

座談会

日本の治験の環境を変えるための処方せん —大阪治験ウェブの実例を交えて—

●出席者

Catenion GmbH Senior Partner

京都大学大学院医学研究科

千葉大学大学院薬学研究院

アイロム製薬株式会社

大阪府商工労働部

大阪府商工労働部 バイオ振興課 (大阪バイオ・ヘッドクォーター)

司会: バイエル薬品株式会社

Christian Elze 氏

川上浩司 氏

黒川達夫 氏

藤縄彦人 氏

北野義幸 氏

泉 博子 氏

栄木憲和 氏

日本の治験を取り巻く環境の改善に 取り組む

【栄木】 本日は皆様、おいそがしいところお集まりいただきましてありがとうございます。本誌2010年5月号に掲載されました前回の座談会では川上先生、黒川先生、藤縄先生、Elze先生と私で「日本の研究開発・治験環境の現状と課題を探る」のテーマで議論しましたが、今回は大阪府商工労働部の北野理事と泉補佐にもご参加いただきまして、さらなるディスカッションをしていきたいと思っております。まず、北野理事、泉補佐から自己紹介をいただき、われわれも簡単に自己紹介をしていきたいと思っております。

【北野】 大阪府商工労働部の理事をしております北野と申します。私自身は商工労働部の職員ですが、合わせて大阪バイオ・ヘッドクォーター事務局の代表も務めています。ヘッド・クォーターには大阪商工会議所、また北大阪でライフサイエンスパークの運営主体にもなっている阪急電鉄からも職員の方にお越しいただいて、産学官の取り組みをしています。千里ライフサイエンスセンタービルにオフィスがありますが、同じフロアに岸本忠三先生が理事長をされている千里ライフサイエンス振興財団があります。本日は、われわれが取り組んでいる「大阪治験ウェブ」に注目していただき、ありがとうございます。またこれからの取り組みのためにも、いろいろなご意見をお聞きできればと思っていますので、よろ

しくお願いいたします。

【泉】 同じく商工労働部バイオ振興課の泉と申します。私は、黒川先生、川上先生とはいろいろな所でご一緒させていただく機会がありました。と申しますのは、私は元々大阪府薬務課で薬事監視員を務めていましたが、平成9年、10年に厚生省で安全対策の仕事をさせていただいたときの前任の室長が黒川先生でいらっしゃいました。その後、大阪府の薬務課で安全対策を担当し、医薬基盤研究所に平成19年、20年と行かせていただいたときには、川上先生にいろいろな研究班の事業にご協力をいただきまして、大変お世話になりました。ありがとうございます。世間は狭いです。2009年春に大阪府商工労働部バイオ振興課に異動しましたが、バイオ振興課というところはめまぐるしく変わるさまざまなバイオ関連事業に対応する課でありまして、本日は皆様のお知恵を拝借しながら、大阪府の治験を次のステップに持っていきたいと思っております。よろしく申し上げます。

【栄木】 ではElze先生、お願いします。

【Elze】 私はCatenion GmbHのChristian Elzeと申します。カテニオン社はドイツの会社でR&Dなどにフォーカスを絞ってコンサルティングのサービスを提供しています。顧客としては製薬企業、バイオテックの企業です。ヨーロッパ、サンフランシスコにもオフィスがあり、過去3年間に限っては、日本でも多くの製薬企業とお話をさせていただいています。その中で日本におけるバイオ・メディカル環境、構造がどうなっているのかということに興味を持ち始めまして、見ていますとたくさん

日本の治験の環境を変えるための処方せん —大阪治験ウェブの実例を交えて—

ところがあると思うのですが、少なからず問題もあるということなので、今日は皆さんとお話をさせていただくことを大変楽しみにしています。

【栄木】 では黒川先生、お願いします。

【黒川】 千葉大学大学院薬学研究院で、国際臨床開発・規制科学を担当しています客員教授の黒川と申します。私は日本が潜在的に持っている、あるいはもう顕在しているのかもしれませんが、基礎科学領域、医学、薬学、生物学の成果などをもっとうまく活かし花開かせるためには、例えば制度、環境がどうあるべきなのかということを中心にさまざまな問題に取り組んでいます。まだ2年しか経っていませんけれども、幸い川上浩司先生という若くてエネルギーがあり、行動力のある先生のお供をさせていただく機会がありまして、いよいよがんばって走らなければいけないということで、今日皆さんの胸を貸していただくことを楽しみに参りました。

【栄木】 川上先生、お願いします。

【川上】 京都大学大学院医学研究科で薬剤疫学の教授を務めています川上です。私は元々は耳鼻咽喉科の医者だったのですが、その後、アメリカFDAで生物製剤の臨床試験の審査と行政に携わっていました。2004年に日本に帰ってきました、東京大学で助教授を務めさせていただいた後、いま京都大学にいます。最近は医薬品の開発のみならず適正使用や経済評価に関する研究もしています。よろしくお願いします。

【栄木】 藤縄先生、お願いします。

【藤縄】 私はアイロム製薬で信頼性保証部兼薬事監査室の業務を担当しています。前職で新GCP (Good Clinical Practice) が施行されたところに設立したSMO (Site Management Organization) に在籍したこともあり、国内だけでなく南アフリカ、東南アジア、最近ではベトナムに訪問して治験体制整備の協力をしております。そういう意味では薄く、広くではございますが、多岐にわたって行動はしていると思っていますので、いろいろ情報交換をさせていただきたいと思っています。

【栄木】 私はバイエル薬品で会長を務めています、週のうちの数日は産業界や当局の方と話をさせていただいているので、会長の仕事は半分ぐらいしかやっていないと思うのですが、これも会長職の1つの務めかなと思ってやらせていただいています(笑)。本日は皆さんといろいろご意見を交換できるのを楽しみにしていますので、



▲Christian Elze氏

よろしくお願いします。

早速ですけれども、前回の座談会でお話ししたことを少しだけレビューして今回の内容に入っていきたいと思えます。前回は日本の研究開発と臨床試験の現状と課題を探ろうということで、かなり広範囲な話をさせていただきました。Elze先生からはフィレンツェとローマの文化の話と、どうしてイノベーションが16世紀に起こったのかというような貴重なお話をさせていただきました。川上先生からは、韓国と日本の治験の差という問題、IND (Investigational New Drug) の問題や治験の問題をご指摘いただきました。また黒川先生からは文化論、原理原則の消化がなかなか日本では進まないこと、規則を守ることが得意だが、原理原則まで理解ができていないということで、特に省庁間の問題を解決しないといけないのではないかなというようなご指摘いただきました。藤縄先生にはCRO (Contract Research Organization) の立場から治験に関する薬学教育や臨床薬学教育を改善する必要があるのではないかなというお話をさせていただきました。

そういう広範囲にわたる問題を皆さんに提起していただきまして、今回はもっと具体的にどういうことを提言したらよいか、主に患者に視点を当ててどのような治験ができるかということを議論していきたいと思えます。ではまず、Elze先生に日本とアメリカ、ヨーロッパにおける治験制度の違い、特に患者が治験にどのようにアクセスしているかについてお話しいただけますか。

欧米のほうが被験者募集の環境が不備？

【Elze】 今回も問題点からの話になってしまって申し訳な

いのですが、私が製薬企業と仕事をしている中で気づいたことで、治験が予定された時間内に決して終了しないということがあります。また、過去数年間、治験にかかるコストがかなり上がってきています。コストの例ですが、A社とoncologyの領域で6年前に協力したことがありますが、PhaseⅢで患者1人当たりのコストは25,000ドルでした。それに対して現在、患者1人当たり10万ドル以上かかっています。こういった背景があるということは、患者募集に関して、もしくは治験実施に関して、ヨーロッパやアメリカでもそれほどよいソリューションがないのではないかとというのが、まず私のプレゼンテーションの前置きになります。

私の感触としては、ヨーロッパの患者募集状況、治験のインフラに関しては、日本と似たような問題を抱えている。そしてアメリカの状況はさらに悪いと私は考えています。

アメリカの上位20社の製薬企業がいったいどこで治験を実施しているのかということですが、どんどん米国外に治験が出ていっており、このまま続いていると2050年にはゼロになってしまうのではないかと懸念されています。この裏にある1つ目の問題としては、アメリカの保険制度がバラバラであり、1本筋が通ったものがないということ、それから電子的にデータがすべてまとまるような形になっていないということ、そういったインフラ上の問題があります。

インセンティブの面では、ドクターや治験医が治験に参加するような、十分なインセンティブがないという問題もあります。ドクターは治験に自分の患者を送り込めば自分の収入が下がることになるわけです。治験医としても患者の募集をなかなかしたがない。それはそれにかかるコストがNIH (National Institutes of Health) に十分カバーされていないからです。

一方、患者が治験に参加しない理由の1つ目は、単に知らないから参加しない。それ以外にも、患者は知っていたとしても怖いと思っている。よくない治療をされるのではないかと、例えばplaceboに割り付けられるのではないかと、副作用が出てしまうのではないかと、このことを恐れて参加しないということがあります。それ以外にも、例えば治験施設が家から30kmも離れているということもあるかもしれませんし、もしくは参加したところで保険がカバーしてくれないかもしれないというような実際上の問題も抱えています。ということで、距離やコストが問題になっていることがあります。それらの理由もあって、治験の90%は時間内に患者募集を終

わらせることができていないのです。抗がん剤の治験の40%は最低限必要な患者募集ができていないということになり、その努力がすべてむだになっているということになります。そして、治験施設の中には、1人の患者も募集できていないようなところもあります。ということは、こういった環境にあっても製薬企業はいったい何ができるのかということになるわけです。実際、ある製薬会社の社長が6カ月くらい毎日、治験施設や治験医に自ら電話をかけて、何とか患者を募集してくれと呼びかけているという事例も知っています。

そういったアメリカでもインフラが整っているようなよい事例もあります。1つはNIHの抗がん剤の治験のcooperativeでは患者の支援団体と密接なつながりを持っています。これは単に一方的に治験の情報を患者に流すためというだけではなく、治験をより患者のニーズに応える形にデザインするためのものです。ですから、ドクターや患者が抱えているニーズというのを、最初から治験のデザインに組み込んでいくような双方向の取り組みであると言えます。忘れていけないのは、治験の一番の目的は医学の知識を前進させるためにあるということです。しかし、知識だけでは十分ではない。医療の実践も変えていかなければならないわけです。残念ながら、せっかく治験で獲得した知識が実際の医療現場で活かされていないという現状があります。それは、臨床医が治験のデザインにあまり関与していないとか、情報が実際の臨床医に十分に流れてこないなどの問題があるからなのです。

ではこういった状況をいかに改善していくのかということで、いくつかの取り組みを紹介いたします。まず「ClinicalTrials.gov」です。これはどちらかというと情報提供のためのものです。これはアメリカその他の国で実施されているすべての試験、もしくは完了した試験のリストが上がっていき、適応症ごとに領域を選んで検索することができます。そしてクリックすると、その治験のデザインや登録、除外基準とか、どの治験サイト・センターが参加しているのかという情報が出てきます。

このウェブサイトは2000年に立ち上がったものですが、この時点では本当に生命を脅かすような疾患に集中していました。ここに登録されている治験の数は最初の数年間は2,000件にも満たなかったという状況でした。しかし、その後1年でかなり数が増えました。これには理由があって、さまざまな医学ジャーナルの編集長たちが「このウェブサイトに登録していない治験のデータはう

日本の治験の環境を変えるための処方せん
—大阪治験ウェブの実例を交えて—

「このジャーナルでは発表しない」という声明を出したのです。その2年後、政府も動き始めて、すべての治験はこのウェブサイトに登録しなければならないということ法制化したのですが、政府の動きで伸びた分というのはそれほど大きなものではないということで、一番力を持っていたのはジャーナルの編集長たちだったということになります。私たちにしてもこのウェブサイトはとても興味深いものです。どの会社がどのような治験を行っているのかという情報を収集することもできます。しかし、実際、何かの治験に参加したいということを考えていらっしゃる患者にとっては、それほど使えるウェブサイトではありません。

ということで、最後に患者の募集に関わるウェブサイトをご紹介したいと思います。患者と治験をうまくマッチングさせるためのサイトが、アメリカに1つ (EmergingMed.com)、ヨーロッパに1つ (Clariness.com) あります。ここで2つ大切なことがあります。1つは患者の詳細なプロフィールをまず獲得するということです。そして、患者が自分のプロフィールを入力した後に、実際に患者と電話で話をして、患者のプロフィールが本当にその治験に合致するものなのかということと相談する担当者がいます。なぜかというと、登録基準や除外基準は大変複雑なもので、電子的に画面上だけで患者がそれを1人で検索することはほとんど不可能に近いからです。そこで、この特定の会社のウェブサイトは、すでに17万人の患者が自分に合う治験を見つけるサポートをしています。

次にヨーロッパの事例でClariness.comというのがあります。ヨーロッパの患者のポータルサイトが立ち上げられていて、その名前はClinLifeと呼ばれています。ここでも患者はまず自分のプロフィールを登録します。そしてこの治験に参加したいと思っていますという意思を表明します。この場合はウェブサイトがスクリーニングを行うのではなく、情報がサイトから治験医に送られて、その治験医が患者のスクリーニングを行うという仕組みになっています。

では、効率のよい治験環境の成功要因は何なのかということでもとめると、①インフラを整える、②治験医、治験施設がITによってバックアップされている環境を整える、③患者や臨床医のニーズが満たされている治験デザインにする、④患者や臨床医がその治験の目的を十分に理解して参加できるようなものにする、ということ



▲川上浩司氏

です。インセンティブの面では、患者や治験医、または治験医に患者を紹介するドクターにとって損にならないようなものでなければならぬ、もしくは不便なものであってはならないということです。

ということで私の見解では、こういった意味では、ヨーロッパや日本のほうがその環境をより作りやすい環境にあると思います。アメリカは環境自体がとても難しい。1つ例外がありまして、MAYO Clinicなどでは独自の統合されたシステムを持っています。

【榮木】 ありがとうございます。何かご質問はありますか。

社会経済的なシステムの影響が原因か

【川上】 ヨーロッパや日本よりも、アメリカのほうが臨床試験環境が悪いというのがわかりづらいです。医師へのインセンティブや電子化も日本のほうが環境が悪いように思っていたのですが、いかがですか。

【Elze】 私はイギリスに住んでいますが、開業医の診療室に行くときすごいボリュームの紙のファイルがとても多くあったりするのは、つまり、電子化されていない。そして、政府もIT構築のサポートとして120億ポンドも投資はしたのですが、最終的に政府が投資したシステムではなくて、Googleのサイトやマイクロソフトのサイトに患者登録をしてくださいということになってしまった。MAYO ClinicとかCancer Prominentというところに関してはすべての患者の記録が電子カルテとして存在していますし、それ以外にもいくつかの例外はありますけれども、これらの例外というのは全体で見ると本当に小さな割合でしかないということです。

【黒川】米国の場合、health insuranceでカバーされていない方は4,600万人前後おられる。そういう方々は何らかの医療を受けるselectionの1つとして治験を積極的に採すという伝説があり、日本の皆保険の環境よりは、ある意味でフォローの環境にあると理解していたのですが、そういう社会経済的なシステムの影響をどう評価されていますか。

【Elze】私も確かにそうではないかと思っていたのです。しかし、実際、このプレゼンテーションを準備するためにいろいろ統計データなどを見たのですが、結局、保険に入っていない人たちというのは、治験の中に占める参加率も大変低いということを発見したのです。たぶん2つの説明ができると思います。社会経済的なステータスが高ければ高いほど治験に参加する確率がやはり高いようで、保険にカバーされていない人たちというのは社会経済的なステータスが低いという意味で、参加率も低いということになっていると思います。多くの場合、保険に入っていない人たちは病院に行くことも少ないということで、さまざまな併存疾患などを抱えていらっしゃる。ということは登録や除外基準に引っかかってきて結局参加できないということも理由として考えられるのではないのでしょうか。

【黒川】勉強になりました。ありがとうございます。

【藤縄】私はSMO在籍時に、開業医のネットワークの体制整備の支援を実施した際に、まったく同じような状況を経験しています。治験を実施している医療機関に診療している患者を紹介したらそのまま患者さんを紹介先の医療機関に取られてしまうということから、主治医から患者さんに「治験は参加しないほうがよいです」と言われ、治験を実施している医療機関には患者を奪うのかというクレームがあったことを実際に目にしたことがあります。

日本人は治験というものに対してモルモットにされるのではないかというイメージがありましたが、治験実施施設において十分に説明をさせていただくと参加意義に関しても理解していただけますが、現場の医療機関は患者を治験を実施している医療機関に紹介した場合に治験期間の終了後に戻ってくるのだろうか、そのまま治験で参加した医療機関に取られてしまうのではないかと懸念をもっています。

【黒川】それは海外の場合ですか。

【藤縄】日本です。ただ昨今、日本でも新聞等で治験に関する広告が掲載されるようになって、少しずつ変わっ

てきていますが、現時点でも特に開業医においてはまだあると思っています。また、治験がどこで実施されているか、どこに登録したらよいかわからない、またその連絡手段もわからないという点も同じようにあります。

【泉】先ほどのお話は私も川上先生や黒川先生と一緒に、「えっ、米国もそんなにやりにくいものですか」という感じでした。2つ教えていただきたいのですが、先ほど治験のデザインを医者や患者のニーズに合ったものにするというご説明をいただいたのですが、あれはどのような意味なのでしょう。

【Elze】単純化して言うと、治験には2種類あると思うのです。1つは製薬企業が行う治験で、それは最終的に承認を得るための治験ということになります。こういった承認を目指す治験というのはそのデザイン、エンドポイントであったりとか登録除外基準というのは、承認の確率をできる限り最大化するためにデザインされているわけです。それが目的であるから、実際の医療現場とか、実際にその治療を受ける患者のニーズが反映されていないということが往々にして生じるということなのです。もう1種類の治験はNIHとか公的な機関が資金提供しているような治験ということになります。これはISSと呼ばれていて、医師主導型の治験です。こういったタイプの治験に関しては、まずは現在の医療現場での実践がどうなっているのかということを見、それを評価して、いかにそれが改善できるのかというような形でやるべきだと思うのです。公的資金でやっているわけですから。でも、実際はそうになっていないというのが現状です。こういうのは往々にして後で学会発表しようというような研究的な興味というのが先立っており、実際、患者を目の前にしている医師というのが眼中に入ってきていないということだと思います。

この2つ目のタイプの治験、臨床試験に関しては、やはり患者からのインプット、患者の治療に当たっている臨床医からのインプットというのを十分に試験のデザインに反映して行って、そしてそのことによって患者の登録を促進していくべきだと考えています。

インセンティブを向上させるための秘策は？

【泉】わかりやすい回答をいただいでありがとうございます。もう1つ教えていただきたいのは、ドクター側のインセンティブを向上させるために何か良い方法を皆さん

日本の治験の環境を変えるための処方せん
—大阪治験ウェブの実例を交えて—

ん検討されていると思うのですが、ご提案はありますでしょうか。

【Elize】紹介する側のドクターに関して言えば、1人当たりの患者紹介料という形で支払うということだと思います。また間に入る人間の数は少ないほうがよいです。CROやウェブサイトを介するとそこでかなりのお金がそちらに吸い取られてしまいます。ちゃんとしたインフラさえ整っていれば、治験を実施しているスポンサー組織とドクターが直接やり取りしていけば効率的だと思います。

【藤岡】それはよくわかります。ただ「なければいけない組織」というのも当然あって、日本ではCROやSMOという組織があったからこそ、治験環境が整ってきたというのも事実だと思います。しかし、コストダウンできるような環境を作ることは臨床試験を円滑に進めていく環境作りには必要だとは思っています。

【栄木】私もアメリカの治験が進んでいるのは、先ほどの黒川先生が言われた被保険者4,600万人前後の方がどんどん参加しているのではないかと考えていました。しかし、情報を得る機会やパソコンにアクセスできないとか、inclusion criteria 登録基準に合わないとか、納得できる内容でありました。

拡張を続ける大阪治験ウェブの機能

【栄木】では大阪治験ウェブについてご紹介ください。

【北野】北大阪バイオクラスターのポテンシャルとしては、約300社ある製薬企業のほか、医薬基盤研究所、大阪大学、国立循環器病研究センターという3つの拠点となる研究機関などがあります。また、医薬品産業の出荷額、付加価値額では大阪が全国トップで、ものづくり企業が集約しているといえます。このポテンシャルをもとに2008年9月より、大阪バイオ戦略として2018年には北大阪バイオクラスターを中核として、大阪を「世界第5位」にすることを目標に大阪バイオ・ヘッドクォーターを発足させ進めているところです。重要項目は、①ベンチャー支援の強化(ファイナンス支援・人材支援・経営支援)、②新医薬品・医療機器開発の円滑化、迅速化(治験促進、規制改革、医療機器相談)、③アライアンスの推進(国際連携、プロテイン・モール関西)です。また治験促進の取り組みを進めるにあたり、平成21年に大阪医薬品協会のご協力を得て、製薬企業64社にアンケートを



▲北野義幸氏

実施しました。その結果はなかなかショッキングなのですが、国内の治験実施件数で大阪府内の医療機関での実施は約10%で、「症例数が集まっていない」「医師を見つけたい」「治験窓口等の情報もない」などの初歩的な状況に対する問題点がたくさん浮かび上がってきました。また意外だったのは、支払い方法が出来高が高くなっていない、先払いで、患者さんが集まらなくても精算しないという、非常に悪しき習慣がそのままになっていたということもありました。国立大学病院でもそうであったということです。

【Elize】患者が集まらなくてもお金が支払われているという状況なのですか。

【北野】そうであったということです。先ほど申しました大阪大学医学部も、それを改めたのは2010年夏です。われわれは正直、「周回遅れ」であることを自覚して大阪治験ウェブを始めさせていただきました。その際には、企業の方、あるいは専門家のドクターだけではなく、一般の方のアクセスも可能にしたい。かつ、治験実績などを検索できるようにしてみたい。もう1つ明確な要望として、常に最新なものに更新できるようにしてほしいといわれ、現在、原則1か月か2か月に1回更新しています。

2010年4月から実施させていただいていますが、13の府下の医療機関と医師会のご協力を得ています。それぞれの医療機関から情報をいただいて、事務局、泉さん、もう1人の近藤さんという女性の2人、大阪医薬品協会のご協力をいただいて手作りのウェブになりました。

ホームページのトップには、治験の窓口として国立大阪医療センターから始めて、13の医療機関と医師会の情報をいただいています。それぞれ治験窓口を開いていただくことができます。相談窓口として代表電話番号や

窓口の名称を書いていますので、開きたいところにつながるようになっていきます。実施状況の一覧という形で各医療施設の特徴も記載しています。現在実施中の治験については検索システムを導入しているため、疾患別、施設名別、診療科別、フリーワードでの検索が可能です。また、府民の方や患者さんへの啓発情報である「治験とは」という解説は日本医師会のご協力をいただいて掲載させていただいています。

治験促進のための府立病院の取り組みとしては、大阪治験ウェブへの参画とともに、治験実施に係る手続き書類の標準化、出来高払い制の導入、府立精神医療センターにおける治験の開始、府立5病院での治験共通窓口に関する検討とモデル的な事業を実施しています。

私どもは正直言って、「1周、2周遅れ」で取り組んだつもりなのですが、結果として2010年の日本癌学会で常任会長から「大阪治験ウェブは非常に見やすいですよ」とご紹介いただいたり、大阪医薬品協会と一緒に治験ウェブのPRグッズを作ったりすることで、大阪治験ウェブのホームページの閲覧件数が一挙に上がったりもして、少しずつ認知いただいているようです。今後もコンテンツのさらなる拡充を図り、医療機関とのさらなる連携、他地域の治験ネットワークとの連携を図り、医薬品承認審査の迅速化、治験センターの実現など国際戦略総合特区提案によるドラッグラグ等の解消に向けた取り組みを行っていきたく考えています。

【柴木】ありがとうございます。今のお話に何かご質問はありますか。

【黒川】非常に積極的に事業を展開されておられて、新たな試みもたくさん入っているということで大変感銘したのですが、大阪府がこういった治験促進の取り組みをなさる目的は何なのでしょう。近畿地区で、例えば高度な教育を受けた方々の雇用の機会とか、あるいは純粋に医療の改善、あるいは企業の投資とか、今どちらに向かって進んでいるのか、どうでしょうか。

【北野】治験の円滑化や医薬品開発のスピードアップは、当然いろいろなメリットが出てきますが、私どもは自治体の商工労働行政の立場でやらせていただいています。冒頭に申しましたように、大阪に医薬品産業を集積させることで、大阪の付加価値をさらに上げていきたいと考えています。大阪の産業の付加価値のトップは医薬品業界なのです。また大阪の税収の最大の納税者でもあるのです。そういう意味で、製薬企業自身の研究開発環境の改善、また2000年ころから起業したバイオベンチャーの

方々が10年ぐら経って軌道に乗り始めてやっと臨床試験に入っている状況ですが、その環境を整えさせていただきたいという点が私どもの立場の1つの考え方です。

【黒川】ありがとうございます。もう1つお尋ねしたいのですけれども、いま特にPhase III、検証的な臨床試験で医薬品の開発に用いられるものについては、世界で単一のプロトコルで同時に進める、韓国や中国、インドでの治験で、欧州、アメリカの作成したプロトコルを進めるといったのがどんどん増えている。そういう中で日本に目立つことが英語のコミュニケーション能力です。何か特別なプログラムはあるのですか。あるいはクライアントが大阪府に相談されたときに、「われわれはこういう英語のquality assuranceをしている。だから安心して国際共同治験でも何でも頼んでください」とか、そういうことはありますか。

【栗】国際共同治験を推進する上で英語の能力は重要です。私たちは総合特区の提案をさせていただいたときに、研究開発や治験の検討をするときに英語を話せる方々がなかなかいらっしゃらないということで、大阪大学外国語学部になっています旧大阪外大を拠点にして支援させていただくことを提案しています。

【黒川】医薬品開発を行っていくと思う方は、自分の母国語以外に、それに近いレベルで英語のコミュニケーションができないと議論などは難しいと思います。したがって、私たちも大学院では英語による教育はしていますが、現実にはなかなか大変です。

【栗】先日、国立がん研究センターの藤原康弘先生からもそのようなご指摘がありました。治験のデザインを組むときに、対等に英語でディスカッションできないと絶対に参加できない。デザインよりももう一歩前の段階から議論するとき、英語が母国語と同じレベルで話せるというのが大前提だとおっしゃっておられました。

【柴木】Elze先生、何かコメントはありますか。「英語がトレードバリアだ」とElze先生はおっしゃっていますよね。

【Elze】私も日本語を勉強していますが、日本語は難しいです。言葉を学ぶのが難しいということは、私も実感しています(笑)。

国をあげて治験に取り組む韓国

【柴木】では川上先生、韓国の治験環境についてお話をいただけますか。

【川上】韓国は治験の「KoNECT」というネットワーク

**日本の治験の環境を変えるための処方せん
—大阪治験ウェブの実例を交えて—**

を作って、ソウル大学を中心とした治験のリファラルシステムを作ったグループと、SMC (Samsung Medical Center)、アジアで2番目に大きい病院の中に、ビルの2フロア分がすべて臨床試験センターで、医療機器臨床試験センターも作り、CRC (Clinical Research Coordinator) も100人以上いるというようなグループもあります。しかし、いかんせん6,000万人しか人口がないという中で、インフラが整いすぎて患者の取り合いになってしまっている側面もあるようです。そのため、現在は、数年前の盛り上がりよりは落ち着いてきたという話を、韓国の元医薬行政官策から聞きました。

また、Global Trialが増えてきた中でClinical Trialの多くの被験者は中国やロシアのほか東ヨーロッパの人のほうが多くなってきました。そうすると、彼らとしては、ロシアや中国の患者を使って臨床試験をやっているのだから、GCPに関してはわれわれの意見も聞いてほしい、ということになっています。ということで、2010年秋にヨーロッパで、GCPの今後の方針やClinical Trialの基盤の整備をどうするかに関する大きなシンポジウムが開催されたそうです。ICH各国だけではなく、東ヨーロッパや韓国、マレーシアからトップレベルの人が参加したそうです。そこで話し合われたことの1つが医療機関格差についてです。例えば欧州の有力大学は、臨床試験をちゃんとやっている。ところが、書類作成やモニタリングなどがかなり負担になっているので、小さな医療機関や小さなアカデミアがもう臨床試験をできなくなっていると文句を言っている。そこでGCPの運用においてギャップを埋めなければいけないのではないかという話し合いがされています。それで2012年を目処に、その改定方針を決めるための話し合いを進めているそうです。東ヨーロッパや中国の意見も聞かざるを得ない状況にあり、また、アメリカとヨーロッパの間の考え方にも差異があるそうです。書類上スムーズに運用していこうというアメリカ側と、原理原則を忘れるなというヨーロッパでギャップがあるのだというのが最近のトピックだそうです。

もう1つのトピックは、Elze先生が話をされていたエビデンス-診療ギャップの話ですが、日本は治験環境上から実はあまりないのです。というのはドラッグラグの国なので、世界では標準治療になっている医薬品をやつと治験するわけです。ですから、日本の医者は治験が終

わって承認されたものは喜んで使うという癖がついています。米国の事情は、エビデンスレベルの一番トップがClinical Trialです。新しく創出されたばかりのエビデンスを使うので、すぐに日常診療上で受け入れできないのです。ですから、エビデンスがClinical Trialをベースとしたものに関してはギャップがアメリカにはあるけれども、日本ではない。では日本がよいかというとそうではなくて、ドラッグラグが原因です。

しかし、日本はリスクを負っていないということで、アメリカ人は非難をするわけです。ほかの国の人たちの負担の上に医療をやっているではないかということになりますから。いろいろな国ごとのギャップがあるなど感じます。

【柴木】ありがとうございます。では黒川先生、お願いします。

日本の力量を発揮できる環境作りが喫緊の課題

【黒川】企業が医薬品開発の目的で行う治験について言えば、開発もそうですが、国がどうするかというよりは、R&D企業が国や地域を能動的に選ぶという状況がどんどん加速していると思うのです。そういう中で、例えば日本が持っている力量をうまく発揮するためには、どういう環境づくりや工夫ができるのか。きちんとした中心をもって何とかしないと、結局はがらんどろになってしまふ。国際競争力はあまりないです。その中で弱いのは、やはり標準化とかデータベースなどが日本の明治維新以来だめで、昔、海軍と陸軍で弾の直径が違うとか、そんなことばかりやってきたのでお互いに融通できないわけです。NIHやCDCのようにいろいろな機能を持ったものが集まって、大きなリーダーシップのもとにやらなければならない時期がきているように思います。そういう中で行政府、立法府は21世紀に入ってこのかた、大きな努力をしていますが、具体的にこういう段取りでここに向かって行こうではないかということを示す継続安定したリーダーシップがないです。今後、特に生物化学的な進歩に基づいた抗体薬などが出てきて、医薬品の作り方がどんどん変わっていってしまう中で、一歩一歩の時間が早くなってくるわけです。そういう中で日本は何をやっているのかなど。

あとは韓国や台湾、シンガポール、インド、中国の人から、「われわれは英語には全然抵抗がないです」と言



▲藤縄彦人氏

と向かって言われるわけです。これはアメリカンフットボールのグラウンドにお相撲さんの支度で出ていくようなものなので、もっと戦略的に教育していかなければいけない。」

教育の面で言えば、千葉大学で「どうやって医薬品開発を勉強したのでしょうか」というアンケートを2回行ったのですが、独学というか、on the jobというか、先輩がやることを見ながらという感じで、体系化されていないわけです。

そういうことで、いろいろな課題に優先順位を決めて、政治の場なり何なり誰かリーダーになってもらってやらなないとだめかなという感じがします。

【川上】アメリカンフットボールのグラウンドに回してはなくて、四股を踏まないで、ちゃんとユニフォームを着ていくのか、あるいはそもそもの舞台を相撲の土俵にしてしまうのか、どちらかしかやりようがないわけです。でも、日本人は謙虚なのでなかなか後者はできないのです。

日本はPhase I に注力すべき、という仮説

【Elze】私はここで仮説を投げかけたいと思います。皆さん、それについて討議していただければと思います。大阪府の取り組みをお聞かせいただいて、日本にもたくさんの方がいる、ほかの国にもたくさんの方がいるという話をしてきたと思うのです。また日本の大学、学界的強みとか、もしくは製薬業界の強みというのは十分あるにもかかわらず、過去20年間においてバイオ領域ではそれがうまく活かされてこなかったと思うのです。ということは、状況は日本と韓国の間ではまったく違った

ものであるということになると思います。こういった日本の環境を考えると、これが私の仮説なのですが、日本で大規模なPhase III 試験向けのインフラを整えるというのはあまり意味がないのではないかなと思うのです。それをしたところで本当にPhase IIIの大規模なものを日本でやるという可能性というのはかなり小さいのではないかなと思います。

大阪府の支援に関しては、Phase Iの支援を主に行うというものだと思うのですが、そこで私が思うに、日本で今後追求していくべき政策というのは、Phase IとかPhase II前期の探索的試験をもっと積極的に呼び込むというものであるべきなのではないか。Phase I、Phase IIの前期の試験であれば規模も小さいですし、被験者数も少なく済むわけですし、それほど英語が話せるドクターが必要ということもありませんので、それをした上で大学と産業、産学の連携というものを深めていくというのが日本の方向ではないかなと思うのですが、です。それでやっていくべきだなと考えられるのであれば、あとやるべきことは本当に単純で、例えば「治験の費用の75%を負担しますよ」というような形で、大阪でPhase IとかPhase II前期の治験をする外資系企業であったり、日本のメーカーであったりとか、ドクターとか大学とか、アメリカの治験医でもよいです。参加するところに対してコストの75%を支払う。それで済む単純な話だと思うのです。コストはそれほど大きなものではないですし、治験の規模も小さいわけですから。でも、それをするによって、大阪府がされている取り組みを大きく前進させることができるのではないかなというのが私の仮説なのですが、いかがなものでしょうか。

【榮木】藤縄先生が一番関係があるところで一度ご意見をお願いします。

【藤縄】私は都道府県の治験ネットワーク設立を支援した折に、Phase Iの実施体制整備も視野に入れました。しかし、Phase Iの実施体制を現行の基幹病院にすぐ設置できるかという点、なかなかそう簡単ではないというのが実状でした。臨床薬理の専門家が必ずしもいるわけではないということとともに、Phase Iについては興味を持っていただいても環境が整っていないことから断念した経験があります。治験ネットワークを整備しようとすると新薬の情報が手に入るとか、今まで以上に治験が実施できるようになるとかという点に視点が先に向いてしまうので、何らかの形でやはりイニシアティブをとるところが、それなりの形で動かなければ難しいです。例

日本の治験の環境を変えるための処方せん —大阪治験ウェブの実例を交えて—

例えば都道府県主導で実施する場合であっても、何らかのイニシアティブを取る方が治験に関して十分な知識や体制構築のための進め方等に関して理解していないと器はできては推進できません。最後には、運営資金も出せないという話も出てきて、その点の環境も併せて整っていないければ推進することは難しいというのが、今の日本での状況ではないでしょうか。それゆえ、CROやSMOがある程度の規模の基幹病院に単独で提言できるかという点はその点難しいのではないかと考えております。

また、体制ができたとしても、治験の取り合いが危惧され、Phase Iだけを中心を実施するという点でみればCROやSMOに取ってみれば労力のわりには魅力は少ないので、日本では簡単には対応できないのではないのでしょうか。

【柴木】 Phase Iを日本で実施するという部分は難しいですか。Elze先生の仮説は私は非常に興味がありますし、もしそうなったらショッキングだと思うのですが、いかがですか。

【川上】 Elze先生の仮説に対してということですが、まず日本にはPhase Iを行うような治験医の先生があまり多くいらっしゃらない。大きな国立大学にPhase Iを行うような機能がいないという問題があります。Phase Iに関しては、通常そういったユニット、部門を持っているのは民間の病院が多いということで、大規模な学会で活躍される先生も少ない。製薬企業もそのような事情で、民間の病院、Phase Iを行うユニットを持っている民間病院のところに往々にしてアプローチをするということになっています。

しかしながら、ドラッグラグという問題があるので、Phase Iを行うという意味で製薬企業もシンガポールや香港に目を向け始めている。

そういった状況がある中で、いかにその問題を克服していくのか。やはり国立大学病院の中にPhase Iができるような実施施設というものを作っていくべきだと思います。こういったイニシアティブがElze先生の仮説が実現されるには必要ではないかということです。

【柴木】 ということは、時間軸では今は非常にハードルが高いが、最終的にPhase Iにシフトすることに賛同されますか。

【川上】 1つの仮説ではあると思います。今から黒川先生にそれに対する反証をお願いします(笑)。



▲黒川達夫氏

【黒川】 まず日本は医薬品の候補物質の発見から最終的な製品まで努力できる数少ない国、地域の1つです。そういう意味でtranslational researchを今以上強化し、first in man、深い専門性のあるPOC (Proof of Concept) までの領域をさらに強化する。早期のしっかりしたPhase Iもそうなのですが、通常のPK (Pharmacokinetics)、PD (Pharmacodynamics) というものではなくて、例えばほかにより治療法がないがん患者の方をお願いして、抗体療法などで特に“Not Go”を早い段階で見極める効率的な開発のキモというか、scientificなvalueのある部分での力量は極めて大きいと思います。その際、川上先生がおっしゃったようにナショナルセンターなど大学にある程度ベッドがあって、きちんとIRB (Institutional Review Board) を経たhuman trialが体系的に行われる。そういうものを打ち出していけるようになればよいのではないのでしょうか。私はもう少しお金の使い方をうまく考えればよいと思うのです。

例えばBRICsとか、emerging countriesが得意な領域に進んでもだめで、日本が知恵を使ってクリエイティブな貢献ができる部分にこそ投資をする。その環境を整える。そういう意味で、川上先生がおっしゃっていることは非常に正しいと思います。

一方で臨床試験そのものは、Phase IIIを日本でやって、承認を得た後に施設で採用してもらいやすくするとか、そういった部分も歴史的には大きかったわけで、なかなか理屈どおりにいかないのだろうというのはよくわかるのですが。

【川上】 Phase IIIを放棄する勇気はないですね。

【黒川】 ないですね。しかし、そこにしがみついても難しいですね。



▲泉 博子氏

治験への参加を促すには何が必要か

【栄木】Phase I、II、IIIに関する議論というのは私は興味がありますが、さらにスタディしてみたい気がします。製薬企業では現在いかにPhase IIIを強化しようかという検討がなされていると思います。

【泉】大阪治験ウェブの検討会議の座長は楠岡英雄先生ですが、大阪医療センターの中にPhase Iを取り入れるという準備を検討されています。こんな言い方はあまりよろしくないのですが、大阪では阪大などにいろいろなシーズを作っている研究者がおられます。しかし、医薬品の候補物質と言われるようなもののPhase Iの治験が大阪でできない、そういう環境がないということで大阪から外に出ていってしまう。楠岡先生はじめ多数の先生方はそれを大変危惧されていて、大阪で生まれたシーズは大阪でPhase Iをやるのだと、それをすごく重要視されて、今実際にトライアルされています。

今お聞きした仮説はそれを考える上で大変重要で、今から国に提案させていただく内容にどうやって大阪が支援できるか、お金を75%も出せないで、何とか良い方法を検討させていただきたいと思います。

【栄木】イギリスはPhase Iにフォーカスしているのですか。

【Elze】イギリスは大学の研究者と臨床家が大変密な関係を持っていて、メーカー、バイオテックの会社、大学が協力して取り組みをしている稀有な例だと思います。ゴールデントライアングルと呼んでいるオックスフォード、ケンブリッジ、ロンドンという三角地帯がありまして、そこで推進されています。Medical Research CouncilとかBiotech Research Councilというのが過去60年間、そういった産学の連携を推進してきており、バイオメディカルのイノベーションを推進していくという国策を成功させてきた国の中でも、かなり数少ない国のうちの1つだと思います。

【栄木】例えばUKではPhase IとPhase IIIとどちらに重きを置こうとか、そういう戦略はあるのですか。

【Elze】早期の臨床研究、イノベーションを推進するという意味ではかなり強力な戦略が推進されています。ただPhase Iなのか、Phase IIIなのかという意味では割とまんべんなくやっています。

【栄木】先ほどのお話でジャーナルの方が集まって、それに登録しないと治験のデータを雑誌に載せられないとあ

【栄木】Phase III、例えば今われわれがやっているfactor Xa inhibitorというのがありますが、あれは日本人の症例が1,000人を超えているのです。膨大な試験をやっているのです。他の国よりもすごく長くかかっています。では、本当にそれが日本の患者のためによいのか、例えば今の仮説のように、早い国でPhase IIIをなるべくやってもらって、日本ではある程度トレースのような感じで何百例か何十例かやる。あとはPMSのほうでしっかりと押さえていくというのも1つのオプションだと思います。

【Elze】もう1つの考え方は、先週大阪で武田薬品工業の新しく研究のヘッドになったイギリス人でGSKから来たポール・チャップマンさんと話をしていたのですが、「いろいろな国で研究開発に使える資金というのがどんどん減っている。しかし、優れた研究者はたくさんいるのでそういう人たちをもっと京都や大阪、東京に呼び込めたらどうだ」ということなのです。日本はよい環境が整っているし、インフラもよいわけですし、一般的に大変住みやすい国でもある、すばらしいサイエンスもあるわけですから、中国、シンガポール、ドイツなどから人間を、頭脳をもっと日本に招くという方向性というのも考えられるのではないかと思います。

【川上】大学でもそのような議論があります。大学はなぜ外国人教員や研究者を呼ばないのか。環境として、大学の周辺に外国人家庭の子弟のための学校やインフラがない。また、給料が安く、日本のシステムだと研究費から給料を補填することはできない。ヨーロッパ、アメリカはそれができますね。そのように環境が悪い。さらに、研究者の日本社会における地位が低いのです。

日本の治験の環境を変えるための処方せん
—大阪治験ウェブの実例を交えて—

りましたが、ああいうことが実際、可能なのでしょうか。

【川上】 今、どこもそうになっています。

【柴木】 そうなのですか。

【川上】 臨床系の一流雑誌は、最初に*New England Journal of Medicine*と*JAMA*と*Lancet*が始めて、それで皆ほかの主要な雑誌も同調して、登録制度となっています。

● 実際は日本が問題になったのです。日本がPhase I、Phase IIと言っているけれども、どこにも登録しない。治験と臨床研究が制度上乖離している国ですから。そういうことがあって、日本の論文が問題になったことがあって、2005年から義務化が始まったのです。

患者への治験の周知方法はポスター、インターネット？

【柴木】 患者への周知方法はいかがでしょうか。

【川上】 やはり医療機関でのポスターや一般紙でのパブリケーションでしょう。マスメディアのauthenticなアプローチは大事です。

【黒川】 一般の患者に対しては、ヘルシンキ宣言に書いてあるように、医学や医療の進歩のためにはお願いをして様子を調べさせてもらわざるを得ませんということ、強く粘り強くやっていくしかない。アメリカの地下鉄などに乗ると、そういうポスターが張ってあります。がんの患者さんは相談にここに来てほしいとか、そのように日常にあるものとして今以上に話題にあがるようにしないと、やはり。

【川上】 日本ならではの最近の取り組みだと思うのが、M3などのインターネットサービスで、医者が登録しているサイトがあります。そこで病院が治験をやるので患者を紹介するというサービスを営利目的でやっていて、医者が見て、うちの患者でこれは入るなと思って、こういう患者がいると書くと、それを見て、製薬企業からそのクリニックに電話か相談が来るという仕組みになっています。

【柴木】 2010年に大阪で開催された日本癌学会での試みとして患者も聴講できるようになっていたのですが、あれは非常に評判がよかったのです。患者が、がん治療の最先端技術をいろいろ知ることができたと。初めてアカデミアと製薬企業と患者とが同じテーブルに座っていろいろな議論をしたのです。やはり患者が欲しがっているの



▲柴木憲和氏

は、今現在どういう治療があって、将来こういう治療が来るかもしれないという、そういうことを知りたいのですね。いろいろな学会に患者を呼ぶというのは、1つの大きな手段だと思いました。

【Eize】 私がある疾患の情報を求めるのであれば、アメリカのサイトに行くようにしています。10年ぐらい前から大変よい形で、多くのこういった団体が組織化をしてきました。本当に使える実質的な情報を提供するようなものになっています。よくアメリカやヨーロッパで進行く人に「こういった治験があったら参加したいですか」と聞くと、一般の方でかなり多くの方が「はい、ぜひ参加したいです」と言う。それは別に自分のためというのではなくて、医学の進歩を考えて、苦しんでいる患者のためになるのであればという考えで「イエス」という人がかなりいらっしゃるということです。日本ではどうなのでしょう。

【泉】 平成18年のデータでは、比較的治験という言葉はよく理解されているという結果になっているのですけれども。

【柴木】 しかし、Phase I、Phase IIとか言うと、まずわからないでしょうね。

【黒川】 アメリカで聞いた話ですが、トライアルに参加すると何となくバイオニアリングな、ポジティブなものに聞こえるけれども、日本の場合、まだモルモットのような感じを持たれているようで、少なくともよさそうなものに思う人の割合は少ないのでは。

【柴木】 先ほどのPhase I、II、IIIとか、そのあたりは私は関心がありますので、ぜひ次回もこのチームでディスカッションしていきたいです。本日はありがとうございました。