

〈特集：日本の治験の現状と課題〉

## 医師主導治験の現状と課題

山本 学

### Current status and issues of investigator-initiated clinical trials

Manabu Yamamoto

**Summary** The Pharmaceutical Affairs Law revised in July 2002 made it possible for physicians/dentists to plan and conduct investigator-initiated clinical trials (IICTs).

IICTs are expected to be a useful way to obtain clinical data for the New Drug/Device Application of orphan products, which are not yet approved in Japan or are commonly used for off-label indications due to a lack of financial incentives for industry development. Gaining regulatory approval through IICTs will improve the quality of medical care.

**Keyword:** Pharmaceutical Affairs Law, Investigator-initiated clinical trials, Drug, Device, 5-Year Clinical Trials Vitalization Plan 2012

#### I. 医師主導治験の現状

平成14年7月に薬事法が改正 [「薬事法および採血および供血あっせん業取締法の一部を改正する法律」(法律第96号)] され、従来は企業しか行えなかった治験を医師・歯科医師が自ら企画・実施することが可能となった。これが、いわゆる医師主導治験である。

医師主導治験は、採算性の問題から企業が積極的に開発しない医薬品および医療機器でありながら、外国で治療の有効性・安全性が確立されている国内未承認、あるいは国内で承認されているが、「適応外使用」が一般的となっている医薬品および医療機器について、医師自らが

治験を実施することで薬事法上の承認を取得することにより医療の質の向上につながるとし医薬品および医療機器の開発手段の1つとして期待を集めている。

医師主導治験では治験依頼者が存在せず、自ら治験を実施する者となる医師が治験のすべてを企画立案し、必要な書類の作成、手続き、治験の実施等を「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年 厚生省令第28号)または「医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成17年 厚生労働省令第36号)(以下「GCP」という)に従って行わなければならない(図1)。

すなわち、治験実施計画書、治験薬または治

験機器概要書、症例報告書の見本などの作成に始まり、治験計画届書や副作用報告書等の提出、モニタリングに関する手順書、監査に関する計画書および手順書などの作成、総括報告書の作成を行うことになる。これらは、企業治験であれば相当の人数で行うものであるが、到底医師のみでこれらの業務を実施することは不可能で臨床研究コーディネーター（CRC：Clinical Research Coordinator）（以下「CRC」という）等

の協力が必須で、業務内容によっては開発業務受託機関（CRO：Contract Research Organization）（以下「CRO」という）の力を借りなければ医師主導治験を遂行することはできない（図2）。

医師主導治験では、共通の治験実施計画書に基づき複数の医療機関において実施する多施設共同治験の場合、多施設間の調整を行うため各施設の治験責任医師（自ら治験を実施する者）は表1の業務を治験調整医師に委嘱して治験を

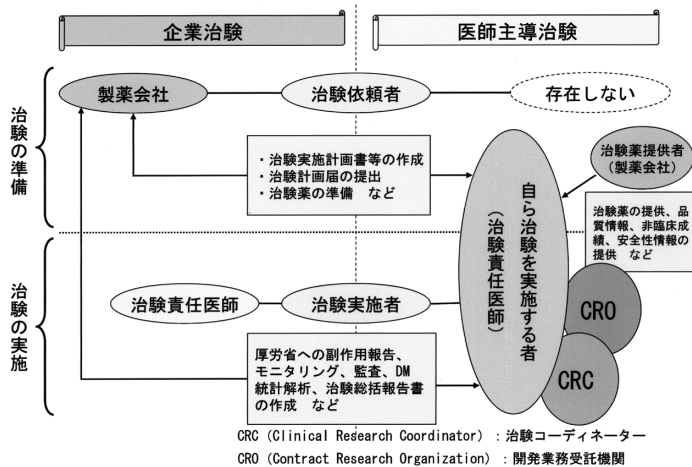


図1 企業治験と医師主導治験の相違

表1 治験調整医師に委嘱する業務

- (1) 厚生労働大臣への治験計画届書等の届出
- (2) 副作用情報等の取扱いに関する実施医療機関間の調整
  - ① 他の実施医療機関の治験責任医師への副作用情報等の通知に関する業務
  - ② 厚生労働大臣への副作用等報告の業務
- (3) 治験実施計画書等の作成に関する実施医療機関間の調整
  - ① 治験実施計画書等（治験実施計画書、症例報告書の様式、説明文書及び同意文書、治験薬概要書、その他治験実施計画書に準ずる書類を含む）の作成
  - ② 治験中に生じた治験実施計画書の解釈上の疑義の調整
- (4) 治験期間中に起こった事態への対応についての実施医療機関間の調整
- (5) 問題症例の取扱い、症例データの取扱いに関する実施医療機関間の調整
- (6) 治験薬の品質確保及び治験薬の管理に係る調整
- (7) 開発業務受託機関（CRO）等への業務委託に係る調整
  - ① モニタリング
  - ② 監査
  - ③ メディカルライティング
  - ④ データマネジメント
  - ⑤ 統計解析
  - ⑥ その他の業務
- (8) 記録の保存等に係る調整
- (9) その他治験に係る必要な業務に係る調整

実施していることが多い。治験調整医師がそれら業務を効率的に実施するためには治験調整医師事務局の設置が不可欠であり、また、治験調整医師事務局は多施設共同治験を実施するための多岐にわたる業務を遂行するには重要な存在である（図3）。

このため、日本医師会治験促進センターは、医師主導治験を実施する自ら治験を実施する者を多方面から支援している。

## II. 日本医師会治験促進センターの支援業務

日本医師会は、厚生労働科学研究費補助金による「治験推進研究事業」を実施するため、平

成15年8月に日本医師会内に治験促進センターを設置し、治験促進センターは同年10月に活動を開始した。

治験促進センターでは、治験推進研究事業として医師主導治験の実施の支援と企業治験も含め我が国の治験実施環境の整備として、大規模治験ネットワークの構築、治験に関する啓発活動等〔統一書式入力支援システム（カット・ドゥ・スクエア）の管理運営、人材教育のためのe-training（臨床試験のためのe-training Center）の管理運営、治験啓発のための啓発グッズ（説明パンフ等）の作成〕を実施し、さらに、厚生労働省・文部科学省から示された「臨床試験・治験活性化5か年計画2012」（平成24年3月

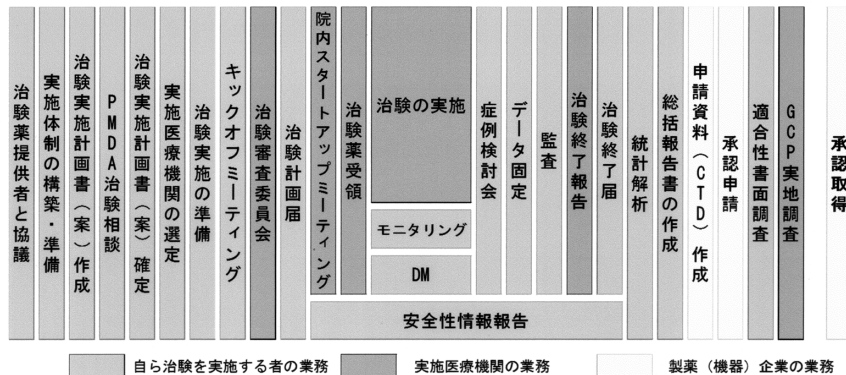


図2 医師主導治験における業務の一覧（例）

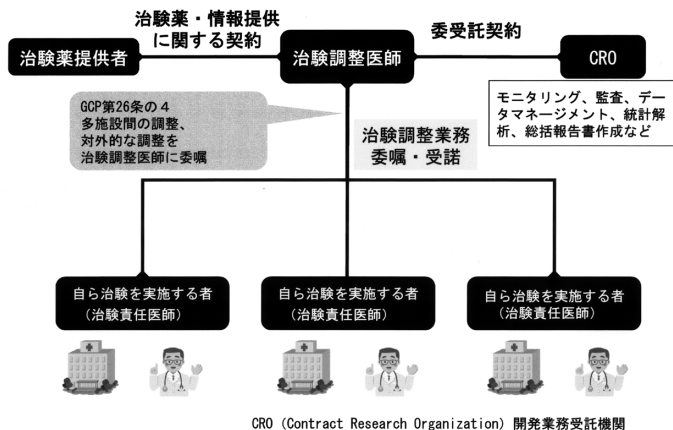


図3 医師主導治験の体制（例）

30日 医政発0330第33号)と「臨床試験・治験活性化5か年計画2012」を具体的に実施していくための「臨床試験・治験活性化5か年計画2012アクションプラン」(平成24年10月15日 医政研発1015第2号)の実現に向けわが国の治験活性化の支援を行っている。

前述のとおり、医師主導治験は医師自ら実施しなければならない業務が多くあるため、治験促進センターは、医師主導治験を実施するための研究費の交付のほか、医師主導治験標準業務手順書雛形の提供、医師主導治験保険の提供、安全性情報の伝達システムの提供と管理、治験計画届の作成支援等、また、治験促進センターが医師主導治験の治験調整医師事務局を行った経験を活かし医師主導治験の実施を支援している。なお、以降法規制の引用等に関しては医薬品に係るものに限定している。

治験推進研究事業における研究課題として採択された医師主導治験は34課題で、すでに治験が終了し、製薬企業により製造販売承認申請中ものが3課題あり、製造販売承認を取得したものは5課題である(図4)。

これらの多くは既に我が国で承認されている医薬品に対する適応症の追加または新剤型・新投与経路の開発に対する治験であるが、中には、欧米では承認されているが我が国では未承認である医薬品または医療機器の治験も実施されて

いる。これは、本事業では、医師主導治験の最終目的である承認取得を早期に達成できる可能性の高い治験を実施していく一方、欧米では承認されているが我が国では承認されていない医薬品または医療機器を早期に安全に使えることが求められていることが、事業の質の向上や透明性・公正性の確保の面から設置している外部委員会での評価を通じ反映された結果と考えられる。

1) 標準業務手順書 (SOP: Standard Operating Procedures) 雛形の提供支援

治験の実施の準備及び管理に係る業務に関する標準業務手順書を作成しなければならないとGCPで規定されているが、すでに多くの医療機関において医師主導治験が実施されており、標準業務手順書等も公開されている。また、治験促進センターのウェブページ上には標準業務手順書の雛形を公開しているため、それらを利用することが効率的である。

2) 被験者に対する補償措置 (治験保険への加入支援など)

あらかじめ、治験に係る被験者に生じた健康被害の補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかなければならないとGCPで規定されており、具体的には、「医薬品の臨床試験の

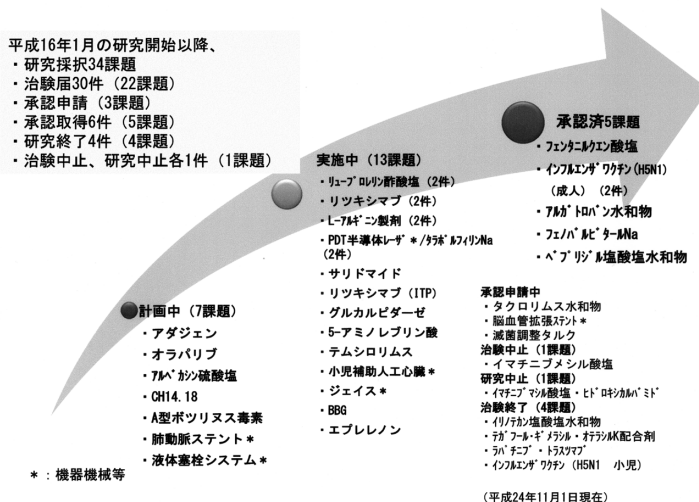


図4 治験推進研究事業の実績

実施の基準に関する省令の運用について」(平成23年10月24日薬食審査発1024第1号)(以下「運用通知」という。)に補償措置として、保険への加入の措置、副作用等の治療に関する医療体制の提供その他必要な措置を講じる必要があると記載されているが、この補償は、必ずしも保険への加入に基づく金銭の支払いに限られるものではなく、副作用の治療に対しては、医療の提供およびその体制の提供という手段も考慮しうるものとされている。

3) 治験の計画の届出の作成支援

薬事法第80条の2第2項において「あらかじめ、厚生労働省令で定めるところにより、厚生労働大臣に治験の計画を届け出なければならない。」とされており、実施医療機関の長が治験審査委員会の意見を聴き、当該医療機関で治験実施が認められた後に治験の計画の届出を提出することが定められている。

治験計画の届出事項には、治験届出共通の事項、個別治験届出の事項および実施医療機関ごとの事項がある。治験届出共通事項には、治験成分記号、届出回数などを記載、個別治験届出事項には、届出年月日、製造方法、治験計画の概要などを記載、実施医療機関ごとの事項には、実施医療機関の名称および所在地、責任医師および治験分担医師の氏名などを記載する。なお、多施設共同試験の場合、以前は治験責任医師の追加は新たな届出が必要であったが、「自ら治

験を実施しようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」(平成24年2月21日薬食審査発0221第1号)により治験責任医師の追加や変更などは変更を届出ることによりよいことになった。

4) 安全性情報の伝達システムの提供支援

薬事法第80条の2第6項において「自ら治験を実施した者は、当該治験の対象とされる薬物について、当該治験の副作用によるものと疑われる疾病、障害または死亡の発生、当該薬物の使用によるものと疑われる感染症の発生その他の治験の対象とされる薬物の有効性および安全性に関する事項で、厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない。」とされており、発生した事象によって報告に必要な期間が定められている(図5)。

医師主導治験では、治験責任医師が副作用等の発現を知った時点が、副作用等報告を行う際のいわゆる情報入手日になる。治験責任医師としては、発現した副作用等への対応がまず必要であることは言うまでもないが、その一方で、自ら治験を実施する者としては、薬事法およびGCPで規定された副作用等の評価および伝達が必要となる。発現した副作用等によっては、情報入手後7日以内に厚生労働大臣への報告が必要となる場合もあり、報告期限に遅延すると薬事法違反になることから、特に多施設共同医師

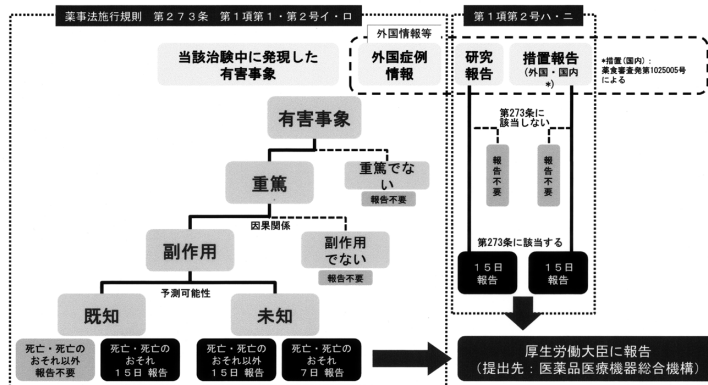


図5 副作用等報告事項

主導治験の場合は、副作用等情報を自ら治験を実施する者同士で迅速かつ的確に伝達できる体制の構築が必要となる。

治験促進センターでは、安全性情報の伝達、意見交換が速やかに行えるシステムを構築・提供することで医師主導治験における安全性情報の取り扱いを支援している。安全性情報システムの利用により以下のことが可能となる。

- (1) 安全性情報の電子的な文書管理
- (2) 複数の治験実施医療機関の情報共有及び効率的な意見交換
- (3) 安全性情報の取り扱いに関する進捗管理

また、このシステムの維持管理のほか、安全性情報の取り扱い手順に関するアドバイスや治験薬または治験機器提供者との調整など医師主導治験の開始から終了まで安全性情報に関する支援を行っている。

5) 医師主導治験ウェブページの作成・運営支援  
多施設共同医師主導治験の場合に、治験関係者が必要とする情報を速やかに共有し、いつでも閲覧可能なウェブページの作成・運営支援を治験ごとに行っている。これらのウェブページ

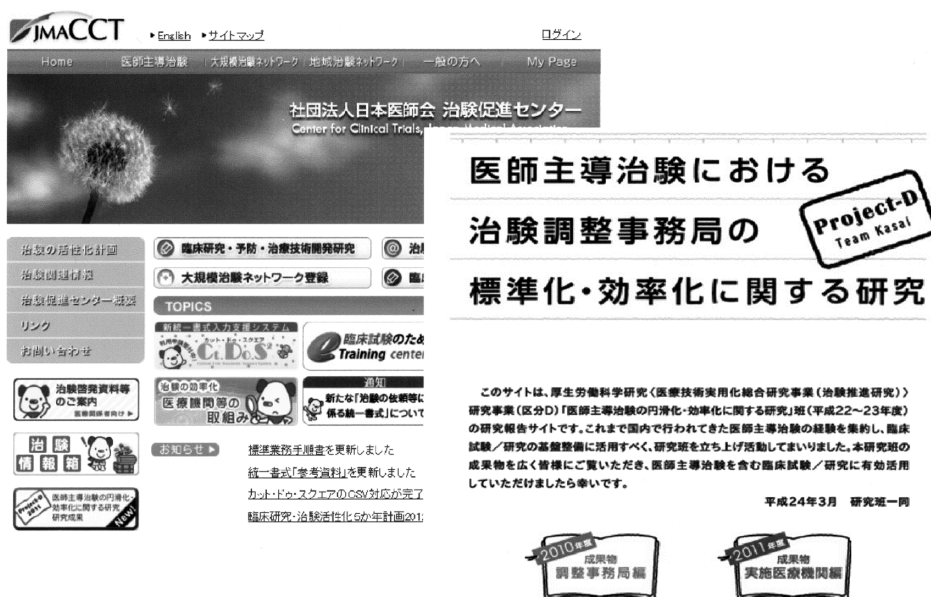
には、利用者ごとにID/PWを発行しており、治験実施計画書、症例報告書の見本、治験の実施の準備および管理に係る業務に関する手順書などの各種文書および、治験の進捗状況やQ&Aなどの参考情報が掲載可能で、また、それらの情報を必要な時にダウンロードすることができる。

#### 6) その他の支援業務

前述のほか、治験実施計画書等の作成支援、薬事法・GCP等の正確な理解に向けた相談、厚生労働省および医薬品医療機器総合機構との対応（GCPおよび運用通知の解釈の確認、事前面談、対面助言に関する事項、製造販売承認申請後に実施される適合性調査の相談）ならびに治験薬提供者、治験機器提供者およびCROとの業務内容に関する協議を実施している。

### Ⅲ. 医師主導治験の課題

我が国の医師主導治験の効率化および円滑化に資する手段を広く利用可能な形にとりまとめる研究として、日本医師会治験推進研究事業「医師主導治験における治験調整事務局の標準



※本研究は、厚生労働科学研究（医療技術実用化総合研究事業（治験推進研究））研究事業（区分D）「医師主導治験の円滑化・効率化に関する研究」班（平成22～23年度）の研究報告サイトです。これまで国内で行われてきた医師主導治験の経験を集約し、臨床試験／研究の基盤整備に活用すべく、研究班を立ち上げ活動してまいりました。本研究班の成果物を広く皆様にご覧いただき、医師主導治験を含む臨床試験／研究に有効活用していただければ幸いです。

図6 治験促進センターのウェブページ

化・効率化に関する研究」(研究代表者 笠井宏委)が実施されて平成22年8月から平成24年3月までの成果がまとめられた。(治験促進センターのウェブページで公開中)(図6)。

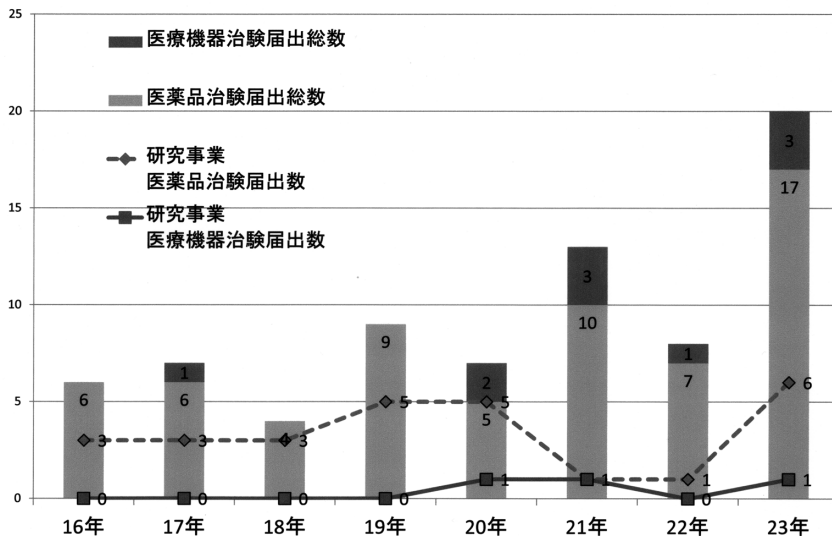
本研究では、国内で実施された主な医師主導治験に対して、調整事務局の調整管理業務の実態調査と実施医療機関の実施体制調査を実施して、問題点を明らかにし、調整事務局の位置づけや業務の定義、および、実施医療機関における業務の標準化を行い、医師主導治験の円滑な実施が可能となる体制整備のモデルが示されている。また、医師主導治験を実施する上で資金面などの課題が示されている。多くの医師主導治験は公的資金が財源となっており、その公的資金は委託費や人件費に関して使用制限などがあり、業務内容や業務対価に対して適切に評価されていない状況も少なくない。

#### Ⅳ. おわりに

医師主導治験の治験計画届数に関しては、制度化されてから8年間経過し少しずつではあるが増加傾向にあり、着実に進行している状況にある。そのうち治験促進センターの治験推進研

究事業の実施を通じ、提出した治験計画届出数は計30件である(図7)。

さらに、医師主導治験の数を増やすべく、平成24年7月に閣議決定された「日本再生戦略」の中で、創薬支援、治験実施体制の整備促進が重点施策として挙げられている。具体的には、「医療イノベーション5か年戦略」(平成24年6月6日 医療イノベーション会議決定)で臨床研究・治験活性化に係る施設整備等が示されており、平成23年度から日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出を目的に、世界に先駆けてヒトに初めて新規薬物・機器を投与・使用する臨床試験の拠点を整備ため早期・探索的臨床試験拠点として5医療機関(国立がん研究センター(医薬品/がん分野)、大阪大学医学部附属病院(医薬品/脳・心血管分野)、国立循環器病研究センター(医療機器/脳・心血管分野)、東京大学医学部附属病院(医薬品/精神・神経分野)、慶應義塾大学病院、(医薬品/免疫難病分野))が選定された。また、平成24年度からは、我が国で実施される臨床研究の質を薬事承認申請データとして活用可能な水準まで向上させることを目的として、早期・探索的臨床試験や市販後の大規模臨床研究等も含めた国際水準(ICH-GCP



厚生労働省資料より引用

図7 医師主導治験の治験計画届出数(プロトコル数)

やISO14155：2011準拠)の臨床研究や医師主導治験の中心的役割を担うとともに、他の医療機関に対する支援機能も有する病院を整備するため臨床研究中核病院として5医療機関(北海道大学病院、千葉大学医学部附属病院、名古屋大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院、九州大学病院)が選定されている。さらに、国内の医療機関と海外の医療機関が共同で臨床研究を実施する体制を我が国が主導して構築し、かつ円滑に運営することを目的として、グローバル臨床研究を企画・立案するとともに、研究を実施する医療機関に対し、研究開始から終了までの過程を支援する体制等を整備するため日本主導型グローバル臨床研究体制の整備として2機関(学校法人北里研究所北里大学病院、公

益財団法人先端医療振興財団)が選定されている。これらの医療機関等を中心にさらに医師主導治験が実施されていくことが期待される。

医師主導治験に参加した医療機関からは、医師主導治験を経験したことにより、企業治験で依頼者が行っている業務のうち医療機関が行うべきものを認識し、CRC等の役割を見直すことでモニターの来院回数が減少したなど、治験実施側の意識も向上してきている。これこそが治験実施基盤の整備としての大きな成果といえる。治験促進センターは、これまでに培った経験に基づき、医師主導治験をより実施しやすいものとするための取り組みを進めていくとともに、企業治験を含めたわが国の治験実施環境の活性化を進めるべく努めていく。