

医師主導治験の現状と課題

景山 茂 委員 説明資料

「医師主導の治験」の背景

- 海外では既に承認されている、あるいは既に標準薬として確立されている薬物で、わが国の臨床現場でも必要性があるが、承認されていない薬物がある。
- しかし、採算性等の理由により製薬企業が治験を行わない。
- そこで、医師自らが治験を実施することを制度上可能にした。

治験に関する環境整備

- 平成14年7月の薬事法改正により「自ら治験を実施する者」に関する規定が初めて設けられ、翌平成15年6月、GCP (Good Clinical Practice) の改正により、医師主導の治験の実施が制度上は可能になった。
- 平成15および16年度の厚生労働科学研究費は日本医師会治験促進センターを介して医師主導の治験を支援する。

医師主導治験の届け出・実施状況(1)

日本医師会治験促進センター 平成15(2003)年度 治験推進研究事業

疾患	治験薬	現適応	今回の治験	進行状況
がん	メシル酸イマチニブ	<ul style="list-style-type: none"> 慢性骨髄性白血病 KIT(CD117)陽性消化管間質腫瘍 	<ul style="list-style-type: none"> KIT(CD117)陽性肉腫に対する効能追加 	<ul style="list-style-type: none"> 国立がんセンター中央病院を中心に、計10施設が選定され、2004年末に治験届出。
小児	クエン酸フェンタニル	<ul style="list-style-type: none"> ドロペリドールとの併用による手術、検査及び処置時の全身麻酔並びに局所麻酔の補助 ドロペリドールとの併用による導入後の麻酔の維持 	<ul style="list-style-type: none"> 小児に対する全身麻酔の補助としての効能追加 <p>(左記の適応は成人であり、小児に対する適応はなく、2歳以下は禁忌)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 国立成育医療センターを中心に、計6施設が選定され、2004年末に治験届出。
循環器	アルガトロバン	<ul style="list-style-type: none"> 脳血栓急性期に伴う神経症状 慢性動脈閉塞症 血液透析時の灌流血液凝固防止 	<ul style="list-style-type: none"> ヘパリン起因性血小板減少症の効能追加 	<ul style="list-style-type: none"> 国立循環器病センターを中心に、計20施設で実施を予定(2005年3月末までに治験届の予定)。

医師主導治験の届け出・実施状況(2)

日本医師会治験促進センター 平成16(2004)年度 治験推進研究事業

疾患	治験薬	現適応	今回の治験	進行状況
がん	フェノバルピ タール	・成人のてんかん痙 攣発作	・新生児けいれんに 対する新投与経路 (静脈内投与)・新剤 型開発	・香川大学を中心に、現 在治験実施医療機関を 選定中
小児がん	塩酸イリノテ カン	・小細胞肺がん、非小 細胞肺がん ・成人の固形腫瘍	難治性小児悪性固 形腫瘍	・国立がんセンター中央 病院を中心に、計8施設 を治験実施医療機関と して選定
循環器	塩酸ペプリ ジル	・頻脈性不整脈 狭心症	・持続性心房細動	・追って治験実施医療 機関を募集
呼吸器	タクロリムス	・移植時拒絶反応抑 制, 等	・難治性間質性肺炎	・本研究により治験実 施計画書等を作成
神経	酢酸リユー プロレリン	中枢性思春期早発症 過多月経, 前立腺癌, 閉経前乳癌, 等	・球脊髄性筋萎縮症	・本研究により治験実 施計画書等を作成

医師主導治験の届け出・実施状況(3)

日本医師会を介さないの研究事業

疾患	治験薬	現適応	今回の治験	進行状況
血液疾患	アレムツズマブ	白血病治療薬	造血幹細胞移植	・虎の門病院を中心に6施設で実施

補助金による研究事業以外の医師主導治験

疾患	治験薬	現適応	今回の治験	進行状況
がん	非環式レチノイド		肝がん	・2004年8月報道、大阪開業医による

座談会：臨床試験登録公開と医師主導治験の動向，臨床評価 2005;32(1)(印刷中)より改変し引用。

治験の目的

医師主導の治験の場合は、製薬企業が採算性などの理由で興味を示さないが、臨床の現場では必要性の高い医薬品について治験を行うので、目的は明確化されている。

治験実施計画書(プロトコール)

- 治験実施計画書は従来、企業の開発部門が作成してきた。医師主導の治験では、「自ら治験を実施する者」、すなわち医師自らが治験計画書を作成する。
- 医薬品の製造・販売承認を目的としない自主研究であればGCPの制約がないので、試験実施計画書もあまりに細部に囚われずに済むが、治験ではGCPはもとより、症例報告書との整合性等、細かな注意を必要とする。
- 治験実施計画書の骨子は従来自らプロトコールを作成して自主研究を行った経験があれば作成できるが、細部の詰めには相当の努力を要するであろう。

治験薬概要書

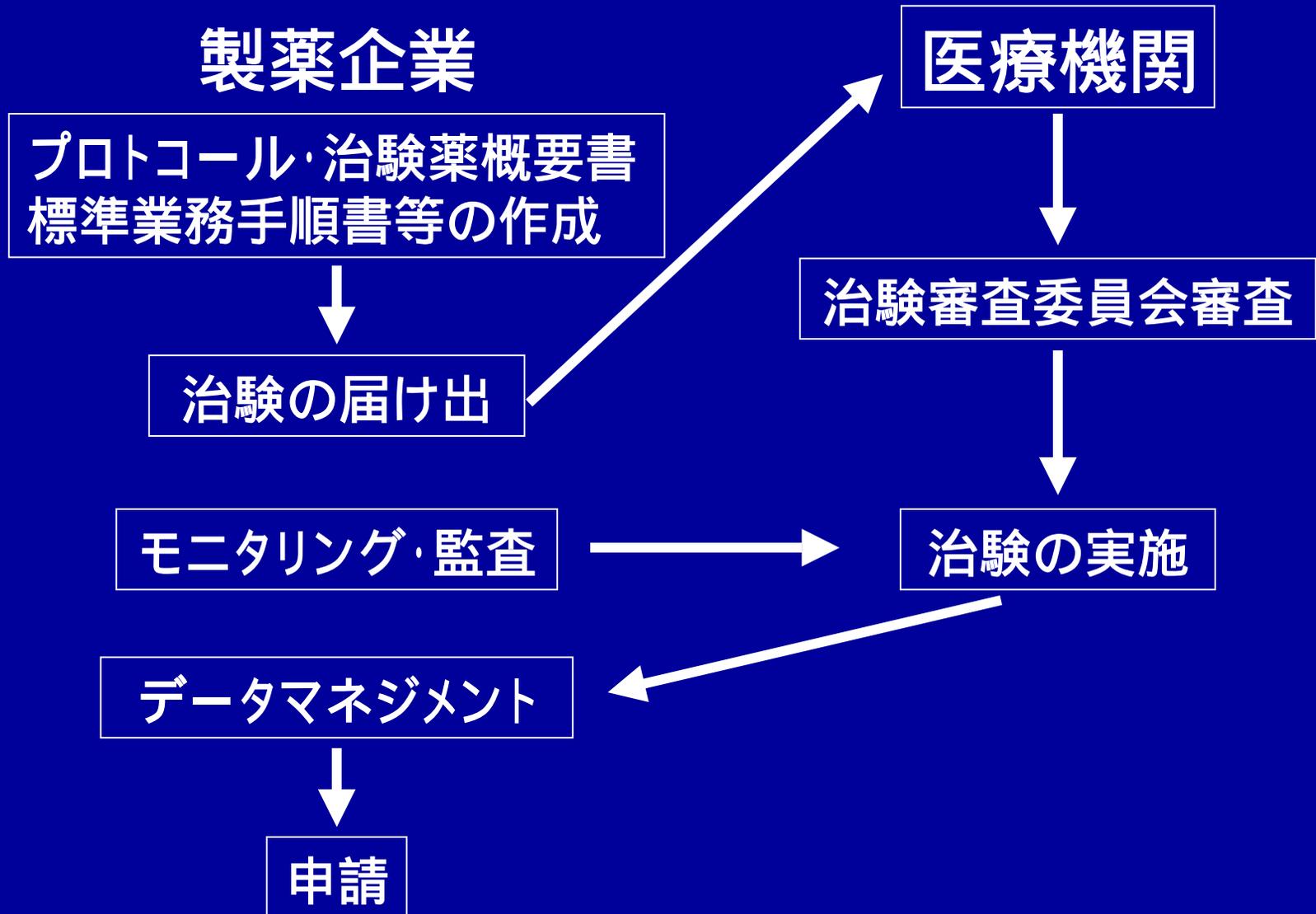
治験薬概要書の作成には、当該薬物の非臨床試験および臨床試験の成績を必要とする。これらの情報を有さない「自ら治験を実施する医師」が治験薬概要書を作成することはできない。

治験薬概要書の作成に関しては、治験薬を提供する企業に全面的に依存せざるを得ない。

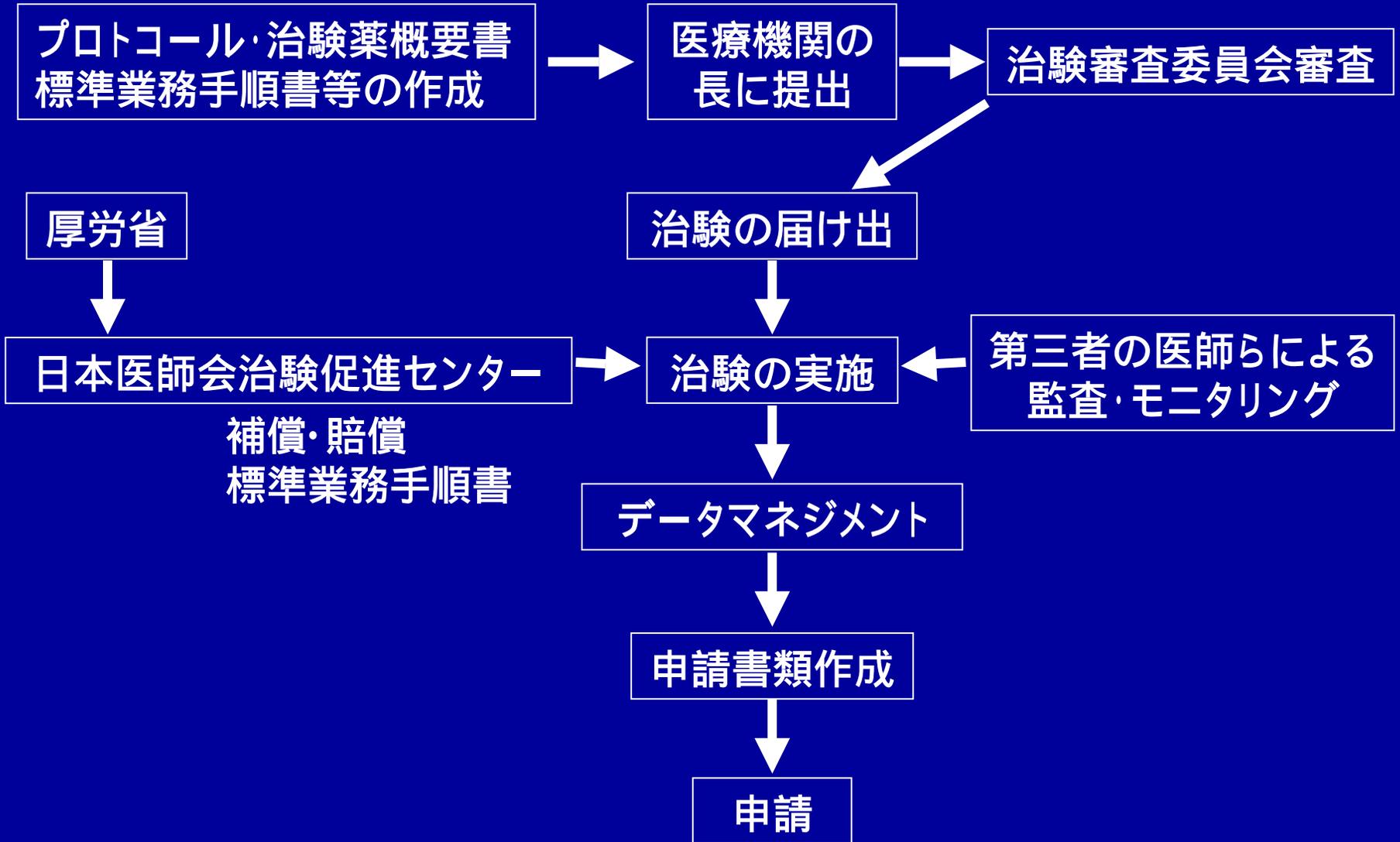
治験届けの手順

医師主導の治験では、治験計画書等の必要書類が作成されたら、自ら治験を実施する医師が治験を医療機関の長に届け出る。治験審査委員会の承認が得られた後に、治験届けを行うという順序になる。

企業主導の治験の手順



医師主導治験の手順



標準業務手順書

- 医師が日常の診療および研究において、業務手順書を作成して物事を行うことはない。
- 医療機関では、治験を行う際に作成する業務手順書は、治験事務局、治験審査委員会事務局、モニタリング・監査の受け入れ、等に関するの限られた手順書のみである。
- 治験を実施するためには、多岐にわたる標準業務手順書を作成しなければならない。医師はこれらの作業には不慣れであるため、日本医師会治験促進センターでは各種標準業務手順書の雛形を提供している。

標準業務手順書雛形(1)

- 1 . 治験に関わる標準規程
- 2 . 治験審査委員会の標準業務手順
- 3 . 治験実施計画書及び症例報告書の様式等作成に関する手順
- 4 . 治験薬概要書作成に関する手順
- 5 . 説明文書作成に関する手順
- 6 . 被験者の健康被害補償方策に関する手順
- 7 . 治験薬の管理に関する手順
- 8 . モニタリングに関する手順

標準業務手順書雛形(2)

9. 安全性情報の取扱いに関する手順
10. 監査に関する手順
11. 治験調整医師又は治験調整委員会への業務の委嘱の手順
12. 効果安全性評価委員会の審議の手順
13. 記録の保存に関する手順
14. 直接閲覧を伴うモニタリングの受け入れに関する標準手順
15. 監査の受け入れに関する標準手順

モニタリングと監査

- モニタリングと監査の目的は治験の科学的質とデータの信頼性の確保にある。
- 企業主導の治験ではモニタリングと監査を実施するのは治験を実施している医療機関ではなく、依頼者の製薬企業が行うので、第三者性は担保されている。
- 医師主導の治験で、自ら治験を実施する者と同一の医療機関の者がモニタリングと監査を行う場合、同一医療機関内のどの部署の者が適切か、あるいは当該医療機関以外の者が行うべきかについては議論がある。

有害事象報告

- 治験における有害事象報告は膨大な件数に上る。
- 医師主導の治験では既に発売されている薬物の効能拡大を目的としていることが殆どなので、治験中の有害事象のみならず、海外における日常診療並びにわが国の現行の適応症の下の日常診療で観察された有害事象を含む。
- このため報告件数は膨大な数に上がることが予想される。
- 有害事象の収集は製薬企業に依存している。
- 自ら治験を実施する者がこれに対応し得るかは解決すべき問題点である。

補償と賠償

被験者に健康被害を生じた場合の補償のため、自ら治験を実施する者も保険その他の必要な措置を講じておくことが義務付けられている。日本医師会治験促進センターは医師主導の治験において利用できる賠償・補償保険を損害保険会社と共同開発した。

「自ら治験を実施する者」の要件

医師主導の治験を実施するための医師側の要件として、次の3点が考えられるであろう。

- 1) 当該専門分野における造詣と豊富な経験、すなわち当該分野の専門医であること。
- 2) 臨床研究、とりわけ介入試験に対する理解と経験があること。
- 3) 臨床試験に係る法制度、支援組織などに関する知識と理解があること。

医師主導治験に関する懸念と疑問(1)

- ・臨床試験は一つのみで申請が可能か？

現在申請している治験で期待した成績が得られなかったときはどう対処するか？

医師の負担

予算

医師主導治験に関する懸念と疑問(2)

- 有害事象:

現行の有害事象報告制度では、報告件数が膨大で、空疎な内容の報告が多いために、シグナルがノイズに埋もれてしまうという、GCP制定時には想定し得なかった事態が起きている。

海外で標準薬として確立しているのであれば、有害事象報告は、治験薬概要書あるいは添付文書の改定、その他の重要な情報に限定することも一法であろう。

有害事象報告に関するGCPの規定を海外の状況を参考にして、現実的で実際に機能し得るよう検討すべきであろう。

医師主導治験に関する懸念と疑問(3)

- 医師主導治験はすべて医師(医療機関)が行わなければならないと誤解されていないか？

治験の主導がどこであれ、治験は患者、医療機関、製薬企業、治験支援組織(CRO・SMO)等の治験に関する全ての関係者の協力によって初めて可能となる。

医師主導治験に関する懸念と疑問(4)

- 医師主導の治験では経済的利益は極めて限定的である。すべての関係者が、医師主導の治験は社会貢献であることの再認識が必要がある。
- 政府の財政的支援が強く望まれる。