

第 38 回腎臓セミナー・Nexus Japan プロシーディング

招請講演

革新的医療技術創出事業の歴史と展望：
イノベーション創出のメカニズムとしての ARO の確立
—Disruptive Innovation を目指して—

Establishment of academic research organization for medical innovation : history and scope

福島 雅典

Masanori FUKUSHIMA

はじめに

臨床研究情報センター(Translational Research Informatics Center : TRI)は、2002 年、文部科学省と神戸市により設立されたわが国初のアカデミアの開かれたデータセンターです(<http://www.tri-kobe.org/>)。設立からこれまでの 14 年間に 280 件に達する臨床試験を立ち上げ支援してきました。現在 70 件を超える臨床試験が進行中ですが、すべて Electronic Data Capture (EDC) システムで運営しております(表 1, 2)。現在、電子カルテから直接データを取り出せるようにさらに IT 開発を進めております。

また TRI は、2004 年から文部科学省によるがん Translational Research (TR) プロジェクトを皮切りに、わが国の TR のハブとして活動してきました。とりわけ、2007 年から始まった現在の日本医療研究開発機構(Japan Agency for Medical Research and Development : AMED)による革新的医療技術創出拠点プロジェクトの前身である橋渡し研究支援推進プログラム以来、アカデミアの R&D パイプラインの形成、さらにマネジメントの確立、シーズの開発・管理に多くの実績をあげてきました。

ここでは腎臓セミナーにちなんで、TRI による腎疾患臨床研究と、臨床試験の代表的なものとして、ダルベポエチンとランタンに関する大規模な試験を紹介します。前者はすでに終結し論文として出版、後者は Landmark Study です

表 1 TRI の特徴 1 : 臨床研究支援

1. アカデミア唯一の開かれたデータセンター
2. 10 年間の豊富な実績とノウハウの蓄積
臨床試験・研究のスペクトラム
 - 3つのすべて {
 - ・あらゆる疾患：予防、診断、治療、健康プログラム
 - ・あらゆるフェーズ：Phase I から大規模コホート
 - ・すべてのステップ：プロトコル開発から論文作成
3. 必要なすべての人材を擁する。
4. 完全に自立・独立した組織
5. 純国産 EDC : FDA 要求の Part 11, CDISC 対応
グローバル展開中

FDA : Food and Drug Administration (アメリカ食品医薬品局)
CDISC : Clinical Data Interchange Standards Consortium (国際的な臨床研究データ交換基準を提供している NPO 法人)
Part 11 : 米国連邦規則 21 条第 11 章 (1997 年に FDA が制定した規則。医薬品や食品の販売許可申請の際に使用する電子データと電子署名について遵守すべき要件を定めたもの)

表 2 TRI の特徴 2 : 研究開発支援

1. TR 国家プロジェクトに関する唯一のプログラム/プロジェクトマネジメントオフィス
 - ・基盤構築ノウハウ
 - ・シーズ開発ノウハウ
2. 10 年間のオリジナルかつ豊富な R&D マネジメント実績
3. 豊富なマネジメントツールの保有と開発能力
4. IT ソリューションの作成と開発能力
5. 迅速・機能的・的確な対応力

がベースライン論文をすでに出版して、現在追跡中であり、ダルベポエチンの大規模な観察研究 BRIGHTEN はすでに予定の症例数にほぼ達しており、2018 年 9 月末で登

表3 TRIによる腎疾患関連臨床研究・臨床試験の実績

プロジェクトコード	Phase	状況	登録数/ 目標症例数	研究期間	研究題目	主任研究者	UMINCT.g	論文
TRIGU1115 (PREDICT)	Phase III	追跡中	498/ 476	2011年12月 ～2014年6月	ダルベポエチンアルファによる非糖尿病性慢性腎疾患患者の透析導入延長効果に関する検討	昭和大学医学部 秋澤忠男	UMIN000006616 NCT01581073	Clin Exp Nephrol 2016 ; 20 : 71-76.
TRIGU1111 (Landmark)	Phase III	追跡中	2,309/ 3,300	2011年11月 ～2017年6月	慢性維持透析患者の予後に及ぼす影響に関する炭酸ランタンと炭酸カルシウムの無作為割付前向き比較試験	昭和大学医学部 秋澤忠男	UMIN000006815 NCT01578200	Clin Exp Nephrol 2016 July 12 : 27405619
TRIGU1118 (Landmark-ss)	Phase III	追跡中	237/ 400	2011年11月 ～2017年6月	冠動脈石灰化進展に及ぼす炭酸ランタンと炭酸カルシウムの無作為前向き比較試験	昭和大学医学部 秋澤忠男	UMIN000006816	—
TRIGU1318 (BRIGHTEN)	その他	参加者 募集中	1,700/ 2,000	2014年5月 ～2018年9月	保存期慢性腎臓病患者を対象とした臨床研究—ダルベポエチンアルファ製剤低反応に関する検討	新潟大学大学院 成田一衛	UMIN000013464 NCT02136563	—

録は終了します(表3)。

本稿では、医療イノベーション創出国家事業として何が達成されたかについて述べ、次にイノベーション創出メカニズムの実態である Academic Research Organization (ARO) の構築としてわが国の TR 事業を振り返り、そして現在の ARO ネットワークについて触れます。次に、完成した R&D パイプライン、今後の薬事承認の見通しについて述べます。さらに、これらパイプラインを動かすマネジメントのあり方について触れ、現在進行中の科学革命とその展望について述べます。

何が達成されたか

これまでにアカデミア発シーズで製造販売承認ないし認証を取得したものが2016年3月31日現在で23件あります。わが国は医療機器や再生医療開発において欧米から大幅に遅れていると巷間言われているようですが、これは事実とは異なります。承認・認証された23案件の内、半分以上が医療機器ですし、再生医療等製品では筋芽細胞シートがすでに承認を取得しています。

また、2016年2月10日に厚生労働省から医療機器・再生医療等製品の先駆け審査指定品目5件が公表されました(表4)。これらはすべてアカデミア発です。とりわけ札幌

医科大学の本望修教授が開発を進めてきた自家骨髄由来間葉系幹細胞の脊髄損傷に対する効果は劇的であり、治験はすでに終了し、承認申請に向けて準備中です。先駆け審査が順調に進めば2017年には承認される見込みです。このような次第で、わが国は再生医療開発において欧米に遅れを取っているどころか、むしろイニシアチブを取れると言つてよいと思います。

このようなアカデミアの支援実績から、多くの大学に重要な発明・発見があることが明らかとなりました。大学法人は責任をもってそれらを開発すべきであります。そもそも大学法人がその能力を十分に果たしていないことは非常に残念なことです。

また、残念ながら企業には大学の重要な発明・発見を正しく評価する能力がありません。重要な発明・発見を見抜いて早期の段階からアカデミアと連携して開発を促進することは、国益さらに国際貢献につながります。AMEDはこれらを一元的に国家レベルで管理して、開発を促進するよう適切に予算投入をすることが責務です。

革新的医療技術創出拠点のプロジェクトの歴史と ARO 整備

わが国の TR 推進事業は2004年の文部科学省によるがん

表4 【先駆け審査】医療機器・再生医療等製品の指定 5品目(すべてアカデミア発)

	品目名	対象疾患	発明者	事業名	引受企業
医療機器	1 チタンブリッジ (甲状軟骨形成術2型)	内転型痙攣性発声障害	京都大学名誉教授 一色信彦	難病プロジェクト	ノーベルファーマ(株)
	2 癒着防止 吸収性バリア	トレハロース注入による臓器や腹膜の術後癒着の低減	東京大学・大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻 鄭 雄一	橋渡しⅠ期プロジェクト	(株)大塚製薬工場
再生医療等製品	3 STR01(自家骨髄 間葉系幹細胞)	脊髄損傷	札幌医科大学・医学部附属フロンティア医学研究所・神経再生医療学部門 本望 修	橋渡しⅠ期～Ⅱ期プロジェクト	ニプロ(株)
	4 G47Δ (遺伝子組み換えヘルペスウイルス)	悪性脳腫瘍(神経膠腫)	東京大学・医科学研究所・先端がん治療分野 藤堂具紀	がんTR～橋渡しⅡ期プロジェクト	第一三共(株)
	5 自家心臓内 幹細胞	小児先天性心疾患(機能的単心室症)	岡山大学病院・新医療研究開発センター再生医療部 王 英正	京大流動プロジェクト～橋渡しⅡ期プロジェクト	(株)日本再生医療

2016年2月10日現在

TR事業から始まりました。6つの案件が中間評価に残り、内2件が治験に入りました。残念ながらこの2つの治験は今もって製品化につながっているわけではありませんが、唯一、当時臨床研究でスタートした藤堂具紀教授の案件が前述の先駆け審査に指定され、現在治験が鋭意進行中です。この事業でTRをどのように進めたらよいか明確になりました。つまり、医師主導治験を大学で推進するということがその解決策だったわけです。そこで、橋渡し研究支援推進プログラムには、募集要項に、期間内に2件治験に移行することが課せられ、それを推進する基盤整備費が投入されました。まずTRの基盤整備をする、その後各拠点において10件シーズ登録していただいて、そのなかから2件治験に入るように助言指導し、これらをPDCA(Plan-Do-Check-Act)として行いました。実際に治験がスタートできれば、整備した拠点の動作確認ができます。各拠点で治験は順調にスタートし、結果としてこの5年間でR&Dパイプラインが完成し、どこに資金投入した場合にどれくらいの国民利益が得られるか、それを戦略的に考えることが可能になったわけです。予算投入の原則は単純です。薬機法に基づく開発ステージに応じて行う、つまり開発製品の規格を決定し、GMP^{*1}製造、医療機器であればQMS^{*2}製造を行います。次にGLP^{*3}の前臨床安全性試験を行い、そ

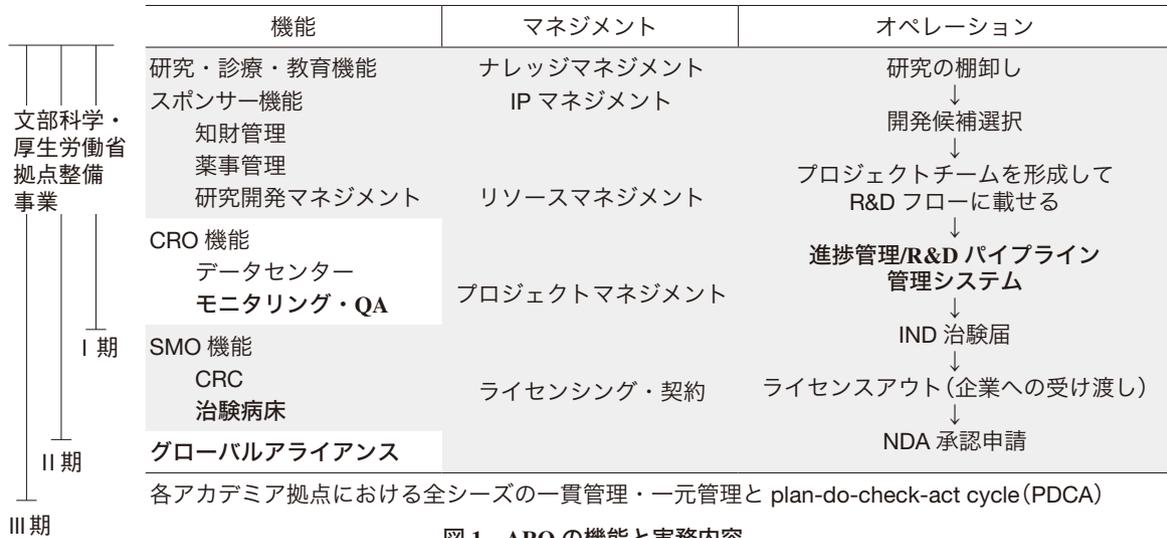
して治験を行う。この3つの段階への予算投入が鍵です。実際、厚生労働省は2012年度からこの方式で難病に資金投入を始めました。この事業での薬事承認・保険適用第一号がロボットスーツHALです。

TR事業が順調に進みましましたので、拠点間を有機的に連携するネットワーク形成を推進すべく、2012年に橋渡し研究加速ネットワークプログラムがスタートしました。今回は5年間で1拠点当たり新規シーズが3件の医師主導治験をスタートさせることが課せられましたが、実際には相当数の治験が進んでいましたので、最終的な達成評価は薬事承認何件かということになります。本事業では、国際競争、シーズ育成、パイプライン管理、自立化、ネットワーク化の5項目について各参照項目にブレークダウンして管理を行いました。またシーズが枯渇しないように、各拠点には基礎科学力の強化を課しました。2013年、政府は日本再興戦略(www.kantei.go.jp/jp/singi/keizaisaisei/pdf/saikou_jpn.pdf)を公表し、ARO整備が明確に指示されました。

言うまでもなく、大学は研究・診療・教育の機能をもって成り立っています。AROには、これに加えて図1に示した諸機能を新規に整え、さらに治験病床をセットアップしていただきました。次にアカデミア発のシーズが順次承認されるにあたって、グローバル展開を見据えて、契約管理、交渉部門も必要になります。このようにしてAROが着々と整備されました(図1)。

2015年には健康・医療関連予算を一元管理すべくAMEDが発足しました。前述の橋渡しプログラムはAMED所轄の

*1GMP: Good Manufacturing Practice(医薬品および医薬部外品の製造管理および品質管理の基準), *2QMS: Quality Management System(品質マネジメントシステム), *3GLP: Good Laboratory Practice(動物実験を主体とした安全性試験を適切に実施するための基準)



CRO : Contract Research Organization (開発業務受託機関), QA : Quality Assurance (性能や機能を保証するための検証作業), SMO : Site Management Organization (治験施設支援機関), CRC : Clinical Research Coordinator (治験コーディネーター), IP : Internet Protocol (インターネットを実現しているネットワーク・プロトコル), IND : Investigational New Drug (治験薬), NDA : Non-Disclosure Agreement (秘密保持契約)

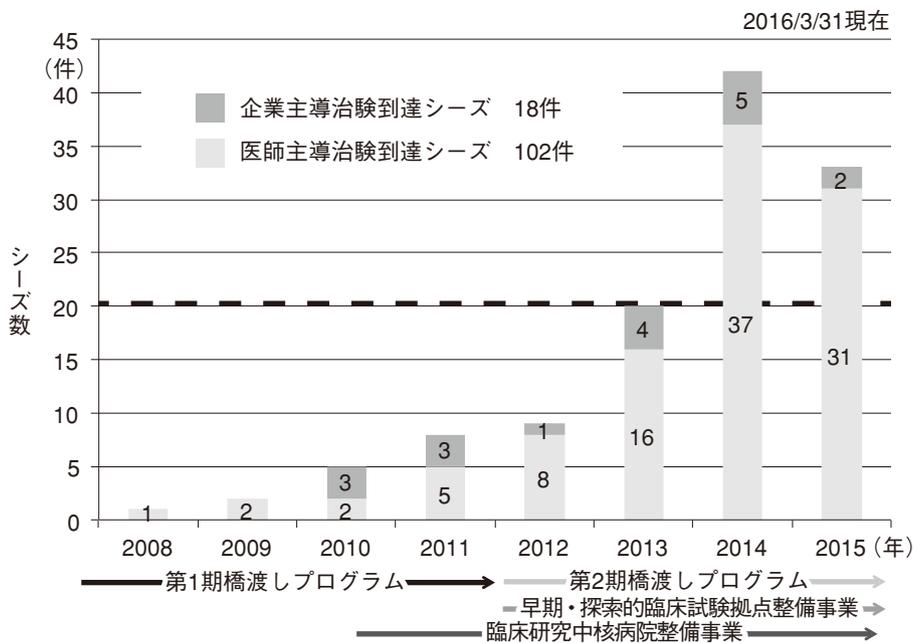


図2 治験到達シーズ数の推移

革新的医療技術創出拠点プロジェクトとなり、公募時点での公表資料によりますと、目標として2015年時点で20件、2020年時点で40件の治験開始ということになっていましたが、実は2014年時点でこれらをすでに大幅に上回っています。無論、2015年にもこれらを上回っています。承認申請見込みとしてデータをまとめますと、2020年で86件に

達します(図2,3)。

医療イノベーションマネジメント

ここでは、医療イノベーションマネジメントについて簡単に触れます。これは、2013年6月政府により示された日

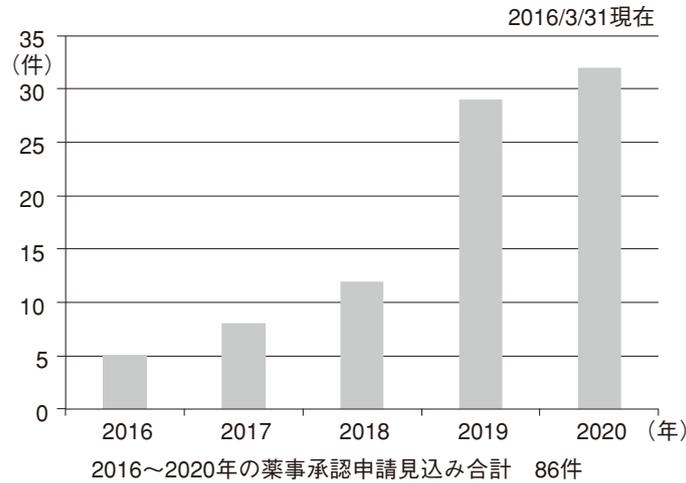


図3 薬事承認申請見込み

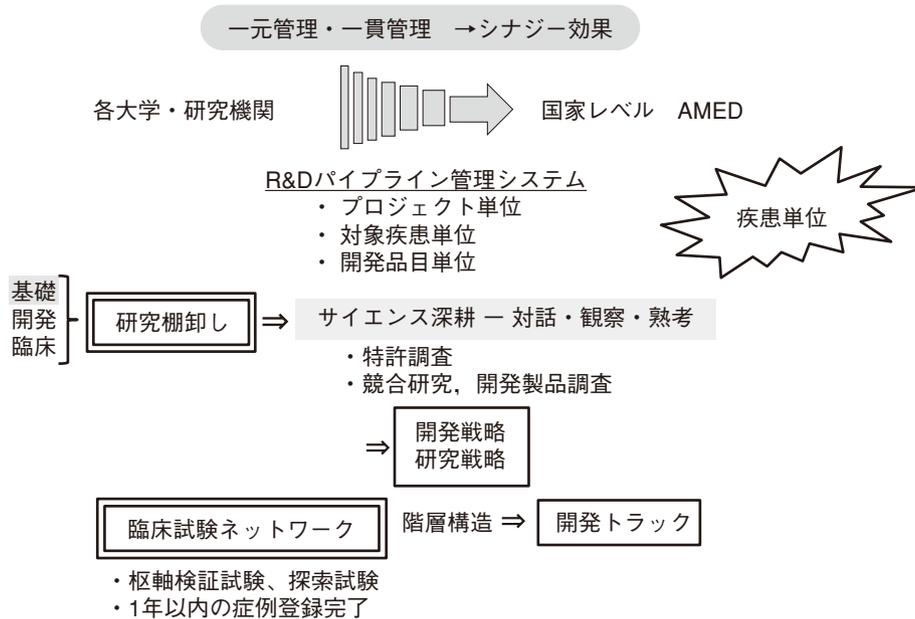


図4 疾病制圧統合戦略マネジメント

本再興戦略のなかにもきちんとPDCAの実施について指示されています。これは、経営上当然のことで、始めに目標を設定し進捗管理し、達成評価する、つまりプロジェクトマネジメントを徹底します。AMED 科研費の公募要領自体がPDCAの対象であり、より優れた仕様書に始めに作り上げておくことが結果を良くします。さらにPD^{*4}・PO^{*5}のパフォーマンス、能力もPDCAの対象です。最終的にはこ

れらを一貫しての監査が必要です。このような厳格な経営学手法を適用するならば、わが国は瞬く間に世界最強のイノベーション立国となることは間違いありません。ただし、萌芽的な研究は数多くあるのですから、そもそも大学でPDCAを徹底してもらわねばなりません。そこでAMEDと医薬品医療機器総合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA)の一つの教育的な役割が浮かび上がります。すなわち各大学で研究をすべて棚卸しして、それらを厳格に評価したうえで開発研究あるいは治験もつていく。ここで“PMDAと相談”ということになります。

*4PD: Problem Director(プログラムディレクター)

*5PO: Program Officer(プログラムオフィサー)

各大学法人で一元管理したものを AMED が一括管理する。国家レベルで、ポートフォリオ戦略に基づいて各疾患の克服に向けていくということです。製品化されればグローバルにマーケティングしていきます(図 4)。現在、厚生労働省が 2012 年からスタートした日本主導型グローバル臨床研究体制整備事業でわれわれは各国と連携を強め、ARO ネットワークを稼働させつつあります。アカデミアの研究開発は薬機法に基づいて行います。医師主導治験がソリューションです。今後はアカデミア主導でマーケティング、グローバル展開をするということになります。グローバル展開の要件としては共通の IT 技術基盤、EDC システムが必須です。すでにこれもわれわれは開発済みで、現在すべての臨床研究をこのシステムで行っています。すなわち GCP^{*6}、ER/ES^{*7}、Part 11、多言語対応、CDISC 対応です。CDISC は米国 FDA と PMDA が連携して、2020 年にはすべての治験データは CDISC 対応かつ電子申請が求められます。アカデミアの臨床試験・臨床研究は、今後すべて CDISC 対応となることでグローバルに臨床試験・臨床研究データが統合できる体制に突入します。

科学革命と破壊的イノベーション

現在われわれは人類未曾有の科学革命の真っ只中にあります。例えば、ゲノム・免疫医学革命、幹細胞医学革命、サイバニクス・BM(Brain Machine)/CI(Computer Interface)革命、ナノテクノロジー革命、そして IT/AI 革命。がんに関するチェックポイント阻害薬開発はまさに innate

^{*6} GCP : Good Clinical Practice (医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令)

^{*7} ER/ES : Electronic Record/Electronic Signature (電子データ/電子署名)

immune リセットということになりますが、すでに述べた先駆け審査指定のワクチン療法がそれらにあたります。さらに幹細胞医学革命においては、自己骨髄由来幹細胞、心筋由来の幹細胞によって新しい革命的な治療技術が日常診療寸前のところまでできています。これらの幹細胞医療によって大半の疾病の概念、創薬概念も一変するでしょう。例えばロボットスーツ HAL による interactive bio-feedback のメカニズム発見によって、神経の可塑性を促進する新しい神経機能回復治療が確立しました。サイバニクス・BM/CI 革命の例です。政府が適切な政策と予算投入をもってすれば、これらの破壊的イノベーションによって、今後、寝たきりの生活を余儀なくされる患者を激減させることが可能です。われわれは 100 歳現役社会に着実に向かっていきます。われわれ一人ひとりがそのような時代にあるということに自覚せねばなりません。

おわりに

2007 年に開始された文部科学省の橋渡し研究支援推進プログラムと後続の事業によって、わが国はきわめて強力なイノベーション創出国家として生まれ変わりました。ARO ができました。AMED ができました。PMDA の薬事戦略相談、医師主導治験、厚生労働省の先駆け審査指定という法制度の整備と相まって、大きく創薬や医療機器の開発はパラダイムシフトし、アカデミア主導という形が明確になりました。今後はこれらのアカデミア発イノベーションを国際貢献として、ソフトパワーとして、全世界に展開するフェーズに入ったのです。

利益相反自己申告：申告すべきものなし