

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融合遺伝子陽性肺癌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	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。 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。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。 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す。 ○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 ○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 ○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 ○目標症例数：14 例
--	---

【実施体制の評価】 評価者： 竹内

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 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	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 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	☒ 適	・ 不適
5. 補償内容	☒ 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。） 安全性の評価について、より厳格に実施されるようになった点について、説明同意文書については、変更が必要とまでは言えないと判断したことから、適とした。		
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	☒ 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	☒ 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	☒ 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	☒ 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 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	☒ 適	・ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適	・ 不適

14. 患者負担の内容	☒ 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	☒ 適 ・ 不適
16. 個人情報保護の方法	☒ 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。） 本研究は、急性白血病で既承認のギルテリチニブのドラッグリポジショニングとして、ALK 肺がん患者 14 名を対象とした非盲検、単群、既承認の用法・用量を用いて、主に安全性を評価する第 I 相試験が計画されています。 登録初期の安全性、継続の可否を検討する中間評価を初期登録 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ますが、その際の安全性評価における評価方法、判断基準について、より明確化されています。また、次相への移行規準についても、安全性及び有効性の観点から規準を明確化されましたことから、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	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。				
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がんを対象として、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。さらに、エンドポイント設定に関する疑義照会に対して、より具体的な数値目標を設定し、研究計画書を修正いただいた。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。				
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。）				