

先進医療の内容 (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：二次治療抵抗性膵臓癌
内容： (先進性) 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 Mefflin 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。 (概要) 本臨床研究では、二次治療抵抗性膵癌患者を対象に AM80 と ICI であるペムブロリズマブ (遺伝子組換え) (以下、単に「ペムブロリズマブ」という) 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。 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) 又は不耐の治療切除不能膵癌患者を対象とし、全ての対象者に非盲検下で AM80 として 6mg/m² を 1 日 2 回に分けて、原則、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、原則、3 週間間隔で点滴静注する。原則、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。 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。 (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 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。

先進医療の実施計画

1. 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					
2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について					
①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）					
医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は 認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応 外使用の 該当 (注2)
該当なし					
②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品 (未承認又は適応外のものから記載すること。)					
品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は 認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応 外使用の 該当 (注2)
タミバロテン (AM80)	テムリック株式会社	1mg	—	未承認（同一有効成分としてアムノレイク錠 2mg があるが、当該製品の効能・効果は再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病である）	未承認
キイトルーダ点滴静注 100mg (ペムブロリズマブ (遺伝子組換え))	MSD 株式会社	100mg	22800AMX 00696000	・ 悪性黒色腫 ・ 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ・ 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 ・ がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌 ・ がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る） 注) ・ 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ・ 腎細胞癌における術後補助療法 ・ 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 ・ 根治切除不能な進行・再発の食道	適応外

				癌 ・ 治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する結腸・直腸癌 ・ PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 ・ ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法 ・ がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の子宮体癌 ・ がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量 (TMB-High) を有する進行・再発の固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る) ・ 進行又は再発の子宮頸癌 ・ 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫	
--	--	--	--	--	--

③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は 認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は 認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応 外使用の該当 (注2)
該当なし					

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況
タミバロテン (AM80)	新効能医薬品として、新たに承認を受ける予定
キイトルーダ点滴静注 100mg (ペムブロリズマブ (遺伝子組換え))	現時点で一部変更申請の予定はないが、試験成績次第で検討する (交渉を続ける)

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用法等

AM80として6mg/m²を1日2回に分けて、朝、夕食後に、原則、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日間経口投与する。各被験者の投与量は、DuBoisの公式を用いて研究責任医師又は研究分担医師が算出する。 AM80の投与終了後、ペムブロリズマブとして1回200mgを、原則、3週間間隔で点滴静注する。

原則、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 コースとする。被験者の状態により、中止、休止・再開する。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

☒	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注 1）医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注 2）医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2－2．海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

未承認

欧州での薬事承認の状況

未承認