

第41回 患者申出療養評価会議 議事次第

日時：令和5年6月22日（木）16時00分～

会場：オンライン開催

議 題

- 1 患者申出療養に係る新規技術の科学的評価等について
（患－1）（別紙1）
（参考資料1）（参考資料2）

- 2 患者申出療養の総括報告書に関する評価について
（患－2）
（参考資料）

- 3 患者申出療養の中間報告について
（患－3）（別紙1）
（参考資料1）（参考資料2）

- 4 その他

患者申出療養評価会議 構成員

氏 名	役 職	分 野
天野 慎介	一般社団法人 全国がん患者団体連合会 理事長	一般
○ 五十嵐 隆	国立成育医療研究センター 理事長	小児科
磯部 光章	公益財団法人 榊原記念財団 附属 榊原記念病院 院長	循環器内科
井上 悠輔	東京大学医科学研究所 公共政策研究分野 准教授	倫理
上村 尚人	大分大学医学部 臨床薬理学講座 教授	臨床薬理・生 物統計
上村 夕香理	国立国際医療研究センター 臨床研究センター データサイエンス部 生物統計研究室室長	生物統計
新谷 歩	大阪公立大学 大学院医学研究科 医療統計学 教授	統計
田島 優子	さわやか法律事務所 弁護士	倫理
辻 邦夫	一般社団法人 日本難病・疾病団体協議会 常務理事	一般
寺田 智祐	京都大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長	薬学
手良向 聡	京都府立医科大学 生物統計学教室 教授	生物統計
直江 知樹	国立病院機構 名古屋医療センター 名誉院長	血液内科
成川 衛	北里大学大学院薬学研究科 医薬開発学 教授	薬学
◎ 福井 次矢	東京医科大学茨城医療センター 病院長	内科・臨床疫 学
松井 健志	国立がん研究センター がん対策研究所 生命倫理・医事法研究部長	生命倫理
山口 俊晴	公益財団法人がん研究会有明病院 名誉院長	消化器外科
山崎 力	国際医療福祉大学 教授 未来研究支援センター センター長	臨床研究・倫理
渡辺 弘司	公益社団法人 日本医師会 常任理事	小児科・循環器 科

◎ 座長

○ 座長代理

患 5 . 6 . 2 2
- 1

患者申出療養の新規届出技術に対する事前評価結果等について

整理番号	技術名	適応症等	受理日	医薬品・医療機器等情報	臨床研究中核病院	保険給付されない費用※1※2 （「患者申出療養に係る費用」）	保険給付される費用※2 （「保険外併用療養費に係る保険者負担」）	保険外併用療養費分に 係る一部負担金 ※2	審査担当構成員（敬称略）					その他 （事務的 対応等）
									主担当	副担当	副担当	技術 専門員	総評	
016	筋萎縮性側索硬化症に対するEPI-589の再投与の安全性に関する研究	筋萎縮性側索硬化症	R5.6.8	EPI-589 （住友ファーマ株式会社）	大阪大学医学部附属病院	119万3千円	4万円	1万7千円	寺田	井上	新谷	辻	適	別紙1

※1 医療機関は患者に自己負担額を求めることができる。
 ※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。

患者申出療養 実施計画等評価表

評価者 主担当：寺田 智祐
副担当：井上 悠輔、新谷 歩
技術専門員：辻 省次

申出に係る療養の名称	筋萎縮性側索硬化症に対する EPI-589 の再投与の安全性に関する研究
臨床研究中核病院の名称	大阪大学医学部附属病院
実施医療機関の名称	大阪大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>(概要)</p> <p>筋萎縮性側索硬化症（ALS）は未だ治療法が確立されていない難治性神経変性疾患で、現状承認されている薬剤はわずか2種類でより生存期間を延長する、または臨床症状を改善する、または使いやすい薬剤の開発が期待されている。本研究は、患者申出療養制度に基づいて、先行する医師主導治験（DA350103）において使用された ALS に対して一定の効果が期待される EPI-589 を、DA350103 に参加した ALS 患者に対して再投与した際の安全性と忍容性を確認する前向き介入試験である。</p> <p>(効果)</p> <p>先行する医師主導治験（DA350103）において、全被験者（いずれも EPI-589 実薬投与）での結果は現在解析中であるが、今回本臨床研究への参加を希望している1名の患者での ALSFRS-R スコア（12項目、各項目4点満点の計48点満点、重症化に従い減点）の合計点は、平均で被験薬投与中0点/月、投与終了後1.25点/月の減点となっている。また当院で参加したもう1名の経過は、被験薬投与中1点/月、投与終了後2.25点/月の減点となっている。両患者とも自覚的な日常生活動作の変化についても、治験終了後に明らかにその増悪速度は速くなっていると述べている。</p> <p>(患者申出療養に係る費用)</p> <p>本臨床研究に係る総費用は1,249,318円である。そのうち、患者申出療養に係る費用は1,192,618円である。</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。)

【実施体制等の評価】 評価者： 辻 省次

1. 医療技術の評価	
I 適応症	<input checked="" type="radio"/> A. 妥当である。 B. その他 (具体的に：)
II 有効性	A. 従来技術より有効であることが期待される。 <input checked="" type="radio"/> B. その他 (具体的に：) 安全性の評価という点では妥当である
III 安全性	<input checked="" type="radio"/> A. 問題なし。 B. その他 (具体的に：)
IV 技術的成熟度	<input checked="" type="radio"/> 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下であれば行える。 B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 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診療体制をとっていないと行えない。
V 社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 B. 倫理的問題等がある。 (具体的に：)
VI 現時点での普及性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
VII 将来の保険収載の 必要性	A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 B. 将来的に保険収載を行うべきでない。 本研究の1例の結果ではなく、保険収載は、治験の結果によって判断すべきである。 再投与の安全性については、評価は可能だが、有効性については、double blindではなく、症例数が限られており、客観的な評価は困難であると考えます。本来は、治験・拡

	大治験・治験終了後に継続投与を可能にするなどで対応すべきものであると考えます。再投与の安全性を主要評価項目としている点についても、患者の希望とは、少し次元の異なる位置づけであり、適切な設定なのか、疑問が残ります。
--	--

2. 「患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方」の評価	
I 実施責任医師についての考え方	<input checked="" type="radio"/> 適 ・ 不適
II 実施医療機関についての考え方	<input checked="" type="radio"/> 適 ・ 不適
III その他の考え方	<input checked="" type="radio"/> 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。） 患者の希望は、有効性を期待しての治験薬の再投与であり、治験で有効性の評価の結論が得られていない段階と考えるので、その位置づけについては、評価に苦慮するところがあります。	
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： 井上 悠輔

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="radio"/> 適 ・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="radio"/> 適 ・ 不適
コメント欄： タイトルにある「安全性」のみならず、有効性についても評価することを確認した。撤回時の対応、負担する額について補足の説明を受け、また該当箇所に関する修正方針を確認した。	
実施条件欄：	

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 新谷 歩

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="radio"/> 適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="radio"/> 適 ・ 不適
8. 患者の適格基準及び登録方法	<input checked="" type="radio"/> 適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="radio"/> 適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="radio"/> 適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="radio"/> 適 ・ 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="radio"/> 適 ・ 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="radio"/> 適 ・ 不適

14. 患者負担の内容	適 ・ 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	適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	適 ・ 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>研究計画書10. 1 有効性評価項目及び評価方法について研究責任医師又は分担医師が担当するとありますが、独立な第三者による評価は行われませんか？ 行われなかった場合、結果の妥当性をどう担保するか記載してください。先行の医師主導治験では独立な第三者による判定が行われているのでしょうか？ 可能な限り同様のスキームで行うべきと考えます。</p> <p>研究計画書18. 2. 1 モニタリングに際して、試験責任医師が指定したモニターが行うとありますが、内部の場合モニタリング担当者の選考基準（どのような資格を持っているか等）を記載してください。</p> <p>監査担当者についても試験責任医師が指名するとありますが、監査担当者はCROなどの外部か、内部か記載してください。内部の場合監査担当者の選考基準（どのような資格を持っているか等）を記載してください。</p> <p>研究計画書22. 2. 3「個人情報の保護」において、当該医療機関外に症例報告書等を提供する際には、識別コードを付して用いるとありますが、当該研究は同機関内AROで支援されます。機関内であっても、個人情報の保護には十分な配慮が必要と思われるので、施設内における個人情報の取り扱いについても明記をお願いします。施設内での個人情報の管理体制、誰がどの個人情報にアクセスできる、またはできない等、対応表等は物理的な施錠のかかる保管庫などで管理するのか等具体的に記載してください。</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> <p>上記に関して指摘事項に対し、十分なお説明および修正が得られましたので、すべて適とさせていただきます。</p>	

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
<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>				
<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> <p>「薬事承認までのロードマップ」で予定されている企業治験に関して、速やかに実施されることが期待されます。</p>				

患者申出療養評価会議事務局からの確認事項に対する回答

患者申出療養技術名:筋萎縮性側索硬化症に対する EPI-589 の再投与の安全性に関する研究

令和 5 年 5 月 28 日

所属:大阪大学医学部附属病院 神経内科・脳卒中科

氏名:長野 清一

1. 治験・拡大治験や先進医療といった他の制度で本技術が実施できない理由について説明してください。

【回答】

治験・拡大治験または先進医療制度での実施を検討しましたが、現時点では下記理由により治験・拡大治験あるいは先進医療を早期に実施することは難しいと判断しております。

- ・ 製販企業より、治験または先進医療に対する薬剤提供は数量や提供期間により提供可否の判断には時間がかかるとの回答であったこと。
- ・ 拡大治験の対象となる主たる治験の実施中(登録終了)または実施後の状況でないこと。
- ・ 統計学的根拠をもって有効性を評価可能な症例数で品質確保した医師主導治験や先進医療の実施に必要となる研究費を現時点では獲得できていないこと。

本試験は、先行する医師主導治験(現在解析中)に参加された、現在当院で治療中の患者からの申出が起点となって立案されています。先行する医師主導治験実施時、当該薬剤によって病状の進行が抑えられていました。治験や先進医療の実施までにかかる期間を考慮すると、現在その患者が必要としている薬剤を迅速に届けることが難しいため、治験や先進医療といった制度ではなく、患者申出療養制度に基づいて試験を行う必要があると考えました。

本技術の申出状況や他薬剤開発状況の評価、研究費の獲得等に取り組み、必要に応じて将来的な企業治験や医師主導治験の実施につなげたいと考えております。

2. EPI-589 を再投与することの安全性・有効性について説明してください。

【回答】

安全性について

本試験における EPI-589 を長期に投与することの安全性に関して、投与量、投与期間、剤型、起こりうる有害事象、実施体制の観点から説明いたします。

投与量

本試験で使用される投与量は「EPI-589 の筋萎縮性側索硬化症を対象とした探索的試験 (JRCT2061210031) (以下、前治験)」にて安全性・忍容性が良好であることが確認された用法用量 (EPI-589 500 mg を 1 日 3 回 食前に経口投与する) と同量です。また、用法用量の設定根拠は、下記の通りです。

安全性の観点からは、国内臨床薬理試験 (DA301006 試験) で健康成人に本薬を単回経口投与したとき、1000 mg まで安全性及び忍容性に問題は認められませんでした。また、白人及び日本人の健康成人男性に 1500 mg/日 (本薬 750 mg 1 日 2 回) を反復投与したときにも、安全性及び忍容性に問題は認められませんでした。更に患者対象の試験では、前治験にて国内 ALS 患者を対象として 500 mg 1 日 3 回 (1500 mg/日) 24 週間投与したときの安全性及び忍容性が良好でした。以上より、本薬 500 mg を 1 日 3 回経口投与する用法・用量は、設定可能と考えました。

薬物動態の観点については国内臨床薬理試験 (DA301006 試験) で 1 日 2 回 5 日間 (Day2 から 6) の反復投与前後に 1 日 1 回投与を行い、反復投与による薬物動態の変動を確認しています。反復投与前 (Day1) と反復投与後 (Day7) の薬物動態パラメータ (C_{max} および、投与 24 時間後までの時間-濃度曲線下面積 AUC_{0-24}) の抜粋を以下に示します (表 1)。 C_{max} は 500 mg 投与群で Day7 の方が Day1 よりも高くなっているように見えますが (Day7/Day1: 1.29)、750 mg 投与群の C_{max} は Day1 と Day7 ではほぼ同じ値です (Day7/Day1: 1.02)。また 1 日の総薬剤曝露量を示す AUC_{0-24} は両投与量ともに反復投与前後でほぼ同じ値 (500 mg の Day7/Day1: 1.07、750 mg の Day7/Day1: 0.98) であることから、500 mg 投与群の C_{max} で Day7 の方が Day1 よりも高くなっているように見えるのは、データのばらつきによるものと考えられます。以上の結果から本薬を 1 日 2 回 5 日間反復投与した際の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-24}) は反復投与前後でほぼ変わらず、反復投与時に本薬の体内への蓄積は認められない、と判断されました。

表 1 1日2回（5日間）の反復投与前後の薬物動態パラメータの比較
（日本人データを抜粋、比を追加）

用量	人数	平均 C_{max} (標準偏差) (ng/mL)			平均 AUC_{0-24} (標準偏差) (ng·h/mL)		
		Day1	Day7	Day7/Day1	Day1	Day7	Day7/Day1
500 mg	6	2080 (542.2)	2687 (1562.5)	1.29	4455 (700.3)	4748 (630.0)	1.07
750 mg	6	3477 (748.5)	3560 (765.9)	1.02	7190 (1113.2)	7056 (1558.7)	0.98

本薬の半減期の算出方法と単回投与時の薬物動態モデルを図1に示します。本薬は、 C_{max} に達した後、薬物濃度が急峻に低下する分布相、その後薬物濃度が徐々に下がっていく消失相という二相性の薬物濃度曲線を示します。図1の左側の直線（回帰直線）で示した薬物濃度が徐々に下がっていく部分が消失相であり、本薬の半減期（約8-10時間）は、この薬物濃度がゼロ付近である消失相からモデルに依存せず、直線回帰法で算出されたものです。直線性が担保された濃度範囲では、 $\log C_t = \log C_0 - [k_{el} \div \log_e 10] \times t$ (C_t : t時間後の血漿中濃度、 C_0 : 直線性がある最初の時点の血漿中濃度、 k_{el} : 消失速度定数、t: 時間)の関係性が成立するため、直線回帰法で k_{el} を算出したのちに、 $t_{1/2} = \log_e 2 \div k_{el}$ の式に代入して $t_{1/2}$ を算出しています。また本薬は分布相の血漿中濃度の消失が速いという薬物動態特性を示すことから、図1の右側で示すように実際のデータから単回投与時の薬物動態モデルを作成した上で反復投与時の血漿中濃度をシミュレーションしました。1日3回反復投与時のPKシミュレーションの結果を図2に示します。シミュレーション結果で示された通り、1日3回投与時にも C_{max} がほぼ増加しないことが示唆され、ほぼ蓄積しないと考えられたことから、本試験で1日3回投与が可能と考えられました。

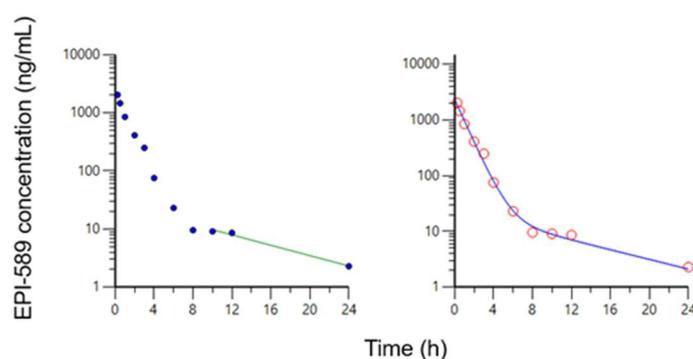


図1 消失半減期の算出方法と単回投与薬物動態モデル（いずれも片対数グラフ）

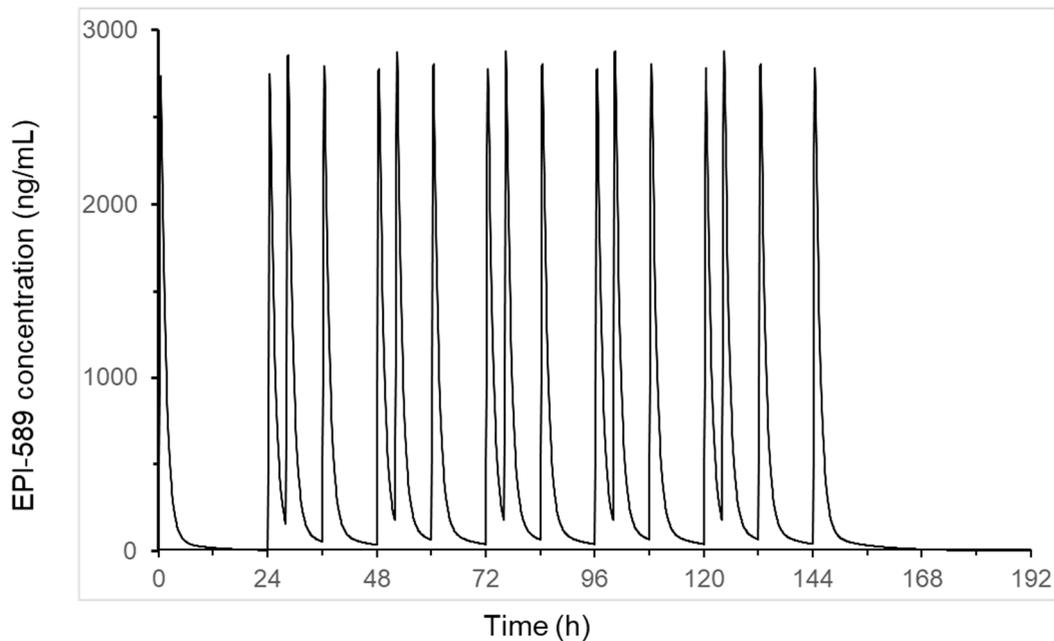


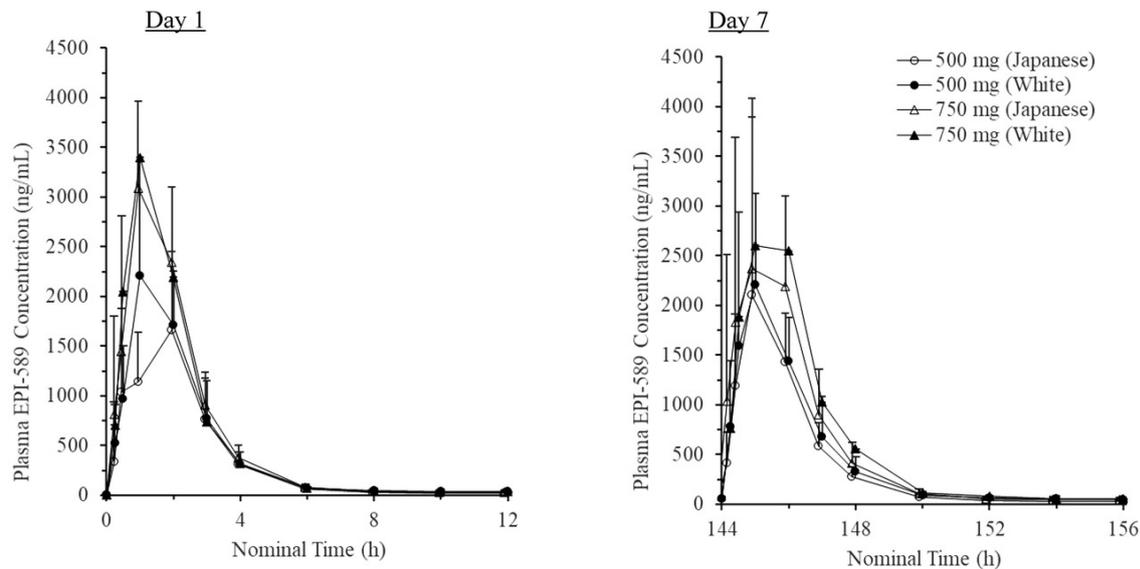
図2 1日3回反復投与時の血漿中濃度 シミュレーション結果

有効性の観点からは、ALS 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（EPI589-15-001 試験）において、19 名を対象に本薬 500 mg を 1 日 2 回 90 日間投与したときの有効性を、単群非盲検試験により評価しています。結果、治療期 3 ヶ月間 と投与後 3 ヶ月間（事後観察期）の ALSFRS-R スコア の変化の傾きを比較したところ、EPI-589 投与期間中、進行速度が低下していたことが示唆されました。以上より、本薬 500 mg を 1 日 2 回投与することで一定の有効性は期待できると考えました。本薬の分布相の血漿中濃度の消失が速いという薬物動態特性を考慮して、1 日 3 回投与することで、より高い血漿中濃度の維持が期待できると考え、有効性の観点からも上記の用法用量を設定することが妥当と考えました。

投与期間

本試験は前治験（24 週投与）が問題なく終了した患者を対象とし、初回投与後 22 週間投与するデザインとなっており、前後の投与間に少なくとも 6 ヶ月の休薬期間があります。この期間は、前述の EPI-589 の国内臨床薬理試験（試験番号 DA301006）の結果より半減期が 8-10 時間と推定されることおよび反復投与にても蓄積性がないことの 2 点に加えて、EPI-589 の国内臨床薬理試験（試験番号 DA301006）の反復投与最終日（Day7）からの血漿中濃度の測定結果（図3および表2）より本試験で使用される投与量（500mg）での血漿中濃度が、反復投与（Day7）後 12 時間（156 h）で十分に低下しており、さらに反復投与（Day7）後 48 時間では検出限度以下まで低下していることから、wash-out 期間としては十分であると考えられます。従って総投与期間は 46 週と長期となりますが、本試験においては、22 週間（24 週未満）の投与であるため、前治験の 24 週投与での安全性・忍容性が参照可能と考えられ、本試験の投与期間である 22 週間に前治験の投与期間 24 週で観察されなかった新たな安全性に問題のある重篤な有害事象が観察されるとは考えにくいです。連続投与期間の長さという点では、「カニクイザルにおける 39 週間経口投与毒性試験及び 31 日間回復性試験（GLP 適用）（試験番号：1660-080）（以下、サル 39 週間毒性試験）」が最も長

期に投与された試験となります。最高用量（500mg/kg/day）群では、投与早期（1週以内）に状態悪化が認められ、腎臓変性及び筋繊維の変性も認められたため、投与4、5、7日又は11日に安楽死させ、500 mg/kg/日群の投与を中止しています。一方、その他すべての群（0、60、100、および300mg/kg/day）では、いずれの検査項目においても被験薬と関連のある、又は毒性学的に意義のある影響は39週通じて認められず、24週以上の長期投与で初めて発現した問題となる事象は認められませんでした。



Time course of mean (+ SD) plasma EPI-589 concentration after multiple fed administration (Day 1 single dose, Days 2-6 BID dose, Day 7 single dose); n = 6 for each dose group; EPI-589 500 mg Japanese (○); EPI-589 500 mg White (●); EPI-589 750 mg Japanese (△); EPI-589 750 mg White (▲); BLQ values have been entered as zero and included as such in the calculation of means.

図3 反復投与後の血漿中 EPI-589 濃度の推移

		EPI-589 血漿中濃度 (ng/mL)													
Day 7	例数		投与前	0.25 h	0.5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	24 h	48 h
投与量	(日本人)	要約統計量													
500 mg	N = 6	算術平均値	64.38	410.1	1191	2105	1427	583.7	273.2	72.55	33.82	31.27	24.92	10.24	BLQ
750 mg	N = 6	算術平均値	114.8	1037	1834	2369	2191	899.7	416.2	107.3	54.52	50.32	44.68	27.78	3.137

BLQ: 検出下限未満 (< 1 ng/mL)

表2 投与7日目（1日2回5日間の反復投与後）、単回投与後の血漿中 EPI-589 濃度

剤型

剤型は今後変更予定ですが、新たな剤型については従前同様に経口製剤を予定しており、また本試験で使用される錠剤と新たな経口製剤の薬物動態比較試験（jRCT2071220047）も実施済みです。本試験では研究対象者が既に投与を受け、安全性に問題がなく、一定の効果を見込めることがわかっている、以前の治験で使用された剤型が用いられます。

起こりうる有害事象

前治験はデータ固定前ですが、10例が治療期に移行し、全症例治験のフォローが完了しているため、症例報告書から抽出した上記10例分の有害事象リスト（最終化前のもの）を確認しました。結果、重篤な有害事象、重度の有害事象の発現は認められませんでした。中等度の有害事象としては、不眠が2件、便秘が2件、頻尿が1件、筋痛が1件、関節痛が1件、COVID-19感染が1件認められましたが、いずれも非重篤でした。

また臨床では現時点で問題となっていませんが、上述のサル39週間毒性試験にて最高用量の500mg/kg/day群にて投与早期に状態悪化が認められ、原因としてEPI-589の骨格筋への影響が考えられたため、本試験では、Visitごとにクレアチンキナーゼ（CK）を測定し、骨格筋への影響を迅速に検出できるよう配慮しています。

実施体制

本試験は臨床研究法下で行われる臨床研究（特定臨床研究）の枠組みで行われますが、前治験の治験責任医師が研究責任医師を務め、経験のあるスタディマネージャー、統計家、CRC、データマネージャー、モニター、監査担当者と品質マネジメントシステム体制を構築しています。

以上の観点から、本試験におけるEPI-589を長期に投与することの安全性は十分確保されていると考えられます。

有効性について

前治験の有効性に関し、全被験者（いずれもEPI-589実薬投与）での結果は現在解析中ですが、今回本試験への参加を希望している1名の患者での改訂版ALS機能評価スケール（12項目、各項目4点満点の計48点満点、重症化に従い減点）の合計点は、平均で被験薬投与中0点/月、投与終了後1.25点/月の減点となっています。また当院で参加したもう1名の経過は、被験薬投与中1点/月、投与終了後2.25点/月の減点となっています。両患者とも自覚的な日常生活動作の変化についても、治験終了後に明らかにその増悪速度は速くなっていると述べています。これらの結果から本被験薬が有効である可能性があり、本試験においてさらなる投与を行うことは、長期投与（wash-out期間を挟む）でも上記結果が確認可能かなど、有効性に関しても一定の知見が得られる可能性があります。

以上により、ALSという疾患の重篤性を考慮し、安全性と忍容性を検討し、ALSFRS-Rスコア変化量を測定する本試験を行う意義は十分にあると考えた次第です。

以上

患者申出療養評価会議事前評価構成員からの指摘事項に対する回答

患者申出療養技術名：筋萎縮性側索硬化症に対する EPI-589 の再投与の安全性に関する研究

令和 5 年 6 月 20 日

所属：大阪大学医学部附属病院 神経内科・脳卒中科

氏名：長野 清一

1. タイトルと研究の内容に関する質問です。研究計画書や説明同意文書では、「安全性」「忍容性」に関する計画であることが強調されていますが、説明文書において「有効性」を確認する知見を得る旨について記載があります（「予想される利益」の箇所など）。主目的ではないが、安全性以外の情報も取得して次の展開につなげるというぐらいのニュアンスでしょうか。実際、被験者の方にはどのような説明になるのか気になりました。補足いただければと思います。

【回答】

ご指摘いただきました通り、今回の研究におきましては今後の第Ⅲ相試験に向け、より長期間の投与を行った場合の安全性、忍容性を確認することが主目的ですが、合わせて副次的に有効性についても把握ができるよう臨床症状スコア（ALSFRS-R）等の確認も行う予定です。本研究に参加される被験者はすでに前の医師主導治験で同薬剤の投与を受けておられる方であり、現時点でその有効性の結果は未確定ですが、自覚的には進行抑制効果を実感しておられます。被験者に対する有効性の説明としましては、医師主導治験での結果はまだ出ていないが自覚的に実感されている効果は期待できる可能性がある、とお話しております。

2. コミュニケーションに不自由が多い患者さんも多く、それゆえ IC 時における代筆の対応がとられているものと拝察しました。これは撤回の際にも同様の対応になるのでしょうか。計画書では、中止基準の筆頭に「研究対象者からの撤回の申し出」という記載がありますが、ご本人からの直接の撤回表明が難しい場合には、ご家族を介した撤回表明も可能であるものと理解して良いでしょうか。

【回答】

今回対象となる被験者は上記の筋力低下により自筆での署名困難であるため、ご家族による代筆の対応をとらせていただきましたが、意思疎通は十分可能であり、撤回に際してはご本人から意思確認した上でご家族より代筆をいただく、ということをご想定しております。なお、撤回の場合にも原則としてご本人からの意思確認を取る計画ですが、それがどうしても難しい場合にはご家族からの撤回表明も可能と考えております。

3. これまでに実施した医師主導治験 (DA350103) では、EPI-589 を 24 週間投与されています。一方で、今回の試験では 22 週間の投与となっています。事務局からの事前質問により、22 週間投与の妥当性を、特に薬物動態学的特性の観点から述べられており、理解できます。

一方で、患者さんの説明文書 (p6) には、以下のような記載があります (下線は質問者)。

「本研究では医師主導治験 (DA350103) で用いたものと同じ EPI-589 の錠剤を用います。この錠剤の製造過程で含まれる不純物による健康への影響が十分に低いと考えられる投与量から算出して本研究での投与期間 (22 週間) が設定されています。そのため今後さらに長期間の EPI-589 の投与による安全性と有効性を確認する際には、本研究とは異なる剤形への変更が必要になります。」

事務局からの事前質問の回答と、患者説明文書の記載内容が異なり混乱します。特に患者説明文書では、医師主導治験での 24 週間投与では、不純物の影響はなかったのか？と患者さんを不安にさせるかもしれません。

改めて 22 週間投与の根拠について教えてください。

【回答】

本研究での 22 週間投与の根拠ですが、ICH M7 ガイドラインに従い、EPI-589 原薬の製造工程のリスクアセスメントを実施しました。その結果、クラス 2 及びクラス 3 に該当する不純物は、原薬への混入リスクがないことを確認しました。クラス 1 (Cohort of concern) に関しましては、溶媒として N-メチル-2-ピロリドンを使用することから N-ニトロソ-N-メチル-4-アミノ酪酸 (NMBA) についてリスクアセスメントを実施し、原薬中の混入量が定量限界 (5 ppm) 未満 (参考値: 1.1 ppm) であることを確認しました。EPI-589 の 1 日最大投与量 1500mg から算出される NMBA の 1 日摂取量と、発がんリスク 1×10^{-5} (NMBA の許容摂取量: 96.0 ng/day) の関係から算出される最大投与日数は 327 日間となります。本臨床研究に先行し実施している医師主導治験 (DA350103) において既に 24 週間 (約 168 日間) 投与された研究対象者が組み入れられる予定であるため、治療期を 22 週間 (約 154 日間) と設定しました。

今回対象となる被験者には上記の算出根拠は説明しております。

4. 今回、医師主導治験で有効性が認められた患者さんの申し出によって、患者申出療養が計画されています。もし、その期間中に効果が認められれば、計画終了時に、再度患者さんを苦しめることはないのかという懸念があります。患者説明書 (p8) には、「研究終了後は、あなたに最も適切と考える医療を選択して提供します。」とあります。

22 週の投与期間が終わった際の患者対応や、そのことを患者さんにどの程度事前に説明するのかについて、改めて見解を教えてください。

【回答】

本研究での投与期間が 22 週間であり、それを超えて投与を継続することができないことは、上記の質問 3 に対する回答中の算出根拠によって被験者に説明しております。投与期間が終了した際の対応につきましては、本疾患に保険適応のあるリルゾール (本研究中は継続予定) に加えてエダラボン (本研究中は併用禁忌) の内服を行っていただくとともに、終了時点で新たな薬剤が承認された場合にはその使用を行っていく旨を説明しております。

5. 「患者申出療養の内容（概要）」について。申出に係る療養の名称は「筋萎縮性側索硬化症に対する EPI-589 の再投与の安全性に関する研究」とされているが、患者申出療養の内容における（概要）と（効果）は上記の「EPI-589 の再投与の安全性に関する研究」に関する記述が基本になるのではないのでしょうか。申出に係る療養の名称と、概要、効果の記述に一貫性があることが求められるのではないのでしょうか。「【主要評価項目】有害事象、【副次評価項目】ALSFRS-R スコア変化量及び変化率など」に対応した記述が必要なのだと思います。主要評価項目について、まず記述するべきではないか。

【回答】

ご指摘の通り、様式第 5 号「患者申出療養の内容（概要）」は本研究の内容と齟齬があります。ご指摘に従い、記載整備の上、下記の通り修正いたしました。

（修正前）

筋萎縮性側索硬化症は未だ治療法が確立されていない難治性神経変性疾患で、現状承認されている薬剤はわずか 2 種類でより生存期間を延長する、または臨床症状を改善する、または使いやすい薬剤の開発が期待されている。本研究は、患者申出療養制度に基づいて、先行する医師主導治験（DA350103）において一定の効果が期待される EPI-589 を筋萎縮性側索硬化症患者を対象とした前向き介入試験である。

（修正後）

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は未だ治療法が確立されていない難治性神経変性疾患で、現状承認されている薬剤はわずか 2 種類でより生存期間を延長する、または臨床症状を改善する、または使いやすい薬剤の開発が期待されている。本研究は、患者申出療養制度に基づいて、先行する医師主導治験（DA350103）において使用された ALS に対して一定の効果が期待される EPI-589 を、DA350103 に参加した ALS 患者に対して再投与した際の安全性と忍容性を確認する前向き介入試験である。

6. 研究計画書 10. 1 有効性評価項目及び評価方法について研究責任医師又は分担医師が担当するとありますが、独立な第三者による評価は行われませんか？ 行われない場合、結果の妥当性をどう担保するか記載してください。先行の医師主導治験では独立な第三者による判定が行われているのでしょうか？ 可能な限り同様のスキームで行うべきと考えます。

【回答】

先行の医師主導治験と同様に、本治験での有効性評価項目（ALSFRS-R、%SVC、イベント）及び評価方法は、研究責任医師又は分担医師が担当します。

ALSFRS-R は、ALS 患者の経過を客観的かつ定量的に評価するために作成された臨床評価尺度です。FDA から発行されている ALS 治療薬開発のガイダンス (<https://www.fda.gov/media/130964/download> <<https://www.fda.gov/media/130964/download>>) でも、ALSFRS-R での有効性評価が推奨されており、ALS 治療薬の開発、評価において ALSFRS-R を評価指標として用いることは一般的と言えます。ALS を対象とした最近の臨床試験では、主要評価項目として ALSFRS-R が頻用されていますが、当該評価を独立な第三者が行った事例は知る限りでは無く、既承認の ALS 治療薬の臨床試験においても非盲検の試験を含めて独立な第三者による評価は行われておりません。

また、同様のガイダンスにおいて、ALS 治療薬の開発、評価において、呼吸機能や生存期間等の評価も重要とされており、本試験では%SVC、イベントの評価項目を設定し、これらを客観的に評価いたします。

以上のとおり、前治験と同様に本治験での有効性評価項目(ALSFRS-R、%SVC、イベント)で独立な第3者による評価は行いませんが、ALS 治療薬の開発、評価において国際的にも推奨されている ALSFRS-R、%SVC 及びイベントでの客観的な評価結果を総合的に考察するとともに、前治験の結果も参照し、本試験結果の妥当性について担保することを考えております。

7. 研究計画書18. 2. 1 モニタリングに際して、試験責任医師が指定したモニターが行うとありますが、内部の場合モニタリング担当者の選考基準(どのような資格を持っているか等)を記載してください。

監査担当者についても試験責任医師が指名するとありますが、監査担当者は CRO などの外部か、内部か記載してください。内部の場合監査担当者の選考基準(どのような資格を持っているか等)を記載してください。

【回答】

本研究のモニタリングは内部(大阪大学医学部附属病院未来医療開発部臨床研究センター)で行われます。

モニタリング担当者の選考基準は、以下の要件を満たす者になります。

- 1) 研究に関する倫理的原則を理解していること
- 2) モニタリングに必要な科学的、臨床的知識を有していること
- 3) 「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号)、臨床研究法施行規則(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)及び本臨床研究の実施に関連する各種法規制に関する教育・研修等を継続的に受けていること
- 4) 本臨床研究の研究計画書、各種手順書等の内容を十分に理解していること
- 5) 臨床研究の対象者の個人情報の保護及び本臨床研究に関連する機密の保全について理解していること

また監査担当者につきましては、内部(大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 監査室)で行われます。

監査担当責任者および監査担当者の要件は、大阪大学医学部附属病院未来医療開発部監査室の「監査に関する標準業務手順書」に以下のように規定されています。

監査担当責任者

1) FDA Inspection 及び EMA Inspection の対応経験を有する。若しくはいずれか一方の対応経験を有する。

2) PMDA Inspection (海外を含む) の対応経験を有する。若しくは PMDA Inspection (国内) の対応経験を有する。

3) 海外での医療機関監査の経験を有する。

4) 国内での医療機関監査の経験を 100 件以上有する。

5) 上記 1)~4) の条件と同等の経験を有すると監査室室長が判断する者。

監査担当者

1) 監査業務遂行に必要な知識(特に、品質管理・品質保証に関する知識、科学的・臨床的知識)を有していること

2) ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、適用される規制要件及び監査に関する教育・訓練に継続的に参加していること

3) 適用される規制要件に精通し、実施計画書及び実施手順等の内容を理解できること

4) 監査の結果を総合的・全体的見地から評価できること

5) 問題点を把握し、問題点の分析、対処について適切に判断できること

6) 監査結果に関する検討、評価の結果について、適切な意見表明及び的確な助言、勧告等ができること

7) 公正不偏の立場を保持できること

8. 研究計画書22. 2. 3「個人情報の保護」において、当該医療機関外に症例報告書等を提供する際には、識別コードを付して用いるとありますが、当該研究は同機関内AROで支援されます。機関内であっても、個人情報の保護には十分な配慮が必要と思われますので、施設内における個人情報の取り扱いについても明記をお願いします。施設内での個人情報の管理体制、誰がどの個人情報にアクセスできる、またはできない等、対応表等は物理的な施錠のかかる保管庫などで管理するのか等具体的に記載してください。

【回答】

ご指摘の通り、研究計画書 22.2.3「個人情報の保護」の記載が不十分であると判断し、当該箇所を修正いたしました。

(修正前)

研究責任医師及び研究分担医師は、症例報告書等を当該医療機関外に提供する際には、研究対象者識別コードを付して、それを用いる。医療機関外の者が、研究対象者を特定できる情報(氏名・住所・電話番号等)は記載しない。

研究責任医師等は、臨床研究成績の公表する際に、研究対象者の氏名、疾患等のプライバシー及び個人情報保護に十分配慮する。

(修正後)

本研究で収集する研究対象者の個人情報を含むデータは、電子カルテから情報を収集する際に氏名・住所等の個人情報を削除して、研究対象者識別コードを付与し、研究対象者を識別するための表(研究対象者識別コードリスト)を作成する。研究対象者識別コードリストを含む原資料等は記録媒体に合わせて当該医療機関内の電子カルテ内にパスワード付きファイルとして又は鍵付きの保管庫に保管し、研究責任医師、研究分担医師、研究協力者、研究責任医師が指名したモニタリング担当者、監査担当者、又は認定臨床研究審査委員会及び規制当局による調査の目的で閲覧する者以外がアクセスできないよう研究責任医師が厳重に管理する。研究責任医師及び研究分担医師は、症例報告書等を当該医療機関外に提供する際には、研究対象者識別コードを用いる。医療機関外の者が、研究対象者を特定できる情報(氏名・住所・電話番号等)は記載しない。

研究責任医師等は、臨床研究成績の公表する際に、研究対象者の氏名、疾患等のプライバシー及び個人情報保護に十分配慮する。

9. 「研究実施に伴う費用(研究事務局業務、モニタリング業務、データマネジメント業務、統計解析業務など)」として「約240万円」を負担することとなっている。この研究は3名の参加者を見越しているが、他の参加者のうちの誰かが撤回された場合も、同じ額で据え置きという理解で良いでしょうか。また、「約」とあるが、どの時点でこの価格は確定するのでしょうか(そもそも大きな額である上、後から追加となると参加者にはさらに負担ではないかという点からの確認です)。患者さんに説明する際にはこれらの方針も併せて示されるということで理解してよろしいでしょうか。

【回答】

ご指摘の通り、本研究にかかる費用 3,577,854 円は登録予定の患者様(3名)でご負担いただきます。本研究対象者には本研究の内容並びに患者申出療養制度に関して十分説明し、ご理解いただいた上で、研究にご参加いただきます。研究参加のご同意をいただいた時点で、対象者1人につき1,192,618円をお支払いいただくこととなっております。これは、他の対象者が本研究に参加されない場合、または研究途中で同意を撤回した場合でも変わりません。費用については既に確定しておりますので、同意説明文書の該当箇所を修正いたしました。

(修正前)

また、患者申出療養の場合、研究実施に伴う費用(研究事務局業務、モニタリング業務、データマネジメント業務、統計解析業務など)についてもあなたに負担いただくこととなります。その費用は、およそ240万円となります。

(修正後)

また、患者申出療養の場合、研究実施に伴う費用(研究事務局業務、モニタリング業務、データマネジメント業務、統計解析業務など)についてもあなたに負担いただくこととなります。その費用は、1,192,618円となります。

以上

様式第 5 号

患者申出療養の内容（概要）

申出に係る療養の名称:筋萎縮性側索硬化症に対する EPI-589 の再投与の安全性に関する研究
適応症:筋萎縮性側索硬化症
内容： （概要） 筋萎縮性側索硬化症（ALS）は未だ治療法が確立されていない難治性神経変性疾患で、現状承認されている薬剤はわずか 2 種類でより生存期間を延長する、または臨床症状を改善する、または使いやすい薬剤の開発が期待されている。本研究は、患者申出療養制度に基づいて、先行する医師主導治験（DA350103）において使用された ALS に対して一定の効果が期待される EPI-589 を、DA350103 に参加した ALS 患者に対して再投与した際の安全性と忍容性を確認する前向き介入試験である。 （効果） 先行する医師主導治験（DA350103）において、全被験者（いずれも EPI-589 実薬投与）での結果は現在解析中であるが、今回本臨床研究への参加を希望している 1 名の患者での ALSFRS-R スコア（12 項目、各項目 4 点満点の計 48 点満点、重症化に従い減点）の合計点は、平均で被験薬投与中 0 点/月、投与終了後 1.25 点/月の減点となっている。また当院で参加したもう 1 名の経過は、被験薬投与中 1 点/月、投与終了後 2.25 点/月の減点となっている。両患者とも自覚的な日常生活動作の変化についても、治験終了後に明らかにその増悪速度は速くなっていると述べている。 （患者申出療養に係る費用） 本臨床研究に係る総費用は 1,249,318 円である。そのうち、患者申出療養に係る費用は 1,192,618 円である。

様式第3号

患者申出療養の実施計画

1. 申出に係る療養の名称

筋萎縮性側索硬化症に対する EPI-589 の再投与の安全性に関する研究

2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について

①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)

②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品
(未承認又は適応外のものから記載すること。)

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)
EPI-589	住友ファーマ株式会社	250mg錠	未承認	未承認	該当せず

③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用方法等

EPI-589 500 mg (EPI-589 250 mg 錠 2 錠) を 1 日 3 回食前 (朝食、昼食、及び夕食のそれぞれ 1 時間以上前) に経口投与する。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

<input checked="" type="checkbox"/>	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注
1) 医

薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注 2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

未承認

欧州での薬事承認の状況

未承認

2-3. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品の入手方法及び管理方法

他者からの提供の有無：(有) ・ 無)

(有の場合) 提供者名及び連絡先：

住友ファーマ株式会社 (所在地：大阪府 大阪市中央区道修町 2-6-8)

入手及び管理方法の詳細：被験薬を取り扱う住友ファーマ株式会社 (所在地：大阪府 大阪市中央区道修町 2-6-8) から EPI-589 の無償提供を受ける。被験薬管理者は、「被験薬の管理に関する手順書」に従い、被験薬を適切に管理するとともに、被験薬管理表を作成し、被験薬の使用状況、及び本臨床研究の進行状況を把握する。被験薬は、室温、遮光下にて保管する。未使用被験薬、回収被験薬、使用済みボトル、外箱は被験薬管理者が、「被験薬の管理に関する手順書」に従って適切に管理し、記録を作成する。

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：

筋萎縮性側索硬化症

効能・効果：

先行する医師主導治験 (DA350103) において、全被験者 (いずれも EPI-589 実薬投与) での結果は現在解析中であるが、今回本臨床研究への参加を希望している 1 名の患者での ALSFRS-R スコア (12 項目、各項目 4 点満点の計 48 点満点、重症化に従い減点) の合計点は、平均で被験薬投与中 0 点/月、投与終了後 1.25 点/月の減点となっている。また当院で参加したもう 1 名の経過は、被験薬投与中 1 点/月、投与終了後 2.25 点/月の減点となっている。両患者とも自覚的な日常生活動作の変化についても、治験終了後に明らかにその増悪速度は速くなっていると述べている。

4. 予測される安全性情報

先行する医師主導治験 (DA350103) はデータ固定前であるが、10 例が治療期に移行し、全症例治験のフォローが完了しているため、症例報告書から抽出した上記 10 例分の有害事象リスト (最終化前のもの) を確認した。結果、重篤な有害事象、重度の有害事象の発現は認められなかった。中等度の有害事象としては、不眠が 2 件、便秘が 2 件、頻尿が 1 件、筋痛が 1 件、関節痛が 1 件、COVID-19 感染が 1 件認められたが、いずれも非重篤であった。

また臨床では現時点で問題となっていないが、サル 39 週間毒性試験にて最高用量の 500mg/kg/day 群にて投与早期に活動性低下、円背姿勢、食欲不振、歯肉蒼白、体温低下、伏臥の複合した臨床症状が認められ、原因として EPI-589 の骨格筋への影響が考えられた。

5. 患者の適格基準及び選定方法

大阪大学医学部附属病院において、患者申出療養制度に基づき、スクリーニング時に、以下の選択基準を全て満たし、かつ除外基準に抵触する項目がない症例を適格症例とする。

選択基準：下記の基準を全て満たした患者を対象とする。

- 1) 本臨床研究への参加について、本人より文書同意が得られた患者（同意能力はあるものの身体が不自由なため、同意文書への自筆による署名ができない場合、代筆者による署名が得られた患者）
- 2) 医師主導治験（DA350103）にエントリーされ、約 24 週間 EPI-589 の投与を受けたことがあり、安全性及び忍容性に問題がなかった患者
- 3) 外来通院が可能な患者

【選択基準の設定根拠】

- 1) 適切な同意が得られた研究対象者で研究を実施するために設定した。
- 2) 本臨床研究の目的は、EPI-589 を再投与したときの安全性及び忍容性を検討することである。EPI-589 を再投与した実績がないため、医師主導治験で EPI-589 500 mg（EPI-589 250mg 錠 2 錠）を 1 日 3 回 24 週間投与した際の安全性及び忍容性に問題がなかった ALS 患者を対象に再投与における安全性及び忍容性を検討することとした。
- 3) 本臨床研究では外来通院する必要があるため、設定した。

除外基準：下記の基準に一つでも当てはまる患者は対象としない。

- 1) 臨床的に意義のある重度の ALS 以外の合併症、既往症を有し、研究責任医師又は研究分担医師が臨床研究の対象には不適切であると判断した患者
- 2) 精神疾患、認知機能障害、パーキンソン病を合併している患者
- 3) 気管切開を施行している患者
- 4) 非侵襲的呼吸補助装置の終日装着（22 時間以上の装着）をしている患者
- 5) 薬物アレルギー又は重度のアレルギー疾患（アナフィラキシーショック等）を既往又は合併している患者
- 6) 悪性腫瘍を合併している、又は同意取得前 5 年以内に既往歴を有する患者
- 7) スクリーニング時において、AST、ALT が基準値上限の 3 倍以上の高値を示した患者
- 8) スクリーニング時において、CK が基準値上限の 2.5 倍以上の高値を示した患者
- 9) スクリーニング時において、推算糸球体濾過量（eGFR）が 45 mL/min/1.73m² 未満であった患者
- 10) 妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者
- 11) 患者本人又はパートナーが妊娠を希望している、又は同意取得時から被験薬の最終服用後 30 日までの期間、避妊を実施することに同意できない患者
- 12) 同意取得前に医師主導治験（DA350103）以外の臨床試験に参加し、かつ同意取得時点で同臨床試験の被験薬投与から 30 日間経過していない患者（同臨床試験の被験薬の半減期を 5 倍し

た日数が 30 日より長い場合は、半減期の 5 倍の日数が経過している必要有) 又は同意取得時に医師主導治験 (DA350103) 以外の臨床試験に参加又は参加を予定している患者

- 13) 同意取得前に細胞治療、又は遺伝子治療を受けた患者
- 14) 研究責任医師又は研究分担医師が本臨床研究への参加を不相当と判断した患者

【除外基準設定の根拠】

- 1) 安全性を適切に評価するため設定した。
- 2) 有効性及び安全性を適切に評価するため設定した。
- 3) 呼吸機能が低下している患者を除外するため設定した。
- 4) 1 日 3 回の EPI-589 の継続的な内服が困難である可能性があるために設定した。
- 5) 安全性を配慮し、設定した。
- 6) 安全性を適切に評価するため設定した。
- 7) 肝機能障害を伴った患者が EPI-589 を服用した際の安全性が未確立であるため、設定した。
- 8) サルの 39 週間経口投与毒性試験 (1660-080 試験) で EPI-589 500 mg/kg/日 (最小毒性量) 投与時に用量制限毒性 (DLT) として筋線維変性が認められたため、臨床でモニタリングする必要がある。またサルを用いた非臨床試験 (JB18356 試験) でバイオマーカーの探索を実施したところ、CK が筋線維変性のモニタリングが可能な臨床バイオマーカーであることが示唆された。本除外基準は、上記結果に基づき、筋線維変性のバイオマーカーである CK を適切にモニタリングするため設定した。
- 9) 腎機能障害を伴った患者が EPI-589 を服用した際の安全性が未確立であるため、設定した。
- 10) 本被験薬の妊娠又は授乳中の投与に関する安全性について明確な見解が得られていないため、安全性を考慮し、設定した。
- 11) 本被験薬の妊娠又は授乳中の投与に関する安全性について明確な見解が得られていないため、安全性を考慮し、設定した。
- 12) 有効性及び安全性を適切に評価するため設定した。
- 13) 有効性及び安全性を適切に評価するため設定した。
- 14) 安全性を配慮し、設定した。

(参考) 診断基準

El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準 (Brooks, BR .et al. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 1: 293-9. 2000) おいて、definite、probable、probable-laboratory supported ALS に該当する孤発性 ALS と診断された患者を本臨床研究の対象症例とする。診断基準は以下に示す。

- 1) 臨床的に確実な ALS (clinically definite ALS) とは、身体 3 部位において上位運動ニューロンと下位運動ニューロン障害の臨床所見があること。

- 2) 臨床的に可能性大な ALS (clinically probable ALS) とは、少なくとも身体 2 部位において上位・下位運動ニューロン障害所見があり、さらにこの下位運動ニューロン障害のレベルよりも頭側において上位運動ニューロン障害所見があること。
- 3) 臨床的に可能性大であり検査所見で裏付けられる ALS (clinically probable-laboratory-supported ALS) とは、臨床的に上位・下位運動ニューロン障害所見が身体 1 部位にのみみとめるか、身体 1 部位に上位運動ニューロン障害所見がある場合で、かつ 2 肢で、少なくとも神経根あるいは神経支配が異なる 2 筋以上において、針筋電図で急性脱神経所見 (Positive sharp wave, Fibrillation potential) をみとめ、神経画像検査やその他の検査によって他疾患を除外できるもの。
- 4) 臨床的に ALS の可能性あり (clinically possible ALS) とは、身体 1 部位のみに下位と上位運動ニューロン障害所見をみとめるか、若しくは下位運動ニューロン障害のみを身体 2 部位以上にみとめるものである。又は、上位運動ニューロン障害よりも頭側で下位運動ニューロン障害所見があるものの、第 3 の臨床的に可能性大であり検査所見で裏づけられる ALS (clinically probable-laboratory-supported ALS) がここでは満たされないものであるが、他疾患は除外できているものと規定する。
- 5) 臨床的に ALS の疑い (clinically suspected ALS) とは、純粋な下位運動ニューロン障害を呈するものであり、ALS の臨床研究を目的とするグループとして適さない。よって世界神経学会 E1 Escorial 改訂 ALS 診断基準からは除外する。

上位・下位運動ニューロン障害の徴候 (日本神経学会編. 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013 「2. 診断・鑑別診断・検査」. 南江堂. 23-43. 2013) を表 4-1 に示す。

表 4-1 上位・下位運動ニューロン障害の徴候

	脳幹	頸髄	胸髄	腰仙髄
下位運動ニューロン徴候				
筋力低下	下顎・顔面、口蓋	頸部	背筋	背筋
筋萎縮	舌	上腕・前腕	腹筋	腹筋
線維束性収縮	喉頭	手 横隔膜		下肢
上位運動ニューロン徴候				
反射の病的拡大	下顎反射亢進	腱反射亢進	腹皮反射消失	腱反射亢進
クローヌス	口尖らし反射	Hoffmann 反射	腹筋反射亢進	Babinski 徴候
	偽性球麻痺	痙縮	痙縮	痙縮
	強制泣き・笑い	萎縮筋腱反射保持		萎縮筋腱反射保持
	病的腱反射亢進			

ALS 診療ガイドライン作成委員会より一部改変

(参考) ALS の重症度基準

本臨床研究では、重症度による選択基準又は除外基準は設定しないが、表 4-2 に示す ALS の重症度基準（森若文雄他. 運動ニューロン疾患の診断基準・病型分類・重症度. 内科. 95: 1551-1555. 2005）に基づいて、スクリーニング時点の重症度を評価し、症例報告書に記録する。なお、本臨床研究では、介助、装具、補助具を必要とする患者であっても、日常生活、就労がほぼ独力で可能な程度と判断された患者を、重症度 2 度に含めることとする。

表 4-2 ALS の重症度基準（厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班 1998 年）

重症度	基準
1度	1つの体肢の運動障害又は球麻痺による構音障害がみられるが、日常生活、就労には支障ない
2度*	各体肢の筋肉（4）・体幹の筋肉（1）・舌・顔面・口蓋・咽頭部（1）の6部位の筋肉のうち、いずれか1つ又は2つの部位の明らかな運動障害のため、生活上の不自由があるが、日常生活、就労は独力で可能
3度	上記6部位の筋肉のうち3以上の部位の筋力低下のために、家事や就労などの社会的生活を継続できず、日常生活に介助を要する
4度	呼吸、嚥下、又は坐位保持のうち、いずれかが不能となり、日常生活上すべての面でつねに介助を要する
5度	寝たきりで、全面的な生命維持操作が必要である

*：本臨床研究では、介助、装具、補助具を必要とする患者であっても、日常生活、就労がほぼ独力で可能な程度と判断された患者を含める。

6. 治療計画

全例に EPI-589 を投与する（割付なし）。

EPI-589 500 mg（EPI-589 250 mg 錠 2 錠）を 1 日 3 回食前（朝食、昼食、及び夕食のそれぞれ 1 時間以上前）に経口投与する。投与期間は、治療期登録翌日から治療期 22 週時に規定された、全ての検査・観察の終了時までとする。

個々の研究対象者の中止

臨床研究中止基準

以下の場合、研究責任医師等は当該研究対象者の臨床研究を中止する。

- 1) 研究対象者より臨床研究参加継続拒否又は同意撤回の申し出があった場合
- 2) 有害事象の発現を認め、研究責任医師又は研究分担医師が臨床研究の継続を困難と判断した場合
- 3) 研究対象者の妊娠の報告があった場合
- 4) 投与開始前に、研究対象者が不適格な症例であると判明した場合

- 5) 投与開始後に、研究対象者が不適格な症例であると判明した場合
- 6) 研究責任医師又は研究分担医師が、有効性評価又は安全性確保の観点等で臨床研究の中止を適切と判断した場合
- 7) 非侵襲的呼吸補助装置の終日装着
- 8) 侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡が発生した場合

臨床研究中止・中断手続き

研究責任医師等は、臨床研究を中止する旨を当該研究対象者に速やかに説明し、適切な医療の提供及びその他必要な措置を講じる。中止日（医師が中止と判定した日）及びその理由を症例報告書に記録する。また、中止日から14日以内に、臨床研究中止時における所定の項目を調査し、評価する。

研究対象者の妊娠による臨床研究中止の場合は、胎児/出生児への影響を追跡調査し、調査結果を被験薬提供者に報告する。

中止例においても、可能な限り事後観察期を実施する。

7-1. 有効性及び安全性の評価

本臨床研究の検査・観察スケジュールを表9-1に示す。

表9-1 検査・観察スケジュール

Visit No.	同意取得	スクリーニング	治療期 (22週間)					事後観察期 (4週間)
			Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	
時期		スクリーニング	治療期 4週 (Day 28)	治療期 8週 (Day 56)	治療期 12週 (Day 84)	治療期 16週 (Day 112)	治療期 22週 終了時 (Day 154 ^{f)})	事後観察期 終了時
許容範囲		—	±7日	±7日	±7日	±7日	-14～0日 中止時は 中止日～ +14日	Visit 6 +21～+35 日
同意取得 ^{a)}	X							
診察		X	X	X	X	X	X	X
臨床研究継続/完了の確認			X	X	X	X	X	X
研究対象者背景	X	X						
適格性の確認		X						
治療期登録		X						
被験薬処方		X	X	X	X	X		

ALSFRS-R

研究責任医師又は研究分担医師は、表 9-1 に従って、日常生活動作及び呼吸機能の状態等を調査し、「ALSFRS-R 評価の手引き」に従って、ALSFRS-R (Kollewe K et al. ALSFRS-R score and its ratio: A useful predictor for ALS-progression. J Neurol. 275: 69-73. 2008) を評価する。また、評価実施日、評価者、回答者及び各 Item の点数を症例報告書に記録する。

%SVC

%SVC を測定し、測定日及び測定結果を症例報告書に記録する。なお、可能な限り同一評価者が計測することとする。

イベント

研究責任医師又は研究分担医師は、表 9-1 に従って、原疾患の進行による「非侵襲的呼吸補助装置の終日装着」、「侵襲的呼吸補助装置の装着」又は「死亡」をイベントと定義し、その発現状況を調査する。ただし、「死亡」については、原因に関わらず全てをイベントとする。イベントが発現した場合は、イベント名及びイベント発生日を症例報告書に記録する。イベント発生日は、非侵襲的呼吸補助装置の終日装着 (22 時間以上の装着) が開始された日、侵襲的呼吸補助装置の装着が開始された日、又は死亡日とする。

なお、本臨床研究では、不慮の事故、偶発的な合併症等により発生した「非侵襲的呼吸補助装置の終日装着」又は「侵襲的呼吸補助装置の装着」はイベントとして取り扱わないこととし、当該事象の内容、発生日、及び原疾患の進行によらないと判断した理由を症例報告書に記録する。

また、可能な限り、同一評価者が同一研究対象者のイベント発生を評価することとする。

安全性評価のための調査項目及び調査方法

臨床検査

研究責任医師又は研究分担医師は、表 9-1 に従って、以下の項目についての臨床検査を行い、検体採取日 (血液及び尿) 及び検査結果を症例報告書に記録する。

測定項目：

- ・血液学的検査：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画 (好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球)、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度
- ・血液生化学検査：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、 γ -GTP、CK、CK 分

画 (CK-MM、CK-MB、CK-BB)、LDH、尿酸、BUN、クレアチニン (eGFR 推算含む)、Na、K、Cl、Ca、P、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、LDL コレステロール、HDL コレステロール

・尿検査 (定性) : 尿糖、尿蛋白、尿潜血、ウロビリノーゲン、尿 pH、尿ビリルビン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン

表 10-1 採血量及び採血回数

項目	1 回当たりの採血量 (mL/回)	採血回数 (回)				採血量合計 (mL)
		スクリーニング 検査	治療期	事後観察 期	合 計	
臨床検査 ^{a)}	15.0	1	5	1	7	105.0

a) 血液学的検査及び血液生化学的検査を含む。

バイタルサイン

研究責任医師、研究分担医師又は研究協力者は、表 9-1 に従って、血圧 (収縮期・拡張期)、脈拍数及び体温を測定し、測定日及び検査結果を症例報告書に記録する。

体重

研究責任医師、研究分担医師又は研究協力者は、表 9-1 に従って、体重を測定し、測定日及び検査結果を症例報告書に記録する。

有害事象

同意取得後に発現した研究対象者の安全性に関わる症状及び徴候を診察 (問診、視診、聴打診等) により調査し、好ましくない又は意図しない症状・徴候を認めた場合は、症例報告書に記録する。

追跡調査は、原則として、症状・徴候の予後が明らかになるまで行うこととする。追跡調査の終了時期は研究責任医師又は研究分担医師の医学的判断による。

なお、本臨床研究においては、原疾患の進行に伴う症状の悪化 (気管切開、非侵襲的呼吸補助装置の装着、侵襲的呼吸補助装置の装着、呼吸機能低下に関する自覚症状の出現・悪化等及び胃瘻造設等であり、死亡を除く) と判断した事象は、有害事象として取り扱わないこととする。

研究対象者又は家族に対して、研究対象者が同意取得時から事後観察完了時、又は中止時までには他科・他院を受診する場合は、原則として事前に連絡することを指導する。研究責任医師等は、研究対象者の他科・他院の受診の有無を確認する。研究対象者が他科・他院を受診した場合には、治療内容

等を他科・他院の担当医に確認し、症例報告書に有害事象、併用治療等の情報を記録する。

リルゾールの使用状況

リルゾールの使用状況については投与開始日及び投与終了日（臨床研究中に終了した場合は年月日又は「継続」）を調査し、症例報告書に記録する。リルゾールを投与中止した場合は、中止理由を記録する。

気管切開の実施状況

気管切開の実施状況（実施の有無、及び実施日）を症例報告書に記録する。

被験薬の投与状況

被験薬投与期間中 Visit ごと（又は中止時）に被験薬の服薬状況を調査し、症例報告書に被験薬の処方日、服薬開始日、服薬終了日、1日投与量、処方錠数、返却錠数及び紛失錠数を記録する。また、被験薬を休薬した場合は、休薬開始日及び終了日、休薬理由を症例報告書に記録する。服薬中止に関しては、服薬中止の有無及び中止理由を記録する。

併用薬・併用療法

併用治療の禁止規定の遵守を研究対象者に指導する。また、以下に基づいて併用治療を調査する。

1) 併用薬

同意取得時から事後観察期完了時、又は中止時（事後観察期後に追跡調査が必要な場合は、追跡調査完了）までに使用した全ての薬剤について、以下の項目を調査し、症例報告書に記録する。ただし、各種検査・診断のために使用した薬剤、処置薬、消毒薬、麻酔薬、輸液、溶解又はフラッシュ用の生理食塩水は除くが、有害事象の処置である場合及び有害事象との因果関係が否定できない場合は症例報告書へ記録する。

薬剤名、投与開始日（「同意取得前から継続」又は同意取得時以降の場合は年月日）、投与終了日（臨床研究中に終了した場合は年月日又は「継続」）、投与経路、投与理由（原疾患、合併症、有害事象、その他）

2) 併用療法

同意取得時から事後観察期完了時、又は中止時（事後観察期後に追跡調査が必要な場合は、追跡調査完了）までに施行された全ての治療法について、療法名、治療理由、治療開始日（「同意取得前から継続」又は同意取得時以降の場合は年月日）、及び治療終了日（臨床研究中に終了した場合は年月日又は「継続」）を調査し、症例報告書に記録する。

なお、リハビリテーション、及び栄養管理については、以下のように調査を行う。

- ・ リハビリテーション

同意取得時から事後観察期完了時、又は中止時（事後観察期後に追跡調査が必要な場合は、追跡調査完了）まで、リハビリテーション実施の有無を調査する。リハビリテーションが実施されていた場合には、リハビリテーションの療法名、運動機能〔上肢、下肢、呼吸、会話、嚥下〕、頻度等、治療開始日及び治療終了日（臨床研究中に終了した場合は年月日又は「継続」）を症例報告書に記録する。

- ・ 栄養管理

同意取得時から事後観察期完了時、又は中止時（事後観察期後に追跡調査が必要な場合は、追跡調査完了）まで、栄養管理に伴う処置の有無を調査する。栄養管理に伴う処置が施行された場合には、その内容（EN、PPN、TPN 又は PEG 等）を調査し、EN、PPN 及び TPN の場合には、その開始日及び終了日を、PEG の場合にはその施行日を開始日及び終了日として症例報告書に記録する。

中止

中止の有無、中止日及びその理由を症例報告書に記載する。研究対象者の妊娠による臨床研究中止の場合は、調査に関する同意取得の有無を確認の上、胎児/出生時の影響を追跡調査し、結果を確認する。

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：jRCT 公表日～2024 年 12 月 31 日

予定症例数：3 例

既の実績のある症例数：無し

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例 (病名ごとに記載すること)

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例 (病名ごとに記載すること)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

医師主導治験 (DA350103) での登録例数 (10 例) のうち、再投与が見込まれる患者数を設定した。

予定試験期間に関して、ICH M7 ガイドラインに従い、EPI-589 原薬の製造工程のリスクアセスメント

を実施した。その結果、クラス 2 及びクラス 3 に該当する不純物は、原薬への混入リスクがないことを確認した。クラス 1 (Cohort of concern) に関しては、溶媒として N-メチル-2-ピロリドンを使用することから N-ニトロソ-N-メチル-4-アミノ酪酸 (NMBA) についてリスクアセスメントを実施し、原薬中の混入量が定量限界 (5 ppm) 未満 (参考値 : 1.1 ppm) であることを確認した。EPI-589 の 1 日最大投与量 1500mg から算出される NMBA の 1 日摂取量と、発がんリスク 1×10^{-5} (NMBA の許容摂取量 : 96.0 ng/day) の関係から算出される最大投与日数は 327 日間となる。本臨床研究に先行し実施している医師主導治験 (DA350103) において既に 24 週間 (約 168 日間) 投与された研究対象者が組み入れられる予定であるため、治療期を 22 週間 (約 154 日間) と設定した。

8. モニタリング体制及び実施方法

モニターは、本臨床研究が適切に実施されていること、必要な事項が正確に記載されていること、及びデータの信頼性が十分に保たれていることについてモニタリングの実施に関する手順書に従ってモニタリングを実施する。

9. 患者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法及び補償内容

補償金の有無 : (有)・無) 医療費の有無 : (有)・無) 医療手当の有無 : (有)・無)

保険への加入の有無 : (有)・無)

その他の措置の内容 : 一般診療での対処に準ずる。

10. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法

原資料の保管

研究責任医師又は実施医療機関の管理者は、認定臨床研究審査委員会及び規制当局又はその指名する者による調査又は監査のため、原資料及び本臨床研究固有の文書を含む以下の資料を保管する。

これらの資料には、研究対象者識別コードリスト、医療記録、署名・日付入り同意書、症例報告書、症例報告書の変更及び修正記録等が該当する。

また、研究責任医師又は実施医療機関の管理者は、保管すべき必須文書を、本臨床研究の中止又は終了後 5 年が経過した日までの期間、保存する。

研究責任医師は上記の文書、記録等の修正を行う場合は、修正者の氏名及び修正を行った年月日を記録し、修正した記録とともに保存する。

法で定める記録文書の保管

研究責任医師は、本臨床研究の審議に関する記録及び資料等は、漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう、15年間、EPI-589の製造販売承認後3年間または本研究の終了について報告された日から5年を経過した日のうち、いずれか長い期間まで適切に保管する。本臨床研究で保管する文書は下記のとおり。

- (1) 研究対象者を特定する事項を記載した文書
- (2) 研究対象者に対する診療及び検査に関する事項を記載した文書
- (3) 本臨床研究への参加に関する事項を記載した文書
- (4) 研究対象者への研究対象とした医薬品等の投与に関する事項を記載した文書
- (5) 認定臨床研究審査委員会から受領した本臨床研究に関する審査意見業務に係る事項を記載した文書
- (6) 研究計画書、実施計画、研究対象者に対する説明及びその同意に係る文書
- (7) 総括報告書、その他の臨床研究法施行規則の規定により研究責任医師が作成した文書（又は写）
- (8) モニタリング及び監査に関する文書
- (9) 上記(1)～(4)を除く原資料等
- (10) 本臨床研究の実施に係る契約書
- (11) 本臨床研究に用いる医薬品等の概要を記載した文書
- (12) 本臨床研究の対象とした医薬品等を入手した記録（数量及び年月日）
- (13) 本臨床研究の対象とした医薬品等を処分した記録（処分した場合）
- (14) 上記のほか本臨床研究を実施するために必要な文書

なお、研究責任医師は、これらの記録の修正をする場合は、修正者の氏名及び修正した年月日を記録し、修正した記録とともに保存する。

1.1. 患者負担について

本臨床研究実施に係る総費用は1,249,318円である。そのうち、患者申出療養に係る費用は1,192,618円である。

1.2. 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

研究責任医師等は、本臨床研究で使用する被験薬提供企業等との雇用関係、親族・師弟関係等の個人的関係を有さないこととする。これら本臨床研究の利害関係については、実施医療機関において事実確認を受けた上で、利益相反管理計画を作成し、認定臨床研究審査委員会の意見を聴き適切な管理を行う。本臨床研究の利益相反状況は下記のとおり。

0. 利益相反事項

研究名称：筋萎縮性側索硬化症に対するEPI-589の再投与の安全性に関する研究

研究責任医師：大阪大学医学部附属病院 神経内科・脳卒中科 長野 清一

対象医薬品等の製造販売業者と実施医療機関の研究責任医師・研究分担医師との開示すべき COI

住友ファーマ株式会社との COI について		
	実施医療機関名	人数
1	大阪大学医学部附属病院	1

本臨床研究は研究対象者の自己負担により実施される。被験薬については、住友ファーマ株式会社より提供されるが、それにより本臨床研究の成績を歪曲することは一切行わない。研究責任医師等は、本臨床研究の実施や報告の際に、金銭的な利益やそれ以外の個人的な利益のためにその専門的な判断を歪曲するようなことは一切行わない。臨床研究は公正に行われ、臨床研究で使用する製品や薬剤等の会社との利害関係は、実施医療機関の利益相反規定等に従って適切に管理される。

1 3. 個人情報保護の方法

研究責任医師及び研究分担医師は、症例報告書等を当該医療機関外に提供する際には、研究対象者識別コードを付して、それを用いる。医療機関外の者が、研究対象者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号等）は記載しない。

研究責任医師等は、臨床研究成績の公表する際に、研究対象者の氏名、疾患等のプライバシー及び個人情報保護に十分配慮する。

1 4. 試験計画の公表方法（下記のいずれかへの登録の有無）

- ・厚生労働省が整備するデータベース（jRCT）（有・無・**予定**） 「登録 ID 番号： 」
 - ・大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）「臨床試験登録システム」（有・無の場合は登録予定日（ ）） 「登録 ID 番号： 」
 - ・（財）日本医薬情報センター（JAPIC）「臨床試験情報」（有・無・予定） 「登録 ID 番号： 」
 - ・（社）日本医師会治験促進センター「臨床試験登録システム」（有・無・予定） 「登録 ID 番号： 」
 - ・その他（ ）
- （複数のデータベースに重複して登録しないよう注意すること）

1 5. 技術的成熟度

先行する医師主導治験（DA350103）において、当院では EPI-589 を 2 例に投与した経験がある。また本試験対象者である筋萎縮性側索硬化症患者については、症状に対する管理・治療において、長年にわたり多くの経験があり、本試験を開始するにあたり十分な技術的成熟度を有すると考える。

1 6. 社会的妥当性（社会的倫理的問題等）

EPI-589 は、治療法が未だ確立されていない筋萎縮性側索硬化症において有効である効能性があり、筋萎縮性側索硬化症患者にとって早期の薬事承認が望まれるが、国内において未だその目処は立っていない。現在承認されている薬剤であっても有効性が示されていない、静注薬のため使用しにくいなど、より生存期間を延長する、または臨床症状を改善する、または使いやすい薬剤の開発が期待されている。先行する医師主導治験（DA350103）において、結果の公表前であるが、有効である可能性が

あることから、筋萎縮性側索硬化症患者にとっては有用な治療であると考えられる。

17. 現時点での普及性

未定

18. 将来の保険収載の必要性

本試験のみにより薬事承認・保険適用に至ることは困難であるが、本試験により試験薬が安全に投与できることが確認された場合には、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に試験薬の開発要望を提出し、企業治験あるいは医師主導治験の下での臨床試験が実施されることを目指すと共に、その結果として薬事承認および保険適用に至る状況を作り出すことを目指す。

19. 文献情報

- ・患者申出療養の内容を論述した論文

(実施結果の分析について言及しているものであること)

Noda N, Hamatani T, Takagaki T, et al. Phase 1 study to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of EPI-589 in healthy participants. Clin Pharmacol Drug Dev 2022;11:1136-46.

- ・患者申出療養の有効性及び安全性を評価した原著論文

(著者自らの研究結果に基づく論文をいう)

Klein MB, Katz J, Baloh R, et al. CLT-17: Results from the EPI-589 safety and pharmacology trial in ALS patients. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2018;19(Suppl. S1):274.

Matsumoto Y, Sampei K, Nashida T, et al. EPI-589, a redox-active neuroprotectant, potently protects cultured cells from oxidative stress and alleviates symptomatic and pathological progression of motor neuron disease in the wobbler mouse. bioRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2022.03.13.484182>.

- ・当該保険医療機関における実績に基づく論文又は報告書

(実施結果の評価について言及しているものであること)

Miller TM, Cudkovicz ME, Genge A, et al. Trial of antisense oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. N Engl J Med 2022;387:1099-1110.

- ・その他参考となる論文

筋萎縮性側索硬化症に対するEPI-589の再投与の安全性に関する研究（概要図）

【目的】

筋萎縮性側索硬化症患者（ALS）で、過去にEPI-589を投与された患者を対象にEPI-589を再投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

【対象】

筋萎縮性側索硬化症患者であって、過去に約24週間のEPI-589投与あり、かつ安全性及び忍容性に問題なく、外来通院可能な患者

【投与方法と評価スケジュール】

EPI-589 500 mg（EPI-589 250mg錠 2錠）を1日3回食前（朝食、昼食、及び夕食のそれぞれ1時間以上前）に経口投与する。投与期間は、治療期登録翌日から治療期22週時に規定された、全ての検査・観察の終了時までとする。有害事象は同意取得から事後観察期にわたって評価され、ALFRS-Rスコアなどは治療期4、8、12、16、22週時および事後観察期4週時に評価される。



【主要評価項目】 有害事象

【副次評価項目】 ALSFRS-Rスコア変化量及び変化率など

【目標症例数と研究期間】

目標症例数：3例

登録予定期間：jRCT公表日～2023年11月30日、実施予定期間：jRCT公表日～2024年12月31日

薬事承認までのロードマップ

日本における薬事承認状況

未承認

米国・欧州における薬事承認状況

未承認

2023年1月現在

海外第II相治験

EPI-589の筋萎縮性側索硬化症を対象とした探索的試験
(EPI589-15-001試験)

対象：筋萎縮性側索硬化症患者
デザイン：非盲検単群試験、
1000mg/日、3ヶ月
登録症例数：19例
試験期間：2016年1月～2018年2月
評価項目：有効性、安全性

国内第II相医師主導治験

EPI-589の筋萎縮性側索硬化症を対象とした探索的試験
(DA350103試験)

対象：筋萎縮性側索硬化症患者
デザイン：非盲検単群試験、
1500mg/日、24週
登録症例数：10例
試験期間：2021年9月～2023年10月
評価項目：有効性、安全性

企業治験

EPI-589の筋萎縮性側索硬化症を対象とした第II相試験（予定）、
第III相試験（予定）

対象：筋萎縮性側索硬化症患者
デザイン：二重盲検試験、
投与量、投与期間は検討中
登録症例数：検討中
試験期間：検討中
評価項目：有効性、安全性

【患者申出療養】

EPI-589経口投与療法 筋萎縮性側索硬化症（過去にEPI-589を投与された患者に限る。）

対象：DA350103試験を受け安全性、忍容性に問題のない筋萎縮性側索硬化症患者
目的：EPI-589の再投与の安全性及び忍容性を評価
デザイン：非盲検単群介入研究、1500mg/日、22週
登録症例数見込み：3例
予定期間：jRCT公表日～2024年12月
評価項目：安全性、改訂版ALS機能評価スケールによる有効性
実施医療機関：大阪大学医学部附属病院

安全性上の問題等で、継続が不適切と考えられた場合

患者申出療養の取り下げ



有用性が認められた場合

承認申請



開発中止

【別添 1】「筋萎縮性側索硬化症に対する EPI-589 の再投与の安全性に関する研究」の実施医療機関等（意見書より抜粋）

1. 臨床研究中核病院

- ・大阪大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添 2】「筋萎縮性側索硬化症に対する EPI-589 の再投与の安全性に関する研究」の期待される適応症、効能及び効果（意見書より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：

筋萎縮性側索硬化症

効能・効果：

先行する医師主導治験（DA350103）において、全被験者（いずれも EPI-589 実薬投与）での結果は現在解析中であるが、今回本臨床研究への参加を希望している 1 名の患者での ALSFRS-R スコア（12 項目、各項目 4 点満点の計 48 点満点、重症化に従い減点）の合計点は、平均で被験薬投与中 0 点/月、投与終了後 1.25 点/月の減点となっている。また当院で参加したもう 1 名の経過は、被験薬投与中 1 点/月、投与終了後 2.25 点/月の減点となっている。両患者とも自覚的な日常生活動作の変化についても、治験終了後に明らかにその増悪速度は速くなっていると述べている。

【別添3】「筋萎縮性側索硬化症に対する EPI-589 の再投与の安全性に関する研究」の被験者の適格基準及び選定方法（意見書より抜粋）

5. 患者の適格基準及び選定方法

大阪大学医学部附属病院において、患者申出療養制度に基づき、スクリーニング時に、以下の選択基準を全て満たし、かつ除外基準に抵触する項目がない症例を適格症例とする。

選択基準：下記の基準を全て満たした患者を対象とする。

- 1) 本臨床研究への参加について、本人より文書同意が得られた患者（同意能力はあるものの身体が不自由なため、同意文書への自筆による署名ができない場合、代筆者による署名が得られた患者）
- 2) 医師主導治験（DA350103）にエントリーされ、約 24 週間 EPI-589 の投与を受けたことがあり、安全性及び忍容性に問題がなかった患者
- 3) 外来通院が可能な患者

【選択基準の設定根拠】

- 1) 適切な同意が得られた研究対象者で研究を実施するために設定した。
- 2) 本臨床研究の目的は、EPI-589 を再投与したときの安全性及び忍容性を検討することである。EPI-589 を再投与した実績がないため、医師主導治験で EPI-589 500 mg (EPI-589 250mg 錠 2 錠) を 1 日 3 回 24 週間投与した際の安全性及び忍容性に問題がなかった ALS 患者を対象に再投与における安全性及び忍容性を検討することとした。
- 3) 本臨床研究では外来通院する必要があるため、設定した。

除外基準：下記の基準の一つでも当てはまる患者は対象としない。

- 1) 臨床的に意義のある重度の ALS 以外の合併症、既往症を有し、研究責任医師又は研究分担医師が臨床研究の対象には不適切であると判断した患者
- 2) 精神疾患、認知機能障害、パーキンソン病を合併している患者
- 3) 気管切開を施行している患者
- 4) 非侵襲的呼吸補助装置の終日装着（22 時間以上の装着）をしている患者
- 5) 薬物アレルギー又は重度のアレルギー疾患（アナフィラキシーショック等）を既往又は合併している患者
- 6) 悪性腫瘍を合併している、又は同意取得前 5 年以内に既往歴を有する患者
- 7) スクリーニング時において、AST、ALT が基準値上限の 3 倍以上の高値を示した患者
- 8) スクリーニング時において、CK が基準値上限の 2.5 倍以上の高値を示した患者
- 9) スクリーニング時において、推算糸球体濾過量（eGFR）が 45 mL/min/1.73m² 未満であった患者
- 10) 妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある患者
- 11) 患者本人又はパートナーが妊娠を希望している、又は同意取得時から被験薬の最終服用後 30 日までの期間、避妊を実施することに同意できない患者
- 12) 同意取得前に医師主導治験（DA350103）以外の臨床試験に参加し、かつ同意取得時点で同臨床試験の被験薬投与から 30 日間経過していない患者（同臨床試験の被験薬の半減期を 5 倍した日数が 30 日より長い場合は、半減期の 5 倍の日数が経過している必

要有) 又は同意取得時に医師主導治験 (DA350103) 以外の臨床試験に参加又は参加を予定している患者

13) 同意取得前に細胞治療、又は遺伝子治療を受けた患者

14) 研究責任医師又は研究分担医師が本臨床研究への参加を不相当と判断した患者

【除外基準設定の根拠】

- 1) 安全性を適切に評価するため設定した。
- 2) 有効性及び安全性を適切に評価するため設定した。
- 3) 呼吸機能が低下している患者を除外するため設定した。
- 4) 1日3回のEPI-589の継続的な内服が困難である可能性があるために設定した。
- 5) 安全性を配慮し、設定した。
- 6) 安全性を適切に評価するため設定した。
- 7) 肝機能障害を伴った患者がEPI-589を服用した際の安全性が未確立であるため、設定した。
- 8) サルの39週間経口投与毒性試験(1660-080試験)でEPI-589 500 mg/kg/日(最小毒性量)投与時に用量制限毒性(DLT)として筋線維変性が認められたため、臨床でモニタリングする必要がある。またサルを用いた非臨床試験(JB18356試験)でバイオマーカーの探索を実施したところ、CKが筋線維変性のモニタリングが可能な臨床バイオマーカーであることが示唆された。本除外基準は、上記結果に基づき、筋線維変性のバイオマーカーであるCKを適切にモニタリングするため設定した。
- 9) 腎機能障害を伴った患者がEPI-589を服用した際の安全性が未確立であるため、設定した。
- 10) 本被験薬の妊娠又は授乳中の投与に関する安全性について明確な見解が得られていないため、安全性を考慮し、設定した。
- 11) 本被験薬の妊娠又は授乳中の投与に関する安全性について明確な見解が得られていないため、安全性を考慮し、設定した。
- 12) 有効性及び安全性を適切に評価するため設定した。
- 13) 有効性及び安全性を適切に評価するため設定した。
- 14) 安全性を配慮し、設定した。

(参考) 診断基準

El Escorial改訂Airlie House診断基準 (Brooks, BR .et al. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 1: 293-9. 2000) おいて、definite、probable、probable-laboratory supported ALSに該当する孤発性ALSと診断された患者を本臨床研究の対象症例とする。診断基準は以下に示す。

- 1) 臨床的に確実なALS (clinically definite ALS) とは、身体3部位において上位運動ニューロンと下位運動ニューロン障害の臨床所見があること。
- 2) 臨床的に可能性大なALS (clinically probable ALS) とは、少なくとも身体2部位にお

いて上位・下位運動ニューロン障害所見があり、さらにこの下位運動ニューロン障害のレベルよりも頭側において上位運動ニューロン障害所見があること。

- 3) 臨床的に可能性大であり検査所見で裏付けられる ALS (clinically probable-laboratory-supported ALS) とは、臨床的に上位・下位運動ニューロン障害所見が身体 1 部位にのみみとめるか、身体 1 部位に上位運動ニューロン障害所見がある場合で、かつ 2 肢で、少なくとも神経根あるいは神経支配が異なる 2 筋以上において、針筋電図で急性脱神経所見 (Positive sharp wave, Fibrillation potential) をみとめ、神経画像検査やその他の検査によって他疾患を除外できるもの。
- 4) 臨床的に ALS の可能性あり (clinically possible ALS) とは、身体 1 部位のみに下位と上位運動ニューロン障害所見をみとめるか、若しくは下位運動ニューロン障害のみを身体 2 部位以上にみとめるものである。又は、上位運動ニューロン障害よりも頭側で下位運動ニューロン障害所見があるものの、第 3 の臨床的に可能性大であり検査所見で裏づけられる ALS (clinically probable-laboratory-supported ALS) がここでは満たされないものであるが、他疾患は除外できているものと規定する。
- 5) 臨床的に ALS の疑い (clinically suspected ALS) とは、純粋な下位運動ニューロン障害を呈するものであり、ALS の臨床研究を目的とするグループとして適さない。よって世界神経学会 El Escorial 改訂 ALS 診断基準からは除外する。

上位・下位運動ニューロン障害の徴候 (日本神経学会編, 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013 「2. 診断・鑑別診断・検査」, 南江堂, 23-43, 2013) を表 4-1 に示す。

表 4-1 上位・下位運動ニューロン障害の徴候

	脳幹	頸髄	胸髄	腰仙髄
下位運動ニューロン徴候				
筋力低下 筋萎縮 線維束性収縮	下顎・顔面、口蓋 舌 喉頭	頸部 上腕・前腕 手 横隔膜	背筋 腹筋	背筋 腹筋 下肢
上位運動ニューロン徴候				
反射の病的拡大 クローヌス	下顎反射亢進 口尖らし反射 偽性球麻痺 強制泣き・笑い 病的腱反射亢進	腱反射亢進 Hoffmann 反射 痙縮 萎縮筋腱反射保持	腹皮反射消失 腹筋反射亢進 痙縮	腱反射亢進 Babinski 徴候 痙縮 萎縮筋腱反射保持

ALS 診療ガイドライン作成委員会より一部改変

(参考) ALS の重症度基準

本臨床研究では、重症度による選択基準又は除外基準は設定しないが、表 4-2 に示す ALS

の重症度基準（森若文雄他．運動ニューロン疾患の診断基準・病型分類・重症度．内科．95：1551-1555．2005）に基づいて、スクリーニング時点の重症度を評価し、症例報告書に記録する。なお、本臨床研究では、介助、装具、補助具を必要とする患者であっても、日常生活、就労がほぼ独力で可能な程度と判断された患者を、重症度2度を含めることとする。

表 4-2 ALS の重症度基準（厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班 1998 年）

重症度	基準
1度	1つの体肢の運動障害又は球麻痺による構音障害がみられるが、日常生活、就労には支障ない
2度*	各体肢の筋肉（4）・体幹の筋肉（1）・舌・顔面・口蓋・咽頭部（1）の6部位の筋肉のうち、いずれか1つ又は2つの部位の明らかな運動障害のため、生活上の不自由があるが、日常生活、就労は独力で可能
3度	上記6部位の筋肉のうち3以上の部位の筋力低下のために、家事や就労などの社会的生活を継続できず、日常生活に介助を要する
4度	呼吸、嚥下、又は坐位保持のうち、いずれかが不能となり、日常生活上すべての面でつねに介助を要する
5度	寝たきりで、全面的な生命維持操作が必要である

*：本臨床研究では、介助、装具、補助具を必要とする患者であっても、日常生活、就労がほぼ独力で可能な程度と判断された患者を含める。

する。

- a) 同意は臨床研究に必要な手順や併用禁止薬の中止、検査を実施する前に文書により取得する。
- b) 妊娠可能な閉経前の女性のみ実施する。
- c) 尿ヒト絨毛性ゴナドトロピン定性検査については、スクリーニング時及び治療期 22 週時（又は中止時）に実施する。
- d) イベントは、非侵襲的呼吸補助装置の終日装着、侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡と定義する。
- e) 中止した研究対象者の検査は可能な限り実施する。
- f) 本臨床研究参加前も含め累積投薬日数として 327 日を累積投薬最大日数とし、327 日を超えての投与は行わない。研究参加者の先行治験での服薬日数は、投与終了日-投与開始日+1 とする。
- g) 中止した研究対象者も可能な限り事後観察を実施する。その場合中止日から 14 日以内に施行する。ただし、被験薬を服薬せずに中止した研究対象者では事後観察を実施しない。

有効性評価項目及び評価方法

下記の有効性評価者要件を全て満たした研究責任医師又は分担医師が、有効性評価を実施する。また、一人の研究対象者の有効性評価は、臨床研究期間を通じて、可能な限り同一評価者が担当する。

<有効性評価者要件>

- ・ 研究責任医師又は研究分担医師
- ・ 神経内科医
- ・ ALSFRS-R 評価について、事前に研修用資材を用いて学習を行った医師。ただし、医師主導治験（DA350103）において学習済みである医師は再度の学習は不要。

ALSFRS-R

研究責任医師又は研究分担医師は、表 9-1 に従って、日常生活動作及び呼吸機能の状態等を調査し、「ALSFRS-R 評価の手引き」に従って、ALSFRS-R (Kollewe K et al. ALSFRS-R score and its ratio: A useful predictor for ALS-progression. J Neurol. 275: 69-73. 2008) を評価する。また、評価実施日、評価者、回答者及び各 Item の点数を症例報告書に記録する。

%SVC

%SVC を測定し、測定日及び測定結果を症例報告書に記録する。なお、可能な限り同一評価者が計測することとする。

イベント

研究責任医師又は研究分担医師は、表 9-1 に従って、原疾患の進行による「非侵襲的呼吸補助装置の終日装着」、「侵襲的呼吸補助装置の装着」又は「死亡」をイベントと定義し、その発現状況を調査する。ただし、「死亡」については、原因に関わらず全てをイベントとする。イベントが発現した場合は、イベント名及びイベント発生日を症例報告書に記録する。イベント発生日は、非侵襲的呼吸補助装置の終日装着（22 時間以上の装着）が開始された日、侵襲的呼吸補助装置の装着が開始された日、又は死亡日とする。

なお、本臨床研究では、不慮の事故、偶発的な合併症等により発生した「非侵襲的呼吸補助装置の終日装着」又は「侵襲的呼吸補助装置の装着」はイベントとして取り扱わないこととし、当該事象の内容、発生日、及び原疾患の進行によらないと判断した理由を症例報告書に記録する。

また、可能な限り、同一評価者が同一研究対象者のイベント発生を評価することとする。

安全性評価のための調査項目及び調査方法

臨床検査

研究責任医師又は研究分担医師は、表 9-1 に従って、以下の項目についての臨床検査を行い、検体採取日（血液及び尿）及び検査結果を症例報告書に記録する。

測定項目：

- ・血液学的検査：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球）、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度
- ・血液生化学検査：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、 γ -GTP、CK、CK 分画（CK-MM、CK-MB、CK-BB）、LDH、尿酸、BUN、クレアチニン（eGFR 推算含む）、Na、K、Cl、Ca、P、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、LDL コレステロール、HDL コレステロール
- ・尿検査（定性）：尿糖、尿蛋白、尿潜血、ウロビリノーゲン、尿 pH、尿ビリルビン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン

表 10-1 採血量及び採血回数

項目	1 回当たりの採血量 (mL/回)	採血回数 (回)				採血量合計 (mL)
		スクリーニング 検査	治療期	事後観察 期	合 計	
臨床検査 ^{a)}	15.0	1	5	1	7	105.0

a) 血液学的検査及び血液生化学的検査を含む。

バイタルサイン

研究責任医師、研究分担医師又は研究協力者は、表 9-1 に従って、血圧（収縮期・拡張期）、脈拍数及び体温を測定し、測定日及び検査結果を症例報告書に記録する。

体重

研究責任医師、研究分担医師又は研究協力者は、表 9-1 に従って、体重を測定し、測定日及び検査

結果を症例報告書に記録する。

有害事象

同意取得後に発現した研究対象者の安全性に関わる症状及び徴候を診察（問診、視診、聴打診等）により調査し、好ましくない又は意図しない症状・徴候を認めた場合は、症例報告書に記録する。

追跡調査は、原則として、症状・徴候の予後が明らかになるまで行うこととする。追跡調査の終了時期は研究責任医師又は研究分担医師の医学的判断による。

なお、本臨床研究においては、原疾患の進行に伴う症状の悪化（気管切開、非侵襲的呼吸補助装置の装着、侵襲的呼吸補助装置の装着、呼吸機能低下に関する自覚症状の出現・悪化等及び胃瘻造設等であり、死亡を除く）と判断した事象は、有害事象として取り扱わないこととする。

研究対象者又は家族に対して、研究対象者が同意取得時から事後観察完了時、又は中止時まで他科・他院を受診する場合は、原則として事前に連絡することを指導する。研究責任医師等は、研究対象者の他科・他院の受診の有無を確認する。研究対象者が他科・他院を受診した場合には、治療内容等を他科・他院の担当医に確認し、症例報告書に有害事象、併用治療等の情報を記録する。

リルゾールの使用状況

リルゾールの使用状況については投与開始日及び投与終了日（臨床研究中に終了した場合は年月日又は「継続」）を調査し、症例報告書に記録する。リルゾールを投与中止した場合は、中止理由を記録する。

気管切開の実施状況

気管切開の実施状況（実施の有無、及び実施日）を症例報告書に記録する。

被験薬の投与状況

被験薬投与期間中 Visit ごと（又は中止時）に被験薬の服薬状況を調査し、症例報告書に被験薬の処方日、服薬開始日、服薬終了日、1日投与量、処方錠数、返却錠数及び紛失錠数を記録する。また、被験薬を休薬した場合は、休薬開始日及び終了日、休薬理由を症例報告書に記録する。服薬中止に関しては、服薬中止の有無及び中止理由を記録する。

併用薬・併用療法

併用治療の禁止規定の遵守を研究対象者に指導する。また、以下に基づいて併用治療を調査する。

1) 併用薬

同意取得時から事後観察期完了時、又は中止時（事後観察期後に追跡調査が必要な場合は、追跡調査完了）までに使用した全ての薬剤について、以下の項目を調査し、症例報告書に記録する。ただし、各種検査・診断のために使用した薬剤、処置薬、消毒薬、麻酔薬、輸液、溶解又はフラッシュ用の生理食塩水は除くが、有害事象の処置である場合及び有害事象との因果関係が否定できない

場合は症例報告書へ記録する。

薬剤名、投与開始日（「同意取得前から継続」又は同意取得時以降の場合は年月日）、投与終了日（臨床研究中に終了した場合は年月日又は「継続」）、投与経路、投与理由（原疾患、合併症、有害事象、その他）

2) 併用療法

同意取得時から事後観察期完了時、又は中止時（事後観察期後に追跡調査が必要な場合は、追跡調査完了）までに施行された全ての治療法について、療法名、治療理由、治療開始日（「同意取得前から継続」又は同意取得時以降の場合は年月日）、及び治療終了日（臨床研究中に終了した場合は年月日又は「継続」）を調査し、症例報告書に記録する。

なお、リハビリテーション、及び栄養管理については、以下のように調査を行う。

・ リハビリテーション

同意取得時から事後観察期完了時、又は中止時（事後観察期後に追跡調査が必要な場合は、追跡調査完了）まで、リハビリテーション実施の有無を調査する。リハビリテーションが実施されていた場合には、リハビリテーションの療法名、運動機能 [上肢、下肢、呼吸、会話、嚥下]、頻度等、治療開始日及び治療終了日（臨床研究中に終了した場合は年月日又は「継続」）を症例報告書に記録する。

・ 栄養管理

同意取得時から事後観察完了時、又は中止時（事後観察期後に追跡調査が必要な場合は、追跡調査完了）まで、栄養管理に伴う処置の有無を調査する。栄養管理に伴う処置が施行された場合には、その内容（EN、PPN、TPN 又は PEG 等）を調査し、EN、PPN 及び TPN の場合には、その開始日及び終了日を、PEG の場合にはその施行日を開始日及び終了日として症例報告書に記録する。

中止

中止の有無、中止日及びその理由を症例報告書に記載する。研究対象者の妊娠による臨床研究中止の場合は、調査に関する同意取得の有無を確認の上、胎児/出生時の影響を追跡調査し、結果を確認する。

【別添5】「筋萎縮性側索硬化症に対する EPI-589 の再投与の安全性に関する研究」の予定の試験期間及び症例数（意見書より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：jRCT 公表日～2024 年 12 月 31 日

予定症例数：3 例

既の実績のある症例数：無し

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

医師主導治験（DA350103）での登録例数（10 例）のうち、再投与が見込まれる患者数を設定した。

予定試験期間に関して、ICH M7 ガイドラインに従い、EPI-589 原薬の製造工程のリスクアセスメントを実施した。その結果、クラス 2 及びクラス 3 に該当する不純物は、原薬への混入リスクがないことを確認した。クラス 1 (Cohort of concern) に関しては、溶媒として N-メチル-2-ピロリドンを使用することから N-ニトロソ-N-メチル-4-アミノ酪酸 (NMBA) についてリスクアセスメントを実施し、原薬中の混入量が定量限界（5 ppm）未満（参考値：1.1 ppm）であることを確認した。EPI-589 の 1 日最大投与量 1500mg から算出される NMBA の 1 日摂取量と、発がんリスク 1×10^{-5} （NMBA の許容摂取量：96.0 ng/day）の関係から算出される最大投与日数は 327 日間となる。本臨床研究に先行し実施している医師主導治験（DA350103）において既に 24 週間（約 168 日間）投与された研究対象者が組み入れられる予定であるため、治療期を 22 週間（約 154 日間）と設定した。

【別添6】「筋萎縮性側索硬化症に対する EPI-589 の再投与の安全性に関する研究」の治療計画（意見書より抜粋）

6. 治療計画

全例に EPI-589 を投与する（割付なし）。

EPI-589 500 mg（EPI-589 250 mg 錠 2 錠）を 1 日 3 回食前（朝食、昼食、及び夕食のそれぞれ 1 時間以上前）に経口投与する。投与期間は、治療期登録翌日から治療期 22 週時に規定された、全ての検査・観察の終了時までとする。

個々の研究対象者の中止

臨床研究中止基準

以下の場合、研究責任医師等は当該研究対象者の臨床研究を中止する。

- 1) 研究対象者より臨床研究参加継続拒否又は同意撤回の申し出があった場合
- 2) 有害事象の発現を認め、研究責任医師又は研究分担医師が臨床研究の継続を困難と判断した場合
- 3) 研究対象者の妊娠の報告があった場合
- 4) 投与開始前に、研究対象者が不適格な症例であると判明した場合
- 5) 投与開始後に、研究対象者が不適格な症例であると判明した場合
- 6) 研究責任医師又は研究分担医師が、有効性評価又は安全性確保の観点等で臨床研究の中止を適切と判断した場合
- 7) 非侵襲的呼吸補助装置の終日装着
- 8) 侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡が発生した場合

臨床研究中止・中断手続き

研究責任医師等は、臨床研究を中止する旨を当該研究対象者に速やかに説明し、適切な医療の提供及びその他必要な措置を講じる。中止日（医師が中止と判定した日）及びその理由を症例報告書に記録する。また、中止日から 14 日以内に、臨床研究中止時における所定の項目を調査し、評価する。

研究対象者の妊娠による臨床研究中止の場合は、胎児/出生児への影響を追跡調査し、調査結果を被験薬提供者に報告する。

中止例においても、可能な限り事後観察期を実施する。

【別添7】「筋萎縮性側索硬化症に対する EPI-589 の再投与の安全性に関する研究」の患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（意見書より抜粋）

患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方

申出に係る療養の名称及び適応症 名称：筋萎縮性側索硬化症に対する EPI-589 の再投与の安全性に関する研究 適応症：筋萎縮性側索硬化症	
I. 実施責任医師の考え方	
診療科	要（神経内科）・不要
資格	要（神経内科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	要（5）年以上・不要
当該医療技術の経験年数	要（ ）年以上・不要
当該医療技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要]
その他	
II. 医療機関の考え方	
診療科	要（神経内科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	要・不要 具体的内容：神経内科専門医が1名以上常勤していること
他診療科の医師数 注2)	要・不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	要（ ）・不要
規模	要（病床数 床以上、 対1看護以上）・不要
その他（例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要、倫理審査委員会の開催頻度 等）	臨床研究中核病院
III. その他の考え方	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・不要
その他	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

患者申出療養の制度設計について

はじめに

我が国においては、国民皆保険の理念の下、必要かつ適切な医療は基本的に保険収載している。その上で、保険収載されていないものの、将来的な保険収載を目指す先進的な医療等については、保険外併用療養費制度として、安全性・有効性等を確認するなどの一定のルールにより保険診療との併用を認めている。

今般の患者申出療養は、困難な病気と闘う患者の思いに応えるため、先進的な医療について、患者の申出を起点とし、安全性・有効性等を確認しつつ、身近な医療機関で迅速に受けられるようにするものである。

これは、国において安全性・有効性等を確認すること、保険収載に向けた実施計画の作成を臨床研究中核病院に求め、国において確認すること、及び実施状況等の報告を臨床研究中核病院に求めることとした上で、保険外併用療養費制度の中に位置付けるものであるため、いわゆる「混合診療」を無制限に解禁するものではなく、国民皆保険の堅持を前提とするものである。

I 患者申出療養としては初めての医療の実施までの取扱いについて

1. 患者申出療養に係る申出について

(1) 患者申出療養に係る申出の主体について

- 患者申出療養に係る申出は、療養を受けようとする者が、厚生労働大臣に対して行うこととされている。
- 法律上の行為である患者申出療養に係る申出については、患者が行為能力の制限を受ける者（未成年者、成年被後見人等）である場合、法的な保護者の同意を求めることとする。
- 患者申出療養は基本的に臨床研究として実施されることから、申出に当たっては、基本的に「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に規定する「侵襲を伴う臨床研究」において必要とされる手続に基づくインフォームド・コンセントが行われることを前提とすることとする。

(2) 臨床研究中核病院等における相談の応需体制等について

- 患者申出療養に係る申出は、患者が安全性・有効性等について理解・納得した上で行われることが重要であり、臨床研究中核病院等はそうした観点から申出の支援を行うこととする。
- 臨床研究中核病院においては、患者申出療養に係る患者の相談について、専門的・

総合的に対応することとし、申出の支援を行う際には、安全性・有効性等のエビデンスを用いた説明を行うこととする。安全性・有効性等のエビデンスが不足している場合には、患者にその旨を説明することとする。

- 患者申出療養に係る患者の相談について専門的・総合的に対応する窓口を有する特定機能病院においては、安全性・有効性等のエビデンスを用いた説明を行うとともに、臨床研究中核病院に対して共同研究の提案を行うことができることとする。
- 特定機能病院における対応窓口については、
 - ① 患者申出療養に係る相談に対応する窓口であることが分かりやすく掲示されていること
 - ② 患者申出療養に係る医学的な相談への対応とともに、その他関係する臨床研究等に係る相談にも総合的に対応できることを求めることとする。
- かかりつけ医を含む患者に身近な医療機関においては、例えば、専門的内容の分かりやすい説明や、患者の症状等を踏まえた助言を行うこととする。

(3) 患者申出療養に係る申出に必要な書類について

- 患者申出療養に係る法律上の申出は、臨床研究中核病院の開設者の意見書その他必要な書類を添えて、患者が国に対して行うこととされている。
- 臨床研究中核病院の開設者の意見書には、患者申出療養の実施計画、倫理審査委員会の開催要綱、当該医療技術の実施の適否等が審議された内容等を含めることとする。
- 患者申出療養の実施計画は、①実施届出書、②臨床研究計画書、③患者説明同意文書、④医療技術の概要図、⑤薬事承認又は保険収載までのロードマップで構成することとする。
- 患者申出療養は基本的に臨床研究として実施されることから、臨床研究計画書を含む実施計画を作成して対応することとする。なお、例外的に、臨床研究の形式で実施することが難しい場合には、臨床研究計画書が含まれないなど、意見書に含まれる書類は臨床研究として実施される場合と異なることとなる。
- 臨床研究中核病院の開設者の意見書の他に必要な書類は、患者の申出を担保するための書類とする。患者の申出を担保する書類には、①患者の署名入りの申出書、②患者と臨床研究中核病院の面談記録、③当該申出を行う医療の安全性・有効性等を理解・納得したことが分かる書類、④患者がこれらの書類の内容の確認を行ったこ

とが分かる書類を含めることとする。

(4) 申出の支援に係る臨床研究中核病院等の連携等について

- 厚生労働省は、臨床研究中核病院等が患者の相談に応じるためのマニュアルの整備及び研修の実施を行うこととする。また、厚生労働省は、臨床研究中核病院等が相談に対応した記録及び実施することとした医療の内容を共有できる仕組みを設けることとする。専門的な知見が不足しているなどにより患者からの相談に対応することが難しい医療機関においては、当該仕組み等を利用して対応可能な医療機関に紹介するよう努めることとする。

- 患者が適切に申し出るために必要な情報を入手できるような仕組みが必要であることから、候補となる医薬品等のリストの作成等について、利益相反に留意しつつ、厚生労働省から関係学会、国立高度専門医療研究センター等に対して要請を行うこととする。

2. 患者申出療養の対象とする医療について

(1) 患者申出療養の対象とする医療の考え方について

- 患者申出療養は、保険収載を目指すことを前提としていることから、保険収載を目指さないものは患者申出療養の対象とはせず、保険収載を前提に、一定の安全性・有効性等が確認されたものについて、患者申出療養の対象とすることとする。

- 患者申出療養は基本的に「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づいた臨床研究として実施することとする。患者申出療養の実施に係るインフォームド・コンセントについては、基本的に侵襲を伴う臨床研究におけるインフォームド・コンセントと同様とすることとする。

(2) 患者申出療養の対象とする医療の類型について

- 患者申出療養として実施されることが想定される医療の類型と、それに応じた対応は以下のとおりとする。
 - ① 既に実施されている先進医療を身近な医療機関で実施することを希望する患者に対する医療
前例のない患者申出療養として、新たに実施計画の作成（先進医療の実施計画を用いる。）を求め、国で審査（※）を行う。
※ 先進医療としての実施医療機関追加や実施計画変更につながる場合もある。

 - ② 既に実施されている先進医療の実施計画対象外の患者に対する医療
前例のない患者申出療養として、新たに実施計画の作成（先進医療の実施計画

を変更する場合を含む。)を求め、国で審査(※)を行う。

※ 先進医療としての実施医療機関追加や実施計画変更につながる場合もありうる。

- ③ 先進医療としても患者申出療養としても実施されていない医療
前例のない患者申出療養として、新たに実施計画の作成を求め、国で審査を行う。
- ④ 現在行われている治験の対象とならない患者に対する治験薬等の使用
 - 1) 人道的見地からの治験の実施につなげることを検討する。
 - 2) 前例のない患者申出療養として、新たに実施計画の作成を求め、国で審査を行う。

(3) 人道的見地からの治験との連携について

- 既に治験において使用されている未承認薬を使用したいという相談があった場合には、まずは主たる治験又は人道的見地からの治験につなげることを検討することとする。すなわち、未承認薬を使用する患者申出療養に係る相談があった場合には、公開されている治験の情報を参考に、臨床研究中核病院等が主たる治験が実施中であるかどうかを確認し、実施中である場合にはその情報を患者から相談を受けたかかりつけ医等に提供する。当該かかりつけ医等が実施企業・主たる治験実施医療機関に治験への参加の可能性を照会して、進行中の治験に参加する方向で連携することとする。
- 主たる治験を実施中でない場合又は人道的見地からの治験を実施中(人道的見地からの治験を準備中の場合を含む。)でない場合には、患者申出療養として実施できるか否かについて、臨床研究中核病院が検討を行うこととする。

3. 国における患者申出療養に係る審議について

(1) 新たに開催する会議体について

- 患者申出療養について、安全性・有効性等を審査するため、国において患者申出療養評価会議を開催することとする。患者申出療養評価会議における審議の結果、患者申出療養としての実施が承認された医療については、告示するとともに、意見書を作成した臨床研究中核病院を経由し、申出を行った患者に通知することとする。告示は、患者の申出を受理した日から原則6週間以内に適用することとする。
- 患者申出療養評価会議は、定期的を開催することとし、原則として公開で行うこととする。また、必要に応じて持ち回り開催も活用できることとするが、その場合であっても審議過程及び結果を事後的に公開するなど(審議に参加した者の意見を明確に記録するなどの対応を含む。)、全体会議の開催と同等の透明性を確保することとする。

- 患者申出療養評価会議の構成員は、約20名とし、臨床医、薬学に関する有識者、生物統計の専門家、倫理に関する専門家、一般・患者に関係した有識者等とする。構成員に加え、申出のあった医療の属する領域に関して専門知識を有する者が議論に参加できるよう、技術専門員が案件に応じて参加できることとする。必要に応じて、患者申出療養評価会議は、案件によって領域ごとの分科会を開催できることとする。
- 安全性・有効性等の観点など、基本的に先進医療と同様の観点から議論を行うこととするが、患者の申出に基づくものであることが担保されるよう、患者が理解・納得して申し出たことが担保されているかといった観点からも議論を行うこととする。
- 医学的判断が分かれるなどにより、患者の申出が受理された日から6週間以内に告示を適用することができない場合には、その理由を明確にするとともに、持ち回り開催でなく全体会議を開催して、慎重に議論を行うこととする。
- 患者申出療養評価会議における評価の際に、同会議は当該医療について、実施医療機関追加の判断の指標として、「実施可能な医療機関の考え方」を定めておくこととする。
- 患者申出療養として使用される医薬品等の特性やリスク（特に海外・国内ともに未承認の医薬品等を使用する場合）によっては、安全性等の観点から、実際に投与された結果を告示後に検証するなどのプロセスを経て実施医療機関を追加する場合もあると考えられることから、患者申出療養評価会議における評価の際に、同会議は当該医療について、こうした考え方を示すものとして、「実施医療機関の追加に係る取扱い」を定めておくこととする。

(2) 会議体における審議後の取扱いについて

- 患者申出療養評価会議における審議結果（患者申出療養として定めないこととした場合は、その理由を含む。）について、国は、意見書を作成した臨床研究中核病院を通じて患者に通知することとする。
- 告示された医療は、意見書を作成した臨床研究中核病院において、患者申出療養評価会議において認められた実施計画に沿って実施することができる。また、当該医療は、あらかじめ実施医療機関として実施計画に記載された医療機関（特定機能病院及び患者に身近な医療機関を含む。）においても実施することができる。

II 患者申出療養として前例がある医療の実施までの取扱いについて

1. 実施医療機関の追加について

(1) 患者の申出について

- 患者申出療養評価会議における審議の結果、告示されて患者申出療養として実施が可能となった医療については、前例がある患者申出療養として、実施医療機関を臨床研究中核病院が個別に審査し、追加することが可能となる。
- 実施医療機関の追加を行う場合も、患者から臨床研究中核病院に対して申出を行うこととする。その際、法律上の申出の場合と同様に、患者が行為能力の制限を受ける者（未成年者、成年被後見人等）である場合は法的な保護者の同意を求めるとし、患者の申出を担保する書類についても、実施医療機関となることを希望する医療機関を経由して提出を求めるとする。
- 実施医療機関の追加について患者が申出を行う場合も、患者が安全性・有効性等について理解・納得した上で申出が行われることが重要であり、臨床研究中核病院等はそうした観点から申出の支援を行うこととする。

(2) 実施医療機関の追加に係る審査について

- 当該申出に係る医療について、患者申出療養評価会議における評価の際に定められた「実施可能な医療機関の考え方」を参考として、臨床研究中核病院が原則2週間で審査を行うこととする。審査に2週間を超えて必要な場合は、その理由を明らかにすることとする。
- 患者申出療養として使用される医薬品等の特性やリスク（特に海外・国内ともに未承認の医薬品等を使用する場合）を踏まえた安全性等の観点から、患者申出療養評価会議においてあらかじめ定めた「実施医療機関の追加に係る取扱い」も参考に審査を行うこととする。
- 臨床研究中核病院は、実施医療機関の追加について判断した後、その旨を速やかに地方厚生（支）局に届け出ることとする。臨床研究中核病院が審査した結果、実施が認められた医療機関においては、実施計画に沿って当該医療を実施することができる。追加した医療機関に係る報告は患者申出療養評価会議に報告することとする。

2. 患者申出療養の実施計画対象外の患者について

(1) 患者の申出について

- 前例のある患者申出療養については、患者申出療養評価会議において認められた実施計画に沿って当該医療を実施することができ、実施計画で定められている患者適格基準から外れる患者など、実施計画対象外の患者に対して、当該医療を実施することはできない。

※ 患者適格基準においては、年齢、疾患の重症度、合併症の有無等について、要件を設けることとしている。

- 前例のある患者申出療養について、実施計画対象外の患者に実施する場合には、患者から国に対して申出を行うこととする。その際、法律上の申出の場合と同様に、患者が行為能力の制限を受ける者（未成年者、成年被後見人等）である場合は法的な保護者の同意を求めるとし、臨床研究中核病院の意見書及び患者の申出を担保する書類についても、初めての医療の申出に係る意見書を作成した臨床研究中核病院を経由して提出を求めるとする。
- 患者申出療養の実施計画対象外の患者からの申出については、安全性・倫理性等について慎重な対応が求められることが多いことが想定されるため、患者が安全性等について理解・納得した上で申出することが重要であり、臨床研究中核病院等はそうした観点から申出の支援を行うこととする。

（2）患者申出療養の実施計画対象外の患者への対応について

- 患者申出療養として定められた医療について、実施計画の対象外の患者から相談があった場合の対応としては、具体的には、①既存の実施計画を変更することによって対応を求める場合と②新たな実施計画を作成することによって対応を求める場合があるものと考えられる。②の場合は、臨床研究として実施することとする。
- なお、例外的に臨床研究の形式で実施することが難しい場合にも、実施計画の作成を求めることとする。
※ 実施計画の内容は、臨床研究として実施される場合と臨床研究の形式で実施することが難しい場合とで異なることとなる。
- 患者申出療養の実施計画対象外の患者からの申出については、臨床研究中核病院の倫理審査委員会等で安全性・倫理性等の観点から審査された結果を踏まえ、患者申出療養評価会議の全体会議を開催して、審議することとする。

Ⅲ 患者申出療養の実施後に係る運用について

1. 有害事象等の発生時の対応について

（1）有害事象等の発生に備えた対応について

- 患者申出療養における有害事象等の発生に備えた対応は、先進医療と同様に行うこととする。すなわち、重篤な有害事象等の可能性、健康被害が生じた場合の補償及び治療の内容、費用等について、事前に患者又は家族に説明し文書により同意を得て、実施計画に記載することとする。

- 臨床研究の形式で実施することが難しい場合であっても、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を参考に、健康被害が生じた場合の対応等について、実施計画に記載しておくこととする。

(2) 有害事象等の発生時の対応について

- 有害事象等の発生時の対応も、先進医療と同様に行うこととする。すなわち、実施に伴う重篤な有害事象又は不具合が発生した場合、実施医療機関においては、速やかに倫理審査委員会等の意見を聴き、その対応や実施に係る妥当性の検討等を行うとともに、臨床研究中核病院は、当該患者申出療養を実施している他の実施医療機関等に対して、情報提供を行うこととする。また、予測できない重篤な有害事象が発生し、当該医療との直接の因果関係が否定できない場合には、臨床研究中核病院は、速やかに国へ報告することとする。

2. 報告・情報公開の在り方について

(1) 国に求める報告について

- 臨床研究中核病院等に対しては、以下の事項について、国に報告を求めることとする。
 - ① 臨床研究中核病院が実施医療機関として認めた医療機関
 - ② 臨床研究中核病院等で実施した患者の申出に係る支援の内容及び患者申出療養としての実績
 - ③ エビデンスが不十分であるなどにより、臨床研究中核病院で意見書を作成できなかった医療

(2) 国における情報公開について

- 国に報告された事項については、原則として厚生労働省のホームページで公開することとする。
- 保険収載に向けた進捗状況を国が把握することが必要であることから、実績報告に基づき、今後の方針等について引き続き患者申出療養評価会議で審議することとする。その際、できるだけ迅速にエビデンスが集積され、安全性・有効性等の確認を経て保険収載されることが重要であることから、取組が不十分であるなどの場合には必要に応じて追加の報告を求めるなど、保険収載に向けた取組を促すこととする。さらに、計画から遅れが見られるにもかかわらず、合理的な対応を講じていない場合等には、患者申出療養から除外することとする。
- 実施計画に基づく実施期間が終了した際には、臨床研究中核病院に対し総括報告書の提出を求め、保険収載に必要な事項等について、患者申出療養評価会議で審議することとする。

3. 保険収載に向けた対応について

- 医薬品等を保険診療において使用するに当たっては、薬事承認を得ることが原則である。医薬品等の薬事承認を得るためには、厚生労働大臣の定める基準に従って収集かつ作成された資料を添付して申請することが必要であり、これを目的として実施される試験であれば、治験として実施することが必要である。
- 患者申出療養は、未承認の医薬品等を用いた医療については、保険収載を目指して、実施計画に基づいて一定の安全性・有効性等を国によって確認した上で実施されるものである点で先進医療と同様であることから、先進医療と同様に薬事承認に係る申請の効率化が可能となるよう、取組を進めることとする。
 - ※ なお、医療上必要な医薬品や適応（未承認薬等）を解消するため「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」が、未承認医療機器等の迅速な医療現場への導入について検討することを目的とする「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」が、それぞれ開催されており、医療上の必要性の評価、承認のために必要な試験の有無・種類の検討等を行っている。当該会議においては、それぞれ本年7月及び8月より要望の対象拡大を行い、「先進医療Bで一定の実績があるもの」が追加されたところ。

4. 患者申出療養を実施する場合の費用の取扱いについて

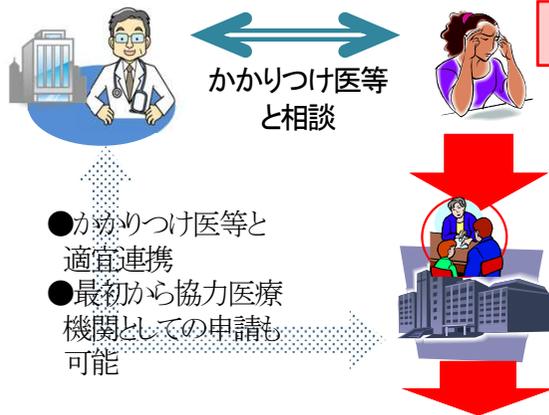
- 患者申出療養は保険外併用療養費制度に位置付けられるものであり、その費用の額の算定に当たっては、先進医療と同様に、診療報酬の算定方法の例によることとする。
- 患者から患者申出療養に係る費用を特別の料金として徴収する場合は、先進医療と同様の取扱いとすることとする。すなわち、当該特別の料金の徴収を行った保険医療機関は、患者に対し、保険外併用療養費の一部負担に係る徴収額と特別の料金に相当する自費負担に係る徴収額を明確に区分した当該特別の料金の徴収に係る領収書を交付することとする。特別の料金については、その徴収の対象となる医療に要するものとして社会的にみて妥当適切な範囲の額とすることとする。

IV 今後のスケジュール

- 平成28年4月より患者申出療養を施行するため、この制度設計を骨格として、更に詳細な運用について、必要な省令・告示・通知等を国において示すこととする。

○国内未承認の医薬品等を迅速に保険外併用療養として使用したいという患者の思いに応えるため、**患者からの申出を起点とする新たな保険外併用療養の仕組み**として、**患者申出療養を創設**(平成28年度から実施)

〈患者申出療養としては初めての医療を実施する場合〉



患者からの申出に係る相談

- 医療法の**臨床研究中核病院(※)**又は**患者申出療養の窓口機能を有する特定機能病院(全国79カ所)**に対して申出に係る相談を実施
- 特定機能病院が患者の申出に係る相談を受けた場合は、臨床研究中核病院に共同研究の実施を提案。

※質の高い臨床研究を実施できる拠点として厚生労働大臣が個別に承認。

- かかりつけ医等と適宜連携
- 最初から協力医療機関としての申請も可能

患者から国に対して申出

(臨床研究中核病院が作成する書類を添えて行う)

- 臨床研究中核病院は、**特定機能病院やそれ以外の身近な医療機関を、協力医療機関として申請が可能**

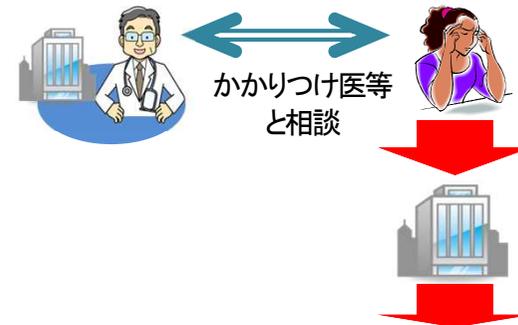
患者申出療養評価会議による審議

- 安全性、有効性、実施計画の内容を審査
- 医学的判断が分かれるなど、6週間で判断できない場合は全体会議を開催して審議

患者申出療養の実施

- 申出を受けた**臨床研究中核病院又は特定機能病院に加え、患者に身近な医療機関において患者申出療養が開始**
- 対象となった医療及び当該医療を受けられる医療機関は国がホームページで公開する

〈既に患者申出療養として前例がある医療を他の医療機関が実施する場合(共同研究の申請)〉



患者からの申出に係る相談

- **身近な医療機関**に対して前例を取り扱った臨床研究中核病院に対する申出に係る相談を実施

患者から臨床研究中核病院に対して申出

前例を取り扱った臨床研究中核病院

- 臨床研究中核病院は国が示した考え方を参考に、患者に身近な医療機関の実施体制を個別に審査
- 臨床研究中核病院の判断後、速やかに地方厚生局に届出

身近な医療機関で患者申出療養の実施

既に実施している医療機関



原則6週間

原則2週間

患者申出療養の対象となる医療のイメージ



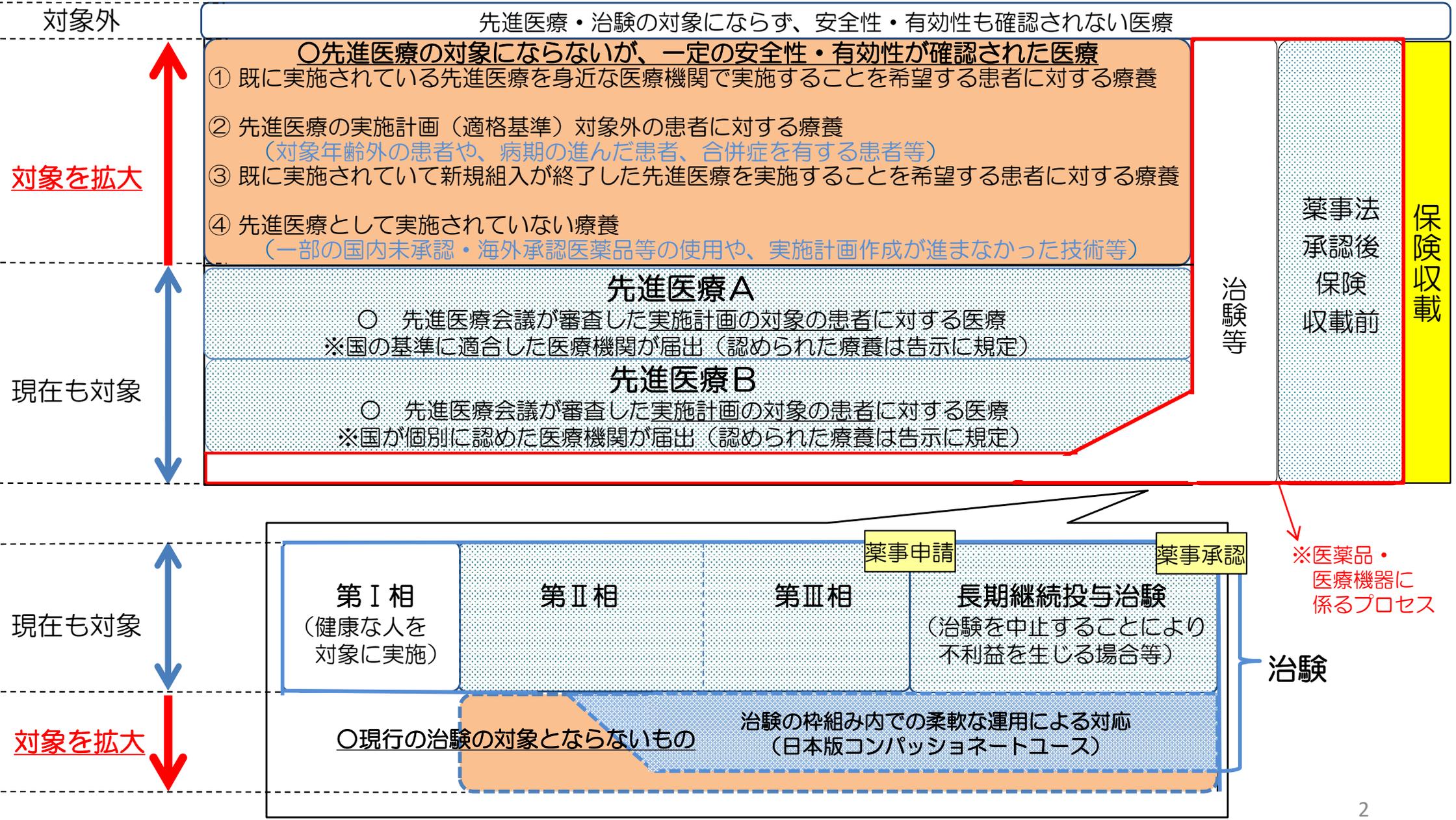
現在評価療養の対象となっている医療



治験の枠組みで新たに評価療養の対象とする医療



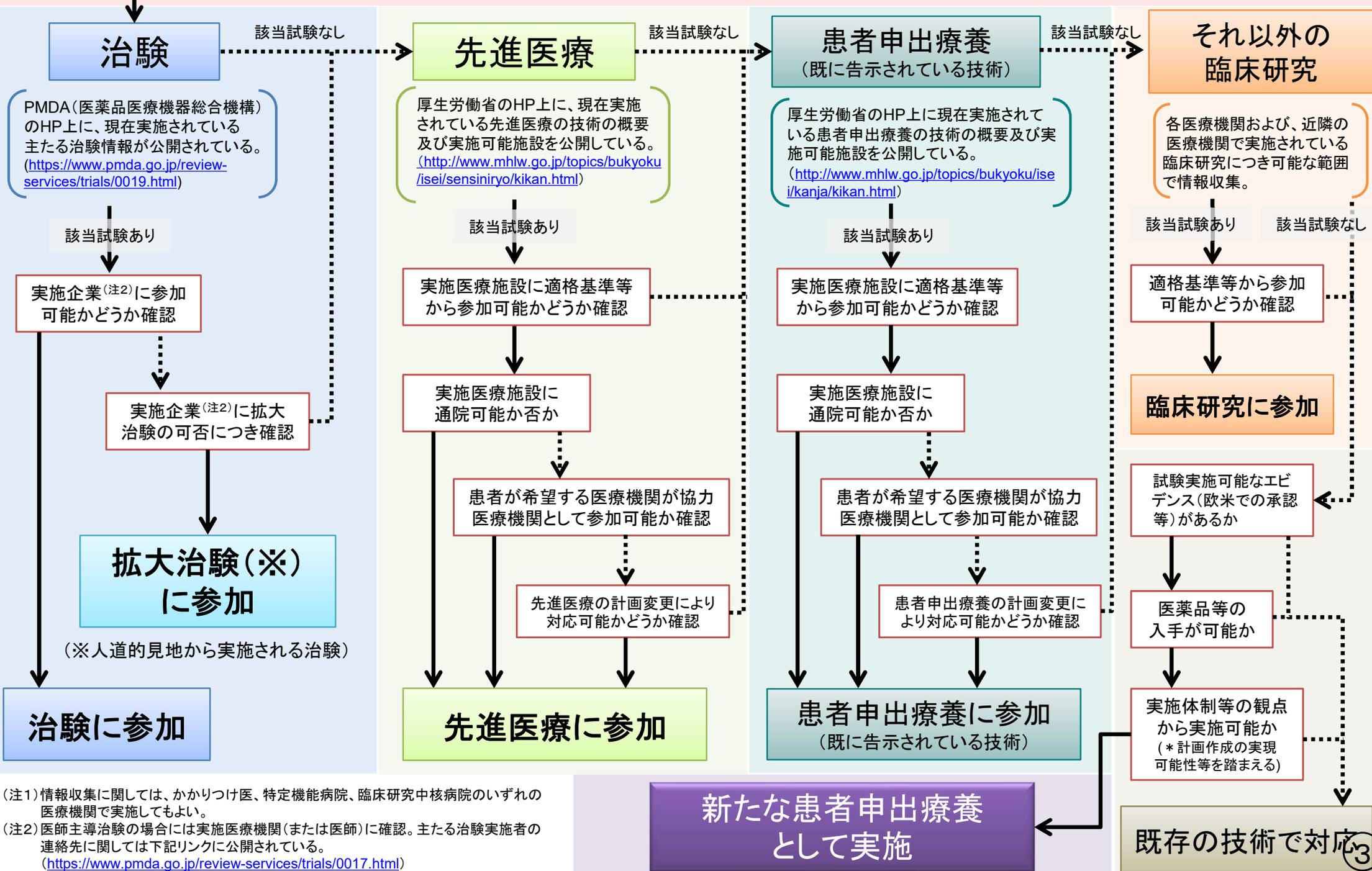
患者申出療養が新たに対象とする医療



患者からの相談

情報収集(注1)

→ Yes
 No



(注1) 情報収集に関しては、かかりつけ医、特定機能病院、臨床研究中核病院のいずれの医療機関で実施してもよい。
 (注2) 医師主導治験の場合には実施医療機関(または医師)に確認。主たる治験実施者の連絡先については下記リンクに公開されている。
<https://www.pmda.go.jp/review-services/trials/0017.html>

新たな患者申出療養として実施

既存の技術で対応

(別紙)

患者申出療養 総括報告書に関する評価表(告示旧2)

評価委員 主担当: 上村 尚人

副担当: 山崎 力

患者申出療養の名称	難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療
申請医療機関の名称	慶應義塾大学病院
医療技術の概要	<p>(概要)</p> <p>現時点で天疱瘡に投与できる薬剤や治療法は保険収載されているものは少なく、実臨床で用いられている免疫抑制剤に関しても保険収載されていない。そのような現状において、それらの治療を行ってもなお治療抵抗性の患者に対して本邦では現時点では対応策がなく、長期間に及ぶ高用量のステロイド内服を余儀なくされている。そのような患者に対して、海外では追加治療の第一選択薬としてリツキシマブが使用されており、その有効性と安全性が報告されている。</p> <p>本邦では2016年から医師主導治験が行われておりリツキシマブの保険収載を目指しているが、より多くの患者にリツキシマブ治療を提供し安全性と有効性について検討を行い保険収載の際の参考データとして提供する。また本試験及び医師主導治験でのリツキシマブの用法・用量(1000mg/body × 2回/月)は、日本では未承認であり、安全性情報の集積が必要である。かつその安全情報収集が医薬品医療機器総合機構からも求められている。</p> <p>本試験は、オープンラベルシングルアームとして実施される。治療として、ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者に対して、ステロイドや他の併用療法を継続した状態でリツキシマブ 1,000 mg/bodyを2週間隔で2回(0週目:Day0、2週目:Day14)点滴静脈内投与を行う。その後、外来治療を継続(PSLおよび併用薬については症状に応じ、医師の判断で漸減可能)する。</p> <p>Day168もしくは中止時まで、有害事象及び有効性について観察する。</p> <p>(効果)</p>

	<p>疾患活動性の軽減とPSL量の減量が可能になることが期待される。本研究の主要評価項目は安全性であり、現在実施中の医師主導治験が薬事承認申請を行う際の参考データとして使用できる予定。</p> <p>(患者申出療養に係る費用)</p> <p>本医療技術に係る総費用は1,589,547円である。患者申出療養にかかる費用は1,456,237円で、このうち補助金負担分は232,100円、企業負担は819,517円となり、患者負担額は404,620円である。</p>
医療技術の試験結果	<p>安全性の評価結果：</p> <p>試験薬開始後の有害事象は、16例中16例に認められた。未知かつ重篤な事象の発現および治療関連死はみられなかった。重篤な有害事象が1件あったものの、治療により短期間で回復している。</p> <p>有効性の評価結果：</p> <p>全16例のうち10例が寛解に至り、寛解率は62.5%[95%CI: 35.43, 84.80]であった。また、全症例において臨床スコアであるPDAIの低下が観察され、かつ、ステロイド投与量が不変であった3例を除く13例において減量することができた。</p> <p>既存治療にリツキシマブ投与を行うことで、病状の改善が得られ、ステロイドの減量も可能となることが明らかとなり、患者背景に依らない普遍的に有効な治療である可能性が示唆された。</p> <p>発生した有害事象：</p> <p>重篤な有害事象として、1件(1例において1件)を報告した。内容は、肺炎であった。これは試験薬に関連した既知の事象であり、抗生剤投与にて回復した。</p> <p>本患者申出療養で、日本人の難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ投与は、有効かつ安全であることが示された。本臨床試験を通じたエビデンスの創出が、国内外の診療ガイドラインへの反映などを経て、希少疾患における診療水準の向上に貢献することが期待される。</p>
臨床研究登録ID	jRCTs031180405

主担当： 上村 尚人 構成員

有効性	<p><input checked="" type="checkbox"/> 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>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>
<p>コメント欄：本試験が開始された時点での“従来の医療技術”は、ステロイドの継続や、その他の免疫抑制剤の使用などがあっただろうが、それらと比較すると、より大幅な有効性が示唆されたと考える。</p> <p>先行した医師主導治験においても、また、海外で実施された2つの臨床試験(そのうちひとつは RCT)の成績と比較しても、同程度の有効性が示唆されている。本試験は、オープンラベルでの試験であり、コントロール群がないことが大きなリミテーションではあるものの、天疱瘡に対する有効性データには一貫性があり、リツキシマブのクリニカルベネフィットは確認されたと考えて良いと考える。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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>
<p>コメント欄： Infusion reaction など重い副作用(薬物有害反応)が発生することは、すでに知られている。また、本試験でも報告されているように、免疫抑制作用による細菌やウイルスによる感染症も既知の副作用である。安全性には問題があるものの、それを上回る利益が見込まれるという前提にたてば、しっかりとしたリスク管理をすることで許容できる範囲と考える。</p>	

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>
--------	---

	D. その他
コメント欄: 当該分野を専門とし、十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施可能であるが、緊急時に十分に対応できる医療施設(体制)が必要である。	

総合的なコメント欄	国内の天疱瘡患者を対象とした医師主導治験や今回の患者申出療養を実施することで、リツキシマブの有効性と安全性についてエビデンスを創出した意義は大きい。
-----------	--

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>リツキシマブについては、別試験として実施された医師主導治験と海外の臨床試験の結果をふまえて、天疱瘡(難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡)に対する効能・効果追加が承認されている。</p> <p>本試験のデータは、改定された添付文書に反映されていないが、効能・効果追加の承認時の審査の過程(審査報告書)において、その一部が論じられている。そのことより、本試験は、薬事承認申請の効率化に資するものと認識できる。</p> <p>評価療養のひとつである患者申出療養として実施された本試験の結果は、非常に貴重な臨床データである。患者申出療養から得られたデータであっても臨床医にとって必要な情報については参考データとして添付文書に反映させるなど工夫も必要であろう。</p>
--	---

副担当：山崎 力 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。 <input checked="" type="radio"/> 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： 患者申出療養から初めて「薬事承認→保険適用」となった技術。 国内治験(Yamagami J <i>et al</i> J Dermatol 2023)と重症度がほぼ同じ患者(PDAI 10, 2-29 vs 10.5, 2-27)で概ね同等の効果(寛解率 62.5% vs 75%)が得られた。また PDAI は全症例で減少し 168 日後の変化量-9.6 も国内治験(前述)とほぼ同等の効果だった。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="radio"/> 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： 有害事象はすべての症例にみられたが、重篤な有害事象は 1 件(肺炎、既知)で、抗生剤投与で改善した。なお、未知の有害事象はなかった。これらの結果は国内治験(前述)の結果とほぼ同等と考えられる。	

技術的成熟度	<input checked="" type="radio"/> 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： 国内治験(前述)と比べて、既治療による除外の縛りを緩めるなど対象を広げており、より一般化可能性の高い結果が得られたと解釈される。同治療の今後の展開に大きく貢献すると考える。	

患者申出療養総括報告書の指摘事項に対する回答

患者申出療養技術名：難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療

令和5年6月21日

所属・氏名：慶應義塾大学病院 船越 建

1. 本試験と先行した医師主導治験、海外で実施された臨床試験（US label に記載されている二つの試験の両方、あるいは少なくとも RCT）の違いについて説明してください。試験デザインの違い、対象患者の違い（キーとなる組み入れ、除外基準、N数）、リツキシマブの投与方法（用量、回数など）の違い、有効性のエンドポイントの違いとその結果、（もしあれば）安全性での特記事項、などについてご教示ください。（可能であれば、簡単な表にまとめていただければありがたいです。）

【回答】

お問い合わせいただきました内容のうち、国内の承認申請時に有効性及び安全性に関する評価資料としては、既に PMDA のホームページ上に審査報告書（2021年12月24日承認分）及び申請資料概要が掲載されており海外 PEMPHIX 試験（PⅢ）、先行した国内医師主導治験である KCTR-D006 試験（PⅡ）の詳細が公表されております。

・ 審査報告書

https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20211215002/380101000_23000AMX00185_A100_1.pdf

・ 申請資料概要

<https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20211215002/index.html>

概略は以下に示しますが別表も作成しております。詳細は公表資料をご参照ください。

前述しましたように、国内における本剤の申請は、先行した医師主導治験（PⅡ）及び PEMPHIX 試験（PⅢ）に基づくため、これらの試験について回答いたします。先行した医師主導治験は、再燃・再発のためプレドニゾロンの用量を治療目標である 10 mg/日以下に減量困難な天疱瘡（尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡）患者を、PEMPHIX 試験は、治療導入期に標準的経口ステロイド治療では病勢が制御できない中等症から重症の尋常性天疱瘡患者を対象に実施されました。本試験は、先行した医師主導治験の適格・除外基準の一部を満たさない患者からの申

し出を起点に計画された経緯等から、エンドキサンパルス療法や免疫グロブリン大量静注療法の併用中の患者やリツキシマブ既投与の患者が参加できる条件になっております。いずれの試験もステロイド全身投与下に、表のスケジュールでリツキシマブ 1,000mg/body (PEMPHIX 試験の対照群のみプラセボ) を投与しております。

先行した医師主導治験では、主要評価項目である投与 24 週後の寛解割合 (完全寛解及び部分寛解) は、尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者 (合計 20 例) で 75.0% [95%信頼区間: 50.9, 91.3] であり、95%信頼区間の下限が事前に設定した閾値有効率である 5% を上回りました。本試験の主要評価項目は安全性であり、有効性については副次的に評価しましたが、投与 24 週後の寛解割合 (完全寛解及び部分寛解) は、尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者 (合計 16 例) で 62.5% [95%信頼区間: 35.4, 84.8] でした。PEMPHIX 試験では、主要評価項目である投与 52 週後までに Treatment failure の発現がなく完全寛解を維持した患者の割合は、本剤群 (62 例) で 40.3%、対照のミコフェノール酸モフェチル群 (63 例) で 9.5% であり、本剤群と対照群との比較において、統計学的に有意な差が認められました ($p < 0.0001$)。先行した医師主導治験、本試験及び PEMPHIX 試験の副次評価項目である、PDAI スコア及び天疱瘡自己抗体価 (抗デスマグレイン 1 抗体及び抗デスマグレイン 3 抗体) は、いずれの試験でも本剤投与後に経時的な減少傾向が示唆されました。

先行した医師主導治験、本試験及び PEMPHIX 試験において死亡例は認められず、本剤の安全性プロファイルは、既承認効能・効果で認められているものと同様でした。

表 試験の概要

	対象	RTX 投与日	有効性評価	評価時期
医師主導治験	PV, PF	Day1, 15	寛解割合	24 週
本試験	PV, PF	Day1, 15*	寛解割合 (副次)	24 週
PEMPHIX	PV	Day1, 15, 168, 182	寛解割合	52 週

RTX: リツキシマブ、PV: Pemphigus vulgaris (尋常性天疱瘡)、PF: Pemphigus foliaceus (落葉状天疱瘡)、*プロトコール上は Day0, 14 になっているが、他の試験に合わせて記載変更

2. 本試験のデータは、審査資料としてはどのように位置付けられたのでしょうか？
添付文書にデータがないので、評価資料となっていないのは明らかですが、参考資料として扱われた上で添付文書には載らなかったのでしょうか？ あるいは、申請当初から参考資料として扱われることがなかったのでしょうか？

【回答】

公表されている審査報告書 p. 21、p. 22 の「7. R. 6 用法・用量について」に記載されている国内臨床研究（PEM-RTX-SAFETY 試験）が本申出療養に該当し、審査の際には、本申出療養のデータが使用された旨が記載されております。

審査時の本申出療養のデータの取扱い（参考資料として扱ったか否か）については、PMDA 側で判断され、申請者である全薬工業側に伝えられる事項であり、我々の方で情報はもっておりません。

申請資料として、本患者申出療養のデータの提出は行っておりませんが、申請時の照会事項として「本剤の繰り返し投与時の有効性及び安全性について以下に対応してください。1 PSL 使用中（又は PSL と免疫抑制剤の併用）の天疱瘡患者のうち、疾患が再燃・再発した患者を対象とした患者申出療養制度による臨床研究（以下、PEM-RTX_SAFETY 試験）において、本剤が再投与された被験者の成績を提示し、その概要を説明してください。」があり、再投与に該当する被験者 6 名(当時)のデータについて回答しており、審査報告書に反映されております。

以上

試験番号 (国内・海外)	相	試験 デザイン	試験の目的	対象患者	治療	症例数	主要評価項目	結果
PEMPHIX 試験 (海外)	III	国際共同、多施設共同、ランダム化二重盲検（ダブルダミー）試験	中等症～重症の尋常性天疱瘡患者における本薬の有効性、安全性を、治療開始から52週時点のPDAIを指標とした持続的寛解達成率について、MMF（ミコフェノール酸モフェチル）との比較において評価する。	60～120 mg/日（又は1.0～1.5 mg/kg/日）の経口プレドニゾン投与を必要とするPV患者で、24ヵ月以内に皮膚/粘膜生検及び免疫組織学的検査によりPVと確定診断され、スクリーニング時にPDAIスコアが ≥ 15 の中等症～重症PVと診断された患者。	1. 二重盲検期 RTX（リツキシマブ）群とMMF群に1：1でランダム化し、52週間にわたって治療を継続する。また、両群ともに治療開始時より60 mg又は80 mgの経口プレドニゾンを併用し、Week 24までに計画的に漸減させ投与を終了する。①本薬は1回当たり1000mg（又はプラセボ）を1コース目としてDay 1及びDay 15に点滴静注し、Day 168及びDay 182に2コース目の投与を行う。②MMFはDay 1に1 g/日（又はプラセボ）で経口投与を開始し、Week2までに2 g/日（又はプラセボ）に増量する。 2. 後観察期 追加の治療は実施せず、症例は医師判断に基づき適切な標準治療を受ける。	RTX群：67例 MMF投与群：68例 合計135例	有効性 試験開始後Week52時点で完全寛解を継続している症例の割合。	RTX群：40.3%（25/62） MMF群：9.5%（6/63） MMF群との差 [95%CI]： 30.80 [95%CI 14.70, 45.15] p値<0.0001
KCTR-D006 試験（国内）	II	多施設共同、オープンラベル、シングルアーム試験	PSL治療で十分な効果が得られない難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）患者における本薬の有効性及び安全性を評価する。	PSL治療中に再燃又は再発のためPSL10mg/日への減量が困難な難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）患者。	同意取得時点のPSL量を継続したまま、本薬1000 mg/bodyを2週間間隔で2回（Day 1及びDay 15）点滴静注する。PSLは本薬の最終投与2週後より計画的な漸減を開始し、16週後の時点でPSL 10 mg/日となるよう投与する。	20例	有効性。 本薬投与開始24週間後の時点で寛解（完全寛解+部分寛解）に到達した症例の割合。	75.0%（15/20） [95%CI 50.9, 91.3]
PEM-RTX-SATETY 試験 (本患者申出療養)	—	単施設オープンラベル、シングルアーム試験	ステロイド治療で十分な効果が得られない難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）患者に対してリツキシマブ治療を行い安全性を確認する。	PSL治療中に再燃又は再発のためPSL10mg/日への減量が困難な難治性天疱瘡（腫瘍随伴性天疱瘡を除く）患者。 (エンドキサンパルス療法や免疫グロブリン大量静注療法の併用中の患者やリツキシマブ既投与の患者も含む)	リツキシマブ 1,000mg/body を2週間隔で2回（0週目：Day0*、2週目：Day14）、点滴静脈内投与を行う。その後、外来治療を継続（PSL および併用薬については症状に応じ、医師の判断で漸減可能） *投与開始日をDay0と定義	16例	安全性 (参考：副次評価項目、リツキシマブ投与開始24週後までに寛解（完全寛解+部分寛解）に到達した症例の割合)	試験薬開始後の有害事象は、16例中16例に認められた。未知かつ重篤な事象の発現および治療関連死はみられなかった。重篤な有害事象が1件あったものの、治療により短期間で回復している。 (参考：副次評価項目 62.5%（10/16）[95%CI: 35.43, 84.80])

概要図

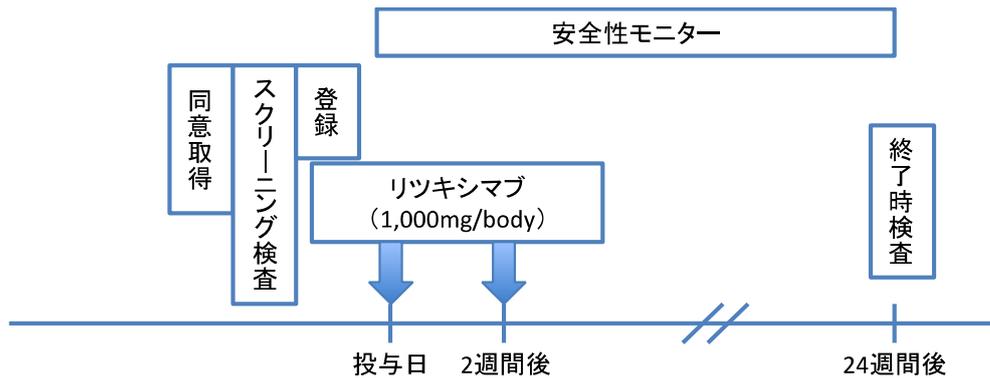
患者申出療養

難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療の安全性試験

対象症例

- ・ ステロイド治療抵抗性の天疱瘡症例
- ・ 複数の免疫抑制剤を使用中またはリツキシマブ投与歴がある
- ・ 主要臓器機能が保たれている
- ・ 年齢 満20歳～80歳
- ・ 慢性感染症、活動性感染症がない

リツキシマブ治療



- ・ リツキシマブ 1,000mg/bodyの2回投与で、投与から半年間の安全性評価(CTCAEでG3以上及びSAEについて)を行う。副次的に有効性を評価する。
- ・ 患者1人(2回投与)当たり自己負担額
10例目まで¥419,620、11例目以降 ¥219,660
薬剤(約82万円)は企業より無償提供

- ・ 試験期間 患者申出制度承認から2023年3月31日
- ・ 実施症例数16例
- ・ 参加施設 1施設
- ・ 主要評価項目
 - ・ 有害事象発現状況
- ・ 副次的評価項目
 - ・ 寛解率、有効性(臨床評価*)
 - ・ 抗体価の推移

*臨床評価にはPDAI(Pemphigus Disease Area Index)を用いる

患者申出療養として実施された医療技術の総括報告書の評価について(案)

1. 概要

- 患者申出療養として実施された医療技術の総括報告書に係る評価等については、平成28年4月14日の第1回患者申出療養評価会議において、「実施計画に基づく実施期間が終了した際には、臨床研究中核病院に対し総括報告書の提出を求め、保険収載に必要な事項等について、患者申出療養評価会議で審議すること」について、了承された。
- 第14回患者申出療養評価会議において、総括報告書の具体的な評価方法等について承認され、これまでに2件の技術について総括報告書の審議が行われたところ。
- 第21回患者申出療養評価会議において、総括報告書について構成員より以下の指摘がなされたところ。
 - ・ 統計学的な評価をすることを前提として作られた評価表において、もともとそのような評価を目的としていない患者申出療養においては、評価としてほとんどが「その他」に該当してしまい適正な評価ができないのではないかと。
 - ・ 薬事承認に向けた観点からの有効性と安全性という評価と、個々の症例における評価を独立してそれぞれ分けて記載したほうがよいのではないかと。

2. 総括報告書に係る評価表について

- 会議からの指摘を踏まえ、別紙の通り評価表を変更してはどうか。
- なお、評価等の流れについては、これまでと同様下記のとおりとする。

記

【評価等の流れ】

- (1)臨床研究中核病院が、事務局に総括報告書を提出する。
- (2)事務局が、総括報告書に不備等がないかを確認する。
- (3)座長が、担当構成員(原則として主担当1名、副担当1名)及び必要に応じて技術委員を選任する。
- (4)事務局が、担当構成員及び技術委員に総括報告書、評価表等を送付する。
- (5)担当構成員及び技術委員が、総括報告書の事前評価をする。
- (6)担当構成員及び技術委員が、事務局に事前評価の結果(評価表)を送付する。

(7) 患者申出療養評価会議において、総括報告書や事前評価の結果(評価表)等により、審議を行い、当該医療技術の技術的評価等を確定する。

【事前評価の方法】

(1) 評価表は、別紙「患者申出療養 総括報告書に関する評価表」のとおりとする。

(2) 主担当または副担当構成員及び技術委員は、事前評価について

- ① 有効性、安全性、技術的成熟度等の観点から評価を行う。
- ② 主担当が総括を行う。

(3) 技術評価に際し、

- ① 有効性、安全性、技術的成熟度については、それぞれ該当する区分に○印を付け、その理由などをコメント欄に記載する。
- ② 主担当は当該医療技術の技術的評価の総括を総合的なコメント欄に記載する。
- ③ 主担当は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に記載する。

(4) 事務局は、担当構成員及び技術委員から総括報告書の内容について指摘や照会があった場合、臨床研究中核病院に指摘事項を照会し、作成された回答を担当構成員及び技術委員に送付する。

以上

患者申出療養「パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びに
S－1内服併用療法」に係る中間報告について

- 本技術については、先行して先進医療Bとして実施されたランダム化比較試験において標準治療に対する優越性が示されなかったことを受け、本技術についての中間報告を求めるべきとの指摘があり、第16回、第25回及び第32回患者申出療養評価会議（以下、会議）において東京大学医学部附属病院より中間報告書が提出された。
- 第32、33回会議において中間報告書に対する指摘を頂いたため、事務局より東京大学医学部附属病院に照会を行い、第33、34回会議において、その回答をご確認頂いた。
- この際、当該技術について、自由診療としても治療を提供している一方で、東京大学医学部附属病院としては新たな臨床研究を実施していない状況にあるため、本技術に係る本邦の研究の状況やガイドライン上での位置づけについて、日本胃癌学会に対し見解を照会してはどうかという御意見を頂いたところ。
- この度、事務局より日本胃癌学会に照会を行い、別紙の通り回答を得たのでご確認頂きたい。

患者申出療養評価会議事務局からの照会事項

患者申出療養名：

パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びにS-1内服併用療法

令和5年4月27日

所属・氏名：日本胃癌学会理事長 掛地 吉弘

問1 現在、本邦において患者申出療養「パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びにS-1内服併用療法」と同様の対象とプロトコルによる臨床試験は行われているか。

【回答】

PTX IP を含むレジメンで、先進医療Bによるランダム化比較試験 PHOENIX-GC 試験（以下、PHOENIX 試験）と同様に肉眼的に腹膜播種を有する症例を対象とした臨床試験は、現在本邦で実施されていない。

問2 日本胃癌学会のガイドラインにおけるパクリタキセル腹腔内投与の位置づけについてお示し下さい。

【回答】

胃癌治療ガイドライン第5版の出版後に出された速報版の中には PTX の腹腔内投与を検証するランダム化比較試験 PHOENIX-GC について記載されており、日本胃癌学会のホームページで公開されている。

本文には「パクリタキセル腹腔内投与+全身化学療法（S-1+パクリタキセル）の忍容性は良好であったが、標準治療である全身化学療法（S-1+シスプラチン）に対し、全生存期間における統計学的優越性を検証することはできなかった。しかし、腹水量で調整した感度分析の結果からは胃癌に対するパクリタキセル腹腔内投与の臨床的有用性が示唆された」と記載されている。

推奨度については「パクリタキセル腹腔内投与は 2020 年 5 月現在、保険承認されておらず、腹膜播種を有し、かつ腹膜転移または卵巣転移以外の遠隔転移のない切除不能進行再発胃癌に対する治療として推奨しない」と記載されている。

しかし、「一方で、①腹腔内投与群の3年生存率は 21.9%（標準治療群 6.0%）と長期生存例の存在が高い割合で認められたこと、②患者背景因子として腹腔内投与群で腹水量が多い症例の割合が高く、腹水量で調整した全生存期間におけるハザード比は

0.59 (95%CI 0.39-0.87, $p=0.008$) と有意に腹腔内投与群で良好であったこと、の2点からは、パクリタキセル腹腔内投与の臨床的有用性が示唆され、今後の臨床研究によるさらなる検討が必要であると考え」と結ばれている。

胃癌治療ガイドライン第6版では、腹腔内投与について第5版の速報版と同様の記載がなされている。

以上

患者申出療養

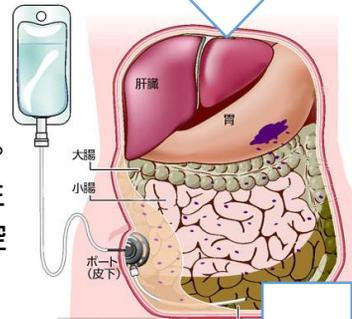
パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びにS-1内服併用療法

対象症例

- 病理学的に腺癌であることが確認された胃癌症例
- 腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の症例
- 主要臓器機能が比較的保たれている。
- ECOG Performance Status (PS):0~3の症例
- 年齢 85歳未満

審査腹腔鏡・腹腔ポート留置

- 全身麻酔下に審査腹腔鏡を施行し、腹膜播種の確認と腹腔細胞診を行う。
- 腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性であった場合に本試験に登録し、腹腔ポートを留置する。



化学療法

* パクリタキセル腹腔内投与 20mg/m²
 パクリタキセル静脈内投与 50mg/m²
 S-1内服 80 mg/m²/day

Day 1 8 14 21

* 投与1回当たり
 初回 62,000円(既治療例は22,000円) 2回目以降 16,000円
 患者1人当たり(平均) 446,000円 (既治療例は406,000円)

- 多施設共同の非対照探索的臨床研究
- 試験期間 患者申出療養承認から1年(予定)
- 予定症例数 100例
- 主要評価項目
 - 有害事象発現状況
- 副次評価項目
 - 全生存期間
 - 奏効割合
 - 腹腔洗浄細胞診陰性化割合

患-3(参考2)
5.6.22

患-2(別紙2)
4.9.22

患者申出療養に係る中間報告書

1. 標題

患者申出療養の名称	パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びにS-1内服併用療法					
実施医療機関名	東京大学医学部附属病院					
使用医薬品、医療機器又は再生医療等製品	品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当
	ティーエスワン配合カプセル・顆粒(一般名S-1)	大鵬薬品工業株式会社 東京都千代田区神田錦町1-27 03-3293-2451	カプセル 20mg 25mg 顆粒 20mg 25mg	22100AMX00886000 22100AMX00887000 22100AMX00111000 22100AMX00112000	胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌	適応内
	タキソール(パクリタキセル)	ブリストル・マイヤーズ株式会社 東京都新宿区西新宿6-5-1 03-6705-7000	30mg/5mL 100mg/16.7mL	21700AMX00177000 21700AMX00178000	卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、子宮体癌、再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌、再発又は遠隔転移を有する食道癌、血管肉腫、進行又は再発の子宮頸癌、再発又は難治性の胚細胞腫瘍 用法：点滴静注	経静脈投与 適応内 腹腔内投与 適応外
	パクリタキセル注「NK」	日本化薬株式会社 東京都千代田区富士見1-11-2 03-3237-5051	30mg/5mL 100mg/16.7mL	21800AMZ10212 21800AMZ10213		
	パクリタキセル注射液「サワイ」	沢井製薬株式会社 大阪市淀川区宮原5-2-30 06-6105-5711	30mg/5mL 100mg/16.7mL	21800AMZ10244000 21900AMX00596000		
患者申出療養が告示された日	平成28年10月14日					
患者申出療養(予定)終了日	令和4年10月14日					
倫理基準等の遵守	臨床研究法を遵守し、試料、記録等が適切に保存されている。					
報告書作成日	令和4年8月10日					
実施責任医師	石神 浩徳					
実施者	石神 浩徳					
問い合わせ窓口	問い合わせ先：外来化学療法部 准教授 石神 浩徳 Tel：03-3815-5411 Fax：03-3811-6822					

2. 概要

臨床研究登録 ID : jRCTs031180025, UMIN000023620
目的 : 腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の胃癌症例を対象として、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の安全性と有効性を評価する。
技術の内容 : <p>S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法は、標準治療である S-1+CDDP 併用療法を対照とした第Ⅲ相試験において、腹膜播種陽性胃癌に対する有効性が示唆された新規治療法である。</p> <p>本研究は、患者申出療養制度下に、腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の胃癌症例を対象として、本療法の安全性と有効性を評価することを目的とする。審査腹腔鏡により腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性を確認し、腹腔ポートを留置する。21 日間を 1 コースとして S-1 80 mg/m²/day を 14 日間内服し、7 日間休薬する。第 1,8 日にパクリタキセル 50 mg/m² を経静脈投与、20 mg/m² を腹腔内投与する。本療法は腫瘍の進行が確認されるか、有害事象により継続困難となるまで反復する。</p> <p>主要評価項目は有害事象発現状況、副次評価項目は全生存期間、奏効割合および腹腔洗浄細胞診陰性化割合とする。本試験には、先進医療制度下に腹腔内化学療法の臨床試験を実施中の腹腔内化学療法研究会の施設が参加し、研究期間は 6 年、登録症例数は 121 例を予定する。</p>
患者数 <ul style="list-style-type: none">① 計画時：100 人（特例により 121 例まで追加の症例登録が承認された。）② 中間報告時：111 人③ 考察：本研究は 2016 年 10 月に患者申出療養として告示され、東京大学医学部附属病院において症例登録を開始した。その後協力医療機関の参加が承認され、参加施設は計 21 施設となった。予定を上回るペースで症例が集積され、2017 年 3 月に 100 例の登録を完了した。予定症例数の 100 例が本登録された時点で、既に説明、同意取得や仮登録が行われていた症例があり、特例として 21 例の追加登録が認められた。2017 年 6 月までに追加で 11 例（合計 111 例）が登録され、試験治療を受けた。その後、腫瘍増悪や有害事象などにより治療が中止され、2021 年 10 月 14 日時点で 4 例が治療継続中である。
診断及び主要な組入れ基準 : <p>[対象疾患] 腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の胃癌</p> <p>[選択基準] 以下の基準を全て満たす症例を対象とする。</p> <ul style="list-style-type: none">1) 組織学的または細胞学的に腺癌であることが確認された胃癌症例2) 腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の症例3) 登録前 14 日以内の検査により以下の骨髄・肝・腎機能を有する症例4) 好中球数 : 1,000/mm³ 以上5) 血色素量 : 8.0g/dL 以上6) 血小板数 : 75,000/mm³ 以上

- 7) AST (GOT)・ALT (GPT) : 150U/L 以下
- 8) 総ビリルビン : 3.0mg/dL 以下
- 9) クレアチニンクリアランス : 30mL/min 以上
- 10) ECOG Performance Status (PS) : 0~2 の症例
- 11) 年齢 : 20 歳以上 85 歳未満の症例
- 12) 本研究の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた症例

[除外基準]

以下のうち 1 つでも該当する症例は除外し、本試験の対象としない。

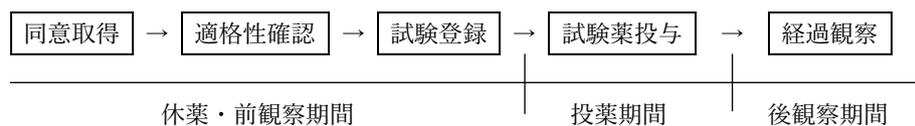
- 1) 腹膜、卵巣、腹部リンパ節以外の遠隔（肝、肺、胸膜、脳、髄膜、骨など）への転移を有する症例
- 2) S-1 またはパクリタキセルの投与禁忌である症例
- 3) 明らかな感染、炎症を有する症例（38.0℃以上の発熱を認める症例など）
- 4) 重篤な（入院加療を必要とする）心疾患またはその既往歴を有する症例
- 5) 重篤な基礎疾患（間質性肺炎、肺線維症、コントロールが困難な糖尿病、腎不全、肝硬変など）を有する症例
- 6) 繰り返し輸血を要する消化管新鮮出血を認める症例
- 7) 妊婦または授乳婦および妊娠の可能性（意思）のある女性
- 8) その他、研究責任（分担）医師が本研究の対象として不適切と判断した症例

実施計画（スケジュール）：

1. 試験の種類・デザイン

多施設共同の非対照探索的臨床研究

2. 試験のアウトライン



選択基準を満たし、除外基準に該当しないことを確認した上で症例登録を行う。画像診断においては、CT および注腸造影の下記の所見を参考にして、担当医師が総合的に判断する。

造影 CT

- ・腹膜表面の結節
- ・大網の濃度上昇
- ・壁側腹膜の肥厚
- ・（造影効果を伴う）腸管壁の肥厚
- ・腹水貯留（他の原因の除外が必要）
- ・水腎症（他の原因の除外が必要）

注腸造影

- ・大腸の壁硬化、拡張不良または狭窄

審査腹腔鏡を施行し、腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性を確認した後に腹腔ポートを留置する。

- ・腹膜播種の診断は肉眼所見により行い、組織診断は必須とはしない。

- ・ 腹膜播種がなく、腹腔細胞診が陰性であった場合は対象外となる。
- ・ 既に開腹または審査腹腔鏡等により腹膜播種の評価が行われている場合は、審査腹腔鏡を省略することも可とする。
- ・ 腹水貯留例において経皮的穿刺が可能な場合は、審査腹腔鏡を省略し、カテーテルを留置して腹腔内投与を行う方法も可とする。

症例登録方法

症例登録は大学病院臨床試験アライアンスの臨床研究支援システム UHCT ACRess を用いて行う。その手順は下記の通りとする。

- ・ 参加施設の担当医師は適格性を確認の上、症例登録票に必要事項を入力して送信する。
- ・ データセンターの担当者は症例登録票の入力内容を確認し、不備や不明な点があった場合は担当医師または研究責任医師に問い合わせる。症例登録票の確認が完了した時点で、データセンターより担当医師および研究責任医師に登録完了の通知を送付する。

本研究は、実施計画書「13.研究実施期間」に記載の期間実施する。研究の終了時に主要評価項目および副次評価項目の評価を行う。

3. 被験者の試験参加予定期間

被験者の研究参加期間は有害事象発生状況や治療奏効期間により異なり、6 週間～約 6 年間（前観察期間 約 2 週間、試験薬投与期間 1 日～6 年間、後観察期間 4 週間）となる。

4. 試験薬の用法・用量、投与期間

4.1. 試験治療の定義

試験治療として S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を行う。なお、S-1 またはパクリタキセル経静脈の投与を中止した場合も試験治療とする。

4.2. 投与スケジュール

21 日間を 1 コースとして、S-1 80mg/m² を 14 日間内服し、7 日間休薬する。

第 1, 8 日にパクリタキセル 50mg/m² を経静脈投与、20mg/m² を腹腔内投与する。

パクリタキセル IP	20mg/m ²	↓	↓	
パクリタキセル IV	50mg/m ²	↓	↓	
S-1	80mg/m ²	[14日間投与]		
		1	8	14
				21 日

4.3. S-1 の投与

① S-1の初回投与量は下記の基準量とする。

		クレアチニンクリアランス (mL/min)		
		80 ≧	50 ≧ < 80	30 ≧ < 50
体表	< 1.25	80mg/日	50mg/日	40mg/日
面積	1.25 ≧ < 1.5	100mg/日	80mg/日	50mg/日
(m ²)	1.5 ≧	120mg/日	100mg/日	80mg/日

ただし、研究責任医師または分担医師が被験者の安全性確保のため必要と判断した場合は、適宜減量して投与することも可能とする。

- ② 朝食後及び夕食後の1日2回経口投与を行う。
- ③ 14日間の投与とその後の7日間の休薬を1コースとして投与を行う。
- ④ 有害事象発現時の投与量の変更は、実施計画書「6.5.6.投与量の変更基準」に従う。

4.4. パクリタキセルの投与

- ① パクリタキセルの初回投与量は経静脈投与50mg/m²、腹腔内投与20mg/m²とする。ただし、研究責任医師または分担医師が被験者の安全性確保のため必要と判断した場合は、適宜減量して投与することも可能とする。
- ② 各コースの第1, 8日に投与基準を満たしていることを確認した後に投与する。
- ③ 過敏症状の発現を防止するため、前投薬（例：塩酸ジフェンヒドラミン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、塩酸ラニチジンまたはファモチジン）を行う。
- ④ 以下の方法を参考にして投与を行う。
 - ・ 前投薬を30分かけて行い、同時に腹腔ポートまたはカテーテルより生理食塩水500mlを1時間かけて腹腔内投与する。
 - ・ 前投薬終了の30分後より1時間かけて、パクリタキセルを生理食塩水（または5%ブドウ糖注射液）100ml～250mlに溶解して静脈内に、生理食塩水500mlに溶解して腹腔内にインラインフィルターを通して投与する。
 - ・ 腹水貯留例では、必要に応じて投与前に腹水をドレナージし、腹水量に応じて投与する生理食塩水を減量する。

評価基準

[主要評価項目]

安全性評価基準

有害事象発現状況

研究責任（分担）医師がコースごとに有害事象の評価を行う。発現した症状は、NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0（日本語訳 JCOG 版）に準じて判定する。有害事象の調査は定期的な臨床検査、自覚症状は診察時の問診、身体所見等により実施する。

[副次評価項目]

有効性評価基準

1. 全生存期間

登録日を起算日として、あらゆる原因による死亡をイベントとする生存期間を全生存期間と定義する。最終追跡調査時の生存者では、最終生存確認日をもって打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。

2. 奏効割合

抗腫瘍効果は Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ver 1.1（日本語訳 JCOG 版）に従い評価する。標的病変を有する症例数を分母とし、最良総合効果が完全奏効（CR）または部分奏効（PR）である症例数を分子とする割合を奏効割合とする。抗腫瘍効果評価症例で、治療開始後に腫瘍縮小効果を判定する検査が行われなかった症例のうち、明らかな原病悪化によるものは進行（PD）、それ以外は評価不能（NE）として分母に加える。

3. 腹腔洗浄細胞診陰性化割合

化学療法開始前に腹腔洗浄細胞診を施行し、その後第2コースより各コースの第1日に腹腔洗浄細胞診を施行する。化学療法開始前の腹腔洗浄細胞診が陽性である全症例数を分母とし、化学療法施行後に陰性となった症例数を分子とする割合を腹腔洗浄細胞診陰性化割合とする。治療開始後に腹腔洗浄細胞診が行われなかった症例は評価不能（NE）として分母に加える。

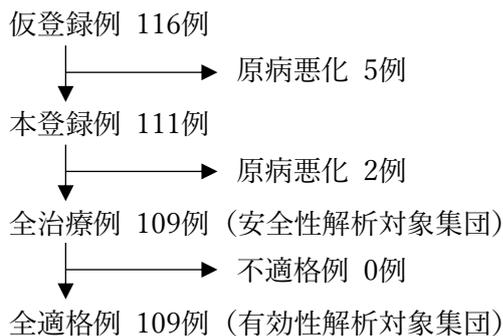
中間解析結果の要約

2016年10月から2017年6月までに19施設より111例が登録され、109例に試験治療が実施された。全治療例の患者背景は、年齢 34～83歳（中央値 62歳）、ECOG PS0 63例、PS1 40例、PS2 6例、腹膜播種陽性 96例、腹膜播種陰性・腹腔洗浄細胞診陽性 13例、前治療なし 23例、前治療あり 86例であった。試験開始5年後の2021年10月14日をデータカットオフ日として、中間解析を実施した。中央値14コース（範囲 1～83コース）の治療が実施され、4例は治療継続中であった。

主な有害事象（Grade 3以上）は、白血球減少（17%）、好中球数減少（30%）、貧血（8%）、発熱性好中球減少症（10%）、下痢（4%）、食欲不振（3%）であった。腹腔ポート関連合併症としては、ポート感染、カテーテル閉塞等の13件の既知の合併症を認めた。重篤な有害事象が37件報告されたが、全て既知の有害事象であり、治療関連死亡はなかった。

全生存期間中央値は19.6か月（95% CI 16.3～23.8か月）であり、腹膜播種陽性例では18.7か月（95% CI 15.8～23.2か月）、腹膜播種陰性・腹腔洗浄細胞診陽性例では37.0か月（95% CI 12.8か月～未達）であった。腹腔洗浄細胞診陰性化割合は70%（95% CI 59%～80%）、標的病変を有する8例における奏効割合は25%（95% CI 3%～65%）であった。

患者の登録状況（2016年10月～2017年6月）



患者背景

(N = 109)

年齢	中央値（範囲）	62歳（34～83歳）	
性別	男 / 女	39 / 70	
ECOG PS	0 / 1 / 2	63 / 40 / 6	
前化学療法	なし / あり	23 / 86	
腹腔内化学療法歴	なし / あり	70 / 39	
腹膜播種の程度	P0 / P1 / P2 / P3	13 / 16 / 22 / 58	
腹腔洗浄細胞診	CY0 / CY1	35 / 74	
			P0 腹膜播種なし
			P1 胃の近接腹膜に播種
			P2 遠隔腹膜に少数の播種
			P3 遠隔腹膜に多数の播種
			CY0 腹腔洗浄細胞診 陰性
			CY1 腹腔洗浄細胞診 陽性

試験治療の投与状況

実施コース数：中央値 14 コース（範囲 1～83 コース）

実施状況：治療継続中 4 例、治療中止 105 例

中止理由：腫瘍増悪 92 例、有害事象 2 例（末梢性感覚ニューロパチー 1 例、腹腔ポート感染 1 例）、患者希望 6 例、手術 4 例、担当医判断 1 例

安全性の評価結果

1. 有害事象発現状況

CTCAE Grade 3以上の発現頻度：血液毒性 38.5%、非血液毒性 43.1%

有害事象の一覧（Grade 1以上が20%以上あるいはGrade 3以上が1%以上に発現した有害事象）

	CTCAE Grade						1-4	3-4
	0	1	2	3	4			
白血球減少	40	6	45	11	7	63%	17%	
好中球数減少	20	14	42	24	9	82%	30%	
貧血	28	16	56	9	0	74%	8%	
血小板数減少	74	31	2	2	0	32%	2%	
発熱性好中球減少症	98	0	0	11	0	10%	10%	
食欲不振	47	34	25	3	0	57%	3%	
悪心	55	41	11	2	0	50%	2%	
嘔吐	72	31	5	1	0	34%	1%	
下痢	53	34	18	4	0	51%	4%	
便秘	73	26	10	0	0	33%	0%	
腹痛	84	20	5	0	0	23%	0%	
口腔粘膜炎	69	30	10	0	0	37%	0%	
味覚異常	74	26	9	0	0	32%	0%	
末梢性感覚ニューロパチー	56	38	14	1	0	49%	1%	
脱毛症	43	36	30	0	0	61%	0%	
倦怠感	67	28	14	0	0	39%	0%	
疲労	73	22	13	1	0	33%	1%	
発熱	84	19	6	0	0	23%	0%	
四肢浮腫	87	15	7	0	0	20%	0%	
低アルブミン血症	26	54	25	4	0	76%	4%	
AST 増加	50	52	2	4	1	54%	5%	
ALT 増加	51	45	8	5	0	53%	5%	
アルカリホスファターゼ増加	55	54	0	0	0	50%	0%	
血中ビリルビン増加	91	13	3	1	1	17%	2%	
クレアチニン増加	25	76	4	3	1	77%	4%	
低ナトリウム血症	56	45	0	8	0	49%	7%	
高カリウム血症	69	33	4	2	1	37%	3%	
低カリウム血症	57	45	0	6	1	48%	6%	
高クロール血症	51	58	0	0	0	53%	0%	
低クロール血症	73	36	0	0	0	33%	0%	

AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT: アラニン・アミノトランスフェラーゼ

2. 重篤な有害事象

発現症例数 29例

発現件数 37件

予測性：既知 37件、未知 0件

試験治療との因果関係：あり 25件、なし 12件

重篤と判断した理由：死に至るもの 11件

治療のための入院が必要となるもの 26件

発現した重篤な有害事象

死に至るもの（治療終了後30日以内） 11件

試験治療との因果関係なし	(11件)
原病死	8件
脳梗塞、播種性血管内凝固症候群	1件
消化管穿孔（腹膜播種による結腸狭窄に伴う穿孔、腹膜炎）	1件
腸閉塞（術後癒着による絞扼性イレウス、敗血症）	1件

治療のための入院が必要となるもの 26件

試験治療との因果関係あり	(25件)	
発熱性好中球減少症	5件	} 入院加療により回復
発熱	2件	
悪心	2件	
下痢	2件	
感染性腹膜炎	1件	
腹腔ポート関連合併症	13件	
試験治療との因果関係なし	(1件)	
誤嚥性肺炎	1件	→ 入院加療により回復

3. 腹腔ポート関連合併症

発現症例数 11例

発現件数 13件

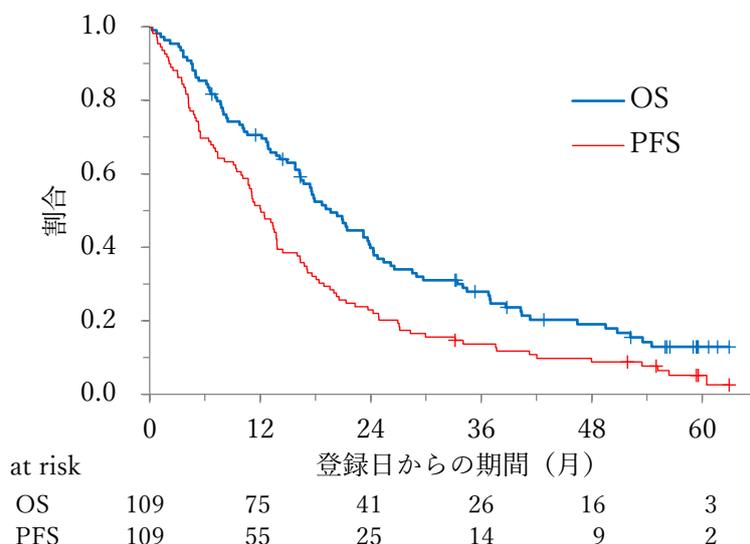
発現した腹腔ポート関連合併症

ポート感染・カテーテル閉塞	3件	} ポート抜去により回復 (ポート再留置 10例、治療終了 1例)
ポート感染	3件	
カテーテル閉塞	4件	
カテーテル皮下逸脱	1件	
ポート反転	1件	→ ポート再固定により回復
結腸被覆穿孔（腹膜炎合併なし）	1件	→ ポート抜去により回復

有効性の評価結果

1. 全生存期間 (n = 109)

	中央値 (95%信頼区間)	3年生存割合	5年生存割合
全生存期間 (OS)	19.6か月 (16.3~23.8)	27.9%	12.9%
無増悪生存期間 (PFS)	12.1か月 (9.9~13.8)	13.7%	5.1%



生存期間に関する探索的解析

前治療期間を含む生存期間 (n = 109)

	中央値 (95%信頼区間)	3年生存割合	5年生存割合
全生存期間 (OS)	26.2か月 (24.0~35.2)	39.0%	15.9%

全生存期間 サブグループ解析

	n	中央値 (95%信頼区間)	3年生存割合	5年生存割合
P1	96	18.7か月 (15.8~23.2)	24.2%	8.0%
P0CY1	13	37.0か月 (12.8~未達)	53.8%	44.9%

P1: 腹膜播種陽性、P0CY1: 腹膜播種陰性・腹腔洗浄細胞診陽性

2. 奏効割合

標的病変を有する症例	最良総合効果					奏効 (CR + PR)	
	CR	PR	SD	nCR/nPD	PD	奏効割合	95%信頼区間
8	0	2	3	0	3	25%	3%~65%

3. 腹腔洗浄細胞診陰性化割合

治療前	CY0			CY1			細胞診陰性化		
治療後	CY0	CY1	NE	CY0	CY1	NE	症例数	割合	95%信頼区間
症例数	30	3	2	52	20	2	52/74	70%	59%~80%

考察：

腹膜播種陽性または腹腔洗浄細胞診陽性の胃癌症例を対象として、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の安全性と有効性を評価するための臨床研究を実施した。試験開始より5年時点の中間解析結果を基に、本治療の安全性および有効性について、先進医療制度下に実施した先行研究（P1症例対象 第Ⅲ相試験、P0CY1症例対象 第Ⅱ相試験）の結果を参考に考察する。

主要評価項目である有害事象発現状況に関しては、未知の重篤な有害事象および治療関連死亡を認めず、主な有害事象および腹腔ポート関連合併症の発現頻度は下表の通りであった。

試験	対象	n	白血球減少	好中球数減少	貧血	発熱性好中球減少症	下痢	食欲不振	ポート関連合併症
本研究	P1/CY1	109	17%	30%	8%	10%	4%	3%	10%
第Ⅲ相試験	P1	116	25%	50%	13%	8%	9%	10%	6%
第Ⅱ相試験	P0CY1	38	11%	34%	13%	0%	5%	5%	5%

本研究において、本療法で頻度が高く、治療の忍容性に影響する好中球数減少を抑えられたことは、治療の継続性と有効性につながったものと推定される。本研究では、患者申出療養制度の趣旨に基づき、先行研究では対象外であった高齢者（75歳以上85歳未満）、PS 2症例、2か月以上の前治療歴を有する症例等も登録可能とし、安全性確保のため担当医判断による投与量の調整を許容した。その結果として有害事象の発現を抑えることができたものと考えられる。

副次評価項目である有効性に関しては、下表の通りの結果が得られた。

試験	対象	n	全生存期間	腹腔洗浄細胞診陰性化割合
本研究	P1	96	18.7か月（15.8～23.2）	70%（59%～80%）
	P0CY1	13	37.0か月（12.8～未達）	
第Ⅲ相試験	P1	114	17.7か月（14.7～21.5）	76%（67%～85%）
第Ⅱ相試験	P0CY1	38	27.5か月（21.9～36.9）	95%（82%～99%）

本研究は先行研究と適格基準が異なり、実際に登録された症例の背景が異なるため、結果の比較可能性はない。

※先行する第Ⅲ相試験において、本療法の標準化学療法に対する優越性は示されなかった（生存期間中央値 17.7か月対15.2か月、 $p=0.080$ 、ハザード比 0.72 [95% CI 0.49-1.04]）ものの、実施計画書に適合した対象集団における探索的解析、腹水量の不均衡を調整した解析および追跡調査では、本療法の臨床的な有効性を示唆する結果が得られている。

結論：中間解析により先行研究と同様の結果が得られたことより、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法は安全に実施可能であり、有効であることが示唆された。

報告書作成日：令和4年8月10日