

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B137）

評価委員 主担当：平田

副担当：一家 副担当：飛田 技術専門委員：南、池田

先進医療の名称	タミバロテン内服投与及びペムプロリズマブ静脈内投与の併用療法
申請医療機関	名古屋大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>膵癌に特徴的な病理像として高度な癌関連線維芽細胞（CAF）と線維性間質の増生が挙げられる。膵癌間質の主要な構成成分であるCAFの機能として、多様な増殖因子やサイトカイン・ケモカインを分泌することによりがんの悪性化、転移、血管新生、化学療法抵抗性を促進するため、CAFの増生は、間質圧上昇に伴う血管の虚脱を誘導し、癌細胞やリンパ球等の標的細胞への治療薬の到達を阻むこと（薬剤送達の障害）、マクロファージやリンパ球の形質変化を誘導し、免疫チェックポイント阻害剤（ICI）感受性を低下させることが報告されている。そのため、CAFや結合組織を除去する治療法の開発が進められてきたが、CAF阻害剤によるCAF増殖抑制やCAFを除去することを目的とした臨床試験では、むしろ癌を促進させてしまう結果となってしまう。これまではCAFの機能は一様であり、癌促進的な機能を有するものと考えられていたが、最近の1細胞解析により、CAFは多様な細胞の集団であることが明らかとなり、これまで実施されてきた臨床試験のように一様にCAFを阻害又は除去する戦略が適切でないことが示唆された。</p> <p>申請者等は、癌抑制性CAFの初の機能性マーカーとして、線維芽細胞に特異的なMeflinを同定し、非臨床試験における結果から、タミバロテン（AM80）がCAFの形質だけでなく、腫瘍免疫環境も変化させ、ICIの抗腫瘍効果も増強させる効果を確認した。膵癌は予後が非常に悪く、二次治療以降の適切な治療法が存在していないこと、また、膵癌は主要な難治癌の中で間質（主要な構成成分はCAFである）の割合が最も高くAM80による効果が最も期待される。本研究では、CAFの形質を変換することで、ICI不応性の膵癌を感受性に変換させる新規治療法の開発を目指す。</p> <p>主要評価項目： 奏効率（Response rate：RR） 副次評価項目：</p>

	<p>1) 無増悪生存期間 (Progression free survival : PFS)</p> <p>2) 全生存期間 (Overall survival : OS)</p> <p>3) 奏効期間 (Duration of Response : DOR) 及び完全奏効期間</p> <p>4) 病勢制御率 (Disease Control Rate : DCR)</p> <p>安全性評価項目</p> <p>1) 特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病、障害もしくは死亡又は感染症 (疾病等)</p> <p>2) バイタルサイン・臨床検査値・酸素飽和度</p> <p>予定試験期間 : 2024 年 1 月 ~ 2026 年 12 月</p> <p>目標症例数 : 12 例</p>
--	---

実施体制の評価】 評価者： 平田

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<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。)</p> <p>本試験において対象とする 2 種類の化学療法に対して抵抗性又は不耐性の治癒切除不能膵癌患者の予後は不良で、医学的なニーズとしては、新たな有効な治療法が望まれているのが現状である。</p> <p>申請者らは、非臨床試験における結果から、タミバロテンによる癌関連線維芽細胞の形質を変換することで、膵癌における免疫チェックポイント阻害剤の感受性を変換させる新規治療法を提案している。</p> <p>本試験で提案されておられるタミバロテン内服投与及びペムブロリズマブ静脈内投与の併用療法は、これまでヒトでの経験がないことから、探索的試験という早期試験の位置づけにある。その中で用法用量等の使用法についての検討がない点も気になるが、タミバロテン、ペムブロリズマブの併用療法での非臨床を含めた安全性に関する情報が乏しい点に問題があると考えます。</p> <p>本技術が将来的に有用性が確立し、保険診療として普及することを期待するものの、科学的な視点以前に先進医療 B という制度においては、申請医療機関において数例以上の臨床使用実績がない場合、『当該医療技術を有効かつ安全に実施できることが明らかである場合には、この限りではない』と規定されているが、現時点で当該技術が上記に該当するとは言い難い点もあり、部会にて議論が必要である。</p> <p>様式 9「先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの」において頻回の実績報告は不要とされているが、ヒトでの情報が乏しいため、頻回の実績報告が必要と考える。</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> <p>様式 9「先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの」において頻回の実績報告について不要から修正頂きたい。</p>	

実施体制の評価】 評価者： 南

1. 実施責任医師等の体制	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<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。)</p> <p>自らの基礎研究に基づいて Tamibaroten と Pembrolizumab を併用して膵癌の治療を開発しようとするもので、臨床試験を実施する価値はあると思われる。ただし、臨床試験計画書には問題点は多いように思われる。</p> <p>●用量について有効性の観点から 7.3.2 に論じているが、臨床で単剤としての用量をいきなり併用しても安全と推定される蓋然性を薬物動態の観点から考慮しているだけで、薬力学的視点が欠如している。</p> <p>●4.2. 抗がん剤投与 14 日以内を除外しているが、14 日という期間を薬物動態学的</p>	

視点のみから設定している。効果・毒性の薬力学的視点が欠如している。例えば前治療が不耐で中止した場合、有効性は14日以後に見られることも想定される。抗悪性腫瘍薬の臨床試験ではもう少し長い期間を空けるが、通常と異なることをするのであれば合理的根拠が必要である。たった30例前後のICI単剤の試験で効果が見られなかったことを根拠にするのはいかがなものかと考える。

●7.3.1. Tamibaroten を体表面積により1日7, 9, 11, 13 mg を投与することになっているが、1 mg 製剤を用いるにしても等分するのは不可能である。朝に多く内服させるのであれば、臨床研究実施計画書に規定しておくべきであり、医療機関に照会をした。「原則、朝1カプセル多く服用するよう指導する旨を記載するよう修正しました。」と医療機関から回答を得ているが、本来なら「指導する」ではなく「内服する」と記載すべきである。

●7.3.4. 無効あるいは有害事象で治療を中止する場合、「AM80 又はペムプロリズマブの投与を中止」するが、単独での効果が期待できないため両剤を中止すべきである。

●臨床試験・治験の実績として論文リストが提出されたが、責任医師がFirstあるいはLast authorのものがない。通常、PIとして実施すれば論文はFirstあるいはLast authorとなる場合が多い。研究組織に臨床試験・治験の経験豊富な医師は含まれているが、責任医師がどれだけPIとしての実績があるか判断できない。

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。)

【実施体制の評価】 評価者： 池田

1. 実施責任医師等の体制	適—・—不適—
2. 実施医療機関の体制	適—・—不適—
3. 医療技術の有用性等	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。)

本審査におきましては、剤形変更に伴う薬学的評価について依頼をいただきましたので、その内容に特化してコメントさせていただきます。

本試験と同じ軟カプセル 1mg 製剤によるヒトの薬物動態パラメータが得られている再発小児固形がんを対象とした試験では、同一投与量(6 mg/m²/day)のC_{max}、T_{max}はアムノレイク錠で得られている数値と同程度であり、その他の薬物動態パラメータからも大きな問題点は見当たらないと考えます。また、2023年10月6日付照会事項の回答として提出された再発肝細胞がん患者に対するZ-208(軟カプセル 2mg 製剤)の血中濃度推移は投与量が異なるため単純な比較はできませんが、軟カプセル剤への剤形変更による影響は小さいと思われます。

限られた情報からの考察になりますが、試験を止めるほどの安全性上の懸念があるとは言えないと思われます。

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： 一家

4．同意に係る手続き、同意文書	適 ・ 不適
5．補償内容	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。)</p> <p>本評価に先だつての照会・回答において、患者用説明文書の修正等の提案に対応されたことを踏まえて「適(不適ではない)」と判断する。ただし、決して分かりやすい説明文書ではないので、実際に説明する場面では患者・被験者に慎重に配慮して説明していただきたい。</p> <p>(付記：本研究の2剤併用療法が世界初になること、健康被害への補償内容など重要な説明内容を中心に11項目にわたる照会を要し、そのうち10項目については修正の必要性を認めて対応された事実からは、申請者の説明文書作成への取組み、認定臨床研究審査委員会の審議に疑義が残り、ひいては、研究者および委員会が本研究を適切に実施・管理できるのか総体的な懸念が残る。)</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： 飛田

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
<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>二次治療抵抗性膵癌患者12例を対象とし、タミバロテンとペムプロリズマブ併用投与による奏効率(CR+PR)が閾値としてTS-1療法で報告されている2.8%を上回ることを検討するProof-of-concept試験に該当する探索的な単施設非盲検非対照試験です。</p> <p>試験デザインとしては、これまで本併用療法における使用経験がないことに関しての懸念はあるものの、登録初期3例の1コース目の評価が終了した時点で安全</p>	

性の評価を目的とした中間解析が予定され、継続の可否の結果については、当先進医療技術審査部会でも評価する計画がなされています。

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。)

早期 POC 試験として考えれば試験実施計画書として最低限の要件は満たしていると考え、試験実施計画書等の評価は「適」としてはいますが、現時点では開発する併用相手の ICI がペムプロリズマブと決定している訳でもなく、併用投与の実績を積む本試験成績によって、ICI を有する企業と交渉を行う予定とされています。そのため、今後の開発においては、本試験と異なる ICI が選択される可能性や、併用量の設定などを含めロードマップが大幅に変更される可能性があります。また、併用薬が決定していない段階であることから、本試験を医師主導治験として計画・実施しにくいと、特定臨床試験として実施することから PMDA 相談も行われていない状況です。

本試験で計画されている用法・用量のタミバロテンとペムプロリズマブ併用投与で、薬事承認申請の出口戦略まで進められるかについては、現時点では不確実な要素が多数あり、本試験を先進医療として実施すべきかについては整理する必要があります。

【 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	12 例		予定試験期間	2024 年 1 月 ~ 2026 年 12 月
実施条件：下記コメントを参照のこと。 現行の数例実績の免除に関する通知に適合しているかが重要かと考えます。 最終的には部会での議論を踏まえて最終決定をしたいと考えております。				
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。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				