

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

日本医科大学

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 48

治療抵抗性の子宮頸がんに対するシスプラチンによる閉鎖循環下骨盤内非均衡灌流療法

【適応症】

子宮頸がん（術後に再発したものであって、同時化学放射線療法に不応かつ手術が不能なものに限る。）

【試験の概要】

本試験は、治癒の可能性が極めて低い骨盤内臓器の悪性腫瘍を有する患者に対して、体外循環下骨盤内に高濃度の化学療法薬を投与、循環、除去する、閉鎖循環下骨盤内非均衡灌流療法の安全性及び有効性を評価する。本試験は骨盤内癌のうち子宮頸癌を対象疾患とした、非対照探索的単群臨床試験である。

【実施期間】

被験者登録期間： 先進医療告示後3年間（2016年11月より2019年10月末まで）

研究実施期間： 最終登録症例の初回NIPP療法終了後6ヶ月まで

【予定症例数】

最大27症例

（目標症例数：動注用シスプラチンの投与量130mg/m²、150mg/m²、170mg/m²、190mg/m² DLT評価のため各3例、MTDにおいては6例、RDにおいては9例を組み入れる。登録は3例毎に行い、その都度、用量毎での毒性を判断する。

用量制限毒性（DLT）が3例中1例に発現した場合には、その用量において3例を追加する。追加した3例にDLTが（2例以上）発現しなければ、次の用量に進む。DLTが3例中2例以上に発現した場合には、最大耐用量（MTD）を超えたと判断し、1段階下げた用量で3例を追加し、計6例でMTDの評価を行う。既に1段階下げた用量で6例実施している場合は、その用量を推奨用量（RD）と判断

する。RD に対してはさらに 3 例を追加し、9 症例での有効性、安全性評価を実施する。190mg/m² で 6 例実施しても DLT が発現しない場合、さらに 3 例を追加して終了する。

なお、本試験において DLT の発現は初回 NIPP 療法でのシスプラチン投与によって判断する。DLT が発現した場合の 2 回目の NIPP 療法は、1 段階下げた投与量において実施または CTCAE ver. 4.0 で Grade3 以上の有害事象が継続している場合には治療を中止する。）

【現在の登録状況】

7 症例（2018 年 12 月 27 日現在）

（7 例目初回 NIPP 実施日（170mg 群）：2018/7/27、2 回目：2018/8/24. 初回 NIPP からの 8 週観察期間終了日：2018/9/21）

【主な変更内容】

研究期間の短縮及び早期中止（2019 年 10 月まで→2019 年 1 月まで）

【変更申請する理由】

本試験において、研究資金の調達ができず、研究継続に対する重大な品質上の懸念が生じているため、実施計画書 13.3.1 に基づき、試験全体の中止を行い、現在登録された症例のデータに関する解析、総括報告書の作成を行うこととしたい。

資金源については実施計画書 26 章に基づき、今までコスモテック株式会社と川澄化学株式会社による資金提供を受けてきたが、2018 年 9 月コスモテック株式会社の売却事業承継に伴い、本実施体制による継続が不可能と判断された。また、今まで数回にわたり日本医療研究開発機構へ研究資金の申請を行なったが、最終的に 2018 年 10 月に革新的がん医療実用化研究事業の不採択が判明したため、関係者で協議の上、早期中止としたり、変更申請をお願いするものである。

なお、限られたデータではあるが、現在登録された 7 症例のシスプラチン血中濃度測定の結果からは、動注用シスプラチン 150mg/m² の投与量において、以前に実施された静注用シスプラチンの推奨濃度である 190mg/m² とほぼ同等であることが判明しており、DLT の発現もなかった。よって、医学的な観点からは一定の推奨用量と安全性の確認が取れたと考えた。今後は本試験の終了後に実施体制も含めた見直しを行った上で、さらに有効性を明らかにする研究を進めていくことを検討する。

また、被験者は全て 2 回の NIPP の手技までは終了しており、その後介入は行われないことから、特に中止に伴う不具合はなく、通常の診療にて対応を行う。

(参考) 関連する実施計画書の記述：

13.3. 試験全体の中止

13.3.1 試験の中止基準

研究責任者は、以下の場合に本試験を中止する。

1) 本治療法の品質、有効性又は安全性に関する事項などにより、研究責任者及び研究責任者が本試験の継続を困難と判断した場合。

26. 試験の資金源等の情報について

26.1. 本試験の資金源について本試験では先進医療制度に承認後、国立研究開発法人日本医療研究開発機構「臨床研究・治験推進研究事業」への支援を申請し、

採択された場合に本試験は日本医科大学付属病院放射線科の研究費により行う。

ただし、上記採択までの期間に限り、実施医療機関における直接費用を除く、データマネジメント費用、モニタリング費用、統計解析費用等の業務委託による経費について、共同研究契約に基づいて川澄化学工業株式会社及びコスモテック株式会社が負担する。

本試験に用いる医薬品及び医療機器の製造販売予定の日本化薬株式会社、川澄化学工業株式会社及びコスモテック株式会社は、本臨床試験計画で統計解析、結果の解釈に関して、一切関与しない。

本試験における企業の役割：

- ・川澄化学工業株式会社：未承認医療機器を有償で提供する。安全性データを開示する。共同研究契約に基づき、本試験実施費用の一部について負担する。
- ・コスモテック株式会社：共同研究契約に基づき、本試験実施費用の一部について負担する。承認済医療機器（オクルージョンカテーテル等）を有償で提供する。
- ・日本化薬株式会社：試験薬剤を有償で提供する。

【試験実施計画の変更承認状況】

本変更申請と並行し、日本医科大学付属病院薬物治験審査委員会での中止申請を行っている