

## 第1回医薬品開発専門部会

日時 平成28年12月19日(月)  
16:00~18:15  
場所 PMDA会議室21~25

## <開会>

- 井上部会長 定刻になりましたので、第1回医薬品開発専門部会を開催いたします。本日はお忙しい中、御出席いただきまして誠にありがとうございます。私はこの専門部会の部会長を仰せつかっております東大医科学研究所の井上と申します。どうぞよろしく願いいたします。まず事務局から委員の出席状況の報告と、資料の確認をお願いいたします。

## <委員出席状況確認及び資料確認>

- 事務局(江原) 委員の出席状況を申し上げます。15名の委員のうち12名の先生に御出席いただいていることを御報告いたします。太田先生は少し遅れられるという御連絡をいただいております。次に配布資料の確認をいたします。お手元の資料に席次表、議事次第・資料目録、資料取扱区分表があります。めくると議事次第があります。議事次第の下に、資料目録という形で、資料1~4、参考資料1と目録がありますので、こちらをお手元で御確認をお願いできればと思います。

資料1は、1枚紙で医薬品の各ステップ、資料2は用語解説(案)の1枚紙、資料3は、取扱注意です。成宮先生の御講演資料のプリントアウトです。資料4は、清木先生のプリントアウトで取扱注意です。参考資料は、医薬品開発専門部会、本部会のスコープの1枚紙をお配りしております。それ以外に、参考資料で特に資料ナンバー等は付けておりませんが、最後に関連団体サイトということで、医薬品開発に関連する団体、例えば機構、AMEDや理研DMPなどのサイトのURL等です。その後に各ホームページの1ページの部分を参考までに配布しております。足りないものなどありましたら、事務局までお願いできればと思います。以上です。

## <議題1：委員紹介>

- 井上部会長 それでは議事に入ります。今回は第1回目ということで、委員の先生方に自己紹介をお願いできればと存じます。大変恐縮ですが、まず、今泉副部長からお願いします。
- 今泉副部長 副部長を仰せつかっております名古屋市立大学の今泉と申します。非常に勉強になる会議だと思います。やはり、良いアウトカムを出せるように努めたいと思います。よろしく願いいたします。
- 古矢委員 岡山大学の古矢と申します。岡山大学に来てからもう5年経ちますが、その前は武田薬品株式会社という所におりまして、無事定年を迎えて、大学のほうに企業の知識と言いますか、私の短い経験を大学に伝えられればと思っております。大学に移りましたら、色々な先生方と御一緒す

る機会が増えまして、私のあまり役に立たないお話も少しでも役に立つのかなと思っております。どうぞよろしくお願いいたします。

- 荒川委員 筑波大学つくば臨床医学研究開発機構の機構長をしている荒川と申します。私も昨年の3月までは、東大病院のほうで20年ほど臨床研究、臨床開発の支援をしておりました。今度は筑波に移って、筑波大学だけではなく、その地区のシーズの育成をお手伝いするということでやっております。よろしくお願いいたします。
- 上田委員 愛知医科大学の寄附講座を担当している上田です。親委員会のほうで、希少がん対策専門部会のまとめ役を仰せ付かっておりますので、医薬品開発専門部会と非常に密接な関係がありますので参加させていただきました。どうぞよろしくお願いいたします。
- 太田委員 広島大学の太田です。親委員会のほうで私は2期から参加をさせていただいております。勉強させていただきますので、よろしくお願いいたします。
- 楠原委員 東京大学の楠原と申します。私も親委員会で、今期から参加させていただくことになり、創薬を勉強させていただければと思ひまして参加しております。どうぞよろしくお願いいたします。
- 松原委員 京都大学の松原と申します。薬剤部で薬剤部長をしております。同時に、京都大学病院の臨床研究総合センターの治験管理部長をしておりますので、是非、勉強して帰りたいと思ひます。どうぞよろしくお願いいたします。
- 梅澤副審査センター長 副審査センター長をしている梅澤です。どうぞよろしくお願いいたします。
- 林審議役 PMDA で新薬審査担当の審議役をしている林と申します。よろしくお願いいたします。
- 河野先駆け審査業務調整役 先駆け審査を担当している河野です。よろしくお願いいたします。
- 高子委員 AMED 創薬支援戦略部東日本統括部におります高子と申します。この仕事を始めて5年で、その前は第一製薬株式会社、あるいは第一三共株式会社で、創薬の研究所にずっとおりました。色々と勉強させていただきますので、よろしくお願いいたします。
- 後藤委員 理化学研究所の後藤です。私は、理研創薬・医療技術基盤プログラムディレクターを7年ほどやっておりますが、このPMDAの関係では、親委員会と上田先生の希少がん対策専門部会に出ております。本専門部会は、私のバックグラウンドと関係するということで、井上先生、矢守理事から招聘を受けたような形ですので、何かお役に立てればと思っております。

す。どうぞよろしく願いいたします。

○國澤委員 医薬基盤・健康・栄養研究所の國澤と申します。専門は免疫学やワクチン開発を行っております。色々と勉強できればと思いますので、よろしく願いいたします。

○岡部委員 東大創薬機構の岡部です。私は企業で 20 年ほどスクリーニング関係の仕事で万有製薬株式会社におりました。2007 年に東大に移って、そちらでもスクリーニングの基盤設備で、化合物ライブラリーやスクリーニング施設を担当しております。よろしく願いいたします。

○酒井委員 京都府立医大の予防医学の酒井と申します。若いころは、発がんの基礎研究を、井上先生などに教えていただきながらやっていたのですが、その後、色々な企業とトランスレーショナルリサーチをさせていただいております。今後ともよろしく願いいたします。

○井上部会長 ご講演いただく成宮先生と清木先生は後ほど御紹介いたします。

○事務局(江原) 事務局を担当している江原です。どうぞよろしく願いいたします。

○矢守理事 最後ですが、PMDA の審査及び科学委員会担当の理事の矢守と申します。少しだけ時間をいただいて、科学委員会について、既に御説明済みのところもありますが、若干説明させていただきたいと思っております。

科学委員会は 2012 年 4 月に出来て、今 5 年目に入っているところです。そもそも科学委員会がなぜ出来たかということについては、お手元の冊子を見ていただくと概要が書いてあります。PMDA は承認審査を行う組織ですが、今、イノベーションが非常に早く進む状況となり、近未来にやってくるであろう革新的な医療製品、医薬品、医療機器、これらについてどういう審査対応体制を取るかということは、PMDA にとって非常に重要なポイントです。最前線の科学的な知識をキャッチアップすることが必要です。しかし、それは審査スタッフにとっても必ずしも容易ではありません。科学委員会を作らせていただいた理由はまさにそこにあります。

一言で言えば、科学的応援団として PMDA に寄り添う形で先生方にお集まりいただいて、この委員会を組織しております。科学委員会は 2 段構造となっております。親委員会の組織がまずあって、親委員会でどんなテーマについてディスカッションするべきか議論します。そのテーマに基づいて、それにふさわしいトップランナーの先生方を招集して、専門部会を開くという形を取っております。2 年間で 1 期として、今、第 1 期と第 2 期が終わって、第 3 期の 1 年目という状況です。この第 3 期のテーマとして、本日のアカデミア創薬のボトルネックについてという問題がその 1 つです。それから、今、上田先生が部会長の希少がんの薬の開発につ

いてです。3 番目に、AI、人工知能がいかに医療分野にやってくるか、です。これらについてディスカッションしていただいて、できれば報告書のような形のものをまとめていただいて、PMDA の理事長、近藤宛てに報告をいただく形を取っております。少し長くなりましたが、そのようなわけで、これから1年以上にわたってお付き合いをいただくことになりましたが、どうぞよろしくお願いいたします。

<議題2：専門部会の趣旨について>

○井上部会長　それでは議題に移ります。まずはこの専門部会の趣旨について、私から少し御説明いたします。裏表ある参考資料に従って簡単に説明したいと思えます。矢守理事から少し御説明がありましたが、医薬品開発専門部会という名前ですが、副題としては「アカデミア創薬のボトルネックについて」ということで、これは古くから言われている問題点だと思えます。改めてここで、こういうものを取り出してきたということは、もう少し焦点を絞ってやってみようかということもありまして、こういう議題を考えています。

1枚目の下の図を見ていただくと、これは Basic Research、その絵ですが、基礎研究から Clinical Trial に行って、薬として開発される一連のプロセスを並べてあるわけです。その基礎研究から応用研究、Non-clinical Study、Clinical Trial となっていくと思えます。この段階が基礎研究の研究者が何かシーズを発見して、その後でどういうふうにするとうまく薬の開発にいくのかというのは、私は完全に基礎研究者ですが、基礎研究者側は非常に分かりにくい部分もあると思えます。どうやったら効率よく薬に向かっていけるのか。1つは企業とどういうところで接点を持っていくのかとか、そういうところもよく分からなかったわけです。そういう基礎研究者の立場に立ったときの問題点、最後は薬までいきたいわけですが、そういうことについて少し考えて、これを日本としてきちんと進めていくにはどのようなシステムが必要だろうかということまで掘り下げられれば良いと思っております。

裏を見ていただきますと、「論点」が5つありますが、これを全部説明すると時間がかかりますので、1)、3)、5)だけ触れたいと思えます。

1)は、基礎研究者が、シーズ候補の選定から創薬の方向性や戦略を決め、企業との連携を始める比較的早い段階に存在するボトルネックについて具体的に検討して、それに対する今の国の施策等の問題点や、今後どうすべきかという提案を目指すというのが1つです。

3)は、このような基礎研究者、あるいは創薬のプロセスを効率良く進

める色々な国の創薬関連プロジェクトというのがいくつかあると思います。そういうものは本当に有意義に動いているのか、連携がなされているのかという問題点があります。

5)は、このようなことを検討して、本部会から提案できる内容で、例えば基礎研究者が正しい創薬の戦略について十分周知され、より良いベンチャーの起業も増えると思いますが、そういうことが期待されるような、そういう方向性を打ち出していければと、理想では思っております。

まずは、ボトルネックについて、わりと初期の基礎研究者から企業にバトタッチできそうな時期のボトルネックについて洗い出しをして問題点を絞っていきたいと考えております。これは今思っている全体の流れで、この議論の中でどのようになっていくかというのは、また期待しているところです。そういうような方向性で一応行きたいと思っております。

今回は3人の先生方に、いずれも基礎研究から薬の開発までを経験され、非常に成功を収めておられる先生方にお話をいただきたいと思っております。まずは医薬品開発を俯瞰するために、京都大学大学院医学研究科創薬医学講座を2017年から開講される成宮周先生をお招きしました。先生は大変御高名な先生ですので、業績等を御説明する必要はないと思っておりますが、京都大学医学部長・医学研究科長を経て、現在は京都大学医学研究科特任教授、同メディカルイノベーションセンター長をなさっておられます。

本日は、「創薬のボトルネックと産学連携」についてということで、御講演をいただきたいと思っております。先生、よろしく願いいたします。

### <議題3：創薬のボトルネックと産学連携について（京都大学 成宮周センター長）>

○成宮特任教授 御紹介ありがとうございました。今、井上先生が言われた基礎研究者が企業との連携を早めるためにはどういうボトルネックがあるかということ、企業が自分たちのものをいかにすれば臨床開発に進められるかという問題と、ある意味で共通の課題なので、今日は「創薬のボトルネックと産学連携」という題で、企業が抱えているこの問題について、いかに産学連携が促進できるかということをお話します。それは井上先生が言われた基礎研究で出てきたものをいかに早く、企業に興味を持ってもらって開発を進めるかということに通じると思っております。

（スライド1）今、私の紹介の中に、1つ抜けていた点がAK Projectの執行責任者という立場です。これはアステラス製薬株式会社と京都大学が一緒になって行っているプロジェクトで、私は今、この拠点執行責任者をやっております。ただ、以下で述べますことは、このプロジェクトを

通じて得た私の個人的見解で、AK Project、京都大学、ましてやアステラス製薬株式会社の意見を代表するものではないということをお断りしておきます。

(スライド 2) AK Project は 10 年前の 2007 年に始まりました。その頃は 2010 年問題が目の前で、企業の生産性が落ちており、この克服のためには、オープンイノベーションをやらなければいけないということで、私どもの提案を当時のアステラス製薬株式会社社長であった竹中登一氏が賛同してくださって、科学技術振興調整費に基づくプログラムで AK Project を実施することになったわけです。

(スライド 3) この 2010 年問題に代表される企業の課題は、最近、少しは良くなってきているとはいえ、本質的には変わっていないと思います。それでは、企業の R&D の何が問題で、オープンイノベーションで何をやれば良いのでしょうか？このスライドは、企業の R&D の現状を表したものです。ここでは、アステラス製薬、武田薬品、第一三共、エーザイ（株式会社は略）の我が国の製薬を代表する 4 社が、2007 年から 2011 年上半期まで臨床試験を行った中で、最終的に失敗したものの数と理由を挙げています。全体で 99、100 近いものが臨床試験を失敗していますが、どうして臨床試験を失敗したかという理由のうち、効果なしというものが多く、44 件で半分程度を占めています。次が、経済的理由で約 30 件です。このことから分かることは、企業は極めて多くの臨床薬の候補物質を作っているということです。この中で、重篤な副作用を示すものはほとんどないことから、企業の毒性評価能力の向上も分かります。

(スライド 4) 一方、それにもかかわらず、極めて多数の薬物が中止されており、その理由の大半が効果なしと経済的理由が占めているということが明らかになっています。では、効果なしと経済的理由は何でしょうか？この臨床試験の段階での効果なしは、ヒトを対象にした POC 試験、第 2 相臨床試験で無効であったことを意味します。この時点で使用された薬物は、細胞系でのスクリーニング、次いで対象疾患の動物モデルでの前臨床試験で有効性が確認された薬物です。即ち、基礎実験から予測される有用性や動物モデルでの薬効が臨床予見性に欠けるということを示しております。

これから出てくる問題点としては、臨床試験で転げないような臨床有用性の担保をどうするかということです。これは創薬研究の初期段階で当該分子の臨床有用性を検証することが大事であること、動物モデルだけでなく、ヒトの病気で働いている標的分子をどう発掘するかということ、即ち、ヒトの病気の生物学、ヒトの疾患組織からの出発が大事だという

こと、更に、動物モデルをヒト疾患にどう関連付けるために、よりヒト疾患に近いモデルの開発やモデルに近いヒト病態の探索といったことが必要だと教えてくれていると思います。

(スライド 5) 次に、開発段階での経済的理由とは何かということですが、これは、POC は取れたが、想定される薬価に比してコストが高すぎる場合、他社との競合に負けた場合、既存品との差別化ができなかった場合、また、対象患者の層別化ができず、以降の臨床試験で過大な経費が予想される場合などが当てはまると思います。既存品や他社の開発品と異なる独自性やコンパクトな臨床治験を実施するための層別化が欠けた場合を示します。

これから出てくる課題は、同一分野の既存薬物・競合品と差別化できる独自性のある薬物をどう作るかということで、他の会社が気づかないようなアンメット・メディカル・ニーズをどこで知るか。治療概念のパラダイムシフトをどう見つけ、起こせるか。パラダイムシフトがあったとして、それをもとにコンパクトな臨床試験をするためのバイオマーカー探索とバイオマーカーを用いた層別化をどう行うかということになると考えます。

(スライド 6) これから分かることは、意外にも製薬会社はどこも同じ情報に基づいて薬物開発をしており、その結果、早いもの勝ちということになってしまっており、日本の会社は負けることが多いということではないでしょうか。私どもも、創薬環境について最初からこういった認識を持っていたわけではありませんが、こういった背景下に 2007 年、京都大学とアステラス製薬株式会社が科学技術振興調整費によるマッチング・ファンドを利用して、AK Project という拠点形成を行い、その中で、革新的な医薬品を産み出す試みを開始しました。

(スライド 7) AK Project は、京都大学の基礎構内にある B 棟で実施されています。この建物の地下 1 階から地上 3 階まで 2,000 平米に創薬医学融合ラボを置き、アステラス製薬と京都大学の研究者と一緒に研究する拠点を作っています。ここで、多いときには、アステラス製薬の社員 17 名を含む 120 名ぐらいが共に働いてきました。これに加え、アステラス製薬の筑波研究所にはサテライトラボという、このプロジェクトに協力してくれている virtual な組織集団があり、延べ 100 名以上が関与してきました。

(スライド 8) 創薬融合ラボには、多いときには 10 以上あった若手 PI のグループに加え、私と湊長博先生と坂口志文先生の 3 つの中核グループが、各々、新規創薬標的の探索と同定に当たってきました。アステラス



製薬のチームは、アッセイチーム、前臨床チーム、オミックスチームと3つがあります。この融合ラボの活動と並行して、5つの臨床科や病理部との学内共同研究を行い、出てきた創薬標的のバイオマーカーや適応症などの探索、臨床有用性の検討を一緒にやるという体制でやってきました。

(スライド 9) 拠点での創薬研究の指針として、創薬の新規性を担保するため、実際の病態からの発想、最先端の医学知見へのアクセス、薬物を使つての dissection を行い、治療概念と治療のパラダイムシフトを目指すこと、これにより、新規のメカニズム・シグナル伝達経路、新規の生理作用・生理活性物質に基づく薬物を創成するという考えでやってきました。

もう1つ大事なものは、単発の創薬研究に終わらず再生産可能な創薬研究を行うということです。後で説明しますが、今の製薬会社の研究は、研究ではなく作業になっていると思います。あるテーマで一連の実験を流して、駄目だったらおしまいという作業化をしているようです。そうではなくて、1回で終わらずに、駄目だったら、それを基に次を考えて研究し、これにより自ら新しい科学を創造して、その中で新規の標的を見出すという螺旋モデルを形成し、創薬研究に従事する者に研究の喜びを見出させ、力を発揮させるということを基本にしてやってきました。これにより、創薬研究を通してヒトの病気・病態について新たな知を発見出きると思います。これらの基本方針に加え、臨床現場からアンメット・メディカル・ニーズを拾い出すこと、また、日本社会の少子高齢化に対応する創薬、不妊医療や先制医療創薬を考えることにしています。

(スライド 10) 具体的な産学連携の実践で大事なものは、アカデミアの知を企業の創薬研究につなぐということと、企業既有の薬物・抗体を拠点の研究で臨床につなぐという双方向性のアプローチです。

(スライド 11) 先ほど申したように、企業の最大の関心事は、現在研究している薬物標的が、本当にヒトの病気で働いているかです。これに対しては、ヒト疾患組織を用いた解析で臨床での有効性と独自性の担保をする。あるいは基礎研究を臨床に戻すトランスレーションと臨床から出発して基礎へ戻すリバーズ・トランスレーションを併用する。更に、臨床サンプルで作用メカニズムに基づくバイオマーカーを探索するという研究活動を行っています。

(スライド 12) AK では、大学と企業の創薬技術の融合を謳い文句としていますが、では、創薬技術の融合とはいったい何でしょうか？このスライドで右側が企業の持っている技術で、左側が大学の持っているリソー

スです。大学のリソースにはもちろん基礎医学研究もありますし、それに基づいた疾患モデル動物もありますが、医学部の強みは、患者さんの標本やある疾患の患者コホートとかのリソースです。企業は、普通はそれらにアクセスできません。最近、AMED の GAPFREE というプログラムで同様の産学連携が行われていますが、これは、AK でやってきたことを取り入れていただいていると我々は考えています。要は、京大では、AK の進行と軌をいつにして、各臨床科が整備した疾患別の患者さんのコホートとか病理部の病理組織のリソースをセンター化し、それらを学内共同研究で外部利用できる体制が整ってきたということです。

(スライド 13) これを用いて AK で研究開発を行った 1 つの例として、関節リウマチの新規薬物の開発を紹介します。関節リウマチは、抗 TNF $\alpha$  薬とか、抗 IL-6 薬が既にあるからこれ以上要らないという意見もありますが、これら抗サイトカイン薬で治療した後に残る残存性滑膜炎が最終的に骨破壊を起こすことが報告されています。我々は、これを対象に、この研究を実施しました。方法としては、関節リウマチ患者さんに由来する滑膜細胞を用い、これを三次元で培養する系を確立しました。この三次元培養系では、リウマチのパンヌス組織に近い多層の滑膜組織が形成され、これを用いて、このような病的組織形成にどういう分子が働いているかを推定、この分子の存在を実際の病理組織で証明し、この分子に働く薬物をアステラス製薬の既存薬物の中に発見しました。上記培養系でこの薬物の *in vitro* の薬効を確認して、確認できた時点で第 1 相臨床試験を開始しております。それと同時に、拠点では、この分子が病態でどう働いており、薬物がどうして効果を出すかという作用機序の解析を実施しました。更に、作用機序からバイオマーカー候補分子を推定、患者コホートの検体を用いてバイオマーカー候補分子の測定とそれに基づく患者層別化の検討を現在行っています。

上記の探索がどうして可能かと申しますと、京都大学の中にリウマチセンターがあり、そこに経年的に数千例の患者さんの臨床データと検体が集積されているからです。ここにはイメージングのデータもありますし、これらと照合して、バイオマーカー候補が病態と一致して動いているかを、検討することができます。現在、この薬物の第 I 相臨床試験をやっており、これが、あと 1、2 年で終わるので、その後、第 II 相の POC 試験を行うときに、バイオマーカー候補分子の挙動と治療効果を併せて検討するとことを計画しています。

(スライド 14) このスライドは、AK でのヒト臨床検体を使った別の研究例を示しています。これは免疫内科とアステラス製薬のオミックスグル

ープの共同研究です。免疫内科は、色々な自己免疫疾患の患者さんを診療しています。この研究では、各種の全身性自己免疫疾患、全体で 22 疾患の一つ一つで数十例の患者さんの検体を収集し、これをマルチオミックス解析に供することにより、そのパターンから疾患カテゴリーを細分類し、分類した各グループでの病態関連候補分子の抽出を行うというものです。抽出分子について、現在、裏付け実験を実施中で、創薬標的の可能性を検討しています。また、並行して病態モデル動物と臨床検体の比較オミックスを行うことで、モデルの有効性の検討もできます。これは、患者さんの体の中で実際に働いているものを抽出して、それから薬物を考えるという試みです。

(スライド 15) これらの試みで明らかになった創薬の産学連携での大学の役割として大事な要素は、基礎研究を会社に結び付けることに加え、病理組織リソースや疾患コホートの患者検体での検討です。即ち、大事なのは、大学医学部に患者さんの検体があるということです。この経験から、私は、附属病院の各臨床科それぞれで疾患ごとの患者さんのコホートを作ってもらおうというのが非常に大切だと思いました。何等かの対象疾患を考えた場合に、その疾患の患者さんの検体を調べることができること、また、それと対応した疾患モデル動物の作出センターがあることも大事だと思っています。

(スライド 16) 上記病理組織のリソース・解析センターの考えられる要件を示したのがこのスライドです。まず、サンプル採取から保管までを標準手順書に基づいて品質管理するということ、このとき、患者さんから研究パートナーとして Informed consent、即ち、包括合意、を得ていること、登録された症例ごとに標準化された臨床情報・解析情報の裏付けを整備した Database があること、さらに、これらのアーカイブサンプルに外部がアクセスできるような仕組み・制度を作ること、などが必要な要件と考えています。

(スライド 17) 次いで、疾患コホートの要件ですが、これは、大学病院などの臨床科で継続的にフォローされている特定疾患の患者集団を指し、その要件としては、ここに属している個々の症例毎に病歴、生活履歴、投薬履歴、検査・画像診断データ、時系列かつ高品質な臨床情報が付いているということ、これとリンクした高品質な臨床検体の収集・保管がされていることが大事と考えます。疾患当たり数百から数千程度の患者数が望まれます。

(スライド 18) 創薬で大事なものは、治験までの前臨床研究を動物実験で終止するのではなく、このような臨床リソースを利用してヒトの疾患生物

学を作り上げ、新規の知を集積するとともに、そこで標的の妥当性を検討することと考えております。

(スライド 19) このようなアプローチは、ヨーロッパでは EU と欧州製薬工業会が一緒になり展開している IMI (Innovative Medicines Initiative) でも行われています。ここに示したように、IMI には非常にたくさんのテーマが走っていますが、例えば、喘息の研究では、Unbiased biomarkers for the prediction of respiratory disease outcomes という形で、気管支喘息を喀痰の transcriptomics/proteomics/lipidomics で 3 病型に分類するというをやっています。今後の喘息治療と薬物開発を考える際に、非常に大事にヒトの情報を提供しつつあると思います。

(スライド 20、21) IMI は進化しておりまして、今は第二期に入り、IMI2 と形で実施されています。この 2 つのスライドにありますように、第二期でも第一期と同様、ヒトの組織を使った解析が大事だということを謳っております。

(スライド 22) AK の話に戻りまして、もう 1 つで私が留意している点が、好奇心をもとに行う科学研究と企業の創薬活動をいかに調和させ、薬物の新規性を担保するかということです。このことは、ある面で、どうして企業の創薬活動が面白くなくなったのか、ということに通じると考えています。

(スライド 23) 私の専門は薬理学でありまして、薬理学、Pharmacology、というのは、もともと標的は不明で、化合物の活性から出発し、その作用メカニズムを明らかにする学問でした。それに対して、20 年ぐらい前から Reverse Pharmacology ということが言われております。これはゲノム上の遺伝子にコードされる標的として薬物を開発し、その薬物の応用を考えようというものです。ゲノム解読以来、創薬企業はこぞってこの方向に走り出したことがあります。これによって企業での研究はステレオタイプ化し、創薬が作業化する一方で、基礎研究は衰退しました。これが製薬企業の研究についての私の見解ですが、当たらずとも遠からずと思っています。

このような見解に立って、私は、AK で行っている Open Innovation は、企業でできない創薬の実験工房と位置づけており、対象領域、疾患にこだわらず、サイエンスベースで研究を行っています。もう 1 つ注力しているのは、表現型スクリーニングです。

(スライド 24) 薬理学者として私が強調しているのは、薬の開発というのは一方向に流れるものではなく再生産サイクルを形成して発展していくし、発展させなければいけないということです。薬理学は、薬、化合

物、毒素を用いて、body functionのdissectionを、生体機能を解剖する学問です。このdissectionによって、そこで働く原理とかメカニズムとか分子を同定して、これに対して薬を作る。これがうまくいけば、臨床薬として新しい治療の一助になるでしょうし、うまくいなくても、それをツール化合物にして次のサイクルを回すことができます。私の薬理学の先生であるジョン・ベインはbradykininをpotentiatingする蛇毒から出発して、蛇毒の作用を肺循環で明らかにし、これによりkininの分解酵素とangiotensinの変換酵素は同じであるということを見出して、これに蛇毒が働いていることを明らかにしました。この蛇毒の構造からACE inhibitorが作られ、これが、angiotensin receptor blockerに発展して現在の高血圧治療の大きな柱を作り上げたわけです。こういう例は枚挙にいとまがなく、例えばヒスタミンH1拮抗薬で阻害されないヒスタミン作用の検討からH2受容体が発見されて、H2 antagonistができたのも一つです。

これらは、最初から標的が決まって、それに対して薬を作っていくのではなく、活性を見つけて、そこで働くものを見出し、それに対して新しい薬物を作るというアプローチです。

(スライド 25) AK 拠点で行われている化合物から出発する創薬研究としては、化合物による制御性T細胞誘導の研究、化合物によるSLEモデルマウスの病態制御の研究、化合物によるフィラグリン誘導とアトピー治療薬の研究などがあります。

(スライド 26) 例えば1番目のTreg誘導化合物の研究は坂口研と一緒にやっているものです。これはまずTreg誘導アッセイを確立しました。これは、簡単なアッセイで、ナイーブT細胞を取ってきて、それをCD3抗体、CD28抗体でTCR刺激をして、それに化合物ライブラリーを加えてTregを誘導する物質を同定するというものです。

このスクリーニングで、実際にTregを誘導する化合物が同定できました。これを用いて、次は、どうしてその物質がTregを誘導するかというメカニズムを解析し、これまで未知のメカニズムが解明できました。現在は、このメカニズムで同定できた標的に対して化合物を最適化することを行っております。最初見つけたものには少し毒性があるので、その毒性と乖離できるか、最適化してできるかということをやっているのです。それと同時に、前臨床実験による有用性の検討を行っております。毒性がミニマムになって、実際にTreg誘導できるものが見つければ、色々な免疫疾患やアレルギー等に働くまったく新しい薬物が創出できるものと考えております。

(スライド 27) これらから得られる一番大事なメッセージは、「くすりはサイエンスを創り、サイエンスはくすりを創る」ということだと思います。これは、PMDA の科学委員会にとっても一番大事なポイントではないでしょうか。既知のサイエンスからだけ薬を創ろうとすると、色々なところで他人とぶつかってしまいますし、新たな科学知見を生み出すこともできません。ここに居られる後藤先生のタクロリムスは新しい科学的知見を生み出し、このサイエンスが次の薬を創ることに貢献するわけです。創薬をやる者はこのような薬のサイエンスの力を信じてやらないといけないと思います。

(スライド 28) もう 1 つ大事なものは、臨床現場からのアンメット・メディカル・ニーズの拾い出しです。ここでは、臨床家の視点が大切ですし、日本が急速に高齢化していく状況下、健康長寿社会を実現するための先制医療も大事になってきます。これは PMDA にお考えいただかなければいけないのですが、先制医療というのは言葉としてはありますが、先制医療をやるための治験をどうしたらよいかは、大問題と思います。

(スライド 29) 私どもが AK でこの観点から行っている 1 つのテーマが脳動脈瘤です。このテーマには PMDA の近藤理事長も脳外科医として関心を持ってくださっています。脳動脈瘤は、くも膜下出血の主要な原因で、くも膜下出血は御存じのように死亡率が 50% という重篤な疾患です。くも膜下出血の頻度は、全死亡の 1.5% を占めており、この頻度は医療の進展にかかわらず、まったく減少していません。また、生産年齢層の突然死の原因でもあって、社会的損失が極めて大きいとされています。この原因疾患である脳動脈瘤は、一般人口の 2~5% に存在しており、これが破裂しないようにするのは人類にとって非常に大事です。これに対する動物モデルがあります。我々は、このモデルを用い、脳動脈瘤が拡大しないようにする薬物を 2 種類見つけています。その一つの効果を次に示します。

(スライド 30) どうして薬物による脳動脈瘤の制御が可能かというところ、脳動脈瘤は、血管壁の慢性炎症なのです。ここに示したように、血管壁で NF- $\kappa$ B の活性化が見られて、MCP-1 が発現してマクロファージが浸潤している慢性炎症であって、この慢性炎症を制御すれば、動脈瘤の拡大は抑えられるという可能性が出てきたのです。実際、ここで見られるように、私たちの見出した薬物で実験的脳動脈瘤は進展が抑制されます。しかし、こういうものを治験するときには、様々な課題があります。Endpoint は破裂の抑制ですが、これを指標にして治験することは実際的ではありません。では、何をマーカーにして治験できるのでしょうか？ 実際、

医師主導治験を考え、PMDA に薬事戦略相談をしたのですが、はっきりしたサロゲートマーカーがあるかを問題にされました。さらに、先制医療は、非常に時間もかかりますし、層別化次第ですが、全体の発症率が低いときに、all comer の治験を民間の会社ではなかなかできないということもあります。サロゲートマーカーを何にするのかということも含めて、健康長寿社会目指すからには、先制医療が抱えるこれらの問題について AMED も PMDA も十分に考えていただかなければいけないと考えます。

(スライド 31) これについて、我々が行っているのは血管壁に集積するマクロファージのイメージングです。これによって、マクロファージの集積が破裂と相関することを明らかにし、サロゲートマーカーとしての位置づけの科学的根拠として、もう一度 PMDA に薬事戦略相談に行こうということにしております。以上、多岐にわたりましたが、現在、問題意識として持っていることをざっとお話ししました。

○井上部会長

どうもありがとうございました。この好奇心に基づく基礎研究あるいは科学研究と創薬活動とをいかに調和するか、というところを先生が目指しておられるのは素晴らしいと思います。もし、御質問やコメント等ありましたらお願いいたします。もし参考にしていただくとすると、資料 1 を後藤先生に御提供いただいたのですが、医薬品開発の各ステップということで、医薬品開発のステージをシーズ段階、リード段階、臨床段階と分けて、どういうステップがあるのかということを整理していただいた表になっています。

それからもう 1 つ、資料 2 のほうは用語の解説ですけれども、こういう創薬研究において出てくる言葉についてまとめてあります。\*印のところ、基礎研究、シーズ、ターゲット、リードというのは、人によって多少解釈が違う点があるということで、この部会の中でもいずれ統一した、それぞれの単語の意味というものをきちんと定義していきたいと思えます。

それでは、成宮先生の御講演への御質問、コメント等ありましたら、お願いいたします。

○後藤委員

成宮先生、どうもありがとうございます。この専門部会を井上部会長が立てられたのは、アカデミアから創薬コンセプトの部分を企業に持っていくと、何かわけが分からず拒絶される。あるいは企業出身者の多い、高子先生もおられるけれども、例えば AMED の創薬支援ネットワークのほうに行ってもなかなかテーマとして取り上げられにくいというお話がベースにあったと思えます。

成宮先生、先ほど AK も含めてその辺を改善するために、企業と大学の間でこのような産学連携の創薬プロジェクトというのを立ち上げて、ず

っとやっておられますが、それでも企業との間では、結構企業が言うことを聞かない、あるいは途中でスタックしてしまうとのお話でした。先ほどの井上先生の質問と言うか疑問点という部分に、どのようにレスポンスされておられるのか、ちょっとお聞きしたいのですけれども、よろしく願いいたします。

○成宮特任教授 やはり企業は、利益が出るかということが一番ポイントですので、皆さん御存じの TPP、ターゲットプロダクトプロファイル、という言葉がありまして、あるものを作ったときに、そのものがどれぐらいの患者さんがいて、それに対する臨床治験の費用はどのぐらい掛かって、今ある薬物に対してどれぐらい優位性があるかを気にするのですよね。そのところで、AK でも、すれ違いがかなりあります。また、企業の方はよく KOL というキーオピニオンリーダーの意見を言われるのですが、この KOL の見解にしても、我々の大学の臨床現場とすれ違いがあることも多いですね。

問題は、やはり治験にお金が掛かるということで、治験に 3,000 億掛かってはやっていけないとか、そういう話が常に出てきます。この後、清木先生はがんの話がされますけれども、がんのほうは、ゲノム変異などでの層別化など、非常にそこが分かりやすいということがあって、企業は皆さん力を入れておられるのだろうと思います。ですから、最終的に会社をお願いするときには、患者集団がこうでという本当にそこまで私ら、基礎科学者が考えなくてはいけないかということまで考えて話さないと、なかなか納得していただけないですね。

2 番目は、井上先生が言われたアカデミアのもの、基礎研究そのまま持っていてもなかなか相手にしてくれないということなのですが、それは今申しましたように、基礎研究だけから持っていくと、「本当に臨床で働いているのですか」と、「臨床有用性の検討は済んでいますか」ということを聞かれるのが 2 点目です。

もう 1 つ、企業が気にするのは再現性で、大学のデータは往々にして再現性がないということで、再現性の担保のため、ちゃんとしたデータ管理、信頼性保証をしなくてはいけないと思います。その前の臨床有用性の検討は、基礎研究だけやっている人間ではできないので、先ほど述べた疾患コホートとか病理リソースを公的に整備し、これに対するアクセスを確立することが大切だと思います。後者は文科省でも議論していて、創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業の第 2 期のプラットフォームではこれを作ったらどうかということに議論は進んでいます。自分の標的分子がこの疾患で働いているか関心を持った人が、その病気の疾患組織でその分子が存在しているかを検証できるような基盤と体制を日本の中



で立ち上げるということですね。

もう1つは、企業と一緒に治験までできたら非常に良いのですが、できなかった場合、特に Re-purposing など既存薬物の作用を見出した場合などは、これに対する医師主導治験が色々なところでできるようにするのが大切だと思います。これも橋渡し研究拠点というのを文科省が作っていますけれども、これらの場所でもっとそういうことができるようにすべきであると考えます。

○井上部会長      ありがとうございます。先生、私から質問なのですが、例えば、動物実験をやって良い成績を取っても、本当にその域かどうか分からないということになると、基礎研究者としては一体どの辺までやると企業に興味を持っていただけるのかというのが、すごく何か膨大な実験をしないと。

○成宮特任教授    そうですね、先生がおっしゃるとおりで、確かにこれを持っていくと思うと、私ももともと基礎科学者なので、原理さえ明らかにしたらやってくれるだろうと思ったら、なかなかそれだけで動かないというのが現状だと思います。これは酒井先生もそういう苦勞をずっとされて、ですから、どの企業が感受性を持っているかということもあるかと思えます。

○井上部会長      ほかに御質問はありませんか。

○上田委員        先生の AK プロジェクト、私も最初から注目して参加させていただいたこともあるのですが、今、先生のこのモデルが日本の1つのモデルになって、色々な大学がそういう企業とのドッキングを進めている。そういうことの1つの範囲を示したと思うのですが、逆に言いますと、先生のように色々な幅の広い研究ができたときに、一企業とそうやってドッキングすることに関する、かえって基礎研究者としての弊害、もう少し、例えば先ほども色々な大きなプロジェクトがございましたよね。A 社が良いかどうかということとのフィッティングの問題があるかと思うのです。その辺に関しまして、かえって弊害はなかったのか。

それからもう1点は、今度は収束されますね。その後は、今のオンゴーイングは自主的に自分たちで新しいものを開拓すれば良いのか。その辺が今、どういう見通しになっていらっしゃるか、教えていただければと思います。

○成宮特任教授    ありがとうございます。色々なレベルがあると思います。今回のこのプロジェクトに関しては、最終的に製品まで出すということを目的にしたので、その場合はやはりコンソーシアムということはなかなか難しいと思います。しかし今、先生から御指摘があったように、ずっと興味が一

致するかというと、必ずしもそうではないということで、やはりその中で葛藤も出てきます。自分たちはこういうことを見つけて、こうしたいのだけれども、これは私どものプライオリティから外れましたと言われたこともあり、二階に上がって梯子を外されたような思いをすることもあるのです。

それは大学関係者としては、やはり非常にやり切れない思いもするのですが、今回 AK が終わる時点でそこは知財として整理しまして、あるものについてはアステラス製薬の了解のもと他社に持っていても良いことにしてあります。そういうところで少し会社を変えてやらなくてはいけないテーマもあります。また、研究のある種のところまではコンソーシアムでできるのですけれども、例えば、IMI でやっているヒトの各種疾患のパーспекティブを解析するのはコンソーシアムでやるということもできると思いますが、そこまで日本の会社がやってくれるかということはあると思います。

<議題 4 : トラメチニブの創薬について (酒井委員) >

○井上部会長     ありがとうございます。まだまだ御質問等あると思いますが、今日は 3 人の先生方に話していただきますので、次に移りたいと思います。次は医薬品開発の成功例についてということで、京都府立医科大学の酒井委員に御発表願いたいと思います。酒井先生にもさっき私のことを紹介していただいたのですが、古くからよく知っております。今もなさっているかもしれませんが、昔からがん抑制遺伝子 RB の遺伝子発現制御というので、すごく基礎的で重要な仕事をされております。では、酒井先生、よろしく願いいたします。

○酒井委員     京都府立医大の酒井と申します。 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

ちょうど時間となりましたので、謝辞も省略させていただきます。ありがとうございました。

○井上部会長

御質問、コメント等はございますか。

○古矢委員

少しだけ製薬企業の言い訳をさせていただきますと、先生は素晴らしい cell-based assay で、phenotypic スクリーニングを見つけられたと思うのですが、一般的には製薬企業というのは、いわゆるゲノム創薬という、言葉はきれいなのですがターゲットははっきりしていて、cell-free の assay で、何とか High-throughput screening を使って、これをやると構造活性相関が取りやすいと。Medicinal chemist が非常にそちらを好むということもあって、現状はほとんどが cell-free の assay 系になっているというわけです。だからこそ、冒頭に成宮先生から紹介いただいたような、薬効不十分でドロップするものが増えてくる。どんどん臨床の現象と乖離してくるということが起こっているのではないかと思うのですが、要は cell-based assay というのは再現性の問題であったり、コストがあったり、数のはけなかったり、非常に問題点、課題点もあるということも思うのですが、先生は非常に素晴らしいのを見つけられたと思うのですが、一般論として、このようにやったら良いのではないかというお考えがあれば、是非お聞かせいただければと思います。

○酒井委員

[Redacted text block]

[REDACTED]

○古矢委員 非常にポイントを御紹介いただけて、私はこの専門部会に初めて参加させていただきましたが、解決策というか、提言につながるような御示唆をいただけたのではないかと個人的には思いました。ありがとうございます。

○高子委員 私どものほうにも、結構先生方は phenotypic な assay を持っていて、それをどうやってスクリーニングをして、例えばヒットであるとかリードだとか、そういうところに展開するかというのは非常に悩ましいのですが、先生の MEK の系というのは、どちらかというと言現増強のようなものを見つけるので、昔、私がか会社にいたときは、どちらかというと言現抑制で、そうすると色々なものが引っ掛かってしまって、そこから本物がなかなか捕まりにくいという。

○酒井委員 毒物が引っ掛かりやすいですね。

○高子委員 そうです。ですから、先生のアイデアで、先生の系というのは、そういう意味では、特異的な活性化剤を見つけるにはすごくよかったと。そういうものを、そういう Phenotypic な assay であったり、そこから標的を同定したり、同定することで化合物展開を進めることができるということで、非常にうまくいった実例で、非常に短期間で薬まで結び付いたのだと思います。

非常に参考になりまして、私たちのところでも、先生方のアイデアをどうやって、例えばリードまで持っていくとか、非常にハードルは高いのですが、そこは考えどころだなという気がしました。どうもありがとうございました。

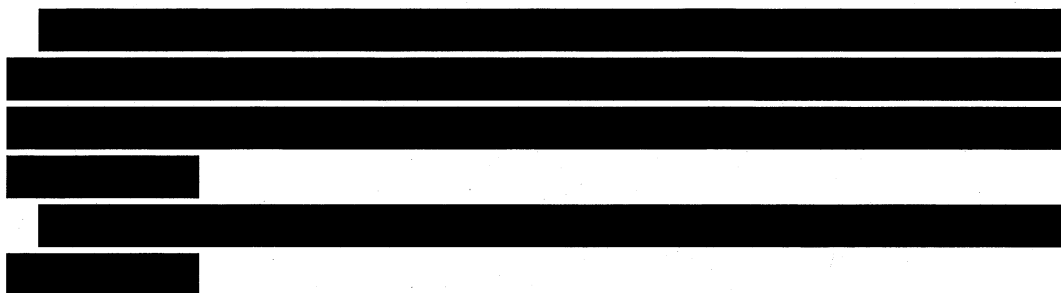
○井上部会長 ほかにございますか。

○今泉副部長 お話を聞いていて、

[REDACTED] 大抵の先生方は結局それで引き下がってしまっているのが多いです。先生のは基礎のデータがすごくしっかりしていたからそれで説得できたので、それが一番あれだと思うのです。

結局、それをある程度何回か繰り返すと、その研究者はこれなら自分でやりたいというので、今の方向であるベンチャーを起こすとか、小さなところで、自分の考えでやれるところでやりたいという方向になっていくと思います。外国はそれである程度成功しているから、日本もそういう方向に行くのかもしれませんが、そういうことに関する考え方はいかがですか。

○酒井委員



<議題5：次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム（P-DIRECT）での経験から（金沢大学リサーチプロフェッサー 清木元治 東京大学名誉教授）>

○井上部会長     ありがとうございます。企業とどうやってやっていくかという原点のようなものがそこにはあるのかもしれませんが。これは後でもう少しお話をお聞きしたいと思います。

次に、金沢大学・リサーチプロフェッサーの清木元治先生から、「次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム（P-DIRECT）の経験から」ということでお話いただきしたいと思います。清木先生は、私はよく存じておまして、私の先生です。MT1-MMP という metalloproteinase を発見されて、それが、がんの転移にすごく関係あるということで、それを中心に創薬をされているということです。よろしくお願ひします。

○清木名誉教授    ただいま御紹介いただきました清木です。私は前のお二人のように成功経験のようなものを御紹介するのは少し違います。つい先日、井上先生から、この専門部会に出てほしいという連絡をいただきまして、そのとき、メンバーには創薬の専門の方が多いので、基礎研究者としてボトルネックを実際に体験して困ったような経験談を聞きたいと言われました。それで、平成26年度に終了をいたしました次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム（P-DIRECT）での医薬品開発研究事業の運営経験をお話しすることにしました。

P-DIRECT というのは、AMED がスタートしてがん研究課が担当しているジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトを構成する事業の1つであり、革新的な医療開発に向けた事業の中での医薬品開発部分を担当しています。

基礎研究から始まって、医薬品開発に向けた応用研究、非臨床、臨床研究・治験、実用化と進むわけですが、P-DIRECT は文部科学省で推進された事業が AMED に引き継がれたものとして、独創的な基礎研究に基づいた開発研究の非臨床部分をカバーします。

臨床応用の部分は、厚生労働省の事業から AMED に移管された革新的がん医療実用化研究事業で担われるという役割分担になっていました。も

っとも基礎的な研究については、文部科学省の科学研究費によってサポートされています。

P-DIRECT では独創的な基礎的研究シーズを育成して、革新的な医療開発を目指して臨床に送り出せるようなリード化合物の取得を目指していました。また、リード化合物を製薬企業等に導出をすることも大きな目標でした。

P-DIRECT が始まった背景の一つには、平成 21 年度に科研費による「がん研究にかかわる特定領域研究」という事業が終了したことがあります。がん特定領域研究の終了に際して、がん研究の在り方検討会というのが開かれて、がん研究の現状と課題の整理があり、その後の事業で考慮すべき点が整理されたと聞いています。特定領域研究ではがん研究の学術的な成果が得られているが、臨床応用につながる橋渡し研究への受け渡しは必ずしもうまくいっていないことは反省点でした。この反省に基づいて始まった事業が P-DIRECT ということになります。そこでは、基礎研究から得られた研究シーズを医療シーズに展開するために、医薬品の元になるリード化合物あるいはそれに相当する医療ツールを取得することを目指していました。

本事業では基礎研究から創薬研究に向かう場合のボトルネックとして、基礎研究者が不得手とする開発段階を想定して、それらを専門家集団が無償でサポートする支援基盤体制を組みました。例えば、創薬標的と考える分子の POC を多数のがん細胞株を用いたパネルを使って効率よく検証したり、動物モデルを用いた評価を支援したりしました。また、化合物をスクリーニングするためのシステム開発、化合物ライブラリーの提供、スクリーニングの実施などです。抗体薬や核酸医薬の開発支援もしました。開発研究の進捗に合わせてタイミングよく支援を行うためには研究代表者に加えてプログラム代表者、グループ代表者、チームリーダー、支援基盤責任者が参加した個別課題ごとの会議を行いました。採択した 78 課題について複数回行うのは大変な労力がある作業でした。

一方で、リバース TR のほうは橋渡し研究において得られた知見を基礎研究に戻す逆向きの方向で、両輪を回すことにより医療開発を加速する計画でした。私は基礎研究から医療シーズへの展開を担当し、リバース TR のほうを間野博行先生が担当されました。全体の統括は野田哲生先生が担当されました。

P-DIRECT の出口としては、一つはジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトの後半への導出をめざしており、実際にドラッグリポジショニングの臨床評価に向けた複数課題を導出できました。一方で、企業へ

のライセンスについては、臨床開発のリード化合物を取得して知財とともに導出するモデルを期待しましたが、5年間で達成するには高いハードルです。企業への導出には、その前段階として共同研究を開始することが必須であるとの考えから、化合物の動物レベルでの薬効確認によるPOCが取得できた課題に関しては積極的に企業とのマッチング活動を行ってきました。実際に複数件が企業との共同研究に移行し、P-DIRECTによる支援との重複を避けながら並走関係に入りました。全体として事業の目標設定を達成できた形でP-DIRECT事業は平成27年3月に終了をしました。現在は事後評価を受けている段階にあり、近いうちに評価結果も公表されることと思います。

私自身はこの事業に関係するまでは完全に基礎研究側の一人にとどまっておりました。しかし、理研の長田先生が開発された化合物アレイを用いたスクリーニングはタンパク質の精製ができれば可能になるので、共同研究によって阻害剤を取った経験はありました。ところが、P-DIRECTの事業では創薬グループを担当しましたので、事業の初期から支援班のスクリーニングを担当する化学者の方々や企業での経験のある知財の専門家とプロジェクト管理体制の議論をする中で創薬のプロセスを学び、課題の推進に生かすことができました。お手元の資料はP-DIRECTの代表者会議等で配布した資料を参考までに提示させていただきました。

本専門部会の主題はアカデミア創薬のボトルネックを明らかにすることですので、P-DIRECTでは創薬事業を推進する側に立ちましたが、むしろ基礎研究者の立場から見るとP-DIRECT事業に参加した研究者たちはどのようなことを感じただろうかということを経験的な視点で述べさせていただきます。

現在では、P-DIRECTの次の事業として次世代がん医療創成研究事業(P-CREATE)が平成28年度からAMED内に立ち上がっています。両方の応募書類を拝見して感じたことの一つに申請書類の質の変化があります。P-DIRECTの時には創薬目標がはっきりせず科研費申請と変わらないものがたくさんありましたが、P-CREATEでは創薬に向けた方向性と取り組みが明快なものが増えており、P-DIRECTの経験が多くの応募者に共有されていると思いました。

採択課題への交付額は2-4千万円と比較的大型なので研究者のモチベーションは高く、採択後も各運営側リーダー及び支援班との間で個別会議を繰り返して創薬目標と戦略の軌道修正を行いました。この過程は双方にとって大変勉強になったと思います。また、阻害化合物を取得できると、これらを研究のツールとして使って、また新しいバイオロジーが深

められるというサイクルを体験できたことも大きな成果だったと思います。

そういう中で、研究代表者のシニアの先生方だけではなくて、研究室の若い人たちも会議に参加することがありますから、創薬に関する知識と意欲を持った若手が育って、将来的に新しい開発を担ったり、あるいはベンチャーを起業したり、企業との共同研究を担ってくれる人材育成に繋がったのではないかと考えます。

一方で、実際に薬になりそうな化合物を取得するのはなかなか大変なことだということも経験しました。薬効が動物モデルで確認ができたものでも、取れた化合物を製薬企業の専門家が色々な角度から見ると、問題を抱えており、企業へと導出できるようなリード化合物に展開することは容易ではない。一方で、スクリーニングの結果としてすでに薬として承認されている化合物が取れる場合もあります。これが薬化学の観点からは必ずしも優れた構造の化合物ではなかったりすることもあります。経験的な部分もあり、なかなか一筋縄ではいかないものようです。つまり、医科学分野の基礎研究者が自分の研究グループを中心にして創薬まで展開することには大きな限界があることを感じます。もともと P-DIRECT はそういうボトルネックを乗り越えるために支援基盤というのを作っていったのですが、まだまだ課題がありそうです。製薬企業に導出できるような創薬の観点から考えると、基礎研究から創薬研究に向かう、非常に早期の段階から創薬専門家の助けが必要ではないかと思えます。例えば、技術支援のためのマッチング会議には製薬会社での創薬経験を積んだ方からは、TPP とか TRP についての質問が出たりします。しかし、完全にボトムアップ型の研究をしている基礎研究者が、「これはひょっとして創薬に使えるシーズかな」と思っても、その時点で TPP ということはあまり考えていないのが普通です。そこに創薬の専門家が入ってくると、創薬開発に向けた的確な方向付けと研究戦略ができるようになると思えます。また、創薬は様々な分野の先端的科学技術を取り込んで成功に到達できる総合科学の結集ですから、基礎研究の最初の主役が最後まで主役であることは効率的な開発にはかえってマイナスになります。研究成果を次の開発者に的確にバトンタッチしていくことが開発研究には大事ですが、基礎研究者にはあまり馴染みのない点でもあります。

基礎研究者は新しい発見から生まれる新しいコンセプトを良い論文として発表したいと考えており、そのためには全力を尽くします。一方で、創薬研究で化合物のスクリーニングをすると多くのヒット化合物が取れてきます。それらのヒット化合物を異なる評価系で活性を確認する実験

を繰り返すことが必要になります。そのための研究費を貰っているのにやらなければならないのですが、研究者の気持ちとしてはまっすぐに前に進む研究ではないのでストレスフルなところがあります。どこまで自分自身が開発研究に必要な繰り返し実験に関わるべきか迷いを感じることもあり、その結果として取得したヒット化合物の評価に手間取る場合もあります。

もう1つ、大学は教育機関ですから若手の育成をしなければいけない。若手育成の非常に大きな部分に、論文発表、学会発表がありますから、開発に関わる内容は発表できないということが続くと彼らを開発研究に巻き込むことが困難になります。

また、開発研究には比較的高額の研究費が配分されます。その配分額に基づいて研究代表者は若手研究者を雇用したりしてチームを組みます。しかし、開発の方向性が見直しとなれば研究プロジェクトが打ち切りになることも起こります。これは企業では普通のことと思います。P-DIRECTのときにも3年目の中間評価で大幅な課題の入れ替えをやるべきだとの意見がありました。採択された研究者にとっては、こういう大型予算が打ち切りになると、研究室の運営そのものが突然困難になる事態に遭遇しかねません。P-DIRECTで採択する研究者は、優れた基礎研究を行っており、そのための資金は別に確保できているはずだと建前は考えています。したがって、開発研究が中止になっても基礎研究までは影響しないという立場なのですが、現実的には研究室運営に大きなダメージがあることは想像に難くありません。採択課題をどう打ち切るかというのは大変大きな問題であり、企業の開発プロジェクトとは違って、一定の配慮が必要かもしれません。

更に追い打ちをかけるような問題もあります。AMEDで課題が採択されると、公的研究資金の集中という観点から基礎研究費の審査の際に厳しい評価が下され、不利益を被っているという苦情も聞きます。審査に関わるアカデミアの研究者も、基礎研究費と開発研究費の相違を理解することが必要であり、応用研究を推進する側も研究費の使い分けが見えやすいようにする必要がありそうです。

○井上部会長     ありがとうございました。アカデミアにも色々な局面があって、難しいところもあるようです。清木先生に対する御質問、コメントでも結構ですし、3人の先生に対する御議論でも結構ですが、何かございますか。次世代がんというのは、企業は入ってこないシステムなのですか。

○清木名誉教授    企業はP-DIRECT事業の枠組みには入っていませんが、事業の目標には企業への成果の導出がありますから、企業とのマッチングは積極的に行



いました。

どの段階で企業への導出を開始するかについて、最初は臨床開発に入れるリード化合物を取得した段階を想定しました。しかし、そこまで本プログラム内でやり遂げるには資金的にも期間的にもハードルが高すぎました。実際には阻害剤での POC が取れたところで企業との共同開発を希望してマッチングを進めました。企業との連携は開発の選択肢が制限されないように配慮しながらできるだけ早期にやるべきだと思います。

酒井先生の場合はスクリーニングの段階で企業と組まれていて、良い成果を得られました。P-DIRECT でも、スクリーニング法に興味を持ってくれる企業がいくつかあったのですが、プログラム内の技術支援班が担える部分であり、内部でのスクリーニングを優先させました。成果を優先する観点から言えば、共同研究として企業の化合物ライブラリーのスクリーニングができるのであれば選択肢は多い方がベターです。

○井上部会長 コメント等がありますか。

○成宮特任教授 清木先生が言われたスクリーニングということなのですが、先ほど古矢先生と酒井先生が御議論しておられたのを非常に興味深く聞いたのですが、私たちも、High-throughput screening に乗せないといけないから、まず標的蛋白を取ってくれと言われたこともありました。しかし、ある生物現象に関係する標的蛋白は、そんな簡単には同定もできませんし、取れません。また、散々苦勞して立ち上げた標的蛋白を用いた HTS で取れた化合物が細胞で効かないということも度々あります。

酒井先生の cell-based assay は、あのようなフィードバックなどを考えて構築しており、きちんとした Biological activity を与える化合物を取ったという成功の基だと思います。古矢先生が言われた、製薬会社が High-throughput screening をゲノムベースに乗せられるためにアイソレートされたリコンビナント蛋白でアッセイ系をこしらえて、走らせた結果が結局出なかったということが、この手法の限界を如実に物語っていると思うのです。

一番大事なのは成功体験をしてもらうことで、酒井先生のもは成功体験の 1 つですが、企業自身が成功体験をしないと、なかなか良いと思わないのです。5 年ぐらい前から日本の製薬企業で、特に合成化学をやっている人がやめていっていますし、やめさせられてもいます。あれは企業自身が自信を失ってきているということを表していると思うのです。

今回のテーマであるアカデミアの成果をどう企業へつなぐかということは、清木先生もおっしゃいましたようなスクリーニング方法、表現型スクリーニング、酒井先生の cell-based のものがいかに有効であることを示



ういう交渉技術がうまくないと、なかなかそういうことはできないのかなど。私は向いていないかもしれません。

アカデミアが創薬をする上での早期のボトルネックというのは、ぼんやりと形が見えてきたような気がするのですが、企業に引き渡す、あるいは発展させていくには、シーズについて色々な周りのデータ、臨床材料というものをマッチしていかないと物事は発展していかないということだと思います。御意見等はございますか。

○荒川委員

私も色々なプロジェクトをサポートさせていただいて、皆様方のおっしゃるとおりで、私なりに色々な人の顔を思い浮かべながら聞いていました。私自身も企業に行って、何回も断られた経験があります。

いくつか、ボトルネックという考え方のときに、ステップワイズに考えていったほうが良い部分はあると思っています。まず、研究の段階から言うと、研究者は自分の持っている技術だけでやろうとするところがあって、それで先に進めないところもあるような気がします。これは公的な研究の Matching Found などでも自分たちのチームだけでやろうとしている。それから、研究を横に広げて先に進まないというところもあります。まずは、知財のことも含めて研究の段階のチーム作りをもう少しサポートしてあげなくてはいけないのかなと思います。それを形にしていく、例えば機器だとプロトタイプまで持っていくようなチーム作りなど、そういったところがあるような気がします。

その先の臨床開発になってくると、本当にビジネスの問題があります。先ほどの Target Profile、Product Profile というのもあるでしょうけれども、そういったところをサポートするチームは必要だろうと思っていて、これはベンチャー的な発想から言うとインキュベーター的なところになってきますので、その辺の支援組織がまだできていないと思います。高子さんのところも色々とやっていらっしゃると思うのですが、ビジネスの側面からもう少しサポートする。研究の段階は高子さんのところでかなりサポートされているかもしれませんが、そういうサポートチームが必要なだろうと思っています。

研究資金という点で言うと、今の公的研究は、私はよく「綱渡り研究だ」と言っています。本当に短いタームでどんどん評価されて、go-stop になってしまうところがあります。もう少し太っ腹で、例えばアメリカ等ですとエンジェルがいて、そのためにはベンチャーを起こさなくてはいいのですが、ベンチャーを起こしてエンジェルでもう少しインキュベートしてもらえ、長い目で見てもらって、返さなくて良いというぐらいのシステムがあります。もう少しロングタームで本当にブレイクスル

一、イノベティブなものは、そういう中でインキュベーションするシステムが日本にはないのかなという気はします。まだまだ NIH の予算に比べて、日本の予算があまりにも少ないので、そういう環境の中で、どうやって伍していくかという問題もあるような気がします。感想です。

○井上部会長　ほかの委員の先生方から何かございますか。

○成宮特任教授　清木先生、そういう中からベンチャーを起こそうという人は出てこないのですか。

○清木名誉教授　実際にベンチャーに関わっている方は何人かはおられます。P-DIRECTとしてベンチャー設立を支援する活動はやりませんでした。AMEDにはそういう機能があっても良いのではと思います。

○成宮特任教授　先生がおっしゃったように、基礎研究者として論文を書きたい、発表したいということはあると思いますが、それとベンチャーを起こして金儲けしたいというのと両方あって良いし、そういう人がアメリカだとどんどん出てきて、ベンチャーを作って、それを先ほど言われたようなエンジェルが見て育てると聞いていますが。

○國澤委員　今、私はまさにもがき苦しんでいる立場なのですが、AMEDの橋渡し事業からの御支援をいただいて研究しているときに、一番始めに問題になったのは、先ほど話に出ました化合物です。ラボレベルではグラム単位だったら作れるという話が出るのですが、創薬のためにGMPのグレードで、100gとかキロの単位で作りなさいとなると、特殊な構造を持っている化合物だと「うちでは作れません」となり、先に進まなくなります。化合物をスクリーニングで色々持つのは良いのですが、こういう化合物はこういうところで作れるというリストも併せてあると、非常に有り難いです。我々も対応可能な企業を探すのに苦労したところがあります。

もう1つは、かなり早い段階からCROに前臨床試験をお願いしなければいけないとなったときに、例えば5,000万円のグラントをいただいたとしても4,000万円ぐらいはCROにお支払いする必要がある。一方で、ホームページなどには「誰々は5,000万円の研究費をもらっています」と掲載されると、過度の集中という問題でほかのグラントが取れなくなってしまいます。先ほどの話もありますが、うまくいってもなかなか論文が書けない試験内容ですし、うまくいかなかったら税金泥棒と言われてしまい、さらには自分たちのやりたい研究のための研究費が確保できないということになるので、「PMDAにたくさん言われても難しいよね」というので終わってしまうのではないかと思います。今後、どの段階から化合物はGMPで、もしくは前臨床試験はCROでというところが明確になり、かつアカデミアがアクセスしやすいシステムができれば良いのではないかと

と私自身は考えています。

<議題6：検討の方針と今後のスケジュールについて>

○井上部会長　ほかに何かございますか。よろしいですか。

当部会で議論すべきことにたくさんの御意見をいただきましたので、特に今回のシーズというものを、どうやって基礎研究者が面白くしていくか、創薬のほうに向かっていけるかというのに、色々な方面からの研究が必要であって、そういうことをしないと企業が興味を持たない、あるいはシステムとして上っていかない、研究費の問題ということ。それから、アカデミアの特殊な事情ですが、教育もあるという事情があるということも、1つの問題だと思います。今後、もう少しこういう点について深めていきたいと思っています。

そういう意味で、今回は医薬品開発の様々なステップを経験なさっている高子委員、スクリーニングで東大の創薬機構で化合物を研究者に提供しておられる岡部委員に御講演をお願いしたいと思っています。

もう1点、委員の方に御了解というか、この部会の名前が「医薬品開発専門部会」というのですが、実際に議論していることはアカデミアや創薬のボトルネックということなのですが、部会の名前としてこのままでよろしいかどうかということ、一応御承認いただきたいと思うのですが、特に問題がなければこのままいきたいと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、議題は以上ですが、事務局から連絡事項等はございますか。

<議題7：その他>

○事務局(江原)　本日はありがとうございました。本日の議事録については文字起こしという形で議事録を作成していますが、公表について機微に触れる部分はマスキングをいたします。専門部会ではほとんどがマスキングになってしまうのですが、そのような形で公表になります。記録としてはきちんとしたものを残しておきたいと思っておりますので、御確認をお願いいたします。

もう一点です。本日、資料1として、医薬品の各ステップ、困っている点は空欄で配布しております。

○井上部会長　委員の先生方には、資料1のステップのステージが色々あると思うのですが、その中で今日の議論に基づいて、どういう問題点があるかを書いていただいて、フィードバックしていただいて、こちらで意見をまとめたいと思います。事務局から本日の議事録が送られるので、その段階で

見ていただいて、御意見、コメントを記載していただければと思います。

○事務局(江原) 次回の日程です。開催日程表がありますが、今回は2月13日の13時から15時までを予定しています。よろしくお願いいたします。

<閉会>

○井上部会長 本日はありがとうございました。以上で終わります。