

患者申出療養 実施計画等評価表

評価者 主担当： 五十嵐 隆
副担当： 田代 志門、大門 貴志

申出に係る療養の名称	ROS1 融合遺伝子陽性進行性小児脳腫瘍に対するエヌトレクチニブ経口投与に関する患者申出療養
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>(概要)</p> <p>我が国で保険適用済みの遺伝子パネル検査において、ROS1 融合遺伝子陽性が判明した 15 歳以下の局所進行脳腫瘍患者に対し、1 コースを 28 日としてエヌトレクチニブ 300mg/m² を 1 日 1 回連日経口投与し、有効性と安全性を評価する。</p> <p>主要評価項目は、エヌトレクチニブ投与 4 コースまでの最良総合効果とする。 副次的評価項目は、無増悪生存期間、有害事象発生数とする。</p> <p>(効果)</p> <p>我が国では、エヌトレクチニブは ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して適用を有しており、ROS1 融合遺伝子陽性の他の腫瘍に対する効果も期待される。また、再発又は難治性の固形がん患者・NTRK1/2/3, ROS1 又は ALK 融合遺伝子陽性の進行・転移の固形がん患者を対象とした海外第 I/Ib 相試験 (STARTRK-NG 試験) が実施されており、2018 年 5 月 31 日データカットオフ時点で小児 16 例が登録され、本研究の対象となる ROS1 融合遺伝子陽性の小児脳腫瘍患者でも腫瘍縮小がみられたとの情報がある (論文公表未)。</p> <p>(患者申出療養に係る費用)</p> <p>本研究で用いる試験薬のコストは供給元である中外製薬株式会社が負担する。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>

【実施体制等の評価】 評価者： 五十嵐 隆

1. 医療技術の評価	
I 適応症	○A. 妥当である。 B. その他 (具体的に：)
II 有効性	○A. 従来 of 技術より有効であることが期待される。 B. その他 (具体的に：)
III 安全性	○A. 問題なし。 B. その他 (具体的に：)
IV 技術的成熟度	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。 ○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。 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)	○A. 倫理的問題等はない。 B. 倫理的問題等がある。 (具体的に：)
VI 現時点での普及性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ○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	○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。 () 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 ・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
コメント欄： 事前照会事項に対して概ね回答が得られ、代諾及びアセント取得の手続きが研究計画書において一定程度明確化されたため適と判断しました。	
実施条件欄：	

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 大門 貴志

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. 患者の適格基準及び登録方法	<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。）	
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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
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。）

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：ROS1 融合遺伝子陽性進行性小児脳腫瘍に対するエヌトレクチニブ経口投与に関する患者申出療養

令和2年6月9日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院脳神経外科・夏目敦至

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説明してください。

【回答】

NTRK1/2/3, ROS1 又は ALK 融合遺伝子陽性の進行・転移固形がんの小児患者を対象とした STARTRK-NG 試験が第 I/IIb 相試験として海外で実施されており、今回申し出ている患者の病態・疾患はこの治験に含まれますが、日本人小児が対象となる予定はないため、参加できる治験はありません。また、今回対象とする ROS1 融合遺伝子陽性の小児脳腫瘍患者の頻度は非常に低いため、先進医療などの研究者主導の臨床研究を立ち上げることは困難です。保険収載されている遺伝子パネル検査で ROS1 融合遺伝子が見つかった患者の思いに応える形で実施することとしたものであり、現在の日本の状況ではまさに患者申出療養制度を用いてしか実施できない内容の技術と考えております。

以上

患者申出療養評価会議事前評価構成員からの確認事項に対する回答1

患者申出療養技術名：ROS1 融合遺伝子陽性進行性小児脳腫瘍に対するエヌトレクチニブ経口投与に関する患者申出療養

令和2年6月10日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院脳神経外科・夏目敦至

1. 研究計画書の「13.2 インフォームドコンセント」の記載が通常の成人患者を対象とする試験と同じ書き方になっており、代諾やアセントの手続きが読み込めません。この部分を修正し、代諾者からの同意取得と患者本人からのアセント取得、代諾者の選定方針、代諾者用の説明文書及び2種類のアセント文書の位置づけ等を追記する必要があります（臨床研究法の通知等でもそのような記載が想定されているはずです）。現状では、アセント等については「4.1 適格基準」の10)に記載がありますので、その内容を反映させたくて、より詳細な記載を検討ください（例えば、2種のアセント文書の使い分け、6歳以下は代諾のみでの実施となる等）。

【回答】

研究計画書の「13.2 インフォームドコンセント」に、代諾者は、親権者、後見人に準ずるもので、被験者の最善の利益を図りうる者とする、7歳以上12歳未満の場合には低年齢用、12歳以上の場合には高年齢用のアセント文書に署名を得ること、患者本人の理解が難しい場合または6歳以下の場合には代諾のみでの実施となることを記載いたしました。

2. 現状では適格基準の箇所で「年齢に応じたアセント文書で同意取得を得ること」との記載があり、アセント文書でも「同意文書」「どういぶんしょ」という名称が使用されています。しかし、アセントは「コンセント（同意）」ではないからこそ、「アセント（賛意）」という言葉が使用されているはずで、同意文書に関しても、例えば成育医療研究センターで公表されているひな形では「意思確認書」「かくにんしょ」という言葉が使われています。そのため、「年齢に応じたアセント文書でアセントを取得すること」等の記載に統一し、文書名も再考ください（なお、この点について施設の方針などがあり、やむを得ない事情からこのような表記になっている場合はその旨説明ください）。

【回答】

適格基準の記載を「年齢に応じたアセント文書でアセントを取得すること」に統一しました。文書名に関しましては、当院では多くの小児患者を対象とした研究で同一のフォーマットを用いて実施しており、本研究のみ変更するのは難しい状況です。コンセントとアセントの英単語の意味としてはご指摘の通りですが、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」（平成 12 年 12 月 15 日 医薬審第 1334 号）においてアセント（法的規制を受けない小児被験者からの同意）と記載されていることなどから、日本語の文書において小児からという文脈で同意という言葉を用いることは許容されるものと考えております。

3. 本研究計画のアセント取得に関する方針は、「原則として患者本人から、年齢に応じたアセント文書で同意取得を得ること」と記載されていますので、アセント取得は必須ではなく、場合によっては代諾者の同意のみで試験参加を可能にする方針だと理解しています。この点についてその理解（7 歳以上の子どもで何らかの事情により本人からアセントが得られない場合にも親の代諾のみでの研究参加を許容する）で良いか確認させてください（また、可能な範囲で構いませんので、研究者ないしは CRB 等でこの点についてどのような議論があったのかをお伝えください）。

【回答】

ご指摘の通り、7 歳以上の患者で何らかの事情でアセントが得られない場合も参加可能とすることを意図しております。本研究は脳腫瘍患者を対象としているため、病状により高次脳機能障害等でアセントが得られない場合があることを想定し、「原則として」という表現といたしました。

4. 現在海外で実施されている臨床試験に関連して、「ROS1 融合遺伝子陽性の小児脳腫瘍患者でも腫瘍縮小がみられたとの情報がある（論文未公表）」（様式第 5 号：患者申出療養の内容（概要））とありますが、これは研究計画書の 2.3.3 にある NTRK 融合遺伝子陽性の小児固形癌患者 5 例とはまた別の症例のことを指しているのでしょうか。また、これら論文化されていない実施中の試験に関する情報については、どのように入手したのかを教えてください。

【回答】

概要に記載しました情報は ROS1 融合遺伝子陽性患者に関するもので、研究計画書の 2.3.3 に記載しました NTRK 融合遺伝子陽性患者とは別の患者となります。Robinson GW らが海外で実施されている小児患者を対象とした STARTRK-NG 試験

(第 1/1b 相試験)の結果の中間報告を米国臨床腫瘍学会 (ASCO 2019) で発表しており、2 例の ROS1 融合遺伝子陽性小児脳腫瘍患者で奏功が得られたことが報告されています。

5. 本研究では、脳造影 MRI などの様々な検査が長期間に渡り実施されると理解しています。これらの検査は研究の実施に必要なものだと理解していますが、通常の小児脳腫瘍の患者が受ける検査に比べて (例えば、本試験に参加しない患者の場合と比べて)、どの程度本人の負担は大きくなっているのでしょうか。なお、もし研究参加に伴い、かなり負担が大きくなっているようでしたら、研究参加に伴う「予想される不利益」として、医薬品の副作用に加えて、検査負担の増大やリスク等についても簡潔に記載した方が良いのではないかと考えます (なお、既にこの点について CRB 等で議論がされており、検査の説明は十分であるとして追記がされなかったという事情がある場合にはその旨を説明してください)。

【回答】

本研究での検査は、小児脳腫瘍に対して何らかの抗がん剤治療を実施する患者のフォローアップと同様に必要最低限の検査項目および頻度としております。従いまして、本研究特有の検査等の追加のため患者の負担が大きくなることはないと考えております。

6. 説明文書における費用の説明がややわかりにくいのですが、開始当初の 770,000 円に加え、追跡期間の 5 年の間、毎年 343,400 円を患者家族が支払うということになるのでしょうか。そうだとすれば総計としては相当大きな自己負担になると思うので、少なくとも説明文書に総計の費用を明示した方が良いのではないのでしょうか (あるいは、このような書き方になった経緯を説明して頂ければと思います)。

【回答】

本研究は、エヌトレクチニブ内服を中止基準に該当しない限り継続するデザインであるため、研究期間が被験者毎に異なることとなりますが、研究開始時にそれぞれの被験者における研究継続可能期間を推定することは困難です。一方、臨床研究の実施・管理に係る費用は、研究期間が長くなるほど高額になる性質のもので、そのため、あらかじめ総額を提示することは困難であり、研究継続の状態に応じて 1 年毎に臨床研究の実施・管理に係る費用の一部を負担していただくこととし、その詳細を記載しております。具体的な臨床研究の実施・管理に係る費用の患者負担は、研究開始時に 770,000 円、2 年目以降 1 年毎に 343,000 円 (5 年目までの最大 4 年間分) となります。なお、告示後に承認された説明同意

文書を用いて正式な同意を取得いたしますが、費用に関しては詳細にその金額と内容について本患者申出療養の実施を希望された患者（親権者）に説明を行っており、十分に理解していただいた上で申出を行っていただいていることを申し添えます。

以上

患者申出療養評価会議事前評価構成員からの確認事項に対する回答2

患者申出療養技術名：ROS1 融合遺伝子陽性進行性小児脳腫瘍に対するエヌトレクチニブ経口投与に関する患者申出療養

令和2年6月12日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院脳神経外科・夏目敦至

1. 患者申出療養評価会議事前評価構成員からの確認事項に対する回答の中で、ASC02019の報告によると、現在実施中のSTARTRK-NG試験において、ROS1融合遺伝子陽性の小児脳腫瘍患者2例が奏効したとのことですが、その登録例数は何例かをご教示ください。また、当該試験で奏効割合の閾値が設定されていた場合、その値もご教示ください。

【回答】

ASC02019の報告ではROS1融合遺伝子陽性の小児脳腫瘍患者の登録は2例でした。また、奏効割合の閾値についての言及はありませんでした。NTRK1/2/3、ROS1またはALK遺伝子異常のある小児固形がんを対象とした第1/1b相試験であり、ROS1遺伝子異常に限定した形での奏功割合の閾値は設定されていない可能性があります。

2. 2. 「2.4.5. 予定登録期間と患者登録見込み」について、「...患者登録見込みを立てることは困難である...」と記載されています。この見解は概ね理解できますが、現時点において、登録可能な患者さんは、6カ月の登録期間を設定するにしても、今般本制度に申請を行ってきた患者さんお一人の見込みであると受け止めてよいのでしょうか。6カ月の登録期間が妥当と考えるに至ったご見解とともに、この点を確認させていただきます。

【回答】

ご指摘の通り、申請を行った患者さん一人を組み入れることを想定して計画を立てております。6カ月の登録期間は、同様に一人の登録を想定した計画のもとに実施しております「インフィグラチニブ経口投与療法」の患者申出療養を参考とするとともに、意見書を作成する臨床研究中核病院において迅速に対応する体制がとれる現実的な試験規模とすることに加えて、国立がん研究センター中央病院を申請医療機関として実施されている「マルチプレックス遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく分子標的治療」の患者申出療養に

において、小児患者を対象とする実施計画の変更が検討されている情勢等、総合的に勘案して設定いたしました。

3. 3. 「12. 統計的事項」について、「本研究は患者申出に基づいて行われる研究であり、また、研究の目的も探索的な位置づけであるため、統計学的検定による意思決定は行わず、有効性及び有害事象の内容を精査し、治療開発が継続可能かどうかを検討する。」と記載されています。

上述の照会事項とも関連しますが、集積される症例数が1例や少数例であるとしても、統計解析責任者の立ち位置は理解できるものの、主要評価項目、副次評価項目の各々について、検定は行わないにせよ、統計解析の一環として、少なくとも個々の被験者の一覧表、プロット等の作成等を行うと思われま。相応の症例数が集積されたとすれば、要約統計量の算出、点推定、区間推定等も行うことになると思われま。

現行の記載では、実施しない統計解析の内容しか触れておらず、逆に実施する可能性のある統計解析の内容は何も書かれていないともいえますので、想定される統計解析の方法を可能な限り具体的に記述してください。

【回答】

ご指摘の通りですので、主要評価項目、副次評価項目の各々について、登録例数が少数例であった場合の対応も含め、統計解析の内容について追記いたしました。

以上

患者申出療養評価会議事前評価構成員からの確認事項に対する回答3

患者申出療養技術名：ROS1 融合遺伝子陽性進行性小児脳腫瘍に対するエヌトレクチニブ経口投与に関する患者申出療養

令和2年6月13日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院脳神経外科・夏目敦至

1. 今回修正された「13.2.1」の記載で、なぜ説明文書を渡す対象を「患者本人または代諾者」とされているのか説明して頂けないでしょうか。
- この書き方ですと「患者本人」にのみ説明文書を渡す場合を許容してしまうように思いますが、実際にはそうした場合は想定していないように思います。
- ここで規定されている内容を全て網羅した説明文書を渡す相手はあくまでも「代諾者」ではないのでしょうか（患者本人にはアセント文書を渡すのだと理解しています）。

【回答】

ある程度年齢が大きい場合には説明文書の用紙を患者本人に手渡す場合もありますので、渡す相手としては「患者本人または代諾者」としましたが、ご指摘の通り最終的に同意書に署名をするのは代諾者ですので、「代諾者」に変更いたしました。

以上

患者申出療養の内容 (概要)

<p>申出に係る療養の名称: ROS1 融合遺伝子陽性進行性小児脳腫瘍に対するエヌトレクチニブ経口投与に関する患者申出療養</p>
<p>適応症: ROS1 融合遺伝子陽性進行性小児脳腫瘍</p>
<p>内容:</p> <p>(概要)</p> <p>我が国で保険適用済みの遺伝子パネル検査において、ROS1 融合遺伝子陽性が判明した 15 歳以下の局所進行脳腫瘍患者に対し、1 コースを 28 日としてエヌトレクチニブ 300mg/m² を 1 日 1 回連日経口投与し、有効性と安全性を評価する。</p> <p>主要評価項目は、エヌトレクチニブ投与 4 コースまでの最良総合効果とする。</p> <p>副次的評価項目は、無増悪生存期間、有害事象発生数とする。</p> <p>(効果)</p> <p>我が国では、エヌトレクチニブは ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対して適用を有しており、ROS1 融合遺伝子陽性の他の腫瘍に対する効果も期待される。また、再発又は難治性の固形がん患者・NTRK1/2/3, ROS1 又は ALK 融合遺伝子陽性の進行・転移の固形がん患者を対象とした海外第 I/Ib 相試験 (STARTRK-NG 試験) が実施されており、2018 年 5 月 31 日データカットオフ時点で小児 16 例が登録され、本研究の対象となる ROS1 融合遺伝子陽性の小児脳腫瘍患者でも腫瘍縮小がみられたとの情報がある (論文公表未)。</p> <p>(患者申出療養に係る費用)</p> <p>本研究で用いる試験薬のコストは供給元である中外製薬株式会社が負担する。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に必要となる。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>

様式第 3 号

患者申出療養の実施計画

1. 申出に係る療養の名称					
ROS1 融合遺伝子陽性進行性小児脳腫瘍に対するエヌトレクチニブ経口投与に関する患者申出療養					
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					
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。）					
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)
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。)					
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)
ロズリートレク	中外製薬株式会社 東京都中央区日本橋宝町 2-2-1 TEL:0120-189-706	100mg	30100AMX00015	NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌 ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	適応外
同上	同上	200mg	30100AMX00016	同上	同上

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方法等

ロズリートレク 1日1回 300mg/m²を経口投与。

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

効能・効果

- ・ ROS1 陽性非小細胞性肺癌（成人）
- ・ NTRK 融合遺伝子陽性の転移性・切除不能・進行性の固形癌（成人・12歳以上の小児）

承認年月

2019年8月

欧州での薬事承認の状況

未承認

ROS1融合遺伝子陽性進行性小児脳腫瘍に対する エヌトレクチニブ経口投与に関する患者申出療養 (概要図)

□ 対象と目的

- ROS1融合遺伝子陽性脳腫瘍を有することが組織学的/細胞学的に確認され、かつ実施すべき標準治療が存在しない小児患者
- エヌトレクチニブの有効性と安全性を評価

□ 投与方法

- エヌトレクチニブ 300mg/m² 1日1回連日経口投与
- 1コース28日とし、決められたコース毎に有効性及び安全性評価を行う。



□ 主要評価項目

- エヌトレクチニブ投与4コースまでの最良総合効果

□ 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・保険収載までのロードマップ

日本における薬事承認状況

効能・効果

- ・NTRK融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌(成人・小児)
- ・ROS1融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌(成人)

承認年月

2019年6月
2020年2月(適応追加)

米国における薬事承認状況

効能・効果

- ・ROS1陽性非小細胞性肺癌(成人)
- ・NTRK融合遺伝子陽性の転移性・切除不能・進行性の固形癌(成人・12歳以上の小児)

承認年月

2019年8月

2020/3/18現在

ALKA試験

海外第I相試験

対象: TRK A/B/C, ROS1又はALK
遺伝子陽性の固形がん患者

デザイン: 非盲検/ 用量漸増

登録症例数: 58例
(2018年5月31日データカットオフ時点)

STARTRK-1試験

海外第I相試験

対象: NTRK1/2/3, ROS1又はALK
融合遺伝子陽性の進行・転移の
固形がん患者

デザイン: 非盲検/ 用量漸増

登録症例数: 76例
(2018年5月31日データカットオフ時点)

STARTRK-2試験

国際共同第II相試験

対象: NTRK1/2/3, ROS1又はALK
融合遺伝子陽性の進行・転移の
固形がん患者

デザイン: 非盲検/ Basket試験

登録症例数: 207例(日本人16例)
(2018年5月31日データカットオフ時点)

STARTRK-NG試験

海外第I/IIb相試験

対象: ・再発又は難治性の固形がん患者
・NTRK1/2/3, ROS1又はALK融合遺伝子陽性の進行・転移の固形がん患者

デザイン: 非盲検/ 用量漸増

登録症例数: 16例(小児)(2018年5月31日データカットオフ時点)

有用性が認められた場合

適応追加

参考データ

【患者申出療養】

ROS1融合遺伝子陽性進行性小児脳腫瘍に対するエヌトレクチニブ経口投与に関する患者申出療養

対象: ROS1融合遺伝子陽性進行性小児脳腫瘍

目的: エヌトレクチニブの有効性と安全性の評価

評価項目: エヌトレクチニブ投与4コースまでの最良総合効果

予定期間: 登録期間: 6カ月 追跡期間: 登録終了後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

開発中止

医療としての有用性が認められなかった場合

安全性上の問題等で、実施継続が不適切と考えられた場合

18 患者申出療養の取り下げ

【別添 1】「ROS1 融合遺伝子陽性進行性小児脳腫瘍に対するエヌトレクチニブ経口投与に関する患者申出療養」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】「ROS1 融合遺伝子陽性進行性小児脳腫瘍に対するエヌトレクチニブ経口投与に関する患者申出療養」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：進行性小児脳腫瘍

効能・効果：ROS1 融合遺伝子陽性進行性小児脳腫瘍

【別添3】「ROS1 融合遺伝子陽性進行性小児脳腫瘍に対するエヌトレクチニブ経口投与に関する患者申出療養」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) 我が国で保険適用済みの遺伝子パネル検査において、ROS1 融合遺伝子陽性で、かつ第2の癌誘発遺伝子(EGFR、KRAS 等)が併存しないことが判明している局所進行脳腫瘍（組織診又は細胞診により確定診断）である。
- 2) 実施すべき標準治療が存在しない。
- 3) ECOG の Performance status (PS)が 0~2、かつ最短推定余命が 4 週間以上
- 4) 登録時の年齢が 15 歳以下
- 5) Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO)4 を用いた実施医療機関での評価で、5 mm 以下のスライス厚の MRI で長径 10mm 以上の測定可能又は評価可能な病変を有する
- 6) 過去に ROS1 阻害剤の前治療歴がない。
- 7) 登録日時時点で抗癌医薬品（化学療法、分子標的療法、免疫療法、内分泌療法）の投与や脳以外の放射線治療を受けておらず、それらに伴う急性毒性が回復していること。
- 8) 全脳放射線療法から 14 日以上、定位脳放射線手術から 7 日以上経過していること。
- 9) 臓器機能（臨床検査値）
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。
 - ①好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$
 - ②ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ （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血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$
 - ④総ビリルビン $\leq \text{ULN} \times 1.5 \text{ mg/dL}$
 - ⑤ALT (GPT) $\leq \text{ULN} \times 3 \text{ IU/L}$
 - ⑥血清クレアチニン値が年齢別正常値上限以下
(5 歳未満 : 0.8 mg/dl 以下、5 歳以上 10 歳未満 : 1.2 mg/dl 以下、10 歳以上 : 1.5 mg/dl 以下)
 - ⑦心電図(ECG)測定 $\text{QTcF} \leq 480 \text{ ms}$
- 10) 研究参加について代諾者（親権者、配偶者、後見人に準ずるもので、被験者の最善の利益を図りうる者）から文書で同意が得られていること。7 歳以上については原則として患者本人から、年齢に応じたアセント文書で同意取得を得られていること。

除外基準

- 1) 活動性の重複がんを有する（同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ

- (上皮内癌) や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がん/多発がんに含まない)。
- 2) 全身的治療を要する感染症を有する。
 - 3) 登録時に 38°C以上の発熱を有する。
 - 4) 妊娠中、授乳中、妊娠の可能性が高い女性。
 - 5) ステロイド剤またはその他の免疫抑制剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。
 - 6) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併している。
 - 7) 3ヶ月以内のうっ血性心不全の既往歴がある、または心拍出量 $\leq 50\%$
 - 8) コントロール不良の高血圧症を合併している。
 - 9) QT 間隔延長の病歴を有する。
 - 10) QT 延長症候群の家族歴を有する。
 - 11) HBs 抗原陽性、HBs 抗体陽性または HBc 抗体陽性である。
 - 12) HCV 抗体陽性である。
 - 13) HIV 抗体陽性である。
 - 14) 胸部 CT で診断される、肺臓炎、肺線維症、高度の肺気腫のいずれか、もしくは複数を合併している。
 - 15) 研究責任医師あるいは研究分担医師が不適格と考える。

【別添4】「ROS1 融合遺伝子陽性進行性小児脳腫瘍に対するエヌトレクチニブ経口投与に関する患者申出療養」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> エヌトレクチニブ投与4コースまでの最良総合効果

<副次的評価項目> 無増悪生存期間、有害事象発生数

【別添5】「ROS1 融合遺伝子陽性進行性小児脳腫瘍に対するエヌトレクチニブ経口投与に関する患者申出療養」の予定の試験期間及び症例数（意見書より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：登録期間：6ヶ月。追跡期間：登録終了後5年。解析期間1年。総研究期間：6年6ヶ月。

予定症例数：6ヶ月の登録期間で登録された患者を対象とする。

既の実績のある症例数：

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

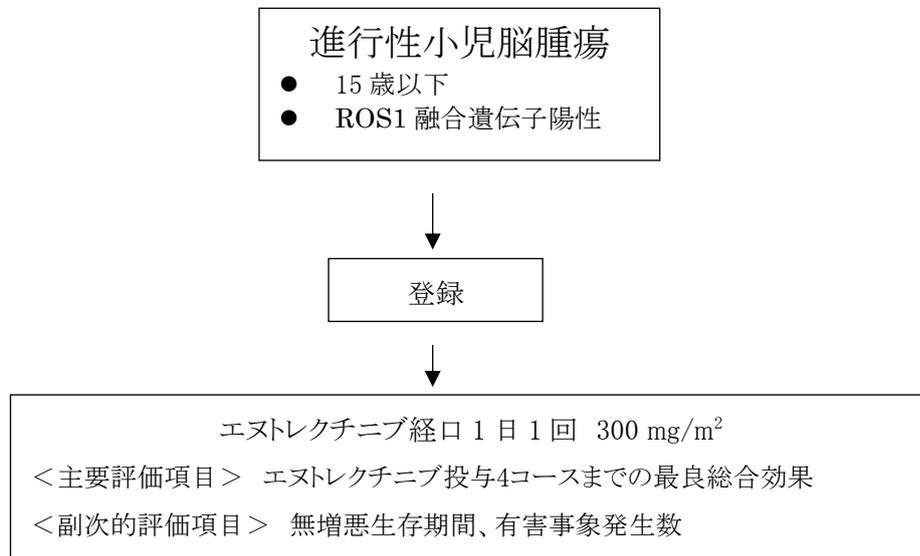
本研究は患者申出療養制度に基づく研究であり、我が国で対象疾患に対して類似薬の研究が行われた経験がないことから患者登録見込みを立てることは困難である。そのため、統計学的な根拠に基づく登録数設定は行わず、6ヶ月間の登録期間で登録された患者を対象として

解析を行うこととした。一方で、患者申出療養制度では最終的には対象薬剤の薬事承認・保険適用を目指すことが制度の趣旨となっているため、漫然と研究を継続することによって薬事承認・保険適用に要する期間が長くなることは避ける必要があり、一定期間内に安全性、有効性のデータを収集し、さらなる治療開発が必要か否かを判断する必要がある。そのため、本研究の予定登録期間は6ヶ月、追跡期間を登録終了後5年、解析期間を1年とし、すべてのエンドポイントの解析を行うこととした。

【別添6】「ROS1 融合遺伝子陽性進行性小児脳腫瘍に対するエヌトレクチニブ経口投与に関する患者申出療養」の治療計画（意見書より抜粋）

6. 治療計画

エヌトレクチニブ 300mg/m² の 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
- 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（6.3.）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) 試験薬が保険適用となり、保険診療による治療が可能となった場合。
- 7) 開発終了など状況の変化により試験薬の提供が予定通り受けられなくなった場合
- 8) 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エヌトレク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研究継続がふさわしくないと判断した場合。

【別添7】「ROS1 融合遺伝子陽性進行性小児脳腫瘍に対するエヌトレクチニブ経口投与に関する患者申出療養」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： 名称： ROS1 融合遺伝子陽性進行性小児脳腫瘍に対するエヌトレクチニブ経口投与に関する患者申出療養 適応症： 進行性小児脳腫瘍	
I. 実施責任医師の考え方	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （脳神経外科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （日本脳神経外科学会専門医）・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"/> 不要
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・ <input checked="" type="checkbox"/> 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"/> （脳神経外科、小児科、眼科）・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名以上の日本脳神経外科学会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名以上の小児血液・がん学会専門医が常勤職員として勤務していること。2名以上のがん薬物療法専門医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り、がんゲノム医療中核拠点病院かつ小児がん拠点病院（小児がん中央機関を含む）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"/> 不要
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。