」

また、上記、修正内容に関して、申請書、同意書、臨床試験実施計画書間で不整合がないように反映させました。

### 追加照会事項 3 増悪・再発の定義に関連する臨床試験実施計画書の記載内容について

Q-① 今回提出された改訂版の臨床試験実施計画書 p17 に増悪の定義が記されているが、そこに以下のような記載がある。

「『増悪』に含めるイベントの MECE な列記(CR 例の場合、no-CR 例の場合それぞれに分けて記載が必要になると思われる)」

「各イベントの定義(一般的な無増悪生存期間であった場合の記載例を下記に記す。本試験では再発も定義が必要であるので、より複雑な記載になるはずである)」

これらは前回照会事項 4 で増悪の定義を明記するよう求めた際の、申請者に対する解説である(臨床試験実施計画書に記す事項ではない)。P21 の「9.再発」の記載についても、上記の解説を踏まえて修正されたい。

#### I. 回答

改訂第 8 版 臨床試験—実施要綱を下記の内容に修正致しました

5.4.2-2 無増悪生存期間(Progression free survival:PFS)

(page 15, line 1)

- ・ 治療開始日を起算日として、明らかな病態の再発までの期間、またはあらゆる原因による死亡日までの期間のうち、早いものを PFS とする。
- ・ 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(画像検査や検体検査による無増悪の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無増悪確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする)。
- ・ 毒性や患者拒否などの理由による治療中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- ・ 二次がん(異時性重複がん)の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。
- ・ データセンターは、毎年 4 月、10 月の年に 2 回にわたり、CRF 調査を行うこととし、前回調査までに死亡された方を除きすべての被験者に対して追跡調査のための CRF を回収する。

PFS 定義に関する増悪の定義

1) CR 症例の場合

・「増悪 progression」は、5.4.2-1 で定める総合効果における画像上の新規病変の出現(局所再発、転移(リンパ節、他臓器)を問わず、以下に該当する測定可能病変\*、および、骨転移、髄膜転移、癌性腹水・癌性胸水などの測定不能病変を認めた場合)、あるいは、新規画像診断検査で確認できない原病の増悪(臨床的増悪)の両者を含む。

\* CT 又は MRI で最長径がスライス幅の 2 倍かつ 10mm 以上の病変(前記以外の全ての病変を測定不能病変とする)。

画像診断にて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。

## 2) Non-CR の場合

- ・「増悪 progression」は、5.4.2-1 で定める総合効果における画像上の PD(進行)、新規病変の出現(局所再発、転移(リンパ節、他臓器)を問わず、以下に該当する測定可能病変\*、および、骨転移、髄膜転移、癌性腹水・癌性胸水などの測定不能病変を認めた場合)、あるいは、新規画像診断検査で確認できない原病の増悪(臨床的増悪)の全てを含む。画像診断にて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。ただし、腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、効果判定規準に従えば PD となる場合であっても、臨床的に明らかに増悪ではないと判断される場合は、臨床的判断を優先して増悪とはしない。同様に、効果判定規準に従えば PD ではなくても、臨床的に明らかに増悪と判断される場合も臨床的判断を優先して増悪とする。
- ・ 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。

## 9. 疾患増悪(再発、進行、および、転移) の評価

(page 19, line 26)

治療終了後のフォローアップとして、1回/月の尿細胞診を行い、2年間は1回/3ヶ月、その後は1回/6ヶ月の頻度で、膀胱鏡検査、および、生検検査を行う(6ヶ月毎に経過観察票の提出)。また、治療後1年間は1回/3ヶ月、その後は1回/6ヶ月の頻度で、DRE、TRUS、CT、MRI骨シンチグラフィ、X線等画像検査を行い、5.4.2-2で定義した、疾患の増悪(再発、進行、および、転移を含める)に対する評価を行う。病態悪化確認前に後治療が成された場合も、その後の再発日を追う。全ての症例において、後治療の有無(薬剤名、治療開始日)、死亡日又は最終生存確認日、死亡例では死亡原因を調査する。

Q-② また、「『増悪 progression』は、x 章で定める総合効果における画像上の PD (進行)」と記されているが「x 章」は本臨床試験実施計画書では「5.4.2-1 節」とすべきではないか？

### I. 回答

下記のように修正致しました。

誤：「x 章」⇒正：「5.4.2-1 節」

Q-③ さらに、「・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」と記されているが、付録 6、7 の経過観察票、再発・転移報告書にはこの情報を記録する欄がない。

### I. 回答

下記のごとく、付録 6,7 に情報を記入する欄を追加致しました。

#### 付録 6 (line 5)

再発・転移がありますか？	最終無増悪確認日（ 年 月 日）	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> なし
* ありの場合は下記の欄に記入願います。			

#### 付録 7 (line 5)

1. CR 後、膀胱内再発の場合		診断日（ 年 月 日）	
診断に用いた検査			
1, 非筋層浸潤性の場合			
治療方法は？	1、TUR-Bt + BCG	2、その他	
施行予定日	（ 年 月 日 から 開始）		
治療効果	CR	残存腫瘍あり	
残存腫瘍ありの場合の治療方法は？	1、膀胱全摘術	2、その他	
施行予定日	（ 年 月 日）	その他の場合、具体的な治療方法は？	
治療効果	（ CR 残存腫瘍あり ）		
2, 筋層浸潤性の場合			
今後の方針は？	1、best supportive care	2、その他	
2. 非 CR 症例における腫瘍増悪の場合		診断日（ 年 月 日）	
診断に用いた検査			
今後の方針は？	1、best supportive care	2、その他	

**Q-④** コピー&ペーストではなく、臨床試験実施計画書全体の内容を改めて確認されたい。修正内容は、申請書、同意書、臨床試験実施計画書間で不整合がないように反映させること。

### I. 回答

上記、修正内容に関して、申請書、同意書、臨床試験実施計画書間で不整合がないように各書類全体を通して反映させました。

#### **追加照会事項 4 臨床試験実施計画書の記載とCRF 内容の齟齬について**

なお、付録 1 登録適格性確認票には全身化学療法の適応とならない旨の項目が含まれておらず、改訂もれであると思われるので、臨床試験実施計画書に加え、CRF についても変更内容を適切に反映すること。

#### **I. 回答**

下記の通り、付録 1 に情報を記入する欄を追加致しました。

2 膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた化学療法などの治療が不可能であると診断された症例ですか？
不可能とした理由→ 年齢、 PS、 腎機能低下、 その他（ ）

#### **II. 申請書、および、臨床試験－実施要綱における修正点**

上記、修正内容に関して、申請書、同意書、臨床試験実施計画書間で不整合がないように各書類全体を通して反映させました。

## **追加照会事項 5 同意説明文書でのプロトコール治療成績の説明について**

同意説明文書 p6 に本プロトコール治療の[治療成績]が記されているが、ここに記されている内容は、今回の臨床試験の対象となる患者集団での成績ではない。改訂もれであると思われるので、適切に修正すること。

### **I. 回答**

3. 試験の方法の[治療成績]の項を下記のように修正致しました。

[治療成績] 本試験の対象症例である「年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない浸潤性膀胱癌の患者様」では、2年以上生存される方は30%以下と言われており、実際、我々が調査した資料では、15.8%でした。これに対して、当科で本治療法を施行した症例のうち、“年齢75歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者(癌が膀胱内に限局している症例)28例”における治療成績のCR誘導率は85.7%、奏効率(CR+PR)は92.9%、2年無増悪生存率は89.1%でした。

### **II. 同意説明文書における修正点**

#### **3. 試験の方法**

(Page 6, line 9)

[治療成績] 本試験の対象症例である「年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいはその他の理由により膀胱全摘術、および、全身化学療法を含めた既存治療の適応とならない浸潤性膀胱癌の患者様」では、2年以上生存される方は30%以下と言われており、実際、我々が調査した資料では、15.8%でした。これに対して、当科で本治療法を施行した症例のうち、“年齢75歳以上の高齢者、および、腎機能障害を呈する限局性膀胱癌患者(癌が膀胱内に限局している症例)28例”における治療成績のCR誘導率は85.7%、奏効率(CR+PR)は92.9%、2年無増悪生存率は89.1%でした。