

# 出口戦略を見据えた わが国の臨床試験のあり方 ～BRTO医師主導治験を例に～

国立国際医療研究センター  
臨床研究センター  
臨床研究支援部／臨床研究相談室長  
小早川雅男

# 臨床研究とは

臨床研究

人を対象とする医学系  
研究に関する倫理指針

臨床試験

平成  
26年  
統合

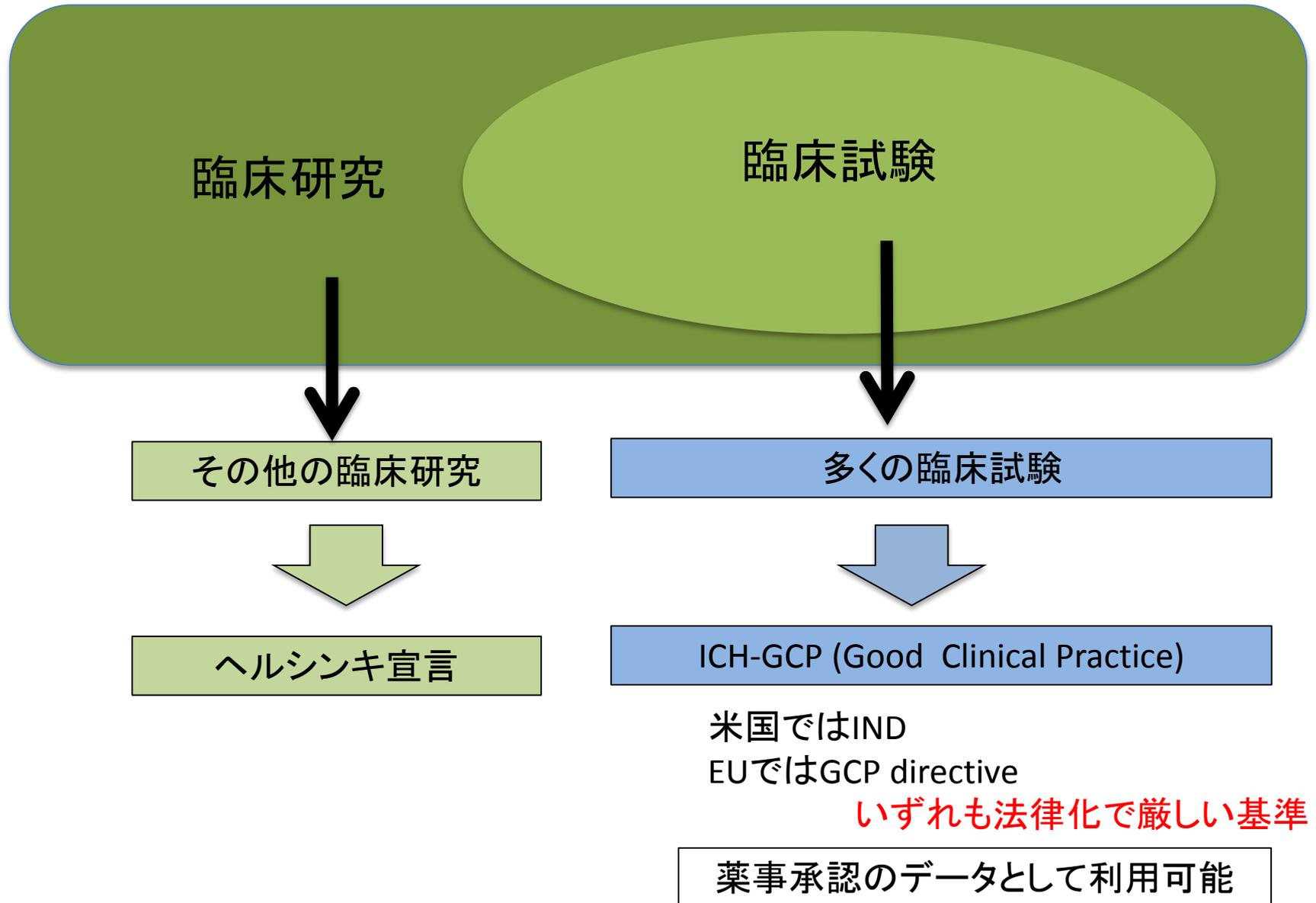
治験

疫学研究に関する倫理指針  
臨床研究に関する倫理指針

「医薬品」の承認を得るために実施する臨床試験

薬事法・GCP(医薬品の臨床試験の実施の基準)を遵守

# 欧米における臨床試験



臨床研究

臨床試験

その他の臨床研究

多くの臨床試験

ヘルシンキ宣言

ICH-GCP (Good Clinical Practice)

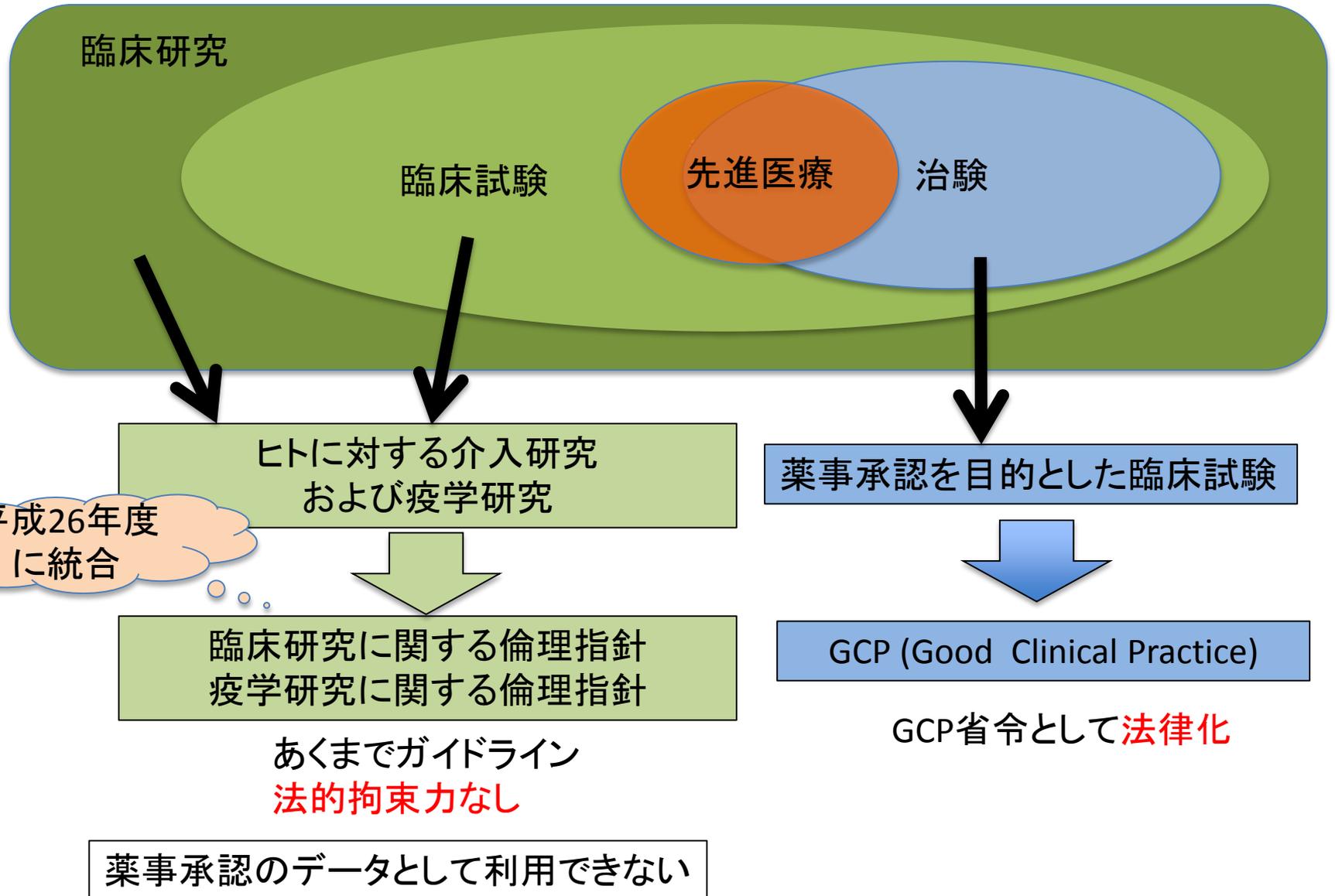
米国ではIND

EUではGCP directive

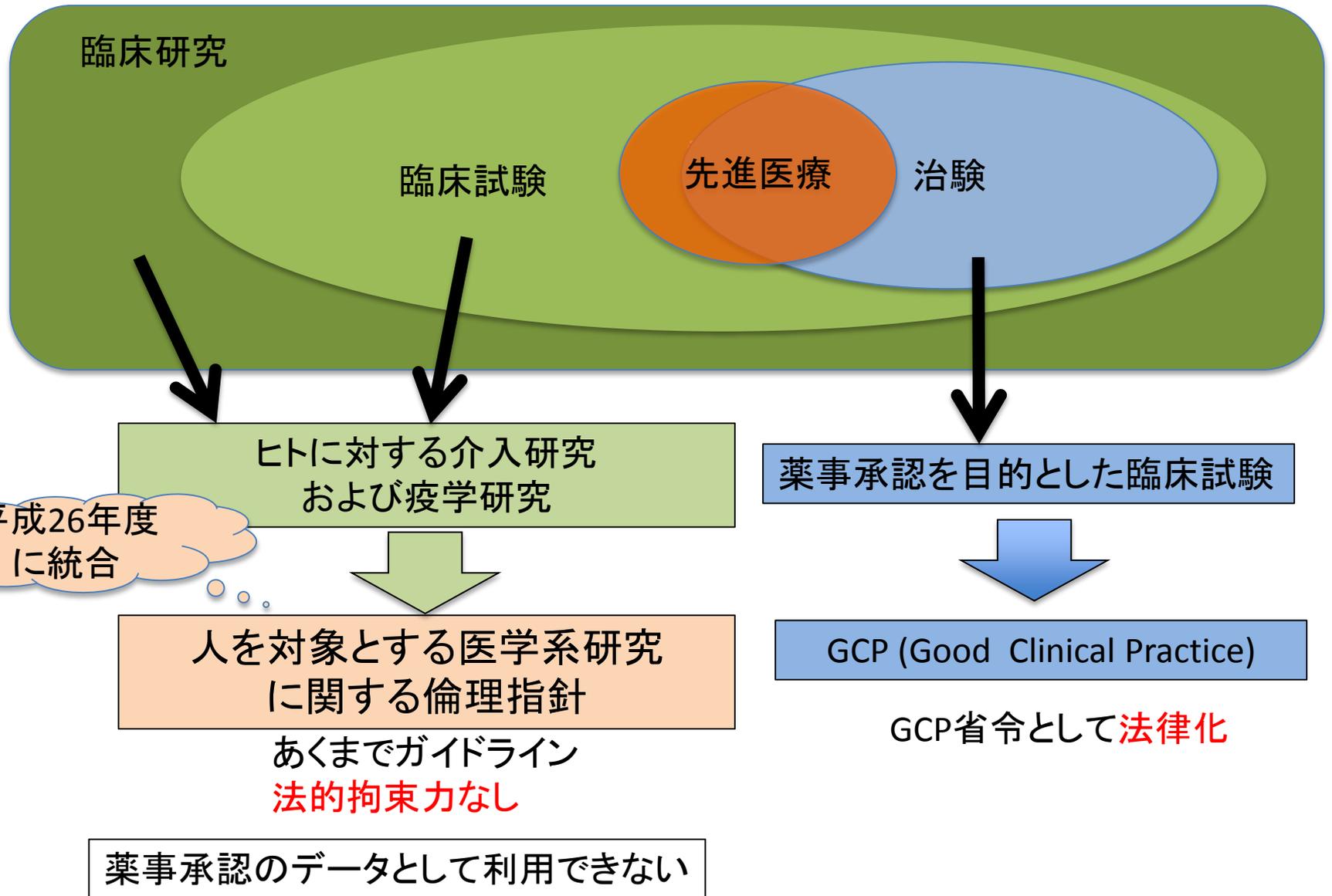
いずれも法律化で厳しい基準

薬事承認のデータとして利用可能

# 本邦の臨床研究は？



# 本邦の臨床研究は？



# バルサルタン問題

- JIKEI Heart Study
  - VART Study
  - SMART Study
- KYOTO Heart Study
- Nagoya Heart Study
- 利益相反の非開示 (ノ社の社員が統計解析)
- データの捏造 (カルテ情報とCRFの記載の不一致)



## 臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会

- 臨床研究に関する規制を強化すべきとの意見が続出
- 国内試験も全てICH-GCPにすべきだとの意見も

# 臨床研究に関する倫理指針 ICH-GCPとの相違点

	臨床研究に関する倫理指針	ICH-GCP
規制当局への届け出	ポータルサイトへの登録	<b>必須</b>
インフォームド・コンセント	文書による同意	文書による同意
有害事象の報告	施設の長に報告	規制当局への <b>緊急報告</b>
健康被害へ補償	保険の加入を推奨	各国の規制に従う
<b>モニタリング</b>	記載なし	<b>必須</b>
<b>監査</b>	記載なし	<b>必須</b>
<b>査察</b>	記載なし	<b>規制当局による査察</b>

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(草案)では  
**医薬品**又は**医療機器**の有効性又は安全性を検討する場合には  
**モニタリング、監査、**が必須

# 臨床試験の質を担保するために

- モニタリング(品質管理 Quality Control)
  - 被験者の人権と福祉が保護されれているか(同意書は?)
  - プロトコルや指針等を遵守して行われているか?
  - 原資料(カルテ記載等)とCRF(症例票)との内容が一致しているか?
- 監査(品質保証 Quality Assurance)
  - モニタリング等がきちんと行なわれているかを調査
  - 体系的に独立性のある第三者が行なう

# ALCOAについて

## 原資料マネージメント実践のための理論

- Attributable (帰属／責任の所在が明瞭である)
- Legible (判読／理解できる)
- Contemporaneous (同時である)
- Original (原本である) → 最初の記載
- Accurate (正確である)

### 原資料

- 多くの場合はカルテ記載情報
- CRFに直接記載する情報を原資料とすることも
- 原資料は各施設で保存する必要があり

# 薬事承認と保険適応

# 薬事承認(Pharmaceutical Approval) 保険適用(Medical Insurance Approval)

- ワクチン
- 美容目的の薬・機器  
(シルデナフィルetc)
- 体外診断薬の一部  
(ペプシノーゲン etc)

日本

55年通知

薬事承認

保険収載

混合診療禁止の原則

適応外使用(Off-label use )  
原則保険適用されない

米国等

民間保険 A

薬事承認

民間保険  
B

適応外使用(Off-label use)  
保険適用される場合も多い

薬事法で規定

# 『薬事承認』

添付文書上の「**効能・効果**」および「**用法・用量**」

## 薬事承認がない

- **未承認**

国内で全く製造販売されていない医薬品・医療機器

- **適応外使用 (Off label use)**

国内にて、**他の疾患**あるいは、**他の用法・用量**、にて薬事承認されている医薬品・医療機器

# 医薬品を承認申請するまで

PMDA  
で確認

基礎調査

物質創製研究

スクリーニングテスト

理化学試験

非臨床試験

- ① 毒性試験
- ② 薬理試験
- ③ ADME試験

非臨床試験の評価

非臨床試験

厚生労働大臣への治験計画の届出

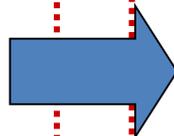
臨床試験

- ① 第Ⅰ相試験
- ② 第Ⅱ相試験
- ③ 第Ⅲ相試験

臨床試験

臨床試験及び非臨床試験の評価

新医薬品の承認申請



(平成17年4月より施行)

小 ← リスク → 大

分類	一般医療機器	管理医療機器	高度管理医療機器	
規制	届出	第三者認証 (認証基準があるもの)	大臣承認(PMDAで審査)	
具体例	<p>不具合が生じた場合でも、<u>人体へのリスクが極めて低い</u>と考えられるもの</p> <p>(例)体外診断用機器 生検鉗子 内視鏡プロセッサ X線フィルム、 歯科技工用用品</p> 	<p>不具合が生じた場合でも、<u>人体へのリスクが比較的低い</u>と考えられるもの</p> <p>(例)MRI装置、電子内視鏡、 カプセル内視鏡 消化器用カテーテル、超音波 診断装置、歯科用合金</p> 	<p>不具合が生じた場合、<u>人体へのリスクが比較的高い</u>と考えられるもの</p> <p>(例)消化管ステント 胆管ステント、 透析器、人工呼吸器 心臓血管用バルーン カテーテル、</p> 	<p>患者への侵襲性が 高く、不具合が生じ た場合、<u>生命の危 険に直結する恐れ</u> があるもの</p> <p>(例)ペースメーカ、 人工心臓弁、 冠動脈ステント</p> 
国際分類	クラス I	クラス II	クラス III	クラス IV

# PMDAでの医療機器の承認申請区分

<p>(1) <b>臨床試験あり</b> (<b>新医療機器</b>)</p>	<p>再審査の対象となるもの (既承認品又は既認証品と構造、原理、使用方法、効能・効果、性能等が明らかに異なる医療機器)</p> <p><b>PMDAのホームページで審査報告書公表</b></p>	<p>(最近の承認例)</p> <p><b>カプセル内視鏡、GCAP、ムコアップ、</b></p>
<p>(2) <b>臨床試験あり</b> (<b>改良医療機器</b>)</p>	<p>再審査の対象となるほどの新規性はないが、既承認品又は既認証品と構造、原理、使用方法、効能・効果、性能等が実質的に異なるもの</p>	<p>(最近の承認例)</p> <p><b>ダブルバルーン内視鏡、人工心臓弁、冠動脈ステント</b></p>
<p>(3) 承認基準なし・臨床なし (<b>改良・後発医療機器</b>)</p>	<p>承認基準が作成されていないもの((1)、(2)に該当するものを除く。)</p>	<p>(例)</p> <p>人工肺、人工血管、人工関節</p>
<p>(4) 承認基準*あり・臨床なし (<b>後発医療機器</b>)</p>	<p>承認基準への適合性を確認することにより承認審査を行うもの</p>	<p>(例)</p> <p>コンタクトレンズ、眼内レンズ、透析器、PTCAカテーテル</p>
<p>(5) 管理医療機器 承認・認証基準なし</p>	<p>管理医療機器のうち、認証基準等が作成されていないもの((1)、(2)に該当するものを除く。)</p>	<p>(例)</p> <p>ランセット、脊髄麻酔針</p>

( \*承認基準は臨床試験成績の添付が不要となる範囲で作成)

# 保険医療材料の評価区分

## A1(包括)

いずれかの診療報酬項目において包括的に評価されているもの  
(例:縫合糸、静脈採血の注射針)

## A2(特定包括)

特定の診療報酬項目において包括的に評価されているもの  
(例:眼内レンズと水晶体再建術、超音波検査装置と超音波検査)

## B(個別評価) = 特定保険医療材料

材料価格が機能別分類に従って設定され、技術料とは別に評価されているもの  
例: PTCAカテーテル、冠動脈ステント、ペースメーカー

## C1(新機能)

新たな機能区分が必要で、それをを用いる技術は既に評価(医科点数表にある)されているもの  
(例:特殊加工の施してある人工関節)

## C2(新機能・新技術)

新たな機能区分が必要で、それをを用いる技術が評価されていないもの  
(例:カプセル内視鏡)

## F 保険適用に馴染まないもの



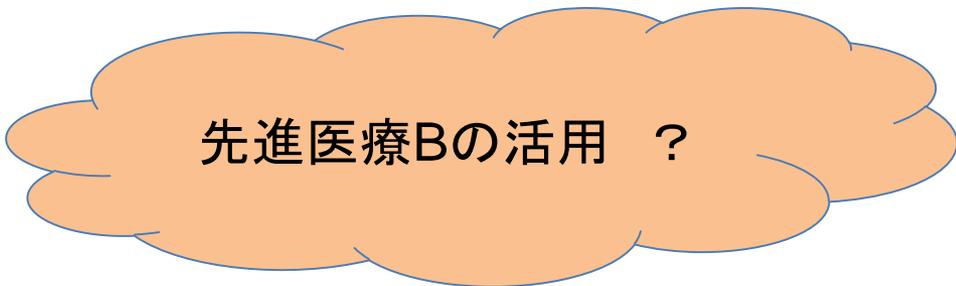
# 公知申請

# 公知申請

「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」  
(平成11年2月1日付、研第4号、医薬審第104号)

1. **医療用医薬品**について、承認された効能又は効果等以外の効能又は効果等 による使用について**関係学会等から要望があり**  
**その使用が医療上必要**と認められ、健康政策局研究開発振興課より当該効能又は効果等の追加等について 検討するよう要請があった場合には、臨床試験等の実施及びその試験成績等に基づく必要な効能又は効果等の承認事項一部変更承認申請を考慮すること。

- (1) **外国** (本邦と同等の水準にあると認められる承認の制度又はこれに相当する制度を有している国(例えば、米国)をいう。以下同じ。)において、**既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績**があり、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できる場合
- (2) **外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績**があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る**論文**又は国際機関で評価された**総説等**がある場合
- (3) 公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合



先進医療Bの活用 ？

# 先進医療

平成24年10月  
に改訂

# 先進医療

- 将来的な薬事承認や保険適用につながるデータの集積
- 保険診療との併用で混合診療を認める

## 先進医療A(基本的に薬事承認あるが保険適用がない医療技術)

- 体外診断薬
- 未承認および適応外の医薬品・医療機器を用いない医療技術

## 先進医療B

- 未承認あるいは適応外の医薬品・医療機器を用いる医療技術
- 有効性および安全性の評価が重要と考えられる医療技術
- データの品質を確保する必要あり

- **ICH-GCP**に準拠した臨床試験の実施
  - 厚生労働省の承認
  - 有害事象の厚生労働省への報告義務
  - モニタリング、監査体制

新しい倫理指針では医薬品等の有効性・安全性の試験にはこれらが必要となる見込み

# 55年通知

# 55年通知

(医薬品の薬理作用に基づく適応外使用)

以下の**適応外使用**を、個々の症例ごとに個別に  
保険適用の可否を判断(例外的対応)

- 国内で承認され、**再審査期間が終了**した医薬品
- 学術上の根拠と薬理作用に基づく**適応外使用

古い薬は適応外でも保険で  
査定されないようにする制度

# 55年通知

各学会からの要望

日本医学会 分科会

疑義解釈

審査に関する支部間差異解消のための中央検討委員会

全国の取扱いが収斂した事例 (医薬品以外)

厚生労働省からの医薬品の検討依頼 (H19.4~)

## 審査情報提供検討委員会

本部 (年2回開催)  
・審査の透明性を高めるため、審査上の一般的取扱いについて情報提供を行う。

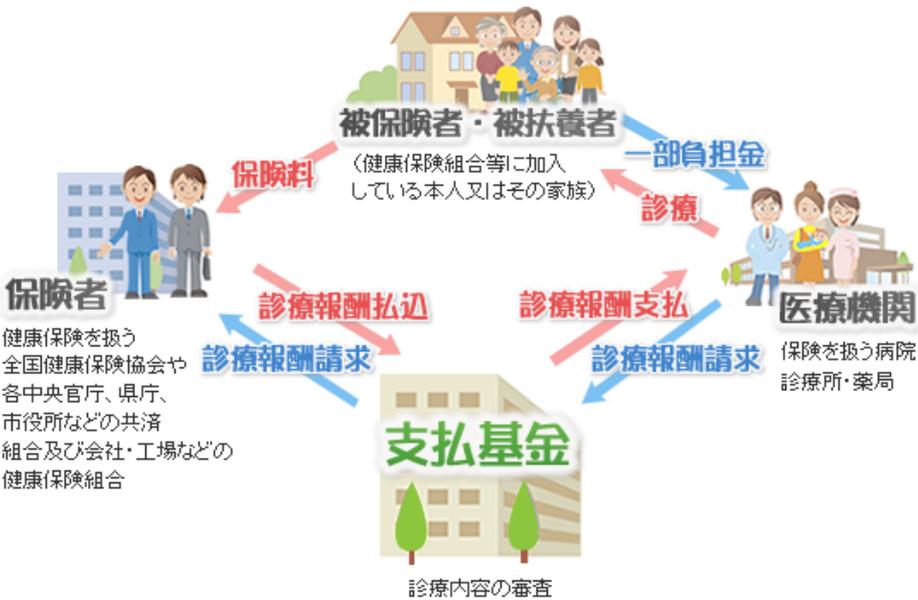
・平成19年から、厚生労働省保険局医療課の依頼により、55年通知を踏まえた、医薬品の薬理作用による適応外使用についても検討。

作業指示 作業報告  
**作業委員会**  
・審査情報提供する事例の文言及び医学的見解の整備

審査情報提供  
H17.4~142事例を公開

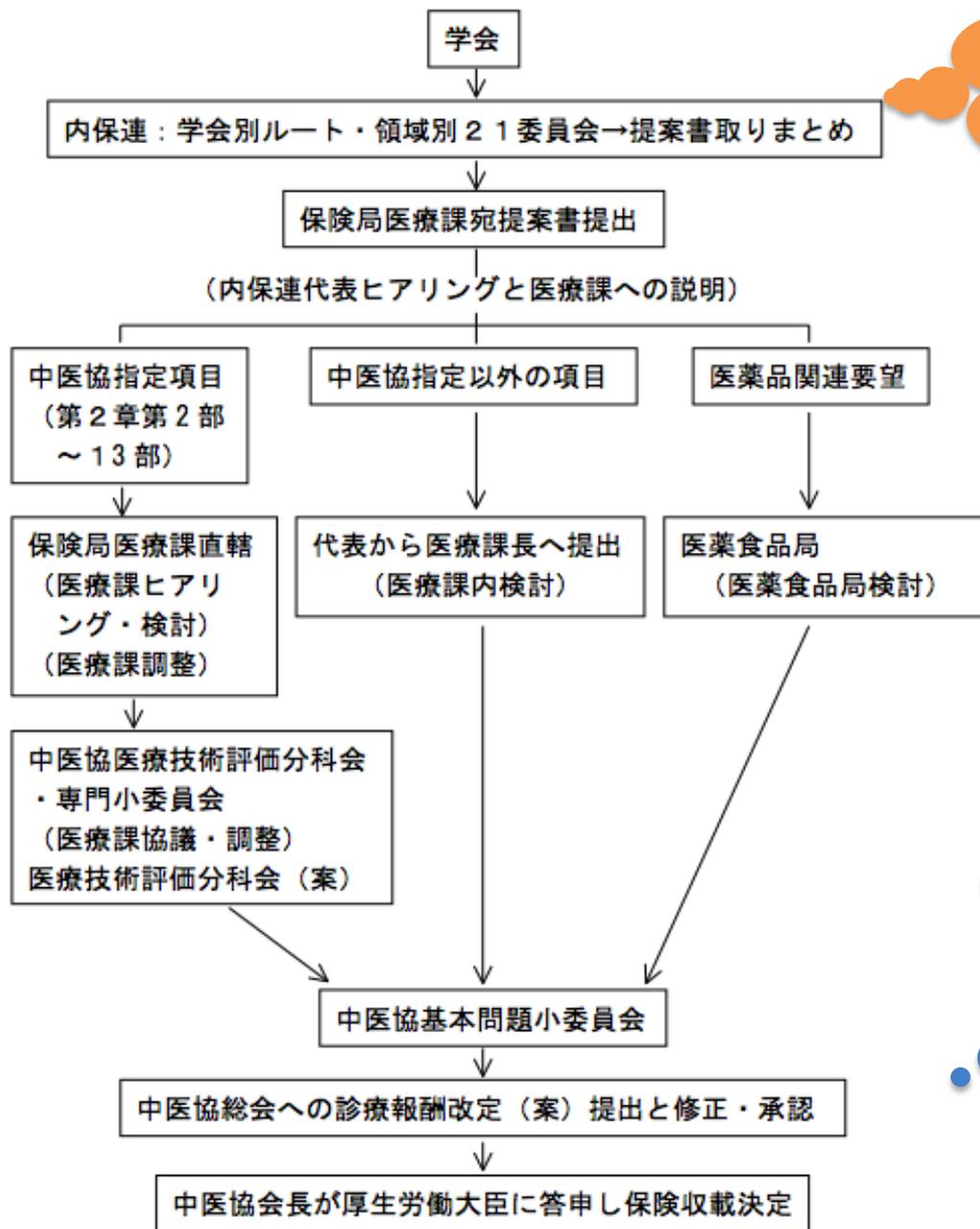
国・関係団体等

ホームページ  
月刊基金



## 社会保険診療報酬支払基金

診療報酬の支払い上の解釈を決定  
審査情報提供事例としてHPで公表



各学会は**内保連**・**外保連**に要望を提出

中医協で最終的に診療報酬改定が行われます。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会





～BRTOの医師主導治験～

# 胃静脈瘤の分類

- 胃噴門部静脈瘤：Lg-c
  - 食道静脈瘤を合併する

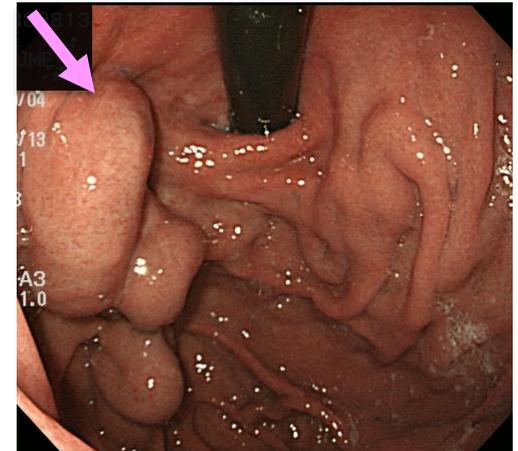
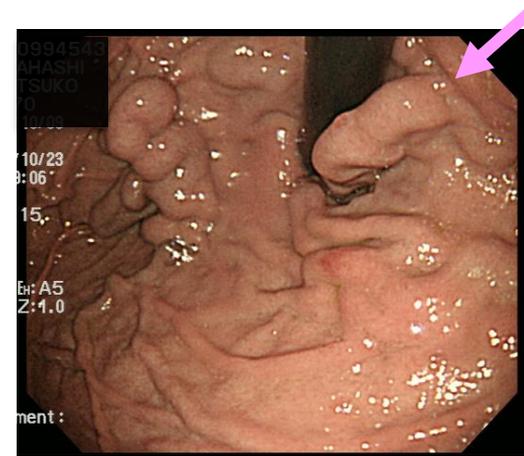
## 食道噴門部静脈瘤

➔ 内視鏡的硬化療法が奏功

- 胃穹隆部静脈瘤：Lg-f, Lg-cf
  - 食道静脈瘤を合併しないもの

## 孤立性胃静脈瘤

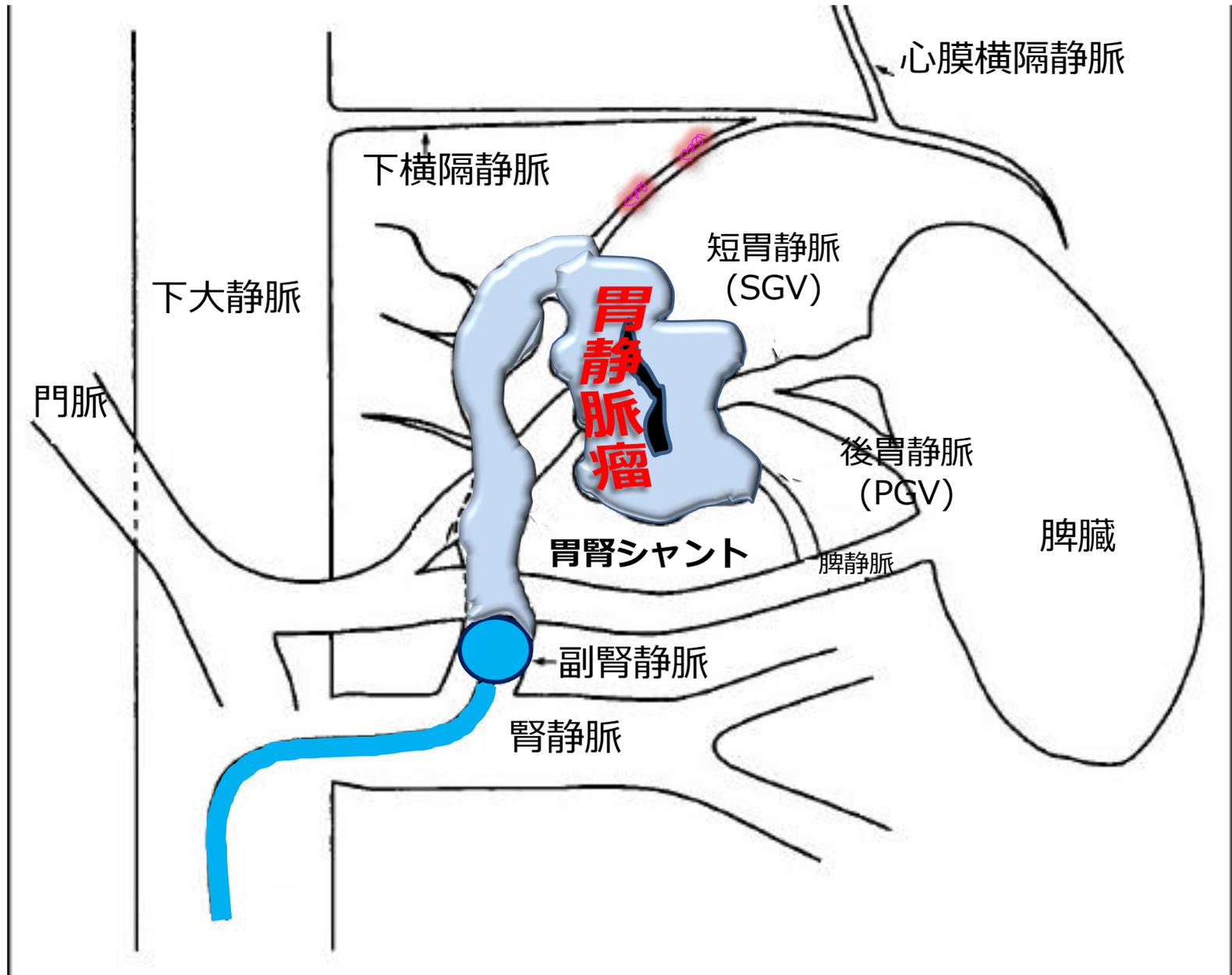
➔ 致命的で治療法は確立されていない



# 胃静脈瘤に対するBRTO：要約

- **我が国独自の治療**：金川らが開発し（1991年）、その後本邦で発展。
- **BRTOの原理**：食道静脈瘤に対する**内視鏡的硬化療法（保険適用）**と全く同様。
- **硬化剤**：**内視鏡的硬化療法と同濃度のEO**を使用。
- **治療効果**：
  - 静脈瘤を消失させる唯一の方法  
→中長期的な再発予防が可能
  - 止血用胃圧迫バルーン
  - 内視鏡的硬化療法 } による止血後の二次出血予防
- 肝性脳症の改善
- 肝機能（ICG値など）の中長期的改善

# 胃静脈瘤に対するBRTO

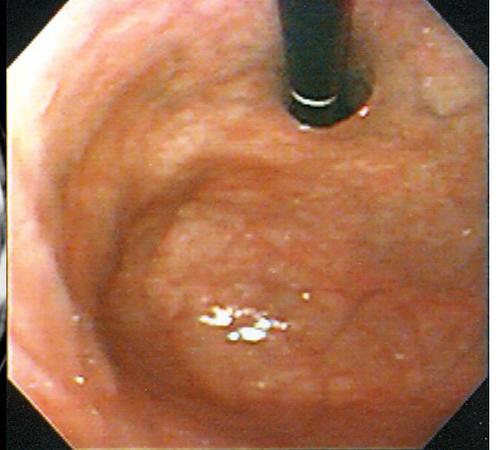
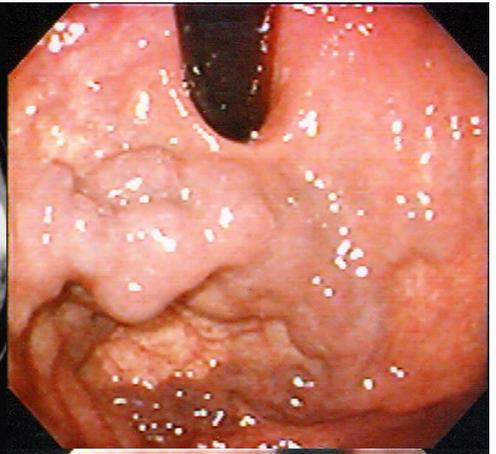
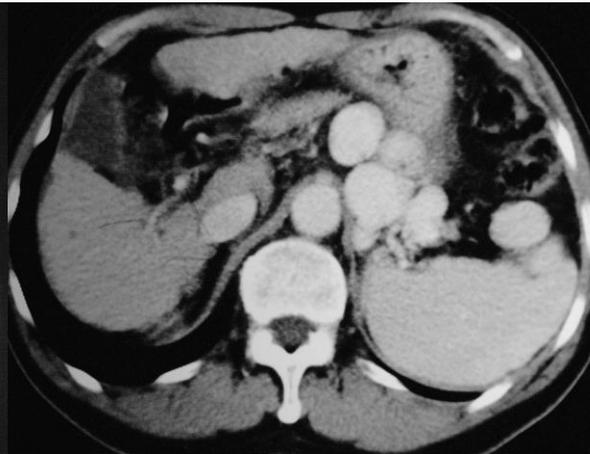
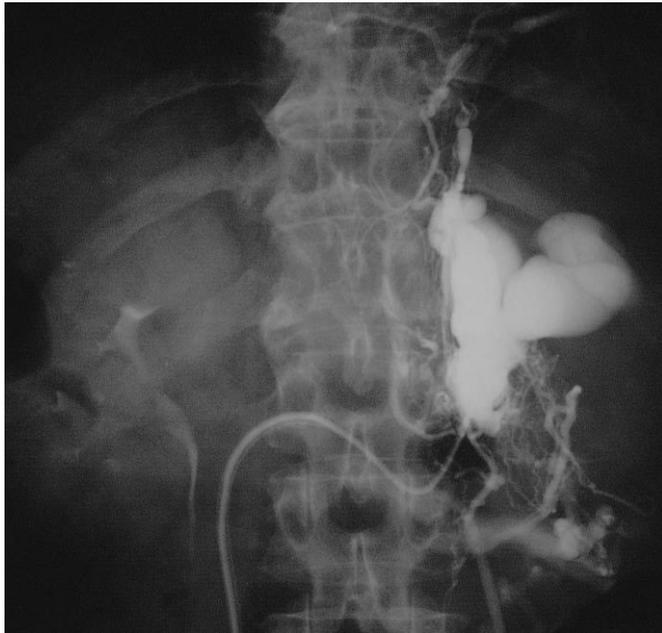


# 胃静脈瘤：BRTO施行例

バルーン閉塞下静脈造影  
(BRTO前)

造影CT  
(BRTO前・後)

内視鏡  
(BRTO前・後)



1週間後

2ヶ月後

# モノエタノールアミノレイン酸塩（EO）の薬事承認

- 効能又は効果

食道静脈瘤出血の止血及び食道静脈瘤の硬化退縮

- 用法及び用量

本剤は経内視鏡的食道静脈瘤硬化療法に用いるものである。用時、1バイアルあたり10mLの注射用水又は血管造影用X線造影剤を加えて5%溶液に調製する。通常、成人には静脈瘤1条あたり5%モノエタノールアミノレイン酸塩として1～5mLを食道静脈瘤内に注入する。なお、注入量は静脈瘤の状態及び患者の病態により適宜増減するが、1内視鏡治療あたりの総注入量は20mL以内とする。（以下省略）

（オルダミン®添付文書より）

薬事承認なし



BRTOは適応外薬EOを使用した  
保険適用外医療技術

# 平成23年「第1回未承認薬・適応外使用薬検討会議」

## 日本消化器病学会より要望書提出

### 1. 適応疾病の重篤性

- 孤立性胃静脈瘤はいったん破裂すると血流が早い故に多量の出血を来す。このため死亡率は45～55%と高い。
- 胃静脈瘤の発症後1・3・5年の累積出血率は3.8～16%、9.4～36%、9.4～44%と高い。

→ 「生命に重大な影響があ

る疾患」

### 2. 医療上の有用性

- BRTOは本邦オリジナルの治療法。
- 現在、世界・我が国において孤立性胃静脈瘤に対する有効な治療法は薬事承認ないし保険収載されていない。

→ 「既存の療法が国内にな

い」

海外で薬事承認がないため基準を満たさず  
開発要請されず

# 日本医師会の治験薬候補（平成24年）

- 医師主導治験による開発の意義がある品目
  - 致死的な疾患など医療上の必要性が高いもの
  - 既存の治療法がないなど医療上の有用性が高いもの
- 『医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』で検討される品目である場合は、企業への開発要請がされなかった品目
  - 欧米6カ国（米、英、仏、独、伊、加、豪）のいずれの国においても承認が確認されなかった品目
  - 医療上の必要性が高いと判断されたが、開発企業が未定
- 治験薬候補は非臨床試験が終了していること



日本消化器病学会より推薦状を提出

# 製薬企業との調整

- 治験薬提供予定者自身が治験を実施しない理由

**製造販売元**である**富士化学工業**へは薬事承認への打診を消化器病学会・門脈圧亢進症学会として何度も行ってきたが、小規模な企業であり企業内に薬事申請を行う開発部門が存在せず治験を行うことが不可能との回答であった。



- 医師主導治験を行うことを前提に治験薬の提供と薬事承認申請について依頼をしたものの、当初は薬事承認申請さえも困難との回答であった。しかしながら、粘り強く交渉を続けることにより、**富士化学工業と契約**を結んで薬事承認申請について協力いただけることとなった。

薬事承認申請は企業が行なう

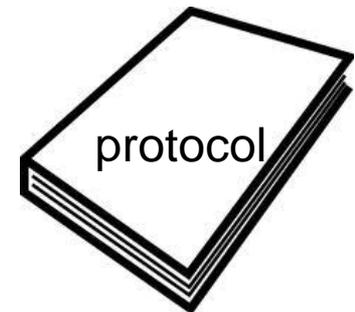
1年限りの研究

# 治験の計画に関する研究 (平成25年度) (厚生労働科学研究治験推進事業A研究)



公益社団法人 日本医師会治験促進センター  
Center for Clinical Trials, Japan Medical Association

- プロトコールの作成  
PMDAとの薬事戦略相談



- 実施体制の構築

# PMDAとの薬事戦略相談

(平成25年11月11日書面開催)

1. 対象の適切性について
2. 用法・用量の適切性について
3. 主要評価項目の適切性について
4. 単アームで試験をすること及び症例数の設定について
5. クリニカルデータパッケージの妥当性について

1～4はプロトコール  
作成の上で最も重要



独立行政法人

**fmda** 医薬品医療機器総合機構

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

# 治験デザイン

- 多施設共同、非盲検、単アーム試験
- 目標症例数：45例
- 試験期間：12ヶ月（登録9か月、観察期間3か月）

# 治験の調整・管理に関する研究 (平成26年度) (厚生労働科学研究治験推進事業B研究)

- 治験調整事務局として以下に関わる経費
  - モニタリング
  - 監査
  - データセンター
  - 統計解析
  - 総括報告書

治験調整施設  
(親施設)

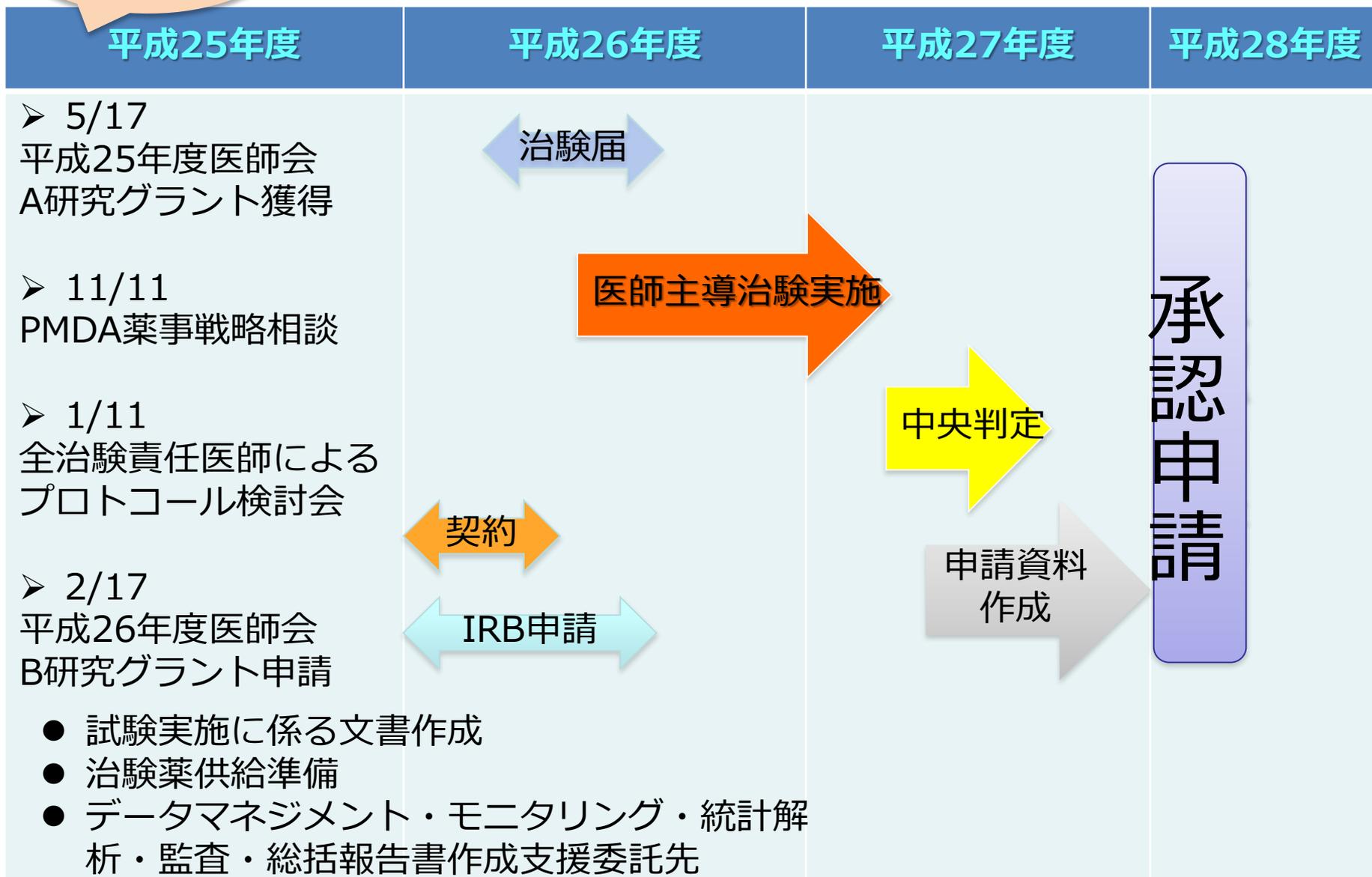
各医療機関  
(子施設)

# 治験の実施に関する研究 (平成26年度) (厚生労働省科学研究治験推進事業C研究)

治験の調整・管理に関する研究で実施される医師主導治験に対して、  
大規模治験ネットワーク登録医療機関に所属する医師に対しての研究  
費

平成23年  
にきっかけ

# 薬事承認までのロードマップ





ご清聴ありがとうございました。