

第 84 回先進医療技術審査部会における継続審議にかかる照会事項に対する回答

先進医療技術名：パクリタキセル腹腔内投与併用・周術期化学療法

2019年7月4日

所属・氏名： 東京大学医学部附属病院・石神浩徳

1 腹腔内パクリタキセルあるいはドセタキセル投与は、いわゆる「公知申請・公知承認」を出口として、平成 21 年以降、延々と先進医療等で検討されてきましたが、2018 年 7 月 4 日開催の医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、「パクリタキセルの腹腔内投与は、医学薬学上の公知の申請にあたらぬ」との最終判断がなされました。

「公知申請ができない」場合の、薬事承認・保険償還への具体的な出口戦略が全く不明であり、先進医療制度下で、これ以上漫然と臨床試験を繰り返すことは許容できないと考えますが、出口戦略について今一度、ご説明ください。

その際、将来的に薬事申請を担う製薬企業と、これまでに行ってきた交渉経過の推移ならびに PMDA と行ってきた事前面談、対面助言等の各種相談の推移について年表を作成して、お示し下さい。また、先発品メーカーが申請を担わず、後発品メーカーが申請を担う場合に、先発品メーカーが後発品メーカーに何らかの制約を課さないかも確認の上、ご回答下さい。さらに、今回申請の臨床試験終了後に、企業主導治験（ランダム化比較試験）が計画されているようにロードマップで示されていますが、製薬企業はそのような治験を実施する意思は本当にお持ちなのでしょうか？ その治験が、今回申請の臨床試験無しに実施出来ない理由、及び、今回申請の臨床試験終了後どのような条件が満たされれば実施されるのかも含め、各々について先発品メーカーならびに後発品メーカーにご確認下さい。

【回答】ご指摘を踏まえ、関係機関の協議を進めているところではございますが、いまだ具体的な出口戦略をお示しできるまで至っておりません。引き続き、関係製薬企業も含め、協議進めておりますので、今しばらく猶予をいただきたく存じます。

2 研究資金の獲得目処がたっていない・獲得の確度が高いと判断するのが困難な状況で試験を開始することは、資金の枯渇により試験完遂が出来なくなる弊害が想定されるのではないのでしょうか。現在の状況及びお考えをご教示ください。

【回答】研究資金の獲得は、引き続き努力してまいります。試験実施をお認めいただければ、調達可能な研究資金の範囲内で進め、最終的には院内外から研究資金を調達し試験計画の完遂を目指したいと考えております。

3 説明文書 P. 2 に、「東京大学を中心とした研究グループでは、全身投与と腹腔内投与を組み合わせた S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法や S-1/オキサリプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法などの治療を考案し、臨床試験を行ってきました。腹膜播種がある胃癌患者さんを対象として S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法と S-1/シスプラチン併用療法を比較した臨床研究では、生存期間中央値はそれぞれ 17.7 ヶ月、15.2 ヶ月でしたが、統計学的にはその差は証明されませんでした。しかし、各治療を受けた患者さんの腹膜播種の進み具合に偏りがあったため、この偏りを考慮に入れて検討したところ、全身・腹腔内併用化学療法がより有効であることが示唆されました。」との記載があります。この部分についてですが平成 21 年以降、先進医療において多くの同様の臨床試験が行われてきました。これらの情報を詳しく提示することなくして、患者に被験者となることを求めるのは説明が不足しており、かつ倫理的にも問題があると考えますので、平成 21 年以降の試験の概要並びにその結果（または進捗状況）について、一覧表などの形で患者説明文書に追記することを求めます。

【回答】上記 1、2 への回答の方向性が確定しましたら、ご指摘に対応して追記させていただきたいと考えております。

以上

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B091)

評価委員 主担当：藤原
副担当：田島 副担当：柴田 技術専門委員：

先進医療の名称	パクリタキセル腹腔内投与併用・周術期化学療法
申請医療機関の名称	東京大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>本研究は、4型進行胃癌を対象として、全身・腹腔内併用化学療法の全身化学療法に対する術後または周術期補助化学療法としての無病生存期間における優越性を検証することを目的とする。</p> <p>審査腹腔鏡により腹膜播種がないことを確認し、腹腔洗浄細胞診の結果別に全身・腹腔内併用化学療法または全身化学療法に無作為化割付する。腹腔洗浄細胞診陰性例では、胃切除を施行し、術後に割付に従って化学療法を実施する。腹腔洗浄細胞診陽性例では、割付に従って化学療法を実施した後に胃切除を施行し、術後に化学療法を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主要評価項目：無病生存期間 ・ 副次評価項目：全生存期間、無腹膜播種生存期間、有害事象発現状況、術前化学療法の完遂割合、治癒切除割合、組織学的奏効割合 ・ 予定試験期間：先進医療承認から7年間（登録期間3年、追跡期間3年、解析等期間1年。2019年1月～2026年1月予定） ・ 予定症例数：300例

【実施体制の評価】 評価者：藤原

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 有用性については、今後の比較試験の結果を待たないと最終的な判断はつきません。	
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。） 平成21年以降、延々と高度医療、先進医療、患者申出療養を繰り返し、薬事申請や保険償還実現に至っておらず、体制の抜本的な見直しが必要と考えます。	

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<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
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。） <input type="checkbox"/> 患者相談等の対応は整備されている。 <input type="checkbox"/> 本研究においては研究費を獲得出来ておらず、今後公募がかかり次第応募して獲得する予定で、獲得の確度が高いと判断するのも困難なため、これを現段階で承認することの可否については、部会での審議が必要と考えます。</p>	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p>	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>有効性及び安全性の評価方法については、試験デザインの妥当性について PMDA との間でコンセンサスが得られていないことが懸念され、薬事承認までの道のりが厳しいと予想されるとの判断は、前回評価時と変わらない。ただし、本試験計画に、科学的側面・臨床的側面から著しく問題があるとは考えられないため「適」とした。</p> <p>一方で、試験計画の妥当性ないしは先進医療として実施することの妥当性については、一連の研究の流れ・開発戦略等を加味して検討されるべき側面もあり、先進医療として実施されている関連する医療技術の動向（他の腹腔内投与の試験の実施状況）も踏まえて評価する必要があると考える。</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。）

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	300例		予定試験期間	先進医療承認から7年間 (2019年1月～2026年1月予定)
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。）				
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。） 腹腔内パクリタキセルあるいはドセタキセル投与は、平成21年以降、延々と高度医療、先進医療、患者申出療養で検討されてきた。これらの計画で示された出口は、いわゆる「公知申請・公知承認」でしたが、2018年7月4日開催の医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、「パクリタキセルの腹腔内投与は、医学薬学上の公知の申請にあたらぬ」との最終判断がなされました。2019年1月10日開催の先進医療合同会議以降の申請者からの回答では、「公知申請ができない」状況での、パクリタキセル腹腔内投与の薬事承認・保険償還への出口戦略が全く不明であり、先進医療制度下で、これ以上漫然と臨床試験を繰り返すことは許容できないと考えます。医師主導治験としての実施など、先進医療の枠組み以外での薬事承認・保険償還の実現を勧めます。				