

表3 研究申込時提出資料

<b>研究申込時提出資料</b>	
(1) 研究委託申込書 (様式3) ……………	1部
(2) 治験審査用資料 (ファイリングされたもの) ……	10部 (予備調査用) 16部 (審査委員会用)
<b>【ファイル内容】</b>	
① 治験実施計画書	
② 症例報告書の見本	
③ 治験薬概要書	
④ 被験者への支払い (支払いがある場合) に関する資料	
⑤ 被験者の健康被害に対する補償に関する資料	
⑥ 医師主導治験経費見積書	
⑦ 治験責任医師及び治験協力者リスト	
⑧ 治験責任医師及び治験分担医師の履歴書	
⑨ 同意文書及びその他の説明文書の案 (補償の概要・手順)	
⑩ 被験者の募集手順 (広告等) に関する資料 (ある場合)	
⑪ モニタリングに関する手順書	
⑫ 監査に関する計画書及び業務に関する手順書	
⑬ 治験薬の管理に関する事項を記載した文書	
⑭ 治験実施に関する業務手順書	
( 安全性情報に関する標準業務手順書 自ら治験を実施する者に係る標準業務手順書 治験調整医師に係る標準業務手順書 等 )	
⑮ 被験者の安全に係る報告 (必要時)	
⑯ 治験の現況の概要に関する資料 (必要時継続時等)	
⑰ 治験審査委員会が必要と認める資料 (必要時)	

で、資料のコピー、インデックスの作成、ファイリング等の作業を行い、厚さ5cm 強の申請資料26冊を作成した。治験責任医師(自ら治験を実施する者)のみならず、治験事務局等の担当者やCRCらの協力と、皆が自ら治験を実施するという意識を持っていないと、これらの業務を完遂することは不可能である。

3) 治験薬概要書の作成

前述した治験薬の確保とも関連するが、治験薬概要書の作成も大きな課題である。平成15年6月12日 医薬発第0612001号(表1) II. 2. (4)においては、「治験薬提供者は必要に応じ、必要な資料又は情報を提供すること。」と記述されているため、既存の医薬品を用いる治験の場合には、製薬企業からの治験薬概要書の提供をお願いするのが得策であろう。ただし、前述したとおり当該治験薬に対して治験薬提供者内で企業治験を

実施していない場合、治験薬概要書の提供を得られないこともある。その場合、被験薬の物理的、化学的及び製剤学的性質、製剤組成、薬理、毒性、薬物動態、薬物代謝に関連する非臨床試験の成績を、それぞれ、様々なソースから情報として提供を受け、自らそれらをまとめて治験薬概要書を作成することも必要となる可能性がある。

3. 治験の計画の届出 (薬事法第80条の2第2項、薬事法施行規則第269条)

各医療機関の長から治験の実施の承認が得られたら、当該治験に参加する自ら治験を実施する者それぞれから厚生労働大臣宛に治験の計画の届出(治験計画届書の提出)を行う。さらに治験計画変更届書、治験中止届書、治験終了届書、開発中止届書の提出も医師主導型治験においては自ら治験を実施する者が担当する。このような業務を各医療機関内で誰がどう担当していくのか、事前に入

念な打ち合わせが必要となる。

#### 4. 治験の実施(改正GCP 第3章第2節及び第4章)

治験の実施中に業務上の負担として最も大きなものは、モニタリング(改正GCP第26条の7, 第26条の8, 第37条), 監査(改正GCP第26条の9, 第37条), 副作用情報の取扱い(薬事法第80条の2第6項, 薬事法施行規則第273条, 改正GCP第26条の6, 平成15年5月15日医薬発第0515017号(表1)記Ⅲ(2)ウ)である。

##### 1) モニタリング, 監査の実施

モニタリングや監査の要員は改正GCP26条の7および9に実施医療機関において, 当該治験の実施(およびモニタリング)に従事してはならない, と定められており, 実施医療機関内からどうやって確保するかは事前によく検討しておく必要がある。とくに監査(臨床試験の品質保証)は, 被験者保護の観点から見ても, 医師主導型治験のみならずあらゆる臨床研究において, その重要性が今後も増すと考えられ, 医療機関内の体制をしっかりと整えておく必要があると思われる。また, 人員の継続的な教育も将来的な課題となると思われる。

##### 2) 副作用情報の取扱い

薬事法第80条の2第6項にある「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, 障害又は死亡の発生, 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と対象とされる薬物の有効性及び安全性に関する事項で厚生労働省令(薬事法施行規則第273条)で定めるものを知ったときは, その旨を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」への対応も問題である。具体的には, 表1の10), 11)の通知で規定された要領と解釈にしたがって, 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(以下, 機構)への書類(治験薬副作用・感染症症例報告書等)の提出を行うことになる。これらの手順は, これまで医師, 医療機関が行ってきた副作用の自発報告と

は異質の業務であるため, 医療機関にかかる負担は大きい。平成17年10月25日付けの薬食審査発第1025017号により, 国内既承認の医薬品を被験薬とする治験であって, 用法・用量又は効能・効果の承認事項一部変更のための医師主導型治験では, 海外で発生した症例については, 機構に対する報告の対象から除外された。しかし, 国内未承認薬の新規承認を目的とする治験では, 引き続き海外で発生した症例の機構への報告義務があり, その作業量は膨大である。

以上述べてきた本来の医療機関業務ではない業務を外部機関(たとえば開発業務受託機関(CRO))に委託する場合には(改正GCP第39条の2), その莫大な経費の捻出にも頭を悩ますこととなる。その上, CROへ業務委託をする場合も, 治験データの品質と完全性に関する最終責任は常に自ら治験を実施する者にあることを忘れてはならない。つまり, 当該治験全体の品質に関する責任を, 企業治験では依頼者である医薬品メーカーが負うが, 医師主導型治験においては自ら治験を実施する者が負うことになる。

##### 5. 治験終了後

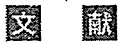
治験の終了もしくは中止時に作成すべき総括報告書(改正GCP第26条の11)についても, 平成8年5月1日 薬審第335号 厚生省薬務局審査課長通知「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて」(ICH-E3ガイドライン<sup>脚註</sup>の日本版:<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/eindex.html>)に従った作成を求められるので, 医師の負担は大きいと思われる。

##### 6. 記録の保存

さらに治験に関する記録の保存についても, 自ら治験を実施する者は, 当該被験薬に係る製造販売承認日から5年(再審査を受けなければならない医薬品でかつ再審査終了までの期間が5年を超えるものについては実際に審査が終了する日)(改正GCP第26条の12)まで, と企業治験以上の保管文書を長期にわたり保管する義務が生じる。その期間と保管場所の確保についても, 医療機関内での入念な打ち合わせが必要となる。

### 3 おわりに

医師主導治験の実施においては、企業治験における依頼者の責務の部分も含めて治験を一から実施していくために、自ら治験を実施する者となる医師の努力のみならず、医療機関の体制整備（教育、設備）および各医療機関の体制に精通した協力者のサポート（人員）も不可欠である。



- 1) 星 北斗, 小林史明, 内田毅彦: 治験ネットワークの構築と医師主導型治験. 月刊薬事 46: 907-910, 2004.
- 2) NIH: 臨床研究の基本と実際. John I. Gallin 編 井村裕夫 監修 竹内正弘, 藤原康弘, 渡辺 亨 監訳. 丸善株式会社, 東京 (2004)

- 3) 藤原康弘: Translational Research を成功させるために—臨床試験の体制整備—. 臨床薬理 35: 129-133, 2004.
- 4) 藤原康弘: 医師主導型治験 別冊 医学のあゆみ. 乳腺疾患 state of arts. 医歯薬出版, 東京 (2004) p520-523.
- 5) 藤原康弘: 医師主導型治験の今後の発展と問題点. 小児科外科 36: 855-860, 2004.
- 6) 小林史明, 冠 和宏: 医師主導型治験による適応症拡大. 薬局 56 (9): 2563-2567, 2005.
- 7) 安藤正志, 藤原康弘: 医師主導型治験の現状 メシラル酸イマチニブの再発あるいは治療抵抗性の c-kit, あるいは PDGFR 陽性肉腫に対する治療. 薬局 56 (9): 2569-2575, 2005.
- 8) 藤原康弘, 安藤正志: 医師主導型治験の現状と問題点. 血液・腫瘍科 51 (1): 113-120, 2005.