

3) Endo Health Solutions Inc.

- 先発医薬品、ジェネリック医薬品、医療用具、医療技術サービスの4つのビジネスを、コーポレート戦略部門が1つの企業戦略としてコーディネートしている。
- 2010年にLidodermで利益の多くを稼ぐ体質から脱却し、基幹ビジネスを複数化するために会社(Qualitest Pharmaceuticals)を買収し、ジェネリックビジネスを開始している。
- 自社製品があり、レギュレーション対応に専門性が必要な痛み領域を重点領域としている。
- 他領域から参入しにくいこと、多種の治療法と情報を提供すれば医師の負担を肩代わりできることから、泌尿器領域にビジネスチャンスがあると考えている。
- 医療技術サービスの会社(HealthTronics)と医療用具の会社(American Medical Systems Inc.)を買収、泌尿器領域での治療全般を1社で提供できるようにした。
- 数年前1,500人程度であった従業員数は、現在約5,000人である。完璧な社内コミュニケーションが取れている状態とは考えていないが、イントラネット等のインフラや社内の仕組みを整備し、環境を改善すべく継続して手を打っている。
- 探索研究機能はメディシナルケミスト3名、薬理研究員5名と少数だが、インドの6社と提携し運営している。早期段階にパイプラインがあり、外部とのコラボレーションがあり得る。
- 前立腺癌治療薬でフィンランドのOrion Pharmaと提携、他の提携先も探している。可能性ある化合物に関して、アジアを始めグローバルに提携するパートナーシップ戦略を模索している。

4) Novartis Institutes for BioMedical Research (NIBR)

- “Novartis”は「新しい技術」を意味し、医療ニーズに基づいた研究開発を行うことによって、革新的医薬品を生み出すことを理想としている。
- 研究開発の第一の特徴は、POCを臨床試験で証明することを最重視している点である。POCの定義の際、各プロジェクトで明確にクライテリアを設定し、それを達成したかどうかを検証することにより、迅速にその

後の臨床開発継続に関するGo/NoGo判断が可能となる。NIBRがPOC取得までの研究及び早期開発を担当し、Novartis開発部がそれ以降の後期開発を担当するという役割分担となっている。

- 第二の特徴は、分子的パスウェイに注目した研究を採用していることである。疾患標的遺伝子の細胞内における分子パスウェイを解析することにより、開発中の薬剤が別の適応症で開発可能かを合理的に判断できる。例えば、クリオピリン関連周期性発熱症候群治療薬で承認を受けたACZ885(IL-1b抗体)では、IL-1bが関与する分子的パスウェイの解析が行われ、その結果、全身型若年性特発性関節炎や糖尿病の標的分子としても考えられたため、現在、複数の適応症での治験が同時進行中である。旧来のDrug repositioningは偶発的な要素も強かったが、本アプローチにより、戦略的に複数の疾患で並行して臨床試験を行い、多数の承認取得を目指すことができるようになった。
- 第三の特徴は、がん領域以外の疾患でも精力的にバイオマーカーを利用して薬剤開発の成功確率を高める取り組みを行っていることであり、一例として脆弱X症候群に対する開発医薬品であるmGluR5阻害剤(AFQ056)は、遺伝子がメチル化された状態で効果が予測できるとのことであった。
- 研究領域の選定も合理的な方法を利用しており、「医療ニーズ」と「疾患分子メカニズム」の二つの軸から創薬プロジェクトのポートフォリオを立案、優先順位付けしている。

5) Galenea

- 同社は2003年に、MITの利根川進教授らにより設立されたベンチャー企業である。
- 研究疾患領域は中枢神経疾患に限定しており、その中でも統合失調症やハンチントン病、アルツハイマー病に力を入れている。
- ビジネスモデルは、基礎段階での薬剤スクリーニングやバイオマーカー同定による企業との提携のほか、同社が見出した化合物をライセンスアウトするものである。
- 第一の技術的な特徴として、神経細胞シナプス伝達の阻害剤や活性化剤をレポータータンパク質の蛍光強度により評価できるMANTRAシステムを有している。本システムは、試験管内シナプス伝達を複数のステ

ップに分解し、それぞれのステップに影響を与える化合物を同定できるようになっている。

- 第二の技術的特徴は、中枢疾患のバイオマーカーとなる脳波オシレーションを研究していることであり、疾患特異的脳波の有無・増減を、病気の診断や薬剤の効果予測判定に用いることを目指している。この研究では、まずマウス *in vivo* のモデルで疾患に特徴的な脳波をバイオマーカーとし、次に化合物の臨床開発時において、脳波を疾患診断の指標もしくは効果を示すバイオマーカーとして利用する。
- パートナシップでは複数の公的機関や企業と提携しており、中でもエーザイや大塚製薬等、中枢疾患医薬品開発を得意とする日本企業と提携している点が注目される。

6) National Institutes of Health (NIH)

(1) Molecular Libraries Program

- 製薬企業から新薬がなかなか出ない状況を打開する策の 1 つとして、アカデミアのリード化合物探索能力強化・支援のため NIH Common Fund Program として 2004 年にスタートし、2014 年に終了予定である。
- 初期探索段階でのリード化合物の探索・合成、アッセイ系構築のための新規 HTS 技術の開発とリソースをアカデミアに提供することを主目的としており、3 つのコンポーネント (①化合物ライブラリーの構築、②全国の probe production center とのネットワーク構築、③アッセイデータベース PubChem の管理運営) で構成されている。
- 2005~2012 年に、NIH が保有する 43 万化合物のライブラリー (殆どは合成低分子化合物で数%が天然物) を NIH 内 536 プロジェクトに対して提供してきた。その対象研究領域はがん、免疫アレルギー、神経科学の順で多く、希少・難治性疾患や顧みられない病気の治療薬の開発が期待されている。

(2) Rescuing and Repurposing Project

- National Center for Advancing Translational Sciences の中の新規プロジェクトであり、患者に早く新しい薬を届けるために、製薬企業で開発中断した開発品のレスキュー、あるいは既存の承認薬の承認以外の適用取得のための支援を行うことを目的としている。
- 2011 年 4 月に開催された NIH-Industry Roundtable で、NIH、企業、アカデミアの役割分担を示し、プロジェクト参加企業を募

集した。共同研究契約、秘密保持契約等のテンプレートを作るために 1 度だけの試みとして開催したが、成功すれば資金を増やして多くの企業の参加を可能にしたい意向である。

- プロジェクトは全疾患領域を対象とし、研究期間は 2~3 年、1 年目の予算は 20M 米ドルである。
- 発明先発権の期間の問題等で企業のメリットがどこまで生かせるか等、課題もあるが、適応疾患の拡大等の結果次第では、企業側にも低リスクで大きなメリットが期待できる。

(3) Protein Capture Reagents

- NIH Common Fund のプロジェクトであり、抗体取得のための技術開発と reagent の探索を行う。
- 2010 年 10 月 20 日~21 日に NIH Common Fund Workshop で renewable protein capture reagents について議論され、①5 年以内にヒト調節因子の affinity reagents の取得に利用できる技術を少なくとも 1 つ確立すること、②数年以内にスケールアップ及びより優れた取得技術について議論できる代替技術があることが方針として打ち出された。
- 現在、免疫抗原及びヒト転写調節因子のための affinity reagents の取得の研究を進めており、アプタマー、peptide imprinted polymer nanoparticle (Plastic Antibody) 等の新規技術にも取り組んでいる。

7) Dako Denmark A/S

- Dako は免疫組織染色法 (IHC) を最も技術的強みとする世界屈指の診断薬メーカーである。企業ビジョンとして "We Fight Cancer" を掲げ、これまで診断薬研究の疾患領域はがんの特化してきた。
- 世界で最初に承認を受けた CDx として著名な Herceptest 等複数の診断薬を有している。
- がんの分子標的薬の CDx 開発のため AstraZeneca、Genentech、Bristol-Myers Squibb 等、世界のメガファーマと数多く提携を行っている。
- ロシュ・ダイアグノスティックスのように製薬部門を持つ同じ資本の企業傘下に属していないため、複数の製薬企業と柔軟な提携が可能である。
- 新技術開発にも積極的である。例えば、デジタルパソロジーを組み合わせることで

IHC を定量的に実施する技術を開発している。

- Dako は 2012 年に、遺伝子配列解析機器業界のリーディング企業である Agilent に買収されている。
- Agilent は遺伝子配列解析分野で世界屈指の技術を持つため、病理解析技術に強みを持つ Dako とは技術的に相補する関係にあり、買収により、双方の技術を持つ稀な診断薬メーカーとなった。
- 今後の研究開発の方向性として、バイオメーカー技術を深めていくことと診断薬開発の疾患領域をがん以外に広げていく、二つの方向性を考えている。

8) International PharmaScience Center, Ferring Pharmaceuticals A/S

- 同社の従業員は 4,500 人、50 カ国以上で製品を関連会社より販売し、90 カ国以上で製品の入手が可能である。「すべては“人”からはじまる」が企業理念である。
- 生体が本来有する力を利用した創薬を実践し、ペプチドやタンパクを中心とした製品のライフサイクルマネージメント (LCM) で成功してきた。現在の重点領域は、リプロダクティブヘルス、泌尿器、消化器、内分泌、関節炎である。
- デスマプレッション開発の歴史は、創立者とオーナーが繰り返し述べている製薬業界とアカデミア連携の重要性を示す事例である。
- 日本での展開を進めており、提携すべき相手を日本法人の開発部門が調査している。
- LCM テーマは臨床での経験から生まれることが多い。社外からの報告や、事業開発部門の提案がきっかけになることもある。
- ペプチド専門の会社を目指したことはないが、結果的に強みになっている。ペプチドを中心とすることは創立者と 2 代目によって方向付けられた。機会があれば低分子化合物も実施するかもしれないが、ゼロから全てを立ち上げることはしない。
- 安価でなくとも、真に効果的で既存薬と異なるものを開発することが重要である。バイオシミラーやサプリメントへの展開のために医療経済を考えているのではない。これらを実施するケースはあるが、会社全体の方針として展開したいとは考えていない。

9) Stockholm Uppsala 地区のライフサイエンス関連機関

- 2025 年までに世界的なライフサイエンスクラスターを形成することを目的に、大規模な建設工事が進行中であり、2013 年には 1,000 人収容可能な auditorium が完成し、2016 年には新研究棟、2017 年には新たな大学病院 (New Karolinska Solana University Hospital) が建設される予定である。
 - Karolinska Institutet の Innovation Office は 2010 年 11 月に開設され、アカデミアからのシーズ発掘を使命としている。また、Karolinska Development AB 等がアカデミアシーズの実用化を進めており、2003 年以来、アカデミアから 1,200 のプロポーザルを受け、その中から 57 のライフサイエンス関連プロジェクトを選択し、実用化に向け開発を進めている。
 - Uppsala University の Innovation Office も活発に活動しており、企業ニーズをアカデミアの研究者に知ってもらうユニークな試みである AIMday を主催している。
- (1) The Human Protein Atlas
- システムティックな方法により抗体を作成及び評価し、全タンパク質の発現地図を作成し、インターネットでデータベースを公開している。
 - 正常細胞では、臓器別の発現分布と細胞内局在の発現分布図を作成している。病態におけるタンパク質機能を調べるため、様々な癌種での発現分布も解析している。
 - 作成した抗体はスピナウトカンパニーの ATLAS が販売をしている。抗体の性能については Antibodypedia/Nature によってまとめられている。
 - また、個々のタンパク質解析に加えて、タンパク質アレイを用いて一度に網羅的にタンパク質を解析する技術も構築している。ロシュ・ニンブルジェンと共同でタンパク質アレイを構築している。
 - タンパク質の発現分布は、遺伝子発現より精度が相対的に低いのが一般的だが、本プロジェクトは抗体特異性と実験のダブルチェックにより再現性ある質の高いデータを公開していることが特徴である。
 - 本プロジェクトにより、タンパク質の臓器発現分布や病態に関する知見が、急速に蓄積しており、創薬研究、バイオメーカー研究に重要な役割を果たすと期待をしている。

(2) Uppsala BIO-X

- ・革新性の高い研究アイデアを産業化するために、2004年からNPOのUppsala Bioが開始した、オープン・イノベーションとしてのUppsala BIO-Xプログラムについて説明を受けた。
- ・オープン・イノベーションが必要なライフサイエンス領域として、アカデミック基礎研究と産業とのギャップを埋める「橋渡し研究」に集中をしている。
- ・本プロジェクトの参画プロセスは、次のようになる。
 - ①研究者が新規プロジェクトを提案し、②BIO-Xが審査と選別を行い、③本プロジェクト参画企業の中からマッチングする企業を選択する。更に、④3年間でのゴール設定をして、⑤研究者と企業で詳細なプランを立てる。最後に、⑥出口戦略を示すことでプロジェクトは開始される。
- ・ゴール設定はプロジェクト毎に異なるが、Proof of Concept、Proof of Mechanism、特許化が中心である。
- ・これまでBIO-Xに採用された実例として3つ紹介があった。①特定遺伝子セットの発現量 (Gene Signature) を指標にして、前立腺がんの診断を行うプロジェクト、②アルツハイマーの早期診断技術の開発、③RNAとDNAを高速に自動抽出し、病気の診断技術に応用するプロジェクトである。採用を検討する際に、研究分野や疾患分野に関し制約は決めていないが、診断薬やバイオマーカーに関する研究案件の採用が多い。

10) Neu² Consortium

- ・慢性神経疾患は何百万人もの方が患っており、健康を阻害して経済的損失を与えている。この疾患の一つである多発性硬化症では、世界中で約2,500万の人が苦しんでおり、開発途上国を中心に継続的に潜在患者が増加することが予測されている。
- ・同コンソーシアムは、ドイツのハンブルグに拠点を置き、慢性神経疾患、特に多発性硬化症の治療のため、疾患機序を解明し、薬剤を開発して新規治療法や診断法を充実することに焦点を当てている。
- ・プライベートセクターの主導で、Evotec等、産業からの出資とドイツ連邦文科省のBiopharma Competitionで得た資金で設立され運営されている。
- ・このBiopharma Competitionは2009年より開始された競争的資金であり、ここから2014

年までの5年間に公的資金の100Mユーロが投じられる。有望なプロジェクトでは支援期間が2017年まで延長される。

- ・運営は、ポートフォリオ管理を行うBionamicsが手がけている。同社は2006年にEvotecからの役員により設立されたライフサイエンス分野のプロジェクト開発型資金運用を行う管理会社である。
- ・現在コンソーシアムでは40以上のプロジェクトが動いているが、中断はこれまで数件と非常に少ない。
- ・多発性硬化症に続く研究開発のチャレンジは神経疾患の広範囲に渡るが、病的に強く関連性があり、病態機構に重複がある慢性神経疾患代表のアルツハイマー病とパーキンソン病が中心となる。

11) European ScreeningPort

- ・同社はドイツのハンブルグにあり、産学官連携組織としてドイツ連邦教育研究省及び北ドイツライフサイエンス協会ニルゲントの支援を受けて2007年に創業した。
- ・多発性硬化症を開発標的疾患としたNeu²コンソーシアムに参画している企業であり、アカデミアが行う基礎研究及びターゲット探索と、企業が実施している前臨床試験の創薬ギャップを埋めるため、同コンソーシアムの研究開発バリューチェーンの中でスクリーニングアッセイと化合物最適化を担当している。
- ・多発性硬化症は慢性神経疾患の中でアルツハイマー病等、患者数の多い領域と異なりニッチ領域であり、同コンソーシアムの規模において研究開発を取り組むテーマとして適切な選択である。
- ・メガファーマへの成長指向や市場原理主義的な運営は強くなく、中小企業同士の連携を維持しているが、国外の企業を誘致し規模の拡大が必要である。
- ・ドイツ製薬企業の国際競争力強化については、研究開発でのトランスレーショナルリサーチの推進や保守的で内向的な経営体制の変革等を施策の基盤にした打開策が必要である。ドイツは創薬のコンソーシアムを組織し、産学官連携事業を開始している。

12) Evotec AG

- ・Evotecは、製薬企業やベンチャー企業との研究開発提携において、最高水準の技術を提供し、画期的新薬の創製を目指している。

- ・ 同社は世界中で活動しており、20 社以上の日本の企業を含む 150 社以上の企業と提携している。
- ・ ドラッグディスカバリーのプラットフォームとして、特に 2 つの基盤技術 (Target identification と、Varidation/High Content Imaging) を有している。
- ・ 急性骨髄性白血病患者の試料を用い、proteomic バイオマーカーを用いて患者の層別化を行い、現在までに 16 人の患者の試料について、リン酸化プロテオミクスの定量的解析に成功している。
- ・ 今後のイノベティブプロジェクトとして「糖尿病研究」「CNA フランチャイズ」「アルツハイマーの治療」等がある。最も予算や時間をかけているのは IP 取得促進である。イノベーションの効率的な推進だけでなく、特にロイヤリティやマイルストーン、サービスによる収入を合わせて利益の質の向上を目指している。

13) Max Planck Institutes of Psychiatry (MPIP)

- ・ MPIP は、Munich University の Kraepelin 精神科主任教授が基礎を築いた国際的にもよく知られた精神医学研究のメッカの一つであり、マックスプランク協会 (MPS) の 81 の研究機関の一つである。
- ・ MPIP では痴呆、うつ病領域で世界有数の研究がなされており、遺伝子変異の研究の重要性にも早くから着目した個別化医療の研究に取り込んでいる。
- ・ Holsboer 所長より製薬企業とのコラボレーションを検討中の下記 7 つのプロジェクトについて説明があった。①新規 CRHR アゴニスト、②うつ病治療最適化のための ABCB1 遺伝子検査開発、③うつ病患者の遺伝子配列に基づく新規ターゲット薬、④エピジェネティックなメカニズムを取り込んだ新規抗うつ薬、⑤効率的なうつ病治療を見分けるバイオマーカーの開発、⑥多発性硬化症治療最適化のための遺伝子検査開発、⑦新規急性不安症治療薬の開発
- ・ MPIP と企業との共同開発を支援する非営利組織 HolsboerMaschmeyer NeuroChemie GmbH が、各プロジェクトに関するライセンス業務、既存特許のオプション権取得等を MPIP に代わって行っている。

14) The Munich Biotech Cluster

(1) Bio^M Biotech Cluster Development GmbH

- ・ Bio^M は、バイエルン州政府が地元の化学産業界や金融機関と共同で設立したクラスターの調整機関で、コンサルティング、起業支援、VC 等を実施している。
- ・ 2007 年にドイツ連邦教育研究省によって開始されたコンクール「BioIndustry 2021 Contest」*) で優勝し、5M ユーロを獲得している。2010 年 1 月には、Bio^M のコーディネートにより、ミュンヘンのバイオテクノロジークラスターは教育省による全国「トップクラスターコンテスト」にて交付金を勝ち取った。
- ・ 2012 年には、Munich Biotech Cluster は、ドイツ連邦政府から“ドイツ最先端クラスター”として表彰され、“m4 - 個別化医療及び分子標的治療”で強力なイニシアチブを取っている。
*) 2008 年後半にドイツ連邦教育研究省によって開始されたコンクール。バイオ関連企業 2,021 社で構成されている。

(2) 4SC AG

- ・ 4SC は、各クライアントのニーズにあった前臨床開発による新薬発見、そして候補化合物最適化研究サービスと技術を提供している。統合的な候補薬発見プラットフォームである i2c (idea to candidate) を提供し、創薬研究の初期段階で外部発注を希望する製薬会社に対するインフラをサポートするサービスを行っている。
- ・ 2011 年にヤクルトとがん治療薬「RESMINOSTAT」について、192M 米ドルの独占的ライセンス契約を成立させている。

15) GlaxoSmithKline PLC (GSK)

- ・ GSK は長期にわたって、発展途上国で特に問題となっている諸疾患のための新規治療とワクチンの開発に力を入れており、この領域での研究を刺激する数々の試みや先駆者の事業を行ってきた。
- ・ Tres Cantos Open Lab に所属する研究者数は、visiting fellow も含めて約 120 人である。
- ・ GSK でのオープン・イノベーションにおけるキーワードは、Know-how and resource by open lab、Share our data、More flexible with IP の 3 点である。
- ・ Tres Cantos Open Lab のプロジェクトを経済的に援助するため、GSK は同 Open Lab 基金を作り、研究事業に 5M ポンドの初期投資を行っている。

- ・ 熱帯病の患者は第三世界に集中しており、収益性を考えると「not-for-profit-area」である。事業自体が CSR 活動の様相であるが、大手製薬企業として医薬を介した世界貢献を堅実に推進している。
- ・ 他にも GSK は、米国や英国の大学に隣接し、大学の研究者と GSK の研究者が交流できる創薬のオープン・イノベーション事業 Centres for Excellence in External Drug Discovery を運営している。
- ・ パイオニアとして苦勞して CDx を開発しても、すぐに他社が同様の製品を市場に出すことができるとなれば、積極的に新たな診断薬の開発に取り組む企業は減少する可能性がある。
- ・ 英国の規制当局である MHRA としては、バイオマーカーの品質保証ガイドライン等を設定したり、Innovative Medicine Initiative での共同研究を促進したりして、国内バイオマーカー研究を促進しているが、診断薬開発のインセンティブ向上は十分ではなく、更なる施策の検討を重ねている。

16) European Medicines Agency (EMA)

- ・ EMA は 2010 年及び 2011 年に、ゲノムバイオマーカーに関する reflection paper を発表した。欧州ではゲノムバイオマーカーの利用の中で CDx を考えており、ゲノムバイオマーカーと医薬品の共同開発の際に必要な開発上の諸課題について記載されている。
- ・ 米国や日本では診断薬も規制当局の承認を得る必要があるが、欧州では CE マーク取得による基準適合が求められるだけであるため、EMA のドラフトでは、CDx の薬事規制については触れられていない。
- ・ バイオマーカーの開発では、Biomarker Qualification Meeting 等で、バイオマーカーの科学的妥当性、目的機能、信頼性評価等について、EMA の担当官に十分な納得を得る必要がある。
- ・ バイオマーカーは今後の臨床開発に必須であり、抗癌剤の開発に留まらず、糖尿病や心臓疾患、統合失調症や、うつ病にもバイオマーカーが臨床試験に応用されつつある。
- ・ 患者の個性に適合した薬剤を適当な時期に適量の薬剤を処方するため、バイオマーカーの開発は今後益々重要となってくる。
- ・ バイオマーカーの臨床的利用の方針を医薬品の治験のどの段階までに判断すべきかは、各々のケースで状況が異なるため、当面はケースバイケースで判断すべきである。

17) Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)

- ・ CDx 開発の重要性は認識されつつあるが、体外診断薬は医薬品と異なり EMA の承認を受ける必要がなく、競合が激しくなることが予想される上に、個々の製品市場がそれほど大きくないため、企業に対する診断薬開発へのインセンティブをどのように設けるかが課題である。

18) UK Trade & Investment (UKTI)

- ・ 英国は、2011 年 12 月に UK Life Science Strategy を発表し、基礎研究から POC 取得までへの支援策として、12 プロジェクトに 180M ポンド、臨床研究のインフラ整備に 1B ポンド支出することとした。
- ・ UKTI の Life Science 担当ユニットである the Life Science Investment Organization は、国外企業が英国で臨床試験を実施する際の支援や共同研究候補となる優れた英国研究機関の紹介等を行っている。
- ・ 英国には、Generation Scotland、UK Biobank、University College London Biobank、Nottingham Health Science Biobank 等、特徴あるバイオバンクが多く、臨床試験の成功率向上に大いに貢献している。
- ・ The National Institute for Health and Clinical Excellence が実施してきた医療経済性評価手法は、他の多くの国でも取り入れられているが、革新的な医薬品を適切に評価することが課題であり、最も有効かつ革新的な新薬に、より高い薬価をつけるための新たな手法である「価値に基づく価格 (value based pricing)」の導入が検討されている。

D. 考察

本調査の目的を踏まえ、本調査の結果を以下の 5 点から総括した。

1) 大手製薬企業と中小製薬・バイオテック企業との提携関係における新たな潮流

大手製薬企業と中小製薬・バイオテック企業との提携関係に以下のような新たな潮流が認められた。

- ① M&A の場合、以前は、買収する大手製薬企業が、買収される企業の製品・R&D パイプラインを手中に収めることが主な目的で

あったが、昨今は、双方に利があると思われる範囲での緩やかな統合はするものの、買収される企業の独自性・強みやその裏打ちとなっている文化等を存続させ、共生を図るケースが増えている。

- ② アライアンスの場合、上市済み製品や後期開発段階まで進んだプロジェクトの単純導入から、より開発ステージの若いプロジェクトや研究段階から始まる長期間の共同開発・研究並びに適応を明確にせずに行う広範な研究提携へと、主流が変わりつつある。

これらの潮流は、オープン・イノベーション等の新たな取り組みにも繋がるものであり、思ったように新薬の研究開発が進められず、より多様で豊富な情報・技術・ノウハウ等をもとに、より成功確率の高い創薬を目指さざるを得ない状況となっている大手製薬企業にとって、より重要性が増しているものと思われた。

2) 創薬オープン・イノベーションの現状

創薬オープン・イノベーションは、製薬企業が、アカデミア等からの多様で豊富な情報・技術・ノウハウ等を活用して、より成功確率の高い創薬を目指す上で必須であり、かつ、各国の製薬産業の行く末を左右する非常に重要な取り組みと位置付けられていることが分かった。また、推進体制や関係機関間の協働・連携の形態等に違いはあるものの、どの国でも、積極的に検討・推進されていることが伺われた。

以下の通り、欧米における具体的かつ典型的な創薬オープン・イノベーションへの取り組み事例を取り纏めた。

- ① スウェーデンでは、アカデミアのイノベーションを産業に結び付けることが強く意識されており、各々の大学・研究機関に innovation office が設置される等、これを実現するための組織・体制の整備が進んでいる。
- ② ドイツでは、Neu² Consortium において、コンソーシアムのメンバー機関が実施を計画したスクリーニング業務を一手に請け負うための組織として、European ScreeningPort が設立されていた。
- ③ GSK では、アカデミアや公的機関との連携のもと、マラリア等の熱帯病・風土病や結

核等の neglected disease に対する創薬オープン・イノベーションを推進していた。

上記③に関しては、日本でこれを推進するためには、例えば、アジア地域において、未だ治療薬や治療法がない患者を救済するための治療薬・治療法の開発に、政府が特段の優遇措置を設ける等、企業やアカデミアが取り組みやすい環境を整備することが必要と思われる。

3) ライフサイエンス研究・創薬の変化

欧米各国では、高齢化の進展とともに、膨らむ医療費をどう抑制するかが共通の大きな課題となっている。この問題を解決するには、医療の質的改善・コスト低減を早急に実現しなければならず、そのためには、個別化医療の推進とそれに沿った抜本的な創薬の変革、新たな医療技術の開発とその迅速な臨床応用、等が肝要と認識されており、更に、これらを実現するため、以下のような取り組みが進められていた。

- ① ライフサイエンス研究とその実用化の推進に国を挙げて取り組んでおり、本来、製薬企業が行っていた創薬に関しても、基礎研究のみならず、非臨床・臨床開発を研究機関・大学で実施できるよう、新たな組織や制度の構築・整備を進め（トランスレーショナル・メディシンのみを対象とした大型ファンドの創設や研究機関・大学の研究者を対象とした臨床開発トレーニング機関の設置等）、既に、具体的成果も得られつつある。
- ② 基礎的技術の医療現場への浸透を進めるための基盤整備や医療制度改善を実現するためのプログラム（特に、再生医療、バイオバンク等に関するもの）に、国家予算を集中投入している。
- ③ 製薬企業においては、より緻密な分子レベルでの病態解明に基づく、作用機作ベースの創薬を中心に置く企業が増えており、結果、これが個別化医療推進のドライビングフォースとなっている。

これらの傾向が今後益々顕著になることは間違いなく、ライフサイエンス研究・創薬は、従来とは異なる医療の実現に向けて、今後、急速かつ大幅に変化して行くものと思われた。

4) CDx に関する課題・問題

患者層別マーカーを測定するための CDx を開発するケースも徐々に増えつつある。しかし、当該ケースの実例はまだ少なく、欧米各国においても、以下のような課題・問題点が認識されていた。

- ① 早期に CDx 開発に着手することの長所は理解できるものの、医薬品の研究は、それ自体が非常に不確実であり、研究段階で CDx の必要性を正確に判断することは容易ではない。
- ② CDx の開発と医薬品の開発を並行して行う際のビジネスモデル(医薬品と CDx の開発における連携のタイミングや在り方等)が十分に確立されておらず、CDx を伴う医薬品の承認審査に関する規制も十分に整備されていない。
- ③ CDx の市場は医薬品に比べて小さい。また、CDx の価格や保険償還の可否がどう決定されるのかは、未だ明確にはなっていない。これらの理由から、現時点で、企業が CDx に積極的に取り組むのは容易ではない。
- ④ 昨年、米国、欧州で、各々 CDx に関するガイドラインが出されたが、両者間には、様々な点で違いが見られる。

既に、医薬品開発のグローバル化が定着しつつある現況から考えれば、CDx に関する規制が欧米で大きく異なることは大きな問題であり、現在、ガイドラインを検討している日本とも連携の上、早急な改善が必要と思われる。

5) 前競争的共同研究によるバイオマーカー探索の進展

バイオマーカーに関しては、米国の Critical Path Institute (CPI)、欧州における Innovative Medicines Initiative (IMI) の一環として実施された関連研究において、幾つかの具体的成果(腎毒性バイオマーカーの適格性確認申請実現、2 型糖尿病臨床試験情報をもとにしたアディポネクチン値と耐糖能の関係解明、統合失調症に関する統合データベースの構築、長期培養可能なヒト膵臓β細胞様細胞樹立等)が得られており、その今後の動向は大いに注目される。

E. 結論

我々は、今回の調査によって、欧米各国の行政・規制機関、製薬企業、大学・研究機関、バイオ

テック企業等より、多種多様な最新情報を入手し、これらの様々な取り組みや今後の方向性等を日本と対比することにより、大いに考えさせられた。

我が国の行政・規制機関、製薬・バイオテック企業、大学・研究機関が今後も持続的に発展し、世界の中でのプレゼンスを維持・向上することを願い、以下の国外調査ワーキンググループとしての提言を結論とする。

1. 製薬業界への提言

- ・ 医薬品研究開発の成功確率を改善するためには、バイオマーカーの徹底的な活用が必要である。具体的には、探索段階における、アカデミアとの提携の強化・拡大が必要であり、診断薬開発の段階においては、傘下に診断薬企業を有している製薬企業が少ないことも踏まえ、診断薬企業との提携のスキームを固めた上、包括的な提携相手を確保する等の対応が必要と考える。
- ・ 医薬品研究開発プロセスの効率化のために、オープン・イノベーションは益々重要性が高まっており、製薬企業は、より積極的にオープン・イノベーションに取り組むべきである。しかし、オープン・イノベーションを取り入れることで、複雑な組織体制となることも有り得るため、これを回避するためのフラットな組織作り、ネットワーク型組織作りなどの工夫が必要となる。
- ・ オープン・イノベーションにおいては、知的財産の取り扱いや運用が問題となる場合がある。この問題を解決するには、オープン・イノベーションで取り組む研究を pre-competitive (前競争的) な研究段階と competitive な研究段階に分けて考え、pre-competitive な段階でのオープン・イノベーションに重点を置いて取り組むべきである。
- ・ 経営が順調な欧米中堅製薬企業においては、自社の特徴や強みを明確に捉えており、それを最大限に活かすことで、企業としての成長を達成しようとしており、むやみに事業の範囲を広げるのではなく、自社の得意分野や技術にフォーカスした研究開発を推進するべく、まずは自社の強み・弱みを徹底的に議論・明確化し、その上で目指すべき方向性を定めるべきである。

2. アカデミアへの提言

- ・ 欧米と比べ、日本のアカデミアは医薬品の承認申請を意図した治験実施体制が整備されておらず、医薬品開発の経験も不十分である。日本の研究者は、まずは、正しい研究のアウトプットを理解し、より充実した研究成果を得るとと

もにその産業化を目指すべきであり、かつ、むやみに開発段階まで手を広げることなく、アカデミアが得意とする基礎研究の質を高めることが重要である。そのための具体的手段としては、バイオテック企業や中小製薬企業との創薬を目指した基礎研究段階でのコラボレーション等も有用と思われる。

- ・ 医薬品開発や新たな治療法開発に携わるアカデミアの研究者は、学術的な成果獲得を最優先にするのではなく、医療の改善やそれを可能とするシーズ開発等にどれだけ貢献できたかを最も重要な評価指標とする等、目標の設定や評価の指標等を抜本的に見直すことが必要である。
- ・ アカデミアと企業の適切なマッチングや、アカデミアのシーズを迅速かつ効率的に創薬に繋げるための橋渡し機能を担う組織の整備や強化が必要であり、少なくとも拠点大学においては、このような組織を早々に設置するべきである。

3. 政府関係者への提言

- ・ コンパニオン診断薬の開発に関しては、FDAとEMAで明らかに規制面での大きな違いがあった。今後、我が国が、コンパニオン診断薬の開発に真剣に取り組むのであれば、FDAやEMAの一步先を見据えたルールを提案する等、欧米規制当局の真似をするのではなく、むしろこれらをリードして行く気概を持って事に臨むことが重要と思われる。企業がどのような条件であれば取り組みやすいかを知ったうえで、政府が企業と一体となって、推進策を検討するべきである。
- ・ 医薬品研究開発コストの拡大が続いている。バイオマーカーやコンパニオン診断薬の活用が効果的かつ的確に進めば、臨床開発の規模縮小や、より妥当な治験対象患者の絞り込みができるため、企業、患者の双方にメリットが期待される。これを実践するため、明確な審査基準や承認審査との関係を明確化・具体化させるべきである。

4. 産学官全ての関係者への提言

- ・ 多様化や他の研究分野との融合が進んでいる今こそ、一刻も早く、日本におけるライフサイエンス分野の強化や発展を目指し、米国NIHのような、国全体のライフサイエンス分野をリードできる基幹研究機関を設置し、産学官全ての関係機関より、優秀な人材を多数登用するべきである。

- ・ 今後、創薬基盤の強化を図るための新たな施策を検討・実施する際には、①創薬に携わった十分な経験を有すること、②研究開発をトータルで管理・運営することができること、③関係省庁等との調整力があって必要な予算を獲得する能力があること、等の資質を有する製薬企業出身の優秀な人材をヘッドに据え、他のコアメンバーも製薬企業出身とする等、思い切った方針の転換が必要であり、その実現に向けて、産学官での連携を一層強化するべきであると考ええる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ①平成24年度(2012年度)国外調査報告書
「創薬基盤強化の新機軸を探るーオープン・イノベーション、バイオマーカーを中心にー」(財)ヒューマンサイエンス振興財団
平成25年3月19日 128ページ

政策的に創薬に取り組むべき疾患等の調査研究

財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
研究企画部
山下 剛一

研究要旨：政策的に創薬に取り組むべき疾患等に関して、うつ病を含む気分障害について医療ニーズ調査を行って、医療ニーズを考察した。また、アンメットメディカルニーズの高い慢性腎臓病について、将来動向調査を行って将来動向を推察した。さらに慢性腎臓病、糖尿病について、創薬の現状、課題等についてセミナーを開催し、情報提供した。

A. 研究目的

平成24年度（2012年度）の本調査研究は、「医療ニーズ」、「将来動向」の調査、および「セミナー」での情報提供を通じてアンメットメディカルニーズの高い疾患の創薬等の可能性の情報を入手・分析・提供するものであった。また、その具体的な目的は、以下の通りである。

・ 目的1：気分障害に関する医療ニーズ調査

一昨年度、昨年度の調査「2020年の医療ニーズの展望」「2020年の医療ニーズの展望II【分析編】」で、課題が残る重要な領域として挙げられた精神疾患のうち、休業、退職する労働者の増加や自殺等により特に社会的に問題が大きいと考えられるうつ病を中心に気分障害を取り上げて、医療ニーズを明らかにすることにした。

・ 目的2：平成23年度将来動向調査「慢性腎臓病（CKD）の将来動向」

調査テーマとして「慢性腎臓病（CKD）の将来動向」を取りあげ、CKDの患者動向、診断、治療、研究開発における課題を抽出し、研究機関・大学・学会、医療機関、企業に対する意見、将来動向に関する意見などについて調査を進め、慢性腎臓病に関する将来予測をすることとした。

・ 目的3：ニーズの高い疾患の創薬に焦点をしばった情報提供

厚生労働省が政策的に力を入れている疾患あるいはHS財団の医療ニーズ調査でアンメットメディカルニーズの高い疾患について、特に創薬に焦点をあてたセミナーを開催し、広く情報提供することとした。

B. 研究方法

B-1 医療ニーズ調査（気分障害）

ヒューマンサイエンス（HS）財団開発振興

委員会の下に、医療ニーズ調査ワーキンググループ（WG）を組織し、気分障害に関するアンケート調査票を作成して精神科等専門医にアンケートを実施した。また、アンケート結果について専門家にヒアリング調査を行い、WG委員が文献調査を行って、考察した。

B-2 将来動向調査（慢性腎臓病）

HS財団情報委員会の下に、将来動向調査WGを組織し、腎臓内科等の専門医にアンケート調査を実施した。アンケート結果についてWG委員で議論してアンケートから抽出された課題を整理し、WGの総意としての提言をまとめた。

B-3 情報提供（セミナー開催）

HS財団研修委員会の下に、テーマ検討WGを組織し、平成24年度のテーマとして「慢性腎臓病（CKD）」「糖尿病」「調査報告書発表会」を決定した。糖尿病は治療満足度・薬剤貢献度は共に高い数値を示したものの、「十分満足あるいは貢献している」との回答は3分の1程度に留まっており、さらに糖尿病合併症はアンメットメディカルニーズが高い結果のため、テーマに選定した。それぞれのテーマ毎にWGと立ち上げ、プログラム内容について検討し、開催日・会場を決定し、セミナーを開催した。

C. 研究結果

C-1 医療ニーズ調査（気分障害）

1. 日常診療について

精神疾患領域の医師が日常的に診療している患者の割合は、うつ病性障害29%、非定型うつ病6%、双極性障害10%と、気分障害の患者が占める割合は約45%で、約55%はその他の疾患であった。病床がない施設のほうが気分障害の患者の割合が若干高く、その他の疾患が低い傾向にあったが、大きな相違ではなかった。

患者が受診するきっかけは、約半数が自発的であり、次いで約3割が家族・同僚の勧めであった。

回答した医師の70%以上が気分障害の患者数は今後増加すると考えていた。

現在、受診している気分障害の患者のうち、うつ病性障害と非定型うつ病では約8割が軽度から中等度であり、約2割が重度であった。双極性障害では約3割が重度であった。

今後気分障害の疾患啓発が進み、受診する患者は増加すると考えられるが、その増加する患者の多くは数十年前には来院しなかったような軽症の患者が中心であり、入院が必要な重症の患者数には大きな変化はないであろうと考えられた。

診療時間は、いずれの気分障害でも初診時は平均で45分程度、再診時で11分程度であった。初診時の診療時間は30分から60分にわたり回答に幅があったが、再診時の診療時間は10分前後と一定していた。

受診している患者の性別は疾患によって異なる傾向があり、うつ病性障害では約7割の医師が女性が多いと回答しているが、非定型うつ病では女性が多いと感じている医師は約55%であり、約25%が男女で差がないと感じていた。一方、双極性障害では半数以上の医師が男女差はないと感じていた。患者の年齢については、うつ病性障害では40～59歳の層が最も多く、次いでその前後の年齢層が多いと回答していた。非定型うつ病では20～39歳の比較的若い層の患者が多く、次いで40～59歳で多く、30代までに発病して慢性化するケースも少なくないと考えられていた。また、双極性障害では、20～59歳と幅広い年齢層の患者が多いと回答していた。

2. 検査・診断について

気分障害の診断を行う上で難しいと感じている点は、「単極性・双極性の鑑別」や「少ない判断材料」を挙げた回答が最も多かった。他に「気分障害以外の疾患との鑑別」や「正常との鑑別」といった、鑑別に関する回答も多かった。

ほとんどの医師は、診断基準としてICD-10またはDSM-IV、あるいはこの両者を用いていた。これらの診断基準は、診断する医師が異なっても同じ患者であれば同じ診断結果が得られることを意図した診断ツールである。ある程度時間をかければ診断は容易になったが、このような操作的診断と疾患概念にはまだ乖離があり、同一診断名でありながら治療反応性が異なるケースを分類するため、生物学的な観点も反映した診断基準にさらに改訂される必要がある。

現在使われている検査・診断法で最も多いのは問診(100%)、次いで心理検査(57%)、血液生化学検査(46%)、内分泌的検査(41%)、脳画像診断(27%)等であった。今後重要になると考える検査・診断法でも問診(80%)と心理検査(41%)

が多く、気分障害の検査・診断では将来にわたってこれらによる診断が重要であると考えられていた。一方、NIRS(光トポグラフィ)と遺伝子検査は、現在行っている医師は1割未満であったが、30%以上の医師が将来は重要となると期待していた。遺伝子検査については脳において発現する遺伝子の数が非常に多い点、また他臓器に比較して個人差が多い点が有用な遺伝子検査を開発できない要因となっている。さらに気分障害では時間の経過とともに新たな症状が現れるように、バイオマーカーも疾患の経過により変化している可能性もある。しかし、バイオマーカーによる鑑別診断、並びに治療反応性や薬剤有効性の判定は、近年の脳科学の進展に伴い、今後も引き続き期待される分野である。

NIRSの有用性については、「今後の結果次第」とする意見が最も多く、次いで「有用である、参考になる」といった肯定的意見や「有用性は低い、期待できない」といった否定的意見があり、評価は定まっていなかったようであった。NIRSは「統合失調症、統合失調症型障害および妄想性障害に分類される疾病および気分(感情)障害に分類される疾病のいずれかの疾病の患者であることが強く疑われる者に対するうつ状態の鑑別診断補助」として先進医療に承認されているが、現時点では実施できる施設が限定されている。今後エビデンスが集積すれば簡便な方法であり普及する可能性があると考えられた。

気分障害の鑑別診断が重要な疾患として、最も多く挙げられたのは「うつ病と双極性障害」、次いで「定型うつ病と非定型うつ病」であった。他に「認知症」や「適応障害」、「人格障害」および「発達障害」を挙げる意見もあった。DSM-IV等の操作的診断では診断時点の結果は得られるが、気分障害には経過を観察しないと鑑別診断ができない場合も多い。双極性障害ではうつ状態を呈して10年以上経過して初めて躁病相が認められる患者も少なくない。また、統合失調症では明確な幻覚・妄想病相が現れなければうつ病と診断されて抗うつ薬が処方される可能性があるが、統合失調症は抗うつ薬で症状が増悪する場合がある。気分障害は、単に一時点の症状で診断することには危険性があり、時間をかけた診断が重要である。

3. 治療について

気分障害の治療の目標は、うつ病性障害では治療の必要がない、あるいは通院の必要がない「完全治癒」と病状をコントロールできていて「通院の必要はあるが日常生活等にほぼ支障がない」が約5割ずつであった。一方、非定型うつ病では「通院の必要はあるが日常生活等にほぼ支障がない」が約7割、双極性障害では「通院の必要はあるが日常生活等にほぼ支障がない」が約8割に増加しており、非定型うつ病や双極性障害の治療の難し

さがうかがえた。治療目標は「完全治癒」を目指すことが理想であるが、気分障害では日常生活に支障がなく職場復帰や社会復帰できることを重視し、症状や治療反応性、重症度等、患者の状態に応じて治療目標を設定していると考えられた。また、気分障害は再発率が高く、疾患の経過とともに治療目標を変更することもあり、治療が困難な場合はケアを受けつつ日常生活や社会生活を送ることも選択肢となっている。

気分障害の治療で薬剤を選択する際に重視する点は、うつ病性障害、非定型うつ病および双極性障害でほとんど違いはなく、「患者の症状や重症度」を挙げる回答者が多く、次いで「治療効果としてのエビデンス」や「安全性（副作用）」が挙げられていた。薬剤以外の治療法では「認知行動療法」、「通電療法」および「職業リハビリテーション」を現在用いている、あるいは今後取り入れたいと考えている医師が多かった。

気分障害の治療に使われる薬剤は「抗うつ薬」、「気分安定薬」、「抗精神病薬」、「抗不安薬」、「抗てんかん薬」、「睡眠薬」および「漢方薬」と幅広い薬剤が使用されていた。うつ病性障害および非定型うつ病では「抗うつ薬」、「抗不安薬」および「睡眠薬」が比較的多く使用されていたが、双極性障害では「気分安定薬」、「抗精神病薬」および「睡眠薬」が多かった。各薬剤の不足点として半数以上の医師が挙げたのは、抗うつ薬では「効果発現までの時間」および「悪心・嘔吐」、抗精神病薬では「体重増加、脂質・血糖の上昇」、抗不安薬および睡眠薬では「乱用・依存性」であり、これらの改善が期待されている。

4. 治療の満足度と薬剤の貢献度

うつ病性障害では、「十分満足のいく治療が行えている」および「ある程度満足のいく治療が行えている」を合わせた治療満足度は91%、また、薬剤が「十分に貢献している」と「ある程度貢献している」を合わせた薬剤貢献度は100%であり、いずれも高かった。2010年度にHS財団が一般内科医を対象に調査した結果では、うつ病の治療満足度は44%、薬剤貢献度は80%であった。「十分満足のいく治療が行えている」との回答は3%で、今回の専門医の回答の7%と同様に低かったが、「ある程度満足のいく治療が行えている」との回答は42%であったのに対して今回の専門医では84%であった。一般内科医では薬剤の効果はある程度認めつつも治療の難しさを感じている一方、専門医は治療にある程度の手応えを感じることがうかがえた。

双極性障害の治療満足度は76%、薬剤貢献度は94%と比較的高かった。

一方、非定型うつ病の治療満足度は43%であり、「不十分な治療しかできていない」との回答が53%と本調査対象3疾患の中で最も多かった。薬

剤貢献度も48%と低く、非定型うつ病ではうつ病性障害に比較して有効な薬剤が不足していること、また、現状では治療が困難であることがうかがえた。

治療満足度について「十分満足のいく治療が行えている」との回答は、うつ病性障害で7%、非定型うつ病で1%および双極性障害で5%といずれも低く、気分障害の治療にはまだ解決すべき課題が多いと考えられた。気分障害の治療満足度を向上させるために重要な項目としては、「有効性の高い治療法の開発」および「医師と患者のコミュニケーションの充実」が多く挙げられていた。次いで「客観的な診断法の開発」を挙げた医師が多かった。

5. 非定型うつ病について

近年治療対象となった疾患である非定型うつ病は、操作的診断基準により診断が可能で、抗うつ薬にもある程度の治療反応性があることから、一定の生物学的背景が存在すると考えられる。しかし、通常のうつ病の治療法や治療薬が用いられているのが現状で、治療効果は必ずしも良好ではない。非定型うつ病に該当する症状は、うつ病が軽快する段階や抗うつ薬、抗精神病薬の過剰投与の副作用としても観察される症状であり、より一層、生物学的背景を明らかにすることが重要である。

「非定型うつ病」に対して「新型（現代型）うつ病」という言葉は、疾病と社会現象を一括りに表現しているような造語であり、治療対象となる疾患と混同すべきではない。

6. 今後取り組むべき課題について

8割以上の医師が、今後10年間で気分障害の重要性は増すと考えており、その理由として「患者数の増加」、「社会環境の悪化（不況等）」および「ストレスの増加」等が挙げられていた。

今後取り組むべき課題として、治療薬に関して「個々の患者に有効な薬剤の選択（個別化医療）」および「新規機序の薬剤の開発」、診断法に関して「客観的な鑑別診断法の確立」および「早期診断法の確立」が多く挙げられていた。また、「社会復帰のためのサポート体制の充実」や「薬剤以外の治療法の充実」も今後重要な課題であるとされていた。

患者の専門医療機関への受診状況について、大半の専門医は「約半分程度の患者が受診している」または「大部分の患者が受診していない」と考えており、その理由として「受診・受療に対する患者の躊躇」や「患者の精神疾患の理解不足（啓発不足）」等が挙げられていた。

気分障害の治療を受けている患者の治療満足度について治療をしている大半の専門医は、「約半分程度の患者は満足している」または「大部分

の患者は満足していない」と回答しており、多くの患者は治療に満足していないであろうと感じていた。医師の治療目標は現実的であるが、患者の治療目標はより理想的であり、治療しなくてもよい寛解状態を望む場合が多く、医師と患者の治療満足度にはギャップがあると考えられた。

C-2 将来動向調査【慢性腎障害（CKD）】

1. CKD の患者動向と普及・啓発活動

CKD 患者数については、約 90%が「増加傾向」との回答で、最も重要な要因は「高齢化」との回答が約 80%であった。透析患者数も増加傾向とする回答が多かった。今回取り上げた腎臓 9 疾患の中で、「増加する」との回答が顕著に多かったのは、腎硬化症と糖尿病性腎症の 2 疾患であった。現状の薬物療法を中心とする降圧療法では、腎硬化症を減少させるとは考えられていないことが示唆された。また、糖尿病性腎症には有効な治療手段がないとの意見も多数寄せられ、薬物治療を含めた有効な治療法が強く求められていることが再確認された。

CKD の社会への浸透度や啓発活動については、不十分であるとの意見の方が多く、約半数の回答者から寄せられ、一般社会への浸透度が低いことや、有効な治療法がないため早期発見の意義が乏しいとの主たる理由が挙げられた。

また、CKD の普及・啓発については、腎臓病の早期発見への寄与が大きいとの回答が多かった。早期発見時の医療介入が、健康寿命の延長や将来的な透析・心血管イベントの抑制にどの程度貢献しているか、社会全体への貢献を明らかにする必要があろう。今後も CKD 対策を継続していく必要があり、厚生労働省や学会主導での取り組みが期待される。

2. CKD の診断と治療

腎疾患の診断に関して

日常診療における診断マーカーは、より簡便、迅速、正確、安価な検査方法が求められており、治療への応用として、早期発見に繋がり、疾患の活動性を評価できるマーカーの開発が期待されていた。保険適用されている L-FABP に限らず、それ以外で期待されるマーカーの測定費用の公的負担や、診療報酬の増加が必要との意見が多かった。一方、バイオプシーに関しては、検査の安全性が重視されており、代替する診断マーカー開発の要求が高い。代替案としては、PET、CT、MRI、エコーなどの画像解析技術の進歩に期待する意見が多かった。

腎疾患の今後の治療に対する期待

今後の腎疾患の治療向上のために、生活習慣改善の教育と指導が重要であり、腎臓病の原疾患に対する新規薬物治療と再生医療の実用化が期待されていた（図表 6）。iPS 細胞や幹細胞を利用し

た再生医療への期待度は非常に大きく、将来この分野でブレイクスルーが起こることが期待される。また、腎移植に関しては、透析に比べて QOL の改善度が高く重要との指摘が多いが、治療機会（ドナー）の拡大が課題であり、社会への啓発と更なる国の施策が求められる。一方、糖尿病性腎症、腎硬化症および SLE 腎炎などでは、他科との連携不足が課題として挙げられており、医療連携の改善が課題と思われた。

腎疾患の薬物治療に関して

治療満足度の高い腎疾患はごく限られていた。その理由として、腎疾患に特異的に働き、根本治療に繋がる薬剤が開発されていないことが挙げられた。腎障害の進行を阻止しないしは抑制する薬剤の開発が大きな課題である。特に糖尿病性腎症の治療満足度が低く、全身状態が悪いため、病態が進行してしまうと抑制できないという意見が多かった。第一選択薬のレニンアンジオテンシン系抑制薬の降圧作用は評価されているが、その腎保護作用については懐疑的な意見もみられた。

現在使用されている CKD 治療薬への不満は、副作用、飲み難い、有効性が乏しいとの意見が多かった。例えば、腎疾患による電解質異常を補正する薬剤のリン吸着薬やカリウム吸着薬は飲み難いという点で、ステロイド・免疫抑制剤は副作用の点で、合併症の多い高齢者患者では薬物を多剤併用による負担増の点で、それぞれ患者の服薬アドヒアランスに課題を感じている医師は多い。その反面、有効で安全な治療薬であれば、価格や投与回数は問題ではないという意見もあった。エリスロポエチン製剤は治療薬の中で「満足」の回答率が最も高かったが、その理由として近年上市されてきた薬剤の有効性が評価されていると考えられる。降圧薬については、優れた安全性と降圧効果の有効性は評価されていた。

疾患ごとに見てみると、IgA 腎症などの慢性糸球体腎炎では、扁桃腺摘出+ステロイドパルス療法が確立され、その適応基準や治療法の標準化に課題はあるものの、治療満足度は高い。多発性嚢胞腎では、現時点の治療満足度は低いですが、新規に開発されたトルバプタンに対する期待が高かった。SLE 腎炎では、ミコフェノール酸モフェチルが有効との報告があるが、国内では保険適用がないというジレンマがあるようだ。

急性腎障害に関して

今回の調査で、AKI への関心度は極めて高いと思われた。AKI の治療成否がその後 CKD への移行を左右する因子であり、CKD 患者において、AKI を繰り返し発症することが病態進行のリスクファクターと考えられている。しかしながら、腎臓専門医以外の医師における AKI の重要性に関する認知度は低く、その診断と治療法について広く啓発し、指導していくことが必要との指摘があった。そのためにも、有用なバイオマーカーの

開発と、エビデンスベースでの治療法の確立が必要である。

3. CKD 治療薬の研究開発動向

これまでの CKD 研究を振り返ると、この分野における「疫学研究」の充足度が比較的高く、疾患のメカニズム解析についても一定の進展があったと認識されていることが明らかとなった。しかし、疾患の発症・進展メカニズムについては依然として不明な点も多く、これまでのメカニズム解析が治療標的としてのターゲットの創出には必ずしも繋がってはいない。今後は酸化ストレスや低酸素、線維化といった腎病態に共通する概念に対するアプローチの進展から、より確実な治療ターゲットが選択されることが期待される。

疾患のメカニズム解析の進展は、新たなバイオマーカーの発見にもつながる可能性がある。特に、日常診療で使える簡便で非侵襲的な方法により、CKD における腎障害の部位が特定できるバイオマーカーや、その障害程度や病期の進行度が判別可能なバイオマーカーが必要とされている。

一方で、新薬の臨床開発迅速化を進めるという観点での期待も大きく、ハードエンドポイントの見直しについて議論を開始することが必要と思われる。例えば、サロゲートマーカーの改善を新薬承認の1つの有効な指標とし、上市後の Phase 4 にてハードエンドポイントを確認する、という考え方もあろう。今後は、腎機能を反映する有効なバイオマーカー開発に積極的に取り組み、その基準や適切性についてのコンセンサスを得ていく必要がある。

今回のアンケート結果からは、基礎研究と臨床応用との間の乖離という点も見えてきた。この乖離を埋める方策として、より効果的な臨床研究推進のための基盤システム（病院連携や臨床試験の支援体制、レギュラトリーサイエンスの充実など）の構築が挙げられている。さらに、より質の高い疫学研究・介入研究の推進により、最終的には個別化医療にまで結び付けられることも期待される。一方で、今後の CKD 治療において「再生医療」への期待も非常に大きいものがある。難易度は高いことは認めつつも、iPS 細胞を用いた研究を始めとして更なるブレイクスルー的な進展が望まれている。

C-3 情報提供（セミナー開催）

1. 慢性腎臓病セミナー

平成 24 年 11 月 19 日（月）に全社協・灘尾ホールにて、「慢性腎臓病（CKD）の創薬ターゲットはどこにあるか」のテーマで、セミナーを開催した。244 名と多くの参加があった。プログラムを以下に記す。

オーバービュー：CKD の Translational

Research

東京大学大学院医学系研究科
腎臓・内分泌内科 教授 南学 正臣
CKD とは何か：日本における課題
金沢医科大学医学部 腎臓内科学
教授 横山 仁

【創薬ターゲット】

線維化と腎性貧血のメカニズムを探る
京都大学大学院医学研究科 腎臓内科学
教授 柳田 素子
レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系
香川大学医学部 薬理学 教授 西山 成
糖尿病性腎症の病態と予後

金沢大学医薬保健研究域医学系
血液情報統御学 教授 和田 隆志
【バイオマーカー、臨床開発】

腎臓領域におけるバイオマーカー開発の現状と展望

東京大学医学部附属病院集中治療部
助教 土井 研人
何が CKD のサロゲートマーカーとなりうるか
琉球大学医学部附属病院 循環器・腎臓・
神経内科 特命助教 又吉 哲太郎

2. 糖尿病セミナー

平成 24 年 12 月 21 日（金）に砂防会館別館 1 階「利根」にて「糖尿病の成因解明と克服への道—新しい創薬の必要性を探る—」のテーマで、セミナーを開催した。223 名の参加があり、新しい創薬の必要性のあることが確認された。プログラムを以下に記す。

オーバービュー：我が国の糖尿病治療に求められているもの

東京大学大学院医学系研究科
糖尿病・代謝内科 教授
東京大学医学部附属病院 病院長
門脇 孝

【創薬の必要性と病態から見た標的分子】

大規模臨床試験の結果から見た糖尿病治療のエビデンスと課題

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科
准教授 植木 浩二郎
インスリン分泌障害の成因・病態と治療標的分子
神戸大学大学院医学研究科内科学講座
糖尿病・内分泌内科学部門 教授 清野 進
インスリン抵抗性の成因・病態と治療標的分子
（独）国立国際医療研究センター
総長 春日雅人

【創薬戦略と関連技術】

アディポネクチン受容体を標的とした糖尿病治療薬の開発
東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科
講師 山内 敏正

膵β細胞の再生を標的とした糖尿病治療薬の開発

順天堂大学医学部 代謝内分泌学講座
教授 綿田 裕孝
非侵襲膵β細胞イメージングによるサロゲート
マーカーの可能性

京都大学大学院医学研究科
糖尿病・栄養内科学 教授 稲垣 暢也
膵発生研究から見た創薬ターゲット
京都大学 iPS 細胞研究所 臨床応用研究部門
教授 川口 義弥

【臨床開発の現状と期待】

臨床開発の現状と課題-医師研究者の立場から-
川崎医科大学附属病院 糖尿病・内分泌内科
教授 加来 浩平
新薬評価の現状と課題-レギュラトリーサイエンス
の立場から-
(独) 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第一部
部長 宇津 忍

3. 調査報告書発表会

平成 24 年 7 月 24 日に全社協・灘尾ホールにて、
「医薬品開発における医療ニーズ把握と将来動
向-海外の創薬動向とうつ病、肺がん、慢性疼痛
治療の課題-」のテーマで、ヒューマンサイエ
ンス振興財で発刊している調査研究報告書の発表
会を開催した。最終的に 234 名と多くの参加者で
開催した。以下にプログラムを示す。

国内基盤技術調査報告書—2020 年の医療ニーズ
の展望Ⅱ—【分析編】の概要

H S 財団開発振興委員会・国内基盤技術調査
ワーキンググループ リーダー
アステラス製薬株式会社研究本部・研究推進部
課長 玉起 美恵子
うつ病の医療ニーズと今後の課題

国立精神・神経医療研究センター
理事長・総長 樋口 輝彦
肺がんの医療ニーズと今後の課題

千葉大学医学部附属病院臨床腫瘍部
准教授 関根 郁夫

将来動向調査報告書—慢性疼痛の将来動向Ⅱ—
【分析編】の概要

H S 財団情報委員会・将来動向調査
ワーキンググループ リーダー
アステラス製薬株式会社研究本部・研究推進部
課長 前田 典昭

慢性疼痛臨床の現状と課題
福島県立医科大学 理事長兼学長
菊地 臣一

慢性疼痛基礎研究の現状と課題：特に神経障害性
疼痛に関して

九州大学大学院薬学研究院・医療薬学科学部

門薬理学分野
研究院長・教授 井上 和秀

D. 考察

D-1 医療ニーズ調査（気分障害）

精神疾患領域の専門医へのアンケート調査お
よびヒアリング調査をもとに、気分障害における
医療ニーズについて以下のように考察した。

1. 新たな診断法の開発

現在用いられている DSM-IV 等の操作的診断
法では、教育を受けてある程度時間をかければ比
較的容易に診断できるようになった半面、従来の
難治性うつ病と大うつ病性障害は必ずしも一致
しない等、診断と疾患概念に乖離がある場合もあ
る。また、十分に病相を把握しないまま短時間の
機械的な診断の結果、誤った処方が継続される等、
不適切な治療がなされる可能性もあり、より生
物学的な観点も反映した診断法に整理し直す必要
がある。生物学的背景を持つ疾患分類の実現に向
けて、鑑別診断に応用可能なバイオマーカーの発
見が期待される。また、気分障害の重要な治療法
の一つである薬剤の選択、用量の設定、治療効果
の評価等の客観的指標としてのバイオマーカー
の必要性も高い。これまで数十年間の取り組みで
は有用なバイオマーカーの確立に繋がっていない
が、近年の脳科学の進展に伴い有効なバイオマ
ーカー発見への期待は大きい。

2. 新たな治療法の開発と既存治療法の適正化

薬物療法に関しては新しい作用機序の薬剤の
開発が望まれる。急性期のうつ病性障害や双極性
障害に対する薬剤の選択肢は充実してきている
が、再発率が依然として高く、再発予防が重要で
ある。非定型うつ病はモノアミン酸化酵素阻害薬
に対して反応性の高いタイプのうつ病として識
別されてきたが、最近ではこの疾患概念が疑問視
されている。今後、疾患概念が見直される可能性
があり、有効な治療法が開発が望まれる。また、
気分障害をはじめとして精神疾患の症状は患者
ごとに多様であり、同じカテゴリーの薬剤でも同
じ反応を示すとは限らない。薬物療法では患者の
アドヒアランスが重要であり、個々の患者にとっ
て効果がある薬物療法を実践するためには、個々
の薬剤ごとにどのような症状に効果があるか等、
市販後の実臨床に沿ったきめ細かな薬剤情報の
提供が医療現場では求められている。

薬剤以外の治療法として、認知行動療法や職業
リハビリテーション等が挙げられるが、治療に手
間がかかる割に診療報酬の評価が低いことから
十分に活用されていない可能性がある。また、欧
米では代替療法もガイドラインで規定されてお
り、食事、運動、ハーブ等の代替療法が普及して
いる。日本でもこれら薬剤以外の治療法に対する

診療報酬の充実およびガイドライン化等の普及推進の施策が望まれる。

3. 気分障害に関する疾患の啓発

気分障害は高齢で発症する認知症等に比較して若い時期に発症し、生産年齢層の患者が多い。また、気分障害は自殺の原因となるばかりではなく、患者は就業困難となる等、社会的損失の大きな要因となっている。気分障害は一旦軽快しても再発を繰り返したり、新たな病相を呈したりすることも多く、また、一般的に軽症でも治癒率が高いわけではない。気分障害の治療は、早期に専門医を受診し、長期に疾患と付き合いながら社会生活や日常生活を継続することが重要である。近年、気分障害の患者が増加しているにも関わらず、専門の医療機関を受診している患者はまだ少ないと考えられることから、一般の人たちや専門医以外の医療関係者に対して、このような疾患の概念や治療法についての啓発が必要である。

D-2 将来動向調査（慢性腎臓病） アンケート結果から抽出された課題を以下のよう に整理した。

【課題1】 一般社会へのCKDの概念の普及を より一層進める。

CKDの患者数は高齢化による自然増の他、その原疾患である糖尿病や高血圧、高脂血症などの生活習慣病の増加に伴い、今後も増加の一途をたどると考えられている。生活習慣病の啓発により高血圧や糖尿病への治療意識の向上が進んでいるものの、CKD患者数の低減につながっていない。特に透析導入の原因疾患として近年注目されている糖尿病性腎症に関しては、腎臓専門医にたどり着いた時点で、手遅れであることも多い。

【課題2】 腎生検に代わる腎臓の病態進展を反 映する新たな診断指標を確立する。

適切な早期介入により、腎臓疾患の進展を抑制することができるという考え方が本アンケート回答者から示されたが、実際には病態進展を評価するには腎生検が最も重要な診断法であり、汎用性の高い非侵襲的な指標（バイオマーカー）は確立されていない。このような指標が確立されれば、患者の病態やリスクの把握と治療効果の定量化により治療への取り組みが充実し、新薬開発への促進力となるとともに、CKD概念の一層の普及、浸透が図られるという正のサイクルが回ると考えられる。

【課題3】 基礎研究の成果を臨床応用に効果的 につなげるための対策を講じる。

これまでの腎疾患の基礎および臨床研究によ

り、様々なメカニズムが発症・進展に関わることが示されているものの不明な点も多く、有用な創薬ターゲットの同定にまでは至っていない。我が国の腎臓病領域では、積極的に臨床医が基礎研究に取り組み、臨床の視点から基礎的な疾患メカニズムの解明研究が実施されているが、いまだ基礎研究とその臨床応用の間には大きなギャップが存在すると思われる。この背景には、CKDにおける病態の多様性に加えて、腎臓が複雑な構造と精緻な生理機能を有することがあげられている。更には、介入研究、臨床研究や治験を体系的に進めるための基盤が脆弱で、結果として臨床研究から基礎研究へのフィードバックも不足している。

【課題4】 CKDの病態進行を阻止できる新薬 の開発を進める。

腎臓専門医に対する今回のアンケート結果から、慢性腎疾患に対する新規薬物の開発への期待度は極めて高いことがうかがわれる。一方で、これまで病態メカニズム研究により同定された数多くのターゲットについて新薬の臨床開発がなされてきたが、成功例は極めて少なく、真の意味で腎臓の病態進行を阻止できる医薬品はいまだほとんど存在しない。

以下を本ワーキンググループの総意による提言 とする。

【提言】

CKDの進行度評価とともに、腎不全・心循環系イベントといったハードエンドポイントのリスク評価が可能な新規バイオマーカーを確立することを目標とした新たな研究プロジェクトを立ち上げることを提言する。この研究プロジェクトが中心となり臨床および基礎研究をリードしつつ全体の連携を図り、応用研究を推進する。病態の進展や改善を的確に反映するバイオマーカーが確立されれば、高リスク集団の特定、適切な予防・治療対策の提供と定量的な評価、治験におけるプライマリエンドポイントとしての活用などへの道が開けるものと思われる。新薬・新規治療法開発の促進のみならず、対象となる患者のQOLの向上と健康寿命の確保、ひいてはCKD概念の一層の普及とその対策の社会的な意義の拡大等につながる好ましい連鎖が生まれることを期待したい。

E. 結論

HS財団で実施している医療ニーズ調査結果は総合科学技術会議、日本製薬工業協会、中外製薬、アステラス製薬、田辺三菱製薬など各社のアニュアルレポートの資料として引用され、多方面で活用されている。いわゆるアンメットメディカ

ルニーズの高い疾患の代名詞となっている。政策的に創薬に取り組むべき疾患としては、本医療ニーズ調査のうち、治療満足度、薬剤貢献度の低い疾患が該当すると考えられる。平成 24 年度は、アンメットメディカルニーズが高い疾患のうち、気分障害（医療ニーズ調査）、慢性腎臓病（将来動向調査、情報提供）、糖尿病（情報提供）を取り上げた。

気分障害については、現在、気分障害の診療において最も解決が望まれている課題は「新たな診断法の開発」であることが明らかになった。現在用いられている操作的診断は生物学的観点を反映した診断法に整理し直す必要があるのではないかと考える。さらに鑑別診断に応用可能なバイオマーカーの開発も期待される。次に、より奏功率が高く、再発率を低下させる「新しい機序の薬剤の開発」も強く望まれていることが明らかになった。また、気分障害では、多くの慢性疾患と同様に定期的に通院し病状をコントロールすることで、日常生活および社会生活に支障がない状態にすることが可能であることも分かった。したがって、より健康的で満足できる生活を送るためには、早期に診断を受け、治療を継続することが重要である。一日も早く気分障害のメカニズムが解明され、より効果が高くアドヒアランスを良好に維持できるような医薬品や医療機器等の開発が進むことが期待される。

腎臓専門家から見た慢性腎臓病の将来像として以下の点が浮き彫りとなった。すなわち、我が国における CKD の啓発活動は一定の成果を上げており、研究面では疫学研究や疾患のメカニズムの探求はそれなりに進んできている。しかし、現在の治療法に対する腎臓医の満足度は大変低く、根本的に腎疾患を治療できるような薬剤や治療法の開発が極めて遅れている。またそのような研究と開発を加速するようなバイオマーカー研究も大幅に遅延している。また、より迅速で侵襲が少なくかつ正確な検査方法の開発（遺伝子、画像、病理など）も CKD の早期発見や予後推定、さらには臨床研究の進展に必須である。今後まだまだ疾患のメカニズムの解明の余地は十分にあり、それに基づいた創薬や新規治療法の開発や評価法の確立が喫緊の課題である。また、よく知られていることであるが、我が国では高齢化がすさまじいスピードで進んでおり、多くの腎臓専門医は、CKD は今後一層増加すると考えている。これらの結果は普段おぼろげに感じていた問題意識を一層鮮明にしたものであり、CKD 領域での今後の研究開発も含めた対策にとって大変意義のある成果と評価できる。

慢性腎臓病はセミナーを開催し、腎臓を直接対象とした新薬は上市されていない中で、その病態解明の進展、最新の創薬ターゲット、バイオマーカーなど創薬の可能性を情報提供できたものと

考える。また、糖尿病のセミナーでは、一般内科を対象とした医療ニーズ調査で治療満足度・薬剤貢献度ともに高い数値を示したものの、新たな創薬研究の必要のあることを明らかにし、さらにその方向性を示すことができたと思う。

このような調査研究や情報提供を通じて、政策的に創薬に取り組むべき疾患とその創薬研究の方向性を明らかにし、ひいては創薬が飛躍的に進むことが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ①平成 24 年度（2012）国内基盤技術調査報告書「気分障害に関する医療ニーズ調査」（財）ヒューマンサイエンス振興財団平成 25 年 3 月 19 日 92 ページ
- ②平成 24 年度（2012 年度）将来動向調査報告書「慢性腎臓病（CKD）の将来動向」（財）ヒューマンサイエンス振興財団平成 25 年 3 月 19 日 99 ページ

平成24年度

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）

政策創薬マッチング研究

研究報告書

平成25年5月

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒101-0032 東京都千代田区岩本町2-11-1 ハーブ神田ビル4F
電話 03(5823)0361 FAX 03(5823)0363

印刷 タナカ印刷株式会社

政策創薬マッチング研究 研究報告書

－政策創薬におけるヒューマンサイエンス総合研究 (官民共同研究) の推進－

平成25(2013)年5月

財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団