

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B137）

評価委員 主担当：平田
副担当：一家 副担当：飛田 技術専門委員：南、池田

先進医療の名称	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
申請医療機関	名古屋大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>膵癌に特徴的な病理像として高度な癌関連線維芽細胞（CAF）と線維性間質の増生が挙げられる。膵癌間質の主要な構成成分である CAF の機能として、多様な増殖因子やサイトカイン・ケモカインを分泌することによりがんの悪性化、転移、血管新生、化学療法抵抗性を促進するため、CAF の増生は、①間質圧上昇に伴う血管の虚脱を誘導し、癌細胞やリンパ球等の標的細胞への治療薬の到達を阻むこと（薬剤送達の障害）、②マクロファージやリンパ球の形質変化を誘導し、免疫チェックポイント阻害剤（ICI）感受性を低下させることが報告されている。そのため、CAF や結合組織を除去する治療法の開発が進められてきたが、CAF 阻害剤による CAF 増殖抑制や CAF を除去することを目的とした臨床試験では、むしろ癌を促進させてしまう結果となってしまった。これまでは CAF の機能は一様であり、癌促進的な機能を有するものと考えられていたが、最近の 1 細胞解析により、CAF は多様な細胞の集団であることが明らかとなり、これまで実施されてきた臨床試験のように一様に CAF を阻害又は除去する戦略が適切でないことが示唆された。</p> <p>申請者等は、癌抑制性 CAF の初の機能性マーカーとして、線維芽細胞に特異的な Meflin を同定し、非臨床試験における結果から、タミバロテン（AM80）が CAF の形質だけでなく、腫瘍免疫環境も変化させ、ICI の抗腫瘍効果も増強させる効果を確認した。膵癌は予後が非常に悪く、二次治療以降の適切な治療法が存在していないこと、また、膵癌は主要な難治癌の中で間質（主要な構成成分は CAF である）の割合が最も高く AM80 による効果が最も期待される。本研究では、CAF の形質を変換することで、ICI 不応性の膵癌を感受性に変換させる新規治療法の開発を目指す。</p> <p>○主要評価項目： 奏効率（Response rate：RR）</p> <p>○副次評価項目：</p>

	<p>1) 無増悪生存期間 (Progression free survival : PFS)</p> <p>2) 全生存期間 (Overall survival : OS)</p> <p>3) 奏効期間 (Duration of Response : DOR) 及び完全奏効期間</p> <p>4) 病勢制御率 (Disease Control Rate : DCR)</p> <p>○安全性評価項目</p> <p>1) 特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害もしくは死亡又は感染症 (疾病等)</p> <p>2) バイタルサイン・臨床検査値・酸素飽和度</p> <p>○予定試験期間 : 2024 年 3 月 ~ 2026 年 12 月</p> <p>○目標症例数 : 12 例</p>
--	--

実施体制の評価】 評価者： 平田

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。） 本試験において登録初期3例目までは、1症例毎に安全性評価を行った上で、2例目又は3例目へ組み入れの可否を検討するとともに、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する研究計画に修正されている。</p>		
<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。） 研究実施計画書の『21. 安全性評価委員会』の項目に、指摘事項1-1に伴う修正の文言が記載されておりませんので、追記をお願いします。</p>		

実施体制の評価】 評価者： 南

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。） 下記修正後に承認でよいように思います。</p>		
<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。） 何度かのやり取りを経て臨床研究実施計画書および説明文書は許容範囲まで改善されたと思います。細かいことですが、臨床研究実施計画書および説明文書の用法・用量の記述に「原則」がついていますが、削除すべきと考えます。説明文章に「原疾患」という用語が用いられていますが、一般の患者さんには理解できません。平易な用語に置き換えるべきと考えます。</p>		

【実施体制の評価】 評価者： 池田

1. 実施責任医師等の体制	<input type="checkbox"/> 適	<input checked="" type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input type="checkbox"/> 適	<input checked="" type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input type="checkbox"/> 適	<input checked="" 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。） 本審査におきましては、剤形変更に伴う薬学的評価について依頼をいただきましたので、その内容に特化してコメントさせていただきます。 本試験と同じ軟カプセル 1mg 製剤によるヒトの薬物動態パラメータが得られている再発小児固形がんを対象とした試験では、同一投与量（6 mg/m²/day）の C_{max}、T_{max} はアムノレイク錠で得られている数値と同程度であり、その他の薬物動態パラメータからも大きな問題点は見当たらないと考えます。また、2023年10月6日付照会事項の回答として提出された再発肝細胞がん患者に対する Z-208（軟カプセル 2mg 製剤）の血中濃度推移は投与量が異なるため単純な比較はできませんが、軟カプセル剤への剤形変更による影響は小さいと思われます。</p>		

限られた情報からの考察になりますが、試験を止めるほどの安全性上の懸念があるとは言えないと思われます。

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： 一家

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ 不適
5. 補償内容	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。）	
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。） 2023年12月26日に指摘した事項の3番目と4番目（※）について、再修正を検討してください。 （※）2023年12月26日指摘事項 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。	

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 飛田

6. 期待される適応症、効能及び効果	適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	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	適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	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	適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	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。） 二次治療抵抗性（2種類の標準的治療に対して抵抗性）又は不耐の治療切除不能膀胱癌患者を対象として、ペムブロリズマブ（3週間間隔）の各投与1週間前から投与開始前までAM80を7日間経口投与する治療法によるPOCを取得する目的の臨床試験である。	

試験デザインについて特段に大幅な変更はないものの、予定されている登録初期3例の1コース目の評価が終了した時点で行う安全性評価に加えて、1症例ごとに安全性評価を行う計画に修正されている。

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。）

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	12例		予定試験期間	2024年3月～2026年12月
<p>実施条件：下記コメントを参照のこと。</p> <p>前回の本技術の評価時の指摘事項として、頻回の実績報告を必須とすること、PIとしての資格・適切性の確認、実施医療機関としての適格性・臨床研究中核病院としての本研究のサポート体制の確認、薬力学的な観点からの検討、前の抗癌剤の治療からの間隔の修正、用量に関する修正、有害事象による中止の際の試験薬の投与に関する修正、患者説明文書の修正等が挙げられました。</p> <p>今回、申請医療機関から提出された修正案に対しては各構成員及び技術専門委員からの実施条件欄に記載の修正を頂けるのであれば、前回の指摘事項は対応頂けたものと考えます。</p> <p>また、先進医療という制度において、申請医療機関において数例以上の臨床使用実績がない場合、一定の要件を満たした医療機関において、当該医療技術を、有効かつ安全に実施できることが明らかである場合は、この限りではないと規定されている点については、前回の本技術の評価の際に議論になりました。本技術においては、両薬剤を併用したヒトでのデータが存在しないものの、各薬剤の特性や単剤でのヒトでのデータ、非臨床試験での結果などから総合的に判断し、一定の有効性と安全性が推定されると考えます。これが上記の規定に逸脱するものでなければ、条件付き適もあり得ると考えます。しかし、この点は、慎重な議論が必要となりますので、総合評価は、保守的に継続審議と致しましたが、最終的には部会での議論を踏まえて最終決定を考えております。</p>				
<p>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。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p>				