

(別紙)

患者申出療養 総括報告書に関する評価表(告示旧3)

評価委員 主担当: 上村 尚人
副担当: 松山 裕

患者申出療養の名称	インフィグラ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>(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。</p> <p>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</p>

	<p>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>
<p>医療技術の試験結果</p>	<p>結果の要約</p> <p>登録患者1人に対し、2019年2月7日にインフィグラチニブ50 mgを初回投与し、2023年12月13日試験治療を終了した。</p> <p>なお、本試験の試験薬であるインフィグラチニブの腫瘍関連分野における企業による開発が中止となり供給が停止されたため、本試験は当初予定していた期日より早く終了となった。開発中止の理由については、企業の開発戦略の変更であり、安全性上の懸念とはされていない。そのため本試験の登録患者1名に対して別の患者申出療養試験(ペミガチニブ経口投与療法)を立ち上げ、当該患者はそちらの試験へ移行をして治療を継続している。</p> <p>安全性の評価結果：</p> <p>2019年に発熱、肝機能障害を認めたが因果関係はないと判断し、いずれも回復。2022年にCK上昇を認めたが因果関係はないと判断し回復。2023年9月29日より角膜障害 Grade 2を認め、試験薬との因果関係ありと判断し休薬したところ、休薬後21日にて回復し試験薬を再開した。他に重篤な有害事象は認めていない。</p>

	<p>有効性の評価結果： SD を維持している。</p> <p>発生した有害事象： 発熱 Grade 2 が 2019 年 8 月 2 日に出現、また ALT 上昇 Grade 3 が 2019 年 8 月 11 日に出現するもいずれも回復している。他、高リン酸血症 Grade 1 が 2019 年 6 月 27 日、9 月 19 日、11 月 14 日、2020 年 12 月 15 日、2021 年 4 月 22 日、2022 年 1 月 6 日、8 月 18 日、2023 年 5 月 25 日、9 月 14 日、11 月 2 日、12 月 7 日に発現するもいずれも回復している。また右手首痛 Grade 1 を 2019 年 12 月 25 日に認めるも回復している。2021 年 3 月 4 日より皮膚乾燥 Grade 1 が発現し、最終観察時点で回復していない。2022 年 5 月 26 日 CK 上昇 Grade 4 を認めるも 6 月 2 日回復している。2023 年 10 月 19 日より原疾患に伴う高血圧緊急症を生じ入院。回復し 10 月 27 日退院している。なお上記のいずれも予測できる有害事象である。</p> <p>結論： 登録患者 1 人に対して試験治療を安全に継続でき、腫瘍の明らかな増大も認めなかった。</p>
臨床研究登録ID	jRCTs041180017

主担当: 上村 尚人

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: 1例のみの知見で有効性を評価することは困難であるが、すくなくとも投与継続中は SD (stable disease)を維持できたことは特記すべきである。	

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: すでに報告されている安全性情報と比較し、臨床的に問題となるような未知の有害事象は認められなかった。	

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	この患者申出療養の対象は、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であった。実際に申し出をされた方は、極めて発生頻度の低い腫瘍を有する患者であった。
-----------	---

	<p>インフィグラチニブは、いったん米国において US FDA の迅速承認プログラムで承認されたものの、最終的には、製販業者より米国での承認申請の取り下げがあり、その結果、本邦での患者申出療養も継続ができなくなった。少なくとも、取り下げの理由は安全性の懸念ではない。本研究の対象となった患者では、いくつかの有害事象がみられたが、いずれも想定されるリスクと考えられ、かつ管理可能なものであった。有効性については、1例のみで判断することは困難であるが、少なくとも対象となった患者では、SD が維持できたことは特記すべき結果であろう。</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>薬事承認申請の効率化に資するかどうかであるが、少なくとも本研究の申請がなされた際の議論においては、承認を得られるか否かの最終的な判断は、治験のデータでなされるべきという意見があった。一方で、今回対象となった患者のように、極めて稀な疾患を有している場合には、そもそも比較試験を実施できる可能性は極めて低い。その点を考慮すれば、特定の技術を極めて稀な疾患をもつ患者に応用できるか否かを判断するために、厳密に管理された患者申出療養で得られた結果を活用する方法論についても継続的な議論が必要と思われる。</p>
---	--

副担当：松山 裕

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 type="checkbox"/> E. その他
コメント欄： 有効性に関する十分な情報はない。本試験の 1 例は SD を維持しているが、有効性に関して明確な判断はできない。	

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 type="checkbox"/> D. その他
コメント欄： 安全性に関する十分な情報はない。本試験の 1 例では、いくつかの有害事象、危惧されていた高リン酸血症の発現がみられるが、いずれも回復している。	

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：	

患者申出療養総括報告書の指摘事項に対する回答

患者申出療養技術名： インフィグラチニブ経口投与療法

令和7年1月16日

所属・氏名：名古屋大学医学部附属病院 化学療法部 安藤雄一

1. インフィグラチニブの腫瘍関連分野における開発が中止となったとのことですが、米国のFDAにおける Accelerated Approval Program から取り下げとなった理由について、ご教示下さい。

【回答】

開発中止の理由について、開発戦略の変更と製薬会社から説明を受けております。なお、安全性上の懸念が理由とは説明されておりません。

2. 角膜障害と皮膚乾燥について、いずれも既知の有害事象であり、今回の事象も管理可能なものと理解しておりますが、臨床的な経過も含め、より詳細にご説明下さい。

【回答】

中等度の角膜障害 (Grade 2) を認め、試験薬との因果関係ありと判断して休薬したところ、休薬後 21 日までに回復を認め試験薬を再開しました。また、皮膚乾燥は軽度 (grade 1) であったため休薬はしておらず、最終観察時点まで回復しておりません。

以上