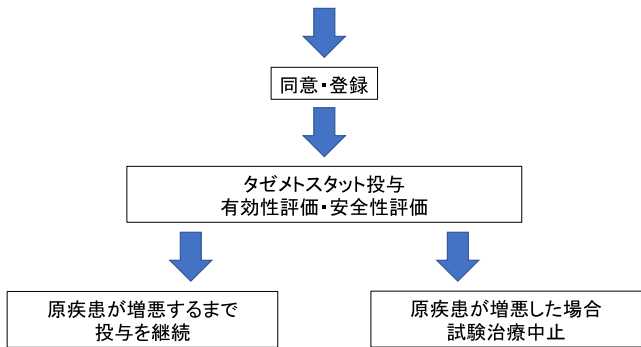


患者申出療養 実施計画等評価表

評価者 主担当: 五十嵐 隆
副担当: 井上 悠輔、新谷 歩

申出に係る療養の名称	EZH2 阻害薬の有効性が期待される標準治療がないまたは治療抵抗性の小児・AYA 悪性固形腫瘍に対するタゼメスタット療法に関する患者申出療養
臨床研究中核病院の名称	国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院
実施医療機関の名称	国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院
医療技術の概要	(概要) <対象> 標準治療がないまたは治療抵抗性の、6か月以上29歳以下の小児・AYA悪性固形腫瘍患者で以下のいずれかを満たす ・ 遺伝子パネル検査のエキスパートパネルでタゼメスタットが推奨されている ・ 免疫染色でINI1またはSMARCA4の発現低下や消失を認める ・ 診断名がラブドイド腫瘍(AT/RT, MRT, RTK)・類上皮肉腫・滑膜肉腫・脊索腫  <pre> graph TD A[同意・登録] --> B[タゼメスタット投与 有効性評価・安全性評価] B --> C[原疾患が増悪するまで 投与を継続] B --> D[原疾患が増悪した場合 試験治療中止] </pre> 目的 EZH2 阻害薬の有効性が期待される、標準治療がないまたは治療抵抗性の小児・AYA 悪性固形腫瘍を対象に、タゼメスタットの有効性および安全性を評価する。 エンドポイント Primary endpoint: 測定可能病変を有する患者の治療開始後 16 週までの最良総合効果に基づく奏効割合 Secondary endpoints: 無増悪生存期間、全生存期間、病勢制御割合、有害事象発現割合 日～2028 年 2 月 29 日)

医療技術 の概要 (続 き)	予定登録数と研究期間 予定登録数:10 例 登録期間:約 2 年(jRCT 公表日～2025 年 2 月 28 日予定) 追跡期間:登録終了後 2 年間(2025 年 3 月 1 日～2027 年 2 月 28 日) 解析期間:1 年(2027 年 3 月 1 日～2028 年 2 月 29 日) 総研究期間:5 年(jRCT 公表) (効果) 今回の研究は EZH2 阻害薬の有効性が期待される、標準治療がないまたは治療抵抗性の小児悪性固形腫瘍を対象に、タゼメスタットの有効性および安全性を評価する。当該研究結果を試験薬提供企業であるエーザイ株式会社と共有し、有効性が確認された場合には、当該企業による企業治験又は医師主導治験の実施を含め薬事承認申請までの道筋を検討する。 本研究を行うことにより、治療開発が難渋する小児・AYA 悪性固形腫瘍に罹患した患者にとって有望な薬剤を利用する機会を提供することができる。本研究は探索的な結果しか得られないとはいえ、治療開発が難渋する小児・AYA 悪性固形腫瘍において有望な薬剤を提供できる可能性を高めることに繋がる。また、がん遺伝子パネル検査の結果や免疫染色の結果といったバイオマーカーの意義を検討し、治療開発が難渋する小児・AYA 悪性固形腫瘍においてバイオマーカーに基づいた薬剤開発に繋がる可能性がある。 (患者申出療養に係る費用) 本研究に係る費用は 19,584,014 円である。このうち患者申出療養に係る費用は 17,546,864 円であるが、すべてエーザイ株式会社より無償で提供される。よって患者負担額は 620,817 円である(3 割負担の場合)。
---------------------------------	---

【実施体制等の評価】 評価者： 五十嵐 隆

1. 医療技術の評価	
I 適応症	☒ A. 妥当である。 ☐ B. その他 (具体的に：)
II 有効性	☒ A. 従来 of 技術より有効であることが期待される。 ☐ B. その他 (具体的に：)
III 安全性	☒ A. 問題なし。 ☐ B. その他 (具体的に：)
IV 技術的成熟度	☒ 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。 ☐ 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。 ☐ 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)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。 (具体的に：)
VI 現時点での普及性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ 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	☒ 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。 標準治療がないまたは治療抵抗性の小児悪性固形腫瘍の予後は不良である。EZH2 阻害薬の有効性が期待されるそれらの小児悪性固形腫瘍を対象とする本薬の多施設協同試験が実施され、有効性および安全性が担保された場合に、本薬を保険収載すべきである。 ☐ 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	☒ 適 ・ ☐ 不適
II 実施医療機関についての考え方	☒ 適 ・ ☐ 不適
III その他の考え方	☒ 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： 井上 悠輔

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： 対象者の中には、2年の追跡の間に同意能力が変わる人が含まれるため可能性があり、研究開始時に限らない同意取得の機会確保への取り組みの必要性を指摘した。その点について、「18歳以上」への同意取得について修正対応したとの回答であったが、本来、厚労省通知（医政発 0228 第 10 号）によれば、臨床研究法下での同意取得の起点は実質的には「16歳」とされているはずである。もちろん、本人の理解能力にも応じたものであるため、一律の設定は難しい可能性もあるが、計画書や今回の回答からはこうした議論があったかどうか確認できなかったため、念のため指摘する。また、年齢の変化に応じた同様の対応は、アセント開始年齢についても求められるはずであるが、こちら回答からは読み取れなかった。子ども本人の理解能力の変化に応じた説明対応に留意して、進めていただきたい。	
実施条件欄： 同意取得・アセントの開始年齢の設定やそれらの確認時期について、上記通知に即した運営の観点から、再度確認していただきたい。	

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 新谷 歩

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。）

不適とさせていただいた項目について以下に記載した実施条件について全て適切に修正されておりましたので、適とさせていただきます。

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。）

研究全体としての中止基準について

個々の症例ごとの試験薬中止については密に観察し、慎重に検討され（実施計画書 P14）、また、集団としての評価は行われないと記載がある（実施計画書 P57）。ある程度のデータが集積された時点で、観察データに基づき安全性有効性の観点から研究全体の中止基準を定める必要はないか？ 必要がない場合は、その理由を記載してはどうか。

研究実施計画書 P24 プロトコール治療中止基準（6）その他 「①プロトコール違反が判明した場合」と記載があるが、この記載ではいかなる違反があっても治療中止となってしまうので、臨床的に継続可能である程度の逸脱であれば許容すべきではないかと考える。よってこの部分の記載を「重大な不適合のうち、治療継続が臨床的に妥当でないと判断される場合」と修正するほうが好ましいのではないか。

研究実施計画書 P24 プロトコール治療中止基準（6）その他 「②登録後の病理診断変更などにより不適正が判明して治療を変更した場合」とあるが、不適正が判明しても、治療継続される場合は、含めないという理解でよい。その場合「**不適正が判明し、それにより試験治療が臨床的に妥当でないと判断された場合**」と修正してはどうか。同意文書 P17、 13 ③も併せて「事後に判明し、それにより治療継続が難しいと判断された場合」等に修正してはどうか。

研究実施計画書 P24 プロトコール治療中止基準（6）その他 「⑤追跡不能の場合」追跡不能の判断基準が明確でないことから、この記載は削除してはどうか。

研究実施計画書 P27. 6. 6. 4 後治療に関する記載について、「ただし、治療後はすべての中止次検査が終了してから開始すること」とあるが、P35 8. 3. 1「プロトコール治療中止時の評価項目」には「後治療を実施する場合は、可能な限り後治療を開始する前に実施する。試験期間中に後治療を開始した場合」と記載があるので、P27 6. 6. 4 の記載は「可能な限り治療後はすべての中止次検査が終了してから開始すること」と修正してはどうか。

モニタリングは研究企画推進部部長が行うとされているが、モニタリングの経験はどの程度か？

研究実施計画書 P60. 13. 3. 2 個人情報の利用目的と利用する項目、及び利用方法

2) 利用する項目

患者の個人情報等（生年月日、診療録番号、登録番号）とあるが、登録番号ではわかりづ

らいので、研究登録番号としてはどうか？ 生年月日や診療録番号も個人を特定できる個人情報なので、CRF への記載は避けるべきと考える。生年月日は生年のみまたは生年月のみ等にするなど工夫してはどうか。

研究実施計画書 P61. 13.3.6 データの 2 次利用について

2 次利用の例にメタアナリシスなどがあるが、メタアナリシスの場合は必ずしも個票データが必要とされるわけではない。外部へのデータ提供は個票データも含まれると理解してよいのか？ その場合、本研究で対象となる疾患は希少疾患であることから、匿名化しても、個人の特定が比較的容易に行える可能性がある。その点も同意説明文に記載する必要があるのではないか。

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。）				

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： EZH2 阻害薬の有効性が期待される標準治療がないまたは治療抵抗性の小児・AYA 悪性固形腫瘍に対するタゼメトスタット療法に関する患者申出療養

令和5年1月5日

所属・氏名： 国立がん研究センター中央病院 中島 美穂

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】

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を早期に実施することは難しいと判断しております。

- ・ 製販企業より、治験または先進治療に対する薬剤提供は数量や提供期間により提供可否の判断には時間がかかる場合があるとの回答であったこと。
- ・ 拡大治験の対象となる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。
- ・ 統計学的根拠をもって有効性を評価可能な症例数で品質確保した医師主導治験や先進医療の実施に必要となる研究費を現時点では獲得できていないこと。
- ・

本試験は、現在当院で治療中の患者からの申出が起点となって立案されています。治験や先進医療の実施までにかかる期間を考慮すると、現在その患者が必要としている薬剤を迅速に届けることが難しいため、治験や先進医療といった制度ではなく、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。

本技術の申出状況や他薬剤開発状況の評価、研究費の獲得等に取り組み、必要に応じて将来的な企業治験や医師主導治験の実施につなげたいと考えております。

2. 適応を AYA 世代に拡大した理由について、説明して下さい。

【回答】

本試験の対象のうち類上皮肉腫以外のがん種に関しては、AYA 世代の患者さんが参加できる臨床試験は実施されていません。本試験を小児年齢に絞ってしまうことで、AYA 世代の患者さんが必要時に薬剤へアクセスできなくなってしまうため、年齢を拡大して実施することにしました。

本研究の対象としている AYA 世代に好発するがんの種類は、年齢層により異なります。15-19 歳は小児期と同様に白血病(人口 100 万人に対する罹患率が 30.2 人、以下同様)、脳腫瘍(17.2)、リンパ腫(16.6)が上位を占め、その後性腺腫瘍(16.0)、骨腫瘍(11.8)、軟部肉腫(10.5)、甲状腺がん(9.0)と続き、間葉系由来のがんが好発します。20-29 歳は性腺腫瘍(41.2)、甲状腺がん(33.9)、白血病(32.6)、リンパ腫(29.8)、子宮頸がん(26.6)、脳腫瘍(19.4)、乳がん(18.0)、軟部肉腫(14.5)、大腸がん(13.1)、胃がん(10.0)と続き、癌の頻度も高くなってきますが、間葉系由来のがんも好発しています。30-39 歳では、乳がん(184.5)、子宮頸がん(113.0)が急増し、性腺腫瘍(72.4)、甲状腺がん(69.3)、大腸がん(66.0)、胃がん(57.3)と続き、癌の発症頻度が高くなります¹⁾。以上から、小児がんに特徴的な間葉系由来のがん(肉腫など)の発生が、10 代~20 代に多いと考えました。また、小児期に初発がんを発症した患者が、再発した場合や一次治療に抵抗性となり長期間治療を継続した場合、20 歳を超えることも多いため、本研究の年齢上限を 29 歳までと設定しました。

以下に、AYA 世代における当該治療の有効性と安全性のエビデンスを示します。

本試験の対象疾患である AYA 世代の固形腫瘍患者に対する当該治療の有用性については、フランスで行われた 18 歳以上の進行性固形がんを対象としたタゼメスタットの多施設共同第 I 相試験にて報告されています²⁾。43 例の固形腫瘍症例が登録され、うち 13 例が INI-1 陰性腫瘍か SMARCA4 陰性腫瘍であり、そのうちの 38%の症例が SD 以上の反応を示し、INI-1 陰性腫瘍についてはラブドイド腫瘍が 1 例 CR を示し、類上皮肉腫の 2 例が長期間の SD を示しています。

AYA 世代を含む固形腫瘍患者に対する当該治療の安全性については、上記文献¹⁾に加え、濾胞性リンパ腫を対象とした国内第 II 相試験と海外第 I / II 相試験の結果や、類上皮肉腫を対象とした国際共同非盲検第 II 相試験の結果が報告されています³⁾⁴⁾⁵⁾。

文献²⁾では、全登録 64 例のうち治療に関連した有害事象は 43 例(67%)に認め、6 例(9%)が CTCAE Grade 3 以上の有害事象を認めました。薬剤中断に至った最も一般的な有害事象は血小板減少症(6 例)で、治療に関連した有害事象 Grade 2 の内訳は、無力症 21 例、貧血 9 例、食欲不振 4 例、筋攣縮 9 例、悪心 13 例、嘔吐 6 例、腹痛 4 例、便秘 2 例、血小板減少 7 例、皮膚乾燥 7 例、好中球減少 2 例、下痢 4 例、低リン血症 1 例、うつ病 1 例、高血糖 1 例、肝機能障害 1 例でした。Grade 3 の内訳は血小板減少 1 例、好中球減少 1 例、肝機能障害 1 例、高血圧 1 例、Grade 4 では血小板減少 1 例(1 回 1600 mg 内服群)、好中球減少 1 例(1 回 800 mg 内服群)を認め、Grade 5 は認めませんでした。

国内第Ⅱ相試験では、1 つ以上の化学療法又は抗体療法の治療歴を有し、かつ標準的な治療選択肢がない再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫患者 17 例を対象に、タゼメトスタット 800mg を 1 日 2 回経口投与した際の副作用発現頻度は、100%(17/17 例)でした。主な副作用は 味覚障害 52.9%(9/17 例)、リンパ球減少症 29.4%(5/17 例)、口内炎、好中球減少症、血小板減少症 17.6%(各 3/17 例)、ALT 増加、アミラーゼ増加、貧血、AST 増加、血中クレアチニン増加、便秘、湿疹、低リン酸血症、倦怠感、鼻咽頭炎、悪心、体重減少、脱毛症 11.7%(各 2/17 例)と報告されています³⁾。海外第Ⅰ/Ⅱ相試験では、2 つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫患者 45 例を対象に、本剤 800mg を 1 日 2 回経口投与した結果、副作用発現頻度は 84.4%(38/45 例)であり、主な副作用は脱毛症 22.2%(10/45 例)、悪心 17.8%(8/45 例)、無力症 15.6%(7/45 例)、下痢、疲労、味覚異常 13.3%(各 6/45 例)でした⁴⁾。類上皮肉腫を対象とした国際共同非盲検第Ⅱ相試験では 62 例が登録され、CTCAE Grade 3 以上の治療関連の有害事象は貧血 4 例(6%)、体重減少 2 例(3%)を認め、治療関連の重篤な有害事象は 2 例(けいれん 1 例、喀血 1 例)を認めました。1 例が食欲不振でタゼメトスタットの投与量の減量を要しましたが、治療関連死亡はなかったと報告されています⁵⁾。

- 1) Kota K, Akiko Shibata, Tomohiro M et al. Childhood, adolescent and young adult cancer incidence in Japan in 2009–2011. Jpn J Clin Oncol. 2017 Aug 1;47(8):762–771.
- 2) Antoine I, Jean-Charles S, Maud T et al. Tazemetostat, an EZH2 inhibitor, in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced solid tumours: a first-in-human, open-label, phase 1 study. Lancet Oncol 2018 May;19(5):649–659.
- 3) Koji I, Kiyoshi A, Momoko N et al. Phase II study of tazemetostat for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma with EZH2 mutation in Japan. Cancer Sci 2021 Sep;112(9):3627–3635.
- 4) Franck M, Hervé T, Aristeidis C et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2020 Nov;21(11):1433–1442.
- 5) Mrinal G, Patrick S, Robin L J et al. Tazemetostat in advanced epithelioid sarcoma with loss of INI1/SMARCB1: an international, open-label, phase 2 basket study. Lancet Oncol 2020 Nov;21(11):1423–1432.

以上

患者申出療養評価会議事前評価構成員からの指摘事項に対する回答

患者申出療養技術名： EZH2 阻害薬の有効性が期待される標準治療がないまたは治療抵抗性の小児・AYA 悪性固形腫瘍に対するタゼメスタット療法に関する患者申出療養

令和5年1月 17日

所属・氏名： 国立がん研究センター中央病院 中島 美穂

1. 研究全体としての中止基準について

個々の症例ごとの試験薬中止については密に観察し、慎重に検討され(実施計画書 P14)、また、集団としての評価は行われないと記載がある(実施計画書 P57)。ある程度のデータが集積された時点で、観察データに基づき安全性有効性の観点から研究全体の中止基準を定める必要はないか？ 必要がない場合は、その理由を記載してはどうか。

【回答】

研究全体の中止について、実施計画書 p64 13.12.1において、研究責任医師は、以下に示す規準に従い本試験を中止または中断せざるを得ないと判断した場合、中止または中断する、とし、規準の一つに効果・安全性評価委員からの勧告を規定しております。ご指摘を踏まえ、安全性有効性の観点から、「また、重篤な有害事象の集積を認めた場合や増悪が想定以上に連続して観察された場合にも、登録の一時中断ないしは中止の必要性を効果・安全性評価委員会に諮問する」と追記させていただきます。

2. 研究実施計画書 P24 プロトコル治療中止基準(6)その他「①プロトコル違反が判明した場合」と記載があるが、この記載ではいかなる違反があっても治療中止となってしまうので、臨床的に継続可能である程度の逸脱であれば許容すべきではないかと考える。よってこの部分の記載を「重大な不適合のうち、治療継続が臨床的に妥当でないと判断される場合」と修正するほうが好ましいのではないか。

【回答】

薬剤投与などの治療、臨床検査、毒性・有効性の評価なのがプロトコルの規定に従って行われなかったものをプロトコル逸脱とし、その中で「違反」と「違反以外の逸脱」に分類しています。プロトコル「14.1.3 逸脱・違反」の章に、プロトコル違反を以下ように定めており、ご指摘いただきました「重大な不適合のうち、治療継続が臨床的に妥当でないと判断される場合」と同義と考えております。違反に該当しない逸脱が発生した場合は、治療中止にはなりません。

プロトコル違反

研究責任医師あるいは研究分担医師、もしくは施設に原因があって臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当するプロトコル規定からの逸脱を「違反」とする。

- ① 研究のエンドポイントの評価に実質的な影響を及ぼす
- ② 故意または系統的
- ③ 危険または逸脱の程度が著しい

3. 研究実施計画書 P24 プロトコル治療中止基準(6)その他「②登録後の病理診断変更などにより不適正が判明して治療を変更した場合」とあるが、不適正が判明しても、治療継続される場合は、含めないという理解でよい。その場合「不適正が判明し、それにより試験治療が臨床的に妥当でないと判断された場合」と修正してはどうか。同意文書 P17、13 ③も併せて「事後に判明し、それにより治療継続が難しいと判断された場合」等に修正してはどうか。

【回答】

研究実施計画書 P24 プロトコル治療中止基準(6)その他②「不適正が判明し、それにより試験治療が臨床的に妥当でないと判断された場合」と修正させていただきます。同意文書 P17、13③も併せて「事後に判明し、それにより治療継続が難しいと判断された場合」と修正させていただきます。

4. 研究実施計画書 P24 プロトコル治療中止基準(6)その他「⑤追跡不能の場合」追跡不能の判断基準が明確でないことから、この記載は削除してはどうか。

【回答】

研究実施計画書 P24 プロトコル治療中止基準(6)その他 について、社会的理由、安全管理上の問題を考慮しまして「⑤ 繰り返し連絡しても 30 日間連絡がとれない等、追跡不能の場合」と修正させていただきます。

5. 研究実施計画書 P27. 6.6.4 後治療に関する記載について、「ただし、治療後はすべての中止次検査が終了してから開始すること」とあるが、P35 8.3.1「プロトコル治療中止時の評価項目」には「後治療を実施する場合は、可能な限り後治療を開始する前に実施する。試験期間中に後治療を開始した場合」と記載があるので、P27 6. 6.4 の記載は「可能な限り治療後はすべての中止次検査が終了してから開始すること」と修正してはどうか。

【回答】

研究実施計画書 P27. 6.6.4 後治療に関する記載について「可能な限り後治療はすべての中止時検査が終了してから開始すること」と修正させていただきます。

6. モニタリングは研究企画推進部部長が行うとされているが、モニタリングの経験はどの程度か？

【回答】

モニタリング担当責任者は研究企画推進部長です。モニタリングを行う者としての要件は、モニタリング手順書に教育を受け、臨床研究に関する倫理的原則を理解し、臨床研究を十分にモニタリングするために必要な科学的および臨床的知識を有するものと定めており、この要件を満たしたモニターがモニタリングを実施します。

7. 研究実施計画書 P60. 13.3.2 個人情報の利用目的と利用する項目、及び利用方法

2) 利用する項目

患者の個人情報等（生年月日、診療録番号、登録番号）とあるが、登録番号ではわかりづらいので、研究登録番号としてはどうか？ 生年月日や診療録番号も個人を特定できる個人情報なので、CRFへの記載は避けるべきと考える。生年月日は生年のみまたは生年月のみ等にするなど工夫してはどうか。

【回答】

登録番号を研究登録番号と変更するかについて検討いたしましたが、当院の他の患者申出療養の研究実施計画書と統一するため「登録番号」とさせていただければと思います。生年月日や診療録番号の記載についても検討いたしましたが、本研究には日齢を用いて検査の正常値を定める乳児期の小児が登録されるため、今回の有害事象評価には生年月日が必要と考えております。また、国立がん研究センター中央病院では研究対象者の二重登録を避けるために生年月日と診療録番号を利用しておりますので必要だと判断しました。これらは解析用のデータとしては使用せずに、医療情報は発番された登録番号を用いて同定することとし、プライバシー保護に配慮させていただきます。

8. 研究実施計画書 P61. 13.3.6 データの 2 次利用について

2 次利用の例にメタアナリシスなどがあるが、メタアナリシスの場合は必ずしも個票データが必要とされるわけではない。外部へのデータ提供は個票データも含まれると理解してよいのか？ その場合、本研究で対象となる疾患は希少疾患であることから、匿名化しても、個人の特定が比較的容易に行える可能性がある。その点も同意説明文に記載する必要があるのではないかと。

【回答】

外部へのデータ提供は個人情報かわからないように加工された個票データも含まれます。説明同意文書 16. 個人情報の保護について、において、「ただし、本研究で対象となる疾患は希少疾患であるため、主要な疾患と比較すれば、匿名化をしてもなお、個人の特定が容易に行える可能性はあります。」と加筆させていただきます。

9. 説明文書では「2 年を超えうる」と記載があるように、状況が許す限り、試験期間の範囲内で、継続的に服用がなされる計画と理解しました。一方、届出書9ページによれば主要評価項目は「16 週までの最良総合効果に基づく奏功割合」とあります。評価の主眼は16週までにあるのでしょうか。その後の期間は計画上、どう位置づけられるのでしょうか。

【回答】

研究実施計画書 P8 において、主要評価項目は測定可能病変を有する患者の治療開始後 16 週までの最良総合効果に基づく奏効割合、副次評価項目は無増悪生存期間、全生存期間、病勢制御割合、有害事象発現割合と記載しています。評価の主眼は 16 週までにありますが、その後の期間は無増悪生存期間、全生存期間、病勢制御割合、有害事象発現割合を評価する期間として重要だと考えております。

10. こうした長期に及ぶ場合、例えばアセント対象だった者が同意取得対象の年齢に達することもありうるなど、同意能力の段階にも変更が生じます。書類では、IC 取得はスクリーニング検査時のみにしか位置付けられていませんが、こうした同意能力の変化にはどのように対応される予定でしょうか。個々の状況に応じて、必要に応じて同意取得をされると理解して良いでしょうか。

【回答】

代諾者および成人患者用説明同意文書に、アセント対象だった者が成人年齢である 18 歳になりましたら本人同意を新たに取得する旨、加筆させていただきます。

以上

様式第 5 号

患者申出療養の内容（概要）

申出に係る療養の名称: EZH2 阻害薬の有効性が期待される標準治療がないまたは治療抵抗性の小児・AYA 悪性固形腫瘍に対するタゼメスタット療法に関する患者申出療養

適応症: ラブドイド腫瘍(AT/RT, MRT, RTK)・類上皮肉腫・滑膜肉腫・脊索腫

免疫染色で INI1 または SMARCA4 の発現低下や消失を認める、または遺伝子パネル検査のエキスパートパネルでタゼメスタットが推奨されている小児悪性固形腫瘍

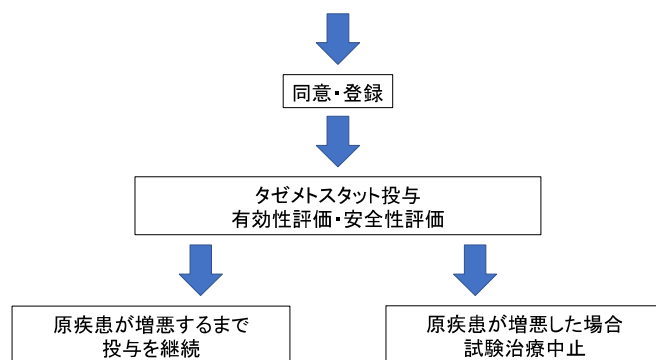
内容:

(概要)

<対象>

標準治療がないまたは治療抵抗性の、6か月以上29歳以下の小児・AYA悪性固形腫瘍患者で以下のいずれかを満たす

- ・ 遺伝子パネル検査のエキスパートパネルでタゼメスタットが推奨されている
- ・ 免疫染色でINI1またはSMARCA4の発現低下や消失を認める
- ・ 診断名がラブドイド腫瘍(AT/RT, MRT, RTK)・類上皮肉腫・滑膜肉腫・脊索腫



目的

EZH2 阻害薬の有効性が期待される、標準治療がないまたは治療抵抗性の小児・AYA 悪性固形腫瘍を対象に、タゼメスタットの有効性および安全性を評価する。

エンドポイント

Primary endpoint:

測定可能病変を有する患者の治療開始後 16 週までの最良総合効果に基づく奏効割合

Secondary endpoints:

無増悪生存期間、全生存期間、病勢制御割合、有害事象発現割合

予定登録数と研究期間

予定登録数: 10 例

登録期間: 約 2 年 (jRCT 公表日～2025 年 2 月 28 日予定)

追跡期間: 登録終了後 2 年間 (2025 年 3 月 1 日～2027 年 2 月 28 日)

解析期間: 1 年 (2027 年 3 月 1 日～2028 年 2 月 29 日)

総研究期間: 5 年 (jRCT 公表日～2028 年 2 月 29 日)

(効果)

今回の研究は *EZH2* 阻害薬の有効性が期待される、標準治療がないまたは治療抵抗性の小児悪性固形腫瘍を対象に、タゼメスタットの有効性および安全性を評価する。当該研究結果を試験薬提供企業であるエーザイ株式会社と共有し、有効性が確認された場合には、当該企業による企業治験又は医師主導治験の実施を含め薬事承認申請までの道筋を検討する。

本研究を行うことにより、治療開発が難渋する小児・AYA 悪性固形腫瘍に罹患した患者にとって有望な薬剤を利用する機会を提供することができる。本研究は探索的な結果しか得られないとはいえ、治療開発が難渋する小児・AYA 悪性固形腫瘍において有望な薬剤を提供できる可能性を高めることに繋がる。また、がん遺伝子パネル検査の結果や免疫染色の結果といったバイオマーカーの意義を検討し、治療開発が難渋する小児・AYA 悪性固形腫瘍においてバイオマーカーに基づいた薬剤開発に繋がる可能性がある。

(患者申出療養に係る費用)

本研究に係る費用は 19,584,014 円である。このうち患者申出療養に係る費用は 17,546,864 円であるが、すべてエーザイ株式会社より無償で提供される。よって患者負担額は 620,817 円である(3割負担の場合)。

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					
EZH2 阻害薬の有効性が期待される標準治療がないまたは治療抵抗性の小児・AYA 悪性固形腫瘍に対するタゼメスタット療法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)
タズベリク錠 200mg	エーザイ株式会社 東京都文京区小石川 4-6-10	1錠中にタゼメスタット臭化水素酸塩 228.3mg (タゼメスタットとして 200mg	30300AMX00278000	再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫(標準的な治療が困難な場合に限る)	適応外
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)

該当なし					

- 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
タズベリク錠 200mg	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法等

タズベリク錠を 1 日 2 回、経口にて投与する。投与量は身長、体重より算出した体表面積よりプロトコールの規定に従って算出する。

- ⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

☒	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

2020 年 1 月に成人または 16 歳以上の小児における根治切除不適応の転移性または局所進行性類上皮肉腫に対して FDA 承認を受けている。また同年 6 月に再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（標準的な治療が困難な場合に限る）および少なくとも 2 レジメン以上の前治療歴があり、FDA が承認した EZH2 遺伝子変異の検査で陽性と診断された成人の再発・難治性の濾胞性リンパ腫に対して承認を受けている。

欧州での薬事承認の状況

2018 年 3 月に、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、悪性中皮腫に対し orphan designation を獲得し開発が進められているが、薬事承認はされていない。

2-3. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品の入手方法及び管理方法

他者からの提供の有無: (☒ ・ 無)

(有の場合) 提供者名及び連絡先: エーザイ株式会社

東京都 文京区小石川 4-6-10

入手及び管理方法の詳細:

試験薬はエーザイ株式会社より無償提供される。試験薬管理者(国立がん研究センター中央病院 薬剤部)は、手順書および試験薬の添付文書に記載の保存条件に従い、試験薬を適切に保管・管理する。その際、試験薬は他の医薬品と区別して保管し、保管場所の温度管理を適切に行う。

試験薬管理者は、各手順において試験薬の管理に関する手順書からの逸脱が判明した場合は、速やかに研究責任医師、研究事務局および調整事務局にその旨を報告する。

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症・効能および効果:

ラブドイド腫瘍(AT/RT, MRT, RTK)・類上皮肉腫・滑膜肉腫、

免疫染色で INI1 または SMARCA4 の発現低下や消失を認める、または遺伝子パネル検査のエキスパートパネルでタゼメスタットが推奨されている小児悪性固形腫瘍

本研究の対象疾患に対するタゼメスタットの有効性と安全性については、2020 年と 2022 年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)で EZH-102 試験(NCT02601937)の結果が報告されている。Phase I b には 6 か月以上 18 歳未満の再発難治 INI1 陰性腫瘍の症例 63 例(AT/RT, MRT, 類上皮肉腫・滑膜肉腫など)が登録されていた。有効性としては MRT(0/21, 21 例中 0 例)、AT/RT(5/21)や脊索種(2/6)、類上皮肉腫(2/9)では PR 以上の腫瘍反応を示し、無増悪生存期間、全生存率、奏効期間の中央値はそれぞれ、8 週(8-13 週)、21 週(13-38 週)、35 週(24-121 週)だった。

また、ASCO2022 において、米国で行われた The NCI-Children's Oncology Group (COG) Pediatric Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH) 試験のアーム C、EZH2 ホットスポット変異や SMARCB1 や SMARCA4 の免疫組織化学的欠損を有する、1-21 歳の再発難治小児・AYA 固形腫瘍、リンパ腫、組織球症に対するタゼメスタットの有効性を評価した群の結果が報告された。20 例の患者が登録され、6 か月の全生存率、無増悪生存率はそれぞれ 45%と 35%であった。PR は 5%(20 例中 1 例)だったが、全体の 33%の症例(様々な診断を含む)で 6 か月以上の長期間の SD を認め、2 例は 2 年間継続して投与できた症例もあった。

4. 予測される安全性情報

上記 EZH-102 試験(NCT02601937)の結果によると、治療中の CTCAE grade3-4 の有害事象は

63 例中 14 例(22%)に発生した。48 例登録された時点での中間解析では、有害事象は 48 例中 38 例(79.2%)に発生し、嘔吐(21 例)、嘔気(15 例)、貧血(10 例)を高頻度で認め、grade3 以上の有害事象は貧血(4 例)、下痢(1 例)、食思不振(1 例)を認めた。

また、米国で行われた The NCI-COG Pediatric MATCH 試験のアーム C における有害事象は貧血、血小板減少、肝障害、腹痛、倦怠感、感染、頭蓋内出血などこれまでのタゼメスタットの既報の有害事象と同様だった。

薬剤添付文書上の有害事象は以下の通り。

1) 重大な副作用と初期症状

1. 骨髄抑制

血小板減少(11.3%)、好中球減少(9.7%)、リンパ球減少(8.1%)、貧血(6.5%)等があらわれることがある。

2. 感染症(30.6%)

肺炎、ニューモシスチス肺炎、異型肺炎、肺感染(各1.6%)等があらわれることがある。

3. その他の副作用

	15%以上	5～15%未満	5%未満
消化器	悪心(16.1%)	下痢、口内炎、腹痛	アミラーゼ増加、嘔吐、便秘、腹部不快感、口内乾燥、鼓腸、心窩部不快感
一般・全身症状		倦怠感、疲労、筋痙攣	筋肉痛、浮腫、店頭、四肢痛、出血、疼痛、発熱、非心臓性胸痛、ほてり、末梢冷感
精神神経系	味 覚 異 常 (24.2%)		頭痛、眩暈、記憶障害、不眠症、異常な夢、一過性全健忘、嗅覚錯誤、錯乱状態、新鮮、認知障害、末梢性ニューロパチー
代謝		食欲減退、低リン酸血症	血中クレアチニンホスホキナーゼ増加、高カリウム血症、高トリグリセリド血症
呼吸器			咳嗽、上気道の炎症、喘息、肺塞栓症、発声障害
皮膚	脱 毛 症 (19.4%)	皮疹	爪の障害、皮膚乾燥、光線過敏症、紅斑、掻痒、粘膜乾燥、毛髪成長異常
腎臓			血中クレアチニン増加
循環器			QT 延長
肝臓			ALT 増加、AST 増加、トランスアミナーゼ上昇
その他			体重減少、外陰腔乾燥、血中免疫グロブリン G 減少、失神寸前の状態、大赤血球症、低γグロブリン血症、寝汗、歯の障害、夜間頻尿

EZH-102 試験 (NCT02601937) において、症状を伴わない Bromide (臭素) 上昇が拡張コホートの 63 例中 5 例に認められた。Bromide (臭素) 上昇により精神神経症状 (頭痛、めまい、ふらつき、興奮、運動失調、抑うつ、構音障害、意識障害等) が出現する可能性があるため、適宜評価を行う。

5. 患者の適格基準及び選定方法

適格規準

1. 組織診または細胞診によって悪性固形腫瘍と診断されている。
(登録前に実施されていれば、その実施時期は問わない。ただし、他院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研究実施医療機関において再度病理診断を行うこと。)
2. 以下の①～③のいずれかに該当する
 - ① 我が国で保険適用済み、あるいは評価療養として実施された遺伝子パネル検査のエキスパートパネルでタゼメスタットが推奨されている
 - ② 免疫染色で INI1 または SMARCA4 の発現低下や消失を認める
 - ③ 診断名がラブドイド腫瘍 (AT/RT, MRT, RTK)、類上皮肉腫、滑膜肉腫、脊索腫
3. 標準治療がない、または治療抵抗性である。
4. 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、先進医療の対象ではない。
5. 症状のある脳転移、がん性髄膜炎、放射線照射や外科的処置を要する脊椎転移を有さない。
6. 治療を要する心嚢液、胸水、腹水の貯留を認めない。
7. 登録時の年齢が生後 6 か月以上 29 歳以下でかつ体表面積が中枢神経腫瘍症例では 0.17m^2 以上、非中枢神経腫瘍症例では 0.39m^2 以上
8. カルノフスキースコア (16 歳以上の場合) またはランスキースコア (15 歳以下の場合) で 50 以上
9. 登録日前 28 日以内 (登録日の同一曜日を許容するのは、以下同様) の造影 CT または MRI ※¹ (頭部※²・胸部・腹部・骨盤: スライス厚 5 mm 以下) にて腫瘍性病変を確認できる (測定可能病変※³ の有無は問わない)。
 - ※ 1: 造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息がある場合には単純 CT または MRI でよい
 - ※ 2: 脳腫瘍あるいは脳転移が存在する場合のみ
 - ※ 3: 詳細はプロトコル 11.1.2 参照
10. 化学療法による治療歴を有する (本研究による治療が二次治療以降となる)
11. 脳腫瘍の患者では、登録前 28 日以内に実施した脳造影 MRI の検査 7 日前から検査当日の間に静脈内投与または経口投与にて副腎皮質ホルモン薬を新たに投与または増量して投与していない。なお、脳造影 MRI からプロトコル治療開始までに副腎皮質ホルモン薬を新た

に投与または増量して投与した場合は、プロトコール治療開始までにベースラインの脳造影 MRI を再度実施すること。

12. 登録日前 28 日以内に抗がん薬(化学療法、分子標的療法、免疫療法など)や他の試験薬の投与を受けていない
 13. 登録日前 28 日以内に全身麻酔を伴う手術を受けていない
 14. 登録日前 14 日以内に放射線治療(ガンマナイフ、サイバーナイフを含む)を受けていない
 15. 登録日前 14 日以内に実施した臨床検査が下記の①～⑦を満たす。ただし、採血日前 14 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
 - 好中球数 $\geq 1,000 /\text{mm}^3$
 - 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$
 - ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
 - $\text{AST} \leq \text{ULN}^{*1} \times 3 \text{ U/L}$
 - $\text{ALT} \leq \text{ULN}^{*1} \times 3 \text{ U/L}$
 - 総ビリルビン $\leq \text{ULN}^{*1} \times 1.5 \text{ mg/dL}$
 - 血清クレアチニン $\leq \text{ULN}^{*1} \times 1.5 \text{ mg/dL}$
- ※ 1:「小児臨床検査基準範囲」を用いる。

16. 登録日前 14 日以内に室内気下で経皮的酸素飽和度(SpO_2)が 92%以上
 17. 研究参加について患者本人から、または、患者が 18 歳未満の場合には代諾者(親権者、後見人に準ずるもので、研究対象者の最善の益を図りうる者)から文書で同意が得られていること。7 歳以上については原則として研究対象者本人から、年齢に応じたアセント文書で同意取得を得られていること。
 18. 妊娠可能な女性^{*1}の場合、同意取得から試験薬最終投与後少なくとも 3 ヶ月の避妊に同意している。授乳中の患者の場合、試験薬投与開始から試験薬最終投与後少なくとも 3 ヶ月授乳しないことに同意している。男性の場合、試験薬投与開始から試験薬最終投与後少なくとも 3 ヶ月の避妊^{*2}に同意している。
- ※ 1:妊娠可能な女性: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。
- ※ 2: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。

除外規準

1. 活動性の重複がんを有する(ただし、次の①～③は除外しない:①完全切除された以下のがん:基底細胞癌、stage I の有棘細胞癌、上皮内癌、粘膜内癌、表在性膀胱癌、②ESD や EMR で治癒切除された消化管癌、③5 年間以上再発が認められない他のがん)

2. 全身的治療を必要とする感染症を有する
3. 活動性の消化管潰瘍を合併している
4. 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
5. タゼメスタットに対する過敏反応の既往を有する。
6. タゼメスタットまたはバレメスタット等の EZH2 阻害作用を有する薬剤の前投与歴があり、無効または有害事象により中止した既往を有する
7. 同種造血幹細胞移植の既往を有する。
8. 登録前 12 週間(84 日)以内に自家造血幹細胞移植を実施している。
9. HIV 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体のいずれかが陽性である(ただし、HCV 抗体が陽性であっても、HCV-RNA が検出されない患者は除外しない)
10. HBs 抗原陰性で、HBs 抗体または HBc 抗体が陽性、かつ HBV-DNA 定量が陽性である(検出感度以下であれば除外しない)
11. 妊娠中、授乳中であり、試験薬投与開始後も継続して授乳が必要、または妊娠している可能性のある女性
12. 日常生活に支障のある精神病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。
13. 以下のいずれかの既往歴(登録前 6 か月以内)または合併症を有する。
 - コントロール不良と判断された糖尿病
 - 慢性うっ血性心不全(ニューヨーク心臓協会[New York Heart Association: NYHA]心機能分類のクラスⅢ以上)
 - 不安定狭心症、血管形成術、ステント・グラフト留置術、または心筋梗塞の既往
 - 症候性もしくは治療を要する不整脈または無症候性の持続性心室性頻拍(ただし無症候性のコントロール可能な心房細動は除く)
14. 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>470ms が認められる
15. その他、研究責任医師あるいは研究分担医師が不適格と考える。

選定方法

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、説明同意文書にて本試験の参加の同意を取得し登録を行う。

6. 治療計画 添付資料 研究実施計画書参照

本研究におけるプロトコル治療とは、「タゼメスタットを 1 日 2 回、経口にて投与する。中枢神経腫瘍症例は、登録年齢 21 歳までは 1200mg/m²/回を 1 日 2 回、22 歳から 29 歳は 800 mg/回を 1 日 2 回とする。非中枢神経腫瘍症例は、登録年齢 17 歳までは 520mg/m²/回を 1 日 2 回、18 歳以

上は 800 mg/回を 1 日 2 回とする。錠剤を内服することができない患者では、簡易懸濁法(服薬ゼリー等による服薬を含む)によるタゼメスタットの投与を行う」と定義する。用量設定は ASCO にて 2022 年に発表された APEC1621C 研究を参考に設定した。28 日間を 1 コースとして、研究実施計画書の「4.2 プロトコル治療中止規準」に該当しない限り治療を継続する。プロトコル治療中の治療変更は研究実施計画書の「6.5 治療変更規準」に従う。

7-1. 有効性及び安全性の評価

主要評価項目：

測定可能病変を有する患者の治療開始後 16 週までの最良総合効果に基づく奏効割合

副次評価項目：

無増悪生存期間、全生存期間、病勢制御割合、有害事象発現割合

有効性評価は、投与開始後 8 週、16 週、6 か月、1 年、1 年 6 か月、2 年で実施する。

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)」に従った手順により行う。ただし、脳腫瘍では、テモゾロミド療法に伴う pseudoprogression (偽性増悪) やベバシズマブ療法後の浸潤性再発評価に対応した RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) 規準 (Journal of Clinical Oncology. 2010 Apr 10;28(11):1963-72.) が国際的に広く用いられている。そのため、本研究では神経膠腫に関しては RECISTv1.1 での効果判定に加えて RANO 規準による効果判定も行う。

安全性評価は、投与開始後 16 週までは 2 週間毎、それ以降は 1 か月毎で実施する。

1. 有害事象の定義

有害事象とは、試験薬を投与された患者に生じる、あらゆる好ましくない意図しない徴候(臨床検査値の異常も含む)、症状、疾患であり、治療や処置との因果関係は問わない。本研究では、プロトコル治療開始前の CTCAE v5.0-JCOG に準じた Grade より 1 段階以上悪化した場合に、有害事象として CRF に記録することとする。

2. 有害事象の予測可能性の判断

有害事象の予測可能性(予期性)の判断根拠は添付文書となる。なお、根拠資料に記載されていても、発生数、発生頻度、発生条件などの発生傾向が記載内容と一致しないものは「予測できない」ものとする。

3. 有害事象の重症度の判定(grading)

有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 0~4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。また、Grade に具体的な処置が記載されている場合は、その臨床的な必要性から grading する。例えば、患者の胸水が増えており、酸素吸入や胸腔ドレナージが適応となる状況にもかかわらずそれを患者が拒否した場合などがある。こうした場合には、実際に治療が行われたかどうか(what was

actually done)ではなく、何がなされるべきであったか(what should be done)という医学的判断に基づいて grading を行う。

なお、プロトコル治療関連死の場合、CTCAE ではその原因となった有害事象を Grade 5 とすることとされているが、重篤な有害事象の転帰については重篤な有害事象に関する報告書で報告され、詳細に検討されるため、施設担当医判断の Grade 5 か否かは最終的には変更される可能性が少なからずあること、および有害事象の Grade 別の頻度の集計において Grade 4 と Grade 5 を区別する意義が乏しいことから、本研究の CRF/eCRF への記録、データベース上のデータ、有害事象の頻度の集計においては Grade 4 とする。

4. 有害事象とプロトコル治療との因果関係の判定

有害事象とプロトコル治療との因果関係は、以下の米国 NCI のガイドラインの 5 分類を参考として分類する。CRF/eCRF への記録は、definite、probable、possible を「因果関係あり」、unlikely、unrelated を「因果関係なし」として 2 分類で行う。

5. 有害事象の転帰

有害事象の転帰は以下に従って分類する。

- 1) 回復:症状の消失、検査値の正常化が認められたもの
- 2) 軽快:程度が軽減したものまたは症状に改善傾向が認められたもの
- 3) 未回復:症状や検査値に改善が認められないもの
- 4) 後遺症あり:回復または軽快しているものの、機能障害などの症状が残るもの
- 5) 死亡:有害事象により死亡に至った場合
- 6) 不明:経過が追跡不能となった場合

6. 臨床検査値異常の評価

臨床検査値異常の grading に際しては、登録時に 15 歳以下の患者に対しては、小児臨床検査基準範囲対応 CTCAE Grade 定義表(研究実施計画書付表 3)を用いて grading する。登録時に 16 歳以上の患者に対しては、共用基準範囲対応 CTCAE Grade 定義表(研究実施計画書付表 4)を用いて grading する。また、登録時の年齢の臨床検査基準範囲を用いて grading する。登録日翌日以降に誕生日を迎えた場合も、登録時の年齢の臨床検査基準範囲を用いて grading する。

重篤な有害事象に該当する臨床検査値異常(例:Grade 4 の ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、クレアチニン増加、高血糖、低血糖)が発生した場合は、研究実施計画書の「10. 有害事象の報告」に従う。

なお、研究実施計画書で規定されていない臨床検査において臨床的に意味のある異常(例:コレステロール高値)が認められた場合、担当医は当該事象を CRF の有害事象フォームに記録する。ただし、Grade 1 の臨床検査値異常のうち、担当医が原病による、あるいは生理的変動範囲内と判断した事象については CRF での報告は不要とする。

また、Grade 2 以上の体重増加で、明らかに成長に伴う事象であると担当医が判断した場合についても、CRF での報告は不要とする。

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間: JRCT 公表日より 2028 年 2 月 9 日 予定

予定症例数: 10 例

既に実績のある症例数: 本試験のプロトコル治療である標準治療がないまたは治療抵抗性の小児悪性固形腫瘍に対するタゼメスタットの使用経験はない。

①有効性が認められた事例

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

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:

本研究は患者申出療養であり、集団としての評価を行わないため、統計学的な設定根拠は設けな

い。国立がん研究センター中央病院における本研究の適格規準を満たす患者の人数は年間約 10 例である。初期段階の一定の安全性および有効性を評価する症例数として本研究の登録数は 10 例と設定する。登録期間は 24 か月とする。

8. モニタリング体制及び実施方法

モニタリングは研究責任医師により指名されたモニターが実施する。原資料の直接閲覧及び電話・FAX・Web・E-mail などの手段により、実施医療機関において本研究が安全かつ適切に実施されていること及びデータの信頼性が十分に保たれていることを確認する。モニターは施設モニタリング実施時及び研究の実施やデータの信頼性に重大な影響を与える情報を得た際には「モニタリング報告書」を作成し、研究責任医師に提出する。

9. 患者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法及び補償内容

補償金の有無: (☒)・無) 医療費の有無: (☒)・無) 医療手当の有無: (☒)・無)

保険への加入の有無: (☒)・無)

その他の措置の内容:

なし

10. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法

本研究に関する記録の保管期限および原資料の保管期限は本研究が終了した日から 5 年間とする。期限を過ぎた後も出来るだけ長期に保管することが推奨される。保管期間経過後、本研究に関する試料および情報を廃棄する場合は、匿名化したのち廃棄する。なお、データマネジメント担当に収集したデータの保管期限は長期の追跡および二次的研究利用等の可能性を鑑み半永久的とする。研究参加の同意を得た後、患者本人および代諾者(原則親権者)から研究参加への同意を取り消す申し出があった場合、同意撤回とする。なお、両者の意思が異なった場合は、患者本人の意思を優先する。

11. 患者負担について

本研究に係る費用は 19,584,014 円である。このうち患者申出療養に係る費用は 17,546,864 円であるが、すべてエーザイ株式会社より無償で提供される。よって患者負担額は 620,817 円である(3 割負担の場合)。

12. 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

臨床研究法、同施行規則及び関連通知に従い、適切に利益相反管理を行う。

13. 個人情報保護の方法

個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。

以下の法令、規範に従う。

- ・ 「臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)」、「臨床研究法施行規則」(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)ならびにその関連通知

する低分子化合物である。タゼメスタットは、変異型 EZH2 (Y646F 等) のメチル化活性を阻害することで、ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基等のメチル化を阻害し、細胞周期停止及びアポトーシス誘導を生じさせることにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと推測されている。現在国内では、再発又は難治性の EZH2 遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫(標準的な治療が困難な場合に限る)が保険適用となっており、2021 年 8 月より販売が開始されている。

16. 社会的妥当性(社会的倫理的問題等)

今回の研究は EZH2 阻害薬の有効性が期待される、標準治療がないまたは治療抵抗性の小児悪性固形腫瘍を対象に、タゼメスタットの有効性および安全性を評価する。

本試験の対象となる難治性の小児悪性固形腫瘍の年間患者数は、400 人程度と推計されるが、疾患別の発生数は極めて少ないため、疾患毎に限定しての開発は困難である。また、小児悪性固形腫瘍は上皮由来のがん種が少なく、大部分を胎児性腫瘍または肉腫が占めることから、生物学的に比較的類似した性質を持ち、疾患ごとの薬物反応性や生存期間も類似していると言え、開発早期においては小児の難治性悪性固形腫瘍として一括して対象とすることが一般的である。

本試験の試験薬であるタゼメスタットは、がんの悪性形質や幹細胞性の維持に重要な役割を果たす EZH2 を阻害する薬剤であり、標的疾患は SMARCB1 (INI1/BAF47) 異常を含む SWI/SNF 複合体異常を有するがん種であるが、以下に示すように、SWI/SNF 複合体異常すなわちエピゲノム異常は、様々な小児・AYA 悪性固形腫瘍において指摘されている。

がん種	遺伝子異常	頻度
ラブドイド腫瘍 (AT/RT、MRT、RTK)	SMARCB1 (INI1)	約 95%
	SMARCA4 (BRG1)	約 5%
類上皮肉腫 (ES)	SMARCB1 (INI1)	約 90%
滑膜肉腫 (SS)	SS18-SSX (<i>t(X; 18)</i>)	約 100%
悪性末梢神経鞘腫 (MPNST)	SMARCB1 (INI1)	約 50%
筋上皮癌	SMARCB1 (INI1)	約 40%
脊索腫	SMARCB1 (INI1)	不明
髄芽腫	SMARCA4 (BRG1)	不明
神経膠腫	SMARCA2 (BRM)	不明
	SMARCA4 (BRG1)	
卵巣小細胞癌 (SCCOHT)	SMARCA4 (BRG1)	不明

本研究を行うことにより、治療開発が難渋する小児悪性固形腫瘍に罹患した患者にとって有望な薬剤を利用する機会を提供することができる。本研究は探索的な結果しか得られないとはいえ、治療開発が難渋する小児悪性固形腫瘍において有望な薬剤を提供できる可能性を高めることに繋がる。また、がん遺伝子パネル検査の結果や免疫染色の結果といったバイオマーカーの意義を検討し、治療開発が難渋する小児悪性固形腫瘍においてバイオマーカーに基づいた薬剤開発に繋がる可能性がある。

17. 現時点での普及性

本薬剤は、国内で承認されているが、本試験の対象である標準治療がないまたは治療抵抗性の小児悪性固形腫瘍患者に対しては適応外使用となるため、まだ普及していない。

18. 将来の保険収載の必要性

当該研究結果を試験薬提供企業であるエーザイ株式会社と共有し、有効性が確認された場合には、当該企業による企業治験又は医師主導治験の実施を含め薬事承認申請までの道筋を検討する。

19. 文献情報

- ・患者申出療養の内容を論述した論文
(実施結果の分析について言及しているものであること)
- ・患者申出療養の有効性及び安全性を評価した原著論文
(著者自らの研究結果に基づく論文をいう)
- ・当該保険医療機関における実績に基づく論文又は報告書
(実施結果の評価について言及しているものであること)
- ・その他参考となる論文
 1. Kurmasheva RT, Sammons M, Favours E et al. Initial testing (stage 1) of tazemetostat (EPZ-6438), a novel EZH2 inhibitor, by the Pediatric Preclinical Testing Program. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64.
 2. Antoine I, Jean-Charles S, Maud T et al. Tazemetostat, an EZH2 inhibitor, in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced solid tumours: a first-in-human, open-label, phase 1 study. *Lancet Oncol* 2018 May;19(5):649-659.
 3. Mrinal G, Patrick S, Robin L J et al. Tazemetostat in advanced epithelioid sarcoma with loss of INI1/SMARCB1: an international, open-label, phase 2 basket study. *Lancet Oncol* 2020 Nov;21(11):1423-1432.
 4. Susan N C, Franck B, Michela C et al. Update on phase 1 study of tazemetostat, an enhancer of zeste homolog 2 inhibitor, in pediatric patients with relapsed or refractory integrase interactor 1-negative tumors. *Journal of Clinical Oncology* 40, no. 16_suppl (June 01, 2022) 10040-10040.
 5. Susan N C, Joanna S Y, P. Mickey W et al. Tazemetostat in patients with tumors with alterations in EZH2 or the SWI/SNF complex: Results from NCI-COG Pediatric MATCH trial Arm C (APEC1621C). *Journal of Clinical Oncology* 40, no. 16_suppl (June 01, 2022) 10009-10009.

*EZH2*阻害薬の有効性が期待される標準治療がないまたは治療抵抗性の 小児・AYA悪性固形腫瘍に対するタゼメトスタット療法に関する患者申出療養 (概要図)

<対象> 6か月以上29歳以下で標準治療がないまたは治療抵抗性の小児・AYA悪性固形腫瘍患者で、以下のいずれかを満たす

- ・ 遺伝子パネル検査のエキスパートパネルでタゼメトスタットが推奨されている
- ・ 免疫染色でINI1またはSMARCA4の発現低下や消失を認める
- ・ 診断名がラブドイド腫瘍 (AT/RT, MRT, RTK) ・ 類上皮肉腫 ・ 滑膜肉腫 ・ 脊索腫

<目的> タゼメトスタット療法の有効性及び安全性を評価する。

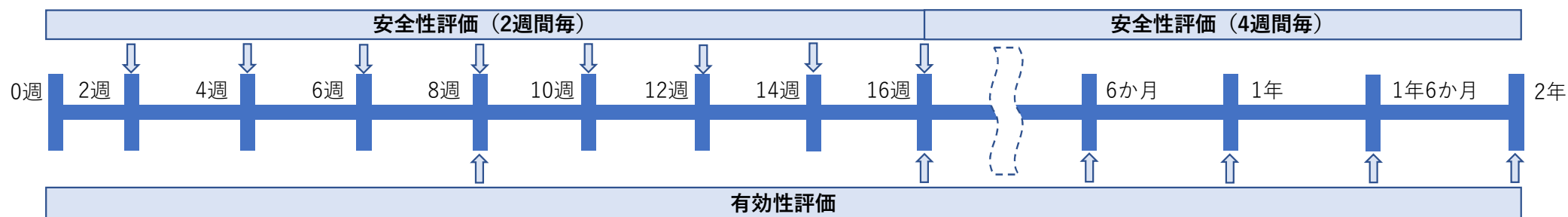
<主要評価項目> 投与開始後16週までの最良総合効果に基づく奏効割合

<副次評価項目> 無増悪生存期間、全生存期間、病勢制御割合、有害事象発現割合

<症例登録予定> 症例数見込み：10症例、登録期間：24か月、追跡期間：初回投与から少なくとも2年間

<投与方法と評価スケジュール>

- ・ タゼメトスタットを1日2回、経口内服で投与する。
- ・ 中枢神経腫瘍症例 1200mg/m²/回、非中枢神経腫瘍症例 520mg/m²/回
(ただし18歳以上の非中枢神経腫瘍症例及び22～29歳の中枢神経腫瘍は800mg/回とする。)
- ・ 安全性評価は、投与開始後16週までは2週間毎、それ以降は1か月毎で実施
- ・ 有効性評価は、投与開始後8週、16週、6か月、1年、1年6か月、2年で実施



薬事承認までのロードマップ

➤ 現在の日本における
薬事承認状況

効能・効果

再発又は難治性のEZH2遺伝子変異陽性の濾胞性リンパ腫（標準的な治療が困難な場合に限る）

承認年月 2021年6月

➤ 現在の米国における
薬事承認状況

効能・効果

成人または16歳以上の小児における根治切除不適応の転移性または局所進行性類上皮肉腫

承認年月 2020年1月

効能・効果

少なくとも2レジメン以上の前治療歴があり、FDAが承認したEZH2遺伝子変異の検査で陽性と診断された成人の再発・難治性の濾胞性リンパ腫

承認年月 2020年6月

効能・効果

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（標準的な治療が困難な場合に限る）

承認年月 2020年6月

【国外治験】

➤ 試験名：EZH-102試験（NCT02601937）（企業治験）

対象：6か月以上18歳未満で再発難治INI1陰性腫瘍（MRT, AT/RT, ラブドイド腫瘍の特徴を有する腫瘍、その他INI1陰性腫瘍（類上皮肉腫、脊索腫）、SS18-SSX滑膜肉腫）の症例

デザイン：第1相多施設共同単群非盲検試験

登録症例数：109例（漸増コホート：46例、拡大コホート：63例）

試験期間：2016年1月～2021年10月（登録終了）

➤ 試験名：APEC1621C試験（NCT03213665）（医師主導研究）

対象：1歳以上21歳未満で、免疫組織化学的にEZH2ホットスポット変異またはSMARCB1もしくはSMARCA4欠損を有する再発難治固形がん、リンパ腫、組織球性疾患の症例

デザイン：第2相多施設共同単群非盲検試験

登録症例数：20例（登録終了）

試験期間：2017年7月～2023年4月

【患者申出療養】

対象：6か月以上29歳以下で標準治療がないまたは治療抵抗性の小児・AYA悪性固形腫瘍患者で、以下のいずれかを満たす

- ・ 遺伝子パネル検査のエキスパートパネルでタゼメトスタットが推奨されている
- ・ 免疫染色でINI1またはSMARCA4の発現低下や消失を認める
- ・ 診断名がラブドイド腫瘍（AT/RT, MRT, RTK）、類上皮肉腫、滑膜肉腫、脊索腫

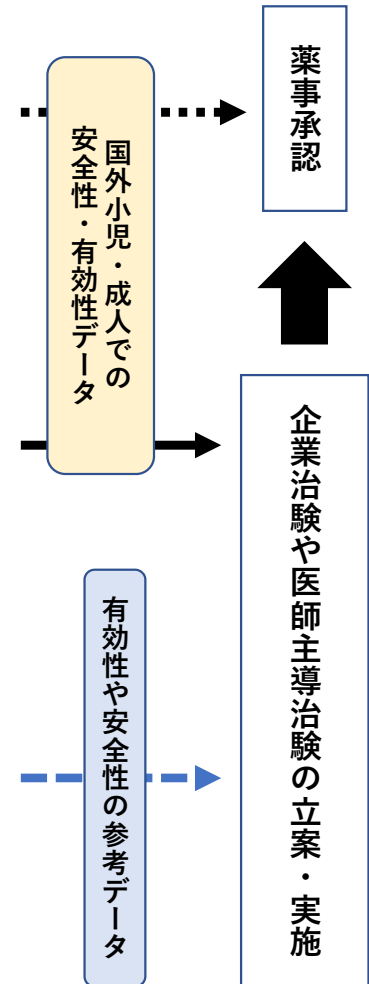
目的：タゼメトスタット療法の有効性及び安全性を評価する。

評価項目：投与開始後16週までの最良総合効果、無増悪生存期間、全生存期間、病勢制御割合、有害事象発現割合

予定登録症例数：10例

予定試験期間：登録期間24か月 追跡期間：初回投与から少なくとも2年間

実施医療機関：国立がん研究センター中央病院



継続が不適切と考えられた場合

患者申出療養の取り下げ

【別添 1】「EZH2 阻害薬の有効性が期待される標準治療がないまたは治療抵抗性の小児・AYA 悪性固形腫瘍に対するタゼメトスタット療法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

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ なし

【別添 2】「EZH2 阻害薬の有効性が期待される標準治療がないまたは治療抵抗性の小児・AYA 悪性固形腫瘍に対するタゼメトスタット療法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・効能および効果:

ラブドイド腫瘍(AT/RT, MRT, RTK)・類上皮肉腫・滑膜肉腫、
免疫染色で INI1 または SMARCA4 の発現低下や消失を認める、または遺伝子パネル検査のエキスパートパネルでタゼメトスタットが推奨されている小児悪性固形腫瘍

本研究の対象疾患に対するタゼメトスタットの有効性と安全性については、2020 年と 2022 年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で EZH-102 試験(NCT02601937)の結果が報告されている。Phase I b には 6 か月以上 18 歳未満の再発難治 INI1 陰性腫瘍の症例 63 例(AT/RT, MRT, 類上皮肉腫・滑膜肉腫など)が登録されていた。有効性としては MRT(0/21, 21 例中 0 例)、AT/RT(5/21)や脊索種(2/6)、類上皮肉腫(2/9)では PR 以上の腫瘍反応を示し、無増悪生存期間、全生存率、奏効期間の中央値はそれぞれ、8 週(8-13 週)、21 週(13-38 週)、35 週(24-121 週)だった。

また、ASCO2022 において、米国で行われた The NCI-Children's Oncology Group (COG) Pediatric Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH) 試験のアーム C、EZH2 ホットスポット変異や SMARCB1 や SMARCA4 の免疫組織化学的欠損を有する、1-21 歳の再発難治小児・AYA 固形腫瘍、リンパ腫、組織球症に対するタゼメトスタットの有効性を評価した群の結果が報告された。20 例の患者が登録され、6 か月の全生存率、無増悪生存率はそれぞれ 45%と 35%であった。PR は 5%(20 例中 1 例)だったが、全体の 33%の症例(様々な診断を含む)で 6 か月以上の長期間の SD を認め、2 例は 2 年間継続して投与できた症例もあった。

【別添 3】「EZH2 阻害薬の有効性が期待される標準治療がないまたは治療抵抗性の小児・AYA 悪性固形腫瘍に対するタゼメトスタット療法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

1. 組織診または細胞診によって悪性固形腫瘍と診断されている。
(登録前に実施されていれば、その実施時期は問わない。ただし、他院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研究実施医療機関において再度病理診断を行うこと。)
 2. 以下の①～③のいずれかに該当する
 - ① 我が国で保険適用済み、あるいは評価療養として実施された遺伝子パネル検査のエキスパートパネルでタゼメトスタットが推奨されている
 - ② 免疫染色で INI1 または SMARCA4 の発現低下や消失を認める
 - ③ 診断名がラブドイド腫瘍(AT/RT, MRT, RTK)、類上皮肉腫、滑膜肉腫、脊索腫
 3. 標準治療がない、または治療抵抗性である。
 4. 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、先進医療の対象ではない。
 5. 症状のある脳転移、がん性髄膜炎、放射線照射や外科的処置を要する脊椎転移を有さない。
 6. 治療を要する心嚢液、胸水、腹水の貯留を認めない。
 7. 登録時の年齢が生後 6 か月以上 29 歳以下でかつ体表面積が中枢神経腫瘍症例では 0.17m² 以上、非中枢神経腫瘍症例では 0.39 m² 以上
 8. カルノフスキースコア(16 歳以上の場合)またはランスキースコア(15 歳以下の場合)で 50 以上
 9. 登録日前 28 日以内(登録日の同一曜日を許容するのは、以下同様)の造影 CT または MRI^{※1}(頭部^{※2}・胸部・腹部・骨盤:スライス厚 5 mm 以下)にて腫瘍性病変を確認できる(測定可能病変^{※3}の有無は問わない)。
- ※ 1:造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息がある場合には単純 CT または MRI でよい
- ※ 2:脳腫瘍あるいは脳転移が存在する場合のみ
- ※ 3:詳細はプロトコール 11.1.2 参照
10. 化学療法による治療歴を有する(本研究による治療が二次治療以降となる)
 11. 脳腫瘍の患者では、登録前 28 日以内に実施した脳造影 MRI の検査 7 日前から検査当日の間に静脈内投与または経口投与にて副腎皮質ホルモン薬を新たに投与または増量して投与していない。なお、脳造影 MRI からプロトコール治療開始までに副腎皮質ホルモン薬を新たに投与または増量して投与した場合は、プロトコール治療開始までにベースラインの脳造影 MRI を再度実施すること。
 12. 登録日前 28 日以内に抗がん薬(化学療法、分子標的療法、免疫療法など)や他の試験薬の投与を受けていない
 13. 登録日前 28 日以内に全身麻酔を伴う手術を受けていない

14. 登録日前 14 日以内に放射線治療(ガンマナイフ、サイバーナイフを含む)を受けていない
15. 登録日前 14 日以内に実施した臨床検査が下記の①～⑦を満たす。ただし、採血日前 14 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
- 好中球数 $\geq 1,000 /\text{mm}^3$
 - 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$
 - ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
 - $\text{AST} \leq \text{ULN}^{*1} \times 3 \text{ U/L}$
 - $\text{ALT} \leq \text{ULN}^{*1} \times 3 \text{ U/L}$
 - 総ビリルビン $\leq \text{ULN}^{*1} \times 1.5 \text{ mg/dL}$
 - 血清クレアチニン $\leq \text{ULN}^{*1} \times 1.5 \text{ mg/dL}$
- ※ 1:「小児臨床検査基準範囲」を用いる。
16. 登録日前 14 日以内に室内気下で経皮的酸素飽和度(SpO_2)が 92%以上
17. 研究参加について患者本人から、または、患者が 18 歳未満の場合には代諾者(親権者、後見人に準ずるもので、研究対象者の最善の益を図りうる者)から文書で同意が得られていること。7 歳以上については原則として研究対象者本人から、年齢に応じたアセント文書で同意取得を得られていること。
18. 妊娠可能な女性^{*1}の場合、同意取得から試験薬最終投与後少なくとも 3 ヶ月の避妊に同意している。授乳中の患者の場合、試験薬投与開始から試験薬最終投与後少なくとも 3 ヶ月授乳しないことに同意している。男性の場合、試験薬投与開始から試験薬最終投与後少なくとも 3 ヶ月の避妊^{*2}に同意している。
- ※ 1:妊娠可能な女性: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。
- ※ 2: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。

除外規準

1. 活動性の重複がんを有する(ただし、次の①～③は除外しない:①完全切除された以下のがん:基底細胞癌、stage I の有棘細胞癌、上皮内癌、粘膜内癌、表在性膀胱癌、②ESD や EMR で治癒切除された消化管癌、③5 年間以上再発が認められない他のがん)
2. 全身的治療を必要とする感染症を有する
3. 活動性の消化管潰瘍を合併している
4. 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
5. タゼメスタットに対する過敏反応の既往を有する。
6. タゼメスタットまたはバレメスタット等の EZH2 阻害作用を有する薬剤の前投与歴があり、無効または有害事象により中止した既往を有する
7. 同種造血幹細胞移植の既往を有する。

8. 登録前 12 週間(84 日)以内に自家造血幹細胞移植を実施している。
9. HIV 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体のいずれかが陽性である(ただし、HCV 抗体が陽性であっても、HCV-RNA が検出されない患者は除外しない)
10. HBs 抗原陰性で、HBs 抗体または HBc 抗体が陽性、かつ HBV-DNA 定量が陽性である(検出感度以下であれば除外しない)
11. 妊娠中、授乳中であり、試験薬投与開始後も継続して授乳が必要、または妊娠している可能性のある女性
12. 日常生活に支障のある精神病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。
13. 以下のいずれかの既往歴(登録前 6 か月以内)または合併症を有する。
 - コントロール不良と判断された糖尿病
 - 慢性うっ血性心不全(ニューヨーク心臓協会[New York Heart Association: NYHA]心機能分類のクラスⅢ以上)
 - 不安定狭心症、血管形成術、ステント・グラフト留置術、または心筋梗塞の既往
 - 症候性もしくは治療を要する不整脈または無症候性の持続性心室性頻拍(ただし無症候性のコントロール可能な心房細動は除く)
14. 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>470ms が認められる
15. その他、研究責任医師あるいは研究分担医師が不適格と考える。

選定方法

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、説明同意文書にて本試験の参加の同意を取得し登録を行う。

【別添 4】「EZH2 阻害薬の有効性が期待される標準治療がないまたは治療抵抗性の小児・AYA 悪性固形腫瘍に対するタゼメトスタット療法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

主要評価項目：

測定可能病変を有する患者の治療開始後 16 週までの最良総合効果に基づく奏効割合

副次評価項目：

無増悪生存期間、全生存期間、病勢制御割合、有害事象発現割合

有効性評価は、投与開始後 8 週、16 週、6 か月、1 年、1 年 6 か月、2 年で実施する。

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)」に従った手順により行う。ただし、脳腫瘍では、テモゾロミド療法に伴う pseudoprogression (偽性増悪) やベバシズマブ療法後の浸潤性再発評価に対応した RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) 規準 (Journal of Clinical Oncology. 2010 Apr 10;28(11):1963-72.) が国際的に広く用いられている。そのため、本研究では神経膠腫に関しては RECIST v1.1 での効果判定に加えて RANO 規準による効果判定も行う。

安全性評価は、投与開始後 16 週までは 2 週間毎、それ以降は 1 か月毎で実施する。

1. 有害事象の定義

有害事象とは、試験薬を投与された患者に生じる、あらゆる好ましくない意図しない徴候（臨床検査値の異常も含む）、症状、疾患であり、治療や処置との因果関係は問わない。本研究では、プロトコール治療開始前の CTCAE v5.0-JCOG に準じた Grade より 1 段階以上悪化した場合に、有害事象として CRF に記録することとする。

2. 有害事象の予測可能性の判断

有害事象の予測可能性（予期性）の判断根拠は添付文書となる。なお、根拠資料に記載されていても、発生数、発生頻度、発生条件などの発生傾向が記載内容と一致しないものは「予測できない」ものとする。

3. 有害事象の重症度の判定 (grading)

有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 0～4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。また、Grade に具体的な処置が記載されている場合は、その臨床的な必要性から grading する。例えば、患者の胸水が増えており、酸素吸入や胸腔ドレナージが適応となる状況にもかかわらずそれを患者が拒否した場合などがある。こうした場合には、実際に治療が行われたかどうか (what was actually done) ではなく、何がなされるべきであったか (what should be done) という医学的判断に基づいて grading を行う。

なお、プロトコール治療関連死の場合、CTCAE ではその原因となった有害事象を Grade 5 とすることとされているが、重篤な有害事象の転帰については重篤な有害事象に関する報告書で報告され、詳細に検討されるため、施設担当医判断の Grade 5 か否かは最終的には変更される可能性が少なからずあること、および有害事象の Grade 別の頻度の集計において Grade 4 と Grade 5 を区別する意義が乏しいことから、本研究の CRF/eCRF への記録、データベース上のデータ、有害事象

の頻度の集計においては Grade 4 とする。

4. 有害事象とプロトコール治療との因果関係の判定

有害事象とプロトコール治療との因果関係は、以下の米国 NCI のガイドラインの 5 分類を参考として分類する。CRF/eCRF への記録は、definite、probable、possible を「因果関係あり」、unlikely、unrelated を「因果関係なし」として 2 分類で行う。

5. 有害事象の転帰

有害事象の転帰は以下に従って分類する。

- 1) 回復: 症状の消失、検査値の正常化が認められたもの
- 2) 軽快: 程度が軽減したものまたは症状に改善傾向が認められたもの
- 3) 未回復: 症状や検査値に改善が認められないもの
- 4) 後遺症あり: 回復または軽快しているものの、機能障害などの症状が残るもの
- 5) 死亡: 有害事象により死亡に至った場合
- 6) 不明: 経過が追跡不能となった場合

6. 臨床検査値異常の評価

臨床検査値異常の grading に際しては、登録時に 15 歳以下の患者に対しては、小児臨床検査基準範囲対応 CTCAE Grade 定義表 (研究実施計画書付表 3) を用いて grading する。登録時に 16 歳以上の患者に対しては、共用基準範囲対応 CTCAE Grade 定義表 (研究実施計画書付表 4) を用いて grading する。また、登録時の年齢の臨床検査基準範囲を用いて grading する。登録日翌日以降に誕生日を迎えた場合も、登録時の年齢の臨床検査基準範囲を用いて grading する。

重篤な有害事象に該当する臨床検査値異常 (例: Grade 4 の ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、クレアチニン増加、高血糖、低血糖) が発生した場合は、研究実施計画書の「10. 有害事象の報告」に従う。

なお、研究実施計画書で規定されていない臨床検査において臨床的に意味のある異常 (例: コレステロール高値) が認められた場合、担当医は当該事象を CRF の有害事象フォームに記録する。

ただし、Grade 1 の臨床検査値異常のうち、担当医が原病による、あるいは生理的変動範囲内と判断した事象については CRF での報告は不要とする。

また、Grade 2 以上の体重増加で、明らかに成長に伴う事象であると担当医が判断した場合についても、CRF での報告は不要とする。

【別添 5】「EZH2 阻害薬の有効性が期待される標準治療がないまたは治療抵抗性の小児・AYA 悪性固形腫瘍に対するタゼメトスタット療法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

予定試験期間: JRCT 公表日より 2028 年 2 月 9 日予定

予定症例数: 10 例

既に実績のある症例数: 本試験のプロトコル治療である標準治療がないまたは治療抵抗性の小児悪性固形腫瘍に対するタゼメトスタットの使用経験はない。

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠:

本研究は患者申出療養であり、集団としての評価を行わないため、統計学的な設定根拠は設けない。国立がん研究センター中央病院における本研究の適格規準を満たす患者の人数は年間約 10 例である。初期段階の一定の安全性および有効性を評価する症例数として本研究の登録数は 10 例と設定する。登録期間は 24 か月とする。

【別添 6】「EZH2 阻害薬の有効性が期待される標準治療がないまたは治療抵抗性の小児・AYA 悪性固形腫瘍に対するタゼメトスタット療法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

本研究におけるプロトコル治療とは、「タゼメトスタットを 1 日 2 回、経口にて投与する。中枢神経腫瘍症例は、登録年齢 21 歳までは $1200\text{mg}/\text{m}^2/\text{回}$ を 1 日 2 回、22 歳から 29 歳は $800\text{mg}/\text{回}$ を 1 日 2 回とする。非中枢神経腫瘍症例は、登録年齢 17 歳までは $520\text{mg}/\text{m}^2/\text{回}$ を 1 日 2 回、18 歳以上は $800\text{mg}/\text{回}$ を 1 日 2 回とする。錠剤を内服することができない患者では、簡易懸濁法（服薬ゼリー等による服薬を含む）によるタゼメトスタットの投与を行う」と定義する。用量設定は ASCO にて 2022 年に発表された APEC1621C 研究を参考に設定した。28 日間を 1 コースとして、研究実施計画書の「4.2 プロトコル治療中止規準」に該当しない限り治療を継続する。プロトコル治療中の治療変更は研究実施計画書の「6.5 治療変更規準」に従う。

【別添 7】「EZH2 阻害薬の有効性が期待される標準治療がないまたは治療抵抗性の小児・AYA 悪性固形腫瘍に対するタゼメトスタット療法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： EZH2 阻害薬の有効性が期待される標準治療がないまたは治療抵抗性の小児・AYA 悪性固形腫瘍に対するタゼメトスタット療法に関する患者申出療養 適応症：ラブドイド腫瘍(AT/RT, MRT, RTK)・類上皮肉腫・滑膜肉腫、免疫染色で INI1 または SMARCA4 の発現低下や消失を認める、または遺伝子パネル検査のエキスパートパネルでタゼメトスタットが推奨されている小児悪性固形腫瘍	
I. 実施責任医師の考え方	
診療科	☒ (小児腫瘍科またはそれに準ずる科)・不要
資格	☒ (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	☒ (1)年以上・不要
当該医療技術の経験年数	要()年以上・ ☐ 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・ ☐ 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	☒ (小児腫瘍科またはそれに準ずる科)・不要
実施診療科の医師数 注 2)	☒ ・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・ ☐ 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)	☒ (薬剤師)・不要
規模	☒ (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)	特定臨床研究のため記載なし
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)・ ☐ 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。