

## 患者申出療養 実施計画等評価表

評価者 主担当: 山口 俊晴  
副担当: 山崎 力、上村 尚人

申出に係る療養の名称	小児・AYA がんに対する遺伝子パネル検査結果等に基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養
臨床研究中核病院の名称	国立がん研究センター中央病院
実施医療機関の名称	国立がん研究センター中央病院
医療技術の概要	<p>(概要)</p> <p>本研究は、患者申出療養制度に基づいて本研究に組み込まれている医薬品の投与を希望する小児・AYA がん患者を対象に、小児における一定の安全性情報があり有効性が期待される適応外薬あるいは未承認薬を投与し、安全性および有効性を評価するとともに、必要な場合には PK データを収集し薬物動態を評価することを目的として行う研究である。</p> <p>本研究では保険適用が得られていない適応外医薬品もしくは未承認医薬品が用いられる。そのため、患者申出療養制度に基づき、臨床研究法下で実施する特定臨床研究に該当する。医薬品は契約に基づき製造販売業者から無償提供を受ける。医薬品の無償提供を受けた場合、本研究で収集された患者背景や治療効果、安全性のデータを、契約に基づき薬剤提供企業に提供することがあり得る。</p> <p>本研究は、国立がん研究センター中央病院が研究代表医師および全体の調整事務局を担い、がんゲノム医療中核拠点病院、かつ小児がん中央機関または小児がん拠点病院を中心に、患者申出療養評価会議で協力医療機関として認められた施設が参加して行う多施設共同研究である。</p> <p>(効果)</p> <p>予想される利益</p> <p>患者申出療養制度に基づく本研究は、標準治療に対して抵抗性である、または標準治療が存在しない患者を対象としており、本研究への参加により新規の治療選択肢が増える。</p> <p>予想される危険と不利益</p> <p>医薬品の効果が十分得られない可能性、有害事象による苦痛を伴う可能性や予測されなかった有害事象が起こる可能性、緩和ケアを十分に受ける機会を喪失する可能性が考えられる。この不利益を含めて、本研究への参加時点で十分な患者説明を行って同意を得る。</p>

【実施体制等の評価】 評価者： 山口 俊晴

1. 医療技術の評価	
I 適応症	<input 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 of 技術より有効であることが期待される。 <input type="checkbox"/> B. その他 (具体的に： )
III 安全性	<input type="checkbox"/> A. 問題なし。 <input checked="" type="checkbox"/> B. その他 (具体的に：安全性に関しては確立しているわけではないので、慎重に検討する必要がある)
IV 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下であれば行える。 <input checked="" 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 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 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;">                     安全性が確認され、有効性が強く期待できるものに関しては、迅速に保険収載につながるような道筋を模索すべきである。                 </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： 山崎 力

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： 事前照会事項に対して妥当な回答が得られ、同意・アセント取得の手続きに問題ないと判断し、適といたしました。 9月21日提示資料からの変更内容について確認しましたが、倫理的観点から特段の指摘はありません。適と評価いたします。	
実施条件欄：	

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 上村 尚人

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. 患者の適格基準及び登録方法	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。) この試験は、AYA がんに対して複数の既存の遺伝子パネル検査結果等に基づいて複数の分子標的薬を評価するものである。研究実施計画書は、非常に丁寧に書かれている。分子標的薬の有効性が示されているがん種に対して本邦で成人において薬事承認されているが小児では承認されていない(小児の用法用量の記載がない)医薬品、あるいは分子標的薬の有効性が示されているがん種に対して、海外(FDA または EMA)で薬事承認されているが、本邦で小児において薬事承認されていない医薬品が使用される予定である。これらの医薬品は海外あるいは成人で先行する臨床試験等において一定の安全性が担保されているとはいえ、本邦あるい	

は小児では未承認あるいは適応外であり、その使用については早期臨床開発試験レベルの管理が必要となる。今回の試験での対象は、0-29歳までの”AYA がん“の患者であるが、必ずしも小児患者に限定されない。担当診療科は、小児科のみでの申請であるが、その他の施設要件として、がんゲノム医療中核病院、小児がん中央機関、または小児がん拠点病院であることが求められており、計画書の中でも”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“が要求されており、この試験を安全に実施していく十分な体制があると思われる。計画自体は、複数のがん種が対象となり、適格基準も複雑であるが、患者選択基準に関する問い合わせ先も設置されていることは評価できる。

試験がもつ根本的課題としては、最終的に得られたデータをどう解釈できるのか、その方法論が確立していないことがある。この研究で一定の有効性が示唆されるデータが得られたとしても、比較的稀ながん種に対して、今後次々と検証的な RCT を組むことは困難であることは現時点で容易に想像できる。安全で有効な薬剤であれば、効率的な審査により、早期承認をめざす工夫が必要かもしれない。限られたデータセットで有効性や安全性を評価するためには、海外データとの比較、あるいはグローバルレベルでインテグレートされたデータセットを用いたモデリング&シミュレーション(M&S)を活用することも重要かと思われる。具体的には、例えば母集団 PK、PK/PD、暴露量/安全性、暴露量/有効性などのモデルを構築した上で、日本人患者での暴露量の推定、薬物動態学的民族差の有無、用量あるいは暴露量と安全性・有効性の関係性を明らかにすることで、本邦の小児、あるいは AYA 世代患者でのベネフィット/リスク比を最大化するための暴露量あるいは用量をシミュレートするなどの薬効評価での工夫が必要かと思われる。

追加コメント：事前評価（令和5年9月21日）からの変更点と、事務局からの確認事項に対する回答（令和5年12月4日提出）を確認した。申請のあった変更点や、本研究に関する申請者の考え方は、現在の法規制と矛盾するものではなく、科学的、倫理的にも妥当であると考えている。

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	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。） 新規に契約締結が得られたことより、新規治療薬が追加された。また、保険適用が得られた GenMineTOP®ががんゲノムプロファイリングシステムが対象遺伝子パネル検				

査として追加された。有害事象発生時の対応や、同意説明文書における薬物動態検査の説明などに関する指摘に対して、適切な変更や追記が行われた。

## 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：小児・AYA がんに対する遺伝子パネル検査結果等に基づく

複数の分子標的治療に関する患者申出療養

令和 5 年 12 月 4 日

所属：国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科

氏名：小川 千登世

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】

参加可能な治験や臨床試験が極めて少ない小児がん患者では、海外で有効性が報告された医薬品の適応外使用や未承認薬の患者家族による個人輸入をも含めた使用がなされることも少なくありません。本技術は、安全性に対する大きな不安を抱えながら未承認薬を個人輸入して使用せざるを得なかった患者家族からの「保険適用されていない薬を使用しなければならないのであれば、医師の管理の下で安心して使いたい」という声や、使いたかった未承認薬を個人輸入したにもかかわらず薬が届く前に亡くなった患者の家族の「自分の子どもの経験を他の子どもたちのために役立ててほしい」という多くの要望などにに基づき立案しました。多くの分子標的薬で、国内小児における用法・用量が承認されていないことから、現状の患者申出療養技術でも小児で使用可能な薬剤は限定的となっています。遺伝子パネル検査で有効性が期待できる薬剤が見つかり患者・家族から要望があっても、各々の薬剤について治験や先進医療の計画・実施にかかる期間や、患者・家族のニーズに応じて対象とする医薬品を増やすことの難しさを考慮すると、国内の小児がん患者が必要としている医薬品を幅広く迅速に届けることが最も優先すべき課題であると考え、患者申出療養制度に基づいて試験を行う必要があると考えました。

治験・拡大治験または先進医療制度での実施を検討しましたが、現時点では下記理由により治験・拡大治験あるいは先進医療として早期に実施することは難しいと判断しております。

- ・ 各医薬品において、拡大治験の対象となる、小児を対象とした主たる治験の実施中（登録終了）または実施後の状況でないこと。
- ・ 各医薬品において、小児における企業治験を実施する予定がないこと。
- ・ 各医薬品において、品質が確保された医師主導治験を 1 試験ずつ実施するために必要となる運営体制が、費用面や人的資源などの問題から実質的に取れないこと。
- ・ 小児がんは症例数が少ないため、各医薬品において、治験のみならず、先進医療の枠組みでも、統計学的根拠や実施可能性をもって有効性をエンドポイントとして設定可能でないこと。

本技術で安全性および有効性に係るデータを収集し、今後必要に応じて将来的な企業治験や医師主導治験の実施、国際共同での開発や海外データ等も利用した開発などにつなげたいと考えております。

2. 本研究は AMED の研究費を獲得しているとのことであるが、研究費はどのような費用に充てられるのかご説明ください。また、本研究における患者負担はどのようになるのかご説明ください。

【回答】

AMED の研究費は、セントラル業務（臨床研究マネジメント業務、モニタリング業務、データマネジメント業務など）、症例登録費用、PK 測定費用、試験薬の保管・輸送など本研究の運営に必要な費用に充てられる予定です。また、薬剤は原則製薬企業のご協力を得て無償提供することを予定しており、患者負担として請求する費用は保険診療分のみとなり本研究に参加することによる追加の費用負担はない予定です。また、患者負担として請求する保険診療部分は小児慢性特定疾病対策の対象者であれば医療費助成がございますので、個々の患者さんの実質的な負担は少ないと考えております。

3. NCCH1901 試験で成人（15 歳以上）を対象とした医薬品についても、本研究の対象（0～29 歳）と対象が重なりうる（15～29 歳）。既に患者申出療養制度として分子標的薬が使用可能であるため、成人（15 歳以上）を対象とし NCCH1901 試験で対象としている医薬品については、本研究では対象外とすべきではないか。

【回答】

本研究では、日本国内の医療機関において実施中の企業治験、医師主導治験、先進医療、患者申出療養の対象ではないことが適格条件に含まれております。よって、NCCH1901 試験の適格規準を満たす 15 歳以上の患者は NCCH1901 試験にご参加頂きます。

本研究では NCCH1901 試験で対象としている医薬品と同じ医薬品も対象に含まれており、その場合、患者の参加は以下の通りとなる予定です。

#### 研究実施計画書 4.1. 適格規準 6)

「①本邦で保険適用済み、または評価療養として実施されている遺伝子パネル検査を受け、actionable な遺伝子異常を有することが判明している。かつ、エビデンスレベル D 以上と判定された actionable な遺伝子異常とそれに基づく治療選択肢を提示したエキスパートパネル報告書、およびその根拠となった遺伝子パネル報告書がある。」を満たして参加を希望する場合：

→15 歳以上の患者では、NCCH1901 試験の適格規準を満たす場合には NCCH1901 試験に参加頂く。0-14 歳の患者では本研究に参加頂く。

「②本邦または海外（FDA または EMA）において薬事承認された分子標的薬の適応がん種と病理学的に診断されている。」のうち、「分子標的薬の有効性が示されているがん種に対して、本邦で成人において薬事承認されているが小児では承認されていない（小児の用法用量の記載がない）医薬品」を満たして参加を希望する場合：

→15 歳以上は保険診療で実施可能である。0-14 歳については NCCH1901 試験の対象とならないため、本研究に参加頂く。

「②本邦または海外(FDA または EMA)において薬事承認された分子標的薬の適応がん種と病理学的に診断されている。」のうち、「分子標的薬の有効性が示されているがん種に対して、海外(FDA または EMA)で小児において薬事承認されているが、本邦で小児において薬事承認されていない医薬品」を満たして参加を希望する場合：

→NCCH1901 試験の対象医薬品となっていないため、本研究に参加頂く。本研究における対象年齢は該当薬剤の海外での薬事承認範囲を踏まえて、それぞれ規定いたします。

4. 第 32 回患者申出療養評価会議(令和5年9月 21 日開催)において提示された研究実施計画から変更が行われた理由を説明下さい。

【回答】

第 32 回患者申出療養評価会議に提出致しました研究実施計画との主な変更点について以下ご説明いたします。

① 本研究における対象医薬品追加について

遺伝子パネル検査の結果等から、奏効が期待され小児がん患者から使用希望が強い医薬品を本研究の対象に含めるよう製薬企業と交渉してきました。企業ごとに交渉に係る時間は異なるものの、特に小児がん患者から要望の強い医薬品においては、早急に組み入れられるよう対応してきました。アテゾリズマブは、米国において一部のがん種において2歳以上の小児患者に対して使用可能ですが、日本においては小児患者に対する開発は行われておりません。しかし、米国で承認されているがん種や、本邦で成人に対して承認されているがん種に対して、小児がん患者から使用要望があり、本研究を通じて治療機会の提供及びその後の開発を行うことが求められていました。この度、中外製薬株式会社から研究参加の合意が得られたためプロトコール改訂を行い、11月30日の認定臨床研究審査委員会にて承認されました。そのため、今回の申請におきましてはアテゾリズマブの実施計画書補遺、アテゾリズマブの説明文書、アテゾリズマブのアセント文書(3種類)を追加しました。

② 研究実施計画書における遺伝子パネル検査の定義の変更について(3.2. 遺伝子パネルの定義)

本研究では、本邦で薬事承認済み、あるいは評価療養として実施されている(登録終了したものを含む)以下の遺伝子パネル検査を対象としております。今回 GenMineTOP<sup>®</sup>がんゲノムプロファイリングシステムが2023年8月1日より保険適用となったため、GenMineTOP<sup>®</sup>がんゲノムプロファイリングシステムを対象遺伝子パネル検査として追加しました。対象とする遺伝子パネル検査を適宜増やすことで、より多くの小児がん患者に必要としている医薬品を幅広く迅速に届けたいと思っております。

③ 研究実施計画書における治療中止規準の変更について(6.2.2 プロトコール治療中止規準)

本研究では、Grade 4 の有害事象が発生した場合は、医薬品との因果関係を問わず、全例プロトコール治療は中止としておりました。しかし、医薬品との因果関係がなく、その事象が軽快・回復の転



帰をとった場合においては、一律プロトコール治療を中止と規定することで、治療機会の喪失の点で患者の不利益につながると考えられました。そのため、臨床的にプロトコール治療の継続が妥当であると考えられる場合には、プロトコール治療を続けられるように変更しました。本研究は研究実施計画書における中止規準の他に、個々の医薬品の特性に応じて「個別医薬品における実施計画書補 (Drug-Specific Appendix, DSA)」において個別の中止規準を設けております。よって今回の研究実施計画書の変更によってプロトコール治療の継続が可能と判断される場合であっても、DSA の中止規準に該当した場合は、プロトコール治療は中止となることを研究実施計画書内に追記しました。

④ 説明・同意文書における薬物動態検査の説明文追加について

本研究では、一部のコホートにおいて薬物動態検査を予定していますが、説明同意文書ではそのコホートの補足資料のみに記載しておりました。現時点では薬物動態検査を行う予定の医薬品はパゾパニブのみですが、今後、新たに医薬品が追加された際には、薬物動態検査を行う医薬品が増える可能性があるため、全体の説明・同意文書においても薬剤動態検査について説明する項を追記しました。薬物動態検査のための血液検査は、患者さん(もしくは代諾者)から同意が得られた場合に行うこととなっており、同意書欄に薬物動態検査のための血液検査に関する同意するの有無を記載する欄を新たに追記しました。

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: 小児・AYA がんに対する遺伝子パネル検査結果等に基づく

複数の分子標的治療に関する患者申出療養

令和 5 年 12 月 4 日

所属: 国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科

氏名: 小川 千登世

1. 本研究について、現時点では医薬品提供企業がノバルティスファーマ社と中外製薬の2社になっているが、研究実施計画書の「2.2.4. 本研究で使用可能な医薬品」に「本研究には、企業との交渉により、無償提供される医薬品を複数含む。」と記載されています。
- ・ 当該研究の対象とする医薬品はどのような基準で企業と交渉する候補としたのか
  - ・ 現時点での企業との交渉状況はどうなっているのか
  - ・ 何故現時点で医薬品提供企業がノバルティスファーマと中外製薬の2社となっているのか
- についてお答えください。

【回答】

本研究が対象とする医薬品の選択については、2022年に第64回小児血液・がん学会学術集会にて当院が発表致しました「C-CAT リアルワールドデータの解析: 小児固形腫瘍における開発優先度の高い分子標的薬の同定<sup>1)</sup>」の結果などを参考に検討しております。小児・AYA世代の再発・難治性固形腫瘍に対して必要とされている分子標的薬は多岐に渡るため、多くの企業が対象医薬品を製造販売しておりますが、複数の患者がすでに治療を待っている状況でしたので、速やかな研究開始が期待されているところです。そこで、本研究の対象として検討している医薬品の候補のうち、まずは当院で実施中の成人での複数の医薬品を対象とした患者申出療養 NCCH1901 試験(jRCTs031190104)に参加頂いている企業を中心に、患者申出療養への薬剤提供の経験があるという観点で、相談を始めました。現在までにノバルティス社以外にもこれまで8社と交渉し、うち1社は患者申出療養への薬剤提供ではなく、企業治験の実施について検討いただけることとなり、本研究の対象外となりました。企業によって患者申出療養に医薬品提供の可否を決定するプロセスに違いがございましたため、最初にノバルティスファーマ社と医薬品提供についての合意が得られました。よって、第32回患者申出療養評価会議に申請した際にはその時点で認定臨床研究委員会の承認を得られておりましたノバルティスファーマ社の4医薬品を含めました。その後、4社から医薬品提供が可能である旨、お返事を頂いております。そのうち中外製薬株式会社のアテゾリズマブについては企業との調整が進んだためプロトコル改訂を行い、11月30日の認定臨床研究審査委員会にて承認されました。他3社の本研究への参画についても今後プロトコル改訂をし、対象医薬品として追加する予定です。患者申出療養への医薬品提供の可否については現在1社に審議、検討頂いております。

今後も患者さんからのニーズに応じて、本研究に含める医薬品の拡大を検討して参ります。

1) 谷村 一輝. C-CAT リアルワールドデータの解析: 小児固形腫瘍における開発優先度の高い分子標的薬の同定. 日本小児血液・がん学会雑誌(2187-011X)59 巻 4 号 Page 223(2022.10)

2. 治験においてではありませんが代諾者(原則親権者・・・)に対する製薬協の見解として、  
「GCP では、両親(2人)からの同意を得る必要があるか否かについては規定されていません。したがって、十分な説明を受けた一方の親(1人)からの同意取得でも差支えないと考えます。ただし、親権者間での意思の齟齬が生じないよう、両親ともに納得したことを治験責任医師等が確認した後に、同意書へ署名されることが望ましいと考えます。」

が公表されています。この文章の後半部分を担保する手段として何か工夫することは可能でしょうか？たとえば、説明文書中に「研究に参加する未成年の被験者の父母が婚姻中である場合には、十分に話し合って両親ともに治験の参加に対して見解を一致させた上で、同意書の代諾者欄にご署名ください」といった趣旨の文を加えるとか。後日署名しなかった片親(親権者)からクレームがくるリスクはないでしょうか(とくに不幸な転帰となった場合)。

【回答】

患者さんが安心・安全に試験治療を受ける上で、親権者間で意思の齟齬が生じないことは重要な点でございますが、「親権者が未成年の患者の意思や利益を十分に相談し合意した上で、試験参加や治療に同意頂くことが望ましい」ことは、未成年者の治験や臨床試験参加の際のみならず、未成年者の診療全般に関わる医師だれもが心得ている事項であると考えております。同意書に署名を頂くにあたっては、できる限りすべての代諾者が医師から直接説明を受け、直接説明を聞くことが難しい場合でも説明同意文書を読んでいただくなどの、責任医師・分担医師が両親いずれもの同意を確認した上で、同意書に署名を頂くことを原則としております。本研究におきましても、説明・同意取得の際は、原則として上記のプロセスを取り、納得した上で同意書に署名を頂くように致します。しかしながら、法的な婚姻関係が解消していない場合でも、必ずしも両親が同じ様に患者の意思や最善の利益を優先して考えられうるとは限らない状況などもあり、説明文書に両親二人の合意が必須とまでは記載しなくてよいと考えます。今後、本研究が多施設化した場合におきましても、参加施設は全て小児がん中央機関または小児がん拠点病院であり、未成年者の診療の経験が十分にある医師が診療を担当するため、原則として両親の合意を確認する必要性については認識されているものと考えます。

3. 本研究においては AMED 研究資金も併用して薬物動態データを集め、さらにこの研究後に企業治験または医師主導治験が予定されている(保険適応取得のために必要となる)と理解しています。かなり専門的な話にはなりますが、このことを説明文書・同意書に記載しなくてもよいでしょうか？

【回答】

薬物動態解析を行う薬剤については、当該薬剤の説明文書・同意書に記載しており、患者の同意のもとで実施することになっています。また、本研究は、医薬品の適応拡大などに利活用可能な形で情報を収集することも目的としていますが、利活用の方法としては、本研究で得られたデータを参考に企業治験や医師主導治験を立案する他、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に提出し公知申請を目指す方法、さらに、「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の

留意点・考え方の例示について」(令和4年3月事務連絡)に沿って特定臨床研究(本研究)で得られた試験成績を承認申請に利用する方法、などが考えられます。現時点で企業治験や医師主導治験の予定は確定しておりませんので、その旨詳細には記載しておりませんが、本研究データを製薬企業が承認申請に利用する可能性がある旨は、説明文書・同意書に記載し、患者さんに説明の上同意いただくようにしています。

以上

患者申出療養の内容 (概要)

<p>申出に係る療養の名称：小児・AYA がんに対する遺伝子パネル検査結果等に基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養</p>
<p>適応症：</p> <p>①本邦で保険適用済み、または評価療養として実施されている遺伝子パネル検査を受け、actionable な遺伝子異常を有することが判明している。かつ、エビデンスレベル D 以上と判定された actionable な遺伝子異常とそれに基づく治療選択肢を提示したエキスパートパネル報告書、およびその根拠となった遺伝子パネル報告書がある。</p> <p>②本邦または海外 (FDA または EMA) において薬事承認された分子標的薬の適応がん種と病理学的に診断されている</p>
<p>内容：</p> <p>(概要)</p> <p>本研究は、患者申出療養制度に基づいて本研究に組み込まれている医薬品の投与を希望する小児・AYA がん患者を対象に、小児における一定の安全性情報があり有効性が期待される適応外薬あるいは未承認薬を投与し、安全性および有効性を評価するとともに、必要な場合には PK データを収集し薬物動態を評価することを目的として行う研究である。</p> <p>本研究では保険適用が得られていない適応外医薬品もしくは未承認医薬品が用いられる。そのため、患者申出療養制度に基づき、臨床研究法下で実施する特定臨床研究に該当する。医薬品は契約に基づき製造販売業者から無償提供を受ける。医薬品の無償提供を受けた場合、本研究で収集された患者背景や治療効果、安全性のデータを、契約に基づき薬剤提供企業に提供することがあり得る。</p> <p>本研究は、国立がん研究センター中央病院が研究代表医師および全体の調整事務局を担い、がんゲノム医療中核拠点病院、かつ小児がん中央機関または小児がん拠点病院を中心に、患者申出療養評価会議で協力医療機関として認められた施設が参加して行う多施設共同研究である。</p> <p>(効果)</p> <p>予想される利益</p> <p>患者申出療養制度に基づく本研究は、標準治療に対して抵抗性である、または標準治療が存在しない患者を対象としており、本研究への参加により新規の治療選択肢が増える。</p> <p>予想される危険と不利益</p> <p>医薬品の効果が十分得られない可能性、有害事象による苦痛を伴う可能性や予測されなかった有害事象が起こる可能性、緩和ケアを十分に受ける機会を喪失する可能性が考えられる。この不利益を含めて、本研究への参加時点で十分な患者説明を行って同意を得る。</p> <p>(患者申出療養に係る費用)</p> <p>患者申出療養に係る費用は全額研究費でまかなうため患者負担はない。また各医薬品は原則製薬</p>

企業から無償提供されるため薬剤費の患者負担はない。よって患者負担は保険診療分である96,626円（＝保険診療費×2割／義務教育就学前の場合）となる。（ただし、小児慢性特定疾病の医療費助成に係る自己負担上限額の設定により患者負担額が変動する。）

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

小児・AYA がんに対する遺伝子パネル検査結果等に基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養

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)
該当なし					

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)
グリベック錠	ノバルティスファーマ株式会社 東京都港区虎ノ門 1-23-1	100mg	21700AMY00089000	○慢性骨髄性白血病 ○KIT (CD117) 陽性消化管間質腫瘍 ○フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 ○ FIP1L1-PDGFR α 陽性の下記疾患	適応外

				好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病	
ヴォトリエント錠	ノバルティスファーマ株式会社 東京都港区虎ノ門1-23-1	200mg	22400AMX01405000	○悪性軟部腫瘍 ○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	適応外
ジャカビ錠	ノバルティスファーマ株式会社 東京都港区虎ノ門1-23-1	5mg	22600AMX00759000	○骨髄線維症 ○真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）	適応外
ジャカビ錠	ノバルティスファーマ株式会社 東京都港区虎ノ門1-23-1	10mg	22900AMX00507000	○骨髄線維症 ○真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適当な場合に限る）	適応外
メキニスト錠	ノバルティスファーマ株式会社 東京都港区虎ノ門1-23-1	0.5 mg	22800AMX00374000	○BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫 ○BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○標準的な治療が困難な BRAF 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(結腸・直	適応外



				腸癌を除く) ○BRAF 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病	
メキニスト錠	ノバルティスファーマ株式会社 東京都港区虎ノ門1-23-1	2mg	22800AMX00375000	○BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫 ○BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○標準的な治療が困難な BRAF 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍(結腸・直腸癌を除く) ○BRAF 遺伝子変異を有する再発又は難治性の有毛細胞白血病	適応外
MEKINIST for oral solution	ノバルティスファーマ株式会社 東京都港区虎ノ門1-23-1		なし	なし	未承認
テセントリク点滴静注	中外製薬株式会社 東京都中央区日本橋室町2-1-1	840mg	30100AMX00261	○PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌	適応外
テセントリク	中外製薬	1200mg	23000AMX00014	○切除不能な進	適応外

ク点滴静注	株式会社 東京都中 央区日本 橋室町 2- 1-1			行・再発の非小細胞肺癌 ○PD-L1 陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法 ○進展型小細胞肺癌 ○切除不能な肝細胞癌	
-------	---------------------------------------	--	--	--	--

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
	なし

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手法等

それぞれの医薬品における「個別医薬品のため研究実施計画書補遺」に記載されているプロトコール治療に従う。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

	<p>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。</p>
<p>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。</p>	
<p><u>2-2. 海外での承認に関する情報</u></p> <p>米国での薬事承認の状況  一部の効能に関して適応あり。</p> <p>欧州での薬事承認の状況  一部の効能に関して適応あり。</p>	

# 小児・AYAがんに対する遺伝子パネル検査結果等に基づく 複数の分子標的治療に関する患者申出療養（PARTNER試験）（概要図）

**<対象>** 標準治療がない、または標準治療に不応・不耐で、以下のいずれかを満たす0-29歳の小児・AYAがん患者

- ① 遺伝子パネル検査でエビデンスレベルD以上と判定されたactionableな遺伝子異常を有することが判明している。
- ② 本邦または海外（FDAまたはEMA）において薬事承認された分子標的薬の適応がん種と病理学的に診断されている。

**<目的>** 小児に対して一定の安全性情報があり有効性が期待される適応外薬あるいは未承認薬の安全性および有効性を評価する。必要な場合にはPKデータを収集し薬物動態を評価する。医薬品の適応拡大などに利活用可能な形で情報を収集することも目的とする。

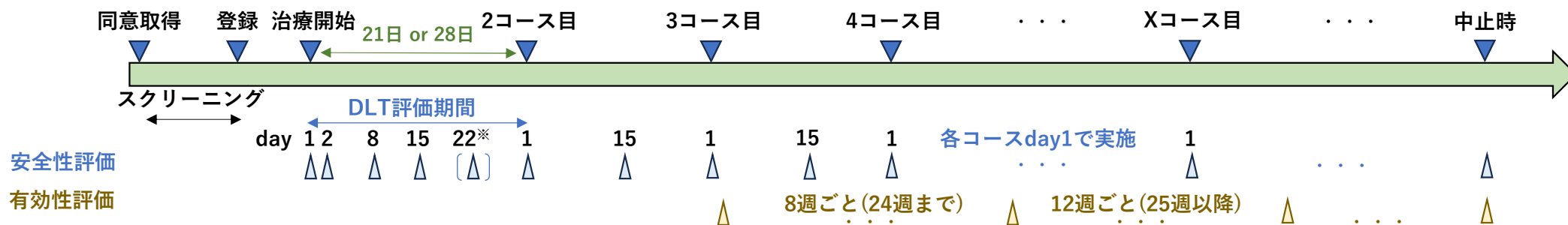
**<主要評価項目>** 各医薬品コホートにおける用量制限毒性（Dose Limiting Toxicity, DLT）相当の有害事象発現割合

**<副次評価項目>** 各医薬品コホートにおける有害事象発生割合、奏効割合、病勢制御割合、無増悪生存期間、全生存期間、薬物動態パラメータ（医薬品ごとに規定）、必要に応じて、がん種別、遺伝子異常別にサブグループ解析を行う。

**<症例登録予定>** 症例数見込み：医薬品コホート毎に最大30症例（6症例で中間解析）、登録期間：3年、追跡期間：登録終了後1年

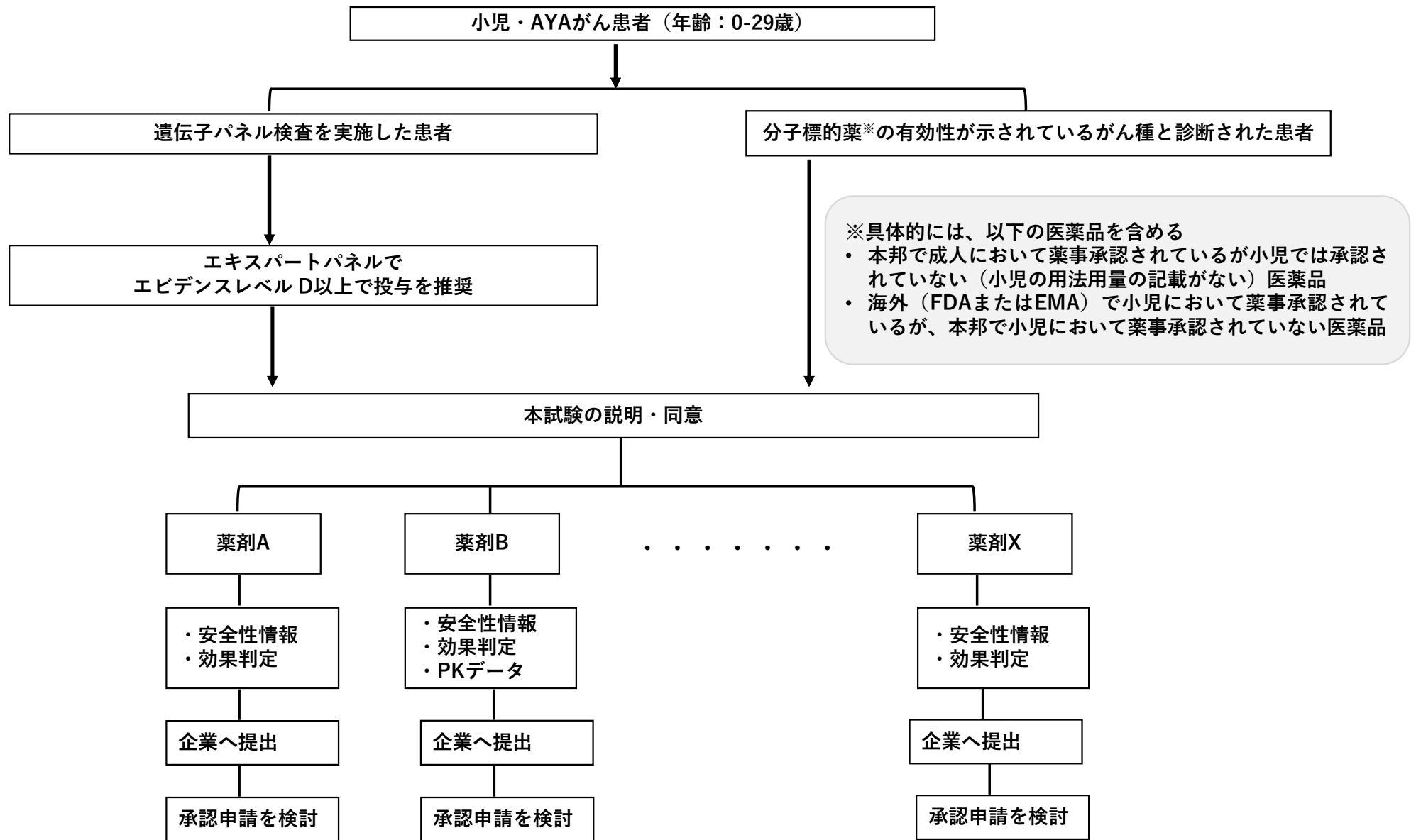
## <投与方法と評価スケジュール>

- 各医薬品における研究計画実施計画書補遺に従ってプロトコル治療を行う。1コースは21日または28日とする。
- 安全性評価は、1サイクルは1週毎、2-3サイクルは1日目、15日目に行う。4サイクル以降は各コース1日目で実施する。
- 有効性評価は、治療開始後24週までは8週ごと、25週以降は12週ごとに実施する。



## <中間解析の実施>

- コホートごとに6例が登録された時点で中間解析を行う。6例のうちDLT相当の有害事象発現を認めた症例が2例以下かつ8週時点でのSD以上の有効例が1例以上の場合に当該コホートを継続する。ただし6例のうち5例以上増悪が観察された場合、増悪が4例以下であるもののSD以上の有効例がない場合は、当該コホートの登録の一時中断ないしは中止の必要性を検討する。



# 薬事承認までのロードマップ

技術名:小児・AYAがんに対する遺伝子パネル検査結果等に基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養 (PARTNER試験)

## 【患者申出療養】NCCH2220

「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方※」に沿って品質を確保している

対象:標準治療がない、または標準治療に不応・不耐で、以下のいずれかを満たす0-29歳の小児・AYAがん患者

- ① 遺伝子パネル検査でエビデンスレベルD以上と判定されたactionableな遺伝子異常を有する。
- ② 本邦または海外(FDAまたはEMA)において薬事承認された分子標的薬の適応がん種と病理学的に診断されている。

目的:小児に対して一定の安全性情報があり有効性が期待される適応外薬あるいは未承認薬の安全性および有効性を評価する。必要な場合にはPKデータを収集し薬物動態を評価する。

評価項目:医薬品コホート毎の用量制限毒性相当の有害事象発現割合、奏効割合(施設判定)、病勢制御割合(施設判定)、無増悪生存期間、全生存期間、薬物動態パラメータ

予定登録症例数:医薬品コホートごとに最大30例(6例で中間解析)

予定試験期間:登録期間3年 追跡期間:登録終了後1年間

実施医療機関:国立がん研究センター中央病院、その後施設(がんゲノム医療中核拠点病院、および小児がん中央機関もしくは小児がん拠点病院)追加予定

※ 令和5年3月31日事務連絡(医薬・生活衛生局医薬品審査管理課)

各医薬品ごとの  
国内外での臨床試験  
(各医薬品ごとに異なる)

関連学会  
からの要望

医療上の必要性の  
高い未承認薬・  
適応外薬検討会議

関連学会からの要望

開発要請等

企業治験  
医師主導治験  
公知申請等

製薬企業へ  
データ提供

特定臨床研究結果の  
承認申請への利活用

海外での小児  
への承認状況  
(各医薬品ごと  
に異なる)

薬事承認

継続が不適切と  
考えられた場合

患者申出療養のうち  
当該コホートの中止

【別添 1】「小児・AYA がんに対する遺伝子パネル検査結果等に基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養」の実施医療機関等（意見書より抜粋）

1. 臨床研究中核病院

- ・ 国立がん研究センター中央病院

2. 協力医療機関

今後追加予定の協力医療機関：

ゲノム医療中核拠点病院かつ小児がん中央機関または小児がん拠点病院である医療機関において今後多施設化を予定している。

**【別添2】「小児・AYA がんに対する遺伝子パネル検査結果等に基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養」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：

- ①本邦で保険適用済み、または評価療養として実施されている遺伝子パネル検査を受け、actionable な遺伝子異常を有することが判明している。かつ、エビデンスレベル D 以上と判定された actionable な遺伝子異常とそれに基づく治療選択肢を提示したエキスパートパネル報告書、およびその根拠となった遺伝子パネル報告書がある。
- ②本邦または海外（FDA または European Medicines Agency（以下 EMA））において薬事承認された分子標的薬の適応がん種と病理学的に診断されている

効能・効果：

遺伝子パネル検査にて actionable な遺伝子異常を有することが判明し、エキスパートパネルにてエビデンスレベル D 以上で推奨された場合もしくは国内成人や海外小児に対して薬事承認された適応がん種である場合、いずれにおいても一定の有効性が期待される。



【別添3】「小児・AYA がんに対する遺伝子パネル検査結果等に基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養」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

以下の適格規準をすべて満たす患者を登録適格例とする

1) 組織診によって小児がん国際分類（ICCC-3, International Classification of Childhood Cancer, third edition）に含まれる腫瘍（I-IIを除く）と診断されている  
※他施設で病理組織検査が実施されていた場合は、病理標本を取り寄せて、実施医療機関の病理診断で規準を満たすことが確認されなければならない

2) 治癒切除不能（四肢切断など重大な機能損失を伴う切除以外は困難な場合を含む）な進行性（転移性およびまたは局所進行）の病変を有し、以下の①②いずれかに該当する（前治療レジメン数は問わない）

①標準治療（もしくは標準治療に準じる治療）が存在しない

②標準治療（もしくは標準治療に準じる治療）が存在する場合には、当該標準治療（もしくは標準治療に準じる治療）が無効中止または毒性中止された

3) 登録時の年齢が0-29歳である（ただし各医薬品コホートにおける年齢の除外規準に該当しないこと）。

4) 治療薬について、当該疾患において患者の年齢またはがん種に対して我が国では薬事承認が得られていない（治療薬が患者にとって適応外薬あるいは未承認薬となる）

5) 以下のいずれかを満たす

①登録前28日以内の造影CTまたはMRI（頭部・胸部・腹部・骨盤：スライス厚5mm以下）にて腫瘍性病変を確認できる（測定可能病変の有無を問わない）

②登録前28日以内の骨髄検査（骨髄穿刺または骨髄生検）にて腫瘍細胞を認める。

6) 以下のいずれかを満たす

①本邦で保険適用済み、または評価療養として実施されている遺伝子パネル検査を受け、actionableな遺伝子異常を有することが判明している。かつ、エビデンスレベルD以上と判定されたactionableな遺伝子異常とそれに基づく治療選択肢を提示したエキスパートパネル報告書、およびその根拠となった遺伝子パネル報告書がある。

②本邦または海外（FDAまたはEMA）において薬事承認された分子標的薬※の適応がん種と病理学的に診断されている。

※具体的には、以下の通り

・分子標的薬の有効性が示されているがん種に対して、本邦で成人において薬事承認されているが小児では承認されていない（小児の用法用量の記載がない）医薬品

・分子標的薬の有効性が示されているがん種に対して、海外（FDAまたはEMA）で小児において薬事承認されているが、本邦で小児において薬事承認されていない医薬品

7) 研究責任医師あるいは研究分担医師と患者の相談により、治療薬（患者が申出た医薬品）を選定したことについて診療録に記録がされている

8) 日本国内の医療機関において実施中の企業治験、医師主導治験、先進医療、患者申出療養の対象ではない。ただし適格規準を満たさない、地理的理由など、これらの臨床試験

への参加が困難である正当な理由がある場合には本研究へ参加してもよい。がんゲノム医療中核拠点病院等に提供されている「C-CAT 臨床試験早見表」および別途定める参考手順に則り、当該医薬品を用いた治験および先進医療の有無を確認する

9) 以下のすべてについて患者が同意している

- ・保険適用された遺伝子パネル検査を実施した場合は、がんゲノム情報管理センター (C-CAT) へ患者情報を登録すること
- ・本研究のために収集したデータを、当該医薬品を提供した製薬企業に提供すること

10) がん性髄膜炎や症状のある脳転移を有さない

11) 定期的な穿刺を要する心嚢液、胸水、腹水の貯留を認めない

12) Performance Status が KPS または LPS で 60 以上

13) 同医薬品の前投与歴がない。

14) 同種同効薬の投与歴がある場合は、有害事象または増悪による中止歴がない。

15) CTCAE v5.0-JCOG における Grade 3 以上の合併症を有さない。

16) 登録前 28 日以内に抗がん医薬品（化学療法、分子標的療法、免疫療法、内分泌療法など）の投与を受けていない（骨転移に対するビスホスホネートやデノスマブなど骨吸収修飾薬は含まない）

17) 登録前 14 日以内に全身麻酔を伴う手術を受けていない

18) 登録前 21 日以内に放射線治療または放射性医薬品（診断を目的とした放射性医薬品を除く）の投与を受けていない（ただし、登録前 14 日前までに完了した骨病変に対する緩和的放射線治療は可とするが、放射線治療に関連したすべての有害事象から登録前に回復している必要がある）

19) 登録前 7 日以内に実施した臨床検査が以下のすべてを満たす。ただし、採血日前 7 日以内に顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF 製剤) の投与または輸血を受けていないこと。なお、持続型 G-CSF (PEG) 製剤 (ペグフィルグラスチム：ジーラスタ®) においては、採血日前 14 日以内に投与がないこと。

16-29 歳の患者においては以下の規準を用いる。

- ・ 好中球数  $\geq 1000/\text{mm}^3$
- ・ 血小板数  $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$
- ・ ヘモグロビン  $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
- ・ AST  $\leq 100 \text{ U/L}$  (肝転移を有する場合は  $150 \text{ U/L}$  以下)
- ・ ALT  $\leq 100 \text{ U/L}$  (肝転移を有する場合は  $150 \text{ U/L}$  以下)
- ・ 総ビリルビン  $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
- ・ 血清クレアチニン  $< 1.5 \text{ mg/dL}$  あるいは eGFR  $\geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$
- ・ アミラーゼ  $\leq 132 \text{ U/L}$  およびリパーゼ  $\leq 53 \text{ U/L}$
- ・ 尿定性検査で尿蛋白  $\leq 1+$
- ・ PT-INR  $\leq 1.5$

小児 (0-15 歳) においては以下の規準を用いる。

- ・ 好中球数  $\geq 1000/\text{mm}^3$

- 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$
- ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$
- AST $\leq$ 臨床検査基準範囲上限※1の3倍
- ALT $\leq$ 臨床検査基準範囲上限※1の3倍
- 総ビリルビン $\leq$ 臨床検査基準範囲上限※1の1.5倍
- 血清クレアチニン $\leq$ 臨床検査基準範囲上限※1の1.5倍
- アミラーゼおよびリパーゼ $\leq$ 臨床検査基準範囲上限※1の1.5倍
- 尿定性検査で尿蛋白 $\leq 1+$ あるいは随時尿のUPCR $< 0.5 \text{ g/g} \cdot \text{Cre}$ ※2
- PT-INR $\leq 1.5$

20) 妊娠可能な女性※3の場合、同意取得後から試験治療薬最終投与後少なくとも5か月間の避妊※4に同意している。妊娠させる可能性のある男性の場合、同意取得後から試験治療薬最終投与後少なくとも7か月間の避妊※4に同意している。

21) 研究参加について18歳以上の場合は本人から文書にて同意が得られている。17歳以下の場合は代諾者から（可能なかぎり本人からも）文書にて同意が得られている。7歳以上については原則として本人から、年齢に応じたアセント文書で同意が得られていること。

※1「小児臨床検査基準範囲」（付録3）を用いる。

※2 尿定性検査で尿蛋白1+の時は、適格とする。尿定性検査で尿蛋白2+~3+の場合は、尿定量検査（随時尿）でUPCR $< 0.5 \text{ g/g} \cdot \text{Cre}$ であれば適格とする。

※3 妊娠する可能性のある女性：初潮を経験し、不妊手術（子宮摘出術または両側卵巣摘出術）を受けておらず、閉経していない女性とする。閉経とは、薬剤投与などの別の医学的理由を伴わずに月経の無い状態が12か月以上にわたる場合と定義する。

※4 避妊法の例：コンドーム、ペッサリー、経口避妊薬、子宮内避妊器具の使用など

#### 除外基準

- 1) 日常生活に支障をきたす精神疾患または精神症状を合併しており研究への参加が困難と判断される
- 2) 全身的治療を要する活動性の感染症を有する
- 3) 活動性の消化管潰瘍を合併している
- 4) 活動性の重複がんを有する（ただし、完全切除された、基底細胞癌、有棘細胞癌、上皮内癌、粘膜内癌、表在性膀胱癌、内視鏡で治癒切除された消化管癌、または5年以上再発が認められない他のがんは登録可）
- 5) 画像所見または臨床所見により診断された間質性肺疾患もしくは肺線維症の合併または既往を有する
- 6) 画像検査で間質影を有する、または活動性の放射線肺臓炎や感染性肺炎など肺に炎症性変化を有する
- 7) HIV抗体、HTLV-1抗体、HBs抗原、HCV抗体のいずれかが陽性（HCV抗体が陽性であつ

ても、HCV-RNA が検出されない患者は除外しない)。いずれも血液検査による確認を要する。

8) HBs 抗原陰性で、HBs 抗体または HBc 抗体が陽性、かつ HBV-DNA 定量が陽性（検出感度以下であれば登録可）。ただし、B 型肝炎ワクチンの接種歴が書面で確認できる場合は HBV-DNA 定量を必須としない。

9) 妊娠中、授乳中（授乳を中断した場合も登録不可）または妊娠している可能性のある女性

10) 登録前 14 日以内に実施する 12 誘導心電図検査において、Fridericia 補正法による QT 補正值（QT corrected for HR using Fridericia's method: QTcF）間隔  $>470$  ms が認められる

11) 心不全や不整脈症候群などの心合併症により研究責任医師または研究分担医師が不適格と考える

12) 登録前 90 日以内の同種造血幹細胞移植

13) その他の理由により、研究責任医師または研究分担医師が不適格と考える（各薬剤個別の特徴に対して担当医が不適と判断した場合を含む）。

14) 各医薬品における DSA の除外規準に該当する。

**【別添 4】「小児・AYA がんに対する遺伝子パネル検査結果等に基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養」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**

**Primary endpoint :**

各医薬品コホートにおける用量制限毒性（Dose Limiting Toxicity, DLT）相当の有害事象発現割合

**Secondary endpoints :**

各医薬品コホートにおける

- 1) 安全性のエンドポイント：有害事象発生割合
- 2) 有効性のエンドポイント：奏効割合（施設判定）、病勢制御割合（施設判定）、無増悪生存期間、全生存期間
- 3) 薬物動態パラメータ（医薬品コホートごとに研究実施計画書補遺（付録 1）で規定する）必要に応じて、がん種別、遺伝子異常別にサブグループ解析を行う。

**有効性の評価：**

腫瘍評価のための画像検査（CT または MRI）は、プロトコール治療開始日を起算日として、プロトコール治療開始後 24 週までは 8 週ごと、25 週以降は 12 週ごとに実施する。本研究では中間解析として治療開始後 8 週時点の有効性評価を用いるため、休薬・中断中であっても必ず 8 週で画像検査を実施する。登録前評価において使用したモダリティおよび撮影条件が同じものを使用する。脳腫瘍の場合、頭部は造影 MRI を必須とする。また、骨髄病変を有する患者では、画像検査と同じタイミングで、骨髄検査を実施する。

腫瘍縮小効果判定は「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST ガイドライン）改訂版 version 1.1—日本語訳 JCOG 版—：Revised RECIST guideline (version 1.1)」（13）に従った以下の手順により行う。脳腫瘍に関しては、RECISTv1.1 でのベースライン評価に加えて RANO 規準による評価も行う。

総合効果で初めて CR または PR が認められた場合、その 4 週以降に確定（confirmation）のための画像検査を追加で実施する。

本研究で収集する画像データは原則として、規定の検査として実施されたデータ、PD 判定の根拠となったデータ、および CR または PR 確定時のデータとする。

**安全性の評価：**

安全性評価は、投与開始後 3 サイクルまでは 2 週間毎、4 サイクル以降は 1 か月毎で実施する。1 サイクルでは、Primary endpoint である DLT 相当の有害事象を評価し、6 例登録された時点で中間解析を行う。中間解析にて、6 例中 3 例以上に DLT 相当の有害事象が認められた場合、有害事象の内容やリスクベネフィット、減量によって改善すると考えられる有害事象であるか否か、本邦で小児を対象とした治験が終了し小児に対する安全性が十分に評価されているか否か、などを精査した上で当該医薬品コホートの登録中止の要否を検討し、試験継続の是非について効果・安全性評価委員会に諮問する。DLT 相当の有害事象が、6 例中 2 例

以下の場合、当該医薬品コホートの登録を継続する。なお、安全性を担保するために、各医薬品コホートの6例目が登録されたら、その患者のDLT相当の有害事象の評価期間（28日間）が終了するまで7例目の登録を一時停止するか否かは、医薬品コホートごとに国内外の承認状況を踏まえ予め定める。

有害事象/有害反応の評価にはCTCAE v5.0-JCOGを用いる。なお、CTCAE v5.0-JCOGのうち、臨床検査値の施設基準値でGradeが定義されている項目については、個々の医療機関における施設基準値の代わりに「JCOG 共用基準範囲」を用いる。

15歳以下の小児に関しては小児臨床検査基準範囲対応CTCAE Grade定義表に記載されている基準値を用いて重症度の判定を行う。

【別添5】「小児・AYA がんに対する遺伝子パネル検査結果等に基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養」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

予定登録期間：3年（2024年1月1日～2026年12月31日）

追跡期間：登録終了後1年（2027年1月1日～2027年12月31日）

解析期間：1年（2028年1月1日～2028年12月31日）

研究期間：5年（2024年1月1日～2028年12月31日）

予定症例数：50例（医薬品コホートごとに最大30例）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本研究では、臨床的仮説に基づいた登録数の設定は行わない。医薬品ごとに薬剤提供を受ける製薬企業と国立がん研究センターとの間で契約を締結し、医薬品ごとに登録数に一定の上限を設ける。この上限は、医薬品ごとにある程度の探索的な検討が可能になると考えられる30例を目安とする。

ただし、その上限に達する前であっても、有効ではない治療に対し漫然と薬剤投与が継続されることは倫理的に許容されない。また、有効性・安全性に期待が持てる状況である場合には、当該医薬品の適応拡大・保険適用を目指すために早期に企業治験・医師主導治験等の計画立案に繋げる必要がある。そのため、別途定める中間解析を行い、医薬品コホートごとに無効中止を検討する decision rule を設けると共に、解析結果を企業に提供する。これにより、既存の治療法がなく他に対象となる治験等も実施されていない患者に対して有望な薬剤を提供する枠組みを設けつつ、非倫理的な治療が継続されること、および、患者申出療養が漫然と継続されることを回避する。

一方、上記登録例数の設定はあくまでも一定の評価を行うための設定であり、定期モニタリング時の情報、中間解析結果、主たる解析結果等に基づき、製薬企業から薬剤提供の継続がなされる場合には、適宜登録数変更の可否を検討し、患者申出療養会議に諮る。

本研究の予定登録期間は3年間とし、追跡期間は全患者の登録終了後1年間とする。予定登録期間内に薬剤ごとに登録が開始され終了する。予定登録期間3年を終了する前に、適応外薬の availability 等の社会情勢を鑑みて、登録期間を延長するプロトコールの内容変更を行うかどうかを検討する。

本研究では複数の薬剤を同時に組み入れて実施するため、研究全体での年間登録数は組み入れ薬剤数に依存する。

**【別添6】「小児・AYA がんに対する遺伝子パネル検査結果等に基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養」の治療計画（意見書より抜粋）**

6. 治療計画

化学療法

1) 本試験で準備する医薬品

以下のいずれかに該当し、製薬企業の協力が得られる医薬品。

①エキスパートパネルで小児がんに対しエビデンスレベル D 以上で推奨されることが想定される医薬品

②分子標的薬の有効性が示されているがん種に対して、本邦で成人において薬事承認されているが、小児では承認されていない（小児の用法用量の記載がない）医薬品

③分子標的薬の有効性が示されているがん種に対して、海外（FDA または EMA）で小児において薬事承認されているが、本邦で小児において薬事承認されていない医薬品

2) 治療レジメン

各医薬品における DSA に従ってプロトコル治療を行う。1 コースは 21 日間または 28 日間とする。DSA で特に規定がない限り、薬剤添付文書で定められている成人の用法用量を超えない。薬剤添付文書において、他の医薬品との併用が認められている場合であっても、本研究においては、プロトコルや DSA 等で規定されていない限り、他の抗悪性腫瘍薬との併用は許容されない。他の医薬品との併用が認められているものを単剤で使用する場合にも DSA で規定された用法用量で行う。本研究において規定される、併用できる医薬品の組み合わせは「研究実施計画書 付録 医薬品リスト」に従う。

各医薬品における、延期（投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること）、休止（条件を満たせば再開する可能性のある一時的中断や休薬）等の変更、および支持療法や併用禁忌薬等はプロトコルと DSA に従う。また、薬剤添付文書および海外承認があるものについては海外の薬剤添付文書を参照すること。

なお、既存の剤形のままで内服が困難な患者で、懸濁での服用に安全性上の懸念がないと考えられる場合には、日常診療に準じて服薬ゼリーの使用や懸濁での服用を許容する。詳細は各 DSA に規定する。また、国内未承認の小児用新剤型の使用の場合は DSA に記載する。



【別添7】「小児・AYA がんに対する遺伝子パネル検査結果等に基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養」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：小児・AYA がんに対する遺伝子パネル検査結果等に基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養	
①本邦で保険適用済み、または評価療養として実施されている遺伝子パネル検査を受け、actionable な遺伝子異常を有することが判明している。かつ、エビデンスレベルD以上と判定された actionable な遺伝子異常とそれに基づく治療選択肢を提示したエキスパートパネル報告書、およびその根拠となった遺伝子パネル報告書がある。	
②本邦または海外（FDA または EMA）において薬事承認された分子標的薬※4 の適応がん種と病理学的に診断されている	
<b>I. 実施責任医師の考え方</b>	
診療科	<input type="checkbox"/> （小児科またはそれに準ずる科）・不要
資格	<input type="checkbox"/> （日本小児血液・がん学会専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input type="checkbox"/> （1）年以上・不要
当該医療技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input type="checkbox"/>
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 type="checkbox"/> 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> ]
その他	
<b>II. 医療機関の考え方</b>	
診療科	<input type="checkbox"/> （小児科またはそれに準ずる科）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：当該診療科の経験年数1年以上の日本小児血液・がん学会専門医が2名以上（実施責任医師を含めず）
他診療科の医師数 注2)	要・ <input type="checkbox"/> 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 type="checkbox"/> （薬剤師（ ））・不要
規模	<input type="checkbox"/> （病床数 200 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）	厚生労働大臣が指定するがんゲノム医療中核拠点病院の指定要件を満たし、指定を受けていること。 厚生労働大臣が指定する小児がん中央機関または小児がん拠点病院の指定要件を満たし、指定を受けていること。
<b>III. その他の考え方</b>	
頻回の実績報告	要（ ）月間又は（ ）症例までは、毎月報告）・ <input type="checkbox"/>
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。