

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員：山本 昇 先生

先進技術としての適格性

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
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	☐ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ 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、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☐ B. やや効率的。 ☒ C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載 の 必 要 性	☐ 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。 現時点では探索的研究の域を出ないため、将来的な保険収載に向かえるかどうかは判断が難しい。研究者の目指す良好な結果が得られた場合には、次につながる可能性は残されるが、わずか 12 例の結果で保険収載を検討するのは時期尚早と思われる。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： 適 ・ ☒ 条件付き適 ・ 否 コメント： ロードマップを見る限り、薬事承認申請への道のりは、長く、そして険しいと推察します。三次化学療法の膀胱がんを対象に、期待奏効割合 30%の症例数設定にも疑問が残ります。試験の位置づけとしては探索的な研究の域を出ない状況と思われ、また、ヒトに対する初めての併用試験であれば、主要評価項目は安全性評価ではないかと思います。

先進医療会議からの指摘事項に対する回答 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

令和 6 年 2 月 1 日

所属：名古屋大学医学部附属病院

氏名：川嶋 啓揮

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

1. 研究実施計画書及び先進医療実施届出書について

対象が、二次治療抵抗性とございますが、これは二次治療後のみの患者が対象でしょうか。ご説明願います。

【回答】

2023 年 10 月 5 日付けの「先進医療合同会議事務局からの確認事項に対する回答」で記載した事項を再掲させていただきます。ただし、NCCN ガイドラインが改定されていたため、表 1 及び 2 は最新のものに差しかえています。

臨床研究実施計画書にも、記載しているとおり、遠隔転移を有する膵癌に対しての治療は、患者の年齢や体調（Performance Status：PS）等により、標準治療の推奨度は変化するものの、一次化学療法として推奨度の高い治療法はゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法と FOLFIRINOX 療法（オキサリプラチン：L-OHP、イリノテカン塩酸塩水和物：CPT-11、フルオロウラシル：5-FU、レボホリナートカルシウム：L-LV）です。その後の二次化学療法に関しては、一次治療がゲムシタビン塩酸塩関連レジメンであれば、フルオロウラシル関連レジメンか FF+nal-IRI（FF：フルオロウラシル+ホリナートカルシウム、nal-IRI：イリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤）が、一次治療がフルオロウラシル関連レジメンであれば、ゲムシタビン塩酸塩関連レジメンが行われます。今回の対象ではありませんが、高頻度マイクロサテライト不安定性又は高い腫瘍遺伝子変異量を有する場合であれば、免疫チェックポイント阻害剤のペムブロリズマブ単独療法が実施されます。現状の NCCN ガイドラインで推奨されている一次治療は表 1 の通りで、二次治療は表 2 の通りです。

PS が悪い患者については、緩和的な治療（Best Supportive Care、単独化学療法、緩和的な放射線療法等）が行われますが、PS が悪い方は本臨床研究の対象になりません。

そのため、基本的には、これらのいずれかの 2 レジメンの治療が行われたにもかかわらず治療抵抗性（進行又は再発）の患者を対象とします。また、PS が悪くないにもかかわらず、これらの 2 レジメンいずれか又は 2 レジメン共に治療を行うことが臨床的にできない患者については、「不耐」と判断し、本臨床研究に組入れ可能としています。

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Metastatic Disease (First-Line Therapy)

• Patients who progress with metastatic disease are not candidates for radiation unless required for palliative purposes.

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Good PS 0–1	• FOLFIRINOX (category 1) or modified FOLFIRINOX^{e,5} • NALIRIFOX^{1,16} (category 1) • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel⁶ (category 1) Only for known <i>BRCA1/2</i> or <i>PALB2</i> mutations: • FOLFIRINOX (category 1) or modified FOLFIRINOX^{e,5} • Gemcitabine + cisplatin^{7,8}	• Gemcitabine (category 1) • Gemcitabine + erlotinib^{1,10} (category 1) • Gemcitabine + capecitabine⁹ • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel + cisplatin^{13,14} • Fluoropyrimidine + oxaliplatin ▶ CapeOx¹¹ (category 2B) ▶ OFF¹² (category 2B) • GTX¹⁵ (category 2B)	• Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Selpercatinib (if <i>RET</i> gene fusion-positive) • Pembrolizumab^{1,21} (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb]) • Dabrafenib + trametinib (if <i>BRAF</i> V600E mutation-positive) (category 2B)^{19,20}

[Maintenance Therapy for Metastatic Disease on PANC-F \(7 of 12\)](#)

[Subsequent Therapy on PANC-F \(8 of 12\)](#)

^e Due to the high toxicity of this regimen, bolus 5-FU is often omitted.

^f Although this combination significantly improved survival, the actual benefit was small, suggesting that only a small subset of patients benefit.

¹ While NCCN recognizes that there is high-level evidence supporting the use of NALIRIFOX over gemcitabine and albumin-bound paclitaxel, it should be recognized that this regimen does not appear to have an advantage over FOLFIRINOX and adds considerably more expense compared to FOLFIRINOX.

¹ NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Metastatic Disease (First-Line Therapy)

• Patients who progress with metastatic disease are not candidates for radiation unless required for palliative purposes.

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Intermediate PS 2	• Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel (category 1) • Capecitabine • Gemcitabine • If unable to tolerate FOLFIRINOX, consider: ▶ 5-FU + leucovorin + oxaliplatin (FOLFOX)^{22,23} ▶ 5-FU + leucovorin + irinotecan (FOLFIRI)^{24,25} ▶ CapeOx²⁶	• None	• Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Pembrolizumab^{1,21} (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb]) • Selpercatinib (if <i>RET</i> gene fusion-positive) • Dabrafenib + trametinib (if <i>BRAF</i> V600E mutation-positive) (category 2B)^{19,20}
Poor PS 3	• Capecitabine (category 2B) • Continuous infusion 5-FU (category 2B) • Gemcitabine ▶ 1000 mg/m² over 30 minutes, weekly for 3 weeks every 28 days (category 1) ▶ Fixed-dose-rate gemcitabine (10 mg/m²/min) may substitute for standard infusion of gemcitabine over 30 minutes (category 2B)	• None	• Pembrolizumab^{1,21} (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb]) • Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) (category 2B) • Dabrafenib + trametinib (if <i>BRAF</i> V600E mutation-positive) (category 2B)^{19,20}

[Maintenance Therapy for Metastatic Disease on PANC-F \(7 of 12\)](#)

[Subsequent Therapy on PANC-F \(8 & 9 of 12\)](#)

¹ NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.

Reference

<表 1 遠隔転移を有する膵癌に対する一次治療 (NCCN Guidelines Version 1.2024_Pancreatic Adenocarcinoma より)>

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Subsequent Therapy for Locally Advanced/Metastatic Disease and Therapy for Recurrent Disease

Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Good PS 0–1 - Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) - Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) If no prior immunotherapy: - Pembrolizumab^l (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb])	- Dabrafenib + trametinib (if <i>BRAF</i> V600E mutation-positive)^{19,20} - Selpercatinib (if <i>RET</i> gene fusion-positive)²⁹ If no prior immunotherapy: - Dostarlimab-gxly^l (if MSI-H or dMMR) - Nivolumab + ipilimumab^l (if TMB-H [≥10 mut/Mb]) (category 2B) If prior gemcitabine-based therapy: 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan³⁰ (category 1 for metastatic disease) - Bolus 5-FU + leucovorin - Capecitabine - CapeOx - Continuous infusion 5-FU - FOLFIRI^{31–33} - FOLFIRINOX or modified FOLFIRINOX^{e,34} - FOLFOX - OFF	If prior fluoropyrimidine-based therapy: 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan³⁰ (if no prior irinotecan) - Gemcitabine - Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel - Gemcitabine + cisplatin (only for known <i>BRCA1/2</i> or <i>PALB2</i> mutations) - Gemcitabine + erlotinib^{f,35} - Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel + cisplatin^{14,15} (category 2B) - Adagrasib (if <i>KRAS</i> G12C mutation-positive) - Sotorasib (if <i>KRAS</i> G12C mutation-positive) - Chemoradiation,^b if not previously given, only an option for: - Locally advanced disease if primary site is the sole site of progression - Select patients with recurrent disease in combination with systemic therapy

^b Chemoradiation (PANC-F 10 of 12).

^e Due to the high toxicity of this regimen, bolus 5-FU is often omitted.

^f Although this combination significantly improved survival, the actual benefit was small, suggesting that only a small subset of patients benefit.

^l NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.

Reference

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Subsequent Therapy for Locally Advanced/Metastatic Disease and Therapy for Recurrent Disease

Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Intermediate PS 2 None	If prior fluoropyrimidine-based therapy: 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan³⁰ (if no prior irinotecan) - Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel If prior gemcitabine-based therapy: 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan³⁰ (category 1 for metastatic disease)	- Adagrasib (if <i>KRAS</i> G12C mutation positive) - Dabrafenib + trametinib (if <i>BRAF</i> V600E mutation-positive)^{19,20} - Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) - Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) - Sotorasib (if <i>KRAS</i> G12C mutation-positive) - Chemoradiation^b if not previously given, only an option for: - Locally advanced disease if primary site is the sole site of progression - Selected patients with recurrent disease in combination with systemic therapy If no prior immunotherapy: - Dostarlimab-gxly^l (if MSI-H or dMMR) - Pembrolizumab^l (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb]) - Nivolumab + ipilimumab^l (if TMB-H [≥10 mut/Mb]) (category 2B)
Poor PS 3 - Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) - Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) If no prior immunotherapy: - Pembrolizumab^l (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb]) - Dostarlimab-gxly^l (if MSI-H or dMMR) (category 2B)	- Capecitabine (category 2B) - Continuous infusion 5-FU (category 2B) - Gemcitabine 1000 mg/m² over 30 minutes, weekly for 3 weeks every 28 days (category 1) - Fixed-dose-rate gemcitabine (10 mg/m²/min) may substitute for standard infusion of gemcitabine over 30 minutes (category 2B)	- Dabrafenib + trametinib (if <i>BRAF</i> V600E mutation positive)^{19,20} - Adagrasib (if <i>KRAS</i> G12C mutation-positive) (category 2B) - Sotorasib (if <i>KRAS</i> G12C mutation-positive) (category 2B)

^b Chemoradiation (PANC-F 10 of 12).

^l NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.

Reference

<表 2 遠隔転移を有する膵癌に対する二次治療 (NCCN Guidelines Version 1.2024_Pancreatic Adenocarcinoma より)>

2. 研究実施計画書及び先進医療実施届出書について

AM80 とペムブロリズマブの併用療法が初めての臨床研究であれば、評価項目の上位に「併用療法における安全性」を持ってくるべきと考えられましたが、現時点版では、腫瘍評価項目は奏効率となっております。こちらについて、ご説明をお願いいたします。

また、各症例の安全性判断はどのタイムポイントで行うのでしょうか？ご説明をお願いいたします。

【回答】

本臨床研究の症例数の設定は、有効性にかかる評価に基づき設定したため、主要評価項目は奏効率とさせていただきます。「臨床試験のための統計的原則」について（平成 10 年 11 月 30 日 医薬審第 1047 号）にも「被験者数の見積りに用いる変数は、通常は主要変数であるべきである」とされており、そのようにさせていただきました。

本臨床研究においては、タミバロテン（AM80）として $6\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 2 回に分けて、ペムブロリズマブの投与 1 週間前から投与開始前まで 7 日間経口投与し、AM80 の投与終了後、ペムブロリズマブとして 1 回 200mg を、3 週間間隔で点滴静注し、3 週間（21 日間）を 1 コースとしています。各コース 1 日目の AM80 の投与開始前及び 8 日目のペムブロリズマブ投与前は必ず来院し（1 コース目は 15 日目にも来院）、スケジュールに規定されている検査を行った上で、安全性を確認し、投与の可否を判断し、問題があれば休薬・中止などを判断しながら、慎重に実施することになります。

また、安全性評価項目は、有効性にかかる副次評価項目とは別項目で設定しており、「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）」及び「バイタルサイン・臨床検査値・酸素飽和度」について、評価スケジュールに規定された時点（その他、必要に応じ適宜実施）で確認しながら進めて行くこととしています。

さらに、安全性にかかる評価として、先進医療技術審査部会のご指摘も踏まえ、臨床研究実施計画書「21. 安全性評価委員会」の項に記載したように、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で、2 コース目開始日の評価まで（1 コース目で中止した場合は、治療終了・中止時の評価）の「8.3. 安全性評価項目」の項のデータをそれぞれ纏め、安全性評価委員会に報告することとしています。また、1 コース目の評価が 3 例終了した時点で、2 コース目開始日の評価まで（1 コース目で中止した場合は、治療終了・中止時の評価）の「8.3. 安全性評価項目」の項のデータを纏め、安全性評価委員会の意見を伺い、臨床研究継続の可否について、審議頂くこととしています。

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も報告し、先進医療の継続可否について評価を受け、先進医療技術審査部会により登録初期 3 例の評価が完了するまで、症例登録を一時中断することとしています。

3. 研究実施計画書について

薬剤間相互作用の可能性を鑑みて、薬物動態の検討は実施しますでしょうか？実施しないのであれば、実施しない背景について、プロトコールに記載した方が望ましいとも考えます。この点について、ご説明をお願いいたします。

【回答】

臨床研究においては、タミバロテン（AM80）として $6\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 2 回に分けて、ペムブロリズマブの投与 1 週間前から投与開始前まで 7 日間経口投与し、AM80 の投与終了後、ペムブロリズマブとして 1 回 200mg を、3 週間間隔で点滴静注し、3 週間（21 日間）を 1 コースとしています。それぞれ単独で投与し、AM80 とペムブロリズマブの投与日及び投与経路は異なります。

また、AM80 は Cytochrome P450（CYP）3A4 により主に代謝を受けますが、抗体医薬品であるペムブロリズマブとの代謝経路とは異なり、吸収・代謝における相互作用は生じないため、薬物動態の評価は不要と考えています。

なお、この点は、臨床研究実施計画書の用法・用量の設定根拠としても、薬物相互作用の観点は、記載させていただいております。

4. 研究実施計画書について

研究実施計画書の P12 におきまして、「本臨床研究は、二次治療抵抗性又は標準療法に不耐の治癒切除不能膵癌患に対し、三次治療としての AM80 と ICI であるペムブロリズマブの有効性を確認する臨床研究であり、30%程度の奏効率が認められれば、臨床的に意味があると判断した。」とございます。奏効率が主要評価項目とございますが、三次化学療法局面における期待奏効割合 30%は適切なのでしょうか？こちらの設定根拠についてご説明をお願いいたします。

【回答】

今回は、AM80 が免疫チェックポイント阻害剤（ペムブロリズマブ）の有効性を高めることができるかを、初めて探索的に確認するための臨床研究であり、本臨床研究の成績を以て、次の治験に繋げる計画としています。30%とすることの明確な根拠ではないため、計画書の根拠として提示することは控えた方が良いと思っておりますが、一つの目安として、化学療法抵抗性の MSI-High 固形癌の臨床試験におけるペムブロリズマブ単独投与による奏効率は 34.3%であったため（J Clin Oncol 38(1): 1-10, 2020）、期待有効率を 30%としました。

5. 研究実施計画書及び先進医療実施届出書について

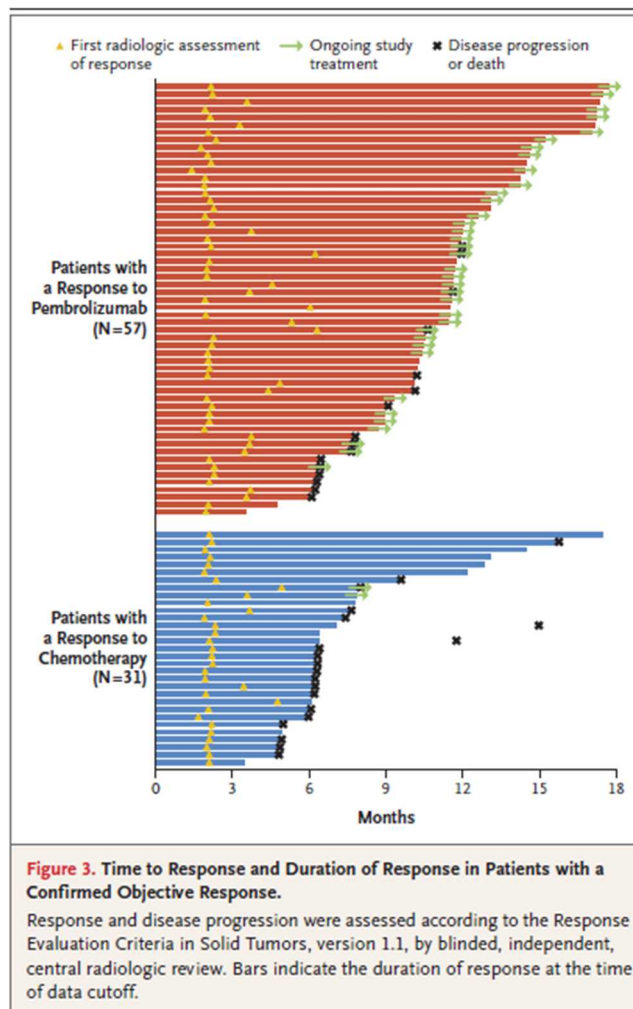
試験治療が 8 コースまでとなっておりますが、こちらの理由についてご説明をお願いいたします。

【回答】

膵癌に対し、免疫チェックポイント阻害剤単独で有効性を示した臨床試験は把握していないため、どの時点で有効性が表れるか明確ではありません。

一方、二次治療としての尿路上皮癌の臨床試験において、ペムブロリズマブ単独投与による奏効が認められるまでの期間（中央値）は 2.1 months ですが、右図のように、概ね半年までに奏効が認められています（N Engl J Med 376(11): 1015-26, 2017）。また、化学療法抵抗性の MSI-High 固形癌の臨床試験において、ペムブロリズマブ単独投与による奏効が認められるまでの期間（中央値 [範囲]）は 2.1 カ月 [1.3 カ月, 10.6 カ月] でありました（J Clin Oncol 38(1): 1-10, 2020）。さらに、非小細胞肺癌の臨床試験において、ペムブロリズマブ単独投与による奏効が認められるまでの期間（中央値 [範囲]）は 2.1 カ月 [1.1 カ月, 8.4 カ月] でありました（J Clin Oncol 37(7): 537-46, 2019）。

そのため、ペムブロリズマブの効果が期待通り出れば、膵癌でも 2 カ月程度で奏効が得られる可能性があると考えました。しかし 2 カ月以降に奏効が認められる可能性も考慮し、8 サイクルで約半年の投与期間があれば、主要評価項目である、奏効は確認できると考え、設定しました。



6. 先進医療実施届出書について

先進医療実施届出書 P4 において、タミバロテン（AM80）について、「新効能医薬品として、新たに承認を受ける予定」という記載がありますが、こちらについては、当該先進医療が終了した後に、さらに治験を実施した後に実施されることかと思われ、現時点での書きぶりとしては記載の内容が飛躍しており不適切かと思われます。修正をお願いいたします。

【回答】

まだ未承認の製剤を用いるため、承認一部変更申請状況を記載する本項からは削除しました。

以上

先進医療会議からの指摘事項に対する回答 2

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

令和 6 年 2 月 1 日

所属：名古屋大学医学部附属病院

氏名：川嶋 啓揮

以下の点について検討し，必要に応じて関連書類についても修正してください。

1. 研究実施計画書及び先進医療実施届出書について

今回の研究の対象が、「二次治療抵抗性（2 種類の標準的治療に対して抵抗性）又は不耐の治癒切除不能膵癌患者」と記載されています。この治癒切除不能膵癌患者については、いわゆる初回から切除不能の進行がんのみを対象としている場合と、術後再発を来し、切除不能になっている患者を含めている場合が想定されますが、今回の対象患者はどのようなになっていますでしょうか。ご説明頂くとともに必要に応じて選択基準等への追記をお願いいたします。

【回答】

選択基準 2 は、「二次治療抵抗性（2 種類の標準的治療に対して抵抗性）又は不耐の治癒切除不能膵癌患者」としておりますので、初回から切除不能の進行がんのみを対象としている場合と、術後再発を来し、切除不能になっている患者を含めている場合のいずれも対象とできると考えています。しかし、ご指摘を踏まえ、「二次治療抵抗性（2 種類の標準的治療に対して抵抗性）又は不耐の治癒切除不能膵癌患者（再発含む）」とすることとします。再発例については、手術時の術前・術後化学療法は標準治療の数にカウントしないこととします。

以上

「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
(整理番号B137)」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 竹内 勤

名古屋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、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 申請医療機関からの申請に基づく先進医療の概要

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
適応症：二次治療抵抗性又は不耐の治癒切除不能膵臓癌
内容： (概要・先進性) 膵臓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。膵臓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。 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。膵臓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、膵臓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 不応性の膵臓癌を感受性に変換させる新規治療法の開発を目指す。

本臨床研究では、二次治療抵抗性膵癌患者を対象にタミバロテン（AM80）と ICI であるペムブロリズマブ（遺伝子組換え）を併用投与した時の有効性を探索的に評価し、安全性を確認することを目的とする。

○主要評価項目：

奏効率（Response rate：RR）

○副次評価項目：

- 1）無増悪生存期間（Progression free survival：PFS）
- 2）全生存期間（Overall survival：OS）
- 3）奏効期間（Duration of Response：DOR）及び完全奏効期間
- 4）病勢制御率（Disease Control Rate：DCR）

○安全性評価項目

- 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）
- 2）バイタルサイン・臨床検査値・酸素飽和度

○予定試験期間：2024 年 3 月～2026 年 12 月

○目標症例数：12 例

（効果）

本臨床研究により腫瘍縮小効果が期待でき、生存期間の延長が期待される。

（先進医療にかかる費用）

二次治療抵抗性膵癌患者に対するタミバロテン（AM80）とペムブロリズマブの投与にかかる総費用は 8 コースで、3,907,384 円である。

申請医療機関	名古屋大学医学部附属病院
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

【第 1 回目審議】

（1）開催日時：令和 5 年 11 月 9 日（木） 16:00～

（第 155 回 先進医療技術審査部会）

（2）議事概要

名古屋大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書類を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

審議の結果、当該技術を「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い、再度、本会議にて審議することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙 1）第 155 回先進医療技術審査部会資料 1－2、1－3 参照

【第2回目審議】

(1)開催日時：令和6年1月18日（木） 16:00～

（第157回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

名古屋大学医学部附属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書類を基に、有効性・安全性等に関する評価が再度行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」として了承し、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での再評価結果）

（別紙2）第157回先進医療技術審査部会資料1－2、1－3参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

名古屋大学医学部附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類に適切に反映させ、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。

（本会議での検討結果）

（別紙3）第157回先進医療技術審査部会からの指摘事項参照

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	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。 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。 ○主要評価項目： 奏効率（Response rate：RR） ○副次評価項目：

	1) 無増悪生存期間 (Progression free survival : PFS) 2) 全生存期間 (Overall survival : OS) 3) 奏効期間 (Duration of Response : DOR) 及び完全奏効期間 4) 病勢制御率 (Disease Control Rate : DCR) ○安全性評価項目 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) 2) バイタルサイン・臨床検査値・酸素飽和度 ○予定試験期間 : 2024 年 3 月 ~ 2026 年 12 月 ○目標症例数 : 12 例
--	--

実施体制の評価】 評価者： 平田

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 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。） 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。 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。		

実施体制の評価】 評価者： 南

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 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。） 下記修正後に承認でよいように思います。 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。） 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。		

【実施体制の評価】 評価者： 池田

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ ☒ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ ☒ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 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。） 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。		

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膵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	
実施条件：下記コメントを参照のこと。 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。 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。 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。				
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。）				

（第 157 回先進医療技術審査部会の資料から修正）

先進医療合同会議事務局からの確認事項に対する回答

先進医療技術名：タミバロテン内服投与及びペムプロリズマブ静脈内投与の併用療法

2023年10月5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の様式第5号において、適応症を「二次治療抵抗性膵臓癌」と記載されていますが、同ページの概要には「本臨床研究では、二次治療抵抗性(2種類の標準的治療に対して抵抗性)又は不耐の治癒切除不能膵癌患者を対象とし、」と記載されており、一見相違があるように見受けられます。

本臨床研究における「二次治療抵抗性膵臓癌」について説明してください。

【回答】

臨床研究実施計画書にも、記載しているとおり、遠隔転移を有する膵癌に対しての治療は、患者の年齢や体調(Performance Status:PS)等により、標準治療の推奨度は変化するものの、一次化学療法として推奨度の高い治療法はゲムシタピン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法と FOLFILINOX 療法(オキサリプラチン:L-OHP、イリノテカン塩酸塩水和物:CPT-11、フルオロウラシル:5-FU、レボホリナートカルシウム:I-LV)です。その後の二次化学療法に関しては、一次治療がゲムシタピン塩酸塩関連レジメンであれば、フルオロウラシル関連レジメンか FF+nal-IRI(FF:フルオロウラシル+ホリナートカルシウム、nal-IRI:イリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤)が、一次治療がフルオロウラシル関連レジメンであれば、ゲムシタピン塩酸塩関連レジメンが行われます。今回の対象ではありませんが、高頻度マイクロサテライト不安定性又は高い腫瘍遺伝子変異量を有する場合であれば、免疫チェックポイント阻害剤のペムプロリズマブ単独療法が実施されます。現状の NCCN ガイドラインで推奨されている一次治療は表1の通りで、二次治療は表2の通りです。

PS が悪い患者については、緩和的な治療(Best Supportive Care、単独化学療法、緩和的な放射線療法等)が行われますが、PS が悪い方は本臨床研究の対象になりません。

そのため、基本的には、これらのいずれかの2レジメンの治療が行われたにもかかわらず治療抵抗性(進行又は再発)の患者を対象とします。また、PSが悪くないにもかかわらず、これらの2レジメンいずれか又は2レジメン共に治療を行うことが臨床的にできない患者については、「不耐」と判断し、本臨床研究に組入れ可能としています。

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Metastatic Disease (First-Line Therapy)

• Patients who progress with metastatic disease are not candidates for radiation unless required for palliative purposes.

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Good PS 0–1	• FOLFIRINOX (category 1) or modified FOLFIRINOX^{e,5} • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel⁶ (category 1) Only for known <i>BRCA1/2</i> or <i>PALB2</i> mutations: • FOLFIRINOX (category 1) or modified FOLFIRINOX^{e,5} • Gemcitabine + cisplatin^{7,8}	• Gemcitabine (category 1) • Gemcitabine + erlotinib^{f,10} (category 1) • Gemcitabine + capecitabine⁹ • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel + cisplatin^{13,14} • NALIRIFOX^{i,16} • Dabrafenib + trametinib (if <i>BRAF</i> V600E mutation positive) (category 2B)^{19,20} • Fluoropyrimidine + oxaliplatin ▶ CapeOx¹¹ (category 2B) ▶ OFF¹² (category 2B) • GTX¹⁵ (category 2B)	• Pembrolizumab^{j,21} (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb])

Maintenance Therapy for Metastatic Disease on [PANC-F \(7 of 12\)](#)

Subsequent Therapy on [PANC-F \(8 of 12\)](#)

^e Due to the high toxicity of this regimen, bolus 5-FU is often omitted.

^f Although this combination significantly improved survival, the actual benefit was small, suggesting that only a small subset of patients benefit.

ⁱ While NCCN recognizes that there is high-level evidence supporting the use of NALIRIFOX over gemcitabine and albumin-bound paclitaxel, it should be recognized that this regimen does not appear to have an advantage over FOLFIRINOX and adds considerably more expense compared to FOLFIRINOX.

^j NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.

Metastatic Disease (First-Line Therapy)

• Patients who progress with metastatic disease are not candidates for radiation unless required for palliative purposes.

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Intermediate PS 2	• Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel (category 1) • Capecitabine • Gemcitabine	• None	• NALIRIFOX^{i,16} (category 2B)
Poor PS 3–4	• Capecitabine (category 2B) • Continuous infusion 5-FU (category 2B) • Gemcitabine ▶ 1000 mg/m² over 30 minutes, weekly for 3 weeks every 28 days (category 1) ▶ Fixed-dose-rate gemcitabine (10 mg/m²/min) may substitute for standard infusion of gemcitabine over 30 minutes (category 2B)	• None	• Pembrolizumab^{j,21} (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb]) • Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion positive) • Dabrafenib + trametinib (if <i>BRAF</i> V600E mutation positive) (category 2B)^{19,20} • Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion positive) (category 2B)

Maintenance Therapy for Metastatic Disease on [PANC-F \(7 of 12\)](#)

Subsequent Therapy on [PANC-F \(8 & 9 of 12\)](#)

ⁱ While NCCN recognizes that there is high-level evidence supporting the use of NALIRIFOX over gemcitabine and albumin-bound paclitaxel, it should be recognized that this regimen does not appear to have an advantage over FOLFIRINOX and adds considerably more expense compared to FOLFIRINOX.

^j NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.

< 表 1 遠隔転移を有する膵癌に対する一次治療 (NCCN Guidelines Version 2.2023_Pancreatic Adenocarcinoma より) >

Subsequent Therapy for Locally Advanced/Metastatic Disease and Therapy for Recurrent Disease

Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Good PS 0–1 • Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Pembrolizumab^j (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb])	• Dabrafenib + trametinib (if <i>BRAF</i> V600E mutation positive)^{19,20} • Dostarlimab-gxly^j (if MSI-H or dMMR) • Selpercatinib (if <i>RET</i> gene fusion-positive)²⁴ • Nivolumab + ipilimumab^j (if TMB-H [≥10 mut/Mb]) (category 2B) If prior gemcitabine-based therapy: • 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan²⁵ (category 1 for metastatic disease) • Capecitabine • CapeOx • Continuous infusion 5-FU • FOLFIRI^{26–28} • FOLFIRINOX or modified FOLFIRINOX^{e,29} • FOLFOX • OFF	If prior fluoropyrimidine-based therapy: • 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan²⁵ (if no prior irinotecan) • Gemcitabine • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel • Gemcitabine + cisplatin (only for known <i>BRCA1/2</i> or <i>PALB2</i> mutations) • Gemcitabine + erlotinib^{f,30} • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel + cisplatin^{14,15} (category 2B) • Adagrasib (if <i>KRAS</i> G12C mutation positive) • Sotorasib (if <i>KRAS</i> G12C mutation positive) • Chemoradiation,^b if not previously given, only an option for: ▶ Locally advanced disease if primary site is the sole site of progression ▶ Select patients with recurrent disease in combination with systemic therapy

^b Chemoradiation (PANC-F 10 of 12).

^e Due to the high toxicity of this regimen, bolus 5-FU is often omitted.

^f Although this combination significantly improved survival, the actual benefit was small, suggesting that only a small subset of patients benefit.

^j NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.

Subsequent Therapy for Locally Advanced/Metastatic Disease and Therapy for Recurrent Disease

Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Intermediate PS 2 • None	If prior fluoropyrimidine-based therapy: • 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan²⁵ (if no prior irinotecan) • Gemcitabine + albumin-bound paclitaxel If prior gemcitabine-based therapy: • 5-FU + leucovorin + liposomal irinotecan²⁵ (category 1 for metastatic disease)	• Adagrasib (if <i>KRAS</i> G12C mutation positive) • Sotorasib (if <i>KRAS</i> G12C mutation positive) • Dostarlimab-gxly^j (if MSI-H or dMMR) • Chemoradiation^b if not previously given, only an option for: ▶ Locally advanced disease if primary site is the sole site of progression ▶ Selected patients with recurrent disease in combination with systemic therapy • Nivolumab + ipilimumab^j (if TMB-H [≥10 mut/Mb]) (category 2B)
Poor PS 3–4 • Entrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Larotrectinib (if <i>NTRK</i> gene fusion-positive) • Pembrolizumab^j (if MSI-H, dMMR, or TMB-H [≥10 mut/Mb]) • Dostarlimab-gxly^j (if MSI-H or dMMR) (category 2B)	• Capecitabine (category 2B) • Continuous infusion 5-FU (category 2B) • Gemcitabine ▶ 1000 mg/m² over 30 minutes, weekly for 3 weeks every 28 days (category 1) ▶ Fixed-dose-rate gemcitabine (10 mg/m²/min) may substitute for standard infusion of gemcitabine over 30 minutes (category 2B)	• Dabrafenib + trametinib (if <i>BRAF</i> V600E mutation positive)^{19,20} • Adagrasib (if <i>KRAS</i> G12C mutation positive) (category 2B) • Sotorasib (if <i>KRAS</i> G12C mutation positive) (category 2B)

^b Chemoradiation (PANC-F 10 of 12).

^j NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities.

< 表 2 遠隔転移を有する膵癌に対する二次治療 (NCCN Guidelines Version 2.2023_Pancreatic Adenocarcinoma より) >

以上

先進医療合同会議事務局からの確認事項に対する回答 2

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

2023 年 10 月 10 日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院・川嶋 啓揮

【2023 年 10 月 6 日付 照会事項】

1. テムリック社の軟カプセルは未承認とのことですが、薬事承認を目指しておられますでしょうか。
2. 承認を目指しておられるとしましたら、現在はどの段階でしょうか。
3. 当該軟カプセルの薬物動態や生物学的同等性試験等の情報を事前評価用にいただけますでしょうか。
4. 当該軟カプセルは人に投与されたことがありますでしょうか。
5. テムリック社の「TM-411（タミバロテン）」との違いは何でしょうか。

1. テムリック社の軟カプセルは未承認とのことですが、薬事承認を目指しておられますでしょうか。

【回答】

臨床試験実施計画書や医薬品等の概要を記載した書類にも記載していますが、以下の治験を実施していますので、製造販売承認取得を目指しています。

- ・ 切除不能膵がんに対する MIKE-1 とゲムシタビン・ナブパクリタキセル併用療法の第 Ⅰ / Ⅱ 相医師主導治験（jRCT2041210056）
- ・ 再発・難治小児固形がんに対するタミバロテンとデシタビン併用療法の第 Ⅰ/Ⅱ 相試験（jRCT2051190055）

2. 承認を目指しておられるとしましたら、現在はどの段階でしょうか。

【回答】

いずれの試験も第 Ⅰ / Ⅱ 相臨床試験であるため、検証的試験が今後必要になると思われます。

3. 当該軟カプセルの薬物動態や生物学的同等性試験等の情報を事前評価用にいただけますでしょうか。

【回答】

一部非公開情報を含むため、別紙にて回答いたします。

4. 当該軟カプセルは人に投与されたことがありますでしょうか。

【回答】

照会事項 1 に示した臨床試験で、ヒトに投与されています。

5. テムリック社の「TM-411 (タミパロテン)」との違いは何でしょうか。

【回答】

開発の主体により、コードが変更されています。コードと剤形については、照会事項 3 に纏めました。

以上

先進医療事務局からの確認事項に対する回答3

先進医療技術名：タミバロテン内服投与及びペムプロリズマブ静脈内投与の併用療法

2023 年 10 月 24 日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院・川嶋啓揮

1. ヒトでの先行研究がないことや試験デザイン等に関して、CRB 事前審査にて議論がされていますでしょうか。議論がされていればその内容がわかる資料についてご提出をお願いいたします。
--

【回答】

CRB 委員から CRB の前に指摘頂いた事項とそれに対する回答は、別紙の通りです。

(非公表情報を含むため別紙にて回答いたします。)

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 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

2023 年 10 月 22 日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院・川嶋 啓揮

1. 現在、切除不能膀胱癌に対して AM80 とゲムシタビン、パクリタキセル併用投与の第 I/II 相医師主導治験を実施しているとのことですが、ICI と AM80 の併用療法に関する本試験については、なぜ、医師主導治験として実施しないのか理由を説明してください。

【回答】

一部非公表情報を含むため、別紙にて回答します。

2. また、上記の医師主導治験における AM80 製剤は本試験と同一製剤であるのか、現時点までに得られている安全性情報などについて説明してください。

【回答】

一部非公表情報を含むため、別紙にて回答します。

3. 併用療法の臨床試験を実施するに際して追加の非臨床安全性試験の要否については PMDA に確認しているようですが、本併用療法の臨床試験計画等について PMDA と相談しているのであれば、その相談内容の詳細を説明してください。

【回答】

本併用療法の臨床試験計画については、治験ではないため、PMDA と相談していません。

4. AM80 については、テムリック社がソフトカプセルとして多発性骨髄腫や肝細胞癌に対して治験を実施しているとありますが、その治験における AM80 の用法・用量や投与スケジュールの詳細及び、現時点までに得られている安全性情報などについて説明してください。

【回答】

一部非公表情報を含むため、別紙にて回答します。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 2

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

2023 年 10 月 21 日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院・川嶋 啓揮

1. 以下の誤記を修正してください。

- ・説明文書 9 頁の一番下「本臨床研究で行われた臨床研究審査委員会」→「本臨床研究が審査された臨床研究審査委員会」
- ・説明文書 3 番のタイトルを「タミバロテン (AM80)」に限定するのではなく、「ペムブロリズマブ」も含めてください。

【回答】

承知しました。ご指摘を踏まえ、修正しました。

2. この研究のタイトルの「探索的臨床研究」と説明文書 9 頁 (5)「探索的研究」は同じものを指しますか。説明文書を読んで、前者を本体研究と位置づけ、後者は付随的研究に当たる関係のように理解しましたが、「探索的」という言葉が区別なく使われているので、その理解が正しいのか分かりません。仮にこの理解が正しい場合には、後者を「バイオマーカー研究」など別の言葉に置き換えて説明文書を修正することを検討してください。

【回答】

承知しました。ご指摘を踏まえ、修正しました。

3. 「探索的研究で測定するバイオマーカーは、別途行っている基礎研究の結果も踏まえて、決定する予定」とあるのですが、測定するバイオマーカーが未定の段階で本研究を開始して良いのでしょうか。

【回答】

基本的には Meflin の発現状況を検討する予定です。しかし、現在も基礎研究を続けており、解析を行う段階までに基礎研究から有用と考えられるバイオマーカーが得られた場合は、臨床検体でも同様に解析できるかを評価したいと考えております。タミバロテン (AM80) と免疫チェックポイント阻害剤であるペムブロリズマブを投与した患者の貴重な臨床検体を得る機会であり、有効に活用したいと考えております。バイオマーカーを用いる臨床研究は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従って、適切に対応したいと考えております。

4. 説明文書 11 頁の 6 (1) に「AM80 とペムブロリズマブの併用療法はこの臨床研究で初めてとなるため」とあるのですが、「初めて」の意味・度合が分からないため、補足・修正をしてください。特に、本研究の 2 剤併用療法は人に対する実施経験が世界的にないと理解していますが、それが事実であれば、全体的にそれが伝わらない説明文書という印象です。

【回答】

ご指摘を踏まえ、6 (1) 項へ世界で初めての研究であることを追記しました。

5. 説明文書 11 頁の 6 (2) で説明されている副作用は両薬剤を単独使用した場合のことであり、併用した場合の副作用は未知であることは当然なのですが、それが一般の患者さんに理解できるように「併用した場合の副作用は未知である」ことは明記してください。

【回答】

ご指摘を踏まえ、6 (2) 項へ追記しました。

6. 説明文書 20 頁の 2 行目に「以前、膵がんに対し、免疫チェックポイント阻害剤による治療法も試されましたが、ほとんど有効となりませんでした。」とあるのですが、どのレベルの検証結果を意味するのか分からないので、補足・修正してください。

【回答】

ご指摘を踏まえ、該当の記載を 6 (1) 項の冒頭へ移動し、修正しました。

7. 説明文書 20 頁の 4 行目に「膵癌に対する主な治療方法を以下に示します。」とあるのですが、19 頁の下から 6 行目「●転移性膵がん推奨される治療法」から始める説明との関係が理解できませんでした。転移性膵がんの治療法を説明した後で、膵がん一般の説明をするという説明の順序が良いのか、再考してください。

【回答】

本臨床研究の対象となる切除不能な膵癌にかかる説明を記載しておりましたため、記載を修正しました。

8. 有害事象の発生に対する補償の対象が「未知の副作用」に限定されているのですが、人に対する実施経験がない本研究において「既知の副作用」という考え方ができるのでしょうか。その点を再考・整理した上で、どのような場合が「未知の副作用」に当たり、保険による治療費の補償を受けられるのか、研究計画書と説明文書 10 番に記載してください。

【回答】

「未知の副作用」とは、AM80 又はペムブロリズマブのいずれかにおいて報告されていない副作用となります。研究実施計画書にも「予測される疾病等」として、「本臨床研究において予測される疾病等は、アムノレイク錠 2mg やキイトルーダ点滴静注 100mg の添付文書やインタビューフォーム、また、臨床研究に用いる医薬品の概要を記載した書類に記載されている有害事象とする。」と定義していますので、「予測される疾病等」に該当しない疾病等が「未知の副作用」となります。説明文書における「未知の副作用」の記載については、修正しました。

9. 説明文書 11 番「費用の負担について」の中で「先進医療の治療部分（AM80 とペムブロリズマブの投与にかかる部分）は健康保険が適用されません。この臨床研究に参加することに伴って必要になる、その他の医療費（初診料や再診料、入院費用、検査代など）については、あなたが加入する健康保険が適用され、通常の治療と同様に負担割合に応じて負担していただきます。」と「先進医療に必要な費用は、いずれも研究費で支払いますので、あなたに請求されることはありません。」の関係は一般の方には分かりにくいと思いました。結局、費用負担がどうなるのか、結論のような説明が必要ではないでしょうか。

【回答】

ご指摘を踏まえ、改めて説明文書を見直し、補足説明を追記しました。

10. 説明文書 12 番「プライバシーの保護について」の部分についてですが、第 2 及び第 5 パラグラフの内容は臨床研究法施行規則で言えば 46 条 11 号「試料等の保管及び廃棄の方法」に該当する内容であり、「プライバシーの保護について」というタイトルに含めるのはミスリードです。とても長い（情報量の多い）説明文書なので、情報を整理して伝える工夫をしてください。

【回答】

患者さんから採取する検体等の試料も個人情報の一つと考え、プライバシーの保護の項に含めていました。ご指摘を踏まえ、各項目にタイトルを追記しました。

11. たとえば、生殖・妊娠に関する説明が説明文書 17 頁と 25 頁 14 番③に重複していますが、説明文書を少しでも簡潔にするように、他に重複する内容がないか見直してください。

【回答】

催奇形性のある薬剤ですので、繰り返し記載してもいい項目と考えておりましたが、ご指摘を踏まえ、6 項の「生殖に関する危険性について」においては、14 項③を参照するよう、記載を改めました。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 3

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

2023 年 10 月 26 日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院・川嶋 啓揮

<研究実施計画書について>

- | |
|--|
| 1. 非臨床データから本併用療法を臨床で検討する価値はあると思われる。しかし、用量について有効性の観点から 7.3.2 に論じているが、臨床で単剤としての用量をいきなり併用しても安全と推定される蓋然性を論じておく必要があると思われるので、再考されたい。 |
|--|

【回答】

臨床研究実施計画書の「7.3.2. 投与量の設定根拠」の項にも示したとおり、AM80 とペムブロリズマブの投与日及び投与経路は異なり、また、タミバロテン（AM80）とペムブロリズマブとの代謝経路とは異なり、吸収・代謝における相互作用は生じないため、薬物動態学的観点からは単剤を超えた安全性上の懸念はないと思われます。

また、AM80 については、医薬品等の概要を記載した書類にも記載したとおり、急性前骨髄性白血病や再発小児固形がんにおける臨床試験で1日 12mg/m²まで投与された経験はあり、さらに、ペムブロリズマブについても、1回 400mg を投与する用法・用量で承認されているため、一定の安全性は確認されていると考えております。

なお、本臨床研究では、1 コース目の評価が 3 例終了した時点で、2 コース目開始日の評価まで（1 コース目で中止した場合は、治療終了・中止時の評価）の「8.3. 安全性評価項目」の項のデータを纏め、安全性評価委員会に審議した上で、慎重に進める予定としています。

2. 4.2.について

抗がん剤投与 14 日以内を除外しているが、前治療が不耐で中止した場合、有効性は 14 日後に見られることも想定される。もう少し長い期間空けた方が良いと考える。
--

【回答】

臨床研究実施計画書の「2.1. 膀胱癌について」の項にも示したとおり、現在、一次化学療法として推奨度の高い治療法はゲムシタビン塩酸塩+ナブパクリタキセル併用療法と FOLFIRINOX 療法（オキサリプラチン：L-OHP、イリノテカン塩酸塩水和物：CPT-11、フルオロウラシル：5-FU、レボホリナートカルシウム：I-LV）である（図 2）。その後の二次化学療法に関しては、いずれも推奨度としては低いものの、一次治療がゲムシタビン塩酸塩関連レジメンであれば、フルオロウラシル関連レジメンか FF+nal-IRI（フルオロウラシル+I-LV：FF、イリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤：nal-IRI）が、一次治療がフルオロウラシル関連レジメンであれば、ゲムシタビン塩酸塩関連レジメンが用いられます。

これらの治療が実施された後、本臨床研究に組み入れられることになります。これらの薬剤の

血中濃度半減期を勘案した場合、ゲムシタビン塩酸塩で α 相約3分・ β 相約20分、ナブパクリタキセルで約16～40時間、L-OHPで α 相約0.3時間・ β 相約30時間・ γ 相約400時間、CPT-11で約4～6時間、CPT-11の活性代謝物で約11～19時間、5-FUで α 相約2分・ β 相約20分、I-LVで約1時間、nal-IRIで約24時間です（各薬剤の添付文書を基に記載）。

本臨床研究で用いるAM80は、単独での抗腫瘍効果を示すのではなく、免疫チェックポイント阻害剤（ICI）の効果の増強を期待して投与します。ご指摘のように、不耐の場合は、前治療の影響による抗腫瘍効果は完全には否定できないと思われますが、本臨床研究では、前治療薬の最終投与から14日以内である患者は除外しており、登録後AM80の投与が7日間ありますので、ICIであるペムブロリズマブ投与までには少なくとも21日間が経過しており、前治療薬の半減期は超える期間が経過していると思われ、前治療の影響はそれほど大きく出ないと考えます。

対象となる膵癌患者は、2種類の標準的治療に対して抵抗性の患者であり、有効とされる治療方法がない患者で、非常に予後が悪いため、選択基準に該当し、除外基準に該当しなければ、早めに組入れを進め、有効性及び安全性を確認したいと考えています。

2023年10月30日追記

「薬物動態額観点からではなく、効果及び毒性の薬力学上の観点からご回答ください。」と追加で照会いただきました。

効果の観点では、標準療法に不応又は不耐の治癒切除不能膵癌患者に対する二次治療におけるS-1の奏効率は、2.8%（1/36例）で（Oncology. 96(1):1-7, 2019）、また、一次治療以降の切除不能膵癌に対する免疫チェックポイント阻害剤の臨床試験では、奏効率はイピリムマブで0.0%（0/27例）及びデュルバルマブで0.0%（0/32例）であるため（J Immunother. 33(8): 828–833, 2010; JAMA Oncol. 5(10): 1431-1438, 2019）、今回は、二次治療以降の患者を対象にしていますが、前治療の影響があったとしても、奏効まで至る可能性は低いと考えています。

一方、毒性については、概ね前治療の半減期を超えてくる期間となるため、選択基準・除外基準の基準を満たしており、また、投与開始時点の休薬基準に該当しないことを確認することで、安全性の観点からは、前治療の影響による大きな問題が生じる可能性は低いと考えています。

3. 7.3.1.について

Tamibaroten を体表面積により 1 日 7, 9, 11, 13 mg を投与することになっているが、2mg 製剤であるため不可能である。もし 1 mg 等新たな製剤を用いる場合、その製剤としての特性がどの程度検討されているのか、不明である。さらに、1 日用量を等分できない場合、どのように 2 回に分けるのか臨床研究実施計画書に規定しておくべきである。

【回答】

臨床研究実施計画書の「3.1. 臨床研究に用いる医薬品の概要 1」の項にも示したとおり、AM80 は 1mg 製剤を用います。この 1mg 製剤は、先行している膵癌及び再発小児固形がんに対する治験でも用いられている製剤となります。

等分できない場合については、ご指摘を踏まえ、原則、朝 1 カプセル多く服用するよう指導する旨を記載するよう修正しました。

4. 7.3.4.について

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を投与を中止」するが、単独での効果が期待できないため両剤を中止すべきである。また、「ICI 投与後の Hyperprogressive Disease (HPD) の可能性も加味し、一度 PD と判定されたのみで、必ずしも中止する必要はない」とあるが、hyperprogressive disease は pseudoprogression の誤りと思われる。Hyperprogression であれば直ちに中止すべきである。

また、症状・体調の改善など pseudoprogression を疑い治療継続を検討してもよい条件を詳細に規定することは困難でも概略を記載しておかなくても良いか。さらに Pseudoprogression として治療を継続した後で早期に画像検査を施行し真の PD でないことを確認するなど、継続した場合の対応も規定しておかないと、被験者に不利益をもたらすので、再考されたい。

【回答】

ご指摘有り難うございます。ご指摘のように pseudoprogression でした。

画像評価で PD と判断された場合でも、研究責任医師又は研究分担医師が、患者の全身状態が治療開始時と同程度であること、並びに病変が生命を脅かす状態でない判断した上であることを追記しました。また、pseudoprogression と判断した場合は、前回の画像評価から 4～6 週間程度で再度画像評価を行い、評価することとする旨を記載するよう修正しました。

5. 7.3.5.について

「投与開始基準（休薬・再開基準）を満たさないことを確認した上で、投与を開始する」とある。言いたいことは常識的には理解できるが、臨床研究実施計画書の記載としては不適切である。「投与開始基準（あるいは再開基準）を満たし休薬基準に抵触しないことを確認した上で」投与を開始すべきである。

【回答】

ご指摘を踏まえ、休薬基準に該当しない、あるいは休薬後に再開基準に該当したことを確認した上で、投与を開始する旨を記載するよう修正しました。

6. 4.1 において、AST/ALT は施設基準値上限の 3 倍以下（原疾患による閉塞性黄疸や肝転移がある場合には施設基準値上限の 5 倍以下）、総ビリルビンは 1.5 倍以下（原疾患による閉塞

性黄疸や肝転移がある場合は 3 倍以下) を選択基準としているが、7.3.4 の中止基準には一律、AST/ALT が基準値上限の 5 倍、総ビリルビンは 3 倍超えた場合は一律に中止することになっている。原疾患による閉塞性黄疸や肝転移がある場合は容易に中止基準に抵触してしまうことが想定されるが、良いか。

【回答】

ご指摘有り難うございます。閉塞性黄疸や肝転移がある場合は容易に中止基準に該当してしまう可能性は否定できません。しかし、本臨床研究は初めて AM80 と ICI であるペムブロリズマブを併用する臨床試験であるため、慎重に対応したいと考えております。

<同意説明文書について>

7. 「1. はじめに」の 2 段落目に「先進医療」と説明なしに記載されているが、理解困難である。「臨床研究審査委員会、厚生労働省の先進医療会議等において研究計画が適切であることが確認されて」というと記載してあるが「確認」ではなく「審査、承認」とするのが望ましい。

【回答】

ご指摘を踏まえ、修正しました。

8. 6 ページ<スクリーニング期間>において「バイオマーカー」とあるが、被験者は理解できない。後で説明があることをここで触れておくことが望ましい。

【回答】

ご指摘を踏まえ、修正しました。

9. 8 ページ<スケジュール表>の字が細かいので、大きな表とすることが望ましい。

【回答】

ご指摘を踏まえ、希望がある場合は大きな表を別途お渡しする旨を記載しました。

10. 9 ページの表に T3、T4 とあるが、計画書によると実際に測定するのは free T3、free T4 である。

患者さんに検査結果を渡すことも予想されるので、正確に記載することが望まれる。

【回答】

ご指摘を踏まえ、修正しました。

11. 10 ページ「血液及び腫瘍組織の提供について＜必須＞」の 2 段落目が「脾臓から採取する予定ですが」で始まるが、前の段落で血液のことも説明しているので「腫瘍は脾臓から採取する予定ですが」とした方が分かりやすい。

【回答】

ご指摘を踏まえ、修正しました。

12. 副作用の説明（17 ページ上段）で、「新たな症状」ではなく「予想外の副作用」とし、命にかかわる危険性があること、後遺症を残す可能性もあることを明示的に説明すべきである。

【回答】

ご指摘を踏まえ、修正しました。

13. その他の治療として Nal-irinotecan/fluorouracil/Levofokinate も説明すべきである。

【回答】

ご指摘を踏まえ、修正しました。

14. 実施体制に研究責任医師等の医師としての診療経験年数は示されているが、これまでの治験、特定臨床研究等の実績等が不明であるため、実施体制の適否は評価できない。診療経験に加えて、膵癌等での薬剤開発に関する治験や特定臨床研究等の実績に関する情報が評価のためには必要であることから、示されたい。

【回答】

研究責任医師は、主に担当する消化器内科の研究分担医師らと共に、膵癌に対する臨床研究を実施しています。また、先行して実施している医師主導治験「切除不能膵がんに対する MIKE-1 とゲムシタビン・ナブパクリタキセル併用療法の第I/II相医師主導治験（jRCT2041210056）」を、治験調整医師として、実施しており、本臨床研究の研究分担医師も当該治験の治験分担医師とし

て、参加しています。また、本臨床研究は化学療法部と共に連携し進めます。化学療法部の安藤は医師主導治験「NRG1 融合遺伝子を有する進行固形癌患者に対するアファチニブマレイン酸塩 (BIBW2992) のバスケット試験 (jRCT2041220036)」を治験調整医師として、実施しております。研究責任医師及び研究分担医師の臨床研究による成果を以下のようにまとめました。

- Yamaguchi J, Yokoyama Y, Fujii T, Yamada S, Takami H, **Kawashima H**, Ohno E, **Ishikawa T**, Maeda O, Ogawa H, Kodera Y, Nagino M, Ebata T. Results of a Phase II Study on the Use of Neoadjuvant Chemotherapy (FOLFIRINOX or GEM/nab-PTX) for Borderline-resectable Pancreatic Cancer (NUPAT-01). *Ann Surg.* 275(6): 1043-1049, 2022
- Morita S, Minami H, Mitsuma A, Toyoda M, Kiyota N, **Ando Y**. A phase I study of LCL161, a novel oral pan-inhibitor of apoptosis protein (IAP) antagonist, in Japanese patients with advanced solid tumors. *Asia Pac J Clin Oncol.* 18(5): e427-e434, 2022
- **Mizutani Y**, **Iida T**, Ohno E, **Ishikawa T**, Kinoshita F, Kuwatsuka Y, Imai M, Shimizu S, Tsuruta T, Enomoto S, **Kawashima H**, Fujishiro M. Safety and efficacy of MIKE-1 in patients with advanced pancreatic cancer: a study protocol for an open-label phase I/II investigator-initiated clinical trial based on a drug repositioning approach that reprograms the tumour stroma. *BMC Cancer.* 22(1): 205, 2022.
- **Maeda O**, Matsuoka A, Yanagawa M, Muroyama Y, Watanabe K, Liang Y, **Ishikawa T**, Ohno E, Kawashima H, Umegaki H, Kuzuya M, **Ando Y**. Selection of chemotherapy for older patients with pancreatic cancer based on geriatric assessment. *J Geriatr Oncol.* 13(8): 1260-1263, 2022
- **Maeda O**, Fukaya M, Koike M, Miyata K, Kanda M, Nishida K, Ando M, Kodera Y, **Ando Y**. Preoperative docetaxel, cisplatin, and fluorouracil treatment with pegfilgrastim on day 7 for patients with esophageal cancer: A phase II study. *Asia Pac J Clin Oncol.* 18(6): 578-585, 2022
- Yamada K, Sawada T, Nakamura M, Yamamura T, Maeda K, Ishikawa E, **Iida T**, **Mizutani Y**, Kakushima N, **Ishikawa T**, Furukawa K, Ohno E, Honda T, **Kawashima H**, Ishigami M, **Furune S**, Hase T, Yokota K, **Maeda O**, Hashimoto N, Akiyama M, **Ando Y**, Fujishiro M. Clinical characteristics of gastrointestinal immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors and their association with survival. *World J Gastroenterol.* 27(41): 7190-7206, 2021
- Schöffski P, Concin N, Suarez C, Subbiah V, **Ando Y**, Ruan S, Wagner JP, Mansfield K, Zhu X, Origuchi S, DiDominick S, Bialucha CU, Faris JE, Tran B. A Phase 1 Study of a CDH6-Targeting Antibody-Drug Conjugate in Patients with Advanced Solid Tumors with Evaluation of Inflammatory and Neurological Adverse Events. *Oncol Res Treat.* 44(10): 547-556, 2021
- Minami H, Doi T, Toyoda M, Imamura Y, Kiyota N, Mitsuma A, Shimokata T, Naito Y, Matsubara N, Tajima T, Tokushige K, Ishihara K, Cameron S, **Ando Y**. Phase I study of the antiprogrammed cell death-1 Ab spartalizumab (PDR001) in Japanese patients with advanced malignancies. *Cancer Sci.* 112(2): 725-733, 2021
- Wick A, Bähr O, Schuler M, Rohrberg K, Chawla SP, Janku F, Schiff D, Heinemann V, Narita Y, Lenz HJ, Ikeda M, **Ando Y**, Wick W, Steinbach JP, Burger MC, Wenger K, Lassen U, Sankhala KK, Roggia C, Genvresse I, Munhoz C, Rentzsch C, Reschke S, Langer S, Wagner M, Kaulfuss S, Cai C, Lagkadinou E, Jeffers M, Peña C, Tabatabai G. Phase I Assessment of Safety and Therapeutic Activity of

- BAY1436032 in Patients with IDH1-Mutant Solid Tumors. Clin Cancer Res. 27(10): 2723-2733, 2021
- Ito T, Ishigami M, Yamamoto T, Mizuno K, Yamamoto K, Imai N, Ishizu Y, Honda T, **Kawashima H**, Yasuda S, Toyoda H, Yokota K, Hase T, Nishio N, **Maeda O**, Kato M, Hashimoto N, Hibi H, Kodera Y, Sone M, **Ando Y**, Akiyama M, Shimoyama Y, Fujishiro M. Clinical course of liver injury induced by immune checkpoint inhibitors in patients with advanced malignancies. Hepatol Int. 15(5): 1278-1287, 2021
 - Kanda M, Shimizu D, Miyata K, **Maeda O**, Tanaka C, Inokawa Y, Hattori N, Hayashi M, Ando M, Kuwatsuka Y, Murotani K, Nakayama G, Koike M, **Ando Y**, Ebata T, Kodera Y. Neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin plus S-1 for treating clinical stage III squamous cell carcinoma of the esophagus: Study protocol of an open-label phase II trial. Contemp Clin Trials Commun. 24: 100853, 2021
 - Minami H, **Ando Y**, Tamura K, Tajima T, Isaacs R. Phase I Study of LFA102 in Patients With Advanced Breast Cancer or Castration-resistant Prostate Cancer. Anticancer Res. 40(9): 5229-5235, 2020
 - Takano N, Yamada S, Hirakawa A, Yokoyama Y, **Kawashima H**, **Maeda O**, Okada T, Ohno E, Yamaguchi J, **Ishikawa T**, Sonohara F, Suenaga M, Takami H, Hayashi M, Niwa Y, Hirooka Y, Ito Y, Naganawa S, Ando Y, Nagino M, Goto H, Fujii T, Kodera Y. Phase II study of chemoradiotherapy combined with gemcitabine plus nab-paclitaxel for unresectable locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma (NUPAT 05 Trial): study protocol for a single arm phase II study. Nagoya J Med Sci, 81: 233-239, 2019
 - **Ando Y**, Iwasa S, Takahashi S, Saka H, Kakizume T, Natsume K, Suenaga N, Quadt C, Yamada Y. Phase I study of alpelisib (BYL719), an α -specific PI3K inhibitor, in Japanese patients with advanced solid tumors. Cancer Sci. 110(3): 1021-1031, 2019
 - **Ishikawa T**, **Kawashima H**, Ohno E, Matsubara H, Sasaki Y, Achiwa K, Kanamori A, Sumi H, Hirai T, Nonogaki K, Tsuzuki T, Kuroiwa M, Hattori M, Maruta S, Hiramatsu T, Ando M, Hashimoto S, Hirooka Y. Randomized Phase II Study of Consecutive-Day versus Alternate-Day Treatment with S-1 as Second-Line Chemotherapy in Advanced Pancreatic Cancer. Oncology. 96: 1-7, 2019
 - Ito T, Okusaka T, Nishida T, **Yamao K**, Igarashi H, Morizane C, Kondo S, Mizuno N, Hara K, Sawaki A, Hashigaki S, Kimura N, Murakami M, Ohki E, Chao RC, Imamura M. Correction to: Phase II study of sunitinib in Japanese patients with unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor. Invest New Drugs. 37(3): 591, 2019
 - Hirooka Y, Kasuya H, **Ishikawa T**, **Kawashima H**, Ohno E, Villalobos IB, Naoe Y, Ichinose T, Koyama N, Tanaka M, Kodera Y, Goto H. A Phase I clinical trial of EUS-guided intratumoral injection of the oncolytic virus, HF10 for unresectable locally advanced pancreatic cancer. BMC Cancer. 18: 596, 2018
 - Yamada S, Fujii T, Yokoyama Y, **Kawashima H**, **Maeda O**, Suzuki K, Okada T, Ono E, Yamaguchi J, Takano N, Takami H, Hayashi M, Niwa Y, Hirooka Y, Ito Y, Naganawa S, **Ando Y**, Nagino M, Goto H, Kodera Y. Phase I study of chemoradiotherapy using gemcitabine plus nab-paclitaxel for unresectable locally advanced pancreatic cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 81: 815-821, 2018
 - Yonemori K, Kodaira M, Satoh T, Kudo T, Takahashi S, Nakano K, **Ando Y**, Shimokata T, Mori J, Inoue K, Oakley GJ, Sakaguchi S, Tamura K. A phase 1 study of olaratumab plus doxorubicin in Japanese patients with advanced soft-tissue sarcoma. Cancer Sci. 109(12): 3962-3970, 2018

- Hirooka Y, **Kawashima H**, Ohno E, **Ishikawa T**, Kamigaki T, Goto S, Takahara M, Goto H. Comprehensive immunotherapy combined with intratumoral injection of zoledronate-pulsed dendritic cells, intravenous adoptive activated T lymphocyte and gemcitabine in unresectable locally advanced pancreatic carcinoma: a phase I/II trial. *Oncotarget*, 9:2838-2847, 2017
- Hirooka Y, **Ishikawa T**, **Kawashima H**, Ohno E, Nonogaki K, Kanamori A, Hirai T, Uchida H, Shirai O, Ishikawa H, Goto H. Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus cisplatin in patients with unresectable gallbladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 80: 119-125, 2017
- Minami H, **Ando Y**, Ma BBY, Lee JH, Momota H, Fujiwara Y, Li L, Fukino K, Ito K, Tajima T, Mori A, Lin CC. A phase 1, multicenter, open-label, dose-escalation study of sonidegib in Asian patients with advanced solid tumors. *Cancer Sci*. 107(10): 1477-1483, 2016
- Watanabe K, Otsu S, Hirashima Y, Morinaga R, Nishikawa K, Hisamatsu Y, Shimokata T, Inada-Inoue M, Shibata T, Takeuchi H, Watanabe T, Tokushige K, Maacke H, Shiara K, **Ando Y**. A phase I study of binimetinib (MEK162) in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 77(6): 1157-64, 2016

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 4

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

2023 年 11 月 1 日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院・川嶋 啓揮

1. 軟カプセルに変更した意図が記載されていないため、その影響を評価する項目（資料）が適切か判断できません。変更意図について説明の上、提出された資料から当該研究を実施するにあたり、有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考えた理由を説明してください。

【回答】

一部非公表情報を含むため、別紙にて回答します。

2. OP-09 の治験薬概要書及び名古屋大学が作成した医薬品等の概要を記載した書類の記載内容が矛盾しているため、これまでの臨床試験成績がどの製剤を用いて行われたものか判断できません。以下に矛盾点を指摘しますので、ご対応ください。

OP-09 治験薬概要書 P.158 の表 6.2.1 は OP-09 のデータとして記載されていますが、アムノレイク錠のインタビューフォーム P.12 の APL 患者への血中濃度推移を示す図と同一です。前後を考えると OP-09（タミバロテン軟カプセル 1mg）はアムノレイク錠 2mg（この場合、TOS-80）の誤記載ではないかと思われます。同様に多発性骨髄腫の記載も TM-411 ではないかと推察します。再発小児固形がんについては、治験薬概要書 P.156 及び 161 には OP-09 と記載され、P.4 の要約には「すべてアムノレイク」と記載されているように矛盾があります。一方で、名古屋大学が作成した医薬品等の概要を記載した書類の P.5/14 1.3.AM80 においては、『テムリックがアムノレイク錠とは別にソフトカプセルとして開発を進め、多発性骨髄腫や肝細胞癌に対する治験が実施されている』と記載されており、こちらを読むと全て軟カプセル製剤で治験が行われたように見受けられます。

【回答】

ご指摘を踏まえ、修正しますが、一部非公表情報を含むため、別紙にて回答します。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 5

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

2023 年 10 月 31 日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院・川嶋 啓揮

1. 照会事項 1 の回答において、「現在、ICI を保有する企業から開発に向けた確約がとれていない」とのことですが、本 POC 的位置づけの臨床試験を実施した後に、後投与とする ICI はペムブロリズマブ以外の薬剤となる可能性があるかと理解してよいか。

いずれの ICI が選択されたとしても、今後、PMDA と開発戦略を含めた相談を行うと考えられますが、現時点で、本剤と ICI の適切な用量設定を検討するための臨床試験を実施する予定の有無とその詳細について説明するとともに、ロードマップでは、次に探索的試験（治験）を想定していますが、検証的試験が不要と考えている根拠を説明してください。また、ロードマップを修正する必要があるかについても検討してください。

以上を踏まえ、本試験を自由診療ではなく先進医療 B として実施する意義や理由について説明してください。

【回答】

免疫チェックポイント阻害剤（ICI）を保有する企業との交渉次第となり、他の薬剤の可能性もあると思います。

用量設定については、今回の成績次第ではありますが、安全性上大きな問題がなく、一定の有効性が期待できれば、肺癌が有効な治療方法がない難治癌であることを勘案すると、開発を迅速に進めるため、今回の臨床研究で使用する用量で検証的な臨床試験に移行するのも一つの開発戦略と考えています。一方、一定の有効性が確認された上で、さらに適切な有効性・安全性を確認するために用量設定を検討するのも戦略であると考えております。いずれの戦略にするかは、得られる試験成績と開発を受け入れる企業、医薬品医療機器総合機構との相談の上で決定することになります。

ロードマップについては、検証的試験を実施しない意図はありませんでした。検証的試験を追加したロードマップに差し替えます。

本併用療法である AM80 と ICI を併用する臨床試験は、世界で初めての臨床試験であることから、その実施については自由診療としてではなく、先進医療として審議・評価を受けた上で実施し、得られた結果も先進医療会議等で評価いただくことが適切ではないかと考え、申請しました。

以上

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、切除不能な膵がんに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

第 157 回先進医療技術審査部会からの指摘事項

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 22 日

所属：名古屋大学医学部附属病院

氏名：川嶋 啓揮

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正してください。

1. 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られませんので、追記をお願いします。

【回答】

ご指摘をふまえて、研究実施計画書の「21. 安全性評価委員会」に以下の様に追記いたしました。

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で、2 コース目開始日の評価まで（1 コース目で中止した場合は、治療終了・中止時の評価）の「8.3. 安全性評価項目」の項のデータをそれぞれ纏め、安全性評価委員会に報告する。評価の間は、症例登録を一時中断する。安全性評価委員会は、報告された生じた事項を踏まえ、2 例目又は 3 例目への移行の可否を判断し、研究責任医師に勧告する。研究責任医師は、勧告された内容を先進医療技術審査部会事務局に報告し、2 例目又は 3 例目の組入れを開始する。

2. 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。仮に、用法・用量に例外があるのであれば、どのような場合を想定しているか説明をしてください。

【回答】

「被験者の状態により、中止、休止・再開する。」と記載しているように、用量に例外は設けませんが、用法は投与日が変更になる可能性があります。投与日が変更になる可能性があることについて記載整備を行い、「原則」を削除いたしました。

3. 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ないと考えられるため、平易な用語に置き換えるべきです。

【回答】

修正しました。

4. 同意説明文書の「ペムブロリズマブで報告されている副作用」において、劇症1型糖尿病では意識障害を来すこともあるため、「意識障害」の記載もご検討ください。

【回答】

ご指摘の通り、意識障害を追加しました。

5. 4と同じ箇所について、心筋炎など発症すると致死率の高い副作用の重篤感が伝わらないと考えます。重篤感が伝わるような記載をご検討ください。

【回答】

重大な副作用の項の冒頭に留意事項を追記しました。

6. 様式第9号 II. 医療機関の要件、その他について
「臨床研究支援部門が試験実施計画書等の作成及び実施に関わっていること」を条件として記載してください。

【回答】

記載しました。

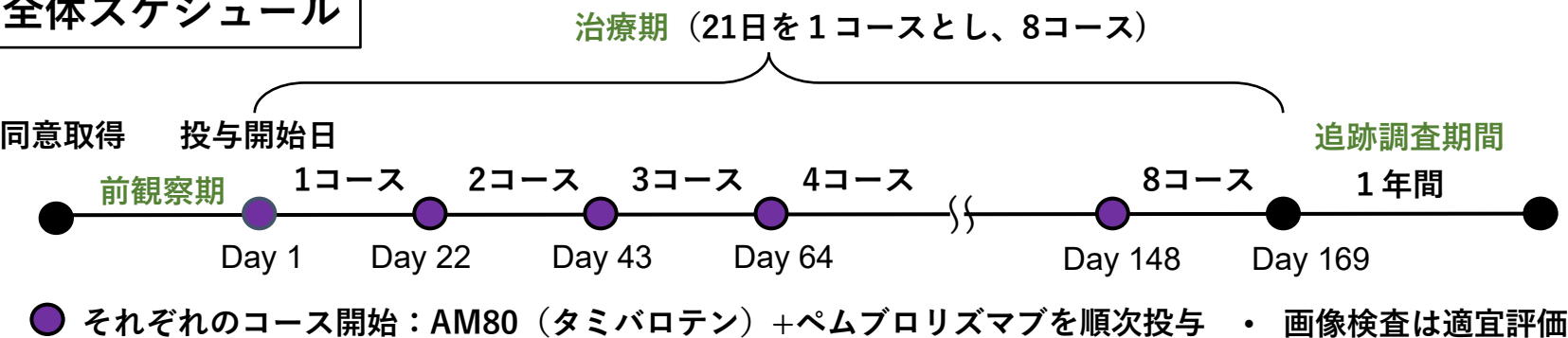
以上

先進医療技術の名称：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

対象患者

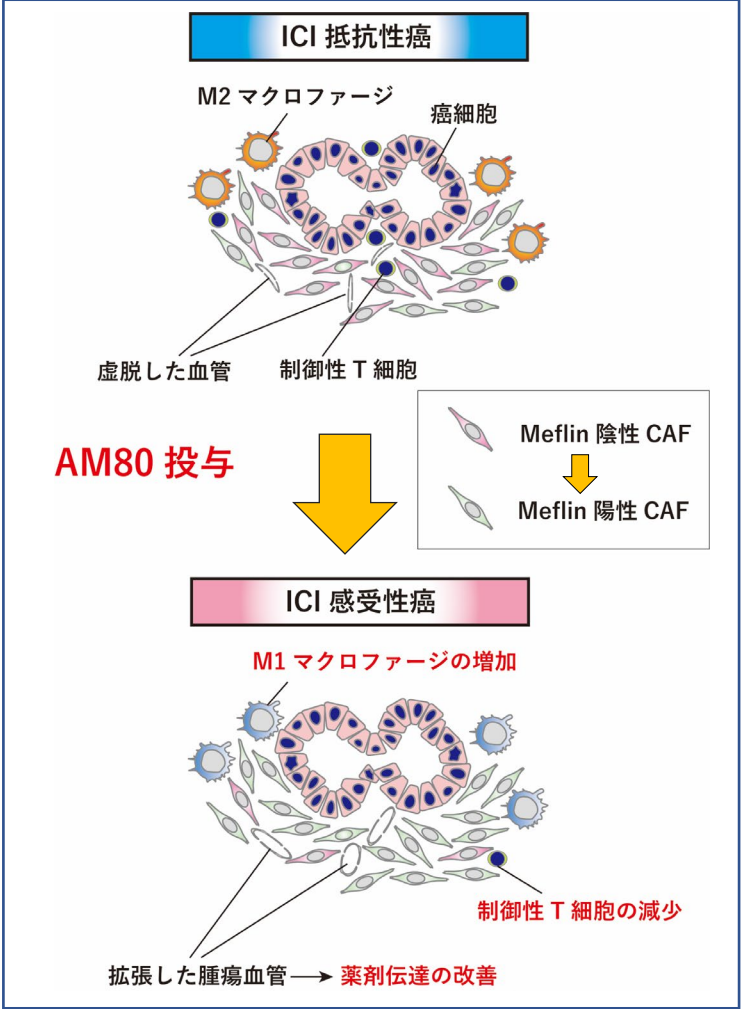
- 二次治療抵抗性（2種類の標準的治療に対して抵抗性）又は不耐の治療切除不能膵癌患者

全体スケジュール



評価項目

1. 主要評価項目
 - 奏効率（RR）
2. 副次評価項目
 - ① 無増悪生存期間（PFS）
 - ② 全生存期間（OS）
 - ③ 奏効期間（DOR）及び完全奏効期間
 - ④ 病勢制御率（DCR）
3. 安全性評価項目
 - 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）
 - ② バイタルサイン・臨床検査値・酸素飽和度



膵癌に対し、AM80（タミバロテン）が免疫チェックポイント阻害剤の感受性を増強させることを確認

薬事承認申請までのロードマップ(先進⇒治験)

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

試験薬又は試験機器: タミバロテン(AM80)及びペムブロリズマブ(遺伝子組換え)(製品名:キイトルーダ点滴静注100mg)

先進医療での適応症: 二次治療抵抗性又は不耐の治癒切除不能膵臓癌

先進医療

- 試験名: 二次治療抵抗性膵臓癌に対するAM80とペムブロリズマブ併用療法の有効性を検討する探索的臨床研究
- 試験デザイン: 単施設非盲検非対照試験
- 試験期間: 2024年1月～2026年12月
- 被験者数: 12例
- 主要評価項目: 奏効率
- 副次評価項目: 無増悪生存期間、全生存期間、奏効期間、病勢制御率、疾病等

治験

- 試験名: 二次治療抵抗性膵臓癌に対するAM80とペムブロリズマブ併用療法の有効性を検討する探索的臨床試験
- 試験デザイン: 多施設共同非盲検非対照試験
- 試験期間: 2027年4月～2030年3月
- 被験者数: 約30例(先行する臨床研究次第)
- 主要評価項目: 奏効率
- 副次評価項目: 無増悪生存期間、全生存期間、奏効期間、病勢制御率、有害事象等

治験

- 試験名: 二次治療抵抗性膵臓癌に対するAM80とペムブロリズマブ併用療法の有効性を検討する検証的臨床試験
- 試験デザイン: 多施設共同並行群間比較試験
- 試験期間: 2031年月～
- 被験者数: 数百例(先行する臨床研究次第)
- 主要評価項目: 全生存期間等
- 副次評価項目: 無増悪生存期間、奏効率、奏効期間、病勢制御率、有害事象等

薬事承認申請

当該先進医療における

主な選択基準:

- 組織学的又は細胞学的に診断された膵臓癌患者
- 二次治療抵抗性又は不耐の治癒切除不能膵臓癌患者
- RECIST基準で測定可能病変を有する患者
- 18歳以上79歳以下の患者 等

主な除外基準:

- MSI-HighやTMB-Highであると判明している患者
- 抗癌剤の最終投与から14日以内である患者
- 重篤な合併症を有する患者 等

予想される有害事象: 間質性肺疾患、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡、神経障害、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能障害、下垂体機能障害、副腎機能障害、1型糖尿病、腎障害、膵炎、筋炎、横紋筋融解症、重症筋無力症、心筋炎、脳炎、髄膜炎、重篤な血液障害、重度の胃炎、ぶどう膜炎、血球貪食症候群、結核、Infusion reaction、分化症候群、感染症、白血球増加症、縦隔炎、血栓症等、タミバロテン(AM80)又はペムブロリズマブで生じる有害事象

海外での現状

薬事承認: 米英仏独加豪(いずれも無)、その他(無)

ガイドライン記載: 無

進行中の臨床試験: 無

本邦での現状

ガイドライン記載: 無

進行中の臨床試験: 無

**【別添 1】「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」
の申請医療機関等（申請書類より抜粋）**

1. 申請医療機関

- ・名古屋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

- ・なし

**【別添２】「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」
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：

二次治療抵抗性又は不耐の治癒切除不能膵臓癌

効能・効果：

腫瘍縮小効果が期待でき、生存期間の延長が期待される。

**【別添 3】「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」
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

選択基準：

- 1) 膵癌取り扱い規約第 7 版に基づき、組織学的又は細胞学的に診断された膵癌患者
- 2) 二次治療抵抗性（2 種類の標準的治療に対して抵抗性）又は不耐の治癒切除不能膵癌患者（再発を含む）（再発例については、手術時の術前・術後化学療法は標準治療の数にカウントしない）
- 3) スクリーニング時の造影 CT により、RECIST 基準で測定可能病変を有する患者
- 4) 生検可能な病変を一つ以上有し、生検が行えると研究責任医師又は分担医師が判断した患者
- 5) 同意取得時に ECOG の PS が 0～1 で経口剤を服用できる患者
- 6) AM80 投与開始日より 12 週以上の生存が期待できる患者
- 7) スクリーニング時の主要臓器機能が以下の基準を満たしている患者
 - ① 好中球数：1,500/ μ L 以上
 - ② 血小板数：100,000/ μ L 以上
 - ③ Hb：9.0g/dL 以上
 - ④ 総ビリルビン：施設基準値上限の 1.5 倍以下（ただし、原疾患による閉塞性黄疸や肝転移がある場合には、施設基準値上限の 3 倍以下とする）
 - ⑤ AST・ALT：施設基準値上限の 3 倍以下（ただし、原疾患による閉塞性黄疸や肝転移がある場合は施設基準値上限の 5 倍以下）
 - ⑥ Cr が施設基準値上限の 1.5 倍以下、あるいは Cr が施設基準値上限の 1.5 倍を超える場合、CrCl が 30 mL/min 以上
 - ⑦ INR 又は PT・aPTT 又は PTT：施設基準値上限の 1.5 倍以下
- 8) 男性患者で、AM80 投与開始から AM80 投与終了後 6 ヶ月間避妊できる男性患者、あるいは妊娠する可能性のある女性の場合で AM80 投与開始 30 日前から AM80 投与終了後 2 年間避妊できる女性患者
- 9) 同意取得時に 18 歳以上 79 歳以下の患者（性別は問わない）
- 10) 本臨床研究について十分な説明を受けた後、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者

除外基準

- 1) MSI-High や TMB-High であると判明している患者
- 2) 登録時に抗癌剤（化学療法、免疫療法、バイオ療法等）の最終投与から 14 日以内である患者
- 3) 登録前 14 日以内に、他の臨床試験に参加し、臨床研究に用いる医薬品等の最終投与から 14 日以内である患者
- 4) 前治療による有害事象の状態が安定していない患者
- 5) 中枢神経系への転移を有する患者
- 6) 無病期間が 1 年未満の重複癌を有する患者
- 7) 過去にビタミン A 製剤を投与したことがある、ビタミン A 製剤を投与中である、あるいはビタミン A を含有するサプリメントを常用している患者
- 8) 登録前 4 週間以内に全身麻酔を伴う手術を受けた患者

- 9) 出血傾向や凝固異常が認められている患者、抗凝固薬又は抗血小板薬の投与が必要な患者
- 10) 抗生物質、抗真菌剤、抗ウイルス剤等の全身投与を要する活動性の感染症を有する患者
- 11) HBs 抗原陽性、HCV 抗体陽性かつ HCV-RNA 陽性、あるいは HIV 抗原又は抗体陽性である患者
- 12) 画像上明らかな間質性肺疾患を合併している又はその既往を有する患者
- 13) 自己免疫疾患の合併、慢性的又は再発性の自己免疫疾患の既往、あるいは全身性副腎皮質ホルモンや免疫抑制剤の投与必要とする患者
- 14) 結核の既往や活動性の結核を有する患者
- 15) 大量腹水又は胸水を有し、かつドレナージを要する患者
- 16) 点滴又は中心静脈栄養を要する腸閉塞の臨床症状や所見を有する患者
- 17) AM80 の吸収に影響を及ぼす可能性のある消化器系疾患を有する患者
- 18) 臨床研究に用いる医薬品の成分、ビタミン A、抗体製剤に対する重篤な過敏症、あるいはアナフィラキシー反応の既往歴のある患者
- 19) 登録前 30 日以内に生ワクチン、弱毒性ワクチン接種した患者
- 20) 重篤な合併症（肝疾患（Child-Pugh C）、腎疾患（CrCl 30mL/min 未満）、心疾患、肺疾患、血液疾患、脳疾患等）を有する患者
- 21) ビタミン A 過剰症の患者
- 22) 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者
- 23) 授乳中の女性患者（臨床研究期間中及び AM80 の最終投与後 6 ヶ月、授乳を中止することに同意した者は除く）
- 24) 妊娠中、もしくは妊娠検査陽性の女性患者（登録前 12 ヶ月以内に月経があった妊娠する可能性のある女性は妊娠検査を実施するが、ただし、12 ヶ月以内に月経がない場合でも化学閉経等の理由により妊娠の可能性が否定できない女性は妊娠検査を実施する）
- 25) その他、研究責任医師又は研究分担医師により本臨床研究への参加が不適切であると判断された患者

登録の手順：

研究責任医師又は研究分担医師は、本臨床研究の対象として適格となる可能性があるとは判断した対象者から文書による同意を取得し、スクリーニングを実施した後、登録基準を満たしていた場合は、EDC の登録・適格確認欄に総て入力する。研究責任医師又は研究分担医師の記載情報を基に適格性が判定される。登録基準を満たさなかった場合は、その理由を診療録に記載する。

研究責任医師又は研究分担医師は、登録が完了するまで臨床研究に用いる医薬品の投与を開始してはならない。

**【別添 4】「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」
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

1. 主要評価項目

- ・ 奏効率（RR）

2. 副次評価項目

- 1) 無増悪生存期間（PFS）
- 2) 全生存期間（OS）
- 3) 奏効期間（DOR）及び完全奏効期間
- 4) 病勢制御率（DCR）

3. 安全性評価項目

- 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）
- 2) バイタルサイン・臨床検査値・酸素飽和度

**【別添 5】「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」
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：

臨床研究全体の実施期間：2024 年 1 月 1 日～2026 年 12 月 31 日

症例登録期間：2024 年 1 月 1 日～2025 年 12 月 31 日

対象者の臨床研究期間：約 20 週間

予定症例数：12

既に実績のある症例数：0

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

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

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自)		
年齢 歳 性別 男・女		年 月 日 (至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

予定症例数の設定根拠：

標準療法に不応又は不耐の治癒切除不能膵癌患者に対する二次治療における TS-1 の成績は、2.8% の奏効率であった（Oncology. 96(1):1-7, 2019）。本臨床研究は、二次治療抵抗性又は標準療法に不耐の治癒切除不能膵癌患者に対し、三次治療としての AM80 と ICI であるペムブロリズマブの有効性を確認する臨床研究であり、30%程度の奏効率が認められれば、臨床的に意味があると判断した。

以上のことから、閾値奏効率を 2.8%、期待奏効率を 30%と仮定し、有意水準（片側）5%、検出力 80%とすると必要症例数は 10 例となる。中止・脱落を 10%程度見積もると、目標症例数は 12 例となる。

予定試験期間の設定根拠：

名古屋大学医学部消化器内科の関連病院（54 施設）等とも連携し、患者の紹介を受ける予定であり、年間 8 例の組入れは可能である。そのため 2 年間の登録期間で十分と判断した。

**【別添 6】「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」
の治療計画（申請書類より抜粋）**

6. 治療計画

本臨床研究では、選択基準を満たし、除外基準に該当しない二次治療抵抗性（2種類の標準的治療に対して抵抗性）又は不耐の治癒切除不能膵癌患者に説明し、同意を文書で取得する。全ての対象者に非盲検下で AM80 として $6\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 日 2 回に分けて、ペムブロリズマブの投与 1 週間前から投与開始前まで 7 日間経口投与し、AM80 の投与終了後、ペムブロリズマブとして 1 回 200mg を、3 週間間隔で点滴静注する。3 週間（21 日間）を 1 コースとし、病勢進行、もしくは許容できない有害事象等が発現するまで、最大 8 コース継続する。

造影 CT は 4 週間以上の間隔を空け撮像し、腫瘍縮小効果の評価を行う。主要評価項目は、奏効率（RR）であり、副次評価項目として、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）、奏効期間（DOR）及び完全奏効期間、病勢制御率（DCR）である。

なお、膵癌患者に対し AM80 とペムブロリズマブを併用するのは初めてであるため、安全性（忍容性）の評価を目的とした中間解析を行うこととする。

1 コース目の評価が 3 例終了した時点で、2 コース目開始日の評価まで（1 コース目で中止した場合は、治療終了・中止時の評価）の安全性のデータを纏める。また、3 例目の 2 コース目開始日の評価まで（1 コース目で中止した場合は、治療終了・中止時の評価）に対象者に生じた、疾病等に該当する有害事象で、重篤な有害事象に該当する事項、並びに治療中止基準のうち AM80 又はペムブロリズマブの投与が継続できない疾病等に該当する事項を一覧にする。対象者に生じた、疾病等に該当する有害事象で、重篤な有害事象の項に該当する事項、並びに治療中止基準のうち AM80 又はペムブロリズマブの投与が継続できない疾病等に該当する事項を総合的に勘案し、試験継続の可否について、審議し、研究責任医師に勧告する。当該疾病等のうち同一の疾病等が 2 例に発生した場合は、中止の勧告も検討することとする。

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。先進医療技術審査部会による登録初期 3 例の評価が完了するまで、症例登録を一時中断することとする。

【別添7】「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」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）

先進医療名及び適応症： 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 二次治療抵抗性又は不耐の治癒切除不能膵臓癌	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☒ （消化器内科、消化器外科又は化学療法部）・不要
資格	☒ （日本膵臓学会認定指導医及び日本消化器病学会指導医）・不要
当該診療科の経験年数	☒ （ 5 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ ☒ 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・ ☒ 不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ ☒ 不要]
その他（上記以外の要件）	タミバロテンの投与経験、並びに免疫チェックポイント阻害剤の投与経験をいずれも有する
II. 医療機関の要件	
診療科	☒ （消化器内科又は消化器外科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	☒ ・不要 具体的内容：経験年数5年以上の医師が2名以上
他診療科の医師数 注2)	☒ ・不要 具体的内容：経験年数5年以上の循環器内科、内分泌内科、脳神経内科、呼吸器内科、血液内科、眼科の医師が1名以上
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	☒ （薬剤師、看護師）・不要
病床数	☒ （200床以上）・不要
看護配置	☒ （7対1看護以上）・不要
当直体制	☒ （消化器内科又は消化器外科医師1名）・不要
緊急手術の実施体制	☒ ・不要
院内検査（24時間実施体制）	☒ ・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ ☒ 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	要・ ☒ 不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件：： （再生医療等安全確保法及び臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要）
医療安全管理委員会の設置	☒ ・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・ ☒ 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）	臨床研究支援部門が試験実施計画書等の作成及び実施に関わっていること
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	☒ 要（3 症例までは報告※）・不要
その他（上記以外の要件）	※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で、2 コース目開始日の評価まで（1 コース目で中止した場合は、治療終了・中止時の評価）の研究実施計画書「8.3. 安全性評価項目」の項のデータをそれぞれ纏め、安全性評価委員会に報告する。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する（なお、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）。

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。