

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B055)

評価委員 主担当：伊藤
副担当：佐藤 副担当：柴田 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
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>本技術では、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）を対象として、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前向き単群試験である。</p> <p>プロトコール治療はアキシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与で開始する。なお、患者の状態により1レベルずつ適宜増量することができるが、最大量は1回10mgを1日2回までである。増量・減量・休止基準に従って、アキシチニブを1日4～20mgの用量で治療を行い、プロトコール中止基準に該当するまで継続する。</p> <p>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。</p> <p>予定試験期間は2.5年間、予定症例数は32例である。</p>

【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 type="checkbox"/> 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。）</p> <p>本臨床試験は先進医療第15回（B027）時に提出された資料に加えて、Axitinib should be a promising therapy for vascular endothelial growth factor-expressing cholangiocarcinoma (Jpn J Clin Oncol 2014;44(6) 570-578) という非臨床試験成績論文が新たに添付され、2例を追加して5例の実績例をもって再度申請された。アキシチニブは既に腎がんで承認されているが、膵癌に対して、アキシチニブが無効 (Jpn J Clin Oncol 2015; 45(5):439-448) であったという新たな報告もある。進行胆道がんに対して VEGF 阻害剤であるベバシズマブとゲムシタビン+オキサリプラチンによる第Ⅱ相試験 (Lancet Oncol 2010;11:48-54)で有効性が示唆されていることなど VEGF 阻害薬の有効性に係る試験成績は一定しないが、再発胆道がんに対して有効な標準治療がない状況下で、経口 VEGF 阻害薬であるアキシチニブの</p>	

有効性評価を先進医療として実施することは可能と考える。製薬企業からの薬剤提供の申し出があり、被験者の経済的負担は軽度であるとはいいながら、アキシチニブ以外のセカンドライン化学療法も日本肝胆膵外科学会胆道癌診療ガイドラインの中では推奨度なしとの整理ながら議論として示されており、それらを被験者に適正に説明した上十分な同意が得られた場合に実施すべきである。

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
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
<p>同意文書については、上述した伊藤構成員の指摘以外に、いくつか細かな疑問点があったが、やり取りの結果解消された。補償はないが、対象となる疾病および本件計画の性質からやむを得ないものとする。患者相談等の対応も整備されている。</p> <p>（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。）</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。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田

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

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

今回行われる臨床試験結果を検証的なものとして扱うことは困難であるが、次のステップの臨床試験・治験を実施するか否かの判断やその計画に必要な情報を得るための探索的段階の試験としては受け入れ可能と判断した（逆に、初めから有効・安全であることが判明している治療法は無いことから、開発初期の段階にはこのようなデザインの試験による評価が必要であろうとも考える）。

なお、既に実施している5例の部分とこれから先進医療として実施する部分を、異なる版の（2つの）試験実施計画書に従い同一試験として実施することとされていたが、異なる試験実施計画書に従うのであれば別試験とするべきと考える。この点について事前に照会したところ、申請医療機関よりこれから先進医療として実施する部分は別試験として実施する旨の回答を得た。

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	<input checked="" type="checkbox"/> 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	承認後2.5年間
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。） 再発胆道がんに対して有効な治療法が確立されていない現状で、胆道がんに対するアキシニチブの非臨床試験成績における期待と膵がんに対する有効性が示されなかった臨床試験成績がある状況下で5例の治療実績をもって、先進医療に探索相試験として申請されている。本試験は再発胆道がんに対するアキシニチブの有効性を探索する第Ⅱ相相当の試験計画としては妥当であるが、胆道癌診療ガイドラインには複数のセカンドライン化学療法成績が推奨度なしとの整理ながら議論として提示されており、それらを被験者に適正に説明した上十分な同意が得られた場合に実施すべきである。				