

先進医療審査の指摘事項（伊藤構成員）に対する回答

先進医療技術名：ゲムシタピ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Ⅱ相試験

日付 2014年3月3日

所属 杏林大学医学部内科学腫瘍内科

氏名 古瀬純司

試験実施計画書P13において、「肝内胆管癌においてVEGFの過剰発現が53.8%に認められ、肝外胆管癌においては59.2%に認められ、肝内胆管癌においてはVEGFの過剰発現と肝内転移に有意に関連があった」との記載がある。本被験薬は理論上、血管新生を抑制する作用のため、血管が豊富な悪性腫瘍に有効と考えられるが、胆管がんはすべての症例において、血管が豊富な悪性腫瘍ではない。本被験薬の有効性が期待できるようなVEGFの過剰発現が確認される症例を対象に本試験を行うことも考慮される。VEGFの過剰発現の有無に関わらず、本疾患に対してアキシチニブのみならず、そのほかのVEGF阻害薬を含めて有効性が示唆される根拠を示すこと。

【回答】

貴重なご意見、ありがとうございます。

胆道癌は胆管癌、胆嚢癌、乳頭部癌の集合としての疾患名であり、それぞれの疾患におけるVEGFの発現についても明確なコンセンサスは得られていません。胆嚢癌、胆管癌においても造影CT等で染まりを認めており、新生血管の増生は少なからず認めております。

その他のVEGF阻害薬として、VEGFに対する抗体薬であるベバシズマブの有効性を示唆する第Ⅱ相試験も報告されております（実施計画書 p15 2.6.2. 本試験の治療レジメン アキシチニブ単剤療法の設定根拠 3行目に記載）。

また、本臨床試験に先行して実施したマウスによる動物実験でもアキシチニブの有効性が期待できる結果を得ております（実施計画書 p14 2.5.1. 対象疾患とアキシチニブ に記載）。

しかし、胆道癌は疾患も多様ですし、VEGFの発現の程度もよくわかっていませんので、本臨床試験はアキシチニブの探索的な段階と位置づけ、血液中あるいは組織中のVEGFやVEGFRの発現とアキシチニブの有効性との相関をみて、VEGFの過剰発現の症例に、より有効性が認められるなどの知見が得られれば、引き続き行う第Ⅲ相試験では対象を絞るなど考慮したいと考えております。

したがって、本試験では胆道癌で標準治療であるゲムシタビンベースの治療が耐性となった患者を対象としていますが、現在そのような患者さんでは推奨される治療がないため、十分な説明と同意の上で試験への参加の同意を確認していく予定としております。

先進医療審査の指摘事項（大門構成員）に対する回答

先進医療技術名：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Ⅱ相試験

日付 2014年2月28日

所属 杏林大学医学部内科学腫瘍内科

氏名 古瀬純司

1. 「2.7.5. 臨床的仮説と登録設定根拠」, 「予定登録数・登録期間・追跡期間」 について

本試験における症例数設計において、閾値PFSを2カ月、期待PFSを3.0カ月、登録期間24カ月、追跡期間6カ月として30例を集積した場合、片側有意水準0.05で、検出力は73%と算出されています。この算出された値は、おそらくPFSに指数分布を仮定した場合の結果だと思われます。一方で、同じ条件設定で生存時間分布のノンパラメトリック推定値に基づく算出を行うと、検出力の値はおおよそ50%程度であると思われます。これらの検出力の値は、よく用いられる慣例的な値(80, 90%)と比較すると低く、プロトコル治療が真に前途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うと考えられます。研究代表者らは、探索的な試験と位置づけることを主な理由としてこのリスクを受け入れているという理解でよろしいでしょうか。症例を増やす見込みなどを含めて、研究代表者らのお考えをお示しください。

【回答】

ご指摘、ありがとうございます。

本試験は、期待PFSを3カ月としていますが、主要評価項目に加え、副次評価項目の結果も勘案して、次相の開発に進むかどうか検討する予定としています。次相以降の治験は、企業治験を想定しており、アキシチニブが胆道癌患者に対して有効かどうかを予備的にでも早期に確認し、企業治験に進むことが重要と考えます。症例数を増やした場合、本試験の実施期間が長くなり、開発全体の期間が長くなることが想定されます。

以上より、本試験は探索的な試験と位置付けており、本試験の主要評価項目、副次評価項目の結果を踏まえ、早期に次相の開発につなげたいと考えています。

2. 「14.1.2. 有害事象の許容範囲」について

「治療関連死亡割合に関しては点推定値が5%を超えないという仮定... 治療関連死が3名となった時点で...」と記述されています。3名 ($3/29=0.103$, $3/30=0.100$, $3/32=0.094$) ではなく2名でないでしょうか。

【回答】

ご指摘の通りです。「2名となった時点で・・・」に修正いたします。

3. 「6.3.1. アキシチニブの増量・減量・休止規準」について

- ・用量レベル-2からさらに減量する場合のときの対処方法（プロトコル治療中止だと思われそうですが）を実施計画書内に規定すべきです。
- ・増量は適宜行われますが、減量を行うタイミングについては、実施計画書から読み取ることができませんでした。有害事象、高血圧、蛋白尿など発現を確認後即座になのか、次コースからなのかなど、明確にしてください。
- ・「アキシチニブの減量規準」, 「表6.3.1a 高血圧・蛋白尿以外の有害事象に対する減量規準」において、Grade2の有害事象が発現した場合「同量継続. 必要に応じて休薬または減量」と設定されていますが、それよりもグレードの高いGrade 3の血液毒性が発現した場合「同量継続」とのみ設定されています。後者の場合においても「必要に応じて休薬または減量」とする必要はないでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。再度検討し、以下のように実施計画書ならびに先進医療実施届出書を修正します

- ・用量レベル-2からさらに減量する場合のときの対処方法について

レベル-2の用量で減量規準に相当する有害事象が発生した場合は、プロトコル治療は中止として、追記いたします。

- ・減量を行うタイミングについて

本試験治療は便宜的に28日間を1コースとしていますが、連日服用することとしています。休薬を必要とせず、減量規準に相当する有害事象が確認された場合は、次の内服から減量することと明記します。なお、休薬を必要とする有害事象の場合は、回復したのち減量して再開が可能と記載しています。

- ・「表6.3.1a 高血圧・蛋白尿以外の有害事象に対する減量規準」について

Grade2の有害事象は非血液毒性を想定していましたので、以下のように修正いたします。

表 6.3.1a 高血圧・蛋白尿以外の有害事象に対する減量規準

有害事象	減量方法
Grade 1-3 の血液毒性および Grade 1 の非血液毒性	同量継続
Grade 2 の非血液毒性	同量継続。臨床的に必要と判断した場合は休薬または減量する。
Grade 3 の非血液毒性（コントロール不良の場合）*	1 レベル低い用量に減量
Grade 4（コントロール不良の場合）*	休止後、Grade2 以下に回復後、1 レベル減量して再開可能

4. Secondary endpoints として、バイオマーカーと有効性との関連が設定されています。これらの評価項目に対する統計解析の方法が記載されていないようですので、対応してください。

【回答】

これまで胆道癌において血管新生阻害薬に関して、バイオマーカーとの関連をみた報告はなく、cut-off 値の設定やどの項目を重点的に解析するかなど、決められない状況です。今回、前向きに症例集積とバイオマーカーの試料を集め、疾患の集まり方、バイオマーカーの発現の程度等を確認した上で、有効性データとの関連を後ろ向きに評価する予定です。試験実施計画書と統計解析手順に「バイオマーカーの secondary endpoints の解析」として記載を追記します。

5. 先進医療実施届出書における「8. モニタリング体制及び実施方法」、「10. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法」の記載されている内容は、事務局が実施主体者であるように見受けられます。一方で、実施計画書を拝見すると主にデータセンターが実施又は関与する記載となっています。記載を統一してください。

【回答】

データセンター（NPO 日本臨床研究支援ユニット）が CRF を収集し、データ管理およびモニタリングレポートを作成することで進めています。そのように、記載を修正いたします。

6. その他（誤字・脱字など）

・「2.7.5. 臨床的仮説と登録設定根拠」→例えば、「2.7.5. 臨床的仮説と登録

数設定根拠」

- ・「8. 4. 1. 観察期間終了後からプロトコル治療中止までに評価する安全性評価項目」：観察期間の定義からすると、標題の文言「観察期間終了後からプロトコル治療中止」の期間には重複があるのではないのでしょうか。適切な標題に変更してください。
- ・ 検出率→検出力
- ・「8. 4. 2. 患者追跡期間中に評価する有効性評価項目」の2) 内の「腹部造影CTもしくはMRI,」という語は削除でしょうか。
- ・「12. 1. 主たる解析と判断基準」：点推定置→点推定値

【回答】

ご指摘ありがとうございます。上記のように修正いたします。

先進医療審査の指摘事項（佐藤構成員）に対する回答

先進医療技術名：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Ⅱ相試験

日付 2014年2月24日

所属 杏林大学医学部内科学腫瘍内科

氏名 古瀬純司

1. 同意説明文書 16ページ：

12. 費用について

腎細胞癌において保険承認されているアキシチニブ単剤療法は1日5mg錠を2回内服する場合、1日薬価が約1万8千円ですので、1か月の薬価は約54万円となります。胆道がんにおいて、アキシチニブは未承認の薬剤ですので、ファイザー株式会社より提供されます。薬剤以外に、診察、血液検査、CTなどの画像検査が必要となります。それらは、「先進医療に係る費用」以外の、通常の診療と共通する部分の費用であり、一般の保険診療と同様に扱われます。その他の部分は従来の保険診療と同時に行います。なお、この臨床試験では、金銭による謝礼はありません。

とあるが、

- 1-1. 薬剤は無償提供されるので、患者負担がないことを最初に説明してください。
- 1-2. また、人件費が4200円と算定されていますが、この部分の患者負担はどうなりますでしょうか。（人件費の患者負担がないとすると、2段落目は、薬剤の負担がないので、診察、血液検査、CTなどの画像検査の費用は、一般の保険診療の負担額と変わりありません、という説明になりますでしょうか）

【回答】

ご指摘、ありがとうございます。

- 1-1 薬剤は無償提供されるので、患者負担がないことを最初に説明してください。

「12. 費用について」の最初に説明するよう修正しました。

1-2人件費が4200円と算定されていますが、この部分の患者負担はどうなりますでしょうか。（人件費の患者負担がないとすると、2段落目は、薬剤の負担がないので、診察、血液検査、CTなどの画像検査の費用は、一般の保険診療の負担額と変わりありません、という説明になりますでしょうか）

人件費については患者さんの負担はありませんので、ご指摘の通り、「診察、血液検査、CTなどの画像検査の費用」は一般診療と変わらないことになります。そのように修正しました。