

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： 山崎 力、手良向 聡

申出に係る療養の名称	BRAFV600 変異陽性の進行性神経膠腫を有する小児を対象としたダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法に関する患者申出療養
臨床研究中核病院の名称	九州大学病院
実施医療機関の名称	九州大学病院
医療技術の概要	<p>(概要)</p> <p>我が国で保険適用済みの遺伝子パネル検査において BRAFV600 変異陽性が確認された 15 歳未満の進行性神経膠腫を有する小児患者に対し、ダブラフェニブ 1 日 2 回経口投与とトラメチニブ 1 日 1 回経口投与し、有効性と安全性を評価する。</p> <p>主要評価項目は、Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) 基準に基づく投与開始後 16 週までの最良総合効果とする。</p> <p>副次的評価項目は、無増悪生存期間、及び、有害事象とする。</p> <p>(効果)</p> <p>ダブラフェニブとトラメチニブの併用療法は、BRAFV600 変異を有する切除不能または転移性悪性黒色腫、及び、BRAFV600 変異を有する非小細胞肺癌に対して我が国で承認されている。</p> <p>BRAFV600E 変異陽性高悪性度神経膠腫に対して、成人を対象とした第 II 相試験や小児の症例報告により、有効性を示唆する結果が報告されている。また、BRAFV600E 変異陽性低悪性度神経膠腫についても、小児を対象とした第 I/IIa 相試験で有効性を示唆する結果が報告されている。以上のことから、小児の BRAFV600 変異を有する神経膠腫に対しても、効果が期待される。</p> <p>(患者申出療養に係る費用)</p> <p>患者申出療養にかかる費用として、認定臨床研究審査委員会申請手数料が初回 500,000 円、2 年目以降毎年 300,000 円が必要となる。4 年間で 4 例予定しているため、1 例あたり 350,000 円必要となる。また、臨床研究保険料が 4 年間で 509,000 円のため、1 例あたり 127,250 円必要となる。</p> <p>本研究で用いる試験薬のコストは供給元であるノバルティスファーマ株式会社が負担する。</p>

【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	<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： 心障害、肝機能障害、脳血管障害などに注意。)
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 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;"> BRAFV600 変異陽性の高悪性度神経膠腫および低悪性度難治性神経膠腫に対する両剤併用による現在実施中の第 II 相試験の結果、有効性・安全性が確認される事が前提。 </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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄： 事前照会事項に対して妥当な修正および回答が得られ、同意・アセント取得の手続きが明確化されたと判断し、適といたしました。	
実施条件欄：	

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 手良向 聡

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 患者の適格基準及び登録方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<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。)	

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 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： BRAFV600 変異陽性の進行性神経膠腫を有する小児を対象としたダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法に関する患者申出療養

令和3年8月10日

所属・氏名： 九州大学病院小児科・古賀友紀

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】

BRAFV600 変異陽性の低悪性度神経膠腫、若しくは再発又は難治性高悪性度神経膠腫を有する小児を対象としたダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の効果を評価する第Ⅱ相試験が、日本を含む国際共同治験として実施されておりますが、登録期間が終了し、現在は新規患者が参加することができません。また、前述の治験を実施している企業からは、拡大治験を実施する予定はないと回答を得ております。前述の企業治験で有用な結果が得られれば、適応拡大につながると考えておりますので、現時点で新たな先進医療を実施する意義が乏しいと思われれます。保険適用済みの遺伝子パネル検査で BRAFV600 変異が見つかり、他に標準治療がない小児患者と家族の思いに応える形で実施するものであることから、患者申出療養制度を用いて実施する事が適していると考えております。

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： BRAFV600 変異陽性の進行性神経膠腫を有する小児を対象としたダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法に関する患者申出療養

令和3年8月11日

所属・氏名： 九州大学病院小児科・古賀友紀

1. 同意文書とアセント文書 A, B, C が用意されておりますが、同意文書とアセント文書 A, B, C の位置づけ・使い分けについて、研究計画書のインフォームド・コンセント等の取得欄（29 頁）に加筆した方が良いのではないのでしょうか。ご検討ください。

【回答】

本研究は対象者が15歳未満であることから、同意文書は代諾者による研究参加への同意取得時に用い、アセント文書は患者の年齢や発達に合わせてわかりやすい言葉で研究内容を説明しアセントを取得する際に用いることを明記しました。また、アセント文書 A, B, C それぞれの特徴や、対象とする年齢や発達の程度を加筆しました。

2. 同意文書について、以下の質問に対する回答と対応を、それぞれご検討ください。

- ① 表紙に「患者さんへ」とありますが、「患者さん（および代諾者の方）へ」とした方がより正確な表現ではないのでしょうか。
- ② 20 頁に医薬品副作用被害救済制度の言及がありますが、本研究は対象外ではないのでしょうか。
- ③ 20 頁中ほどに「補償の概要」を参照する旨の記載がありますが、この概要はどちらにあるのでしょうか。
- ④ 23 頁の「14 費用について」で、臨床研究の実施に必要な費用等は負担していただくこととなります、とありますが、この費用の概略の記載があった方が良いと思います。
- ⑤ 24 頁に、ノバルティス社から医薬品が無償で提供されるがいかなる役務も提供されない旨の記載があります。これに続いて、本試験で得られたデータが適応拡大申請用の資料としてノバルティス社に提供される可能性があることも明記すべきと思います。
- ⑥ 26 頁のチェック項目のうち、「臨床研究の実施予定期間」（jRCT 公開日—2025 年 8 月と思います）の記載が本文中にみつかりませんでした。また、「公開データベース登録」は 22 頁に記載されていますがみつけるのに苦労しました。さら

に、「この臨床研究に参加しない場合の治療法について」は「10 研究への参加とその撤回について」で簡潔に言及されてはいますが、重要な項目と考えますので、本文中に別立てで記載した方が良いのではないかと思います。

【回答】

- ① 表紙を「患者さん（および代諾者の方）へ」と変更いたしました。
- ② ご指摘いただき、どうもありがとうございました。本研究は、適応外の医薬品を用いて実施することから、医薬品副作用被害救済制度の対象とはなりません。したがって、20 頁から医薬品副作用被害救済制度に関する記載を削除いたしました。
- ③ 「補償の概要」を提出しておらず、失礼いたしました。CRB で承認済みの「補償の概要」を提出いたします。
- ④ 23 頁の「14 費用について」の項目に、臨床研究に掛かる費用の内容が、臨床研究審査委員会による審査にかかる費用、および、臨床研究に関する保険の保険料であることを追記いたしました。なお、費用の内訳と金額に関して、本患者申出療養の実施を希望された患者の親権者に説明し、十分に理解していただいた上で申出を行なっております。
- ⑤ 24 頁に、この研究で得られたデータが適応拡大申請の資料としてノバルティスファーマ株式会社に提供される可能性があることを追記いたしました。
- ⑥ 8 頁に、臨床研究の実施予定期間を追記いたしました。また、「公開データベース登録」について、22 頁の「12 この研究に関する情報について」の項目に記載いたしました。「この臨床研究に参加しない場合の治療法について」は、20 頁「10 研究への参加とその撤回について」の項目の中に、別立てで記載いたしました。

3. アセント文書Aについて、てにをは、に若干の不自然を感じる個所がありました。修正をご検討ください。

※ 該当箇所の例：「あたらしいくすりがつかいたいばあい・・・」、
「あたらしいくすりをびょういんのせんせいにいわれたりょうを」

【回答】

アセント文書 A の記載表現を再検討し、不自然であった表現を修正いたしました。

4. アセント文書Cについて、12～15 歳用とありますが、正しくは12～14 歳用としますので、修正をご検討ください。また、専門用語以外の大半のルビは不要としますので、削除をご検討ください。

【回答】

本研究の対象年齢が15 歳未満ですので、アセント文書 C を「12~14 歳用」と

修正いたしました。また、専門用語以外の、小学校までに習う漢字のルビはは削除いたしました。

以上

患者申出療養の内容 (概要)

申出に係る療養の名称：**BRAFV600** 変異陽性の進行性神経膠腫を有する小児を対象としたダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法に関する患者申出療養

適応症：**BRAFV600** 変異陽性の進行性神経膠腫

内容：

(概要)

我が国で保険適用済みの遺伝子パネル検査において **BRAFV600** 変異陽性が確認された 15 歳未満の進行性神経膠腫を有する小児患者に対し、ダブラフェニブ 1 日 2 回経口投与とトラメチニブ 1 日 1 回経口投与し、有効性と安全性を評価する。

主要評価項目は、Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO)基準に基づく投与開始後 16 週までの最良総合効果とする。

副次的評価項目は、無増悪生存期間、及び、有害事象とする。

(効果)

ダブラフェニブとトラメチニブの併用療法は、**BRAFV600** 変異を有する切除不能または転移性悪性黒色腫、及び、**BRAFV600** 変異を有する非小細胞肺癌に対して我が国で承認されている。

BRAFV600E 変異陽性高悪性度神経膠腫に対して、成人を対象とした第 II 相試験や小児の症例報告により、有効性を示唆する結果が報告されている。また、**BRAFV600E** 変異陽性低悪性度神経膠腫についても、小児を対象とした第 IIIa 相試験で有効性を示唆する結果が報告されている。以上のことから、小児の **BRAFV600** 変異を有する神経膠腫に対しても、効果が期待される。

(患者申出療養に係る費用)

患者申出療養にかかる費用として、認定臨床研究審査委員会申請手数料が初回 500,000 円、2 年目以降毎年 300,000 円が必要となる。4 年間で 4 例予定しているため、1 例あたり 350,000 円必要となる。また、臨床研究保険料が 4 年間で 509,000 円のため、1 例あたり 127,250 円必要となる。

本研究で用いる試験薬のコストは供給元であるノバルティスファーマ株式会社が負担する。

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

BRAFV600 変異陽性の進行性神経膠腫を有する小児を対象としたダブラフェニブ・トラメチニブ併用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)
タフィンラー カプセル	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 TEL:0120- 003-293	50mg	22800AMX00372000	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	適応外
同上	同上	75mg	22800AMX00373000	同上	同上
メキニスト錠	同上	0.5mg	22800AMX00374000	同上	同上
同上	同上	2mg	22800AMX00375000	同上	同上

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
タフィンラーカプセル	BRAFV600 変異陽性の低悪性度神経膠腫、若しくは再発又は難治性高悪性度神経膠腫を有する小児及び青少年患者を対象にトラメチニブとの併用によるダブラフェニブの効果を評価する第II 相非盲検国際共同試験を実施中（登録期間は終了しており、現在、追跡期間中）。
メキニスト錠	同上

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

<p>ダブラフェニブを1日2回、トラメチニブを1日1回、体重及び年齢に応じた用量※¹を経口投与する。</p> <p>※¹ ノバルティスファーマ株式会社から提供を受けた小児用量を用いる。</p>
--

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

<input checked="" type="checkbox"/>	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

効能・効果（ダブラフェニブとトラメチニブの併用として）

- ・ BRAFV600E/K 変異を有する切除不能または転移性悪性黒色腫

- BRAFV600E/K 変異を有するリンパ節転移のある悪性黒色腫への術後治療
- BRAFV600E 変異を有する非小細胞肺癌
- BRAFV600E 変異を有する局所進行または転移性未分化甲状腺癌

承認年月

2013 年 5 月 (ダブラフェニブ単剤として)

2013 年 5 月 (トラメチニブ単剤として)

2014 年 1 月 (ダブラフェニブとトラメチニブの併用として)

欧州での薬事承認の状況

効能・効果 (ダブラフェニブとトラメチニブの併用として)

- BRAFV600 変異を有する切除不能または転移性悪性黒色腫
- BRAFV600 変異を有するステージ III 悪性黒色腫への術後治療
- BRAFV600 変異を有する非小細胞肺癌

承認年月

2013 年 8 月 (ダブラフェニブ単剤として)

2014 年 6 月 (トラメチニブ単剤として)

2015 年 9 月 (ダブラフェニブとトラメチニブの併用として)

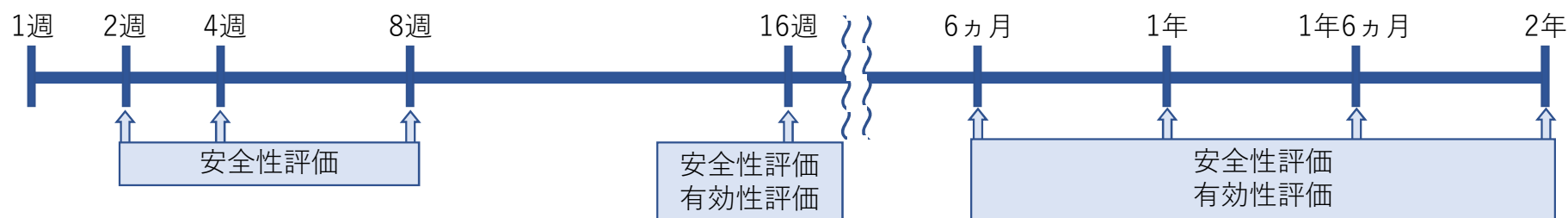
BRAFV600変異陽性の進行性神経膠腫を有する小児を対象とした ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法に関する患者申出療養 (概要図)

◆ 対象と目的

- ・ BRAFV600変異陽性の神経膠腫を有し、かつ実施すべき標準治療が存在しない15歳未満の小児患者
- ・ 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

◆ 投与方法と評価スケジュール

- ・ 年齢及び体重に基づく用量で、ダブラフェニブ1日2回経口投与とトラメチニブ1日1回経口投与
- ・ 安全性評価は、投与開始後16週までは以下の時点、それ以降は6ヶ月、1年、1年6ヶ月、2年で実施。
- ・ 投与期間中は、投与開始後16週、6ヶ月、1年、1年6ヶ月、2年の時点で有効性評価を実施。



◆ **主要評価項目**：投与開始後16週までの最良総合効果

◆ **副次評価項目**：無増悪生存期間、有害事象

◆ 症例登録予定

- ・ 症例数見込み：4症例、登録期間：18カ月、追跡期間：初回投与から少なくとも2年間

薬事承認までのロードマップ

日本における薬事承認状況

効能・効果

- ・ *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

承認年月 (2剤併用として)
2016年3月

米国・欧州における薬事承認状況

効能・効果

- ・ *BRAFV600E/K* 遺伝子変異を有する切除不能または転移性悪性黒色腫
- ・ *BRAFV600E/K* 遺伝子変異を有するリンパ節転移のある悪性黒色腫への術後治療

- ・ *BRAFV600E* 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌
- ・ *BRAFV600E* 変異を有する局所進行または転移性未分化甲状腺癌 (米国)

承認年月 (2剤併用として)
2014年1月(米国)
2015年9月(欧州)

BRAFV600 変異陽性の低悪性度神経膠腫 (LGG)、若しくは再発又は難治性高悪性度神経膠腫 (HGG) を有する小児及び青少年患者を対象にトラメチニブとの併用によるダブラフェニブの効果を評価する第II相、非盲検、国際共同試験

対象：*BRAFV600* 変異陽性の低悪性度神経膠腫 (LGG)、若しくは再発又は難治性高悪性度神経膠腫 (HGG) を有する小児及び青少年患者

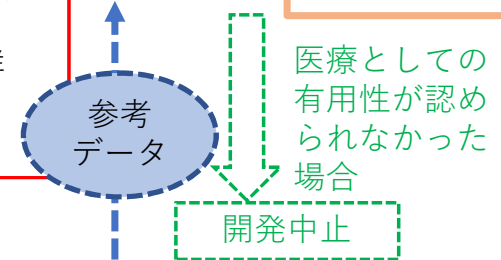
デザイン：非盲検, LGG 2:1の比率で治験薬群と化学療法群に無作為割付, HGG 単群

登録症例数：LGG 102名、HCG 40名 (日本人 13名)

試験期間：2017年12月～2025年10月 (登録期間 終了)

有用性が認められた場合

適応追加



【患者申出療養】

BRAFV600 変異陽性の進行性神経膠腫を有する小児を対象としたダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法に関する患者申出療養

対象：*BRAFV600* 変異陽性の神経膠腫を有し、かつ実施すべき標準治療が存在しない15歳未満の小児

目的：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

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、有害事象

症例数見込み：4症例

予定期間：登録期間 18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：九州大学病院

安全性上の問題等で、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】「*BRAF*V600 変異陽性の進行性神経膠腫を有する小児を対象としたダ
ブラフェニブ・トラメチニブ併用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

- ・九州大学病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添2】「*BRAFV600* 変異陽性の進行性神経膠腫を有する小児を対象としたダブラフェニブ・トラメチニブ併用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：

進行性神経膠腫

効能・効果：

BRAFV600 変異陽性の進行性神経膠腫

【別添3】「*BRAFV600* 変異陽性の進行性神経膠腫を有する小児を対象としたダブラフェニブ・トラメチニブ併用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

選択基準

以下の基準をすべて満たす患者を対象とする。

1. 同意取得時の年齢が生後 12 ヶ月以上、15 歳未満。登録時に体重が 7 kg 以上でなければならない。
2. 我が国で保険適用済みの遺伝子パネル検査において確認された *BRAFV600* 変異陽性の神経膠腫（組織診または細胞診により確定診断）を有する。
3. 実施すべき標準治療が存在しない。もしくは、標準治療が無効中止または毒性中止された。
4. 登録前 28 日以内の造影 MRI（スライス厚 5mm 以下）にて測定可能または評価可能な病変を有する。
5. ランスキー尺度による Performance Score が 50 以上。
6. 試験薬の初回投与前 28 日以内に抗腫瘍医薬品（化学療法、分子標的療法、免疫療法、内分泌療法）または放射線療法を受けていない。
7. グルココルチコイドの投与を受けている場合は、試験薬初回投与前の少なくとも 7 日間にわたって用量が安定又は減量している。
8. 増殖因子の投与を受けていない状態で、検査結果から適切な骨髄機能を有する。
9. 適切な腎機能、肝機能及び心機能を有する。
10. 試験参加について代諾者から文書で同意が得られている。7 歳以上については原則として患者本人から、年齢区分に応じたアセントを得ること。

除外基準

以下のうちひとつでも該当する場合は対象から除外する。

1. *BRAFV600* 変異陽性神経膠腫以外の悪性腫瘍を有する。
2. RAS の活性化変異が確認された悪性腫瘍又は BRF-KIAA1549 などの *BRAF* 融合を伴う悪性腫瘍の既往がある。
3. 過去にダブラフェニブなどの RAF 阻害薬、トラメチニブなどの MEK 阻害薬、又は ERK 阻害薬の投与を受けたことがある。
4. ダブラフェニブ、トラメチニブ、および両剤の添加物と同様の化学的又は生物学的組成を有する化合物によるアレルギー反応の既往を有する。
5. 試験薬の初回投与前 3 ヶ月以内に自家又は同種幹細胞移植を受けている。
6. 重大な安全性のリスクを示す心疾患（コントロール不良又は重要な心疾患など）の既往又は現在の診断を有する。
7. HIV 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体のいずれかが陽性である。（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。）
8. その他、研究責任医師または研究分担医師が本試験の対象として不適格と判断する。

【別添4】「*BRAFV600* 変異陽性の進行性神経膠腫を有する小児を対象としたダ
ブラフェニブ・トラメチニブ併用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

有効性の評価

Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) 基準に基づく投与開始後 16 週までの最良
総合効果を主要評価項目とする。また、無増悪生存期間を副次評価項目とする。

安全性の評価

身体診察、臨床検査、心機能検査、眼科学的診察を実施する。また、副次評価項目として、
有害事象を収集し、安全性を評価する。

【別添5】「*BRAFV600* 変異陽性の進行性神経膠腫を有する小児を対象としたダブラフェニブ・トラメチニブ併用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：2021年9月～2025年8月（登録期間 2021年9月～2023年2月）

予定症例数：4症例

既の実績のある症例数：

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

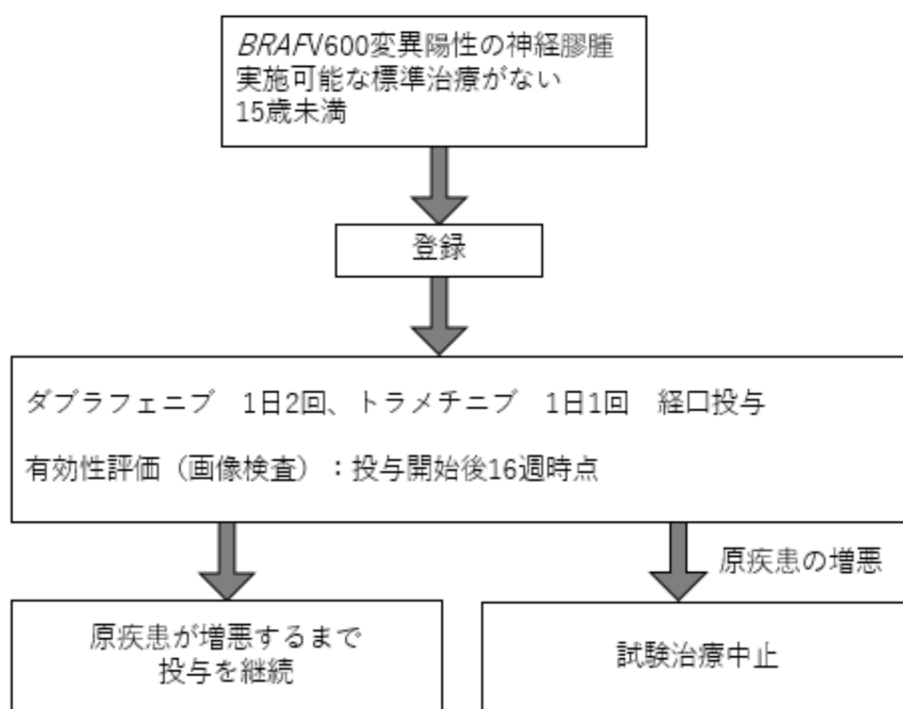
患者申出療養制度では、最終的に対象薬剤の薬事承認を目指すことが目的となっている。現在、追跡期間中であるノバルティスファーマ株式会社の「*BRAFV600* 変異陽性の低悪性度神経膠腫、若しくは再発又は難治性高悪性度神経膠腫を有する小児及び青少年患者を対象にトラメチニブとの併用によるダブラフェニブの効果を評価する第II相非盲検国際共同試験」は、2025年10月に試験が完了する予定である。治験データに加え、当該申出療養の結果を、参考データとして、申請時に用いることを想定し、本試験の完了時期を、上記治験の完了時期に合わせた。したがって、登録期間18ヶ月、追跡期間を少なくとも2年間とし、試験期間を2021年9月～2025年8月と設定した。

九州大学病院における *BRAFV600* 変異陽性の神経膠腫を有する小児患者の人数は年間2～3名であることから、登録期間である18ヶ月間に見込まれる症例数を4症例と設定した。

【別添6】「*BRAFV600* 変異陽性の進行性神経膠腫を有する小児を対象としたダブラフェニブ・トラメチニブ併用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

ダブラフェニブを1日2回、トラメチニブを1日1回、体重及び年齢に応じた用量を経口投与する。有害事象が発生した場合には、ガイドラインに従って用量調節を行う。中止基準に該当するまで治療を継続する。



個々の研究対象者における中止基準

次の基準に合致した場合、研究参加の同意を取得した患者の参加を中止する可能性がある。

○中止基準

- 1) 患者または代諾者（親権者、後見人など）が同意を撤回した場合
- 2) 死亡または死亡につながる恐れのある疾病等が発現した場合
- 3) 原疾患の増悪の場合
- 4) 試験薬が患者の疾患に対して薬事承認された場合
- 5) その他に研究参加によるリスクが利益を上回ると研究責任医師が判断した場合

中止後は、患者毎に適切な治療方法を検討し切り替える。

【別添7】「*BRAFV600* 変異陽性の進行性神経膠腫を有する小児を対象としたダブルフェニブ・トラメチニブ併用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及び適応症： 名称： <i>BRAFV600</i> 変異陽性の進行性神経膠腫を有する小児を対象としたダブルフェニブ・トラメチニブ併用療法に関する患者申出療養 適応症： <i>BRAFV600</i> 変異陽性の進行性神経膠腫	
I. 実施責任医師の考え方	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (小児科)・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> (小児血液・がん学会専門医)・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (10) 年以上・不要
当該医療技術の経験年数	要 () 年以上・ <input checked="" type="checkbox"/> 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・ <input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> (小児科及び眼科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：治験、臨床研究を含む分子標的治療薬の治療経験を5例以上有する常勤医師2名以上。小児眼科の診療経験を5年以上有する常勤医師1名以上。
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 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)	<input checked="" type="checkbox"/> (薬剤師、看護師)・不要
規模	<input checked="" type="checkbox"/> (病床数 400 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)	厚生労働省が指定するがんゲノム医療中核拠点病院、かつ、小児がん拠点病院であること。 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確保されていること。
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)・ <input checked="" type="checkbox"/> 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。