

再生医療は企業の関与なしに臨床研究を進められる数少ない例の一つであり、臨床研究段階において、その有用性が特定施設においてのみ評価されることも多い。製品化を進める企業にとっては、実績が特定病院に限られている技術を製品化に結びつけるのはリスクが大きく、少なくとも複数施設における臨床成功例を待って、製品化へステップアップしたいと考える企業も少なくない。このような企業は、単独施設のヒト幹臨床研究について、医師主導の多施設治験あるいはヒト幹臨床研究の多施設臨床研究の結果を期待しており、アカデミアは製品化を考える場合、このような企業の姿勢を理解する必要があるだろう。

1.2 医療機器

医療機器分野には、承認取得して上市（製品化）したテーマと、製造販売承認を取得したテーマがあり、開発ステージに前進が見られたといえる。しかしながら、再生医療、医薬品及び複合療法分野に比して、比較的開発期間が短いはずの医療機器分野においては当初の期待通りとはいえない面もあり、多くの個別テーマについて課題が山積しているものと考えられる。以下に、いくつかの課題と対応策について述べる。

1.2.1 アカデミアと協力企業は互いの価値観・立場を理解し、テーマ・開発計画を設定すること

設計責任、製造販売責任を持つべき協力企業自らの検証が不十分であったために、非臨床データに不備が見られ、非臨床試験をやり直しせざるを得なかったテーマがある。これは、企業の方が薬事を理解しているにも係わらず、アカデミアが開発計画立案において前面に立ってしまったことが原因である。再度のデータ収集実施のように無駄に時間を費やさないよう、アカデミアは、POC 終了段階で申請に必要なデータ収集活動を企業へバトンタッチすることを理解しておくべきではないか。

また、企業は、採算性の確保（適切な利益追求）と承認後の継続供給（安定供給）が担保されないと、製品化に踏み切れないことを、アカデミアは理解する必要がある。アカデミアの主張が強く、製品に過剰なスペックを付加しようとしているテーマでは、企業としての投資回収は期待できないため、企業が協力を辞退する、あるいは協力企業として手上げしないケースが出てくる。一方、協力企業は、テーマ設定時に、アカデミアと開発計画を十分協議し、最終スペックについて合意しておく必要があるだろう。

1.2.2 薬事規制及び開発プロセスを熟知したメンバーを参加させること

効率的な開発を進めるためには、薬事規制や製品開発プロセスを熟知したメンバーの参加、さらには製品化にあたって重要な知財担当者を揃える必要があるが、アカデミア内部で、そこまでテーマ推進体制が整備されているプロジェクトは少ない。アカデミアの発案テーマであっても、最終的にはその提案を受けて製品化するのは協力企業であり、企業が薬事担当者、開発担当者、知財担当者をそろえることになるだろう。しかし、S 特区採択課題、とりわけ医療機器分野においては、製品化を進めるためのステップごとの要件を明確に把握している研究者が特に少ないように思われる。医薬品の場合は、コンセプトメークがアカデミアで、以後

の企業での有効成分の製造、製剤化、薬効・薬理、安全性評価、臨床評価、及び承認申請の道筋が定型化されており、専門分野の連携方式で開発が進められているが、医療機器の場合は、特定の開発リーダーが、すべての開発ステージに係わる開発パターンをとる企業が多く、定型的な分業パターンが決められていないのが現状である。しかし、今後は、薬事規制、開発プロセス、及び知財に詳しい者を適切に配置し、タイミングをみてステップアップを図らないと、製品の市場導入の遅れ、コンセプトの陳腐化を招くことになりかねない。早い段階からのアカデミアと協力企業の協業体制の構築と、企業側の努力が必要となろう。

1.2.3 安全性、性能、臨床データ要件、及び承認申請書記載要領に対する理解を高めること

アカデミアも協力企業も、医療機器の承認取得に、医療機器自体の安全性及び性能を確認する必要があることを理解しているが、有効性（医療上の有用性）確認の必要性に対する理解が十分でないため、いたずらに PMDA 対面助言を重ねている状況がある。また、PMDA 対面相談における相談事項として多いものは、製造販売承認申請の申請区分及び治験要件（臨床試験データの必要範囲）に関するものであった。これらは、行政通知として発出されているものばかりであるが、特区プロジェクト関係者はもとより、申請経験の浅い企業にとっては、通知だけでは理解できないのが現状である。S 特区調査研究班は、承認申請書及び資料概要作成について、記載の考え方を説明することで支援してきたが、ベンチャー企業の場合、記載内容の添削まで求められる事例があった。分野別医療機器意見交換会でもアカデミアからメディカルライターの人材育成の要望が出ていたように、今後、広く検討する必要があるのではないかと。これらの問題解決に向けて、今後 S 特区は、以下の対応を考えている。

- 1) 意見交換会等を通して、S 調査研究班が仲介するような形で、PMDA とアカデミア・企業間の情報の共有化を図る。
- 2) S 特区における相談事項を含めて抽象化した形で、製造販売承認申請に必要な資料や臨床試験データの要否等に関する FAQ を作成する。なお、医療機器の臨床試験データの要否等については機器の特性に応じて個々に判断される場合が多いことから、PMDA の「臨床評価相談」等の対面助言制度の活用を推奨していきたい。
- 3) 厚生労働省及び PMDA の公開情報（各種通知類をはじめ、新医療機器の審査報告書や PMDA 対面助言の相談区分及び未承認医療機器の取扱いなどに関する文書）を、アカデミアが容易に検索・閲覧できるシステムを提供する。具体的には、①S 特区ホームページを活用し、アカデミアや協力企業に有用と考えられる通知類（未承認医療機器の臨床研究への提供、適正な情報提供、展示会等への出展等に関する通知を含めて）を整理して掲載する。②新医療機器審査報告書などの希望するサイトを容易に閲覧できる簡易マニュアルを作成・公開する。

1.3 医薬品

S 特区内の医薬品テーマにはすでに協力企業がついているものが多く、それらは当該企業の開発方針で進められているようで、S 特区研究班の支援で医師主導治験へ移行したものは少ない。全般的に前年度非臨床ステージにあったテーマは、臨床のステージに移行し、第Ⅰ相試験にあったテーマは第Ⅱ相試験へと移行しているようである。一方、S 特区研究班が支援したテーマは、当研究班の支援に加え、PMDA 内に発足した薬事戦略相談室の支援により、順調に前進しているものと思われる。我が国のアカデミア発の科学技術を早期に創薬・実用化に結びつけるために、S 特区研究班は、今後も薬事戦略相談室との連携を強めながら、大学・ベンチャーへの支援を一層強化していきたい。本年度の活動を通して抽出された実用化への課題は以下のとおりであった。

1.3.1 承認申請を念頭に置き、臨床研究だけでなく治験実施を目標とする

医薬品分野では、臨床研究を先行させる例が散見される。その理由は、①臨床効果を確認してから治験に進みたい、②アカデミア内に GCP 組織が整備されていない、③治験を行う企業が見つからない、等であった。しかし、現状では臨床研究は承認申請において参考資料とはなるものの審査資料としては受け入れられないことを理解し、治験を早期に開始することが望ましい。治験実施を目標に設定することは、承認申請に必要な資料を理解すると共に、治験計画届等の早期段階で審査側と接触する機会ができ、開発と並行した問題解決が可能となるので、早期承認へとつながる利点もある。目標を高度医療認定としているテーマもあるが、S 特区の最終目標は、広く国民に革新的新規医薬品を供給することであり、その通過点に薬事承認があることを理解して、薬事申請を念頭に置いた治験実施を目標とする必要がある。

国際的な競争に打ち勝つためには、ガイドラインに則った非臨床試験を実施し、将来取得しようとする効能を意識した適切な開発を進めることが肝要であろう。そのためには、治験センター等アカデミア支援組織の活用も有益かもしれない。

ベンチャー企業においては、社内のヒューマンリソースや開発経験、薬事知識が十分でなく、開発推進体制を構築できなかったり、種々の業務を外注しているケースが見られる。例えば、製剤は治験薬から市販品まで一貫した同等性が求められるので、治験薬の委託製造先は、早い時期から承認後の生産体制を考慮して選定し、円滑な企業移管や承認申請に向けた対応を立てる必要があるが、そのような戦略を立てられないケースがある。臨床に入ってから製剤研究を再度行うため、安定性試験のやり直しや同等性の証明をするなどの追加試験が必要になる。このような基礎的段階での停滞を避けるため、今後、PMDA とは異なる観点から早期の薬事・開発戦略相談に応じる組織の創成が必要であろう。

1.3.2 難病・希少疾病用薬：開発の活発化に向けて一層の開発推進策が必要である

S 特区では、難病・希少疾病克服に対する挑戦がアカデミア、ベンチャー、企業で推進されており、その実を上げつつある。また、いわゆるウルトラオーファンドラッグに対する治

療法の検討も進められ、国際的な共同治験体制の構築などが期待されている。日本では対象患者が極めて少ないため、国内治験が進められず、米国で治験が開始されたテーマもある。難病・稀少疾病薬の開発を促進するためには、税制の特例、ウルトラオーファンドラッグに対する助成金など、その実現に向けた施策が実施されつつあるところである。今後、医薬品開発を活性化させるためには、疾病の状況（家族性、長期・短期投与など）・必要性に応じて、承認申請資料の一部省略など、緊急度に応じた対応等の一層の開発促進策の導入が望まれる。

1.3.3 新型ワクチンとアジュバント開発：品質・安全性・有効性評価指針作成への支援が必要

がんワクチンと次世代感染症ワクチンに共通の課題として、免疫賦活化を期待するアジュバントの開発がある。S 特区内においても、両領域に関連する複数のテーマにおいて、別途に試行錯誤でアジュバントの開発が行われているところである。このアジュバント開発は、世界的に広く研究が進められている分野であり、日本はこの分野の研究で遅れを取ってはならないと考える。そのためには、開発と並行してアジュバントについてアカデミア研究者と審査側の間で科学的な議論を行い、品質・安全性・有効性評価要件の方向性を見いだすことが望ましい。医薬基盤研が中心になって、アジュバントの安全性・有用性についての検討を行う「次世代アジュバント研究会」が発足し、がん及び感染症の専門家及び企業が参加してその議論は始まったところである。S 特区対応部門としても薬事上の課題抽出、特区対応プロジェクトへの情報提供や協議の場の設定など支援をしていきたいと考えている。

1.4 複合療法

複合療法は、医薬品及び医療機器の併用により薬効を発揮する、薬効を高める、あるいは医療機器の治療効果を高める医療方法であり、例えば、臓器内の治療効果を高めるとともに周囲組織への影響を少なくするために、単独では作用しない医薬品を投与して臓器に蓄積させ、医療機器を用いてエネルギーを照射し、薬効を発揮させる施術である。複合療法における医薬品と医療機器の組み合わせ、並びに複合療法の承認申請に必要な資料・試験（一部）に関する論点に関しては、平成 23 年 3 月 23 日に開催した「S 特区意見交換会（複合療法分野）」で次のように整理されている（図 4，5）。

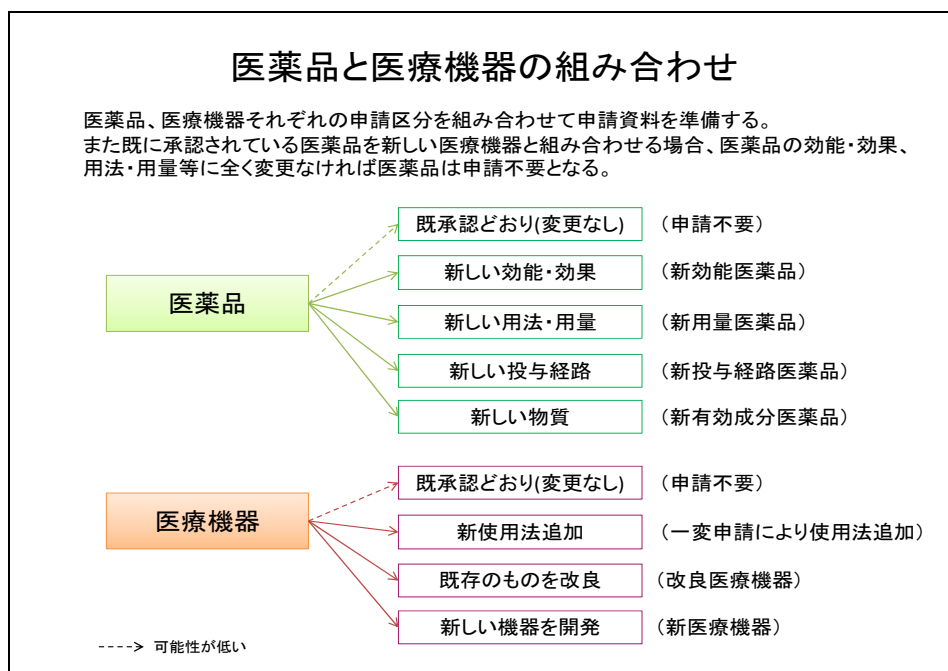


図 4 医薬品と医療機器の組み合わせ

複合療法の承認申請に必要な資料・試験(一部)の例

●＜医薬品＞毒性に関する資料

医薬品承認	医薬品としての毒性試験	複合療法としての毒性試験
あり	原則不要	必要
あり(用法・用量変更)	原則不要	必要
なし	必要	必要

●＜医療機器＞性能に関する資料(性能及び安全性を裏付ける試験に関する資料)

医療機器承認	医療機器としての安全性試験	複合療法としての安全性試験
あり	原則不要	必要
なし	必要	必要

[医薬品・医療機器が単独で承認されているか否かに関わらず、医薬品と医療機器を組み合わせる検討することが重要]

- 有効性、毒性の増強又は低減の確認(用量反応性)
- 医薬品の血中動態への影響の検討
- など

図 5 複合療法の承認申請に必要な資料・試験(一部)の例

S 特区採択課題の中で、複合療法をサブテーマとして挙げている 4 課題を、医薬品と医療機器との組み合わせに基づいて分類すると以下ようになる。

- ① 既承認どおり（申請不要医薬品）と新しい機器（新医療機器）
- ② 新しい効能・効果（新効能医薬品）と新しい機器（新医療機器）
- ③ 新しい効能・効果（新効能医薬品）と新使用法追加（一変申請により使用方法追加）
- ④ 新しい物質（新有効成分医薬品）と新しい機器（新医療機器）

このような分類の中で実用化を阻む要因と対応策を次に示す。

1.4.1 医薬品単独、複合療法時の毒性試験等の非臨床試験要件を理解すること

複合療法に使用される新医薬品には、単独での毒性試験、用量反応性、血中動態への影響等の試験の他、複合療法時の安全性試験が求められるが、研究者側の理解が得られていない状況がある。平成 23 年 7 月から発足した PMDA の薬事戦略相談と併せて S 特区対応部門として研究者側の理解を深めることが必要と考えている。

1.4.2 医薬品企業と医療機器企業との連携を進めること

協力企業の協力が得られないケースとして、医薬品企業が、複合療法により薬効を高めることにより、その医薬品の売上減が予想される等を懸念していることがある。複合療法においても、他の分野同様に企業の協力が得られるよう、研究者には開発の最終ゴール、実用化にあたっての明確な目標を設定するなどの戦略を構築することが重要である。医師主導治験が進められている場合においても、実用化に向けては企業の参画は不可欠であり、連携を進める必要がある。

1.4.3 PMDA の新薬審査部と医療機器審査部との連携を希望する

現状では、複合療法であっても医薬品は新薬審査部、また、医療機器は医療機器審査部に審査が行われるため、複合療法としての審査が効率的に行われているかが懸念される。今後、コンビネーションプロダクトの審査体制の検討が必要になる可能性があり、それを含めて厚生労働省担当課及び PMDA との意見交換会等で、審査体制の明確化を要望していきたい。

1.4.4 前例のないケースの治験にあたっては、当局との事前協議が必要である

本年度、特殊な事例として、診断する医療機関と治療する機関が異なる場合の治験体制について相談があった。厚生労働省の担当課との協議により、治験責任医師を両医療機関に設置することとなった。この案件については、研究者側の理解が得られ対応したが、このように、前例のないケースに関しては早期に厚生労働省との協議が必要であるといえよう。

ここまで述べてきた複合療法は、大型医療機器と薬剤の組合せであるが、それ以外にも種々の組合せが想定される。例えば再生領域においても、細胞組織医療製品と適用時に併用する医薬品、手術時に用いる医療機器、さらには一連の治療体系の中で使用される様々なツール

などが考えられる。これらの薬事規制上の位置づけが明確にはなっておらず、治療実施後の保険償還の中でどのように費用回収するかも含めて、今後の整理が必要である。複合療法領域においては、医療機器単独あるいは医薬品単独で進めることが困難であることから、幾つかの前提条件を整えておく必要がある。

2. 分野間で共通性の高い課題と、考えられる対応方策

各分野から抽出した課題には、いくつかの共通点があることが分かる。分野間に共通して存在すると考えられる課題を整理すると、1) 研究テーマ設定上の課題、2) 治験・申請に向けた体制上の課題、3) 薬事規制上の課題 に分けられるのではないだろうか。つぎに、共通する3つの課題を整理し、現段階で考えられる対応方策を考察してみたい。

2.1 研究テーマ設定上の課題：研究テーマ及び研究計画が製品化を目的として設定されているか

各プロジェクトで進められている個別テーマをみると、S 特区調査研究班活動の開始時に既に研究成果が得られていたものから、S 特区の本班活動を契機に研究が開始されたものまで多種多様である。特区採択 24 課題の中で、企業プロジェクト課題は一つであり、他はすべてアカデミア（大学及びその他の研究機関）が中心となっているものである。実用化には企業への技術移管が不可欠であり、企業にとって魅力的なテーマか否かが重要ポイントとなる。この視点で個々のプロジェクトが進めている個別テーマを分類すると、以下のようになる。

- ①研究者及び企業の双方にとって優先度が高いシーズを持ち、研究の方向性（治療方法、対象疾患等）が一致している。
- ②研究者及び企業の双方にとって優先度が高いシーズを持つが、研究者が進める方向性は、企業にとって優先度が必ずしも高くない。
- ③企業にとって優先度の高いテーマではなく、実用化に向けて研究者が独自に対応しなければならない。

S 特区事業は、基本的に実用化（製品化）を目指した事業であるので、S 特区課題採択者は、応募の際に上記①のようなテーマ選び及び進め方になっていたはずである。未だ実用化への道筋が見えていないテーマにおいては、今一度、シーズと方向性を見直し、実用化に向けた計画を練り直し、取り組むべきであろう。

2.2 治験・申請に向けた体制上の課題：

S 特区各テーマの中心はアカデミアであるが、多くのプロジェクトに中小企業あるいは大手企業が参画している。製品化が前提である事業である以上、最終的には企業による製品化が必要であり、製品開発責任を持つ企業が前面に出て製品化に向けた対応を進めるべきであ

る。しかし、企業の体制が十分ではなく、技術移管が必ずしも円滑に行われていないケースが見られる。特に医療機器分野では、アカデミアに対して、製品化に向けた開発戦略や、投資回収戦略を適切にアドバイスできる企業研究者が極めて少ない。効率的な製品開発を進めるためには、アカデミア内部に薬事規制、並びに開発プロセスを熟知したメンバーを、さらには製品化にあたって重要な知財担当者を配置する必要があるが、そこまでの体制を整えられているプロジェクトは少ない。また、ベンチャー企業においては、ベンチャー内の開発体制が十分に出来ていないケースが見られ、プロジェクトマネージャーの元に各専門分野の担当者が組織化されるような体制作りを急ぐことが望まれる。外注で補う場合でも、薬事や知財に精通した者は必須であり、そのような人材の確保、あるいは人材育成体制の確立が不可欠であろう。

2.3 薬事規制上の課題：薬事規制についての理解促進方策

S 調査研究班業務を進める中で、アカデミア及び研究協力者は、当該研究テーマについて行政から発出されている行政通知、ガイドライン等の存在を知らない、あるいは、それらのガイドライン及び関連情報の入手方法を知らないケースが見られ、S 特区相談もそこから始めることになることが多い。研究者側がこれらの情報を知ることにより、より効率的、的確な研究の推進が可能になることは容易に想像がつく。

行政通知は、各大臣等がその所管事務に関して所管の諸機関や職員に命令又は示達する形式のもので、アカデミアに直接示達されるものではないこと、及びこれらの情報は、厚生労働省の HP「所管の法令等」及び PMDA HP「承認審査業務情報」に公開されているが、アカデミアの閲覧者が多いとは思われず周知されていない状況にある。

一方、研究協力企業においては、薬事担当者は精通していても研究開発担当者が精通しているとは思えない。行政通知は、通知の標題を見ても記載内容が一目で分かるようになっていないのが現状である。

3 年間の S 調査研究の経験から、医薬品及び医療機器の開発前・非臨床試験・臨床試験・申請準備までの各ステップごとに発出されている関連通知・ガイドラインリストと記載内容概要並びに関連情報の入手方法を整理し、S 特区の HP 上で公開することで、課題採択者が行う PMDA 対面助言等においてより深化した相談が受けられるようになるであろうと思われる。

3. 来年度に向けて

来年度も、引き続き、意見交換会や薬事相談を通して、隘路抽出と分析を行っていききたい。また、本年度整理した共通する 3 つの課題の中で、前項 2.2) 体制上の課題、及び 2.3) 規制上の課題の中から、S 特区対応部門における対応方策の検討が期待されると思われる項目について、関係省庁との緊密な連携を図りながら、解決策を見出していきたい。

3.1 分野別意見交換会の継続的開催

S 特区内のプロジェクトが抱える分野別の共通問題や特定テーマに焦点を当て、分野別意見交換会を開催する。事前に研究者と規制当局間の調整を行う等により、相互理解が深まるよう努めたい。本年度実施した「再生医療分野」及び「医療機器分野」の 2 分野では、良好

な評価を受けた。平成 24 年度は、最終年度でもあることから、分野別意見交換会にこだわらず、薬事等相談会でのテーマ取り上げを含めて総合的に開催を検討していきたい。

3.2 PMDA 薬事戦略相談及び対面助言の活用，並びに S 調査研究班事前薬事相談の強化

薬事戦略相談には、その設置当初から協力しており、来年度も連携体制を強化していく。また、S 特区採択課題は、PMDA の対面助言制度において優先的な対応を受けられるなど特段の扱いを受けており、対面助言制度を利用している採択課題研究者及び協力企業は少なくないことを踏まえ、S 調査研究班は、その利用に際して、対面助言項目の選択やデータパッケージの充足化、相談事項の明確化等について事前にアドバイスを行い、対面助言を効率的かつ有効的に活用できるよう支援する。さらに、S 特区採択課題研究者に対して、薬事戦略相談、対面助言、S 調査研究班事前薬事相談を有効に活用することを積極的に紹介し、利用を促したい。これらの活動を通して、入り口（臨床研究）から出口（治験・申請）へのスムーズな移行を実現するため、研究者と協力企業間に存在する課題解決に向けた活動、すなわち事務所面談等の S 調査研究班への相談を分野別意見交換会等で積極的利用を呼びかける。

3.3 薬事規制周知の方策の検討

本年度の活動を通して、薬事専門家でなければ開発に関するガイドライン等を入手し難いシステムになっていること、また、初心者には該当するガイドライン等を適切かつ効率的に選別できないケースが多いことが明らかになった。この隘路に対する具体的対応方策として、S 特区対応部門では、これまでの相談内容を考慮した上で薬事規制の分類・項目立てを行い、アカデミア・ベンチャー企業に向けた FAQ を作成したいと考えている。

E. まとめ

先端医療開発特区薬事調査研究（S 調査研究）は、平成 21 年、S 特区採択課題者からの薬事相談等を通して、革新的医薬品・医療機器の開発及び早期実現を阻む薬事上の課題を抽出し、対応方策を検討することにより、開発・実用化を加速させることを目的として開始された。平成 23 年度は、24 課題採択者からの個別相談等 115 回（訪問調査、事務所面談、厚生労働省・PMDA 面談立会等含む）、再生医療および医療機器分野別意見交換会の開催、並びに 12 回の S 調査研究班月例会議での議論を通して、早期実用化を阻む隘路と考えられる課題を抽出し、対応方策を検討した。

各分野別に見られる課題に対する対応策は以下の通りと考えられた。

〈再生医療〉

- ・ 治療を継続的に提供できる制度を整備すること
- ・ 承認取得のための非臨床試験の要件を早期に確認すること
- ・ 他家細胞製品の開発に必要な原料細胞を確保する道筋をつけること
- ・ 再生医療周辺機器の薬事規制及び保険上の取り扱いを検討すること
- ・ 開発者は、製薬企業・医療機器企業の企業戦略を理解すること

〈医療機器〉

- ・ アカデミアと協力企業は、相互の価値観・立場を理解し開発計画を設定すること
- ・ 薬事規制及び開発プロセスを熟知したメンバーを参加させること
- ・ 承認申請に必要な資料の記載要領への理解を深めること

〈医薬品〉

- ・ 承認申請を目指した治験の早期実施を目標にすること
- ・ 難病・希少疾病用薬の開発に向けた推進策を検討すること
- ・ 新型ワクチン及びアジュバント開発に向けた評価指針作成を支援すること

〈複合療法〉

- ・ 医薬品単独及び複合療法時の非臨床試験要件を理解すること
- ・ 医薬品企業と医療機器企業の連携を強化すること
- ・ PMDA 内の新薬審査部と医療機器審査部との連携を強化すること

尚、製品化に向けた目標を明確に設定すること、治験・申請に向けた体制をつくること、及び薬事規制への理解を深めることは、分野間に共通して見られる課題に対する対応策であった。

別途、S 特区調査班は、PMDA 薬事戦略相談室設置にあたって、戦略的薬事相談が課題解決につながるよう、その準備段階から 3 回にわたって審査マネジメント部と会合を持ち、薬事相談を円滑に行うための情報提供・意見交換を行うなどして協力した。

来年度は、引き続き分野別意見交換会・薬事等相談会の開催、PMDA 薬事戦略相談及び対面助言の活用、並びに S 調査研究班の事前薬事相談の実施を通じた課題抽出と対応策の検討を行うとともに、FAQ の作成などの方策の具現化を行っていきたい。