

## 先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧1）

評価委員 主担当： 坂井

副担当： 柴田 技術専門委員： 北脇

先進医療 の名称	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
申請医療 機関	埼玉医科大学国際医療センター
医療技術 の概要	<p>現在のところ卵巣癌に対する効果的なスクリーニング法は確立されておらず、その約70%がⅢ、Ⅳ期の進行癌の状態です。卵巣癌の年齢訂正死亡率は25年間で1.9倍の増加を示し、女性の悪性腫瘍による死亡原因において乳癌に次ぐ第2位になる可能性があります。</p> <p>本試験は、上皮性卵巣癌・卵管癌・腹膜原発癌患者に対して、Paclitaxel毎週経静脈（IV）投与およびCarboplatin 3週毎IV投与の併用療法（dd-TCiv療法）を標準治療とし、Paclitaxel毎週IV投与およびCarboplatin 3週毎腹腔（IP）投与の併用療法（dd-TCip療法）試験治療とした第II/III相ランダム化試験である。</p> <p>Phase A feasibilityについて、International Independent Data Monitoring Committee（IIDMC）が総合的かつ第三者的に判断し、Phase Bへの移行を決定する</p> <p>Phase B ○主要評価項目：無増悪生存期間（PFS） ○副次評価項目：全生存期間（OS）、腫瘍縮小効果（評価可能病変のある症例のみ）、有害事象の発現率、治療完遂率、Quality of life（QOL）評価、費用効果分析・費用効用分析 ○目標症例数：654例（Phase A：120例、Phase B：534例）（登録症例数：655例） ○試験期間：2010年5月～2022年4月</p>
医療技術 の試験結 果	<p>○有効性の評価結果：</p> <p>本試験の有効性の主要評価項目であるPFSは、dd-TCiv群と比較してdd-TCip群で統計学的に有意に延長した（ハザード比：0.83 [95%</p>

信頼区間：0.69, 0.99]、log-rank検定  $p=0.041$ 、有意水準両側4.8%)。OSにはdd-TCiv群とdd-TCip群の間に統計学的有意差はなかった（ハザード比：0.95 [95%信頼区間：0.77, 1.17]、 $p=0.619$ ）。奏効率 [95%信頼区間] は、dd-TCiv群72.6% [65.2, 79.2]、dd-TCip群70.2% [62.7, 76.9] であり、dd-TCiv群とdd-TCip群の間に統計学的有意差はなかった ( $p=0.633$ )。試験開始時点より、dd-TCip群ではIPポートトラブルの発生が予測されており、dd-TCiv群より完遂率は低いことが想定されていたが、実際6サイクルの治療完遂率は、dd-TCiv群では68.3% (224名) であったのに対し、dd-TCip群では、治療途中でCarboplatinのIV投与へ変更があった場合も完遂と認めた集計では59.9% ( $p=0.028$ )、治療途中でCarboplatinのIV投与へ変更があった場合は完遂と認めなかった集計では56.0%であった ( $p=0.001$ )。

#### ○安全性の評価結果

いずれの群でも全被験者に有害事象が認められた。プロトコル治療開始後に発現した有害事象のうち、いずれの群でも多く認められたものは、血液毒性、脱毛症、末梢性感覚ニューロパチー等であった。dd-TCiv群と比較してdd-TCip群で発現割合が5%以上高かった有害事象は、悪心 (ddTCiv群、ddTCip群の順に (以下同) 63.0%、69.3%)、腹痛 (32.0%、50.3%)、筋肉痛 (32.3%、37.8%)、カテーテル関連感染 (0.7%、10.1%)、腔吻合部漏出 (0.3%、5.7%) であった。Grade 3以上の有害事象は、dd-TCiv群 285例 (96.0%)、dd-TCip群276例 (93.2%) に認められ、いずれの群でも多く認められた有害事象は血液毒性であった。dd-TCiv群と比較してdd-TCip群で発現割合が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象はカテーテル関連感染 (0.3%、8.4%) であった。また、dd-TCip群で最も多く認められたIPポートトラブルはIP Site Leakage (17例 [5.7%]) であった。

#### ○結論

dd-TCiv療法と比較してdd-TCip療法はPFSを有意に延長することから、有効な治療法であることが示された。OSの延長は見られなかったが、再発後の治療法が有効であった可能性が高いと考えられる。安全性では、有害事象の発現割合は総じてdd-TCiv療法とdd-TCip療法で同程度であるものの一部の事象 (悪心、筋肉痛、カテーテル関連感染、腔吻合部漏出) ではddTCip群で5%以上増加しており、これらのうちGrade 3以上であった有害事象に絞っても、カテーテル関連

	感染が dd-TCip 療法で高かった。ただし発現頻度等も含め、事前の想定から大きく乖離している事象はなく、dd-TCiv 療法と比較して dd-TCip 療法の安全性は忍容可能であることが示された。
臨床研究 登録 I D	UMIN000003670 JRCTs031180141

主担当： 坂井構成員

有効性	A. 従来 of 医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 従来 of 医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来 of 医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来 of 医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
<p>コメント欄： 主要評価項目である PFS の中央値は、dd-TCiv 群 20.7 か月、dd-TCip 群 23.5 か月であり、dd-TCip 群で dd-TCiv 群に比べ有意な延長が認められた。副次評価項目である OS、奏功率には、両群に有意差なしとの結果であった。</p> <p>6 サイクルの治療完遂率は dd-TCiv 群 68.3%、dd-TCip 群では途中で Carboplatin の IV 投与への変更があった場合も完遂と認めた集計で 59.9%、認めなかった集計で 56.0%であったが、試験開始時点から dd-TCip 群ではポートトラブルにより dd-TCiv 群より完遂率が低くなるのが予測されており、予想を上回る結果であったことから、dd-TCip 群の治療完遂率に問題はないと結論づけられている。</p> <p>主要評価項目である無増悪生存期間の延長は達成されていることから、一定の効果は得られたと考え、B と判断した。</p>	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
<p>コメント欄： プロトコル治療との因果関係が否定できない有害事象のうち、dd-TCip 群で dd-TCiv 群と比較して発現割合が 5%以上高かった Grade3 以上のものはカテーテル関連感染で dd-TCiv 群 0.3%、dd-TCip 群 8.4%であった。カテーテル関連感染は 25 例に認められ、投与期間中に発生した 14 例のうち 13 例はプロトコル治療中止となり、1 例は dd-TCiv へ変更し継続された。感染を来した全例でポートは抜去されている。</p> <p>投与期間中の死亡は 5 名で、プロトコル治療との因果関係ありとされたのは dd-TCip 群の肺臓炎 1 例のみであった。</p> <p>全体の有害事象発現割合は、dd-TCiv 群と dd-TCip 群で同程度であり、dd-TCip 群にカテーテル関連感染がやや高かったこと以外、Grade3 以上の有害事象についても両群で大きな差はなく、概ね予想の範囲内であったと考えられることから、dd-</p>	

TCip 療法の安全性については B と判断した。

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
コメント欄：	

総合的なコメント欄	<p>研究計画は適切に計画及び修正され、安全性に大きな問題はなく、一定の有効性が認められたことから、カルボプラチンの腹腔内投与は評価されうる技術と考えられる。</p> <p>現時点で当該技術に薬事承認が得られている国はないが、米国、欧州などでは保険償還されている現状を踏まえ、本邦においても同様の方向性に位置づけられることが期待される。</p>
-----------	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	<p>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」に示されている各論点については説明可能とされており、また、本試験結果が公表された場合には、薬事承認申請へ向け製造販売業者が対応する方向で検討が進められていることから、本試験が当該技術の薬事承認申請の効率化に寄与できると考えられる。</p>
--	--

副担当： 柴田構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
-----	--

コメント欄：

Primary endpointである無増悪生存期間で予め設定された基準を満たし、有効性が検証されている。生存期間については、その延長を検証することを目的として計画された試験ではなく、また、後治療の影響である旨の考察はされていることに一定の理解は可能であるものの、明確な差がつくまでには至っていない。

また、IP ポートトラブルの発生等により完遂率が標準治療の dd-TCiv 群よりも低くなることは予想されていたとは言え、結果として完遂率は dd-TCiv 群の 68.3% に対し、dd-TCip 群では治療途中で carboplatin の iv 投与への変更があった場合に完遂と認めない集計方法で 56.0%、iv 投与への変更があっても完遂と認める集計方法でも 59.9%であることにも注意が必要である。

以上を踏まえ、標準治療を著しく凌駕するものとはまでは言えないものの、有効性の向上は認めうるものと判断した。

なお、本年 3/31 に発出された厚生労働省医薬・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」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」の各論点に関しては、本臨床試験の実施状況として現時点で提出されている資料・情報からの判断に留まるが、基本的に対応されていると解釈しており、また、海外における ICH-GCP 準拠の臨床試験の実施状況の多様性の範囲内に収まっているものと思われる。

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
-----	---

コメント欄：

有害事象・副作用発現状況は試験治療群で一様にリスクが高いという結果ではないものの、腹痛やカテーテル関連感染が多く、IP ポートトラブル（IP Site Leakage 17 例、5.7%）など、特徴的なものが生じている。なお、dd-TCip 群でプロトコール治療との因果関係ありの投与期間中の死亡が1名（肺臓炎）であった。

重篤な副作用は生じうることから C としているが、基本的に既知の事象・予期される事象であり、専門家にとってはコントロールが可能なものとする。IP 投与に特徴的な事象については、対処方法と共に適切な説明がなされることが必要。

技術的成熟度

- A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。
- B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。
- C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。
- D. その他

コメント欄：

多施設共同試験の検証的試験でエビデンスを出しており、一定の成熟度にあるものと解釈した。ただし、今後の薬事承認・保険適用の状況にも依存する。

技術専門委員： 北脇委員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
コメント欄：	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
コメント欄：	

技術的成熟度	<p><input checked="" type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄： 上皮性卵巣癌に対するパクリタキセル＋カルボプラチン(TC)療法は今や標準化学療法としてひろく使用されている。この中で利点が以前より指摘されてきたカルボプラチンの腹腔内投与効果を検証したものが今回申請の試験であり、予想どおり一定の効果が得られている。</p> <p>NPO 法人婦人科悪性腫瘍研究機構(JGOG)は日本における婦人科がん化学療法に対する大規模臨床試験を系統的に積み重ねてきており、その一環として今回の iPocc Trial がある。今後の臨床に反映されるべき成果と考えられる。</p> <p>委員からの指摘に対して適切な修正が得られており、総じて妥当と判断される。</p>	



## 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 日へ向けて、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もございます。
- 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。

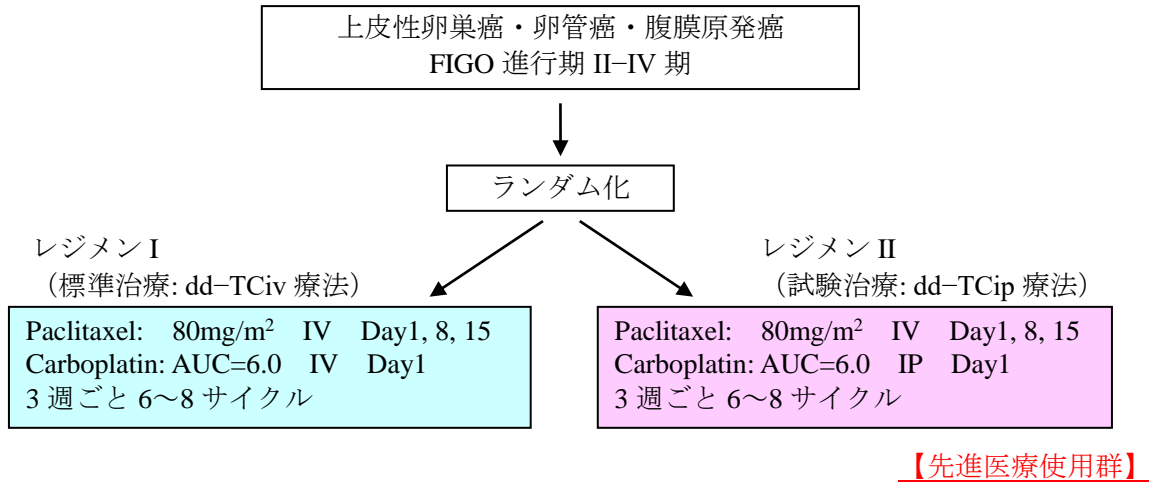
【回答】

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

## 概略図

### ● 治療シエーマ



### ● 投与スケジュール

