

臨床試験

3. 行政からみた臨床試験

はじめに

保険医療機関および保険医療費担当規則(昭和32年 月30日 厚生省令第15号)第18条には、「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」との記述があり、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。」との記述がある。本項では、臨床試験のうち、行政の関与の度合いが最も高い「治験」(薬事法第2条第7項に定義)をめぐる日本の現状を紹介し、それらを踏まえて、今後発展すると思われる研究者主導の臨床試験に関する提言を試みてみたい。

1. 治験をめぐる行政関連組織

平成5年に発生したソリブジンによる副作用問題を契機として、治験から市販後の使用に至る各段階を通じての医薬品の在り方に関する基本的な理念を整え、結果として医薬品の安全性確保ならびにその周辺の諸問題に対する総合的施策を樹立することを目的として、平成6年10月5日に、「医薬品安全性確保対策検討会」が設置された。その後の平成7年11月の第1回中間取りまとめ「医薬品安全性確保のための公的関与を充実強化する方策について」、平成8年2月の第2回中間取りまとめ「医薬品の安全性を一層強化するための制度改正について」、そして平成8年11月にだされた最終報告書に基づき、薬事法改正(平成8年6月26日公布;平成9年4月1日施行;GCPの法制化(いわゆる新GCP)もこの改正で薬事法に盛り込まれた)ならびに厚生省(当時)の各種プロジェクトが実施されるに至った。

これら報告書に基づき、医薬品の承認審査などにおける専門性、透明性を高め、審査体制を強化するとともに、医薬品医療機器について幅広い安全対策を推進

するため、平成9年7月1日をもって、薬務局を中心とした厚生省内部部局および国立衛生試験所の組織再編が行われた。薬務局は医薬安全局へと改組され、審査担当部門は審査管理課と、国立衛生試験所が改組されてできた国立医薬品食品衛生研究所に所属する形で新設された医薬品医療機器審査センター(略称:審査センター)(Pharmaceuticals and Medical Devices Evaluation Center; 英語での略称 PMDEC “ピーエムデック”と呼称)(図1)の2部門が担うこととなった。なお、平成9年4月1日より、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(略称:医薬品機構あるいは機構)という認可法人(図2)が適合性調査(GCP, GLP, 信頼性の基準)、初回治験届出調査、治験相談業務といった治験にかかわる業務を担っている¹⁾。

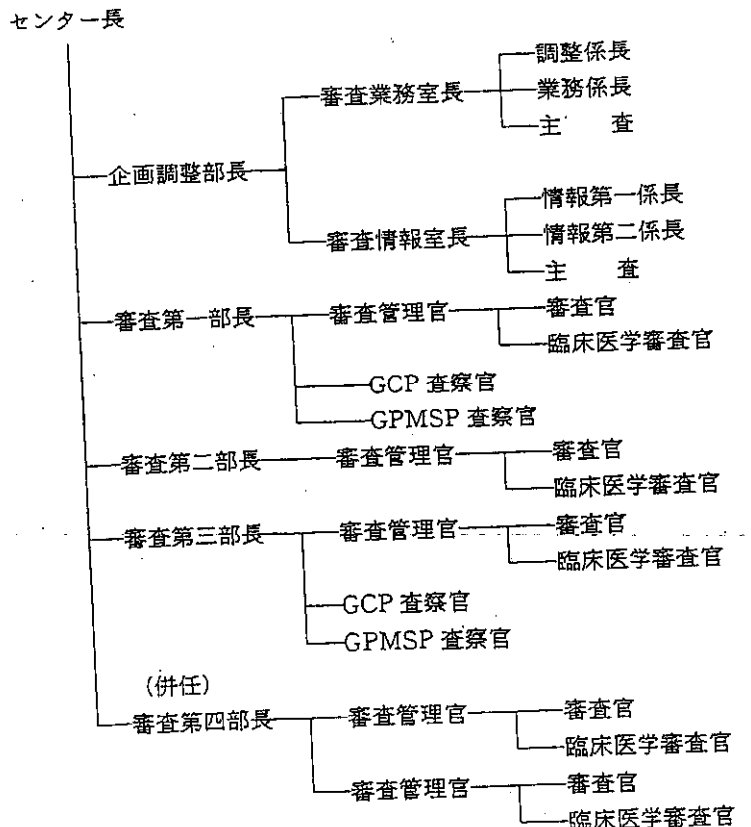


図1 医薬品医療機器審査センターの組織

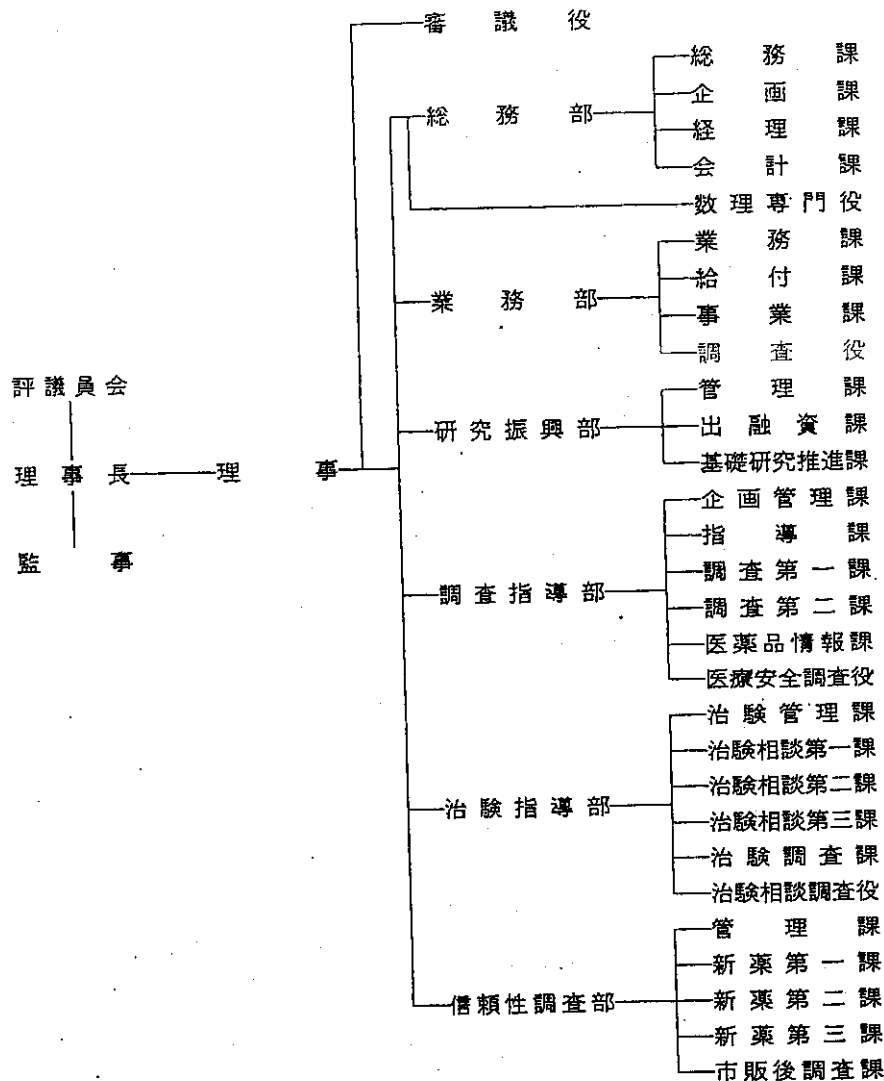


図 2 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構の組織

審査センターの設立を契機として、ナショナルセンター、国立病院、大学病院などから臨床経験 10 年前後の臨床医が 2~3 年程度の任期で審査担当官として医薬品・医療用具の審査に携わる体制が導入された(平成 14 年 4 月 1 日より、臨床医学審査官と呼称)。さらに平成 11 年 11 月をもって、従来、新薬の審査に大きくかかわってきた中央薬事審議会(略称: 中薬審)傘下の各種新薬・医療用具関連の調査会が廃止され、新医薬品・医療用具の審査は、審査センター主体の内部審査体制へ移行されることとなった。その後、平成 13 年 1 月には厚生省と労働省が統合され厚生労働省が発足し、医薬安全局は医薬局へと改組され、中薬審は薬事・食品衛生審議会(図 3)となり現在に至っている^{2,3)}。

II. 抗がん剤の開発過程(承認申請まで)(表 1, 2)

1. 治験計画届

通常、新薬の治験については、治験の依頼をしようとする者(通常は製薬企業)はあらかじめ厚生労働大臣に治験の計画を届け出る必要がある。この治験の計画

など(治験計画届、治験計画変更届、治験終了届、治験中止届、開発中止届)の届出は、薬事法第 80 条の 2 第 2 項に基づき、平成 12 年 8 月 1 日医薬審第 908 号審査管理課長通知「薬物にかかる治験の計画の届出等に関する取扱いについて」により取り扱われている。これら治験に関する届出は、すべて審査センターに提出されている(平成 9 年 6 月 24 日薬発第 817 号)。

2. 副作用および感染症などの報告

治験依頼者(通常、製薬企業)は、治験時の副作用および感染症(病原体の混入が疑われる生体由来の治験薬を使用したことにより発生したと考えられる感染症を意味する)の発生など、治験薬の有効性、安全性に關し、保健衛生上重要な知見を入手した場合には、その内容を厚生労働大臣に速やかに届け出る(実際には治験薬副作用・感染症症例報告書、治験副作用・感染症症例表もしくは治験薬研究報告・外国における措置報告書、治験薬の研究報告・外国における製造中止、回収、廃棄などの措置調査報告書として審査センター報告される)こととなっている(薬事法第 80 条の 2)

(平成13年1月23日現在)

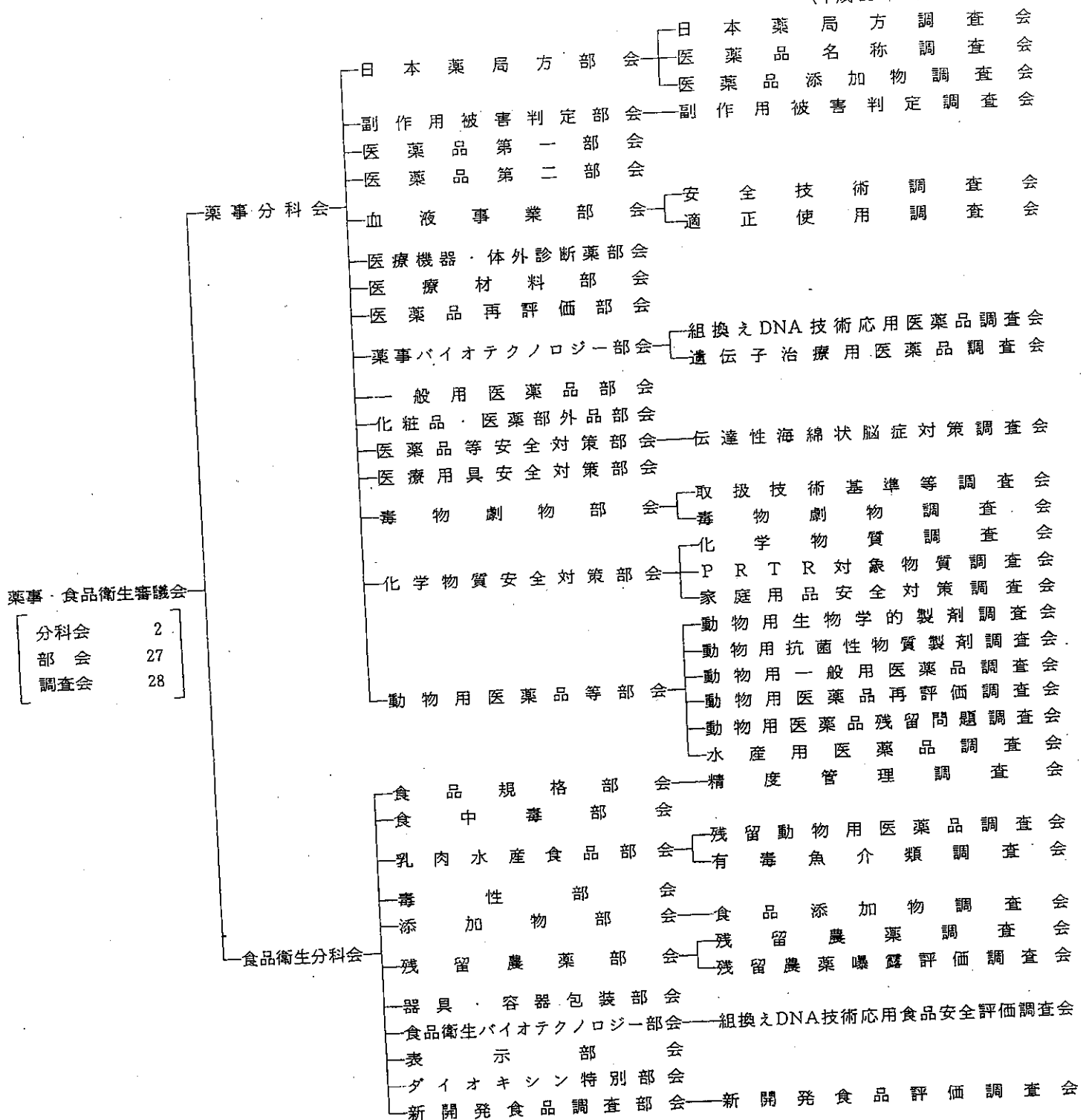


図3 薬事・食品衛生審議会組織図

6項)。

したがって、治験中あるいは治験終了後でも申請中あるいは申請準備中の治験薬に関する副作用および感染症などの報告はすべて審査センターで処理している。年間約1万件強の報告があり、臨床医学審査官を中心に構成された治験副作用情報検討会を週1回開催してこれら報告の臨床的意義の検討を行っている。なお、これら報告の90%以上のものが海外からのもので

ある。

3. 医薬品機構の役割(初回治験計画届調査・治験相談)

承認申請前の臨床開発段階では医薬品機構が重要な役割を果たしている。すなわち、初回治験計画届調査と各種治験相談業務を担っているのである。

平成8年6月の薬事法改正により、日本国内で、新有効成分などを初めてヒトに投与する治験の依頼をし

表 1 治験をめぐる主な規制とガイドライン¹

(平成 14 年 7 月末現在)

規制・ガイドライン名	通 知 名
治験の計画等の届出に関するもの: 薬事法第 80 条の 2	平成 9 年 3 月 27 日 薬発第 421 号
薬事法等の一部を改正する法律の施行について	平成 10 年 12 月 1 日 医薬審第 1061 号
医薬品の承認申請後の臨床試験の実施の取扱いについて	平成 11 年 11 月 8 日 医薬審第 1637 号
薬物に係る治験の計画の届出等におけるフレキシブルディスクの提出について	平成 12 年 8 月 1 日 医薬審第 908 号
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 12 年 11 月 20 日 審査管理課事務連絡
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 Q & A	
治験中の有害事象の報告等に関するもの: 薬事法第 80 条の 2, 薬事法施行規則第 66 条の 7	
治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて (ICH E2 A)	平成 7 年 3 月 20 日 薬審第 227 号
薬事法等の一部を改正する法律の施行について	平成 8 年 6 月 26 日 薬発第 632 号
薬事法等の一部を改正する法律の施行について	平成 9 年 3 月 27 日 薬発第 421 号
治験薬に係る副作用・感染症症例等の報告について	平成 10 年 5 月 15 日 医薬審第 403 号
治験薬に係る副作用・感染症症例等の報告要領について	平成 10 年 12 月 14 日 医薬審第 1174 号
医薬品の副作用及び感染症報告の取扱いについて	平成 11 年 12 月 15 日 医薬安第 157 号
治験薬に係る副作用・感染症症例報告の取扱いについて	平成 12 年 11 月 20 日 医薬審第 1249 号
治験薬に係る副作用及び感染症症例等の報告の取扱いについての Q & A	平成 12 年 12 月 28 日 事務連絡
治験データの信頼性確保に関するもの: 薬事法第 14 条, 同 第 80 条の 2, 同 第 14 条の 2	
医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) (ICH E 6)	平成 9 年 3 月 27 日 厚生省令第 28 号
薬事法の一部を改正する法律の施行について	平成 9 年 3 月 27 日 薬発第 421 号
医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について	平成 9 年 3 月 27 日 薬発第 430 号
医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について	平成 9 年 5 月 29 日 薬審第 445 号
(中央薬事審議会答申)	
GCP 実地調査の実施要領について	平成 9 年 3 月 13 日 中薬審第 40 号
新医薬品の承認審査資料適合性調査に係る実施要領について	平成 13 年 5 月 16 日 医薬審第 629 号
新医薬品等の申請資料の信頼性の基準の遵守について	平成 10 年 3 月 3 日 医薬審第 357 号
「モニタリング及び監査の受け入れに関する標準運用指針」等の送付について	平成 10 年 12 月 1 日 医薬審第 1058 号
前臨床から臨床開発への移行にあたって考慮すべき毒性試験に関して	平成 12 年 7 月 24 日 医薬審第 889 号
医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン	平成 10 年 11 月 13 日 医薬審第 1019 号
について (ICH M 3)	
医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン	平成 12 年 12 月 27 日 医薬審第 1831 号
についての改正について	
ヒトにおける薬物動態・薬動力学に関する事項	
医薬品の臨床薬物動態試験について	平成 13 年 6 月 1 日 医薬審第 796 号
薬物相互作用の検討方法について	平成 13 年 6 月 4 日 医薬審第 813 号

薬発, 厚生省薬務局長通知; 医薬発, 厚生省医薬局長通知あるいは厚生労働省医薬安全局長通知; 医薬審査, 厚生労働省医薬安全局長通知; 審査管理課長通知あるいは厚生省審査管理課課長通知; 薬審, 厚生省薬務局審査課課長通知; 医薬安, 厚生省医薬局安全対策課課長通知; 薬安, 厚生省薬務局安全課課長通知

ようとするもの(通常, 製薬企業)は, あらかじめ厚生労働大臣に治験の計画(治験計画届書)を届けなければならず(実際の届書の提出先は審査センター), 届出をした日から起算して 30 日を経過した後でなければ, 治験の依頼をしてはならない旨が薬事法第 80 条の 2 第 3 項に規定された。医薬品機構治験指導部治験調査課がこの届けの内容調査(初回治験計画届調査)をまず行い, 調査結果は審査センターに報告され, 審査センターが届書を受理した日から起算して 30 日を経過すれば治験の契約締結を開始できる。したがって抗がん剤の

場合, 新規抗がん剤の第 I 相試験のプロトコールは通常すべて医薬品機構のこの調査を受けているわけである。

一方, 治験相談は医薬品機構治験指導部治験相談課(第 1, 2, 3 課)が担当し, 個別相談, 初回治験相第 II 相試験終了後相談, 申請前相談, 市販後臨床計画相談, 市販後臨床試験終了時相談がある。臨発の種々の段階で, その開発の是非などにつき医薬品機構に相談できる仕組みとなっている。

この他, 医薬品機構は承認申請後の適合性調査

表 2 治験をめぐる主な規制とガイドライン²

(平成 14 年 7 月末現在)

規制・ガイドライン名	通知名
バイオテクノロジー応用医薬品に関連する治験に関して 組換え DNA 技術を応用して製造される医薬品の承認申請に必要な添付資料の作成について	昭和 59 年 3 月 30 日 薬審第 243 号
細胞培養技術を応用して製造される医薬品の承認申請に必要な添付資料の作成について	昭和 63 年 6 月 6 日 薬審 1 第 10 号
遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針について	平成 7 年 11 月 15 日 薬発第 1062 号
遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針の改正について	平成 14 年 3 月 29 日 医薬発第 0329004 号
ヒト又は動物の細胞又は組織由来の医薬品に関連する治験に関して 細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について	平成 11 年 7 月 30 日 医薬審第 906 号
ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性について	平成 12 年 12 月 26 日 医薬発第 1314 号
薬事法施行規則の一部を改正する省令等の施行について(細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的な考え方)	平成 13 年 3 月 28 日 医薬発第 266 号
治験のデザイン等に関連するもの 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン (この他にも各種の薬効群別に臨床評価に関するガイドラインが通知として発出されている)	平成 3 年 2 月 4 日 薬新薬第 9 号
「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」について (ICH E 7)	平成 5 年 12 月 2 日 薬新薬第 104 号
新医薬品に必要な用量-反応関係の検討のための指針 (ICH E 4)	平成 6 年 7 月 25 日 薬審第 494 号
致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について (ICH E 1 A)	平成 7 年 5 月 24 日 薬審第 592 号
治験総括報告書の構成と内容に関するガイドライン (ICH E 3)	平成 8 年 5 月 1 日 薬審第 335 号
臨床試験の一般指針について (ICH E 8)	平成 10 年 4 月 21 日 医薬審第 380 号
外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて	平成 10 年 8 月 11 日 医薬発第 739 号
外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針 (ICH E 5)	平成 10 年 8 月 11 日 医薬審第 672 号
「臨床試験のための統計的原則」について (ICH E 9)	平成 10 年 11 月 30 日 医薬審第 1047 号
医薬品の承認申請後の臨床試験の実施の取扱いについて	平成 10 年 12 月 1 日 医薬審第 1061 号
小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス (ICH E 11)	平成 12 年 12 月 15 日 医薬審第 1334 号
臨床試験における対象群選定の選択とそれに関連する諸問題について (ICH E 10)	平成 13 年 2 月 27 日 医薬審第 136 号
研究者主導の臨床試験に関する事項 遺伝子治療臨床研究に関する指針	平成 14 年 3 月 27 日 文部科学省 厚生労働省 告示第 1 号
「遺伝子治療臨床研究に関する指針」施行通知	平成 14 年 3 月 27 日 13 文科振第 1144 号 科発第 0327001 号
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	平成 13 年 3 月 29 日
薬審, 厚生省薬務局審査課課長通知; 薬発, 厚生省薬務局長通知; 医薬発, 厚生省医薬局長通知あるいは厚生労働省医薬安全局長通知; 医薬審, 厚生省医薬局審査管理課長通知; 薬新薬, 厚生省薬務局新薬課長通知; 文科振, 文部科学省研究振興局長通知; 科発, 厚生省大臣官房厚生科学課長通知	

述) (書面調査は信頼性調査部が担当, 実地調査は GLP については調査指導部が担当, GCP については治験指導部治験調査課が担当, 図 2) という承認審査上重要な業務を担当している。

なお, 医薬品機構においては, 残念ながら臨床現場からの医師の期限付き赴任は実現されていない。

III. 医薬品の承認審査(表 1, 2)^{2,3)}

前述したとおり, 新薬の製造(輸入)承認審査は, 厚生労働省医薬局審査管理課, 審査センター, 医薬品機構の 3 部門が各々役割を分担して担っている。その役割分担の概略と具体的な承認審査の流れ(上から下へ)を図 4 に示す。なお, 最終的には薬事・食品衛生審議会(新薬の審査に主として関与するのは薬事分科会(旧

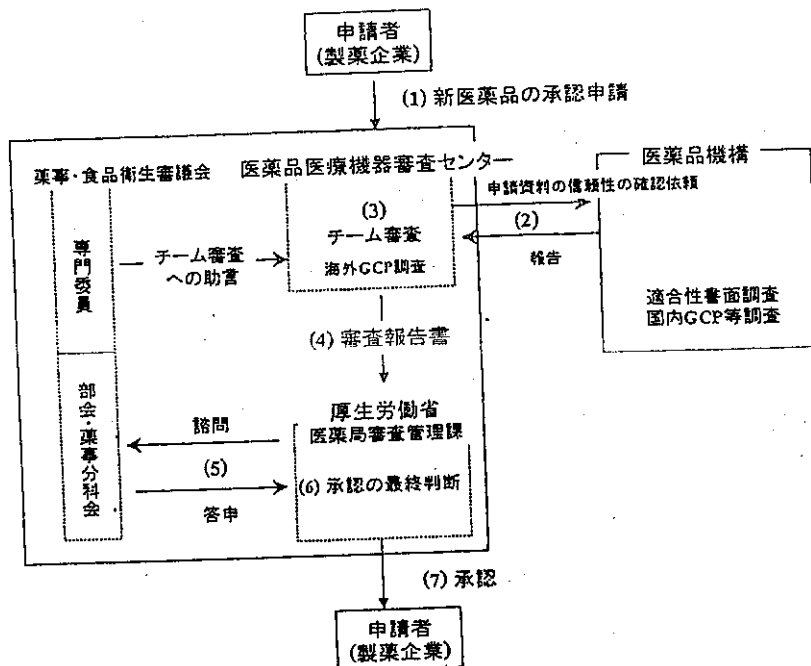


図4 新薬審査の流れ

常任部会), 医薬品第一部会(旧医薬品第一特別部会)と医薬品第二部会(旧医薬品第二特別部会)であり, 抗がん剤は医薬品第二部会で審議される)の審議結果をもとに厚生労働大臣が承認の可否を決定している。

承認申請書は, 申請者の住所地の都道府県を經由して審査センターに提出される。医薬品機構は厚生労働省が示す三つの承認審査資料収集作成基準(①医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準(GLP)(平成9年3月26日厚生省令第21号および平成9年3月27日薬発第424号), ②医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)(平成9年3月27日厚生省令第28号および平成9年3月27日薬発第430号), ③信頼性の基準(薬事法施行規則第18条の4の3))への適合性に関して, 原データと照合・検証する調査(書面または実地)を行う。これに並行して, 審査センターにおいて医学, 薬学, 獣医学(毒性), 生物統計学などを専門とする審査担当官により審査チームが編成され審査(チーム審査)が進められる。審査センターの申請資料に対する判断は審査報告書としてまとめられる。その過程においては, 申請者との面談や薬事・食品衛生審議会の専門委員の意見を聞く専門協議さらには審査担当官, 専門委員, 申請者(申請者側の医学専門家も含む)が一同に会して議論する面接審査会を経て審査報告書(審査結果, 審査報告(1), 審査報告(2)などで構成される)が完成する。この審査報告書と申請者が審査を踏まえ改訂した申請資料をもとに医薬品第一部会・第二部会(薬事分科会の開催月(通常3, 6, 9, 12月)以外の毎月開催)で審議が行われ, 承認あるいは不承認などの方向性が決定される。非常に新規性の高い品目や社会的な議論を要する品目については, さらに薬事分科会での審議が

行われるが, 実際に分科会審議にかかる品目は年に数件程度である。

審査センターが作成した審査報告書(審査センター設立当初は審査概要書と呼んでいた)および申請者より提出された申請資料の概要(申請資料のサマリーともいえるべきものだが, 詳細な記述がなされている)については, 承認日が平成11年9月以降の品目については「新薬の承認に関する情報」(http://www.pharmasys.gr.jp/shinyaku/shinyaku_index.html)にアクセスすることで, 閲覧あるいはPDFファイルにてダウンロード入手することができる。このうち審査報告書(公開版)は, 医薬品がいかなる評価を受けて薬事法上の承認を得たかについて詳細に知り得る貴重な資料であり, 新薬の処方の前に, 一度は目を通しておく必要があるものであると考えられる。なお, 平成10年12月25日以降で平成11年9月以前の品目については「新薬情報公開資料(テスト)」(<http://www.nihs.go.jp/mhw/koukai/index.html>)にアクセスすることにより閲覧あるいはPDFファイルにてダウンロード入手することができる。

IV. 適応外使用⁴⁾

本稿では, 薬事法上の既承認医療用医薬品が取得能・効果あるいは用法・用量以外で使用される場合医療用医薬品の「適応外使用」と定義する。がん治療法の領域では従来, 小細胞肺癌に対するシスプランの使用, ホジキン病に対するダカルバジンの使用また循環器内科領域ではアスピリンの血栓・塞栓の次予防への使用などがこの適応外使用に該当し, 臨現場での混乱を招いていたことは事実である。しか