

患者申出療養 実施計画等評価表 (番号 006)

評価者 主担当： 上村 尚人
副担当： 田代 志門、手良向 聡
技術専門員： 植木 浩二郎

申出に係る療養の名称	線維芽細胞増殖因子受容体に変化が認められる進行固形がんを有する日本人患者を対象としたインフィグラチニブ経口投与の長期安全性試験
臨床研究中核病院の名称	名古屋大学医学部附属病院
実施医療機関の名称	名古屋大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>インフィグラチニブは、経口投与での生物学的利用が可能な線維芽細胞増殖因子受容体(FGF-R)の強力かつ選択的な阻害薬である。6ヶ月以上インフィグラチニブ投与中で、短期の安全性、有効性が確認されている20歳以上のFGF-R1又はFGF-R2遺伝子の増幅、FGF-R3遺伝子の変異、もしくは他のFGF-Rの変化が認められる進行固形がん患者に対し、インフィグラチニブを連日内服投与し、長期投与における安全性を評価する。</p> <p>主要評価項目は、線維芽細胞増殖因子受容体に変化が認められる日本人の進行固形がん患者における、インフィグラチニブ単独経口投与の長期安全性、とくに、これまでの治験で高頻度に認められた高リン酸血症の長期投与における推移、および晩期毒性とする。</p> <p>副次的評価項目は、固形がんの治療効果判定基準(RECIST) ver. 1.1に基づく研究責任(分担)医師の評価を用いた無増悪生存期間とする。</p>

【実施体制等の評価】 評価者： 上村 尚人

1. 医療技術の評価	
I 適応症	<input type="checkbox"/> A. 妥当である。 <input type="checkbox"/> B. その他 (具体的に：)
II 有効性	<input type="checkbox"/> A. 従来技術より有効であることが期待される。 <input type="checkbox"/> B. その他 有効性に関する十分な情報はない。
III 安全性	<input type="checkbox"/> A. 問題なし。 <input type="checkbox"/> B. その他

	安全性に関する十分な情報は無い。ただし、本治療を希望されている患者については、安全に治療が継続している。
IV 技術的成熟度	<input type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="checkbox"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
V 社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。 (具体的に：)
VI 現時点での普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
VII 将来の保険収載の 必要性	<input type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p>今回の患者申出療養の申請は、特定の患者への救済措置的意味合いが強い。有効性と安全性の主たる評価は、最終的には治験等による検証試験のデータに基づいてなされるべきである。</p> </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。

2. 「患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方」の評価	
I 実施責任医師についての考え方	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
II 実施医療機関についての考え方	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
III その他の考え方	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
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。)	

【実施体制等の評価】 評価者： 植木 浩二郎

1. 医療技術の評価	
I 適応症	<input type="checkbox"/> A. 妥当である。 <input type="checkbox"/> B. その他 (具体的に：)
II 有効性	<input type="checkbox"/> A. 従来 of 技術より有効であることが期待される。 <input type="checkbox"/> B. その他 (具体的に：)
III 安全性	<input type="checkbox"/> A. 問題なし。 <input checked="" type="checkbox"/> B. その他 (具体的に： 当該患者においては、今のところ有害事象は見られないが、今後治験等による安全性の検証が必要である)
IV 技術的成熟度	<input type="checkbox"/> A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="checkbox"/> B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 <input type="checkbox"/> C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
V 社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。 (具体的に：)
VI 現時点での普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
VII 将来の保険収載の 必要性	<input type="checkbox"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> 今後、適応疾患も含めて、治験等で有効性・安全性の検証が必要である </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。

2. 「患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方」の評価	
I 実施責任医師についての考え方	適 ・ 不適
II 実施医療機関についての考え方	適 ・ 不適
III その他の考え方	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。)	

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： 田代 志門

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄： 既に治験に参加している特定の患者の治療継続のための救済措置として実施される試験であり、倫理的にも妥当であると判断する。なお、既に研究機関において十分検討されていると思われるが、該当患者が極めて限られることから、今後報道等により患者の特定がされないよう慎重な配慮を望む。	
実施条件欄： 特に無し。	

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 手良向 聡

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 患者の適格基準及び登録方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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 ・ <input type="checkbox"/> 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 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。) 「患者申出療養の制度設計について (H30.8.23 患-1 参考資料 1)」の I. 2. にあるように、患者申出療養の対象とする医療は、「一定の安全性・有効性が確認されたもの」となっている。安全性については問題ないという評価は可能としても、6 例中 1 例が投与を継続しているという結果のみから、インフィグラチニブ 50mg/日連日投与の (集団に対する) 有効性について確認されているという評価にはやや疑問がある。また、将来本用量での保険収載が得られる可能性も低いと推察される。従って、6. 期待される適応症、効能及び効果、8. 患者の適格基準及び登録方法、および	

9. 治療計画の内容について不適とした。

ちなみに、海外の第I相試験からの推奨用量は125 mg・3週間内服1週間休薬となっており（JCO, 2017）、医薬品の概要書の結論には、尿路上皮癌患者（13/37）、胆管癌患者（15/59）において、予備的な有効性（抗腫瘍効果）の徴候がみられると記載されている。

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。）

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
<p>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。）</p> <p>提案されている治療法の有効性と安全性は確立していない。海外の臨床試験の状況も含めて、常に最新の情報（例、治験薬概要書など）を得ながら進めていただきたい。</p>				
<p>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。）</p>				

患者申出療養評価会議事務局からの確認事項に対する回答

患者申出療養技術名：線維芽細胞増殖因子受容体に変化が認められる進行固形がんを有する日本人患者を対象としたインフィグラチニブ経口投与の長期安全性試験

平成 30 年 11 月 12 日

所属・氏名：化学療法部 安藤 雄一

1. 治験・拡大治験や先進医療といった他の制度で本技術が実施できない理由について明確にされたい。

【回答】

今回申出を行っている患者はこれまでインフィグラチニブの企業治験に参加していましたが、企業側の事情により治験が中止となり、継続投与を希望しているものです。新たに開発権利を取得した企業が日本での治験を行う意向を示しており準備を進めていますが、治験開始まで無治療で病勢のコントロールは難しいと考えられます。加えて、新たな治験が開始された場合にも、すでにインフィグラチニブを投与されている今回の患者は対象とならない可能性が高いと思われます。また、先進医療では未承認等の医薬品の使用にあたり、保険適用外部分を患者自己負担とすることが可能となりますが、臨床試験として実施する必要があり、その実施にかかる費用等は研究者が負担となります。すでにインフィグラチニブを投与されており一定の効果が得られている患者を対象として研究者主導の臨床研究を行う臨床的疑問は乏しく、あくまでインフィグラチニブの継続投与を希望する患者に応えるために実施するものであることから、現行制度の中では患者申出療養が最適であると判断しております。

なお、患者申出療養制度での実施を条件に、導出先の企業からも途切れのない薬剤の無償提供の了解を得ていることを申し添えます。

以上

患者申出療養評価会議構成員（上村構成員）からの
指摘事項に対する回答

患者申出療養技術名：

線維芽細胞増殖因子受容体に変化が認められる進行固形がんを有する日本人患者を対象としたインフィグラチニブ経口投与の長期安全性試験

平成30年11月9日

所属・氏名：化学療法部 安藤 雄一

実施計画書内の以下の点について検討し、対応してください（患者申出療養実施届出書についても該当する場合には同様に対応してください）。

1. 治験参加者のうち1名で有効性が認められ治療を継続しており、当該患者様が患者申出療養制度下での治療継続を希望されているということと理解しました。実際に本試験の対象となる方は、その1名の患者様のみということでしょうか？

【回答】

本患者申出療養では、6ヶ月以上インフィグラチニブ投与中であることを適格条件としております。ご指摘の通り、現在治験にて投与中で今回申出を行った患者1名が対象と想定しております。

2. 当該患者様で有効性が認められたということですが、これまでの臨床経過について、おしらせください。その上で、どのような根拠で有効性が認められたという判断にいたったのか、ご説明ください。

【回答】

今回患者申出療養を希望している患者は、治験ですでに6か月以上インフィグラチニブを投与されており、このまま治験が継続されていけば継続投与可能と予想される方です。治験の早期中止基準の一つである疾患進行には該当しておりません。抗がん薬の第1相試験に参加する患者は標準治療が無効または不応で予後も限られた方になりますが、その中で今回の患者は、50 mg QDで6か月以上インフィグラチニブの投与が継続できており、当該患者において有効性を示している結果と考えます。具体的には、病勢を反映する腫瘍バイオマーカーの測定に加えて随伴症状の評価を行い、それ

らが安定していることを確認しております。さらに、これまでの治験期間中において休薬基準に該当し短期間休薬した際に、腫瘍バイオマーカーの上昇および随伴症状の悪化を認めましたが、投与再開により改善した経緯もあり、インフィグラチニブが有効に作用していると判断しています。

今回申出のあった患者の病気は希少疾患であり、具体的な臨床経過について言及すれば個人が同定される可能性があることに加え、治験中の患者であり、有効性に関する詳細な情報を提供することは困難な状況にありますため、このような回答となりますことをご理解いただきますようお願い申し上げます。

3. プロトコルには、BGJ398 は、FGF-R に対する強力かつ選択的な阻害薬であると説明がありますが、FGF-R に対する selectivity や potency についての情報が”医薬品の概要書”にもありません。IC50 は、どの程度なののでしょうか？

【回答】

Biochemical assay における IC50 は、FGFR1 0.9 nM、FGFR2 1.4 nM、FGFR3 1.0 nM、FGFR4 60 nM と報告されております (Cancer Discov. 2012;12:1118-33)。医薬品の概要書にこの情報を追記いたしました。

7. 海外で進行中の臨床試験での臨床用量 (125 mg QD) は、CBGJ398X2101 試験のデータに基づいて選択されています。2101 試験では、本試験で提案されている 50 mg QD に近い用量として、40 mg コホート 6 名、60 mg コホート 3 名が組み入れられています。125 mg コホートと比較して、有効性の面で大きな差がなかったかどうか、考察してください。

【回答】

CBGJ398X2101 試験は、最大耐量、推奨用量・スケジュールを決定することがプライマリーエンドポイントである第 I 相試験であり、用量漸増パートでは用量制限毒性を認めなければ用量を増やしていく試験デザインです。抗腫瘍効果に関しては、セカンダリーエンドポイントの一つとして検討されています。しかし、試験全体の有効性は、132 名の投与患者のうち、42 名が SD、6 名が PR、1 名が unconfirmed PR と記載されているのみで、それ以外は 100 mg/day 以上が投与された患者における有効性の評価が報告されております。用量漸増パートの各用量における有効性の比較は検討されておらず、また、その情報も報告されていません (J Clin Oncol. 2017;35:157-165)。

8. 様式第9号 患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方、に他診療科の医師は不要とありますが、眼科との連携は必須だと思われま

【回答】

ご指摘のように眼科との連携は必須ですので、他診療科の医師として、「2名以上の日本眼科学会専門医が常勤職員として勤務していること」を追記いたしました。

9. 現時点で、50 mg QD が最適な用量であるという根拠は薄いと思います。患者様の薬剤へのレスポンスが低下する場合など、必要に応じて、十分に注意しながら125 mg QD まで用量を上げることは、海外の状況も踏まえると許容されると思いますが、いかがでしょうか？

【回答】

ご指摘のように、日本人における第Ⅰ相試験の途中の段階で、現時点での忍容性確認用量が50 mg QD となっているだけであり、推奨用量として設定されているものではありません。今回申出を行った患者は、第Ⅰ相試験の用量漸増パートで、50 mg QD の投与にて治験継続可能な状態を維持しているため、その患者を対象として本患者申出療養では50 mg QD と設定しております。今後、導出先の企業が第Ⅰ相試験を引き継ぐ形で新たな治験を開始することになり、日本人における推奨用量についてはその試験の結果で明らかになると思われます。用量依存性に有効性が高まる可能性はありますが、50 mg QD で6か月以上効果が得られている症例において、効果が得られなくなった段階で用量を増やすことが適切かどうかは定かではありません。また、その時点で治験中など開発途中であった場合に用量を増やすことが認められるかどうかについては、再度企業との交渉が必要になると考えられます。そのため、本患者申出療養では増量の設定をあらかじめ組み込むことは難しい状況です。無効中止となった際に増量が最適と考えられた場合には、その時点の開発状況に合わせて再度企業と交渉し、新たな患者申出療養の申請を含む最適な治療戦略を考えていくことになると思われま

10. 導出がきまっているようですが、導入する企業からも継続的に医薬品の提供を受けられる見込みでしょうか？

【回答】

患者申出療養制度での実施を条件に、導出先の企業からも途切れない薬剤の無償提供の了解を得ております。

以上

※指摘事項4～6とその回答については、治験中の医薬品に関する極秘情報を含むため、非公開とさせていただきます。

患者申出療養評価会議構成員（手良向構成員）からの
指摘事項に対する回答

患者申出療養技術名：

線維芽細胞増殖因子受容体に変化が認められる進行固形がんを有する日本人患者を対象としたインフィグラチニブ経口投与の長期安全性試験

平成30年11月7日

所属・氏名：化学療法部 安藤 雄一

実施計画書内の以下の点について検討し、対応してください（患者申出療養実施届出書についても該当する場合には同様に対応してください）。

1. 患者申出療養の対象とする医療は、「一定の安全性・有効性等が確認されたもの」となっています。本プロトコル治療であるインフィグラチニブ50mg/日の連日投与について、一定の安全性・有効性等（特に集団に対する有効性）が確認されているという根拠は何でしょうか。

【回答】

安全性に関しては、日本人の第Ⅰ相試験において忍容性確認用量は現段階では50mg/日とされており、100mg/日の途中で症例集積困難を理由に試験中止となったことから、50mg/日の連日投与の安全性は一定程度確認されていると考えております。

また、有効性に関しては、50mg/日連日投与を継続している日本人患者は1名しかおらず、集団としての有効性の評価は困難ですが、少なくとも今回患者申出療養を希望している患者は治験で6か月以上インフィグラチニブを投与され、一定の有効性を認めていることを有効性の根拠としております。具体的には、今回の患者は内分泌腫瘍でホルモン産生性であり、ホルモン産生に伴う随伴症状とそれに起因する合併症が予後を規定する可能性が高い状態ですが、腫瘍バイオマーカーの測定に加えて随伴症状の評価を行い、それらが安定していることを確認しております。さらに、過去に休薬基準に該当し短期間休薬した際に、腫瘍バイオマーカーの増加および随伴症状の悪化を認め、投与再開により改善した経緯もあり、インフィグラチニブが有効に作用していると考えております。

インフィグラチニブは日本人においては第Ⅰ相試験の途中の段階であり、集団に対する有効性の評価は定まっていないため、事実上申出を行った患者個人の有効性を持って判断するしかない状態ですが、数少ない投与例の

中の1例の日本人で有効性が確認されていることから患者申出療養を実施する根拠となると判断しております。

なお、海外の推奨容量は125mg/日 3週投与1週休薬となっておりますが、線維芽細胞増殖因子受容体に変化を認めた胆管癌患者61名の第Ⅱ相試験において、完全奏功（CR）と部分奏功（PR）を合わせた全奏効率が14.8%、それに安定（SD）を加えた病勢コントロール率が75.4%であったと報告されており（J Clin Oncol 2017;36:276-282）、国外の試験が先行する形で集団での有効性に関する報告が出てきていることを申し添えます。

2. 実施計画書「0.3.2 適格基準」の1. における「(個人に対する)短期の安全性、有効性」は何をもって確認するのでしょうか。すなわち、それらの定義は何でしょうか。

【回答】

本患者申出療養ではインフィグラチニブの投与歴のある患者を対象としており、薬剤の開発段階から考えて治験での投与歴がある患者を想定しております。安全性に関しては、有害事象、臨床検査値の異常、有効性に関しては、疾患進行が治験のプロトコル早期中止基準として定められておりますが、その基準に該当しないことを確認することをもって短期の安全性、有効性を確認いたします（治験のプロトコルの詳細をお示しすることはできませんが、本患者申出療養の基準は治験プロトコルを参考に作成しております。）。実施計画書の適格基準に以下のように具体的に記載いたします。

登録時に6ヶ月以上インフィグラチニブ投与中で、安全性、有効性について以下の項目をいずれも満たしている患者。

- 1) インフィグラチニブ投与中に治療変更基準(6.3.)でのプロトコル治療中止の規定に該当する有害事象を認めていない。
- 2) インフィグラチニブ投与中に原病の増悪を認めていない。
※内分泌腫瘍において、内分泌検査所見から治療継続が妥当と判断される場合を含む。

なお、薬事承認又は保険収載までのロードマップに記載しましたように、今回患者申出療養を希望している患者は、治験で6か月以上インフィグラチニブを投与されている患者であり、治験が継続されていれば継続投与可能であった方であることから、今回申出を行った患者個人について短期の安全性、有効性は確認されていると考えております。具体的には、上記指摘事項1の

回答と重複いたしますが、安全性に関しては日本人における第Ⅰ相試験において現段階では忍容性確認用量が50mg/日まで確認されていることに加えて治療中止の規定に該当する有害事象を認めていないこと、有効性に関してはホルモン産生内分泌腫瘍における腫瘍バイオマーカーおよび随伴症状が安定していることを確認しております。

希少疾患であり、内分泌腫瘍や腫瘍バイオマーカー、随伴症状の種類に言及しますと患者個人が同定される恐れがあることに加え、治験中の患者であり、有効性に関する個別の情報を提供することはできない状況にありますため、このような回答となりますことをご理解いただきますようお願い申し上げます。

3. 実施計画書「0.3.2 適格基準」の2. における「RECISTで規定された測定可能病変又は測定不能病変（ただし評価可能なもの）を有する患者」の設定根拠は何でしょうか。主要評価項目の評価には不要と思います。

【回答】

主要評価項目は長期安全性であり、ご指摘の通り RECIST で規定された病変は不要ですが、副次的評価項目を RECIST に基づく無増悪生存期間としており、有効性の評価のために必要な基準と考えております。臨床試験として行う以上、有効性について全く規定しないというのは適切でないと考えられるため、有効性に関する評価項目も設定しております。

4. 実施計画書「0.2.1 主要評価項目」における「日本人の」は必要でしょうか。

【回答】

インフィグラチニブは開発段階の薬剤であり、日本人における第Ⅰ相試験を引き継ぐ形での患者申出療養を計画しております。さらに、米国製薬企業により日本人を対象とした治験が計画される見込みであることから、ロードマップ上の位置づけを明確にするという意味もあり、主要評価項目として「日本人の」と明記しております。また、米国製薬企業との間でも、今後の日本での開発につながるということから、日本人を対象とすることを前提として薬剤提供の話が進められたという経緯も考慮しております。

5. 実施計画書「2.5.1 予想される利益」における「もし我が国で患者申出療養制度を用いずに試験薬の投与を希望しても、海外でも承認されておらず試験薬による治療を受けることはできない。」は事実在即した正確な記載でしょうか。

【回答】

米国、欧州をはじめ、インフィグラチニブが承認されている国はなく、海外でも治験段階であるため、試験薬投与を受けるためには治験に参加するしかないのが現状です。しかし、日本国内あるいは日本人を対象とした治験は国際共同治験を含め実施されておられません。我々が製薬企業と交渉をしていく中で、今後の日本での薬剤開発につながる制度である患者申出療養で投与をすることを前提として治験外での薬剤提供が可能となったという経緯があり、患者申出療養を用いずに試験薬を受けることはできないという記載は現段階の日本の状況として正確と考えております。

以上

患者申出療養の内容 (概要)

<p>申出に係る療養の名称：線維芽細胞増殖因子受容体に変化が認められる進行固形がんを有する日本人患者を対象としたインフィグラチニブ経口投与の長期安全性試験</p>
<p>適応症：FGF-R1 又は FGF-R2 遺伝子の増幅、FGF-R3 遺伝子の変異、もしくは他の FGF-R の変化が認められる進行固形がん</p>
<p>内容：</p> <p>(概要)</p> <p>6 ヶ月以上インフィグラチニブ投与中で、短期の安全性、有効性が確認されている 20 歳以上の FGF-R1 又は FGF-R2 遺伝子の増幅、FGF-R3 遺伝子の変異、もしくは他の FGF-R の変化が認められる進行固形がん患者に対し、インフィグラチニブを連日内服投与し、長期投与における安全性を評価する。</p> <p>主要評価項目は、線維芽細胞増殖因子受容体に変化が認められる日本人の進行固形がん患者における、インフィグラチニブ単独経口投与の長期安全性、とくに、これまでの治験で高頻度に認められた高リン酸血症の長期投与における推移、および晩期毒性とする。</p> <p>副次的評価項目は、固形がんの治療効果判定基準 (RECIST) ver. 1.1 に基づく研究責任 (分担) 医師の評価を用いた無増悪生存期間とする。</p> <p>(効果)</p> <p>我が国における第 I 相試験では 6 例に投与され、1 例で効果が確認され継続投与されている。海外の第 I 相試験では、208 名の FGF-R 遺伝子変化陽性進行固形がんに対して投与実績があり、最大耐用量は 125 mg 1 日 1 回 (QD) で、推奨用量は 125 mg 3 週内服 1 週休薬とされている。132 名の投与患者における最良総合効果は、42 名で SD、6 名で PR、1 名は unconfirmed PR (評価が 1 日早く行われた)であった。</p> <p>(患者申出療養に係る費用)</p> <p>本試験で用いる試験薬は、試験薬のコストは供給元であるノバルティス社または QED Therapeutics が負担する。また、試験薬の投与に際して人件費や検査費用等が必要な場合には、その費用についても全額患者の自己負担となる。</p> <p>臨床研究に係る費用として、名古屋大学医学部附属病院で実施する場合には意見書作成費用として 231,000 円、1 年目の臨床研究の実施・管理費用として 539,000 円の計 770,000 円が研究開始時まで必要となる。意見書作成費用については、意見書作成の申込書を提出した段階で必要となり、何らかの理由で患者申出療養の実施が不可能となった場合にも返却されない。なお、意見書作成費用は患者一人当たりの負担を軽減するため、試験規模を勘案して規定しているため、2 例目以降の登録患者でも負担が必要である。2 年目以降は実施・管理費用として 1 年毎に 343,000 円必要となる。</p>

患者申出療養の実施計画

<p><u>1. 申出に係る療養の名称</u></p> <p>線維芽細胞増殖因子受容体に変化が認められる進行固形がんを有する日本人患者を対象としたインフィグラチニブ経口投与の長期安全性試験</p>					
<p><u>2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について</u></p>					
<p>①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）</p>					
医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)
<p>②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品 (未承認又は適応外のものから記載すること。)</p>					
品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号 (16桁)	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応 (注1)	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当 (注2)
インフィグラチニブ (BGJ398)	ノバルティスファーマ 〒105-6333 東京都港区虎ノ門1丁目23番1号 虎ノ門ヒルズ森タワー TEL：03-6899-8000 QED Therapeutics Suite 220 San Francisco, CA 94111 TEL：650-231-4088	25mg	未承認		

③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売 業者名及 び連絡先	規格	医薬品医療機器 法承認又は認証 番号 (16桁)	医薬品医療機器 法承認又は認証 上の適応 (注1)	医薬品医療 機器法上の 適応外使用 の該当 (注2)

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用手法等

インフィグラチニブ 50mg を 1 日 1 回連日経口内服する。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

<input checked="" type="checkbox"/>	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注1) 医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

未承認

欧州での薬事承認の状況

未承認

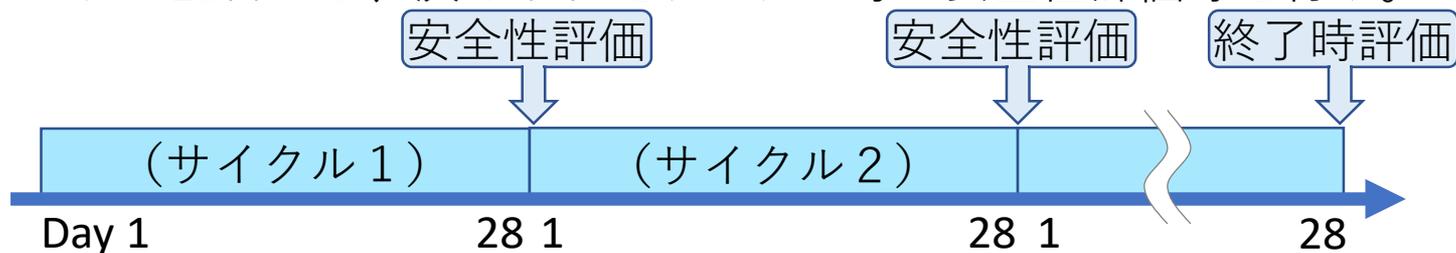
線維芽細胞増殖因子受容体に変化が認められる進行固形がんを有する日本人患者を対象としたインフィグラチニブの経口投与の長期安全性試験（概要図）

□ 対象と目的

- 線維芽細胞増殖因子受容体に変化を認めたインフィグラチニブ既治療の進行固形がん患者
- インフィグラチニブの長期投与における安全性を評価

□ 投与方法

- インフィグラチニブ50mg 1日1回連日経口投与
- 1サイクル28日とし、決められたサイクル毎に安全性評価等を行う。



□ 主要評価項目

- インフィグラチニブ単独経口投与の長期安全性を検討。特に高リン酸血症の長期投与における推移、および晩期毒性を評価。

□ 症例登録予定

- 登録期間：6カ月 追跡期間：登録終了後5年 解析期間：1年

薬事承認取得・保険収載までのロードマップ

これまでの治験状況

<国内Phase I >

- 日本人パート6名（FGFR陽性進行固形がん）
50mg QD4名,100mg QD2名、DLTなし
 - 投与継続症例：1名（内分泌腫瘍50mgQD）
- 日本人の最大耐用量・推奨用量：未決定
 - 日本人の忍容性確認用量：50mgQD
 - 100mg QD実施途中で登録中止（症例集積困難）
- 平成30年12月国内治験終了に伴い治験薬提供停止 → 患者申出療養を希望

<海外Phase I >

- 投与実績：208名（FGFR陽性進行固形がん）
 - 最大耐用量：125mg QD
 - 推奨用量：125mg 3 weeks on/1 week off
- ### <海外投与継続症例 >
- 投与継続症例：11名
 - 米国、ドイツ、スペイン
 - 胆管がん(8)、腎細胞がん(1)、膠芽腫(2)
 - Compassionate use program(non ICH-GCP)に移行予定

患者申出療養

- 線維芽細胞増殖因子受容体に変化が認められる進行固形がんを有する日本人患者を対象としたインフィグラチニブ経口投与の長期安全性試験
 - **対象**：線維芽細胞増殖因子受容体に変化を認めたインフィグラチニブ既治療の進行固形がん患者
 - **目的**：インフィグラチニブの長期投与における安全性評価
 - **評価項目**：高リン酸血症の長期投与における推移、および晩期毒性
 - **予定期間**：登録期間6カ月,観察期間5年,解析期間1年
 - **実施医療機関**：名古屋大学医学部附属病院

実施継続が不適切と判断した場合

患者申出療養の取り下げ

企業治験もしくは医師主導治験

有用性が認められない場合は開発中止

薬事承認

保険収載

【別添1】「線維芽細胞増殖因子受容体に変化が認められる進行固形がんを有する日本人患者を対象としたインフィグラチニブ経口投与の長期安全性試験」の実施医療機関等（意見書より抜粋）

1. 臨床研究中核病院

- ・名古屋大学医学部附属病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添 2】「線維芽細胞増殖因子受容体に変化が認められる進行固形がんを有する日本人患者を対象としたインフィグラチニブ経口投与の長期安全性試験」の期待される適応症、効能及び効果（意見書より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：進行固形がん

効能・効果：FGF-R1 又は FGF-R2 遺伝子の増幅、FGF-R3 遺伝子の変異、もしくは他の FGF-R の変化が認められる進行固形がん

我が国における第 I 相試験では 6 例に投与され、1 例で効果が確認され継続投与されている。

海外の第 I 相試験では、208 名の FGF-R 遺伝子変化陽性進行固形がんに対して投与実績があり、最大耐用量は 125 mg 1 日 1 回（QD）で、推奨用量は 125 mg 3 週内服 1 週休薬とされている。132 名の投与患者における最良総合効果は、42 名で SD、6 名で PR、1 名は unconfirmed PR（評価が 1 日早く行われた）であった（Novoga et al. J Clin Oncol 2017;35:157-165）。

【別添3】「線維芽細胞増殖因子受容体に変化が認められる進行固形がんを有する日本人患者を対象としたインフィグラチニブ経口投与の長期安全性試験」の被験者の適格基準及び選定方法（意見書より抜粋）

5. 患者の適格基準及び選定方法

適格基準（組み入れ基準）

- 1) FGF-R1 又は FGF-R2 遺伝子の増幅、FGF-R3 遺伝子の変異、もしくは他の FGF-R の変化が認められる進行固形がんを有することが組織学的/細胞学的に確認され、かつ実施すべき有効な標準治療が存在しない。
- 2) 登録時に6ヶ月以上インフィグラチニブ投与中で、安全性、有効性について以下の項目をいずれも満たしている患者。
 - ① インフィグラチニブ投与中に治療変更基準でのプロトコール治療中止の規定に該当する有害事象を認めていない。
 - ② インフィグラチニブ投与中に原病の増悪を認めていない。
- 3) 登録日の年齢が20歳以上である。
- 4) ECOG の Performance status (PS) が0~1である。
- 5) RECIST ver1.1で規定された測定可能病変または測定不能病変（ただし評価可能なもの）を有する。なお、内分泌腫瘍においては、内分泌検査所見も評価対象としてよい。
- 6) 当該疾患に対して実施すべき有効な標準治療が存在しない。
- 7) 登録前14日以内の最新の検査値（登録日の2週間前の同一曜日は可）が、以下のすべてを満たす十分な骨髄機能を有する。
 - ①好中球絶対数（ANC） $\geq 1,500 /\text{mm}^3$
 - ②血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$ （登録に用いた検査の採血日前14日以内に輸血を行っていないこと）
 - ③ヘモグロビン $\geq 10.0 \text{ g/dL}$
- 8) 登録前14日以内の最新の検査値（登録日の2週間前の同一曜日は可）が、以下のすべてを満たす十分な肝機能および腎機能を有する。
 - ①総ビリルビン $\leq \text{ULN} \times 1.5$
 - ②AST（GOT） $\leq \text{ULN} \times 2.5$ （肝転移が認められる場合はULNの5倍以下）
 - ③ALT（GPT） $\leq \text{ULN} \times 2.5$ （肝転移が認められる場合はULNの5倍以下）
 - ④血清クレアチニン $\leq \text{ULN}$
 - ⑤クレアチニンクリアランス実測または推算値 $\geq \text{LLN} \times 75\%$
推算にはCockcroft-Gault式を用いる。
Cockcroft-Gault式
男性： $\text{Ccr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$
女性： $\text{Ccr} = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$
- ⑥蛋白尿 $\leq \text{Grade 1}$ （ディップスティックまたは24時間尿検査）
- 9) 登録前14日以内の最新の検査値（登録日の2週間前の同一曜日は可）が、以下のすべてを満たすカルシウム・リンホメオスタシスを有する。
 - ①血清無機リン（Pi）値 $\leq \text{ULN} \times 1.5$
 - ②血清イオン化カルシウム（iCa）値が正常

10) 登録前 28 日以内の最新の検査値（登録日の 4 週間前の同一曜日は可）が、以下のすべてを満たす心機能を有する。

- ①ニューヨーク心臓協会（NYHA）の心機能分類 ≤ II 度
- ②左心駆出率 ≥ 45%
- ③QTc 間隔 ≤ 470 msec

（注：試験期間中、血圧及び心拍数を正常化するための薬剤の使用は許容される。）

11) 過去の全身抗がん療法によるすべての有害事象（下記以外）がベースライン又はグレード 1 以下に軽快している。

- ①脱毛
- ②過去の抗がん治療により発現し、グレード 2 以下で安定している末梢神経障

12) 認定臨床研究審査委員会および患者申出療養評価会議が承認した同意説明文書の内容を理解することが可能であり、かつ試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

除外基準

1) 原発性又は転移性の中枢神経系（CNS）腫瘍を有する。

2) カルシウム・リンホメオスタシスに関連する内分泌変化の所見が認められるか、又はその既往を有する。（上皮小体機能障害、上皮小体摘出術歴、腫瘍崩壊、腫瘍性石灰沈着症など）

3) 臨床的に重要な軟部組織、腎臓、腸管、心筋、肺など（ただし、これらに限定しない）の異所性鈣質沈着/石灰化（リンパ節石灰化及び無症候性の冠動脈石灰化を除く）の所見が認められるか、又はその既往を有する。

4) 水疱性/帯状角膜炎、角膜剥離、炎症や潰瘍化、角結膜炎など（ただし、これらに限定しない）の角膜障害や角膜症の所見が、眼科学的検査で確認されている。ただし角膜による所見が臨床的に問題ないと眼科専門医が判断した場合はこの限りではない。

5) 以下の作用が知られている薬剤を使用しており、試験薬投与開始前中止や他の薬剤への変更が不可能である。

- ①QT 間隔延長作用又はトルサード・ド・ポアン（TdP）誘発リスクがある薬剤の試験薬初回投与前 7 日以内の使用。
- ②リン又はカルシウムの血清中濃度を上昇させる薬剤の使用。

6) 以下のような臨床的に重要な心疾患又は心機能障害を有する。

- ①治療を要するうっ血性心不全（CHF）、安静時の血圧（連続 3 回測定の前平均）が 140/100 mmHg を超える動脈性高血圧などの臨床的に重要な心疾患。
- ②スクリーニング前 6 ヶ月以内の臨床的に重要な心不整脈、心房細動、若しくは先天性 QT 間隔延長症候群やグレード 2 以上の房室ブロック/完全房室ブロックなどの伝導異常、又はグレード 3 以上の高カリウム血症の既往、又は合併症
- ③スクリーニング前 6 ヶ月以内の急性冠症候群の既往（心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈バイパス術 [CABG]、冠動脈形成術、冠動脈ステント留置術を含む）
- ④完全左脚ブロック
- ⑤右脚ブロック+左脚前枝ブロック（LAHB）（2 束ブロック）

7) 骨髄予備能の 30%を超える範囲に及ぶ放射線治療歴を有する。

- 8) 妊婦又は授乳婦（妊婦は受胎から妊娠終了までの状態の女性とし、hCG [ヒト絨毛性ゴナドトロピン] 検査陽性にて確認する）
- 9) 上記以外に、安全上の問題や試験手順の不遵守により試験参加が困難になる可能性が高いと研究責任（分担）医師が判定する疾患や状態を有する（コントロール不良の糖尿病、感染症/炎症、腸閉塞、カプセル服用不能など）。
- 10) 妊娠可能な女性（生理学的に懐妊可能なすべての女性）のうち、インフィグラチニブの投与期間中及び投与終了後 28 日間、効果の高い下記の避妊法を使用しない女性。
- ① 避妊手術。
 - ② 男性パートナーの避妊手術（スクリーニングの 6 ヶ月以上前に実施）。
 - ③ 以下のいずれか 2 つの組み合わせ（a と b、a と c、又は b と c）
 - a. ホルモン剤の服用、注射*、又はインプラント*による避妊、もしくは同様の効果（失敗率 1%未満）を有する他のホルモン避妊法（膣リング、経皮パッチ* など）の使用。
 - b. 子宮内避妊具（IUD）又は子宮内避妊システム（IUS）の使用。
 - c. バリア避妊法：コンドーム、若しくは閉塞性キャップ（ペッサリーや子宮頸管キャップ*）と殺精子剤（フォーム*/ジェル*/フィルム*/クリーム*/膣坐剤）の併用。
- *日本では未承認
- 然るべき臨床的プロファイル（相応の年齢、血管運動症状の経験など）とともに自然に無月経となり既に 12 ヶ月が経過している場合、閉経のため妊娠可能性はないと判断する。また、両側卵巣摘出術（必ずしも子宮摘出は不要）又は卵管結紮術を受けて既に 6 週間以上が経過している場合、妊娠可能性はないと判断する。ただし、卵巣摘出単独の場合、術後のホルモン濃度の評価により生殖機能の状態が確認されてから、当該女性の妊娠可能性はないと判断する。
- 11) 性交能力を有する男性のうち、インフィグラチニブの投与期間中及び投与終了後 28 日間、性交時にコンドームを使用しない男性。同期間中、女性を妊娠させてはならない。精液を介してパートナーが被験薬に曝露されることを避けるため、精管切除術済みの男性もコンドームを使用する必要がある。

【別添4】「線維芽細胞増殖因子受容体に変化が認められる進行固形がんを有する日本人患者を対象としたインフィグラチニブ経口投与の長期安全性試験」の有効性及び安全性の評価（意見書より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

主要評価項目

線維芽細胞増殖因子受容体（FGF-R）に変化が認められる日本人の進行固形がん患者における、インフィグラチニブ単独経口投与の長期安全性。とくに、これまでの治験で高頻度に認められた高リン酸血症の長期投与における推移、および晩期毒性。

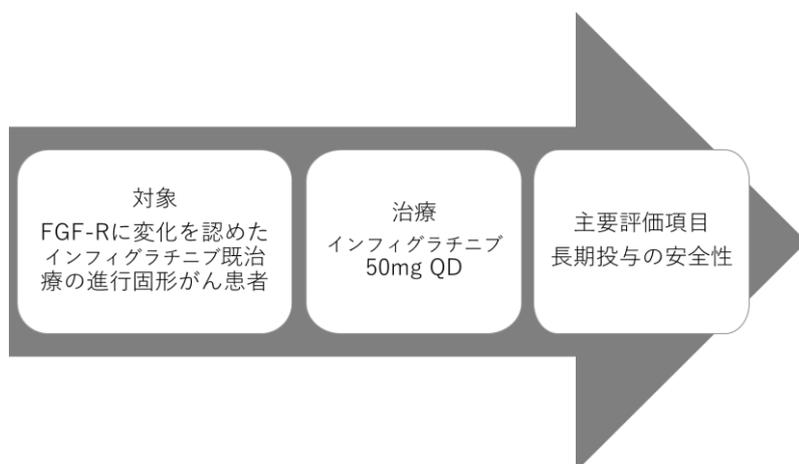
副次的評価項目

固形がんの治療効果判定基準（RECIST） ver. 1.1 に基づく研究責任（分担）医師の評価を用いた無増悪生存期間（PFS）。

【別添5】「線維芽細胞増殖因子受容体に変化が認められる進行固形がんを有する日本人患者を対象としたインフィグラチニブ経口投与の長期安全性試験」の
治療計画（意見書より抜粋）

6. 治療計画

インフィグラチニブ 50mg を 1 日 1 回連日経口内服投与を中止基準に該当しない限り治療を継続する。



プロトコール治療中止の基準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

1) 治療開始後に原病の増悪が認められた場合

※画像による効果判定で PD と判定されても臨床的にプロトコール治療継続が妥当と判断される場合にはプロトコール治療中止とはせず、プロトコール治療を継続する。内分泌腫瘍において、内分泌検査所見から治療継続が妥当と判断される場合も含む。

2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合

- ・治療変更基準でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
- ・治療変更基準以外で、有害事象により、担当医がプロトコール治療中止を要すると判断した場合

3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合

- ・有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる

4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合

- ・登録後、プロトコール治療開始前の患者拒否の場合
- ・プロトコール治療中の本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合

5) プロトコール治療中の死亡

- ・他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡

6) 試験薬の開発終了など試験薬の提供が予定通り受けられなくなった場合

7) その他、登録後治療開始前の増悪（急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった）、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更した場合、新規の治療法の開発によりインフィグラチニブ投与の妥当性が失われた場合など研究責任医師が試験継続がふさわしくないと判断した場合

【別添6】「線維芽細胞増殖因子受容体に変化が認められる進行固形がんを有する日本人患者を対象としたインフィグラチニブ経口投与の長期安全性試験」の患者申出療養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（意見書より抜粋）

患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方

申出に係る療養の名称及び適応症：線維芽細胞増殖因子受容体に変化が認められる進行固形がんを有する日本人患者を対象としたインフィグラチニブ経口投与の長期安全性試験 FGF-R1 又は FGF-R2 遺伝子の増幅、FGF-R3 遺伝子の変異、もしくは他の FGF-R の変化が認められる進行固形がん	
I. 実施責任医師の考え方	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （化学療法部）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （がん薬物療法専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> （10）年以上・不要
当該医療技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/>
当該医療技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・不要]
その他	
II. 医療機関の考え方	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （化学療法部）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：2名以上のがん薬物療法専門医が常勤職員として勤務していること。
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：2名以上の日本眼科学会専門医が常勤職員として勤務していること。
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="checkbox"/> （薬剤師、看護師）・不要
規模	<input checked="" type="checkbox"/> （病床数 300床以上、7対1看護以上）・不要
その他（例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要、倫理審査委員会の開催頻度等）	医療法上の臨床研究中核病院であること。 重篤な有害事象が発生した場合、24時間、365日適切に対応できる体制が確保されていること。
III. その他の考え方	
頻回の実績報告	要（ ）月間又は（ ）症例までは、毎月報告）・ <input checked="" type="checkbox"/>
その他	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。