

(別紙)

**患者申出療養 総括報告書に関する評価表(告示4)**

評価委員 主担当: 森尾 友宏

副担当: 松山 裕

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
申請医療機関の名称	北海道大学病院
医療技術の概要	<p>標準治療のない、又は治療抵抗性の BRAF V600 変異陽性の局所進行・転移性小児固形腫瘍に対してダブラフェニブ・トラメチニブを経口投与し、有効性と安全性を検討する。ダブラフェニブは1日2回、トラメチニブは1日1回経口投与し、治療中止基準に該当しない限り、研究全体の終了期間まで継続した。主要評価項目は、測定可能病変を有する研究対象者の治療開始後24週までの RECIST version 1.1 に基づく確定した奏効率である。</p> <p>標準治療のない又は治療抵抗性の局所進行性・転移性小児固形腫瘍においては治療戦略が確立していない。治療対象となりうる遺伝子変異が検出された症例でも、対象が小児であることや疾患の希少性から治験や臨床研究が行われにくく、分子標的薬に到達することが困難であるため、その有効性や安全性に対する情報は極めて少ない。また、研究開始当初、承認薬剤は成人用のみであり、錠剤やカプセルが内服困難な小児に対する分散錠や経口服液剤が未承認であった。このことから、本研究は、患者申出療養制度を利用して製薬企業から研究薬の無償提供を受けて行われる臨床研究かつ、国内で適応外の医薬品を用いて行われる臨床研究として開始した。</p> <p>2023年11月24日に、研究薬の一部であるダブラフェニブカプセル(タンフィラー®カプセル)及びトラメチニブ錠(メキニスト®錠)が、本研究の対象患者の一部(体重26 kg以上)である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)に薬事承認された。また、2024年9月24日には、ダブラフェニブメシル酸塩10 mg分散錠(タフィンラー®小児用分散錠10 mg)及びトラメチニブメチルスルホキシド付加</p>

	<p>物(メキニスト®小児用ドライシロップ4.7mg)が、標準的な治療が困難な<i>BRAF</i>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)及び低悪性度神経膠腫を有する患者(体重8kg以上)に薬事承認された。</p> <p>そのため、これらの承認薬については、本研究中に患者申出療養制度に基づいた薬剤提供から、保険診療下での薬剤処方へ変更となった。結果的に、本研究に参加していた全ての研究対象者において保険診療下で薬剤を確保することができるようになり、プロトコル治療中止の申し出を受けたことから、2025年1月までに全ての研究対象者のプロトコル治療を中止した。</p>
医療技術の試験結果	<p><b>結果の要約</b></p> <p><b>安全性の評価結果:</b></p> <p>有害事象は9例/9例(100%)に発現し、4例(44.4%)に最悪Grade 3以上に至った有害事象が認められた。このうち、ダブラフェニブ及びトラメチニブとの関連があると判断された有害事象(疾病等)は8例/9例(88.9%)に認められた。</p> <p>重篤な有害事象は、2例/9例(22.2%)に計3件認められた。このうち、疾患進行により1例が死亡に至ったが、本研究との関連は否定された。その他の重篤な有害事象として細菌性肺炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められ、血中クレアチンホスホキナーゼ増加については本研究との関連ありと判断された。</p> <p>なお、予測できない重篤な有害事象及び研究薬(ダブラフェニブ又はトラメチニブ、若しくは両方)の中止に至った有害事象は認められなかった。</p> <p><b>有効性の評価結果:</b></p> <p>測定可能病変を有する研究対象者(FAS 9例中6例、PPS 7例中4例)の、研究者判定による治療開始後24週までのRECIST version 1.1に基づく確定した奏効率について、点推定値及びClopper-Pearson法による95%信頼区間を推定し、期待奏効率40%、閾値奏効率10%と設定した二項分布に基づく検定を実施した。結果として、FASにおける奏効率は50%(95%信</p>

頼区間:11.8% - 88.2%)、p 値は 0.0159、PPS では奏効率 75% (95%信頼区間:19.4% - 99.4%)、p 値は 0.0037 であった。FAS 及び PPS のいずれにおいても、奏効率及び 95%信頼区間の下限が閾値奏効率(10%)を上回ったことから、本治療の有効性が示唆された。

測定可能病変を有する研究対象者のうち、FAS の 5 例及び PPS の全 4 例で測定可能病変の径和の最良パーセント変化が 30%以上の縮小を示し、20%以上の増大を示した症例はいなかった。FAS 及び PPS において、治療後 24 週までの最良総合効果で PR と判定された 3 例では、投与開始後早期から継続して腫瘍径和の縮小が認められた。

脳腫瘍を有する研究対象者(FAS 8 例、PPS 6 例)における病勢制御割合は、FAS で 87.5%(95%信頼区間:47.3% - 99.7%) 及び PPS で 83.3%(95%信頼区間:35.9% - 99.6%)であった。無増悪生存期間及び全生存期間の評価については、観察期間中のイベントがいずれも全体の 50%未満であったため、どちらも中央値は推定不能(not estimable)であった。

これらの結果に加え、病理組織学的分類別に治療開始後 24 週までの RECIST version 1.1 に基づく腫瘍評価を集計した。測定可能病変を有する研究対象者(FAS 6 例及び PPS 4 例)における奏効率について、FAS では Ganglioglioma (2 例)で 50%(95%信頼区間:1.3% - 98.7%)、Pilocytic astrocytoma (3 例)で 67%(95%信頼区間:9.4% - 99.2%)、anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma (1 例)では 0%(95%信頼区間:0.0% - 97.5%)であった。PPS では、Ganglioglioma (1 例)で 100%(95%信頼区間:2.5% - 100.0%)、Pilocytic astrocytoma (2 例)で 100%(95%信頼区間:15.8% - 100.0%)、anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma (1 例)では 0%(95%信頼区間:0.0% - 97.5%)であった。この部分集団解析の結果から、低悪性度神経膠腫 (Ganglioglioma 及び Pilocytic astrocytoma)では一定の治療効果が示唆された。

本研究に登録された組織球症の研究対象者 1 例における治療効果について、LCH 病勢臨床スコア(DAS)は、治療 8 週後から 24 週後まで 1 点で変化はなかった。また、Histiocyte

	<p>society response assessment guidelines に基づく評価においても、治療開始後 24 週まで Active disease regression の判定に変化はなかった。</p> <p><b>発生した有害事象:</b></p> <p>全体の 30%以上に認められた有害事象は、発熱 5 例 (55.6%)、発疹 5 例 (55.6%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 5 例 (55.6%) 及び上気道感染 4 例 (44.4%) であり、これらの全てが研究治療下で発現した。Grade 3 以上の有害事象として、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び体重増加が各 2 例 (22.2%)、次いで疾患進行、インフルエンザ、細菌性肺炎、そう痒症、蕁麻疹が各 1 例 (11.1%) に認められた。</p> <p>最もよくみられたダブラフェニブ及びトラメチニブと因果関係のある有害事象(疾病等)は、発疹及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 5 例 (55.6%)、次いで発熱が 4 例 (44.4%) であった。その他、僧帽弁疾患、そう痒症、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥、蕁麻疹及び C-反応性蛋白増加が各 1 例 (11.1%) に認められた。Grade 3 以上の疾病等として、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 2 例 (22.2%)、そう痒症及び蕁麻疹が各 1 例 (11.1%) に認められた。</p> <p><b>結論:</b></p> <p>本患者申出療養には9例が登録され、うち2症例が患者申出療養を継続していたところ、ダブラフェニブ・トラメチニブの保険適用拡大が承認されたことを受け、当該2症例とも保険適用対象となったため、本患者申出療養を取り下げた。</p> <p>本研究における症例数は 9 例と限られていたが、主要評価項目の結果から本治療の有効性が示唆され、特に低悪性度の神経膠腫(Ganglioglioma 及び Pilocytic astrocytoma)において奏効がみられた。安全性評価においても、発現した有害事象は概ね管理可能で、ダブラフェニブ及びトラメチニブの既知の安全性プロファイルと類似しており、特段の懸念は認められなかった。</p>
臨床研究登録ID	jRCTs011220017

主担当: 森尾 友宏

有効性	A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E. その他
コメント欄: 9名と登録された症例数は少ない中、測定可能病変を有する6名のFASにおける奏効率は50%(95%信頼区間:11.8% - 88.2%, p値0.0159)、同病変を有する4名のPPSでの奏効率は75%(95%信頼区間:19.4% - 99.4%, p値は0.0037)であり、奏効率及び95%信頼区間の下限が閾値奏効率(10%)を上回りました。対象は「標準治療のない、又は治療抵抗性の局所進行・転移性小児固形腫瘍」であり、有効性を示唆するデータと判断します。	

安全性	A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) <input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D. その他
コメント欄: 1例の死亡例も疾患の進行で本研究との関連が否定されています。また、Grade 3以上の有害事象は認められたものの、有害事象は概ね管理可能で、研究薬の安全プロファイルに類似したものと判断します。	

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の下であれば実施できる。 B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 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体制をとっていないと実施できない。 D. その他
コメント欄: 既に保険収載されており、本研究における研究分担医師等を鑑みて、技術的に成熟したものと考えます。	

総合的なコメント欄	2023年1月13日に患者申出療養が告示され、終了までに9例に投与されました。症例数は限られるものの、一定の有効性が示され、安全性データも収集されました。その後2024年9月24日の「標準的な治療が困難な <i>BRAF</i> 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）及び低悪性度神経膠腫を有する患者（体重 8 kg 以上）」への薬事承認に至るまで、本研究は一定の役割を果たしたものと考えます。
-----------	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	—
--	---

副担当：松山 裕

有効性	<p>A. 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>予定した症例数は18例であったが、今回の9例において治療開始後24週までの奏効率が50%(95%信頼区間: 11.8% - 88.2%)であり、信頼区間の下限が閾値奏効率10%を上回っている。症例数は少ないが、本治療の一定程度の有効性が示唆されたと考える。</p>	

安全性	<p>A. 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> B. あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p>C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄：</p> <p>全例で有害事象が発現しているが、それらはおおむね管理可能であり、疾患進行により1例が死亡に至ったが、本治療との関連は否定されている。</p>	

<p>技術的成熟度</p>	<p>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の下であれば実施できる。</p> <p>B. 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>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体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D. その他</p>
<p>コメント欄:</p> <p>本治療はすでに保険適用拡大されたということであるが、多施設の医師主導治験で行えば、病理組織学的分類別の奏効率などより多くのエビデンスが得られたのではないかと考えます。</p>	