

発を行ってきたという歴史があり、探索的な段階での臨床試験の経験を有している。また、大規模な検証的試験が中心であるアジアの諸国と異なり、自ら用量設定試験を行い、自国民のための用量を決定してきたというアドバンテージを有している。至適用量に民族差が存在する薬物の頻度は高いと考えられ、遺伝的に日本人と類似しているアジア諸国における用量も欧米とは異なっている可能性が高い。このことから、アジアにおける用量設定をアジア域内において行うことにより、アジア人の健康に貢献することが大であると考えられる。このアジア域内における用量設定に関しては経験を積んだ日本が主導的な立場で施行することが可能である。用量設定の手法にはいわゆる用量設定試験以外に、国際共同薬物動態試験、薬力学試験、POC (proof of concept) 試験などが含まれ、さらに薬効用量を検討する早期探索的臨床試験も用量設定に有用な情報を提供する。これらの早期段階における国際共同臨床試験が我が国の目指す方向性のひとつであると考えられる。早期段階における用量設定のために重要な因子の一つに評価項目がある。検証的試験で用いられる臨床評価項目や真の評価項目のみでは、薬効の類似性が検討できない場合が多いと予想され、このような際には適切な薬力学的パラメータをバイオマーカーとして使用する必要がある。バイオマーカーの開発は非臨床試験の段階から開始することが望まれる。我が国の基礎医学のレベルは極めて高く、臨床試験に役立つバイオマーカーの開発はグローバルの視点から、我が国に課せられた使命であろう。

早期段階の国際共同臨床試験の実行のた

めの国内インフラはすでに存在しているが、問題点は専門家の数が少ないことである。方策1に述べた教育コースに早期臨床試験の専修コースを加えることを提案したい。また、アジア諸国における臨床試験専門家の養成に貢献するためには、英語を用いた遠隔教育システムが有用であると思われる。国際共同試験の施行には英語の使用が常識であり、教育も英語で行うことが効率的であるし、遠隔教育システムにより、日本のみでなくアジア諸国からの受講が可能となる。そのためには前述のように、diploma や学位を授与できるコースの設置が必要である。日本で学んだアジア諸国の専門家は、将来のアジア共同開発において日本との協力体制構築と、アジア人のための適正薬物療法の確立への貢献が期待される。

E. 結論

我が国の臨床試験・研究の概況を述べ、今後の方向性について提案を行った。国際共同新薬開発において我が国の方向性は、クオリティと科学性にあると考えられるが、すでにインフラは整った状態にあり、必要なものは教育である。短期的にはCRC、CRAの教育が有効であり、中長期的には新薬開発のリーダーシップをとる人材の育成と、日本国内のみでなくアジア諸国をターゲットとした効率的な教育システムの確立が重要であると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 井上忠志、熊谷雄治、Shawn M. Heidei、木村和哉、若田明裕、久田茂、川上浩司、小野寺博志、篠田和俊、黒川美佐男、中澤

隆弘、佐神文郎、山崎恒義、井上達. : バイオ医薬品の安全性評価についての考え方ー ICH ガイドラインの見直しに向けてー、医薬品研究、40(2):80-89, 2009. (財)日本公定書協会

2) 熊谷雄治: 特集 薬物性 QT 延長症候群: 不整脈の基本と新しい対応、6. Intensive Phase 1 試験、Bridging QT 試験～国際的開発の中での QT 評価～ 医薬ジャーナル、45(4):111-114, 2009.

2. 学会発表

1) Yuji Kumagai: Challenge from Japan to Asian clinical trials. 17th Asian Pacific Congress of Cardiology, 2009,5.22, Kyoto

2) Yuji Kumagai: An approach to Asian clinical trial utility of PK/PD concept. DIA 第3回アジア新薬開発カンファレンス、5. 29, 2009、東京 (船堀)

3) Yuji Kumagai: Current Situation of Early Clinical Trials in Japan. 第6回 DIA 日本年会、2009. 10. 23、東京 (江戸川区船堀)

4) Yuji Kumagai: Experience in certification system for clinical trial experts in Japan. KoNECT International Symposium 2009, 2009.11.11, Seoul, Korea.

5) Yuji Kumagai: Important aspects of site interaction by sponsor/CRO. Clinical Trial Magnifier 2009 Conference-Hong Kong, 2009.Nov.13-15, Hong Kong.

-
- India – the magnet
 - South Korea – the runner up
 - China – still in transition
 - Taiwan – already in the mainstream
 - Philippines, Thailand and Malaysian – moving ahead
 - Japan – in isolation
-

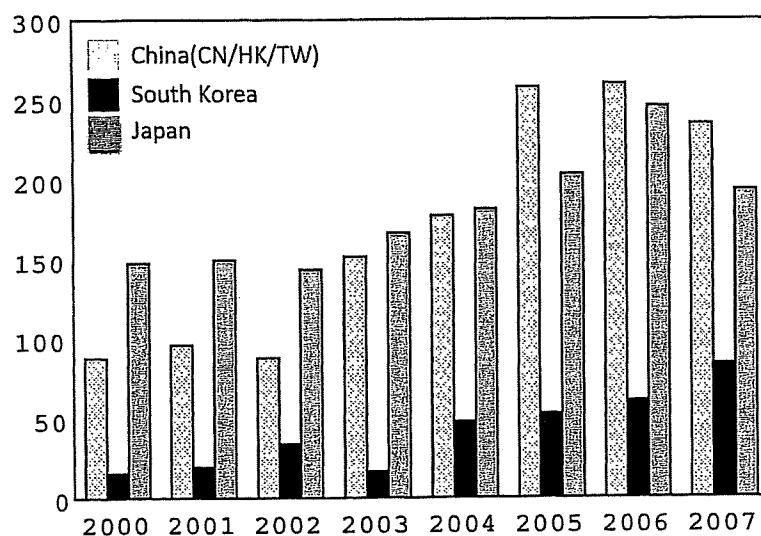
表1. アジアから見た日本の臨床試験
Clinical Trial Magnifier Vol. 1:5, 2008

-
- 臨床試験担当医師
 - 日本臨床薬理学会
 - 日本化学療法学会
 - 日本癌治療学会
 - 日本精神神経薬理学会
 - CRC
 - 日本臨床薬理学会
 - SMO協会
 - SoCRA (The Society for Clinical Research Associates)
-

表2. 日本における臨床試験認定制度

- 症例数の確保
- 試験開始までの期間短縮
- エントリー速度の向上
- 依頼者との円滑な連携
- 質の高いデータ生成
- 信頼できる責任医師の増加
- 高い能力を有する調整医師候補の増加

表3. 大規模臨床試験を誘致するための方策



China(CN/HK/TW)	88	96	88	152	178	258	260	235
South Korea	16	20	34	17	48	53	61	84
Japan	148	150	144	167	182	204	246	194

Year of publication (Medline)

図1. ランダム化試験論文数の国際比較
Clinical Trial Magnifier Vol. 1:5, 2008 一部改変

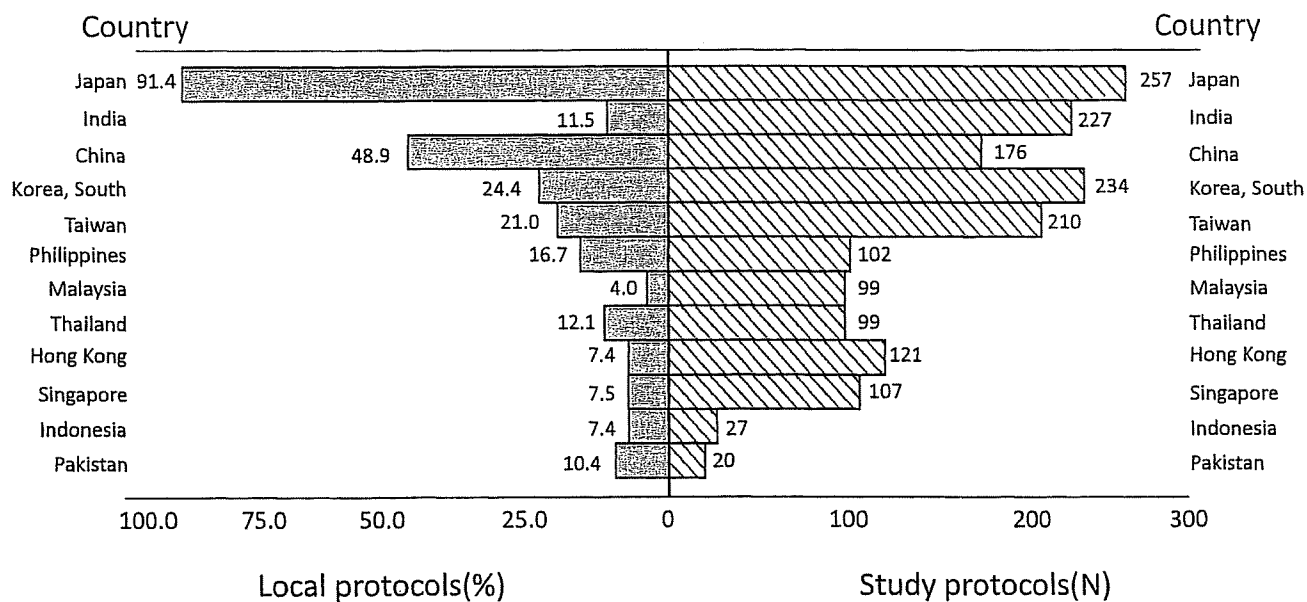


図2. アジア諸国における国内臨床試験の数と頻度
 Clinical Trial Magnifier Vol. 1:5, 2008 一部改変

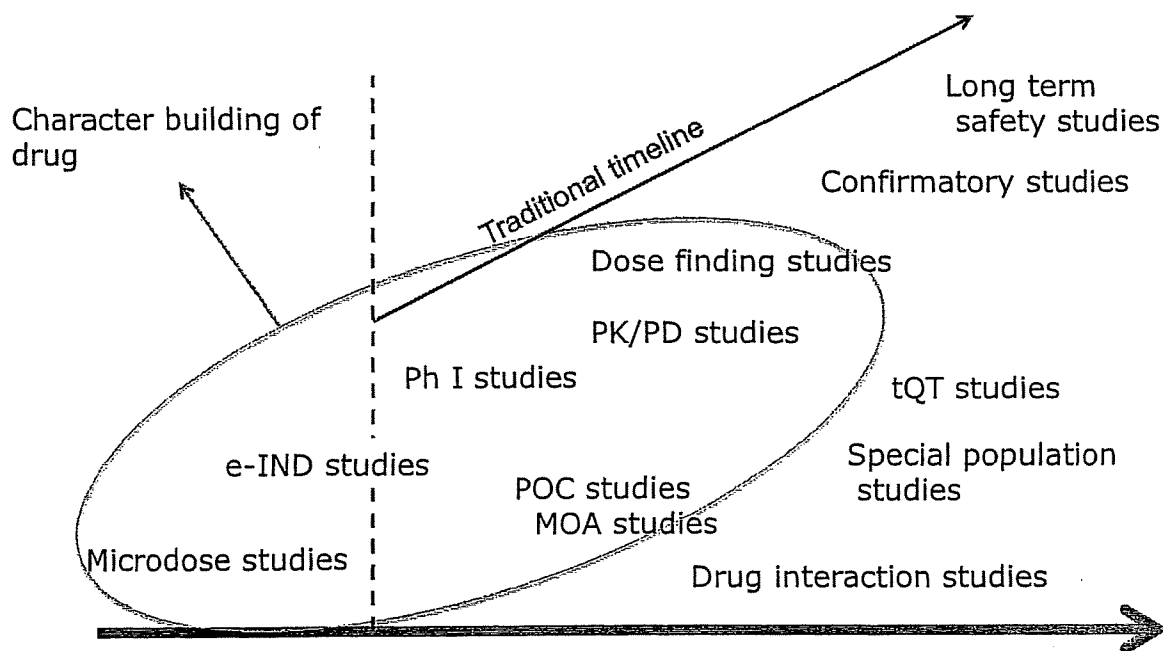


図3. 臨床試験の種類

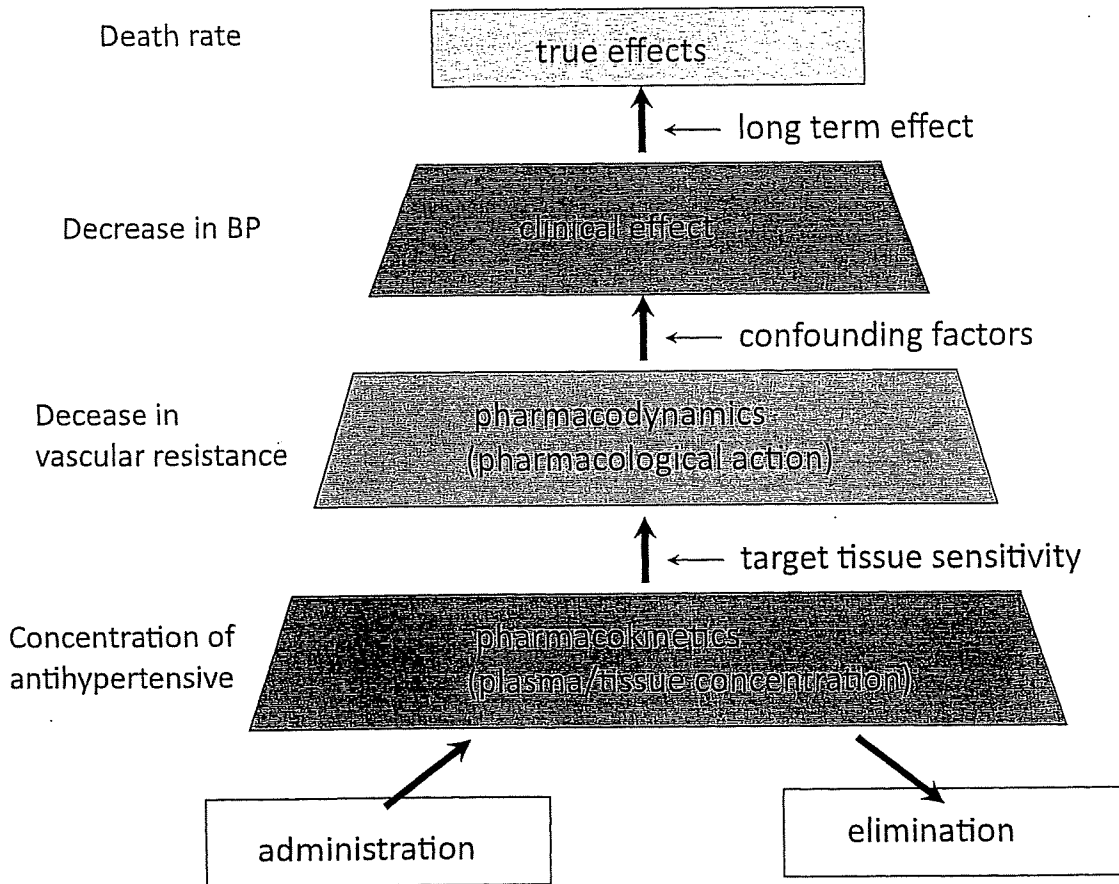


図4. 薬物作用と臨床効果の関連

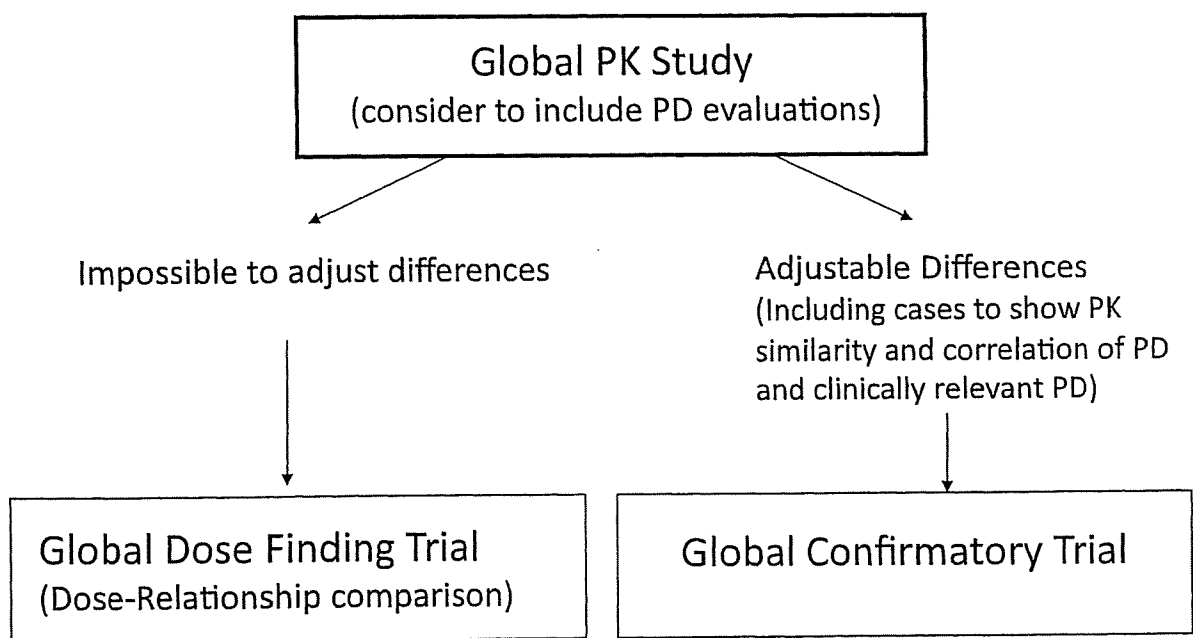


図5. 国際共同試験における薬物動態／薬力学的試験の重要性

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

国際共同治験を前提とした GCP 等の治験制度及びその運用のあり方に関する研究

分担研究報告書

国際共同治験を前提とした GCP 等の運用のあり方
及び国際共同治験実施における依頼製薬企業の課題に関する研究

研究分担者：小野俊介（東京大学大学院薬学系研究科 准教授）

研究分担者：斉藤和幸（（独）医薬品医療機器総合機構 審査役）

研究要旨

GCP を含む我が国の治験関連規制は、1997 年の ICH-GCP の国内実施以降、海外の治験実施の手続き・方法等、及び海外各国での治験依頼者・実施者の開発戦略等を反映しつつ改定が繰り返されている。今後の治験関連規制のあり方を考える上では、日本人患者の迅速な新薬アクセスの達成と国民厚生の改善を最も重要な目的としつつ、科学としての医薬品研究・開発の促進、国内外の関連産業の健全な発展等の重層的な視点が求められる。また適切なデータと根拠に基づく提言が必須である。

本研究では、望ましい治験関連規制のあり方を考える上での背景・前提を明らかにする目的で、主として新医薬品の開発・上市を目的とした国内外の治験の実施状況、ドラッグラグの現状・原因の分析、医薬品の用法・用量の国際比較と国際共同開発下での留意点、国際共同開発を前提として申請が行われる場合の承認審査のあり方について検討を行った。

分析及び検討の結果、我が国の治験は明らかに米国に軸足を置かれた産業界の開発戦略の中で、依然として厳しい国際競争に直面していること、企業による日本への新薬導入の遅れは企業の戦略的行動の結果の表れである可能性が高いこと、国際共同開発においても日本人に適切な用法・用量設定を検討する必要性が高いこと、目的に応じた治験相談の活用が承認審査を円滑に進める可能性等が示唆された。

A. 研究目的

GCP を含む我が国の治験関連規制は、1997 年の ICH-GCP の国内施行以来幾度もの改定を経て現在の姿に至っている。最近では治験実施に際して倫理的な観点からの審査を行う治験審査委員会 (IRB) について 2008 年 2 月 GCP 省令の IRB 関連規定の大幅な改定等が行われたところである。

国際的な治験実施のルールである ICH-GCP の導入をはじめとして、1990 年代以降の日本の治験関連規制の改廃は、欧米における治験を範とする治験実施ル

ールや手順の導入という形で国内規制の国際的整合化を図った過程という側面が大きい。欧米の治験実施様態を受け入れることにより、我が国の治験結果が世界のどの市場でも受け入れられるための必要条件を備えるという目的は、形式的には徐々に達成されつつある。しかし現時点においても、欧米等で一般的とされる治験関連規制と日本のそれとの手続き・運用における相違点は一部存在する。これらを適切に解消することは依然我々の重要な課題である。(本研究班の報告書を参照のこと)。

まずは世界と同じ手続きに従って治験を実施するという(言わば最低ラインの)目標は、しかし、その上位の目標である日本国民の厚生・健康の改善に照らしてその意義を考えるべきものである。特に産業界においてグローバル開発戦略が半ば当然となりつつある現在、各プレイヤーが抱える多様な利益のトレードオフの存在を直視して、各プレイヤーの行動が日本国民に及ぼす影響を織り込んだ規制のあり方を考えていく必要がある。例えば、いわゆるドラッグラグのような現象に対処する場合にも、その原因と背景をデータに基づき適切な方法に従って分析し、さらに日本国民の厚生・健康の向上を考える上で優先すべきターゲットは何かを明確にした上で、対策を提案しなければならない。

こうした問題意識に立ち、本研究では、望ましい治験関連規制のあり方を考える上での背景・前提を明らかにする目的で、主として新医薬品の開発・上市を目的とした国内外の治験の実施状況、いわゆるドラッグラグの現状・原因に関する分析、国際共同試験に基づく新薬開発戦略と医薬品の用法・用量設定の関係、国際共同開発を前提とした場合の承認審査のあり方等について検討を行った。

B. 研究方法

分担研究者2名が公表文献、学会報告等の包括的な調査、web上での情報収集を行い、必要な情報を収集した。一部の分析には分担研究者が作成した新医薬品開発データベースを活用した。当該データベースは医薬品医療機器総合機構(PMDA)、米国医薬品食品局(FDA)、製薬企業、コンサルタント企業等の公開情報等、及び分担研究者が実施済みの研究データにより構成されている。[1]

C. 研究結果で引用・説明したデータの分析方法等についてはそれぞれの項で簡潔に記載した。

本研究の趣旨(国際共同開発・治験を前提にした意味合いの考察)に照らして、収集された各種情報の意義を分担研究者2名で検討した。本結果を報告した際の委員会における議論を踏まえて最終的な報告を作成した。

(倫理面への配慮)

今回の研究は、既発表文献等の調査、研究班(分担研究者)における議論に基づくものであり、ヒト組織や個人情報を扱うものではない。

C. 研究結果

C-1. 日本の臨床試験実施数の現状

ある特定の時点での治験実施数等の実施状況を正確に把握することは、試験の実施状況を随時報告(修正)するシステムがそもそも存在しないため、実質的には困難である。治験届出数等から概数を推測すると、日本のある時点での治験数(製薬企業がスポンサーとなっているもの)は約500件程度、一方米国における商業治験数はその約10倍の5500件程度と推測される(FDA webサイトより。以下FDAの情報については同じ)。

非商業試験(研究者主導の臨床試験等)については、近年の臨床試験登録(UMIN等)の数から推測して日本では約1000件程度、一方米国では約8700件である。これらを足し合わせると、日本の臨床試験数は約1500件、米国では約16000件であり、米国での臨床試験の数は日本の臨床試験の数の約10倍と推測される。

注意すべきは、商業試験(治験)の数も非商業試験の数も日米でどちらもほぼ10倍の開きがあるという点である。臨床試験をある種の財又はサービスの生産活動と見たときに、その数の差を問題とするのか、あるいは比を問題にするのかによって分析のためのモ

デルが異なり、また、議論の焦点も異なることに注意が必要である。

C-2. 各国の新薬開発プロジェクト数

近年の状況を見ると、米国籍企業がオリジンとなった新薬開発プロジェクト数が他の国の企業による新薬数を圧倒している（図1）。かつては世界第2位の創薬国と言われていた日本だが、2009年現在の開発プロジェクト数は米国、英国に次ぐ世界第3位の位置付けにある。図1からわかるとおり、日本企業がオリジンとなった開発プロジェクト数はわずかに漸減傾向にあり、今後も世界順位は低下していく可能性が高い。

医薬品全般で見られる日本企業の新薬開発活動レベルの相対的な低落傾向は、バイオ医薬品ではさらに顕著に見られており、日本企業による新薬創出・開発活動の地盤沈下は今後注視されるべき領域である。[2]

C-3. 日本での新薬開発プロジェクトの遅れ

新薬開発プロジェクト数は主として開発主体（通常は製薬企業）の国籍により分類される場合と、開発が実施される場で分類される場合がある。新薬開発が行われる場としての日本を考える場合には、開発プロジェクトの数だけではなく、欧米と比較しての開発着手・進行の早さ（又は遅れ）にも場の特徴や魅力の程度が反映されると考えられる。

図2は、各時点で日本で進行中の新薬開発プロジェクトが米国、英国と比較して平均してどの程度遅れていたかの推定値を示す。図2のデータは、日本と米国、又は日本と英国の両方で開発が確認されたプロジェクトを対象とする。推定に際しては、各開発段階の平均的な期間等の推計値を試算の前提

としている。

いわゆるドラッグラグの問題が近年大きくマスメディア等に取り上げられており、官民ともにその対策が採られているが、図2から見る限り、最先端の開発プロジェクト全体では、日本での開発が欧米から遅れている状況は依然として続いていることがわかる。何十年にもわたり蓄積してきた承認品目・適用の遅れを回復するための施策（未承認適応等への対応）と、図2に示される今現在の開発パイプラインにある品目の日本における開発が欧米に著しく遅れぬようにするための施策は、それらを分けて考えた上で、適切な対策をとる必要がある。

C-4. 日本における新薬申請の遅れと関係する要因

日本での新薬の上市が欧米諸国に比べて遅れていること、さらにその遅れの大部分は日米の開発の着手・進行の遅れによるものであることが各種調査により明らかにされている。[3]

表1は米国の新薬承認申請と比較しての日本の申請の遅れ（単位：月）と新薬開発と関係する各種要因の関係を回帰分析した結果である。[1] 製薬企業による日本での承認申請の遅れは、企業間で品目がライセンス契約に基づき動いた場合に非常に大きい（49カ月）。また、他の要因が同じであれば、開発企業が外資企業である場合に、そうでない場合に比して申請が遅れることがわかる（37カ月）。開発戦略としてブリッジング戦略を採用した品目では開発が一見早くなったように見えるが（OLS）、ブリッジング戦略の採否と開発の遅れの相互依存を考慮した分析（2SLS）では開発が早くなったという結果は見られなくなった。

申請の遅れと大きく関係していたライセンス契約（企業アライアンス）が

どのような状況で発生し易いのかについてさらに分析したところ、企業の開発の重点・得意領域（各社の売上上位領域）においてそのようなライセンス契約が発生しやすいことが明らかになった。[1]

一方で開発費用と関係する要因（被験者数等）、予想薬価・売上高等、直接に費用・利益と結び付く要因は申請の遅れとはっきりした関係を示していない。

こうした分析から、いわゆるドラッグラグ問題のうち、新薬の上市の时期的な遅れに関しては、企業の開発戦略に伴う種々の要因により引き起こされている可能性が高いことが示唆される。開発戦略に関係する要因の中でも、直接に費用と関係する要因よりは、むしろ新薬の開発がそもそもうまくいくか否かという、言わば「成功確率」の概念に近い要因の影響が大きいことが示されている。

C-5. 新薬開発の成功確率と開発の遅れの関係

仮に新薬開発企業にとって日本での新薬開発の遅れが何らかの意味で合理性を有するとすれば、C-4.で述べたとおり、そのような遅れが開発の成功確率を何らかの意味で高めており（さらにそのことを開発者は認知しており）、それが上市の遅れに伴う直接の経済損失よりも重要と判断されている可能性がある。

このような仮説が成立しているか否かを日米で開発中の新薬について確かめた結果が図3である。[4] 日本で開発中の新薬については、開発各相における成功率（次相への移行をもって成功と定義）は、どの開発相においても、欧米で開発が先行している品目、すなわち日本での開発が遅れている品目で高いことがわかる。一方米国の開発で

はこのような一貫した傾向は見られていない。

図3の結果は、新薬開発の遅れが企業にとって戦略的に生み出されたものである可能性や、何らかの理由で発生した日本での開発の遅れを積極的に取り戻そうとするインセンティブが働かない可能性を示唆するものである。例えば、日本での開発が遅れると他国の規制当局（FDA、EMA等）の先行する判断を活用した開発・申請戦略が可能になるといった形で、開発の遅れと成功確率の向上は経験的にもつながりうる。

ただし、図3の結果は同時期に開発されている新薬をその開発段階のみによりグループ化した結果であり、開発段階（タイミング）以外の要因を調整した分析によるものではないことに注意が必要である。

C-6. 国際共同開発と用法・用量設定の問題

国際共同開発を進める上で、各参加国（地域）の用法・用量をどのように設定するかという問題がしばしば重要な問題として浮上する。同一プロトコルにおいては用量に係る規定はすべての被験者に同様に適用されるのが基本であることは当然だが、特定の参加国・地域における用量を他の国・地域とは異なる用量に設定すべきとの合理的な根拠（例：PKデータの差、承認されている併用薬の違い）がある場合には、国際共同試験という形で開発を進めることがそもそも適切かどうかという問題が生じる。このような問題を考える上では、これまで開発された新薬の用量が欧米と日本でどの程度異なるのかの実態を知ることが重要となる。

図4は2001年から2006年までに承認された新薬について、米国と日本の承認用量の比をとった結果である。7

割弱の新薬は両国で同一の用量となっているが、残りの新薬ではかなり幅広い用量比で分布していることがわかる。

図4の用量比の分布が単なる偶然のバラつきではないとすれば（つまり日米での臨床開発・試験データに基づき、また、科学的理論に基づいて用量が設定されているとすれば）、今後開発される薬剤についても同様の用量のバラつきが生じる可能性があることを念頭において、開発戦略のあり方や国際共同開発戦略の採用の可否を考えていく必要がある。

C-7. 承認審査と開発の進め方

承認審査に要する時間も、近年日米差はかなり小さくなったとはいえ、依然としてドラッグラグを構成する要素であることは確かである。最近の調査では、通常の品目の日米の承認審査時間の差は数カ月程度まで小さくなっているが、依然日本の承認審査時間が米国よりも長い状態は続いている。[6]

承認審査に要する時間が開発戦略に応じて変わるとすれば、企業はそれを織り込んだ申請行動をとるのが企業にとっては合理的である。

最近承認された新薬の開発期間と承認審査期間を関連する要因で回帰分析した結果が図5である。図5から、外国臨床試験データを使った品目では開発・承認審査時間が有意に短いこと、申請前相談を実施した品目では開発時間は増えるが、承認審査時間は短縮すること等がわかる。

1998年のICH-E5ガイドラインの国内施行以来、日本の規制当局は海外臨床試験データを積極的に受け入れる方針を示してきたが、そうした姿勢が上の結果に反映されていると考えられる。

D. 考察

本分担研究で実施した日本の臨床開

発・治験に関する状況の分析及び検討の結果、日本の企業・臨床研究者による臨床開発及び治験は、明らかに米国に軸足が置かれた産業界の開発戦略の中で、依然として厳しい国際競争に直面していることが明らかになった。GCPを含む治験制度の今後の構築・改善に際しては、我が国の臨床開発・治験が厳しい状況下にあることを踏まえた対策が盛り込まれる必要がある。漠然とグローバル化の推進や国際ハーモナイゼーションを唱えているのではなく、そうした動きが日本の臨床開発に係るプレイヤー、創薬の場に与える影響を、常に最上位に来るべき日本人・患者の厚生・健康の視点で評価しなければならない。

日本における臨床開発活動レベルが世界の中で相対的に落ち込んでいることは、世界の臨床開発プロジェクト数の分布の推移等から明らかである（図1）。加えて、日本での開発は欧米から遅らせる（あるいは、遅らせてもかまわない）という企業の行動も、その遅れの程度が近年やや小さくなりつつあるものの、依然続いている（図2）。

この状況は、各種制約の中で研究開発活動の最適化（当然ながら企業の期待収益の最大化）を図るべく世界各地域・国への開発優先順位の決定やリソース配分等（すなわちグローバル開発戦略）を決めている企業活動の合理性に由来して生じていると考えるのが自然である。新薬申請の遅れに関する分析の結果（表1）は、企業にとって戦略合理的な行動が申請ラグ、すなわちドラッグラグの一部を生んでいることを支持する。

我々が考えるべき問題は、企業の経済合理性と合理性に基づく戦略的な行動による開発者の側の効率の改善が、日本人・患者の厚生・健康とどのようにつながっているかである。特に医薬品という財の特徴である「消費に際しての不確実性」を臨床試験に投資し、日本人でのエ

ビデンスを得ることでどこまで解消するかについては、狭義の新薬開発の効率と顧客（将来の患者）の側の厚生・健康のトレードオフが明らかに存在する。当該トレードオフの国民厚生・健康への影響を示唆するのが図4に示した承認用量の日米比の分布であろう。

国際共同開発・治験がより一般化する中、上の観点からの懸念を少しでも減らし、さらに日本の臨床研究開発活動の推進、産業育成という別の観点からも望ましい施策を立案し、実施していくという難しい課題を我々は背負っている。特に治験制度とその運用に関しては次のような点からの配慮や考察が必要と考える。

第一に、当然ながら、治験制度の変更等はその変更等が直接関係する治験実施のあり方やその周辺のみに影響を与えるのではなく、企業や臨床研究者のインセンティブやデータ生産の費用構造にも直接・間接に大きな影響を与えることである。施策の立案・実施に際してはそのことを自覚し、それらの要素の影響をあらかじめ織り込んでおく必要がある。影響の大きさを予測するには、新薬開発の市場構造を正しく認識し、それを適切にモデル化した上で、様々な分析及び推論を行わなければならない。

第二に、制度は状況の変化に応じてフレキシブルに修正・変更されねばならない。環境が非常に激しく変化している現在では特にそうである。フレキシブルな制度の修正等を、利害が対立する当事者が納得する形で実施するには、客観的な現状評価の実施方法と修正等に着手する基準があらかじめ設定されていなければならない。例えば、日本企業・研究者の国際共同試験への参加を増やすことを当面の目標にするのであれば、どの程度の数・割合が達成されれば目的は達成されたと言えるのか、そしてその場合のトレードオフ（例：日本人症例数の減少、日本での治験の減少等）はどこまで許容す

るのか等をあらかじめ議論しておく必要がある。

第三に、臨床試験・研究をめぐる規制、新薬の承認に係る規制等、国民・患者が直接の当事者（受益者）となる規制に関して、国民・患者がどのような制度を求めているのかを汲み取る仕組みを今後の課題として考えていかねばならない。特に第二で例示したトレードオフについては、医学薬学等の専門家、医療従事者、行政担当者、企業担当者、規制科学の専門家が社会を代表して正しく判断できるといった類の問題ではないことを認識すべきである。最終的な判断は「国民・患者が社会と個人の間を踏まえてどう判断するか」を反映したものでなければならないというのが社会科学（例：厚生経済学、社会選択論）における一般的な前提であり、民主主義的な意思決定として好まれるあり方である。制度を考えることは、結局、社会における意思決定のあり方を考えることである。

（参考文献）

- [1] Yuka H., et al. Delay in new drug applications in Japan and industrial R&D strategies. *Clin Pharm Ther* 2010; 87(2): 212-218.
- [2] 三ノ宮浩三. 日米欧における開発品目の疾患領域. *OPIR ニュース* 2007. No.23.
- [3] 石橋慶太. 日本におけるドラッグ・ラグに関する調査. *OPIR リサーチペーパー* 2008. No.20.
- [4] 工藤広平 他. 新薬臨床開発におけるドラッグラグの合理性. *日本薬学会*, 2009.
- [5] Frank A, et al. Exploring Differences in Dose between Japan and the West. *Clin Pharm Ther* (in press)
- [6] 石橋太郎, 小野俊介. 日本における新医薬品の臨床開発と承認審査. *OPIR リサーチペーパー* 2009. No.47.

E. 結論

本研究においては、主として新医薬品の開発・上市を目的とした国内外の治験の実施状況、いわゆるドラッグラグの現状・原因に関する分析、国際共同試験に基づく新薬開発戦略が医薬品の使用方法（用法・用量等）に与える影響の分析、国際共同開発を前提とした場合の承認審査のあり方について検討を行った。

分析及び検討の結果、我が国の治験は明らかに米国に軸足が置かれた産業界の開発戦略の中で、依然として厳しい国際競争に直面していること、企業による日本への新薬導入の遅れは企業の戦略的行動の結果の表れである可能性が高いこと、国際共同開発においても日本人に適切な用法・用量設定を検討する必要性、目的に応じた治験相談の活用が承認審査を円滑に進める可能性等が示唆された。

F. 健康危険情報

該当する情報なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

1)石橋太郎、小野俊介. 新薬の臨床開発および承認審査の国際化とその成果. 第30回日本臨床薬理学会年会. 2009.12.5, 横浜

(臨床薬理 2009; 40: S254)

2)Frank Arnold, 草間真紀子, 福永悟史, 小野俊介, 杉山雄一. 医療用医薬品承認用量の日米差に影響する要因の分析. 第30回日本臨床薬理学会年会. 2009.12.5, 横浜

(臨床薬理 2009; 40: S254)

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 知的所有権の取得状況

なし。

2. 実用新案登録

なし。

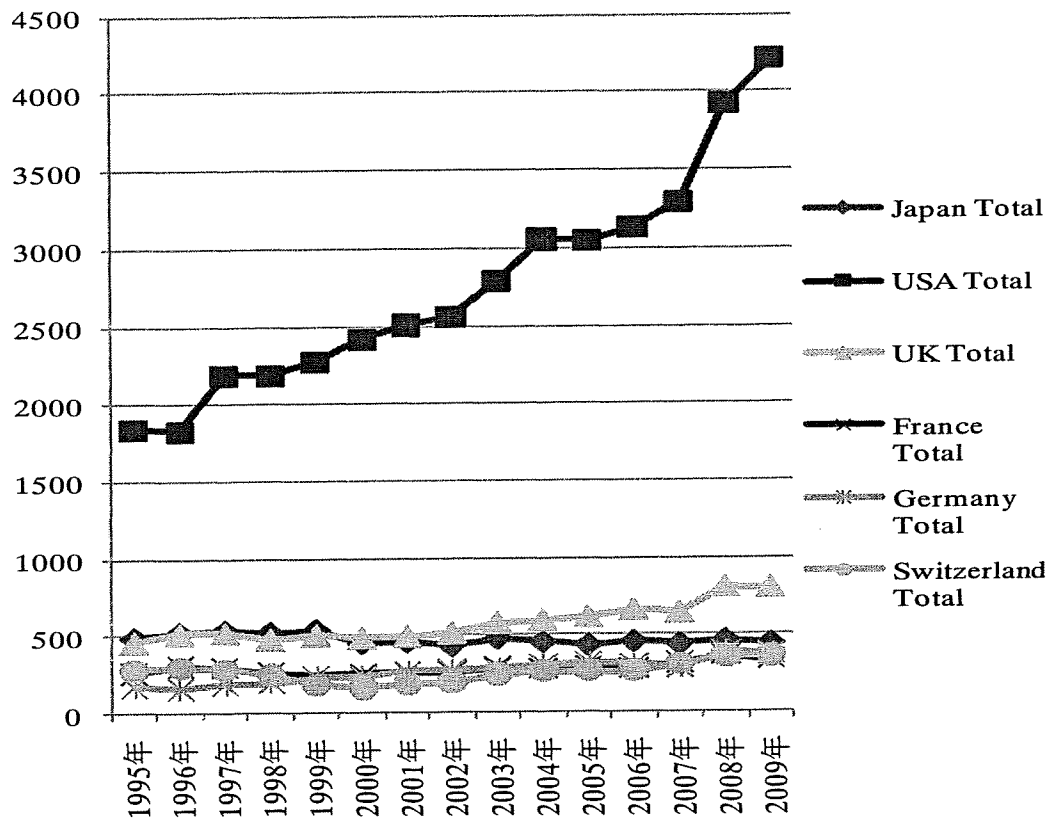


図1. 企業国籍（開発オリジネーター）ごとにみた新薬開発プロジェクト数の推移

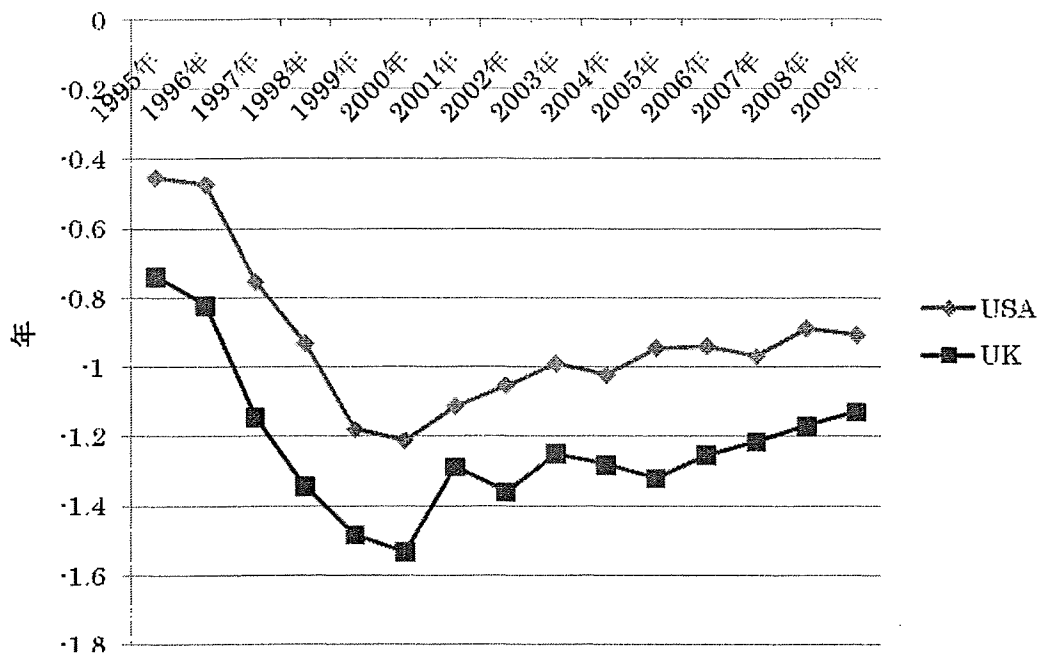


図 2. 日本の新薬開発プロジェクトの米国及び英国からの遅れの平均 (推定値)

表 1. 日本への申請の遅れ（単位：月）と新薬開発等に関する要因の回帰分析の結果 [1]

Variable	Model 1 (OLS)	Model 2 (OLS)	Model 3 (2SLS)
<u>Firm nationality: Japanese</u>			
Non-Japanese	36.69*** (13.68)	40.55*** (12.55)	30.47 (18.69)
<u>Alliance status: own development</u>			
Codevelopment	-9.53 (18.69)		-3.97 (21.67)
Out-licensed	48.66*** (14.78)	53.49*** (13.81)	46.84*** (15.16)
<u>Bridging: No</u>			
Yes	-27.58*** (10.25)	-25.28*** (9.29)	-2.86 (39.83)
<u>NsubjectJ</u>			
	-0.004 (0.007)		
<u>Therapeutic area: respiratory</u>			
Others	-4.32 (17.61)		-10.73 (20.29)
Alimentary tract & metabolism	-9.55 (21.22)		-7.19 (20.20)
Cardiovascular system	14.10 (20.91)		10.35 (21.80)
Anti-infective	-29.04 (19.03)	-24.03** (9.67)	-33.15* (20.09)
Antineoplastic immunomodulating agents	-11.57 (19.82)		-17.43 (22.75)
Central nervous system	18.17 (18.63)	24.83** (11.69)	16.40 (18.35)
<u>Medical needs: standard</u>			
Priority but not orphan	-0.95 (15.34)		4.68 (15.70)
Orphan	-19.13 (13.16)	-16.35* (9.67)	-7.07 (19.35)
<u>Drug sales</u>			
	-0.25 (0.31)		-0.32 (0.31)
<u>Regulation change: NDA in and before 2001</u>			
NDA after 2001	-7.32 (8.70)		-7.16 (8.34)
Constant	39.08 (24.36)	18.74 (11.84)	35.96* (21.62)
N	129	129	129
Adj-R2	0.1668	0.2032	0.2266

Standard errors are in parentheses. Baseline category is underlined.

NDA, new drug application; OLS, ordinary least squares; 2SLS, two-stage least squares

*P < 0.1, **P < 0.05, ***P < 0.01.

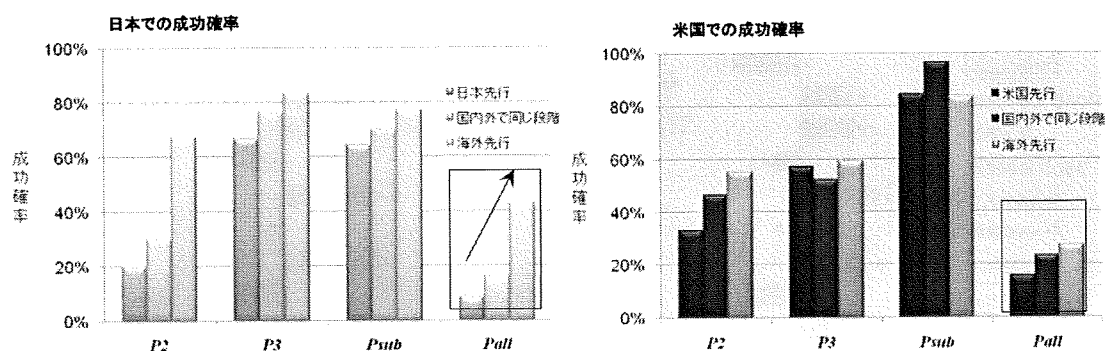


図 3. 日米で開発中の新薬の各開発相における成功確率の比較 [4]

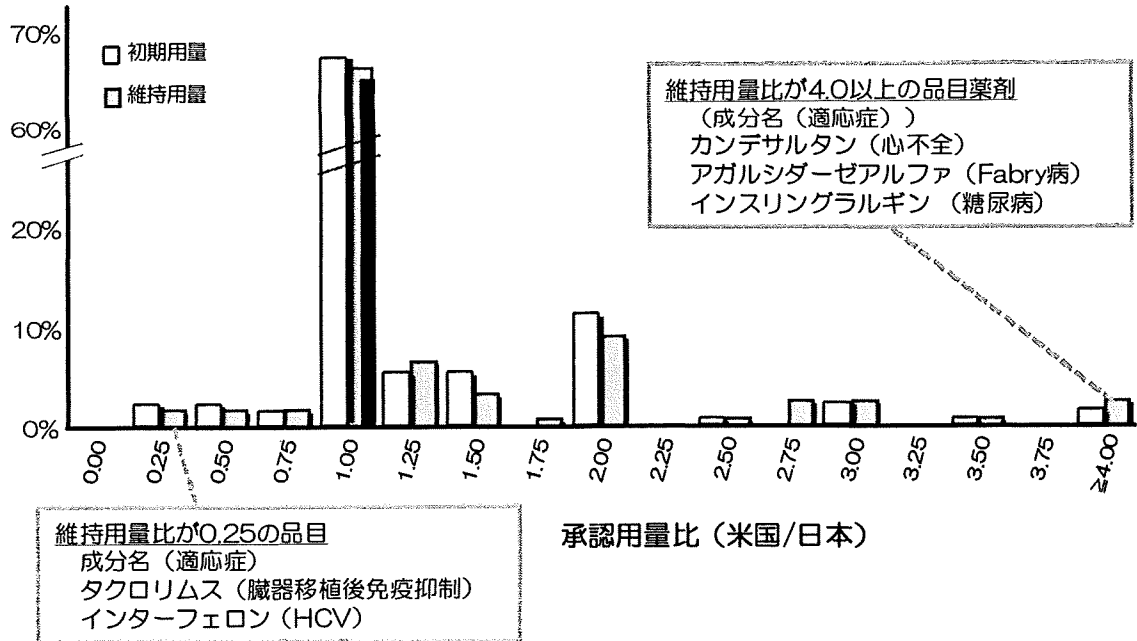


図 4. 2001 年から 2006 年に承認された新薬の日米の承認用量比の分布

臨床開発期間、審査期間、開発期間に影響を与える因子
申請前相談は審査期間が短い反面、臨床開発期間が長い

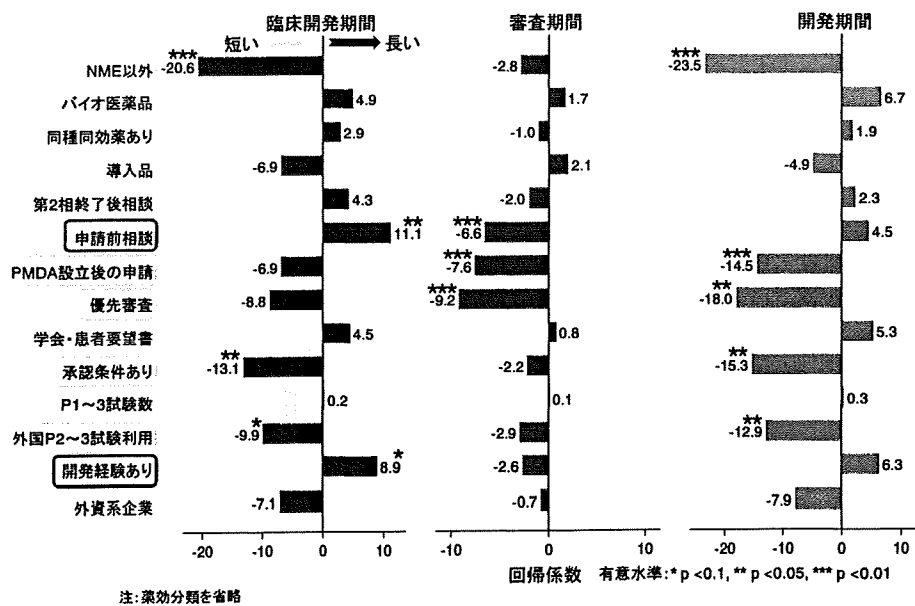


図 5. 最近承認された新薬の臨床開発期間及び承認審査期間と関係する要因の分析結果 [6]

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

国際共同治験を前提としたGCP等の治験制度及びその運用のあり方に関する研究

分担研究報告書

国際共同治験実施における規制当局の課題に関する研究

研究分担者：藤原康弘（国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部 部長）

研究要旨

国立がんセンター中央病院（National Cancer Center Hospital：以下NCCH）の経験に基づいて、医療機関における国際共同治験の規制要件に関する問題を調査した。ICH-GCPと省令GCPの相違及び各治験依頼者のそれらの解釈の相違が、医療機関の負担と混乱を招いていることが示唆された。ICH-GCPに準じることによる省令GCPの遵守、書式の統一、各治験依頼の見解の統一、および規制当局を含む社会全体の意識改革が、今後の課題であることが考えられた。

A. 研究目的

日本におけるドラッグラグの解消手段の一つとして、国際共同試験が推進されており、2007年の新たな治験活性化5カ年計画において国際共同治験への積極的参加の向上を目指している。そして、2008年に国際共同治験に関する基本的考え方が通知された。しかし、国際共同治験における日本のプレゼンスの低下は否めず、医療機関での治験コストが安価で、英語対応が容易で、施設あたりの被験者数が多く、さらに、政府からの手厚い治験振興策がある韓国、シンガポール、インド等の急速な拡大は目覚ましいものがある。

NCCHにおいても、2000年から国際共同治験に参入し、最近では、平成18年度に参加した治験数114件中国際共同治験が8件（第Ⅱ相：3件、第Ⅲ相：3件、第4相：2

件）、平成19年度は110件中20件（第Ⅱ相：4件、第Ⅲ相：13件、第4相：3件）、平成20年度は144件中33件（第Ⅰ相：1件、第Ⅱ相：7件、第Ⅲ相：23件、第4相：2件）、平成21年度は153件中52件（第Ⅰ/Ⅱ相：2件、第Ⅱ相：9件、第Ⅲ相：39件、第4相：2件）であり年々増加傾向にある。一見盛んにみえるものの、日本における抗がん剤国際共同治験の現状は窮地であると考えられる。抗がん剤の医薬品開発は、どのがん種においても患者やその家族の関心度が非常に高く、その多くが承認審査の遅さがドラッグラグを招いていると誤解されている。ドラッグラグは、むしろ治験のスタート時期が遅れ承認申請までに時間がかかることが最大の原因であり、そのことはこれまであまり注目されてこなかった。医薬産業政策研究所の政策研ニュース（No.

22 2007年3月)によると、厚生労働省の承認審査に要する時間は欧米並みになりつつあり、国内審査期間をどれだけ短縮しても、欧米と日本の新薬開発開始の遅れがある限り、ドラックラグは解消しない。がん領域の国際共同治験件数が増加傾向にあったとしてもその開発相のほとんどが第Ⅲ相試験であり、諸外国と同時期の早期開発相からの国際共同治験参入は極めて少ない。たとえ多くの治験依頼者頼みの国際共同治験に参加しても、それでは治験スタート時期を諸外国と同時期化することにはつながることはないとする。これら日本の置かれている窮地から脱するためには、まず医療機関の国際共同治験の準備・実施における人員や体制整備、早期開発部分での体力をつけることが重要と考え、NCCHでは、2008年から臨床試験・治療開発部を設置し、院内全体のインフラを整備し、医師主導治験の国際共同試験や、医師の直接交渉で外資企業とアライアンス契約しFDA申請を目指す試験の参入など、様々な手法に挑んでいる。しかし、省令GCPだけでなくICH-GCPが遵守できなければ、国際競争に立ち向かうことはできない。

そこで、NCCHの経験をもとに、国際共同治験の実施において医療機関が遭遇している規制要件に関する問題を調査し、今後の課題を検討した。

B. 研究方法

NCCHにおいて、国際共同治験を受け持った経験を持つ臨床研究コーディネーター(Clinical Research Coordinator: CRC) 25名、Institutional Review Board(IRB)事務局員4名から、国際共同治験の規制要件に関する問

題を聴取した。

C. 結果

書式において、CRCのSAE報告書作成では、24時間以内に英文の各依頼者書式と当院IRB審議のための治験の依頼等に係る統一書式(以下統一書式)の両方が必要となることで、言語の問題ではなく作業量が倍になることが負担となっていた。IRB事務局では、受託研究契約書等が従来の統一書式ではなく各治験依頼者書式となることで、記載内容が異なり確認作業に時間を要していた。英語対応は、さらに内容確認に苦慮するため、これら契約書の和訳が必要であった。

心電図検査は、欧米ICH-E14ガイドラインStep5の適応されていることにより、従来Step4を適応している日本にとって、新たな実施方法の調整が必要となった。薬剤使用後何分後や何分毎に何回など、心電図波形の収集方法の記録のタイミングや回数が治験毎に異なることや、QT間隔補正式においても、従来用いられているBazett法ではなく、国内メーカー機器がプログラミングしていないFridericia法が用いられるようになり、別途計算が必要となった。

追跡調査において、死亡イベント数により解析のタイミングを定めていることで、調査タイミングが1か月から3か月毎など頻回なものが増えていた。がん専門病院では、治験終了後、緩和目的で転院している患者が多く、調査時に死亡している可能性が高いため、頻回で定期的な電話や郵便での死亡日確認は難しく、患者や家族、医療機関側の双方に大きな負担がかかっていた。NCCHでは、がん登録システムに準じ住民

票調査と戸籍調査も利用しているが、期間が短い頻回な調査は市町村などの行政協力が得にくく、CRC が最も苦慮していた作業であった。

原資料では、J-GCP 第 2 条 10 項に「得られたデータとその他の記録」と清書したものや書き写した二次的なものも許容しているのに対し、ICH-GCP1.52 に規定は「Original Documents : 最初の資料・データ」としていることや、CRF が電子化されたことから、電子カルテ内にすべてのデータの入力が必要となり、Document の不備が多くみられるようになった。

また、CRF の言語と同様言語でのカルテ記載を必須とする場合とそうでない場合があり、各治験依頼者でその範囲も異なり、カルテ記録時間もモニタリング時間も要していた。

検査や各機器のバリデーションでは、ICH-GCP8.2.12 や 8.3.7 に規定されているにも関わらず省令 GCP にないため、元々ないものがあるだけでなく、入手する証明書や認可証などの資料、品質管理対象と手順やその確認方法が各治験依頼者により異なることで、各対応に困難さを感じていた。21 CFR Part11 に則った電子カルテのバリデーションに関しても同様であった。

モニタリング実施記録に関して、ICH-GCP8.2.20 や 8.3.11 に規定されている医療機関側の訪問記録の作成と保管は省令 GCP に規定がなく、各治験依頼者で書式や記録内容が異なった。また、他国では全症例に対し一部の直接閲覧（Source Document Verification : 以下 SDV）もしくは一部の症例に対し全部の SDV が行われているにも関わらず、日本においては全例全

データの SDV が必要であることと、監査対策のために過剰な確認が行われることで、タイムリーな電子 CRF 入力をするも、他国に比べモニタリングと施設訪問の回数が増していた。

治験薬交付において、ICH-GCP5.14.2 では治験薬交付時期は承認後となっているが、省令 GCP 第 11 条では契約締結後と規定されているため、治験薬搬入に時間を要することがあり、治験開始が遅れることにつながっていた。

IRB 審査において、省令 GCP 第 32 条では治験分担医師及び治験協力者リストや契約数の審査が規定されているため、ICH-GCP3.1.2 で規定がないにも関わらず、変更になる度にリストの変更が必要となり頻回な審査を要していた。

同意説明文書交付に関して、21CFR312.62 の解釈の違いにより、同意書を版管理し複写を用いて患者と医療機関で保管し、説明日や同意日その確認日が残されているにも関わらず、医療機関と患者の双方で各 1 部の文書保管や、患者の署名を保証するために説明日と同意日を同日にすることが必要な場合があった。

他に、省令 GCP の改訂により不要となった治験分担医師履歴書は、ICH-GCP8.2.10 や 8.3.5 の規定にて提出が必要となるが、sub investigator の解釈が各治験依頼者で異なることで CRC の履歴書を必要とする場合や、ICH-GCP8.3.24 の Signature Sheet の署名対象者の解釈が各治験依頼者より異なることや、署名印影一覧と兼ねる場合とそうでない場合があり、同じ規定においても各治験依頼者の見解にあわせた対応が必要となり、煩雑となっていた。