

(別紙)

患者申出療養 総括報告書に関する評価表(告示旧8)

評価委員 主担当: 五十嵐
副担当: 大門、井上

患者申出療養の名称	エヌトレクチニブ経口投与療法
申請医療機関の名称	名古屋大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>患者申出療養制度に基づき、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患者に対する、エヌトレクチニブの投与における有効性および安全性を評価する。</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</p>

	<p>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>
医療技術の試験結果	<p>○安全性の評価結果 便秘を認めたが、重篤な有害事象は認めなかった。</p> <p>○有効性の評価結果 試験期間中 SD を維持していた。</p> <p>○結論 予期される非重篤な有害事象のみで、重篤な有害事象は認めなかった。 本治療法の安全性については担保されていると考える。 有効性に関しては SD 維持であり、評価は困難である。</p>
臨床研究登録ID	jRCTs041200030

主担当： 五十嵐 構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input checked="" type="checkbox"/> E. その他
コメント欄： 予後不良の ROS1 融合遺伝子陽性脳腫瘍の患者 1 名に本治療を実施し、Stable disease (SD)の状態を得ることができたことは、本治療法の有効性を示唆する。しかしながら、1 例のみの報告であり、本治療法の有効性を評価することは難しい。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) <input checked="" type="checkbox"/> D. その他
コメント欄： 予後不良の ROS1 融合遺伝子陽性脳腫瘍の患者 1 名に本治療を実施し、便秘以外の重篤な有害事象を認めなかった。しかしながら、1 例のみの報告であり、本治療法の安全性を評価することは難しい。	

技術的成熟度	<input checked="" 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の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 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体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄：	

総合的なコメント欄	<p>予後不良の ROS1 融合遺伝子陽性脳腫瘍の患者 1 名に本治療を実施し、重篤な有害事象を認める事なく、Stable disease (SD)の状態を得ることができたことは、本治療法の有効性と安全性を示唆する。しかしながら、1 例のみの報告であり、有効性や安全性を評価することは難しい。</p>
-----------	--

<p>薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄</p>	<p>有効性と安全性を示唆する報告であるが、複数の症例での検討にて有効性と安全性を示唆する結果が得られた場合には、薬事承認申請の効率化に資する可能性がある。</p>
---	--

副担当： 大門 構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input checked="" type="checkbox"/> E. その他
コメント欄： Stable Disease を維持していることから、上記の通り評価した。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄： 重篤な有害事象、予想されない有害事象、治療期間中の血液毒性が認められず、予想された有害事象として Grade 2 の便秘のみが認められたことから、上記の通り評価した。	

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の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 <input checked="" 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体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄：	

副担当：井上 構成員

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 <input checked="" type="checkbox"/> E. その他
コメント欄： 患者事情で中止に至った件も踏まえ、本件のみで「有効性」を評価することは難しい。この点は、申請者側も記しているとおりである。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄： 上記と同じく中止に至った経緯を踏まえると評価は難しいが、投与を行った期間において軽度な事象を除けば、安全性において顕著な問題は生じていないことを確認した。モニタリングや監査においても憂慮すべき課題は指摘されていない。	

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の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 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体制をとっていないと実施できない。 <input checked="" type="checkbox"/> D. その他
コメント欄： 構成員の専門性から、技術的成熟度を評価することは困難であるため、専門的な見地からの評価に委ねたい。	

患者申出療養総括報告書の指摘事項に対する回答 1

患者申出療養技術名：エヌトレクチニブ経口投与療法

令和4年7月9日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院脳神経外科 栗本 路弘

1. 計画書では国際誌等での発表方針が示されています。特殊な検討であったことではあると思いますが、今後の公表方針などがあれば教えていただけますか。

【回答】

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の安全性および有効性を評価する臨床試験として研究期間等を規定して開始しましたが、当初予定した治療期間より短い期間での終了となったことなどから、医学雑誌等への発表は難しいと考えております。そのため、現時点で国際誌等への公表予定はしていません。

2. モニタリングは計画通りに行われ、特段の問題・指摘はなかったという理解でよろしいでしょうか。何か指摘事項があったようであれば共有ください。また、監査の予定はいつごろでしょうか。

【回答】

モニタリングは計画通りに実施され、指摘事項はありませんでした。

また、監査も研究計画書にあります監査計画に従い終了時監査としてすでに行われ、研究の実施状況に問題は認められなかったとの結果をいただいております。

以上

患者申出療養総括報告書の指摘事項に対する回答 2

患者申出療養技術名：エヌトレクチニブ経口投与療法

令和4年7月12日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院脳神経外科 栗本 路弘

1. 7月9日付けの指摘事項に対する回答において、「当初予定した治療期間より短い期間での終了となったことなどから、医学雑誌などへの発表は難しいと考えております。」と御回答いただきました。しかし、主要評価項目においては、「エヌトレクチニブ投与 4 コースまでの最良総合効果」とありまして、主要評価項目の4コースよりは、本患者申出療養は長く投与していたと思われます。「当初予定した治療期間」とはどれだけの期間を想定されていたのでしょうか。ご説明願います。

【回答】

主要評価項目はご指摘のように「エヌトレクチニブ投与 4 コースまでの最良総合効果」としておりました。これは、本試験の計画時点ですでに患者申出療養として実施されておりました「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」と評価項目をそろえることで、遺伝子検査に基づいて分子標的治療を行う同様のコンセプトの患者申出療養における一貫性にも配慮した形としたものです。

本試験では、エヌトレクチニブの投与はプロトコール治療中止基準に該当するまで継続する計画としており、中止基準の中でも医学的には原病の増悪もしくは有害事象による中止がポイントになると考えておりました。医学雑誌等への報告においては主要評価項目のみでなく、最終的な評価も重要と考えております。そのような観点からは、このたび最終的な医学的評価が困難な状態での終了となったことから、医学雑誌などへの発表は難しいと考えております。

以上

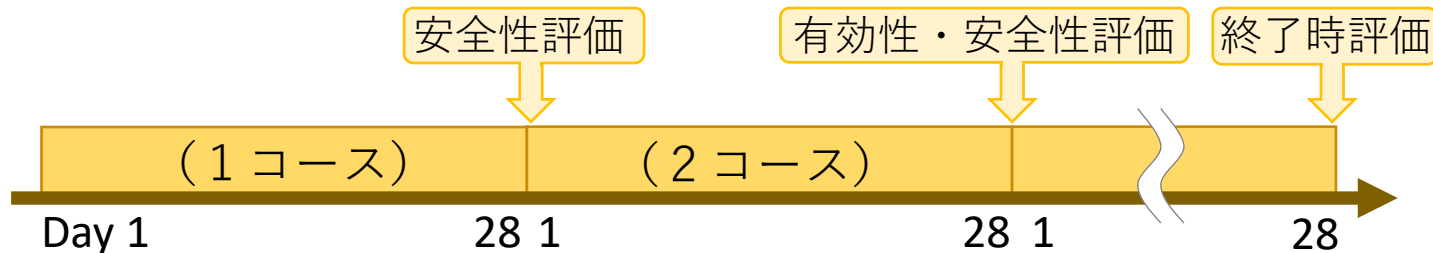
ROS1融合遺伝子陽性進行性小児脳腫瘍に対する エヌトレクチニブ経口投与に関する患者申出療養 (概要図)

□ 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⑨後5年 解析期間：1年