

先進医療Bの試験実施計画の変更について (杏林大学医学部付属病院)

1. これまでの経緯

- 平成29年8月第61回先進医療技術審査部会において、告示番号60の有害事象について、【別添 ①】の通り報告したところである。
- 前回の報告以降、内服中止後30日以内の早期死亡は報告されていない。
- 申請医療機関において、8月28日に倫理審査委員会が開催され、9月1日に、対面での効果安全性評価委員会が開催された。申請医療機関はこれを受けて、試験計画書および同意説明文書の改定案を作成、9月12日に倫理審査委員会で承認された。

2. 現時点での対応状況と、今後の予定

- 今回、プロトコール治療を継続中または中止後観察中の患者への対応に係る試験計画の変更等が【別添 ②】の通り提出された。試験再開に係る検討等は改めて行うとして、【別添 ②】の変更について、ご審議いただきたい。
- 今後の試験再開に向けて、以下の点について検討が必要と考えられる。他に必要な事項についてもご指摘、ご審議いただきたい。
 - 試験を再開することの妥当性について、19症例の全体の経過や治療効果を踏まえて検討いただく。
 - 死亡例の発生から登録中止に至るプロセスに、遅れや不備がなかったかについて検証いただく。また試験実施体制の不備等についても確認いただき、問題点があればその原因究明や再発防止策等も含めて報告いただく。

申請医療機関からの報告について(杏林大学医学部附属病院)

[有害事象報告とそれに伴う対応]

1. 事実関係(詳細については確認中)

- 『告示番号B60 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。)]において、アキシチニブ投与終了30日以内の早期死亡が、合計5症例認められ、うち2, 3, 4, 5症例目について、平成29年8月16日付けで、重篤な有害事象として第一報が事務局宛に報告された。(1例目は平成28年7月26日付けで報告されている。)本試験は目標症例数32症例で、平成29年8月24日現在、19症例登録されている(現在、症例組入れは一時停止中)。
- それぞれの症例の死亡時の症状は以下の通り。
 - 1例目:局所再発し消化管に浸潤した腫瘍からの出血。
 - 2, 3, 5例目:腹水の急激な増加。
 - 4例目:現時点では詳細不明(明らかな腹部膨満はなかったとのこと)。
- 申請医療機関は当初、原病の増悪で死亡したと判断していたが、腹水の増加が3例続き、平成29年8月11日に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、今回の報告に至ったとのこと。(倫理審査委員会にはいずれの症例も報告されていなかった。)
- 2例目以降の4症例は、いずれも平成29年5月から7月に死亡されており、発生を知った日より7日以内に届け出ることを定めた、課長通知(厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う手続き等の取扱いについて)に違反している可能性がある。

また、試験計画書に「治療関連死が3名となった時点で、即刻登録を一時中止して試験中止の是非を検討する」とされていることから、現在その検討の必要のある状況である。しかしながら申請者によると、アキシチニブの中止により腹水のリバウンドを引き起こしている可能性も考慮されることから、新規症例の登録一時中止は適当であるもの

の、現在プロトコールに基づいて治療中の患者について、適切なリバウンド防止策の検討のないまま、内服を急に中断することは危険である可能性が考えられる。

2. 現時点での対応状況

- 現時点で最も重要なのは、プロトコール治療を継続中の患者への今後の対応（治療の継続の可否、中止する場合には中止に伴うリバウンドを適切に管理する方法等）であると考え、できる限り早急に倫理審査委員会を開催し、中止基準の再検討や、中止時の慎重な観察の必要性なども含め迅速に検討するよう8月17日に指示をした。（倫理審査委員会は8月28日開催予定とのこと。）

なお、同様の有害事象が発生していないか、市販後の安全性情報との総合的な検討も必要になる可能性があるため、現在、アキシチニブの提供元のファイザー株式会社にも情報を求めながら、対応を継続している。

<5症例の投与終了から死亡までの日数>

- 第1症例：投与終了2日後
- 第2症例：投与終了30日後
- 第3症例：投与終了7日後
- 第4症例：投与終了17日後
- 第5症例：投与終了30日後

他の14症例について状況を照会したところ、調査は終了していないものの、1症例が投与終了37日後に死亡されているとのこと。

【別添 ②】

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

杏林大学医学部付属病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 B60

アキシチニブ単剤投与療法

【適応症】

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）

【試験の概要】

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・再発胆道癌患者を対象として、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し、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。

主要評価項目：無増悪生存期間

副次評価項目：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、導入前のバイオマーカー（VEGF、可溶性 VEGFR-1、可溶性 VEGFR-2、可溶性 VEGFR-3、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3）、がん関連遺伝子の変異の有無、バイオマーカーと有効性との関連

登録期間 2 年、追跡期間 登録終了後 6 ヶ月。

アキシチニブとして 1 回 5mg を 1 日 2 回経口投与する。増悪または有害事象により継続できなくなった場合はプロトコール治療を中止する。

【医薬品・医療機器・再生医療等製品情報】

一般名：アキシチニブ

商品名：インライタ®錠 1mg/5mg

販売元：ファイザー株式会社（提供企業）

【実施期間】

2016 年 6 月～2018 年 9 月

【予定症例数】

32 名

【現在の登録状況】

19 名

【主な変更内容】

- ① 中止規準の変更
- ② 試験中止後の対応の変更
- ③ 効果判定の CT 範囲の変更
- ④ バイオマーカー採血の実施の変更

【変更申請する理由】

- ① 中止規準の変更

現在のプロトコールでは、画像での計測上、長径（和）の増大を認め、効果判定上は PD と判定したとしても、3次元的に推定される腫瘍量の増大がない場合や、症状の改善傾向が続いている場合等には増悪とはせず、プロトコール治療を継続することが可能でした。

しかし、本試験で効果安全性委員会の判定で原病増悪と判定されてはおりますが、アキシチニブ中止後 30 日以内に死亡した早期死亡例が 4 例発生しました。中止規準を RECIST ガイドライン改訂版 version 1.1. により PD と評価された場合にプロトコール治療は中止することとし、中止規準を明確にすることで、病勢増悪による治療中止後の早期死亡を防止するように厳しく設定しました。

- ② 試験中止後の対応の変更

現在のプロトコールでは中止後 28 日または次治療開始までは、少なくとも 2 週に 1 回は診察や血液検査等を行うようにしておりました。上述のようにアキシチニブ中止後 30 日以内に死亡した早期死亡例が 4 例発生しました。このようにアキシチニブ投与中止後、早期の病態の増悪する事例を認めることから、試験治療の中止後、急速な病態の悪化を早期に把握し、適切に対応するために、中止後 1 か月または次治療開始までは、少なくとも週 1 回、試験治療実施機関において診察ならびに血液検査等を行い、必要に応じて CT 検査等を追加するようにいたしました。

- ③ 効果判定の CT 範囲の変更

現在のプロトコールでは治療中の腫瘍評価は腹部造影 CT もしくは造影 MRI としており、骨盤内の評価は必須としておりませんでした。アキシチニブ投与中止後、早期の病態の増悪する事例を認めることから、試験治療中も早期に病勢の増悪を把握するために骨盤内腹水の評価を厳密に行う必要があると判断し、CT もしくは MRI の撮像範囲を骨盤内までに広げるように改訂しました。

④ バイオマーカー採血の実施の変更

胆道癌の病態解明のためにアキシチニブの減量時、中止時および中止後の急速な病態増悪時等に血管新生に関わる因子のバイオマーカー採血を適宜実施させていただくよう改訂しました。

【試験実施計画の変更承認状況】

2017年9月12日杏林大学医学部の倫理委員会で承認済み