



がん治療開発の動向

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門/
JCOG運営事務局
片山 宏

2018年10月13日 JCOG臨床試験セミナー入門編

アウトライン

- 治療開発の流れ
 - 臨床試験の種類
 - がん領域と他領域の治療開発の違い
 - がん治療開発におけるJCOGの役割
- 臨床試験に関連する諸制度
 - 日本の医療保険制度の概要
 - 未承認・適応外の医療を含む場合の関連制度

2018年4月1日 臨床研究法施行！



文字サイズの変更 標準 大 特大 検索

御意見募集やパブリックコメントはこちら 国民参加の場

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

申請・募集・情報公開

ホーム

政策について

分野別の政策一覧

健康・医療

医療

臨床研究法について

健康・医療

臨床研究法について

重要なお知らせ

臨床研究法について

臨床研究法について

臨床研究は、医薬品・医療機器等の開発候補物質が実用化可能かといった開発の同効薬同士の有効性に関する比較研究や、手術と抗がん剤の組み合わせとの関係で診療ガイドライン等の検討を行う場面においても臨床研究が実施されています。

今般、医薬品等を人に対して用いることにより、その医薬品等の有効性・安全性を明確に臨床研究の対象者をはじめとする国民の臨床研究に対する信頼の確保を図ることを寄与することを目的として、臨床研究の実施の手続、認定臨床研究審査委員会による研究に関する資金等の提供に関する情報の公表の制度等を定める「臨床研究法」が

1-1. 臨床研究法（平成29年法律第16号）

1-2. 臨床研究法の施行期日を定める政令（平成30年政令第40号）

1-3. 臨床研究法第24条第2号の国民の保健医療に関する法律等を定める政令（平成30年政令第41号）

1-4. 臨床研究法施行規則（平成30年厚生労働省令第17号）

1-5. 臨床研究法の施行に伴う政省令の制定について（平成30年2月28日医政発0228第10号 厚生労働省医政局長通知）

1-6. 臨床研究法施行規則の施行等について（平成30年2月28日医政経発0228第1号 厚生労働省医政局経済課長・医政研究0228第1号同研究開発振興課長通知）

1-7. 臨床研究法における臨床研究の利益相反管理について（平成30年3月2日医政発0302第1号 厚生労働省医政局研究開発振興課長通知）

1-8. 臨床研究に用いる医薬品等の品質の確保に必要な措置について（平成30年3月2日医政発0302第5号 厚生労働省医政局研究開発振興課長通知）

1-9. 臨床研究法の施行等に関するQ&Aについて（その1）（平成30年3月13日厚生労働省医政局研究振興課事務連絡）

1-10. 臨床研究法の施行等に関するQ&Aについて（その2）（平成30年4月9日厚生労働省医政局研究振興課事務連絡）

1-11. 臨床研究法の統一書式について（平成30年4月9日厚生労働省医政局研究振興課事務連絡）

重要なお知らせ

経過措置：平成31年3月31日まで

法施行の際に実施されている特定臨床研究は、平成31年3月31日までに、認定臨床研究審査委員会での承認を受け、厚生労働大臣へ届出し、JRCTに公表されていることが必要です

審議会・研究会等

国会会議録

予算および決算・税制の概要

政策評価・独法評価

情報配信サービス
メルマガ登録

こどものページ

携帯ホームページ

2017年04月28日掲載

臨床研究法が公布されました（平成29年4月14日）

2018年03月01日掲載

臨床研究法施行にあたって、関係の政令、臨床研究法施行規則等が公布されました（平成30年2月28日）

2018年03月05日掲載

臨床研究法について、関係の課長通知を発出しました（平成30年3月2日）

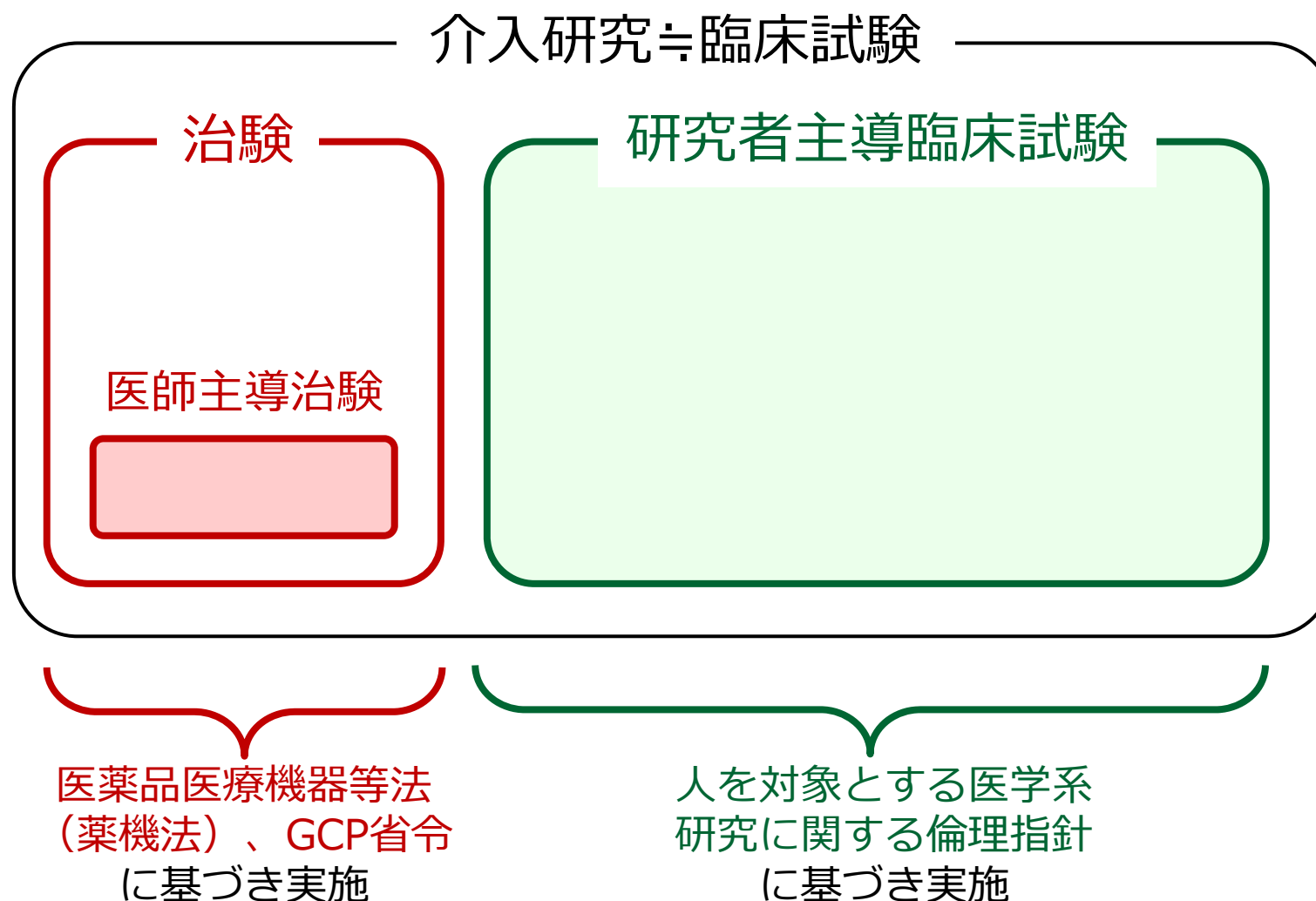
2018年03月13日掲載

臨床研究法について、関係の事務連絡（Q&A）を発出しました（平成30年3月13日）

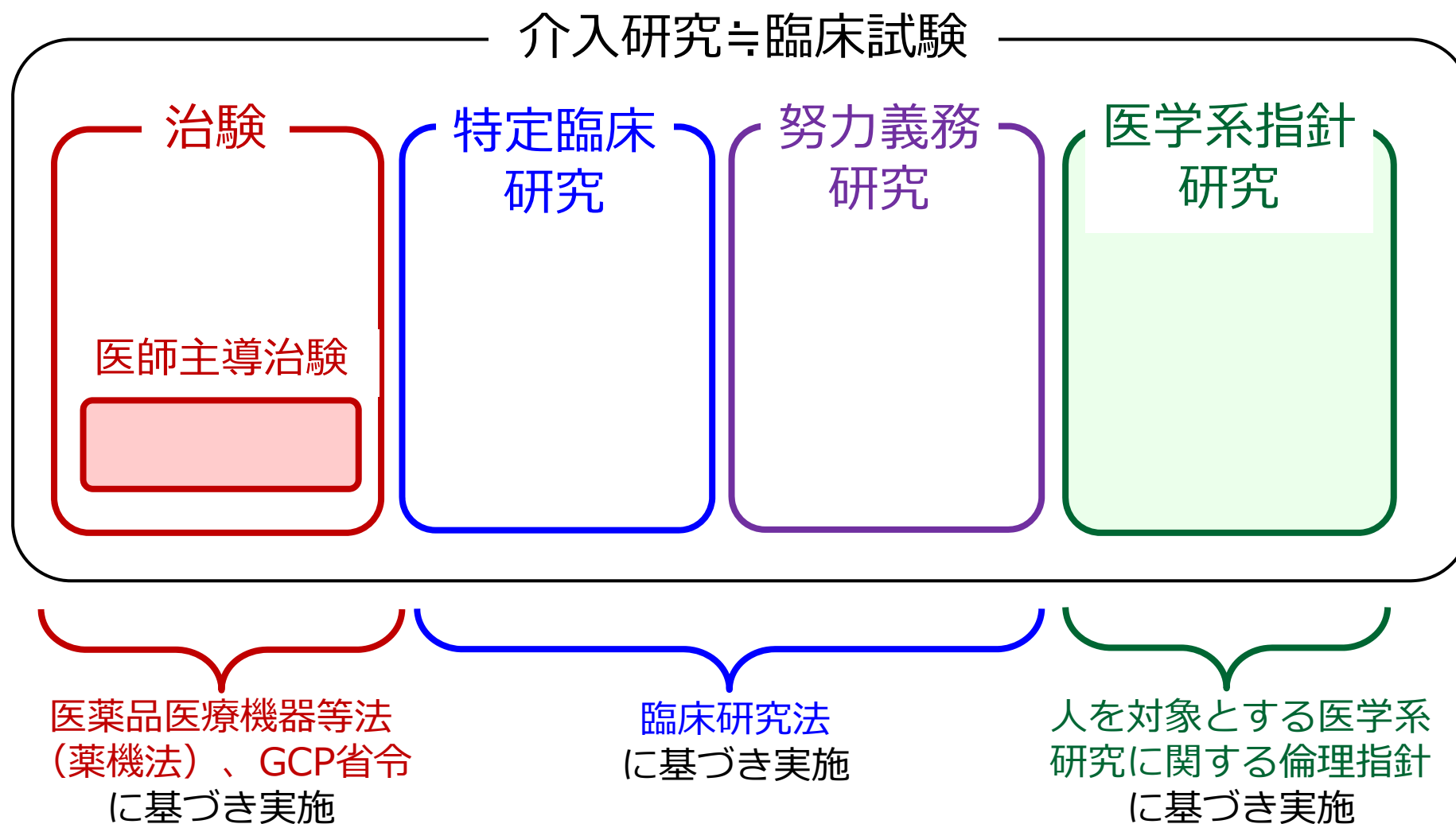
2018年03月22日掲載

平成30年4月以降の臨床研究審査委員会の認定申請に関する留意事項を掲載しました

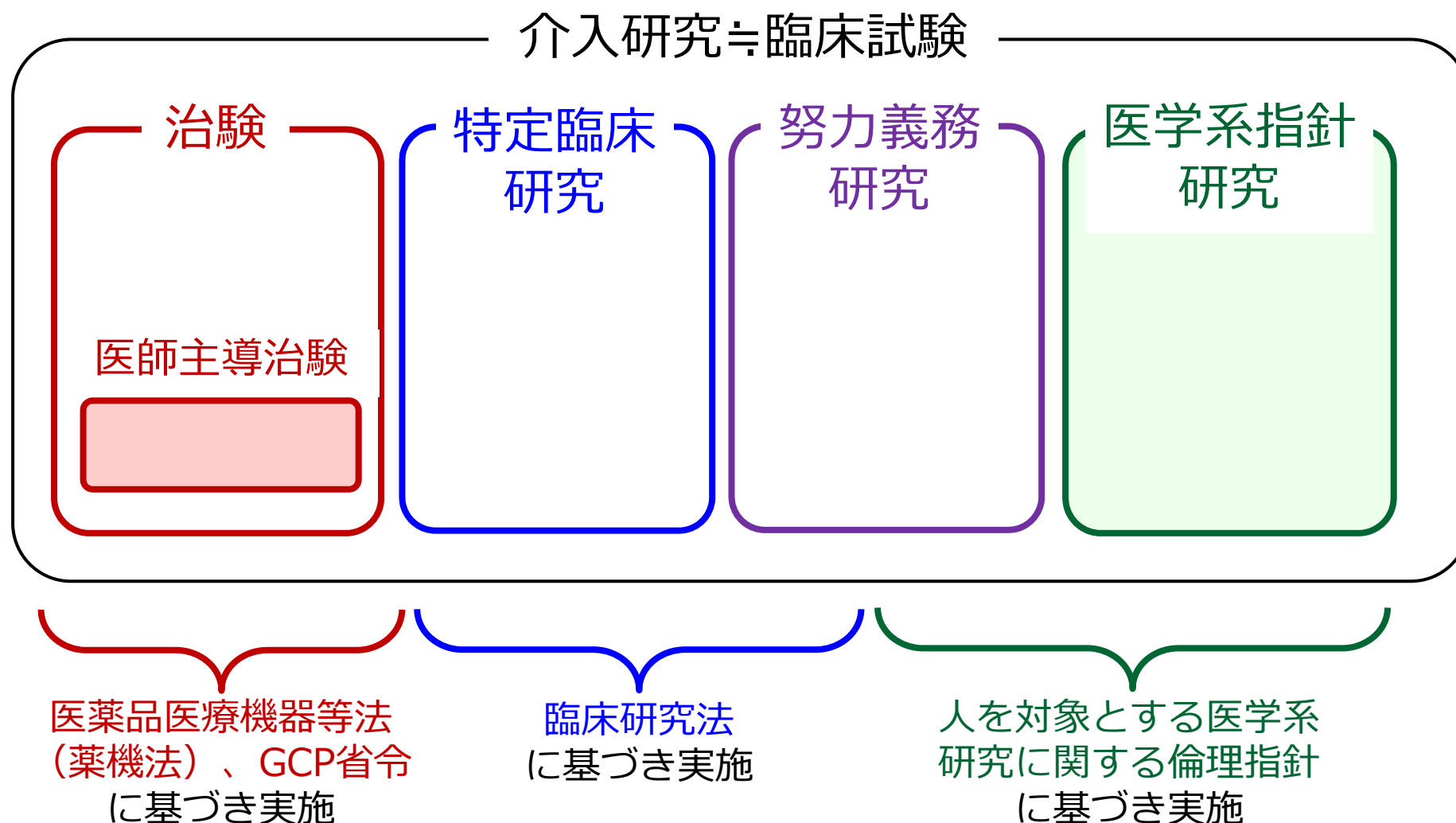
臨床試験の種類（臨床研究法施行前）



臨床試験の種類（臨床研究法施行後）



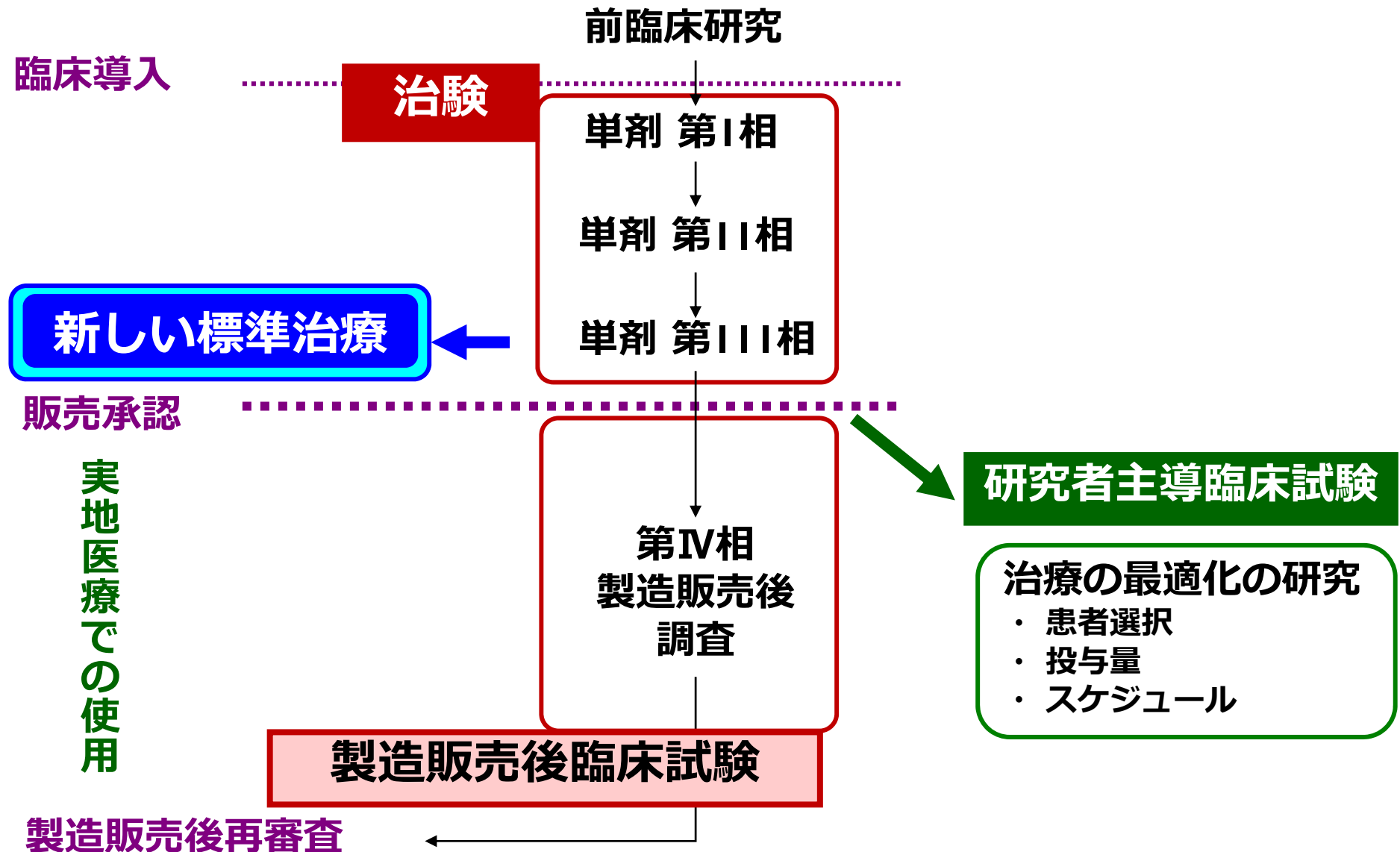
臨床試験の種類（臨床研究法施行後）



アウトライン

- 治療開発の流れ
 - 臨床試験の種類
 - がん領域と他領域の治療開発の違い
 - がん治療開発におけるJCOGの役割
- 臨床試験に関連する諸制度
 - 日本の医療保険制度の概要
 - 未承認・適応外の医療を含む場合の関連制度

一般薬の治療開発



がん治療の特徴：集学的治療

早期胃癌・早期大腸癌

外科的切除（手術）



乳癌

術後補助照射

乳癌・胃癌
大腸癌・食道癌

術前補助化学療法
術後補助化学療法

術前化学
放射線療法

放射線療法



化学放射線療法

薬物療法
（化学療法・遺伝子治療）



肺癌

早期
頭頸部癌

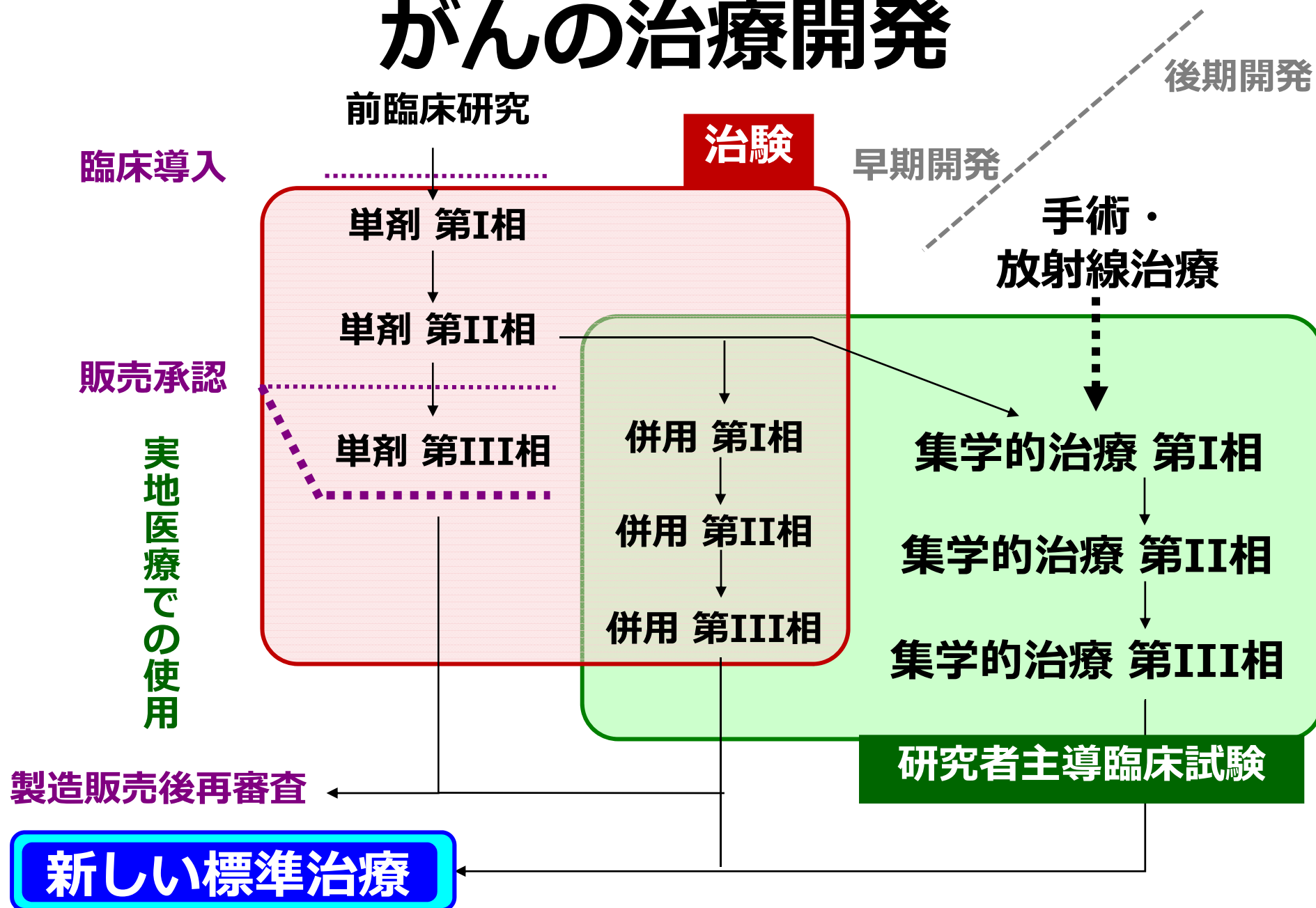
食道癌

小児白血病・リンパ腫

免疫療法



がんの治療開発



2000年代の抗がん剤市場

- 抗がん剤は「美味しくない」市場

- 開発が難しい

- 自然界のシーズを標的とした開発がメイン
- 薬事承認へ至る成功確率が他疾患より低い

- マーケットが比較的小さい

- がん患者では薬剤使用期間が限られる
- がん種ごとに薬事承認を得る必要がある

- 新薬がなかなか登場しない

- 研究者主導試験の役割が相対的に大きかった

- 既存薬の組み合わせ
- 既存薬と手術、放射線治療との組み合わせ



抗がん剤市場の急激な変化



- 国内売上高100位以内の薬剤

- 2009年：9品目

- リュープリン（663）、グリベック（449）、ゾラデックス（360）、ハーセプチン（237）、エルプラット（230）、アリミデックス、リツキサン、アバスチン、ジェムザール

- 2015年：16品目

- アバスチン（938）、リュープリン（538）、アリムタ（381）、ハーセプチン（327）、グリベック（302）、ティーエスワン、リツキサン、ゾラデックス、イクスタンジ、エルプラット、オブジーボ、アブラキサン、タシグナ、カソデックス、ベクティビックス、イレッサ

- 2017年：17品目

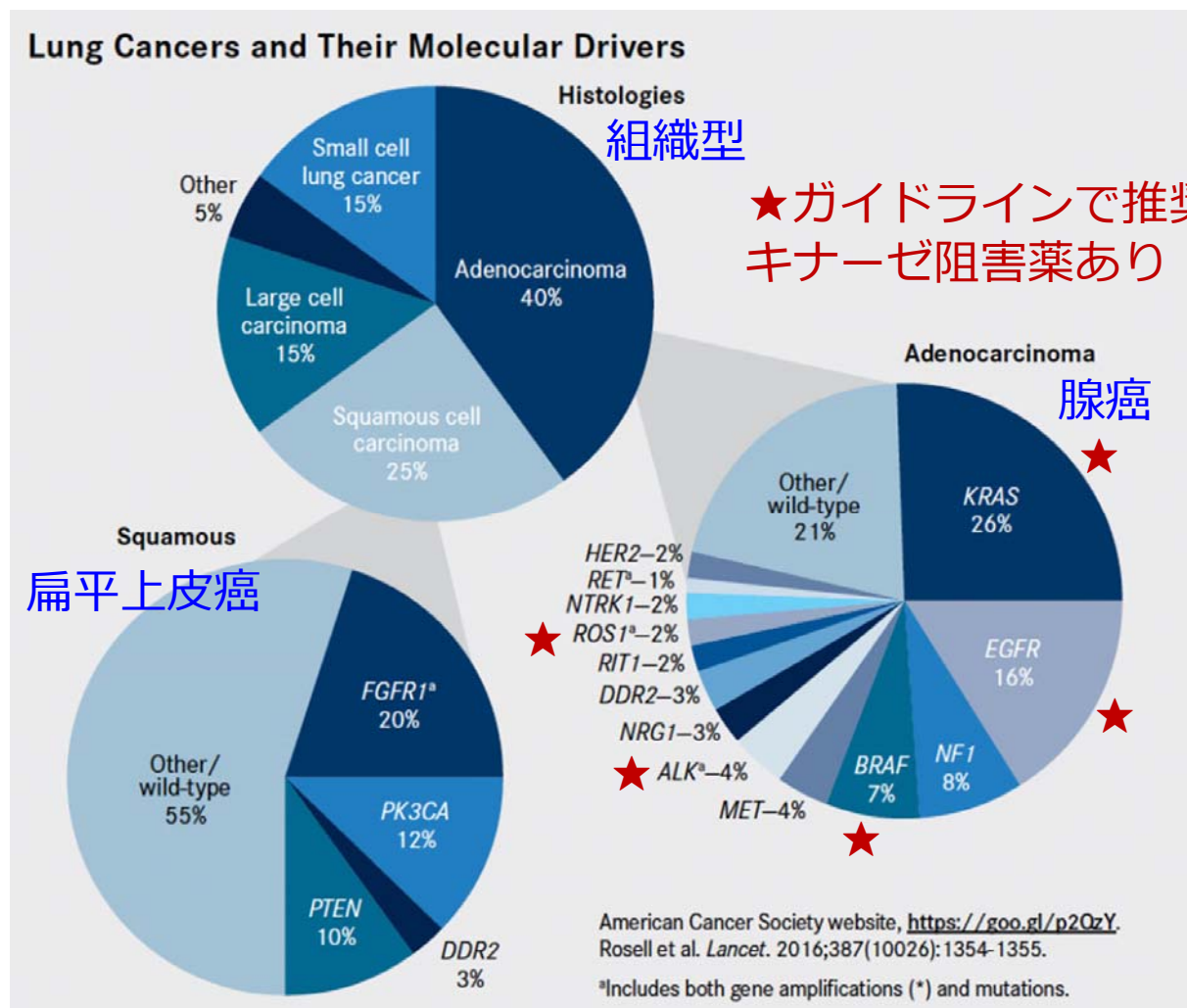
- アバスチン（931）、オブジーボ（901）、リュープリン（476）、サイラムザ（439）、アリムタ（342）、ハーセプチン（336）、リツキサン（334）、イクスタンジ（261）、グリベック（260）、アブラキサン（218）、ティーエスワン（206）、タシグナ（204）、ベクティビックス（189）、アレセンサ（167）、アフィニトール（165）、エルプラット（161）、ランマーク（154）

- 上位5薬剤の売上高合計 1939億→2486億→3089億と増加！

- 各製薬企業が抗がん剤開発に積極的に

データ元：IQVIA（元クイントイルズ）
医薬品市場統計 売上データ

肺がんのバイオマーカー



組織分類（SCLC/NSCLC[AdC, SCC, etc.）に基づいた治療選択、治療開発
→NSCLCでは遺伝子変異に基づいた治療開発、治療選択へ

添付文書の効能・効果

※2016年 9月改訂（効能・効果追加）他（第5版）
※2014年10月改訂（薬事法改正に伴う改訂）他）
貯 法 2～8℃に保存
使用期限 包装に表示の期限内に使用すること
抗悪性腫瘍剤
製薬 旭方薬工業株式会社
※ 処方箋医薬品※

5-FU注 250mg 5-FU注 1000mg

	250mg注	1000mg注
承認番号	22500AMX00515	22500AMX00685
薬価収載	2013年 6月	2011年 6月
発売開始	2013年 6月	2011年 6月
再評価結果	2014年 4月	
効能追加	治癒切除不能な進行胃癌（2013年 2月） 治癒切除不能な進行胃癌（2015年 8月）	

5-FU Injection
フルオウラシル注射液
※ 注意 一時的な処方箋により使用する

胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、肺癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌

適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。
また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2) メットレキサート・フルオウラシル交代療法、レボホリナート・フルオウラシル療法
メットレキサート・フルオウラシル交代療法、レボホリナート・フルオウラシル療法は関連したと考えられる死亡例が認められている。これらの療法は高度の危険性を伴うので、投与中及び投与後の一定期間は患者を医師の監督下に置くこと。
なお、本療法の開始にあたっては、各薬剤の添付文書を熟読すること。
3) 遠隔転移に対して、本剤をきもがん化学療法と放射線照射を併用する場合に重篤な副作用や放射線合併症が出現する可能性があるため、放射線照射とがん化学療法の併用治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
4) デカフル・キメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が出現するおそれがあるので、併用を行わないこと。〔「相互作用」の項参照〕

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 1) 本剤の成分に対し重篤な過敏性の既往歴のある患者
- 2) デカフル・キメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者（相互作用の項参照）

1. 組成
2. 性状

添付【効能・効果】
下記疾患の自発的並びに他剤の症状の緩解
胃癌、肺癌、結腸・直腸癌、乳癌、肺癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌
ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤と併用して投与することが必要である。
食道癌、肺癌、遠隔転移癌
以下の条件を満たす他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
遠隔転移
レボホリナート・フルオウラシル併用療法併用療法
結腸・直腸癌、小腸癌、治療不能な肺癌
【効能・効果に関連する使用上の注意】
治癒切除不能な進行胃癌に対して、レボホリナート・フルオウラシル併用療法併用療法を実施する場合、以下の点に注意すること。
1. 療法の初期、全身状態、U/S TAT*、遠隔転移等について、【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。
2. 本剤の併用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。
※U/S TATは全血中水和物の活性代謝物（SN-38）の主な代謝産物の一分子種である。

【用法・用量】

1. 単独で使用する場合
1) フルオウラシルとして、通常、成人には1日5～15mg/kgを最初の5日間連続1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。以後5～7.5mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
2) フルオウラシルとして、通常、成人には1日5～15mg/kgを隔日に1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
3) フルオウラシルとして、非常、成人には1日5mg/kgを10～20日間隔1日1回静脈内に注射又は点滴静注する。
4) フルオウラシルとして、通常、成人には1日10～20mg/kg

※2018年8月改訂（第6版）
※2016年6月改訂

抗悪性腫瘍剤 ヒト型抗VEGFR-2[※]モノクローナル抗体

サイラムザ®点滴静注液 100mg^① サイラムザ®点滴静注液 500mg^②

生物由来製品
製薬 旭方薬工業株式会社
（注） 遠隔等の処方箋により使用すること

貯 法 遮光、2～8℃で保存
使用期限 外箱等に表示

Cyramza® Injection
ラムシルマブ（遺伝子組換え）注射液
注）VEGFR-2:Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2（血管内皮増殖因子受容体2）

	①	②
承認番号	22700AMX00664	22700AMX00665
薬価収載	2015年6月	2015年6月
販売開始	2015年6月	2015年6月
効能追加	2016年6月	2016年6月
国際誕生	2014年4月	2014年4月

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

投与において、医師のもとで行うこと

- 投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 心筋梗塞、脳血管障害等の重篤な動脈血栓塞栓症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。重篤な動脈血栓塞栓症があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。〔「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照〕
 3. 重篤な消化管出血があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。重篤な出血があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。〔「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照〕
 4. 消化管穿孔があらわれ、死亡に至る例が報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。消化管穿孔があらわれた患者には、本剤を再投与しないこと。〔「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照〕

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏性の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照〕

【組成・性状】

※サイラムザ®点滴静注液 100mg 10mL、500mg 50mL

【効能・効果】※

治癒切除不能な進行・再発の胃癌
治癒切除不能な進行・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＞※

1. 本剤の併用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. 治癒切除不能な進行・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. 治癒切除不能な進行・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〕

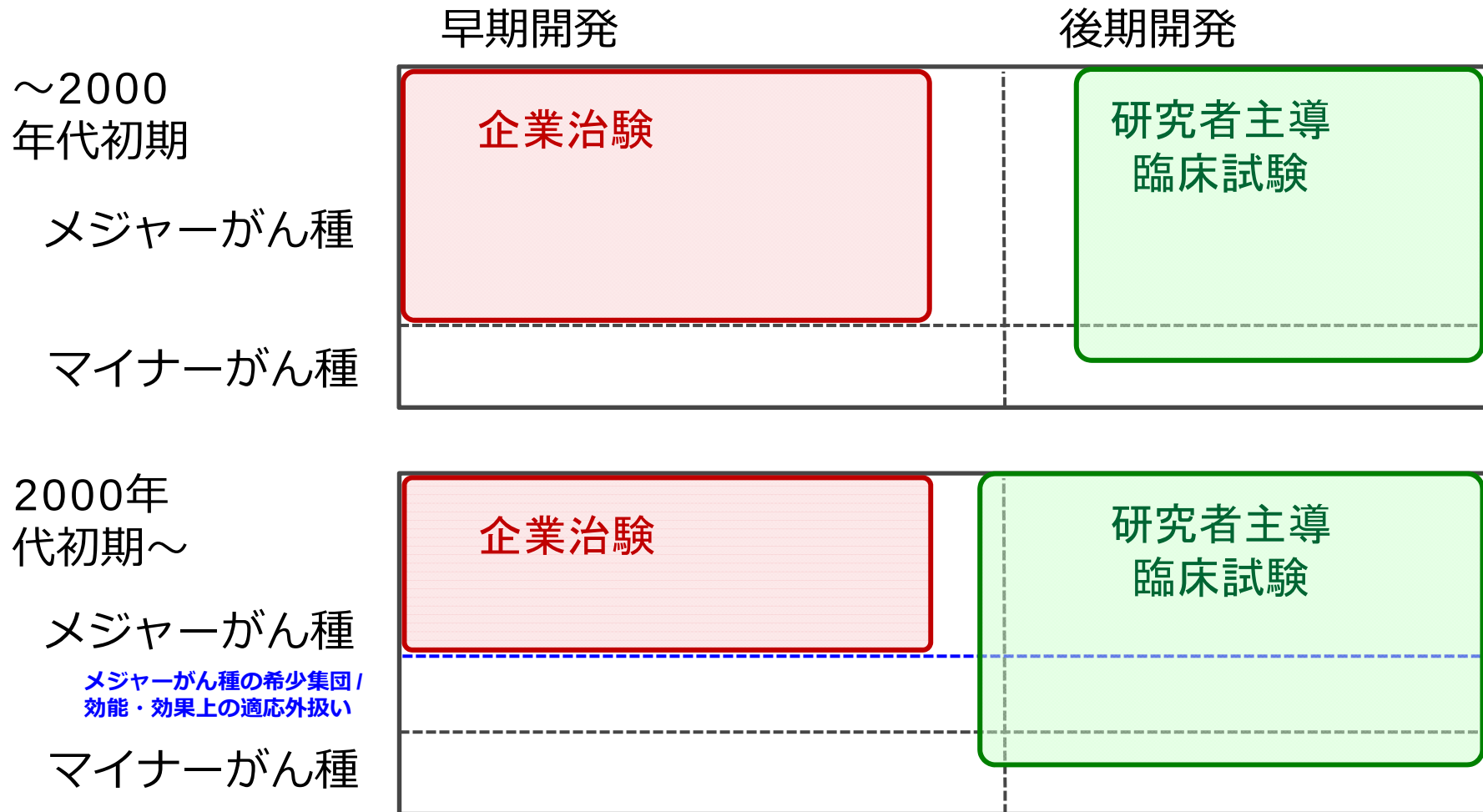
【用法・用量】※

1. 治癒切除不能な進行・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. 治癒切除不能な進行・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週間に1kg（体重）
量により

最近の添付文書の効能・効果には枕詞（「切除不能な進行・再発」など）がつくため、術前や術後の使用は適応外使用となる

がんの治療開発の変化（イメージ）



対象集団の細分化により企業治験と研究者主導臨床試験の
開発スコープのギャップが拡大

アウトライン

- 治療開発の流れ
 - 臨床試験の種類
 - がん領域と他領域の治療開発の違い
 - がん治療開発におけるJCOGの役割
- 臨床試験に関連する諸制度
 - 日本の医療保険制度の概要
 - 未承認・適応外の医療を含む場合の関連制度

企業では解決できないCQ

- **集学的治療の臨床試験**
 - 術前治療（化学療法/化学放射線療法）の有効性・安全性
 - Stage IVのがんに対する原発巣切除の有効性
- **ライバル社の薬剤の直接比較、期間短縮**
 - 大腸がんの術後補助化学療法
 - 術後補助化学療法の治療期間、免疫療法の治療期間
- **希少がん / 希少集団を対象とした試験**
 - 小腸がん、小児がん、肉腫
 - 高齢者、バイオマーカー（+）

がんの多施設共同試験グループ

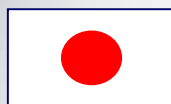
世界のCooperative Group



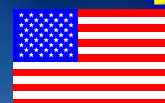
MRC



EORTC



JCOG WJOG
JGOG JALSG
JCCG



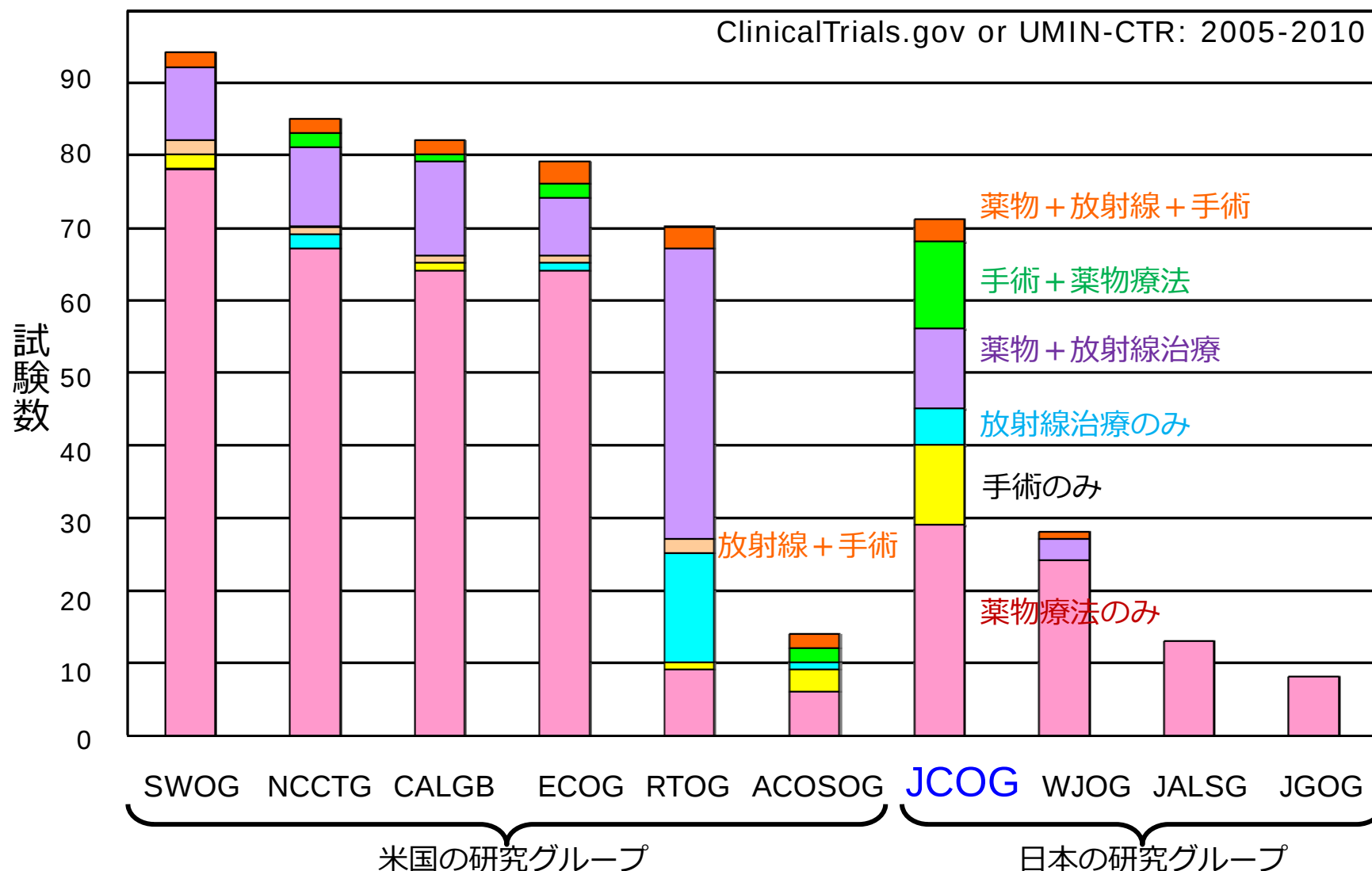
NCIC

SWOG
ECOG-ACRIN
Alliance
NRG
COG



- ・ 製薬企業が実施しない臨床試験を研究者主導で行う
- ・ 試験ごとの組織ではなく恒常的な機構を持つ
- ・ がんでは一般的、がん以外では確立されていない

試験のモダリティ内訳のグループ間比較



集学的治療の試験 – なぜ少ない？

- 経済的なincentiveが働かない
 - 薬物の臨床試験は直接的な**経済的見返りあり**
 - 新規抗がん剤の開発は、製薬産業振興、雇用促進、輸出増加につながる
 - 手術・放射線治療の臨床試験は直接の**経済的見返りなし**
 - 患者の予後は延びるが産業振興にはならない
 - 予後が良くなれば医療費削減
 - しかし手術・放射線治療を受ける患者数は多い
- 日本でも集学的治療の試験の研究費獲得が困難に
 - ディオバン事件を受けて、用途を明確にしない「奨学寄付金」は減少
 - 研究費提供企業に対して何らかのメリットがなければ、企業からの研究費獲得が困難に

公的研究費を中心に活動を行うJCOGの役割は重要

企業では解決できないCQ

(JCOG試験の実例)

- **集学的治療の臨床試験**

- 例：JCOG0705（胃がん） [K. Fujitani et al. : Lancet Oncology, 2016](#)
 - 非治癒因子1つ（H1,P1, or M1(#16a1/b2)）の進行胃癌にたいする「原発巣切除あり vs. なし」→原発巣切除の意義なし

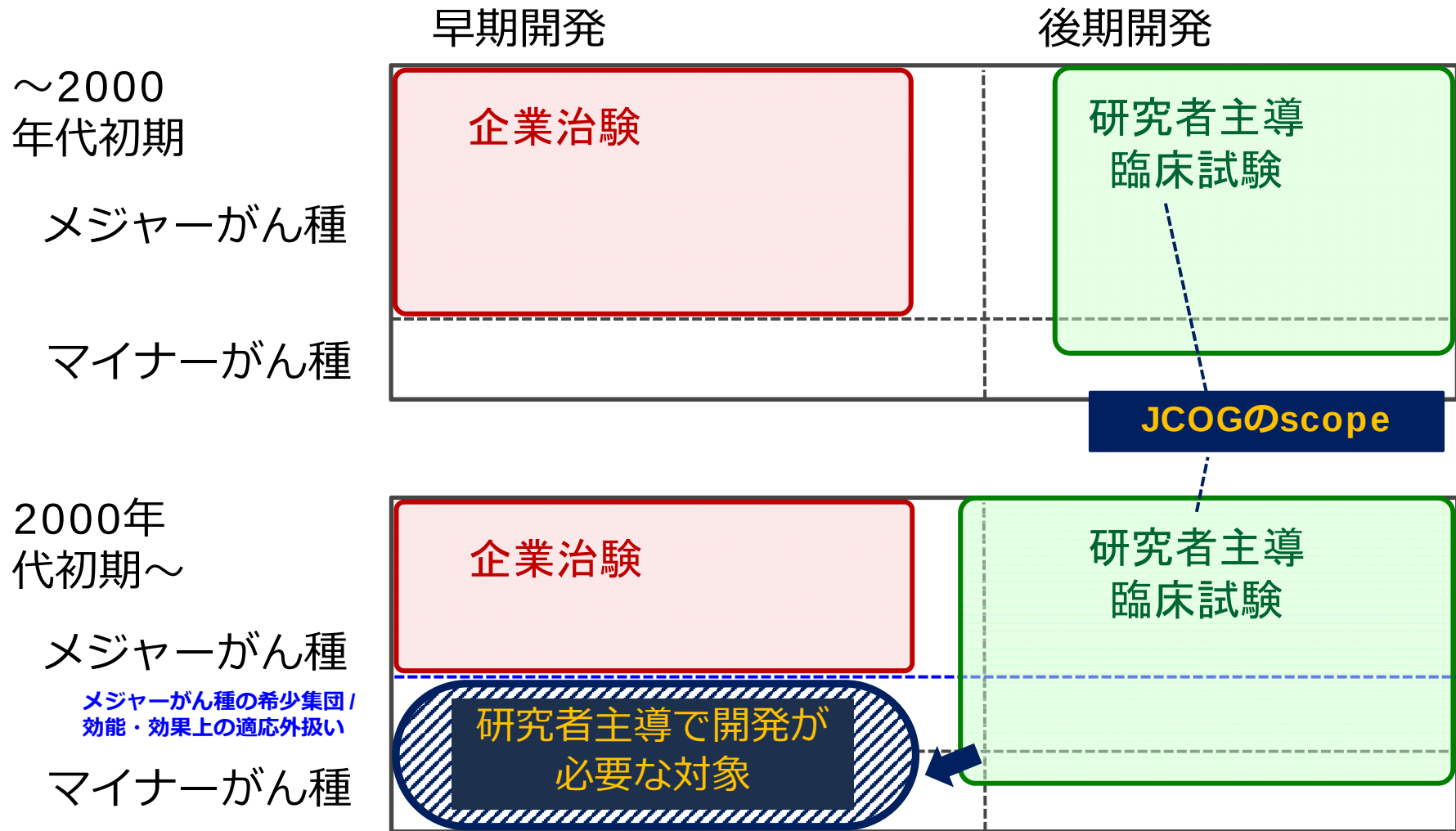
- **ライバル社の薬剤どうしの直接比較**

- 例：JCOG0910（大腸がん） [T. Hamaguchi et al. : Lancet G&H, 2018](#)
 - Stage III大腸癌 術後Capecitabine vs. 術後S-1→DFSでS-1が劣る

- **希少がんを対象とした試験**

- 例：JCOG1502C（大腸がん/肝胆膵） [Y. Honma et al. : J Clin Oncol 36, 2018 \(suppl 4S; abstr TPS539\)](#)
 - 小腸癌術後 手術単独 vs. 手術＋術後CAPOX
 - カペシタビンとオキサリプラチンはいずれも適応外使用→先進医療Bの臨床試験として現在実施中

がんの治療開発の変化（イメージ）



まとめ: 最適化医療時代のJCOGの役割は？

- **製薬企業・他グループができない/やらない臨床試験を行う**
 - 集学的治療の試験（術前治療、異なるmodalityの比較）
 - 類薬どうしの比較試験、期間短縮
 - 希少がん/希少集団を対象とした試験
- **状況に応じて先進医療や医師主導治験を活用**
 - 希少がんへの適応拡大
 - 切除「可能」がんへの適応拡大
 - 薬剤提供が必須のため製薬企業との連携も必要
- **最適化医療（Precision Medicine）時代への対応**
 - 新薬の適応拡大を意識した医師主導治験の提案
 - 既存のJCOG試験の試料を用いたトランスレーショナル研究

アウトライン

- 治療開発の流れ
 - 臨床試験の種類
 - がん領域と他領域の治療開発の違い
 - がん治療開発におけるJCOGの役割
- 臨床試験に関連する諸制度
 - 日本の医療保険制度の概要
 - 未承認・適応外の医療を含む場合の関連制度

未承認・適応外の医療を含む臨床試験を実施するための仕組みは？

- 治験（企業治験/医師主導治験）
- 先進医療B
- 患者申出療養

制度上認められる”混合診療”

混合診療とは？

- 国民皆保険

例：入院治療費100万円

保険診療（70万円）	保険診療の 自己負担分 （30万円）
------------	--------------------------

- 混合診療：保険診療と保険外診療の併用

混合診療不可の場合

100万 + 100万 = **200万の負担**

本来保険でカバーされる部分 （100万円）	保険でカバーされない部分 （100万円）
--------------------------	-------------------------

混合診療可の場合

30万 + 100万 = **130万の負担**

健康保険から給付 （70万円）	保険診療の 自己負担分 （30万円）	保険でカバーされない部分 （100万円）
--------------------	--------------------------	-------------------------

混合診療に対する厚労省の考え方

保険診療と保険外診療の併用について

<https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryo/heiyou.html>

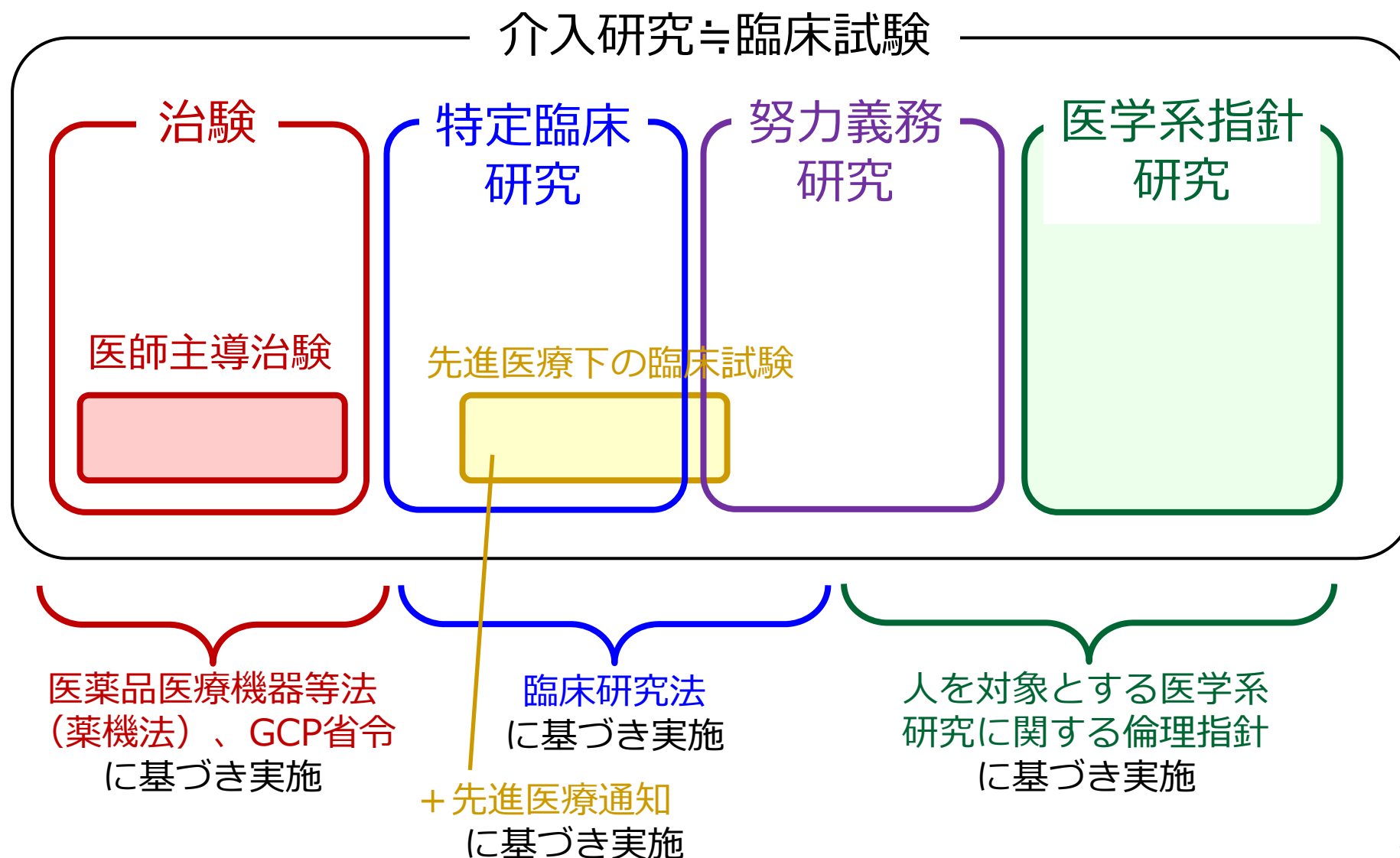
- 原則禁止
 - 科学的根拠のない医療の実施を助長するおそれ
 - 患者の負担が不当に拡大するおそれ
- 例外：保険外併用療養
 - **評価療養**：保険導入のため評価を行うもの
 - 先進医療、治験に係る診療、患者申出療養など
 - **選定療養**：保険導入を前提としないもの
 - 差額ベッド代、歯科の金合金等、予約診療など

未承認・適応外の医療を含む臨床試験は、上記制度に従えば
“混合診療”も認められ、実施可

アウトライン

- 治療開発の流れ
 - 臨床試験の種類
 - がん領域と他領域の治療開発の違い
 - がん治療開発におけるJCOGの役割
- 臨床試験に関連する諸制度
 - 日本の医療保険制度の概要
 - 未承認・適応外の医療を含む場合の関連制度
 - 医師主導治験、先進医療、臨床研究法

臨床試験の種類（臨床研究法施行後）



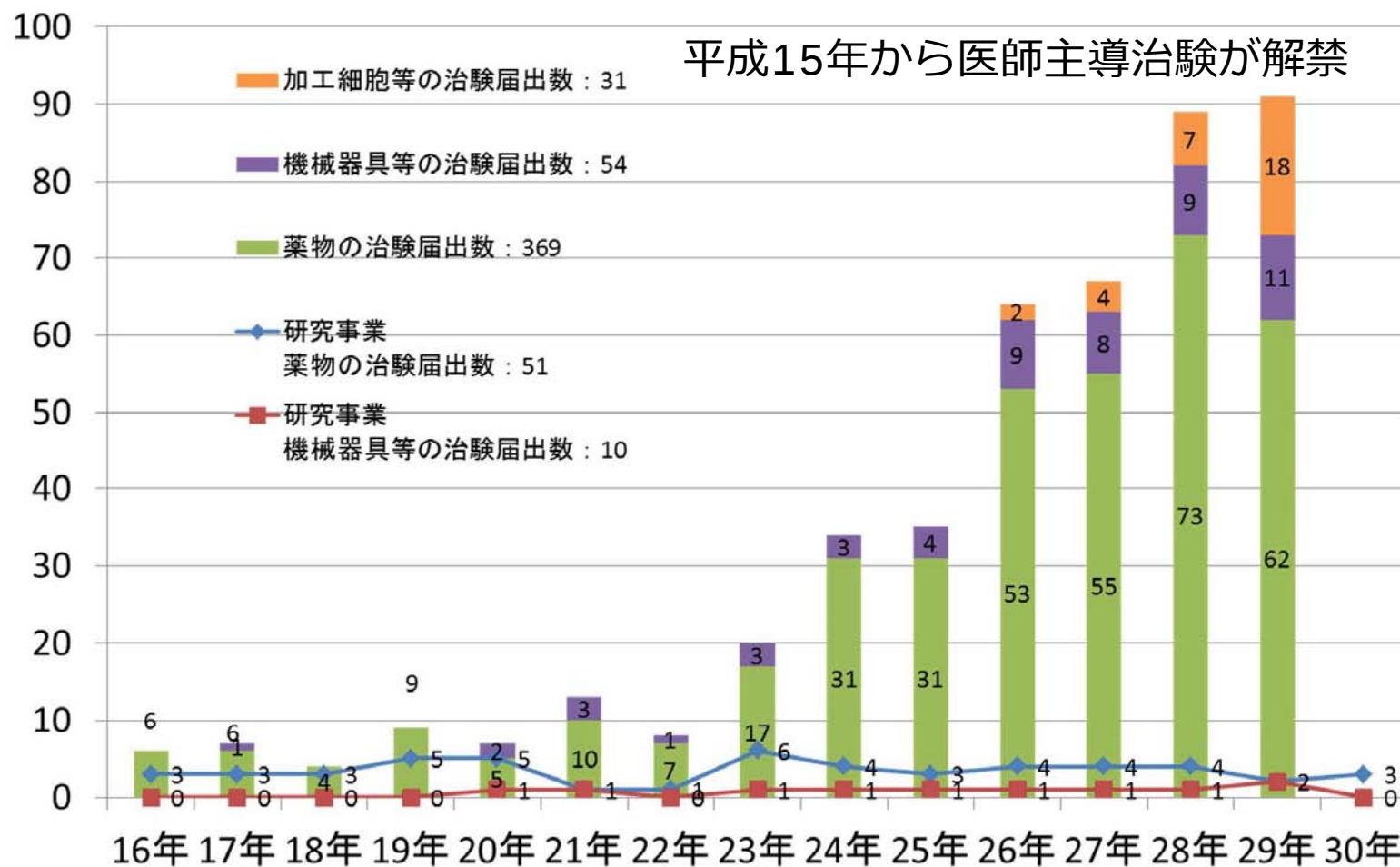
医師主導治験とは？

- 治験とは？
 - 医薬品・医療機器の薬事承認申請のための臨床試験
- 申請データとするため薬機法に基づくGCP省令（法律）に従う必要がある
 - GCP省令：国際的な治験の実施手順であるICH-GCPに準拠
 - モニタリング、監査などデータの質に関する規定や、データの信頼性確保に関する規定が医学系指針より厳しい
- 研究者主導試験との違いは？
 - 医師自らに課せられた業務が多い
 - 実際には調整事務局スタッフが必須
 - 必然的に多くの研究費が必要

多くのSOPの準備
治験届の提出
綿密なモニタリング・監査
治験薬管理
PMDA有害事象報告
詳細な総括報告書
etc.

医師主導治験の治験計画届出数

(23年度からはプロトコール数として表示)



厚生労働省・PMDA資料より引用

(平成30年6月21日現在)

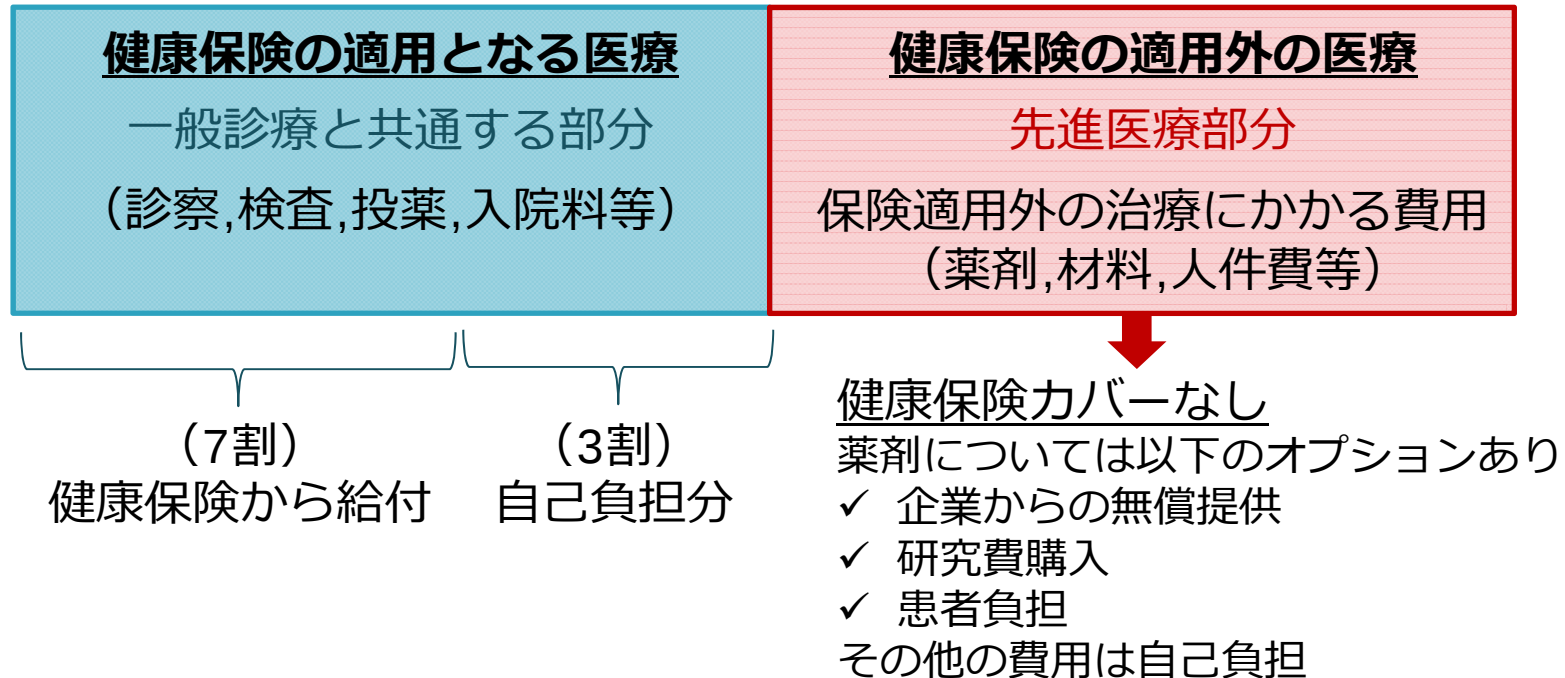
http://www.jmacct.med.or.jp/clinical-trial/files/crinicaltrial_notification_2018621.pdf

JCOGで医師主導治験は可能？

- JCOG基本規約の改訂（2018年3月,6月）
 - Mission statement
 - 標準治療確立のために「新しい治療法の開発」もスコープに含むことを言及
 - 資金源とsponsorship
 - 100%公的資金→製造販売企業からの資金提供を受けることも許容
 - 研究実施の責任主体として、計画・実施・解析・結果の解釈は、企業から独立して意思決定を行う
- 今後は？
 - 参加施設数や患者数を絞れば実施可能
 - 例：10施設以内、約50人
 - 研究開始前の研究費獲得、企業からの薬剤提供が必須
 - 国がん中央の医師主導治験支援チームと連携
 - 通常のJCOG試験と進め方が異なるため要相談

先進医療とは？

- 先進医療では混合診療下に臨床試験の実施が可能



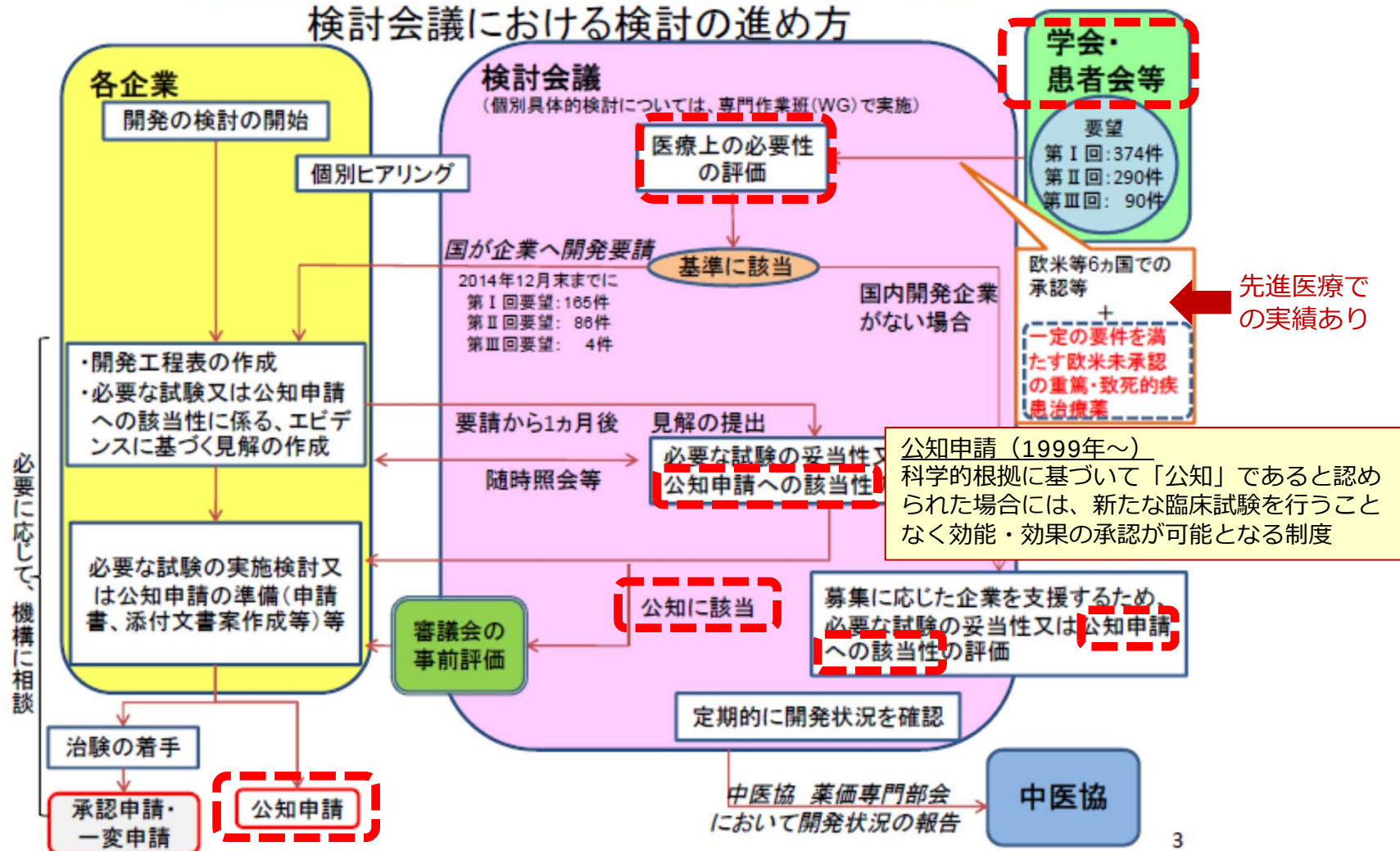
- 先進医療通知と医学系指針/臨床研究法に従う必要あり
 - 薬事承認申請データには使えない

- 先進医療とは、**薬事**承認に関する制度ではなく、健康**保険**の適用外薬の扱いを解決するための制度
- この制度がなければ、保険適用外薬を用いた臨床試験は自由診療（≒全額自己/研究費負担）で行う必要あり

先進医療:薬事承認が得られるの？

- 未承認薬・適応外薬検討会議を経た公知申請

未承認薬迅速実用化スキーム導入に伴う今後の
検討会議における検討の進め方



先進医療での実績あり

2015年1月23日「未承認薬・適応外薬検討会議」資料より

先進医療の試験はどうか？

平成30年4月20日 第70回先進医療技術審査部会 資料5より

平成30年4月の臨床研究法施行後は、先進医療として実施される試験についても、臨床研究法に該当するものは、臨床研究法の遵守が必要となり、そのうち**特定臨床研究に該当するものについては法律遵守が義務**となる。

- 多くの先進Bの試験は特定臨床研究に該当
- 実施責任医師（先進）と研究責任医師（法）は一致させておく必要あり
- 当面認定臨床研究審査委員会と先進医療会議の二重審査、二重の定期報告は続く（各種届出等の見直しはされている）

まとめ：試験の種類に応じた実施体制

	法令・指針	主な目的	薬事承認申請 データへの利用	混合診療
医師主導治験	薬機法 GCP省令	未承認薬・適応外薬の薬 事承認申請目的の臨床試 験	○	○
先進医療	臨床研究法 先進医療通知	健康保険が適用されない 薬剤（≡未承認薬・適応 外薬）を併用した臨床試 験	×（公知申請の可能性 あり）	○
上記以外の臨床 試験	臨床研究法/ 医学系指針	既承認薬や手術・放射線 治療を用いた、標準治療 確立のための臨床試験	×	×

- 医師主導治験と先進医療の使い分けは？
 - － 確実に薬事申請につなげたい場合は医師主導治験
 - － 先進医療が用いられる状況
 - ・ 治験を見据えた探索的な段階
 - ・ 患者数/参加施設が多く、薬事申請へ至る可能性を犠牲にしても、コスト面から医師主導治験が難しい場合

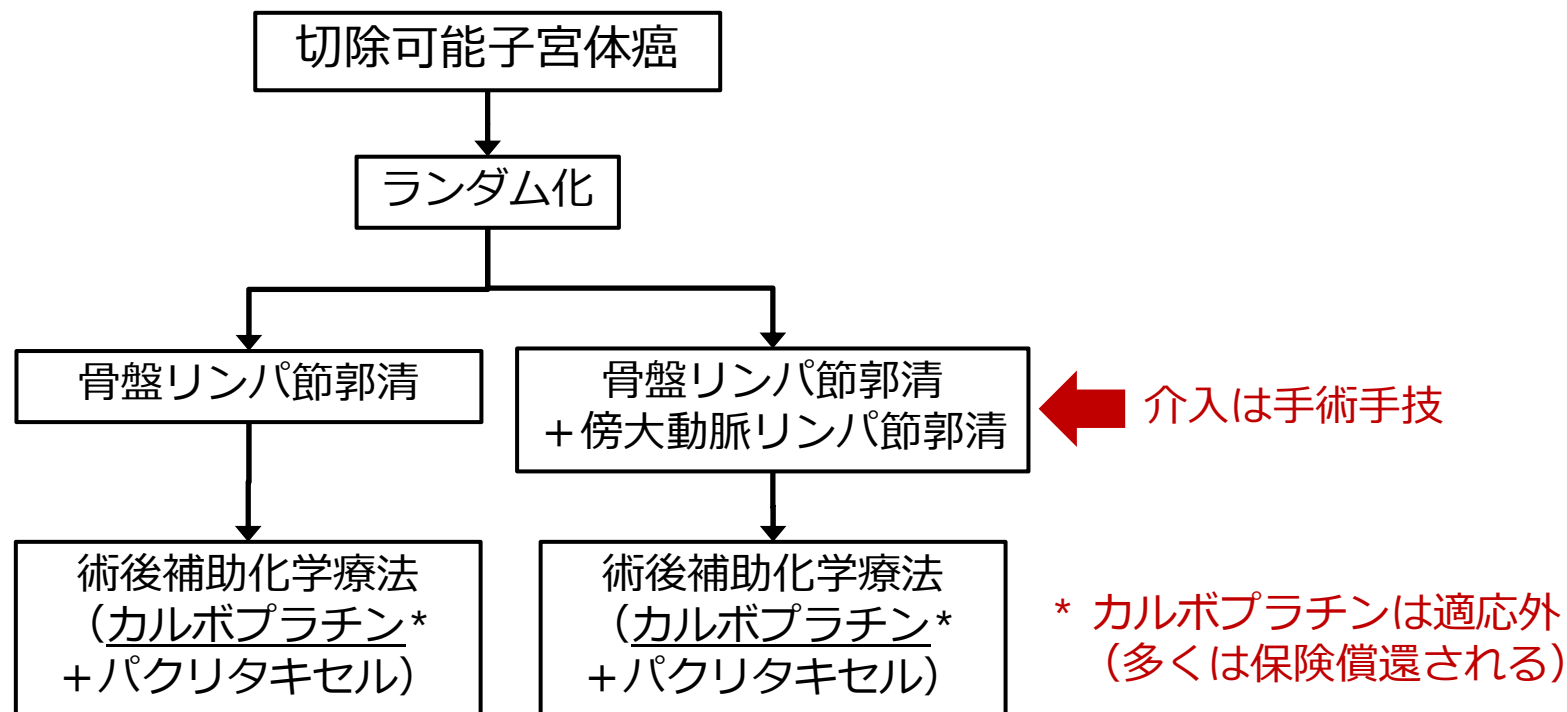
臨床研究法（最小限の説明です）

- 法の「臨床研究」「特定臨床研究」の該当性判断
- 医療機関で求められる体制整備

「臨床研究 / 特定臨床研究」の定義

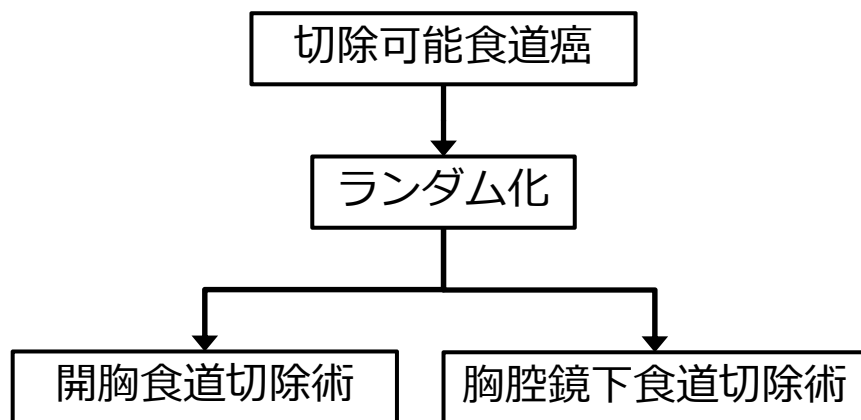
- **法の臨床研究の該当性判断のポイント**
 - 前向きに「医行為（※）」を伴うもの
 - ※医行為：医師の医学的判断及び技術をもってするのでなければ人体に危害を及ぼし、又は危害を及ぼすおそれのある行為（医師法第17条）
 - 後ろ向き観察研究、体外診断薬の研究は対象外
 - 有効性・安全性を評価しているもの
- **特定臨床研究の該当性判断のポイント**
 - 未承認・適応外の医薬品・医療機器を用いた臨床研究
 - 添付文書の効能・効果、用法・用量と異なる使い方は特定
 - 製薬企業等から資金提供を受けて実施する臨床研究
 - 試験薬のみ提供・・・であれば努力義務研究
- **実施中の「特定臨床研究」は2019年3月31日までに法への移行完了（=jRCTへの登録完了）が必要**

(参考) 臨床研究法の対象？

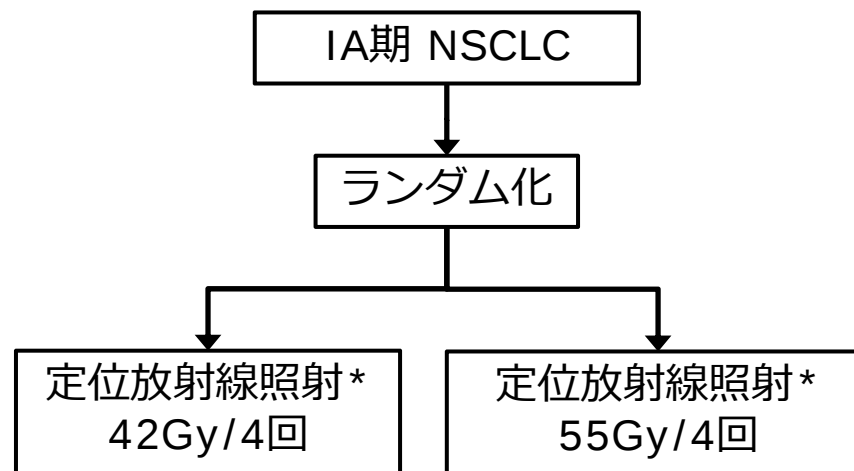


- 術後補助化学療法を評価対象に含まない場合
 - 両群に均等に術後補助化学療法が入ると見なせる
 - 法対象外 (医学系指針研究)
- 術後補助化学療法が評価対象に含まれる場合
 - 術式の違いで術後補助化学療法のコンプライアンスが異なりうる
 - 特定臨床研究

(参考) 臨床研究法の対象？



手術手技の研究
(指针对応)



* リニアックとしては適応内

努力義務研究

- 術者の技量への依存度が大きい
- 医療機器への依存度が大きい

- 介入が手術手技であっても医療機器の「寄与」が高い場合には特定臨床研究となり得る (Q&A 問58)
- 医療機器を用いた手術手技の研究で微妙な場合は厚労省へ問い合わせ

用法・用量問題

- 食道がんシスプラチン＋5-FU（FP）療法
－シスプラチン：80mg/m²、4週間間隔
- シスプラチン添付文書の記載(http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/530169_4291401A1070_1_11.pdf)

「用法・用量」抜粋

食道癌には、**B法**を標準的用法・用量とし、患者の状態により**A法**を選択する。

A法：シスプラチンとして 15～20mg/m²(体表面積)を1日1回、5日間連続投与し、少なくとも2週間休薬する。

これを1クールとし、投与を繰り返す。

B法：シスプラチンとして 50～70mg/m²(体表面積)を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。

これを1クールとし、投与を繰り返す。

なお、A～G法の投与量は 疾患、症状により適宜増減する。

- 添付文書の用量より多い
 - 厚労省医薬品審査管理課の見解
 - ✓ 「疾患、症状により適宜増減」は診療の場面でのみ適用。プロトコールで一律に増量・減量している場合は承認範囲「外」
- つまりFP療法は「特定臨床研究」扱い

特定臨床研究への該当性調査

- 法施行時点で実施中の国がん中央主導試験

研究の種類	対応の要否	国がん中央主導の臨床試験（JCOG除く）	JCOG試験
特定臨床研究	要移行	9試験	41試験
	1年以内に終了予定	20試験	8試験
努力義務研究	当面移行せず	10試験	19試験 (1試験は先進のため法移行)
	1年以内に終了予定	7試験	0試験
指针对応研究	対応なし	7試験	12試験
合計		53試験	80試験

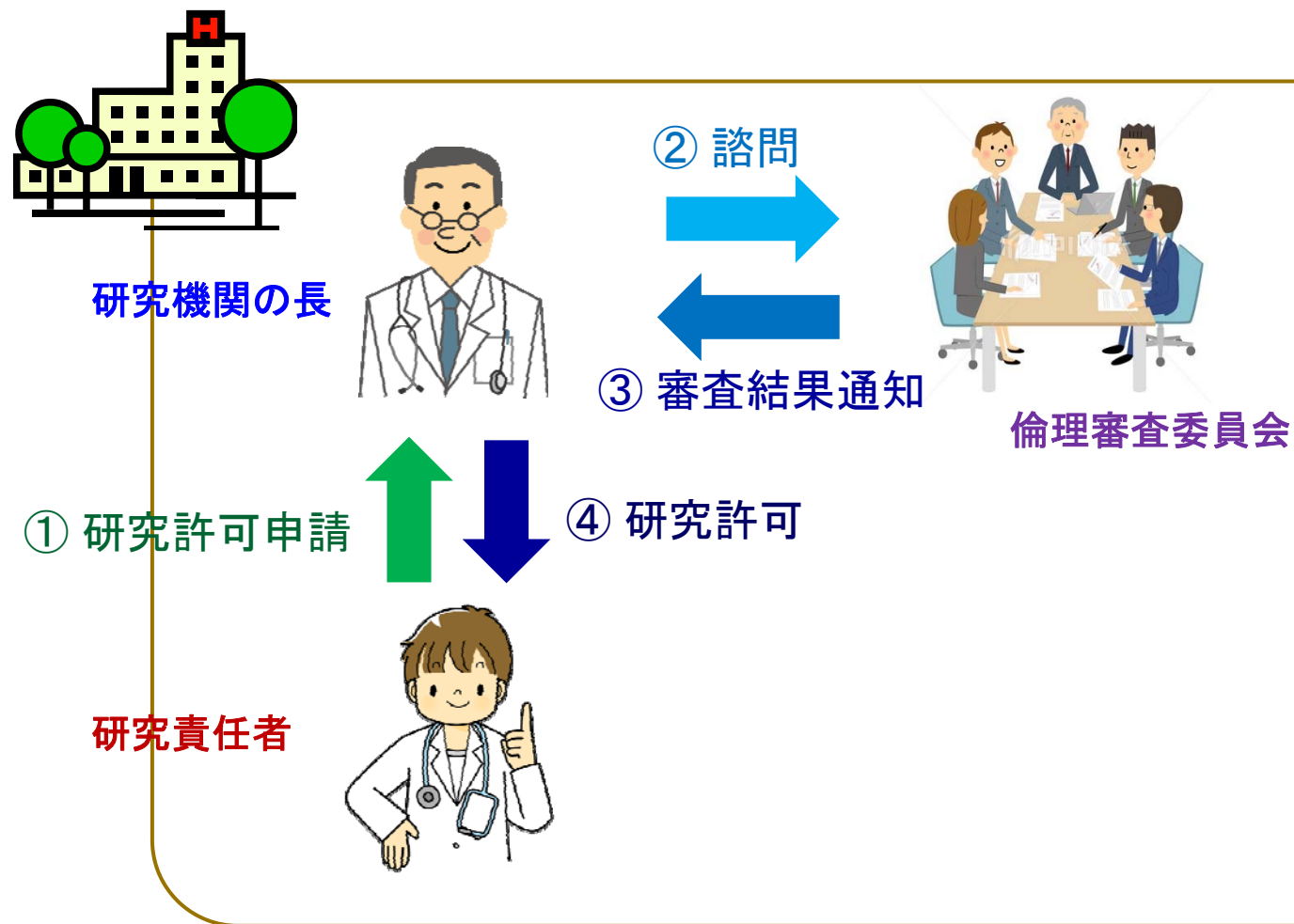
- 用法・用量問題の影響で、当初の想定以上に特定臨床研究が増加
- 法成立時に多くの関係者が想定した「特定臨床研究」とかけ離れた印象
- 予想以上にCRBへの移行案件が増え、現場を圧迫

臨床研究法

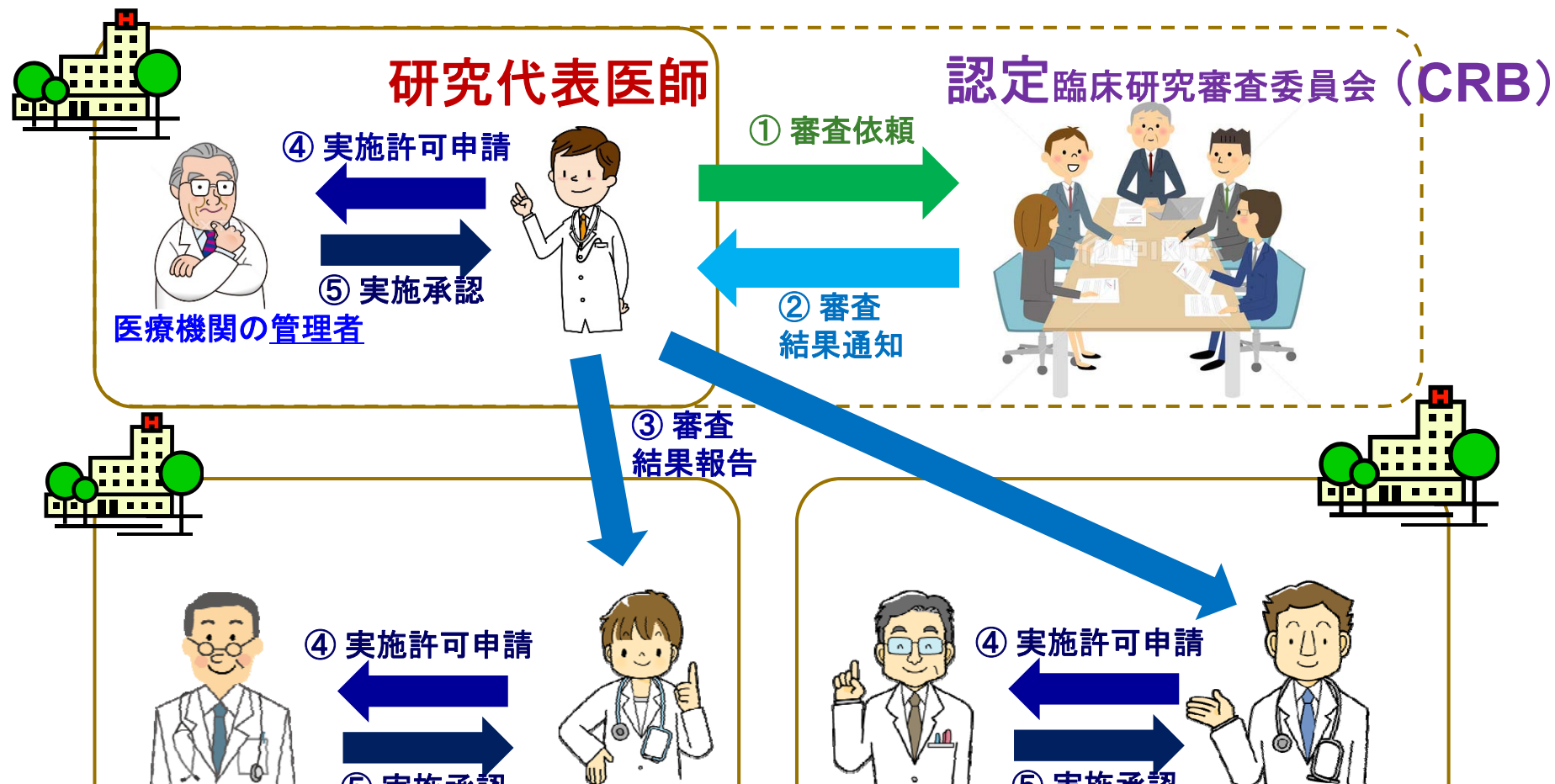
- 法の「臨床研究」「特定臨床研究」の該当性判断
- 医療機関で求められる体制整備
 - ① 迅速な管理者許可を得る手順
 - ② 利益相反（COI）の事実確認を行う手順
 - ③ （多施設共同研究の場合）共通版IC文書を使用すること

①管理者許可

-これまでのIRB審査（自施設IRB）-

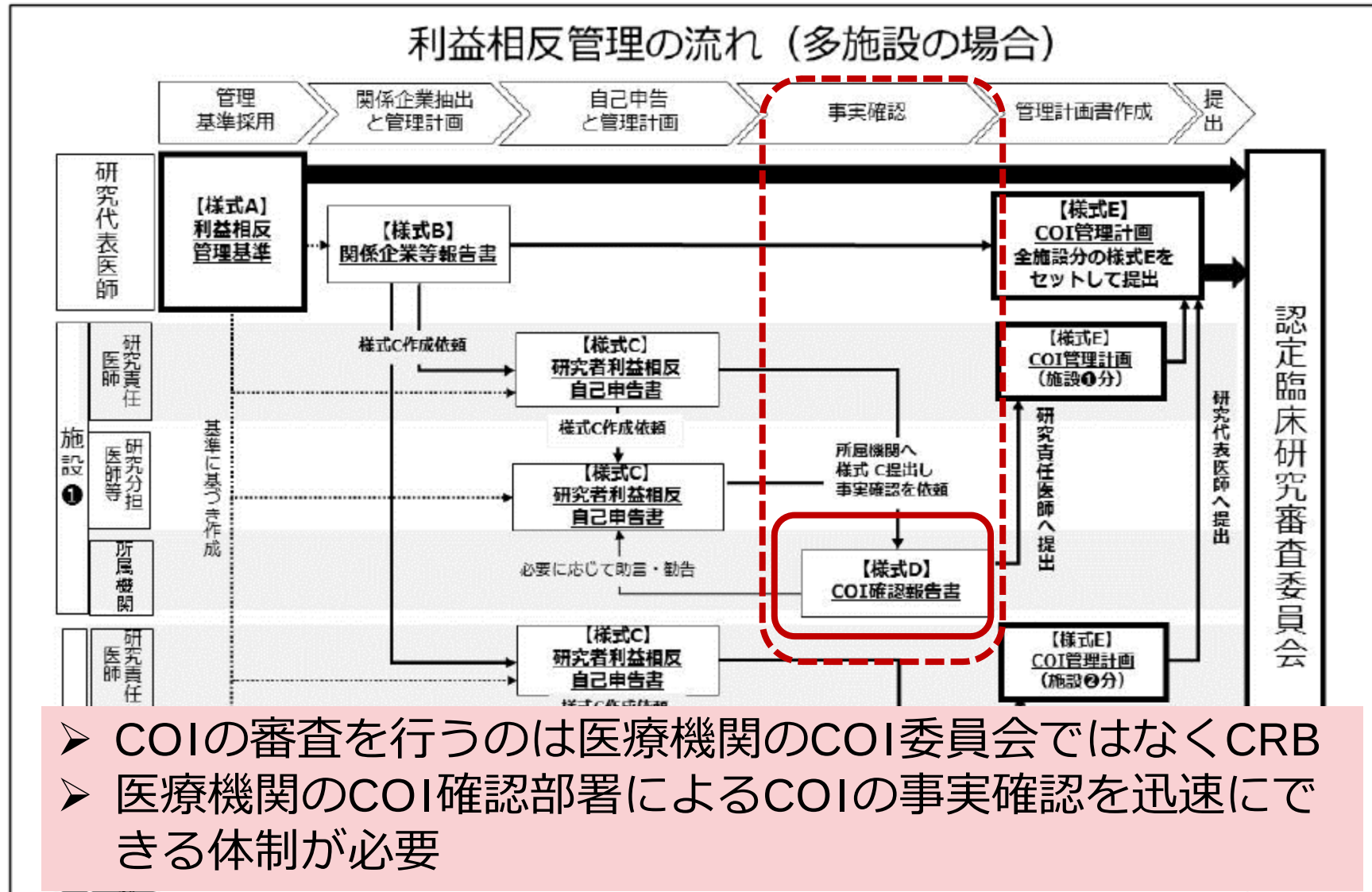


①管理者許可 -臨床研究法-



- 医療機関の管理者（病院長）の実施許可は一番最後
- 迅速に管理者許可が得られない場合は試験開始が遅れる
 - ✓ 試験実施のための外形的な確認でOK

②利益相反管理



- COIの審査を行うのは医療機関のCOI委員会ではなくCRB
- 医療機関のCOI確認部署によるCOIの事実確認を迅速にできる体制が必要

臨床研究法における利益相反管理ガイドンス（課長通知）

<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

③ IC文書

- 施行規則第二章第十四条「研究計画書」
課長通知(11)-⑰

説明文書及び同意文書の様式は、**一の研究計画書について一の様式とすること**。なお、多施設共同研究の様式にあつては、各実施医療機関の臨床研究の対象者に対する説明及びその同意に関する記載内容が一致するよう実施医療機関ごとに固有の事項（研究責任医師名や相談窓口の連絡先等）以外の共通する事項を記載すること。

➤ 施設独自のひな形使用は臨床研究法に基づく試験では使用不可

Take home messages

- がん治療開発には研究者主導臨床試験は必須
 - 企業がやらない/できない臨床試験を行う
 - 企業治験と研究者主導臨床試験のギャップを埋める研究の立案を行う
 - 企業の視点も踏まえることが医師主導治験成功への第一歩
- 臨床試験を実施するためには関連制度の知識が必須
 - 医師主導治験、先進医療の使い分け
 - 臨床研究法に対応するための体制整備

参考

- 臨床研究法
厚生労働省 「臨床研究法について」
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>
- 医師主導治験
日本医師会 治験促進センター
<http://www.jmacct.med.or.jp/clinical-trial/about.html>
- 先進医療
厚生労働省 「先進医療の概要について」
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuuhoken/sensiniryo/index.html
- 患者申出療養
厚生労働省 「患者申出療養の概要について」
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000114800.html>

