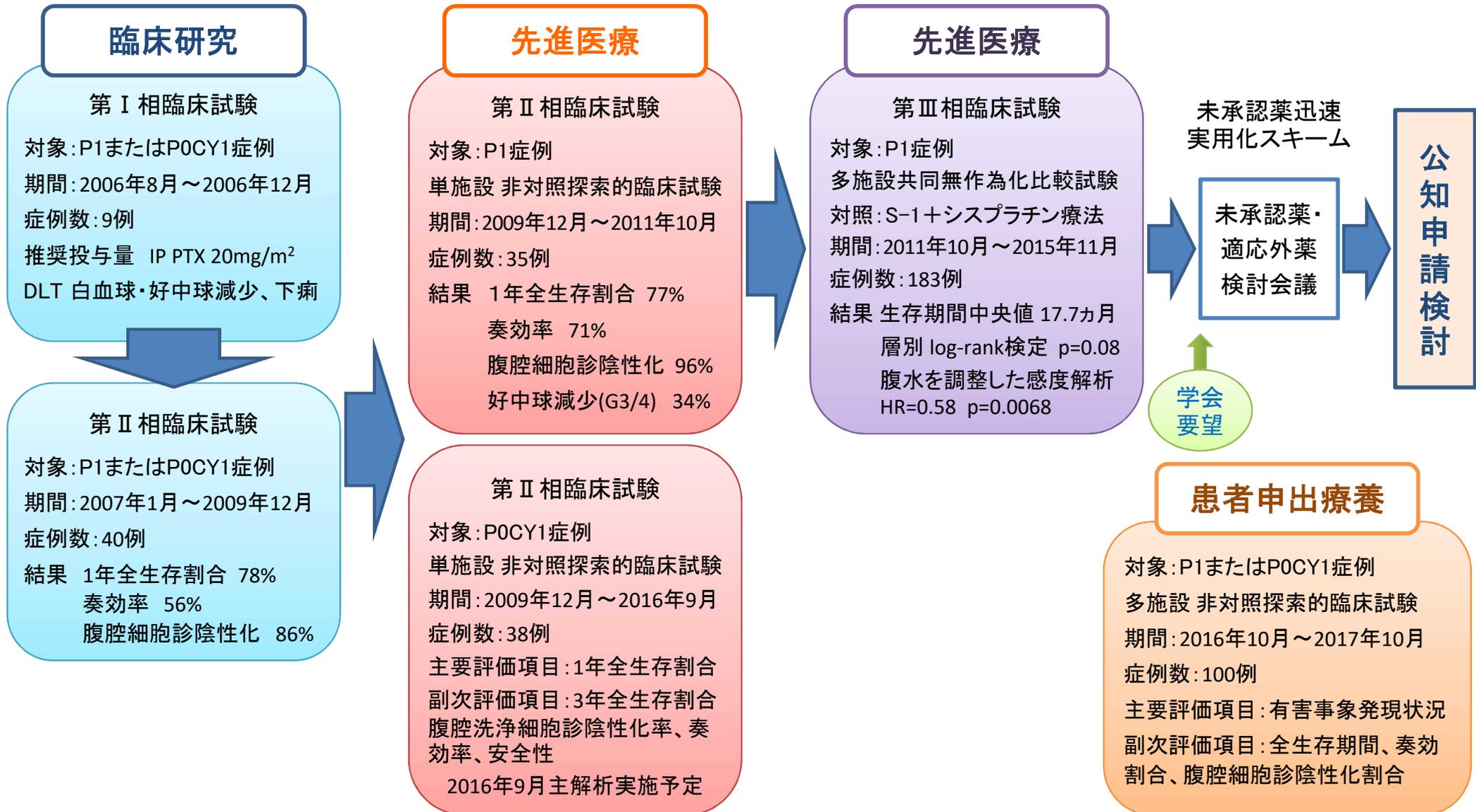


# 薬事承認申請までのロードマップ

パクリタキセル腹腔内投与及び静脈内投与並びにS-1内服併用療法  
適応疾患: 腹膜播種陽性 (P1) または腹腔細胞診陽性 (CY1) の胃癌



# Jarvik-PAの保険収載を目指したロードマップ

2017  
1月頃

2017  
3月頃

2018

2019

2020

2021

大阪大学

申請→

**承認**

1例目実施

現在、適応候補者が3名 → 前倒し終了予定

患者申出療養制度

センチュリー社

PMDAとの  
面談

申請準備

有効性/安全性確立  
のための臨床評価

一変  
申請

Jarvik-PAの  
BTT/DTでの  
保険収載

( BTT: 心臓移植までのつなぎ治療  
DT: 永久使用 )

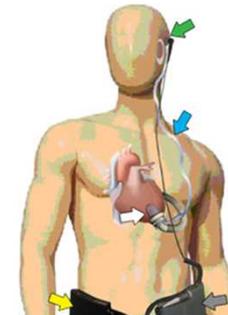
ニプロ社 (HeartMate II)

DT治験(多施設)

エントリー終了予定

HeartMate II の  
DTでの保険収載

※現在施行中のDT治験は  
本療養と無関係



# 薬事承認申請までのロードマップ

試験薬：リツキシマブ (RTX) (製品名：リツキサン) 予定している適応疾患：ステロイド治療抵抗性天疱瘡

## (海外) PRMPHIX Study

- ・試験名：A Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rituximab Versus MMF in Patients With Pemphigus Vulgaris
- ・試験デザイン：Double Blind
- ・期間：2015年5月～2019年5月
- ・実施施設：北米、欧州、中東および南米から60施設
- ・被験者数：124例
- ・主要評価項目：有効性

## (国内) 医師主導治験

- ・試験名：ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者を対象としたIDEC-C2B8の医師主導によるオープンラベルシングルアーム多施設共同第Ⅱ相臨床試験 (P-IDEC)
- ・試験デザイン：単群オープン試験
- ・期間：2016年10月～2019年3月
- ・被験者数：10例
- ・実施施設：慶應大学、北海道大学、岡山大学、久留米大学
- ・主要評価項目：有効性、安全性

## 患者申出療養

### 【対象症例】

- ・ステロイド治療抵抗性の天疱瘡症例
- ・複数の免疫抑制剤を使用中またはリツキシマブ投与歴がある(※)
- ・主要臓器機能が保たれている
- ・年齢 満20歳～80歳
- ・慢性感染症、活動性感染症がない

### 【予想される有害事象】感染症等

### 【治験と並行して患者申出療養を行う理由】

複数の免疫抑制剤の使用が必要な患者やリツキシマブ既治療例で病勢再燃のある患者への安全性の確認

## 患者申出療養

- ・試験名：難治性天疱瘡患者に対するリツキシマブ治療の安全性試験
- ・試験デザイン：単群オープン試験
- ・主要評価項目：安全性
- ・副次評価項目：寛解率、有効性

安全性情報(参考データ)

## 欧米での現状

薬事承認：米国(有・無) 欧州(有・無)

ガイドライン記載：(有・無)

→概要：難治例への標準治療

進行中の臨床試験(有・無)

→概要：免疫抑制剤との比較試験

(※)医師主導治験の適格基準から外れる部分

# 薬事承認取得・保険収載までのロードマップ

## 欧米における薬事承認状況

欧州：  
 効能・効果 血液悪性腫瘍・固形癌に対する自家移植前治療、血液悪性腫瘍に対する同種移植前治療  
 承認年月 2010年5月

米国：  
 2007年4月（オーファンドラッグ指定）

ガイドライン記載有

主な臨床試験成績  
 初発髄芽腫21例に対する自家移植：完全奏功17例（81%）、3年無イベント生存率と全生存率は各49%と60%。再発髄芽腫25例に対する自家移植：移植後30日以内に早期死亡3例、再発16例、無イベント生存6例の移植後観察期間中央値151.2か月。

注意すべき副作用等  
 易感染性、敗血症、貧血、白血球減少、血小板減少、腎不全、ショック、肝障害等

## 患者申出療養

再発または難治性の髄芽腫/PNET/ATRTに対するチオテパを用いた自家末梢血幹細胞移植に関する研究

対象：0歳以上19歳以下の再発または難治性の髄芽腫/PNET/ATRT（※）

目的：患者の申出に応えつつ、未だ薬事承認・保険収載の可否判断を行うには有効性・安全性の根拠が十分でない、評価の定まっていない治療法の、本邦での実施可能性・安全性プロファイルの確認を行う

評価項目：自家末梢血幹細胞移植後100日以内の全死亡率

予定期間：登録期間2017年8月末まで、追跡期間自家末梢血幹細胞移植後1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

（※）同種同効薬で別途実施されている企業治験では、原疾患に対する他の治療を行っている患者は除外

企業治験もしくは医師主導治験  
 （薬物動態試験）

薬事承認に至らなかった場合

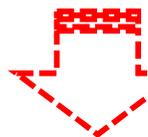
企業治験もしくは医師主導治験

有用性が認められた場合

保険収載



薬事承認



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

患者申出療養の取り下げ

医療としての有用性が認められなかった場合



開発中止

# 今後のプラン 保険収載までのロードマップ

## 臨床研究（患者申出療養）

- 試験名：Genotype1型C型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変患者に対するレジパスビル・ソホスブビル療法の治療効果ならびに安全性についての検討
- デザイン：単群介入研究
- 追跡期間：3年
- 主要評価項目：安全性、ウイルス排除率

レジパスビル ソホスブビル

## 治験（GS-US-342-4019）

非代償期C型肝炎患者を対象として、リバビリン併用又は非併用下でのソホスブビル/velpatasvirの12週間投与時の有効性及び安全性を検討する第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、非盲検試験

ベルパタスビル ソホスブビル ± リバビリン

非承認

承認

患者申出療養による「国内治療経験」

海外承認データ

欧米ガイドライン

未承認薬検討会議

薬事承認（適応拡大）申請

## 先進医療・企業/医師主導治験

- 試験名：Genotype1型C型肝炎ウイルス感染に伴う非代償性肝硬変患者に対するレジパスビル・ソホスブビル療法の治療効果ならびに安全性についての検討
- デザイン：単群介入研究
- 主要評価項目：安全性、ウイルス排除率  
肝予備能改善効果、肝発癌抑制効果

# 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

薬事承認

有用性が認められない場合は開発中止

保険収載

# 保険収載に至るロードマップ

試験機器名 : Cool-tip RFAシステム Eシリーズ・Cool-tip RFシステム

## 【患者申出療養】

早期乳癌へのラジオ波熱焼灼療法の安全性の検証と手技の標準化に向けた多施設共同研究

対象: 早期乳癌

目的: 患者の申出に応えつつ、未だ薬事承認・保険収載の可否判断を行うには有効性・安全性の根拠が十分でない、評価の定まっていない治療法の、本邦での実施可能性・安全性プロファイルの確認を行う。

評価項目: 主要; 治療時有害事象割合、副次; 不完全焼灼割合(術後および放射線治療終了後3ヶ月)、プロトコール治療完了割合

予定登録期間: 6年間

実施医療機関: 1) 医療法上の臨床研究中核病院もしくは都道府県がん診療連携拠点病院、2) 日本乳癌学会認定施設、3) 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、4) 先進医療Bまたは高度医療で実施した臨床試験の参加施設、または試験実施医師が所属する施設

多施設実施での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

患者申出療養の取り下げ

多施設での実施の  
安全性および  
医療上の必要性が  
認められた場合

保険  
収載

## 先進医療B

- ・試験名: 早期乳癌へのラジオ波熱焼灼療法の有効性の検証と手技・観察の標準化に向けた多施設共同研究
- ・試験デザイン: 前向き単一群非ランダム化検証的研究
- ・期間: 2013年8月登録開始～2017年11月末登録終了。総研究期間: 10年間(登録期間5年、追跡期間5年) 2022年12月 追跡終了予定
- ・被験者数: 372例
- ・評価項目: 温存乳房内再発率、治療後病変残存率、全生存率、遠隔再発率、有害事象

有用性が認められた場合 → 企業申請へ

薬事  
承認

医療としての有用性が認められなかった場合

開発  
中止

## 欧米での現状

Cool-tip RFシステム:  
肝腫瘍、類骨骨腫、肺がん、腎がん等に対して使用されている。

Cool-tip RFAシステムEシリーズ:  
肝腫瘍、類骨骨腫、肺がん、腎がん等に対して使用されている。なお、米国では本機器の承認を取得していない。

ガイドライン記載: 無 進行中の臨床試験: 無

当該患者申出療養における選択基準:  
浸潤性または非浸潤性乳管癌、長径1.5cm以下、年齢20-85歳、放射線治療術可能、腋窩リンパ節転移がない等  
除外基準: 広範囲の乳管内病変や多発病変、マンモグラフィでの広範な石灰化、温存乳房内再発例、術前治療例、男性乳癌等  
予想される有害事象: 皮膚・大胸筋熱傷、止血困難な出血、病変部血腫、局所感染、制御不能の疼痛、乳頭・乳輪の変形等

# 薬事承認に向けたロードマップ

## 【患者申出療養】

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複数の分子標的治療に関する患者申出療養

○対象：2019年6月1日時点において、我が国で保険適用済み、あるいは評価療養として実施された遺伝子パネル検査でactionableな遺伝子異常を有する固形腫瘍

○目的：遺伝子パネル検査を受け、actionableな遺伝子異常を有することが判明した患者の申出に基づき、当該遺伝子異常に対応する適応外薬を患者申出療養制度に基づいて投与すること。

○評価項目：

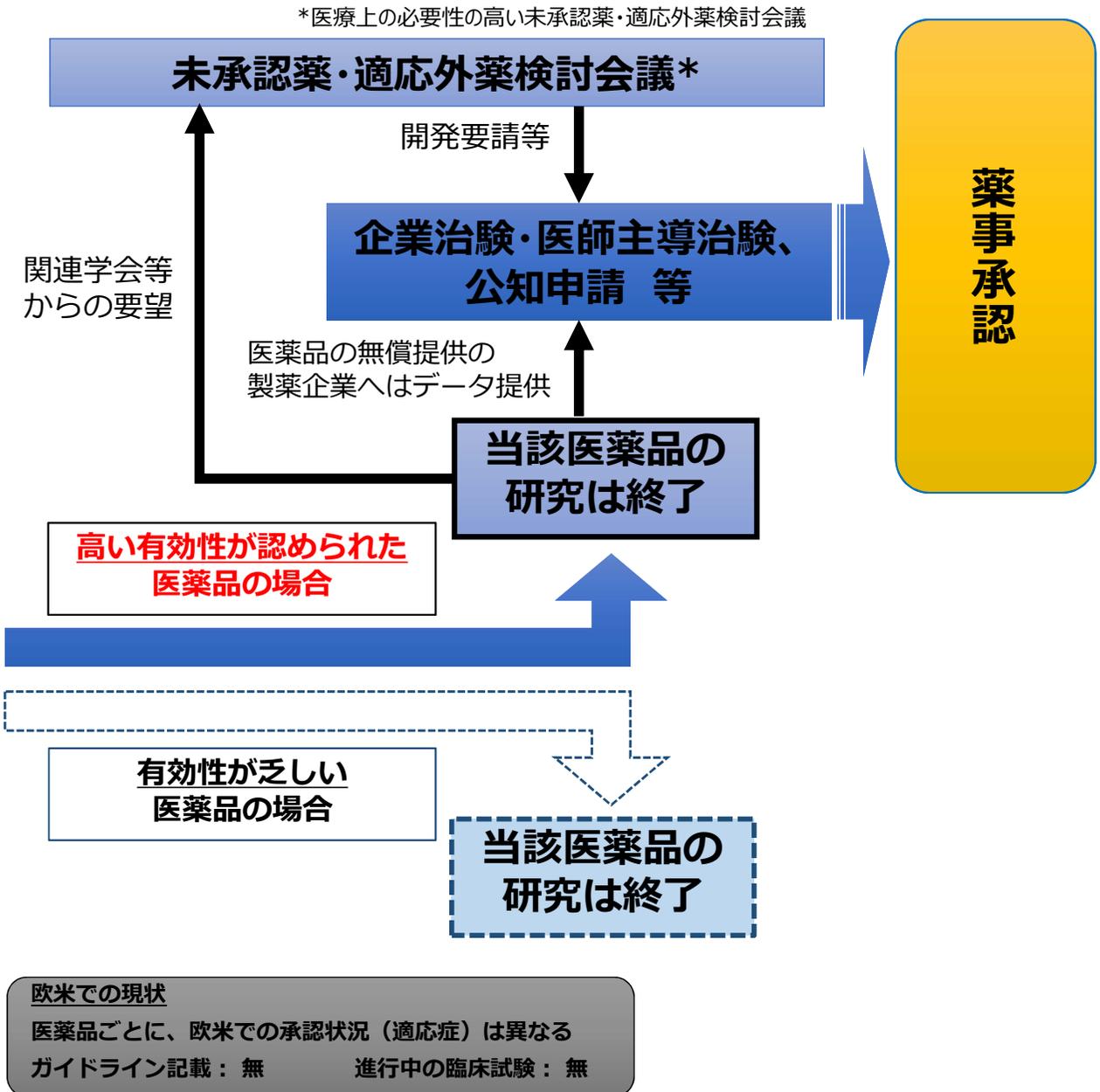
主要；各医薬品コホートにおける、測定可能病変を有する患者の治療開始後16週までの最良総合効果に基づく奏効割合  
副次；全生存期間、無増悪生存期間、病勢制御割合、有害事象発現割合

○予定登録期間：5年間

○実施医療機関：1) がんゲノム医療中核拠点病院、2) 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

○主な選択基準：

- ・ 固形腫瘍と診断されている（原発不明がんを含む）
- ・ 治癒切除不能な進行性（転移性および/または局所進行）の病変を有し、標準治療（もしくは標準治療に準じる治療）が存在しない又は当該標準治療が中止された
- ・ 年齢が16歳以上
- ・ 遺伝子パネル検査を受け、actionableな遺伝子異常を有することが判明している
- ・ 当該患者において、actionableな遺伝子異常とそれに基づく治療選択肢を検討したエキスパートパネルの検討結果を証する書類を有している（レポートや、診療録、会議録の写しを含む）
- ・ 研究責任医師あるいは研究分担医師と患者の相談により、治療薬（患者が申出た医薬品）を選定したことについて診療録に記録がされている
- ・ 治療薬について、当該疾患では薬事承認が得られていない（治療薬が患者にとって適応外薬となる）
- ・ 日本国内の医療機関において実施中の企業治験、医師主導治験、先進医療の対象ではない
- ・ がんゲノム情報管理センター（C-CAT）へ患者情報を登録し、本研究のために利用することへ同意している
- ・ 本研究のために収集したデータを、当該医薬品を無償提供した製薬企業に提供することへ同意している



# 薬事承認申請までのロードマップ

患者申出の試験薬:トラスツズマブエムタンシン(遺伝子組換え)

医師主導治験の試験薬:①トラスツズマブエムタンシン(遺伝子組換え)、②トラスツズマブデルクステカン(遺伝子組換え)

適応疾患:HER2陽性の進行期乳房外パジェット病

## 患者申出療養

試験名:HER2陽性の進行期乳房外パジェット病に対するHER2阻害薬療法の安全性及び有効性評価試験 [TEMENOS trial]

- ・試験デザイン:オープンラベル、シングルアーム、単施設
- ・主要評価項目:奏効率
- ・予定期間:2020年4月より2025年3月まで
- ・被験者数:最大16例
- ・対象:進行期乳房外パジェット病の治療のため、研究実施期間中に当院皮膚科外来を受診する患者のうち、HER2陽性かつトラスツズマブ既治療の患者

## 医師主導治験

試験名:HER2陽性の進行期乳房外パジェット病に対するトラスツズマブエムタンシン又はトラスツズマブデルクステカン治療のランダム化第Ⅱ相臨床試験 [RandomHER2 trial]

- ・試験デザイン:オープンラベル、多施設共同
- ・主要評価項目:奏効率
- ・予定期間:2020~2021年度より5年間
- ・被験者数:33例(HER2陽性22例、HER2低発現11例)
- ・対象:進行期乳房外パジェット病の治療のため、研究実施期間中に治験実施施設の皮膚科外来を受診する患者のうち、HER2陽性/低発現の患者

薬事承認申請検討

## 適格基準(主なもの)

- ・HER2陽性かつトラスツズマブ既治療の乳房外パジェット病患者
- ・ECOGのPerformance Statusが0又は1の患者
- ・RECIST 1.1に定義される標的病変を1つ以上有する
- ・主要臓器機能が保たれている患者
- ・年齢 20歳以上
- ・重篤な合併症がない患者

## 投与スケジュール

投与はday1に行い、21日(3週)を1コースとして、「研究薬投与の中止基準」のいずれかに該当するまで投与を繰り返す。最大2年間。

## 欧米での現状

保険収載:米国(無) 欧州(無) ガイドライン記載:(無)

進行中の臨床試験(無)

# 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

10 患者申出療養の取り下げ

# 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

- ・CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
- ・CD20陽性の慢性リンパ性白血病
- ・免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
- ・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
- ・難治性のネフローゼ症候群
- ・慢性特発性血小板減少性紫斑病
- ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病
- ・腎移植、肝移植のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
- ・インジウム イブリツモマブ チウキセタン及びイトリウムイブリツモマブ チウキセタン投与の前投与

### 承認年月

2001年6月初回承認  
2020年2月（最終適応追加）

## 米国における薬事承認状況

CIDPに対する適応 無

2021年2月末現在

## 「免疫グロブリンGサブクラス4 (IgG4) 自己抗体陽性の難治性慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) 患者に対するリツキシマブ (遺伝子組換え) の有効性及び安全性を検討する探索的臨床試験 (RECIPE試験)」 (jRCT2041180037・NCT03864185)

### 国内医師主導治験

**対象:** EFNS/PNS診断基準のDefinite CIDP

(副腎皮質ステロイド治療(12週間)並びに経静脈的免疫グロブリン療法(8週間)で十分な改善が認められなかった難治性の患者、もしくはいずれの治療も実施又は継続が困難な患者)

**デザイン:** プラセボ対象二重盲検無作為化比較試験

**登録症例数:** IgG4自己抗体 (抗NF155抗体)陽性CIDP15例、陰性例10例の計25名

**進捗状況:** 2019年3月～2020年6月(登録終了)、観察期間 2021年6月まで(予定)

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】

免疫グロブリンGサブクラス4 (IgG4) 自己抗体陽性の難治性慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) 患者に対するリツキシマブ (遺伝子組換え) の追加投与の有効性及び安全性を検討する探索的臨床研究

**対象:** 抗NF155抗体陽性のCIDP患者 (リツキシマブ既投与またはRECIPE試験参加)

**目的:** リツキシマブ (遺伝子組換え) 投与の有効性及び安全性を評価

**主要評価項目:** Adjusted INCAT Disability Scale (歩行及び上腕の挙上や指先の微細な運動を評価する指標)

**実施期間:** 2021年8月(予定)～2023年12月

**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

11 患者申出療養の取り下げ

## 薬事承認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

- ・ *BRAF*遺伝子変異を有する悪性黒色腫
- ・ *BRAF*遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

**承認年月**（2剤併用として）

2016年3月

### 米国・欧州における 薬事承認状況

#### 効能・効果

- ・ *BRAFV600E/K*遺伝子変異を有する切除不能または転移性悪性黒色腫
- ・ *BRAFV600E/K*遺伝子変異を有するリンパ節転移のある悪性黒色腫への術後治療

- ・ *BRAFV600E*遺伝子変異を有する非小細胞肺癌
- ・ *BRAFV600E*変異を有する局所進行または転移性未分化甲状腺癌（米国）

**承認年月**（2剤併用として）

2014年1月(米国)

2015年9月(欧州)

*BRAFV600*変異陽性の低悪性度神経膠腫（LGG）、若しくは再発又は難治性高悪性度神経膠腫（HGG）を有する小児及び青少年患者を対象にトラメチニブとの併用によるダブラフェニブの効果を評価する第II相、非盲検、国際共同試験

**対象**：*BRAFV600*変異陽性の低悪性度神経膠腫（LGG）、若しくは再発又は難治性高悪性度神経膠腫（HGG）を有する小児及び青少年患者

**デザイン**：非盲検, LGG 2:1の比率で治験薬群と化学療法群に無作為割付, HGG 単群

**登録症例数**：LGG 102名、HGG 40名（日本人 13名）

**試験期間**：2017年12月～2025年10月（登録期間 終了）

有用性が認められた場合

適応追加

参考  
データ

医療としての有用性が認められなかった場合

開発中止

#### 【患者申出療養】

*BRAFV600*変異陽性の進行性神経膠腫を有する小児を対象としたダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法に関する患者申出療養

**対象**：*BRAFV600*変異陽性の神経膠腫を有し、かつ実施すべき標準治療が存在しない15歳未満の小児

**目的**：ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性と安全性を評価

**評価項目**：投与開始後16週までの最良総合効果、無増悪生存期間、有害事象

**症例数見込み**：4症例

**予定期間**：登録期間 18か月 追跡期間：初回投与から少なくとも2年間

**実施医療機関**：九州大学病院

安全性上の問題等で、継続が不適切と考えられた場合

患者申出療養の取り下げ