これからの DDS 学会への提言 (行政の立場から)

公益財団法人 先端医療振興財団 クラスター推進センター*

森 和彦*

Proposal for the Japan society of Drug Delivery System

The success rate has decreased to 1/30,000 or less while the cost of the new medicine development increases in recent years. To improve this situation, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) has been executing Pharmaceutical Affairs Consultation on R&D Strategy since July, 2011. The personnel exchange has been begun by the budget of Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) between PMDA and research laboratories since October, 2012. On the other hand, United States Food and Drug Administration (FDA) commissioner published "The Path to Personalized Medicine" in July, 2010 on the New England Journal of Medicine. Subsequently, FDA has been publishing various reports to support the practical use of innovative new drugs as regulatory authority.

As for this approach of a regulator each Japan-U.S., a strategy, a personnel training, and an open innovation necessary for the innovative DDS development are expected to be promoted rapidly.

近年、新薬開発のコストは増大する一方で、成功率は 3 万分の 1 と極めて低いレベルに低下している。この状況を改善するために、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) では薬事戦略相談を 2011 年 7 月から実施している。さらに 2012 年 10 月からは厚生労働省 (MHLW) の革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業により、PMDA と大学等の研究機関との間で人材交流が開始されている。一方、米国食品医薬品局 (FDA) は 2010 年 7 月に個別化医療の実現を重視する方針を長官が表明して以来、薬事規制機関である FDA が画期的な新薬の実用化を支援するためのさまざまなレポートを公表している。

日米それぞれの規制当局のこの取り組みは、革新的 DDS 開発に必要な戦略、人材育成、オープンイノベーションを飛躍的に促進することが期待される。

Kazuhiko Mori*

Keywords: DDS, personalized medicine, open innovation

新薬の開発は最先端の科学技術を結集し、膨大なリソース (経費、人手、時間) をかけても容易には成功しないことは周知の事実です。ヒトゲノムの解析が完了し、ポストゲノム時代となった 21 世紀に入っても、大型新薬候補の開発失敗¹⁾や大型新薬の安全性上の理由による市場撤退^{2,3)}が大きな話題となっています。

日本製薬工業協会によると、我が国の製薬企業売上上位 10 社の研究開発費用の平均は、2002 年には年間 588 億円でしたが、2010 年には 1262 億円に増え、

売上高に占める研究開発比率は 18.9% と際立って高くなっています⁴⁾。それでもなかなか新薬開発は成功が難しく、9 年から 17 年の研究開発期間を経て、候補物質から発売に至ることができる割合は 3 万分の 1 程度にしかありません⁵⁾。しかも医薬品開発は非常にグローバル化が進んでおり、この状況は欧米でも全く同様です⁶⁾。

しかし、今日においても未だ十分な治療の手立てがない疾病はまだまだ存在し、疾病によりさまざまな症状に苦しむ患者や命を奪われる患者は、画期的な治療法の登場を今も待ち望んでいます。

このような状況を踏まえて、日・米・EU 三極の

* Pro-Cluster Kobe, Foundation for Biomedical Research and Innovation

薬事規制当局(米国医薬品食品局(FDA)、欧州医薬品庁(EMA)、医薬品医療機器総合機構(PMDA))は、それぞれの国や地域における医薬品開発を患者が必要とする医薬品を確保する観点から支援しようとしています。薬事規制当局が規制対象とする製薬産業の研究開発を支援するというのは奇妙に思われるかも知れません。しかし、そもそもの規制の目的は、世界のどの規制当局も「安全で有効な医薬品の患者への供給を確保すること」であり、新薬がなかなか登場しがたくなっている現状において、規制当局にも現状打破のためにできることがあるという認識が広まっているのです。FDAが2004年3月に公表したCritical Path Initiativeには、ますます困難になる新薬開発を規制当局が支援しようとする意志が明確に示されています⁷⁾。

このような背景の中で、今後のDDSの開発に日本の薬事規制当局側の立場からどのような期待を持っているのかはすでに紹介した通りです⁸⁾。しかし、画期的なDDSの登場を単に期待しているだけではなかなか具体的な成果はあがりません。課題を

克服するために、産学官の関係者が開発のごく早期からゴールを見すえた議論を行う機会として、薬事戦略相談が2011年7月から開始されています。これに加えて、厚生労働省による人材育成のための大学などの研究機関と国立医薬品食品衛生研究所(NIHS)およびPMDAとの間での交流事業が開始され、2012年6月には課題採択がなされ⁹⁾、10月からはPMDAの職員と大学等の研究者が相互に派遣され交流が始まっています¹⁰⁾。革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業と呼ばれるこの事業(図1)により、2012年度はPMDAと21の研究機関との間で人材交流が行われ、18名の研究者がPMDAに受け入れられ、30名のPMDA職員が大学などの研究機関に派遣されています(図2)¹¹⁾。

このような人材交流は革新的なDDSの開発を具体化、加速化するために非常に重要です。そもそもDDSは通常の医薬品開発において動員される医学・薬学の知識・人材よりも幅広く、工学、物理、化学などのさまざまな異なる領域の科学技術や人材の結集により画期的な製品の創出が期待される領域で

図1 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業(概要)

図2 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業(研究機関)

す。DDS学会などの研究集会には幅広い人材が集まり、独創的なアイデアを交換し、製品として実現するために活発な議論がなされています。そのような学会活動がさまざまなDDS製品開発プロジェクトにつながることは間違いありませんが、最終的に臨床現場で患者の治療に用いられるためには、実用に耐える品質、有効性、安全性を立証する必要があります。そのための戦略を関係者共通の認識のもとに立てて、取り組むことが有意義です。また、革新的なDDS製品に用いられる新しい技術や、従来の製品では期待できなかった臨床効果を正しく評価するための評価手法の開発やガイドラインの整備も重要です。厚生労働省が始めた革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業は、PMDAやNIHSにおいて研究者が薬事規制の実際を学ぶ機会を提供し、また、規制当局の職員が大学などの研究機関に出向いて、新しい技術や製品を研究者と一緒に学びながら、その評価手法やガイドライン作成の基礎データ作りを進めることが期待されています。規制当局の職員と研究機関の研究者が相互理解を深

め、戦略的な開発プロジェクトを進めることができるようになれば、革新的なDDSの開発が加速されると期待されます。

ところで、DDSに期待される重要な特性として、精緻な薬物放出制御による患者個々の特性に合った薬物治療の最適化が長年の開発課題となっています。つまり個別化医療(Personalized Medicine)の実現とDDSの開発とは密接な関係にあります。これに関連して、2010年7月にFDAの長官がNIHの長官とともに今後の医薬品開発の方向性として個別化医療が極めて重要であることを表明しました¹²⁾。次いで、2011年8月にはFDAが医薬品や医療機器の審査や安全対策に取り組むうえでの科学的バックボーンを戦略的に強化する計画として、Advancing Regulatory Science at FDAを作成・公表しました。この中でも優先的に取り組むべき課題の1つとして、「Stimulate Innovation in Clinical Evaluations and Personalized Medicine to Improve Product Development and Patient Outcomes」をあげ、個別化医療の推進を挙げています¹³⁾。さらに2013年10

月には、より包括的かつ体系的な個別化医療への取り組みを提案する内容のレポート「Paving the Way for Personalized Medicine」を公表しています¹⁴⁾。このレポートには個別化医療を開発し、評価し、医療現場で実用化するために必要な課題とそれに対するFDAとしての具体的取り組みが紹介されています。DDSは個別化医療と非常に密接な関係にあるので、実はこのレポートはDDSの開発、評価、実用化に向けての道標にもなりえると考えられます。

そのような観点ではもう1つ重要なレポートがFDAから公表されています。2011年10月に公表されたバイオ医薬品を患者のために進歩させるための規制当局からの提言、「Driving Biomedical Innovation: Initiatives for Improving Products for Patients」です¹⁵⁾。抗体医薬を中心とするバイオ医薬品が、今や世界の新薬の売上上位品目に目白押しである現在の状況において、真に患者の治療に役立つ製品が医療現場に届けられるように規制当局の立場から重要と考えられる課題を挙げ、産学官の取り組みを促進、加速することを狙ったものです。主として合成化学を中心とした科学技術から成り立っていた低分子化学合成医薬品とは異なり、バイオ医薬品の領域は既存の創薬技術も活用しつつ、バイオテクノロジー、バイオインフォマティクスなど、広

範かつ多様な科学技術を結集して、複雑な生体高分子の機能を解明し、人為的に改変・操作し、治療に役立つ製品が生み出されています。このため1人の科学者、1つの組織(研究機関や企業)では到底カバーしきれない多様な科学知識、技術、材料を結集するオープンイノベーションこそが成果を挙げられると考えられています。これは革新的DDSの開発においても全く同様です。「Driving Biomedical Innovation」を「Driving DDS Innovation」と読み替えて、産学官で課題克服に取り組む際の参考にすることができると思います。

FDAが次々と重要な課題を取りまとめ、公表し続けている背景には、深刻な新薬開発の停滞、行き詰まりがあることは周知の事実です。この状況を乗り越えるために、規制当局もアカデミア、産業界に手を差し伸べ、有効で安全な新しい治療法を求めている患者の期待に応ようとしています。

革新的DDSの開発は、より良い治療を求める患者の切実な期待に応える希望の光です。産学官の関係者がより良くコミュニケーションをとり、目指すべき製品のコンセプトを明確にして開発戦略を立て、着実に実行に移す取り組みが、これからさらに活発になるように願っています。

文献

- 1) Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med.* 357, 2109-2122 (2007).
- 2) U.S. Food and Drugs Administration (FDA) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm106274.htm> cited 15 December, 2013.
- 3) Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med.* 352, 1092-1102 (2005).
- 4) Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/guide/guide12/pdf/guide2012_8.pdf cited 15 December, 2013.
- 5) Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/guide/guide12/pdf/guide2012_7.pdf cited 15 December, 2013.
- 6) D.M. Cutler, The Demise of the Blockbuster? *N Engl J Med.* 356, 1292-1293 (2007).
- 7) U.S. Food and Drugs Administration (FDA) <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/ucm077262.htm> cited 15 December, 2013.
- 8) Mori K, Regulatory Authorities Expect Innovative Drug Delivery Systems (DDS). *YAKUGAKU ZASSHI*, 133(1), 73-80 (2013).
- 9) Ministry of Health Labor and Welfare (MHLW) http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iyakuhin/kakushin/dl/sj0928.pdf cited 15 December, 2013.
- 10) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) <http://www.pmda.go.jp/guide/file/121001-pressrelease.pdf> cited 15 December, 2013.
- 11) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) <http://www.pmda.go.jp/guide/hyougikai/25/h250617hyougikai/file/shiryo3-4.pdf> cited 15 December, 2013.
- 12) M.A. Hamburg, F.S. Collins, The Path to Personalized Medicine. *N Engl J Med.* 363, 301-304 (2010).
- 13) U.S. Food and Drugs Administration (FDA) <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/RegulatoryScience/UCM268225.pdf> cited 15 December, 2013.
- 14) U.S. Food and Drugs Administration (FDA) <http://www.fda.gov/downloads/scienceresearch/specialtopics/personalizedmedicine/ucm372421.pdf> cited 15 December, 2013.
- 15) U.S. Food and Drugs Administration (FDA) <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Reports/UCM274464.pdf> cited 15 December, 2013.