



# 「臨床試験総論」



坪井 正博

国立がん研究センター東病院・呼吸器外科  
[mtsuboi@east.ncc.go.jp](mailto:mtsuboi@east.ncc.go.jp) / [mtsuboi@za2.so-net.ne.jp](mailto:mtsuboi@za2.so-net.ne.jp)

*National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan*



# 臨床試験とは？

- 医学の進歩は、最終的に人間を対象とする研究（Research）を要するものである。（ヘルシンキ宣言）
- 患者を用いて行われ、かつある特定の医学的条件に合致する将来の患者に対して、最適な治療法を明らかにすべく企図された計画的実験（Clinical Trials - S. J. Pocock）
  - 培養細胞や動物実験でいくら有効性が認められていても、最終的に有用な治療として世の中に認められるためには、ヒトに投与して確かめる（人体で実験を行う）必要がある。
- 人間を対象とする医学研究は、科学的文献の十分な知識、関連性のある他の情報源および十分な実験、ならびに適切な場合には動物実験に基づき、一般的に受け入れられた科学的原則に従わなければならない。（ヘルシンキ宣言）
  - 人体で実験を行うためには、それまでに十分な情報を集めて、正しい方法（正しい方法論に基づいた臨床試験）で行わなければならない。



# 臨床試験の歴史

臨床試験の評価の歴史は、おそらく1847年イギリスにおいて行われた壊血病に対する食事療法の比較試験に始まった。

その後、イギリスにおいてプラセボ効果が1856年に報告され、現在の臨床試験の評価法の基本概念が作られた。

1927年に**臨床試験での盲検法**、1937年に**二重盲検試験**、さらには1947年に**無作為割付け臨床試験**と発展し、有効性の実証に向けられてきた。

*National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan*



# 臨床試験とは？

## 観察研究

- ・症例報告
- ・ケースシリーズ
- ・ケースコントロール
- ・コホート研究

## 介入研究（＝臨床試験）

- ・治療・予防・診断・ケアなど、  
ヒトへの介入を含む研究すべて

研究者主導臨床試験  
(治験以外の臨床試験)

## 治験/医師主導治験

- ・製造販売承認申請

*National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan*



# 臨床試験の目的

- 臨床試験の目的

→ **新しい標準治療（診断法など）の確立**

（決して、個人の業績（学会発表・論文）が目的ではない）

標準治療の確立につながる可能性の無い臨床試験は意味がない。

- 標準治療を確立するための方法

- 基本的にはランダム化比較試験（第Ⅲ相試験）の結果で決定される。

- ただし、有効性（ホントに効くかどうか？）・安全性（どのくらい毒性があるのか？）が全くわからない薬をいきなり多数のヒトに投与（第Ⅲ相試験）することは出来ない。

→ **段階を踏みながら、徐々に有望な薬剤をスクリーニングしていき、最後にその時点での標準治療（最高の治療）より勝っているかどうか？をランダム化比較試験で確かめる。**



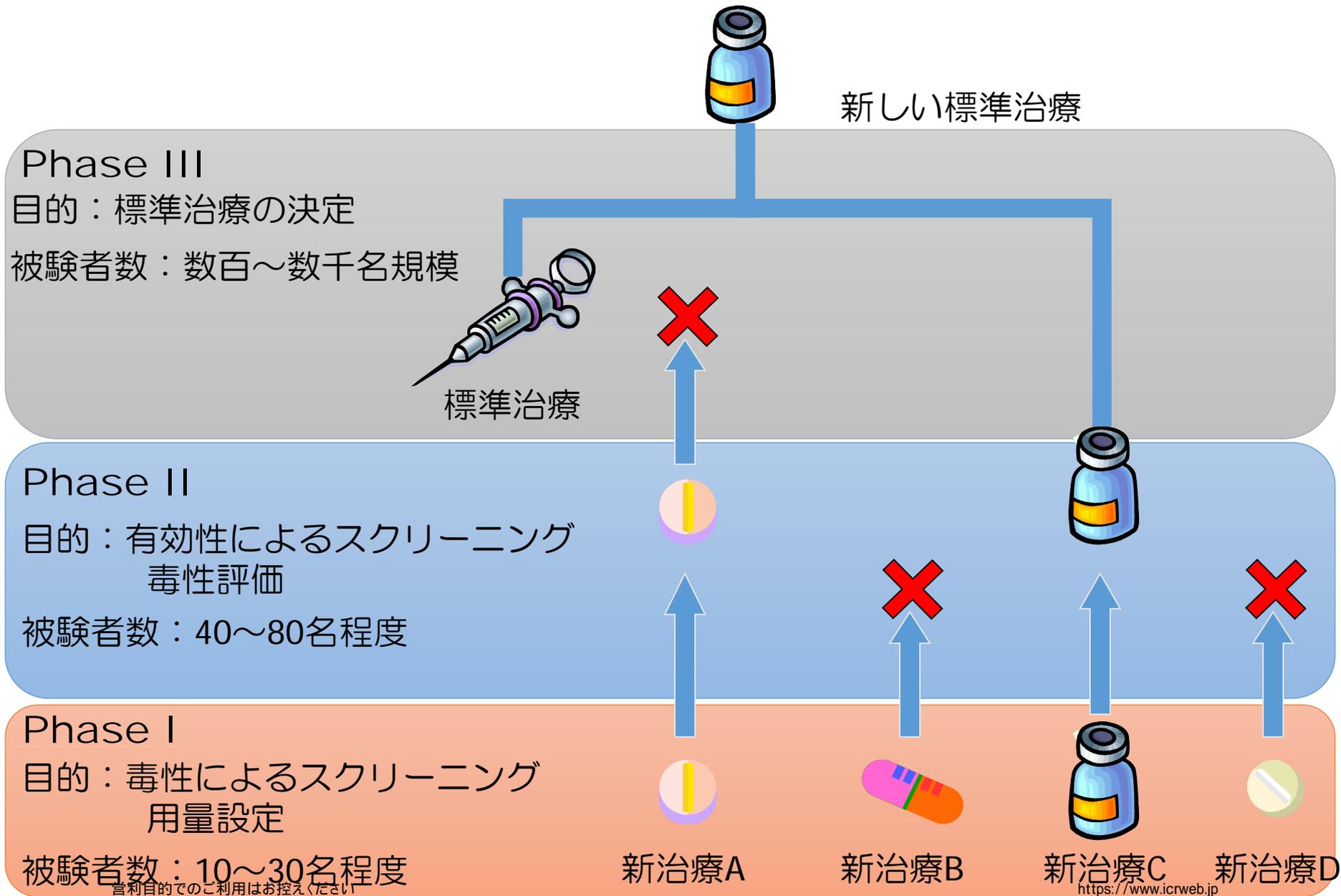
# なぜ、臨床試験なのか？

- ⊕ 物事は一定の確率で起こる
- ⊕ 医療に絶対はない
- ⊕ 治療の正しさを一定の精度で示す
  - = 誤った判断を一定の精度で減らす
    - ⊕ データに基づきどのような推論をして結論を導いたのかを常に意識することで（≡統計を正しく使うことで）、結論を導く上でcriticalな情報・伝えなければならない情報が何か明らかになる
    - ⊕ 患者さんやご家族が納得した治療を受けられるか、受けるチャンスを提供できるか

*National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan*



# 治療開発の流れ



# 臨床試験の目的と種類

	Phase I	Phase II	Phase III
目的	Phase II に進むかどうかを決める 安全性のスクリーニング Phase II でのレジメン (用量/用法) を決める	Phase III に進むかどうかを決める 有効性のスクリーニング 毒性プロファイルの充実 治療変更規準等の最適化	標準治療を決める 次は日常診療 総合的な Benefit/Risk 評価の検証的試験 標準治療とのランダム化比較
主たる Endpoint (ものさし)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 毒性 (MTD・DLT)</li> <li>・ 探索的な有効性 (効きそうな薬か否か)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有効性の短期的な 代替エンドポイント</li> <li>・ 毒性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有効性の長期的な 真のエンドポイント</li> <li>・ 毒性</li> </ul>
対象			
- 疾患要因 (がん種/stage)	広い (がん種を問わない)	> 狭い (特定)	= 狭い (特定)
- 宿主要因 (年齢/臓器機能)	狭い (正常臓器機能)	< やや広い	< もっとも広い
事前の安全性 情報の蓄積と 患者さんのリスク	ほとんどなし (リスク大)	< 少ない (リスク中)	< 多い (リスク小)
参加施設	単施設 (~少数の専門施設)	< 中規模 (専門病院主体)	< 大規模 (一般病院主体)

# エビデンスのレベル分類

---

- I システマティックレビュー／メタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験による
- III 非ランダム化比較試験による
- IV 分析疫学的研究（コホート研究や症例対象研究）による
- V 記述研究（症例報告やケースシリーズ）による
- VI 患者データに基づかない専門委員会や専門化個人の意見



# 臨床試験の原則

## 臨床試験は“比較”である

### Phase III

比較する相手は常に  
標準薬・標準治療である

新しい薬  
新しい治療法

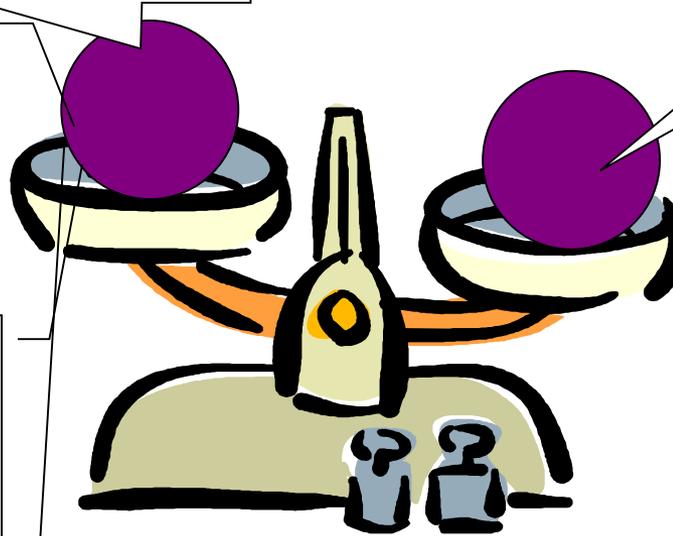
標準薬・標準治療法と  
総合的な有用性を  
直接同時比較

### Phase II

過去のデータから導かれる有  
効性の水準や目標と比較（奏  
効率・有効率）

### Phase I

過去のデータから導かれる安  
全性の許容水準と比較（許容  
される毒性の割合）

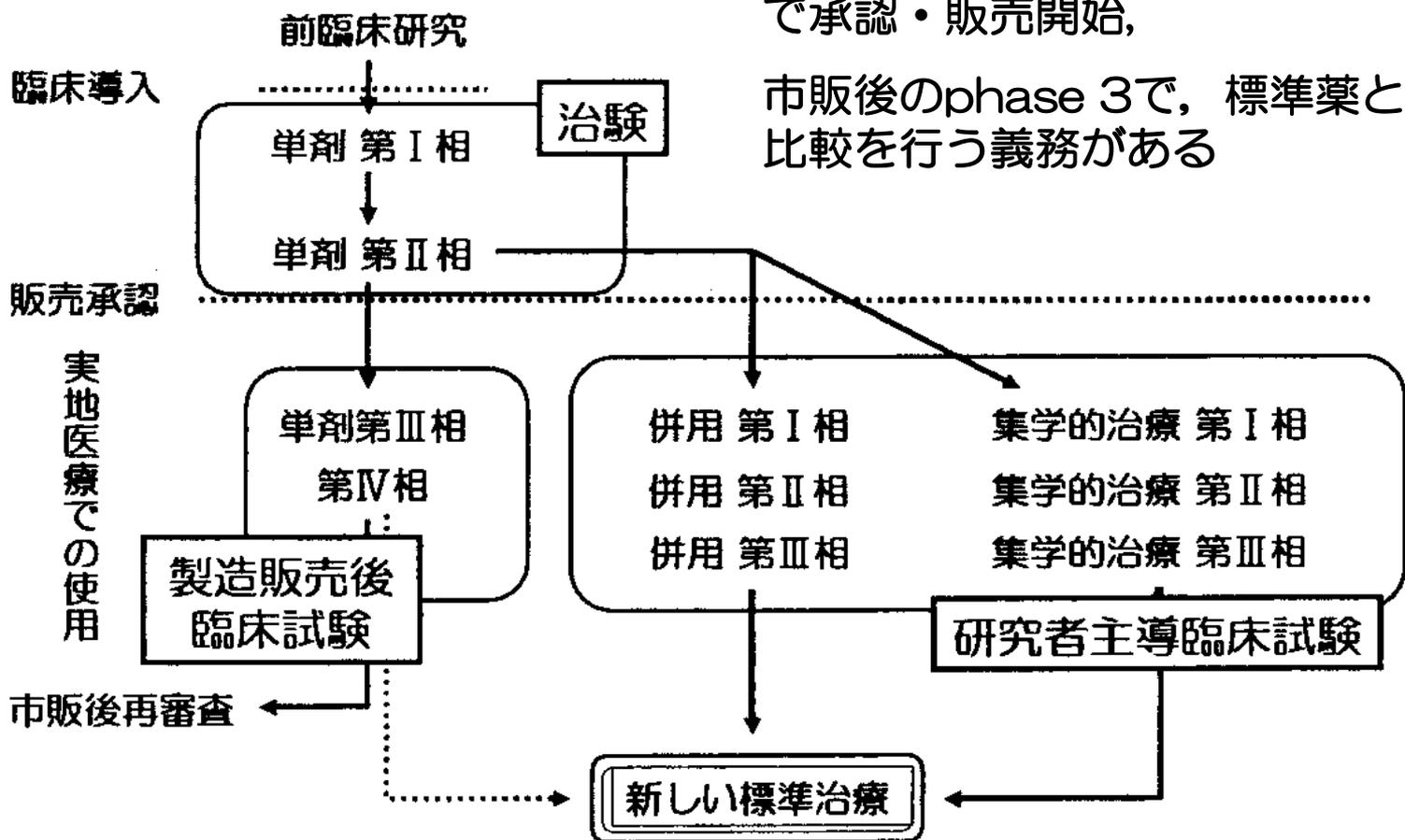


National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan



# がんの治療開発

## がんの治療開発



薬の効果安全性が確認された段階で承認・販売開始,

市販後のphase 3で, 標準薬との比較を行う義務がある



# ここまでのまとめ

---

- ⊕ 臨床試験は、無効なものを落としていくスクリーニング
  - ⊕ 臨床試験の原則は“比較”である（比較対照がある）
  - ⊕ EBMの観点から、日常臨床に不可欠
- ⊕ がんでは「標準治療」は研究者主導で創る必要がある
  - ⊕ がん以外では「標準治療」は企業の治験からも創られる



# 臨床研究のガイドライン

ニュルンベルグ綱領 (1947年)	「インフォームドコンセント」、「適切なリスク/ベネフィットバランス」に言及
ヘルシンキ宣言 (1964, 75, 83, 89, 96, 2000, 2002, 2008, 2013年)	ニュルンベルグ綱領を基に世界医師会が作成 「生物医学研究の倫理に関する基本文書」とされる
ベルモント・レポート (1979年)	研究倫理の3原則を提唱
CIOMS (国際医科学評議会) WHOガイドライン (1982,93, 2002年)	ヘルシンキ宣言を発展途上国に適応する目的で作成 補償の明言、弱い立場にある人々に配慮などが特徴
ICH-GCP (1995)	日・米・欧の医薬品開発の統一規準として制定 ヘルシンキ宣言などを取り入れている



# 臨床研究に適応される法律・指針

		介入研究		観察研究
治験	製造販売後 臨床試験	法律の対象とならない介入研究		
薬機法 (GCP)		人を対象とする医学系研究に関する倫理指針		



臨床研究法施行後

医薬品、医療機器又は再生医療等製品*の臨床研究				手術・手技等の 臨床研究	観察研究
治験	製造販売後 臨床試験	特定臨床研究			
		未承認 適応外	企業資金		
薬機法 (GCP)		遵守義務	努力義務	人を対象とする医学系研究 に関する倫理指針	
臨床研究法 (臨床研究実施基準)					

\*未承認・適応外の再生医療等製品は、再生医療等安全性確保法の適用も受ける。



## ●治験（医師主導治験を含む）

- 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（薬機法）
- 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（J-GCP）  
→本講義で解説

## ●臨床研究法の対象となる臨床研究

- 臨床研究法
- 各種関連法令・通知等  
→この後の講義（中濱講師）で詳しく解説

## ●その他の臨床研究

- 人を対象とする医学研究に関する倫理指針（医学系指針）  
→本講義・ICR-Webで解説



---

「薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律」 “改正薬事法” が平成15年7月30日より施行

→この改正により、医師が主体となって承認申請を目的とし、未承認の薬物の提供を企業より受け、「治験」として実施することが可能となった。

ただし、承認申請は治験薬提供者がそのデータをもとに実施

医師主導治験のメリット

海外で既承認薬の国内での治験の推進

小児、悪性腫瘍、希少疾患など罹患数が少ないが医学的に  
必要性の高い薬剤の導入の促進

*National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan*



# 治験に係わる規制要件・ガイドライン



National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan



# 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP省令)

治験を実施する上で関係者が絶対に遵守しなければならない法律（省令）  
ICH-E6（医薬品の臨床試験の実施基準）に該当  
1997年3月27日厚生省令第28号（1997年4月1日施行）

被験者の人権と安全性の確保、臨床試験のデータの信頼性の確保をはかり、  
適正な臨床試験が実施されること、すなわち、臨床試験が「倫理的」な配慮の  
もとに、「科学的」に実施されることを目的として定められた法律

GCP省令の構成

第一章 総則（第1～3条）

第二章 治験の準備に関する基準（第4～15条）

第三章 治験の管理に関する基準（第15～26条）

第四章 治験を行う基準

第一節 治験審査委員会（第27～34条）

第二節 実施医療機関（第35～41条）

第三節 治験責任医師（第42～49条）

第四節 被験者の同意（第50～55条）

第五章 再審査等の資料の基準（第56条）

*National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan*



# ICHとは

- 日・米・EUの三極により構成される医薬品規制調和国際会議
- 医薬品規制当局と製薬業界の代表者が協働して、医薬品規制に関するガイドラインを科学的・技術的な観点から作成する
- 限られた資源を有効に活用しつつ安全性・有効性及び品質の高い医薬品が確実に開発され上市されるよう、より広範な規制調和を世界的に目指す

<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0014.html>

Quality：品質（品質に関するガイドライン）

Safety：安全性（非臨床に関するガイドライン）

Efficacy：有効性（臨床に関するガイドライン）

Multidisciplinary：複合領域（品質・安全性・有効性の複数領域に関わるガイドライン）

*National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan*



# 医師主導治験を実施する上で まず知っておきたいICH（1）

---

- 臨床試験の実施に係わるガイドライン

- ICH-E6 GCP

医薬品の臨床試験の実施基準

～いわゆるICH-GCP

～日本では、省令「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」となっている

- ICH-E8

臨床試験の一般指針

～被験者の保護、試験デザインと解析、開発の方法など

- ICH-E9

臨床試験のための統計的原則について

*National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan*



# 医師主導治験を実施する上で まず知っておきたいICH（2）

---

- 非臨床試験に係わるガイドライン
  - ICH-M3ガイドライン  
臨床試験のための非臨床試験の実施時期
  - ICH-S6ガイドライン  
バイオテクノロジー応用医薬品
  - ICH-S9ガイドライン  
抗悪性腫瘍薬の非臨床評価



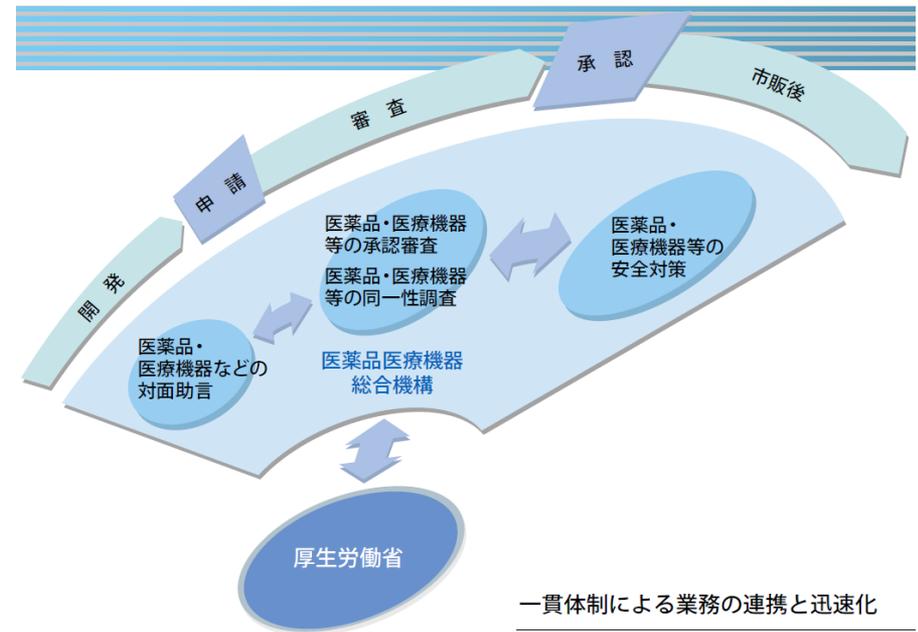
# 医薬品・医療機器の承認過程とPMDAの役割

## 厚生労働省の役割

- 承認・許可に関する司令塔
  - ✓ 審査関係の基準・ガイドラインの作成及び公表
  - ✓ 他の機関に対する指示
  - ✓ 薬事・食品衛生審議会の運営
  - ✓ 承認書・許可書の発行
- 全体のマネージメント役
- PMDAの監督官庁

## PMDAの役割

- 承認審査（チーム審査による審査結果報告を厚生労働省に）
- 承認申請資料の調査
  - ✓ 信頼性調査（書面・実地）
  - ✓ GCP実地調査
  - ✓ 同一性調査
- 開発方針や試験方法に関する指導・助言治験相談



一貫体制による業務の連携と迅速化

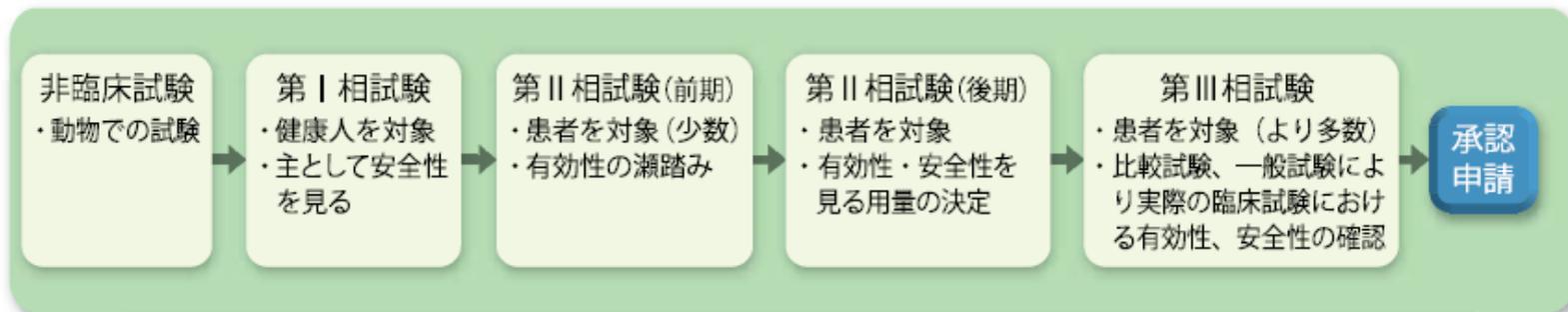
## ■ 医薬品・医療機器等の承認申請から承認までの流れ



National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan

# 医薬品・医療機器の 一般的な開発プロセス

## ■ 医薬品の一般的な開発プロセス

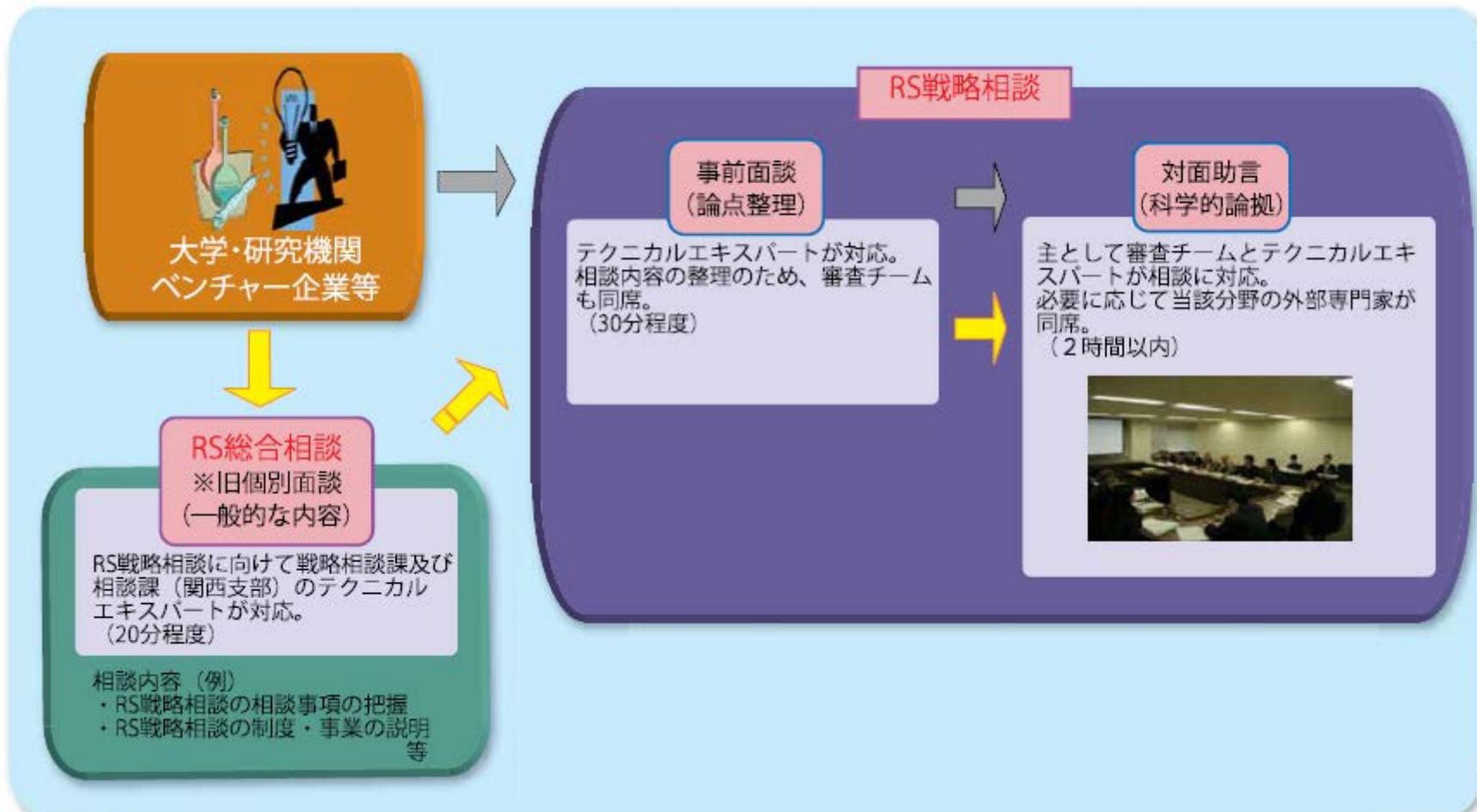


## ■ 医療機器の一般的な開発プロセス



# レギュラトリーサイエンス（RS）戦略相談

## ■ RS 総合相談 / RS 戦略相談の概要



National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan



# 研究者主導臨床試験に関する指針

- 1 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
- 2 ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
- 3 遺伝子治療等臨床研究に関する指針
- 4 手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方
- 5 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針
- 6 異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針
- 7 ヒト受精胚の作成を行う生殖補助医療研究に関する倫理指針
- 8 疫学研究に関する倫理指針
- 9 臨床研究に関する倫理指針
- 10 ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針

<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html>



# 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」 における侵襲と介入

## 侵襲

研究目的で行われる、穿刺、切開、薬物投与、放射線照射、心的外傷に触れる質問等によって、研究対象者の身体又は精神に傷害又は負担が生じることをいう。侵襲のうち、研究対象者の身体及び精神に生じる傷害及び負担が小さいものを「軽微な侵襲」という。

## 介入

研究目的で、人の健康に関する様々な事象に影響を与える要因（健康の保持増進につながる行動及び医療における傷病の予防、診断又は治療のための投薬、検査等を含む。）

の有無又は程度を制御する行為（通常の診療を超える医療行為であって、研究目的で実施するものを含む。）をいう。

- ◆ 「介入」を行うことが必ずしも「侵襲」を伴うとは限らない。例えば、禁煙指導、食事療法等の新たな方法を実施して従来の方法との差異を検証する割付けを行う等、方法等が異なるケアの効果等を比較・検証するため、前向き（プロスペクティブ）に異なるケアを実施するような場合は、通常、「侵襲」を伴わないが、「介入」には該当する。



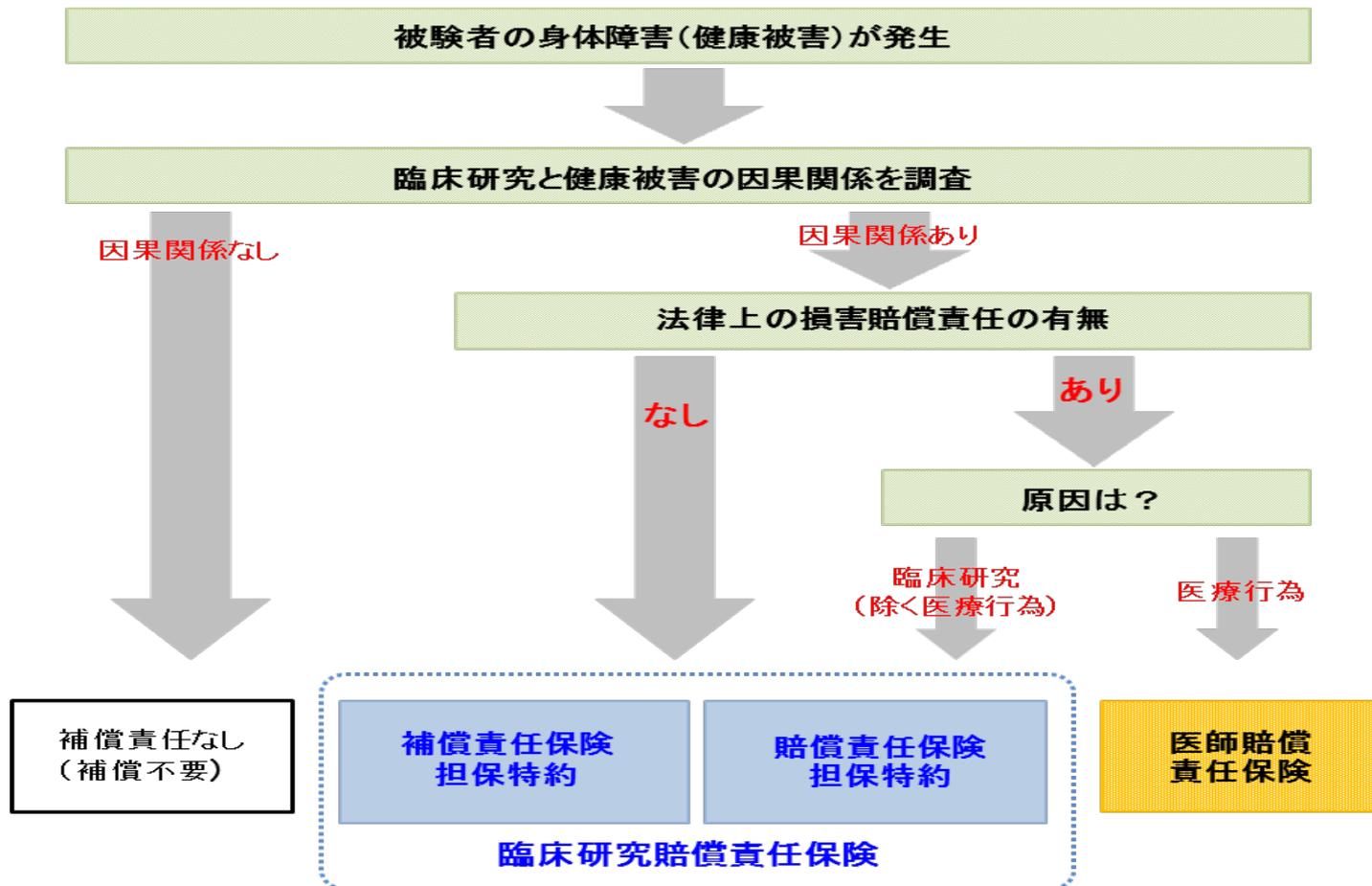
# 被験者保護のための仕組み

## 健康被害に対する被験者への補償

- ◆ 研究責任者は、侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって通常の診療を超える医療行為を伴うものを実施しようとする場合には、当該研究に関連して研究対象者に生じた健康被害に対する補償を行うために、あらかじめ、保険への加入その他の必要な措置を適切に講じなければならない。
- ◆ 研究機関の長は、当該研究機関の実施する研究に関連して研究対象者に健康被害が生じた場合、これに対する補償その他の必要な措置が適切に講じられることを確保しなければならない。



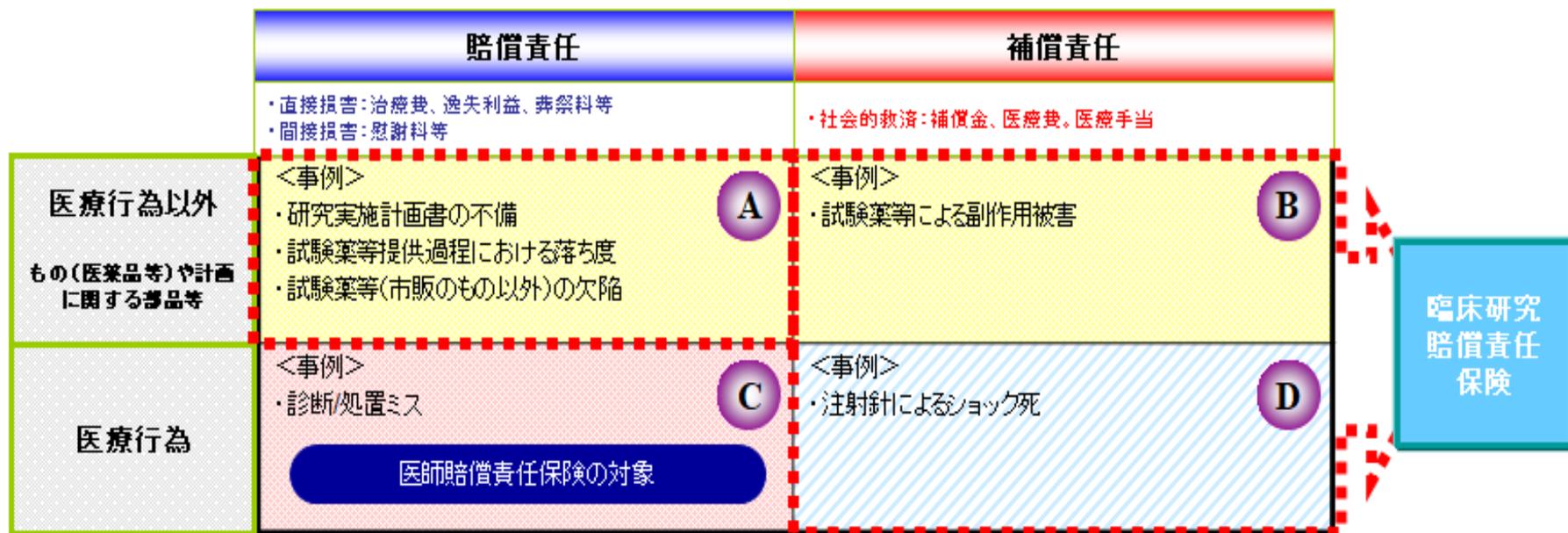
# 臨床研究賠償責任保険の概要 (医師賠償責任保険との関係)



National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan



# 補償イメージ図・保険適用事例



補償責任のみの保険に加入することはできない!



# 臨床研究法に伴う新商品

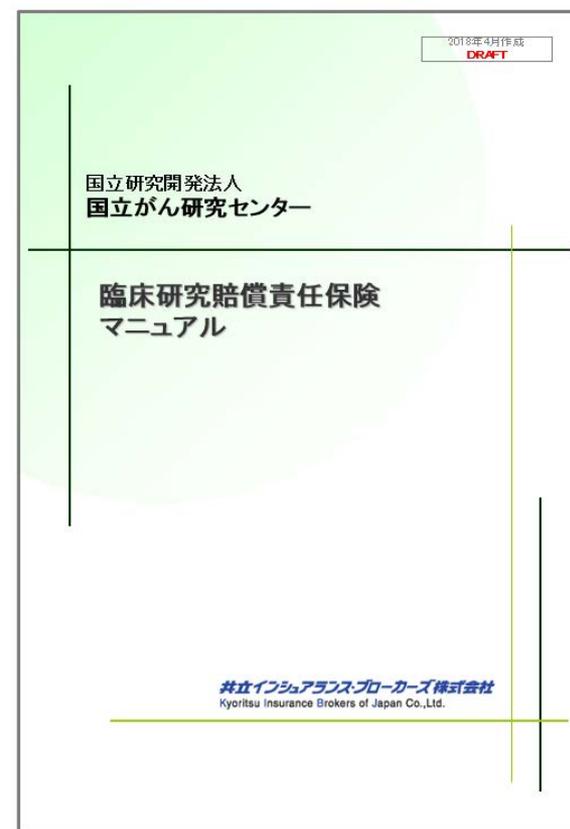
## ≪2018年4月以降≫

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」  
および臨床研究法に基づき、下記保険を手配。

### 臨床研究賠償責任保険

- 賠償条項
- 補償条項（死亡または後遺障害1級、2級となった場合の補償金）
- 補償条項（医療費・医療手当） ←NEW

補償金	概要
医療費	治療に要する医療費実費。 健康保険等からの給付を除いた被験者の自己負担額が支払われます。
医療手当	医療費以外の費用（病院往復の交通費、入院に伴う諸雑費等）に充当する主旨で、支払われます。 但し、入院または入院相当程度の通院治療を受けた場合に限られます。



National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan



# 重篤な有害事象（SAE）発生時の対応

## 重篤な有害事象（SAE） / 重篤な副作用（Serious ADR）

投与量にかかわらず、医薬品（治験薬を含む）が投与された際に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のもの

- ① 死に至るもの
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- ④ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤ 子孫に先天異常を来すもの



# 重篤な有害事象（SAE）発生時の対応

## 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」

対応：

### ◆ 研究者等

侵襲を伴う研究の実施において重篤な有害事象の発生を知った場合には、3(1)の規定による手順書等に従い、研究対象者等への説明等、必要な措置を講じるとともに、速やかに研究責任者に報告しなければならない。

### ◆ 研究責任者

侵襲を伴う研究の実施において重篤な有害事象の発生を知った場合には、速やかに、その旨を研究機関の長に報告するとともに、手順書等に従い、適切な対応を図らなければならない。また、速やかに当該研究の実施に携わる研究者等に対して、当該有害事象の発生に係る情報を共有しなければならない。

他の研究機関と共同で実施する侵襲を伴う研究の実施において重篤な有害事象の発生を知った場合には、速やかに当該研究を実施する共同研究機関の研究責任者に対して、当該有害事象の発生に係る情報を共有しなければならない。

### ◆ 研究機関の長

侵襲を伴う研究を実施しようとする場合には、あらかじめ、重篤な有害事象が発生した際に研究者等が実施すべき事項に関する手順書を作成し、当該手順書に従って適正かつ円滑に対応が行われるよう必要な措置を講じなければならない。

研究責任者から重篤な有害事象の発生について報告がなされた場合には、手順書に従って速やかに必要な対応を行うとともに、当該有害事象について倫理審査委員会の意見を聴き、必要な措置を講じなければならない。

侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うものの実施において予測できない重篤な有害事象が発生し、当該研究との直接の因果関係が否定できない場合には、当該有害事象が発生した研究機関の長は、速やかに、厚生労働大臣に報告するとともに、対応の状況及び結果を公表しなければならない。

# 社会的/科学的価値を担保する仕組み

## 利益相反 (Conflict of Interest)

### COIの定義 (「厚生労働科学研究における利益相反の管理に関する指針」 II. 定義)

COIとは、具体的には、外部との経済的な利益関係等によって、公的研究で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる、又は損なわれるのではないかと第三者から懸念が表明されかねない事態をいう。

### COI管理の原則 (同指針 III 基本的な考え方)

本指針は、意欲ある研究者が安心して研究に取り組めるよう環境を整備する趣旨で策定するものであり、以下の事項を原則としている。

- 研究をバイアスから保護すること。
- ヒトを対象とした研究においては被験者が不当な不利益を被らないようにすること。
- 外部委員をCOI委員会等に参加させる等、外部の意見を取り入れるシステムを取り入れること。
- 法律問題ではなく、社会的規範による問題提起となることに留意し、個人情報の保護を図りつつ、透明性の確保を管理の基本とすること。
- 研究者はCOIの管理に協力する責任があり、所属機関はCOIの管理責任と説明責任があることを認識し、管理を行うこと。
- 客観性、公平性を損なうという印象を社会に与えることがないように管理を行うこと。

# 社会的/科学的価値を担保する仕組み

## 臨床試験事前登録

### • 臨床試験事前登録制度の背景

- 結果がpositiveな臨床試験のみ論文公表が行われる傾向があり、**negativeな結果の試験が公表されない**事による、以下のような問題点が以前より指摘されていた。
  - ボランティアで試験に参加した患者の善意を無駄にする
  - 出版バイアスによって正しいエビデンスが蓄積されない
- これに対して、医学雑誌編集者国際委員会（ICMJE）が、2004年9月に The New England Journal of MedicineのEditorialに声明文を発表。

### • ICMJE声明文の内容

- 「ICMJEに参加している医学雑誌では、その臨床試験が事前に登録・公開されていることを、その臨床試験論文の採択の規準として考慮する」。すなわち、**事前登録がされていなければ、それだけの理由でその論文を採択しない**可能性がある」と解釈出来る。

### • 対象となる試験

- ヒトに対する**介入の有効性を前向きにみる試験すべて**



# 社会的/科学的価値を担保する仕組み

## 臨床試験事前登録

### 我が国での登録先機関

- UMIN-CTR
  - ICMJEより認証あり
- JAPIC
  - 製薬企業が主体
- 日本医師会治験促進センター
  - 医師主導治験を登録
- 上記3つが、2008年10月に、Japan Primary Registries Network (JPRN) としてWHOより治験・臨床研究登録機関 (Primary Registry) として認証

### 日本での臨床試験登録サイト (UMIN-CTR)

UMIN UMIN-CTR 試験情報の閲覧

BACK TOP ● UMIN-CTRホーム ● 用語の説明(簡易版) ● 用語の説明(詳細版) →準備中 ● FAQ

UMIN試験ID: UMIN00000651  
試験名: HER2過剰発現を有する乳がんに対する術前 Trastuzumab (Herceptin) / 化学療法のランダム化第II相比較試験  
登録日: 2007/03/23 16:34:04  
更新日: 2007/03/27 15:26:30

基本情報 (Basic information)		
項目 (Item)	日本語 (Japanese)	英語 (English)
試験名 (Official scientific title of the study)	HER2過剰発現を有する乳がんに対する術前 Trastuzumab (Herceptin) / 化学療法のランダム化第II相比較試験	Randomized Phase II Study of Neoadjuvant Chemotherapy and Trastuzumab (Herceptin) for Operable Breast Cancer with Over-expression of HER2
試験略称名 (Title of the study (Brief title))	HER2陽性乳癌に対する術前化学療法/トラスツマブ第II相比較試験	Phase II study of Neoadjuvant Chemotherapy / Tmb for HER2-positive BC
試験実施地域 (Region)	日本/Japan	

対象疾患 (Condition)		
項目 (Item)	日本語 (Japanese)	英語 (English)
対象疾患名 (Condition)	乳癌	Breast Cancer
疾患区分1 (Classification by specialty)	血液・腫瘍内科学/Hematology and clinical oncology 乳癌外科学/Breast surgery	
疾患区分2 (Classification by specialty)	がん/Cancer	

UMIN-CTR : <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>

➡ 今後は j RCT に一本化？

( j RCT: Japan Registry of Clinical Trials) 厚生労働省が整備するデータベース

National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan



# IRBの審査（提出書類）

## 研究者主導臨床試験

### 医学系指針の規定

- 審査資料については特に規定なし（ただし、プロトコール・IC文書は最低限必要と考えられる）
- 施設の規定に従って・・・
  - 症例報告書の見本
  - 研究者の教育履歴
  - 補償の概要 など

→ プロトコール、IC文書に加えて、症例報告書（CRF）の見本などを提出

- 医学系指針

## 治験/医師主導治験

### 省令GCPの規定

- 1) 治験実施計画書
- 2) 治験薬概要書
- 3) 症例報告書の見本
- 4) 説明文書（治験責任医師が作成 第9条）
- 5) 治験責任医師及び治験分担医師となるべき者の氏名を記載した文書
- 6) 治験の費用の負担について説明した文書
- 7) 被験者の健康被害の補償について説明した文書

→基本的に依頼者（企業）が提出  
→医師主導治験では更に、各種SOP等を提出する必要がある

- 省令GCP
  - 第10条、第15条の7、第32条

# 保険外併用療養制度について

- 健康保険では、保険が適用されない保険外の療養を受けると、保険が適用される療養にかかる費用も含めて、医療費の全額が自己負担となる。
- 医療技術の進歩や患者のニーズの多様化に対応するために、保険適用外の療養を受ける場合でも、**保険診療との併用が認められている療養**については保険との併用が認められる。

## ○ 保険診療との併用が認められている療養

- ① 評価療養
  - ② 患者申出療養
  - ③ 選定療養
- 保険導入のための評価を行うもの
- 保険導入を前提としないもの

## 保険外併用療養費の仕組み [評価療養の場合]



保険外併用療養費として 医療保険で給付

患者さんから料金徴収可  
(全額自己負担※)

※保険医療機関は、保険外併用療養費の支給対象となる先進医療等を行うに当たり、あらかじめ患者さんに対し、その内容及び費用に関して説明を行い、患者さんの自由な選択に基づき、文書によりその同意を得る必要があります。また、その費用については、社会的にみて妥当適切な範囲の額としています。

## ○ 評価療養

- ・ **先進医療** (先進A:36技術、先進B:69技術 平成29年9月時点)
- ・ 医薬品、医療機器、再生医療等製品の **治験**に係る診療
- ・ 薬事法承認後で**保険収載前**の医薬品、医療機器、再生医療等製品の使用
- ・ 薬価基準収載医薬品の**適応外使用**  
(用法・用量・効能・効果の一部変更の承認申請がなされたもの)
- ・ 保険適用医療機器、再生医療等製品の**適応外使用**  
(使用目的・効能・効果等の一部変更の承認申請がなされたもの)

## ○ 患者申出療養

## ○ 選定療養

- ・ 特別の療養環境 (差額ベッド)
- ・ 歯科の金合金等
- ・ 金属床総義歯
- ・ 予約診療
- ・ 時間外診療
- ・ 大病院の初診
- ・ 大病院の再診
- ・ 小児う蝕の指導管理
- ・ 180日以上入院
- ・ 制限回数を超える医療行為



# 人道的見地から実施される治験 (拡大治験)

## <制度の趣旨>

- 今般、治験の参加基準に満たない患者に対する人道的見地からの未承認薬等の提供のあり方について、関係者の意見を聴取して実施可能性も考慮の上、「人道的見地から実施される治験」(以下「拡大治験」という。)として整理しました。
- 本制度は、法令的には既存の枠組みである治験制度の下に実施されることから、主治医からの要望に基づいて国が治験依頼者又は自ら治験を実施する者に対して拡大治験の実施の検討を要請する点や患者さんに一部の費用負担を求めることもあり得る点等を除き、原則として既存の治験の取扱と同様です。

## <対象範囲>

- 欧米の類似の制度と同様に、生命に重大な影響がある重篤な疾患であって、既存の治療法に有効なものが存在しない未承認又は適応外の治療薬を使用するもの。
- 未承認薬の投与によるベネフィットの蓋然性が高いと考えられる新薬の国内開発の最終段階である治験(以下「主たる治験」)の終了後あるいは実施中(ただし、組入れ終了後)に実施されます。  
※主たる治験: 通常、効能・効果及び用法・用量が一連の開発を通じて設定された後に実施される有効性や安全性の検証を目的とした治験

## <法的位置づけ>

- 未承認の医薬品を患者に適用するため、被験者の安全性確保等の観点から、治験の枠内で実施します。

## <取扱い>

- 主たる治験のプロトコールを基に、安全性に主眼を置いた、実薬単群非盲検試験を基本となります。

<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/20170925.pdf>

*National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan*



# 患者申出療養

ひと、くらし、みらいのために

厚生労働省  
Ministry of Health, Labour and Welfare

文字サイズの変更 標準 大 特大

御意見募集やパブリックコメント

テーマ別に探す 報道・広報 政策について 厚生労働省について 統計情報・白書 所管の法令等

ホーム > 政策について > 分野別の政策一覧 > 健康・医療 > 医療保険 > 患者申出療養の概要について

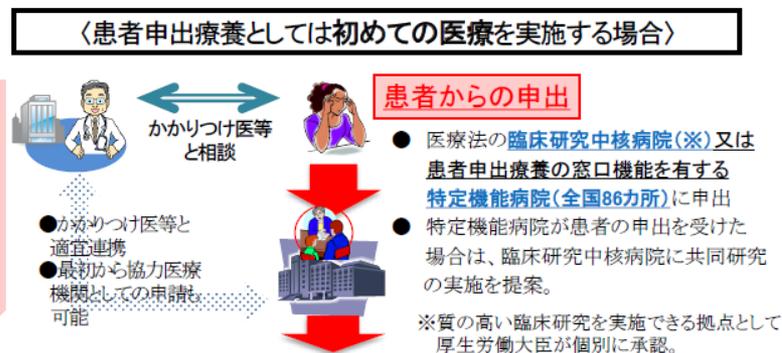
健康・医療 患者申出療養の概要について

- はじめに
- 厚生労働大臣の定める「患者申出療養」とは
- 患者申出療養とその他の保険外併田療養費制度について
- 患者申出療養の申出について
- 患者申出療養を国へ申出(患者申出療養としては初めての医療を実施する場合)するときの手続きは
- 患者申出療養に係る費用については
- 患者申出療養に関する主な条文
- 患者申出療養に係る通知、申出書(届出書含む)等の様式及び記載要領等について
- 臨床研究中核病院及び特定機能病院に係る患者申出療養相談窓口設置状況一覧表
- 情報収集のために参考となるウェブサイト
- 患者申出療養に関するQ&A(一般の方向け)
- 患者申出療養のパンフレット

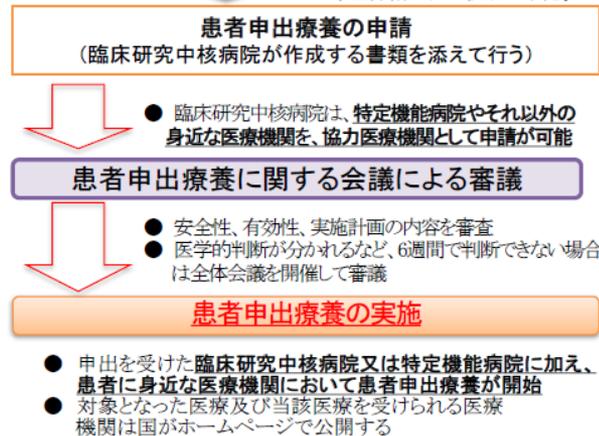
<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000114800.html>

患者相談～申請の期間  
(臨床研究中核病院の準備期間)

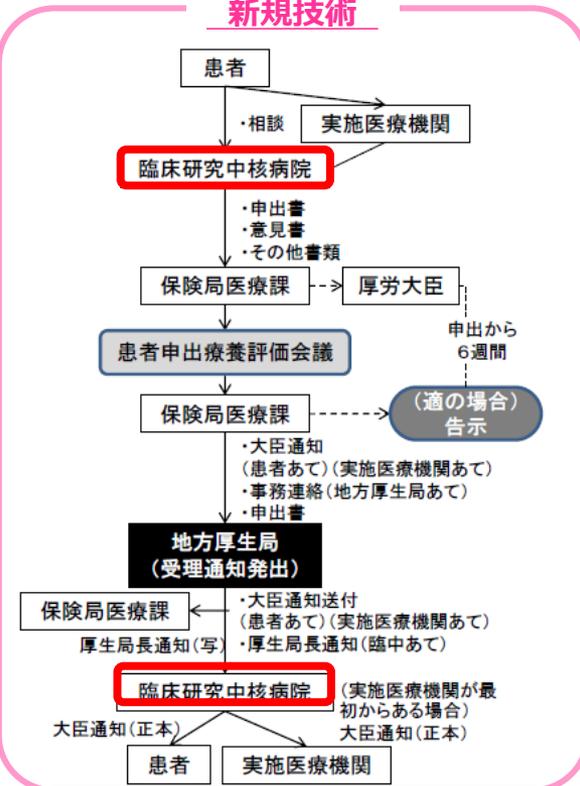
6～12ヶ月



厚労省が審査する期間  
原則6週間



## 新規技術

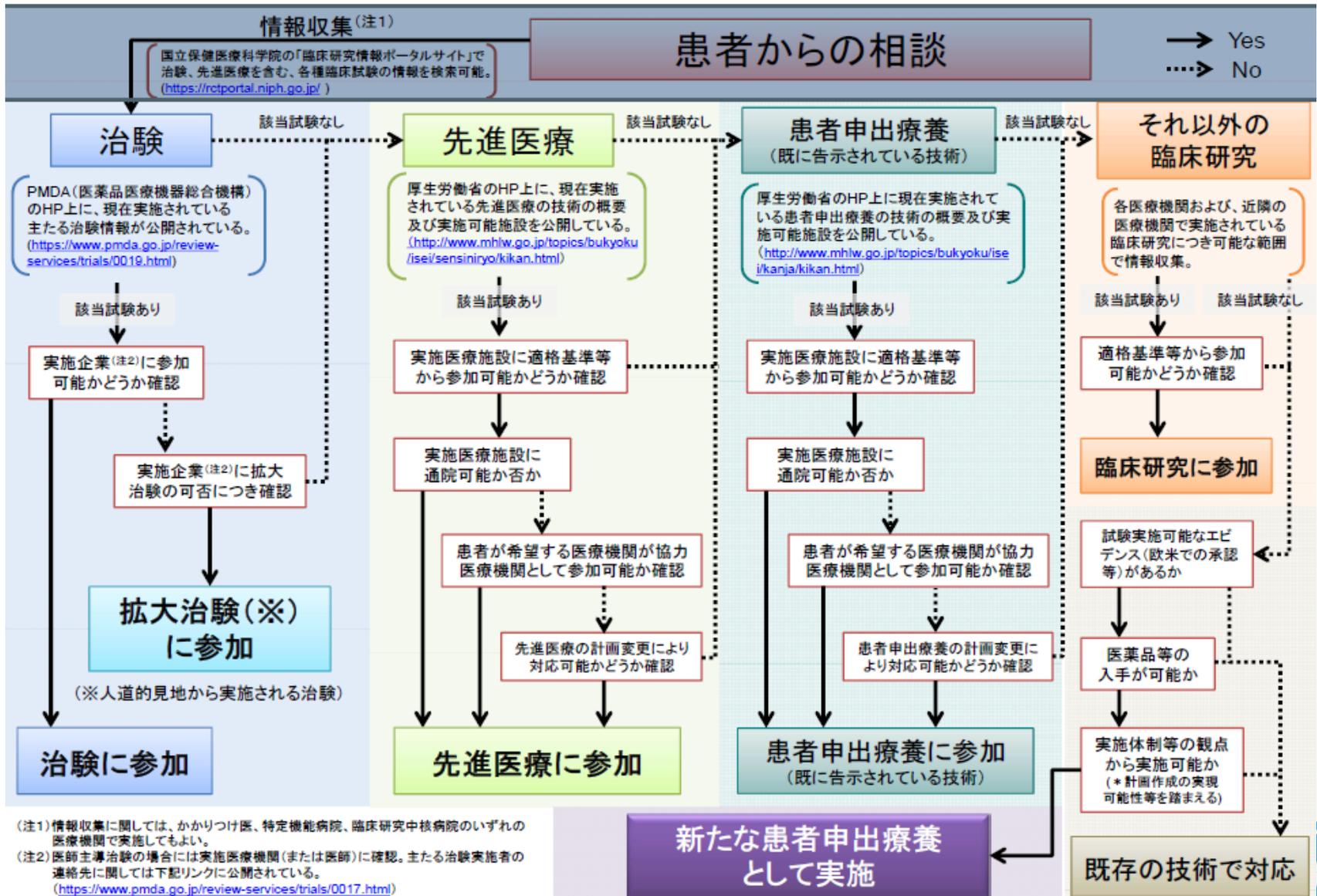


## 臨床研究 中核病院の役割

- ① 患者からの相談対応
- ② 患者申出の支援

- ③ 患者申出療養の実施

# 患者申出療養



# 医薬品等の添付文書

- 添付文書は、医薬品等の適正使用を図るうえで、最も基本的で重要な公的文書
- 臨床研究においては、承認内・適応外の有力な判断材料のひとつ

## 医薬品等の適応外の範囲（臨床研究法施行規則 第五～七条）

法第2条第2項第2号の厚生労働省令で定める事項を次のとおりとすること。

- ① 医薬品 用法、用量、効能及び効果
- ② 医療機器 使用方法、効果及び性能
- ③ 再生医療等製品 用法、用量、使用方法、効能、効果及び性能

- PMDAのHPで検索可能（ただし、医療機器クラスIVは検索できる（登録義務あり）が、クラスIV以外の医療機器では努力目標（あたり、なかつたり））
- 添付文書について、さらに詳しく知りたい方は、
  - 添付文書情報を読み解く～添付文書のレイアウトと記載事項～  
<https://www.data-index.co.jp/knowledge/detail2-1.html>
  - 添付文書の記載それってどういう意味？  
<https://www.pmda.go.jp/files/000207968.pdf>

*National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan*



# 医薬品の添付文書

Lilly

※2016年6月改訂(第4版)  
 ※2016年5月改訂

生物由来製品  
 劇薬  
 処方箋医薬品  
 (注意-図録等の処方箋  
 により使用すること)

抗悪性腫瘍剤 ヒト型抗VEGFR-2<sup>®</sup>モノクローナル抗体  
**サイラムザ<sup>®</sup>点滴静注液 100mg<sup>①</sup>**  
**サイラムザ<sup>®</sup>点滴静注液 500mg<sup>②</sup>**

Cyramza<sup>®</sup> Injection  
 ラムシルマブ(遺伝子組換え)注射液

日本標準商品分類番号  
 87 4291



## 承認事項

承認番号	22700AMC	
薬価収載	2015年5月	2015年5月
販売開始	2015年6月	2015年6月
効価追加	2016年6月	2016年6月
国際誕生	2014年4月	2014年4月

承認事項を変更するためには、承認事項一部変更承認申請(いわゆる「一変申請」)、すなわち治験が必要。

### 【効能・効果】<sup>※\*</sup>

治療切除不能な進行・再発の胃癌  
 治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌  
 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

### <効能・効果に関連する使用上の注意><sup>※\*</sup>

1. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の一次化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
3. 治療切除不能な進行・再発の胃癌の場合、原発部位等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。【臨床成績】の項参照
4. 治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。【臨床成績】の項参照

いわゆる関連注意は、承認の範囲の内外を示すものではない。

### 【用法・用量】<sup>※\*</sup>

1. 治療切除不能な進行・再発の胃癌  
 通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ(遺伝子組換え)として1回8mg/kg(体重)をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
2. 治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌  
 イリノテカン塩酸塩水和物、レボホリナート及びフルオロウラシルとの併用において、通常、成人には2週間に1回、ラムシルマブ(遺伝子組換え)として1回8mg/kg(体重)をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
3. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌  
 ドセタキセルとの併用において、通常、成人には3週間に1回、ラムシルマブ(遺伝子組換え)として1回10mg/kg(体重)をおよそ60分かけて点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

### <用法・用量に関連する使用上の注意><sup>※\*</sup>

1. 治療切除不能な進行・再発の胃癌の場合、本剤とパクリタキセル以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
2. 治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、「臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。【臨床成績】の項参照
3. 併用する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。

National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan



# 医療機器の添付文書

医薬品等の適応外の範囲（臨床研究法施行規則 第五～七条）

法第2条第2項第2号の厚生労働省令で定める事項を次のとおりとすること。

- ① 医薬品 用法、用量、効能及び効果
- ② 医療機器 **使用方法**、**効果及び性能**
- ③ 再生医療等製品 用法、用量、使用方法、効能、効果及び性能

添付文書にあり

添付文書にあり

項目自体はない (!!)

## 性能 とは？

“〇〇することが出来る”

“××ジュールまで出力可能である”

本機器が有効性を発揮するために必要なスペック

## 添付文書での記載部位

【使用目的】欄

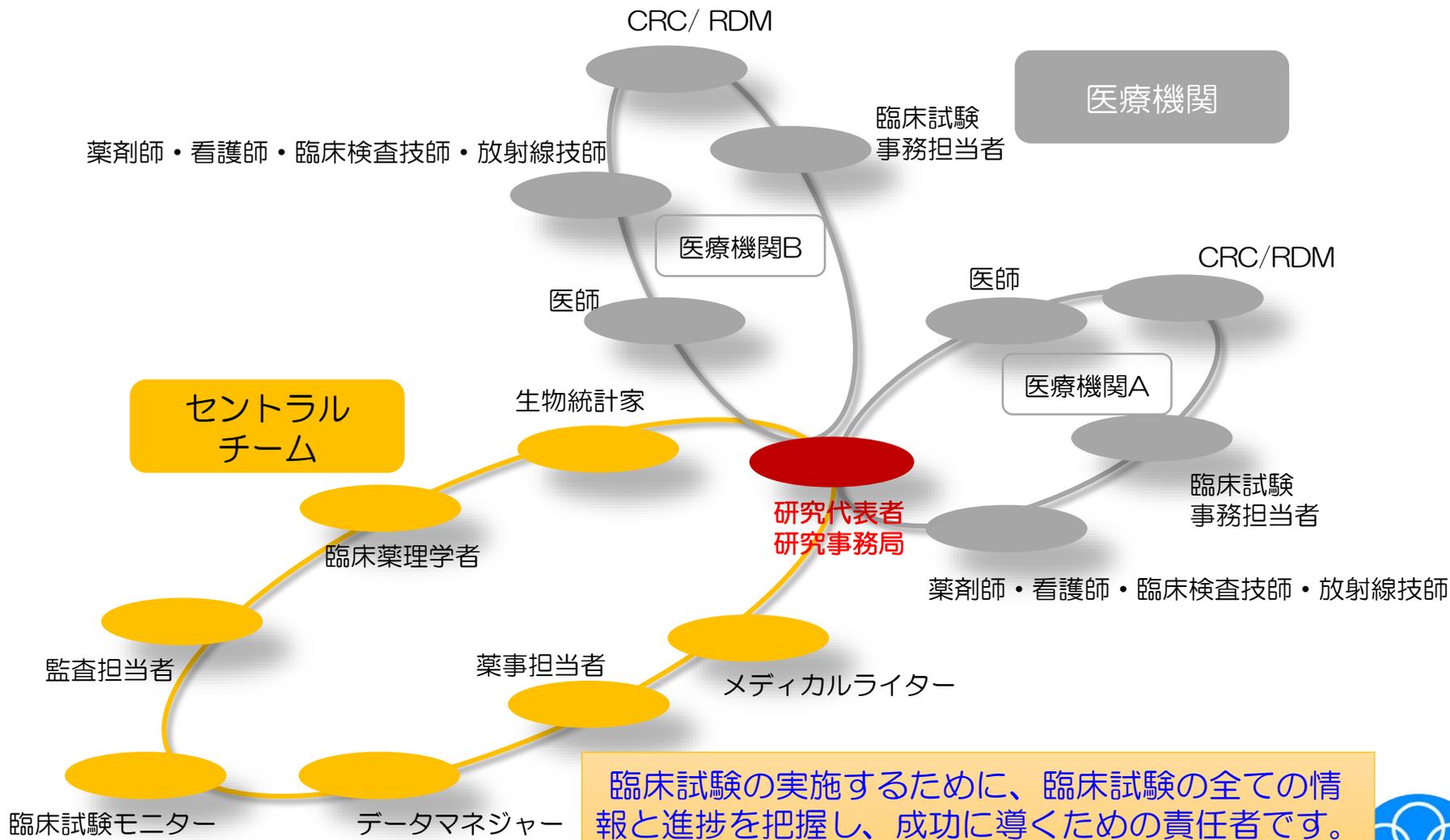
【形状・構造及び原理等】欄

【使用方法】欄

National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan



# 研究代表者の役割



National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan



# 研究責任医師の責務

## 被験者のケア

治療の提供  
説明義務  
AE/SAEの対応 etc.

## データの信頼性確保

データの管理  
モニタリング・監査対応  
文書管理 etc.

## 診療チームの管理

分担医師・協力者への教育  
薬剤管理 etc.

## 倫理審査委員会の対応

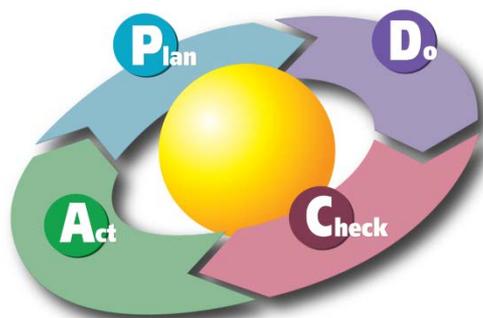
報告義務 etc.

*National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan*



# 臨床試験の品質管理

## PDCAサイクルにより、品質を改善する手段



### (1) Plan (計画)

- リスク評価に基づき品質目標を設定し、具体的な行動計画を立案する。

### (2) Do (実行)

- 計画に則り、業務を実行する。

### (3) Check (評価)

- 計画に従い、業務が行われていることを確認する。
- 収集した情報を評価・分析し、見つかった問題に関して分析し、原因を探る。

### (4) Action (改善)

- 分析結果から、解決策を立て、実行する。
- 解決策には、是正措置及び予防措置を含む。計画の見直しを行う。

### モニタリング・監査による評価 (Check)

直接閲覧 (SDV) (診療録や保管資料の閲覧) やインタビュー (体制・役割の確認等) 等により見つかった問題に関して評価・改善を行うことが重要

(渡邊班：臨床試験のモニタリングと監査に関するガイドラインより)

*National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan*





ご清聴ありがとうございました

[mtsuboi@east.ncc.go.jp](mailto:mtsuboi@east.ncc.go.jp) / [mtsuboi@za2.so-net.ne.jp](mailto:mtsuboi@za2.so-net.ne.jp)

***All Activities for Cancer Patients***

*National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Chiba, Japan*

