

## 臨床研究に関する規制・指針 ～細胞・組織の関係～

- ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針の施行について

(平成18年研発第0703003号)

厚生労働省医政局へ届出が義務付け

- ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針

(平成13年文部科学省告示第155号、平成19年改正)

京都大学医学研究科・医学部及び附属病院 医の倫理委員会

<http://www.med.kyoto-u.ac.jp/rinnriinkai/rinriindex.htm>

31

## ヒト幹細胞臨床研究は

- ヒト幹細胞臨床研究は臓器機能再生等を通じた新たな医療技術の普及のための制度である。
- 品質の担保された幹細胞を製造できる施設が必須である。
- 実施計画書の作成が必須である。
- 医療機関の倫理委員会だけでなく厚生労働省での審査（届出）が必要である。
- 研究段階の位置づけであり、出口は未定。

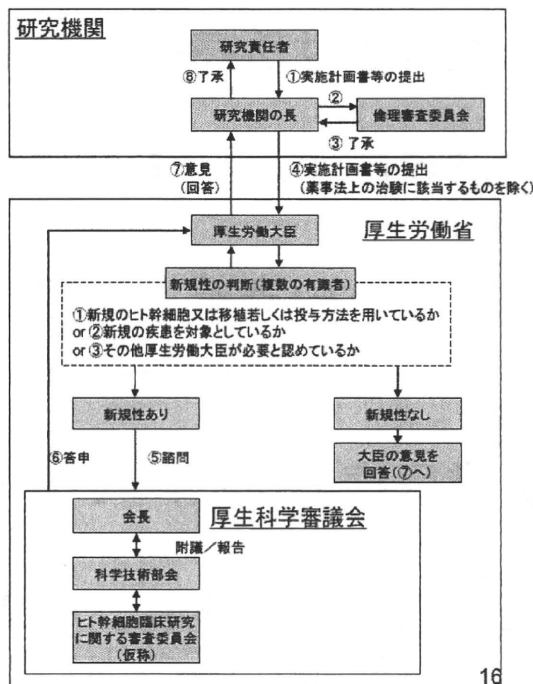
32

# ヒト幹細胞臨床研究の審査

研究責任者は実験計画書を作成し、**研究機関の長の許可**を受けなければならない。

研究機関の長は、まず**倫理審査委員会**等の意見を聞き、次いで**厚生労働大臣**の意見を聴いて、当該臨床研究の実施等を決定する。

厚生科学審議会科学技術部会において、「ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会」の設置が了承された(平成18年7月27日)。



出典：再生医療/細胞・組織加工製品実用化のための薬事講習会 資料 (PMDA主催、2009年8月24日)

33

京大医探索セ開

## 臨床研究に関する規制・指針 ～届出制度の関係～

- ・ **先進医療に係る届出等の取扱いについて**  
(平成17年6月30日付け保医発第0630002号 厚生労働省保険局医療課長通知)
- ・ **高度医療評価に係る申請などの取扱い及び実施上の留意事項について**  
(平成20年3月31日付け医政発第0331022号 厚生労働省医政局長通知) (平成21年3月31日付け 改訂)

先進医療と高度医療は、倫理委員会にて承認後、厚労省へ申請し、専門委員会にて承認後に実施可能

34

京大医探索セ開

## 先進医療は

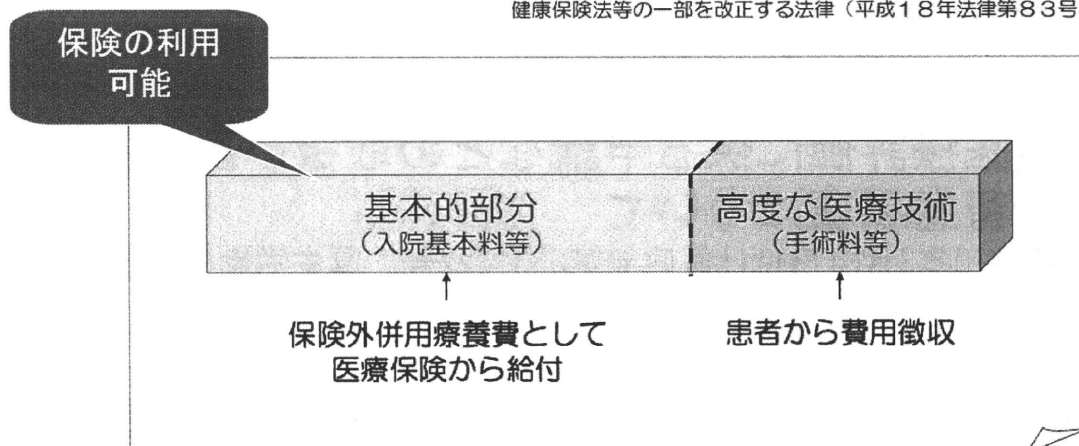
- 先進医療は医療技術普及のための制度である。
- 健康保険との併用が可能である（混合診療）。
- これまでの実績（実施医療機関での症例実績やメカニズムを記した論文など）をもとに申請。
- 先進医療委員会にて審査・承認される。
- 症例数が集積され、有効であれば保険医療化される（医療技術の出口の一つ）。
- 管轄は厚生労働省保険局である。

## 先進医療の仕組み

### 先進医療

「厚生労働大臣が定める高度の医療技術を用いた療養その他の療養であって、保険給付の対象とすべきものであるか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うことが必要な療養」

健康保険法等の一部を改正する法律（平成18年法律第83号）



出典：第1回高度医療評価会議 資料3-2（2008年5月28日）

## しかし、先進医療では・・・

- ▶ 先進医療は医療技術普及のための制度であり、既承認の医薬品や医療機器を使用することが条件である。
- ▶ 新しい医療技術には、未承認の医薬品などが必要となる場合がある。
- ▶ 未承認薬など治験をするにも医療技術が一般化していなければ評価できない。



## 新たな制度が必要！

37

京大医探索セ開

(1) 平成20年3月25日 (火)

日 2008.3.25 刊 業  
医学部附属病院

(昭和33年10月17日第三種郵便物許可)

第12482号



発行所 株式会社 じほう  
〒101-8421 東京都千代田区一ツ橋 2-6-3 一ツ橋ビル  
編集 TEL 03(3265)8852 FAX 03(3265)7752  
営業 TEL 03(3265)7750 FAX 03(3265)0463  
購読 TEL 03(3265)7660 FAX 0120-65-7751  
支局 大阪市中央区平野町 2-3-7 アーバン北浜ビル  
〒541-0046 TEL 06(6231)7061 FAX 06(6227)5404  
購読料  
3カ月 24,990円(税込価格/送料当社負担・前納制)  
6カ月 46,410円( ) 1年 83,160円( )  
振替・00180-8-900480 日刊(土・日祝祭日休刊)  
ホームページ <http://www.jiho.co.jp/>

©じほう2008  
禁無断複写

### 未承認薬使用の技術も併用可

厚労省 「高度医療評価制度」来月創設

厚生労働省は来月から、薬事法で未承認・適応外の医薬品や医療機器を用いる先進医療技術(高度医療)について、一定の条件下で保険診療との併用を認める「高度医療評価制度」をスタートさせる。来月から医療機関からの申請受け付けを開始。医政局に新設する「高度医療評価会議」などで了承されれば、先進医療の評価対象とする。申請受け付けから3カ月以内で審査する予定で、早ければ7月にも一部の技術について保険診療との併用が認められる見通しだ。

現在の先進医療は、有効性や安全性の観点などから、薬事法上の未承認・適応外の医薬品などを用いた技術は対象としていない。ただ、旧高度先進医療の未承認・適応外の医薬品などを用いた医療技術15件は、「臨床的な使用確認試験」を行えば引き続き先進医療の対象として認められる。24日に最終合合を開いた厚労省の「臨床的な使用確認試験に関する検討会」は、15件すべてについて使用確認試験の実施を了承。引き続き保険診療との併用が可能となった。

一方、これら以外の未承認・適応外の医薬品などを用いた技術を先進医療の対象とする仕組みはなく、すべて患者の自費負担となっている。規制改革会議が第2次答申で改善を求めたことを受け、同省は高度医療評価制度を設ける。同制度は、使用確認試験と同様、未承認・適応外使用の医薬品などを含む先進医療技術の実施を「試験」とし、臨床使用を認め、評価療養の対象にする。企業主導治療や医師主導治療が行われる場合は対象としない。

実施医療機関の要件としては、緊急時に対応できる体制や医療安全対策に必要な体制、臨床研究倫理指針に適合した体制などを整えることを求める。厚労省は、同制度の対象に、特定機能病院など150施設程度を想定している。

新設する評価会議は、使用確認試験検討会の委員など15〜20人程度で構成する見通し。申請の具体的手続きは、今月末に通知で示す。

38

京大医探索セ開



# 高度医療評価制度の概要

目的：

医療の高度化とこれらの医療技術に対する患者のニーズ等に対応するため、薬事法上の承認などを得ていない医薬品・医療機器を用いた医療技術を、一定の要件の下に「高度医療」として認め、保険診療と併用できることとし、薬事法上の承認申請などに繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図る。

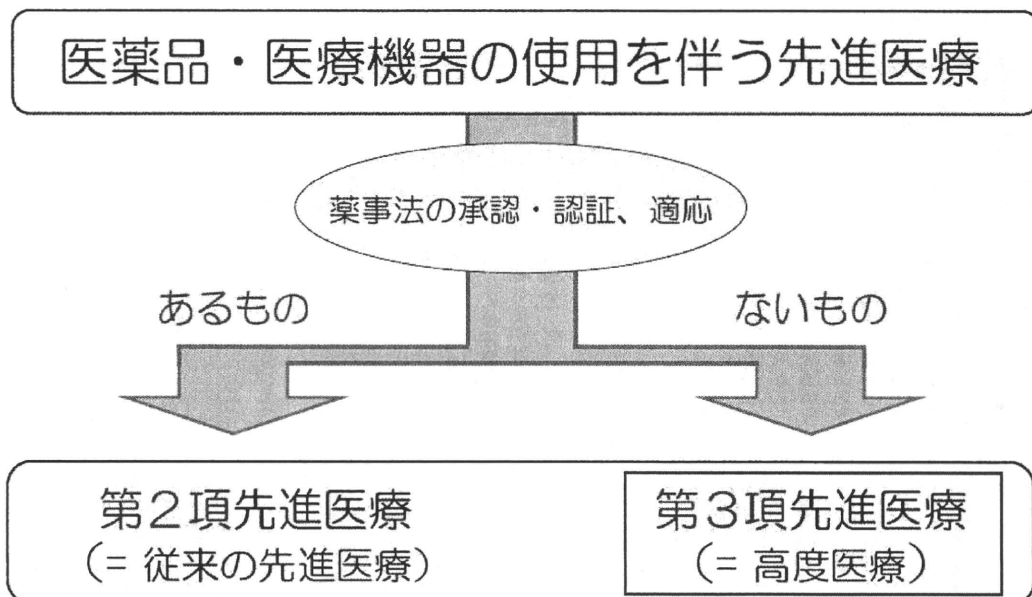
対象となる医療技術：

- (1) 薬事法上の承認又は認証を受けていない医薬品・医療機器の使用を伴う医療技術
- (2) 薬事法上の承認又は認証を受けている医薬品・医療機器の承認内容に含まれない目的での使用を伴う医療技術

39

京大医探索セ開

## 保険外併用療養における高度医療の位置づけ



保険外併用療養においては、どちらも「先進医療」として取扱う。

※ 先進医療の第1項は、「先進医療に係る基本的な考え方」

出典：第1回高度医療評価会議 資料3-2 (2008年5月28日)

40

京大医探索セ開

## 先進医療と高度医療評価との違いのまとめ

	先進医療	高度医療評価
使用する医薬品・医療機器の承認の有無	有	無
申請者・実施医療機関	病院・診療所など	特定機能病院など
申請書類	先進医療にかかる届出	高度医療の申請、プロトコル
規制側の審議会	先進医療専門家会議	高度医療評価会議 先進医療専門家会議
出口	医療が普及し、ある程度の症例数の結果が得られれば、保険医療化となる。	試験なので、試験終了後、評価会議などで結果を審議。良い結果であれば、 <u>医療技術のみ保険医療化</u> となる。

高度医療では使用した医薬品・医療機器は  
未承認のまま

41

京大医探索セ開

## 先進医療や高度医療は薬事申請がない！

### 薬事法に基づいたものではない

治験は医薬品や医療機器の承認のための試験であり、医療技術はモノではないので治験には異なる。技術の保険医療化は→先進医療（高度医療）

- ◆ 健康保険との併用が可能
- ◆ 既に実績のある医療技術を対象
- ◆ 医療機関の長による実施許可
- ◆ 症例数や使用実績により、保険医療として認可

臨床研究の出口として、治験を経ずに保険医療化の可能性はある

42

京大医探索セ開

# 臨床研究のまとめ

	臨床研究 疫学研究	ヒト幹細胞 臨床研究	先進医療	高度医療	治験
従う法律等	倫理指針	ヒト幹指針	倫理指針	倫理指針	薬事法、GCP
審査	倫理委員会	倫理委員会 厚生労働省	倫理委員会 厚生労働省	倫理委員会 厚生労働省	IRB
承認	医療機関の 長	医療機関の 長 厚生労働省 (医政局)	医療機関の 長 厚生労働省 (保険局)	医療機関の 長 厚生労働省 (医政局)	IRB 医療機関の 長
未承認薬・ 未承認機器	不可(可?)	不可	不可	可	可
健保の併用	不可	不可	可	可	可
出口	有効・無効 の見極め	未定 企業治験	保険医療化	未承認薬の 治験が必要	承認申請 市販
その他	もっとも多い 臨床研究 モノと技術	ヒト幹細胞を 用いた技術 Pilot試験	一般医療に 近い技術	未承認薬な どを用いた 技術	モノの開発

43

京大医探索セ開

## 国内開発のダブルスタンダード

薬事法下でない臨床試験  
(いわゆる「臨床試験」)

「臨床試験に関する倫理  
指針」等に従う。

倫理委員会の承認を得られれば、実  
施可能である。

規制当局に対し、治験届出書の提出が  
不要。

副作用報告の義務がある

承認申請の資料とはなり得ない。

◇医師による自主臨床試験

ヒト幹細胞臨床研究、  
先進医療、高度医療も入る

薬事法下での臨床試験  
(いわゆる「治験」)

「薬事法」に従う

治験審査委員会による承認が必要。

規制当局(厚生労働省)に対し、治験届出書の提出が  
必要。(規制当局の管理下)

副作用報告の義務がある

承認申請の資料となる。

◇企業主導治験

◇医師主導治験

44

京大医探索セ開

# 国内開発のダブルスタンダード が存在する長所と短所

## 長所

1. 臨床応用に関して、治験の煩雑な手続きがなく、倫理委員会の承認があれば、臨床研究が可能である。
2. 少数でのPOCの確認が可能である。
3. 試験開始までに、マンパワーや時間を治験に比べ要しない。  
など

## 短所

1. 臨床研究を行っても、治験の申請資料にはならない。
2. 臨床研究に対する責任範囲
3. 混合診療の問題  
など

45

## 臨床研究、臨床試験、治験の違いは？

### 臨床研究

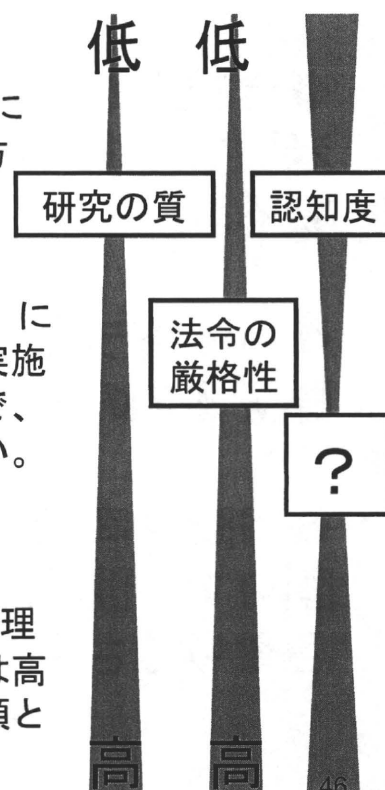
「臨床研究に関する倫理指針」に従う。内容的にそれ程厳しいルールではないため、基本的な考え方を守って研究する範囲あれば、問題ない。

### 臨床試験

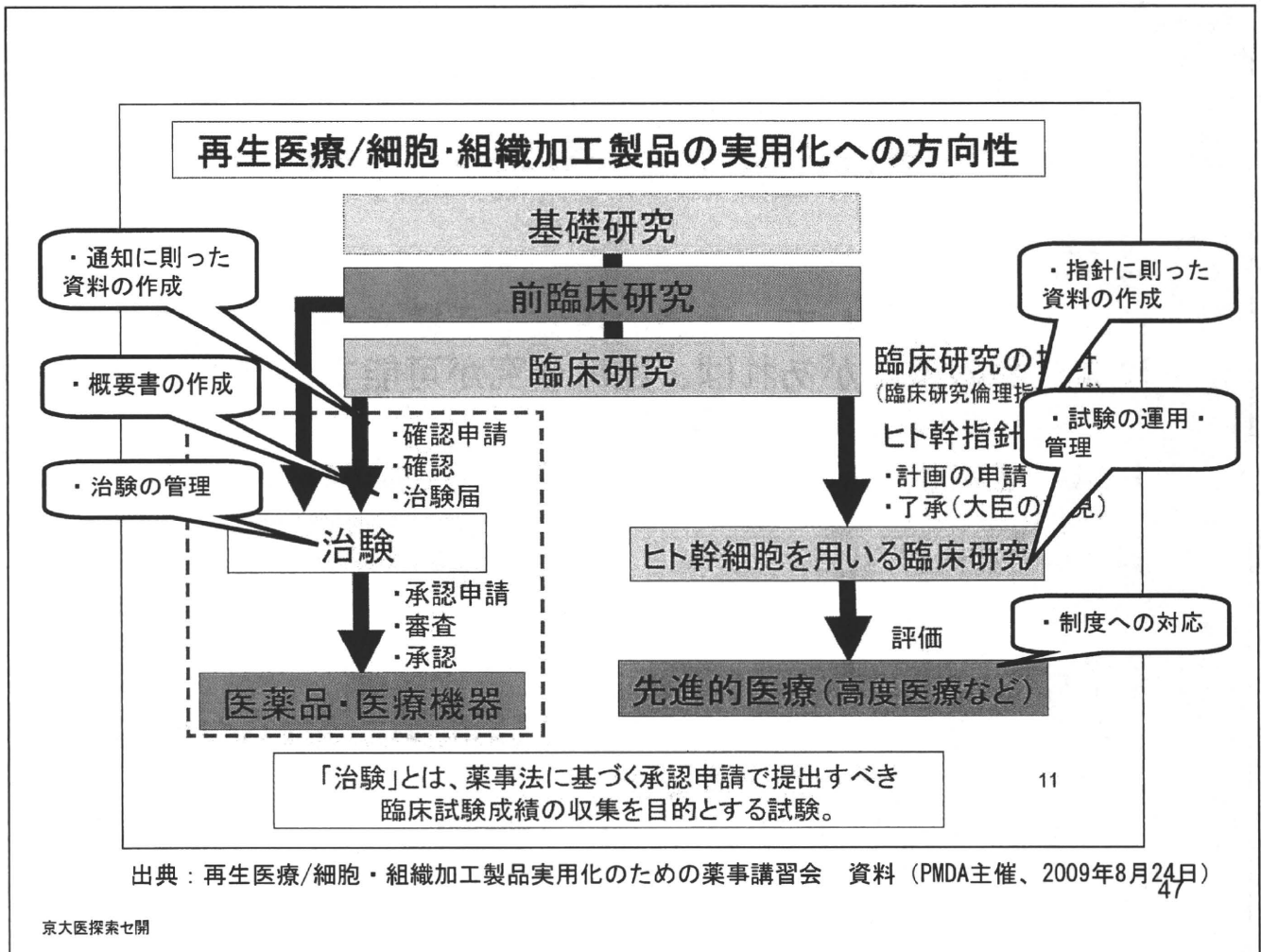
臨床研究と同様に「臨床研究に関する倫理指針」に従う。完成度の高いプロトコールに沿って試験が実施されるものであるが、倫理指針に基づいているので、プロトコールなどの変更は随時可能で自由度は高い。ただし、試験としての質は高く評価されない。

### 治験

「薬事法」、「GCP」などに従う。規制当局の管理下にて進む。プロトコールなど変更は不可。結果は高い評価を受けることができ、医薬品の承認申請書類として使用可能。



46



## 治験と臨床研究の課題

### ◆ 治験と臨床研究の統一

米国ではIND制度(investigational New Drug)が存在する。

◆ ガイドライン、指針などの新たな法律への統一  
厚労省内の各局から多くの指針が乱立している。

### ◆ 国際共同治験への参画

国内での開発費の高騰などで、日本が国際治験から取り残されている。

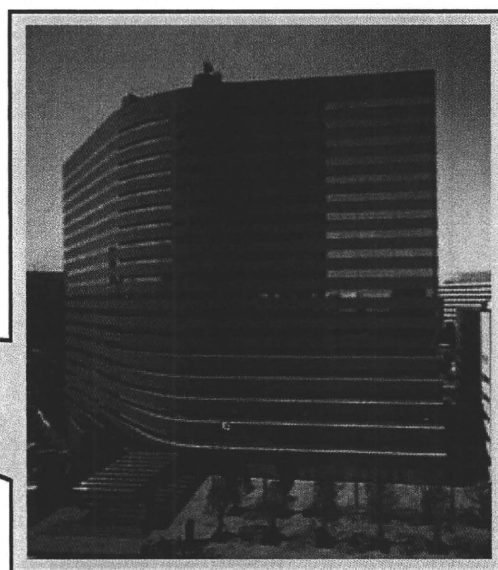
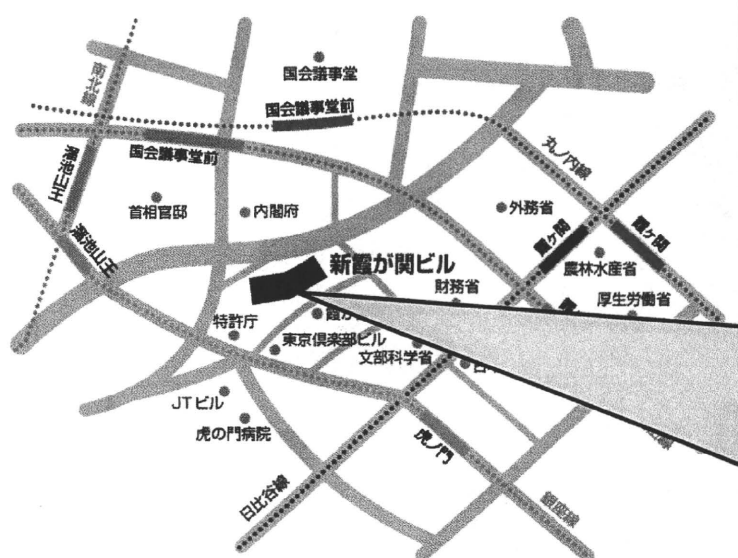


# 本日の内容

1. 治験、臨床研究に関して
2. 医薬品医療機器総合機構
3. 探索医療センターの活動

49

## 独立行政法人医薬品医療機器総合機構



<http://www.pmda.go.jp/>

50



# 医薬品医療機器総合機構設立にあたって

## 医薬品機構

治験相談、同一性調査等(医薬品)

## 審査センター

医薬品、医療機器等の承認審査  
(医薬品機構の業務を除く)

## 医療機器センター

同一性調査等(医療用具)

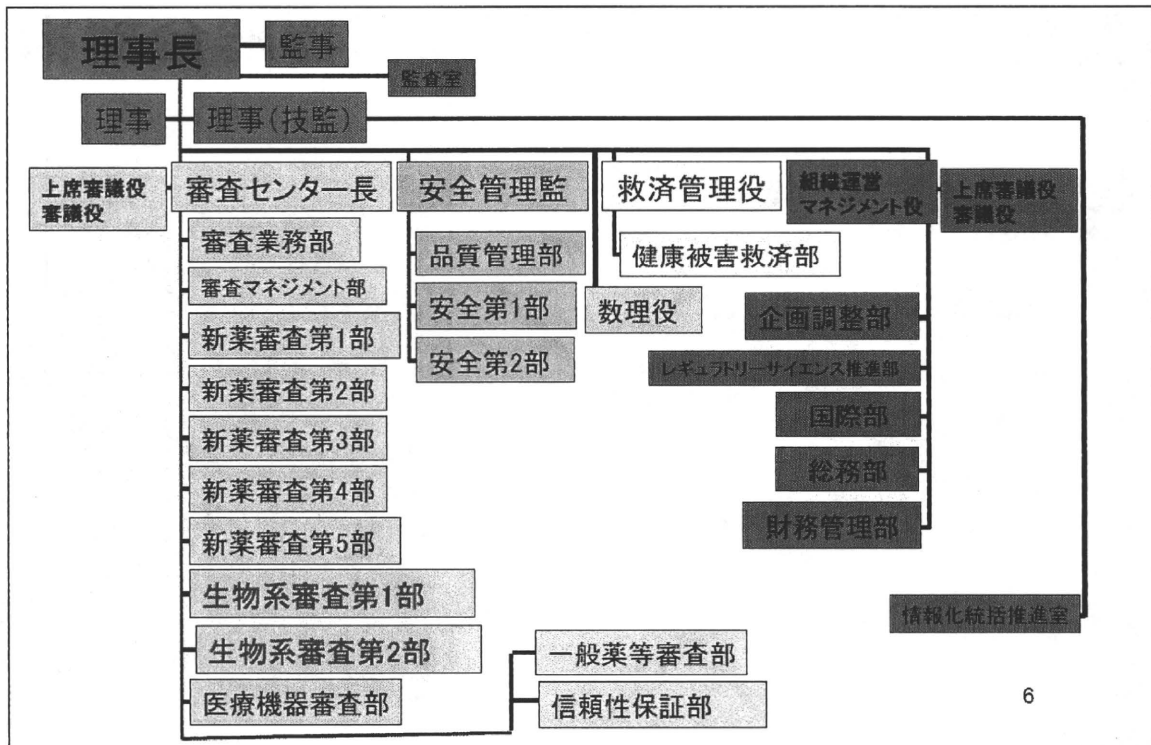
## 審査関連業務の動き

## 総合機構

根拠法令：独立行政法人医薬品医療機器総合機構法（平成14年法律第192号）

承認等の最終的な権限は厚生労働省が有する。

# PMDAの組織



出典：再生医療/細胞・組織加工製品実用化のための薬事講習会 資料（PMDA主催、2009年8月24日）

# 総合機構の担当審査部

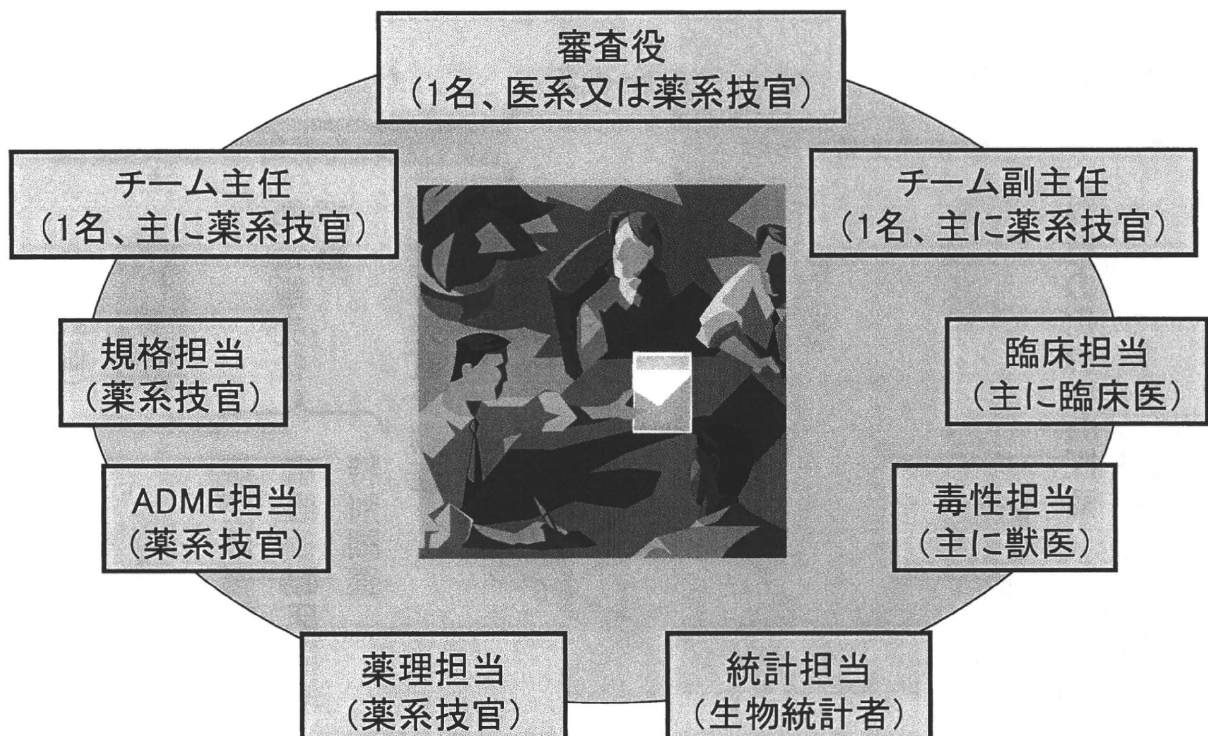
担当審査部	担当分野	
新薬審査第一部	第1分野	消化器官用薬、外皮用薬、
	第4分野	抗菌剤、抗HIV薬・関連薬
新薬審査第二部	第2分野	循環器官用薬、代謝性疾患用薬（配合剤のみ）
	第5分野	泌尿器官用薬及び肛門用薬、生殖器官用薬、
	体・放射分野	体内診断用医薬品、放射性医薬品
新薬審査第三部	第3分野の1	中枢神経用薬、末梢神経系用薬
	第3分野の2	麻酔用薬、麻薬、感覚器官用薬
新薬審査第四部	第6分野の1	呼吸器官用薬、アレルギー用薬、
	第6分野の2	代謝性疾患用薬（配合剤以外）、ホルモン剤、
新薬審査第五部	抗癌	抗癌性腫瘍剤
生物系審査第一部	血液製剤、遺伝子治療用医薬品、医薬品の生物由来製品	
生物系審査第二部	ワクチン・抗毒素、細胞・組織加工製品、医療機器の生物由来製品	

53

注) 品目によっては、担当審査部が複数の部にまたがることもある。

京大医探索セ開

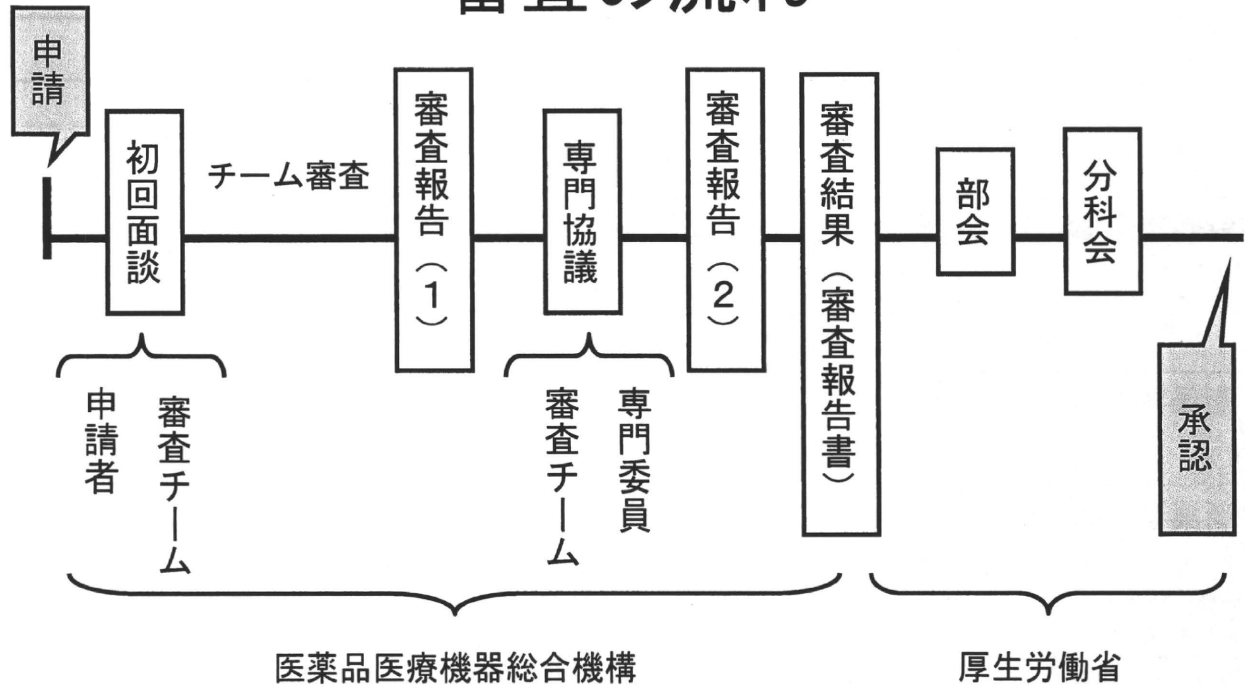
# 審査チーム



54

京大医探索セ開

# 審査の流れ

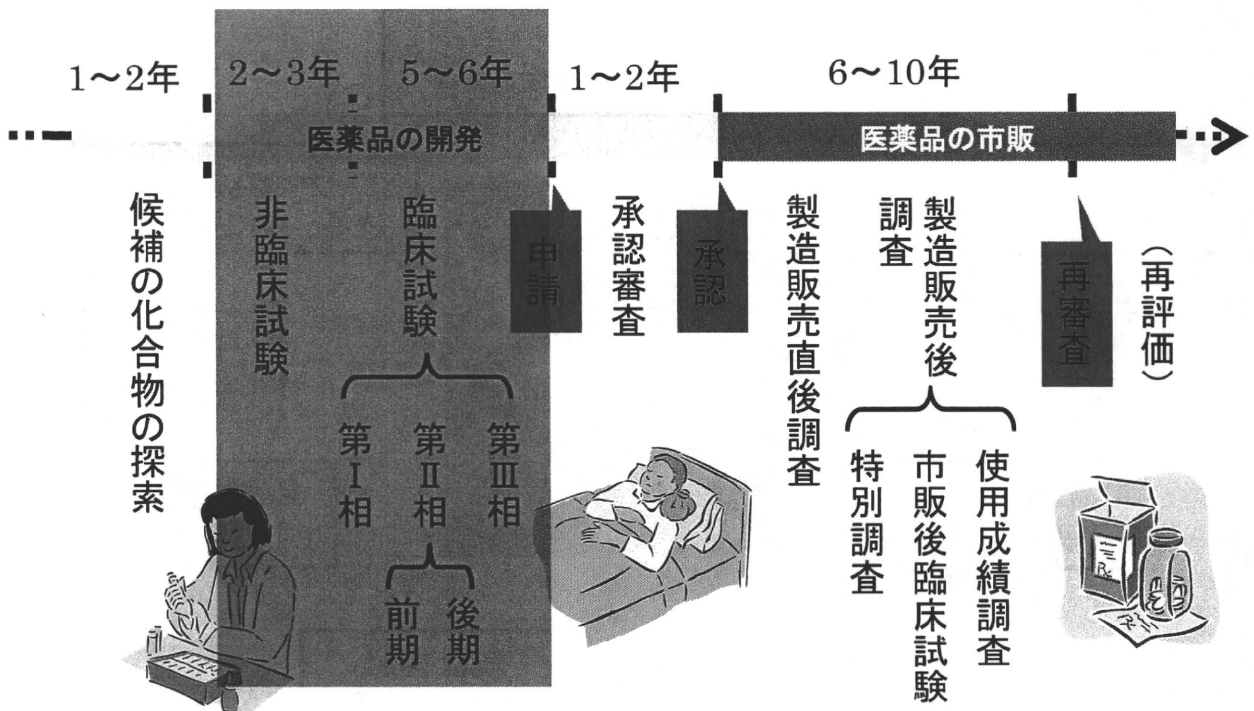


審査報告書はWeb上で見ることが可能

[http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin_index.html)

55

# 医薬品の開発から市販まで



# 医薬品開発と治験相談の関係

- 企業は、新薬の承認を厚労省から得るために開発するが、規制当局から求められているデータが明確でないと感じている。
- 臨床現場（医師側）は、新薬を適正に臨床で使うために情報収集し、また早く患者に新しい治療を提供したい。
- 規制当局は、新薬の有効性・安全性を科学的評価を行っているが、開発段階でデータに不足があると感じている。



それぞれの主張があり、不確定要素の多い臨床開発の無駄を減らすために三者で相談が出来ないか？

治験相談の誕生！

57

# 治験相談の基本的考え方

- 治験計画の倫理性、科学性及び信頼性の確保に留意し、特に被験者の安全性の確保に留意（被験者の保護を優先）しなければならない。
- 治験計画は、最新の承認審査において要求される要件を反映することが基本である。
- 相談担当部の明確化と審査チームとの一体化により、より明確で効果的な指導・助言を図る。
- 治験計画を国際的に通用するものとするためにレベル・アップが必要である。
- より優れた医薬品等が速やかに臨床現場に提供されるように、より迅速で適切な指導・助言を図る。

58

# 新薬の治験相談区分ごとの手数料

平成19年4月1日現在

相談区分	1相談あたりの手数料
手続相談	139,800円
生物学的同等性試験等相談	556,000円
第Ⅰ相試験開始前相談	4,239,400円
品質相談	1,478,300円
安全性相談	1,782,800円
前期第Ⅱ相試験開始前相談	1,623,000円
後期第Ⅱ相試験開始前相談	3,028,400円
第Ⅱ相試験終了後相談	6,011,500円
申請前相談	6,011,400円
再評価・再審査臨床試験計画相談	3,320,600円
再評価・再審査臨床試験終了時相談	3,319,400円
追加相談	2,675,600円 <sub>59</sub>

京大医探索セ開

## 本日の内容

1. 治験、臨床研究に関して
2. 医薬品医療機器総合機構
3. 探索医療センターの活動

# 京都大学医学部附属病院 探索医療センターの基本理念

- 一貫した総合的な開発研究  
基礎研究 → 臨床応用

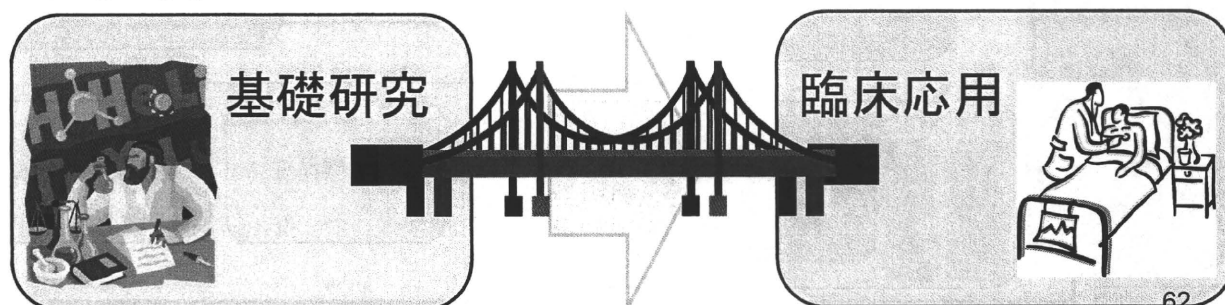
## 探索医療センター（2001年設立）

- 探索型研究
  - ◆ 既存の枠を越えた横断的研究
  - ◆ 若手のオリジナリティーを
  - ◆ 全国拠点

61

## トランスレーショナルリサーチ （TR、探索医療）とは

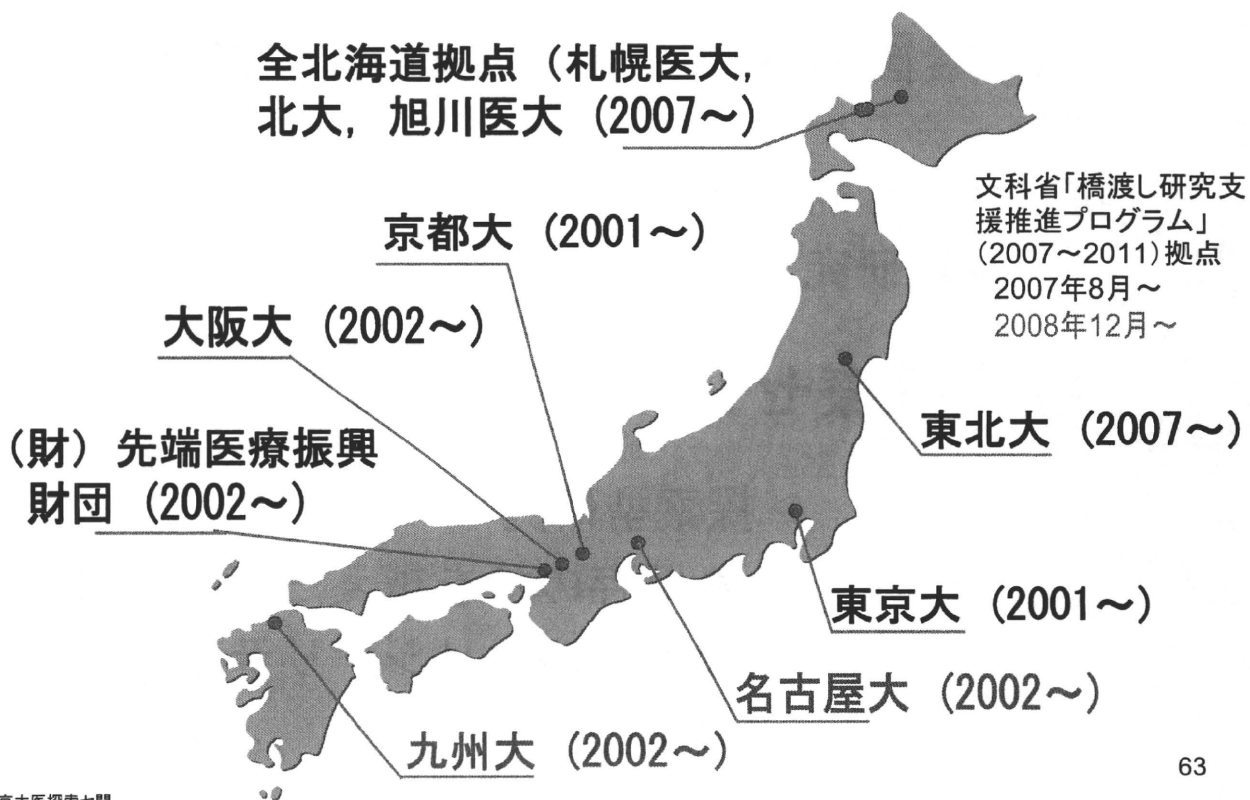
- 患者さんにおける診断、治療、予防の改善・向上をめざしてすすめる。
- 臨床開発（単なる研究ではなく事業と捉えるべきもの）である。
- 臨床研究者、生物統計家、研究薬剤師、研究看護師、データマネージャー、システムエンジニアらのチームによる。



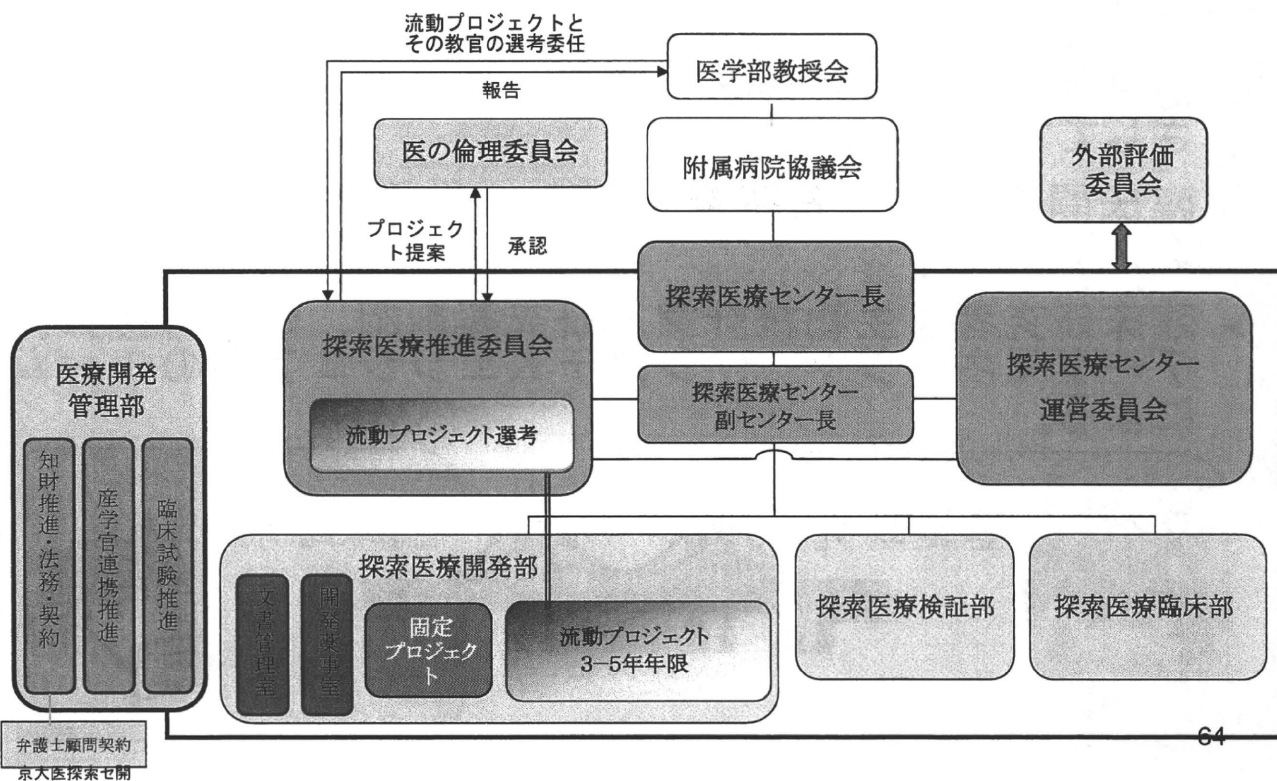
62



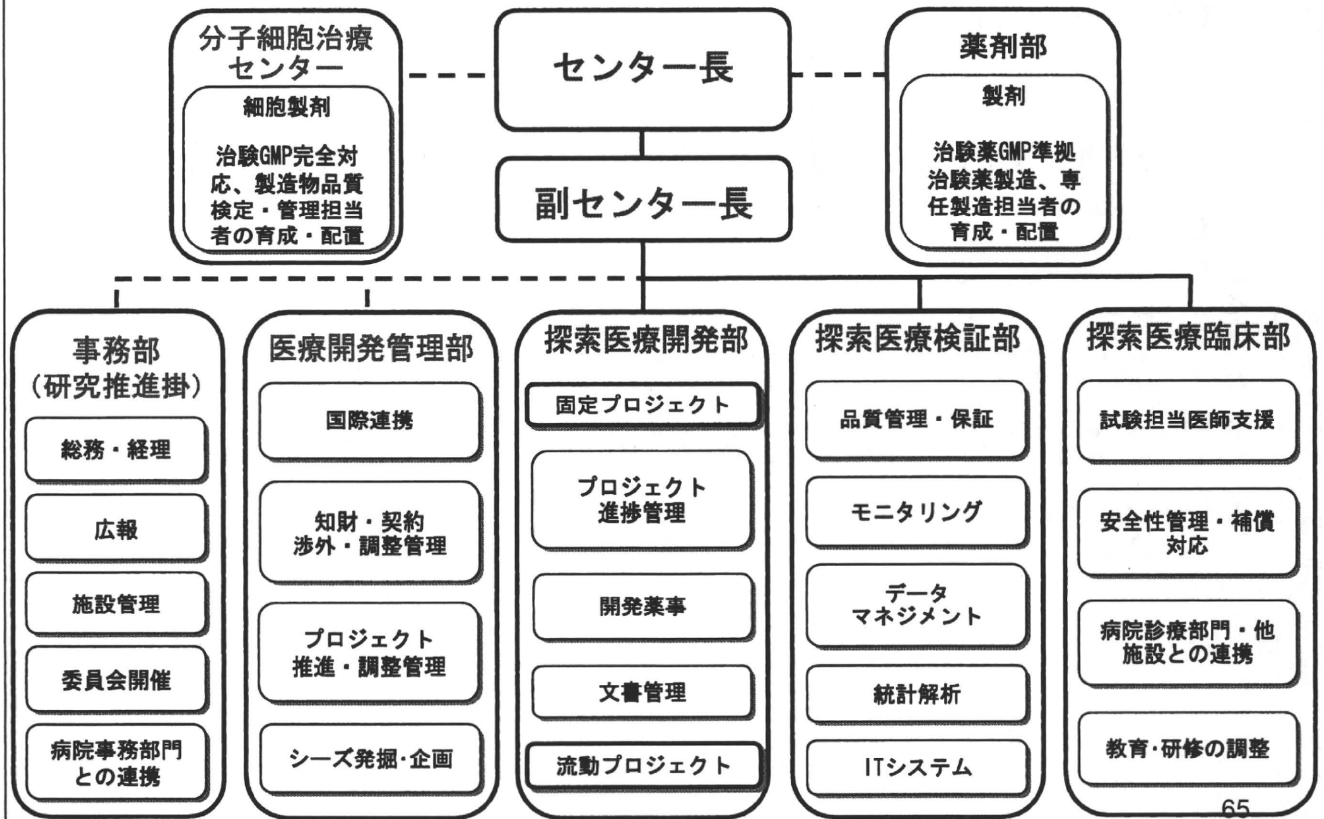
# 国内のトランスレーショナルリサーチの拠点



# 探索医療センターの組織図



# トランスレーショナルリサーチ(TR)の拠点体制



京大医探索七開

65

## 探索医療センターの3部による支援

### 探索医療開発部

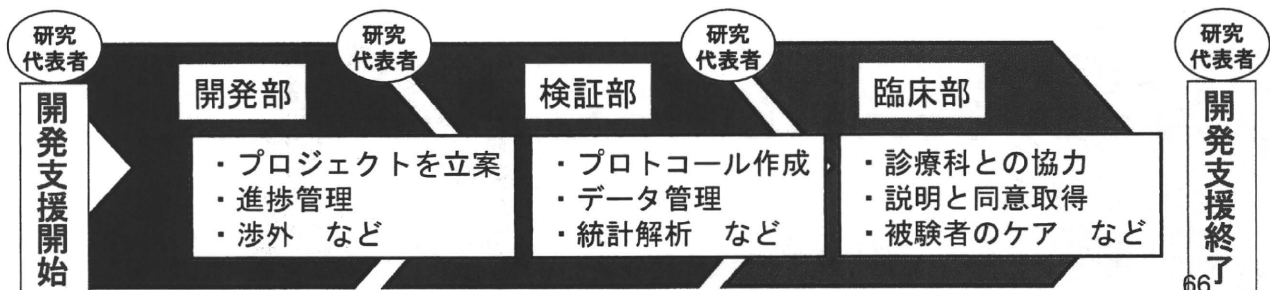
規制当局との折衝、プロジェクトの管理、薬剤部との調整、書類の保管・管理、の支援など。

### 探索医療検証部

データマネジメント、モニタリング、統計解析、の支援など

### 探索医療臨床部

被験者の選定、インフォームド・コンセント、試験のスケジュール管理、有害事象報告、の支援など



京大医探索七開

66

# 探索医療センターの支援する臨床試験

1. 流動プロジェクト（基礎研究から臨床応用までの支援）
2. 医師主導治験
3. 高度医療評価制度・先進医療に関する臨床試験
4. 幹細胞臨床研究指針に則った臨床試験
5. その他の院内の臨床試験



67

## 質の高い臨床試験に必要なもの

### チームが必要

- 責任医師、分担医師
- プロジェクトマネジャー
- 統計専門家
- データマネジャー
- 安全情報管理者
- 記録/文書管理者
- 臨床試験コーディネータ (CRC)
- メディカルライター
- 契約担当者
- 製剤担当者（細胞育成士）

### 書類が必要

- 臨床試験実施計画書
- 説明文書・同意書
- 概要書
- 重篤な有害事象対応マニュアル



68

## 探索医療センターの役割

- ・ 臨床研究、臨床試験の治療（実用化）に向けてのプラン作り。
- ・ 実施可能な試験計画の作成。
- ・ 関係部署との交渉、支援・協力体制の構築。
- ・ 臨床試験、治験の実施期間中における進捗管理。
- ・ 有害事象・副作用発生時の対応。
- ・ 診療科・部門を超えた横断的な役割。
- ・ 企業との契約交渉、資金調達など

臨床試験、治験  
の確実な遂行

探索医療センター

1. ノウハウの蓄積
2. 依頼の増加
3. 信頼の拡大

1. 研究・事業としての実績
2. 質の高い治験データ

69

## 大学病院においてできること

1. Proof of Concept（概念実証、POC）取得のための臨床試験
2. フェーズの浅い段階での探索的治験
3. 先進医療や高度医療などの制度下での臨床試験



70