

も期待できる。加えて、医療機関側、治験依頼者側双方で治験関連文書の電磁的記録を保存することは、バックアップ体制の拡充につながり、災害時等の対応にも有用であると考えられる。

また、リスクに基づく SDV 手法の導入・実施により治験のモニタリング業務を効率化して医師主導治験の手間と費用を削減することも重要である。リスクに基づく SDV 手法の導入・実施には、規制当局側がその手法に対するスタンスを明示するとともに、実施医療機関では品質管理システムの整備・確立が必須となる。さらに治験のデザイン及び手順を簡潔明瞭なものにしていく対応も求められる。EDC の普及、欧米規制当局によるドラフトガイダンスの公表など、モニタリング業務の効率化を検討するための周辺の環境は整ってきており、上記を踏まえてリスクに基づく SDV 等の成果や考え方に関する積極的な情報共有が行われ、我が国の治験全体の効率化が図られることが期待される。

一方、共同 IRB に関しては、その利用率が医療機関全体で 30%程度、国公立・私立大学病院では 1%程度とほとんど利用が進んでいないことが明らかとなった。米国では多施設研究の審査を一本化することの制度化の議論がはじまり、EU では 1 国 1 審査から EU 域内 1 審査も可能とする方向への制度改正が議論されている。さらに、アジア諸国では、研究倫理に関する法整備が進む中、単施設またはグループ病院で多数症例数を組み入れる体制の中で単施設またはグループ病院における 1 審査方式が既に進んでおり、加えて、米国式の被験者保護プログラムの構築やプライマリ・レビュー

ア方式の採用が進んでいる、などの点も見逃すことができない。臨床試験の倫理性は、科学性の担保が前提条件であり、プライマリ・レビュー方式導入により、共同 IRB でのより深化した議論が可能になるとともに、効率的な運用がもたらされる。

医療機関における検査室の精度管理は、本来、治験や臨床研究だけでなく、医療全体の質に関連する。検査データの信頼性の保証に関して対外的に説明が可能な体制を、医療機関として確保する必要がある。すでに国内の主要な検査受託企業では、精度管理に対して積極的にコストをかけ、自社の検査水準を第三者的な外部評価に委ねることで、検査データのユーザーに対する信頼性の保証を行っている。国際共同治験や医師主導治験の場となる実施医療機関における検査室においても、海外規制当局による実地調査等を見据え、対外的に自施設の検査データの信頼性が高いことが説明でき、審査データとして採用できる信頼性を保証できるような体制を整備することが望ましい。外部認証の取得は、それを証明するための有力な手段となる。臨床試験の場を国際化し、日本発のシーズがより円滑にグローバル開発競争の土俵に乗れるような環境整備を進めていくことがなにより重要と思われる。

医師主導治験を活発化させるためには、このような効率的なシステムの構築とともに治験に関わる医師をはじめとした人材教育が必要となる。欧米では臨床研究を通じてエビデンスを構築し、新たな医療を創っていくことが医療者の責務であるという意識が浸透している。一方、日本では、臨床試験の意義を理解する医療者は決して多くなく、さらに薬事承認目指した医薬品開発

計画に精通した医師は極めて少ない。これらの背景が、わが国のトランスレーショナルリサーチを脆弱化させる要因となっている。医薬品臨床開発の質を向上させるためには、今後この分野の医師の卒前・卒後教育が必須の課題となろう。

## E. 結論

医師主導治験は、制度導入以降期待された伸びを示していないことが問題視されていたが、直近のデータで大幅な増加を示したことが明らかとなった。その要因には、科学研究費をはじめとする公的資金が、医師主導治験・臨床試験の環境整備に大きく投入されたことが挙げられる。この事実は、医師主導治験等の促進を阻む要因の一つが、資金面の問題であることを示唆している。今後、さらなる公的研究資金の充実を期待するとともに、医師主導治験の成果によって製造販売を担当する製薬企業が一定の利益を得た場合には、その一部を将来の医師主導治験の資金源とするような非営利的ファンド機構の構築なども検討すべきだろう。さらに医師主導治験の成果に対して、社会的に妥当な利益が治験担当医師や調整事務局に還元されることが望まれる。

アカデミア発の革新的医薬品の早期開発や、臨床試験データの有効活用のために、医師主導治験やICH-GCP水準での臨床研究を実施するための体制をさらに整備し、効率的なシステムを構築することが本研究課題であった。一方、治験業務における電磁的記録の活用、リスクに基づくSDV、共同IRBなどに関する研究成果は、企業型治験の効率化にも大きく資するものである。

今後、我が国における医師主導治験等の環境がさらに整備され、その実施数が増加することによって、アカデミア発のシーズの国外流出の抑制、企業への円滑なデータ移行が促進され、国際競争力を持つ医薬品産業が我が国に保持されること、最新かつ質の高い医療を患者に提供する体制が確保されることが期待される。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 栗原千絵子、景山茂：「共同 IRB」をめぐる日米欧州アジアの状況．臨床評価、2013；40(2)；419-431.

### 2. 学会発表

1) 樋爪太郎、草間真紀子、松木則夫、小野俊介：新薬承認申請における参考資料と製薬企業の申請戦略の関係．第33回日本臨床薬理学会学術総会．2012年11月29日．沖縄.

2) 藤原康弘：抗がん剤のFIH試験：国際競争力を示すには？我が国の早期臨床試験が国際的に認められるために、第33回日本臨床薬理学会学術総会(シンポジウム20)．2012年12月1日．沖縄.

3) 渡邊裕司：特別発言：我々に医療イノベーションをめざす覚悟はあるのか！，第1回早期・探索的臨床試験拠点 Joint Symposium．2012年12月11日．東京.

4) 藤原康弘：我が国における医師主導治験の課題と対策，シンポジウム「革新的医薬品を創出するために求められる医師主導治験とは」，2013年3月4日，東京。

5) 渡邊裕司：革新的医薬品を創出するために求められる医師主導治験とは，シンポジウム「革新的医薬品を創出するために求められる医師主導治験とは」，2013年3月4日，東京。

6) 宮田俊男：医師主導治験等を活性化させるために（GCP改正のポイント），シンポジウム「革新的医薬品を創出するために求められる医師主導治験とは」，2013年3月4日，東京。

7) 楠岡英雄：治験関連文書における電磁的記録の活用について，シンポジウム「医師主導治験が抱える課題と今後の方向性」，2013年3月4日，東京。

8) 伊藤達也、山本晴子、米盛勸、小林典子：臨床研究・医師主導治験の説明文書・同意文書に関する調査，シンポジウム「医師主導治験が抱える課題と今後の方向性」，2013年3月4日，東京。

9) 小野俊介：日本での臨床開発を取り囲む状況，シンポジウム「医師主導治験が抱える課題と今後の方向性」，2013年3月4日，東京。

10) 近藤恵美子、山本晴子、青木寛、近藤充弘、笠井宏委、宮田俊男、笠井祥子：治験における精度管理のあり方，シンポジウ

ム「医師主導治験が抱える課題と今後の方向性」，2013年3月4日，東京。

11) 山田雅信：臨床研究・治験の活性化に関する厚生労働省の取組，シンポジウム「医師主導治験が抱える課題と今後の方向性」，2013年3月4日，東京。

12) 山本晴子：医療機器の医師主導治験における問題点，シンポジウム「医師主導治験が抱える課題と今後の方向性」，2013年3月4日，東京。

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

## Ⅱ. 分担研究報告

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)

平成 24 年度 医師主導治験の運用に関する研究 (指定型研究)

分担研究報告書

医師主導治験の運用に関する研究  
(医師主導治験と先進医療の使い分けに焦点を当てて)

研究分担者：藤原 康弘

(独立行政法人 国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科長)

研究要旨

医師主導治験と先進医療 B 制度下で実施した臨床試験の使い分けを当科での経験と厚労省の各種会議資料をもとに検討した。結果、ファーストインマン試験 (世界で初めて人間に医薬品を投与する臨床試験) 等の未承認薬を用いる臨床試験は医師主導治験として実施することが望ましいと考えられた。一方、先進医療 B 制度下で実施した臨床試験成績が薬事承認申請にあたって申請資料として用いることができる旨の局長通知 (平成 24 年 7 月 31 日 医政発 0731 第 2 号、薬食発 0731 第 2 号、保発 0731 第 7 号) の発出を受け、適応外薬を用いる臨床試験については先進医療 B 制度下での実施が望ましいと考えた。診療に係るエビデンスの成熟は、臨床研究から保険診療となるまでシームレスに徐々に移行していくものであり、日本のように薬事承認を境に研究と診療が途切れる社会ではなく、研究費のみで実施する臨床試験にはじまり、健康保険からの支払いと患者自己負担割合を徐々に増やしていく AEG(access with evidence generation ; AED (access with evidence development) と称される場合もある) というグローバル基準の基本理念を持って、我が国の医療の進歩を支えることが重要である。

A. 研究目的

平成 15 年 7 月 30 日をもって薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律 (平成 14 年法律第 96 号 : いわゆる “改正薬事法”) が施行となり、医師主導治験の実施が可能となった。従来の薬事制度においては、医薬品・医療機器メーカーが、医療機関に依頼して治験を行う場合には、平成 9 年厚生省令第 28 号「医薬品

の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP) の遵守を条件に、未承認の薬物・機械器具を医療機関に提供することが薬事法上認められていた。しかし医師主導臨床試験の実施に際して、医薬品・医療機器メーカーが未承認の薬物・機械器具をその実施者に提供することは認められていなかった。そこで医師が企業とは独立して行っている臨床試験・臨床研究の成果を医薬品・医療

機器の承認申請に生かす方策として導入されたのが、医師主導治験である。つまり厚生労働大臣への治験計画届等の提出と GCP を遵守すれば、未承認の薬物・機械器具の提供を受けて（あるいは購入して）の臨床試験が可能となったのである。

その後、医師主導治験の実施件数が伸び悩む中、混合診療問題を巡っての規制改革会議や経済財政諮問会議での議論等を踏まえて、治験と同様に、薬事法の承認あるいは認証が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う医療技術と薬事法の承認あるいは認証を受けている医薬品・医療機器の承認内容に含まれない目的での使用（いわゆる適応外使用）を伴う医療技術の両者を対象とする高度医療評価制度が平成 20 年 3 月 27 日付けの厚生労働省告示第 129 号等を受けて導入された。高度医療評価制度は、さらに平成 24 年 7 月 31 日付けで「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」という厚生労働省 3 局長連名通知（医政発 0731 第 2 号、薬食発 0731 第 2 号、保発 0731 第 7 号）が発出され、同年 10 月 1 日より適用開始となったことにより、先進医療 B という制度へと進化して現在に至っている。

本研究では、医師主導治験及び先進医療 B、いずれの制度も未承認の医薬品・医療機器を用いて評価療養の制度下で研究的診療（臨床試験）が可能となる制度であるため、臨床現場では医師主導治験あるいは先進医療 B のいずれの制度で臨床試験を実施すれば良いのか混乱を来している現状を分析し、医師主導治験と先進医療 B の制度の使い分けの提言を行いたい。

## B. 研究方法

平成 16 年度から平成 24 年度まで当科で実施した医師主導治験 6 件、高度医療制度下での臨床試験 2 件の経験と分担研究者が高度医療評価会議構成員あるいは先進医療会議構成員として各会議において検討した資料と議事録（いずれも公開資料）を後方視的に分析した。

なお、今回の検討は医薬品領域のものに限った検討である。

（倫理面への配慮）

後方視的な文献・書類の調査であるため、倫理的問題は発生しない。

## C. 研究結果

まず早期開発（第 I 相試験、POC（proof of concept）試験）段階における医師主導治験と先進医療 B について検討した。初めて人体に未承認薬を投与する際（FIH；ファーストインマン試験と呼称）、治験においては GMP 基準にもとづいた治験薬の準備と GLP 基準にもとづいた前臨床試験の実施が求められるところである（平成 23 年度報告書参照）。一方、先進医療 B のトラックで FIH を実施するには、通常、2009 年 9 月 30 日開催の第 11 回高度医療評価会議（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/09/s0930-11.html>）資料 1 に挙げられている要件を満たす必要がある。すなわち、1）有効な代替医療技術のない疾患を対象としていること；2）関係する法令又は指針（GCP もしくは該当する臨床研究指針等）を遵守のもとに行われた数例以上の当該施設での臨床使用実績があること及びその 1 症例ごと

に十分な検討がなされていること；3）使用する試験薬・試験機器の品質を担保するため、試験薬・試験機器概要書（薬理毒性、薬物動態及び薬物代謝、非臨床試験成績並びに先行する臨床試験のデータ等を記載すること）が提出されていることの3点が特に必要とされている。つまり、2）の規定によりF I Hを先進医療Bの制度下で実施することは原則不可なのである。

こんな中、平成24年7月31日付けで発出された3局長通知

（[http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iryuuhoken/sensiniryu/minaoshi/dl/tuuchi.pdf](http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuuhoken/sensiniryu/minaoshi/dl/tuuchi.pdf)）の第4の11 未承認若しくは適応外の医薬品又は医療機器を用いる医療技術に係る留意事項において、前述した高度医療評価制度の運用内規の2）が踏襲された「関係する法令又は指針の遵守の下で行われた当該施設において数例以上の臨床使用実績があること及びその1症例ごとに十分な検討がなされていることが必要である。」との記載に引き続いて、平成23年度に厚労省より選定された早期・探索的臨床試験拠点と平成24年度より選定の始まった臨床研究中核病院についての例外運用の規定がもりこまれている。すなわち、「ただし、これを満たさない場合であっても、申請された個々の医療技術の特性に応じて、早期・探索的臨床試験拠点、臨床研究中核病院等の高度で質の高い臨床研究を実施することができる医療機関において、当該医療技術を有効かつ安全に実施できることが明らかである場合には、この限りではない。」との記載がある。これにより、早期・探索的臨床試験拠点及び臨床研究中核病院ではF I H試験を原則的にスタートできる

ことになった。しかし、実際に各医療機関の研究倫理審査委員会や先進医療会議及び先進医療技術審査部会でそのようなF I H試験が承認されるためには前述のGMP、GLP対応やICH-M3、同S9等の薬事法令の遵守は求められることが通常であるので、先進医療B制度下でのF I H試験は治験で実施するのと同じであると考えて良いと思われる。

次に後期開発、特に第Ⅲ相臨床試験の段階での医師主導治験と先進医療Bの使い分けを検討した。我々の医師主導治験（第Ⅱ相試験まで）の経験から企業治験に比べて3分の1程度の予算（抗がん剤を用いる治験で、参加施設数が8から10施設、試験実施期間が3年、目標症例数が100-200例程度の場合、年間1億5000万円から2億円強で実施してきた）で治験を実施できるとはいうものの、数百例から数千例の被験者を対象とする第Ⅲ相試験の場合、予算確保の観点から医師主導治験の実施は不可能と言わざるを得ない。

一方、先進医療B制度の先述局長通知には、第7先進医療による成果の活用において、1）治験に先立って実施される未承認医薬品や再生医療、個別化医療に係る先進医療の成果については、薬事戦略相談を活用することにより、薬事承認申請の効率化を可能とする；2）適応外薬に係る先進医療の成果については、国際的な論文等として公表された場合、効能追加に係る薬事承認申請の効率化を可能とする；3）未承認又は適応外医療機器に係る先進医療の成果については、国際的な論文等として公表された場合、薬事承認申請の効率化を可能とする。なお、薬事戦略相談を活用することも可能

である。との記載がなされており、先進医療B制度下での適応外薬を用いた効能追加を目指す臨床試験の実施が、第Ⅲ相試験における先進医療B制度活用の眼目であると思われた。

#### D. 考察

先進医療B制度下でのF I H試験を巡るその後の展開を見てみると、平成24年10月24日開催の第1回先進医療会議（議事録：<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002lk5j.html>）での分担研究者の会議事務局への確認への回答では、当面、適応外使用薬を使用する場合にのみ数例の臨床使用実績免除を行い、F I H試験への免除規定の拡大は将来課題とされている。

一方、先進医療B制度下での臨床試験成績を薬事申請に使用できるか否かは、通知には「薬事承認申請の効率化を可能とする」と読みようによっては曖昧な記載ぶりであることから、分担研究者は先述の平成24年10月24日開催の第1回先進医療会議で会議事務局に尋ねたところ、厚労省医薬食品局審査管理課より、「基本的には、未承認医薬品なのか、適応外医薬品なのか、あるいは医療機器なのかで取扱いは違ってまいりますけれども、基本的には先進医療で実施されたエビデンスを、また同じことを治験で繰り返させることはないということをございまして、例えば適応外医薬品につきましては、公知申請等の枠組みとかも活用していきながら使用していただく。医療機器につきましては、必ずしもそういう治験を実施せずとも、申請資料として実際対人の治療機器につきましても、以前、高度医療のものにつきましても申請資料として取扱

っているものもございまして、柔軟に対応してまいりたいと考えます。」との回答を得た。すなわち、高度医療評価制度下あるいは先進医療Bで実施した臨床試験成績は申請資料として使えるのである。

以上をまとめると、医師主導治験、先進医療B制度下の臨床兼をどう組み合わせ、新医薬品や新医療技術のシーズを日常診療（保険診療）に導入していくのかをまとめると図1、2に示すような流れとなる。

#### E. 結論

診療に係るエビデンスの成熟は、臨床研究から保険診療となるまでシームレスに徐々に移行していくものであり、日本のように薬事承認を境に研究と診療が途切れる社会ではなく、研究費のみで実施する臨床試験にはじまり、健康保険からの支払いと患者自己負担割合徐々に増やしていくAEG(access with evidence generation ; AED (access with evidence development) と称される場合もある)という概念で医療の進歩を支えようという考え方が<sup>1)</sup>、今、世界共通の認識になりつつある。

今後、世界で初めて使用するような医薬品や技術は医師主導治験あるいは企業治験のトラックに乗せる一方で、適応外使用の医薬品・医療機器を用いる臨床試験については米国で2000年代から導入されているClinical Trial Policy<sup>2)</sup>やCoverage with Evidence Development<sup>3, 4)</sup>の仕組みを参考に、先進医療制度を充実して臨床研究を合法的に混合診療として実施できる体制の整備を計ることが必須である。

さらにこれら臨床試験から作られるエビデンスをもとに、新医薬品・新医療機器の迅



速に日常の保険診療へ導入する仕組みとして、米国のコンペンディア制度<sup>5)</sup>に倣った制度（既に診療報酬支払基金の中に設置している審査情報提供検討委員会及び作業委員会の充実と情報公開を図れば良い<sup>6-8)</sup>）を早急に整備すべきであると提案したい。

(参考文献)

- 1) Carbonneil C, Quentinand F and Lee-Robin SH for the European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). A common policy framework for on evidence generation on promising health technologies. International Journal of Technology Assessment in Health Care, 25: Supplement 2 (2009), 56-67.
- 2) Centers for Medicare & Medicaid Services Medicare Clinical Trial Policies <http://www.cms.gov/Medicare/Coverage/ClinicalTrialPolicies/index.html>
- 3) Tunis SR and Pearson SD. Coverage options for promising technologies; Medicare's 'Coverage with Evidence Development'. Health Affairs 2006; 25; 1218.
- 4) Centers for Medicare & Medicaid Services Coverage with Evidence Development <http://www.cms.gov/Medicare/Coverage/Coverage-with-Evidence-Development/index.html>
- 5) Sox HC. Evaluating Off-Label Uses of Anticancer Drugs: Time for a Change. Ann Intern Med 2009; 150; 353.
- 6) 社会保険診療報酬支払基金 審査情報

提供事例 薬剤

<http://www.ssk.or.jp/shinsajoho/teikyojirei/yakuzai.html>

7) 社会保険診療報酬支払基金 Press Release No.039 (平成21年1月29日) [http://www.ssk.or.jp/pressrelease/pdf/pressrelease\\_039.pdf](http://www.ssk.or.jp/pressrelease/pdf/pressrelease_039.pdf) 参考資料

8) 平成19年10月11日 首相官邸 高度情報通信ネットワーク社会推進戦略本部 (IT戦略本部) 第4回医療評価委員会ヒアリング資料 (厚生労働省提出) [http://www.kantei.go.jp/jp/singi/it2/iryou/kaisai\\_h19/dai4/siryoul.pdf](http://www.kantei.go.jp/jp/singi/it2/iryou/kaisai_h19/dai4/siryoul.pdf) 17 ページ

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

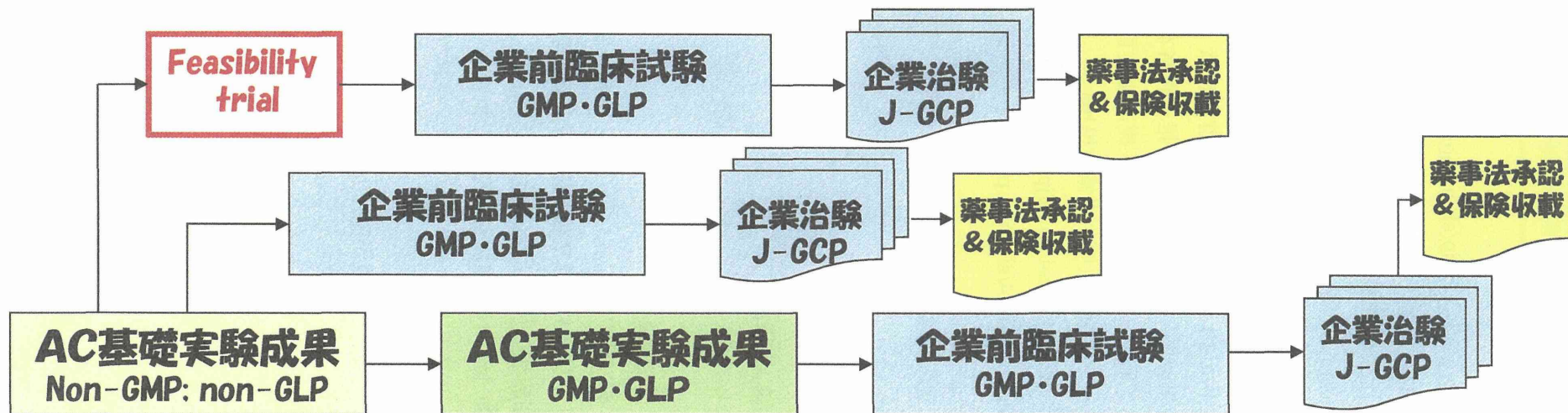
1) 藤原康弘 抗がん剤のFIH試験: 国際競争力を示すには? 我が国の早期臨床試験が国際的に認められるために  
第33回 日本臨床薬理学会学術総会 沖縄 2012年12月1日 (シンポジウム20)

2) 藤原康弘 我が国における医師主導治療の課題と対策 シンポジウム「革新的医薬品を創出するために求められる医師主導治療とは」 東京 2013年3月4日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1 アカデミア(AC)発の基礎研究成果から承認まで(早期開発に焦点を当てて)



臨床研究中核病院等で行うFirst-in-man trial (Feasibility trial) は一定の要件(GMP, GLP、ICH-GCP対応)を満たせば先進医療の制度下で実施可能?

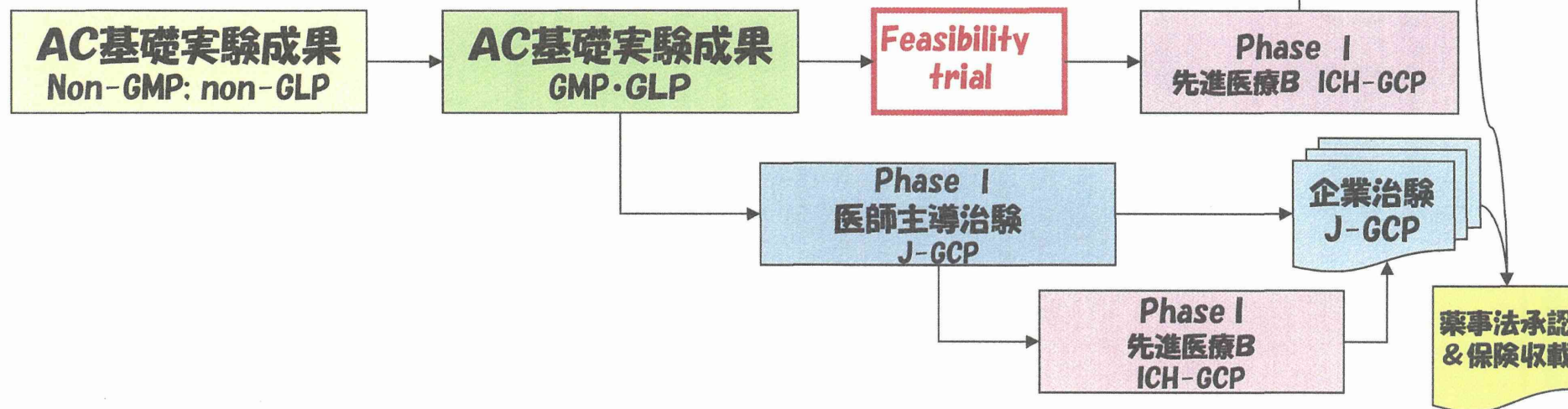
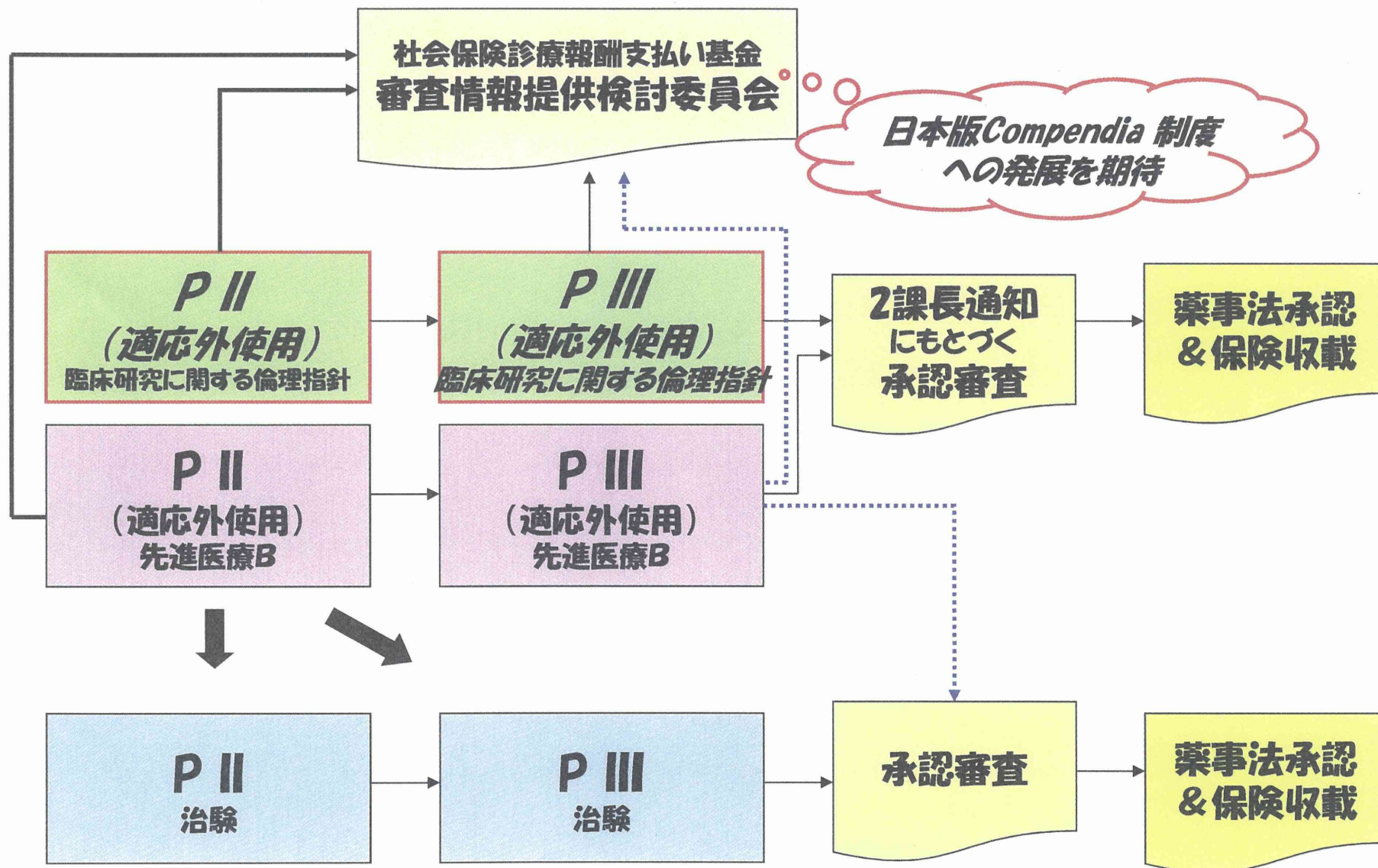


図2 アカテミア発の臨床試験成績の承認への利用(後期開発に焦点を当てて)





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)

医師主導治験等の運用に関する研究

分担研究報告書

日本及び世界の臨床試験の実施状況、及び承認申請での活用状況に関する調査研究

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）  
斉藤 和幸（医薬品医療機器総合機構 一般薬等審査部長）

研究要旨

我が国における医師主導治験が活発かつ健全に実施されるための条件、及びそれらの結果が今後の承認審査等、本邦の国民健康増進において有効に活用されるための条件を探るため、その背景となる日本及び世界の臨床試験の実施状況並びに承認審査において提出される臨床試験の質・量を調査・分析した。

日本、米国、欧州の医薬品臨床開発プロジェクト数（成分ベース、第Ⅱ相・第Ⅲ相段階にある品目数）の推移を比較すると、日本での臨床開発プロジェクトは1996年以来増加傾向にはあるものの、米国及び欧州と比較すると伸び率は相対的に低く、増加分については国際共同開発品目によるものであることが分かった。世界各国で実施されているプロジェクト数を分析すると第Ⅲ相にあるプロジェクト数は2000年代半ばから日本を含む世界各国で増加しているが、第Ⅱ相にあるプロジェクト数が世界各国に比して日本では伸び悩んでいることが示された。また、日米欧における開発品目総数に占める自地域創出品目の割合は、欧米が6-7割程度で堅調に推移しているのに対して、日本では過去10年大きく減少していた。

承認審査に提出される申請データパッケージにおける海外試験、及びいわゆる参考資料の割合等を分析したところ、近年提出される海外試験の数は、全提出資料数の5割程度を占めており、その数は増加傾向にあること、全承認品目の6割程度に参考資料が添付されていることなどが明らかになった。また海外で先行して得られている試験結果を日本での申請に活用する方向での申請戦略をグローバル企業が採用していることも裏付けられた。

医師主導治験を含む日本の臨床試験を活性化し、その結果を有効に活用するためには、グローバル化した臨床試験の実施状況を把握し、また、承認審査等に臨床試験の結果がどのように活用可能かを織り込んだ政策・提案が必要である。

A. 研究目的

我が国の臨床研究・試験のあり方を議論する際には、臨床試験を実施する側（狭義

には医療機関（研究施設）、SMO など）に注目するだけでなく、臨床試験の結果を使う側（申請者としての製薬企業、申請を審査する規制当局）の選好や行動を同時に

考慮して、その相互作用で結果が生じていることに注意すべきである。日本の医師主導治験の現状とあり方を議論するに際しても、薬事法上に定義される狭義の医師主導治験のみに着目した分析や提案を行うのではなく、広く世界の中での日本の臨床試験・臨床研究の状況、日本及び世界のグローバル企業の医薬品開発の現状等を正しく踏まえたものにする必要がある。医師主導の治験は薬事法上の治験、すなわち新医薬品等の承認申請資料に添付され、審査に活用されることを目的とする臨床試験であり、医薬品の製品化と各国での上市を目指す企業のビジネスの目的・意図が医師主導の治験の企画や実施の様態と密接に関係するからである。

さらに医師主導治験の推進を図るためには、その結果が有効に、効率的に、幅広く承認審査や保険適用に係る諸判断に活用されるシステムを構築することも重要である。治験の結果が一義的に最も活用されるのは、言うまでもなく新医薬品や新たな適応の承認審査のデータパッケージの一部を構成する形としてである。一般的に、申請資料のデータパッケージは治験の総括報告書を柱とする（正式な）評価資料によって主たる部分が構成されるが、実施された臨床研究・臨床試験の一部は、様々な理由から、参考資料という形で提出され、評価資料を補う形で活用されている。海外で実施された試験成績が参考資料として提出される場合も多い。承認申請でのこうした臨床試験の使われ方を分析することは、どのような医師主導治験がユーザーにとって求められているのか（すなわち、何に力点を置いた医師主導治験推進策が適切か）、得られた医師主導治験の結果を最も効率的に活用するために現在のシステムをどう改善する余地

があるかについての貴重な手がかりを与える。

また、日本発の先進的な医薬品のシーズ・技術等をグローバルな市場の中でどのように開発し、商品化していくかという視点に立てば、世界の中での日本の新薬開発・臨床試験の実施場所としての位置付け・特性を正しく把握しておくことは重要である。近年の政府の成長戦略に盛り込まれているように、日本の臨床研究は、基礎研究の成果との比較、及び、欧米及び新興諸国との比較において引き続き国を挙げての振興・支援が必要な領域とされている。世界全体の実情との比較において、臨床試験が今の日本でどのように実施されているのかを把握することは、科学立国日本の課題を論じる上での基礎的なデータとなる。

かかる問題意識に立ち、本研究の前半では世界及び日本での新医薬品の臨床開発プロジェクト数の推移等を調査し、臨床試験の実施場所という視点から世界の中で日本が置かれている状況を明らかにすることとした。本研究の後半では、日本の承認審査にどのような臨床データパッケージが提出されているかに関して、定量的な分析を行った。

## B. 研究方法

国内外の規制当局（医薬品医療機器総合機構（PMDA）、US Food and Drug Administration (FDA)等）の公表資料に基づく調査分析を行った。日本及び欧米の臨床開発プロジェクト数等の推移については商用データベース PharmaProjects を用いた。詳細な抽出・集計の条件等については個々の表・図に付した。

臨床データパッケージの構成内容に関する分析には stata (version 11) を統計分析ツールに用いた。

これらの分析結果の解釈及び含意については、本年度の研究班会議における議論に基づいた。

(倫理面への配慮)

文献調査に基づく研究であり、被験者等に係る倫理的な問題は発生しない。

## C. 研究結果

### 1. 日本、米国、欧州における新薬開発プロジェクト数の推移

臨床開発における第Ⅱ相及び第Ⅲ相の段階にある新薬開発プロジェクトの最新の状況を明らかにするため、主として製薬企業によって日本、米国及び欧州で実施されている新薬開発プロジェクト数(成分ベース)の推移を分析した。分析結果を図1に示す。

ICH E5 ガイドライン及びICH GCP が施行された 1990 年代後半以降、日本における新薬開発プロジェクト数は徐々に増加しているが、米国及び欧州における増加率はそれを大きく上回っていることが分かる。同時に、近年の新薬の国際共同開発の一般化を反映して、日・米・欧(あるいはこれら二極)で同時に進行するプロジェクト数が大きく増加していることも図1から明らかである。2006年から2011年までの変化で、日・米・欧三極ではほぼ同時に開発されているプロジェクト数が急激に増えていること(13プロジェクトから91プロジェクトへ)も注目に値する。

図2に日本のプロジェクト数だけを年次

ごとに抽出した結果を示す。日本における臨床開発プロジェクト数は、1990年代後半以降の減少傾向が2007年前後に底をうち、それ以降増加傾向にあることがわかった。その内訳を観察すると、日本でのみ開発されていた品目の割合が著しく減少し、欧米と足並みを揃えた開発プロジェクトが急増していた。

### 2. 世界の新薬臨床開発プロジェクトにおける日本の位置付けの変化

図1及び図2における日本での開発プロジェクト総数の変化に加えて、その構成に変化が見られるかどうかを、世界各国の第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験の数の推移を追うことにより検討した。世界各国の第Ⅱ相段階にある新薬開発プロジェクト数の推移を図3に、第Ⅲ相段階にあるプロジェクト数の推移を図4に、それぞれ示した。

日本の第Ⅲ相試験数の推移(図4)は世界の他の国とほぼ同様のパターンを示しているが、日本の第Ⅱ相試験数の推移(図3)は他国におけるそれと比較して明らかに低調であり、他国とは異なるパターンを示している。このことは、日本の世界の臨床開発の場としての位置付け(あるいは役割)が、近年の新薬開発のトレンドの中で変化しつつあることを示す可能性がある。すなわち、グローバル企業が日本を第Ⅲ相検証試験などの国際共同試験に含める傾向は他国と同様だが、いわゆる「proof of concept」、用法・用量設定、適切な患者集団などの探索的な検討を目的とする第Ⅱ相試験(例: POC 試験、用量検討試験等)が日本で実施されなくなってきたことが図3と図4の対比で示されているものと考えられる。

企業の新薬グローバル上市戦略としては

一見合理的に見える結果であるが、日本人患者（顧客）における薬の使い方の最適化が十分に図られなくなる可能性は否定できない。人種差・民族差の問題について、特に遺伝子多型等と薬物動態（PK）との関係の研究成果は徐々に蓄積しつつあるが、歴然として存在する各国の医療環境（例：保険制度、医師行動の特徴、医療慣習、文化に根差す好みなど）の違いへの対応の議論は未成熟である。今回観察されたグローバル企業の行動の変化については、何らかの形で（例えば薬剤疫学等の手法により）その国民の健康への影響の有無を適切に確認すべきかもしれない。

### 3. 新薬の創出地域と開発場所の関係

日本の研究所、大学、企業が新薬候補（シーズ）物質を創出する力を伸ばしていくことは、日本の医療イノベーション推進策の当然の目的であるが、そのような日本発の新薬が着々と増えているのか、そして、それらが世界のどこで開発されているのか（日本国内で開発されているのか）は、今後の施策の方向性を決める上で重要なデータとなる。

図 5 に日本・米国・欧州（場所）における開発品目総数に占める自地域創出品目の割合を示した。1990 年代後半以降の欧米における自地域創出品目の割合は 60-70%でほぼ一定に推移しているが、日本におけるそれは 2000 年代前半に一時増加したものの、以降現在に至るまで低下している。

図 5 に示した値は割合（比率）である。分子にあたる日本企業の創出品目数の数は 1996 年 243 品目から 2011 年 213 品目とやや減少している。また図 1、図 2 からわかるとおり、分母にあたる日本での開発プロジ

ェクト総数は 2007 年前後に底を打った後、増加に転じている。図 5 は近年の日本に起こったこうした大きな変化（グローバル開発が主流になったことに伴う変化）を忠実に表しているものと考えられる。

日本の企業・アカデミアが創出元となった新薬が増加し、かつ、日本が魅力的な臨床開発の場となることは、どちらも追及すべき大きな目標であるが、その両方を追求することの（結果としての）相乗作用が現時点で表れているわけではないことは図 5 から明らかである。また当然ではあるが、日本の地政学的・人口学的な制約を考えると、図 5 において単純に米国・欧州並みの割合が日本にとって望ましい割合なのかどうかは議論の余地がある。

図 5 の解釈は、長期的に日本が新薬開発に関してどのような国を目指したいのかを各自が念頭に置いて行うべきであろう。

### 4. 海外の臨床試験の結果が申請にどのように使われているか

臨床試験が新薬の承認申請資料の中でどのように使われているのかを、まず「海外試験と国内試験という軸」から分析した。

図 6 に申請資料の総数（参考資料を含む）に占める海外試験数の割合の推移を示す。1990 年代後半より海外試験の占有割合は著しく上昇し、現在では資料数ベースで約 70%の資料が海外試験に係る資料であることがわかる。

図 7 には、評価資料数（薬事法に定める要件を満たした正式な提出資料）ベースでの海外試験数の割合を示す。評価資料数ベースでは 50%程度の資料が海外試験に係る資料である。

表 1 に申請データパッケージにおける海

外症例数の割合を目的変数にした回帰分析の結果を示す。この結果には、近年の製薬企業の開発・申請戦略行動に関する興味深い特徴が観察される。第一に、法令・ガイドライン等の規制によって申請上特殊なルールが設定されている領域の品目（希少疾病用医薬品、優先審査品目等）については、他の要因を調整した上で、海外試験成績がより多く使用されていることがわかる。第二に、外資系企業は、売上高等を調整した上でも海外成績を多く申請に用いる傾向がある。第三に国内患者数は海外試験の使用と負の関係にある。これは予想される結果ではあるが、国内患者数が大きい疾患は通常は海外においても患者数が大きいことが推定されるため、単に日本の試験コスト（の低さ）に帰する説明のみではなく、規制当局がそのような疾患に対する一定のエビデンスを当然に求める姿勢といったデータ受け入れ側の要因も併せ考えるべきであろう。第四に、国際共同試験の実施及びブリッジング戦略の採用はいずれも強く海外症例割合を高めていた。

国内の医師主導治験の成績を申請企業が臨床データパッケージにどのように使用するかはこうしたデータ使用状況を前提としたものになる。例えば同様の目的で実施された同一成分の海外データとの競合（あるいは補完）をどう調整するかといった検討が必要な場面が今後現れる可能性がある。

#### 5. 申請資料における参考資料の使用状況について

国内で実施された臨床研究（薬事法上の治験ではないもの）、海外試験のうち適応や患者集団の違いから正式な評価資料として用いることが不適切と判断された試験など

は、申請者の判断で参考資料という形で添付される。図 8 に 2000 年から 2010 年までに承認された品目のうち参考資料が提出された品目の割合を示す。約 6 割の品目で参考資料が提出されていることが分かった。

図 9 に参考資料が一つでも添付されている品目について、参考資料の添付数の推移を示した。平均しておおむね 10 試験程度の参考資料が添付されていたが、品目によってばらつきが非常に大きかった。

臨床試験が医師主導治験として実施されるか（評価資料扱いを目指すか）、あるいはそれ以外の臨床研究として実施されるか（参考資料として活用される可能性を考慮するか）は、承認審査における参考資料の扱いのモードによっても影響を受ける可能性がある。

#### 6. 海外試験及び参考資料の提出の関係

4. 及び 5. の結果からさらに、「海外試験数と国内試験数」、「評価資料数と参考資料数」という 2 つの視点をすべて盛り込んだ同時方程式モデル（3SLS）によって、それぞれの資料数がどのような関係にあるかを検討した。モデル構築にあたって考慮したそれぞれの変数の関係に係る仮説を図 10 に示した。

図 11 に同時方程式モデルに基づく回帰分析の結果の概略を示す。海外の評価資料数は国内評価資料数を増やす関係が見られ、また、海外の評価資料数は海外の参考資料数を減らす方向にあることが判明した。これは、グローバル企業が日本での申請を行う時点で既存の海外試験をフルに活用して日本のデータパッケージに含め、日本の申請に用いている現況を支持する結果と考えられた。



#### D. 考察

本分担研究により、国内外の臨床試験の実施状況及び承認審査への提出状況が数値データで明らかになった。製薬企業が主導する新薬開発プロジェクト数をグローバルで見ると、1990年代以降、日本の臨床試験実施場所としての地域的役割は欧米のそれに比して相対的に小さくなりつつあることが判明し、また、国際共同開発の一般化を反映して、日本での開発プロジェクトは欧米と同時期に進行しているものが急増していることが分かった。

こうした変化は、企業にとって合理的な新薬グローバル上市戦略を反映したものと推察され、目に見える部分のドラッグラグの改善には役立つものと考えられる。一方で、日本人患者における薬の使い方の最適化をどう達成するかという観点からは、こうした変化の影響をエビデンスに基づいて十分に検討すべきであろう。人種差・民族差の問題は、薬物動態（PK）的なアプローチのみで薬の使い方の諸問題が解決するものではなく、各国の医療環境（保険、医師、慣習、文化に根差す好みなど）の違いへの対応の議論も必要である。

新薬の創出地域と開発場所に関する日米欧の比較（図5）は、日本の企業・研究所で創出されたシーズが減少しつつあること、加えて欧米で開発されたシーズが国際共同開発戦略の一環として日本で臨床開発されている状況を反映するものと考えられた。日本発の新薬候補創出をどのように増やしていくかには、日本の研究開発投資のあり方、研究開発税制のあり方、教育・研究制

度の改革といった多方面の政策アプローチが必要であり、本分担研究の視程を超えるが、臨床試験の場を十分に効率化・国際化し、日本発のシーズがより円滑にグローバル開発競争の土俵に乗れるような環境整備を進めていくことは言うまでもなく重要である。国内の臨床試験市場における国内シーズと海外シーズの競合あるいは住み分けは、しかし、世界の中で日本が果たしていくべき大きな役割を踏まえた大きな議論を踏まえて我々のスタンスを固める必要があると考えられる。

承認審査に提出される申請データパッケージにおける海外試験、及びいわゆる参考資料の割合等を分析したところ、近年提出される海外試験の数は、全提出資料数の5割程度を占めており、その数は増加傾向にあること、全承認品目の6割程度に参考資料が添付されていることなどが明らかになった。また海外で先行して得られている試験結果を日本での申請に活用する方向での申請戦略をグローバル企業が採用していることも裏付けられた。

1990年代後半から顕著なこうした傾向は、ICH GCP及びICH E5ガイドライン（とそれに付随する各種ガイドライン）の受け入れによる当然の帰結である。こうした環境下で、日本の医師主導治験が今後どのような役割を果たすことができるかを考えていかねばならない。

そのためには、(1) 国民の健康最大化を目的とする public health の視点、(2) 日本における産業としての新薬開発活動の活性化を目指す産業論的視点、(3) 科学研究の推進とその成果の最大化を目指す科学研究立国の視点のすべてを明確に意識し、それぞれの視点内及び視点間の複雑で重大なトレード

オフを考慮に入れた議論が必要となる。

なし

上の3つの視点に対応する具体的な目標、例えば日本の患者の新医療技術アクセスの改善、日本の製薬・機器産業の振興、臨床研究の活性化は、いずれも我が国の現在・将来の広義の社会厚生に直結した重要な要素であることに疑いはないが、それぞれの達成には経済的、倫理的、技術的なトレードオフが明らかに存在する。それらにどのように臨むべきかという現実的な議論があって初めて医師主導の治験が今度どうあるべきかについての意味のある提案が成立すると考えられる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- 1) 新薬承認申請における参考資料と製薬企業の申請戦略の関係. 樋爪太郎, 草間真紀子, 松木則夫, 小野俊介. 第33回日本臨床薬理学会学術総会. 2012.11.29, 沖縄.

#### E. 結論

日本の医薬品臨床開発プロジェクト数は1996年以来増加傾向にはあるものの、米国及び欧州と比較すると伸び率は相対的に低く、増加分については国際共同開発品目によるものであることが分かった。臨床試験の中の第Ⅱ相段階にあるプロジェクト数が日本では伸び悩んでいた。自地域創出品目の割合は、欧米が6-7割程度で堅調に推移しているのに対して、日本では過去10年減少していた。

承認審査に提出される海外試験の数は、全提出資料数の5割程度を占めており、その数は増加傾向にあること、全承認品目の6割程度に参考資料が添付されていることなどが明らかになった。また海外で先行して得られている試験結果を日本での申請に活用する方向での申請戦略をグローバル企業が採用していることも裏付けられた。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### F. 健康危険情報

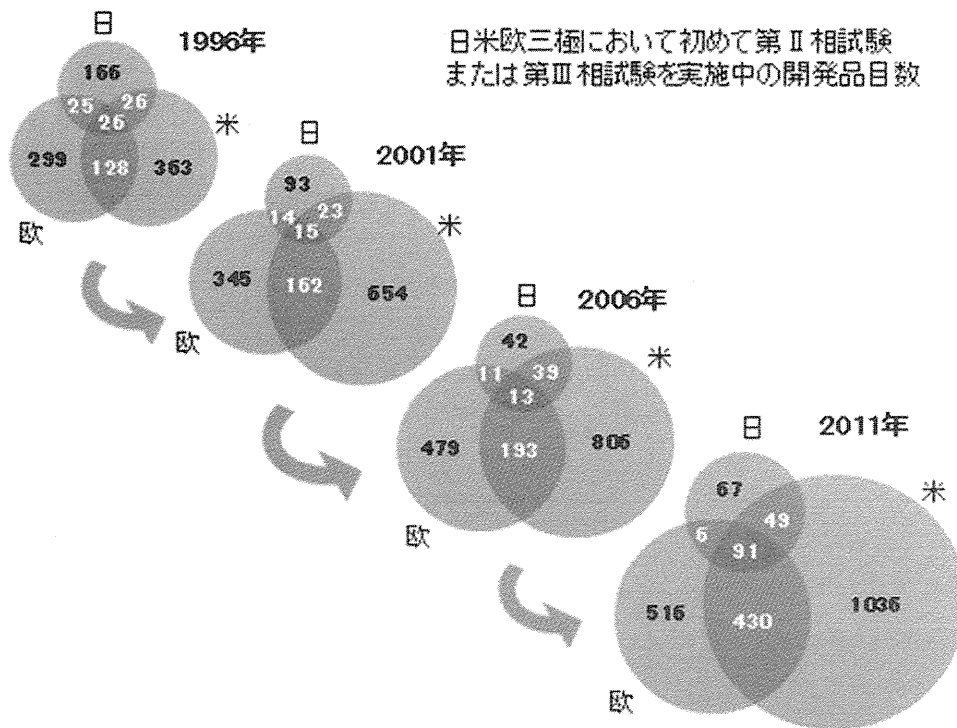


図 1. 日米欧における第Ⅱ相又は第Ⅲ相試験を実施中の開発品目（プロジェクト）数  
 （注：三極のうち他極に遅れずに臨床試験が開始された品目。米欧が先行した品目は除く。  
 PharmaProject®（2012.7 時点）のデータによる）

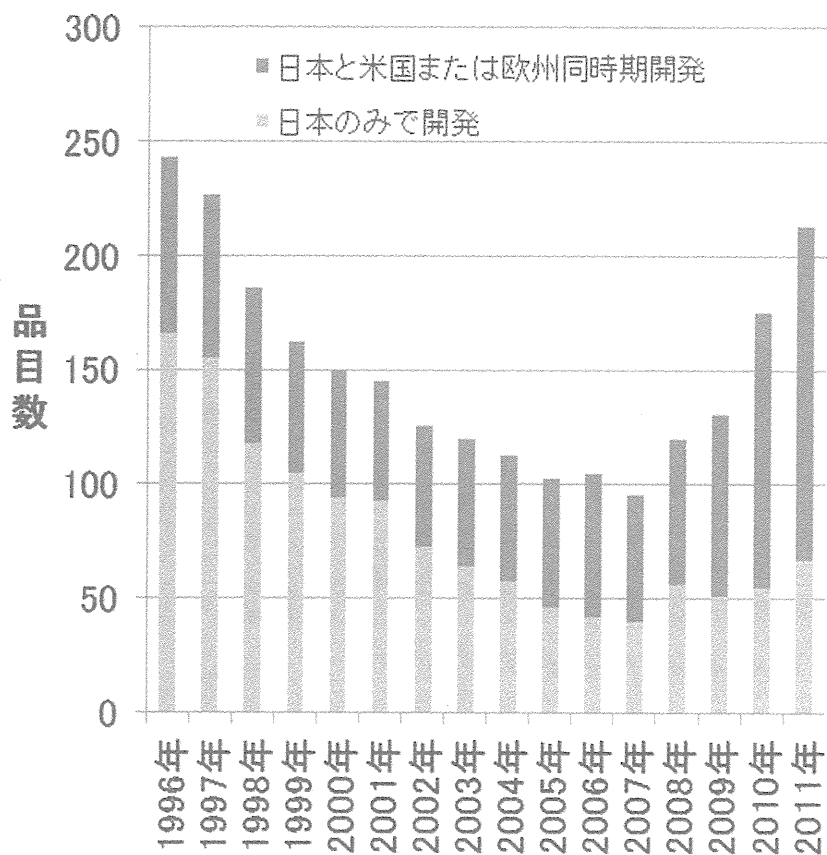


図2. 日本において第Ⅱ相または第Ⅲ相試験を実施中の開発品目（プロジェクト）数  
 （注：三極のうち他極に遅れずに臨床試験が開始された品目。米欧が先行した品目は除く。  
 PharmaProject®（2012.7時点）のデータによる）