

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B027)

評価委員 主担当：伊藤 _____
副担当：大門 _____ 副担当：佐藤 _____ 技術委員：— _____

先進医療の名称	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の第二相試験
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	ゲムシタビンベースの化学療法が耐性となった切除不能または再発胆道癌患者（肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌）を対象に、分子標的治療薬アキシチニブの有効性と安全性を検討する。主要評価項目は無増悪生存期間、副次評価項目は奏効割合、全生存期間、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、血管新生に係わるバイオマーカーの発現とする。予定登録数は29例。登録期間は2年、追跡期間登録終了後6ヶ月である。

【実施体制の評価】 評価者：伊藤 _____

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 checked="" type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 再発胆道がんに対して有効な治療がない状況下で、経口 VEGF 阻害薬である axitinib の有効性を期待する合理的理由を否定するものではないが、病理組織における VEGF の発現率が 59.2%であること（Br J Cancer 98:418-425, 2008）とゲムシタビン+オキサリプラチンに加えて VEGF 阻害薬であるベバシズマブを加え、PET で評価した臨床試験結果から類推して axitinib の有効性を首肯するのは困難ではないかと憂慮する。文献上も胆嚢がんに対する axitinib の有効性を示唆した報告がないことおよび、提出された有効性が認められた事例3例（様式第3号15ページ）の臨床成績をもって先進医療として承認するのは困難ではないかと憂慮する。製薬企業からの薬剤提供の申し出があることから有効性についての症例集積を見たうえで判断する方がよいのではないかと思慮する。	
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。）	

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤_____

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 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。） （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。） がん関連遺伝子の解析を伴うこと、データの二次利用の可能性は説明されている。アキシチニブは製薬企業から無償提供されるが、COI は適切に管理され、また、そのことは説明文書にも記載されている。患者の費用負担がないことの説明は適切に改訂された。有害事象発生時の金銭補償はないが、抗がん剤の臨床試験という性質上やむを得ないものと考えた。その他、患者相談等の対応も適切である。</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。）</p>	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門_____

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 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。） 本試験の検出力は、慣例的な値(80, 90%)と比較すると、70%程度と低めであり、プロトコル治療が真に有望である場合にそのことを見落としてしまうリスクが増えてしまいます。この点が気になりましたが、申請者はそのリスクを認識した下で、症例数を増やすことで試験期間が延長することを避け、副次評価項目の結果も参照しながら次相への go/no go かを迅速に判断することを優先する立場をとっていると理解しました。主要評価項目はPFSであり、一般にその史実対照の設定が必ずしも容易でないという背景からもこの立場は許容され得ると考えます。この点をはじめ、その他の事前の確認・指摘事項に対して適切な回答と対応がなされたと考えます。</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。）

【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	32 例		予定試験期間	2 年 6 か月（登録期間 2 年、追跡期間 6 か月）
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
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。） ゲムシタビンを基本とした化学療法を行っても、増悪あるいは副作用で中止した再発胆道がんに対する有効な治療がない状況下で、1) 胆道がんの病理標本における VEGF の発現率 59.2%であること、2) ゲムシタビン+オキサリプラチンに加えて VEGF 阻害薬であるベバシズマブを加え、PET で評価した臨床試験で有効性がありそうなこと、3) 3 例の先行臨床研究結果があり、経口 VEGF 阻害薬である axitinib の有効性を期待する合理的理由を否定するものではないが、文献上も胆嚢がんに対する axitinib の有効性を示唆した報告がない現況を鑑みると、先進医療として承認する根拠が十分とはいえず、臨床成績の集積を待って検討すべきと思慮する。				