

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B147）

評価委員 主担当： 竹内
副担当： 後藤 副担当： 飛田 技術専門委員： 大塚

先進医療の名称	ロルラチニブ耐性・不寛容ALK融合遺伝子陽性肺がんに対するギルテリチニブ療法
申請医療機関	岡山大学病院
医療技術の概要	<p>ALK 融合遺伝子陽性肺がん（ALK 肺がん）に対しては現在 5 種類の ALK 阻害薬が使用可能だが、実臨床では効果と安全性の面で優れた第二世代 ALK 阻害薬であるアレクチニブが用いられることがほとんどである。しかし、治療開始から数年以内に薬剤耐性となるため、二次治療としては第二世代 ALK 阻害薬であるブリグチニブ、もしくは第三世代 ALK 阻害薬ロルラチニブが用いられる。特にロルラチニブは他の ALK 阻害薬に耐性化を示す様々な ALK 二次変異に対して有効性が確かめられている。一方でロルラチニブ治療後もやはり薬剤耐性を生じるが、ロルラチニブに耐性化を生じる ALK 遺伝子変異に対して有効な ALK 阻害薬は開発されていない。</p> <p>申請者は、前臨床研究において白血病に用いられるギルテリチニブが強い ALK 阻害効果を持ち、ALK 肺がんに対して有効である可能性を発見した。また、他グループからの前臨床の報告では、既存のすべての ALK 阻害薬に耐性を示す ALK 遺伝子変異に対してギルテリチニブが強い阻害作用を示すことが報告されている。</p> <p>本研究では、治療法が確立しておらずアンメットニーズのあるロルラチニブ耐性または寛容性のない ALK 融合遺伝子陽性の進行又は再発の非小細胞肺がんを対象とし、これまで肺がんにおける有効性が確かめられていないギルテリチニブを用いた治療方法の確立を目指す。</p> <p>○主要評価項目：疾病等 疾病等の評価には骨髄抑制（血小板減少・貧血・好中球減少）、QT 間隔延長、心膜炎、心不全心嚢液貯留、肝機能障害（AST 上昇・ALT 上昇・ビリルビン上昇・γ-GTP 上昇）、腎障害、消化管穿孔、間質性肺疾患、過敏症、可逆性後白質脳症症候群が含まれる</p> <p>○副次評価項目： 1) 奏効割合・病勢コントロール割合 2) 6 か月時点の無増悪生存割合、ならびに無増悪生存期間</p>

	<p>3) 6か月時点の全生存割合、ならびに全生存期間</p> <p>○予定試験期間：jRCT 公表日および先進医療告示適用日～2029年3月31日</p> <p>○目標症例数：14例</p>
--	--

【実施体制の評価】 評価者： 竹内

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<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。） 研究責任医師等の所属、研究支援体制などの照会事項に関し、研究計画書などの修正なども含めて適切に対応され、回答いただいた。		
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。）		

【実施体制の評価】 評価者： 大塚

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<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。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者： 後藤

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：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 患者さんの研究参加時の状態によって、その後の対応が異なることから、全員共通の説明同意文書における説明がわかりにくくなっていた。スケジュールが一覧表になっているが、必ずしもスケジュールと文章での説明が一致していないところもあり、どのくらいの研究参加期間か、その期間何をどうすればよいのかわかりにくかった。さらに、入院での薬剤投与ではなく、自宅での投与期間も予定されていることで、自宅投与期間における安全性の確保も必要となる。以上の点等についてやり取りをしたところ、適切に変更されたことから、両方の点につき、適と判断した。		
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。）		

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 飛田

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. 被験者の適格基準及び選定方法	<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。） 登録初期の安全性、継続の可否を検討する中間評価が、初期登録6例（14例中）の2コース開始前時点までのデータにより行われる計画とされています。本医薬品は既に急性骨髄性白血病で承認され、安全性プロファイルがある程度には明らかになっていますが、本対象への投与経験がないこと、6例目以前の登録症例では中間評価時点まで投与継続が可能であることから、中間評価の実施タイミングについては、少数例での評価の不確実性の懸念はあるものの、より早い段階の方が望ましいのではないかと考えます。 この点については、6例未満における安全性上の懸念が生じた場合においても中間評価と同様に効果安全性評価委員会への評価等を行うことで、対応できるとの説明がなされたことから、いずれも「適」とさせていただきました。	
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。）	

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	14例		予定試験期間	JRCT 公表日および先進医療告示適用日～2029年3月31日
実施条件：下記コメントを参照のこと。				
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。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 再発または難治性の FLT3 遺伝子変異陽性の急性白血病治療薬として薬事承認されているギルテリチニブフマル酸を、ロルラチニブ耐性または忍容性のない ALK 融合遺伝子陽性の進行又は再発の非小細胞肺癌を対象として、安全性と有効性				

を検討する第1相試験である。実施体制、研究デザイン、中間評価、患者説明文書などに関して照会を行い、研究計画書や患者同意文書の修正を含め、多岐にわたる項目に丁寧に回答された。アンメットニーズの高い本対象疾患において、我が国で初めてとなるギルテリチニブ療法の安全性・有効性を検討するもので、貴重な情報となることが期待される。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名： ロルラチニブ耐性・不寛容 ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対するギルテリチニブ療法

2025年1月27日

所属・氏名：岡山大学病院・市原英基

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 研究実施体制と組織 先進医療実施届出書様式第2号、様式第8-1号について

研究責任医師の所属先は、届出書では、呼吸器・アレルギー内科となっておりますが、研究計画書や患者説明文書では、腫瘍センターとなっております。実際の診療の状況の判断が困難です。研究計画書に記載のある、試験実施体制においては、プロダクトマネージャーなどの所属が、新医療研究開発センターとされています。ギルテリチニブの使用経験の豊富な血液内科医師が研究に参画する必要性はないでしょうか？モニタリング責任者に、血液内科医師が記載されていますが、この医師は、新医療研究開発センター所属でしょうか？血液内科所属でしょうか？研究実施部門と支援部門の関係も含めまして、研究実施体制のわかりやすいご説明をお願い致します。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

研究責任医師の所属について

混乱を招く記載で申し訳ありません。研究計画書および説明文書の研究責任医師の所属を呼吸器・アレルギー内科に統一いたしました。

血液内科医師が研究に参画する必要性について

重要なご指摘をありがとうございます。本研究が実施されます岡山大学病院では、大学講座としては血液・腫瘍・呼吸器内科学分野を担当する同一の講座であるため、呼吸器・アレルギー内科と血液腫瘍内科は病棟も同一であり診療上、常に協同しており、本研究においても密な連携体制の基に実施されます。

研究実施部門と支援部門の関係について

研究実施部門は医療行為を主とする臨床部分、モニタリング、データベースの運営となります。支援部門は共有機能である ARO (Academic Research Organization) である当院新医療研究開発センターが管轄する生物統計、データベース設計、試験薬取扱い、文書管理、経理等の業務からなります。プロジ

エクトマネジメントは研究部門と支援部門及び外部機関(試験薬提供者など)を調整し、GCP 等や臨床研究法等の遵守した運営及び進捗管理を行うため新医療研究開発センターに所属した支援部門となります。

モニタリング責任者の所属について

モニタリング責任者の所属は血液・腫瘍内科の所属で新医療研究開発センターではございません。GCP ではモニターとして「自ら治験を実施する者は、治験を十分にモニタリングするために必要な科学的及び臨床的知識を有するモニターを指名すること。」と記載があり、モニタリング責任者として医師を指名することは科学性と臨床的知識の観点からは好ましいと考えます。一方、臨床研究法施行規則第 17 条の 2 項には「モニタリングの対象となる臨床研究に従事する者に、当該者が直接担当する業務のモニタリングを行わせてはならない。」とあり、当該医師は本試験の臨床には関わらない体制としております。

2. 単施設研究 同意説明文書「10. 個人情報の取扱い」について

研究計画書には、単施設研究とされていますが、探索的研究として、スクリーニング観察期間中に採取した血漿などのサンプルも、自施設内で使用する予定でしょうか？患者同意説明文書の「10. 個人情報の取扱い」最終パラグラフには、『本研究の目的のため、他の施設と協力して行われます。したがって、あなたの情報を他の施設(がん研究所有明病院)に提供しますが』とあります。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

バイオマーカー探索のためのサンプル(血漿・組織・細胞診)の解析は、自施設内ではなく、患者同意説明文書にありますようにがん研究所有明病院で行われます。一方で、本研究の主目的であります安全性・有効性の評価およびギルテリチニブ投与のための診療は単施設で行うため、研究計画書4. (1)研究の種類・デザインの箇所には、臨床研究デザインを“単施設、非盲検、単群、第 I 相試験”と記載としておりました。しかしながら、本研究における単施設研究・他施設研究の線引きがやや不明瞭であることを踏まえ、当該箇所から“単施設”の記載を削除させていただきました。また、患者同意説明文書の 10. 個人情報の取扱い「この研究は、本研究の目的のため、他の施設と協力して行われます。」の記載ですが、少し分かりにくい文章ですので「この研究は、他の施設と協力して行われます。」と記載を変更させていただきました。

3. 組入基準、除外基準 研究計画書「10. 研究対象者の設定方針」について

各項目の表現の統一をお願い致します。ロルラチニブの不耐性、不寛容の具体的項目などはあるでしょうか？

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

各項目の表現の統一について

大変失礼いたしました。選択基準および除外基準におきまして、各項目の表現の統一（以上を \geq に統一、表現の時制の統一など）を行いました。

ロルラチニブの不耐性、不寛容の具体的項目について

ロルラチニブの不耐性・不寛容につきましてはロルラチニブ治療時の主治医およびご自身の判断としており、具体的な項目は設定しておりません。

4. 中間評価 研究計画書「8. データの集計及び統計解析方法(5) 中間評価」について

6例の登録が完了し1コース目を終了した時点で、独立安全性委員会の評価結果を、先進医療技術審査部会に報告していただく計画になっております。この際の、症例登録は、1例ずつ1コースの観察が終了したのちに、2例目の登録が開始されるのでしょうか？6例が同時に1コース目の治療を行い、この間に重篤な有害事象が複数例で発生するような状況は想定されないでしょうか？

【回答】

重要なお指摘をありがとうございます。ご指摘いただきましたように、6例同時に開始となり、重篤な有害事象が複数発生する状況避けるために、「最初の6例の症例登録は、1例ずつ1コース目の治療・観察が終了した後に、次の研究対象者の登録を開始する。」ことを「研究計画書4(7) 症例登録方法」に追記し、そのように運用したいと考えています。

5. データの取り扱いについて

本薬剤のコンプライアンスなどは、どのように調査、評価、解釈するのでしょうか？スケジュール通りに来院されなかった、あるいは、来院されなかった症例の扱い、はどのように対応されるのでしょうか？

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

本薬剤のコンプライアンスに関するデータは、研究対象者に毎日服薬日誌(服用錠数、未服薬理由、体調の変化など)をつけていただくことで収集することにしております。また、本薬剤のコンプライアンスに対する評価として、以下の評価項目を設定しております。

- 1) 最高投与量・最終投与量[40mg、80mg、120mg、200mg]
- 2) 被験薬投与の総コース数、総投与日数(日間)、総休薬日数(日間)、総投与量(mg)、RDI(%)
- 3) 投与変更回数(増量回数、減量回数、休薬回数)とその理由

詳細な解析内容については提出しております統計解析計画書 10.5 に規定しております。

また、スケジュール通りに来院されなかった、あるいは、来院されなかった症例で欠測が生じた場合については、データハンドリングルール 3.1. で定めているように、以下のとおり取り扱う計画です。

奏効割合や生存割合、無増悪生存割合の算出に際しては、最大の解析対象集団(FAS)の例数を分母とし、疾病等の発現割合および一部の臨床検査値(肝機能異常および QTc)の割合算出に際しては、安全性解析対象集団(SP)の例数を分母として評価します。すなわち、これらの項目については、コンプライアンス不十分な研究対象者も解析対象から除外することなく、評価不能なものについても分母に含めた割合を算出し、必要に応じて「不明」のカテゴリを作成のうえ分類することとしています。

その他の検査、観察項目における欠測については、集計の対象外としデータの補完を行わないこととしています。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名： ロルラチニブ耐性・不寛容 ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対するギルテリチニブ療法

2025 年 1 月 27 日

所属・氏名：岡山大学病院・市原英基

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 先進医療継続の可否の初期評価(中間評価)として 6 例の 2 コース開始直前までの期間が設定されています。
一方で、6 例に至らない時点でも安全性に懸念が生じた際には当該時点で同様の評価を実施することも記載されていること、ドラッグ・リポジショニングであっても本対象疾患への投与経験がないための安全性措置であることから、初期安全性評価の症例数を 6 例未満(例えば 3 例程度)としないのでしょうか。目標症例数の約半数である 6 例とした理由について説明していただければと考えています。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

新規抗悪性腫瘍薬の第 I あるいは I / II 相臨床試験の汎用的評価デザインとして 3-3 方式があり、同試験成績に基づき次相・ステップにおける臨床推奨用量を設定する場合、推奨候補の用量水準でさらに 3 例を追加して計 6 例で安全性を評価したうえで、次相・ステップへと進める方策がとられております。

本剤は既承認効能効果・用法用量の範囲で安全性を担保し市販されています。本研究は効能効果が承認範囲外ですが、用法用量は再発又は難治性の FLT3 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病に対して承認範囲内であって、本剤単剤による臨床試験であることから、既承認効能効果・用法用量の安全性情報を参考に初期安全性評価を行うための評価基準を設定し、さらにドラッグ・リポジショニングへの配慮として評価基準に「薬剤性肺障害」を設け、安全性に配慮することで、上記試験デザインのサイズを考慮して本研究を計画いたしました。

本研究において先進医療継続可否の初期評価としての中間評価を実施するうえで、効果安全性評価委員会による評価と研究責任医師の対応を経て先進医療技術審査部会への報告を行うタイミングとして、3 例だけの段階では情報量として十分とはいえず、6 例の方が望ましいと考え設定しました。また、「6 例未満」等の曖昧さを含めた時期設定をしますと、研究実施者が成績如何により事後的に調整可能な計画とも解釈でき、試験結果の恣意性を疑われる可能性が生じますので、避けました。

そのうえで、「6 例未満」で対応を要する場合のリスク管理として研究計画書に下記の文を記載し、適切に対応できるよう配慮しました:「なお、上記の登録初期 6 例による評価に至らない時点において上記評価基準に基づく安全性上の懸念が生じた場合、研究責任医師は当該時点において効果安全性評価委員会に評価を求め、必要に応じ先進医療技術審査部会に報告を行う」と記載しております。

以上の理由により 6 例と設定いたしました。目標症例数の約半数を指標に 6 例としたわけではございません。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名： ロルラチニブ耐性・不寛容 ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対するギルテリチニブ療法

2025年1月30日

所属・氏名：岡山大学病院・市原英基

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 7頁にスケジュール表はついています、具体的にどのように何をするのがよくわかりません。参加者の視点に立った説明を同意文書で詳しくお願いします。

スケジュール表はあくまで、実施する医療側の視点から作られており、それだけでは十分に説明されたことにはなりません。

1) 一回の治療がどのくらい時間がかかるのか。

2) 1コースは、4回のようなのだが、本当にそれでいいのか。1コースが何回で、どのような形で実施されるのか。

3) 錠剤を呑むだけのようだが、それは、どこでやるのか。来院した対応が必要なのか。

4) 来院する必要があるのは、何日くらいあるのか。

5) 9週目以降もいつまで飲み続けるのか。研究の終了がいつになるのかを明示。今のままでは、いつまで研究が続くのか不明です。

6) 6ページのその他の治療についてですが、これは、いったん研究参加を行った後の話なのか。除外基準なのがよくわからない。「参加が難しくなる」とのことなので、除外基準(11頁除外基準の⑪?) 具体的にどのような治療ができなくなるのかを明記。

また、「それぞれの患者さんにご参加いただく期間は、前観察期間 4 週間、治療期間(介入期間): 進行が確認されるまで、後観察期間4週間を見込みます。」との説明がありますが、これでは治療期間がどの程度わかりません。「進行が確認されるまで」の意味を明確にして、参加者が前もって、どの程度拘束されるのか、を分かるようにしていただければと思います。

追加照会事項

7頁の「それぞれの患者さんにご参加いただく期間は、前観察期間 4 週間、治療期間(介入期間): がんの進行が確認されるまで、後観察期間4週間を見込みます。」の前観察期間4週間の始期と終期、治療期間の始期と終期、後観察期間の始期と終期がわかりません。

修正していただいた6頁

「上記の確認ができ次第、参加登録をさせていただきます。登録が完了しましたら、ギルテリチニブの内服治療を開始いたします。治療開始にあたっては、内服開始より概ね 2 週間程度の入院を想定しております(副作用などの状況によって異なります)。検査の管理上、スケジュール表では 28 日間を

1 コースとして規定していますが、原則として病気の進行を認めるか副作用で治療の継続が困難となる場合を除き、連日継続して内服を実施していただきます。治療開始後最初の4週間は1週間毎、その後は1ヶ月毎に検査および診察のための通院が必要となります。服用の方法、注意事項の詳細は、後ほどの説明をご参考ください。」とありますが、この文章と、前観察期間、治療期間、後観察期間との関係がわかりません。

また、5頁の流れ図との関係ですが、7頁には、登録したら、治療期間が始まるとあります。「ベースライン時の測定」は、前観察期間の4週間に入るのか入らないのかがわかりません。

5頁の図と7ページのスケジュール表との関係がよくわかりません。患者さんがこの研究にどれだけの時間を割けばいいのかがそれぞれの図、表、説明で統一的にわかるようにしてください。

【回答】

重要な点につきましてご指摘をありがとうございます。おっしゃられる通りより参加者の視点に立った説明が必要であったと存じます。

1) 一回の治療がどのくらい時間がかかるのか。

2) 1コースは、4回のようなが、本当にそれでいいのか。

5) 9週目以降もいつまで飲み続けるのか。研究の終了がいつになるのかを明示。今のままでは、いつまで研究が続くのか不明です。

治療回数(1コース)および治療期間に関する説明が分かりにくく申し訳ございませんでした。1)のご指摘の1回の治療がどれくらいの期間かかるのかについてですが、検査スケジュール上28日間を1コースと定めておりますが、治療そのものは毎日連続して内服治療を継続いたします。このため、「1回の治療」という概念がなく、連続的な治療となります。2)のご指摘の「1コース4回」につきましても、このコース(28日間)に4回検査を行うという意味でスケジュール表を作成しておりますが、内服治療そのものは連日続いております。また、5)のご指摘のいつまで研究治療を継続するのかにつきましても、参加者の方にとりましても分かりにくい点かと存じますので、これらの点を分かりやすいように説明同意文書「4. この研究の方法、期間」の「4-1)方法」の(登録、治療期間)に下記の文章を追記いたしました。

「検査の管理上、スケジュール表では28日間を1コースとして規定していますが、原則として病気の進行を認めるか副作用で治療の継続が困難となる場合を除き、連日継続して内服を実施していただきます。」

3)錠剤を呑むだけのようだが、それは、どこでやるのか。来院した対応が必要なのか。

本研究では、実施の場所(入院か外来か)は規定をしておりますませんが、多くの場合治療開始後2週間程

度を入院で実施し、その後外来治療に移行することを想定しております。この点について下記の記載を同意説明文書「4. この研究の方法、期間」の「4-1)方法」の(登録、治療期間)に追記いたしました。

「治療開始にあたっては、内服開始より概ね 2 週間程度の入院を想定しております(副作用などの状況によって異なります)。」

4) 来院する必要があるのは、何日ぐらいあるのか。

既述しましたように原則として病気の進行を認めるか副作用で治療の継続が困難となるまで内服治療を継続しますので、参加者毎に来院する日数は異なります。このため来院頻度として下記の記載を同意説明文書「4. この研究の方法、期間」の「4-1)方法」の(登録、治療期間)に追記しました。

「治療開始後最初の 4 週間は 1 週間毎、その後は 1 ヶ月毎に検査および診察のための通院が必要となります。」

6) 6 ページのその他の治療についてですが、これは、いったん研究参加を行った後の話なのか。除外基準なのかがよくわからない。「参加が難しくなる」とのことなので、除外基準(11 頁除外基準の⑩?) 具体的にどのような治療ができなくなるのかを明記。

大変失礼しました。こちらの箇所は“研究に参加している期間中(研究参加を行った後)“に「その他の治療(薬の治療、放射線治療、手術を含む)」ができないことをお伝えする意図でしたが、ご指摘のように「研究への参加が難しくなる場合があります」との記載のために、研究参加前の話なのか研究参加後の話なのか混乱を招く表現となっておりました。このために、同意説明文書「4. この研究の方法、期間」、**「4-1)方法」の(登録、治療期間)」に下記のように修正いたしました。**

「その際、本研究への継続参加が難しくなる場合がありますので、詳しくは研究担当医師にお尋ねください。」

「それぞれの患者さんにご参加いただく期間は、前観察期間 4 週間、治療期間(介入期間): 進行が確認されるまで、後観察期間 4 週間を見込みます。」との説明がありますが、これでは治療期間がどの程度わかりません。「進行が確認されるまで」の意味を明確にして、参加者が前もって、どの程度拘束されるのか、を分かるようにしていただければと思います。

ご指摘ありがとうございます。本研究は肺がん初めてギルテリチニブを投与する研究のため、参加者が前もってどの程度拘束される(=治療効果が持続する)のかについては予測が難しく具体的な記載は難しいのですが、ご指摘いただきました「進行が確認されるまで」の表現につきまして具体的にどのようにし

て進行が確認するのかがより明確に伝わりますように、同意説明文書「4. この研究の方法、期間」、「4-2) 予定参加期間」の「進行が確認されるまで」の箇所^{**}で下記の注釈を追加いたしました。

「^{**} 症状がなくても少なくとも8週程度ごとに行われるCTでがんが進行しているかを確認します。また、症状が出たら診療上必要な検査などで進行の有無を確認し、適切な診療を行います。進行した場合はお薬の投与は中止となります。そののち、通常の診療となりますが、安全性の経過観察として4週間は追跡調査を行います。その際、患者さんの受診や検査は可能な範囲であり必須ではありません。」

追加照会事項への回答

(全体について)

ご指摘ありがとうございます。ご指摘いただきましたように各研究期間の説明が不明瞭で、さらに研究の流れ図、本文、スケジュール表で各期間の表現ができておりませんでした。本件に対応するため、研究期間を「治療前準備期間」「治療期間」「治療終了後観察期間」の3つの表現で統一いたしました。

前観察期間4週間の始期と終期、治療期間の始期と終期、後観察期間の始期と終期がわかりません。

「4. この研究の方法、期間」、「4-2) 予定参加期間」の本文の表現を、「前観察期間」→「治療前準備期間(試験参加同意から試験治療開始まで 28 日間)」、「治療期間」→「治療期間(試験治療の開始から終了まで)」、「後観察期間」→「治療終了後観察期間(試験治療の終了後から 28 日目まで)」とそれぞれ表記を改め、各期間の始期と終期を明確にいたしました。

この文章と、前観察期間、治療期間、後観察期間との関係がわかりません。

ご指摘の文章(「4. この研究の方法、期間」、「4-1) 方法」、(登録、治療期間)の記載)は、治療期間についての説明をしていた箇所ですが、サブタイトルが(登録、治療期間)となっておりましたため分かりにくく、(治療期間: 試験治療の開始から終了まで)に記載を改めました。また、該当箇所に後観察期間の記載がありませんでしたので、(治療終了後観察期間: 試験治療終了後より 28 日間)の項目を作成し、説明を追加いたしました。本文では全体として、(治療前準備期間: 試験参加同意から試験治療開始まで 28 日間)→(治療期間: 試験治療の開始から終了まで)→(治療終了後観察期間: 試験治療終了後より 28 日間)として説明するようしております。

5 頁の流れ図との関係ですが、7 頁には、登録したら、治療期間が始まるとあります。「ベースライン時の測定」は、前観察期間の4週間に入るのか入らないのかがわかりません。

ご指摘の「ベースライン時の測定」は前観察期間の4週間に含まれますが、流れ図が本文と一部対応しておらず混乱を招く表現で大変失礼いたしました。流れ図<研究の流れ>を本文と対応するように差し替えております。また流れ図の中でも(治療前準備期間)、(治療期間)、(治療終了後観察期間)がそれぞれいつからいつまでなのかが明確になるように記載を追加いたしました。

5 頁の図と7 ページのスケジュール表との関係がよくわかりません。患者さんがこの研究にどれだけの時間を割けばいいのかがそれぞれの図、表、説明で統一的にわかるようにしてください。

ご指摘いただいた点について修正するため、スケジュール表を差し替えております。具体的には「4. この研究の方法、期間」の中の図(流れ図)、説明(本文)と表現の統一を図り、スケジュール表内においても、治療前準備期間、治療期間、治療終了後観察期間の3つの期間として表現いたしました。

2. 予想される利益ですが、これまで、どのような研究によって、「有効性あり」としたのかをもう少し説明してください。可能であれば、どのような機序によるのかについて、説明をしてください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。同意説明文書の「6. この研究に参加することにより生じる負担、予測されるリスクおよび利益」、「(1) 予想される利益」の記載にギルテリチニブの効果を示す科学的背景を含めた説明を含めて以下のように改訂いたしました。

「ギルテリチニブは、マウスを使った実験結果において ALK 肺がんに対し、現在日常診療で使われている ALK 阻害薬(アレクチニブ、ロルラチニブ)よりも有効であったとの研究成果が報告されています。この理由として、ギルテリチニブがアレクチニブやロルラチニブよりも強力に ALK を阻害することが考えられています。

今回の研究に参加することによる利益として、ギルテリチニブによりあなたのがんの進行を抑えることのできる可能性があります。」

3. 予想される不利益に、他の治療ができないことを加えてください。全体として、この治療しか選択肢がない、というように読めますが、もしそうならば、他の治療ができないことは不利益だと思います。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。この点は重要な点かと存じます。

他の治療ができないことにつきましては、「6. この研究に参加することにより生じる負担、予測されるリスクおよび利益」、「(2) 予想される不利益」の「④その他の保険適用のある治療を受けることが遅れる、あるいはできなくなる可能性があります。」の記載をより確実に認識していただけるように、一番上に①として記載いたしました。そして以下の番号を繰り下げ体裁を整えました。

4. 16頁の「長期間治療を継続」とはどのような場合を指すのか。どのような場合に、「長期間治療を継続」となるのか。また、無償提供期間はどのくらいなのかも明示。

【回答】

ご指摘の通りと思います。ここでの長期間とは無償提供期間が終了する時のことを意味しております。無償提供期間については、企業との交渉で「120mg/日の内服で1年間分」を想定しておりますが、現時点では明文化されておりません。また、1年を超えて内服継続が予想される参加者がおられる時には、事前に企業にさらに薬剤の提供を交渉予定です。現時点で、厳密な期間が提示できないため、下記のような記載を同意説明文書「13. 経済的負担、謝礼について」の章に注釈として追記いたしました。

「※薬剤無償提供期間については120 mg/日の内服で1年間を想定しておりますが、状況により変更の可能性あります。」

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名： ロルラチニブ耐性・不寛容 ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対するギルテリチニブ療法

2025年2月3日

所属・氏名： 岡山大学病院・市原英基

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 「内服開始より概ね2週間程度の入院を想定しております。」とありますが、入院の必要性がよくわかりません。1クールが28日だと、14日は入院して投与、その後は自宅投与となるという理解でよいでしょうか。また入院中は何をするのででしょうか。それについても説明をお願いします。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。一部誤解を招く表記で大変失礼いたしました。コメントいただいた点ですが、毎コースではなく、最初の1コース目のみ2週間程度の入院を想定しております。スケジュール表の検査を除き、入院中の特定の検査などは規定しておりませんが、試験治療に伴う不測の副作用が出た場合に速やかに対応できるよう安全性を確保することを目的としております。

毎コースではなく治療全体のうちの最初の2週間であること・入院は急な副作用が出た場合に速やかに対応できることが目的であることを明確にできるように同意説明文書の「4. この研究の方法、期間」の「4-1」方法」の（登録、治療期間）の該当箇所を下記のように記載変更いたしました。

「急な副作用が生じた場合に速やかな対応ができるために、内服治療の開始から概ね最初の2週間程度は入院を想定しております（副作用などの状況によって異なります）。また、退院後は1週間毎（治療開始後4週間まで）、その後は1ヶ月毎に検査および診察のための通院が必要となります。」

2. 同意説明文書8頁に「ギルテリチニブ 40mg を1日1回3錠、副作用で継続ができなくなった場合を除き効果がないと判断されるまで服用を続けていただきます。最初に服用する試験薬は、試験薬をお渡しした日の翌日から服用して下さい。服薬を忘れた場合は受診時に連絡をお願いします。また、来院ごとに服薬日誌にて服薬状況を確認いたしますので、日誌を正確に記載して下さい。」

とありますが、入院が不可欠であれば、「入院中は、、、」「退院後は自宅で、、、」と書いてください。

これだと入院中も、試験薬を28日分お渡しすると読めますが、入院していても服薬分は自分で管理するという趣旨でしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘いただきましたように、同意説明文書の「4. この研究の方法、期間」の「4-4」試験薬の服薬方法」に記載している「服薬を忘れた場合服薬を忘れた場合は受診時に連絡をお願いします。」の文章を入院中と通院中の場合に分けて「服薬を忘れた場合、入院中であればすぐに、外来通院中は次の受診時に連絡をお願いします。」との記載にいたしました。また「来院ごとに服薬日誌にて服薬状況を確認いたします」の文章を、入院中・通院中どちらも含まれるように「診察ごとに服薬日誌にて服薬状況を確認いたします」の記載に変更いたしました。

また、入院中の服薬管理については厳密な規定はございませんが、治療開始初期を除き外来通院が主体となることを踏まえ、原則として入院中の処方分はご本人に管理いただくことを想定しております。

3. 同意説明文書8頁について、服薬する薬は、「ゾスパタ錠®」で、それを3錠という意味でいいのでしょうか。1錠は何ミリグラムなのでしょう。1錠40ミリグラムを3錠で、計120ミリという趣旨でしょうか。120ミリ飲むという表現がどこにもないので、もしそうだとしたら、「ゾスパタ錠®(40ミリグラム)を一日3錠」と書き換えてください。

【回答】

ありがとうございます。ご指摘いただいた通り1錠40ミリグラムを3錠で、計120ミリを意図しております。ご指摘に従い、同意説明文書の「4. この研究の方法、期間」の「4-4」試験薬の服薬方法」の冒頭の記載を「ゾスパタ錠® 1錠 40mg を1日1回3錠」といたしました。また、副作用の有無によっては服用量が変わり得る可能性についての記載がありませんでしたので、同じ段落に「服用量は、副作用の程度により変更する可能性があります。」の文章を追記いたしました。

4. 自宅で服薬中具合が悪くなったら、どうすればいいのでしょうか。自宅で何かあったらどうするのかも服薬方法のところに記載をお願いします。

【回答】

重要な点のご指摘をありがとうございます。具合が悪くなった場合には試験実施施設である岡山大学病

院 呼吸器・アレルギー内科にご連絡いただきます。この点につきまして以下の文章を同意説明文書の「4. この研究の方法、期間」の「4-4」試験薬の服薬方法」に追記いたしました。

「本試験薬を自宅で服薬中に具合が悪くなったら、早めに岡山大学病院 呼吸器・アレルギー内科にご連絡ください。」

以上

評価者 構成員：長瀬 隆英先生

先進技術としての適格性	
先進医療 の名称	ロルラチニブ耐性・不寛容 ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対するギルテリチニブ療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" 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。
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。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" 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: 5px; margin: 5px 0;"> <p>「本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。」(ロープレナ添付文書と同様の警告が必要)</p> </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 本技術は、斬新な科学的知見に基づいて考案されたものであり、高く評価される。将来的には、ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対するサードライン治療として保険適用となることが期待される。

先進医療の内容 (概要)

<p>先進医療の名称：</p> <p>ロルラチニブ耐性・不認容 ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対するギルテリチニブ療法</p>
<p>適応症：</p> <p>ロルラチニブ耐性・不認容 ALK 融合遺伝子陽性の進行又は再発の非小細胞肺癌</p>
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>本研究は、治療法が確立しておらずアンメットニーズのあるロルラチニブ耐性または認容性のない ALK 融合遺伝子陽性の進行又は再発の非小細胞肺癌を対象とし、これまで肺癌における有効性が確かめられていないギルテリチニブを用いた治療方法の確立を目指している。</p> <p>(概要)</p> <p>ALK 融合遺伝子陽性肺癌 (ALK 肺癌) に対しては現在 5 種類の ALK 阻害薬が使用可能だが、実臨床では効果と安全性の面で優れた第二世代 ALK 阻害薬であるアレクチニブが用いられることがほとんどである。しかし、治療開始から数年以内に薬剤耐性となるため、二次治療としては第二世代 ALK 阻害薬であるブリグチニブ、もしくは第三世代 ALK 阻害薬ロルラチニブが用いられる。特にロルラチニブは他の ALK 阻害薬に耐性化を示す様々な ALK 二次変異に対して有効性が確かめられている。一方でロルラチニブ治療後もやはり薬剤耐性を生じるが、ロルラチニブに耐性化を生じる ALK 遺伝子変異に対して有効な ALK 阻害薬は開発されていない。</p> <p>我々は前臨床研究におけるギルテリチニブの有効性を独自に発見しており、ALK 融合遺伝子陽性肺癌におけるギルテリチニブの臨床開発を行う。ギルテリチニブは、再発又は難治性の FLT3 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病に保険適用を有することから、その安全性と有効性が十分に確かめられた薬剤であり、肺癌患者に対する有害事象のプロファイルが予測しやすく、ドラッグリポジショニングが容易である。</p> <p>(効果)</p> <p>申請者は、前臨床研究において白血病に用いられるギルテリチニブが強い ALK 阻害効果を持ち、ALK 肺癌に対して有効である可能性を発見した (Cancer Sci. 2023;114:4343-4354.)。また、他グループからの前臨床の報告では、既存のすべての ALK 阻害薬に耐性を示す ALK 遺伝子変異に対してギルテリチニブが強い阻害作用を示すことが報告されている (Nat Commun. 2021;12:1261.)。</p> <p>(先進医療にかかる費用)</p> <p>本技術に係る総費用は 20,924,842 円である。先進医療に係る費用は 19,912,392 円で、このうち本研究に用いられるギルテリチニブはアステラス製薬より提供される。薬剤管理料 2,074 円は研究費にて負担。よって先進医療にかかる患者負担は 0 円である。</p>

概要： ロルラチニブ耐性・不寛容ALK融合遺伝子陽性肺がんに対する ギルテリチニブ療法の安全性・有効性を検討する第I相試験

背景： 進行ALK融合遺伝子陽性肺がん（ALK肺がん）に対しALK阻害薬ロルラチニブは非常に有効であるが、ロルラチニブに耐性を生じたALK肺がんに対して有効なALK阻害薬は開発されていない。

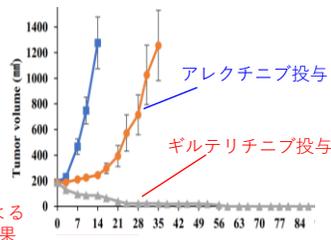
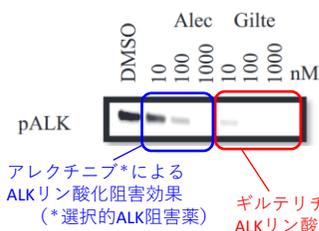
前臨床のデータでは、白血病に対して用いるFLT3阻害薬ギルテリチニブの有効性が示されている。

目的： ロルラチニブ耐性化ALK肺がんに対するギルテリチニブ療法の臨床的安全性・有効性を検討する。

前臨床データ：

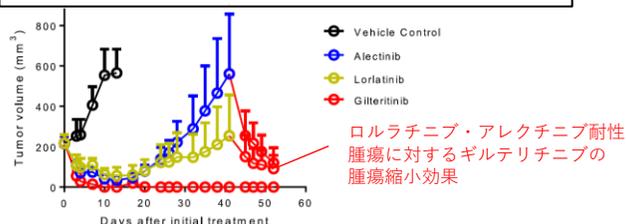
ギルテリチニブはFLT3阻害だけでなくALK阻害作用を持つ

ギルテリチニブは未治療ALK肺がん腫瘍マウスモデルに有効性を示す



Ando C, et al. Cancer Sci. 2023. (申請者らの報告)

ギルテリチニブはロルラチニブ耐性のALK肺がん腫瘍マウスモデルに有効性を示す



Mizuta H, et al. Nat Commun. 2021.

主要評価項目：

疾病等

副次評価項目：

- 1) 奏効割合・病勢コントロール割合
- 2) 6か月時点の無増悪生存割合、無増悪生存期間
- 3) 6か月時点の全生存割合、全生存期間

試験デザイン：

第I相試験 (n=14)

主な登録基準
進行ALK肺がん
ロルラチニブ 不寛容・耐性
PS0-2

ギルテリチニブ
120 mg/日

登録期間3年間

PDもしくは認
容不能な有害
事象まで

研究実施体制：

岡山肺癌治療研究会
OLCSG

岡山大学病院

アステラス製薬

臨床研究ネットワークからの
25
紹介

研究の実施

データ提供

薬剤の提供

薬事承認申請までのロードマップ(先進⇒治験)

先進医療技術名：

ロルラチニブ耐性・不寛容ALK融合遺伝子陽性肺癌に対するギルテリチニブ療法

試験薬または試験機器：ギルテリチニブ（製品名：ゾスパタ）

先進医療での適応症：

ロルラチニブ耐性・不寛容ALK融合遺伝子陽性の進行又は再発の非小細胞肺癌

臨床研究

先進医療

医師主導治験

薬事承認申請

- ・ 試験名：
COMMODORE試験
- ・ 試験デザイン：
無作為化比較第III相試験
- ・ 被験者数：234
- ・ 結果の概要：FLT3遺伝子変異陽性の再発または難治性AMLを持つ患者を対象にギルテリチニブの有効性と安全性を示した

試験名：ロルラチニブ耐性・不寛容ALK融合遺伝子陽性肺癌に対するギルテリチニブ療法の安全性・有効性を検討する第I相試験
試験デザイン：単群第I相試験
登録期間：3年
追跡期間：最終症例登録日より1年間
被験者数：14例
主要評価項目：疾病等
副次評価項目：奏効割合・病勢コントロール割合、6か月時点の無増悪生存割合ならびに無増悪生存期間、6か月時点の全生存割合ならびに全生存期間

- ・ 試験名：ロルラチニブ耐性・不寛容ALK融合遺伝子陽性肺癌に対するギルテリチニブの有効性を検討する第II相試験
- ・ 試験デザイン：
単群第II相試験

当該先進医療における

選択基準：①進行または再発非小細胞肺癌、②ALK融合遺伝子陽性、③ロルラチニブに耐性もしくは寛容性がない、④PSO-2、⑤適切な臓器機能を有する 等

除外基準：①間質性肺炎の合併、②活動性・症候性の中枢神経系転移等

予想される有害事象：骨髄抑制、肝機能障害、消化器症状など

その他

本研究結果も併せ、日本肺癌学会・日本臨床腫瘍学会からの公知申請につき働きかけを行う

海外での現状

薬事承認：(無) ガイドライン記載：(無)

進行中の臨床試験：(有)ALK融合遺伝子陽性肺癌に対するギルテリチニブの安全性・有効性を検討した第I相試験(ミンガン大学)

【別添 1】「ロルラチニブ耐性・不寛容 ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対するギル
テリチニブ療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

・岡山大学病院

2. 協力医療機関

・なし

3. 予定協力医療機関

・なし

【別添2】「ロルラチニブ耐性・不寛容 ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対するギルテリチニブ療法」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：

ロルラチニブ耐性・不寛容 ALK 融合遺伝子陽性の進行又は再発の非小細胞肺癌

効能・効果：

ロルラチニブ耐性・不寛容 ALK 融合遺伝子陽性の進行又は再発の非小細胞肺癌に対する腫瘍縮小効果

ALK 融合遺伝子陽性肺癌（ALK 肺癌）に対しては現在 5 種類の ALK 阻害薬が使用可能だが、実臨床では効果と安全性の面で優れた第二世代 ALK 阻害薬であるアレクチニブが用いられることがほとんどである。しかし、治療開始から数年以内に薬剤耐性となるため、二次治療としては第二世代 ALK 阻害薬であるブリグチニブ、もしくは第三世代 ALK 阻害薬ロルラチニブが用いられる。特にロルラチニブは他の ALK 阻害薬に耐性化を示す様々な ALK 二次変異に対して有効性が確かめられている。一方でロルラチニブ治療後もやはり薬剤耐性を生じるが、ロルラチニブに耐性化を生じる ALK 遺伝子変異に対して有効な ALK 阻害薬は開発されておらず、ガイドライン上、標準治療も確立していない。申請者は、臨床応用可能な薬物濃度で前臨床研究において白血病に用いられるギルテリチニブが強い ALK 阻害効果を持ち、ALK 肺癌に対して有効である可能性を発見した（Cancer Sci. 2023;114:4343-4354.）。また、他グループからの前臨床の報告では、既存のすべての ALK 阻害薬に耐性を示す ALK 遺伝子変異に対してギルテリチニブが強い阻害作用を示すことが報告されている（Nat Commun. 2021;12:1261.）。

【別添3】「ロルラチニブ耐性・不寛容 ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対するギル
テリチニブ療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜
粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

① 選択基準

- 1) 組織学的に非小細胞肺癌と診断されている。
- 2) 根治的治療の困難なステージ III/IV (UICC 第8版) もしくは再発症例である。
- 3) ALK 融合遺伝子を有する（検査方法は問わない。ただし、各種 ALK 阻害薬においてコンパニオン診断薬として承認されている検査方法であること。）
- 4) ロルラチニブの治療歴があり、耐性となっているかもしくは寛容性がない。
- 5) 同意取得時の年齢が 18 歳以上である。
- 6) ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) パフォーマンスステータス (PS) 0~2
- 7) 登録後少なくとも 3 か月以上の生存が見込めること。
- 8) 好中球数 $\geq 1500/\mu\text{L}$
- 9) 血小板数 $\geq 100,000/\mu\text{L}$
- 10) 標準 eGFR $\geq 40\text{mL}/\text{分}/1.73\text{ m}^2$
- 11) 輸血またはエリスロポエチン依存のないヘモグロビン $\geq 9\text{g}/\text{dL}$
- 12) 血清総ビリルビン値 $\leq 1.5 \times$ 施設正常上限値 (ULN)、または総ビリルビン値 $> 1.5 \times$ 施設正常上限値 $1.5 \times$ ULN かつ直接ビリルビン値 \leq ULN
- 13) AST $\leq 2.5 \times$ ULN、または肝転移を有する場合 $\leq 5 \times$ ULN
- 14) ALT $\leq 2.5 \times$ ULN、または肝転移を有する場合 $\leq 5 \times$ ULN
- 15) 妊娠の可能性のある女性は、ギルテリチニブの初回投与前、登録から 21 日以内に血清妊娠検査で陰性でなければならない。
- 16) 妊娠の可能性のある女性の場合、研究参加期間中、避妊法の意味がなければならない。
- 17) 妊娠の可能性のある男性の場合、研究参加期間中、避妊法の意味がなければならない。
- 18) 経口的に錠剤を嚥下する能力があり、薬剤の吸収を制限する重大な問題がないこと。
- 19) インフォームド・コンセントを理解し、同意書に署名する意思があること。
- 20) スクリーニングの画像診断で評価された RECIST v1.1 基準による測定可能な病変があること。

② 除外基準

- 1) ギルテリチニブまたは賦形剤に対する既知の過敏症
- 2) 間質性肺炎を合併している。（ただし、胸部 CT でごくわずかに確認される非特異的な間質影は除く。）
- 3) 登録前 7 日以内に緩和的放射線を受けた。
- 4) 活動性かつ症候性の中樞神経系 (CNS) 転移および/または癌性髄膜炎が確認されている。（治療歴のある脳転移を有する患者は、安定した状態（臨床的に無症状で、治療終了後 2 週間以上経過している）で、登録の少なくとも 7 日前からプレドニゾロン換算で $10\text{mg}/\text{日}$ 以上のステロイドを使用していないことを条件に参加できる。安定性を証明するために脳 MRI を再検査する必要はない。）
- 5) Child-Pugh クラス C 以上の肝硬変を合併している。

- 6) QT 延長症候群あるいはトルサード・ド・ポワンツの既往がある。
- 7) スクリーニング時の心電図補正 QT (QTc) >480ms
- 8) グレード 3/4 の NYHA うっ血性心不全（ただし、心エコー検査で LVEF（左室駆出率） $\geq 45\%$ が確認された場合を除く）。
- 9) 研究開始前 4 週間以内に全身麻酔を要する大手術（生検のための手術などは除く）を受けた者
- 10) 活動性かつ未治療の B 型肝炎ウイルス (HBV) または C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染；治療開始済みの HBV および HCV 患者は、AST/ALT およびビリルビンの基準を満たす限り許可される。
- 11) 妊娠中、授乳中、または、インフォームド・コンセントから被験薬最終投与後 180 日までの予想される研究期間内に妊娠または出産予定である。
- 12) その他、研究責任医師もしくは研究分担医師により研究対象者の安全性を脅かすまたはギルテリチニブの評価を妨げる状態を有すると判断される。

【別添4】「ロルラチニブ耐性・不寛容 ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対するギル
テリチニブ療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

① 主要評価項目

疾病等

疾病等の評価には骨髄抑制（血小板減少・貧血・好中球減少）、QT 間隔延長、心膜炎、心不全心嚢液貯留、肝機能障害（AST 上昇・ALT 上昇・ビリルビン上昇・ γ -GTP 上昇）、腎障害、消化管穿孔、間質性肺疾患、過敏症、可逆性後白質脳症症候群が含まれる。

② 副次評価項目

- 1) 奏効割合・病勢コントロール割合
- 2) 6 か月時点の無増悪生存割合、ならびに無増悪生存期間
- 3) 6 か月時点の全生存割合、ならびに全生存期間

**【別添5】「ロルラチニブ耐性・不寛容 ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対するギル
テリチニブ療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）**

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：

総試験期間：2025 年 4 月（jRCT 公表）～2029 年 3 月（jRCT 結果公表まで）

観察期間：治療介入開始から治療介入終了後 28 日間まで

予定症例数：14 例

既の実績のある症例数：0 例

①有効性が認められた事例 該当なし

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 該当なし

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：

【患者登録期間】

認定臨床研究審査委員会承認後の jRCT 公表日および先進医療告示適用日から 36 か月間

【研究期間】

認定臨床研究審査委員会承認後の jRCT 公表日および先進医療告示適用日から 2029 年 3 月 31 日まで

【予定症例数の設定根拠】

本研究は探索的研究であり、当院外来通院中の患者状況から、設定した実施期間で実現可能な症例数として設定した。期待奏効割合：30%以上が本研究の実現値として得られたときに、両側 90%信頼区間の下側限界が閾値奏効割合：10%を超えるような症例数は 14 例となる。したがって、目標症例数を 14 例とすることで、有効性の観点から十分とは言えないもののある程度の統計的精度を維持できると考える。

【実施可能性】

現在ロルラチニブを投与している患者は申請医療機関ですでに 7 名おり、ロルラチニブ耐性が生じた際には参加登録を依頼する。また、当施設では 23 の諸病院施設から患者紹介を得ており、対象症例の紹介が年間 4 例が期待され、単施設で達成可能性が見込まれる。

【別添6】「ロルラチニブ耐性・不認容 ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対するギル
テリチニブ療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

ギルテリチニブを、1日1回、1回120mgを、経口投与し、病勢進行を認めるかもしくは認容できない有害事象が出現するまで継続する。

- ・本研究は ALK 肺癌に対するギルテリチニブの最初の試験であることから、登録初期6例について、1コース（4週間）を終了し、2コース開始直前時点までの初期安全性を評価する。
- ・本研究の対象疾患に対して本被験薬は投与経験がないため、臨床研究中核病院における先進医療の特例に基づき初期6例を登録する。
- ・登録初期6例目が1コースを終了し2コース開始直前時点の初期安全性情報を収集した時点で、研究責任医師は効果安全性評価委員会に評価を求める。
- ・効果安全性評価委員会は（対面若しくはメールベースで）評価を行い、試験継続の可否ならびに計画変更の要否について研究責任医師に文書により勧告・助言する。
- ・効果安全性評価委員会が初期安全性評価を行うための評価基準：

- 1) 薬剤性肺障害
- 2) 500msec を超える QTc 延長
- 3) 被験治療と因果関係のあるグレード3以上の疾病等
- 4) 4週間以上の休薬を要する疾病等

上記に該当する研究対象者が6例中2例以上となった場合、効果安全性評価委員会は研究全体の中止もしくは投与量変更等の勧告・助言を行うことを考慮する。

・先進医療継続可否の初期評価として、効果安全性評価委員会による上記評価と研究責任医師の対応を経て先進医療技術審査部会への報告を行う。本研究の継続に関して先進医療技術審査部会の承認を得た後、以降の症例登録を実施する。なお、上記の登録初期6例による評価に至らない時点において上記評価基準に基づく安全性上の懸念が生じた場合、研究責任医師は当該時点において効果安全性評価委員会に評価を求め、必要に応じ先進医療技術審査部会に報告を行う。

【別添7】「ロルラチニブ耐性・不認容ALK融合遺伝子陽性肺癌に対するギルテリチニブ療法」の先進医療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

先進医療名及び適応症：ロルラチニブ耐性・不認容 ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対するギルテリチニブ療法 ロルラチニブ耐性・不認容 ALK 融合遺伝子陽性の進行又は再発の非小細胞肺癌	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (呼吸器内科もしくは腫瘍内科) ・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (日本呼吸器学会認定呼吸器専門医もしくは日本臨床腫瘍学会認定がん薬物療法専門医) ・不要
当該診療科の経験年数	<input type="checkbox"/> 要 (5) 年以上 ・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上 ・ <input type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として () 例以上 ・ <input 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 (上記以外の要件)	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (呼吸器内科もしくは腫瘍内科) ・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要 ・ 不要 具体的内容：常勤医師3名以上
他診療科の医師数 注2)	要 ・ <input type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
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"/> 要 (薬剤師) ・ 不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (400床以上) ・ 不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (7対1看護以上) ・ 不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要 () ・ 不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要 ・ 不要
院内検査 (24時間実施体制)	<input checked="" type="checkbox"/> 要 ・ 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	<input checked="" type="checkbox"/> 要 ・ 不要 連携の具体的内容：ただし、院内で対処可能な場合は不要
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要 ・ 不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件： (再生医療等安全確保法及び臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要)
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> 要 ・ 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 () 症例以上) ・ <input type="checkbox"/> 不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	

Ⅲ. その他の要件

頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	

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。