

2. 人材育成と施設基盤

次に、臨床研究実施のために必要な施設基盤の内容と人材育成のあり方についての提言を述べる。最も重要なことは、研究的診療を推進する医療機関には臨床試験の下支えをする優秀な医療スタッフを正規職員として多数雇用することである。また、人材育成や施設基盤整備を推進するためには、米国の臨床研究振興法(The Clinical Research Enhancement Act¹⁴⁾)のような法整備も必要であろう。

この施設基盤を担う組織(クリニカルトリアルユニットあるいはクリニカルリサーチセンターとでも呼称すれば良い)には、生物統計家に加えて、医師とともに臨床試験実施の中核的役割を果たすリサーチナース(「治験」の領域では治験コーディネーターあるいはCRCなどと呼ばれている職種である)やデータの品質管理を担当するデータマネージャー、さらには経理、法務、薬事等を専門とする事務担当スタッフ[日本の現行システムでは事務担当スタッフが数年おきに担当部署を替わったり、退職(非常勤職員であるため)したりするため専門性の維持が難しい。また、海外企業から直接医薬品・医療機器を導入して臨床試験を実施するために、国際法務にたけた人材も必要である]、生命倫理学、情報工学(あるいはシステムエンジニア)、臨床薬理学の専門家の配置が望まれる。

施設基盤の整備に当たっては、平成18年度から導入された厚生労働省科学研究費 医療技術実用化総合研究事業 臨床研究基盤整備推進研究「医療機関における臨床研究実施基盤整備研究」(筆者も主任研究者の1人として国立がんセンターの基盤整備に当たる)のような公的研究費の充実が本邦でも始まっており、第3期科学技術基本計画の実施される今後3年間の展開に期待したい。

一方、人材育成については、まず医師の卒前・卒後教育において臨床試験に対する理解を深める努力を、教官ならびに臨床研修の指導医

は心掛けるべきである。米国 NIH では臨床研究を開始する前に、研究者は臨床研究に関する倫理、生物統計の基本、プロトコル立案の基本などを教育するコースの受講を求められている¹⁵⁾。日本でもこのコースにならない、国立がんセンター中央病院で臨床試験管理・推進グループが主催して、平成17年4月19日から7月26日まで週1回2時間、合計11回の「臨床研究入門」(略称 ICR, <http://www.cancerinfo.jp/ICR/>)を開催した。平成18年度から3年間、厚生労働科学研究費 医療技術実用化総合研究事業 臨床研究基盤整備推進研究「臨床研究基盤をつくる教育プログラムの開発研究」の研究費により当該コースのさらなる充実を計画しており、同様の教育システムが全国で始まることを期待したい。

3. 国民皆保険制度下での研究的診療の制度化

ここまで述べてきた施設整備と人材育成に加えて、日本の臨床試験をめぐるインフラ整備として必要な事項として、研究的診療を禁止している¹⁶⁾健康保険診療の枠内で何となく臨床試験や臨床研究を実施している現状を改め、保険医療制度の枠組みの中でしっかりと研究的診療を行える新たな制度の創設があると筆者は考えている¹⁷⁾。臨床試験先進国の米国でさえ、米国政府の研究費で実施される臨床試験においては公的健康保険 Medicare などが routine costs をカバーする仕組みを2000年9月に導入しており、国策としてライフサイエンス振興を行っている国家の気概を感じさせられる¹⁸⁾¹⁹⁾。規制当局への届け出・許可制[米国の Investigational New Drug Application (IND) 制度²⁰⁾あるいは EU の EudarCT²¹⁾が参考になる]を条件にして、保険診療下(特定療養費制度の対象を治験以外にも広げる)で研究的診療を臨床試験として行うことを許容する制度の導入を筆者は提唱したい。さらに、特定療養費支給対象外経費(治験の場合の企業負担部分)を研究費で賄えることを許容したり、併用薬に関しては特定療

養費からの拠出を許容するなどの特定療養費制度の改訂も必要であると考える。

これらの制度の導入に際しては、未承認医薬品・医療機器は臨床試験に参加することでその提供を受けることができるという原則を設ける必要がある。しかし一方で、臨床試験の除外規準に抵触する患者への提供機会を確保する目的で、例外的使用（欧米では *compassionate use* と呼ばれている）の制度を本邦へも導入する必要があると考える。今年中に EU でも導入される例外的使用の運用に注目しておきたい²⁾。

おわりに

日本のライフサイエンス分野が国際競争力を獲得できるか否かの正念場を迎えようとしている今、臨床研究の重要性を産・官・学そして民が認知し、その基盤整備を推進しなければ、将来自国民の健康に関する種々の判断を外国データに依存しないとできない悲惨な状況を迎えることは必定である。

文 献

- 1) 藤原康弘: 第1回北里-ハーバードシンポジウム (2000年10月6日 東京) 講演要旨 Global Drug Development Techniques: Bridging Strategies Future Strategies and Challenges Discussant Speech Extrinsic Ethnic Factor. 臨床評価 28 (Suppl 15): 189-195, 2001.
- 2) 第53回総合科学技術会議議事要旨 (平成18年3月22日) <http://www8.cao.go.jp/cstp/siryo/giji/giji-si53.htm>
- 3) Ahrens Jr EH: The crisis in clinical research, p40-48. Oxford University Press, New York, 1992.
- 4) The NIH Director's Panel on Clinical Research Report to the Advisory Committee to the NIH Director, December, 1997. (<http://www.nih.gov/news/crp/97report/index.htm>)
- 5) Nathan DG: Clinical Research. Perceptions, reality, and proposed solutions. JAMA 280: 1427-1431, 1998.
- 6) Schechter AN: The crisis in clinical research. Endangering the half-century National Institute of Health consensus. JAMA 280: 1440-1442, 1998.
- 7) Shine KL: Encouraging clinical research by physician scientists. JAMA 280: 1442-1444, 1998.
- 8) Nathan DG, et al: The National Institute of Health and clinical research: a progress report. Nat Med 6: 1201-1204, 2000.
- 9) 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.
- 10) 藤原康弘: トランスレーショナルリサーチを成功させる秘訣-臨床研究のインフラストラクチャー整備-. 医学のあゆみ 200: 544-548, 2002.
- 11) Code of Federal Regulations Title 45 Part 46 Protection of Human Subject [日本語訳は丸山英二: 平成9年度~平成11年度科学研究費補助金 (基盤研究 (C) (2)) 研究成果報告書「臨床試験をめぐる倫理的・法的諸問題の比較法的研究」を参照] <http://www2.kobe-u.ac.jp/~emaruyam/medical/work/papers/monbu/99monbu1.pdf>
- 12) DIRECTIVE 2001/20/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (EU 臨床試験指令)
(当該指令に関する解説ならびに邦訳は、栗原千絵子: EU 臨床試験指令とイギリス臨床試験規則. 臨床評価 31: 351-422, 2004 を参照されたい.)
- 13) 臨床研究に関する倫理指針 (国立国際医療センターのサイト内の「臨床研究に関する倫理指針」ホームページ参照. <http://www.imcj.go.jp/rinri/index.html>)
- 14) P. L. 106-505, §§ 201-207, 114 Stat. 2314, 2325-2330, 2000.
- 15) <http://www.cc.nih.gov/researchers/training/ippcr.shtml>
当該コースの教科書の邦訳も参照されたい。
[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, 他 監訳. 丸善出版事業部, 東京, 2004]
- 16) 保険医療機関及び保険医療費担当規則 (昭和 32 年 4 月 30 日 厚生省令第 15 号) 第 18 条では「保険医は特殊な療法又は新しい療法等については, 厚生大臣の定めるもののほか行ってはならない」とあり, 同規則第 19 条には「保険医は, 厚生大臣の定める医薬品以外の薬物を患者に施用し, 又は処方してはならない. ただし, 薬事法 (昭和 35 年法律第 145 号) 第 2 条第 7 項に規定する治験に係る診療において, 当該治験の対象とされる薬物を使用する場合においては, この限りでない」とされている.
- 17) 平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業「適応外使用」の対応に係る現状と今後の対応のあり方に関する研究 総括・分担研究報告書 (主任研究者 黒川 清).
- 18) Committee on Routine Patient Care Costs in Clinical Trials for Medicare Beneficiaries, Institute of Medicine: Extending Medicare reimbursement in clinical trials. National Academy Press, Washington, D.C., 2000. (<http://www.nap.edu/books/0309068894/html/>)
- 19) <http://www.cms.hhs.gov/ClinicalTrialPolicies/>
- 20) Code of Federal Regulation Title 21 Part 312 Investigational New Drug Application
- 21) <http://eudract.emea.eu.int/>
- 22) Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to Article 83 of Regulation (EC) No 726/2004. DRAFT
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/euleg/2717006en.pdf>

Investigator-initiated Clinical Trial in Japan

Yasuhiro Fujiwara
National Cancer Center Hospital

新薬展望 2007

第 I 部 治験を取り巻く環境変化

医師主導型治験の今後のあり方

後澤乃扶子*¹⁾・笠井 宏委*²⁾・安藤 正志*³⁾・藤原 康弘*⁴⁾

平成 15 年 7 月、いわゆる改正薬事法の施行により、医師主導型治験の実施が可能となった。医師による厚生労働大臣への治験計画届の提出が許可されたことにより、これまで承認後の市場の小ささにより医薬品・医療機器メーカーが開発に着手しなかったものの医学的には必要性の高い治療法の導入を、医師が主導して行うことが可能となった。一方、治験計画届を提出する医師には薬事法上の責務も加わり、医療機関の負担も大きくなった。

本稿では、医師主導治験で新たに生じる責務と業務について概説し、医療機関における今後の課題について紹介する。

■キーワード：医師主導治験、GCP、薬事法、CRC

1 はじめに

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 条に定義される用語）を行う場合のみ、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP：good clinical practice）」（平成 9 年厚生省令第 28 号）の遵守のもとで、未承認の医薬品や医療機器の医療機関への提供が認められていた。一方、旧厚生省は平成 11 年に「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（研第 4 号医薬審第 104 号：いわゆる 2 課長通知）の中で、「公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合」は、その結果を承認申請の際に提出する資料とできるという姿勢を示しながらも、医師が臨床試験の計画の時点から未

承認の医薬品や医療機器の承認申請を目指し、厚生労働大臣への治験計画届等を提出して自ら治験を実施することは認められなかった。

しかし、平成 15 年 7 月 30 日に「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（平成 14 年法律第 96 号：いわゆる「改正薬事法」）」が施行となり、「医師主導型治験」の実施が可能となった。つまり、医師自ら（以下、自ら治験を実施する者）による厚生労働大臣への治験計画届等の提出が認められ、「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（平成 15 年 6 月 12 日 厚生労働省令第 106 号）（以下、改正 GCP）を遵守すれば、未承認の医薬品または医療機器の提供を受けて（あるいは購入して）、国内未承認薬もしくは新たな効能・効果の追加を目的とした臨床試験が可能となったのである。

* 国立がんセンター中央病院 ¹⁾ 臨床試験管理・推進室 臨床研究コーディネーター（うしろざわ・のぶこ）

²⁾ 臨床試験管理・推進室 臨床研究コーディネーター（かさい・ひろい）

³⁾ 乳腺・腫瘍内科 医師（あんどう・まさし）

⁴⁾ 通院治療センター医長、臨床試験管理・推進グループ長、治験管理室長（ふじわら・やすひろ）

新薬展望 2007 第1部 治験を取り巻く環境変化

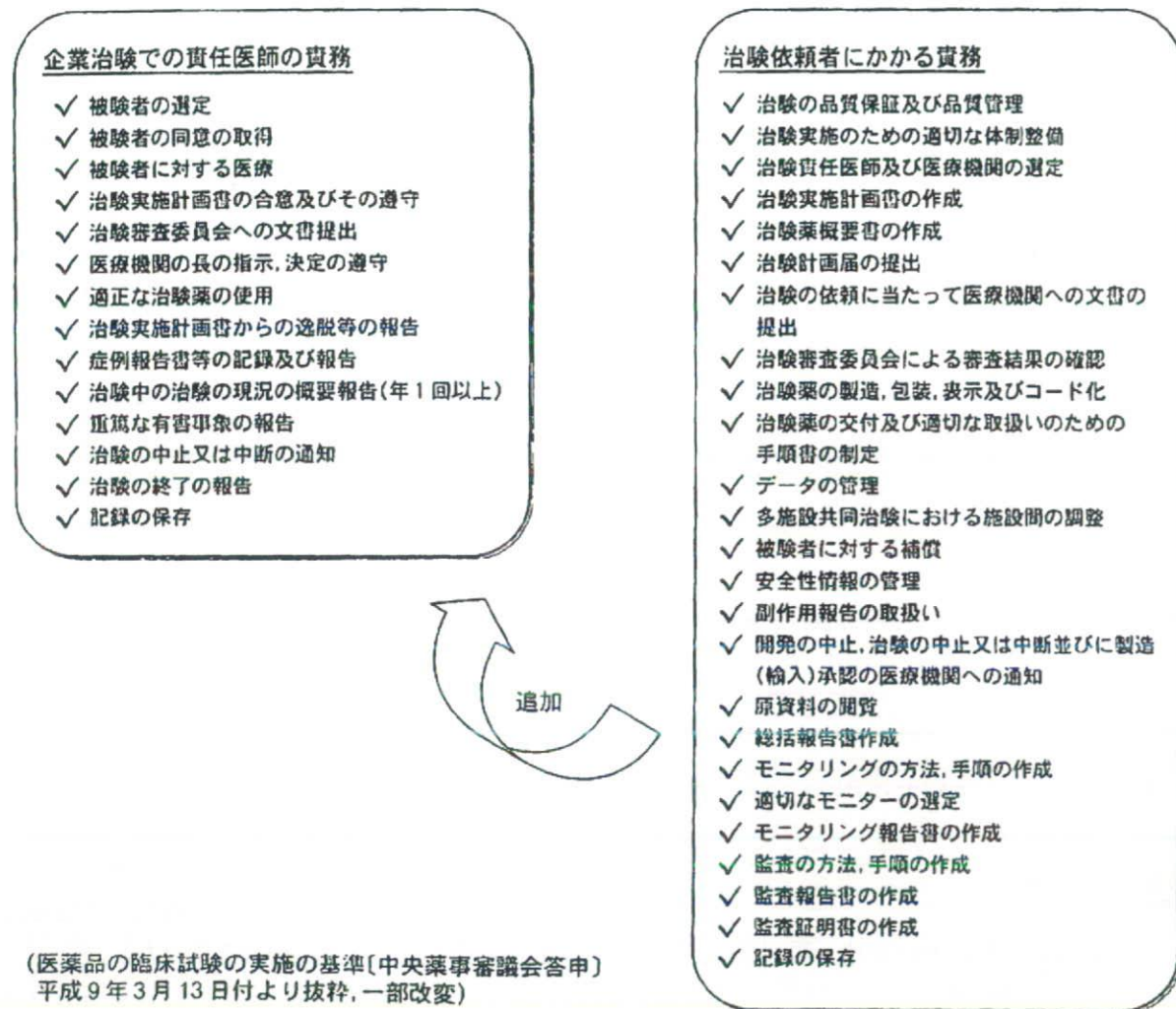


図1 自ら治験を実施する者の責務

自ら治験を実施する者の責務には、企業治験における責任医師の責務に加えて、治験依頼者の責務も加わる。

医師主導型治験が制度化され、それまで、承認後の市場の小ささなどにより医薬品・医療機器メーカーが開発に興味を示さなかった、がん領域などの罹患数の少ない領域にも、医学的には必要性の高い治療の導入を医師自らが推進していくことが可能となった。しかし、一方では、自ら治験を実施する者は薬事法上の責務を負うことになった。(図1)。

国立がんセンター中央病院の医師が自ら治験を実施する者として実施している医師主導型治験は、平成16年11月2日に治験計画届を提出した「再発あるいは治療抵抗性のc-kitあるいはは

PDGFR^{陽性}肉腫に対するイマチニブの第Ⅱ相試験」(以下、医師主導型治験イマチニブ)を始めとして、現在実施中の治験2本、準備段階の治験4本である。筆者らは、これら6本の医師主導型治験に、治験調整医師として、また治験調整事務局や自ら治験を実施する者をサポートする臨床研究コーディネーター(CRC)として携わっている。そこで、本稿では、筆者らが行っている医師主導型治験に関連する業務を紹介するとともに、医薬品あるいは医療機器メーカーから依頼を受けて実施する治験(以下、企業治験)と比べて新たに生じる医師の責務、それに伴う業務のいくつかについて

■表1 医師主導型治験に関連する法令・通知(抜粋)

(平成18年12月末現在)

- 1) 薬事法
(昭和35年法律第145号)
- 2) 薬事法施行規則
(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
(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
(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
(平成18年4月1日薬食発第0401001号)
いわゆる「改正GCP」と呼ばれているもの「医師主導型治験」に関するGCPの規定、治験審査委員会の質及び機能の向上が記述されている。
- 4) 医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について
(平成18年9月21日付 薬食審査発第0921001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。
- 5) 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
(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
- 6) 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
(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
- 7) 「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
(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6)の医薬発第0515017号の解説
- 8) 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
(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)
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
「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
(平成17年10月25日薬食審査発第1025001号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- 9) 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
(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」
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。
- 10) 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
(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)
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
(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)
「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
(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)
「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
(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)

新薬展望 2007 第1部 治験を取り巻く環境変化

図表1 医師主導型治験に関連する法令・通知(抜粋) (つづき)

<p>治験副作用等報告に関する報告上の留意点等について (平成18年4月26日付 薬食審査発第0426001号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)</p> <p>11) 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 (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)</p> <p>12) 「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「選定療費及び特定療費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 (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)</p> <p>13) 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 (平成17年10月25日 付事務連絡)</p> <p>14) 医薬品GCP実地調査の実施要領について (平成18年1月31日付 薬食審査発第0131006号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)</p> <p>15) 新医薬品の承認申請資料に係るGCP実地調査の実施手続きについて (平成18年2月15日付 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部長 事務連絡)</p> <p>16) 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 (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)</p>

て紹介してみたい。

2 医師主導治験における自ら治験を実施する者の責務

医師主導型治験では改正GCPの中で、自ら治験を実施する者に、企業治験における治験依頼者(医薬品・医療機器メーカー)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1に一部抜粋したような、医師主導型治験に関係する法律(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。以下に医師主導型治験において新たに加わる責務の概略を紹介する。

1. 治験薬の確保(改正GCP第26条の2)

医師主導型治験の法制上の整備はされたが、実際にひとつの治験を実施するためには当然のことながら対象となる治験薬(または医療機器)の確保が必須である。しかし、製造工場を持たない医師には製造管理及び品質管理規則(GMP)を遵守した治験薬の製造は不可能である。実際には、医薬品メーカーから提供(もしくは購入)をうけることが必要となる。医師主導型治験イマチニブでは、まず、プロトコルコンセプトの策定とイマチニブ

ブを製造・販売している日本法人との接触を開始し、海外本社のProtocol Review Committeeによるプロトコルコンセプトの審査をパスし、ようやく治験薬の提供を受けることができた。また、他の治験では、すでに当該医薬品の国内承認から長い年月が経過しており当該治験薬を保有する医薬品メーカー内でも企業治験は実施していないため、治験薬製造ラインが確保できず、改正GCP第26条の2の要求を満たす治験薬の提供(いわゆる白箱提供)を受けることができなかった。対応策として、市販薬の容器および被包を変更をして提供を受ける方法を検討中である。

2. 治験の準備段階(改正GCP第2章第2節)

1) 標準業務手順書(SOP)作成

準備段階で、最も大変な作業は、改正GCP第15条の2に規定される各種のSOPの作成である。医師主導型治験イマチニブ開始前に作成したSOP一覧を表2に示す。このSOPの作成は病院の体制に関するSOPから当該治験特有のSOPまで多岐にわたる。筆者の着任前であるが、当院においても医師主導型治験イマチニブ開始前に、当時の病院長である野村和弘院長の指示により「医師主導型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、

図表2 医師主導治験イマチニブの研究申込前に作成した業務手順書一覧

医療機関における業務手順書(1~6)は、当院最初の医師主導治験実施前に作成し、その後の医師主導治験では共通の手順書として使用している。個々の治験のために作成する業務手順書は、治験実施計画書に合わせて作成する(7~22)。

研究申込前に作成した業務手順書一覧

【医療機関における業務手順書等】

- ① 国立がんセンター医師主導治験取扱規程
- ② 国立がんセンター医師主導治験標準業務手順書
- ③ 医師主導治験における監査の受入に関する標準業務手順書
- ④ 医師主導治験におけるモニタリングの受入に関する標準業務手順書
- ⑤ 医師主導治験における国立がんセンター治験審査委員会標準業務手順書
- ⑥ 国立がんセンター医師主導治験審査予備調査会規定

【医師主導治験イマチニブのために作成した業務手順書】

- ⑦ 治験実施計画書および症例報告書の作成に関する標準業務手順書
- ⑧ 治験薬概要書の作成に関する標準業務手順書
- ⑨ 安全性情報に関する標準業務手順書
- ⑩ 被験者の補償に関する標準業務手順書
- ⑪ 治験薬の取り扱い標準業務手順書
- ⑫ モニタリングに係る標準業務手順書
- ⑬ 監査に関わる標準業務手順書
- ⑭ 自ら治験を実施する者に係る標準業務手順書
- ⑮ 治験調整医師に係る標準業務手順書
- ⑯ 効果安全性評価委員会に係る標準業務手順書
- ⑰ 効果判定委員会に係る標準業務手順書
- ⑱ 病理中央診断実施手順書
- ⑲ 登録業務に関する標準業務手順書
- ⑳ データ取扱いに関する標準業務手順書
- ㉑ 記録の保管に関する標準業務手順書
- ㉒ 総括報告書の作成に関する標準業務手順書

薬剤部も含めたメンバーにより医師主導型治験実施をめぐ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行ったと聞いている。次に続く医師主導型治験からは、これらのSOPを雛型とするそれぞれの治験特有の手順書作成に作業は絞られ負担は軽減した。とはいえ、自ら治験を実施しようとする者は、医師主導型治験の実施は初めての場合が多く、これらのSOPを臨床現場で働く医師自らが作成することは大変な作業である。

2) 医療機関の長への研究申込

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計画の届出に先だて、自ら治験を実施する者が、あらかじめ改正GCP第15条の7に規定

された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。当院で、医療機関の長への研究申込の際に提出した資料の一覧を表3に示す。企業治験では、治験審査委員会とのやり取りにおいて、審議資料の作成から申請までを企業の臨床開発担当者に大きく依存してしまうのが常であるが、医師主導型治験では、医師やCRC、治験事務局等の医療機関で医師主導型治験実施に携わる者たち自身がすべてその業務を担うことになる。文書の作成が最も大変な作業であることは当然であるが、表3で示した文書を体裁を整えて一塊の資料を作成するにも、相当な作業が発生する。実際、当院では、研究申込時には、数名のCRCと事務担当者が1日がかり

図表3 研究申込時提出資料

研究申込時提出資料	
(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)
【ファイル内容】	
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)であろう。

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 GCP 26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²⁾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。

新薬展望 2007 第1部 治験を取り巻く環境変化

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。

文献

- 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.

薬物代謝からみた
肝・腎・心疾患患者への
医薬品投与時の注意

薬物代謝からみた 肝・腎・心疾患患者への 医薬品投与時の注意

熊本大学医学部附属病院薬剤部部長/教授 中野 眞汎 編

B5判 80頁 定価 3,360円(本体 3,200円+税5%)送料実費

ISBN4-7532-1938-0 C3047

おもな内容

- | | |
|---|--|
| <p>I. 薬物代謝酵素</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. はじめに 2. 薬物代謝の分類と意義 3. 薬物代謝とCYP 4. CYPの遺伝的多型 5. UGTおよびNATの遺伝的多型 6. 薬物間相互作用 7. おわりに <p>II. 薬物代謝に影響し得る因子</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 生理的因子 2. 遺伝的因子 3. 主要臓器の異常 4. 内分泌異常 5. 免疫学的反応
(感染、炎症、発熱、免疫感作) 6. 慢薬 7. 外的因子 | <p>III. 肝疾患患者への薬物投与時の注意～薬物代謝面から～</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 薬物の分類 2. 病態別にみた薬物動態変化 3. 肝疾患別にみた薬物動態変化 4. 薬物別にみた薬物動態変化 5. 肝疾患における薬力学変化 <p>IV. 腎疾患患者への薬物投与時の注意～薬物代謝面から～</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. はじめに 2. 腎不全患者における臨床症状と腎機能評価 3. 腎疾患時における薬物動態の変動 4. 腎不全患者への薬物投与計画 5. 高齢者への薬物投与計画 6. おわりに <p>V. 心疾患患者への薬物投与時の注意～薬物代謝面から～</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 心疾患が薬物動態へ与える影響 2. 心疾患患者への薬物投与時の注意 |
|---|--|



株式会社 医薬ジャーナル社

〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目5番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号)
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369 0010-1-33353

第一回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム

「日本における抗がん剤の臨床開発」欧米からの周回遅れを挽回するために

イントロダクション「フォーラムの目指すところ：
未承認薬へのアクセスを例に」

藤原 康弘*

[*Jpn J Cancer Chemother* 34(2):281-283, February, 2007]

Introduction: "The scope of this Forum" and "the necessity of introduction of compassionate use system in Japan":
Yasuhiro Fujiwara (National Cancer Center Hospital)

Summary

The primary aim of this forum is to encourage oncology clinical development in Japan by discussing by all concerned industry-government-academia participants. The lead-off session of this first Forum will address the necessity of introduction of compassionate use system in Japan. Key words: Anticancer drug, Clinical development, Compassionate use

要旨 抗悪性腫瘍薬開発フォーラムの設立の最も大きな目的は、周回遅れと批判されている日本の抗悪性腫瘍薬の臨床開発の振興を産・官・学の三者での活発な意見交換により実現することにあります。そして、第一部では、臨床開発の影の部分である未承認薬へのアクセス問題を取り上げると共に、例外的使用 (compassionate use) という制度の日本への導入の必要性を説きたいと思えます。

はじめに

本フォーラムは、忌憚のない意見交換を行うことを基本としたいと思います。すなわち医薬品医療機器総合機構 (以下 機構) と企業との治験相談のような場ではないことを参加者の皆さんの肝に銘じて頂きたいと思えます。また、私が治験を見ていつも感じるのは、医療機関側に問題点が多々あって、つまり治験・臨床試験に係わる医療機関の整備の遅れ、意識改革の遅れが、最近騒がれている日本の治験の空洞化の大きな要因だということ議論の中でしっかり感じて頂き、「今の体制のままだと、もう日本の医療機関には治験は依頼しない、できない」という企業の方々のメッセージをはっきりと参加者の皆様、とくに医療機関からの参加者の皆様が感じとって頂きたいと思っています。さらに、このまま放っておくと日本の治験あるいは臨床研究が欧米から完全に引き離されてしまい、韓国、シンガポールといったアジアの国々に新薬臨床開発の重要な部分をも持って行かれ

てしまい、日本のライフサイエンスは崩壊の危機に瀕するという認識を参加者一同で共有し、これから半年とか1年の間に何とか周回遅れと言われていた日本の臨床開発ならびに臨床開発に係る基盤整備の遅れを取り戻す努力を産・官・学で行なう端緒にこのフォーラムがなれば良いと思っております。

また、現在、厚生労働省の治験のあり方検討会¹⁾、次期治験活性化計画の策定に係る検討会²⁾といった治験を巡る各種の検討が進んでいるところでもあり、それらの議論の行方に参考となるような議論もできればと思っております。

例外的使用 (コンパッションエート・ユース)

さて、最初のセッション「未承認薬へのアクセス」に話を移します。日本において医薬品を巡る臨床開発の影の部分で注目すべきであると思っている「未承認薬へのアクセス」問題を第1部では議論したいと思えます。すなわち、未承認薬へのアクセスを可能とする最も適切

* 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

- ・コホート ATU (L 5121-12-a): 有効性と安全性が強く予想される薬剤で、市販承認申請がされる見込みがある薬剤に適用される。市販承認申請はすでに行われているか、決められた期間の後に申請されることが判明していなければならない。コホート ATU では、治療的使用プロトコルで、治療を受ける患者のプロフィールが完全に定義されなければならない。
- ・指名 ATU (L 5121-12-b): 科学的知識において有効性と安全性が予期されている薬剤で、かつ健康上の真の利益が示される可能性がある薬剤を、処方する医師の要請と責任において氏名を明らかにした患者に処方される。指名 ATU は特別の専門家によって評価された後に許可される。

図 1 ATU (Autorisation Temporaire d'Unitilisation)

フランス国内での市販承認 (AMM) がまだなされていない薬剤を例外的に使用する手続きである。

表 1 コホート ATU の承認

	'94, 8-12	'95	'96	'97	'98	'99	'00	'01	'02	'03
新規要請	3	83	14	6	15	14	12	14	13	7
許可	2	72	11	5	11	9	10	8	3	3
拒絶	1	11	3	1	4	1	2	6	7	4
審査中									3	7
更新	0	13	36	48	35	26	21	10	14	11
引き取り	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0
治療患者数						~54000	~60000	~94000	~90000	~66000
市販承認取得したコホート ATU 薬剤										5

フランス医薬品庁 (AFSSAPS) 資料より



London, 20 March 2006
EMEA/27170/2006/Draft

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)

Draft

GUIDELINE ON COMPASSIONATE USE OF MEDICINAL PRODUCTS, PURSUANT TO
ARTICLE 83 OF REGULATION (EC) No 726/2004

TRANSMISSION TO EUROPEAN COMMISSION	26 January 2006
TRANSMISSION TO CHMP	20 February 2006
ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION	23 March 2006
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	01 July 2006

図 2 EU 全体で、仏の制度に習い、例外的使用を制度化へ

な手段は例外的使用 (英語の *compassionate use* と呼ばれる制度であるということ) を皆さんにわかって頂きたいと思い、企画致しました。一昨年 (平成 16 年) 末の混合診療問題の議論の中で、唐突に生まれてきた追加的治験とか安全性確認試験といった日本の未承認薬へのアクセスに関する

制度³⁴⁾ですが、本来、未承認薬をいちばん欲しいと思っている患者さんたちというのは、臨床試験の Eligibility criteria から外れる方々であるという現実と乖離している制度だと思います。すなわち臨床試験の除外基準に抵触する方々を臨床試験 (治験) の対象とするような現行の日本のシステムはナンセンスだと思うのです。「追加的

表2 指名ATUの承認

	'94, 8-12	'95	'96	'97	'98	'99	'00	'01	'02	'03
1994年からの累 積薬剤数	91	229	318	375	447	496	511	554	591	630
年間薬剤数									221	204
年間新規薬剤数									37	39
許可	747	15642	24012	23289	28077	26926	26833	23285	21133	21037
拒絶	6	797	438	430	435	624	488	257	472	581
市販承認取得した 指名ATU薬剤	0	8	25	6	19	27	15	14	21	10

フランス医薬品庁 (AFSSAPS) 資料より

治験」とか「安全性確認試験」という制度は、特定療養費（平成18年10月からは「保険外併用療養費」と呼称が変わった 著者註）制度（合法的な混合診療）の適用できる唯一の臨床試験が治験であるという日本の現状にこだわりすぎた当局のいささか勇み足の制度だと思えます。未承認薬の提供機会の基本は臨床試験・治験であるという原則を維持しつつ、症例選択基準からはずれる患者さんへは、個人輸入という患者まかせのものではなく、国家が管理する“例外的使用”という制度を創設して未承認薬の提供機会を確保することが先進国たる日本の義務であると私は考えます。

その見本となるのがATUというフランスの制度です。コホートATUと指名ATUというふたつのトラックがあり、フランス国内で未承認の薬についてはすべてAFSSAPS（フランスの医薬品の規制官庁）がきちんとコントロールしているのです。（図1）コホートATUというシステムでは2003年、66,000人の患者さんが、その恩恵を受けています（表1）。指名ATUの方をみるとAFSSAPSが許可した事例は2003年で21,000件もあるのです。

また、図2に示すものはEUの医薬品開発の規制の中核であるEMAから今年の3月20日付で発出されたドラフトガイダンス⁵⁾ですが、フランスのATU制度にならない、EU全体でも例外的使用のシステムを導入しようという内容です。是非、こういった制度を日本にも導入していきたいと考え、2人の演者の方にアメリカとEUでの例外的使用の制度を紹介して頂く本セッションを企画しました。

文 献

- 1) 治験のあり方に関する検討会 議事録・配付資料 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#iyaku> (平成18年10月26日アクセス)
- 2) 次期治験活性化計画策定に係る検討会 議事録・配付資料 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#isei> (平成18年10月26日アクセス)
- 3) いわゆる混合診療問題について 厚生労働省のホームページ <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/12/h1216-1.html> (平成18年10月26日アクセス)
- 4) 未承認薬使用問題検討会 議事録・配布資料 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#iyaku> (平成18年10月26日アクセス)
- 5) EMA Implementation of the New Pharmaceutical Legislation. <http://www.emea.eu.int/htms/general/direct/legislation/legislationhuman.htm> (平成18年10月26日アクセス)

臨床試験（医師主導治験）遂行の課題

Potential problems in conducting
an investigator-initiated registration-directed clinical trial



藤原 康弘
Yasuhiro Fujiwara

国立がんセンター中央病院
National Cancer Center Hospital

略歴 1984年広島大学医学部医学科卒業。国立がんセンター病院レジデント、同研究所研究員、広島大学病院等を経て1997年国立医薬品食品衛生研究所・医薬品医療機器審査センター、2002年国立がんセンター造血管科医長に転任。2003年通院治療センター医長、2004年より治験管理室長、臨床試験管理・推進グループ長を兼任。

1. グリベック®の医師主導治験

今日は、私どもがこの2年ばかりやってきた医師主導治験の中身の話をしたいと思います。いま私は、がんセンターで外来化学療法の責任者もやっていますし、治験管理室長もやっています。また、乳腺・腫瘍内科といって、がんセンター病院の消化器と肺以外のほとんどの疾患の化学療法をやるグループがありますが、そこの責任者もしていますので、いろいろなことを話せますが、今日はそのなかで医師主導治験の話をさせていただきますと思います。

いま私どもがやっている試験は、c-kitあるいはPDGFR陽性の肉腫を対象としています。先ほどからいろいろ議論になっている未承認薬とか、添付文書の記載が非常に大事だというのはよくわかりますが、実際に患者を診ている立場からすると、すべての疾患において、添付文書どおりの診療を行うことは不可能です。皆様方がもし非常にまれな疾患を持っている患者を診る場合、いまの日本の医療のなかで添付文書どおりに治療すると助かりません。そこまで言うと言いすぎかもしれませんが、少なくとも私どもの病院に来る大勢の患者さんには、現行の添付文書に記載されていないような病気を持っている方がおり、そのような疾

患には世界標準の治療が確立されていない病気もあります (Fig.1)。

ところで、なぜ医師主導治験をこういうまれな肉腫でやっているのか。私の持論は、医師主導治験は何のためにあるかということと日本のように混合診療が認められておらず、薬事法の承認に基づいて医療保険による診療が行われている中で、唯一法令に従って混合診療ができて、かつ患者さんに治療提供の機会をきっちり与えられるのは、医師主導治験しかないのです。あえてこれにチャレンジしています。

イマチニブ(グリベック®)というのは慢性骨髄性白血病の薬で非常に有名です。今回の医師主導治験を始めるころは、肉腫のなかでもこういうc-kitとかPDGFRというグリベック®の対象になるモレキュラーターゲットを持っているものに関しては、薬が効くのではないかという話がたくさんありました。これを始めたころにちょうどアメリカでも、MD アンダーソンがんセンターやメモリアルスローンケタリングがん研究所という大きながんセンターを中心に、同じように肉腫を対象としたグリベック®のフェーズⅡが始まる時期でした。

このような臨床試験に参加する患者さんは、だいたいサードラインとかフォースラインといって、あらゆる抗癌剤が使い尽くされて、今後、有効性の期待できる治療が存在しない方たちです。

このため、今後、ベストサポータティブケアに行くか、それとも新薬のフェーズI試験を受けるかどうか検討します、このような状況の患者さんに対して新薬の提供機会を提供するのは非常に重要です。もしこれらの臨床試験で、きちっとした効果が出れば、それが世に出ることによって、いままで有効性の期待できる治療が存在しなかった患者さんが救われると思います。

非常に少ない疾病で、よその病院もそんなに多くありません。何万人とか、そういうオーダーで患者さんはいません。企業にとってはマーケティングとしてのメリットがありませんので敢えて開発に乗り出しません。しかし、まれな疾患を持つ患者さんに治療提供の機会を臨床試験の環境下で与えないと世の中は進歩しませんので、そのためにこれにあえてチャレンジしています。

今回の医師主導治験は、平成16年11月に治験届を出しましたが、出すまでが大変でした。グローバル企業の薬だったので、最初にスイスのノバルティスの本社といろいろ交渉して、向こうのProtocol Review Committeeとの交渉、あるいはレビューを受けてコンセプトを通しました。全部英語です。プロトコルもCRFも全部英語で書いて、さらにプロトコルの最終的なファイナル

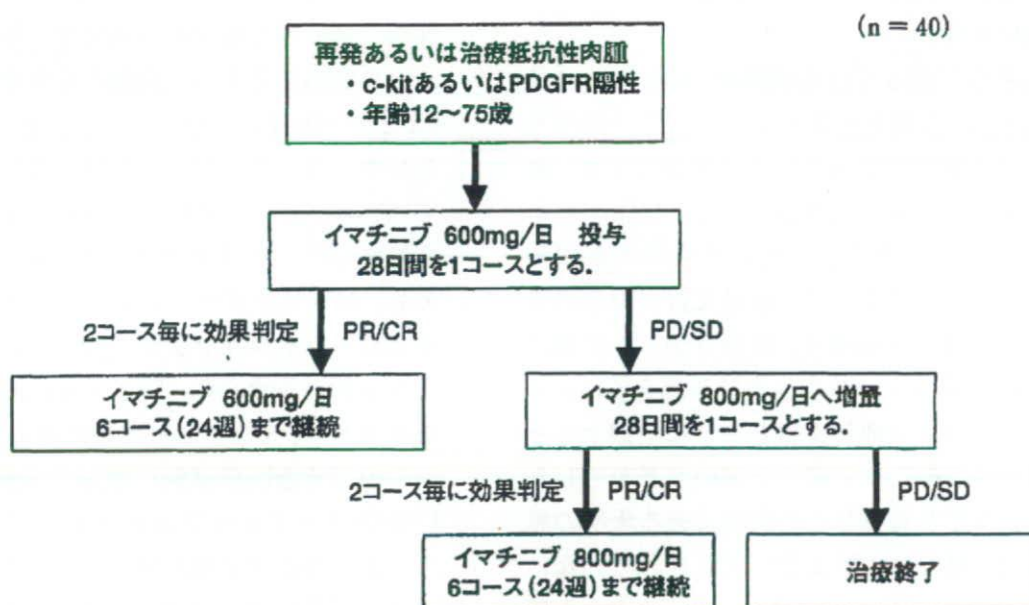
チェックをスイスのバーゼルの本社で受けて、フィックスしたところでそれを日本語訳して、日本の厚生労働省に出す。そういう膨大な作業を2年ほどやった上に、ようやくここにたどり着きました。

いまこの医師主導治験をやっている施設は9施設です。医師主導治験の場合、施設選定が非常に大事になってきます。なぜかという、これまでここで議論されているのは、製薬企業の方々の立場、あるいはそれを受ける立場の方々の話がなかったんですが、医師主導治験というのは両方を自分でやります (Table 1)。

医師主導治験を実施するにあたり、医療機関の方々が認識を変えないといけないことは、自分たちが主体となって治験をやるという観念を持つことです。この人たちも最初は大変でした。治験には慣れていますが、それはすべて依頼されて、自分たちが何か文句を言ったらすぐMRさんや臨床開発の人が飛んできて、すぐ対応してくれる。そういうぬくぬくとした環境で生きてきた人たちなので、自分がIRBに対応する、あるいは規制当局に対応する、そういうトレーニングができていません。

今回の医師主導治験に参加した方々は、自分た

Fig. 1 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第II相試験



ちで治験をやるということがいかに大変かというのは、たぶん全員、身をもって感じたと思います。そして、この方たちは、今後、医師主導治験をやる時に非常に前向きに臨めるのではないかと思います。

予定症例数は40例です。これもただ単に闇雲に40例としたわけではなくて、閾値有効率とか、期待奏功率とか、そういうものを生物統計の先生にいろいろ相談してデザインしています。あとは、他の8施設でそれぞれの症例集積能力がどれぐらいあるから、症例集積期間はどれぐらいである。今回の治験の対象となる患者さんの余命は長くないことが予想されるので、それをかんがみて、集積期間は1年、総試験期間は3年と設定しました。そして、2004年11月に治験届を提出しました (Table 2)。

2006年2月現在で16例登録されましたが、この6月末で23例に増えました。治験届を提出後、試験の登録を開始したのは2005年3月でした。1年ちょっとの間で23例登録ということですので、順調にいけば40例ほどになると思いますが、残念ながら23例中奏効が確定しているのは1例です。もう1例の方が8月中にはわかりますが、23分の2とか1の段階で、いまゴー・アンド・ノー・ゴーのディシジョンを迫られています。

効果安全性評価委員会に8月に審議をかける予定ですが、おそらくこれ以上の継続というのは患者さんにとってメリットがないだろうという判断になるのではないかと思います。この効果安全性評価委員会の方々がどう評価するかはわかりませんが、治験調整医師として継続は難しいのではないかと考えています。

Table 1 治験実施施設

<p>平成16年11月2日 & 12月14日 治験届け提出</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 ・国立がんセンター中央病院 ・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 <p style="text-align: right;">計9施設</p>

Table 2 予定症例数と進捗状況

<ul style="list-style-type: none"> ・予定症例数：40例 ・症例集積期間：2年 ・進捗状況 	<ul style="list-style-type: none"> ・追跡期間：1年 ・総試験期間：3年
<p>2004年11月2日</p>	<p>治験届(7施設)を提出, 治験事務局が海外での有害事象報告(CIOMS form)受領開始</p>
<p>2004年12月14日</p>	<p>治験変更届提出(7施設)+治験届提出(2施設)</p>
<p>2005年1月18日</p>	<p>国立がんセンター中央病院へ治験薬納入</p>
<p>3月9日</p>	<p>国立がんセンター中央病院より7施設へ治験薬搬入</p>
<p>3月14日</p>	<p>第1例目登録</p>
<p>2006年2月末現在</p>	<p>16例登録</p>

2. 医師主導治験の実際—その問題点

では、医師主導治験をやる場合にはどうするかについて説明致します。プロトコルを作ったり、業務手順書を作ったり、補償に関する準備をしたり、特定療養費や治験契約届という、普通の医師はやったことがないようなこともやらなければいけませんし、モニタリングや監査をどう依頼していくか。私は週3回外来をやって毎週100人ぐらい患者を診ていますが、その合間にモニタリングで他の8施設を飛び回るのは不可能なので、どこかに委託しないと行けない。そういうものをどうしたらいいか (Table 3)。

副作用報告も、2004年当時というのは、企業並みの副作用報告の基準がありましたから、それにどう対応するかが大きな課題となりました。医師主導治験にタッチする医師に求められた副作用感

染症報告業務というのは、先ほどの中村さんのようなシミックとか、前の松森さんのようなファイザーとか、ああいう大手の企業が何十人体制でやっている業務を、この治験の場合には私と安藤というもう1人の医師の2人で行っておりました (Table 4)。

平成16年11月から平成17年9月の間に海外の有害事象についてノバルティスから2,100件のファクスが来ました。ノバルティスに世界から集積される。それがノバルティスの pharmacovigilance のなかでサーキュレートされて、治験中の有害事象報告として当局に届け出る必要だという判断をしますが、それと同じ生の情報も私どものほうに送られて来ます (Table 5)。

それらを考察して、15日報告とか7日報告というものにするという選別をしますが、外来が終わった午後4時ぐらいから有害事象を全部見て、15日報告なのか、7日報告にするかといろいろ

Table 3 自ら治験を実施しようとする者 (治験責任医師) は

<ul style="list-style-type: none"> ● 治験実施計画書 (プロトコール) を作成 ● 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をどう捻出 ● 治験の計画の届出に先立って、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) <p style="text-align: right;">等々 膨大な作業を強いられる</p>
--

Table 4 “治験薬副作用・感染症症例報告書”の提出

<p style="text-align: center;">薬事法, 改正GCP, 薬事法施行規則にもとづく行為</p> <p style="text-align: center;">届出先: 医薬品医療機器総合機構 (東京都千代田区霞が関)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 薬事法施行規則の規定する「重篤」と臨床的な重篤は異なる ・ 各種届出の様式が定められている ・ 面会を求められることもある
--

Table 5 本治験での安全性情報取扱件数と報告件数

(平成16年11月～平成17年9月)

	入手件数	15日報告	7日報告
CIOMS	2,144	165	4
措置報告	1	1	—
当該事象報告	5	2	0
研究報告	3	0	—

CIOMSは月平均195報, 1日平均10報入手

チェックしていました。

私がこれはおかしいと思っていたのは、企業がすでに見ているものを、医師2人で見ることによって、はたして、該当する治験薬における重要な副作用を検出することが可能かということでした。作業がづらいということではなくて、ダブルで見ていることによってシグナルの検出力が高くなって、pharmacovigilanceの能力が上がるのなら意味がありますが、どう見ても効率が上がるとは思えない。大手の企業がグローバルに見ている。何十人もの人の目を通っているなかでチェックされた項目について、私どもが外来で疲れたあとに血走った目でファクスを見て判定することが、本当に意味があるかどうかというのは単純な疑問として思ったので、治験のあり方に関する検討会等で検討していただいて、やはりダブルでチェックすることは、患者さんの安全性を担保する意味で意味がないということになりました。このため、現行では国内既承認薬については海外の副作用報告を規制当局に提出する必要はなくなっています。

ですから、皆さん方が実際に効能追加の医師主導治験をやるときには、海外の膨大なデータをハンドリングして規制当局に報告するという義務はないので、安心して医師主導治験に参加していただければいいと思います。が、しかし、ご自分の

医療機関の治験審査委員会や倫理委員会にこの膨大なリストを報告する義務はなくなっていないので、ラインリストなり、適宜それを見ながら倫理委員会にかけるといった義務は残っています。(Fig. 2).

また、最初に申しあげたように、日本では混合診療が認められていません。未承認薬で標準的治療に必須なものはそんなにはありませんが、癌の診療現場でいちばん困っているのは効能追加です。胃癌、乳癌、肺癌など、メジャーな癌腫に対する効能はみんな持っています。

しかし、たとえば原発不明のものがあります。原発不明癌というのは全癌腫の5%ぐらいあります。アメリカのオンコロジーのコミッティーでは、それは確立されていて、治療法もきっちりしていますが、そういうものに対する承認された薬もない。あるいは尿路上皮癌もない。あらゆる領域で標準的な治療を受けられるものがない。

このような環境の中で、唯一、治験という枠組みのなかでしか混合診療ができませんから、医師主導治験を組めばちゃんと保険診療のなかでできるというのがメリットです。次に、特定療養費制度等を受けた場合にどういう大変さがあるかについて説明いたします。通常は保険給付と患者負担という2段階ですが、治験の場合は患者負担と特定療養費の保険給付と企業の負担という3段階構

Fig. 2 本治験での安全性情報取扱件数と報告件数

厚生労働省 1025017号 平成17年10月25日
各都道府県衛生主管部(局)長 殿
厚生労働省医薬食品局審査管理課長
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

国内既承認薬については海外副作用報告を規制当局に出す必要がなくなった。しかし、自分の医療機関の治験審査委員会への報告義務は残っている。

造で構成されています (Fig. 3).

これを医師主導治験でやろうとすると、企業負担部分を治験をやっている医師が負担しなければいけなくなります。これを甘く見ていたら大間違いです。私どもの病院で参加した製薬企業主導の治験であるグリベック®の慢性骨髄性白血病のフェーズⅡについて、どれぐらい経費がかかったかということを経費を医事課と相談してチェックしました。

外来で月に2万円、入院で月に10万円ぐらいの負担が必要になっておりました。これらの費用を研究費ではたして出せるのかというのは、非常に大きな問題でした。

この特定療養費の企業負担部分というのは、臨床試験特有の検査、画像診断に関するものであります。さらに、抗癌剤の場合には併用療法で相手先の抗癌剤を使用した場合も、治験の場合はそれも企業負担部分として算定されています。これらの経費をどうやって捻出するかというのは非常に大きな問題です。特に大規模比較試験を医師主導の治験でやろうとする場合に非常に大きな問題になりますが、保険局にいろいろ働きかけて、ようやく2005年3月から臨床検査や画像診断費用については、健康保険により患者さんに3割のご負担を頂くことができるように通知が変わりました (Fig. 4).

Fig. 3 治験における特定療養費の運用

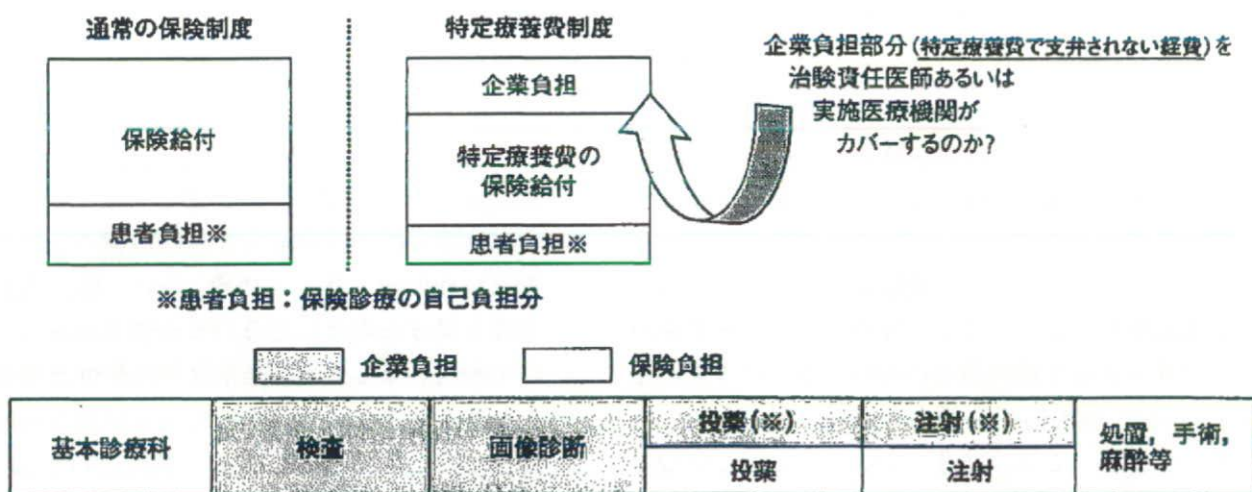


Fig. 4 書類

