

特集：臨床試験・治験の最近の動向

<総説>

新たな治験活性化5カ年計画の中間見直しに基づく現状と課題

後澤乃扶子

厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室

Current situation and challenge in clinical trial activation

Nobuko USHIROZAWA

Office of Clinical Trial Promotion, Research and Development Division,
Health Policy Bureau, Ministry of Health, Labour, and Welfare

抄録

平成19年に、国民に質の高い最先端の医療が提供され、国際競争力強化の基礎となる医薬品・医療機器の治験・臨床研究実施体制を確保し、日本発のイノベーションの創出を目指して「新たな治験活性化5カ年計画」を文部科学省とともに策定し、治験・臨床研究の体制整備を始めて4年が経過しようとしている。平成21年度に開催した「新たな治験活性化5カ年計画の中間見直しに関する検討会」において、これまでの関係者の取組みにより、全体的には着実な改善がみられているという評価を得た。今後は、これまでの医薬品・医療機器の開発における後期段階の体制整備から、First in Human試験やProof of Concept試験を実施する早期段階の体制整備にシフトし、日本発の革新的医薬品・医療機器の世界に先駆けた創出を推し進めていく。

キーワード：治験、臨床研究、新たな治験活性化5カ年計画、医薬品、医療機器

Abstract

It has been almost 4 years since “The New 5-year Clinical Trial Activation Plan” was established by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, and the Ministry of Health, Labour and Welfare in 2007. This plan aims to provide the latest high-quality medical services to the Japanese public and to develop innovative medical products in Japan with an internationally competitive structure for facilitating high-quality clinical trials.

In 2009, the Mid-term Review Panel for the “New 5-year Clinical Trial Activation Plan” was formed. The panel gave good feedback, i.e., the structure for clinical trials in Japan had improved because of the effort of the people involved.

From now on, we aim to focus on the activation of clinical trials from the late to the early stage, i.e., first-human trials and proof-of-concept trials, and to develop innovative medical products of the highest internationally recognized quality in Japan.

Keywords: clinical trial, activation plan, pharmaceutical industry, medical device

連絡先：後澤乃扶子

〒100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2

1-2-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo, 100-8916, Japan.

Tel:03-5253-1111 Fax:03-3503-0595

E-mail: ushirozawa-nobuko@mhlw.go.jp

[平成23年1月17日受理]

I. はじめに

平成 22 年 6 月 18 日に「強い経済」の実現に向けた戦略を示した「新成長戦略」が閣議決定された。その中で、日本発の革新的な医薬品等の研究開発推進については、「ライフ・イノベーションによる健康大国戦略」として、日本の強みを活かす成長分野として位置づけられている。

日本の強みと言え、基礎研究の強さが挙げられる。高島 [1] によれば、2003 年～2007 年間のインパクトファクターの高い 3 誌における基礎研究の発表論文数は米国、ドイツについて世界 3 位であったと報告されている。また、小野塚 [2] によると、2009 年現在、世界のいずれかの国で販売されている医薬品のうち同じ作用機序の中でも最初に発明された医薬品 347 品目の創出国（各品目の特許に記載されている発明者所在地）の順位では、日本が世界 2 位であったと報告されている。このように、我が国は世界の中でも有数の革新的医薬品等の創出国であり、医薬品・医療機器産業は日本の強みとしてまさに今後の成長が期待されているところである。

一方、前述の高島の報告によれば、臨床研究論文数は 18 位と大きく後退し、隣国の中国（15 位）にも追い抜かれてしまったという実態があり、かねてより、革新的医薬品等を創出する強みは有するものの、それを臨床に応用するには、基礎研究から臨床研究までの間に死の谷が存在すると問題点が指摘されていた。実際、我が国が創出国である革新的医薬品等についても、臨床開発は海外で先行し、日本での開発が遅れて着手されドラッグ・ラグ等が生じるという悪循環に陥っている。

以上のような臨床研究の遅れを解消し、世界最高水準の医薬品・医療機器を迅速に国民に提供すること、及び日本初の革新的医薬品・医療機器が世界市場におけるシェアを拡大することを通じて、医薬品・医療機器産業を日本の成長牽引役に導くことを目指して、平成 19 年度に「革新的医薬品・医療機器創出のための 5 年戦略」を策定し、革新的医薬品・医療機器創出のための、研究段階から発売までの過程を一貫して支援する施策パッケージを示した。その政策のうち特に臨床研究・治験環境の整備については、文部科学省と厚生労働省は「新たな治験活性化 5 年計画」（以下、「5 年計画」という）を策定して取り組みを進めているところである。平成 21 年度には、5 年計画の中間年であり「新たな治験活性化 5 年計画の中間見直しに関する検討会」（以下、「見直し検討会」という）を設置し、5 年計画前半の進捗及び後半により一層取り組みを強化する課題についてとりまとめを行った。

本稿では、「見直し検討会」の報告に示された治験・臨床研究の必要性や方向性について、また体制整備の現状と課題について紹介する。

II. 新たな治験活性化 5 年計画の概要

治験・臨床研究の推進に関しては、平成 15～18 年度に

「全国治験活性化 3 年計画」（以下、「3 年計画」という）を実施し、我が国のいわゆる「治験の空洞化」と言われた状況を打破し、日本の保健医療水準や産業の国際競争力の確保を目的とした取り組みを行ってきた。その結果、全国規模での治験実施体制の基盤作り等一定の成果を挙げてきた。

しかしながら、近年欧米のみならずアジア諸国においても医薬品・医療機器の開発競争が激化してきており、治験のみならずそれを底支えする臨床研究の実施環境のさらなる整備が必要であったことから、(1) 治験・臨床研究を実施する医療機関を整備、(2) 治験・臨床研究を実施する人材を育成し、確保する、(3) 国民への普及啓発と治験・臨床研究への参加を支援する、(4) 治験・臨床研究の効率的な実施と、企業負担を軽減する、(5) その他の課題の 5 つの重点的取組事項（アクションプラン）を定めた 5 年計画を策定し、引き続き取り組みを進めてきたところである。5 年計画の進捗状況を表 1 に示す。

表 1 新たな治験活性化 5 年計画の進捗状況（平成 23 年 1 月 1 日現在）

(1) 治験・臨床研究を実施する医療機関を整備
・治験中核病院・拠点医療機関を指定。相互の連携を強化する場として、協議会を設置。
・毎年、治験・臨床研究基盤整備状況調査を実施→体制整備の進捗を評価・拠点医療機関の選択と集中
・グローバル臨床研究拠点を指定。特定領域治験等連携基盤を整備予定。
(2) 治験・臨床研究を実施する人材を育成し、確保する
・CRC（初級・上級）養成、ローカルデータマネージャー、IRB 研修を実施
(3) 国民への普及啓発と治験・臨床研究への参加を支援する
・国立保健医療科学院に臨床研究登録情報検索ポータルサイトを設置。
・平成 20 年 10 月に世界保健機構（WHO）により、臨床試験登録の UMIN-CTR、JAPIC、JMACCT との連携体制を、Japan Primary Registries Network として認定
・製薬協による治験キャンペーン「チーム治験」「薬はみんなで作るもの」
(4) 治験・臨床研究の効率的な実施と、企業負担を軽減する
・治験の依頼等に係る統一書式の作成、統一書式入力支援ソフト作成・公開
・平成 22 年～治験等適正化作業班を設置（コスト、共同 IRB、治験のプロセスの見直し、症例集積性の向上について検討中）
(5) その他の課題
・GCP 省令等、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒト幹細胞を用いた臨床研究に関する倫理指針」改正
・平成 20 年度～高度医療評価制度施行（臨床研究における保険併用を可能に）

III. 中間見直しのポイント

見直し検討会は 5 年計画を策定された構成員に加えて、アクションプランの (1) に基づき選定された中核病院・拠点医療機関等において医療機関内の治験・臨床研究の体制整備を推進している構成員を加えた 16 名の有識者により、平成 21 年 6 月 30 日～平成 22 年 1 月 19 日までの計 8 回開催し議論を重ねた。特に 5 年計画策定後、急激に国際共同治験の実施数が増加している（表 2）等の治験・臨

床研究の環境の変化に鑑み、中核病院・拠点医療機関等を中心としてこれまで治験・臨床研究の基盤整備に取り組んできたこと等の評価を行うこととした。また、5カ年計画の最終目標の可視化、当該最終目標に向けて、新たなアクションプランの設定及び既存のアクションプランの変更の必要性等について検討を行うこととした。

表2 治験届からみた国際共同治験数の推移 (医薬品)

○ 治験計画届からみた国際共同治験の割合			
	① 届出総数 (初回+n回)	② ①のうち 国際共同治験件数	③ 割合 (②/①)
平成19年度	508	38	7.5%
平成20年度	524	82	15.6%
平成21年度	560	113	20.2%

※がんの分野が多い

○ 治験相談からみた国際共同治験の割合			
	① 治験相談 実施件数	② ①のうち 国際共同治験件数	③ 割合 (②/①)
平成19年度	281	76	27.0%
平成20年度	338	94	27.8%

※平成16年4月から平成21年3月末までに実施された治験相談のうち、国際共同治験に関する相談は合計240件

IV. 治験・臨床研究活性化の必要性・方向性

図1に示すとおり我が国の治験における治験の数は増加してきているものの、医薬品の開発状況を見ると革新的医薬品等の開発が海外で先行して進められ、日本における開発が海外に遅れて着手される結果、承認、上市時期に差が出るというドラッグ・ラグ、デバイス・ラグが指摘されている。近年、このドラッグ・ラグ等を解消するために、海外との同時承認申請を目指した国際共同治験が進められているが、欧米主導の国際共同治験に日本が後から参加することが多く、治験計画に日本の医療環境等が反映されることはなく、海外で作られた計画の要求に治験実施現場の環境を合わせていかなければいけないことがほとんどである。そのため、日本における国際共同治験の数が増加傾向とは言え、いまだ多数を占めるには至っていない。

前述したとおり、日本は世界の中でも有数の医薬品のシーズを生み出す能力がある国であり、その能力を活かし

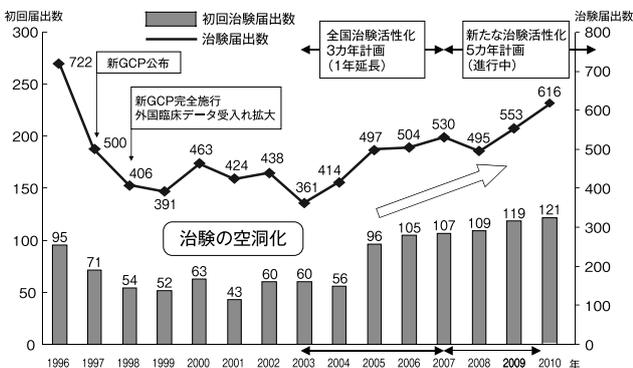


図1 治験届出数の推移 (医薬品)

て日本の医療環境の中で有用性の高い医薬品等の開発を進めていくためには、3カ年計画から取り組んできた開発後期段階の治験実施体制の整備から、今後は、我が国発のシーズの First in Human 試験、Proof of Concept 試験等早期段階の治験を国内で実施できる体制の整備にシフトすることが喫緊の課題であるという議論が見直し検討会でなされた。今後は、これまでのような欧米主導で計画された治験をいかに早く、安く実施するかではなく、日本が医薬品等の開発をリードし、日本の医療環境等を反映した治験計画を世界に提案していくという、開発の上流の体制整備に力を入れていくことが今後の課題として示された。

V. 重点的取組事項(アクションプラン)の進捗と課題

見直し検討会では、5つのアクションプランについて、中核病院・拠点医療機関等の取組み等を中心これまでの進捗の評価を行った。特に、治験の効率化等についてはワーキンググループを設置し、治験の実施に係るコスト、スピード、質の主要な3つの課題について検討した。

全体的な進捗に対しては、これまでの関係者の取組みにより全体として着実な改善がみられているという評価を得られたものの、我が国が治験を実施する環境として世界的な視点から一定の評価を得るためにはまだ解決すべき課題があることが示された。表3に、今後一層取組みを強化する課題を示す。

表3 新たな治験活性化5カ年計画の中間見直しに関する検討会報告 ~今後、取組みをより加速かつ強化すべき課題~

- 症例集積性の向上
- 治験・臨床研究の効率化
(業務の効率化・共同審査委員会等の活用)
- 研究者の育成(教育等)
- 治験・臨床研究の実施に必要な人材(CRC等)の確保
- 治験・臨床研究の情報公開・国民への普及啓発
- 治験にかかるコスト・スピード・質の適正化

1. 症例集積性の向上

5カ年計画の策定当時には、中核病院・拠点医療機関が中心となり、中核と拠点、拠点同士、または周辺の医療機関とのネットワークを構築して治験に必要な症例を集積することによる治験実施期間の短縮、特に症例集積の効率化が期待されていたところである。見直し検討会では、一部の構成員から、「ネットワークに参加している医療機関からネットワークの中心となる中核病院や拠点医療機関へ治験に参加する患者を転院させて集約することを期待していたが、これまでに実現していない」という発言もみられた。しかしながら、特に医療機関を代表する構成員から、「我が国の特徴でもある患者の医療機関へのフリーアクセスが可能な環境等を考えると、治験のために患者が転院する方法は非現実的である」という意見もみられ、我が国の医療

環境に合わせた症例集積性を高める取組みとして、まずは、個々の医療機関において症例を増やす取組みを進めていくこととした。具体的には、潜在的被験者候補者を把握する仕組みとして性別、年齢別、疾患領域別等の患者数の把握や個々の治験における選択規準に応じて確実な患者数を把握するような仕組みの構築、及びその情報の公開の重要性が示された。また、より効率よく治験を進めていくためには、それらの医療機関が複数で連携してスケールメリットを活かした治験の推進も可能となり、当初から期待されていたネットワークによる症例集積の向上の一つのあり方として提案された。

2. 治験・臨床研究の効率化

治験の依頼に係る手続きに関しては、平成9年の「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」（以下、「GCP 省令」という）の施行以降、各医療機関においてGCP省令に適合した体制の整備が進み、医療機関毎の手続き方法が構築された結果、申請書類等の書式も医療機関毎に異なる等非常に煩雑な事態が生じた。そこで、平成19年12月には、「治験の依頼等に係る統一書式について」（平成19年12月21日付け医政研発第1221002号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知）を發出し、治験の依頼に係る書式等を全国で統一したことから、一定の効率化は図られてきたところである。

しかしながら、各医療機関における手続きに関しては、いまだ医療機関毎に多様であり、中にはGCP省令等の要求を超えた手続きがあるなど非常に煩雑な状態が続いていることから、医療機関、治験依頼者双方の負担となっているという指摘がある。そこで、GCP省令の要求に沿った必要最小限の手順を明確にすることにより、必ずしも必要のない事項の整理を行うことなどを通じて、我が国が治験を実施する場としての国際的な競争力を維持・強化するために速やかかつ確実な取組みを行うことが指示され、平成22年9月より、「治験適正化等作業班」を設置し、具体的検討を行っているところである。

また、効率化の観点から治験審査委員会や倫理審査委員会（以下、「IRB等」という）の中央化についても検討を進めている。平成20年のGCP省令改正により、原則各治験実施医療機関にIRB等を設置することとなっていた規定が改正され、治験実施医療機関の長は、意見を聴くIRB等を選ぶことが可能となった。このことにより、これまで、複数の医療機関が参加する多施設共同治験においては医療機関毎にIRB等の審査を受けておりその審査に係る資料等の資源、時間等非常に負担が大きかったが、改正されたGCP省令の条項を活用することで、極端な例としては一つのIRB等の審査によりすべての医療機関の審査が一括で執り行われることも可能となった。しかしながら、これまでに当該状況が活用された例は多くなく、その活用により治験の手続き等が効率化されることが期待されている。

3. 研究者の育成

GCP省令が施行された以降、治験に係る業務を支援し医療機関内の調整をはかる治験コーディネーター（以下、「CRC」という）の活躍が求められ、3カ年計画からその育成に取り組んできたところである。

見直し検討会では、医師である構成員から、「今後人材育成について残された課題は研究者の育成である」という発言がみられた。「医療の発展のためには治験・臨床研究は欠かせないという観点から、それを担っていくのが医師の資質であり役割であるということを、医学部卒業前から生涯を通じて身につけていることが重要である」と指摘された。

4. 治験・臨床研究の実施に必要な人材の確保

3.でも述べたとおり、これまでCRCの育成に取り組んできた結果、我が国で実施される治験においては、今やCRCなしで実施することは皆無といえるほど、CRCの関与が広がってきた。しかし、臨床研究においては、中核病院・拠点医療機関等においても、未だCRCの関与がなく研究者のみで実施している状況も多いことが示された。5カ年計画では、CRCがより幅広く臨床研究の領域で活躍できるように、それまでは一般に「治験コーディネーター」と呼ばれていたCRCの呼称を「臨床研究コーディネーター」と明示し、厚生労働省においても臨床研究の支援も行う上級者CRCを育成するための研修会も開催し育成に務めているところである。

その他、臨床研究を推進するためには、様々な専門的知識を有する人材が必要であることも指摘された。具体的には、これまで必要性が指摘されていたCRC、データマネージャー、生物統計家に加えて、医事、薬事に精通する人材や、経営的なノウハウを持つ人材等、医療機関において通常の医療提供体制に必要な人材を確保するのと同様に、臨床研究において必要な人材の適正配置が必要とされていることが示された。

しかしながら、現場ではいまだ非常勤雇用のCRCも多くみられ、その他の人材においては配置されていない機関も多いのが現状である。優秀な人材の確保及び適正な配置の観点から、医療機関内で安定して雇用される体制の整備が必要であることが指摘された。

厚生労働省においても、平成19年度以降、厚生労働科学研究費補助金の規定の見直しを行い、CRC等の人件費に対する支給を可能としたり間接経費の支給額制限を撤廃したりなど臨床研究を推進する体制の整備にも研究費を活用できるよう改正を行ったところである。

5. 治験・臨床研究の情報公開と国民への普及啓発

国民への普及啓発については、3カ年計画より取り組んできたところであるが、楠岡ら[3]によって行われた研究により、「多くの国民は治験・臨床研究という言葉は聞いたことがあるが、よく理解ができていない」「理解している人はポジティブな面とネガティブな面を比較的バランス

よく受け止めていて、どちらか一方に偏っているということはない」「最初はネガティブな印象だが、治験や臨床研究について具体的な話を聞くとポジティブな印象に変わっていく」といった傾向が見られることが明らかになった。今後も引き続き治験・臨床研究の意義、必要性、仕組み等について、国民から理解をえるだけでなく、協力を得るための啓発を強化することが課題であると指摘された。

理解を得られた国民から協力を得るためには「自分も参加してみたい」と思ったときに参加できる環境を作ることが重要である。本特集でも取り上げているように、厚生労働省では、平成19年度より国内で実施されている治験・臨床研究を国民が検索可能な「臨床研究登録情報検索ポータルサイト」[4]を国立保健医療科学院に設置し運用を開始しているところである。当該ポータルサイトについては、見直し検討会の中で構成員に実際に使っていただき評価を得た結果、国内の治験・臨床研究を横断的に検索可能な検索システムが構築されたことは評価するものの、当該サイトが見つけにくい、使い勝手が悪い等の意見が出され、より国民が使いやすいという観点からサイトの改善を図っていく必要があるとの指摘がなされたところである。

6. 治験に係るコスト・スピード・質の適正化

前述の通り、当該課題についてはワーキンググループを設置し検討を行った。

コストについては、以前に比較し低下傾向ではあるが、医療機関の費用のみならず治験依頼者のモニタリングにかかる費用も含めて全体を見直すなどのさらなる取組みが必要であることが指摘された。

医療機関の費用については、長年にわたり指摘してきた治験に係る費用の「前払い返金なし」（契約症例数に基づきあらかじめ支払われた費用を、実施症例が契約症例を下回った場合であっても非実施分を返金しない）という支払い方法が社会通念上も不適切であることを明確に示し、早急に実績に基づく支払い方法に改善するよう指示された。また、治験依頼者のモニタリングにかかる費用については、モニタリングに関連する業務の効率化を行い、費用の削減、適正化を目指していくことが指示されたところである。これらに関しては、現在治験等適正化作業班について検討を行っているところであり、今年度中にはとりまとめ報告ができると考えている。

次に「スピード」に関しては、同一の治験実施計画書に基づく国際共同治験における治験にかかる期間の比較を行ったところ、日本の方が諸外国に比べてむしろ早い治験もあるなど、必ずしもかつての「日本の治験は遅い」という状況ではないということが示された。むしろ、IRB等の審査については十分な時間をかけることが重要な部分もあり、期間の短縮だけを目指すのではなく、今後は治験の手続き等にかかる所要日数の目標値を示し、適正化を図っていくこととした。

「質」については、我が国の治験の質が非常に高いことは共通認識ではあるが、その高さの維持のために治験依頼

者、医療機関等の関係者に過剰な負担がかかっていることに対する懸念も挙げられ、治験データの適切な品質管理のあり方を検討していき過剰な対応に留意するよう指摘されたところである。

VI. 今後の方向性

見直し検討会で示された今後より一層取組みを強化する課題に医薬品・医療機器産業界、医療機関の方々と協力し合って取り組んでいくことで我が国の残された弱点を克服し、今後は我が国の強みを活かして革新的医薬品・医療機器の創出国として世界をリードする体制を築いていく必要がある。

平成23年度予算においては「元気な日本復活特別枠」において、健康長寿社会実現のためのライフ・イノベーションプロジェクトの一部として「世界に先駆けた革新的新薬・医療機器創出のための臨床試験拠点の整備事業」を概算要求しているところである。この整備事業は、まさに見直し検討会で指摘された、これまでの開発後期の治験・臨床研究の体制整備から、より早期段階の体制整備へのシフトを実現するものであり、がん、神経・精神疾患、脳心血管領域等の特定分野における日本発の革新的な医薬品・医療機器を創出するため、世界に先駆けてヒトに初めて新規薬物・機器を投与・使用する臨床試験等の実施拠点となる医療機関の人材確保、診断機器等の整備、運営に必要な経費について、財政支援を行うこととしている。

世界に先駆けてこれまでの5カ年計画に加えて、医療機関、産業界等の関係者と協力してこのような新たな取組みを推進していくことで、我が国発の革新的医薬品・医療機器を世界に先駆けて開発し、国民に迅速に届けることができる環境を構築できるよう、今後も様々な検討を進めていく予定である。引き続き、関係各位の一層のご理解とご支援をお願いしたい。

引用文献

- [1] 高鳥登志郎. わが国における臨床医学研究の現状と国際比較. 政策研ニュース 2008;25:18-23.
- [2] 小野塚修二. 革新的な医薬品の創出国と創出企業の国籍 - New Class, Best in Class の医薬品からみた分析 -. 政策研ニュース 2010;29:16-9.
- [3] 楠岡英雄, 主任研究者. 厚生労働科学研究費補助金行政政策研究分野厚生労働科学特別研究事業「臨床研究啓発のための認識に関する質的研究」(課題番号: 200705022A) 平成19年度研究報告書. 2007.
- [4] 厚生労働省. 新たな治験活性化5カ年計画. 2007-3-30. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0330-5a.pdf>
- [5] 厚生労働省. 新たな治験活性化5カ年計画の中間見直しに関する検討会報告. 2010-1-19. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/01/s0119-10.html>