

「臨床及び臨床研究・治験現場が抱える 課題 及び とるべき方策」

補足資料

国立がん研究センター
理事長
堀田知光

条件付き承認等の仕組みもEUにならいい導入必要



Type of Approvals

- Conditional approval (“early access” mechanism)
 - ◆ Comprehensive (clinical) data not available to be provided after approval
 - ◆ Must fulfil scope (orphan drugs, emergency threats, serious and life-threatening diseases) and requirements
 - ◆ Approval valid for 1 year, renewable
- Normal
 - ◆ Comprehensive data
- Exceptional circumstances
 - ◆ Comprehensive data not available and cannot be provided
 - ◆ Must meet criteria (rarity, medical ethics, state of scientific knowledge)

Conditional Approval and Approval Under Exceptional Circumstances as Regulatory Instruments for Stimulating Responsible Drug Innovation in Europe **Clin Pharm Ther 88: 848, 2010**

WPC Boon¹, EHM Moors¹, A Meijer² and H Schellekens^{1,3}

The need for fast drug innovation and the public demand for risk-free drugs creates a dilemma for regulatory authorities: less restrictive procedures involve uncertainties about benefit/risk profiles of new drugs. The European Union has introduced two instruments that regulate early market access: conditional approvals (CAs) and approvals under exceptional circumstances (ECs). We have studied whether these instruments compromise the safety of new drugs and whether they lead to earlier access to innovative drugs. Our study shows that neither of these regulatory pathways accelerates the approval process for innovative drugs. However, the CA pathway shortens the clinical development period. Approvals under ECs are associated with longer clinical development periods, but this regulatory pathway may open up opportunities for specific drugs to be admitted into the market because less comprehensive data are required. Despite the fact that these advanced approvals are based on limited safety databases, there are no special safety issues associated with using these pathways.

条件付承認を進化させた形の “Adaptive Licensing” という概念も出現

Adaptive Licensing: Taking the Next Step in the Evolution of Drug Approval

H-G Eichler^{1,2}, K Oye^{2,3,4}, LG Baird², E Abadie⁵, J Brown⁶, CL Drum², J Ferguson⁷, S Garner^{8,9}, P Honig¹⁰, M Hukkelhoven¹¹, JCW Lim¹², R Lim¹³, MM Lumpkin¹⁴, G Neil¹⁵, B O'Rourke¹⁶, E Pezalla¹⁷, D Shoda¹⁸, V Seyfert-Margolis¹⁴, EV Sigal¹⁹, J Sobotka²⁰, D Tan¹², TF Unger¹⁸ and G Hirsch²

Traditional drug licensing approaches are based on binary decisions. At the moment of licensing, an experimental therapy is presumptively transformed into a fully vetted, safe, efficacious therapy. By contrast, adaptive licensing (AL) approaches are based on stepwise learning under conditions of acknowledged uncertainty, with iterative phases of data gathering and regulatory evaluation. This approach allows approval to align more closely with patient needs for timely access to new technologies and for data to inform medical decisions. The concept of AL embraces a range of perspectives. Some see AL as an evolutionary step, extending elements that are now in place. Others envision a transformative framework that may require legislative action before implementation. This article summarizes recent AL proposals; discusses how proposals might be translated into practice, with illustrations in different therapeutic areas; and identifies unresolved issues to inform decisions on the design and implementation of AL.

医師主導治験における課題

保険外併用療養費制度における「支給対象外経費」の医師主導治験での取扱いに隘路:

通常診療では保険適用される、同効薬が、医師主導治験で未承認・適応外の治験薬と併用すると、下記の黄色欄とみなされ、保険適用からはずれてしまい、現場は混乱。

「医師主導治験の趣旨を考えると、同効薬には保険給付するべき」

< 医師主導 >

研究費負担

保険支払い対象

基本診療料	検査	画像診断	同効薬 (投薬)	同効薬 (注射剤)	処置、手術、麻酔等
			その他の 投薬	その他の 注射剤	

保険外併用療養費制度における「支給対象外経費」の医師主導治験での取扱い:課長通知

保医発第0328001号

平成20年3月28日

地方社会保険事務局長

都道府県民生主管部(局)

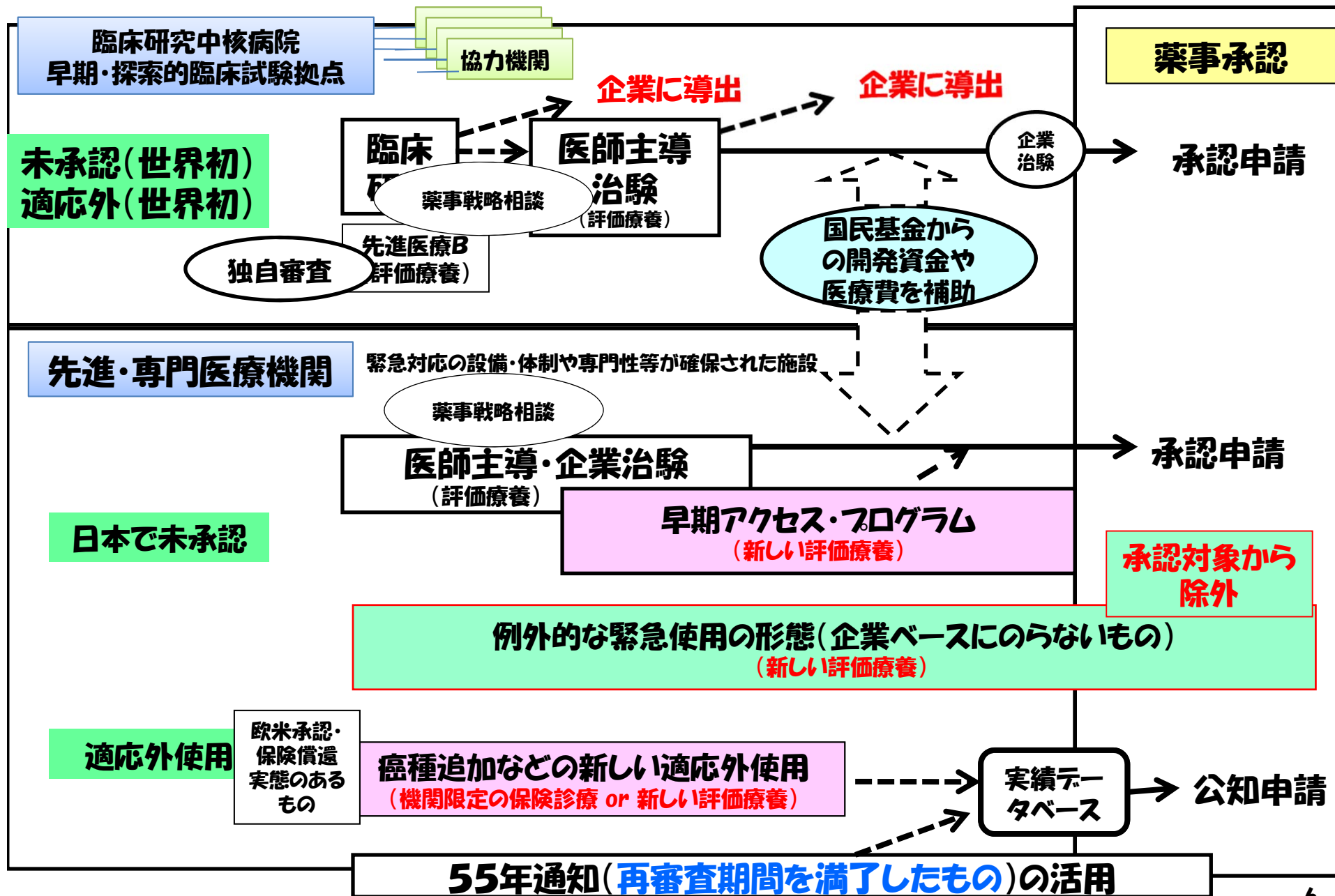
国民健康保険主管課(部)長

殿

6 医薬品の治験に係る診療に関する事項

- (1) 保険外併用療養費の支給対象となる治験は、薬事法(昭和35年法律第145号)第2条第16項の規定によるもの(人体に直接使用される薬物に係るものに限る。)とすること。
- (2) したがって、治験の実施に当たっては、薬事法及び薬事法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)の関係規定によるほか、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(平成9年厚生省令第28号)によるものとする。
- (3) 保険外併用療養費の支給対象となる期間については、治験の対象となる患者ごとに当該治験を実施した期間とすること。
- (4) 保険外併用療養費の支給対象となる診療については、治験依頼者の依頼による治験においては、医療保険制度と治験依頼者との適切な費用分担を図る観点から、治験に係る診療のうち、検査及び画像診断に係る費用については、保険外併用療養費の支給対象とはせず、また、投薬及び注射に係る費用については、当該治験の対象とされる薬物の予定される効能又は効果と同様の効能又は効果を有する医薬品に係る診療については、保険外併用療養費の支給対象とはしないものとする。また、自ら治験を実施する者による治験においては、治験に係る診療のうち、当該治験の対象とされる薬物の予定される効能又は効果と同様の効能又は効果を有する医薬品に係る投薬及び注射に係る費用については、保険外併用療養費の支給対象とはしないものとする。なお、いずれの場合においても、これらの項目が包括化された点数を

薬事承認・保険償還の新しい枠組み：提言



乳癌術後の再発リスクを予測する遺伝子診断法を
体外診断薬(IVD: In Vitro Diagnostics)としてFDAは承認していない。

しかし、CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services) 所掌の
CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendment) による法規制の下
検査の品質保証がなされた
単一検査機関で検査することを条件に
保険償還(公的・民間共に)され、広く診療に普及している @ USA

The screenshot shows the Oncotype DX website. At the top, there is a navigation bar with links for Home, Genomic Health, Contact Us, and Register. A search bar and a 'Take me to' dropdown menu are also present. The main content area features a large green graphic with the word 'developed' in a stylized font. Below this, there is a section titled 'Medicare Contractor Establishes Reimbursement Coverage Policy for Oncotype DX Breast Cancer Test' with a 'Read more' link. A 'Register for updates' button is also visible. At the bottom, there is a section titled 'Applying Genomics to Treatment Decisions' with a 'Click here to see leader's commentary on this topic' link. A list of roles is provided: 'I am a Healthcare Professional', 'I am a Patient or Caregiver', and 'I am a Laboratory Professional'. A small footnote at the bottom states: 'The data on chemotherapy benefit is derived from the NSABP Study B-20 which compared hormonal therapy alone versus CMF based chemotherapy and hormonal therapy.'

ゲノム情報等にもとづく個人に最適化された未来型医療は、すでに始まっています
(クサリの効きやすい方、副作用の重篤化しやすい方を治療前に把握 etc)

最先端技術と外科治療の融合を目指す
新世代医療技術開発センター

Institute of New Surgical and Endoscopic Development for Exploratory Technology : **NEXT**

Go for the NEXT innovation !

Image of "NEXT"

つくる
Innovative part

医産学連携により革新的医療機器開発

外科開発拠点

アカデミア・企業

おなかに傷を作らない
やさしい消化器手術の開発

腹壁破壊を最小限にする針型手術デバイス
消化管内の癌細胞や細菌洗浄システム
ロボット技術を応用した多関節型鉗子

臨床Needs



医産学連携による開発



産学Seeds

つかう

Clinical part

外科早期臨床開発体制の整備

外科治験・早期臨床
試験体制の整備

先進技術や先端機器の
First in human

開発機器治験を行う
手術室や病棟の整備

世界から日本へ

海外からの患者層獲得・海外医師向け教育

日本から世界へ

日本の高度な工学・医療の技術を統合した
先端医療機器・技術の輸出

つなぐ

Educational part

次世代外科治療の教育・発信

手術教育プログラムの開発

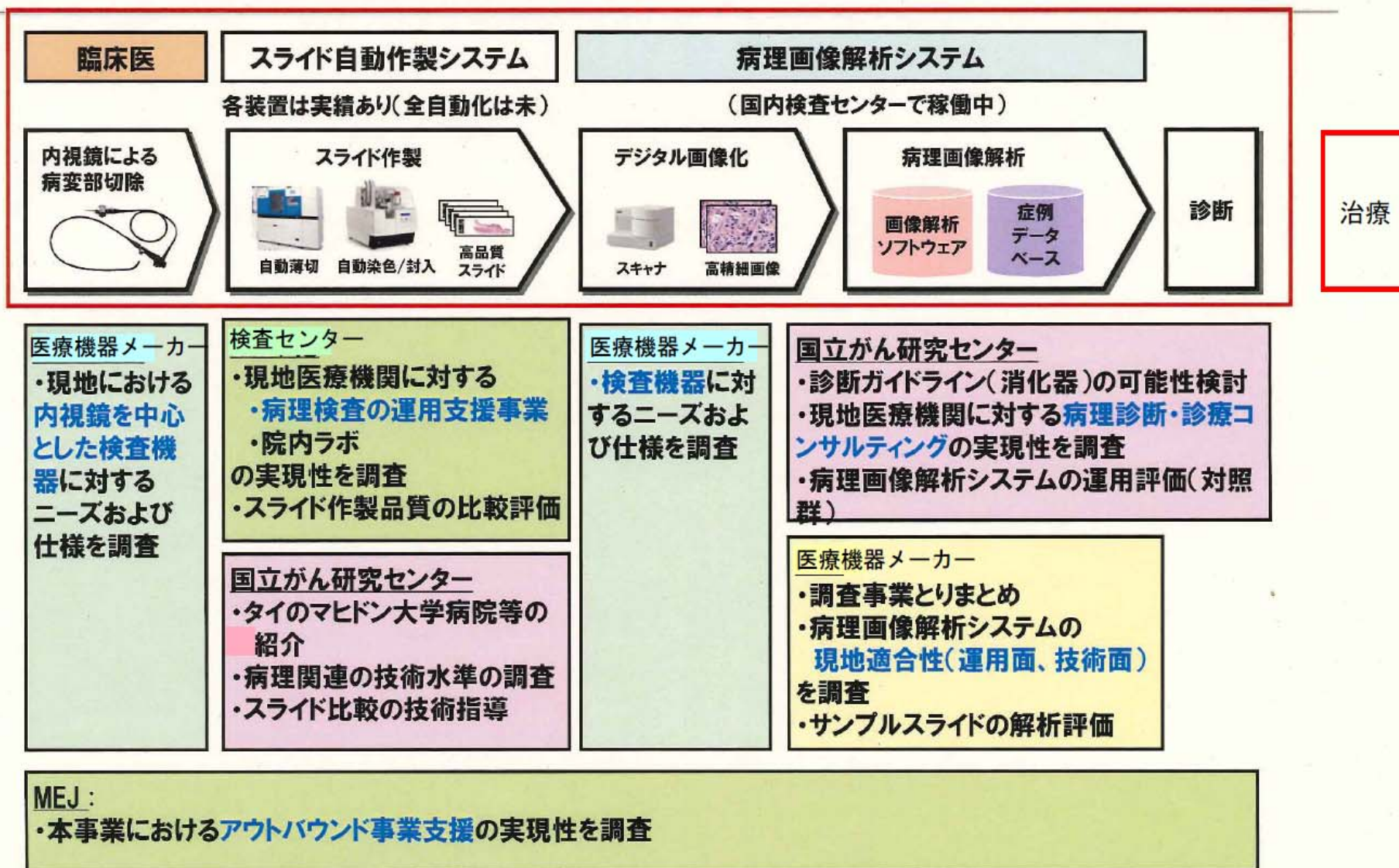
内視鏡手術セミナー開催

手術情報発信局(E-surg)

内外とのTele conference

がん領域の医療機器開発の振興が必要

医療機器開発の実例



医療機器メーカー、検査会社、医療機関の協働による新しい病理診断・内視鏡治療法の開発

分子イメージングに関わる課長通知による隘路

写

17科原安第103号
医政指発第0928001号
平成17年9月28日

各 都道府県 衛生主管部（局）長 殿
政令市 特別区

文部科学省科学技術・学術政策局原子力安全課長

厚生労働省医政局指導課長

医療機関において調剤されるPET検査薬等の取扱いについて

平成17年9月13日付で「放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律施行令第1条第4号の薬物を指定する告示」（平成17年文部科学省告示第140号）（別添1）により、医療法施行規則（昭和23年厚生省令第50号）第24条第7号に規定する陽電子断層撮影診療用放射性同位元素（治療又は診断のために医療を受ける者に対し投与される薬物であつて、当該治療又は診断を行う病院又は診療所において調剤されるものに限る。以下「PET検査薬」という。）が放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律施行令（昭和35年政令第259号）第1条第4号に規定する薬物に指定され、PET検査薬については、放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律（昭和32年法律第167号。以下「障防法」という。）の適用を受けないこととされたところである。

なお、サイクロトロン装置等により製造されるところから合成装置により合成され、診療に用いるために、医療法施行規則第30条の8の2で規定される陽電子断層撮影診療用放射性同位元素使用室内に搬入される時点までのPET検査薬の原材料等については、従前同様、障防法の適用を受けるものであることに留意されたい。

ついては、御了頂くとともに、管下医療機関に周知方お願いする。

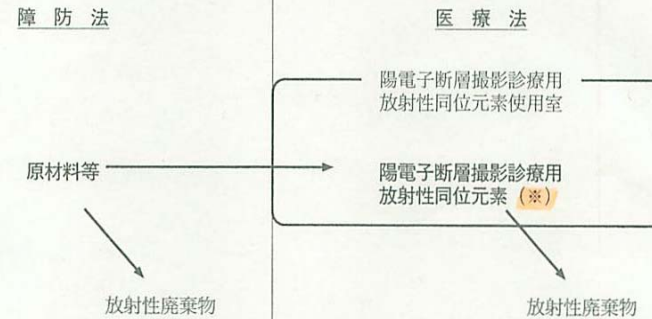
別添1

○文部科学省告示第140号
放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律施行令（昭和三十五年政令第二百五十九号）第一條第四号の規定に基づき、放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律施行令（昭和三十五年政令第二百五十九号）第一條第四号の薬物を指定する告示を次のように定める。
平成十七年九月十三日
文部科学大臣 中山 成彬

告示
放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律施行令第一條第四号の薬物を指定する
省令大臣と協同して前定する薬物は、次のとおりとする。
医療法施行規則（昭和二十三年厚生省令第五十号）第二十四條第七号に規定する陽電子断層撮影診療用放射性同位元素（治療又は診断のために医療を受ける者に対し投与される薬物であつて、当該治療又は診断を行う病院又は診療所において調剤されるものに限る。）
附則
この告示は、公布の日から施行する。

別添2

院内において調剤されるPET検査薬等の法令上の整理



製造等から、診療に用いるために陽電子断層撮影診療用放射性同位元素使用室に搬入されるまでは障防法で管理

診療に用いるために陽電子断層撮影診療用放射性同位元素使用室に搬入された以降は医療法で管理

※ 陽電子断層撮影診療用放射性同位元素とは「診療に用いるもの」であり、研究用のもの等は該当しない（根拠法令：医療法施行規則第24条第7号）

医学部 教育

医学教育モデル・コア・カリキュラム

—教育内容ガイドライン—

平成 22 年度改訂版

モデル・コア・カリキュラム改訂に関する連絡調整委員会

モデル・コア・カリキュラム改訂に関する専門研究委員会

(8) 臨床研究と医療

一般目標：

医療の発展における臨床研究の重要性について学ぶ。

到達目標：

- 1) 副作用報告と有害事象報告の意義を説明できる。
- * 2) 臨床研究、臨床試験、治験と市販後臨床試験の違いを概説できる。
- * 3) 研究目的での診療行為に要求される倫理性を説明できる。
- * 4) 研究デザイン（二重盲検法、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究、症例対照研究、コホート研究、メタ研究〈メタアナリシス〉）を概説できる。
- * 5) 診療ガイドラインの種類と使用上の注意を列挙できる。
- * 6) 薬物に関する法令と医薬品の適正使用に関する事項を列挙できる。

(1) 医の倫理と生命倫理

一般目標：

医療と医学研究における倫理の重要性を学ぶ。

到達目標：

- 1) 医学・医療の歴史的な流れとその意味を概説できる。
- 2) 生と死に関わる倫理的問題を列挙できる。
- 3) 医の倫理と生命倫理に関する規範、Hippocrates（ヒポクラテス）の誓い、ジュネーブ宣言、ヘルシンキ宣言等を概説できる。

(2) 患者の権利

一般目標：

患者の基本的権利を熟知し、これらに関する現状の問題点を学ぶ。

到達目標：

- 1) 患者の基本的権利の内容を説明できる。
- 2) 患者の自己決定権の意義を説明できる。
- 3) 患者が自己決定できない場合の対処法を説明できる。

(3) 医師の義務と裁量権

一般目標：

患者のために全力を尽くす医師に求められる医師の義務と裁量権に関する基本的態度、習慣、考え方や知識を身につける。

到達目標：

- 1) 患者やその家族と信頼関係を築くことができる。
- 2) 患者の個人的、社会的背景等が異なってもわけへだてなく対応できる。
- 3) 患者やその家族の持つ価値観が多様であり得ることを認識し、そのいずれにも柔軟に対応できる。
- 4) 医師が患者に最も適した医療を勧めなければならない理由を説明できる。
- 5) 医師には能力と環境により診断と治療の限界があることを説明できる。
- 6) 医師の法的義務を列挙し、例示できる。

(4) インフォームドコンセント

一般目標：

将来、患者本位の医療を実践できるように、適切な説明を行った上で、患者の選択に基づき、主体的な同意を得るために、対話能力と必要な態度、考え方を身につける。

到達目標：

- 1) 意義と必要性を説明できる。
- 2) 患者にとって必要な情報を整理し、分かりやすい言葉で表現できる。
- 3) 説明を行うための適切な時期、場所と機会に配慮できる。
- 4) 説明を受ける患者の心理状態や理解度について配慮できる。
- 5) 患者の質問に適切に答え、拒否的反応にも柔軟に対応できる。

臨床研究・臨床試験を実施する“意義”及び
研究倫理の講義の中で、“利益相反”についても卒前から教育すべし

ナショナルセンターにおける事務職不足

入院患者100人あたりの職員数

	国立大学法人	済生会	日赤	厚生連	市町村	都道府県	労災病院	国立病院機構	がんセンター
医師	75.0	23.0	25.2	18.2	20.6	22.5	23.4	14.7	43.5
看護師	104.3	101.0	110.7	91.6	95.9	99.3	86.8	75.6	90.6
医療職	29.5	31.5	25.9	29.5	26.6	24.6	23.0	16.0	24.7
事務職	21.7	19.6	18.0	15.4	14.8	11.1	10.3	9.0	8.1
その他	8.7	16.6	15.8	19.1	16.5	14.5	7.5	11.9	5.9
計	239.2	191.7	195.6	173.8	174.4	172.0	151.0	127.2	172.8

(厚生労働省「平成21年度医療施設調査・病院報告」参照)