

厚生労働省がん研究助成金『成人難治性白血病の分子生物学的特徴に基づく治療法に関する研究』班（朝長班）
 厚生労働科学研究費補助金・創薬基盤推進研究事業
 『多施設共同研究に登録された白血病の検体収集と中央保存システムの確立に関する研究』班（直江班）
 厚生労働科学研究費補助金・がん臨床研究事業
 『難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究』班（大西班）

平成19年度第2回合同班会議プログラム

日時：平成19年12月15日（土）10：00－16：00

場所：名古屋大学医学部附属病院新中央診療棟 3階講堂

《午前の部 10：00－12：16》

10：00－10：10 班長挨拶 朝長 万左男先生、直江 知樹先生、大西 一功先生

10：10－11：12 座長：麻生 範雄先生

*（ ）は発表＋質疑応答時間

1. 新規抱合型抗体 CMC544 のリンパ系腫瘍に対する薬剤感受性と表面抗原発現量に与える効果（13分）
竹下 明裕、山影 望、大西 一功（浜松医科大学 第三内科、腫瘍センター）
2. 造血及び急性骨髄性白血病発症における MOZ の役割（18分）
勝本 拓夫（国立がんセンター研究所 分子腫瘍学部）
3. Evi-1 による造血制御と白血病発症機構（18分）
黒川 峰夫（東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科）
4. AML におけるラミニン受容体発現の意義（13分）
安東 恒史、朝長 万左男（長崎大学医学部・歯学部附属病院 血液内科）

特別講演 11：12－11：37 座長：朝長 万左男先生

ヒト白血病幹細胞の動態と治療標的（25分）

石川 文彦先生（理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター）

11：37－12：16 座長：黒川 峰夫先生

5. 成人難治性白血病の細胞生物学的特性に基づいた分子標的療法の開発（13分）

田内 哲三、大屋敷 一馬（東京医科大学 内科第一講座）

6. SYBAR Green 法による Wilms Tumor1 遺伝子を標的とした造血器腫瘍微小残存病変の検出（13分）

桐田 暁子（国立病院機構 広島西医療センター）

7. グリベックとの併用による CML に対する WT1 ペプチドワクチン免疫療法（13分）

尾路 祐介、岡 芳弘、西田 純幸、川上 学、白方 俊章、保仙 直毅、坪井 昭博、杉山 治夫
 （大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学）

《昼食休憩 12：16－12：45》

ランチオンセミナー 12：45－13：15 座長：直江 知樹先生

Novel Therapeutic Compounds and Strategy in the treatment of ALL
 Nicola Goekbuget, M.D. (J.W.Goethe University Hospital)

《午後の部 13:10-16:05》

13:15-14:00 座長：栗山 一孝先生

8. 染色体検査結果の解釈と注意点 (15分)

滝 智彦、谷脇 雅史、染色体小委員会 (京都府立医科大学 分子病態検査医学)

9. WHO 分類改訂にむけて (15分)

直江 知樹 (名古屋大学医学部 血液内科)

10. WHO 分類に基づく AML の網羅的遺伝子解析 (15分)

清井 仁、直江知樹 (名古屋大学医学部 血液内科)

14:00-14:30 座長：宮脇 修一先生

11. JALSG AML201 プロトコールのサブセット解析 (10分)

大竹 茂樹 (金沢大学大学院医学系研究科)

12. AML206-Phase I study の進捗状況について (5分)

薄井 紀子 (東京慈恵会医科大学 腫瘍・血液内科)

13. JALSG-CS-07 研究の進捗状況について (5分)

宮崎 泰司 (長崎大学医学部・歯学部附属病院 血液内科)

14. APL204 プロトコールの進捗状況について (10分)

品川 克至 (岡山大学 血液・腫瘍内科)

《休憩：14:30-14:50》

14:50-15:25 座長：大竹 茂樹先生

15. ALL202 プロトコールの進捗状況について (5分)

成松 宏人 (名古屋大学医学部 血液内科)

16. 次期 Ph+ALL207 プロトコールについて (5分)

秋山 秀樹 (都立駒込病院 内科)

17. BCR-ABL 変異解析について (5分)

大西 一功 (浜松医科大学 腫瘍センター)

18. CML207 プロトコールの進捗状況について (20分)

宮村 耕一 (名古屋第一赤十字病院 内科)

15:25-16:00 座長：大西 一功先生

19. CML に対するイマチニブ間歇投与プロトコールについて (15分)

矢ヶ崎 史治 (埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科)

20. MDS206 プロトコールの進捗状況について (5分)

松田 光弘 (宝生会 PL 病院 内科)

21. 次期 GML プロトコールについて (5分)

伊藤 良和 (東京医科大学 血液内科)

22. 支持療法アンケート 07 結果-第1報- (5分)

藤田 浩之 (横浜市立大学附属病院 リウマチ・血液・感染症内科)

23. 調査票の入力状況について (5分)

大竹 茂樹 (金沢大学大学院医学系研究科)

第12回 JALSG 研修会 プログラム

～JALSG 臨床研究の質的向上を目指して～

日時：平成20年2月23日（土）11:00～13:00

場所：東京

司会：宮脇 修一先生、大西 一功先生

I. 第12回研修会開催にあたって： 名古屋大学 直江 知樹先生
11:00～11:05

II. 個別化治療開発の研究デザイン：
国立がんセンターがん対策情報センター
がん情報・統計部
室長 山本 精一郎先生
11:05～12:00

III. 臨床試験と医薬品の適応外使用について：
独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター
院長 堀田 知光先生
12:00～13:00

主催 特定非営利活動法人 成人白血病治療共同研究支援機構
後援 厚生労働科学研究費補助金・がん臨床研究事業
「難治性白血病に対する標準的治療法の確立に関する研究」班

個別化治療開発の臨床試験デザイン

JALSG 研修会
国立がんセンターがん対策情報センター
山本精一郎

自己紹介

- 職歴
 - 1996.3 東京大学大学院博士(保健学)
 - 1996.4より国立がんセンター
 - 現在がん対策情報センターがん情報・統計部室長
 - 2003.7-2004.12 米国NCI/CTEPで外来研究員
- これまでの仕事
 - 厚生労働省多目的コホート研究に従事
 - JCOG Data Centerで研究者主導臨床試験に従事
 - がん情報の提供
 - がん情報サービス編集委員会事務局長
 - 国立がんセンター以外での活動
 - 臨床腫瘍学会、癌学会、日本疫学会評議員
 - 内閣府食品安全委員会新開発食品専門委員会委員

本日のトピック

- 医学研究は大きく4種類にわけられます
 - 病気の原因を調べる研究:疫学の観察研究
 - 治療の効果を調べる研究:臨床試験
 - 患者さんの予後を調べる研究:予後因子研究
 - 検査や調査票の評価研究:診断の妥当性研究
- 本日は予後因子・治療開発研究に焦点

Cytotoxic drugの臨床開発

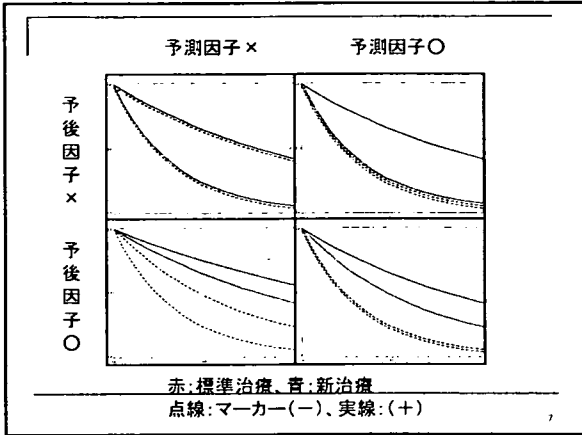
- 治療効果は非特異的な細胞障害性作用による
 - Phase1は治療効果と副作用の発現が比例すると想定し、DLTを用いてMTDを推定。これを最適用量として用量設定
 - Phase2では抗腫瘍効果である腫瘍縮小をsurrogate endpointとして、screening
 - Phase3は予後で規定される広い対象に対し、標準治療を対照にランダム化比較

Cytotoxic drug時代の予後因子

- 予後因子は薬剤効果のターゲットではない
 - 予後因子探索と予測因子探索は別の行為
- 予後と治療強度のバランスで治療を決定
 - 予後のいい群は化学療法なし
 - 予後の悪い群は化学療法
- 広い意味では個別化
 - Stage1,2は手術のみ、Stage3は術後化学療法

予後因子と予測因子

- 予後因子
 - マーカー因子(+)と(-)のサブグループ間で、治療の有無に関わらず予後が変わる
 - 統計的には「主効果main effect」という
- 予測因子
 - マーカー因子(+)と(-)のサブグループ間で、治療効果が変わる
 - 統計的には、因子と治療の「交互作用interaction」という
 - 予後予測因子って言葉もあるけど?
 - 治療効果予測因子と呼ぶほうが正確

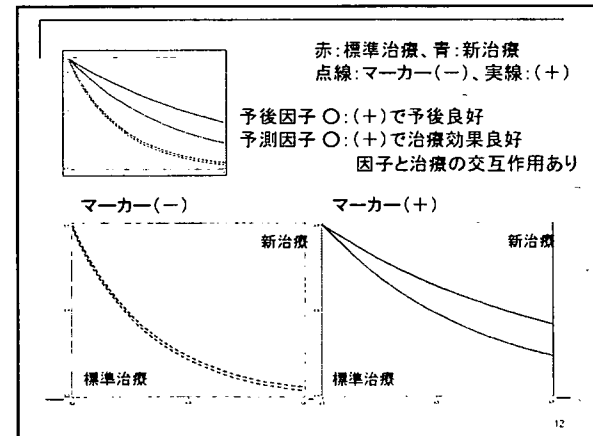
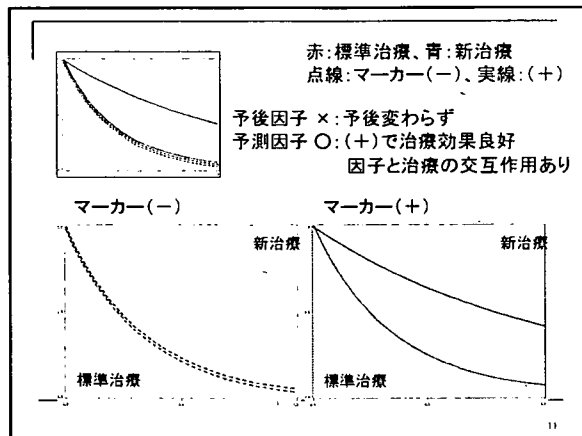
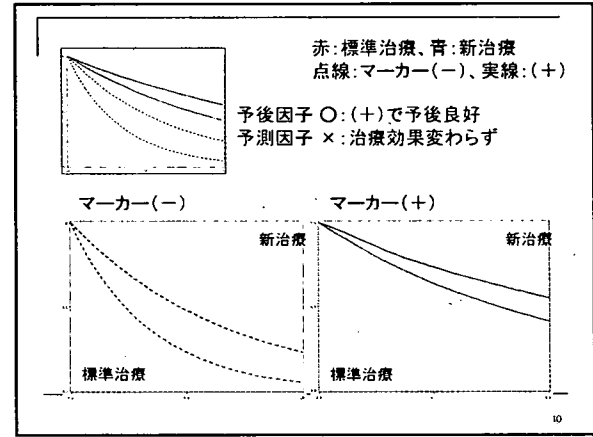
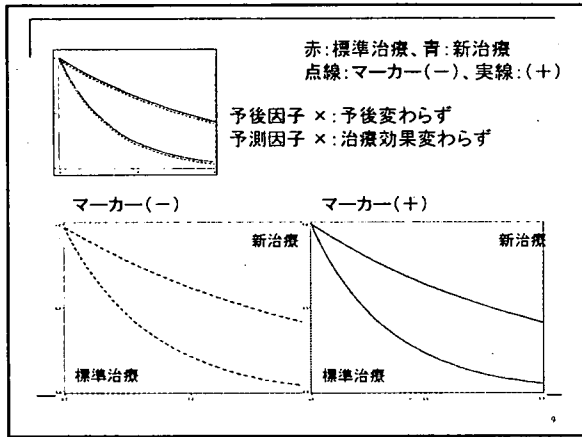


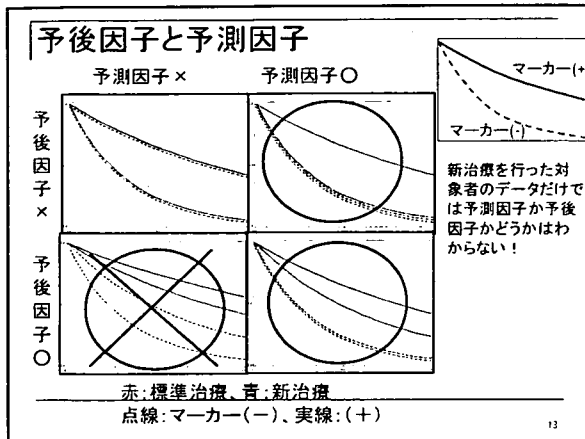
学会などでよく聞く例

- 分子標的薬治療Aを行った患者に対し、腫瘍のGene Expression Profileを比較してみたところ、ある遺伝子群のmRNAが過剰発現していたグループはしていなかったグループに比べて予後がよかった

分子標的薬治療をやった患者の予後

何がおかしい?





新治療群の結果のみでは予後因子か予測因子か区別できない

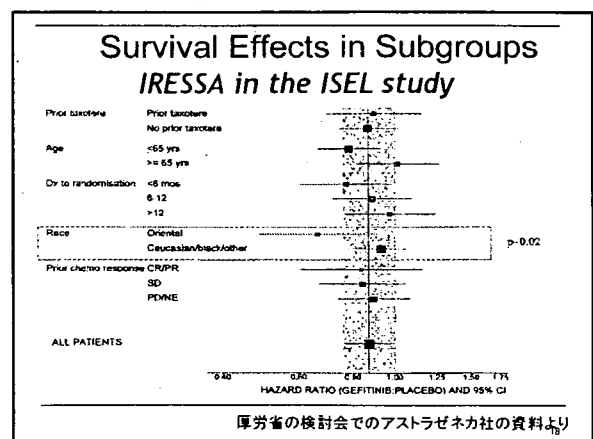
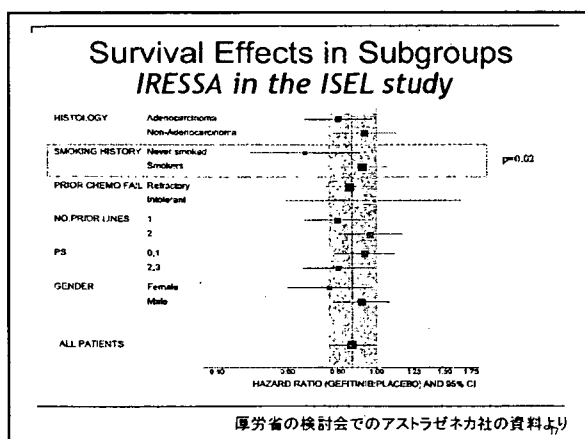
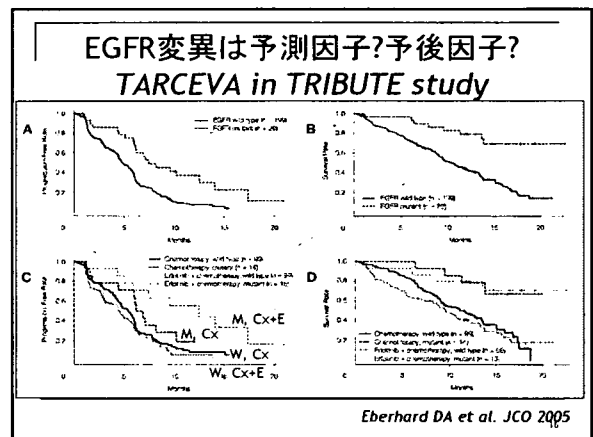
- 感受性や過剰発現は単なる予後因子かも
 - 予後因子である場合でも予測因子である場合でも同じ結果が生じる
 - 予後因子
 - マーカー因子(+)と(-)のサブグループ間で、新治療の有無に関わらず予後が変わる
 - 新治療をやってない患者の情報が必要かわからない
 - 予測因子
 - マーカー因子(+)と(-)のサブグループ間で、治療効果が変わる
 - 治療効果の差はランダム化しないとわからない

14

なぜこのような誤解が起こるのか

- わかってないから?
- 予後因子によっても治療選択を行うから?
 - 腋下リンパ節転移
- 予後因子は予測因子の候補となるから?
 - HER-2タンパク過剰発現やER(+/-)

15

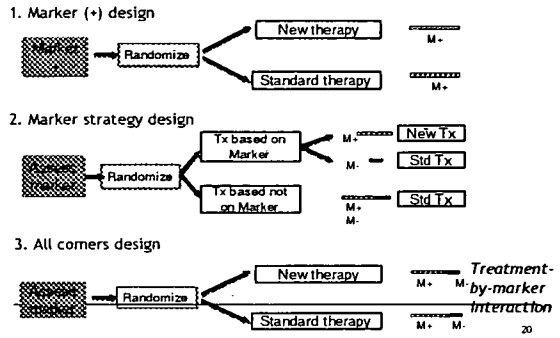


Target-based drugの治療開発

- 分子標的薬の個別化治療開発とは、予測因子を探索することである
 - 狭義の個別化治療
 - 予後のみで治療戦略を考えていた時代から大きく進歩
- 予測因子かどうかを調べるにはどうすればよいか
 - これまでに個別化治療開発のデザインとして整理されているものを紹介
 - Sargent, JCO 2005によくまとまっている

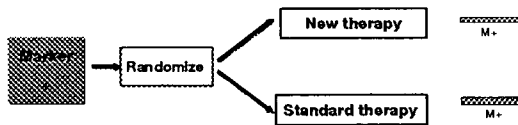
19

Design of Clinical Trials for Targeted Therapy (Sargent et al.)



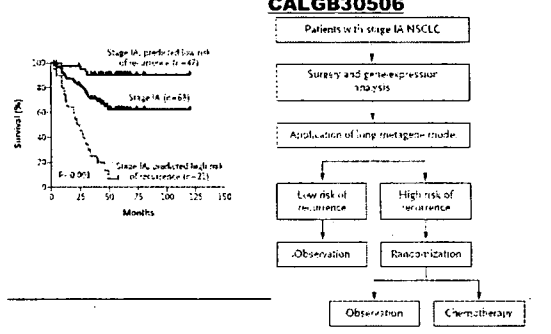
20

Design for individualized medicine 1. Marker (+)

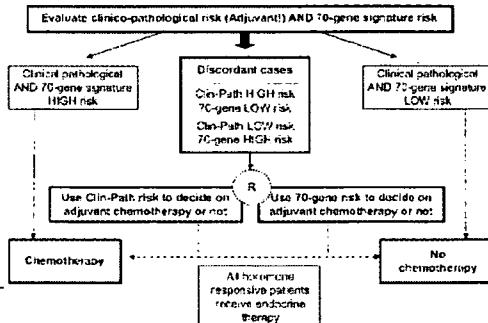


21

Potti A et al. A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer. NEJM 355: 570-80, 2006



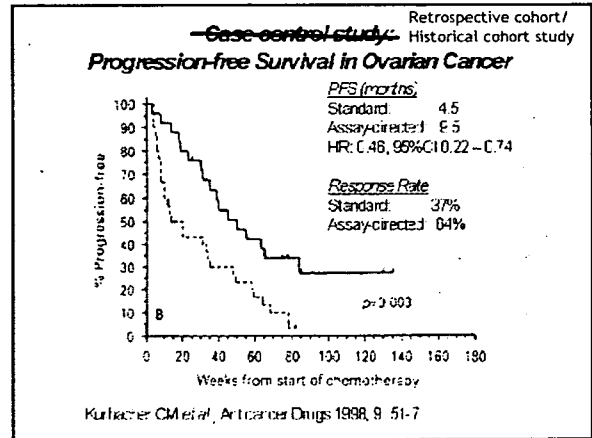
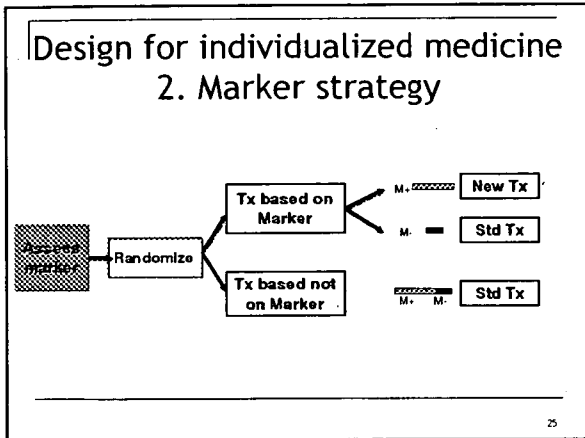
EORTC Microarray In Node(-) Disease may Avoid Chemotherapy Trial



24

Marker (+) design

- マーカー(+のみ比較)
 - マーカー(-)には効かないことを暗に想定
 - 試験を行う賛同を得られやすい
- 欠点
 - マーカー(-)に対して何の情報も得られない
 - 予測因子かどうか不明
 - ほんとの意味で個別化治療かどうかわからない



A RET of ATP-based tumor-chemosensitivity assay (ATP-TCA) directed chemotherapy versus physician's choice in patients with recurrent platinum-resistant ovarian cancer

Drugs tested

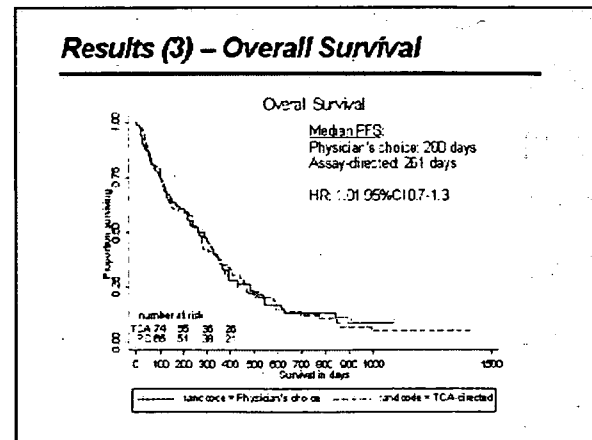
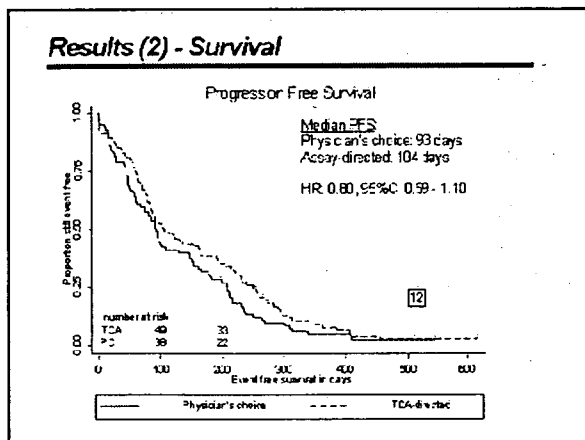
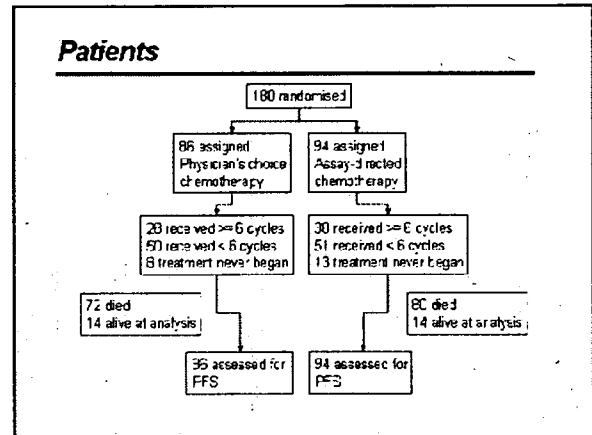
- cyclophosphamide
- gemtastatine
- cyclophosphamide + gemtastatine
- docetaxel (Doxil/Caelyx)
- irinotecan
- mitomycin
- mitomycin + paclitaxel
- topotecan
- irinotecan
- irinotecan + gemtastatine
- irinotecan + epirubicin
- cyclophosphamide + etoposide
- placebo

In the physician's choice arm, patients were treated with the drug of physician's choice from this list.

In the assay-directed arm, patients were treated with the drug showing the most activity in the assay.

ASCO website & J
Cree et al. Proc ASCO Vol 23, No. 185, Part 1, 2005: 5008

27

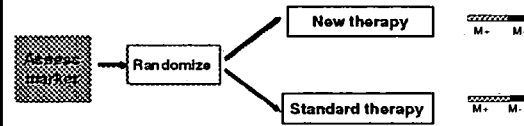


Marker strategy

- Primary analysis
 - Marker-based or not のStrategyを比較
 - 複数薬剤の組み合わせstrategyを評価できる
- Primary analysisで有意差あり
 - マーカー(-)に対する効果がわからない
 - 予測因子かどうかは不明
- Primary analysisで有意差なし
 - マーカー(+)での効果も不明
 - 予測因子の場合でも結果がマーカーの割合に依存する

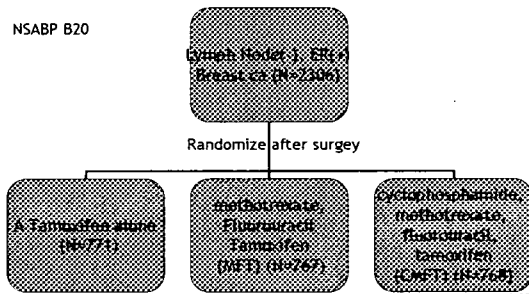
31

Design for individualized medicine 3. All Comers



32

Gene Expression and Benefit of Chemotherapy in Women With Node(-), ER(+) Breast Cancer



Paik S et al. JCO 24(23), 2006

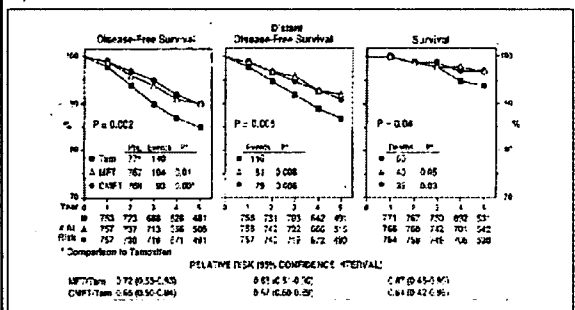


Fig. 1. Disease-free survival, disease-free survival, and overall survival in women with node(-), ER(+) breast cancer. Comparison of CMFT (cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, and tamoxifen) to MFT (methotrexate, fluorouracil, and tamoxifen) in terms of the occurrence of breast relapse, local recurrence, distant relapse, death, or death due to breast cancer. P = .002 for disease-free survival, P = .003 for disease-free survival, and P = .04 for overall survival.

Oncotype DXによるRecurrence Score (RS)による治療法選択の妥当性

- 16のがんに関連する遺伝子の発現から再発スコア(RS)を計算
 - 計算式自体は確立済み
 - Low(RS<18), intermediate(18<=RS<31), high risk(RS>=31)の3つに対象者を分割して比較
- B20の適格患者2299名のうち、プロックが利用できたのが670名、測定できたのが651名
 - 測定のできたTamoxifen群227/770と化学療法群を合わせて424/1529を比較

35

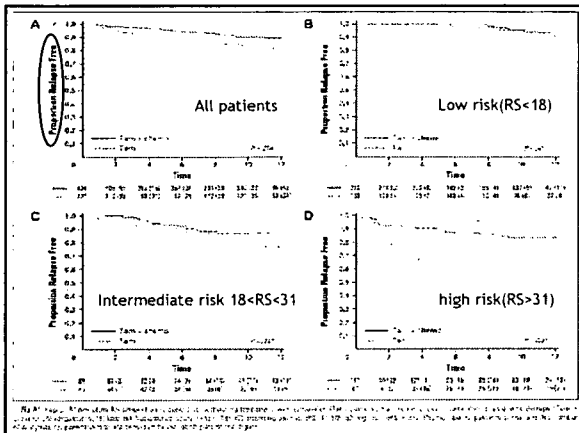
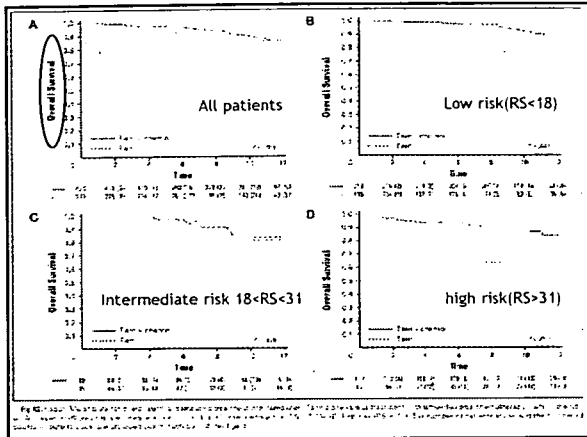
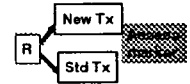


Fig. 2. Progression-free survival in women with node(-), ER(+) breast cancer. Comparison of chemotherapy to tamoxifen in terms of the occurrence of breast relapse, local recurrence, distant relapse, death, or death due to breast cancer. P = .002 for disease-free survival, P = .003 for disease-free survival, and P = .04 for overall survival.



All comers design 交互作用を見るデザイン!

- Primary analysis
 - 全員を比較
- Secondary analysis
 - マーカー(+)/(−)それぞれで治療効果を比較
 - 治療効果が異なれば交互作用あり「予測因子」
- 後からmarkerを測るのと同じでは?
 - 基本的には同じ
 - 前向きの方がバイアスが入りにくい
 - 多重性、 α エラーが調整できない



38

臨床的意味は?

- Primary analysis(全体)で有意
 - 全員に対して新治療
- Primary analysisで有意でない
 - Secondary analysisでマーカー(+のみ有意(交互作用あり)
 - 臨床的な意義は?
 - 通常のサブグループ解析の結果の解釈とどう違う?
- 検証的な意味合いとするには最初からprimary analysisに組み込む
 - サンプルサイズが増大
 - サブグループごとに結果を調べる→2つのRCTをやるのと同じ
 - 交互作用を調べる→1つの試験以上2つの試験以下が目安
 - 統計的に複雑
 - α エラーの調整

39

Phase IIIでどのデザインを選ぶか

- POCに基づいたsubgroup
 - Marker(+) design, いわゆるenrichment design
 - HER2陽性例にTrastuzumab, positive selection
- 予後に基づいて対象を選択
 - Marker(+) design
 - 予後が悪い集団に追加治療が必要かどうか
 - 予後が良い集団に治療強度を減じられるかどうか
- 用いる薬剤の候補がたくさんあるが、どう使っていいかわからない場合で、markerの候補がある場合
 - Marker strategy
 - Cytotoxicの使い分けなど, negative selection
- Markerがまったくunknownか、うまく測定できない場合
 - All comers design
 - Top down approach → all comers / Bottom up → marker(+)

40

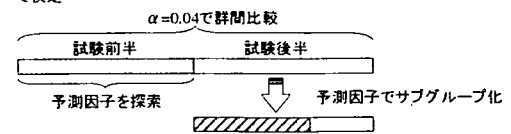
マーカー探索と臨床試験の効率的な実施 TR and RCT

- mRNAの発現量などにより治療効果を予測したい
 - ランダム化が必要
- 予測因子、マーカーの同定
 - ランダム化した集団を用いて、治療効果が期待できるサブグループを同定(=マーカーの同定)
- サブグループでの差はたまたまかもしれない
 - 同じ結果が再現されるかのValidation studyが必要
- Sample sizeの問題
 - 個別化治療と謳うなら、大きな差が必要なのでsample sizeはあまり問題にならないはず

41

Freidlin & Simonの提案

- "Adaptive Signature Design"
- マーカーを試験開始前に特定できない場合
- 全被験者を対象に $\alpha=0.04$ で群間比較して有意差なしの時
 - 試験前半で登録された被験者を対象として、予測因子を探索
 - 試験後半で登録された(予測因子の探索とは独立な)被験者を対象に、予測因子に基づくサブグループにおける群間差を有意水準0.01で検定



Freidlin B & Simon R, Clin Cancer Res, 2005

本日のまとめ

- 分子標的薬の個別化治療開発とは、予測因子を探索することである
 - 実際の治療選択では、予後因子と組み合わせて治療を決定
- 実地臨床・治療開発において、診断、予後予測、治療効果予測がより一体となると考えられる
- 予測因子を探して検証するにはRCTが必須
 - できるだけ早く検証に繋がられるようデザインを工夫
 - 妥当性研究という考え方

42

第12回JALSG研修会
平成20年2月23日

臨床試験と医薬品の 適応外使用

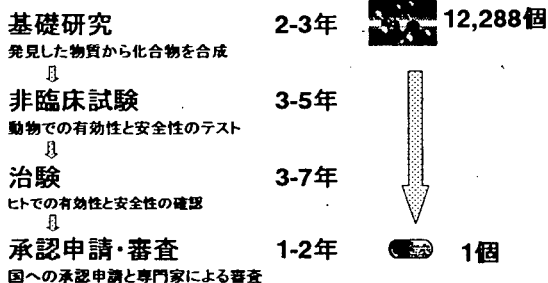
国立病院機構名古屋医療センター
堀田知光

本日の話題

未承認薬の個人輸入と適応外使用の現状は
あまりにも無防備の一方、臨床試験は金縛り状
態の両極端

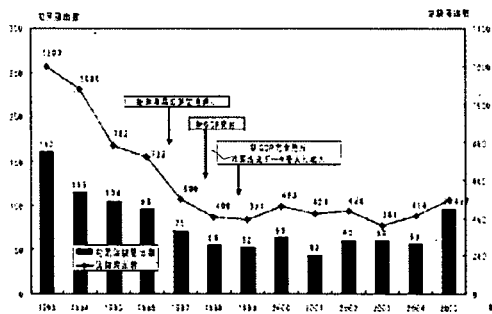
- Drug-lagと個人輸入
- 医薬品の適応外使用の問題点
- 適応外医薬品を用いた臨床試験のあり方

新薬の開発過程と期間



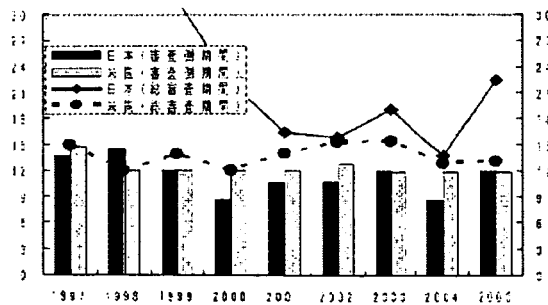
日本製薬工業協会ホームページより

医薬品の治験届出数の推移



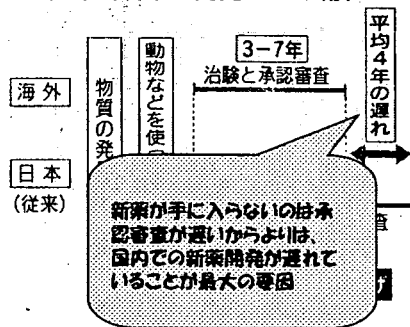
治験問題検討会中間報告資料 2007.8

新医薬品区分審査期間の日米比較(中央値)



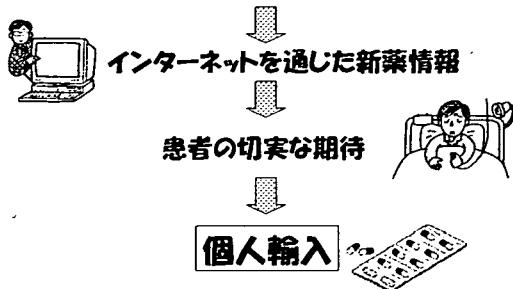
治験問題検討会中間報告資料 2007.8

医療用新薬の発売までの流れ

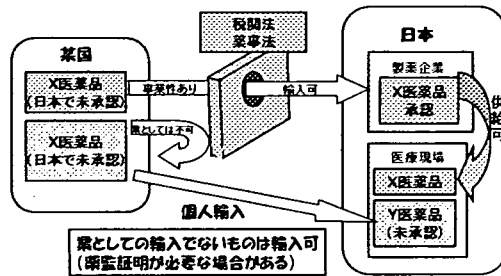


日本経済新聞 2006年10月14日

新薬承認の国際格差



未承認薬の輸入



厚生省検討会資料より改変

未承認薬の個人輸入

個人輸入の目的	区分	薬監証明
個人 (輸入者自身の使用)	①輸入量が2ヶ月以内 ②処方箋医薬品、創薬は輸入量が1ヶ月以内 ③外用薬は24個以内	不要
	指定医薬品(サリドマイド、イノトレチン/イン/etc は数量にかかわらず)および①~③以外	必要
医師 (自己の患者の診断又は 治療)	通常の診断薬・治療薬	必要
	重篤で致死性の疾患の治療 → コンパッション・ユースの検討	
	抗マラリア薬など	

個人輸入医薬品

未承認薬の個人輸入は違法ではない。しかし..

- 薬事法の対象外の問題
 - 日本人における安全性と有効性の保証がない。
 - 行政の監視の届かないところで業者が広がる可能性
 - ポルテゾミブによる肺障害
 - 品質の保証、価格不透明な場合がある。
- 混合診療の問題
 - 保険診療と併用すると医療費全額の個人負担
 - 国民皆保険制度の崩壊の危険性
 - 規制改革会議からの圧力



「未承認薬使用問題検討会」

第1回 平成17年1月24日

- 欧米で承認されている未承認薬を確実な治験の実施に繋げ、制度的に切れ目なく保険診療との併用が可能な体制を確立する。
- 重篤な稀少疾患で緊急性のあるものは治験開始と平行して承認申請を可能とする。

対象品目

類型	概要
I	平成17年4月以降に欧米4か国(米・英・独・仏)のいずれかの国で承認されたもの
II	過去5年間に学会・患者団体からの要望があり、かつ平成17年3月以前に欧米4か国のいずれかの国で承認されたもの
III	学会・患者団体からの要望はないが、過去2年間に欧米4か国のいずれかの国で承認され、かつ医療上の有用性が高いと考えられるもの

検討結果と対応(抗悪性腫瘍薬) 2008.1.25現在

薬剤名	対象疾患	現在の状況
オキサリプラチン	大腸癌	2006.3承認
サリドマイド	骨髄腫	承認審査中
ベトレクソド	悪性中皮腫	2007.1承認
ボルテゾミブ	骨髄腫	2006.10承認
ペバンスマブ	結腸・直腸癌	2007.4承認
セクキシマブ	結腸・直腸癌	承認審査中
エルロチニブ	非小細胞肺癌	2007.10承認
テムゾロジド	悪性神経鞘腫	2006.7承認
ストレプトゾシン	肺癌細胞癌	治験開始要請中
イブリツモマブ	B-NHL	2008.1承認
リボソーマルDXR	卵巣癌、カボジ肉腫	2007.1承認
クロファラビン	小児急性リンパ性白血病(ALL)	治験準備中
ベグアスバラガーゼ	ALL/リンパ芽細胞性リンパ腫(LbL)	治験開始要請中
ネララピン	T-ALL/LbL	2007.10承認
レナリドミド	骨髄異形成症候群(MDS)	2007.1承認
スニチニブ	GIST、腎癌	承認審査中
ソラフェニブ	腎癌	2008.1承認
ダサチニブ	慢性骨髄性白血病、Ph-ALL	承認申請中
デンシピン	MDS	治験準備中
アレムツスマブ	慢性リンパ性白血病(CLL)	治験開始要請中
タルク	悪性胸水	治験開始準備中
ポリノスタット	皮膚T細胞性リンパ腫	治験開始要請中

欧米で承認されたら、 治験なしで国内承認すれば？

- 日本人における安全性と有効性の確認の必要性
 - 規制当局は譲歩するつもりはない
- 欧米からは自分たちだけがリスクを負わされているとの批判がある

➡ 国際共同試験、同時開発に参加すべき

抗がん剤の適応外使用

- よくある不満……
 - 「海外で標準的な抗がん剤が使えない」
 - 「日本は用量・用法、効能・効果、適応が狭い」
- なぜ使えないか？
 - 保険償還システムが違う
 - わが国では承認事項と保険償還が1:1
 - 米国では臨床試験のエビデンスがあれば、適応外でも保険会社がカバーする。
 - FDAの承認事項は日本より厳格
 - DLBCLに対するrituximab (2006承認)

米国では保険診療下で適応外使用を しやすい環境がある

AHFS Drug Information
(American Hospital Formulary Service)



Nearing its 50th year, AHFS Drug Information for 2008 once again will be updated by over 60% to include thousands of form-by-point revisions and critical updates to help you provide the most accurate recommendations for your patients' drug therapy.

AHFS references are evidence-based and peer-reviewed, compiled without the influence of manufacturers, insurers, regulators, or other interested parties. No other drug information sources can make this claim.

AHFS DI is the only printed drug reference that has been designated as an official compendium by the US Congress.

FDAが承認しており、“Compendia”に掲載されていれば、適応外でも薬剤費の保険償還が可能となる。

さらに、国際的に認知されたpeer review雑誌に掲載された治験以外の臨床試験も考慮される。

わが国における医薬品の 使用に係る法律

- 医師法
- 医療法
- 薬事法
- 健康保険法
- 保険医療機関及び保険医療費担当規則

「保険医療機関及び保険医療費担当規則」 (費担規則)

昭和32年4月30日 厚生省令第15号(最終改正:平成18年3月6日)

第2章 保険医の診療方針等

第18条

保険医は、特種な療法又は新しい療法については、厚生労働大臣の定めるもの他行ってはならない。ただし、特定認定保険機関…厚生労働大臣の承認を受けた療養についてはこの限りでない。
(「保険医療における「研究的治療」の禁止)

第19条

保険医は、厚生労働大臣の定める医薬品以外の薬物を患者に施用し、又は処方してはならない。ただし、薬事法(昭和35年法律145号)第2条第16項に規定する治験に係る診療において、当該治験の対象とされる薬物を使用する場合その他厚生労働大臣が定める場合については、この限りでない。
(「混合診療」の原則禁止)

保険診療における医薬品の取扱いに関する 55年通知

保発第51号

昭和55年9月3日

社会保険診療報酬支払基金理事長殿

厚生省保険局長

保険診療における医薬品の取扱いについて

(前置き略)

記

1. 保険診療に医薬品の取扱いについては、厚生大臣が承認した効能又は効果、用法および用量によることとされているが、有効性および安全性の確認された医薬品を薬理作用に基づいて処方した場合の取扱いについては、医学術上誤りなきを期し一層の適正化を図ること。
2. 診療報酬明細書の医薬品の審査に当たっては、厚生大臣の承認した効能効果等を機械的に適応することによって都道府県の間においてアンバランスを来すことのないようにすること。

療担規則と55年通知

- 原則はあくまで療養担当規則
- 55年通知では適応外使用は黙認・目こぼしの扱い
 - ・ 保険財政が逼迫すると査定が厳しくなる
- 現状での適応外使用は……
 - － 保険請求しない(G-CSFの使用はどうなる?)
 - － 査定覚悟(誰が負担するのか?)
 - － 傷病詳記で認めてもらう(保証はない)
 - ガイドラインや文献を添付

「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」 (二課長通知)

平成11年2月1日
研第4号・医薬審104号
各都道府県衛生主管部(局)長殿

厚生省健康政策局研究開発課長
医薬安全局審査管理課長

～略～当該適応外使用に十分な科学的根拠のあるものについて、医療の中でより適切に使用されるためには、効能又は効果(または効果等)について薬事法による製造又は輸入の承認を受けるべきであることなどから、資者(資者)関係業者に対し左記のとおり指導方針御配慮願いたい。

- 記
1. ～略～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課(課)より要望があった場合には、効能(または効果等)の承認事項一部変更承認申請を考慮すること。
 2. ～略～臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく、当該資料により適応外使用に係る効能(または効果等)が医学(薬学)上公知であると認められる場合には、それらの基に当該効能(または効果等)の承認の可否の判断が可能である～略～
医学(薬学)上公知
(1) 外国(例えば、米国)で承認され、相当の使用実績があり、資料が入手可能
(2) 国際的に信頼できる学術雑誌の論文または国際機関で評価された総説等
(3) 倫理性、科学性および信頼性が確認し得る臨床試験成績がある

二課長通知に基づいて承認された 造血管腫瘍治療薬

ダカルバジン	悪性リンパ腫(ホジキン病)	平成14年3月
シタラビン	悪性リンパ腫	平成14年11月
三酸化ヒ素	再発又は難治性の急性前骨髄球性白血病	平成16年10月

「抗がん剤併用療法に関する検討会」で承認されたもの

ビンクリスチン	骨髄腫	平成17年2月
ドキシソルビシン	骨髄腫	平成17年2月
デキサメタゾン	骨髄腫	平成17年2月
シスプラチン	悪性リンパ腫	平成17年9月
コハク酸メチル プレドニゾン	悪性リンパ腫	平成17年9月

教科書的な標準的治療ができない状況は 概ね解消した

しかし……

- 公知とは言えないが、一定のエビデンスがあり、患者の救済に必要な抗がん剤への対応
 - ⇒ 55年通知の活用
学会からの要望(二課長通知)
- 新たな標準的治療確立のための臨床試験に必要な抗がん剤の適応外使用
 - ⇒ これが問題

新たな標準的治療を開発するには適応 範囲内のみでは困難

- 臨床試験における適応外使用の問題点
 - 保険請求: 現状では療養担当規則違反で査定
 - 白箱提供: 企業側はOK、しかし利益相反、混合診療の兼ね合い
 - 研究費での購入: 混合診療との兼ね合い
 - 医師主導治験: これが原則だがハードル高い

保険外併用療養費制度

(特定療養費制度: 健康保険法第44条)

「保険外診療部分について、保険診療にかかる患者の一部負担金を超える差額を患者から徴収できる」

厚生労働大臣の定める評価療養費および選定療養
平成18年9月12日 厚労省告示第495号

■ 評価療養

- 先進医療
- 治験に係る診療
- 薬事法による承認を受けた医薬品の投与
- 薬価基準に収載されている医薬品の投与であって、薬事法の規定による承認に係る用法、用量、効能又は効果と異なる用法、用量、効能又は効果に係るもの(大臣が定める条件及び期間内)

■ 選定療養

療養の給付と関係ないサービス等の 取扱いについて

保医発第0901002号
平成17年9月1日
厚生労働省保険局医療課長

3. 療養の給付と直接関係ないサービス等とはいえないもの
- ① 手技料等に包括されている材料やサービスに係る費用
 - ② 回数の制限のある検査等を規定回数以上に行った場合の費用
 - ③ 新薬、新医療機器、先進医療等に係る費用
- ア 薬事法上の承認前の医薬品・医療機器(治験に係るものを除く。)
- イ 適応外使用の医薬品(選定療養を除く。)
- ウ 保険適用となっていない治療方法(高度先進医療および先進医療を除く。)等

患者から費用を徴収しなければ選定療養になるのではないか

企業からの白箱提供について

製薬協の申し合わせ

- 当該医薬品を用いた治療によって患者の利益が大きいこと
- 特定の厳正な臨床試験登録患者に限定
- 厳重な薬剤管理
- 供与薬剤を保険診療請求しない
- 有害事象の報告
- 医師の責任に基づく厳正な臨床試験体制の確立が保証

それでも、利益供与の問題がないとは言えない

薬剤提供に係る利益相反

- 白箱であっても薬価がついた医薬品は市場価値を持つものであるため金品と同様の扱いになる。
- 無償提供された医薬品を用いた臨床試験は社会的に疑惑を招く可能性がある。
- 開発段階のものは市場価値が確定していないのでむしろ問題が少ない。

「臨床研究に関する倫理指針」にみる 利益相反と補償

第4 インフォームド・コンセント

- (1) 研究者等は、臨床研究を実施する場合には、被験者に対し、当該臨床研究の目的、方法及び資金源、起こりうる利害の衝突、研究者等の関連組織との関わり、当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険、必然的に伴う不快な状態、当該臨床研究終了後の対応、臨床研究に伴う補償の有無その他必要な事項について十分な説明を行わなければならない。

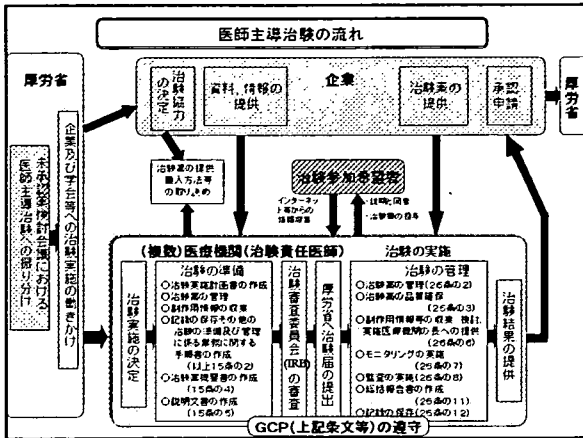
費用負担と補償問題

	目的	費用負担	補償	
承認薬	日常診療	健康保険	健康被害救済制度	
未承認薬	治験	企業(特定療養費)	治験保険	
	個人輸入	患者の救済	なし	
適応外使用	治験	企業(特定療養費)	治験保険	
	医師主導治験	研究者(特定療養費)	なし(準備中)	
	保険請求(違法)	日常診療・研究	病院(査定・返還)	なし
	白箱提供	臨床研究	企業	なし

医師主導治験と簡単に言うが……

治験である以上、薬事法(省令GCP)遵守義務があり、企業の治験と同じスタンダードでの実施が求められる。

- 企業は治験に数10億円をかけている。研究費や医師の労力でカバーできるか?
- 補償はどうなるのか。



治験の環境が変わってきた

- **新たな治験活性化5か年計画** (平成19年3月)
 - 治験中核病院・拠点医療機関の体制整備
 - 人材育成
 - 治験・臨床研究への参加の促進
 - 治験の効率化
 - 国際共同治験・臨床研究の推進
- 「**有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会**」報告書 (平成19年7月)
- 「**治験のあり方に関する検討会**」報告書 (平成19年9月)
 - 治験のあり方に関する懇談会(実務者)

有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会の報告書

平成19年7月27日

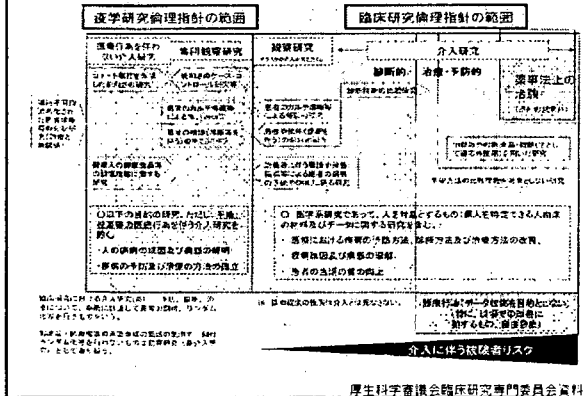
<具体的方策>

- **医薬品ごとに最適な治験・承認審査を実施するための方策**
 1. 製薬企業による治験の早期開始のための方策
 - ・ 探索的臨床試験やバイオマーカー等の新たな技術への対応
 2. 治験実施期間を短縮するための方策
 - ・ 国際共同治験
 - ・ GCPの見直し
 3. 審査期間を短縮するための方策
 - ・ 総合機関(PMDA)の充実(審査体制、人材確保)
- **医薬品の適正使用等について**
 1. 市販後安全対策
 2. 添付文書の改善とその周知徹底等
- **国の承認を経ない承認済薬の使用について**
 1. コンパッション・ユース制度
 2. 個人輸入の制限等

「臨床研究の倫理指針に関する専門委員会」(厚生科学審議会)2007/8

- ・ 「臨床研究に関する倫理指針」(平成15年7月厚労省告示)は制定後5年時(平成20年度)に見直しを行うこととされている。
- ・ **見直しの主な論点**
 - 指針の対象範囲の明確化
 - 被験者保護の向上
 - 研究の信頼性・公平性の確保と向上
 - 公的研究費による臨床研究の監督機能
 - 研究環境整備に係る他制度との関連

臨床研究からみた臨床研究・疫学両指針の範囲のイメージ(案)



適応外医薬品を用いた臨床試験を進めるために

- **医師主導治験**
 - 薬剤の提供可(企業が承認申請するので当然)
 - 手続きの効率化と簡素化
 - 研究費の支援(厚労科研費、治験促進センター、CRC)
 - **承認申請を前提としない臨床試験**
 - 研究費での薬剤購入
 - 臨床研究に関する倫理指針での位置づけ
 - 混合診療には当たらないことの確認
 - 保険外併用療養費制度の対象として整理の必要性
 - 国際的なpeer review学術雑誌への掲載をめざす
- ⇒ **安心して臨床研究ができるための法整備が必要**

とにかく踏み出さなければ 始まらない！

「薬がない、けしからん」、「なんとかしろ」と言っているだけでは何も変わりません

チャレンジすれば開けてきます

- 医師主導治験
- 国際共同治験・共同研究
- 適応外医薬品を用いた臨床試験

ただし、研究者の覚悟と熱意が不可欠です。

適応外医薬品を用いた臨床試験で 最低限求められること

- 薬剤の研究費購入
- 施設IRBの承認
- 十分なインフォームド・コンセント
 - 適応外使用であること
 - 費用負担(本人以外の場合は研究者との関係)
 - 健康被害の補償はできないこと
- 有害事象の報告
 - 病院長
 - 厚生労働省
- 医師責任賠償保険への加入



ご静聴ありがとうございました



平成 19 年度分担研究報告

慢性骨髄性白血病の標準的治療法の確立に関する研究

分担研究者 大西 一功 浜松医科大学医学部附属病院腫瘍センター 教授

研究要旨

CML202 試験は、未治療の慢性期慢性骨髄性白血病（CML）におけるイマチニブの有効性・安全性、長期予後の検討を目的として実施された。2002年4月から2006年3月の間に489例が登録され、うち2例が併用群に登録された。2007年7月の観察期間中央値36ヶ月の中間解析では、489登録症例において5年予測全生存率は94%に及び、欧米の成績とほぼ同等の有効性と安全性を示した。また本試験のサブグループ解析では300mgの低用量症例の有効性は400mgと同等であることが示され、日本人における至適投与量の検討が今後の課題と考えられた。2007年1月からはCML202試験における効果不十分な症例に対してはイマチニブ増量の改正を行った。また2007年6月からは、積極的にイマチニブを増量することによる有効性を検討するため第III相試験を開始した。一方分子遺伝学的寛解に到達した症例に対してはイマチニブ間歇投与試験を策定し至適維持の検討を行う。またイマチニブ耐性化の原因とされる*ABL*遺伝子の変異解析スクリーニングを行い18例中5例に変異が検出された。

A. 研究目的

未治療の慢性期慢性骨髄性白血病（CML）に對する臨床試験としてCML202試験を2002年より、CML207試験を2007年より行った。CML202試験では、未治療慢性期CMLにおけるイマチニブの有効性・安全性ならびに長期予後を検討するとともに、イマチニブを使用したにもかかわらず十分な効果が得られなかった症例に対し、イマチニブ+IFN α 併用またはイマチニブ+cytarabine ocfosfate 併用療法の pilot 比較試験（ランダム化第II相試験）を行い有効性と安全性を比較検討する事、を目的とした。CML207試験では、積極的にイマチニブを増量することにより、より多くの患者に分子遺伝学的寛解をもたらす、無増悪生存を改善するという仮説を検証する。

また、イマチニブ治療における耐性発現については、*ABL* 遺伝子の変異が大部分の原因であるとされている。そこで本研究においてもイ

マチニブ耐性症例における変異の種類、発現頻度を検討するため *ABL* 遺伝子の変異解析スクリーニングを行った。

B. 研究方法

1. JALSG 成人慢性骨髄性白血病プロトコル（CML202試験）

未治療慢性期CMLにおいてイマチニブの有効性・安全性ならびに長期予後を検討するとともに、イマチニブを使用したにもかかわらず major cytogenetic response (CGR) が得られなかった症例に対し、イマチニブ+IFN α 併用またはイマチニブ+cytarabine ocfosfate 併用療法の pilot 比較試験（ランダム化第II相試験）を行い有効性と安全性を比較検討した。イマチニブ単独群については、primary endpoint は全生存期間とし、secondary endpoints は短期・長期の毒性、6ヶ月後の血液学的効果、9ヶ月後の細胞遺伝学的効果、無増悪生存期間、