［Brief Report］

日本における医師主導治験の実施状況の分析とその求められる役割の検討

■

Analysis of the Status of Investigator-Initiated Clinical Trials in Japan and Consideration of Its Changing Roles

■

榊原由紀子*[1,2]　　金子　真之*[2]　　成川　　衛*[2]

ABSTRACT

Objectives　Fifteen years have passed since the investigator-initiated clinical trial was institutionalized in Japan. This analysis was conducted to capture the entire picture of investigator-initiated clinical trials conducted to date, and to determine relevant facts and characteristics.

Methods　Using clinical study registry databases（e.g., University Hospital Medical Information Network［UMIN］, Japan Medical Association Center for Clinical Trials［JMACCT］）, investigator-initiated clinical trials in Japan were identified. Information on clinical trial notification and others was also extracted. These data were analyzed to determine annual changes in the number of trials, as well as trial characteristics such as developmental phase, design, new active ingredient or new indication, and target disease.

Results　Between January 2003 and August 2017, 235 investigator-initiated clinical trials were identified. Of these, 82.1％ were conducted in 2012 or later, and the annual number of trials increased from 2012 onward. Phase Ⅱ accounted for 64.4％, but recent data showed an increase in Phase Ⅰ trials（11 trials up to 2011 and 72 trials in and after 2012）. In addition to trials for new indications of approved drugs（24 trials up to 2011 and 99 trials in and after 2012）, seeding trials or trials of new active substances（15 trials up to 2011 and 94 trials in and after 2012）increased. Target diseases also have changed over time.

Conclusions　Recently, investigator-initiated clinical trials have greatly increased and their contents have changed. This is presumably due largely to the influence of governmental policies including designation of core clinical research hospitals, and reorganization of pharmaceutical companies such as reduction of domestic development function in the age of globalization.

（**Jpn Pharmacol Ther 2018；46 suppl 2：s114-20**）

KEY WORDS　investigator-initiated clinical trials, clinical trial registration database, academic seeds, core clinical research hospital, open innovation

*[1]武田薬品工業株式会社 日本オンコロジー事業部 メディカルアフェアーズ部　　*[2]北里大学大学院 薬学研究科 臨床医学（医薬開発学）

Yukiko Sakakibara*[1,2], Masayuki Kaneko*[2], Mamoru Narukawa*[2]：*[1]Japan Medical Affairs, Japan Oncology Business Unit, Takeda Pharmaceutical Company Limited,　*[2]Department of Clinical Medicine（Pharmaceutical Medicine）, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University

はじめに

研究の背景・目的

2002年7月，薬事法改正により「自ら治験を実施する者」に関する規定が設けられ，翌年7月，医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP省令）の改正により，医師主導の治験（アカデミア自らが実施する医薬品開発のための臨床試験）の実施が制度上可能になった。医師主導治験制度化の当初の目的は，海外ではすでに承認されている，あるいはすでに標準薬として確立されており，臨床現場でも必要性が高い薬物でありながら，採算性などの理由により製薬企業が治験を行わず，日本で承認されていない薬物について治験を促すという背景からであった[1]。

その後，希少疾病治療薬，さらにアカデミア発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るようになり，世界に先駆けて日本発の革新的医薬品を産み出していくための支援機能が整備されてきた[2]。さらに，2015年度から臨床研究中核病院が医療法に基づいて整備され，医師主導治験の主要な実施拠点のひとつとみなされている[3]。このように医師主導治験は，かつての製薬企業による開発が進まない領域における既承認薬剤の適応拡大から，新規シーズを用いた世界に先駆けた国内創薬のための研究として大きく役割が変化しつつあると考えられ，期待が高まっている。

しかしながら，医師主導治験の制度導入以降，当初は期待された治験数の伸びは示されず，現時点においても医師主導治験数は相対的に少なく，当該治験成績に基づく薬事承認取得事例は多くはない。一般的に想定される原因としては，医師側の負担が膨大であることや，薬事申請する製薬企業のニーズとのマッチングの難しさなどがあげられている[4]。

医師主導治験に関するこれまで報告されている研究や解説の多くは，医師主導治験の運営に対する現状や課題，特定の薬剤に対する医師主導試験の結果，治験をサポートするCRCの立場や資金等の支援をしている日本医師会ネットワークからのサポート事例が主な内容であった。個々の医師主導治験の実施状況については，新薬個別の審査報告書における医師主導治験が実施された旨の記述などからこれを特定することは可能であるが，承認に至ったケースのみに限られる。このため，実施中の治験，あるいは終了したものの承認に至らなかった治験を含めた医師主導治験の実施状況や内容の分析はこれまでに行われていない[4]。

本研究は，現在までに実施されている医師主導治験を特定したうえでその全体像を把握し，試験の目的や内容等の特徴を明らかにするとともに，その経時変化を分析することで，現在および今後の医師主導治験に求められる役割について検討することを目的とした。

対象と方法

1　データ

GCP改正として医師主導治験実施が施行された2003年から2017年8月までの期間に，臨床試験登録データベースなどに登録された臨床研究から医師主導治験を特定した。

使用する臨床試験登録データベースは，JMACCT Clinical Trials Registry（臨床試験登録システム）[5]，JAPIC iyakuSearch（一般財団法人日本医薬情報センター 臨床試験情報）[6]，UMIN-CTR（臨床試験登録システム）[7]とし，各登録サイトに掲載されている個々の臨床研究の情報を用いて本研究の解析に使用した。

以下の手順により，これらのデータベースから医師主導治験を抽出した。

①各データベースから“治験”をkey wordとして検索し，抽出された個々の臨床研究について，試験タイトル/目的などの文書に医師主導治験の文言が記載されている場合，もしくは治験届の履歴が記載されている場合を医師主導治験として特定した。さらに，企業治験を除外するために，実施責任組織などの項目が製薬企業でないことを確認した。

②追加検索として，医師主導治験支援としてすでに公開されている情報を公益社団法人日本医師会HP[8]，厚生労働科学研究成果データベース[9]から確認し，それらの研究の薬剤の成分，適応症について，臨床試験登録データベースを用いて同定することでkey word検索の結果による抽出漏れを補完した。

③さらに臨床試験登録データベースの情報が包括されている国立保健医療科学院 臨床研究情報ポータルサイト[10]から“治験”のkey wordで抽出された臨床研究を上記の手順で得られた情報と照合させて確認を行い，個々の臨床研究から医師主導治験であることを特定した。

④上記手順により最終的に特定された医師主導治験を対象に，試験の特徴や，対象疾患，実施責任組織などの情報を得るために，臨床試験登録データベースに掲載されている下記項目を抽出した。

- 被験薬（成分名）
- 対象疾患
- 試験のphase，被験者数，デザイン（ランダム化の有無）
- 試験開始日，試験終了予定日，試験実施状況，治験

表 1　医師主導治験　背景一覧

	試験数	%		試験数	%
全体	235	100.0			
Phase			希少疾病		
Phase Ⅰ＋Ⅰ，Ⅱ	83	35.3	希少疾病	33	14.0
Phase Ⅱ＋Ⅱ，Ⅲ	94	40.0	その他	202	86.0
Phase Ⅲ＋	28	11.9	薬効分類		
その他	30	12.8	抗悪性腫瘍薬	123	52.3
ランダム化			中枢神経用薬	27	11.5
有	56	23.8	循環器官用薬	16	6.8
無	179	76.2	代謝性医薬品	14	6.0
被験者数			生物学的製剤	14	6.0
1〜10	42	18.0	その他	41	17.4
11〜20	64	27.0	実施責任組織		
21〜30	44	19.0	大学	161	68.5
31〜40	22	9.0	臨床試験グループ	9	3.8
41〜50	18	8.0	がんセンター	35	14.9
51〜100	25	11.0	その他	30	12.8
100〜	17	7.0	研究費提供組織		
不明	3	1.0	企業	29	12.3
既・未承認薬			AMED 関連	138	58.7
既承認薬	125	53.2	日本医師会	44	18.7
未承認薬	110	46.8	その他	17	7.2
アカデミア企業共同	63	57.3			
アカデミア	47	42.7			

届出日（記載があれば）

・実施責任組織

・研究費提供組織

⑤④で抽出した項目をもとに，薬剤の開発段階や薬効分類，実施責任組織など，特徴を分析するために下記の情報を追加した。

・被験薬の日本における承認状況（未承認または既承認）

・薬効分類（成分または適応症から特定）

・アカデミア発シーズ

・希少疾病用医薬品指定可能性（厚生労働大臣による「希少疾病用医薬品」の指定を受けた品目の疾患をもとに，同疾患を対象とした試験であるかの有無）

・実施責任組織の機能分類（大学/臨床研究グループ/がんセンター，臨床研究中核病院）

・承認に至ったケースの場合は，承認に関する詳細情報

2　解析手法

1で特定した抽出データ項目を用いて，以下に示す情報を集計・分析するとともに，それぞれの関連性について検討した。なお，時系列で変動している項目については，考えられる要因（制度の変化など）の前後での量的変化を算出した。

・試験 phase 別，被験薬の既承認/未承認別，試験実施責任組織別，研究費提供組織別の医師主導治験数の年次推移

・試験 phase と被験者数のクロス集計

・試験 phase と被験薬の既承認/未承認のクロス集計

・未承認薬効分類別の医師主導治験実施数と企業治験実施数*の比較

・薬効分類別の被験者の比較

また，承認取得に至った成分/対象疾患を特定し，試験の特性の集計と試験開始年から承認取得年月までの期間（中央値），申請区分，承認データパッケージへの組み入れ状況などを解析した。

結　　果

1　実施状況

2017 年 8 月 20 日時点の各種臨床試験登録データベースから医師主導治験として抽出・特定できた試験は 235 試験であった（**表 1**）。

試験の特徴としては，phaseⅡを含む試験（phaseⅡま

*PMDA 薬物の治験計画届出件数[12]より企業治験実施数を算出

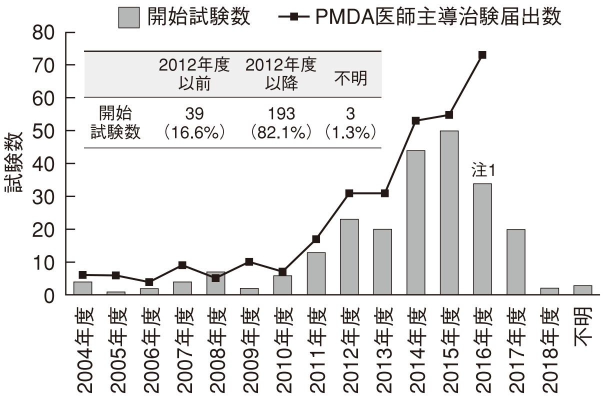


図 1　医師主導治験の開始年の年次推移

注1　各種臨床試験登録データベースの抽出時期が2017年8月20日時点であったことから，2016年度以降の医師主導試験の抽出は本手法では不十分であった

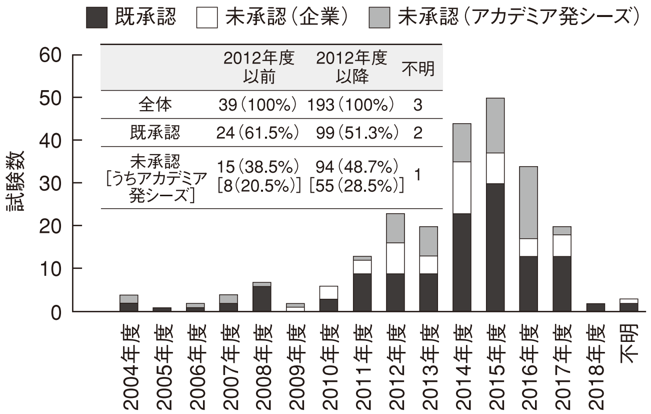


図 2　医師主導治験の被験薬（既承認/未承認）の年次推移

たは phaseⅡ，Ⅲ）が多く，全体の 40%を占め，次いで phaseⅠを含む試験（phaseⅠまたは phaseⅠ，Ⅱ）が 35%であった。比較的大規模な試験と想定される phaseⅢ以降の試験は 11.9%にとどまった。試験デザインにおいては，約 80%は非ランダム化試験であったが，ランダム化比較試験も 20%程度実施されている状況であった。被験者数は n=11～20 の試験が最も多く（64 試験［27%］），n=1～50 までの被験者数の試験が全体の約 80%を占めていた。一方，n=100 を超える試験も 17 試験（7%）あった。被験薬を既承認/未承認別にみたところ，全体で両者の割合はほぼ同等であり（53.2%/46.8%），未承認のうちアカデミア発シーズは 47 試験（42.7%）含まれていた。また，希少疾病用医薬品として指定の可能性のある試験は 33 試験（14%）であった。

試験実施責任組織は，大学病院が 161 試験（68.5%）と最も多かった。研究費提供組織は AMED（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）関連が 138 試験（58.7%），日本医師会 44 試験（18.7%），企業 29 試験（12.3%）であった。

実施件数の推移は，医師主導治験の制度化以後，2004 年度から 2010 年度までは 1 桁（1～7 試験/年度）であったが，2011 年度に 13 試験，さらに 2012 年度以降からは急激に増加した。2012 年度以降実施された試験は 193 試験で，全体の 8 割以上を占めていた。本結果と PMDA（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）に提出された医師主導治験計画届出数[11]を比較しても同様の推移傾向がみられた（**図 1**）。

2　試験 phase/被験薬分析

試験 phase は，phaseⅠを含む試験（83 試験）が 2012 年度以降増加しており，2011 年以前は 11 試験，2012 年度以降 72 試験であり，開発早期の phaseⅠ試験の実施割合が近年高くなってきている状況が明らかになった。phase と被験者数の関係は，phaseⅠを含む試験での被験者数の中央値は 18 例，phaseⅡを含む試験は 30 例，phaseⅢ以降の試験は 27 例であり，一般的に企業の実施する phaseⅠと同程度の被験者数の規模で行われていることが推察された。

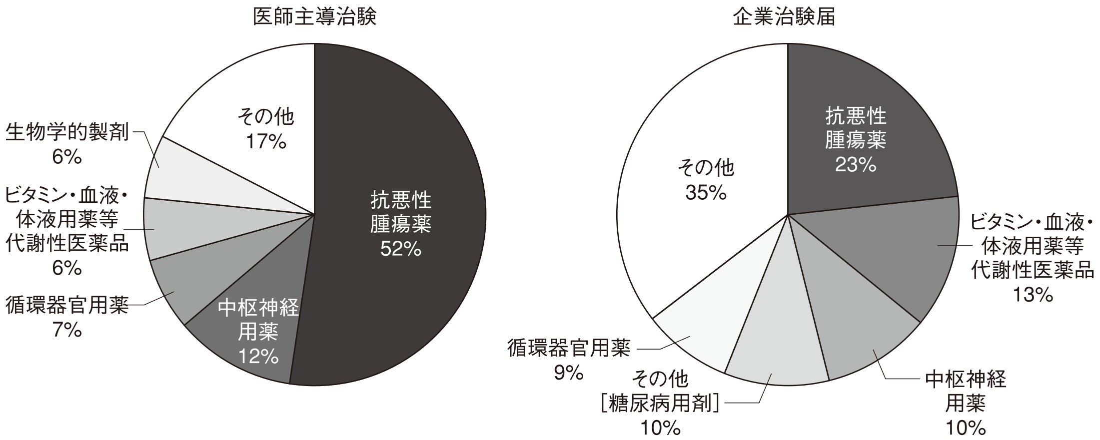
被験薬の既承認/未承認別の年次推移からは，近年未承認の薬剤を対象とした試験増加が認められており（2012 年度以前 15 試験，2012 年度以降 94 試験，不明 1 試験），特にアカデミア発シーズの試験が 2012 年度以降増加している実態が明らかになった（**図 2**）。既承認/未承認と phase との関係では，未承認において phaseⅠを含む試験が半数を占めていた。特に未承認のなかでもアカデミア発シーズの試験において phaseⅠを含む試験は 55.6%であることが示された。

被験薬の薬効分類別の試験実施状況では，抗悪性腫瘍薬を対象とした試験が 52%を占めており，次いで中枢神経用薬 12%，循環器官用薬 7%，ビタミン・血液・体液用薬等代謝性医薬品 6%，生物学的製剤 6%であった。PMDA に提出された企業治験計画届のデータと比較すると，医師主導治験では抗悪性腫瘍薬の割合が 52%であることが示された（**図 3**）。

3　試験実施責任組織/研究費提供組織分析

試験実施責任組織については，現時点で医療法に基づいて指定された臨床研究中核病院 11 施設（2017 年度）を対象に過去からの実施状況もあわせて推移をみたところ，約半数が臨床研究中核病院であった。医師主導治験の実施増加とともに臨床研究中核病院での実施割合は増加傾向にあることが示された。

研究費提供組織の推移では，日本医師会による提供は一定しており，2015 年以前の文部科学省，経済産業省，



Top5		医師治験届
1	抗悪性腫瘍薬	123
2	中枢神経用薬	27
3	循環器官用薬	16
4	ビタミン・血液・体液用薬等代謝性医薬品	14
5	生物学的製剤	14
	その他	41
	合計	235

Top5		企業治験届
1	抗悪性腫瘍薬	1719
2	ビタミン・血液・体液用薬等代謝性医薬品	940
3	中枢神経用薬	752
4	その他［糖尿病用剤］	739
5	循環器官用薬	635
	その他	2625
	合計	7410

図 3　薬効分類別　治験割合（企業治験との比較）

参考 1　薬事承認取得に至ったケース　申請区分・特記事項・申請データパッケージ 24 試験（20 疾患）

	疾患数	%
合計	20	100
申請区分		
（1）新有効成分含有医薬品	7	35.0
（3）新投与経路医薬品	1	5.0
（4）新効能医薬品	5	25.0
（4）新効能医薬品，（6）新用量医薬品	6	30.0
（6）新用量医薬品	1	5.0
特記事項		
希少疾病用医薬品	14	70.0
迅速審査	2	10.0
優先審査	2	10.0
なし	2	10.0
申請データパッケージへの組み入れ状況		
主たる評価資料	8	40.0
一部評価資料	6	30.0
参考資料	6	30.0

厚生労働省などからの研究費提供と 2015 年以降の AMED 関連の研究費提供が大半を占めていた。また，企業による研究費提供により実施される試験が 2011 年以降みられた（28 試験，1 試験年度不明）。

本研究で抽出した 235 試験の医師主導治験のうち，対象疾患において薬事承認取得に至ったケースは 24 試験（20 疾患）であった。承認数が少ないことから，集計にとどめ，分析によって比較などは行わなかったが，結果の概略を提示する（**参考 1**）。

考　　察

本研究では，臨床研究登録データベースを用いて医師主導治験の特定を試みた。厚生労働省から公表されている同年度までの医師主導治験の治験計画届出数が 307 件であることから[11]，本研究では約 80% の医師主導試験を抽出・特定することができたこととなる（235 試験/307 治験届）。届出年度と登録データベース上の試験開始年月の差異はあるものの，この結果に基づき医師主導治験実施の推移をとらえることは可能であると考える。医師主導治験の実施数は近年増加しており，特に 2012 年以降で顕著な増加が認められた。この結果は，企業治験も含め PMDA に届出されている計画数が同年以降，2013 年 601 件，2014 年 601 件，2015 年 657 件，2016 年 645 件と，600 件程度で一定で推移している状況であることと比較すると（初回および *n* 回治験計画届）[12]，橋渡し研究支援推進・早期探索的臨床試験拠点整備事業などの医師主導治験の推進を支援する国の施策の成功を裏付けてい

るといえる。

これらの医師主導治験の規模としては，試験 phase，ランダム化，被験薬などの観点から，比較的小規模から中規模の phaseⅡ試験として実施されていることが多いが，phase Ⅲ・ランダム化比較試験など比較的大規模な試験としても一部実施されていることがわかった。経年変化の有無を調査したところ，当初 phaseⅡが大半であった状況から，2012 年以降 phaseⅠが増加しており，このことは，未承認の薬剤，特にアカデミア発シーズの開発の医師主導治験の増加の結果とリンクしていることから，医師主導治験はかつての企業開発薬の適応拡大から新規開発へと役割が変化していることの表れと考えられる。

現在臨床研究中核病院に指定されている大学病院やがんセンターなどでは，アカデミア発シーズとして phaseⅠなどの早期開発治験が積極的に行われていることが明らかであった。アカデミア発シーズの例からは，医師主導治験実施後から企業への導出を行った成分も散見されていたことから，産学連携によるオープンイノベーションの取り組みが推進されていることが示唆された。すでに大手製薬企業では積極的にオープンイノベーションやパートナーシップ契約に着手している企業があり，外的リソースの活用とともに組織の再編成と開発の効率化につなげていることが想定される。

医師主導治験実施責任組織の集約化は確立しつつあり，臨床研究中核病院での治験実施数の増加，国（AMED など）の投資による治験サポートの強化により，実施責任組織の集約化にもつながってきていることが推察できた。今般，政府の「日本創薬力強化プラン」にも示されるように，より高い創薬力への産業構造への転換を図るため，日本の創薬力強化にかかる創薬環境強化経費および医療分野の研究開発関連経費（AMED 経費）の予算措置がなされ，具体的に臨床研究中核病院を活用した革新的医薬品などの研究開発の推進が掲げられていることからも，今後も臨床研究中核病院あるいは橋渡し研究支援拠点などに指定されている大学病院での実施にさらに集約されることが予想される。橋渡し研究支援推進プログラムや早期探索的臨床試験拠点整備事業などの国の施策は着実に実行されており，これらの施策は，製薬企業の開発品における既承認薬剤の効能・効果あるいは用法・用量の追加としての医師主導治験の推進というよりもむしろ，アカデミア発シーズの新規医薬品の創出を目指した国際競争力の高い医薬品などの創出を目的とした支援である。実際にこれらの支援開始以降，医師主導治験の届出件数は増加しており[11]，今後これに伴い薬事承認につながる臨床データの創出が期待される。

医師主導治験に対する製薬企業側のスタンスにも変化がみられている。かつての試験においては，研究費提供組織の多くは日本医師会，現 AMED 関連（文部科学省，経済産業省，厚生労働省の医療分野における研究費）であり，企業は被験薬の提供をしてきたところに，近年では研究費提供組織としてデータベースに明記されている製薬企業の事例が増えていた。多くが抗悪性腫瘍薬を対象とした試験であり，また，他の疾患においてはベンチャー企業が散見された。

近年，企業などが研究費を提供する研究者主導臨床研究などの透明性に関するガイダンスにより，研究者主導型研究における企業との関わり方は大きく変化した。具体的には，企業から医師主導治験への資金提供が禁止されているとの誤解が解消されたこと，また，企業が使途を特定する契約に基づいて資金提供を行うようになったことなどがあげられる。今後は公的資金の限界もあり，企業契約型医師主導治験の必要性が想定されるため，その契約形態のあり方についても早期検討が求められる。さらに，2018 年度から施行の臨床研究法（治験は除く）において，研究者主導臨床研究は，過去の製薬企業との不正事案の再発防止策も含め，法規制の対象となっている。したがって，今後，治験・臨床研究実施における企業とアカデミア間の連携については，具体的な透明性が担保できる対策が必要であり，研究者自らの利益相反管理が重要になってくると考える。

本研究の限界として，臨床試験登録データベースからの医師主導治験の抽出時期（2017 年 8 月）との関係で，直近の登録試験からはすべての医師主導治験が特定しきれなかったという点があげられる。また，本研究では医薬品に関わる医師主導治験のみを抽出しており，医療機器や再生医療等製品を含めた医師主導治験の実施状況の分析は今後の課題であると考える。

結　　論

近年の医師主導治験の大きな増加や実施内容の変化には，臨床研究中核病院の指定をはじめとする国の施策や，製薬企業のグローバル化による国内の研究・開発部門の縮小などの組織再編による国内独自開発が困難な状況の影響が大きいと思われた。医師主導治験は，かつての採算性などの理由により製薬企業が治験を行わない開発を医師主導治験が補完するという役割から，日本発の革新的な創薬開発の活性化という役割に変化してきていることを認識し，産官学連携を推進することが必要であると考える。

文　　献

1）今村定臣．「医師主導治験について」医の倫理の基礎知識　各論的事項　No. 22．日本医師会
http://www.med.or.jp/doctor/member/kiso/d22.html
2）内閣府・文部科学省・厚生労働省・経済産業省．革新的医薬品・医療機器創出のための５か年戦略
http://www.mhlw.go.jp/houdou/2009/03/dl/h0305-1b.pdf
3）厚生労働省．臨床研究中核病院について
http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/tyukaku.html
4）渋川勝一．アカデミア発医薬品を創出するために—医師主導治験の活用による薬事承認取得事例を踏まえ—．政策研ニュース 2015; 44: 13-16.
5）JMACCT Clinical Trials Registry（臨床試験登録システム）
https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/JMACTR/App/JMACCT/WhatsNew.aspx
6）JAPIC iyakuSearch（一般財団法人日本医薬情報センター 臨床試験情報）
http://www.clinicaltrials.jp/user/cteSearch.jsp
7）UMIN-CTR（臨床試験登録システム）
http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm
8）公益社団法人日本医師会 HP
http://www.jmacct.med.or.jp/clinical-trial/results.html
9）厚生労働科学研究成果データベース
https://mhlw-grants.niph.go.jp/
10）国立保健医療科学院 臨床研究情報ポータルサイト
https://rctportal.niph.go.jp/
11）PMDA 資料: 医師主導治験の治験計画届数
http://www.jmacct.med.or.jp/clinical-trial/files/crinicaltrial_notification_20171208.pdf
12）PMDA 薬物の治験計画届出件数
https://www.pmda.go.jp/review-services/trials/0014.html