

先進医療合同会議事務局からの確認事項に対する回答

先進医療技術名：タミバロテン内服投与及びペムプロリズマブ静脈内投与の併用療法

2023年10月5日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院・川嶋 啓揮

1. 先進医療実施届出書の様式第5号において、適応症を「二次治療抵抗性膵臓癌」と記載されていますが、同ページの概要には「本臨床研究では、二次治療抵抗性(2種類の標準的治療に対して抵抗性)又は不耐の治癒切除不能膵癌患者を対象とし、」と記載されており、一見相違があるように見受けられます。

本臨床研究における「二次治療抵抗性膵臓癌」について説明してください。

【回答】

臨床研究実施計画書にも、記載しているとおり、遠隔転移を有する膵癌に対しての治療は、患者の年齢や体調(Performance Status:PS)等により、標準治療の推奨度は変化するものの、一次化学療法として推奨度の高い治療法はゲムシタピン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法と FOLFILINOX 療法(オキサリプラチン:L-OHP、イリノテカン塩酸塩水和物:CPT-11、フルオロウラシル:5-FU、レボホリナートカルシウム:I-LV)です。その後の二次化学療法に関しては、一次治療がゲムシタピン塩酸塩関連レジメンであれば、フルオロウラシル関連レジメンが FF+nal-IRI(FF:フルオロウラシル+ホリナートカルシウム、nal-IRI:イリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤)が、一次治療がフルオロウラシル関連レジメンであれば、ゲムシタピン塩酸塩関連レジメンが行われます。今回の対象ではありませんが、高頻度マイクロサテライト不安定性又は高い腫瘍遺伝子変異量を有する場合であれば、免疫チェックポイント阻害剤のペムプロリズマブ単独療法が実施されます。現状の NCCN ガイドラインで推奨されている一次治療は表1の通りで、二次治療は表2の通りです。

PS が悪い患者については、緩和的な治療(Best Supportive Care、単独化学療法、緩和的な放射線療法等)が行われますが、PS が悪い方は本臨床研究の対象になりません。

そのため、基本的には、これらのいずれかの2レジメンの治療が行われたにもかかわらず治療抵抗性(進行又は再発)の患者を対象とします。また、PS が悪くないにもかかわらず、これらの2レジメンいずれか又は2レジメン共に治療を行うことが臨床的にできない患者については、「不耐」と判断し、本臨床研究に組入れ可能としています。

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Metastatic Disease (First-Line Therapy)

• Patients who progress with metastatic disease are not candidates for radiation unless required for palliative purposes.

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Good PS 0–1	<ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRINOX (category 1) or modified FOLFIRINOX^{e,5} • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel⁶ (category 1) <p>Only for known <i>BRCA1/2</i> or <i>PALB2</i> mutations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRINOX (category 1) or modified FOLFIRINOX^{e,5} • Gemcitabine + cisplatin^{7,8} 	<ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabine (category 1) • Gemcitabine + erlotinib^{f,10} (category 1) • Gemcitabine + capecitabine⁹ • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel + cisplatin^{13,14} • NALIRIFOX^{i,16} • Dabrafenib + trametinib (if <i>BRAF</i> V600E mutation positive) (category 2B)^{19,20} • Fluoropyrimidine + oxaliplatin <ul style="list-style-type: none"> ▶ CapeOx¹¹ (category 2B) ▶ OFF¹² (category 2B) • GTX¹⁵ (category 2B) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab^{i,21} (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb])

Maintenance Therapy for Metastatic Disease on [PANC-F \(7 of 12\)](#)

Subsequent Therapy on [PANC-F \(8 of 12\)](#)

^e Due to the high toxicity of this regimen, bolus 5-FU is often omitted.

^f Although this combination significantly improved survival, the actual benefit was small, suggesting that only a small subset of patients benefit.

ⁱ While NCCN recognizes that there is high-level evidence supporting the use of NALIRIFOX over gemcitabine and albumin-bound paclitaxel, it should be recognized that this regimen does not appear to have an advantage over FOLFIRINOX and adds considerably more expense compared to FOLFIRINOX.

^j NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.

Metastatic Disease (First-Line Therapy)

• Patients who progress with metastatic disease are not candidates for radiation unless required for palliative purposes.

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Intermediate PS 2	<ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel (category 1) • Capecitabine • Gemcitabine 	<ul style="list-style-type: none"> • None 	<ul style="list-style-type: none"> • NALIRIFOX^{i,16} (category 2B)
Poor PS 3–4	<ul style="list-style-type: none"> • Capecitabine (category 2B) • Continuous infusion 5-FU (category 2B) • Gemcitabine <ul style="list-style-type: none"> ▶ 1000 mg/m² over 30 minutes, weekly for 3 weeks every 28 days (category 1) ▶ Fixed-dose-rate gemcitabine (10 mg/m²/min) may substitute for standard infusion of gemcitabine over 30 minutes (category 2B) 	<ul style="list-style-type: none"> • None 	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab^{i,21} (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb]) • Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion positive) • Dabrafenib + trametinib (if <i>BRAF</i> V600E mutation positive) (category 2B)^{19,20} • Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion positive) (category 2B)

Maintenance Therapy for Metastatic Disease on [PANC-F \(7 of 12\)](#)

Subsequent Therapy on [PANC-F \(8 & 9 of 12\)](#)

ⁱ While NCCN recognizes that there is high-level evidence supporting the use of NALIRIFOX over gemcitabine and albumin-bound paclitaxel, it should be recognized that this regimen does not appear to have an advantage over FOLFIRINOX and adds considerably more expense compared to FOLFIRINOX.

^j NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.

< 表 1 遠隔転移を有する膵癌に対する一次治療 (NCCN Guidelines Version 2.2023_Pancreatic Adenocarcinoma より) >

Subsequent Therapy for Locally Advanced/Metastatic Disease and Therapy for Recurrent Disease

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances	
Good PS 0-1	<ul style="list-style-type: none"> • Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Pembrolizumab^j (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb]) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dabrafenib + trametinib (if <i>BRAF</i> V600E mutation positive)^{19,20} • Dostarlimab-gxly^j (if MSI-H or dMMR) • Selpercatinib (if <i>RET</i> gene fusion-positive)²⁴ • Nivolumab + ipilimumab^j (if TMB-H [≥10 mut/Mb]) (category 2B) <p>If prior gemcitabine-based therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan²⁵ (category 1 for metastatic disease) • Capecitabine • CapeOx • Continuous infusion 5-FU • FOLFIRI²⁶⁻²⁸ • FOLFIRINOX or modified FOLFIRINOX^{e,29} • FOLFOX • OFF 	<p>If prior fluoropyrimidine-based therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan²⁵ (if no prior irinotecan) • Gemcitabine • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel • Gemcitabine + cisplatin (only for known <i>BRCA1/2</i> or <i>PALB2</i> mutations) • Gemcitabine + erlotinib^{f,30} • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel + cisplatin^{14,15} (category 2B) 	<ul style="list-style-type: none"> • Adagrasib (if <i>KRAS G12C</i> mutation positive) • Sotorasib (if <i>KRAS G12C</i> mutation positive) • Chemoradiation,^b if not previously given, only an option for: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Locally advanced disease if primary site is the sole site of progression ▶ Select patients with recurrent disease in combination with systemic therapy

^b Chemoradiation (PANC-F 10 of 12).

^e Due to the high toxicity of this regimen, bolus 5-FU is often omitted.

^f Although this combination significantly improved survival, the actual benefit was small, suggesting that only a small subset of patients benefit.

^j NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.

Subsequent Therapy for Locally Advanced/Metastatic Disease and Therapy for Recurrent Disease

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Intermediate PS 2	<ul style="list-style-type: none"> • None 	<p>If prior fluoropyrimidine-based therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan²⁵ (if no prior irinotecan) • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel <p>If prior gemcitabine-based therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan²⁵ (category 1 for metastatic disease) 	<ul style="list-style-type: none"> • Adagrasib (if <i>KRAS G12C</i> mutation positive) • Sotorasib (if <i>KRAS G12C</i> mutation positive) • Dostarlimab-gxly^j (if MSI-H or dMMR) • Chemoradiation^b if not previously given, only an option for: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Locally advanced disease if primary site is the sole site of progression ▶ Selected patients with recurrent disease in combination with systemic therapy • Nivolumab + ipilimumab^j (if TMB-H [≥10 mut/Mb]) (category 2B)
Poor PS 3-4	<ul style="list-style-type: none"> • Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Pembrolizumab^j (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb]) • Dostarlimab-gxly^j (if MSI-H or dMMR) (category 2B) 	<ul style="list-style-type: none"> • Capecitabine (category 2B) • Continuous infusion 5-FU (category 2B) • Gemcitabine <ul style="list-style-type: none"> ▶ 1000 mg/m² over 30 minutes, weekly for 3 weeks every 28 days (category 1) ▶ Fixed-dose-rate gemcitabine (10 mg/m²/min) may substitute for standard infusion of gemcitabine over 30 minutes (category 2B) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dabrafenib + trametinib (if <i>BRAF</i> V600E mutation positive)^{19,20} • Adagrasib (if <i>KRAS G12C</i> mutation positive) (category 2B) • Sotorasib (if <i>KRAS G12C</i> mutation positive) (category 2B)

^b Chemoradiation (PANC-F 10 of 12).

^j NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.

< 表 2 遠隔転移を有する膵癌に対する二次治療 (NCCN Guidelines Version 2.2023_Pancreatic Adenocarcinoma より) >

以上

先進医療合同会議事務局からの確認事項に対する回答 2

先進医療技術名： タミバロテン内服投与及びペムプロリズマブ静脈内投与の併用療法

2023年10月10日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院・川嶋 啓揮

【2023年10月6日付 照会事項】

1. テムリック社の軟カプセルは未承認とのことですが、薬事承認を目指しておられますでしょうか。
2. 承認を目指しておられるとしましたら、現在はどの段階でしょうか。
3. 当該軟カプセルの薬物動態や生物学的同等性試験等の情報を事前評価用いただけますでしょうか。
4. 当該軟カプセルは人に投与されたことがありますでしょうか。
5. テムリック社の「TM-411（タミバロテン）」との違いは何でしょうか。

1. テムリック社の軟カプセルは未承認とのことですが、薬事承認を目指しておられますでしょうか。

【回答】

臨床試験実施計画書や医薬品等の概要を記載した書類にも記載していますが、以下の治験を実施していますので、製造販売承認取得を目指しています。

- ・ 切除不能膵がんに対する MIKE-1 とゲムシタピン・ナブパクリタキセル併用療法の第 / 相医師主導治験（jRCT2041210056）
- ・ 再発・難治小児固形がんに対するタミバロテンとデシタピン併用療法の第 1/2 相試験（jRCT2051190055）

2. 承認を目指しておられるとしましたら、現在はどの段階でしょうか。

【回答】

いずれの試験も第 / 相臨床試験であるため、検証的試験が今後必要になると思われま

3. 当該軟カプセルの薬物動態や生物学的同等性試験等の情報を事前評価用にいただけますでしょうか。

【回答】

一部非公開情報を含むため、別紙にて回答いたします。

4. 当該軟カプセルは人に投与されたことがありますでしょうか。

【回答】

照会事項 1 に示した臨床試験で、ヒトに投与されています。

5. テムリック社の「TM-411 (タミパロテン)」との違いは何でしょうか。

【回答】

開発の主体により、コードが変更されています。コードと剤形については、照会事項 3 に纏めました。

以上

先進医療事務局からの確認事項に対する回答3

先進医療技術名：タミバロテン内服投与及びペムプロリズマブ静脈内投与の併用療法

2023年10月24日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院・川嶋啓揮

1. ヒトでの先行研究がないことや試験デザイン等に関して、CRB 事前審査にて議論がされていますでしょうか。議論がされていればその内容がわかる資料についてご提出をお願いいたします。

【回答】

CRB 委員から CRB の前に指摘頂いた事項とそれに対する回答は、別紙の通りです。

(非公表情報を含むため別紙にて回答いたします。)

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 1

先進医療技術名： タミバロテン内服投与及びペムブロリズマブ静脈内投与の併用療法

2023年10月22日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院・川嶋 啓揮

1. 現在、切除不能膀胱癌に対して AM80 とゲムシタビン、パクリタキセル併用投与の第 I/II 相医師主導治験を実施しているとのことですが、ICI と AM80 の併用療法に関する本試験については、なぜ、医師主導治験として実施しないのか理由を説明してください。

【回答】

一部非公表情報を含むため、別紙にて回答します。

2. また、上記の医師主導治験における AM80 製剤は本試験と同一製剤であるのか、現時点までに得られている安全性情報などについて説明してください。

【回答】

一部非公表情報を含むため、別紙にて回答します。

3. 併用療法の臨床試験を実施するに際して追加の非臨床安全性試験の要否については PMDA に確認しているようですが、本併用療法の臨床試験計画等について PMDA と相談しているのであれば、その相談内容の詳細を説明してください。

【回答】

本併用療法の臨床試験計画については、治験ではないため、PMDA と相談していません。

4. AM80 については、テムリック社がソフトカプセルとして多発性骨髄腫や肝細胞癌に対して治験を実施しているとありますが、その治験における AM80 の用法・用量や投与スケジュールの詳細及び、現時点までに得られている安全性情報などについて説明してください。

【回答】

一部非公表情報を含むため、別紙にて回答します。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 2

先進医療技術名： タミバロテン内服投与及びペムブロリズマブ静脈内投与の併用療法

2023年10月21日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院・川嶋 啓揮

1. 以下の誤記を修正してください。

- ・説明文書 9 頁の一番下「本臨床研究で行われた臨床研究審査委員会」→「本臨床研究が審査された臨床研究審査委員会」
- ・説明文書 3 番のタイトルを「タミバロテン (AM80)」に限定するのではなく、「ペムブロリズマブ」も含めてください。

【回答】

承知しました。ご指摘を踏まえ、修正しました。

2. この研究のタイトルの「探索的臨床研究」と説明文書 9 頁 (5)「探索的研究」は同じものを指しますか。説明文書を読んで、前者を本体研究と位置づけ、後者は付随的研究に当たる関係のように理解しましたが、「探索的」という言葉が区別なく使われているので、その理解が正しいのか分かりません。仮にこの理解が正しい場合には、後者を「バイオマーカー研究」など別の言葉に置き換えて説明文書を修正することを検討してください。

【回答】

承知しました。ご指摘を踏まえ、修正しました。

3. 「探索的研究で測定するバイオマーカーは、別途行っている基礎研究の結果も踏まえて、決定する予定」とあるのですが、測定するバイオマーカーが未定の段階で本研究を開始して良いのでしょうか。

【回答】

基本的には Meflin の発現状況を検討する予定です。しかし、現在も基礎研究を続けており、解析を行う段階までに基礎研究から有用と考えられるバイオマーカーが得られた場合は、臨床検体でも同様に解析できるかを評価したいと考えております。タミバロテン (AM80) と免疫チェックポイント阻害剤であるペムブロリズマブを投与した患者の貴重な臨床検体を得る機会であり、有効に活用したいと考えております。バイオマーカーを用いる臨床研究は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従って、適切に対応したいと考えております。

4. 説明文書 11 頁の 6 (1) に「AM80 とペムブロリズマブの併用療法はこの臨床研究で初めてとなるため」とあるのですが、「初めて」の意味・度合が分からないため、補足・修正をしてください。特に、本研究の 2 剤併用療法は人に対する実施経験が世界的にないと理解していますが、それが事実であれば、全体的にそれが伝わらない説明文書という印象です。

【回答】

ご指摘を踏まえ、6 (1) 項へ世界で初めての研究であることを追記しました。

5. 説明文書 11 頁の 6 (2) で説明されている副作用は両薬剤を単独使用した場合のことであり、併用した場合の副作用は未知であることは当然なのですが、それが一般の患者さんに理解できるように「併用した場合の副作用は未知である」ことは明記してください。

【回答】

ご指摘を踏まえ、6 (2) 項へ追記しました。

6. 説明文書 20 頁の 2 行目に「以前、膵がんに対し、免疫チェックポイント阻害剤による治療法も試されましたが、ほとんど有効となりませんでした。」とあるのですが、どのレベルの検証結果を意味するのか分からないので、補足・修正してください。

【回答】

ご指摘を踏まえ、該当の記載を 6 (1) 項の冒頭へ移動し、修正しました。

7. 説明文書 20 頁の 4 行目に「膵癌に対する主な治療方法を以下に示します。」とあるのですが、19 頁の下から 6 行目「●転移性膵がん推奨される治療法」から始める説明との関係が理解できませんでした。転移性膵がんの治療法を説明した後で、膵がん一般の説明をするという説明の順序が良いのか、再考してください。

【回答】

本臨床研究の対象となる切除不能な膵癌にかかる説明を記載しておりましたため、記載を修正しました。

8. 有害事象の発生に対する補償の対象が「未知の副作用」に限定されているのですが、人に対する実施経験がない本研究において「既知の副作用」という考え方ができるのでしょうか。その点を再考・整理した上で、どのような場合が「未知の副作用」に当たり、保険による治療費の補償を受けられるのか、研究計画書と説明文書 10 番に記載してください。

【回答】

「未知の副作用」とは、AM80 又はペムブロリズマブのいずれかにおいて報告されていない副作用となります。研究実施計画書にも「予測される疾病等」として、「本臨床研究において予測される疾病等は、アムノレイク錠 2mg やキイトルーダ点滴静注 100mg の添付文書やインタビューフォーム、また、臨床研究に用いる医薬品の概要を記載した書類に記載されている有害事象とする。」と定義していますので、「予測される疾病等」に該当しない疾病等が「未知の副作用」となります。説明文書における「未知の副作用」の記載については、修正しました。

9. 説明文書 11 番「費用の負担について」の中で「先進医療の治療部分（AM80 とペムブロリズマブの投与にかかる部分）は健康保険が適用されません。この臨床研究に参加することに伴って必要になる、その他の医療費（初診料や再診料、入院費用、検査代など）については、あなたが加入する健康保険が適用され、通常の治療と同様に負担割合に応じて負担していただきます。」と「先進医療に必要な費用は、いずれも研究費で支払いますので、あなたに請求されることはありません。」の関係は一般の方には分かりにくいと思いました。結局、費用負担がどうなるのか、結論のような説明が必要ではないでしょうか。

【回答】

ご指摘を踏まえ、改めて説明文書を見直し、補足説明を追記しました。

10. 説明文書 12 番「プライバシーの保護について」の部分についてですが、第 2 及び第 5 パラグラフの内容は臨床研究法施行規則で言えば 46 条 11 号「試料等の保管及び廃棄の方法」に該当する内容であり、「プライバシーの保護について」というタイトルに含めるのはミスリードです。とても長い（情報量の多い）説明文書なので、情報を整理して伝える工夫をしてください。

【回答】

患者さんから採取する検体等の試料も個人情報の一つと考え、プライバシーの保護の項に含めていました。ご指摘を踏まえ、各項目にタイトルを追記しました。

11. たとえば、生殖・妊娠に関する説明が説明文書 17 頁と 25 頁 14 番③に重複していますが、説明文書を少しでも簡潔にするように、他に重複する内容がないか見直してください。

【回答】

催奇形性のある薬剤ですので、繰り返し記載してもいい項目と考えておりましたが、ご指摘を踏まえ、6 項の「生殖に関する危険性について」においては、14 項③を参照するよう、記載を改めました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 3

先進医療技術名： タミバロテン内服投与及びペムブロリズマブ静脈内投与の併用療法

2023年10月26日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院・川嶋 啓揮

<研究実施計画書について>

1. 非臨床データから本併用療法を臨床で検討する価値はあると思われる。しかし、用量について有効性の観点から 7.3.2 に論じているが、臨床で単剤としての用量をいきなり併用しても安全と推定される蓋然性を論じておく必要があると思われるので、再考されたい。

【回答】

臨床研究実施計画書の「7.3.2. 投与量の設定根拠」の項にも示したとおり、AM80 とペムブロリズマブの投与日及び投与経路は異なり、また、タミバロテン (AM80) とペムブロリズマブとの代謝経路とは異なり、吸収・代謝における相互作用は生じないため、薬物動態学的観点からは単剤を超えた安全性上の懸念はないと思われます。

また、AM80 については、医薬品等の概要を記載した書類にも記載したとおり、急性前骨髄性白血病や再発小児固形がんにおける臨床試験で1日 12mg/m²まで投与された経験はあり、さらに、ペムブロリズマブについても、1回 400mg を投与する用法・用量で承認されているため、一定の安全性は確認されていると考えております。

なお、本臨床研究では、1コース目の評価が3例終了した時点で、2コース目開始日の評価まで(1コース目で中止した場合は、治療終了・中止時の評価)の「8.3. 安全性評価項目」の項のデータを纏め、安全性評価委員会に審議した上で、慎重に進める予定としています。

2. 4.2.について

抗がん剤投与 14 日以内を除外しているが、前治療が不耐で中止した場合、有効性は 14 日以後に見られることも想定される。もう少し長い期間空けた方が良いと考える。

【回答】

臨床研究実施計画書の「2.1. 膀胱癌について」の項にも示したとおり、現在、一次化学療法として推奨度の高い治療法はゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法と FOLFILINOX 療法 (オキサリプラチン : L-OHP、イリノテカン塩酸塩水和物 : CPT-11、フルオロウラシル : 5-FU、レボホリナートカルシウム : l-LV) である (図 2)。その後の二次化学療法に関しては、いずれも推奨度としては低いものの、一次治療がゲムシタビン塩酸塩関連レジメンであれば、フルオロウラシル関連レジメンか FF+nal-IRI (フルオロウラシル+l-LV : FF、イリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤 : nal-IRI) が、一次治療がフルオロウラシル関連レジメンであれば、ゲムシタビン塩酸塩関連レジメンが用いられます。

これらの治療が実施された後、本臨床研究に組み入れられることとなります。これらの薬剤の

血中濃度半減期を勘案した場合、ゲムシタビン塩酸塩で α 相約3分・ β 相約20分、ナブパクリタキセルで約16~40時間、L-OHPで α 相約0.3時間・ β 相約30時間・ γ 相約400時間、CPT-11で約4~6時間、CPT-11の活性代謝物で約11~19時間、5-FUで α 相約2分・ β 相約20分、I-LVで約1時間、nal-IRIで約24時間です（各薬剤の添付文書を基に記載）。

本臨床研究で用いるAM80は、単独での抗腫瘍効果を示すのではなく、免疫チェックポイント阻害剤（ICI）の効果の増強を期待して投与します。ご指摘のように、不耐の場合は、前治療の影響による抗腫瘍効果は完全には否定できないと思われませんが、本臨床研究では、前治療薬の最終投与から14日以内である患者は除外しており、登録後AM80の投与が7日間ありますので、ICIであるペムブロリズマブ投与までには少なくとも21日間が経過しており、前治療薬の半減期は超える期間が経過していると思われ、前治療の影響はそれほど大きく出ないと考えます。

対象となる膵癌患者は、2種類の標準的治療に対して抵抗性の患者であり、有効とされる治療方法がない患者で、非常に予後が悪いため、選択基準に該当し、除外基準に該当しなければ、早めに組入れを進め、有効性及び安全性を確認したいと考えています。

2023年10月30日追記

「薬物動態額観点からではなく、効果及び毒性の薬力学上の観点からご回答ください。」と追加で照会いただきました。

効果の観点では、標準療法に不応又は不耐の治療切除不能膵癌患者に対する二次治療におけるS-1の奏効率は、2.8%（1/36例）で（*Oncology*. 96(1):1-7, 2019）、また、一次治療以降の切除不能膵癌に対する免疫チェックポイント阻害剤の臨床試験では、奏効率はイピリムマブで0.0%（0/27例）及びデュルバルマブで0.0%（0/32例）であるため（*J Immunother*. 33(8): 828-833, 2010; *JAMA Oncol*. 5(10): 1431-1438, 2019）、今回は、二次治療以降の患者を対象にしていますが、前治療の影響があったとしても、奏効まで至る可能性は低いと考えています。

一方、毒性については、概ね前治療の半減期を超えてくる期間となるため、選択基準・除外基準の基準を満たしており、また、投与開始時点の休薬基準に該当しないことを確認することで、安全性の観点からは、前治療の影響による大きな問題が生じる可能性は低いと考えています。

3. 7.3.1.について

Tamibarotenを体表面積により1日7, 9, 11, 13 mgを投与することになっているが、2mg製剤であるため不可能である。もし1mg等新たな製剤を用いる場合、その製剤としての特性がどの程度検討されているのか、不明である。さらに、1日用量を等分できない場合、どのように2回に分けるのか臨床研究実施計画書に規定しておくべきである。

【回答】

臨床研究実施計画書の「3.1. 臨床研究に用いる医薬品の概要1」の項にも示したとおり、AM80は1mg製剤を用います。この1mg製剤は、先行している膵癌及び再発小児固形がんに対する治験でも用いられている製剤となります。

等分できない場合については、ご指摘を踏まえ、原則、朝 1 カプセル多く服用するよう指導する旨を記載するよう修正しました。

4. 7.3.4.について

無効あるいは有害事象で治療を中止する場合、「AM80 又はペムプロリズマブを投与を中止」するが、単独での効果が期待できないため両剤を中止すべきである。また、「ICI 投与後の Hyperprogressive Disease (HPD) の可能性も加味し、一度 PD と判定されたのみで、必ずしも中止する必要はない」とあるが、hyperprogressive disease は pseudoprogession の誤りと思われる。Hyperprogression であれば直ちに中止すべきである。

また、症状・体調の改善など psudoprogession を疑い治療継続を検討してもよい条件を詳細に規定することは困難でも概略を記載しておかなくても良いか。さらに Pseudoprogession として治療を継続した後で早期に画像検査を施行し真の PD でないことを確認するなど、継続した場合の対応も規定しておかないと、被験者に不利益をもたらすので、再考されたい。

【回答】

ご指摘有り難うございます。ご指摘のように pseudoprogession でした。

画像評価で PD と判断された場合でも、研究責任医師又は研究分担医師が、患者の全身状態が治療開始時と同程度であること、並びに病変が生命を脅かす状態でない判断した上であることを追記しました。また、pseudoprogession と判断した場合は、前回の画像評価から 4～6 週間程度で再度画像評価を行い、評価することとする旨を記載するよう修正しました。

5. 7.3.5.について

「投与開始基準（休薬・再開基準）を満たさないことを確認した上で、投与を開始する」とある。言いたいことは常識的には理解できるが、臨床研究実施計画書の記載としては不適切である。「投与開始基準（あるいは再開基準）を満たし休薬基準に抵触しないことを確認した上で」投与を開始すべきである。

【回答】

ご指摘を踏まえ、休薬基準に該当しない、あるいは休薬後に再開基準に該当したことを確認した上で、投与を開始する旨を記載するよう修正しました。

6. 4.1 において、AST/ALT は施設基準値上限の 3 倍以下（原疾患による閉塞性黄疸や肝転移がある場合には施設基準値上限の 5 倍以下）、総ビリルビンは 1.5 倍以下（原疾患による閉塞

性黄疸や肝転移がある場合は3倍以下)を選択基準としているが、7.3.4の中止基準には一律、AST/ALTが基準値上限の5倍、総ビリルビンは3倍超えた場合は一律に中止することになっている。原疾患による閉塞性黄疸や肝転移がある場合は容易に中止基準に抵触してしまうことが想定されるが、良いか。

【回答】

ご指摘有り難うございます。閉塞性黄疸や肝転移がある場合は容易に中止基準に該当してしまう可能性は否定できません。しかし、本臨床研究は初めてAM80とICIであるペムプロリズマブを併用する臨床試験であるため、慎重に対応したいと考えております。

<同意説明文書について>

7. 「1. はじめに」の2段落目に「先進医療」と説明なしに記載されているが、理解困難である。「臨床研究審査委員会、厚生労働省の先進医療会議等において研究計画が適切であることが確認されて」と記載してあるが「確認」ではなく「審査、承認」とするのが望ましい。

【回答】

ご指摘を踏まえ、修正しました。

8. 6ページ<スクリーニング期間>において「バイオマーカー」とあるが、被験者は理解できない。後で説明があることをここで触れておくことが望ましい。

【回答】

ご指摘を踏まえ、修正しました。

9. 8ページ<スケジュール表>の字が細かいので、大きな表とすることが望ましい。

【回答】

ご指摘を踏まえ、希望がある場合は大きな表を別途お渡しする旨を記載しました。

10. 9ページの表にT3、T4とあるが、計画書によると実際に測定するのはfree T3、free T4である。

患者さんに検査結果を渡すことも予想されるので、正確に記載することが望まれる。

【回答】

ご指摘を踏まえ、修正しました。

11. 10 ページ「血液及び腫瘍組織の提供について<必須>」の 2 段落目が「膵臓から採取する予定ですが」で始まるが、前の段落で血液のことも説明しているので「腫瘍は膵臓から採取する予定ですが」とした方が分かりやすい。

【回答】

ご指摘を踏まえ、修正しました。

12. 副作用の説明（17 ページ上段）で、「新たな症状」ではなく「予想外の副作用」とし、命にかかわる危険性があること、後遺症を残す可能性もあることを明示的に説明すべきである。

【回答】

ご指摘を踏まえ、修正しました。

13. その他の治療として Nal-irinotecan/fluorouracil/Levofokinate も説明すべきである。

【回答】

ご指摘を踏まえ、修正しました。

14. 実施体制に研究責任医師等の医師としての診療経験年数は示されているが、これまでの治験、特定臨床研究等の実績等が不明であるため、実施体制の適否は評価できない。診療経験に加えて、膵癌等での薬剤開発に関する治験や特定臨床研究等の実績に関する情報が評価のためには必要であることから、示されたい。

【回答】

研究責任医師は、主に担当する消化器内科の研究分担医師らと共に、膵癌に対する臨床研究を実施しています。また、先行して実施している医師主導治験「切除不能膵がんに対する MIKE-1 とゲムシタビン・ナブパクリタキセル併用療法の第I/II相医師主導治験（jRCT2041210056）」を、治験調整医師として、実施しており、本臨床研究の研究分担医師も当該治験の治験分担医師とし

て、参加しています。また、本臨床研究は化学療法部と共に連携し進めます。化学療法部の安藤は医師主導治験「NRG1 融合遺伝子を有する進行固形癌患者に対するアファチニブマレイン酸塩 (BIBW2992) のバスケット試験 (jRCT2041220036)」を治験調整医師として、実施しております。研究責任医師及び研究分担医師の臨床研究による成果を以下のようにまとめました。

- Yamaguchi J, Yokoyama Y, Fujii T, Yamada S, Takami H, **Kawashima H**, Ohno E, **Ishikawa T**, Maeda O, Ogawa H, Kodera Y, Nagino M, Ebata T. Results of a Phase II Study on the Use of Neoadjuvant Chemotherapy (FOLFIRINOX or GEM/nab-PTX) for Borderline-resectable Pancreatic Cancer (NUPAT-01). *Ann Surg.* 275(6): 1043-1049, 2022
- Morita S, Minami H, Mitsuma A, Toyoda M, Kiyota N, **Ando Y**. A phase I study of LCL161, a novel oral pan-inhibitor of apoptosis protein (IAP) antagonist, in Japanese patients with advanced solid tumors. *Asia Pac J Clin Oncol.* 18(5): e427-e434, 2022
- **Mizutani Y**, **Iida T**, Ohno E, **Ishikawa T**, Kinoshita F, Kuwatsuka Y, Imai M, Shimizu S, Tsuruta T, Enomoto S, **Kawashima H**, Fujishiro M. Safety and efficacy of MIKE-1 in patients with advanced pancreatic cancer: a study protocol for an open-label phase I/II investigator-initiated clinical trial based on a drug repositioning approach that reprograms the tumour stroma. *BMC Cancer.* 22(1): 205, 2022.
- **Maeda O**, Matsuoka A, Yanagawa M, Muroyama Y, Watanabe K, Liang Y, **Ishikawa T**, Ohno E, Kawashima H, Umegaki H, Kuzuya M, **Ando Y**. Selection of chemotherapy for older patients with pancreatic cancer based on geriatric assessment. *J Geriatr Oncol.* 13(8): 1260-1263, 2022
- **Maeda O**, Fukaya M, Koike M, Miyata K, Kanda M, Nishida K, Ando M, Kodera Y, **Ando Y**. Preoperative docetaxel, cisplatin, and fluorouracil treatment with pegfilgrastim on day 7 for patients with esophageal cancer: A phase II study. *Asia Pac J Clin Oncol.* 18(6): 578-585, 2022
- Yamada K, Sawada T, Nakamura M, Yamamura T, Maeda K, Ishikawa E, **Iida T**, **Mizutani Y**, Kakushima N, **Ishikawa T**, Furukawa K, Ohno E, Honda T, **Kawashima H**, Ishigami M, **Furune S**, Hase T, Yokota K, **Maeda O**, Hashimoto N, Akiyama M, **Ando Y**, Fujishiro M. Clinical characteristics of gastrointestinal immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors and their association with survival. *World J Gastroenterol.* 27(41): 7190-7206, 2021
- Schöffski P, Concin N, Suarez C, Subbiah V, **Ando Y**, Ruan S, Wagner JP, Mansfield K, Zhu X, Origuchi S, DiDominick S, Bialucha CU, Faris JE, Tran B. A Phase 1 Study of a CDH6-Targeting Antibody-Drug Conjugate in Patients with Advanced Solid Tumors with Evaluation of Inflammatory and Neurological Adverse Events. *Oncol Res Treat.* 44(10): 547-556, 2021
- Minami H, Doi T, Toyoda M, Imamura Y, Kiyota N, Mitsuma A, Shimokata T, Naito Y, Matsubara N, Tajima T, Tokushige K, Ishihara K, Cameron S, **Ando Y**. Phase I study of the antiprogrammed cell death-1 Ab spartalizumab (PDR001) in Japanese patients with advanced malignancies. *Cancer Sci.* 112(2): 725-733, 2021
- Wick A, Bähr O, Schuler M, Rohrberg K, Chawla SP, Janku F, Schiff D, Heinemann V, Narita Y, Lenz HJ, Ikeda M, **Ando Y**, Wick W, Steinbach JP, Burger MC, Wenger K, Lassen U, Sankhala KK, Roggia C, Genvresse I, Munhoz C, Rentzsch C, Reschke S, Langer S, Wagner M, Kaulfuss S, Cai C, Lagkadinou E, Jeffers M, Peña C, Tabatabai G. Phase I Assessment of Safety and Therapeutic Activity of

- BAY1436032 in Patients with IDH1-Mutant Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 27(10): 2723-2733, 2021
- Ito T, Ishigami M, Yamamoto T, Mizuno K, Yamamoto K, Imai N, Ishizu Y, Honda T, **Kawashima H**, Yasuda S, Toyoda H, Yokota K, Hase T, Nishio N, **Maeda O**, Kato M, Hashimoto N, Hibi H, Kodera Y, Sone M, **Ando Y**, Akiyama M, Shimoyama Y, Fujishiro M. Clinical course of liver injury induced by immune checkpoint inhibitors in patients with advanced malignancies. *Hepatol Int.* 15(5): 1278-1287, 2021
 - Kanda M, Shimizu D, Miyata K, **Maeda O**, Tanaka C, Inokawa Y, Hattori N, Hayashi M, Ando M, Kuwatsuka Y, Murotani K, Nakayama G, Koike M, **Ando Y**, Ebata T, Kodera Y. Neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin plus S-1 for treating clinical stage III squamous cell carcinoma of the esophagus: Study protocol of an open-label phase II trial. *Contemp Clin Trials Commun.* 24: 100853, 2021
 - Minami H, **Ando Y**, Tamura K, Tajima T, Isaacs R. Phase I Study of LFA102 in Patients With Advanced Breast Cancer or Castration-resistant Prostate Cancer. *Anticancer Res.* 40(9): 5229-5235, 2020
 - Takano N, Yamada S, Hirakawa A, Yokoyama Y, **Kawashima H**, **Maeda O**, Okada T, Ohno E, Yamaguchi J, **Ishikawa T**, Sonohara F, Suenaga M, Takami H, Hayashi M, Niwa Y, Hirooka Y, Ito Y, Naganawa S, Ando Y, Nagino M, Goto H, Fujii T, Kodera Y. Phase II study of chemoradiotherapy combined with gemcitabine plus nab-paclitaxel for unresectable locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma (NUPAT 05 Trial): study protocol for a single arm phase II study. *Nagoya J Med Sci,* 81: 233-239, 2019
 - **Ando Y**, Iwasa S, Takahashi S, Saka H, Kakizume T, Natsume K, Suenaga N, Quadt C, Yamada Y. Phase I study of alpelisib (BYL719), an α -specific PI3K inhibitor, in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Sci.* 110(3): 1021-1031, 2019
 - **Ishikawa T**, **Kawashima H**, Ohno E, Matsubara H, Sasaki Y, Achiwa K, Kanamori A, Sumi H, Hirai T, Nonogaki K, Tsuzuki T, Kuroiwa M, Hattori M, Maruta S, Hiramatsu T, Ando M, Hashimoto S, Hirooka Y. Randomized Phase II Study of Consecutive-Day versus Alternate-Day Treatment with S-1 as Second-Line Chemotherapy in Advanced Pancreatic Cancer. *Oncology.* 96: 1-7, 2019
 - Ito T, Okusaka T, Nishida T, **Yamao K**, Igarashi H, Morizane C, Kondo S, Mizuno N, Hara K, Sawaki A, Hashigaki S, Kimura N, Murakami M, Ohki E, Chao RC, Imamura M. Correction to: Phase II study of sunitinib in Japanese patients with unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor. *Invest New Drugs.* 37(3): 591, 2019
 - Hirooka Y, Kasuya H, **Ishikawa T**, **Kawashima H**, Ohno E, Villalobos IB, Naoe Y, Ichinose T, Koyama N, Tanaka M, Kodera Y, Goto H. A Phase I clinical trial of EUS-guided intratumoral injection of the oncolytic virus, HF10 for unresectable locally advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer.* 18: 596, 2018
 - Yamada S, Fujii T, Yokoyama Y, **Kawashima H**, **Maeda O**, Suzuki K, Okada T, Ono E, Yamaguchi J, Takano N, Takami H, Hayashi M, Niwa Y, Hirooka Y, Ito Y, Naganawa S, **Ando Y**, Nagino M, Goto H, Kodera Y. Phase I study of chemoradiotherapy using gemcitabine plus nab-paclitaxel for unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 81: 815-821, 2018
 - Yonemori K, Kodaira M, Satoh T, Kudo T, Takahashi S, Nakano K, **Ando Y**, Shimokata T, Mori J, Inoue K, Oakley GJ, Sakaguchi S, Tamura K. A phase 1 study of olaratumab plus doxorubicin in Japanese patients with advanced soft-tissue sarcoma. *Cancer Sci.* 109(12): 3962-3970, 2018

- Hirooka Y, **Kawashima H**, Ohno E, **Ishikawa T**, Kamigaki T, Goto S, Takahara M, Goto H. Comprehensive immunotherapy combined with intratumoral injection of zoledronate-pulsed dendritic cells, intravenous adoptive activated T lymphocyte and gemcitabine in unresectable locally advanced pancreatic carcinoma: a phase I/II trial. *Oncotarget*, 9:2838-2847, 2017
- Hirooka Y, **Ishikawa T**, **Kawashima H**, Ohno E, Nonogaki K, Kanamori A, Hirai T, Uchida H, Shirai O, Ishikawa H, Goto H. Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus cisplatin in patients with unresectable gallbladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 80: 119-125, 2017
- Minami H, **Ando Y**, Ma BBY, Lee JH, Momota H, Fujiwara Y, Li L, Fukino K, Ito K, Tajima T, Mori A, Lin CC. A phase 1, multicenter, open-label, dose-escalation study of sonidegib in Asian patients with advanced solid tumors. *Cancer Sci*. 107(10): 1477-1483, 2016
- Watanabe K, Otsu S, Hirashima Y, Morinaga R, Nishikawa K, Hisamatsu Y, Shimokata T, Inada-Inoue M, Shibata T, Takeuchi H, Watanabe T, Tokushige K, Maacke H, Shiaro K, **Ando Y**. A phase I study of binimetinib (MEK162) in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 77(6): 1157-64, 2016

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 4

先進医療技術名： タミバロテン内服投与及びペムブロリズマブ静脈内投与の併用療法

2023年11月1日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院・川嶋 啓揮

1. 軟カプセルに変更した意図が記載されていないため、その影響を評価する項目（資料）が適切か判断できません。変更意図について説明の上、提出された資料から当該研究を実施するにあたり、有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考えた理由を説明してください。

【回答】

一部非公表情報を含むため、別紙にて回答します。

2. OP-09 の治験薬概要書及び名古屋大学が作成した医薬品等の概要を記載した書類の記載内容が矛盾しているため、これまでの臨床試験成績がどの製剤を用いて行われたものか判断できません。以下に矛盾点を指摘しますので、ご対応ください。

OP-09 治験薬概要書 P.158 の表 6.2.1 は OP-09 のデータとして記載されていますが、アムノレイク錠のインタビューフォーム P.12 の APL 患者への血中濃度推移を示す図と同一です。前後を考えると OP-09（タミバロテン軟カプセル 1mg）はアムノレイク錠 2mg（この場合、TOS-80）の誤記載ではないかと思われます。同様に多発性骨髄腫の記載も TM-411 ではないかと推察します。再発小児固形がんについては、治験薬概要書 P.156 及び 161 には OP-09 と記載され、P.4 の要約には「すべてアムノレイク」と記載されているように矛盾があります。一方で、名古屋大学が作成した医薬品等の概要を記載した書類の P.5/14 1.3.AM80 においては、『テムリックがアムノレイク錠とは別にソフトカプセルとして開発を進め、多発性骨髄腫や肝細胞癌に対する治験が実施されている』と記載されており、こちらを読むと全て軟カプセル製剤で治験が行われたように見受けられます。

【回答】

ご指摘を踏まえ、修正しますが、一部非公表情報を含むため、別紙にて回答します。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 5

先進医療技術名： タミバロテン内服投与及びペムブロリズマブ静脈内投与の併用療法

2023年10月31日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院・川嶋 啓揮

1. 照会事項1の回答において、「現在、ICIを保有する企業から開発に向けた確約がとれていない」とのことですが、本POC的位置づけの臨床試験を実施した後に、後投与とするICIはペムブロリズマブ以外の薬剤となる可能性があるかと理解してよいか。
- いずれのICIが選択されたとしても、今後、PMDAと開発戦略を含めた相談を行うと考えられますが、現時点で、本剤とICIの適切な用量設定を検討するための臨床試験を実施する予定の有無とその詳細について説明するとともに、ロードマップでは、次に探索的試験（治験）を想定していますが、検証的試験が不要と考えている根拠を説明してください。また、ロードマップを修正する必要があるかについても検討してください。
- 以上を踏まえ、本試験を自由診療ではなく先進医療Bとして実施する意義や理由について説明してください。

【回答】

免疫チェックポイント阻害剤（ICI）を保有する企業との交渉次第となり、他の薬剤の可能性もあると思います。

用量設定については、今回の成績次第ではありますが、安全性上大きな問題がなく、一定の有効性が期待できれば、膀胱癌が有効な治療方法がない難治癌であることを勘案すると、開発を迅速に進めるため、今回の臨床研究で使用される用量で検証的な臨床試験に移行するのも一つの開発戦略と考えています。一方、一定の有効性が確認された上で、さらに適切な有効性・安全性を確認するために用量設定を検討するのも戦略であると考えております。いずれの戦略にするかは、得られる試験成績と開発を受け入れる企業、医薬品医療機器総合機構との相談の上で決定することになります。

ロードマップについては、検証的試験を実施しない意図はありませんでした。検証的試験を追加したロードマップに差し替えます。

本併用療法であるAM80とICIを併用する臨床試験は、世界で初めての臨床試験であることから、その実施については自由診療としてではなく、先進医療として審議・評価を受けた上で実施し、得られた結果も先進医療会議等で評価いただくことが適切ではないかと考え、申請しました。

以上