

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 1

先進医療技術名：パクリタキセル静脈内投与（一週間に一回投与するものに限る。）及びカルボプラチン腹腔内投与（三週間に一回投与するものに限る。）の併用療法

2022年8月10日

（埼玉医科大学国際医療センター 藤原 恵一）

1. 本試験では当初、中間解析のタイミングを登録開始 3.5 年後か 255 イベント確認時、有意水準を両側 0.3%、最終解析時の有意水準を両側 4.7%としていたところ、2014 年の改訂でそれぞれ登録開始 5.5 年後か 230 イベント確認時、有意水準を両側 0.2%、最終解析時の有意水準を両側 4.8%とした旨の説明がなされている（総括報告書 p41～42）。実際には中間解析はイベント数に基づかず、症例登録開始から 5 年 5 ヶ月後の 2015 年 10 月の時点でのデータに基づき 2016 年 2 月に IDMC で審議されている。以上について、中間解析時のイベント数と実際に用いた有意水準、最終解析時の有意水準を提示し、総括報告書にも明記すること。また、主たる解析は層別無しの log-rank 検定を行ったものと解釈するが、主たる解析の結果を提示する箇所に多重性調整済みの有意水準と共に明記すること。

【回答】

中間解析時のイベント数は、dd-TCip 群で 112 イベント、dd-TCiv で 133 イベントであり合計 245 イベントでした。

中間解析の実施時期に関しては、ご指摘のとおり「登録開始 5.5 年後もしくは 230 イベント確認時」と設定されておりました。「登録開始 5.5 年後」は 2015 年 11 月に該当しますが、その 4 か月弱前の 2015 年 7 月下旬に発行した定期モニタリングレポート（データカットオフ日：2015 年 6 月 30 日）にて、180 例のイベント数が確認されました。この結果を受け、研究責任医師および統計担当者等を含めた関係者で協議し、「230 イベント確認時」よりも「登録開始 5.5 年後」が先に訪れることを予想して、「登録開始 5.5 年後」となる 2015 年 11 月 1 日へ向け、実施医療機関への周知等の準備を進めました。（実際は 11 月 1 日が日曜日であったため、直前の営業日 10 月 30 日をデータカットオフ日としています。）しかし、2015 年 10 月 30 日のデータカットまでにイベント数が蓄積し合計 245 イベントに達した、というのが事実の経緯でございます。

中間解析で実際に消費した有意水準は 0.2%であり、最終解析時は 4.8%となっております。これらの中間解析時の優位水準および主たる解析の結果に多重性調整済み有意水準を、総括報告書の表内に明記いたしました。

2. 費用対効果の解析を試験終了時または中止時に実施する旨の規定がなされているが、結果を提示して頂きたい。

【回答】

費用対効果の結果に関しては現行、結果を提示できる段階にはございません。その理由は、主たる解析（生存、安全性等）でポジティブな結果が得られることにより、初めて費用対効果の結果について最も有意義に述べることができると考えたこと、また、主たる解析を優先させ High Impact Journal に掲載することで一日も早い保険収載への道筋を示すことが重要と考えたためです。この方針は、臨床研究審査委員会（CRB）へ相談し承諾を得られております。

3. 腹腔内投与に関する薬事承認申請等を含む今後の開発戦略に関して、現時点での規制当局や企業等との検討状況についてご説明頂きたい。

【回答】

PMDA へ相談し、Top Line 結果の論文が High Impact Journal にアクセプトされた場合、PMDA を通して厚生労働省審査管理課への紹介いただける旨、連絡を受けています。また、薬事承認の可能性のあるメーカーにも複数社へ検討を依頼しております。現時点では、試験薬剤を無償提供していただいたブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社から、論文がアクセプトされた場合は、その後の対応について相談予定となっております。後発品メーカーの日本化薬株式会社は、製造元マイラン製薬株式会社と検討を依頼しています。

4. 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例示について」（令和4年3月31日）に示されている「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例」に関して、1の①～⑦の各項目を満たしているか否かについて、現時点での申請医療機関側の認識・見解を提示していただきたい。

なお、回答にあたって、②については、本試験は医師主導治験ではないものの、いわゆる GCP ガイダンス（薬生薬審発 0730 第 3 号、令和 3 年 7 月 30 日）の第 39 条 4 で、治験使用薬に関して「治験薬以外の治験依頼者が交付しない治験使用薬であって、実施医療機関が在庫として保管するものの中から使用する治験使用薬については、治験依頼者は、実施医療機関において定め

られた取扱い、保管、管理、処方等に係る手順等に基づき対応すること。」と治験薬の管理と治験使用薬の管理とで要求内容が異なっていることを参照した上で、見解をご提示いただきたい。また、施設訪問監査の実施状況についてご提示いただきたい。

【回答】

「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方の例」の、1の①～⑦に関して、以下のとおり回答いたします。

① 研究責任医師が作成した 症例報告書からデータセットの作成、集計解析及び解析報告書の作成までの過程の適切性を研究責任医師が適切に説明できること。また、申請者が承認申請に利用するにあたり当該手順の適切性を確認できること。

【回答】

適切に説明が可能であると認識しています。

② 国内において製造販売承認を取得している医薬品を使用している場合は、当該医薬品について 研究責任医師が 承認事項に基づく適切な保管等の管理を行うこと。有効性及び安全性評価、並びに対象者保護の観点から、適切な品質が保持された医薬品が用いられたことを研究責任医師が適切に説明できること。例えば、ロット番号や使用期限、保管条件の遵守状況など適切な記録。

【回答】

本試験においては、試験薬の取り扱いに関して規定した「薬剤オーダー・配布・管理方法」を作成し、実施医療機関へ手順書に基づいた保管、管理を求めました。また、実施医療機関へ無償提供を行った薬剤について、その配布数量、ロット番号および使用期限等を記録しています。これらのことから、適切な説明が可能であると認識しています。

③モニタリングの方法は、リスクや実施可能性に応じて、オンサイトモニタリング、オンサイトモニタリングと中央モニタリングの組合せ、又は中央モニタリングを選択することができるが、いずれの場合であっても、その方法を選択した妥当性を研究責任医師が適切に説明できること。

【回答】

オンサイトモニタリングおよび中央モニタリング（逐次、定期）が実施されました。いずれについても、その手順等を記載した業務計画書を作成し研究責任医師

の確認を経て実施されました。また、モニタリングの結果については、定期的に研究責任医師との面談により報告し、適宜、対策等の検討がなされました。これらのことから、適切な説明が可能であると認識しています。

④監査の実施の必要性及び方法は、リスクや実施可能性に応じて選択することができるが、いずれの場合であっても、その方法を選択した妥当性を研究責任医師が適切に説明できること。

【回答】

本試験においては、「臨床研究の監査手順書」を作成し、手順書に基づき計 15 回実施されました。また、特定臨床研究法施行前においては、研究主導グループの一つである JGOG（特定非営利活動法人 婦人科悪性腫瘍研究機構）により、JGOG にて規定された手順（「JGOG 施設監査・認定委員会規程」および「監査マニュアル」等）に従い、約 44 回の施設訪問監査が実施されております。これらの点から、その妥当性等について研究責任医師が適切に説明できると認識しています。

⑤モニタリングや監査において実施される原資料の直接閲覧は必ずしも全症例を対象とする必要はないものの、リスクや実施可能性に応じて、症例を抽出する場合の妥当性について研究責任医師が適切に説明できること。

【回答】

原資料の直接閲覧は、対象となる症例等の抽出方法をオンサイトモニタリング業務計画書に定めて、その方法について研究責任医師へ確認の上、実施いたしました。そのため、適切な説明が可能であると認識しています。

⑥ 監査を実施する場合は、研究責任医師とは独立した第三者であることを研究責任医師が適切に説明できること例えば、当該特定臨床研究から独立していることが確認できる臨床研究中核病院の研究支援部門等が実施等）。

【回答】

本試験においては、外部 CRO である DOT ワールド株式会社およびシミック株式会社へ委託しており、研究責任医師とは独立した第三者であることが説明可能です。また、臨床研究法施行前に実施された JGOG 監査に関しては、監査担当者は JGOG 会員（主に医師）を中心としたメンバーにより、監査対象施設の関係者が含まれないよう組織されておりました。

⑦対象者保護の観点から副作用情報の収集状況及びその妥当性を、研究責任医師が適切に説明できること。

【回答】

適切に説明が可能であると認識しています。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答2

先進医療技術名：パクリタキセル静脈内投与（一週間に一回投与するものに限る。）及びカルボプラチン腹腔内投与（三週間に一回投与するものに限る。）の併用療法

2022年8月17日

（所属・氏名）埼玉医科大学国際医療センター
藤原 恵一

1. 登録されランダム化されなかった症例(196名)について、その原因の内訳について教えてください。

【回答】

総括報告書「§9.1 図2 登録から試験治療開始まで」のとおり、本試験では術前に文書同意取得後に仮登録、術中に本登録（割付）を行います。仮登録した症例のうち本登録に至らなかった症例については、その理由を症例報告書で収集しています。表2-1に仮登録されたがランダム化されなかった症例196例について、症例報告書に入力された「本登録に至らなかった理由」を分類して頻度集計いたしました。

表2-1 本登録に至らなかった理由

本登録（割付）に至らなかった理由	症例数
適格基準1	139
除外基準1	29
適格基準9	9
除外基準4	1
除外基準7	1
除外基準10	10
その他	7
ポートの設置不可	5
転院	1
手術中止（詳細不明）	1
総計	196

2. dd-TCip から dd-TCiv へ変更された症例が 34 例ありますが、その原因について、内訳を教えてください。

【回答】

表 2-2 に dd-TCip から dd-TCiv へ変更された理由の内訳を示します。

34 症例のうち、2 症例（iPocc-0120、iPocc-0532）については dd-TCip から dd-TCiv へ変更されたあと dd-TCip へ一旦戻り、再度 dd-TCiv へ変更されたため、件数としては 36 件となっております。

表 2-2 ddTCip から ddTCiv へ変更された理由

変更理由	件数
有害事象	14
腔吻合部漏出	8
注入部位血管外漏出	2
腹痛	1
腹部膨満感	1
カテーテル関連感染	1
皮膚硬結	1
ポートトラブル	17
ポート部周囲漏れ	8
ポート閉塞	4
ポートに注入用ニードルが届かず	3
ポート損傷	1
ポート部位離開	1
その他	5
ポート部浮腫（プロトコル治療開始前）	1
患者拒否	1
感染疑い	1
腔からの生食漏出疑い	1
腔吻合部漏出	1
総数	36

3. 死亡症例について

総括報告書 p69 に、投与期間中の死亡は 5 例である旨が記載され、表 25 に内訳が記載されています。この点について、

- ①「投与期間」をどのように定義していますでしょうか。追跡調査中の死亡(付録 15.39 12.3.1.1 2-1))にも投与サイクルが 6 未満の症例がありますが、これは投与期間中に入らないのでしょうか。
- ②iPocc-0299 は、表 25 では「因果関係なし」とされていますが、総括報告書 p70 の記載には「プロトコル治療との因果関係が否定できなかった症例」として記載されています。当該症例は術後の吻合部の縫合不全の可能性もあると推察しますが、プロトコル治療との因果関係は「あり」と判断されたのでしょうか？

【回答】

- ① 「投与期間」はプロトコル治療開始日から原則として 6 サイクル（IDS を行った場合は 3 サイクルを上限に追加可能）です。治療の途中で「プロトコル治療中止基準」（総括報告書 9.3.3.2）に該当した場合は、医師が中止と判断した日までが投与期間となります。それ以降は追跡調査期間となりますので、6 サイクル未満であっても追跡調査期間に含まれる場合がございます。
- ② iPocc-0299 は SAE 報告書ではプロトコル治療との因果関係(Relationship to Protocol Specific Treatment)は「Possible」とされましたが、症例報告書では治療との因果関係(Relationship to Treatment)は「No」として報告されました。
総括報告書「表 25 投与期間中の死亡」は症例報告書のデータから、「12.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象および他のいくつかの重要な有害事象の叙述」の記載は SAE 報告書の内容に基づいて集計したことから因果関係が異なる結果となったものです。

4. dd-TCiv では 25 例(8.4%)に Grade3 以上のカテーテル関連感染が認められましたが、これらの症例に取られた処置はどのようなものであったか教えてください。また、その結果、全て iv への変更が行われたのでしょうか。

【回答】

dd-TCiv の 25 症例中 14 症例については投与期間中（プロトコル治療中）に発生し、そのうち 13 例が次のサイクルに進む前にプロトコル治療中止となり、1 症例が dd-TCiv へ変更され次サイクルの治療が行われました。残りの 11 例は追跡期間中に発生しています。全ての症例についてカテーテル感染のためポートが抜去されています。また、SAE 報告書の内容から、全症例ともに入院または入院の延長となったことが確認できます。

5. 現在の海外における承認状況についてお示し下さい。

【回答】

カルボプラチンの腹腔内投与に対する薬事承認が得られている国はありませんが、確認したところでは、米国、ヨーロッパ、シンガポール、香港では保険償還されていることを把握しております。

以上