

国内製薬企業大手2社に対して、大学等の研究機関におけるシーズが企業での実用化に結びつかない状況等についてヒアリング調査を実施した。

C. 研究成果（資料Ⅱ-8）

(1) 大学等の研究機関におけるシーズが企業での実用化に結びつかない理由

わが国の医薬品・医療機器の開発において、大学等の研究機関におけるシーズが、企業での実用化に結びつきにくいことが指摘されている。

本調査では、この要因、並びに解決策について、資金面、人材面、設備及び技術面、制度及び規制面、情報面の各側面から回答を得た。

① 資金面（金額・期間等）

資金面の問題点としては、創薬研究に対する助成金額の規模が小さいこと、特に助成期間が短いことを指摘する回答が多くみられた。現状では3～5年間以内の助成期間が多いが、その程度の期間でシーズを実用化に結びつけることは困難であるとの見解が多く寄せられた。また、企業からの開発資金提供が少ないこと、あるいは、企業からの開発資金の導入に伴い、国費による助成の廃止・削減が求められることも、研究の資金面での圧迫を生じさせている。さらに、特許に係る費用（鑑定料や出願料）の負担が国費の助成枠に含まれていないことも、研究者の知的財産の確保を難しいものとしている。

助成金額が少ない・助成期間が短い

- ・省庁の都合によって資金面でストップあるいは減額されている事例が多い。創薬研究についてはもう少し長期的な視点が必要である。
- ・創薬が軌道にのっている海外諸国（米国、欧州）における研究開発資金と、我が国

資金を比較し、創薬にどの程度の開発資金が必要になるのか調べる必要がある。

- ・実用化できるシーズに選択と集中すべきであるが、2～3年の助成による実用化は困難である。
- ・創薬には10億円単位の資金が必要で、ベンチャーを開設したとしても、3年間程度で結果（human application）が出ないと事業が継続できない創薬ベンチャーが、少なくとも5年間程度経営を継続できる資金補助が必要である。
- ・ベンチャーを設立して開発を行っているが、公的助成金の拡大が必要である。
- ・5年間くらい安定に人材を雇える資金が必要である。
- ・シーズを得てから3年毎の研究評価を受けることは難しい。せめて5年毎にすべきである。
- ・シーズは地方の大学にあると思うが、橋渡し研究などほとんどの大型予算が七帝大と国の機関に集中している。期間は3年では短すぎる。5年予算で中間評価すべきである。
- ・おおむね3年間の事業が多く、成果までたどり着きづらい。5年間必要である。
- ・大学におけるシーズが実用化されるまでには、多くのハードルを越えなくては行けない。医薬品開発では、年間1億くらいで5～8年は必要である。現在の数千万（1,000万～2,000万）で1～2年というのは全く無理である。
- ・企業に導出する前段階として、シードあるいはリード化合物の有機化学合成等による構造展開及び最適化研究と初期の前（非）臨床試験を研究資金の中で行うには、グラントの金額が少ない。もちろん研究内容次第であり、自前で化合物の

構造展開を行っていないものについては、審査段階でかなり減額する必要があるなど、メリハリに利いた資金配分が重要である。

- 研究費という性格上、3～5年で成果を出さなければならず、期間の延長も許されないため、実用化のレベルに到達しにくい。金額も当該研究のすべてをサポートするには程遠く、政府の設備や物品を用い、それでも不十分な時は他機関と共同で研究を進めないといけない。
- 医師主導型臨床試験を実施する資金（例、毎年1億円を3年間）が必要である。
- 医師主導臨床試験に係る資金を5億円、期間は3年間程度必要である。

企業による開発費の提供が少ない

- 企業からの開発資金が研究機関に入らない。
- 企業での実用化が目的であるならば、金額及び期間が充分ではない。しかし、企業の下請けで研究をしている訳ではないので、実用化が目的ならば、本来は企業が必要に応じて負担すべきである。
- 企業が有望だと思ふ大学に資金提供をして、大学の設備を充実させる。企業が大学をサポートするための資金の補助を国が行う。
- 本格的な非臨床試験以降は、グラントの金額内での研究実施は不可能となるので、製薬企業との共同開発が不可避となる（海外では、自前でベンチャーを立ち上げるのであるが、日本ではベンチャーを取り巻く環境が未整備なので困難）。また、グラントの年次審査などでも、早期に製薬企業との共同開発に入るよう強く

指導を受ける。しかし、製薬企業と共同研究を立ち上げ研究費を受け入れようとすると、途端に、グラントとの研究費の重複（二重取り）になるので、グラントの大幅減額あるいは辞退を要求されるので、企業から研究費は受け入れられない。これは、製薬企業のみを利することとなり、大学等緒機関の研究者にとっては開発意欲の減退をもたらす。

特許に係る費用負担が困難

- 特許鑑定料や特許出願料の負担が公的研究費の多くで許可されておらず、研究室や研究者の自己負担となっていることが多い。研究期間の終了時点で特許となるような発見があった場合に翌年まで特許申請のための経費をプールしておくことが許可されていない。
- 大学等の研究機関におけるシーズ等の知的財産が確保できるように特許出願をサポートしてもらえ資金が必要である。

その他

- 現在は個別シーズに多額すぎる予算が配分されている。まず、ARO等のインフラ整備を充実させることが必要である。
- 創薬の研究開発資金は、適正な額が適正な時期に投じられる必要がある。
- シーズの発見、発明から臨床試験に至る非臨床試験をサポートする必要がある。
- シーズを開発するための基礎研究よりも、実用化するための橋渡し研究の方が多額の資金を必要とする。しかし、基礎研究に対する多くの競争的資金に比べて橋渡し研究に対する資金援助は少ないのが現状である。そのため、橋渡し研究に特化した競争的資金の導入が必要である。

- ・公的な競争的資金は使い方についての制約がきつすぎる。他の資金との融合、期間、特定の用途に対する限度額などをもっと自由にさせるべきである。

② 人材面

人材面としては、基礎研究と実用化を結びつける橋渡し研究を行う能力のある研究者の育成が求められている。そのための育成プログラムの作成を求める意見や、臨床研究に対する評価が低い現状に対する指摘も寄せられた。

また、特許鑑定や出願に関する専門家をはじめとして、臨床試験へ向けた文書管理、データ管理を行う人材、品質管理を行う人材、PMDA（独立行政法人医薬品医療機器総合機構；Pharmaceutical and Medical Devices Agency）との折衝を担当するレギュラトリーサイエンスに関わる人材等、多様な領域における専門家の確保が必要とされる。そのため、企業からの人材派遣等の人事交流に係る規制の緩和を求める意見もみられた。

橋渡し研究を推進するための人材の育成が必要

- ・基礎研究、疾病研究、臨床研究を結びつける研究者が少ない。
- ・大学と企業を結びつける専門（専任）の人材が必要である。具体的には大学全体の研究を把握している部署を通じて、各大学をインタビューしてまわり、そのトータルの情報を企業に伝える役割を果たす。
- ・大学で開発されたシーズを実用化するための橋渡し研究に特化した人材を育成するための助成を行い、各大学での橋渡し研究のための人材育成を積極的に推進する必要がある。
- ・特定疾患にターゲットを絞ること、当該

疾患の治療標的を見極めること、新薬候補化合物を選定・合成すること—これら創薬に必要な不可欠なスキルを学習させる共通のプログラムがなく、資金面も不十分である。

- ・臨床研究に対する評価が低すぎる。また、臨床研究に余裕をもって取り組める場が少ないのではないか。
- ・大半の研究者は「論文化」を目指しており、大学の教授選考などの評価が論文 **impact factor** を目安にしている限り、シーズ実用化を目指す人は育たない。
- ・実用化を目指した橋渡し研究は、基礎研究に比べて多くの資金や人材を必要とする一方、論文などの研究成果にすぐには結びつきにくい。臨床研究の実施やシーズの実用化に対する論文以外での評価制度の整備が重要である。

特許に係る人材の確保

- ・特許鑑定や特許出願のための申請書記載は、通常の研究業務とその論文執筆とは異なる能力が必要であり、アウトソーシング出来ることが望ましい。
- ・特許情報および特許戦略に関するアドバイザーが若干不足している傾向にある。
- ・シーズを創薬に結びつける多面的はアドバイザーが可能な専門家、及びポートフォリオ的な視点で知財権確保や製薬企業との交渉に長けた専門家が、各研究機関に必要である。この点は当研究機関においてはこの5～6年でかなり改善されてきたが、機関によっては未整備のところもあるようである。

その他の多様な人材の確保が必要

- ・橋渡し研究におけるマンパワーについては、医薬品製造、臨床試験へ向けた文書管理を行う人材が必要である。医師主導の臨床研究で行うのであれば、施設に合った文書管理、データ管理支援、副作用時の保険導入、臨床試験で行うならば PMDA との折衝の迅速な対応等、多彩な職種の人が必要で、短期間に集中的に投資する必要があるため、人材バンクなどの活用を視野に入れたプロジェクトリーダーの存在が不可欠である。
- ・我が国では、創薬関連技術の若手人材不足およびグラントの規模の問題により、創薬に係る種々の領域の専門家を必要に応じてグラントの研究費で雇用できる状況にはないので、それぞれの領域の専門化のグループ（企業を含む）を研究分担者にして共同研究するしかない状況であるが、この問題の根本的解決は困難であろう。
- ・メディシナルケミストリー分野の経験をもつ技術員、あるいは博士研究員が必要である。
- ・優秀な生物統計家が少なく、医師主導の臨床試験では臨床試験のデザインで躓くケースが多い。
- ・化合物（リード化合物）の最適化の技術をもつ化学者が必要。
- ・レギュラトリーサイエンスに関わる人材不足。研究と実用化の取り込みはステージが上がると大きく異なってくる。実用化に則した人材育成が必要。
- ・研究の品質管理をおこなう人材が大学にはいない。
- ・医師には製剤面、GMP レベルの Validation の方法、PMDA との交渉は全く未知の分

野なので、開発側に立ってアドバイスをいただける人材が是非必要である。

企業からの人材の確保

- ・人材不足なので、企業からプロジェクトに特定して人材を派遣することが大切だと思われる。
- ・国の研究機関へ会社からの派遣をもっと手続き簡素化すればよい。
- ・人材の流動性をより高め、複数の企業、研究機関の連携を深め、広める工夫が必要である。

③ 設備及び技術面

設備及び技術面としては、化合物ライブラリーやスクリーニング研究拠点等の共同利用の推進を求める意見が寄せられた。

また、実用化に向けた動物実験施設、毒性試験等実施施設、大規模な cell based assay の実施施設、の整備が必要とされるとともに、大学等の研究機関が GMP（Good Manufacturing Practice）に対応できる水準にないことへの問題意識もみられた。

共同利用拠点の整備が必要

- ・化合物ライブラリー整備やスクリーニングの研究拠点が国費で複数設置されているが、外部機関に対して施設機能や技術の提供が原則となっているにもかかわらず、ほとんど行われていない印象がある。これは、研究拠点でのサービス対応人員の確保が困難な点やライブラリーの質の問題もあると思われる。各研究機関に創薬関連設備の整備や技術を持った人材の確保を行うことは資金的、人材的に困難で無駄な投資にもなるので、拠点形成による施設や技術の集約は必要であるが、

外部へのサービス提供を中核業務として、外部機関への公平な開放を徹底すべきである。

- ・東京大学の「創薬オープンイノベーションセンター」のような共同利用設備の整備が望まれる。

実用化に対応した動物実験施設が必要

- ・実用化に特化した動物実験施設が必要である（大型動物、イメージング装置、薬物動態等）。
- ・動物実験レベルからヒトへの応用までには安全性を含んだ慎重な検討が必要であり、このステップが遅れている印象がある。

その他の施設の整備が必要

- ・大学が開発した様々なシーズを企業での実用化につなげる専門機関として、「トランスレーショナルリサーチセンター」を地方ごとに整備し、大学と企業間の橋渡しを積極的に行う必要がある。
- ・毒性試験等の first-in-man までの過程は、研究業績としては貧弱であるため、人材および時間を割くことが出来ない。高い有効性が基礎研究によって期待されるシーズに対しては、毒性試験等を代行する施設やその施設を利用するための研究費の補助が必要である。
- ・大規模な cell based assay が出来る設備が必要。

GMPへの対応が必要

- ・大学が GMP に対応していないことが問題である。

- ・ GMP 製剤製造の設備の建設と validation を迅速に進める必要がある。

④ 制度及び規制面

制度及び規制面としては、企業との利益相反のない適正な連携体制の構築を求める意見が多くみられた。また、企業との共同開発の際に回避される傾向にある研究者の知財権確保のための体制や、医師主導型臨床試験の実施を推進するための体制（PMDA の相談料の設定水準、同種同効薬を用いる場合、市販薬を保険適応で使用可能とする等の規制緩和等）も求められている。

企業との連携体制の構築が必要

- ・利益相反を回避しながら適正な連携が進む仕組みを構築することが重要である。
- ・企業の職員が大学に出入りしやすくなるように規制を緩和する。
- ・大学内でベンチャーを起業し、それを企業が購入する形がよい。現状では、このような形態を行うには制度が不十分であり、規制が多い。
- ・研究シーズがあっても、製薬会社が開発しないと判断すれば、研究がストップしてしまう。国が責任をもって繋ぎ役をやってほしい。
- ・制度や規制は改善されてきていると思うが、共同研究でも 100%補助金というシステムがもっと多いほうがよい。また、中小企業との共同研究では、管理機関のバイアスが強く、書類作成にエネルギーが使われすぎである。

知財権確保のための体制が必要

- ・大学の知財本部に届出を出して特許をとるが、それと企業との共同研究の展開がハーモナイズしにくい点がある。
- ・特許のないシーズは企業から見向きもさ

れないことから、大学での特許取得に関して専門的相談あるいは維持、管理機構があればいい。

医師主導型試験を推進するための体制が必要

- ・ PMDA は医師主導型臨床試験と企業主導型臨床試験とで相談料が大きく異なり、研究費を潤沢に持たない医師が PDMA のサービスを利用することは困難である。企業を通じて PMDA にアプローチしようとしても相談料が非常に高く、企業側のメリットが得られない可能性があり、企業との連携が上手くできない。このような PMDA の利用のための規制を緩和してほしい。
- ・ 医師主導型臨床試験に対する規制を緩和してほしい（同種同効薬を用いる場合、市販薬を保険適応で使用可能とするなど）。
- ・ 臨床試験は研究者が主導するのは無理（時間的にもトレーニングとしても）。しかし企業はリスクをとる研究をいやがる。

その他

- ・ 倫理面など、大学はしっかりしていない。
- ・ 創薬ベンチャーを支援する制度。
- ・ 血液由来製剤（特定生物由来製剤）のハードルは大きい。First in human の臨床試験までは特定生物由来製剤でも基本事項（適及性、感染防止策）をクリアしていれば使用できる環境があるとよい。

⑤ 情報面（不足していると思われる情報等）
情報面としては、大学等の研究機関が有するシーズ情報が製薬企業にリアルタイムに伝わっておらず、大学等の有するシーズと企業のニーズのマッチングがなされていないことが問

題点として指摘されている。

また、特許に関する情報をはじめとして、非臨床試験や臨床試験に関する情報、先進医療や高度医療評価制度等に関する情報が不足しているとの意見も寄せられた。

大学等の有するシーズに関する情報が不足

- ・ 全国の各大学がどのような創薬シーズを持っているかを把握している国の部署（リアルタイムでの把握）及びこれを目的とするシステムの整備が必要である。
- ・ 大学のシーズ情報と企業がしたいことをマッチさせる仕組みが必要である（多くはマッチしていない）。
- ・ 医師側が持つシーズが製薬企業に伝わっていないのではないか。
- ・ 国内外の他の研究機関あるいは製薬企業における類似した創薬研究の進捗状況に係る情報を得る手段がなく（論文、特許検索や個人的コネクションによる情報以外）、つきあいのある製薬企業からの情報に頼らざるをえない。製薬企業等との種々の交渉の上で、大きな不利となっている。
- ・ 全国の大学で開発された有望なシーズに関する情報をリアルタイムで検索できるインターネットサイトを整備し、大学や企業の関係者がいつでも最新のシーズを知ることができるようにする。

特許に関する情報が不足

- ・ 特許状況や特許戦略など。
- ・ 特許情報検索に関する基盤が若干不足している。
- ・ 特許に関する情報をもっと簡便に利用できるような支援システムが必要である。

その他

- ・ 医師主導型臨床試験を実施するための情報。
- ・ 非臨床安全性試験の必要事項に関する情報。
- ・ 国のプロジェクト情報があまり伝わっていない。
- ・ 先進医療、高度医療評価制度についての説明は不足している。

(2) 製薬企業との連携上の課題

大学等研究機関と製薬企業との連携にあたって、両者の認識が異なっていた事例について回答を求めたところ、まず、開発リスクに対する認識の違いについての事例が多く寄せられた。企業側がリスクを重視しすぎて共同開発に慎重になりがち傾向に対する問題意識が多くみられた。

さらに、企業が自らの開発戦略と合致しないシーズに対して興味を抱かない点や、採算性や安全性等の観点から判断しがちである点等の指摘もみられた。あわせて、企業が共同開発による資金提供を行う際に、研究者の知財権を排除する方向に動くことも双方の連携の障壁となっている。

また、大学等の研究機関は「研究」を最も重要視するため、企業の行う「実用化」への関心が薄いといった回答もあった。

開発リスクに対する認識の違い

- ・ 企業はリスクをとらず、成果の果実だけを得ることを目指しすぎている。大学に研究をアウトソーシングしているつもりなのかは不明だが、とにかくリスクをとらない。
- ・ 企業にもっと出せるのに、ちょっと難し

いことがありそうだと乗ってこない。

- ・ 新しい概念（例、予防薬）について、リスクをとりたがらない。
- ・ シーズがあっても世界で初めてということであれば、二の足を踏む。どこかがやればやってみるという企業の姿勢が明確しすぎ、真のインベーションとはならない。
- ・ 敗血症患者の救命薬の開発を行っているが、製薬企業は難しい病態ということで参加してこない。企業のチャレンジ精神が不足していると思います。

企業戦略上の評価に偏っている

- ・ 大学等の研究機関で開発したシーズ、又はリード化合物では、その周辺の構造展開、および各種 ADME、PK 試験結果などにおいて、資金、設備、人材、ノウハウの限界から、どうしても不十分な点があることは否めない。大学等の研究機関と製薬企業との共同開発で最も必要であるのは、互いに不足している点を補完しながら研究を発展させることである。しかし、現状では、製薬会社は、研究機関のシーズを、研究自体の独創性や意義よりも、自らの創薬技術上の基準で評価し、その不完全性を追及しがちである。結果的に、シーズを非常に過小評価し、研究の発展につながらない。また、製薬企業は、研究機関の研究者が将来の開発化合物に対する権利を保有することを極端に嫌う傾向がある。例えば、リードの化合物特許をライセンスしそれを基に共同研究を行う場合には、できるだけ特許のクレーム範囲から離れて自社開発し、研究機関の研究者の権利を排除する方向に運びたがるという基本的な態度をもつ

ている。これらは、共同研究の円滑かつ効率的な進展には結びつかない。

- 呼吸不全の治療薬として臨床試験や高度医療制度への申請を考えていた時に、全く違う分野の治療薬として臨床試験をして欲しいと提案された。
- 学問的な興味、希少疾病など、企業は結局採算が合わなければ話をすすめることができない。
- 企業は製薬化された後、売れるかどうかを最も気にする。安全指向でシーズが育つ環境にない。シーズは大変興味があるが、疾患の保険適用取得の費用が大きいと言われたことがあり、簡単な疾患（高血圧など）、保険採用に費用がかからない方が得といった感じ。
- 大学では強力な抗腫瘍効果を示す薬を有望なシーズとして捉える傾向が強いが、企業は強力な抗腫瘍効果とともに、生体に対する安全性に関する評価を重要視する。

研究開発費

- 製薬企業からの研究補助に対する大学側の受入方法には、委任経理金（寄附）や共同研究、委託研究費など様々な形態があるが、企業倫理に基づいた研究費の納入形態と大学側が使い勝手のよい研究費の納入形態とが異なるため、研究費の発展的使用についての認識が異なっていたことがある。
- 1つの研究（臨床）に対して、企業からの支援と公的支援とを同時に受けることができるかどうか。

その他

- 機密契約等がかなり厳しい。学生にとっては学会発表が重要であることから、連携が困難なことが多い。
- 大学での研究データの信頼性（再現性）が低い。その理由は、学生が主として実験をしており、SOPもない。
- 大学の研究者はシーズという名の研究をしたい。企業はシーズを実用化してもらいたい。認識が全く違います。
- ベンチャーと組んだ時は無茶と思われるような臨床研究を提案されたこともありましたが、その後、別の製薬企業と組んだ時は開発する意欲に疑いがもたれるほどゆったりとした態度で、当然成果が出ず、開発計画自体が消滅した経験もあり、どこを押してどこで我慢するかについて認識がまったく異なっていました。

(3) 創薬支援ネットワークの機能に対する期待

平成 24（2012）年 6 月に公表された「医療イノベーション5か年戦略」（医療イノベーション会議）では、革新的医薬品・医療機器の開発のため、世界レベルのインフラ整備を推進することとされた。特に新薬実用化については、オールジャパンでの創薬支援体制として、独立行政法人医薬基盤研究所が中心となる創薬支援ネットワークを構築されることになった。

創薬支援ネットワークは、大学等研究機関における優れた研究成果を確実に医薬品の実用化につなげることができるように、基礎研究等から医薬品の実用化まで切れ目なく支援するため創薬支援体制として、独立行政法人医薬基盤研究所を中心に関係府省・創薬関連研究機関等の連携により構築される。

創薬支援ネットワークにおいては、有望なシーズの情報収集・調査や評価・選定をはじめ、

研究に対する出口戦略の策定・助言、応用研究から非臨床試験を中心とした技術的助言や支援、企業連携支援等を行うとともに、これに関連する重点的な研究開発費の助成等を行うことを通じて実用化を支援する役割を担うことになる。

本調査では、前述の創薬支援ネットワークの各機能に対する研究者の期待・要望等を収集した。



出典:「医療イノベーションの推進により目指すことと厚生労働省の取り組み」

① 機能1：有望シーズの情報収集・調査・評価・選定

第1の機能である「有望シーズの情報収集・調査・評価・選定」については、大学等研究機関の有するシーズ情報は、特許事項に抵触するためその集約が図られず、アカデミア内はもちろん、製薬企業等とも情報共有が進んでいない。そのような現状を踏まえ、創薬支援ネットワークには、シーズに関する広範な情報収集を積極的に行い、製薬企業等へリアルタイムに情報提供を行う機能が求められている。あわせて、特許に係る相談窓口機能を求める意見もみられた。

また、シーズの評価にあたっては、適正かつ公平であり、市場性や実現性を考慮する視点が必要であり(評価の根拠の開示も重要である)、評価者の資質として多様な視点からの評価が

可能な人材が求められている。

広範な情報の収集機能

- ・シーズ情報は特許事項であることもあり、学会等を通じて収集しにくい。したがって、創薬支援ネットワーク内に位置付けられる臨床研究グループは創薬開発をしないことを前提として守秘義務を担保した上で基礎研究シーズの情報を自由に閲覧し、シーズ開発者と協議の上、臨床研究に展開できる権利を持つようなシステムが必要である。
- ・大学等の研究機関の研究者は、自らの研究領域外の情報は基本的に所持していないので、非常に広い範囲の研究者から情報を集めることが必要である。
- ・全国の大学や研究機関で開発された有望シーズについて、最新の情報を調査、評価し、リアルタイムにインターネット上で専門外の研究者や企業の人でも理解しやすく、分野別や目的別に容易に調べることができる情報を与えることが重要である。
- ・情報収集は「応募を待つ」というスタンスではなく、積極的に各大学を訪問して情報を集め、恒常的に続くシステムを構築する。
- ・製薬企業の下請けにならないように、各企業のテーマを開示すべきである。

特許事項の相談窓口機能

- ・相談窓口を設けて、特許等を含めて指導してほしい。
- ・知財の助言が欲しい。
- ・特許の出願と管轄の機能を有してほしい。
- ・スーパー早期審査の仕組みを継続、引き継ぐ。

評価の視点

- ・研究者は自分の研究の全体的な位置づけ、価値などをつかめないで、適切な評価が重要である。
- ・情報が調査、評価、選定のためのみに使用され（機密の保持）、公平に評価されることが重要である。
- ・科学的インパクトも大事だが、特許やGMP製造疾患の市場性、臨床試験の実行可能性等で判断すべきである。
- ・評価などの説明も明示してほしい。

評価者の資質

- ・全てにおいて、優れた見識をもつ評価者とシステムが必要。
- ・大学の研究者のみでは無理であるため、新聞記者やベンチャー社長など、幅広い職種の知識、アイデア、豊富な人が選定すべき。
- ・新薬開発に関与する臨床医の意見を取り入れてほしい。
- ・評価は非常に難しく、製薬業界の視点を持つ人材（特に、独創的、画期的な医薬品開発に関する最先端研究の経験に乏しい者）が評価すると、かえって画期的なシーズを見逃すことになる可能性もある。ただし、大学等の研究機関の研究者が評価するにしても、優秀な基礎的研究成果を有する学者が必ずしも適切な評価者となれるかどうかは疑問である。

② 機能2：臨床研究・治験につなげるための出口戦略の策定・助言

第2の機能である「臨床研究・治験につなげるための出口戦略の策定・助言」については、「倫理審査機能」、「非臨床試験機能」、「臨床試

験促進機能」、「企業とのマッチング機能」、「成功事例に関する広報機能」を求める意見が寄せられた。

倫理審査機能

- ・倫理規定が各施設によって大きく異なり、施設毎に研究実施前段階での困難さが異なる。さらに、他施設共同研究が実施しにくい。倫理規定の統一化を図るために、倫理審査を一括して担当する公的施設が必要である。研究シーズを持つ施設と臨床研究を実施する施設が必ずしも一致しない。したがって、臨床研究用の施設を選定する必要がある。

非臨床試験機能

- ・いわゆる非臨床試験に関しては、専門機構で進めて欲しい。大学で学生が行うには無理がある。

臨床試験促進機能

- ・創薬情報とともに全国の臨床試験体制情報を集約し、「創薬情報から臨床試験情報」の流れを国として構築する。
- ・ヒトの臨床試験が行いやすい組織が必要である。

企業とのマッチング機能

- ・連携先の製薬企業の仲介と交渉支援等は非常に有益である。企業があまり食指を動かさない、希少疾患治療薬とか既存約の現行適用疾患外の使用などについては、ニーズがあると思う。

成功事例に関する広報機能

- ・実際に有望シーズから実用化につながった成功例を具体的に評価、公表し、今後の新しい有望シーズの実用化に向けた参考になる情報を与えることが重要である。

③ 機能3：探索～最適化研究の支援

第3の機能である「探索～最適化研究の支援」については、下記のような機能を求める意見が寄せられた。

- ・化合物ライブラリー整備やハイスループットならびにインシリコでの化合物スクリーニングの支援、有機化学合成による構造展開の支援は非常に重要であるが、外部機関への公平なサービス業務に徹底するべきである。知財権も主張しない方向がよい。

- ・開発がスピードアップを図るための適切な支援をしてほしい。

- ・全国から集められた有望シーズと関連する企業とのマッチングを行い、実際の橋渡し研究の実施に向けた環境整備について助言を行うことが求められる。

- ・共同・委託研究に指定された臨床グループは、理化学研究所、産業技術総合研究所との協議の上、臨床試験を実施するか否かの判断を行う。このような臨床グループに指定されたことによる報酬として、実際に臨床試験を実施した場合の成果報酬としての研究費の支援を受ける必要がある。

- ・化合物の最適化のため、非臨床試験の実施する資金が必要である。

- ・人工酵素運搬体の応用範囲は広いので、各フィールドで最適化研究を行ってゆく必要はある。

④ 機能4：研究開発費の支援（助成）

第4の機能である「研究開発費の支援（助成）」については、橋渡し研究のみならず、基礎研究への研究開発費の長期的な助成を求める意見があった。

その他、人材確保のための助成、大学等研究機関と企業のマッチングの成功事例に対する助成等といった意見も寄せられた。

基礎研究への開発費の助成機能

- ・製薬企業は、有望なリード化合物が得られていない状況では、なかなか共同開発に踏み出さないことを改めて実感している（こちらの権利を完全に放棄すれば、もっと早い段階から参加するとは思いますが）。したがって、基礎段階の研究とそこまでをつなぐ研究開発費の支援（助成）は、最も重要である。

橋渡し研究への開発費の助成機能

- ・全国から集められた有望シーズを実際に実用化しようとする企業や研究機関に対して、一定期間の研究開発費を援助すること。
- ・選択する能力の向上、決めたら実用化まで（5年以上）支援
- ・資金がムダでなくならないよう、各ステージに応じた助成額を必要とされる時にタイムリーにいただきたい。

その他の機能

- ・特に人材雇用のための助成、あるいは人員の派遣を希望する。
- ・製薬企業と研究機関のベストマッチングを実現させるシステムの構築をし、その上でベストマッチングペアに助成を。
- ・臨床研究だけを運営・実施するための時間労働的な職位が大学には無いため、臨

床業務と臨床研究を同時進行しなければいけない。臨床研究のための時間を大学から買い取るような研究費と大学側のシステムが必要である。

(4) ヒアリング調査結果の概要

1) A社

製薬企業として、国の取組である「創薬支援ネットワーク」創設の方向性には期待している。ただし、「橋渡し」というコンセプトとしては従来からあるものであり、この創薬支援ネットワーク創設により何が変わるのか、について明確にする必要がある。また、創薬支援ネットワークには「リーダーシップ」と「評価体制」の2点が重要であり、特に評価にあたって、マイルストーンの目標、評価基準を明確にするべきである。

現在、アカデミアのシーズについては、各大学の産学連携本部からの紹介や、各種学会等での研究者からの発表によって情報収集を行っている。しかし、企業の開発ポートフォリオ全体をみると、アカデミアのシーズから開始されたものは少ない。

アカデミアのシーズの導入がうまくいかない理由としては以下の点が挙げられる。

- ・ターゲットバリデーションも不十分なシーズが多いため、製薬企業はリスクの高いものに投資をすることは出来ない。

- ・アカデミアと製薬会社をつなぐ機能として、応用に向けた視点を良く分かっている人、つまり、製薬企業出身で研究開発経験があり、各マイルストーンで頻繁に問題となる点を良く理解している人が窓口にいることが必要になる。

しかし、アカデミアが基礎的な研究をするのは重要な機能であるが、例えば化合物ライブラリやスクリーニング1つとっても、各大学で準備できる設備は非常に小規模なものに限られる。そのような場合は、共同利用施設的に集中

して行うのが良いのではないか。

2) B社

著名な研究者からの共同研究依頼は従来からあるが、本当の意味での橋渡しに向けての取組みはなかった。しかし、2010年問題（2010年に大型医薬品の特許が一斉に切れる問題）を背景として、企業側のオープンイノベーションの取組みがここ数年進んでいる。

しかし、企業側からみると、アカデミアは企業の unmet medical need（薬や治療法が研究されていない医療ニーズ）を理解しているとは思えないのが現状である。逆に言えば、企業の unmet medical need がアカデミアにうまく伝わっていないともいえる。例えば、アカデミアは安全性を軽視して、副作用が起こる可能性の高いターゲットを選択してしまう傾向も感じられる。昔であれば、抗がん剤などは有る程度毒性があってもやむなしという考え方もあったが、今は許されないものであり、企業としては投資リスクが高すぎるという判断をせざるをえない。また、アカデミアの研究者はどうしてもリサーチ指向であり、それは研究者の評価基準の問題（例えば、論文の数により評価するなど）でもある。

そのため、アカデミアのシーズと、企業のシーズのマッチングを行うシステムの確立が必要である。

アカデミアのシーズについては、国内の地方大学も含めた各大学の TLO（Technology Licensing Organization）や産学研究本部から情報収集を行っているが、特許化されたものしかリストが無く、研究段階のものを把握できていない。研究段階のものについても（他企業と既に共同研究しているものであっても）、その存在についてのリストを公表してほしい。なお、海外のアカデミアのシーズについては、訴訟リスクが発生するため積極的には情報収集を行っていない。

また、知的財産の問題については、以前は特許申請前に論文を出してしまう研究者が多くみられたが、最近は減ってきているように感じる。また、POC (Proof of concept) までアカデミアには求めておらず、それは企業で作成した方が早いケースも多いのではないかと。企業としては、新規のシーズについては、*in vitro* で出来たぐらいの早い段階での情報提供を期待したい。

創薬支援ネットワークの創設にあたっては、まず、人材の確保が重要となる。具体的には、知財・目利き機能を担える人材が必要であろうし、*medicinal chemist* も必要である。加えて、マイルストーンで *go no-go decision* ができる人材も重要である。

また、知財戦略については、特許戦略、出口戦略の策定が重要である。特許は早く申請すればいいというものでもなく、競合の状況の特許出願状況から探りながらタイミングを図ることが肝要である。

さらに、企業がライブラリーの数を1社で増やすのはコスト面から限界を迎えており、ライブラリーの共通部分を共同利用できる機能が求められる。

D. 考察

(1) 研究機関が導出したシーズを実用化するために

平成24年6月に公表された「医療イノベーション5か年戦略」では、革新的医薬品の開発のため、世界レベルのインフラ整備を推進するとされている。

創薬支援ネットワークの機能に期待が寄せられる反面、アカデミアの有するシーズ情報の集約が図られず、大学内はもちろん、製薬企業とも情報の共有が進んでいない。

この現状を打破するため、創薬支援ネットワークには、「シーズに関する広範な情報収集」の

機能が求められ、この情報を製薬企業へリアルタイムに提供を行う必要がある。

また、「倫理審査機能」「前臨床試験機能」「臨床試験支援機能」「企業とのマッチング機能」「成功事例に関する広報機能」を求める意見も多く寄せられた。

化合物ライブラリーの整備やハイスループットスクリーニングの支援強化、有機化学合成による構造解析の支援は特に重要である。

橋渡し研究のみならず、基礎研究への研究開発費の長期的助成ならびに実用化されるまでの長期間の支援も併せて必要であることが明らかになった。

(2) 創薬開発のリスクを抑えるために

アカデミアと製薬企業とがすでに包括契約を締結し、実用化で成功している *Lead Discovery Center* などの創薬支援サポートシステムは本邦の創薬支援のあり方の参考になり得る。

現在、省庁ごとに機能している、理化学研究所、基盤研究所、産業総合研究所が持っている、創薬開発の技術をどのようにして、新たな公的創薬支援機関に集約させるのかも重要な課題であろう。特に、ハイスループットスクリーニングなどのノウハウの集積が期待される。

アカデミアから導出されたシーズを早期に開発フェーズに移行させるためには、公的創薬支援機関、アカデミア、製薬企業の3者が創薬開発に関する役割をどのように分担するのか明確に示す必要がある。

公的創薬支援機関はアカデミアが導出したシーズの中から臨床開発が可能なレベルまでスクリーニングする役割を担う。

次にアカデミアは、臨床薬理試験および *PoC* 試験を自ら実施し、製薬企業が興味を示すに十分な *PoC* 試験結果を公表することにより製薬企業との共同開発に展望を広げる。

最後に製薬企業は、*PoC* 試験結果を分析し、自

社のポートフォリオを補完しうる候補物質をアカデミアと連携し、検証試験を企画・実施する。

このように開発のリスクを分散させ、産・学・官の役割分担を明確にすることにより、早期探索臨床試験（PoC 試験）を実施するまでの道りをつけることが重要である。まさしくこの様な機能が「臨床研究中核病院」に求められており、このような早期探索試験にチャレンジする ARO の体制の整備が急務である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第 33 回日本臨床薬理学会学術総会にて発表

「Public Drug Development Support Agencies in Western Countries and Research Results on Seed Development in Academic Research Institutions」
Yasuhisa Fujii¹⁾, Junpei Kamimoto¹⁾, Hideki Hanaoka¹⁾, Manabu Yamazaki²⁾, Yuichirou Inagaki²⁾, Rie Himuro²⁾

1) Chiba University Clinical Research Center

2) Mizuho Research Institute

G. 知的財産の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍 なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakuma T <u>Hanaoka H</u> et al	Neuroprotective therapy using granulocyte colony-stimulating factor for patients with worsening symptoms of thoracic myelopathy: a multicenter prospective controlled trial.	Spine	37(17)	1475-8	2012
Nagato K, <u>Hanaoka H</u> et al	Accumulation of Activated Invariant Natural Killer T Cells in the Tumor Microenvironment after α -Galactosylceramide-Pulsed Antigen Presenting Cells	J Clin Immunol	32(5)	1071-81	2012
<u>花岡英紀</u> 他	中央IRB等への移行過程で生じた課題とその解決に向けた取り組み	薬理と治療	40 (6)	457-458	2012
加藤啓、 <u>花岡英紀</u> 他	脊椎障害性疼痛に対する顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の治療効果	千葉医学	88	1-9	2012

IV. 研究成果の刊行物・別刷

CLINICAL CASE SERIES

Neuroprotective Therapy Using Granulocyte Colony–Stimulating Factor for Patients With Worsening Symptoms of Thoracic Myelopathy

A Multicenter Prospective Controlled Trial

Tsuyoshi Sakuma, MD,* Masashi Yamazaki, MD, PhD,* Akihiko Okawa, MD, PhD,* Hiroshi Takahashi, MD,* Kei Kato, MD,* Mitsuhiro Hashimoto, MD,* Koichi Hayashi, MD, PhD,* Takeo Furuya, MD, PhD,* Takayuki Fujiyoshi, MD, PhD,* Junko Kawabe, MD, PhD,* Chikato Mannoji, MD, PhD,* Tomohiro Miyashita, MD, PhD,* Ryo Kadota, MD, PhD,* Yukio Someya, MD, PhD,* Osamu Ikeda, MD, PhD,* Tomonori Yamauchi, MD, PhD,* Masayuki Hashimoto, MD, PhD,* Toshimi Aizawa, MD, PhD,† Atsushi Ono, MD, PhD,‡ Shiro Imagama, MD, PhD,§ Tokumi Kanemura, MD, PhD,¶ Hideki Hanaoka, MD, PhD,|| Kazuhisa Takahashi, MD, PhD,* and Masao Koda, MD, PhD*

Study Design. An open-labeled multicenter prospective controlled clinical trial.

Objective. To confirm the feasibility of granulocyte colony–stimulating factor (G-CSF) administration for patients with thoracic myelopathy.

Summary of Background Data. Although G-CSF is best known as an important cytokine commonly used to treat neutropenia, it also has nonhematopoietic functions. Previous experimental studies have shown that G-CSF can enhance tissue regeneration of several organs, such as the heart and the brain. We previously reported that G-CSF promotes functional recovery after spinal cord injury in rodents. On the basis of those findings, we started a clinical trial of neuroprotective therapy, using G-CSF for patients with worsening symptoms of thoracic myelopathy.

From the *Department of Orthopaedic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, Chuo-ku, Chiba, Japan; †Department of Orthopaedic Surgery, Tohoku University School of Medicine, Miyagi, Japan; ‡Department of Orthopaedic Surgery, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Aomori Prefecture, Japan; §Department of Orthopaedic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan; ¶Spine Center, Konan Kosei Hospital, Aichi, Japan; and ||Department of Clinical Research, Chiba University Hospital, Chiba, Japan.

Acknowledgment date: September 6, 2011. Revision date: January 13, 2012. Acceptance date: January 30, 2012.

The device(s)/drug(s) that is/are the subject of this manuscript is/are not FDA approved for this indication and is/are not commercially available in the United States.

Health Labour Science Research Grant of Japan funds were received to support this work.

No benefits in any form have been or will be received from a commercial party related directly or indirectly to the subject of this manuscript.

Address correspondence and reprint requests to Masashi Yamazaki, MD, PhD, Department of Orthopaedic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8677, Japan; E-mail: masashiy@faculty.chiba-u.jp

DOI: 10.1097/BRS.0b013e318260cc71

Spine

Methods. Patients whose Japanese Orthopaedic Association (JOA) score for thoracic myelopathy had decreased 2 points or more during a recent 1-month period were eligible for entry. After giving informed consent, patients were assigned to G-CSF and control groups. The G-CSF group (n = 10) received G-CSF 10 µg/kg per day intravenously for 5 consecutive days. The control group (n = 14) received similar treatments as the G-CSF group except for G-CSF administration. The primary outcome was JOA recovery rate at 1 month after G-CSF administration or initial treatment.

Results. There was greater improvement in neurological functioning between baseline and 1-month follow-up in the G-CSF group (JOA recovery rate: 29.1 ± 20.5%) than in the control group (JOA recovery rate: 1.1 ± 4.2%) ($P < 0.01$). No serious adverse events occurred during or after the G-CSF administration.

Conclusion. The results provide evidence that G-CSF administration caused neurological recovery in patients with worsening symptoms of thoracic compression myelopathy.

Key words: neuroprotective therapy, granulocyte colony–stimulating factor, thoracic myelopathy, clinical trial. **Spine 2012;37:1475–1478**

Granulocyte colony–stimulating factor (G-CSF) is a 19.6 kDa glycoprotein. It is best known as a growth factor for hematopoietic progenitor cells and is commonly used to treat neutropenia and to mobilize peripheral blood-derived hematopoietic stem cells for transplantation.¹ Several experimental studies have indicated that G-CSF also has nonhematopoietic functions and can enhance the tissue regeneration of several organs such as the heart and the brain.^{2,3} We previously reported that G-CSF promotes functional recovery after spinal cord injury in rodents.^{4–6}

On the basis of the experimental results described earlier, we hypothesized that administration of G-CSF can effect neurological recovery in patients with progressive compression

www.spinejournal.com 1475

Copyright © 2012 Lippincott Williams & Wilkins. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

myelopathy and started a phase IIIa clinical trial of G-CSF neuroprotective therapy.⁷ In this study, we conducted a multicenter prospective controlled clinical trial (phase IIb) to assess the feasibility of the G-CSF therapy for patients with worsening symptoms of thoracic compression myelopathy.

MATERIALS AND METHODS

This clinical trial was designed as an open-labeled multicenter prospective controlled study and was performed with the approval of the institutional review board of each participating institute. Since April 2010, we recruited patients 20 to 85 years of age, in whom the Japanese Orthopaedic Association (JOA) score (full score = 11 points) decreased 2 points or more during a recent 1-month period.⁷

We assigned patients to a G-CSF group and a control group. Patients in the G-CSF group were given G-CSF 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per day intravenously for 5 consecutive days. Patients in the control group were enrolled in similar treatments as the G-CSF group except for the G-CSF administration. To evaluate neurological improvement resulting from neuroprotective therapy with G-CSF, we planned to follow patients in both groups without surgical treatment for 1 month after G-CSF administration or initial treatment and to provide them with equivalent conservative treatment, such as bed rest. When patients were given informed consent documents, we explained our plans regarding the time of surgery, and we administered G-CSF only to those patients who agreed with the protocol.⁷ The G-CSF therapy was performed only in the institute to which the corresponding author (MY) belonged. At the other institutes, patients were treated without G-CSF administration.

The primary outcome was the JOA recovery rate at 1 month after G-CSF administration or initial treatment. We evaluated the patients' severity of myelopathy using the JOA score.⁷ Then, we evaluated their motor and sensory functions by determining scores for muscle power and pain sensation according to the American Spinal Injury Association score.⁷ In this study, 2 orthopedic spine surgeons specializing in thoracic spine surgery evaluated patients' neurological status independently after G-CSF administration and then mean data were calculated. In addition, we analyzed hematological data from the treated patients.

Statistical analyses were performed using a Mann-Whitney *U* test and a Fisher exact probability test. A *P* value less than 0.05 was considered statistically significant. Results are presented as means \pm standard deviation of the mean.

RESULTS

Patient Data

Between April 2010 and October 2010, 24 patients (10 patients in the G-CSF group and 14 patients in the control group) were enrolled and examined for 1 month. Patient data for both groups are summarized in Table 1. In the control group, many patients had the most stenotic level at the lower thoracic spine (T9–T12), although no statistical difference was observed in the distribution of the most stenotic level

TABLE 1. G-CSF and Control Group Patient Data

	G-CSF	Control
No. of patients	10	14
Sex		
Male	9	11
Female	1	3
Age, <i>M</i> \pm SD (range), yr	49.7 \pm 8.9 (32–74)	53.1 \pm 10.6 (22–72)
Diagnosis		
Thoracic OPLL	5	4
Thoracic OLF	2	6
Thoracic spondylotic myelopathy	3	4
Most stenotic level		
Upper thoracic (T1–T4)	4	4
Middle thoracic (T5–T8)	4	2
Lower thoracic (T9–T12)	2	8
Surgical procedure		
Posterior decompression	5	10
Posterior decompression with instrumented fusion	5	4

G-CSF indicates granulocyte colony-stimulating factor; OPLL, ossification of posterior longitudinal ligament; OLF, ossification of ligamentum flavum.

between the G-CSF and control groups. No statistical difference was observed between groups regarding the spinal canal occupation ratio by heterotopic ossification or vertebral spurs at the most stenotic level.

Neurological Recovery

The JOA score immediately before G-CSF administration or initial treatment was 3.8 ± 1.3 in the G-CSF group and 4.1 ± 1.4 in the control group, showing no statistical difference between groups (Table 2). There was greater improvement in neurological functioning between baseline and 1-month follow-up in the G-CSF group (JOA recovery rate: $29.1 \pm 20.5\%$) than in the control group (JOA recovery rate: $1.1 \pm 4.2\%$) ($P < 0.01$) (Table 2).

Regarding the muscle power score, greater improvement between baseline and 1-month follow-up was observed in the G-CSF group (improvement of muscle power score: 2.8 ± 2.8) than in the control group (improvement of muscle power score: 1.6 ± 5.3) ($P < 0.05$) (Table 2).

There was also greater improvement in the pain sensation score between baseline and 1-month follow-up in the G-CSF

TABLE 2. Neurological Recovery

	G-CSF M ± SD (range)	Control M ± SD (range)	P
JOA score			
Immediately before treatment	3.8 ± 1.3 (1–5.5)	4.1 ± 1.4 (1.5–6.0)	0.501
One month after treatment	5.7 ± 2.4 (1.0–9.0)	4.3 ± 1.3 (2.5–6.0)	0.061
Recovery rate	29.1 ± 20.5 (0.0–63.6)	1.1 ± 4.2 (0.0–15.8)	<0.01
Muscle power score			
Immediately before treatment	41.9 ± 7.8 (22–50)	37.0 ± 15.5 (0–50)	0.884
One month after treatment	44.7 ± 7.6 (25–50)	38.6 ± 12.6 (20–50)	0.241
Increase of muscle power score	2.8 ± 2.8 (0–9)	1.6 ± 5.3 (0–20)	<0.05
Pain sensation score			
Immediately before treatment	68.3 ± 9.7 (59–78)	74.1 ± 9.8 (60–92)	0.364
One month after treatment	74.7 ± 10.4 (62–88)	74.9 ± 8.9 (64–92)	0.578
Increase of pain sensation score	6.4 ± 5.5 (1–17)	1.0 ± 3.2 (0–12)	<0.01

Recovery rate = (postoperative score – preoperative score/full score – preoperative score) × 100 (%).

Muscle power score (motor: 0–50 points) and pain sensation (pin prick: 0–98 points) score were defined according to the American Spinal Injury Association score.

G-CSF indicates granulocyte colony-stimulating factor; JOA score, Japan Orthopaedic Association score (thoracic myelopathy: 0–11 points).

group (improvement of the pain sensation score: 6.4 ± 5.5) than in the control group (improvement of the pain sensation score: 1.0 ± 3.2) (P < 0.01) (Table 2).

Blood Data and Adverse Events

In the G-CSF group, white blood cell count immediately before G-CSF administration was 7.3 ± 1.6 (× 10³/mm³). During the administration, it increased up to 36.7 ± 9.4 (× 10³/mm³), ranging from 19.2 to 50.3 (× 10³/mm³) (Table 3). G-CSF mobilized cells of the neutrophil lineage, but lymphocytes were not affected (Table 3). G-CSF also caused an increase of monocytes. There was no significant change in inflammation during G-CSF administration, as indicated by C-reactive protein levels (Table 3).

In this series, there was no patient who showed bone pain or hepatic dysfunction after the G-CSF administration. No other severe adverse event occurred during or after the administration.

DISCUSSION

To date, 3 clinical trials of G-CSF administration for neurological disorders have been reported; 2 for amyotrophic lateral sclerosis^{8,9} and 1 for cerebral infarction.¹⁰ Zhang *et al*⁸ reported that the progression of amyotrophic lateral sclerosis symptoms was inhibited by G-CSF administration, although they did not use controls. Neffussy *et al*⁹ performed a controlled study, but they showed no significant difference in the progression of amyotrophic lateral sclerosis symptoms between their G-CSF-treated group and controls. A

single clinical trial with G-CSF administration for cerebral infarction has been reported by Shyu *et al*.¹⁰ They reported that neurological symptoms were significantly improved by G-CSF administration.

In this study, we conducted the first clinical trial using G-CSF for patients with worsening symptoms of thoracic

TABLE 3. Hematological Data Before and After G-CSF Administration

	Baseline M ± SD (range)	Peak Value After G-CSF Administration M ± SD (range)*	P
WBC, ×10 ³ /mm ³	7.3 ± 1.6 (5.0–10.3)	36.7 ± 9.4 (19.2–50.3)	<0.01
Neutrophils, ×10 ³ /mm ³	4.6 ± 1.4 (2.1–6.9)	30.6 ± 6.7 (16.6–40.5)	<0.01
Lymphocytes, ×10 ³ /mm ³	2.1 ± 0.4 (1.5–2.5)	2.4 ± 0.7 (1.5–3.2)	0.29
Monocytes, ×10 ³ /mm ³	0.4 ± 0.2 (0.2–0.8)	1.9 ± 0.9 (0.7–2.8)	<0.01
CRP, mg/dL	0.1 ± 0.1 (0.0–0.3)	0.3 ± 0.2 (0.1–0.6)	0.08

*Highest level between the first and seventh day after G-CSF administration.

G-CSF indicates granulocyte colony-stimulating factor; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein.