

早期症例エントリーのための被験者募集

牧 大輔 3Hホールディングス(株) 3Hライフサイエンス研究所長

1 はじめに

皆さんが本稿に期待する事は、希少疾患患者を対象とした臨床試験における早期症例エントリーの秘策であろう。結論から申し上げますと、秘策はある。秘策、それは各論であり方法論であるので、具体事例を用いて本稿の最後に紹介する。皆さんに考えてもらいたいことは、その方法論に至るにあたっての患者・医師・研究者の関係性とそれぞれの思いが、今の日本の医薬品開発環境において異なるベクトルに進んでおり、それが長らく交わる事が無かったという事である。

医薬品開発を早期に成功させる事が、患者を含めた全てのステークホルダーにおいて利益の最大化につながる事は間違いない事である。しかし、研究初期の段階では純粋な治療の選択肢として求められていたはずの治療薬が、研究のステージが進むにつれ、徐々に違った様相を呈してくる。それは、経済合理性と市場の原理による影響である。つまり、医薬品開発を早期に成功させるためには、理想論から導き出される倫理観や絶対的な正しさの向こう側にある「金銭欲」や「名誉欲」などの煩悩を踏まえなくてはならないという事である。

2 一発逆転の市場が研究者を惑わす 金銭欲という煩悩

最初の煩悩である「金銭欲」に関しては、上市戦略の成功を考えるという視点から、医療用医薬品市場を経済の面から紐解いていきたい。

医療用医薬品市場は、一般的な市場形成の概念から見ると、特殊な商材を取り扱っているという事を、皆さんはご存知であろうか。市場形成のプロセスは、経済学や理論経済学の分野において、収斂論として以下の様に語

られている。「～収斂論の背後にある仮説は次の三段論法に集約される。すなわち、(1) 各国は同じ環境や圧力（例えばグローバル化）に対して同じ対応をとる、(2) 制度の選択ないし淘汰は「市場」において「効率」を基準にしてなされる、(3) その結果、ベスト・プラクティスをもたらす一個の制度 (one best way) に収斂する。」¹⁾つまり、市場が形成されたのち、それらは一定のレベルまで比較的画一的な成長によって、多くのサプライヤーを生み出す。その後「効率」を基準に選択・淘汰がなされ、最後にはベスト・プラクティスとなる数社のサプライヤーが寡占化された市場を形成する。これは多くの商材によって現実となっており、皆さんもよく知る消費財や工業製品などは、世界の上位3社で50%以上のシェアを有する寡占化された市場を形成している。

市場の寡占化は、サプライヤーが爆発的に増える時期から始まる競争期間に比例して進む。概ね15年～20年ほどの競争期間を経て市場は淘汰され、収斂期に入る。この「一般論」が適応されないのが医療用医薬品市場である。図1の通り、15年の競争期間を経てなお、医療用医薬品市場は寡占度が20%以下である。しかも、上位のプレイヤーは下位をM&Aする事によって成長したかに見えるが、画期的な新薬を上市した新しいサプライヤーが上位プレイヤーの市場を奪う事で、M&Aによる正比例の成長を阻害してしまうのだ。

医療用医薬品市場の寡占化が進まない理由の一つとして、あたかもパラダイムシフトが起こるような、破壊的な（旧市場の視点から見て）商品が、他の市場よりも頻繁に出やすい環境（製薬会社の総売上に対する研究開発費率が他の業界と比して抜きん出て高い等）が醸成されているとも言える。そしてその商品は患者の「生命」という、何にも代えがたい対象にとって、最も「効率的」

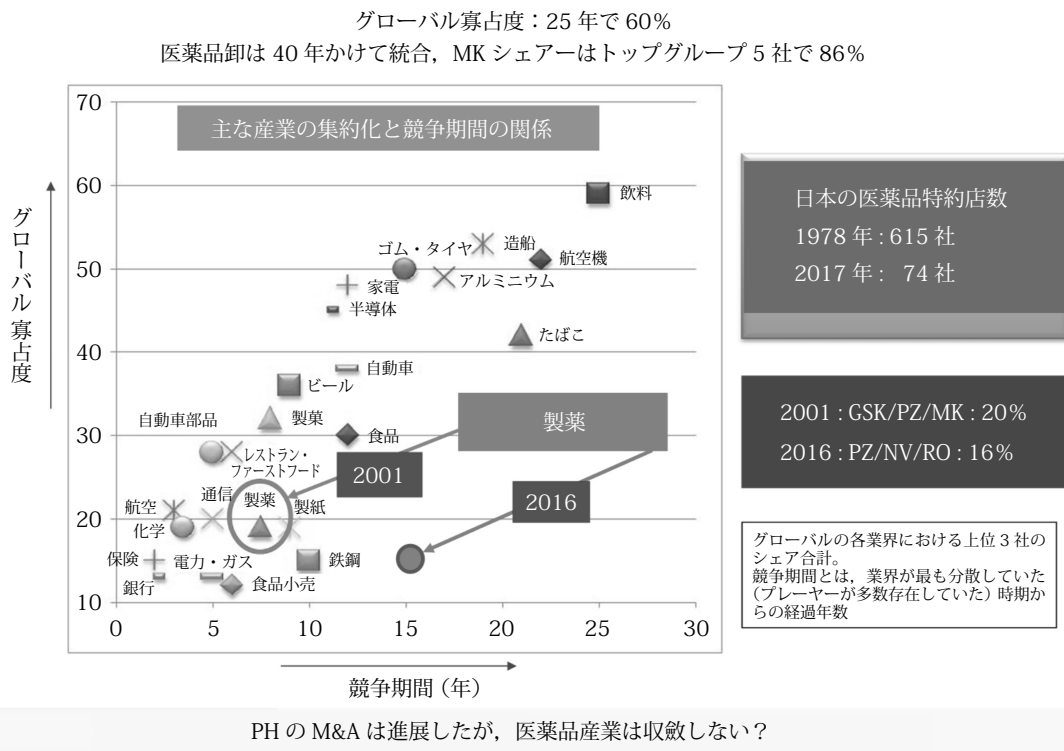


図1 主な産業の集約化と競争期間の関係

柴木憲和、激変する医療・医薬品の近未来 ～Digital Healthcareが変える世界～
レギュラトリーサイエンスエキスパート研修会エッセンシャル研修会，2017.12.11 講演資料より抜粋

な商品(今までにない／今までの薬より治療効果が高い・副作用が少ない・QOLが向上する等)であるという点においては、他の市場以上に厳格な基準に沿った選択・淘汰が行われているにも関わらずだ。

医薬品の上市戦略を考える上で、通常のマーケティング手法がそのまま通用しづらいのは、このような他の市場と異なる、収斂・寡占化しづらい環境である事も原因であろう。分かりやすく表現するならば「一発逆転のある市場」とも言える。資本の論理では測れない、地道な基礎研究による発見から、小さなパラダイムシフトが起こり続け、市場の「リーダー」を「ニッチャー」が喰う、それが他の市場と比べて、かなり頻繁に起こる市場であるという事だ。元々ギャンブル的な要素の高い医薬品開発が、昨今の開発難易度の高度化に伴い、市場のリーダーであっても、ニッチャーのような動きをせざるを得なく

なっている。市場のプレイヤーが金銭という煩惱に左右される環境にあるという事を理解した上で戦略を立案したほうが良い。

3 疾患の希少性ゆえの独占性が医師を惑わす名誉欲の煩惱

希少疾患用の医薬品開発において最も困難な課題は、10万人に1人、場合によってはそれ以下の、その疾患に関するあらゆる情報や経験値が少ない患者を探し、臨床試験・治験に参加してもらう事である。治験に参加するためには、適格性の確認が必要となるが、それらは全てプロトコルの設計に基づく。疾患に対するあらゆる情報が少ないという事は、プロトコルの主要評価の設計においても、困難が付きまとう。

例えば対象疾患の症状が全身性である場合、何を評価

対象とすれば「治療効果がある」と評価できるのか，評価指標として何が適切か，評価設計が難しい。また病状の進行においてもそれが緩やかな疾患の場合，指定期間内で有効と判断できるだけの変化の観察ができるのか，逆に進行が速い疾患の場合，有効性を示せる期間内の被験者を確保できるのか，統計学的に有効であると判断できるだけの被験者数を確保できるのか，再評価が必要になった場合に再度必要数の患者の確保ができるか，などが挙げられる。

治験を行うには時間と費用がかかる。有効性を示せず治験が中止されれば臨床現場で患者が薬剤を使用できるようになる日も遠くの事になる。効率的に確実に治験を成功させるためにはプロトコルの設計が最も重要になるが，その確実性を検証しようにも基礎的なデータ不足により，確実性のあるプロトコルの作成も困難である。

患者数が少ないことは，プロトコルの設計だけでなく臨床試験の被験者リクルートメントにおいても大きく影響を及ぼす。これに対する対策として，日本では疾患に関する様々なデータを集積し，医薬品などの開発に利用するプロジェクトとして，クリニカル・イノベーション・ネットワーク（CIN）という患者レジストリの構築が進められている²⁾。

希少疾患領域でも各難病の研究班においてコホートの構築はなされているが，代表的な取り組みの例として，国立がん研究センターを中心に行われている希少癌患者のレジストリを構築する「MASTER KEY プロジェクト」，国立精神・神経医療研究センター（NCNP）を中心に行われている神経筋疾患患者のレジストリを構築する「Remudy（レムディ）」などが挙げられる。

「Remudy（レムディ）」は主にジストロフィン異常症，遠位型ミオパチー，筋強直性ジストロフィー患者が登録されている。平成 27 年 2 月時点で 47 都道府県 217 施設の協力を得て計 1,700 名と登録者がいる。平成 26 年 3 月末からは医師のみではなく患者や家族が自ら参加登録ができるシステムが追加されている³⁾。

これらの難病研究班のコホートや患者レジストリには，その構築に際して中心となる医師の存在が欠かせない。医師はその希少疾患患者自身とその家族との出会いを通じて，研究に深く関与する事となる。患者やその家

族の思いを間近に聞く事で，純粹に患者を今よりも良くするための治療として，希少疾患や難病と向き合い，研究を進めていく。同じ疾患を対象に研究している医師も少なく，予算も限られている中，闇の中を孤独に進み続ける医師の献身的な努力が無ければ，その希少疾患の研究はスタートされない事も，純然たる事実である。

しかし，時代が生活習慣病を中心とした治療薬から，がんや希少疾患にシフトし始めると，今までフォーカスされていなかった研究に光が当たり始める。それはそこに「金銭欲」「名誉欲」という煩惱が発生する事と同義である。現在の日本の希少疾患コホートや患者レジストリ（総称して，患者データベースと呼ぶ）が，多くの研究者に容易にアクセスできるものではない状況は，そういった背景があるという事を理解するべきである。これは，善悪で語るべきものではない。先行者に対する利益や便益を提供する仕組みで解決すべき事である。

4 その立場が患者を惑わす弱者としての煩惱

これらの患者データベースは研究支援として活用する事を目的としているが，そこに集まる患者は何を目的やモチベーションとしているのであろう。Remudy の登録者を対象に以下の調査を行った結果が Remudy のサイト内で公表されている。

- 1， 普段の医療情報及び患者会からの情報の利用実態
- 2， 臨床研究に関する情報の利用実態
- 3， 臨床研究に関する情報提供の在り方
- 4， 基本属性

Remudy 登録者の医療情報，臨床研究の情報の入手先として医師や看護師などの医療従事者や，新聞・雑誌などの一般メディアに次いで多く挙げられたのが患者会などのグループであった。また普段の医療情報の収集目的は「自分の病気の先進・実験的治療を知るため（82.0%）」，「自分の病気の状態を知るため（64.5%）」である。臨床研究・治験情報を調べた経験がある方の約 4 割は目的が達成されなかったと回答しており，その一番の理由は「知りたい情報が提供されていなかった（65.5%）」となっている。

提供されることが望ましい臨床研究の情報項目とし

て上位3つに挙げられたものが「試験結果がわかる(97.8%)」、次いで「途中経過が分かる、副作用リスク(96.5%)」、「病院名検索(95.3%)」となっている。また情報の提供方法として71.2%がインターネットを希望した。

また患者会は日本においても患者やその家族が情報収集を行う際の重要な起点として機能しており、海外では被験者募集の重要な要素として、臨床試験のデザインの段階から協力を行い、より試験に参加しやすいデザインの設計に対するアドバイスなどを担っている。しかし、日本の患者会は海外の患者会と異なり、日常の運営において非常に厳しい環境におかれている。

平成24年に行われた国内患者会と難病研究に関する調査報告によると、希少難病に関連する患者団体から得られた調査結果は下記の通りであった⁴⁾。

- ・事務所を持っている団体：48.84%，個人の自宅を事務所にしてしている団体：37.8%
- ・平均職員数は3.73名だが、0～2名の回答が最も多い
- ・非常勤務員の半数以上は無給で、常勤でも半数近くが無給
- ・活動目的の上位3位は「情報提供」「情報収集」「同患者の支えあい」で90%
- ・活動内容の上位3位は「総会」「交流会」「相談会」
- ・研究協力への有無　あり：92%，なし：7%
- ・研究協力の希望　協力できる：93%，協力しているが難しい：4%，わからない：2%，協力できない：1%
- ・研究協力できない理由　「会の運営で手一杯だから」「団体へのメリットが不明だから」
- ・収入は会費が93.9%で、年間収入額は500万未満が53.6%と過半数を占める

このデータを見て、皆さんは何を感じられるだろうか。人的にも金銭的にも厳しい環境にありながら、少ない情報を求め集まり、お互いを励ましあっている患者とその家族の姿が浮かび上がってこないだろうか。また、研究に対して協力したいと思っていながら、どうしたら良いのか分からず、日々の運営に忙殺されている、そのような姿である。

患者は疾患の病態への理解という面で医師と、疾患の新しい治療法開発の科学的な面で研究者と、それぞれの間に、大きな情報格差という溝がある。新しい治療法を探す取り組みを、新大陸を目指す航海に例えると、患者・医師・研究者は、全員大きな目的（新大陸を発見する）は同じであるはずなのに、一緒にの船には乗らず、それぞれが別の船に乗って荒波の航海に練り出している。情報格差とは、医師の船の羅針盤や、研究者の船の航海士のようなものだ。患者の船はそういった技術や知識は無く、向かうべき方向も分からぬまま、星空に明日の航海の無事を祈りながら船を進めるようなものである。

荒波の航海を道標なく進める患者にとって、一日一日が生命の掛かった航海となる。そのような時、患者はただの弱者ではなくなる。その声は強く、時に大きな力を有する。しかし、それが感情に任せた声から生まれた力である場合、その声に対する周囲の反応は、弱者に対する同情や、反論できない正論に対する形ばかりのリアクションになってしまう危険性がある。また弱者として同情されるという事は、患者自身が考えることを放棄してしまう甘美な罠に陥ってしまう可能性がある。

周囲の理解を得るためには、患者自身も同じ目的を共有する医師や研究者との情報格差を少なくする努力を行い、進むべき道標を共有したうえで、技術と知識を持つ医師・研究者と一緒に、3者が同じ船で漕ぎ出せる方が目的を達成できる可能性は高いはずだ。

5 患者・医師・研究者が共に歩む新しい方法論

これまで「患者・医師・研究者が抱える煩惱」というテーマで、それぞれの周囲を取り巻く環境を共有した。実は本稿のテーマである希少疾患を対象とした医薬品開発の「早期症例エントリーのための被験者募集」は、他の一般的な被験者リクルートメントの概念を適応せずとも、容易に進む可能性を秘めている。

なぜならば臨床試験、特に治験において最も高いハードルとなる「治験に参加する事に対するモチベーション」を、患者自身が非常に強く有しているからである。患者は「生命の危険性がある」「現在治療する方法が無い」「症状が進行性であり、徐々にQOLが低下していく」「症状

改善の可能性が無く、一生症状と寄り添って生きていかなくてはならない」など、それらの解決は患者や患者家族の人生における最優先事項の一つであるからだ。

ゆえに、解決方法は明確である。患者を弱者ではなく、一緒に研究を進め、同じ目的を達成するための「パートナー」として迎え入れる事である。

患者とその家族が研究に対して出来る事は、非常に多くある。研究者が患者を被験者としての側面だけで見ず、研究のパートナーとして積極的に意見を求める事も必要ではないか。そのためには情報の開示が何より必要で、例えばプロトコルの概要設計を見てもらい、同意説明文書の案を読んでもらい、難解な表現や納得感が得られないといった事が無いかを事前にレビューしてもらっただけでも、大切な研究に対する協力と言える。そういった事が結果的に被験者として治験に参加できなかったとしても、患者と家族の納得感につながり、患者会やソーシャルネットワークなどを通じて情報が拡散する事で、被験者の募集にプラスに働き、研究の成功に寄与する事につながるのではないだろうか。

これらを踏まえて、最後に本稿の主題である、冒頭に述べた「秘策」の実例を記したい。

それは、2019年5月20日に東京大学と3Hホールディングス株式会社（旧クロエグループ）が発表した「患者中心主義に基づく希少疾患研究開発プログラム（Patient Centricity in Rare Disease R&D Program 略称：PCRD²）」と題されたもので、東京大学大学院薬学系研究科 ITヘルスケア社会連携講座における共同研究として進めているものである。

日本には多くの基礎研究シーズがあり、その中には医療を革新的に進めるものも含まれている。しかし、日本における基礎研究が進まない要因の一つとして、研究者が患者の生体サンプルにアクセスできない事が挙げられる。これは前述した医師や研究者の烦恼が大きく関係している。

このプログラムは、多くのメディアによって記事化されているので、詳細はそれらを参照いただきたい⁵⁾。ここには、記事には記されていない2つの点を記載する。

1つは実績である。PCRD²の第1号案件は自己免疫疾患を対象として行われた。ベーチェット病／強直性脊椎炎／多発性筋炎・皮膚筋炎／成人スティル病／急速進行性糸球体腎炎／潰瘍性大腸炎／クローン病など、いずれも指定難病となる疾患が多くを占めている⁶⁾。当初

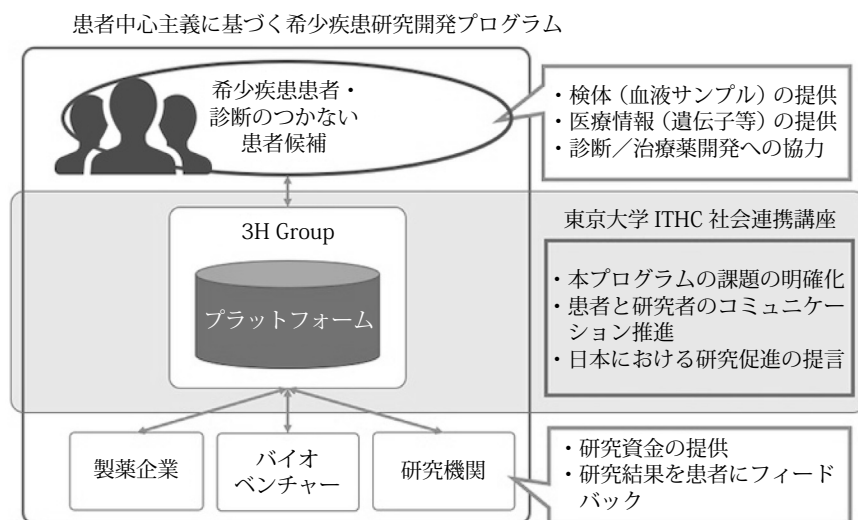


図2 患者中心主義に基づく希少疾患研究開発プログラム

東京大学大学院薬学系研究科 ITヘルスケア社会連携講座 3Hホールディングス株式会社
共同研究に関する記者発表会公開資料より抜粋，2019.5.20

3 か月間で 30 名の患者を募集する事を目標としていたが、募集を開始してみると、5 週間で 30 名の募集が完了したのだ。

ここで分かった事は、希少疾患患者が自分自身や家族の疾患情報を強く求めているという事と、自分に関係の無い疾患や情報であったとしても、取り組み自体を評価した場合、SNS（ソーシャル・ネットワーク・サービス）でシェアし、希少疾患患者同士の繋がりで非常に速いスピードで情報が拡散するという事である。10 年前であれば、難病研究班や国公立の大学病院などに問い合わせなければ患者とのアクセスは不可能と思っていたが、現在は情報感度の高い希少疾患患者とインターネットを通じて日本中、いや世界中で繋がる事ができるのである。

そしてもう 1 つは、この研究に参加された全ての患者が研究の結果を知りたいと希望され、もし研究が進み臨床フェーズに入ったならば、ぜひ臨床試験に参加したいと回答している事である。この意味する事は、前臨床で患者の生体サンプルを使い実証された結果を臨床フェーズで証明する際、そのサンプル提供者自身が被験者として臨床試験を行う、という事である。基礎と臨床が同じ患者によって繋がる事、それは研究の成功確率を飛躍的に高め、被験者リクルートメントを含めた開発コストを圧倒的に低減する可能性を秘めているという事である。これが、早期症例エントリーの「秘策」である。すでに臨床試験を開始したときには、その基礎研究の有効性を示した患者によってリクルートメントは完了している。これ以上の効率的な方法は無い。

希少疾患を対象とした医薬品開発は、多くの煩惱によって苛まれてきた経緯がある。それを時に「タブー」と呼ぶ事もある。研究者が患者と接する事を禁止したり、医師が患者から提供されたデータを独占したりと、それは「そういうものだ」という固定観念が、この業界には蔓延している。

しかしそれは徐々に変わりつつあり、その一番大きな変化を促した要因は、患者とその家族が弱者ではなく、医薬品開発における重要なチームの一員として迎え入れられた事である。それは患者・医師・研究者が同じ目的地を目指す船に乗る乗組員として、共に操船するようなものである。進むべき方向は、時に患者が決める時代な

のだ。

我々は変われる。そのためには固定観念を捨て去り、時にニュートラルにモノを見る必要があるだろう。そう、希少疾患の医薬品開発ならば、すでに「被験者募集」などという言葉は必要のない時代なのかもしれない。被験者は、開発の最も初期から我々のチームメンバーとして、共に仕事をしているのだから。

参考文献

- 1) 山田鋭夫, 資本主義経済における多様性, 比較経済研究 Vol. 44, No.1, Jan.2007, pp. 15-28
(https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjce2006/44/1/44_1_15/_pdf)
- 2) 厚生労働省 クリニカル・イノベーション・ネットワーク (CIN) の背景と概要,
(<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000095014.pdf>)
- 3) 神経・筋疾患患者登録 Remudy,
(http://remudy.jp/regist_entry/index.html)
- 4) 平成 24 年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 国内患者会と難病研究に関する調査報告書 その 1,
(<http://www.nanbyo.jp/kenkyu/hokoku/H24siryu/3-6.pdf>)
- 5) データオーナーである患者中心の医薬品開発推進プログラム「PCRD2」がスタート, 東大×3H, Love Tech Media, 2019.5.21,
(<https://lovetech-media.com/interview/20190521pcrd2/>)
- 6) 【PCRD²】自己免疫疾患の特異的免疫状態の研究, 難病・希少疾患情報サイト RareS. (レアズ), 2019.6.27,
(<https://raresnet.com/special/pcrd2-pro01/>)