

先進医療審査の事前照会事項（伊藤構成員）に対する回答1

先進医療技術名：ゲムシタピン耐性胆道癌患者を対象とした
アキシチニブ単剤療法

2015年12月25日

所属・氏名：杏林大学医学部内科学腫瘍内科
古瀬 純司

1. 侵襲を伴う介入試験だと思われるが、監査を設置しないのか。また、設置する必要がないのであればその理由を説明されたい。

【回答】

限られた施設での小規模な試験であり、監査の設置は行わない予定でしたが、ご指摘の通り、介入試験であり、第三者のデータセンターによる監査を行うことで改訂いたします。

研究計画書を修正いたしました。

標準業務手順書（監査）については、外部データセンターに業務委託するため、監査手順の作成と費用について検討中です。

以上

先進医療審査の事前照会事項(柴田構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：ゲムシタピン耐性胆道癌患者を対象とした
アキシチニブ単剤療法

2015年12月25日

所属・氏名：杏林大学医学部内科学腫瘍内科
古瀬 純司

1. 本試験計画は平成27年12月4日に杏林大学医学部倫理委員会で承認を得ている(申請書様式第1-1号p4)。しかし、本試験の臨床試験登録は2013年になされている(臨床試験登録ID:UMIN000010520、申請書様式3p19)。また、提出された実施計画書(試験実施計画書)の表紙によると2013年1月の初版作成から改訂を経て、最新の第7版が2015年12月7日作成となっている。さらに、同実施計画書p16によると「本試験の実施計画書前版の規定では、パート2として27例を先進医療Bにおいて実施し、パート1と合わせて32例で安全性と有効性を解析する予定であったが、厚生労働省との事前相談により、32例全例を先進医療Bとして実施するよう指示があったため、パート2を独立させた第Ⅱ相試験として試験計画を改定する。」「パート1、パート1bとして実施した5例は先行研究として安全性と有効性を別に解析する。またパート1bで投与継続中の症例は、実施計画書前版に従って試験を行うものとする。」と記載がある。これについて以下に各々回答すること。

(1)平成27年12月4日に杏林大学医学部倫理委員会で承認を得た際、先行研究の「改訂」として本試験が承認されたのか、新規研究として本試験が承認されたのか、いずれか(書面上前者であると解釈せざるを得ないが、事実関係を明らかにされたい)。

(2)上記引用部分にあるように、先行して実施された5例は実施計画書(試験実施計画書)の前版に従い、これから先進医療Bとして実施される32例は最新版の実施計画書に従うのであれば、一つの研究が2つの試験実施計画書で行われることになる。これは、研究の管理上不適切である(本来切り分けるべき研究を切り分けなかったために問題が生じた高度医療/先進医療の前例もある)。同一試験実施計画書によって実施されないものである以上、2013年に開始された研究と、本研究は別の臨床試験であると考えべきで、例えば、まず2013年に開始された研究(UMIN000010520)を5例で終了するよう研究計画の変更を行い、これから先進医療Bで開始する予定の本試験について別途新たな研究として倫理委員会で承認を得るべきである(臨床試験

登録も別試験として登録するべきである) と考える。

【回答】

- (1) 先行研究の「改訂」として審査されています。
- (2) ご指摘の通り、2013年に開始された研究(UMIN000010520)を5例で終了するよう終了報告を行いました。今後先進医療Bで開始する予定の本試験について別途新たな研究として実施計画書を作成いたしました。現在、倫理委員会での審査に申請しております。

2. 本試験で用いる薬剤は中等度異常の肝機能障害を有する患者では慎重投与となっており、重度の肝機能障害を有する患者への使用経験は無いとされている。本試験の適格規準には明示的に肝機能に関する規定は設けられていないが、国内外で胆道癌への使用経験が無い中、先行研究5例の結果から問題ないと判断されていると理解して良いか。判断の根拠等を提示されたい。なお、他の慎重投与対象についても併せて説明されたい。

【回答】

選択規準の適格規準 16)に主要臓器機能が保持されていることを要件として記載しております。肝機能の評価としては、AST, ALT, 総ビリルビンの値で肝機能が保たれている患者のみ登録する予定としております。

添付文書に肝機能障害以外に慎重投与として記載されている「高血圧症の患者」「血栓塞栓症又はその既往歴のある患者」「脳転移を有する患者」「外科的処置後、創傷が治癒していない患者」については、それぞれ、適格基準 13)、除外基準 8)、適格基準 6)、除外基準 3) に基準を設けております。また、「甲状腺機能障害のある患者」については、適格・除外基準で具体的なしぼりは設けておりませんが、試験期間中、定期的に甲状腺刺激ホルモン、Free T4, Free T3 の測定を行うことを必須としており、検査結果を確認しながら慎重に投与を行うこととしています。

3. PFS を主要評価項目として本試験を単群で実施することに関して、様式第3号 p8 に「無治療とのランダム化第Ⅱ相比較試験を行うとすると、同様の検出力を確保するには両群で122例が必要となる」と記されている。本試験の後に検証試験が行われる予定であることを考えると、仮にランダム化第Ⅱ相試験を行う場合であっても、有意水準を緩めるという選択肢(Rubinstein

et al. Journal of Clinical Oncology 23:7199-7206, 2005.) もある。その可能性も考えた上で現在のデザインを選択したという理解で良いか。

【回答】

本試験の後は検証試験として第Ⅲ相試験を予定しており、基本的にはランダム化第Ⅱ相試験は行わない方針です。

有意水準を緩めたランダム化第Ⅱ相比較試験についても検討しましたが、有意水準を片側 0.1 とした場合、両群で 84 例が必要と算出され、84 例を集積するには、登録期間は 3~4 年かかると推測されます（今回臨床試験を実施する 5 施設では年間 20-30 例の登録を見込んでいる）。今回の試験の目的は、できるだけ短期間で胆道癌に対するアキシチニブの有効性に関する情報を収集し、次に実施予定としている第Ⅲ相試験につなげることを目的としています。胆道癌における二次治療に標準療法はなく、二次療法の確立は急務であり、様式第 3 号 p8 に記載したとおり、速やかにアキシチニブの有効性を探索的に評価し、第Ⅲ相試験を可能な限り早期に開始することが重要であると考えます。

4. 様式第 3 号 p8 に「本試験後全生存期間を主要評価項目とする第Ⅲ相試験を予定し、必要な場合は第Ⅱ/Ⅲ相試験とすることも考慮」とあるが、本試験実施後にも「第Ⅱ/Ⅲ相」試験を実施しなければならなくなる可能性としてどのような状況を想定しているのか、懸念事項を説明されたい。

【回答】

本試験の結果、主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS) が 3.0 ヶ月を超えれば第Ⅲ相試験を行うことを考えております。しかし、第Ⅲ相試験は企業による治験での実施を想定しており、PFS が 3.0 ヶ月を超えてもヒストリカルコントロールとして考えている S-1 の奏効割合や全生存期間 (OS) がそれより下回る場合は、すぐに第Ⅲ相試験を行うかどうか、企業の決定が得られない可能性もあり、第Ⅱ/Ⅲ相試験として実施することもありうるものと考えております。

また、逆に PFS が 3.0 ヶ月以下の場合であっても奏効割合や OS など副次評価項目が良好であった場合は、第Ⅱ/Ⅲ相試験として実施することもあるかと考えます。

なお、本試験と同じゲムシタピン耐性胆道癌患者を対象とした S-1 の成績は、40 例において、PFS 中央値 2.5 ヶ月、OS 中央値 6.8 ヶ月、奏効割合 7.5%

の成績を得ております。

5. バイオマーカーの探索について、標準業務手順書の中の統計解析手順書にはバイオマーカーで2つの集団にサブグループ化して有効性パラメーターとの相関を見るとされている。OSに関しては検討対象のバイオマーカーが予後因子であった場合に治療効果の予測因子であるか否かの解釈が困難になると予想される。この点についてはどのように検討する予定であるのか説明されたい（本研究の副次的な解析であり、かつ、探索的段階の検討であることから、本研究そのものの意義を否定する意図は無い）。

【回答】

予後因子か、効果予測因子かはプラセボ対照の試験を行わないと判断がつかないと考えます。今回のデータは、あくまで探索的な副次的研究であり、OSと何らかの関連が示唆されるマーカーがあれば、広く拾い上げて、次相の比較試験でさらに多数例での検討を進めることを考えています。

6. 実施計画書（試験実施計画書）p66の「プロトコール改正/改訂時の医療機関の承認」に、改正でなく改訂の場合の対応方法を各医療機関の取り決めに従うよう定めているが、先進医療としての各種届出の実務を考えた場合に、この規定では臨床試験を開始後に混乱が生じることも懸念される。この点について検討したうえでの現在の規定なのか、説明されたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。
改訂も含めて各医療機関で承認を得ることと修正いたします。

7. 実施計画書（試験実施計画書）p50他、複数箇所で法令・指針名等が古いまま記載されているため、適宜改訂すること。

【回答】

法令・指針名等を確認した上で新たな研究実施計画書を作成し、倫理委員会での審査に申請いたしました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(佐藤構成員)に対する回答 3

先進医療技術名：ゲムシタピン耐性胆道癌患者を対象とした
アキシチニブ単剤療法

2015年12月28日

所属・氏名：杏林大学医学部内科学腫瘍内科
古瀬 純司

1. 先進医療実施届出書 p.17-18 の「既の実績のある症例数」について、入院期間がないのは外来で投与しているためだと考えますが、ステイブルであった期間が分からないので、どのくらいの期間腫瘍の増大が抑えられていたのかの情報を示してください。

【回答】

整理番号1 SD 持続期間 2.4 ヶ月

整理番号2 SD 持続期間 2.9 ヶ月

整理番号3 SD 持続期間 2.4 ヶ月

整理番号4 SD 持続期間 7.4 ヶ月

でした。

以上、先進医療実施届書に追記いたしました。

2. 同意説明文書 p.4 l.8 の「新しい血管を妨げる」とは、新しい血管新生を妨げるということでしょうか。そうであれば適切に修文してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

「腫瘍に向かう新しい血管新生を妨げる」と修正しました。

3. 同意説明文書 p.15 l.5 の腎細胞がんの場合の薬価の記載は、この先進医療の対象となる患者さんには直接は関係ないので、削除するか、仮に参考として伝えるとしても、カッコ内に入れ、ちなみに、として続けるなど、この費用は全くかからないことをわかりやすく表現してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。削除いたしました。

4. 同意説明文書 p. 17 l. 8 の知財：ファイザーに知的財産権が生ずる可能性はあるのでしょうか。（この点について、ファイザーと何か協議がされているのでしょうか）

【回答】

本研究は知的財産権が生じてもファイザーには帰属しないことを確認しました。以下のように修正いたします。

将来、本臨床試験から大きな成果が得られ知的財産権が生じる可能性もありますが、その権利は、杏林大学医学部に帰属します。

以上

先進医療審査の事前照会事項(柴田構成員)に対する回答 4

先進医療技術名：ゲムシタビン耐性胆道癌患者を対象とした
アキシチニブ単剤療法

2016年1月8日

所属・氏名：杏林大学医学部内科学腫瘍内科
古瀬 純司

1. 膵癌に対して、アキシチニブが無効であったという報告 (Jpn J Clin Oncol 2015; 45(5):439-448)があるが、研究実施計画書 p15 「2.5.2 アキシチニブの臨床試験」のセクションには腎細胞癌の臨床試験に言及がある一方、この試験に関する言及がない。

膵臓癌を対象としたこの試験結果がnegativeであったことをもって胆道癌での開発を止めるべきということにはならないが、この試験の結果を踏まえても当初の予定通り胆道癌での開発を行うことを妥当と考える理由について、申請者の見解を提示すること。

【回答】

ご指摘の通り、切除不能膵癌に対して、ゲムシタビン (GEM) +アキシチニブの第Ⅲ相試験では GEM に対する上乗せ効果は認められませんでした。また、同様の血管新生阻害薬であるベバシズマブも膵癌では有効性は認められておらず、膵癌では血管新生阻害薬の効果は難しいと考えられています。

一方、胆道癌は、膵癌と隣り合わせの臓器であり、当初膵癌と同様の薬剤感受性を期待して GEM の開発が行われましたが (文献 14. Okusaka T, et al. Cancer Chemother Pharmacol 2006;57:647-53)、それ以降、膵癌と全く異なる臨床試験の結果も多く、現在異なった治療選択が行われています。例えば、膵癌では効果が得られなかった GEM+シスプラチンは、胆道癌では GEM に対し優越性が得られ、標準治療として世界中で用いられています (文献 16. Valle J, et al. N Engl J Med;362:1273-81)。また、血管新生阻害薬としても膵癌では無効だったベバシズマブも胆道癌では GEMOX への上乗せ効果が示唆される報告が出ています (文献 16. Zhu AX. Lancet Oncol;11:48-54)。研究計画書に述べたように胆道癌に対する血管新生阻害薬の有効性が期待できるデータも少なくありません。

このように膵癌で無効であっても胆道癌では十分効果が期待できると考えられます。今回、アキシチニブの前臨床試験や先行で実施した 2 次治療の経験からアキシチニブの有効性を示唆するデータが得られており、予定

通り胆道癌の2次治療として開発することは十分妥当と考えます。

以上

先進医療審査の事前照会事項(佐藤構成員)に対する回答5

先進医療技術名：ゲムシタビン耐性胆道癌患者を対象とした
アキシチニブ単剤療法

2016年1月12日

所属・氏名：杏林大学医学部内科学腫瘍内科
古瀬 純司

1. 膵癌に対して、アキシチニブが無効であったという報告 (Jpn J Clin Oncol 2015; 45(5):439-448)がある。近い臓器の negative なデータについて、持っているのに説明しないのは適切ではないと考えるので、同意説明文書に追記すべきではないか。

【回答】

同意説明文書に膵癌に対するアキシチニブの臨床試験の結果を追記しました。

以上