

医療分野の研究開発に関する専門調査会

平成25年10月21日

愛知医科大学腫瘍免疫寄附講座

上田 龍三

1. 我が国の今後のがん研究のありかた

わが国におけるがん研究は、昭和59年に始まった10ヶ年毎のがん研究戦略に従い、これまで取り組まれてきた。今回、「第3次対がん10か年総合戦略」が今年度をもって終了することから、「がん対策基本法」に基づいて閣議決定された第2期「がん対策推進基本計画」の中で「新たな総合的ながん研究戦略」を位置付け、これまで文部科学省、厚生労働省及び経済産業省の3省合同による「今後のがん研究のあり方に関する有識者会議」において「今後のがん研究のあり方について 根治・予防・共生～患者・社会と協働するがん研究～」を取りまとめ、これを受け、文部科学省においても「がん研究の今後の在り方に関する検討会」の「中間取りまとめ」が取りまとめられてきた。(資料1、2、3)

今回、医療分野の研究開発に関する専門調査会で「今後のがん研究のあり方」について議論する際、これまで第1線のがん研究者達によって総合的に議論してきた経緯を十分に尊重されることを期待する。

1. 今後のがん研究のあり方について

【具体的なポイントと方策】

基礎・基盤研究により世界をリードする優れた知の創出を継続して実現することは最も重要であり、エビデンスに基づいた対がん戦略を基本とした新たな知の創出が不可欠である。また、広範な基礎研究の知見を臨床応用研究へ橋渡しする取組を促進し、社会に貢献する成果を生み出すことが必須であり、世界の科学やがん研究における新しい展開や動向を正しく把握し、政策に反映できる統合的で持続的に検討する組織の構築が必須である。

このため、基礎研究の更なる推進に向けて、がんの本態解明に向けた取組を一層強化すると共に、若手研究者の育成・研究支援を含めた持続的・発展的研究体制を構築する必要がある。また同時に、基礎研究及びその基盤整備と共に、有望なシーズをシームレスに創薬につなげる等、臨床応用を実現するための体制整備が不可欠である。また、これらの取組をより加速するためには、有望シーズに重点化した取組や基礎・臨床研究の一体化した体制整備等、臨床に向けた橋渡し研究の強化が重要である。以下、子細について触れる。

1) 基礎研究の更なる推進

ア がん本態解明に向けた取組の一層の強化

がんの本態解明に向けた基礎・基盤研究の取組や国際評価に耐えうる質の高いグローバル研究の推進、国際的な共同研究の推進が必要である。

また、「がん生物学としての基礎研究」と「臨床応用を目指したがん研究」は車の両輪として連携を強化する長期的視点を持った取組が重要であり、実用化を目指した一貫性・計画性のあるトップダウン型戦略とともに、アカデミアの自由な発想を鼓舞するボトムアップ型研究支援をより一層充実させ、両者が密接に相互作用しながら研究を展開することが不可欠である。

同時に、がん研究の加速化には、臨床で得られた知見から基礎研究へのフィードバックで得た知見が重要であり、基礎の立場から本態解明に取り組むリバース TR 研究を推進することが重要である。

このためには、関連する基礎と臨床の研究者を混合した研究班を作るなど、臨床に根差した基礎研究を行える体制作りが必要である。

イ 若手研究者の育成・研究支援を含めた持続的・発展的研究体制の構築

次代を席卷する画期的な成果を創出するためには、若手研究者を育成することが重要であり、若手研究者を登用する持続的・発展的研究体制を構築するとともに、積極的に海外での研究に参加させるなど国際協力することが必要である。がん研究者の裾野を広げ次世代のリーダーとなる若手研究者の育成のため、安定したポストを創出するシステムや研究支援専門職の育成・キャリアパスの構築等の必要がある。

2) 基盤研究の推進と基盤整備

がん治療へのアプローチとして、発がん原因タンパク質を直接阻害する方向性が主流となると予想されることを踏まえた取組が必要であり、臨床検体を活用した革新的な分子標的同定の取組も一層重要となることから、質の高いバイオバンクを構築・維持すると同時に、臨床検体を通じて同定される革新的な分子標的に対する有効な

低分子阻害剤や阻害抗体を効率的かつ速やかに得ることはこれまで以上に重要性である。このため、バイオバンクの情報データベース解析基盤と、ハイスループットスクリーニングで用いる化合物ライブラリーや阻害剤を効率的にがん組織に届けることを可能とするドラッグデリバリー技術を広く研究者に提供する技術支援基盤を整備・拡充し、基礎研究で得られたシーズをシームレスに創薬につなぐ体制整備が不可欠である。

また、近年の米国における大規模ゲノム解析戦略に対し、我が国は遅れを取っているため、我が国でもがんのクリニカルシーケンスの確立をめざし、ゲノム研究の推進と汎用性の高い効率的かつ研究者間での利活用が可能なデータベースを構築し、個別化医療に活用し、臨床応用を実現するための体制整備が不可欠である。

3) 臨床に向けた橋渡し研究の強化

アカデミアと企業とのたゆまぬ連携と研究成果を効率よく臨床研究へ移行する仕組みを構築すべきであり、基礎研究から迅速に TR を果たし、臨床研究・治験を十分に行えるような基礎・臨床研究の一体化した体制整備と双方に精通した人材育成を図るべきである。

特に、個別化医療に資する診断薬、革新的医薬品開発に向けた分子標的探索、がんの生存率を飛躍的に向上させるバイオマーカーの開発、がん組織への選択的ドラッグデリバリーシステム (DDS) の開発、革新的な医療機器の開発等、次世代のがん医療の開発につながる有望シーズに重点化した取組を強化する必要がある。

【充実が求められる具体的な研究開発分野】

1) 予防・診断に向けた基礎・基盤研究分野

- ア 効果的ながん予防研究の推進
- イ ゲノム解析を基盤としたがん研究の推進
- ウ 分子イメージング研究の一層の強化

2) 治療・予後に向けた基礎・基盤研究分野

- ア 新たな基礎・基盤研究成果と一体的推進ならびに有望シーズを検出・検証するための新たな研究体制の構築
- イ がん免疫療法の開発促進
- ウ がん幹細胞 (CSC)、がん微小環境、循環腫瘍細胞などの新しい概念の実証と、がん治療への応用研究の推進
- エ 臨床現場における医療の高度化・次世代化を目指した、手術、内視鏡医療、画像診断、放射線治療等の研究強化
- オ 放射線等治療分野における革新的治療技術・医療機器開発の推進と研究基盤の構築
- カ 国内外への普及展開を視野に入れた、粒子線治療装置の小型化や治療技術の高度化のための研究開発の推進
- キ 低線量放射線などの低容量・慢性ストレスに対する正常細胞とがん細胞の生体反応の研究推進。
- ク アジアに特異的ながんの本態解明研究の推進
- ケ ウイルス因子などの発がん因子が明確なものに対する研究の推進

3) 新しく進展している学問領域との融合研究分野

がん研究と新しく進展している先端的学問領域 (再生医療、ゲノム医学、バイオマテリアル、DDS 等) との融合促進

【研究推進に向けた取り組むべき重要事項】

1) 研究基盤 (モデル動物、先進的解析技術・機器) 開発推進及びがん関連研究者が円滑に利活用可能な最新の基盤 (ライブ・分子イメージング、次世代シーケンサー等) の整備

特に、臨床検体のバンキングシステムのガイドラインの作成による全国共通バンキングシステムの確立が重要

- 2) 研究成果に対する透明性の高い評価制度の確立・維持及びその成果における国民への積極的な公開
- 3) 国際的ながん研究の情報収集と国際共同研究や情報交換等による国際競争力を見据えた研究の戦略的推進
- 4) 学会やがん拠点病院との協調
- 5) がん研究に従事する人材育成

参考資料

- 1. 政府におけるがん研究の主なあゆみ (スライド1)
- 2. 「今後のがん研究のあり方に関する有識者会議報告書」の概要 (スライド2)
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000015013.pdf>
- 3. 文部科学省「がん研究の在り方に関する検討会 中間取りまとめの概要」(スライド3)
http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1218_13.pdf

2. 我が国の創薬が抱える課題、展望及びとるべき方策

我が国における創薬開発研究の重要性を踏まえ、これまで、平成24年6月に策定された医療イノベーション5ヵ年戦略では、それまでの「革新的医薬品・医療機器創出のための5ヵ年戦略」（平成19年―23年）を継承・発展させ、産学官が一体となって、医薬品・医療機器産業を育成し、世界一の革新的医薬品・医療機器の創出国となる事が掲げられた。

この中で、創薬に関しては「オールジャパンの医薬品・医療機器開発支援体制の整備」を大きく提示し、独立行政法人医薬基盤研究所に設置する「創薬支援戦略室」を中心として、独立行政法人理化学研究所や独立行政法人産業技術総合研究所など、関係各省・創薬関連研究機関とで構成する「創薬支援ネットワーク」を構築し、必要な協議・調整を行いつつ、強固な連携を図るとある。また、がん研究領域では、新たな総合的ながん研究戦略として、「今後のがん研究のあり方に関する有識者会議」において「今後のがん研究について 根治・予防・共生～患者・社会と協働するがん研究～」という報告書をまとめたところである。

これらの政策や戦略は、一貫して国家プロジェクトとしての創薬開発促進の重要性を打ち出しており、これまでの創薬開発における課題や重要な対策等に関してはほぼ網羅している。（資料4）

発表者らは、標準治療法のない成人T細胞白血病（ATL）に対して日本初の「抗体薬 Mogamulizumab」を産官学一体となり開発に携わった経験をもとに、より具体的で、緊急性のある提言をするものである。（参考資料5、6）

1. 課題

1) 創薬シーズ；

ア 製薬企業が自ら発案

Best-in-class アプローチが主流となり基本的には低分子が中心となり、First-in-human 試験入りのハードルは低いものの、薬事承認の為にメガファーマとの競合が大きな課題となり成功率が下がる傾向が強い。

イ 製薬企業とアカデミアとのオープンイノベーション

First-in-class アプローチが主流となり、基本的には抗体医薬等が中心となり、First time-in-human 試験を実施するハードルが高く企業側はリスクを取らない傾向があるが、アカデミア側を中心とするトランスレーショナルリサーチで成功率を上げることが可能である。

ウ アカデミアが自ら発案

化合物生産(CMC)の難易度および毒性のハードルからペプチドワクチン等が主流となり、薬事承認とは乖離した臨床試験が複数実施される結果となる。

2) 創薬システム；

ア 十分な資金を持たないアカデミア或いはベンチャー企業がFirst (time)-in-human 試験に向けて創薬開発を進める為の支援システム整備(資金、インフラ、人材、薬事等)が不十分である。

イ アカデミアではHit to lead optimization 或いは抗体作成等のDrug discovery からFirst-in-human 試験、POC 試験、Pivotal 試験と続くDrug approval までの本当の意味での創薬システムを学ぶ機会が殆どない(創薬開発のノウハウは製薬企業から中々外に出てこない)。

ウ 日本の希少医薬品指定体制の変革：現状の希少医薬品指定システムでは臨床入り前の有望な化合物を希少医薬品に指定可能し迅速に臨床に進めることが難しい(現状のシステムは POC 取得後の薬剤が優先的に希少医薬品指定を受けるシステム)。

2. 展望

日本発の創薬開発を加速化する為には低分子・抗体医薬等の biologics に関らず、基本的には世界を席卷出来るFirst-in-class の新規薬剤の創薬開発を目指すべきであり、オープンイノベーションをより加速化し新規標的に対する阻害剤・作動薬・抗体・SiRNA 等を標的の特性に応じて幅広く展開することが重要である。オープンイノベーションのあり方には多様性があり、アカデミア A と企業 X が最初から最後まで継続的に共同研究を続けることもあれば、途中で別のアカデミア B 或いは企業 Y が参画して共同する或いは引き継ぐモデルも想定される。

アカデミアの基礎研究者(Ph. D および MD)は創薬システムを取り巻くシステム全体(知的財産権、非臨床開発、臨床開発、薬剤承認申請、開発コスト等)について理解する必要があり、一方アカデミアの臨床研究者(主として MD)は臨床試験システム全体(初回治験届け、GCP、試験デザイン、統計解析、開発コスト等)を理解する必要がある。企業研究者・開発担当者

はアカデミアの研究体制およびサイエンスの本質について十分な理解をする必要がある。

Oncology 創薬の場合、少なくとも POC 試験までの臨床治験の feasibility を考慮し、日本の地域特性を生じたがん腫での開発を目指すことが重要となるであり、有意性のあるがん腫(例えば胃がん、肝臓がん、非小細胞肺癌、ATL 等の一部血液がん)でのプロジェクトを優先する考え方を取るべきかも知れない。例えば、乳がん、前立腺がん、B 細胞リンパ腫等については日本発創薬の対象として欧米を凌駕することはわが国発の基盤研究の成果なくしては至難の技とも言える。

3. 取るべき重要な方策 (資料7)

ア シーズの正当な評価と知財の確保

イ First-in-class drug 創製の為のシーズを提供可能な一流のアカデミアと様々な製薬企業(大手、中堅、ベンチャー)とのオープンイノベーションを活性化させるシステムの構築。具体的にはシーズを製薬企業にマッチングするシステムの提供(個人的関係に頼る傾向の打破)が重要。

ウ 創薬の体系化: 現状では製薬企業の寡占化にある“創薬”を体系的な学問として位置付け、産官学が一体となった体系化と産官学の創薬開発に携わる研究者が自ら学ぶ環境の整備。その為の Text book の作成、腫瘍学講座等での教育システム整備、学会を通じた活動を通して、産官学それぞれの視点からだけでなく、それぞれの視点を融合して有機的に取り入れることが必要。

エ 初期臨床試験実施のハードルを下げる為のシステム: 日本版 NCI/CTEP を創設し、非臨床試験(薬効、毒性、動態)、化合物の生産および品質のコントロール(CMC 機能)、初期臨床試験デザイン(Phase I、Biomarker を取り込んだ Phase II、生物統計学的手法)、POC 試験までの臨床試験等を独自に実施するシステムの構築。

オ 医薬(分子標的薬)開発においてコンパニオン診断薬の同時開発の実施。

カ アカデミアによる医師主導治験に期待する際は、治験関連費用のアカデミアプライスの設定を考慮すべき。

ここで成功して初めて企業手動の臨床第 II/III 相治験が実施される。

キ 産官学で POC 取得後の pivotal 試験のあり方或いは希少医薬品の場合は POC 試験自体で accelerated approval を与えた後に市販後臨床試験を義務付ける FDA に類したシステム導入に向けた体制の整備。

ク 臨床開発に関する医療関係者(企業開発担当者、医師、Co-medical、生物統計専門家)に臨床治験および臨床試験の方法論および論文作成の方法論を教育するシステムの構築も喫緊の課題。

参考資料

4. 産官学連携によるナショナルイノベーション(創薬開発)の効率化(スライド4)
5. 事例研究 抗 CCR4 抗体(Mogamulizumab)開発の流れ(スライド5)
6. 抗 CCR4 抗体開発における産官学の連携(スライド6)
7. 日本での臨床治験を成功させるには(提言)(スライド7)