

## 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： 松井 健志、手良向 聡

申出に係る療養の名称	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
臨床研究中核病院の名称	北海道大学病院
実施医療機関の名称	北海道大学病院
医療技術の概要	<p>(概要)</p> <p>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。</p> <p>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 2 4 週までの確定した RECIST version 1.1 に基づく奏効率とする。</p> <p>副次的評価項目は、測定可能病変を有する患者の継続投与に伴う確定した RECIST version 1.1 に基づく奏効率、RECIST version 1.1 に基づいて評価した測定可能病変の径和の最良パーセント変化、測定可能病変を有する研究対象者の RECIST version 1.1 に基づく奏効率のうち、測定可能病変がある原発性脳腫瘍の患者の最良総合効果を Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) に基づく評価に置き換えたもの、原発性脳腫瘍の患者の RANO に基づく奏効率、測定可能病変を有する患者と有さない患者を含めた病勢制御割合・無増悪生存期間・全生存期間、有害事象とする。</p>

<p>医療技術 の概要 ( 続 き )</p>	<p>(効果)</p> <p>ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法は、BRAfV600 変異を有する切除不能または転移性悪性黒色腫、および、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。FDA ではこれらの承認に加え、2022 年 6 月に、6 歳以上の BRAf V600E 陽性の固形腫瘍に対するダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の適応拡大を行った。</p> <p>この適応拡大は、成人対象の BRAf V600E 変異陽性の固形腫瘍に対する第 II 相バスケット試験である BRf117019 試験 (NCT02034110) と NCI-MATCH 試験 (NCT2465060) (Arm H)、および小児対象の BRAf V600 変異陽性の固形腫瘍に対する第 I/II 相試験である X2101 試験 (NCT02124772) の結果に基づいて行われた。</p> <p>小児対象の X2101 試験に含まれる患者の中で、同併用療法を行った 36 例の LGG を有する患者における奏効率が報告され、25% (95%CI、12.1~42.2) であった。</p> <p>成人対象の上記 2 試験における BRAf V600E 陽性固形腫瘍に対する同併用療法の奏効率は、胆道癌 (n = 48) 46%、高悪性度神経膠腫 (HGG) (n = 48) 33%、LGG (n = 14) 50%、低悪性度漿液性卵巣癌 (n = 5) 80%、小腸癌 (n = 4) 50%など、種々のがん種で良好な結果が報告された。また、小児の BRAfV600 変異を有する Wilms 腫瘍や思春期・若年成人の膵腺房細胞癌に対してダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法が有効であったとする症例報告がある。</p> <p>以上より、小児患者においても、神経膠腫を含む BRAf V600E 変異陽性の固形腫瘍に対する同併用療法の効果が期待される。</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、医師・看護師・薬剤師の person 費 57,923 円 臨床研究支援等支援部門 554,033 円 1 症例につき 合計 611,956 円が必要 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無償提供する。</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 checked="" type="checkbox"/> A. 妥当である。 <input type="checkbox"/> B. その他 (具体的に： )
II 有効性	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> A. 問題なし。 <input type="checkbox"/> B. その他 (具体的に： )
IV 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 checked="" 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 checked="" 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; padding: 10px; margin: 10px 0;">                     本研究の結果が有望であることが示されたなら、薬事承認のための医師主導試験など行われる必要がある。                 </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 checked="" 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。) <p>単施設で予定症例数を集積することは困難と予想される。また、遠隔地からの患者の利便性に問題がある。さらに、突発的な事態に対応する仕組みが明確になっていない。</p>	

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。)  
多施設共同試験として計画すべきではないか。

【倫理的観点からの評価】 評価者： 松井 健志

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：

・ プロトコル 10.3, 10.4, 10.6, 10.7, 10.8 など、研究対象者の同意に関連する項目の記述では、研究対象者本人である小児被験者の意思確認が無視されており不適切である(すべて、「代諾者」の意思確認についての検討しかなされていない)。また、登録時に15歳以下の児であっても、本研究期間中に16歳以上に達する小児被験者が生じ得ることから、改めてこうした小児被験者の意思確認を行うこと、および本人のインフォームド・コンセントを改めて取得することについての計画が欠けており、この点でも不適切である。

⇒本コメントに対して、研究代表者より適切な回答と修正対応がなされたことを確認した。

・ 研究計画書<10.7 同意撤回時の対応>において、「研究参加の同意撤回があった場合、研究対象者の代諾者および研究対象者と相談し、同意撤回に係る理由を確認するとともに」と計画されているが、同意撤回に係る理由を確認することは倫理的にご法度とされている行為である。このことはヘルシンキ宣言のみならず、生命・医学系指針においても同様である(以下、指針ガイダンス p.120 の言及を引用：『なお、同意の撤回又は拒否の申出に際して理由の提示を求めることは、当該申出を萎縮させることにつながるおそれがあるため、有害事象の発生が疑われる場合など必要な場合を除き、適切ではない。』)。したがって、この点については研究計画の見直し(同記載の削除)が必要である。なおその場合に、単に計画書の文言上から削除すればいいのでしょ、ということではなく、もしもこれまでも「同意撤回に係る理由を確認する」ことを当たり前と思って研究班が研究を実施してきているのであれば、その姿勢を正す必要があり、本問題を軽く扱うことはあってはならない。

⇒本コメントに対して、研究代表者より適切な回答と修正対応がなされたことを確認した。

・ 今回の申請の発端者が既に死亡している中で、本課題を新たに患者申出療養評価制度の中で申請する必要性があまりないように思われるだけでなく、本制度本来の趣旨に合致しないように思われる。とりわけ、本対象技術については、小児脳腫瘍を対象に九州大学が同じく患者申出療養として実施する課題があり、そちらでは4症例/4

年間の登録予定がすでに終了しているとはいえ、課題としてはまだ継続中であることを考えると、今回の北大からの提案内容を取り込む形で九州大学で実施中のプロトコールの拡大を検討することの方が、合理的ではないか。この九州大学による患者申出療養には触れられてはいるものの、なぜ、それとの共同をしないのか、共同についてそもそも検討したうえでの提案なのか等について、何ら説明がなされていない。また、さらに言えば、症例が少ない現状を踏まえると、1つのプロトコールに集約するほうが効率的であるだろう（⇒こうした患者申出療養のプロトコールの集約の検討や申請課題間の調整については、本制度の事務局が適切にハンドリングすべきであると考え）。このことは、3.1.3.1において「各病院で適応外使用をしている現状では承認につながらず不利益が大きい」と申請者ら自身でも述べていることから明らかであるだろう。加えて、ここで申請者らが述べているように、もしも「承認につながら」ない現状を変えようとするのであるならば、薬事承認までの道のりが遠い患者申出療養評価制度での実施ではなく、薬事承認のための医師主導治験（あるいは国際治験データの外挿+小規模な企業国内第3相治験）を行うべきではないか。このことは、11.1において本課題を「本医師主導研究」と称していることから、申請者ら自身にも自覚があるように推察される。

⇒本コメントに対して、研究代表者より適切な回答と修正対応がなされたことを確認した。

実施条件欄：実施許容は、これらの指摘事項に対して適切な修正がなされるとともに、その修正内容について実際にきっちりと履行することを約束する場合に限る。

【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。）

本来は治験で実施すべきであるが、それが実施できない事情があることは理解する。また、統計学的な仮説を定めた臨床試験デザインで行うことについては、本試験結果を薬事承認に繋げるために重要であると考え。一方で、全国で年間 10 例程度の希少疾患であることから、単施設での実施可能性に関して照会を行ったところ、多施設で行う可能性が示唆されている。単施設で開始した場合には、できるだけ早急に多施設共同の計画に変更するのが妥当と考える。

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。） 研究体制の見直しの是非、患者同意文書の指摘事項に対する対応、などが審議される必要がある。				
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： 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4年 12 月 17 日

所属・氏名： 北海道大学病院 木下 一郎

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患者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企業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、小児患者の脳腫瘍以外の固形腫瘍に対する治験・拡大治験や先進医療は実施されておられません。

試験計画開始段階で、製販企業に対して、小児固形腫瘍に対する治験または先進医療制度でのダブラフェニブ・トラメチニブの当該医薬品の薬剤提供を申請しましたが、有償無償に関わらず提供できないとの回答でした。一方、患者申出療養制度で実施される場合は、人道的な見地より、当該医薬品の無償提供を行うことは可能との回答を頂きました。

現時点においても、計画中の患者申出療養の対象者が参加可能な治験・拡大治験・先進医療は国内で実施されておらず、製販企業においても実施される予定が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、小児患者の脳腫瘍に対する適応拡大につながると考えておりますが、当該企業より申請時期については告知できないとの回答があり、また、同治験では脳腫瘍以外の固形腫瘍は対象となっていませんでした。

一方、FDA では 6 歳以上の小児の BRAF V600E 陽性固形腫瘍に対してダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の臓器横断的な適応拡大が行われております。国内でも、保険適用済みのがん遺伝子パネル検査で、小児の脳腫瘍およびその他の固形腫瘍において BRAF V600 変異が一定の頻度で見つかり、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、患者申出療養制度での本技術の実施を行いたいと考えております。

2. 6歳未満に適応を拡大した理由について、ご説明ください。

【回答】

2022年6月末のFDAによるダブラフェニブ+トラメチニブ併用療法の BRAF V600E 変異陽性固形腫瘍を有する6歳以上の小児患者に対する承認は、4群からなる第I/II相試験のNCT02124772 (CTMT212X2101)試験が根拠となっており、ダブラフェニブ+トラメチニブ併用療法は、低悪性度神経膠腫症例34人、高悪性度神経膠腫2人を含む48人に行われました<sup>1)2)</sup>。低悪性度・高悪性度神経膠腫36人の詳細な結果が2022年11月に論文発表され、年齢の内訳は、2歳未満1人(1.4歳)(2.8%)、2歳以上、6歳未満7人(19.7%)、6歳以上、12歳未満12人(33.3%)、12歳以上、18歳未満18人(44.4%)でした。全奏効率が25%、奏効期間6ヶ月以上が78%、24ヶ月以上が44%でした<sup>3)</sup>。

成人を対象とした BRAF V600E 陽性固形腫瘍に対するバスケット試験である BRF117019 と NCI-MATCH 試験の結果と合わせて、6歳以上の全固形腫瘍においてFDAにて迅速承認されましたが、申請時点で6歳未満についての臨床試験が終了していなかったことから、2022年10月まで申請期限が延長されています(2022年12月現在で進捗情報等は確認できません)<sup>4)5)</sup>。

NCT02124772(CTMT212X2101)試験の発表論文では、6歳未満の症例についても安全性プロファイルは示されています。現在、6歳以下の患児を対象に含む神経膠腫や悪性黒色腫などの国際共同臨床試験が継続実施中であることや(国内実施医療機関は無し)、ノバルティス社から6歳未満を対象者に含む当該臨床試験に薬剤提供していただける状況に変わりない点を踏まえると、少なくとも安全性の観点から6歳未満において当該患者申出療養技術の実施を妨げる理由がないと考えています。

また、前述の通り、6歳未満の対象者は一定頻度で存在し、現在、本申出療養の相談を受けている患者4名の中、1名は3歳の脳腫瘍患者となっています。以上より、対象患者を6歳未満に拡大しました。

3. 脳腫瘍から固形腫瘍に適応を拡大した理由について、ご説明ください。

【回答】

ダブラフェニブおよびトラメチニブは、分子遺伝学的な特性に基づきFDAにより臓器横断的治療(tumor-agnostic therapy)に指定されている薬剤です\*。成人対象のROAR試験(BRF117019試験; NCT02034110)とNCI-MATCH試験Arm H(NCT2465060 Arm H)によって、成人 BRAF V600E 変異陽性固形腫瘍において臓器横断的に有効性・安全性が確認されました。小児対象のCTMT212X2101試験(NCT02124772)では、脳腫瘍以外の BRAF V600 陽性固形腫瘍も含まれていました<sup>3)</sup>。結果が公表されている BRAF V600 陽性の神経膠腫36例の成績と成人対象の2試験の成績を合わせて、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法は6歳以上の BRAF V600E 陽性固形腫瘍全般にFDA承認されました<sup>6)</sup>。

また、小児において頻度は低いものの脳腫瘍以外の固形腫瘍が発症し、小児の BRAFV600 変異を有するWilms腫瘍(腎芽腫)や、小児および思春期・若年成人の BRAFV600 変異を有する膵腺房細胞癌に対してダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法が著効(完全寛解)かつ安全に投与可能であったとする症例報告があります<sup>7)8)9)</sup>。また造血器腫瘍に分類されますが、BRAFV600E 変異を有するランゲルハンス細胞組織球症の症例シリーズで BRAF 阻害薬(ダブラフェニブまたはベムラフェニブ)±トラメチニブを投与されて21人中18人(86%)が奏効した報告があります<sup>10)</sup>。

以上より、小児患者においても、BRAF V600E 変異陽性の固形腫瘍に対して、臓器横断的に同併用療法の効果が期待されると考えました。

また、海外では造血器腫瘍や中枢神経腫瘍を含めた小児の悪性腫瘍 3,633 人中、BRAF V600 変異陽性腫瘍は、造血器腫瘍 10 人と脳腫瘍 62 人に加え、それ以外の固形腫瘍も 17 例(0.47%)に認めたと報告があります<sup>11)</sup>。17 人の疾患の内訳は悪性黒色腫 10 人、甲状腺乳頭癌 4 人、横紋筋肉腫 1 人、腺房細胞癌 1 人、漿液性癌 1 人でした。北海道大学病院では 2019 年 8 月から 2022 年 11 月までに 42 人の 15 才以下の小児患者に対しがん遺伝子パネル検査を施行し、そのうち膵腺房細胞癌の 1 人と低悪性度神経膠腫(Pilocytic astrocytoma)の 1 人に BRAF V600E 変異を認めました。現在、本邦における小児のがん遺伝子パネル検査は年 300 名程に実施されており、脳腫瘍以外の BRAFV600E 陽性固形腫瘍の患者も年 4 人ほど発生すると予測されます。当院へはこれまで 5 名程の対象患者の相談があり、脳腫瘍以外の患者は端緒となった当院の膵腺房細胞癌患者 1 名ですが、全国からの相談があるため、一定数の脳腫瘍以外のニーズがあると考えております。

以上より、対象患者を脳腫瘍以外の固形腫瘍に拡大しました。

\*NCI(National Cancer Institute) Dictionary of Cancer Terms でも固形腫瘍の治療薬として FDA により承認された薬剤は臓器横断的に投与されることが推奨され、現在 14 の薬剤が指定されている。

1) Prescribing information of Tafenlar (dabrafenib).

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/202806s022lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/202806s022lbl.pdf)

2) Prescribing information of Mekinist (trametinib).

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/204114s024lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/204114s024lbl.pdf)

3) Georger B, et al. J Clin Oncol. 2022; Online ahead of print.

4) Accelerated approval for Tafenlar (dabrafenib)

5) Accelerated approval for Mekinist (trametinib)

6) FDA D.I.S.C.O. Burst Edition: FDA approval of Tafenlar (dabrafenib) in combination with Mekinist (trametinib) for unresectable or metastatic solid tumors with BRAF V600E mutation.

<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-disco-burst-edition-fda-approval-tafenlar-dabrafenib-combination-mekinist-trametinib>

7) Obasaju P, et al. Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2020;6:a004820.

8) Busch E, et al. Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2020 25;6:a005553.

9) Cramer S, et al. JCO Precis Oncol. 2020;4:801-805.

10) Eckstein OS, et al. Blood. 2019;133:1691-1694.

11) Rankin, et al. Oncologist. 2021;26:e153-163.

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： 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4年12月17日

所属・氏名：北海道大学病院 木下一郎

1. 単施設で行う理由は何でしょうか。

【回答】

研究対象薬の併用療法に係る安全性プロファイルは国際共同臨床試験で示されていますが、国内では治験を含めて小児での使用実績が少ないことを踏まえ、被験者の安全性を確保する十分な情報伝達体制を確保するためです。これまで当該併用療法に係る安全性プロファイルは小児と成人で一貫しており、申請医療機関が成人での当該併用療法の実施経験を有することも理由です。

2. プロトコール 10.3, 10.4, 10.6, 10.7, 10.8 など、研究対象者の同意に関連する項目の記述では、研究対象者本人である小児被験者の意思確認が無視されており不適切である(すべて、「代諾者」の意思確認についての検討しかなされていない。)。また、登録時に 15 歳以下の児であっても、本研究期間中に 16 歳以上に達する小児被験者が生じ得ることから、改めてこうした小児被験者の意思確認を行うこと、および本人のインフォームド・コンセントを改めて取得することについての計画が欠けており、この点でも不適切である。

【回答】

研究計画書 10.3, 10.6, 10.7, 10.8 に、研究対象者への意思確認についての記載が欠けていましたので、各項目に、研究対象者への意思確認を行う方法を記載しました。

10.4 には、「研究対象者が 7 歳以上 15 歳以下の場合は『アセント文書』を用いて研究対象者本人に対して本研究の説明を行い、研究対象者本人からアセントを文書で取得する。」と記していました。

以上より、7 歳以上 15 歳以下の小児被験者に対するアセント文書による意思確認は必ず実施いたします。

本研究期間中に 16 歳以上に達する小児被験者に対して、改めてインフォームド・コンセントを取得することについては、説明文書・同意文書の改訂が行われた場合のみとし、16 歳から成人用の説明同意文書を用いて再同意を取得します(10.8 説明文書・同意文書の改訂に記載。16 歳から成人用の説明同意文書を作成。)

3. 2. の後半のコメント部分への回答の中で、「本研究期間中に 16 歳以上に達する小児被験者に対して、改めてインフォームド・コンセントを取得することについては、説明文書・同意文書の改訂が行われた場合のみとし、成人用の説明同意書を用いて再同意を取得します」と回答されておられますが、この回答をそのまま理解すると、研究期間中に被験児が 16 歳に達した場合であっても、文書改訂が行われない限りは、成人用文書による詳細な説明も、本人のインフォームド・コンセントも改めて取得することはしない、ということになります。これは、本人意思の尊重という倫理原則に反する扱いですので、不適切であると考えます。文書改訂があるか否かに拘わらず、被験児が 16 歳に達した段階できちんとした本人のインフォームド・コンセントを取得する計画に修正すべきでしょう。

【回答】

16 歳に達した時点で「16 歳から成人用の説明文書・同意書文書」を用いて、再同意を取得することとし、研究計画書 10.3 に追記しました。また、関連して、10.6, 10.7, 10.8 の 16 歳に達した研究対象者に対する記載を追記・修正しました。

4. 今回の申請の発端者が既に死亡している中で、本課題を新たに患者申出療養評価制度の中で申請する必要性があまりないように思われるだけでなく、本制度本来の趣旨に合致しないように思われる。とりわけ、本対象技術については、小児脳腫瘍を対象に九州大学が同じく患者申出療養として実施する課題があり、そちらでは 4 症例／4 年間の登録予定がすでに終了しているとはいえ、課題としてはまだ継続中であることを考えると、今回の北大からの提案内容を取り込む形で九州大学で実施中のプロトコルの拡大を検討することの方が、合理的ではないか。この九州大学による患者申出療養には触れられてはいるものの、なぜ、それとの共同をしないのか、共同についてそもそも検討したうえでの提案なのか等について、何ら説明がなされていない。また、さらに言えば、症例が少ない現状を踏まえると、1つのプロトコルに集約するほうが効率的であるだろう。このことは、3.1.3.1 において「各病院で適応外使用をしている現状では承認につながらず不利益が大きい」と申請者ら自身でも述べていることから明らかであるだろう。

【回答】

九州大学の患者申出療養は脳腫瘍 4 例に限定された研究計画及び製販企業との薬剤提供であり、すでに登録は終了しており、脳腫瘍以外の固形腫瘍患者は参加できません。九州大学に対して症例追加の見通しについて照会しましたが、追加症例への薬剤提供や試験期間の延長が困難で、症例追加は行わない旨の回答を頂きました。

研究計画書で「各病院で適応外使用をしている現状では承認につながらず不利益が大きい」と述べておりますが、主に診療における適応外使用で治療を行う場合について言及したものであり、有効性及び安全性を評価する臨床試験として治療を行う必要性を述べております。

本申請の端緒となったのは膵腺房細胞癌の患児であり、試験の計画を開始した段階で製販企業に対して、小児固形腫瘍全般に対する治験または先進医療制度でのダブラフェニブ・トラメチニブの当該医薬

品の薬剤提供を申請しましたが、有償無償に関わらず提供できないとの回答でした。一方、患者申出療養制度で実施される場合は、人道的な見地より、当該医薬品の無償提供を行うことは可能との回答を頂きました。この時点で、九州大学の患者申出療養は開始されておらず、患者申出療養制度での実施を前提に、特定臨床研究の立案を進めていた経緯があります。

本試験立案の端緒となった児は亡くなりましたが、同変異を持つ難治性固形腫瘍の児は国内でも一定数発生し、数名の患者が申し出ています。がんゲノム情報管理センターに2019年8月から現在までに登録された1才から15才の固形がん患者807例中、BRAF V600E変異は24例(中枢神経腫瘍21例、その他の固形腫瘍3例)で認められております。被験者の安全性を確保する十分な情報伝達体制を確保するため、単施設で施行することとしましたが、全国の申し出られた患者を組み入れて実施する予定です。

5. 加えて、ここで申請者らが述べているように、もしも「承認につながらない現状を変えようとするのであるならば、薬事承認までの道のりが遠い患者申出療養評価制度での実施ではなく、薬事承認のための医師主導治験(あるいは国際治験データの外挿+小規模な企業国内第3相治験)を行うべきではないか。このことは、11.1において本課題を「本医師主導研究」と称していることから、申請者ら自身にも自覚があるように推察される。

#### 【回答】

製販企業のノバルティス社へ企業治験・拡大治験の実施予定を伺いましたが、BRAF V600変異陽性脳腫瘍を有する小児患者に対する国際共同治験(NCT02684058)の登録が終了している段階で、新たな治験や拡大治験を実施する予定がないとの回答でした。このため、医師主導治験や先進医療としての当該医薬品の薬剤提供を申請しましたが、治験・拡大治験、先進医療の枠組みに対しては、有償無償に関わらず提供できないとの回答でした。一方、患者申出療養制度で実施される場合は、人道的な見地より、製販企業から当該医薬品の無償提供を行うことは可能との回答を頂きました。

治験、先進医療が望ましいことは十分自覚しておりますが、製販企業からの薬剤提供が、患者申出療養制度のみで可能となることから、本申請を行っております。本試験で有望な結果が得られた場合は、製販企業と相談し、企業治験または医師主導治験を実施することや、あるいは「医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議」へ提案を行い、その後の医薬品の適応拡大・保険適用へ繋げることを目指します。

また、上記の小児脳腫瘍の国際共同治験(NCT02684058)の結果により、6歳以上の小児脳腫瘍患者等への適応拡大が得られる可能性があります。この場合は、対象疾患や年齢等を変更して継続し、最終的に1-15歳のBRAF V600変異陽性の小児固形腫瘍全般への適応拡大を目指します。

6. 3年強の症例登録期間内に目標症例数(18例+α)が登録可能であるという根拠を教えてください。

【回答】

2019年8月から2022年11月までのがん遺伝子パネル検査を施行され、がんゲノム情報管理センターに登録された1才から15才の患者は807例で、その中 BRAF V600E 変異陽性の固形腫瘍は24例(中枢神経腫瘍21例、その他の固形腫瘍3例)に認められております。検査を実施された患者は、基本的に切除不能で、標準治療がなく、本試験の対象となる患者と考えられます。がん遺伝子パネル検査実施数は小児を含め増加傾向であり、本試験の対象となる患者は、今後年間10名程度発生すると予想しています。すでに、現時点で全国より数名の患者が申し出ています。被験者の安全性を確保する十分な情報伝達体制を確保するため、単施設で施行することとしましたが、全国の申し出られた患者を組み入れて実施する予定ですので、登録可能であると考えました。

7. 主要評価項目(腫瘍縮小効果)の主たる評価時期について、研究計画書に規定しておく必要はないでしょうか。

【回答】

主要評価項目(腫瘍縮小効果)の主たる評価時期については、研究計画書で以下のように規定しております。

24.1.2.5 腫瘍の再評価の頻度

本研究の腫瘍評価は、研究対象者が研究を継続している間はPD、同意の撤回、死亡、又は追跡不能のいずれかが認められるまで24週までは8週毎、以降は12週毎に実施する。

この評価時期は、13.1 研究スケジュールの表13-1に反映しております。

PD、同意の撤回、死亡、または追跡不能のいずれかが認められるまで評価を継続しますので、RECIST v1.1に基づく腫瘍縮小効果に加え、副次評価項目のPFSも正確に評価できる設定でした。

一方、本試験の主要評価項目は「測定可能病変を有する研究対象者のRECIST version 1.1に基づく確定した奏効率」としていましたが、多くの症例で治療開始後24週までに確定した最良総合効果が評価可能と考えられます。このため、本試験の主要評価項目を「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」に変更し、「測定可能病変を有する研究対象者の継続投与に伴うRECIST version 1.1に基づく確定した奏効率」は副次評価項目としました(研究計画書11.1と11.2.1を修正)。

このため、最終登録症例の24週後の腫瘍評価日をdata cut-off dateとしてデータ固定を行い、この固定データを用いて中間解析を実施することといたします。試験実施期間終了時に、再度データ固定を行い、最終解析を行います。この内容を研究計画書14.4に追記しました。中間解析は2026年10月頃、最終解析は2027年3月頃に実施できると予想しております。

8. 3.1.1. に「北海道大学病院では 2019 年 8 月から 2021 年 7 月までに 25 例の 20 才以下の症例に対しがん遺伝子パネル検査を施行し、そのうち BRAF V600 変異を認めたのは膵腺細胞癌の 1 例と Pilocytic astrocytoma の 1 例であった。」とあります。北海道大学では 1 年に 1 例程度しか対象症例が無いということは、多くの症例を他施設からの紹介に期待することになります。遠方からの患者の場合、重篤な副作用や、病状が急変したときに、対応できる施設が居住地域に必要なだと思います。おそらく紹介元の病院がそのような役割を果たすことになると思いますが、そのような施設には本篤の特性など本研究に対する理解が必要だと思います。また、北海道大学病院との緊密な連携体制も必要だと思いますが、これら点に関する記述が欠落しているのではないのでしょうか？

【回答】

国内の小児がんの発生数は年間 2,000~2,500 例と少なく、全国の小児血液・がん専門医が JCCG (Japan Children's Cancer Group) を通じて連携し診療しています。その中でも、紹介元と想定されるがん遺伝子パネル検査を出検する施設の小児血液・がん専門医等の専門医師は、小児の固形腫瘍に精通し、一定の診療経験を持つ医師となります。

紹介元医師と患者・家族の相談のもとで申し出がなされることが想定され、研究者は紹介前に当該医師との情報共有を行います。紹介元の施設が遠方の場合、予め計画書を紹介元医師ならびに施設と共有し、予想される有害事象や併用制限および禁止薬などについて周知します。遠方からの患者に重篤な副作用が出現した時や病状が急変した時には、まず紹介元施設が必要な対応を行い、速やかに当院研究者に連絡を頂く体制を構築します。研究者は、紹介元医師と有害事象の Grade を含め詳細な情報共有を行い、当院を受診する必要性などを判断します。

なお、遠方からの通院の場合、特に有害事象に配慮すべき治療開始から 5 週目までの期間については、原則、当院入院または札幌市内滞在で実施する予定としておりました。

以上の内容を、研究計画書 8.6.17 と 13.1、および説明文書・アセント文書に明記しました。

9. 単施設では登録が難しいように思われる。児童が長期にわたって遠方に通院することにも無理があるのではないか。日本の 5~6 か所の拠点病院で共同で行うことが現実的ではないか。

【回答】

遠隔地から紹介された患者については、研究について問い合わせを受けた際には主治医との情報共有、保護者・患児との面談を繰り返し、参加に伴う利益・不利益、費用の負担や北海道特有の事情や当院の環境などについて説明し、患者が通院可能か十分検討します。患児家族の滞在施設や札幌市小中学校の分校を院内に有するなど治療に求められる療養環境がすでに整備され、希望に応じて利用できる環境となっています。

単施設で実行することは、前述の安全性の管理体制のみならず、患者申出療養を実施する費用で患者負担(研究事務局、CRC、データマネージャー、モニタリング等)が生じる点や、上記の療養環境がすでに整備されている点を踏まえ、当該研究の実行可能性を優先に総合的に考慮した判断となります。また、すでに製薬企業と薬剤提供に係る契約の相談を進めていますが、当該契約締結には 2-6 ヶ月の時間を要します。現時点では、製薬企業側で多施設共同研究を対象とする研究計画に対しての薬剤提供

は想定されておりません。多施設で実施する場合には、契約や療養環境の整備、研究体制の構築に時間を要することから、希望される患者に迅速に当該医療技術を提供できない可能性があります。

現時点で単施設での実施計画となっていますが、多施設での実施の可能性を排除してはおりません。しかし、研究実施体制等の整備や研究実施費用等の調整が進めることが必要となります。当該薬剤の適応拡大や安全性に係る情報、さらには患者希望などについて継続的に情報収集し、必要に応じて他の臨床研究中核病院での実施を想定した計画変更を行いたいと思います。

10. アセント文書内の項「4.」での効果と副作用の説明箇所ですが、例えば中学生用のものでは、「<効果>腫瘍を小さくして、症状が良くなるかもしれません。」とのみ記載されています。この記載では、「あなた」自身に、こうした一般に期待された効果が出ない場合もあり得る」ことの説明が欠けていますので、他の文書においても同様に、それぞれの年齢に応じた表現にて、このように、「あなた」への効果不発揮の可能性が常にあることの記載を追加すべきでしょう(なお、成人用文書ではほぼそれに相当する説明はされています)。

【回答】

アセント文書に、一般に期待された効果がでない場合があることを、それぞれの年齢に応じた表現で、追記しました。また、16歳～成人用と、代諾者用の説明同意文書の6.1の記載を整備しました。

11. いわゆる統計的な仮説を定めた第Ⅱ相試験デザインで行う必要があるのか。しかも、すべての患者の投与が終了するまで試験が続くとすると、この試験の終了時期は予想できません。

【回答】

製販企業に問い合わせを行い、本研究薬による治験は、BRAF V600 変異陽性脳腫瘍を有する小児患者に対する国際共同治験(NCT02684058)の登録が終了している他は、新たな治験や拡大治験を実施する予定がないとの回答でした。固形腫瘍を含めた試験はなく、統計学的な仮説を定めた本試験で有効な結果が得られた場合には、製販企業と相談し、固形腫瘍全般を含めた企業治験または医師主導治験の実施について検討を進めていきます。本制度では保険収載に向けた実施計画が求められることから、科学的に有効性を推定できる研究計画としています。当該薬剤の研究開発状況に応じて、「医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議」への提案も検討し、固形腫瘍全般への適応拡大・保険適用へ繋げることを目指します

本研究薬は、FDAでは6才以上の固形腫瘍全般に承認されていますが、小児がんは症例数が少なくdrug lagが続く可能性が懸念されます。数例の症例報告で終わらせるのではなく、できるだけ統計学的な評価が可能な枠組みで治療を行ない、患者申出療養の目的の一つである、将来的に保険適用につなげるためのデータを集積したいと考えております。

この試験の臨床試験は、2027年3月31日まで実施されます(登録期間:2026年3月31日まで)。指摘事項7とも関連して、本研究の主要評価項目を「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」に変更しました。このため、最終登録症例の

24 週後の腫瘍評価日を data cut-off date としてデータ固定を行い、この固定データを用いて中間解析を実施することといたします。試験実施期間終了時に、再度データ固定を行い、最終解析を行います。以上の内容を研究計画書 11.1 と 14.4 に追記しました。このため、中間解析は 2026 年 10 月頃、最終解析は 2027 年 3 月頃に実施できると予想されます。

なお、試験終了時点で投与が継続されている患者に対する追加の薬剤提供について製販企業と相談しており、薬剤提供が得られた場合は、患者申出療養の延長を検討いたします。

また、ダブラフェニブとトラメチニブの適応拡大がおこなわれた場合、保険適用の対象となった患者については、保険診療に切り替えて内服を継続する予定です。

12. 研究計画書<10.7 同意撤回時の対応>において、「研究参加の同意撤回があった場合、研究対象者の代諾者および研究対象者と相談し、同意撤回に係る理由を確認するとともに」と計画されていますが、同意撤回に係る理由を確認することは倫理的にご法度とされている行為です。このことはヘルシンキ宣言のみならず、生命・医学系指針においても同様です（以下、指針ガイダンス p.120 での言及を引用：『なお、同意の撤回又は拒否の申出に際して理由の提示を求めることは、当該申出を萎縮させることにつながるおそれがあるため、有害事象の発生が疑われる場合など必要な場合を除き、適切ではない。』）。したがって、この点については研究計画の見直し（同記載の削除）が必要です。

#### 【回答】

研究計画書 10.7 より該当部分を削除しました。また、同意撤回に係る事項を再考し、代諾者と研究対象者の意思が異なった場合は研究対象者の意思を優先が優先されることを明記し、同意撤回の内容を整理・区別し、事後の対応を明記しました。これらの内容を、16 歳から成人用説明同意文書と代諾者用説明同意文書に反映させました。

以上

## 患者申出療養の内容 (概要)

申出に係る療養の名称：BRAV 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
適応症：BRAV V600 変異陽性局所進行・転移性小児固形腫瘍
<p>内容：</p> <p>(概要)</p> <p>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 BRAV 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 BRAV 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。</p> <p>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24週までの確定した RECIST version 1.1 に基づく奏効率とする。</p> <p>副次的評価項目は、測定可能病変を有する患者の継続投与に伴う確定した RECIST version 1.1 に基づく奏効率、RECIST version 1.1 に基づいて評価した測定可能病変の径和の最良パーセント変化、測定可能病変を有する研究対象者の RECIST version 1.1 に基づく奏効率のうち、測定可能病変がある原発性脳腫瘍の患者の最良総合効果を Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) に基づく評価に置き換えたもの、原発性脳腫瘍の患者の RANO に基づく奏効率、測定可能病変を有する患者と有さない患者を含めた病勢制御割合・無増悪生存期間・全生存期間、有害事象とする。</p> <p>(効果)</p> <p>ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法は、BRAV V600 変異を有する切除不能または転移性悪性黒色腫、および、BRAV V600 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。FDAではこれらの承認に加え、2022年6月に、6歳以上のBRAV V600E陽性の固形腫瘍に対するダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法の適応拡大を行った。</p> <p>この適応拡大は、成人対象のBRAV V600E変異陽性の固形腫瘍に対する第II相バスケット試験である BRF117019試験 (NCT02034110) と NCI-MATCH試験 (NCT2465060) (Arm H)、および小児対象のBRAV V600変異陽性の固形腫瘍に対する第I/II相試験である X2101試験 (NCT02124772) の結果に基づいて行われた。小児対象のX2101試験に含まれる患者の中で、同併用療法を行った36例のLGGを有する患者における奏効率が報告され、25% (95%CI、12.1~42.2) であった。</p> <p>成人対象の上記2試験におけるBRAV V600E陽性固形腫瘍に対する同併用療法の奏効率は、胆道癌 (n = 48) 46%、高悪性度神経膠腫(HGG) (n = 48) 33%、LGG (n = 14) 50%、低悪性度漿液性卵巣癌 (n = 5) 80%、小腸癌 (n = 4) 50%など、種々のがん種で良好な結果が報告された。また、小児のBRAV V600変異を有するWilms腫瘍や思春期・若年成人の膵腺房細胞癌に対してダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法が有効であったとする症例報告がある。</p> <p>以上より、小児患者においても、神経膠腫を含むBRAV V600E変異陽性の固形腫瘍に対する同併用療法の効果が期待される。</p>

(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、医師・看護師・薬剤師の人的費 57,923 円

臨床研究支援等支援部門 554,033 円 1 症例につき 合計 611,956 円が必要

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無償提供する。

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					
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)					
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 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	50 mg	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
タフィンラー ーカプセル	ノバルティスファーマ株式会社	75 mg	22800AMX00372000	BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫  BRAF 遺伝子変	適応外

	東京都港区 虎ノ門 1- 23-1 TEL : 0120- 003-293			異を有する切 除不能な進行・ 再発の非小細 胞肺癌	
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 TEL : 0120- 003-293	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	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 TEL : 0120- 003-293	2 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	適応外
ダブラフェ ニブメシル 酸塩 10 mg分 散錠	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 TEL : 0120- 003-293	10 mg			未承認
トラメチニ ブメチルス ルホキシド 付 加 物	ノバルティ スファーマ 株式会社	0.05 mg/ml			未承認

0.05mg/ml 経口液	東京都港区 虎ノ門 1- 23-1 TEL : 0120- 003-293				
------------------	---	--	--	--	--

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

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方法等

ダブラフェニブは、体重及び年齢に基づく適切な用量で1日2回経口投与する。ダブラフェニブはカプセル及び分散錠が利用可能である（研究計画書 表 8-1, 表 8-2, 表 8-3, 表 8-4 に記載）。

トラメチニブは、体重に基づいた用量で1日1回経口投与する。トラメチニブは錠剤及び経口液が利用可能である（研究計画書 表 8-5, 表 8-6, 表 8-7, 表 8-8 に記載）。

プロトコール治療中止基準のいずれかに該当するまで投与を繰り返す。

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。
<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</p> <p><u>効能・効果</u> (ダブラフェニブとトラメチニブの併用として)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ BRAFV600E/K 変異を有する切除不能または転移性悪性黒色腫</li> <li>・ 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</li> <li>・ BRAFV600E 変異を有する転移性非小細胞肺癌</li> <li>・ BRAFV600E 変異を有する局所進行または転移性未分化甲状腺癌</li> <li>・ 6才以上の BRAF V600E 変異陽性の切除不能・転移性固形腫瘍</li> </ul> <p><u>承認年月</u> (ダブラフェニブとトラメチニブの併用として)</p> <p>2014年1月</p> <p>6才以上の BRAF V600E 変異陽性の切除不能・転移性固形腫瘍に対しては、2022年6月に適応拡大</p> <p>欧州での薬事承認の状況</p> <p><u>効能・効果</u> (ダブラフェニブとトラメチニブの併用として)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ BRAFV600 変異を有する切除不能または転移性悪性黒色腫</li> <li>・ BRAFV600 変異を有する III 期悪性黒色腫への術後治療</li> <li>・ BRAFV600 変異を有する非小細胞肺癌承認年月 (2剤併用として)</li> </ul> <p><u>承認年月</u> (ダブラフェニブとトラメチニブの併用として)</p> <p>2015年9月</p>	
<p><u>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</u></p> <p>他者からの提供の有無：( <input checked="" type="checkbox"/> 有 ・ 無 )</p> <p>(有の場合) 提供者名及び連絡先：</p> <p>提供者名及び連絡先：郵便番号 105-0001 東京都 港区虎ノ門 1-23-1  ノバルティスファーマ株式会社</p> <p>入手及び管理方法の詳細：</p> <p>研究薬は、ノバルティスファーマ株式会社より無償提供を受ける。研究薬は、実施医療機関にて指名された担当者が受領し、安全かつ適切に取り扱い、研究薬管理者若しくは指名され</p>	

た担当者のみが出入りする安全な場所に保管する。研究薬は、受領後、薬剤ラベル、治験薬概要書に記載されている指示に従って保管する。ノバルティスファーマ株式会社から実施医療機関に提供された研究薬は、研究薬管理者が管理する。管理の手順については「研究薬管理手順書」に従う。実施期間中に研究薬の破損や汚染、その他の不備等により研究薬を使用しない場合、もしくは、研究薬投与期間の終了後は、研究薬管理表に廃棄するボトル数、製造番号、使用期限、廃棄の理由、廃棄後の在庫数と共に記録する。廃棄の際は、当院の規定に従って、医療用廃棄物として廃棄する。

### 3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：生後 12 か月以上 15 歳以下の BRAF V600 変異陽性進行・転移性固形腫瘍

効能・効果：腫瘍の縮小、無増悪生存期間・生存期間の延長

### 4. 予測される安全性情報

ダブラフェニブによる重大な副作用として、悪性腫瘍、心機能障害、肝機能障害、静脈血栓塞栓症、脳血管障害

トラメチニブによる重大な副作用として心機能障害、肝機能障害、間質性肺疾患、横紋筋融解症、静脈血栓塞栓症、脳血管障害

### 5. 患者の適格基準及び選定方法

選択基準

- 1) 登録時の年齢が生後12か月以上15 歳以下
- 2) 組織学診によって小児固形腫瘍と確定診断されている。
- 3) 我が国で保険適用済みの遺伝子パネル検査の結果、BRAF V600変異陽性と判明している。
- 4) 切除不能（局所進行または転移性）で、標準治療がない、または標準治療に抵抗性である。
- 5) ECOGのPerformance status (PS) が 0～2
- 6) 登録日時時点で抗癌医薬品（化学療法、分子標的療法、免疫療法、内分泌療法）の投与や脳以外の放射線治療を受けておらず、それらに伴う急性毒性が回復していること。
- 7) 放射線療法の最終照射日から7日以上経過していること。
- 8) 投与開始前14日以内の最新の検査値が以下のすべてを満たす。
  - ① 好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$
  - ② ヘグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ （登録に用いた検査の採血日前 14日以内に輸血を行っていないこと
  - ③ 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$
  - ④ 総ビリルビン $\leq \text{ULN} \times 1.5 \text{ mg/dL}$
  - ⑤ ALT (GPT)  $\leq \text{ULN} \times 3 \text{ IU/L}$
  - ⑥ 血清クレアチニン値が年齢別に以下を満たすもの（5 歳未満：0.8 mg/dl 以下， 5

歳以上 10 歳未満 : 1.2 mg/dl 以下, 10歳以上 : 1.5 mg/dl以下)

⑦ 心電図 (ECG) 測定 QTcF $\leq$ 480 ms

- 9) 研究参加について代諾者 (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。

#### 除外基準

- 1) 活動性の重複がんを有する (同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ 上皮内癌や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がん/多発がんに含まない)
- 2) 全身的治療を要する感染症を有する
- 3) 登録時に38℃以上の発熱を有する
- 4) 妊娠中、授乳中の女性
- 5) ステロイド剤またはその他の免疫抑制剤の継続的な全身投与 (内服または静脈内) を受けている
- 6) ダブラフェニブメシル酸塩などのBRAF阻害薬、トラメチニブジメチルスルホキシド付加物などのMEK阻害剤を内服したことがある
- 7) 併用禁止薬を使用している患者や試験中に併用禁止薬を使用する必要がある
- 8) 登録前3 ヶ月以内に自家又は同種幹細胞移植を受けている
- 9) インスリンの継続的使用による治療中、またはコントロール不良の糖尿病を合併している
- 10) 登録前3ヶ月以内にうっ血性心不全の既往歴がある、またはうっ血性心不全を合併している。
- 11) RASの活性化変異が確認された悪性腫瘍又はBRAF-KIAA1549などのBRAF融合を伴う悪性腫瘍の既往がある。
- 12) B 型肝炎ウイルス又はC 型肝炎ウイルス感染の既往を有する。
- 13) 網膜静脈閉塞症 (RVO) 又は中心性漿液性脈絡網膜症の既往を有するか現時点でこれらの所見が認められる
- 14) 研究責任医師あるいは研究分担医師が不適格と考える

#### 6. 治療計画

研究薬ダブラフェニブメシル酸塩を、体重及び年齢に基づく用量で、1日2回経口投与する。研究薬トラメチニブジメチルスルホキシド付加物を、体重に基づく用量で、1日1回経口投与する。プロトコール治療中止基準のいずれかに該当するまで投与を繰り返す。

## 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 24 週までの確定した RECIST version1.1 に基づく奏効率

副次評価項目

有効性の副次評価項目

- ・ 測定可能病変を有する患者の継続投与に伴う確定した RECIST version1.1 に基づく奏効率
- ・ RECIST version 1.1 に基づいて評価した測定可能病変の径和の最良パーセント変化
- ・ 測定可能病変を有する研究対象者の RECIST version 1.1 に基づく奏効率のうち、測定可能病変がある原発性脳腫瘍の患者の最良総合効果を Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) に基づく評価に置き換えたもの
- ・ 原発性脳腫瘍の患者の RANO に基づく奏効率、測定可能病変を有する患者と有さない患者を含めた病勢制御割合・無増悪生存期間・全生存期間、

安全性の副次評価項目

- ・ 重篤な有害事象 (serious adverse event : SAE)
- ・ 研究治療下で発現した有害事象 (treatment-emergent adverse event : TEAE)
- ・ 減量、休薬及び中止に至った TEAE

## 7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定登録期間：承認後から 2026 年 3 月 31 日まで

予定試験期間：承認後から 2027 年 3 月 31 日まで

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

既に実績のある症例数：日本を含め小児を対象に治験が行われている。2021 年 12 月より九州大学小児科にて BRAF V600E 陽性小児脳腫瘍を対象に患者申出療養を利用した臨床研究が行われ、4 例の登録が終了している。

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

臓器横断的に研究対象者が組入れられる本研究では、測定可能病変を有する研究対象者全体で40%の奏効割合が得られれば、十分な臨床的意義があると考え、期待奏効率は40%とした。

一方、本研究の対象は、局所進行性、再発性または転移性の標準治療の無い固形腫瘍であり、このような対象集団における殺細胞性抗がん薬の奏効割合はがん種によらず10-20%程度と報告されている。また、BRAF V600変異を伴う低悪性度神経膠腫に対する化学療法の ORR (PR+CR) は11%であった。以上より、本研究における閾値奏効率を10%とした。

目標症例数の設定は、二項分布に基づく正確な方法による仮説検定を用いる。期待奏効率 40%、閾値奏効率 10%、有意水準片側 5%で、研究対象者登録の実施可能性を考慮し、測定可能病変のある研究対象者の目標登録数を 18 例（検出力 91%）とした。

有効性の探索的な検討も困難なまま多数の患者に投与を拡大することは倫理的に望ましくないと考えるため、測定可能病変を有さない研究対象者は 10 例を目安とする。この 10 例を登録した時点で測定可能病変を有する研究対象者が 18 例未満の場合は、測定可能病変を有する研究対象者のみ登録を継続する。逆に、測定可能病変を有する研究対象者が 18 例登録された時点で、測定可能病変を有さない研究対象者の登録は終了する。

## 8. モニタリング体制及び実施方法

本研究のモニタリングは、業務受託機関へモニタリング業務を委託し、別途定める「モニタリング手順書」に従ってモニタリングを実施する。また、研究責任医師及び実施医療機関は、モニタリング担当者の求めに応じ、研究対象者のすべての研究関連記録を直接閲覧に供しなければならない。モニタリング担当者は、本研究が臨床研究法、関連通知及び本研究計画書を遵守して実施されていることを確認する。

モニタリング責任者：北海道大学病院 がん遺伝子診断部 相馬禎子

## 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：保険医療の技術の範囲で最善の医療を提供する。

## 10. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法

研究責任医師は、記入手順及び記入上の注意事項等を説明した「症例報告書記入の手引き」を作成する。症例報告書を作成する者は、その「症例報告書記入の手引き」に従いEDCシステムに入力を行う。（以下、症例報告書作成：EDC システムの入力）

研究責任（分担）医師または研究協力者は、本研究に登録された全ての研究対象者を対象として、研究完了まで研究の進捗にあわせて随時 EDC システムの入力を行う。なお、EDC システムの入力時には、研究対象者の個人情報とは関係のない番号（研究対象者識別コード）を割り振り、データと個人が特定できるように対応表を作成するが、その対応表は提供せず実施医療機関で保管する。

研究責任医師は、本研究が終了した日から 5 年間、本研究に関する記録を以下の書類とともに保管する。

研究責任医師及び研究分担医師は、「15.3 項 記録の保管」に規定する記録を研究の終了（中止）について報告された日から 5 年間、実施医療機関内の鍵付き保管庫にて適切に保管する。当該資料を外部業者等に委託し保管する場合は、必要時に随時資料が確認できるよう、また、規定の保管期間中は適切な条件下にて管理されるよう、契約書等にて取り決めを行うこととする。

## 11. 患者負担について

患者申出療養にかかる費用として、1 症例につき 医師・看護師・薬剤師の person 費 57,923 円、臨床研究支援部門等支援部門に係る費用 554,033 円、合計 611,956 円が必要となる。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無償提供する。

## 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

本研究の計画及び実施において、ノバルティスファーマ株式会社からの資金提供はない。ただし、本研究の実施に必要な研究薬については、ノバルティスファーマ株式会社から提供を受けて実施する。ノバルティスファーマ株式会社は、研究薬の情報の提供には関与するが、研究の管理・運営、データマネジメント、統計解析及びモニタリングの実施には直接関与しない

研究責任医師は、本研究の実施に先立ち、全ての研究責任（分担）医師を対象として、関連する企業との利益相反の有無について調査を行い、利益相反管理基準及び利益相反管理計画を作成する。これらの資料を認定臨床研究審査委員会に提出し、審査、承認を得るほか、本研究実施期間を通じて継続的に利益相反の確認を行い、適切に管理する。

本研究から特許権、またそれを基として経済的利益が生じる可能性があるが、その権利は研究対象者になく、研究を実施する実施医療機関の研究に従事する者に帰属する。

### 1 3. 個人情報保護の方法

本研究の実施により得られた研究対象者に関する情報は、研究に従事する者が登録時に新たに付与する固有の番号（研究対象者識別コード）によって識別することとし、その際特定の個人を識別することができないようにするための適切な措置を講じるものとし、特定の個人の識別に繋がる情報を用いない。研究責任医師は、研究対象者の氏名と研究対象者識別コードの対応表を作成し、実施医療機関内の施錠可能な場所で適切に保管する。

### 1 4. 試験計画の公表方法（下記のいずれかへの登録の有無）

- ・厚生労働省が整備するデータベース（JRCT）（有・無・予定）  
「登録 ID 番号： JRCTs011220017 」
- ・大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）「臨床試験登録システム」  
（有・無の場合は登録予定日（ ）） 「登録 ID 番号： 」
- ・（財）日本医薬情報センター（JAPIC）「臨床試験情報」（有・無・予定）  
「登録 ID 番号： 」
- ・（社）日本医師会治験促進センター「臨床試験登録システム」（有・無・予定）  
「登録 ID 番号： 」
- ・その他（ ）  
（複数のデータベースに重複して登録しないよう注意すること）

### 1 5. 技術的成熟度

ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法は、成人におけるBRAFV600E/K変異を有する悪性黒色腫、およびBRAFV600E変異を有する非小細胞肺癌に対して、本邦を含む世界各国で承認されている。FDAでは、これらの承認に加え、2022年6月に、6歳以上のBRAF V600E陽性の固形腫瘍に対する適応拡大を行った<sup>1)2)</sup>。

この適応拡大は、成人対象のBRAF V600E変異陽性の固形腫瘍に対する第II相バスケット試験であるBRF117019試験(NCT02034110)<sup>3)4)</sup>とNCI-MATCH試験(NCT2465060) (Arm H)<sup>5)</sup>、および小児対象のBRAF V600変異陽性の固形腫瘍に対する第I/II相試験であるX2101試験(NCT02124772)<sup>6)</sup>の結果に基づいて行われた<sup>1)2)</sup>。

X2101試験の結果は、2022年11月に論文発表された<sup>6)</sup>。本試験は、18歳未満のBRAF V600変異陽性の再発／難治性悪性腫瘍患者を対象とした第I/II相試験であり、トラメチニブ単独療法の用量設定（パートA）および疾患特異的拡大（パートB）、ダブラフェニブ+トラメチニブの用量設定（パートC）および疾患特異的拡大（パートD）の4つのパートから構成された。パートAおよびCにより、小児患者におけるダブラフェニブ・トラメチニブの併用療法におけるトラメチニブの推奨用量が、6歳未満の患者で1日1回0.032 mg/kg、6歳以上の患者で1日1回0.025 mg/kg、ダブラフェニブの推奨用量が、12歳未満の患者で1日5.25 mg/kg、2分割、12歳以上の患者で1日4.5 mg/kg、2分割と設定された。

4つのパートに含まれた49名のBRAF V600変異陽性神経膠腫（LGG 47例、HGG 2例）患者における独立評価による客観的奏効率は、トラメチニブ単独療法（13例）で15%（95%

CI、1.9～45.4)、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法 (36 例) で 25% (95%CI、12.1～42.2) であった。

併用療法において、最も頻度の高い治療関連有害事象は発熱 (18 例、50%) と皮膚乾燥 (15 例、42%) であった。有害事象による治療中止は 8 例 (22%) に認めた。治療関連の Grade 3 以上の有害事象を 14 例 (39%)、重篤な有害事象を 8 例 (22%) に認めたが、死亡に至る有害事象は認めなかった。

その他、小児のBRAFV600変異を有するWilms腫瘍や小児および思春期・若年成人の膵臓癌細胞癌に対してダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法が有効であったとする症例報告がある<sup>7)8)9)</sup>。

#### 1 6. 社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)

標準治療のない、また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難く、分子標的薬に到達することが困難である。米国では、6 歳以上の BRAF V600E 陽性の固形腫瘍に対して、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法が承認 (適応拡大) されたが、国内では未承認であり、現在該当する小児患者が組み入れ可能な治験は実施されていない。本試験では、BRAF V600 変異陽性の固形腫瘍を有する小児患者を対象に、ダブラフェニブ・トラメチニブの有効性と安全性を確認する。当該研究結果を研究薬提供企業であるノバルティスファーマ株式会社と共有し、有効性が確認された場合には、当該企業による治験の実施を含め薬事承認申請までの道筋を検討する。

#### 1 7. 現時点での普及性

ダブラフェニブとトラメチニブは PMDA では BRAF 変異を有する悪性黒色腫と、BRAF 変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌でのみ承認されているが、FDA では 2022 年 6 月に、6 歳以上の BRAF V600E 変異を有する固形腫瘍に適応拡大された。

#### 1 8. 将来の保険収載の必要性

ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法は、国際共同治験 (NCT0212477、 NCT2465060、NCT2124772) によって、小児を含む BRAF V600E 変異を有する切除不能・転移性固形腫瘍における有効性と安全性が確認され、6 歳以上の固形腫瘍に適応拡大され、今後 12 か月以上の小児に適応拡大される可能性がある。一方、国内では小児に対する適応はなく、将来の保険収載が必要である。

#### 1 9. 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)

1) Prescribing information of Tafinlar (dabrafenib).

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/202806s0221b1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/202806s0221b1.pdf)

- 2) Prescribing information of Mekinist (trametinb).  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/204114s0241b1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/204114s0241b1.pdf)
- 3) Subbiah V, et al. Lancet Oncol 2020;21:1234-1243.
- 4) Subbiah V, et al. Ann Oncol 2022;33:406-415.
- 5) Salama AK, et al. J Clin Oncol 2020;38:3895-3904.
- 6) Geoerger B, et al. J Clin Oncol 2022 Nov;Online ahead of print.
- 7) Obasaju P, et al. Cold Spring Harb Mol Case Stud 2020;6:a004820.
- 8) Busch E, et al. Cold Spring Harb Mol Case Stud 2020 Aug 25;6:a005553.
- 9) Cramer S, et al. JCO Precis Oncol. 2020;4:801-805.

- ・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

# 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 (jRCTs011220017)

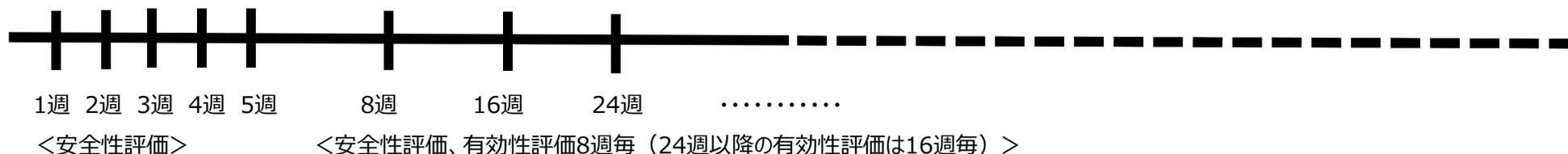
当院単施設、患者申出療養で実施予定

## ◆対象と目的

- BRAF V600E変異陽性の切除不能かつ標準治療に抵抗性の1才から15才の小児固形腫瘍
- 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。

## ◆投与方法と評価スケジュール

- 年齢および体重に基づく用量で、ダブラフェニブを1日2回、トラメチニブを1日1回経口投与する。錠剤やカプセルが内服できない児には経口服液と分散錠を輸入し投与する。
- 安全性の評価は5週目まで週1回、以降8週目からは8週に1回。有効性の評価は24週目まで8週に1回、以降24週からは16週に一回。



◆主要評価項目：測定可能病変を有する患者の治療開始後24週までの確定したRECIST version1.1に基づく奏効率

◆副次評価項目：測定可能病変を有する患者の継続投与に伴う確定したRECIST version1.1に基づく奏効率、無増悪生存期間 (PFS)、生存期間 (OS)、腫瘍測定の径和 (sum of diameters) の最良パーセント変化、有害事象等

◆症例登録予定：測定可能病変を有する患者18名、測定可能病変を有さない患者0 - 10名

登録期間：患者申出療養制度承認後から2026年3月31日まで、実施期間：2027年3月31日まで

# 薬事承認申請までのロードマップ

**試験薬：ダブラフェニブメシル酸塩（タフィンラー）およびトラメチニブジメチルスルホキシド付加物（メキニスト）**  
**国内承認： 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**

国際臨床試験（現在、参加可能である小児対象試験はない）

NCT02124772 (completed) : International phase I/IIa, non-RCT  
 対象： 1ヶ月～17歳の悪性腫瘍、叢状神経線維腫

NCT02684058 (active, not recruiting) : International phase II, RCT  
 対象： 12ヶ月～17歳の神経鞘腫

**FDA・EMA承認**  
 6歳以上のBRAF V600E  
 変異陽性固形腫瘍全般

**国内薬事承認**  
 (効果効能の追加)  
 6歳以上の  
 BRAF V600E変異陽性の  
 小児固形腫瘍全般

開発及び薬事承認状況  
 (新規試験等含む)

対象疾患や  
 年齢等の変更

有効性が認められなかった場合

開発中止

患者申出療養

## 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

- 試験デザイン：非盲検単群単施設試験
- 対象： 1歳～15歳のBRAF V600 変異陽性局所進行・転移性小児固形腫瘍  
 選択基準 遺伝子パネル検査によりBRAF V600変異陽性と判明しているなど  
 除外基準 RASの活性化変異を有する悪性腫瘍又はBRAF-KIAA1549などのBRAF融合を伴う悪性腫瘍の既往があるなど
- 目的：ダブラフェニブ・トラメチニブの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24週までの確定したRECIST version1.1に基づく奏効率
- 期間：患者申出療養制度承認後～2027年3月31日
- 研究対象者数：測定可能病変を有する者18名、測定可能病変を有さない者0-10名
- 予想される有害事象：QT延長、皮疹など

患者申出療養  
 の計画変更

**医師主導治験  
 の立案**

**未承認薬・  
 適応外薬検討会議  
 (学会連携)**

患者申出療養  
 の取り下げ

安全性上の問題等で継続が  
 不適切と判断された場合

**国内薬事承認(効果効能の追加)**  
 1歳～15歳のBRAF V600変異陽性の  
 小児固形腫瘍全般

診療ガイドライン：国内記載無し。NCCNガイドライン (version 2. 2023) では、BRAF V600変異陽性の小児中枢神経腫瘍に対し、ダブラフェニブ・トラメチニブ、またはベムラフェニブをcategory 3Aで推奨（臨床試験に参加しないことを選択した場合）。

組み入れ可能な治験：国内実施医療機関無し。

【別添 1】「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」の実施医療機関等（意見書より抜粋）

1. 臨床研究中核病院

- ・北海道大学病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添 2】「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」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：

生後 12 か月以上 15 歳以下の BRAF V600 変異陽性進行・転移性固形腫瘍

効能・効果：

腫瘍の縮小、無増悪生存期間・生存期間の延長

【別添3】「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」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

1. 登録時の年齢が生後12か月以上15歳以下
2. 組織学診によって小児固形腫瘍と確定診断されている。
3. 我が国で保険適用済みの遺伝子パネル検査の結果、BRAF V600 変異陽性と判明している。
4. 切除不能（局所進行または転移性）で、標準治療がない、または標準治療に抵抗性である。
5. ECOG の Performance status (PS) が 0~2
6. 登録日時点で抗癌医薬品（化学療法、分子標的療法、免疫療法、内分泌療法）の投与や脳以外の放射線治療を受けておらず、それらに伴う急性毒性が回復していること。
7. 放射線療法の最終照射日から7日以上経過していること。
8. 投与開始前14日以内の最新の検査値が以下のすべてを満たす。
  - ① 好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$
  - ② ヘグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ （登録に用いた検査の採血日前14日以内に輸血を行っていないこと）
  - ③ 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$
  - ④ 総ビリルビン $\leq \text{ULN} \times 1.5 \text{ mg/dL}$
  - ⑤ ALT (GPT)  $\leq \text{ULN} \times 3 \text{ IU/L}$
  - ⑥ 血清クレアチニン値が年齢別に以下を満たすもの（5歳未満：0.8 mg/dl 以下，5歳以上10歳未満：1.2 mg/dl 以下，10歳以上：1.5 mg/dl以下）
  - ⑦ 心電図 (ECG) 測定 QTcF $\leq 480 \text{ ms}$

除外基準

1. 活動性の重複がんを有する（同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ 上皮内癌や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がん/多発がんに含まない）
2. 全身的治療を要する感染症を有する
3. 登録時に38°C以上の発熱を有する
4. 妊娠中、授乳中の女性
5. ステロイド剤またはその他の免疫抑制剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている
6. ダブラフェニブメシル酸塩などの BRAF 阻害薬、トラメチニブジメチルスルホキシド付加物などの MEK 阻害剤を内服したことがある
7. 併用禁止薬を使用している患者や試験中に併用禁止薬を使用する必要がある
8. 登録前3ヵ月以内に自家又は同種幹細胞移植を受けている
9. インスリンの継続的使用による治療中、またはコントロール不良の糖尿病を合併し

ている

10. 登録前 3 ヶ月以内にうっ血性心不全の既往歴がある、またはうっ血性心不全を合併している。
11. RAS の活性化変異が確認された悪性腫瘍又は BRAF-KIAA1549 などの BRAF 融合を伴う悪性腫瘍の既往がある。
12. B 型肝炎ウイルス又は C 型肝炎ウイルス感染の既往を有する。
13. 網膜静脈閉塞症 (RVO) 又は中心性漿液性脈絡網膜症の既往を有するか現時点でこれらの所見が認められる
14. 研究責任医師あるいは研究分担医師が不適格と考える

**【別添 4】「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」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 24 週までの確定した RECIST version1.1 に基づく奏効率

副次評価項目

有効性の副次評価項目

- ・ 測定可能病変を有する患者の継続投与に伴う確定した RECIST version1.1 に基づく奏効率
- ・ 測定可能病変を有する研究対象者の RECIST version 1.1 に基づく奏効率のうち、測定可能病変がある原発性脳腫瘍の患者の最良総合効果を Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) に基づく評価に置き換えたもの
- ・ 原発性脳腫瘍の患者の RANO に基づく奏効率、測定可能病変を有する患者と有さない患者を含めた病勢制御割合・無増悪生存期間・全生存期間、
- ・ 安全性の副次評価項目
- ・ 重篤な有害事象 (serious adverse event : SAE)
- ・ 研究治療下で発現した有害事象 (treatment-emergent adverse event : TEAE)
- ・ 減量、休薬及び中止に至った TEAE

【別添5】「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」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：承認後から2026年3月31日まで

予定試験期間：承認後から2027年3月31日まで

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

既に実績のある症例数：日本を含め小児を対象に治験が行われている。2021年12月より九州大学小児科にて BRAF V600E 陽性小児脳腫瘍を対象に患者申出療養を利用した臨床研究が行われ、4例の登録が終了している。

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

臓器横断的に研究対象者が組入れられる本研究では、測定可能病変を有する研究対象者全体で40%の奏効割合が得られれば、十分な臨床的意義があると考え、期待奏効率は40%とした。

一方、本研究の対象は、局所進行性、再発性または転移性の標準治療の無い固形腫瘍であり、このような対象集団における殺細胞性抗がん薬の奏効割合はがん種によらず10-20%程度と報告されている。また、BRAF V600 変異を伴う低悪性度神経膠腫に対する化学療法の ORR (PR+CR) は11%であった。以上より、本研究における閾値奏効率を10%とした。

目標症例数の設定は、二項分布に基づく正確な方法による仮説検定を用いる。期待奏効率40%、閾値奏効率10%、有意水準片側5%で、研究対象者登録の実施可能性を考慮し、測定可能病変のある研究対象者の目標登録数を18例（検出力91%）とした。

有効性の探索的な検討も困難なまま多数の患者に投与を拡大することは倫理的に望ましくないと考えるため、測定可能病変を有さない研究対象者は10例を目安とする。この10例を登録した時点で測定可能病変を有する研究対象者が18例未満の場合は、測定可能病変を有する研究対象者のみ登録を継続する。逆に、測定可能病変を有する研究対象者が18例登録された時点で、測定可能病変を有さない研究対象者の登録は終了する。

**【別添 6】「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」の治療計画（意見書より抜粋）**

6. 治療計画

研究薬ダブラフェニブメシル酸塩を、体重及び年齢に基づく用量で、1日2回経口投与する。研究薬トラメチニブジメチルスルホキシド付加物を、体重に基づく用量で、1日1回経口投与する。プロトコール治療中止基準のいずれかに該当するまで投与を繰り返す。

【別添 7】「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」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： 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	
<b>I. 実施責任医師の考え方</b>	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （腫瘍内科・小児科・脳神経外科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （がん薬物療法専門医、若しくは小児血液・がん学会専門医、若しくはがん治療認定医）・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	小児科に準じる診療科としては、臓器横断的ながん種に対する薬物療法を実施する診療科のことを指し、主に臨床試験を実施する診療科を含む。
<b>II. 医療機関の考え方</b>	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （腫瘍内科・小児科・脳神経外科）・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、臨床研究を含むがん薬物療法の実務経験を 5 年以上有する常勤医師 2 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）	要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
規模	<input checked="" type="checkbox"/> （病床数 100 床以上、 10 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。 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。 小児患者（15 歳未満）を実施する医療機関においては、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 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。