

●Series

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

第9回

アカデミアにおける レギュラトリーサイエンス

—何を教えねばならないか

福島 雅典

日本製薬医学会 (JAPhMed)
(京都大学名誉教授, 財団法人 先端医療振興財団
臨床研究情報センター長)

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 要旨に代えて

レギュラトリーサイエンスについて論ずるにあつて、まず明らかにしておかねばならないことは、科学と技術の相違についてである。わが国は科学・技術立国を国是としていながらも、この点について、およそ無神経、否無知というべきである(科学技術基本法、総合科学技術会議等々、推して知るべし)。そもそも、科学技術という用語などはない。これは英語に訳せば自明である。Science Technology ましてやScientific Technologyとは言わないのである。Science and Technologyなのであって、すなわち、科学と技術が正しい。そもそも科学には善悪はないが、技術には善悪があるという理を、よくよく知るべきである。技術を善悪いずれにするも人の心によるのである。また、あらゆる技術には利点と欠点があり、欠点は、しばしば人々に有害な影響を及ぼし得る。すべての技術について問うてみるがよい。わが国の科学・技術政策の貧困と両者の混同が何をもたらしたか、過去と現在を見るがよい。哲学なき科学は凶器である。ひとたび科学が技術として利用されるに及ぶや、期待される利便とはうらはらに、それらはしばしば取り返しのつかないリスク、災厄をもたらすのである。

人間は、科学を技術としてその生活に用いるにあつて、便益を極大にし、リスクを極小にする努力を

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。

重ねてきた。そして、当該技術のもたらす便益とリスクを事前に十分に評価することによって、その比を極大化することを学びつつある。その技術の利用と普及にあたっては、法律・規制によってコントロールすることになる。この^{ちえ}智慧がレギュラトリーサイエンスである。まとめれば、“依法実践科学 依科学進歩改法”ということになる。アカデミアが知の創造、伝達、承継の砦であるならば、以上の理を事として実践せねばならない。その^い謂は、評価の内容とそのもたらす結果は、もっぱらその時点の科学の水準と、その科学を実践する者の人間性によるということである。

2 序

私は、2000年、京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻設立にあたり、薬剤疫学分野教授として着任した。これは、わが国初の正規の薬剤疫学の講座である。ミッションを医薬品の適正使用促進と副作用被害の拡大防止と定め、研究・教育活動を行った。5年後の薬剤疫学開講5周年シンポジウムでは、「レギュラトリーサイエンス—薬剤疫学の課題と実践」と題したシンポジウムを組んで、それまでの教育と研究の実績を世に問うた。そこで、締めくくりとして次のように述べた¹⁾。「レギュラトリーサイエンス—この科学とその実践はそれほど困難なことではないし、薬害の防止も難しいとは思わない。そもそも、病根は、このレギュラトリーサイエンスの示すところを理解できない、また実践しようとしないう、無知と傲慢な人々が、検討会とか審議会等で責任ある地位についているという旧態依然のわが国固有のミスキャスト、インサイダー構造にある。この構造を抜本的に改革しない限り、レギュラトリーサイエンスの健全な発展はない」。

本稿は、私が京大在職中に教えてきたことを、五つにまとめて述べるものである。

3 何を教えなければならないか その1

哲学のない科学は凶器である。スペインの哲学者、Ortegaは、「哲学のない知識は、凶器である」と言ったが、これを「科学は」と置き換えた。思い出すに、1998年8月23日付『毎日新聞』の社説に、「世の中の困った問題の多くは科学技術が原因」という小学5年生の児童のアンケート回答の一つを取り上げたものがあつた。そもそも「科学技術」という言葉に内在する概念の混乱は、冒頭で指摘したとおりである。ちょうど細胞核移植技術によってクローン羊・ドリーが生まれ、ライフサイエンスによるテクノロジーを見据えた科学論に係るコラムを同社より依頼され、私はこの新聞社説を読んで記事をまとめたのであつた²⁾。ポイントは、「おかしきするのは人」であるということである。『Nature』誌の2007年Vol. 449, No. 7165で、二重らせんで有名なノーベル賞受賞者であるWatsonが、どこかで自らの著作の出版にちなんで、「黒人は白人より知性が劣り雇用に向いていない。アフリカの展望は遺伝的に暗い」と述べたことが、Watson's Folly（「ワトソンの愚行」）として紹介され、さすがにEditorialは、「Scientists explore the world as it is, rather than as they would like it to be」と厳しく批判した³⁾。科学には善も悪もないが、ひとたびそこに何らかの価値を見出し、技術として利用するとなれば、それは人々にとって害にもなり、利にもなる。E=mc²と原子力を見るがよい。要は、“おかしきするのも人、正すのも人であり、科学から価値を創造するのも人”ということである。

4 何を教えなければならないか その2

教えるべきことの第二は、“歴史から学ばぬ者に決して未来はない”という理である。右の写真は、1962年、サリドマイド禍を米国で未然に防いだケルシー女史に、ケネディ大統領が敬意を表し、President's Distinguished Federal Civilian Service Award (大統領市民勲章)を授与する場面である(図1)⁴⁾。レギュラトリーサイエンスの原点はここにある。すなわち、ケネディ政権の時代にキーフォーバー・ハリス医薬品改正法が米国議会を通過し、そこに現代のレギュラトリーサイエンスの法的な枠組みが、明記された。1963年に、さらに米国議会は、三つの重要な規制を発効した。すなわち、GMP規則、IND規則、そして医薬品の副作用モニタリングに係る仕組みである(図2)。

確かに内山充先生は1987年、レギュラトリーサイエンスという言葉を用いて、その科学の推進を訴えたが、実はレギュラトリーサイエンスの原点が1962年のキーフォーバー・ハリス医薬品改正法にあることを忘れて、レギュラトリーサイエンス論を繰り広げることは、およそ愚である。実際日本は、レギュラトリーサイエンスの面から見ると、有効性・安全性の保証されない、世界に通用しない薬を大量に国民に与えてきた、屈辱的な歴史を持っているのである。そのことについて、私は、1989年の『Nature』誌で比較医療論的に論じ、そしてその病根がどこにあるかを示し、国としてなすべき「医薬分業」「インフォームドコンセント」「GCP施行」「科学審査」「RCTの推進」の五つの提言をした⁵⁾。そして、翌1990年、旧厚生省はいわゆる旧GCP(局長通知)の施行に踏み切った。

1995年にNatureが『Nature Medicine』を創刊したときには、

巻頭の論説において、改めて、日本における臨床試験を支える法・制度の欠陥、そして教育の欠落を指摘した⁶⁾。一言で言うならば、わが国における重大な科学・技術に関する問題の病根は、哲学と思想、それに依る法律と制度の欠如であり、科学の構造とダイナミクスに関する理解の決定的な不足である。この観点から日本の科学と技術の歴史を直視して深く洞察すれば、そこから起こってくる問題、つまり「世の中の困った問題の多くは科学技術が原因」という小学生の指摘を明らかにしていくことが可能になる。

5 何を教えなければならないか その3

当然ここに、科学者の責任と使命とは何かということが、問われることとなる。米国ではケネディ政権の



図1



図2

時代に、社会を動かす経済の原理が、基本的に、供給者側から消費者側に移るといったパラダイムの変化が起こった。ちょうどこのとき、わが国においては、テレビ番組「ベン・ケーシー」や「ドクターキルデア」が大人気であり、まさにそれは、当時インフォームドコンセントの嵐が全米を吹き荒れていた、その反映であった。このことに日本のマスコミも医療界も全く気づかずに、ほぼ30年遅れて、日本はようやく1992年の医療法の改正でもってインフォームドコンセントを国会で議論するという歴史を経過した。しかしながら愚かにも法制化することに失敗し、結局、2012年のいまもって、法律ではなく、厚労省が推進する制度としてなされているにすぎない。しかしながら1998年、ICH-GCPに基づく新GCP省令の完全施行により、少なくとも臨床試験においては、インフォームドコンセントが徹底される時代に入った。医薬分業も当然のこととなり、ようやく欧米と肩を並べるような、医療における客観性の仕組みが確立したのである(図3)。ここに立って初めて、医療界においてリスクマネジメントや情報公開が当然の時代となり、ようやく、欧米に遅れること40年、患者主体の医療の実現に向けて、国全体として動き始めたのである。それに応じて、臨床試験を支える法と規制も次々と改訂され、今日に至っている(図4)。

しかしながら、後に述べるが、依然として薬事法によってすべての医薬品の開発と評価がカバーされるという国際的なルールにはまだほど遠い現状があり、野

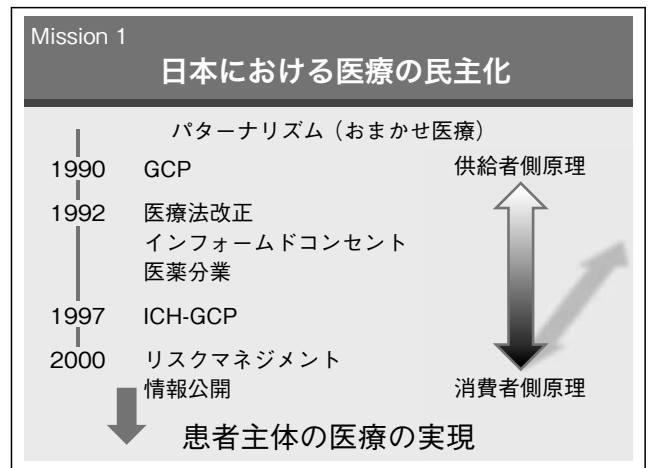


図3

放しの臨床研究がまかり通っている。これがいかに日本の医薬品・医療機器の開発を損ない、そして医薬品の評価さらには標準治療の革新に大きな障害となっているかを、一部議員はもとより、一部行政、マスコミ、そして一部医師・研究者は自覚できていない。あまつさえ薬事法、GCPについて厳しすぎるとか、イノベーション促進のために規制緩和とかの声上がるのは、科学者の自覚のなさの証明であろう。文部科学省は、ようやく世界の趨勢の厳しいことを知り、2001年に京都大学に探索医療センターを設置し、翌年から、トランスレーショナルリサーチの基盤整備事業を開始した。2004年にがんトランスレーショナルリサーチ事業に引き継がれ、さらに2007年、橋渡し研究支援推進プログラムとして、全国のTR拠点の整備に、国費を投入した。ここにより、アカデミアにおける医

臨床科学を支える法と規制の発展

日本		世界	
1992年	第2次医療法改正 ・医師、看護師、薬剤師 ・情報公開 ・病院機能分化 ・患者自己決定権の尊重		
		1996年	ICH-GCPがICH-4準備会合において最終合意された
1997年	医薬品の臨床試験の実施の基準(ICH-GCP)施行		
2003年	薬事法改正 医師主導型治験の実施が可能		
2003年	臨床研究倫理指針の施行		
2007年	がん対策基本法の施行		
		2008年	ヘルシンキ宣言修正(ソウル) ・主に、プラセボと被験者の人権に係る項目が修正
2009年	改定臨床研究倫理指針の施行 ・臨床研究機関の長による情報一元管理、健康被害補償の義務化等		

図4

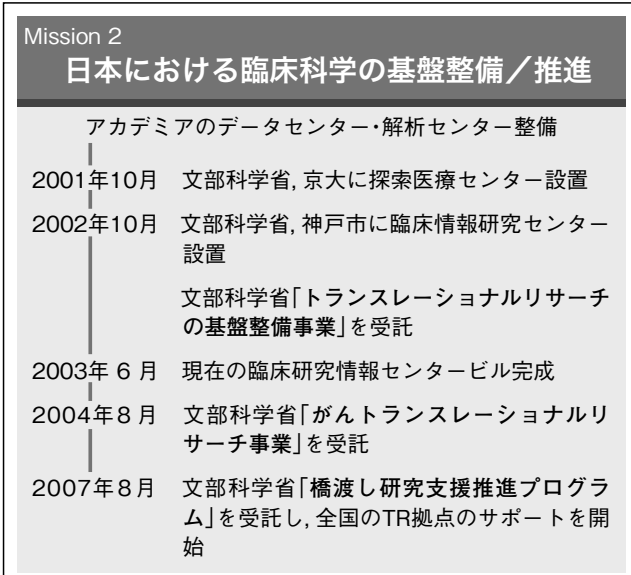


図5

薬品の開発を薬事法に基づいて行うという基盤が出来上がったのである(図5)⁷⁾。

6 何を教えなければならないか その4

すでに明らかなように、科学と法の関係、“法によって科学を実践し、科学の進歩によって法を改める”。これが現代社会の科学の原理である。薬事法の目的には明確に「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質、有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行う」とともに、「医薬品及び医療機器の研究開発の促進のために必要な措置を講ずる」と明記され、ここからすべてが演繹できることが分かる(図6)。この法律を無視して有効性、安全性の評価も確保もあり得ないし、また、研究開発もあり得ない。レギュラトリーサイエンスは、人間

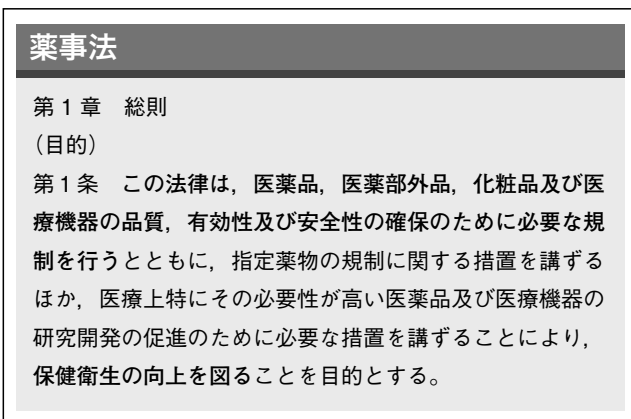


図6

TR 支援推進プログラム募集要項 -2

(平成19年3月)

2. 本事業の概要と審査に際しての基本的考え方
 …… この事業を通じ、5年間で、1機関あたり有望な基礎研究の成果が、2件ずつ薬事法に基づく治験の段階に移行することを目指します。
- ① 橋渡し研究支援機関の機能強化
 - ・ 候補試験物に合わせた開発戦略の策定の支援
 - ・ 戦略的な知的財産の確保・活用の支援
 - ・ データセンター機能
 - ・ 非臨床試験、試験物製造等の支援
 - ② 橋渡し研究支援を行なうための人材の確保・登用・育成
 - ③ 橋渡し研究支援
 - ④ 橋渡し研究支援機関の活動・連携の促進(サポート機関) 進捗管理, ネットワーク形成, シーズ情報の収集・提供

図7

性に基づいて、その時点で可能な最高水準の厳密性を求める科学であり、その厳密さは法によって管理され、保障されねばならない。医薬品・医療機器の開発は、しよせん、薬事法外のいわゆる“臨床研究に関する倫理指針”に基づく臨床研究の通用する世界ではない。文科省の橋渡し研究支援推進プログラムでは、各拠点にアカデミア発のシーズを2件ずつ、薬事法に基づいて治験に移行することを課した(図7)⁸⁾。このプログラムによって、日本にようやくアカデミアにおけるR&Dパイプラインが確立し、国全体として、国民の利益につながる開発促進のための開発研究に投資すべきか、ポートフォリオ戦略の適用も可能になった。

薬事法と並んで日本の国際競争力を強化する上で最も重要な法律が、医療法である。医療の憲法といわれるこの法には、第16条に特定機能病院の規定があり、特定機能病院は高度な医療に関する開発および評価を行わなければならない旨、明記されている(図8)。この法が日本のアカデミアにおける開発と評価の法的な裏付けであり、これによってアカデミアは、薬事法に基づいて開発を進め、評価を行わなければならないのである。是、すなわち、特定機能病院の責務なのである。これらは憲法に定められる、国民の公衆衛生の向上を図り健康を増進するという国是(第25条)を、法律的に保障している。“研究者が自由に何らかの研究をすれば、それがいずれは何かの役に立つ”というのは幻想であり、これは、へたをすると、先に述べたように凶器となりかねない。今一度強調しておく。レギュラトリーサイエンスは、人間性に基づいて、その時点で可

医療法

第1章 総則

第4条の2 病院であつて、次に掲げる要件に該当するものは、厚生労働大臣の承認を得て特定機能病院と称することができる。

1. 高度の医療を提供する能力を有すること。
2. 高度の医療技術の開発及び評価を行う能力を有すること。
3. 高度の医療に関する研修を行わせる能力を有すること。

⋮

第4章 病院、診療所及び助産所

第16条の3 特定機能病院の管理者は、厚生労働省令の定めるところにより、次に掲げる事項を行わなければならない。

1. 高度の医療を提供すること。
2. 高度の医療技術の開発及び評価を行うこと。
3. 高度の医療に関する研修を行わせること。
4. 第22条の2第3号及び第4号に掲げる諸記録を体系的に管理すること。

⋮

図8

能な最高水準の厳密性を求める科学であり、その厳密さは法によって管理され、保障されねばならない。

7 何を教えなければならないか その5

基礎研究をすれば何とかなる、優れた研究者に大金を渡せば何とかなる、という幼稚な発想で物事を考える限り、その先にあるのはみすばらしい未来である。臨床科学のパラダイムと、構造と、ダイナミクス、そして方法、是を学生に徹底的に教え込まねばならぬ。臨床科学はようやく20世紀後半になって確立してきた、人間のための、人間による、人間の科学である。ここで科学者に問われるのは、“何をしたい”という科学者個人の興味関心ではなくて、何のために、何ができるか、そして何をなすべきか、という科学者個人の使命の自覚と、目標とする公衆の利益である。臨床科学を定義するならば、人間の健康に関するあらゆる問題の解決に必要な知識と、新たなそれを生み

出す方法の体系であり、この科学においては、望ましい目標を達成するために必要かつ適切な手段と道筋を明らかにするとともに、実践するのである。

ライフサイエンスR&Dは膨大なエネルギーを要し、また成功確率も、現代の科学水準では極めて低い(図9)。市場に出すことのできる製品の開発を考えると、実際に薬事承認を得るに至るまで、最初の研究にかかったエネルギーを1とすると、1,000倍とも10,000倍ともいってよい。中でも最も大きなハードルが、死の谷と呼ばれるstepを越える、トランスレーショナルリサーチ (TR) である。別の言葉で言えば、First-in-man trial, POC (Proof of Concept) 試験である。TRを合理的・効率的に推進するために、米国FDAは2004年、クリティカルパスリサーチの推進についてステートメントを出した⁹⁾。医薬品の開発は、長く困難な道のりであり、また特許が切れる期限があり、この間継続的に投資し、周到に計画して、安全性と有効性に関する決定的かつ十分なデータを得なければならない。そしてまた、それでは終わらないのが、医療なのである。あくまでゴールは予後向上なのである。したがって、真のエンドポイントで評価しなければならない。死亡率、イベント発生率そして要介護率の低下等、これがわれわれの目指すところなのである。

サロゲイトマーカー、たとえば、イメージング、遺伝子発現の変化等々で良好な結果を得たとしても、真のエンドポイントで成功する保証はない。サロゲイトエンドポイントで評価した場合には、必ず実質的な患

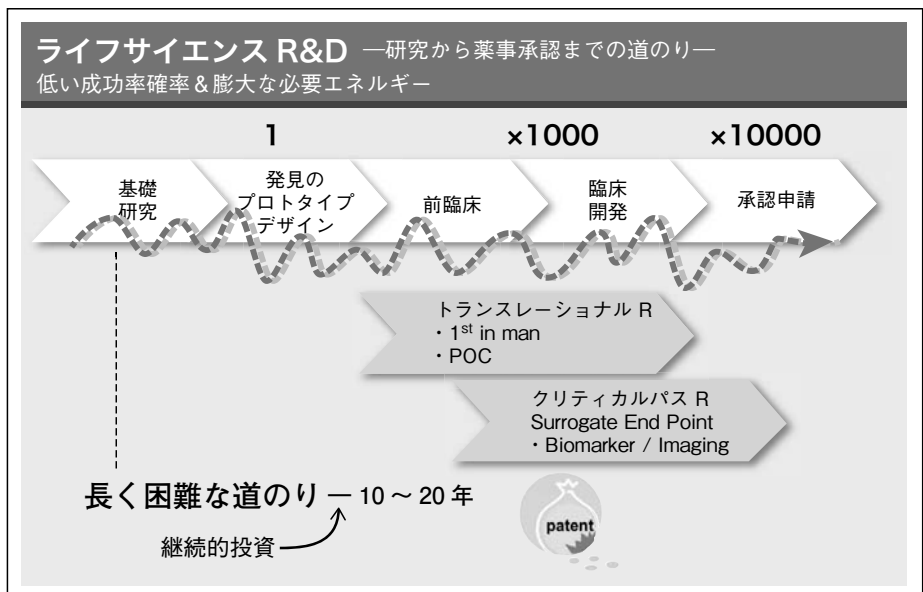


図9

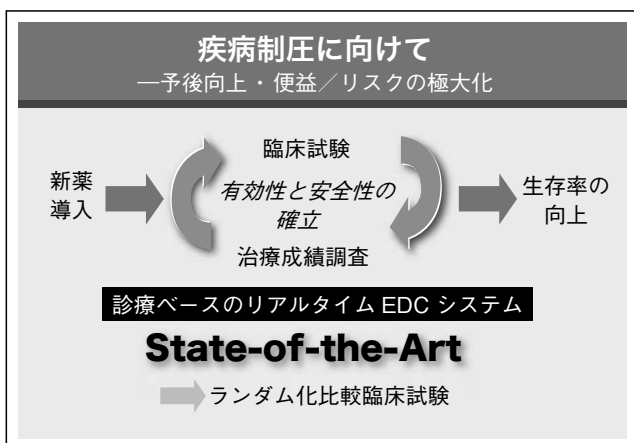


図 10

者さんの便益を証明しなければならない。そのために今後も科学は、サロガシーを軸に、地道な研究、地道な臨床試験を実施し続けるしかないのである。人類は、まだ知らないことのほうが多いことをよくよくわきまえるべきである。科学はまだとても未熟なのだ。

最後に、疾病征圧に向けて予後向上・便益、リスク比の極大化のセントラルドグマについて述べたい。これらが、レギュラトリーサイエンスが終結するポイントとなる(図10)。新薬を導入し続ければ生存率が、たとえばがんの領域で上がるというのは全くの幻想である。常にランダム化比較試験を繰り返し、階段を一步一步上がるように、アウトカム、経時的生存率、治療成績を確認していかなければならない。臨床試験はあくまでideal world、すなわち理想化された世界であり、実際の、実地臨床のreal worldとは異なる。であるがゆえに、real worldでの治療成績調査を繰り返し、着実に生存率が向上すること、死亡率が低下することを示さなければならない。しかしながら、ここで注意せねばならないことは、5年後の治療成績を見て、たとえ生存率が上がったからといって、実際には何が決定的に予後向上に関わっていたか、その判断は考えるほど単純ではない。必ずしも特定の薬を導入したことによってのみ説明できるものでないことも知っておかねばならない。この点について深く言及するスペースがないが、いずれにせよレギュラトリーサイエンスの成否は、こうして、real worldにおいて予後の向上によって初めて確定されるのである。

8 おわりに

本稿は、レギュラトリーサイエンス学会第1回学術

大会 シンポジウム5「アカデミアにおけるレギュラトリーサイエンス」において発表した内容、「何を教えねばならないか？」を文字に起こしたものである。レギュラトリーサイエンスの適用されるべき範囲は、医薬品・医療機器等、薬事法の規制対象にとどまるものではなく、規制に係る意思決定の科学と捉えれば、その定義は“人々の生活・社会における、健康・安全・環境に関わるあらゆる問題の解決、とりわけ便益を極大とし、リスクを極小とするために必要な知識と新たなそれを生み出す方法の体系”とされるべきであり、その適用範囲は、医薬品・機器の品質、有効性、安全性、食の品質、安全性、快適な、能率的な労働環境、建造物等の安全基準、種々の環境基準等々と、人間の社会すべてにかかる広い範囲となる。

開発を促進するために規制を緩めるとするのは、根本的に誤っている。人間性に基づいて、その時点で可能な最高水準の厳密さによって安全性・有効性を評価し、判断しなければならぬことは、すでに説いた。レギュラトリーサイエンスの実践においては、求められるのはごさかしいテクニックなどではなく、人間性である。

■文献

- 1) 福島雅典：開会にあたって レギュラトリーサイエンス—薬剤学への課題と実践。臨床評価 32 (2・3) : 377-383 (2005)
- 2) 福島雅典：新聞時評。毎日新聞 (1998年9月～12月連載)
- 3) Editorial: Watson's folly. Nature 449 (7165) : 947-1088 (2007)
- 4) U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Silver Spring : U.S. Food and Drug Administration. This Week In FDA History - July 15, 1962
Available from : <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ThisWeek/ucm117836.htm>
- 5) Fukushima M : The overdose of drugs in Japan. Nature 342 (6252) : 850-851 (1989)
- 6) Fukushima M : Clinical Trials in Japan. Nature Medicine 1(1) : 12-13 (1995)
- 7) 福島雅典：文部科学省 橋渡し研究支援推進プログラム 平成22年度成果報告会 動き出したアカデミア発シーズの治験 まとめと今後の展望—イノベーション促進のためのネットワークマネジメントについて。臨床評価 39 (2) : 317-322 (2011)
- 8) 文部科学省研究推進局ライフサイエンス課：平成19年度「橋渡し研究支援推進プログラム」の実施機関等の募集について (2007年3月)
Available from : <http://www.jst.go.jp/keytech/kouboh19-4/youyou.pdf>
- 9) アメリカ合衆国 厚生省 (DHHS), 連邦食品医薬品局 (FDA) (訳 西川昭子, 麻原麻衣子, 村山敏典, 福島雅典) : 革新・停滞 新しい医療製品へのクリティカル・パスにおける課題と好機。臨床評価 32 (2・3) : 517-541 (1995)