

記録集刊行にあたって

Preface

福島 雅典 京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部
Masanori Fukushima, Department of Clinical Trial Design & Management, Translational Research Center, Kyoto University Hospital

清水 章 京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療開発部
Akira Shimizu, Department of Experimental Therapeutics, Translational Research Center, Kyoto University Hospital

横出 正之 京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療臨床部
Masayuki Yokode, Department of Clinical Innovative Medicine, Translational Research Center, Kyoto University Hospital

内山 卓 京都大学医学部附属病院
Takashi Uchiyama, Kyoto University Hospital

ここに、2005年8月26日に京都大学医学部附属病院探索医療センターおよび医療開発管理部の主催により大学医学部構内で開催された「第2回京都大学トランスレーショナルリサーチ(TR)シンポジウム」の記録を収載できることとなった。シンポジウムでは、世界で初めてヒトに投与されるHGF(hepatocyte growth factor:肝細胞増殖因子)の臨床試験が、日本で初めての新規研究用製剤の医師主導治験として開始されることが報告された。その後2005年11月に至り、炎症性腸疾患プロジェクトが医師主導治験としての届出を受理された。これらはいずれも京都大学医学部において、他大学の研究成果の活用や製薬企業との共同作業をも含んで開発を進めてきた製剤、すなわちアカデミア発の新規研究用製剤の臨床試験を、GCPに準拠し医師自らが届け出て行う「医師主導治験」として実施するものである。シンポジウムでは、アカデミアにおける基礎研究や、「臨床研究」として実施されてきた研究の成果を、いかにして「治験」のトラックに載せていくかということの、日本における最先端の試みが紹介されたといえる。そして、これを可能にするための、大学における臨床試験マネジメントシステムを創り上げてきた経緯とその成果が報告された。

我々がこうしたシステムを創り上げ、実際に臨床試験を動かしていく中で貫き通してきた理念と

方針は、第一に、科学と倫理の基盤の確立、第二に、知的財産管理と事業化の基盤の確立、第三に、研究と診療の双方向的な質向上、と表現することができる。

第一の「科学と倫理の基盤」とは、研究の信頼性保証と被験者の保護を意味する。臨床試験とは厳格にdocumentationを要求される準司法的過程(quasi-judicial process)であり、これによって研究結果の再現性が保証され、基礎研究から得られた仮説の証拠すなわちproof of concept(POC)を得ることが可能となる。治験においては、GLP(good laboratory practice)適合の非臨床データに基づくGMP(good manufacturing practice)製剤を使用し、開始前の登録、研究審査、モニタリングと監査、有害事象報告などの規定された手順により研究の透明性と再現性を保証する。研究審査では研究の科学性と倫理性を審査し、被験者のインフォームド・コンセントを確実にし、有害事象への適切な対応を監視する、などの規定された手順により被験者の保護を保証する。これらは厚生労働省が2003年に告示した「臨床研究に関する倫理指針」では保証されえないものである。このため京都大学を含む5大学と臨床研究情報センターでは、「トランスレーショナルリサーチ共通倫理審査指針」¹⁾を2004年に施行、その後第二版への改訂に合意し、GCP体制に準ずる臨床試験の信頼

性保証システムを創り上げた。さらに京都大学では、すべての臨床試験を「治験」として実施するという目標を掲げている。

第二の「知的財産管理と事業化の基盤」とは、特許権を保護された研究成果を公正かつ確実な契約関係に基づいてビジネスとしての製品開発にのせていく戦略を意味する。これなくしては製剤が最終的に患者の手元に届けられる道は閉ざされる。これまであまりに多くの公的資金が、人目に触れない科学研究費補助金の報告書作成や、研究の権威づけのための専門学術誌公表を最終目的として浪費されてきた。こうした日本発の研究に再現性がないことは、欧米社会からしばしば指摘される。臨床研究は、最終的に患者の手元に届けるところまで到達しうる国際水準の管理体制の中で実施しなければ意味がなく、資金の無駄遣いであるにとどまらず、被験者への冒険である。研究者が自らの発明を正しく活用されるよう管理するためには、最初の発見の段階で特許を取得していなければならないし、特許保護されていないシーズについて企業との共同研究は成立しない。特許権のライセンスや技術移転、毒性試験や製剤化の発注、共同研究または一部業務の外部委託、最終的に商品化する際の条件など、臨床試験の各段階、あるいはフェーズを進めていく段階で発生する契約を適切な形で締結するノウハウも、これまで大学が身に付けてこなかったものである。こうした最終的な製品化に結びつけるための体制も、我々は整備してきた。

第三の「研究と診療の双方向的な質向上」とは、臨床研究は最高水準の日常診療が行われている環境でしか成立しないという理念に基づき診療環境を整備することによって、研究の質を向上させ、その成果が診療に還元されるようなシステムをつくることを意味する。このため探索医療センターでは、シーズ開発を行う「開発」部門、研究計画と結果の妥当性の検証を行う「検証」部門、臨床展開を担う「臨床」部門の三つの機能を相互に独立させることを基本構想としてきた。責務の相反関係を排除するため相互に独立させた三つの部門

の連携をはかり、さらに、前方・後方の連携病院との間を結び、患者自身および患者家族との協力体制の中で患者の社会復帰までを支援するような包括的医療提供体制を構築することを、目指してきた。今後は、診療基盤の拡充・強化、すなわち質・量ともに世界をリードできるレベルとしなければならない。

このような体制の中で、国家的プロジェクトの一つとして拠点形成を行うという使命のもと、探索医療センターでは2001年から3年間、各年2件を新規採択し合計6件の公募による「流動プロジェクト」(網膜の再生医療, グレリン創薬, HGF 肝再生医療, 膵細胞再生医療, チオレドキシン, 重症心不全: 基礎研究から臨床研究まで), 1件の固定プロジェクト(ポストゲノムプロジェクト: 基礎研究)を稼働させている。これら以外にも、探索医療センターでは数件のプロジェクトを支援している。これらのうち、「治験」としての実施に最も近い段階にあるプロジェクト4件が本シンポジウムにおいて報告され、うち1件は2005年9月に治験が開始され、1件は同11月中に治験届が提出された(Table 1)。

京都大学は、事業化についての全く新しいコンセプトに基づくビジネスモデルを創造しつつある。現在多くの「大学発ベンチャー」が長期的戦略を欠く補助金に踊らされ、厳格な管理体制と評価システムの欠落した中、表面的な成果を誇示し「産学連携」を進めている。しかしながら、ライフサイエンス、中でもトランスレーショナルリサーチは、臨床開発の最初のステップであり、周到な計画と実行を支える継続的な資金の投入があって、また厳格な進捗管理の下、最高水準の知識を粘り強く集積することによって初めて成功への道が開かれる困難な事業である。そのような困難な事業を、研究エゴを追求するような短期的な競争として展開したのでは、医療の荒廃へと導かれることは明らかである。京都大学は、世界をリードする最高水準の医療を提供する病院としてのモデルを築くことが、開発研究の事業化を推進する前提であるという厳しい認識の下に創業・臨床開発

拠点を形成しようとしている。

こうして、このような枠組みを、自らの環境で整備するだけでなく、国全体の研究基盤の確立へと導く努力が、アカデミアには求められている。日本の臨床試験の法的枠組みが、企業が商業的目的で行う「治験」においてのみ整備されてきたという歴史は、悲しむべきことであり、世界に恥ずべきことである。承認申請を目的とする「治験」だけが法的に管理される国というのは、日米欧三極の中で、もはや日本のみとなってしまった。しかしながら、残念なことにわが国は戦略が未熟であり国家的投資は一貫性・整合性そして継続性を欠いてきた。科学技術立国の条件としての臨床試験を育成し、医薬品開発国際競争力を培うためには、医療の質保証法、および国家研究法

被験者保護規定、研究基盤強化規定、知財管理適正化規定 - の立法は必要不可欠である。法律は学問の自由を阻害し研究者を萎縮させるという過剰な危惧により日本の研究は欧米諸国からの信頼を喪失してきた。アカデミアが自らの存立基盤を確実にするためにも、「医師主導治験」からさらに研究の法的ガバナンス・システムの枠を広げる議論を立ち上げる責任が、医学研究者に課されている。本記録集がその一助となれば幸いである。

文 献

- 1) 浅野茂隆, 大島伸一, 金倉 讓, 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.

Table 1 本記録集収載の京都大学探索医療センターにおける新規医薬品開発臨床試験

探索医療センター事業別		流動プロジェクト		流動プロジェクト以外	
プロジェクト名称		グレリン創薬プロジェクト	HGF 肝再生医療プロジェクト	潰瘍性大腸炎プロジェクト	bFGFプロジェクト
臨床試験 / 治験 phase	05.08.26	臨床試験*1 I 開始*2: 02.12 II 開始*2: 04.07 05.09	治験 I - II a 届出 : 05.05	治験 II a 届出 : 05.11	臨床試験 I - II 開始*2: 05.02
	05.11.30 (本稿執筆時)		開始*2: 05.09		
	今後	臨床試験 または治験	治験 (継続)	治験 II a	臨床試験 または治験

*1 第 I 相は健康人対象, 第 II 相は摂食不振患者対象が 2004 年 7 月, 人工股関節置換術周術期患者対象 (プラセボ対照) が 2005 年 9 月に開始.

*2 「開始」は, 被験者受入が可能となった時期.