

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：20101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659244

研究課題名(和文)医療イノベーションの開発と醸成に適した共通基盤の構築

研究課題名(英文)Construction of a common infrastructures suitable for development and fostering of medical innovation

研究代表者

石埜 正穂(Masaho, Ishino)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：30232325

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：先端医療の開発においては、従来型医薬品におけるような企業主導の開発戦略をとることができない場合も多く、大学やベンチャー企業が手探り状態でこれを進めている。これらの実用化推進においては、効率的な薬事戦略をサポートするための共通インフラの構築が極めて重要である。まず第一に、規制当局と一線を画した政策的な投資によるプラットフォーム構築の支援は欠かせない。それとともに、日本薬局方の改定や新しいガイドラインの制定におけるプロセスの透明化とスピードアップが必要となるが、これらへの依存は技術の固定化を招くという欠点をも有する。従って、審査に合理的な柔軟性を取り入れるための枠組みの構築も極めて重要となる。

研究成果の概要(英文)：Development of state-of-the-art medical technologies, strategy of which differs from those conventional approaches conducted by drug companies, are forwarded gropingly by universities and venture businesses. For the promotion of utilizing these medical technologies, construction of common infrastructures for supporting medicine evaluation process is very important. First of all, political investments are inevitable for that purpose. At the same time, bringing transparency and speed to the process in a amendment of Japanese Pharmacopoeia and establishment of new guidelines is necessary, although too much dependence on them also leads to the fault of causing technical fixation. Therefore, formulation of the framework for adopting rational pliability to the evaluation process of drug safety and efficacy is also considered to be very important.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・医療社会学

キーワード：先端医療 再生医療 薬事 共通評価指標 バリデーション ガイドライン 開発

1. 研究開始当初の背景

医療イノベーションの創出とその醸成が日本の起死回生のキーワードになっている。革新的シーズの創出元として大学等の公的研究機関に期待が集まっているが、医学研究成果を治療に応用するにはヒトでの試験が必須である。そのためには、倫理面に配慮しながら安全性と効果を証明すべく、時間・労力・資金の大きな課題を抱えながらの息の長い開発戦略が必要となる。その中で、特に医療イノベーションの観点から注目されるべき再生医療材料や先端医療機器、あるいは個別化医療の開発においては、大学の医療現場と密着した環境下での醸成が必要なことが多く、大学・官に企業も交えた、より密接かつ戦略的な連携が必須となる。

製薬企業の医薬開発においても、従来は自前主義の開発スタイルが定着していたところ、新規医薬開発が困難化を極める中で、大学の研究への期待が高まっている。すなわち、従来は、製薬企業における低分子医薬開発を中心とした創薬戦略に医学系大学が関係できる部分は、治験における協力を除けば、医薬シーズの初期スクリーニング段階における標的分子の提供程度であった。ところが、近年では製薬企業も多数の対象患者を網羅的にカバーするような低分子医薬の開発に行き詰まりつつある。一方で、抗体やホルモン等のバイオ医薬品を皮切りとして、コンパニオン診断や遺伝子型に配慮した治療戦略、免疫医療、人工臓器、高度な治療診断機器が次々に開発され、医療の重要な一端を担いつつある。これらの多くは大学における研究から直接生み出されるものであるし、患者の個別具体的な背

景が考慮されるべき対象も多い。従って、開発にあたっては大学等の医学研究機関による主体的かつ持続的な関与が必要とされる。

こういった新しいスタイルの医療技術は、産業化に際して、画一化・標準化の追求を主眼とした従来の企業主導型連携スキームをそのまま流用することができず、手探り状態の開発が進められているのが現状である。すなわち、これらに関しては、臨床効果の評価手法ばかりでなく、例えば細胞や組織等を用いた製剤の品質や毒性試験方法等も確立されておらず、明確な法やガイドラインも存在しないことから、個々の開発者がその壁に正面から立ち向かっている。従って、医療イノベーション推進に適した環境を築き上げるためには、開発の現場となる大学が率先・協力して、産官も組み入れた有効なTRシステムを実現させることにより、この状況を打開していく必要がある。

クリティカル・パス研究所(C-Path)は、治験薬リスク評価がスムーズにいかないため開発が中止されることが多い最近の傾向に歯止めをかけるために、FDA がアリゾナ大学、SRI インターナショナル等と共同で設立した非営利の研究機関である。ここでは低分子医薬の標準的なリスク評価に有用なバイオマーカーの開発等を行っており、これからの創薬支援の在り方としても参考になる。

2. 研究の目的

本研究においては、再生医療等の新形態の医療について、日本や欧州の医学研究機関等で進められている実用化の推進における課題や試みを分析することによって、臨

床での評価手法の確立・細胞や組織等を用いた製剤の品質や毒性試験方法の確立・法やガイドラインの整備等において共通して必要とされる土台等をそれぞれ見極め、必要な提言を行ったり知識の浸透を図ることを目的とした。

3. 研究の方法

医学研究機関やベンチャー企業において個別に進められている再生医療等の実用化開発が、細胞や組織等を用いた製剤の品質の評価・毒性試験方法の評価・臨床の評価等に際して直面する課題を、構造的な側面から調査した。一方で、規制当局側のスタンスや、行政における推進政策の実態についても調査し、問題解決のための効果的な方策を探った。

活動実績として、24年度には、細胞医薬の治験に係る PMDA の戦略相談参加、厚生労働省医政局・PMDA・国立衛生研究所へのヒアリング、イギリス MRCT およびフランス INSERM の訪問、レギュラトリーサイエンス学会、再生医療学会への参加を介して情報を収集した。25年度には国立衛生研究所、京都大学 iPS 細胞研究所、英国 NIBSC、英国 ICL の治験推進病院である Hammersmith 病院を訪問しヒアリングを行った。また、レギュラトリーサイエンス学会、再生医療学会への参加により引き続き情報収集を行った。このほか、情報交換の場として、産学連携学会内に TR 研究会を開設、5月21日には厚生労働省審査管理課医療機器管理室長 浅沼一成氏を招き、「薬事法改正と医療機器開発シーズの製品化に向けたプロセスについて」というタイトルでセミナーを開催した（会場：東京医

科歯科大学、参加者：60名）。また、啓発の意味も込めて、産学連携学会において同研究によるセッション「TR研究会：産学連携とトランスレーショナルリサーチ」を開催した。

4. 研究成果

本研究の当初のポイントは、革新的医薬・再生医療材料の開発において必須となる、新規材料のバリデーションのための標準的ツール・指標の開発をどうすすめるか、という点にあった。例えば再生医療材料の評価系（無菌試験、エンドトキシン試験、マイコプラズマ試験等）それ自体は、従来法が存在しており、一般にも活用されている。それにもかかわらず、それら手法では現在注目されている、自家再生医療のような個別化医療に対応することができず、問題になっている。例えば従来のマイコプラズマ検出方法は、大容量ロットのサンプルを時間をかけて処理する設計になっている。しかし、例えば自家細胞医薬を製造する場合、バリデーションのために割ける分量は限られているし、急性疾患に対応させるために一刻を争う中、検査に時間をかけることはできない。

従って、現場では、新しい医療材料に対応した代替的な手順やキットの開発が求められている。しかし、少なくとも大学やベンチャーにとって、細胞医薬等の開発そのもので手一杯なところ、ツール自体の開発まで求められるのでは、負担が大きすぎる。一方で、マイコプラズマ試験キットのように、再生医療等の医薬・材料の調製において比較的共通して用いられ得るようなツールでさえも、医薬のバリデーションのみを

使途として第三者が開発するにはコスト的に見合わないケースが大部分であり、ツールの開発がなかなかすすまない。

そこで、まずはこれらの開発をバックアップするための仕組みを模索すべく検討を行った。そのために、まずは日本薬局方の改定や新ガイドラインの制定が有効な手段と考えられた。なぜなら、これらの方法を準用する限り、検査の有効性において説得力が得られるからである。ところが、現在の枠組みにおける本改定等のステップに関しては、例えば国立衛生研究所が、学会等の要望や自らの判断に基づいて、共有すべき手法のバリデーションを行っているものの、そのプロセスは必ずしも明確ではない。また、学会等からの声を受けた厚生労働省では、担当部署で課題を立て、厚労科研費の公募を予算化する。あるいは学会や関連企業からの依頼に基づき、PMDA（薬局方審議委員会）を経て厚生労働省の委員会にかけられ、それぞれパブコメを経て、厚生労働省のお墨付きを与えられる。しかしこれらの枠組みは、巷での声が大きくなると先に進めることは難しく、効率性・スピードにも欠ける。従って、大学やベンチャー等ですすめている最先端の技術にとって、これらの仕組みを活用することはなかなか困難と言える。

この問題に関して、興味深いサポートシステムが動き始めた。例えば、経済産業省では、本研究開始後の平成25年度より「再生医療等産業化促進事業」に係る委託先の公募を開始した。「我が国においては、再生医療製品やその周辺機器、加工プロセスなどに関する安全性等の評価手法は必ずしもすべてが確立しているわけではない」現状

を踏まえ、「我が国の再生医療製品等の優れた技術シーズを製品化させるべく、規制当局の円滑な審査に資することを目指した評価手法の開発」を支援する事業であり、「具体的には、個々の再生医療製品等に特有となる安全性、有効性等に関する評価項目やその基準値等を明確にし、合理的な評価手法を開発することによって、製品化されつつある後続の再生医療製品等の実用化基盤を整備」するとされている。担当の課長補佐にヒアリングを行ったところ、本事業では特に「チャレンジ的な新たな指標をつくること、国産の培地試薬装置で薬事をおす（現在は海外のものばかり）ことが期待されており、トップランナーが突破すれば後の道筋がつく、という効果を期待している」とのことであった。

欧州でも、類似のプロジェクトが始まっていた。その1つである、英国の Cell Therapy Catapult について概略する。英国では2010年に、強い英国の科学研究基盤を商業化に結び付けるための努力の必要性を説くダイソン・レポートおよびハウザー・レポート発表された。これらを受けて同年10月、政府から、技術戦略委員会を通じて技術・イノベーションセンターのネットワークを構築する計画が発表され（4年間で2億ポンド）、これら各センターはカタパルトと命名された。その後全国からの提案を受け、2011年夏から、産業界や大学を中心とする研究コミュニティとの入コンサルテーションが実施された。カタパルトセンターの選定においては、一定規模以上の世界市場があり、英国産業界が世界的にリードしていて、かつ活用も可能な研究分野であって、研究投資のバリュー・チェーンで大

きな占有率を獲得が期待できる、などの国家戦略上の要件を付された。結局、各界との議論を経て7分野のカタパルトセンターが設置されることとなり、細胞治療カタパルト(Cell Therapy Catapult)がその1つとなった。「細胞治療カタパルト」は、細胞治療や先端的治疗法の研究開発と商業化を支援する中で、それらの使用する製剤等の製造法、品質管理、安全性や効率性を支援する技術を開発するミッションを有する。細胞治療カタパルトは NHS の Guy's Hospital 内に設置され、年間1千万ポンドの助成を5年間受けることになっている。本カタパルトは英国を細胞治療の開発と商業化の世界的リーダーの地位にする使命を有している。また、活気ある早期の研究から技術と製品を生み出すには持続的なリソースが必要であることが過去10年間の経験で明確化されたという認識に立って、そのギャップを橋渡しすることを使命としている。

これと相互に連携する UK Regenerative Medicine Platform (UKRMP) というプロジェクトも走り始めている。£25M の予算で、再生医療の実用化のキー・チャレンジに挑むために必要な能力主体の集結を提供するような研究グルーピングの提案を支援している。

しかしながら、欧州の薬事審査において重要なのは、このような斬新な支援システムの構築ばかりではなかった。欧州の薬事審査においては、開発者が合理的な説明をすれば、例えば大量生産システムで要求されている試験を自家細胞システムでは省略するなど、従来当然とされていたプロセスの大胆な省略・変更であっても認められる

というのが基本になっている。合理的説明とは、マイコプラズマが混入しないようなシステムの確立によって、自家のシステムにおけるマイコプラズマ試験を省略する、などである。日本の PMDA は従来そのへんの運用が硬直的であったところ、最近では柔軟な方向を目指すようになっている。しかし、依然として日本薬局方に強く審査を依存するスタンスは崩しておらず、そこからの逸脱については極めて慎重といえる。再生医療などの新規の医療形態に対応した、バリデートされた手法やガイドライン等を早急に整備する必要も認められつつあるが、ガイドラインは逆に固定化に向かうものであり、革新に向かう流れを阻害する危険性を孕んでいる。やはり、審査の厳格性を保ちながら、どうやって審査にうまく柔軟性を取り入れるか、その手法の在り方の検討こそが、新しい形態の医療が次々と誕生する中で、今後益々重要になると思われる。

以上に論じてきたように、研究を開始してからわずか2年の間に、薬事を取り巻く日本や世界の枠組みも大きく変わった。政府省庁の新しい推進施策も多数立ち上がり、PMDA の運用上の考え方も変化し、薬事法も改正され、再生医療等の革新的医療の開発にとっては順風といえる。しかしながら、開発を支えるインフラは、まだまだ不十分である。本研究で検討した、政策的な共通指標構築の推進、審査指標改定の透明化と迅速化、審査に柔軟性を積極的に取り入れる枠組みの構築について、一層の努力と工夫が必要であろう。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者)

には下線)

〔雑誌論文〕(計2件)

(1) 石埜正穂、「誇張されたもの」との誤った認定を受けて進歩性が否定された事例(平成24年(行ケ)第10419号 審決取消請求事件)、A.I.P.P.I.、2014、Vol. 59、No.3、217-229.、査読有、
http://web.sapmed.ac.jp/ipm/papers/vol59_03_p33p.pdf

(2) 石埜正穂、iPS細胞技術に関する特許出願と再生医療における今後の研究開発、研究開発リーダー、Vol. 9、No.11、2013、pp.8-11、査読無、
<http://web.sapmed.ac.jp/ipm/papers/kenkyukaihatsu1302-03>

〔学会発表〕(計4件)

(1) 石埜正穂・天野哲也・飯田香緒里、発明の積極的な評価指標、日本知財学会第11回年次学術研究発表会、2013年12月1日、東京

(2) 石埜正穂、医療系シーズの産学連携とトランスレーショナルリサーチについて、産学連携学会第11回大会、2013年6月21日、盛岡

(3) 石埜正穂、医学研究シーズと知的財産的課題、日本知財学会第10回年次学術研究発表会企画セッション、2012年12月8日、大阪

(4) 森田 裕・石埜正穂・金丸 清隆、バイオ・ライフサイエンス分野における大学の知財確保の取り組みと現状の分析、日本知財学会第10回年次学術研究発表会、2012年12月8日、大阪

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石埜 正穂 (ISHINO MASAHO)

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：30232325

(2) 研究分担者

飯田 香緒里 (IIDA KAORI)

東京医科歯科大学・産学連携推進本部・教授

研究者番号：90570755

西村 訓弘 (NISHIMURA NORIHIRO)

三重大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：30402689

小野寺 理恵 (ONODERA RIE)

札幌医科大学・医学部・講師

研究者番号：60393328

(3) 連携研究者

安藤 剛 (ANDO TSUYOSHI)

東京大学・医学部・特任講師

研究者番号：10589023