

上記の本研究班の検討結果を踏まえ、本邦における小児科領域の「適応外使用」に係る実質的諸問題の解決を図るために、引き続き必要な検討を継続し、その結果を法規制等の改正につなげていくべきである。

F. 健康危険情報

該当する情報はない。

G. 研究発表

本研究結果に直接関係する研究発表等を行われていない。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当する事実・予定はない。

参考文献

- 1) 大西鐘壽. 厚生労働科学研究医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」平成 15 年度研究報告書.
- 2) 大西鐘壽. 厚生労働科学研究医薬安全総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」平成 14 年度報告書.
- 3) 日本公定書協会普及啓発事業「Therapeutic Orphan からの脱却への道 その 3 本格的解決に向けて」. 平成 17 年 1 月 28 日.
- 4) 日本公定書協会普及啓発事業「Therapeutic Orphan からの脱却への道 その 2」. 平成 16 年 1 月 30 日.
- 5) 田中敏章、藤枝憲二、横谷 進、西 美和、立花克彦、長谷川行洋、一色 玄. 高インスリン血性低血糖症に対する diazoxide の有効性と安全性. 日児誌 2003 ; 107(1) : 29-34.
- 6) Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Medical Progress Cystinosis. N Engl J Med 2002; 347(2): 111-121.
- 7) Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Tanabe Y, Fujimoto S, Matsuishi T. Arginine improves the symptoms of stroke like episodes in MELAS. Neurology 2005; 64: 710-712.
- 8) Shirkey HC. Editorial comment. Therapeutic orphans. J Pediatr 1968; 2: 119-120.
- 9) 厚生省医薬安全局審査管理課長通知「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」（平成 12 年 12 月 15 日、医薬審第 1334 号）.
- 10) 中村秀文. 小児用医薬品開発の留意点. 医薬品研究 2002 ; 33 : 248-255.

- 11) 土田 尚. 小児用医薬品の承認審査. 日児誌 2004 ; 108(10) : 1201-1204.
- 12) 土田 尚. 小児用医薬品の承認審査について. 医薬品研究 2004 ; 35 : 202-211.
- 13) 大西鐘壽. 厚生科学研究厚生省医薬安全総合研究事業「小児薬物療法における医薬品の適正使用の問題点の把握及び対策に関する研究」平成 11 年度研究報告書.
- 14) 大西鐘壽. 厚生科学研究厚生省医薬安全総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究」平成 13 年度研究報告書.
- 15) 中村秀文. 日本小児麻酔学会第 7 回大会 教育セミナー2「小児臨床薬理と治験」. 平成 13 年 10 月 12 日.
- 16) Murphy D. Pediatric Trials: The Impact of U.S. Legislative and Regulatory Efforts. Applied Clinical Trials 2005; 14: 38-42.
- 17) Committee on Drugs. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. Pediatrics 1977; 60: 91-101.
- 18) Labeling and Prescription Drug Advertising: Content and Format for Labeling for Human Prescription Drugs. 44 Federal Register 37434, 1979.
- 19) 藤村正哲. 総説－米国における小児医薬品オフラベル問題への取り組み. 日児誌 2003 ; 107 (10) : 1309-1316.
- 20) Specific Requirements on Content and Format of Labeling for Human Prescription Drugs: Revision of “Pediatric Use” Subsection in Labeling. 59 Federal Register 64240, 1994.
- 21) U.S.Food and Drug Administration Modernization Act of 1997. Public L. 105-110, 105th Cong. Nov 21, 1997.
- 22) Regulation Requiring Manufacturers to Assess the Safety and Effectiveness of New Drugs and Biologic Products in Pediatric Patients. 63 Federal Register 66631, 1998.
- 23) Best Pharmaceuticals for Children Act, January 4, 2002. Public L. No. 107-109.
- 24) <http://www.fda.gov/cder/pediatric/>
- 25) Pediatric Research Equity Act of 2003, Dec 2003. Public L. No.108-155.
- 26) Doc. Ref: EMEA/17967/04. London, 26 October 2004.
- 27) 医薬品安全性情報. Vol.1 No.17 (2003.8.1). 国立医薬品食品衛生 安全性情報部.
- 28) CHMP/PEG/178964/2004. London, 16 December 2004.
- 29) Jacques Demotes-Mainard, Christian Ohmann. European Clinical Research Infrastructures Network: promoting harmonisation and quality in European clinical research. Lancet 2005; 365: 107-108.
- 30) 各都道府県衛生主管部（局）長あて厚生省健康政策局研究開発振興・医薬安全局審査管理課長連名通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日、研第 4 号・医薬審第 104 号）.

- 31) 日本小児科学会薬事委員会. 小児科領域における適応外使用解決と治験推進のためのアクションプラン (平成 16 年度). 日児誌 2004 ; 109 (1) : 76-77.

Executive Summary 要約と結論

医薬品の「適応外使用」は、科学・医療技術が進歩し続ける限り、そして医療が制度という制約下で提供されることを前提とする限り、我々がおそらく今後もずっと付き合い続けていかねばならない課題である。

「適応外使用」に係る行政の対応は、ともすれば制度的整合性に力点を置いたものになりがちである。しかし、厚生労働省を含む行政当局の使命、すなわち「国民の健康の増進」に立ち返って考えれば、一義的な達成目標はむしろ制度的整合性そのものではない。優先されるべきは、「国民の健康は増進されるのか」、「国民の健康に不利益はないか」という視点からの「適応外使用」に係る諸問題への現実的な対応であり、また、各種施策の選択肢の比較考量である。

そのような立場から、本研究班では、次のような現状認識、そして現状を改善するための具体的な対策が提案された。

〈現状認識〉

- 「適応外使用」は、薬事法の性格、医学的診断等の限界・不確実さ、科学の進歩、申請に基づく承認の付与（申請主義）等から、どの国においても生じうるものであり、実際に各国で生じている。
- 社会の観点からは、「適応外使用」が国民の健康の維持・増進という目的にどう影響しているかが重要であり、また、「適応外使用」への対応についても同じ目的を念頭において論じられるべきである。
- これまでに講じられた、医師主導の治験の実施を含む薬事法に基づく行政的な対応は、目に見える一部の「適応外使用」を直接的に減らしていこうとする対症療法的アプローチである。
- 薬事法に基づくこうした対症療法的なアプローチも、診療を行う医師・臨床試験を行う研究者・製薬企業等に発生する負担・費用を軽視（無視）する従来のやり方では有効なものにはなりえない。目標達成のための適切なインセンティブの付与を含む環境の整備をさらに進めていく必要がある。

〈具体的方策〉

- 保険制度下での薬剤費償還のルールをフレキシブルにする方向での対応が考えられる。具体的には
 - 適応外使用を「黙認」するのではなく、早急に臨床試験（治験ではない）を実施する。その際、全ての臨床試験は、国への届出、許可制とし、治験における GCP と同様に何らかの法的根拠に基づくガイドラインを適用させる。また許可を受けたものについてのみ治験と同様に特定療養費制度の対象とすることを認める。

- 適切な臨床試験の確実な実施のため、各医療機関におけるインフラ整備を進める。
(インフラ整備の具体的な内容としては、リサーチナース、データマネージャー、生物統計家等の定員配置があげられる。)
- 併せて生物統計学及び臨床疫学分野の人材育成を図る。
- 適応外使用時の安全性情報をシステムの的に収集し、適切かつ迅速に添付文書に反映させる方策を講ずる。
- 適応外使用時の用法用量に関する情報をシステムの的に収集し、添付文書に反映させる方策を講ずる。
- 適応外使用時に有害事象が発生した場合の責任の所在と補償の可能性について広く認知させる方策を講じ、その内容を医師と患者の双方に広く知らしめる。
- 重篤な疾患や稀少疾患における限定的な使用となる場合は、*compassionate use* など、当局に登録して使用させるシステムを構築する。

以上のような具体的方策を各種施策によって実現させ適応外使用に関する問題の解決が望まれる。

参考資料一覧

1. Purpose of our visit

欧州調査 調査項目(想定質問):事前に訪問先に送付

2. 訪問先リスト

欧州調査の訪問先一覧(施設名・住所・対応者名)

3. 欧州調査 報告書

訪問先でのメモ(分担研究者 藤原康弘 作成)

4. DIRECTIVE 2001/20/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL
of 4 April 2001

on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use

EU臨床試験指令

5. COMMISSION DIRECTIVE 2005/28/EC of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products (Text with EEA relevance)

EU 臨床試験指令の解説

6. Detailed guidance for the request for authorization of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial April 2004

EU臨床試験指令に基づく、各国規制当局への臨床試験実施許可申請に関するガイダンス

7. Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use April 2004

EU臨床試験指令に基づく、倫理審査委員会への申請に関するガイダンス

8. Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use April 2004

EU臨床試験指令に基づく、有害事象報告に関するガイダンス

9. LOI n 2004-806 du 9 août 2004 Article 88-97

フランス「公衆衛生政策に関する法律」第 88 条- 97 条 研究対象者保護法

10. ATU の概略

フランスで実施されている例外的使用(compassionate use)の概略について、
フランス医薬品庁 AFSSAPS 資料の当該部分を邦訳(分担研究者 山本晴子 訳)したもの

Purpose of Our Visit

The purpose of our visit is to know

- 1) regulatory aspects of investigator-initiated clinical trials in each EU countries
 - Is GCP binding for the investigators even if the pharmaceutical company will not use the trial results for registration (new drug application, supplemental new drug application)
 - How the pharmaceutical company will supply study drugs to the trial?
Is it possible for them to supply drugs if the drugs will be used under unapproved indication and/or dosage/schedule?
 - Is compensation for the study subjects required even if the trial is investigator-initiated trials?
 - Is on-site monitoring required for investigator-initiated clinical trials?
If not, how to conduct monitoring?
Furthermore, how investigators conduct audit?
 - How the investigators report adverse events to the regulatory agencies?
- 2) how health insurance is/can be associated with investigator-initiated clinical trials in each EU countries?
 - would like to know how the cost of each clinical trials are shared; government grant support, charity, patient payment, public insurance, private insurance etc. (ex. In the United States, Medicare supports routine patient care cost of the trial if the trial is NCI- or other publicly sponsored one)
- 3) How the investigators will use unapproved drugs (either brand new and unapproved drugs or unapproved drugs for a particular indication (“off-label indication”)) in clinical trials in each EU countries?

Such studies can be categorized into early clinical trials (feasibility studies, phase I and II) and later-stage clinical trials (randomized comparative trials and mega-trials of thousands of patients).
- 4) government support system for clinical trial:

訪問先リスト

1) EUROPEAN FEDERATION OF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES AND ASSOCIATIONS (EFPIA)

Leopold Plaza Building Rue du Trone 108 Boite 1 B-1050 Bruxelles Belgique
Christine-Lise Julou
Manager, Scientific, Technical & Regulatory Affairs

2) EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT CANCER (EORTC)

Av.E.Mounier 83, Bte 11, Brussels, Belgium
Françoise Meunier ,MD,PhD,FRCP
Director General

Patrick THERASSE,MD,MS c
Director ,EORTC Data Cancer

Denis LACOMBE, MD, MSc
Assistant Director Medical Affairs/New Drug Development Program Coordinating Physician,
EORTC Data Cancer

3) AGENCE FRANCAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ (AFSSAPS)

143/147,Boulevard Anatole France F-93285 Saint-Denis Cedex
Dr Philippe VELLA
Chef De L'unité Essais Cliniques-Loi Huriet

Dr Chantal BÉLORGEY-BISMUT
Chef Du Département De Lévaluation Des Médicaments Á Statut Particulier Et Des Essais Cliniques

4) INSTITUT NATIONAL DU CANCER

INCa, 21 rue Leblanc, Le Ponant B, 75750 PARIS Cedex 15, France
President
Dr David KHAYAT

5) NATIONAL CANCER RESEARCH NETWORK (NCRN)

61 Lincoln's Inn Fields, London WC 2A 3PX
Richard S. Kaplan MD
Associate Director, NCRN

6) MEDICAL RESEARCH COUNCIL (MRC)

20 Park Crescent London W1B 1AL
Mark Pitman PhD
Scientific Programme Manager, International Corporate Affairs Group

Chris Watkins PhD
Clinical Trials Manager

7) Medicines And Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)

Market Towers Room 12-204 1Nine Elms Lane LONDON SW8 5NQ
Dr Martyn Ward
Head Of Clinical Trials Unit

8) EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA)

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Patrick Le Courtois
Head of Unit
Pre-Authorisation Evaluation Of Medicines For Human Use

Fergus Sweeney Ph.D.
Scientific Administrator Inspections Sector

Francesco Pignatti, M.D., M.Sc
Scientific Administrator
Safety And Efficacy Of Medicines Sector Pre-Authorisation unit

March 14 (Mon) Brussels

9:00-12:00 EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Association) headquarter

(Ms. Christine-Lise Julou & Mr. Brian Ager (EFPIA Director))

Regulation : 文章そのままが各国で法律として遵守されるべきもの

Directive : 各国が法改正してそれぞれの法体系の中に取り込む (ICH step 4 のようなもの、その後、各国で手を加える余地あり)

もらった commission directive は、ヨーロッパ議会と Council の承認とは関係ない文書

EU commison (各国政府とは独立。各国から集められているが、国の代表ではない) , Parliament (議会。選挙で選ばれた議員で構成) , Council (各国政府職員で構成。各メンバーは国を代表している)

質問1)

加盟国は 25 カ国だが、initial 15 states に限定して今日は議論

EU directive on clinical trial 2004 年 5 月施行。フランスは未だ施行していない。

Commision directive on GCP(もうすぐ出る：コピーをもらう)

欧州では、医師は G C P に法的に従うことを求められている。

GCP inspector (通常、政府職員で、外部機関に委託できない) 治験もそれ以外の試験も inspect できる
実際には、承認申請に使用されると思われる医師主導臨床試験と試験経験の豊富ではない医師が実施する臨床試験について inspect (audit) しているようだ。

モニタリングもやっているようだ (試験毎に相違あるので、)。

有害事象報告については、企業主導も医師主導も同じである。

たくさんの試験を走らせている施設では、そのような報告をする体制が整っていることが多い。

しかし日本の医師主導治験と異なり、自分のやっている試験で発生した有害事象のみの報告義務。

多施設共同の場合、発生国の規制当局のみに報告義務。

質問2)

企業が薬剤を提供する場合：

Material document (すべての流れは文書化されていなければならない)

Hospital regulation

市販品を使用する試験の方が多い：プラセボを用いた場合は、企業は薬剤費用を研究者に請求することは通常ない。通常企業はプラセボを研究者に対して無償で提供する。

[メモ] 市販後臨床試験によっては、企業主導ではなく、政府主導でやるものを (2005 年末にはこのスキームが E U 出てきそう)

(追加質問) 適応外使用の実態は？

欧州各国では、医師の裁量で適応外使用ができる。

保険でそれを見るかどうかは：

例 フランスでは、special agreement (支払い側と医師？ 患者？： AFSSAPS で要確認)

質問3) 保険と適応外使用

Un-approrved drug

Off-labeling

混合診療は基本的に可能。(英・仏の規制当局で要確認)

E U でも I N D と同様の臨床試験届け出制を採用 (' non-interventional trial ' の場合には、G C P に法的に従う必要はないが) 適応外や未承認薬を使用する医師主導 (企業とは独立) の臨床試験はプロトコルのチェックを規制当局にうける義務がある。 審査の実効性は別として、試験の進捗を把握している。

質問4) 臨床試験のサポートシステム 後日回答 (質問がちょっとあいまいだった)

金銭

Routine patient care cost.

臨床試験にかかわる人材育成方法

これから調査してくれる。

倫理

I R B の教育システムが整備されつつある (各国が I R B 認証をはじめつつある)

これから調査してくれる。

プロトコルを審査する central IRB は無い。

I R B では、科学的審査ではなく、倫理的な審査主体をやるべき。

13:00-15:00 EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) headquarter

(Prof. Francoise Meuner (Director General),

Dr Denis Lacobe (Assistant Director in charge of Regulatory Affairs Unit)

つい最近まで、off-label はやりやすかった。

しかし、最近は効能・効果の運用について厳しくなってきた。

EORTC 自体では academic compound の臨床試験はやっていない (cancer research UK はやっている)。

EORTC 95 のうちの5つが第 I 相試験程度。←EORTC の臨床試験のうち第 I 相試験は 5%程度では？

第Ⅲ相試験が多く、大半は薬剤供給を無償で受けている。

E O R T C は G C P の精神を尊重するが、詳細に従ってはいない。それでも薬剤は企業から無償提供を受けられる。モニタリングは中央モニタリングのみ。

(例) Temozolomide の試験 (ASCO plenary) は、EORTC が企業とは独立して実施。米国の適応追加 (?) にその試験の結果を使用した。試験終了後、Schering が CRO と契約して、quality assurance (on-site monitoring) をやった (登録例の 15%) が、元々のプロトコルがハードエンドポイントでシンプルなものであったので、特に問題は発見されなかった。EORTC が薬事業務 (EORTC には regulatory affairs の部門があり、4 名の常勤者がこれを担当: 法律家も 1 名いる) をやった。この試験では Central monitoring が許された。

EORTC は NPO であり、EORTC Foundation が種々の政府の研究費、40% は企業からの educational grant。企業の利益となる研究に財団の資金は使用できないため。年に 16-17 の新しいプロトコルが走る。

[Regulatory affairs]

100 件/月の新規 SAE 報告をやっている。

SAE は、参加施設のあるすべての国の規制当局に報告している。

ただし、各サイトの有害事象の報告は E O R T C データーセンターがやってくれる。

EORTC の SAE 担当、3 safety manager + 1 assistant

臨床試験の medical care cost ?

適応外使用の場合、保険で薬剤費が面倒みてもらえない場合、患者がみる、あるいは病院が面倒をみる (その病院が受けている治験の金の一部を、治験以外の臨床試験に使用するトラックがある)

誰が routine care cost の範囲を決めているのか? 明確な範囲は無いが、各種ガイドライン等を参考。

適応外使用にもっとも寛容なのはベルギー。

Compassionate use program (安全性部分は申請データに使用)は企業に求める。費用は企業が持っている。
(政府で規定しているものではないのか?)

March 15 (Tue) Brussels to Paris

Morning leave Brussels for Paris by train

11:00-12:30 AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé)

(Dr. Chantal Belorgey (Chef du Department de l'Evaluation des Medicaments a Statut
particulier et des Essais Cliniques))

保険については、管轄外。当該部署は“interventional trial (20%企業と独立; 80%が企業スポンサー)”
の試験を管理 (保険については後日、仏厚生省の担当者の連絡先を教えてくれる)

治験と医師主導の臨床試験は区別していない。

CTA (clinical trial authorization) application をチェックする機関。

2004 年の 6 月にはフランスで EU directive で発効。それより以前は、IRB 承認のみで良かったが、
今後は、IRB 承認+規制当局の承認が必要となる。

1300/year の医薬品関係の臨床試験のプロトコールを 12 名のスタッフでチェックしており、外部委員に
もチェックしてもらっている。IRB と評価を分業 (IRB は科学的分野や IC) している。

Quality (主として薬剤の) & security (monitoring) を主にチェック。統計学的妥当性は IRB。

IRB については、1 年以内くらいに全仏で SOP を統一化する予定。

フランスでは、IRB は各施設が立てるものではなく、地域ごとに厚生省が認定している (全仏で 4
0)。

EU directive のガイダンス (後で送ってもらえる) で、dossier の内容が規定されており、それを規制当
局に提出し、審査を受けてから臨床試験をできる。承認されている品目の場合、SPC で CMC や毒性
のパートを代用できる。

補償: 臨床試験ひとつにひとつの保険の付与が必要。sponsor が保険に加入していてカバーされる。
Sponsor は企業 (80%) か病院 (施設) (20%) のことが大半であり、研究者 (2 件/年) が sponsor
になることは少ない。

Academic clinical trial: 仏の法では (Huriet Law 1988; Public Health Law 2004 年 8 月に出て施行待ち)、
臨床試験では薬剤は患者に無償提供される必要がある。

年間 1300 件のプロトコールのうち、アカデミックは 20%。そのうち 95% は適応外。Routine patient care
cost は保険でカバーされる。エクストラ部分は研究機関持ち。

有害事象報告: AFSAAPS にすべての serious adverse events (既知・未知問わず) の報告義務があるが、
EU directive が発効後は、未知でかつ drug-related のみを報告することになる。(詳細は資料をもらう)

ADHP という機関: 遺伝子治療等のトランスレーショナルリサーチをたくさんやっている。

“Law on Research”: 科学領域をカバーする法律が施行される予定

Compassionate use (ATU): 2 種類 named patient based system (個人の医師向け) と the cohort
compassionate use system (企業向け)

いずれも AFSAAPS が許可を与える。

条件: 重篤かつ稀な: 代替治療なし: 品質と安全性が有る程度: リスク・ベネフィット比が positive

The named 25000 件/年 200 医薬品/年 the cohort 5-8 件/年

(AFSAAPS のウェブサイトにある)

The cohort compassionate use は EU 全体に拡大 (EMA で導入予定)

15:00-17:00 Institut National du Cancer

(Prof David Khayat)

Hotel: **Concorde Louvre Hotel**: Place Andre-Malraux 75001, Paris

2002 年にシラク大統領が再選されたときに、「ガン撲滅計画」を発表。その後、法改正を待って本研究所が開設。

2005 年 1 月設立 3 年後に施設完成。

評価とクオリティーチェックを行う施設 (研究費も莫大 40 million euro)

quality cancer care を INC が決定することになる (good practice requirements)。

INC が施設の質をチェック: 3 つの「認証」システム

病院全体、チーム毎 治療毎 (化学療法、外科)、癌種毎 (各癌腫で治療可能な領域)

2000 年 2700 病院でがん治療、うち 300 病院で乳癌治療、このうち 50 病院は乳癌治療を行うのは不適格と判定。

EU directive on clinical trial は仏における治験そのものへの影響は少ない (1988 年制定の Huriet Law の方がさらに厳しいため)。

Academic clinical trial には影響がある。

過去、仏では、やはり企業が研究費や医療費を出して研究が実施されてきたが、今後は、NCI が適切認めた臨床試験のオフラベルの薬剤費やエクストラコストをカバーする。

GMP, GLP 対応は外注 (外部機関に委託) が基本でいく

フランスは国民皆保険。これまで社会保障費は、出来高払いで盲目的に支払われていた。

オフラベルの場合: sponsor が研究者で薬剤費、薬剤輸送費等を全部払う or
Sponsor が研究者で、企業が薬剤を無償で供給する

NCI にもデータセンター (スタッフ 15 名) を作る予定: 22 の地域 data (management) center を整備 (既存の施設も活用する)するので、それを coordinate することが NCI の目的。

(今から 22 地域の現状を調査する)

NCI は 13 のがんセンターを調整する (national cancer research network)

Dr. Marc Buyse が別室で詳細を追加説明

NCI には、

- fundamental research
- health care
- social science
- clinical research
- translational research
- biostatistics division

がある。

Scientific Board は大半がフランス以外の出身者で構成。

Seamless transition to phase III trial を目指す。

Dent, 2001 論文では Multinomial designs が提唱されている

(response rate and early progression rate)

Sargent 2001 論文 three-outcome design

Stratified designs

Tsiatis & Mehta 2003; Dmitrienko 2003; Buyse 2004

Predictive biomarker patient selection, prognostic

MINDACT トライアル (EORTC)

6000 人を対象

仏では全癌患者の 3 % が臨床試験に登録 (英国では 10 % が登録されている) を 10 % 超にアップすることを目標。

フランスには、個人情報 が適切に管理されているかどうかモニターする国の機関がある。

(CNIL=Commission Nationale Informatique et des Liberte)

2 万人分の腫瘍バンクを構築 (全仏に散在している腫瘍登録を統一管理) する予定。

ACTION PLAN – clinical trial-

Review existing structure and identify needs.

Define

Quality requirements for labeling of trials and groups

Role of all actors (INCa, federation of cancer centers, hospitals, CRO, etc.)

Develop

Program to support clinical trials

Intergroup collaborations

Partnerships with industry

Logistic and methodologic support for clinical research

Centralized information system

March 16 (Wed) Paris to London

~~Morning—Institut Gustave Roussy—~~

(Prof. Michael Marty)

Leave for London in the afternoon by Eurostar 9039 (departure 15:19; arrival 16:54)

Hotel: Crown Plaza St. James Hotel: Buckingham Gate, London SW1E 6 AF

March 17 (Thur) London

12:00-14:30 (include lunch) National Cancer Research Network (NCRN)

(Prof Richard Kaplan (Associate Director of the NCRN), ~~Louise Wood~~ (欠席))

まず The UK National Cancer Research Network について説明を受けた (あとからメールでスライドもらえる)。
イギリスの 4 カ国の NHS のシステムは微妙に異なる。

90 年代半ばまで、イギリスのがん治療の成果は悪かった (西欧で最悪だった)。

1997 年にイングランドを 34 の領域に分けて、general にみる病院と高度の医療を提供する体制になった。

Department of Health と Department of Trade and (Medical Research Council) が中心となって UK NCRN を設置

NCRI は NCRN (臨床開発: 通常の臨床試験とトランスレーショナルリサーチ) に加えて基礎研究の所管もしている。

NCRC は臨床試験のみを所管。

Clinical Trial Units の実務は UK NCRC の coordinating center が担っている。

Clinical Trial Advisory and Approval Committee (CTAAC)での Peer review は MRC と Cancer Research が合同で実施している。メンバーは international member で構成。

企業主導の治験でも、NCRN のリサーチナースやDMを使用するなら、CTACC に治験を代表する医師 (academic physician)が CTACC に申請して peer review を受ける。企業が直接申請するわけではない。

(NCRN の発足当初は、他のグループの領域を侵すのではと懸念された時期もあった)

全英で臨床試験のインフラ (リサーチナースなど) がしっかり整備されているのは 7-8 施設：(例：マンチェスターの Christy Hospital は独自の研究プログラムを有する)

NCRCN は、医師の給与にはほとんど予算は割かず、RNやDMの給与をカバーすることにひとつの特徴。医師は NHS の従業員であり、そこから給料が支払われる。

企業治験と academic 臨床試験への登録される患者の割合は？ → 50-67%が企業主導治験だろう。

NCRCN の目標のひとつは academic trial への登録患者を増やすこと。2003年には、17%近い登録率を達成しているネットワークもある。

試験に入る患者のメリットは？ → 患者に金銭的メリットなし、患者ケアのエクストラ部分はNCRCN (エクストラ部分は、国の研究費ではなくNCRCNの寄付金部分でカバーしている) や治験の場合は企業がカバーする。臨床試験に入れば、RNが頻繁にコンタクトしてもらえるのがメリットだろう。特別な施設や予約の元に診療を受けられるわけではない。

ある臨床試験のプロトコルが立ち上がったら、各ネットワークは独自にその試験に参加するか否かを決定する。→ 多施設共同試験の場合は、central IRB office (EU directive では60日以内の審査を規定している) 全イングランドにある数十のIRB (国が認定) のうちから、一番早く審査を済ませるところを選んで指定、そこが審査をして、その後、地域のIRB (各病院にIRBが設置されているわけではない) が審査 (central が審査をしているので早く承認される)。

米国とちがって、薬剤が承認されてもNHSが採用しないかぎり薬剤へのアクセスは限られる。

知的財産については、NCI同様にする予定。

NCRCNのデータで企業が承認を取った場合、新薬が早期に導入されることでNHSの経費が削減されることで国民に利益を還元できるとNCRCNは主張。企業の手先になってないことは、peer review で防げると主張している。

有害事象への対応は？ これは Clinical Trial Units が担当

薬事専門家は (regulatory affairs) ? これも Clinical Trial Units が担当することが多いが、EU directive が出てから、sponsorship 問題もあり、NCRN も関与を大きくする予定

オフラベル医薬品の使用は NHS でカバーされるのか？ まず製薬企業に無償提供を依頼。それでダメなら、NHS headquarter に”subvention funding program”を申請する。そしてオーケーが出たら薬剤を有償で企業から購入、すなわち市販品を使用する。プラセボを作る contractor (米国NCIは持っている) が無いので、企業に作成を依頼するしかない。

Compassionate use とは異なる。

・ subvention funding program : NHS の R&D Head Quarter に申請して認められれば、NHS HQ から各地域の NHS に extra cost が配られる。

GCP 対応？ ICH-GCP に完全に対応はしていない。(例 MRC GCP がよく使われていた)

EU directive (2004年5月には英国内では発効しているはず)

メモ 他の疾患領域でも、つい最近、数百万ポンドを投じて6つの臨床試験ネットワーク（アルツハイマー病、小児科領域、脳卒中、メンタルヘルス、糖尿病）ができた（Department of Health が所轄） 疾患領域共通の臨床試験のインフラ部分（薬事、会計、教育、生物統計、バイオインフォマティクス）については、共通化して（UK CRN (clinical research network) がそこを担当）いきつつある。

15:15-16:30 MRC head office

Mark Pitman, PhD (Scientific Program Manager)

MRC の紹介（スライドをあとで送ってもらう）（1913 年設立）：largest non-commercial founder for clinical trial in UK

OST (Office of Science and Technology) of Department of Trade and Industry (DTI)が所管。NGO である。

MRC funding は総額 512m ポンド／2004/05 年

50 %が各地の 3 Institutes と 29 Units に流れている

50 %が各地の 9 Centers 他研究グラントや教育に使用されている。

将来 10 年の力点のひとつに Clinical Research を置いている。

“Translation of research into clinical practice” をトランスレーショナルリサーチと呼んでいる。

Q：NHS と D o H (Dept of Health) の関係は？ NHS は D o H の一組織である。

臨床研究において D o H は診療部分の経費を払い、MRC は研究部分を支払う。

Sarah Dickson (MRC Research Governance Coordinator)

プレゼンのスライドはあとで、送ってもらえる。

Clinical Trial Tool kit (www.ct-toolkit.ac.uk)

EU directive 導入後

Sponsorship

Increased documentation

Monitoring； risk base でモニタリングの内容を決めている。MHRA が risk の grading を判断。

大半の academic clinical trial は、適応外（市販薬を使用するものであり）であり、リスクについては既知のものが多く考えている。

新しい法令

GCP Directive

Human Tissue Act

Mental Capacity Act

MRC-GCP は外科や医療機器などには、まだ有効（コピーをもらう）

Trial steering committee

【補償・賠償の問題】

Negligence harm compensation は NHS から支払われる。

MRC sponsor の場合：

“Non-negligence harm”（過去 10 年間で 3 claims (1 claim は negligence だったので NHS がカバー； 1 claim は係争中； 1 claim は 2 日間の休業補償) はケースバイケースで対応し、和解金は財務省から支払われる。

MRC sponsor 以外の場合、補償保険には施設が加入できる（特約条項）

【保険との関係】

“Partnership agreement”を NHS と結んでおり、臨床試験の研究的部分については MRC がカバー。

R&D approval は NHS が与える（この他に ethics approval と CTA approval by MHRA の 3 つの承認が臨床試験開始には必要）。MRC がサポート（フルサポートも部分サポートも両方とも）する場合には、NHS との間で Partnership agreement があるので、NHS は自動的に臨床試験の研究的診療部分をカバーする。研究的診療の経費部分の額は MRC が査定する。

Chris Watkins PhD (Clinical Trial Manager) が全体を総括

MRC Clinical Trials Unit ; HIV, Cancer（これらのウェブサイトをあつて教えてもらえる）

Clinical Trials Service Unit

Biostatistics Unit は臨床試験のサポートはせず、研究指向。

Time not yet fixed **Guys Hospital (Dr. Peter Harper)** London SE1 9RTUK

March 18 (Fri) London

10:00-12:00 EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)

Dr. Patric Le Courtois (Head of the Unit for Pre-authorization of Medicinal Products for Human Use)

今年から抗がん剤については、すべて centralized procedure となる（"regulation" EC 726/2004）。

Dr. Fergus Sweeney (PhD; scientific administrator, Inspector Sector)

Dr. Myriam Chapelin; Dr. Francesco Pignatti

EUDRA; clinical trial in EU の把握用

EUDRA vigilance: adverse drug reaction の報告用

Regulation は即発効； Directive は各国用ができるまで発効しない； この他に Guideline がある

Directive の中の序列は、Council and Parliament directive の次に Commission Directive に位置づけられる。

【Regulation of GCP and GMP in Europe】

Regulation EC No 726/2004

EMA と centralized procedure, accelerated approval, compassionate use 等を FDA 流にしっかりと定義（今年の 11 月に施行となる：今は Article 4 のみ施行されている）

抗がん剤はすべて centralized procedure という規定もこの 11 月から発効

Council and Parliament Directive 2001/83/EC, GCP and GMP

上記の Regulation の施行に合わせて、この directive も訂正版が出る。

Commission Directive 2003/94/EC, GMP for IMPs この下位に GCP guide と GMP annexes がある

研究者主導臨床試験にも GMP 準拠を要求

Council and Parliament Directive 2001/20/EC, clinical trials conducted in Europe

Commission Directive 2005/-/EC（draft は公開されている；final version が公開され次第メールでくれる）

【Directive 2001/20/EC “Clinical Trials Directive”】

Industry sponsored and academic clinical research の両者に適用

All investigational medicinal products に適用される（外科手技単独の試験、放射線治療単独の試験、医療機器（drug eluting stent は medicinal products に含まれるだろう）、診断薬の一部（体内診断薬は clinical trial directive の対象となる）には適用されない）

I R B と規制当局の両者の承認が臨床試験のスタートには必要 (Article 8 & 9.8)

海外市販品を EU 内で使用する際には、品質の担保が要求される。この際、qualified person (多くの場合、薬剤師) が GMP レベルをクリアしているかどうかを調査。添付文書よりもさらに詳しい資料を製薬会社から取り寄せて調査する。これで qualify されれば、EU 圏内での使用の際の retest は免除される。

Transpose into national legislation の状況

“Mater file on clinical trial” は ICH GCP 等で言うところの必須文書に相当

有害事象報告：

スウェーデンでは、規制当局が安全性情報を解釈して I R B に問題あれば知らせる形をとっている
電子化報告も論議の最中

メモ デンマークでは、3カ所の Clinical Trial Unit が配置されており、そこには院内臨床試験のモニタリングを担当するヒトがいる。

[Compassionate use]

Regulation EC No 726/2004 Article 83 で定義

当該関連ガイドラインが来月オープンになる

EMA は compassionate use できる薬のリストを公開する予定

15:00- MHRA (Medical and Healthcare Products Regulatory Agency)

(Dr. Martyn Ward (Head of Clinical Trial Unit) and Dr Elaine Godfrey)

質問 1 - 1

公表論文はすべて承認申請に使用される可能性があるのだから、全臨床試験は GCP 下で実施されるべき。これまでは、GCP を尊重してとか MRCGCP に従ってとか言ってきたが、これからは EU Directive にすべて従う必要あり。

Risk based evaluation が重要になる： monitoring のタイプや source document verification

大きな施設には 3 年に一度くらい GCP inspection する予定 (目的はシステムをチェックすることであって、FDA とががやっている data qualification ではない)

質問 1 - 2

企業からの提供には、有償 (研究費) と無償

企業から薬剤を無償提供されたからといって、その試験のスポンサーに企業がその

質問 1 - 3

適応外使用に関しては、なんのクレームもつけない。

未承認薬も academic clinical trial で使用できる。Cross reference (企業)さえすれば、CTA (clinical trial authorization) を MHRA を

質問 2 - 1

補償は英国では必須ではない (現行では、補償に対する対応は議論の最中)。

DH の情報に、“Responsibilities, liabilities and risk management” という項を参考にすること。

Clinical Trial Tool kit にアクセスすれば、これらの情報は入手可能である。

質問 2 - 2

Monitoring については、risk-based でやり方を決める。

質問 2 - 3

Audit は研究者がやっている (“audit trail” を準備しておく必要がある； MHRA による GCP inspection の際に、その trail を示す必要がある； audit trail は audit が SOP にしたがって行われたということがわかれば良い)。

メモ 山本先生の質問： SOP はプロトコールベースか施設ベースか？ NHS trust の R&D office (research governance) (バーミンガム NHS trust のサイトにアクセスすればオフィスの種類がわかる) が SOP のひな形 (administrative matter を担っている)

質問 3 (有害事象報告)

SUSAR は ethics committee と MHRA に報告される。

EUDRA guideline for SUSAR (ENTR CT3)

英国では、英国で発生する CIOMS form を解釈して、スポンサーはその試験の investigator に知らせる義務がある。

メモ sponsorship は NHS の元で臨床試験をやろうとする場合、NHS がスポンサーに

【Compassionate use】

Local prescribing formulary”に掲載されていない医薬品を使用する場合は、各 NHS の地区事務所 (trust) に相談して許可が得られれば compassionate use は可能。未承認、海外既承認・国内未承認にかかわらず使用可能。

MHRA には compassionate use には関与しない。

DIRECTIVE 2001/20/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL
of 4 April 2001

**on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States
relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on
medicinal products for human use**

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE
EUROPEAN UNION,

Having regard to the Treaty establishing the European
Community, and in particular Article 95 thereof,

Having regard to the proposal from the Commission ⁽¹⁾,

Having regard to the opinion of the Economic and Social
Committee ⁽²⁾,

Acting in accordance with the procedure laid down in Article
251 of the Treaty ⁽³⁾,

Whereas:

- (1) Council Directive 65/65/EEC of 26 January 1965 on the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to medicinal products ⁽⁴⁾ requires that applications for authorisation to place a medicinal product on the market should be accompanied by a dossier containing particulars and documents relating to the results of tests and clinical trials carried out on the product. Council Directive 75/318/EEC of 20 May 1975 on the approximation of the laws of Member States relating to analytical, pharmacotoxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of medicinal products ⁽⁵⁾ lays down uniform rules on the compilation of dossiers including their presentation.
- (2) The accepted basis for the conduct of clinical trials in humans is founded in the protection of human rights and the dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine, as for instance reflected in the 1996 version of the Helsinki Declaration. The clinical trial subject's protection is safeguarded through risk assessment based on the results of toxicological experiments prior to any clinical trial, screening by ethics committees and Member States' competent authorities, and rules on the protection of personal data.

- (3) Persons who are incapable of giving legal consent to clinical trials should be given special protection. It is incumbent on the Member States to lay down rules to this effect. Such persons may not be included in clinical trials if the same results can be obtained using persons capable of giving consent. Normally these persons should be included in clinical trials only when there are grounds for expecting that the administering of the medicinal product would be of direct benefit to the patient, thereby outweighing the risks. However, there is a need for clinical trials involving children to improve the treatment available to them. Children represent a vulnerable population with developmental, physiological and psychological differences from adults, which make age- and development- related research important for their benefit. Medicinal products, including vaccines, for children need to be tested scientifically before widespread use. This can only be achieved by ensuring that medicinal products which are likely to be of significant clinical value for children are fully studied. The clinical trials required for this purpose should be carried out under conditions affording the best possible protection for the subjects. Criteria for the protection of children in clinical trials therefore need to be laid down.

- (4) In the case of other persons incapable of giving their consent, such as persons with dementia, psychiatric patients, etc., inclusion in clinical trials in such cases should be on an even more restrictive basis. Medicinal products for trial may be administered to all such individuals only when there are grounds for assuming that the direct benefit to the patient outweighs the risks. Moreover, in such cases the written consent of the patient's legal representative, given in cooperation with the treating doctor, is necessary before participation in any such clinical trial.

- (5) The notion of legal representative refers back to existing national law and consequently may include natural or legal persons, an authority and/or a body provided for by national law.

- (6) In order to achieve optimum protection of health, obsolete or repetitive tests will not be carried out, whether within the Community or in third countries. The harmonisation of technical requirements for the development

⁽¹⁾ OJ C 306, 8.10.1997, p. 9 and
OJ C 161, 8.6.1999, p. 5.

⁽²⁾ OJ C 95, 30.3.1998, p. 1.

⁽³⁾ Opinion of the European Parliament of 17 November 1998 (OJ C 379, 7. 12. 1998, p. 27). Council Common Position of 20 July 2000 (OJ C 300, 20.10.2000, p. 32) and Decision of the European Parliament of 12 December 2000. Council Decision of 26 February 2001.

⁽⁴⁾ OJ 22, 9.2.1965, p. 1/65. Directive as last amended by Council Directive 93/39/EEC (OJ L 214, 24.8.1993, p. 22).

⁽⁵⁾ OJ L 147, 9.6.1975, p. 1. Directive as last amended by Commission Directive 1999/83/EC (OJ L 243, 15.9.1999, p. 9).