

●Series

「製薬医学: Pharmaceutical Medicine」 って、何だ?

第5回

製薬医学における産学連携

佐藤 裕史

日本製薬医学会 (JAPhMed)
(慶應義塾大学医学部
クリニカルリサーチセンター)

監修 日本製薬医学会

日本製薬医学会 (JAPhMed) とは
製薬企業の勤務医を中心に約40年前に発足。その後、大学・医療機関・行政の勤務医も含め、2010年からは非医師会員の入会も開始、現在は約250人で構成する一般財団法人。創業から市販後までを包括した製薬医学の推進活動を展開中。
(<http://www.japhmed.jp/>)

1 はじめに

すでに本欄で紹介されたように、日本製薬医学会は、主に製薬業界で研究開発、medical affairs 他の領域に携わる医師の団体として1967年に出発し、2010年の学会化まで約40年の歴史がある。この間、いわゆる「新GCP」の施行(1998年)という、日本の治験・臨床試験にとっての「第一の波」があって、さらにそれから10余年経つ今日、日本の治験・臨床試験は「第二の波」に直面しているように見える。もっとも、これらの「波」はむしろ「黒船来襲」と呼ぶほうが実態に近い。歴史的・社会的・文化的経緯¹⁾から長らく「護送船団方式」で堅く守られていた日本の製薬業界が、「Clinton・橋本会談」を機に遂に「開国」し、外資製薬が日本に直接参入可能となった政治経済の動きと、ICH-GCP成立を受けた「新GCP」導入による治験の国際水準準拠とが奇しくも相前後して起こったからである。

しかし、「付和雷同はしても抜本的改革はない」という日本の伝統は脈々と息づいている。日本の医薬における産学連携は、「旧GCP時代」²⁾と比べて本質的な変化に乏しい。他方、大規模化・複雑化・国際化・高額化の一途をたどる臨床試験、新規化合物の同定や「橋渡し研究」など、より緊密で対等かつ円滑な産学の協力なしに立ち行かない領域は増えており、「製薬

国際共同治験や医師主導治験など、新たなエビデンス構築のオプションが次々と登場するなかで、医薬品が医療に占める位置づけを明確に認識した上で適切な臨床試験を設計し、日常診療における適正な使用を管理していくことは、今後ますます重要となってきます。この連載では、海外で発達してきた製薬医学（Pharmaceutical Medicine）の観点から、医薬品開発や安全対策について考えます。

は薬学の砦、医師は接待懐柔すべき顧客」という旧弊な商習慣に基づいた関係では到底対応できない。

厚生労働省、経済産業省ならびに文部科学省は三省揃って、知的集約性の高い主要な産業である製薬を、日本の今後を担う成長産業と捉え、従来からすれば相当大きい予算額の諸事業を進めている。これは、国際水準にある日本の生命科学の基礎研究成果が、正当な手順で「橋渡し」され、最終的に規制当局の承認を得て繁用される医薬品になることが狙いである。私は現職の性質上、こうした事業に関連する会合に参加するが、業界団体の参加者各位は、明確な提言、改善要求や問題点の指摘に躊躇されることが少なくない。上記諸事業のもと、大学・病院側も漸く臨床研究実施基盤の整備に着手し、産学連携の改善に腐心しているところであり、後述の諸問題の一つずつ解決して産学の連携を進めることは、国益からみても必須である。こうした状況下において、製薬医学は、産官学にわたり医薬品の評価・開発・使用に関する専門知識を包含する学問領域として、果たすべき役割が大きい。

2 変貌する臨床研究——運営形態の多様化

同一試験計画に則って薬物動態、薬効と用量反応関係を日本・海外で別々に検討し、これらが相似であった場合に海外第三相試験成績を日本に外挿して日本単独の臨床開発を軽減し、drug lagの短縮を図る手法（いわゆるbridging戦略）が注目されていたのは、わずか5年ほど前のことであった。当時「国際共同治験」は特殊で困難とされており、実際、日本では年に一桁台（同じ頃、すでに韓国は二桁～三桁台）の実施にすぎなかった。しかし2011年現在、もはや国際共同治験は珍しくなくなり、外資系製薬の日本法人では、新

規治験の大半を国際共同治験が占めるところもある。長らく前例墨守で済んだ無風環境に、「新GCP」導入、bridging試験、そして国際共同治験と新機軸が矢継ぎ早に続く。この変化に対応すべく、CROやSMOなど治験支援業務を担う企業が次々に登場し、各研究機関での基盤整備も急がれてきたのは周知のところである。

これらの変化はおおむね運用・運営面のそれであって、RCTや統計解析など本筋の理論的支柱には極端な変化はない。運用・運営の実務を末端業務として軽んじて、臨床研究方法論や開発戦略を重視しがちな傾向があるが、臨床開発・臨床研究は臨床の一部であり、臨床にあって実務の質と早さが決定的に重要である以上、この数年の実務面での急激な変化は決して過小評価すべきではない。

たとえば、Electronic Data Capturing（EDC）などの電子環境の整備、文書やAutomatic Interactive Voice Record（AIVR）での英語対応、中央測定のための検体送付、各施設での測定機器の国際規格準拠、海外中央事務局との頻繁な交信などは、いずれもえてして些事とみなされるが、一つとして過ちの許されない手順であり、その失敗は試験全体に影響する。幸い、他国と比較した場合、日本施設は「初動は遅いし新機軸への抵抗は強いが、一度手順が確定すれば、実務は丁寧正確で間違いがない」というのが治療領域を問わない定評である。しかし、他先進国と比べて圧倒的な人手・予算不足に苦しむ医療機関で、医師、検査技師、CRCをはじめ多様な医療従事者が、こうした新たな手順に急ぎ対応すべく日々深更まで尽力しているのはぜひ銘記せねばならない。他国と比べて日本の臨床試験成績が高質であるとすれば、それは何よりも、こうした「草の根」における実務者のきめ細かな仕事ぶ

りに帰すべきである。

詳細な手順の変化とは別に、臨床試験の計画・運営体制の全般的变化も著しい。往時は、一製薬企業が単独で全参加施設に治験を依頼し運営する形態が主であった(図1)。その後、複数の企業が共同開発をする場合、CROを用いる場合、外資本社の関与、SMO施設の参加、検体中央測定業者などのvendorの多用といった新たな形態が次々にみられるようになり、大規模臨床試験の運営に関与する企業・団体・施設の種類の増加する一方である(図2)。さらに、近年、英米を中心に急速に重視されつつあるのがAcademic Research Organization (ARO)である。この概念はしばしば誤解され、「大学が運営するCRO」と狭義に解釈されがちであるが、その機能は実際には多様である(表1)。CROがすでに完備している臨床試験運営機能を、経営や運用に関して企業よりも動きにくい大学が別途担ってCROと競合することにはあまり

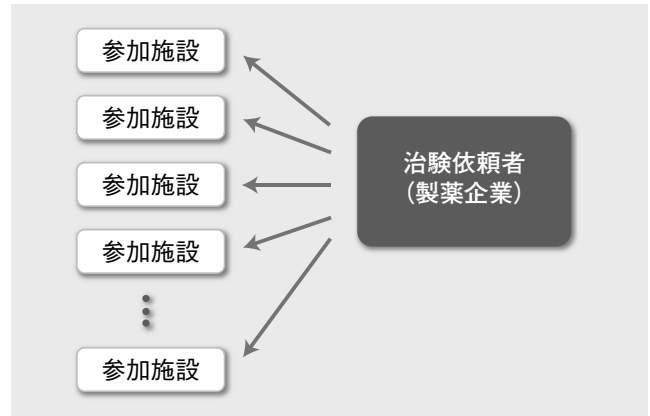


図1. 従来の治験依頼者（製薬企業）と治験参加施設の関係

意味がない。Harvard大学、Minnesota大学、Oxford大学のAROに相当する機関・部署とのこの数年の連携や交流、また国際共同治験でAROとして日本部分の中央管理業務を委託されてきた経験からすると、AROの最も重要な、他を以て代え難い機能は、「臨床試験の医学的質の担保」「参加医師の指揮」の二点に集約されるように思われる。AROが試験運営の中核となつて参加施設に対するとき、試験のsponsorの違い——製薬企業か厚労省（科学研究費）かNIH（grant）か——は参加医師にとってあまり重大でない。あくまでAROの主導する高質の多施設共同臨床試験として認識され、参加施設に対してはacademic commitmentが強く求められる。また、Massachusetts General Hospital Clinical Trial Network Instituteが主導した臨床試験の例では、参加施設の選定ならびに参加医師の研修は、製薬企業では十分に行え

臨床試験の医学的質の担保」「参加医師の指揮」の二点に集約されるように思われる。AROが試験運営の中核となつて参加施設に対するとき、試験のsponsorの違い——製薬企業か厚労省（科学研究費）かNIH（grant）か——は参加医師にとってあまり重大でない。あくまでAROの主導する高質の多施設共同臨床試験として認識され、参加施設に対してはacademic commitmentが強く求められる。また、Massachusetts General Hospital Clinical Trial Network Instituteが主導した臨床試験の例では、参加施設の選定ならびに参加医師の研修は、製薬企業では十分に行え

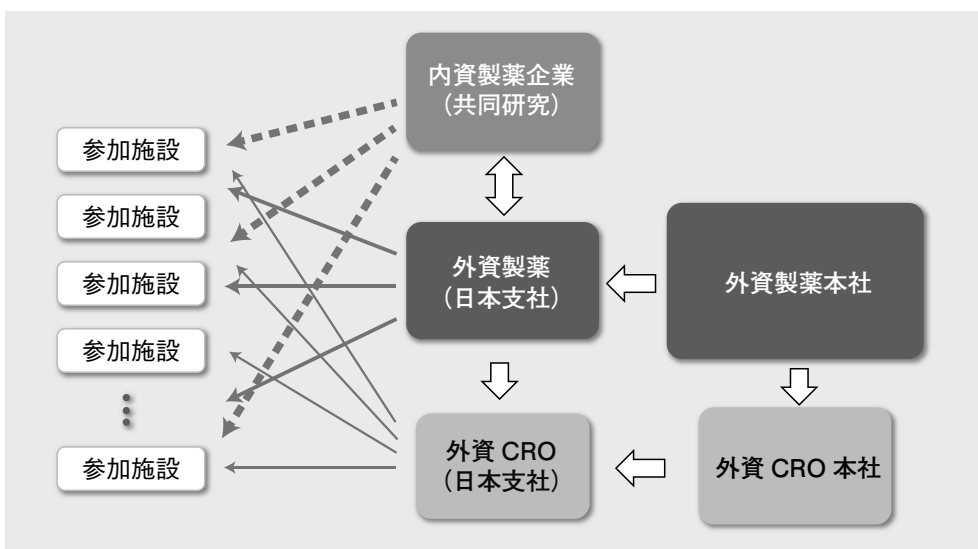


図2. 試験の国際化・巨大化に伴う多組織の参加と指揮命令系統の複雑化

表1. Academic Research Organization (ARO) の概念

(1) 大学・研究機関内のCRO機能の担い手として
(2) CRO（運用面）を補完し、試験の科学的質を担保するものとして
<ul style="list-style-type: none"> ・臨床dataの医学的質の向上 ・症例組み入れの最終判断 ・特定の評価指標の中央判定 ・施設の医師、技師などの研修や資格認定 ・参加医師の見解、理解の統一・集約 ・多施設共同臨床試験としての学術的意義の強調 ・参加医師のacademic commitmentの向上
(3) ARO間における国際協力、人事交流による国際共同試験への対応

ず（参加医師は企業にとって顧客でもあるため、除外や中止などの措置が行いにくいという利益相反の影響がある）、AROのみがこれを担うことができる由である。

昨今相次ぐ高価な大規模臨床試験の中止や失敗を背景にして、以上のようなARO機能と既存のCRO機能とを補完的に利用した運営形態が目立ちつつある。この場合、外資企業の本社、CRO海外本社ならびに英米のAROが三者契約を締結し、このAROと参加当該国のAROとでsubcontractが結ばれ、これらAROがCROの本社および支社と協調して国際的な試験運営に当たる。外資製薬企業の現地法人は、現地のAROならびに現地のCRO支社を側面から補佐する役割にとどまることになるが、日本法人によってはこの立ち位置が未だ十分に理解できず、運営に混乱を来す例も散見される。

つまり、国際水準準拠の細かな手順のすり合わせといった微視的な問題とは別に、試験全体の主導と意思決定、試験に関与する諸企業・団体の業務分担といった、より巨視的な問題がある。多様で、刻々変化し、必要に応じて柔軟に分担範囲を調整すべきこうした協力体制を、多国間、多団体間で巧みに切り結ぶのは誰にとっても容易ではないが、前例踏襲主義でなおかつ「木を見て森を見ず」のcorporate cultureの珍しくない医薬産業にとっては、ひとときわ不得手な課題であるようにみえる。

3 利益相反の管理——産学連携の試金石

工学系の学部と自動車・半導体などの製造業との間での連携に比べて、医療分野における産学連携で著しい難点は、利益相反の管理である。「旧GCP」の蜜月時代を知る人には周知のとおり、他業界と隔絶する派手な接待や寄付、「ゾロ新」の大量処方とkickback、引越してから披露宴の手伝いまでの労務提供など、さまざまな処方誘導策が1990年頃まで横行していた。こうした営業活動は日本に限ったことではなく³⁾、また、全企業が全医師にかかる便宜供与を行っていたのでは毛頭ないが、こうした負の遺産は現在に色濃く影を落としている。

倫理的懸念よりは、むしろ①利益相反管理なしには

医療分野の産学連携が社会的承認を受け得ないこと、②巨額の研究費の捻出や科学技術の提携という点で医学における産学連携が不可欠であること、以上二点の認識の高まりが、昨今の利益相反管理に対する注目の背景にあるだろう（自らが出資するventure企業の製品を用いた臨床試験で、protocolを逸脱して組み入れた患者を死に至らしめたPennsylvania大医師のような、極端な不正のscandalも大きな要因である）。

外資系企業では寄付金受領者の氏名と金額を公表する動きがあり、また、処方医＝研究者に対する「寄付金」を禁ずるところも多い。日本医学会も「医学研究のCOIマネージメントに関するガイドライン」を発表し、厚労省科学研究費を受領する研究では利益相反管理委員会への報告が条件とされるなど、産官学で利益相反の適切な管理に向けた動きが進みつつある。これによって、「李下に冠を正さ」ぬ適切な産学連携の推進が望まれる。

しかし、利益相反に対する過剰反応や曲解も散見される。適切な産学連携は排すべき原理的悪ではなく、医学研究の進歩・新薬開発に不可欠である。もとより利益相反を全く有しない人は存在しないので、求められているのは利益相反状態の否定でなく、あくまで適切で透明な管理である。「自分の身内を診察してはならない」とは洋の東西を問わない医戒であるが、これは「身内を他人より優先して診療しがち」「先入見が影響して身内の診療は過つもの」という事実を踏まえ、利益相反が専門的判断に影響するのを避ける歴史的智恵である。つまり利益相反管理の重要性は昔から自明で、適切に管理すれば利益相反状態は実質的に無害化できるものである。

先日、A社営業本部学術情報部から以下の見解を聞いた。「研究に対し委託契約で助成するのは、研究の対価支払＝処方誘導と誤解され、医薬品製造販売業公正競争規約に抵触する。他方、奨学寄付を研究毎に行うと、利益相反報告書に社名を明記せねばならず先生方に御迷惑だ。これを回避するために、研究毎でなく診療科単位で、年間に包括的に寄付金を入れ用途を伏せれば、利益相反が生じず、社名申告も不要になる」。この見解の可否は読者に委ねる。「旧GCP世代」の意識と、今日の利益相反管理との間に千里の径庭のあることがみてとれよう。

医学における産学連携は、患者を対象とし医療に直結するという特殊事情から、他分野に比べて公衆の期待は大きい。ただ、従来の商習慣やscandalが災いして、不正や作為への疑念も大きい⁴⁾ので、旧弊をどこまで脱して公正な利益相反管理が可能かが問われる。

4 今後の課題

国際共同臨床試験において、組み入れ症例総数や施設当たりの組み入れ患者数で他国に劣る日本が、protocol逸脱の少なさ、症例絞り込みの厳密さ、症状評価の質の高さで他を圧倒する事例は疾患領域によらず多々ある。細部への注目、基準・規則の遵守は一貫した日本の強みであり、産（開発担当者、モニター）、官（審査官）、学（医師、コーディネーター、技師など）の堅実な精進の賜物である。しかし、大規模試験では、日本のデータがどれほど高質でも、全体の質や開発戦略への影響は乏しい。専門分化が進み、臨床試験が複雑化の一途にある今日、日本の伝統芸としての細部の洗練の意義は大きい。同時に、全体的戦略を見失う危険も大きくなっている。すでに“虫瞰”の得意な日本の次の課題は、鳥瞰をいかに可能にするか——すなわち、迅速で時宜を得た総合判断と意思決定の能力をいかに涵養するかにある。これは、些細な問題の解決から、生命予後を左右する治療方針の決定までの両極端を包含する日常臨床に相通じる。

技術的細部に没頭する余りに全体像を見失わないためにはどうすればよいか。その答は、技術的細部の検討からは得られない。視野を広げ、一見無縁な学際的

交流から知見を取り入れて示唆を得るのが唯一の方策であろう。この点で、私がしばしば参照する二碩学の引用で本稿を閉じる。読者諸賢の参考になれば幸いである。

いかに広い範囲から、いかに真実に近い解釈で、過去の教訓を持ってこられるかが、歴史を正しい教訓として使えるかどうかの分かれ道になる……重要な決定を下す際に、結果的に正しい決定を下せる可能性が高い人というのは、広い範囲の過去の出来事が、真実に近い解釈に関連づけられて、より多く頭に入っている人、ということになります。加藤陽子⁵⁾

教養というものは、専門領域の間を動くときに、つまり境界をクロスオーバーするときに、自由で柔軟な運動、精神の運動を可能にします。専門化が進めば進むほど、専門の境界を超えて動くことのできる精神の能力が大事になってくる。その能力を与える唯一のものが、教養なのです。だからこそ科学的な知識と技術・教育が進めば進むほど、教養が必要になってくるわけです。

加藤周一⁶⁾

■文献

- 1) Sato Y, Kouyama K : Clinical research in Japan : past, present and future. Keio J Med 59 (3) : 104-109 (2010)
- 2) Colby MA, Birt MP : Negotiating the Gray Maze—The Business of Medicine in Japan, Floating World Editions (1998)
- 3) Moore DA, Cain DM, Loewenstein G et al (eds) : Conflicts of interest : Challenges and Solutions in Business, Law, Medicine, and Public Policy, Cambridge University Press (2005)
- 4) Le Carré J: The constant gardener, Coronet (2001) [加賀山卓朗訳：ナイロビの蜂，集英社文庫 (2003)]
- 5) 加藤陽子：それでも、日本人は「戦争」を選んだ，朝日出版社 (2009)
- 6) 加藤周一 他：教養の再生のために—危機の時代の想像力，影書房 (2005)



B5変型判・400頁
定価4,300円(税別)

■著者

Brian S. Everitt

(B. エヴェリット/ロンドン大学名誉教授)

Torsten Hothorn

(T. ホートホルン/ルードヴィッヒマキシミアン大学教授)

■訳者

大門 貴志

(兵庫医科大学医学部医学科数学教室講師)

吉川 俊博

(小野薬品工業株式会社臨床開発管理部統計解析課)

手良向 聡

(京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部副部長)

Rによる 統計解析 ハンドブック — 第2版 —

新刊
案内

(原題:A Handbook of Statistical Analyses Using R, Second Edition)

◆近年、臨床試験・臨床研究の分野において、試験・研究の具体的な計画を作成し、そこから得られたデータを適切に評価する上で、多様な統計的手法を駆使して妥当な方法論を提示する統計家(生物統計家)の関与が重要な要件となっています。

◆本書は、統計学の権威 Everitt 博士らにより執筆された原著のうち、日本語版の発刊が待望されていた統計手法「R」に関する最新版の訳書です。

◆Rによる統計解析が未経験の入門者だけでなく、すでにRに慣れ親しんでいる上級者までの広範囲を対象としています。

本書の特徴

- 統計学の権威、Everitt博士らにより執筆された原著最新版の日本語翻訳版。
- 最新かつ多種多様な統計的方法論を豊富な事例により紹介。
- 統計解析の結果を簡潔かつ明瞭に解説。
- 自己学習に最適な演習問題を各章に掲載。

発行/株式会社 **メディカル・パブリケーションズ**