

小児がん患者に治療を 患者申出療養制度に基づく特定臨床研究のプロジェクトマネジメントの分析



◎横式 紗紀¹、佐久嶋 研¹、木下一郎^{2,3}、山口 秀⁴、寺下 友佳代⁵、白井 加代子¹、村上 愛¹、西村 千佳子¹、真嶋 貴臣¹、加藤 ひろえ¹、佐藤 典宏¹

1: 北海道大学病院医療・ヘルスサイエンス研究開発機構, 2: 北海道大学病院がん遺伝子診断部, 3: 北海道大学病院腫瘍内科, 4: 北海道大学病院脳神経外科, 5: 北海道大学病院小児科

目的

当院で患者申出療養制度に基づく特定臨床研究を開始した。しかし、患者申出療養制度を利用した特定臨床研究は国内で例が少なく、手順も不明確で、当院が代表施設となって実施するのも初の試みであった。本研究では、患者申出療養制度を利用した特定臨床研究におけるマネジメントの課題とその対応策を分析し、患者申出療養制度の利用やプロジェクトマネジメントの改善に寄与することを目的とした。

方法

当院で実施した患者申出療養制度を利用した特定臨床研究で発生した課題とその対応策を収集・分析した。

立ち上げの経緯と開始時の概要

2020年、北海道大学病院内の9歳の患者さんのBRAFF V600E変異が明らかとなったことが本研究のはじまり。しかし、当院では適応外使用が許可されず、臨床研究を計画することとなったが、計画中に患者さんは亡くなってしまった。別の患者さんからの申出により、患者申出療養制度を利用した特定臨床研究を実施することとなった。

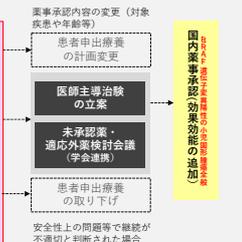
使用する薬剤(2022年8月時点)	
体重26 kg以上	体重26 kg未満 (カプセル・錠剤が飲めない)
・ダブラフェニブカプセル (タフィンラーカプセル®) ・トラメチニブ錠 (メキニスト錠®)	・ダブラフェニブ分散錠 ・トラメチニブ経口液
国内承認済み (悪性黒色腫・非小細胞肺癌) →適応外使用	国内未承認

研究開発時のロードマップ(2022年8月)

患者申出療養

BRAFF 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BRAFF 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BRAFF 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BRAFF-KIAA1549などのBRAFF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週までの確立したRECIST version1.1に基づく奏効率
- 期間: 患者申出療養承認後~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



結果

研究計画検討開始から現在までのあゆみ

2022年8月 研究計画検討開始

使用する薬剤(2022年8月時点)	
体重26 kg以上	体重26 kg未満 (カプセル・錠剤が飲めない)
ダブラフェニブカプセル (タフィンラーカプセル®) トラメチニブ錠 (メキニスト錠®)	ダブラフェニブ分散錠 トラメチニブ経口液
国内承認済み→適応外使用	国内未承認

2023年5月 症例登録開始

2023年9月 クラウドファンディング(CF)開始

実施期間 57日間 2023年9月4日(月)~2023年10月31日(火)

訪問者数 15,739人 支援数 1,301件
支援金額 26,241,000円 第2目標達成

2023年11月

使用する薬剤(2023年11月時点)	
体重26 kg以上	体重26 kg未満 (カプセル・錠剤が飲めない)
ダブラフェニブカプセル (タフィンラーカプセル®) トラメチニブ錠 (メキニスト錠®)	ダブラフェニブ分散錠 トラメチニブ経口液
適応拡大→適応内使用	国内未承認

全国各地の患者さんを治療

2024年9月 CFで得た資金をもとに実施医療機関を追加

2024年9月

使用する薬剤(2024年9月時点)	
体重26 kg以上	体重26 kg未満 (カプセル・錠剤が飲めない)
ダブラフェニブカプセル (タフィンラーカプセル®) トラメチニブ錠 (メキニスト錠®)	ダブラフェニブ分散錠 (タフィンラー小児用分散錠®) トラメチニブ経口液 (メキニスト小児用ドロシロップ®)
適応拡大→適応内使用	国内承認

現在
すべての薬剤が承認を取得、患者申出療養制度を取り下げ、特定臨床研究はクロージングへ

課題 対応策

① 患者申出療養制度の手続き

患者申出療養に基づく特定臨床研究では、認定臨床研究審査委員会(CRB)と患者申出療養評価会議(厚生労働省)で認められる必要があり、手続きが煩雑

1. 研究計画の実施や変更 2. 重篤な有害事象の報告

	CRB	PMDA	患者申出
CRB承認	死亡 なし	なし	7日
実施医療機関の管理者の許可	重篤 なし	なし	15日
患者申出療養評価会議での承認	死亡 なし	なし	7日
認められない場合、CRBからやり直し	重篤 なし	なし	なし
IRCT公開	死亡 7日	7日	7日
因果関係あり	重篤 15日	15日	15日
	死亡 15日	なし	7日
	重篤 定期	なし	なし

1. 厚生労働省と100回以上にわたり協議、研究計画を策定計画変更時はCRB事務局・厚生労働省と事前に綿密に相談

2. 発生した重篤な有害事象がどれに該当するか、研究者・CRC・モニター・PM等で確認し、対応

② 資金の問題

1. 研究参加にかかる患者さん・ご家族の費用負担(薬剤はノバルティス社より提供)

- 研究開始当時国内未承認であった小児用薬剤の輸入費用
- 北海道大学病院への交通費や滞在費
- 臨床試験に係る諸費用の一部

2. 患者さんの負担の軽減のため実施医療機関の追加

- モニタリング、データマネジメント等の委託費用
- 各実施医療機関における費用

CFを実施し資金を確保

1. 患者さんの費用負担の軽減に成功

2. 実施医療機関の追加のための費用も獲得

③ 研究途中で使用している薬剤の一部が効能・用量追加の承認を取得

2023年11月24日に「タフィンラーカプセル®」「メキニスト錠®」のみ承認を取得

使用する薬剤	
体重26 kg以上	体重26 kg未満 (カプセル・錠剤が飲めない)
ダブラフェニブカプセル(タフィンラーカプセル®) トラメチニブ錠(メキニスト錠®)	ダブラフェニブ分散錠 トラメチニブ経口液
効能・用量追加の承認	未承認

患者申出療養制度を利用した研究で、一部の承認取得ということが初
⇒ 研究者も厚生労働省も対応に迷う状態

厚生労働省と協議

- 26kg未満の患者に対するダブラフェニブ分散錠とトラメチニブ経口液の患者申出療養制度を継続
- 承認されたダブラフェニブカプセル・トラメチニブ錠は、患者申出療養制度から除外。特定臨床研究は継続。

④ 承認取得により、試験デザインの大変更が必要⇒試験が複雑化

「未承認薬・適応外薬」と「既承認薬」 「患者申出療養制度」と「それ以外」

特定臨床研究

患者申出療養
未承認薬
適応外薬

既承認薬

1. 重篤な有害事象の報告

	CRB	PMDA	患者申出
未承認	死亡 なし	なし	7日
適応外	死亡 7日	7日	7日
因果関係あり	重篤 15日	15日	15日
	死亡 15日	なし	7日
	重篤 定期	なし	なし
既承認	死亡 15日	なし	なし
	重篤 15日	なし	なし
	死亡 15日	なし	なし
	重篤 30日	なし	なし

2. 統計解析・総括報告書

統計解析や総括報告書は、どのように作成すべきか
研究の途中で、患者申出療養制度から除外となった患者さんもある
⇒ 総括報告書は特定臨床研究用と患者申出療養制度用を作成すべきか?

情報共有体制の強化、研究の円滑な進行を目指した。

1. 発生した重篤な有害事象がどれに該当するか、研究者・CRC・モニター・PM等で確認し対応

2. 統計解析担当者および厚生労働省と協議

患者申出療養制度外の部分の結果も含め、統計解析を行い、患者申出療養制度の様式を用い、総括報告書を作成

考察・結論

患者申出療養制度における研究は、将来的な保険適用を実現するためのデータと科学的根拠を集積することを目的としており、特定臨床研究として適切な実施が求められる。

⇒ 制度自体が複雑で特有の課題が多い

- 研究者やPM、CRCなどの関係者全体の制度理解と連携強化が重要
- 円滑な進行にはCRB事務局や厚生労働省との事前相談が不可欠、厚生労働省との窓口となる医事課の積極的な関与も必要

本研究で得られた知見から、患者申出療養制度における特定臨床研究のさらなる最適化が進み、今後の制度活用やプロジェクトマネジメントの改善に寄与することが期待される。

