

Trastuzumab治験の準備期間と内容

17年度(2005)		18年度(2006)					19年度(2007)			
5~6	7	6	10	11	12	1	3	4	6	7
治験準備実施 計画立案	治験準備実施 計画立案	第一回 治験届	第二回 治験届	第三回 治験届	第四回 治験届	IRB承認	治験届①	治験届②	治験届③	治験実施 開始

・実施計画書・CRF・IC文書の作成
・CROの選定・契約
・参加医療機関の医師主導治験体制整備
・安全性情報取り扱いの体制構築

・各医療機関での
IRB審査
・効安、中央判定委
員会等の組織構築

治験届②
モニタリング委託業者の届出
治験届③
実施医療機関追加

- ・ モニタリング業務を委託するのに、費用面で困難あり。19年度から委託が可能になったが、それまでは調整事務局が各施設の状況を把握。
- ・ モニタリング業務委託機関の届出および提供治験薬バイアルの変更(第2回届出)、医療機関の追加(第3回届出)により治験届を3回提出した。

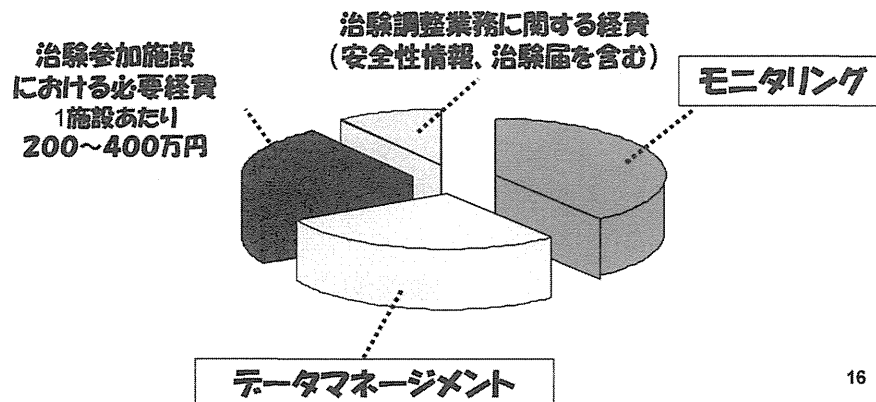
15

Trastuzumab医師主導治験の経費

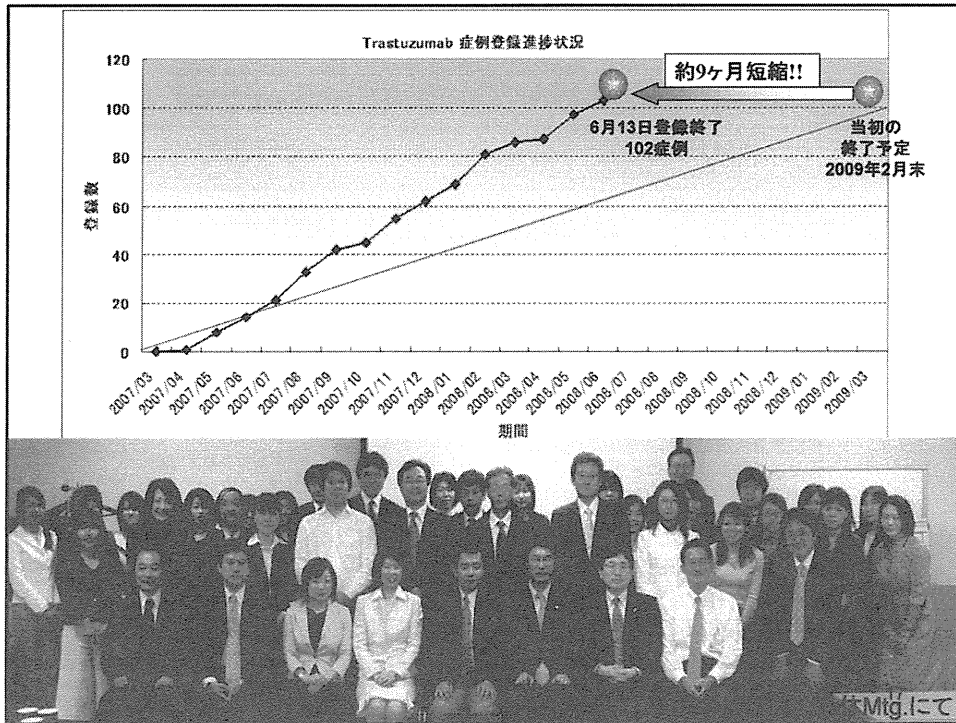
2006年度 治験開始のための調整管理費用: 2,000万円
(CRF作成やデータマネジメントなどの委託費1,000万を含む)

2007年度 治験の実施: 9,100万円

2008年度 治験の実施: 8,000万円



16



Randomized phase II study of neo-adjuvant chemotherapy and trastuzumab for operable breast cancer with overexpression of HER2

565

Norikazu Masuda¹, Masaru Aoki², Kenjiro Aogi³, Hiroyuki Hara⁴, Hiroaki Iwata⁵, Yukiko Iwamoto⁶, Seigo Nakamura⁷, Naohiko Yamashita⁸, and Yoshitaka Ishiguro⁹
¹ Mie Univ. School of Medicine, Mie Univ., Mie, Japan; ² National Cancer Center, Tokyo, Japan; ³ First Division, Cancer Center, Mie Univ., Mie, Japan; ⁴ National Cancer Center, Tokyo, Japan; ⁵ Mie Univ. School of Medicine, Mie, Japan; ⁶ Mie Univ. School of Medicine, Mie, Japan; ⁷ Mie Univ. School of Medicine, Mie, Japan; ⁸ Mie Univ. School of Medicine, Mie, Japan; ⁹ Mie Univ. School of Medicine, Mie, Japan

Background

• In a randomized phase II study, we evaluated the efficacy and safety of the combination of epirubicin, cyclophosphamide, and fluorouracil (ECF) with or without trastuzumab in patients with operable breast cancer with overexpression of HER2. The primary endpoint was the rate of pathologic complete response (pCR) in the breast and axilla. Secondary endpoints included overall survival (OS), disease-free survival (DFS), and quality of life (QoL).

Study Design

• This was a randomized, controlled, phase II study. Patients were randomly assigned to receive ECF with or without trastuzumab. The study was conducted in a multicenter setting across Japan.

Results

• The pCR rate was significantly higher in the trastuzumab group compared to the control group. OS and DFS were also significantly improved in the trastuzumab group. QoL was maintained throughout the study.

Conclusions

• The combination of ECF and trastuzumab significantly improved pCR rate, OS, and DFS in patients with operable breast cancer with overexpression of HER2. This combination is a promising treatment option for this patient population.

独立行政法人 国立病院機構 大府医療センター
増田慎三 先生 提供

**本医師主導治験の成績は
2009.6.1 ASCO年次総会で
ポスター発表**

そして論文発表は2012年1月

Original Study

Randomized Phase II Study of Primary Systemic Chemotherapy and Trastuzumab for Operable HER2 Positive Breast Cancer

Seigo Nakamura,^{1,2} Masashi Ando,¹ Norikazu Masuda,¹ Kenjiro Agai,³ Hiroyo Ino,⁴ Hiroyuki Iwata,⁵ Yutaka Tokuda,⁶ Naohito Yamamoto,⁷ Hiroki Kasai,⁸ Masahiko Takuchi,⁹ Hitoshi Tsuda,⁹ Futoshi Akiyama,¹⁰ Masafumi Kurosumi,^{1,2} Yasuhiro Fujiwara³

Abstract

Primary systemic therapy for patients with HER2 (human epidermal growth factor receptor 2 positive) breast cancer may be improved by adding trastuzumab to chemotherapy. This randomized phase II trial compared 2 chemotherapy regimens comprising FEC (5-fluorouracil-epidoxin-cyclophosphamide), trastuzumab, and either PH (paclitaxel) or DH (docetaxel) in 102 patients. FEC-PH and FEC-DH achieved high pathologic complete response rates. Breast conserving surgery was possible in more patients in the paclitaxel arm.
Background: In primary systemic therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2 positive (HER2+) breast cancer, improvements in pathologic complete response (pCR) rate have been achieved by adding trastuzumab. **Patients and Methods:** Patients with stage II or IIIA HER2+ operable breast cancer were randomly assigned to receive four 6-week cycles of FEC (5-fluorouracil 500 mg/m², epirubicin 100 mg/m², cyclophosphamide 500 mg/m²) followed by 4 cycles of 3-weekly trastuzumab (6 mg/kg week 1, and then 3 mg/kg) with either 12 weekly doses of paclitaxel 80 mg/m² (FEC-PH) or 4 cycles of 3-weekly docetaxel 75 mg/m² (FEC-DH). **Results:** Between March 2007 and June 2008, 102 patients were enrolled. Forty-nine patients receiving FEC-PH and 57 receiving FEC-DH were assessable for efficacy and safety. Eighty-four patients completed treatment and underwent surgery. There was no significant difference in the pCR rate between the 2 groups (46.9% [95% CI, 33.7%–60.0%] with FEC-PH vs. 42.6% [95% CI, 29.5%–55.6%] with FEC-DH; *P* = .57). Analysis by hormone receptor (HR) status showed pCR rates of 64.2% (32/50) in HR- tumors and 23.7% (11/47) in HR+ tumors (*P* = .02). Among HR- tumors, the pCR rates were 65.4% and 65.6% in patients treated with FEC-PH and FEC-DH, respectively (*P* = .78). **Conclusions:** There was no significant difference in pCR rate between FEC-PH and FEC-DH. Both regimens achieved higher pCR rates in HR- than HR+ breast cancer, and there was a trend toward higher pCR in HR- tumors with FEC-PH compared with FEC-DH. Further investigation is warranted to explore the relationship between efficacy and HR status.

Clinical Breast Cancer, Vol. 12, No. 1, 18-24 © 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.
 Keywords: breast cancer, HER2, Primary systemic therapy, Trastuzumab

19

平成23年(2011年)4月18日 第7回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

資料 5 - 6

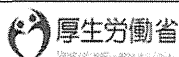
医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書(案)
 トラスツズマブ (遺伝子組換え)
 HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法

1. 要望内容の概略について

要望され た医薬品	一般名：トラスツズマブ (遺伝子組換え) 販売名：ハーセプチン注射液 60、同 150 会社名：中外製薬株式会社						
要望者名	有限責任中間法人日本乳癌学会						
要望内容	<table border="1"> <tr> <td>効能・効果</td> <td>HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブとして初回投与時には8 mg/kg (体重) を、2回目以降は6 mg/kg を90分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。</td> </tr> <tr> <td>効能・効果及び</td> <td></td> </tr> </table>	効能・効果	HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法	用法・用量	通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブとして初回投与時には8 mg/kg (体重) を、2回目以降は6 mg/kg を90分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。	効能・効果及び	
効能・効果	HER2 過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法						
用法・用量	通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブとして初回投与時には8 mg/kg (体重) を、2回目以降は6 mg/kg を90分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。						
効能・効果及び							

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000018x8g-atf/2r98520000018yeu.pdf> 20

平成23年4月28日
薬事食品衛生審議会 医薬品第二部会：事前評価



2011年4月28日 薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会議事録

医薬品番号

○日時 平成23年4月28日(木)
 ○場所 厚生労働省 専用第12会議室
 ○出席者
 出席委員 15名(五十音順 敬称略)
 新井 洋由、奥田 真弘、菊池 嘉、清田 浩、
 黒木 田英子、佐藤 俊哉、清水 秀行、鈴木 邦彦、
 田村 友秀、〇土 優友朋、中島 惠美、濱口 功、
 森崎 繁文、山口 雅英、〇吉田 菜穂
 (注)〇部会長 〇部会長代理
 他参考人2名

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001103h.html>

平成23年4月28日(医薬品第二部会と同日)
承認前ではあるが、事前評価終了として、保険償還可能となる

保医発0428第5号
平成23年4月28日

地方厚生(支)局医療課長 }
 都道府県民生主管部(局) } 殿
 国民健康保険主管課(部)長 }
 都道府県後期高齢者医療主管部(局) }
 後期高齢者医療主管課(部)長 }

厚生労働省保険局医療課長



公知申請に係る事前評価が終了した医薬品の保険上の取扱いについて

本年4月28日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、別添1の5成分1.4品目の適応外使用に係る公知申請についての事前評価が行われた結果、当該品目について公知申請を行っても差し支えないとの結論が得られたところです(別添2：平成23年4月28日付け薬食審査発0428第3号・薬食安発0428第1号)。
 これを踏まえ、別添1の5成分1.4品目について、今後追加される予定である効能・効果及び用法・用量において、本日より保険適用を可能とすることといたしましたので、貴管下の保険医療機関、審査支払機関等に対して周知徹底をお願いいたします。

<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T110510S0020.pdf> 22

平成23年5月9日 承認申請(“公知申請”)

中外製薬株式会社
広報IR部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
TEL (03)3273-0881
FAX (03)3291-6607
E-mail:pr@chugai-pharm.co.jp
URL: http://www.chugai-pharm.co.jp



2011年5月9日

各位

抗悪性腫瘍剤「ハーセプチン®」 効能・効果および用法・用量の追加について公知申請

中外製薬株式会社〔本社：東京都中央区／社長：永山 治〕（以下、中外製薬）は、「HER2過剰発現が確認された転移性乳癌」、「HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法」、「HER2過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発の胃癌」を効能・効果として販売を行っている抗悪性腫瘍剤トラスツズマブ（遺伝子組換え）〔販売名『ハーセプチン®注射用60、同150〕、以下、「ハーセプチン®」〕について、「HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法」に関する効能・効果追加、および「HER2過剰発現が確認された転移性乳癌における3週間1回投与」の用法・用量追加の公知申請を、5月9日に厚生労働省に行いましたのでお知らせいたします。

23

平成23年10月19日 PMDA 審査報告書

審査報告書

平成23年10月19日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

〔販 売 名〕	ハーセプチン注射用 60、同 150
〔一 般 名〕	トラスツズマブ（遺伝子組換え）
〔申請者名〕	中外製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成23年5月9日
〔剤形・含量〕	1バイアル中にトラスツズマブ（遺伝子組換え）を60mg 又は150mg 含有する注射剤
〔申請区分〕	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
〔特記事項〕	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成23年4月28日付薬食審発第0428第8号）に基づく申請 「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付薬食審発第0915第3号）に基づく迅速審査
〔審査担当部〕	医薬審査第五部

24

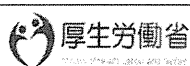
審査報告書での医師主導治験への言及

が取り纏められた。また、以下の⑤～⑧の内容から本薬のHER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法に対する有用性は医学薬学上公知と判断可能とされ、「公知申

- ⑤ HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法について、医師主導の海外臨床試験（J Clin Oncol 2005; 23: 3676-85、Clin Cancer Res 2007; 13: 228-33、Lancet 2010; 375: 377-84、及びBreast Cancer Res Treat 2010; 122: 429-37）において本薬の1週間1回投与及び3週間1回投与によりpCR率（機構注：病理組織学的完全奏効率）の改善が認められ、一定の有効性が示されていること。なお、結果解釈に注意が必要な点があるものの、医師主導の海外第Ⅲ相試験（NOAH試験）（Lancet 2010; 375: 377-84）では、本薬投与で無病生存期間の延長効果が示されている
- ⑥ 国内外の治療ガイドライン及び教科書において、HER2陽性乳癌における術前補助化学療法に対する本薬を含めたレジメンに関する有効性が記載されていること
- ⑦ 本邦では、医師主導治験（NCC-IDC-003試験）（J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2009; 27: 565）や他の臨床試験・研究において、本薬のHER2陽性乳癌に対する本薬1週間1回投与及び3週間1回投与による術前補助化学療法における一定の有効性が示されていること
- ⑧ HER2陽性乳癌に対する本薬による術前補助化学療法の国内外試験で確認された有害事象は、既に本薬の添付文書に記載されている安全性プロファイルと大きな差はなく、管理可能と考えること

25

平成23年10月31日 薬事食品衛生審議会 医薬品第二部会 “報告事項”



2011年10月31日 薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会議事録

医薬食品局

○日時 平成23年10月31日(月)

○場所 厚生労働省 専用第23会議室

○出席者

出席委員(15名):五十員 敬名略

新井 洋由、 鹿原 恒昭、 大根 マコ太郎、 黒木 由美子、

佐藤 俊哉、 清水 秀行、 田村 友美、 土屋 友勝、

中島 恵美、 濱口 功、 半田 誠、 前崎 繁文、

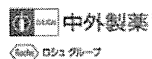
山口 照英、 ◎吉田 茂昭

(注) ◎部会長 ○部会長代理

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000023hjk.html>

26

平成23年11月25日 乳癌 術前化学療法¹の効能追加 承認



各位

2011年11月25日

抗悪性腫瘍剤「ハーセプチン[®]」 効能・効果および用法・用量の追加承認取得のお知らせ

中外製薬株式会社【本社：東京都中央区／社長：永山 治】（以下、中外製薬）は、「HER2過剰発現が確認された転移性乳癌」²、「HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法」³、「HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌」を効能・効果として販売を行っている抗悪性腫瘍剤トラスツズマブ（遺伝子組換え）【〈販売名「ハーセプチン[®]」注射用60、同150〉、以下、「ハーセプチン[®]」】について、2011年11月25日に厚生労働省より「HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法」に関する効能・効果追加、および「HER2過剰発現が確認された転移性乳癌における3週間1回投与」の用法・用量追加に関する承認を取得したことをお知らせいたします。

<http://www.chugai-pharm.co.jp/hc/ss/news/detail/20111125150000.html> 27

平成24年5月 FDAもpCR割合を承認可否の判断に使う ガイダンス案を公表

Guidance for Industry Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments on this guidance document should be submitted within 60 days of publication to the Federal Register of the agency having the authority to issue the guidance. Submit written comments to the Division of Dockets Management (HFA-209), Food and Drug Administration, 1015 Lincoln Street, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the document number and the name of the submitter and published in the Federal Register.

For questions regarding this draft document contact Vanessa Pizzuto, M.D. at 301-796-2330.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Max 2612
Clinical Medical

Pathological Complete Response and Accelerated Drug Approval in Early Breast Cancer

Tatiana M. Prowell, M.D., and Richard Pazdur, M.D.

New drugs for breast cancer have historically been approved first for patients with metastatic disease who have few remaining options for systemic treatment. Approval for an adjuvant indication occurs years later, after large, randomized trials with prolonged follow-up have been conducted in patients with

early-stage disease. Recently, non-adjuvant trials have introduced new drugs preferentially in patients with localized breast cancer. Such treatment aims to render locally advanced cancers operable, facilitate breast-conserving surgery, and ultimately improve survival. The rate of pathological complete response

— absence of residual invasive cancer on pathological evaluation of resected breast specimens and lymph nodes after preoperative therapy — has been used as the primary end point in many neoadjuvant trials.

Intensifying neoadjuvant therapy should be investigated as a standard treatment for early-stage

2430

© FULL 000-000-0000 0000.0000

N Engl J Med June 28, 2012

28

**(実例3) 世界で未承認の薬を用いる
欧米型の医師主導臨床試験**

29

平成24年度～ 日本医師会治験推進研究事業

**アンスラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤の
治療歴を有するTriple negative typeの
手術不能・再発乳がんに対する
Eribulin併用のOlaparib 第I / II相臨床試験**

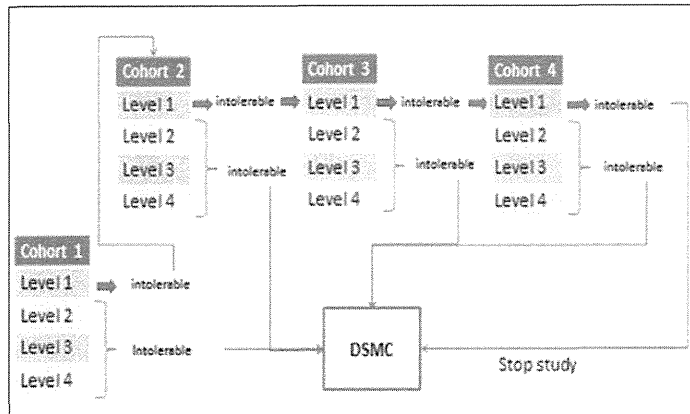
30

**【治験薬】 一般名: Olaparib (AZD2281) Astra Zeneca社の世界未承認薬
PARP (polyADP-ribose polymerase) 阻害剤
⇒DNA修復に関わるPARPを阻害**

【目的】

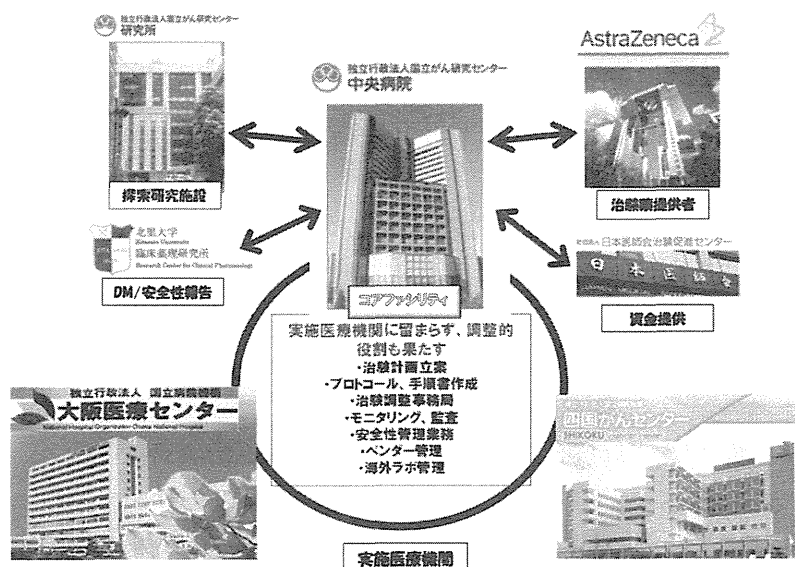
Phase I : Eribulin+Olaparib療法の名投与レベルでの用量制限毒性(DLT)の発現率に基づき、最大耐量(MTD)から推奨用量を推定する (classical 3+3 design)。

Phase II : Phase Iより得られた推奨用量におけるEribulin+ Olaparib療法の有効性(奏効割合)及び安全性を検討。



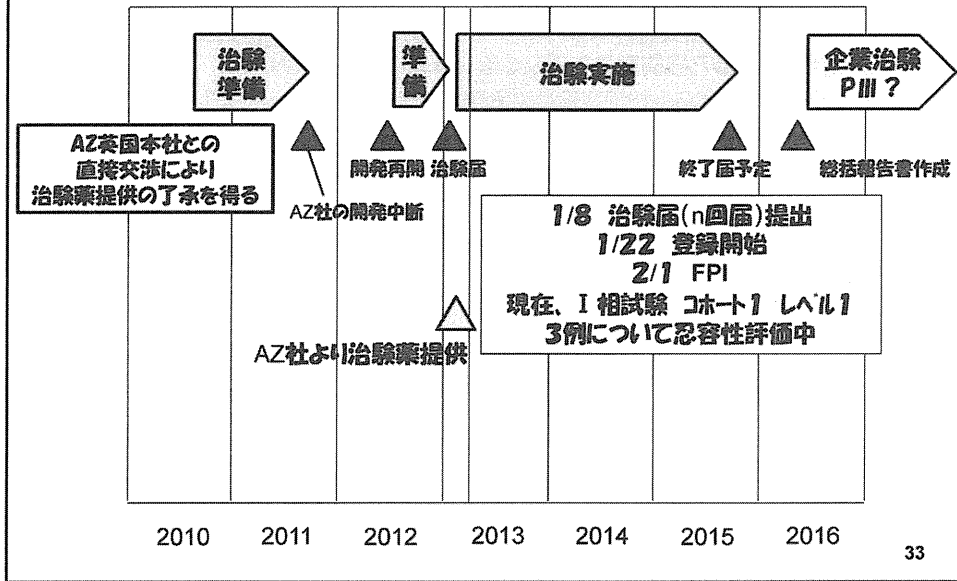
31

実施体制

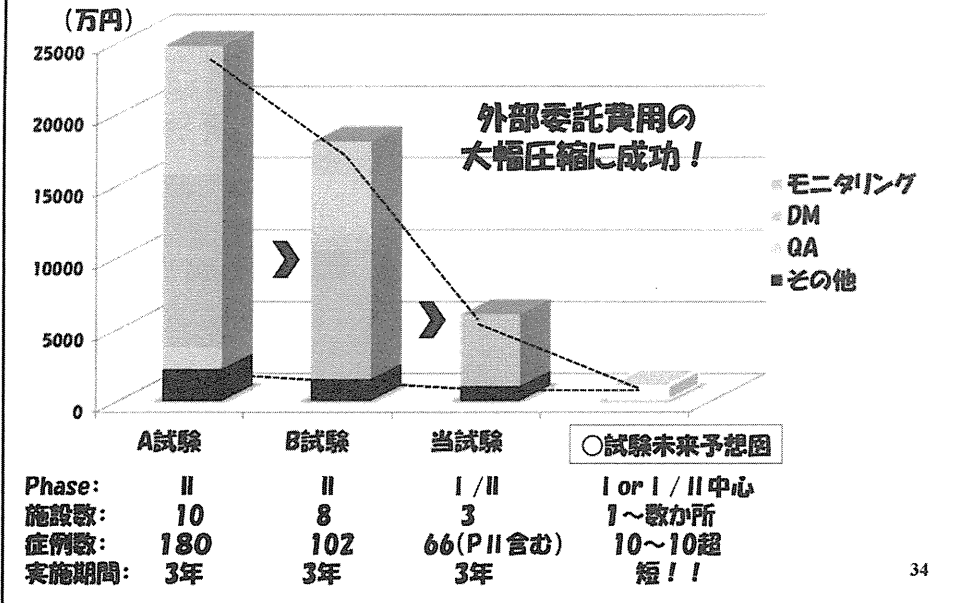


32

進捗経過



実施経費



現在の進捗と体制整備状況

- **企業治験レベルの症例登録スピード！**
 - 1月下旬に登録を開始し、2週間で1stコホート3例の登録を満了(トリアルネガティブ乳がん対象で驚異的なスピード)
- **企業治験レベルの質！**
 - 隔週で実施施設間でSRC(忍容性評価)を開催
 - 自前のモニタリング(サンプリングSDV)、監査体制も整備
 - 未承認薬の安全性評価を自前で実施

35

NME(世界未承認薬)同士の併用第1相試験へのチャレンジ

Guidance for Industry Codevelopment of Two or More Unmarketed Investigational Drugs for Use in Combination

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the Federal Register of the notice announcing the availability of this draft guidance. Submit comments to the Division of Dockets Management (HFA-303), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20857. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the Federal Register.

For questions regarding this draft document contact CDER's Call Center 1-800-338-1114.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

December 2010
Clinical Medical

36

医師主導治験における課題 1

- **委託先が多い→調整業務を担う施設の基盤整備**
(厚労研究費では委託費上限撤廃を！)
- **低コストで信頼性の高いデータを確保する必要性**
(中央モニタリングでの品質を許容:
PMDAの意識改革が必要)
- **治験継続に必要な安定した研究費の捻出**
(臨床試験については科研費を5年間支給、
企業からの資金と国の研究費の相乗りの許容)

37

医師主導治験における課題 2

- **医療機関における実施体制整備**
(治験事務局、IRB、CRCへの負担大きい)
 - # 各施設における必要な人員を雇用するための
費用を捻出することが現状では困難。
 - # 治験に関わる人々のモチベーション維持
(責任・分担医師、CRCの負担大きい)
- さらに **改正労働契約法 問題**
平成25年4月1日に施行される労働契約法改正では、
有期労働契約が5年を超えて反復更新され、
労働者から期間の定めのない申し込みがあった場合には、
無期労働契約が成立します。

38

医師主導治験における課題 3

保険外併用療養費制度における 支給対象外経費の取り扱い

<企業主導>

		企業負担	保険支払い対象		
基本診療料	検査	画像診断	同種同効薬 (投薬)	同種同効薬 (注射剤)	処置、手術、麻酔等
			その他の 投薬	その他の 注射剤	

<医師主導>

		研究費負担	保険支払い対象		
基本診療料	検査	画像診断	同種同効薬 (投薬)	同種同効薬 (注射剤)	処置、手術、麻酔等
			その他の 投薬	その他の 注射剤	

39

2. 医師主導治験と先進医療Bを いかに使い分けながら 医療に貢献すれば良いか？ “対策”

40

A common policy framework for evidence generation on promising health technologies

Cédric Carbonnell, Fabienne Guerin, Sun Hae Lee-Robin
 French National Authority for Health
 for the European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)

AEG: Access with Evidence Generation

Table 4. Degree of Implementation of AEG Mechanisms by Various Countries

Country	Marketing approval		Coverage decision		
	Medicine	Medical device	Medicine	Medical device	Procedure
Canada (Ontario)	+++ ^N	+++	+++	+++	+++
Spain	+++ ^N	+++	+++	+++	+++
Australia	+++ ^N	+++	+++ ^{+/+}	+++	+++
US	+++ ^N	+++	+++	+++	+++
England/Wales	+++ ^{EN}	++	+++	+++	+++
France	+++ ^{EN}	++	+++	+++	+++ ^{+/+}
Germany	+++ ^{EN}	++	++	+++ ^{+/+}	++
Sweden	+++ ^E	–	+++	++	++
Belgium	+++ ^E	–	–	+++	–
Italy	+++ ^{EN}	–	+++ ^{+/+}	++	++
Netherlands	+++ ^{EN}	–	+++ ^{+/+}	–	–
Switzerland	–	+++	–	–	+++ ^{+/+}
Austria	+++ ^E	–	++	++	++
Denmark	+++ ^{EN}	–	++	++	++
Latvia	+++ ^{EN}	+++	–	–	–
Portugal	+++ ^{EN}	–	–	–	–
Finland	+++ ^{EN}	–	–	–	–
Poland	+++ ^E	–	–	–	–
Ireland	+++ ^E	–	–	–	–
Estonia	+++ ^E	–	–	–	–
Slovenia	+++ ^E	–	–	–	–
Cyprus	+++ ^E	–	–	–	–
Norway	–	–	–	–	–

Note: +++: full AEG; ++: partial AEG; +: passive AEG; –: No AEG; ^E: AEG implemented by EMA and applicable to European Countries; ^N: country-specific AEG implemented at national level

Box 5: The prescribing spectrum

Increasing evidence

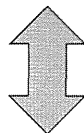
Scenario	UNLICENSED	USE IN UNLICENSED INDICATION		LICENSED
		Off-label ‘Far-label’	‘Near-label’	On-label
The medicine has not received licensing approval for any indication and therefore few data on safety or efficacy are available.		The medicine has been licensed for an indication and therefore acceptable data on safety and efficacy exist for that particular disease. However the indication for which a clinician now wishes to use the medicine has a very different biology to that for which it is licensed.	The medicine has been licensed for an indication and therefore acceptable data on safety and efficacy exist for that particular disease. The indication for which a clinician now wishes to use the medicine has a similar biology to that for which it is licensed.	The medicine has been licensed for the indication for which the clinician wishes to use it. Therefore acceptable data on safety and efficacy exist for the indication.
Examples	An experimental cancer medicine used as part of a clinical trial. A bespoke medicine, or ‘special’, which is prepared for a particular patient.	Anti-psychotic medications, licensed to treat schizophrenia, are frequently used to control the behavioural symptoms of people with dementia. ³⁷	A treatment licensed for one form of haematological cancer is used to treat another, rarer, form of haematological cancer. A treatment for rheumatoid arthritis is used to treat another form of autoimmune disease such as vasculitis.	A cancer treatment which has been subject to a NICE technology appraisal.

医師主導治験と先進医療Bの棲み分け

適応外使用医薬品を使用する臨床試験については

先進医療B 制度 の活用

米国型 *Research (non-commercial) IND* 制度の導入
を
するか否かは検討課題



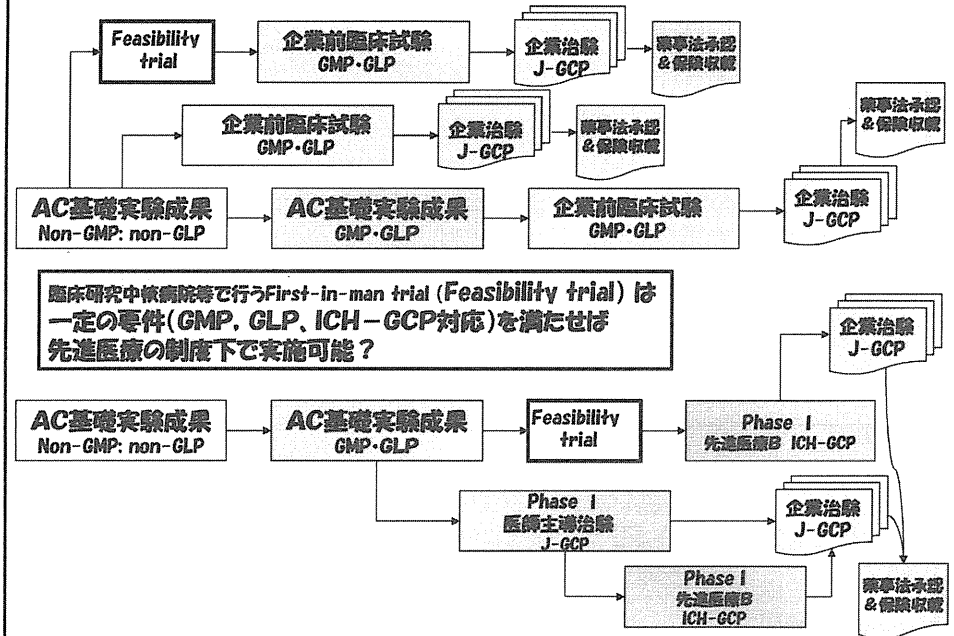
(世界で)未承認の医薬品については
医師主導治験で臨まざるをえないだろう

43

早期開発(Phase I) 段階における
先進医療B制度、
医師主導治験の活用策

44

アカデミア(AC)発の基礎研究成果から承認まで(早期開発に焦点を当てて)



平成24年10月24日 第1回先進医療会議 議事録

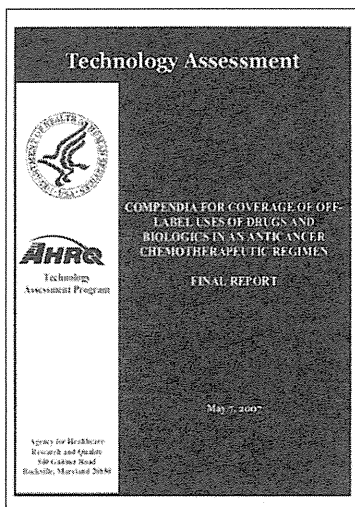
**早期・探索的臨床試験拠点、臨床研究中核病院における
先進医療B(旧高度医療)での「最初の数例の経験を積んでから」要件**

- 猿田座長 どうぞ。
- 藤原構成員 そうなると、3局長通知の中をよく読むと、早期・探索拠点とか、臨床研究拠点、そういうところは高度医療評価のときは数例の研究実績があったものしか高度医療評価には申請できなかったのですが、今回の局長通知を見ると、そういう早期・探索拠点、臨床研究中核病院などは、数例の実施要件がなくても申請できるとしただし書きで書いてあったので、そうすると、今、一定の有効性、安全性要件とおっしゃると、再生医療とか細胞療法のようなものについては全然人への投与経験はないけれども、ファーストインマンを先進医療Bでやりたいというのが多分結構多いと思うのです。そのあたりはどう取り扱うのですか。
- 猿田座長 御意見ありますか。
- 研究開発振興課課長補佐 事務局でございます。
- 早期探索または臨床研究中核病院で数例の実績がない場合であっても、技術の要件によっては認めることとするという内容につきましては、そういった研究整備事業で整備されている組織で安全性や有効性をきちんと評価できるというのをこちらが確認させていただきました部署を御活用いただいで、プロトコルなどを御作成いただき、かつ、まずは適応外といった医薬品や医療機器になるかと思うのですが、そういった条件がありました際には、3局長通知にございますような数例の実績なしでも実施いただけるといった、今のところそういったものを想定しております。
- 藤原構成員 しつつこいようで申し訳ないのですが、いわゆる未承認でファーストインマンは先進医療Bに入るにしても数例の要件が要するという解釈ですか。今、適応外に絞るとおっしゃったのです。
- 研究開発振興課課長補佐 事務局でございます。
- 整備された部署で評価されたものを今後幅広くそういった体制の下で実施できれば認めていきたいとは思っておりますが、まず先進医療の制度下でファーストインマンのような研究につきましては、適応外のあたりの技術の動向を確認した上で、次の段階として検討させていただければと思っております。
- 猿田座長 藤原先生おっしゃったのは、実は中核拠点あるいは早期探索の拠点の一番メリットは何だろうかといったときに、先ほど藤原先生がおっしゃったことは書いてあったのです。ファーストインマンで行けるといっているところのものがあつたわけで、それで藤原先生が多分おっしゃった。そのあたりはこれからの非常に大きな問題なのでクリアしておいたほうがいいと思うのです。
- 他に、福田先生、どうぞ。

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002k5j.html>

後期開発においては (効能追加や適応外使用問題の解決策として) 先進医療Bを活用すべし

適応外使用を保険償還できる仕組み 米国コンペンティア制度



Annals of Internal Medicine

REVIEW | **Annals of Internal Medicine**

Reliability of Compendia Methods for Off-Label Oncology Indications

Amy P. Kamenetsky, MD, Carol Fennell, MD, Ethan M. Balk, MD, MPH, Julia G. Hainsworth, PharmD, Lori A. Gostenski, MD, MEd, Jane S. Wheeler, MPM, Joseph Lee, MD, and Douglas C. McCreay, MD, PhD

PERSPECTIVE | **Annals of Internal Medicine**

Controlling Off-Label Medication Use

Heather K. Glick, MD

Ann Intern Med March 3 2009

米国 Social Security Act Title XVIII Sec 1861 (t)
(http://www.ssa.gov/OP_Home/ssact/comp-toc.htm)

米国 社会保険法による保険診療適応範囲に関する規定

- (B) In subparagraph (A), the term “medically accepted indication”, with respect to the use of a drug, includes any use which has been approved by the Food and Drug Administration for the drug, and includes another use of the drug if—
- (i) the drug has been approved by the Food and Drug Administration: 「物質としての安全性は検証済み」の場合 and (適応外使用を想定)
- (ii) (I) such use is supported by one or more citations which are included (or approved for inclusion) in one or more of the following compendia: the American Hospital Formulary Service-Drug Information, the American Medical Association Drug Evaluations, the United States Pharmacopoeia-Drug Information, and other authoritative compendia as identified by the Secretary, unless the Secretary has identified with, or the use is identified (適応外使用での薬剤費保険償還はコンベンティアに基づく), or

49

米国 Social Security Act Title XVIII Sec 1861 (t)
(http://www.ssa.gov/OP_Home/ssact/comp-toc.htm)

米国ではこの仕組みにより、
「良い研究者主導の臨床試験を実施し、
結果は良い学術雑誌(法的に規程)に掲載し
さらに、保険診療で使えることにつながる」
というインセンティブが
臨床研究者に働いている

〈米国 社会保険法〉

50

全体像を俯瞰してまとめると

53

