

医療機器・再生医療等製品における 人道的見地からの治験実施について

資料1-1

- 医療上の必要性の高い未承認、適応外の医療機器、再生医療等製品について、国内で治験が実施されているにもかかわらず、治験の参加基準に外れる等の理由で治験に参加できない患者について、人道的見地から治験に参加させるための考え方を整理する。

【背景】

- 生命に重大な影響があり、かつ既存の治療法に有効なものが存在しない疾患の患者の中には、医療機器等の国内治験の実施段階（組入れ終了後）から承認、販売までの期間を待つことが出来ない方も存在する。
- こうした方についても、国内開発の「最終段階の治験（※）」に参加できた場合は、患者が享受できると期待されるベネフィットの蓋然性が比較的高いと考えられる未承認の医療機器等にアクセスすることができる。しかしながら、治験の参加基準に外れる、被験者の組入れが終了している等の理由で当該治験に参加できないケースがある。
（※ 当該治験の結果をまとめた後、その結果をもって承認申請を予定している治験）
- こうした事情を踏まえ、人道的見地から、「最終段階の治験」の実施に影響を及ぼさないことを前提に、当該治験に参加できない患者に対して未承認医療機器等を提供できるようにするための方策が必要。提供する医療機器等が未承認段階のものであることや実施可能性に鑑み、治験制度の枠組みの中でこれを行うことを検討する。

検討の前提

【前提】

1. 実施中の治験に影響を与えて、製品の実用化を遅らせることが無いよう、国内で「最終段階の治験」の実施後又は実施中（組入れ終了後）
2. 生命に重大な影響があり、かつ既存の治療法に有効なものが存在しない疾患
3. 承認を申請する予定の効果・性能に係る治験として、治験製品（治験用の医療機器、再生医療等製品）を提供。（予定する使用目的、効果、効能又は性能を外れる使用方法は想定しない）
4. 上記3. は人道的見地から行われるもので、その実施は治験を依頼する企業などの、任意の協力の上に行うものである。
また、治験製品の供給に余裕がないなどの場合は実施できない。

基本的な対応の方針

【対応方針】(対応については、いくつかのケースが考えられる)

ケース1. 実施中の「最終段階の治験」の変更

実施中の「最終段階の治験」の組入終了後に、組入れ期間を延長するとともに、被験者のベネフィットがリスクを上回るとの医学的判断に基づき組入れ基準を緩和（PMDAに対し、治験届の変更届を提出）

ケース2. 新たな治験の実施

被験者のベネフィットがリスクを上回るとの医学的判断に基づき組入れ基準を緩和の上、「最終段階の治験」とは別に、新たな治験を実施。（PMDAに対し、新規の治験届を提出）
（安全性確保の観点から、「最終段階の治験」の実施施設で行う。また、「最終段階の治験」が企業依頼治験の場合でも、「新たな治験」を医師主導治験として行うこともあり得る。）



どちらのケースも、基準緩和後の治験は、緩和前と比べて、より安全性の確認に主眼を置いたものとなる。また、有効性確認の為の検査項目等も、患者の安全性確保に支障が無い範囲で省略可能。

組入れ基準の緩和の例（医師主導治験として、小児用補助人工心臓の承認申請後も治験を継続し、追加登録を行うとともに、組入れ基準の緩和を行ったケース。2015年3月）

- 治験機器の評価に影響を及ぼす可能性から設定されて除外基準を変更・削除。（治験届の変更届出を提出）
- 申請後の追加登録症例のデータは審査中に提出。また、基準緩和の後の組入れ患者のデータは、それ以前の患者のデータと区別して集計した。

※治験データの取扱い

- ✓ 緩和後の患者は、承認申請中も治験が実施中であることが想定されるため、緩和前の患者データのみをもって承認申請することで差し支えない。
- ✓ 基準緩和後の組入れ患者が、緩和前の患者と比べて、評価内容や検査項目等が異なる場合には、両者の治験データを区別して集計・解析する必要がある。

人道的見地からの治験実施の手続きに関する流れ

実施中の「最終段階の治験」に関する情報をPMDAのHPに掲載



【組入れ終了後】

- ① 患者は、自らの主治医を通じて、治験実施企業（医師主導治験の場合は治験責任医師）に対し、治験参加又は実施の要望を提出（未承認、適応外の製品の使用を検討するためには、患者の病状等を熟知する主治医の経験・見識が必要であることから、主治医を通じて要望を行う）
- ② 治験実施企業は、治験実施医療機関と相談した上で、「組入れ期間の延長」、「組入れ基準の緩和」の是非を検討し、患者の治験参加の可否を判断
 - ・ 実施中の「最終段階の治験」に追加で患者を組入れ
 - ・ 「新たな治験」を実施し、これに患者を組入れ（治験実施企業の考えにより、効率的な治験が実施できる方を選択する）
- ③ 患者の治験参加が困難と判断した場合は、主治医に対して、その理由をわかりやすく回答する。



患者を治験に参加させる場合の費用負担

- 治験に係る費用について、治験実施企業による負担が困難な場合が考えられることから、費用負担について、通常の治験とは異なる考え方の導入が必要ではないか。

- 医療機器、再生医療等製品は、治験製品の製造コスト、使用に際しての手術、検査等のコストがかさむため、治験費用が高額になると想定され、治験実施企業における費用負担が困難な場合が考えられる。
- 治験実施企業が治験実施医療機関と相談した上で、治験費用については患者側に負担を求めることができることとしてはどうか。

また、患者負担を可能とする場合には、その対象範囲は、次に示すような、治験製品の製造・入手、治験の実施に直接的に要する費用としてはどうか。

- 治験製品の製造、運搬、管理及び保存等に係る費用
- 検査、診断、手術・処置などに係る費用（保険でカバーされない範囲）
- 医療機関、CRO及びSMOなどに係る人件費、保険料等

- 患者負担を求めることとした場合、その額を適切に設定する観点から、治験実施企業は患者に対し、負担額とその理由を説明する必要があるのではないか。

また、こうした負担額とその理由等の情報を、治験実施企業から厚労省宛てに報告頂き、そのうち標準的な患者負担額について公表することとしてはどうか。（先進医療における公表と同じ取扱い）

※米国の類似制度では、患者の費用負担について規定しておらず、患者負担額について、政府への報告や公表を求めている。

また米国では、Compassionate Useについて企業が費用を負担していないと聞いている。

患者の治験参加が困難な場合の取扱い

ニーズ検討会で
検討頂きたい内容

- 患者の治験参加が困難と判断した場合、治験実施企業から主治医に対して、その理由※を分かりやすく回答する

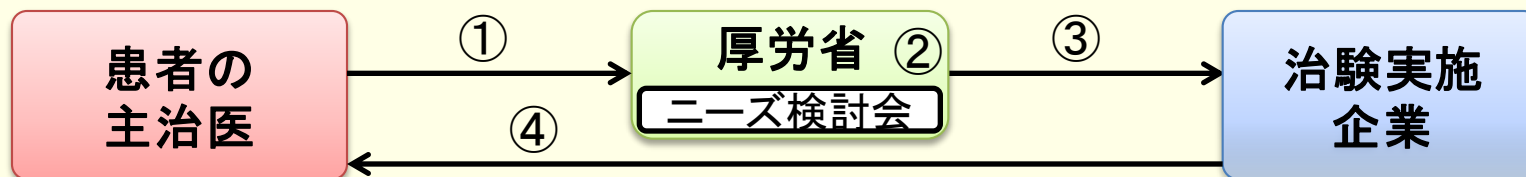
※理由としては、例えば次のようなものを想定

1. 患者の病状に鑑みて、明らかにリスクが高く、安全性の観点から治験製品の使用が勧められない
2. 生命に重大な影響がある重篤な疾患でない、既存の治療法に有効なものが存在する
3. 「最終段階の治験」の組入れ期間中である等の理由で「最終段階の治験」の実施に悪影響を与える
4. 承認を申請する予定の使用目的、効果、効能又は性能を外れる使用方法
5. 製品の供給や治験実施医療機関の体制に余裕がない



患者及び主治医が、治験実施企業による制度該当性の判断に不満がある場合、主治医を通じて厚生労働省に対し検討依頼を提出することが可能

- ①主治医を通じて厚労省宛てに、治験実施企業による判断の検討を依頼
- ②厚労省開催の「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」において、治験実施企業の回答内容を検討
- ③制度該当性ありと判断した場合、治験実施企業に対し、治験参加の再検討要請
- ④要請を受けた治験実施企業は、改めて治験参加可否を判断し、結果を主治医に回答



- 治験の実施が困難な理由のうち、2. 疾患の重篤性などについては、本制度の基本となる重要な項目であり、本検討会における各診療科の専門家により、客観的な判断をすることとしてはどうか。
- 一方で、1. 安全性の観点による治験製品の使用については、患者のカルテや治験プロトコルなどの個人情報・機密情報を含む膨大な資料や個々の患者の病状を詳細に把握することが必要になるため、ニーズ検討会という公開の場でこのような議論を行い、検討会としての公式見解を示すということとは困難と考えられる。

そこで、主治医から提出された公開可能な情報の範囲内において、各委員からお気づきの点をコメントいただき、これを参考情報として治験実施企業等にフィードバックすることとしてはどうか。
- また、3. 本来の治験への悪影響、4. 承認の適応外、5. 製品供給・受入機関の不足については、治験機器等の供給側・治験実施側に関する問題であり、外部からの評価による検討の余地が少ないことから、本検討会では参考資料として取り扱うこととしてはどうか。

米国の医療機器類似制度、日本の医薬品類似制度との比較

- 本制度は、米国における医療機器の類似制度（Compassionate Use）、日本における医薬品の類似制度を参考にしているところ。各制度の主なポイントを比較すると以下のとおり。（欧州には同様の規制は存在しない）

	本制度案	米国・医療機器 (Compassionate Use)	日本・医薬品※ (人道的見地から実施される治験) ※ 欧米の類似制度と同様の制度
対象製品	ベネフィットの蓋然性が高いと考えられる、開発の最終段階である治験を実施している製品	ベネフィットがリスクを上回る製品	ベネフィットの蓋然性が高いと考えられる、開発の最終段階である治験を実施している治験薬
対象疾患	生命に重大な影響がある疾患であって、既存の治療法に有効なものが存在しない	生命を脅かす重大な疾病又は疾患であって、代替となる有効な治療法が存在しない	生命に重大な影響がある疾患であって、既存の治療法に有効なものが存在しない
患者不服	制度に該当しないことを理由に企業が実施を拒否した場合、患者から厚労省に検討を依頼。厚労省開催の検討会議において、該当性を再検討。	制度無し	制度に該当しないことを理由に企業が実施を拒否した場合、患者から厚労省に検討を依頼。厚労省開催の検討会議において、該当性を再検討。
費用負担 公表	負担 費用について患者に負担を求めることも認められる	患者の費用負担について規定していない。また米国では、Compassionate Useについて企業が費用を負担していないと聞いている。	費用について患者に負担を求めることも認められる
	公表 患者負担額とその理由を厚労省に報告させ、その患者負担額について公表	制度無し	患者負担額とその積算に係る考え方を厚労省に報告させ、その患者負担額等について公表

患者申出療養との連携について

- 医薬品における「人道的見地からの治験」と「患者申出療養」との連携については、先日発出された患者申出療養の通知※において、以下のとおり記載されている。
 - 医療機器、再生医療等製品についても、同様の連携を考えているところ。
-
- 既に治験において使用されている未承認薬・適応外薬を使用したいという相談があった場合には、まずは国内開発の最終段階である治験（以下「主たる治験」という。）又は人道的見地から実施される治験（以下「拡大治験」という。）につなげることを検討することとする。
 - 具体的な手順は、患者申出療養に係る相談を受けた後、臨床研究中核病院等が公開されている治験の情報を参考に、患者が投与を受けたい未承認薬・適応外薬の主たる治験が実施中であるかどうかを確認し、実施中である場合にはその情報を患者から相談を受けたかかりつけ医等に提供する。
 - 当該かかりつけ医等が実施企業・主たる治験実施医療機関に治験への参加の可能性を照会して、進行中の治験に参加する方向で連携することとする。
 - 主たる治験を実施中でない場合又は拡大治験を実施中（拡大治験を準備中の場合を含む。）でない場合には、患者申出療養として実施できるか否かについて、臨床研究中核病院が検討を行うこととする。

※「健康保険法及び高齢者の医療の確保に関する法律に規定する患者申出療養の申出等の手続の細則について」

（平成28年3月4日付 医政研発0304第2号、薬生審査発0304第1号、薬生機発0304第1号、保医発0304第18号）