

患者申出療養 実施計画等評価表

評価者 主担当: 成川 衛
副担当: 井上 悠輔、手良向 聡

申出に係る療養の名称	線維芽細胞増殖因子受容体阻害薬投与歴のある進行固形がん患者に対するペミガチニブ経口投与療法
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>6か月以上ペミガチニブ以外の FGF-R 阻害薬を投与され SD 以上の効果を認めた 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、ペミガチニブを経口投与し、有効性と安全性を評価する。ペミガチニブは、13.5 mgを 14 日間経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。</p> <p>主要評価項目は、治療開始後 16 週までの最良総合効果とする。</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 (PFS)、治療期間全体での最良総合効果、安全性とする。</p> <p>(効果)</p> <p>海外第 I/II 相試験である INCB54828-101 試験では、FGF-R に変化が認められるさまざまな進行固形がんが登録されており、FGF-R2 の融合のみでなく、その他の融合や変異、増幅でも有効性が認められた症例が報告されている。がん腫としても胆管がんのみでなく、頭頸部がん、胆嚢がん、子宮がんなどでも有効性が認められている。このことから、本試験の対象となる患者においても有効性が期待される。異なる FGF-R 阻害薬で前治療を受けた患者におけるペミガチニブの臨床活性は十分に評価されておらず、特に前治療に反応した患者において、その薬理活性に関する貴重な情報が得られる可能性がある。</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は供給元であるインサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン 合同会社から無償提供を受ける。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</p>

	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。
--	---

【実施体制等の評価】 評価者： 成川 衛

1. 医療技術の評価	
I 適応症	<input checked="" type="checkbox"/> A. 妥当である。 <input type="checkbox"/> B. その他 (具体的に：)
II 有効性	<input type="checkbox"/> A. 従来技術より有効であることが期待される。 <input checked="" type="checkbox"/> B. その他 (作用機序や海外臨床試験成績等からみて効果は期待できるものの、まだ十分な情報は集積されていない)
III 安全性	<input type="checkbox"/> A. 問題なし。 <input checked="" type="checkbox"/> B. その他 (安全性に関する情報は限られているが、ペミガチニブの既承認の適応に対する用法・用量と同じである)
IV 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下であれば行える。 <input type="checkbox"/> 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。 <input 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)	<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。 (具体的に：)
VI 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。
VII 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; border-radius: 15px; padding: 10px; margin: 10px 0;"> FGF-R 阻害薬の投与継続を希望する個別患者への対応を趣旨とするものであり、将来の保険導入等の評価においては、十分なデータに基づいて有効性と安全性について改めて検討する必要がある。 </div> <input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
II 実施医療機関についての考え方	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
III その他の考え方	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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： 井上 悠輔

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄： 継続参加に伴う計画であること、意思能力が明確である者の参加が前提であることを元に、説明内容等を確認した。特に計画終了後の対応のあり方や経費根拠、追加検査に関して追加の質問を行い、いずれも回答を得た。	
実施条件欄：	

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 手良向 聡

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 患者の適格基準及び登録方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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 ・ <input type="checkbox"/> 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 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 他に治療の選択肢がない患者からの申出に基づいており、本試験治療は一定の有効性・安全性が期待できると判断した。	

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。）

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：線維芽細胞増殖因子受容体阻害薬投与歴のある
進行固形がん患者に対するペミガチニブ経口投与療法

令和5年9月26日

所属：名古屋大学医学部附属病院化学療法部

氏名：安藤雄一

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】

現段階では今回申出を行っている患者が参加可能なペミガチニブの治験・拡大治験は実施されておられません。この患者は FGF-R 阻害薬であるインフィグラチニブを長期間投与されていたため、新たな治験が開始された場合にも、対象とならない可能性が高いと思われます。実際に、これまでペミガチニブで実施された有効性検証試験でも「これまでに選択的 FGF-R 阻害剤の投与を受けたことがある患者」は除外基準に該当しています。また、先進医療では未承認・適応外の医薬品の使用にあたり、保険適用外部分を患者自己負担とすることが可能となりますが、臨床試験として実施する必要があり、その実施にかかる費用等は研究者が負担となります。しかし、すでに FGF-R 阻害薬を投与されており一定の効果が得られている患者を対象として研究者主導の臨床研究を行う臨床的意義は乏しいと考えられます。あくまでインフィグラチニブの開発中止に伴い、FGF-R 阻害薬を継続するためにペミガチニブ投与を希望する患者に応える目的で実施するものであることから、現行制度の中では患者申出療養が最適であると判断しております。

2. 本技術を希望する症例が国立がん研究センター中央病院による患者申出療養「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」へ参加できない理由についてご説明下さい。

【回答】

今回申出を行っている患者は FGF-R 阻害薬であるインフィグラチニブを長期間投与されております。「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」の主要評価項目は、治療開始後 16 週までの最良総合効果に基づく奏効割合であり、治療効果を評価する試験となっています。そのため、すでに FGF-R 阻害薬の投与を受けて一定の効果が得られている患者を、同じ FGF-R を標的とするペミガチニブのコホートに登録することは適切ではないと考えております。

今回の患者は 10 年ほど前にインフィグラチニブの治験に参加し、治験終了後もインフィグラチニブ経口投与療法の患者申出療養を希望され、継続的に当院で治療を行ってきました。長期に病勢コントロールが得られており、今回のペミガチニブの使用にあたって中長期的に当院が主体となって実施することが望ましいと考えております。なお、今回の患者申出療養で競争的な研究費等を用いる予定はなく、研究費等に左右されず中長期にわたり継続することが可能な体制で実施する予定です。

3. 進行固形がん患者に対するペミガチニブ経口投与療法の安全性の根拠について、インフィグラチニブ経口投与療法と比較しつつ、ご説明ください。

【回答】

ペミガチニブのわが国の添付文書には、重大な副作用として、網膜剥離(6.1%)と高リン血症(59.5%)が記載されています(2023 年 3 月改訂(第 4 版))。ペミガチニブ、インフィグラチニブはいずれも米国で承認されていますが、米国の添付文書の警告と注意事項には、眼毒性、高リン酸血症及び軟部組織の石灰化、胚-胎児毒性の 3 項目がともに記載されています。眼毒性として網膜色素上皮剥離をペミガチニブでは 11%で認め、3.1%で休薬、1.3%で減量、0.2%で中止が必要となった一方で、インフィグラチニブでは 11%で認め、3.4%で休薬あるいは減量、0.6%で中止が必要となっています。また、ドライアイをペミガチニブでは 31%、インフィグラチニブでは 29%に認めています。高リン酸血症及び軟部組織の石灰化については、高リン酸血症をペミガチニブでは 93%で認め、33%でリン低下療法が必要となった一方で、インフィグラチニブでは 82%で認め、83%でリン吸着療法が実施されています。胚-胎児毒性については、ペミガチニブ、インフィグラチニブとも、動物実験での所見とその作用機序から、妊婦に投与されると胎児に害を及ぼす可能性があるとして記載されています。その他の有害事象についても挙げられている項目や頻度に大きな違いはなく、少なくともペミガチニブがインフィグラチニブと比較して安全性が乏しいということはないものと考えております。

4. FGF-Rに変化が認められる進行固形がん患者に対するペミガチニブ経口投与療法が有効と考えられる理由についてご説明下さい。

【回答】

ペミガチニブは、FGF-R1、FGF-R2 及び FGF-R3 のキナーゼ活性を阻害し、平均 IC50 値は 0.39～1.2nM であったとされています(ペマジール®錠 4.5mg 医薬品インタビューフォーム 2023 年 3 月改訂(第 3 版))。また、海外第 I/II 相試験である FIGHT-101 試験では、FGF-R に変化が認められるさまざまな進行固形がんが登録されていますが、FGF-R2 の融合のみでなく、その他の融合や変異、増幅でも有効性が認められた症例が報告されていることから、FGF-R に変化が認められる進行固形がん患者に対しても有効性が期待できると考えております。

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

患者申出療養技術名：線維芽細胞増殖因子受容体阻害薬投与歴のある
進行固形がん患者に対するペミガチニブ経口投与療法

令和5年10月4日

所属：名古屋大学医学部附属病院化学療法部

氏名：安藤雄一

1. 本療養が、インフィグラチニブの開発中止に伴って FGF-R 阻害薬(本剤)の投与継続を希望する患者に応える目的で実施されるものである旨を届出書にも記してください。

【回答】

本療養は、インフィグラチニブの開発中止に伴い、FGF-R 阻害薬を継続するためにペミガチニブ投与を希望する患者に応える目的で患者申出療養制度に基づいて実施する研究である旨を届出書に記載いたしました。

4. 患者負担となる費用のうち、意見書作成費用が231,000円、臨床研究の実施・管理費用が539,000円となっているが、この積算根拠をお示し下さい。

【回答】

名古屋大学医学部附属病院先端医療開発部研究支援業務に関する内規の規定により定められた料金および名古屋大学臨床研究審査委員会審査手数料から、意見書作成費用として文書作成費用、統計解析費用、データ管理費用および倫理審査費用、臨床研究の実施・管理費用として臨床試験支援費用および報告書作成業務を積算し、予定症例数の規模ごとに算定した名古屋大学医学部附属病院諸料金規程に基づいております。

5. 同意説明文書では検査の回数や種類について、チームの判断で変更がありうる旨、記載があります。また、試験終了時の検査の結果によっては追加で検査を受けることについても言及がありません。

これらの追加検査・別途検査が生じた場合でも、当該計画に関する患者の自己負担には変化がないのでしょうか。

【回答】

臨床試験でのデータ収集を目的として規定した検査以外に、病勢進行や有害事象等が疑われた場合に

追加検査を行うことがある可能性について記載したものです。本試験では、あらかじめ規定した検査以外の検査を行うことを禁止しておらず、通常の診療と同様に患者にとって最適な対応を行うために検査を実施することを想定しております。費用につきましては、「11. 費用について」に記載しましたように、健康保険が適用され、通常の治療を受ける場合と同じように自己負担分をお支払いいただくこととなります。なお、「12.健康被害に対する補償について」に記載しましたように、医療費・医療手当型の保険の対象となる場合には保険で規定する額が支払われます。

6. 同意説明文書では、(6 頁など)「治療終了」と「試験終了」の言葉が両方登場します。本文書ではいずれも当該計画・試験に伴う対応の終了であって、計画終了後も、治療対応は必要に応じて継続することが伝わる説明をされるという理解でよいでしょうか。

【回答】

治療終了はペミガチニブの内服終了を想定した表現となっております。

本試験はすでに FGF-R 阻害薬を投与された患者を適格としていることなどから、進行固形がんの治療の一部に組み込まれる位置づけと認識しており、本試験の計画のみで治療が完了しないことも想定しております。試験終了後の治療をあらかじめ規定することは困難ですので、規定はしておりませんが、試験終了時の状態を評価した上で、その時点で最適と考えられる治療対応を行っていくことになる旨を説明いたします。

7. 試験中止時にも、「私たちが必要であると判断した場合」には検査を受けていただく旨、説明に記載があります。中止後に検査を実施することにはどのような意義があるか(、追加の検査をしない場合もあるのでしょうか)補足ください。

【回答】

有害事象により試験が中止となった場合で、あらかじめ規定した試験中止後の検査のみでは評価が不十分である時に、追加で検査を行うことを想定しております。例えば、有害事象による検査異常が遷延した場合などが考えられます。試験中止時の評価で有害事象がなく、次の治療が速やかに開始された場合などは追加検査の必要はないと考えられます。

以上

※確認事項2～3とその回答については、個人情報及び治験中の医薬品に関する極秘情報を含むため、非公開とさせていただきます。

患者申出療養の内容 (概要)

<p>申出に係る療養の名称：線維芽細胞増殖因子受容体阻害薬投与歴のある進行固形がん患者に対するペミガチニブ経口投与療法</p>
<p>適応症：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</p>
<p>内容：</p> <p>(概要)</p> <p>6 か月以上ペミガチニブ以外の FGF-R 阻害薬を投与され SD 以上の効果を認めた 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、ペミガチニブを経口投与し、有効性と安全性を評価する。ペミガチニブは、13.5 mg を 14 日間経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。</p> <p>主要評価項目は、治療開始後 16 週までの最良総合効果とする。</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 (PFS)、治療期間全体での最良総合効果、安全性とする。</p> <p>(効果)</p> <p>海外第 I/II 相試験である INCB54828-101 試験では、FGF-R に変化が認められるさまざまな進行固形がんが登録されており、FGF-R2 の融合のみでなく、その他の融合や変異、増幅でも有効性が認められた症例が報告されている。がん腫としても胆管がんのみでなく、頭頸部がん、胆嚢がん、子宮がんなどでも有効性が認められている。このことから、本試験の対象となる患者においても有効性が期待される。異なる FGF-R 阻害薬で前治療を受けた患者におけるペミガチニブの臨床活性は十分に評価されておらず、特に前治療に反応した患者において、その薬理活性に関する貴重な情報が得られる可能性がある。</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は供給元であるインサイト・バイオサイエンシズ・ジャパン合同会社から無償提供を受ける。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。</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					
線維芽細胞増殖因子受容体阻害薬投与歴のある進行固形がん患者に対するペミガチニブ経口投与療法					
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)
ペマジール錠	インサイト・バイオサイエンス・ジャパン 合同会社 〒100-0006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号 東京ミッ	4.5mg	30300AMX00259000	○がん化学療法後に増悪したFGFR2融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌 ○FGFR1融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍	適応外

	ドタウン 日比谷 TEL:03- 6625- 7500				

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

ペミガチニブ 13.5 mgを 14 日間経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

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

・FGFR2 融合型または遺伝子再構成を有する治療歴のある切除不能な局所進行または転移性

胆管がん

・FGFR1 再構成を有する再発又は難治性の骨髄性又はリンパ性腫瘍

承認年月 2020年4月、2022年8月（効能追加）

欧州での薬事承認の状況

効能・効果

FGFR2 融合型または遺伝子再構成を有する治療歴のある切除不能な局所進行または転移性胆

管がん

承認年月 2021年3月

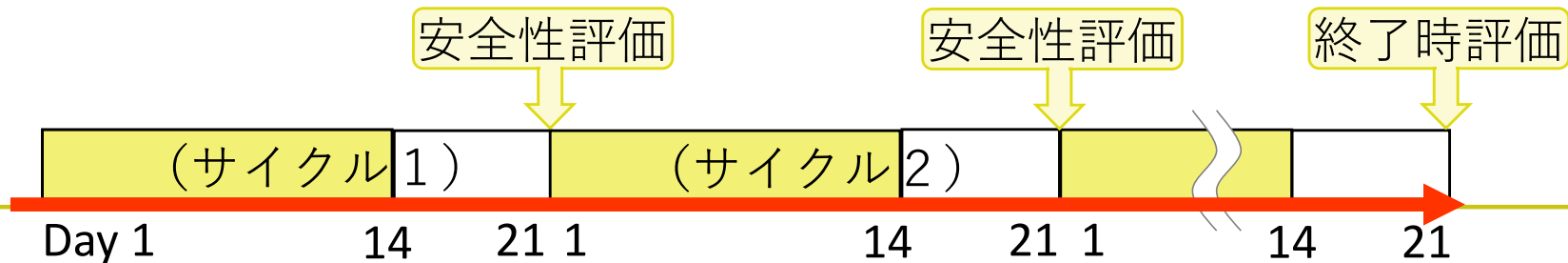
線維芽細胞増殖因子受容体（FGF-R）阻害薬投与歴のある進行固形がん患者に対するペミガチニブ経口投与療法（概要図）

□ 対象と目的

- FGF-Rに変化を認めたFGF-R阻害薬投与歴のある進行固形がん患者
- ペミガチニブ経口投与療法の有効性・安全性を評価

□ 投与方法

ペミガチニブ13.5mgを14日間経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。



□ 主要評価項目

- 治療開始後16週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

薬事承認までのロードマップ

技術名：線維芽細胞増殖因子受容体阻害薬投与歴のある進行固形がん患者に対するペミガチニブ経口投与療法

本邦における薬事承認の状況

効能・効果

- ・がん化学療法後に増悪したFGFR2融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌
- ・FGFR1融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍

承認年月

2021年3月

2023年3月（効能追加）

ガイドライン記載：有
(無)

FIGHT-101試験
海外第I/II相試験

対象：進行固形がん（パート2はFGF-Rに変化のある多発性骨髄腫、MPNを含む）

デザイン：パート1 単剤用量漸増、パート2 単剤用量拡大、パート3 化学療法併用

登録症例数：160例（パート1及び2：116例、パート3：44例）

予定期間：2015年2月-2020年6月

FIGHT-202試験
国際共同第II相試験

対象：化学療法歴のある治癒切除不能な胆管癌患者

デザイン：国際共同、前向き、非盲検

登録症例数：146例

予定期間：2017年1月-2022年1月

FIGHT-203試験
国際共同第II相試験

対象：FGFR1融合遺伝子陽性の骨髄性又はリンパ性腫瘍患者

デザイン：国際共同、前向き、非盲検

登録症例数：41例

予定期間：2017年4月-2023年6月

海外における薬事承認の状況

(米国)

効能・効果

- ・FGFR2融合型または遺伝子再構成を有する治療歴のある切除不能な局所進行または転移性胆管がん
- ・FGFR1再構成を有する再発又は難治性の骨髄性又はリンパ性腫瘍

承認年月

2020年4月

2022年8月（効能追加）

ガイドライン記載：有
(無)

(欧州)

効能・効果

- FGFR2融合型または遺伝子再構成を有する治療歴のある切除不能な局所進行または転移性胆管がん

承認年月

2021年3月

【患者申出療養】

技術名：線維芽細胞増殖因子受容体阻害薬投与歴のある進行固形がん患者に対するペミガチニブ経口投与療法

試験薬：ペミガチニブ（製品名：ペマジール）

対象：FGF-R1又はFGF-R2遺伝子の増幅、FGF-R3遺伝子の変異、若しくは他のFGF-Rの変化が認められる進行固形がんを有することが組織学的／細胞学的に確認され、かつ実施すべき有効な標準治療が存在しない患者

目的：FGF-R阻害薬投与歴のある進行固形癌患者に対するペミガチニブ経口投与療法の有効性・安全性を評価する

評価項目：主要；治療開始後16週までの最良総合効果

副次；研究責任（分担）医師の評価を用いた無増悪生存期間（PFS）、治療期間全体での最良総合効果、安全性

予定期間：2023年10月～2029年4月（予定登録期間は6か月）

実施医療機関：名古屋大学医学部附属病院

企業治験もしくは
医師主導治験

薬事承認
(効能追加)

患者申出療養の取り下げ

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

有用性が
認められなかった場合

開発中止

【別添 1】「線維芽細胞増殖因子受容体阻害薬投与歴のある進行固形がん患者に対するペミガチニブ経口投与療法」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】「線維芽細胞増殖因子受容体阻害薬投与歴のある進行固形がん患者に対するペミガチニブ経口投与療法」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：進行固形がん

効能・効果：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 FGF-R 阻害薬投与歴のある進行固形がん

【別添3】「線維芽細胞増殖因子受容体阻害薬投与歴のある進行固形がん患者に対するペミガチニブ経口投与療法」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

- 1) 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、かつ実施すべき有効な標準治療が存在しない。
- 2) 6 か月以上ペミガチニブ以外の FGF-R 阻害薬を投与され SD 以上の効果を認めた患者。
- 3) 登録日の年齢が 20 歳以上である。
- 4) ECOG の Performance status (PS) が 0~1 である。
- 5) RECIST ver1.1 で規定された測定可能病変または測定不能病変（ただし評価可能なもの）を有する。なお、内分泌腫瘍においては、内分泌検査所見も評価対象としてよい。
- 6) 当該疾患に対して実施すべき有効な標準治療が存在しない。
- 7) 登録前 14 日以内の最新の検査値（登録日の 2 週間前の同一曜日は可）が、以下のすべてを満たす十分な骨髄機能を有する。
 - ①好中球絶対数 (ANC) $\geq 1,500 /\text{mm}^3$
 - ②血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$ （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ヘモグロビン $\geq 10.0 \text{ g/dL}$
- 8) 登録前 14 日以内の最新の検査値（登録日の 2 週間前の同一曜日は可）が、以下のすべてを満たす十分な肝機能および腎機能を有する。
 - ①総ビリルビン $\leq \text{ULN} \times 1.5$
 - ②AST (GOT) $\leq \text{ULN} \times 2.5$ （肝転移が認められる場合は ULN の 5 倍以下）
 - ③ALT (GPT) $\leq \text{ULN} \times 2.5$ （肝転移が認められる場合は ULN の 5 倍以下）
 - ④血清クレアチニン $\leq \text{ULN}$
 - ⑤クレアチニンクリアランス実測または推算値 $\geq \text{LLN} \times 75\%$
推算には Cockcroft-Gault 式を用いる。
 - ⑥蛋白尿 $\leq \text{Grade } 1$ （ディップスティックまたは 24 時間尿検査）
- 9) 登録前 14 日以内の最新の検査値（登録日の 2 週間前の同一曜日は可）が、以下のすべてを満たすカルシウム・リンホメオスタシスを有する。
 - ①血清無機リン (Pi) 値 $\leq \text{ULN} \times 1.5$
 - ②血清イオン化カルシウム (iCa) 値が正常
- 10) 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心機能を有する。
 - ①ニューヨーク心臓協会 (NYHA) の心機能分類 $\leq \text{II 度}$
 - ②左心駆出率 $\geq 45\%$
 - ③QTc 間隔 $\leq 470 \text{ msec}$
- 11) 過去の全身抗がん療法によるすべての有害事象（下記以外）がベースライン又はグレ

ード1以下に軽快している。

①脱毛

②過去の抗がん治療により発現し、グレード2以下で安定している末梢神経障害

12) 認定臨床研究審査委員会および患者申出療養評価会議が承認した同意説明文書の内容を理解することが可能であり、かつ試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

除外基準

- 1) 原発性又は転移性の中枢神経系 (CNS) 腫瘍を有する。
- 2) カルシウム・リンホメオスタシスに関連する内分泌変化の所見が認められるか、又はその既往を有する。(上皮小体機能障害、上皮小体摘出術歴、腫瘍崩壊、腫瘍性石灰沈着症など)
- 3) 臨床的に重要な軟部組織、腎臓、腸管、心筋、肺など(ただし、これらに限定しない)の異所性鈣質沈着/石灰化(リンパ節石灰化及び無症候性の冠動脈石灰化を除く)の所見が認められるか、又はその既往を有する。
- 4) 水疱性/帯状角膜症、角膜剥離、炎症や潰瘍化、角結膜炎など(ただし、これらに限定しない)の角膜障害や角膜症の所見が、眼科学的検査で確認されている。ただし角膜による所見が臨床的に問題ないと眼科専門医が判断した場合はこの限りではない。
- 5) 以下の作用が知られている薬剤を使用しており、試験薬投与開始前の中止や他の薬剤への変更が不可能である(ただし、適格基準 2)の薬剤を除く)。
 - ①QT 間隔延長作用又はトルサード・ド・ポアン (TdP) 誘発リスクがある薬剤の試験薬初回投与前7日以内の使用。
 - ②リン又はカルシウムの血清中濃度を上昇させる薬剤の使用。
- 6) 以下のような臨床的に重要な心疾患又は心機能障害を有する。
 - ①治療を要するうっ血性心不全 (CHF)、安静時の血圧(連続3回測定)の平均が140/100 mmHg を超える動脈性高血圧などの臨床的に重要な心疾患。
 - ②スクリーニング前6ヵ月以内の臨床的に重要な心不整脈、心房細動、若しくは先天性QT 間隔延長症候群やグレード2以上の房室ブロック/完全房室ブロックなどの伝導異常、又はグレード3以上の高カリウム血症の既往、又は合併症
 - ③スクリーニング前6ヵ月以内の急性冠症候群の既往(心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈バイパス術 [CABG]、冠動脈形成術、冠動脈ステント留置術を含む)
 - ④完全左脚ブロック
 - ⑤右脚ブロック+左脚前枝ブロック (LAHB) (2束ブロック)
- 7) 骨髄予備能の30%を超える範囲に及ぶ放射線治療歴を有する。
- 8) 妊婦又は授乳婦(妊婦は受胎から妊娠終了までの状態の女性とし、hCG [ヒト絨毛性ゴナドトロピン] 検査陽性にて確認する)
- 9) 上記以外に、安全上の問題や試験手順の不遵守により試験参加が困難になる可能性が高いと研究責任(分担)医師が判定する疾患や状態を有する(コントロール不良の糖尿病、感染症/炎症、腸閉塞、カプセル服用不能など)。

- 10) 妊娠可能な女性（生理学的に懐妊可能なすべての女性）のうち、ペミガチニブの投与期間中及び投与終了後 28 日間、効果の高い下記の避妊法を使用しない女性。
- ①避妊手術。
 - ②男性パートナーの避妊手術（スクリーニングの 6 ヶ月以上前に実施）。
 - ③以下のいずれか 2 つの組み合わせ（a と b、a と c、又は b と c）
 - a. ホルモン剤の服用、注射*、又はインプラント*による避妊、もしくは同様の効果（失敗率 1%未満）を有する他のホルモン避妊法（膣リング、経皮パッチ* など）の使用。
 - b. 子宮内避妊具（IUD）又は子宮内避妊システム（IUS）の使用。
 - c. バリア避妊法：コンドーム、若しくは閉塞性キャップ（ペッサリーや子宮頸管キャップ*）と殺精子剤（フォーム*/ジェル*/フィルム*/クリーム*/膣坐剤）の併用。
- *日本では未承認
- 11) 性交能力を有する男性のうち、ペミガチニブの投与期間中及び投与終了後 28 日間、性交時にコンドームを使用しない男性。同期間中、女性を妊娠させてはならない。精液を介してパートナーが被験薬に曝露されることを避けるため、精管切除術済みの男性もコンドームを使用する必要がある。
- 12) 眼科検査で確認された臨床的に重要な角膜障害（水疱・帯状角膜症、角膜剥離、炎症・潰瘍、角結膜炎を含むがこれに限らない）または網膜障害（黄斑・網膜変性、糖尿病網膜症、網膜剥離を含むがこれに限らない）が認められている。
- 13) 試験薬初回投与前 14 日または 5 半減期（いずれか長い方）以内に強力な CYP3A4 阻害剤または誘導剤、中等度の CYP3A4 誘導剤を使用した場合。中等度の CYP3A4 阻害剤は禁止されていないが、避けるべきである。
- 14) 低ビタミン D 症の既往があり、不足分を補充するために超高用量（例：50,000UI/週）のビタミン D を必要とする。ビタミン D サプリメントの使用は可能である。
- 15) FGFR 阻害剤に対する確立した耐性変異を有している患者、またはペミガチニブ以外の FGFR 阻害剤による前治療で画像的かつ臨床的 PD を示した患者。

【別添 4】「線維芽細胞増殖因子受容体阻害薬投与歴のある進行固形がん患者に対するペミガチニブ経口投与療法」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

治療開始後 16 週までの最良総合効果

副次的評価項目

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（PFS）、治療期間全体での最良総合効果、安全性

【別添5】「線維芽細胞増殖因子受容体阻害薬投与歴のある進行固形がん患者に対するペミガチニブ経口投与療法」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カ月（実施承認日～2024年4月30日）。

追跡期間：登録終了後5年（登録日～2029年4月30日）。

解析期間：1年（2029年5月1日～2030年4月30日）。

総研究期間：6年6ヶ月。（実施承認日～2030年4月30日）。

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。

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本療養は、インフィグラチニブの開発中止に伴い、FGF-R阻害薬を継続するためにペミガチニブ投与を希望する患者に応える目的で患者申出療養制度に基づいて実施する研究である。そのため、我が国で本試験の対象となる患者に対して試験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。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、漫然と試験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、本試験の予定登録期間は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する。本試験の対象に対してペミガチニブの薬事承認・保険適用がされた場合には、本試験は終了とする。ただし、患者登録状況や当該疾患に対する治療開発状況の変化を考慮して、必要に応じて研究計画書改訂を行い、登録期間の延長を検討することとする。なお、追跡期間終了予定日において当該試験薬の薬事承認・保険適用が1年以内にされる見込みがある場合を除き、原則として追跡期間の延長は行わない。

【別添6】「線維芽細胞増殖因子受容体阻害薬投与歴のある進行固形がん患者に対するペミガチニブ経口投与療法」の治療計画（意見書より抜粋）

6. 治療計画

ペミガチニブ 13.5 mgを 14 日間経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。

【別添 7】「線維芽細胞増殖因子受容体阻害薬投与歴のある進行固形がん患者に対するペミガチニブ経口投与療法」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：線維芽細胞増殖因子受容体阻害薬投与歴のある進行固形がん患者に対するペミガチニブ経口投与療法 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	
I. 実施責任医師の考え方	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （化学療法部　　）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （がん薬物療法専門医　　）・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"/> （化学療法部　　）・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 名以上のがん薬物療法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 名以上の日本眼科学会専門医が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」の欄を記載すること。

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。