

科学技術政策推進に係る隘路調査

F. 治験を含む臨床研究の総合的推進

目 次

1	治験を含む臨床研究の総合的推進	F-1
	(1) 目的	F-1
	(2) 調査内容	F-1
2	研究支援体制の国際比較	F-2
	(1) 実施に対する基準	F-2
	(2) 補償制度	F-3
	(3) 登録制度を含めた研究の質の確保	F-6
	(4) 実施する人員	F-7
	(5) 医師が臨床研究の実施を可能とする環境	F-9
	(6) 拠点	F-11
3	新薬の審査体制についての国際比較	F-13
	(1) 審査の基準・ガイドライン	F-13
	(2) 審査における人員・期間・件数	F-17
	(3) 被験者のリクルートに関して	F-26
4	総括	F-28
5	その他参考資料	F-29

1 治験を含む臨床研究の総合的推進

(1) 目的

わが国では新薬及び新しい医療機器等の実用化が諸外国に比べて遅く、その原因として、治験を含む臨床研究への支援体制や新薬等の審査体制が制度的隘路となっていると指摘されている。そこで、治験を含む臨床研究に関する制度的隘路について、海外の現状と比較し整理することとする。

(2) 調査内容

調査は、主に治験を含む臨床研究の支援体制と新薬の審査体制の国際比較について行う。具体的には以下に示す項目について調査する。

研究支援体制の国際比較

- (1) 実施に対する基準
- (2) 補償制度
- (3) 登録制度を含めた研究の質の確保
- (4) 実施する人員
- (5) 医師が臨床研究の実施を可能とする体制
- (6) 拠点

新薬の審査体制についての国際比較

- (1) 審査の基準・ガイドライン
- (2) 審査における人員・期間・件数
- (3) 被験者のリクルートに関して

2 研究支援体制の国際比較

(1) 実施に対する基準

臨床研究実施に対する基準について、日本、米国、イギリスの事例を調査した結果を以下に纏める。

日本

「人（患者や健康な人）を対象とした医学試験」を「臨床研究」と呼び、そのうち、医薬品・医療機器等の製造販売についての厚生労働大臣の承認を受ける為の「臨床研究」を「治験」と呼ぶ。日本で治験を行う場合には、事前に治験実施計画書を医薬品医療機器総合機構に提出する必要がある。しかしながら、治験以外の臨床研究に関しては事前の届出が必要ない場合が多い¹。

治験実施計画書の届出は、医薬品医療機器総合機構に対し提出される。また、医薬品医療機器総合機構は、薬事法で、受付状況、30日調査結果等を厚生労働省に報告することになっている。医薬品医療機器総合機構では、必要な書類が形式的に揃っていれば受け付けることとなり、許可等を与えているものではない²。

米国

NCE（New Chemical Entity：新規化合物）の治験を行う場合、FDA（Food and Drug Administration：食品医薬品局）から、IND（Investigational New Drug：治験許可申請）の許可を受けなければならない。INDは、スポンサー企業が州間取引で未承認薬の出荷を禁じている法的規制（FD&CAct）の免除を求める手段であり、FDAは、その提出から30日以

¹福井大学ホームページ

http://www.fukui-med.ac.jp/home/ufh/09okusuri/ct_parts/ct_news/nws_16-12.pdf

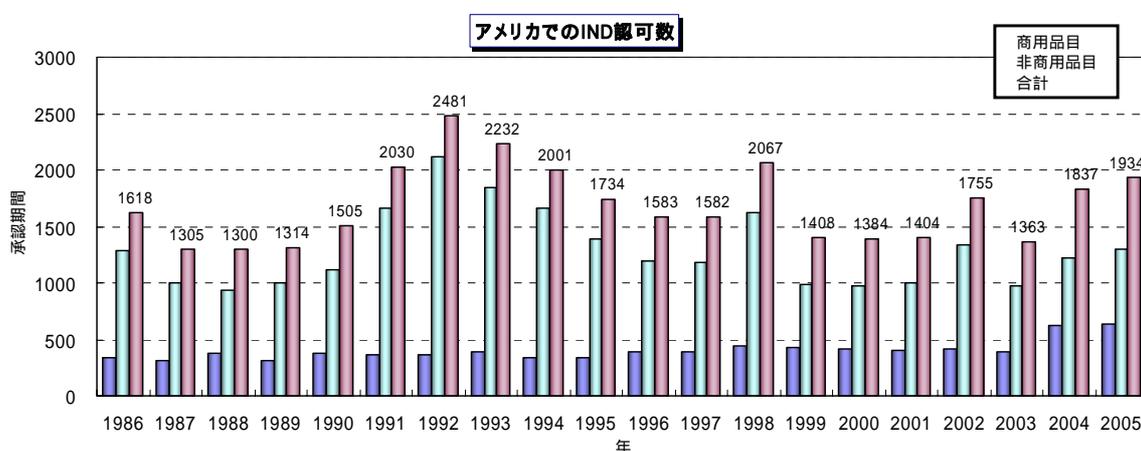
²医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/shonin/chikentodoke.html>

内に審査する。IND の許可は製品毎であり、適応分野において 1 回 IND を申請しておけば、その IND で治験を進めていくことができる³。

米国の IND 申請は日本と異なり、臨床研究全般の実施承認に用いられる。そのため、製薬企業による新薬開発の為の臨床研究だけでなく、医師や大学の研究者による学術的な臨床研究であっても、IND の提出が義務づけられている。IND 申請は商業用(Commercial)と研究用(Research: Non-commercial)に大別され、商業用 IND 申請が日本の治験実施計画書にあたる。

図表 1 米国での IND 承認数の経年変化



イギリス

イギリスで臨床研究を行う場合には、MHRA(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency : イギリス医薬品庁) から、CTA (clinical trial authorization : 臨床研究許認可) を得なければならない。CTAを得るためには、GCP準拠とGMPレベルの品質保障が求められる。

(2) 補償制度

³ 「CDER ORIGINAL INDs RECEIVED CALENDAR YEARS 1986 2005」
<http://www.fda.gov/cder/rdmt/Cyindrec.htm> より作成

治験に対する補償制度について、日本、米国、イギリス、フランスの事例を調査した結果を以下に纏める。

日本

日本では治験が原因となって治験参加者に健康被害が生じた場合、製薬企業及び医療機関には、「賠償責任」と「補償責任」が発生する。賠償責任が、違法性を前提とした責任であるのに対して、補償責任は、違法性を前提としない責任である点が異なる。賠償責任と補償責任の2種類の責任がある理由としては、「賠償責任」を問う賠償請求訴訟において、

- (1) 裁判等に時間がかかる。
- (2) 裁判等に費用がかかる。
現実的に、高額の裁判費用を負担できる人は少ない。
- (3) 因果関係の立証は被害者側がしなければならない。
- (4) 因果関係の立証自体が難しい。
- (5) 健康被害発生当時の知識・技術水準からは、被害が予測できない場合は、企業には法的責任を問えない。

等の理由から、常に被害者側が不利になるという現実があるためである。また、未知の副作用については、

- (6) 治験依頼者に対して法的責任を問えない。(その時点の知識・技術水準で予期できないのであれば、それは、過失ではなく、当然、故意でもない。偶発的な事故は違法行為とは見なされない。)

そこで、被害者を救済する為の社会的な責任として、GCP等の立法的処置等により、治験依頼者(製薬企業)に対して、「補償責任」の実施が求められている。実際、治験参加中に起きた健康被害について、賠償請求訴訟に発展することは非常に稀であり、被験者が死亡する場合や、重

度の後遺症が出る場合が殆どである。それ以外の健康被害については、補償の範囲でほぼ解決されているようである。そのため被害者救済という点では、「補償制度」はある程度機能していると言える。

日本での治験に対する補償は新 GCP 省令第 14 条により下記のように定められている。

「自ら治験を実施しようとする者は、あらかじめ、治験に係る被験者に生じた健康被害（受託者の業務により生じたものを含む。）の補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかなければならない。」

また、日本には新 GCP 省令第 14 条等を受けて、医法研の特別部会で吟味検討後、1999 年 3 月 16 日に公表された、医法研補償のガイドラインがある。医法研補償のガイドラインは法的拘束力も業界的拘束力も持たない単なる「ガイドライン」に過ぎない。しかし、今や治験の補償に関するデファクトスタンダードであり、多くの製薬企業や医療機関は、医法研ガイドラインを基に企業ごとに補償制度を定めている⁴。

諸外国

治験に対する補償責任を持つ国は少数である。諸外国の補償制度状況を纏め図表 2 に示す⁵。

⁴治験ナビ：http://www.chikennavi.net/hosho/baisho_hosho1.htm
<http://www.chikennavi.net/hosho/ihoken.htm>

⁵厚生労働省 治験のあり方に関する検討会

図表 2 諸外国の治験に対する補償制度

	米国	イギリス	フランス
補償制度の有無	×		
概要	米国では、治験に対する補償制度はなく、賠償制度のみである。	イギリスでは、イギリス製薬工業協会（ABPI）における自主的な救済制度をもつ。ABPI は、後遺症以上の障害に対し給付金を支払う。	フランスでは被験者保護法を定めており、過失責任ルールを維持するものの、立証責任を依頼者に課し救済している。

（出典）厚生労働省 治験のあり方に関する検討会 資料 4

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/05/dl/s0525-4d.pdf>

日本、米国、イギリスで補償制度について比較すると、日本が最も手厚い補償制度を持っている。イギリスも補償制度を持つが、その範囲は後遺症以上の障害に対してであり、日本よりその補償範囲は狭い。米国では補償制度が存在しない。

(3) 登録制度を含めた研究の質の確保

米国や EU では、治験に限らず全ての臨床研究に対し、IND や CTA の取得が義務付けられている。すなわち、製薬企業や研究機関の臨床研究全般に登録義務を課す事で、実施される臨床研究に対する研究の質を確保している。

一方、日本では、臨床研究のうち治験（企業による薬事法に基づく承認を得るための臨床研究）及び遺伝子治療についてのみ事前に治験実施計画書を医薬品医療機器総合機構に提出する必要があるが、それ以外の臨床研究についての届出義務はなく、制度的に臨床研究の質が確保されていない状況となっている。

(4) 実施する人員

日本においても、欧米においても治験の実施人員には、医師や製薬企業関係の他に SMO (Site Management Organization) や CRO (Contract Research Organization) といった機関が関わることもある。本節では、特に SMO および CRO について調査を行い、その結果を示す。

SMO や CRO は欧米発祥の機関である。SMO と CRO の役割や独自性について以下に纏める⁶。

図表 3 SMO と CRO の独立性

CRO と SMO は、治験に係わる両輪であり、治験実施に際しては、たえず両者が折衝しながら治験が進行していく。しかし、治験依頼者 / CRO は「治験の依頼・管理」、実施医療機関 / SMO は「治験の実施」というお互いに異なる立場にあり、CRO と SMO は、それぞれ立場の異なる SOP に準じて治験を実施しなければならず、両者がそれぞれの SOP を遵守して、その独立性を担保しなければならない。

さらに、独立性確保で重要なことは両者の「なれあい」がなくてはならないということである。新 GCP 施行の大目的は、治験依頼者側と治験実施医療機関の「なれあい」から起こった臨床データの信頼性の失墜を回復し、さらに品質を高めることであり、治験依頼者又は CRO、実施医療機関又は SMO は、このことを常に肝に銘じておかなければならない。

日本における CRO 業務の歴史はまだそれほど長くはないが、CRO 業務から発展的に SMO 事業を立ち上げるケースも出てきた。また、SMO 事業については、今立ち上げの時期であるが、近い将来 SMO 業務から CRO 事業を立ち上げるケースも考えられる。いずれの場合においても、CRO と SMO の「なれあい」を疑われる可能性があるため同一企業による両者の経営にあたっては、分社化が必要と考える。

(出典) 日本 CRO 協会 HP

⁶日本 CRO 協会 HP : <http://www.jcroa.gr.jp/pdf/cro&smo.pdf>

図表 4 CRO と SMO の業務

SMO	CRO
治験事務局の設置・運営に関する業務	医療機関の治験実施に関する調査
治験審査委員会に関する業務	治験の依頼・申請手続きに関する業務
治験薬の管理に関する業務	治験薬の交付
被験者に対する説明と同意の取得	治験に係る治験実施計画書等の資料・情報の提供
治験実施計画書に従った治験の実施に関する業務	被験者の同意取得の確認
治験中の有害事象の報告	治験実施計画書に従った治験の実施の確認
症例報告書の作成	治験実施計画書不遵守に対する再発防止の措置
症例報告書内容の指摘に対する対応	有害事象に関する情報の入手および治験依頼者への報告
監査・原資料閲覧等への協力	症例報告書の回収
その他治験の実施に関して必要な業務	症例報告書内容の正確性の確認および不備の指摘
	症例報告書と原資料との照合
	医療機関の監査
	治験薬の回収
	治験終了に関する確認
	その他治験の依頼・管理に関して必要な業務

(出典) 日本 CRO 協会 HP

現在では欧米の医薬品、医療用具、化粧品等の開発業務の数十パーセ

ントを CRO が受託している。また、SMO や CRO の治験への参加は日本でも年々増加傾向にある。日本 CRO 協会の調べでは、加盟各社の状況から、全国の臨床研究などを実施している大学・国公立病院の約 8 割以上において、既にモニタリング業務の実績があり、日本での治験に CRO が積極的に参加している様子がうかがえる⁷。

しかし、米国の CRO 事情については、別の意見もあり、その実態の把握は難しい⁸。

図表 5 米国の CRO 事情

米国において、CRO は、担当者によって仕事の質にかなり差があるとして、スポンサー企業は苦言を呈している。また、医療機関側も、CRO の担当者によって、医療機関とスポンサー企業間のやり取りに差があるとしており、CRO の位置付けがなかなか定着しないという状況である。CRO を使いモニタリングを強化しても、患者のリクルートが進まなかったことから、患者を直接診ている医師や医療機関をサポートする組織として創られたのが SMO であるが、米国において、SMO の需要はあまり伸びておらず、全サイトの 6% を担当しているに過ぎない。

(出典) 政策研レポート「米国の治験の実態に関する調査研究」

(5) 医師が臨床研究の実施を可能とする環境

日本では、トランスレーショナル・リサーチや EBM のための臨床研究のための研究費は極めて限られている。これに対し、米国では NIH を通じて、トランスレーショナル・リサーチや EBM のための臨床研究のための研究費が十分に確保できる。これは、日本より米国の方が、研究費の面でトランスレーショナル・リサーチや EBM などの臨床研究を実施しやすい環境にあることを示す⁹。

⁷日本 CRO 協会 HP : <http://www.jcroa.gr.jp/pdf/panf.pdf>

⁸政策研レポート「米国の治験の実態に関する調査研究」
<http://www.ihep.jp/publish/report/past/pdf/h15-2.pdf>

⁹厚生労働省資料 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/04/dl/h0409-1g.pdf>

また、臨床研究に関する学問的評価の面でも日本と米国には違いがある。日本では臨床系教授でも基礎研究が実施されている等、全般的に臨床研究の実績の評価が低いのに対し、米国では臨床系教授は臨床研究の実績を大きく評価され、治験の業績が医師の業績として評価される。以下に基礎医学研究と臨床医学研究の論文数を国別に集計した結果を図表 3、4 に示す¹⁰。日本は基礎医学研究論文数では 8 カ国中 4 位であるにもかかわらず、臨床医学研究論文数では 8 位に転落する。このデータからも日本における臨床研究の学問的評価が低いことがわかる。一方、米国やイギリスといった治験が活発に行われていることで知られる国は、基礎医学研究と臨床医学研究の論文数が共に同じ順位であり、それぞれ 1、2 位である。そのため、米国やイギリスでは基礎医学研究と臨床医学研究が対等な学問として評価されていることがわかる。このような評価体制を受け、日本では欧米と比べ、医師が臨床研究にあまり積極的ではないことが頷ける。

図表 6 インパクトファクターの高い基礎医学研究 4 誌における各国の
発表論文数

		Cell (29.43)	Nat. Med. (28.88)	Nat. Immun. (27.01)	Nat. Gen. (25.80)	4 誌合計
1	米国	1,586	683	507	719	3,495
2	イギリス	158	76	56	150	440
3	ドイツ	122	59	23	75	279
4	日本	56	57	49	59	221
5	フランス	54	34	40	75	203
6	カナダ	47	40	23	48	158
7	スイス	36	28	29	17	110
8	オーストラリア	12	15	31	19	77
	全論文数	2,221	1,244	836	1,419	5,720

・2000～2005年の論文数を PubMed で検索。Journal Article のみ抽出。雑誌名の下段の括弧内の数値はインパクトファクター値を表す。

(出典) 政策研ニュースより

¹⁰政策研ニュース <http://www.jpma.or.jp/opir/news/news-21.pdf>

図表 7 インパクトファクターの高い臨床医学研究 3 誌における各国の
発表論文数

		N. Eng. J. Med. (44.02)	Lancet (23.41)	JAMA (23.33)	3 誌合計
1	米国	2,128	1,278	1,757	5,163
2	イギリス	119	1,613	32	1,764
3	カナダ	92	203	88	383
4	ドイツ	97	218	23	338
5	オーストラリア	29	229	22	280
6	フランス	64	177	28	269
7	スイス	46	147	14	207
8	日本	32	78	6	116
全論文数		3,336	5,704	3,024	12,064

・2000～2005年の論文数をPubMedで検索。Journal Article および Human Study のみ抽出。雑誌名の下段の括弧内の数値はインパクトファクター値を表す。

(出典) 政策研ニュースより

(6) 拠点

治験実施拠点も日本と米国では大きく異なる。米国では私立大学、私立病院が臨床研究の中心的な担い手であるのに対し、日本では国立大学、国立病院が臨床研究の主な担い手の1つである。そのため、国立大学や国立病院が主体の日本では、私立大学や私立病院が主体の米国に比べ、定員、予算等の制約が強い¹¹。また、米国では、生活習慣病等に対する医薬品については開業医による治験が活発化してきているとの報告もあり、日本よりも開業医治験が進んでいる。米国の有名な臨床研究拠点が政策研レポート等に掲載されていたので以下に抜粋し示す¹²。

¹¹厚生労働省資料 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/04/dl/h0409-1g.pdf>

¹²政策研レポート「米国の治験の実態に関する調査研究」

<http://www.ihep.jp/publish/report/past/pdf/h15-2.pdf>

学術の動向 2006.8 特集 1

http://www.h4.dion.ne.jp/~jssf/text/doukousp/pdf/200608/0608_5358.pdf

図表 8 米国の有名な臨床研究拠点

米国では、大学病院等の学術的な施設から、セカンダリー・ケアやプライマリー・ケアの病院、プライベートな診療所に治験が分散化する傾向にあり、治験実施施設の数が増え、サイト当りの症例数は減る傾向で、第 相での各治験実施施設のエントリー症例数は平均で 8 例となっている。代表的な拠点として、

University of Pittsburgh Medical Center Health System (UPMC)

ピッツバーグ大学の医療事業部門を核にした IHN は営利形態で臨床治験サービス会社を設立運営しており、ピッツバーグを中心とするペンシルバニア州西部地域の周辺には多くの医療関連企業が集まり、全米でも屈指の層の厚い産業集積が形成されている。

The Cleveland Clinic

循環器の分野では全米ベスト・ホスピタルとして知られているが最近では他分野も発展し、医療統合ネットワークを形成している。NPO として運営されていて、従来から優れた医療ケアを提供することを最優先させる一方、臨床研究開発を極めて活発化させ、製薬企業や医療機器メーカーの臨床研究に積極的に参加している。また自らの研究成果の商業化もしている。また、近隣に位置するケースウエスタンリザーブビジネススクールとの強い連携により高度の医療経営を実現させるなど、総合的な医療都市構造が出来上がっている。

その他の医療センター

米国には以上のほかに世界的によく知られた Mayo Clinic, Johns Hopkins University, Duke University, Stanford University などの高度医療センターが存在し、最先端の科学技術が一般診療をはじめとしたあらゆる面に活かされており、全米のみならず世界中から患者を集めている。また、マサチューセッツ州ボストン地域では、Massachusetts General Hospital (MGH)、Harvard Medical School、さらには MIT が中核となり一大総合医療研究クラスターを形成している。

(出典) 政策研レポート

3 新薬の審査体制についての国際比較

(1) 審査の基準・ガイドライン

新薬審査の基準・ガイドラインについて、日本、米国、イギリスの事例を調査した結果を以下に纏める。

日本

ICH ガイドライン

厚生労働省は ICH 合意に基づき、国内の新薬開発に関わる有効性、安全性、品質等に関する様々なガイドラインを作成している。「臨床研究のための統計的原則」、「外国臨床データの受入れに関する指針」など 50 を超えている。これらのガイドラインは国立医薬品食品衛生研究所の HP で公表されており、英語版も作成されている¹³。

臨床評価関連ガイドライン

臨床評価関連ガイドラインは、試験を実施する際の科学的に妥当な方法論を示したものである。上述の ICH ガイドラインも取り入れ、薬効群別臨床評価ガイドライン、臨床評価共通ガイドライン、その他の臨床評価関連ガイドラインが公表されている。薬効群別では、骨粗鬆症用薬、抗菌薬、などでガイドラインが作成されており、降圧剤などのガイドラインは科学の進歩に合わせて改訂されており、現在抗悪性腫瘍薬などのガイドラインは見直しが進んでいる。臨床評価共通ガイドラインには、臨床研究の一般指針、臨床研究における対照群の選択に関する指針、等がある。その他の臨床評価関連ガイドラインには、インターフェロン製剤総合的評価に関するガイドライン等があるが、公表時期は 1980～1988 年と古くなっている。

¹³<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/ichindex.html>

図表 5 に ICH ガイドライン数を数え上げた結果を示す。図表 5 から、86 件のガイドラインが出ていることがわかる¹⁴。

図表 9 日本の ICH ガイドライン数

大分類	小分類	ガイドライン数
品質に関するガイドライン	Q1 安定性	6
	Q2 分析バリデーション	2
	Q3 不純物	6
	Q5 生物薬品の品質	5
	Q6 規格および試験方法	2
	Q7 GMP (医薬品の製造管理および品質管理に関する基準)	1
	Q8 製剤開発	1
	Q9 品質リスクマネジメント	1
	非臨床に関するガイドライン	S1 がん原性試験
S2 遺伝毒性試験		2
S3 トキシコキネティクスと薬物動態		2
S4 毒性試験		2
S5 生殖発生毒性試験		2
S6 バイオテクノロジー応用医薬品		1
S7 薬理試験		1
S8 免疫毒性試験		1
臨床に関するガイドライン	E1,2 臨床上の安全性	8
	E3 治験報告書	1
	E4 用量 - 反応試験	1
	E5 民族的要因	3
	E6 GCP (医薬品の臨床研究の実施の基準)	2
	E7,8,9,10,11 臨床研究	6
	上記の複数領域にかかわるガイドライン	M1 ICH 国際医薬用語集
M2 医薬品規制情報の伝送に関する電子的標準		
M3(M) 臨床研究のための非臨床研究の実施時期		2
M4 CTD (コモン・テクニカル・ドキュメント)		14
M2/4 eCTD (電子化コモン・テクニカル・ドキュメント)		9

(出典) 医薬品医療機器総合機構ホームページ

¹⁴独立行政法人 医薬品医療機器総合機構のホームページより作成
http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html

米国

広告 (Advertising)、臨床/医学 (Clinical/Medical)、臨床/薬理学 (Clinical Pharmacology)、ICH、等の各分野における最近の当局の考え方が「Guidance Documents」として、ガイダンスに反映されている。各種ガイダンスが、ドラフト段階のものも含め、分野ごとに掲載されている¹⁵。

また、現在検討が進んでおり、近日中に公開を予定しているガイダンスについても「Guidance Agenda」として、そのリストが公表されている¹⁶。

それらのガイダンス数を数え纏めたのが図表 6 である。既に発行されているガイダンスは 313 件あり、ドラフト段階のものが 133 件ある。

図表 10 米国における「Guidance Documents」の件数

Guidance s Arranged by Subject	Guidance Documents	Guidance Agenda
Advertising	3	6
Biopharmaceutics	12	2
Current Good Manufacturing Practices (CGMPs)	7	4
Chemistry	33	10
Clinical/Antimicrobial	4	23
Clinical/Medical	57	23
Clinical Pharmacology	7	4
Combination Products		
Compliance	16	6
Drug Safety	1	1
Electronic Submissions	7	5

¹⁵ Guidance Documents : <http://www.fda.gov/cder/guidance/>
リスト : <http://www.fda.gov/cder/guidance/guidlist.pdf>

¹⁶ Guidance Agenda : <http://www.fda.gov/cder/guidance/guidance-agenda.htm>

Generics	18	4
Good Review Practices	2	0
International Conference on Harmonisation -Efficacy	16	4
International Conference on Harmonisation -Joint Safety/Efficacy (Multidisciplinary)	3	2
International Conference on Harmonisation -Quality	21	2
International Conference on Harmonisation -Safety	15	0
Investigational New Drug Applications	1	0
Industry Letters	10	0
Labeling	3	6
Microbiology	1	0
Modernization Act	16	3
Over-the-Counter	5	5
Pharm/Toxicology	15	4
Procedural	37	13
Small Entity Compliance Guides	1	1
User Fees	2	5
Regulatory Guidance Page		

(出典) FDA ホームページより

イギリス

イギリスでは、前提として、EU全体の臨床研究指令「人に使用する医薬製造物の臨床研究の実施におけるGCPの履行に関する加盟国の法令および行政規則の調和についての2001年4月4日欧州議会および欧州連合理事会指令2001/20/EC」を遵守している。また、指令の範囲は、販売承認目的とそれ以外とを区別しないが、承認申請を目的とする場合は、

Directive2001/83/ECが上乘せされる。その上で、EU臨床研究指令に準拠したイギリス臨床研究規則「Statutory Instruments The Medicines for Human Use (Clinical Trial) Regulations 2003」を定めている。この規則は、EU臨床研究指令の求めに従い、市販承認申請データとするための試験に限らずあらゆる医薬品臨床研究に適用される。「臨床研究」の定義も、EUのものと同じ。これにより、1968年のイギリス薬事法以来の、当局による臨床研究の届出・許可制度が、アカデミアの研究や健康人対象の研究にも適用され、倫理委員会による審査のシステムも一律に法規制として整備される。EU臨床研究指令およびイギリス臨床研究規則については、MHRA(The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)のホームページにて公開されている¹⁷。

(2) 審査における人員・期間・件数

日本

創製してから新薬の承認が出るまでにかかる期間¹⁸

製薬協調べによる1996～2000年の実績を示した、図表7によれば、創製してから新薬の承認が出るまでにかかる期間は一般的には15年から17年である。また422,653件スクリーニングした中で、前臨床研究に入るのは238件、さらに承認まで漕ぎ着けるのが63件となっている。

¹⁷MHRA HP :

http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeId=27
Clin Eval 31(2)2004 EU 臨床研究指令とイギリス臨床研究規則
http://www.tri-kobe.org/DCTM/data/kanren_pdf_data/clinicaltrials_2004_31.pdf

¹⁸BT 戦略会議 第1回会合資料

<http://www.kantei.go.jp/jp/singi/bt/dai1/1siryou6.pdf>

図表 11 日本での新薬承認が出るまでにかかる期間



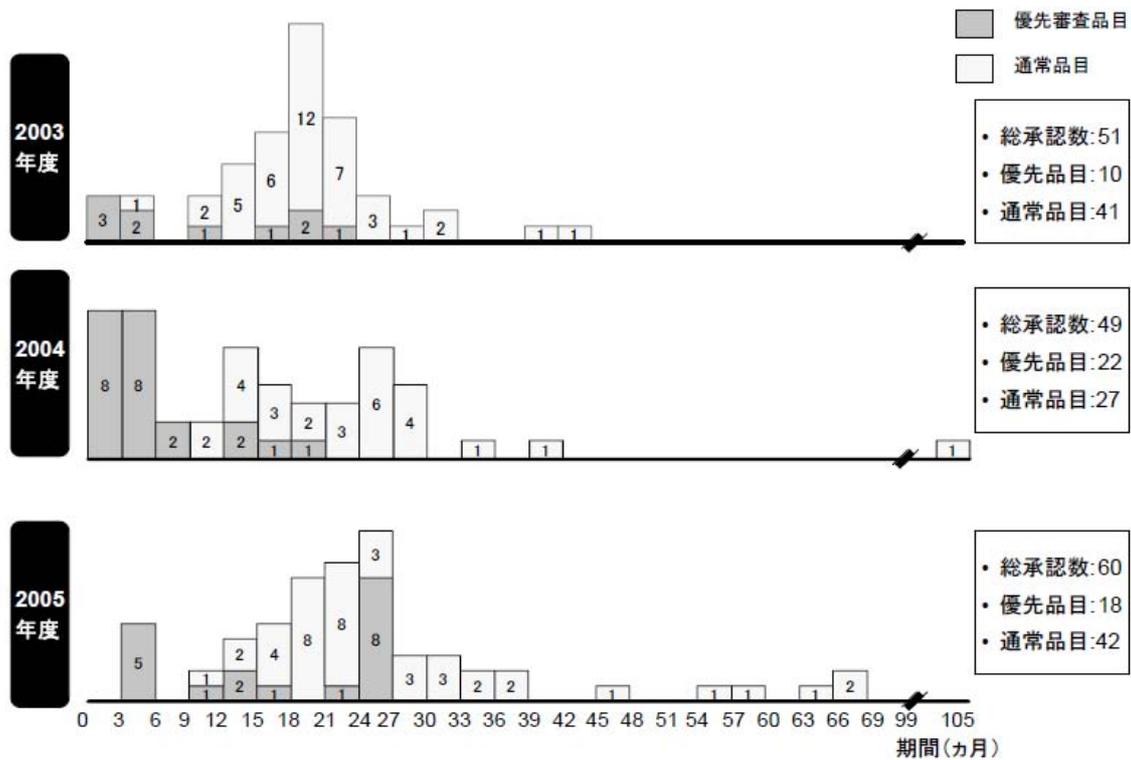
(出典)厚生労働省「第1回有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」
資料より

新薬の承認期間

図表8に示した年度別の新薬承認期間について見ると、年度によりバラつきがあり、一定の規則性は見出せないが、2005年度は、前年以前よりも全体的に承認時間が延びている傾向にあり、かつ優先品目の審査が遅れている¹⁹。

¹⁹厚生労働省「第1回有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/10/s1030-8.html>

図表 12 新薬の総審査期間の分布（件数）



(出典)厚生労働省「第1回有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」
資料より

米国

創製してから新薬の承認が出るまでにかかる期間

米国での創製から新薬の承認が出るまでにかかる期間を示した図表13によると、対象疾患によって異なるが、AIDS等の至急の承認要請があるものでも最も短くて約3年、一般的には10年から15年である。FDAのNDA(New Drug Application: 新薬承認申請)審査期間の平均は標準審査で1年、優先審査では6ヶ月となっている。FDAの措置には、承認、非承認、承認可能の3つがあり、データを申請して承認が出るまでの期間は平均して16.4ヶ月である。新薬を開発するための平均開発コストは、Tufts大学の研究結果によると9億ドル(開発の失敗も含めたコスト)となっ

ている。また5,000件スクリーニングした中で、前臨床研究に入るのは250件、さらに5つの新薬治験のうち1件が承認される²⁰。

図表 13 米国での創製から新薬の承認が出るまでにかかる期間

Discovery/ Preclinical Testing		Clinical Trials			FDA	Phase IV
Years	6.5	Phase I 1.5	Phase II 2	Phase III 3.5	1.5	
Test Population	Laboratory and animal studies	20 to 100 healthy volunteers	100 to 500 patient volunteers	1,000 to 5,000 patient volunteers		
Purpose	Assess safety, biological activity and formulations	Determine safety and dosage	Evaluate effectiveness look for side effects	Confirm effectiveness, Monitor adverse reactions from long-term use	Review process/ approval	Additional post-Marketing testing required by FDA
Success Rate	5,000 Compounds evaluated	5 enter trials			1 approved	

(出典) New Medicines in Development Biotechnology 2002

新薬の承認期間

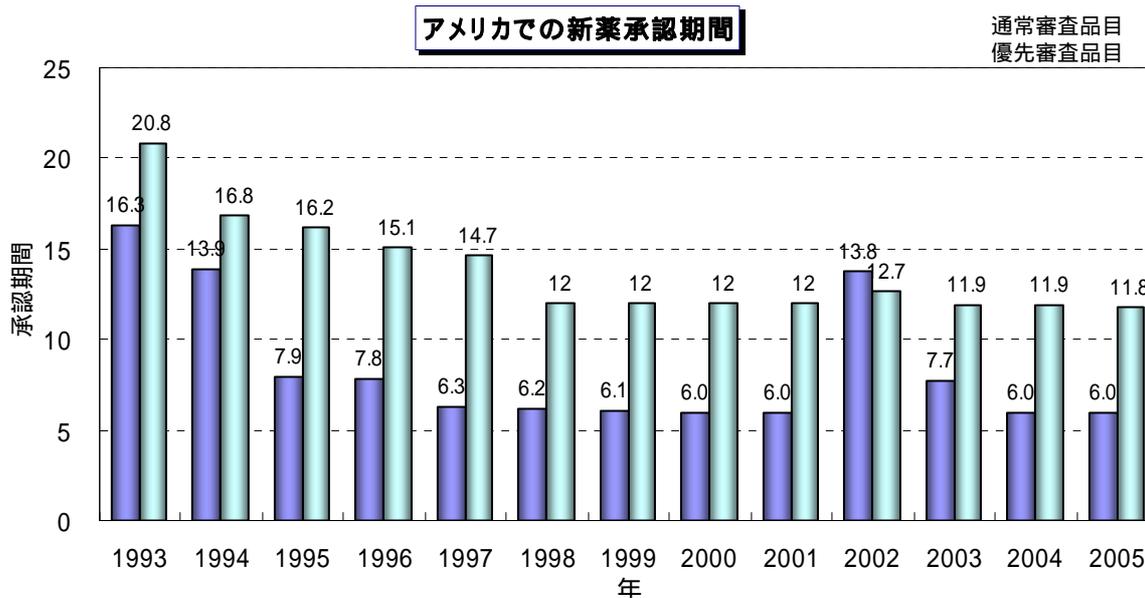
米国での新薬の承認期間を図表 10 に示す²¹。通常審査品目に関しては、1993 年から 1998 年まで順調に短縮されてきている。しかし、1998 年以降は、ほぼ一定の審査期間で推移している。優先審査品目に関しても、2002 年の例外を除けば、通常審査品目と同様である。米国の審査期間短縮のための施策として、処方薬ユーザーフィー法 (PDUFA) が挙げられる。PDUFA は、医薬品の承認審査の円滑化と審査期間の短縮を目的としており、スポンサー (製薬企業) が新薬承認申請書 (NDA) を提出するとき、FDA に対し高額ユーザーフィーを支払うことを定めた法律で、1992 年に制定された。5 年間という時限立法であったが、本法により審査期間の短縮効果が認められ、1997 年に 5 年間の延長が決定された (PDUFA)。2002 年には再度の延長が決定され、2003 年度から 2007 年度までの更な

²⁰ New Medicines in Development Biotechnology 2002

²¹ FDA のホームページ (<http://www.fda.gov/cder/rdmt/default.htm>) より作成

る5年間の延長が決められている（PDUFA）²²。しかしながら、新薬審査費用を製薬企業が負担するPDUFAのもとで、承認の迅速化が優先され、安全性が軽視されているという意見もある²³。

図表 14 米国での新薬の承認期



（出典）FDAのホームページより作成

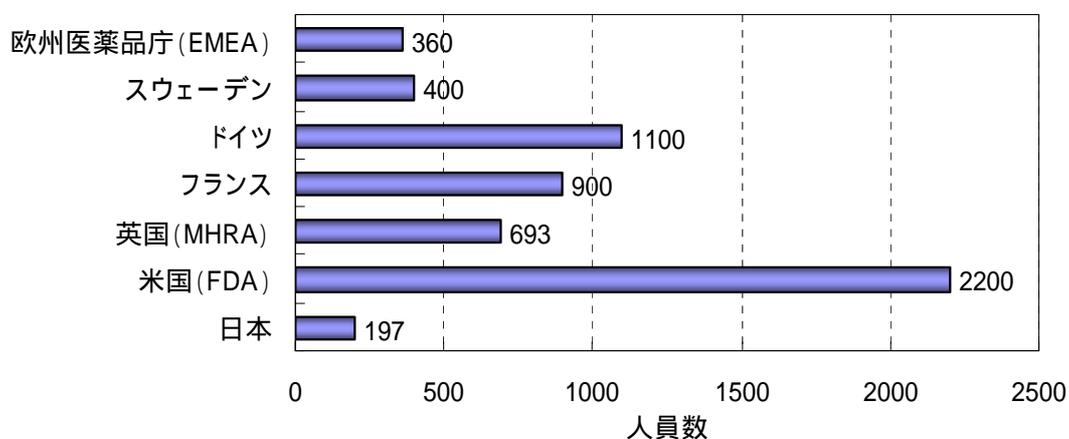
< 審査人員 >

主要国の医薬品承認審査等の人員を纏めたのが図表 11 である。米国は日本の10倍、イギリスは3.5倍程度の人員を有していることがわかる。

²² 「Food and Drug Administration Modernization Act」
<http://www.fda.gov/cber/pdufa.htm>

²³ 薬害オンブズパーソン会議
<http://www.yakugai.gr.jp/attention/attention.php?id=77>
 「新しい薬学をめざして」32 (10), 224-229 (2003).
<http://www.d9.dion.ne.jp/~sigma72/Mezashite2003/Teraoka1.html>

図表 15 医薬品承認審査等の人員の国際比較 (H18 現在)



(出典) FDA のホームページより作成

日本

日本の新薬審査人員は 2004 年度で 154 人、2005 年度で 178 人、2006 年度で 197 人であった。医薬品の承認審査では、薬学、医学、獣医学、理学、生物統計学などの専門課程を修了した審査員が、「品質」「薬理」「薬物動態」「毒性」「臨床」「生物統計」を担当し、審査チームを形成して審査を行う。また、審査の過程では、外部専門家との意見交換（専門協議）を行い、より専門性の高い見地から審査することを目指している。また医薬品医療機器総合機構では、このような治験前の段階から承認までの治験相談、承認審査を同一審査チームで行うことで、より確実に迅速な業務を行っている²⁴。

図表 16 日本の新薬審査人員

	2004	2005	2006
機構全体	256	291	319
うち審査部門	154	178	197

²⁴医薬品医療機器総合機構 平成 17 事業年度業務実績【文章編】
<http://www.pmda.go.jp/pdf/17-2bunsoyohen.pdf>

安全部門	29	43	49
------	----	----	----

(出典) 医薬品医療機器総合機構 ホームページ

米国

FDA の CDER (Center for Drug Evaluation and Research : FDA の医薬品評価センター) には、腫瘍、循環器、腎、抗感染といった専門領域別に 15 の審査部門があり、全体で約 1,000 人の審査官が治験申請、販売承認申請の両方の審査を行う。申請 1 件あたりの審査官の人数は、平均して 18 人で、可及的に同じ審査官チームがその製品を担当して、治験の許可から市販の許可が下りるまで審査を行うとともに治験相談に応じる。

< 審査件数・承認件数 >

日本

医薬品医療機器総合機構の審査人員数と新薬審査品目数をもとに1品目当りの審査人員を求め図表13に示す。この表によれば、審査品目は2003、2004年度が約50件程度で2005年度は10件増えて60件となった。日本における新薬1品目当りの審査人員として約3人を保っていることがわかる²⁵。

図表 17 1 品目当りの審査人員

年度	審査人員	優先審査品目	通常審査品目	審査品目合計	1 品目当りの審査人員
2003		10	41	51	
2004	154	22	27	49	3.1
2005	178	18	42	60	3.0

(出典) 厚生労働省「第1回有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」

²⁵厚生労働省「第1回有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/10/s1030-8.html>

医薬品医療機器総合機構 新薬審査第一部 森和彦氏 資料

http://www.npo-acro.jp/images/050801_newdrug.pdf

米国

米国における新薬承認数は FDA のホームページで報告されている。そのデータを図表 14 に示す。FDA のホームページでは各年毎のデータを一般に公開しており、透明性が高い。

図表 18 米国における新薬承認数

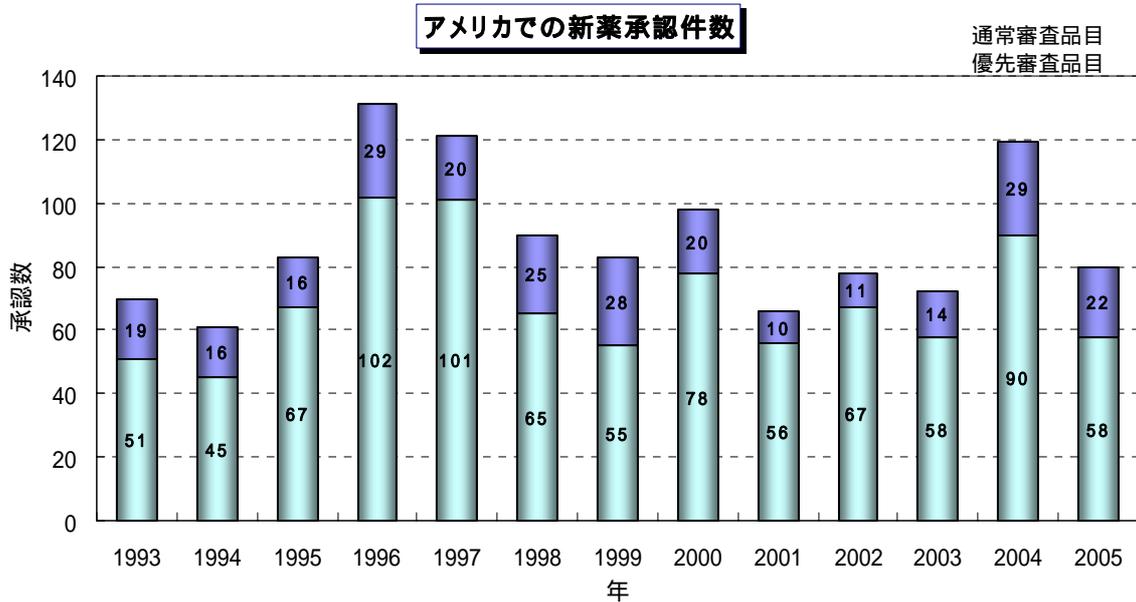
Calendar Year	Priority			Standard		
	Number Approved	Median FDA Review Time (months)	Median Total Approval Time (months)	Number Approved	Median FDA Review Time (months)	Median Total Approval Time (months)
1993	19	16.3	20.5	51	20.8	26.9
1994	16	13.9	14	45	16.8	21
1995	16	7.9	7.9	67	16.2	18.7
1996	29	7.8	7.8	102	15.1	17.8
1997	20	6.3	6.4	101	14.7	15
1998	25	6.2	6.4	65	12	12
1999	28	6.1	6.1	55	12	13.8
2000	20	6.0	6.0	78	12	12
2001	10	6.0	6.0	56	12	14
2002	11	13.8	19.1	67	12.7	15.3
2003	14	7.7	7.7	58	11.9	15.4
2004	29	6	6	90	11.9	12.9
2005	22	6	6	58	11.8	13.1

(出典) FDA ホームページより

この表から作成したグラフが、図表 19 である。下図を見ると年によって承認件数にばらつきがあることがわかる。2001～2005 年の 5 年間で見ると、2004 年に 119 件と多くの新薬が承認されているが、他の年は 60～80 件程度に留まっている²⁶。

²⁶FDA HP : <http://www.fda.gov/cder/rdmt/default.htm>

図表 19 米国における新薬承認

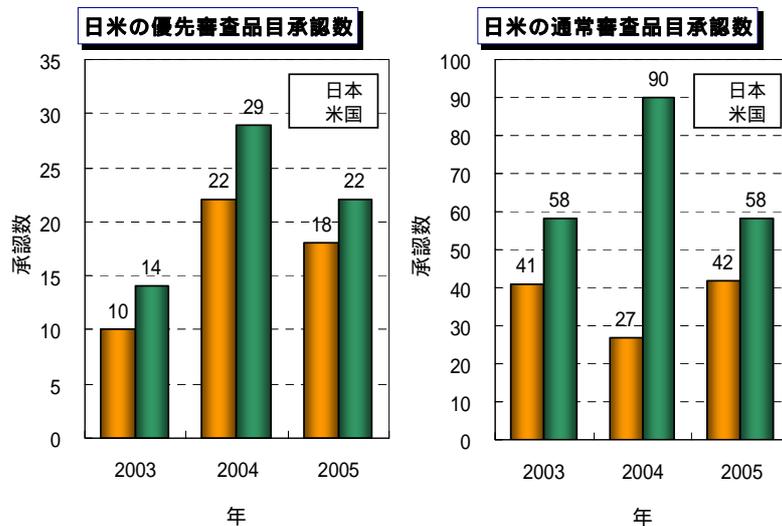


(参考) FDA ホームページ

日米の比較

前記のデータをもとに日米の優先および通常審査品目について年度ごとに比較したのが図表 15 である。全ての年度において米国が日本より多くの承認件数となっているが、PMDA と CDER の人員の差を考えると、日本の承認数は少ないとは考えられない。

図表 20 日米の優先および通常審査品目についての年度比較



(3) 被験者のリクルートに関して

被験者のリクルートについて、日本、米国の事例を調査した結果を以下に纏める。

日本

日本での治験参加者のリクルートは、広告による募集や医師による担当患者の勧誘などが主流である。広告を用いた勧誘は薬事法では本来認められていなかったが、以下の参考資料に示す背景を経て認可された²⁷。

「治験の空洞化」対策としての行政指導による例外措置
医薬品の臨床研究の実施に関する基準が、旧 GCP から新 GCP 体制（1997 年）に移行する過程で、「治験の空洞化」が懸念されてきた。説明同意文書への被験者の署名が得られず被験者の参加が得にくくなったから、日本で合成されたにもかかわらず海外で治験を実施し、よい成績が出た後に日本に持ち込む現象が生じ、日本での薬物治療学の発展が阻害され国際的に恥をさらすと憂慮された。そこで、厚生省が組織した「治験を円滑に推進するための検討会」が、「薬事法においては、治験薬の商品名が特定しない範囲で治験薬につき情報提供を行うことは可能である」と報告し（1999 年）、これを受けて、厚生省は、「治験に係る被験者募集の情報提供の取り扱いについて」（1999・6・30 医薬監第 65 号厚生省医薬安全局監視指導課長から各都道府県衛生主管部（局）長宛）を出し、治験薬の名称、治験記号等を表示しない場合は広告に該当しないとした。日本製薬工業協会は 2000 年 3 月に「治験に係わる被験者募集のための情報提供要領」を策定している。また医療法 69 条は医薬等に関する広告制限を規定しているが、2001 年 1 月 31 日厚生労働省告示 19 号「医薬若しくは歯科医薬又は病院若しくは診療所に関して広告することができる事項 32 号」によって、「...当該治験薬の対象となる疾患名及び治験を実施する医療機関名等を広告しうる...」との規制緩和がなされた。こうして、「治験の空洞化」対策の一環として、被験者募集のための情報提供の途が開かれることになった。

また、治験ネットワークを用いた勧誘も盛んに行われている様子である。治験ネットワークは、治験を効率的に行う為に、複数の医療機関が

²⁷薬害オブザーバンス会議 被験者募集「広告」の中止・適正化等を求める意見書

http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/hikenshakouku_op_20010809.pdf

手を結ぶ協力体制である。IRB や治験事務局を共有化や、被験者のリクルート、CRC の採用を共同で実施することにより、単独の医療機関で治験を実施するよりも、低コストで効果的な治験実施が可能になる。また、治験の実施経験がない医療機関であっても、治験ネットワークに参加することにより、ノウハウやスタッフの提供を受けるなど、容易に治験を実施できるようになる。現在、治験ネットワークには、SMO、同系列の医療機関、大学病院や基幹病院を中心とした地域医療機関連携都市の医師会、日本医師会（治験促進センター）など様々なタイプのネットワークが存在する。

米国

治験参加に意欲的な患者はその治験について十分知識を持っており、逆に十分に知識を持っていない患者は躊躇する傾向にあることから、医師から患者への治験情報の提供、医師間の患者紹介依頼、マスメディアやインターネットを利用した患者への治験情報の提供等が行われている。また、治験における患者の安全性の確保、オープンラベルの延長、医療費負担の軽減、交通費等の支給、サービス品の提供等が行われている²⁸。

日本と米国を比較すると、被験者のリクルート方法には大きな違いは特に見られなかった。しかし、日本では被験者のリクルートが米国に比べ困難であると言われている。その原因としてよく取り上げられるのが、日米における保険制度の違いに起因した被験者のインセンティブである。米国では、多数の無保険者や民間保険による受診可能な医療機関の限定を受ける市民が存在する。一方、日本は国民皆保険である。そのため、米国では医療費の優遇が治験参加者にとって大きなインセンティブになるが、日本ではあまりインセンティブとして働かない。

²⁸医療経済研究機構 平成 15 年度 調査研究報告
<http://www.ihep.jp/publish/report/h15.htm>

4 総括

本調査では、「研究支援体制の国際比較」および「新薬の審査体制についての国際比較」についてそれぞれ細分化し調査を行った。本章では、国際比較の結果、特に諸外国と大きな違いが見られ、制度的な隘路であると考えられる項目を纏め、総括とする。

・研究支援体制の国際比較

欧米と比較した場合、日本は「研究の質の確保」と「実施する人員の確保」という2項目について、大きく差をつけられている。「研究の質の確保」については、欧米において臨床研究は治験であるか否かに関わらず、管轄機関への届出が必要であるのに対して、日本では治験のみ届出が義務づけられており、治験以外の臨床研究には届出の義務がない。このように、日本の治験以外の臨床研究においては、法律（薬事法）に基づく実施基準はない。「実施する人員の確保」については、臨床研究に携わる医師の位置付けの低さや医師を補助する人材の不足が原因となって差がついていると考えられる。

・新薬の審査体制についての国際比較

日本の新薬審査体制において、欧米と顕著な違いが見られたのは「審査員の数」と「被験者のインセンティブ」である。「審査員の数」は欧米と比較すると非常に少ないため、このような体制で欧米並みの審査件数を処理することは不可能である。この背景には、日本では米国のユーザーフィー法の様な制度がないことや、日本では米国の様に審査機関と民間との人材の流動性がないためと考えられる。また、「被験者のインセンティブ」に関しては、背景として日本と欧米との保険制度運用状況の違いが考えられる。