

201433007A

厚生労働科学研究委託費

創薬基盤推進研究事業

産学官連携研究の促進に向けた創薬ニーズ等調査研究

(H26-創薬-一般-007)

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 高柳 輝夫

平成27(2015)年3月

## 報告書の修正について

本報告書を利用することが可能であるため、以下の通り修正しました。

文献番号：201433007A

課題番号：H26-創薬-一般-007

補助金名：厚生労働科学研究費補助金

研究事業名：【委託費】創薬基盤推進研究事業

年度・研究成果の区別：平成 26(2014)年度 総括・分担研究報告書

研究課題名：産学官連携研究の促進に向けた創薬ニーズ等調査研究

研究代表者名：高柳 輝夫

### 【修正箇所】

平成 26 年度創薬資源調査班・調査報告書「次世代医療に向けたコホート研究の動向」  
及び平成 26 年度(2014 年度)国外調査報告書奥付ページ

「発行元の許可なくして転載・複製を禁じます。」を削除

### 【修正理由】

当初「発行元の許可なくして転載・複製を禁じます。」と記載されていたが「厚生労働科学研究成果データベース閲覧システム コンテンツ利用規約」に則り、本報告書を利用することが可能であるため、記載を削除した。

平成 30 年 9 月 28 日

研究代表者 高柳 輝夫

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団が実施した平成26年度「産学官連携研究の促進に向けた創薬ニーズ等調査研究」の成果を取りまとめたものです。

# 目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
産学官連携研究の促進に向けた創薬ニーズ等調査研究 .....	1
高柳 輝夫	
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. 医療ニーズ等に関する調査研究・情報提供 .....	3
山下 剛一	
2. 先端医療に係る規制動向調査研究 .....	9
井口 富夫	
3. 創薬推進のための調査研究 .....	12
加藤 正夫	
III. 学会等発表実績 .....	36
IV. 研究成果の刊行物 .....	37

## 産学官連携研究の促進に向けた創薬ニーズ等調査研究

### —総括研究報告—

業務主任者 高柳 輝夫 公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団理事長

研究要旨：本研究事業は、臨床の場における医療ニーズ、先端医療における規制動向、先端医療技術、創薬研究資源等に関する国内外における状況や今後の展望についてのタイムリーなテーマを選択し、調査に際しては、産学官の関係者からの情報収集とともに、関係者の対話による相互理解の促進を図ることを目的に調査研究や情報提供を実施した。平成26年度は、本研究の初年度として、研究代表者の所属機関が過去4回にわたり実施してきた医療ニーズ調査を実施し、産学官の創薬研究の推進にあたり、目指すべき方向性を明らかにするとともに、世界をリードできる日本の技術として期待される再生医療の規制動向を調査するとともに、実用化に向けての議論の場としてのワークショップを開催した。その他、創薬に資するコホート研究の現状や国内外の関連技術に関する調査を実施し、報告書を取りまとめた。

#### A. 研究目的

本研究事業は、長寿社会における保健・医療・福祉に関する政策的課題解決に向け、先導的な研究成果の獲得を目指す。

#### B. 研究方法

本研究事業は、創薬に資する多面的な調査研究を実施するため、各研究分担者を中心に研究協力者からなる調査班を構成し、調査対象分野の専門家からの聞き取り調査、アンケート調査を実施し、解析を行う。

平成26年度は、3年計画の1年目として以下の3分担研究分野について調査研究等を実施した。

1. 医療ニーズ等に関する調査研究・情報提供
2. 先端医療に係る規制動向調査研究
3. 創薬推進のための調査研究

具体的には、1. 医療ニーズ等に関する調査研究・情報提供では、医師を対象としてWEBを活用したアンケート調査を実施し、解析を行った。将来動向調査では、ロコモティブシンドロームに関し日本整形外科学会の協力を得て、学会を通じてアンケートの案内を行い、WEBを活用したアンケート調査を実施した。情報提供としてセミナー、ワークショップ、国立試験研究機関等の研究を企業研究者に紹介する基礎研究講習会を実施した。

2. 先端医療に係る規制動向調査研究においては、規制動向調査として再生医療に関して、専門家、企業関係者、行政機関等を対象にヒアリング調査を実施した。

3. 創薬推進のための調査研究においては、国外調査として、欧米各国における先端技術の医療・医薬品に関する規制動向に焦点を当てた調査を、創薬資源調査として、次世代医療に向けてのコホート研究について、実施研究機関等の訪問調査を実施した。

#### C. 研究結果

医療ニーズ等に関する調査研究・情報提供においては、これまで財団が過去4回にわたり実施してきたアンケート調査を踏まえ、60疾患について医療ニーズ調査を実施し、治療満足度、医薬品の貢献度ともに前回の調査より高くなっていることが明らかとなった。また、ロコモティブシンドロームの将来動向に関してアンケート調査と分析を実施し、報告書として取りまとめた。セミナーとして、うつ病のバイオマーカーや新たな治療ターゲット等、がんの免疫療法・分子標的薬等の治療戦略等について実施した。また、ワークショップとして再生医療をテーマに取り上げ、情報提供を行った。さらに、独立行政法人国立がん研究センターの研究活動を医薬関連企業の研究者に紹介した。

先端医療に係る規制動向調査研究では、26年11月の再生医療に係る法令の施行等に関連した規制動向や関係業界の動向等をヒアリング調査により、報告書としてとりまとめた。創薬推進のための調査研究では、がん等の難治性疾患—アンメットメディカルニーズをキーワードに欧米のベンチャー企業を含む医薬関連企業、研究・医療機関、

ライフサイエンス関連行政機関等を訪問し、創薬技術・戦略に関する最新情報を入手した。また、国内のコホート研究機関を訪問調査し、各コホートがめざす研究目的や現状等について報告書として取りまとめた。

#### D. 考察

本研究事業では、振興の重要性が増大している創薬研究分野で、保健・医療・福祉分野への公益性に寄与するアカデミア・国立試験研究機関等と社会へ医薬品や医療機器等を提供する医薬関連企業の研究者による産学官連携研究の推進に資する調査研究を行うことにより、これまで有効な治療薬が見出されていない疾患に対して画期的な治療法等を提供することが期待されている。また、進歩が著しい分析技術を応用した新たな医療・診療技術、あるいは再生医療など新たな医療の形態に関する調査研究により、関係者間の情報共有が促進され、有用な新規医療技術の開発、実用化に繋がるものと期待される。

「医療ニーズ等に関する調査研究・情報提供」においては60疾患にかかる医療ニーズ調査ロコモティブシンドロームの将来動向調査ならびにセミナーの開催、「先端医療に関する規制動向調査研究」においては、法改正の施行にともない、注目されている再生医療についての規制動向を詳細に検討した。「創薬技術・戦略に関する調査研究」では、欧米各国における最新の医薬品産業の動向を把握するとともに、創薬に関連する科学・技術の進展と先端的医療技術開発の現状等を調査、分析した。

また、「医療ニーズ等に関する調査研究・情報提供」の一環として、基礎研究講習会を独立行政法人国立がん研究センター研究所において実施し、同研究所の研究業績や成果等についての情報提供の機会を得、国立機関の研究者と製薬企業等の研究者との情報交換の場として活用し、成果を挙げた。

HS財団のこれらの活動は、官民共同研究推進及びマッチング環境の整備の一環として期待されるものである。

#### E. 結論

本年度は研究の初年度にあたること、また、厚生労働科学研究費補助金から厚生労働科学研究委託費へと運用が変更になり、調査研究体制と管理

体制の構築を図るとともに、研究目的を踏まえた年次計画に従い、調査研究を実施した。

研究分担者においては、それぞれの研究課題について研究目的を達成すべく精力的に取り組んだ。研究成果は、「先端医療に関する規制動向調査研究」及び「創薬推進のための調査研究」と情報収集を実施し、報告書を作成し、政策提言を関係各所に提示した。「医療ニーズ等に関する調査研究・情報提供」については、報告書を作成し、政策提言を関係各所に提示するとともに、創薬に資するテーマを選定し、セミナー、ワークショップ等を開催し、情報提供を行った。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 平成26年度(2014年度)国内基盤技術調査報告書「60疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズ」(公財)ヒューマンサイエンス振興財団、平成27年3月9日 100ページ
2. 平成26年度(2014年度)将来動向調査報告書「ロコモティブシンドロームの将来動向」(公財)ヒューマンサイエンス振興財団、平成27年3月9日 92ページ
3. 平成26年度(2014年度)規制動向調査報告書「再生医療の実用化の課題と規制動向」(公財)ヒューマンサイエンス振興財団、平成27年3月10日 142ページ
4. 平成26年度(2014年度)創薬資源調査報告書「次世代医療に向けてのコホート研究の動向—創薬ならびに個別化医療や予防医療への貢献の道を探る」(公財)ヒューマンサイエンス振興財団、平成27年3月10日 208ページ
5. 平成26年度(2014年度)国外調査報告書「がん等の難治性疾患の革新的治療法開発の新たな潮流を探る」(公財)ヒューマンサイエンス振興財団、平成27年3月10日 123ページ

## 医療ニーズ等に関する調査研究・情報提供

担当責任者 山下 剛一 公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団技術主幹

研究要旨：創薬に取り組むべき疾患等に関して調査研究を行い、かつ情報提供した。5回目となる60疾患の医療ニーズ調査を行い、かつ新たな医療ニーズを探った。また、超高齢社会の我が国で喫緊の問題であるロコモティブシンドロームについて、将来動向調査を行った。さらにアンメットメディカルニーズの高いうつ病、がんについて、創薬の現状と課題等をテーマにセミナーを開催し、情報提供した。

### A. 研究目的

平成26年度（2014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、創薬に取り組むべき疾患を明らかにし、また、創薬の可能性と課題等を明らかにするものである。以下に、その具体的な目的を示す。

#### 目的1：国内基盤技術調査「60疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズ」

定点観測の視点から、5回目となる60疾患の医療ニーズ調査を実施し、現時点で創薬に取り組むべき疾患を明らかにすることとした。さらに新たな対応が急務な疾患を調査し、新たな医療ニーズを掘起こすこととした。

#### 目的2：将来動向調査「ロコモティブシンドロームの将来動向」

超高齢社会に突入した我が国における国民病ともいえるロコモティブシンドローム関連疾患の患者動向、診断・治療の動向、研究開発の動向などに関する将来予測をすることとした。

#### 目的3：情報提供（セミナーの開催）

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、創薬の現状と課題を明らかとすべく、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（60疾患）

ヒューマンサイエンス（HS）財団の下に、医療ニーズ調査班を組織し、Webアンケート調査票を作成した。公開名簿から無作為に内科系の医師2,500名を選定し、アンケート協力依頼した結果、158名から回答を得た。また、アンケート結果について班員で議論・考察し、報告書にまとめた。

#### B-2 将来動向調査（ロコモティブシンドローム）

HS財団将来動向調査班を組織し、アンケート調査票を作成し、日本整形外科学会の整形外科専門医にインターネットを利用したWebアンケートを実施し、170名から回答を得た。また、ロコモティブシンドローム関連疾患の専門家にヒアリングを行い、調査班で議論して、報告書にまとめた。

#### B-3 情報提供（セミナー開催）

HS財団情報提供調査班の下に、「うつ病」と「がん」のWGを組織した。各WGで、各疾患の創薬における課題を議論し、演者候補をリストアップして、プログラムを決定した。さらに開催日・会場を決定し、演者を事前訪問して打ち合わせをし、セミナーを開催した。

### C. 研究結果

#### C-1 医療ニーズ調査（60疾患）

##### 1. 治療の満足度

調査対象60疾患について、4つの選択肢から選択してもらい、「十分満足」と「ある程度満足」を合計した割合を治療満足度と定義した。

その結果、アルツハイマー病の治療満足度が最も低く、次いで膵がん、血管性認知症であった。一方、治療満足度が最も高い疾患は高血圧症であり、次いで高尿酸血症・痛風、喘息、心筋梗塞であった。

##### 2. 薬剤（医薬品）の治療への貢献度

「十分貢献」と「ある程度貢献」を薬剤貢献度と定義した結果、線維筋痛症の薬剤貢献度が最も低く、次いで膵がん、血管性認知症、アルツハイマー病、NASH/非アルコール性脂肪肝炎、多発性硬化症、糖尿病性網膜症であり、薬剤貢献度が低い疾患には精神疾患および神経疾患等の中枢神経系疾患ならびに腎臓に関連する疾患が多かった。

一方、薬剤貢献度が最も高い疾患は高血圧症、次いで糖尿病、脂質異常症、慢性 C 型肝炎であり、薬剤貢献度が高い疾患には循環器疾患および感染症が多かった。

### 3. 治療満足度と薬剤貢献度の相関

調査対象 60 疾患について、治療満足度と薬剤貢献度の相関をプロットした。プロットが全体的に左上方向に集まっていた。また、治療満足度と薬剤貢献度は概ね相関して分布するものの、治療満足度の低い疾患でより、薬剤貢献度が高くなる傾向が認められた。

### 4. 新たな診断・治療法、医薬品・医療機器の開発等の対応が望まれる疾患・症候

126 の疾患と 5 つの症候や疾患群、また疾患以外に関して、合計 227 件と多くの回答が得られた。一般的な疾患以外にも患者数の少ない指定難病等、現場の医師の医療ニーズは多様であることが示唆された。

回答された疾患を「疾病および関連保健問題の国際統計分類 第 10 版 (ICD-10)」の大分類に従って分類すると、「新生物」が最も多く 35 件であり、次いで「筋骨格系および結合組織の疾患」31 件、「消化器系の疾患」24 件、「精神および行動の障害」22 件であった。最も回答件数の多かった疾患はアルツハイマー病を含む「認知症」であり、次いで「膵がん」、「肺がん」であった。指定難病 27 疾患に関して 47 件の意見があった。また、特定の疾患・症候に限らない回答が 6 件あった。各疾患を挙げた理由では「現在の治療に関する問題（有効な治療・治療薬がない、根治療法がない等）」が多く、次いで「患者数が多い、あるいは増加している」が目立った。具体的な方策として「新たな治療法の開発」、「新たな診断法の開発」が期待されていた。

## C-2 将来動向調査【ロコモティブシンドローム】

### 1. 認知度、患者動向

5 年前と比較してロコモティブシンドロームの医師の認知度は、「向上している」との回答が 75.6%と最も多く、「非常に向上している」9.1%とあわせて 84.7%であった。一方、医師からみた患者の認知度において、最も多かったのは「変わらない」52.4%であった。

ロコモティブシンドローム関連疾患の骨粗鬆症（骨折なし、骨折あり）、変形性関節症（膝、股関節）、変形性脊椎症、脊柱管狭窄症およびサルコペニアを対象疾患とし、それらの患者動向、診断法、治療法、研究開発、創薬についてアンケート調査を行った。

骨粗鬆症、変形性関節症、変形性脊椎症、脊柱管狭窄症、サルコペニアの患者数の今後の推移に

ついて、「増加する」が最も多かったのは骨粗鬆症（骨折なし）71.8%で「微増」とあわせると 90%を超えた。骨粗鬆症（骨折あり）、変形性関節症、変形性脊椎症、脊柱管狭窄症はいずれも 85~86%であり、サルコペニアは 77.3%と他の疾患より少なかった。

### 2. 診断法

ロコモティブシンドローム関連疾患の中で、骨粗鬆症（骨折あり・なし）、変形性関節症、変形性脊椎症、脊柱管狭窄症の現在の診断法の満足度は「十分満足」と「ある程度満足」を合わせて 9 割近い満足度であった。骨粗鬆症の診断法としては、問診・触診に加え、骨密度検査 DXA 法とレントゲンを重要とした割合が 7 割超であり、骨折がある場合には MRI と CT も活用されていることが明らかとなった。変形性関節症、変形性脊椎症、脊柱管狭窄症の 3 疾患については、レントゲン撮影が 9 割近くで重要とされているなど選択される診断法の傾向が類似している。一方、他の疾患と比較して大きく異なるのがサルコペニアの診断法であり、その満足度は「十分満足」と「ある程度満足」を合わせても 4 割弱であった。

### 3. 治療法

骨の疾患である骨粗鬆症（骨折なし）では、薬物療法（疼痛管理以外）が最も多く、骨吸収抑制剤および骨形成促進剤などによる骨量の維持・改善が最も重要な治療として捉えられている。次いで、薬物療法（疼痛管理）の選択率が約 57%であった。関節軟骨の疾患である変形性関節症（膝、股関節）、変形性脊椎症、脊柱管狭窄症の病態はそれぞれ異なるが、いずれも患者の主訴は痛みであり、薬物療法（疼痛管理）が最も多く 80%を超えており、基礎的な治療法として明確であった。このほかに、変形性関節症（膝、股関節）、変形性脊椎症では、外科的手術（人工関節・人工骨頭を含む）、運動療法、理学療法、および装具・固定の保存的な治療が比較的重要とされた。脊柱管狭窄症では、薬物療法（疼痛管理）に次いで薬物療法（疼痛管理以外）が多く、血流改善を目的とした薬剤投与が外科手術および運動療法とともに比較的重要とされ、個々の病態に応じた治療が重要とされていた。筋肉に関連する疾患であるサルコペニアでは、ADL を維持・改善するための運動療法（リハビリテーション等）が最も多く重要とされた。

### 4. 研究開発、創薬

10 年後に必要と考えられている治療薬は、骨粗



鬆症では「骨形成促進剤」(83.9%)が最も多く、次いで、「骨折治癒促進剤」(66.1%)が多かった。変形性関節症では「軟骨形成促進剤」(76.6%)が最も多く、次いで「再生医療・細胞治療」(55.6%)であった。変形性脊椎症では鎮痛剤(54.3%)が、脊柱管狭窄症では「血流改善剤」(57.3%)が最も多く、次いで「鎮痛剤」(47.0%)であった。サルコペニアは「筋肉増強剤」(61.2%)が最も多く、次いで「筋肉減少抑制剤」(41.4%)であった。

今後重要になる研究開発テーマとして、いずれの疾患においても約半数の回答者が「疾患メカニズム解析」を挙げていた。

### C-3 情報提供 (セミナー開催)

#### 1. うつ病セミナー

平成26年12月3日(木)に砂防会館別館1階シェーンバッハ・サボーにて、「うつ病の新しい治療法の可能性を探る」のテーマで、セミナーを開催した。中枢の研究開発を行っている製薬企業が限定されているせいか、116名と比較的少ない参加者であったが、アンケート結果は概ね好評だった。プログラムを以下に記す。

##### 【第一部】オーバービュー

うつ病診断と治療の現状と課題

(独) 国立精神・神経医療研究センター

理事長・総長 樋口 輝彦

##### 【第二部】新しい診断バイオマーカー

トランスレータブルブレインマーカー

東京大学大学院医学系研究科 精神医学分野

教授 笠井 清登

うつ病の脳脊髄液・血中バイオマーカー

(独) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所

疾病研究第三部 部長 功刀 浩

##### 【第三部】新しい創薬ターゲットと治療法

新規治療ターゲットとしてのグルタミン酸神経系

千葉大学社会精神保健教育研究センター

病態解析研究部門

副センター長・教授 橋本 謙二

うつ病におけるグリア仮説と創薬にむけた試み

国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター

精神科・臨床研究部 科長・副部長 竹林 実

炎症・免疫系の変動を伴う患者群のうつ症状へのアプローチ

ノバルティスファーマ株式会社メディカル本部

中枢神経領域メディカルフランチイズ部

部長 梶井 靖

エピジェネティクスからみたうつ病態と抗うつ機序

山口大学大学院医学系研究科

高次脳機能病態学分野 教授 渡辺 義文

経頭蓋磁気刺激(TMS)によるうつ病のニューロモデュレーション

杏林大学医学部 精神神経科学教室

講師 鬼頭 伸輔

#### 2. がんセミナー

平成27年1月13日(火)に砂防会館別館1階シェーンバッハ・サボーにて「がんの多様性に応じた研究・治療—創薬のパラダイムシフト—」のテーマで、セミナーを開催した。230名と多くの参加があり、アンケート結果でも高い評価をいただいた。プログラムを以下に記す。

##### 【第一部】免疫療法 (チェックポイント阻害剤とCAR療法)

標準治療となりつつある癌免疫療法の世界的動向

東京大学医科学研究所 先端医療研究センター

臓器細胞工学分野/附属病院外科

教授 田原 秀晃

抗PD-1抗体ニボルマブ~創製の経緯と今後の展開

小野薬品工業株式会社筑波研究所

オンコロジー研究部

第二研究室長 吉田 隆雄

難治性小児がんに対するトランスポゾン遺伝子改変CAR-T細胞療法の開発

信州大学医学部附属病院 小児科

講師 中沢 洋三

遺伝子導入T細胞療法の現状と今後の展望

タカラバイオ株式会社プロジェクト推進部

部長 木村 正伸

##### 【第二部】分子標的薬

分子標的薬の個別化に向けて

(独) 国立がん研究センター

早期・探索臨床研究センター

トランスレーショナルリサーチ分野

分野長 土原 一哉

がん融合遺伝子の発見と診断法の開発

(公財) がん研究会がん研究所 分子標的病理

プロジェクトリーダー 竹内 賢吾

##### 【第三部】がん幹細胞

がん幹細胞を標的とした治療戦略

慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所

遺伝子制御研究部門 教授 佐谷 秀行

次世代プロテオミクスを用いたがん特性の解明

九州大学 生体防御医学研究所分子医科学分野

ヒトプロテオーム研究センター

主幹教授・センター長 中山 敬一

##### 【第四部】がん代謝

代謝異常とがん

(独) 国立がん研究センター研究所

造血器腫瘍研究分野 分野長 北林 一生  
細胞老化の発がん制御における役割  
(公財) がん研究会がん研究所 がん生物部  
部長 原 英二

## D. 考察

### D-1 医療ニーズ調査 (60 疾患)

治療満足度(「十分満足」と「ある程度満足」の合計)と薬剤貢献度(「十分貢献」と「ある程度貢献」の合計)の相関では、治療満足度と薬剤貢献度が概ね相関して分布するものの、治療満足度の低い疾患で薬剤貢献度が高くなる傾向が認められた。その理由は明らかではないが、次年度の深堀調査で分析する予定である。今回の調査と前回(2010年度)の結果とその推移を比較したところ、治療満足度と薬剤貢献度の平均値はともに約7%増加した。また、2010年度の調査で治療満足度と薬剤貢献度がともに低い疾患で、今回治療満足度と薬剤貢献度が上昇した疾患が多く、特に薬剤貢献度が大きく向上していた。したがって、この結果から、医療や創薬の満足度、薬剤貢献度を客観的に判断できる本調査は今後も重要で、継続すべきと考える。

一方、今回の調査では、新たな医療ニーズを掘り起こすことを目的に新たな診断・治療、医薬品・医療機器の開発等の対応が急務な疾患を調査した。その結果、227件(123疾患)と多くの回答が得られた。現場の医師の医療ニーズが極めて多様であることが示唆された。疾患に関する回答215件のうち138件(64.2%)97疾患が今回調査した60疾患とは異なる疾患であった。指定難病に注目すると123疾患中27疾患(22%)の回答があった。しかし、60疾患では指定難病は3疾患しか取り上げていない。60疾患は、調査班で議論して重要と考える疾患で、具体的には重篤な疾患、QOLを著しく損なう疾患、患者数の多い疾患、社会的に影響が大きい疾患等である。本60疾患は、今までの20年間の実績もあり、代表的な一般的な疾患を捉えていることは確かである。しかし、指定難病など現場に医師の医療ニーズは様々であることが浮き彫りにされた。今回の結果を次年度さらに分析し、今後の医療ニーズ調査に生かしていきたいと考える。

今回、2,500名の内科系医師にアンケート調査依頼状を郵送し、158名から回答が得られた(回収率6.3%)。調査の信頼性を上げるためにはアンケート回収率を上げることが必須であり、学会の協力を得て実施する等の対策が必須と考える。

### D-2 将来動向調査 (ロコモティブシンドローム)

ロコモティブシンドローム概念の認知度は年々上昇しているものの、一般社会では健康寿命に係る運動器の重要性に関する認識はまだ不十分と思われる。運動器関連疾患の予防、高齢者のQOLの向上、医療費の抑制などのためには啓発活動の更なる推進が必要である。また、医療関係者間でも認知度に温度差があることや現状ではまだ連携を行う環境やシステムが整っていない状況が明らかとなり今後の課題と考える。

ロコモティブシンドローム関連疾患の中で、骨粗鬆症(骨折あり・なし)、変形性関節症、変形性脊椎症、脊柱管狭窄症の現在の診断法は非常に高い満足度を示した。骨粗鬆症では、DXAとレントゲンが、骨折がある場合にはMRIとCTの活用が重要であった。変形性関節症、変形性脊椎症、脊柱管狭窄症の3疾患では、いずれもレントゲン撮影が重要との意見が多く、これら疾患では診断機器の活用が診断に大きく貢献している現状が示された。一方、サルコペニアでは、その満足度は4割弱と他の疾患と比べても低く、サルコペニアの早期診断や、予防的な取り組みも含めた複合的な治療体系の構築が望まれる。骨粗鬆症(骨折あり)、変形性関節症、変形性脊椎症については、疼痛管理を目的とした薬物療法が治療のメインとなっているが、疼痛を主訴とする疾患はその管理の不十分さや、麻薬性鎮痛剤固有の副作用などの問題もあり、継続して痛みのメカニズムに即した新たな薬剤の開発が必要と考えられた。変形性関節症については、現状では外科的手術(人工関節・人工骨頭を含む)の選択率が他の疾患に比べて高いが、今後薬物療法とともに外科的手術に代替する形で再生医療が大いに期待されていた。一方、サルコペニアについては、その定義や発症メカニズムが明確でないため基礎・臨床研究を活性化し、治療薬開発の推進につながる更なるエビデンスの蓄積が必要であると考えられた。

研究開発、創薬の面で対応が急務と思われる疾患は骨粗鬆症が最も多く、現行治療薬のみでは治療ゴールへの到達が困難と判断されており、現行治療の更なる改善と既存薬の長期成績に関する疫学的エビデンスの収集のみならず、骨粗鬆症性骨折の予防医学の構築についても積極的な取り組みが必要と思われた。変形性関節症では変形の主体である軟骨の欠損を修復するため、その形成を促進するような根本治療として軟骨形成促進剤を求める声が多く、変形性脊椎症患者では椎間板や脊椎の変形によって痛みを生じてから来院するため、より有効な鎮痛剤を望む意見が多いものと推察された。脊柱管狭窄症では現行治療と同じ

く血流改善剤と鎮痛剤、次いで再生医療・細胞治療を求める意見が多く、原因となる椎間板の変性や黄色靭帯の肥厚により障害された神経を健全な状態に再生させるアプローチが期待されていた。サルコペニアでは筋肉増強が必要との認識から、副作用のない筋肉増強剤を求める意見が多くあった。今後の研究開発テーマとして、いずれの疾患においても約半数の回答者が「疾患メカニズム解析」と回答し、ロコモティブシンドローム関連疾患の更なる発症・進展のメカニズム解明に大きな期待が寄せられていた。

## E. 結論

### E-1 医療ニーズ調査 (60 疾患)

医療を取り巻く環境の変化が近年極めて著しいことから過去約 5 年ごとに実施してきた 60 疾患に対する医療ニーズ調査を 1 年早めて行った。また、新たな医療ニーズを掘り起こすことを目的に、新たな対応が急務な疾患の調査を行った。その結果、以下のように創薬に取り組むべき疾患を明らかにした。

- ・治療満足度および薬剤貢献度がいずれも低い、膵がん、アルツハイマー病、血管性認知症、線維筋痛症、多発性硬化症、NASH は、アンメットメディカルニーズが高く、創薬に取り組むべき疾患であることを示した。また、治療が行えているとはいえないの割合が 20%以上の疾患には、精神疾患、神経疾患が多かった。薬剤貢献度の低い疾患には精神疾患、神経疾患、腎臓に関連する疾患が多かった。
- ・治療満足度および薬剤貢献度が一番高い疾患は高血圧症であった。このような治療満足度、薬剤貢献度ともに高い疾患でも十分満足、十分貢献の両方が 25%を超えた疾患はなく、高血圧症と脂質代謝異常症だけが 20%を超えただけであった。したがって、今後も十分満足、十分貢献の割合を増やすために有効な薬剤等の継続的な開発が必要と考える。十分満足のいく治療がおこなえているの割合が 20%以上の疾患には生活習慣病が多く、また薬剤貢献度の高い疾患には循環器疾患、感染症が多かった。
- ・新たな対応が急務な疾患として最も回答件数が多かったのは、アルツハイマー病を含む認知症であり、次いで膵がん、肺がんであった。現場の医師が対応に苦慮する疾患であり、創薬に取り組むべき疾患である。ICD-10 の分類では、新生物との回答が最も多く、次いで筋骨格系および結合組織の疾患、消化器系の疾患、精神および行動の障害であった。創薬領域の絞り込みに参加したデータが得られたものとする。

なお、その疾患を挙げた理由では、治療に関する問題（有効な治療・治療薬がない、根治療法がない）が多く、次いで患者数が多い、あるいは増加しているであった。具体的な方策としては、新たな治療法、診断法の開発が期待された。今回新たな医療ニーズを掘り起こす目的で、調査を行ったが、医療現場の医療ニーズは極めて多様なことが示された。

### E-2 将来動向調査 (ロコモティブシンドローム)

整形外科専門医へのアンケート調査を通して高齢社会に突入している我が国の喫緊の問題であるロコモティブシンドロームの認知度、診断法、治療法、研究開発・創薬の現状を解析した。解析結果をもとに議論し、調査班員なりの意見として今後に向けて取り組むべき課題について以下に示した。

- 1) ロコモティブシンドロームの概念の普及を一層進める
- 2) ロコモティブシンドロームへの内科的・精神科的観点などを合わせた多面的アプローチを推進する
- 3) 骨粗鬆症関連骨折への対策を講じる
- 4) 軟骨(椎間板)変性を評価する方法を確立する
- 5) 運動器疼痛と可動域制限への対策を講じる
- 6) 運動療法の実施を可能にする効力と安全性に優れた疼痛治療薬を開発する
- 7) 再生医療・細胞治療への応用に向けた研究をさらに推進する
- 8) サルコペニアの基礎研究・臨床研究を推進する

### E-3 情報提供 (セミナー)

うつ病セミナーでは、現在の抗うつ薬が効かない難治性うつ病に対する SSRI,SNRI 以外の新しい抗うつ薬開発の必要性が示され、いくつかの新しい創薬ターゲットの可能性も示唆された。一方、科学的・生物学的機序に基づいた新しい診断バイオマーカーの必要性も再認識され、トランスレータブルバイオマーカーへの期待が高かった。さらに治療薬以外の経頭蓋磁気刺激の有効性の高さにも期待が集まった。

がんでは、免疫チェックポイント阻害剤が、難治性がんのメラノーマに対して有意に生存期間を延ばし、世界に先駆けて昨年 7 月に日本で承認されたことが大きなトピックスで、まさにパラダイムシフトであった。今回、そのサイエンスの話を情報提供できたことに参加者からの賛辞が寄せられた。それ以外にも、がん幹細胞やがん代謝の領域で、新しい創薬のヒントを提供できた。以上、二つの疾患領域における創薬の課題と可能性につ

いて情報提供した。

#### おわりに

このような調査研究や情報提供を通じて、どのような疾患について政策的に創薬に取り組むべきかを明らかとし、またその疾患の創薬の現状、課題、可能性を明らかとした。今後、産学官がさらにながちりとスクラムを組んで、本領域疾患の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. 平成26年度(2014年度)国内基盤技術調査報告書「60 疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズ」(公財)ヒューマンサイエンス振興財団、平成27年3月9日 100 ページ
2. 平成26年度(2014年度)将来動向調査報告書「ロコモティブシンドロームの将来動向」(公財)ヒューマンサイエンス振興財団、平成27年3月9日 92 ページ

## 先端医療に係る規制動向調査研究

担当責任者 井口 富夫 公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団技術主幹

研究要旨：再生医療に関連した法整備の現状と再生医療実用化のための課題について HS 財団会員企業による規制動向調査班を組織し、専門家へのヒアリングなどを通して情報収集を行った。得られた情報をもとに調査班員により議論し、課題を抽出するとともに国、企業、アカデミア、マスコミなどが今後取り組むべき点を提言した。

### A. 研究目的

2013 年から 2014 年にかけて再生医療推進法、医薬品医療機器法、再生医療安全性確保法、健康・医療戦略推進法および日本医療研究開発機構法の再生医療に関連した法律が制定された。それら法律の内容につき解説するとともに海外の再生医療等の薬事規制との比較を行った。日米欧では製品群のカテゴリーが異なっており、再生医療等技術の適用範囲も異なっていた。

再生医療に関連した主要な 100 件の通知についても整理し、まとめた。

### B. 研究方法

ヒューマンサイエンス振興財団（HS 財団）会員企業による規制動向調査班を組織し、関係省庁、国立研究機関、製薬企業、ベンチャー企業、大学等の専門家へのヒアリングおよび国の関連する委員会等の傍聴、学会参加などにより幅広く意見聴取を含めた情報収集を行った。

得られた情報をもとに調査班員で議論し報告書にまとめた。

### C. 研究結果

#### 1. 再生医療関連の規制整備の現状

2013 年から 2014 年にかけて再生医療推進法、医薬品医療機器法、再生医療安全性確保法、健康・医療戦略推進法および日本医療研究開発機構法の再生医療に関連した法律が制定された。それら法律の内容につき解説するとともに海外の再生医療等の薬事規制との比較を行った。日米欧では製品群のカテゴリーが異なっており、再生医療等技術の適用範囲も異なっていた。

再生医療に関連した主要な 100 件の通知についても整理し、まとめた。

#### 2. 再生医療の実用化の現状と課題

国内外の再生医療実用化研究の現状について調

査を行った。我が国の再生医療製品は欧米に比べて著しく少なく 2012 年 12 月時点で欧州 20 品目、米国 9 品目、韓国 14 品目であったが、我が国では 2 品目であった。臨床試験も欧州（42 品目）、米国（88 品目）、韓国（31 品目）と比べて我が国では 4 件であり大きく遅れを取っていた。2014 年 10 月時点でも 10 件と大きく変わらなかった。

再生医療実用化研究について、理化学研究所の滲出型加齢黄斑変性に対する自家 iPS 細胞由来網膜色素上皮移植に関する臨床研究、京都大学 iPS 細胞研究所（CiRA）のパーキンソン病治療に対する自家 iPS 細胞由来ドパミン神経細胞移植、再生医療に資する細胞生産について現状と課題を、再生医療関連ベンチャー企業、再生医療関連団体の再生医療産業への取組み状況について調査した。また、経済産業省は、再生医療実用化に向けた支援策として評価手法の開発、高品質の幹細胞を大量に供給するための周辺製品の開発支援および国際標準化の推進強化を図っていた。保険制度についても今後検討することとしていた。

我が国の特徴を生かした「最先端研究開発支援プログラム」のような、実用化を目指した目的志向型コンソーシアムでは人材交流、ネットワークの構築、産業の自主的な発展などの成果をあげていた。また、再生医療産業を推進するための再生医療関連団体としての再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）や内閣府が支援して「ヒト幹細胞産業応用促進（SSCI）イニシアティブ」という知的プラットフォーム（ヒト幹細胞産業応用促進基盤技術開発コンソーシアム）、及び幹細胞搬送システム開発コンソーシアム（BioL）が立ち上がっていた。

### D. 考察

#### 1. 規制面からの考察

国際競争の激しい環境の中、我が国は、世界に

先駆けて再生医療技術の製品化に向けて法整備を行った。世界に先駆けて法整備を行うことで、日本が再生医療事業領域の国際的な牽引役を引き受けることを表明したことになったと考える。GCTP 省令は再生医療等製品が医薬品及び医療機器とは全く異なるものとして扱われたことが読み取れるが、医薬品及び医療機器と同一または類似する用語を使用しており、その用語の定義について十分な配慮が必要である。品質マネジメントやリスク管理に関する考え方は QMS の概念に近いため、判断に迷うことも多く、具体的な事例を持って科学的な議論を重ねていく必要がある。

安全性に関わる評価は、臨床試験前に動物で行うことが医薬品の開発では求められてきたが、再生医療等製品ではそのような評価方法の妥当性についても今後の検討課題となる。

我が国で「再生医療等製品」として新しいカテゴリが創設されたが、欧米では再生医療技術の多くは医薬品の規制の中で運用されている。今後、国際戦略の観点からは、日本が積極的に「再生医療等製品」として新技術に対する新たな基準を作り、国際社会に向けて広く発信していくことが急務である。

今後、「再生医療等製品」というカテゴリを世界に広げていくためには、具体的な事例を持って医療技術に対する特許保護や条件及び期限付き承認制度の事例を積極的に開示していく必要がある。

## 2. 実用化面からの考察

### 1) 再生医療研究における我が国と海外の比較

多能性幹細胞として日本以外はすべて ES 細胞であり、日本のみが iPS 細胞である。海外での iPS 細胞を用いた研究は、いわゆる「疾患 iPS 細胞」の樹立による病態の解析研究が主であり、ヒトの治療を目的とした臨床研究は未だ実施されていない。一方、我が国で ES 細胞を用いた臨床研究は実施されていない。

### 2) 再生医療のビジネスモデル

今回の再生医療関連の法整備は、我が国が再生医療等製品の臨床開発やビジネスを行いやすい規制環境であることを示したことは、国内外の再生医療関連企業や関連団体からは大きな期待感を持って受け止められていた。今後我が国での再生医療等製品の臨床開発を行う海外企業が増えてくるものと予想される。一方で、我が国においては、多くの資金と人材を投入する再生医療等製品の実用化において、どのようにして収益を出していくかについてのビジネスモデルがいまだ見えてこない状況である。再生医療分野で我が国が海外の企業に伍していくためには、再生医療及び関連する

多様な事業を含む「再生医療産業」において、我が国に適した魅力あるビジネスモデルをいかに構築し、いかに育成していくかが重要である。

### 3) ベンチャー企業とコンソーシアムへの期待

「目的指向型コンソーシアム」は、リスクのある具体的課題を解決するために、関連する企業が人材、資金、ノウハウを提供して一定期間チームとして活動するものであり、我が国ではなかなか育ちにくいベンチャー企業の一部代替となる機能を有していると考ええる。我が国の特徴を活かした目的指向型コンソーシアムがさらに発展し、再生医療実用化の牽引者となることを期待する。

### 4) 再生医療を中心とした複合型産業の育成

再生医療産業は、医療行為と再生医療等製品製造に加え、細胞培養や各種解析のための機器装置、これらを稼働させる加工施設、関連消耗品、生体材料の運搬・保存、管理、IT、保険、知財など多様な関連業態の企業の技術と英知を集約した複合型産業と言える。

その中で、細胞培養プロセスの個々の要素を標準化し自動化することで、一般的に多くのマンパワーが必要で製造コストが高い再生医療等製品の単価を下げるとともに、高品質で安定的な製造システムが構築されることが期待できる。更には個々の製品特有の安全性に関する評価項目と評価手法も明確にし、標準化していくことで、これらシステム全体を知財化し、複合産業全体として利益の得る仕組みづくりが重要であると考ええる。

### 5) 適切な価格設定と保険制度

再生医療を普及させるには、医療リスクに対する医師・医療機関・患者の十分な理解はもちろん、医療リスクと費用負担に対する一般的な考え方の整備と再生医療に関する民間保険制度の構築も必要と考える。

## E. 結論

平成 26 年度規制動向調査班は、産業界、行政、アカデミア、一般国民等が、再生医療に係る現状認識を共有し、今後の課題解決に向けて協働して行動することを願って、以下に提言する。

- 1) 国は、再生医療関連法施行後の適正な運用と今後の再生医療等製品に関する課題について公開を含めた迅速かつ適正な対応を
- 2) 国・産業界・アカデミアは、オールジャパンで再生医療のビジネスモデルの構築を
- 3) 国は、再生医療関連ベンチャーへの支援強化と実効的運用を
- 4) 国・産業界・アカデミアおよびマスコミは、再生医療のリスクとベネフィットについて

て国民に科学的で正確な情報提供を行い、再生医療等製品のfirst-in human試験実施から実用化に向けての国民的コンセンサスの醸成を

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

1. 平成26年度(2014年度)規制動向調査報告書「再生医療の実用化の課題と規制動向」(公財)ヒューマンサイエンス振興財団、平成27年3月10日 142ページ

## 創薬推進のための調査研究

担当責任者 加藤 正夫 公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団技術主幹

**研究要旨：**我が国の創薬等の研究基盤を強化するために何が必要なのかについて検討するべく、「がん等の難治性疾患の革新的治療法開発の新たな潮流を探る」をテーマとして国外調査を、「次世代医療に向けたコホート研究の動向－創薬並びに個別化医療や予防医療への貢献の道を探る」をテーマとして創薬資源調査を、それぞれ実施した。両調査において、創薬や新規医療技術開発に資する国内外の技術面並びに官民連携を中心とした体制面の現状について分析し、今後の我が国の創薬等研究基盤確立への展開に向けての課題を整理し提言に纏めた。

### A. 研究目的

難治性疾患等医療上未充足の疾患領域の治療薬等の開発に資する技術動向や海外動向に関する調査、情報収集を実施し、その成果を幅広く発信することにより、新規治療薬や医療技術等の開発におけるアカデミア等と医薬品関連企業との連携を強化・加速させることが本調査研究の目的である。欧米の、がんを中心に難治性疾患克服のための技術面の動向を「国外調査」で、国内の、特にコホート研究およびそれを取り巻く技術面とビジネス面の動向を「創薬資源調査」で、それぞれ、深く掘り下げて調査を実施した。それぞれの調査に固有の目的については以下に述べる。

#### A-1 国外調査

「がん等の難治性疾患の革新的治療法開発の新たな潮流を探る」をテーマとし、具体的には、がんを中心に、炎症性疾患、自己免疫疾患、感染症等の難治性疾患・希少疾患に対する革新的な新規治療法や治療技術、創薬シーズ等に関し、欧米各国の代表的な大学、公的研究機関、製薬企業、バイオベンチャー等を訪問し、最新の情報を入手し、分析することとした。

1. がん免疫療法とがんウィルス療法の研究開発状況に関する調査・情報収集
2. がんにおける Translational Research と個別化医療への取組みに関する調査・情報収集
3. 難治性疾患や希少疾患の治療薬開発に対する国家レベル、官民連携あるいは患者団体の取組みに関する調査・情報収集
4. 製薬企業やバイオベンチャー企業の得意分野・技術への選択と集中に関する調査・情報収集

#### A-2 創薬資源調査

「次世代医療に向けたコホート研究の動向－創薬並びに個別化医療や予防医療への貢献の道を探る」

をテーマとし、現在、国内で実施されているコホート研究を主催している研究者ならびにコホート研究全般に詳しい専門家より現状、体制、これまでの成果、今後の展望について、また、コホート研究を支える技術基盤及びビジネス環境についても、それぞれの専門家にヒアリングを行い、文献等の情報も加えて以下について調査を行うこととした。

1. 国内で実施されているコホート研究の実態、これまでの成果、将来への展望について纏め、これまでコホート研究の内容についての情報が不足している産業界への情報提供を行うこと
2. コホート研究の成果、あるいはバイオバンクの試料や情報の産業界における活用の方策について、具体的可能性の一つである遺伝子診断ビジネスも含めて分析すること
3. コホート研究を含むゲノム研究やゲノム医療を支える技術基盤について我が国の実態を調査し、海外動向と比較すること

### B. 研究方法

#### B-1 国外調査

（訪問先の決定）

研究目的に合致する欧米の製薬企業、バイオベンチャー、規制当局、公的研究機関を調査し決定した。

（参加企業）

第一三共、味の素製薬、MSD、協和発酵キリン、田辺三菱、レクメド

（訪問日および訪問機関・企業）

2014年10月20日(月)～10月31日(金)

番号	訪問日	訪問機関・企業	訪問都市
1	10月20日 (月)	Biotechnology Industry Organization(BIO)	Washington DC



2		National Institute for Health (NIH)	Bethesda, MD
3	10月21日 (火)	Parent Project Muscle Dystrophy(PPMD)	NYC, NY
4	10月22日	HealthCare Ventures	Boston, MA
5	(水)	Dana-Farber Cancer Institute(DFCI)	
6	10月23日	Genelux Corp.	San Diego, CA
7	(木)	International Stem Cell Corp.(ISCO)	
8	10月24日 (金)	Amgen, Inc.	Los Angeles, CA
9	10月27日 (月)	Oncos Therapeutics Ltd.	Helsinki, Finland
10		Institute for Molecular Medicine, Finland(FIMM)	
11	10月28日	Cellectis SA	Paris, France
12	(火)	Institut Curie	
13	10月29日 (水)	Novartis International AG	Basel, Switzerland
14		Actelion Pharmaceuticals Ltd.	
15	10月30日 (木)	Innovative Medicines Initiative(IMI)	Brussels Belgium
16	10月31日 (金)	Cancer Research UK(CRUK) ・ Cancer Research Technology(CRT)	London, UK
17		UK Trade & Investment(UKTI)	
18		Medicines & Healthcare Product Regulatory Agency(MHRA)	

## B-2 創薬資源調査

専門家への訪問調査と文献調査を併用して情報収集並びに調査を行った。

(訪問先の決定)

創薬資源調査班メンバーで調査目的に合致する、コホート研究実施機関、コホート研究関連の研究者、あるいはコホート研究を支える技術の開発を行っている企業、研究者を調査し決定した。

(訪問先一覧)

番号	調査対象	訪問先・研究者	訪問日 面談日
1	久山町研究	九州大学・清原裕教授	H26.11.20
2	東北大東北メディカルメガバンク機構	東北大学・山本雅之機構長	H26.12.17
3	いわて東北メディカルメガバンク機構	岩手医科大学・祖父江憲治機構長他	H27.1.22
4	鶴岡メタボロームコホート研究(福岡未来健康調査)	慶應義塾大学・武林亨教授他	H26.11.28
5	ながはま0次コホート事業	京都大学・松田文彦教授	H26.11.25
6	多目的コホート研究・次世代多目的コホート研究	国立がん研究センター・津金昌一郎 がん予防・検診研究センター長	H26.9.19
7	日本多施設共同コホート研究(J-MICC)	愛知県がん研究センター研究所・田中英夫部長	H26.11.17
8	オーダーメイド医療の実現プログラム・バイオバンクジャパン	理化学研究所統合生命医科学研究センター・久保充明 副センター長	H26.9.24
9	コホート研究における諸課題	北海道大学・玉腰暁子教授	H26.12.3
10	ゲノムコホート研究の技術的側面	東京医科歯科大学・村松正明教授	H26.11.5
11	ベンチャー企業のコホート研究への取組み	ヒュービットジェノミクス社 一圓剛 代表取締役社長	H26.8.19
12	ナノポアシーケンサーの開発	クオンタムバイオシステムズ・本蔵俊彦 代表取締役社長	H27.1.7
13	メタボローム解析技術の進歩と多階層オミクス解析	国立医薬品食品衛生研究所・斎藤嘉朗部長	H26.1.6
14	国内外における遺伝子検査ビジネスの現状と将来	京都大学・小杉真司教授	H27.1.8

## (文献等調査)

文献情報、その他により情報収集を行い、以下に関する調査を実施した。

- 1) 高速シークエンサー（次世代シークエンサー）の現状
- 2) エピゲノム研究
- 3) 先制医療を目指した医薬品開発
- 4) 医薬品・医療技術に関する研究開発支援に対する行政動向

## C. 調査結果

### C-1 国外調査

(各訪問先で入手した情報)

#### 1) Biotechnology Industry Organization (BIO)

- ・平成 25 年度国外調査に続き訪問し、BIO の活動に関するアップデートと Rare Diseases への取組みに関して情報を収集した。
- ・BIO は、研究開発型のバイオベンチャーが会員企業の中心となり、それぞれの会員企業のメンバーが同時に各種コミッティーのメンバーとなっていくつかの活動を行っている。
- ・米国以外の戦略地域では、アジアにおいては、日本ではなく中国が選ばれていた。
- ・希少疾患の分野においては、米国バイオベンチャーが積極的にその制度を活用してきたこともあり、BIO としても FDA への働きかけを含め、各種ロビー活動を展開して、会員企業の利益の拡大に努めている。
- ・米国において、希少疾患治療薬の開発促進には、Accelerated Approval、Fast Track、Priority Review、Breakthrough Therapies の 4 つの仕組みが使える可能性がある。
- ・患者数が少ない中での、臨床デザインやエンドポイントの設定に関して今後の議論が望まれる。BIO はベンチャー企業のみならず、患者団体とも連携し、BIO International Conference 等で患者団体への発言の場を提供している。

#### 2) National Institute for Health (NIH)

① NIH の予算及び funding 政策、② Microbiome Project の現況、③異種移植研究及び④がん免疫療法の概況について話を伺った。

##### ① NIH の予算及び funding 政策

- ・ NIH は全米の Intramural Research と Extramural Research の 2 つの機能を有し、Intramural Research は NIH 傘下の 27 の研究所内の 6,000 人の科学者がかかわる研究で予算額は NIH 全体予算の 11%、Extramural Research は外部研究機関、研究者のサポートを行い、予算額は NIH 予算の 81%に相当する。
- ・ NIH の 2013 年度予算は、年間約 30B 米ドル。

その内訳は、基礎研究に 52%、臨床研究に 34.6%、その他応用研究が 10.5%であり、米国の科学技術予算削減の影響を受けるものの、米国政府はゲノム研究などの基礎研究の重要性を高く認識しており 2012 年度同様のレベルを維持している。

- ・ Extramural Research 予算の内 30%をプールし、肺の健康と疾病の前兆診断、消化管粘膜免疫疾患と肝疾患と HIV の関係、ダウン症とアルツハイマー病のバイオマーカー探索、消化管 Microbiome-Brain Interaction とメンタルヘルスとの関係などの Targeted Research に優先的に充てられている。
- ・ 大きなプロジェクトとしては BRAIN (脳の機能・病態解明のための先端技術開発)、BD2K (ビッグデータの収集と活用)、BUILD (少数民族など多様な学生やポストドクの研究環境を支援する目的で設置された NIH Common Fund。個別指導や奨学金、トレーニングのための研究装置の購入、PhD 取得などの支援を行う)、BEST (大学院院学生やポストドクへのトレーニングプログラム手法の開発及び企業など non-academic とのコラボレーションなどを推進する人材の育成トレーニング) がある。
- ・ NIH は得られた研究成果に関して外部評価委員会を通じて透明かつ公平正大に評価を行うとともに積極的に公開している。

##### ② Microbiome Project

- ・ Human Microbiome Project は、2008 年 NIH の Common Fund プロジェクトとしてスタートした。
- ・ 2008~2012 年までに Phase1 として、Human Microbiome の探索のため 175M 米ドルが NHGRI、NIAID、NIDDK、NIDCR、NIAMS、ORWH、NCCAM、ODS の研究に拠出された。
- ・ 健康人 300 人の 5 か所の体組織 (鼻腔、口腔、消化管、皮膚、泌尿器) の Microbiome について調べ、Microbiome と疾病との関連についてのコホート研究を行った。健康人の Microbiome は多様性に富むが、遺伝的な多様性は少なかった。
- ・ 2013~2016 年に Phase2 として全米 15 研究施設が参加する研究コンソーシアム iHMP (integrated Human Microbiome Project) が開始され、健康と病態のヒト Microbiome-Host Omics 解析を実施中である。
- ・ 今後、新生児から 21 歳までの 10 万人の米国人を対象に Microbiome を採取する National Children's Study を計画している。

##### ③ 臓器異種移植研究

- ・ブタを使った臓器の異種移植研究の現状について話を伺った。
  - ・臓器移植において臓器不足は深刻な社会問題であり、異種移植研究がその救世主となることを目指している。
  - ・ブタは組織解剖学的にヒトに似ていることと食用動物のため倫理的なハードルが低い点で臓器ドナーとして適している。
  - ・異種移植の場合、拒絶反応が問題となるが免疫拒絶に関与する6つのヒト遺伝子を同定し、遺伝子組換えの手法により拒絶反応を回避する研究を行ってきた。
  - ・現在までにブタにおいて180日間生存の最長記録を達成している。
  - ・この技術は腎臓、肺、膵島移植にも応用可能であり、現在ピッツバーグ大、メリーランド大と共同研究中である。
  - ・iPS細胞やES細胞を利用した臓器移植の研究は行っていない。
- ④ がん免疫療法
- ・Rosenberg博士は40年に亘り、がん免疫療法について研究を行ってきた世界的に著名ながん免疫療法の先駆者である。
  - ・がん免疫療法には3つの方法がある：①免疫系刺激療法（IL-2などによる免疫細胞の賦活、抗CTLA4抗体、抗PD-1抗体によるregulatory factorの阻害）、②がんワクチン療法、③養子免疫細胞療法（ACT）。
  - ・すべてのがんは遺伝子変異を有しており、エクソーム解析による変異遺伝子の解析ががん研究、治療には必須であり、肺がんのメタ解析では26種の変異遺伝子が同定されている。
  - ・近年がんワクチンの治験が必ずしも成功していない理由として、一つの変異に対してのワクチンの効果では不十分なためと考えている。
  - ・ACTの利点は、患者自身の免疫系細胞の一部を取り出し、研究室で大量培養した後に患者に戻すため大量投与が可能であり、がんへの攻撃力をアップできる点にあり、難治性がんの治療で良好な結果が得られている。
  - ・免疫療法がメラノーマ、肺がんの効果があり、他のがんに対して効果がない理由として、他の多くのがんでは変異は数えるほどであるのに対し、メラノーマや肺がんでは平均数百の変異が見つかっていることから十分な効果が出やすいと考えられる。一方、胆管がん、結腸がん、前立腺がんはIL-2や抗PD-1を投与しても十分な免疫反応を惹起できるだけの変異ではないためと考えられる。
  - ・がんウイルス療法については、ウイルスが正常細胞に比べてがん細胞特異的に感染する根拠がなく、これまで実施したトライアルでは効果がないことから訪問時点でのRosenberg博士の見解は否定的であった。
- 3) Parent Project Muscle Dystrophy (PPMD)
- ・PPMDのミッションはDMDを終わらせる(to end Duchenne)ことであり、そのための研究を促進し、患者両親の声をワシントンに届け、すべての患者に最善の治療法を提供、さらには世界への啓蒙にある。
  - ・PPMDが対応、支援する業務は、Advocacy、Community outreach、研究支援、診療への助言、資金収集、等であり、19名のスタッフですべての業務に対応している。
  - ・啓蒙活動や患者、関係者とのコミュニケーションはホームページ上のコミュニティサイト、TwitterやFacebookなどSNSを活用している。一方で、メディアコントロールにも注意を払っている。
  - ・新規治療薬開発促進へ向けての支援活動として以下を進めている。
    - 新薬開発の時間短縮と効率向上（成功率向上+コスト削減）へ向けての活動
    - 患者レジストリー、研究支援、臨床開発支援、規制面（ガイダンス）への提言など
  - ・患者レジストリー、Duchenne Connectの概要
    - 2007年にPPMDにより立ち上げられた患者レジストリー。3,000例以上のエントリー（2013年は新規登録が400件以上）があり、研究者、企業も閲覧でき、臨床試験のデザインに活用できる。
  - ・新規治療薬の臨床試験への支援
    - 現在、11薬剤について経済的支援を実施中。前期臨床試験への支援であり、後期臨床試験は支援していない。また、臨床試験実施の際の各臨床機関におけるIRB取得の支援も行う。PPMDの予算規模は年間6M米ドル前後であるが、新薬研究開発への支援に1件当たり最大0.5~0.75M米ドル、総額で2.5~3.5M米ドルを投じている。他の研究支援団体と共同で資金提供することもある。
  - ・FDAへの助言、支援活動
    - PPMDはDraft Guidelineを独自に作成、2014年6月にFDAに提出している。
    - 主な内容は、NDAまでの所要時間の短縮、surrogate endpointを用いる場合のそのevidenceの明確化、患者レジストリーのnatural history dataの活用によるプラセボ群の廃止若しくは最少人数化等である。独自のguidelineを作成しようとしている

EMAにもコメントを開示している。

- PPMD は患者団体として非常に先駆的な取り組みを行っていることを自負しており、他の患者団体の魁となろうとしている。
- 4) HealthCare Ventures
- HealthCare Ventures は、主要な開発品が前臨床及び早期臨床段階にあるバイオ企業に投資をするベンチャーキャピタルである。1985年に設立され、25年間投資業務を行ってきており、9種のファンドを通じてこれまでに、1.6B米ドルの資金を調達し、106の企業に投資してきた。今回の訪問ではこのキャピタルのパートナーを長く務める Mirabelli 氏に話をうかがった。
  - 25年の間に Velcade(プロテオソーム阻害剤)、CAMPATH(抗 CD33 抗体)、Synagis(抗 RSV ウィルス抗体)等、数多くの革新的な薬剤の開発に立ち会い、投資した会社を高額で売却することに成功してきた (MedImmune は AstraZeneca が買収、Leukosite は Millenium が買収、その後 Millenium は武田薬品に買収された)。
  - 投資の失敗も経験している。原因は Science が robust でないことや、正しい人が management をしていない等である
  - おおまかな HealthCare Venture の投資成績は下記のとおり。成功例としては Human Genome Science (GSK が買収)、Medimmune がある。株式上場より売却の方が効率が良い。
    - 投資額の 10 倍以上で会社が売却できる場合：10~20%
    - 全く投資が回収できないケース：10~20%
    - どうか投資回収：60~80%
  - 投資対象として前臨床から POC を得る前の project を専門としている。この理由は医薬品の研究開発過程において、project 価値の上昇幅が最も大きいと考えられるからである。
  - Scientific Advisor との communication から、基礎研究のさまざまな領域や課題の中で、何が数年先に期待を集める領域となるかを同定した上で、研究者との面接や第三者の評価を参考に投資先を決める。最近では protein misfolding という分野を選んで成功した。
  - 投資の基準は、既存の治療を変革する可能性が高い製品であること。場合によっては、シニアマネジメントとして、Healthcare Ventures の社員が投資した会社の事業方針、研究開発方針の決定に関与し、投資した会社の価値を上げることを目指す場合もある。
  - 先駆的な投資先の発見、評価、実際の投資、そ

して売却相手探しはどこでもできるものではなく、ハーバード大学、MGH 等の研究施設、投資家等、ヒト、モノ、カネのそろったボストンだからできる。環境はボストンのほうがカリフォルニアより優れていると語った。

- 再生医療についてどう考えるか尋ねたところ、医薬品ではなく「医療」であり、技術そのものやツールには投資しない方針なので強い興味はないという答えだった。
  - バイオベンチャーの新薬創出への貢献、バイオベンチャーへの投資額等における米国の圧倒的な優位性を築く要因となった政策を尋ねたところ、SBIR (スタートアップ助成制度)ではなく、Bayh-Dole 法 (国公立研究機関の研究成果の私企業への移転を認めた法律) が事業化の incentive を明確にしたことと、1970年代から90年代にわたる米国のライフサイエンスへの莫大な投資ではないかという意見だった。
- 5) Dana-Farber Cancer Institute (DFCI)
- 連邦政府が指定する全米 41 のアメリカ国立がん研究所指定がんセンターの一つであり、ハーバード大学傘下にある主要関連医療機関の一つ。
  - “Balanced Portfolio” というポリシーで、患者ケアと先進的研究の支出の比重を 1:1 (いずれも年間 500M 米ドル) と研究に大きな比重を置く。他のがんセンターでは患者ケアの比重が大きい、それらとは異なることが DFCI の特徴である。研究の収支での不足分は病院収入の余剰分と寄付金で賄う。Jimmy Fund というがん治療の研究基金をはじめとし、チャリティー基金が収入に占める割合は大きい。
  - Integrative Research Centers (多岐にわたる研究の統合センター。全体のビジネスプランや財政プランを作成)、Investigators (基礎研究、橋渡し研究など)、Disease Centers (疾患研究)、Selected Technologies (高度技術研究) という 4 つの独自性を持った研究機能を持ち、連携しながら全体で 200 人以上の専従の研究者を抱える。
  - 臨床試験はボストンの 5 つの病院 (DFCI, Beth Israel Deaconess Medical Center, Brigham and Women's Hospital, Boston Children's Hospital, Massachusetts General Hospital) と 2 つの Harvard School (Harvard Medical School, Harvard School of Public Health) のコンソーシアムで、Dana-Farber/Harvard Cancer Center の管理により実施する体制となっている。現在 3,500 人以上の患者に対して 700 の試験を実施中。
  - 年間 16,000 人の新規がん患者から 80%の生検