

3) 医師主導治験を実施した際、企業治験との相違点の理解・調整に時間を要した項目（件数）

| No | 業務  | 1位 | 2位 | 3位 | 4位 | 5位 |
|----|---|----|----|----|----|----|
| 1  | 新規 IRB 申請と治験計画届提出の順番の違いなど、治験開始までの手順             | 11 | 3  | 3  | 1  | 2  |
| 2  | 治験実施中の手順  | 1  | 3  | 4  |    | 1  |
| 3  | 治験終了時～終了後の手順（症例データの固定・総括報告書作成など）                |    | 1  | 1  |    | 2  |
| 4  | 医療機関における医師主導治験の SOP 作成                          | 5  | 3  | 1  | 4  | 1  |
| 5  | 治験実施計画書・標準業務手順書など特定の治験のための文書作成                  | 3  | 5  | 2  | 2  | 4  |
| 6  | 治験実施計画書・説明文書同意文書などの版番号管理                        |    | 2  | 4  |    | 1  |
| 7  | 治験責任医師から治験調整医師への委嘱状作成                           |    |    |    |    | 1  |
| 8  | 治験調整事務局との情報共有（連絡窓口・情報共有の仕方・関連文書の提供方法）           | 2  | 2  | 3  | 6  | 2  |
| 9  | 研究費交付手続き、運用（保険外併用療養費・来院負担軽減費等、研究費配分、使途・期間制限）・管理 | 6  | 2  | 3  | 4  | 5  |
| 10 | 補償関連（保険加入・補償概要雛形の作成等）                           | 2  |    | 2  | 1  | 1  |
| 11 | 業務委託先との契約書作成・締結                                 | 2  | 3  | 3  | 1  |    |
| 12 | 資金提供者への実績報告書作成                                  |    | 3  | 2  |    |    |
| 13 | ポケット版プロトコル、症例ファイルなどツール作成                        |    |    |    | 1  |    |
| 14 | 説明文書・同意文書/アセント文書の作成                             |    | 3  | 1  | 2  | 3  |
| 15 | IRB 申請業務（新規・変更・安全性情報・終了報告など含む）                  | 3  | 5  | 5  | 3  | 3  |
| 16 | 治験責任医師—実施医療機関の長との間の合意書作成                        |    |    |    |    | 1  |
| 17 | PMDA への治験届（計画届・変更届・終了届含）の提出                     | 3  | 1  | 1  | 1  |    |
| 18 | 院内関連部署の役割分担                                     | 1  |    | 1  | 3  | 3  |
| 19 | 自施設におけるスタートアップミーティングの日程調整・開催                    |    |    |    | 3  | 1  |
| 20 | 他施設で発生した SAE に関する治験責任医師間の意見調整                   | 2  | 3  | 2  |    | 3  |
| 21 | 自施設で発生した SAE に関する報告書作成                          | 1  | 1  | 1  | 3  | 1  |
| 22 | 臨床検査基準値一覧作成                                     |    |    |    |    | 1  |
| 23 | スクリーニング名簿・署名印影一覧他の作成                            |    |    |    |    |    |
| 24 | 症例報告書作成・クエリ対応                                   | 1  |    | 1  | 5  | 3  |
| 25 | 治験薬管理表フォーマット作成                                  |    |    |    |    |    |
| 26 | モニタリング・監査関連手続き                                  |    | 2  | 1  |    |    |
| 27 | 適合性書面調査、GCP 実地調査（経験がある場合）                       |    |    | 1  |    |    |
| 28 | 実施医療機関における「治験に係る文書又は記録」の管理                      |    |    | 1  |    |    |
| 29 | 知的財産の取り扱い                                       |    |    | 1  |    |    |
| 30 | その他   | 1  | 1  |    |    | 1  |

4) 上記で挙げられた課題の詳細と改善策

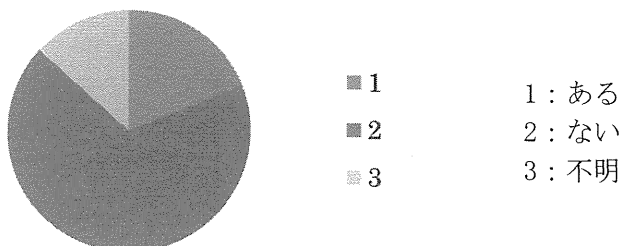
| 詳細   | 改善策   |
|--|---|
| 自らさんの役割に関する申請に不慣れ。大量の書類作成と事務局、IRBへの説明。<br>研究費が厚生労働科研で使いにくい。研究費が少ない。                                | 責任医師の負担が簡素化されるような改正を望む。<br>企業治験と同じような基準で研究費使用を可能にする。                                  |
| 医師主導治験をはじめて実施したことによるものであり、項目を全て経験したわけでもない。   | 経験をしていくことにより改善されるものと思われる。   |
|  | CRCの体制強化  |
| いずれも面倒で手間がかかる。   | CRC、事務、分担医師の協力。   |
| 有害事象発生時の対応が煩雑で時間も制限されていた。  | 改善策は思いつかない。最低限必要な業務だったと思う。  |
| IRB対策  | IRBでの詳細な説明  |
| 一つの医師主導治験では治験の調整事務局となったため、各種書類の作成など事務手続きが多く、業務に携わる人員の確保に苦労した。                                      | 院内の治験センターにおける医師主導治験へのサポート体制の充実（例えば書類作成の補助を行えるCRCの確保など）                                |
| 医師主導治験は何でも自分がすべて行わなくてはいけないこと。  | 研究費の獲得。まず院内の臨床研究への理解度を深める。  |
| PMDAの態度には戸惑った。種々書類の作成など初めてのことばかりで戸惑った。研究費は厚労科研費の扱い。  | SMOと資金提供者とチームを組んで、実施するだけ。   |
| 書類作成、事務的作業が通常の臨床試験よりも治験では手間がかかるが、補助してくれる人がいない。   | 病院において医師主導治験に関する協力体制を整備する。  |
| 補償、知財についての都の考えの確認を要したことと、同等医薬品の保険請求について医事課との相談が困難であった。   | 都の考え方の確認により補償、知財については解決できたが時間がかかった。医事課には院長、事務局長より説得していただいた。病院側の収入がないことについては理解していただいた。 |
| 治験実施計画書、同意書、説明文書、各種SOP等を、調整事務局とともにすべて作成した。   | SOPについては、関連法案に通じた作成経験のある人材のサポートがあれば、大いに時間が短縮できたと思われる。                                 |
| PMDAからの30日調査への対応、委託業務内容に関する監査指摘事項への対応、総括報告書の作成、各種SOP整備、調整事務局との日々の情報共有・指示。                          | 医師主導治験の自ら治験を実施する者の責務・業務等に関する教育の機会を増やしていただきたい。   |
| 企業の開発が複数人数で行っている業務を、責任医師中心のスタッフで行うことになるが、経験も乏しいことから時間が大変かかる。                                       | 特に、計画書や説明文書を作成する担当となる施設では、経験を有した人材は必須である。   |
| 医師主導治験の実験経験がない時には、まず医師主導治験の理解から入った。企業治験は十分経験があったが、事務処理も含めた実施手順が当初は明らかではなかった。情報に関しては、治験事務局とも綿密に行った。 | 事務方も含めた治験の実施に関わる情報をスタッフ間で共有。  |
| 日常診療の中で行う業務量ではない。専門の知識と能力が必要。  | 熟知したスタッフの養成（医師でなくとも良い）。PMDAのさらなるオープン化。  |

|  |   |
|--|---|
| 当院の治験センターに大変世話になった。  |   |
| CRC がしっかりサポートしてくれたので、企業治験と変わらなかった  |   |
| 研究費の流れが会社と異なっていた点。   | 特になし。   |
| 企業治験で企業のサポートが得られる部分で得られないものがある。  | 企業の介入をどこまで認めるかがカギになる。   |
| PMDA で承認が得られた事項についても院内の IRB で待たがかかり理解を得るのに時間がかかった。 PMDA との事前面談から治験相談まで日数がかかった。 実際の治験に際し、手順の誤りなどがあり対応に時間が要した。終了後の事務的処理が予想外に時間がかかった。   | 倫理委員会、IRB と同じことを繰り返し説明し時間がかかる。企業治験の場合は2重チェックの必要なことはわかるが、医師主導治験は各方面で検討し、最終的に PMDA の承認が下りれば後のチェックはもう少し簡略化が望ましい。その他は仕方がない。   |
| IRB 申請に時間的に急を要することがある。計画に変更、修正などを早急に判断する。  | これらの用件をとくに迅速 IRB に提出する(定期 IRB は2ヶ月に1回)。   |
| 1. 研究費の配分。2. 年度末の医師会への報告書。3. SAE に対する協議記録への対応。4. CRF 作成とクエリ対応。5. 治験実施中の定期的な班会議への参加。  |   |
| 治験費用の確保、治験実施計画書、説明書の作成、有害事象報告など医師自らが行わなければならない業務が多数および多量。  | 特に治験費用については、治験終了時までの安定した資金の確保が困難でなんらかの枠組みが必要。   |
| 企業治験と違って、書類類などの整備を自分たちで管理する必要があったこと。   | もう少し、書類作成などに簡易になればいい。   |
| 企業治験では通常行わない不慣れな業務を試行錯誤しながらやるため時間と労力を要した。  |   |
| プロトコール作成、PMDA との対面助言にもっとも時間をかけた。   | それぞれが必要なプロセスであり、大きな改善は必要ない。   |
| 最も大変なのは、治験薬提供を巡る交渉である。特に外資系企業との交渉は海外本社との交渉となるため、日本語・英語の両方でプロトコールコンセプトやプロトコール、IC 文書案を作成しないといけないので、大変な労力である。あとは、少ない経費で如何に高い質の仕事をしてくれる CRO に業務委託を御願ひするかが大変である。また、多施設共同の場合、各施設の事務部門のレベルの差に悩まされやすい。 | 外資系企業で最近盛んな Medical Affairs 部門創設による医師主導の各種臨床試験推進は助かる動きである。研究費については科学研究費と企業からの研究費の相乗りをしっかりと認める規程に厚労省がしてくれれば金策は楽になる。PMDA への各種報告時の窓口の「受け付けてやるではなく、医師主導治験は助けてあげるという気持ち」の徹底を希望する。特定機能病院あるいは臨床研究中核病院、治験中核病院、拠点病院については医師主導治験の体制整備をしていないところははずすという差別化を徹底して頂きたい。 |
| 企業治験と異なり、医師主導治験では病院に対する潤沢な治験収入がないことから、一診療科に所属する医師が自ら行う治験に対し、病院のリソースをどこまで注ぐかの院内でのコンセンサスの形成。   |   |

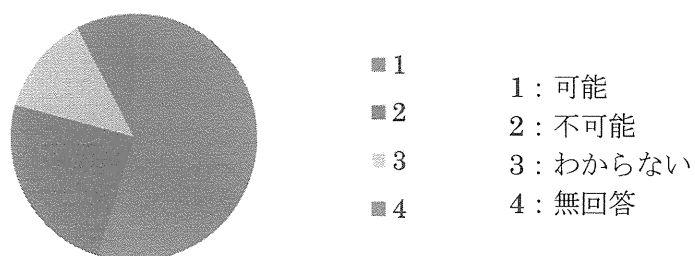
## 5) 複数の医師主導治験を同時に実施する際の課題

(本調査においては、期間が少しでも重なっていれば”同時”とみなした)

### ①複数の医師主導治験を同時に実施した経験



### ②複数の医師主導治験を同時進行で実施すること



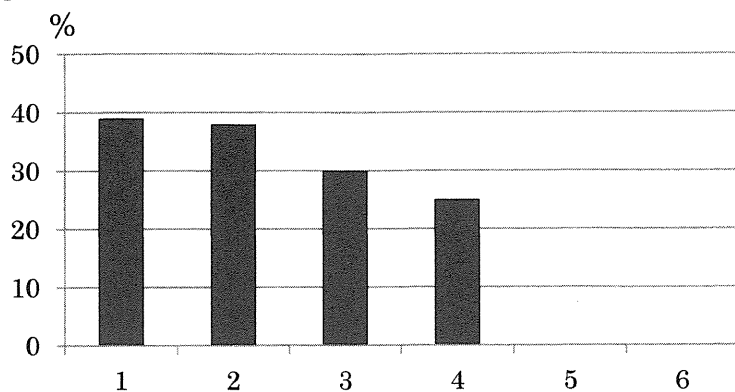
#### ○不可能の理由

- ・業務超過の可能性大。(4件)
- ・人員不足。(3件)
- ・煩雑である。(2件)
- ・責任医師の負担が大きい。

#### ○わからないの理由

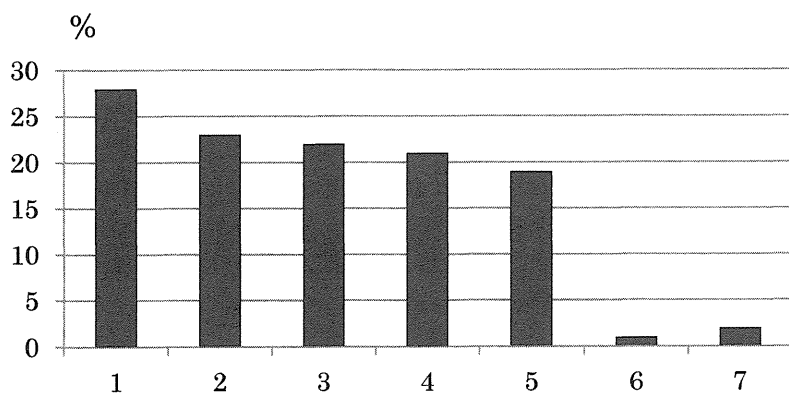
- ・実施する研究の内容による(2件)。
- ・未経験のため(2件)。
- ・仕事量による。
- ・予算、人員不足。

③複数の医師主導治験を同時に実施するにあたって懸念される課題（複数回答可）



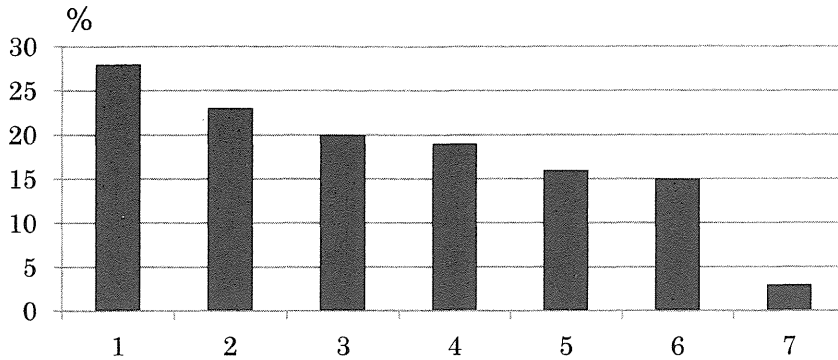
|   |                                    |
|---|------------------------------------|
| 1 | 院内支援スタッフ(GRC、事務局、関連部門)のキャパシティが足りない |
| 2 | 自ら治験を実施する者の負担が大きい                  |
| 3 | 対価(研究費)が見合わない                      |
| 4 | 治験によって実施体制・運営方法が異なり混乱する            |
| 5 | その他                                |
| 6 | 特になし                               |

④多施設共同医師主導治験実施に際し、提供や統一化が希望されるツール・システム



|   |   |
|---|---|
| 1 | 医師主導治験 To do list (マニュアル)                 |
| 2 | 文書フォーマット (スクリーニング名簿、署名印影一覧、臨床検査値の基準値一覧等)  |
| 3 | I R B 審査手続き状況管理用リスト                       |
| 4 | 教育・啓発用コンテンツ (院内説明会に用いる「医師主導治験とは」解説スライドなど) |
| 5 | 保存すべき文書のリスト                               |
| 6 | その他 (国策としての認識、政府の積極的関与、PMDA のオープン化と協力)    |
| 7 | 特になし                                      |

6) 医師主導治験の実施によるメリット（複数回答可）



|   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| 1 | 医療の発展に貢献できるという認識が高まる。                |
| 2 | 対象となる被験者の治療の選択肢を広げられる。               |
| 3 | 自ら治験を実施する者のモチベーションが高くなる。             |
| 4 | 医療機関内の治験・臨床研究に対する認識が深まる。             |
| 5 | 臨床試験の企画立案から、結果のまとめまでの全工程を理解することができる。 |
| 6 | 医師主導治験の経験から、企業治験の実施上の改善点を見出すことができる。  |
| 7 | その他                                  |

○その他の意見

- ・実施機関のステイタスは向上するが、中で実施しているスタッフは企業治験のほうが創薬の現実性が高く、理論やデータがそろっており、勉強になる。実施施設は単に委託だけであり、知的財産に関わることもなく、アカデミックな面は意外と少ない。
- ・企業は営利目的であるとの理解が深まる。政策として行われていないことの理解が深まる。日本で「治験」を行うデメリットの理解が深まり、海外で行う合理性も理解できるようになる。
- ・medical needsはあるものの、企業が行わないあるいは行えない内容の臨床試験を医師主導治験ですることによって、新たなエビデンスが構築できる。

7) 治験調整事務局、行政、治験薬等提供者、CRO、SMO への要望

- ・企業主導治験よりも負担が増えるので、これをアシストしてもらえればもっと可能。(2件)
- ・行政は医師主導治験を積極的にサポートすべき。(2件)
- ・医師主導治験は、通常の治験や臨床研究とは異なり、まさしく「医師の総合力」が問われる臨床研究であると感じる。その上で成り立っている医師主導治験に対して、医療者の間に良いイメージが広がることを期待する。
- ・院内支援スタッフの拡充が可能であれば、医師主導治験、企業治験、医師主導臨床研究の両立は十分可能。スタッフの立場（常勤枠）、給与面の補償が必要。
- ・英文プロトコルをそのまま活用できるようにして頂きたい。
- ・お互いの綿密な情報交換や共有が求められる。
- ・金にならない領域を苦勞して行う医師主導治験については、普通に試験を実施できる研究費の額を確保して欲しい（科学研究費について）。
- ・CRO、SMOなどは医師主導治験を促進するためにアカデミア向けの価格を設定してほしい。
- ・今回のわれわれの医師主導治験に関しては周囲のバックアップが多くて助かった。
- ・治験調整事務局は多くの書類の作成と管理で大変。医師主導治験に係る書類及び手続き的なものについて、もう少し効率化、簡素化できないものかをつくづく思う。
- ・自ら治験を実施する者の業務負担がきわめて大きいので、企業治験であれば医師以外の者

が実施している調整事務業務については、調整事務局責任者を置き、自ら治験を実施する者の業務をもっと代行できるよう権限を与えてはどうか？

- ・特に医師と共に、治験調整事務局、治験薬提供者との役割分担が明確でなかったために、調整が困難であった。稀少疾患に対する治験の場合、治験期間が長くならざるを得ない面があり、安定した資金の確保は困難となる。
- ・複数同時参加は自信がないが、これからも積極的に参加したいと思う。
- ・特になし（3件）。

5. 医師主導治験の経験のない医師（20名）が有する医師主導治験に参加するにあたって不明な点または不安な点

- ・ CRF 作成や SAE の管理など、医師の負担が多いこと。（3件）
- ・ 大きな有害事象が出た場合の補償の問題が不安である。（2件）
- ・ 実施体制の不備、人員スタッフ、とくに熟練した CRC、予算（2件）
- ・ 医師主導治験に参加したいが、なかなか実施施設に選定されない。医師主導治験実施施設に選定されるために必要な改善点を知りたい。
- ・ 参加する意志はあるが経験がない。機会があれば参加する方向で検討していきたい。
- ・ 企業治験との相違
- ・ PMDA の先生がたとの意見交換
- ・ 特になし
- ・ 回答なし 8 名

6. 医師主導治験への参加に際し、治験調整事務局、行政、治験薬等提供者、CRO、SMO へ要望すること

- ・ 医師主導治験の運営コストについて、どのように獲得し、どのように支出されるのか、情報が欲しい。（2件）
- ・ 細かな事務的な内容まで医師が管理しなければならない事が多く、その負担をできるだけ、カバーしていただき、より健全な医師主導治験が行えるような環境作りが必要と考える。（2件）
- ・ 企業治験用、医師主導治験用（治験調整医師業務は除く）共通の一体型 SOP についてひな形が欲しい。
- ・ 研究費が残らなくてもいいが、CRC をつける費用を出してもらいたい。
- ・ 同種同効薬の費用を研究者が負担しなくともよいようにしてほしい。
- ・ 実施体制の設立に関する具体的なサポート（人員スタッフ、とくに熟練した CRC、予算）
- ・ チームプレーとして各分野の情報共有が重要となる。
- ・ 特になし（4件）

●多施設共同医師主導治験に参加した実績なし：3名

○多施設共同医師主導治験に参加するにあたって不明な点または不安な点

- ・ 自分が総括的立場となった場合の治験運営業務があまりに煩雑にならないか不安
- ・ 回答なし：2名

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

分担研究報告書

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

研究分担者：藤原 康弘（(独) 国立がん研究センター中央病院 副院長・  
乳腺科・腫瘍内科 科長)

研究要旨

医師主導治験の中で、特に First in Human (FIH) 試験に必要とされる要件を明確化し、開発者に広く認知させることは、日本における早期臨床開発の効率化を図るために重要であると考え。臨床試験に関連する国内省令・通知、日米 EU 医薬品規制調和国际会議 (ICH) ガイドライン各種及び臨床試験実施の国内外差を検討した文献から得られた情報を後ろ向きに検討し、FIH 試験開始までに実施しておくべき非臨床試験を明確化すると共に、今後の検討課題について考察した。

A. 研究目的

平成 15 年の改正薬事法（「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））の施行に伴い、医師主導治験の実施が可能となり、医師・医療機関が GCP 省令を遵守して行う臨床試験のデータを新薬の申請資料として用いることが認められた。これにより、有用な医薬品の開発の迅速化が期待される一方、それまで、医師・医療機関が主体となって行う臨床試験は、臨床研究に関する倫理指針等に従って実施されていたため、医師主導治験を行おうとする医師は、薬事法に基づいた臨床試験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。今回、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。

## B. 研究方法

「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差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。

(倫理面への配慮)

文献調査であるため、倫理的問題は発生しない。

## C. 研究結果

**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件が欧米に比して過重なのではないかとの指摘もある。

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、Forster及びSaijoらの報告では、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している(Martin D. Forster, Nagahiro Saijo et al. Performing Phase I Clinical Trials of Anticancer Agents: Perspectives from within the European Union and Japan. Clin Cancer Res; 16(6): 1737-1744,

2010)。

豊島らは、ICH-GCPとGCP省令の差異について比較し、報告を行っている。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、治験責任医師への説明文書の作成、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。また、治験実施に関わる必須文書の数、ICH-GCPに基づく文書と比較して、日本では多いと考察している(豊島聡、城谷真理. ICH-GCPと国内GCPの比較-グローバル治験の課題と留意点-。グローバル治験と国内治験の徹底比較と海外当局査察:サイエンス&テクノロジー, 2011)。

以上のように運用面、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。したがって、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。

### 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」(平成22年2月19日 薬食審査発0219第4号)に記載されており、その内容をまとめたものが表1である。その中で、特に、

FIH 試験開始前に実施しておくことが必要な非臨床試験を抽出したものが表 2 である。効力を裏付けるための薬理試験は、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、別途ガイドラインで規定されたものがあり、バイオテクノロジー応用医薬品（バイオ医薬品）（ICH S6：「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」（平成 12 年 2 月 22 日 医薬審第 326 号\*））と抗悪性腫瘍薬（ICH S9：「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」（平成 22 年 6 月 4 日 薬食審査発 0604 第 1 号））である。これらは、他のガイドラインに必ずしも準拠しない点や留意点について記載したもので、それぞれ、表 3 及び表 4 に要点を示す。

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）もある。ワクチン（ICH S6 及び S9 が適用可能な場合がある）、細胞治療や遺伝子治療については、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。また、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。

また、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, Manufacturing 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。医薬品開発における 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、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬 GMP）」（平成 20 年 7 月 9 日付 薬食発第 0709002 号）及び ICH の品質（Q）に関するガイドライン（特に Q6A 及び Q6B）等である。医薬品開発を行おうとする者は、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かなければならない。

さらに、今後の規制上の検討課題として、複数の未承認薬同士の併用による FIH 試験、民族性（ethnicity）の問題等が挙げられる。

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（「Guidance for Industry Codevelopment of Two or More Unmarketed Investigational Drugs for Use in Combination」、<http://www.policymed.com/2011/03/fda-guidguid-codevelopment-of-two-or-more-unmarketun-investigational-drugs-for-use-in-combinatioc.html>（2012 年 3 月参照））。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。

また、日本人データを収集する目的としての FIH 試験は、治験参加要件の一つとして日本人であることが求められている。ICH E5 において、海外試験を導入する上で問題

となる民族的要因の差異について考察されているが、同一地域に居住する集団の差異の有無については検討されていない。実際に、日本国籍を取得した外国人や、両親もしくは祖父母のいずれかが外国人である場合、日本人を対象とした FIH 試験に参加できないという実態があり、円滑に試験を実施する上で、今後、整理を行っていかねなければならない課題の一つと考える。

\*改訂版である S6(R1)が ICH で 2011 年 6 月に最終合意され、ステップ 4 の段階に至っている。

#### D. 考察

今回の検討により、FIH 試験開始前に検討しておくべき要件は、日米欧で基本的に差異はなく、開発しようとするシーズの種類により、個別に実施を考慮すべき非臨床試験があるものの、必須とされる非臨床試験は限られていることが分かった。早期臨床開発に臨む医師は、これらの要件を熟知しておく必要がある。また、医療の進歩に応じて、現在のガイドラインの適用が困難となっているシーズがあり、今後、早急に検討を行う必要がある。

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。品質や毒性のデータ等が適切に実施されていない場合、FIH 試験を初回届として提出しても試験実施が

許可されないケースがある。また、上記のようにガイドラインでの取扱いがはっきりしていない医薬品で、品質、安全性、有効性の評価方法が現時点で確立していない場合、開発者等で検討した評価方法のまま臨床試験を実施しても、審査の段階で評価困難と判断される場合も生じかねない。開発に着手しようとする医師は、自らのシーズが 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は重要であるが、同時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等の整備も検討していく必要がある。これまでの日本において、医師は、企業治験や薬事法の規制外で行う臨床試験は数多く行っているものの、薬事承認目指した効率の良い開発計画の立案には不慣れであると考えられる。したがって、医薬品臨床開発の質を向上させるためには、医師の卒前・卒後教育の中で、必要となる法的知識等を教育していくことも考えていかなければならない。

#### E. 結論

日本において、個別に検討していく課題は残されているものの、FIH 試験を実施するにあたり、基本的に欧米との規制上の差異はないと考えられる。また、早期臨床開発を促進するために必要とされるインフラ整備も、現在着手されているところである。今後は、国レベルでの臨床試験システムの改革や人材教育をすすめることにより、効率的な医薬品開発が行える体制作りを目指すべきである。

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

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 製造販売承認に必要な非臨床安全性試験要件 (ICH M3(R2)より)

- **必須**
  - **一般毒性試験**  
: MTD、MFD等の限界量を決定するために実施する試験。急性・反復投与毒性試験、局所刺激性試験も含む。
  - **薬理試験**  
: 安全性薬理試験、薬効薬理試験。
  - **トキシコキネティクス及び非臨床薬物動態試験**
  - **生殖発生毒性試験**
  - **遺伝毒性試験**
- **懸念すべき特別な理由がある場合や長期間の使用を目的とした医薬品の場合**
  - **がん原性試験**
- **その他(個々の事例に応じて実施)**
  - **光毒性試験**
  - **免疫毒性試験**
  - **幼若動物を用いる毒性試験**
  - **薬物乱用に関する非臨床試験**
  - **その他(配合剤のための非臨床試験等)**

※ICH M3は、バイオ医薬品にも実施時期に関してのみは適用される(必要要件はICH S6を参照)

※安全性薬理試験及び毒性試験は全てGLP準拠が必要。

## First in Human (FIH)試験前に終了しておくことが必要な非臨床試験要件 (ICH M3(R2)より)

- **薬理試験**
  - **安全性薬理コアバッテリー試験**  
:心血管系、中枢神経系、呼吸系に対する評価。
  - **薬効薬理試験**
- **反復投与毒性試験**  
:2種のほ乳動物(1種は非げっ歯類)を用いた反復投与毒性試験。最短2週間、2週間よりも長期の臨床試験については少なくとも同じ期間の反復投与毒性試験成績が必要。
- **遺伝毒性試験**  
:臨床試験が単回投与の場合は、遺伝子突然変異試験のみ。反復投与の場合は染色体異常に関する検討も必要。
- **トキシコキネティクス及び薬物動態試験**  
:動物及びヒトの薬物代謝及び血漿タンパク結合データに関するインビトロ試験、反復投与毒性試験で使用した動物種における全身暴露データの評価に関わる試験。

※ICH M3は、バイオ医薬品にも実施時期に関してのみは適用される(必要要件はICH S6参照)

※安全性薬理試験及び毒性試験は全てGLP準拠が必要。

## バイオ医薬品における非臨床安全性評価の留意点 (ICH S6より)

※バイオ医薬品ではその特徴的かつ多様な構造並びに種特異性、免疫原性及び予想外の多形質発現活性の生物学的性質のため、医薬品の従来毒性試験法が適切ではない場合がある。

- **適切な動物種を選択**

:種・組織特異性を伴う生物活性のために、被験物質に対する薬理学的活性を示す動物種が限られる可能性を考慮(通常は2種の動物種を用いるが、適切な動物種が1種しかない場合などでは1種での検討も許容される)。適切な動物種がない場合には1種の動物種を用いた限定的な毒性試験(ex.14日以内の反復投与毒性試験)を実施。

- **用法/用量の設定**

:例えば、毒性がほとんどない医薬品においては、用量・用法設定根拠の科学的妥当性の説明が必要。

- **免疫原性**

:動物で免疫原性を示す医薬品において、毒性試験結果等の解釈には注意を要する。

- **遺伝毒性試験**

:基本的に不要。

- **生殖発生毒性試験及びがん原性試験**

:試験の必要性や試験デザイン等についてはバイオ医薬品の特性に基づいて判断。

## 抗悪性腫瘍薬における非臨床試験の留意点 (ICH S9より)

※ICH S9は、非臨床試験についての勧告が他のガイドラインに必ずしも準拠にない点を記載したもの。

※悪性腫瘍を対象とした低分子医薬品及びバイオ医薬品にも適用される。

- **安全性薬理試験**

: 進行癌患者における臨床試験のために、独立した安全性薬理試験は不要。一般毒性試験における詳細な症状観察や非げっ歯類での適切な心電図測定で十分と考えられる。具体的懸念がある場合、ICH S7AあるいはS7Bガイドラインに準拠した安全性薬理試験の実施を考慮。

- **薬物動態**

:  $C_{max}$ 、AUC、 $t_{1/2}$ 等の一般的なパラメータの評価は、第I相試験における用法・用量の選択、増量計画を安全に進める上で有用な場合がある。

- **一般毒性試験**

: 無毒性量 (NOAEL) 又は無作用量 (NOEL) を求める事は必須でない。通常げっ歯類及び非げっ歯類を用いるが、低分子の細胞毒性型医薬品の場合、1種のげっ歯類のみで十分な場合あり。

- **生殖発生毒性試験**

: 進行癌患者の治療を目的とした臨床試験実施のためには必須でない。

- **遺伝毒性試験**

: 進行癌患者の治療を目的とした臨床試験実施のためには必須でない。

- **がん原性試験**

: 進行がん患者の治療目的の医薬品の場合不要。

- **光毒性試験**

: FIH開始前に初期評価を行っておく必要あり。



表-1

製造販売承認に必要な非臨床安全性試験要件  
(ICH M3(R2)より)

- 必須
  - 一般毒性試験  
: MTD、MFD等の限界量を決定するために実施する試験。急性・反復投与毒性試験、局所刺激性試験も含む。
  - 薬理試験  
: 安全性薬理試験、薬効薬理試験。
  - トキシコキネティクス及び非臨床薬物動態試験
  - 生殖発生毒性試験
  - 遺伝毒性試験
- 懸念すべき特別な理由がある場合や長期間の使用を目的とした医薬品の場合
  - がん原性試験
- その他(個々の事例に応じて実施)
  - 光毒性試験
  - 免疫毒性試験
  - 幼若動物を用いる毒性試験
  - 薬物乱用に関する非臨床試験
  - その他(配合剤のための非臨床試験等)

※ICH M3は、バイオ医薬品にも実施時期に関してのみは適用される(必要要件はICH S6を参照)

※安全性薬理試験及び毒性試験は全てGLP準拠が必要。

表-2

First in Human (FIH)試験前に終了しておくことが必要な非臨床試験要件  
(ICH M3(R2)より)

- 薬理試験
  - 安全性薬理コアバッテリー試験  
: 心血管系、中枢神経系、呼吸系に対する評価。
  - 薬効薬理試験
- 反復投与毒性試験  
: 2種のほ乳動物(1種は非げっ歯類)を用いた反復投与毒性試験。最短2週間、2週間よりも長期の臨床試験については少なくとも同じ期間の反復投与毒性試験成績が必要。
- 遺伝毒性試験  
: 臨床試験が単回投与の場合は、遺伝子突然変異試験のみ。反復投与の場合は染色体異常に関する検討も必要。
- トキシコキネティクス及び薬物動態試験  
: 動物及びヒトの薬物代謝及び血漿タンパク結合データに関するインビトロ試験、反復投与毒性試験で使用した動物種における全身暴露データの評価に関わる試験。

※ICH M3は、バイオ医薬品にも実施時期に関してのみは適用される(必要要件はICH S6参照)

※安全性薬理試験及び毒性試験は全てGLP準拠が必要。

表-3

バイオ医薬品における非臨床安全性評価の留意点  
(ICH S6より)

※バイオ医薬品ではその特徴的かつ多様な構造並びに種特異性、免疫原性及び予想外の多形質発現活性の生物学的性質のため、医薬品の従来の毒性試験法が適切ではない場合がある。

- 適切な動物種の選択  
:種・組織特異性を伴う生物活性のために、被験物質に対する薬理的活性を示す動物種が限られる可能性を考慮(通常は2種の動物種を用いるが、適切な動物種が1種しかない場合などでは1種での検討も許容される)。適切な動物種がない場合には1種の動物種を用いた限定的な毒性試験(ex.14日以内の反復投与毒性試験)を実施。
- 用法/用量の設定  
:例えば、毒性がほとんどない医薬品においては、用量・用法設定根拠の科学的妥当性の説明が必要。
- 免疫原性  
:動物で免疫原性を示す医薬品において、毒性試験結果等の解釈には注意を要する。
- 遺伝毒性試験  
:基本的に不要。
- 生殖発生毒性試験及びがん原性試験  
:試験の必要性や試験デザイン等についてはバイオ医薬品の特性に基づいて判断。

表-4

抗悪性腫瘍薬における非臨床試験の留意点  
(ICH S9より)

※ICH S9は、非臨床試験についての勧告が他のガイドラインに必ずしも準拠しない点を記載したもの。

※悪性腫瘍を対象とした低分子医薬品及びバイオ医薬品にも適用される。

- 安全性薬理試験  
:進行癌患者における臨床試験のために、独立した安全性薬理試験は不要。一般毒性試験における詳細な症状観察やげっ歯類での適切な心電図測定で十分と考えられる。具体的懸念がある場合、ICH S7AあるいはS7Bガイドラインに準拠した安全性薬理試験の実施を考慮。
- 薬物動態  
: $C_{max}$ 、AUC、 $t_{1/2}$ 等の一般的なパラメータの評価は、第1相試験における用法・用量の選択、増量計画を安全に進める上で有用な場合がある。
- 一般毒性試験  
:無毒性量(NOEL)又は無作用量(NOEL)を求める事は必須でない。通常げっ歯類及びげっ歯類を用いるが、低分子の細胞毒性型医薬品の場合、1種のげっ歯類のみで十分な場合あり。
- 生殖発生毒性試験  
:進行癌患者の治療を目的とした臨床試験実施のためには必須でない。
- 遺伝毒性試験  
:進行癌患者の治療を目的とした臨床試験実施のためには必須でない。
- がん原性試験  
:進行がん患者の治療目的の医薬品の場合不要。
- 光毒性試験  
:FIH開始前に初期評価を行っておく必要あり。

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

分担研究報告書

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

研究分担者：小野 俊介（東京大学大学院薬学系研究科 准教授）  
齊藤 和幸（医薬品医療機器総合機構一般薬等審査 部長）

研究要旨

我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。

治験届出数でみると、日本の医師主導治験数は平成 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。臨床試験登録制度の開始以来、研究者が主導していると推測される臨床試験（企業スポンサー以外の臨床試験数）の登録数は着実に増加傾向にあることがわかった。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。

世界の医薬品に係る臨床開発プロジェクト数（成分ベース）を開発地によって地理的に分類すると、日本での臨床開発プロジェクトは 1996 年以来増加傾向にはあるものの、米国及び欧州と比較すると伸び率は相対的に低かった。日本でのみ進行しているプロジェクト（品目）の内容を具体的に見ると、世界先行開発品目の割合は必ずしも高くないことも明らかになった。

医師主導治験を含む日本の臨床試験の活性化を図るためには、グローバル企業及び各国の研究者がどのような臨床試験を実施しているか、また承認審査に臨床試験の結果がどのように活用されているかに注目し、現在日本が置かれている状況を織り込んだ提案が必要である。

A. 研究目的

日本の医師主導の治験のあり方を論じる際には、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を

行うのではなく、広く世界の中での日本の臨床試験・臨床研究の状況、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正しく理解する必要がある。医師主導の治験は薬事法上の治験、すなわち新医

薬品等の承認申請資料に添付され、審査に活用されることを目的とする臨床試験であり、最終的に医薬品の製品化を目指す企業等のビジネスの目的・意図が医師主導の治験の企画や実施の様態と密接に関係するからである。

薬事法に基づくそうした狭義の医師主導治験の現在の姿は、一方で、自然科学・実験科学としての日本の臨床研究が置かれている状況も反映する。これまでの政府の各種報告や提言等においても述べられているとおり、日本の臨床研究は、基礎研究の成果との比較、及び、欧米及び新興諸国（中国、インド等）との比較において引き続き国を挙げての振興・支援が必要な領域とされている。企業スポンサーによる典型的な治験ではなく、何らかの形で（様々なスポンサーのもとで）研究者が企画・主導する臨床試験が今の日本でどのように実施されているのかを把握することは、科学立国日本の現状と将来を医学・薬学の観点から議論するための基礎的なデータを得る意味合いもある。

こうした問題意識に立ち、本研究では世界及び日本の臨床試験の実施状況をいくつかの視点・分類に基づいて調査し、世界の中で日本が置かれている状況を明らかにすることとした。本研究の成果の活用により狭義の医師主導治験の振興あるいは規制がより効率的に、より適切に実施されることが期待される。

## B. 研究方法

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。詳細な抽出・集計の条件等については個々の表・図に付した。

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。

（倫理面への配慮）

文献調査に基づく研究であり、被験者等に係る倫理的問題は発生しない。

## C. 研究結果

### 1. 医師主導治験の治験届出数の推移

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を図 1 に示す。平成 16 年度以降、年間十数件の医師主導治験に係る治験届出が提出されている。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。  
[1]

### 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の推定

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