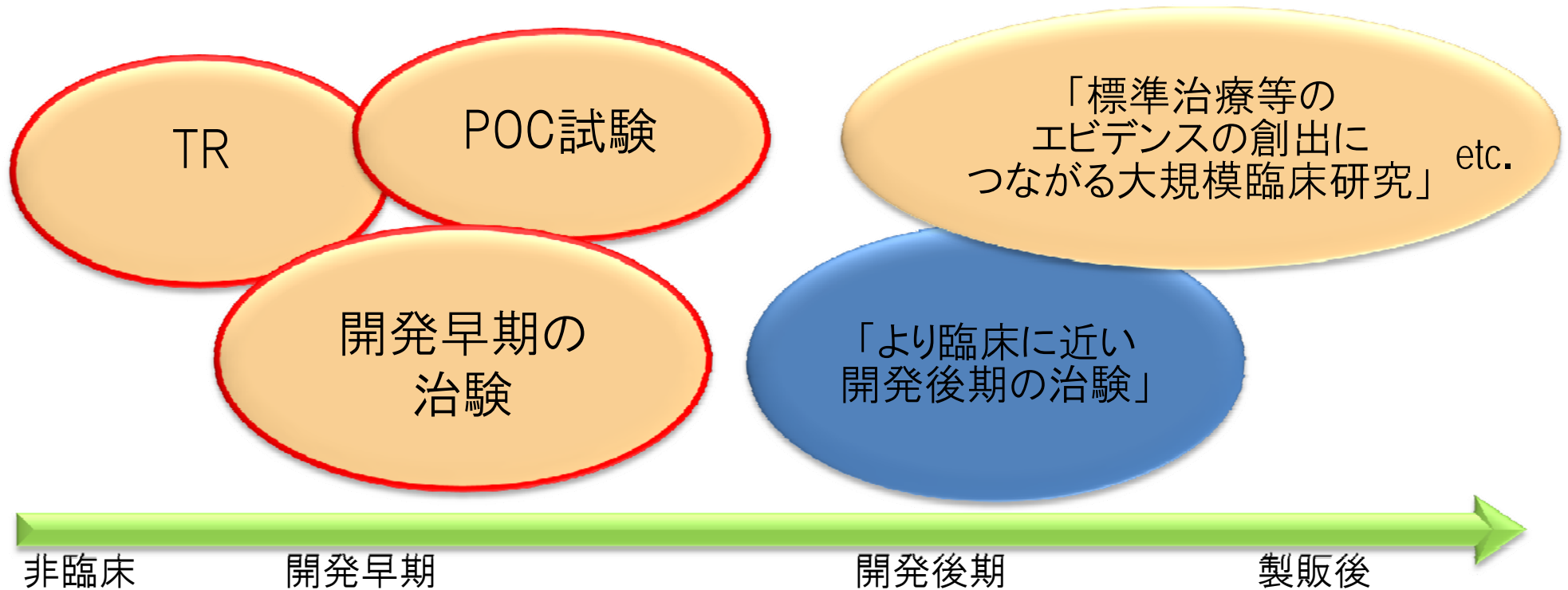


早期・探索的臨床試験拠点 整備事業について

厚生労働省 医政局
研究開発振興課 治験推進室

平成23年度 臨床試験拠点整備事業 早期・探索的臨床試験拠点の整備について

- 新たな治験活性化5カ年計画の中間見直しに関する検討会 報告より

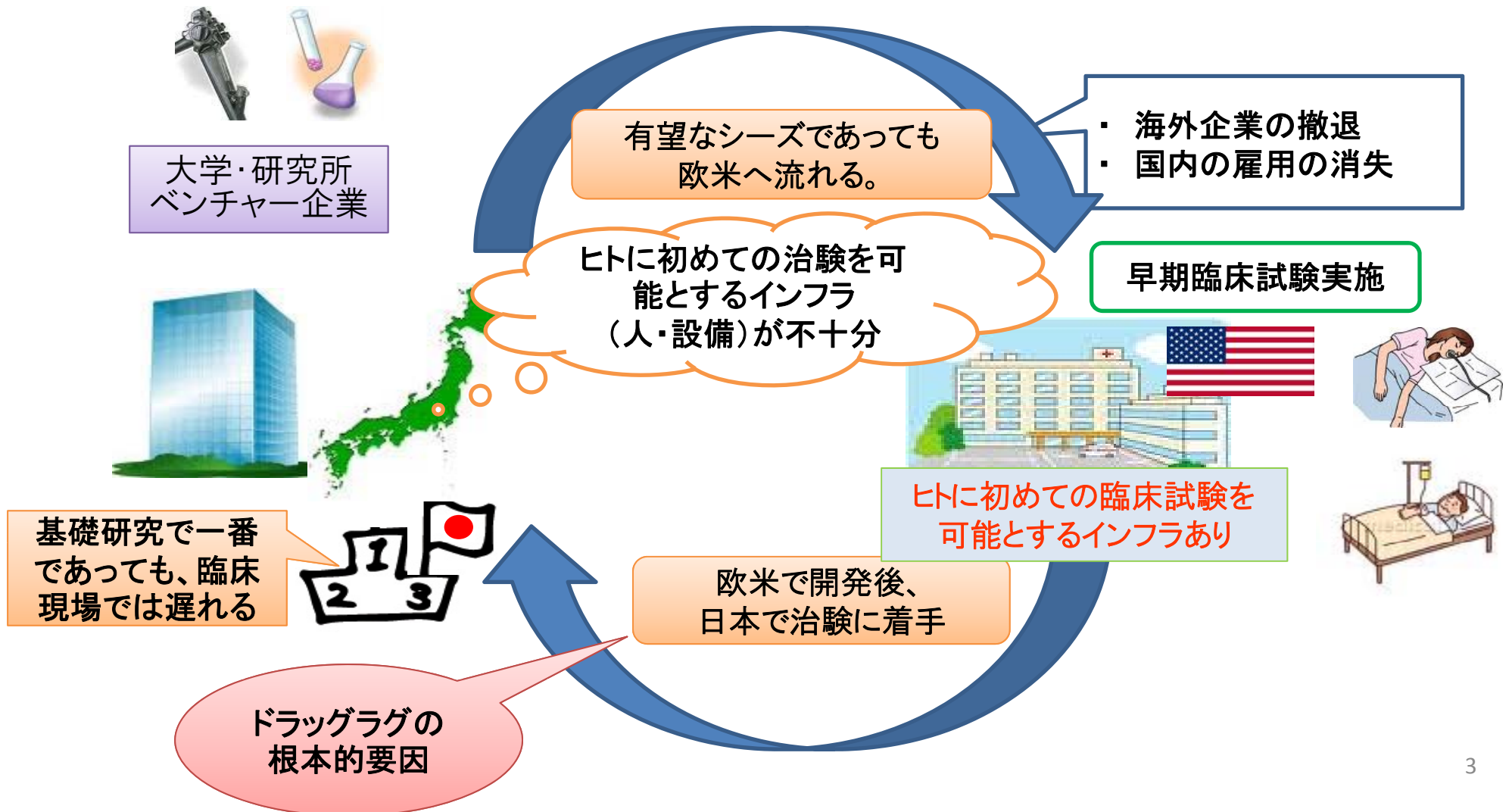


- これまでの体制 : 開発後期の治験の実施体制整備が重点
- これからの体制 : **開発早期の治験、POC試験等**の臨床研究やエビデンス創出につながる臨床研究の体制整備にFocusをシフト



現状の医薬品・医療機器開発の問題点

- 日本発のシーズであるにもかかわらず、欧米での臨床試験・開発が先行し、日本の患者がその恩恵を受けるのが欧米より遅れるのが現状 → **患者・国民の理解が得られない。**



早期・探索的臨床試験拠点整備事業について(平成23年度～)

キャッチフレーズ 「世界に先駆けて臨床試験を実施し、日本発の革新的な医薬品・医療機器を創出する」

背景: 我が国は世界に先駆けてヒトに初めて新規薬物・機器を投与・使用する臨床試験体制(人材及び設備)が不十分であるため、基礎研究成果(シーズ)が日本発であっても、インフラの整った海外で先行して実用化された後、遅れて日本に導入される状況にある。

概要: ○ 企業・研究機関が有する日本発の新規薬物・機器の早期・探索的な臨床試験を実施可能となるようインフラを整備する予定の医療機関(「がん」、「神経・精神疾患領域」、「脳心血管領域(医療機器)」等を重点分野として公募し、5か所支援)に対して、

○ 日本初の有望なシーズを評価し日本発の革新的新薬等を世界に先駆けて創出するために、

○ 早期・探索的臨床試験(具体的な開発企業の目処が立っているもの)の実施に必要な体制の整備を行う。

○ 実施医療機関の体制整備費と個別の具体的な研究費を連動させることにより迅速な実用化を図る。

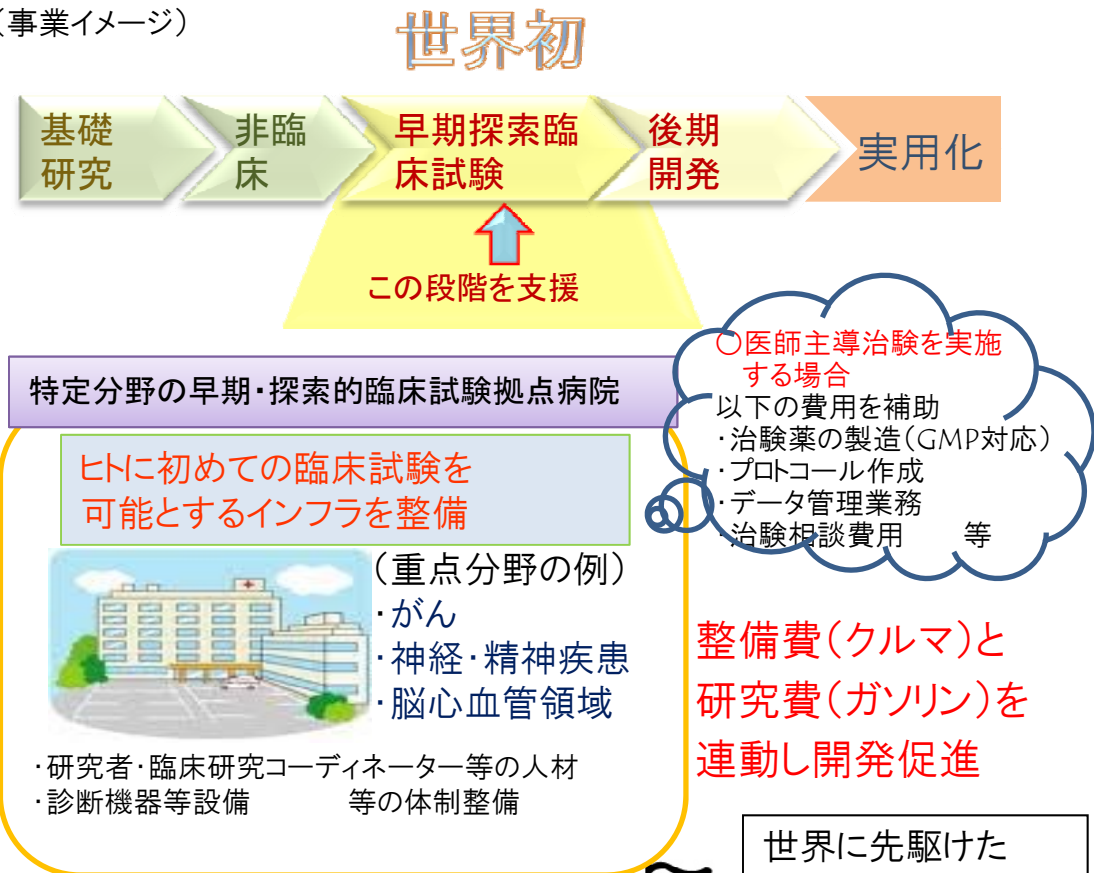
整備費 5億円程度/年/機関 5箇所(5年継続)

研究費* 1.5億円程度/年/課題 5課題(5年継続)

*開発企業がなく、医師主導治験を実施する場合

目標: 新規薬物・機器について、世界に先駆けて承認又は日本での開発段階が世界中で最も進んでいる状況を実現すること。

(事業イメージ)



世界に先駆けた日本発の革新的新薬・医療機器を創出 4



早期・探索的臨床試験拠点病院の主要要件

以下の3条件をすべて満たしていること

- (1) 特定機能病院、国立高度専門医療研究センター、又は医療提供体制の観点から特定機能病院に準じる病院であること。
- (2) がん、精神・神経疾患、脳・心血管疾患等の疾患分野において、治験、臨床研究に精通する医師がいること。
- (3) 夜間、休日を含め、重篤な有害事象に迅速に対応できる体制を有していること(遠来の被験者については病院間の連携も重要)。

以下の支援体制を整備する具体的な計画を有すること

人的配置

- 治験、臨床研究に精通する医師が治験、臨床研究に注力できるような人員の配置
- 臨床試験の立案に関わる上級者臨床研究コーディネーター(CRC)の配置及び早期・探索的臨床試験にも対応するための十分なCRCの配置
- 大学・研究所・ベンチャー企業のシーズを探索する者
- 薬事承認審査機関での経験を有する者
- 知的財産及び技術移転に精通する者
- 生物統計家・データマネージャー(DM)・プロジェクトマネージャー
- POC*を取得する際の連携病院との調整役となる者 等

体制

- 緊急時に対応できる適切な安全管理体制
- 独立したデータ管理体制
- 適切なモニタリング体制・信頼性を保証できる監査体制
- 倫理性、科学性、安全性、信頼性の観点から適切な審査が可能であり、かつ、透明性が確保された倫理審査委員会
- POCを取得する際の連携病院との共同研究体制
- 利益相反について適切に管理できる体制
- 関係者への教育、国民への普及・啓発・広報を行える体制 等

*Proof of Conceptの略。新規薬剤がメカニズム通りに効果を発現しているかどうかをヒトで確認する試験。



早期・探索的臨床試験拠点の選定結果について

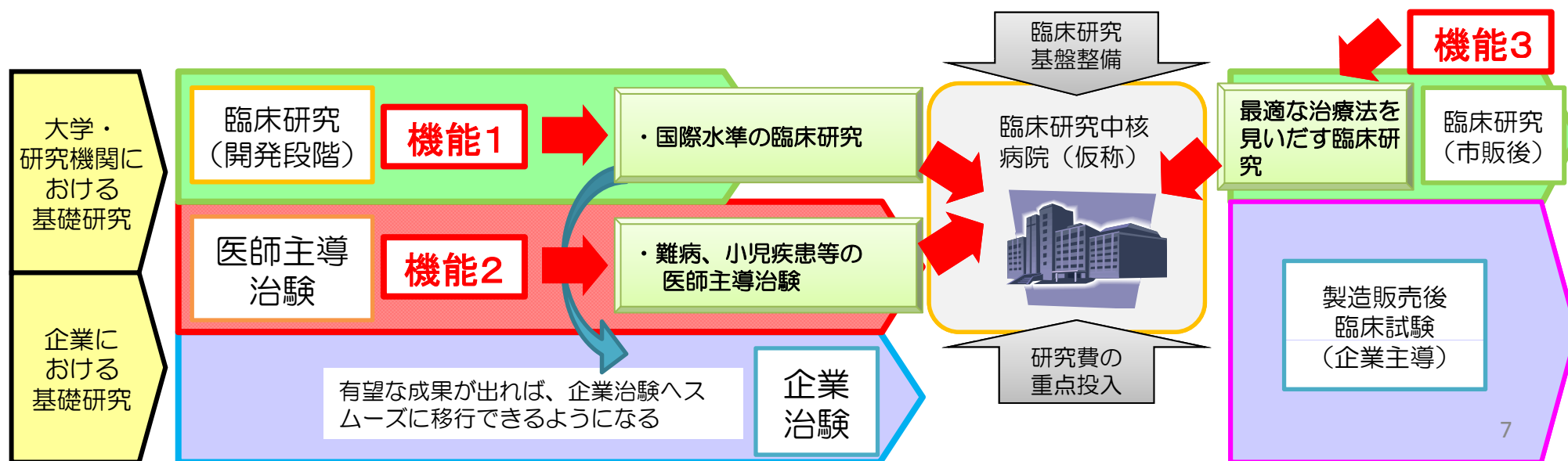
- ①医薬品／がん分野
国立がん研究センター東病院
- ②医薬品／脳・心血管分野
大阪大学医学部附属病院
- ③医療機器／脳・心血管分野
国立循環器病研究センター
- ④医薬品／精神・神経分野
東京大学医学部附属病院
- ⑤医薬品／免疫難病分野
慶應義塾大学病院



国際水準で臨床研究を実施する「臨床研究中核病院(仮称)」を整備する必要性

日本における臨床研究の課題を解決するため、重点疾患領域において、以下の機能を有する「臨床研究中核病院(仮称)」の整備を進めるべきではないか。

- 機能1** 大学等発の医薬品候補物質等を用いた国際水準（ICH-GCP準拠）の臨床研究を実施できる。
- 機能2** 患者数の少ない難病・小児等の医師主導治験を実施できる。
- 機能3** 市販後に既存薬の組合せ等により最適な治療法を見いだす臨床研究を実施できる

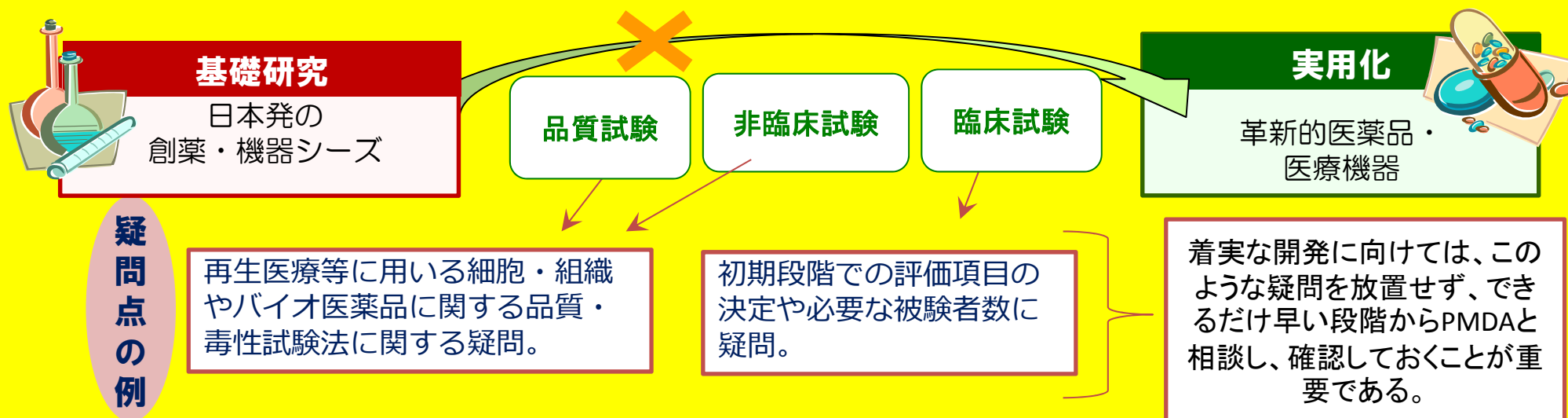


ご存じだとは思いますが・・・

医薬品医療機器総合機構(PMDA)の薬事戦略相談について

日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出に向け、有望なシーズを持つ大学・研究機関、ベンチャー企業を主な対象として、開発初期から必要な試験・治験に関する指導・助言を実施するものとして、本年7月1日より開始した。

基礎研究から実用化に向けては様々な課題があり、課題解決に向けた審査当局との早期相談が重要である。
例えば、品質のデータや毒性データ等を適切に実施していない場合、臨床試験の実施が出来なくなるというケース、また、革新的な医薬品・医療機器で、品質、安全性、有効性の評価方法が確立していない場合、開発者等で検討した評価方法のまま臨床試験等を実施しても、品質、安全性、有効性が十分に確保ができていないか否かはっきりしないことから、承認審査が迅速に行えないケース、等々のおそれがある。



詳しい内容や手続きに関してはPMDAホームページ(<http://www.pmda.go.jp/>)でご確認ください。

ご清聴ありがとうございました

厚生労働省 医政局
研究開発振興課 治験推進室

参考資料

(早期・探索的臨床試験拠点から
提出されたスライド)

- ① 国立がん研究センター東病院
- ② 大阪大学医学部附属病院
- ③ 国立循環器病研究センター
- ④ 東京大学医学部附属病院
- ⑤ 慶應義塾大学病院

日本発がん医療イノベーション拠点 国立がん研究センター Phase Iセンター整備事業

がん東



シーズ探索

前臨床 / TR

早期臨床開発 (First in Human / Phase I)

後期開発

TR支援部門

- ・TR実施支援
- ・前臨床試験コーディネート

薬剤部

- ・治験薬品質管理
- ・治験薬調整など

臨床試験支援室

- ・医師主導治験セントラル(データセンターなど)機能
- ・開発戦略(薬事戦略など)コンサルティング機能

臨床試験支援室

治験管理室

- ・CRCによる支援

診断・治療薬開発グループ、他
コアファシリティ

中央病院11F/12F研究支援施設

がん治療開発部
臨床腫瘍病理部

企業・ベンチャーなど

- ・創薬シーズの発見・導出
- ・バイオマーカー探索

Phase Iチーム

治験病棟

通院治療センター

- ・診療科横断的に早期臨床開発を実施
- ・治験病棟での投薬管理
- ・外来・病棟でのローカルデータマネジメント

後期開発へ導出

学際的研究支援室

- ・バイオバンク調整事務局
- ・アライアンス活動

共同研究契約
特許出願の支援

治験受診コーディネート部門

- ・治験情報の提供 / 患者団体などとの連携
- ・治験患者リクルート・受診コーディネート(海外含む)

ライセンスアウト
などの支援

産学連携オフィス

知的財産戦略室

連携

早期開発プロセスの
包括的支援体制構築

[総括代表者] [総括研究代表者][全体・柏キャンパス総括]

○大津 敦

[副総括研究代表者] [築地キャンパス総括]

○藤原康弘

世界トップレベル
早期開発拠点

- ・アカデミア発シーズの臨床導入
- ・製薬企業と共同での早期臨床開発
(医師主導治験でFirst in Human, POC試験)

日本発の‘真’の医療
イノベーションを創出

国内外製薬会社
世界トップレベル施設
とのコラボレーション

Pfizer社
AstraZeneca社
島津製作所など

早期開発試験実施

* H20~22年度の新規数

- ・First in Human治験の実績(5件*)
- ・Phase I治験(102件*)、
国際共同治験(103件*)の豊富な実績
- ・高い症例集積力(投与数 1,244症例*)
- ・製薬企業と包括共同研究契約での
未承認薬を用いた共同早期開発
- ・CRC/治験関連施設の強化

国内外トップクラスのがん東
アカデミア研究施設
とのコラボレーション

慶應先端生命科学研究所
理化学研究所
放射線医学総合研究所
東大先端医学研究所
など

早期臨床試験支援

(セントラル機能)

- ・医師主導治験の実績
(当センターが7試験を主導)
- ・医師主導治験対応のデータ
センター・モニタリング部門
- ・プロジェクトマネージメント・
メディカルライティング支援機能
- ・PMDA審査経験者(医師5名、
薬剤師4名、生物統計1名 在籍)
- ・生物統計家(3名 在籍)
- ・産学連携支援(知財・契約)機能



国立がん研究センター
Phase Iセンター

TR実施・支援

- ・バイオマーカー探索/検証
- ・分子イメージング
- ・TR/前臨床コーディネート機能
- ・病院内の企業連携ラボの設置
- ・病棟に隣接したTR実施設備
- ・PK試験の実施・院内での解析
- ・DDS製剤、核酸製剤などの開発

PMDA

人事交流

世界トップレベル早期臨床開発拠点

- ・アカデミア発シーズ開発 → 我が国発の医薬品の開発を促進
- ・グローバル製薬企業とコラボレーション→新薬開発戦略のイニシアチブ
- ドラック・デバイスラグ克服を超えて、'真'のイノベーションを創出！！

本研究事業で開発予定のシーズ

アカデミア・ベンチャー発シーズ

抗体付加抗がん剤内包ミセル

- ・抗がん剤内包ミセルにがん関連抗原を標的にする抗体を付加し腫瘍選択性を高めたDDS製剤
- ・臨床開発センターが開発
- ・前臨床→**医師主導治験**でPOC試験を予定

RPN2を標的とした核酸製剤

- ・乳がん幹細胞に特異的に発現するRPN2をノックダウンするsiRNA製剤
- ・研究所とベンチャーとの共同開発
- ・前臨床試験を実施中→**医師主導治験** (or高度医療)でFirst in Humanを予定

低分子VEGF阻害経口薬

- ・in silicoで設計された、低分子かつ経口投与可能なVEGF阻害剤
- ・ベンチャーと中央病院で共同開発
- ・医薬最適化試験を実施中→**医師主導治験**でFirst in Humanを予定

他にアカデミア発のFirst in Human臨床研究を多数実施中

製薬企業との共同早期臨床開発

新規経口代謝拮抗薬(TAS102)

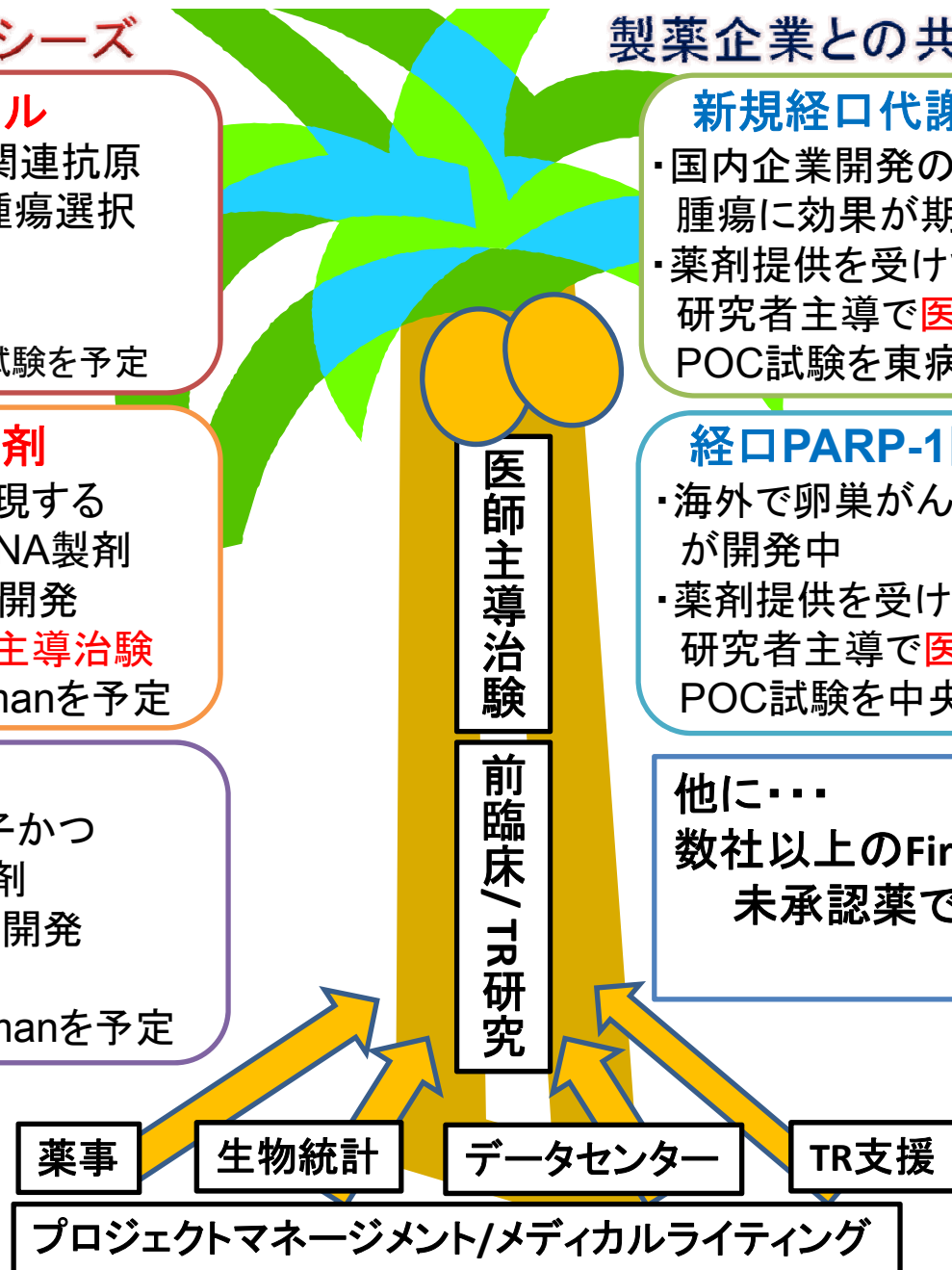
- ・国内企業開発の5-FU系薬剤抵抗性の腫瘍に効果が期待できる新規抗がん剤
- ・薬剤提供を受けて、企業開発と並列で研究者主導で**医師主導治験**でのPOC試験を東病院中心で実施予定

経口PARP-1阻害剤

- ・海外で卵巣がんを対象に外資系企業が開発中
- ・薬剤提供を受けて、企業開発と並列で研究者主導で**医師主導治験**でのPOC試験を中央病院中心で実施予定

他に...

数社以上のFirst in Human治験
未承認薬でのPOC 医師主導治験
を実施予定



理念

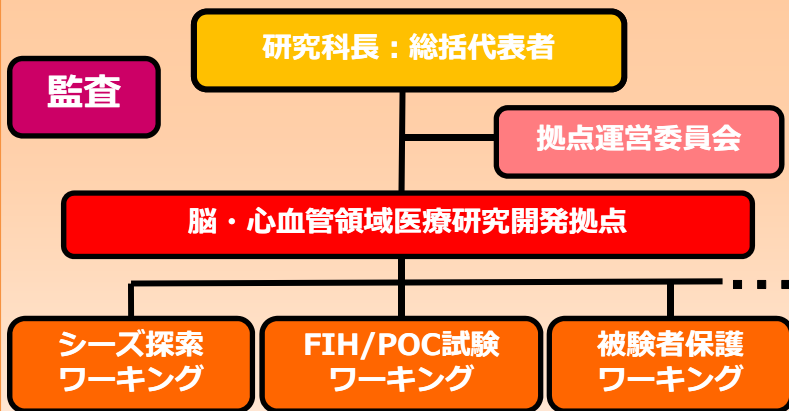
- ・脳/心血管領域におけるアンメットニーズに対応する創薬拠点形成
- ・被験者保護に万全の配慮を行う早期・探索的臨床試験
- ・PMDAとの連携によるレギュトリーサイエンスの推進

大阪大学の実績

- 脳/心血管領域に豊富なシーズをもち、低分子化合物、核酸医薬や抗体医薬、生物系製剤、医療機器の開発を推進
- ハートセンターを中心として心臓移植、人工心臓などの高度な医療や心筋シートなどのFirst in human試験/探索的臨床研究や治験・国際共同治験など、国内トップクラスの脳/心血管領域の臨床研究実績
- 文科省TR拠点事業で、支援シーズの医師主導治験の実施とその体制強化
- 日本トップの救急医療体制/集中治療体制の完備した被験者保護に万全の体制を取りうる特定機能病院

拠点の管理体制

- ・総括代表者である医学系研究科長の元に、医学系研究科と医学部附属病院が一体となった実施体制
- ・ワーキンググループの設置による柔軟な組織と迅速な状況対応



拠点整備の目的

世界競争力の高い医薬品等を創出し、
医療イノベーションを興す
くすりのまち“道修町の復活”

目的	H23	H24	H25	H26	H27
シーズ探索	シーズ特許探索戦略部の整備 PETマイクロドーズ臨床試験体制整備と実施				
知的財産	阪大適塾TLO(仮称) 設置による知財管理強化				
試験物品質管理	GMP院内製剤部門による製剤化と品質管理				
看護部薬剤部との協力	CRC/ ME増員、臨床薬理部門				
臨床研究/連携体制	ICH-GCPによる臨床研究 被験者保護緊急体制 被験者相談室 FIH/POC連携病院ネットワーク データーセンター強化 中央 倫理審査委員会 事務局一本化 監査設置 連携推進部設置				
PMDAとの連携	薬事戦略相談 PMDAとの人事交流 規制科学部設置				
教育・啓発・広報	人材育成 広報情報部設置 シンポジウム開催、ホームページ設置				

実施体制

シーズ探索

西日本TR拠点ネットワーク (ACT west)
大阪大学中心・全18施設

企業

MEIセンター
(医工情報連携センター)
MEIcenter

検体バンク、組織バンク

fmda
(独)医薬品医療機器総合機構

人事交流/人材育成

治験体制強化
スピードアップ、コストダウン
より多くのシーズを患者の元へ

ベンチャー企業

NIBIO
医薬基盤研究所

KITASATO UNIV.
北里大学
KITASATO UNIVERSITY

監査

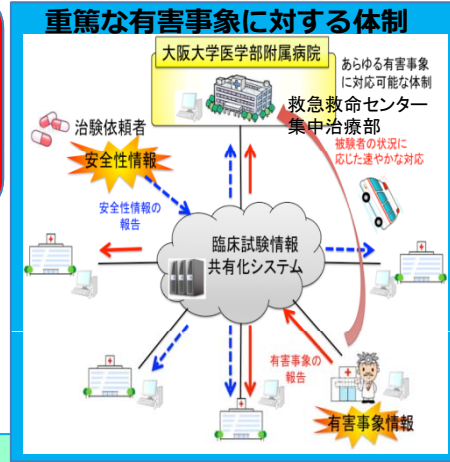
学内設置または
外部機関と連携設置



"マイクロドースラボ"

標識化合物製造
GMP化

早期探索的臨床試験
PET-CT室



被験者相談室

POC研究

Phase III以降

J-P ♥ C

大阪治験ウェブ

大阪大学中心
大阪府下全6病院

大阪医療センター中心
大阪府下全13病院

中央倫理審査委員会
事務局窓口の一本化

脳・心血管領域医療研究開発拠点

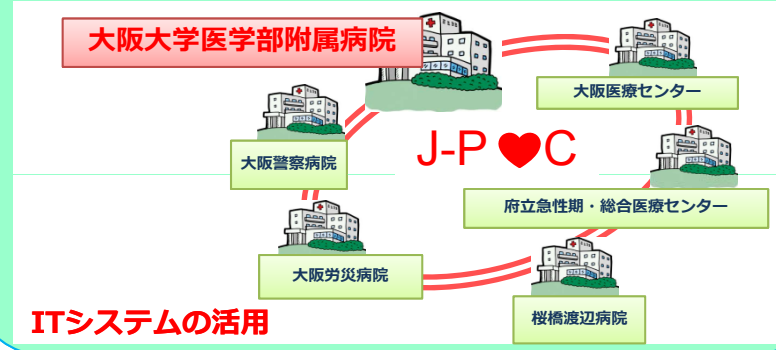
- ・シーズ探索・特許戦略部
- ・プロジェクトマネジメント部
- ・規制科学部
- ・連携推進部
- ・広報情報部
- ・GMP院内製造部
- ・臨床研究支援管理部

産学連携本部

知財戦略

阪大適塾TLO
(仮称)

循環器POCネットワーク (J-POC)



大阪治験ウェブ



重点研究シーズ

1. 骨髄間葉系幹細胞血中動員因子を利用した脳・心血管疾患治療

対象疾患:末梢循環不全性皮膚潰瘍

研究内容:生体内の重度損傷組織から骨髄間葉系幹細胞(MSC)血中動員因子が血中に大量放出され、骨髄MSCが損傷部位に集積することを見出した。この因子の生体内MSC動員による組織再生誘導薬としてMSC血中動員因子医薬開発を進める。

2. 血管新生作用を有する新規ペプチドの虚血性潰瘍への応用

対象疾患:難治性皮膚潰瘍

研究内容:血管新生作用を有する分子のスクリーニングから同定した新規因子は、強力な血管新生作用も有するとともに広い抗菌活性を有している。この血管新生と抗菌活性の両方の特性を活かしながら外用薬として製剤化し、虚血が主たる原因である難治性潰瘍に対する創薬開発を進める。

3. 重症心不全に対するアフレーシス治療およびバイオマーカーの探索

対象疾患:拡張型心筋症

研究内容:心不全を呈する拡張型心筋症患者に対してアフレーシス治療を行うことにより、本治療法の安全性、QOLの改善、生命予後を観察する。また、基礎的研究にて探索された重症心不全に対するバイオマーカーの臨床的意義を検討すると同時に、新しい心不全のバイオマーカーを探索する。

4. 不全心選択的ドラッグデリバリーシステムによる心不全治療薬

対象疾患:心不全、劇症型心筋炎

研究内容:劇症型心筋炎モデルを用いた解析から心筋炎後不全心臓では血管透過性が有意に亢進していることを見出した。この知見を応用し、ナノサイズ粒子が受動的に不全心臓に集積するドラッグデリバリーシステムによる、新規心不全治療薬の開発を進める。

5. 生体内で自己組織の再生を促すセルフリー型再生デバイスによる心筋再生療法

対象疾患:虚血性心筋症、拡張型心筋症

研究内容:新規に開発したオキシム誘導体マイクロスフィア製剤を含有した心臓矯正デバイスは、幹細胞の誘導・心筋細胞への分化を促進し、心不全にて拡大した心臓を縫縮させる効果を有する。本技術による新規の虚血性心筋症や拡張型心筋症に対するデバイス開発を進める。

6. 炎症性疾患の新規活動性血清因子の虚血性心疾患治療への臨床応用

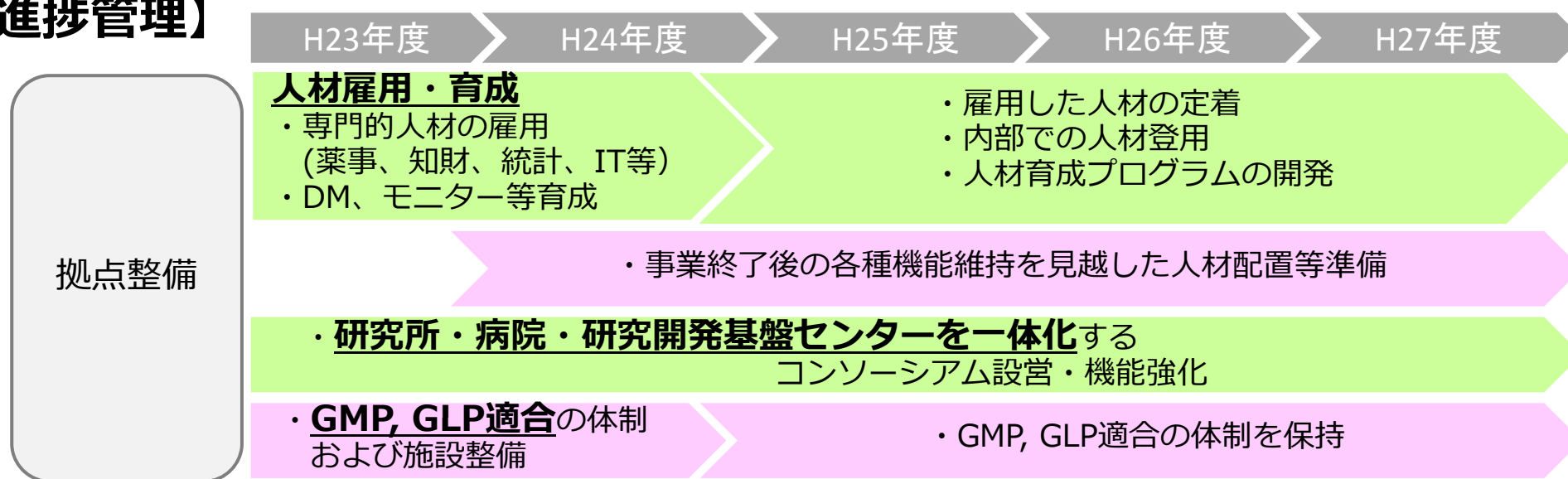
対象疾患:虚血性心筋症

研究内容:最新のプロテオミクス手法を用いて関節リウマチなどの炎症性疾患の新規活動性血清因子を同定した。この因子の心血管新生の詳細な機序解明と同時に、因子投与による虚血性心疾患の血流の改善、すなわち新規治療的血管新生薬剤の開発を進める。

【事業概要】

- 循環器領域の革新的**医療機器**シーズの早期製品化をめざして、**研究所・研究開発基盤センター・病院が三位一体**となった「“早期・探索的臨床試験”コンソーシアム」を形成し、開発活動を推進する。
- 脳・心臓血管疾患**の治療機器開発を進めることによって、研究から臨床試験・治験を経て製品化までをワンストップで実施する医療機器開発基盤を充実させる。
- 臨床開発について国民の理解を深め、自己決定を支援するための啓発活動をさらに整備する。

【進捗管理】



※ **医師主導治験**：H24年度～H27年度にかけて**2品目**を実施予定

脳・心血管疾患を標的とする革新的医療機器の
 実用化を目指した早期・探索的臨床試験拠点整備

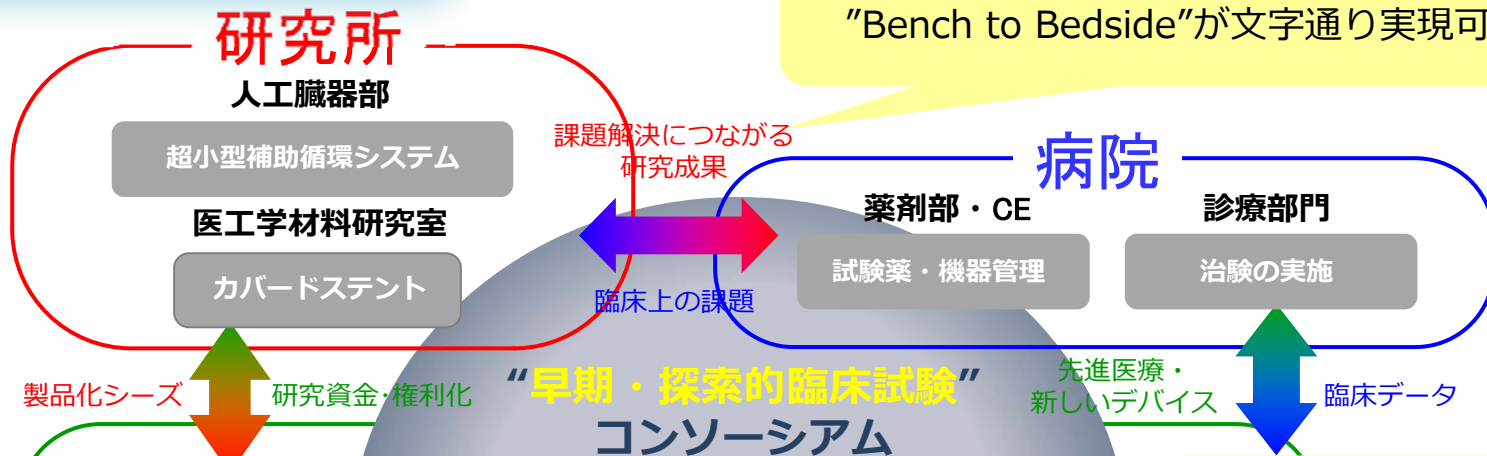


独立行政法人
 国立循環器病研究センター

循セン

『最先端の、その先へ』

研究所と病院の連携が密で
 "Bench to Bedside"が文字通り実現可能



製品化シーズ 研究資金・権利化

“早期・探索的臨床試験”
 コンソーシアム

先進医療・新しいデバイス 臨床データ

先進医療・治験推進部

生物統計
 データマネジメント、モニタリング
 CRC支援新体制

臨床研究開発部門と知的資産
 管理部門とが連携してシーズ
 開発支援を実施

医療機器開発に必須な操作
 手技のトレーニングを開発
 早期段階から行い、結果を
 開発側にフィードバック

臨床研究部

臨床試験計画
 研究体制構築
 規制要件相談

知的資産部

製品化ロードマップ
 知財戦略、技術移転
 ITシステム管理

トレーニングセンター

手技向上
 使い勝手を設計に反映

研究開発基盤センター



【研究シーズ】

A. 高い耐久性を有しBridge-to-Decisionを目的とする超小型補助循環システムの実用化

- ✓ 対象疾患：補助人工心臓適用の可能性のある**重症心不全**
- ✓ 試験の目標：動圧軸受型超小型遠心ポンプ補助循環システムの
Bridge-to-Decisionデバイスとしての応用
- ✓ 医師主導治験の準備が直ちに着手可能

B. 頭蓋内ならびに心血管治療用デバイスの開発研究

- ✓ 対象疾患：**脳動脈瘤**、**冠動脈狭窄**
- ✓ 試験の目標：1)現状では治療困難な**脳動脈瘤の閉塞**治療、2)**狭窄冠動脈**の治療
(数年間の動物移植実験にて機能性、安全性を実証済)
- ✓ 各種競争的資金を獲得して開発中
- ✓ 国循発（特許取得済）、企業技術移転済で医師主導治験の環境整備中

「認知症と神経難病・精神疾患の克服を目指す早期・探索治験拠点」

東大

(申請者: 病院長 門脇孝; 総括研究代表者: 岩坪威、副代表: 辻省次、笠井清登)

事業概要: アルツハイマー病等の認知症をはじめとする精神・神経疾患を対象に、J-ADNI*中核研究機関として培った、画像・バイオマーカーを駆使した国際標準の評価法に基づく**proof of concept試験**を、特に「疾患の超早期段階」に注目して施行可能な体制を構築する。また学内外のシーズを安定的に導入し、**first in manの安全性試験**から**proof of concept試験**までを継続的に実施する拠点を築く。

進捗管理: 整備計画全体の進捗管理とシーズの探索・導入の責任部署として「**早期探索開発推進室**」を設け、**病院長**を委員長とする**整備事業運営委員会**により、全病院的な推進体制を構築する。

(1) 東大内外からの幅広い認知症・脳疾患治療シーズの探索と導入

- 医学系 (脳神経医学、内科、基礎医学系...); 薬学系 (ライブラリー機構)
- 東大病院ゲノム医学センター

(2) 知的財産及び技術移転

- 産学連携本部
- 東京大学TLO

βアミロイド生成阻害薬
アルツハイマー病 (産学共同開発)

開拓されたシーズの導入

(0) 本整備計画全体の進捗管理

シーズ評価, 知財, 薬事, 渉外・企画推進, 財務

早期探索開発推進室 (新設)
(室長: 岩坪)

プロトコル検討委員会 (岩坪、辻、笠井他) | 事務部

臨床研究部門

(3) 試験物の品質管理

- TRセンター
- 試験物製造部門
- シーズ開発部門 (非臨床試験企画評価)
- 情報教育部門 (薬事対応)
- 薬剤部製剤室
- 試験物のマスキング

● 臨床研究支援センター (拡充)

(5-2) 臨床試験の管理

中央管理ユニット

サイト管理ユニット

- コンサルテーション部門 (医師)
 - オペレーション部門 (プロジェクトマネジャー他)
 - 生物統計・DM部門 (生物統計家、データマネジャー、SE)
 - モニタリング部門 (モニター)
 - 事務局部門
 - CRC 部門 (CRC、臨床心理士)
 - 試験薬・情報管理部門 (薬剤師)
- 監査体制: 院内 + 委託

(6) 関係者への教育、国民への普及・啓発

- 研究者: 倫理講習会・公開講座・公開シンポジウム
- スタッフ: 全国国公立大学CRC養成研修 他
- 患者・市民: ポスター、パンフレット、HP、市民講座

hd 東大病院 The University of Tokyo Hospital 全体がサポートする創薬体制

病院長 (門脇)

整備事業運営委員会 (委員長: 病院長)

(5-3) 臨床試験の実施

(5-3) POC試験

(5-3) 1st-in-human試験

Phase I ユニット (新設)

- ・ 医師 (臨床薬理専門家)
- ・ 看護師
- ・ 臨床検査技師
- ・ 試験薬管理薬剤師
- ・ データマネジャー
- ・ 事務員

(4) 薬剤部門、看護部門等との協力

- 看護部 | 薬剤部
 - 検査部 | 臨床薬理支援
- 技術指導、支援

アルツハイマー病治験のグローバルネットワーク



*J-ADNI研究: アルツハイマー病POC試験のための画像・バイオマーカー策定を目的とする全国臨床研究

(5-1) 臨床試験の監視

- 臨床試験審査委員会 (IRB)
- 利益相反アドバイザー機関

診療部門・診療科

● 認知症ボード (新設)

治験実施, 症例検討, 技術・教育, シーズ検索

Memory Clinic (専門外来) (拡充)

- 神経内科 | 精神神経科
- 老年病科 | 脳神経外科

- 東大全体で豊富な症例を結集
- 画像・診断技術
- 老年病科 | 放射線科
- 糖尿病・代謝内科 | MRI, PET等
- 麻酔科 | 脳脊髄液採取・評価

「認知症と神経難病・精神疾患の克服を目指す早期・探索治験拠点」: 推進事業の特長

● 認知症(アルツハイマー病)の根本治療薬開発に集中

1) 5大疾患の1つとなった精神疾患。中でも認知症の患者数は膨大。とくにアルツハイマー病の治療法開発は焦眉の急

2) J-ADNIで培った認知症の早期臨床評価技術と国内外に広がる大規模臨床研究ネットワークを活用可能

3) ゲノム解析や分子イメージングを駆使した新規標的分子・シーズ探索を可能とする研究基盤

4) 製薬企業との緊密な連携関係も保有

● 実施体制の完備

1) 「早期探索開発推進室」、「Phase Iユニット」および「認知症ボード／Memory Clinic」の連携により、シーズ探索から市販後の研究までをシームレスに推進

2) 治験を含む臨床研究に対する支援体制の歴史と豊富な人材

- H10 治験管理センター
- H13 臨床試験部
- H22 臨床研究支援センター

3) 医師主導の治験や高度医療等の支援経験も豊富

東大病院の高い脳画像技術

サイクロロン (20MeV) PET-CT MRI (3.0T)

CNc1ccc(cc1)-c2nc3c(O)ccc(O)c3s2 $^{11}\text{CH}_3$
[^{11}C]PIB
アミロイドPETプローブ

動物用PET

シームレスな開発支援体制

病院長・門脇 (運営委員会委員長)

早期探索開発推進室

Phase I POC試験 後期試験 市販後

P1ユニット、認知症ボード/Memory Clinic
 臨床研究支援センター

支援中の医師主導の治験、高度医療等の例

- ・医師主導治験: 小児体外式補助人工心臓 (2011.7 PMDA対面相談)
- ・高度医療: 腹腔播種を伴う胃癌に対するパクリタキセル腹腔内投与 (第III相多施設共同ランダム化比較試験)
- ・再生医療: 口唇口蓋裂に伴う鼻変形に対するインプラント型再生軟骨 (1st-in-human試験)

J-ADNI臨床研究—東京大学はその中核機関
 [東京大学(岩坪)、国立精神・神経センター他38施設連携]

検討群 (60-84歳)	目標例数	登録症例 (7.15)	追跡期間
早期AD	150	113	2年
MCI	300	235	3年
健常者	150	152	3年

- ・6年間の研究 (2008-13)
- ・38臨床施設
- ・600例を検討
- ・1.5テスラ MRI
- ・PET
 - FDG PET (66%)
 - アミロイドPET (41%)
- ・血液・アポE遺伝子型 (100%)
- ・脳脊髄液検査 (38%)
- ・臨床・心理検査 (14種の国際互換バージョン)

画像バイオマーカーと生化学バイオマーカー

MRIによる精密な脳容積の測定 PETによる脳代謝・アミロイド蓄積の評価

検査(縦断的追跡) 進行度マーカーを指標とする患者選別

体液生化学マーカーの測定 本臨床研究の中心

京都大 京大 東大 大阪大 神戸大 岡山大 香川大 福岡大 熊本大 鹿児島大 徳島大 高松大 愛媛大 高知大 長崎大 佐賀大 大分大 熊本大 鹿児島大 徳島大 高松大 愛媛大 高知大 長崎大 佐賀大 大分大

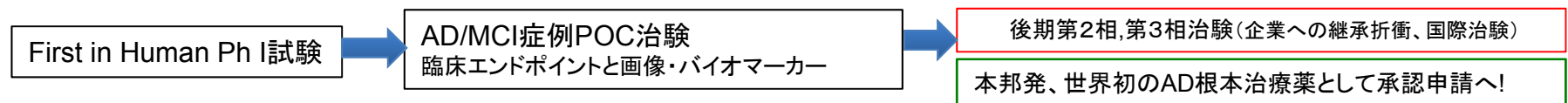
J-ADNI
 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

臨床研究に係る豊富な人材

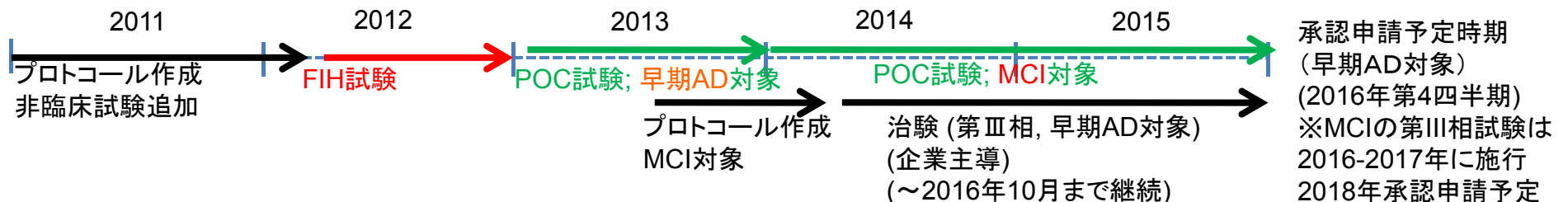
- ・精神・神経疾患研究のリーダー: 岩坪威、辻省次、笠井清登
- ・臨床研究管理: 荒川義弘、佐藤喬俊、久保田潔 他
- ・CRC: 15名(うち上級CRC 渡部歌織 他6名)
- ・生物統計家: 大橋靖雄、山口拓洋
- ・臨床薬理の専門家: 鈴木洋史、樋坂章博
- ・薬事に精通する者: 安藤剛
- ・研究倫理: 赤林朗

臨床研究シーズ: アルツハイマー病疾患修飾薬 (BACE1 阻害薬)

- 前臨床試験(含毒性・動態)が完了しているBACE1阻害薬を対象に臨床試験を行う。高い**安全性**と**脳到達性**、AD原因タンパク質である**βアミロイド**の優れた**降下作用**、動物モデルの**行動改善作用**が実証済み
- 抗アミロイド作用による**根本治療薬**としての疾患修飾効果に加え、**症候改善**効果も期待
- **1st in human**試験を健常人で→画像・バイオマーカーを駆使した国際水準(**ADNI方式**)の**POC試験**を引き続き施行
- **低分子医薬**の早期・探索治験の**規範的**な施行が可能
- 医師主導でADの早期・探索治験を即座に実行可能な**本格的なAD根本治療薬シーズ**



アルツハイマー病の根本治療・予防を目指すβアミロイド抑制薬のFIH, POC試験



事業概要・目的と進捗管理

背景: 生物学的製剤 (Biologics)の登場で悪性腫瘍, 関節リウマチの予後は改善したが, 奏効の期待される他の免疫難病 (Crohn病, 潰瘍性大腸炎, SLE等)に対する新薬開発は日本発のseedsでさえも開発体系の遅れから困難である.

現在の体制: 慶應ではこれまで免疫難病の領域でほとんどすべての新規生物学的製剤の治験に中心的に関与してきた。また、免疫統括医療センターを設立し、免疫難病の集学的診療・研究体制を固め、クリニカルリサーチセンターによる臨床試験支援体制も確立している。

事業の概要

- ① 免疫難病に特化した早期臨床試験専用病棟を整え, first in human試験を含む先駆的免疫治療薬 (特に生物学的製剤) 開発の国内実施スタンダードを確立する。
- ② 医学部で困難な開発薬事/regulatory scienceやFIH試験前の非臨床試験評価について, 薬学部と共同で対応力を強化する。

進捗管理: 法務, 財務, 薬事, project managementの各観点からの厳密な進捗管理をそれぞれに通曉した産・官出身者が担い, 学内に不足する機能は国内外の製薬, CRO, CMOと連携し包括的・円滑な進捗を達成する。

慶應における早期臨床試験拠点の特徴

- **公益性**: 開発の遅れてきた稀少な免疫難病に対する画期的治療薬の臨床試験が可能に → 免疫難病患者への新薬提供へ
- **免疫難病への集学的貢献**: 生物学的製剤の臨床試験に通暁し日本を代表する専門医を擁する免疫統括医療センターにより診療部門横断的包括医療体制を確立
→ 高い症例集積性と確実・迅速な試験遂行
- **医薬連携**: 高水準の非臨床試験評価, regulatory scienceを薬学部が担保
- **産官学の連携**: ①企業・審査機関出身者が法務・商務・薬事的に瑕疵のない運営を担う
②製薬, CRO, CMOとの迅速で緊密な連携・導出・人材交流
- **先進的早期試験**: PETセンター → microdosing等新たな薬物動態指標, biomarkerが検討可能
- **クリニカルリサーチセンターによる臨床研究の拠点整備・展開の実績**
 - 治験中核病院, global臨床研究拠点として体制を確立し, 年間4000万円強の純益を確保できるまでに事業を展開
 - Minnesota大, Harvard大, Brown大, Cambridge大など海外の先進的臨床研究組織との共同運営を達成中

厚労省 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

免疫難病における実用化研究事業計画

慶應義塾大学病院

背景

生物学的製剤 (Biologics)の登場で悪性腫瘍, 関節リウマチの予後は改善したが, 奏効の期待される他の免疫難病 (Crohn病, 潰瘍性大腸炎, SLE等)に対する新薬開発は日本発のseedsでさえも開発体系の遅れから困難である。また, 稀少疾患である多くの免疫難病に対しては製薬企業は収益性の制約および臨床開発の困難さから着手が困難であり, 産官学の連携が社会的に要請される。そこで, 下記のように, 企業発seedを用いた治療抵抗性免疫難病に関する様々なmodalityでの臨床試験(治験, 自主臨床試験含む), ならびに自主開発候補品の開発について準備を進めている。

研究事業計画の概要

- ① 治療抵抗性Crohn病に対する日本発新規生物学的製剤の第I相試験(企業発seed 1種を準備中)
- ② 治療抵抗性全身性エリテマトーデス(SLE), Still病等に対する新規生物学的製剤の第I/II相(POC)試験(企業発seeds 4種を検討中)
- ③ 免疫統括医療センター／総合医科学研究センターによる, 患者試料からの標的分子同定～抗体作成～新規抗体薬の開発・企業への導出(慶應発seed 1種を検討中)

関連企業との守秘契約や慶應の知的財産権上の配慮から問題ない内容のみの開示に留めております。ご了承下さい。