

政治・行政の 視点から CROに 期待すること

日本CRO協会
20周年記念

対談

conversation


01

2013年5月27日13時～
参議院議員会館にて

藤井基之

MOTOYUKI FUJII

参議院議員

A black and white portrait of Kazuo Nakamura, a middle-aged man with glasses, wearing a dark suit, white shirt, and patterned tie. He is smiling and has his hands clasped in front of him. The background is a blurred indoor setting with vertical lines.

日本の薬事行政の中枢を担う厚生官僚から国会議員になられた藤根基之先生は、一貫して日本の臨床試験の質を高めることに尽力されてきた。当協会設立に当たっても、貴重なアドバイスをいただいている。当協会設立の立役者で当協会会長も務めた中村和男と共に、20年の歴史を振り返りながら語り合っていた。当協会設立前後の思い出から、ICHの交渉経緯、新GCP導入時の考え方、さらには今後のCROに対する期待まで、政治・行政の視点から見たCROの姿は、会員の今後のビジネスに大きな示唆を与えてくれている。

中村 和男

KAZUO NAKAMURA

●
日本 CRO 協会 前会長

欧米に遅れていることに衝撃

藤井。中村さんが厚生省(当時)で勤務していた私を訪ねて来られて、「製薬企業を辞めて、今度、CROというビジネスに挑戦したいと思っている」というお話をなされた時のことは、よく覚えていますよ。お互い同世代でしたし、共通の話題も多かったように思います。

中村。ありがとうございます。あれは1992年ごろでしたでしょうか。それまで私は製薬企業で薬の臨床開発を担当していたのですが、米国で仕事をする機会があって、そこで大きなショックを受けるわけです。米国では臨床試験の科学性や倫理性が非常に大切にされていて、当時の日本とはずいぶん様子が違うということを感じました。



PROFILE

藤井 基之。ふじい・もとゆき
参議院議員

参議院議員 比例代表(全国区)当選回数2回 薬学博士・薬剤師。1947年3月16日生まれ。岡山県岡山市出身。厚生省(現厚生労働省)では、新医薬品課長、審査課長、麻薬課長を歴任。政治活動では、参議院厚生労働委員会・予算委員会理事を務め、食品安全確保のための食品衛生法改正、健保法改正、医療法改正、健康増進法改正、一般用医薬品販売制度改革及び脱法ドラッグ対策のための薬事法改正、薬学教育6年制のための薬剤師法改正、クリーニング業法改正、国民年金法改正等に関与し、国民の健康と安全を守るための立法活動に取り組んだ。【政治信条】私の政策の柱は、A(エイジフリー)、B(バリアフリー)、そしてD(ドラッグフリー：薬物乱用のない社会)社会造りです。高齢者も、障害を持つ方も、国民誰もが安心して暮らし、元気で生活を送ることのできる長寿社会を創るために何が必要か、を政治活動の基本においています。【現在の役職】自由民主党広報本部 副本部長、自由民主党広報本部 新聞出版局長、自由民主党党紀委員会 委員、原子力問題特別委員会 委員長、厚生労働委員会 委員、行政監視委員会 理事、消費者問題に関する特別委員会 委員

藤井。そうですね。私も同じようなショックを経験していました。私の場合は、厚生省から一時期外務省に出向し、インドネシアの大使館で一等書記官として勤務していたのですが、1985年に厚生省に戻りました。配属されたのが、医薬品の先端技術の振興を図るセクション。そこで、米国と欧州が臨床試験のルールについて統一の議論を始めていることを知り、衝撃を受け

るわけです。後にICH（日米EU医薬品規制調和国際会議）となる話し合いがすでに始まっていたのです。

中村。当初、日本はカヤの外に置かれていたということですね。

藤井。そうです。当時、日本は医薬品のマーケットとして世界2位の市場でした。その日本が国際基準づくりに参加していないのは、おかしい



PROFILE

中村 和男・なかむら・かずお
シミックホールディングス株式会社 代表取締役会長兼社長

1969年3月、京都大学薬学部製薬化学科卒業。2008年3月、金沢大学大学院自然科学研究科博士後期課程修了薬学博士。1969年4月、三共株式会社に入社。メパロチン（高脂血症、家族性高コレステロール血症治療薬）の開発などを担当。三共株式会社退職後、1992年3月、シミック株式会社（現：シミックホールディングス株式会社）代表取締役役に就任（2003年9月より会長兼社長）し、CRO（医薬品開発受託機関）として本格的に業務を開始。1992年10月、CRO勉強会を立ち上げ、1994年9月に設立された日本CRO協会発足では、設立時から1999年3月まで事務局長、1999年4月から2012年5月まで会長を務める。



これからは
生命関連産業という
捉え方をする必要が
あるかもしれません。

ではないかと私たちが主張し、それが認められて、その後、日本もICHに参加することになったのです。

中村。その一方で当時、欧米からは日本のマーケットを開放するよう要求があったと思います。

藤井。ありました。それで、輸入薬が増えてくる流れの中で、日本の製薬企業が国際社会で活躍していくためにどうすればよいのか考えました。やはり一番は、新薬の開発力を高めないといけないだろうと。当時の日本は、臨床面での研究開発が遅れているのではないかとという指摘があったのは事実です。GCP（医薬品の臨床試験の実施の基準）を取り入れたばかりで、まだ十分なものではなかった。これを国際的なレベルに引き上げる必要があったわけです。

中村。藤井先生は行政のお立場から、私はビジネスの面から、欧米と日本の臨床試験の違いというものに注目していたわけですね。

慎重な立ち上がりを望んだ

中村。私がCROというビジネスを始めたいと申しあげた時点で、藤井先生はすでにCROについてよくご存じでしたね。

藤井。実は、ICHの議論の中で知らない単語がどんどん出てくるわけです。その中の一つがCROでした。日本にはない業態ですから、該当する日本語もありません。具体的にどんな役割をするのか見当がつかない。それで米国に足を運び、CROがどんな仕事をする組織なのか、勉強していたのです。だから、中村さんから「CROに挑戦したい」と聞いた時に、日本にもいよいよこういう人が現れたのだな、それはいい

いことだな、とすぐに思いました。

中村。そこで藤井先生から、勉強会のようなものを作ったらどうか、という大変貴重なアドバイスをいただきました。

藤井。そうですね。当時、日本ではCROという言葉も概念もありませんでしたが、臨床試験の一部を手伝うビジネスを手掛けている事業者はすでにありました。そうした中で中村さんは高い志を持ち、科学性と倫理性をしっかり担保した臨床試験を展開しようとなさっていたわけですが、社会的に誤解を受けないとも限らない。せっかくだから慎重にスタートしてほしい、という思いがありました。

中村。私も新しい薬を一刻も早く患者さんの元に届けるお手伝いをするのだ、という意気込みでしたから、間違っても“人体実験”といったような捉え方をされたくないという思いがありました。そこで貴重なアドバイスをいただいたことは、本当にありがたいことでした。早速、勉強会を立ち上げ、準備期間をおいた上で、日本CRO協会を設立したのが1994年9月のことです。おかげさまで20周年を迎えることができました。

藤井。おめでとうございます。でも、中村さんは清水の舞台から飛び降りる心境だったのではないですか。まだお若かった。いや、今もお若いですが(笑)。

新GCP導入時の行政の考え方

中村。私どもとしては、1997年に公布された新GCPの中で、CROをきちんと位置付けていただいたことが大変追い風になり、今日の基礎を築くことができたと思っています。

臨床試験の受託と
いう枠を超えて、
ビジネスの領域が
広がってきています。



藤井・1995年に横浜でICHの第3回の会議が開かれました。この時、素案の段階でもうCROという単語が入っています。結局、最終案も同じ文面でしたから、私どもは横浜の会議の時点で、臨床試験の規則を決める時にはCROをきちんと位置付けておくということで理解していましたよ。

中村・その横浜で決めたICH-GCPが、その後1997年に公布された日本における新GCPに反映されていくわけですね。

藤井・そういう流れです。私どもとしては、ICHのレギュレーションが具体的に動き出す前に、日本CRO協会という組織を立ち上げてくださったことで大変助かりました。いろんな意見をヒアリングしながら交渉に臨むことができましたからね。

中村・しかし、日本では新GCPの導入に際して、それまでとあまりにも違いがあるので「急ぎす

ぎではないか」という指摘もあったようです。

藤井・それまで行われてきた臨床試験と、新GCPが求めている臨床試験とは、かなり違っていました。臨床試験を実施する主体が、医師から製薬企業に移ったため、さまざまなことを根本的に変える必要があったのです。実態とかなり違うので、少し時間的な余裕を置こうかという考えもないわけではなかった。ところが、当時、薬の使い方を間違えてしまって、強い副作用が出てしまう大きな問題が起こり、やはり臨床試験は厳密な規則の下で行うべきだという結論に至ったわけです。

中村・薬の副作用というのは、私たちも何とか少なくしたいと思いますが、難しい問題です。

藤井・薬の開発に携わっている人たちは、患者さんのために役立ててほしい、という気持ちで取り組んでいるはずですよ。副作用を起こそうと思っている人なんか、いるはずがありません。





しかし、使い方を誤ると重い副作用が出てしまうことがあります。

中村。複数の医師の診察を受けて、それぞれ薬を処方してもらっている人も多いですからね。他の医師の診察を受けていることを隠す患者さんもいますし、隠さないまでも積極的にには告げないこともあります。医師も「他にお薬は飲んでいますか」と聞きますし、処方する薬局でも「お薬手帳」などを活用しながらチェックしていますが、完全に把握できるものではありません。藤井。非常に難しい問題ではあるのですが、臨床試験の段階で調べられるものは調べて安全性を高めておくことは非常に大切です。それで、思い切って新GCPの導入に踏み切ったわけです。

臨床試験の一時的な減少とその対応策

藤井。ところが、新GCPを導入したら、一時的に臨床試験の数がどんどん減るとい現象が起きるんですね。

中村。新GCPの導入でルールが厳格になり、私たちも不慣れでしたが、医療機関の方々も戸惑っていらっしゃいました。当時の日本の医療機関には、診療が大切で臨床試験は片手間にやるものという意識があって、患者さんにインフォームド・コンセントを取ったり、さまざまな書類を作成したりする体制が整っていなかったのです。それで、臨床試験に時間がかかってしまう。それなら、外国でできる試験は外国でやっしまおう、といったような俗にいう“臨床試験の空洞化”が起きました。

藤井。そういう面はあったでしょうね。一部で

は、日本の臨床試験が遅れるのではないかと、危惧する方々もいたようです。ただ私は少し別の見方もしているのです。それは、本当に必要な薬の臨床試験はなくなる、ということ değildir。それまで多くの届け出がなされていた臨床試験は、実はそれほど重要なものではなかったのではないかと。そう考えれば、本来あるべき姿になったのだともいえるでしょう。

中村。なるほど、行政のお立場からすると、そういう見方もあるわけですね。私どもとしては、日本の臨床試験の質を高め、スピードを速めるためにはどうすればよいのかを真剣に考えました。その結果、医療機関の臨床試験に取り組む体制をサポートしていく仕組みを作ろうと考えたのです。

藤井。SMO（治験施設支援機関）ですね。それはビジネスとして理にかなっていると思います。ただ、CROとSMOは利益相反なところもあるわけです。トータルで見れば、CROもSMOも臨床試験の質を高め、活性化することに役立つ存在ですが、私どもとしては一定の仕切りは必要だと考えました。

中村。当協会も、CROとSMOを経営する場合は別会社として組織を分けることで、それぞれの独立性を確保することが必要であるとの見解を示しました。また、業界団体としても、日本CRO協会と日本SMO協会と別々の組織が作られていて、日常的な活動はそれぞれ独自に行っています。

CROの業務の広がり可能性

藤井。CROという業態は臨床試験をトータルにサポートしてこうというビジネスですか



ら、可能性はかなり広いものがありますね。

中村。最近では国際共同治験なども増えていきます。

藤井。ああ、それは素晴らしいことですね。海外の大学やバイオベンチャーの研究開発に関するデータを日本国内で利用することができるし、逆に日本の臨床試験のデータを海外で利用していただける。日本のCROも国際的な広がりを持つようになったということですね。一方、国内においても、CROという言葉の概念はどんどん広がっているのではないですか。

中村。おっしゃる通りで、治験の受託という枠を超えて、ビジネスの領域が広がってきています。治験から製造販売後調査へ、また、医薬品のみならず医療機器、健康食品なども私どもが手掛ける領域になっています。

藤井。製薬企業についていえば、国際的に研究開発の競争ですよ。大変なコストがかかる中で激しい競争をしなければならないわけですから、開発コストを吸収していくために規模を大

きくせざるをえません。そこで海外の製薬企業はM&Aを繰り返して、どんどん規模を拡大してきました。日本の製薬企業もM&Aで規模の拡大をある程度図りました。それでも、今は一つの製薬企業だけであらゆることをカバーするのは難しくなっています。そのため、あらゆるビジネス領域で、餅は餅屋に任せようという話に必然的になっているわけですね。

中村。その中で私どもとしてはビジネスチャンスが生まれてきています。

藤井。そうですね。「治験の受託という枠を超えて」と中村さんはおっしゃいましたが、これからは生命関連産業という捉え方をする必要もあるかもしれません。そういう中で、今後ますます製薬企業から優秀な人材がスピンオフしてくる可能性があります。少なくとも、そういう素地があると見ています。生命関連産業の中で、新しいビジネスに挑戦していこうという気概を

持つ人が現れば、それは素晴らしいことだと思いますよ。

中村。一方、患者さんの立場に立って考えると、米国や欧州には、日本に進出していないけれど、大変優れた技術や製品を持っている会社がたくさんあります。こうした技術や製品を国内で活用できれば、患者さんのためになるわけです。医療機器などでは、CROを選任製造販売業者に指定して日本に製品を輸出するということも増えてきました。

藤井。そういうところもカバーしていただけるのは、ありがたいことです。

蓄積されたノウハウの活用

中村。近年、「転換期」ともいえるほど製薬企業の経営スタイルが変化しています。ブロックバスター（年間売上高10億ドル以上の薬剤）に依存したモデルから、スペシャリティ領域へとシフトしてきました。そして、患者数が少ないがゆえに、かつては病態の研究や治療薬の開発が進まない状況にあった希少疾病ですが、近年では重要な成長分野として積極的に取り組む製薬企業が増えていきます。

藤井。私も仕事柄、いろいろな病気の患者さんにお会いする機会があります。オーファンドラッグ（希少疾病用医薬品）の問題は、切実に感じています。そこで考えてみると、オーファンといっても、いろいろあるのです。本当に世界的にもまれな疾患、いわばウルトラオーファンというレベルのものから、あまり数は多くないけれども、一定数の患者さんがいる場合もあります。また、オーファンドラッグだけでなく、オーファンデバイスというものもある。こうし



たものを一度整理して、タイプに沿って開発の支援策を考えないといけないでしょう。

中村・なるほど、オーファンといっても一括りにはできないわけですね。

藤井・そうなのです。さらにいうと、例えば胃潰瘍といった時に、ヘリコバクター・ピロリの影響によるものと、そうではないものがあるでしょう。すると治療方法も変わってくるわけです。一つの病気として扱われていても、実は原因が異なっていれば、使う薬も違ってくるということがあります。実は同じ疾病の中でも、オーファンドラッグが必要になるということはあるわけです。

中村・今は遺伝子レベルでいろいろなことが分かる時代ですから、同じ疾病でも細かく治療法が分かれていく傾向にありますね。

藤井・そうなのです。そこで、科学技術の進歩も踏まえた上で、オーファンというものを眺める必要もあるわけです。そういうことを考えた上で、単純な補助金だけでなく、研究の助成とか、税制とか、いろいろな政策を動員して問題解決に当たっていきたいと考えています。もちろん、日本CRO協会に加盟する会員のみなさんにも、ご協力いただく場面があると思います。

中村・ありがとうございます。そういう部分でお役に立てるのは、とても光栄なことだと思います。特に患者数が少ないウルトラオーファンの薬については、患者さんは新しい治療薬を今や遅しと待ち望んでいます。一方で、開発企業の側からすれば、よほど開発を効率的に進めないことには採算は合わないでしょう。私たちCROが、その開発の効率化のお役に立てるようになればうれしいですね。今まで培ってきたノウハウや知識などを生かして、新しいソ

リューションを生み出すことができればと思っています。

iPS細胞の臨床応用に向けて

中村・ところで、山中伸弥教授がノーベル賞を受賞しましたが、iPS細胞が生命関連産業の間で大きな話題になっています。

藤井・iPS細胞の話をする前に、私は1990年代のゲノム解析の話に触れたいと思います。当時、急速に発展したコンピューター技術を使って、10年かけてヒトゲノムの解析をしようと世界中でプロジェクトが動いていました。2003年にヒトゲノムの全解析が終わるのですが、当初、



私どもはヒトゲノムが全て解析されれば、空前の新薬ラッシュになるに違いないと思っていました。

中村。期待感というか、緊張感というか、そういう空気が確かにありましたね。

藤井。ところが、ヒトゲノムの全解析によってDNAの塩基配列の順序は分かったのですが、それだけでは期待したほどの新薬の開発にはつながりませんでした。結局、あるタンパクを発現する遺伝子は塩基配列のどの部分なのか、ということが分からないと新薬の開発にはつながらない。期待感だけが先走ってしまった、というところに私どもの反省点があったと思っています。iPS細胞についても、この時の失敗を繰

り返してはならないということをもまず思っています。

中村。なるほど。地に足を着けた取り組みをしたいとお考えなのですね。

藤井。そういうことです。もちろん、iPS細胞は創薬や再生医療を進める上で、大きく役立つことは間違いないでしょう。先般、iPS細胞を利用した研究が進むように、議員立法という形で「再生医療推進法案」を提出しました。

中村。米国では新薬の開発を製薬企業だけが実施しているのではなくて、大学発のものが約3割、バイオベンチャー発のものが約3割割るとされています。このように製薬企業以外のところが開発した薬の候補については、ほとんどがCROが臨床試験を担っているといわれています。日本でも、iPS細胞に関連した創薬や再生医療の分野では、新薬などがどんどん出てくる可能性がありますし、また国際的な競争を考えると、出てくる必要があります。そういう意味でiPS細胞を臨床に応用していく際には、私どもCROも大いに出番があるのではないかと考えているわけです。

藤井。それはぜひ、お願いしたいですね。iPS細胞に関する基礎的研究については、日本がリードしているわけですから。もちろん患者さんは世界中で待っているのも、何も日本の産業界だけの問題でもありません。研究開発のツールとして、iPS細胞は強力なツールですから、これを有効活用していくことが、世界中の人々の役に立つと思います。

中村。今日は政治、行政の視点からCROへの期待を語っていただき、大変勉強になりました。今後ともぜひご指導を賜りたいと思います。本日はありがとうございました。





Message from ACRO

Josef H. von Rickenbach
Chairman
Association of Clinical Research
Organizations (ACRO)

As we mark the 20th Anniversary of JCROA, the CRO industry is in an era of global expansion and healthy business growth. And it is fair to say that JCROA's founding in 1994 and the spirit of CRO-sponsor cooperation that was established then helped set the stage for the inauguration of the Association of Clinical Research Organizations, representing the interests of global CROs, several years later, in 2001.

Since that time, ACRO member companies have grown their business operations globally, and Japan has become an increasingly critical part of the biomedical product development enterprise. Continual growth in Japan's clinical trial industry has allowed it to emerge as a strong-hold for global technology and innovation. Not only is Japan the second largest global healthcare consumer marketplace, but it has developed the resources and business environment that very much support bringing new innovations to market.

A glimpse of the CRO industry today sees an increase in activity around the world, with emerging markets playing a larger role in development of pharmaceuticals, biologics and medical devices. The globalization of clinical trials has accelerated over the past decade, with a continuing expansion from the US, Western Europe and Japan to new markets throughout Asia, Central and Eastern Europe and Latin America. New and robust patient pools are allowing for better recruitment and efficiency in clinical trials and the harmonization of regulatory systems has CRO's excited about future prospects. This includes entering into strategic partnerships with Japanese CRO's to bring new therapies and technology to Japan's growing market.

Through improvements in infrastructure, Japan now offers advantages in the conduct of clinical trials that did not exist a decade ago. With improved regulatory timelines, and a growing surplus of experienced investigators, Japan is a thriving market for the CRO industry. ACRO member companies have opened Japanese headquarters and are growing their employee pools in the country to continue to sustain and expand their Japanese business operations. This has contributed to a wealth of new employment opportunities for research professionals and has allowed ACRO members to engage in Japan at the local level. Major American and European and biopharmaceutical companies are looking to Japan as a research hub and a growth market, and increasingly, Japanese pharmaceutical companies are engaging with global research partners as operations become integrated across continents.

Japan has seen its role in clinical trials double since 2008 and it now represents the world's second largest pharmaceutical market. In 2001, when ACRO was founded, Japan's research market was characterized by lengthy trials, which led to increased expenditures and a lag in new drug availability. Over the last decade, however, Japan has seen substantial changes to its clinical trial industry, with strong backing from government, industry and academia. Japan's Ministry of Health, Labor and Welfare has made significant improvements to reduce barriers to engagement in the country's market by CRO's.

Today, the Japanese market is flourishing due to regulatory changes and support from the MHLW. Meanwhile, challenging regulatory environments have created barriers for CRO's in other Asian countries, which has encouraged many ACRO member companies to invest further in their already robust operations in Japan. With a shortening regulatory applications process, CRO services have and will continue to expand within the country. Standards and efficiency in the clinical trial process has substantially improved over the last decade in Japan, eliminating barriers that once hampered investment in their marketplace. Japan offers CRO's a large patient pool for clinical trials and a reasonable cost environment enables CRO companies to make investments without financial impediments. Japanese CRO's have undergone vast improvements across the work spectrum in recent years, and they are seeing greater success in recruitment, clinical supply chain management, quality assurance, data analysis.

Japan's reputation for high-quality research was demonstrated in an ACRO sponsored study published in *DIA Journal*.¹ This quality speaks to the maturity of Japan's medical infrastructure, the dedication of its investigator community and diligent oversight of the CRO industry.

Over the past 20 years, the combination of a robust Japanese CRO industry and the efforts of global CROs to work hand-in-hand with their Japanese CRO and pharmaceutical industry partners has meant more efficient development of medical products. And this translates into better therapies for patients in Japan and throughout the world. This is the reason we are all in this business and the biggest reason we have for celebration. On the 20th anniversary of the Japan CRO Association, ACRO congratulates JCROA on its scientific, regulatory and ethical leadership and its commitment to research and business environments that advance the interests of patients in Japan and around the world.

Omedetōgozaimasu.

Chairman of the Board and CEO, PAREXEL

¹ Desai, P., Anderson, C., & Sietsema, W. (2012). A comparison of the quality of data assessed using query rates, from clinical trials conducted across developed versus emerging global regions. *Drug Information Journal*, 46(4), 455-463.

米国CRO協会からのメッセージ

この度は日本CRO協会創立20周年おめでとうございます。CRO産業は世界的に発展し、健全な成長を遂げています。日本CRO協会は1994年に創立され、CROと依頼者の協力関係を確立してきました。これが2001年にはグローバルのCROによる米国CRO協会(ACRO)が設立されたきっかけと言っても過言ではありません。

以降、ACROの会員各社はグローバルレベルで事業を成長させ、日本はバイオメディカル製品の開発事業にとってますます、重要な地位を占めるようになりました。日本における臨床試験事業は成長を続け、グローバルテクノロジーと変革の拠点になりました。日本は二番目に大きなグローバル・ヘルスケアの市場であるだけでなく、リソースとビジネス環境を拡大させ、ヘルスケア市場に対し、新しい変革をもたらしました。

今日のCRO産業は世界中で活動を拡大させ、医薬品、生物製剤、医療機器等の開発に大きな役割を果たすようになりました。また、過去10年の間に、臨床試験の国際化はアメリカ、西ヨーロッパ、日本からアジア、中央東ヨーロッパさらにはラテンアメリカの新市場にまで拡大してきました。患者の集積により被験者の組み込みや臨床試験が効率化され、法規の統一・調和によりCROの将来の見通しが明るいものとなっています。われわれは、日本のCRO各社と戦略的なパートナーシップを結び、日本の成長市場に新しい治療法やテクノロジーをもたらすことも視野に入れています。

インフラの整備等により、日本において10年前にはできなかった高品質な臨床試験を実施するようになりました。日本の規制当局による承認申請期間は改善され、臨床試験の経験豊かな治験責任医師が増加し、日本のCRO産業は好調です。ACRO会員各社は日本支社の開設により、日本におけるCRO事業活動の維持と拡大のために人員を増員しています。その結果、研究者達の新しい雇用の機会拡大につながり、ACROが日本での仕事に携わる機会が増え、アメリカ、ヨーロッパの主要なバイオ製薬企業は日本を研究拠点、成長市場と見なすようになりました。一方、事業が国際化されるにつれ、日本の製薬企業は一層、グローバル研究のパートナーとの関わりを持つようになってきています。

日本は、2008年以降、臨床試験数が倍増し、また、世界で二番目に大きな医薬品市場にまで成長しました。2001年、ACROが設立された当初、日本の臨床試験は、とにかく、時間がかかるものでした。そのため、膨大な研究費用と、新薬の上市を遅延させる結果になってしまいました。しかしながら、この10年間、日本の臨床試験は政府、医薬品産業界、アカデミア等の強力なバックアップを得て、大きく変化してきました。また、日本の厚生労働省は施策を講じ、日本のCRO市場における障壁を減少させました。

今日、日本のCRO市場は規制の変革・緩和と厚生労働省のサポートにより、活性化しています。一方、日本の規制環境の挑戦は他のアジア諸国におけるCROにとって障壁となっており、このことで、多くのACRO会員会社にとっては日本市場での着実な事業運営にさらに投資をするようになりました。承認申請プロセスの短縮化により、CROの本来の目的は日本国内でさらに成長し続けることでしょう。日本での臨床試験プロセスの標準化と効率化は、この10年間で大幅に改善され、かつて日本市場への投資を停滞させていた要因がなくなりました。日本はCROにより、多数の被験者がおり、CRO各社は財政的障害もなく投資ができる適切な費用環境にあります。日本のCRO各社は近年、事業範囲を拡大し、被験者の組み入れ、治験資材の流通管理、品質保証、データ解析等の分野で大きな成功を遂げています。

日本の高品質な研究活動は、ACROが企画・立案をした試験でも証明され、DIAジャーナルⁱなどに紹介されています。この高品質こそが、日本の成熟した医療インフラ、治験責任医師の熱意、CRO業界の入念な管理が評価されているゆえんなのです。

過去20年間、堅実な日本CRO産業と連帯し、グローバルCROと日本のCRO、並びに製薬企業が協力することで、医薬品はより効率的に開発されてきました。これにより、日本のみならず、世界中の患者の皆様により良い治療法がもたらされてきたと言えます。そして、これこそ私たちがCROサービス事業に関わり続ける理由であり、喜びです。日本CRO協会の20周年を記念するに当たり、今後も、日本CRO協会が科学、規制、倫理の面で常にリーダーシップを発揮され、日本並びに世界中の患者の皆様之恩恵をもたらす研究事業を目的とされることを心より願い、お祝いの挨拶と代えさせていただきます。

おめでとうございます。

米国CRO協会会長 **Josef H.von Rickenbach**
(Chairman of the Board and CEO, PAREXEL)

※ i の参考文献は原文を参照してください

20年のあゆみ

1994~2003

第1部 PART 01

∴ 第1章

CHAPTER 01

協会発足までの背景

臨床試験とCRO

CRO（シー・アール・オー）は、Contract Research Organization（コントラクト・リサーチ・オーガニゼーション）の略で、製薬企業などが行う臨床試験（治験）に関わるさまざまな業務を支援・代行する組織（開発業務受託機関）である。

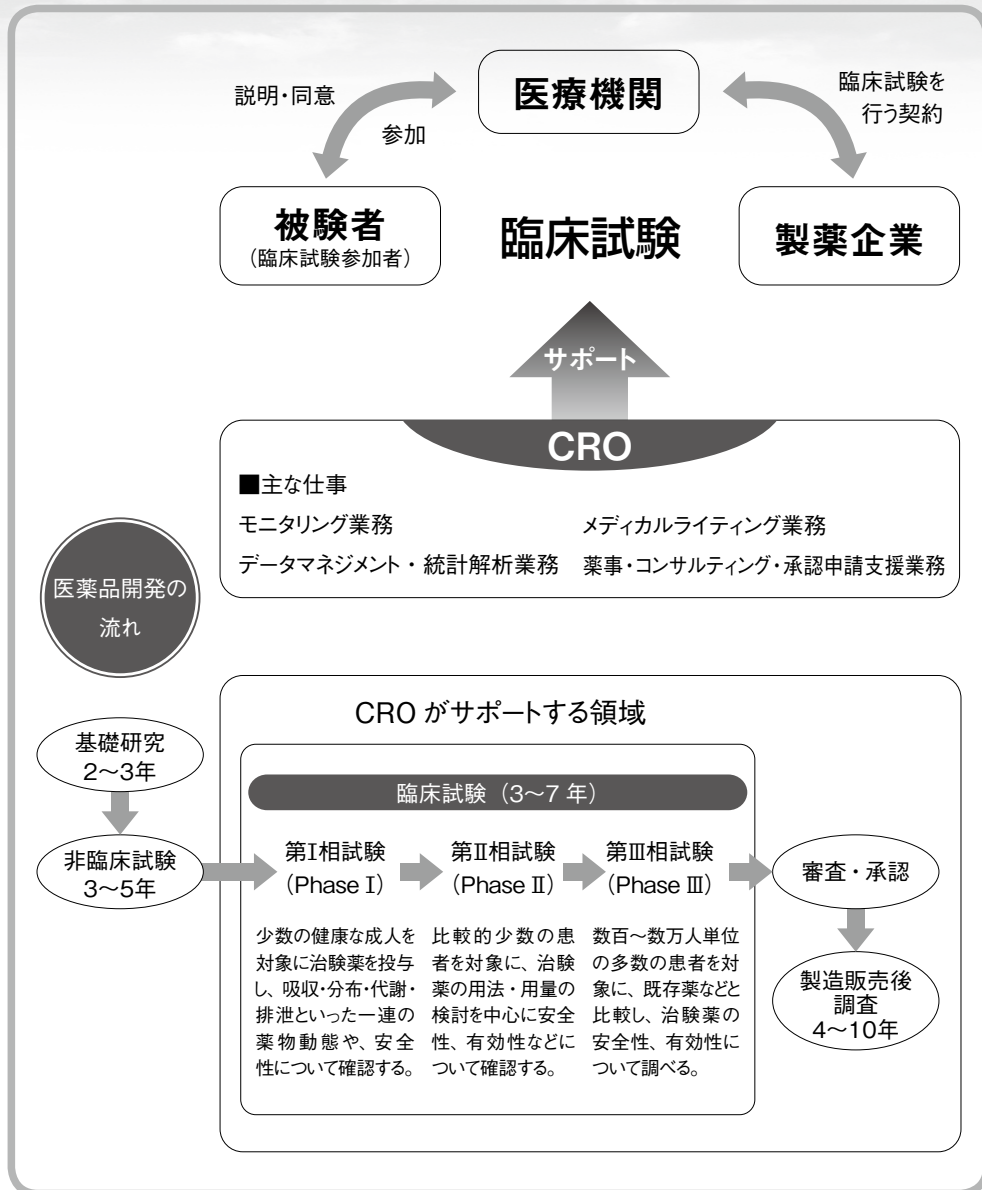
新しい医薬品を開発する製薬企業は、さまざまな方法で薬の候補となる物質を探索し、有望なものが見つかり動物を使った試験（非臨床試験）などで有効性や安全性を確かめる。その後、ヒトに対して臨床試験を行い、有効性、安全性を確かめ、適正な投与量などを調べる。

臨床試験は3段階に分けられている（図1参照）。

臨床試験は倫理性、科学性や信頼性を確保するため、プロトコルにのっとって正しく行われたかをモニタリングする必要がある。また、試験データを管理し（データマネジメント）、統計的な手法を使いながら解析していかねばならない。このような一連の手続きを経て、結果を報告書にまとめて当局に承認申請することになる。

承認された後には主に安全性の確認のためPMS（製造販売後調査）も行われる。また、新薬のさらなるエビデンスを得るため臨床試験を行うこともある。これを第IV相試験（Phase IV）と呼ぶこともある。

図1 臨床試験におけるCROの位置付け



臨床試験を遂行するためには多くの人員が必要で、長い年月がかかる。しかも、最終的に薬として承認されるのは、治験薬の一部にとどまる。また、臨床試験そのものが大型化、複雑化してきて、国際的に共同して行う試験も増加してきている。このため、バイオベンチャーなど開発型の企業にとっては、自社で臨床試験を遂行する人員をそろえるのは難しいのはもちろん、大手の製薬企業であってもその例外ではなくなっている。

こうした背景からCROは、現在では医薬品開発のプロセスを担う必要不可欠な存在となっている。

CROを巡る世界の情勢

CROはそもそもどのようにして生まれたのだろうか。英語の略語がそのまま使われていることでも分かる通り、CROという業態はもともと欧米で発達した。

米国では1970年代に、ライフサイエンス企業の内部に、臨床試験の一連の流れを一部受託する部門が生まれてきたとされる。モニタリングやデータマネジメント、あるいは第Ⅰ相試験（Phase I）においてアルバイト的に取り組むグループや、臨床開発担当者がコンサルタントとして独立する例がみられるようになった。



デニス・ギリングス教授(クインタイルズ社)

その後、1982年、米ノースカロライナ大学で生物統計学を専門としていたデニス・ギリングス教授が、データマネジメント、統計解析のコンサルティングを目的として、従業員10名でクインタイルズ社を創立した。その後、米国ではパレクセル社、PPD社、ケンドル社などのCROが、次々に設立されていった。

一方、動物を用いた非臨床試験に動物を供給したり、非臨床試験を受託していたりした企業もあった。これらの企業の中には後に、買収や合併などで臨床試験の受託分野に手を伸ばすようになったところもある。これらはデータマネジ

メントや統計解析の専門家から出発したCROとはまた異なる出自を持つ企業といえよう。1969年に設立されたMDSファーマサービス社は、非臨床試験から発展した会社である。

ヨーロッパでは、1980年代から臨床試験を受託する企業が現れている。1980年代後半にはCROの設立が相次ぎ、1988年には英国でCRO協会が発足した。

ヨーロッパでも、非臨床試験や第Ⅰ相試験に起源を持つCROは多い。英国ではインバレスク・リサーチ社が非臨床試験を中心に活動していた。

欧米のCROの発展に大きく関わったものとして、バイオベンチャーの存在が大きい。高度なバイオテクノロジーを駆使して、新しい医療用医薬品や技術を商品化するべく次々に誕生したバイオベンチャーは、大手製薬企業と違って臨床開発のために自前でスタッフをそろえることができなかった。そこで、CROの力を借りる必要があったのである。

腎性貧血などの治療に使われるエリスロポエチン製剤、がんの化学療法による好中球減少症などに使われるG-CSF製剤、心筋梗塞や脳梗塞の救急対応に使われる血栓溶解剤t-PAといった薬剤は、今日の医療に不可欠のものとしてよく知られているが、これらはいずれもバイオベンチャーがCROに依頼して開発されたものである。

一方、欧米のCROの成長に関係したもう一つの要素も見逃せない。1970年代の後半から1980年代にかけて、日本の大手製薬企業は、こぞって欧米に進出し、現地での臨床開発業務をCROに委託していた。欧米での臨床試験について経験の浅い日本の製薬企業にとって、自社開発品を欧米で承認取得するために、CROはまさに不可欠の存在だったのである。

このように欧米のCROの発展には、バイオベンチャーと、日本の製薬企業の存在が大きく寄与していた。

欧米において成長を続けたCROは、次第に行政からの信頼を得ていった。1987年にはFDA（米国食品医薬品局）によるIND（新薬臨床試験開始届）規則改正においてCROの位置付けが規定された。

また、1990年にはEC（ヨーロッパ共同体）のGCP（医薬品の臨床試験の実施の基準）、1995年にはWHO（世界保健機関）のGCP、同年にはICH（日米EU医薬品規制調和国際会議）のGCPが制定されているが、いずれもCROの存在が規定されている。

なお日本でCROの存在が公式に規定されたのは、1997年に公布された新GCPにおいて、これについては第2章で詳しく触れる。

● 臨床試験の国際ルールを決めている ICH

ICHとは、International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use（日米EU医薬品規制調和国際会議）の略称。日本・米国・EUそれぞれの医薬品規制当局と産業界代表で構成され、他にオブザーバーとして3組織（世界保健機関（WHO）、カナダ保健省、欧州自由貿易連合（EFTA）が参加している。

ICHの目的は、各地域の規制当局（日本では厚生労働省）による新薬承認審査の基準を国際的に統一し、医薬品の特性を検討するための非臨床試験・臨床試験の実施方法やルール、提出書類のフォーマットなどを標準化することにより、製薬企業による各種試験の不必要な繰り返しを防いで医薬品開発・承認申請の非効率を減らし、結果としてよりよい医薬品をより早く患者のもとへ届けることである。

ICHでは、各地域の専門家により、医薬品の承認に際して必要な品質・有効性・安全性に関わるデータ収集などについてガイドライン（科学的・倫理的に適切と考えられる指針）を作成し、公表している。

ガイドラインがICHで合意（調和）に至ると、そのガイドラインを適用した医薬品開

発や臨床試験、医薬品申請が各地域で可能となるよう、各国が法的な整備も含めた必要な措置を取る。日本では、ICHで合意されたガイドラインは厚生労働省医薬食品局から通知される。

（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページより）



薬事日報（1990年4月21日）

日本のCRO 業界

1980年代から1990年代の初頭にかけては、日本のCRO草創期である。この時期に欧米のCRO数社が、日本の製薬企業や商社とエージェント契約を結び、臨床試験の受託活動を始めている。ただし、活動は小規模なものにとどまっていた。

臨床試験に係る日本企業としては、1982年に設立された株式会社メディサイエンスプランニングが、製薬企業から翻訳や承認申請資料の作成などの業務を請け負うなど、CRO的な業務を手掛けていた。

また、1986年からはメディテックインターナショナル株式会社（後に自主廃業）が治験国内管理人としてCRO的な業務を手掛け、ベルシステム24の医薬部門（現株式会社ベル・メディカルソリューションズ）が治験の症例登録センターを、医療産業株式会社（現株式会社MICメディカル）が医療機器の国内管理人等の業務をスタートさせている。

1989年には株式会社エスアールディが研究開発支援会社として設立、1990年にはセンチリサーチ センタ株式会社（現株式会社ACRONET）がデータマネジメント業務を開始（統計解析は1969年より）、また、1991年に統計解析を得意とする株式会社エプス東京（現イーピーエス株式会社）が設立された。

その他、現協会会員企業では非臨床試験を主とし1957年に株式会社新日本科学、1983年に株式会社ラビトン研究所（CRO部門は現インクロムCRO株式会社）が、また、システム、IT系の株式会社日本科学技術研修所が1958年、市場調査解析を主とした株式会社日本アルトマーク（CRO部門は現シミックPMS株式会社）が1962年、臨床検査の株式会社三菱油化ビーシーエル（現三菱化学メディエンス株式会社）が1988年に設立され業務を行っていた（118ページ～会員企業一覧及び各社HPなどより）。

ただ、CRO草創期の企業には、まだ自らがCROであるという認識は薄く、今にして思えばCRO的な業務を展開していたということになる。

1992年4月にはシミック株式会社（現シミックホールディングス株式会社）がCROとしての業務を開始した。1992年7月には、米IBRD社を買収していたクラヤ薬品株式会社（現

株式会社メディセオ)がIBRD JAPAN株式会社(現株式会社アスクレップ)を設立した。また、1993年6月には米クインタイルズ社が日本支社を設立し、翌年1月には日本法人化した(それ以降の設立会社は118ページ~会員企業一覧参照)。

CRO業務を行う意思を明確にした会社が次々と誕生したのだが、これらの企業の営業活動は当初、必ずしも順調ではなかった。前述したように日本の大手製薬企業は欧米においてすでにCROを盛んに活用していたのだが、国内でのCROの活用には慎重だった。日本において産声を上げたばかりのCROには、まだ何の実績もなかったからである。

CRO各社は、「実績がないので受注できない、受注できないので実績を作れない」というジレンマに陥り、臨床試験のごく一部の仕事しか受託できなかった。

もとより誕生したばかりの会社に法人としての信頼性があるはずもなく、従業員も少ない状態なので、そもそも規模の大きなプロジェクトを受託することはできなかった。製薬企業にしてみれば、CROの従業員の能力もよく分からない状況だった。

また、CROの存在が法的な裏付けを持っていなかったことも大きく影響している。医薬品の開発に関わる各種法律や規則は、CROの存在を前提に作られていないため、CROをどのように扱うべきか、製薬企業も判断が難しかった。

さらに、臨床試験を実施する医療機関においても、CROの存在はほとんど知られておらず、事務職員からドクターまで関係する全ての人にCROとは何かを説明する必要があるなど、受託後もスムーズに業務を遂行できる環境ではなかった。

日本におけるCRO各社は、このような難しい状況の下での船出を余儀なくされたのである。

CRO勉強会から協会設立準備会へ

1992年10月、CRO勉強会が発足した。日本におけるCROの社会的認知度向上の必要性を感じていた当時シミック社長の中村和男が、関係する10余社に呼び掛けて結成したものである。月1回程度会合を持ち、どのようなビジネスをしているのか、各社がそれぞれ報告し合った。CROとして連携していけるかどうかを模索する段階だった。

このCRO勉強会発足には、シミック設立の報告のために中村が厚生省(当時)を訪問し

CRO 研究班が発足 8月下旬 に初会合

法的整備含め開発支援事業を俎上

厚生省の平成五年度厚生科学研究費補助事業の一環として、「医薬品開発受託機関（コントラクト・リサーチ・オーガニゼーション（CRO））のあり方に関する研究班」が設置されることが決まった。二十九日までに、本間光夫慶応義塾大学名誉教授を班長とする研究班メンバーが固まり、八月下旬に初会合を開く予定。欧米で普及しているCROの活動状況と規制の現状の分析、わが国での活用の方角や法的整備に関する検討がスタートすることになるが、開発段階における企業の業務効率化が課題とされるだけに、研究班の動向が注目される。

欧米では、従来製薬企業が一貫して行ってきた研究開発のうち、承認申請データの作成やとりまとめ、申請行為などの開発部分を受託し、医薬品製造（輸入）承認を行うCROなどの業態が社会的にも認知され、定着しているという。わが国でも薬事法改正によって医薬品の研究開発の振興に向けた基盤整備が進んでいるが、開発における人材や時間の有効使用に関しては検討途上にある。例えば、一企業がある分野の医薬品を開発する際に人材や臨床試験設計のノウハウなどを培っても、一旦その医薬品が承認されれば、そのプロジェクトをそのまま他分野の開発に有効活用することは少なく、新たな体制が必要になるなど人的、経済的な面で悪循環が生じている。また開発の期待できる物質を研究した企業があっても、人材不足などから開発を叶えられないケースもあり、開発段階には業務の効率化への課題が山積している。

こうした状況下で注目されてきたのがCROの活用。開発段階における臨床試験の設計、承認申請にあたってのスケジュールの検討など、開発業務のノウハウを企業に提供し、医薬品の開発をより迅速化させる機関として期待できるという。研究班はこうした問題意識を踏まえ、諸外国の状況分析、わが国における将来的なCRO活動のあり方などについて、当面一年間をメドに検討を進める方針。

日刊薬業（1993年7月30日）

て意見交換した際、CROとしての団体設立について示唆を受けたことも関係している（6～17ページの対談参照）。

勉強会には動物を使う非臨床試験を得意とする会社や、第Ⅰ相試験を中心に事業を展開している会社も参加していたが、第Ⅱ相試験以降の受託を中心に考えている会社でCROとしてまとまっていこうとする方向性が決まった。これは倫理性に関する考え方や事業の規模などで異なる点が多く、同じ方向性を持つ集団の方が良いという判断がなされたからである。

1993年9月、CRO勉強会は解散し、有志5社によって新たに「日本CRO協会設立準備会」が発足した。有志5社とは、シミック、IBRD JAPAN、メディサイエンスプランニング、クインタイルズ・アジア・インク日本支社、ベッセラー・アソシエイツ社（現コバンス社）だった。クインタイルズとベッセラーは、いずれも米国系の会社である。

厚生省の動き

医薬品の開発については、国民の命と健康を守る観点から、行政当局が各種の規制を設けている。新しいビジネス領域を開拓しようとするCROにとって、行政当局の動向は重

要な関心事だった。

厚生省は1992年10月、薬務局長の私的諮問機関として「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」を設置し、医療における医薬品のあり方と、それを踏まえた行政の役割をテーマに検討を始めた。まさにCRO勉強会の設置とほぼ同時期である。

1993年2月、「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」は中間報告を発表、CROを医薬品開発業務受託機関として位置付け、その活用の検討を促す文言が書き込まれた。日本と欧米の治験を比べ、日本の治験は相対的に質が低いとし、質の向上にCROの活用が役立つのではないかという趣旨である。

続いて同年5月、最終報告書が厚生省に提出された。日本の公的な文書の中でCROの文言が初めて登場したのがこの最終報告書で、日本のCRO業界にとっては歴史的な一歩となった。

具体的には、

- ・ 治験の質の向上に向けたCROの活用(医薬品開発の受託機関)
- ・ 適正使用の推進と後発品を有効に活用するため、PMS等の作業へのCROの活用(情報収集・提供の受託機関)

という二つの方向でのCRO活用が示されていた。

さらに1993年7月に厚生省は、「医薬品開発受託機関のあり方に関する研究班」(班長:本間光夫・慶應義塾大学名誉教授)を設置した。本間班は欧米におけるCROについて、歴史、現状、法的規制を検討した。

本間班は1994年6月の総括研究報告書の中で、CROの取り扱いに関する留意点と活用策について、「法規制でその範囲を厳しく限定することは、幅広いニーズが予測されるサービス業として、健全な業務の進展に好ましいとは言い難い」とした。

また、CROについて「業務自体が社会的に認知されるようになるためには、質の高い、信頼性の高いサービスが提供されることが重要であり、そのための業界の自主認定制度の導入などの方策を講ずる必要がある」とも述べている。

1994年10月に設置された「医薬品安全性確保対策検討会」(座長:森亘・元東京大学総長)でも、臨床試験から承認審査、市販後に至る医薬品の安全性確保対策を議論する中で、CROについても議論が行われた。

民間企業の動きと並行するように、厚生省でもCROについての検討が本格化したのは、ICHの動きが背景にある。ICHは1990年に発足しているが、この会議には欧米と並び三極の一つである日本を代表して厚生省も参加している。厚生省はICHでの議論を通じて、日本国内における臨床試験の質を高める必要性を強く認識することになり、欧米での臨床試験のあり方に対する研究が進んだ。その中で、CROの存在についても認識が深まっていったものと思われる(6～17ページの対談参照)。

∴ 第2章

CHAPTER 02

日本CRO協会設立と新GCP公布

日本CRO協会設立

1993年9月の日本CRO協会設立準備会発足を経て、1年後の1994年9月1日、日本CRO協会が設立された。設立時の協会加盟企業は、IBRD JAPAN、シミック、メディサイエンスプランニング、クインタイルズ・アジア・インク・日本支社の4社である。設立準備会のメンバーだったベッセラー・アソシエイツ社は、同社の判断で参加しなかった。

日本CRO協会の会長に就任したのは、IBRD JAPAN社長の高橋義直である。高橋は医師としての診療経験もある医学博士で、大手製薬企業で臨床開発を主導してきた実績を持つことから、医薬品業界における著名人でもあり、誰もが当協会の初代会長にふさわしいと認める重鎮だった。また、事務局長には、当協会設立に奔走したシミック社長の中村和男が就任した。

会長となった高橋は記者会見で、「米国、欧州それぞれ約200社ずつCROが存在し、大手製薬企業は臨床開発の30～60%をCROに委託している。国内でも日本製薬工業協会の調査では、80%の企業がCROを利用したいと考えている。CROが定着し、製薬企業の医薬品開発の効率化を進めることになれば、国民の福祉と健康に貢献する」と語った。

一方、事務局長となった中村は記者会見で、「現行制度下でいかに各社が実績を積んで質を高めていくかが重要だが、法的な位置付けについても関係官庁、業界の意見を聞きながら調整する必要がある」と語った。

・CROの定義

当協会は、CROについて「医薬品の開発、製造及び販売に関する一切の権利を保有せず、製薬企業の行う医薬品の臨床開発、承認申請、再審査、再評価及びその他の臨床評価に関わる業務全般の一部あるいは全てを業として受託する組織」と定義した。

「開発、製造、販売の権利を保有しない」としている点が、大きなポイントの一つである。これは臨床試験（治験）において、CROは中立の立場でデータを科学的・倫理的に取り扱うことができることを意味している。CROは製薬企業と違って、新薬の承認に対して不利なデータであっても、第三者の立場で客観的に取り組めるからだ。

しかし、もう一つの意味がある。もし「開発、製造、販売の権利を保有」していた場合には、試験費用を負担しなければならない。CROにとっては大きなリスクを抱え込むことになる。こうした権利を保有しないことによって、結果的に重大な経営リスクを回避できる。

また、臨床開発等に関わる業務全般の「一部あるいは全て」とした点は、「全て」の文字に願望がこもっていた。実は当協会発足後、厚生省もCROを認知する形で新GCPをまとめていくが、「全て」についてはすぐに認められず、これが正式に認められたのは、実に協会発足から18年後の2012年になってからのことである。

日本CRO協会が発足

第三試験以降の臨床評価に携わるCRO（医薬品開発受託機関）四社が発起会社となり、日本CRO協会が一日付で発足。会長に高橋義直氏（IBRD・JAPAN社長）が就任した。当面は現行法下において、CROの実績づくりと定着を目指した活動を展開する。欧米の製薬企業はCRO事業を積極的に活用しながら、新薬開発を行っているといわれ、その企業数は大小合わせ50社以上のほるとされている。しかし日本においてはようやくCROを活用した医薬品開発が認識され始めたところであり、まだその地位は確立してはいない。

受託臨床試験の定着を目指す

今回、発足した日本CRO協会の発起人は、第二相以降の臨床評価に携わることを目指すIBRD・JAPAN。



会見する高橋会長

「代表取締役 高橋義直氏（IBRD・JAPAN社長）が就任した。当面は現行法下において、CROの実績づくりと定着を目指した活動を展開する。欧米の製薬企業はCRO事業を積極的に活用しながら、新薬開発を行っているといわれ、その企業数は大小合わせ50社以上のほるとされている。しかし日本においてはようやくCROを活用した医薬品開発が認識され始めたところであり、まだその地位は確立してはいない。」

「開発、製造、販売の権利を保有しない」としている点が、大きなポイントの一つである。これは臨床試験（治験）において、CROは中立の立場でデータを科学的・倫理的に取り扱うことができることを意味している。CROは製薬企業と違って、新薬の承認に対して不利なデータであっても、第三者の立場で客観的に取り組めるからだ。

薬事日報(1994年9月1日)

りつつある現状を指稱する一方、現状の法律下ではGCPのガイドラインや薬事法の関係により医薬品開発の全てを委託することはできないなどの問題点を例にあげ、「社ではできないCROの問題点を解決や新薬開発のレベルアップを図るために協会を作った」と、設立の経緯を説明。今後はCROの存在意義と実績作りのため、積極的な活動を展開する意向を強調した。

さらに、当協会は主に「臨床第Ⅱ相試験以降の受託事業化に関わる問題を検討していく団体」と自らを位置付けた。これは第Ⅰ相試験の受託機関で構成される臨床試験受託機関協議会との間で活動の重複はないことを明確に示したものである。

・会員資格

会員資格については、①医薬品の評価業務に精通する専門家を有する、②GCP・GPMSP（医薬品の市販後調査の基準）に基づいて作成したSOP（標準業務手順書）に従って受託業務を実施し、その業務の質及び信頼性を第三者に保証できる、③当協会の発展に協力・貢献できる、と定めた。

・主な業務（1994年9月時点）

また、当協会はCROの主な業務として、以下のようなものを掲げた。

①開発戦略の立案

②PhaseⅠ－Ⅲ臨床試験実施に関わる業務

- ・ 治験実施計画書(案)の作成
- ・ 治験総括医師・治験実施施設の選定に関わる業務
- ・ 治験施設への治験依頼業務
- ・ 治験のモニタリング
- ・ 症例記録の回収・チェック
- ・ データの整理・解析・まとめ
- ・ 治験総括報告書作成のための資料整備・論文(案)の作成

③承認申請書(案)・添付資料(案)の作成と申請に関わる業務の支援

④市販後調査の実施に関わる業務

- ・ 使用成績調査実施計画書(案)の作成
- ・ 調査実施施設の選定
- ・ 調査実施施設への調査の依頼
- ・ データの整理・解析・まとめ

- ・年次報告(案)・再審査資料(案)の作成
- ⑤医薬品等の開発・許認可に関するコンサルテーション
- ⑥統計解析に関するコンサルテーション

CROの二つの役割

CROには、大きく分けて①製薬企業の医薬品開発業務を効率化する、②臨床試験の質の向上に寄与する、といった二つの役割がある。

製薬企業は臨床試験を実施するために、多数の人員を抱え膨大な資金を投じているが、CROを活用することにより、固定費を削減することができる。CROは製薬企業に対して中立なので、複数の製薬企業とパートナーシップを結び、多数のプロジェクトを受託することで、繁閑を平準化することが可能だ。また、医薬品開発に新規参入する異業種企業やバイオベンチャーも、CROを活用することで、参入障害を感じることなく効率的に業務を進めることができる。

一方、CROを活用することにより、臨床試験にかかる時間を早めたり、科学性・倫理性・信頼性を担保したりしやすくなる。専門に特化していることや、第三者の立場で客観的に取り組めるため、臨床試験の質の向上に寄与できると考えられているのである。当協会の設立に前後して、医薬品の臨床試験や承認に関係する事件が起これり、社会的に大きな問題となった。CROが臨床試験を受託していれば、こうした事件は防ぐことができたかもしれないとの見方もあった。

自主ガイドラインの作成

当協会は発足後、すぐに自主ガイドラインの作成に取り組んだ。第1章で触れたように、厚生省が設置した「医薬品開発受託機関のあり方に関する研究班」(本間班)の総括研究報告書において、CROの業務が社会から認知されるためには、「質の高い、信頼性の高いサービスの提供が重要である」との指摘を受けていた。自主ガイドラインの作成は、社会から認知されるために必要な第一歩と考えられた。

1995年9月、当協会は「CRO業務の適正な進め方に関する自主ガイドライン」を制定した。1997年9月には「受託業務の適正な実施に関する日本CRO協会の自主ガイドライン」として、改訂第1版を出している。

1997年の改訂第1版では、受託業務について、次のように整理している。

受託業務(1997年改訂第1版)

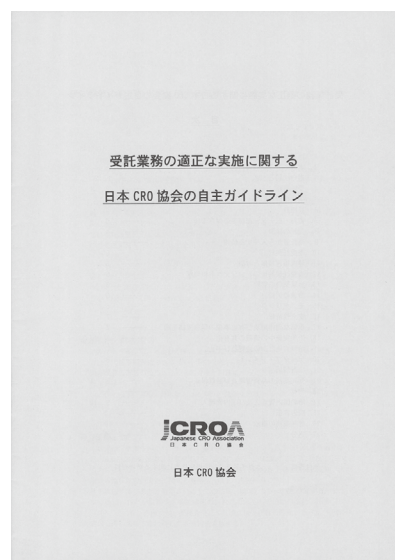
- 1) 開発戦略の立案
- 2) 第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相臨床試験の実施に係わる業務
- 3) 承認申請書・資料概要・添付資料の作成及び申請に係わる業務
- 4) 市販後調査の実施に係わる業務
- 5) 治験国内管理人及び国内管理人業務
- 6) 上記以外の臨床評価に係わる業務
- 7) 開発・許認可に係わるコンサルテーション
- 8) 統計解析に係わるコンサルテーション
- 9) 品質保証に係わるコンサルテーション
- 10) 教育・研修サービス
- 11) 治験体制整備に関する協力

ここでは割愛したが、実際には2)の細目として細かく業務が定められていて、その中には臨床試験のモニタリングや症例報告書の回収及びチェックなども定められている。

自主ガイドラインでは、他に機密保持契約、委



『医薬品開発受託機関のあり方に関する研究班報告書』



『受託業務の適正な実施に関する日本CRO協会の自主ガイドライン』(2007年版)

受託契約といった契約関連の事項や、受託業務の品質管理及び品質保証といった事項についても定めている。

ちなみにこの自主ガイドラインは、その後、2000年4月に改訂第2版、2007年8月に改訂第3版、2012年1月に改訂第4版が出され、今日も当協会にとって重要なものと位置付けている。

新GCP 公布までの経緯

GCPの原点は、米国のFDAが1976年に発表したバイオリサーチ・モニタリング・プログラムにある。このプログラムは、動物とヒトに関する生物学的研究のあり方に関して議論して作られたものだった。

動物については、現在ではGLP（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）として当時の議論が整理され、医薬品の開発に生かされている。

ヒトに関しては、1977年に「臨床試験のスポンサーとモニターの義務規定」として発表された。ここでモニタリングの概念が確立されるとともに、IRB、インフォームド・コンセントといったことの位置付けもなされている。さらに、このプログラムから派生して、臨床試験の薬効群別のガイドラインも出てきている。

米国では臨床試験のインフラが、1970年代のうちに整えられていたのである。

一方、この当時、日本での臨床試験は、医師が被験者に十分な説明を行わなかったり、薬効評価が医師の個人的な判断に依存される部分が大きかったりして、倫理性・科学性において課題があった。

このような日本の臨床試験の現状を改める機運が生まれたのは、医薬品が国境を越えて使用される時代に入ったことが背景にある。

1980年代の後半になると、欧米から日本に対して、医薬品市場を開放する要求がなされるようになってきた。また、米国と欧州が臨床試験の重複を避けて、効率的に医薬品を開発していくための話し合いを始めた。

米国と欧州の話し合いに対して日本も参加することになり、1990年4月にICHが発足する（10ページの対談参照）。ICHという協議の場で、日・米・EUの三極が臨床試験の基準

を統一する話し合いが始まり、日本国内での臨床試験のあり方を真剣に考えなければならなくなった。

こうした流れの中で、1995年7月、ICH-GCP案が公布された。同年11月、ICHが横浜で開催され、同年12月、日・米・EUの三極で臨床試験の基準の統一が合意された。

新GCPにCRO規定

日本で最初のGCPといえるものは、1989年10月に厚生省の薬務局長による通知として公布され、翌年10月に施行されたものである。

その後、ICH-GCPを基にGCPは改正され、1997年3月に省令として公布された(いわゆる新GCP)。新GCPでは、被験者の人権と安全性の確保、臨床データの信頼性の確保を図り、臨床試験が倫理的な配慮の下で科学的で適正に実施されるための基準が示されることになった。

新GCPによって最も大きく変わったのは、治験の進め方である。それまでの日本では、治験は医師が主体となって実施するものだったが、新GCPでは、製薬企業が主体となって実施することになった。このため、治験のプロトコルも製薬企業が定めることになったのである(2003年のGCP改正により、医師主導の治験も認められるようになった)。

また、被験者の人権を守るための規則が多数盛り込まれた。例えばインフォームド・コンセントについて、以前は「口頭による同意」でも許されたものが、「文書による同意」しか認められなくなるなど、ICH-GCPに基づいて厳格なルールが定められたのである。

こうした特徴を持つ新GCPは、医薬品開発に一大変革をもたらす“黒船”として、製薬企業にも医療機関にも大きなインパクトを与えることになった。

そして、新GCPには、当協会にとっても、歴史的といえる画期的な文言が盛り込まれた。

それは、第12条にみられる「治験の依頼をしようとする者は、治験の依頼及び管理に係る業務の一部を委託する場合には、次に掲げる文書により当該受託者との契約を締結しなければならない」との文言である。

「治験の依頼をしようとする者」とは製薬企業を指し、「当該受託者」とはCROのことを指すものである。

この省令により、CROは日本で初めて法的な位置付けを得ることになった。

ここに新GCPの該当部分「厚生省令第28号第2章第12条」を示す。

(業務の委託)

第十二条 治験の依頼をしようとする者は、治験の依頼及び管理に係る業務の一部を委託する場合には、次に掲げる文書により当該受託者との契約を締結しなければならない。

- 一 当該委託した業務の範囲
- 二 当該委託に係わる業務の手順に関する事項
- 三 前号の手順に基づき当該委託に係る業務が適正かつ円滑に行われているかどうかを治験の依頼をしようとする者が確認できる旨
- 四 当該受託者に対する指示に関する事項
- 五 前号の指示を行った場合において当該措置が講じられたかどうかを治験の依頼をしようとする者が確認することができる旨
- 六 当該受託者が治験の依頼をしようとする者に対して行う報告に関する事項
- 七 当該委託した業務に係る第十四条に規定する措置に関する事項
- 八 その他当該委託に係る業務について必要な事項

ICH-GCPと新GCPの違い

新GCPはICH-GCPに準拠する形で作られたが、一部、日本の慣行に配慮し、ICH-GCPとは異なるところがあった。

その一つが契約対象の問題である。ICH-GCPでは、治験依頼者と契約する相手は「治験責任医師または実施医療機関」となっている。ところが日本の新GCPでは、治験依頼者と契約する相手は「実施医療機関」に限定されている。このような違いが生まれた背景には、責任の所在に対する考え方が欧米と異なる点にあったと思われる。

これは実際に臨床試験を遂行しようとするCROにとって、業務遂行上の大きな負荷となった。臨床試験に理解のある医師が臨床試験への参加を承諾しても、それとは別に、その医師が所属する病院長の許可を得て契約を結ばなければならないからである。さらに実

務的にいえば、病院長の許可を取る手続き書類は、病院ごとにバラバラで、CROとしては全て個別に対応しなければならなくなった。

また、治験審査委員会に関する規定にも違いがあった。ICH-GCPでは、治験審査委員会を設置することのみを規定していたが、新GCPでは、実施医療機関ごとに治験審査委員会が原則として必要であることを規定していた。

これはインフォームド・コンセントを徹底するための措置と考えられるが、CROにとっては、臨床試験について説明する対象者がそれだけ多くなることを意味していた。

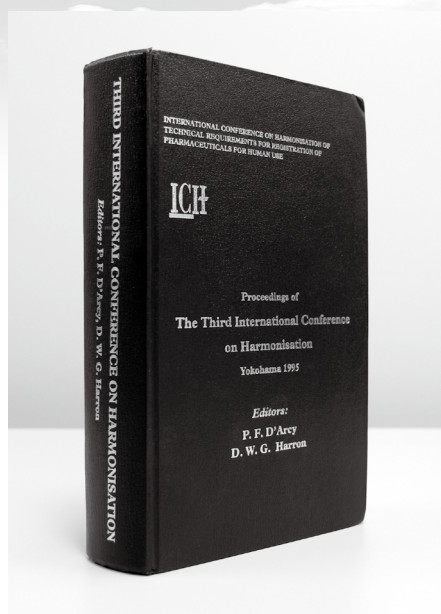
他に当協会にとって、課題となったのが業務委託の対象が臨床試験の「一部」か「一部または全て」という問題だった。新GCPには「治験の依頼及び管理に係る業務の一部を委託する場合には」と書かれている。

ところがICH-GCPでは、「治験依頼者は、治験に関連する業務の一部又は全てを開発業務受託機関に委託することができる」と書かれていた。新GCPでは「全て」のところが外されているのである。これはCROが治験の依頼及び管理に関わる業務の全部を受託することについて、時期尚早という当局の判断があったものと考えられた。

このことは、1998年8月に発表された「医薬品開発受託機関のあり方に関する研究班」(班長:清水直容・帝京大学医学部教授)の報告書に次のような記述が見られることでも分かる。

この報告書では「CROの成熟度、信頼性の向上に伴い、治験に関して次のごとき段階的なCROの利用が考えられ、今後、CROの活用を行政的に認知するに当たって考慮に値しよう」とした上で、第一段階として「業務の一部委受託」、第二段階として「業務の全面委受託」を示している。

当面、CROは企業としての基盤整備が十分でないことから、一部の委受託とするのが



ICHについてまとめられた書籍

適当であり、全面委受託は今後の課題であると清水班は指摘しているように読み取れるのである。

定着に向けての奮闘

認知度向上で市場規模が拡大

1999年5月、当協会は定期総会で新役員を選出を行い、新会長に中村和男が就任することになった。中村は当協会設立の準備段階から業界をけん引してきていたが、協会設立当初は事務局長として裏方を務めていた。これで名実共に当協会を代表する存在になった中村は、2012年5月まで会長を務めることになる。



中村和男前会長

中村は総会後に記者会見し、「新GCPの施行後からCROに対する顧客の認知度が向上している」との認識を明らかにした。また市場規模が70～80億円の規模に成長してきており、「1999年度は100億円を突破するのではないか」との見通しも示した。

さらに課題として、新GCPの施行に伴い臨床試験を実施するコストも上昇していること、SMO（治験施設支援機関）のあり方や位置付けについて議論があることを挙げた。

ここでSMOについて少しだけ触れておく。CROは治験を行う製薬企業をサポートする存在だが、SMOは臨床試験を実施する医療機関をサポートする存在である。現在ではCROとSMOの間には線引きがなされ、CROがSMOを経営する場合は子会社を通じて行う形に整理されている。しかし、この当時は両者に線引きはなされておらず、臨床試験を

トータルに支援するという意味では密接な連携が望ましいとの考え方もあった。

当協会としても、1998年10月に『新GCP準拠 医療機関の治験実務 CRC教育マニュアル』を発刊している。CRCは治験コーディネーターと呼ばれる職種で、治験に関わる医師をサポートする目的で、被験者(患者)に臨床試験についての説明をしたり、事務的な書類作成を支援する役割を担っている。被験者の人権を守る新GCPの基本的な考え方を明確に反映した存在で、CRCの教育はまさにSMOの役割である。

ちなみに、2003年4月、SMOは独自に業界団体として日本SMO協会を設立している。

現在はそれぞれの立場で、医薬品開発を適正かつ効率的に進めるための課題を協議する場を設け、交流を図っている(SMOについては71ページ参照)。

さて、中村の新会長就任記者会見の話に戻る。中村は「未加入社に対する参加の呼び掛けを行うが、財務基盤などを含む入会審査は今後も行う」ことも表明した。

業界団体への加盟に際して、財務基盤の審査まで行うのは異例ともいえるが、これには背景がある。当協会には加盟していなかったものの、わが国におけるCROの草分けだった会社が、中村の新会長就任の直前に自主廃業を決めていた。たまたま起こった個別企業の問題ともいえるが、たとえ1社であっても、CROの場合、経営に問題が生じて臨床試験が続行できなくなると、データが散逸してしまう危険があり、試験に協力してくれた被験者の善意を無にってしまうことにもなりかねない。

実際には、他のCROが業務を引き継ぐなどしてデータの散逸を回避することになるが、試験のスケジュールが大幅に遅延してしまうことは避けられないだろう。委託者である製薬企業にとって、こうした事態が大打撃となることは言うまでもない。

このような問題を未然に防ぐために、当協会では2000年2月に監査部会(現システム監査部会)を設置し、異例ではあるものの入会に際して、あえて財務基盤や実施体制なども審査の対象とした。

もちろん、こうした審査が歓迎されていたわけではない。特に外資系企業においては、もともと本国において業界団体の存在に理解が薄い。日本と異なり競合他社に対する警戒感が強く、他社の人間が審査と称して財務内容にまで立ち入ってくることに強い拒否反応を示すことが少なくなかった。実際にこの問題で、日本側のスタッフは入会を希望してい

たにもかかわらず、本国からの指示で入会を途中で断念した外資系企業もあった。

そんな中であえて、入会審査を厳しくしていたのは、協会加盟社の社会的な信用を高めたいことが、何にも増して大切であると考えられたからである。

CRO 定着に向けての施策

・モニター教育マニュアル

CROの業務は幅広いが、中でも重要な柱の一つがモニタリングである。モニタリングとは、臨床試験が関連法規や実施計画書に従って実施、記録、報告されていることや、被験者の人権・安全・福祉が保護されていることを確認する業務のことである。

具体的には、臨床試験に参加する医療機関を訪問して担当医師と面談し、臨床試験の目的やデザイン、方法、統計学的な考察、組織・責任体制を記載した実施計画書の説明を行う。さらに臨床試験の進捗状況を調べ、症例報告書の記入依頼・回収・精査までを担当する。

モニターは原データが記入されているカルテと症例報告書に書かれている記載事項を照合したり、医師やCRCとコミュニケーションを取りながら、臨床試験が適正に実施されているかを確認していく役割を果たす。

臨床試験は全国各地の施設で行われているため、モニタリングを実施するためには、多数のモニターをそろえる必要がある。製薬企業がCROを活用する動機の一つは、モニタリングの効率的かつ適正な実施である。

ただし、モニターのス킬が低いと効率的かつ適正なモニタリングを行うことができない。そこで、製薬企業はCROに業務を委託する場合に、モニターの教育面がどうなっているのかに重大な関心を持つ。

こうした背景から、当協会ではモニターの教育に力を入れていくことになるのだが、その第一歩として、1998年1月に『モニター教育マニュアル』を作成した。

内輪話ではあるが、このマニュアル作成作業に加わっていた協会加盟社のある女性社員は、当時末期がんの状態にあった。だが、「日本の臨床試験の質を高めるためには、このようなマニュアルがどうしても必要だ」と話し、高いモチベーションで奮闘していた。日本の臨床開発が進歩した片隅には、このような人物の熱い想いと貢献があったことを付記し

ておく。

・モデル契約書

当協会の重要な役割の一つが、契約関連のサポートである。委受託契約は製薬企業とCROの間で個別に結ばれるものであり、協会としてその内容を拘束できるものではないが、CROとして重要な部分には共通するものもある。

そもそも委受託契約とはどのような契約であるべきか、またCROとしての責任範囲をどのように規定すべきかといった論点について、法律の専門家の知恵も借りながら当協会内部で議論に議論を重ねた。その結果、CROの受託業務に関わる倫理と規制に基づき、受託業務を実施するに当たり生じるトラブルを未然に防ぐために、どのような契約の下に受託業務を実施すべきか、業界としてのスタンダードを示すこととした。臨床試験を実施していく中では、CROにとって経営問題に直結するようリスクも潜んでおり、その点を踏まえた契約にしていくことは、CRO各社に共通した課題であると考えられた。

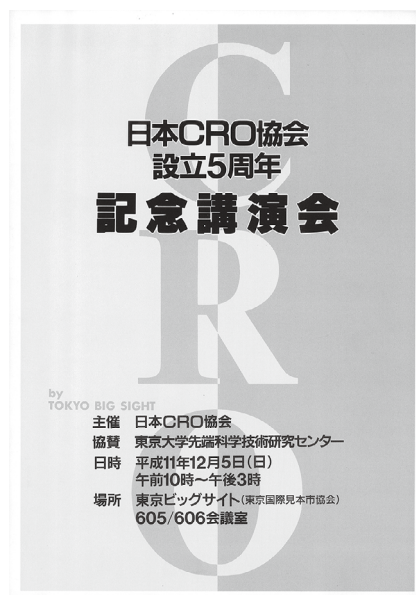
このような作業を経た上で、1999年11月、当協会は『CROと治験依頼者間のモデル契約書(案)』と、その解説書を作成し公表した。

ちなみに、モデル契約書は現在、『業務委託契約書締結前の合意書案(モニタリング業務等の場合)』、『業務委託契約書締結前の発注書案(DM業務等の場合)』などが公開されている。

・記念講演会

1997年12月、東京国際展示場(東京ビッグサイト)において、日本CRO協会設立3周年記念講演会を開催した。東京ビッグサイトは前年にオープンしたばかりの話題のスポットでもあった。

記念講演会を開いたのは、主として顧客であ



「設立5周年記念講演会」パンフレット

る製薬企業に向けて、CRO協会の存在とその取り組みをアピールすることと同時に、医薬品開発に対する新しいトピックスを発信することが狙いだった。CROの存在は製薬企業の間徐々に浸透しつつあったが、まだ活用に二の足を踏む動きもあり、積極的な情報発信が欠かせなかった。

記念講演会の開催には、多額の費用と入念な事前準備が必要だったが、CROに対する製薬企業の関心は高く、多くの招待客が足を運んでくれた。

1999年12月には、同じく東京ビッグサイトにおいて、日本CRO協会設立5周年記念講演会を開催している。このような講演会の開催は、この後も当協会の重要な行事として続き、2006年までは毎年開催、その後2年に1回開催している。

・医療機関向け広報冊子

CROの存在は製薬企業の間で知られるようになっていたが、医療機関における知名度はこの当時、まだまだ低かった。特に医療機関の医師、薬剤師、看護師、事務職員などの間では、CROといっても首をかしげられることが多かったのである。このため、医療機関を訪問するモニターたちは、CROとは何かを一言から説明しなければならないことも多く、活動の支障となっていた。

そこで、1999年12月、『私たちをCROと呼んでください』と題する医療機関向けの広報冊子を作成した。

内容はQ&A形式でCROについて説明するものだった。「CROって何ですか?」「どうして製薬企業はCROに開発業務を委託するのですか?」「CROは、製薬企業などのモニターやMR（医薬情報担当者）とどう違うのですか?」といった質問が10個あり、それぞれに回答が設けられ、基本的なことを分かりやすく説明し



医療機関向けの広報冊子『私たちをCROと呼んでください』(1999年12月)

たものだった。

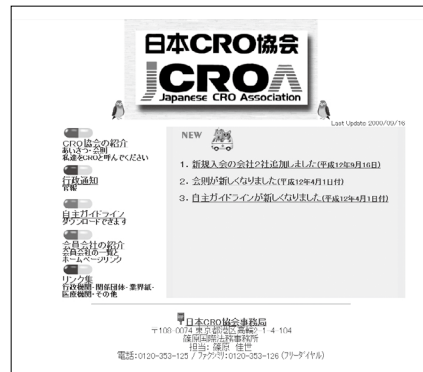
この広報冊子をモニターが持って、臨床試験を実施している全国各地の医療機関で配布したが、「クローって何ですか?」という質問を受けるなど、知名度の低さを痛感させられるエピソードが残っている。CROをクローと読んでしまったゆえの質問だった。

・ホームページ

2000年2月、当協会はホームページを開設した。情報を社会に向けて幅広く発信していく手段として、今や欠かせないツールであり、適宜改定している。

現在、次のURLで当協会のホームページにアクセスすることができる。

<http://www.jcroa.gr.jp/>



開設当時のホームページ

・治験実務書の発刊

2000年7月、当協会は日本製薬企業医師連合会（現日本製薬医学会）と共同で『新GCP改訂 医療機関の治験実務』（じほう）を発刊した。CROは臨床試験依頼者である製薬企業をサポートする存在ではあるが、医療機関が新GCPを理解し対応してくれることが、臨床試験全体をスムーズに展開する上で不可欠であり、あえて医療機関に向けての実務書を作成した。

CRO業界の成長

日本の治験数は1994年ごろより減少傾向にあったが、1997年の新GCPの導入により、さらにその数が減少した。図2は治験届の年次別の推移を示すものだ。これを見ると、新GCP公布前の1996年に722件あった治験届が、新GCP施行後の1998年には406件にまで減っていることが分かる。

このような現象は、かつて盛んに開発されていた抗生物質や降圧薬などの開発が一段落

したことも一因とされているが、治験を厳格なルールの下に運用することになり、製薬企業が臨床試験を厳選したことや、国内の臨床試験の遅れを嫌って海外での臨床試験を開始する企業が多くなったことも関係しているのではないかと考えられた。これを「治験の空洞化」と呼んでいる。

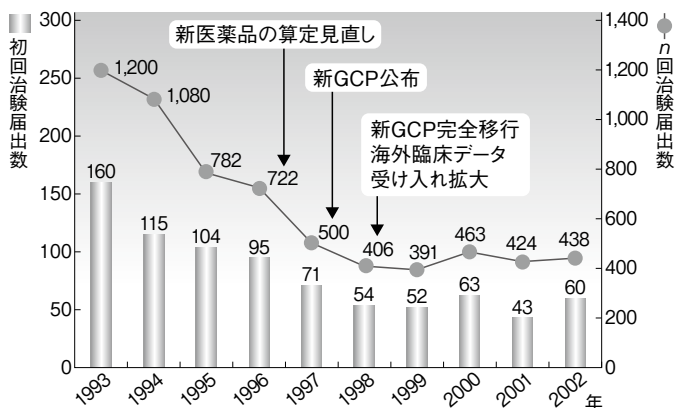
これに対して、当協会は前項にみられるような地道な努力を重ね、CROの社会的地位の向上に努めた。この結果、製薬企業からのCROへの期待は高まっていき、「治験の空洞化」が継続した時期であるにもかかわらず、協会会員数が増えるとともに、会員企業の総売上高も増えていった。

当協会が2001年12月に発表した事業報告書によると、2000年度の会員企業の総売上高は、前年度の約150億円から約53%増加して、約230億円に達している。

ちなみに、2000年度末の時点で当協会の会員数は20社、総従業員数は約2,800人となった。1999年度の会員数は18社、総従業員数は約1,500人であったことから、人員の面からもCRO各社の規模が急速に拡大していることが読み取れる。

2001年5月現在で、会員が実施中のプロジェクト総数は1,739本あり、内訳はPhase Iが223本(12.8%)、Phase IIが404本(23.2%)、Phase IIIが484本(27.8%)、市販後臨床試験

図2 治験届出数の推移(1993～2002年)



文部科学省・厚生労働省のデータより作成

図3 会員数推移(1999～2003年度)

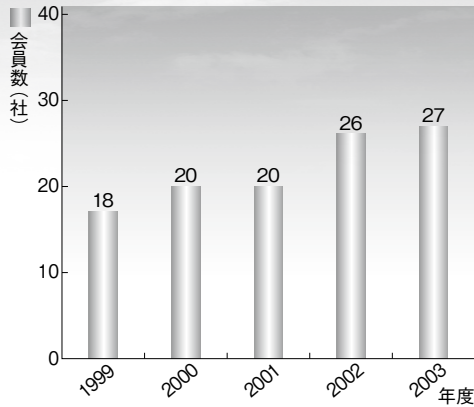
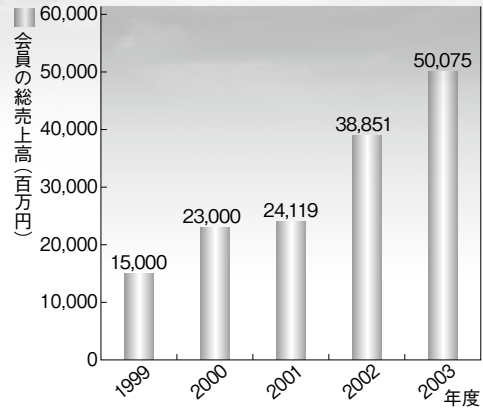


図4 総売上高推移(1999～2003年度)



が148本(8.5%)、その他市販後調査が214本(12.3%)などとなっている。

前年同時期の調査では、プロジェクト総数が910本であり、ほぼ倍増していることが分かる。

このように、総売上高、従業員総数、実施中のプロジェクト総数のどの面から見ても、当時のCRO業界の急成長ぶりが示されているといえる。

図5 総従業員数推移(1999～2003年度)

