

**特集：臨床試験・治験の最近の動向**

**<総説>**

**医師主導治験と日本医師会治験促進センターの取組み**

山本学

社団法人日本医師会治験促進センター

**Investigator-initiated clinical trials and the actions of the Japan Medical Association Center for Clinical Trials**

Manabu YAMAMOTO

The Japan Medical Association Center for Clinical Trials

**抄録**

日本医師会は、厚生労働科学研究費補助金による「治験推進研究事業」を実施するため、平成15年8月に日本医師会内に治験促進センターを設置し、治験促進センターは同年10月に活動を開始した。

治験促進センターでは、治験推進研究事業として医師主導治験の実施の支援、治験ネットワークの支援、大規模治験ネットワークの構築、治験に関する啓発活動等を実施し、さらに、平成19年3月からスタートした「新たな治験活性化5カ年計画」[1]のアクションプランの実現に向けわが国の治験活性化の支援を行っている。

治験推進研究事業として実施している医師主導治験では、新薬、適応拡大等の区別なく全ての治験を対象にすることとしているが、とりわけ、採算性の問題から企業が積極的に開発しない医薬品及び医療機器でありながら、外国で治療の有効性・安全性が確立されている国内未承認、あるいは国内で承認されているが「適応外使用」が一般的となっている医薬品及び医療機器について、医師自らが積極的に治験を行い、薬事法上の承認を取得することを目的としている。

キーワード：医療主導治験、治験促進センター、治験推進、新たな治験活性化5カ年計画

**Abstract**

The Japan Medical Association Center for Clinical Trials (JMACCT) was established by the Japan Medical Association in August 2003 to conduct the “Large Scale Clinical Trial Network Project,” a clinical trial promotion program granted by the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW). The center started its operations in October 2003.

Under the above-mentioned project, the JMACCT takes various initiatives to promote clinical trials in Japan. The initiatives include the following: supporting investigator-initiated clinical trials registered under the Clinical Trial Notification (CTN); promoting clinical trial networks; implementing educational projects to raise awareness of clinical trials; and contributing to the MHLW’s “New 5-year Clinical Trial Activation Plan,” which was initiated in March 2007.

The scope of JMACCT’s support for investigator-initiated clinical trials includes both clinical trials of new or off-label drugs/devices. In particular, the support of JMACCT is focused on drugs/devices for which regulatory approval is not being pursued due to the lack of financial incentives, that are widely used as standard treatment in other countries but have not yet been approved in Japan, or that are already marketed in Japan and commonly used for off-label indications.

連絡先：山本学

〒113-0021 東京都文京区本駒込2-28-8 文京グリーンコート17階

2-28-8 honkomagome, bunkyo-ku, Tokyo, 113-0021 Japan.

Tel:03-5319-3781 Fax:03-5319-3790

[平成23年1月17日受理]

**Keywords:** investigator-initiated clinical trials, Japan Medical Association Center for Clinical Trials (JMACCT), promoting clinical trial, New 5-year Clinical Trial Activation Plan

## I. 治験推進研究事業による医師主導治験の実施状況

平成14年7月の薬事法改正[2]により、従来は企業しか行えなかった治験を医師・歯科医師が自ら企画・実施することが可能となった。これがいわゆる医師主導治験である。

医師主導治験は、採算性の問題から企業が積極的に開発しない医薬品及び医療機器でありながら、外国で治療の有効性・安全性が確立されている国内未承認、あるいは国内で承認されているが「適応外使用」が一般的となっている医薬品及び医療機器について、医師自らが治験を実施することで薬事法上の承認を取得することにより医療の質の向上につながることを期待を集めている[3]。

医師主導治験では治験依頼者が存在せず、自ら治験を実施する者となる医師が治験のすべてを企画立案し、必要な書類の作成、手続きを行わなければならない。すなわち、治験実施計画書、治験薬又は治験機器概要書、症例報告書の見本などの作成に始まり、治験計画届書や副作用報告書の提出、モニタリング手順書、監査に関する計画書及び業務に関する手順書などの作成、総括報告書の作成を行うことになる。これらは、企業治験であれば相当の人数で行うものであるが、医師主導治験では医師あるいは何人かの協力者で行うことになる。このため、治験促進センターは、医師主導治験を実施する自ら治験を実施する者らを支援している。

治験推進研究事業における研究課題として採択された医師主導治験を図1に示す。

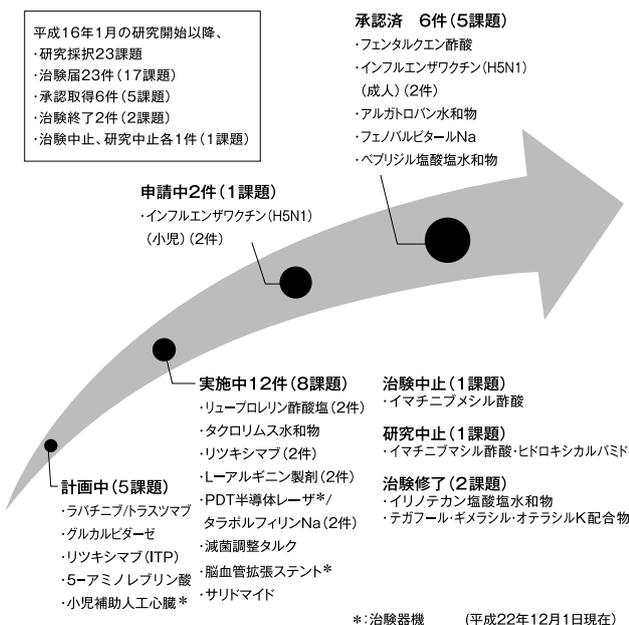


図1 事業支援の実績

これらの多くは既に我が国で承認されている医薬品に対する適応症の追加又は新剤型・新投与経路の開発に対する治験であるが、中には、欧米では承認されているが我が国では未承認である医薬品又は医療機器の治験も実施されている。これは、本事業では、医師主導治験の最終目的である承認取得を早期に達成できる可能性の高い治験を実施していく一方、欧米では承認されているが我が国では承認されていない医薬品又は医療機器を早期に安全に使えることが求められていることが、事業の質の向上や透明性・公正性の確保の面から設置している外部委員会での評価を通じて反映された結果と考えられる。

## II. 医師主導治験に対する治験促進センターの支援業務

前述のとおり、医師主導治験は医師自ら実施しなければならない業務が多くあるため、治験促進センターは、研究費の交付のほか、医師主導治験標準業務手順書雛形の提供、医師主導治験保険の提供、安全性情報の伝達システムの提供と管理、治験計画届の作成支援等、また、治験促進センターが医師主導治験の治験調整医師事務局を行った経験を活かし医師主導治験の実施を支援している。なお、法規制の引用等に関しては医薬品に係るものに限定している。

### 1. 標準業務手順書

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」[4] (以下「GCP」という。) 第15条の2では、自ら治験を実施しようとする者 (又は自ら治験を実施する者) は、治験の実施の準備及び管理に係る業務に関する手順書を作成しなければならないとされている。すなわち、医師主導治験を実施する治験責任医師自身が、治験実施計画書の作成、治験薬又は治験機器概要書の作成、治験薬又は治験機器の管理、副作用情報等の収集、モニタリング及び監査の実施、記録の保存などの業務に関する業務手順書を作成しなければならない。また、実施医療機関も医師主導治験に対応できる業務手順書が必要となる。

治験促進センターは、これら標準業務手順書の雛形を作成し、治験責任医師及び実施医療機関の治験管理室等治験事務局がこれら手順書の作成にあたって利用できるようなホームページ上に公開している。

### 2. 賠償・補償保険

GCP 第15条の9では、「被験者に対する補償措置」として、「自ら治験を実施しようとする者は、あらかじめ、治験に係る被験者に生じた健康被害 (受託者の業務により生じたものを含む。) の補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかなければならない」とされている。具体的には、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令

の運用について」[5]（以下「運用通知」という。）に補償措置として、保険への加入の措置、副作用等の治療に関する医療体制の提供その他必要な措置を講じる必要があるが、この補償は、必ずしも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のであるとされている。

治験促進センターは、医師主導治験に対応する保険を保険会社と共同開発し、治験促進センターが実施を支援する医師主導治験に関して賠償・補償保険を利用可能とした。この保険利用の条件として、治験責任医師、治験分担医師及び治験実施医療機関はそれぞれ医師賠償責任保険、病院賠償保険に加入することが必須となるが、これは、被験者に健康被害が生じた場合の原因が、医療行為に基づくものなのか、あるいは治験計画に基づくものなのかを判断する必要があり、医療行為に基づく場合であれば医師賠償責任保険の適応を考慮する。医療行為に基づかないと判断される場合にこの医師主導治験保険の適応を考慮するという考えである。

### 3. 安全性情報の伝達

薬事法第80条の2第6項において「自ら治験を実施した者は、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の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。」とされており、発生した事象によって報告に必要な期間が定められている。

医師主導治験では、治験責任医師が副作用等の発現を知った時点が、副作用等報告を行う際のいわゆる情報入手日になる。主治医としては、発現した副作用等への対応がまず必要であることは言うまでもないが、その一方で、自ら治験を実施する者としては、薬事法及びGCPで規定された副作用等の評価及び伝達が必要となる。発現した副作用等によっては、情報入手後7日以内に厚生労働大臣への報告が必要となる場合もあり、報告期限に遅延すると薬事法違反になることから、特に多施設共同医師主導治験の場合は、副作用等情報を自ら治験を実施する者同士で迅速かつ的確に伝達できる体制の構築が必要となる。[6]

治験促進センターは、安全性情報の伝達、意見交換が速やかに行えるシステムを構築・提供することで医師主導治験における安全性情報の取り扱いを支援している。安全性情報システムの利用により以下のことが可能となる。

- 1) 安全性情報の電子的な文書管理
- 2) 複数の治験実施医療機関の情報共有及び効率的な意見交換
- 3) 安全性情報の取り扱いに関する進捗管理

また、このシステムの維持管理のほか、安全性情報の取り扱い手順に関するアドバイスや治験薬又は治験機器提供

者との調整など医師主導治験の開始から終了まで安全性情報に関する支援を行っている。

### 4. 治験の計画の届出 [7]

薬事法第80条の2第2項において「自ら治験を実施しようとする者は、あらかじめ、厚生労働省令で定めるところにより、厚生労働大臣に治験の計画を届け出なければならない。」とされており、実施医療機関の長が治験審査委員会の意見を聴き、当該医療機関で治験実施が認められた後に治験の計画の届出を提出することが定められている。

治験計画の届出事項には、治験届出共通事項、個別治験届出事項及び実施医療機関ごとの事項がある。治験届出共通事項には、治験成分記号、届出回数などを記載、個別治験届出事項には、届出年月日、製造方法、治験計画の概要などを記載、実施医療機関ごとの事項には、実施医療機関の名称及び所在地、責任医師及び治験分担医師の氏名などを記載する。なお、治験届出事項に変更が生じた場合は、原則、治験責任医師の変更などは変更後速やかに届出なければならないが、治験分担医師の追加及び削除などは、変更後6カ月以内にまとめて届出ることとされている [8]。

治験促進センターでは、規制当局が電子媒体（フレキシブルディスクまたはCD-R）による治験計画届書の提出を推奨していることより、治験計画届 XML 作成ツールを用いて、実施医療機関からの治験計画届出情報をもとに、治験計画届などの迅速な作成支援を行っている。

### 5. 医師主導治験ホームページの作成・運営支援

治験促進センターでは、多施設共同医師主導治験の場合に、治験関係者が必要とする情報を速やかに共有し、いつでも閲覧可能なホームページの作成・運営支援を治験ごとに行っている。これらのホームページには、利用者ごとにID/PWを発行しており、治験実施計画書、症例報告書の見本、治験の実施の準備及び管理に係る業務に関する手順書などの各種文書及び、治験の進捗状況やQ&Aなどの参考情報が掲載可能で、またそれらの情報を必要な時にダウンロードすることができる。

### 6. 治験調整医師事務局の運営支援

治験促進センターが支援する医師主導治験は、共通の治験実施計画書に基づき複数の医療機関において実施する多施設共同治験であり、多施設間の調整を行うため各施設の治験責任医師（自ら治験を実施する者）は表1の業務を治験調整医師に委嘱して治験を実施している。治験調整医師がそれら業務を効率的に実施するためには治験調整医師事務局の設置が不可欠であり、また、治験調整医師事務局は多施設共同治験を実施するための多岐にわたる業務を遂行するには重要な存在である。

治験促進センターは、治験調整医師事務局を複数行った経験を活かし治験調整医師事務局運営の支援をしている。

表1 治験調整医師に委嘱する業務

(1) 厚生労働大臣への治験計画届書等の届出
(2) 副作用情報等の取扱いに関する実施医療機関間の調整
① 他の実施医療機関の治験責任医師への副作用情報等の通知に関する業務
② 厚生労働大臣への副作用等報告の業務
(3) 治験実施計画書等の作成に関する実施医療機関間の調整
① 治験実施計画書等（治験実施計画書、症例報告書の様式、説明文書及び同意文書、治験薬概要書、その他治験実施計画書に準ずる書類を含む）の作成
② 治験中に生じた治験実施計画書の解釈上の疑義の調整
(4) 治験期間中に起こった事態への対応についての実施医療機関間の調整
(5) 問題症例の取扱い、症例データの取扱いに関する実施医療機関間の調整
(6) 治験薬の品質確保及び治験薬の管理に係る調整
(7) 開発業務受託機関（CRO）等への業務委託に係る調整
① モニタリング
② 監査
③ メディカルライティング
④ データマネジメント
⑤ 統計解析
⑥ その他の業務
(8) 記録の保存等に係る調整
(9) その他治験に係る必要な業務に係る調整

## 7. その他の業務

治験促進センターは前述のほか、治験実施計画書等の作成支援、薬事法・GCP等の正確な理解に向けた相談、厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構との対応（GCP及び運用通知の解釈の確認、事前面談、対面助言に関する事項、製造販売承認申請後に実施される適合性調査の相談）並びに治験薬提供者、治験機器提供者及び開発業務受託機関（CRO：Contract Research Organization）との業務内容に関する協議を実施している [9-12]。

## Ⅲ. 治験促進センターの取組み

### 1. 治験ネットワークの支援

近年、全国各地で地域医師会、都道府県行政単位、大学、関連病院による治験ネットワーク活動行われている。このような治験ネットワークが効率よく活動し、治験の質の向上を図り相互に連携することは、国内の治験を活性化するうえで重要なことと考える。この観点から治験促進センターでは、治験ネットワークとの協調・連携を行っている。

治験推進研究事業の中で大規模治験ネットワーク基盤整備研究事業を実施し、全国22か所の治験ネットワークに対して支援をし、既に製薬企業の依頼による治験を実施しているところもあり、これら治験ネットワークが活発に活動していくことで、わが国の治験活性化が進んでいくものとする。

### 2. 大規模治験ネットワークの構築

大規模治験ネットワークは、全国各地の治験に対し意

欲的な医療機関で構成されたネットワークであり、これは、いわゆる大規模臨床試験を実施するためのものではなく、国内の治験の質の底上げを図るためのものである。平成22年12月1日時点で1625医療機関が登録されており、このうち病院数が893、診療所数が732である。なお、これら登録医療機関は、治験促進センターのホームページで公表している。

### (1) 治験関連の情報提供

治験促進センターは、大規模治験ネットワークに登録された医療機関に対して各種媒体を利用した情報提供を行っており、これらを通じ、治験に対する正しい理解、さらなる意識向上を目指した啓発活動を行っている。具体的な内容としては、GCP等治験に関する最新情報、治験関係法令、通知の解釈に関する情報その他治験関係の検討会、講習会等の内容紹介、開催案内を発信している。

### (2) 企業治験の紹介

大規模治験ネットワークは、治験推進研究事業として実施する医師主導治験に限らず、製薬企業が治験依頼者となる治験の実施医療機関の選定に活用することも可能であり、既に活用を開始している。

製薬企業は実施医療機関を独自の情報及び調査により選定している現状と思われるが、大規模治験ネットワークを活用した医療機関の選定を行うことにより、各医療機関に存在している治験対象症例の最新情報を短期間で入手可能となり、実施医療機関の選定の効率化を図ることが可能となる。

このように製薬企業が治験依頼者となる治験の実施医療機関選定に大規模治験ネットワークを活用することは、製薬企業に対するメリットだけでなく、医療機関に対し治験実施の機会を増す可能性がある点で、治験推進研究事業の目的の一つである治験実施基盤の整備にも大きく寄与することとなる。平成22年10月31日時点で21企業から57プロトコルを紹介している。

### (3) 治験に関する啓発活動

治験活性化には、国民に対する治験の正しい情報の提供が必要と考えられる。

治験促進センターは、啓発活動ツールの貸出、DVDの作成、書籍 [13] の発行などを通じ、啓発活動を実施している。

また、治験促進センターは、製薬・医療機器企業、医療機関、行政に加えて、「新たな治験活性化5カ年計画」のアクションプランを実施する一員として明記されており、中核病院・拠点医療機関の体制整備の一環として「大規模治験ネットワークと中核病院・拠点医療機関及びその関連医療機関との連携の推進及び研修等の支援」、また、「国民への普及啓発と治験・臨床研究への参加の促進」を実施していく。

## Ⅳ. おわりに

医師主導治験に関しては、それが制度化されてからの約7年間で治験計画届書が提出された治験も増え（図2）、着

実に進行している状況にある。

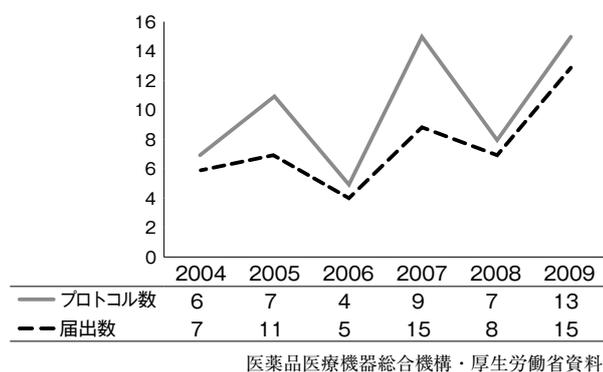


図2 医薬品・医療機器の医師主導治験（治験計画届数）

治験促進センターが、治験推進研究事業の実施を通じ、規制当局に提出した治験計画届出数は計23件であり、すでに治験が終了し、製薬企業により製造販売承認申請中ものが1研究課題（2治験薬）あり、製造販売承認を取得したものは5研究課題（6治験薬）である（図1）。

また、新たな治験活性化5カ年計画でも医師主導治験はキーワードの一つであり、中核病院、拠点医療機関を中心にさらに医師主導治験が実施されていくことが期待される。

医師主導治験に参加した医療機関からは、医師主導治験を経験したことにより、企業治験で依頼者が行っている業務のうち医療機関が行うべきものを認識し、臨床研究コーディネーター（CRC：Clinical Research Coordinator）の役割を見直すことでモニターの来院回数が減少したなど、治験実施側の意識も向上してきている。これこそが治験実施基盤の整備としての大きな成果といえる。

治験促進センターは、これまでに培った経験に基づき、医師主導治験をより実施しやすいものとするための取り組みを進めていくとともに、企業治験を含めたわが国の治験実施環境の活性化を進めるべく努めていく。

## 参考文献

- [1] 文部科学省・厚生労働省. 新たな治験活性化5カ年計画. (平成19年3月30日)
- [2] 厚生労働省. 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. (法律第96号：平成14年7月31日)
- [3] 山田雅信. 医師主導の治験の制度の導入について. 日医雑誌 2003;130(7):1054-8.
- [4] 厚生労働省. 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. (厚生労働省令第24号：平成20年2月29日)
- [5] 厚生労働省. 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の運用について. (医薬食品局審査管理課長 薬食審査発第1001001号：平成20年10月1日)
- [6] 古川恵子, 小林史明, 山本晴子. 医師主導治験における副作用報告書作成の手引き. 薬局 2005;56(9):2615-32.
- [7] 小林史明, 大矢久美子. 治験の計画の届出. 薬局 2006;57(9):2807-11.
- [8] 厚生労働省. 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. (医薬食品局審査管理課長 薬食審査発第0815001号：平成20年8月15日)
- [9] 小林史明, 日高慎二. 承認審査体制と治験薬提供者. 薬局 2006;57(6):2357-62.
- [10] 小林史明, 日高慎二. 対面助言（治験相談）. 薬局 2006;57(7):2519-22.
- [11] 小林史明, 日高慎二. 事前面談と優先対面助言品目指定. 薬局 2006;57(8):2663-7.
- [12] 小林史明, 土屋綾子. 医師主導治験の進行に関するチェックリスト. 薬局 2006;57(10):2981-4.
- [13] 高久文磨, 監修. 臨床試験のABC. 東京：医学書院；2007.