


TRI

第3回
治験中核病院・拠点医療機関等協議会

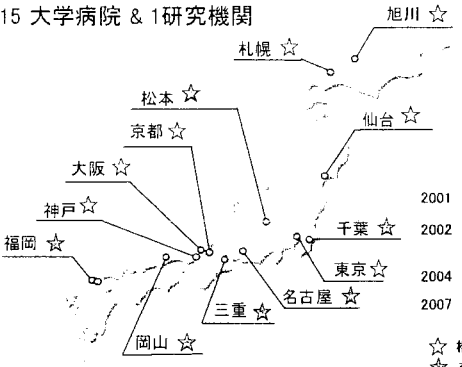
橋渡し研究支援拠点
サポート機関からの報告



財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター
研究事業統括 福島 雅典
(橋渡し研究支援推進プログラム サポート室長)

2008/12/2 橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介 1

日本のTRセンター —文部科学省—
15 大学病院 & 1 研究機関



旭川 ☆
札幌 ☆
松本 ☆
京都 ☆
大阪 ☆
神戸 ☆
福岡 ☆
岡山 ☆
仙台 ☆
千葉 ☆
東京 ☆
名古屋 ☆
三重 ☆

2001 東大, 京大
2002 先端医療振興財団, 阪大, 名大, 九大
2004 がんTR事業
2007 橋渡しプログラム

☆ 橋渡しプログラム拠点
☆ その他のTR拠点

2008/12/2 橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介 2

トランスレーショナルリサーチの基盤

1. 科学* — 基礎研究、臨床試験インフラ
2. 診療* — State-of-the-Art 患者数、診療レベル
3. 倫理* — 倫理審査水準 ICH-GCP
4. 知財 — 特許、ノウハウ
5. 事業 — 製品化、ビジネスモデル

* 求められる品質管理

2008/12/2 橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介 3

トランスレーショナルリサーチ
～コンセプト実証への3つのハードル～

- 知財 特許化 …知財戦争
- 製剤 委託製造・輸入 …薬事法 GMP/GLP 院内製剤
- 臨床試験 = 治験 …薬事法 ICH-GCP

2008/12/2 橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介 4

文部科学省：橋渡し研究支援推進プログラムの進捗状況について

橋渡し研究支援推進プログラムの成果 研究シーズの進捗

拠点で進めている有望な研究シーズ例

試験物の名称	拠点名	対象疾患	試験物調達	産地試験	毒性試験	臨床試験	プロトコル等完成	倫理委員会承認	症例登録開始
骨髄腫薬系特効薬	札幌大	副癌腫	○ (GMP)	○	○	→	→	→	→
骨髄腫特効薬	財団	骨髄腫	○ (GMP)	○	○	→	→	→	→
γ/δT細胞	北大	膵臓癌	○ (非GMP)	○	△	→	→	→	→
口腔がん転移抑制剤	東北大	延命性骨髄肉腫	△ (GMP)	○	○	→	→	→	→
PRE7/01	東北大	TSPN1病	○ (非GMP)	○	△	→	→	→	→
1H1C2D2抗体	東大	悪性中皮腫	○ (GMP)	○	○	→	→	→	→
G47Δ 遺伝子治療	東大	遺伝子治療	○ (GMP)	○	○	→	→	→	→
腫瘍特効薬	東大	遺伝子治療	○ (非GMP)	○	I/A	→	→	→	→
自己免疫抑制剤	阪大	悪性心不全	○ (GMP)	○	○	→	→	→	→
WT1ペプチド	阪大	腫瘍特効薬	○ (GMP)	○	○	→	→	→	→
CD34陽性細胞分離装置	財団	ASO・TAO	○ (GMP)	○	I/A	→	→	→	→

◎：完了、○：ほぼ完了、△：進行中、×：未着手、N/A：該当なし

臨床段階まで到達しているシーズ数 35件/69件中

橋渡し研究の強化①

「橋渡し研究の強化に関する報告書」(平成20年7月)より

①がんTR事業に特化したシーズの発掘・選定・育成を
実施した

橋渡し研究におけるシーズの発掘・選定にあたっては、臨床試験に至る過程で発生する障害を念頭におきつつシーズを選定することが重要

○がんTR事業に特化した申請書フォーマット(プロトコルコンセプト・試験物概要書)と応募課題の誘発・選定の実施
○試験物データシートを作成し、協力的な拠点を顕在化

→
シーズの適切な評価が可能となる方法の一つとなった

②個別進捗会議の実施により効果的な進捗管理を行った

個別の研究課題について最終目標を設定した上で、行程表(ロードマップ)に基づき進捗管理が必須

○進捗会議においては、開発する試験物の特定、大量調製法、製造場所、臨床試験の開始に必要なデータ、特許・知的財産管理等について研究課題担当者・権限・意見交換を実施
○研究を進める上での懸念点が強い出され、とりわけ、知財、製剤、臨床試験の各段階に高いハードルのあることが改めて確認された

→
橋渡し研究として医療へ向けた早期に臨床試験が推進された

③臨床研究・臨床試験実施計画書(プロトコル)開発支援を通じて研究品質の向上が実現した

倫理性・科学性・安全性が確保された研究計画の策定は容易ではなく、広範かつ深い理解が必要

○支援機関の臨床試験指導医師、生物統計家、データマネージャが各課題のプロトコルや症例報告書の開発を支援
○支援機関は研究課題担当者から提出されたプロトコル、SOPを厳格に審査

→
高品質の臨床試験が実現し、効率的かつ合理的な研究が促進された

④橋渡し研究としての最終目標を明確化した

がんTR事業の家庭を渡し、各研究課題の目標や特徴、アプローチに応じて「最終目標」を明確化した

→
公的資金を効率的に活用し研究が合理的に促進された

⑤橋渡し研究の推進や管理に必要な人材が明確になった

○課題責任者
○知財・契約の専門家
○薬事の専門家
○臨床試験の専門家
○製剤の専門家等

→
体制整備の必要性が示唆された

橋渡し研究の強化②

「橋渡し研究の強化に関する報告書」(平成20年7月)より

橋渡し研究支援推進プログラムは、まだ緒に就いたばかりであり、アカデミアによる臨床試験／研究の倫理性・科学性・安全性・信頼性を向上させ、その成果を円滑に製薬企業等による実用化開発・治療等に結び付けていくためには、がんTR事業において支援機関が蓄積した経験、ノウハウを効果的に受け継ぎ、特に以下の点を行っていくことが重要と考えられる。

人材・体制

○橋渡し拠点において、円滑に研究開発を進めていくためには、医学等の知的財産を専門とするアドバイザー、データマネージャー、生物統計家等の専門人材や、知的財産を取得・管理し、基礎研究の有望なシーズを見極め、研究開発段階で厳しく評価できる体制が必要となる。

○橋渡し拠点は、自機関の育成だけでなく、他機関からの人材も受け入れ、教育するなどにより、橋渡し研究に関する専門人材を育成するという視野も念頭において、人材の確保・活用・育成に努めることを期待する。

設備整備

○再生医療や免疫療法をはじめ、様々な研究でCPCが必要であり、被験者の安全性向上、細胞・組織製剤の迅速提供はもろろんのこと、アカデミア主導で治療を実施できるようにするためにも、橋渡し拠点のCPCをGMP基準に準拠したレベルにまで整備・維持することが必要であり、体制整備の経費において十分な配慮が必要である。また、ウイルスベクターやマテリアルを製造する施設等の整備も重要である。

○なお、橋渡しプログラム終了後においては、製薬企業や他機関からの有望なシーズを支援することなどにより、CPC等の施設費用が充当されることが期待される。

橋渡し研究の推進

橋渡し研究を強化するためには、がんTR事業をさらに充実強化した形で公的助成金の枠組みを継続し、大学等における基礎研究の有望なシーズを、橋渡し拠点を活用しながら、研究支援していく仕組みを構築していく必要がある。

(選定・評価)
○橋渡し研究や専門分野に精通した有識者による委員会等を設置し、専門性の高い「自利き」機能を活かしながら、可能な限り客観性のある評価基準・項目により、基礎研究の有望なシーズを見極め、選定し、支援することが重要である。

○採択した研究課題が当初計画どおりに実用化へと結びつくことが難しい状況となった場合など、適宜、委員会等により、研究の進捗状況等を厳格に評価し、研究課題の絞り込み、重点化を図っていくことも必要である。

(研究費)
○委員会等による厳しい評価を行った上で、実用化に向けた見通しや重要な科学的成果の達成の見込みが立つものについては、試験物の製造・試験等に必要十分な公的助成金を確保することが重要である。

○橋渡し研究支援の仕組みとして、初年度の公費を実施するというのではなく、継続的に研究課題を追加するよう十分な研究費を確保することが重要である。

平成21年度健康研究概算要求方針との整合

「平成21年度健康研究概算要求方針」(平成20年8月26日健康研究推進会議決定)

橋渡し研究：臨床研究拠点や研究支援の強化

【考え方】

○健康研究を強力に推進していくためには、橋渡し研究や臨床研究を実施・支援する拠点機関に、臨床研究者やスタッフを充実させ、健康研究が円滑かつ速やかに進められる体制を整備することが不可欠である。

○また、健康研究(医師主導治験を含む)が円滑に実施されるよう十分な研究資金の支援を行い、質の高い臨床的エビデンスの創出に努めることが求められる。

○そのためにも、橋渡し研究・臨床研究の拠点を重点的に強化することが必要である。

【重点的に強化すべき取組】

○大学等の基礎研究の成果を実用化に向けて橋渡しするための支援拠点の整備に向けて、医療機関等において必要な人材の確保等、体制整備を行うとともに、十分な研究資金の確保により、拠点を活用して行われる研究の支援を行うこと

文部科学省：橋渡し研究支援推進プログラムの進捗状況について

橋渡し研究支援推進プログラムの拡充

平成21年度要求額：6,100百万円
平成20年度予算額：1,750百万円

【概要】
医療としての実用化が見込まれる有望な基礎研究シーズを有している大学等を対象に、それらのシーズを着実に実用化させ、国民の医療に資することを目指し、開発戦略や知財戦略の策定、試験物の製造などの橋渡し研究の支援を行う機能を拠点的に整備・強化するとともに、これらのシーズに対し、拠点を活用した公的研究費による橋渡し研究を推進。

【現在の課題】
○各拠点において、人材の確保・費用・育成等に努めているものの、大学等が自ら産出する治療を実施するためには人材的、設備面において必ずしも十分でない
○大学等における基礎研究より生み出される有望なシーズの中に、研究資金が不足しているためにスティーアップできず、研究開発が停滞しているものが散見される

【平成21年度の取組】
①支援設備の充実強化
各拠点に整備している施設調製施設(CPC)等や、実用化に資する品質管理等に關する基準(GMP・GDP基準)に準拠したレベルで整備・維持
②人材の強化
各拠点において、管理・施設医、研究開発に精通したプログラムマネージャ、データマネージャ、薬師専門家等を充実
③研究費の確保
大学等における基礎研究より生み出される有望なシーズに対し、本プログラムで整備している拠点を活用して橋渡し研究を行っているための十分な公的研究費を確保

【支援拠点強化イメージ】
橋渡し研究支援機関(6拠点)
【社医人(社人、別医人)、東大入、東大入、東大入、東大入、先導医療振興財団】
シーズ → 橋渡し研究 → 企業へのライセンスアウト、治療(厚労省・経産省が支援) → 医療として定着

①支援設備の充実強化
CPC・製造設備等の整備
②人材の強化・育成
管理・施設医、プログラムマネージャ、データマネージャ、薬師専門家の配置・育成

健康研究推進会議の設置

○総合科学技術会議(平成20年6月19日開催)
「平成21年度の科学技術に関する予算等の全体の姿と資源配分の方針」(関係部分抜粋)
・府省の枠を超えた一体的な施策の推進
健康研究分野(橋渡し研究・臨床研究)を初めての例として、関係府省合同での戦略策定、予算編成への取組を開始する。

○健康研究推進会議を設置(平成20年7月22日決定)
・橋渡し研究・臨床研究の司令塔機能
・内閣府特命担当大臣(科学技術政策担当)、文部科学大臣、厚生労働大臣、経済産業大臣及び有識者から構成
・概算要求方針を策定するとともに、橋渡し研究・臨床研究について、統合的な戦略を策定する。
・先端医療開発特区(スーパー特区)制度の実施。

健康研究推進会議の組織図:
総務省(事務局) → 文科系(文科系) / 理系(理系) / 厚労系(厚労系) / 経産系(経産系) / 各関係機関
研究費の統合的運用 / 研究費の統合的運用 / 研究費の統合的運用 / 研究費の統合的運用

平成21年度健康研究概算要求方針について(概要)

1. はじめに
○国民生活の向上や国際競争力の強化のためには、基礎研究の成果を活用し、新しい治療法や医薬品・医療機器として、社会に還元していくための「健康研究(Health Research)」(橋渡し研究・臨床研究)の強力な推進が不可欠。
○そのためには、関係府省において、それぞれ推進が図られている健康研究について、我が国として一つの戦略に基づき、統合的かつ重点的な取組を進めていくことが重要。
○平成20年6月19日に総合科学技術会議が決定した「平成21年度の科学技術に関する予算等の全体の姿と資源配分の方針」において、「健康研究分野(橋渡し研究・臨床研究)を初めての例として、関係府省合同での戦略策定、予算編成への取組を開始する。」とされたこと。
○これを受け、健康研究推進会議は、関係省(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)における健康研究の推進のために早急に取り組むべき方針について、官民対話等の意見を聞きながら、一元的な考えの下に、「平成21年度健康研究概算要求方針」を策定。

健康研究の推進のために早急に取り組むべき方針

2. 橋渡し研究・臨床研究の拠点や研究支援の強化
・橋渡し研究・臨床研究を実施・支援する拠点機関に、臨床研究者やスタッフを充実させ、治療等が円滑かつ速やかに進められる体制を整備することが不可欠
・十分な研究資金の支援を行い、質の高い臨床的なエビデンスを創出

3. 橋渡し研究・臨床研究に関する人材の確保
・新たな分野に挑戦し革新的技術を生み出す有望な人材の育成・確保が重要
・人材育成に向けた体制整備と育成した人材が将来の目標を持つて意欲的に活躍できるような環境整備の取組を強化

4. 産業化に向けた具体的な事業の推進
・研究開発の出口を見据えた一貫した支援体制の整備や、実用化によって新たな道筋をつけていく研究マネジメントが重要
・事業の効果や必要性を評価・検証しながら、ベンチャー企業等の創出や活動を支援

5. 省庁間の新たな連携による事業の推進
・世界的レベルの研究開発競争に対応するため、関係府省が一体となって、迅速かつ機動的な支援を行うことが必要
・研究資金の弾力的運用や、開発段階から規制の担当機関等との意見交換等を協力的に行う「スーパー特区」の取組を関係府省が連携して加速・推進

6. その他
・長期的に取り組むべき課題を含め検討を行い、健康研究推進戦略(仮称)を策定

平成21年度健康研究関係施策 177億円(95億円)

健康研究(橋渡し研究・臨床研究) スーパー特区による加速・推進

研究拠点や研究支援の強化 175億円(93億円)
○中核病院、拠点医療機関の強化
(厚)臨床研究基盤整備推進事業 28億円(15億円)
(厚)グローバル臨床研究拠点整備事業
(厚)治験推進研究等 52億円(35億円)
(厚)治験拠点病院活性化事業
国立病院等/臨床研究・治療実用化

○橋渡し研究支援機関の強化
(文)橋渡し研究支援推進プログラム 61億円(18億円)
大学、人学、学際系/研究・支援機関

○民間企業との一体的な研究開発
(経)基礎から臨床への橋渡し促進技術開発 33億円(26億円)

基礎研究成果等
(厚)理工連携研究基盤整備事業 2億円(2億円)
(文)臨床研究・研究支援人材の養成
(文)大学病院連携型高度医療人養成推進事業

ベンチャー等民間企業 産業化 33億円(26億円)(再掲)
(経)健康安心イノベーションプログラムに係る研究開発事業 33億円(26億円)(再掲)
(経)基礎から臨床への橋渡し促進技術開発事業
(厚)ベンチャー企業支援のための治療等相談事業

国民への画期的治療薬・医療機器・医療技術の迅速な提供

TR支援推進プログラム募集要項-1

1. 目的

(平成19年3月)

医療としての実用化が見込まれる有望な基礎研究の成果を開発している研究機関を対象に、シーズの開発戦略策定や、薬事法に基づく試験物製造のような橋渡し研究の支援を行なう機関を重点的に整備するとともに、これら拠点の整備状況を把握し、拠点間のネットワーク形成などによりサポートする体制を整備することを目的としています。

2008/12/2

橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

5

TR支援推進プログラム募集要項-2

2. 本事業の概要と審査に際しての基本的考え方 (平成19年3月)

……この事業を通じ、5年間で、1機関あたり有望な基礎研究の成果が、2件ずつ薬事法に基づく治験の段階に移行することを目指します。

- ① 橋渡し研究支援機関の機能強化
 - ・候補試験物に合わせた開発戦略の策定の支援
 - ・戦略的な知的財産の確保・活用の支援
 - ・データセンター機能
 - ・非臨床試験、試験物製造等の支援
- ② 橋渡し研究支援を行なうための人材の確保・登用・育成
- ③ 橋渡し研究支援
- ④ 橋渡し研究支援機関の活動・連携の促進(サポート機関)
進捗管理、ネットワーク形成、シーズ情報の収集・提供

2008/12/2

橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

6

拠点サポート方針

目的

- アカデミアにおけるR&Dパイプラインの強化

ゴール

- 各拠点において、システムとして、TR支援がなされ、複数のシーズがR&Dのトラックを流れている状態
- 医薬品開発における企業(国民)負担の軽減

アプローチ

- 各拠点におけるTR支援基盤の構築支援
- 個別シーズの入口・出口戦略の策定と加速化の支援

2008/12/2

橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

7

R&Dパイプラインの強化目標

各拠点における

- ① 知財権の確保促進・適正評価の仕組み作り
→ 戦略的特許化、知財管理経営
- ② CPCのGMP対応とその持続的運用
→ 確認申請
- ③ 開発型医師主導治験実施体制の整備
→ スポンサー機能/データセンター

2008/12/2

橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

8

TR拠点サポートツール

TR基盤

- 基盤整備進捗会議(年2回)
- TR基盤整備度評価スケール

シーズ

- シーズ進捗会議(年2回)
- R&Dデータシート
- ロードマップ

拠点間の情報交換

- 拡大運営委員会(年2回)、各種専門家連絡会

2008/12/2

橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

9

橋渡し研究支援推進プログラム

基盤整備度評価スケール

- ① シーズを評価・選定する体制
- ② 試験物の製造を促進・管理する体制
- ③ 臨床試験を準備する体制
- ④ 臨床試験を実施する体制
- ⑤ プロジェクトを管理する体制

2008/12/2

橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

10

① シーズを評価・選定する体制

Keywords

- シーズ管理
- 目利き — 開発成功確率の推定
- 知財権の評価
- 優先順位付け
- 知財権の強化

2008/12/2

橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

11

② 試験物の製造を促進・管理する体制

Keywords

- 仕様決定
- 製造施設
- 委託製造
- 非臨床試験
- 院内製剤化

2008/12/2

橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

12

③ 臨床試験を準備する体制



- プロトコル開発
- 文書化
- 研究倫理
- 標準作業手順書
- 規制当局対応

2008/12/2

橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

13

④ 臨床試験を実施する体制



- 試験物管理
- 文書管理
- データ管理
- モニタリング
- 被験者確保

2008/12/2

橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

14

⑤ プロジェクトを管理する体制



- 開発戦略会議
- 進捗管理
- 出口戦略
- 情報集約
- 契約管理

2008/12/2

橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

15

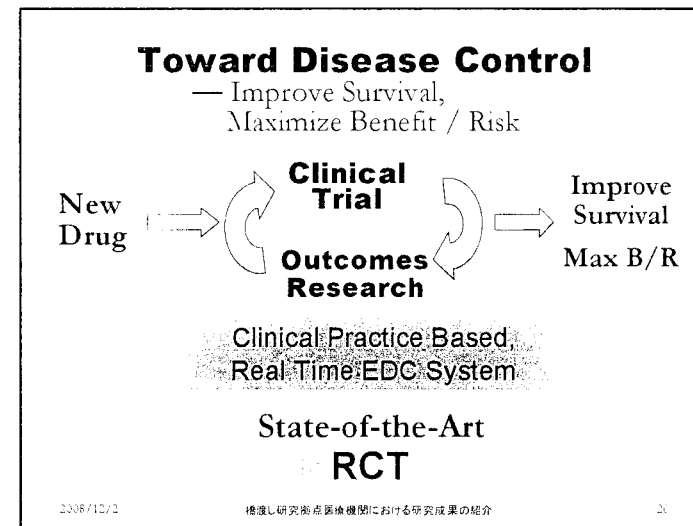
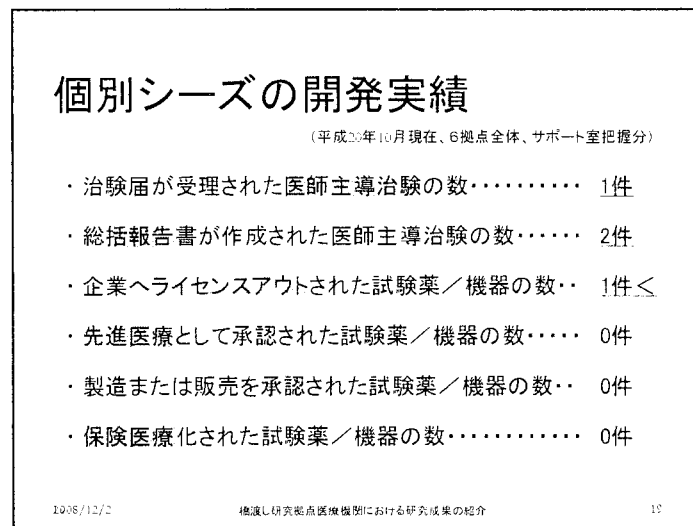
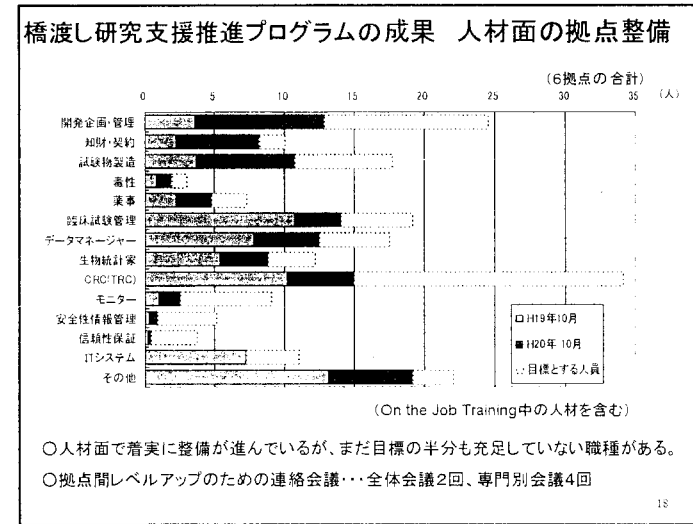
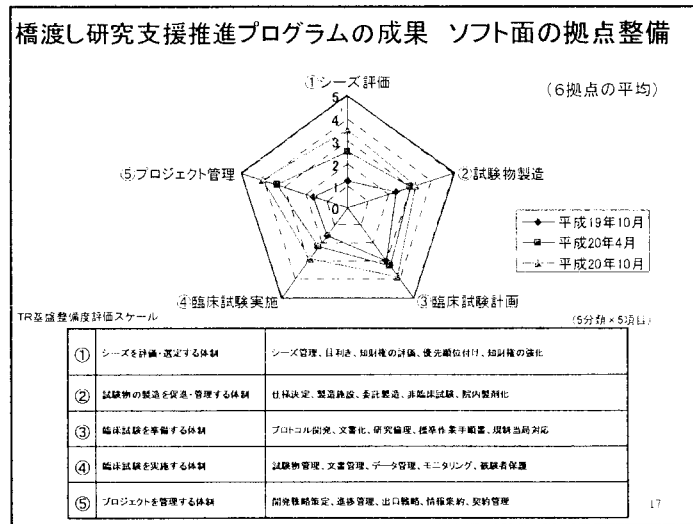
橋渡し研究支援推進プログラム 現在及び目標とする人員体制

- 開発企画・管理の専門家
- 知財・契約の専門家
- 製剤の専門家
- 毒性の専門家
- 薬事の専門家
- 臨床試験管理の専門家
- データマネジャー
- 生物統計家
- CRC
- モニター
- 安全性情報管理の専門家
- 信頼性保証の専門家
- ITシステムの専門家
- 品質管理・品質保証の専門家

2008/12/2

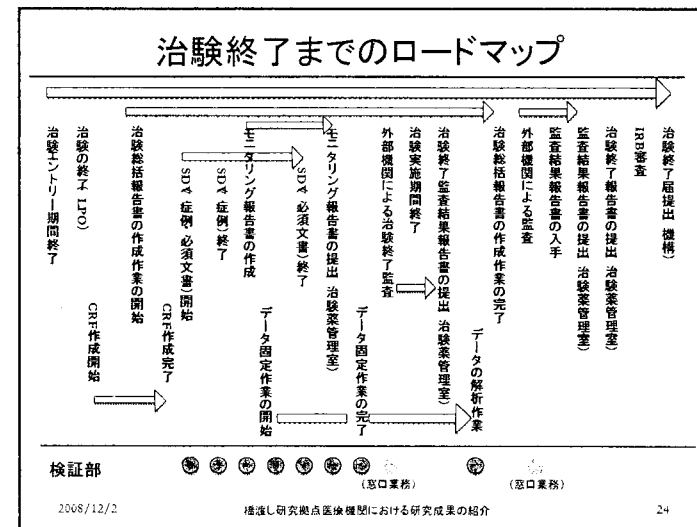
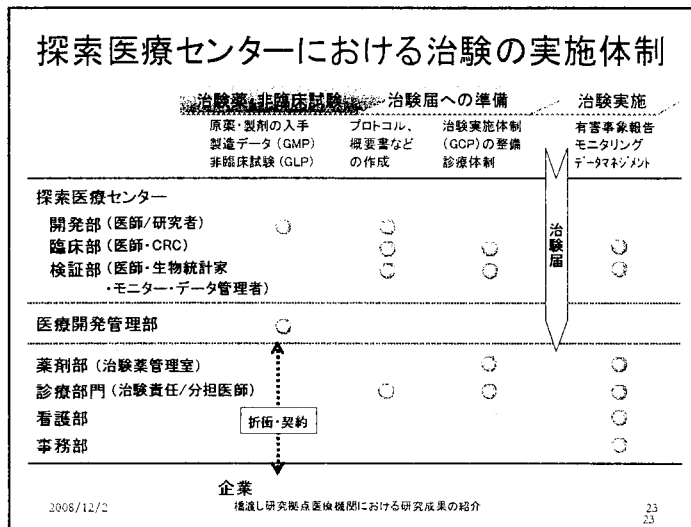
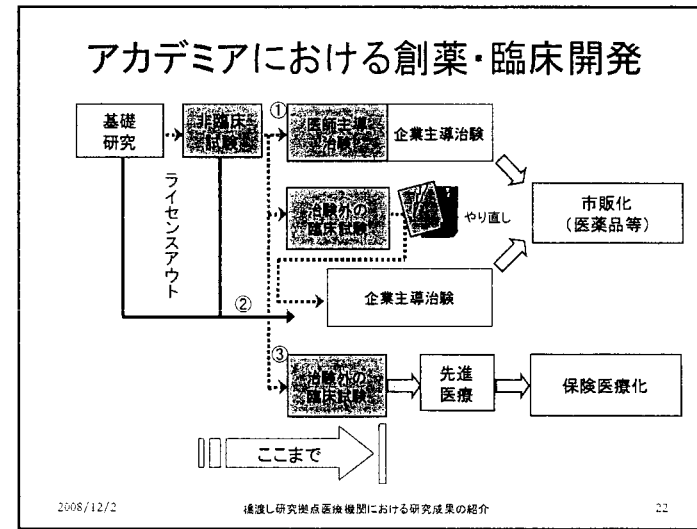
橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

16

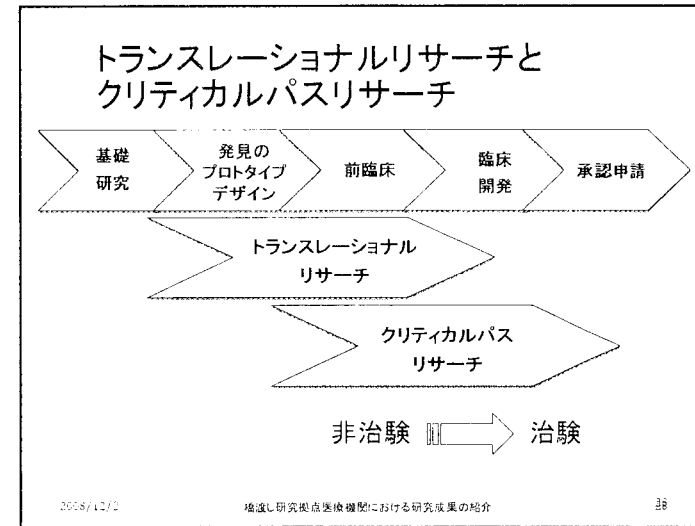
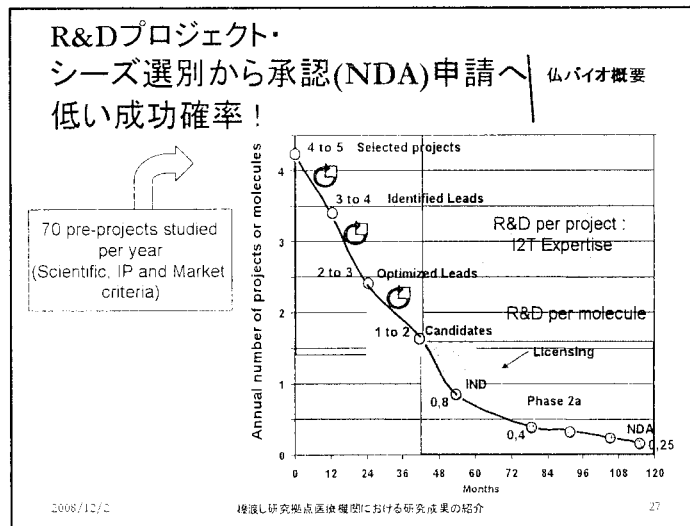
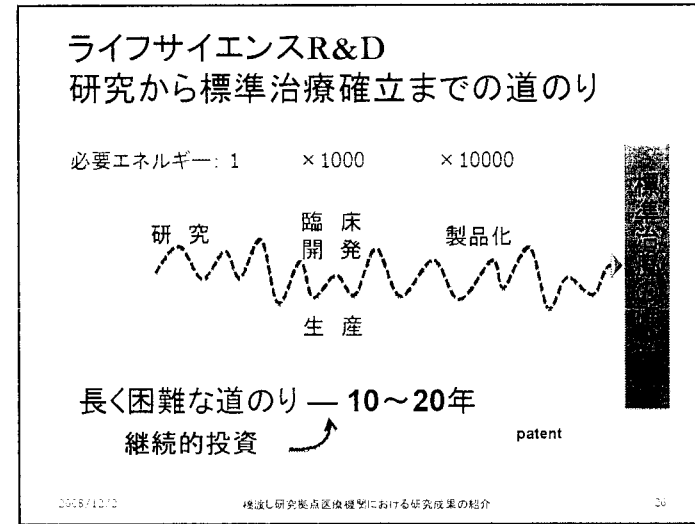
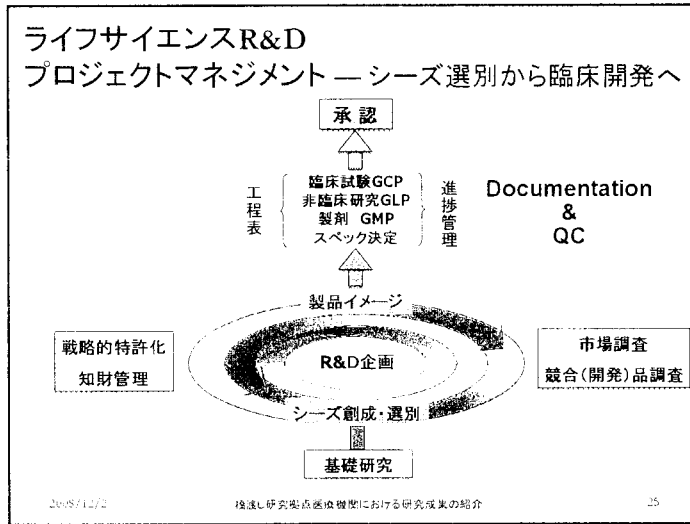


Appendix

2008/12/2 橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介 21



橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介



橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

The three legal framework prerequisite for innovative development

医薬品・医療機器開発における3つのハードルと
開発力強化に必要な法整備

ハードル	内容	必要な法
1. 知財	特許ビジネス	知財管理適正化法
2. 製剤	薬事法 (GMP, GLP等, 規則)	被験者保護法/ 薬事法改正
3. 臨床試験	薬事法(GCP), 各種ガイドライン	医療の質保障法

福島 雅典「わが国におけるライフサイエンス・イノベーションのために」
Clin Eval 34 (3) 2007

2008/12/2

橋渡し研究拠点医療機関における研究成果の紹介

29

わが国におけるライフサイエンス・ イノベーションのために

福島 雅典

京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療検証部

Where are we now in the race for innovation? — A proposal of three laws for stronger Japan

Masanori Fukushima

Dept. Clinical Trial Design & Management, Translational Research Center, Kyoto University Hospital

Abstract

The national policy announcement in 2006 of the Japanese new Prime Minister Shinzo Abe and the subsequent report entitled “Innovation 25” emphasizes the importance of innovative drug development. In order to promote innovations in drug development, the author proposes three legal frameworks as the prerequisites.

It should be emphasized that drug development is exclusively a patent business. Thereby, first, a law for the protection of intellectual property rights (IPR), which promotes strategic, business-minded management of IPR in the academie. Second, a law on protecting human research subjects, which covers the conduct of all the clinical trials under the supervision of Good Clinical Practice (GCP), using medical products manufactured under Good Manufacturing Practice (GMP), based on pre-clinical researches under Good Laboratory Practice (GLP), all of which fall under the Pharmaceutical Affairs Law. Third, a law for quality assurance of clinical practice, which defines standardizations of medical record formats; risk management and outcome evaluation systems; and medical audit, by which medical practice is standardized and state-of-the-arts could be established, and by which the bases of clinical research and development is to be constructed.

Without the appropriate legal framework such as mentioned above, uninformed and unprotected Japanese citizens could become victims of exploitation by others. The government and other authorities concerned must realize the importance of a strong legal framework in modern drug research and development.

Key words

innovation, clinical research, drug development, intellectual property right, protection of human subjects

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2007 ; 34 : 539 - 44.

はじめに

2006年秋に成立した安倍政権はその所信表明演説での公約に「イノベーション25」を掲げ、2025年までを視野に入れた中・長期戦略の中で、医薬を筆頭に挙げたり、これをうけて2007年2月26日、「イノベーション25」中間とりまとめ²⁾が発表された。この中の「医療・健康」分野においては、例えば「マイクロカプセルを就寝時に飲むと、朝にはすべての健康状態が判っているなど、常時健康診断が可能となる」といったドラえもん的世界が空想されている。根拠も意義もはっきりしないこのような記述はさすがに各分野の担当省庁からも現実性を欠くとして批判的に受け止められているようだ³⁾。また、2007年3月、柳澤厚生労働大臣が経済財政諮問委員会に対し提出した「医薬品・医療機器分野のイノベーション創出に向けて」とする資料の中では、医薬シーズの発見から、臨床研究・治験、承認審査を経て製品化を実現するまでのプロセスの重要性が指摘され、4月中には厚生労働省としての政策パッケージを発表する、とある⁴⁾。

残念ながら、これら政策提言の中で欠落しているのは、この分野における激しい国際競争についての深い現況認識と地政学的洞察、そして何よりも科学的知識、特に臨床科学 (clinical science) において知識が生成される仕組みと、その論理構造に則した形での基盤的な法設計に対する展望である。前者については稿をあらためるとして、本稿では緊急性を要する後者について、わが国が掲げ

る科学技術立国という国是を踏まえて、イノベーションを促すために必要な措置について、必要な法的整備とその理由、および、それらを根拠づける国内外の状況、そして創薬・臨床開発にかかる科学的論点について、述べる。

1. 創薬・臨床開発促進に必要な法整備^{5~7)}

医薬品開発においては、以下の3つの大きなハードルがある (Table 1)。

第1は知財 (知的財産権) であり、医薬品を開発するためには、開発しようとする候補物、その製造法、およびその用途について特許権を取得すること、その十分な存続期間が必須の要件である。すなわち、戦略的な特許化がポイントである。医薬品は特許ビジネスである。よって、早急に大学等開発機関における知財管理適正化 (強化) が必要である。そのために立法すべき知財管理適正化 (強化) 法は、一言で言えば、国家予算による研究成果の特許出願前の発表・出版の規制措置である。また、戦略的特許化、すなわち、個別特許はもとより、基本特許化まで、すべて発表は控え、製品化のプランニングとともに周辺特許、さらに改良特許へと工業所有権の戦略的拡大を促進すべきである。そのためには、大学等開発機関に特許ビジネスのマインドを徹底しなければならない。つまり、特許保護を基盤とする契約に基づく事業化、ライセンス料収入、場合によっては特許権譲渡などによって大学における知的財産を経済的基盤へと転換することを推奨し、大学等開発機関の財務的自立を促すべきである。

Table 1 The three legal framework prerequisite for innovative development of drug and medical device

医薬品・医療機器開発における3つのハードルと開発力強化に必要な法整備

ハードル	内 容	必要な法
1. 知財	特許ビジネス	知財管理適正化法
2. 製剤	薬事法 (GMP, GLP 等, 規則)	被験者保護法/薬事法改正
3. 臨床試験	薬事法 (GCP), 各種ガイドライン	医療の質保証法

第2は製剤で、ヒトに投与する以上、品質の信頼性が保証されなければならない。GMP (Good Manufacturing Practice)に対応した製剤が継続的に十分な量で確保されなければ、またGLP (Good Laboratory Practice)に対応した動物実験等前臨床データがなければ、医薬品として開発するための臨床試験はできない。EU(ヨーロッパ連合)、US(アメリカ合衆国)においては、製造販売承認目的であるか否かに関わらず、医薬製造物についての臨床試験は、わが国でいうところの薬事法の適用を受けることが当然となっている。これに対し、わが国においては、製造販売承認目的の「治験」の枠組みの外では、薬事法が適用されない臨床研究、臨床試験が横行しており、このような研究は、研究の対象となる患者の人権と安全が保護されないばかりか、その結果の信頼性も乏しく、製品化のための承認審査のデータとして活用できないため、医薬品開発の障害となっている。よって、すべて新規候補物のヒトへの投与は薬事法規制下で治験として行うように薬事法を改正すべきである。また、これを根拠づける上位の法律として、被験者保護法を制定すべきである。この点についてはすでにトランスレーショナルリサーチ基盤整備に関わる論稿に述べた。

第3は、臨床試験であるが、この品質を確保し、そのための基盤を強化するためには、臨床試験を実施する以前の、標準治療の質の保証が不可欠である。標準治療の適切な実施により State of the art が達成されていない限り、何を比較対照として、または何を対照治療として、新たな方法についての有効性・安全性を検証する臨床試験を行うのかも不明瞭であり、標準治療の革新はできない。そこで、State of the art 達成と医療の安全保証の基盤確立を目的とした、医療の質保証法を提案する。医療の質保証のために、カルテの標準化、リスクマネジメントの標準化、疾病登録とアウトカム(治療成績)評価、カルテ開示と監査の規定を具体的に定める。医療の質保証法は、各医療機関の診療のレベルを向上させることを目的とするものでこれによって、臨床試験を促進する環境が

整うことになる。特に、疾病登録と重要な臨床情報のデータベース化は、わが国が臨床試験において、グローバルにリードする唯一の方策であり、この実現なしに医薬品開発の国際競争に勝ち残ることは不可能であろう。

ハードル1. と3. は特に、大学等開発機関、病院の国際競争力の強化策として、2. はわが国のバイオ産業の振興策として不可欠であり、きわめて即効的かつ強力なインパクトを与えるものと信ずる。これら三つのハードルをクリアするための法整備は、わが国の創薬、臨床開発力を飛躍的に高めるために必須である。2006年に「高度先進医療」を「先進医療」へと一本化し、法的には「評価療養」⁹⁾として分類することとしたのは一つの進歩であるが、この「先進医療」の開発と審査については、実験的医療を初めて人に対して適用する時点からのデータを蓄積するシステムが存在せず、信頼性を保証できない不確実なデータに基づいて専門家の審議によって「先進医療」としての採否が決定されている。したがって、すべて薬事法下に置くことによって、治験についてのGCP省令が備えている被験者保護、データの信頼性確保、有効性と安全性の評価のシステムで実施していくように法的な規制を設けることなくして、矛盾は解決されない。逆にすべて薬事法下に規制されるようになれば、そこに強固な臨床開発の基盤整備の必要性が発生することになる。

2. 創薬・臨床開発促進にかかる科学的論点

2.1 開発力保持の必要性

次に、創薬・臨床開発促進に関わる、科学的に重要な論点について述べる。

医薬品産業は国の基幹産業と位置づけられるべきである。医薬品を創出できる国は先進国でも限られており、わが国が国際貢献できる重要な分野の一つである。安全で有効な薬は人類にとって共通する要請であるだけでなく、独自に医薬品を生産できない場合、国民は他国の製薬企業による

収奪の対象となりうることも考慮せねばならない。

医薬品産業を他国に委ねてしまうことは、危険である。この点で特に、わが国が今後、進めるべき医薬品開発スコープとして、バイオ医薬等による高価なそののみならず、緊急の必要性と広大な市場を鑑みて、アジアそしてアフリカを視野に廉価なそれも含めるべきである。

2.2 医薬開発におけるわが国の現状

世界的にシーズ開発・製剤生産技術、資金力からみて、医薬品開発力をもつ国は事実上、米国、英国、スイス、フランス、日本そしてドイツのみである。年間総売り上げが1兆円以上の企業（1兆円クラブ）は全世界に13社あり、米8、英2、スイス2、仏1であり、わが国の大手4社：武田薬品工業、アステラス製薬、第一三共、エーザイを合わせて、ようやくメルク1社程度である。フランスは国策によって、ドイツのヘキスト社を飲み込み、一社体制を実現している。しかしながら、オリジナル製品をみるならば、わが国大手4社で8品目を開発しており、ビッグファーマ各社に比して、開発の効率はむしろ良いとも考えられるが、かつて、一ベンチャー企業にすぎなかったアムジェンが13位で、すでに武田薬品工業を抜いている。創薬基盤がバイオに移るに従って、高価な抗体医薬や分子標的薬が2005年には世界の売り上げトップ40中7つを占めるに至ったが、今後さらに増すことは間違いない。一方、トップのファイザーは2005年度実績で、年間総売り上げ4.4兆円を超え、そのうち17%、7,400億円を研究・開発費に再投資している。わが国において創薬に向けた国家予算はこの100分の1にも満たないことをよくよく考えるべきである。また、医薬品として開発に成功する（市場にでる）確率は5,000分の1以下であることを考えれば、国の施策として何が重要かよほど深く洞察すべきであろう（国がどのような施策をとるべきかは、地政学的調査も踏まえて稿を改めたい）。

2.3 特許ビジネスとしての医薬品開発

創薬・医薬品開発はきわめて厳しい特許ビジネスである。かのファイザーは自社のトップセラーのコレステロール低下薬リピトール®の特許切れを2011年に控え、続くブロックバスター（年間売り上げ1,000億円以上の商品）開発に総力を挙げて取り組んできたが失敗し、2007年になって、全世界7つの研究所のうち、日本のそれを含む4研究所の閉鎖に追い込まれている。今後、ファイザーはブロックバスターを中心に開発する体制から脱却して、中規模市場の疾患に対する医薬品開発も手がけざるを得なくなるとみられている⁹⁾。この事実は今後を展望するにきわめて重要な意味をもつ。すなわち、シーズ探索、選定と臨床開発の国際競争が全体としてより激烈になるということである。

わが国にとって、環境はすでに十分に厳しいのであって、科学技術立国を目指さざるを得ない以上、認識を相当に厳しく持たなければならない。そのような観点からわが国がとるべき対策はすでに明白と言わねばならない。

2.4 わが国がまずとるべき施策

シーズ探索・選定について必要な対策は知財管理適正化（強化）であり、臨床開発については臨床力（診療基盤、診療する患者の数と診療の質）の強化である。

また、臨床開発のさらなる促進のためには信頼性の確保がカギである。よって、未承認薬や医薬品候補物（細胞等を含むすべて）をヒトに投与する場合は、すべて薬事法による治験とすべきであり、現在横行している劣悪な「臨床研究」を駆逐する方策が不可欠である。治験以外の臨床研究においては保険会社との契約に基づく補償を被験者に提供することもできず、費用もすべて研究費でまかなわなければならない。そして臨床データは申請に使えない。

このようなリスクの大きい、また無駄な臨床研究はすべきではない。そのために欧米にハーモナイズすべく、薬事法の改正と、被験者保護法の制

定が急務である。

2.5 医薬品臨床開発のハードルとコスト、そしてリスクについて

ここで、医薬品開発はきわめてリスクが高く、資金力を要する産業であることを指摘せねばならない。理由は製品化までの長い道のりと市場確保の高いハードルの存在である。すなわち、当局への承認審査申請 (New Drug Application : NDA) 及び当局からの承認取得というハードル、そしてさらに標準治療としての確立というハードルであり、いずれも厳格な臨床試験をおこなわなければならないからである。臨床試験は通常の研究ではなく、まぎれもなく事業である。承認審査申請に必要な臨床試験はGCP省令に準拠した、厳格な品質管理を要求される法律のプロセスである。一方、新たな標準治療確立のための臨床試験の多くは市販後の臨床試験として、その時点の標準治療と比較するために実施されるが、しばしば1,000例を超える数の患者に参加してもらわなければならない。この2つのレベルの臨床試験を実行するには臨床試験を管理・支援する独立した支援機構 (データセンター) が必須であり、求める品質管理の水準によって莫大なコストがかかることになる。専門的マンパワーを有するこの作業の需要によって短期間のうちにCRO (Contract Research Organization) 各社が急成長した所以である。しかしながら、今後はIT技術による省力化 (EDC : Electronic Data Capture : 電子的データ収集) の激しい競争によるコストダウンが図られることになる。臨床試験に要するコストは患者リクルートのスピード (登録患者数/年) に反比例する。よって、コストを最低にするには、登録期間とフォローアップ期間を最小にすればよい。前者は各施設で治療する年間患者数で規定され、後者は設定するエンドポイントによる。このため、医薬品開発の国際競争において、治療成績のよい医師のいる、患者数の多い施設の選定と囲い込み、そして新薬の有効性評価指標、とくにより確かな代理エンドポイントの開発 (クリティカルパスリサー

チ) がカギとなっている。

一方、医薬品臨床開発には予期せぬ副作用や、最終的に真のエンドポイント (死亡の低下、イベント発生の低下) 評価による有効性エビデンスが得られないという開発上のリスクもつきまとう。これらも高品質の臨床試験を行わない限り、検出できないということを見逃してはならない。ファイザー社は次期ブロックバスターの開発に失敗したが、これは想定外の死亡数のためであった。また、わが国では未だに使用されている肺がん治療薬イレッサによる副作用死亡数は700人弱に達している。開発したアストラゼネカ社のある英国を含め、欧米先進国では使用されていない¹⁰⁾。この理由は、代理エンドポイントである腫瘍縮小効果はいくらか認められたものの、真のエンドポイントである生存期間の延長が実証されなかったからである。

まとめ

こうして、創薬・臨床開発はわが国におけるライフサイエンスという基礎研究と、臨床科学の総力が問われる科学事業とあってよい。はじめに述べた如く、わが国においては国家として、この分野に投資できる資金は限られており、現在のわが国の研究基盤から創成されるシーズの質・量ともに限られているとみるべきである。しかしながら、刻々生み出されるこれらのシーズを適切に同定し、評価、管理し、効率的にトランスレーショナルリサーチをすすめていくなれば、わが国は切れ目のない創薬臨床開発パイプラインを保有することができるであろう。臨床開発の要である診療レベルはいくつかのノウハウの適用によって量・質ともに国際競争をリードできるはずである。そのような観点から、創薬・臨床開発のノウハウの源となるであろう重要な法整備について指摘した。既に筆者は現行薬事法と、厚労省による臨床研究に関する倫理指針の不備を補うために、トランスレーショナルリサーチを実施する医学研究者共同体における共通倫理審査指針¹¹⁾を、六つの研究施

設による共同で作成し刊行しているが、今後も、具体的な法制度や臨床現場におけるシステムの提案を継続的に行ってゆきたいと考える。

参考文献・注

- 1) 首相官邸, イノベーション25. Available from : <http://www.cao.go.jp/innovation/index.html>
なお、安倍首相の所信表明演説は平成18年9月29日第165国会において行われた。
- 2) イノベーション25戦略会議, 「イノベーション25」中間とりまとめ:未来をつくる 無限の可能性への挑戦. 2007年2月26日. Available from : <http://www.kantei.go.jp/jp/innovation/chukan/chukan.pdf>
- 3) イノベーション25に賛否両論:霞が関では実効性に疑問の声. 日刊薬業. 平成19年3月5日(月). 14頁.
- 4) 柳澤臨時議員提出資料. 経済財政諮問会議(平成19年第5回)議事次第. 平成19年3月16日. Available from : <http://www.keizai-shimon.go.jp/minutes/2007/0316/agenda.html>
- 5) 福島雅典, 手良向聡, 多田春江, 松山晶子, 村山敏典, 樋口修司, 横出正之, 清水章, 内山卓, 創薬・新規医療技術開発の拠点形成—トランスレーショナルリサーチ (TR) 振興のために必要な施策. *Organ*

- Biology*. 2006 ; 13 (2) : 145-51.
- 6) 福島雅典, トランスレーショナルリサーチの基盤—薬事法改正・被験者保護法立法の提言—. 臨床評価. 2006 ; 33 (3) : 477-86.
- 7) 福島雅典, 永井洋士, 手良向聡, 平尾佳彦. 臨床試験の支援のしくみとあり方. 癌の臨床. In press 2007.
- 8) 健康保険法第63条の2第3項も基づく厚生労働大臣告示第495号「厚生労働大臣の定める評価療養及び選定療養を定める件」(平成18年9月12日)による. なお「治験」もこの「評価療養」に分類される.
- 9) Wadman M. When the party's over. *Nature*. 2007 ; 445 : 13.
- 10) イレッサは1錠, 約9,000円で毎日服用しなければならない. 一人当り年間300万円を超える薬価である. 有効性が実証されていないので, 欧米では使用されていない. アストラゼネカ社の母国である英国においてさえ使用されていない. このことは本稿冒頭に述べた他国の製薬企業による, 科学弱小国からの取奪とみることができる.
- 11) 浅野茂隆, 大島伸一, 金倉謙, 橋爪誠, 村上雅義, 田中紘一, 福島雅典, 他. トランスレーショナルリサーチ実施にあたっての共通倫理審査指針. 臨床評価. 2004 ; 31 (2) : 487-95.

* * *