

(別紙)

患者申出療養 総括報告書に関する評価表(告示旧9)

評価委員 主担当: 五十嵐 隆
副担当: 手良向 聡

患者申出療養の名称	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
申請医療機関の名称	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、我が国では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(NCT02034110)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(NCT01677741、NCT02124772)で有効性を示唆する結果が報告されている。</p> <p>米国では、上記2試験(NCT02034110、NCT02124772)を含む臨床試験成績から、2022年6月に、BRAFV600E変異陽性の</p>

	<p>切除不能/転移性固形腫瘍にもダブラフェニブとトラメチニブの併用療法の承認適応が拡大され、対象年齢として、6歳以上の小児も追加された。</p> <p>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>なお、我が国では、2022年3月に、ダブラフェニブとトラメチニブがBRAFV600遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍に対し、希少疾病用医薬品に指定された。</p>										
医療技術の試験結果	<p>安全性の評価結果：</p> <p>重篤な有害事象として、感染性腸炎が1件発生したが、本試験薬との因果関係はないと判断された。その他の有害事象は全て非重篤であった。</p> <p>有効性の評価結果：</p> <p>主要評価項目である投与開始後16週までの最良総合効果は、4例(低悪性度神経膠腫2例、高悪性度神経膠腫2例)全例でstable disease(SD)であった。</p> <p>本試験薬の保険適用拡大に伴う本患者申出療養取下げ(令和5年11月24日)時点で、低悪性度神経膠腫を有する患者2例は投与開始後52週時点の有効性評価を完了していた。両症例とも、試験期間中に腫瘍サイズの縮小を認め、1例は52週時点でpartial response(PR)となった。もう1例はSDであり、腫瘍に起因すると考えられる嘔声、しゃっくりの改善を認めた。</p> <p>高悪性度神経膠腫を有する患者については、1例は投与開始後78週時点、もう1例は投与開始後52週時点の有効性評価を完了しており、両症例でSDを継続していた。</p> <p>発生した有害事象(累計)：</p> <table data-bbox="544 1787 1382 2045"> <tr> <td>Grade3: 好中球減少、感染性腸炎</td> <td>各1件</td> </tr> <tr> <td>Grade2: 感冒、結節性紅斑</td> <td>各2件</td> </tr> <tr> <td>発熱、症候性てんかん、うおのめ、咽頭炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>じんましん、イレウス</td> <td>各1件</td> </tr> <tr> <td>Grade1: 発熱</td> <td>7件</td> </tr> </table>	Grade3: 好中球減少、感染性腸炎	各1件	Grade2: 感冒、結節性紅斑	各2件	発熱、症候性てんかん、うおのめ、咽頭炎		じんましん、イレウス	各1件	Grade1: 発熱	7件
Grade3: 好中球減少、感染性腸炎	各1件										
Grade2: 感冒、結節性紅斑	各2件										
発熱、症候性てんかん、うおのめ、咽頭炎											
じんましん、イレウス	各1件										
Grade1: 発熱	7件										

	<p>感冒、結節性紅斑、ざそう様皮疹 各 2 件 口腔内粘膜炎、嘔吐、便秘、皮疹、湿疹、側弯症 COVID-19 感染症 各 1 件</p> <p>上記のうち、重篤な有害事象の発生： 感染性腸炎 (Grade3) 1 件</p> <p>結論： ダブラフェニブ、トラメチニブの投与により、進行性の低悪性度神経膠腫の腫瘍サイズの縮小や症状の改善を認めたこと、また、予後の悪い高悪性度神経膠腫が本研究期間中、stable disease を保っていたことから本試験薬の有効性が示唆された。</p> <p>重篤な有害事象の発生は 1 件であり、試験薬との因果関係はなしと判断され、その他の有害事象は全て非重篤であった。多く報告された有害事象は発熱、皮膚毒性であり、先行した以下の臨床試験の安全性の結果と整合性のある結果であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・BRAFV600 変異を有する進行悪性腫瘍等を有する小児(生後 1 ヶ月以上 18 歳未満)を対象とした海外第 I/II 相試験 (NCT02124772) パート D(進行・再発の低悪性度神経膠腫患者 20 例、再発または難治性のランゲルハンス細胞組織球症患者 10 例) ・BRAFV600 変異を有する小児神経膠腫患者を対象とした国際共同第 II 相試験(NCT02684058) <p>以上より、本患者申出療養で、日本人の小児神経膠腫患者に対しダブラフェニブ、トラメチニブが有効かつ安全である可能性が示された。</p>
臨床研究登録ID	jRCTs071210071

主担当： 五十嵐 隆

有効性	<p><input type="checkbox"/> 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 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><input type="checkbox"/> C. 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p><input type="checkbox"/> D. 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input type="checkbox"/> E. その他</p>
<p>コメント欄:これまで BRAFV600 変異陽性の進行性神経膠腫の小児患者に対する有効な治療法はなく、予後は不良であった。本ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法により、治療開始後 16 週までの RANO 基準に基づく最良総合効果は対象患者 4 例(低悪性度神経膠腫 2 例、高悪性度神経膠腫 2 例)すべてに stable disease 状態を得た(しかも、低悪性度神経膠腫 2 例で腫瘍サイズの縮小が見られた)ことから、患者数は少ないとは言え、短期間であるが一定の有効性を示す結果が示されたと判断する。また、有効性の副次項目である無増悪生存期間の中央値は 19 ヶ月で、その間に腫瘍の進行は認められなかった。ただし、長期的な有効性の評価がこれから必要である。</p>	

安全性	<p><input type="checkbox"/> 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><input type="checkbox"/> C. 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p><input type="checkbox"/> D. その他</p>
<p>コメント欄: 今回の本治療に起因した有害事象はいずれも非重篤であり、海外において先行する臨床試験と同様の結果であった。</p>	

技術的成熟度	<p><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の下であれば実施できる。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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><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体制をとっていないと実施できない。</p> <p><input type="checkbox"/> D. その他</p>
<p>コメント欄:</p>	

総合的なコメント欄	<p>症例数が 4 例と限られているが、今回のダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法は BRAFV600 変異陽性の進行性神経膠腫の小児患</p>
-----------	--

	者に対して有効で、8 歳以上の小児に対して安全である可能性が示された。
--	-------------------------------------

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	すでに令和5年11月24日にダブラフェニブとトラメチニブは標準的な治療が困難な <i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍の治療薬として保険収載された。
--	--

副担当：手良向 聡

有効性	<input checked="" type="checkbox"/> A. 従来 of 医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 <input type="checkbox"/> B. 従来 of 医療技術を用いるよりも、やや有効である。 <input type="checkbox"/> C. 従来 of 医療技術を用いるのと、同程度である。 <input type="checkbox"/> D. 従来 of 医療技術を用いるよりも、劣る。 <input type="checkbox"/> E. その他
コメント欄： 先行臨床試験（承認審査の評価資料を含む）において、一定の有効性が認められており、本試験の有効性に関する結果はそれらの結果と大きな差異はないと考える。	

安全性	<input type="checkbox"/> 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） <input type="checkbox"/> C. 問題あり。（重い副作用、合併症が発生することあり） <input type="checkbox"/> D. その他
コメント欄： 有効性を踏まえると安全性は許容可能であり、先行臨床試験（承認審査の評価資料を含む）の結果と大きな差異はないと考える。	

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。 <input type="checkbox"/> 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:	