

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¹⁾。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基準化、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」⁸⁾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れのみならず、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、ベンチャー企業にすぎなかったアムジェンは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ト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ことということである。

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的过程である。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いってよい。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．日刊業業．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．一人当たり年間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，科学弱小国からの収奪とみることができる．
- 11) 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 .

* * *