

治験のあり方に関する主な論点

A. 専門作業班を設置して具体的に検討する事項

I. 治験を含む臨床研究基盤の整備について

1. 治験を含む臨床研究の活性化のための新たな計画の必要性及びその内容の検討

2. 医療機関の治験実施体制の充実

- ① 治験に係る医療機関ネットワーク及び個々の治験実施施設のさらなる質の向上方策の検討
- ② データマネジメントや関係職員の研修等を行う制度の検討

3. 関係職員等の養成・確保

- ① さらなる医師の治験参画意識とインセンティブの向上方策の検討
- ② 治験関係者の養成等と質の向上方策の検討
- ③ CRO、SMOの健全な育成と適切な選択の促進方策の検討

4. 患者等の治験参加の促進

- ① 治験の意義等についての効果的な啓発方策の検討
- ② 患者や被験者への情報提供の拡充のための（仮称）臨床研究登録制度の整備の検討

5. 治験実施企業における取組みの促進

- ① 治験業務に係るIT化や手続き、書式の標準化など企業負担の軽減方策の検討
- ② ベンチャー企業の育成や企業の研究開発の促進方策の検討

6. 医薬品・医療機器の開発に係る研究開発の推進

- ① 画期的医薬品や医療機器の開発のための基盤研究やトランスレーショナル・リサーチを含む臨床研究のさらなる推進方策の検討
- ② データマネジメントや関係職員の研修等を行う制度の検討（再掲）

B. 関係者のヒアリングや関係資料の収集・分析等を踏まえ、今後論点整理をする事項

I. 全体について

1. 国際共同治験への参画や同時申請の促進方策の検討
2. 日本のみならずアジアにおける治験環境の整備の必要性和実施する場合の方策の検討

II. 治験制度について（検討にあたり治験費用の分析が必要）

例)

1. 治験手続きの見直し（医薬品の特性に応じた手続き等の検討含む）
2. 国際化等を念頭においたGCP省令の運用
3. 中央IRBの検討を含むIRBの質や機能の向上
4. 被験者募集の合理化
5. 医師主導治験において関係企業の果たすべき役割（費用負担を含む）
6. 医療機器の特性を考慮したGCPの運用
7. 患者の希望による治験薬等の未承認医薬品の適正な使用
8. 補償のあり方
9. 知的財産権の帰属
10. 医師主導治験における患者負担のあり方
11. 被験者の権利を守る制度の整備
12. 利益相反
13. 副作用および有害事象報告のあり方

III. 審査・承認制度について

例)

1. 医薬品医療機器総合機構における審査体制のさらなる充実
2. 医療機器に対する二課長通知の適用等、承認制度の緩和

第5章

3. マイクロドース臨床試験*¹と
GCP法制的課題

—ICH-M3, E8, 治験薬GMP, IRBについての考察—

東京慈恵会医科大学薬物治療学

景山 茂

コントローラー委員会

栗原千絵子

はじめに

よりよい薬をより早く人類に提供するための方策の1つであるマイクロドース臨床試験の導入については、筆者らの参加した臨床薬理学会、薬物動態学会でも、学会誌や学術年会などで何度か取り上げられた。そもそも、マイクロドース臨床試験は「治験」として行うべきなのか、「臨床研究」なのか、という議論がある。治験とは製造販売承認申請のための資料収集を目的とした臨床試験と定義される（薬事法第2条）。一方、マイクロドース臨床試験は治験を行うか否かを判断するための臨床試験である。極低用量を用いるため一般の第1相試験に比較すればリスクは小さいと予想されるが、minimal riskであっても決してno riskではない。例外的であるにせよ起こるかもしれない有害事象に対しては、適切な対処が必要であることは論をまたない。したがって、現実には即したGCP法制的改正または整備・運用改善を前提に、企業主導で行うマイクロドース臨床試験の実施枠組みを検討することは必要不可欠である。また、EMA（欧州医薬品庁）^{1, 2)}・FDA（米国食品医薬品局）³⁾が発行した政策文書を受けて、新規化合物を最初にヒトに投与する前に必要な非臨床試験の考え方を示すICH-M3ガイドライン⁴⁾（以下、「ICH-M3」）の改訂作業が、マイクロドース臨床試験についての要件の検討も含んで公式に開始された現在、少なくとも新規化合物の臨床投与に際しては、何らかの法的枠組みが必要とされる。

筆者は、GCP法制的改正に関わる「治験のあり方に関する検討会」（平成17年3月29日第1回）の委員、および、その基盤となる治験に関わる実態調査と理論構築を担う厚生科学研究「GCPの運用と治験の倫理的・科学的な質の向上に関する研究」（以下、「GCP研究班」）⁵⁾主任研究者をつとめていることから、今後のマイクロドース臨床試験の環境整備と関連して、GCP法制について検討すべき論点について考察する。

*1 本書では「マイクロドース臨床試験」として用語統一されているが、doseの単数形の発音は「ドース」である。「ス」を「ズ」とする表記も既に定着しているが、本項では正しい発音に基づき記載すべきと考える景山の意向により、今後の検討課題を提起する意味も含めて「ス」と表記する。

1 「治験」に関する制度枠組^{6, 7)}

「治験」にのせる候補化合物を選択する目的で行われるマイクロドース臨床試験は、必ずしもその結果を承認申請用の資料とする意図があるとは限らない。しかし、治験の目的は承認申請資料の収集であるが、治験の基準である「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（「省令GCP」）⁸⁾の目的は、「被験者の人権、安全及び福祉の保護のもとに、治験の科学的な質と成績の信頼性を確保すること」（省令GCP第1条に対応する運用GCP⁹⁾の1）である。マイクロドース臨床試験が、「薬理作用発現量計算値の1/100未満かつ100 μ g/human以下」¹⁻³⁾と定義された微小用量のみを人体に投与する、リスクが極めて低い臨床試験であるとしても、生きたヒト被験者を対象とする限り、その定義に即した用量を超えず、安全な実施手順に則って投与されることを、客観的に保証し得る仕組みが必要になる。また、AMS、PET、LC/MS/MSなどの分析方法のうち、AMS、PETの場合は放射性の標識物質の取り扱いの適切性も確保しなければならない（ただしAMSの場合に用いられる¹⁴Cは放射性物質の法規制の対象外の低レベルで分析可能である¹⁰⁾）。さらに、企業が商業的な目的で実施する場合、結果の信頼性保証も必要である。このため、マイクロドース臨床試験の実施を可能にするGCP法制の改正または運用改善が必要となる。

GCP省令は、日米欧三極の製薬業界・規制当局による規制調和のための国際会議であるICH（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use：日米EU医薬品規制調和国際会議）において1996年に合意されたICH-GCP（Good Clinical Practice）を国内法化したものであり、1997年から1998年にかけて施行された。その逐条的な運用上の解説マニュアルが「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」（「運用GCP」）である。2002年の薬事法改正、それに伴う省令GCP・運用GCPの改正により、従来の企業主導の治験のみならず、医師が厚生労働大臣に届出て実施する「医師主導治験」が可能となった。現在のところ「医師主導治験」の制度は、米英独仏で承認され日本で未承認のいわゆる「未承認薬」や、国内既承認薬の効能追加の治験の促進に活用され、GCP関連の規制緩和は、未承認薬や効能追加の治験促進が中心となっているが、日本発の新規化合物の開発を促進する意味でも、マイクロドース臨床試験のための制度整備は重要課題である。

GCPの枠組みに対し追加的な、より詳細な基準は、ICHにおける「有効性」（efficacy）、「安全性」（safety）、「品質」（quality）、「複合領域」（multidisciplinary）の4つの領域に分かれた多数のガイドラインに示され、国内では厚生労働省通知とされている¹¹⁾。ほかに、疾病領域別に12の薬効評価ガイドラインがある¹²⁾。これらのガイドライン、通知の中で、マイクロドース臨床試験と関わるトピックを見出して、必要な改正や補足情報の整備を行っていくことも必要であろう。

2 非臨床試験：ICH-M3ガイドライン

上述のように、治験の実施の前提となる非臨床試験については、ICH-M3にその考え方が示されている。省令GCPでは、第5条で治験開始前に毒性・薬理作用等の試験を終了していることを求めているが（表5.3-1-A）、これに対応する運用GCPでは、治験実施に必要な非臨床成績は「科学的水準に照らし適性」であることを求めているものの、具体的な非臨床データの細目を規定してはいない（表5.3-1-B）。ICH-M3は、省令GCP・運用GCPによって遵守を規定されてはおらず、そのうちある種の非臨床試験は、第Ⅰ相試験開始前ではなく、承認申請時までにデータが得られていればよいとされる。また、「薬物の特性や事前に得られた非臨床及び臨床試験結果によっては、試験項目を省略しても良い場合や更なる非臨床試験の追加が必要となる場合がある」との記載もある（下線筆者）（表5.3-1-C）。すなわち、すでに得られている情報によっては、非臨床試験の項目を省略できる。この一文は海外で臨床データがある場合を想定しているようだが、この考え方をより柔軟に解釈すれば、ICH-M3の試験項目は科学的妥当性が確保されれば省略し得るものと考えられる。

いずれにせよ、運用通知とICH-M3の記載を字句どおりに解釈すれば、ICH-M3に従ったフルセットの非臨床データがないだけで、第Ⅰ相試験の実施を禁じる理由にはならない¹³⁾。問題は、フルセットではない非臨床データを論拠に、EMAやFDAの定義に即した「微小用量」の未承認候補化合物を人体に投与し薬物動態を調べるマイクロドーズ臨床試験の計画を薬事法第80条の2第2項に従って届け出た

表5.3-1 省令GCP・運用GCP・ICH-M3における非臨床安全性試験の柔軟性に関する記載

A：省令GCP第5条
治験の依頼をしようとする者は、被験薬の品質、毒性及び薬理作用に関する試験その他治験の依頼をするために必要な試験を終了していなければならない。
B：上記に対応する運用GCPの記載
「被験薬の品質、毒性及び薬理作用に関する試験その他治験の依頼をするために必要な試験」とは、当該被験薬の物理的、化学的性質、性状等に関する理化学試験等、毒性、薬理作用、吸収、排泄等に関する動物試験等のいわゆる非臨床試験や臨床試験を指しているが、当該試験の具体的な項目、内容等については、当該試験の内容（治験のフェーズ、治験薬の投与経路及び投与期間、被験者の選択基準等）等を考慮のうえ、治験の依頼時点における科学的水準に照らし適正なものであること。
C：ICH-M3の柔軟な運用の可能性を示す記載
●通知部分 3. ガイドラインの取扱い（p.3） 本ガイドラインは一般的な薬物についての標準的な実施時期を述べたものであり、薬物の特性や事前に得られた非臨床及び臨床試験結果によっては、試験項目を省略しても良い場合や更なる非臨床試験の追加が必要となる場合がある。

表5.3-2 薬事法第80条の2の9に示される治験の計画

(治験の取扱い) 第80条の2 (略) 9 厚生労働大臣は、治験の対象とされる薬物又は機械器具等の使用による保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、治験の依頼をしようとし、若しくは依頼をした者、自ら治験を実施しようとし、若しくは実施した者又は治験の依頼を受けた者に対し、治験の依頼の取消し又はその変更、治験の中止又はその変更その他必要な指示を行うことができる。

場合に、同第3項に規定される30日調査をクリアできるかどうか、にかかっている。この場合、同条第9項に定める「保健衛生上の危害」(表5.3-2)が認められない限りは、厚生労働大臣が届出を受理しない、または、「治験の依頼の取消し又はその変更、治験の中止又はその変更その他必要な指示を行う」ことの根拠を、法はあらかじめ与えていない。つまり、省略された非臨床試験のデータを論拠にマイクロドース臨床試験を行うことは、現在でも、明示的に禁止されていないのである。

3 試験デザイン：臨床試験の一般指針

非臨床試験についての結論はICH-M3改訂とその国内通知化を待つ以外にないが、臨床試験の実施枠組みに関しては、試験デザイン、実施体制の両側面から検討する必要がある。治験実施計画書(プロトコル)作成にあたり、試験デザインを検討する際に参照すべき文書としてはICH-E8ガイドラインを国内通知化した「臨床試験の一般指針」¹⁴⁾がある。これには、第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相それぞれの試験の目的、目的を達成するための試験デザインについての考え方が述べられている。この指針は、「1. 本指針の目的」に記されるように、開発戦略についての三極の考え方の調和、ひいては臨床試験データを三極において相互受入れ可能とすることを目的としている。つまり、厳格にここに記される段階を踏まなければならないものではなく、目的に応じて適切な試験デザインを組むことを促すものである。ここでもICH-M3を参照すべきとしてあげているがその遵守を規定してはいない。また、試験デザインは目的を明確にし、それを達成するために適切であるべきとされるが、第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相という従来どおりの試験デザイン以外を認めないということではない(表5.3-3)。

この指針の「3.1.3.1 第Ⅰ相試験」の解説「b 薬物動態」では薬効用量を想定して書かれているが、マイクロドース臨床試験は、ここで得るべき情報を、薬効用量の第Ⅰ相試験を行う前に、先行して実施し、候補化合物をスクリーニングするとい

表5.3-3 ICH-E8臨床試験の一般指針（抜粋、下線筆者）

2. 一般的原则

2.1 被験者の保護

(略)

2.2 科学的な臨床試験のデザインと解析

臨床試験は、その目的を達成するために、適切な科学的原則に従ってデザインされ、実施され、解析されるべきである。さらに、その試験結果は試験終了後適切に報告されなければならない。合理的な医薬品開発の本質は、重要な問題を提起し、適切な試験によっての問題に答えることである。いずれの試験においても主要な目的は明確でなければならず、予めははっきりと記述されていなければならない。

臨床試験は、その試験の臨床開発期間における実施時期及び目的によって表1のとおりに分類可能である。(ただし表1は治験の種類を網羅的に示したものではない。)

う考え方である。この指針に「マイクロドース臨床試験」という項目がないからといって、その実施が禁じられているわけではない。目的とする結果を得るための試験デザインが適切でなければ、「治験相談」で変更を命じられるかもしれないが、治験相談は義務ではない。このため、被験者の安全性を確実に守れるだけの論拠があれば、治験相談なしで、本指針に記載されないデザインの治験を組んでも、厚生労働大臣により中止を命じられることは、法的枠組みの解釈からは、ないはずである。

しかしながら、日本企業の体質からすると、行政が指針や通知で公式に位置づけていない試験デザインを組んで、治験相談なしに届出だけして治験を実施しようとするとは考えにくい。当局の心象を悪くすること、あるいは、万が一中止命令を受ければ企業イメージが悪くなることを懸念するかもしれない。このため、ICH-M3の改訂だけではなく、「臨床試験の一般指針」にマイクロドース臨床試験についての記載が追加されれば、いっそう実施しやすくなるであろう。さらには、米国FDAの提唱するクリティカルパス・リサーチ¹⁵⁾の推進、バイオマーカーの活用促進の議論を受けて、今後は臨床開発における試験デザインが大きく変容する可能性も予想される。こうした状況に対応して、「臨床試験の一般指針」も大きく変容させることで、開発促進に大きく寄与するかもしれない。

4 被験物質の品質保証：治験薬GMP

マイクロドース臨床試験の実施環境整備の中でも、今後特に検討を要するのは、治験薬GMP¹⁶⁾の枠組みであろう。放射性の標識物質でラベルした被験薬を、治験薬GMPを完全に遵守して扱うことは困難である。この点は、科学的な論点と治験薬GMPの条文とをすり合わせて、どのような改正が必要か、あるいは省令改正せ

ずとも通知や事務連絡等で解決できるか、などの論点を明確にする必要がある。

2005年3月に設置された同検討会で2005年中に実現したGCP規制緩和の要点は、表5.3-4-Aのようなものであった¹⁷⁾。この中で、治験薬GMPと関連するのは(2)である。これについては2005年10月25日付事務連絡¹⁸⁾の別添で示された8つのQ & Aの中に、規制緩和の内容が示されている(表5.3-4-B)。これらは、海外既承認薬の医師主導治験に限られるものだが、これらの類推で、事務連絡におけるQ & Aによって考え方を示すことも可能であるかもしれない。

なお、マイクロドース臨床試験をスクリーニング臨床試験の一種と考え、より高用量の探索的臨床試験も想定した規制緩和を考える場合には、マイクロドース臨床試験に特定した治験薬GMPの改正よりは、治験薬GMPをstepwiseで柔軟に解釈し得るものとする行政指導が、むしろ必要であるかもしれない。いずれの道筋が適切であるかは、今後の検討課題である。

表5.3-4 2005年中のGCP省令運用改善における治験薬品質保証と関連する部分

A：2005年中のGCP省令運用改善の要点 (1) 国内既承認薬の効能効果等の変更を目的とする医師主導治験においては、海外安全性情報の個別症例報告は当局への報告対象から除外した(第273条第1号、同条第2号イ又はロに基づく報告からの除外、および関連通知の改正)。 (2) 国内未承認・欧米既承認の被験薬についての医師主導治験における治験薬は、治験薬GMP準拠が原則であるが、証明書等及び回収・製造方法の変更情報等の入手体制整備により品質保証が担保されるのであれば、製造販売元企業以外からの入手も可能であることが示された。 (3) 国内未承認・欧米既承認の被験薬についての医師主導治験における治験薬概要書は、欧米概要書原文に最新の情報を付け、その日本語版要約を付ければよいものとした。 (4) 同一施設内での独立性に基づくモニタリング・監査、セントラルモニタリングの活用、計画時におけるモニター指名について、通知の解釈を明確化した。 ・総括報告書作成の外部委託、必須文書の合理化について確認した。	B：上記Aの(2)に対応するQ & A Q1. 治験薬の治験における品質の確保については、GCP省令第26条の2、第26条の3及び運用通知において、「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準」(平成9年3月31日付薬発第480号。以下「治験薬GMP」という。)への準拠を求められているが、国内未承認で欧米既承認の医薬品を被験薬とする治験において、自ら治験を実施する者が自身の責任において、製薬企業から当該被験薬の品質及び安定性に係る証明書等を入手することならびに使用ロットの回収及び製造方法の変更等の情報を随時入手できる体制を整えることにより、当該被験薬の品質が確保できる場合には、治験薬GMPへの準拠と同等とみなし、当該被験薬を当該製薬企業以外の者(海外の卸、薬局等)から調達することは可能か。 A1. 可能であるが、GCP省令第26条の6、第48条及び運用通知をはじめ、治験に係る他の規定等から逸脱することのないようにすること。 なお、原則として、自ら治験を実施する者は、治験薬を製造する製薬企業の協力を得て、当該製薬企業から直接治験薬の提供を受けることが望ましい。
---	--

5 審査体制：専門治験審査委員会

「治験のあり方に関する検討会」では、治験審査委員会（institutional review board：IRB）に関する省令改正も、2006年4月に実現した。主たる改正点は、図5.3-1のようである。

では、マイクロドース臨床試験の実施に、この省令改正をどのように生かすことができるだろうか。以下のようなケースが考えられる。

- (1) マイクロドース臨床試験のプロトコルを審査する専門的知識を有する治験審査委員会を、医療機関、公益法人、医療従事者による学術団体またはNPOにおいて設置する（第27条）。
- (2) マイクロドース臨床試験の実施を受託した施設におけるIRB審査を、当該施設

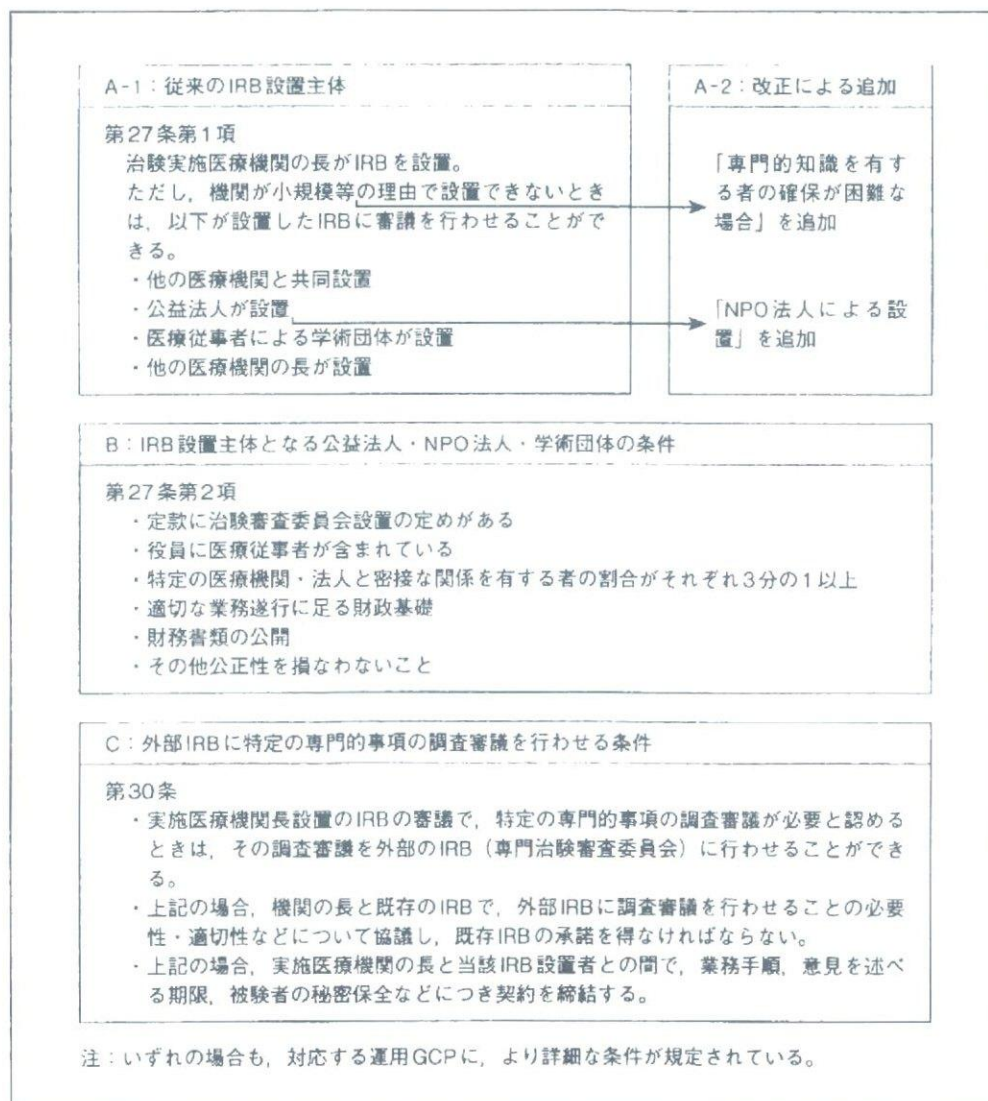


図5.3-1 2006年4月IRBに関する省令GCP改正の要点

のIRBではその適否を判断できる専門家の確保が難しい場合に、(1)のIRBに当該プロトコルの審議を委託する（この場合には、調査審議のすべてを委託する）（第27条）。

(3) マイクロドース臨床試験の実施を受託した施設におけるIRB審査で、プロトコルの適否の判断の前提となる特定の専門的事項、例えば、設定された用量がマイクロドースの定義に該当するか、標識物質の被曝線量が許容範囲内か、などについて、(1)のIRBに一部の審査を委託する（第30条）。

これらについて留意すべき点は、主として以下のようである。

(1) について：マイクロドース臨床試験の審査に特化したIRBを設置するにあたり、その設置主体となる法人・団体を新たに設立する場合や、既存のまたは新たに設立した法人・団体にIRBを新たに設置する際に、省令GCP第27条およびこれに対応する運用GCPに、設置主体である法人や、設置されたIRBについての詳細な条件が記載されているので、マイクロドース臨床試験についての専門知識だけではなく、これらの条件に適合することを十分に吟味して、法人・団体を設立、またはIRBを設置する必要がある（図5.3-1-B）。

(2) (3) について：(2) は、プロトコル全般の審議を委託する場合、(3) は、特定の事項についてのみ審議を委託する場合である。いずれの場合も、受託施設に既にIRBがある場合には、治験実施医療機関の長は、外部IRBへの審議委託の必要性・適切性について、既存のIRBと協議の上承諾を得なければならない、協議の記録を残さなければならない。さらに、マイクロドース臨床試験を治験として受託した施設と、委託先のIRB設置者との間で契約を結ばなければならない（図5.3-1-C）。

今後、マイクロドース臨床試験が実際に動き出せば、どのような形態のIRB審査が適切か、ある程度パターンが定まってくるであろう。AMS、PET、LC/MS/MSなどの測定機器が設置され、それを使える医療機関、AMS、PETの場合には放射性物質で標識された被験物質を扱える医療機関ということになるので、そのような医療機関ではマイクロドース臨床試験の審査を行えるIRB委員が確保されていることが望ましい。あるいは、今後、これら分析機器の使用法や被験物質の取り扱い方が定式化され、被験物質ごとの変化がさほどないということになれば、被験物質ごとに異なる「マイクロドース」の用量の適切性や、放射性物質の被曝線量が許容範囲内であること等の、特定の事項のみを外部IRBに行わせる形態がふさわしいということになるかもしれない。

6 今後の課題

以上、「治験のあり方に関する検討会」およびGCP研究班において2005年・2006年中に検討された制度改正・運用改善に照らして、今後、マイクロドース臨床試験の環境整備と関連する論点について考察した。これら検討会・研究班で検討されて

きた論点以外にも、臨床試験の実施枠組みという観点から数々の検討課題が残されている。これらの検討において、規制改正が必要な問題と、研究者共同体における合意形成で解決し得る問題との境界を明確にしていく必要があるだろう。

マイクロドース臨床試験を含むhuman screeningが必要とされる背景の1つにはcombinatorial chemistryの進歩によって従来と異なり膨大な数の候補物質の合成が可能になり、効率的なスクリーニング法が求められていることがあげられる。また、早期にヒト試験を行いたい理由の1つは種差である。動物試験で重篤な副作用を来す薬物でもヒトでは同様の副作用はないかもしれず、ヒトに有用である可能性がある物質が前臨床試験の段階で捨てられる可能性もある。膨大な数の薬の候補物質の中からより効率的に、無駄なく薬のシーズをスクリーニングするためにマイクロドース臨床試験を行う際の非臨床試験の要件についてはICH-M3の改訂作業が着手されているが、種差という越えられない壁がある以上、臨床試験は不可欠であり、その実施枠組みの整備も不可欠である。これまで動物実験は安易になされ過ぎてきたきらいはないだろうか。霊長類に限らず人間に近い感情を有する高等動物に対する実験にはこれまで以上の慎重さが求められよう。「ヒトのために開発する薬はヒトで試す」という原則の確立と共通した認識が必要と思われる。マイクロドース臨床試験はその方法論の科学的な妥当性とは別に、動物愛護と倫理の調和について大きな問を投げかけている。ヒトを対象とする研究ではいかにリスクを最小化する努力をしても不測の事態を皆無にすることはできない。一方、種差が存在する以上、ヒトを対象とした研究は不可欠である。

ヘルシンキ宣言では、「被験者の福利に対する配慮は科学的及び社会的利益よりも優先されなければならない。」と、述べている。ヒトを対象とする研究を行う際には、科学性と倫理性の調和、被験者個人に対する倫理とその被験者の所属する集団の倫理の調和を図ることに最大限の努力が求められる。しかしながら、いかに努力と工夫をしてもこれらの双方を完璧に満足することは困難なことがあることは素直に認めるべきであろう。1947年に、ナチス・ドイツによる人体実験を裁く判決文に示されたニュルンベルク綱領第5項には、「死亡や機能不全を生じる障害を引き起こすことがあらかじめ予想される理由がある場合には、その実験を行ってはならない。ただし、実験する医師自身も被験者となる実験の場合には、おそらく例外としてよいだろう。」と述べられている。これはアングロ・サクソンの思想に基づくものと思われる。実際、筆者（景山）がお世話になった英国の臨床薬理学教室では、研究者自らが被験者になることは日常的に行われており、教授は自らアイソトープでラベルした化合物を服用したと聞いている。マイクロドース試験に限らずヒトを対象とした試験を行う以上はこのような「覚悟」が必要と思われる。しかし残念なことに臨床試験の倫理を論じる際に、このニュルンベルク綱領第5項に言及されることはまずないのである。

マイクロドース臨床試験はヒトにおける健康被害を相当程度に軽減できると予想

されるが、TGN1412に代表される悲劇が起こる可能性は皆無ではないという「認識」と「覚悟」なしに行われるべきではない。また、このような「認識」と「覚悟」については、研究者はもとより、より多くの国民によって理解されることが望まれる。

参考文献

- 1) 馬屋原 宏訳：The European Agency for the Evaluation of Medicinal products. Evaluation of Medicines for Human Use (EMA). Position Paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose. : Revised edition : London, 2004. [文献2中のpp.346-350]
- 2) 馬屋原 宏：単回 microdose 臨床試験 (EU 型スクリーニング Phase I 試験) とその実施のための非臨床安全性試験. 臨床評価 ; 31, 331-350, 2004
- 3) Center for Drug Evaluation and Research (CDER) : Guidance for Industry, Investigators and Reviewers, Exploratory IND Studies, 2006. [訳：村山敏典ら. 産業界, 試験責任医師, および審査官のためのガイダンス 探索的 IND 試験. 臨床評価 2006 ; 33(3), 583-599, 2006]
- 4) 医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインについて, 平成10年11月13日医薬審第1019号
- 5) 平成17年度厚生科学研究補助金「GCPの運用と治験の倫理的・科学的な質の向上に関する研究」(主任研究者：景山茂)
- 6) 景山茂, 栗原千絵子：医師主導治験とは, GCPハンドブック第3版, pp.21-33, じほう, 2005
- 7) 景山茂, 栗原千絵子：治験の現状と課題, 今後の展望. : 治験支援企業 DATA BOOK 2005, pp.20-27, じほう, 2005
- 8) 平成9年3月27日厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(最新の改正は平成18年3月31日厚生労働省令第72号)
- 9) 平成18年9月21日薬食審査発第0921001号「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」
- 10) 杉山雄一, 栗原千絵子, 馬屋原 宏, 須原哲也, 大野泰雄, 他：マイクロドーズ臨床試験の実施基盤：指針作成への提言. 臨床評価 ; 33(3), 649-650, 2006
- 11) 国立医薬品食品衛生研究所 (<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/ichindex.html>), 医薬品医療機器総合機構 (<http://www.pmda.go.jp/>) のホームページより閲覧可。
- 12) 日本公定書協会編：新薬臨床評価ガイドライン2004. 薬事日報社, 2004
- 13) 医薬品開発の新時代：倫理・規制・政策立案：日本薬学会第126年会シンポジウム 探索的ヒト動態試験の実施に向けて：science, ethics, regulationの統合. 2006. 3. 30
- 14) 臨床試験の一般指針について (E8) [<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/efficacy/e8/e8step4j.pdf>]
- 15) 西川昭子, 他訳：革新 停滞 新しい医療製品へのクリティカル・パスにおける課題と好機. 臨床評価 ; 32, 517-541, 2005 [原本：Food and Drug Administration. Innovation Stagnation : Challenge and opportunity on the critical path to new medical products. March 2004. <http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.pdf>]
- 16) 平成9年3月31日薬発第480号「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準 (治験薬GMP) について」
- 17) 景山茂, 他：GCP研究班における治験審査委員会の国内外調査と今後の課題：中央治験審査委員

会の活用・安全性情報取扱いを中心に、臨床評価；33(1)、153-176、2005

- 18) 平成17年10月25日付事務連絡「自ら治験を実施する者による医薬品の臨床試験の実施の基準に関するQ & Aについて」(厚生労働省医薬食品局審査管理課、各都道府県衛生主管部(局)宛)「治験のあり方に関する検討会」「治験のあり方に関する検討会 中間まとめ(その1)」(平成17年9月29日付、同日検討会において承認)〔<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/12/dl/s1227-7b.pdf>〕が、自ら治験を実施する者による治験の運用改善に関する具体的な方策としてまとめられ、これを受けて、GCP省令及び運用通知の解釈が事務連絡の別添に示されたのが、表5.3-4-BのQ & A

20 トランスレーショナル・ リサーチの体制整備 —医師主導治験を例として—

藤原 康弘 (国立がんセンター中央病院通院治療センター医長,
治験管理室長・臨床試験管理・推進グループ長,
乳腺・腫瘍内科グループ長)

はじめに

トランスレーショナル・リサーチ (以下 TR) は、「基礎研究の臨床への最初の導入というパイロットスタディー的臨床研究である」(狭義の TR) と解釈されがちである。しかし、「TR とは基礎研究で得られた成果を、臨床研究の各種段階 (Phase)、さらには複数のランダム化比較試験やメタ・アナリシス等を経て、日常診療レベルにまで普及させていくプロセスである」という広義の捉え方 (広義の TR) をすべきだと著者は常々考えている^{1,2)}。(図 20-1) 医学・ライフサイエンス研究領域では、基礎研究の成果が臨床研究を通じて一般社会へ還元されて初めて、その基礎研究は成功したといえるのではないかと思う。しかし、現在の日本の現状をみた場合、狭義の解釈での TR を振興する体制整備は進みつつあり、一定の成果をあげつつあるといえるが、広義の TR を振興させる体制整備は心許なく、世界の診療体系にインパクトを与える臨床研究成果は皆無に近いといえる³⁾。本章では、著者らが 2004 (平成 16) 年 11 月から実施している医師主導治験の準備段階から実施までの経験を踏まえ、広義の TR 振興策への提言を試みたい。

20-1

我々の行っている医師主導治験

20-1-1 準備

2003 (平成 15) 年 7 月 30 日をもって“改正薬事法”(薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律 2002 (平成 14) 年法律第 96 号) が施行となり、いわゆる“医師主

広義のトランスレーショナル・リサーチ

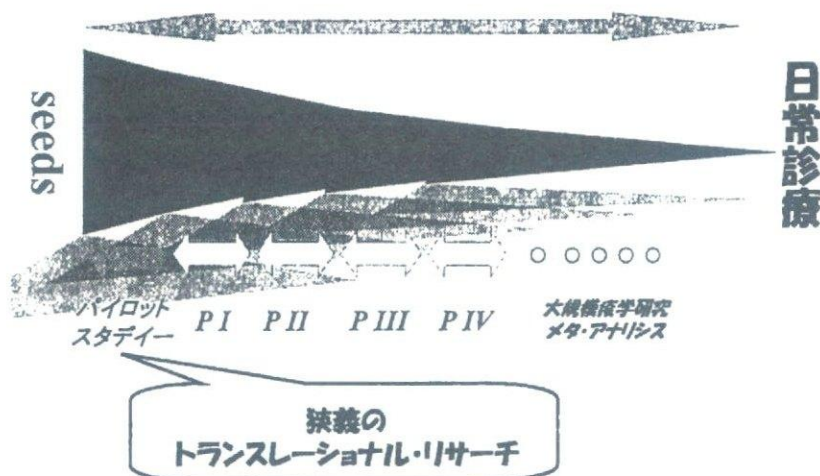


図 20-1 トランスレーショナル・リサーチの捉え方

導治験”の実施が可能となった。従来の薬事制度においては、医薬品・医療機器メーカーが、医療機関に依頼して治験（薬事法第2条に定義されるもの）を行う場合には、GCP（1997（平成9）年）厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の遵守を条件に、未承認の薬物・機械器具を医療機関に提供することが薬事法上認められていた。しかし、医師等が主体となって行う臨床研究（臨床試験を含む）の実施に際して、医薬品・医療機器メーカーが未承認の薬物・機械器具を提供することは認められていなかった（既承認品についてメーカーからの無償提供を受ける場合、医薬品であれば医療用医薬品製造業公正取引協議会（“メーカー公取協”）の基準のうち「公益的研究活動に提供する医療用医薬品」に記載されている内容を満たすことが要求されている）。そこで、医師等が企業とは独立して行っている臨床研究の成果をもう少し医薬品・医療機器の承認申請に生かす方策はないものだろうかと考えられ、導入されたのが、いわゆる医師主導治験である。つまり、厚生労働大臣への治験計画届等の提出といわゆる“改正GCP”（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令2003（平成15）年6月12日 厚生労働省令第106号）を遵守すれば、未承認の薬物・機械器具のメーカーからの提供が可能となったのである。

国立がんセンター中央病院乳腺・腫瘍内科グループでは、2002（平成14）年7月31日に“改正薬事法”が公布されたのを受けて医師主導治験の実施にチャレンジすることを決め、「再発あるいは治療抵抗性のc-kitあるいはPDGFR陽性肉腫に対するイマチニブの第Ⅱ相試験」をその課題とするべく準備を開始した。まず、プロトコルコンセプトの策定とイマチニブを製造・販売している日本法人との接触を開始、海外本社のProtocol Review Committee（PRC）によるプロトコルコンセプトの審査をパスし、治験薬提供に向けての協力を製薬企業から頂けることになったのは2002（平成14）年10月末であった。その後、プロトコル本体、症例記録（CRF）、同意説明文書の作成を開始した（プロトコル本体；海外本社用に英文プロトコル、国内治験用に日本語プロトコルをそれぞれ作成；海外本社のPRCによりプロトコル本体への承認が

出たのは2003（平成15）年10月である）。一方、この作業の過程で平成15年6月“改正GCP”が発出されたことを受け、国立がんセンター中央病院に野村和弘院長の指示により「医師主導治験に対する国立がんセンターの対応に関する検討会」が設置され（事務局長は西條長宏 薬物療法部長（当時）が担当）、運営部、看護部、薬剤部も含めたメンバーにより医師主導治験実施を巡る実務的な問題点の洗い出しと、それらへの対応策の検討を開始した。この検討の中であがった多くの問題点のうち対応に苦慮したのは、補償問題への対応措置と特定療養費制度への対応を含む臨床試験実施に伴う諸経費の捻出であった。このような中、2003（平成15）年度厚生労働科学研究費「治験推進研究事業」の治験薬のひとつに「メシル酸イマチニブ」（肉腫に対する効能追加：推薦学会 日本小児科学会、日本整形外科学会）が選定され、2004（平成16）年2月3日づけで筆者が当該薬を使用した治験の治験調整医師となることを日本医師会治験促進センターから依頼されたことを受けて、大規模治験ネットワーク⁴⁾傘下で我々が計画していた医師主導型治験を実施できることとなり、前述の問題（とくに資金面）解決が大きく前進した。

20-1-2 治験の概略

A 試験デザイン

試験の主評価項目は腫瘍縮小率、副評価項目は無増悪生存期間、有害事象の頻度である。また、附随研究として青年期症例（12～18歳）におけるイマチニブの薬物動態の解析（血中濃度測定を米国Pittsburg大学 Egorin教授（Medicine and Pharmacology）へ委託）、およびc-kit関連の遺伝子発現状況と腫瘍縮小効果の相関の検討を行うこととしている。

症例選択基準は、①組織学的に転移性あるいは切除不能の局所進行肉腫であることが確認されている、②組織免疫学的検査にてc-kitあるいは、PDGFR陽性が確認されている、③対象組織型は、ユーイング肉腫/PNET、滑膜肉腫、神経芽細胞腫、線維性小円形細胞腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、血管肉腫、悪性線維組織球腫、悪性末梢神経鞘性腫瘍、骨肉腫、胞巣状軟部肉腫、類上皮肉腫および明細胞肉腫、④免疫染色の検討が可能な病理組織ブロックが得られる症例、⑤各組織型に応じた標準的化学療法に治療抵抗性、あるいは治療後の再発例、⑥計測可能病変を有する症例、⑦Performance status 0～2、⑧年齢は12以上75未満、である。治療レジメンは、イマチニブ600 mg/日、1日1回内服を28日間継続し、6か月間まで継続する。600 mg/日を内服中に腫瘍増悪を認めた場合、800 mg/日、1日2回へ増量することとしている。

評価基準は、腫瘍縮小効果はRECIST（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216, 2000）で評価し、さらに有害事象はNCI-CTC version 2.0日本語版（National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, 癌と化療2001; 28: 1993-2027）を用いて評価する。

遠隔転移を来した肉腫に対する既存の抗がん剤単剤の奏効率は10～30％であることから、本試験では、期待奏効率を30％、閾値奏効率を10％と設定し、必要症例数を35例と算出。若干の不適合例を見込んで、目標症例数は最終的に40例と設定した。また、本試験の対象となる症例は少ないため、多施設共同試験で行うこととし、実行可能性の観点から症例集積帰還を2年、

追跡期間を1年、総試験期間3年と設定した。

B 治験の実施体制

本治験の実施体制は以下に示すとおりである。

- 1) 治験調整業務（国立がんセンター中央病院）：治験実施計画書の作成，各種標準手順書の作成，有害事象報告の受領，およびその対応の判断，治験薬管理，病理検体の受領，業務の外部委託（データマネージメント，モニタリング，監査，および治験総括報告書作成）に関する契約，治験薬提供に関する契約，治験実施施設との連絡，および契約業務など。
- 2) 治験実施施設9施設（新潟大学医歯学総合病院，慶應義塾大学病院，日本大学医学部附属病院板橋病院，千葉県がんセンター，神奈川県立がんセンター，愛知県がんセンター，岡山大学医学部・歯学部附属病院，国立病院機構九州がんセンター，および国立がんセンター中央病院）
- 3) 治験薬提供者（ノバルティス株式会社，安全性情報の提供も行う）
- 4) データマネージメント業務（社団法人北里研究所 臨床薬理研究所）：試験への登録，安全性情報の各施設への重篤な有害事象の規制当局への報告業務，試験に関するデータ管理，CRF（Case Report form）作成，説明・同意文書作成，モニタリング業務の補助および有害事象/治験届の規制当局への提出の業務
- 5) モニタリング業務：CRO（Contract Research Organization）へ外部委託
- 6) 監査業務：公立機関へ外部委託
- 7) 治験総括報告書の作成業務：CROへ外部委託
- 8) 病理中央診断パネル（国立がんセンター中央病院外の病理医3名）：病理組織，c-kit，およびPDGFRの染色状況の中央診断
- 9) 効果・安全性評価委員会（国立がんセンター中央病院内の医師1名，および外部の医師2名）：重篤な有害事象に関する審査，治験の継続，変更，および中止に関する助言
- 10) 効果判定委員会（国立がんセンター中央病院内の医師1名，および外部の医師1名）：腫瘍縮小効果に関する画像評価
- 11) 日本医師会 治験促進センター：研究費の配分，業務の外部委託に関する公募など

C 治験の進捗状況

2004（平成16）年5月19日治験調整業務を担う国立がんセンター中央病院 受託研究審査委員会へ本治験の審査申請を提出し，2004（平成16）年6月28日同委員会の承認を取得した。その後，本治験の参加各医療機関における倫理審査委員会への審査申請手続きが行われ，平行して各種の業務手順書（SOP）の作成や業務の外部委託内容や委託先の選定を行った。2004（平成16）年11月2日 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構へ7施設分の治験届を提出，国立がんセンター中央病院が治験薬提供者より海外での有害事象報告（CIOMS form）の受領とそのハンドリングを開始した。その後，2004（平成16）年12月14日 治験変更届の提出（2施設分追加）を行い，2005（平成17）年1月18日 国立がんセンター中央病院薬剤部への治験薬の搬入が行われ，同年3月9日 国立がんセンター中央病院より他施設へ治験薬の納入が完了，同年

3月14日 第1例目の登録が行われた。平成17年12月現在で、登録例は14例である。

20-1-3 医師主導治験の実施上の問題点・検討課題

医師主導治験は製薬企業が行っている治験と全く同じ事務手続きと品質保証（監査）・品質管理（モニタリング）を要求されており、実施に際しては表20-1に示すような法律（薬事法）、政令（薬事法施行令）、省令（薬事法施行規則、改正GCP）、通知（局長通知、課長通知）、事務連絡に十分に目を通して、その内容を理解しておく必要がある。以下に改正GCPの条文に沿って医師主導治験の実施にあたり各医療機関で対応・準備すべき事項を紹介する。なお表20-2に自ら治験を実施しようとする者（治験責任医師）に求められている作業をまとめたものを示す。

表20-1 医師主導型治験に関連する法令・通知（2005（平成17）年12月末現在）

-
- 1) 薬事法
(1960（昭和35）年法律第145号）
 - 2) 薬事法施行規則
(1960（昭和35）年厚生省令第1号）
治験の届出、副作用報告等に関して薬事法の詳細を定めたもの。
薬事法施行規則の一部を改正する省令
(2005（平成17）年12月28日付 厚生労働省令第178号）
医師主導治験の副作用等の報告に係る改正。（薬事法施行規則第273条）
 - 3) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
(1997（平成9）年厚生省令第28号）
いわゆる「GCP省令」。
医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令
(2003（平成15）年6月12日付厚生労働省令第106号）
「改正GCP」と呼ばれているもので、「医師主導型治験」に関するGCPの規定が記述されている。
 - 4) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について
(1997（平成9）年3月27日付薬発第430号厚生省薬務局長通知）
いわゆる「局長通知」とよばれるもの。企業主導の治験に対する規定であるが、その趣旨は医師主導治験においても適用されるため、下記6)の運用通知においても医師主導治験に対する規定として引用されている。
 - 5) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について
(2003（平成15）年6月12日付医薬発第0612001号厚生労働省医薬局長通知）
いわゆる「改正局長通知」と呼ばれているもので、上記4)の局長通知に加え、医師主導治験に対する規定が記載されている。
 - 6) 「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」の改正について
(2005（平成17）年10月25日付薬食審査発第1025009号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
改正GCPの運用に関する詳細な規定。
 - 7) 医薬品の臨床試験の実施の基準の運用における必須文書の構成について
(2004（平成16）年10月18日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）
GCPでの必須文書に関する説明と合理化の例を示したもの。
 - 8) 薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の一部の施行について
(2003（平成15）年5月15日付医薬発第0515017号厚生労働省医薬局長通知）
治験計画届書などの記載要領について説明。
 - 9) 「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」の一部改正について
(2003（平成15）年6月12日付医薬審発第0612004号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）
上記8)の医薬発第0515017号の解説。
-

表 20-1 つづき

-
- 10) 自ら実施す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
(2003(平成15)年6月12日付医薬審発第0612001号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
上記8)及び9)の詳細を規定したもの、自ら治験を実施しようとする者の治験の計画の届出に関する規定。
 - 11) 治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準(治験薬GMP)について
(1997(平成9)年3月31日付薬発第480号厚生省薬務局長通知)
いわゆる「治験薬GMP」とよばれるもの、自ら治験を実施する者は、使用する治験薬が「治験薬GMP」に準拠したものであることを証明する必要がある。
 - 12) 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
(1996(平成8)年5月1日付薬審第335号厚生省薬務局審査課長通知)
総括報告書の作成ガイドライン。医師主導治験においても本ガイドラインに準拠した総括報告書の作成が求められる。
 - 13) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法による薬事法の一部改正等について
(2004(平成16)年3月25日付薬食発第0325013号厚生労働省医薬食品局長通知)
医薬品医療機器総合機構(略称“総合機構”)への各種薬事関連業務の移管に関する通知別添として、薬事法施行令の一部を改正する政令(2003(平成15)年12月17日 政令第520号)および薬事法施行規則の一部を改正する省令(2004(平成16)年3月25日 厚生労働省令第39号)が添付。
 - 14) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告について
(2004(平成16)年3月30日付薬食発第0330001号厚生労働省医薬食品局長通知)
 - 15) 「独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立後の自ら治験を実施した者による治験副作用等報告について」の改正について
(2005(平成17)年10月25日付薬食審査発第1025005号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
 - 16) 「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等」及び「選定療養及び特定療養費用に係る厚生労働大臣が定める医薬品等」の制定に伴う実施上の留意事項について」の一部改正について
(2005(平成17)年3月31日付保医発第0331011号厚生労働省保険局医療課長通知)
 - 17) 自ら治験を実施した者による治験副作用等報告の取扱いについて
(2005(平成17)年10月25日付薬食審査発第1025017号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
 - 18) 「自ら実施す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」の一部改正について
(2005(平成17)年10月25日付薬食審査発第1025001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
 - 19) 自ら治験を実施する者による医薬品の臨床試験の実施の基準に関するQ&Aについて
(2005(平成17)年10月25日付事務連絡)
 - 20) 「独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告に関する報告上の留意点等について」の改正について
(2005(平成17)年10月25日付薬食審査発第1025013号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
 - 21) 薬物に係る治験に関する副作用等の報告に係る薬事法施行規則の一部を改正する省令の施行について
(2005(平成17)年12月28日付 薬食発第1228001号厚生労働省医薬食品局長通知)
-

表 20-2 自ら治験を実施しようとする者（治験責任医師）に
求められている作業

-
- 治験実施計画書（プロトコル）の作成
 - 治験の実施の準備及び管理の業務手順書の作成
 - モニタリング、監査の業務手順書の作成
 - 補償に関する準備（医療費・医療手当の拠出）
 - 特定療養費の企業負担分の捻出
 - 治験の計画の届出に先立ち、実施医療機関の長の承認を得る（治験審査委員会での審査も必要）
 - モニタリング、監査の実施
 - 副作用報告（治験薬副作用・感染症症例報告書、医療機関の長へ）
-

A 治験の準備段階（改正 GCP 第2章第2節）

準備段階で、もっとも大変な作業は、改正 GCP 第15条の2に規定される各種の業務手順書（SOP）（治験実施計画書の作成、治験薬の管理、副作用情報等の収集、記録の保存その他の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）の作成である。しかし今後は、著者らの作成した SOP をひな形として各医療機関に合った SOP を作成すれば、それほど大変な作業とは思えないと思われる。

治験実施計画書の内容（改正 GCP 第15条の4）は、従来からある製薬企業から依頼されて医師が行っている治験の治験実施計画書と同一であるので、作成にあたって参考にできるし、従来から臨床試験を行ってきた医師にとっては、さほど負担にはならないと思われる。

医師主導型治験の特徴のひとつに、薬事法第80条の2の2に規定されている厚生労働大臣への治験の計画の届け出に先だって、自ら治験を実施しようとする医師が、あらかじめ種々の文書を実施医療機関の長に提出し、治験の実施の承認を得なければならない点がある（改正 GCP 第15条の7）。企業から依頼される治験では、治験審査委員会とのやりとりにおいて、企業の臨床開発担当者に大きく依存しているのが常であるが、医師主導治験では、医師や CRC 等の医療機関で治験に参画する人たち自身が、それらの業務を担うことになる。治験責任医師（自ら治験を実施しようとする者）のみならず、治験事務局等の事務官や CRC の協力と、皆が「自ら治験を実施する」という意識をもっていないと、これらの業務を完遂することは不可能である。

実施医療機関の長へ提出すべき文書の中で、その作成について頭を悩ませるものとして注目すべきは、被験者の健康被害の補償措置（改正 GCP 第15条の9）について説明した文書である。

医師主導治験において、被験者に対する補償（賠償ではないことに注意：補償の内容は、「医療費」、「医療手当」、「補償金（障害補償金、障害児補償金、遺族補償金、葬祭料）」から構成されている⁵⁾）が、企業の加入している治験保険はこれらのうちの補償金部分をカバーするものであることに注意が必要である。また、補償の金額は通常、医薬品副作用被害救済制度の給付額（<http://www.pmda.go.jp/help/benefit.html> にならっている。）にどう対応するかは、「自ら治験を実施しようとする」医師にとって最も大きな課題である。日本医師会治験促進センター傘下で行われる医師主導治験については、補償金部分をカバーする保険が原則的にはついているものの、抗がん剤を巡る治験については当該保険の対象とはならないことに留意しておかねばならない。

表 20-3 国立がんセンター中央病院での同意説明文書中の補償に関する記載

14. 健康被害（病気や障害など）が発生した場合の対応について

この治験に参加することにより、予想されない副作用や健康上の不利益な症状が出現した場合には、通常の診療と同様に適切に対処いたします。その際の医療費は、あなたが加入している健康保険が使用されますので一部ご負担いただくことになります。

今回の治験に参加することにより補償金が支払われることはありません。

したがって、改正 GCP 第 15 条の 9 にある「保険その他の必要な措置を講じておかねばならない」の規定への対応において、著者らは平成 16 年 7 月 22 日 薬食審発第 0722014 号（表 20-1）の第 15 条の 9 部分の注 2 において「治験に関連して被験者に健康被害が生じた場合の補償措置については、必ずしも自ら治験を実施する者による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、医療の提供及びその体制の提供という手段も考慮しうるものである。また、障害手当、葬祭料等の金銭的な補償を行うか否か及び行う場合に許容される程度については、治験の計画の内容に応じて、当該治験に係る薬物の種類、対象疾患の特性、治験による被験者の便益及びリスク等を評価し、個別に自ら治験を実施する者が考慮すべきものであるが、被験者に対し予め文書により具体的に説明するとともに文書により同意を得ておくことは最低限必要と考えられる。」とされていることをふまえ、表 20-3 に示すような説明同意文書（国立がんセンター中央病院版）を作成し、治験を実施している。

さらに、医療費、医療手当をいかなる方法で負担するかについて、治験を実施しようとする医師あるいは実施医療機関（治験の開始にあたっては実施医療機関の長の承認が要求されているため、対応は必要と思われる）内で事前に十分に打ち合わせておく必要がある。

治験薬概要書の作成も大きな課題である。2003（平成 15）年 6 月 12 日 医薬発第 0612001 号（表 20-1）Ⅱ（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、その場合であっても、被験薬の物理的、化学的および製剤学的性質、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まとめて治験薬概要書を作成する作業は、多くの職種の人たちの協力が必要な大変な作業であることを医師は心得ておかねばならない。

B 各種届出業務（薬事法第 80 条の 2 第 2 項、薬事法施行規則第 268、269、270 条）

厚生労働大臣宛（実際には総合機構に提出する）に治験の計画の届出（「治験計画届書」の提出）のみならず、治験計画変更届書（これが頻回に必要な）、治験中止届書、治験終了届書、開発中止届書の提出も、医師主導治験においては自ら治験を実施しようとする（実施する）者が担当する。各医療機関内では事前に誰がどう担当していくのか、入念な打ち合わせが必要となる。

C 治験の実施段階（改正 GCP 第 3 章第 2 節および第 4 章）

治験の実施中に医師の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