

20118207JA

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医師主導治験の運用に関する研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡邊 裕司

(浜松医科大学医学部教授)

平成 24 (2012) 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医師主導治験の運用に関する研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡邊 裕司

(浜松医科大学医学部教授)

平成 24 (2012) 年 4 月

厚生科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医師主導治験の運用に関する研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡邊 裕司

平成 24(2012) 年 4 月

目 次

| | | |
|------|--|----|
| I. | 総括研究報告 | |
| | 医師主導治験の運用に関する研究 | 1 |
| | 渡邊 裕司 | |
| II. | 分担研究報告 | |
| 1. | 医師主導治験制度に関する研究 | 17 |
| | 景山 茂 | |
| 2. | 医師主導治験に対する責任医師の対応に関する研究 | 23 |
| | 楠岡 英雄 | |
| 3. | 医師主導治験における早期臨床開発に必要とされる要件等に関する研究 | 45 |
| | 藤原 康弘 | |
| 4. | 医師主導治験を含む国内外の臨床試験の実施状況に関する研究 | 57 |
| | 小野 俊介・斉藤 和幸 | |
| 5. | 製薬企業側からみた医師主導治験についての研究 製薬企業に対する、医師主導治験の実施・意識調査アンケートより | 67 |
| | 渡邊 裕司・中島 唯善・青木 寛 | |
| III. | 資料 | |

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

総括研究報告書

医師主導治験の運用に関する研究

- 主任研究者：渡邊 裕司 (浜松医科大学医学部臨床薬理学 教授)
- 分担研究者：景山 茂 (東京慈恵会医科大学薬物治療学 教授)
- 楠岡 英雄 ((独) 国立病院機構大阪医療センター 院長)
- 藤原 康弘 ((独) 国立がん研究センター中央病院 副院長)
- 小野 俊介 (東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学講座 准教授)
- 斉藤 和幸 ((独) 医薬品医療機器総合機構 一般薬等審査部部長)
- 研究協力者：中村 秀文 (国立成育医療センター治験管理室 室長・
総合診療部室 医長)
- 山本 晴子 (国立循環器病研究センター研究開発基盤センター・
先進医療・治験推進部 部長)
- 笠井 宏委 (京都大学医学部附属病院探索医療センター開発部 特定助教)
- 川島 弓枝 (滋賀医科大学医学部附属病院臨床研究開発センター 薬剤師)
- 米盛 勸 ((独) 国立がん研究センター中央病院乳腺科・腫瘍内科 医員)
- 山本 学 ((社) 日本医師会治験促進センター研究事業部 部長)
- 栗原千絵子 ((独) 放射線医学総合研究所)
- 中島 唯善 (日本製薬工業協会臨床評価部会 部会長)
- 青木 寛 (日本製薬工業協会臨床評価部会 副部会長)
- 可知 茂男 (浜松医科大学臨床研究管理センター 治験事務副部長)
- 鈴木千恵子 (浜松医科大学臨床研究管理センター 特任助教)
- 中山 智紀 (内閣官房医療イノベーション推進室 企画官)
- 近藤恵美子 ((独) 医薬品医療機器総合機構信頼性保証部 部長)
- 星 順子 ((独) 医薬品医療機器総合機構審査マネジメント部)

研究要旨

医師主導治験は、製薬企業が治験に着手しない場合であっても、医療機関・医師自らが治験届を提出してデータを取得することにより、医薬品の承認に活用できるよう制度化されたものである。遺伝子治療や再生医療を含む先進的医療の成果の実用化や、製薬企業が必ずしも積極的ではない希少疾患に対する治療薬の開発促進を目的として、平成15年の改正GCPにより制度整備された。しかし、医師主導治験の導入後8年が経過した現在でも、実施件数は期待された伸びを示していない。その要因は多様であるが、薬事承認を目指した医薬品開

発計画に精通した医師が少なく、さらに膨大な業務を支える人的・経済的資源が不足していることが大きな要因として挙げられる。一方、広義の研究者主導の臨床試験の数は近年着実に増加している。これらの中には、医師主導型治験での実施が望ましい試験も少なからず含まれるものと期待される。製薬企業が実施する治験は、コストや患者集積性といった効率性の観点から各国間のパフォーマンスが評価されることが多く、今後我が国での企業治験の飛躍的増大は望みにくい。治験を含む臨床研究の活性化を図るためには、医師主導治験の環境をさらに整備し、医師主導治験から革新的医薬品がつぎつぎと創出されること、あるいは、医師が実施した臨床試験データを企業が引き継ぎ治験データとして有効に活用できるような制度を構築することが求められる。外資系製薬企業のみならず内資系製薬企業もその臨床試験拠点を海外に求める現在、医師主導治験が活性化することにより、移転した臨床試験を国内に回帰させることも夢ではない。その為には、高度医療などの制度で開発可能な領域と、医師主導治験の特長が活かされる領域を選別し、限られた資源の効率的分配と必要とされる分野への集中的な資源投入を行うべきである。その一つである早期探索的試験に対するインフラ整備が積極的に進められており、今後は、国レベルでの臨床試験システムの改革や人材育成を図ることにより、効率的な医薬品開発の体制作りを目指さなければならない。

A. 研究目的

わが国では従来、治験は、製薬企業が主導し実施されてきたが、平成15年の改正薬事法（「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」（平成14年法律第96号））の施行により、医師が主導する治験実施が可能となった。医師主導治験は、製薬企業が治験に着手しない場合であっても、医師自らが治験データを取得し、医薬品の承認に活用できるよう制度化されたものであり、遺伝子治療や再生医療の実用化、希少疾患に対する治療薬の開発などの領域を含んで、わが国における医薬品開発を促進するための制度として期待されている。しかし、制度導入以降、その実施件数は伸び悩んでおり、治験のあり方に関する検討会（平成17年3月～平成19年9月）等の報告をもとに運用改善がなされてきたが、現状においても年間10件程度の実施件数にとどまっている。企業治験に比し、担

当医師や治験事務局の業務が複雑かつ大量であることも、医師主導治験の実施に踏み切ることを躊躇させる理由となっている。さらに、医師主導治験の現状を把握するためには、薬事法上に定義される（狭義の）医師主導治験のみに着目した分析や提案だけでは不十分であり、世界の中で日本の臨床試験・臨床研究が置かれた状況や日本及び世界のグローバル企業の医薬品等のビジネスの現状を俯瞰する必要がある。

一方、医療機関では治験ではなく自主臨床研究として未承認薬を使用した臨床試験が実施されているが、その臨床データは新薬承認のために有効に利用されない。今後、医師主導治験から革新的医薬品がつぎつぎと創出されるように、あるいは、医師が実施した臨床試験データを企業が引き継ぎ治験データとして有効に活用できるようにするための制度構築が求められる。

本研究では、被験者の安全性を保護し、データの信頼性を確保しながら、医師主導

治験を我が国で活性化させることを目的とし、医師主導治験の制度、医師主導治験に対する責任医師の対応、製薬企業側からみた医師主導治験のあり方、国内外の臨床試験の実施状況、さらに、早期臨床開発に対応する医師主導治験のあり方など、多面的な検討を加え、医師主導治験がわが国で根付く対策を提案する。

B. 研究方法

本研究では、平成 23 年度 1 年間の研究期間で、医師主導治験の運用に関して、下記の課題について検討を進めた。

- 1) 医師主導治験の制度に関する研究
- 2) 医師主導治験における医療機関の体制整備に関する研究
- 3) 医師主導治験における調整事務局の機能に関する研究
- 4) 医師主導治験実施状況に関する研究
- 5) 医師主導治験における運用上の課題に関する研究
- 6) 製薬企業側からみた医師主導治験についての研究

研究データを取得するための具体的な調査方法を下記に示す

【医師主導治験の経験のある医師への Web 調査】

日本医師会治験促進センター「医師主導治験における治験調整事務局業務の標準化・効率化に関する研究」（研究代表者：笠井宏委（京都大学））が実施した「医師主導治験治験実施医療機関を対象とした調査」のアンケート項目を参考とし、研究協力者の協力を得て本研究に関する調査項目を設

定した。アンケートは国立病院機構大阪医療センターのサーバーを用いた Web アンケートにより実施した。

【臨床試験に関連する国内省令・通知、ガイドライン各種及び文献から得られた情報の検討】

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP 省令）（平成 9 年 3 月 27 日 厚生省令第 28 号）等の臨床試験に関連する国内省令・通知、ICH ガイドライン各種及び臨床試験実施の国内外の相違を検討した文献から得られた情報を後ろ向きに検討し、早期臨床開発推進に向けての情報整理及び今後の課題を抽出した。

【国内外の規制当局等の公表資料に基づく調査分析】

国内外の規制当局（医薬品医療機器総合機構（PMDA）、US Food and Drug Administration (FDA)等）の公表資料に基づく調査分析を行った。臨床試験登録数については UMIN、ClinicalTrial.gov 及び日本医師会データベースに 2012 年 3 月時点で登録されている臨床試験を、各々のデータベースにおける分類に基づいて集計した。日本及び欧米の臨床開発プロジェクト数等の推移については商用データベース Pharmaprojects を用いた。これらの分析結果の解釈及び含意については、本年度の研究班会議における議論に基づいた。

【臨床評価部会加盟企業 71 社に対するアンケート調査】

日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会の協力を得て、臨床評価部会加盟

会社 71 社に対してアンケート調査を実施した。(調査期間：2012 年 2 月 10 日～2 月 21 日)

調査項目は経験の有無により分別し、医師主導治験に対し治験薬提供者として関与した経験のない会社には企業内での位置付け(医師主導治験に対する印象)のみを確認し、関与の経験がある企業には具体的な関与状況を含め詳細を調査した。

複数の医師主導治験を経験している場合には、全ての事例に関する関与状況の回答を依頼した。なお、一部の設問で「該当せず」を含めた 4 択で実施したが、「実施しなかった」と分類する意義が少なかったため、「実施しなかった」に含めて集計した。

【研究班会議開催実績】

研究期間中、研究の内容と進展度について検討を加えるため、下記のごとく合計 4 回の研究班会議を開催した。なお各課題に対しては、最終的に Consensus method (コンセンサス形成手法) による意志決定を行った。

・班会議

| | | | |
|---------|---------|-----------|----|
| 第 1 回会議 | 平成 23 年 | 6 月 22 日 | 東京 |
| 第 2 回会議 | 平成 23 年 | 9 月 12 日 | 東京 |
| 第 3 回会議 | 平成 23 年 | 12 月 12 日 | 東京 |
| 第 4 回会議 | 平成 24 年 | 1 月 27 日 | 東京 |

(倫理面への配慮)

本研究は直接ヒトを対象としたり、あるいはヒトのサンプルを用いる研究ではないので倫理的問題を生じない。

C. 研究結果

【医師主導治験に関連する制度と現状について】

医師主導治験は、医師自らが治験データを取得することで医薬品等の承認に活用できる制度であり、製薬企業とは異なった視点から治験を実施できる制度である。このような背景から、医師主導治験は、1) 医療上の必要性は高いが、国内では未承認の医薬品、2) 国内においても承認はされているが、適応症が限られていて、医療上必要とされる効能・効果の取得がなされていない医薬品、3) 稀少疾病用治療薬のために収益性が低く企業が治験を行わない医薬品、更には 4) アカデミアで発見・開発されたシーズを臨床に供するための translational research、等を対象としている。

制度導入以降、医師主導治験のプロトコール数及び届出数の推移は、平成 16 年(2004 年)プロトコール 6 件(届出 7 件)、平成 17 年(2005 年)プロトコール 7 件(届出 11 件)、平成 18 年(2006 年)プロトコール 4 件(届出 5 件)、平成 19 年(2007 年)プロトコール 9 件(届出 15 件)、平成 20 年(2008 年)プロトコール 7 件(届出 8 件)、平成 21 年(2009 年)プロトコール 13 件(届出 15 件)と報告されている。これら 46 プロトコール中、日本医師会治験促進センターは、その半数近くの 23 課題の医師主導治験を支援している。

日本医師会治験促進センターを中心に医師主導治験をサポートする体制は整えられてきているが、その実施件数は期待された伸びを示していない。しかも、医師主導治験の主体は、後期相の多施設共同試験であり、既承認薬の適応追加を目的とする事例が少なくない。

一方、このような既承認薬でありながら承認された効能又は効果等以外の効能又は効果等による使用、すなわち適応外使用については、関係学会等から要望がありその使用が医療上必要と認められ、医政局研究開発振興課・医薬食品局審査管理課の要請がある場合、必ずしも治験を必要としない。下記に示す条件を満たす場合には、平成 11 年 2 月 1 日に発出されたいわゆる「二課長通知」に準拠した公知申請が可能である。

1) 外国（本邦と同等の水準にあると認められる承認の制度又はこれに相当する制度を有している国（例えば、米国）をいう。以下同じ。）において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できる場合

2) 外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合

3) 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

さらに現在は、先進医療として、未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術について、安全性、有効性等を確保するために一定の施設基準を設定し、保険診療との併用が認められている。特に、1) 薬事法上未承認・適応外の医薬品・医療機器を用いる医療技術であり、2) 薬事法による申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的とし、3) 高度医療

評価会議にて医療機関が設定した試験計画（予定の試験期間及び症例数、モニタリング体制及び実施方法等）が評価され、4) 適切に実施できる体制が整えられているものとして保険医療機関が厚生労働大臣から個別に認められた場合には、高度医療(第 3 項先進医療)として取り扱われる。平成 20 年 4 月から平成 23 年 10 月までに、40 件が申請され、22 件が高度医療として承認されている。特段の指摘がなかった場合の高度医療申請書受理から、高度医療評価会議、先進医療専門家会議、中医協を経て、大臣告示まで評価期間は平均 3.3 か月と報告されており、規制・制度改革に関する分科会では、先進医療と高度医療評価制度の統合が検討されている。

このように医師主導治験以外の医療制度も整備される中、既承認薬の適応追加を目的とする試験よりもむしろ、希少疾病治療薬さらにアカデミア発のシーズの臨床応用などにおける医師主導治験の役割が期待されている。文部科学省は、平成 19 年度に 5 か年計画で、有望な基礎研究を医療として実用化させることを目的とした「橋渡し研究支援推進プログラム」を開始し、7 拠点を採択した。さらに、厚生労働省は、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として、「早期・探索的臨床試験拠点」を整備し、整備事業と連動して、医師主導治験を行うための研究費を補助している。このような事業を通じて、開発戦略や知的財産戦略の策定、薬事法に基づく試験物の製造などの支援機能を整備し、医師主導治験によってシーズの薬事承認を

得ることが求められている。

多施設共同試験における治験責任医師の追加や変更など、以前より指摘された運用上の課題については、平成 24 年 2 月 21 日に発せられた「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」により解決が図られた。一方、医師主導治験では、治験薬を輸入する事例が少なくないが、医師主導治験の治験薬を輸入する場合、厚生労働省地方厚生局においては、医師主導治験は医薬品等輸入監視要領における「医師又は歯科医師が主体となり開発又は研究するための試験」に該当するため、自ら治験を実施する者が輸入者となり輸入手続書類を作成し、自身が治験薬の輸入者となるようとの指導がなされている。このことは、GCP 省令での治験薬提供者の定義と合わないと考えられるため、治験薬提供者が輸入者となり、輸入後に自ら治験を実施する者に治験薬を提供する対応への変更が求められる。さらに医師主導治験においては、治験期間中の検査代が保険外併用療養費の支給対象とされたが、同種同効薬は支給対象外であり、自ら治験をする者の負担が大きい。このことから、現場では関連通知の改正が、強く望まれている。

【医師主導治験の実施体制～医師の役割、調整事務局の機能について】

医師主導治験の治験責任医師、分担医師の経験のある医師に対し、治験の実施に関して国立病院機構大阪医療センターのサーバーを用いた Web アンケート調査を行った。その結果、76 件の回答を得た。その中で、企業治験の経験があり、かつ、医師主導治

験の経験がある 53 名を解析対象とした。

背景となる施設は 500 床以上の大規模病院で、国公立病院あるいは大学病院がほとんどであった。医師主導治験の実施件数は平均 1.9 件であり、対象疾患としてはがん領域が多く、治験の相としては、Ⅱ相、Ⅲ相が中心であり、ほとんどが医薬品治験であった。

標準業務手順書（SOP）は、企業治験用と医師主導治験用が別であるものが半数、企業治験用と医師主導治験用（治験調整医師業務は除く）共通の一体型は四分の一であった。

企業依頼治験の経験のある医師は医師主導治験と比較してさほど差がないと感じていた。むしろ、医師主導治験の経験のない医師がこれらの点を不安に思っていた。しかし、医師主導治験の実施にあたっては CRC 等の関係者との情報共有に心がけ、その支援を得るように努めており、CRC 等の支援が得られたことで医師主導治験が実施できたと強く感じていた。また、医師主導治験において医師が担当している業務は多くが企業依頼治験で担当している業務であり、医師主導治験に特異的な業務はほとんどなかった。これは、企業依頼治験で依頼者が担当する業務の多くを治験調整事務局や院内の治験事務局が担当している結果と考えられた。

医師主導治験の円滑な進行には治験調整事務局等の援助が極めて重要であることがあらためて認識された。多施設共同医師主導治験においては、マニュアルや文書フォーマットの提供や統一化、事務局業務を支援するツールの開発に期待が寄せられていた。

【国内外の臨床試験の実施状況について】

わが国における医師主導治験の現在及び今後のあり方を議論するための背景となる日本及び世界の近年の臨床試験の実施状況を調査・分析した。薬事法上医師主導の治験と扱われる臨床試験だけでなく、研究者主導の試験及び企業主導の試験を広く研究の対象とした。

1) 医師主導治験の件数の推移

PMDA が公表した近年の医薬品に係る医師主導治験の治験届出数は、平成 16 年度以来毎年十数件程度の届出数（初回届出 + n 回届出）で推移していた。現時点までの届出件数には波があり、増減に関して一定の傾向があるとは言い難い。医療機器等に係る医師主導治験の件数は、平成 17 年度 1 件、平成 18 年度 0 件、平成 19 年度 0 件、平成 20 年度 2 件、平成 21 年度 3 件、平成 22 年度 1 件と報告されている。

2) 日本における企業スポンサー試験以外の試験数の推移

企業がスポンサーとなって実施される一般的な臨床試験以外の臨床試験（以下「非企業試験」と呼ぶ。）には多種多様な試験が含まれる。わが国における研究者主導の試験が最も多く登録されている UMIN、世界最大の臨床試験登録データベースである米国 NIH の ClinicalTrial.gov、及び日本医師会治験促進センター臨床試験登録の 3 つのデータベースにおいて、実施地域が日本とされる第 I 相－第 III 相にある医薬品・医療機器等の臨床試験数を合計することにより日本で実施されている非企業試験数の推移を推定した。

臨床試験登録が本格化し始めた 2006 年

以降、これら 3 つのデータベースに登録された非企業試験数は着実に増加している。直近では 2010 年の 472 件から 2011 年には 543 件へと 15%増加している。これは、臨床試験登録制度の普及を示すとともに、研究者主導の臨床試験が着実に増加しつつあることを示すものと考えられた。

3) 日米の治験届出数の推移の比較

日本の治験届出は主として製薬企業が提出する薬事法上の治験に係るものであるのに対して、米国 FDA への Investigational New Drug (IND) 制度は複雑である。1986 年以来、米国 FDA に提出された IND 届出数 (Source: FDA CDER website) には、患者の緊急治療に治験薬が投与される際に医師が届け出る IND (emergency treatment IND) も集計されていると推察される。また CDER 及び CBER において IND の取扱い方が時期により変わっていることにも注意が必要である。全体として米国の IND 制度の下では医師・研究者が FDA に IND 届出を出した上で研究（あるいは治験薬による緊急治療）を行うことが歴史的に定着しており、その数は企業スポンサーの典型的な治験よりも多い。

日本の医師主導の治験数は米国の非企業的 IND 数と比べるときわめて少ないが、日本で実施されている非企業試験数のかなりの部分が薬物・医療機器に関するものであることを考えれば、仮に日本で IND 制度に類した制度が導入されれば、これらのうちの一定の数は届出されるものと推察され、その場合には、日米の治験届出数の差はかなり小さくなることが予想される。

4) 日米欧三極における製薬企業による新薬臨床開発プロジェクト数の推移

1996 年以降、日本における新薬開発プロ

プロジェクト数は徐々に増加しているが、米国及び欧州における増加率はそれを大きく上回っている。また近年の国際共同開発の一般化を反映して、日・米・欧（あるいはこれら二極）で同時に進行するプロジェクト数が大きく増加している。

一方、1990年代には多くが「日本での開発が世界に先行するプロジェクト」であったが、徐々にその数及び比率は低下し、現在では日本先行プロジェクトよりも他の地域で開発が終了したプロジェクト（いわば周回遅れのプロジェクト）の割合が高まっていた。

米国では大部分（2009年で9割程度）が「米国独自プロジェクト」又は「米国先行プロジェクト」であった。

この結果からも、製薬企業が主体となる新薬開発プロジェクトについては、欧米主導・先行の傾向が近年ますます顕著になっていることが明らかになった。

【医師主導治験の方向性、早期臨床開発に必要な要件について】

医師・医療機関が主体となって行う多くの臨床試験は、臨床研究に関する倫理指針等に従って実施されている。一方、医師主導治験は薬事法によって規制されており、医師は、その実施に不慣れな実態がある。特に、新規の化学合成医薬品やバイオテクノロジー応用医薬品等の開発を早期から医師主導治験として開発を行う場合、GMP（治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬 GMP）について」（平成20年7月9日 薬食発第0709002号））やGLP（「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成9年3月26日 厚

生省令第21号））等といった薬事法上における規制に沿った対応を求められることとなるため、超えなければならないハードルはさらに多くなる。

平成23年度より、早期・探索的臨床試験拠点整備事業が開始され、日本発の革新的な医薬品・医療機器を創出するという目標のもと、医師主導治験による新規医薬品の開発推進が、日本における重点課題となっている。アカデミア等が開発した有望と思われるシーズを初めてヒトに投与するにあたり、インフラ整備は重要であるが、FIH試験開始までに必要とされる薬事法上の要件を熟知した上で計画を立てることが効率的な開発につながる。以下、早期臨床開発に必要な薬事法上の要件等について整理、検討を行った。

1) 日米欧3極の規制当局における要求要件の差異について

日本におけるFIH試験の実施数は、欧米と比較して少なく、治験を実施しようとする医師の間には、日本の早期臨床開発における要求項目が欧米に比して過重なのではないかとの指摘がある。

日米欧の抗悪性腫瘍薬分野における、第I相臨床試験を開始するにあたり必要とされる要件の差異を検討した報告では、PMDAでは原則的に入院での試験開始を求めるが、FDAでは外来での試験開始を容認している等の運用上の些細な違いがあるとされている。

さらにICH-GCPとGCP省令の差異について比較した報告によるとICH-GCPに規定されていないが、省令GCPでは規定されているものとして、治験責任医師の説明文書の作成、実施医療機関の長が依頼できる

IRB についての規定や、治験事務局設置の義務等がある。運用面での試験実施体制及び必要文書等の違いが指摘されているものの、製造販売までに必要とされる規制要件の差異は報告されていない。日米欧 3 極においては、新薬承認審査の規準を国際的に統一し、非臨床試験及び臨床試験の実施方法や必要要件等について、ICH で検討され、3 極の合意に基づき、各国でガイドラインが発出されている。日本における FIH 試験実施に際して必要となる非臨床試験項目の要件については、基本的に ICH で求められている要件と差異はないと考えられる。

2) FIH 試験実施に必要とされる非臨床要件

一般的な医薬品開発における、製造販売までに必要とされる非臨床安全性試験の要件については、ICH M3(R2)「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」に記載される。

FIH 試験開始前における薬理試験は、厳密には安全性試験に分類されるものではないものの、非臨床試験及び臨床試験の用量設定に役立てることができるため、通常、非臨床の段階で検討が行われる。

シーズの種類により現在発出されている国内ガイドラインを適用することが困難なシーズ（ワクチン、細胞治療や遺伝子治療等）がある。これらについてはガイドライン作成が検討されているが、現在盛んに研究されている分野であり、迅速な作成が望まれる。さらに、ガイドライン作成が困難なものとして、光線力学的療法等の医薬品及び医療機器の複合的な治療が挙げられる。

医薬品の開発において、非臨床試験に加えて、早期から CMC（Chemistry, Manu-

facturing and Control) についても考慮をしておく必要がある。試験開始当初から CMC に関する計画を立案することが研究及び開発の効率をあげることにつながる。CMC を計画する上で、参考となるのが、GCP 省令に基づく通知である、これらを参照し、自らが開発しているシーズで必要とされる CMC 項目を予め具体的に挙げておき、各々の項目をどの開発段階で実施するか計画しておくなければならない。

3) 今後の規制上の検討課題

現在、日本では、未承認かつ日本人投与経験のない薬剤を複数併用して行う FIH 試験は許容されておらず、まず各々での Phase I 試験終了後に併用での検討が行われている。しかしながら、疾患の発症機序解明が進むと共に、低分子薬剤やモノクローナル抗体の併用により、複数の経路を標的とすることで治療効果増強を目指した治療戦略が今後増加してくると予想される。FDA においては、すでに検討が始まっており、未承認薬の併用に関する draft guidance が公表されている。日本においても、国際的な開発競争に遅れをとることがないように、早急に検討をはじめなければならない。

【製薬企業側からみた医師主導治験について】

医師主導治験では、自ら治験を企画・実施する医師、歯科医師（以下、「自ら治験を実施する者」）が、治験の企画・管理等において企業と同等の責務を負うこととなり、治験実施計画書の作成、治験薬の準備（主には企業への提供依頼）、データの解析、総括報告書の作成等、極めて膨大な業務を実施する必要がある。

一方、企業は治験薬提供者として関与し、当該治験薬に関連する非臨床試験データや副作用等の安全性情報の提供を行うこととなる。このとき、治験薬提供者としての関与以外に場合によっては自ら治験を実施する者の責務である様々な業務を支援することも考えられる。

しかしながら、医師主導治験に対して企業がどのように関与するかについては、医師主導治験に対する方針や、対象医薬品の特性や状況によって異なるものと考えられる。本研究では、日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会の協力を得て、臨床評価部会加盟会社 71 社に対してアンケート調査を実施した。（調査期間：2012 年 2 月 10 日～2 月 21 日）

調査項目は経験の有無により分別し、医師主導治験に対し治験薬提供者として関与した経験のない会社には企業内での位置付け（医師主導治験に対する印象）のみを確認し、関与の経験がある企業には具体的な関与状況を含め詳細を調査した。

71 社中 48 社より回答（回答率 67.6%）が得られ、経験のあった 22 社（回答製薬企業中の 45.8%）から 24 件の具体的な事例を入手した。

1) 医師主導治験に関する意識調査

医師主導治験に関する企業内の位置づけでは、「特に問題なく協力できる」と回答した企業は 1 社もなかったが、「原則、協力できない」とした企業も 2 社にとどまり、大部分の企業が「条件によっては協力できる」との回答であった。その協力のために最重要視する条件としては「医師主導治験の実施体制が充実している（自ら実施できる）」、「社会的／医療的なニーズが高い（難病

等）」、「開発計画の内容が充実している（成功確率が高い）」が上位を占めた。この点は支援経験の有無に関わらず同様の傾向であり、翻って考えれば「企業に過度な負担を強い」、「社会的ニーズより研究者の意向が強く」、「承認取得の見込みがつかない」開発計画では企業は協力を躊躇することが伺えた。

2) 医師主導治験への治験薬提供者としての関与実態

24 件中 22 件で治験薬を提供しており、提供した全ての事例で治験薬に関連する企業保存情報を提供するとともに、当該医師主導治験以外で得られた治験薬の品質、有効性、安全性に関する情報についても継続的に提供していた。治験薬の提供がなかった 2 件のうち、1 件は共同開発先が提供したとのことであった。

医師主導治験に対して全体の 83%がなんらかの業務支援をしており、非回答を除いて集計した場合、その割合は 95%であった。関連情報（文献等）の検索・収集については約半数が支援していたが、企業側に負担の大きい製剤検討の実施は 20%、非臨床試験の実施は 10%であった

PMDA との対面助言（事前面談）は 70%で支援を実施していた。具体的には、対面助言への同席は全ての事例で行われており、準備・照会事項対応等への助言を実施したものは 64%、実際に回答案まで作成したものは 57%と、半数以上の事例で当局対応を支援していた。なお、対面助言の議事録をチェックしたとのコメントが 1 件あった。

治験薬概要書作成に関しての支援状況は、記載がなかった 1 件を除き 19 件の回答が得られ、既存の企業保有情報を提供したもの

が 47%と最も多く、次いで企業保有情報にて治験薬概要書の作成を支援したものが 32%、医師が保有する情報も含めて作成を支援したものが 10%であった。その他の文書作成に関する支援としては、治験薬管理手順書の作成支援が 35%であり、監査計画書/監査業務手順書作成支援が 21%であった。一方、助言にとどまれば 95%で治験実施計画書の支援を行い、モニタリング手順書、監査計画書/監査業務手順書ならびに治験薬管理手順書を除き、いずれも 50%を超える状況であった。

医師主導治験を実施する上での業務（作業）に関する支援については、文書作成に比べ支援状況は低く、実際に業務を実施した事例は監査業務の 21%が最高で、むしろ業務の実施については支援していない事例が大半であった。助言をしたものまで含めると統計解析業務で 60%と高かったが、他の業務では 50%を越えるものはなかった。

医師主導治験実施先（自ら治験を実施する者）との契約書に明記した内容については、試験データの帰属や知的財産権という成果に対する取り決め事項が最も多く、次いで健康被害発生時の補償対応に関する取り決めがなされていた。更に 60%の事例で治験を完了し、承認申請をした後の対応についても明記されていた。

費用については 70%の事例で支援はなかったが、15%の事例で費用を支援していた。なお、非回答は 15%であり、全ての設問の中で最も非回答の割合が高い設問であった。

3) 医師主導治験に対する感想

医師主導治験に関与し良かった点として、医師の熱意や、その熱意により困難なはずの希少疾患の開発が進んだこと、医師主導

治験に関連する統計家や薬剤師等との関係が構築できたこと、医師主導治験に関する知見が得られ、企業内の手順が整備されたこと、難病の治療薬を開発することで社会貢献ができたこと、希少疾病の医薬品開発費用が医師主導治験により抑制できたとの意見があった。また、第Ⅱ相の医師主導治験から第Ⅲ相の企業治験へスムーズに移行することができれば期間短縮につながる等、開発戦略が広がる可能性へのコメントもあった。

一方、悪かった点のほとんどが医師主導治験運営側の知識不足、経験不足に付随するものであり、そのための支援が大きな負担であることが明らかになった。さらに、支援範囲については一定の規定がないため、他の企業から批判を受けることになった等の記載もあった。また、支援を求める企業側への配慮が十分でなく、スケジュールの提示等が事前になされないことから、企業が医師に振り回されたとの回答事例が示された。

D. 考察

平成 14 年 7 月の薬事法改正（平成 15 年 7 月施行）により、従来は企業（治験依頼者）が実施していた治験を、医師、歯科医師が自ら企画し、医師主導治験として、実施することが可能となった。医師主導治験導入の目的は、採算性等の問題で企業が開発に着手しない場合であっても、医師、歯科医師自らが治験届を提出して臨床データを収集することで、医薬品の承認を図ろうとするものであり、1) 医療上の必要性は高いが、国内では未承認の医薬品、2) 国内に

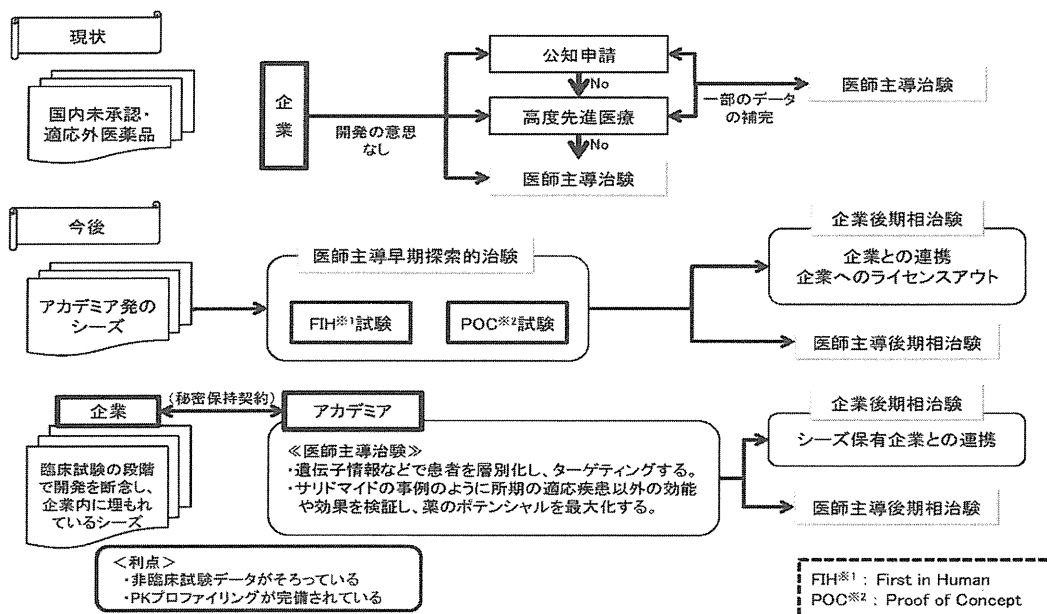
においても承認はされているが、適応症が限られていて、医療上必要とされる効能・効果の取得がなされていない医薬品、3) 稀少疾病用治療薬のために収益性が低く企業が治験を行わない医薬品、更には4) アカデミアで発見・開発されたシーズを臨床に供するための translational research、等を対象としている。

しかし、制度導入後 8 年が経過してもなお、医師主導治験は期待された実施件数の伸びを示していない。さらにその多くは、国内で既に承認された医薬品の適応拡大のために実施されている。むしろ適応拡大を目的とした医師主導臨床試験であっても、治験の企画・管理等における治験調整医師の責務は大きく、治験実施計画書の作成、治験薬の準備、データの解析、総括報告書の作成等、極めて膨大な業務に対応しなければならない。

薬事法上、適応外の医薬品・医療機器を用いた医療技術であり、薬事承認に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を目的とする場合には、医師主導治験以外にも第3項先進医療である高度医療が制度化されている。

医師主導治験の実施には、膨大な業務量が要求されるが、国内の限られた資源を最大限効率的に活用するためには、適応外医薬品や、海外既承認かつ国内未承認の一部の医薬品の臨床試験については、医師主導治験よりも高度医療制度を積極的に取り入れるべきと思われる(図1)。さらに、現在の医師主導治験は、患者の要望、医療上の必要性や医師の使命感が出发点となっており、膨大な作業を担当する医師や調整事務局に対する科学的インセンティブ以外の配慮は少ない。

医師主導治験の今後のあり方



(図1)

医師主導治験の場合には、試験データの帰属や知的財産権という成果に対して、社会的に妥当な利益が治験担当医師や調整事務局に還元されることが望まれる。さらに、医師主導治験の成果によって、製造販売を担当する製薬企業が一定の利益を得た場合には、その一部を将来の医師主導治験の資金源とするような非営利的ファンド機構の構築などを検討すべきだろう。

医師主導治験の治験担当医師は、本来の意味での「自ら治験を実施する者」として、自ら主体的に治験を実施すべきだが、既承認薬の適応拡大の事例が多いこともあり、

治験薬提供や付随情報の提供等では、企業の理解や協力が必須となっている。さらに企業でなくては支援できない項目以外にも、PMDA 対応や実施計画書の策定などで企業の支援を頼るケースが少なくないことが示された。

この理由には、治験調整医師にこれまで治験を主導した経験が乏しく、限られた人的資源では膨大な業務に対応しきれなかったことが考えられる。現在では医師主導治験を経験した医療機関、医師等が増加し、新たな治験活性化5ヵ年計画を経て本邦の治験実施環境は整いつつある。さらに、日本医師会治験促進センターなど医師主導治験を支援する体制が整備されており、今後は企業からの支援に依存するのではなく、企業はパートナーであるとの位置付けで、医師等が自ら主体的に実施する医師主導治験が増加することが期待される。

一方、多施設共同医師主導治験における治験調整医師以外の治験担当医師にとっては、担当業務の多くが、企業依頼治験でも担当している業務であり、医師主導治験に

特異的な業務はほとんどなく、企業依頼治験と比較して業務量に大きな差があるとは感じていないことがアンケート調査の結果から明らかとなった。これは、企業依頼治験で依頼者が担当する業務の多くを治験調整事務局や院内の治験事務局が担当している結果と考えられる。さらに多くの治験担当医師が、CRC等の支援によって医師主導治験が実施できたと強く感じている。

広い定義での日本の研究者主導の臨床試験の数は近年着実に増えている。一方、製薬企業が主導する新薬開発プロジェクトにおける日本の地域的役割は欧米のそれに比して相対的に小さくなりつつあることが判明した。日本の製薬産業及び研究活動にとって好ましいとは言い難いこの流れは、世界及び日本の医薬品等の市場の諸要因に由来している部分が大きく、有効な対策を採ることが難しい面もある。このような状況でこそ、アカデミア発のシーズなどを対象とする医師主導治験の意義が認識されると思われる(図1)。早期探索的な臨床試験を、医師主導治験で実施し、後期相臨床試験は、企業との連携あるいは企業へライセンスアウトする医薬品開発が期待される。この他に医師主導治験が適した対象として、過去に臨床試験の段階で開発が断念され製薬企業内に埋もれているシーズが挙げられる。このような医薬品は、非臨床試験データが完備し、また薬物動態試験などの情報も入手可能という利点を持つ。過去には不可能だった遺伝子情報に基づく層別化などにより、副作用を回避し、薬効が期待できる患者群を特定することが現在ならば可能かもしれない。またサリドマイドの事例のように、当初の適応疾患以外の効能効果を検証

し、薬のポテンシャルを最大化することも期待しうる。

PMDA では、平成 23 年度より薬事戦略相談という新たな相談を開始している。これは、日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出に向け、有望なシーズを持つ大学・研究機関及びベンチャー企業を主な対象として、開発初期から必要な試験・治験に関する指導・助言を実施することを目的としたもので、相談費用も一般製薬企業と比べて優遇処置が受けられる。早期探索的な医師主導治験を予定する医師は、シーズが ICH 等に規定されているガイドラインの適用範囲内のものであるかについて、開発早期から検討しておかなければならない。ガイドライン適用範囲外で、実施すべき非臨床試験等に不明な部分があるシーズについては、薬事戦略相談等を通して、早い段階から PMDA に相談することで、着実な開発が可能となる場合がある。

平成 23 年度より開始された早期・探索的臨床試験拠点整備事業により、試験実施拠点病院として 5 施設が選定され、当該施設における人材確保、医療機器等設備の整備を含めたインフラ整備に必要な事業費が補助されることとなった。早期臨床開発を活性化させるためには、上記のようなハード面の整備とともに、効率的な開発促進に必要なシステムの構築や治験に関わる医師をはじめとした人材教育が必要となる。日本では、薬事承認目指した医薬品開発計画に精通した医師は少なく、そのことがわが国のトランスレーショナルリサーチが脆弱である要因となっている。医薬品臨床開発の質を向上させるためには、この分野の医師の卒前・卒後教育が必須の課題である。

E. 結論

医師主導治験は、制度導入以降期待された伸びを示していない。その要因は多様であるが、薬事承認を目指した医薬品開発計画に精通した医師が少なく、さらに膨大な業務を支える人的・経済的資源が不足していることが大きな要因として挙げられる。一方、広義の研究者主導の臨床試験の数は近年着実に増加していると推察された。これらの中には、医師主導型治験での実施が望ましい試験も少なからず含まれるものと期待される。外資系製薬企業のみならず内資系製薬企業もその臨床試験拠点を海外に求める現在、医師主導治験が活性化することにより、移転した臨床試験を国内に回帰させることも夢ではない。その為には、高度医療などの制度で開発可能な領域と、医師主導治験の特長が活かされる領域を選別し、限られた資源の効率的分配と集中的な資源投入を行うべきである。その一つである早期探索的試験に対するインフラ整備が進められており、今後は、国レベルでの臨床試験システムの改革や臨床試験を適正に実行しうる人材育成をすすめることにより、効率的な医薬品開発の体制作りを目指さなければならない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1). ドラッグラグの直近の状況と発生メカニズムの分析. 山中洋介, 平井由香, 樋爪太郎, 小野晋也, 草間真紀子, 杉山雄一, 小野俊介. 第 32 回日本臨床薬理学会年会 2011.12.1, 浜松.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II. 分担研究報告