

○伊藤裕子（文科省・科学技術政策研）

1. はじめに

第三期科学技術基本計画（2006・2010 年）に、「円滑な科学技術活動と成果還元に向けた制度・運用上の隘路（あいろ）の解消」について取り組むことが謳われ、基本政策推進専門調査会の制度改革ワーキング・グループにおいて、科学技術の振興や成果還元上障害となる制度的な要員として研究現場等で顕在化している制度運用上の諸問題、6 項目¹⁾についての審議が行われてきた。その中の 1 つが、「治験を含む臨床研究の総合的推進」である。

本研究では、日本の臨床治験に関する国際的な論文生産量（シェア%）を明らかにし、その結果から、臨床研究の推進において日本が取るべき方策を検討する。

2. 日本の状況

日本は、人口の年齢構成（2005 年）が、65 歳以上 2,560 万人（総人口の 20%）という超高齢社会であり、通院率（人口千人対）の上位の傷病（2004 年）は、高血圧症、腰痛症、糖尿病、白内障などで慢性疾患が中心である。また、3 大死因（2005 年）は、悪性新生物（がん）32.5 万人、心疾患 17 万人、脳血管疾患 13 万人である。このように、早期発見・治療が治癒に重要な疾患や、病気の進行により正常機能が損傷し、代替物が必要となる疾患などに罹患している人が多く、健康長寿のために、先進的な医薬品や医療機器の開発が望まれている。

新しい医薬品・医療機器は、市販されて国民に広く使用されるためには、薬事法に基づく有効性や安全性などに関する審査で承認を受けなければならない。このための提出すべき資料データの収集の目的で、健康な人や患者に対し、「医薬品や医療機器の候補」を使用（臨床試験）することを「治験」という。

新しい医薬品・医療機器の開発には、治験が必要不可欠である。近年、企業が、日本での「治験」の実施に困難が伴うために、先に欧米において「治験」を実施するケース（治験の空洞化）が増加していると言われている。このことは、日本の患者が最先端の医薬品等を享受する機会を遅れさせ、また、医療従事者が最先端の医薬品等に接する機会を遅れさせることで、日本の医療技術の水準が先進国のレベルアップについて行けずに遅れるのではないかと懸念されている。また、医療機器開発における国際競争力の確保にも問題を生じている。

治験を推進するための検討会は 1998 年から設置され²⁾、2003 年には文部科学省・厚生労働省で「全国治験活性化 3 ヶ年計画」が開始され、2005 年からは厚生労働省医薬食品局において「治験のありかたに関する検討会」が実施されている。

しかし、治験を実施する環境はあまり改善されていないとされ、前述の総合科学技術会議・基本政策推進専門調査会の制度改革ワーキング・グループにおいて、2006 年 7 月 21 日に『科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について（中間報告案）』が発表された。その中で、「治験を含む臨床研究の総合推進」における「Ⅱ. 体制整備に向けた改革の方向」として、（1）支援体制等の整備・増強、（2）臨床研究・

臨床研究支援人材の確保と育成、(3) 研究推進や承認審査のための環境整備：①臨床研究を推進するための制度的枠組みの整備、②独立行政法人医薬品医療機器総合機構の承認審査の迅速化・効率化、③国際共同治験の推進、(4) 国民の参画：①治験の情報提供活動の規制緩和、②被験者に対するインセンティブの付与、が提言された。

1) 「優秀な外国人研究者を日本に惹きつける制度の実現」、「研究者の移動の際の経済的不利の是正」、「治験を含む臨床研究の総合的推進」、「研究費の公正で効率的な使用の実現」、「女性研究者の活躍を拡大する勤務環境整備」、「研究支援の強化」である。

2) 「我が国における治験の活性化に向けて」政策研レポート No. 3 (2002 年 5 月) 医薬産業政策研究所

3. 臨床研究の論文分析の先行研究

3-1. 臨床研究のジャーナルにおける日本の論文生産

前項の『科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について(中間報告案)』の「(1) 支援体制等の整備・増強」において、「日本は世界の中でも自前で医薬品開発できる数少ない国の一つでありながら、臨床研究を行っている大学病院及び病院は非常に研究が進みにくい状況にある」とあり、その根拠として、「実際、1991 年から 2000 年にかけての 10 年間の主要 13 誌における論文数の国別シェアでは基礎科学(生命科学)では日本は 4 位であるのに対して臨床研究では 14 位であった(New England Journal of Medicine 2002)」と記述されている。

ここで採り上げられた論文は、京大医学部の M. Rahman 氏, T. Fukui 氏 著の“A Decline in the U.S. Share of Research Articles”, New England Journal of Medicine 2002; 347:1211-1212 (2002)³⁾である。

Rahman 氏らは医学分野で世界最大の文献データベースである Medline (1,600 万以上の論文等を収載) を利用し、基礎科学の研究では 6 ジャーナル(Cell, Nature, Nature Genetics, Nature Medicine, Neuron, Science)を対象に、臨床研究では 7 ジャーナル(American Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, Archives of Internal Medicine, British Medical Journal, Journal of the American Medical Association, Lancet, New England Journal of Medicine)を対象にして、1991 年から 2000 年までの論文の責任著者(corresponding author)の所属機関の国に関して分析し、全論文に対する各国の論文シェアを%で表した。Rahman 氏らの論文では、トップの 20 カ国について、1991 年および 2000 年のそれぞれの論文シェア%、1991 年から 2000 年の期間の論文シェア%が示されたが、ここでは、議論の焦点を絞るために、日本を含めた主要国(7 カ国)の 1991 年および 2000 年のそれぞれの論文シェア%データのみと、トップ 20 カ国内における順位を示した(表 1)。

表 1 によると、基礎科学の研究では、1991 年(総論文数 1,786)に 69.7%でトップの米国は、2000 年(総論文数 3,080)には依然としてトップだったが、シェアは 58.3%と縮小した。臨床研究においても同様に、米国が 1991 年(総論文数 2,857)に 60.0%シェアでトップであり、2000 年(総論文数 2,668)には依然としてトップだったが、シェアは 52.1%と縮小したことが示された。

一方、日本は、基礎科学の研究では、1991 年に 2.6%シェアで 5 位だったが、2000 年には 3.7%とシェアを伸ばし、4 位になった。臨床研究においても、1991 年は 0.5%で 14 位だったが、2000 年には 0.8%で 11 位と、シェアを伸ばしていることが示された。しかし、臨床研究の論文シェアは、基礎科学の研究の論文シェアに比較するとかなり低い。基礎科学の研究の論文シェアから考えると、日本の臨床研究論文のシェアは、フランス

と同程度を示しても良いはずである。論文分析に使用された基礎科学および臨床研究のジャーナルは、研究レベルの高い論文が掲載されるトップジャーナルであることから、日本は国際レベルの臨床研究の論文生産性があまり高くないことが示唆される。

表1 Share of Top-Ranking Countries for Basic-Science Articles and Clinical Articles

Country	Basic-science Articles		Clinical Articles	
	1991 n=1786	2000 n=3080	1991 n=2857	2000 n=2668
United States	69.7 (1)*	58.3 (1)	60.0 (1)	52.1 (1)
United Kingdom	8.0 (2)	9.9 (2)	16.2 (2)	17.1 (2)
Germany	4.4 (3)	4.9 (3)	0.8 (8)	1.3 (6)
Japan	2.6 (5)	3.7 (4)	0.5 (14)	0.8 (11)
France	3.5 (4)	3.3 (5)	1.1 (5)	1.3 (6)
Canada	2.6 (5)	3.2 (6)	2.1 (3)	3.3 (3)
Netherlands	0.6 (11)	1.5 (8)	1.2 (4)	1.6 (4)

*()内は順位

出典：3)の論文中の図を一部改変

3-2. 臨床研究分野のジャーナルにおける日本の論文生産

Rahman 氏らの論文は、臨床研究分野の一部のトップジャーナルに掲載されている論文についての分析であった。逆に、もっと多くの臨床研究ジャーナルの論文を対象とした論文シェア%の国際比較が、「NISTEP REPORT No.90 我が国の研究活動のベンチマーキング (科学技術政策研究所 2005 年)」に報告された。

論文分析は、Thomson Scientific 社の Science Citation Index (SCI)データベース (CD-ROM 版 1982-2003 年)が用いられた。SCI データベースに掲載されている全ジャーナルを、同 Thomson Scientific 社の Essential Science Indicators (ESI)で用いられる 22 分野分類を参考にして、17 分野に分類し、その中の「臨床医学」分野に含まれる 1257 ジャーナルに掲載されている論文が分析の対象にされた。研究活動の量的な指標としての「論文シェア」以外に、研究活動の質的な指標として、「被引用回数が上位 10%に入る論文のシェア (TOP10%論文シェア)」が用いられた。

1983～2002 年の臨床医学分野の「論文シェア」の 7 カ国 (日本、米国、英国、ドイツ、フランス、韓国、中国) 比較では、トップは米国であるが 20 年間で 42%から 37%とシェアは緩やかに縮小した。一方、日本の論文シェアは 20 年間で 3%から 8%と急激に伸び、2002 年の論文シェアは、米国、英国に続いて、ドイツと同じ 3 位であることが示された。

「TOP10%論文シェア」は、米国のシェアが一番大きい、20 年間で 64%から 55%と縮小していることが示された。一方、日本は 20 年間で 3%から 7%に伸びていたが、1999 年からはやや縮小傾向を示した。ドイツは、1994 年までは、日本と同程度の「TOP10%論文シェア」の伸びを示していたが、1995～2002 年も順調にシェアを伸ばし、2002 年には 10%近いシェアを示した。2002 年の「TOP10%論文シェア」は、米国(55%)、英国(13%)、ドイツ(10%)、日本(6%)、フランス(6%)であり、日本は 4 位であることが示された。

日本の論文シェアがドイツやフランスと同程度という結果は、Rahman 氏らの論文分析における「基礎科学の研究の論文シェア」の結果と類似している。これは、臨床医学のジャーナルには、割合の差はあるが基礎科学の研究の論文も掲載されるためであると考えられ、多くの臨床医学ジャーナルを分析の対象としたことで、この部分が強調され、全体の結果に影響したと思われる。

4. 臨床研究（治験）論文分析

先行研究により、基礎科学の研究における日本の論文シェアは高く、臨床研究におけるシェアはあまり高くないことが示された。また、臨床研究の日本の状況を知るためには、もっと細かい分析が必要であると考え、Thomson Scientific 社の学術文献情報データベースである Web of Science を用い、2001～2005 年までの収載論文に対してキーワードによる論文検索を実施した。検索キーワードとして、「Phase I」、「Phase II」、「Phase III」を使用して、治験の各段階⁴⁾に関する論文のシェア%を主要 6 カ国（日本、米国、英国、フランス、ドイツ）で比較した。また、基礎科学の研究論文が検索されることを防ぐために、「clinical」および「patients」を検索キーワードとして併用した。

キーワード検索で、Phase I (n=4114)に関する内容の論文のシェアが一番大きかったのは米国(50%)であり、これは Phase II (n=4434, 米国 46%)および Phase III (n=2733, 米国 48%)においても同様であった。日本は、Phase I (6%), Phase II (6%), Phase III (4%)の全てにおいて関連する論文のシェアは 6 カ国の中で一番小さいことが示された。また、Phase IIIに関連する論文のシェアは、Phase I, Phase IIにおける論文シェアと比較すると、かなり小さく、他の国の論文シェアのパターンと異なっていた。さらに、データベースの ANALYZE 機能を利用して Phase IIIに関連する論文の内容を分析したところ、6 カ国とも、がんに関する内容の論文が一番多いことがわかった。国ごとに比較すると、米国では 54%(n=709)、英国 55%(n=156)、フランス 54%(n=132)、ドイツ 49%(n=163)、日本では 63%(n=67)であり、日本の臨床治験研究は、がん研究が中心であることが示された。

また、日本で Phase I, Phase II, Phase IIIに関する論文を一番多く生産している研究機関は、国立がんセンター(n=23)、国立がんセンター病院(n=13)であった。一方、米国では、Phase II, Phase IIIでは、テキサス大学(n=164)、ダナファーマー癌研究所(n=64)、メモリアル・スローン・ケタリング癌研究所(n=62)であり、NIH の国立がん研究所(NCI)は、Phase I, Phase IIに関する多くの論文の生産があるが、Phase IIIの論文生産の上位 10 位内に入っていない。米国の研究機関は個々に特徴があり、このことが結果的に、全てのフェーズの研究をうまくカバーし、総合的に高いレベルの研究の実施を可能としているのではないかと考えられる。

4) 治験は、同意を得た健康な希望者で安全性を確認する「第一相試験(Phase I)」、同意を得た少数の患者で用量や使用法、効果を調べる「第二相試験(Phase II)」、同意を得た多数の患者で有効性を調べる「第三相試験(Phase III)」の 3 フェーズで構成される。

5. まとめ

以上より、日本では、臨床研究の基盤となる基礎科学の研究の論文シェアは、欧米諸国と比較しても高いが、臨床研究（治験）の内、特に医薬品の出口に近いところ(Phase III)の研究の論文シェアは低いことが示された。今後は、①日本で Phase IIIの研究論文の生産が低い理由についての検証、②米国の Phase III臨床研究の論文生産性が高い研究機関における研究環境についての調査等、が必要であると考えられる。