

## アカデミアにおける 新規医療技術開発促進のために<sup>\*1)</sup>

福島雅典<sup>\*2)</sup>

要約：トランスレーショナルリサーチは、基礎研究の成果を初めて臨床に適用する、すなわち新規医薬品候補物あるいは機器などを初めて人に使用する、法律に則って行う科学事業である。この段階は医薬品・医療技術開発において決定的である。また、医薬品・医療技術開発は特許ビジネスであり、激しい国際競争下にある。その推進には強力な支援基盤が必須である。

キーワード：トランスレーショナルリサーチ、医師主導治験、先進医療

### 1 はじめに

2001年に、文部科学省（以下、文科省）によってわが国で初めてのトランスレーショナルリサーチ（以下、TR）拠点として、京都大学に探索医療センター（以下、京大TRC）が設置され、早くも6年の歳月が流れた。この間、流動プロジェクトとして、合計6件のシーズを各5年間かけて開発してきた。

2002年には文科省と神戸市によってわが国初のアカデミアの全国のTR、臨床試験、臨床研究の支援拠点として臨床研究情報センター（translational research informatics center：TRI）が創設された。本年9月、同研究所は、開所5周年を祝う予定である。

TRIはわが国初のアカデミアのデータセンター/統計解析センターである。2004年には、文科省はがんTR事業をスタートさせ、TRIの管理・支援のもと、10件のシーズの開発を行ってきた。

この間、京大TRCの流動プロジェクトからは1件、がんTR事業から1件の薬事法に基づく治験を開始することができた。前者は肝不全を対象

としたヒト組み換え型HGFの第I～II相試験で、後者は、卵巣癌を対象とした弱毒型ジフテリア毒素CRM197の第I相試験である。

京大TRCにおいては、流動プロジェクトの1件に加えて学内より別にさらに1件治験を開始し<sup>1,2)</sup>、がんTR事業においては、免疫細胞療法1件が先進医療申請段階に達している。このようなシーズの選別からIND（研究新薬届出）に到達する確率は、例えばフランスのアカデミアのベンチャービジネスで期待されている数候補に1件という、それと同等である（図1）。

以上のように、今日ではTRとは何かという議論はなく、すでに施設間の競争の時代に入っている。われわれがTRを推進支援してきた過程で、アカデミアにおける創薬・臨床開発に関する制度上あるいは大学病院のあり方に多くの問題点が浮かび上がってきた。以下、それらのうちで特に重要な点について述べる。

### 2 創薬・臨床開発におけるTRの位置付け

TRでは、基礎研究の成果を初めて臨床に適用する。すなわち、新規医薬品候補物あるいは機器などを初めて人で使用する。この段階をいかに成功裡に進めるかは、医薬品・医療技術開発において決定的に重要なことである。

医薬品・医療技術は、最終的に対象とする疾患

\*1) Translational research, an overview-for promotion of R & D in academy sectors in Japan

\*2) Masanori Fukushima：京都大学医学部附属病院探索医療センター（〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54）

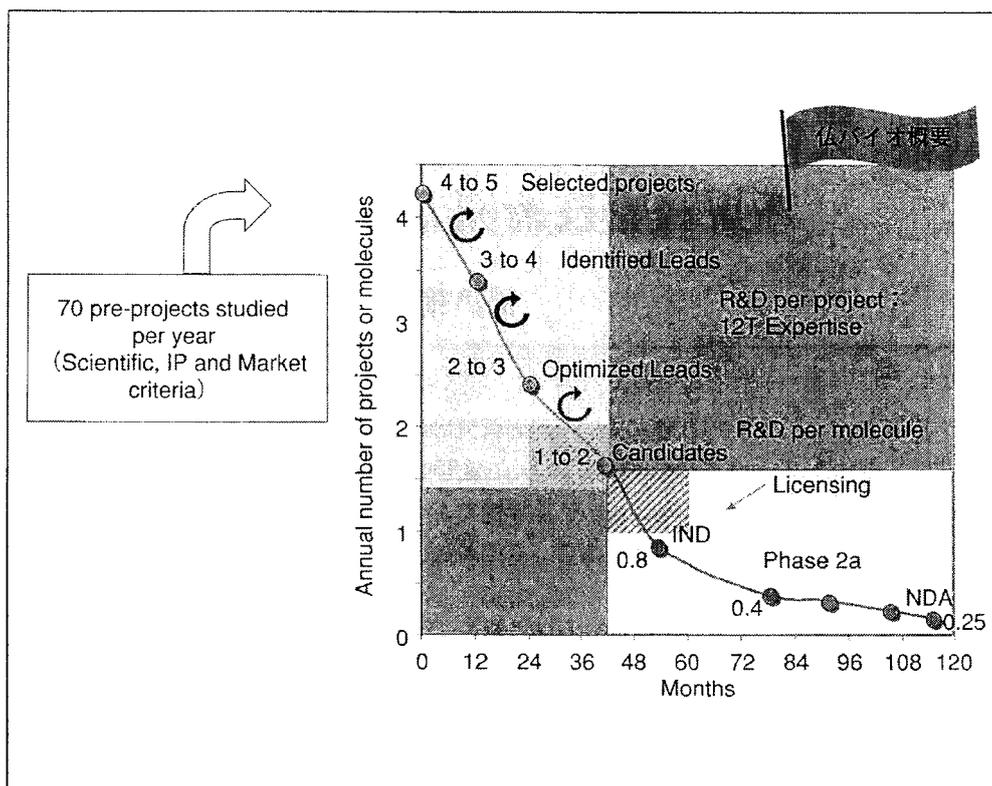


図 1 R & D プロジェクト・シーズ選別から承認 (NDA) 申請へ (低い成功確率)

での治療学的ポジションが得られない限り開発の意義はない。そこで、この段階においては、適応一いかなる疾患のどのような病期、病型、病態の患者を対象を選ぶかを、深く洞察して慎重に選択規準を定めねばならない。この点が正しく POC (proof of concept: 薬効原理の証拠) study としての TR の核心部分となる。

理想的には対象とする疾患における何らかの意味での標準治療の地位を得ることが目標となるが、これは長く困難な道のりである。例えば、基礎研究に必要なエネルギーを 1 とすると、製品化までに必要なエネルギーは、工業製品では 100 倍程度といわれる。だが、医薬品に関しては、NDA (新薬承認申請)、審査承認、標準治療としての確立まで考えれば 1,000~10,000 倍とあってよい。

これは工業製品と違って、医薬品・医療技術では人を対象とした臨床試験をいくつもクリアしなければならないからである。この段階は、通常少なくともほぼ 10 年の年月を要する。法律・規則に基づいて安全性と有効性を実証し、規制当局の承認を得なければ市場に出すことはできないから

である。

一方、特許は 20 年で切れてしまうので、特許出願の段階からよほど周到に開発を進めて商品化しない限り、その発見・発明が実用化されて患者さんたちの手元に届くことはまずない (図 2)。

アカデミアから新しい医薬品・医療技術がなかなか世に出ない最大の理由は、当該シーズの特許がないか、または弱いからである。創薬・臨床開発は事実上、特許ビジネスであって、それは激しい国際競争下にある。ことばをかえていうならば、これは国益を賭けた科学・技術の戦いなのである。したがって、TR は通常の科研費ベースの研究で、よくなしうるものではない。研究者、医師、そして行政当局、議員、国民もそのことをよくよく知るべきである。

### ③ わが国における創薬・臨床開発のトラックとエグジット

わが国においては、新規医薬品候補物であっても、ものによっては医師の裁量のもとに、施設の倫理委員会の承認を得て行う、いわゆる自主的な

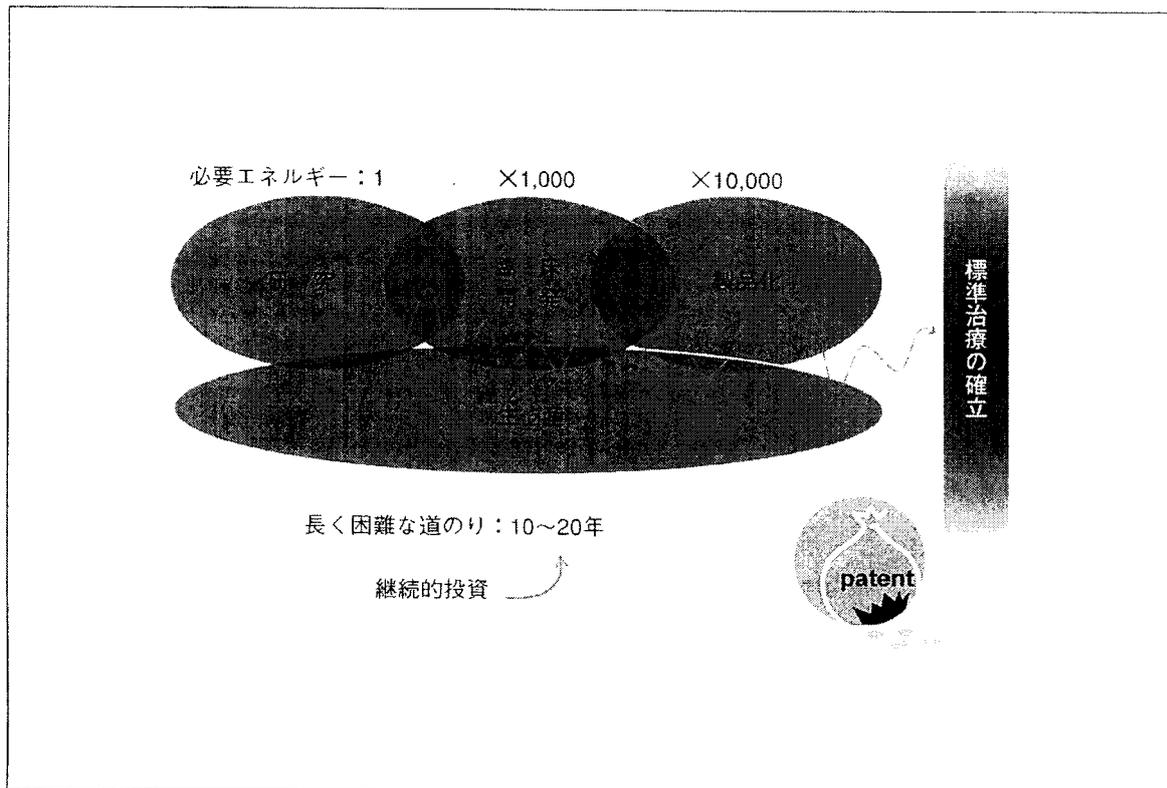


図 2 ライフサイエンス R & D 研究から標準治療確立までの道のり

臨床研究が可能であるが、薬事法に基づかない臨床試験は、たとえ良い結果が出てもそのままでは医療として確立することはないと知るべきである<sup>13)</sup>。

新規医薬品・医療技術を医療として確立するためには、すべての医薬品・医療機器候補は、薬事法に基づいて治験を実施せねばならない(図 3, 4, 表 1)。ただし、同一施設内で完結するような診断技術、あるいは治療技術である限りは、先進医療という枠組みで、薬事法に抵触せずに臨床開発を進めることは可能である(図 4)。しかしながら、先進医療から保険医療として、実地臨床に普及させる段階では、結局は薬事法に基づいて当局の承認を得ると同等のハードルを超えなければならないことになるのである。

創薬・臨床開発におけるキーワードは信頼性保証とドキュメント(証拠文書)である。ヒトに投与する、または使用するものの安全性、そして効能をどのようにして客観的に確実に保証できるのか。それをよくよく考えれば、研究者、医師が何をしなければならないかは、自ずから明らかには

ずである。

国民の健康と安全を守るために、当事者に信頼性保証を義務づけているのが薬事法である。ヒトに投与、または使用されるそのモノ(製剤)、その安全性データ(非臨床研究)、そしてヒトでの効能を示すデータ(臨床試験)の信頼性を保証するための指針が、それぞれ GMP, GLP, GCP であって、これは国際的な法律・規則である。

すなわち創薬・臨床開発は、法律に則って実行する法的プロセスであって、研究者が自らの意のままに行えるような(研究)ではなく、事業である。したがって、医師主導治験といえども、実質的に法人でなければその責任を取れるものではない。

#### 4 TR 推進に必要な支援基盤

TR の推進には強力な支援基盤、すなわち臨床試験の計画、運営管理、契約、薬事などを中心とした、臨床試験を実行する医師、研究者とは独立した組織・体制が不可欠である(表 2)。

そのような認識の下に、文科省は 2007 年より

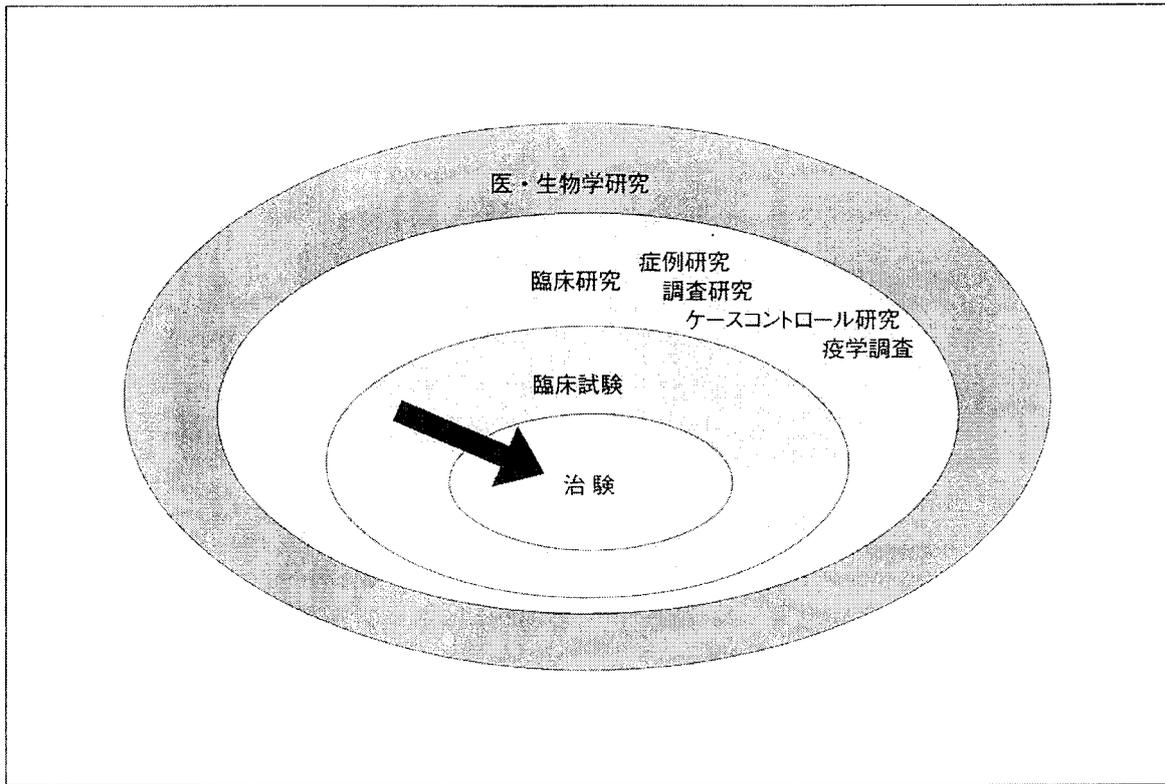


図 3 臨床研究と臨床開発

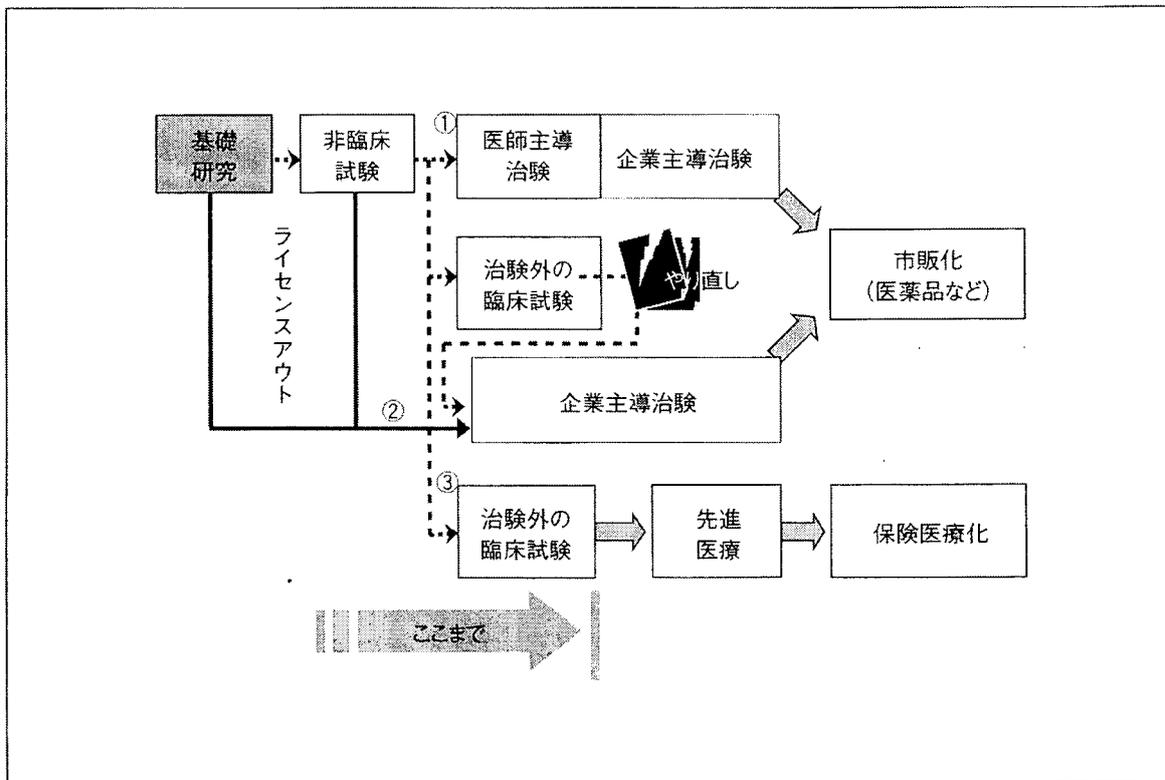


図 4 アカデミアにおける創薬・臨床開発

表 1 治験の利点

<ul style="list-style-type: none"> <li>・データは EU, US, 全世界で使用可能 ICH-GCP</li> <li>・保険による補償の提供</li> <li>・特定療養費制度の適用</li> </ul>
<p>法的・制度的に確立したグローバルに通用する研究であり、信頼性は保証され、安全性、補償についても担保されている。</p>

表 2 トランスレーショナルリサーチの基盤

1. 科学—臨床試験インフラ	データセンター
2. 診療—State of-the-art	診療レベルと患者数
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	

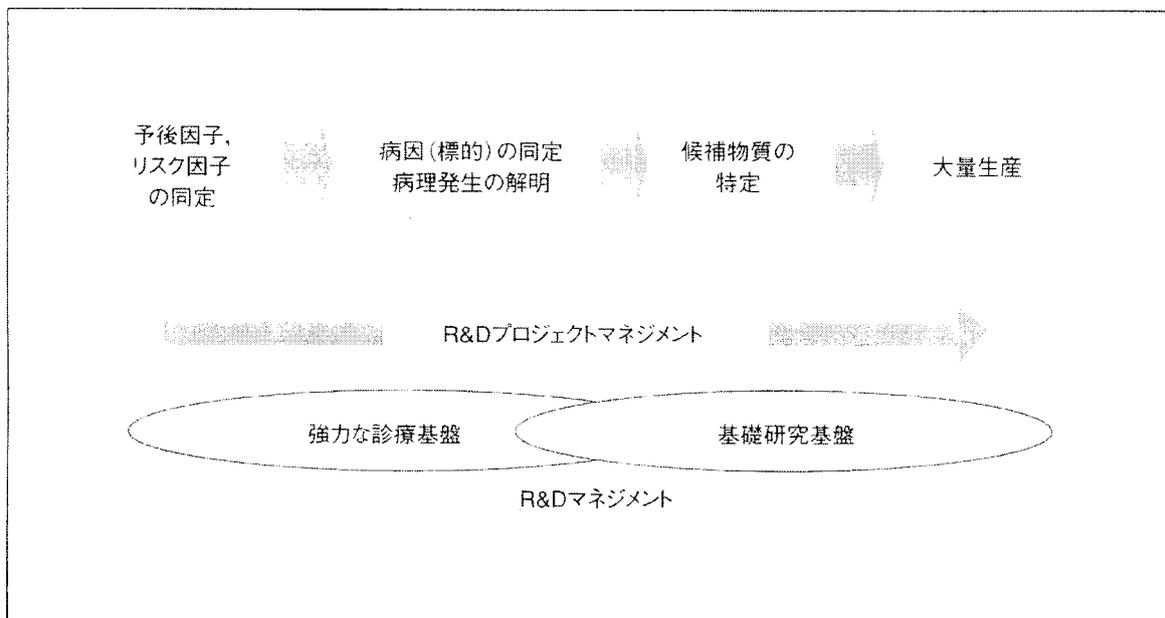


図 5 医薬品開発のプロセス-1…戦略的医薬品開発

橋渡し研究支援推進プログラムをスタートさせた。これは全国の6か所の拠点においてTRを推進、すなわちシーズ開発を行いつつ臨床試験・臨床研究を支援するR&Dマネジメント基盤を整備し、各拠点が創薬・臨床開発を自立的に行えるようにすることを目的としている<sup>4)</sup>(図5, 6)。

そのために、プログラム期間中に少なくとも2つのシーズを治験開始、または先進医療取得にまで臨床開発することが達成目標として各拠点到課せられている。

TRIは各拠点の基盤整備をサポートする機関として、各施設における基盤整備の進捗ならびに各シーズの開発の進捗を管理し、目標の達成に向けて各拠点が着実に事業を進めるように促している。本プログラムが順調に進行すれば、各拠点において知財を適切に管理できるように、研究者は特許ビジネスの観点から必要なマインドセットすることになるであろう。

また、各拠点でCPC (cell processing center) が稼働し、いくつかのGMP対応の再生医療が、実地医療として実施されることになろう。さらに、各拠点到データセンター/統計解析センターが稼働するようになり、各拠点を中心に強力な臨床研究・臨床試験施設のネット化が進み、迅速に臨床試験が実施される体制が構築されるはずである<sup>5)</sup>(図5, 6)。

## 5 おわりに

一国における医薬品開発は、基礎科学と臨床科学、そして製薬産業の総合力が試される事業である。TRは医薬品開発において決定的段階である。よいシーズであれば、適切なデザインで臨床試験を行えば必ず結果は出るものである。

しかしながら、このステップでの成功は、強力な診療基盤、いい換えれば質の高い診療水準と十分な患者数なくしてありえないことは、いくら強

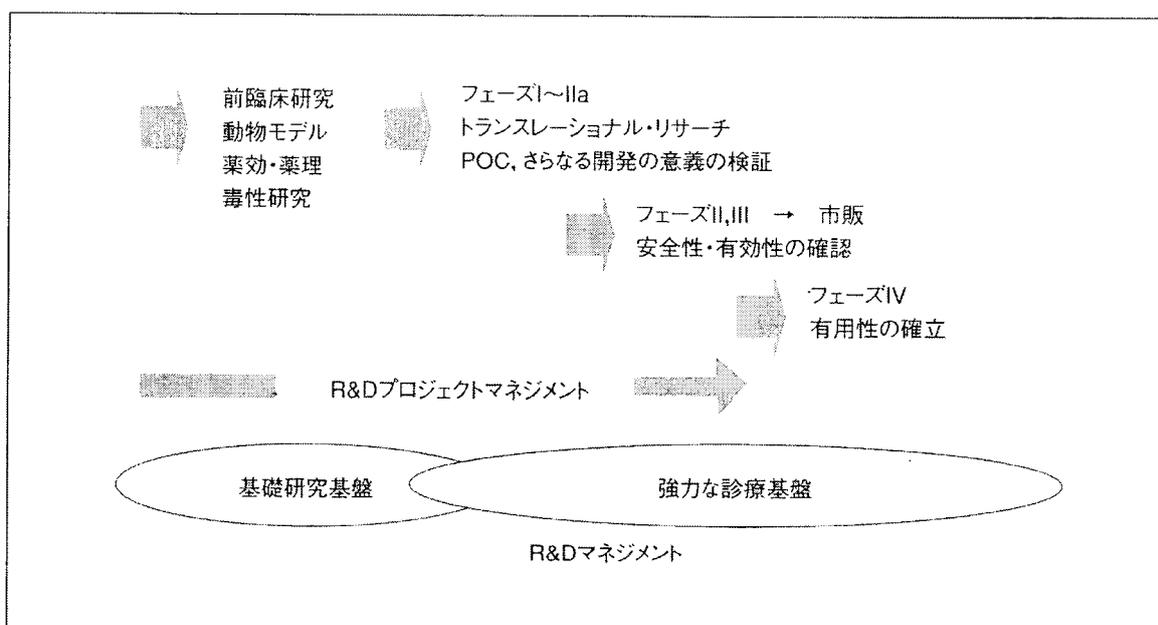


図 6 医薬品開発のプロセス-2…戦略的医薬品開発

調してもし過ぎることはない。

#### 文 献

- 1) 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・被験者保護立法の提言。臨床評価 33：477-486, 2006
- 2) 三森八重子：羽ばたくか、日本のトランスレーショナル・リサーチ。Nature Digest 4：20-22, 2007
- 3) 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。臨床評価 34：539-544, 2007

- 4) 福島雅典, 手良向聡, 多田春江, 他：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 13：145-151, 2006
- 5) 福島雅典, 永井洋士, 手良向聡, 他：臨床試験のしくみとあり方。がんの臨床 52：605-608, 2006

## 特集

## ● 癌臨床試験を支援する機構のあり方 ●

## 臨床試験の支援のしくみとあり方

福島雅典<sup>\*1,2</sup> 永井洋士<sup>\*1</sup> 手良向聡<sup>\*1,2</sup> 平尾佳彦<sup>\*3</sup>

**Current Status and Future Perspective of Clinical Trial Supporting Organization in Japan –Special emphasis on The Investigators Role–**: Fukushima M<sup>\*1,2</sup>, Nagai Y<sup>\*1</sup>, Teramukai S<sup>\*1,2</sup> and Hirao Y<sup>\*3</sup> (<sup>\*1</sup>Translational Research Informatics Center, Kobe, <sup>\*2</sup>Kyoto University Hospital Translational Research Center, Kyoto, <sup>\*3</sup>Nara University School of Medicine, Nara)

Given patients' co-operation, clinical trial is a long-lasting project carried out by consuming huge monetary and human resources. Thus, the accomplishment requires powerful leadership of principal investigators, depending on their eagerness from planning trials to the final evaluation. Also, it requires not only profound understanding of clinical science and practice, but also ability to maintain study group and for raising money. Only when such conditions are satisfied, clinical trial supporting organization may play a significant role for the conduction of trials, in well-organized collaboration with principal and other investigators. Although clinical trial infrastructure and mechanisms are still under development, the situation has substantially changed during the last decade. Nonetheless, whether we can improve therapeutic outcomes of intractable diseases is predominantly depends on the investigators ideas and eagerness to finish the trial, requiring their continuous effort and cost down to support the trials. Now, drug development is global, and thus, the Japanese government and clinical investigators must see clinical trials as a world-wide enterprise and understand importance for the participation.

**Key words:** Clinical trial, Clinical trial supporting organization

*Jpn J Cancer Clin* 52(10): 605~608, 2006

## はじめに

臨床試験とは、多くの被験者や患者さんの協力のもとに多大な人力と資金を費やして、長い年月をかけて行う事業であり、その遂行には一種の経営的手腕が必要である。また、その完遂は、臨床試験に対する主任研究者の理解の深さはもとより、その指導力や求心力、熱意、忍耐力を含め、総合的な人間力にかかっていると見てよい。主任研究者のそのような能力と、支援するしくみの整備は、臨床試験の効率的かつ確かな運営の両輪

である。

近年になってようやく臨床試験と臨床研究への関心が高まり、わが国の科学技術立国の基盤の1つとしてその振興が位置付けられ、国としてもやっと予算措置と制度上の整備などに動き始めた。遅ればせながら、何とか国際競争の土俵に乗れるギリギリのタイミングであったと言えよう。しかし、科学の進歩はますます加速しており、特許ビジネスそのものである創薬・臨床開発はさらにグローバル化している。よりラジカルな施策をとらない限り、わが国は国際競争に勝ち残ることができないと筆者は信じるが、その点については稿を改めて論じたい。

\*1 臨床研究情報センター

\*2 京都大学医学部附属病院探索医療センター

\*3 奈良県立医科大学附属病院

## 1. 予後改善のための事業としての臨床試験

さて、臨床試験と臨床研究の支援に関する具体的な話を進める前に、まずその目的をはっきりさせる必要がある。臨床試験/研究の最終目的は、疾病の予後の改善であり<sup>2)</sup>、言い換えれば、治療成績の向上である。それは、生存率の向上やイベント発生率の低下、死亡率の低下といったエンドポイントで評価されるべきものであり、したがって、臨床試験/研究はそうした成果につながるように企画され、実行されねばならない。さもなければ、多大な人的・経済的資源の労費にしかならないであろう。その典型的な例として、第Ⅲ相比較試験の具体的なビジョンがないままに第Ⅱ相試験を繰り返すこと、非劣性を証明しようとする第Ⅲ相試験、実は販売促進を狙った大規模試験など、枚挙にいとまがない。最初のもの、臨床試験への理解が浅い研究者の思い込みや未熟な仮説に基づく利己的研究ペースの発想によるものであり、後2者は、もっぱら企業のビジネス戦略によるものと言えよう。しかし、資金面からどのような臨床試験が実行可能かと問うた場合、多くは企業側の利益を無視しては実行できないのも事実である。一方で、臨床試験に必要な資金的支援規模とそのあり方について、国家予算を握る省庁レベルでの理解は依然として貧弱であり、旧来の科研費の枠中で扱っている現状がある。

すでに触れたように、臨床試験は対象とする疾患の向上を目指す継続的な事業であり、研究の延長線上にあるものではない。むしろ、個々の研究成果は1つの予後向上のマイルストーンになることもあるが、予後向上という国民レベルでのアウトカムを長期的かつ戦略的に得ない限り、ROI (Return on Investment: 投下資本利益率) を算出できないことをよく理解すべきである。これは、臨床試験の目的が予後の改善であり、実施上の位置付けが事業であるという点からすべて演繹できよう。

以下、臨床試験の支援のあり方について、これまでの経験をもとにきわめて簡単に記す。

## 2. 今日における臨床試験の基盤（インフラ）とは何か？

臨床試験のインフラとしてはデータセンターやCRCがすぐにあげられ、人材不足や技術的な基盤整備の遅れがとりざたされてきた。それらは臨床試験の促進に必要な条件の1つには違いないが、それがないため臨床試験ができないとか、それさえあれば速やかに試験が進むというものでもない。複数の臨床試験支援機関がある今日、10年前とは事情が異なり、支援の仕組み作りから始める必要はない。結局のところ、臨床試験の主体たる医師研究者にボールは投げ返されているのである。臨床試験を遂行せねばならぬと研究者が本気で思うなら支援者は必然的についてくるものであり、私たちの経験でも実際にそうであった。

思い起こすに、1998年にサンフランシスコで行われた、われわれとSWOG (South West Oncology Group) とのミーティングの中で、日米の共同研究としてCommon Arm Trialの実施が合意された。これは、その後のグローバルな臨床試験モデルの1つとして、きわめて重要な企画であったと言ってよい。われわれは、文字どおり「ゼロ」からこの日米共同研究を立ち上げねばならなかったのである。そのため、1999年にSWOG-Japan Clinical Trial Summit Meeting<sup>3)</sup>の会員に呼びかけて試験を行うための研究者組織を立ち上げ、これをJMTO (Japan-Multinational Trial Organization 日本多国間臨床試験機構) と名付けた。SWOG-JMTOのプロジェクトの1つとしてCommon Arm Trialの実施に向けた準備を始めたわけである。本臨床試験は非小細胞肺癌(NSCLC)を対象とするものであり、SWOG側はティアパザミンによる効果増強を検証する比較試験を行う一方<sup>4)</sup>、われわれはTJ療法(CBD-CA+PTX)をControl Armとして全く独自の仮説の検証に挑むことにしたのである。そこで遭遇した重大な問題の1つが医薬品の適応外使用であり、これは今日になっても根本的には、依然として未解決である。当時、「全くバカげたことに！」カルボプラチンはNSCLCに対する保険適

用がない一方、小細胞肺癌（SCLC）に保険適用があり、逆に、シスプラチンはSCLCに保険適用がなかったのである。まず、この点について当局と企業と掛け合い、効能追加が認められるのにほぼ1年が費やされた。この間、SWOG側が設定した用量でのTJ療法についての第Ⅰ相試験とExperimental Armについての第Ⅱ相試験を行って実施可能性を確認し、2001年によく症例登録を開始することができた。本試験には、国立近畿中央病院を中心とする11施設が参加し、登録事務局とデータセンターはクインタイルズ大阪支社に置くことになった。もっとも、当時の登録とランダム化のシステムは手作りであり、研究は細々と開始されたと言ってよい。2001年には京大病院に探索医療センターが設置され、私とその専任となった時点で、本試験のデータセンターを京大探索医療センター検証部（Clinical Trial Design & Management）に移動した。その後の2002年、わが国でアカデミア初のデータセンターとして、文科省と神戸市によって臨床研究情報センター（TRI）が設立され、ようやくここに落ち着くことになったのである。むしろ、この臨床試験を牽引役として、京大病院探索医療センターやTRIのデータマネジメント部門が構築されたと言ってもよい。本試験については、2005年4月によく症例登録を完了し、2006年5月のASCOで口頭発表<sup>2)</sup>になったことは周知のとおりである。

以上Common Arm Trialの立ち上げから研究の終結までを簡単に振り返ったが、この歴史からも明らかのように、結局、臨床試験の成否は研究者の能力と強い研究遂行の意思にかかっている。いくら「支援のしくみ」といっても、研究者の指導力、求心力、熱意、そして忍耐力がない限り、いかなる支援も空しいことを知るべきである。

### 3. 臨床試験支援機構と研究組織

では、臨床試験支援組織とは何か？すでに述べたJMTOは臨床試験を行うためにわれわれがやむなく作った研究者の組織であり、決して支援

組織ではない。何故なら、登録事務局やデータマネジメントを外部に依存しているからである。すなわち、JMTOは何らかの臨床試験/研究を企画し、実行する研究者の集まりなのである。他にも同様な研究グループがいくつかあるが、実質的には同じ形態と言ってよい。わが国で独自のデータセンターを有する研究者組織はJCOGのみであるが、同組織は、国立がんセンターを中心とした厚労科研費に依存する研究グループである。また、JCOGはわが国のすべての研究者に開かれた組織ではなく、自前で資金を調達することもできない。こうした中、現在、わが国においてすべての研究者や企業に開かれた臨床試験支援機関は、CRO各社と臨床試験支援ユニット、そしてTRIということになる。それらの特徴と役割、活動については本号に記載される各論が明らかにするであろう。

臨床試験は事業であり、資金が必要であることについて先に触れたが、運営上のポイントとなるのが、「スピード」、「柔軟性」、「コストダウン」の3つである。今後、国際競争に生き残れるか否かは、ITを利用した省力化にどこまで成功するかにかかっている。

### 4. 次世代臨床試験のビジョン

臨床試験の支援にあたっては、その企画から開始、運営、まとめ、報告へといくつかの段階があり、クリティカルな点は以下の4点である。

1. プロトコル開発とCRFデザイン・作成
2. 登録割付、データ入力、システム開発
3. データマネジメント
4. 解析

このうち2.と3.の省力化とコストダウンは臨床試験支援上の最大の課題であるが、現時点においてEDC（Electronic Data Capture）は全体としてまだ開発途上にあり、バリデーション面からみて完成されたものはないと言ってよい。究極的には、診療現場での入力と同時にデータベース化される仕組みがソリューションである。こうした中、われわれは、2003年10月6日に京大病院外来化学療法部を立ち上げて以来、電子カルテの

データを2次利用しつつ、すべての患者を登録して臨床情報をデータベース化し、適格規準による患者選択と集計・解析までを瞬時に行うシステムの開発に取り組んできた。Cyber Oncology<sup>®</sup>と呼ぶこのデータベースシステムは、2006年12月現在でVer. 3にまで進化し、リアルタイムで指定するコホートの集計を行い、生存曲線を描くことにも成功した<sup>6)</sup>。このリアルタイム登録・アウトカム評価システムが普及すれば、それを統合することによってきわめて効率的かつ低コストでアウトカム研究や臨床試験を行う仕組みができ上がるはずである。すなわち、必要なときに必要な臨床試験を立ち上げ、速やかに結果を得るといって、夢のような仕組みの構築も可能である。

## 結 語

前項で述べたような究極の仕組みも何年か後には実現するであろうが、われわれはまず現在の非効率的なありさまを変えたほうがよい。現在、臨床試験を行おうとする多くの研究グループがある中、それらを合理的な形で集約し、効率的な臨床試験の企画と実行を考えるべき時であろう。臨床試験登録<sup>6)</sup>はそうした意味でも重要であり、進行中の臨床試験については、適格規準を満たす患者をすべての施設から登録し、個々の研究が速やかに終結するようにお互いが協力すべきである。患者さんのみならず、医師にとっても、要は治療成績が向上すればよいのであり、重要な臨床試験にはどんどん参加して結果を早く出すほうがよいのである。臨床試験は人類の事業であり、研究者個人やグループの研究エゴは、事業の円滑な推進の障害でしかない。今、わが国の医師研究者の知恵

と能力が問われている。

本特集は、第44回日本癌治療学会において、平尾、福島が企画して行われたシンポジウム「癌臨床試験を支援する機構のあり方」での講演内容を各演者の方々に記述していただいたものである。本特集が読者の今後の臨床研究の一助になれば幸いである。

## 文 献

- 1) 総合科学技術会議：科学技術の振興および成果の社会への還元に向けた制度改革について（案）平成18年12月25日（Web: <http://www8.cao.go.jp/cstp/siryo/haihu62/siryo1-2.pdf>）
- 2) 福島雅典, 小島伸介, 津村はやみ・他：加速される標準治療の革新とがん征伐戦略. *Jpn J Cancer Clin* 49(6): 473-479, 2003
- 3) 福島雅典：South West Oncology Group (SWOG) との15年間の交流とCommon Arm Trial産科と婦人科 72: 1097-1103, 2005
- 4) SK Williamson, JJ Crowley, PN Lara, et al: Paclitaxel/carboplatin (PCC), PC+tirapazamine (PCT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). A phase III Southwest Oncology Group (SWOG) Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 2003 (abstr 2502)
- 5) M Kawahara, M Ogawara, Y Nishiwaki, et al: JMTO LC00-03 Phase III randomized study of vinorelbine (V), gemcitabine (G) followed by docetaxel (D) (VGD) versus paclitaxel (P) and carboplatin (C) (PC) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (Japan Multinational Trial Organization LC00-03). *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol. No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 7013
- 6) 山本景一, 松本繁巳, 松葉尚子・他：電子カルテ二次利用；臨床研究用データ収集システムの開発と展開. *医療情報学*, 2007 印刷中
- 7) 齊尾武郎, 光石忠敬, 福島雅典訳：臨床試験登録：医学雑誌編集者国際委員会の声明. *臨床評価* 32: 145-147 および 639-642, 2005