日本における治験、臨床研究の変遷とCRO

日本CRO協会設立以来20年の間には、日本の治験や臨床試験のあり方に大きな変化があった。そのきっかけともいえる「新GCP（医薬品の臨床試験の実施の基準）」の施行を中心に、黒川達夫先生、景山茂先生をお迎えし、日本の治験の歴史、臨床試験の発展、さらには今後のCROへの期待なども含めてお話を伺った

日本CRO協会
20周年記念
鼎談
TRIPARTITE TALK

●黒川達夫
慶應義塾大学薬学部 医薬品開発規制科学 教授

●景山　茂
東京慈恵会医科大学 薬物治療学研究室 教授

●一木龍彦
日本CRO協会 会長

2013年4月17日18時〜
東京プリンスホテル泉の間にて

景山 茂

SHIGERU KAGEYAMA

一木 龍彦

TATSUHIKO ICHIKI

新GCP以前の治験、臨床試験の姿

一木◦本日はお忙しいところ、ありがとうございます。では、早速、先生方の臨床試験や治験との関わりからお話しいただけますでしょうか。

黒川◦私が新薬の承認審査に関わるようになったのは、1988年ごろです。80年代に中曽根（康弘）首相と（ロナルド）レーガン大統領が「ロン・ヤス」の関係で、日米間の貿易摩擦の対応を検討する中、ハイテク製品や人工衛星などと並び日本の医薬品の市場開放も行うべきである、とされました。そうしたディスカッションが一段落つき、日本で、いよいよ外国で行われた臨床試験の受け入れの基準が最初に定まった時期ですね。

一木◦でも、結局、PK（薬物動態学試験）、PD（薬力学試験）を行い、それからDose Finding（用量設定）を行い、さらに検証的な試験を行うという基準になりましたよね。

黒川◦そうです。市場開放といっても何のことはない、全部やれということになりました。そうこうしているうちに90年からICH（日米EU医薬品規制調和国際会議）のスタート準備が始まりました。その際、日本と欧米の薬効の評価の違いが大きな課題でした。

一木◦日本では、いわゆる全般改善度や概括安全度などを用いて薬効評価を行っていた時期ですね。

黒川◦それに対し、欧米、特に米国では、むしろ臨床的に意義のあるエンドポイントを選び、先進的な試験では、すでに入院期間の短縮や感染症発現率の低下などを設定して行われていました。その中で、日本の薬もぜひ外国で使ってもらいたいとなると、何とか国際的に説得力を持つ評価項目というか、デザインを採用する必要があり、それについて、いろいろな先生方に知恵を絞っていただくというのが、そのころ新薬の審査やガイドライン作成に関わっている人たちのテーマでした。FDA（米国食品医薬品局）やEMEA（現EMA、欧州医薬品庁）の先生方をお招きし、座談会をやっては専門誌に掲載するなど、随分普及啓発に努めた覚えがあります。

景山◦私は、80年代の前半から中ごろに発売されたヒトインスリン製剤の同等性試験に参加したのが最初になります。その後、86年から2年間、ロンドンのHammersmith Hospitalの臨床薬理学教室に留学したのをきっかけに本格的に関わるようになりました。この教室ではヒトを対象とした臨床研究（Human Study）が非常に盛んで、特に、教室員が互いに被験者となって研究に参加するのが特徴でした。到着して2カ月くらいで、いきなり「被験者になってほしい」と言われ、ブラジキニンのInfusion Studyに参加したことを、今でも鮮明に覚えています。また、逆に、私が心房性ナトリウムペプチドの利尿作用の研究を行った時には、教室員に被験者になってもらって、スモールスケールですが、ヒトにおける薬理作用についてRCT（ランダム

化比較試験）を行いました。

一木◦帰国後はいかがでしたか。

景山◦留学先で学んだ知識やノウハウを生かして、自らも何度も被験者になり、また、健常者あるいは患者さんにお願いしながら、インスリンの感受性の測定を中心としたいくつかの研究を行いました。

一木◦まだ、日本では一般的ではなかったですよね。

景山◦確かに、当時、ヒトを対象に臨床試験をやる人自体あまりいませんでしたから、きちんと倫理委員会の承認を得て、文書で同意を取って行っていても、一部には人体実験をしているというような誤解をされることもありました。そうした試験の意義を周辺の人に理解してもらうまでには、ある期間を要しましたね。

一木◦そのころ、90年代の前半というのは、最初のGCPの時代で、臨床試験、とりわけ治験に対する環境整備がまだ十分になされていない時代でした。

景山◦治験総括医師が治験全体の責任を負う、あるいはコントローラーが割付を行うなど、新GCPとは随分環境が違っていました。ただ、ここで興味深いのは、当時、コントローラー委員会がコントローラーを務めた臨床試験は、結果が良くても悪くても『臨床評価』という雑誌に原則掲載するという考え方を持っていたことで

PROFILE

黒川 達夫◦くろかわ・たつお

慶應義塾大学薬学部 医薬品開発規制科学 教授

1973年 千葉大学薬学部卒業。厚生省入省。薬務局監視指導課などを経て、1994年 安全課医薬品適正使用推進室長、2000年 医薬安全局安全課長、2004年 厚生労働省大臣官房審議官（医薬担当）。2011年より現職。
その間、1983年より1988年まで、世界保健機関医薬品行政アドバイザー及び短期顧問、1989年 ICH設立準備委員会日本代表をはじめ、日本のICH設立、運営に尽力。日本薬剤疫学会評議員、理事、DIA（Drug Information Association 世界医薬品情報学会）理事を務めるなど、一貫して日本の医薬品適正使用のシステム構築、規制科学研究に携わる。くすりの適正使用協議会理事長、日本QA研究会会長。

日本の臨床試験は遅れていると捉えられていますが、欧米よりも進んでいた一面もあったと言えます。

PROFILE

景山 茂◦かげやま・しげる
東京慈恵会医科大学 薬物治療学研究室 教授

1973 年 東京慈恵会医科大学卒業。同附属病院内科において研修。
1986 -1988 年、Hammersmith Hospital, Royal Postgraduate Medical School 留学。
慈恵医大第 3 内科講師、同総合医科学研究センター薬物治療学研究室助教授を経て、2002 年 教授。
日本臨床薬理学会　理事長、第 29 回年会長、日本薬剤疫学会　理事長、第 12 回学術総会長を歴任。米国臨床薬理学会機関紙（Clin Pharmacol Ther）Editorial Board。日本糖尿病学会、高血圧学会等の評議員。

す。これは、当時としては非常に進んだ考えで、現在でこそパブリケーションバイアス（否定的な結果が出た研究は、肯定的な結果が出た研究に比べて公表されにくいこと）の問題が強調されていますが、80年代にすでに、それを避けようという考え方があった。とかく日本の臨床試験は遅れていると捉えられていますが、欧米よりも進んでいた一面もあったと言えます。

一木◦なるほど。意外に知られていない優れたところがあったわけですね。黒川先生は最初のGCPについて、どんな思い出をお持ちでしょうか。

黒川◦最初のGCPは1989年に局長通知として出されたものです。当時、私も厚生省の職員として、通知の内容づくりに汗をかいていました。ここでは、例えば、被験者の同意については原則文書で取るべきとしつつ、口頭でもよいと併記されました。通知まで5年くらいの助走期間を取って随分準備されたものでしたが、それでも、文書での説明と同意を義務にまでするのは、当時の風土では難しかったですね。原則文書という文言にしたことに対してさえ、「これまで阿吽（あうん）の呼吸で治験を進めていて、何も問題はなかったのに、どこぞで文書などと小ざかしいことを言い出し、やりにくくてしようがない」と専門誌のコラムに書かれることなどもありました。

新しいGCPは製薬企業にとっては、ものすごい変革でした。

偉い先生に話題にされるのは名誉なことと思い直し、いろいろ頑張っていた覚えがあります。

新GCP施行による治験の変革とCROの発展

一木◦そうした段階を経ながら、新GCPに向かうわけですね。

黒川◦1990年には日本医師会・生命倫理懇談会「『説明と同意』についての報告」が発表されますが、現実には、なかなかインフォームド・コンセントという概念が定着しない中で、非常に残念かつ深刻なソリブジン事件※1が起きました。その影響もあってか、治験についてはもう一度、しっかり信頼性や患者・被験者に対する説明を徹底していく必要性が感じられたと思います。同時期に、文化圏の異なる米国、欧州、日本三極で共通に使えるGCPを策定しようという機運が高まり、ディスカッションが積み重ねられていて、97年の新GCPの公布、そして翌年の施行に至ったと言えるのではないでしょうか。

一木◦ちょうどそのソリブジン事件があった92～93年ごろに日本ではCROができてきて、94年に協会が設立されました。公的には、93年に「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会（あり方懇）」の最終報告書に初めてCROの名称が登場しましたが、まだまだ「CROって何だ?」と言われた時代でした。その後、96年に「医薬品開発受託機関のあり方に関する研究班報告書」が出され、この業態の方向性がようやく公に示されたのだと思います。

黒川◦「あり方懇」を経て、新しい産業の形態としてのCROのさらに実践的な検討を進めようと、厚生科学研究・研究班が設置されました。それまでは、いわゆる第Ⅰ相試験（PK／PD）だけが業態のように思われていましたが、米国などですと、すでに、製薬企業から、自社のメジャーではない部分はCROにお願いするといったビジネス体系が出来上がっていました。

一木◦われわれも、随分、業態の可能性と法的受け皿を模索しました。

黒川◦日本でもCROを定着できないか、それには薬事法のどこにポジションを据えていけばいいのか、将来の発展の方向性は？　など、厳しいGCPの下で、委受託の範囲についてもここまではいいがここから先はだめとか、いろいろ議論が重ねられました。

一方で、中村和男・CRO協会前会長は、三共株式会社（現第一三共株式会社）でメバロチンの開発に携わり、まさに自分の得意な領域で、ぜひ医薬品の開発に貢献していきたいと、92年にシミック株式会社を立ち上げられた。「ちょっと思うところありまして」と中村さんから素晴らしい理想を伺い、「こういう方が日本を支えるんだ、何とかお支えしなくはいけない」という気持ちになったことがあります。ちょうど同じころでしょうか、今度は厳社長のイーピーエス株式会社が本郷でスタートし、臨床研究の統計解析の部分をしっかりと知恵と経験で支えたということを、大変鮮やかに覚えていますね。

一木◦そうした中、ICHの会議があって、欧米と日本の間では議論があったんでしょうか。
黒川◦大変な議論がありました。日・米・欧三極それぞれのGCPの成り立ちが違うものですから、そこで共通のものを作るのが難しい。加えて、WHOが入ってきましたので、開発途上国を含めて考えることになると、それぞれ文化社会的な背景がある中で、いわゆる倫理的に正しいということはどういうことなのか、ということで随分やり合うわけですね。そして、やはり、ヘルシンキ宣言※2の尊重ですね。被験者の同意と説明。同意に関しては一切強制をしないといった部分をしっかり確認し、できた時には、今でも相当使える考え方の骨格は完成していたのではないかと思います。
一木◦実際、新しいGCPは製薬企業にとっては、ものすごい変革でした。
景山◦やや大げさな表現ですが、当時新GCPは黒船の来襲に例えられましたね。製薬企業側にとっても医療機関にとっても大変なことで、この新GCPの施行を契機に、各治験を実施する医療機関には治験管理室、臨床試験支援センターなどの名称の組織ができ、CRCを導入して、治験の実施を支援する体制が整いました。短期間で新しい部署が、突然、設けられ、非常に厳しい新GCPにも十分に対応し得る体制がとられたわけです。治験責任・分担医師の意識が変わったと同時に、治験も実施しやすくなったと言えます。忙しい診療の中で、プロトコルにのっとって、もれなくその日に予定された検査を

PROFILE

一木 龍彦◦いちき・たつひこ
日本 CRO 協会 会長

1977年 東京大学薬学部卒業。大鵬薬品工業株式会社へ入社し、国際開発、厚生省プロジェクトに携わる。その後、ローヌプーラン・ローラ株式会社（抗癌剤本部本部長）、アベンティスファーマ株式会社（執行役員）を経て、2003年5月 イーピーエス株式会社入社。同年12月同社常務取締役。2013年より常任顧問。
2008年 日本CRO協会専務理事、2010年 副会長、2012年5月より会長を務める。

日本と欧米の薬効の評価の違いが大きな課題でした。

きちんと行うというのは、なかなか大変なことですが、CRCの導入によりこれらを解決することができました。

一木◦新GCPの基本の一つに記録に残すということがありました。その事務量、チェック量が膨大になりました。それも含めて、製薬企業のマンパワーだけでは新GCPを守っていくのが難しいということで、CROも急激に増えました。

景山◦それまでは、治験専門の事務局の仕事に専従している人はせいぜい一人ぐらいしかいませんでしたが、新GCP以降はやはり何人か、治験審査委員会事務局及び治験事務局専従で置いて、GCPに定められた書類、ペーパーワークに適切に対応できるように対策を取りました。新GCPが施行されて、当初必須文書と呼ばれるものが100以上ありました。あまりにも事務量が多くて煩雑なので、途中で工夫をして半分に減らされました。しかし、結局、責任医師から依頼者、依頼者から医療機関の長というように分けてあった紙を1枚にしただけで、大して内容的には減っていない。GCPというのは、そうした手続きが大切だと言われますが、確かにその通りで、ある治験に対し、過去にさかのぼってしかるべき手続きを踏んだことを検証できる形を取ろうとすると、どうしてもそのくらいの書類が必要になってしまうわけです。

黒川◦例えば、科学の真理や医学の進歩のための臨床研究であれば、サイエンスに対する誠実さみたいなものが基本になりますが、治験は、さらに社会全体に対して責任を負わなければいけません。そこは、一歩、厳しくきめ細かい眼で検証し、肝心なところはきちんと関係者で守って育て、次の世代にきちんと伝えていくことで、社会全体が安心して、新しい薬を使うことができると言えるのかもしれませんね。

※1　帯状疱疹治療薬ソリブジンと抗がん剤5-FUを併用した患者が十数人死亡した。後に治験段階で、同様のケースで3人が死亡していたことが明らかになった。

※2　臨床試験の科学的、倫理的適正さについての宣言。1964年の世界医師会総会で採択された。

日本の治験の現状とCROの課題

一木◦新GCPの厳しさゆえか、国内での治験数が減少し、治験の空洞化が指摘されるようになります。日本の治験はスピードが遅く、コストが高い。そこで、厚生労働省でも、新たな治験活性化5カ年計画などにより検討が進み、近年はかなり改善をみたと言えると思います。治

験の現状やCROの果たすべき役割などについてはいかがでしょうか。

景山◦日本の治験のクオリティーに関しては、全く米欧と比較して遜色ない、むしろ優れているくらいと、大分以前から言われています。スピードに関しても、治験によっては、欧米より速いとも言われています。確かに、コストは高い。しかし、これは、円とドルの交換レートの問題もあります。日本はコストが高いということで、韓国・台湾で行おうという議論が増えているのかもしれませんが、いったん市販された暁には、売上高は、韓国・台湾の比較にはならないはずです。投資に十二分に見合ったものではないかと、医療機関側は感じるのですが、依頼者側は必ずしもそうは考えないのかもしれません。

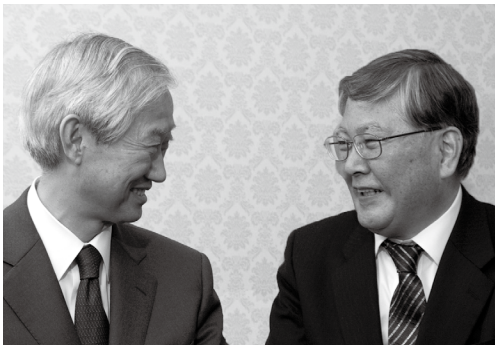
黒川◦私のところでは、社会環境や日本の経済的な位置付けとか、人口構造といった枠組みから医療を考えるといったことを学生と一緒に勉強しています。最近は、報道などでも、薬の価格が受診抑制の原因となっていると言われます。例えば、乳がんの薬物治療を続けていても、子どもさんの進学とともに治療を断念する。母親として、私の病気を治すために（お金が）必要だから進学をあきらめてくれ、とは言えないわけです。

一木◦薬が高すぎますね。開発に携わる我々ですら、そう思います。乳がんで3剤併用していたら、子どもの教育費は出せません。似たような事例をあちこちで聞きますね。

黒川◦そこで、医薬品開発の生産性をもっと高くするために、それこそCROの貢献が期待されたり、国際共同治験の位置付けのようなものが問われたりするでしょう。もちろん、守りの姿勢だけではなくて、良いものができれば世界に雄飛できるのが医薬品です。また、良いものを作る努力は、そのまま日本で高度な教育を受けた方々の雇用の機会になります。ぜひ開発に関わる業界には頑張ってほしい、と学生の教育に携わる者としては強く思っています。

一木◦生産性の向上といっても、どんな方向性があるでしょうか。

黒川◦例えば、新たな提案やパラダイムの可能性に期待しています。少し話が広がってしまうのですが、RCTも1948年に『BMJ』（British Medical Journal）に掲載された肺結核に対するストレプトマイシンの研究が嚆矢（こうし）と言いますから、もう65年前です。その間、患者も変わる、人口構成も変わる、薬も変わる中、ずっと同じ手法でやっていることになる。もうそろそろ、薬を社会に送り出すためのかなり大胆な手立てがあるのかもしれない、という発想はどうでしょう



か。今は、データベースなど電子的な環境がどんどん使われるようになってきたので、例えば、CROの活動の領域としてそういった環境を提供していくといった分野も積極的に開拓されればよいのでは、と勝手に想像を膨らませています。

景山◦確かにRCT一辺倒では不十分ではないかということで、最近よく使われている言葉 に Comparative Effectiveness Research（CER、効果比較研究）※3 があります。これにはRCTだけではなくて、いくつかの観察研究も含まれ、そうしたアプローチで、RCTだけでは分からない部分、どういう被験者集団、どういう属性を持った人たちにこの薬は効くのかとか、あるいは、臨床試験、特に治験で見る薬効（Efficacy）だけでなく、その薬を長期に投与した時に、本来のその治療の目的であるエンドポイントを満足しているかといったことが検証できるようになると考えられています。薬効評価にはRCTのみでは方法論として不十分なのです。

英国では、過去の反省の下に処方イベントモニタリングという方法が開発されました。しかし、これは英国には、全ての処方データが集まるNational Health Service（NHS、国民保健サービス）というシステムがあることで可能なわけです。日本の現在の医療制度下では難しいとの指摘もあり、確かに、安全性をいかに正確に迅速に把握するかということは、これからの課題ですね。

CROに求められる役割と期待

一木◦製薬企業のアウトソーシングも増え、段々、ノウハウがCROの方に移りつつありますので、CROももっと専門性を持って、積極的にいろいろな提案ができるようになっていかなくてはいけないと考えています。欧米のCROにはメディカルドクターがたくさんいるのに比べ、日本では非常に少ないのも課題の一つです。一方、CROのCRAの数は3,000人以上と、製薬企業よりも多くなっている。そういう意味では、医療機関の情報はCRO側に集まってくるだろうし、むしろ、うまく集めていかなくてはいけない。そういう努力が日本の治験、臨床試験全体の効率化につながっていけばよいのではないか。同時に、5か年計画でも強調されているITについて、どのように関われるのかについても検討を重ねています。

景山◦今後のCROの発展のためには、シーズ開発は製薬企業の役割であることは間違いないわけですが、いったん非臨床試験によって有

望であると、POC（Proof of Concept）が取得できた場合、その成績を見て、以後の臨床試験の計画を立てる。そのスキルが製薬企業よりも優れるようにすれば、仕事はどんどん来るのではないかと思います。そのためには、多くの疾患全領域をカバーするのは難しい。例えば、日本の製薬企業の場合、アメリカやヨーロッパのメガファーマとは違い、大手といってもそれよりは規模が小さいため、ある領域に特化している傾向があります。それと同じようにCROでも、あるいくつかの領域に特化して、その特化した領域の臨床開発に関しては製薬企業を凌ぐ、という力量を身に付けられたら、将来は非常に発展するのではないでしょうか。

黒川◦そもそもCROのさきがけは、得意な領域があって、ここならば実力が発揮できるという方々が意欲を持って、あえてリスクを取って社会に出て始めた。そんな背景や文化もあるわけですから、ぜひ、そうしたCROならではの勇気を見せていただきたい。それが少しでも明確になれば、教育の場でも、今まで以上に活躍できる領域として、学生に対してどういう勉強をしなさい、という示唆を与えられると思いますし、全員がWin-Winの関係になれるのではないかと思います。

一木◦昨年末、GCPの改正があり、治験の方はおおよそICHのガイドライン並みになったと思われます。これからは臨床研究だというのが国の施策と理解していますが、われわれも臨床研究、特にQuality Assurance（品質保証）の部分でどう関われるのか、ということもCROの一つの課題だろうと思っています。また、国はiPS細胞に力を入れていくという方向ですが、今後の臨床研究の発展については、どのようにお考えですか。

景山◦先端医療の分野では、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針とヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針があります。そういったものを踏まえて、将来、iPS細胞が臨床応用される場合には、臨床試験を考えていかなけれ

ばならないわけです。iPS細胞の場合は、ES細胞と違って、それほど倫理的な問題を提起しないかもしれませんが、それでも、いざ実施しようとすると、さまざまな問題点が出てくると思います。しかし、最も重要な点は、指針がどうかという以前に、生命倫理がどうかといったところまで、いったん立ち返って考えなければいけないということです。

一木◦最後に、先生方にいつもご指導いただいているCRAなどの教育研修についてのコメントをいただければと思います。

景山◦安全性について、ようやくICH-E2E（医薬品安全性監視の計画）が実施される段階に入りました。英国ではすべての処方情報を収集して行う処方イベントモニタリングという方法が開発されています。日本では、システムが違うので同様のものは難しいとしても、安全性をいかに正確に迅速に把握するかは、これからの課題であり、そうした知識の必要性は高いと思います。あとは、臨床開発全般あるいは薬物治療など、そういった広いベースの上にGCPがあるというような捉え方がやはり重要だと思います。

黒川◦この20年でCROの産業規模が大きくなり、日本の臨床試験、治験の中での役割も相当たくましく支えてくださるようになった。そういう中で、今回のGCP改訂で全部委託できるようになり、医師主導の研究にも関われるようになった。これをきちんと分かってもらうような努力が必要で、薬事法上の位置づけなど、まだまだふさわしいテーマがあると思います。協会としてのCRAの認定試験、産業全般としての品質管理などはとても有意義であり、今後もそういったことに取り組まれていくことは、傍らにいる私にとっても喜びです。

一木◦協会にとって、最初の10年はCROという名前を知ってもらおう、CROはどんなものか知ってもらおうという10年でした。その後の10年で、ようやく企業からの信頼を得られるようになった。ここで、やっとパートナーとしての50点まで来たと思っています。これからはプレーヤーとしての50点を積み重ねたい、受託だけではなく、臨床開発の中で自立した役割を果たすプレーヤーを目指していきたいと考えています。この部分は各社求めるところが違うかもしれません。CROを特化していく、アジアに出ていくなど、それぞれの個性ある生き方を協会として支え、あと20年どう頑張り、医薬品開発に貢献できるか、ぜひ期待していてください。今日は貴重なお話をどうもありがとうございました。

※3　Comparative effectiveness research 効果比較研究：Effectivenessとは実臨床における効果を意味する。これに対して、efficacyは最適条件下における効果であり、efficacyを見る臨床試験の代表例が治験である。
　効果比較研究の手法としては、effectivenessを見る臨床試験であるpragmatic trialのみならず、コホート研究や大規模な医療データベースを用いた観察研究も含む。どの属性の患者には、どの治療法が最も効果的で、副作用が少なく、経済的で、最適であるかを見る研究を指し、医療経済の観点から主張されている概念である。

20年のあゆみ
2004～2013

第2部
PART 02

第4章 CHAPTER 04

人材育成の充実

モニター教育研修制度

・モニター教育研修制度の導入

当協会は1994年の設立から2000年ごろまで、CROの社会的認知度向上に取り組んできた。そもそもCROとはどんな存在なのか、CROが臨床試験に関与することにどんな意味があるのか、といったことをさまざまな活動を通して知っていただく努力を継続してきたといえる。

1997年に公布された新GCPによってCROの存在が法的に認められたことも追い風となり、当協会の認知度向上のための活動は一定の成果を挙げたと思われる。CROに臨床試験の一部を委託する製薬企業が増え、新しい産業としての認知度も高まり、売り上げや従業員数なども大きく伸びてきた。

そんな中で、2000年ごろからは、会員企業社員（以下、会員社員）の仕事の質を高めていく教育研修に力を入れて、人材育成の充実を図ることが当協会の重要な使命となってきた。それまで中途採用者が中心だったが、新卒社員が入るようになってきたことも背景にある。業界として発展していくことを考えると、新卒者の受け入れは不可欠であり、そのためには人材育成の充実が必要だった。

特に力を入れたのが、モニター教育研修制度の充実である。モニタリングはCROの主

たる業務の一つであり、当協会でも標準化した研修内容や制度のあり方、さらには当協会認定の資格の是非などについて、早くからさまざまな場で検討を重ねていた。

1998年に作成した『モニター教育マニュアル』（第3章42ページ参照）は、モニター教育研修制度の充実に向けた第一歩となるものだった。

2004年には「モニター認定制度に関する検討会」が、国内、国外の同様の資格制度や、他の業界における資格認定制度の調査を始めた。

2005年には、新たに「モニター認定制度ワーキンググループ（WG）」（後に「モニター研修制度WG」に名称変更）が設置された。

モニター研修制度WGでは、導入研修ガイドラインカリキュラム策定や、修了証の申請・発行など運営の仕組みの検討が行われ、2007年4月から、「日本CRO協会モニター教育研修制度」を開始した。

同制度が目指すモニターの目標のレベルは、以下のように示されている。

①医薬品・CRO企業の社会的使命を理解している

②ヘルシンキ宣言の趣旨など被験者の保護に対する倫理観を有している

③医学的、薬学的基礎知識を有している

④臨床試験に係わる一般的知識（医薬品の開発・臨床試験の流れと手順）を有している

さまざまな研修会を実施

⑤GCP及び関連法規を熟知している

⑥臨床試験のデータや被験者のプライバシーに関する秘密を保持できる

⑦臨床試験モニタリングに関する標準業務手順書を遵守できる

これらの目標を達成するために、一般知識、臨床試験に関する倫理、GCP及びモニターとして必要な規制要件、医薬品開発の流れ、臨床試験の流れ、モニタリング業務、CROとSMOの役割・業務及び総括報告書作成、医学・薬学の基礎の8テーマごとに必要履修時間を決めたプログラムを提示し、カリキュラムのガイドラインとした。教育時間は最低200時間をおよそ3カ月で終えることを目安とした。

各社は、この研修を実施するに当たり、教育研修責任者を置き、協会が作成したガイドラインに基づき、計画を立案することになった。その後、協会が配布する試験問題を参考にして、研修修了を確認する試験を行い、教育研修責任者が合格と認めた場合、協会に修了証の発行を求めることができる仕組みとした。

これらは導入研修と位置付けられ、修了したといってもあくまでも通過点であり、継続研修の重要性が改めて強調された。モニター研修制度WGと教育研修WGにはさらに密な連携、協力が求められ、より充実した教育内容と、会員社員のモチベーションを向上させ、同時に社会的な位置付けも確保できる仕組みづくりの検討が続いた。

この年、当協会では組織変更があり、新たに事業検討委員会（コミティ、以下CT）が設置され、教育研修WGとモニター研修制度WGはそれぞれ、教育研修CT、モニター研修制度CTとなっている。

・CRA教育研修制度への進化

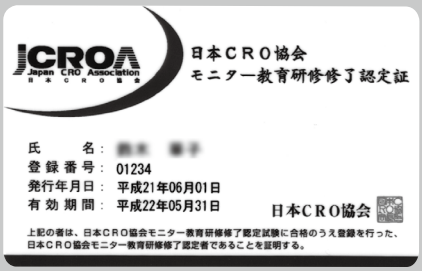
モニター教育研修制度は、さらに見直され、協会認定制度へとさらにバージョンアップすることになった。見直しの背景には、いくつか理由があった。

一つは、依頼者側からの「モニターに対してある程度の統一基準を設けてほしい」との再三の要請だ。2007年導入の制度では、研修修了の成果は、各社が試験で行うことになっていたため、「一定のレベル」と判断するには、根拠としては弱いと考えられたのである。

また、厚生労働省の「第10回治験のあり方に関する検討会」（2008年3月）での各委員からの意見も少なからぬ影響を与えた。同検討会は「日本CRO協会　モニターの研修制度に

ついて」の発表を求められての参加であったが、同研修制度導入の経緯、目的、運営の概要などを述べたところ、「認定的なものを絡ませるべきではないか」「発展段階としては団体がレベルの認定をすることも避けらないかもしれない」といった声が聞かれたのである。

これらを踏まえ、認定制度の導入について、理事会で慎重な協議が重ねられた。当協会に属するモニター全員が能力を一層向上しなければ、CRO業界に対する安定した信頼性の獲得は期待できない。透明性、公平性のあるプロセスを経た上で、その能力を保証することは、当協会会員企業在籍のモニター及びCRO業界の社会的位置付けを明確にすることにもつながるとし、「モニター教育研修修了認定制度」を開始した。2009年の試験実施に向け、準備作業が進められた。



モニター教育研修修了認定証

CRA証

すでに開始されていた導入研修に加えて、継続研修を採用し、その修了者を対象に協会が教育研修修了認定試験を行い、合格者に対して日本CRO協会CRA（治験モニタリング担当者）証（発足当時はモニター教育研修修了認定証、2011年名称変更）を発行し、CRA証の有効期間は2年とするという大まかな制度設計がなされた。継続研修は、会員各社の業容によってモニターに求められる能力も変わるため、カリキュラムガイドラインは大まかなものとし、研修時間は年間40時間を目安とした。

こうして、従来の導入研修、新たな継続研修、年2回実施する認定試験といった3段階の仕組みからなる「モニター教育研修制度」が2009年4月からスタートした。

第1回の認定試験は2009年9月に行われたが、これには当協会会員各社に在籍するほとんどのモニターが参加した。受験者総数1,985名、合格者1,903名であった。

2011年4月からは、受験の対象者の範囲をそれまで限定していたモニターだけでなくQC（品質管理）／QA（品質保証）担当者にも広げ、名称を「CRA教育研修制度」に改めている。

教育研修会

・教育研修会の実施

当協会では、モニターに限らず、会員社員に対する教育研修も2000年ごろから積極的に行うようになっており、2000年度の事業計画に教育研修の強化を挙げている。前年度までの取り組みによって、自主ガイドラインの改訂などが行われており、受託した業務において、品質を向上させ信頼性を確保するための条件が整備されていたため、その次のステップとして教育研修の強化が計画された。

そこで、CROを担う資質の再確認、基礎的な知識の取得、依頼者の要望を捉え的確に応えるコミュニケーション力の向上など、全員が身に付けるべき能力や課題の検討が行われた。

その結果、2001年1月、当協会は会員社員向けの第1回教育研修会を開催した。テーマは「データマネジメントとCRF（症例報告書）―実務で出会う応用問題をどう解くか―」。これを皮切りに、年に5～6回を目標として継続的に開催し、2013年9月の研修会で60回を数えるに至っている。

テーマや演者の選定から当日の会場運営まで、教育研修WGが担当している。教育研修WGは、会員が望む研修内容や、現場で直面している問題点を発掘するため、アンケート調査を行った。

数回のアンケートを重ねるうちに、各社単独では対応しきれない内容や、必要性の高い内容が明らかになった。新GCPの理解を深めるのは当然のこととして、さらに深掘りすべきテーマとして「臨床試験における倫理」と、「さまざまな疾患の検査や診断・薬物治療などの臨床的知識」の二つを大きな柱とし、継続性を持った取り組みが続けられている。

また、当協会が研修に取り組む利点として、講師に講演を依頼する場合に、企業単独よりも招きやすいこともある。実際、当協会主催の研修会では、アカデミアなど専門分野から第一線の講師を数多く招いている。

こうした研修を発展型させ、2006～2007年には、臨床試験における臨床検査値の読み方や、有害事象のパラメータとしての心電図の見方などをシリーズ化し、同じテーマを東京・大阪の2会場で開催した。

また、2008年5月には、新卒者と中途採用の未経験者を対象に、「医薬・薬学の基礎」と題し3日間にわたる合同研修を行い、参加者は約400名だった。新たにCROに加わるメンバーとして、少なくともこれだけは知っておいてほしいという最少限の知識をまとめ、9つのテーマに配分し、カリキュラムを組んだ。2009年、2010年と同様の研修会は3回開催されている（これは前述した導入研修に当たる）。

さらに、データマネジメント（DM）担当者が2,000名を超える規模になったことを受け、DM向け教育研修制度を2013年に開始、同年2月に第1回研修会を開催した。

・研修内容・手段などさらに充実

近年、国際共同試験が増加してきたことに伴い、会員各社から研修テーマに英語を用いたスキルに関するプログラムを求める声が高まってきている。臨床試験のプロトコルの独特な言い回し、英文のメールによって言いたいことを伝える能力、レポートの書き方など、まずは基礎的な部分からの教育に取り組んでいる。また、ツールとしてe-Learningなど電子媒体を活用した研修も開始している。

2012年12月のGCP改正（後述）により、臨床試験に関わる一部だけでなく全部の業務の受託が可能になった。業務の幅はさらに広がり、求められる能力もさらに多岐にわたっている。教育研修制度の充実は、これからも協会にとって重要な事業活動であることに変わりない。協会全体で育っていく、レベルを向上させていくという設立当初の理念は連綿と受け継がれている。

医療機器等 WG の発足と今後の展望

医療機器についての新GCPの法制化（2005年）を控えた2003年4月、当協会は、医療機器等WGを発足させた。

医療機器は、医薬品同様、疾患の診断や治療に用いられるものであり、安全性、有効性が求められるのは当然である。一方、ガーゼやピンセット、画像診断装置など体の外で診療行為を助けるものから、カテーテル、ペースメーカー、人工血管など体内に差し込んだり埋め込んだりして治療行為に密接に関わるものまで、素材や形態、目的、リスクなど、医療機器は非常に多様性

に富んでいる。そうした多様性を踏まえた上で、医療機器の臨床試験の望ましいあり方はどうあるべきかを研究するのがWGの目的であった。

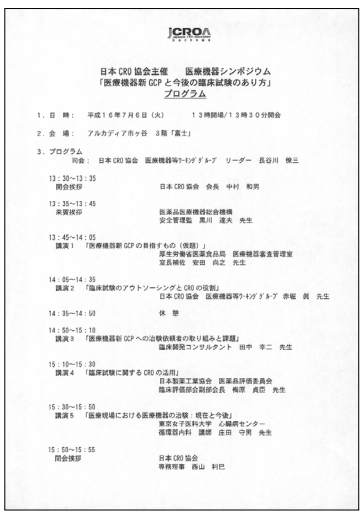
WGでは、まず、新GCP改正のポイントの分析を進めた。より厳しくなる臨床試験の遂行には、CROの活用の必要性が高まると思われた。そこで、今後の臨床試験の方向性を啓蒙するシンポジウムを企画した。

2004年7月には、「医療機器新GCPと今後の臨床試験のあり方」をテーマに医療機器シンポジウムを開催した。行政・CRO・臨床試験依頼者・医師といった医療機器の臨床試験に関わるそれぞれの立場から「医療機器新GCPの目指すもの」「臨床試験のアウトソーシングとCROの役割」「医療現場における医療機器の治験：現在と今後」などと題した講演が行われた。WGはGCPの改正点の分析について、新旧を対比した一覧表にまとめ、当日の資料として配布した。一覧表は、改正のポイントが分かりやすく整理されていると非常に好評を得た。

以後、医療機器シンポジウムは、2006年11月に「日本における医療機器開発と治験推進」、2008年12月に「日本における革新的医療機器・再生医療の迅速な開発」が開催されている。

ドラッグラグ同様、医療現場におけるデバイスラグは深刻な課題であり、日本発の革新的な医療機器の開発を求める声も高まっている。また、iPS細胞・幹細胞を活用した再生医療など、生体の分子レベルでの治療技術の登場は、これまで治療が難しかった疾患への応用の可能性があり、迅速な実用化を望む声が大きいが、同時に、倫理面では慎重な議論を必要とする。いずれのテーマも、ルールづくりの早急な見直しを迫られる話題性の高いものであった。

医療機器に対する日本の開発力への期待は大きい。当協会にとっても、医療機器の分野は大きな可能性を秘めた分野になると考えられている。



日本CRO協会主催　医療機器シンポジウム
「医療機器新 GCP と今後の臨床試験のあり方」
プログラム

1．日　時：　平成16年7月6日（火）　13時開場/13時30分開会

2．会　場：　アルカディア市ヶ谷　3階「富士」

3．プログラム
　司会：　日本CRO協会　医療機器等ワーキンググループ　リーダー　長谷川　俊三

13：30～13：35
開会挨拶　日本CRO協会　会長　中村　和男

13：35～13：45
来賓挨拶　医薬品医療機器総合機構
安全管理監　黒川　達夫　先生

13：45～14：05
講演1　「医療機器新 GCP の目指すもの（仮題）」
厚生労働省医薬食品局　医療機器審査管理室
室長補佐　菅田　尚之　先生

14：05～14：35
講演2　「臨床試験のアウトソーシングと CRO の役割」
日本CRO協会　医療機器等ワーキンググループ　赤堀　潤　先生

14：35～14：50　休　憩

14：50～15：10
講演3　「医療機器新 GCP への治験依頼者の取り組みと課題」
臨床開発コンサルタント　田中　幸二　先生

15：10～15：30
講演4　「臨床試験に関する CRO の活用」
日本製薬工業協会　医薬品評価委員会
臨床評価部会副部会長　梅原　貞臣　先生

15：30～15：50
講演5　「医療現場における医療機器の治験：現在と今後」
東京女子医科大学　心臓病センター
循環器内科　講師　庄田　守男　先生

15：50～15：55
閉会挨拶　日本CRO協会
専務理事　西山　利巳

「医療機器シンポジウム」パンフレット

COLUMN

第5章 CHAPTER 05

CRO業界の整備と国際化

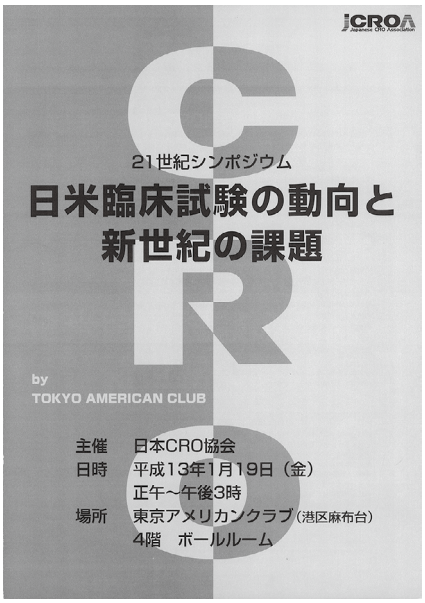
認知度向上から信頼獲得へ ― パートナーシップの確立

・臨床試験のあるべき姿を共に考える21世紀シンポジウム

これまで3周年記念（1997年）、5周年記念（1999年）として開いた講演会は、いずれも好評を博した。講演会は顧客である製薬企業に向けて協会の発展や業績をアピールすることを主たる目的としていたが、当協会の理事会は先見性のあるテーマ選びに心を砕いた。理事会としては、臨床試験に携わる者が一堂に会する機会を捉えて、臨床試験のあるべき姿を共有し、質の向上に向けた真摯（しんし）な取り組みをしていきたいという理想をテーマに込めようとしていたのである。

2001年から2003年にかけて開いた講演会では「21世紀シンポジウム」と題し、新しい世紀にこぎ出すための指針という広い視野の下に企画を考えた。

2001年のテーマは「日米臨床試験の動向と新世紀の課題」。アメリカの最新トピックスや課題については、クリニカル・リサーチコンサルタントが報告し、日本の状況については、厚生労働省の担当官が市販後安全対策を中心に解説した。参加者は臨床試験の依頼者である製薬企業をはじめ、医療機関、治験コーディネーターなど約350名が集まり、会場の東京アメリカンクラブ（東京・港区）は熱気に包まれた。この時の参加希望者は500余名に上っており、会場の



「21世紀シンポジウム」パンフレット

キャパシティーを超えていた。やむなく参加できなかった人々のために、当初は予定していなかったことだが、当協会のホームページに全ての資料と講演要約を公開した。

2002年は「医薬品開発における国際的潮流」と題し、約500名の参加者を集めた（東京・港区 赤坂プリンスホテル）。2003年は「臨床試験とその信頼性」をテーマに開催（東京・千代田区 パレスホテル）、参加者約320名と盛況であった。

講演会開催については招待者リストの作成、招待状の配布、出席者の把握そして会場選び、当日の運営まで、当協会の会員社員が担う。講演会WG（現シンポジウムCT）のメンバーたちは、日常の職務をこなしながら、当日に向けて協力して準備を進めた。講演会後に行われる懇親会もまた、情報交換の場として大きな意味を持っていた。会場設営に当たって、メンバーたちはイベント運営には素人ながら、懇親会場への導線やクロークの位置など、できるだけ多くの参加者を懇親会へ誘導できるように知恵を絞ることもあった。「当日のテーマについて参加者たちが熱心に語り合う姿などが見られ、裏方として汗を流したかいがあった」とメンバーの一人は振り返っている。

・日本臨床薬理学会ランチョンセミナーなど

製薬企業の研究開発部門、医療従事者、アカデミアなどが広く集まる学会は、新しく登場したビジネスであるCROにとって活動内容やその意義などを伝える格好の情報発信の場であった。

2001年12月の日本臨床薬理学会年会では、初めて当協会主催のランチョンセミナーを行った。テーマは、当時日本の医療界で急速に普及し始めていたEBM（科学的根拠に基づいた医療）を取り上げた。EBMの概念は、科学的で客観性のある臨床試験の実施、そのデータの蓄積と活用を促すものでもある。臨床試験に携わるCROとしても意義あるテーマであった。演者は日本にEBMの概念を紹介した第一人者の福井次矢京都大学大学院医学研究科臨床疫学教授（現聖路加国際病院院長）で、約350名の聴衆を集め、大盛況であった。

以後、2004年まで同学会で、ランチョンセミナー（またはイブニングセミナー）を開催した。

2005年には、同学会のシンポジウム「"よりよい"治験を求めて」において、現日本CRO協会会長の一木龍彦（当時協会理事）が、「CROの立場から」を講演した。治験実施に当たっ

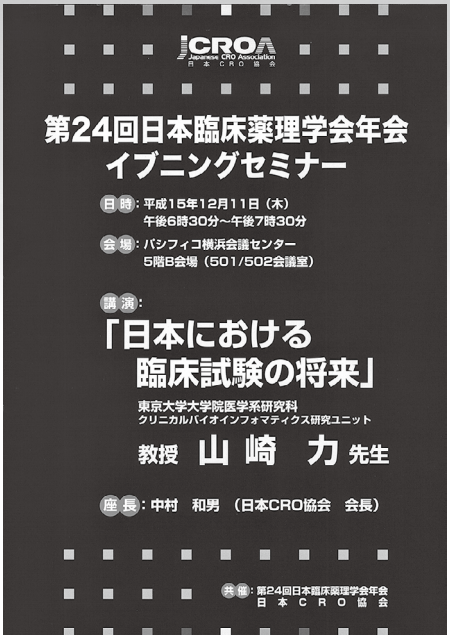
て、CROが欠かせない存在となったことが公的な学会を通じて示されたといえよう。

・改正薬事法の成立

2002年7月、改正薬事法が成立した。これは、安全確保対策や市販後安全対策の充実、承認・許可制度の見直し（企業の安全対策責任を明確にし、国際整合性を踏まえた製造承認制度を見直す）、医療機器についての安全対策の抜本的な見直し、医師主導臨床試験の規定の整備などがポイントとなっている。

2002年9月、当時当協会会長の中村は、雑誌に寄稿した論文で次のように述べている。

「予定されているわが国の薬事法改正では、欧米と同様に、医薬品の製造承認から販売承認への移行も含まれており、医薬品産業も製造という呪縛から解放され、研究開発型に特化した（ファブレス型）製薬企業の本格的な出現が可能となる環境が整うことになる。それにともない、研究創薬のパートナーとして開発受託機関（CRO）の役割も高まってくると思われる（『Bioベンチャー』Vol.2 No.5：69-74 2002）。



「第24回日本臨床薬理学会年会イブニングセミナー」パンフレット

本会議の可決に先立ち、24日には厚労委で採決

薬事二法が成立

承認許可を抜本的に改革

生物由来の安全対策も強化

血液製剤は国内自給を

薬事日報（2002年7月29日）

製薬協との定期会合の発足〜委託先からパートナーへ

日本製薬工業協会（製薬協）は、研究開発志向型の製薬企業からなり、CROにとっては顧客企業の団体である。

2002年、製薬協医薬品評価委員会臨床評価部会（以下、臨床評価部会）と定期的な会合が設置された。CRO協会からのメンバーは理事及び薬制WG（現モニタリングWG）で構成された。発足の趣旨は「治験依頼者の代表である製薬協や関連諸団体と共同で、臨床試験の質の改善や効率化などを検討する」こととされた。

すでに、認知という点においては、CROの名称は浸透していた。だが、ビジネスを進めていく上で、両者に完全な信頼関係が築かれていたかといえば、必ずしも十分ではなかった。臨床試験を取り巻く環境が急速に変化する中で、現場ではトラブル集として冊子が作られるほど戸惑いがあったのも事実である。そうした中で、定期的な話し合いを持つ機会は、貴重な問題解決の場となった。

この会合では、臨床試験を円滑に進める上での問題点を双方で持ち寄り、議題として選定、意見を交換し、解決策や妥協策を検討するといったことを積み重ねた。

当時の議事録によると、「診療所における治験の問題点（治験の管理、SDV※）」「病院で実施する被験者募集について」「大規模ネットワークについて」「有害事象の取り扱い」といったことが議題となっている。

定期会合における意見交換の成果の一部は、『開発業務委託機関（CRO）の調査・選定・管理・評価に関する手引き』（2004年4月）、『開発業務受託機関（CRO）及び治験施設支援機関（SMO）活用時のトラブル事例とその対応』（2005年1月）といった形で製薬協臨床評価部会の内部資料としてまとめられている。

また、同様の形でまとめられた『CROへの効率的なモニタリング業務委託のあり方についての提言　アジア地域の状況も参考として』（2007年9月）では、「治験依頼者がCROへのモニタリング委託を増加させるに伴い、1994年9月1日に発足したCRO協会も、2007年5月1日時点で正会員19社、準会員7社、賛助会員14社と大きな発展を遂げ、治験を実施する上でCROは重要な存在となっている」と述べている。

さらに、2004年7月開催の当協会主催の医療機器シンポジウムでは、臨床評価部会の担当者が、「臨床試験に関するCROの活用―臨床評価部会の活動からみて―」で、定期会合の模様を紹介している。

また、2007年度には、新GCP施行後10年となり、製薬協臨床評価部会と薬制WGは月刊『薬事』に共著で「SDVに関するアンケート調査結果ならびに改善に向けての提案」を掲載した。

製薬企業にとってCROは、単なる委託先から、共に臨床試験に携わるパートナーへと徐々に姿を変えようとしていることが、製薬協の活動からも見てとれる。

※SDV：原資料との照合・検証のこと

COLUMN

本改正は2005年4月1日より施行となり、医薬品の承認が製造販売承認に変わるとともに、製薬企業は、製造の全面委託が可能になった。この結果、開発はCRO、製造はCMO（医薬品製造受託機関。実際の臨床試験で使用される試験薬や、市販薬の製造を行う企業）、販売はCSO（医薬品販売業務受託機関。医薬品の販売やマーケティングに関わる一連の業務を提供する企業）にそれぞれ委託し、製薬企業自身は、研究に集中できることになる。

ただし、その一方で、製薬企業に課せられている市販後の責任は重くなった。市販後の安全管理と調査及び試験の実施について、一定の基準が定められた。GPMSP（医薬品の市販後調査の基準）がGVP（医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準）とGPSP（医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施に関する基準）に分離施行された。これらを支援する業務・サービスの提供が、製薬企業にとって新しいニーズとなり、アウトソーシングが一気に活性化する可能性が広がった。これは、CROにとって、飛躍的なビジネスチャンスにほかならない。

2003年4月、業界紙の取材に答えて中村は、「国内のCROビジネスは新たなフェーズに入った」と語っている。2002年度の当協会会員企業の総売上高は約390億、前年度比約60%増であった。「新GCP導入以降、国内臨床の質とスピードは上がってきている。CROも実績を積み、ノウハウを培ってきた」と自負を見せ、売り上げの伸びはさらに続くとした。2005年度の当協会会員企業の総売上高は約710億となり、市場の拡大は続いていた。

しかし、CRO業界の拡大の一方で、国は「臨床試験の空洞化」を深刻に捉えるようになっていた。

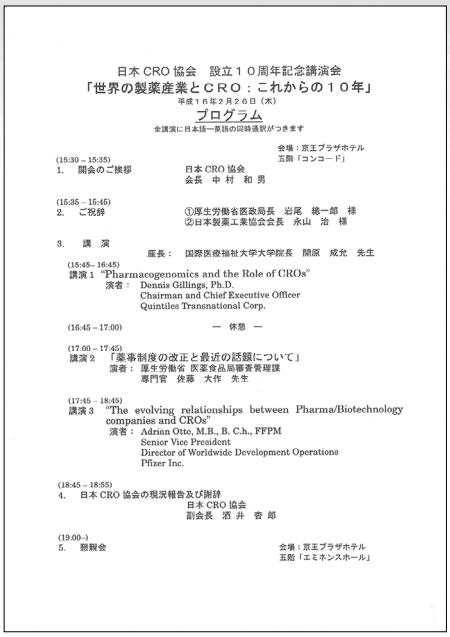
臨床試験の効率化への取り組み

2004年2月、当協会は設立10周年記念講演会「世界の製薬産業とCRO：これからの10年」を開催した（東京・新宿区 京王プラザホテル）。

演者の一人として、アメリカのCROの草分けで、世界最大の医薬品業務受託機関となったクインタイルズ社の会長デニス・ギリングス博士を迎えた。この日、博士はこれからの10年において「ファーマコゲノミクス（PGx：薬理学Pharmacologyとゲノム学Genomicsの造語。ゲノム情報に基づいた創薬の研究）」が医学、製薬、臨床試験に非常に大きな変革と

影響をもたらすことを解説した。国内からは厚生労働省専門官が改正薬事法について述べた。

また、講演に先立ち、来賓の厚生労働省医政局長の祝辞では、臨床試験空洞化防止のために文部科学省と連携して「全国治験活性化3カ年計画」の策定に当たっていること、その具体的方策である大規模治験ネットワークの整備などについて触れられた。



日本 CRO 協会　設立１０周年記念講演会
「世界の製薬産業とＣＲＯ：これからの１０年」
平成１６年２月２６日（木）
プログラム
全講演に日本語―英語の同時通訳がつきます

会場：京王プラザホテル
五階「コンコード」

(15:30 – 15:35)
1.　開会のご挨拶　　日本 CRO 協会 会長　中 村　和 男

(15:35 – 16:45)
2.　ご祝辞　　①厚生労働省医政局長　岩尾　總一郎　様
②日本製薬工業協会会長　永山　治　様

3.　講　演
座長：　国際医療福祉大学大学院長　開原　成允　先生

(15:45– 16:45)
講演１ "Pharmacogenomics and the Role of CROs"
演者：　Dennis Gillings, Ph.D.
Chairman and Chief Executive Officer
Quintiles Transnational Corp.

(16:45 – 17:00)　　－ 休憩 －

(17:00 – 17:45)
講演２ 「薬事制度の改正と最近の話題について」
演者：　厚生労働省 医薬食品局審査管理課
専門官　佐藤　大作　先生

(17:45 – 18:45)
講演３ "The evolving relationships between Pharma/Biotechnology companies and CROs"
演者：　Adrian Otte, M.B., B. Ch., FFPM
Senior Vice President
Director of Worldwide Development Operations
Pfizer Inc.

(18:45 – 18:55)
4.　日本 CRO 協会の現況報告及び謝辞
日本 CRO 協会
副会長　酒 井　睿 郎

(19:00–)
5.　懇親会　　会場：京王プラザホテル
五階「エミネンスホール」

「設立10周年記念講演会」プログラム

・国の臨床試験活性化計画にも貢献

新GCPの施行以後、一部の製薬企業では、新薬承認のための臨床試験を国内より欧米で先行させるケースが見られるようになった。こうした「臨床試験の空洞化」の対策として、2003年4月に発表された文部科学省・厚生労働省の「全国治験活性化3カ年計画」では、「臨床試験に関わる新しい事業（CROやSMO等）の振興やそれにともなう雇用の創出など」に積極的に取り組むことを挙げている。国の施策上、臨床試験を円滑に進めるためにはCROはもはや不可欠な存在となっていた。

この計画には、

1）治験のネットワーク化の推進

2）医療機関の治験実施体制の充実等

3）患者の治験参加を支援する施策

4）企業における治験負担の軽減

5）臨床研究全体の推進

が盛り込まれた。2）の項に「SMOやCROの育成」が掲げられている。

3カ年計画により、治験の届出数は2004年より増加傾向に転じた（図6）。臨床試験の実

施体制は整備されつつあるが、国としては、質、スピード、コストいずれについても国際的なレベルに遅れをとっており、いまだ課題が残っているとして、2006年、「次期治験活性化計画策定に係る検討会」が設置された。この検討会には、一木龍彦（現会長、当時理事）が構成員として加わっている。まさに、今後の臨床試験の活性化の方策を検討する現場に立ち会い、意見書なども提出している。

2007年3月、検討会での議論を踏まえ「新たな治験活性化5カ年計画」が策定された。

この計画では、活性化推進の柱として次の5つの項目を重点取り組み事項と位置付け、具体的な数値目標を明示したアクションプランが定められた。

1）中核病院・拠点医療機関の体制整備

2）治験・臨床研究を実施する人材の育成

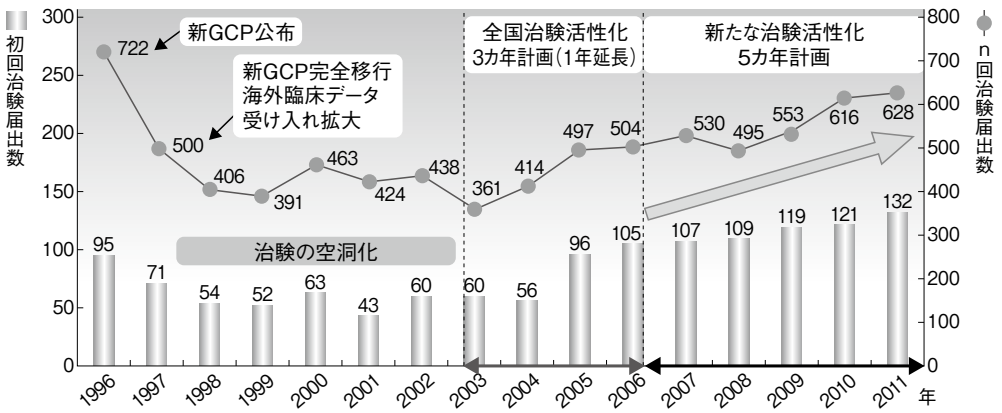
3）国民への普及啓発と治験・臨床研究への参加の促進

4）治験の効率的実施及び企業負担の軽減

5）その他の課題

臨床試験の効率化を検討する一連の動きの中で、常に障壁とされるのが書類の多さである。海外に比べ、煩雑であるとの指摘も多く、新GCPにより、記録や書面での確認など

図6　治験届出数の推移（1996 ～ 2011年）



文部科学省・厚生労働省のデータより作成

書類が膨大になったことは、臨床試験に関わる者たちを悩ませてきていた。しかも、臨床試験が地域の小規模な診療所でも行われるようになってきたため、多くの書類を整えることは大きな負担となっていた。また、医療機関ごとに異なる書式が使用されていることも混乱や負担に拍車をかけていた。

「新たな治験活性化5カ年計画」に基づき、効率的な臨床試験が実施できる体制づくりのために、治験中核病院・拠点医療機関等協議会が組織された。さらに、実施項目ごとにいくつかの作業班が設置された。そのうち、書式の統一を検討する作業班として、2007年8月に設置されたのが「治験の契約や申請等に必要な関連書式統一作業班」である。日本医師会治験促進センターに事務局が置かれ、一木龍彦が構成員に名を連ねた。医療機関や関係する各団体の要望や意見の集約、膨大な資料の分析を重ね、2007年12月に厚生労働省より「治験の依頼等に係る統一書式について」が通知された。

一方、2008年には協会員の監査の品質向上と効率化、並びに監査担当者のスキルアップと意識向上を目指し、「GCP監査WG（現監査WG）」が発足、活動している。

・国際共同治験の増加とCROの役割

臨床試験の効率化の流れは、医薬品開発のグローバル化の流れと無縁ではない。外資系の製薬企業を中心に国内でも国際共同治験が増加しており、その中で、質、スピード、コストにおけるいっそうの効率化が求められるようになってきた。CROは臨床試験の効率化に向けて、懸命な取り組みを実施してきているところである。

実務的には、英語での業務環境、世界共通のSOP（標準業務手順書）や社内教育システム、IT環境の整備などに努めてきた。また、国際的水準に応じた品質の確保、費用の効率的運用、煩雑な組織の円滑な運営管理に取り組んでいる。現在では、試験準備段階、その後、試験進行に伴い、データ、特に最近は電子的なデータの収集・管理・運用、及び各種関連組織（登録センター、セントラルラボ、特殊検査機関など）との連携を含め、CROが担い始めている。これら一連のプロセスは、これまでは製薬企業が単独で行わなければならなかったものであるが、今や、大部分を製薬企業に代わって運営する時代となってきた。

とはいえ、国際共同治験を進める上では、CROを含め治験に関わる全ての者が、いくつかの課題を抱えている。

多国間で統一されたプロトコルを用いて臨床試験を行う際には、言語の問題にとどまらず、欧米の文化や国民性、倫理観、医療習慣などの違いを理解した上で実施しなければならない。

日本では安全性を非常に重視する国民性があるが、これは新薬の開発に不利になるわけではない。過去には、降圧薬カプトリルの臨床試験では、米国での用量に比べ、かなり低用量で実施した結果、高血圧の患者に広く使える用量を見つけ出し、日本における用量がグローバルスタンダードになったという例もある。

CROがさらなる進化を目指すのはもちろん、国際化におけるさまざまな課題は、製薬企業、医療機関、SMOも含め、国を挙げて取り組む時期を迎えている。

・「東京宣言」締結

2009年2月、当協会は設立15周年記念講演会「臨床試験の新しい潮流―国際化における今後の日本の臨床試験のあり方―」を開催した（東京・新宿区 京王プラザホテル）。

内外から演者を迎え、国際共同試験の増加を背景に、今後の日本の臨床試験のあるべき姿が模索された。当日は、会長の中村も自ら「日本の臨床試験の変遷と今後の展望」と題し講演した。日本の臨床試験の歴史を振り返りながら、近年、国際化が求められ始めているが、果たしてその方向性に沿うことが、日本の患者のためになるのか、日本の患者が必要な薬がきちんとその手元に届くことにつながるのか、欧米のルールを踏襲することがグローバルといえるのか、といった問題提起がなされた。「Global Localization」といったキーワードも登場している。

ここで注目すべきは、この日、日本CRO協会、米国のCRO協会（ACRO）及び欧州のCRO協会（EUCROF）の三者が「東京宣言」を締結したことである。この宣言は、患者の安全性と倫理基準を常に優先したCROの業務実施について、国境を越えて三極のCROが協調していくことを宣言したものである。

東京宣言（2009年2月）

Ⅰ　医薬品の開発は、世界のあらゆる地域において治験を実施する必要性を伴う、グローバルな取り組みであるがゆえに、豊富な経験と専門知識を有する開発業務受託機関（CRO）は本プロセスに不可欠な存在である。

「設立15周年記念講演会」開催

II　CROの基本的責務は国境を越えても不変的であるがゆえに、臨床業務基準を統一していくものとする。

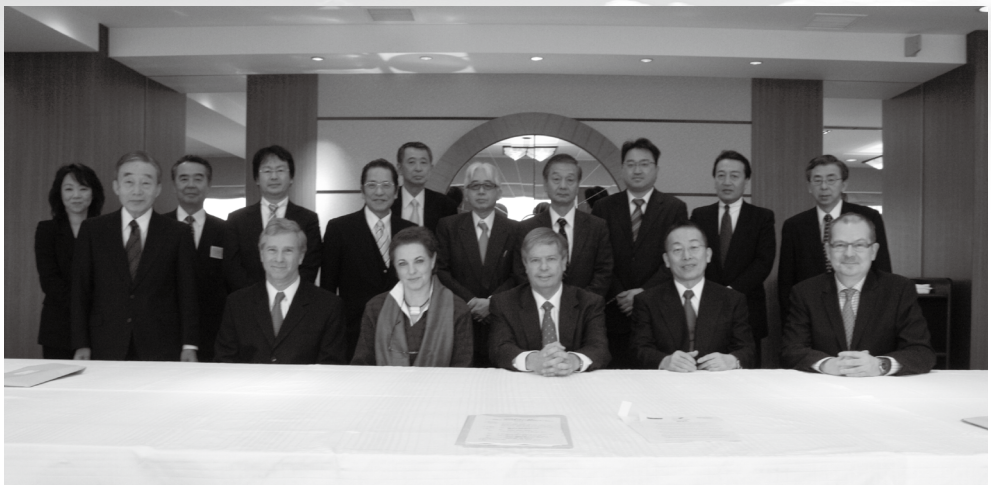
III　グローバルな医薬品開発業界の重要な一員として、CROは、患者の安全性及び倫理基準を常に優先し、治験プロセスにおける基準及び改善を促進していく責務を担う。

IV　国、地域、世界レベルでCROを代表するグループが多数存在するがゆえに、我々は、患者の安全性、研究革新、効率性、科学的な品質、データの完全性を普遍的に推進する。

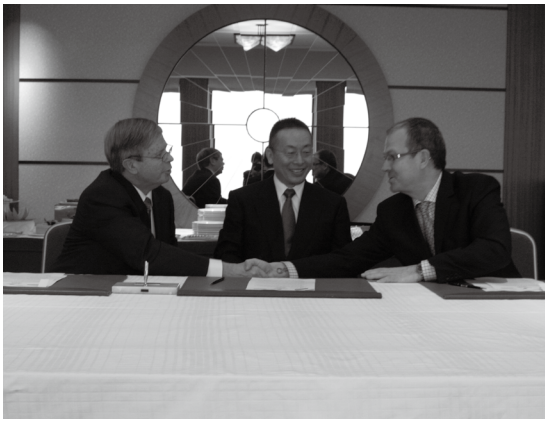
V　統一見解が示すように、CROは、業界の価値ある提案を推進し、利害関係者を啓蒙し、不当な規制や不公平な競争から業界を守ることにより、グローバルな医薬品開発業界において今後も重要な役割を果たしていく。

VI　2009年2月26日に東京で開催されるJCROA、ACRO、EUCROFの会議は、CRO協会が協調し、統一見解を構築していく上で、重要な第一歩となる。

VII　ACRO、EUCROF及びJCROAは、加盟企業が採用する共通理念における協調を助長していくため、全てのCRO協会が参加する会議を世界規模で開催する用意がある。



日米欧の三極メンバーが集結



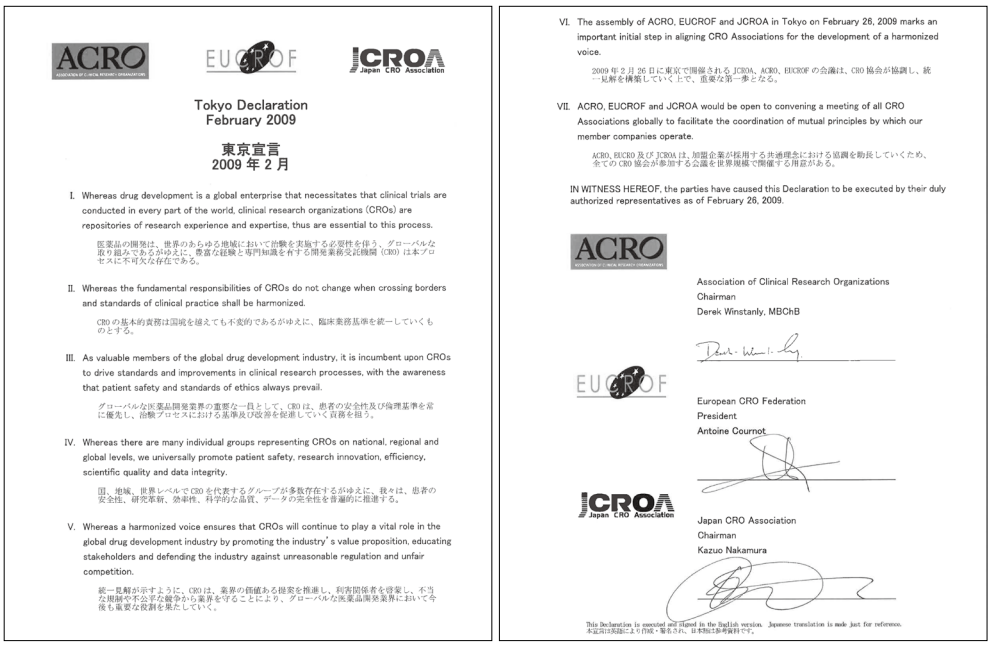
三協会の代表が「東京宣言」に署名

この東京宣言が締結されるまで、米国、欧州のCRO協会は、他の地域のCRO協会と共同歩調を取って何かをしたことはなく、東京宣言が初めてのことだった。締結を働きかけたのは日本CRO協会であり、取りまとめの中心的な役割を果たした。実際の文案についても、それぞれの地域のCRO協会は、さまざまな注文を出してきていた。それらの細かい文言の一字一句まで日本CRO協会が詰め、調整に調整を重ねて出したのが東京宣言であった。

東京宣言で大切にしたかったポイントは、Global Ethicsだった。世界には、さまざまな宗教や民族が存在する。先進国もあれば、開発途上国もある。価値観が多様であることはいうまでもない。当然、そこには異なる倫理観が生まれるが、Global Ethicsとは、そうした違いを超えて、なお、尊重されるべき権利や科学性、客観性といったことを意味す

るものである。

日本CRO協会が存在感を発揮し、米国、欧州のCRO協会と共同歩調を取って東京宣言を取りまとめたことは、世界のCROの歴史を語る上でも画期的なことだったといえるだろう。



Tokyo Declaration
February 2009

東京宣言
2009 年 2 月

I. Whereas drug development is a global enterprise that necessitates that clinical trials are conducted in every part of the world, clinical research organizations (CROs) are repositories of research experience and expertise, thus are essential to this process.

医薬品の開発は、世界のあらゆる地域において治験を実施する必要性を伴う、グローバルな取り組みであるがゆえに、豊富な経験と専門知識を有する開発業務受託機関（CRO）は本プロセスに不可欠な存在である。

II. Whereas the fundamental responsibilities of CROs do not change when crossing borders and standards of clinical practice shall be harmonized.

CROの基本的責務は国境を越えても不変的であるがゆえに、臨床業務基準を統一していくものとする。

III. As valuable members of the global drug development industry, it is incumbent upon CROs to drive standards and improvements in clinical research processes, with the awareness that patient safety and standards of ethics always prevail.

グローバルな医薬品開発業界の重要な一員として、CROは、患者の安全性及び倫理基準を常に優先し、治験プロセスにおける基準及び改善を促進していく責務を担う。

IV. Whereas there are many individual groups representing CROs on national, regional and global levels, we universally promote patient safety, research innovation, efficiency, scientific quality and data integrity.

国、地域、世界レベルでCROを代表するグループが多数存在するがゆえに、我々は、患者の安全性、研究革新、効率性、科学的な品質、データの完全性を普遍的に推進する。

V. Whereas a harmonized voice ensures that CROs will continue to play a vital role in the global drug development industry by promoting the industry's value proposition, educating stakeholders and defending the industry against unreasonable regulation and unfair competition.

統一見解が示すように、CROは、業界の価値ある提案を推進し、利害関係者を啓蒙し、不当な規制や不公平な競争から業界を守ることにより、グローバルな医薬品開発業界において今後も重要な役割を果たしていく。

VI. The assembly of ACRO, EUCROF and JCROA in Tokyo on February 26, 2009 marks an important initial step in aligning CRO Associations for the development of a harmonized voice.

2009 年 2 月 26 日に東京で開催される JCROA、ACRO、EUCROF の会議は、CRO 協会が協調し、統一見解を構築していく上で、重要な第一歩となる。

VII. ACRO, EUCROF and JCROA would be open to convening a meeting of all CRO Associations globally to facilitate the coordination of mutual principles by which our member companies operate.

ACRO, EUCRO 及び JCROA は、加盟企業が採用する共通理念における協調を助長していくため、全ての CRO 協会が参加する会議を世界規模で開催する用意がある。

IN WITNESS HEREOF, the parties have caused this Declaration to be executed by their duly authorized representatives as of February 26, 2009.

Association of Clinical Research Organizations
Chairman
Derek Winstanly, MBChB

European CRO Federation
President
Antoine Cournot

Japan CRO Association
Chairman
Kazuo Nakamura

This Declaration is executed and signed in the English version. Japanese translation is made just for reference.
本宣言は英語による TEXT・署名され、日本語は参考資料です。

協会HPにも掲載されている「東京宣言」の全文

SMO検討WG発足と厚労省検討会への参加

2002年4月、当協会はSMO検討WGを発足させた。

SMO（治験施設支援機関）は、臨床試験を実際に行う医療機関等の業務を支援する組織である。新GCP施行以後、臨床試験における業務量は増大したが、医療機関はマンパワーが限られていることもあり、SMOなど外部組織を活用して臨床試験を実施するようになった。CROとSMOは車の両輪の関係にあることから、CROの中には、発展的にSMO事業を立ち上げる会員企業が見られるようになった。

臨床試験を正確かつ効率的に進めるためには、CROとSMOの役割分担の明確化、円滑なコミュニケーションや信頼関係の確立が不可欠だが、SMOの定義や法的な位置付けは明確ではなかった。そこでWGが発足し、その役割として、CROとSMOの互いの役割の確認や業務の整理、及び倫理的で科学性のある臨床試験の実施のための具体的な手順を検討した。

行政の側でも、厚生労働省医薬局において「SMOの利用に関する標準指針の策定検討会」の会合が持たれた。同検討会は「GCPに基づいた治験に当たり、治験を実施する医療機関の業務の一部を担うSMOの現状を把握し、SMOの業務等に関する標準指針を作成すること」を目的とし、6回の検討を重ね、2002年11月に報告書をまとめた。

この報告書によって、SMOは「治験の実施に係る業務の一部を実施医療機関から受託又は代行する者」と定義付けられ、2003年6月のGCP改正において法的に認められた。その2カ月ほど前に、SMO業界全体の実態の把握と業界窓口の一本化を望む関係団体の声、医療業界からの期待に応える形で、日本SMO協会（以下SMO協会）が発足している。

こうした状況の中、当協会は、WGの検討結果として2003年7月、『CROとSMOの取り組み方：CROとSMOの適正なあり方について』を作成し、厚生労働省に提出した。その中で、同一企業がCROとSMOの両者を経営する場合は分社化するなど、独立性の確保が必要であるとした。その上で、実施する立場、その適正な実施を監視し軌道修正する立場である両者が連携を取ることが、倫理的にも科学的にも信頼できる臨床データを取得することにつながるとした。

臨床試験が実施される現場では、主にCROのモニターと、SMOのCRCが共に実務を担う。当然、共通の課題に遭遇することも多い。モニターとしての質、CRCとしての質を確保する教育研修についても、それぞれ同じ高レベルを目指す必要がある。2006年、厚生労働省の「治験のあり方に関する検討会」の第10回会議では、当協会とSMO協会が参考人として呼ばれ、社員教育研修の説明を求められている。

目的を一つにする者として、当協会とSMO協会は、年に2度定例の会合を持っている他、合同のセミナーを開催する、また、「統一書式に関する合同説明会」など、必要に応じて協力し合い、臨床試験の効率化のための取り組みを行っている。

COLUMN

第6章 CHAPTER 06

これからのCRO、そのあり方

CRO業界の成長とその規模

設立20周年を目前にした2012年は、当協会内外で大きな変化を迎える年となった。

当協会では、1999年より13年間会長を務めてきた中村和男が退任し、一木龍彦が会長に就任した。

一木龍彦会長

一木は日本の製薬企業に入社し、国立がんセンターで行われた厚生省（当時）による抗がん剤の臨床試験を担当したことで知られる。この臨床試験は、それまでの日本の臨床試験のあり方を大きく変える転機となった質の高いプロジェクトとして高い評価を受けたものだった。一木はその後、外資系企業でも経営幹部を経験し、2003年からイーピーエスの経営幹部となっている。当協会では、2008年から専務理事、2010年からは副会長を務めていた。

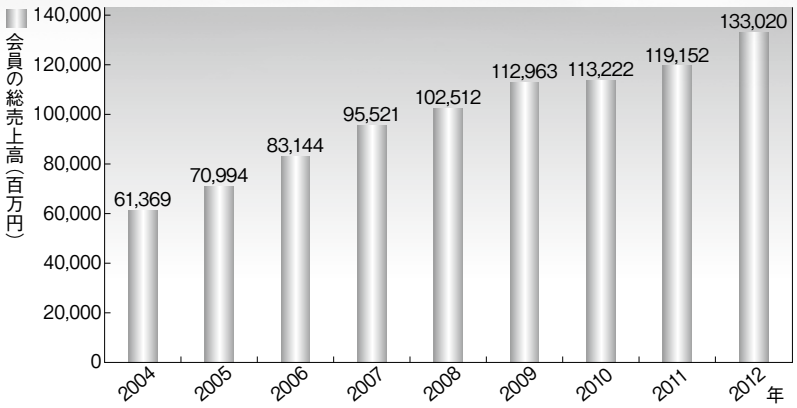
一方、当協会外の大きな変化とは、2012年12月のGCPの改正である。詳しくは後述するが、ある関係者の言葉を借りれば、CROにとっては「長年の悲願」ともいうべき「業務の全部委託」が認められた。第二の変革期、まさに、草創期に次ぐほどのイノベーションの機会であるといえるかもしれない。

当協会設立からの20年を振り返ると、最初の10年は社会的には白紙であったCROという業態をまず知ってもらうための10年、その後の10年は信頼を得るための10年であった。

ここで少し数字の推移から近年の変遷を見てみたい。

まず、会員各社の総売上高は図7のようになっている。

図7　総売上高（2004 ～ 2012年）

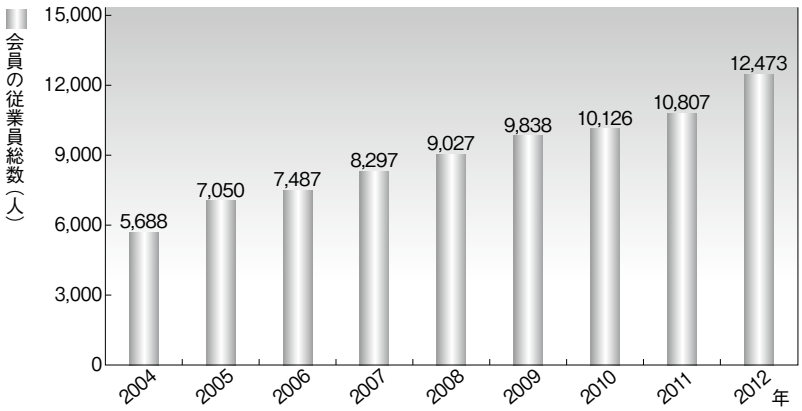


※2009年は33社の合計

2008年に1,000億円の大台に乗ってからは、やや伸びが緩くなってはいるものの、右肩上がりは維持され、2012年は全年比11.6%増と当初予測を上回る成長を示した。

会員各社の総従業員数も増えている（図8参照）。

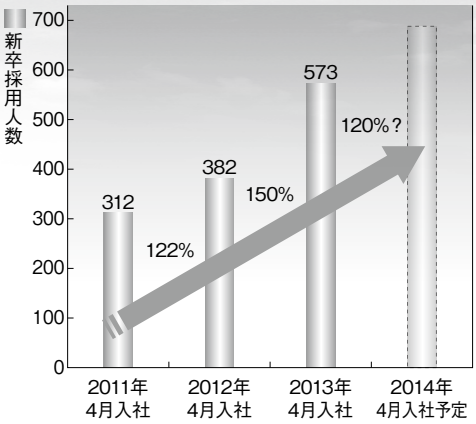
図8　総従業員数（2004 ～ 2012年）



※2009年は31社の合計

CROは新卒の採用にも積極的で、新卒採用の伸びと合わせて、従業員数が増え続けている。当協会設立当初、社員のほとんどは中途採用だったが、2000年前後から徐々に新卒者の採用が始まってきた。当協会が教育研修に力を注いできたのも、会社の規模にかかわらず、新しい業態を担う人材の質の向上を目指してきたからである。2010年からは広報CTが企画し、理系の主要大学の就職課の担当者を招き、CROの業務内容や教育研修システム、業界の概要などを説明する機会も設けている。新たな雇用の創出はCROの社会的貢献の一つと言えよう。

図9　新卒採用の伸び（2011 ～ 2014年予定）



協会の草創期、運営に関わっていたのは各企業の経営者レベルが多かった。法的な根拠もまだ明確でない分野で、ビジネスを確立しようという熱気が自社の経営、そして協会の運営に直結していた。いわば、ベンチャースピリットにあふれ、サバイバルを賭けた真剣勝負さながらであった。

新GCP後は、徐々に経験を積み、CROも臨床試験を中心とする医療分野では確固たる存在感を示すようになった。当初は法的にもあいまいだったCROが、今や規制当局である厚生労働省との対話の機会を持てるようになり、協会として政策提言を行えるようになった。協会設立20年を経て、会員各社の人材も徐々に育ち、協会活動は中堅社員が担うようになってきている。

社会的にも経営の信頼度が高まり、会員の中でも、株式を上場する企業が現れた。2001年7月JASDAQに上場したイーピーエスは、2004年に東証二部上場、2006年に東証一部上場を果たしている。シミック（現シミックホールディングス株式会社）は2002年にJASDAQに上場し、2004年に東証二部上場、2005年に東証一部上場している。株式会社新日本科学は2004年に東証マザーズに上場し、2008年に東証一部に上場している。2007年、

MICメディカルはJASDAQに上場（その後2012年10月に上場廃止）、メディサイエンスプラニングは2008年に大阪証券取引所のヘラクレス（現JASDAQ）に上場している。

このように会員各社が次々に株式上場を果たしていることは、CRO業界が大きく成長し、社会的にもその存在感を増してきていることを明確に示している。

また、中長期的な業界の動向を捉え、質の高い活動を展開するため、2009年12月には政策委員会を設置した。CROを取り巻く環境のめまぐるしい変化に対応し、山積する課題の検討、解決のスピード化を目指すもので、①CRO全体、及び日本CRO協会のプレゼンスを向上する、②会員の総意や社会的ニーズを、協会の事業活動に反映する、③CRO業界全体、及び協会の５年後、10年後を見据えた事業活動を構築していく、④これらの実現のために、協会が協会として実施すべき政策を検討し、提案を行うことを目的とし、理事会への具体的な協会施策の提案を行う組織として位置付けられている。現在、政策委員会では①人材育成、②治験等効率化検討、③事業構造の変革、④行政との連携、⑤情報戦略を５つの重点活動として定義し、種々の課題に対して検討、提案を行っている。

また、2010年10月には、当初モニタリング関連業務に主に焦点を当てた課題が検討されてきたが、統計・データマネジメント業務も受託業務の主要な部分を占めることからデー

2010年７月に開催した大学等就職課向け「CRO業界説明会」の模様

タの品質向上と効率化を目指して「統計・DMWG」を発足、製薬協データサイエンス部会と協働してCRFの標準化、中間解析に関するガイドライン策定など検討を進めてきている。

なお、会員数の増加に伴い、会員間のコミュニケーションを密にする必要性も出てきた。成長産業となったCRO業界に新しく参入してきた会員と、草創期から当協会に加盟していた企業との間で、当協会の活動に対する考え方をすり合わせておくため、2012年7月、当協会は「協会の活動を語る会」という会員向けの勉強会を開いた。当協会の歴史や活動の方針及び内容を知ってもらうのが趣旨である。好評を得て、今後も継続していく方向だ。

GCPの改正

2012年3月、厚生労働省は文部科学省とともに「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」を策定した。これは、「全国治験活性化3カ年計画」、「新たな治験活性化5カ年計画」など、2003年以来取り組んできた活性化計画を踏まえ、さらなる飛躍と自立を目指すものである。具体的には、共同IRBの活用や臨床研究ネットワーク事務局の機能の強化、CRCやIRB委員などを対象にした継続的な研修、臨床試験のコストの適正化、IRBなどの業務のIT化などIT技術の活用などが目標になっている。

GCP省令を大幅改正
治験活性化にテコ入れ
共同事務局で一括契約も可能に
準備・管理業務の全面委託解禁
病院長提出文書を集約
日米欧三極で運用統一
副作用報告は1年ごと
サンプリングSDVを相保
正本・コピーの区別不要
薬事日報（2013年4月8日）

2012年12月にはGCPの改正が行われた。CROに関連する部分の改正については薬制WGが製薬協臨床評価部会と共に当局と協議した。

ここでCROにとって画期的だったのは、「治験の依頼及び管理に係る業務」の範囲が「全部又は一部」となったことである。1997年に新GCPが公布された際、

2012年2月に開催した講演会の模様

時期尚早とされた「全部委託」が認められるようになったことは、この間の当協会の活動や会員企業の努力が実ったといえるだろう。

加えて、2012年12月のGCP改正でCROにとって大きな意味を持つことになったのは、契約の効率化が可能になったことである。業務が円滑に行われ、三者の合意の上、適切な契約がなされていれば、臨床試験の依頼者を除いた開発業務受託機関と実施医療機関の2者で契約してもよいことになったのである。また、臨床研究中核病院等が他の実施医療機関とネットワークを形成した場合、共同で事務局を設置し、臨床試験の契約を一元的にできるようになった。

CROが臨床試験の現場で大きな貢献をしてきていることが認められ、CROの意見が行政に取り入れられるようになってきた結果、臨床試験の進め方も効率化が図られるようになってきたといえるだろう。

パートナーからプレーヤーへ　～よりよき医療の提供を担う者として

2012年5月、当協会会長に就任した一木は、これからの10年を展望し、目指すべき目標として「製薬企業のパートナーから、自立したプレーヤーになる」ことを掲げた。製薬企業のニーズを先取りし、それに過不足なく応える「よきパートナー」で満足することなく、CRO自らが、より良い医療実現への道を切り開いていく意欲を示したといえよう。

製薬企業からの臨床試験の受託で成長してきたCROにとって、なかなか野心的な目標設定である。

ここである協会関係者の思い出話を披露しておきたい。まだ当協会が設立される前のことだが、CROの活動の調査のために米国に渡った彼は、そこである病院長の驚くべき行動を目の当たりにした。訪問日、本来、病院長は長期休暇で不在のはずだった。ところが、病院に到着してみると、その病院長が彼と同行したCRO関係者たちを玄関で出迎えたのだ。その後、病院長自ら病院内を懇切丁寧に案内してくれた。CRO関係者が来院すると聞きつけて、何をさておき飛んできたという。

医療制度や文化の違いがあり、日本と単純な比較はできないが、CROが一定の敬意を持たれる存在であることは間違いない。パートナーにとどまらず、質の高い医療の提供という同じ目標に向かって進む同士、まさに自立したプレーヤーとして評価されているからこその丁重な応対だったといえるのかもしれない。

重点課題として一木は、「人材育成の強化」「既存ビジネスの強化」「新規ビジネスの検討」「行政との連携強化」「情報戦略」を挙げている。各重点課題に対して、当協会では具体的なアクションプランを立て、それを実行に移していく体制をとっている。

かつて1980年代の米国でジェネンティック社やアムジェン社はバイオ技術で一世を風靡(ふうび)し、医薬品分野で画期的な存在になった。そのイノベーションを支えたのがCROというその時代に生まれた新しいビジネスだった。

山中伸弥・京都大学教授のノーベル賞受賞につながったiPS細胞の樹立は、米国で起きたイノベーションと同等、あるいはそれを超えるインパクトを持つ日本発の技術となる可能性を秘めている。

こうした革新的な技術を用いた医薬品や医療機器の安全性と有効性の評価法を確立する

には、レギュラトリーサイエンス※と呼ばれる新しい分野の科学の重要性が指摘されてもいる。

これからのCROは、これまで培った専門性を生かしながら、こうしたまだ確立されていない分野への参入も視野に入れるべきであろう。それが「自立したプレーヤー」へつながる道の一つなのかもしれない。そうした姿勢こそ、ベンチャースピリットをもって、勇敢にCROという未知の分野にこぎ出した先人の志に通じるはずだ。

当協会は2013年9月、創立20周年を迎えた。これからの10年という未来を考えた時、人材育成の面では、CRAやDMといった専門性に加え、薬の開発全体のプロセス、全体の枠組みにおける自分たちの仕事の役割を、医療に携わる者として広い視野で捉えられる人材をいかに育てるか、が重要な課題となっているといえるだろう。

会員各社とも、その成り立ちや規模、得意分野は違う。すでに、医療分野全般において、一歩先のソリューションの提案、戦略的で効率的なオペレーションの組み合わせを実践できる企業も登場している。その波をいかに協会員全体に広げることができるか。

CROは、今や、革新的な医薬品や医療機器の開発・臨床応用をはじめ、国民に質の高い医療を迅速に提供するために欠かせない存在になろうとしている。今後、さらにその存在意義を高め、発展するために、当協会は惜しみない支援を続けたい。

※レギュラトリーサイエンスとは、「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づく的確な予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学」（第4次科学技術基本計画 2011年8月19日閣議決定）のこと。

臨床試験のIT化とCRO

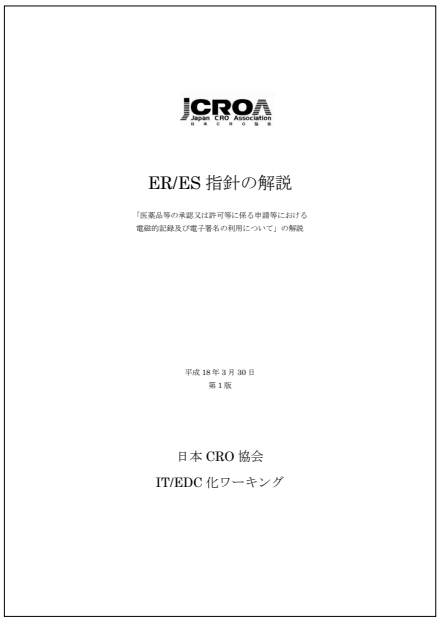
2004年、当協会はIT／EDC（電子的臨床検査情報収集）化勉強会（現IT化WG）を設置した。目的は、ITを活用することによって、臨床試験をより効率的に、正確に、安価に実施する可能性を探ることである。勉強会では、実態を把握するため、電子的に行われた症例を収集し、臨床試験のIT／EDC化の現状や動向を調査した。

その成果をさらに先に進めることになり、勉強会はIT／EDC化WGとして再編成された。WGでは、主に臨床試験のIT／EDC化にとって重要な2点、「ER／ES（電子データ／電子署名）指針」と「EDCの標準化」について、検討・協議が重ねられた。このうち、ER／ES指針については、2006年3月に「ER／ES指針の解説」として報告書がまとめられた。

ER／ES指針とは、2005年に厚生労働省が医薬食品局長名で通知した「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」を指す。ここで示された指針が概念的に書かれていたために、読む者の立場などによって異なる解釈が生まれていた。そこで、WGが当協会としての解釈、取り扱いを整理し、その考え方を提示した。

その後は、EDCの標準化への取り組みを中心に活動した。EDCの普及に伴って、CROの主たる業務であるモニターやDMの業務に与える影響を検討した。この活動を通して、新たなビジネスチャンスを広げる可能性について検討した。

2010年には、香川大学医学部附属病院医療情報部及び日本製薬工業協会医薬品評価委員会電子化情報部会との共同で、電子カルテの情報を特定のソフトウェア、ハードウェアに依存しないIMES（情報伝達のための中間標準規格）を用いて、医療機関から治験依頼者に転送する実証実験を実施し


JCROA
Japan CRO Association
日本CRO協会

ER/ES 指針の解説

「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における
電磁的記録及び電子署名の利用について」の解説

平成 18 年 3 月 30 日
第 1 版

日本 CRO 協会
IT/EDC 化ワーキング

2006年3月に発表した「ER／ES指針の解説」

た。さらに2012年には、波形データの取り込みにも成功している。こうした実績を通じ、関連団体との交流も深まった。

また、より身近な活動としては、IT用語集や臨床試験のプロセス（創薬・販売・市販後調査など）ごとに関係するITツール、システムの一覧表の制作などがある。

IT化により、従来の実務、例えばデータ収集やモニタリングが効率化できることは想像に難くない。個々の医療機関を訪問してデータを収集し、モニタリングするには、マンパワーが必要であり、コストがかかる業務である。それが、現場へ訪問することなく、電子的な遠隔操作によって、データ収集が可能になれば、時間とコストは大幅に圧縮される。こうした「リモートモニタリングやリモートSDV」の導入はCROの業務形態の変革に結びつく可能性もある。一方、ドクターとのコミュニケーションが不足してしまう懸念や、安全性の確保の面などで課題も考えられる。また、データを電子的に取り扱う場合に付いて回るセキュリティの確保についても課題がある。

IT化は、臨床試験の効率化と密接に関わり、その知識、技術は今後のCROの発展に欠かせない。多くの課題の解決に向けて、WGの今後の活動が期待される。

COLUMN

EUCROF perspective on the present

Stefano Marini
President
European CRO Federation (EUCROF)

It is quite evident that the world's economy in general is facing a great challenge to recover after the serious crisis of the last recent years and is presently seeking new formulas to re-launch investments, initiative and a substantial hope for a better future.

"How did we arrive to this?" and "How will we come out of this?" are questions to which experts of the entire world are trying to find answers, always adding little pieces of truth to the puzzle, but the full scenario is remaining foggy and will unfortunately only be fully understood when all this will have become our past and will be just history.

We will limit our reflection to the world of healthcare analysing previous conditions, forces of change and new scenarios (1).

Previous Conditions (1980-2000)

- The general global economy was quite stable and the pharmaceutical sales were focused on 10 major markets, with block busters driving the business (predominantly chemical molecules with annual revenues of > $1.0 bn per product).
- Drugs were prevalently marketed to primary-care physician.
- The global population aged 65+ was 6.0%-6.9%.
- Information was circulated mainly through paper press, television, radio and the first websites.
- Clinical research costs were increasing very slowly till the beginning of the nineties and then started to raise at a very high rate. This trend has favoured outsourcing models and formed the basis for CROs to flourish.

Forces of change

- Banking, financial and sovereign debts increase in the Western world.
- Globalization of markets and economy.
- As soon as a country economy emerges and improves its expenditure capacity, investments in healthcare as a percentage of GDP climbs, and more steeply in

mature markets. This is happening in Asia, South America and Africa for the first part, and continues fast in Europe, USA and Japan, despite the efforts of governments, with the only effect that payers influence over treatment choice increases.

- Life expectancy has risen significantly in the developed world; this has the consequence that aging populations afflicted with expensive chronic diseases are also growing rapidly.
- Global pandemics still represent high risk based on urbanization and population growth this being more evident in Asia and Africa than in the Western world.
- The progressive increase of health costs is having a significant impact on the design and strategies of national systems.
- As technology (e.g. internet, social media) makes it easier to take an active role, patients are better informed on their health and on the availability of new treatments. This phenomenon, in some cases, is creating the problem of public political pushing on the use/approval of treatments not yet studied as extensively as they would need to.
- Personalized medicine is becoming more affordable based on technological advances decreasing the cost of genome decoding.
- Blockbuster drugs patents are expiring or have expired.
- R&D productivity is declining and costs for a drug development is rising.
- More healthcare reforms are -experienced reducing expectations on price & reimbursement of new drugs, with exceptions of high price and reimbursement for rare/orphan diseases/drugs.
- Pipeline of new compounds and percentage of success in development are decreasing.
- Return on investment (ROI) is decreasing.

New Scenario (2011-2020+)

- Economic volatility seems to be a permanent condition.
- The focus seems to move to growth markets with a defense strategy in key mature markets.
- Global population aged 65+ is raising to 7.6%-9.4%, particularly in developed countries; this may represent a major cost for healthcare system, but also an opportunity for drug development for chronic age related diseases.
- Obesity is becoming epidemic.
- Social media and communication tools will expand availability and fast diffusion of information.
- New opportunities will derive from a specialist-medicine business model (proteins with annual revenues of > $1.0 bn per product).
- Marketing strategies are refocusing on the role of healthcare payers and

cost-effectiveness data to be produced (opportunity for CROs). Value-based National Heath Systems purchasing (using outcomes) will drive regulatory authorities decisions.

- Investments on development of treatments for rare/acute diseases will enable higher prices for the new drugs.

Clinical Trials

According to 3 Tufts Center analyses (2, 3, 4), trials are increasingly longer and more complex, consequently costs are rising. They observe that clinical study procedures frequency is 49% higher, duration is 74% longer, CRFs are 270% longer and, despite this, 15-30% of data are not used in NDAs and 22% of procedures are non-core.

Because of this the cost per patient has almost doubled between 2008 and 2011, particularly in Phase II and III (Fig. 1) (5). Nevertheless the outlook for new investments in R&D doesn't look bad, on the contrary, after few years of stagnation a moderate growth up to around a + 2% is foreseen for the next years (Fig. 2) (6).
The effects of all the trends, changes and deriving forces described above are mirrored

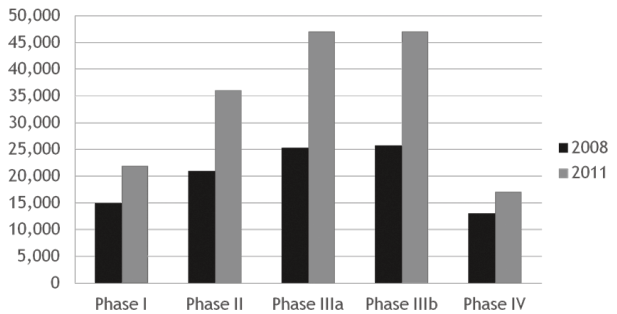


figure 1 Cost per patient increase in US $
Source: Pharmalot, reporting data from Cutting Edge Informatics, 26 Jul 2011

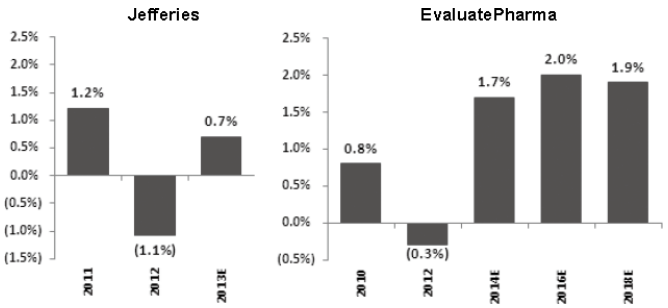


figure 2 R&D Spending Changes
Source: Company Data, Capital IQ, EvaluatePharma, and Jefferies LLC

in the total number of new clinical trials in Europe, as an example of a mature market, compared with China between 2007 and 2011:

Year	No. of new Clinical Trials in Europe (7)	No. of new Clinical Trials in China (8)
2007	5.028	9
2008	4.618	38
2009	4.491	58
2010	4.193	134
2011	4.127	340
2012	n.a.	601

China is still far away from the numbers of trials conducted in Europe and in the same geographical area such as in Taiwan or South Korea, but the progression of growth is very rapid and the potential is unbeatable with a population of around 1,4 billion. China is working hard and investing a lot in the area of outsourcing in drug development and the results will come.
On the other hand, we register a stagnation/reduction trend in Europe, which deserves careful consideration and discussion between all involved stakeholders. Since CROs are increasingly used to represent pharmaceutical companies and academia in conducting their clinical trials, they should have a voice before regulatory authorities and other stakeholders in discussing proposals to improve the general scenario and the attractiveness of Europe as a good place to conduct clinical trials.

The EUCROF role

In this context, EUCROF is significantly progressing with its direct participation to the EMA GCP Inspectors Working Group (IWG), with the EUCROF WG on Clinical Trials in Paediatric Population being invited to EMA meetings and organising joint conferences with EMA (9), with the WG on Clinical Trial Legislation analysing and suggesting changes to draft guidelines or other legislation under public consultation, with the Late Phase WG demonstrating the difficulties within European countries in interpreting non interventional study protocols in the same way, with the Early Phase WG proposing a European common database of volunteers.
From the date of inception, EUCROF has grown quite rapidly in representativeness: at present EUCROF includes 10 national CRO associations (Belgium, Czech Republic, France, Germany, Great Britain, Italy, Spain, Sweden, The Netherland, Turkey) and 7 associate members (Denmark, Greece, Ireland, Poland, Portugal, Switzerland, Ukraine). All together EUCROF represents around 300 CROs as legal entities, with over 15.000 professional employees.
We are aware that new associations inspired by EUCROF have recently been founded or are well underway to start their activities. They are in Greece (HACRO), in Poland

and in Ireland. A sort of Club of CRO association meets regularly in Finland and they received a EUCROF presentation in 2012, willing to learn and potentially start the process to become a real association.
Within Europe other similar national associations exist: in Russia the Association of Clinical Trials Organizations (ACTO, www.acto-russia.org) and in Bulgaria the Bulgarian Association of Clinical Research (BACR, http://old.bacr-bg.com/index.php?l=2). However, these associations accept pharmaceutical companies as members and this is in conflict with the possibility to become a member of EUCROF for which the not involvement in drug sales represents an added value to gain the role of a third party. EUCROF intends to remain midway between Regulatory Authority and Pharmaceutical industry, being exclusively interested in a correct and reliable execution of clinical trials. EUCROF has recently received requests for membership from CROs located in the Middle East North Africa (MENA) area.

EUCROF has also sought collaborations with CRO Associations of other geographical areas such as the Japanese CRO Association (JCROA, http://www.jcroa.gr.jp/eng/), the Association of Clinical Research Organizations, focused on global CROs (ACRO, http://www.acrohealth.org), the Brazilian (ABRACRO, http://abracro.org.br/) and the Association of CROs in Argentina.
As per far East and Asia Pacific area, EUCROF has recently assisted a request for support for the initiative of forming an association in Australia. In India, apart from the presence of ACRO and associations of professionals working in the field of clinical research, the CROs have not yet met to associate their interests. The Pan-Asian Clinical Research Association (PACRA; http://www.pacra.org) is a no profit association, with objectives mostly related to training and education of professionals, however, it has members and financers of pharmaceutical industry. The objectives and the presence of the pharmaceutical industry significantly differentiate PACRA from EUCROF.
In his role of President of EUCROF, Dr Stefano Marini has been invited twice to China, in 2012 and 2013, by a governmental organization as invited speaker and moderator to several conferences and meetings on outsourcing in drug development. These experiences have opened a discussion on a possible collaboration to support potential local entrepreneurs to invest in the CRO area, possibly also creating the basis for the start up of a local association.

This world picture on CROs associations gives a clear idea that the advantages to be represented and to talk with one voice to regulatory bodies, pharmaceutical industry, patients and any other stakeholder associations is not yet a globally recognised value. The other aspect giving a substantial business advantage to CROs associations is the strength of the networking potential, facilitated by the selection process to become a member company and the most important part of doing business together: to personally meet the people and thus to be able to develop trust.

Conclusions

From the analysis of the critical period we are all facing, as usual, a number of opportunities emerges for those who will be able to catch the trend of innovation and transformation required. What sounds clear from many sources is that we have to "Do more with less".
Most probably, this will be possible for those who will be able to create innovative solutions in the IT field of Cloud computing and Internet Platforms for clinical research service management.
The other aspect of our world of Associations is the great power of representativeness to be used for the benefit of our associates. In addition, in our EUCROF experience, the instrument of the Working Groups is demonstrating great effectiveness in influencing specific fields of CRO interest and is also giving great opportunities to individuals to grow their expertise in in their area of competence. More professional visibility in our large but limited community is certainly an advantage.
Anyway JCROA, ACRO and EUCROF, we all together play a fundamental role in setting and defending common interests, enhancing market penetration regarding CROs outsourcing concepts, encouraging authorities to favour/create the right infrastructure for future development.

The globalisation of the markets should finally raise the question for CROs and CRO associations on this globe "Do we need a World Association of CROs (WACRO)"?

Acknowledgment: This paper has been prepared upon invitation of JCROA for their 20th anniversary of foundation. Sincere gratitude goes to JCROA for the honour and the privilege offered to EUCROF to be part of this important celebration.

References

1. "From vision to decision, Pharma 2020," 2012, PwC
2. Tufts Center for the Study of Drug Development: Assessing the impact of protocol design changes on clinical trial performance
3. Tufts Center for Drug Development: Assessing the downstream impact of protocol design complexity
4. Tufts Center for Drug Development: 2012 Protocol Study
5. Pharmalot, reporting data from Cutting Edge Informatics, 26 Jul 2011
6. Concept paper of European Commission, page 18 http://ec.europa.eu/health/files/clinicaltrials/concept_paper_02-2011.pdf
7. Elaborated by Stefano Marini from data available on www.clinicaltrials.gov
8. Economic Outlook for 2013, (The Wall Street Panel) Michael A. Martorelli, CFA, Director Fairmount Partners.
9. "Methodological Approaches to Overcome the Challenges of Drug Evaluation in Children" held on Thursday 18 April in London. http://www.eucrof.eu/

欧州CRO協会からみたCRO業界の現在と今後の展望

世界経済は、ここ近年の深刻な危機状態から回復するために大きな変革に直面しており、そのための再投資やイニシアティブ、より良い未来への望みに向けて新たな仕組みが求められていることは明らかです。

では、なぜこのような状況になったのか。どうすれば、その状態から脱却することができるのか。これらの答えを世界中のその道のエキスパートたちが見い出そうとしています。これらの課題への答えは暗中模索の状態で、完全なシナリオは、現在の状況全てが過去のこととなった時、つまり、歴史となった時初めて分かることになります。

欧州CRO協会（EUCROF）は世界のヘルスケアに関して、過去の状況、変革への力、そして今後のシナリオの三つの側面で分析してみました[(1)]。

過去（1980 ～ 2000年）

- 世界経済は極めて安定しており、医薬品売上は、ブロックバスター（主に、1製品当たり、10億ドル以上の年間収益をもたらすような化合物）と呼ばれる製品を中心に10の主要な市場に集中していた。
- 医薬品は、開業医に広く、販売促進された。
- 65歳以上の世界の人口は6.0 ～ 6.9%を占めた。
- 情報は主に、新聞、TV、ラジオ、ウェブサイト等を媒体として伝達された。
- 臨床試験にかかるコストは、1990年代初頭までは緩やかであったが、その後、急速に増加した。この動向はアウトソーシングビジネスモデルに有利に働き、CRO事業の発展の礎を築くこととなった。

変革への力

- 西洋社会における銀行、事業財政、国家の赤字が増加した。
- 市場や経済が、旧来の国家や地域などの境界を越えて、地球規模に拡大してさまざまな変化を引き起こした。
- 国家経済の歳出が増大されるにつれ、GDPに対するヘルスケアへの投資の割合が上昇し、成熟市場においてはさらに加速した。この現象は、まず、アジア、南米、アフリカなどの国々で見られ、続いて、ヨーロッパ、アメリカ、日本等で急速に広がっていった。その結果、各国の規制当局の努力もむなしく医療費は増大し、人々の治療の選択肢に影響を及ぼす結果となった。
- 人々の寿命は、先進諸国で大きく伸び、治療費がかさむ慢性疾患を有する患者数も増大する結果となった。
- 世界的に広がる流行病に対するリスクは、人口増加や都市化により増大した。西洋社会よりも、アジア、アフリカにおいてリスクは顕著に高くなった。
- 医療費の増大は、国家制度の計画や戦略に大きな影響を与えている。
- インターネットや情報メディアなどのテクノロジーの発達により、患者は簡単に自分の健康や、新しい治療法について知識を得られるようになった。しかし、一方でこのような現象は、未確立の治療法の活用や承認に対して、必要以上の政治的圧力を生む結果となった。

・オーダーメイド医療も、ゲノム解読コストの削減など先端医療技術の発展により価格的に見合うようになってきた。
・ブロックバスター医薬品の特許が、切れたあるいは期限を迎えつつある。
・研究開発（R&D）の効率化も低下する一方で、研究開発コストは高騰の一途をたどっている。
・ヘルスケアビジネスの変革の結果、希有な疾病、オーファンドラッグを除いて、新薬の薬価、薬価償還に対する期待を持てなくなっている。
・新しい化合物のパイプラインと開発の成功確率は低下してきている。これに伴い、投下資本利益率も減少してきている。

今後のシナリオ（2011 ～ 2020年後）
・市場変動性は長く継続していく。
・主要な成熟市場においては防衛戦略を用いながら、成長市場に目が向けられるだろう。
・世界では、65歳以上が7.6%から9.4%に増加し、特に先進国では、高齢者の医療費がヘルスケア制度の主要なコストとなるだろう。一方で、これは高齢者の慢性病に対する医薬品開発の機会ともなり得る。
・肥満は、まん延していく。
・ソーシャルメディアとコミュニケーションツールの発達により、情報が早く伝達される。
・専門家による医薬品ビジネスモデルにより1製品当たり年間10億ドル以上の収益のある蛋白製剤のような、新たなビジネスチャンスがもたらされる。
・ヘルスケア分野の市場戦略は受益者の役割と費用対効果のデータ（CROの活躍も期待されている）に再度注目するだろう。価値に応じたヘルスケア制度が整備され、規制当局の意思決定に影響を与えていくだろう。
・希有な疾病や急性疾患の治療法への投資が、新薬の高薬価につながるであろう。

臨床試験

タフツ大学センターの分析[(2),(3),(4)]によれば、臨床試験が長期化、複雑化した結果、コストが増大しました。臨床試験の観察項目頻度は49%上昇し、期間も74%長くなり、CRF（症例報告書）も270%厚くなりました。それにもかかわらず、15-30%の試験結果データはNDA（新薬承認申請）に使用されず、また、22%の観察項目はその試験において重要な項目ではありませんでした。

この結果、一人当たりの被験者に対するコストは2008年から2011年の間で（特に第II相と第III相試験において）2倍になりました[(図-1)(5)]。にもかかわらず、R&Dへの新投資の見込みはそれほど悪くなく、むしろ、数年にわたる経済不況の後、ここ数年で約2%まで緩やかに増加することが見込まれています[(図-2)(6)]。

上記の動向、変化やその影響が、成熟市場である事例として、ヨーロッパにおける新たな臨床試験の件数に反映されており、2007年から2011年における中国市場と比較するとよく理解できます。中国はヨーロッパや隣接する台湾、韓国と比較してはるかに臨床試験の数は少ない状況です。しかしながら、14億という人口のおかげで、中国の臨床試験

の成長は大変急速で、その拡大可能性は圧倒的に大きく、中国では、医薬品開発分野へのアウトソーシングに投資が盛んに行われ、結果はこれから出てくると推測されます。

一方、ヨーロッパにおける臨床試験の件数は減少の傾向にあり、全ての関係者は今後の開発事業について慎重に検討する必要があります。臨床試験を実施する際、製薬企業や研究機関がCROを活用することが増えています。ヨーロッパを魅力的な臨床試験の場として医薬品産業をさらに発展させるため、規制当局やその他関連企業よりも、CROが率先して意見を発信すべきなのです。

EUCROFの役割

EUCROFはEMA GCP査察のワーキンググループ（WG）に積極的に参加してきました。EUCROFの「小児における臨床試験ワーキンググループ（以下、WG）」はEMA（欧州医薬品庁）と会合に出席し合同カンファランスを開催してきました[(9)]。また「臨床試験法令WG」はガイドラインのドラフトや法令案を検討し、改訂を提案しました。後期臨床試験のWGは非介入研究のプロトコルの解釈を、EU各国間で画一する難しさを表明し、一方、前期臨床試験のWGは、任意の代表被験者のデータベースをEUにおいて共有化することを提案しました。

活動開始以来、EUCROFはEUを代表する意味で、急速に発展を遂げ、現在では、10カ国（ベルギー、チェコ共和国、フランス、ドイツ、イギリス、イタリア、スペイン、スウェーデン、オランダ、トルコ）のCRO協会が加盟し、7カ国（デンマーク、ギリシャ、アイルランド、ポーランド、ポルトガル、スイス、ウクライナ）が会員メンバーとして参加しています。現在、EUCROFは、約300社のCRO、15,000人の従業員を代表しています。

EUCROFの理念に賛同する協会も新たに創設され、活動を開始しようとしているとの情報も得ています。例えば、ギリシャのHACROや、ポーランド、アイルランドです。フィンランドでは、CROのクラブのようなグループが定期的に会合を開いており、2012年にはEUCROFのプレゼンテーションを受け、正式な協会を発足すべく意欲的に準備をしています。

ヨーロッパでは、他に同様な国レベルの協会が存在しています。例えば、ロシアでは、the Association of Clinical Trials Organizations（ACTO, www.acto-russia.org ） が、 ブルガリアでは the Bulgarian Association of Clinical Research（BACR , http://old.bacr-bg.com/index.php?l=2）などがこれに当たります。しかしながら、これらの協会は製薬企業を会員として受け入れており、医薬品販売を行わない第三者としての役割を果たす付加価値を生むというEUCROFの組織とは矛盾しています。

EUCROFは規制当局と製薬企業の間で中立的立場を取り、正確で信頼性のある臨床試験の実施のみを目指しています。EUCROFは最近、中東北アフリカ（MENA）領域のCROから会員加入申し込みを受けました。

EUCROFは、また、他の地域のCRO協会、例えば、日本CRO協会（JCROA、http://www.jcroa.gr.jp/eng/）、米国CRO協会（ACRO、http://www.acrohealth.org）、やブラジル（ABRACRO,http://abracro.org.br/）、アルゼンチンのCRO協会との連携を模索しています。

また、極東やアジア・パシフィック地域では、最近、EUCROFはオーストラリアでの協

会設立を支援しました。インドでは、ACROや臨床研究分野で活躍する専門家たちの団体はありますが、CRO各社の協会設立には至っていません。パン・アジア臨床研究協会（PACRA; http://www.pacra.org）は、非営利団体で、彼らの目的は主に、専門家たちへのトレーニングと教育です。この団体は、製薬企業の投資家がメンバーに加わっています。協会の目標やメンバーに製薬企業が存在するということが、PACRAとEUCROFを大きく異なったものにしています。

EUCROFの会長である私は、中国政府から2012年と2013年の2回、講演者または議長として医薬品開発をめぐるアウトソーシング事業に関する会合やカンファランスに招聘されました。この経験がCRO事業へ投資する地元企業との協力について検討するきっかけとなり、地元のCRO協会設立の礎を築くことになりました。

規制当局、医薬品業界、患者の皆様、利害関権者の団体などへ代表として、意見を発信するというCRO協会の活動の利点や価値は、まだまだ世界的に認められているとは言えません。しかし、CRO協会の大きなビジネス上の利点は他にもあります。協会会員になるネットワークの強みであり、人との出会い、信頼関係を構築するというのは一緒に仕事をする上で一番重要なことです。

最後に

一般的に直面している危機的時期を分析することで、必要な改革と変革の動向を捉えるチャンスが多くなります。これまでの経験から明らかに言えることは、“より少ない労力でより多くの事を実行”しなければならない、ということです。

これは、クラウドコンピューターなどのIT分野や、臨床研究関連業務を管理するインターネットプラットフォーム分野における革新的なソリューションを構築することができる人たちにとっては、おそらく可能なことでしょう。

われわれ協会の特徴は、協会としての代表性が会員の大きな利益となっていることです。また、EUCROFの経験から言えることは、WGへ参加することで、CRO事業で特に関係のある分野に効果的に影響を及ぼすことができます。そして、協会会員個人の能力の専門性を高めるために大きな機会となっているのです。この大きな、しかし、限られたコミュニティーにおける専門性の追求は確かな利点となっていくことでしょう。

とにかく、JCROA、ACROそしてEUCROFのそれぞれが、また利益を共有し、CROのアウトソーシング・コンセプトに対する市場の理解を拡大させ、規制当局に働きかけ、将来の発展のための最適なインフラを整備していくための基本的な役割を担っているのです。

市場のグローバリゼーションとして、CRO並びにCRO協会は、CRO世界協会（WACRO）の必要性について問うことになるでしょう。

謝　辞

本文は、日本CRO協会創立20周年への寄稿文として作成しました。この貴重な祝賀記念誌の一部に加えられることに感謝いたします。

欧州CRO協会会長　Stefano Marini

※(1)～(9)の参考文献、図表は原文を参照してください