

千葉大学, 京都大学(医学部附属病院探索医療センター・医学研究科薬剤疫学), 慶應義塾大学 共同シンポジウム

## 治験と臨床研究の統一は可能か

— 臨床試験の科学性と倫理性の向上, 新たな制度と環境を求めて —

### 《シンポジウム開催趣旨説明》

京都大学医学研究科薬剤疫学分野教授 川上 浩司

京都大学の川上でございます。本日は暑い中、多数のお運びをいただきまして、誠にありがとうございます。趣旨について、ご説明申し上げます。多分、これを聞かないと、「何でこういうことをやっているんだろう」ということが分からないかと思っておりますので、ぜひお聞きいただければと思います。

私自身は、今、京都大学の教授を仰せつかっておりますが、元々医師でございまして、FDAというところで、連邦政府の食品医薬品庁と言われますが、アメリカの医薬品行政の審査当局で行政審査官を拝命していました。特に、専門は先端医療の部分、癌ワクチン、遺伝子治療、再生医療などをどうやって世の中にデリバリーするかということにかかる審査を担当していた次第でございます。

そもそも、医薬品行政、あるいは医薬品の審査というものは、当然のことながら、公的サービスの一環として国が実施するものであって、国民が、あるいは患者さんが安心して、安全に薬を使えるようにということで行われている訳でございます。

ところが、もう1つ、重要な意味を持っています。何かと言いますと、社会というのは、常に進化します。科学者はいて、大学もある。そうすると、常にspontaneousに発見が起こります。この発見が起きた場合、例えば新しい薬ができるかもしれない。ところが、このできた薬に対して、これを社会に適用しないというのは倫理的に問題があります。なぜならば、社会が研究の成果を享受できないことになるからでございます。ということで、フィルターとして、科学技術が進歩してしまう中で、それをどうやって国民が享受できるか、人間が享受できるかということにおいても、科学技術政策、あるいは基礎医学や薬学研究というものをどうやって社会に還元するかということも、実は審査が担う重要な役割と考えています。これは車の両輪みたいなものです(表1)。

これはよくお話し申し上げますが、医薬品や医療機器の開発は非常に重要であり、研究するのであれば、研究のための研究ではなくて、ぜひ社会に還元しようということを我々はずっと

表1 医薬品行政への期待

---

昨今、医薬品の安全性への懸念や対策、また科学技術政策上、基礎医学研究の応用による社会への成果還元という2つの観点から、医薬品審査の在り方が議論となっています。

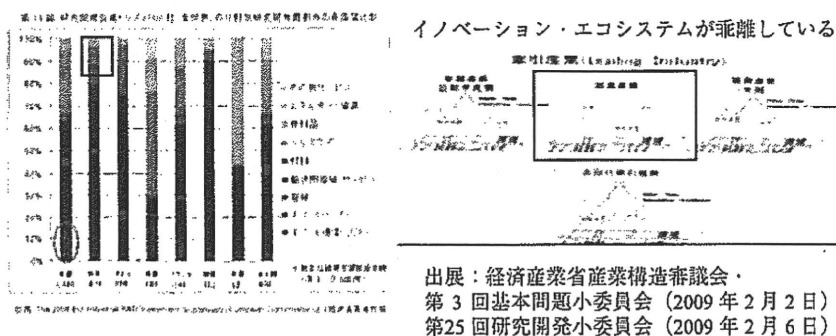
---

考えてきている訳でございますが、残念ながら、日本の場合には、いわゆるイノベーションエコシステムの乖離と言われる現象がございまして、家電産業や自動車産業、あるいは米国の軍需産業や次世代牽引産業、これは宇宙開発事業などがございますが、こういった他の事業に関しては、しっかりと研究開発したものはバリューチェーンが繋がって産業化できている、回収できている。ところが、日本の医薬産業というのは、幾ら技術があっても、技術に投資をしても、回収できずに、バリューチェーンが繋がっていない、ということが非常に大きな問題であるという認識がなされています（図1）。

さて、では、臨床研究というものは何でしょうか。臨床研究というのは、研究者の分布からお話しさせていただくと、大きく分けて2つの領域を持っています。1つ目の領域は、いわゆる Clinical epidemiology, 臨床疫学研究と言われるようなものでして、これはいわゆるエビデンスに基づいた医療である EBM を実践するためのエビデンスをつくるための研究です。アウトカムリサーチと言われたりもします。この説明はあまりしません。もう1つの車輪というのが、いわゆる臨床応用研究と言われるものでして、Translational Research とされるものになります。これは新しい薬などを開発していこうというものでございまして、臨床研究には2つの局面がある訳です（表2）。

臨床研究, Clinical research というのは、過去の反省から人を対象とした研究、あるいは人から出てきたものを対象とした研究を行うに当たっては、科学的、倫理的妥当性を担保して行うということでヘルシンキ宣言というものが採択されまして、以降、いわゆる ICH-E6, GCP というものが整って参りました。

医薬品・医療機器の開発は重要である。しかし、研究開発投資はまったくバリューチェーンにつながっていない。



→システム研究と規制・制度改革は不可避である

図1

表2 臨床研究の両輪

- 臨床疫学研究  
Clinical epidemiology
- 開発型臨床研究  
Translational research

もう少し学術的にというか、分類的に臨床研究を捉えてみますと、臨床研究というのは2つの領域を持っています。1つが observational study, 観察研究, もう1つが intervention, 介入研究です。観察研究と介入研究は何が違うかと申しますと、観察研究というのは、通常のEBMとして、プラクティスとして行われている医療行為というものをあるがままに捉えて研究を行うものです。例えば、医薬品においては、製造販売承認後の調査研究というものも入ってきます。

もう1つが介入研究でして、今、認められて行われているプラクティスを超えて、その超えている部分に対して評価することを介入研究と言います。この介入研究の中で最も端的に医療用品が入ってくる場合——医療用品というのは医薬品、医療機器あるいは生物学的製剤を指します——こういったものを評価しようということで行っているものが、特に clinical trial, 臨床試験と言われるものでございます (図2)。

ところが、日本の臨床試験と言われるものはどういう仕組みを持っているかと申しますと、世界でも稀にみる制度を持っています。1つ目が、治験です。治験というのは、皆さんご案内のように、薬事法上の用語でございまして、薬事法というのは、製造販売業を取り締まるための法律です。繰り返して物をつくって販売して流通させるということ、これを薬事法というもので縛っているのですが、この薬事法上で行われている臨床試験を特に「治験」と呼んでいて、この「治験」というものが、皆さんご案内のように、医薬品医療機器総合機構(PMDA)で審査し、その後、厚生労働省の本省、薬食審というところでも審査をするということになっています (図3, 図4)。

もう1つの道のりが、いわゆる未承認薬の「臨床研究」です。これは、製造販売業から漏れる場合——つまり薬事法に入らないような場合——大学は製造施設を持っていませんし、販売して流通させるような仕組みを持っていませんから、薬事法では、範囲外になります。です

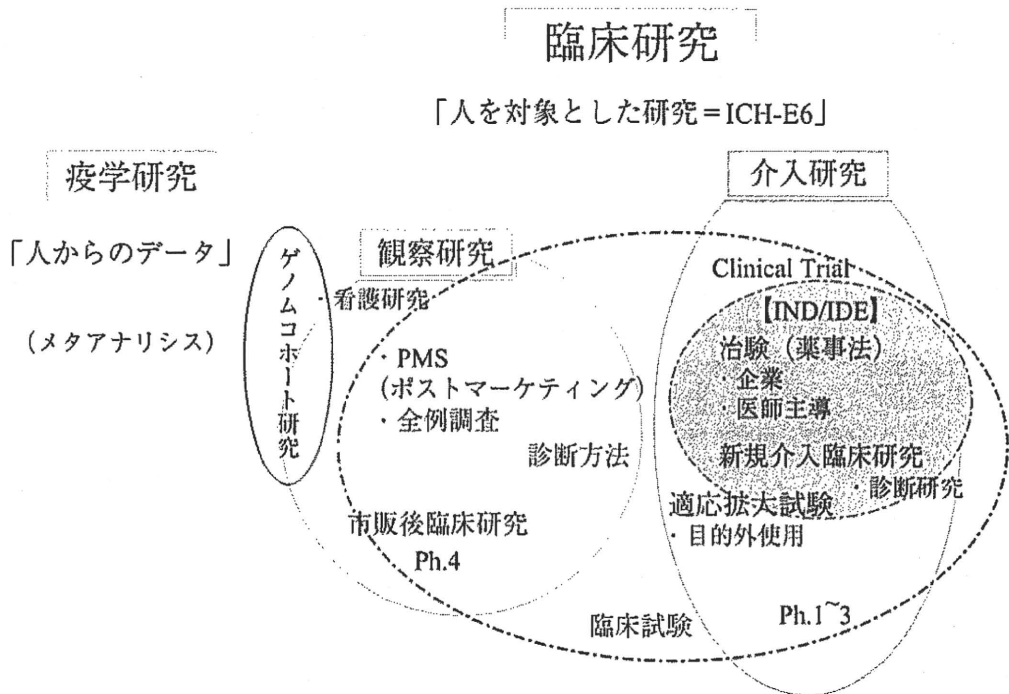


図2

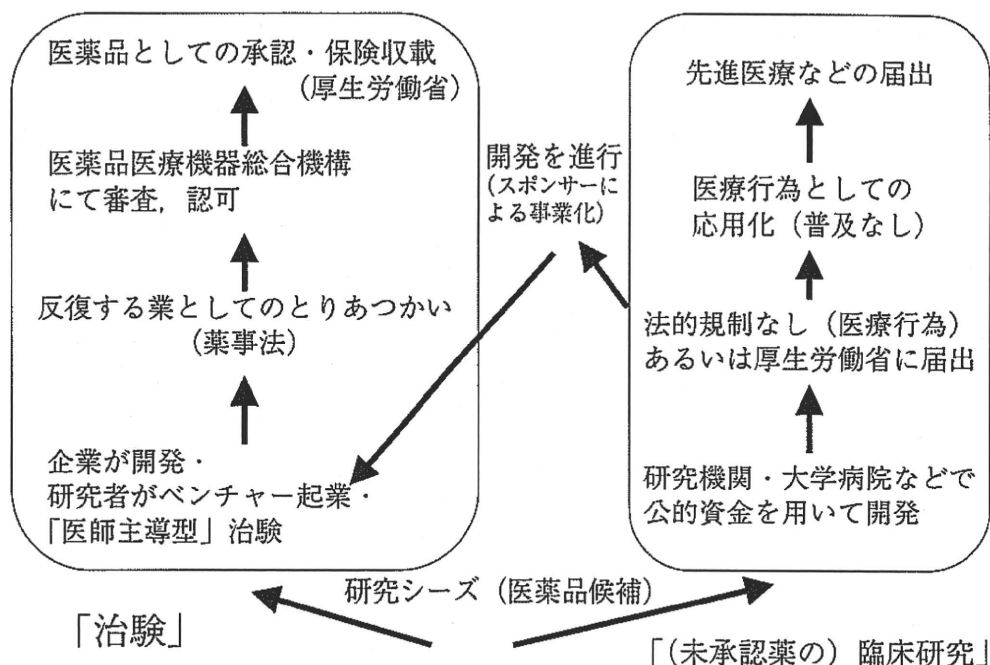


図3 我が国における臨床試験の現状

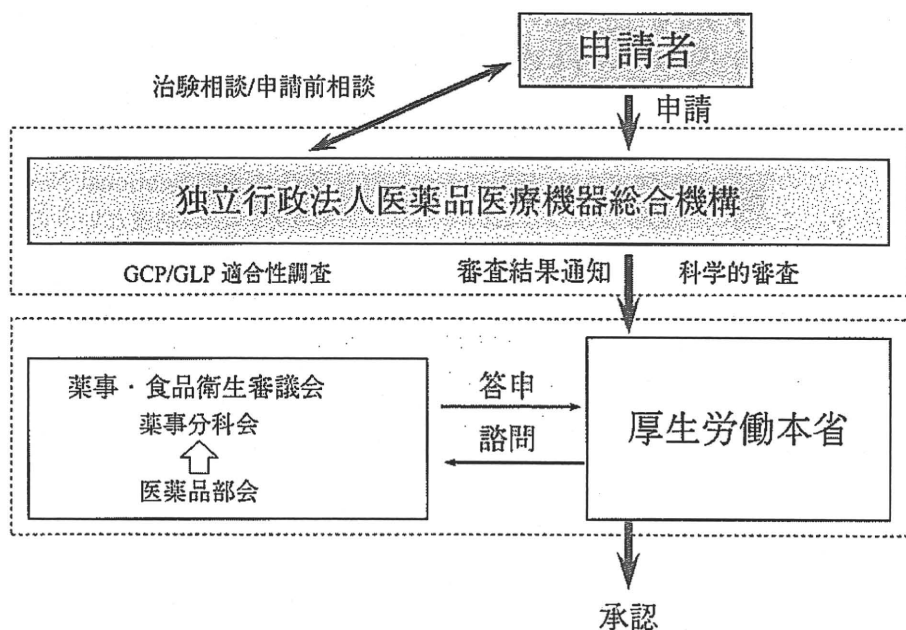


図4 日本における医薬品の承認審査

ので、公的資金を用いて行う場合には、「臨床研究倫理指針」によって「臨床研究」が行われる訳です。

この場合のゴールというのは、先進医療等々がある訳ですが、何が問題かと言うと、この「臨床研究」というものは、治験のように薬事法上のGCP省令で定められているものとは違っていて、GCPでは義務化されていません。ということで、ここでとられたデータというのは、

論文のためには使えるかもしれないですが、社会に対して貢献できないのです。何故なら非GCPのデータは、医薬品としての承認を得るためのデータとしては世界中の規制当局から認められません。ということで、「臨床研究」をやればやるほど何が起るかということを考えなければいけません。医薬品産業というのは、他の産業、自動車産業や電子産業とは異なり、垂直統合型の産業構造を持っていません。すなわち、例えばiPhoneなどはパッケージングされています。いろいろな部品が入っていて、パッケージング化してアップル社が売っている訳です。ところが、部品部品の特許を置換するものが使えれば、iPhoneではなくても、いろいろなスマートフォンが販売されるようになっていきます。

医薬品産業は、強力な物質の特許というものがありますと、これが1つのマーケットを形成し得ます。ということで、特許出願後に25年間、exclusiveにデータが保護されますが、25年間たった瞬間にジェネリック医薬品が入ってきて、売上ベースで90%以上売上が落ちてしまう、ということになる訳です。ということで、簡単にいえば、25年間の中で、出願してからいかに早く開発をして、いかに早く患者さんに届けるかということが、患者さんへのdrug availabilityという観点、そして産業化という観点、両方から非常に重要な訳でございます。ところが、この「臨床研究」という、治験以外の制度というものがありますと、ここでとられたデータというものは、GCP上でありませぬので、承認のデータには使えませぬ。ですから、「臨床研究」をやればやるほど、25年間のデータ保護期間が短くなっていってしまうのです。そうしますと、当然のことながら、産学連携もしづらいことになりますし、もう1回このデータを取り直すことになりますから、非常に無駄が多いということになってしまっています(表4)。

では、アメリカはこういうことをどういうふうに解決してきたのかといいますと、簡単にお話をしますと、薬というものに関して、Food, Drug, and Cosmetic Actという薬事法がありますが、これが、薬は安全で有効であるということを規定して、その検証をするために臨床試験という制度がつくられました(表5)。

この臨床試験という制度を担っているのがIND (Investigational New Drug) という制度です。これが今日のシンポジウムのキーワードですが、この制度というのは、アメリカの場合には、国家が認めていない、いかなる薬を臨床試験として使う場合であっても、必ず行政当局が審査をするという制度です(表6)。皆さんは、「これは当然ではないか」と思っているかもしれませんが、日本にはこの制度はありません。なぜかと言うと、日本の場合には、臨床試験の前の審査と終わって承認する審査、2回審査があるのですが、承認のための審査は行っていますが、臨床試験の入口に当たっては治験として行っている場合はPMDAが審査しますが、

表4 日本の臨床試験の特徴と問題点 (まとめ)

- 
- 臨床研究、治験というトラックの違い
    - (1)手続きに混乱 (2)被験者保護 (3)医薬品機構の審査事例が蓄積しないため経験値が不足 (4)国内データベースが完備されない (5)特許の期間を無駄している
  - 開発薬事の人材と価値観のインキュベーションの必要性 (企業, 行政, アカデミア)
  - 臨床研究を行う医師・医学教育の改善が必要
- 

2007年8月3日 医薬品における産官学の連携組織 資料 京都大学・川上浩司

表5 FDAによる医薬品審査・認可の歴史

- 1906年 Food and Drug Act (Wiley Act or Hey burn Actともよばれる)→ラベル標記の適正化
- 1938年 Food, Drug, and Cosmetic Act→安全性検証の義務化
- 1962年 FD&C Act 補足→有効性検証を義務化
- 1983年 Orphan Drug Act 稀少疾患に対する医薬品開発を促進 (税制優遇, 承認後7年間の優先販売権, 研究費助成)
- 1992年 PDUFA 法, MDUFA 法により, 審査官の person fee を申請手数料から充当→審査体制 (規制と支援) を強化
- 1992年 重要な医薬品に対する優先審査制度の導入
- 1997年 FDA 近代化政策 採択
- 2003年 FDA クリティカルパスイニシアティブ発表→規制側からの研究・開発・産業支援を明確化
- 2004年個別化医療関連の通知 (ファーマコジェノミクス等) 発布

表6 IND 制度とは

- Investigational New Drug applications
- 人間 (患者) に FDA 未承認のいかなる医薬品を投与する場合にも IND パッケージを作成, 申請することが義務付けられている



「臨床研究」と言われているもの場合には, GCPに関する部分を担保するための審査というものは行われていない訳です。ですから, IND 制度というものは日本にありません。

IND 制度がある中で, 行政がどのように審査をしているかと言いますと, 簡単にお話しすると, 「医薬品そのものの審査, 医薬品が適切にコントロールされて規格がつけられ, 製造されているかどうか」です。2点目が, pharmacology toxicology と言いますが, 非臨床試験が適切に行われているかです。この2つをもって初めて, 倫理的に妥当性がある, 人間を対象として介入というものがなされる, と認知されています。それぞれに対して, いわゆる医薬物の規制は GMP, 非臨床試験の GLP という規制事項がありまして, 国はこういったことを審査するのです。GMP と GLP がある上で初めて人を対象とした試験, いわゆる臨床試験というものが行われます。臨床試験というものは GCP によって行われている, ということになります (図5)。

GCP は, 各医療機関の IRB が守ってしまっていて (表7), つまり, 大学で行っているような研究成果というものが, 最終的に企業に引き継がれることが非常にシームレスに行われるようなことを応援する IND 制度, あるいは医療機器の IDE 制度というものがございます。つまり, 大学で行われた臨床試験のデータは, GCP で行われていますので, すべからくそれが引き継がれて, 製薬企業が承認申請に使うデータとすることができる。そして, 世界の患者さんにな

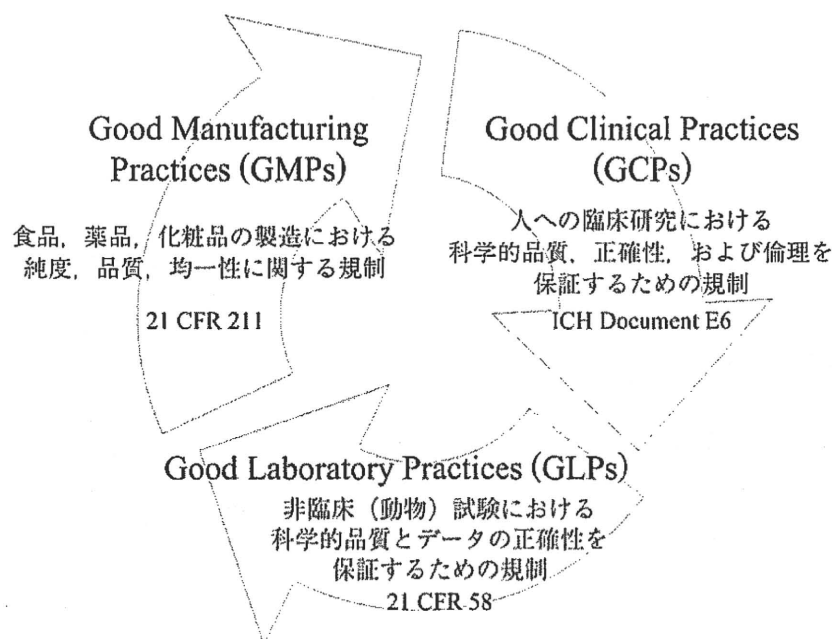


図 5

表 7 IRB の規制当局 OHRP の役割

- 保健福祉省（Department of Health and Human Services : HHS）の下部組織であり、HHSの政策と各組織のIRBの監督権限を有する。
- 臨床研究に参加する被験者を保護することを目的に、HHSに政策の新しい企画や情報提供を行うとともに、施設の申請に応じて施設を連邦認証（FWA）する権限を持っている。

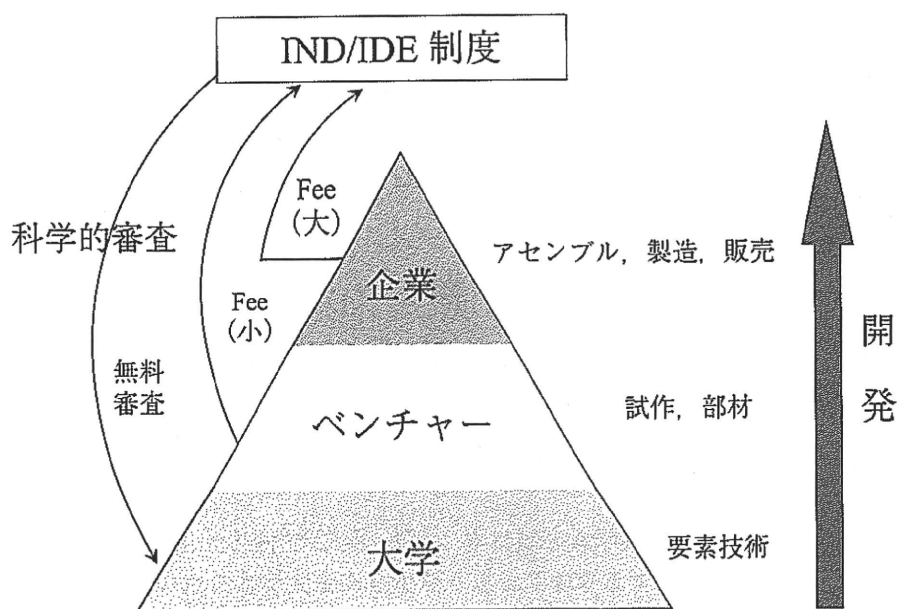
FWA（Federal Wide Assurance）米国連邦保証制度

るべく早く届けることが可能であるということになっています（図6）。

アメリカだけではありません。こういう制度を持っているのは、実はヨーロッパも同様でして、2004年5月以降は、欧州理事会の決議で、EC Clinical Trial Directive というものが制定され、この中では、企業だろうが、アカデミアだろうが、同じように各国審査を受けないと臨床試験に入ってはいけない、GCPであるということが規定された訳でございます（表8）。

ですから、我々の今回のシンポジウムの目的というのは、大学で行われている研究の成果というものが速やかに国民に届けられるためには、当然のことながら、制度的にGCPが運用されて、そして、それが正しく行われなければいけない、ということだと思っています。すなわち、大学で行われる臨床研究と言われているものが底上げされて、品質が整わないと世界で使えないのではないかということが問題意識な訳でございます。

ですから、こういうことが制度的に行われることが可能かどうかということが今日のテーマでございます。GCP、大学の臨床研究の成果というものがどうやって社会にアダプトできる



出展：川上浩司 2008年5月22日 民主党・医薬品産業政策研究会  
2008年3月12日 自民党本部・国家戦略本部

図6 米国における医薬品行政と社会・産業との関連

表8 臨床研究に関する EC 臨床試験指令

- 1996年のICH合意によるICH-GCPに基づき、2001年5月に欧州議会および欧州理事会指令（以下、EC指令という）として公布、各EU加盟国は2004年5月までに国内制度を整備
- 臨床試験の実施において、以下の事柄を規定
  - 商業スポンサーか非商業スポンサーか、承認申請目的か否かに関わらず、試験実施前に、倫理審査委員会の審査に加えて規制当局の承認審査が必要
  - 被験者の保護としての賠償・補償（compensation, indemnity）措置
  - インフォームドコンセントの在り方
  - 副作用報告の在り方、特に、重篤未知疑いのある有害事象（SUSAR）の規制当局および倫理審査委員会への報告等

かということも皆さんに今日お考えいただくきっかけとなればと思っております。  
どうもありがとうございました。



## 日本版 FDA への道のり

医薬品行政と IND 制度

国際製薬企業のドラッグラグへの取組みと GPSP のさらなる進展

日本の医薬品研究開発——現状と将来展望

日本の医薬品承認審査の諸課題とドラッグラグ

医薬品規制と日本版 FDA——治験と臨床試験の制度的な融合をめざして

産業化できない日本の医学研究

日本版 FDA 設立の必要性と働きかけ

バイオベンチャー成功のための医薬品行政

### ■連載

動物の感染症から学ぶ

近年急増するウシ白血病——その概要と発生状況

逆システム学の窓

人工内耳か手話か——“聞こえない子ども”の養育は誰がきめるか

CONTENTS



日本版FDAへの道のり

819	はじめに.....川上浩司
821	医薬品行政とIND制度.....川上浩司
826	国際製薬企業のドラッグラグへの取組みとGPSPのさらなる進展.....柴本憲和
831	日本の医薬品研究開発——現状と将来展望.....Christian Elze
836	日本の医薬品承認審査の諸課題とドラッグラグ.....小野俊介
840	医薬品規制と日本版FDA ——治験と臨床試験の制度的な融合をめざして.....黒川達夫
	[ayumi TOPICS]
844	産業化できない日本の医学研究.....徳増有治
846	日本版FDA設立の必要性と働きかけ.....中村亮二・他
849	バイオベンチャー成功のための医薬品行政.....小口しのぶ

	フォーラム
851	切手・医学史をもちこ④ 慶應義塾大学医学部90年.....益山知新
852	逆システム学の疑③ 人工内耳か手話か——“聞こえない子ども”の養育は誰がきめるか.....児玉麗彦
857	キングスカウンティ—検視局見学記 Vol. 1.....吉田謙一
862	今月の雑誌特集
864	今月の新刊紹介
	連載
875	動物の感染症から学ぶ③ 近年急増するウシ白血病——その概要と発生状況.....村上賢二
	TOPICS
871	糖尿病・内分泌代謝学 唾液中コルチゾール測定.....武田仁勇
872	生理学 視床下部のエネルギー—バランス制御機能の破綻にかかわるシグナル分子群.....香月博志
873	耳鼻咽喉科学 内リンパ水腫の画像診断.....宇佐美真一
869	次号の特集予告

持続性Ca拮抗剤

**カルプロック錠** 8mg 16mg

処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること  
一般名/アゼルニジピン

※効能・効果、用法・用量、禁忌、併用禁忌を含む使用上の注意等につきましては製品添付文書をご参照ください。

製造販売元(漢方製薬社)  
第一三共株式会社  
〒207-1902 東京都中央区日本橋本町3-5-1

高親和性AT1レセプターブロッカー

薬価標準収載

**オルメテック錠** 5mg 10mg 20mg 40mg

処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること  
一般名/オルメサルタン メトキシソミル

製造販売元(資料請求先)  
第一三共株式会社  
〒107-1166 東京都中央区日本橋本町3-5-1

# G蛋白質 共役受容体研究

## 一疾患解明とシグナル制御の新時代

企画/飯利太郎 (東京大学大学院医学系研究科腎臓・内分泌内科)

■B5判 290頁 定価5,460円(本体5,200円 税5%)

- 著しい多様性と進化し保存された普遍性をもち、最大級のファミリーを形成するG蛋白質共役受容体(GPCR)
- 生体の多くの機能にかかわるため関連する疾患も多岐にわたる、非常に多数の薬剤のターゲットとなっている
- そのシグナル制御と疾患との関連を、国内外の一線級の研究者が詳しく解説!



### CONTENTS

- G蛋白質共役受容体研究の現在と未来
  - ◆GPCRs, twenty five years later
  - ◆G-protein coupled receptors: still a lot to be discovered
- 構造・受容体の解析・制御のあらたな視点
  - ◆塩基配列と受容体の新しいパラダイム: 機能発現の活性化
  - ◆ドメイン構造・機能における特殊性と一般性
  - ◆G蛋白質共役受容体によるG蛋白質共役受容体の制御
  - ◆GPCRのヘテロダイマー形成—GPCRシグナルと進行癌
  - ◆GPCRによる細胞活性化の新展開—GPCRシグナルと進行癌
  - ◆オーファンGPCR標的薬—MCH受容体の場合
  - ◆生細胞膜におけるGPCRの1分子観察法を用いた研究
  - ◆G蛋白質共役受容体の構造変化の全長制御下FRIT法による解析
  - ◆GPCRハモキュロウウイルス発現スクリーニング
  - ◆可溶性、精製GPCRの構造、機能解析へのSDS法による応用
  - ◆GPCRの制御—GPCRシグナル伝達ライブラリ
- 各論: 受容体機能のあらたな展開
  - 【皮膚病】
    - ◆グルチン受容体
    - ◆NPY受容体—指圧鎮痛ペプチドと抗痛剤
    - ◆4型メラノコルチン受容体(MC4R)
    - ◆オレキシン受容体
  - 【代謝病】
    - ◆インクレチンの受容体
    - ◆腸管受容体に対するリガンド探索、生理機能の解明と創薬応用
    - ◆TSHS/M-BARを介するシグナル伝達系が用いる多量生体機能
    - ◆β2アドレナリン受容体と週活動筋筋力増強
  - 【内分泌】
    - ◆カソシグマ受容体—アロステリックな調節と長連・薬劑
    - ◆中気脳刺激ホルモン受容体—その構造と調節の相関
    - ◆TRH受容体—基礎から臨床への展開
    - ◆変異GnRH受容体とゴナドトロピン分泌欠損症
    - ◆パロプレリン受容体によるAGTI分泌と血糖の調節

●弊社の全出版物の情報はホームページをご覧ください。 <http://www.ishiyaku.co.jp/>

医 薬 学 出 版 株 式 会 社 / 番113-8612 東京都文京区本駒込1-7-10 / TEL. 03-5395-7610 / FAX. 03-5395-7611

## はじめに

Introduction



川上 浩司

Koji Kawakami

京都大学大学院医学研究科薬理学

FDAとは、Food and Drug Administration, すなわちアメリカ連邦政府における食品医薬品庁を指す。昨今、医薬品の安全性への懸念や対策、また、基礎医学研究の応用による社会への成果還元という2つの観点から、医薬品審査のあり方が議論となっている。日本版FDAとは日本に、アメリカFDAや昨今アジア各国に設立されたFDAを後追いつくもので、より日本の形式上設置しようというものではなく、これら2つの観点に設立されたFDAを後追いつくもので、より日本の現状に即して、本質的に国民の健康を守り、基礎医学の応用、ひいては世界への日本の技術の発揚という目的に合った制度をどのように考えていくかということである。

21世紀に入り古典的な低分子化合物に加えて、バイオテック/ロジック医薬品や新規の医療機器の出現により、医薬品の審査は多様性を求められるようになった。この多様性は安全性や有効性の多様な評価系の確立が必要となったことでもあり、いわゆるレギュラトリ—サイエンスの充実が世界中の医療用品開発者、規制当局のキーワードとなってきたのである。換言すると、科学技術の進歩によって、その社会への受容のための評価科学が必要となり、医療制度との関連付けも余儀なくされている。世界最大の医療用品の規制当局であるアメリカFDAも多様な評価科学の確立に難渋している。承認・市販後の副作用の報道のたびに、さまざまな批判を受けながら試行錯誤を繰り返しているのだから、我が国においては評価科学の確立も当然重要であるが、それ以前に、そもそも臨床試験

や医薬品審査にかかる制度が、冒頭に記載した2つの観点を満たしていないことが問題となっている。本特集においては、この解決策としての日本版FDAへの道のりを考えてみたい。



療、健康や医療用品であるということは、単純計算だけでなく、日本人の長寿や健康観が世界から高く評価され、また医薬品創出の能力も現時点では日本は世界のトップクラスにあるという点も根拠たりえる。われわれが日本の強みを生かしていくためには、新規の医薬品や医療機器を創出し、世界に発信していくこと、超高齢社会のなかで健康の価値や質の高い医療を提供できるという実力を世界に示すことが重要である。健康の価値という意味では、日本で高齢者が健康で幸せな生活を送るためのありとあらゆる努力をすれば、国際社会に対してその方法論やコンテンツを輸出することができるのみならず、世界の富裕層が日本に移住する、あるいは別荘を設営するようになり、日本が苦手にされている国際的視野をもった人材の育成にも役立っており。

われわれは次世代の基幹産業が何かをしっかりと見定め、持続的なイノベーションの可能性を育んで投資を続けていかなければならないのである。その対象としての医療、医薬品や医療機器という考え方をすべき時代になってきているのではなかろうか。

**医薬品開発の多角化への対応**

20世紀末になると、分子生物学の進歩により遺伝子組換え、培養技術を駆使した遺伝子や人工蛋白の産生が可能となった。また、ヒューマングノムプロジェクトの終了によって、ヒトの臓器や体内の調節に関連した遺伝子が明らかになった。そこで、疾患に対応した遺伝子検査が可能となり、特定の遺伝子や蛋白を標的とした医薬品、すなわち分子標的薬や抗体医薬(新世代の生物製剤)とといった新世代の医薬品が創出されるようになってきた。

その一方で、1990年代末から新規有効成分が臨床試験を経て承認される確率は1万分の1ぐらいいまで下がっているといわれる。1980年代半ばにはアメリカでフェーズ1に入ったもののうち、フェーズ3を終了して承認申請に入るのは

20~30%であったが、現在は年間1,000本FDAに申請される臨床試験のなかでは、フェーズ3を終了する画期的な新規有効成分は1ヶケである。このように、医薬品開発のチャンスは非常に狭くなっているのである。

では、なぜ医薬品開発が困難になってきたのであろうか。治療に資する低分子化合物はもう出尽くしたという意見もあるが、上述のようなバイオテクノロジーの革新的に伴って、新しい製剤の安全性と有効性の評価(レギュラトリーサイエンス)がまだ発展途上であるという側面があることも否めない。すなわち、蛋白製剤、核酸医薬、抗体医薬、遺伝子治療、細胞治療、組織工学利用製品といった多様な相形について、前臨床試験段階、動物を対象として行われる安全性薬理試験などの非臨床試験、そしてヒトを対象とした臨床試験、承認後の市販後臨床試験や市販後安全性監視、各段階で新しい評価方法を考案、妥当性の確認をしていく必要がある。そのハードルの高さや方法論が確立していないという点も、現在の医薬品開発を困難にしている一因であると考えられる。

すなわち、バイオテクノロジー技術の進歩や、また医療機器の高度化などがもたらした多角性に対応するために、多様な評価系の確立が必要となったということもあり、いわゆるレギュラトリーサイエンスの充実に世界が世界中の医療用品開発者、規制当局のキーワードとなってきたのである。レギュラトリーサイエンスの充実には、開発レベル、審査レベルでのキーワードであるが、その上位概念としてイノベーションの萌芽を育て維持していくための医薬品行政、とくに臨床試験の制度、規制からみた開発支援のあり方の理想像とはどのようなものであるか。

**日本における臨床試験制度の現状**

現在の日本の薬事法は医薬品などを繰り返して製造し、国内において販売・流通させるといって製造販売業を規制している。それゆえ、規制の対象は大学などの研究機関ではなく、営利企業(製薬企業)となっている。薬事法の規定内で、国(厚生労働大臣)からの承認を受けることを目的とした臨床

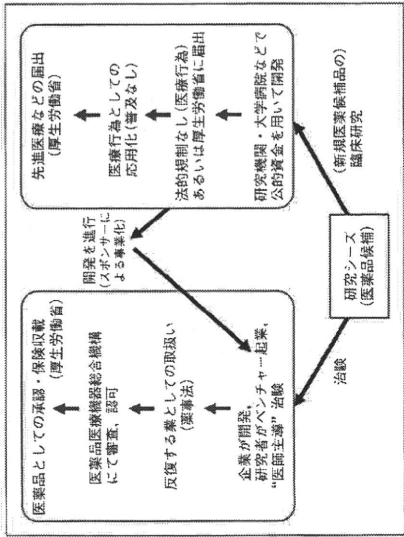


図1 わが国における現在の臨床試験制度

床試験は“治験”とよばれており、承認後は薬師取載されて国内の医療機関での当該医薬品の使用が可能となる。この場合、臨床試験(治験)の実施、および治験終了後は独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)での審査を経ることになっており、数年前の薬事法改正で、企業のみならず大学病院などの医療機関が医師主導治験としてPMDAに届出と審査を求められることもできるようになった。

しかし、未承認の新規有効成分であっても薬事法外の医療行為として大学などが“臨床研究”として実施する場合は遺伝子・細胞治療品目以外では行政への届出や審査は受けない(図1)。“臨床研究”として治験ではなく開発を行った場合のゴールは、先進医療のように特定療養費制度のもとで当該医療施設だけで国からの医療費が受けられるというものになる。この臨床研究を実施するためには臨床研究の倫理指針を遵守する必要はあるが、実施要件に good clinical practice (GCP) は課せられていないため、実施ハードルは低い。そのかわり、得られた臨床データは科学的品質が担保されているとはみなされず、日本あるいは諸外国の行政当局における医薬品としての承認審査に使用することはできない。

臨床試験は、研究機関における混乱や、近年の臨床研究倫理指針の改正によって改善されたものの、被験者保護の観点、臨床試験の国内競争率の問題は、臨床研究としても新規医薬品候補品の臨床試験を実施しても通常、その臨床データは国内外の行政当局からはGCPに則る科学的データとはみなされず、以後開発の進行のためにはその後で治験を実施しなければならぬということである。

電子産業やIT産業などとは異なり、医薬品産業界の特徴としては強力な物質特許があれば市場を形成することができるといえる。極言すれば特許1対市場1対型の産業界であり、特許出願してから25年という期間の間にも早く臨床試験を実施し、承認取得をしないと、市場において臨床試験などでかかった開発投資費用を回収することができない。特許が切れるとジェネリック医薬品が市場に参入し、当該医薬品の売り上げが2~3割と下がってしまう。しかし、臨床研究として臨床データを取得することができたととしても治療として臨床試験を行う場合と比較して治療への乗り換えなどの必要により臨床試験のスタートから終了までに時間がかかり、特許の取得から実現

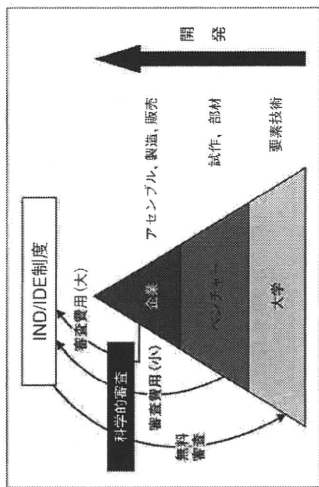


図2 アメリカにおける医薬品行政と社会・産業界との関係

化後の前業年数が必然的に減少してしまふ。臨床研究を実施している、特許年数が減少してしまふために、大学などの研究機関で研究されたすばらしい成果の応用化を、臨床研究の後に製薬企業が開発を継承するインセンティブも失われてしまふのである。

### アメリカにおける臨床試験、医薬品審査の根幹となるIND制度

さてアメリカにおいてはどのような制度設計をしているのだろうか。アメリカでは連邦政府食品医薬品庁(Food and Drug Administration: FDA)が医薬品行政のよりどころとする医薬品・バイオテクノロジー-医薬品における investigational new drug (IND)制度、医療機器における investigational device exemptions (IDE)制度においては、未承認薬および生物製剤を用いた臨床試験を行う際にはその申請元(スポンサー)が大学、研究機関、バイオベンチャー、製薬企業といった形態にかかわらず、FDAに全例申請をし、科学的審査と臨床試験開始の認可を受ける必要がある。つまり日本のように製造販売業の規制によって競争法を形成しているのではなく、国民の健康の保護を第1の目標としている Food, Drug, and Cosmetic (FD & C) act および Public Health Service (PHS) act を根拠法とする FDA は臨床試験の開始が許可されてフェーズ 1, 2, 3 と進行し、最終的に承認申請が行われる段階に至るまで、FDA(行政)側はスポンサー側に

算し、それを企業の審査手数料として設定することにしたのである。ただし、産業界の観点から中小企業(ベンチャー企業)からの申請手数料はダイスカウント料金を設定し、大学などの研究機関からの申請手数料は無料とした。これによって、FDA は国民の健康を科学的審査によって保護するという大目標と円滑な医薬品産業振興のための制度設計を両立させることに成功したのである(図2)。すなわち、IND 制度、IDE 制度の本質とは、治験と臨床試験の分け隔てなく、規制当局(FDA)が一元的に審査をすることによって、大学であつても GCP 下で行われる臨床試験のデータが国内外規制当局における承認に使用可能となることとなり、また、大学などの研究機関は、臨床研究の早期から FDA からの事業的支援を受けることができ、そしてそのために必要不可欠な科学的データをもたぬことなく取得して製薬企業へと開発を引き継ぐことができることにある。もちろん、大学などの研究機関にとつても製薬企業が当該医薬品を上市した後にライセンス収入を受けられることができるという大きなメリットがある。

### 日本版IND制度のあり方

上述のように、日本版 FDA の実現のためには PMDA の組織改革や強化が最重要というわけではなく、アメリカ FDA が運用している IND, IDE という制度を日本の現状に即して運用できるようにすることにその本質がある。すなわち、大学などの研究機関で活発に実施される臨床研究を GCP で実施することによって、またその支援を規制当局が行うことによって、シームレスにその成果をフェーズ 2, フェーズ 3 といった企業主体の臨床試験(あるいは治験)へと繋いで、特許期間を伸ばすことなくすこすこでも早く医学研究の成果を社会還元、市場導入することが肝要である。現状の臨床試験で GCP で実施することにはアカデミアからの抵抗はもちろん予想される。しかし、臨床試験に使用される試験物の品質の担保にかかわるアメリカ FDA からのフェーズ 1 GMP ガイドラインの運用などをめればわかるように、GCP などの運用を柔軟に行うことによって大学などの研究機関における臨床試験のデータも承認申請に

使用する根拠となるようにすればよいのである。では、大学等研究機関における臨床研究の審査をどこが担当するか、大学などでコンソーシアムを設け、PMDA ではない組織に審査を委ねるといふ考え方もある。しかし、それでは治験を所管する PMDA の審査事例は蓄積しない。現時点では PMDA は企業から提出される治験のみを中心に審査する。まだ萌芽的な研究シーズの段階で実施される臨床試験は、大学などの研究機関が公的の研究費を獲得することにより臨床研究として実施されることが多いが、PMDA はこういった先端的な臨床研究の審査を行っていないため、開発の歴史や評価の過程を理解しにくく、審査事例が蓄積しづらい。そのためにさまざまな新規のベンチャー企業の審査の経験を積むことができず、企業からの治験という開発段階となつてから提出された申請をはじめめて審査するために、その審査が遅れてしまふこともあつたのである。当然のことながら大学などの研究機関への支援も限定的な経験に基づくものとなる。現状での PMDA の人的リソースはアメリカ FDA に比べて 1/10 以下であり、日本版 IND, IDE 制度の導入に際しては、さらなる人員強化と、大学や企業からの医師を含む有識者人材の受け入れ、さらに法的執行力の強化、すなわち独立行政法人ではなく政府省庁(内局)としての対応も必要かもしれない。

### おわりに

現時点では臨床研究と治験の 2 つの臨床試験をめぐる行政対応と手続きは複雑であり、医学研究成果の社会受容としての臨床応用という共通課題を促進するために今後、日本版 IND, IDE 制度の導入を主軸にすえた改革が必要と考える。ちなみに、日本版 FDA を省庁に設置することには、役員の定員数規制などにおいて困難であるという意見もある。それならば、PMDA、医薬品行政のみならず、原則的に官費を任期制にし、省庁の権限や規模を固定化せずに、時代時代に必要な部署に必要なリソースを配分するという方向を選ぶという政策が必要と考えるが、いかがであらうか。

## RESEARCH NOTE

# Medical device development in crisis: A movement for technology innovation in health and medicine in Japan

### SHINYA NUMATA

Center for Research and Development Strategy, Japan Science and Technology Agency; Graduate School of Urban Environment Sciences, Tokyo Metropolitan University, Tokyo, Japan

### SHINOBU OGUCHI

Center for Research and Development Strategy, Japan Science and Technology Agency, Tokyo, Japan

### YUJI YAMAMOTO

Center for Research and Development Strategy, Japan Science and Technology Agency, Tokyo, Japan

### HIROO IMURA

Center for Research and Development Strategy, Japan Science and Technology Agency, Tokyo, Japan; Foundation for Biomedical Research and Innovation, Kobe, Japan

### KOJI KAWAKAMI

Center for Research and Development Strategy, Japan Science and Technology Agency, Tokyo, Japan; Department of Pharmacoepidemiology, Graduate School of Medicine and Public Health, Kyoto University, Kyoto, Japan

## ABSTRACT

*Japan is currently confronting a serious decline in medical device innovation. We identified some of the many barriers posed by the current clinical development system in Japan, as they relate to academia, industry and regulatory agencies: a scarcity of medical engineering and bioengineering scientists, two separate categories of clinical trials in Japan, a high level of uncertainty in any R&D schedule, leading to stagnation in the development of medical devices. We propose a new clinical development system (CDS) to stimulate medical device development in Japan, with a central body to facilitate the CDS process with appropriate coordination of interdisciplinary and translational research, and through rational public funding arrangements. With the recommendations, a new organization (Council on Health Research Promotion) has been established in the cabinet of office of Japan, and is expected to work in an effective and efficient manner.*

**Keywords:** Clinical development; innovation; Japan; medical devices; regulatory affairs; research and development policy

## INTRODUCTION

Medical devices that are used in medical practice for the prevention, diagnosis, treatment of disease and injuries, the correction

of physical deformities of the body, and their innovations have improved healthcare worldwide. Japan, the United States (US), and the European Union (EU) are the three largest producers and

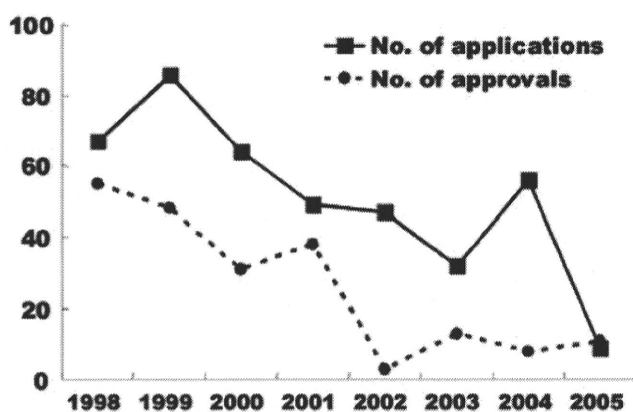
consumers of medical devices in the world (USITC 2007). In the global medical device market, technologies developed in Japan have contributed to important novel medical devices being brought to market: for example, the endoscope and ultrasound-based diagnostic devices in the past. In 2007, Japan's medical device market was ranked second in the world (USITC 2007); in 2005, Japanese industry was responsible for 10% of world medical device production. However, Japan confronts a significant decline in medical device innovation – e.g., medical devices (Fig. 1) – importing a significant proportion of its therapeutic medical devices from the US and EU, including high-tech medical devices such as cardiac pacemakers and drug-eluting stents (MHLW 2007).

However, research and development (R&D) for new devices is generally similar in the US, EU and Japan. During the development process, basic research involves searching for and developing the basic ideas for devices, and applied research involves testing the construction materials and performance of the prototype. In general, a physician and/or an engineer conceives of a device to solve an as yet unsolved clinical problem, initiates the patent process, and builds a pro-

totype (Maisei 2004). Unlike drug development, preliminary laboratory and animal testing may be in part replaced by preclinical and exploratory clinical research. For example, in the US the pre-clinical stage generally takes 2–3 years, depending on the nature of the device, and it may cost US\$10–20 million before the device is ready for clinical testing (Kaplan et al. 2004). After the pre-clinical stage, the safety and efficacy of a device are tested via one or more clinical trials.

The Japanese government has known the problem for several years. Since innovation and a strong commitment to research and development are principal competitive factors, the Japanese public and private sectors have made several attempts to remedy the situation for medical device development (Tsuji & Tsunami 2008). In 2003, the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) announced a plan of action to improve the international competitiveness of the Japanese medical device industry. The Medical Engineering Technology Industrial Strategy consortium (METIS) was organized by industry and academia, based on the National Industrial Technology Strategy of Japan formulated in 2000. In the response, the Ministry of Economy, Trade and Industry (METI) and the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) have provided more basic and applied research funds for medical engineering research.

Consecutively, the dialog between the public and private sectors was held with the aim of reforming the structure of the pharmaceutical and medical device industries in April 2007. MHLW, METI and MEXT launched a 5-year strategy plan for supporting the development of innovative drug and medical devices (McCurry 2007). In FY 2008, the budget for the 5-year strategy is US\$86.9 billion (US\$804 million/year), and these activities are to be ongoing administrative programs administered by MEXT, METI and MHLW. Furthermore, a separate special program termed 'super medical designated area' for development of innovative medical technology was proposed in April 2008 by the Council on Eco-



**FIGURE 1: ANNUAL NUMBERS OF NEW MEDICAL DEVICE APPLICATIONS AND APPROVALS IN JAPAN BETWEEN 1998 AND 2005**

During the period, implementation of the amended Pharmaceutical Affairs Law involved establishment of an independent agency (PMDA) and revision of the regulatory approval system.

Source: PMDZ Annual Report 2007.



nomic and Fiscal Policy under the jurisdiction of the Cabinet Office of Japan (CAO). This program intends to support research and development of projects including induced pluripotent stem (iPS) cell-related area, regenerative medicine products, and medical devices.

With strong social demand for health-care services being forecast for Japan's aging society, many companies are interested in medical device innovations. However, there remain critical difficulties in implementing the clinical development of medical devices, despite the directed approaches described above (ACCJ 2006). Here, we identify some of the many barriers posed by the current clinical development system in Japan, as they relate to academia, industry and regulatory agencies, and then recommend an approach to stimulate medical device development in Japan.

## METHODS

We investigated R&D process for medical devices in Japan. Clinical development process and marketing of medical devices are controlled by the Pharmaceutical Affairs Law (PAL) in Japan. Legislative amendments of the PAL taking effect in 2005 have significantly restructured the regulatory approval process (e.g., USITC 2007).

To gather knowledge of the actual situation on medical device development in Japan, six structured interviews were conducted from April–June 2007. In total, 17 interviewees were chosen from related parties including regulatory agency (4), think tank (2), academia (engineering and medicine) (5), hospital (1), and medical device industry (5). Subjects of these interviews were determined to cover barriers to medical device innovation posed by the current clinical development system in Japan: 1) medical devices meeting demands and their market sizes; 2) solutions for technical problems on medical device development; 3) policy priority for promotion of medical device innovation; 4) improvement plan for enhancement of international competitiveness on medical device industry; 5) regulatory affairs for medical device; and 6) use of medical device in

medical institutions. These interviews took approximately two hours and were recorded using an IC recorder. Each interview was transcribed verbatim and the responses were analyzed. Responses were analyzed by categorizing segments of the transcripts into topic areas, then classifying them using material categories. The responses were verified by literature information including public guideline and reports.

## RESULTS AND DISCUSSION

### Specific barriers to medical device innovation in Japan

Based on the results of interviews, the typical process, major flaws and actual players for medical devices development were summarized (Fig. 2). The Japanese regulatory situation was quite notorious for causing a high level of uncertainty in any R&D schedule, leading to stagnation in the development of medical devices. From a business point of view, Japan's slow and complicated review system is regarded as a barrier to medical device development. For example, a 1–3-year delay in obtaining regulatory approval means that the company faces significant costs before obtaining market approval, and this additional cost may be added to the price of the product in the Japanese health insurance system (JCII 2007). US industry officials estimate that complying with changes in Japan's regulatory system since 2005 has cost US companies US\$350 million (USITC 2007). This is due mainly to the duration of the Japanese regulatory review process, resulting from there being too few medical device reviewers in the Pharmaceutical and Medical Devices Agency of Japan (PMDA) (28 reviewers in April 2007). This is less than 10% of the number of reviewers in corresponding US organization, the Center for Device and Radiological Health (CDRH) of the Food and Drug Administration (FDA). In addition, PMDA reviewers do not have requisite experience in medical device technology, as many reviewers originally specialized in pharmaceuticals, and there are very few medical doctors in the medical device division.

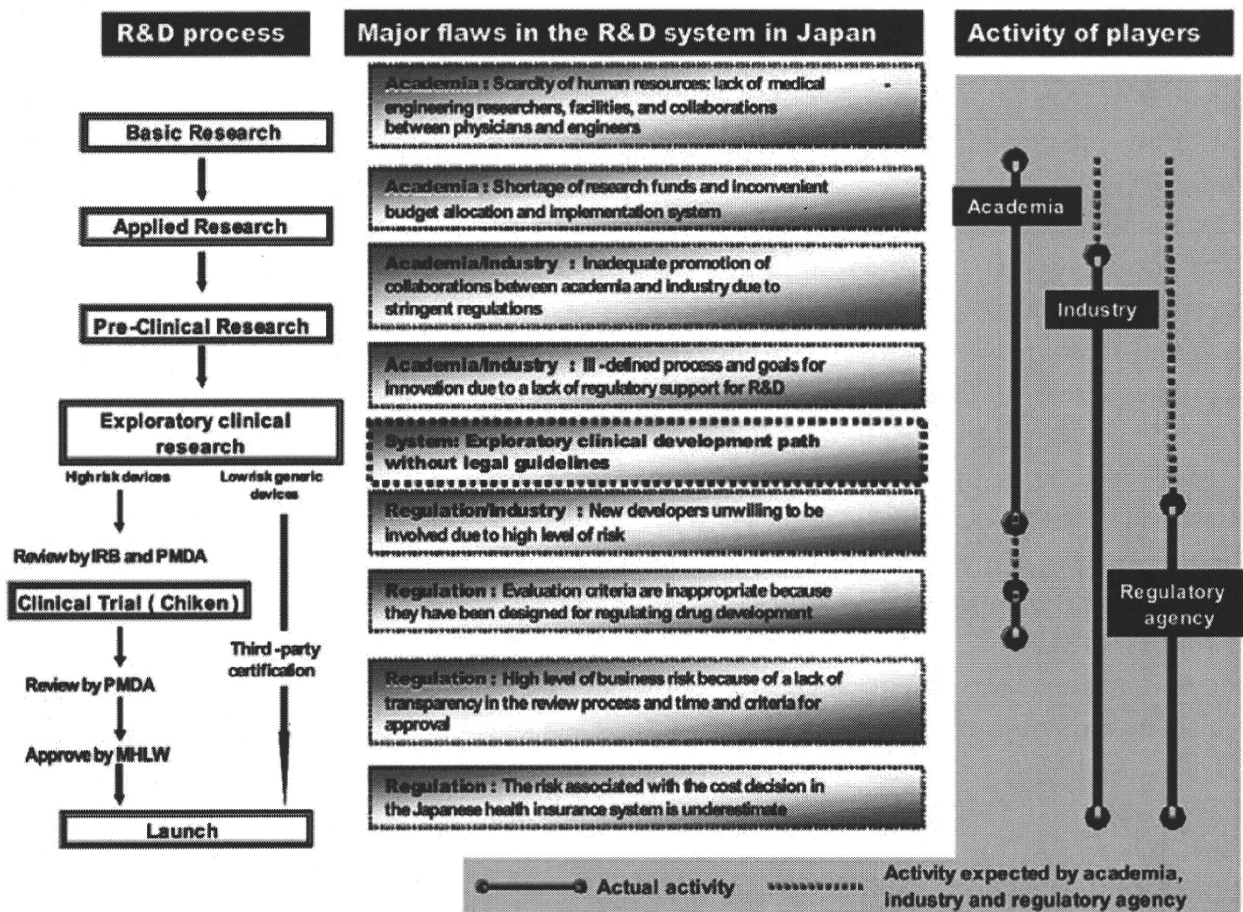


FIGURE 2: CURRENT JAPANESE R&D SYSTEM FOR MEDICAL DEVICES

Specific problems with the process, and the activities undertaken by academia, industry and regulatory bodies are detailed.

There are two separate categories of clinical trials in Japan (Tsubouchi et al. 2008). Exploratory clinical development is allowed to be done outside GCP guidelines (Mechanical Social System Foundation 2007) and as a result, to ease the regulatory burden much exploratory clinical research by academic scientists involves clinical trials performed outside the jurisdiction of the Pharmaceutical Affairs Law (PAL). However, there are scientific and ethical concerns about performing clinical research without legal guidelines to protect human subjects. Furthermore, clinical data obtained from clinical research performed in this way cannot be used to support an application for regulatory approval. Therefore, developers need to perform additional clinical trials under PAL if they desire regulatory approval.

Barriers exist between basic and pre-clinical research stages. Since the discovery and development process for new devices may depend on input

from physicians and engineers, good communication between physicians and engineers is a basis for developing promising concepts for devices. In Japan, however, scarcity of medical engineering and bioengineering scientists is a major barrier due to lack of support for human resource development in biomedical engineering. Group culture in academia and the absence of inter-disciplinary integration in the Japanese scientific community also results in poor communication between physicians and engineers (Industry Institute Foundation 2007). Academia may also be less concerned than industry about bringing a product to market, causing ill-defined processes and goals for innovation of medical devices in Japan by interviews.

Incoherent national R&D strategies which are legislated by different ministries reduce investment effect on promotion of medical device, resulting in low Japanese government funding in R&D. Subsequently, science and technology policy has yield-

ed a deficiency in human resources and inefficient and irrational research funding patterns. Further, little integration exists between research programs undertaken by academia and industry.

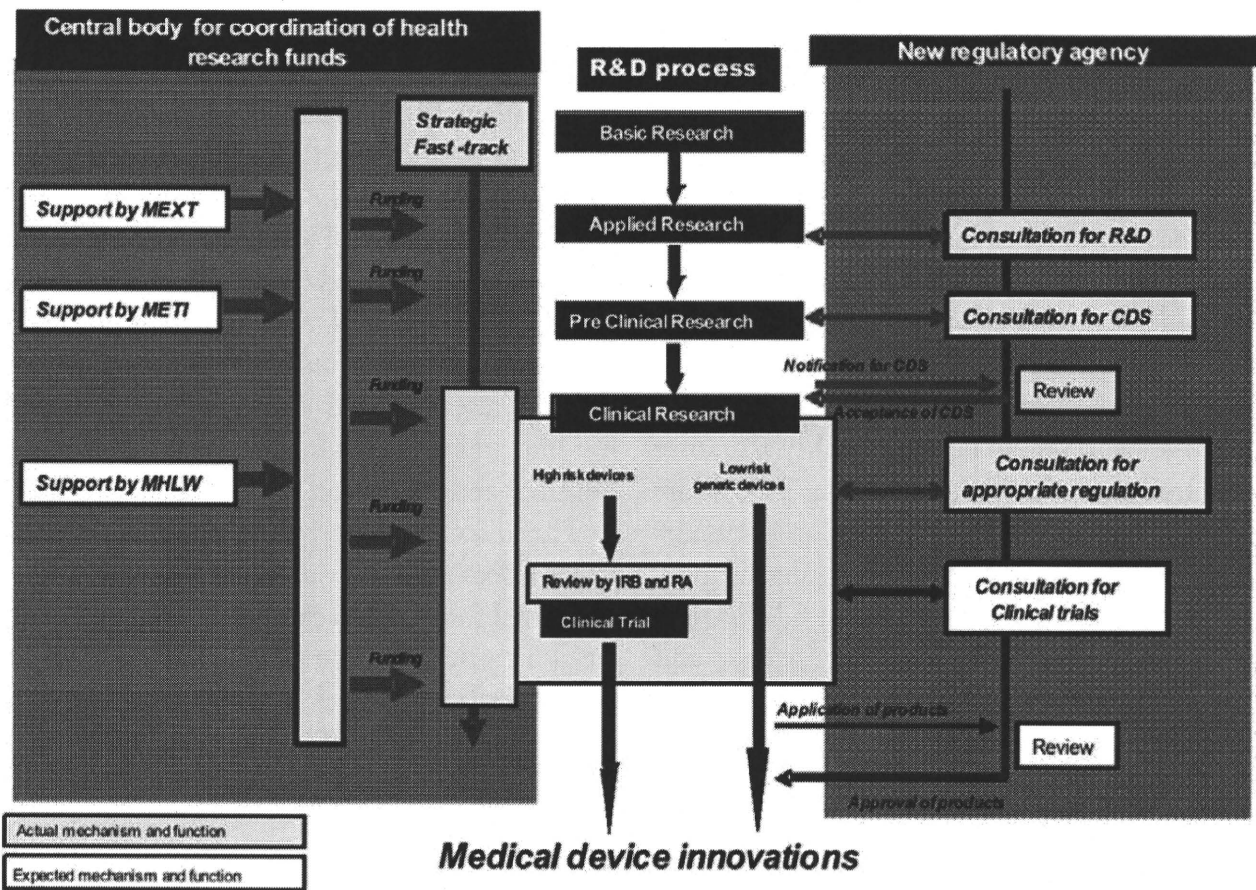
### Recommendation for medical device innovations

We found two critical barriers: (i) ill-defined processes and goals for innovation due to the lack of regulatory support for R&D; and (ii) lack of cooperation among industry, government and academia with respect to development of the innovation. Since the Japanese critical barriers essentially result from flaws of R&D system, we here discuss appropriate R&D system to realize medical device innovation in Japan.

Firstly, we recommend a new clinical development system (CDS) to reform ill-defined processes and goals for innovation of medical devices

(Fig. 3). This system must provide a user-friendly gateway for any clinical development of medical devices, involving the relevant physicians and engineers in academia and industry. To encourage the invention and development of useful devices and to protect patient safety, the system will include frequent regulatory consultation in the pre-clinical and clinical phases, just as the US FDA does in their Investigational Device Exemption (IDE) system (FDA-CDRH 2003). Consequently, present clinical research involving unapproved medical devices should be terminated and instead PAL-compliant clinical trials should be performed, and regulatory support, including frequent consultations beginning from the initial phase of development, must be provided to academic researchers and industry.

In the CDS, frequent consultations should be emphasized to reduce review times for novel med-



**FIGURE 3: RECOMMENDED STRUCTURE OF A NEW JAPANESE CLINICAL DEVELOPMENT SYSTEM (CDS)**

The system would involve two functions: (i) clarification of the processes and goals for innovation, with regulatory support for R&D; and (ii) provision of an R&D platform provided by a central body, with the mandate of facilitating cooperation between industry, government and academia.

ical devices. Such communication between regulatory agency and applicants was a key point to clarify defined process and goals of medical device development because such delay in review process is often introduced when applicants respond to reviewers. For example, the PMDA's review time is currently always longer than that of the FDA, but median review times for new medical device applications do not differ substantially between the PMDA and FDA (USITC 2007). Therefore, it is implied that frequent consultations are essential to break down the communication barrier between reviewers and applicants in Japan. In fact, FDA provides pre-IDE program to facilitate initiation of clinical trials, and this contributes to reduce delays of review time due to poor communication in the US (JCII 2007). In Japan, PMDA also provides various consultation programs, but these programs do not perform well because considerable effort (documents) and cost (consulting fee) are required for the consultation (USITC 2007). Therefore, importance of the frequent, inexpensive and user-friendly consultations should be emphasized in the CDS.

In addition, the system should also mandate appropriate stepwise regulatory actions for each device development stage. In many countries, including Japan, Good Clinical Practice (GCP) guidelines dictate that clinical trials are required for regulatory approval of high-risk devices such as implantable pacemakers. In Japan, under the Quality Management System (QMS), quality assurance procedures during the manufacturing process are scrutinized when the license application is submitted. However, many companies are facing a regulatory hurdle such as multiple stringent GMP/QMS inspections conducted by regulatory agency and public sectors at the early stages of development. For early versions of the product, which will be used for iterative testing to identify necessary improvements and modifications, an appropriately low level of manufacturing quality control should be allowable, which may be improved to meet stringent GMP/QMS criteria at a later stage of development.

This proposed system will impose a further burden on Japanese regulatory agencies because

they will need to process more clinical trial applications from academia and industry. Therefore, a new regulatory agency is emphasized for user-friendly consultation and good evaluation of medical products. In relation to this recommendation, the role of PMDA was intensively discussed by the legislators of Japan's Liberal Democratic Party and the Japanese government decided to set up a central office for medical innovation (Council on Health Research Promotion: CHRP) in the cabinet office of Japan in 2009.

Secondly, to manage the involvement of the relevant governmental ministries, a new central body should be established to coordinate public research funds (Fig. 3). This support would comprise developing relevant guidelines, and provide information from a regulatory standpoint to academic researchers and small venture companies engaged in developing device prototypes, to facilitate development and transfer of the concept to larger medical device companies.

This central body would be authorized to plan and evaluate R&D strategy for medical device innovations, and submit budget requests to the Ministry of Finance, like the UK Office for Strategic Co-ordination of Health Research (Cooksey 2006). The central body with appropriate powers could facilitate the CDS process through appropriate coordination of interdisciplinary and translational research, and through rational public funding arrangements to support synergistic relationships and translation of research.

The discontinuous review systems (e.g., the PMDA does not review products before they are in their final form) and lack of industrial promotion are also barriers to successful medical device development in Japan. Therefore, implementation of the recommendations described here will substantially reduce several risks associated with the clinical development of medical devices, and will help avoid a crisis in the Japanese medical device industry.

## CONCLUDING REMARKS

Thus, we recommend a new clinical development system (CDS) with a central body to stimulate