

わが国の治験の現状と問題点

The Current Environment and Issues around Clinical Trials in Japan

うえ だ えい じ
植 田 英 治
Eiji UEDA

はじめに

私は現在、製薬企業で臨床開発の仕事に携わっています。臨床開発の仕事とは、薬の候補品（治験薬）が安全にヒトに使うことができ（安全性）、ヒトの病気を治したり予防したりするのに効果があること（有効性）を、一定の決められたルールに従って確かめた後、その新薬を医療の現場へ送り出すための仕事をいいます。治験薬を世に送り出すには、ヒトに対する安全性や有効性を確かめねばなりませんので、実際には、健康なボランティアや同意を得た患者さん（被験者）に治験薬を使っただき、そのデータをもって厚生労働省に薬の承認申請を行うという一連の仕事が必要になります。このように、新しい薬を開発することを目的として行われる臨床試験のことを「治験」といいます。

私は1986年に薬学部を卒業し、その後1992年に医学部を卒業してから製薬企業に移るまでの9年間、臨床医として患者さんの診療に従事していました。薬を「使う側」から「造る側」に移った今を良い機会として、わが国の治験の現状と問題点について考察したいと思います。

I. 新薬開発の過程

新薬の開発は、病気の症状や原因についての情報を集め、必要とされる薬について調査・分析することから始まります。そのような調査・分析をもとに、多数の新しい化合物をつくり、構造や物性などについて調べていきます。その中で薬として使える

可能性のある物質を対象に、安全性・有効性を調べる目的で、動物や細胞などを用いた研究が行われます。これを「非臨床試験」と呼びます。

数々の非臨床試験を経て、ヒトに対して安全かつ有効だと考えられる薬の候補を用いて治験が行われます。治験が開始される過程においては、製薬企業と医学専門家が協力して治験の計画を立案し、厚生労働省の審査とそれに続いて、治験を実施する病院での科学性および倫理性両面からの審査を経て治験が開始されます。

一般的な治験の段階としては、少数の健康なボランティアを対象とし、主として安全性をみるための第Ⅰ相試験、同意を得た少数の患者さんを対象とし、患者さんに対する有効性と安全性の探索と、安全で有効な投薬量や投与方法を調べるための第Ⅱ相試験、同意を得た多数の患者さんを対象とし、安全性・有効性について偽薬や既存薬などとの比較を行い、治験薬の有効性と安全性を検証するための第Ⅲ相試験があります（図1）。これら一連の治験において安全性と有効性が確認されると、製薬企業は厚生労働省に新薬の製造販売の承認申請を行い、厚生労働省とその関係機関での審査を経て「薬」としての有用性が認められると、新薬としての販売が許可されることになります。

II. 臨床医の目から見た治験

今でこそ、「わが国の治験の現状と問題点について」という大仰なタイトルで原稿を書かせていただいているのですが、かつて私が臨床医をしていたころの「治験」に対する見方は、今とはまったく異なるも

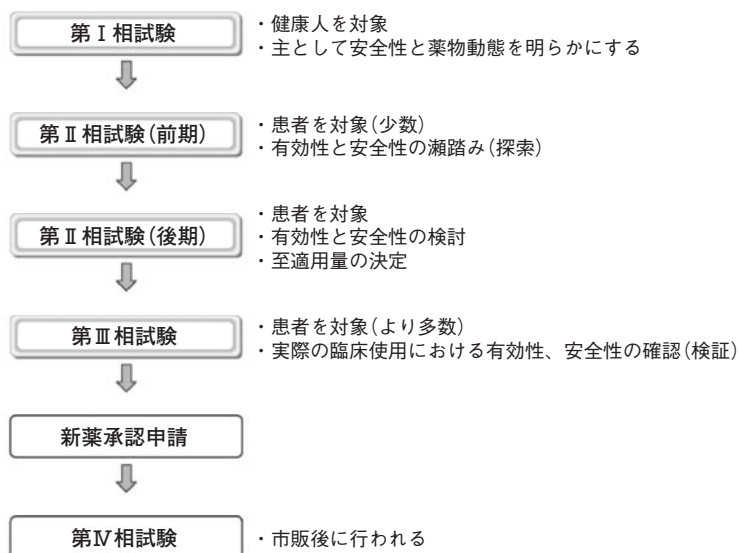


図1. 臨床開発の流れ

のでした。忙しい毎日を送っていた臨床医の私にとって、最大の関心事は、目の前の患者さんを速く治して家に帰すことに尽きました。まったく治療法のない病気ならまだしも、多少なりとも確立された治療法や治療薬がある疾患に対して、「効くか効かないかまだよくわからない薬（正確には治験薬）」を使う暇などないと思い込んでいました。また、治験に関与することにより、日常の診療に使う時間が奪われることとなります。これは本来その時間に診ることができた患者さんの診察のための時間を奪い、また、自分自身の帰宅時間の遅れにもつながります。治験に協力することは、一介の臨床医であった私にとって、ほとんど学問的メリットも、また、何の経済的メリットももたらさませんでした。今日では以前よりも熱心に治験に協力する医師が増えてきたと聞きますが、以前の私と同じような考えを今でも持っている臨床医はまだ多いと思います。

Ⅲ. 患者さんの目から見た治験

では、患者さんの治験に対する見方はいかがでしょうか。マスコミ等の報道を通じて、治験のマイナスイメージが強調されるあまり、「治験＝人体実験」という思いを抱いている一般の方も少なくないと思います。

欧米では非保険者が多数存在し、医療機関に通うために多額の医療費を払うことが必要な患者さんがいます。こうした患者さんたちにとって、治験に参

加することは、きちんとした治療または高度医療を無料で受けるためのひとつの方法であり、このことは治験参加への大きなインセンティブとなっています。しかしながら国民皆保険制度が整備された日本では、医療は保険によってカバーされるものという認識が定着しており、もともと患者の医療費負担が欧米に比べてそれ程高くないため、新規医療、高度医療が受けられるという以外にインセンティブになるものはほとんどなく、治験参加へのモチベーションは必ずしも高くないのが現状です。

Ⅳ. GCP (Good Clinical Practice)

日本の治験はGCP (Good Clinical Practice) というルールに基づいて行われています。1990年に初めて施行されたGCP (通称「旧GCP」)では、治験審査委員会の設置や、被験者の同意取得についての規定が盛り込まれましたが、治験のより一層の適正な実施、国際的な水準での質的な向上を図るため、日・米・欧三極医薬品規制調和国際会議 (ICH) において合意された国際基準であるICH-GCPに準拠した改正が行われ、新しいGCPへと移行しました。

現在の治験は、1997年に厚生省令(平成9年3月27日厚生省令第28号)により定められたGCP (医薬品の臨床試験の実施の基準：通称「新GCP」または「省令GCP」)に基づいて行われています。この新GCPは被験者(治験に参加する人)の人権と

安全を確保し（倫理性）、臨床試験のデータが科学的に信頼できるものであること（科学性）を保証する目的で定められています。

新 GCP と旧 GCP の主な相違点は、

- (1) 被験者から治験参加の同意を得る際に、文書による同意を義務付けたこと。
 - (2) 権限が強かった治験総括医師制を廃止し、代わりに治験責任医師を置いたこと。
 - (3) 治験依頼者の責任範囲を拡大・強化したこと。
 - (4) 治験審査委員会の機能の充実を図ったこと。
- などです。

V. 「治験の空洞化」

新 GCP の施行に伴い、日本でも倫理性と科学性が担保された治験が行われる素地ができて上がりました。しかしその一方で、新 GCP に対応した治験を実施できない医療機関が生じ、新 GCP 施行を機に日本国内での治験実施数が激減してしまいました。その5年前と比較しても、治験届出数が3分の1前後と大幅に減ってしまったのです。それまでは口頭で取得すればよかった被験者からの治験参加の同意を文書で取らねばならなくなったため、治験の説明や同意取得に以前よりも時間がかかり、また、治験を実施する側の医療関係者の負担が増大したため、治験実施のスピードが大幅に低下してしまいました。当局が海外臨床試験データの取り扱いについての基準を示し、受け入れを決めたことも、これに拍車をかけました。

すなわち、時間と手間のかかる日本国内での治験の代わりに、比較的被験者を確保することが容易で、CRC（Clinical Research Coordinator：治験コーディネーター）、SMO（Site Management Organization：治験施設支援機関）、CRO（Contract Research Organization：医薬品開発業務受託機関）といった臨床試験の基盤が整備されており、試験のスピードも速く、また、審査のスピードも速い海外で治験を行い、その海外データを基に、海外臨床データが日本人に対して外挿可能であることを示唆するための橋渡しの試験、いわゆるブリッジング試験を日本国内では実施しデータを示すことで、厚生労働省当局からの製造販売承認を取得するという方法でした。

この方法はヒト、モノ、カネの効率的利用、無駄

を省くという点で有効ですが、その一方では、日本で用いられる薬の開発の大部分を海外の被験者に頼ることは、それ自体が批判の対象となるのみならず、日本の患者さんが新しい薬の恩恵に預かることができるタイミングが遅れたり、国内での治験により本来培われるはずである日本の研究開発力をそぐことになったりはしないかと危惧されています。

最近では、日本での臨床試験コストが欧米、また、近隣アジア諸国でのコストに比べ非常に高騰していることも、各社が海外での臨床試験を先行させる一因となっている。このように、主だった治験が海外で行われ、日本国内での治験実施数が減る現象を「治験の空洞化」といい、わが国の治験の大きな問題点となっています。

VI. 全国治験活性化3カ年計画

このような現状のもとで、文部科学省と厚生労働省は連名で「全国治験活性化3カ年計画」を2003年4月30日に発表しました。その中で、有効性や安全性等に関するヒトでの臨床試験を行う「治験」は、医薬品等の開発にとって必要不可欠なものであるとして治験の意義を認め、わが国における治験の空洞化は、

- (1) 患者にとって、国内での治験が遅れるまたは行われぬことにより、最先端の医薬品等へのアクセスが遅れること。
- (2) 医療機関や医師等にとっても、最先端の医薬品等へのアクセスが遅れることにより、技術水準のレベルアップが遅れること。
- (3) 製薬産業等にとっては、国内での研究開発力が低下し、さらに治験に係る新しい事業（治験施設支援機関（SMO）や開発業務受託機関（CRO等）の振興やそれに伴う雇用の創出といった面でマイナスであることなど、わが国の保健医療水準や産業の国際競争力に対してマイナスの影響が大きいものと考えられるとしています。

また、治験の「スピード」、「質」、「コスト」の面で欧米諸国と比べて問題が生じている理由として、治験を含むわが国の臨床研究環境が、特にアメリカと比べ、

- (1) 実施研究者のインセンティブに欠ける。
- (2) 被験者のインセンティブに欠ける。

(3) 治験の実施体制などの面で、欧米諸国と比べて医療の環境や習慣の違いのために臨床研究が進みにくいことなどを指摘しています。

上記を解決に導くための施策として、

- (1) 複数の医療機関をネットワーク化する「大規模治験ネットワーク」を構築し、質の高い治験の症例数を速やかに確保する体制を整備すること。
- (2) 治験コーディネーター（CRC）の養成確保など医療機関の治験実施体制を充実させること。
- (3) 国民に対して治験の意義等に関する普及啓発活動を行い患者の治験参加を支援すること。
- (4) 費用面、制度面において企業の負担を軽減すること。
- (5) 根拠に基づく医療（いわゆる EBM：Evidence-Based Medicine）のための臨床研究を推進したり、制度化された「医師主導の治験」の支援を行い、臨床研究全体を推進することが必要な点についても言及しています。

ただし、いずれの施策も諸問題を抱えてのスタートであり、今後ますます現実的な具体化策をだし、実運営していく必要があると考えられます。

Ⅶ. 医師としてできること

このような治験環境の中、私が現在の製薬企業に就職してから、米国の臨床開発チームと3カ月一緒に仕事をする機会に恵まれました。米国のチームでは複数の医師が企業側の人間として働いており、質の高い治験計画書の作成や、臨床試験計画全般にかかわっていました。また、オフィスの建物の中を歩いているだけでも、あちらこちらに「○○○○, M.D.」と名札のかかった部屋があり、欧米の製薬企業で医師が働いているのはごくごく当たり前の光景でした。

また、欧米では病院で働く医師と製薬企業で働く人の間に力関係がまったくみられず、対等なビジネス関係に基づいた付き合いをしていたことが強く印象に残っています。病院で働く医師と製薬企業との間に仮に力関係を生じるとすれば、それは権限の強い治験総括医師が存在した旧 GCP の時代に逆戻りしてしまい、決して質の高い治験を行う方向へとは向かわないと考えています。

医師、特に臨床経験を有した医師が日本でも製薬企業に入り、質の高い治験を支える力となること

は、「治験の空洞化」を止める一助となる可能性があると思います。さらには、病院に勤務する医師と、製薬企業で働く医師、そして、治験を管轄する官庁で働く医師が一定のルールの基で流動化し、相互交流を行うことにより、GCP等のガイドラインに対する知識を含めて、治験に対する深い知識と洞察を有する医師を増やすことができれば、わが国の治験の質を高め、ひいては日本の医療機関や医師の技術水準を保つことにもなり、また、現在の治験が抱えている問題に一定の歯止めをかけることが可能であると考えています。

製薬企業の一般的発想として、ビジネスとして成り立ちにくい、利益につながらない開発を避けたがる傾向があります。一方、最先端の研究成果は研究者側からでてくるものが少なくありません。しかし、研究者側は製薬企業のような薬の開発に関する知識や資金を充分には持ちあわせないものが少なくありません。製薬企業と研究者が協力することにより、薬の開発にかかる時間の短縮やコストの削減、同時に質の高い開発をすることを可能にするでしょう。このためにも、治験コーディネーターの育成、産・学・官の間における医師の人的交流を促進することが重要であると考えています。

おわりに

日本における新 GCP 施行により幕を開けた治験の新しい時代は、「治験の空洞化」により、1つの曲がり角にさしかかっています。今後、日本の治験が欧米にひけをとらないものとなるか否かは、国民を含めて国全体で治験の有用性を認識し、その上で日本での治験を支えていくことができるかどうかにかかっています。

製薬企業で働く医師は、日本での質の高い治験を支える大きな力となる可能性を秘めていると思います。病院、製薬企業、官庁間での医師の自由な人的交流を含めて、今後、治験や臨床開発において医師が果たす役割は、ますます大きくなっていくと思われます。

謝辞

本寄稿の機会を与えてくださった、杏林大学病理学教室、坂本穆彦教授に御礼申し上げます。