

# 羽ばたくか、 日本のトランスレーショナル・リサーチ

三森八重子（科学技術政策研究所）



日本の基礎研究は「科学技術立国」の名に恥じず、世界有数のレベルを誇る。しかし一方で、すぐれた基礎研究が実用化にまで結びつく例が少ないとの指摘もある。特に弱いとされる創薬などの医療分野において、基礎研究と臨床応用を橋渡しする「トランスレーショナル・リサーチ」に今、注目が集まっている。

## 基礎研究と臨床応用とを結びつける

日本における創薬はこれまで、民間の製薬企業の主導で行われてきた。かつては、土壌から新規細菌をスクリーニングで見つける作業から創薬が始まったものだが、最近ではハイ・スループット・スクリーニング（HTS）が主流となっている。HTSは、各製薬企業が抱える数十万種から数百万種にも及ぶ低分子化合物ライブラリーから、目的の薬理機能を果たしそうな化合物を探索する作業だ。条件に合う化合物がヒットした場合には、その化合物を生体投与可能な状態に改変する作業（最適化）が行われ、安全性と薬効を調べる前臨床試験（主に実験動物を使う）と臨床試験（人に投与）が段階的に実施される（図1）。運よくいずれもパスした場合にのみ、商品化にこぎ着ける。

創薬に至るこうした道のりは極めて長く、20年以上を要することもまれではな

い。莫大な資金を投入してみたもののよいデータが取れず、開発や商品化を断念せざるを得ない例もあとを立たない。長期にわたる膨大な開発コストを避けるため、新規の医薬品開発には手を出さない製薬会社も出てきている。さらに、遺伝子組み換え体や抗体などを使った生物製剤（バイオロジックス）には高い治療効果と大きな需要が見込まれるものも多いが、日本で開発を手がける企業は少なく、せっかくの技術が患者に還元されずにいる。また、膨大な開発コストを回収するため、製薬企業はメバロチン（コレステロール低下薬）のような「ブロックバスター」とよばれる年間売上額が1000億円を超える大型製品の開発に目を向けがちで、患者数の少ない病気の薬（オーファンドラッグ）の開発は倦厭されがちだ。

満たされない医療ニーズのギャップを重くみた日本政府は2001年、基礎研究

と臨床応用とを結びつけるために、東京大学医科学研究所と京都大学にトランスレーショナル・リサーチ（TR）の拠点を設置した。TRとは、研究室レベルで得られた知見や技術について、臨床応用が可能かどうかを検討し、事業化に橋渡しする研究の総称である。2002年には薬事法が改正され、民間企業の主導で行われていた治験（臨床試験のうち、厚生労働省から薬として承認を受けるために行うもの）が医師主導でも行えるようになった。つまり手続き上は、医師が自ら基礎研究から前臨床試験、治験までを一貫して行えるようになったのだ。その後TR拠点は、名古屋大学、大阪大学、九州大学、そして文部科学省と神戸市により設立された財団法人先端医療振興財団先端医療センターにも設置された。ただし、TRが必ずしも順調に進んでいるとはいえない。医師や大学教授は治験のデザイン

やデータの取り扱いに慣れておらず、さらに膨大な資金が必要とされるからだ。

### 国と神戸市による橋渡しの試み

こうした状況の下、国と神戸市により「神戸臨床研究情報センター (TRI)」が2003年3月に整備された。1995年に阪神大震災にみまわれた神戸は、復興の柱に「医療技術と産業化」をすえ、その推進母体として2000年3月に「先端医療振興財団」を創設していた。2003年1月にはTRの実施部門として60床のベッドをもつ先端医療センターが作られた。TRIは、先端医療センターと協力し全国のTRを支援し、モデルケースを育てる役割を担うことになった。現在50を超えるTRをはじめとした臨床研究を対象に、「臨床試験のプロトコルはどう書くのか」「臨床試験から取れたデータをどう管理するのか」といった基本的な情報やノウハウの提供、さらには関連業務を受託し、新たなシーズ（新薬候補の種）の創成から、最適化、非臨床試験、臨床試験、承認申請に至るまでの長いプロセスを支援し始めている。

そのなかで、医師主導による治験が準備段階にある。それは慢性、かつ重症の下肢虚血状態にある患者の下肢血管を再生する細胞治療で、患者の末梢血から血管内皮前駆細胞 (EPC) を取り出し、それを患者の体内に戻すことによって、血管の再生を促すものである。既に行われた17例を対象とした臨床研究でたいへんよい結果が得られているが、この治療法の実用化のためにはEPCを多く含むCD34陽性細胞のみを取り出すために用いる機器の薬事承認を取得する必要がある。一方で、白血病患者に臍帯血移植を行うにあたり、臍帯血から造血幹細胞を多く含む細胞 (CD34陽性細胞) だけを先端医療センター内の細胞培養施設 (CPC) 内で増殖させ、患者に移植するという治療法の臨床研究が開始されている。今後、治験で実施されることを想定してGMP (医薬品の製造管理および品質管理に関する基準) を完全にクリアしたCPC内で培養することが特徴である。細胞治

### 臨床試験とは？

人 (患者) を対象にした治療を兼ねた試験。特に新薬開発のための臨床試験は「治験 (治療試験)」とよばれ、次のような第1相から第4相までの試験から成る。

#### 第1相試験 (フェーズI)

動物実験の後、人に対して使う最初の試験。安全性の確認を行う。健康な人を対象に、用量を少しずつ増やしていく。この時点ではどんな病気に効くかわからないため、さまざまな病気に対して試験を行う。

#### 第2相試験 (フェーズII)

第1相試験で有効性が期待される病気の患者を対象に、用法・用量などを検討する試験。第3相で行われる試験の用法・用量を決定する。

#### 第3相試験 (フェーズIII)

さらに有効性・安全性を確認するために、多数の患者を対象に多数の施設で行われる。第3相試験後、一定の審査を経て厚生省から認可されると、薬価が決定され、一般の診察に使用される。

#### 第4相試験 (フェーズIV)

医薬品承認後に行われる新薬の市販後調査も含めたすべての試験。第3相試験までの治験では申請・認可に必要な最小限の情報のみが得られており、市販後に思わぬ有害性が明らかとなったり、有効性に疑問を生じたりすることも予想される。

療の根幹となる細胞培養技術を実用化させるためのモデルになると期待される。

先端医療振興財団の常務理事でTRIセンター長代行を務める村上雅義氏は、「これまでの治験は、企業が主導で行うものであった。ところが近年、最先端な技術ゆえに企業がやってくれない分野、やりにくい分野が出てきた。一方で、新薬として上市しても市場が小さくてビジネスとして成り立たない薬もあり、それらは実用化がむずかしい。神戸では、こうした点を補完するため医師主導による臨床試験や治験を行い企業に引き継ぎ、実用化を促進させるという仕組みを作っている」と説明する。

### 上市をねらう京都大学

TR拠点として歴史のある京都大学では、医学部付属病院探索医療センター検証部長の福島雅典教授、同開発部長清水章教授、同臨床部長横出正之教授を中心にTRが進められている。例えば2005年9月には、坪内博仁客員教授によって遺伝子組み換えHGF (肝細胞増殖因子) を用いることで劇症肝炎患者の肝臓の再生をめざす「HGF (hepatocyte growth factor) 肝再生プロジェクト」による治験が始まった。遺伝子組み換えHGF自体は製薬企業が開発した薬だが、これまで



2003年に設立された神戸臨床研究情報センター (TRI) の外観。TRIは、全国のトランスレーショナル・リサーチを支援し、モデルケースを育てる役割を担っている。

は試薬としてのみ使われてきており、ヒトへの投与の実績がない未承認の薬だったために、改めて治験が必要になった。

また同センターでは2005年11月から、小野薬品工業が開発した「ONO-4819-CD」とよばれる薬を使って潰瘍性大腸炎を対象として、医師主導の治験も始まった。ONO-4819-CDは、細胞に存在する特定の受容体 (EP4サブタイプ) だけに作用する薬で、小野薬品がすでにフェーズIおよびフェーズII前期試験を行っていたが、EP4受容体発見者である京都大学医学部長・研究科長の成宮周教授によって別の適応疾患を対象に小野薬品とは独立してフェーズII前期試験を行うことになった。

現在、同センターではさらに4つの医師主導治験が予定されている。1つは、京都大学で松本慎一助手（現米国ベイラー医大教授）らが開発してきた膵島移植である。欧米では脳死ドナーからの膵島移植が多く行われるが、同大学病院では心停止のドナーから取り出した膵島を移植する方法ですぐれた成果を上げ、世界的に注目されている。臨床研究として生体ドナーからの移植例を含めて合計で9例が実施され、そのうち4例でインスリン離脱が得られているという。松本博士が頭脳流出した後も、上本伸二教授、興津輝助教授、岩永康裕助教授が鋭意、臨床研究を進めている。

もう1つは、京都大学再生医科学研究所の田畑泰彦教授と同大学医学部の米田正始教授らによる下肢血管の再生医療である。米田教授らは、バージャー病や動脈硬化によって下肢が虚血状態にある患者に bFGF (basic fibroblast growth factor) という成長因子をしみ込ませたゼラチンハイドロゲル (bFGF 徐放性ゼラチンハイドロゲル) を筋肉注射し、血流の再開を試みている。臨床研究としてすでに7例が実施され、4例で著しい効果がみられたという。

これら2つのプロジェクトについて、京都大学は既に医薬品医療機器総合機構 (PMDA) (新薬の審査を行う国の機関。米

国FDAの日本版といえる)との事前面談を終えており、治験開始は近いと思われる。さらに京都大学ウイルス研究所の淀井 淳司教授らが進めているのは酸化還元制御タンパク質で強力な抗炎症作用のあるチオレドキシンをういた間質性肺炎の治療法の臨床開発で、現在製剤化をほぼ終了している。内科の中尾一和教授らはレプチン(脂肪細胞から分泌される肥満抑制ホルモン)の治験を準備中である。両者とも2007年度内に治験をスタートする見込みだ。ただし、京都大学で行うのはフェーズIからフェーズIIまでで、その後は製薬企業にバトンを渡すことになる。福島部長は「京大で行う医師主導の治験は薬効の実証を得るまでを行うが、あくまでも製品化(上市)をめざす」といい切る。

### 大阪大学でも進む細胞治療のTR

TR 拠点として未来医療センターをもつ大阪大学でも、同センター内のCPCを駆使して12例のTRが進められている。センター長を務める澤芳樹医学部教授は「阪大のTRは極めてユニークな研究で、世界の最先端を走っている」と胸を張る。

CPCを用いた細胞治療は、骨の再生、角膜再生、心筋再生、せき髄再生などにも応用可能で、同センターにおける臨床研究として既に30人もの患者が細胞治療を受けているという。特に角結膜疾患に培養上皮シートを移植する治療については、既にPMDAに対して確認申請を行っており、近く治験が始まる見通しだという。澤教授は「フェーズI・IIを飛び越えて、(このセンターが主導して)フェーズIIIの多施設試験を行えるかもしれない」とコメントする。

未来医療センターは産学の連携に特に力を入れており、企業の寄附講座や共同研究を募るとともに、「未来医療交流会」という組織を作って企業とのパイプを太くしている。現在60社が交流会に参加し、月に一回開催されるセミナーなどを通じてセンターとの情報交換を行っているという。

「センターの目標は、日常的な医療に使われる医療技術の開発と推進だ。私たちの手を離れた後で上市するか否かは企

業側の問題だ」とする澤教授。センターのミッションは、あくまでも初期の臨床試験を行って、薬の効果を確認することであり、商品化は企業の課題と割り切る。

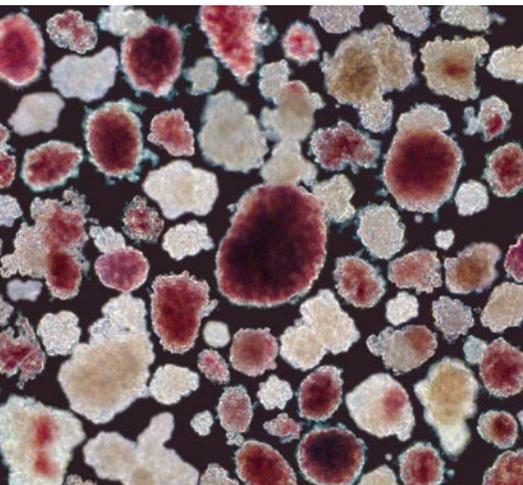
### 治験・臨床研究の改革の必要性

福島教授は「日本にはTRを阻むハードルが3つもあり、早急な対処が必要だ」と指摘する。1つ目は「知的財産権(知財権)」だという。医薬品は特許ビジネスであり、綿密な特許戦略が必要とされる。福島教授は「シーズがみつかったも、安易に論文を書いたり学会発表をしたりせずに、まず特許化を考えるべきだ。また、特許の公開をにらんで戦略的に研究を進めなければならない」とし、「国は『知財権管理適正化法』を制定することで知財権の管理を徹底すべきだ」と主張する。

2つ目のハードルは「製剤」に関する問題だという。ヒトに投与する薬物は安全性が最大限に担保されなければならない。薬事法にのっとったGLP(医薬品の安全性に関する非臨床試験実施基準)レベルの非臨床試験、GMPレベルの製剤化が必要とされる。こうした国際的に通用する厳しい規格をクリアするには、膨大なコストがかかるのだ。

3つ目は「臨床試験」だという。日本では、欧米と異なり、医師が臨床研究の名の下で「承認されていない医薬品」を患者に投与できることになっているが、法的規制がないために、質の低い臨床研究でもまかり通っている。福島教授は「すべての臨床研究が、薬事法の下で行われるべきだ」と主張する。ただし、そうした場合には、膨大な費用がかかるGMP、GLP遵守のために企業との協力が不可欠だ。さらにフェーズI・IIで薬効原理の証明(POC)をした後、引き続いてフェーズIIIを行い、上市に結びつけてくれる企業を見出さなければ「橋渡し」にはならない。むずかしい臨床開発に取り組む企業を探し出すのは、けっして容易なことではない。

最近になって、医師や研究者以外の組織からも治験・臨床研究の改革が必要だとする声があがっている。例えば、科学技術振興機構(JST)研究開発戦略センター



Kyoto 溶液(京都大学医学部呼吸器外科の和田洋巳教授が開発した画期的な臓器保存液)を用いて心停止ドナーから分離した膵島。安定した膵島分離技術が、日本での新鮮膵島移植の実施を可能としている。

の井村裕夫主席フェローらは、2006年12月に発表したレポートで、被験者の保護を盛り込んだ「臨床研究基本法の制定」を提言した<sup>1</sup>。また、自民党ライフサイエンス推進議員連盟は、同じ12月に、新薬審査迅速化のためのPMDAの人員倍増などを織り込んだ『医薬品医療機器の研究開発および承認の迅速化に関する決議』を採択した。さらに、総合科学技術会議も12月25日の報告書<sup>2</sup>で治験・臨床研

究の体制整備について触れ、「臨床試験ガイドラインの法制化、機構の人員の倍増」といった改革の必要性を指摘した。

この10年、日本発の新薬は大幅に数を減らし、製薬企業の多くが苦戦を強いられてきた。新たな治療法や薬を必要とする患者がますます増える一方で、被験者の安全や権利の保護も問題視されてきている。村上氏をはじめ「問題は多々あるが、患者のニーズと基礎研究成果があ

る以上、公的な資金を投入してでも改革を進め、新たな治療法の開発を進めるべきだろう」との声が大きいなか、果たして、改革は実を結ぶのか。今こそ、科学技術立国の力が問われている。 ■

1. 「わが国の臨床研究システムの抜本的改革を目指して」科学技術振興機構研究開発戦略センター（2006年12月20日）
2. 「科学技術の振興および成果の社会への還元に向けた制度改革について」総合科学技術会議（2006年12月25日）