

## 先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員: 山口 俊晴 技術委員: \_\_\_\_\_

## 先進技術としての適格性

先進医療 の 名 称	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
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。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> 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。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	<input checked="" type="radio"/> 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。  <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> 本試験である程度有用性が確認されたらロードマップに示されたように  治験(Ⅲ相)を実施しその結果をうけて収載の可否を決定する必要がある </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント:

「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 (整理番号B055)」  
の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

杏林大学医学部附属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

### 1. 先進医療の概要

先進医療の名称：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

適応症：切除不能又は再発胆道癌(ゲムシタビンに耐性を示す症例に限る)

内容：

(先進性)

現在、わが国で胆道癌に保険適用のある薬剤は、ゲムシタビン、S-1 およびシスプラチン(ゲムシタビンとの併用)に限られており、ゲムシタビン+シスプラチン併用療法(GC療法)が切除不能または再発胆道癌の標準1次療法として広く用いられている。また、ゲムシタビン+S-1併用療法(GS療法)も同等以上の効果が期待され、1次治療として臨床試験が行われている。これらのゲムシタビンベースによる一次治療の有効性は確認されているものの、ほとんどの患者で病勢増悪あるいは有害事象により治療を中止せざるを得ないのが現状である。

胆道癌患者の予後改善には有効な2次治療の開発が急務であるが、これまで有用性が確認された2次治療は確立していない。本試験によるアキシチニブはマウスを用いた前臨床試験で胆道癌に対する有効性が示唆されている。現在、アキシチニブは腎がんで承認されているが胆道癌では適応外であり、本研究では有効性と安全性を探索的に評価するため、小規模な第II相試験を実施し、適応拡大を目指した今後の臨床開発を実施するか否かを判断する。

(概要)

目的

ゲムシタビンベースの化学療法が耐性となった切除不能または再発胆道癌患者(肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌)を対象として、分子標的治療薬アキシチニブの有効性と安全性を検討する。主要評価項目は無増悪生存期間、副次評価項目は奏効割合、全生存期間、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、血管新生に係わるバイオマーカーの発現とする。

## 対象

ゲムシタビンベースの化学療法が耐性となった切除不能または再発胆道癌患者。

## 治療法

アキシチニブ（開始用量）として1回5mgを1日2回経口投与する。

## 予定登録数と研究期間

予定登録数：32例

登録期間：2年、追跡期間：登録終了後6ヶ月

## （効果）

切除不能または再発胆道癌患者において無増悪生存期間および全生存期間の延長が期待できる。

## （先進医療にかかる費用）

本技術に係る総費用は1,301,105円である。先進医療にかかる費用は1,131,905円で、このうちアキシチニブ1,127,705円相当は企業による提供、人件費4,200円は実施施設負担となり、よって患者負担額は0円である。

申請医療機関	杏林大学医学部付属病院
協力医療機関	なし

## 2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成28年1月21日（木） 16:00～17:45

（第38回 先進医療技術審査部会）

### (2)議事概要

杏林大学医学部付属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙）第38回先進医療技術審査部会資料1-6、1-7 参照

## 3. 先進医療技術審査部会での検討結果

杏林大学医学部付属病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

**先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B055)**

評価委員 主担当：伊藤  
副担当：佐藤 副担当：柴田 技術委員：－

先進医療の名称	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
申請医療機関の名称	杏林大学医学部付属病院
医療技術の概要	<p>本技術では、ゲムシタビンベースの化学療法が耐性となった切除不能または再発胆道癌患者（肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌）を対象として、分子標的治療薬アキシチニブの有効性と安全性を検討する前向き単群試験である。</p> <p>プロトコール治療はアキシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与で開始する。なお、患者の状態により1レベルずつ適宜増量することができるが、最大量は1回10mgを1日2回までである。増量・減量・休止基準に従って、アキシチニブを1日4～20mgの用量で治療を行い、プロトコール中止基準に該当するまで継続する。</p> <p>主要評価項目は無増悪生存期間、副次評価項目は奏効割合、全生存期間、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、血管新生に係わるバイオマーカーの発現とする。</p> <p>予定試験期間は2.5年間、予定症例数は32例である。</p>

**【実施体制の評価】 評価者：伊藤**

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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>本臨床試験は先進医療第15回（B027）時に提出された資料に加えて、Axitinib should be a promising therapy for vascular endothelial growth factor-expressing cholangiocarcinoma (Jpn J Clin Oncol 2014;44(6) 570-578) という非臨床試験成績論文が新たに添付され、2例を追加して5例の実績例をもって再度申請された。アキシチニブは既に腎がんで承認されているが、膵癌に対して、アキシチニブが無効 (Jpn J Clin Oncol 2015; 45(5):439-448) であったという新たな報告もある。進行胆道がんに対して VEGF 阻害剤であるベバシズマブとゲムシタビン+オキサリプラチンによる第Ⅱ相試験 (Lancet Oncol 2010;11:48-54)で有効性が示唆されていることなど VEGF 阻害薬の有効性に係る試験成績は一定しないが、再発胆道がんに対して有効な標準治療がない状況下で、経口 VEGF 阻害薬であるアキシチニブの</p>	

有効性評価を先進医療として実施することは可能と考える。製薬企業からの薬剤提供の申し出があり、被験者の経済的負担は軽度であるとはいいながら、アキシチニブ以外のセカンドライン化学療法も日本肝胆膵外科学会胆道癌診療ガイドラインの中では推奨度なしとの整理ながら議論として示されており、それらを被験者に適正に説明した上十分な同意が得られた場合に実施すべきである。

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：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 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。）	
<p>同意文書については、上述した伊藤構成員の指摘以外に、いくつか細かな疑問点があったが、やり取りの結果解消された。補償はないが、対象となる疾病および本件計画の性質からやむを得ないものとする。患者相談等の対応も整備されている。</p> <p>（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）</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。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 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="checkbox"/> 適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 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。）

今回行われる臨床試験結果を検証的なものとして扱うことは困難であるが、次のステップの臨床試験・治験を実施するか否かの判断やその計画に必要な情報を得るための探索的段階の試験としては受け入れ可能と判断した（逆に、初めから有効・安全であることが判明している治療法は無いことから、開発初期の段階にはこのようなデザインの試験による評価が必要であろうとも考える）。

なお、既に実施している5例の部分とこれから先進医療として実施する部分を、異なる版の（2つの）試験実施計画書に従い同一試験として実施することとされていたが、異なる試験実施計画書に従うのであれば別試験とするべきと考える。この点について事前に照会したところ、申請医療機関よりこれから先進医療として実施する部分は別試験として実施する旨の回答を得た。

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。）

#### 【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	32例		予定試験期間	承認後2.5年間
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。）				
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。） 再発胆道がんに対して有効な治療法が確立されていない現状で、胆道がんに対するアキシニチブの非臨床試験成績における期待と膵がんに対する有効性が示されなかった臨床試験成績がある状況下で5例の治療実績をもって、先進医療に探索相試験として申請されている。本試験は再発胆道がんに対するアキシニチブの有効性を探索する第Ⅱ相相当の試験計画としては妥当であるが、胆道癌診療ガイドラインには複数のセカンドライン化学療法成績が推奨度なしとの整理ながら議論として提示されており、それらを被験者に適正に説明した上十分な同意が得られた場合に実施すべきである。				

## 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】

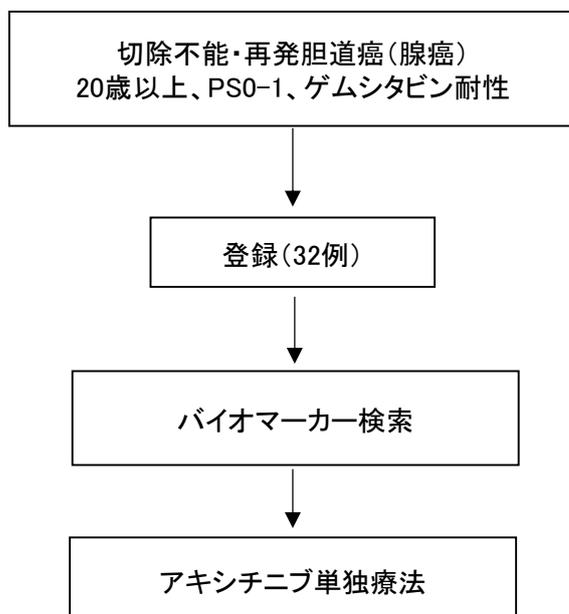
同意説明文書に膵癌に対するアキシチニブの臨床試験の結果を追記しました。

以上

## 医療技術の概要図

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

### 1. シェーマ



### 2. 目的

ゲムシタビン化学療法耐性となった切除不能・再発胆道癌患者（肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌）を対象として、分子標的治療薬アキシチニブによる治療の有効性と安全性を検討する。

バイオマーカー（VEGF、VEGFR-1, 2, 3）を全例で検索し、治療効果・予後・毒性との関係を検討する。

### 3. 対象

ゲムシタビンを含む治療が耐性となった切除不能胆道癌患者

### 4. 治療

アキシチニブ5mgを1日2回経口投与する。「6.2.2 プロトコール治療中止規準」に該当するまで投与を繰り返す。

### 5. 予定登録数と研究期間

予定登録数：32例

登録期間：2年、追跡期間：登録終了後6ヵ月

# 薬事承認申請までのロードマップ(治験)

試験薬:アキシチニブ(商品名:インライタ®)

先進医療での適応疾患:胆道癌(肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌)

## 臨床研究

- ・試験名: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の臨床試験
- ・試験デザイン:  
単アーム、オープンラベル  
早期先行臨床研究
- ・期間:2013年5月~2015年6月
- ・被験者数:5例
- ・結果の概要:投与開始28日間において、5例とも用量制限毒性に該当する有害事象は認められなかった。5例中PR1例、SD3例が認められた。

## 先進医療

- ・試験名: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(探索的臨床試験)
- ・試験デザイン:単アーム、オープンラベル探索的臨床試験
- ・期間:倫理委員会承認(2016年3月)~2018年9月(予定)
- ・被験者数:32例
- ・主要評価項目:無増悪生存期間
- ・副次評価項目:奏効割合、全生存期間、安全性、血管新生にかかわるバイオマーカーの発現

## 治験

- ・試験名: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の第Ⅲ相試験
- ・試験デザイン:プラセボ対照、無作為化、二重盲検、第Ⅲ相試験

薬事承認申請

### 当該先進医療における

選択基準:ゲムシタビンベースの化学療法が耐性となった切除不能または再発胆道癌患者で、測定可能病変あり、ECOG Performance Status 0-1、年齢20歳以上、中枢神経系への転移がない、中等度以上の腹水、胸水を認めない、3か月以上の予後が期待できる、血圧コントロールが良好である、主要な臓器機能が保持されている、患者本人からの文書による同意が得られているなど

除外基準:重複がんを有する、重篤な合併症を有する、強力なCYP3A4/5阻害剤またはCYP3A4/5・CYP1A2誘導剤を使用している(使用が予定される)患者など

予想される有害事象:高血圧、手足症候群、下痢、発声障害、疲労など

### 欧米での現状

薬事承認:米国(無) 欧州(無)  
ガイドライン記載(無)  
進行中の臨床試験(無)

【別添1】「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」  
の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・杏林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

- ・がん研究会有明病院
- ・地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立がんセンター
- ・東京大学医学部附属病院
- ・独立行政法人国立がん研究センター 中央病院
- ・独立行政法人国立がん研究センター 東病院

## 【別添2】「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」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

### 3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：切除不能又は再発胆道癌(ゲムシタビンに耐性を示す症例に限る)

効能・効果：切除不能又は再発胆道癌における生存期間の延長

わが国の人口動態統計のがん死亡データによると、2011年の肝内胆管癌を除いた胆道癌による年間死亡数は18,186人である。これは悪性腫瘍による死亡数全体の5.1%を占め、膵癌に続き第6位の死亡数である。

胆道癌は切除手術が唯一治癒の期待される治療法であるが、治癒切除率は30-40%であり、治癒切除後も高い再発が認められる。したがって、切除不能あるいは再発胆道癌に対する治療の確立が重要となっていた。

切除不能又は再発胆道癌の一次治療においては、2009年に米国臨床腫瘍学会でゲムシタビン単剤とゲムシタビン+シスプラチン併用療法の第Ⅲ相試験であるABC-02試験の結果が報告され、ゲムシタビン+シスプラチン群で有意な生存期間の延長を認め、有害事象も許容範囲内であることから、ゲムシタビン+シスプラチン療法が標準治療と考えられている。本邦においても、ゲムシタビン+シスプラチン療法が一次治療の標準治療である。胆道癌の一次治療としてゲムシタビン+S-1併用療法も有望と考えられているため、JCOG(日本臨床腫瘍グループ)ではゲムシタビン+CDDP療法とゲムシタビン+S-1併用療法との第Ⅲ相試験が進行中であるが、いずれにせよ、ゲムシタビンベースの化学療法が一次治療の標準治療と考えられている。

欧米諸国では胆道癌は罹患数が少なく、稀ながん腫とされており、企業治験によるアキシチニブを含め新規薬剤の開発が行われてこなかった。現在、進行・再発胆道癌に対して、推奨できる標準的二次治療は確立されていない。これまで、ゲムシタビンベースの一次治療抵抗性胆道癌に対して、いくつかの第Ⅱ相試験でS-1や分子標的治療薬などが試みられているが、有望な成績は得られていない。

がんの臨床開発において、血管新生を治療の標的とすることは、重要な意味を持っており、血管新生におけるVEGFR-1、2、3を選択的に阻害する新規の経口チロシンキナーゼ阻害剤であるアキシチニブは、進行腎細胞癌などで効果的な薬剤である。

VEGFRのreceptor tyrosine kinaseの活性化は、下流の細胞内シグナル伝達経路を活性化し癌の進展に関わっている。胆道癌において、VEGF発現が比較的高頻度に認められるという報告がなされてきた。また、胆道癌におけるVEGFの発現は予後不良因子としての可能性が報告されている。肝内胆管癌においてVEGFの過剰発現が53.8%に認められ、肝

外胆管癌においては 59.2%に認められ、肝内胆管癌においては VEGF の過剰発現と肝内転移に有意に関連があったと報告されている。このため、胆道癌に対して VEGF/VEGFR 経路を標的とする分子標的治療は有望な選択肢となりうると考えられている。

我々の研究グループにおいて、アキシチニブの胆道癌における前臨床試験を次のように実施した。まず、種の胆管癌細胞株 (NCC-BD1, NCC-BD2, NCC-CC1, NCC-CC3-1, NCC-CC3-2, NCC-CC4-1, OZ, TKKK) を用いて血管新生関連分子の遺伝子発現プロファイルを作成し、3 種の VEGF 発現の高い細胞株を同定した。これらのうち、ゲムシタピン感受性肝外胆管癌細胞株 (NCC-BD1) とゲムシタピン抵抗性肝内胆管癌細胞株 (TKKK) に対するアキシチニブの *in vivo* での抗腫瘍効果を、皮下に細胞株を移植した xenograft モデルを用いて検討した。その結果、いずれの細胞株もアキシチニブの用量依存的な抗腫瘍効果が認められた。TKKK xenograft では 6mg/kg/day 以上の用量、NCC-BD1 xenograft では 30mg/kg/day の用量で腫瘍の発育が有意に抑制された。治療を行った腫瘍では未治療の腫瘍と比較して有意に微小血管密度と腫瘍細胞の増殖 index は減少し、これに対して apoptotic index は有意に増加した。したがって、アキシチニブの投与により血管新生が阻害され、浸潤・発育が抑制されることが示唆された。また、VEGF は VEGFR 阻害剤 (アキシチニブ) の効果予測因子となる可能性が考えられた。

これらの胆道癌に対するアキシチニブの有効性を示唆する前臨床試験を元に、研究者主導により本試験を実施する。本試験によりアキシチニブ療法が有望と判断されれば、企業によるアキシチニブの第Ⅲ相試験の実施を検討する方針である。本試験は胆道癌治療の確立に大きな意義があるものと期待される。

先行研究として実施した本臨床試験のパート 1、パート 1b での胆道癌 5 例においても、PR 1 例、SD 3 例、PD 1 例の成績が得られた。1 例で 60%を超える腫瘍縮小を認め、アキシチニブは切除不能・再発胆道癌の有望な治療となりえると考えている。

今回、本試験の実施に際し、医薬品医療機器総合機構において対面助言を行った (対面助言日：平成 27 年 11 月 13 日)。本試験を医師主導で先進医療 B の下で実施することについて異論はなかった。試験デザインが単アーム試験であり、非対照試験において無増悪生存期間を主要評価項目とすることについては、結果によっては解釈に限界があるとの指摘を得た。しかし、他の試験デザインを検討したところ、無増悪生存期間を主要評価項目として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。この試験デザインでは登録終了まで 4-6 年かかることになり、実施は困難と考えた。奏効割合や病勢制御割合は 2 次化学療法の目的には適当ではないこと、胆道癌 2 次治療においては無増悪生存期間がより全生存期間と相関することが報告されていることから、症例数の検討は行わなかった。現在、胆道癌では使用できる薬剤が 3 剤と非常に限られており、速やかに本アキシチニブの有効性を探索的に評価し、可能な限り早期に第Ⅲ相試験に進む必要があると考える。また、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していることから、本試験は医師主導かつ 2 年程度で終了できる規模の試験が適当であり、予定通り単アーム試験で無増悪生存期間を主要評価項目として実施することとした。

**【別添 3】「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」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）**

5. 被験者の適格基準及び選定方法

適格規準

- 1) 上腹部造影 CT、上腹部造影 MRI、開腹所見、過去の手術所見などの総合所見により、切除不能もしくは再発胆道癌（肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌）と診断されている。
- 2) 肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌の場合は、「胆道癌取扱い規約（第 5 版）」における腺癌（乳頭腺癌、管状腺癌）、肝内胆管癌の場合は「原発性肝癌取扱い規約（第 5 版）」における肝内胆管癌（胆管細胞癌）の腺癌\*と組織学的に診断、もしくは矛盾のない所見が得られている。すなわち、以下のいずれかに該当する。
  - ① 組織生検にて上記病理診断が得られている。
  - ② 過去の外科切除で上記病理診断が得られており、臨床的に再発もしくは転移が確認されている。
  - ③ 肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌で、組織生検もしくは細胞診で腺癌の診断しか得られていない場合は、乳頭腺癌、管状腺癌に矛盾しない画像所見が得られている。  
\* 混合型、胆管嚢胞腺癌は含まない。
- 3) 胆道癌に対して、1 次化学療法としてゲムシタビンベースの化学療法を行い、増悪あるいは副作用で中止している。二次化学療法施行例も適格とする。術後補助化学療法後に、ゲムシタビンベースの化学療法を施行した場合も適格とする。
- 4) 経口摂取が可能である。
- 5) 測定可能病変を有する。
- 6) 中枢神経系への転移がない（登録前の造影脳 CT、MRI によるスクリーニングは必須ではない）。
- 7) 中等度以上の腹水、胸水を認めない。中等度以上の腹水とは、骨盤腔を越える場合を目安とし、中等度以上の胸水とは立位単純胸部 X 線における胸水量が左右いずれかの肺野の 3 分の 1 を越える場合を目安とする。
- 8) 3 か月以上の予後が期待できる。
- 9) 化学療法最終投与から登録まで 2 週間が経過している。
- 10) 登録時の年齢が 20 歳以上である。
- 11) Performance Status (ECOG) が 0、1 のいずれかである。
- 12) バイオマーカー評価用の過去の胆道癌組織検体を提出することに同意しており、腫瘍組織検体が入手可能である。
- 13) 血圧コントロールが良好である。（1 時間以上の間隔をあけて測定した登録前の 2 回の血圧が、いずれも収縮期血圧  $\leq 140$ mmHg、拡張期血圧  $\leq 90$ mmHg である。降圧薬で上記コントロールである場合は適格とする。）
- 14) 尿検査ディップスティックまたは通常の尿検査で蛋白尿が 1+ 以下である。2+ 以上であれば 24 時間の蓄尿を行い、24 時間の蛋白が 2000mg 未満であれば本試験に組み入れることができる。

- 15) 妊娠可能な女性については、登録前 7 日以内に実施した血清あるいは尿妊娠検査で陰性である。
- 16) 主要な臓器機能が保持され、以下のすべての規準を満たしている。  
すべて登録前 7 日以内の最新の検査値を用いる。登録日の 1 週間前の同じ曜日の検査を許容する。
- ① 白血球数 $\geq 3,000$  /mm<sup>3</sup>
  - ② 好中球数 $\geq 1,500$  /mm<sup>3</sup>
  - ③ ヘモグロビン $\geq 8.0$  g/dL
  - ④ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4$  /mm<sup>3</sup>
  - ⑤ AST:減黄処置\*\*なしの場合： $\leq 75$  IU/L、減黄処置\*\*ありの場合： $\leq 150$  IU/L
  - ⑥ ALT :減黄処置\*\*なしの場合： $\leq 75$  IU/L、減黄処置\*\*ありの場合： $\leq 150$  IU/L
  - ⑦ 総ビリルビン:減黄処置\*\*なしの場合： $\leq 2$  mg/dL、減黄処置\*\*ありの場合： $\leq 3$  mg/dL
- \*\*経皮的胆道ドレナージ (PTCD、ステント)、内視鏡的胆道ドレナージ (ENBD、ERBD、ステント)、バイパス手術のいずれかの方法
- ⑧ 血清クレアチニン $\leq 1.5$  mg/dL
- 17) 本試験の参加に関して、治療実施計画書のスケジュール及び検査を順守でき、患者本人からの文書による同意が得られている。

#### 除外規準

- 1) 活動性の重複がん（同時性重複がんおよび無病期間が 2 年以内の異時性重複がん）を有する患者\*。  
\*ただし局所治療により治癒と判断される carcinoma in situ（上皮内癌）または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない。
- 2) 出血性の潰瘍性疾患もしくは活動性の憩室炎を有することが確認されている患者。
- 3) 登録前 28 日以内に大手術を受けた患者。
- 4) 登録前 14 日以内に放射線治療を受けた患者\*。  
\*ただし転移病変に対する緩和照射の場合は、照射を受けていない測定可能病変を有する場合は、適格とする。
- 5) 以下の胃腸管障害を有する患者：
  - ・経口摂取不能の患者
  - ・静脈栄養が必要な患者
  - ・胃全摘出など本薬の吸収に影響を及ぼすと考えられる手術歴のある患者
  - ・登録前 6 ヶ月以内に活動性消化性潰瘍の治療を受けた患者。ただし、アキシチニブの投与開始前に内視鏡で潰瘍が完治していることが確認されている場合は除く。
  - ・癌に関係なく登録前 3 ヶ月以内に吐血、血便、下血のいずれかがみられる活動性消化管出血を認めた患者。ただし、内視鏡検査で治癒したことが確認されている場合は除く。
  - ・吸収不良症候群の患者
- 6) 妊娠中・妊娠の可能性がある・授乳中の女性。アキシチニブ投与中および投与終了後 6

- ヵ月の間、効果的な避妊法を実施することができない男性および女性。
- 7) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される患者。
  - 8) 登録前 12 ヶ月以内に以下のいずれかの疾患を有する患者。
    - ・ 重篤またはコントロールされていない狭心症
    - ・ 心筋梗塞
    - ・ 冠状動脈バイパス移植
    - ・ 症候性うっ血性心不全
    - ・ 脳血管発作または一過性脳虚血発作
    - ・ 深部静脈血栓症または肺塞栓症
  - 9) 活動性のてんかん性疾患を有する患者。
  - 10) 活動性の感染症（ウイルス性肝炎は除く）を有する患者（38℃以上の発熱を認めるなど）。
  - 11) ヒト免疫不全ウイルス感染または、後天性免疫不全症候群関連疾患を有することが確認されている患者。
  - 12) 重篤な合併症（心不全、腎不全、肝不全、腸管麻痺、腸閉塞、コントロール不良な糖尿病など）を有する患者。
  - 13) 強力な CYP3A4/5 阻害剤\*との併用において、本剤の血漿中濃度が上昇することが報告されているため、強力な CYP3A4/5 阻害剤を使用している、あるいは使用されると予期される患者。
    - \* グレープフルーツジュース・ケトコナゾール・イトラコナゾール・クラリスロマイシン・アタザナビル・インディナビル・nefazodone・ネルフィナビル・リトナビル・サキナビル・テリスロマイシン
  - 14) CYP3A4/5・CYP1A2 誘導剤\*との併用において、本剤の血漿中濃度が低下することが報告されているため、CYP3A4・CYP1A2 誘導剤を使用している、あるいは使用されると予期される患者。
    - \* リファンピシン・デキサメタゾン・フェニトイン・カルバマゼピン・フェノバルビタール・リファブチン・リファペンチン・セントジョーンズワート
  - 15) 経口クマリン誘導体による抗血栓療法が必要な患者\*。
    - \* ただし、中心静脈デバイスの維持や深部静脈血栓予防のための低用量の使用である場合は適格とする。低分子量ヘパリンによる抗血栓療法は適格とする。
  - 16) 薬物アレルギーにより、ヨード系薬剤、ガドリニウム の両者とも使用できない患者。
  - 17) その他医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した患者。

**【別添4】「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」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）**

7-1. 有効性及び安全性の評価

有効性の評価：主要評価項目を無増悪生存期間、副次評価項目を奏効割合、全生存期間、と設定する。観察期間中は6週間毎に造影CT検査を行い、RECISTver. 1.1に従って腫瘍縮小効果を評価する。

安全性の評価：有害事象発生割合および重篤な有害事象発生割合。2週間に1回以上、血算、血液生化学、尿検査、自覚症状を確認する。CTCAE v4.0を用いて評価する。

**【別添5】「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」の  
予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）**

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：登録期間2年、追跡期間登録終了後6ヶ月とする。

予定症例数：32例

既の実績のある症例数：5例

① 有効性が認められた事例

これまでの5例の有効性を RECISTver1.1により評価し、部分奏効（PR）1例、安定（SD）3例が得られた。

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1 年齢 42歳 性別 男	肝内胆管癌	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日	死亡	2013/5/16 からアキシチニブ 10mg/日開始。6/25 CTにて肝転移縮小あり、SDと判定。その後、腹水出現し、原病増悪のため試験治療を中止した。
整理番号2 年齢 78歳 性別 男	胆管癌	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日	死亡	2013/5/31 からアキシチニブ 10mg/日開始。7/11 CTにて腹膜播種縮小あり、SDと判定。倦怠感のため1段階減量で治療継続。3ヵ月後、局所増悪に伴う症状が出現したため、試験治療を中止した。
整理番号3 年齢 68歳 性別 男	胆嚢癌	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日	死亡	2013/6/8 からアキシチニブ 10mg/日開始。7/16 CTにて腹膜播種の大きさに著変なくコントロール良好、SDと判定。2ヵ月半後、腹膜播種の増大あり原病悪化のため、試験治療を中止した。
整理番号4 年齢 72歳 性別 女	肝内胆管癌	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日	生存	2014/10/31 からアキシチニブ 10mg/日開始。倦怠感による休薬、減量を必要としたが、2段階減量で治療を継続できた。治療開始後6週のCTにて腹部リンパ節転移が58%縮小、さらに8週後67%縮小が得られ、PRが確定した（添付資料1 症例提示参照）。その後、8ヵ月でリンパ節の増大を認め、治療を中止した。

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

5 例中 1 例において 1 サイクルで増悪を認め、治療中止となった。

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 5 年齢 34 歳 性別 女	胆管癌	(自) 年 月 日 (至) 年 月 日	生存	2015/3/9 からアキシチニブ 10mg/日開始。倦怠感により 1 サイクル内で 2 段階の休薬・減量を必要とした。治療開始後 6 週の CT にて左肝門部原発巣の明らかな増大を認め、試験治療を中止した。

安全上問題が発生した事例はない。

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

閾値無増悪生存期間を 2 か月、期待無増悪生存期間を 3.0 か月（中央値）として、登録 2 年、追跡半年として 30 例を集積すると、片側有意水準（ $\alpha$  エラー）0.05 で、検出率は 73%となる。10%程度の脱落症例を考慮して 32 例と設定した。

参加施設 6 施設で各施設年間 3 例程度の登録を見込めることから、登録期間を 2 年とした。

本試験には生物統計学の専門家が分担研究者として参加し、本試験の統計学的事項を担当する。

【別添6】「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」の  
治療計画  
(申請書類より抜粋)

6. 治療計画

適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、患者本人から、本臨床試験の参加に関して、文書による同意を得て、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、データセンターに登録適格性確認票を FAX 送信する。

登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。

データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。登録確認通知の送付をもって登録完了とする。

登録後7日以内にプロトコル治療を開始する。なんらかの理由で開始が8日以降になった場合はその理由を「治療経過記録」に記載する。

プロトコル治療はアキシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与で開始する。なお、患者の状態により1レベルずつ適宜増量することができるが、最大量は1回10mgを1日2回までである。増量・減量・休止基準に従って、アキシチニブを1日4~20mgの用量で治療を行い、プロトコル中止基準に該当するまで継続する。

表. アキシチニブの用量レベル

用量レベル	アキシチニブ投与量	1回投与量
2	20 mg /日	5 mg×2T
1	14 mg /日	5 mg×1T+1 mg×2T
0 (初回投与量)	10 mg /日	5 mg×1T
-1	6 mg /日	1 mg×3T
-2	4 mg /日	1 mg×2T

アキシチニブの増量規準

2週間継続投与にて、Grade3以上の因果関係を否定できない有害事象が認められず忍容性が良好な場合、1レベルずつ増量することができる。ただし、最大1日投与量は20mgである。(降圧薬を内服している場合や収縮期血圧>150mmHgまたは拡張期血圧>90mmHgの場合は増量することができない。)

アキシチニブの減量規準

下記の減量規準にしたがってアキシチニブの用量を減量できる。ただし、減量は表 6.1.3.のレベル-2までとし、レベル-2の用量で減量規準に相当する有害事象が発生した場合はアキシチニブの治療を中止する。

減量規準に合致した(ただし、休薬を必要としない)有害事象が確認された場合は、翌日の内服から減

量する。

高血圧・蛋白尿以外の因果関係を否定できない有害事象に対する対応

Grade1、2の有害事象であれば、減量せずに、同量を継続する。Grade2であっても担当医師が必要と判断した場合は休止または減量する。Grade3の血液毒性については、減量せずに、同量を継続する。Grade3の非血液毒性は、対症療法でコントロール困難な場合は1レベル低い用量に減量して投与を継続する。Grade4の毒性は対症療法でコントロール困難な場合は一旦、治療を休止する。休止後、Grade2以下に回復した場合、アキシチニブの用量レベルを1レベル減量して治療を再開することができる。

表. 高血圧・蛋白尿以外の有害事象に対する減量規準

有害事象	減量方法
Grade 1-3の血液毒性およびGrade 1の非血液毒性	同量継続
Grade 2の非血液毒性	同量継続。臨床的に必要と判断した場合は休薬または減量する。
Grade 3の非血液毒性（コントロール不良の場合）*	1レベル低い用量に減量
Grade 4（コントロール不良の場合）*	休止後、Grade2以下に回復後、1レベル減量して再開可能

\* Grade3以上の非血液毒性、Grade4の血液毒性があった場合でも、臨床的に問題がない、あるいは対症療法でコントロール良好であれば、担当医師の判断で減量せず治療継続が可能である。

高血圧に対する対応

高血圧は、アキシチニブ投与に関して既知の有害事象である。以下は、本臨床試験中に高血圧が発現した場合の治療ガイドラインである。

患者は、1日2回のアキシチニブ内服前に、自宅で血圧を計測し、記録する。収縮期血圧>150mmHgの場合や、拡張期血圧>100mmHgの場合や、高血圧に伴うと考えられる症状（頭痛・頭重感など）が出現した場合は、臨床試験担当医師に速やかに連絡する。

表. 高血圧に対する減量規準

血圧			減量方法
収縮期血圧*>150mm Hg	あるいは	拡張期血圧*>100mmHg	最大限の降圧薬の投与を行っていない場合は、アキシチニブ用量は変更せずに、降圧薬の増量や追加をする。 最大限の降圧薬の投与を行っている場合は、アキシチニブ用量レベルを1レベル減量する。

収縮期血圧* > 160mmHg	あるいは	拡張期血圧* > 105mmHg	休止**し、降圧薬を調整する。収縮期血圧* < 150mmHg、拡張期血圧* < 100mmHg に回復した場合、速やかにアキシチニブ用量レベルを 1 レベル減量し再開する。
上記にてアキシチニブ減量後、再度、収縮期血圧* > 150mmHg	あるいは	上記にてアキシチニブ減量後、再度、拡張期血圧* > 100mmHg	再度、アキシチニブ用量レベルを 1 レベル減量する。

\*血圧は 1 時間以上の間隔をあけて院内で 2 回計測し 2 回とも上記を満たしたときに、上記の対応とする。

\*\*アキシチニブの半減期は 2～4 時間であり、アキシチニブ休止後 1～2 日で血圧は低下してくるため、降圧薬を内服中の場合は、休止時は低血圧に注意する。

#### 蛋白尿に対する対応

アキシチニブ投与中の尿検査で 2+以上の尿蛋白が発現した場合、24 時間の蓄尿を行う。蓄尿の結果が出るまでは、アキシチニブは同量で継続可能である。

蓄尿蛋白が 3.5g/24 時間以下の場合、アキシチニブは同量で継続する。

蓄尿蛋白が 3.5g/24 時間を超える場合、アキシチニブの投与は休止し（休止期間は担当医師判断による。）、24 時間蓄尿を繰り返す。蓄尿蛋白が 3.5g/24 時間以下に回復した時点で、アキシチニブは、担当医師の判断で、同用量あるいは、用量レベルを 1 レベル減量して再開する。

#### 中止規準

以下のいずれかの場合、治療を中止する。

##### 1) 治療無効と判断

・ 治療開始後に原病の増悪が認められた場合。原病の増悪による治療無効の判断は、下記の①～③を参考として、総合的な臨床判断により行う。

①画像での計測上、長径（和）の増大を認め、効果判定上は PD と判定したとしても、3 次元的に推定される腫瘍量の増大がない場合や、症状の改善傾向が続いている場合等には増悪とはせず、治療を継続する。

②同様に、画像にて微小肝転移など測定不能な新病変（最大径 1 cm 未満を目安とする）の出現を疑う所見が見られた場合にも、良性変化（ベースライン測定の際にスライスに含まれなかった微小嚢胞、反応性リンパ節腫大、炎症性変化など）を除外しきれない場合は、全身の腫瘍量や症状の改善も参考として増悪の有無は判断する。ただし、測定不能な新病変であっても画像的に良性変化を除外できる場合や、測定可能な新病変（最大径 1 cm 以上を目安とする）が出現した場合は増悪として治療を中止する。

③逆に、画像上は明らかな腫瘍の増大を認めなくても、悪液質の進行などにより臨床的に明らかな増悪と判断される場合は治療を中止する。ただし、薬物有害反応と鑑別するために画像所見、腫瘍マーカーの推移なども参考とする。

##### 2) 有害事象により治療が継続できない場合

① 有害事象により前コースの抗がん剤最終投与日から、28 日を超えても開始できなかった場合（最終

投与翌日を1日目とし、最終投与日の4週間後の同じ曜日の投与は可とする)

- ② 有害事象により担当医が、中止が必要と判断した場合
- 3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者が治療の中止を申し出た場合
- 4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者が治療の中止を申し出た場合（本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合）
- 5) 治療中の死亡
- 6) その他

登録後治療開始前の増悪（急速な増悪により治療が開始できなかった）、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など

【別添7】「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」の先進医療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（申請書類より抜粋）

先進医療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

先進医療名及び適応症：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 切除不能又は再発胆道癌(ゲムシタビンに耐性を示す症例に限る)	
<b>I. 実施責任医師の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="radio"/> 要 (腫瘍内科または消化器内科または肝胆膵内科)・不要
資格	<input checked="" type="radio"/> 要 (日本臨床腫瘍学会がん薬物療法専門医または日本消化器病学会専門医)・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="radio"/> 要 ( 10 ) 年以上・不要
当該技術の経験年数	要 ( ) 年以上 <input checked="" type="radio"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として ( ) 例以上 <input checked="" type="radio"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として ( ) 例以上 <input checked="" type="radio"/> 不要]
その他 (上記以外の要件)	胆道癌化学療法の累積実施数が 100 例以上の経験あり
<b>II. 医療機関の要件</b>	
診療科	<input checked="" type="radio"/> 要 (腫瘍内科または消化器内科または肝胆膵内科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> 要 不要 具体的内容：いずれかの診療科に単独で3名以上
他診療科の医師数 注2)	要 <input checked="" type="radio"/> 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)	<input checked="" type="radio"/> 要 ( 薬剤師 )・不要
病床数	<input checked="" type="radio"/> 要 ( 400 床以上)・不要
看護配置	<input checked="" type="radio"/> 要 ( 10 対 1 看護以上)・不要
当直体制	<input checked="" type="radio"/> 要 ( 常勤の内科当直医 1 名以上 )・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="radio"/> 要・不要
院内検査 (24 時間実施体制)	<input checked="" type="radio"/> 要・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ <input checked="" type="radio"/> 不要
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="radio"/> 要 不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：原則月 1 回開催
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="radio"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 ( 症例以上)・ <input checked="" type="radio"/> 不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	胆道癌化学療法の実施、年間 10 例以上の経験あり
<b>III. その他の要件</b>	
頻回の実績報告	要 ( 月間又は 症例までは、毎月報告)・ <input checked="" type="radio"/> 不要
その他 (上記以外の要件)	

- 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。