

## アカデミアにおける トランスレーショナル・リサーチの 現状と課題

荒戸照世 佐藤典宏

### はじめに

我が国のライフサイエンス分野の基礎研究成果は、国際的にも高い評価を受けているが、臨床研究・治験への橋渡しに対する支援体制等の基盤が十分整備されていないこと等により、基礎研究成果が実用化に結び付いていないとは言えない状況にある。そこで、企業のみならずアカデミアにおける基礎研究シーズの発掘・育成や臨床 POC (Proof of Concept) の取得に期待が高まり、様々な施策が講じられた結果、アカデミア発の

医薬品や医療機器が承認されるようになりはじめた。本稿では、アカデミアにおけるトランスレーショナル・リサーチの現状と課題について、北海道大学における事例を中心に述べる。

### 1. アカデミアにおける医薬品・医療機器開発のための拠点

基礎研究成果を臨床研究・治験に結び付けるための施策の1つとして、文部科学省により平成19年度に「橋渡し研究支援推進プログラム」が開始され(図1)、実用化が見込まれる有望な基礎研究成果を開発している7研究機関(北海道臨床開発機構(北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学。以下、HTR)、東北大学、東京大学、京都大学、大阪大学、先端医療振興財団、九州大学)を、シーズの開発戦略策定や橋渡し研究の支援を行う拠点機関として整備するとともに、これら拠点の整備状況を把握しサポートする体制が整備された。平成24年度からは、第2期のプログラムである「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」へとつながられ、先端医療振興財団に代わって名古屋大学が拠点

- 橋渡し研究(TR)支援拠点：基礎から臨床への橋渡し研究
- 早期・探索的臨床試験拠点：ヒトに初めて新規薬物・機器を投与・使用する臨床試験
- 臨床研究中核病院：国際水準の臨床研究、医師主導治験及び市販後臨床研究

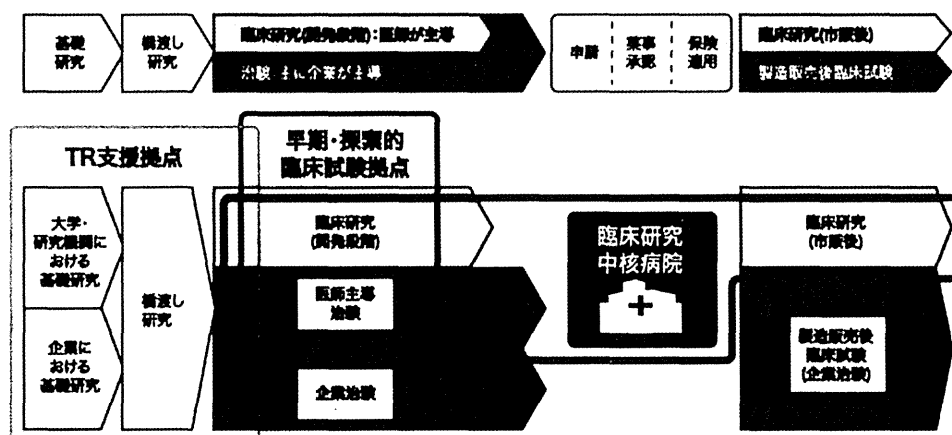


図1 国が実施する臨床研究推進の位置付け

筆者紹介：あらと・てるよ 北海道大学大学院医学研究科 教授 博士(医学) 専門：レギュラトリーサイエンス  
連絡先：〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目(勤務先)  
さとう・のりひろ 北海道大学病院 高度先進医療支援センターセンター長、教授 医学博士 専門：臨床試験  
連絡先：〒060-8648 札幌市北区北14条西5丁目(勤務先)

表 3 事業の採択機関

文部科学省	厚生労働省	
橋渡し研究支援拠点	早期・探索試験拠点	臨床研究中核病院
北海道大学、札幌医大、旭川医大		北海道大学
東北大学		東北大学**
東京大学	東京大学(精神神経疾患)	
名古屋大学*		名古屋大学
京都大学		京都大学
大阪大学	大阪大学(脳・心血管疾患)	
九州大学		九州大学
	慶応大学(免疫難病)	
	国立がんセンター東病院(がん)	
	国立循環器病センター (医療機器)	
		群馬大学**
		千葉大学
		岡山大学**
		国立成育医療研究センター**
		国立病院機構名古屋医療センター**

\* : 第2期に選出 \*\* : 平成25年選出

として選定されている(表)。

また、橋渡し研究からやや遅れて、厚生労働省により、日本発の革新的医薬品・医療機器開発を目指して、平成23年度に「早期・探索的臨床試験拠点事業」が開始された(図1)。この事業では、主要な疾患別(がん、精神神経疾患、免疫難病、脳・心血管疾患および医療機器)の5拠点(表)においてFirst in Human 試験(ヒトに初めて新規の医薬品・医療機器を投与・使用する試験)を実施できる体制を整備するとともに、これらの拠点が中心となって、それぞれの領域の革新的な医薬品や医療機器の開発を目指すこととされている。

加えて、平成24年度からは臨床研究中核病院整備事業(図1)も開始され、平成24年度に5拠点、平成25年度に5拠点が選出された(表)。早期・探索的臨床試験拠点ではFirst in Human 試験が実施できることを特徴とするのに対し、臨床研究中核病院の特徴としては、国際水準(ICH-GCP 準拠)の臨床研究・医師主導治験が実施できることや難病等、希少疾病の治験の実施が挙げられる。

なお、日本医療研究開発機構の設立(いわゆる日本版NIH構想)に伴い、文部科学省および厚生労働省に

よる、これらの事業が統合されることになっている。図2に橋渡し研究支援拠点の例として北海道臨床開発機構の組織図を、図3に臨床研究中核病院の例として北海道大学病院における事業体制図を示すが、国の一元化政策に対応して、これらの機能を統合し、先進的な医療技術の創出を支援する新組織を設立する予定となっている。なお、ほとんどの拠点で統合が終了しているところである。

## 2. 拠点における支援機能

基礎研究成果を実用化に結び付けるために、前述の拠点が有する支援機能として、Phase 1 ユニット、バイオマーカー評価設備、細胞調製施設、製剤製造施設の設置、非臨床試験実施体制、倫理委員会/IRB、データセンター、モニタリング体制、監査体制、治験/臨床試験ネットワーク、多施設共同研究事務局/治験調整事務局の体制、人材育成体制が挙げられる。HTR および北海道大学病院における状況は以下の通りである。

・Phase 1 ユニット：北海道大学病院では平成27年度設置に向け検討中であるが、すでに設置済みで

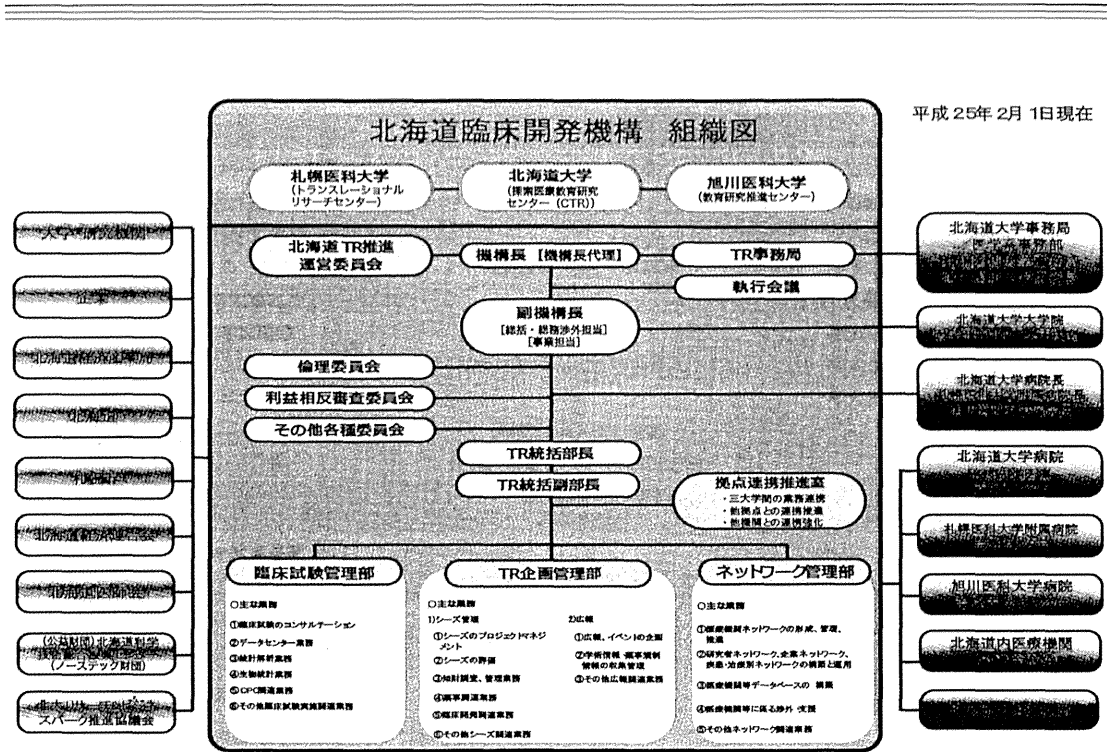


図 2 北海道臨床開発機構 組織図

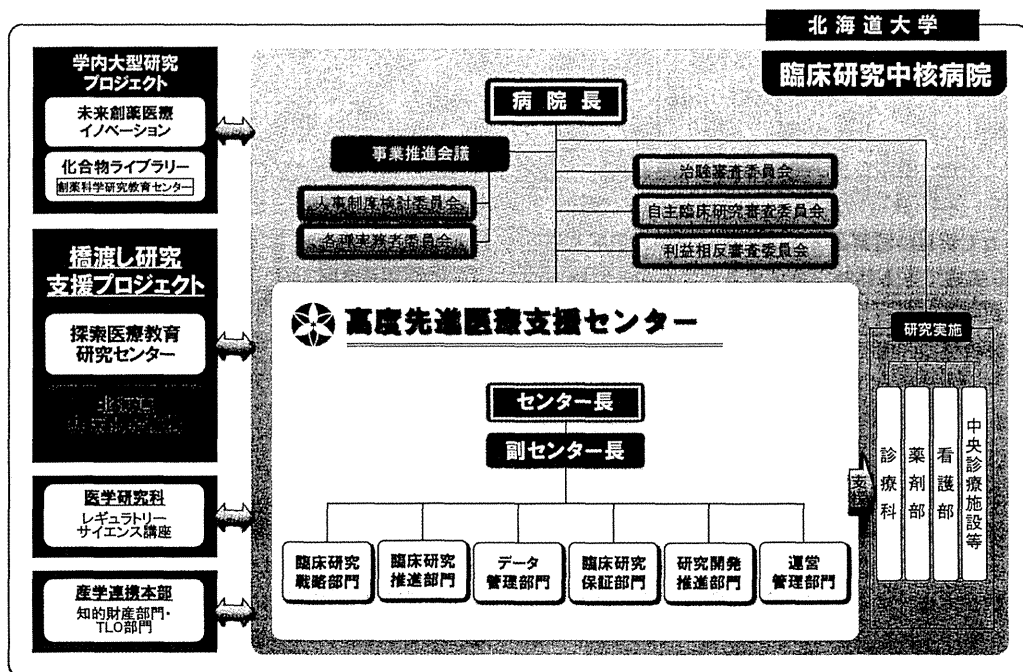


図 3 北海道大学における臨床研究中核病院事業体制図

Phase 1 試験を実施している拠点もある。

- ・バイオマーカー評価設備：北海道大学病院に生体資料室を整備し、凍結保存システムを構築するとともに、次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析を実施予定。
- ・細胞調製施設（以下、CPC）：HTR（札幌医科大学）では、すでに治験薬 GMP に対応した CPC で医師主導治験の治験薬を製造している。北海道大学病院では、CPC の拡充が終了し、GMP に対応した運用に向けて整備中。他の多くの拠点で CPC が整備されている。
- ・製剤製造施設：北海道大学では、院内製剤（RI 製剤）の治験薬 GMP の規定整備済み。他の多くの拠点で治験薬 GMP 対応の製剤室が整備されており、注射用無菌製剤の GMP 製造に対応している拠点（京都大学および大阪大学）もある。
- ・非臨床試験実施体制：HTR では、医薬品の品質および非臨床試験に関する企業での経験者を専門家として確保し、臨床研究の開始に必要なデータ取得に関する相談・助言を行っている。
- ・倫理委員会/IRB：北海道大学病院、札幌医科大学、旭川医科大学ともに倫理委員会設置済み。
- ・データセンター：HTR では紙ベースでの文書管理により GCP に対応していたが、EDC（Electronic Data Capture：電子的臨床検査情報収集）を順次導入。北海道大学病院では、データマネージャー、システムエンジニア、生物統計家を配置し、専従システムエンジニアにより EDC システムを構築する他、生物統計相談や統計解析業務も実施。
- ・モニタリング体制：企業でのモニター経験者を配置、数名を OJT（オン・ザ・ジョブトレーニング）により養成中。昨今、臨床研究に関する倫理指針の見直しが行われ、新たに医薬品・医療機器の有効

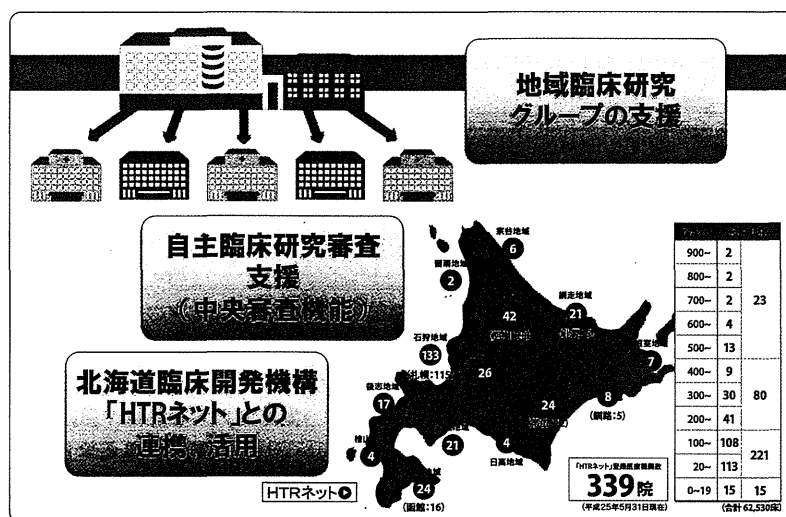


図4 北海道大学/HTRにおける地域連携・ネットワーク形成

性または安全性に関する研究ではモニタリングおよび監査を行うこととされていることから、これに対する対応を検討中である。

- ・監査体制：監査部門を設置し、担当者を育成中。
- ・治験/臨床試験ネットワーク：HTR ネットとして、平成25年5月段階で339医療施設の登録を有している（図4）。医療機関および医師データベースを更新するとともに、企業データベースも構築中。他の拠点においても治験/臨床試験促進のためのネットワークが構築されている。
- ・多施設共同研究事務局/治験調整事務局の体制：北海道大学病院では、臨床研究サポート室を設置し、多施設共同研究を支援するため、治験・臨床研究調整事務局としての業務を行っている。
- ・人材育成体制：GCP、知財等を含めた人材教育を実施するほか、職員の安定雇用に向け、病院全体における人事制度検討委員会を設置している。

拠点によってそれぞれ特徴があるが、いずれの拠点においても、このような形の支援が可能となっている。

### 3. シーズの開発状況

これらの拠点におけるシーズの開発状況は以下の通りである。

橋渡し研究支援プロジェクトとして、7 拠点を併せて、平成 25 年 10 月までに、内視鏡手術ナビゲーター (HTR)、金マーカー刺入キット (HTR)、X 線治療装置用動態追跡装置 (HTR)、レプチン (京都大学)、上肢カッピングガイド (大阪大学) の 5 品目が製造販売承認を取得し、そのうち上肢カッピングガイドを除く 4 品目が保険収載されている (平成 25 年度成果報告会資料より)。また、医薬品ではないが、エキノコックス症迅速キット (HTR)、ベクトル表示変換心電図計 (東京大学)、細胞培養基質 iKatix-511 (大阪大学) コラーゲンスポンジ「マイティー」(大阪大学) が商品化されるなど、アカデミアにおける橋渡し研究に一定の成果が認められていると言える。

開発中の品目の事例として、HTR および北海道大学病院における事例を挙げると、平成 25 年度は、HTR では札幌医大の「ヒト癌ワクチン (SVN-2B)」および「脊髄損傷患者に対する自家培養骨髄間葉系幹細胞による細胞治療」の治験届を提出し、医師主導治験を実施している。臨床研究中核病院として北海道大学病院では、革新的な医薬品・医療機器 (脳梗塞の再生医療、心不全の細胞治療、炎症性腸疾患の細胞治療) の開発を行っており、これらは PMDA の薬事戦略相談 (品質・非臨床) を終了し、臨床試験の開始に向けて、非臨床安全性試験の実施および臨床試験のプロトコールに着手したところである。また、難治性疾患・小児疾患 (先天性代謝異常症、難治性嚢胞性疾患、希少がん (分子標的薬)、小児科悪性腫瘍) に対する既存薬の適応拡大のための臨床試験も開始/計画されている他、疾患レジストリーの構築などが行われている。こうした自己細胞由来の細胞治療や難治性の希少疾患の治療の開発は、臨床研究中核病院事業の特徴として挙げられているが、前者はロットを構成せず企業においても個別に製造せざるを得ないこと、後者はアカデミアにおける専門医のネットワークを利用して患者をリクルートすることが可能であることなどから、比較的アカデミアで開発しやすい領域であるとも言え、こうしたシーズ開発が望まれるところである。

#### 4. 強化が必要とされている領域と今後の課題

このようにアカデミアにおいて橋渡し研究が浸透しはじめているところであるが、拠点をサポートする機

関からは、国際展開、シーズ育成、パイプライン管理、自立化、ネットワーク化についてはさらなる強化が必要と言われている。HTR および北海道大学病院における具体的な状況は以下の通りである。

- ・国際展開に関しては、北海道大学病院では動物体追跡陽子線治療 (研究代表者: 白土博樹教授) の米国における販売承認に向け、2014 年 3 月に FDA と Pre submission meeting を行ったところである。
- ・シーズ育成: HTR および北海道大学病院では、前述の通り薬事申請を目指した医師主導治験を実施しているほか、HTR ではすでに薬事承認を取得した品目や保険収載された品目を有している。なお、北海道大学では、HTR および北海道大学病院以外にも、創成研究機構において未来創薬・医療イノベーション拠点形成事業が行われているなど、広く実用化に向けての検討が行われている。そこで、切れ目のないシーズ開発を行うために、北海道大学全学を挙げて、医学・医療系の研究のシーズを発掘し、育成/管理していくシステムの構築を行っているところである。
- ・パイプライン管理およびネットワーク化: 他の拠点と同様、HTR および北海道大学病院では、新規シーズの組み入れや開発のステージアップ、共同開発先/導出先の検討を積極的に行っている。一方、アカデミアにおいても、国際協力のある多様なシーズを切れ目なく探索/開発することは大きな課題であって、そのためにもネットワーク化等が必要であり、各拠点ともに盛んにネットワーク形成がなされている (図 4)。

前述に加え、自立化も課題とされている。各拠点ともコンサルティングや統計相談などのサービス、設備利用による収入を検討しているが、拠点維持費に対する収入の割合は多いとは言えない。したがって任期付きでない職員を新たに雇用することが困難な状況が想定される。北海道大学病院では、前述のように職員の安定雇用に向けた、病院全体における人事制度検討委員会を設置しているところであるが、特に、薬事やレギュラトリーサイエンスの知識を有するプロジェクトマネージャーの確保およびその教育は、他の拠点同様、大きな課題となっている。

