

# 臨床治験をめぐる 日本の課題と挑戦 - 1 (その1)

Patient-Oriented Research : Opportunities and Challenges

東海大学 教授・東京大学 名誉教授 黒川 清  
日本学会議 会長

## 1. はじめに

最近「トランスレーショナルリサーチ (TR)」という言葉が頻繁に使われる。以前から同じような趣旨で「from bench to bedside」、「from molecule to patient」などといわれていたのと何が違うのか。これらに対しての一元的な回答はないように見える。ここではわが国での臨床をめぐるいくつかの問題について触れながら、TRそのほかについて論じたい。

## 2. 医学生命科学研究の進歩

50年前の1953年、DNAの二重らせん構造が発見され、50年を経てヒト遺伝子塩基配列までも解読された。コンピューター演算能力の進歩、遺伝子自動解析法とマイクロ化の技術進歩等とあまった生命科学の進歩は目覚しく、病気の原因のみならず、生命現象の秘密さえも次第に明らかになってきた。この20年、生命科学の知識のみならず、解析技術の進歩もあって細胞機能は遺伝子、分子、タンパクレベルで次々と明らかにされてきた。これらの新しい知見をもとに新しい診断技術、解析方法が臨床の現場にもたらされた。しかし、人類は20世紀の前半までは感染症と闘ってきたのであり、18世紀末のJennerの種痘から、19世紀後半から20世紀の始まりでのPasteur、Kochに連なる多くの研究者と公衆衛生の理解とともに、人類の健康は大いに向上した。ここで、北里柴三郎、志賀 潔、野口英世、秦 佐八郎 等の多くの日本人の貢献があった。一方で病気の原因が明らかになるとともに、新しい薬剤が発見、開発され、大きな福音となってきた。20世紀前半のペニシリン、

ストレプトマイシン等の抗生薬の発見に始まる感染症対策の大きな変化は画期的である。また、H<sub>2</sub>ブロッカーの出現によって胃潰瘍、十二指腸潰瘍の手術はほとんど必要なくなった。生活が豊かになるとともに増える高血圧、高脂血症、糖尿病等へも画期的な薬剤が開発されている。白血病治療も治癒可能の場合が多くなった。悪性腫瘍の化学療法にも大きな変化がもたらされた。これにはG-CSF等の開発も敗血症を劇的に低下させた点で大きな地位を占めている。このような近年の医学の歴史的背景と、生命科学の大きな進歩は多くの人たちに大きな希望と期待を与え、夢を与える。しかし、実際の研究現場から臨床に役立つ画期的な治療法を生み出すのは時間もコストもかかり、リスクも大きい、並大抵のことではないのである。

## 3. バイオベンチャーの出現

従来の製薬企業は特定の化合物からその効果を実験的に検証し、適正と思われる誘導物質を作り出し、安全性、毒性等の多くのハードルを越えて初めて臨床の土俵に上がってくるものである。薬剤となるかもしれないこの「元」になる「化合物」を「リード化合物」というが、これが実際の薬剤となる確率は「10~20,000分の1」程度ではないかと推測される。それらから多くのプロセスを経て人間を対象とした「臨床テスト」に到達しても、薬剤として患者に届けられるまでになるのは1%程度。はじめの臨床テストに到達してもそこから数年と巨額のコストが必要である。ハイリスクビジネスの典型である。薬剤には副作用があり、「リスク」と「ベネフィット」を勘案して臨床テストに臨む。

製薬企業は「リード化合物」さえ見つければその後のプロセスはプロである。ここから5～10年の時間がかかる。開発戦略とスピード、リスクとコストと国内外での市場サイズ、特許の内容と期限等の見極めが重要になる。

この20～30年の生命科学の急速な進歩は従来の製薬企業の研究所の成果ではなく、主として大学の研究室での成果であり、したがって医療医学関係バイオの将来への「シーズ」の90%は大学研究室にある。一方で、大学研究室には研究の成果から病気に有効そうな「化合物」を見つけ出す能力もインフラもない。大学研究者の興味は多彩である。このような背景で80年代から米国では多くの「バイオベンチャー」が出現してきた。大学と企業の橋渡しが必要であるからである。「ハイリスク」で「ハイリターン」のプロセスであり、めったに成功しない。一番成功したのがAmgen社であろうが、会社を設立してから初めての製品を市場に出すまでに10年、300億円余を必要とした。実際、多くのバイオベンチャーが消え、また再生してくる。

このような基礎研究の「シーズ」から臨床への橋渡しの可能性が高まり、さらに臨床治験を経て市場に出るプロセスが国際的競争となつて、より論理的で戦略的な臨床治験「トランスレーショナルリサーチ(TR)」が注目されているのである。これはゲノム分析から疾患関連遺伝子、疾患責任遺伝子を同定するにも鍵となる重要な戦略なのである。つまり、多くの対象となる個人の集団について、それを構成する個々人の「表現系」、つまり、家族歴、病歴、身体的特徴、検査成績等がデータとして必要であり、これらを統合してゲノム情報との関連を模索する必要があるからである。

#### 4. 医薬品開発戦略と時間とコスト

一方で、新薬への臨床開発のコストはうなぎのぼりである。ひとつには臨床の倫理、社会の

厳しい目、という因子もある。1921年の夏にインスリンが発見され、翌年は患者に使用され、その翌年にはノーベル賞受賞などは今の時代にはとても考えられないことである。なぜかは説明の必要ないくらい明らかであろう。情報の国際化とともに人権への配慮等が国際的に明確になり、従来の「バターナリスティック」な対応から、患者の同意、選択肢の提供等への流れが生まれるのは自然である。Internetによる情報の国際化の時代、臨床現場でのEBMも日常的になるのも当然となる。医師個人個人の限られた経験で判断されては患者も、社会もたまったものではないのである。

「リード化合物」発見のプロセスも遺伝子、分子レベルで特異性を高め、安全性を高めることが可能になり、国際市場を狙う画期的新薬への競争はリターンも大きいかわりに、研究開発コストは数百億円と高騰し、競争によるリスクはさらに大きくなる。国際的製薬企業は合併、吸収、さらに特化、分業する等の戦略が国際レベルで要求されるようになっていく。また新薬開発への道のりは長く、臨床フェーズに入れたとしてもそこからまだ数年の開発の時間がかかり、成功する確率は1～5%程度である。

#### 5. 臨床治験の課題

国際化時代では、ある国で画期的新薬が開発、承認されても、ほかの国の患者はどうなるのか。また、新薬開発にどれだけコストがかかって、リスクが大きくても、いったん新薬が市場に出れば患者は安く提供してほしいと思うのは致し方ないところである。人はなりたくて病気になるわけではないのだから。ここがほかの製品、ブランド商品の差別化ができない等、医薬品の違いなのである。これは難しい問題を投げかける。社会のコンセンサスはどこにあるのか。

[以下、その2 (PTM 13 (4) APR., 2004)へ続く]

# 臨床治験をめぐる 日本の課題と挑戦 - 1 (その2)

Patient-Oriented Research : Opportunities and Challenges

東海大学 教授・東京大学 名誉教授 黒川 清  
日本学会議 会長

(前カード ; PTM 13 (3) APR., 2004 からの続き)

新薬の承認プロセスはそれぞれの国で違う。とはいってもそのプロセスに大きな違いがあるわけではない。では先進国ではどうか。これを考慮してできたのが1990年代の米国、日本、ヨーロッパ3極でのICHであった。これは一定の前進ではあるものの臨床治験レベルでは医療制度、医療機関、医師のキャリア目標、国民の理解等の違いなど多くのハードルがある。日本は3極の中では遅れている。

日本で臨床治験が遅れている理由はいくつもあるが、できない理由ばかり言っても何も解決しない。行政だけでは手に余る問題であり、関係当事者の積極的な関与と、行政がそれを支援していく姿勢が肝要である。さらにICHのころからの大きな動きに日本経済の低迷と医薬品開発コストの高騰がある。日本の医薬品産業は国際化時代に競争力を失うかもしれない。産業として医薬品産業をどのように育成するかという課題と医療政策もさることながら、産業自身も選択と集中、合併、吸収等の選択肢に決断のときを迫られている。そして国の政策と姿勢の問題は大きい。

臨床治験のハードルはあってもMerckの「RENAAL」のように日本でもやればできるのである。この画期的な臨床試験は世界同時に行われたが、1,500余の患者のうち96名が日本での登録であった。試験が同時に行われて初めて問題が提示され、その理由が理解できることもいくつかあった。このようなことはいわゆる「Bridging試験」などといった、あくまでも別の試験では決してわからなかったことなのである。

このような国際的な臨床試験では一国の患者数はある程度は必要であるが、その多寡よりは、全体との傾向を確認するとともに、新しい課題の発見という大きな成果をもたらすのである。そこから初めて臨床現場での課題も見え、ICH対策への具体的方策も見えてくるのである。

## 6. 社会の期待：国際化時代に何ができるのか

情報が国際的に瞬時に広がる時代になると、社会からの要請にも大きな変化が出てくる。画期的な新薬が外国で承認され、その効果が認められると、患者としてはなぜ日本では利用できないかという疑問は当然であろう。それぞれの国にはそれぞれの医療制度があり、新薬承認のプロセスがある。しかし、これらを超えつつ承認のプロセスを共有しようというのがICHの精神であった。人種の違い等をどうクリアーするのか等の課題も当然議論され、それなりの提言を得ている。しかし、いざ臨床試験を実行するとなると理屈だけでは解決できない現場での現状での問題がいくつも出てくる。数年前に私が指摘しているように、臨床治験のハードルは複数であり、決して一元的ではない。関係者が力を合わせて、解決策を早急に確立しなければ、追いつきつつあるアジアの成長国にさえも遅れをとることは避けられない。

これらの課題はなにか。単にCRCが足りないとか、部分的な問題ではない。すでに指摘しているように、医師を含めた医療提供側の問題、製薬企業の問題、政府規制の問題、医療制度の問題等がそれぞれ個別にある。これらを一元

的に同時に解決することは無理としても問題の根本をよく見つめ解決可能な政策の早急な確立こそが求められる。それぞれの関係機関の経済的、職業的インセンティブを追求できるようにすること、これこそが現在とこれからの生命科学の進歩とその成果の社会還元への道筋をつける国としての責任であり、関係諸氏の社会的責任である。決して、行政にだけ頼るとか、行政が過剰に関与することは望ましくないが、企業も医師達医療人も「プロ」としてもっと政府に強く働き掛けてそれぞれが独立して社会的責任を果たしてもらいたい。

人工受精の規制等の議論がされている間にも、多くの人達が外国で代理出産を受け、また日本で利用できない新薬を求めて海外に渡航し医療を受ける人、また並行輸入や、Internetでの薬品の購入等が日常に行われる。その間をもぐって、品質や効能に疑問の少ない「医薬品」もアングラで市場に出回る。当局の規制の網をくぐるのは簡単なことになってきている時代なのである。国民への選択肢は増え、産業としての製薬企業は国際化し、海賊品が乗り込んでくる、こんな時代になってきたのである。

## 7. 医療の標準化とガイドライン

頻発する医療事故はいつも新聞をにぎわせる。報道内容の正確さはともかくとして、中には医療人として信じられないくらいの程度の低い、初歩的な誤りも散見される。今までの医療人はどのようにして医学生を育成し、医師としての知識、技能、心構えを大学卒業までに付与していたのであろうか。大学人たちは卒業生を医師免許を持つにふさわしいだけのものとして社会に保証していたのか。この辺も情報化時代では社会のみならず当の医学生達が気づき始めた。だからこそ卒後臨床研修が必修化されるとか、医学教育の改革が叫ばれているのである。決して従来の「権威」とされる大学人たちからの強い認識と危機感から改革がすすめられてき

たわけではない。社会からの圧力であり、学生たちからの疑問が根本にある。情報化時代に一番脅威を感じているのは、どの分野でも従来からの「権威」なのである。

医療の手順についても診断、検査、処置と手技、処方の手順も「医局のやり方」とか、「私の経験では」等では通用しない。いかに普遍性のあるプロセスを選択し、患者に提供するかは医療人の責任である。将来の医療人育成の初歩を担当する大学医学部、そして初期臨床研修を担当する医療人たちの社会的責任はきわめて重い。この点で医療の標準化、ガイドライン等の作成は、医療の現場で患者と家族、看護、医師等のすべてを含めて基本的な診療のあり方を共有し、またそれによって医療事故の予防と減少につながる点できわめて重要な施策である。

## おわりに

私は長い間の米国と日本での大学医学部での臨床、教育、研究にかかわった経験を通してわが国の医学教育、臨床研修、医療のあり方等について機会あるごとに発言してきた。そして、資源の少ない日本にあって医療人を含めて人材の育成は最重要の課題であること、そしてとるべき方策についてもいくつも具体的提言をしている。「プロ」を作るために「混ざる」ことの重要性を繰り返し論じている。今回、卒後臨床研修の必須化にあたって「マッチング」という方法はともかく、「混ざる」ことが制度として導入されたことは明治維新以来、近代日本では初めてのことである。少しずつではあるものの変化は避けられない。

詳細については私のホームページ  
< [www.KiyoshiKurokawa.com](http://www.KiyoshiKurokawa.com) > を見ていただきたい。

ここでは、この臨床治験についての関係者それぞれについてのわが国の課題について、何回かにわたって順次解説し、具体的な解決策を提案していきたい。