

患者申出療養の試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

北海道大学病院

【患者申出療養の名称】

ダブラフェニブ経口投与及びトラメチニブ経口投与の併用療法

【適応症】

進行固形がん（BRAF遺伝子変異を有するものであって、切除が不能と判断されたものであり、かつ、一歳以上十六歳未満及び体重二十六キログラム未満の患者に係るものに限る。）

【試験の概要】

遺伝子パネル検査の普及によって、小児患者においても低悪性度神経膠腫（LGG）を含む種々の固形腫瘍に BRAF V600 変異が検出されるようになった。本試験では、我が国で保険適用済みの遺伝子パネル検査によって BRAF V600 変異陽性と判明した局所進行・転移性小児固形腫瘍を有する生後 12 か月以上 15 歳以下の小児患者に対して、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の有効性と安全性を評価する。

【実施期間】

2023 年 3 月 23 日～2027 年 3 月 31 日予定（追跡期間・解析期間を含む）

【予定症例数】

測定可能病変を有する研究対象者 18 名、測定可能病変を有さない研究対象者 0-10 名

【現在の登録状況】（2024 年 1 月現在）

	登録患者数
標的病変あり	5
標的病変なし	2

【変更内容】

- ① 患者申出療養制度において使用する医薬品からダブラフェニブカプセルとトラメチニブ錠を除外(特定臨床研究としては、26 kg以上の小児について保険診療でダブラフェニブカプセルとトラメチニブ錠の投与継続可能)。
- ② 対象疾患に、組織球症を追加。
- ③ 対象疾患から、結腸・直腸癌を除外。
- ④ 資金源にクラウドファンディングによる研究費を追記。研究者へ配分される直接経費として約 20,627,685 円を獲得した。この中から約 19,500,000 円を患者負担軽減に用いる。これまで臨床研究支援費用の一部、および輸入費用の一部・関税費用は患者に負担頂いていたが、全額研究費より支出する。なお、医師・看護師・薬剤師の人件費 57,923 円の患者負担には変更はない。以上により、患者自己負担金額は、611,956 円(+薬剤輸入に係る費用の一部)から、57,923 円に変更になる。

【変更申請する理由】

- ① 2023 年 11 月 24 日に、試験薬の一部であるダブラフェニブカプセル(タフィンラー®)とトラメチニブ錠(メキニスト®)が、本試験の対象患者の一部(体重 26kg 以上の患者)に効能追加されたため。
- ② 治療抵抗性の組織球症に対する治療戦略は確立していないが、組織球症の代表的疾患である小児ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)の 60%以上に BRAF V600E 変異を認め、同変異を有する症例に対するダブラフェニブとトラメチニブ併用療法の有効性(奏効率 58.8%)と安全性が報告されたため。なお、本疾患は造血器腫瘍に分類されるが、2023 年 11 月のダブラフェニブカプセルとトラメチニブ錠の効能に追加された<固形腫瘍>に関する注意に、組織球症患者は本剤の投与対象となり得ることが記載された。
- ③ 結腸・直腸癌については、ダブラフェニブカプセルとトラメチニブ錠の効能である「進行・再発の固形腫瘍」から、結腸・直腸癌が除かれたため。
- ④ 薬剤輸入費用と臨床試験に係る諸費用(多施設で実施するための費用を含む)を補填するためのクラウドファンディングを実施し、資金を獲得したため。

【変更後の研究計画書】

添付資料 [1-1] 参照

【研究計画書の変更対比表】

添付資料 [1-2] 参照

【変更後の同意説明文書】

添付資料 [2-1], [3-1] 参照

【同意説明文書の変更対比表】

添付資料 [2-2], [3-2] 参照

【変更後のアセント文書】

添付資料 [4-1] 参照

【アセント文書の変更対比表】

添付資料 [4-2] 参照

【変更後のモニタリング手順書】

添付資料 [5-1] 参照

【モニタリング手順書の変更対比表】

添付資料 [5-2] 参照

【改訂添付文書】

添付資料 [6-1], [6-2] 参照

【改訂治験薬概要書】

添付資料 [7-1], [7-2] 参照

【変更後の臨床研究実施計画概要書】

添付資料 [8-1] 参照

【臨床研究実施計画事項変更届出書】

添付資料 [8-2]参照

【変更承認状況】

2024 年 1 月 4 日、2 月 7 日、2 月 13 日の北海道大学病院臨床研究審査委員会において承認済である。添付資料 [9-1], [9-2], [9-3] 参照

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: BRAF V600 変異陽性局所進行・転移性小児固形腫瘍に対する

ダブラフェニブ・トラメチニブの第Ⅱ相試験

令和6年2月12日

所属: 北海道大学病院 腫瘍内科/がん遺伝子診断部

氏名: 木下 一郎

1. 研究資金獲得に伴い患者自己負担がどのように変わるのかご教示下さい。

【回答】

2023 年 10 月にクラウドファンディングの目標金額を達成し、2024 年 1 月付で研究者へ配分される直接経費として 20,627,685 円を獲得した。この中から約 19,500,000 円を患者負担軽減に用いる。これまで臨床研究支援費用の一部、および輸入費用の一部は患者に負担頂いていたが、全額研究費より支出する。なお、医師・看護師・薬剤師の人件費 57,923 円の患者負担に変更はない。

以上により、患者自己負担金額は、611,956 円＋薬剤輸入に係る費用(患者により 40-60 万円/年)から、57,923 円に変更になる。

2. 多施設共同研究へ変更する準備状況についてご教示下さい。

【回答】

2023 年 11 月にダブラフェニブカプセルとトラメチニブ錠の効能追加行われたため、研究計画の変更が完了し、多施設化に必要な資金が獲得できた 2024 年 1 月より、正式な施設追加の依頼を開始した。

国立がん研究センター中央病院については、研究責任医師・分担医師・臨床試験支援担当者を設定頂いた。2 月 8 日に担当者による Web 会議を行い、参加手続きを開始した。

また、その他の 3 施設より試験参加希望があり、施設追加の調整を予定している。

以上