

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答1

先進医療技術名： アキシチニブ単剤投与療法

2019年9月20日

所属・氏名：杏林大学医学部腫瘍内科学・岡野尚弘

1. 主要評価項目について、事前に定められた「主たる解析では、primary endpointであるPFSについて、観察されたPFSの中央値に基づいて「真のPFSの中央値が無効と判断する閾値PFS（2か月）以下である」という帰無仮説の検定を行う。」について総括報告書本文中では直接の言及がないが、この結果がどうであったのかをまず明示すべきである。明示しない方が良いと考えた理由があるのであれば、それを説明されたい。

（図表から読み取れること、結論として思ったほどの有効性が得られなかったこと、から明示していないのかもしれないが、それでも、本来的には予定された解析結果を提示した上で結論を述べるべきではないか）。

【回答】

大変貴重なご指摘をいただきありがとうございます。

本試験における必要症例数は、片側有意水準（ $\alpha$ エラー）0.05で症例数を設計しました。そのため、片側95%信頼区間（両側90%信頼区間の下端と同値）を算出し、それが閾値PFS（2か月）を超えているときに、帰無仮説が棄却されたと解釈いたします。本試験のPFS中央値の片側95%信頼区間の下端は2.6か月であったため、事前に定めた帰無仮説は棄却されました。

事前に定められた帰無仮説は棄却されたことを総括報告書に追記いたしました。

以上

## 先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 2

先進医療技術名： アキシチニブ単剤投与療法

2019年9月27日

所属・氏名：杏林大学医学部腫瘍内科学・岡野尚弘

1. 総括報告書 12. 3. 2 死亡、その他の重篤な有害事象及びその他のいくつかの重要な有害事象の叙述の有害事象の個別記載によると、19 例のうち AXBC-122, AXBC-224, AXBC-233, AXBC-227 の 4 例に腹水が発現し、うち 2 例はアキシチニブ中止後に腹水の急激な増加し、本試験との因果関係の可能性が possible とされ、腹水が重篤未知の有害事象と報告されている。通常の胆道がんの診療において、終末期において腹膜転移に伴う腹水は一定程度、予想されると思われるが、一般的にはどの程度なのか文献情報も含めて提示して下さい。

### 【回答】

ご指摘いただき誠にありがとうございます。終末期において腹膜転移に伴う腹水がどのくらいの割合で存在するのか、またどのような速さで進行していくのか、大変重要な検討事項かと存じます。4 例に腹水が発現した際に、胆道癌における腹水の情報をくまなく文献検索いたしました。検索し得る範囲では、回答に耐えうる文献はございませんでした。そのため、アキシチニブと腹水の因果関係に関して、客観的な評価をしていただくよう、がん薬物療法、胆道癌診療のエキスパートで構成された効果安全性委員会の第三者からの意見を求めました。研究者、効果安全性委員会が対面で 4 例の治療経過、採血所見と画像所見の推移を詳細に検討した結果、2 例は腹水の増悪が予測を超える速さであったことからアキシチニブとの因果関係が possible とされました。

対面の効果安全性委員会から時間がたっておりましてので、再度文献検索いたしました。検索し得る範囲では、やはり回答として提示できる文献はございませんでした。

客観的なデータが提示できず申し訳ございませんが、腹水の有害事象はがん薬物療法、胆道癌診療のエキスパートオピニオンとしてご理解いただけますと幸いです。

以上

先進医療に係る総括報告書新旧対照表

告示44

先進医療名:アキシチニブ単剤投与療法 胆道がん(切除が不能と判断されたもの又は術後に再発したものであって、ゲムシタビンによる治療に対して抵抗性を有するものに限る。)

2019年9月20日作成 (下線部:変更箇所)

変更箇所		変更前 初回提出分	変更後 2019年9月20日提出差し替え分	変更理由
page	項目			
6	結果の要約 有効性の評価結果:	主要評価項目であるPFS中央値は2.8か月であった。 副次評価項目である奏功割合は5.3%、全生存期間中央値は5.8か月であった。試験治療開始前のsoluble VEGFR-2の高い群で有意にPFSが長く、soluble VEGFR-3の高い群で有意に全生存期間が長かった。	主要評価項目であるPFS中央値は2.8か月であった。PFS中央値の片側95%信頼区間の下端が2.6か月であったため、 <u>事前に定められた「真のPFSの中央値が無効と判断する閾値PFS(2か月)以下である」という帰無仮説は棄却された。</u> 副次評価項目である奏功割合は5.3%、全生存期間中央値は5.8か月であった。試験治療開始前のsoluble VEGFR-2の高い群で有意にPFSが長く、soluble VEGFR-3の高い群で有意に全生存期間が長かった。	指摘事項1への対応
6	結論	本試験は平成30年8月7日現在で19例の登録があった。主要評価項目であるPFS中央値は2.8か月であり、閾値の2.0か月は越え期待値の3.0か月には到達しなかった。治療関連有害事象は腹水Grade 3と予期せぬ重篤な有害事象を2例に認めたが、その他高血圧などの割合は転移性腎癌に対する日本人を対象としたアキシチニブ単剤療法の第II相試験の割合と同等であった。	本試験は平成30年8月7日現在で19例の登録があった。主要評価項目であるPFS中央値は2.8か月であり、閾値の2.0か月は越え、 <u>事前に定められた帰無仮説は棄却されたが、</u> 期待値の3.0か月には到達しなかった。治療関連有害事象は腹水Grade 3と予期せぬ重篤な有害事象を2例に認めたが、その他高血圧などの割合は転移性腎癌に対する日本人を対象としたアキシチニブ単剤療法の第II相試験の割合と同等であった。	指摘事項1への対応
49	11.4.1.4 有効性に関する考察	主要評価項目であるPFS中央値は2.8か月であり、閾値 2.0か月は越え期待値 3.0か月には到達しなかった。	主要評価項目であるPFS中央値は2.8か月であり、閾値 2.0か月は越え、 <u>事前に定められた帰無仮説は棄却されたが、</u> 期待値 3.0か月には到達しなかった。	指摘事項1への対応
76	13 考察と全般的結論:	主要評価項目であるPFS中央値は2.8か月であった。事前にPFSの閾値 2.0か月、期待値 3.0か月と設定した。閾値の2.0か月は越え期待値の3.0か月には到達しなかった。	主要評価項目であるPFS中央値は2.8か月であった。事前にPFSの閾値 2.0か月、期待値 3.0か月と設定した。閾値の2.0か月は越え、 <u>事前に定められた帰無仮説は棄却されたが、</u> 期待値の3.0か月には到達しなかった。	指摘事項1への対応