

先進医療技術審査部会からの指摘事項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

2024年1月4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（様式第9号）『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』の「Ⅲ. その他の要件」で頻回の実績報告が不要となっていますが、本医療技術では安全性を確認する観点から、当面の間頻回の実績報告が必要と考えます。

本研究がヒトでの先行研究がないことを踏まえ、慎重に進めていただきたく、頻回の報告について、以下の方針で再考いただけますでしょうか。

- ・ 現在、3例終了した時点で安全性評価を行うこととしているが、3例まとめて安全性の評価を行うのではなく、登録初期3例までは1症例ごとに安全性の評価をいただきたい。
- ・ 具体的には、プロトコルの15.3.1.中間解析の目的、時期及び方法に記載の方法に準じて、1例ごとに安全性評価委員会にて審議を行い、その結果を先進医療技術審査部会事務局まで報告すること。なお、1例目、2例目については安全性評価委員会で継続可となるまでは症例登録を一時中断すること。1例目、2例目については先進医療技術審査部会で継続可否の審議までは求めるつもりはない。（上記は、先進医療の継続の可否については3例分について安全性評価委員会での審議を終えた段階で評価を行うこととするが、更に1例ごとに安全性を検討いただきたいという趣旨での指摘であることを申し添える。）

【回答】

本臨床研究では、3例目の2コース目開始日の評価に基づき、安全性評価委員会で審議し、安全性評価委員会で審議された結果を先進医療技術審査部会に報告し、先進医療の継続可否について評価を受けることとしています。ご指摘を踏まえ、臨床研究実施計画書の「21. 安全性評価委員会」に1例目、2例目の1コース目の評価がそれぞれ終了した時点においても、安全性評価委員会に報告し、意見を伺った上で、次の症例を組み入れることを記載しました。また、研究責任医師は、安全性評価委員会から勧告された内容を先進医療技術審査部会事務局に報告いたします。

上記回答に伴い、様式第9号の「Ⅲ. その他の要件」も変更しました。

2. 本研究が適切に実施できることを示すために、実施責任医師及び分担医師における臨床研究・治験の実績や、実施医療機関の臨床研究支援体制について説明してください。

【回答】

本臨床研究の実施体制は、臨床研究実施計画書の別紙1の研究組織、並びに研究分担者は様式

第2号に示す通りです。

本臨床研究は主に消化器内科で実施しますが、治験の経験も豊富な化学療法部の支援の下、実施します。それぞれの診療科の責任者である川嶋及び安藤の過去2年に実施している治験及び特定臨床研究の実績は、今回申請している研究を除いて、以下の通りです。

	治験	特定臨床研究
実施責任医師： 消化器内科 診療科長 川嶋 啓揮	治験責任医師：2件 治験分担医師：1件	研究責任者：1件 研究分担者：2件
実施分担医師： 化学療法部 診療科長 安藤 雄一	治験責任医師：7件 治験分担医師：65件	研究責任者：3件 研究分担者：3件

3. 本研究で使用する2剤について、臨床での単剤としての用量をはじめから併用しても安全と推定される蓋然性を、薬力学的視点から説明してください。

【回答】

一部非公表情報を含むため、別紙にて回答します。

4. 登録時に抗がん剤の最終投与から14日以内である患者を除外基準としていることについて、照会事項の回答において休薬期間の妥当性について説明がなされましたが、十分に回答できているとは判断できません。
薬力学的な観点からさらに詳細に説明するか、適切と考えられる休薬期間に変更してください。

【回答】

先行した抗がん剤の持ち越し効果による有効性が認められる可能性を気にされているのかと推察します。

本臨床研究における抗腫瘍効果はICIによるがん免疫の活性化によるものであると推察しています。そのため、先行する抗がん剤の最終投与から、ICIの投与開始までの期間は、ICIであるイピリムマブとデュルバルマブをそれぞれ単剤で投与した先行する臨床研究を参考にすることとしました。既に前回の照会回答でも示しましたとおり、いずれの臨床研究の奏効率も0%でした(J Immunother. 33(8): 828-833, 2010; JAMA Oncol. 5(10): 1431-1438, 2019)。これらの臨床試験では、先行する抗がん剤から3週間(21日)経過後に組み入れることができる試験デザインになっています(それぞれ以下のように記載されています)。

- At least 3 weeks elapsed since any previous treatment with recovery from any toxicity of those treatments.

- Key exclusion criteria included any other pancreatic malignancy; concurrent chemotherapy, biologic, or hormonal therapy for cancer treatment, or an approved anticancer therapy within 21 days; . . .

今回は、先行して AM80 を 1 週間投与し、その後 ICI を投与するため、その AM80 の 1 週間を勘案し、「登録時に抗がん剤の最終投与から 14 日以内」と設定していました。

2 次治療における先行する様々な抗がん剤の最終投与後からどのくらいの期間経過後に抗腫瘍効果が認められるのか、報告は見つけれられていませんが、薬物動態学的に概ね影響が少ないと考えられる期間であり、また、2 次治療を行った後の膵癌患者は予後が非常に悪いことも勘案し、先行する ICI の臨床研究と同様に、先行する抗がん剤の投与終了日から ICI 投与開始までの期間を設定することで十分と考えていました。

しかし、ご指摘を踏まえ、先行臨床研究を基に、「登録時に抗がん剤の最終投与から 21 日以内の患者」を除外基準に設定することとします。

5. 研究実施計画書 7.3.1.に「朝夕で等分できない場合は、原則、朝 1 カプセル多く服用するよう指導する。」と記載されていますが、「指導する」ではなく「内服する」と記載するべきです。

【回答】

ご指摘を踏まえ、「朝夕で等分できない場合は、原則、朝 1 カプセル多く服用する。」に修正します。

6. 研究実施計画書 7.3.4.に無効あるいは有害事象で治療を中止する場合、「AM80 又はペムブロリズマブの投与を中止」と記載がありますが、単独での効果が期待できないため両剤を中止するべきではないでしょうか。

【回答】

ご指摘を踏まえ、「AM80 及びペムブロリズマブの投与を中止」と修正しました。

7. 説明文書が全体的にわかりにくいとため、改訂することを検討してください。たとえば、本研究の 2 剤併用療法が世界初であることなど、本研究に参加するか否かの被験者にとって重要な判断事項になることについて分かりやすく伝わるように、十分に説明する必要があると考えます。また、説明文書を分かりやすくするために、説明する内容の順番・配置や強調する点のメリハリを付けることもご検討ください。

【回答】

修正してみました。ご検討お願いします。

8. 説明文書の 5. (2) において、「AM80 服用後にそのコースのペムブロリズマブが投与できなかった場合」とありますが、投与できない場合とはどのような場合なのかわかりやすく記述してください。

【回答】

修正しました。ご確認お願いします。

9. 当部会からの指摘事項は、今後の疾病等報告や定期報告等の機会において認定臨床研究審査委員会（以下、CRB）が本研究を審査・意見する際に考慮すべき事項としていただきたいため、当部会で指摘され、修正した内容を本研究を審査した CRB へ正確に報告するようにしてください。

【回答】

変更した内容は、照会事項回答も含め、CRB に報告します。

2023 年 12 月 26 日追加指摘事項

<同意説明文書について>

1. 除外基準において前治療からの期間が 21 日以内は除外するように変更するとのことですが、Protocol は変更されていますが ICF にはまだ 14 日となっています。
2. 10 ページ目、血液および腫瘍組織の提供について<必須>の 3 段落目、「肝臓や肺の場合は」で文章を始めておきながら後半では「肝臓に針を刺して」と肺のことが抜け落ちています。
3. 14 ページ目に糖尿病ケトアシドーシスとありますが、患者さんには理解困難だと思います。むしろ意識障害や命に係わることもあります、の方が分かりやすいのではないのでしょうか。
4. 同じところで、心筋炎など、おこすと致死率が高い副作用の重篤感が伝わりません。
5. 18 ページ目、切除不能な膵がん推奨される治療法で他の治療を具体的に説明していますが、最後が「行われますが、効果はあまり期待できません」とこの試験に誘導的な表現が使われています。「行われます」で終わるのが適切と考えます。

【回答】

ご指摘を踏まえ、説明文書・同意文書を修正しました。

以上