

治験空洞化の改善に向けて

第 60 回

1990年代終わりから治験空洞化が大きな問題となっていた。その原因としては、厳しいといわれる GCP 規制、治験環境の未整備等が原因として挙げられていた。

■ ICH-GCP 導入の影響

当時の GCP は、従来の GCP ガイドラインに対して、1998年に世界標準である ICH-GCP が完全に置き換わる形で厚生省令としてわが国に導入された。しかしながら、治験を行う環境が整備されていない、医療の標準化が遅れている等、医療システムが欧米とは大きく異なる中での導入であったこともあり、ICH-GCP の導入が1990年代終わりから2000年代初めにかけての治験届出数の大幅な減少の大きな原因だと関係者からは厳しい指摘を受けていた (Fig. 1)。

わが国の治験の問題点としては、治験を組織的に推進できる拠点医療機関が少ないこと、治験に協力する患者のインセンティブが低いこと、治験に参加する医師のインセンティブが低いこと、医師にとって学問的に魅力のある治験が少ないこと、欧米に比べて治験費用が高いこと、欧米に比べて患者の登録等や治験に要する時間が長いこと等があげられていた。

更に、当時は、治験相談体制の整備が量的・質的に遅れていたことや、審査においては個人差よりは人種差や民族差が重視され、欧米で行われた治験結果をわが国にあてはめるためのブリッジングのための治験が多く、医療関係者の学問的な興味をそそりにくかったことも、治験が低調であった原因として関係者から指摘されていた。

その結果、国際共同治験は東アジア諸国へ逃避し、欧米で開発・承認されたものが遅れてわが国に新薬として持ち

込まれるという、発展途上国型開発・審査へと移行し、更に治験の空洞化へと進む、負のサイクルが回っていた時期であった。

■ 近隣諸国から大きく遅れた治験環境整備

治験環境については、2002年に厚生労働省が出した「医薬品産業ビジョン」において、わが国の治験は「高い、遅い、質が悪い」と指摘していた。その後、厚生労働省が中心となり、CRC の養成、医師主導型治験の推進等を通してその質の向上を図ったこともあり、治験の質に関しては大きく改善された。

しかしながら、近年、国際共同治験が大幅に増加している韓国、台湾、シンガポール等においては、一点豪華主義的に、国策として治験センター等の充実強化が図られてきている。厚生労働省や文部科学省は、その後も、治験拠点病院や治験中核病院の整備等を柱とする治験環境の整備策を講じているが、近隣のアジア諸国の状況を見ると、わが国の治験環境の整備は待ったなしの状態といえる。

■ 薬価算定や承認審査体制等も治験空洞化の要因に

この他の要因としては、1998年にわが国も導入した外国臨床試験データの受入れに関する ICH の E5 ガイドラインにより、三極間でのデータの共有化が進んだことや、ここ10数年にわたるたび重なる薬価引き下げにより、国際的な医薬品市場におけるわが国の占める割合が、ICH がスタートした1990年頃は約25%を占めていたものが、10%近くまで低下したため、欧米の製薬企業にとってわが国への新薬の導入の優先度が大きく低下したことも治験空洞化の要因と考えられた。

治験計画届出数の推移

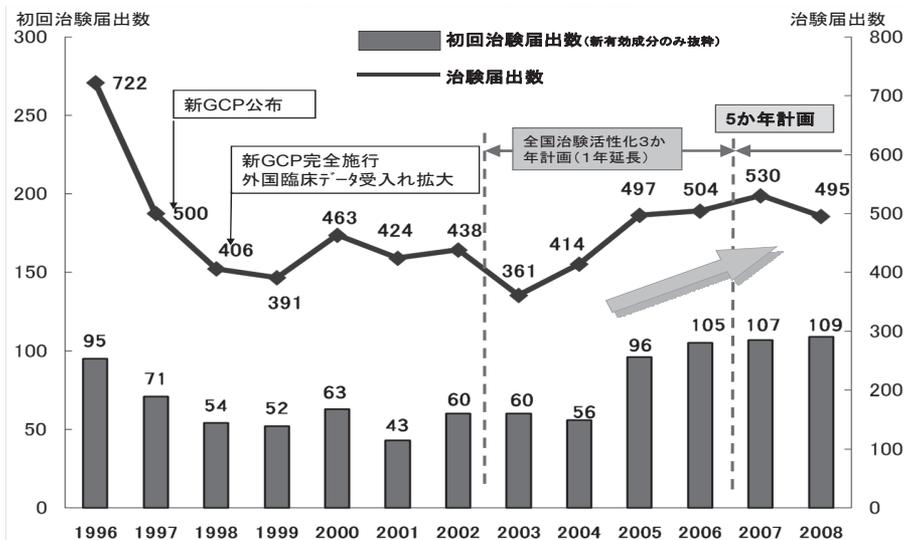


Fig. 1990年代から2000年代初めにかけての日本における治験届出数の推移

また、新薬の薬価算定において、外国価格を参照して決める制度が導入されていたため、できるだけ薬価が高い米国で開発と発売を先行させ、わが国への新薬導入を遅らせる開発戦略をとる企業が増えたことも、国際共同治験からわが国が除外される原因ともいわれていた。近年は、わが国の製薬企業も、大手を中心に臨床開発の重点を国内から欧米に移す傾向が強まっている。

更に、わが国が国際共同治験から排除された大きな原因としては、わが国の承認審査において、人種差や民族差要因が特に重視されたことも挙げられる。そのため、国際共同治験のプロトコルを作成し、各地域の治験症例数等を定める際に、わが国と他国・他地域との間での統計的な解析を可能とするよう考慮して設計する必要があるため、それが困難な場合には、わが国を切り離して、他地域だけで国際共同治験を先行させ、わが国では、ブリッジング試験を後追いで行うやり方が、国際的に定着してしまっていたことも挙げられる。

■ 欧州の HTA 強化は治験空洞化改善への追い風

表立った話題には上りにくい要因としては、イレッサ(ゲフィチニブ)やタミフル(オセルタミビル)に見られるような、「有害事象報告(副作用報告)」に対する、欧米とは大きく異なるわが国独自の「判断・反応」も、欧米の製薬企業にとっては、わが国での開発を先行し、販売開始することの危険性を感じさせた可能性も否定できない。新薬

の副作用に関しては、従来より、FDA や米国製薬企業関係者から、市販後に、因果関係を無視して、熊手でかき集めるように「副作用症例」を集めて、科学的な評価をきちんと行わずに、数が集まったから副作用だと決めつけて添付文書に書かせるのをやめてほしいとの声が上がっていた。

幸いにして、厚生労働省等による治験環境整備のための各種施策や、PMDA による開発の初期段階から承認申請段階に至るまでの重点的な指導・相談体制の整備、従来型の人種差・民族差重視から個体差重視への医薬品評価方法の見直し、GCP 運用面での過剰とも言われた規制の見直し、審査の迅速化等により、近年は、治験空洞化の声は聞かれなくなり、欧米の製薬企業もわが国における開発を再び重視するようになってきている。

近年は、医薬品企業活動はグローバル化しており、より開発しやすく、より高い価格で、より早く販売開始できる国・地域を目指して開発を進める傾向が強まっている。欧州は医療財源がひっ迫しており、HTA も導入され、保険償還なども厳しく、徐々に開発が敬遠される地域となりつつある。その点、わが国は薬価面での規制がゆるく、承認されればほぼ自動的に保険償還されるため、わが国に再び開発が戻りつつあり、わが国の国際共同治験への参加や治験空洞化解決の大きな力となっている。

(土井 脩：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長)