

を明らかにするための探索型 IND (Exploratory Investigational New Drug)に関するガイダンス案を作成した³⁾。この中には「マイクロドース試験」の考えも導入されている。現在、早期臨床試験を国内で行えないわが国の製薬企業では、欧米に試験を委託せざるを得ない状況となっている。

一方、日本薬物動態学会では薬物動態試験推進委員会を設置し、日本における医薬品開発環境を改善するための作業の一環として、このマイクロドース試験をワークショップで取り上げ、その意義を検討してきた⁴⁾。その結果、医薬品開発の初期段階でヒトでの薬物動態を明らかにすることは、多くの医薬品候補物質の中から最適と思われる物質の選択を容易にし、創薬過程を加速するものであり、低暴露量の放射性同位元素(RI)標識化合物を用いた Accelerator Mass Spectrometry (AMS)や Positron Emission Tomography (PET)、また、RI 標識化合物を用いない LC/MS/MS などの高感度分析技術の導入により、被験者のリスクが極めて小さいと思われる 100 μg 以下の低用量でヒト薬物動態や体内分布特性の検討が可能であり、また、マイクロドース試験により医薬品開発速度を速められるだけでなく、微量の被験物質でスクリーニングできることは効率的な医薬品開発に資するとの考えに至った。

なお、臨床用量の 1/100 以下という低用量での薬物の体内動態が、臨床用量での動態をどれだけ反映しているかという疑問もある。マイクロドース試験が意味あるものであるためには、広い用量範囲で、体内動態の線形性が保たれなければならないが、そのための保証は無いという意見である。しかし、動物実験からの外挿では、特に患者 QOL の観点から開発の主流となる経口剤のヒト投与後における動態の予測は、現在の薬物動態学の知識と技術を最大限に駆使したとしても、十分にできないという現実と直面したとき、たとえ臨床用量でのデータが得られなくても、マイクロドース試験によって得られるヒト体内動態情報は、開発候補薬を臨床試験に持ち込むべきかどうかの意思決定に欠かすことのできないものであり、その後の医薬品開発戦略を有効にする、との意見が多い。

このような論点を踏まえた上で、日本薬物動態学会では、ファーマコキネティクス理論によると、「薬物濃度が代謝酵素、トランスポーターなどへの K_m 値に比べて十分に低いところでは、線形性が保たれる」ことは当然であり、それを否定する根拠はないと考えている。また、今日治療に用いられている医薬品の多くにおいて、臨床投与量では、溶解度が原因である以外を除けば薬物動態が原因で非線形性を生じる例は少ない。また、第一相試験の前に候補薬を絞りこむことが効率的医薬品開発に必要であり、そのためにこそ薬物動態面でヒトと非臨床試験との間の乖離を補う試験であるマイクロドース試験が必要である。これらのことから、開発のための意思決定データを得るためにマイクロドース試験には意味があると考えている。また、非臨床試験結果に基づく臨床用量の推定法や拡大型単回投与毒性試験の必要性については、今後更に検討が行われるものと考えている。

以上のように、日本薬物動態学会では、早期臨床試験による薬物動態試験の実施が、創薬過程において極めて重要であると考えている。日本の創薬企業の海外流出を防止するためにも、わが国においてもマイクロドーズ試験を含む早期臨床試験の必要性とそのために必要な非臨床試験の内容について、早急に幅広い検討を行い、被験者の安全性確保と国際的調和を計り、指針を作成することを強く希望するものである。

- 1) ICH guidelines, Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals, 16 July 1997 16.15, Proposal for revision, 8 November 2000.
- 2) The European Agency for the evaluation of Medicinal products evaluation of medicines for human use (EMA), Position paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose, CPMP/SWP/2599/02, 23 January 2003.
- 3) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers, Exploratory IND Studies (*DRAFT GUIDANCE*), April 2005
- 4) 日本薬物動態学会フォーラム「早期ヒト試験に向けて：薬物動態から考える」平成16年1月19日（金沢）

科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について

(抜 粋)

平成18年12月25日

総合科学技術会議

目次

	頁
はじめに	1
1. 優秀な外国人研究者を日本に惹きつける制度の実現	2
2. 研究者の流動性を高めるための環境整備	10
3. 研究費の公正で効率的な使用の実現	18
4. 研究支援の強化	22
5. 女性研究者の活躍を拡大するための環境整備	25
6. 治験を含む臨床研究の総合的推進	31
7. 国民の科学技術に対する理解の増進	44
(参考)	
基本政策推進専門調査会	49
制度改革ワーキング・グループ	50
審議経過	51

6. 治験を含む臨床研究の総合的推進

I. 臨床研究の体制整備に向けて

(1) 背景

第3期科学技術基本計画では「健康と安全を守る」が3つの大きな理念の一つとして掲げられている。世界で最も急速な少子高齢化を迎える我が国では、健康と安全について国民は科学技術に対して大きな期待を抱いている。第3期科学技術基本計画では基礎研究の成果を社会的・経済的価値の創造に結びつけるイノベーション創出をとりわけ重視しているが、治験を含む臨床研究は国民の健康増進に直接つながるイノベーション実現のための研究開発手段であり、その活性化は我が国にとって大きな国益をもたらすと考えられる。このため、分野別推進戦略（平成18年3月28日総合科学技術会議決定）におけるライフサイエンス部分では、「臨床研究・臨床への橋渡し研究」は戦略重点科学技術に選定されており、「臨床研究推進のための体制整備」のための推進方策として、①支援体制等の整備・増強、②臨床研究者・臨床研究支援人材の確保と育成、③研究推進や承認審査のための環境整備、④国民の参画の4つの取組が重要であるとしている。

我が国では治験を含む臨床研究を活性化するため、厚生労働省と文部科学省を中心として、これまで様々な対策が講じられてきたが、治験を含む臨床研究は依然円滑に行われにくい状況にある。本年6月14日に策定されたイノベーション創出総合戦略「イノベーションに向けた制度改革の推進」には治験制度の総合的推進が盛り込まれており、治験や臨床研究によって生み出される成果の社会還元を阻害する制度的要因の除去に今後取り組んでいくこととしている。日本国民が世界最先端医療へ早くアクセスでき、国内医療産業の研究開発が活性化され国際競争力が向上し、国民の健康を更に増進させるためには、研究を進める上での制度的隘路を解消し、治験を含む臨床研究を推進していくことが不可欠である。

注) 2004年の世界のベストセラー上位100医薬品のうち30%程度は日本でまだ利用できない。(2006年6月: PharmaProject; IMSグローバルビュー)

以上を背景として、ここでは治験を含む臨床研究のための体制整備の様々な

課題の中で、思い切った制度的な対応が必要とされ、政府全体による推進のバックアップが必要な問題について、その改革の方向を示すものとする。従って以下に述べられている改革の内容としては制度的対応（Ⅱ. の（3）と（4））が中心となるが、同時に治験実施機関における体制強化のための資源配分（例えば拠点形成等）（Ⅱ. の（1）と（2））も体制整備上重要であり、両者相まっでの実現が求められる。

（2）臨床研究に関する法制度的枠組み

①我が国の治験制度

治験の定義は、薬事法で新しい医薬品と医療機器等の承認申請のための臨床試験成績の収集を目的とした試験、としている（第2条15項）。薬事法にはこの治験と医薬品の製造販売の承認審査についての規定が定められている。承認を受けたものでなければ医薬品等は販売してはならないことになっている（第14条1項）。

従来、薬事法の中で行政指導はあったが、昭和54年10月の薬事法改正で、治験の取扱いに関する薬事法第80条の1が定められた。さらに、平成14年7月の薬事法改正により、医師自らが実施する、「医師主導治験」という制度が盛り込まれ、平成15年7月から実施されている。

治験の実施にあたっては、被験者の人権及び安全の保護のもとに科学的な質と信頼性の確保が必要である。平成9年には「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP: good clinical practice）」（厚生省令第28号）が施行された。これには治験内容の届出、治験審査委員会（IRB）による審査、被験者の同意、重篤な副作用の報告、製薬会社による治験実施状況の確認（モニタリング）など、治験に携わる医療機関、医師、企業の遵守すべきルールが定められている。GCPに違反して収集された臨床試験成績は承認申請データとしては受け入れられず、また違反した治験依頼者や管理者には罰則が設けられている。

企業主導の治験では、製薬企業が必要に応じて規制当局と治験相談を行った上で、治験計画その他を作成して届出を行い、初回届では届出後30日過ぎてから治験を実施する。医療機関は製薬企業との契約で治験を実施するが、治験審査委員会の承認が必要となる。治験が実施されると、製薬企業はモニタリング・監査を行い、その後治験の成績を回収して、総括報告書を作成して承認の

ための申請を行う。医師主導の治験では、例えば海外では既に承認されているが、我が国では承認されていない効能効果などについて医師自ら治験を実施していることをいうのが一般的であるが、医師自ら発見・合成した物質を用いた治験を行うことも可能である。

治験の前は一般的に動物の体内への吸収から排泄を調べる「薬物動態試験」や動物を用いた「一般毒性試験」などの非臨床試験が行われ、一定の安全性の検討の後、初めて人体を対象とした試験に移行することができる。治験には第一相、第二相、そして第三相の3つのフェーズがあり、それぞれの実施計画について規制当局と治験相談を行った上で行われることもある。一般的には第三相試験が完了して初めて承認申請の手続に入ることができる。

注) 第一相では少数の健康な志願者を対象に（抗がん剤の場合には患者が第一相試験の段階から対象となる）安全性や投与量を調べる。第二相では少数の患者を対象に有効で安全な投与量や投与方法を確認する。前期第二相では薬の効果、後期第二相では薬の投与量を主として調査する。そして第三相では多数の患者で偽薬や標準治療薬と比べた新薬の有効性と安全性を調べる。

治験が始まるとモニタリング、データマネジメント、統計解析、そして総括報告書と申請書類の作成までの一連の作業を行う必要がある。これらは治験依頼者が外部委託することもある。Contract Research Organization (CRO : 開発業務受託機関) とは特定の医療機関に付属することなく、製薬企業の開発業務を代行する企業であるが、一般にはモニター（モニタリングを担う役割の者）の派遣が主な業務である。Site Management Organization (SMO : 治験施設支援機関) とは特定の医療機関と契約し、その治験事務局業務等を代行し、GCP に適合した円滑な治験が遂行できるようにサービスを提供する企業であるが、一般には治験を実施する医師を支援する治験コーディネーター (CRC) の派遣が主な業務である。

注) CRO の受託業務はモニタリング、データマネジメント、統計解析、総括報告書作成から開発戦略のコンサルテーション、行政への対応窓口、患者募集の計画とコンサルテーション等がある。CRO と SMO とはその役割上別企業でなければならないが、同一経営母体である場合は問題であるとの指摘がある。

治験データが集まり、書類の作成が終了すれば厚生労働大臣に承認申請を行う。実際の審査は独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という）が行う。機構は 1) 医薬品の副作用や生物由来製品を介した感染等による健康被害に対する迅速な救済、2) 医薬品や医療機器などの品質、有効性及び安全性について、治験前から承認までの指導・審査、3) 市販後における安全性に関する情報の収集、分析、提供を 3つの業務とする。審査にかかる業務では治験前の段階から治験実施計画に関する相談や承認申請資料などにかかる相談を受ける「治験相談」、提出された申請資料の内容が信頼できるかどうかを調査する「信頼性調査」（GCP 適合性調査を含む）、そして、信頼性調査の結果を踏まえて申請された製品の有効性と安全性、品質について現在の科学技術水準に基づき、審査を行う「承認審査」が行われている。200 人程度の審査部門の人員で新薬・医療機器の承認審査、治験相談及び信頼性調査を行っている。

注) 機構は平成 16 年 4 月に国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターと医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構および財団法人医療機器センターの一部の業務を統合し設立された機関である。

②臨床研究を実施する体制

「臨床研究」とはヒトを対象とし、医薬品だけではなく、生活習慣やメンタルヘルスの改善等によって人間の健康と福祉を向上させることを目的とした研究の総称である。臨床研究には、上記①で述べた未承認薬・医療機器の承認を目的とした「治験」だけではなく、新たな手術手技、検査法、既承認薬等を組み合わせた新しい治療法や予防法の開発などを目指したより幅広い研究である「臨床試験」が含まれる。さらに、臨床研究には、病気の理解、予防や治療に係わる、人間を対象とした臨床試験以外の研究がある。

治験以外の臨床研究の実施について、平成 15 年 7 月被験者の人権と尊厳を守り、研究をより円滑に行うことができるように、「臨床研究に関する倫理指針」が定められた。指針では治験以外の臨床研究は臨床研究機関内に設けられた倫理審査委員会でその倫理性や科学性が検討されることになっている。しかし、この指針は治験における「GCP」のような法律（薬事法）に基づく実施基準ではなく、被験者の健康被害に対する補償を義務づける規定はない。国に届け出る制度もないため、行政による監視機能は働いておらず、研究の品質管理

は実施研究者・研究機関に事実上任されている状況である。

II. 体制整備に向けた改革の方向

(1) 支援体制等の整備・増強

日本は世界の中でも自前で医薬品開発できる数少ない国の一つでありながら、臨床研究を行っている大学病院及び病院は非常に研究が進みにくい状況にある。実際、1991年から2000年にかけての10年間の主要13誌における論文数の国別シェアは基礎科学（生命科学）では日本は4位であるのに対して臨床研究では14位であった（New England Journal of Medicine 2002）。国家研究開発費の配分が臨床研究より基礎研究に傾斜しており、ヘルスケア関連の国家研究開発予算の国際比較では日本976に対して米国24,440、英国1,635、フランス1,011、ドイツ728であった（単位：百万ドル、OECD）。米国ではFDAに届け出される医師主導の臨床研究の件数は年間千数百件に及んでおり、その大半はNIHからの公的助成により実施されていると言われている。我が国でも医師主導の治験への公的助成が行われているが、その件数は20～30件に留まっている。この対比からも我が国の臨床研究への研究費の配分は米国に比して少ないことが推測される。

分野別推進戦略では「臨床研究・臨床への橋渡し研究」は戦略重点科学技術に選定され今後5年間重点的に資源配分を行うことを決定した。

臨床研究を効果的に推進するためには、一定規模以上の研究を支援する体制を早急に整備する必要がある。各大学等に分散する臨床研究支援機能を集約することにより、臨床研究を行う陣容を整え、様々な領域（基礎研究や工学、薬学、数学など）の人材を集約すべきである。【平成18年度以降逐次実施】そのため、米国NIH Clinical Research Centerのように、全国の頭脳を集結させ、基礎研究成果の臨床現場での実用化を目指す臨床研究支援拠点（臨床研究の中核モデルセンター）を創設することも一つの方策である。

米国の臨床研究支援拠点の一つである Duke Clinical Research Institute は80年代の集中的な公的研究投資の後、90年代民間企業による参画を受けて国際共同治験が展開されるようになると飛躍的に規模が拡大した。治験の受託費用が臨床研究全体を活性化する好循環が得られていると指摘されている。我が国でも臨床研究支援拠点の整備においては、民間との関係に注意を払いつつ、

公的研究投資が呼び水となって民間資金導入が一層の研究を活性化させていくこのような好循環を目指すべきである。【平成 19 年度以降逐次実施】

(2) 臨床研究者・臨床研究支援人材の確保と育成

臨床研究を担う人材の不足が指摘されている。大学では基礎的実験医学が重視されがちであり、臨床研究は評価が低く、また時間のかかる研究が多いため昇進に繋がりにくいことから、敬遠される傾向にある。臨床研究を推進する上で、大学・病院・研究所などでこのような不足している臨床研究を担う人材を教育・育成する場の脆弱さも問題とされている。研究を推進する生物統計家、疫学者、治験コーディネーター（CRC）、データ管理者、治験・臨床関係手続に習熟した事務職員等の人手が不足しており、研究者一人の頑張りに大きく依存している。このため、研究の質とスピードが大きく損なわれていると考えられる。例えば、大学病院で治験や治験以外の臨床研究を実施しようとしても、医師は日常診療に多忙であり、サポートできるスタッフも足りない。臨床研究は見返りが少なく、割に合わない仕事という位置づけになっている。また、国は従来から治験コーディネーターの養成に取り組んできており、既にこれまでに 4,700 人が養成講座を受講しているが、雇用枠などの関係から医療の現場で実際にコーディネーターとしての役割を担っているものはその半分程度に過ぎない。大学、病院、研究所におけるこのような状況は放置できるものではない。臨床研究者および臨床研究スタッフの養成には時間がかかることを考えれば、我が国の臨床研究を担う人材の育成と適正な配置の確保は急務である。大学はこれまで以上に、医師を含む医療職のカリキュラムに臨床研究を盛り込む等、教育と研究において臨床研究を重視する事を考えるべきである。そのため、生物統計学、臨床疫学等を実践的に教育し、臨床研究者を育てる機能を整備する必要がある。【平成 18 年度以降実施】また、学会等と連携して臨床研究者が専門家として正當に評価される環境を作るなど、臨床研究・臨床試験を業績として評価することを推奨する取組を行い、臨床研究実績を反映したキャリア・パスを確立すべきである。【平成 18 年度以降実施】

なお、次期治験活性化長期計画の検討課題には「治験実施に伴う研究費の弾力的な活用」が掲げられているが、臨床研究者が日常診療の傍ら、研究に多大な時間と労力を費やすことを考慮して、研究従事者や支援者への経済的インセ

ンティブの付与のために研究費を活用していくべきである。【平成 18 年度以降実施】

(3) 研究推進や承認審査のための環境整備

①臨床研究を推進するための制度的枠組みの整備

治験以外の臨床研究（以下、単に「臨床研究」という）については平成 15 年 7 月に「臨床研究に関する倫理指針」が施行されているが、治験を対象とした「医薬品の臨床試験の実施に関する省令（GCP）」にあたる法律に基づく実施基準がない。したがって我が国の臨床研究については、大学等で倫理委員会が設置されているものの、治験と異なり倫理性、科学性、信頼性を確保する仕組みが十分には働いていないのが現状である。また健康被害が生じた場合の被験者保護について法的な担保がなされておらず、仮に健康被害が生じた場合、賠償に相当しないものについては、どのような基準をもって補償するのか、その対応も明らかでない。臨床研究で行う投薬・注射等についても健康保険との併用は認められていない。これらのため臨床研究が阻害されているとの指摘がある。更に、倫理委員会が設置されている場合でも、臨床研究がスタートした後はデータ収集等の実施状況のモニタリングは研究者に一任されており、安全性と質の基準が示されておらず、結果として質が担保されていない。

このような状況は研究者、被験者双方にとって有益ではなく、早急に改める必要がある。そのため、「臨床研究に関する倫理指針」を改定し、治験のみならず臨床研究全体について ICH-GCP への準拠を原則とした法律に基づいた実施基準を策定すべきである。その際には、臨床研究において、治験の場合を参考にしながら、被験者に対する補償などを含めた被験者保護制度を確立し、被験者保護といった倫理性に加え、科学性、信頼性の十分な確保のために、行政、医師・医療機関、被験者の適切なリスク・責任分担体制を整備すべきである。【平成 18 年度以降実施】

また、臨床研究の安全性と品質管理の観点から、行政がモニタリング基準（研究のリスクに応じた基準）を明示し、監視機能を充実させる必要がある。そのため、現在我が国で一部実施されている臨床研究登録情報をネットワーク化し、公開するべきである。【平成 18 年度以降実施】これにより、1) 行

政や研究者コミュニティによる臨床研究の品質のチェックが容易となり、2) 登録された情報がデータベース化されるため、論文にならなかった研究も今後には生かすことができ、そして 3) 検索機能をつけることで被験者がもっと臨床研究に参加しやすくなる作用も期待できる。世界保健機関は世界的臨床試験登録制度の立ち上げに向けて動いており、国内においても厚労省による研究班が現在稼働している 3 登録方式を横断的に検索できるシステムの構築を目指している。早急な取組が求められるが、この取組にあたっては知的所有権など研究や企業活動を阻害しないための配慮が求められる。

注) 現在国内の臨床研究登録システムは財団法人日本医薬情報センター、日本医師会、UMIN (University hospital Medical Information Network)、それぞれにより運営される 3 つのサイトが稼働している。

医薬品開発を効率的に進めるための新しい手法、マイクロドージングやクリティカルパスリサーチ等の研究が、欧米を中心に進められている。例えばマイクロドージングは欧州医薬品審査庁等で認められた、非常に低い投与量で薬物のヒト試験を行い、比較的安全性が高く、薬物の体内での薬物動態を調べることができる技術であるが、第一相試験で脱落する新薬の数を大幅に減少させ、新薬開発コストの削減につながると期待されている。

我が国ではマイクロドージング等の治験の迅速化・効率化に繋がる新しい技術の位置づけは定まっていない。マイクロドージングを含む探索的早期臨床試験について、その導入に向けて欧米のような指針を早急に検討すべきである。

【平成 18 年度より検討・平成 19 年夏結論】このような指針の導入・公表により、もっと効率的に治験が行われ、ひいては新薬の創出が促進されるものと期待される。

②独立行政法人医薬品医療機器総合機構の承認審査の迅速化・効率化

独立行政法人医薬品医療機器総合機構審査官の慢性的な人手不足は繰り返し指摘されている。特に、審査の効率性に資する人材強化や特に不足している臨床経験のある医師人材及び生物統計人材の増強が求められる。平成 17 年度における医薬品承認審査等の審査部門の人員の国際比較では日本では 197 人、米国 2,200 人、英国 693 人、フランス 942 人であった。これは承認

審査の遅延、ひいては新しい医薬品と医療機器の国民へのアクセスに遅れを招いていると考えられる。近年機構の取組により審査期間は短縮傾向にあるが、総審査期間としては米国並に十分な短縮には至っていない。また治験開始前や承認申請前に行われる治験相談の実施状況も一時のように予約が8ヶ月以上先という異常事態は改善されたものの、欧米並みに希望通りに行われない状況にあり、また相談内容についても現状では企業に満足されておらず、企業活動上必要とされる適時的確な治験相談体制とは乖離した状況にある。

このような機構の治験相談や承認審査の遅延を解消するためには、審査手続の透明性・効率性の向上とともに質の高い人員を増やす必要があると考えられる。そのために、機構は人員の拡大(審査人員をおおむね3年間で倍増)、治験着手から新薬承認までの期間短縮や、人材の育成を図るための工程表を示すべきである。その際には、製薬企業からの審査費用の増額により民間活力の活用を含む審査体制の拡充を図るべきである。【平成19年度より実施】

また、先端科学を応用した新薬や医療機器の治験相談や承認申請に対して、速やか且つ的確に対応できるように審査官のレベルアップが急務である。

【平成18年度より検討・平成19年夏結論】

注) 米国では1992年に成立した Prescription Drug User Fee Act (PDUFA)によりFDA (Food and Drug Administration) が医療産業界から審査費用が徴収できるようになり、これが審査官を増やす原資となった。但し、この制度について規制当局の中立性への疑問などの批判もある。

注) 但し、独立行政法人の人件費削減の仕組みとして、簡素で効率的な政府を実現するための行政改革の推進に関する法律(平成18年6月2日法律第47号)第53条には「独立行政法人等(独立行政法人(政令で定める法人を除く。)及び国立大学法人等をいう。次項において同じ。)は、その役員及び職員に係る人件費の総額について、平成18年度以降の5年間で、平成17年度における額からその100分の5に相当する額以上を減少させることを基本として、人件費の削減に取り組まなければならない。」の規定があり、審査官の大幅増員には同条による人件費面の制約がある。

人材源として審査のプロセスを効率的に進めるためには臨床や医薬品開発の現場経験者の採用が有効であり、その拡大が求められるが、キャリア中途の働き盛りの医師・薬剤師等の目には審査官は魅力的な職業に写っていない

いとこの指摘がある。

そのため、審査官の待遇を見直し、例えば医師・薬剤師等の現場経験者を優遇する制度などの整備を通じて、キャリア・パスを確立すべきである。【平成 18 年度より検討・平成 19 年度夏結論】

また、製薬会社・医療機器会社など民間での経験は承認審査を実施する上で役立つと考えられるため、民間との人事交流を活発化させる新たなルール作りも検討する必要がある。しかし、民間経験者が機構に就業するには、機構の就業規則が厳しいものになっている。このため、特に機構と規制対象の会社の関係に注意しつつ、機構の就業規則を緩和すべきである。【平成 18 年度より検討・平成 19 年夏結論】

注) 機構の就業規則 5 条「退職後 2 年間の期間は、営利企業の地位で、その退職前 5 年間に在職していた職務と密接な関係にあるものに、理事長の承認を得た場合を除き、就くことを承諾し、又は就かないこと。」、また 8 条には「理事長は採用前に営利企業に在職していた職員について、採用後 2 年間の期間を通じ、営利企業の地位で、その採用前 5 年間に在職していた業務と密接な関係にある機構における職務に当該職員を就けないものとする。」とある。

医薬品の承認審査基準が曖昧であり、そのため承認審査に時間がかかっているケースがあるとの指摘がある。審査の透明化を図り、効率化を促進するために、厚生労働省は産業界の意見も聞いて承認審査ガイドラインを早急に策定するなど、承認審査基準を明確化すべきである。【平成 18 年度より検討・平成 19 年夏結論】

医療機器審査は、従来の薬の審査の延長線上に承認審査基準が設定されてきたため、実情にそぐわない審査項目を残してきた。海外と比較しても審査期間が長期化しており、例えば PET/CT は申請準備から審査の終了まで、2 年 10 ヶ月かかっている。厚生労働省は、平成 17 年度より経済産業省と合同で「次世代医療機器評価指標検討会」を設置し、医療機器の開発及び審査の迅速化に向けた評価指標の検討を始めたところである。医療機器の審査にあたる機構では工学系の審査官が不足している等、審査体制の脆弱さが指摘されている。

従来の医療機器の審査基準を現状の医療開発水準に即したものに改正す

るよう検討すべきである。【平成 18 年度以降逐次実施】その 1 つとして、日々改良を重ねる医療機器については、研究開発のスピードをいたずらに遅延させないように、安全性と有効性を考慮しつつ、軽微な改良の場合は、申請を不要とするなど判定基準の明確化するとともに、その申請不要の範囲の拡大を検討すべきである。【平成 18 年度より検討・平成 19 年夏結論】

また、これまで規制当局は海外治験データを国内で活用できるようにし、また既に海外で承認を受けた医療機器については審査の簡素化を図ってきたところであるが、日本の患者に最新の医療機器を届けるためにも、継続して承認審査の合理化に取り組んでいく必要がある。【平成 18 年度より検討・平成 19 年夏結論】

更に、機構においては医療機器専門の審査官の充実・育成を図るべきである。【平成 19 年度より実施】

細胞・組織を利用した医療機器や医薬品の場合は新規性が高いためリスク予測が難しい事から、治験でヒトに使用する前に製品の安全と品質を確認する確認申請制度（医薬発 906 号、平成 11 年 7 月 30 日厚生省通知）が必要とされる。細胞・組織を利用した製品のみ課せられた確認申請は時間がかかり、治験計画届と重複する項目が多いとの指摘もあり、細胞・組織を利用した医療機器や医薬品の開発期間の長期化の主な原因のひとつとされる。また、再生医療などの細胞・組織利用医療機器等については安全評価基準が明確になっておらず、例えば自家製品（患者の細胞を用いた製品）と同種・異種製品の審査時の取扱いの違いがはっきりしていない。

新規技術を利用したこうした分野の製品は従来の化学合成で製造された製品に比べて知見が乏しいため、ヒトへの使用に先立ち安全性等については十分配慮されなければならないが、細胞・組織を利用した医療機器や医薬品の審査の迅速化、効率化するためには、安全評価基準を明確化するとともに、確認申請もしくは治験計画届に係る調査において重複する部分の簡素化を図るべきである。【平成 18 年度より検討・平成 19 年夏結論】

③国際共同治験の推進

韓国、シンガポールを含むアジア諸国では製薬企業の国際共同治験の動きに対応して環境整備を行っているが、日本は対応の遅れが指摘されている

(日本製薬工業協会)。例えば、ICH のガイドラインの下、日米欧三極における国内外の治験データのやり取りができる体制が整っているが、日本の治験データは独自の細かい基準を採用しているとの指摘がある(米国研究製薬工業会)。また、治験コストの比較では日本を 1 とすると韓国は 0.28、シンガポールは 0.25 であり、欧米と比較しても日本は費用が高い(2 倍近い)と言われている(日本製薬工業協会)。これらが原因となり、日本は治験のスピード、コストの点から国際共同治験の場から外される傾向にあり、これが治験の空洞化、ひいては国民の最先端医療のアクセスの遅れを招いている。

新規医薬品・医療機器開発の効率化・迅速化の観点から、外国との国際共同治験実施を推進すべきである。国内外の治験データの有効活用の促進のため、日本の GCP や、その運用のあり方について検討し、国際共同治験を推進するためにも適切な措置を講じるべきである。さらに、治験を迅速化しコストを下げるために、IT を利用した施設間のネットワーク作りや治験に係る書類様式の統一化を図るべきである。【平成 18 年度以降実施】

(4) 国民の参画

① 治験の情報提供活動の規制緩和

日本では治験に必要な数の被験者を確保するには多大な労力を費やしており、治験期間の長期化、治験契約に対する実施率の低さ、コストの増加につながっている。被験者の募集を促進するという観点から、平成 11 年の通知(治験に係る被験者募集の情報提供の取扱いについて(医薬監第 65 号 平成 11 年 6 月 30 日))によって、治験薬の名称、治験記号等を表示しない条件で被験者の募集を新聞などで実施する事は差し支えないとされた。また、医療法(平成 12 年改正)において、医療機関は被験者を病院外の広告で直接募集することが可能となったことにより前述の課題はやや緩和したものの本質的な改善にはいたっていない。

国民の参画を促すためには、情報提供体制の更なる充実が求められる。治験情報の公表を促すことは重要である。国民に対する治験への理解を求める観点から、どの医療機関で何の薬剤の臨床研究(治験)を行っているかを明確にし、米国(ClinicalTrials.gov)の様に治験・臨床試験に参加しやすくするために、インターネットなどを通じた情報提供や広告規制のあり方を検

討すべきである。これらにより、医療機関の治験実施のインセンティブが高まり被験者も医薬品開発に関与していることの実感を強めることも期待される。【平成 18 年度以降実施】

②被験者に対するインセンティブの付与

平成 17 年 4 月、医師主導の治験にかかる診療について特定療養費制度の拡大が行われ、治験については原則保険診療との併用を認めており、そのルールは明確であるが、治験以外の臨床研究については認められていない。臨床研究において保険診療が適用されないことは被験者が参加する際の障害になっている。

被験者に臨床研究に参加するインセンティブを阻害するこのような状況は改めるべきである。そのため、治験で認められているのと同様に、一定の条件の下、欧米の制度を参考にしつつ臨床研究においても研究的診療に保険診療の併用がされるようにすべきである。【平成 18 年度より検討、平成 19 年春結論】

また、治験参加者には負担軽減費が外来通院等の交通費や時間による負担を補填するという考え方で支払われているが、更なるインセンティブの付与のために、入院や外来等の形態を問わず、治験の参加の度合いや負担に配慮した支払いを行うこと等について、検討すべきである。【平成 18 年度以降実施】

医薬品開発ステップ

- 疾患や生体機構の研究、薬の必要性と需要予測
- 開発方針の決定と作用標的の絞り込みとvalidation
- ドラッグデザイン→候補物質合成
- 薬理、毒性、動態特性スクリーニング→候補物質絞り込み
- Phase I 前の評価(毒性、薬理、動態)
- Phase I 臨床試験
- Phase II 前の毒性試験、PK, TK
- Phase II 臨床試験
- Phase III 前の毒性試験
- Phase III 臨床試験
- 承認申請

探索型(早期)臨床試験の種類

- 単回投与試験(microdose study)
- PK profile
- 反復投与試験(投与期間は7日以内)
- PK, PD profile, not tolerance

マイクロドーズ試験の意義

大野泰雄

臨床試験実施との関係における非臨床試験実施タイミング(CH-M3)

安全性薬理試験	初めに投与する前	第II相試験の前	第III相試験の前
毒性試験の種類			
コアバッチリー	○		
薬物動態試験			
トキシコキネティクス	○		
その他		○	
単回投与毒性試験	○		
反復投与毒性試験	○		
2週間	○		
1月以上	○		
局所刺激性試験			
遺伝毒性試験			
in vitro変異原性試験	○		
in vitro染色体異常試験	○		
標準/バッチリー		○	
生殖毒性試験			○
雌性繁殖能試験			○
胎胎母試験			○
雌性繁殖能試験			○

妊娠可能な女性に投与する前(日本)
妊娠可能な女性に投与する前(日本、EU)

探索型臨床試験の意義

- 薬効や毒性発現における種差および個人差による問題への早期対応
- 早期に最適化合物を選択することによる、新薬開発の効率化とコスト削減
- 開発policyの早期確認によるRational drug developmentの促進
- 患者への新薬供給のspeed upと無駄な動物実験や臨床試験の削減
- 日本に導入することにより国際的にfairな医薬品開発環境を整える。

探索型臨床試験の課題

- ヒトでスクリーニングすることが日本で受け入れられるか？ (小野担当)
- 被験者の安全確保は十分か？ (大野担当)
- 必要な非臨床試験の範囲と上限用量
 事故時の対応
- 被験物質の品質をどのように保証するか？ (楡山担当)
- 国際的ハーモナイゼーション？ (ICH研究班、中澤、佐神他)
- 実施手順 (大野担当)
- 研究班の目標：
- 探索型臨床試験実施に関わる指針案の作成

マイクロドーズ試験の概略 (EU position paper 2003.1.23)

- 健康人に極低用量の開発候補物質を単回投与し、薬物動態・体内分布を明らかにすることを目的とする探索型臨床試験。
- 100 μg (約2 $\mu\text{g}/\text{kg}$)以下 (FDA: タンパク製剤は30nmole/human以下)
- 薬理作用発現量の1/100より低い用量

マイクロドーズ臨床試験

マイクロドーズ試験導入の背景

- 医薬品の開発費用増大、競争激化に伴う開発のスピードアップと経費削減、成功率上昇の必要性→早期ヒト試験の要求
- 関連化合物から最適化合物を早期に選択する必要性
- FDAの単回投与毒性試験に基づく単回投与臨床試験実施の困難さ。
- 加速器質量分析法(AMS)や高感度LC/MS/MSの開発による分析感度の上昇により、毒性的に問題とならないと思われる低用量での血中濃度測定が可能となった。
- PETの導入でヒトで体内分布が見られるようになった。→第一相臨床試験の前にヒト薬物動態特性を明らかにし、その後の開発の効率化を計る。

Microdose試験導入の経緯

- 1997.7: ICH-M3ガイドライン(単回投与臨床試験に関し、一部合意できず)
- 2003.1: EMEAがmicrodose studyに関する position paper採用
- 2004.11: 日本薬物動態学会がフォーラム「早期ヒト試験に向けて薬物動態から考える」実施
- 2005.7: 日本トキシコロジー学会がマイクロドーズ試験の安全性に関するシンポジウム開催
- 2005.12: 日本薬物動態学会が「早期臨床試験による医薬品開発促進に関する意見書」公表
- 2006.1: FDA Exploratory IND Studiesのガイダンスを通知
- 2006秋: ICHでM3ガイダンスの見直し開始。
- 同 : 杉山ら、マイクロドーズ臨床試験の実施基盤一指針作成への提言
- 2007.1: 探索的臨床試験に関する研究班発足

ICH型およびマイクロドーズ型開発を実施するために必要な動物実験のcost

動物使用数	ICH型	Microdose型#1	Microdose探索型#1
単回投与試験	約134匹	約48匹	約26匹
げっ歯類	<20匹 (<10*雌雄)	30匹 (1用量で雌雄)#2	20匹 (1用量で雌雄)
非げっ歯類#3	<10匹	18匹 (1用量で雌雄)#2	6匹 (1用量で雌雄)
反復投与試験(2-4週間)	80匹 (10匹/群*4群*雌雄)		
げっ歯類	24匹 (3匹/群*4群*雌雄)		
非げっ歯類	500	0.132	0.66
薬物量(g)*1	6週間	4週間	1週間
試験期間*2			

註

- #1: 投与量で毒性が出た場合はNOAELを決めるため、より低用量の試験が必要
- #2: 拡張型単回投与試験(げっ歯類は1群5匹、非げっ歯類は1群3匹で、対照群と翌日解剖群、14日解剖群の3群とした。変法では非げっ歯類に対照群を置いていない。)
- #3: 非げっ歯類は必要に応じて実施
- *1: ラットを0.3kg、イヌを5kgとした。投与量はICH型では0.5g/kgを、マイクロドーズ試験では2mg/kgを最高用量とした。
- *2: 反復投与試験においては投与期間を2週間、病理検査に4週間、拡大型単回投与試験においては病理検査に2週間かかるとした。