

提 言

イノベーション創出力の現状と強化策

福島 雅典^{*1}

公益財団法人 先端医療振興財団 臨床研究情報センター

Present status & scope of innovation in the academic sector
— Where are we now and where should we go? —

Masanori Fukushima

Translational Research Informatics Center, Foundation for Biomedical Research and Innovation

Abstract

During the past 5 years, through the national translational research (TR) promotion program by MEXT (Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology), 6 universities and 1 institution established TR Centers and drug and device development pipelines.

As the result of this 5 year program, at the end of March 2013, 18 seeds derived from the Japan academic sector are under registered clinical trials, and 4 products have obtained approvals from the regulatory agency of MHLW (Ministry of Health, Labour and Welfare). Another 4 products are now under review for NDA (New Drug Approval).

In April 2012, MEXT started the subsequent program which is to accelerate TRs through networking. In this program, each TR center should start at least 3 IND (Investigational New Drug) trials, and at least 1 global development. The goal of this program is to establish the university hospital alliance for life science innovation and global network.

This article reviews and takes a close look at innovative infrastructure and its activity in Japan.

Key words

innovation, drug discovery & development, device development, R&D pipeline, translational research (TR)

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2013 ; 41 : 151-66.

^{*1} 京都大学名誉教授 医学博士 (Professor Emeritus, Kyoto University, M.D., Ph.D.)

イノベーション創出／大学改革5箇条

1. 特許なくしてイノベーションなし.
2. 薬事法に基づかずして承認なし.
3. マネジメントなくして開発なし.
4. 経済的自立なくして発展なし.
5. グローバル化なくして将来なし.

I. イノベーション創出基盤の現状

1. イノベーション創出基盤は既に出来上がっているという事実

文部科学省橋渡し研究支援推進プログラム（平成19～23年度）（<http://www.tr.mext.go.jp/first/>）によって、7拠点（オール北海道，東北大学，東京大学，京都大学，大阪大学，先端医療振興財団，九州大学）において基礎研究から生まれたオリジナルシーズを薬事法に基づいて治験を実施する組織・体制を含め，必要な基盤は出来上がった（文部科学省橋渡し研究支援推進プログラム平成23年度成果報告会講演録^{*2}）。すなわち，各拠点において2件以上の治験が現在進行中である（Table 1）。合計18件（平成25年1月現在），再生医療関連はTable 2に示す如く，5件（bFGF，HGF，自己筋芽細胞シート，自己関節軟骨，自己G-CSF動員末梢血幹細胞），さらに2月5日，脳梗塞に対する培養自己骨髄幹細胞の治験届が提出されて合計6件となっている。治験（Phase I～II）が既に終了しているものが，1と5の2件で，ともにライセンサー企業が薬事承認に必要な後期臨床開発試験を行うステップに入っている。つまり，再生医療についてさえ，既に7拠点は自ら薬事法に基づいて開発を進める基盤を保有したということ

である。

薬事承認を取得し，既に市販されており，グローバル展開の準備中の案件が3件（医療機器）あるが，これらは拠点大学が企業をリードしてPMDA（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）と相談し治験することなく，承認に至ったものである。なお，現在承認審査中の案件は4件あり，順次承認される見込みである。現在，医療機器治験として人工手関節，人工股関節，小児補助人工心臓，自己筋芽細胞シート（前述の再生医療），胎児心電図装置，膝関節軟骨（前述の再生医療）の6件が進行中で3件は薬事承認審査中である（金マーカー刺入キット，内視鏡手術ナビゲーターおよび動体追跡装置）。

このように医療機器についての開発は概ね順調に進んでいるのであって，わが国ではその開発に著しい障害があるというのは誤りである。ちなみに，細胞製剤，再生医療については，わが国が大幅に遅れているとか，開発に障害がある，薬事審査に問題がある，あまつさえ，「薬事法に則して開発するのは無理がある」等々はすべて誤った認識であり，即刻その誤った認識は正すべきであろう。

以上は文部科学省の橋渡し研究支援推進プログラムの成果であるが，同省は平成24（2012）年度より第2期事業として橋渡し研究加速ネットワー

^{*2} 主催：財団法人 先端医療振興財団，文部科学省 橋渡し研究支援推進プログラム 平成23年度成果報告会 ライフサイエンス・イノベーション ― 生まれ変わる日本の大学像 ―；2012 Mar 2, 3；東京，臨床評価，2012；40 Suppl XXXI：7-216。なお本稿は，本誌掲載の平成24年度成果報告会のうち福島による講演録（12-8頁）の内容の一部を含み論説とした。

Table 1 Outcomes of drug and device developments of the 1st Program

第1期プログラム登録シーズの開発実績

(文部科学省 橋渡し研究支援推進プログラム)

(Aug. 2007 - 1st Jan. 2013)

治験届提出 (18) (下線は医師主導治験)		ライセンスアウト (16)		先進医療承認 (8) (A, B / 旧第2, 3項)	
人工手関節	北海道	GVHD体外診断薬	北海道	臍島移植	東北・京都
人工股関節	北海道	金マーカ刺入キット	北海道	遠赤外線乾式均等温装置	東京
SVN-2B ペプチドワクチン	北海道	放射線治療動体追跡装置	北海道	bFGF+GHG	京都
Nアセチルノイラミン酸	東北	胃癌アッセイキット	北海道	レプチン	京都
胎児心電図装置	東北	PAI-1阻害薬	東北	$\gamma\delta$ T細胞	京都
HGF	東北	トレハロース	東京	エポエチン β	大阪
トレハロース	東京	ナノミセル	東京	脊髄損傷治療技術	大阪
頻脈治療薬	東京	培養骨芽細胞様細胞	東京	自家培養口腔粘膜細胞シート	大阪
小児補助人工心臓	東京	レプチン	京都		
人工真皮	京都	チタン運動器デバイス	京都	製造販売承認申請 (4)	
レプチン	京都	人工真皮	京都	金マーカ刺入キット	北海道
抗体 (癌領域)	京都	HVJ-E	大阪	内視鏡手術ナビゲーター	北海道
筋芽細胞シート	大阪	筋芽細胞シート	大阪	放射線治療動体追跡装置	北海道
WT1 ペプチドワクチン	大阪	WT1 ペプチドワクチン	大阪	レプチン	京都
BK-SE36/CpG-ODN	大阪	BK-UM	大阪	製造販売承認取得 (3)	
細胞分離装置	財団	生体吸収性GBR膜	財団	内視鏡手術ナビゲーター	北海道
膝関節軟骨再生	財団	保険医療化 (2)		金マーカ刺入キット	北海道
PLGA ナノ粒子	九州	内視鏡手術ナビゲーター	北海道	ベクトル表示変換心電図計	東京
		金マーカ刺入キット	北海道		

(公財) 先端医療振興財団 橋渡し研究支援拠点サポート室

Table 2 The 1st Program product list of regenerative medical development

文部科学省橋渡し研究支援推進プログラム 再生医療開発成果一覧

As of Feb. 2013

品目	分類	拠点	CPC 使用	適応拡大か 新規か	治験	対象疾患
1. bFGF / 人工真皮	医療機器	京大	—	新	医師主導	難治性皮膚潰瘍
2. HGF	医薬品	東北大	—	新	企業	ALS
3. 自己筋芽細胞シート	医療機器	阪大	+	新	企業	重症心不全 (成人)
4. 自己関節軟骨	医療機器	財団	+	新	医師主導	膝軟骨損傷
5. 自己G-CSF 動員末梢血幹細胞 (CD34+)	医薬品	財団	+	新	医師主導	重症下肢虚血
6. 自己骨髄幹細胞 (MSC)	医薬品	札医	+	新	医師主導	脳梗塞

クプログラム (<http://www.tr.mext.go.jp/>) を開始している。第2期 (平成24～28年度) において、各拠点は少なくとも治験3件、薬事承認2件、国際展開2件を目標としてシーズ開発を鋭意進めているところである (Table 3)。

一方、厚生労働省においては、平成24年度から難治性疾患克服研究事業重点研究として、ス

テップ1. 4件、ステップ2. 5件を採択した (ステップ1, 2については後述)。後者では3件が既に治験中となっており、うち1件は平成25年度中に終了、その後オーファンドラッグとして、薬事承認される見込みである。また、1件はロボットスーツ HAL[®] (Hybrid Assistive Limb[®]) で難治性神経疾患の機能回復に画期的効果が期待されるもの

Table 3 List of items for assessment for the 2nd Program; acceleration of TRs through networking
設定目標一覧

目標設定	実施事項	評価尺度	達成目標
①国際競争	知財・研究戦略の強化	関係特許出願数	20件以上
	支援水準の国際化	完了したGxP業務の数	10件以上
	国際共同試験の推進	国際臨床試験立上げ数	2件以上
②シーズ育成	医師主導治験の促進	治験届受領シーズの数	3件以上
	薬事承認の推進	薬事承認取得シーズの数	2件以上
	保険医療化の推進	健康保険組み入れシーズの数	2件以上
③パイプライン管理	シーズ探索・評価機能の強化	パッケージへの新規組み入れシーズ数	15件以上
	シーズ導出機能の強化	LO・特許譲渡契約シーズの数	10件以上
	開発のステージアップ	ステージアップしたシーズの数	10件以上
④自立化	経済的な自立	拠点維持費に対する補助金の割合	0%
	投資効率の向上	シーズ開発費に対する収入の割合	100%
	スタッフの定員化	コアスタッフの定員化割合	100%
⑤ネットワーク化	技術移転・共同研究の促進	拠点間の技術移転・共同研究契約数	3件以上
	リソースの相互利用	他拠点からの受託業務契約数	3件以上
	疾患レジストリの構築	レジストリ研究の開始数	5件以上

➡ 拠点間で競争

Table 4 FY2012 Adopted study subjects for Research project to overcome intractable diseases
平成24(2012)年度 厚生労働省難治性疾患克服研究事業採択課題

■重点研究分野				
	研究班名	研究代表者	所属	役職
② 希少難治性疾患に 対する新たな医薬 品等医療技術の実 用化に関する研究 (ステップ1)	肝細胞増殖因子による筋萎縮性側索硬化症の新規治療法開発	青木 正志	東北大学大学院 医学系研究科	教授
	小児重症拡張型心筋症へのbridge-to-transplantation/recoveryを目指した骨格筋芽細胞シートの開発と実践	澤 芳樹	大阪大学医学系研究科	教授
	プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発	桑田 一夫	岐阜大学大学院連合 創薬医療情報研究科	教授
	ミトコンドリア病に合併する高乳酸血症に対するピルビン酸ナトリウム治療法の開発研究 ― 試薬からの希少疾病治療薬開発の試み ―	古賀 靖敏	久留米大学医学部	教授
③ 希少難治性疾患に 対する新たな医薬 品等医療技術の実 用化に関する研究 (ステップ2)	希少性難治性疾患 ― 神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット (HAL-HN01) に関する医師主導治験の実施研究	中島 孝	独立行政法人 国立病院機構新潟病院 神経内科	副院長
	多発性硬化症の新規免疫修飾薬を検証する医師主導治験	山村 隆	独立行政法人国立精神・ 神経医療研究センター 神経研究所免疫研究部	部長
	結節性硬化症の皮膚病変に対する有効で安全性の高い治療薬の開発と実用化	金田 真理	大阪大学医学系研究科	講師
	重症肺高血圧症の予後と生活の質を改善するための安心安全のナノ医療製剤 (希少疾病用医薬品) の実用化臨床試験	江頭 健輔	九州大学医学研究院	教授
	リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験	中田 光	新潟大学医歯学総合病院	教授

⊗ indicates that a registered trial has been launched

で、世界市場が獲得される可能性のある革命的発明である。このように、厚生労働省においては難治性疾患克服研究事業による開発シーズ案件として、文部科学省橋渡し研究拠点以外のものが5件

(ステップ1. 2件, ステップ2. 3件) あり、治験を現在進めている3件は国立病院機構 新潟病院, 国立精神・神経医療研究センター, 新潟大学である (Table 4)。

以上、現状をまとめると、

- ①文部科学省による7拠点にとどまらず、他の大学、研究機関においても、既に薬事法に基づいた、つまりグローバルスタンダードで開発を進めることができるということ。
- ②既に薬事承認を取得し、市販される大学発シーズが出始めたということ。すなわち、引き受け手の企業は存在するという事。
- ③わが国全体のR&Dパイプラインが出来上がったということ (Table 1, Fig. 1)。
- ④よって、どの開発案件に、どのくらいの資金をどのくらいの期間投入すれば、薬事承認をとって市販することができるか、そして、どのくらいの患者数で、どのような便益が得られるか、どのくらいの経済的効果があるか、すなわち、どのようにしたら国民利益を最大にすることができるか、概算可能となったということ (そのための1例として再生医療ポ-

トフォリオを図に示す。 Fig. 2)。

- ⑤薬事法に基づいて開発するということは、グローバルに開発し、グローバル市場を確保できるということであり、わが国が創薬と医療機器開発でも国際的にリーダーシップを取ることを可能にするということ (Table 5, 6)。国際市場を確保できる案件は金マーカー刺入キット、動体追跡装置、PLGAナノ粒子、人工手関節、人工股関節、抗PDI抗体、胎児心電図装置、マラリアワクチン等々、枚挙にいとまがない状況である。
- ⑥アカデミア発シーズで治験中のもの、承認済のものの一部には、ブロックバスター級のものもあり、アカデミアにおけるイノベーション創出は既にルチン化、現実化しているのがあって、現実を正しく認識していないが故の不毛な議論はもうしなくてよいということ。

Fig. 1 Academia R&D pipeline (by target condition) accomplished in the 1st Program

文部科学省橋渡し研究支援推進プログラムによって
完成したアカデミアのR&Dパイプライン — 対象疾患別 —

※先進医療、高度医療、治験を出口とする支援シーズ

(End of 2011)

疾患分類	臨床研究段階	申請準備中/ 治験届準備中	承認・実施中/ 被験者登録・承認申請(準備)中
癌	○ ◇◇ ☆☆☆	◆ ★	◆ (▲▲▲)※
脳・神経系疾患	☆	★	◆ (▲▲)
循環器疾患	○ ◇ ☆☆☆	◆◆ ★★	◆◆ (▲▲)
骨・関節疾患	○ ◇ ☆☆☆	● ★	(▲▲)
眼疾患	◇	◆◆◆ ★	
皮膚疾患	○	●	▲
感染症	☆	★	
糖尿病	◇		◆
その他	◇ ☆☆	◆ ★★	(▲▲)

先進医療：臨床研究段階 ○
高度医療：臨床研究段階 ◇
治 験：臨床研究段階 ☆

申請・準備中 ●
申請・準備中 ◆
治験届準備中 ★

承認・実施中 ●
承認・実施中 ◆
被験者登録・承認申請(準備)中 ▲

○ 医師主導治験シーズ
※ がんTRからの継続シーズ

Fig. 2 Seeds portfolio of regenerative medicine

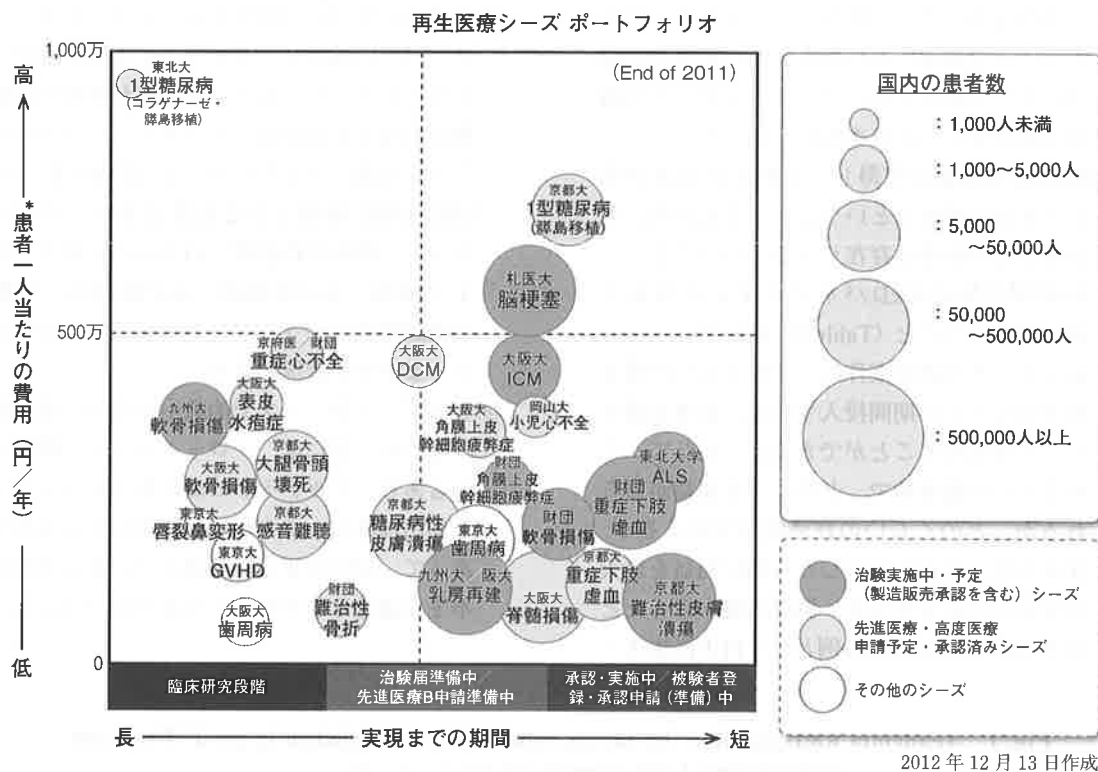


Table 5 Japan Pharmaceutical Affairs Law → international merchandise; ICH-GCP compliant

薬事法 ⇒ 国際商品 ICH-GCP

第1章 総則

(目的)

第1条 この法律は、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、指定薬物の規制に関する措置を講ずるほか、医療上特にその必要性が高い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ことにより、保健衛生の向上を図ることを目的とする。

⋮

第4章 医薬品等の製造販売業及び製造業

(製造販売業の許可)

第12条～第13条

⋮

(医薬品等の製造販売の承認)

第14条 医薬品 (厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬品及び第23条の2第1項の規定により指定する体外診断用医薬品を除く。)、医薬部外品 (厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬部外品を除く。)、厚生労働大臣の指定する成分を含有する化粧品又は医療機器 (一般医療機器及び同項の規定により指定する管理医療機器を除く。) の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない。

Table 6 Health Insurance Act → articles limited to the domestic market

健康保険法 → 国内限定商品

第四章 (保険給付)

第二節 療養の給付及び入院時食事療養費等の支給

第六十三条 被保険者 (省略) の疾病又は負傷に関しては、次に掲げる療養の給付を行う。

⋮

2 次に掲げる療養に係る給付は、前項の給付に含まれないものとする。

⋮

三 厚生労働大臣が定める高度の医療技術を用いた療養その他の療養であって、前項の給付の対象とすべきものであるか否かについて、**適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うことが必要な療養**として厚生労働大臣が定めるもの (以下「評価療養」という。)

<評価療養の種類>

● 先進医療 (高度医療を含む)

- 医薬品の治験に係る診療・医療機器の治験に係る診療
- 薬事法承認後で保険収載前の医薬品の使用
- 薬事法承認後で保険収載前の医療機器の使用
- 適応外の医薬品の使用・適応外の医療機器の使用

2. イノベーションを創出するための原理と方法について

では文部科学省、厚生労働省のプログラムでは、何をどのようにしたから、このように薬事法に基づいて本格的な開発をすることができるようになったのか、以下にその原理 (道理) と方法について述べる。

原理 (道理) は単純である。イノベーション創出とはすなわち製品開発であり、いわゆる研究ではなく、法律に基づいて行う事業であるということ、つまり、研究者の自由な研究の延長線上にあるものではないということである。一旦開発するシーズが確定したら、その開発は事業として合理的に、プロジェクトマネジメントされなければならない。つまり、事業であるからには、まず明確な目標を設定して、目標を所定の期間内に達成できるように、適切かつ厳格に目標管理しなければならない。個々のシーズ開発については、プロジェクトマネジメント、複数の期間で多くの開発

を行うにはプログラム全体のマネジメント—経営を行わなければならないのである (Table 7)。ここでいう目標は明らかである。製品として市販するということである。そのために薬事承認をとる。そのために必要な治験を実施する。当たり前のことなのである。

創薬にせよ、医療機器開発にせよ、それを為すとは即ち、薬事承認をとること、これがゴールである。つまり、文部科学省橋渡し研究支援推進プログラムおよび加速ネットワークプログラム、厚生労働省難治性疾患克服研究事業においては、共に目標として、薬事承認の前提である治験実施を、募集要項において明記したのであった (各募集要項参照、Table 8)。つまり、PMDAに治験届を受理してもらえる可能性のある案件を募集し、それらに予算を投入したのである。そして目標管理、進捗管理のためにサイトビジットを行って、厳格に方向性、必要な作業等を助言したのである。つまり、個々の案件についてはプロジェクトマネジメントを各研究者—研究機関に課して、全研究機関に対してはプログラムマネジメントを適

**Table 7 Application of “Project Management”
Objectives management & assessment of accomplishment**

プロジェクトマネジメントの適用 目標管理と達成評価	
● TR 基盤	
－基盤整備進捗会議（各拠点年2回）	
－TR 基盤整備度評価スケール	⇒ 整備促進
● シーズ	
－シーズデータシート／ロードマップ	
－知財権の詳細情報管理表進捗会議（年2回）	⇒ 開発促進
－R&D	動作確認！
－権利関係等詳細調査表	
● 拠点間の情報交換	⇒ ネットワーク形成
－拡大運営委員会（年2回）－ 各種専門家連絡会（年2回）	
－情報発信（ http://www.tr.mext.go.jp/ ）－ 教育・研修（年1回）	

Table 8 Instructions for applicants of national TR Programs by MEXT & MHLW

文部科学省橋渡し研究支援推進プログラム募集要項（平成19年3月）	
1. 目的	● 橋渡し研究支援機関の重点的整備 ● サポート体制の整備
2. 事業概要と審査のポイント	● 事業実施期間の5年間に、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へ移行すること。 ● 橋渡し研究支援機関の機能強化（知財管理経営、試験物製造、データセンター） ● 橋渡し研究支援を行なうための人材の確保・登用・育成 ● 橋渡し研究支援機関の活動・連携の促進（サポート機関）
文部科学省橋渡し研究加速ネットワークプログラム募集要領（平成24年1月）	
IV プログラムの概要	
1 事業内容	本プログラムでは、拠点のシーズ育成能力を強化するとともに、拠点の自己収入の確保を促進し、恒久的な橋渡し支援拠点の確立を目的としています。 (1) [拠点] 拠点は、自立化に向けて……整備を進めるとともに、シーズ育成能力を強化するため、5年間で1拠点あたり新規シーズ3件以上の医師主導治験の開始を目指して（※）……日本発のシーズを国際展開させるために、国際的に通用する基準で支援し、……ネットワークを構築することで実用化に向けさらなる加速を図ります。
厚生労働科学研究費補助金公募要項（平成24年度）	
<公募研究課題>	
(イ) 重点研究分野	
希少難治性疾患（明らかな外因性疾患、急性疾患等は除く）に対する新たな医薬品等医療技術の実用化に関する研究	
……本分野の研究対象は、開発候補物の非臨床試験、医師主導治験、及びそれらに伴う製剤または製品開発を対象とする。……臨床開発の段階に応じて、以下のステップごとに公募を行う。	
①ステップ1…医師主導治験への移行を目的とした非臨床試験（GLP）（安全性薬理試験、毒性試験、薬物動態試験等）、製剤または製品の確保（治験薬のGMP製造、製品のQMS製造等）、治験プロトコルの作成、治験相談の実施（公募課題番号24131201）	
②ステップ2…医師主導治験の実施（治験届、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、POC（proof of concept）の取得、GMP・QMS製造等）（公募課題番号24131301）	
いずれについても、研究期間内に現在のステップを完了すること、かつ次のステップを開始することが求められる。	

用し、プログラム全体の目標管理を行って、必要な人材確保を含めて整備について強力に助言を行ったのである。

以上まとめると、もし本気でイノベーションを創出しようとして予算投入先を選ぶに募集要項をもって公募するなら、あるいは指定して予算投入するならば、その募集要項によって成果のすべてが決まるということである。これを因果俱時の理という。募集要項は、どのような研究開発事業を行わせるか、その目標と内容、スケジュールを指示した仕様書である。したがって、研究者の作文を許すような自由形式では、目指すところの成果は絶対に出ないのである。研究の意義や、期待される成果とか波及効果等々は、仕様書である以

上、記載させる必要は全くないのである。

薬事承認をとるために揃えなければならない必要なデータやドキュメントは定まっている。すなわち①製剤・製品に関わるもの、②非臨床試験に関わるもの、③臨床試験に関わるもの。また最終的に製品として市販する以上は、販売する権利を保有していなければならない。すなわち特許またはノウハウがなければならない。よって、募集要項で申請者に求める書類資料とは、①から③に④特許に関わるものを加えた4点である (Table 9)。

文部科学省橋渡し研究支援推進プログラムでは、募集要項には、期間内に2治験を実施できる組織・体制整備目標を具体的に提示し、サイトビジットで上記ドキュメントをチェックしたのであ

Table 9 Documents and deliverables to meet requirements for obtaining funding for R&D
資金投入のための必須書類と成果物

段階	予算投入の対象となる研究段階	研究費申請に必要な資料 (評価・判断資料)	成果物
STEP 1	非臨床試験 POCの取得・製剤規格の決定	▶ 開発候補物の概要及び <i>in vitro</i> データ ▶ 開発候補物に係る特許取得状況を示す資料 (出願準備中：出願予定の技術等の要旨、既出願未公開：明細書要旨、既公開：出願公開公報・特許公報 等) ▶ 非臨床試験 POC 取得に必要な試験実施計画書 ▶ 企業との関係を示す資料	▶ <u>non-GLP 非臨床試験総括報告書</u> ▶ 開発候補物の製剤規格及び工程記録一式 ▶ 開発候補物に係る新規特許出願
STEP 2	臨床試験移行を目的とした非臨床試験 (GLP) の実施・製剤の確保 (治験薬 GMP)	▶ 開発候補物概要書 (STEP 1 の成果物一切を含む) ▶ 開発候補物に係る特許取得状況を示す資料 (出願準備中：出願予定の技術等の要旨、既出願未公開：明細書要旨、既公開：出願公開公報・特許公報 等) ▶ 企業との関係を示す資料	▶ <u>非臨床試験総括報告書</u> ▶ 治験薬 GMP 製造した製剤及び製造記録一式 ▶ 開発候補物に係る新規特許出願 ▶ 治験薬概要書
STEP 3	臨床試験 <GCP> の実施	▶ <u>治験薬概要書</u> (STEP 2 の成果物一切を含む) ▶ <u>治験薬確保状況を示す書類</u> ▶ 臨床試験実施計画書 (実施体制詳細を含む) ▶ 開発候補物に係る特許取得状況を示す資料 (出願準備中：出願予定の技術等の要旨、既出願未公開：明細書要旨、既公開：出願公開公報・特許公報 等) ▶ 1年以内にリクルート可能な被験者数を示す資料 (根拠データを含む) ▶ 企業との関係を示す資料	▶ <u>改訂版治験薬概要書</u> ▶ <u>臨床試験総括報告書</u> ▶ 治験薬 GMP / GMP 製造した製剤及び製造記録一式 ▶ 開発候補物に係る新規特許出願

大野隆之, 永井洋士, 福島雅典. 橋渡し研究に対する公的資金投入のありかたについて — わが国がライフサイエンス立国となるために —. 臨床評価. 2010 ; 38 (3) : 615-21.

る。厚生労働省難治性疾患克服研究事業では、募集要項には具体的に、ステップ1として、治験を行う候補物のGMP (Good Manufacturing Practice) 製造や非臨床試験を行う案件、そしてステップ2として治験実施案件の申請を求めたのである。しかしながら、申請書類は研究者による作文を許す自由形式の従来の科学研究費申請書類そのものであり、研究の意義、研究計画、期待される成果、波及効果といった、開発とは関係ない記載が求められていた。それにもかかわらず、ステップ1では添付すべき書類として、GMP製造やGLP (Good Laboratory Practice) 非臨床試験に必要な費用の見積りを求め、ステップ2では、プロトコル案、開発のロードマップの提出を求めたので、審査が可能となったのであった。すなわち、上述の①医薬品であれば製品製造にかかわるGMP、医療機器であればQMS (Quality Management System) ドキュメント、②非臨床POC (Proof of Concept) データ、非臨床GLP試験データ、③治験プロトコル、④特許関係書類についてチェックできたのである。

ひとたび申請がなされたならば、次は審査である。審査においては、それに関わる者が自身の関心・興味そして限られた知識で恣意的に判断しないように、上述のごとく審査に必須の資料・ドキュメントさえ決めておけば、どれだけ揃っているか、当局 (PMDA) 対応可能なレベルか否かをチェックして、簡単に振り分けて審議できる理である。さらに、開発が進められている場合、あるいは促進するためにはPMDA事前面談、治験相談、薬事戦略相談のメモ、記録、あるいは予定についてのドキュメント等を添付資料として求めることが可能であり、事実そのようにしたのであった。加えて、関連企業、委託企業との契約書、覚書等のコピーも添付資料として求め、審査の参考としたのであった。

こうして非常に優れた案件が厚生労働省難治性疾患克服研究事業の選定に際して募集要項で予定されたステップ1, 2. それぞれ、2～3課題を大幅に上回る計9件 (ステップ1. ……4件、ステップ

2. ……5件) が採択されたのであった (Table 4). ちなみに追加募集を平成24年の夏に行ったが、1件ずつの予定が3件ずつ計6件採択された。よって計15件が現在開発中である。このように審査で重要なことは、上記のような審査方法によって、見込みのあるものは採択するという柔軟な対応なのである。同上事業の課題選定においては、そのために各案件について交付を減額し、採択の幅を広げたのであった。さらに中間評価では進捗に応じて開発を促進するように必要な予算投入を決定した。そして、予め定められたとおりサイトビジットを実施して、各機関の長、研究者、関係事務職との厳格な討議を行い、成果物として今後PMDA当局に提出が必要となる、ドキュメントの完成度を確認したのである。

さてサイトビジットのポイントは、極めて簡潔に

- ①知財権 ②製品規格と製造
- ③GLP 非臨床試験 ④治験
- ⑤プロジェクトマネジメント
- ⑥ビジネスモデル (パートナー企業)

等の進捗管理に要約できる。これらについて綿密に、達成内容を確認していけば良いのである。無論それらをbreak downすれば専門的な事項が各々あるがここでは記さない。

以上、旧来の科学研究費の申請手続きではよい開発案件を選別することは到底不可能である。政府が本気でイノベーション創出を求めるのであれば、申請案件を正しく評価しなければならない。よって従前のような様式の申請書類や審査方法は2度と採ってはならない。簡単に上述したように、開発に必要なドキュメントは定まっており、それ以外の道はあり得ないことを知るべきである。

既に文部科学省橋渡し研究加速ネットワークプログラムでは、(公財) 先端医療振興財団臨床研究情報センターが独自に開発したR&Dパイプライン管理システムを全シーズ管理に使用しており、すべての開発拠点において各シーズ開発責任者に進捗のあった事項について情報を入力していただき、データベース化されている (Fig. 3). このシステムは厚生労働省難治性疾患克服研究事業

Fig. 3 R&D pipelines management system

R&Dパイプライン管理システム

(目的) 各拠点内のシーズ情報を一元的に管理・可視化することに留まらず、プログラム全体のシーズ情報を一元的に管理・可視化する。



現在拠点からの要望を参考に、
システムのバージョンアップ予定

においても利用されており、審査、進捗管理、サイトビジットにその威力を発揮している。このR&Dパイプライン管理システムによって案件毎に開発がどこまで進んでいるか一度にわかるようになっている。ちなみにこのR&Dパイプライン管理システムは、科学研究費の申請資料としても利用可能である。R&Dパイプライン管理システムは平成25年度にversion upし、完成度をより高め、これによってわが国アカデミアにおいては、医薬、医療機器等開発のパイプラインはコンピュータによって一括管理できる時代に入る。

これは、前述した国民利益を最大にする投資案件が何かを簡単に判別できることを意味し、またどの疾患に対して、どのような開発案件があり、それらの製品化によって将来どのような経済的効果が見込まれるようになるかさえシミュレーションできることを意味しているのである。

以上、イノベーション創出の道理と方法について概略を述べた。

3. 今後の見通しについて

既に前節でR&Dパイプライン管理システムの威力について簡単に述べたが、今後必要なことは、このシステムをすべてに適用していくことと、

システムのversion upである。このデータベースによってわが国の今後10年の開発について全体像が把握できることになる。

前述したごとくグローバル市場を確保できるブロックバスター級といえる革命的な製品がいくつかあるが、わが国の開発力をより強化し、パイプラインを途切れなくするための強力な施策を直ちに実行していかなければならない。そして今、何をしなければならないかは明白である。そこで文部科学省橋渡し研究加速ネットワークでは、目標を5つ掲げている。すなわち①国際競争力 ②シーズ育成 ③パイプラインの管理 ④自立化 ⑤ネットワーク化であり、それぞれについてさらに詳細な目標を設定している (Table 3)。

本プログラム期間に、拠点間はもちろん、各特定機能病院はネットワーク化され、各大学は関連病院を束ね、すべての病院について強力な被験者リクルート体制と疾患単位のリアルタイムレジストリができ上がって、目標症例数の登録は、あらゆる治験において1年以内に終了することが可能となるように仕組み作りを進めているのである。

こうして向こう4年以内に、大学発シーズの薬事承認をとることは常態化し、海外での承認取得も普通のこととなるであろう。ここに至って各拠点は完全に自立化し、猛烈な勢いで開発が進んで

いるに違いない。要するに明白なビジョンを持って事業を進めていく、それが文部科学省橋渡し研究加速ネットワークプログラムである。ここに、平成23年度よりスタートした厚生労働省早期・探索的臨床試験拠点、臨床研究中核拠点と併せて、わが国には強大なイノベーション基盤が完成することになるのである。名づけてこれをUniversity Hospital Alliance for Life Science Innovation and Global Networkと称する。

4. 今後必要なこと

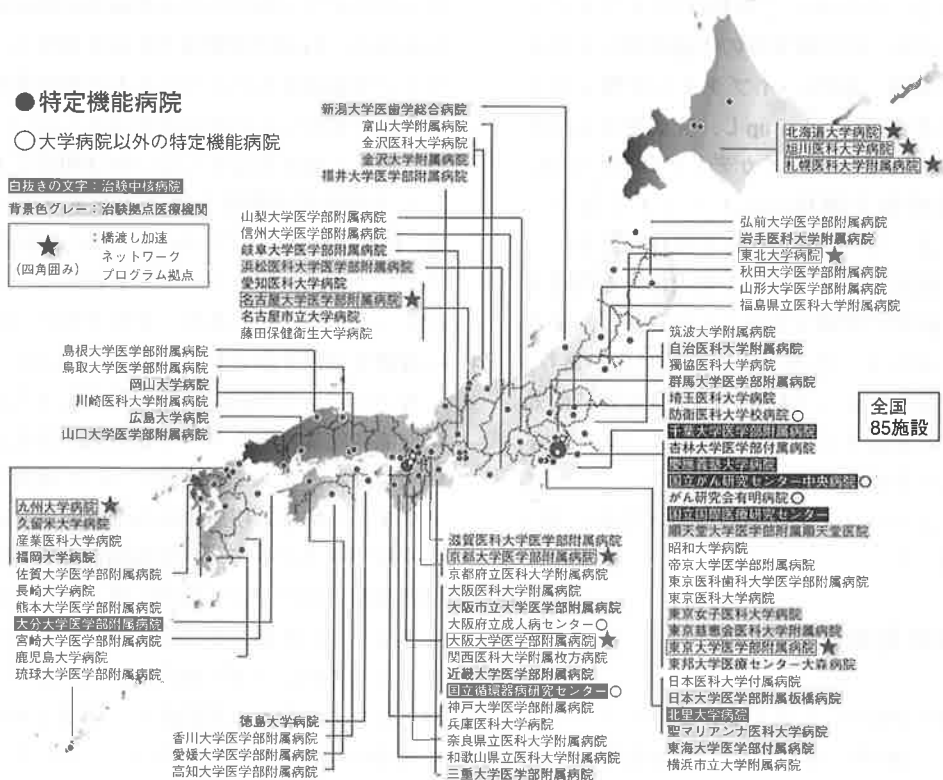
- ①医療法第16条3には、特定機能病院 (Fig. 4) は、高度医療技術の開発・評価を行わなければならないと明記されている。よって、恒常的に新規医療技術の開発・評価をできるようにするために、以下を提案したい。

すなわち、開発実績ある特定機能病院の診療報酬に関して、別途、資格要件を定めて2%を上限に開発・評価加算を認め、3年毎に査定する (Table 10)。これによって各法人は自立的に開発と評価に必要な経費を得ることができ、良循環が生まれる。

- ②なお、各大学、研究機関において、研究力を強化するために、特許取得、強化を推奨する。特許取得のための予算を投入する。

既に文部科学省橋渡し研究加速ネットワークプログラムでは、その試みとして、シーズパッケージ制度 (Table 11) を施行しているところであるが、今後パイプラインの強化のために、科学基盤そのものの根本的強化、深化が必須である。ただし、これは単に資金を投入すればよいというものではない。「よい樹木も水をやりすぎれば根腐れする」のである。

Fig. 4 Advanced Treatment Hospitals across Japan



(As of 4th Jan. 2013)

Table 10 Self-sustainability and functional enhancement of Advanced Treatment Hospitals

特定機能病院の自立化・強化策		
特定機能病院ランキング制度の導入		
評価項目		
i. 開発治験開始・保険医療化実績 3年間に各1件以上	...	A
ii. 治療成績公開 特定疾患については 疾患登録しデータベース構築, 予後因子分析してデータを公開	...	A
iii. 論文 100 <	...	A
iv. 薬事承認3年間に1件以上	...	+

Table 11 Seeds packaging system in the 2nd Program (Example of seed A)

文部科学省 橋渡し研究加速ネットワークプログラム
シーズパッケージ制度 シーズA

シーズAの条件	
対象課題	関連特許出願を目指す基礎研究課題
申請方法	拠点から文部科学省への交付申請（審査はなし）
1課題当たりの補助額	最大500万円（総額2,000万円を上限とし、登録数の制限なし）
補助期間	原則1年（進捗によって延長可能）
補助継続等の可否等	推進委員の意見を踏まえ、減額する可能性あり
その他	特許出願した課題については、推進委員会の意見を踏まえ文部科学省の判断によりシーズBへ移行することができる。

橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズパッケージ制度とは……

シーズパッケージ制度とは、拠点と研究者を連携させ、拠点の判断によりそれぞれのシーズに関し、最適の資金配分を実施する仕組みを含めた橋渡し研究支援を行う制度。
拠点は支援するシーズを研究の進捗毎にシーズA～Cに振り分け、文部科学省に申請する。

「文部科学省研究振興局ライフサイエンス課 平成24年度『橋渡し研究加速ネットワークプログラム』
研究開発施設共用等促進費補助金及び科学技術試験研究委託費 継続審査 募集要項」 より抜粋

II. 日本の抱える課題とその解決策としてのイノベーション創出基盤の進化

1. 前節で述べたように、漸くわが国アカデミアにおいて、基礎研究で得られた成果を臨床に適用して確実に国民の利益に結び付くような、新しい医薬品、医療機器、医療技術の実用化を実現する確かな仕組みが出来上がった。そして、これまで治療が困難であった疾患にも有効な治療薬が開発され、これまで診断できなかったものが診断できるようになり、より高い精度での治療が可能に

なるなど、着実に患者の利益になる成果が続々と生まれつつある。では人々は、アカデミアに何を期待するか、何が期待できるのか？言い換えるならば、アカデミアのR&Dパイプラインを俯瞰したとき、近い将来どのような国民利益がどれほどの期間で得られるのか？イノベーション創出の仕組みができ、個々のイノベーション創出も具体的になった。

ここに至って、今やイノベーションのインパクトが、国民利益の観点からどのような内容、どの程度、どの範囲のものであるか、評価しなければならないであろう。なんでもいからR&Dを押し進めればイノベーション創出になるという、場当たりのなものではないはずである。

イノベーション創出は国民利益のための必要な手段であり、確実に新たな国民利益という価値が生み出されない限り、それはイノベーションが起こったとは言えない。ここで、イノベーションを新たな国民利益という価値を生み出すことと言ったが、前節ではイノベーションをあえて定義していなかった。ただ、I章(2)冒頭において「イノベーション創出とはすなわち製品開発である」と述べた。P.ドラッカーによれば、イノベーションとは「新たな顧客の創造」である。一国の経営という観点からみれば、今求められているイノベーション創出をドラッカーの定義に基づいて言い換えるならば、「世界市場を確保できる医薬品、医療機器、医療技術、医療に関わる何らかのサービス等の創出」ということであり、実際そのような理解のもとに文部科学省橋渡し研究支援推進プログラムは進められてきたし、第2期の橋渡し研究加速ネットワークプログラムもその延長線上にある。

しかしながら、製品開発＝世界市場の確保＝イノベーション＝国民利益という図式をアプリオリに善しとし、事足りるとできるのかは、よくよく考えねばならない。確かに、アカデミア発シーズが製品化され、世界市場を獲っていくならば、その経済的なリターンは国民利益となることは疑いないし、そのような医療製品によって、患者の便益、予後向上も確かに得られるであろう。否、むしろ逆に、有効・有益であればこそ売れるという理のはずである。

ここまでの行き方で、従来からアカデミアで研究者の自由な発想、興味ないし求めるところによって駆動されてきたR&Dの創り出す世界は、およそ見えてきたのではないか。では、そのような世界では、我々の抱えている問題、日本の社会

の将来が抱える国民医療、国民の健康上の問題は、いったい解決されているのであろうか？あるいは解決に向かって歩み始めているのであろうか？洞察をここまで深めて、漸く我々は、ほんとうは何をしなければならないのか、何のためのイノベーション創出なのか、あらためて、深く考えるに至るのである。

2. 前節で述べたように、既にわが国のアカデミアは、完璧とは言えないまでも、豊富なR&Dパイプラインを保有している。個々の開発案件は順次、薬事承認をとって市販され、患者のもとに届くはずである。個々の製品が対象とする疾患とその患者数は推定できるので、その製品のもたらす患者の便益と売り上げは、推計可能である。また、治療効果のもたらす患者の得る経済的利益とともに、医療費の低減などの社会的便益さえも計算できるだろう。そして、そのような製品による新しい医療の普及により、個々の製品による国民利益を最大にすることも、それほど困難なことではない。既に文部科学省橋渡し研究加速ネットワークで実現させる拠点間ネットワークにおける新規医療技術の提供が、そのプロトタイプである。しかしながら、このような行き方は依然として、現在保有するR&Dパイプラインの個々の開発案件に依存するものであって、今日の日本の社会が抱える医療上、国民健康上の問題の根本的な解決とは乖離している。現行のアプローチを漫然と進めていったのでは、到底、日本の医療、国民健康の抱える深刻な問題を、近い将来に解決できるわけではないのである。

では、その深刻な問題、近い将来には解決しておかなければならない課題とは何か？イノベーション創出という目標は国家基盤の強化の決め手として設定されたが、一つには製品を売って儲かるということと、今一つはその製品によって患者が治って経済的にも助かるという、一挙兩得を狙ったものである。ここで問題にしようとしていることは、日本の抱える問題が何か、そして、それが件のイノベーションによって解決されるであ

ろうという見通しは、なんら得られないということである。このような問いかけは、日本の抱える問題が何かを具体的にとらえ、来たるべき日本の社会の像をくっきりと描き出すことのできる者のみ、能くするところである。

3. 以上の議論で明らかになったことは、アカデミアにおけるイノベーション創出のためのこれまでのプログラムが、あくまで研究者の開発するシーズ発のものであり、国民の課題から逆に、その解決に必要なシーズを開発し、これを束ねて、重要度の高い順に開発を進めるというものではなかったということである。今ここで、わが国が抱える最も重大な医療上の課題、解決を急がねばならない課題に焦点を合わせて、今後求められるイノベーション創出に言及したい。わが国の抱える医療上の最大・最重要課題は、人口の高齢化に伴う要介護者数の増加である。これは欧米先進国、アジア諸国すべてが直面する人類始まって以来の危機として捉えねばならない。まさしく国家・社会の存亡に関わる問題であり、すべての人類に先駆けて真っ先に、日本が課題先進国として取り組むことを余儀なくされているのである。むろん、これは医療によってのみ解決が可能なものではないし、医療の貢献できる部分はむしろ少ないと言えるかもしれない。

4. 要介護者数、その絶対数を低減する“要介護0社会の実現”，これは人口の超高齢化に突き進むわが国に突きつけられた、建国以来の最大の挑戦である。そして、もはや残された時間は、団塊世代が後期高齢者入りするまで10年しかないのである。まさにカウントダウンの状況なのだ。この既に現実となった未来をよく見据えて、無駄のないように、必要な手を周到に打たなければならない。幸いなことに、少し智慧を働かせれば、その必要な手立ては明らかである。

要介護に至る原因は既に明らかにされている。三大要因としては、脳卒中、アルツハイマー病(AD)、骨折・関節障害であるが、AD以外は予防

可能であり、事が起こってから有効な手立てもあるし、新しい有効な治療方法も開発が進んでいる。例えば予防に関して言うならば、脳卒中については、血圧のコントロール、脱水にならないようにする、日常生活、とくに入浴時の温度変化に注意する、食生活に気をつける等々、骨折については、住宅、労働環境、市街のバリアフリー化、歩きやすいシューズの使用、階段を使わない、バランス能力・筋力のトレーニングなどがあり、ADに対してさえ、運動の効果や、積極的な社会活動等の効果が知られている。これらは総じて、健康管理、安全管理の智慧の実践である。“要介護にならない”を一人一人が実践するような施策が必要な手立てに他ならない。

国としてあるいは自治体として行わなければならないことは、妊婦に母子手帳を発行して幼児死亡率を激減させた例にならって、例えば還暦を迎えた人たち全員に、あるいは既に65歳になった人に配られる敬老パスに付加して、健康を管理できるように手帳ないしデータ入力できるカードを持たせる。そしていうまでもなく、その健康管理の責任ある監督者、アドバイザーは、医師でなければならない。リスクを有するすべての60歳以上の者は、医療の管理下に置くべきである。健康管理のために医師にかかる費用は税控除できるようにインセンティブをつけることも有効であろう。

要介護を招く可能性のあるすべての疾患に対して、治癒の可能性を極大化し、かつコストを極小にすることは第一の要請であり、それらは“要介護にならない”を実現する不可欠の条件である。まず有効とされる手立てを整理する。そしてアクションプランとして練り上げる。そして着実に実行する。達成成果を確認、評価する。そして、必要な修正を行って実行する。そう、国レベル、自治体レベルで、要介護者数・要介護率をベンチマークに、このPDCA (plan-do-check-act) サイクルをまわしていく。成果の上がっているところといないところ、比較分析して標準化し、state of the artを達成する。このプロセスを速やかに

稼働させねばならない。

以上、国民の抱える最大、最重要の問題が何か？それに対する合理的アプローチは何か？ほぼ明らかになった。ではアカデミアにおけるイノベーション創出は、この課題にどのようにして貢献できるのだろうか？既に前章3. で十分に論じたように、課題指向型のイノベーション創出促進が答えである。前節で詳述したアカデミアのR&Dパイプラインの中に、脳梗塞、関節障害、そして、角膜再生、重症下肢虚血等々、要介護の原因に対する直接的な治療法の開発案件も多いのである（Table 1, 2）。“要介護者数を減らす”ことにつながる開発案件のさらなる創出と開発の強力な促進の徹底こそ、直ちに実行しなければならない施策なのである。とりわけ、厚生労働省難治性疾患克服研究事業の採択課題の一つで、現在治験中の、ロボットスーツHAL[®]の実用化と普及は、日本の将来の救世主となる可能性があり、超一級推進課題として開発を促進すべきである。また、既に治験に入った文部科学省橋渡しプログラム中の脳梗塞に対する自己骨髄幹細胞療法は、脊髄損傷に対しても効果が期待でき、これは最優先促進課題である。ちなみに本細胞療法の対象患者では、ロボットスーツHAL[®]との併用により機能回復の促進に相乗的效果が得られると考えられる（Table 4）。

5. さて、“要介護者数を0とする”上で最大の難関は、アルツハイマー病（AD）である。よって国民的課題からみたイノベーション創出の最優先ターゲットは、ADの克服ないし、発病阻止である。周知のごとくADの原因は全く不明であり、発生病理も依然として不明である。ADを対象とした医薬品開発はことごとく失敗と言っても過言ではなく、有効な治療標的はまだ何も見出されていない状況である。そもそもADは、がんと言えばIV期の“なれの果て”の状態であり、これまでの研究から、より早期の段階MCI（軽度認知障害）で診断をつけて、可能な介入をしなければ効果が

ないであろうこと、ADの病態も病理も分からないことは明らかである。よって当然、MCIの診断と、認知機能低下進行の病理、病態、そして病型分類等、研究の推進が不可欠となる。すなわち、MCIに対する総合的な診療体制の研究と、そのプログラムマネジメントの確立、個々の研究全体を統括するマネジメントは喫緊の課題であり、直ちに着手しなければならない。MCIからADへの進行をpopulation baseで阻止する大規模な事業をスタートさせること、これは日本社会が未来から受けている深刻な挑戦に対する、緒戦なのである。そのための方法論は単純であり、オーソドックスなものである。すなわち、コホート化、臨床試験のそれである。①プロトコル開発 ②症例登録 ③可能な介入 ④予後調査 に尽きる。このプログラムを実行する過程でMCIの診療体制が確立し、MCIの診断が早期に的確になされるようになり、ケアまでが一元管理可能になる。すなわち診療の質が担保され、かつ全国均てん化することになる。これを出発点として、MCI→ADを阻止する医薬品の効率的開発が可能となるのである。これをもって、AD克服のためのイノベーション創出基盤の構築というのである。

6. 以上の方法論は変形性関節症に対しても適用できる。むしろ脳梗塞に対しても適用できる。したがって、我々は前節で述べたようなR&Dパイプラインの確立に、決して満足するものではない。国民的最大の最重要課題を解決するためのイノベーション創出の基盤構築とイノベーション創出に向けて、今こそ我々は戦線を拡大せねばならないのである。そのためには、前節で強調した予算投入の原則の確立が前提となることはいくら強調しても、しすぎることはない。イノベーションを起こすには、単に優れた研究者に資金を投入すればよいというようなものではなく、事業として厳密な評価査定と、一貫した管理が必要なのである。