

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名： ロルラチニブ耐性・不応容 ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対するギルテリチニブ療法

2025 年 1 月 27 日

所属・氏名：岡山大学病院・市原英基

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 研究実施体制と組織 先進医療実施届出書様式第2号、様式第8-1号について

研究責任医師の所属先は、届出書では、呼吸器・アレルギー内科となっておりますが、研究計画書や患者説明文書では、腫瘍センターとなっており、実際の診療の状況の判断が困難です。研究計画書に記載のある、試験実施体制においては、プロダクトマネージャーなどの所属が、新医療研究開発センターとされています。ギルテリチニブの使用経験の豊富な血液内科医師が研究に参画する必要性はないでしょうか？モニタリング責任者に、血液内科医師が記載されていますが、この医師は、新医療研究開発センター所属でしょうか？血液内科所属でしょうか？研究実施部門と支援部門の関係も含めまして、研究実施体制のわかりやすいご説明をお願い致します。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

研究責任医師の所属について

混乱を招く記載で申し訳ありません。研究計画書および説明文書の研究責任医師の所属を呼吸器・アレルギー内科に統一いたしました。

血液内科医師が研究に参画する必要性について

重要なご指摘をありがとうございます。本研究が実施されます岡山大学病院では、大学講座としては血液・腫瘍・呼吸器内科学分野を担当する同一の講座であるため、呼吸器・アレルギー内科と血液腫瘍内科は病棟も同一であり診療上、常に協同しており、本研究においても密な連携体制の基に実施されます。

研究実施部門と支援部門の関係について

研究実施部門は医療行為を主とする臨床部分、モニタリング、データベースの運営となります。支援部門は共有機能である ARO (Academic Research Organization) である当院新医療研究開発センターが管轄する生物統計、データベース設計、試験薬取扱い、文書管理、経理等の業務からなります。プロジ

エクトマネジメントは研究部門と支援部門及び外部機関(試験薬提供者など)を調整し、GCP 等や臨床研究法等の遵守した運営及び進捗管理を行うため新医療研究開発センターに所属した支援部門となります。

モニタリング責任者の所属について

モニタリング責任者の所属は血液・腫瘍内科の所属で新医療研究開発センターではございません。GCP ではモニターとして「自ら治験を実施する者は、治験を十分にモニタリングするために必要な科学的及び臨床的知識を有するモニターを指名すること。」と記載があり、モニタリング責任者として医師を指名することは科学性と臨床的知識の観点からは好ましいと考えます。一方、臨床研究法施行規則第 17 条の 2 項には「モニタリングの対象となる臨床研究に従事する者に、当該者が直接担当する業務のモニタリングを行わせてはならない。」とあり、当該医師は本試験の臨床には関わらない体制としております。

2. 単施設研究 同意説明文書「10. 個人情報の取扱い」について

研究計画書には、単施設研究とされていますが、探索的研究として、スクリーニング観察期間中に採取した血漿などのサンプルも、自施設内で使用する予定でしょうか？患者同意説明文書の「10. 個人情報の取扱い」最終パラグラフには、『本研究の目的のため、他の施設と協力して行われます。したがって、あなたの情報を他の施設(がん研究所有明病院)に提供しますが』とあります。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

バイオマーカー探索のためのサンプル(血漿・組織・細胞診)の解析は、自施設内ではなく、患者同意説明文書にありますようにがん研究所有明病院で行われます。一方で、本研究の主目的であります安全性・有効性の評価およびギルテリチニブ投与のための診療は単施設で行うため、研究計画書4. (1) 研究の種類・デザインの箇所には、臨床研究デザインを“単施設、非盲検、単群、第 I 相試験”と記載としておりました。しかしながら、本研究における単施設研究・他施設研究の線引きがやや不明瞭であることを踏まえ、当該箇所から“単施設”の記載を削除させていただきました。また、患者同意説明文書の 10. 個人情報の取扱い「この研究は、本研究の目的のため、他の施設と協力して行われます。」の記載ですが、少し分かりにくい文章ですので「この研究は、他の施設と協力して行われます。」と記載を変更させていただきました。

3. 組入基準、除外基準 研究計画書「10. 研究対象者の設定方針」について

各項目の表現の統一をお願い致します。ロルラチニブの不耐性、不耐容の具体的項目などはあるでしょうか？

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

各項目の表現の統一について

大変失礼いたしました。選択基準および除外基準におきまして、各項目の表現の統一（以上を $\geq$ に統一、表現の時制の統一など）を行いました。

ロルラチニブの不耐性、不耐容の具体的項目について

ロルラチニブの不耐性・不耐容につきましてはロルラチニブ治療時の主治医およびご自身の判断としており、具体的な項目は設定しておりません。

4. 中間評価 研究計画書「8. データの集計及び統計解析方法(5) 中間評価」について

6例の登録が完了し1コース目を終了した時点で、独立安全性委員会の評価結果を、先進医療技術審査部会に報告していただく計画になっております。この際の、症例登録は、1例ずつ1コースの観察が終了したのちに、2例目の登録が開始されるのでしょうか？6例が同時に1コース目の治療を行い、この間に重篤な有害事象が複数例で発生するような状況は想定されないのでしょうか？

【回答】

重要なお指摘をありがとうございます。ご指摘いただきましたように、6 例同時に開始となり、重篤な有害事象が複数発生する状況を避けるために、「最初の 6 例の症例登録は、1例ずつ1コース目の治療・観察が終了した後に、次の研究対象者の登録を開始する。」ことを「研究計画書4(7) 症例登録方法」に追記し、そのように運用したいと考えています。

5. データの取り扱いについて

本薬剤のコンプライアンスなどは、どのように調査、評価、解釈するのでしょうか？スケジュール通りに来院されなかった、あるいは、来院されなかった症例の扱い、はどのように対応されるのでしょうか？

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

本薬剤のコンプライアンスに関するデータは、研究対象者に毎日服薬日誌（服用錠数、未服薬理由、体調の変化など）をつけていただくことで収集することにしております。また、本薬剤のコンプライアンスに対する評価として、以下の評価項目を設定しております。

- 1) 最高投与量・最終投与量[40mg、80mg、120mg、200mg]
- 2) 被験薬投与の総コース数、総投与日数(日間)、総休薬日数(日間)、総投与量(mg)、RDI(%)
- 3) 投与変更回数(増量回数、減量回数、休薬回数)とその理由

詳細な解析内容については提出しております統計解析計画書 10.5 に規定しております。

また、スケジュール通りに来院されなかった、あるいは、来院されなかった症例で欠測が生じた場合については、データハンドリングルール 3.1.で定めているように、以下のとおり取り扱う計画です。

奏効割合や生存割合、無増悪生存割合の算出に際しては、最大の解析対象集団(FAS)の例数を分母とし、疾病等の発現割合および一部の臨床検査値(肝機能異常および QTc)の割合算出に際しては、安全性解析対象集団(SP)の例数を分母として評価します。すなわち、これらの項目については、コンプライアンス不十分な研究対象者も解析対象から除外することなく、評価不能なものについても分母に含めた割合を算出し、必要に応じて「不明」のカテゴリを作成のうえ分類することとしています。

その他の検査、観察項目における欠測については、集計の対象外としデータの補完を行わないこととしています。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名： ロルラチニブ耐性・不応容 ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対するギルテリチニブ療法

2025 年 1 月 27 日

所属・氏名：岡山大学病院・市原英基

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 先進医療継続の可否の初期評価(中間評価)として 6 例の 2 コース開始直前までの期間が設定されています。

一方で、6 例に至らない時点でも安全性に懸念が生じた際には当該時点で同様の評価を実施することも記載されていること、ドラッグ・リポジショニングであっても本対象疾患への投与経験がないための安全性措置であることから、初期安全性評価の症例数を 6 例未満(例えば 3 例程度)としないのでしょうか。目標症例数の約半数である 6 例とした理由について説明していただければと考えています。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

新規抗悪性腫瘍薬の第ⅠあるいはⅠ/Ⅱ相臨床試験の汎用的評価デザインとして 3-3 方式があり、同試験成績に基づき次相・ステップにおける臨床推奨用量を設定する場合、推奨候補の用量水準でさらに 3 例を追加して計 6 例で安全性を評価したうえで、次相・ステップへと進める方策がとられております。

本剤は既承認効能効果・用法用量の範囲で安全性を担保し市販されています。本研究は効能効果が承認範囲外ですが、用法用量は再発又は難治性の FLT3 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病に対して承認範囲内であって、本剤単剤による臨床試験であることから、既承認効能効果・用法用量の安全性情報を参考に初期安全性評価を行うための評価基準を設定し、さらにドラッグ・リポジショニングへの配慮として評価基準に「薬剤性肺障害」を設け、安全性に配慮することで、上記試験デザインのサイズを考慮して本研究を計画いたしました。

本研究において先進医療継続可否の初期評価としての中間評価を実施するうえで、効果安全性評価委員会による評価と研究責任医師の対応を経て先進医療技術審査部会への報告を行うタイミングとして、3 例だけの段階では情報量として十分とはいえず、6 例の方が望ましいと考え設定しました。また、「6 例未満」等の曖昧さを含めた時期設定をしますと、研究実施者が成績如何により事後的に調整可能な計画とも解釈でき、試験結果の恣意性を疑われる可能性が生じますので、避けました。

そのうえで、「6 例未満」で対応を要する場合のリスク管理として研究計画書に下記の文を記載し、適切に対応できるよう配慮しました:「なお、上記の登録初期 6 例による評価に至らない時点において上記評価基準に基づく安全性上の懸念が生じた場合、研究責任医師は当該時点において効果安全性評価委員会に評価を求め、必要に応じ先進医療技術審査部会に報告を行う」と記載しております。

以上の理由により 6 例と設定いたしました。目標症例数の約半数を指標に 6 例としたわけではございません。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名： ロルラチニブ耐性・不応容 ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対するギルテリチニブ療法

2025 年 1 月 30 日

所属・氏名：岡山大学病院・市原英基

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 7頁にスケジュール表はついていますが、具体的にどのように何をするのかがよくわかりません。参加者の視点に立った説明を同意文書で詳しくお願いします。

スケジュール表はあくまで、実施する医療側の視点から作られており、それだけでは十分に説明されたことにはなりません。

1) 一回の治療がどのくらい時間がかかるのか。

2) 1コースは、4回のようなのだが、本当にそれでいいのか。1コースが何回で、どのような形で実施されるのか。

3) 錠剤を吞むだけのようだが、それは、どこでやるのか。来院した対応が必要なのか。

4) 来院する必要があるのは、何日くらいあるのか。

5) 9週目以降もいつまで飲み続けるのか。研究の終了がいつになるのかを明示。今のままでは、いつまで研究が続くのかが不明です。

6) 6ページのその他の治療についてですが、これは、いったん研究参加を行った後の話なのか。除外基準なのかがよくわからない。「参加が難しくなる」とのことなので、除外基準(11頁除外基準の⑪?)具体的にどのような治療ができなくなるのかを明記。

また、「それぞれの患者さんにご参加いただく期間は、前観察期間 4 週間、治療期間(介入期間): 進行が確認されるまで、後観察期間4週間を見込みます。」との説明がありますが、これでは治療期間がどの程度わかりません。「進行が確認されるまで」の意味を明確にして、参加者が前もって、どの程度拘束されるのか、を分かるようにしていただければと思います。

追加照会事項

7頁の「それぞれの患者さんにご参加いただく期間は、前観察期間 4 週間、治療期間(介入期間): がんの進行が確認されるまで、後観察期間4週間を見込みます。」の前観察期間4週間の始期と終期、治療期間の始期と終期、後観察期間の始期と終期がわかりません。

修正していただいた6頁

「上記の確認ができ次第、参加登録をさせていただきます。登録が完了しましたら、ギルテリチニブの内服治療を開始いたします。治療開始にあたっては、内服開始より概ね 2 週間程度の入院を想定しております(副作用などの状況によって異なります)。検査の管理上、スケジュール表では 28 日間を

1 コースとして規定していますが、原則として病気の進行を認めるか副作用で治療の継続が困難となる場合を除き、連日継続して内服を実施していただきます。治療開始後最初の4週間は1週間毎、その後は1ヶ月毎に検査および診察のための通院が必要となります。服用の方法、注意事項の詳細は、後ほどの説明をご参考ください。」とありますが、この文章と、前観察期間、治療期間、後観察期間との関係がわかりません。

また、5頁の流れ図との関係ですが、7頁には、登録したら、治療期間が始まるとあります。「ベースライン時の測定」は、前観察期間の4週間に入るのか入らないのかがわかりません。

5頁の図と7ページのスケジュール表との関係がよくわかりません。患者さんがこの研究にどれだけの時間を割けばいいのかがそれぞれの図、表、説明で統一的にわかるようにしてください。

【回答】

重要な点につきましてご指摘をありがとうございます。おっしゃられる通りより参加者の視点に立った説明が必要であったと存じます。

1) 一回の治療がどのくらい時間がかかるのか。

2) 1コースは、4回のようなが、本当にそれでいいのか。

5) 9週目以降もいつまで飲み続けるのか。研究の終了がいつになるのかを明示。今のままでは、いつまで研究が続くのか不明です。

治療回数(1 コース)および治療期間に関する説明が分かりにくく申し訳ございませんでした。1) のご指摘の1回の治療がどれくらいの期間かかるのかについてですが、検査スケジュール上28日間を1コースと定めておりますが、治療そのものは毎日継続して内服治療を継続いたします。このため、「1回の治療」という概念がなく、連続的な治療となります。2) のご指摘の「1コース4回」につきましても、このコース(28日間)に4回検査を行うという意味でスケジュール表を作成しておりますが、内服治療そのものは連日続いております。また、5) のご指摘のいつまで研究治療を継続するのかにつきましても、参加者の方にとりましても分かりにくい点かと存じますので、これらの点を分かりやすいように説明同意文書「4. この研究の方法、期間」の「4-1)方法」の(登録、治療期間)に下記の文章を追記いたしました。

「検査の管理上、スケジュール表では28日間を1コースとして規定していますが、原則として病気の進行を認めるか副作用で治療の継続が困難となる場合を除き、連日継続して内服を実施していただきます。」

3) 錠剤を吞むだけのようだが、それは、どこでやるのか。来院した対応が必要なのか。

本研究では、実施の場所(入院か外来か)は規定をしておりますませんが、多くの場合治療開始後2週間程

度を入院で実施し、その後外来治療に移行することを想定しております。この点について下記の記載を同意説明文書「4. この研究の方法、期間」の「4-1)方法」の(登録、治療期間)に追記いたしました。

「治療開始にあたっては、内服開始より概ね 2 週間程度の入院を想定しております(副作用などの状況によって異なります)。」

4) 来院する必要があるのは、何日ぐらいあるのか。

既述しましたように原則として病気の進行を認めるか副作用で治療の継続が困難となるまで内服治療を継続しますので、参加者毎に来院する日数は異なります。このため来院頻度として下記の記載を同意説明文書「4. この研究の方法、期間」の「4-1)方法」の(登録、治療期間)に追記しました。

「治療開始後最初の 4 週間は 1 週間毎、その後は 1 ヶ月毎に検査および診察のための通院が必要となります。」

6) 6 ページのその他の治療についてですが、これは、いったん研究参加を行った後の話なのか。除外基準なのかがよくわからない。「参加が難しくなる」とのことなので、除外基準(11 頁除外基準の⑪?) 具体的にどのような治療ができなくなるのかを明記。

大変失礼しました。こちらの箇所は“研究に参加している期間中(研究参加を行った後)“に「その他の治療(薬の治療、放射線治療、手術を含む)」ができないことをお伝えする意図でしたが、ご指摘のように「研究への参加が難しくなる場合があります」との記載のために、研究参加前の話なのか研究参加後の話なのか混乱を招く表現となっておりました。このために、同意説明文書「4. この研究の方法、期間」、**「4-1)方法」の(登録、治療期間)」に下記のように修正いたしました。**

「その際、本研究への継続参加が難しくなる場合がありますので、詳しくは研究担当医師にお尋ねください。」

「それぞれの患者さんにご参加いただく期間は、前観察期間 4 週間、治療期間(介入期間): 進行が確認されるまで、後観察期間 4 週間を見込みます。」との説明がありますが、これでは治療期間がどの程度わかりません。「進行が確認されるまで」の意味を明確にして、参加者が前もって、どの程度拘束されるのか、を分かるようにしていただければと思います。

ご指摘ありがとうございます。本研究は肺がん初めてギルテリチニブを投与する研究のため、参加者が前もってどの程度拘束される(＝治療効果が持続する)のかについては予測が難しく具体的な記載は難しいのですが、ご指摘いただきました「進行が確認されるまで」の表現につきまして具体的にどのようにし

て進行が確認するのかがより明確に伝わりますように、同意説明文書「4. この研究の方法、期間」、「4-2) 予定参加期間」の「進行が確認されるまで」の箇所^{**}で下記の注釈を追加いたしました。

「^{**} 症状がなくても少なくとも8週程度ごとに行われるCTでがんが進行しているかを確認します。また、症状が出たら診療上必要な検査などで進行の有無を確認し、適切な診療を行います。進行した場合はお薬の投与は中止となります。そののち、通常の診療となりますが、安全性の経過観察として4週間は追跡調査を行います。その際、患者さんの受診や検査は可能な範囲であり必須ではありません。」

追加照会事項への回答

(全体について)

ご指摘ありがとうございます。ご指摘いただきましたように各研究期間の説明が不明瞭で、さらに研究の流れ図、本文、スケジュール表で各期間の表現ができておりませんでした。本件に対応するため、研究期間を「治療前準備期間」「治療期間」「治療終了後観察期間」の3つの表現で統一いたしました。

前観察期間4週間の始期と終期、治療期間の始期と終期、後観察期間の始期と終期がわかりません。

「4. この研究の方法、期間」、「4-2) 予定参加期間」の本文の表現を、「前観察期間」→「治療前準備期間(試験参加同意から試験治療開始まで 28 日間)」、「治療期間」→「治療期間(試験治療の開始から終了まで)」、「後観察期間」→「治療終了後観察期間(試験治療の終了後から 28 日目まで)」とそれぞれ表記を改め、各期間の始期と終期を明確にいたしました。

この文章と、前観察期間、治療期間、後観察期間との関係がわかりません。

ご指摘の文章(「4. この研究の方法、期間」、「4-1) 方法」、(登録、治療期間)の記載)は、治療期間についての説明をしていた箇所ですが、サブタイトルが(登録、治療期間)となっておりませんでしたため分かりにくく、(治療期間: 試験治療の開始から終了まで)に記載を改めました。また、該当箇所に後観察期間の記載がありませんでしたので、(治療終了後観察期間: 試験治療終了後より 28 日間)の項目を作成し、説明を追加いたしました。本文では全体として、(治療前準備期間: 試験参加同意から試験治療開始まで 28 日間)→(治療期間: 試験治療の開始から終了まで)→(治療終了後観察期間: 試験治療終了後より 28 日間)として説明するようにしております。

5 頁の流れ図との関係ですが、7 頁には、登録したら、治療期間が始まるとあります。「ベースライン時の測定」は、前観察期間の4週間に入るのか入らないのかがわかりません。

ご指摘の「ベースライン時の測定」は前観察期間の4週間に含まれますが、流れ図が本文と一部対応しておらず混乱を招く表現で大変失礼いたしました。流れ図<研究の流れ>を本文と対応するように差し替えております。また流れ図の中でも(治療前準備期間)、(治療期間)、(治療終了後観察期間)がそれぞれいつからいつまでなのかが明確になるように記載を追加いたしました。

5 頁の図と7 ページのスケジュール表との関係がよくわかりません。患者さんがこの研究にどれだけの時間を割けばいいのかがそれぞれの図、表、説明で統一的にわかるようにしてください。

ご指摘いただいた点について修正するため、スケジュール表を差し替えております。具体的には「4. この研究の方法、期間」の中の図(流れ図)、説明(本文)と表現の統一を図り、スケジュール表内においても、治療前準備期間、治療期間、治療終了後観察期間の3つの期間として表現いたしました。

2. 予想される利益ですが、これまで、どのような研究によって、「有効性あり」としたのかをもう少し説明してください。可能であれば、どのような機序によるのかについて、説明をしてください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。同意説明文書の「6. この研究に参加することにより生じる負担、予測されるリスクおよび利益」、「(1) 予想される利益」の記載にギルテリチニブの効果を示す科学的背景を含めた説明を含めて以下のように改訂いたしました。

「ギルテリチニブは、マウスを使った実験結果において ALK 肺がんに対し、現在日常診療で使われている ALK 阻害薬(アレクチニブ、ロルラチニブ)よりも有効であったとの研究成果が報告されています。この理由として、ギルテリチニブがアレクチニブやロルラチニブよりも強力に ALK を阻害することが考えられています。

今回の研究に参加することによる利益として、ギルテリチニブによりあなたのがんの進行を抑えることができる可能性があります。」

3. 予想される不利益に、他の治療ができないことを加えてください。全体として、この治療しか選択肢がない、というように読めますが、もしそうならば、他の治療ができないことは不利益だと思います。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。この点は重要な点かと存じます。

他の治療ができないことにつきましては、「6. この研究に参加することにより生じる負担、予測されるリスクおよび利益」、「(2) 予想される不利益」の「④その他の保険適用のある治療を受けることが遅れる、あるいはできなくなる可能性があります。」の記載をより確実に認識していただけるように、一番上に①として記載いたしました。そして以下の番号を繰り下げ体裁を整えました。

4. 16頁の「長期間治療を継続」とはどのような場合を指すのか。どのような場合に、「長期間治療を継続」となるのか。また、無償提供期間はどのくらいなのかも明示。

【回答】

ご指摘の通りと思います。ここでの長期間とは無償提供期間が終了する時のことを意味しております。無償提供期間については、企業との交渉で「120mg/日の内服で1年間分」を想定しておりますが、現時点では明文化されておりません。また、1年を超えて内服継続が予想される参加者がおられる時には、事前に企業にさらに薬剤の提供を交渉予定です。現時点で、厳密な期間が提示できないため、下記のような記載を同意説明文書「13. 経済的負担、謝礼について」の章に注釈として追記いたしました。

「※薬剤無償提供期間については120 mg/日の内服で1年間を想定しておりますが、状況により変更の可能性あります。」

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名： ロルラチニブ耐性・不応容 ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対するギルテリチニブ療法

2025 年 2 月 3 日

所属・氏名： 岡山大学病院・市原英基

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 「内服開始より概ね 2 週間程度の入院を想定しております。」とありますが、入院の必要性がよくわかりません。1クールが28日だと、14日は入院して投与、その後は自宅投与となるという理解でよいでしょうか。また入院中は何をやるのでしょうか。それについても説明をお願いします。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。一部誤解を招く表記で大変失礼いたしました。コメントいただいた点ですが、毎コースではなく、最初の1コース目のみ2週間程度の入院を想定しております。スケジュール表の検査を除き、入院中の特定の検査などは規定しておりませんが、試験治療に伴う不測の副作用が出た場合に速やかに対応できるよう安全性を確保することを目的としております。

毎コースではなく治療全体のうちの最初の2週間であること・入院は急な副作用が出た場合に速やかに対応できることが目的であることを明確にできるように同意説明文書の「4. この研究の方法、期間」の「4-1」方法」の（登録、治療期間）の該当箇所を下記のように記載変更いたしました。

「急な副作用が生じた場合に速やかな対応ができるために、内服治療の開始から概ね最初の 2 週間程度は入院を想定しております（副作用などの状況によって異なります）。また、退院後は 1 週間毎（治療開始後 4 週間まで）、その後は 1 ヶ月毎に検査および診察のための通院が必要となります。」

2. 同意説明文書8頁に「ギルテリチニブ 40mg を 1 日 1 回3錠、副作用で継続ができなくなった場合を除き効果がないと判断されるまで服用を続けていただきます。最初に服用する試験薬は、試験薬をお渡しした日の翌日から服用して下さい。服薬を忘れた場合は受診時に連絡をお願いします。また、来院ごとに服薬日誌にて服薬状況を確認いたしますので、日誌を正確に記載して下さい。」とありますが、入院が不可欠であれば、「入院中は、、、」「退院後は自宅で、、、」と書いてください。

これだと入院中も、試験薬を28日分お渡しすると読めますが、入院していても服薬分は自分で管理するという趣旨でしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘いただきましたように、同意説明文書の「4. この研究の方法、期間」の「4-4」試験薬の服薬方法」に記載している「服薬を忘れた場合服薬を忘れた場合は受診時に連絡をお願いします。」の文章を入院中と通院中の場合に分けて「服薬を忘れた場合、入院中であればすぐに、外来通院中は次の受診時に連絡をお願いします。」との記載にいたしました。また「来院ごとに服薬日誌にて服薬状況を確認いたします」の文章を、入院中・通院中どちらも含まれるように「診察ごとに服薬日誌にて服薬状況を確認いたします」の記載に変更いたしました。

また、入院中の服薬管理については厳密な規定はございませんが、治療開始初期を除き外来通院が主体となることを踏まえ、原則として入院中の処方分はご本人に管理いただくことを想定しております。

3. 同意説明文書8頁について、服薬する薬は、「ゾスパタ錠®」で、それを3錠という意味でいいのでしょうか。1錠は何ミリグラムなのでしょう。1錠40ミリグラムを3錠で、計120ミリという趣旨でしょうか。120ミリ飲むという表現がどこにもないので、もしそうだとしたら、「ゾスパタ錠®(40ミリグラム)を一日3錠」と書き換えてください。

【回答】

ありがとうございます。ご指摘いただいた通り1錠40ミリグラムを3錠で、計120ミリを意図しております。ご指摘に従い、同意説明文書の「4. この研究の方法、期間」の「4-4」試験薬の服薬方法」の冒頭の記載を「ゾスパタ錠® 1錠 40mg を1日1回3錠」といたしました。また、副作用の有無によっては服用量が変わり得る可能性についての記載がありませんでしたので、同じ段落に「服用量は、副作用の程度により変更する可能性があります。」の文章を追記いたしました。

4. 自宅で服薬中具合が悪くなったら、どうすればいいのでしょうか。自宅で何かあったらどうするのかも服薬方法のところに記載をお願いします。

【回答】

重要な点のご指摘をありがとうございます。具合が悪くなった場合には試験実施施設である岡山大学病

院 呼吸器・アレルギー内科にご連絡いただきます。この点につきまして以下の文章を同意説明文書の「4. この研究の方法、期間」の「4-4」試験薬の服薬方法」に追記いたしました。

「本試験薬を自宅で服薬中に具合が悪くなったら、早めに岡山大学病院 呼吸器・アレルギー内科にご連絡ください。」

以上

先進医療合同会議からの指摘事項1

先進医療技術名： ロルラチニブ耐性・不寛容 ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対するギルテリチニブ療法

2025 年 3 月 5 日

所属・氏名： 岡山大学病院・市原英基

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 本試験は第 I 相試験ですが、第 I 相試験の安全性の評価には、一定の判断基準が設けられているべきと考えます。本試験計画では、安全性の評価の基準について、懸念がある(明確な判断基準がない)ように見受けられました。安全性の評価の基準について明確な説明をし、また基準の記載を検討してください。

(通常は、何例において、どの程度の毒性が、何例発現するかなどで判断しています。)

なお、研究計画書の p.10/23 に概ね記載してありますが、これを拝見すると、

- 1) 評価可能症例は、服用率何%以上を対象にするのか？
- 2) 毒性で評価可能な服用率に満たなかった症例は、どうするのか？(通常は毒性扱いのはずですが、例外を作るのか？)
- 3) QTc 延長とあるが、どうやって測定するのか？(機械値？手計算？)
- 4) 薬剤性肺障害は、すべて grade 1 でも、寛容不可対象とするのか？
- 5) 「……疾病等」は、通常、ADR ですから、疾病等は使わないと思います。
等、もう少し具体的に記載して計画を作成する方が良いと考えます。

【回答】

重要なお指摘をありがとうございます。記載の精緻さが不十分であったことを理解し、研究計画書の関係部分全体を以下のように見直し、改めることと致します。

研究全体の評価基準として、研究計画書の『8. データの集計及び統計解析方法』の章に新たに『(6)最終解析結果の解釈』を設けて、安全性の評価の基準について記載し、安全性評価基準に該当する研究対象者が 14 例中 4 例以下の場合に、安全性の面から本剤の研究開発の継続が可能と考える旨を追加いたしました。

【新たに設けた項】

(6)最終解析結果の解釈

最終解析結果は安全性および有効性の観点から以下の様に解釈する。

①安全性の観点

中間評価において、初期安全性評価を行うための評価基準 1)-5)に該当する研究対象者が 6 例中 2 例以上の場合、研究全体の中止もしくは投与量変更等の勧告・助言を行うことを考慮している。そこで、最

終解析結果の解釈においても評価基準 1)~5)に該当する研究対象者が 14 例中 4 例以下(3 割未満)の場合、本対象疾患に対する本剤の研究開発は安全性の面から継続可能と解釈する。

また、研究計画書 10 頁の『初期安全性評価を行うための評価基準』に関して、ご指摘いただいた 5 点については以下のように考え、対応致します。

1) 評価可能例の服用率:

薬物有害反応を伴わない研究対象者については、服用率 80%以上を評価対象とします。この旨が明確になるよう、研究計画書の『8(5) ①先進医療継続可否の初期評価』に『薬物有害反応を伴わずに服用率 80%未満の研究対象者は評価対象としない。』を追記致します。

2) 毒性で服用率未達の研究対象者の取扱い:

毒性により薬物有害反応が発現した研究対象者については初期評価の対象に含めます。また、薬物有害反応に伴う服薬不良な研究対象者の初期評価における取り扱いは新たに下記の評価基準 5)として追加規定します。

3) QTc 延長の測定方法:

研究対象者の安全性確保を第一に考え、延長がみられた時には速やかに適正な医療対応がとれるよう、実施施設でバリデートされており、日常的に用いている ECG 測定器の機械値を用います。

4) 薬剤性肺障害:

忍容性を再考のうえ、下記のようにグレード 2 以上を忍容不可対象とすべく記載を修正致します。これに伴い、研究計画書『4(4) ②介入内容』の『中止/休薬/減量基準』における薬剤性肺障害による中止基準も『すべてのグレード』から『グレード 2 以上』に修正致します。

5) 「…疾病等」の表記の適切性:

初期安全性評価の際には『薬物有害反応』(被験薬との因果関係がある有害事象; ADR)を用いることとし、下記のとおり評価基準の記載を修正致します。

なお、本研究は臨床研究法の下で実施することから、安全性情報の収集範囲は『疾病等』のままとしていますが、その評価に関わる定義として、研究計画書 25 章の冒頭部分に『疾病等、有害事象』の定義に加えて、『薬物有害反応』の定義を以下の様に追記のうえ記載整備致します。

【25章 記載修正整備箇所(下線部、なお波線部分は記載順入替のみ)】

(1) 有害事象、疾病等、および薬物有害事象の定義

有害事象とは、研究参加者に発現したあらゆる好ましくない症状および徴候(臨床検査値の異常を含む)と定義し、被験治療との因果関係を問わない。

疾病等とは、特定臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病や障害、死亡、感染症、臨床検査値の異常、諸症状などをいう。

薬物有害反応とは、投与量に関わらず医薬品に対する有害で意図しない反応、すなわち、有害事象のうち医薬品との因果関係を否定できないものをいう。

…(略)…

そのうえで、研究計画書 8 章(5)の『①先進医療継続可否の初期評価』の項を以下のように改訂し、効果安全性評価委員会が初期安全性評価を行うための評価基準を明確化致します。

【8章(5)①先進医療継続可否の初期評価 記載修正整備箇所(下線部)】

…(略)…

・本研究の対象疾患に対して本被験薬は投与経験がないため、臨床研究中核病院における先進医療の特例に基づき初期 6 例を登録する。薬物有害反応を伴わずに服用率 80%未満の研究対象者は評価対象としない。

…(略)…

・効果安全性評価委員会が初期安全性評価を行うための評価基準:

- 1) 被験治療と因果関係のあるグレード 2 以上の薬剤性肺障害
- 2) 被験治療と因果関係のある 500msec を超える QTc 延長
- 3) 被験治療中止を要する薬物有害反応(4. 研究の方法(4) 中止/休薬/減量基準を参照)
- 4) 4 週間以上の休薬を要する薬物有害反応
- 5) 減量・休薬基準に該当する薬物有害反応に伴う 30%未満の服薬状況

…(略)…

以上

2. 本試験終了後に次の試験に移行する際の判断基準について、安全性の評価の観点を含めて教えて下さい。

【回答】

重要なお指摘をありがとうございます。本研究は先進医療 B で実施する特定臨床研究となり、成績次第では医師主導治験に向けて進めることを念頭に置いております。そのことを踏まえ、研究全体の評価基準として、研究計画書の『8. データの集計及び統計解析方法』の章に新たに『(6)最終解析結果の解釈』を設けて本研究の位置づけを明確になるように努めました。

【新たに設けた項(一部、照会事項1. への対応と重複)】

(6)最終解析結果の解釈

最終解析結果は安全性および有効性の観点から以下の様に解釈する。

①安全性の観点

中間評価において、初期安全性評価を行うための評価基準 1)-5)に該当する研究対象者が 6 例中 2 例以上の場合、研究全体の中止もしくは投与量変更等の勧告・助言を行うことを考慮している。そこで、最終解析結果の解釈においても評価基準 1)-5)に該当する研究対象者が 14 例中 4 例以下(3 割未満)の場合、本対象疾患に対する本剤の研究開発は安全性の面から継続可能と解釈する。

②有効性の観点

奏効割合の実現値が 14 例中 5 例(35.7[両側 90%信頼区間:15.3-61.0]%)以上で、実現値が 30%以上かつ下側信頼限界が無効閾値:10%を超えると、本剤の有効性が示唆されたとみなし、本対象疾患に対する研究開発は有効性の面から継続可能と解釈する。

以上