

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

人道的見地から実施される治験の実施について

欧米等では使用が認められているが、国内では承認されていない医薬品や適応（以下「未承認薬等」という。）の解消に向けて、これまで、「未承認薬使用問題検討会議」及び「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下「未承認薬等検討会議」という。）での検討に基づく開発の要請及び公募を通じて取り組むとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）の審査員の増員を始めとする審査機能等の充実を通じて審査期間の短縮を図ってきたところである。

これにより、承認審査にかかる期間に起因するいわゆるドラッグラグ（審査ラグ）はほぼ解消されたと考えられるものの、生命に重大な影響がある疾患であって、既存の治療法に有効なものが存在しない疾患の場合には、医薬品の承認申請から承認までの期間を待つことが出来ない患者も存在することが考えられる。

医療上の必要性の高い未承認薬等へのアクセスについては、「薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会」によって取りまとめられた最終提言（平成 22 年 4 月 28 日）を踏まえ、「厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会」において検討されており、そのとりまとめ（平成 24 年 1 月 24 日）において、「致命的な疾患や日常生活に著しい支障があり、その医薬品・医療機器を使用する以外には治療法がない疾患等に対する、医療上の必要性が高い未承認医薬品・医療機器のうち、国内で治験が行われている医薬品・医療機器に限定して、一定の条件の下、治験の参加基準に外れるなどの理由で治験に参加できない患者に対しても当該医薬品・医療機器にアクセスできるための制度については、本検討部会としては創設すべきと考えるが、実際の導入に当たっては丁寧に議論を進めるべきとの意見が多かった」とされているところである。

加えて同とりまとめにおいて、当該制度は「承認取得のための開発を阻害しないことが前提」とされており、また、その導入に当たっては、「副作用報告の収集や実施医療機関への安全性情報の提供等のシステムを構築する等、十分な安全対策を行うこと」等が確保された上で、「治験実施企業等から制度の対象となる薬物等が提供されるとともに、その医薬品の開発を阻害しないこととのバランスを保持した制度を念頭に検討に着手すべき」とされており、安全性の確保と承認申請のための治験の円滑な実施とのバランスを取ることの重要性が指摘されているところである。

これらを踏まえ、「「日本再興戦略」改訂 2014」（平成 26 年 6 月 24 日閣議決定）において、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬について、開発・承認を進める一方で、治験の参加基準に満たない患者に対する治験へのアクセスを充実させ

る仕組み（日本版コンパッションネートユース）の導入に向けた検討を進め、来年度から運用を開始することとされたところであり、平成 28 年 1 月 25 日より、医薬品について、下記のとおり実施することとしたので、貴管下関係業者に対して周知願いたい。

なお、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（以下「GCP 省令」という。）の一部を改正する省令の施行について」（平成 28 年 1 月 22 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局長通知 薬生発 0122 第 2 号）についても併せて周知願いたい。

記

1. 制度の趣旨

欧米においては、「Expanded Access Program」あるいは「Compassionate use」制度として、代替治療薬の存在しない致死的な疾患等の治療のために人道的見地から未承認薬の提供を行う制度が整備されているところである。

医薬品の臨床的使用については、品質、有効性及び安全性の確保の観点から、原則として「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器法」という。）における製造販売承認が取得されたものが原則であるものの、致死的な疾患等の患者にとっては、未承認薬等が最後の望みとなることも想定されることから、生命に重大な影響がある疾患であって、既存の治療法に有効なものが存在しない疾患の治療のため、未承認薬等を臨床使用するに当たっては、当該未承認薬等の使用によるリスクと期待される治療上のベネフィットのバランスを図りつつ、当該医薬品の開発に支障を生じないことを前提として、これらの患者からのアクセスを確保することが求められている。

このため、わが国においても欧米と同様の趣旨の制度の検討が行われてきたが、重篤な副作用等による健康被害を引き起こすことにならないよう、また、治験の進捗に影響を与えて未承認の状況を徒に長引かせることにならないよう、慎重な検討と制度設計が必要とされたことから、海外の実施状況等を確認しつつ、そのあり方等について、平成 25 年度から実施した「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬のアクセス充実対策等事業」を通じて検討を行ってきたところである。

今般、治験の参加基準に満たない患者に対する人道的見地からの未承認薬等の提供のあり方について、関係者の意見を聴取して実施可能性も考慮の上、「人道的見地から実施される治験」（以下「拡大治験」という。）として整理することとした。本制度は、法令的には既存の枠組みである治験制度の下に実施されることから、主治医からの要望に基づいて国が治験依頼者又は自ら治験を実施する者（以下「治験実施者」という。）に対して拡大治験の実施の検討を要請する点や患者に一部の費用負担を求めることもあり得る点等を除き、原則として既存の治験の取扱いと同様である。

なお、拡大治験の実施可能性を高める観点から、治験実施者の負担軽減を図るため、GCP 省令等の改正も併せて行ったことに留意されたい。

2. 制度の概要

(1) 制度の対象範囲

- 未承認薬等は開発の途中であるため最終的に承認されるとは限らない。特

に適応疾患の範囲や用法・用量が定まっていない開発の早期の段階では、例え他に有効な治療薬がない病状にあったとしても、患者が得られるベネフィットを確保する観点から、未承認薬等へのアクセスを制度として認めることは慎重であるべきと考えられる。このため、本制度においては、未承認薬等の投与により、患者が享受できると期待されるベネフィットの蓋然性が比較的高いと考えられる国内開発の最終段階である治験（通常、効能・効果及び用法・用量が一連の開発を通じて設定された後に実施される有効性及び安全性の検証を目的とした治験、以下「主たる治験」という。）の実施後あるいは実施中（組入れ終了後）の治験薬を対象とする。

- 拡大治験の実施については、主たる治験の円滑な実施に好ましくない影響を及ぼすことにより、当該医薬品の開発を大幅に遅延させるおそれがあることから、あくまでも主たる治験に影響を及ぼさないことを前提とする。
- 未承認薬等を使用するリスクと期待される有効性のベネフィットにおける、ベネフィット・リスクバランスの観点から、原則として、当該医薬品の承認申請、承認及び保険適用の期間を待つことが出来ない、生命に重大な影響がある疾患であって、既存の治療法に有効なものが存在しない疾患の治験薬を対象とする。

（2）臨床試験の位置づけ

- 国内で承認されていない未承認薬等の投与における安全性確保の観点から、GCP 省令が適用される治験の枠組みの中で実施する（承認取得後は、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」（平成 16 年厚生労働省令第 171 号）第 2 条第 4 項にいう製造販売後臨床試験として継続する場合も含む。）。
- 拡大治験については、治験計画届書を事前に提出する必要があるが、この際、治験計画届書の表紙右肩に㊦（「拡」の文字を丸で囲む）と朱書きした上で、備考欄に「拡大治験」と記載し、主たる治験の治験計画届出受付番号も併せて記載することとする。なお、本制度の運用に伴い、主たる治験の治験計画届書についても、治験計画届書の表紙右肩に㊦（「主」の文字を丸で囲む）と朱書きした上で、備考欄に「主たる治験」と記載することとする。

（3）拡大治験の実施に係る検討要請と実施の可否の決定

- 拡大治験は、人道的見地から実施される治験であることから、治験実施者が自発的に実施することを妨げない。
- 拡大治験の実施は法的義務ではなく、その実施の可否は、当該治験薬を提供する者が決定するものである。ただし、いわゆる医師主導治験として拡大治験を実施する場合には、当該拡大治験を自ら実施する者が治験薬の入手可能性を踏まえた上で決定するものである。
- 安全性確保の観点から、拡大治験の実施の検討には患者の病状等を熟知する主治医の経験・見識が必要であることから、主治医が治験実施者に拡大治験の実施の要望を行うこととする。
- 人道的見地から、可能な限り主治医及び患者からの要望に応えることが期待されるものの、以下の理由等により、拡大治験が実施できない場合も想定され得る。このような場合には、治験実施者は、主治医に対し、別紙様式 1 を用いて、実施できない理由をわかりやすく回答することとする。

- 既存の治療法に有効なものが存在する、あるいは生命に重大な影響がある重篤な疾患ではない（制度該当性事由）
- 治験薬の供給に余裕がないこと等（絶対事由）
- 主たる治験の組入れ期間中である等の理由で主たる治験の実施に悪影響を与えるおそれがあること（時期的事由）
- 患者の病状に鑑みて、明らかにリスクが高いことから、安全性の観点から拡大治験への参加が勧められないこと等（個別事由）
- 主たる治験に参加できない場合であって、「制度該当性事由」（「制度該当性事由」を含む複数の事由の場合も含む。）により拡大治験の実施ができないと治験実施者から回答を受けた主治医及び患者が、治験実施者が回答した「制度該当性」に納得できない場合、主治医は、主たる治験に参加できない理由、拡大治験の必要性等を述べた別紙様式2による検討依頼書を、治験実施者から受けた別紙様式1による回答を添えて厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課（以下「審査管理課」という。）に提出することができるものとする。

検討依頼書を受け付けた場合、厚生労働省は、未承認薬等検討会議において、拡大治験実施の妥当性における制度該当性基準への該当性のみを評価することとする。

未承認薬等検討会議において、制度該当性基準に該当するとされた場合には、厚生労働省は、当該主たる治験の治験実施者（いわゆる医師主導治験にあっては当該治験を自ら実施する者と当該治験の治験薬を提供している者）に対して拡大治験の実施の検討を要請することとする。

要請を受けた治験実施者は、改めて拡大治験の実施の可否を検討し、主治医に回答することとする。

なお、未承認薬等検討会議の検討結果については、厚生労働省のホームページで公開することとしているので、そちらを参照されたい。

- なお、実施の判断は、欧米の類似の制度と同様に企業が行うものであるが、治験薬の供給に余裕がない場合、主たる治験の組入れ期間中である等の理由で主たる治験の実施に影響を与えるおそれがある場合、患者の病状に鑑みて安全性の観点から拡大治験への参加が勧められない場合等、実施できない場合も想定されることについて承知されたい。

（4）治験実施計画書

- 拡大治験の治験実施計画書は、主たる治験の治験実施計画書を基に作成されることを前提とし、主たる治験の治験実施計画のうち、安全性の確認に主眼を置いて変更を加えたものを基調とする。なお、有効性検証のための指標に係る検査項目等は患者の安全性確保に支障が無い範囲で簡略化あるいは省略することは差し支えないものとする。
- 拡大治験の治験実施計画書の作成にあたっては、必要に応じて PMDA の治験相談等を利用することができる。
- 原則として、拡大治験の要望を受けてから実施を検討するものであるが、特例として、拡大治験実施の社会的要請度が高いと想定される医薬品の主たる治験を実施する際には、主たる治験の治験実施計画書の作成段階から、拡大治験の実施の可否及び実施する場合の拡大治験の治験実施計画書の作成を検討することが望ましい。

なお、拡大治験実施の社会的要請度が高いと想定される医薬品については、当分の間、以下の医薬品が該当するものとする。

- ▶ 米国において実施されている EAP (Expanded Access Program) のうち、Intermediate size IND(protocol)又は Treatment IND(protocol)が実施されている医薬品（実施予定を含む）
- ▶ 先駆け審査指定制度に応募した医薬品（応募効能又は用法に限る）
- ▶ 希少疾病用医薬品の指定を受けた医薬品（指定効能又は用法に限る）
- ▶ 未承認薬等検討会議において、医療上の必要性が高いとして開発要請された医薬品（要請効能又は用法に限る）

(5) 対象患者

- 拡大治験の対象は、参加を希望する患者にとっては治療機会の有無を決定する重要なものである一方、主たる治験における組入れ基準を満たさない患者を拡大治験の対象患者に含められるかどうかについては、安全性確保の観点から、合併症、疾患の病期、重篤性等の項目について慎重に検討する必要がある。このため、実施済みあるいは実施中の主たる治験の実施計画書の組入れ基準の各項目に関して、組入れ基準を緩めても医学・薬学的に許容可能であると判断される範囲の患者とすべきである。
- 拡大治験の実施要望を受ける前に拡大治験の実施計画書を作成した場合であって、作成した拡大治験の実施計画では当該患者が参加できないと判断される場合には、当該実施計画書を作成した際に検討した根拠に基づき理由を主治医に回答する。

なお、実施計画書の見直しが可能な場合には、その時点で実施計画書の見直しを行うこととする。

(6) 実施施設

- 拡大治験の対象となる医薬品は、未承認薬等であることから、被験者の安全性確保の観点から、当該医薬品を投与した実績があり、当該医薬品による副作用等に対する十分な知識と経験を有していると想定される、主たる治験を実施したあるいは実施中の医療機関において、主たる治験の治験責任医師又は治験分担医師により実施されることを原則とする。

(7) 治験にかかる費用負担

- 原則として治験に係る費用は治験実施者が負担するものであるが、拡大治験においては、治験薬の製造、運搬、管理及び保存並びに同種同効薬（ただし、医療保険が適用されない場合）にかかる費用について、拡大治験に参加する患者に応分の負担を求めることも認められる。

なお、通常の治験と異なり人道的見地から実施されるものであることに鑑み、通常の治験で支払われる負担軽減費については支給する必要は必ずしも無いこと。

- 患者に負担を求める場合には以下の要件を満たすこと。
 - ▶ 患者説明文書に、想定される患者負担額及びその積算に係る考え方等を事前に患者が理解しやすいように記載するとともに、十分な説明を行った上で、同意を取得すること。
 - ▶ 治験薬及び同種同効薬に関する負担については、「使用薬剤の薬価

（薬価基準）」（平成 20 年厚生労働省告示第 60 号）に記載されている医薬品にあつては薬価を超えない額であること。

- 治験薬及び同種同効薬に関する負担がある場合、負担額とその積算に係る考え方について、審査管理課に報告すること。

（8）実施期間

- 本制度は治験の枠内で実施されるものであることから、原則として、当該医薬品が承認された場合、不承認とされた場合、有効性が認められない等として申請が取下げられた場合あるいは開発が中止された場合には、その時点で終了するものとする。
ただし、承認後、製造販売を開始するまでの間、継続して治験薬を投与する必要がある場合には、治験の実施主体に応じて、以下の対応を取ること。
 - 企業治験の場合：承認取得後自動的に製造販売後臨床試験に切り替えられるよう、治験計画届書及び治験実施計画書にその旨を記載する等の対応をしておくこと。
 - 医師主導治験の場合：承認後自動的に臨床試験に切り替えられるよう、治験計画届書及び治験実施計画書にその旨を記載する等の対応をしておくこと。なお、やむを得ず、治験を継続しなければならない場合には、事前に審査管理課に相談すること。

（9）補償について

- 拡大治験は、治験の範囲で実施されるものであることから、GCP 省令第 14 条又は第 15 条の 9 に基づき適切な補償措置を講ずること。

3. 申請後の申請資料としての取扱い

- 拡大治験は、一般に主たる治験に組み入れられている患者よりもリスクが高い患者が含まれていることが想定されることから、その安全性を評価する観点からも、承認申請後は、審査中に、その内容について、少なくとも 1 回は PMDA の審査部からの指示に基づき、実施状況を集計し報告すること。
この際、PMDA の審査部は、拡大治験が通常の治験と異なり、人道的見地から実施されるものであり、頻回な集計作業により申請者に過度な負担を強いることがないように配慮するものとする。
- また、拡大治験は、承認審査中も実施されることが想定されるため、承認申請時の臨床データパッケージに含めることは一般には想定されていない。なお、製造販売後に使用が想定される患者の安全性に関する情報を含んでいる場合が考えられることから、添付文書等に必要な記載を行うことがある。

4. 治験情報の公開等

（1）主たる治験情報等の公開

- 治験計画届書として PMDA に届け出られたもののうち、主たる治験及び拡大治験に係る以下の情報については PMDA のホームページで公開する。
 - 治験薬の情報（治験成分記号）
 - 治験届出者名及び連絡先（ただし、連絡先は、別途一覧を作成する。）
 - 対象疾患

- 治験の相（第Ⅲ相等）
- 治験実施予定期間
- 平成 28 年 1 月 25 日以降に主たる治験及び拡大治験として PMDA に届け出られた治験計画届書の情報については、届出翌月末を目処に、PMDA のホームページにおいて公開する。公開するデータ（連絡先を除く）は、最初に提出された治験計画届書の情報とする。

(2) 既に実施済み又は実施中の主たる治験に係る移行措置

- 主たる治験に係る治験計画届書を提出済みであって、現在、当該治験で目的としていた承認を取得前のものについては、平成 28 年 2 月 29 日までに、(1) の各項目に対応するデータ及び当該治験計画届出受付番号を治験ごとにまとめて、PMDA まで提出することとする。なお、ファイル形式は xls あるいはxlsx 形式とする。
- 上記により提出された主たる治験の情報については、平成 28 年 1 月 25 日以降に届けられた主たる治験の情報に追加して平成 28 年 3 月 31 日を目処に PMDA のホームページにおいて公開する。

5. その他、拡大治験に係る運用上の留意点等

(1) 医療機関等における拡大治験への協力の依頼

治験の枠組みで実施される拡大治験は、未承認薬等を患者に投与する方法としては、組織的かつ手厚い安全性確保が図られるものである一方で、実施する企業に多大な負担を強いることになることから、医療機関、開発業務受託機関（CRO：Contract Research Organization）及び治験施設支援機関（SMO：Site Management Organization）等の関連する諸機関におかれては、本制度の趣旨に鑑み、治験実施者の負担が少しでも低減されるよう、通常の治験の受託とは区別して、必要最低限の経費で受託するようご理解とご協力をお願いしたい。

(2) 拡大治験に係る GCP 上の取扱い

拡大治験の実施に当たり、GCP 省令が改正されたが、その概要は以下の通り。具体的には、今後、別途発出予定の関連の通知を参照のこと。

- ① 人道的見地から実施される治験を「拡大治験」として定義を定めたこと（GCP 省令第 2 条第 25 項）
- ② 海外で使用されている治験薬又は既承認医薬品の市場流通品（実施医療機関在庫を含む）を用いた拡大治験の実施を依頼する場合には、「治験用である旨」の記載（邦文記載）及び「治験依頼者の氏名及び住所（当該者が本邦内に住所を有しない場合にあっては、その氏名及び住所地の国名並びに治験国内管理人の氏名及び住所）」の記載（邦文記載）を除き、記載を免除することとしたこと。（GCP 省令第 16 条第 1 項）
- ③ 拡大治験の実施を依頼する場合には、治験薬の予定される販売名、効能・効果、用法・用量を記載しないことを要しないこととしたこと。（GCP 省令第 16 条第 2 項）

- ④ 拡大治験の実施を依頼する場合には、治験用に転用する医薬品とそれ以外の医薬品を区別して適切に管理できることを前提に、治験依頼者による直接交付に代えて、実施医療機関の在庫を転用して実施医療機関の適切な場所において追加表示等を行うことにより治験の用に供することを可としたこと（GCP 省令第 17 条）。
- ⑤ 自ら治験を実施する者が、海外で使用されている治験薬又は既承認医薬品の市場流通品（実施医療機関在庫を含む。）を用いて拡大治験を実施する場合には、「治験用である旨」の記載（邦文記載）及び「自ら治験を実施する者の氏名及び職名並びに住所」の記載（邦文記載）を除き、記載を免除することとしたこと。（GCP 省令第 26 条の 2 第 1 項）
- ⑥ 自ら治験を実施する者が、拡大治験を実施する場合には、治験薬の予定される販売名、効能・効果、用法・用量を記載しないことを要しないこととしたこと。（GCP 省令第 26 条の 2 第 2 項）
- ⑦ 自ら治験を実施する者が、拡大治験を実施する場合には、治験用に転用する医薬品とそれ以外の医薬品を区別して適切に管理できることを前提に、治験薬を入手し、又は治験薬提供者からの治験薬の提供を受けることに代えて、実施医療機関の在庫を転用して実施医療機関の適切な場所において追加表示等を行うことにより治験の用に供することを可としたこと。（GCP 省令第 26 条の 3）
- ⑧ 拡大治験においても被験者に治験薬等の費用の負担を求める場合があるため、治験責任医師等が被験者への説明を行う際に交付する説明文書に記載する事項として、「被験者が負担する額があるときは、当該費用に関する事項」を追加したこと。（GCP 省令第 51 条）

(別紙様式1)

人道的見地から実施される治験への参加に係る企業見解

(主治医の氏名) 宛

平成○年○月○日

管理番号	「欄外右上に記載の提出日(西暦8桁の数字) + 任意のアルファベット4文字」により提出者が決定して記載する 例) 20151225MHLW、20151225phar、20151225AbCd
------	---

1. 実施希望を受けた品目に関する情報
① 製造販売業者名：
② 治験成分記号：
③ 医薬品名(一般名又は販売名)：【決定している場合】
④ 開発中(主たる治験)の適応疾患名：
2. 実施できない理由等
① 各事由への該当性 (該当するもの全てにチェックする)
<input type="checkbox"/> 制度該当性事由 (既存の治療法に有効なものが存在する、あるいは生命に重篤な影響がある疾患ではない)
<input type="checkbox"/> 絶対事由 (治験薬の供給に余裕がない等)
<input type="checkbox"/> 時期的事由 (主たる治験の組入れ期間中等の理由で主たる治験の実施に悪影響を与えるおそれあり)
<input type="checkbox"/> 個別事由 (患者の病状に鑑みて、明らかにリスクが高いことから、安全性の観点から拡大治験への参加が勧められない等)
<input type="checkbox"/> その他
② 理由 (事由ごとに詳細な理由をわかりやすく記述する)

連絡先	氏名：_____
	所属名：_____
	住所：〒_____
	連絡先：電話：_____ E-mail：_____

(別紙様式2)

人道的見地から実施される治験への参加に係る検討依頼書

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課 宛

平成○年○月○日

管理番号 (企業見解に記載の番号を記載する)

1. 実施希望品目に関する情報 (企業見解に記載の内容を参考に記載する)
① 製造販売業者名 :
② 治験成分記号 :
③ 医薬品名 (一般名又は販売名) : 【決定している場合】
④ 開発中 (主たる治験) の適応疾患名 :
2. 他の既存の治療薬・治療法では不十分であるとする理由等
① 疾患名 :
② 現治療又は既承認薬による治療では不十分な理由等
1) 現治療又は既承認の治療薬の名称 :
2) 治療効果が不十分又は適用できない理由 :
③ 主たる治験に参加できない理由 :
④ 人道的見地から実施される治験を行う必要があるとする科学的根拠 (正規の医薬品の評価・承認審査期間が待てない理由、当該治験薬による治療による便益がリスクを上回ると考える理由を記載する)

依頼医師 氏名 : _____
所属医療機関名 : _____
住所 : 〒 _____
連絡先 : 電話 : _____ E-mail : _____

(注) 治験実施者から受けた別紙様式1による回答を添えて厚生労働省に提出すること。