

3.3 医薬品など

「医薬品など」区分の俯瞰全体像

本区分は、疾患の治療を目的とした「医薬品」、および「治療技術」で構成する。また、これらの実用化と普及のために必要となる、有効性・安全性などを評価する科学的手法である「レギュラトリーサイエンス」も含まれる。本区分においては、介入レベル（遺伝子、mRNA、タンパク質、代謝、臨床像）、特異性の切り口から検討し、俯瞰図を作成した。

医薬品、治療技術といった医薬品などとしては、特異性・介入レベルのみならず、アンメット・メディカルニーズや市場規模を踏まえて検討を実施した。製造や流通のコストも低く、使用上の利便性の高い“低分子医薬品”、医療ニーズがアンメット・メディカルニーズの高い領域に拡大するに伴い、従来の低分子医薬品では治療できなかった疾患に対する創薬対象として、“抗体医薬品”、“核酸医薬品”、“中分子医薬品”、“ワクチン”、“遺伝子治療”、“再生医療”を取り上げた。また、医薬品の有効性と安全性の評価を行なう為に必須である“レギュラトリーサイエンス”を取り上げた。

現在、製薬企業の国際競争が激化しており、また全体として研究開発費の高騰、臨床開発の成功率の低迷など、厳しい環境に置かれている。したがって、新しいコンセプトに基づいた創薬の重要性がこれからますます高まってくると考えられるが、それらはアカデミアに対する期待が大きい領域でもある。アカデミアで見出された有望な要素技術を集約させ、創薬を劇的に加速させる中核技術として育成するための研究プラットフォームの形成が求められる。創薬においては、やはり医療情報は欠かせない基盤である。産学ともにアクセスしやすく、質の高いデータベースの構築が期待される。また、医工連携のような横展開と、基礎から応用に至る縦の展開、そしてそれら全体をマネジメントし、つなげていく人材がわが国では大きく枯渇しており、その確保と育成は喫緊の課題であると言える。

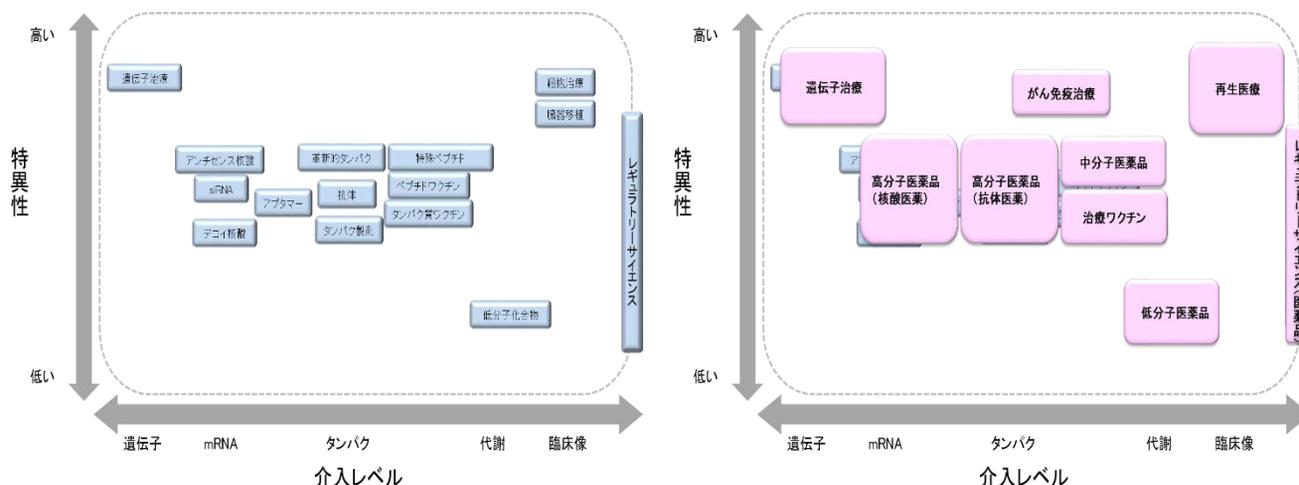


図 3 - 3 俯瞰図（左図）と、調査対象領域の位置付け（右図）

研究開発領域
医薬品など

3.3.1 低分子医薬品

(1) 研究開発領域名

低分子医薬品

(2) 研究開発領域の簡潔な説明

主に有機化学合成により新たに創出された化合物および天然化合物の医薬品

(3) 研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

近年、バイオ医薬品の研究開発が世界的に振興しているが、抗体医薬については、ターゲットとなる抗原の発見が限界に達しているともいわれ、低分子医薬品の研究開発も相変わらず広く展開されている。バイオ医薬品より製造や流通のコストも低く、また、使用上の利便性などを考えると、医療現場において使用される機会も多い事などから、疾患領域（慢性疾患など）や治療目的（症状緩和など）によっては、今後も相当程度、低分子医薬品が果たす役割があると考えられている。

従来から低分子医薬品の探索研究に利用されているハイスループット・スクリーニング（HTS：High Throughput Screening）については、コストやデータベースの構築など、多くの問題点が挙げられているが、これらの問題の解決は医薬品の研究開発全体の成功確率の向上とコスト低減に直結する。アッセイ系構築については、SPA（Scintillation Proximity Assay）、RGA（Reporter Gene Assay）、FP（Fluorescence Polarization）、FRET（Fluorescence Resonance Energy Transfer）などに続く、単一分子、パスウェイあるいは細胞を対象にした先進計測技術の改良・開拓を目指した研究開発が今後も発展を続けてゆくものと思われる。また、活性化合物捕捉における成功確率の向上には、ケミカルスペースの多様化と標的機能分子の特性に応じたライブラリデザインが重要となる。なかでも、タンパク質-タンパク質相互作用や核酸など、これまで低分子創薬が困難とされてきた標的にもヒットを発見でき、**phenotype assay** や **Fragment Based Drug Design (FBDD)** にも対応できる規模と質（有用性）を兼ね備えたケミカルライブラリを構築するための取り組みが必要である。例えば、アルファヘリックスミメティック（**alpha-helix mimetics**）構造体や mRNA の特異的配列を標的とした化合物に関する研究が注目される。

一方、ペプトイド、カーボハイドレート、ロックド・ペプタイド、ペプチド核酸などが新しい低分子および中分子医薬品のモダリティー候補として注目される。生物の多様性に基づく天然物も引き続き魅力的なライブラリを提供している。一時期下火となっていた天然物化学分野は再興が必要な研究領域であろう。

ライブラリデザインに関わる課題は、個別の製薬企業や研究機関の対応では解決困難である。リード化合物獲得の効率化を実現しうるライブラリの構築には、EU・IMI（**Innovative Medicines Initiative**）による企業間連携をベースとした官民協力の例がある。我が国では、漸く大手製薬企業間でのライブラリ交換が一部で始まったものの、本格的な官民協力によるライブラリ構築はまだ緒に就いたばかりである。

初期スクリーニングで見出される活性化合物は、標的に対する親和性がそれほど高くなく、本格的な開発研究に繋げてゆくためには親和性を高めるための構造最適化プロセスが必要となるケースがほとんどである。過去 10 年間で計算科学を応用した構造デザインも普及して

いるが、「有機合成化学者の経験による構造デザイン」と「生物活性評価実験による検証」の繰り返しによる試行錯誤的な最適化がこれまでの主流である。今後は、インフォマティクスの発展が加速化し、これまで 30 年以上にわたって世界中の製薬企業で実施されてきた探索研究によって得られた大量の構造活性相関に係る「創薬知」の統合が著しい進展を遂げるものと予測される。加えて、タンパク質の動的立体構造やタンパク質間相互作用に係る構造データベースの発展も期待されている。このようなインフォマティクス強化とスパコンに代表される計算リソース拡大に支えられたシミュレーション科学の急速な発展により、様々な毒性や代謝・薬物動態などに係る構造活性相関も含めた、同時多元的なシミュレーションによる構造デザイン手法の開発が急速に進むものと予測される。

（４）科学技術的・政策的課題

医薬品の研究開発は低分子医薬品からバイオ医薬品へとシフトが図られ、最近では核酸医薬、再生医療も加え、投資対象分野が多様化している。製薬企業は低分子化合物をこれまで通り重要なモダリティとして位置付けているが、限られたリソースの中でバイオ、核酸などへの展開も図るなか、より一層の生産性の向上を模索している。欧米では、国の強力なリーダーシップのもと複数企業が連携し、リード化合物創出までを非競争的（共同研究的）研究領域として位置付け、早期創薬ステージを官民連携して推進するなど、低分子医薬品領域の生産性向上にむけた新たな取り組みを進めている¹⁾。化合物ライブラリの構築から HTS やリード創出までの初期構造展開などは、単独の企業が個別独自で取り組むと研究投資に対する費用対効果が悪くなる。医薬品の研究開発が熾烈な国家間競争となっている現状では、医薬品の研究開発を製薬企業だけに任せるのではなく、政府主導で、創薬推進の新機軸となる共同研究的領域を作り出すことが必要である。特に、死の谷とも呼ばれる応用研究の技術的隘路を埋め、国際競争に勝てる真の実用化を指向したオールジャパンの創薬支援体制の構築が急務である。

Phase 2 attrition への取り組み：創薬プロセスの中で、最も失敗率（attrition rate）が高いステージは Phase 2 である。生命科学の著しい進歩にも関わらず、Phase 2 attrition は年々悪化し、最近では 8 割を超すと報告されており、世界中の製薬産業が直面する最も深刻なグローバル・イシューとなっている^{2,3)}。原因は様々であるが、誤ったターゲット選択により有効性を示しえなかったケースが半数以上を占め、最も頻度が高い。創薬研究の成功率を向上させるためには、ヒト試料の効果的な活用や臨床予測性の高い疾患モデルによるターゲットバリデーション（妥当性検証）を図るとともに、疾患モデルとヒト病態を繋ぐトランスレーショナル・バイオマーカーを開発するなど、臨床予測性の高い有効性評価試験の体系を構築する必要がある。このような“Translational Medicine (TM)”⁴⁾と呼ばれる Phase 2 attrition 改善を目的とした研究領域では、日本は米国に遅れをとっているのが現状であり、産官学の総力を挙げて取り組むべき最優先課題である。

創薬プロセスイノベーション：スクリーニングから構造最適化、非臨床安全性試験に至る、基礎研究成果の実用化に必要な応用研究のプロセスにおいても、過去 20 年の間に大きなイノベーションはなく、生産性の向上が見られていない⁵⁾。国のリーダーシップのもと、増加する Phase 2 開発中止化合物のリポジショニングによる活用も含め、研究開発生産性の向上を目指して、産官学で創薬プロセスの再構築に取り組む必要がある。

創薬支援：基礎研究の成果を医薬品としての実用化に繋げるためには、創薬支援システムのより一層の強化が必要である。我が国初の創薬支援の取組である創薬支援ネットワークを強化し、大学などで産み出された新規ターゲットからリード化合物創出への移行確率を高めるとともに、創薬の生産性向上に資する新たな創薬研究の方法論に関する研究などを支援する体制を確立し、創薬研究の国際競争力強化を図る必要がある。特に、認知症や希少病疾患の治療薬など、創薬の難易度が高く、製薬企業がリスクを取り難い領域の創薬支援は極めて重要である。

協力的研究スペースの構築：ライブラリ構築や TM、創薬プロセス再構築は、世界共通の課題である。このような戦略課題の解決にあたっては、単独の製薬企業の取り組みだけでは解決が不可能であることから、欧米では国のリーダーシップのもとで、製薬企業、アカデミア、ベンチャー企業、患者団体などが利害関係を超越して連携協力する協力的研究スペース（pre-competitive collaboration）の構築が進んでいる。EU では Innovative Medicines Initiative (IMI) ⁶⁾への取り組みが本格化し、また、米国では、National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) のように、基礎および臨床を含め広範な視野で創薬プロセス再構築に向けた産学官連携のハブ機能も NIH の中に整備され、活発な活動を展開している ⁷⁾。

橋渡し人材の育成：アカデミアと産業界の間に存在するシーズの質や知財に関わる認識の乖離は、いまでも大きな問題として残されている。アカデミアと産業界の両方で研究開発経験を積み、其々がもつ強みを活かした産学連携をコーディネートする能力をもつ高度専門人材の育成は、これからの我が国の橋渡し研究の振興に欠かすことができない重要な政策的課題である。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

欧州の取組：欧州委員会と欧州製薬団体協議会との共同で運営する官民連携（public-private partnership）コンソーシアムである IMI を強化し、医薬品の研究開発プロセスの効率化に取り組んでいる。その取り組みの一つである European Lead Factory (ELF) ⁸⁾は、スクリーニングからリード創出までを協力的研究スペースとして位置付け、ライブラリおよび HTS センターの共同整備・運営により低分子医薬品の探索研究の効率化を図るものである。

アメリカの取り組み：Food and Drug Administration (FDA)は Critical Path Initiative (CPI) ⁹⁾により、産業界、アカデミア、患者団体、医療提供者との連携協力によって、医薬品などの開発、評価、製造、使用にかかわる科学技術および研究開発プロセスのイノベーション推進に取り組む。CPI に基づいて、革新的な新製品や新技術の安全性・有効性を保証するための 76 項目のボトルネックが特定されている。NIH では、NCATS が創薬プロセス再構築に向けた産学官連携のハブ機能として 2011 年に設立された。National Institute of Neurological Diseases and Stroke は、大学などでアルツハイマー病などの難治性疾患治療薬の研究開発に取り組む基礎研究者に、技術コンサルテーションと CRO 経費を提供するユニークな創薬支援制度“Blueprint”¹⁰⁾を開始した。2013 年現在、8 テーマが進行中である。また、2014 年 2 月には、製薬企業 10 社および複数の NPO が協力して、特定疾患領域における革新的医薬品あるいは診断薬の開発を行うための取組“Accelerating Medicines Partner-

ship”¹¹⁾を開始した。アルツハイマー病、2型糖尿病、リュウマチ性関節炎や全身性エリテマトーシスが対象疾患として選定されている。

日本の取り組み：2013年5月、創薬支援ネットワークの本部機能を担う創薬支援戦略室が（独）医薬基盤研究所に設置された¹²⁾。知財および創薬のための研究戦略策定・助言、医薬基盤研究所、理化学研究所および産業技術総合研究所による技術支援、CRO経費負担など、オールジャパンで創薬支援体制を構築し、優れた研究成果を医薬品としての実用化に繋げる我が国初の取り組みが開始された。

アジア・太平洋諸国：中国は第12次5か年計画で“医薬強国”を掲げ、大学、公的機関における創薬・治験環境整備に注力している。オーストラリアでは、Translational Research Institute (Brisbane) が2012年に設立されるなど、橋渡し研究振興への意欲が極めて高い。そのほか、韓国では Pharma Korea 2020 ロードマップ、シンガポール (Biopolis)、台湾 (Development Center for Biotechnology) および タイ (Center of Excellence for Life Sciences) も創薬支援体制の強化に取り組んでいる。

（6）キーワード

Screening、Structure-based Drug Design、インフォマティクス、pre-competitive collaboration、Translational Medicine、NIH、FDA、IMI

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 生命医学領域の専門誌としてインパクトファクターの高い3誌（Nature Medicine、Cell、J. Exp. Med.）に掲載された基礎研究論文数（2008年～2011年）では米国、ドイツ、イギリスに次いで世界第4位であり、高い水準を維持。 新たな創薬ターゲットの探索に係る研究活動は旺盛。エピジェネティクス関連論文の国別統計（2009年）では、日本は米国、ドイツに次いで世界第3位。 iPSおよび再生医療への応用にかかわる基礎研究で強みを発揮。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 臨床医学領域の専門誌としてインパクトファクターの高い3誌（New England J. Medicine、Lancet、JAMA）に掲載された研究論文数（2008～2011年）では、日本は18位。 日本で産み出された優れた研究成果が海外で実用化されるケースが増加傾向にある（自治医大・間野教授 EML4-ALK の研究成果から Pfizer クリゾチニブ、京都府立医大・酒井教授 BRAFV600 遺伝子変異の研究成果から GSK トラメチニブなど）。 創薬初期における共同研究領域が確立されておらず、新たな官民連携の仕組みや複数企業が参加するコンソーシアムなどがほとんどみられない。 医療領域の応用研究を推進する目的で、新たな独立行政法人 日本医療研究開発機構（AMED）の設立が決定。2015年4月より運営開始。
	産業化	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 1998年から2007年迄にFDAで承認された日本製新薬は23個であり、日本の製薬企業の研究開発力の高さを示している。しかし、そのうち大学とベンチャー企業に由来するものは4個（約17%）にとどまり、改良型新薬の占める割合が非常に高い。 2000年から2005年にFDAが承認した165個の新薬のうち、日本企業により創出されたもの4個が売上高トップ100にランクイン。アメリカに次ぐ新薬開発力が維持されているが、いずれも既知作用機序に対する改良型新薬。 基礎研究と製薬企業による本格的な開発研究の間を繋ぐベンチャー産業が不在であることが、アカデミアで産み出された基礎研究成果が革新的新薬としての実用化に繋がらない最大の理由である。 再生医療では、網膜再生医療研究開発プロジェクト（理研CDB）など、世界をリードする研究が行われている。 抗体医薬品、核酸医薬品などの新しいモダリティの研究開発では、欧米に大幅に遅れをとっている。
米国	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 生命医学領域の専門誌としてインパクトファクターの高い3誌（Nature Medicine、Cell、J. Exp. Med.）に掲載された基礎研究論文数（2008～2011年）では世界第1位。過去20年にわたって首位の座を明け渡さず、極めて高い水準を維持。 新たな創薬ターゲットの探索に係る研究活動は旺盛。エピジェネティクス関連論文の国別統計（2009年）では、世界第1位。特許出願数でも首位。
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 臨床医学領域の専門誌としてインパクトファクターの高い3誌（New England J. Medicine、Lancet、JAMA）に掲載された研究論文数（2008～2011年）では、世界第1位。過去20年にわたって首位の座を明け渡さず、極めて高い水準を維持。 NIHを中核として産学官連携による探索研究から臨床治験に至るまで幅広く創薬研究の振興に巨額の投資を行っている。特に、NCATSによる創薬プロセス再構築の取り組みは注目すべきである。 FDAが医薬品などの研究開発振興を目的とした産官民連携体制の構築にも着手。

	産業化	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 1998年～2007年までにFDAで承認された米国製医薬品は117個であり、他国を圧倒する。そのうち72個（約62%）が大学・ベンチャーに由来するもので、優先審査の対象となった革新的新薬の数が、製薬会社由来の改良型新薬の数を上回る。 低分子医薬品にとどまらず、抗体、核酸、ワクチン、再生医療など、すべての領域で基盤技術プラットフォームを提供し、アカデミアによる基礎研究と製薬企業による本格的な開発研究の間を繋ぐベンチャー産業が良く発展している。このことが、研究成果の実用化でも各国を大きく引き離している最大の要因である。 ガン治療ワクチンおよび細胞治療製品の上市。
欧州	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 生命医学領域の専門誌としてインパクトファクターの高い3誌（Nature Medicine、Cell、J. Exp. Med.）に掲載された基礎研究論文数（2008～2011年）では、主要7カ国合計で世界第2位。過去20年にわたって第2位であり、極めて高い水準を維持。 新たな創薬ターゲットの探索に係る研究活動は旺盛。エピジェネティクス関連論文の国別統計（2009年）では、ドイツは米国に次ぐ世界第2位。主要7カ国の合計論文数は、全体の14%を占める。
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 臨床医学領域の専門誌としてインパクトファクターの高い3誌（New England J. Medicine、Lancet、JAMA）に掲載された研究論文数（2008～2011年）では、主要7カ国合計で世界第2位。1997年から2位を堅持。 IMIに代表される、創薬初期に複数の製薬企業が連携し、官民協力による共同研究領域が良く確立されている。
	産業化	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> GSK、Roche、Novartis、Bayerなど、大規模なFIP（Fully Integrated Pharmaceutical Company）が欧州各国に存在し、多数の革新的新薬を創出している。 医薬品の創出におけるベンチャー企業の成果はまだ限定的であるが、核酸医薬や次世代抗体などの新モダリティの開発において存在感を示す企業がある。
アジア	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 生命医学領域の専門誌としてインパクトファクターの高い3誌（Nature Medicine、Cell、J. Exp. Med.）に掲載された基礎研究論文数（2008～2011年）では、中国11位、韓国20位。中国の順位上昇が顕著である。 新たな創薬ターゲットの探索に係る研究活動も活発化。エピジェネティクス関連論文の国別統計（2009年）では、中国は日本に次いで4位。韓国は5位。
	応用研究・開発	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> 臨床医学領域の専門誌としてインパクトファクターの高い3誌（New England J. Medicine、Lancet、JAMA）に掲載された研究論文数（2008～2011年）では、中国16位で日本を抜き、順位上昇が顕著である。韓国は25位以内に入っていない。 中国では、CROを含め、臨床試験実施のインフラが良く整備されており、臨床試験数では米国、欧州に次いで世界第3位である。韓国も、臨床試験数では日本を大きく上回る。 オーストラリアでは、Translational Research Institute (Brisbane)が2012年に設立されるなど、橋渡し研究振興への意欲が極めて高い。シンガポール (Biopolis)、台湾 (Development Center for Biotechnology) およびタイ (Center of Excellence for Life Sciences) も橋渡し研究体制の強化に取り組んでいる。
	産業化	×	→	<ul style="list-style-type: none"> 米国で後期臨床試験を展開する中国企業が現れているが、グローバル市場に新薬を上市した実績のある製薬企業はまだない。 韓国のバイオテック企業が再生医療分野で国内承認を取得しているが、低分子医薬品および核酸医薬品領域で革新的新薬の創出技術をもつベンチャー企業はまだない。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 引用資料

- 1) 濱島仁「前競争的な共同研究の広がり」政策研ニュース No.35 2012. 3（日本製薬工業会）
- 2) Haberman AB Overcoming Phase 2 attrition Genetic Engineering & Biotechnology News, page 1, August 2009
- 3) Haberman AB Approaches to Reducing Phase II Attrition, Insight pharma Report 2009
- 4) Littman, BH Assessing investment risk: Peeling the drug candidate onion Translational Medicine Associates, LLC <http://transmedassociates.com>
- 5) Collins FC Reengineering translational science: The time is right Science Translational Medicine 3(90):1-6,2011
- 6) Innovative Medicines Initiative. Home Page <http://www.imi.europa.eu/>
- 7) National Center for Advancing Translational Sciences. Home Page <http://www.ncats.nih.gov/>
- 8) European Lead Factory Home Page <https://www.europeanleadfactory.eu/>
- 9) FDA Critical Path Initiative Home Page <http://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/criticalpathinitiative/default.htm>
- 10) The Blueprint Neurotherapeutics Network Home Page <http://neuroscienceblueprint.nih.gov/bpdrugs/>
- 11) Accelerating Medicines Partnership Home Page <http://www.nih.gov/science/amp/index.htm>
- 12) 創薬支援戦略室ホームページ <http://www.nibio.go.jp/iD3/>
- 13) 辰巳邦彦「主要基礎・医学論文体裁数の国際比較」政策研ニュース 35：48-49, 2012（医薬産業政策研究所）
- 14) 辰巳邦彦「エピジェネティクス研究からみた日本の創薬システム」政策研ニュース 30:1-12, 2010（医薬産業政策研究所）
- 15) R. Kneller The importance of new companies for drug discovery: origins of a decade of new drugs Nature Reviews Drug Discovery 9, 867-882 (2010)

3.3.2 中分子医薬品

（1）研究開発領域名

中分子創薬の未来展望

（2）研究開発領域の簡潔な説明

医薬品開発の歴史は、1928年フレミングによって、微生物から産生される二次代謝物のペニシリンに抗菌作用を発見されたことから始まる。この二次代謝物は一般的には「天然物」と呼ばれ、その後多くの天然物化学者による天然物スクリーニングにより、天然物には本来産生菌がもつべくして産生している防御作用としての抗菌作用だけでなく、がん細胞に薬効を示す細胞毒性分子、さらには高等生物の免疫抑制や高脂血症抑制などの全くの偶然ともいえる薬理作用をもつ物質まで、様々な効用を示す物質として認知された。事実、現在医療に用いられる低分子（small molecules）には、この天然物由来の物質が多くある。しかし、望みの生理活性を有する新規天然物を偶然発見するには幸運が必要となり、さらには天然物を医薬品として開発するには多くの時間を要するため、近年は国内外の製薬企業においてはそのシーズを合成物質ライブラリからスクリーニングし、ヒット化合物を研究展開することで開発することが主流になってきた。しかし、3次元構造をもつ天然物と比較すると合成物質ライブラリに含まれる化合物の多くは芳香環・ヘテロ環を中心とした平面状の化合物が多く、標的以外のタンパク質にも非特異的に相互作用することに由来した重篤な副作用がしばしば問題となる。また、近年新しい薬剤標的として注目されるタンパク質・タンパク質相互作用（PPI）も、低分子をシーズとした開発は困難を極める。

一方、近年になって欧米バイオベンチャー・製薬企業を中心に開発されてきた抗体医薬品が上市されると、その高い活性と低い副作用の期待から、低分子とは一線を画す医薬品として医療現場で使われるようになり、特に腫瘍医療やリウマチなどの自己免疫疾患医療に力を発揮してきている。現在では、ほぼすべての大手製薬企業で抗体医薬品が開発戦略の中に組み込まれ、その開発競争が最も激化している研究開発領域である。しかし、その問題点も多数指摘されている。まず、抗体の標的は、分泌あるいは細胞膜タンパク質に限定されるため、今後開発できる抗体の標的対象の枯渇が危惧されている。また、副作用は必ずしも皆無ではなく、免疫反応が患者で起きると抗体の体内保持時間の高さがむしろ逆効果になり、重篤な副作用につながることもある。さらに、生産コストの高さも患者あるいは国の医療財政に大きな負担となる。

しかし、たとえ今後も抗体医薬品の開発が進むとしても、医薬品としての低分子の必要性は衰えない。抗体と比較して、低分子は生産コストが低く医療費の負担が軽いことに加え、経口剤として開発できるため、投薬における患者への負担も軽い。しかし、低分子が前述の限界に直面する中、低分子と抗体の長所を兼ね備えた分子の開発が切望されてきた。そこで近年注目を集めているのが、分子量にして500～3,000 Da程度の「中分子化合物」である。この分子量範囲をもつ化合物は、天然物として発見された化合物にしばしばみられるものであるが、今後の期待としては、天然物と一線を画す構造多様性に富んだ新たな中分子化合物シーズであり、且つ新規な構造物質が必要となっている。

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

「中分子医薬品」開発に特化した国内あるいは国外の政策、コンソーシオン的な予算の配分がなされている現状は把握していない。しかし、広い意味での「バイオ医薬品」としては、欧米諸国はバイオベンチャーを中心に研究開発が進められている。日本では、ようやく本年度から「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」が開始され、次世代バイオ医薬品として核酸・抗体・ペプチドなどの新技術の促進にむけた施策がなされた。これは「中分子医薬品」開発も含むものの、それに特化した基盤技術創出向けの施策ではない。

中分子医薬品開発の1つの流れは、ペプチド分子を見直し、医薬品へと導こうとする流れである。近年において、最もインパクトの高い成功例は、糖尿病の特効薬として期待されるGLP1ペプチドホルモンの修飾改変版である。本薬品開発にいち早く着手したデンマークに研究開発本拠地をもつNovo Nordisk社は、天然のGLIP1に改良を加えることで血中安定性を高め、それまで不安定で効用の低かったペプチドの薬剤動態を飛躍的に向上させたLiraglutideを開発、上市に成功した。米国ではAileron TherapeuticsやEnsemble Therapeuticsなどのバイオベンチャーが、ヨーロッパではBicycle TherapeuticsやPolyphorなどのバイオベンチャーが、ペプチド分子を主体とした独自の創薬プラットフォーム技術で中分子医薬品の開発を進めている。国内では、ペプチドリーム社が「特殊ペプチド」を基軸として中分子医薬品の開発を手がけている。

上記のペプチドをプラットフォームにした中分子医薬品開発の流れに加え、2次代謝物である天然物の生合成系に人工改変を施し、新たな創薬シーズを提供する動きもある。過去に類似技術をプラットフォームに起業されたバイオベンチャーの失敗もあり、近年ではアカデミア研究が中心であるものの、近年のゲノム解析の高速化から今後の加速的な進展もありうる。

一方、大手製薬企業においては、欧米企業を中心に中分子医薬品に着手する強い動きが増えている。例えば、米国大手製薬企業のひとつであるBristol-Myers Squibb社は、次世代医薬品開発の柱として中分子（Millamolecules）を掲げ、研究開発を強力に促進している。その他のグローバル製薬企業も中分子医薬品開発に着手している。それに反し、国内製薬企業では中分子医薬品に着手する動きは極めて少ない。

（4）科学技術的・政策的課題

国内製薬企業が、次世代医薬品としての中分子医薬品の重要性を認知しながら、開発研究に消極的な最大の理由として、中分子医薬品開発を可能にするプラットフォーム基盤技術の不足が挙げられる。これまで100万種類におよぶ低分子化合物ライブラリを財産としてもつ各製薬企業は、それを最大活用して低分子医薬品の開発に取り組んできたが、オフターゲットへの低非特異的結合能をもつ化合物やPPI阻害剤の開発に苦戦を強いられている。そういった中で、抗体医薬品開発が細胞外標的に限定されながらもこれだけ台頭したのは、その特異性の高さでPPI阻害剤の開発ができる利点だけでなく、活性種の探索がプラットフォーム基盤であり、且つ生産を含めた開発ラインが確立されていることにある（ただし、抗体医薬品に関しては、上記の探索プラットフォーム技術および開発ラインが確立している国内製薬企業は数社しかないことに留意すべき）。したがって、革新的な中分子医薬品の開発、上市のためには下記の技術的な課題、およびそれに必要な施策が極めて重要である。

- ・世界をリードできる中分子医薬品開発のための革新的なプラットフォーム技術基盤の確立
- ・発見された中分子医薬品候補化合物の前臨床試験予算の確保
- ・前臨床試験を通過した中分子医薬品の GMP 生産技術および施設（生産ライン）の確保
- ・国内製薬企業ならびにベンチャー企業との連携強化

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- ・ Novo Nordisk 社による GLIP1 アナログ Liraglutide の上市
- ・ Aileron Therapeutics 社の Stapled Peptides による long-acting growth-hormone-releasing hormone (GHRH) アゴニストおよび MDM2/MDMX 阻害剤の臨床開発開始（Roche 社との提携）
- ・ ペプチドリーム社による特殊ペプチド創薬イノベーションに向けた国内外製薬企業 9 社の提携（ただし、国内は小規模契約の 2 社のみ）
- ・平成 26 年度「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」の開始（ただし、中分子医薬品に特化した事業ではない）

（6）キーワード

中分子医薬品 (Mid-sized drugs, Millamolecules)、特殊ペプチド (constrained peptides)、大環状物質 (macrocycles)、擬天然物 (pseudo-natural products)、天然物合成系 (PKS, NRPS)

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> 中分子医薬品開発に向けた基盤技術確立のための基礎研究は、現状では不十分。なお、中分子医薬品開発に特化した施策ではないものの、「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」が平成26年度に開始された。 「特殊ペプチド創薬技術基盤」（東大・菅）は、世界最先端を走っている。 天然物生合成系の改変においては、高い技術力をもつ国内研究者もいるが、世界的なレベルでは必ずしも競争力があるとは言えない。
	応用研究・開発	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 中分子医薬品開発研究は、基礎研究の全般的な遅れから、遅れ気味。 特殊ペプチドに関しては応用面も強い。 天然物生合成系の応用においては完全に欧米に遅れをとっている。
	産業化	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 中分子医薬品開発に向けた産業化は、特殊ペプチドを基軸として創薬ビジネスを展開するペプチドリーム社以外は遅れている。 天然物生合成系の産業化は完全に欧米に遅れをとっている。 日本の製薬企業は、発展途上である中分子医薬品開発に非常に消極的で、リスクを取らない傾向にあるため、実質的に注力している会社はない。
米国	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ハーバード大学には、David Liu (DNA templated synthesis) と Greg Verdine (Staple peptides) の2人が独自の技術を開発。 天然物生合成系の改変においては、ハーバード大学 Chris Walsh 研究室を出た研究者、スタンフォード大 Chitan Kohsla 研究室を出た研究者などがフロンティアで活躍。 翻訳後修飾による天然物生合成系の基礎研究も盛んである。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 中分子医薬品開発に向けた応用研究は、上記の研究室を中心に基礎研究から直結する形で盛んである。
	産業化	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 中分子医薬品開発に特化したバイオベンチャーが数社ある。 大手製薬企業も中分子医薬品開発に積極的で、バイオベンチャーとのアライアンスを中心に新しい技術の導入にも力を入れている。 天然物生合成系については、バイオベンチャーの過去の失敗があり、現状では産業化は停止している。
欧州	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 英国ケンブリッジ大 Peter Leadlay、ドイツ Leibniz Institute for Natural Product Research の Christian Hertweck などが、天然物生合成系の改変研究において、フロンティアとして活躍。 スイス・バーゼル大、ETH Zurich の研究者による小型タンパク質 DARPIn の開発。 英国ケンブリッジ大、スイス EPFL の研究者による2環ペプチド (bicycles) の開発。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 上記の研究室を中心に基礎研究から直結する形で盛んである。
	産業化	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> 中分子医薬品開発に特化したバイオベンチャーが数社ある。 大手製薬企業も中分子医薬品開発に積極的で、バイオベンチャーとのアライアンスを中心に新しい技術の導入にも力を入れている。 天然物生合成系についても、基礎研究から応用、産業化の強い流れが活性化されているものの、まだ成功事例はない。
中国	基礎研究	×	→	<ul style="list-style-type: none"> 明確な動きは皆無
	応用研究・開発	×	→	<ul style="list-style-type: none"> 明確な動きは皆無
	産業化	×	→	<ul style="list-style-type: none"> 明確な動きは皆無
韓国	基礎研究	×	→	<ul style="list-style-type: none"> 明確な動きは皆無
	応用研究・開発	×	→	<ul style="list-style-type: none"> 明確な動きは皆無

3.3.3 高分子医薬品（抗体医薬）

（1）研究開発領域名

高分子医薬品（抗体医薬）

（2）研究開発領域の簡潔な説明

バイオ医薬品とは、遺伝子組換え技術などバイオテクノロジーを利用して製造される医薬品全般を指す。その有効成分としては、抗体、ホルモン、酵素、ワクチンのようなタンパク質のみならず、培養皮膚などの細胞、遺伝子治療に用いる遺伝子組換えウイルスなどの遺伝子、あるいは RNA や DNA の断片そのものを用いたアンチセンスやアプタマーなどの低分子核酸が挙げられる。最近では、進展著しい分子技術を用いた Antibody-Drug Conjugate (ADC)、人工核酸、人工ペプチド、ドラッグデリバリーシステム (DDS)、分子改良や改変なども、革新的あるいは第三世代バイオ医薬品として当該研究開発領域に含めるようになってきている。特に生産、品質管理において低分子医薬と異なった、高分子・中分子医薬に特徴的な技術力が要請される。

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

バイオ医薬品はもともと生体内に微量しか存在しないサイトカイン、ホルモン、酵素などタンパク質性分子を、遺伝子組換え技術により微生物や動物細胞で大量に生産・調製し、医薬品として開発されたものである。第一世代バイオ医薬品と呼ばれることもある。わが国では、インシュリンなどのホルモンに加え、エリスロポエチン製剤、G-CSF 製剤、血液凝固因子製剤が上市されることにより、およそ 3,000 億円程度の市場規模となった。その後 10 年程度は新しい展開について表面上は乏しかった。そのような中、1998 年に二つの抗体医薬品が米国バイオベンチャーから上市された。抗体の医薬品応用は、モノクローナル抗体作製技術の完成から、いわゆるミサイル療法への展開が 80 年代以降には大きく期待された。しかしながら、マウス抗体であることから HAMA (anti-Human-Antibody Mouse Antibody) 反応が起きるため、マウス-ヒトキメラ抗体の構築、あるいはマウス抗体のヒト型化技術が必要であった。これらも 90 年代初頭にはコンセプトが提案されていたものの、実際に医薬品として上市されるには 1998 年まで 10 年程度の時間が必要とされたことになる。現在では、抗体医薬品を中心とした第二世代バイオ医薬品がおよそ 4,000 億円程度の規模となり、バイオ医薬品全体では、2012 年にはわが国でほぼ 1 兆円、全世界で 10 兆円の市場となっている。2016 年には、15 兆円市場、うち第一世代が 8 兆円、第二世代が 7 兆円以上、という予測もある (Lonza 社)。

これらの背景には、がん、関節リウマチなど既存の治療や薬剤で満たされない医療ニーズ、いわゆるアンメットメディカルニーズが高い疾患領域での創薬に高い有効性を発揮したのが抗体医薬品であったことを指摘しておくべきである。ヒトゲノム解読をきっかけとした生命科学領域の著しい発展も大きく貢献している。さらに、米国が国家戦略として、当該領域を重点的位置付けにしてきたこと、バイオテクノロジー関連ベンチャーの地道な努力から第二世代バイオ医薬品が創出されたことも大きな要因である。

欧州、中国、韓国では、第二世代バイオ医薬品開発時においては遅れをとったものの、バイオ後続品、いわゆるバイオシミラー開発について、精力的な展開を図っている。従来 of

エネリック低分子医薬品と異なり、製品が先発品と品質上きわめて類似していることを前提に、非臨床、臨床試験において同等な薬物動態（PK）、薬力学（PD）、有効性、安全性などを示す必要があり、バイオシミラー開発承認についてのガイドラインの整備が要請される。欧州では、2005～2006年にバイオシミラー開発ガイドラインが整備され、これまでに3製品に対する7つのバイオシミラー製品が承認されている。また、抗体医薬品に関しても2012年に発効され、2013年にレミケードのバイオシミラーが承認されている。一方、韓国では2010年に策定した「バイオシミラーグローバル輸出産業化戦略」において、2020年にバイオシミラー分野でのトップシェアを目指し、研究開発、人材育成、公的な生産設備の整備、政府振興策に基づく企業の積極的な投資と周辺産業の活性化という好循環が生まれつつある。わが国では2009年にガイドラインが出され、バイオシミラーの3製品が承認されている。普及にあたってのボトルネックは供給体制、すなわち医療現場での普及が難しい点にあることから、医療経済のひっ迫に鑑み、政府主導の普及が欧州、日本で期待されている。

第二世代バイオ医薬品とその周辺に関する特許の有効期限切れを受けて、上記のバイオシミラーだけでなく、親和性や安定性の向上、低分子化など改良・改変を施した医薬品であるバイオベター、あるいは核酸医薬品開発やDDS技術開発と密接に連携した革新的次世代バイオ医薬品（いわゆる第三世代バイオ医薬品）開発が急務である。そのためには、以下のような技術開発の重要性が指摘されている。①組織、細胞内、核内送達技術：各臓器、細胞内、核内での動態を制御可能な技術。投与量を減らす為の技術。②分子複合体：抗体-核酸ハイブリッド、抗体-ドラッグ複合体ハイブリッド（ADC）などの構築。③ターゲティング：従来の概念を超える新しい標的（核内、複数分子にまたがる標的など）。④生産・製造技術：核酸医薬、革新的タンパク医薬における生産製造技術。POC（Proof-of-Concept）検証の加速化並びに、臨床試験に向けた製剤化、大量合成、安定供給、装置開発を行うための製造拠点。⑤安全性・技術評価：オープンイノベーション、拠点における共通の安全性、技術評価方法の作成。臨床予測性向上技術の開発。

（4）科学技術的・政策的課題

1 科学技術的課題

バイオ医薬品開発における課題、技術的なボトルネックとして、(1)ターゲティング、(2)特許、(3)活性、(4)安全性、(5)コスト、(6)高機能化、多機能化が挙げられる。ここでは、次世代医薬品という観点から、核酸医薬、ペプチド医薬も含めて述べる。

(1)ターゲティング：抗体医薬においては、その成功と市場拡大を受け、有望な標的抗原に対し開発が集中している。ただし、調整が難しい標的抗原が存在することや抗体自体を細胞内へ送達させる方法も現状の大きな課題として挙げられる。核酸医薬においては、細胞内へ到達させるためのキャリアが必要であり、現在のところ、局所もしくは肝臓以外への臓器へのターゲティングが難しい。

(2)特許：抗体医薬において、抗体作成から生産に至るまで多くの類似特許が関与しており、特許ライセンスに対する対価の課題が挙げられる。核酸医薬では siRNA やアンチセンス核酸の特許はほとんど海外が保有（Alnylam 社、isis 社）しており、DDS 技術も海外企業が先行（Tekmira 社、Samyang 社）している。

(3)活性：抗体医薬において、安定性・親和性の向上が必要となる場合が多く、物性を最大限

に考慮した開発が必須である。核酸医薬において、現在 siRNA やアンチセンス核酸を用いた治療は大量の核酸が必要となる場合があるほか、物性と活性の関連も重要である。

(4)安全性：抗体医薬において、生体における免疫原性の評価、予測を正確に行う技術・手法は十分でない。また、併用、連続投与の安全性を十分に考慮しなくてはならない。核酸医薬では、高容量投与による核酸毒性や、副作用（オフターゲット）が懸念される。

(5)コスト：抗体の製造コストは、CHO 細胞の改善が成されているものの、宿主に依存している。このため、抜本的な宿主の改良が望まれる。現状、核酸医薬は1回あたりの投与単価が抗体に比べ高く、製造プロセスの改善が大きな課題となっている。

(6)高機能化・多機能化：投与量を減らし、活性を高めるための戦略構築が急務の課題である。

また、Antibody Drug Conjugation (ADC) においては、要素技術、特に部位特異的結合や薬剤結合数（いわゆる DAR）における高度な技術が必要であるほか、これらの技術を反映させた物性の精査、品質管理が大きな課題である。

2 政策的課題

わが国がバイオ医薬品領域において劣勢である要因は次の通りと考えられる。まず、基礎研究のポテンシャルを活用するための国家レベルの戦略が十分でなかったことが挙げられる。例えば英国は、MRC における抗体研究のポテンシャルを最大限活用し、Celltech、Cambridge Antibody Technology、Domantis といった 1 兆円規模の売り上げをもつ企業を MRC からスピンアウトさせるなど、特筆すべき成果を挙げている。わが国においては、世界レベルにあるアカデミアと競争力を有する製薬企業との間の本質的な協同体制が有効に組み立てられなかった点も大きな課題である。次に、新技術に対する承認ルールの未整備が挙げられる。米国における、FDA 主導のレギュラトリーサイエンスの取り組みを参考にすべきである。産業構造の視点からは、ベンチャー企業という文化が未成熟であり、バイオ CMO など周辺産業も未成熟であることが挙げられる。そして、わが国の製薬企業にも課題があり、例えばバイオ医薬品がもつポテンシャルにチャレンジする姿勢が欧米に比して十分ではなかったこと、慢性疾患領域から関節リウマチやがんなどのアンメットメディカルニーズの高い領域への移行が遅れた点が挙げられる。

以上を踏まえ、わが国では近年基礎研究に対する国家戦略の形成、官民の一体化、ベンチャー企業や周辺企業の成熟化を国主導で取り組むことが強く期待されており、2014 年 7 月に『健康・医療戦略』が閣議決定されたところである。

(5) 注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

平成 25 年 6 月 26 日に厚生労働省から発表された『医薬品産業ビジョン 2013』において、わが国のバイオ医薬品での基盤整備の遅れが指摘された。特に、抗体医薬については、ターゲットとなる抗原の発見が限界に近い可能性が高いため、開発余地が大きい他の技術分野を重点的に支援するなど、バイオ医薬品の創出に向けた基盤・環境設備について早急に巻き返しを図ることの重要性が述べられている。

平成 26 年 7 月 22 日に閣議決定された『健康・医療戦略』においては、世界最先端の医療実現に向けた取り組みとして、革新的医薬品や DDS など将来の医薬品の実現に向けた画期的シーズの育成はもとより、将来の市場規模の拡大が期待されるものとしてバイオ医薬品を位置づけ、強化を図るとされている。そして、早期実現に向けた、官民一体の取り組み、臨

床試験へのスムーズな展開、ならびに国際協調の重要性が指摘されている。

革新的バイオ医薬品と位置付けられる人工核酸、人工ペプチド、ADC など、わが国が技術面の優位性を保っているものも一定程度存在する。それら技術をさらに伸ばしつつ、例えば抗体においては細胞構築～製造～精製～製剤～品質評価、核酸においても製造～品質評価に至るまでの一連の生産技術の革新も強く要請される。また、国際的なプレゼンスを発揮するためには、研究開発のみならず、知財戦略等も含めた多面的な方策が必要である。これらを実現するための国家プロジェクトとして、2013年度からスタートした経済産業省「バイオ医薬品の次世代製造技術基盤事業」ならびに2014年度からスタートした文部科学省「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」は、わが国のバイオ医薬品開発研究における巻き返しを可能にする、きわめて有効な戦略および方向性を含んでいる。現時点では、バイオ医薬品関連において先行する諸外国にあらゆる面で大きな差をつけられていることは否めない。しかしながら、今後注視される問題は医療経済に鑑みた費用対効果であり、経済産業省のプロジェクトはバイオシミラーの国内生産、CMC 産業の基盤充実を加速させ、低価格化への貢献が期待される。また、文部科学省のプロジェクトは個別化医療での新薬開発を官民一体となって取り組むことへの期待が大きい中、少量多品種化への流れで主導権を果たすものと期待される。特に、CMC 産業振興の基盤構築はもとより、スーパーコンピューターなどの処理能力を高めた計算科学的アプローチによるバイオターへの戦略的取組や、DDS、次世代核酸とのシナジーを可能にする低分子化抗体の開発など、技術的な面でもわが国の優位性が網羅できるレベルへ高めていくこともやはり強く期待される。ただし、現状の予算規模は欧米、中国、韓国に比して必ずしも十分とは言えない。

わが国がもつ要素技術を武器に、当該分野でのプレゼンスをより一層高めるためには、技術を活用した市場の創出、技術を活かしたビジネスモデルの確立が不可欠といえる。そのためには、シーズから臨床までの一気通貫のサポートが求められ、そのサポートの過程で培われるノウハウ、特許、知財が、結果として当該領域の産業振興に大きく貢献するものと思われる。以上については、官が先導すべき方向性を多く含み、その戦略構築が急務であるといえる。

以上をまとめると、まず、バイオシミラーを初めとした生産拠点として、国内に CMO 産業とその周辺産業を育成、充実させることが必須である。一方、少量多品種型に移行するであろう革新的次世代バイオ医薬品においてプレゼンスを高めるためには、創薬シーズの研究開発に加え、製造技術や安全性評価技術についても研究を推進し、新規医療技術の上市を強力に指向した取り組みが重要である。

今後必要と考えられる研究開発課題は、(1)新規標的探索領域、(2)分子設計・解析領域、(3)高機能化領域、(4)DDS 化領域、(5)生産・製造領域、(6)機能・安全性評価領域が挙げられ、それら各要素技術の高度化に加え、それらすべてをパッケージ化し次世代バイオ医薬品開発の総合力を大きく高めていくことが必要であろう。

以下、本分野に期待される技術開発項目の一例を示す。

- (1) 新規標的探索領域：創薬標的の解明と拡大、疾患に特異的な治療モダリティの選択
 - ・疾患特異的遺伝子の同定技術、エピトープ解析技術
 - ・適切な動物モデルの開発技術

(2) 分子設計・解析領域」新規標的をターゲットとした創薬の開発

<革新的タンパク医薬、ペプチド医薬>

- ・分子動力学を駆使した分子設計
- ・特異性・親和性解析（物理化学）
- ・抗体設計技術（ファージディスプレイ、低分子化）
- ・ペプチド設計（環状、非天然アミノ酸）

<核酸医薬>

- ・核酸分子設計（主に主鎖、人工塩基対、ヘテロ核酸）

(3) 高機能化領域：高機能化、高活性化創薬の開発

<革新的タンパク医薬、ペプチド医薬>

- ・抗体改変技術（改変、改良、多重特異性）
- ・糖鎖制御技術（*in vivo*と*in vitro*）
- ・化学修飾法（toxin-conjugation、部位特異的技術など）

<核酸医薬>

- ・核酸修飾技術（塩基部、糖部、リン部）

(4) DDS 化領域：組織、細胞内、核内送達技術の開発

- ・細胞内・部位特異的送達技術（ペプチド付与、高分子ミセル、生体分子付与）

(5) 生産・製造領域：低コスト生産系の開発

<革新的タンパク医薬、ペプチド医薬>

- ・抗体製造技術（生産技術、巻き戻し、製剤、精製リガンドの開発とプロセス設計など）

<核酸医薬>

- ・核酸製造技術（低コストプロセス開発）

(6) 機能

- ・安全性評価領域：新規機能評価・安全性評価技術の開発
- ・先端技術安全性評価技術（会合凝集体、免疫原性予測など）

(6) キーワード

バイオ医薬品、次世代バイオ医薬品、革新的バイオ医薬品、バイオシミラー、ADC (Antibody-Drug Conjugation)、抗体医薬品、CMO、ドラッグデリバリーシステム (DDS)、ペプチド医薬品

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↑	第2,3期科学技術基本計画において「ライフサイエンス」分野を重点推進4分野の一つとして設定。第4期科学技術基本計画では、ライフイノベーションの推進が掲げられている。これらの重点的な研究推進、科学技術研究開発への積極的な投資から、バイオ医薬品に関連する領域として、化学、生命科学研究はもとより、ペプチド・タンパク質科学、核酸科学などにおいて国際的レベルに到達しつつある。
	応用研究・開発	○	↑	医療イノベーションについては、内閣官房長官を議長とする「医療イノベーション会議」が設置され（2010年）、これを推進するための国の司令塔として内閣官房医療イノベーション推進室を設置（2011年）。2013年に内閣官房健康・医療戦略室を発展。2015年に日本医療研究開発機構（AMED）を発足。COI（centre of innovation）やImPACT、橋渡し研究など、基礎研究を発展させ技術移転、産業展開を政府主導で推進している。
	産業化	○	↑	欧米や韓国の後塵を拝してきたバイオ医薬品製造で日本企業の競争力が急速に高まりつつある。「抗体医薬」の開発活発化を受け、商業展開をにらむ国内製薬各社が生産投資を加速しつつあるほか、製薬会社による外注増加を見越した製造受託会社も投資意欲を強めている。
米国	基礎研究	◎	→	すべての研究分野で世界のトップレベルを維持している。NIHへの研究開発予算として、2013年度予算案で300億ドル投じられているだけでなく、民間企業からの資金も潤沢に研究機関に流れている。
	応用研究・開発	◎	→	基礎研究から医薬品開発への橋渡し研究を推進する国立先進トランスレーショナル科学センター（NCATS）が稼働を開始した。基礎研究を製品に持ち込むまで、迅速な治験も含め、精力的な展開が図られている。
	産業化	◎	→	長期にわたる国家戦略に基づいた成果から、世界のバイオ医薬品産業を引き続きリードしている。多数のバイオテックベンチャーが精力的に活動を展開している。バイオシミラー戦略には消極的であり、バイオベター戦略を採る場合がほとんどである。2013年にADCの1つであるHerceptin-DM1（Roche-Genentech）が承認されるなど、第3世代バイオ医薬品開発研究についても積極的であり、例えばADCについては30程度が治験中である。
欧州	基礎研究	○	→	欧州：「ライフサイエンス&バイオテクノロジーの欧州戦略2010」（2002年）、「健康への新しい戦略的アプローチ」（2007年）、「欧州市民とバイオテクノロジー2010」（2010年）などがある。FP7の一部であるCooperationプログラムにおいて「健康」への研究に61億ユーロが配分されている。同様に「食料・農業・バイオテクノロジー」に19.3億ユーロが配分されている。
	応用研究・開発	○	→	英国：英国が強みをもつライフサイエンスのより一層の強化のため、2009年にライフサイエンス局（Office for Life Science）を設立、研究会議横断型研究プログラム6分野の一つ「高齢化：生涯の健康と幸福」に対して2011～2014年の4年間で1億9,600万ポンドを配分。また、同じく「世界の食料安全保障」に対して同4年間で4億4,000万ポンドを配分（科学・研究資金配分計画）。
	産業化	○	→	ドイツ：BMBFは「国家研究戦略バイオエコノミー2030」（2010年）、「健康研究基本計画」（2010年）などを制定。医薬品開発計画「ファーマ・イニシアティブ」を2008年10月にスタートさせ、その中核となる「バイオ製薬コンテスト」に3つの研究コンソーシアムを選定し、5年間に総額1億ユーロを投入している。

研究開発領域
医薬品など

中国	基礎研究	△	→	QS 大学世界ランキング（医療系）で北京大学が 24 位、清華大学が 49 位になるなど、確実にその位置を高めている。バイオ医薬関連においても成果を挙げつつある。第 12 次五カ年計画に「戦略的振興産業」として、バイオ薬品、バイオ医学工学の研究開発と産業拠点の整備、バイオ製造プラットフォームの建設をあげる。中長期計画として、「タンパク質研究」、重大特定プロジェクトとして「新薬開発」、2011 年に生物産業発展第 12 次五カ年計画を掲げる。
	応用研究・開発	△	→	海外の模倣あるいは類似研究が多いが、国策を背景に、蘇州、上海中心に数千ある大小の企業が製品開発あるいはその周辺産業の発展に精力的に取り組んでいる。
	産業化	○	↑	昨年の中国のバイオ医薬製造業の生産額は 2 兆 1000 億元（約 34 兆 7000 億円）、医療機器が 1900 億元（約 3 兆 1400 億円）にのぼり、いずれも前年比で約 18%増加した。治療ワクチンや抗体などの新薬、遺伝子組み換え植物の新品種、バイオベースマテリアルといった新製品の研究開発が進んでおり、今後 3 年の中国のバイオ産業は年平均 20%を超えるペースで成長するとの予想もある。
韓国	基礎研究	△	→	ソウル大学、韓国科学技術院を初めとする有力大学で、バイオ医薬品開発に関連した研究が確実に進められ、国際的雑誌への掲載も見られる。「生命工学育成法（1995 年に遺伝工学育成法（1984 年施行）を改正）」に基づき「第 2 次バイオテクノロジー育成基本計画（Bio-Vision 2016）397」（科学技術部（現・教育科学技術部））が 2007 年より実施されている。ここでは、2016 年までに世界 7 位のバイオ大国（2006 年時点で 13-14 位）となることが目標に掲げられ、当該分野における投資強化などが掲げられている。
	応用研究・開発	△	→	科学技術基本計画においては 7 つの重点分野のうち新産業創出（新薬・保険医療など）、懸案関連特定分野（Risk Science、狂牛病、鳥インフルエンザなど）が、新成長動力ビジョンにおいては 3 大課題のうち先端融合産業と高付加価値サービス産業の一部（先端融合産業のバイオ製薬資源・医療機器、高付加価値食品産業および高付加価値サービス産業のグローバルヘルスケアが該当）が当該分野に大いに関連する。
	産業化	○	↑	バイオ医薬品のグローバルリーダーを目指す韓国政府のバイオシミラー産業育成政策に基づき、中堅製薬会社及びバイオベンチャーの研究開発が集中的に行われている。セルトリオン、LG 生命科学、ハンファケミカル、サムスンバイオリジックスなど主要企業、バイオシミラー及びバイオベターのグローバル事業化を活発に行っている。

(註 1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

(註 2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註 3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

(8) 引用資料

- 1) 健康・医療戦略 平成 26 年 7 月 22 日閣議決定
- 2) Maturing antibody-drug conjugate pipeline hits 30 Nature Reviews Drug Discovery 12 329 (2013)
- 3) 次世代バイオ医薬品の製剤設計と開発戦略 第 1 編バイオ医薬品開発の現状と展望 第 1 章タンパク質性バイオ医薬品開発の現状とこれから シーエムシー出版 (2011)
- 4) JST-CRDS 調査検討報告書 革新的バイオ医薬品 (2014)

- 5) JST-CRDS 研究開発の俯瞰報告書 ライフサイエンス・臨床医学分野（2013年）第2版 3.2.
②医療技術
- 6) JST-CRDS 研究開発の俯瞰報告書 主要国の研究開発戦略（2013年）
- 7) 日本の医薬品の輸入超過と創薬の基盤整備の課題 医薬産業政策研究所リサーチペーパーシリーズ58（2013.4）
- 8) Overcoming the challenges in administering biopharmaceuticals: formulation and delivery strategies. *Nature Reviews Drug Discovery* 13 655 (2014)
- 9) バイオ医薬品分野の動向と我が国を取り巻く環境～医療分野で次世代の成長産業を創出するために求められること～ *Mizuho Industry Focus* 156 (2014.7)
- 10) バイオ医薬品産業の現状と課題 *生物工学* 91 495 (2013)
- 11) 医薬品産業ビジョン2013 厚生労働省 平成25年6月26日
- 12) 韓国バイオ産業及びバイオクラスターの現状 *ジェトロ ソウル・センター* 2010.3
- 13) 中国華東地域のバイオ医薬産業 財団法人日中経済協会 上海松川投資諮詢有限公司 2008.3
- 14) HS レポート No.82 平成25年度規制動向調査報告書 核酸医薬品の開発と規制の動向 ヒューマンサイエンス振興財団, 平成26年3月

3.3.4 高分子医薬品（核酸医薬）

（1）研究開発領域名

高分子医薬品（核酸医薬品）

（2）研究開発領域の簡潔な説明

比較的分子量の大きな核酸及びその化学修飾体を用いた医薬品（核酸医薬品）の研究開発

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

核酸医薬品には、mRNA や miRNA に対して配列特異的に作用し薬効を示すもの（アンチセンス、siRNA、miRNA、anti-miR など）のほか、抗体様の機能性を示すもの（核酸アプタマー）などが含まれる。いずれの場合においても、生体内での安定性を高め、標的分子との結合親和性を向上させるために、様々な化学修飾が施されることが多い。最も古くから研究が行なわれているものとしてアンチセンスがあげられる。これは、13～25 残基程度のオリゴヌクレオチドを投与し、細胞内で標的 mRNA と二重鎖を形成させ、翻訳過程を阻害することでタンパクの発現を抑制するものである。2013 年 1 月には、全身投与型として世界初となるアンチセンス Kynamro が米国 FDA により承認された¹⁾。また、pre-mRNA のスプライシングを制御し、任意のエキソンを欠失した mRNA を誘導するエキソンスキッピング法も盛んに研究が進められている。一方、siRNA は 19～21 塩基長の二本鎖 RNA により、細胞質で mRNA の分解を誘導する。細胞レベルでの有効性は極めて高いものの、医薬品としての利用にはデリバリー技術の発展が必要不可欠である。siRNA は人工的に調製した二本鎖 RNA を用いて遺伝子発現制御を行なうが、元来生体に備わっている同様の機構として miRNA が知られている。これまでに数多くの miRNA が探索され、疾患との関連が明らかになってきた。こうした状況下、miRNA そのもの、あるいは miRNA に相補的なオリゴヌクレオチド（anti-miR）を用いた創薬研究が活発に行なわれている。また核酸アプタマーについても、2004 年 12 月に FDA により承認された Macugen 以降²⁾、医薬品としての開発研究が国内外で進められている。

いずれのタイプの核酸医薬品開発においても、優れた機能性を有する人工核酸の創製、核酸医薬品のデリバリー技術の発展、核酸医薬品の安全性担保が研究開発上の大きなポイントとなる。核酸医薬品開発の基礎となる核酸化学やデリバリー技術開発については、日米欧の三極を中心とした熾烈な研究開発競争が繰り広げられている。我が国における核酸化学研究の歴史は古く、最近では架橋型人工核酸の開発などにみられるように^{3,4)}、これまで一貫して世界を牽引し続けている。また、デリバリー技術についても、わが国からの優れた研究が数多く報告されている⁵⁾。しかしながら、実用化（医薬品開発）においては、欧米の先行を許しているという状況が顕在化している。

<アンチセンス>

海外を中心に活発な研究開発が展開されており、比較的多くの臨床試験が進められている⁶⁻⁸⁾。上述の通り、ISIS 社（米国）及び Sanofi 社（フランス）は、家族性高コレステロール血症（ホモ接合型）に対する治療薬として開発を進めてきた Kynamro が、2013 年 1 月に FDA より製造・販売の承認を得られた¹⁾。Kynamro に搭載されている人工核酸は MOE と

呼ばれるもので、リン酸ジエステル結合のホスホロチオアート化とともに用いられている。この他にも ISIS 社は、潰瘍性大腸炎の治療薬として Alicaforsen、トランスサイレチンアミロイドーシスの治療薬として ISIS-TTRRx (いずれも第三相臨床試験) の他、数多くの臨床試験を実施している⁹⁾。ISIS 社以外の海外勢としては、ISARNA 社(ドイツ)が Trabedersen (第三相臨床試験)をはじめとして各種のがんを対象としたアンチセンス開発に取り組んでいる¹⁰⁾。Trabedersen は、18 塩基長からなるホスホロチオアート化オリゴデオキシヌクレオチド構造を有する。また、エキソンスキッピング法によるデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬として、Prosensa 社(オランダ)は GlaxoSmithKline 社(英国)とともに Drisapersen の開発を進めてきたが、第三相臨床試験において十分な有効性が認められなかったことが 2013 年 9 月に報じられた¹¹⁾。この Drisapersen には 2'-OMe と呼ばれる人工核酸がホスホロチオアート修飾とともに用いられている。エキソンスキッピング法によるデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬としては、これ以外にも Sarepta 社がモルフォリノ構造を有する人工核酸を利用した Eteplirsen の開発を進めており¹²⁾、今後の動向に注目が集まっている。

我が国においては、国立精神・神経医療研究センターと日本新薬のグループが、デュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬の医師主導型早期探索的臨床試験を 2013 年 6 月より開始した¹³⁾。この臨床試験には、モルフォリノ型核酸が用いられているが、一方で、第一三共は産業革新機構の出資により新会社を設立し、独自の架橋型人工核酸である ENA を利用したデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬の開発を進めている¹⁴⁾。

以上、海外において臨床試験が実施されているアンチセンスを中心に記したが、その多くが比較的古いタイプの人工核酸を搭載している。また特段のデリバリー技術も利用されていない。現在、我が国においても、より有効性に優れた人工核酸や¹⁵⁾、効果的なデリバリー技術の開発が進められており⁵⁾、これらの技術が臨床に投入されることで、アンチセンスの開発はさらなる飛躍につながるものと期待できる。

<siRNA 及び miRNA>

アンチセンスに比べて siRNA は、適切なデリバリー法と併用されることが多い。これは、siRNA が二本鎖状態で機能を発現すること、化学修飾により活性低下を招きやすく、生体内での安定化が十分行えないことなどが原因とされている。事実、現在臨床試験が進められている siRNA の多くは何らかのデリバリー法を利用している。例えば、Alnylam 社(米国)では、トランスサイレチンアミロイドーシスの治療薬として Patisiran の開発を進めているが(第三相臨床試験)¹⁶⁾、これは Tekmira 社(カナダ)が開発したリピッドナノパーティクル(LNP)¹⁷⁾をキャリアーとして利用した siRNA 薬である。また Alnylam 社では LNP のようなキャリアーを利用しない戦略として、siRNA へ直接リガンド分子を結合させる、いわゆるコンジュゲート体についても検討を重ねている。ALN-TTRsc は siRNA に GalNAc と呼ばれる糖リガンドを結合させることで標的臓器である肝臓への効率的なデリバリーを達成しており、現在第二相臨床試験が実施されている。これら以外にも複数の siRNA について臨床試験が進められている^{7,8)}。

一方、miRNA の生物学的意義が明らかになるにつれ、創薬ターゲットとしての miRNA に注目が集まっている。miRNA を創薬につなげる戦略としては、疾病に伴い発現が低下している miRNA を補充する方法と、逆に疾病において発現が上昇している miRNA をオリゴ

ヌクレオチドにより阻害する方法の2つが提案されている。前者については、Mirna 社（米国）が MRX34 と呼ばれるリポソーム包埋型 miRNA を抗がん剤として開発しているほか（第一相臨床試験中）¹⁸⁾、miRagen 社（米国）が前臨床試験段階ではあるものの複数のパイプラインを走らせている¹⁹⁾。我が国においては、化学修飾により安定化させた miRNA の開発が岐阜大学のグループにより進められている²⁰⁾。一方、後者については、Santaris 社（デンマーク）が、架橋型人工核酸 LNA を搭載した HCV 治療薬 Miravirsen の開発を実施している（第二相臨床試験）²¹⁾。

<核酸アプタマー>

2004年12月に、Pfizer 社（米国）が加齢黄斑変性症治療薬として Macugen を上市したが、その後も海外にて各種の核酸アプタマーの開発が進められ、すでにいくつかの臨床試験が実施されている。Antisoma 社（英国）では、ヌクレオリンを標的としたアプタマー AS1411 を急性骨髄性白血病治療薬として開発している（第二相臨床試験終了）²²⁾。また、ARCA 社（米国）においては、トロンビンを標的としたアプタマー NU172 にて抗血液凝固剤開発を進めている（第二相臨床試験）²³⁾。その他にも複数の核酸アプタマーが臨床試験に進んでいる。

核酸アプタマーはランダムなライブラリから選別・増幅・精製を繰り返す試験管内選択法（SELEX 法）²⁴⁾によって取得することができる。通常、核酸アプタマーの取得には 8~12 サイクル必要であるが、選別手法の改良により 4~6 サイクルと非常に短時間での取得が可能となっている^{25,26)}。

他の核酸医薬品候補と同様に核酸アプタマーにおいても、生体内での安定性向上は重要なポイントとなる。上述の Macugen を例に見てみると、①部分的に修飾を導入した人工核酸ライブラリを用いて選別、②活性の低下しない天然型部位に修飾基を導入、③5'末端に分岐型ポリエチレングリコール鎖を、3'末端に 3'-チミジル酸をそれぞれ化学修飾、という手順で創製されている。Post-SELEX 化学修飾法と呼ばれる上記②及び③は、核酸アプタマーの高次構造を崩さないような最適化が必要になるため非常に難しい。一方で、上記①のようにライブラリの段階で人工核酸を導入する方法は、SELEX 法が酵素による増幅を必須とするため、効率的に人工核酸を取込むことのできる酵素の開発が必須となる。現状では、塩基部位の修飾は比較的酵素によって認識されやすいことがわかっている。対して、糖部位の修飾は生体内での安定性を飛躍的に向上させることができるが、酵素による取り込み効率を著しく低下させる^{27,28)}。近年、我が国をはじめ、いくつかのグループで既存の酵素を改変することにより、人工核酸、特に糖部位修飾の取込み効率を上昇させ、種々の人工核酸を搭載した核酸アプタマーを創出することに成功している^{29,30)}。

（４）科学技術的・政策的課題

<科学技術的課題>

- ・核酸医薬品の開発において、優れた機能性を有する人工核酸の創製は極めて重要となる。我が国をはじめとした各国において、数多くの人工核酸が生み出されてきたが、今後その重要性は変わらない。
- ・人工核酸の創製と並び重要な要素として、デリバリー技術があげられる。これまでも実

用化につながる一定の成果は得られているが、なお一層の研究開発が求められる。標的臓器への効率的なデリバリーに加え、細胞内デリバリー（細胞内動態制御）についても更なる検討が必要であろう。

- ・核酸医薬品の研究開発が前臨床から臨床段階へと入った現在、新たな課題としてあげられるのが、安全性の担保である。毒性発現の機構解明やその回避策について基礎研究の果たす役割は大きいと言える。

<政策的課題>

- ・欧米では、アカデミアによる基礎研究の成果を医薬品開発に橋渡しする機能をベンチャー企業を中心となって担っているが、わが国ではその体制が不十分であり、アカデミアの成果が十分に活かしきれていない。基礎から出口までをパッケージとして支援する政策が必要であろう。
- ・核酸医薬品は基本的に低分子医薬品と同様、化学合成によって製造される。しかし、核酸化学には独自のノウハウが必要であるために、現状では国内外ともに限られた企業でしか対応できない。国内での核酸医薬品製造拠点の整備が強く望まれる。
- ・国際的な課題として、核酸医薬品の開発や承認に係るガイダンス、ガイドラインなどの整備がまだ十分ではない。上市されている核酸医薬品の品目数が世界的にもまだ少ないことや、核酸医薬品には様々なタイプがあり画一的な議論が難しい点がある原因としてあげられる。

(5) 注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- ・ISIS社は化学修飾した一本鎖RNAを用いることで、二本鎖RNAと同様にRNA干渉を引き起こせることを発見した³¹⁾。二本鎖を一本鎖化することで薬理作用などを単純化することができるため、今後のRNA干渉創薬の加速が期待される。
- ・Santaris社とPfizer社はアンチセンスオリゴヌクレオチドの配列と肝毒性発現との関連性を網羅的に解析した³²⁾。その結果、TCCやTGCなどの特定配列の存在が肝毒性発現と関係があることがわかった。この発見により、核酸医薬の配列設計の重要性が明らかとなった。
- ・人工核酸を搭載したアプタマー開発に向けて、英国MRC研究所のHolligerらは進化分子工学の手法により、様々な人工核酸を複製可能な改変ポリメラーゼの開発を行い、化学構造の異なる5種類の人工核酸の複製に成功した²⁹⁾。今後、人工核酸アプタマーの創出が期待される。
- ・理研の平尾らは、独自に開発した非天然塩基対を応用した人工核酸アプタマーの開発法を提案した³³⁾。この手法で得られた人工核酸アプタマーは従来の天然型アプタマーと比較して標的結合親和性が100倍以上に向上しており、核酸創薬・医療技術の拡張が期待される。
- ・Santaris社は、わずか8残基のLNA (Tiny LNA) を細胞内に導入することでmiRNAの機能を制御できることを発見した³⁴⁾。疾病に関連するmiRNAの発見は増加の一途をたっており、新たな核酸創薬の手法として注目される。
- ・平成25年度に創薬支援スクリーニングセンターが独立行政法人医薬基盤研究所に設立された。同センターに発足した人工核酸スクリーニングプロジェクトではアカデミアが有す

る有望な創薬ターゲットに対して、人工核酸の合成、配列スクリーニング、核酸ライブラリ構築、薬効評価などを実施しており、我が国の核酸創薬の発展に寄与することが期待される。

- ・同じく平成 25 年度には NEDO の「イノベーション実用化ベンチャー支援事業」に複数の核酸医薬開発ベンチャーの研究提案が採択され、産業面への支援が加速されようとしている。

（6）キーワード

人工核酸、アンチセンス、アプタマー、miRNA、siRNA、ドラッグデリバリー、SELEX 法

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・古くから核酸化学に関する研究では世界を牽引しており、現在も活発に研究が行われている。 ・近年、核酸医薬の素材として有望視されているものは日本および欧州発のものが多い（架橋型人工核酸など）。 ・国際核酸化学シンポジウムやアンチセンスシンポジウムなどの関連学会を毎年開催し、基礎研究者間の情報交換も活発に行われている。
	応用研究・開発	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・大学医学部や国研などを中心に核酸医薬の開発研究が活発化している。 ・日本核酸医薬学会など、基礎から応用までを網羅した学会の設立が予定されており、核酸医薬品開発がますます加速化するものと考えられる。 ・大学、研究機関から企業への技術移転は未だ弱く、産官学の連携による応用研究が必要である。医薬基盤研究所に発足した人工核酸スクリーニングプロジェクトの果たす役割は大きくなるものと予想される。
	産業化	△	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・現在までに日本発の核酸医薬品は上市されていない。 ・GMP レベルの核酸医薬品を大量に供給できる拠点が国内に存在しないため、その整備が急がれる。 ・これに関連して、日東電工が世界的なオリゴヌクレオチド製造企業である Avecia 社（米国）と Girindus America 社（米国）を相次いで買収した。 ・2013 年には住友化学がボナック社と連携し、大阪市に核酸医薬原薬の製造設備を新設した。2014 年度第 3 四半期から受託製造を開始する予定である。 ・2012 年からは、厚生労働省の「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」の一環として核酸医薬のガイドライン作成に向けた基盤整備が進められており、国家としての核酸医薬品への取り組みにも力が入ってきている³⁵⁾。
米国	基礎研究	○	→	<ul style="list-style-type: none"> ・基礎研究に対する予算が削減されていることもあり、大学や研究所での基礎研究は停滞気味である ・特に基礎的な核酸化学研究は大学や国の研究所ではほとんど行われておらず、ISIS 社などの企業が引き継いで行っているのが現状である。
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・大学、企業ともに高いレベルで応用研究が行われている ・特に企業では一本鎖 RNA 干渉（ISIS 社）など、今後の核酸創薬の流れを変え得る発見が相次いで行われている ・世界的な核酸医薬の学会である Oligonucleotide Therapeutics Society (OTS) の本部がサンディエゴに置かれている³⁶⁾。

	産業化	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ベンチャー企業が中心となり活発に核酸医薬開発が行われている。 ISIS 社が開発した Kynamro は、世界で初めての全身投与型核酸医薬として 2013 年に FDA から承認を受けた。現在も多品目に対して臨床試験が行われており、今後も多くの核酸医薬品が上市されていくものと考えられる。 Alnylam 社は TTR アミロイドーシスに対する siRNA の第三相臨床試験を進めている。 Agilent 社や Avecia 社、Girindus America 社など核酸受託製造企業も層が厚く、特に Avecia 社³⁷⁾は臨床試験の製造経験を有しており、FDA への対応ノウハウをもっている (Avecia 社と Girindus America 社は現在日東電工の子会社)。
欧州	基礎研究	◎	↘	<ul style="list-style-type: none"> 日本とともに古くから核酸化学の基礎研究をリードしており、核酸医薬品の候補となる優れた素材を多数産み出している。 しかし、近年は徐々に基礎研究者数が減少している。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 2010 年にデンマークに NanoCAN (Nanomedicine Research Center for Cancer Stem Cell-Targeting Therapeutics) が設立され、核酸医薬の素材やデリバリー技術、スクリーニング技術の開発が行われている³⁸⁾。 ライフサイエンスからナノテクノロジーを指向した研究への転換も見られる。
	産業化	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> Santaris 社 (デンマーク) が架橋型人工核酸を搭載したアンチセンス医薬の開発を精力的に進めている。複数の候補品に対して第二相臨床試験が行われており、実用化が期待される。 ISARNA 社 (ドイツ) もアンチセンス医薬の臨床試験を行っている。 原料生産に関しては、BioSpring 社 (ドイツ) が欧州で唯一 GMP レベルの核酸合成技術をもっている³⁹⁾。
中国	基礎研究	×	→	<ul style="list-style-type: none"> 基礎研究は弱く、新しい素材の開発はほとんど見られない。他国で開発された素材や基礎技術を利用した研究が主である。
	応用研究・開発	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> 主に RNA 干渉に関する応用研究が行われている。 Suzhou Ribo Life Science 社は、Life Technologies 社 (米国) と提携して RNA 干渉の応用研究を進めている⁴⁰⁾。 また RNA 干渉に特化した学会 (RNAi China) があり、毎年ミーティングも行われているが、未だ国内学会レベルにとどまっている⁴¹⁾。
	産業化	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> 原料生産に企業が力を入れ始めている。 Hongene Biotechnology 社はアミダイト体の生産、販売を行っており、近年規模を拡大している。日本支社も設立されている⁴²⁾。 Ribobio 社はオリゴヌクレオチドの大量生産に着手した模様⁴³⁾。 核酸医薬開発では Sirnanomics 社が皮膚創傷治癒を標的とした siRNA を開発しており、臨床試験段階 (中国国内) にある⁴⁴⁾。また、Biomics Biotechnologies 社も RNA 干渉を基にした核酸医薬開発を行っている⁴⁵⁾。
韓国	基礎研究	△	→	<ul style="list-style-type: none"> 基礎研究にはあまり力を入れておらず、他国で開発された素材や基礎技術を利用した研究が主である。
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> RNAi に関する研究が盛んに行われている。Bioneer 社では、PEG と脂質と siRNA を組み合わせた自己会合型ナノ粒子 (SAMiRNA) を用いて固形がんや COPD に対する創薬を行っている⁴⁶⁾。
	産業化	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ST-Pharm 社ではオリゴ薬物 CMO として 2003 年より GMP レベルのオリゴ合成施設を設立。アミダイト体の大規模生産を行っている⁴⁷⁾。また、SELEX 法の基本特許が切れたことから、アプタマーのスクリーニングを行う会社が増えてきている。Aptamer Sciences 社では SomaLogic 社 (米国) からライセンスを受けてウリジン誘導体を含むアプタマーを提供している⁴⁸⁾。

- (註1) フェーズ
 基礎研究フェーズ : 大学・国研などでの基礎研究のレベル
 応用研究・開発フェーズ : 研究・技術開発 (プロトタイプの開発含む) のレベル
 産業化フェーズ : 量産技術・製品展開力のレベル
- (註2) 現状
 ※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。
 ◎ : 他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○ : ある程度の活動・成果が見えている、
 △ : 他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、× : 特筆すべき活動・成果が見えていない
- (註3) トレンド
 ↗ : 上昇傾向、→ : 現状維持、↘ : 下降傾向

(8) 引用資料

- 1) Kynamro の FDA 承認
<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm337195.htm>
- 2) Macugen の FDA 承認
<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/2004/ucm108385.htm>
- 3) S. Obika, D. Nanbu, Y. Hari, K. Morio, Y. In, T. Ishida, T. Imanishi, Synthesis of 2'-O,4'-C-Methyleneuridine and -cytidine. Novel Bicyclic Nucleosides Having a Fixed C3'-endo Sugar Puckering, *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 8735-8738.
- 4) S. Obika, D. Nanbu, Y. Hari, J. Andoh, K. Morio, T. Doi, T. Imanishi, Stability and Structural Features of the Duplexes Containing Nucleoside Analogues with a Fixed N-type Conformation, 2'-O,4'-C-Methylenribonucleosides, *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 5401-5404.
- 5) Y. Bae, S. Fukushima, A. Harada, K. Kataoka, Design of Environment-Sensitive Supramolecular Assemblies for Intracellular Drug Delivery, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, 42, 4640-4643.
- 6) T. Yamamoto, K. Narukawa, M. Nakatani, S. Obika, Antisense Drug Discovery and Development, *Future Medicinal Chemistry*, 2011, 3, 339-365.
- 7) 2012 年版世界の核酸医薬品開発の現状と将来展望, シード・プランニング
- 8) 平成 25 年度規制動向調査報告書 核酸医薬品の開発と規制の動向, 公益財団法人ヒューマンサイエンス財団 http://www.jhsf.or.jp/paper/report/report_no82.pdf
- 9) ISIS Pharmaceuticals 社 HP <http://www.isispharm.com>
- 10) ISARNA Therapeutics 社 HP <http://www.isarna-therapeutics.com>
- 11) GlaxoSmithKline 社プレスリリース 2013
http://glaxosmithkline.co.jp/press/press/2013_07/P1000809.html
- 12) Serepta Therapeutics 社 HP <http://www.sarepta.com>
- 13) 国立神経・精神医療研究センタープレスリリース
http://www.ncnp.go.jp/tmc/pressrelease_02.html
- 14) 第一三共社プレスリリース <http://www.daiichisankyo.co.jp/news/detail/005165.html>
- 15) A. Yahara, A. R. Shrestha, T. Yamamoto, Y. Hari, T. Osawa, M. Yamaguchi, M. Nishida, T. Kodama, S. Obika, Amido-Bridged Nucleic Acids (AmNAs): Synthesis, Duplex Stability, Nuclease Resistance, and in Vitro Antisense Potency, *ChemBioChem*, 2012, 13, 2513-2516.
- 16) Alnylam Pharmaceuticlas 社 HP <http://www.alnylam.com>
- 17) Tekmira 社 HP <http://www.tekmira.com>
- 18) Mirna Therapeutics 社 HP <http://www.mirnatherapeutics.com>

- 19) miRagen 社 HP <http://miragentherapeutics.com>
- 20) S. Noguchi, J. Iwasaki, M. Kumazaki, T. Mori, K. Maruo, H. Sakai, N. Yamada, K. Shimada, T. Naoe, Y. Kitade, Y. Akao, Chemically Modified Synthetic microRNA-205 Inhibits the Growth of Melanoma Cells *In Vitro* and *In Vivo*, *Mol. Ther.*, 2013, 21, 1204-1211.
- 21) Santaris Pharma 社 HP <http://www.santaris.com>
- 22) Antisoma 社 HP <http://www.antisoma.com>
- 23) ARCA biopharma 社 HP <http://www.arcabiopharma.com>
- 24) A. D. Ellington, J. W. Szostak, *In vitro* selection of RNA molecules that bind specific ligands, *Nature*, 1990, 346, 818-822.25) Y. Kasahara, Y. Irisawa, H. Fujita, A. Yahara, H. Ozaki, S. Obika, M. Kuwahara, Capillary electrophoresis-systematic evolution of ligands by exponential enrichment selection of base- and sugar-modified DNA aptamers: target binding dominated by 2'-O,4'-C-methylene-bridged/ locked nucleic acid primer, *Analytical Chemistry*, 2013, 85, 4961-4967.
- 26) J. Wang, Q. Gong, N. Maheshwari, M. Eisenstein, M. L. Arcila, K. S. Kosik, H. T. Soh, Particle Display: A Quantitative Screening Method for Generating High-Affinity Aptamers, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, 53, 4796-4801.
- 27) S. Obika, S.M.A. Rahman, A. Fujisaka, Y. Kawada, T. Baba, T. Imanishi, Bridged Nucleic Acids: Development, Synthesis and Properties, *Heterocycles*, 2010, 81, 1347-1392.
- 28) M. Kuwahara, Y. Takano, Y. Kasahara, H. Nara, H. Ozaki, H. Sawai, A. Sugiyama, S. Obika, Study on suitability of KOD DNA polymerase for enzymatic production of artificial nucleic acids using base/sugar modified nucleoside triphosphates, *Molecules*, 2010, 15, 8229-8240.
- 29) V. B. Pinheiro, A. I. Taylor, C. Cozens, M. Abramov, M. Renders, S. Zhang, J.C. Chaput, J. Wengel, S. Y. Peak-Chew, S. H. McLaughlin, P. Herdewijn, P. Holliger, Synthetic genetic polymers capable of heredity and evolution, *Science*, 2012, 336, 341-344.30) Y. Kasahara, Y. Irisawa, H. Ozaki, S. Obika, M. Kuwahara, 2',4'-BNA/LNA aptamers: CE-SELEX using a DNA-based library of full-length 2'-O,4'-C-methylene-bridged/linked bicyclic ribonucleotides, *Bioorg. Med. Chem. Let.*, 2013, 23, 1288-1292.
- 31) W. F. Lima, T. P. Prakash, H. M. Murray, G. A. Kinberger, W. Li, A. E. Chappell, C. S. Li, S. F. Murray, H. Gaus, P. P. Seth, E. E. Swayze, A. T. Crooke, Single-Stranded siRNAs Activate RNAi in Animals, *Cell*, 2012, 150, 883-894.
- 32) A. D. Burdick, S. Sciabola, S. R. Mantena, B. D. Hollingshead, R. Stanton, J. A. Warneke, M. Zeng, E. Martsen, A. Medvedev, S. S. Makarov, L. A. Reed, J. W. Davis II, L. O. Whiteley, Sequence Motifs Associated with Hepatotoxicity of Locked Nucleic Acid-Modified Antisense Oligonucleotides, *Nucleic Acids Res.*, 2014, 42, 4882-4891.
- 33) M. Kimoto, R. Yamashige, K. Matsunaga, S. Yokoyama, I. Hirao, Generation of High-Affinity DNA Aptamers Using an Expanded Genetic Alphabet, *Nat. Biotechnol.*, 2013, 31, 453-457.
- 34) S. Obad, C. O. dos Santos, A. Petri, M. Heidenblad, O Broom, C. Ruse, C. Fu, M. Lindow, J. Stenvang, E. M. Straarup, H. F. Hansen, T. Koch, D. Pappin, G. J. Hannon, S. Kauppinen, Silencing of microRNA Families by Seed-Targeting Tiny LNAs, *Nat. Genet.*, 2011, 43, 371-U160.

- 35) 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業一覧
http://www.pmda.go.jp/regulatory/promotion_business.html
- 36) Oligonucleotide Therapeutics Society HP <http://www.oligotherapeutics.org>
- 37) Avecia 社 HP <http://www.avecia.com/Avecia/index.htm>
- 38) NanoCAN HP <http://www.nanocan.org>
- 39) BioSpring 社 HP <http://www.biospring.de/html/eng/index.html>
- 40) Suzhou Ribo Life Science 社 HP
<http://www.ribolia.com/en/default/index.aspx?HeadID=1>
- 41) RNAi China 2013 HP <http://www.rnaichina.com/2013/>
- 42) Hongene Biotechnology 社 HP
<http://www.hongene.com/default.aspx?xmls=en/index.html>
- 43) Ribobio 社 HP <http://www.ribobio.com>
- 44) Sirnanomics 社 HP <http://www.sirnaomics.com>
- 45) Biomics Biotechnologies 社 HP <http://www.biomics.cn/en/index.html>
- 46) Bioneer 社 HP <http://www.bioneer.com>
- 47) ST-Pharm 社 HP <http://www.stpharm.co.kr>
- 48) Aptamer Sciences 社 <http://www.aptsci.com>

3.3.5 がん免疫治療

（１）研究開発領域名

がん免疫治療

（２）研究開発領域の簡潔な説明

ヒトがん免疫病態の理解とそれに基づいた効果的ながん免疫療法の開発

（３）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

日本では、がんは第1死因で、高齢化社会とともに2人に1人ががんになり、3大標準治療（外科、化学療法、放射線）では、現在、約半数の患者を救うことができない状況である。また治療の副作用で苦しむ患者も多い。このような背景で、3大標準治療とは治療機序の異なる新規がん治療の開発が必要とされ、その一つとして免疫防御機構を利用してがんを治療するがん免疫療法の開発が期待されてきた。近年では、ヒト腫瘍免疫学と免疫制御技術の進歩により、科学的な免疫療法の開発が可能になり、複数の免疫療法の第3相臨床試験で有意差が得られ、第1-2相臨床試験でも有望な新規免疫療法が見つかっている。2010-11年には自己樹状細胞療法と抗CTLA-4抗体治療が米国FDAに承認され、2014年には日本で抗PD-1抗体治療が承認された。現在、世界中の多数の企業ががん免疫療法の開発に参画し、世界で最も権威のあるがん治療学会である米国臨床腫瘍学会(ASCO)においても、この数年、免疫療法が主要トピックスとなっている。Science誌は2013年に多くの革新的科学的知見の中から、免疫を標的とした制御によるがん治療におけるパラダイムシフトとして、がん免疫療法をBreakthrough of the yearに選出した。その原動力として、進行がんに対しても腫瘍退縮と持続する効果が得られた免疫チェックポイント阻害療法(抗CTLA-4抗体、抗PD-1/PD-L1抗体)と培養T細胞を用いた養子免疫療法(腫瘍浸潤T細胞や腫瘍抗原認識受容体遺伝子導入T細胞)がある。同じ全身性がん治療である化学療法や分子標的治療が、薬剤耐性のために必ずしも長期延命につながっていないのに対して、免疫療法が効いた症例では持続的な効果が得られており、今まで免疫療法が効きやすいと言われていた悪性黒色腫や腎癌だけでなく、肺癌、膀胱癌、卵巣癌、肉腫、悪性リンパ腫、急性白血病などにも治療効果が得られていることで高く評価されている。

免疫療法は、治療対象により、①がんウイルスや細菌の感染抑制によるがん予防（肝癌HBV、子宮頸癌HPV、胃癌ピロリ菌など）、②標準治療後の再発・延命を目指すアジュバントワクチン、③標準治療抵抗性進行がんの縮小を目指す強力な免疫療法、の3つに分けられる。また、使用方法として大別すると、患者体内で抗腫瘍免疫誘導を図る能動免疫法（いわゆるがんワクチン）と、最終的にがんを攻撃するエフェクターを体外で大量に作成して投与する受動免疫療法（抗体療法）（抗腫瘍リンパ球の投与は養子免疫療法と呼ばれる）の2つに分けられる。能動免疫法には、非特異的免疫賦活剤（細菌など成分や合成化合物）、サイトカイン、免疫調節剤、がん抗原（ペプチド、タンパク、核酸、組み換えウイルスなど）、樹状細胞、修飾がん細胞などの様々な種類がある。また、がんによる免疫抑制状態の解除により体内で抗腫瘍免疫応答を増強する方法（免疫チェックポイント阻害療法、免疫抑制分子や細胞の阻害除去など）も広くは能動免疫法の一部とも言える。特殊な方法として、移植下という特殊な条件下での同種抗原特異的な免疫によるがん細胞の排除法として、同種造血幹細胞移

植やドナー白血球輸注がある。このカテゴリの中で新規免疫療法の開発が進められている。

抗体療法や同種造血幹細胞移植はすでに標準治療として確立されており、新規抗体の探索や使用法の改良が進められている。抗体療法では、抗体作製技術（網羅的抗原探索、膜抗原作製法の改良、免疫寛容解除マウス利用などの抗原免疫法の改良、抗体作製新技術など）、機能改良技術（小分子化、修飾、抗腫瘍活性増強など）、産生技術（高効率精製法）などが進められている。また、最初のがん細胞に対する抗体が用いられたが、近年、がんの進展に関与する VEGF に対する抗体や抗腫瘍リンパ球の活性化につながる T 細胞上の CTLA-4 や PD-1 に対する抗体も開発され、治療効果が認められている。一方、細胞性免疫応答の増強を目指す方法では、以下のような抗腫瘍免疫ネットワークを制御する要素技術の開発改良が進められており、将来的には、それぞれの技術を適切に組み合わせた複合免疫療法の開発が期待されている。

- ・がん細胞の増殖や生存に関与し、がん幹細胞にも発現するヒトがん抗原同定と免疫原性を高めるための修飾法の開発（SOX2、WT-1 などのがん抗原、長鎖ペプチド抗原など）
- ・内在性がん抗原に対して免疫誘導を起こせる体内腫瘍破壊法（immunogenic cancer cell death の誘導）（Anthracycline、Oxaliplatin などの特定の化学療法剤や分子標的治療薬、放射線照射・凍結融解・ラジオ波・光線力学療法などの物理的方法、抗腫瘍抗体やがん融解性ウイルスなど）
- ・がん抗原を提示し T 細胞を活性化させる樹状細胞の機能増強法（生体内でのがん抗原の樹状細胞への標的化、抗原処理提示能や T 細胞活性化能の増強のための CpG/PolyIC など各種 TLR 刺激化合物、抗 CD40 抗体などの副刺激分子刺激抗体、gp96 などの熱ショックタンパク質、CHP などのナノ粒子など）
- ・ヘルパー T 細胞やキラー T 細胞（あるいは NK 細胞や NKT 細胞）の体内増殖活性化法の開発（IL15、IL21 などのサイトカインや 4-1BB、OX40、GITR などの副刺激分子刺激抗体、がん抗原認識 T 細胞受容体（T 細胞受容体(TCR)、キメラ抗原受容体(CAR)）遺伝子導入培養 T 細胞など）
- ・がん細胞による免疫抑制・抵抗性の分子機構の解明と克服法の開発（抗 CTLA-4 抗体、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 CCR4 抗体、IDO 阻害剤などの免疫抑制分子・細胞阻害抗体や阻害剤、Gemcitabine、Sunitinib、Dasatinib、STAT3 阻害剤、変異 BRAF 選択的阻害剤などのがん細胞に対する化学療法剤や分子標的薬など）

国内外の動向として、近年、複数のがん免疫療法で明らかな抗腫瘍効果が認められたことから、アカデミア・企業ともに、今までになく精力的な開発が進められており、企業では、ベンチャー企業だけでなく、世界の大手製薬企業も盛んに開発を進めており、日本の製薬企業も同様である。しかしながら、各国の開発には特色および傾向が見られ、開発の進展にも差が見られる。以下に国別の動向を述べる。

米国は、2010 年から NCI 支援の The Cancer Immunotherapy Trials Network (CITN) による全米体制で免疫療法開発に必要な試薬などの共同開発と臨床試験実施が開始されている。また米国がん免疫療法学会（Society of immunotherapy of Cancer (SITC)）や Cancer Research Institute (CRI) がそれぞれ中心となって、国際的な Cancer Immunotherapy Consortium などの産官学連携活動が活発に行われ、アカデミアと企業と国の連携による制度改革も含めた進展が見られている。米国では、多様な視点でがん免疫治療の開発が進めら

れているが、最近では、がんワクチン研究は減少しており、高い治療効果の認められた免疫チェックポイント阻害療法を中心としたがん免疫抑制解除法の開発とそれを基軸とした複合免疫療法の開発、がん抗原認識受容体遺伝子導入 T 細胞療法の開発が特に盛んである。また免疫療法の効果を予測できるバイオマーカーの探索が精力的に進められている。

欧州は、フランス、ドイツ、イタリア、ベルギー、オランダが、それぞれ独自に腫瘍免疫学や免疫療法の開発に貢献している。ドイツの Association for Cancer Immunotherapy (CIMI) は、欧州全体でがん免疫療法の種類ごとにコンソーシアムを形成して共同開発も推進しており、フランスの European Academy of Tumor Immunology (EATI) は、より基礎的がん免疫病態の解明を重視したがん免疫研究を進めている。これら欧州の学会は米国主導の産官学活動にも積極的に参画しており、国際的ながん免疫療法の開発体制が構築されつつある。一方で、免疫チェックポイント阻害療法の導入が遅れていることから、T 細胞療法やがんワクチンの研究が盛んである。

中国は、免疫研究者の中にがん免疫に関与する者も多く、免疫学の発展とともにがん免疫療法の実施も進んでいる。

韓国は、がん免疫療法の開発は遅れている。

日本は、企業によるがん免疫療法剤の開発が活性化されているが、日本企業がもつがん免疫療法薬は海外で臨床試験が実施される場合が多く（治験の空洞化）、その臨床検体を用いた基礎研究が欧米の研究者により行われ、臨床試験解析から得られる研究成果や新規シーズが欧米へ流出する問題が起こっており、今後、この問題を解決することは必須である。このような中、抗 CCR4 抗体の臨床試験は日本で実施され、研究も日本で進められている。アカデミアでは、日本がん免疫学会（JACI）を中心に、がん免疫国際連携活動に参加しているが、日本がん免疫学会は欧州のがん免疫学会よりも歴史があるにも関わらず、最近の活動では遅れをとっている。日本のアカデミアは、ペプチドワクチン臨床試験へ偏りすぎる傾向があったが、最近、欧米のように培養 T 細胞治療など総合的かつ新規性のあるがん免疫療法の研究開発も進められている。

（4）科学技術的・政策的課題

- ・がん免疫応答の制御では、がん免疫ネットワークを総合的に制御することが必要であるが、個々の制御ポイントの技術がまだ十分に開発されておらず、さらなる研究開発が必要である。例えば、より優れたアジュバント、生体内での樹状細胞機能増強法や T 細胞増殖法、免疫療法に適した併用治療の選定、免疫抑制状態の改善法など、多くの課題が存在する。制御技術開発のためには、がん患者における免疫病態、特にがん組織・センチネルリンパ節・骨髄などのがん関連微小環境の免疫病態の解明、また、SNP 解析も含めた免疫体質の解明、免疫に影響を与える環境因子（腸内細菌、喫煙、食事など）、さらに免疫系とがん細胞との相互作用の解明など、ヒト腫瘍免疫学のさらなる発展が必要である。
- ・免疫療法開発では、適切な症例選択や効果的な制御法の開発のために、免疫モニター法やバイオマーカーのさらなる研究が求められる。得られたバイオマーカーを用いて効果が期待できる症例を適切に選択し、長期延命や治癒効果を達成することに加え、一方で、効果が期待できない症例を対象としたさらなる研究開発を進め、効果が得られるように改善する方法を開発することも重要である。そして、将来的には個々のがん患者の免疫病態評価

に基づいた適切な免疫療法（個別化・複合免疫療法）の実施が期待される。また、免疫病態は免疫療法に限らず、広くがん治療の反応性に関与することが示唆されており、今後、免疫評価ががん治療一般に重要となる可能性もある。

- ・がん免疫療法は、化学療法とは評価基準が異なるため（delayed clinical effect など）、その開発ガイドライン、効果判定法などの新たな設定が必要である。将来的に複合免疫療法の構築が必要なので、異なる企業がもつ免疫制御技術を併用する臨床試験を実施可能な体制作りが必要である。最近では、企業での理解が進み、企業間連携での複合免疫療法の開発が可能になりつつある。また免疫学的 Proof of Concept を確認するために、臨床試験において、研究能力の高い学術機関の参画が重要である。免疫療法の特殊性を克服し、効果的ながん免疫療法を開発するためには、産官学連携体制の構築が重要であり、米国同様、わが国においても強力な産官学連携の推進が求められる。
- ・わが国の問題として、従来はペプチドワクチンに偏った臨床開発があったが、最近では、欧米のように多角的な免疫療法の研究開発が進められつつある。T細胞養子免疫療法などの細胞療法は企業が取り組みにくいため、米国のように国による研究支援が必要であるが、すでに Novartis 社やタカラバイオ社などの企業は細胞治療開発に取り組んでおり、さらに多くの企業の参画が進められている。一方で、日本では、基礎研究室が臨床試験実施に関わる場合が多く、そのために本来の基礎研究や新規シーズ開発が遅れる傾向にある。このため、今後の適切な臨床開発体制の構築が急務である。また、治験の空洞化のために、日本企業がもつシーズの臨床試験が海外で実施され、その解析結果から得られる新たな基礎シーズが海外研究機関に渡ってしまうという、将来の日本の基礎研究や新規シーズ開発の課題がある。日本ではヒト臨床検体利用のための体制整備が不十分なために、ヒト検体を用いた研究も遅れている。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

- ・米国がん免疫療法学会（SITC）や米国 Cancer Research Institute を中心とした、産官学連携活動（大手製薬企業とベンチャー企業、米国 NCI や FDA）や国際連携活動（欧州のがん免疫療法学会や日本がん免疫学会（JACI））が進められている。毎年開催される Cancer Immunotherapy Consortium や SITC workshop などの産官学連携活動、2011年2月には世界の10以上のがん免疫療法の学会が国際連携体制の確立のために World Immunotherapy Council（WIC）として開催された。これをきっかけに世界約20機関が参画する国際共同研究で大腸癌のT細胞浸潤と術後予後を多数症例で検証するプロジェクトも開始されている。がん免疫療法では、将来、免疫制御技術を併用する複合免疫療法が期待されているが、産学連携体制により異なる企業がもつ免疫制御技術を併用する臨床試験も可能になりつつある。また、免疫療法に特有な効果判定法（Immune-Related Response Criteria）や免疫療法開発ガイドライン（FDA- Clinical Guideline for Therapeutic Cancer Vaccine Guideline）の作成など、免疫療法の実用化・産業化に向けた制度基盤も整えられつつある。欧州では、ドイツの CIMT が免疫療法毎にコンソーシウムを形成し、欧州全体での共同開発を進めている。
- ・米国では、NCI、NIH の研究費支援により Cancer Immunotherapy Trials Network（CITN）（\$ 14 million / 5年）による、各機関が得意な分野を担当するという全米体制で、

免疫療法の開発に必要な試薬などのプライオリティ決定と共同開発と共同臨床試験の実施という全体的な戦略的がん免疫療法推進が始まっている。これにより、企業は開発しないが免疫療法にとって重要なサイトカインなどを臨床試験へ利用可能となっている。臨床用 IL15 の開発などが一つの例である。

- ・ がん微小環境における免疫病態の解明が進み、その診断・治療への応用が開始されている。その 1 つは、複数の固形がんで報告されている CD8+T 細胞などの腫瘍内浸潤 (Immunoscore) と手術後の良好な予後、あるいは免疫療法や化学療法への反応性との相関である。現在、大腸癌で詳細な報告をしたフランスのグループが中心となり、日本も含んだ世界の約 20 機関による国際共同研究 (Immunoscore validation task force) が進行中である。将来、個々の患者の免疫状態に対応した個別化免疫療法の実施が可能になる。
- ・ 複数のがん免疫療法における第 3 相臨床試験で有意差が得られ、大手製薬企業によるがん免疫療法の開発が盛んに行われている。2011 年には抗 CTLA-4 抗体が米国 FDA に承認され、それに続いて抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体の臨床試験では非常によい結果が得られている (進行した悪性黒色腫、腎癌、膀胱癌、肺癌、卵巣癌などでの持続的な治療効果)。その他の免疫チェックポイント分子に対する抗体、副刺激因子アゴニスト抗体、IDO/TDO 阻害剤、新規 TLR (toll like receptor) 刺激剤などの各種免疫制御法の開発も進んでいる。企業では臨床開発がシンプルである免疫調節剤や抗体の開発が多いが、最近、遺伝子導入 T 細胞療法の開発も開始されている。日本でも、抗 PD-1 抗体に加えて、制御性 T 細胞などの除去を目的とした抗 CCR4 抗体や遺伝子導入 T 細胞を用いた養子免疫療法の開発が進められている。
- ・ 将来的には複合免疫療法が期待されているが、併用する方法の一つとして化学療法剤や分子標的薬も期待されている。抗腫瘍免疫応答が起こりやすいうように腫瘍を破壊する化学療法の特長とその分子機構の解明が進んでいる。またシグナル阻害剤などの分子標的薬による免疫抑制状態改善や抗腫瘍免疫応答増強作用の研究が進んでいる。例えば、BRAF 阻害剤や EGFR 阻害剤と抗 PD-1 抗体併用の臨床試験がすでに開始されている。
- ・ がんワクチン分野では、MAGE-A3 タンパク質と新規アジュバントを用いたアジュバントワクチンの肺癌と悪性黒色腫における術後再発予防の第 3 相臨床試験の中間報告が発表された。悪性黒色腫では、すべての症例で有意差が認められなかったが、腫瘍遺伝子解析に基づいた層別化により効果が期待できる症例で継続することになり、肺癌では中止が決定した。がんワクチンの効果の課題が改めてクローズアップされた。
- ・ ペプチドワクチンでは、ミニマルエピトープよりも、専門的抗原提示細胞である樹状細胞だけに提示される 20 mer 程度の長鎖ペプチドワクチンが優れている可能性と、よく使われている不完全フロインドアジュバント (IFA) だけでは不十分で、むしろ悪化させる可能性もあり、より強力なアジュバントが必要であることが指摘され、前者では初期の HPV 関連腫瘍で効果があることが報告された。
- ・ 多発転移進行がんの縮小治療効果をもつ強力な培養 T 細胞を用いた養子免疫療法の開発が進められている。この方法を、多くのがんで可能にするため、腫瘍抗原認識 T 細胞受容体 (TCR) 遺伝子あるいは腫瘍抗原認識抗体の可変領域を T 細胞受容体定常領域と融合したキメラ抗原受容体 (CAR) をウイルスベクターで末梢血リンパ球に導入して作成した人工的な抗腫瘍 T 細胞を用いた免疫療法が進められている。すでに、T 細胞療法では、悪性

黒色腫、肉腫、子宮頸癌、悪性リンパ腫、急性白血病などで強力な抗腫瘍効果が報告され、Novartis社はB細胞リンパ腫や白血病に対するCAR-T細胞の国際臨床治験を開始している。

- ・効果がある免疫療法が明らかになるとともに、効果が期待できる患者を予測する免疫バイオマーカー（血液・腫瘍）の探索が進められている。将来的には、治療前の免疫病態の評価により個別化した、適切な複合免疫療法を実施することが期待されている。

（6）キーワード

免疫療法、抗体療法、がんワクチン、養子免疫療法、免疫細胞療法、腫瘍抗原、T細胞、樹状細胞、抗体、がん微小環境、免疫調節剤、免疫バイオマーカー、複合免疫療法、個別化免疫療法、免疫評価法

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・制御性T細胞やTLRなどの基礎免疫研究では先端成果を上げており、がん免疫分野でも消化器癌抗原、ヘルパーT細胞、NKT細胞、免疫抑制機構解明などで成果をあげている。 ・抗体療法は、国の研究支援も得て、新規抗体の作成、高機能化、高効率精製、効果的な利用法などの新技術の開発が再活性化されている。 ・研究費が不十分なために安価なペプチドワクチンなどへの偏りがみられたが、T細胞療法や免疫抑制解除法など多角的な免疫制御法の研究も開始されている。 ・がん微小環境などのがん免疫病態の解析でも一部成果があがっている。 ・基礎研究室も臨床試験実施に関与せざるを得ない状況があり、大学など学術機関で最先端基礎研究に注ぐ力がやや低下している問題がある。 ・ヒト免疫研究の重要性に対する意識が科学界で不十分であり、研究環境の整備不備のために、ヒト検体を用いた基礎研究が十分に推進できていない。
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・厚労省支援ペプチドワクチン臨床研究や文科省支援免疫バイオマーカーなどの臨床研究が進められている。 ・腫瘍抗原受容体遺伝子導入リンパ球を用いる免疫療法の研究が開始されているが、遺伝子治療審査体制のさらなる改善が望まれる。 ・抗体療法開発では、ADCC活性増強抗体の開発など、研究開発レベルは高い。 ・日本企業のシーズが海外で臨床試験実施されるために、その臨床検体を用いた基礎研究の場が日本にはなくなるという基礎研究推進の問題がある。今後、企業と学術機関の横断的な連携を通じて、がん免疫療法を発展させることが必要である。 ・欧米のような最先端研究を担うベンチャー企業はない。
	産業化	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・抗体製品化技術では高い技術を維持している。ATL白血病に対して日本で開発された抗CCR4抗体は制御性T細胞などを除去する免疫調節抗体としての医師主導臨床治験が進行中である。 ・複数企業でのがん免疫調節薬の開発が活性化されている。 ・臨床試験は海外で実施される場合が強く、国内での臨床試験を介した産業化は強くない。今後、臨床試験実施体制を整備できれば、日本の産業技術力はさらに高まる。

米国	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 免疫編集などのがん発生過程での免疫研究、がん微小環境における免疫細胞によるがん進展促進や免疫抑制の機構、免疫によるがん排除機構まで、新規がん免疫療法の開発につながる細胞分子レベルでの基礎研究が非常に進んでいる。 臨床試験を介した患者検体を用いたヒト免疫研究が重視され、ヒト免疫の研究が盛んに行われている。 培養抗腫瘍T細胞を用いた研究は、学術機関主体でないと推進しにくい、十分なNIH研究費により、最先端研究成果があがっている。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 多数のがん免疫療法臨床試験が実施され、奏効率や生存率の評価だけでなく、学術機関の研究者が参画した免疫によるがん排除機構の解明（Proof of Concept の確認）が強力に進められている。 NIH-NCI支援でCancer Immunotherapy Trials Networkが開始され、全米体制で、アカデミアで効率良くがん免疫療法を戦略的に開発する体制が構築されている。 産官学体制でCancer Immunotherapy Consortiumなどが形成され、がん免疫療法の臨床開発の問題点を明確にすることで解決が図られている。
	産業化	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 抗体療法では、世界的に下火になった時期でも、ベンチャー企業を中心に研究開発が継続され、標準治療として確立された。その後も新規抗体の開発が継続されている。 樹状細胞療法と抗CTLA-4抗体治療がFDAに承認され、現在、抗PD-1/PD-L1抗体などの臨床試験でもよい結果が得られ、FDAのbreak through therapy designationも設定され、多くの企業のがん免疫調節薬の開発を進めている。 企業主導臨床試験が研究能力の高い学術機関と共同で展開され、企業間連携による複合免疫療法の臨床試験も開始されている。 免疫モニター法の標準化、免疫療法効果判定法や免疫療法開発ガイドラインの作成など免疫療法の産業化に向けた制度的基盤の整備が進んでいる。
欧州	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> フランス、イタリア、ベルギー、オランダ、ドイツなどを中心に、がん免疫学とがん免疫療法の基礎研究のレベルは非常に高い。 ヒトがん抗原の同定、がん免疫病態の解明、免疫増強剤の開発、免疫療法に併用する化学療法剤など多様な研究が進められ、Immunoscore、化学療法による免疫誘導性細胞死などの重要な基礎研究成果がでている。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 企業の抗体療法の技術開発レベルは高い。エクソンシーケンスデータに基づいたがんワクチンなど、学術機関と関連ベンチャー企業との連携で推進されており、がん免疫領域での大企業・ベンチャー企業の開発技術レベルは高い。 ドイツCIMTでは欧州各国連携・産学連携によるがんワクチンやT細胞療法の連携開発が推進されている。
	産業化	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 2004年 EU臨床試験指令、2006年 抗CD28抗体臨床試験での副作用問題を受けて臨床試験規制強化により実施スピードは遅くなったが、この経験を前向きに活かした臨床研究が順調に進められている。 MAGE-A3がんワクチンや新規アジュバントの研究は成果があがっていないが、抗体の臨床試験も多数推進され産業技術力は高い。
中国	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> National Key laboratoryなど、国家的戦略による大型研究支援もあり、がん免疫研究者も比較的多く、急速な発展が見られている。抗体療法の研究は遅れている。 米国で活躍する中国研究者は多く、欧米で訓練を受けた研究者が帰国し、国内での研究成果も出始めている。海外共同研究や留学などによる国際連携も積極的に進められており、今後、研究水準は上がると思われる。

中国	応用研究・開発	△	↗	・国家戦略により、バイオ産業化に取り組んでおり、欧米で訓練された研究者が関与する企業も増え、外資系企業研究所の開設にともない、企業における開発水準は向上している。
	産業化	△	↗	・バイオ産業化の国家戦略により、バイオテック企業も増加し、p53アデノウイルスを商品化したように、産業力を付けてきている。数千床規模の大病院が複数あり、臨床試験が短期間で実施可能。品質も臨床研究体制の整備とともに高まっている。外資系企業の研究所が日本から移動し、産業化に重要な臨床開発能力は上昇している。
韓国	基礎研究	×	→	・がん免疫分野（細胞性免疫、抗体）では、基礎研究も臨床研究も、研究発表数は他の地域に比べて少なく遅れている。
	応用研究・開発	×	→	・バイオベンチャーは育ってきているが、がん免疫分野では研究開発に関する発表は少なく、企業による技術開発水準もまだ高くない。
	産業化	×	→	・基礎・臨床ともに、まだあまり見るべき成果はないが、臨床試験実施体制の整備は進んでおり、外資系企業による臨床試験が進められており、今後、抗体の臨床試験などで発展する可能性がある。

（註1）フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

（註2）現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註3）トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

（8）引用資料

1) Cancer Immunotherapy Coming of Ages

<http://www.isbtc.org/UserFiles/file/ASCO-2010-Immunotherapies-PressRelease-for-web.pdf>

2) Cancer vaccine approval could open floodgates, Nature Med 16:615, 2010

3) Cancer Immunotherapy Comes of Age. Nature 480: 480-489, 2011

4) T-cell therapy at the threshold, Nature Biotechnology, 30:611-614, 2012

5) iSBT-FDA-NCI Workshop <http://www.isbtc.org/meetings/am09/workshop09/>

6) Immune therapy steps up the attack, Science 330:440, 2010

7) NCI Cancer Immunotherapy Trials Network (CITN)

<http://www.fhcrc.org/science/vidd/programs/citn/>

8) Cancer Research Institute Cancer Immunotherapy Consortium

<http://www.cancerresearch.org/programs/research/Cancer-Immunotherapy-Consortium/>

9) Recommendations from the iSBTc-SITC/FDA/NCI Workshop on Immunotherapy Biomarkers. Clinical Cancer Res, 17:3064, 2011

10) Defining the Critical Hurdles in Cancer Immunotherapy, J Translational Medicine, 9:214, 2011

11) FDA- Clinical Guideline for Therapeutic Cancer Vaccine Guideline (Draft)

<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/UCM182826.pdf>

12) Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. Clin Cancer Res 15: 7412-7420, 2009.

- 13) Couzin-Frankel J Breakthrough of the year, Cancer Immunotherapy, 342:1432-1433, Science 2013
- 14) 河上裕編集 腫瘍免疫学とがん免疫療法 羊土社 2013
- 15) Galon J, et al. Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours. 2:199-209, J Pathol, 2014

3.3.6 治療ワクチン

（1）研究開発領域名

治療ワクチン

（2）研究開発領域の簡潔な説明

さまざまな疾患治療を目的としたワクチンの研究開発

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

癌の標準的治療法は「手術を行う外科治療」、「抗癌剤や分子標的薬」、「放射線療法」の大きく3つである。しかし、これら3つの治療法を組み合わせてもなお治療できない癌症例が多数存在する。そこで新たな治療コンセプトとして自己の免疫を癌治療に用いるという癌免疫療法が台頭してきた。

癌免疫療法は1980年台にLAK細胞療法やNK細胞療法などの非特異的免疫細胞を用いた治療として始まった。1990年台に次々と癌特異的抗原が発見されたことを契機に、その後は癌特異的T細胞免疫を誘導する治療へとシフトしており、癌ワクチン療法はその代表的手法の1つである。2010年に前立腺癌に対する癌ワクチン *provenge* (dendreon社) が米国FDAに承認されたことをきっかけに、近年では欧米・日本を中心に創薬化に向けた大手製薬企業が積極的な製薬開発・治験を実施している。わが国では2009年の注目される癌抗原のランキングにおいて1位となったWT1タンパク質(大阪大学)をはじめ、テラーメイドワクチン(久留米大学)、サバイビン2B(札幌大学)などの独自の癌抗原に対しての基礎研究および医師主導臨床試験が行われており、研究が活発な分野である。また、サイエンスを医薬品に結び付けるには政府による研究支援の下、アカデミアによる基礎研究から、バイオベンチャーなどの実用化研究、製薬企業への医薬品開発へとシームレスに流れる創薬システムが必要であるが、日本において比較的有効に稼働している領域であり、日本の創薬競争力強化の面でも期待されている分野といえる。企業治験としては、大日本住友製薬や大塚製薬はWT1ペプチドワクチンの治験を、イミュノフロンティア社はCHP-NY-ESO-1やCHP-MAGE-A4の治験を、富士フィルム社はテラーメイド型ペプチドワクチンITK-1の治験などがあげられる。

様々な癌ワクチン療法におけるPhase 1/2試験において、副作用がなく、癌抗原特異的なT細胞が誘導されることが確認されてきたが、無病生存率・全生存率をエンドポイントとしたPhase 3試験は順調とは言えない報告が続いている。2013年12月にオンコセラピー・サイエンス社は、中間解析で主要評価項目である全生存期間を有意に延長できる可能性が低いため、切除不能膵癌に対するPhase 3臨床試験(COMPETE-PC study)を中止すると発表した。同社は今後、塩野義製薬株式会社、小野薬品工業株式会社、大塚製薬株式会社へライセンスアウトしている個々のワクチン療法に力を入れる方針である。また、2014年にはメルクセローノ社が肺非小細胞肺癌を対象としたMUC1抗原に対する癌ワクチン(START試験)が全生存期間の延長を示さず、グラクソスミスクライン社が肺非小細胞癌を対象としたMEGE-A3抗原に対する癌ワクチン(MAGRIT試験)も無病生存期間の延長を示さなかったことを発表した。両癌ワクチンともに、効果があると思われたサブグループの解析を行うとしている。

このような背景を元に、癌ワクチン療法の分野では、①癌免疫療法の効果のある患者の予測、②より高い特異性や免疫応答を起こすシステムの開発、③より効果的な癌抗原の探索、④化学療法や放射線治療などの従来治療との併用、⑤免疫賦活薬や免疫チェックポイント薬などとの併用、などの様々な方向性が研究者・製薬企業双方で模索されている。最近ではテラ社が独自の樹状細胞拡大培養法の樹立に成功し、このシステムを「Vaccell（バクセル）」と名付け様々な癌抗原と組み合わせていくことを公表した。

癌ワクチン療法で確立された「自己抗原に対するワクチン治療」というコンセプトは、近年アルツハイマー病や結核、高血圧など様々な疾患に対してアプローチされつつある。2001年にアルツハイマー病に対して開発された AB に対する第一世代ワクチン（AN1792）の Phase 2 臨床試験では、アミロイド沈着は著名に減少したものの、6%の患者において無菌性髄膜炎を引き起こしたため中断となった。現在、第二世代ワクチンが開発中であり、大塚製薬とルンドベック社が 2013 年末に次世代ワクチン「Lu AE58054」を共同開発し Phase 3 臨床試験を開始する旨を発表した。また、アンジェス MS 株式会社と大阪大学グループの共同開発している世界初の高血圧 DNA ワクチンについて第 36 回日本高血圧学会（平成 25 年 10 月）のパネルディスカッションにおいてアンジオテンシン II を標的とした DNA ワクチンが持続性の降圧効果を示したことを発表した。

（4）科学技術的・政策的課題

免疫療法はすべての患者に有効なわけではなく、明らかな効果がみられる患者もいれば、ほとんど効果がみられない患者もいる。そのため全集団では全生存期間で有意差が出ないこともあり、今後はどのような患者に効果があるのかを明らかにしていく必要がある。そのためには臨床試験を行う臨床グループと患者検体を用いた様々な測定を行う研究グループが密に連携できる体制づくりが必要となる。また、癌免疫療法は様々な施設で個々に違う抗原、違う手法で行われてきたが、今後は情報を共有して、複合的に組み合わせて治療することが望まれる。このために、研究室間、あるいは研究室と製薬企業を結ぶ政策的なサポートが望まれる。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

厚生労働省が、製薬企業が早急には治験を行なえないが、臨床現場で必要性の高い医薬品に対し“医師主導治験”という制度を発足させ、癌ワクチン領域でも多くの医師主導治験が開始された。

（6）キーワード

ペプチドワクチン、癌ワクチン療法、癌免疫

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	→	・多くの施設で独自の癌抗原に対するワクチン開発が行われており、論文発表も多い。
	応用研究・開発	◎	→	・多くの施設で独自の癌抗原に対するワクチン療法を自主臨床試験などの形式で実施されており、論文発表も多い。
	産業化	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・CHP-NY-ESO-1 ペプチドワクチンにおいては、株式会社イミュノフロンティア社が2010年より固形癌に対する第I相の治験を米国FDA承認のもと実施し、抗体価の十分な上昇が確認された。 ・テラーメイド型ペプチドワクチン「IKT-1」においては、富士フィルム社が2013年より治験を行っている。 ・厚生労働省がすすめる医師主導治験に癌ワクチン療法が多く実施されている。 ・オンコセラピー・サイエンス社が塩野義製薬株式会社、小野薬品工業株式会社、大塚製薬株式会社へライセンスアウトし、食道癌（S-488410）、膀胱癌（S-288310）、肺癌（S-488410、医師主導治験）、胆道癌（OTS102）、膵臓癌（OCV-101）、肝細胞癌（ONO-7268MX1,2）、大腸癌（OCV-103/104）、小児癌（NCV01、医師主導治験）の臨床試験が実施されている。 ・WT1 ペプチドワクチンにおいては、大日本住友製薬はWT4869、WT2725の2つの治験を、大塚製薬はOCV-501の治験を行っている。 ・国別癌ワクチン開発リストでは101件と米国について日本は単一国では2番目に多い。
米国	基礎研究	◎	→	・腫瘍免疫分野での基礎研究は盛んであり、培養抗腫瘍T細胞をはじめとした様々な免疫療法が実施されている。癌ワクチン分野でも多くの論文発表がみられる。
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ・ASCO2013 annual meeting の speaking において28演題の癌ワクチン関係が発表されるなど（マウス実験1例、臨床試験27例、うち米国施設21例）癌ワクチン療法の研究は盛んである。 ・米国 National Cancer Institute が紹介している現在 ongoing な癌治療ワクチンの臨床試験数は、膀胱癌5件、脳腫瘍31件、乳癌32件、頸部腫瘍6件、ホジキン病5件、腎癌11件、白血病18件、肺癌37件、メラノーマ49件、骨髄腫13件、非ホジキンリンパ腫13件、膵癌14件、前立腺癌33件と多岐にわたる。 ・国別癌ワクチン開発リストでは米国が588件と最も多い。
	産業化	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・米国で開発中の抗癌剤のうち10製品中1製品は癌ワクチンである。 ・PD1抗体、CTLA4抗体などの免疫チェックポイントをターゲットとした治療開発にシフトしている
欧州	基礎研究	◎	→	・欧州は、フランス、イタリア、ベルギー、オランダなどを中心に癌免疫療法の基礎研究のレベルは非常に高い。
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・SMiグループにより「annual cancer vaccines」という癌治療ワクチンに焦点を絞った学会も定期的に開催され、2014年9月に第3回目開催を迎える。 ・EU圏における ongoing な臨床試験のデータベース EudraCT では現在、乳癌4件、前立腺癌16件、大腸癌8件、肺癌8件、卵巣癌5件、皮膚悪性腫瘍7件、脳腫瘍5件、その他疾患8件と多数の癌種に対し治療ワクチンの臨床試験が実施されている。 ・国別癌ワクチン開発リストでは、ヨーロッパ全土で46件のほか、英国68件、ドイツ71件、フランス31件など各国独自でも開発が行われている。
	産業化	◎	→	・企業主導の臨床試験も多く行われている。特に Cancer Vaccine Institute (UK) は新規癌ワクチン療法薬の開発を目的に1994年に創業され、EUでの多数の癌種に対する癌ワクチン臨床試験を実施している。

中国	基礎研究	×	→	・ 癌免疫分野では注目すべき研究はほとんど存在しない。
	応用研究・開発	○	→	・ 癌ワクチン療法はあまり実施されていないが、国家政策として B 型肝炎の克服を課題としており、予防ワクチンだけでなく治療ワクチンの開発を行っている。(Chongqing Brewery 社、Guangzhou Baiyunshan Pharmaceutical Holdings 社、Deluxe Family 社の 3 社がそれぞれ独自に開発している。)。 ・ 国別治療用癌ワクチン開発リストでは中国は 40 件ほどあるが、探索的研究～Phase 1 試験がほとんどであり、Phase 2 以降の臨床試験は極めて少ない。
	産業化	△	→	・ 国家政策として B 型肝炎や子宮頸癌などに対する治療ワクチンの開発がサポートされている。
韓国	基礎研究	×	→	・ 癌免疫分野では基礎研究も臨床研究もほとんど発表がみられない。
	応用研究・開発	○	→	・ 国別治療用癌ワクチン開発リストでは韓国は 40 件程度と少ない。
	産業化	△	→	・ 癌免疫分野では基礎研究も臨床研究もほとんど発表がみられない。

(註 1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

(註 2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註 3) トレンド

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

(8) 引用資料

- 1) 中村祐輔「がんペプチドワクチン療法」(中山書店)
- 2) 日経バイオテク 2014 年 1-20
- 3) The Prioritization of Cancer Antigens (Clin Cancer Res 2009;15(17) September 1,2009, p5323-5337)
- 4) 政策研ニュース「日本のがん治療ワクチン研究開発の現状と動向」(No.33 2011 年 7 月)
- 5) 株式会社イミュノフロンティア社
<http://www.immunofrontier.com/>
- 6) 富士フイルム ニュースリリース テーラーメイド型がんペプチドワクチン「ITK-1」の前立腺がん患者を対象とする国内第 II 相臨床試験開始について
http://www.fujifilm.co.jp/corporate/news/articleffnr_0785.html
- 5) Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomized, double-blind, phase 3 trial (Lancet oncology 2014; 15: 59-68)
- 6) グラクソスミスクライン プレスリリース 2014-03-27
http://glaxosmithkline.co.jp/press/press/2014_01/P1000834.html
- 7) テラ株式会社 ニュースリリース「樹状細胞ワクチン「バクセル R」の臨床成績、「Journal of Ovarian Reserch」にて発表」<http://www.tella.jp/company/release/2014/05/574/>
- 8) オンコセラピー・サイエンス IR 情報「今後の開発方針についてのお知らせ」
http://www.oncotherapy.co.jp/news/20131225_01.pdf
- 9) 大塚製薬 ニュースリリース「アルツハイマー病の克服に向けた包括的なアプローチに更なる一

- 手」 http://www.otsuka.co.jp/company/release/2013/1211_01.html
- 10) Vaccination against Alzheimer disease (Human Vaccines & immunotherapeutics 10:4, 847-851; April 2014)
 - 11) Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials (Nature Reviews Clinical Oncology 2014)
 - 12) Inefficacy of Therapeutic Cancer Vaccines and Proposed Improvements. Casus of Prostate Cancer (Anticancer Research 2014;34:2689-2700)
 - 13) Therapeutic vaccines and immune-based therapies for the treatment of chronic hepatitis B: Perspectives and challenges (Journal of Hepatology 2011;54:1286-1296)
 - 14) Therapeutic vaccines for tuberculosis – A systematic review (Vaccine 2014;32:3162-3168)
 - 15) Vaccination against Alzheimer disease (Human vaccines & immunotherapeutics 2014;April:10:4:847-851)
 - 16) National Cancer Institute “Cancer Vaccines”
<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/cancer-vaccines>
 - 17) Cancer vaccine institute HP の research 紹介 (EudraCT 登録一覧)
<http://www.cancervaccine.org.uk/clinicaltrials.html>
 - 18) Tomson Reuters・Cortellis

3.3.7 遺伝子治療

（1）研究開発領域名

遺伝子治療

（2）研究開発領域の簡潔な説明

遺伝子または遺伝子を導入した細胞を投与する治療法。疾患の原因遺伝子の働きを直接補完、修復することや、病変に対する生体反応の増強、調整により疾患を克服することを目指す。

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

【遺伝子治療の開発】

遺伝子の組み換え改変技術などを基礎として、現在までに宿主に目的遺伝子を直接投与する（*in vivo* 遺伝子治療）、または遺伝子を体外で細胞などに導入し投与する（*ex vivo* 遺伝子治療）方法が広くとられている。改変された遺伝子はウイルス性または非ウイルス性の様々なベクターに組み込まれて投与される。遺伝子治療の開発は、生命の本質に関わる遺伝子改変技術のヒトへの適用であり、大きな未知性を背景として慎重な議論の中で進められてきた。とりわけ、1980年に未承認での人への遺伝子導入が米国で行われたこと（Cline 事件）や1999年には米国で不適切な管理状況での遺伝子治療による死亡事故（Gelsinger 事件）が発生したことも相まって、倫理的に他の領域に増して厳しい監視の中で進められている。そして、強い倫理規制が必要とされている所以である。1982年には生殖細胞遺伝的改変の禁止と体細胞遺伝子治療の容認が議論され、1986年には米国 NIH で遺伝子治療のガイドラインが作られた。当初は、遺伝子治療の対象として、代替治療法が存在していない致死的な疾患に限定され、難治性遺伝性疾患、がん、エイズが主たる対象として取り組まれた。1990年に先天性免疫不全症（ADA 欠損症）患者に ADA を補充する目的とした世界初の遺伝子治療が米国で実施され、また、翌年にがんの遺伝子治療が実施された。

【世界の状況】

1999年に先天性免疫不全症（X-SCID）の遺伝子治療の有効性が報告されて以来、2010年前後よりいくつかの遺伝性疾患（遺伝性神経変性疾患、ADA 欠損症、X連鎖免疫不全症、副腎白質ジストロフィー、レーバー先天性黒内障、血友病 B、βサラセミアなど）やパーキンソン病の遺伝子治療の有効性が報告されている。一方、癌については、抗原受容体を癌特異的に改変した TCR（T cell receptor）改変 T 細胞や CAR（Chimeric Antigen Receptor）改変 T 細胞による養子免疫遺伝子治療が、悪性黒色腫や滑膜肉腫、と B 細胞性腫瘍で顕著な有効性を示したことが、この数年間立て続けに報告されている。特記すべきは、2012年に脂質代謝異常症に対する AAV ウイルスベクターからなる Glybera が、欧州で最初の遺伝子治療薬として承認されたことである。2010年に、米国遺伝子治療学会（ASGCT）は数年以内に実用可能な遺伝子治療対象疾患「Target 10」（①レーバー黒内障、②ADA 欠損症、③血友病、④X連鎖免疫不全症、⑤パーキンソン病、⑥加齢黄斑変性症、⑦副腎白質ジストロフィー、⑧サラセミア貧血、⑨EBV リンパ腫、⑩悪性黒色腫）を NIH に提案した。特に注目すべきことは、欧米では大手製薬企業自身が遺伝子治療への本格参入を始めていることである。

2010年にはGSKは希少性の遺伝性疾患（ADA欠損症、Wiscott Aldrich症候群、慢性肉芽腫症、異染性白質ジストロフィーなど）を対象に開発を始め、2012年にはバクスターが血友病の、また、同年ノバルティスはCAR T細胞療法の開発にペンシルバニア大学のチームと取り組み始めた。2014年には、ファイザーがやはりCAR T細胞療法への参入を表明した。

【日本の状況】

1995年、ADA欠損の免疫不全症に対して、我が国初めてのADA遺伝子導入細胞による遺伝子治療が実施された。以来、我が国のオリジナリティーの高い基礎研究成果をもとに、悪性腫瘍、遺伝性疾患などに対する「臨床研究」が実施され、また、閉塞性動脈硬化症やパーキンソン病などの末梢血管疾患、神経疾患でも臨床研究が実施されている。しかし全体としては、実施されている臨床試験のプロトコル数は欧米に比して極端に少なく、世界の約1%強である。いまひとつ特徴的なことは、ほとんどの臨床試験がアカデミアの施設における「臨床研究」として実施され、実用化を目指し、薬事法下で行われる「治験」とは異なっている。多くの臨床研究は人での最初の投与（First in Human）による、第1相臨床試験に相当するが、試験終了後に段階的、発展的に次相に進むことは稀であり、実用化への確実なステップとはなっていない。実用化を具体的に目指す「治験」として実施されるプロトコルが極めて限られている理由として、規制上の必要条件を満たすことの困難さ、治験開始までに必要な多額の経費調達の困難さ、準備にかかる時間の長さ、遺伝子治療を開発する企業が圧倒的に少ないこと、遺伝子治療の実用化に詳しい人材が不在であることなどが挙げられる。しかしながら近年、医師主導治験による遺伝子治療の臨床試験は少しずつ増加している。

1) 日本における遺伝子治療の規制

我が国では1994年に遺伝子治療臨床研究に関する指針が作られた。文部省および厚生省で各々承認を得る「二重手間」となるシステムであり、また、個々の大学などにおける遺伝子治療の審査委員会での承認を得たのちに、各々の所轄大臣への申請を得るものであった。そのため、臨床試験の開始までに年単位の長期の時間が必要であり、臨床研究の遅れを生じる要因の一つとなっていた。2002年および2004年に指針改正が行われ、厚生労働省での委員会審議に一本化され、審査手続きの簡便化が図られ、今日に至っている。しかしながら、今日的な遺伝子治療開発の流れとこれまでの経験の蓄積などにより2010年には指針見直しのための調査研究（研究代表者 島田隆）が報告された。並行して1995年に遺伝子治療用薬品の品質および安全性の確保に関する指針が出され、その後一部の改正を経てその中の確認申請制度が2013年に廃止された。指針内容の中心部分は、20年近く見直しが行われていないため、改正案が現在検討されている。2012年より遺伝性難病に対する遺伝子治療薬の安全性、有効性評価法の確立・ガイドライン作成が検討されている（国立成育医療研究センター他）。一方、再生医療などの安全性の確保等に関する法律が、薬事法等の一部を改正する法律と共に制定された（2013年11月27日公布）。これにより遺伝子導入細胞を用いた再生医療などの環境も変わりつつある。

2) 日本の遺伝子治療開発の課題

日本の遺伝子治療の開発研究が欧米に比して大きく遅れを取っている理由は多岐にわたり、複合的である。以下それらを、1. 基礎研究段階、2. 橋渡し研究段階、3. 実用化段階でまとめる。

1. 基礎研究段階

約 20 年前の遺伝子治療に対する大きな期待は暫時しぼんでいき、現在、遺伝子治療開発の基礎研究に携わる研究者人口は限られており、最近の欧米でのいくつかの遺伝子治療の有効性の報告にも関わらず日本での回復傾向は少ない。大きな理由として、遺伝子治療研究が臨床試験を経て実用化されるという道のりの長さ、困難さ、そして最も大きな理由として実用化への見通しの不透明さが挙げられよう。遺伝子治療が再生医療、免疫療法、その他の領域の治療法開発での技術的一環として用いられることも相まって、幅広い生命科学研究での遺伝子治療の位置付けが希薄化し、遺伝子治療そのものへの研究者の集約性が弱くなっていることにもよる。遺伝子治療を中心とした課題での研究資金獲得の困難さも重要な要因である。いくつかの不利な条件が重なる中でも、日本の遺伝子治療の基礎研究は、オリジナリティーの高い発想で、遺伝子操作技術、新しいコンストラクトやベクター作製など高い技術的・科学的研究成果を上げている。一方、前述の様に、臨床試験への移行、発展がスムーズでないこともあり、技術の開発自体が目的となり、実用化への意識が希薄化する傾向も続いてきた。基礎的な科学研究と技術開発の段階で、新しい治療法の開発という出口の明確な位置付けが重要と思われ、基礎的な研究者が特定分野に閉じこもるといった従来の研究姿勢を打破し、各種疾患分野でのニーズを熟知している基礎／臨床の医学研究者などとの幅広い交流を通じて、遺伝子治療実用化の意識を醸成することも重要である。

2. 橋渡し研究段階

我が国では、基礎的シーズに始まり、前臨床から FIH（First in Human）の臨床試験を開始するまでのハードルが高い。臨床試験に用いるための cGMP 準拠薬剤（ベクター、細胞など）の作製は最も大きな課題であり、とりわけ遺伝子治療用ベクターの作製は、我が国ではアカデミアで 1 ヶ所（東大医科研）に、企業としては 2 社（タカラバイオ、ディナベック）に限られ、供給の多くは多額の費用を要しても海外に頼らざるを得ない。さらに、臨床試験と承認申請に必要な非臨床試験の具体的な方針の解りづらさや、臨床試験の実施体制を築くまでの課題の多さに研究者が苦しんできた。最近、日本における橋渡し研究は文科省および厚労省の臨床試験の拠点形成化で大きく進展しているが、遺伝子治療に関してはその拠点での経験の少なさも相まって、支援の効果はまだ限られている。また、多くの第 1 相臨床試験は次のフェーズに速やかに発展するわけではないが、それでも、日本における遺伝子治療の臨床試験に実用化の為の戦略的要素が希薄なことは重ねて指摘されるべきである。日本の遺伝子治療の臨床試験は、これまでほとんどがいわゆる「臨床研究」が主体となっており、「治験」として実施されるのは稀であり、欧米における臨床試験の多くが真に実用化を目指して実施されている状況と大きく異なっている。

3. 実用化の段階

現在、日本では遺伝子治療の実用化を目指すベンチャーや製薬企業の参入は極めて限られている。とりわけ、製薬企業の本分野への参入は皆無に近く、この 2、3 年間にいわゆるメガファーマが立て続けに遺伝子治療開発に参入し始めた欧米の事情と大きく異なっている。この国内企業の遺伝子治療への関心の薄さが、遺伝子治療開発に関わる研究者の意欲、ひいては研究活性を妨げ、本分野への企業などからの研究リソース投下も無いという悪循環を作り続けている。我が国の研究者における特許取得の努力の希薄さ、長い開発期間により特許の価値が損なわれる点も企業の参加を阻んできた。

（４）科学技術的・政策的課題

1) 遺伝子治療開発における国の戦略性とリーダーシップの重要性

分野を問わず、新しい医薬品や医療技術の開発は、基本的には様々な分野の医師や医療従事者、研究者の発想および着眼を出発点とし、その持続的な努力によるところが多い。同時に、早期からの実用化への戦略と企業の参画が重要である。遺伝子治療においても、その原則は大きくは変わらない。遺伝子治療が細胞療法と並んで 21 世紀における新たな医療技術展開の核になるという大方の認識は存在するとしても、不確定要素が多いために、研究者や企業の参入に大きな躊躇が存在している。再生医療については、山中教授を中心とした iPS 細胞という輝かしい業績に則り、国を挙げて iPS 細胞応用治療法開発の促進と国際的な優位性の確立を目指した取り組みが、力強く進行している。iPS 細胞や ES 細胞のもつ極めて大きな可能性を中心として、細胞医療全般に対する国家的取り組みが開発研究活性の基盤となっている。それに比して、もうひとつの重要な未来型医療の中心になると期待される遺伝子治療については、類似の取り組みは存在せず、研究者の自発的な取り組みに委ねられている。先にも述べた如く、医療技術としての期待は大きい一方で未知性が高く、遺伝子治療分野開拓のための国の強いリーダーシップと戦略が不可欠である。6,000 とも言われる治療困難な遺伝性希少疾患に対する治療法開発を、他の医薬品、医療技術開発同様に、企業の自発的努力だけに委ねることはすべての国民の生命と人権を守るという観点からも適切ではなく、国の主体的責任で推し進めることが重要である。

2) 遺伝子治療の開発研究の多様性に対応し得る包括的な分野設定に基づく研究支援

遺伝子治療の開発研究は、遺伝子の構造と機能に関する幅広い研究をベースとし、概念的な生命論をも包括した学術研究から出発し、遺伝子解析や遺伝子改変修飾技術の工夫、それら技術の細胞機能改変修飾への適用、疾患治療法への応用の検証へと発展する。そのため、極めて基礎的な生命科学研究から先端的な手法の開発、実験系での応用性の検証、疾患モデルを用いての遺伝子改変治療法の妥当性の検証、さらに、橋渡し研究としての FIH 臨床試験までの多段階で多様な研究成果の積み重ねが必要とされる。こうした開発研究の多様なステージに対応した研究費の獲得では、現在の研究費配分の分野設定に即することが困難なことも多く、遺伝子治療の開発研究を行っている研究者達の研究資金獲得は非常に難しい。各開発段階に対応する形で、シームレスな遺伝子治療開発・実用化の視点を明確にしたファンディングが喫緊の課題である。

3) 遺伝子治療の橋渡し研究加速化のための GMP ベクター産生供給体制の強化

臨床試験に向けての最も深刻な課題として、臨床試験に用いる GMP 準拠でのベクター作製施設が非常に少ない点が挙げられる。アカデミアにおいては東京大学医科学研究所、民間企業においては僅かにタカラバイオ株式会社およびディナベック株式会社の 2 社に留まる。幅広い種類のベクター製造を希望するクライアント（研究者を中心とした）の要求に応えるにはあまりにも限られており、結果的に海外への発注を余儀なくされている。海外での委託製造では、研究者サイドの希望するベクターへの柔軟な対応が難しく、また必要な経費を賄うための研究費が増大するなど、いくつかの大きな問題を投げかけている。国は幅広い遺伝子治療の開発研究に対応し得るアカデミアレベルおよび企業レベルでのベクターなど、製造施設の整備と支援を速やかに計画的に進める必要がある。

4) 遺伝子治療開発推進のためのネットワーク形成と支援

アカデミア、企業、あるいはその両者を含む研究開発ネットワークは、自由な研究活動や企業の開発事業が進む過程で必然的・自主的に形成し発展していくと期待される。そのような例は様々な分野での活動に多く認められる。遺伝子治療開発においては、アカデミアと企業いずれにおいても、基礎研究～前臨床～橋渡し研究へと移行する過程や、GMP 準拠ベクター開発、探索的臨床試験の実施といった各段階で生じる課題に適切に対応できる経験者は国内には乏しい。FIH として実施する文科省／厚生省を中心とした探索的臨床試験および医師主導治験などの中核拠点の環境においても、遺伝子治療の臨床試験の経験はいまだ極めて限られており、シーズの開発研究を臨床試験にまで推し進める研究者の負担度を大きくしている。これらの背景の中で、表記の如く、遺伝子治療の開発研究／事業に焦点を当て、情報と人材の有効活用を可能とするネットワーク形成を国が意図的に支援することが重要と考えられる。

5) 遺伝子治療の審査体制の整備と最新の科学水準に則った速やかな審査体制の確立

遺伝子治療の開発研究は国内外を問わず厳しい規制環境で進められつつある。それは前述した如く、遺伝子操作による介入療法が有する未知の危険性や、その開発の歴史の中で学んできた様々な教訓によるところが大きい。我が国では、以前より遺伝子治療に関わる各種規制およびその審査体制などの位置付けが複雑で不明確である点が指摘されてきた。とりわけ、従来からアカデミア中心に広く行われている薬事法外の幅広い「臨床研究」への規制システムと、薬事法に基づく「治験」が両立しているという、世界的にも類のない状況が存在している。「臨床研究（薬事法外）」においては、遺伝子治療臨床研究に関する指針（2002年および2004年文部科学省・厚生労働省）に基づき厚生労働省科学技術部会が担当しているが、その審査の基本になっている遺伝子治療指針についての改善が長らく問われてきた。その中で、厚生労働省（遺伝子治療臨床研究推進のための指針見直しに向けた調査研究；H22. 厚生労働科学研究費補助金）島田班においての指針の改定案がすでに提出されており、その速やかな実行が待たれる。一方、再生医療新法が平成25年11月20日に成立し、その中心項目である再生医療において、臨床試験に用いる細胞製剤の安全性の確保、および細胞調製を行う施設と企業などの位置付けを、薬事法の一部改正と共に行っている。現在、具体的な政令および省令が準備されつつある。遺伝子治療については、いわゆる *ex vivo* 遺伝子治療に必要な遺伝子改変細胞の調製については、この再生医療新法の下での審査を経ることになると考えられ、*in vivo* 遺伝子治療については、従来通り科学技術部会での審査に委ねられると考えられる。一方、薬事法下での確認申請制度が細胞および遺伝子のいずれにおいても不要となり、PMDA での審査の仕組みが一定には改善された。国は今後、国の遺伝子治療指針、再生医療新法、薬事法などの規則と基準の明確な整合性と調和に大きく努力する必要がある。

6) 遺伝子治療開発中に生じた（る）重要な課題に関しての高度な科学技術専門性と倫理・社会性観点での検討組織の設置

我が国独自のシーズを開発する過程で、前例のない（前例の限られた）重大な有害事象（SAE）を含む様々な課題が生じ得る。海外での最近の例をとれば、造血幹細胞へのレトロウイルスベクターによる遺伝子導入での白血病の発生、アデノウイルスベクターでの死亡事故などが挙げられる。最近、受容体改変 T 細胞を用いた遺伝子治療において、予想を超えた激しい生体反応による SAE や、T 細胞レセプターによる予想外の交差反応性による SAE も

報告されている。中には被験者が死亡するという深刻な事例も含まれる。こうした課題に米国では、臨床試験に携わるアカデミアの研究者／研究施設や、NIHのRAC（Recombinant DNA Advisory Committee）などがあっている。事の重大性と、それらの問題が生じた科学上の困難な課題を正面から受け止め、1つ1つ乗り越えて前進している。振り返って我が国においては、前述の如く臨床研究および治験における規制体制の整備が進むことが期待されるが、開発中に生じた深刻な課題を解決へ向けて検討するシステム（施設・組織・体制）は基本的に不在である。今後、我が国においても厚労省科学技術部会の遺伝子治療作業委員会に代表される様な専門家集団と倫理面・社会面の観点を注入した検討組織を速やかに作る事が重要である。その際の検討委員会は、①開発研究者などの自発的な問題提起を受けとめるものであり、進行中の多くの課題の自動的チェックシステムではない。（ちなみに上記NIHのRACも、今後は限られたハイリスクのプロトコルを検討することになってきた）②臨床試験を開始するにあたり、薬事法下、再生医療法下、または科学技術部会での検討および規制システムとは独立し、過剰な規制にならないものとする。③議論内容はすべて公開を原則とする。④慎重に検討された上、出された結論は十分に実行効力のあるものとする。⑤委員会の開催などは可及的速やかに行い、結論を出す。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

近年の大きな技術開発として、ZFN、TALEN、CRISPRなどのヌクレアーゼ技術の開発が挙げられる。これらの技術の応用により、特定の遺伝子の機能阻害や障害された遺伝子の修復が可能になりつつある。とりわけ、最近開発されたCRISPRにより、その技術的扱いやすさも相まって、今後ゲノムおよびエピゲノム編集と呼ばれる標的遺伝子に対する人為的操作の可能性が極めて身近になっている。これらの技術の導入により、これまで欠損遺伝子を補完する遺伝子治療が主たるものであったが、本来遺伝子治療として目指していた疾患遺伝子の修復が現実的に可能になることを予感させる。これらのヌクレアーゼ遺伝子を用いて細胞に遺伝子を導入して行う*ex vivo*遺伝子治療と共に*in vivo*での遺伝子修復をも視野に入れた治療法の開発が極めて積極的に取り組まれている。

欧州における遺伝子治療の開発研究の大きな下支えの例として、フランスを中心としたNPO Genethonによる活動が挙げられる。遺伝性疾患の会や学会を発端として極めて大きなドネーションのキャンペーンとしても発展している。48時間にわたる連続TVの放映によるTelethonと呼ばれるキャンペーンで、研究資金の獲得、遺伝子治療の必要性の社会への訴え、また、遺伝子治療の開発研究者と患者団体との連携など極めて多角的に有効な成果を上げている。

（6）キーワード

遺伝子治療、遺伝性疾患の治療、遺伝子ベクター、ウイルスベクター、遺伝子デリバリー、腫瘍溶解性ウイルス、造血幹細胞移植、免疫細胞輸注、がん免疫療法、ゲノム編集、エピゲノム編集、橋渡し研究

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	↑	ウイルス性ベクター、非ウイルス性ベクターなどでの独自のベクター開発が進められ、全体には高い技術的水準を維持している。その中には、国際的に見て極めてユニークで発展性が期待できるものも含まれている。
	応用研究・開発	△	→	<i>ex vivo</i> 遺伝子治療および <i>in vivo</i> 遺伝子治療においても、比較的多数の遺伝子治療の臨床試験が進行している。国外と比較して極めて顕著なことは、これらが薬事法外での非治験であることと、いくつかの臨床研究は終了後、発展的に次相に進むことなく終了または停止している。PMDAによる治験のハードルの高さなども一因となり、治験を避けた臨床試験として施行される傾向が強い。
	産業化	×	↓	全体には極めて低調であり、このままでの発展的見通しは厳しい。1つには上述の如く、臨床試験が非治験として実施され、産業化するために有用なデータが得られにくいこと、臨床試験そのものが戦略的発展性をもって計画されていないこと、そして、一部を除いて我が国で本格的に遺伝子治療に取り組む企業が少ないこと、国内製薬企業の関与はほとんど存在しないことなどが挙げられる。
米国	基礎研究	◎	↑	幅広い研究分野で国際的な指導的立場を維持し続けている。関与する研究者人口も豊富であり、また、公的および民間からの基礎研究に対する投資も我が国とは比較にならない。他の関連分野との連携も効率良く作られているケースが多く、イノベーティブな発想での研究推進が期待される。
	応用研究・開発	◎	↑	極めて多数の多岐にわたる <i>ex vivo</i> および <i>in vivo</i> 遺伝子治療の臨床試験が登録され、進行中である。これは、広くて厚い基礎的研究者層により生み出されたシーズが臨床試験へと発展するシステムが多くの施設で整っていることによる。また、米国における多数のベンチャーおよび企業などとのアカデミアの連携により、比較的スムーズに事業化へと発展する機会も多い。
	産業化	○	↑	多くの遺伝子治療の開発がベンチャーなどによりアカデミアとの連携の下で進められている。米国ではすべての臨床試験がFDAによる審査を得て、その管理下で進められることも相まって、必要に応じて産業化のための治験資料として用いられる。さらに、近年ではがんに対する <i>ex vivo</i> 遺伝子治療の臨床試験成果に支えられて大手製薬企業の大がかりな開発への関与も目立つ。
欧州	基礎研究	◎	↑	多くの国やヨーロッパ内の連合をベースとして、多岐にわたる幅広い基礎研究が進んでいる。ヨーロッパのコミュニティとして、また、各国の施策として遺伝子治療関連の研究推進が多く認められ、その成果も著しい。フランスにおけるGenethonのTV放映を通じてのドネーション推進の努力は目覚ましい成果を上げ、得られたドネーションによる研究の促進、遺伝子治療の社会へのアピール、また、遺伝性疾患の患者団体との連携など多面的に大きな成果を上げつつある。
	応用研究・開発	◎	↑	臨床試験への進行は欧州内では国の間の格差も大きい。1つには、規制上の取り扱い方が必ずしも一律ではないことによる。ヨーロッパ圏内としては、スムーズな分野発展のために、規制上の統一化とハーモナイゼーションが語られ、事実一部進行しているが、まだ全体にはまちまちな様子である。臨床試験のプロトコールは米国に比して少ない。一方では、希少性遺伝性疾患についてはいくつか目覚ましい成果が上げられている。
	産業化	○	↑	多数のベンチャーを中心に遺伝子治療の産業化が進められ、また、大手製薬会社の参入も起こっている。とりわけ、遺伝子治療の開発に必要な試薬、ベクター、GMP準拠の製品などを供給する多くのベンチャー企業などにより、遺伝子治療の開発環境が競争的に整いつつある。また、製薬企業参加も著しく、産業化への動きが強く認められつつある。

研究開発領域
医薬品など

中国	基礎研究	△	→	比較的に数多くの研究発表が認められる。現時点では、オリジナル性の強くない国外からの導入システムでの研究が目立つ。国の動きとしては、今後オリジナルな研究推進および研究開発を推進する動きが目立つ。
	応用研究・開発	△	→	国内で産生された製剤を用いての臨床試験は数多く進められている。これらのシーズのオリジナル性は必ずしも情報として明確ではない。これらの臨床試験は多くは施設または地域でのIRB承認によるものが多い。SFDAを中心とする規制体制は数年前からの流動性がいまだ強い傾向があり、審査に要する時間の長さなど、不透明な部分が多い。
	産業化	△	→	世界に先駆けてGendicine（がん抑制遺伝子p53を補充するアデノウイルスベクター）とOncorine（腫瘍溶解性アデノウイルス）2品目の導入遺伝子治療薬が承認されたが、その後それに引き続く目立った産業化の動きは少ない。
韓国	基礎研究	×	→	この数年間では、基礎研究に特に目立った動きは起こっていない。
	応用研究・開発	△	→	遺伝子治療に対する期待感も限られており、独自開発成果の応用研究への移行もほとんどない。
	産業化	△	→	限られたベンチャーが国外からのシーズの商業化に取り組む以外には目立った産業化の動きはない。

（註1）フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

（註2）現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註3）トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

（8）引用資料

- 1) Cavazzana-Calvo M, et al. Nature. 2010, 16;467(7313):318-322
- 2) Hacein-Bey-Abina S, et al. N Engl J Med. 2010, 22;363(4):355-364
- 3) Human Stem Cells Institute 社プレスリリース（2011年12月7日）
- 4) Kaiser Jocelyn. Science. 2011, 334:29-30
- 5) Li H, et al. Nature. 2011, 475(7355):217-221
- 6) Morgan RA, et al. Science. 2006, 6;314(5796):126-129
- 7) Naldini L. Science. 2009, 6;326(5954):805-806
- 8) Nathwani AC, et al. N Engl J Med. 2011, 365: 2359-2365
- 9) Editorial. Gene therapy deserves a fresh chance. Nature. 2009, 29;461(7268):1173
- 10) Porter DL, et al. N Engl J Med. 2011, 25;365(8):725-733
- 11) Wiley 社ホームページ. <http://www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/>
- 12) Yusa K, et al. Nature. 2011, 478(7369):391-394
- 13) Cavazzana-Calvo M, et al. Science. 2000, 28;288(5466):669-72
- 14) Hacein-Bey-Abina S, et al. N Engl J Med. 2002, 18;346(16):1185-93.
- 15) Naldini L. Medicine. A comeback for gene therapy. 2009, 6;326(5954):805-6. doi: 10.1126/science.1181937.
- 16) Nathwani AC, et al. N Engl J Med. 2011, 22;365(25):2357-65. doi: 10.1056/NEJMoa1108046
- 17) Boch, Jens. Nature Biotechnology 29. 2011, (2): 135-6. Doi:10.1038/nbt.1767

- 18) Sorek R, et al. Nat Rev Microbiol 6. 2008, (3): 181-6.
- 19) 規制動向調査報告書「多能性幹細胞—再生医療ならびに医薬品創製への活用と規制の動向—」(HS レポート No.69;平成 22 年 3 月刊)
- 20) 規制動向調査報告書「遺伝子治療と細胞治療—医薬品開発ならびに臨床研究の現状と規制の動向—」(HS レポート No.76;平成 24 年 3 月刊)
- 21) 小澤敬也、AAV を利用した遺伝子治療、第 57 巻、第 1 号、47-56 (2007)
- 22) 小野寺雅史 「慢性肉芽腫症に対する造血幹細胞遺伝子治療-CGD 遺伝子治療」医学のあゆみ 237:237-241 (2011) .
- 23) 第 49 回厚生科学審議会技術部会 資料 3-5. www.mhlw.go.jp/shingi/2009/04/dl/s0415-13h.pdf
- 24) 遺伝子治療の現状と課題 島田 隆.
<http://www.pmda.go.jp/guide/kagakuinkai/saibou/h250716gijishidai/file/shiryo2.pdf>
- 25) GENETHON. <http://www.genethon.fr/>

3.3.8 再生医療

（1）研究開発領域名

再生医療

（2）研究開発領域の簡潔な説明

再生医療は、一般には細胞を用いて、病気やけがで機能不全になった組織や臓器を再生あるいは補助する医療の総称である。既存の治療法では病気を完全に治すことができなかつたり、病気の進行を抑えることが不可能なケースに対し、新たな治療法として再生医療に大きな期待が寄せられている。患部を切除する外科的治療や保存的療法である内科的治療、そして細胞治療を主とする再生医療が新たな治療法の選択肢となるが、さらに再生医療は既存の外科的治療あるいは内科的治療を補完する効果も考えられ、患者 QOL の向上と完治治療を実現するものとして期待される。これまでに皮膚、軟骨では複数の製品が国内外で薬事承認されている他、角膜、心臓、食道などで臨床研究が進んでいる。

一方で、再生医療は有効な治療法がない難病に対する画期的な医療として注目を集めるだけでなく、その再生医療技術は創薬などへの応用も期待されている。

再生医療は現実の医療として発展するなか、産業化の段階へも入っており経済的価値も認識されてきた。折しもわが国ではヒト幹細胞を用いる再生医療の法令が整備され、世界から注目されている。

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

【研究開発領域の詳細な説明】

まず、「再生医療」とは、組織や器官が失った機能を修復または置換補助する医療であり、生きた細胞や組織を用いることが大半であるが、そうでない場合（増殖因子で体内の幹細胞を活性化）も想定される。「細胞治療」は、体外で加工または改変された自己由来、同種（他人）由来または異種由来の細胞を投与する、病気やけがに対する治療法である。細胞加工には、分化誘導、細胞活性化や培養そのものも含む。細胞治療と再生医療が同義として使用されるケースが多いが、例えば細胞治療であり再生医療の範疇に入らないもの（組織や器官の再生を目的としない治療）では、自己由来の免疫細胞を加工し移植に用いる癌免疫細胞療法などが想定される。

再生医療では、移植に必要な細胞を自身の組織から採取（自家移植）するか、あるいは他人の組織由来の細胞を利用（他家移植、同種移植）するかで大きく分けられる。さらに移植細胞の種類でも組織細胞（体性幹細胞など）や胚性幹（ES）細胞・人工多能性幹（iPS）細胞と分けられる。いずれにせよ細胞を増やすための細胞培養技術は再生医療の重要な基盤技術の1つである。現在の再生医療につながる技術革新は、ハーバード大学教授のハワード・グリーン博士が1975年に世界で初めてヒト表皮角化細胞の大量培養に成功したことに始まる。1980年にグリーン教授（当時、マサチューセッツ工科大学）らはこの技術をもとに自家培養表皮を用いた重度熱傷治療を行った。1980年代中頃より、組織工学（tissue engineering）と呼ばれる新しい学問領域が誕生し、組織幹細胞の研究が活性化し、組織工学と幹細胞生物学を両輪とする再生医療が1990年代に台頭してきた。また、癌免疫療法もほぼ同時期から臨床応用が始まった。日米欧三極の規制当局が発出する文書には、再生医療製品という表現

ではなく、細胞・組織加工製品という表現が一般的であり、癌免疫療法もこれに含まれる。1998年には、ヒト ES 細胞の樹立が報告され、ヒト多能性幹細胞による再生医療の実現への期待が大きくなってきた。さらに、2007年には、京都大学の山中伸弥教授によるヒト iPS 細胞樹立が報告され、瞬く間にヒト iPS 細胞研究が世界中へ広がった。細胞の変化（可塑性）に関する現象とその応用に関する人々の関心は高く、2012年には成熟細胞の初期化に関して山中伸弥教授らはノーベル生理学・医学賞を受賞した。世界的規模で幹細胞を中心にした細胞生物学研究は深く広がりをもって急速に進み、再生医療研究はさらに活性化している。特に近年、細胞分化領域では、機能をもつ立体的な多細胞構造体を作製する方法が開発されている。単一種類の分化細胞を獲得することと比較して、より機能的な組織構造体を作製することで次世代の再生医療や創薬開発への応用が期待されている。さらに、多能性幹細胞を作製して分化誘導するというこれまでのストラテジーをバイパスする方法として、目的の細胞に直接分化させる分化転換法（Direct lineage conversion）と呼ばれる手法が様々開発されている。この場合、分化抵抗性を示す未分化 iPS 細胞の残存や、導入した外来遺伝子に起因する腫瘍原性の懸念が回避される可能性が高く、安全性の観点からも注目を集めている。組織工学では、分厚い組織を再構築するために、再構築組織内にホスト血管系に接続する毛細血管の付与、ホスト神経系につながる神経の付与といった研究が重要である。このような毛細血管網を内部にもたない場合、再構築組織内の細胞への酸素、栄養分の供給、老廃物の排泄は表面からの拡散に頼らざるをえず、細胞の種類にもよるが数百ミクロン程度の厚みが限界であり、これを超えると内部で細胞死（ネクローシス）が生じる。このような組織の再構築を目指した種々のバイオリアクターが検討されている。

【国内の動向】

わが国では、平成 24 年度に発表された医療イノベーション 5 年戦略や閣議決定された日本再生戦略で再生医療の推進が明記されている。平成 25 年 4 月 26 日に、「再生医療を国民が迅速かつ安全に受けられるようにするための施策の総合的な推進に関する法律」（以降、再生医療推進法）が議員立法として成立し、同年 5 月 10 日に公布・施行された。国を挙げて再生医療の推進と周辺領域の産業化促進を図っている。たとえば文科、厚労、経産三省連携による再生医療実現化ハイウェイプログラム、再生医療実現拠点ネットワークプログラムや JST の ERATO、CREST、NEDO の再生医療の産業化に向けたプログラムなど様々な研究費が再生医療にあてられている。一方、再生医療のベンチャー企業、大手製薬、大手医療機器メーカーの取組みは世界的にみると盛んであるとは言えない。しかし、再生医療推進法が公布され、国としての推進がなされたことで、産業界、アカデミアにおける再生医療研究の推進および再生医療製品開発の促進がなされた。

わが国では、これまで 3 つのアプローチ（薬事法下の臨床試験・治験、臨床研究と自由診療）で再生医療のヒト臨床応用が可能であったが、2014 年 11 月に再生医療の仕組みが大きく変わった。これまで医師法・医療法のもと、医師の裁量として行われてきた細胞治療が新たな法制度のもとで行われるようになった。「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」（再生医療等安全性確保法）は、平成 25 年 11 月 27 日に公布され、平成 26 年 11 月 25 日に施行された。本法は、これまでの加工を伴う細胞治療として行われてきた自由診療と臨床研究が対象となり、再生医療が医師法・医療法から独立する形となった。企業における製造委託

が可能となるとともに、再生医療の安全性を担保するための承認制度が新たに設けられた。

薬事法下では、再生医療の実用化に対応できるように、再生医療など製品の特性を踏まえた承認・許可制度が新設され、薬事法が一部改正となる。これまでの薬事法では、分類が医薬品と医療機器の分類で、細胞に由来する製品はどちらかに分けられ審査されていたが、再生医療製品として新たに分類されることになる。その対象となる法律が、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（医薬品・医療機器等法）で、再生医療等安全性確保法と同様に平成 25 年 11 月 27 日公布され、平成 26 年 11 月 25 日に施行となる。再生医療など製品が医薬品および医療機器とは異なるカテゴリーで薬事上の審査がされることになり、また、患者への再生医療製品のアクセスを迅速にするための条件付き承認制度が設けられ、再生医療など製品の早期承認制度が導入され、多くの再生医療などの製品をより早く市場へ出す仕組みができあがった。

平成 26 年 9 月には、患者自身の組織から作製した iPS 細胞を用いて加齢性黄斑変性症に対する臨床研究が行われた。自家 iPS 細胞による世界で初めての再生医療ということになり、再生医療に対する社会からの期待もますます高まってきた。

【海外の動向】

米国ではウィティカー財団の支援もあり、全米で 50 ものバイオメディカルエンジニアリング（生体医工学）の学部が設置され、組織工学・再生医療はその主たる研究対象となっている。NSF、NIH、DARPA それぞれが再生医療研究に大型の予算をつけている他、州、患者団体、企業、民間の寄付からも高額な助成金が投入されている。欧州でも EU、各 EU 加盟国が大型予算を再生医療研究につけている他、製薬企業が特定の研究機関を支援している。また、患者団体、民間からの寄付、助成が公的機関からの助成とほぼ同額となっている。最近では、ファイザーや GSK、GE といった医薬品、医療機器の超巨大企業も再生医療研究に参入しており、自社開発の他、ハーバード大などの研究機関、ベンチャー企業に高額な投資を行なっている。日米欧三極のみならず、中国、韓国他、アジア諸国でも再生医療研究は大変盛んであり、巨額の研究費が投入されている。米国ではこれまでに 9 品目が薬事承認されている。欧州、日本では存在しない他家皮膚製品 2 品目があることは特筆に値する。この 2 品目は割礼包皮を細胞ソースとしている。欧州では再生医療製品が 20 品目上市され、韓国では 14 品目が上市されている。治験中の製品数では、米国（88 製品）、欧州（42 製品）、韓国（31 製品）の順であり、米国の製品数は欧州の 2 倍以上開発されている。他の報告も合わせて米国は同種製品が多く、一方、欧州と韓国では自家移植製品が多い傾向にある。わが国では上市製品は 2 製品あり（重症熱傷に対する自家培養皮膚（ジェイス®）と膝関節外傷性軟骨欠損症または離断性骨軟骨炎（変形性膝関節症を除く）に対する自家培養軟骨（ジャック®）（ともに（株）ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング：J・TEC））、治験中のものは 4 製品となっている。再生医療製品開発の段階ですら、わが国は世界から大きく遅れている。

2010 年には ES 細胞から分化誘導した神経系の細胞であるオリゴデンドロサイト前駆細胞を亜急性期の胸部脊髄損傷患者に対して移植する臨床試験が米国のバイオベンチャー企業 Geron 社が主導し開始された。さらに、米国の Advanced Cell Technology（ACT）社は、ヒト ES 細胞由来網膜色素上皮細胞を若年性遺伝性黄斑ジストロフィー症（スタルガルト病：SMD）と萎縮型加齢黄斑変性症（DRY-AMD）の 2 疾患に対して 2011 年から臨床試験

を実施している（ClinicalTrials. Identifier: #NCT01344993, #NCT01345006）。ACT社の臨床試験は諸外国でも行われ、英国（ClinicalTrials. Identifier: #NCT01469832）と韓国（ClinicalTrials. Identifier: #NCT01625559, #NCT01674829）でSMDとDRY-AMDに対して臨床試験が開始されている。最初の2症例（SMDとDRY-AMD1症例づつ）の移植結果について、安全性とさらに若干の有効性も認められたとの報告がLancet誌に報告された。2011年から現在までに、これら難治性網膜疾患に対しては38症例のヒトES細胞を用いた再生医療が行われ、これまでに有効な治療法がなかった疾患に対して、ヒト多能性幹細胞を用いた再生医療が治療法の選択肢になり得ることが明示されてきた。ACT社は、新たに近視性黄斑変性症に対するヒトES細胞臨床試験も米国内で開始する予定である。

（4）科学技術的・政策的課題

【細胞ソース、細胞培養技術の確立】

わが国では、再生医療の細胞ソースとしてヒトiPS細胞に大きな期待が寄せられているが、このような期待は欧米では例外的である。ヒトES細胞研究を基本的に支持しないドイツやスペインではこのような期待も見られるが、ヒトES細胞研究を強力に推進している米国、フランス、イギリスでは、iPS細胞は疾患患者由来iPS細胞を用いた疾患原因研究や薬物スクリーニングに用いられているものの、再生医療の細胞ソースとしての認識は非常に低い。ヒトES細胞を用いた臨床試験は欧米ですでに3疾患に対して約40症例の移植が行われている。一方、わが国でこれまでに樹立されたヒトES細胞株は国際的に見て非常に少なく、ヒトES細胞を用いた研究はお世辞にも活発とは言い難い。このような背景のもと、今後もiPS細胞を再生医療の重要な細胞ソースとして位置付け続けるのであれば、その作製法、安全性の検証法などの研究開発はきわめて重要である。また、患者ごとにiPS細胞を作製し対象組織の細胞へと分化させるストラテジーをとる場合、膨大な時間とコストがかかることも大きな問題となりうる（理研高橋政代チームリーダーの試算では患者皮膚採取から治療まで8ヶ月、数千万円）。培養コストは培地の他に、クリーンルームの維持費、培養作業の人件費が大きく、全自動培養装置への期待が高い。GMP（Good Manufacturing Practice、医薬品製造に関する指針）遵守の全自動培養装置の開発は、再生医療の実用化に必須である。細胞ソースを自家とせず他家とする開発もきわめて重要である。現実には、臓器移植では免疫抑制剤を併用している以上、再生医療においても他家細胞と免疫抑制剤の併用は致命的疾患においては十分合理的である。さらに、米国の他家細胞由来製品のように創傷治癒の促進が目的であり、永久的生着を求めないのであれば、他家細胞で十分である。最近の研究では、強い免疫抑制を必要としないレベルのHLA型のマイナーミスマッチを許容するのであれば、数十株程度で日本人の8割程度に対応できるとの試算があり、このようなiPS細胞バンクの確立が検討されている。一方で、ヒト1個体は約60兆個の細胞からなり、少なくとも250以上の細胞種が確認されている。しかしながら、多くの細胞分化法が開発されてきたとはいえ、未だほとんどの細胞種で十分な分化法が確立できていない。分化法は特許の対象にもなり、知財の観点からも重要である。

【評価法の開発】

ヒト臨床応用の実現には、前臨床試験として動物モデルを用いた安全性、有効性の検証が

必須である。細胞・組織製品の安全性、有効性の検証については、製品ごとの特性にあわせた評価法が必要となるが、これまで評価法に関して十分な検討はなされていない。つまり今後、評価法自身の研究開発が必要である。また、マウスにおいては遺伝子改変技術を用いた病態モデルが複数開発されてきたが、いまだ十分ではない。さらにブタなどの大動物においては、遺伝子改変動物の開発が非常に遅れており、今後さらなる研究が必要である。

【周辺技術の開発】

細胞・組織加工製品を移植する際にはある程度の侵襲性が不可避である。再生医療の適応を広げ、安全な治療を実現するためには、低侵襲な移植法、具体的には移植デバイスの開発も強く求められる。特にわが国は種々の内視鏡手術が開発されてきた経緯があり、内視鏡手術を駆使した細胞・組織加工製品の投与技術、投与デバイスの開発は大いに期待できる。この他、移植した細胞・組織加工製品をトレースする技術など、再生医療周辺技術の開発は、わが国が強い領域であると考えられる。

分化誘導も含めた幹細胞制御の技術開発が大きな鍵を握ると思われるが、わが国はマイクロ流体デバイス開発やマイクロファブリケーション技術などの分野で世界の先端をいっている。しかし、生物と結びつける成果が十分なものとは言えない。医療研究機関とアカデミアのエンジニア機関が新たな視点で連携できる仕組みと空間を作り出すことも重要と考えられる。すでに CREST 研究で細胞と融合したマイクロ流体デバイス開発やマイクロファブリケーション技術開発が行われている。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

再生医療技術を応用した再生医学研究や創薬開発研究の促進が期待される。ヒト ES 細胞や iPS 細胞では、細胞の拡大培養法や分化誘導法の開発が重要な開発領域であり、それは応用を見据えたものであるため、複雑な学術的基礎研究とは異なる。間葉系幹細胞の再生医療応用研究はベッドサイドに近い領域でより活発化し、臨床で使える製品・技術の需要が益々高まる。体性細胞に関する科学的エビデンスを認識した研究開発が可能なアカデミア・企業の適切な開発研究をよりサポートするべきである。

（6）キーワード

体性細胞、間葉系幹細胞、ヒト ES 細胞、ヒト iPS 細胞、再生医療推進法、再生医療等安全性確保法、医薬品・医療機器等法

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 再生医療が国の重点課題となっていることもあり、研究水準は高く、さらに成長傾向が認められる。特に、iPS 細胞の創出に見られるように、幹細胞関連の研究水準は高い。また、臨床研究については、厚生労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づいたヒト体性幹細胞を用いた研究が、約90件進行中。 ヒトES細胞を用いた研究については、70機関で延べ104の計画が実施されている。臨床研究に資する研究実績が蓄積してきている。 倫理研究については、人材の層が薄く、医学・科学研究の現場や政策の現場と協調した取り組みを実施する人材育成の戦略作り・研究拠点の整備などが課題。 非臨床試験デザインから実施までのプラットフォームにおいて、再生細胞医療研究開発から臨床利用におけるレギュラトリーサイエンスの確立が課題。
	応用研究・開発	○	→	<ul style="list-style-type: none"> 大学、研究機関から企業への技術移転が弱い。一般に、国際特許の取得状況が十分でないことも問題である。少数例の臨床研究では成果を収めるものの、薬事承認のための治験との間に大きな断絶がある。また、欧米に比べ、工学と医学や生命科学との間に高い壁があり、材料科学の強みを十分に活かさきれていない。
	産業化	○	↗	<ul style="list-style-type: none"> 産業化に必要な付加的な技術開発が弱い。これまで、先端医療開発の産業化は先進国の中で最も遅れ、韓国にも負けている現状であったが、医薬品・医療機器等法の整備などによる加速化が期待される。
米国	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> ヒトクローンES細胞の樹立に成功し、新たな研究分野の開拓がなされている。 幹細胞応用研究が発展し、海外からの優秀な人材を集めている。 すべての研究分野で世界のトップを走っている。企業治験も多数進行中である。政府からのグラントの他、患者団体などの民間、企業からの資金が潤沢に研究機関に流れている。
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 大学と企業との連携がきわめてよい。ES 細胞を細胞ソースとする治験など、多数の治験が進行中である。基礎研究を製品に持ち込むまでのすべてのフェーズで活発な研究が行われている。
	産業化	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> Pfizer 社がロンドン大学との共同研究により ES 細胞由来網膜色素上皮細胞の治験を準備中であるなど、新規技術を確実に治験にまで持ち込む力をもっている。また、ACT 社でES 細胞由来網膜色素上皮細胞の移植による網膜変性の治験が進行中であるなど、多数のベンチャー企業が活発に活動している。
欧州	基礎研究	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝子治療と再生医療を組み合わせた水泡性表皮症の臨床応用など、独創的かつ高いレベルの研究開発力を有する。英仏の ES 細胞研究などは世界トップレベルにある。EU が再生医療分野に大きな予算を組んでいる。公的資金の他、患者団体、チャリティなどで臨床を目指した多数の研究が支援されている。 英国では研究環境の整備が進展、国家管理による研究用・医薬品製造用多能性幹細胞バンク（UK stem cell bank）が機能している。ヒトES 細胞による臨床試験が開始された（英国）。
	応用研究・開発	◎	↗	<ul style="list-style-type: none"> 大学と企業の連携が良く、中小企業に対して治験相談費用を大幅にディスカウントする SME 制度がある他、EU による先端医療技術開発への支援があり、産業化を目指した技術開発が盛んである。

研究開発領域
医薬品など

欧州	産業化	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> 多数のベンチャー企業が活発に活動している。欧州内で治験が多数進行中である他、英 ReNeuron 社は同種神経幹細胞の治験を米国で進行中である。2006 年に出された新規制以降すべての細胞・組織由来製品が欧州医薬品局（EMA）の中央審査による治験が必要となったが、最初の組織工学製品として TiGenix 社の ChondroCelect が承認を受けた。 FP6由来のプロジェクトEuroStemCell（European Consortium for Stem Cell Research）は、データベースや研究動向などについて情報を積極的にウェブ公開しており、一般の理解増進にも貢献。 スウェーデンなどは難病に対する再生医療が行われ、社会からの期待が大きい。
中国	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 幹細胞研究の論文発表数は、欧米に次ぎ、日本は抜かれているが、独創性ある研究はまだ見られていない。生命倫理的観点からの研究成果についても特筆すべき成果は不明。 日本では行えない、ヒト生殖細胞を用いた大規模遺伝子発現解析研究が行われ、Cell誌などの一流雑誌に成果が報告されている。
	応用研究・開発	△	↑	<ul style="list-style-type: none"> 国家的に幹細胞研究推進が始まっているが、倫理的な枠組みの整備については、目立った動きは見られていない。 医薬品の臨床試験については欧米同様GCPに相当する規制が存在するが、幹細胞製品に関する取扱や管理の実態は不明。
	産業化	△	-	<ul style="list-style-type: none"> 上海国睿生命科技有限公司は培養皮膚、軟骨、角膜を開発中である。
韓国	基礎研究	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 再生医療関連に巨額の研究予算が配分されており、今後進展が期待されるが、現状では模倣的研究が多い。 KFDAによる再生医療製品の薬事承認により、培養皮膚や骨軟骨再生製品などが上市、臨床使用実績をのぼしている。 ヒトES細胞の樹立研究も盛んで、ヒトES細胞製剤の日本への輸出に向けた準備が進められている。
	応用研究・開発	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 多数のベンチャーが製品開発に取り組んでいる。今後は欧米の技術をアジアで間髪をおかずに展開するセンター的な役割を果たすのではないかと考えられる。
	産業化	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> 細胞・組織加工製品として18品目が薬事承認を得ている。臨床試験実施条件付き品目許可制度（倫理審査委員会（IRB）の審議において課金の必要性が認められれば、患者に対し医薬品に係る費用負担を求めることができる制度。通常、phase 3に適用される）を活用して、ベンチャーでも資金の負担なく治験に取り組める。 国家保健研究院は、2012年10月17日に「国家幹細胞バンク」を開所し、「幹細胞再生センター（2015年開始予定）」にむけてインフラを整備している。

(註1) フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

(註2) 現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

(8) 引用資料

なし

3.3.9 レギュラトリーサイエンス（医薬品）

（1）研究開発領域名

レギュラトリーサイエンス（医薬品）

（2）研究開発領域の簡潔な説明

医薬品は健康の回復・維持・増進を図ることを目的として、服用する人の生命機能に直接影響を与える物質である。この特性ゆえに、医薬品の開発・製造・販売には、他の製品には見られない様々な規制がある。医薬品のレギュラトリーサイエンスは、医薬品に関するあらゆる科学的成果を評価して、規制が信頼性、公正性、透明性をもってなされるように支援し、科学的成果が国民の保健目的に適合するように調整する科学である。

（3）研究開発領域の詳細な説明と国内外の動向

科学は、基礎科学（知識のため、進歩のための科学）、応用科学（産業のため、発展のための科学）、及び、レギュラトリーサイエンス（RS、社会のための科学）の3つに大別できる^{1,2)}。基礎科学（個別科学）と応用科学は、領域固有の研究対象や研究手法を有するが、レギュラトリーサイエンスは研究対象や研究手法が独自であるというよりも、その目的が独自である。

<レギュラトリーサイエンスの誕生と展開>

レギュラトリーサイエンス（RS）は、1987年当時、国立衛生試験所（現 国立医薬品食品衛生研究所）の副所長であった内山充によって、「我々の身の回りの物質や現象について、その成因や機構、量的と質的な実態、及び有効性や有害性の影響を、よりの確に知るための方法を編み出す科学であり、次いでその成果を用いてそれぞれを予測し、行政を通じて国民の健康に資する科学」として提唱された³⁾。RSの起源と系譜に関しては、齊尾と栗原の論文⁴⁾が詳しい。内山の1995年の総説⁵⁾は、RSの学問としての位置づけと研究対象を提言しており、さらに最近の総説⁶⁾では、RSは健康や環境に関する公共政策に科学的根拠を与える「規制科学」という理解しやすい面に加えて、新技術や生物学のもたらす効果と影響を正しく予測し、科学的のみならず社会的にも倫理的にも、あらゆる観点から評価して、人間と調和の上で最も望ましい姿に調整（レギュレート）する「評価科学」という側面をもつと述べている。

Web of Science で regulatory-science を検索すると、1982年以降 344 報の論文などが出版されており、2006年以降に報文数が急増している。すなわち、Regulatory Science という言葉が広く使われるようになったのはごく最近のことである。1995年に内山が発表した論文⁵⁾が初めて医薬品を念頭に置いた RS に関するものであり、それ以前の論文は環境（environment）や労働衛生（occupational health）に関するものである。国別にみると、日本 46 報、米国 183 報、EU77 報、その他・不明が 23 報となっている。中国や韓国からは 0 報である。

医薬品は、目的とする効能を有すること（有効性、ベネフィット）と、望ましくない作用（リスク）が可能な限り少ないこと（安全性）という要件を満たしていなければならない。このリスクとベネフィットのバランスから医薬品の「有用性」が評価される。リスクとベネ

フィットを的確に予測することがRSの第一の使命である。

医薬品のRSにおける予測の重要性を強調しておきたい。医薬品の開発製造販売は前に述べたように、基礎研究、非臨床試験、臨床試験（第Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ相試験）、および、製造販売後の調査・監視という段階を踏んで行われる。製薬企業及び規制当局は、ある段階で得られたデータを評価しそのデータに基づき次の段階の結果を予測して、次の段階に進むかどうかを決断しなければならない。通常の科学研究においても、それまでに得たデータから仮説を立てて、次の段階に進むというやり方は広く行われているが、この場合、次の段階で仮説と矛盾する結果が得られた場合、別の仮説を立てて再度試すということが繰り返される。しかし、RSでは、次の段階で得られた結果のリスク・ベネフィット比（特にリスクの大きさ）が予測と大きく異なれば、そこで、その医薬品候補物質の開発は中止となる点が大きく異なる。特に、非臨床試験から臨床試験に進むステップ（動物のデータを外挿してヒトの結果を予測する）、および、臨床試験から製造販売に進むステップ（少数のサンプルから母集団を予測する）が重大である。

<学界などの動向>

- ・ 日本薬学会、レギュラトリーサイエンス討論会発足（1992）
- ・ 日本薬学会、レギュラトリーサイエンス部会設立（2003.3）
- ・ 東京大学薬学部に医薬品評価科学講座設置（2004.4）
- ・ 日本学術会議 日本の展望委員会「第4期科学技術基本計画への日本学術会議の提言」p.5（2009.11.26）⁷⁾
- ・ 「社会に広がっている科学技術に対する漠然とした不安の要因を学術的手法で突き止め、これを解消する方策を実施することも、真の豊かさを保つために重要である。こうした課題に対応するため、自然科学と人文・社会科学の連携による「安全の科学（レギュラトリーサイエンス）」を構築し、これを支援するとともに、この分野の専門家を養成することが必要である」と述べている。
- ・ 東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院 共同先端生命医科学専攻（レギュラトリーサイエンス）設置（2010.4）
- ・ 産業技術総合研究所に医療機器レギュラトリーサイエンス研究会設立（2010.4）
- ・ 一般社団法人レギュラトリーサイエンス学会（英語名 Society for Regulatory Science of Medical Products）が発足（2010.8）⁸⁾
- ・ 「医薬品・医療機器等のRSに関する学術の進歩と普及をはかるとともに、会員相互、関連学会及び国民との連携の場となる」ことを目的としている。
- ・ 財団法人日本公定書協会（日本薬局方の編纂支援と普及を目的に1956年に設立）が、医薬品の品質のみならず、有効性・安全性をも含むレギュラトリーサイエンスに関する調査研究やレギュラトリーサイエンスの普及を目的として、「医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団」と改称（2011年）
- ・ 日本学術会議・薬学委員会提言「国民の健康増進を支える薬学研究—レギュラトリーサイエンスを基盤とした医薬品・医療機器の探索・開発・市販後研究の高度化を目指して—」（2011.8.19）⁹⁾

<行政・政策の動向>

- ・ PMDA にレギュラトリーサイエンス推進部設置 (2008.4)
- ・ 1991(平成 3)年度版厚生白書¹⁰⁾: 行政・政策関係の文書で、最初にレギュラトリーサイエンスという言葉が使用された。
- ・ 内閣府 健康研究推進会議「健康研究推進戦略」(2009.7.31)¹¹⁾: 健康研究を支える領域の強化の項目で、RS の確立が謳われている。
- ・ 文部科学省 第4期科学技術基本計画 (2011.8.19)¹²⁾: RS を「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づいた確かな予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学」と定義し、ライフサイエンスの推進方策として RS の充実強化を謳っている。
- ・ 閣議決定「日本再興戦略－JAPAN is BACK－」(2013.6.14)¹³⁾: 国民の健康寿命の延伸を目指す施策の中で RS の振興が謳われている。
- ・ 健康・医療戦略推進法が成立 (2014.5.23): 第13条第2項において、「国は、医療分野の研究開発の成果の実用化に際し、その品質、有効性及び安全性を科学的知見に基づき適正かつ迅速に予測、評価及び判断することに関する科学の振興に必要な体制の整備、人材の確保、養成及び資質の向上その他の施策を講ずるものとする。」と定めている。
- ・ 薬事法の一部改正 (2014.11.25 施行、2014.7.30 付官報による): 医薬品に関する規制の根拠はすべて薬事法に求めることができる。薬事法は 2013 年 11 月に改正されて、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保に関する法律」という名称になった。この新名称が示す通り、医薬品には、品質、有効性及び安全性の確保が求められる。

<海外の動向>

- ・ 米国薬学会 (AAPS) に Regulatory Science Section 設置 (1998)
- ・ 米国及び EU では、2001 年にレギュラトリーサイエンス教育が開始されていた¹⁴⁾。
- ・ FDA の landmark paper 出版 (2004.3): 米国食品医薬品局 (FDA) が出版した「Innovation or Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products」と題する報告書¹⁵⁾は世界に大きい影響を与えた。医薬品の開発が遅い原因として、「基礎科学の成果を新しい製品につなげるところがボトルネックになっている」と分析している。そして、「医薬品や医療機器の候補の有効性と安全性を調べる方法や、それらの製品を高い信頼性をもって大量に生産する方法は、数十年前のままで、試行錯誤による経験的試験による」と述べている。さらに、「新しい医薬品を患者に届けるためのクリティカル・パス」に関する科学研究には、政府、産業界、学界、そして患者側の努力を結集する必要があると訴えている。同様の主旨のレポートは、欧州 (EU)¹⁶⁾、及び我が国¹⁷⁾でも続いて発表された。
- ・ 中国 北京大学に RS のコースが設定された。(2009.1)¹⁸⁾
- ・ EMA が、リスク/ベネフィット評価 (assessment) の方法論に関するプロジェクト (Benefit-risk methodology project) を立ち上げ、報告をシリーズで出版しつつある (2010.8.31~2014.2.6)¹⁹⁻²³⁾。このプロジェクトの目的は、規制当局内部において (また、社会に対して)、ベネフィット-リスクに関する意思決定プロセスの透明性を高め、各決定の合理性 (rationale) に関するコミュニケーションを促進することである。プロジェ

クトは現在までのところ、5つの連続したパッケージからなる。過去の文献を広範に収集・吟味して、ベネフィット・リスクバランスに関する意思決定を支援するツールの開発を目指している。

<国際調和>

- ICH²⁴⁾ (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use、日米 EU 医薬品規制調和国際会議)。
- 創薬産業を有する日本・米国・EU 3極それぞれの医薬品規制当局と産業界代表で構成。20年の歴史がある。ICH では、各地域の規制当局による新薬承認審査の基準を国際的に統一し、医薬品の特性を検討するための非臨床試験・臨床試験の実施方法やルール、提出書類のフォーマットなどを標準化する。この harmonisation により、製薬企業による各種試験の不必要な繰り返しを防いで医薬品開発・承認申請の非効率を減らし、結果としてよりよい医薬品をより早く患者のもとへ届けることが可能となる。ICH でガイドラインが作成され、合意に至ると、各国は法的な整備をして、ガイドラインを適用できるようにする。
- ICH 以外の国際調和のしくみもある。IPRF²⁵⁾ (International Pharmaceutical Regulators Forum)、IGDRP²¹⁾ (International Generic Drug Regulators Pilot)、PIC/S²⁶⁾ (Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme)、APEC LSIF²⁷⁾ (APEC Life Science Innovation Forum) など。
- 最新のものが ICMRA²⁸⁾ (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities) である。これは、西アフリカのエボラ出血熱に対して、研究中の薬剤を速やかに適用可能とする目的でつくられた。
- RS に関する日本からの情報発信

PMDA では、2008年にRS推進部を設置し、また、RS研究に関する基本的考え方を公表している²⁹⁾。Tominagaらが発表した2011年の論文³⁰⁾“Regulatory Science as a Bridge between Science and Society”は、PMDAの（そして日本の）RSについてのコンセプトを世界に発信する役割を果たした（本論文はPMDAのlandmark paperと言えよう）。日本ではRSを内山の提唱した基本的コンセプトで理解しており、私見を混じえて述べれば、RSは次の3要素からなる。

- 1) 規制に有用なデータを生産する手段を提供する。
- 2) データの評価（予測を含む）の基礎を提供する。
- 3) 意思決定の上で考慮すべき様々な、異種の要素を調整・止揚する。

一方、FDAによるRSの定義¹⁵⁾は、the science of developing new tools, standards and approaches to assess the safety, efficacy, quality and performance of FDA-regulated products というものであり、医薬品開発に重点を置いたものとなっている。また、EMAによる定義¹⁶⁾は、“the science of developing and validating new standards and tools to evaluate and assess the benefit/risk of medicinal products, facilitating sound and transparent regulatory decision making” というものである。

すなわち、日本でのRSは、FDAのそれを包含したより大きい意味が込められている。実際、PMDAの元審査センター長・豊島聡は、「米国（FDA）では、レギュラトリーサ

- イエンスを有用な新薬をより迅速に医療現場へ提供するためのツールと考えているが、日本では（PMDA では）レギュラトリーサイエンスを「患者のために必要な医薬品を患者のために審査承認する」ためのよりどころ（基本的考え方）としたと述べている。³²⁾
- ・今年度のレギュラトリーサイエンス学会学術大会（2014年9月5-6日、大会長：近藤達也 PMDA 理事長）のテーマは「レギュラトリーサイエンスの世界展開」で、日本のRSの世界への発信と国際調和を多くの参加者が実感した。

（4）科学技術的・政策的課題

＜医薬品開発におけるイノベーションの課題＞

基礎ライフサイエンスの成果を医薬品・医療機器の開発につなげる上で、イノベーションが待望されている課題は、「バイオマーカーや新しいアッセイ法など、よりよい評価のためのツール開発」、「病態モデルの開発」、「臨床試験の改良」、「規格・基準・ガイドライン／国際調和」、「IT、Bioinformatics の活用による安全性の向上」、「倫理や法的側面からの検討」である。これらの課題の多くは、「創薬」の課題でもある。

＜ドラッグラグの解消＞

2004年にPMDAが設置されてからこれまで、drug lagの解消が最大の目標であった。この間、PMDA職員数は設立当初の256人から751人まで増員されて、（審査に起因する）ドラッグラグは解消された。政府方針では、第三期中期計画の5年間に、さらに職員数を1065人まで増員することになっている³³⁾。

＜産官学の交流＞

レギュラトリーサイエンス学会は、年に一回の学術大会と数回のシンポジウム・セミナーを開催している。産官学のよい交流の場を提供している。RS学会の会員（すべて個人会員）数は現在、約900名で、4割が産業界、4割が規制当局など官界、2割がアカデミアの所属である。アカデミアの会員の増加が期待される。

PMDAは、アカデミアとの交流、あるいはアカデミアの成果をPMDA業務に反映させるために、科学委員会を設置した（第一期、2012-2014）。具体的には、PMDAの審査担当者が科学委員会、特に専門部会やワーキンググループに参加することにより、交流の場となるとともに、科学委員会における「議論のまとめ」という提言を発信している。

＜薬事上の特別措置＞

希少疾患などを対象とする医薬品の開発に企業が開発意欲を失わないようにする特別措置の基本骨格はほぼ世界共通であるが³⁴⁾、細かく見れば地域による差異がある。きめ細かい措置により、アンメットニーズに応える開発が進められるように期待する。

＜医薬品の貿易統計について＞

日本の医薬品の輸入超過問題がマスコミで大きく報道されている。医薬品の輸入超過をもって日本の国内製薬産業を赤字産業と断じ、その国際競争力の乏しさを指摘する論調が多いが、それは全くの誤りである。貿易収支の赤字は、日本の製薬企業の海外製造の拡大によっ

て引き起こされている。しかしながら、これを放置してよいわけではない。製薬産業における国内空洞化を防ぐための方策は重要である³⁵⁾。

<RS 推進の研究費>

現在は、厚生労働科学研究費 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究費（2004年度から設定されている事業課題）がある。近年のRS推進研究費は6億1437万円（2009年度）、6億8886万円（2010年度）、5億2043万円（2011年度）である。現状、文部科学省科学研究費補助金においてRSという細目は無い。

（5）注目動向（新たな知見や新技術の創出、大規模プロジェクトの動向など）

<医薬品有害反応の防止とITの利用>

入院患者を対象とした米国³⁶⁾、および最近の日本の研究³⁷⁾によれば、医療に起因する健康被害（死亡を含む）の発生率は驚くほど高く、そのうちの多くが薬によるものである。このような状況を改善し、薬物療法の安全性を高めるためには、副作用情報の収集とそのデータベース化が必須であり、医療ITの進展はそれを可能にしつつある。米国FDAでは、電子的な医療データベースの整備とそれを活用した疫学的な医薬品評価を進めている³⁸⁾。

日本でも、医療情報データベース（MID-NET）基盤整備事業（厚労省、PMDA）が2011年より5か年計画で始まり、2015年までに10の拠点病院の1,000万人の医療情報を統合し、副作用を分析・評価する予定であった。しかし、拠点内で解析した後に、要約統計量しか拠点外に出せないという現状である³⁹⁾。

<副作用報告制度>

欧米では、製薬企業、医療従事者に加えて、患者（医薬品の服用者）からも副作用報告ができるが、日本では患者からの報告制度はない。現在、研究段階である。しかし、副作用報告制度だけでは、その医薬品の利用者数（分母）が不明であるので、副作用の発生率を知ることができない。したがって、上述のデータベースの構築が必要となっている。

<iPS細胞を用いた臨床試験>

患者由来のiPS細胞（疾患特異的iPS細胞）から体外で病理組織を作成すれば、非臨床試験の結果（動物のデータ）から、ヒトに外挿することの不確かさを大きく減少させることができる。文部科学省と厚生労働省は、平成25年2月より、共同で「疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究」⁴⁰⁾を実施している。

<臨床試験における倫理指針の見直し>

「高血圧症治療薬の臨床研究事案を踏まえた対応及び再発防止策について（中間とりまとめ）」と題する報告が、平成25年10月8日に、高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会（文科省・厚労省の合同による設置）より、発表された⁴¹⁾。これを受ける形で、やはり、文科省と厚労省の合同による検討の結果、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（案）」が平成26（2014）年8月8日に発表され、パブリックコメントが開始された⁴²⁾。これは、従来の「疫学研究における倫理指針」と「臨床研究に関する倫理指針」を統合し、

見直しをしたものである。現行の指針との大きい差異は、研究進捗状況のモニタリングと研究結果の監査が新たに義務化された点である。

<RS の教育>

日本では、東京女子医科大学と早稲田大学の共同大学院で RS のコース（先端生命医科学専攻）が開設されている⁴³⁾。また、19 大学の医学・薬学系大学院が PMDA と連携した連携大学院を設置して、RS の教育を実施している。米国の大学で、RS の大学院教育を行っているところは約 15 大学ある⁴⁴⁾。ほとんどは修士課程（MS 課程）であるが、そのカリキュラムを見ると、FDA のスタッフや製薬企業の薬事担当者を養成することを目的とした professional school である。中国では、北京大学大学院に RS のコースが開設されている¹⁸⁾。

（6）キーワード

Regulatory science、Evaluation Science、Administrative science、Prediction/extrapolation、Benefit-risk assessment、Evidence-based decision-making、Transparency and accountability、Drug development、Modeling and simulation、Big data、Market authorization、Post-marketing surveillance/Pharmacovigilance、Physiologically-based pharmacokinetics、Unmet medical needs、True endpoints、Surrogate endpoints、Biomarkers、Globalization of clinical trials、Multi-regional trial、International harmonization、Standardization、Randomized controlled trial (RCT)、Pharmacogenomics

（7）国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ ライフサイエンスの基礎研究が盛ん。 ・ レギュラトリーサイエンスに関する論文発表数が多い。 ・ レギュラトリーサイエンス学会があり、発表・交流が盛ん。 ・ 日本薬学会にレギュラトリーサイエンス部会がある。 ・ 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団の活動が活発。 ・ レギュラトリーサイエンスの講座を設ける大学院が増えている。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ （独）医薬品医療機器総合機構（PMDA）の業務が医薬品の承認審査、安全性対策に加えて、健康被害救済をも含んでいる点は、日本独特である。 ・ PMDAにレギュラトリーサイエンス推進部があり、レギュラトリーサイエンスを業務の基礎となる考え方と捉えている。 ・ PMDAの職員数が増大している ・ 国の政策がレギュラトリーサイエンスの推進を謳っている。法律も制定された。
	産業化	○	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ 創薬産業がある。 ・ 企業の規模は欧米のメガファーマに比べれば小さく、寡占化も進んでいないが、むしろそれが利点であるとする考えもある。 ・ 企業のレギュラトリーサイエンスへの取り組みが盛ん。 ・ 社会の理解はあまり進んでいない。（医薬品副作用被害者救済制度を知っている国民はごくわずかであるという調査結果。また、患者による副作用報告制度がない）
米国	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ 基礎となるライフサイエンスの力が強い。 ・ レギュラトリーサイエンス関係の論文発表数が多い。 ・ レギュラトリーサイエンスのコースを設定している大学（主として大学院修士コース）が多い。
	応用研究・開発	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 規制当局である食品医薬品局（FDA）の体制が充実しており、大きい力（米国内の力、他国への影響力）を有している。 ・ FDA内にOffice of Regulatory Affairsがありレギュラトリーサイエンスを推進している。 ・ FDAはレギュラトリーサイエンスを医薬品開発促進のツールと捉えている。
	産業化	◎	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 創薬産業の国際競争力が高い。 ・ 社会に対するFDAの情報発信力が、質と量ともに多くすぐれている。
欧州	基礎研究	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ 基礎となるライフサイエンスの力が強い。 ・ レギュラトリーサイエンス関係の論文発表数が多い。
	応用研究・開発	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ 創薬産業を有する国（英国、フランス、スイス、ドイツ、デンマーク）がある。 ・ 欧州医薬品庁（European Medicines Agency, EMA）のレギュラトリーサイエンスへの取り組みが強い。 ・ 承認審査における意思決定の具体的な方法論の研究に取り組んでいる。
	産業化	◎	↑	<ul style="list-style-type: none"> ・ EMAの情報発信は質・量ともに優れている。
中国	基礎研究	△	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ レギュラトリーサイエンスの論文発表がない。 ・ 北京大学にレギュラトリーサイエンスの大学院があり、外国の支援を得て開講している。
	応用研究・開発	×	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ 国家食品监督管理局（China Food and Drug Administration, CFDA）のホームページ（英語版）を見る限り、regulatory scienceという言葉は出現しない。
	産業化	×	→	<ul style="list-style-type: none"> ・ レギュラトリーサイエンスという言葉に対する理解はない。

韓国	基礎研究	×	→	・レギュラトリーサイエンスの論文発表がない。
	応用研究・開発	×	→	・食品医薬品安全省（Ministry of Food and Drug Safety）のホームページ（英語版）を見る限り、にregulatory scienceという言葉は見当たらない。
	産業化	×	→	・レギュラトリーサイエンスという言葉に対する理解はない。

（註1）フェーズ

基礎研究フェーズ：大学・国研などでの基礎研究のレベル

応用研究・開発フェーズ：研究・技術開発（プロトタイプの開発含む）のレベル

産業化フェーズ：量産技術・製品展開力のレベル

（註2）現状

※我が国の現状を基準にした相対評価ではなく、絶対評価である。

◎：他国に比べて顕著な活動・成果が見えている、○：ある程度の活動・成果が見えている、

△：他国に比べて顕著な活動・成果が見えていない、×：特筆すべき活動・成果が見えていない

（註3）トレンド

↑：上昇傾向、→：現状維持、↓：下降傾向

（8）引用資料

- 1) 世界科学会議ブタペスト宣言“Declaration on science and the use of scientific knowledge”「科学と科学的知識の利用に関する世界宣言」（1999.7.1）
http://www.unesco.org/science/wcs/eng/declaration_e.htm#knowledge
- 2) 朝日新聞社説「『社会』が軽視されている」（2001.8.3）
- 3) 内山 充「Regulatory Science」衛試支部ニュース, No.272（全厚生職員労働組合国立衛生試験所支部発行）（1987）
- 4) 齊尾武郎, 栗原千絵子「レギュラトリーサイエンス・ウォーズー概念の混乱と科学論者 の迷走ー」臨床評価, 38:177-188（2010）
- 5) 内山 充「レギュラトリーサイエンスーその役割と目標ー（Regulatory Science –Its Mission and Goal）」衛生化学（Jpn. J. Toxicol. Environ. Health）, 41:250-255（1995）
- 6) 内山 充「レギュラトリーサイエンス 科学のベースとフロンティアを考える」ファルマシア, 46: 731-734（2010）
- 7) <http://www.sci.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-21-t85-1.pdf>
- 8) <http://www.srsm.or.jp/>
- 9) <http://www.sci.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-21-t130-8.pdf>
- 10) http://www.mhlw.go.jp/toukei_hakusho/hakusho/kousei/1991/
- 11) http://www8.cao.go.jp/cstp/project/kenko/haihu6/kenko_senryaku_gaiyo.pdf
- 12) http://www.mext.go.jp/a_menu/kagaku/kihon/main5_a4.htm
- 13) http://www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/pdf/saikou_jpn.pdf
- 14) R.T. O'Neill 「FDAにおけるレギュラトリーサイエンス教育と ECPM の進展」 in 「レギュラトリーサイエンスの発展ー官・学・産のフォーラムを目指してー（内山 充 監修、津谷喜一郎 編）」エルゼビア・ジャパン（2004）
- 15) Food and Drug Administration (FDA), Challenges and Opportunities Report – March 2004 “Innovation or Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products”（2004）
<http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/ucm077262.htm>

- 16) European Medicines Agency (EMA), Innovative Drug Development Approaches. Final Report from the EMEA/CHMP-Think-Tank Group on Innovative Drug Development, (2007.3.22)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004913.pdf
- 17) 厚生労働省「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会 報告書」(2007.7.27)
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/07/dl/s0730-10a.pdf>
- 18) <http://pucri.bjmu.edu.cn/ccdrs/index.htm>
- 19) Work package 1 report: description of the current practice of benefit-risk assessment for centralised procedure products in the EU regulatory network (2011.5.25, adopted in December 2009, revised for publication in March 2011)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/07/WC500109478.pdf
- 20) Work package 2 report: Applicability of current tools and processes for regulatory benefit-risk assessment (2010.8.31)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/10/WC500097750.pdf
- 21) Work package 3 report: Field tests (2011.8.31)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/09/WC500112088.pdf
- 22) Work package 4 report: Benefit-risk tools and processes (2012.5.9)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/03/WC500123819.pdf
- 23) Update on work package 5: Effects Table pilot (Phase I) (2014.2.6)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/02/WC500162036.pdf
- 24) http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html
- 25) http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/DI_28-1_Regulatory-Harmonization.pdf
- 26) <http://www.picscheme.org/>
- 27) <http://www.apec.org/Groups/Committee-on-Trade-and-Investment/Life-Sciences-Innovation-Forum.aspx>
- 28) <http://www.fda.gov/EmergencyPreparedness/Counterterrorism/MedicalCountermeasures/ucm412785.htm>
- 29) http://www.pmda.go.jp/regulatory/file/research/basic_policy.pdf
- 30) Tominaga T, Asahina Y, Kondo T. "Regulatory Science as a Bridge between Science and Society," Clinical Pharmacology and Therapeutics, 90, 29-31(2011)
- 31) FDA, Advancing Regulatory Science at FDA (2011.8)
<http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/RegulatoryScience/UCM268225.pdf>
- 32) 豊島 聡「FDA の正体 (上): レギュラトリーサイエンスの政治学」フラン・ホーソン原著、栗原千恵子・斉尾武郎=共監訳、篠原出版新社、序文 (2011)
- 33) 源田浩一、小野俊介「新薬の臨床開発と審査期間 -2013年実績-」政策研ニュース (医薬産業政策研究所), 42, 8-15 (2014)
- 34) 小林和道 <解説>米国、欧州、日本の薬事上の特別措置 政策研ニュース No.42, p.20-24 (2014)

- 35) 長澤 優「日本の医薬品の輸入超過と創薬の基盤整備の課題」医薬産業政策研究所 リサーチペーパー No.58 (2013.4)
- 36) Starfield, B., "Is US health really the best in the world?" J. Am. Med. Assoc., 284: 483-485 (2000)
- 37) Morimoto et al, "Incidence of adverse drug events and medication errors in Japan: the JADE study," J. Gen. Intern. Med., 26, 148-153 (2010)
- 38) FDA, The Sentinel Initiative: National Strategy for Monitoring Medical Product Safety (2008.8)
<http://www.fda.gov/downloads/Safety/FDASentinelInitiative/UCM124701.pdf>
- 39) 医療情報データベース整備基盤事業－現状の課題と利活用の方策
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000038207.pdf>
- 40) <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002wbny.html>
- 41) <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000041944.pdf>
- 42) http://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/26/08/1350816.htm
- 43) <http://www.jointbiomed.sci.waseda.ac.jp/>
- 44) <http://www.regulatoryone.com/search/label/Regulatory%20Affairs%20Education%20and%20certifications>