

## 先進医療B 総括報告書に関する評価表（告示旧44）

評価委員 主担当： 伊藤  
副担当： 柴田 技術専門委員：

先進医療 の名称	アキシチニブ単剤投与療法
申請医療 機関の名称	杏林大学医学部付属病院
医療技術 の概要	<p>○ゲムシタビン化学療法耐性となった切除不能・再発胆道癌患者（肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌）を対象として、分子標的治療薬アキシチニブによる治療の有効性と安全性を検討する。バイオマーカー（血管内皮細胞増殖因子 [VEGF]、血管内皮細胞増殖因子受容体 [VEGFR] -1, 2, 3）を全例で検索し、治療効果・予後・毒性との関係を検討する。</p> <p>○主要評価項目：安全性評価基準：なし、有効性評価基準：無増悪生存期間（PFS）</p> <p>○副次評価項目：安全性評価基準：有害事象発生割合（Common Terminology Criteria for Adverse Events）、有効性評価基準：奏効割合（Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1）、全生存期間</p> <p>○目標症例数：32人</p> <p>○試験期間：登録期間：2年、追跡期間登録終了後6ヶ月</p>
医療技術 の試験結果	<p>○安全性の評価結果：手足症候群、高血圧、蛋白尿、下痢といったアキシチニブによる特徴的な有害事象は転移性腎細胞癌を対象とした国内第Ⅱ相試験における頻度と同等であった。アキシチニブによる治療と因果関係が否定できない予期せぬ Grade 3 の腹水の発現を2例（10.5%）に認めた。</p> <p>○有効性の評価結果：主要評価項目である PFS 中央値は 2.8 ヶ月であった。PFS 中央値の片側 95%信頼区間の下端が 2.6 ヶ月であったため、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（2.0 ヶ月）以下である」という帰無仮説は棄却された。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 ヶ月であ</p>

	<p>った。多重性の調整は行っていない探索的な解析結果ではあるが、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。</p> <p>○発生した有害事象：消化管出血による死亡、Grade 3 の腹水等</p> <p>○結論：予定した登録期間において、予定症例数 32 例中 19 例が登録された。主要評価項目である PFS 中央値は 2.8 ヶ月であり、閾値の 2.0 ヶ月は越えたが、期待値の 3.0 ヶ月には到達しなかった。先進医療に先行して実施した 5 例を含めた計 24 例に新たに 13 例を追加しても成績は大きく変わらず、全生存期間や安全性を含め新しい情報は得られないと判断し、登録期間の延長はせず観察期間が終了した後に試験終了となった。治療関連有害事象は、予期せぬ重篤な有害事象である腹水 Grade 3 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。</p> <p>有効性は胆道癌に対する二次治療のこれまでに報告されている治療成績と同等であり、ゲムシタビン耐性胆道癌に対するアキシチニブ単剤の治療効果は限定的であった。今後の治療開発は時代の潮流として、分子標的薬単剤ではなく、免疫チェックポイント阻害薬との併用で臨床試験が進んでいくと考えられることから、アキシチニブ単剤での治療開発ではなく、免疫チェックポイント阻害薬等との併用療法での開発がされていくことが期待される。本試験で得られたバイオマーカー解析の結果がアキシチニブのバイオマーカーとなり得ることが示唆され、今後の治療開発の参考になると考えられた。</p>
臨床研究 登録 ID	UMIN000023014

主担当：伊藤構成員

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
-----	---

コメント欄：半数を超える肝内/肝外胆道癌において VEGF が過剰発現しているという知見に基づき、本試験は、ゲムシタビン耐性の切除不能・再発胆管癌を対象にアキシチニブ単独第Ⅱ相試験（予定症例数 32 例）として実施された。本試験の計画段階では 2 次治療は確立されていなかった。アキシチニブ治療中止後に急激に腹水が増加した症例が出現したことから、その時点で参加されていた 19 例で総括報告書が作成されている。主要評価項目である PFS 中央値は 2.8 ヶ月であり、期待値の 3.0 ヶ月には到達していないが、当初設定した閾値の 2.0 ヶ月は越えており、一定の効果は期待された。

安全性	<p>A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）</p> <p>B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）</p> <p>D. その他</p>
-----	--

コメント欄：19 例のうち 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が急激に増加し、本試験との因果関係の可能性は possible とされ、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、予想されるが、腹水の出現割合を示した文献はないため頻度による判断は困難である。しかしながら、専門家（効果安全性評価委員会）の予測を超える速さで腹水が出現しており、治療との関連はあると判断されている。アキシチニブ治療中止後の腹水については十分な配慮が必要と思われる。

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
--------	---

コメント欄：胆道癌の 2 次治療が確立していなかった本試験が計画された段階で、半数を超える肝内/肝外胆道癌において VEGF が過剰発現しているという知見に基づき、血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）内にあるチロシンキナーゼ阻害する分子標的薬であるアキシチニブの効果は期待されていたが、アキシチニブ治療中止後の腹水の急激な増加という有害事象が発現しており、がん化学療法に精通した

医師による実施が望まれる。

総合的なコメント欄

半数を超える肝内/肝外胆道癌において VEGF が過剰発現しているという知見に基づき、本試験は、ゲムシタビン耐性の切除不能・再発胆管癌を対象にアキシチニブ単独第Ⅱ相試験として実施された。本試験の計画段階では2次治療は確立されていなかった。先行研究として5例（PR1例、SD3例、PD1例）の結果があり、平成28年4月に先進医療（予定症例数32例）として承認された。

しかしながら、アキシチニブ投与終了30日以内の早期死亡が、合計5症例（登録は19例）認められ、そのうち3例は腹水の急激な増加がみられ、平成29年8月11日に開催された効果安全性委員会から「症例登録を中止し、因果関係の有無について検討するよう」指示されたことから、8月24日の第61回先進医療技術審査部会に報告され、9月14日（第62回）の議論とあわせて、新規組み入れの中止および試験中止後1か月は少なくとも週1日、試験治療実施機関において診察等を実施すること等を追加することで、試験継続が承認されている。

平成29年9月22日付の杏林大学医学部付属病院の先進医療「アキシチニブ単剤投与療法 胆道がん」に関するお知らせ2によると9月1日に開催された効果安全性委員会はアキシチニブ中止後、急激な腹水のみられた3例の死亡例について、原病の進行であるが、1例は試験治療との因果関係が否定できないとされた。また、本事象を受けて、研究事務局は「まず、現在も試験治療を行っている患者さんに限定して研究を継続する方針を決めました。」とされた。

それ以降、新規患者の登録は行われておらず、その時点で試験に参加されていた19例で総括報告書がまとめられた。主要評価項目であるPFS中央値は2.8ヵ月であり、期待値の3.0ヵ月には到達していないが、当初設定した閾値の2.0ヵ月は越えているため、効果は期待される。しかしながら、19例のうち4例に腹水が発現し、うち2例は効果

	<p>安全性評価委員会の予測を超える速さで腹水が出現し、本試験との因果関係の可能性が possible と判断され、重篤未知の有害事象と報告されている。</p> <p>本年（2019年）の米国臨床腫瘍学会でmFOLF0Xを用いたABC-06試験結果が公表されるなど、ゲムシタビン・シスプラチンの一次治療を受けた進行胆道がんに対する2次治療のエビデンスも出現しており、アキシチニブを用いた治療については安全性の懸念を払拭することが優先されられると思われる。</p>
--	---

<p>薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄</p>	<p>進行胆道がんに対する2次治療についてのエビデンスが公表されてきている状況下で、安全性の懸念が有効性に勝るとは判断しにくい。</p>
---	--

副担当：柴田構成員

<p>有効性</p>	<p>A. 従来 of 医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B. 従来 of 医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 従来 of 医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来 of 医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>主要評価項目の解析では、事前に定めた閾値を統計学的に有意に超えていることから一定の効果の存在は期待されるものの申請医療機関が考察しているように点推定値は事前の想定よりも低く、既存薬を超える成績、あるいは既存薬を超えることが期待される成績とは言えない。</p>	

<p>安全性</p>	<p>A. 問題なし。（ほとんど副作用、合併症なし）</p> <p>B. あまり問題なし。（軽い副作用、合併症あり）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり）</p>
------------	--

	り) D. その他
<p>コメント欄： 問題ありとまでは言えないが、予期せぬ重篤な有害事象として腹水 Grade3 が 2 例見られており、注意を要する。</p>	

技術的成熟度	<p>A. 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄： 本研究は未だ探索的段階に留まっており有効性が十分に確立している訳では無いこと、及び、既承認のがんにおいては見られなかった重篤な有害事象（腹水）が観察されていることを踏まえると、技術的成熟度は高いとは言えない。</p>	

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、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。)

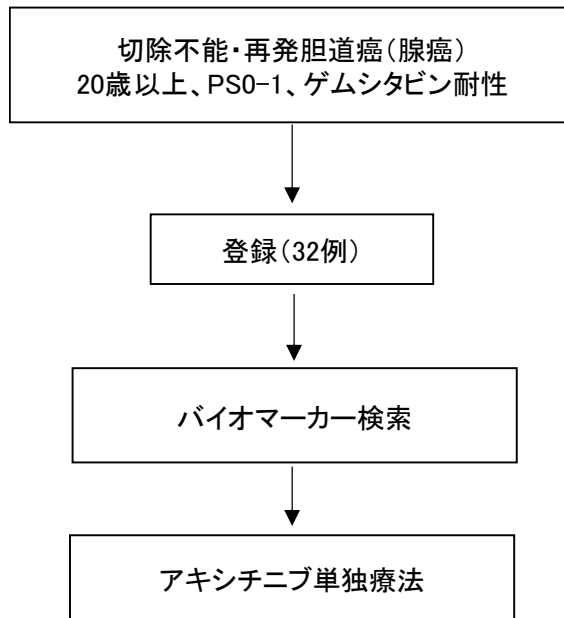
2019年9月20日作成 (下線部:変更箇所)

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、事前に定められた「 <u>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</u> 」という帰無仮説は棄却された。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。	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

## 医療技術の概要図

ゲムシタビン耐性胆道癌患者を対象としたアキシチニブ単剤療法

### 1. シェーマ



### 2. 目的

ゲムシタビン化学療法耐性となった切除不能・再発胆道癌患者（肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌）を対象として、分子標的治療薬アキシチニブによる治療の有効性と安全性を検討する。

バイオマーカー（VEGF、VEGFR-1, 2, 3）を全例で検索し、治療効果・予後・毒性との関係を検討する。

### 3. 対象

ゲムシタビンを含む治療が耐性となった切除不能胆道癌患者

### 4. 治療

アキシチニブ5mgを1日2回経口投与する。「6.2.2 プロトコール治療中止規準」に該当するまで投与を繰り返す。

### 5. 予定登録数と研究期間

予定登録数：32例

登録期間：2年、追跡期間：登録終了後6ヵ月