



## 新薬のスタートをあずかる Phase I センターの創設

### 「国立がん研究センターPhase I センター整備事業」 についての記者発表会

開催日時 平成 23 年 8 月 31 日（水）14：00～15：00  
開催場所 国立がん研究センター中央病院 管理棟 1 階 第 1 会議室

出席者 理事長：嘉山 孝正  
企画戦略室長：成田 善孝  
東病院 臨床開発センター長：大津 敦  
中央病院 乳腺科・腫瘍内科科長／副院長（経営）：藤原 康弘  
東病院 臨床開発センター 臨床試験支援室長：佐藤 暁洋

資料 1 「新薬のスタートをあずかる Phase I センターの創設」概要

資料 2 「新薬のスタートをあずかる Phase I センターの創設」  
国立がん研究センターPhase I センター整備事業



平成 23 年 8 月 31 日

独立行政法人国立がん研究センター

## 早期・探索的臨床試験拠点整備事業 「新薬のスタートをあずかる Phase I センターの創設」

国立がん研究センターは、平成 23 年 7 月 22 日、厚生労働省が公募した「早期・探索的臨床試験拠点整備事業」の拠点の 1 つとして選定されました。今後、国立がん研究センターでは、全世界で初めてヒトに新規抗がん剤を投与する「First in human 試験」をはじめとする第 I 相試験 (Phase I 試験) を実施する体制を整え、新薬の臨床開発について、わが国からの「真」の医療イノベーション創出を目指す「国立がん研究センター Phase I センター」を創設いたします。

がんや認知症などの難治性疾患に薬のニーズがシフトする中、この分野の我が国発の画期的新薬がほとんど上市されず、輸入超過が急拡大しております。これが開発資金不足につながり、更にイノベーションが起こりにくくなるという悪循環に陥っています。これは、アカデミア・ベンチャーなどが開発した画期的新薬を初めてヒトに投与するために必要な前臨床～早期臨床開発の体制を、我が国で十分に整備してこなかったことが原因の一つです。

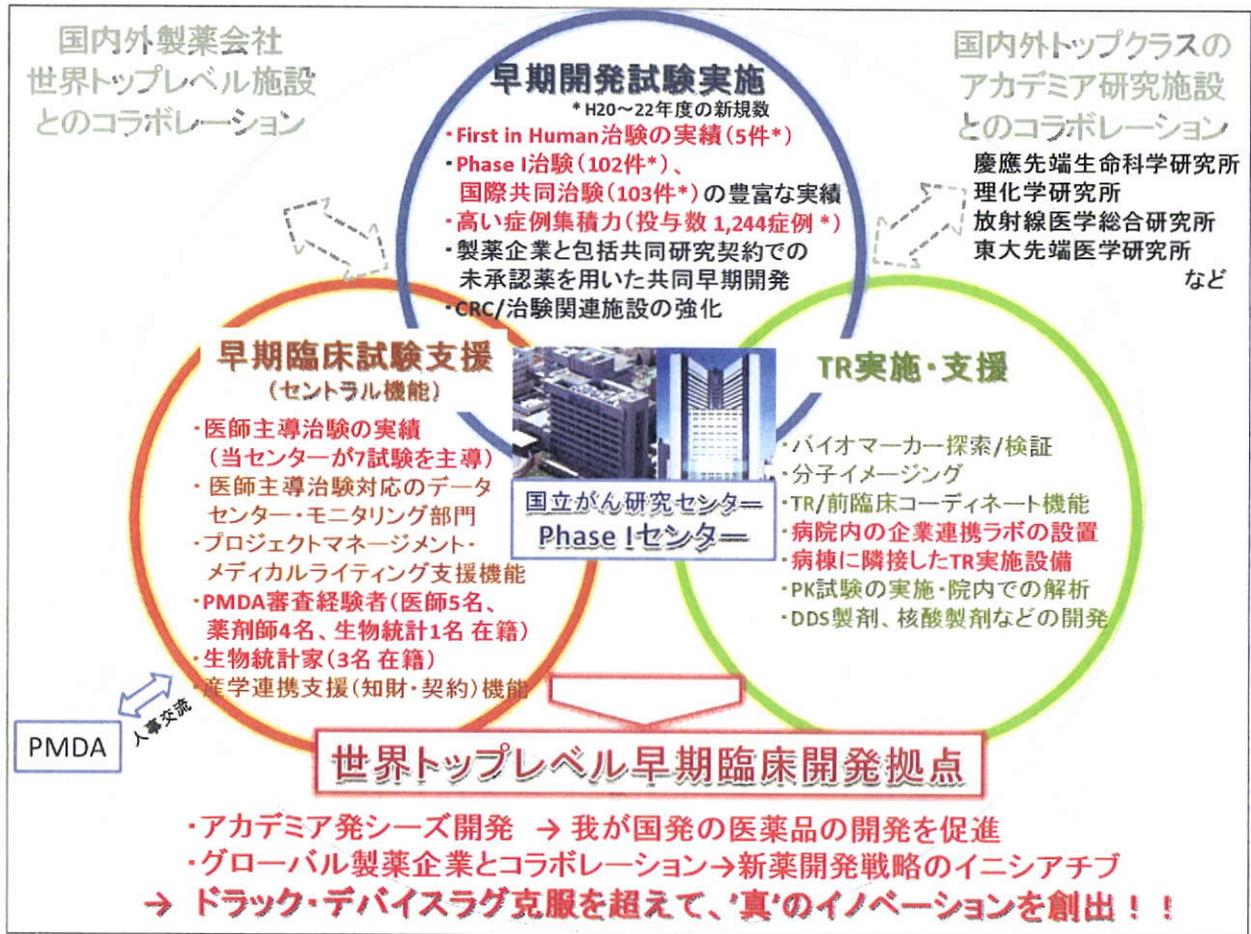
厚生労働省では、日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出を目的に、世界に先駆けてヒトに初めて新規薬物・機器を投与・使用する臨床試験の拠点として「早期・探索的臨床試験拠点」を整備する事業を公募いたしました。7 月 22 日、国立がん研究センターの「真」のイノベーションを創出する世界トップレベルの早期臨床開発拠点 国立がん研究センター Phase I センター整備事業」が採択され、唯一のがん分野の拠点施設として選定されました。

First in human 試験を含む Phase I 試験の実施に当たっては、治験薬の製造体制 (GMP)、前臨床試験の実施体制 (GLP)、臨床試験の実施体制、それらに伴うトランスレーショナルリサーチなどの整備が必要となってきます。今回の整備事業では、臨床試験の実施体制やトランスレーショナル支援体制を中心に整備を行い、①アカデミア・ベンチャー企業および大手製薬企業が開発した新規医薬品の First in human の医師主導治験および企業治験、②Phase I 終了後に製薬企業から未承認薬の提供を受けて共同で実施するわが国で初めての未承認薬医師主導治験、③これらの早期開発企業・医師主導治験に付随して行うトランスレーショナルリサーチ (バイオマーカーの探索や POC をとるための前臨床試験など) を進めます。

これらによって、新薬の臨床開発のスタート点となる First-in-human 試験を含む第 I 相試験、引き続き行う未承認薬医師主導治験の数がそれぞれ増えることが期待されます。わが国がリードしてきた新規医薬品医療機器開発を、その後のグローバルな後期開発試験へ導出することで、わが国からの「真」の医療イノベーション創出を目指していきます。



平成 23 年 8 月 31 日



本件に関するお問い合わせは、下記にお願いいたします。

国立がん研究センター 広報室 TEL 03-3542-2511

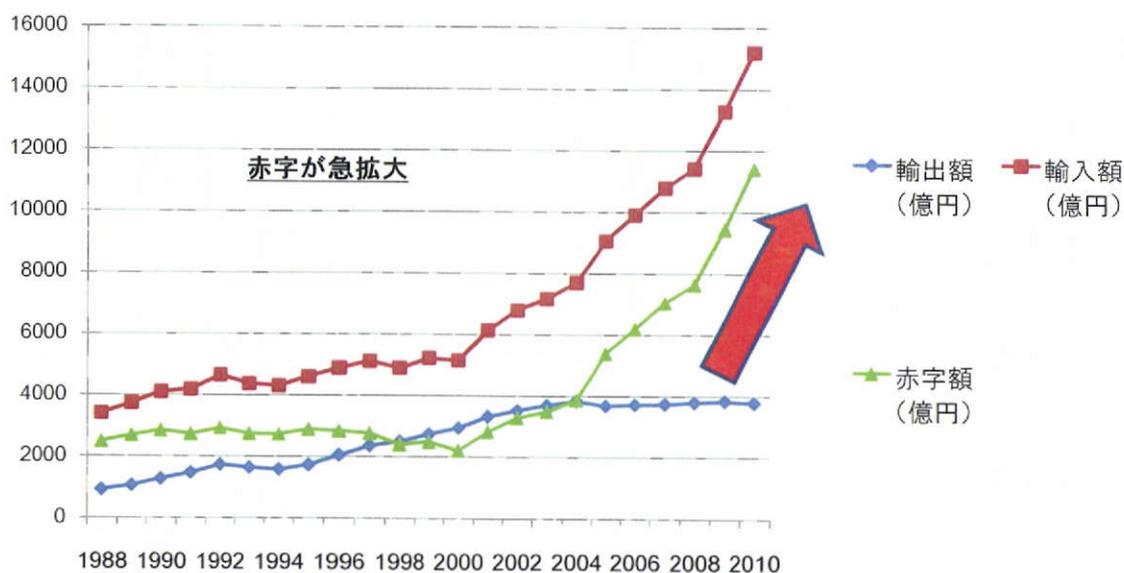
# 「新薬のスタートをあずかるPhase Iセンターの創設」

## 国立がん研究センターPhase Iセンター整備事業

平成23年8月31日

記者会見

### 「近年顕著となっている医薬品の輸入超過」



※医療機器、再生医療の分野においても、同様の問題

## 日本で治療標的が発見されながら薬剤開発は全て海外

治療標的	薬剤	企業
HER2	トラスツズマブ	ロッシュ
C-Kit(GIST)	イマチニブ	ノバルティス
PARP	オラパニブ(申請試験中)	アストラゼネカ
ALK	クリゾチニブ(申請試験中)	ファイザー

標的の発見は全て国内アカデミア施設

## わが国の薬剤開発の遅れの原因

- アカデミア施設と(ベンチャー)企業の連携が不十分  
＝標的に対する薬剤開発から臨床試験導入までの遅れ
- 世界最初のPhase I (first-in human) 臨床試験体制が未整備  
＝結果として国内企業開発品でも海外で先に臨床導入  
(国内企業にとっては不利のため競争に勝ちにくい)  
＝わが国での新薬臨床開発試験着手の遅れがドラッグラ  
グや日本の臨床研究全体の遅れの主要因  
＝基礎・臨床研究への国内外企業からの投資も減少

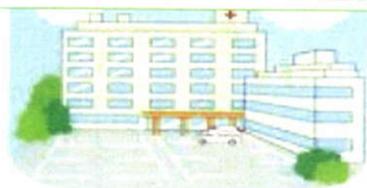
# 平成23年度 早期・探索的臨床試験拠点の整備について



(世界に先駆けた革新的新薬・医療機器創出のための臨床試験拠点の整備事業  
平成23年度予算額 26億円(新規))  
(難病、がん、肝炎等の疾患の克服(うち 臨床試験)  
平成23年度予算額 7億円(新規))

## 特定分野の早期・探索的臨床試験拠点病院

ヒトに初めての臨床試験を可能とするインフラを整備



(重点分野の例)

- ・がん
- ・神経・精神疾患
- ・脳心血管領域

・研究者・臨床研究コーディネーター等の人材  
・診断機器等設備 等の体制整備 (整備費26億円)

○医師主導治験を実施する場合

- 以下の費用を補助
- ・治験薬の製造(GMP対応)
  - ・プロトコル作成
  - ・データ管理業務
  - ・治験相談費用 等

整備費と研究費の連動 (研究費 7億円)



世界に先駆けた日本発の革新的新薬・医療機器を創出

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。

## 早期・探索的臨床試験拠点整備事業

(厚生労働省)

### 早期・探索的臨床試験拠点に求められる要件の概要

革新的医薬品・医療機器について、世界で初めてのファースト・イン・ヒューマン試験を我が国で実施し、さらにPOC(Proof of Concept)を取得するため、以下の要件を満たす医療機関を「早期・探索的臨床試験拠点」として選定する

### 施設の要件(要約)

- (1) 特定機能病院、国立高度専門医療研究センター、もしくはそれに準じる病院
- (2) がん、精神・神経疾患、脳・心血管疾患の治験、臨床研究に精通する医師がいる
- (3) 重篤な有害事象に迅速に対応できる体制

### 補助機関・補助金額

1. 整備事業(First in human体制整備) 5億 /年 × 5年間 /施設
2. 研究事業(医師主導治験実施) 1.5億/年 × 5年間 /施設

対象機関： 上記に合致する5施設を公募にて選定  
公募期間： 平成23年 6月17日 ~ 7月7日  
応募機関： 41機関

## 早期・探索的臨床試験拠点の選定結果について

日本発の革新的な医薬品・医療機器を創出するためには、我が国の基礎研究成果（シーズ）による薬物・機器について、世界に先駆けてヒトに初めて投与・使用する臨床試験の実施体制を国内に整備する必要があります。

このたび当該試験の拠点を5機関選定しましたので公表いたします。

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

→ **国立がん研究センターは東病院＋中央病院が共同で応募しがん分野では唯一選定された。**

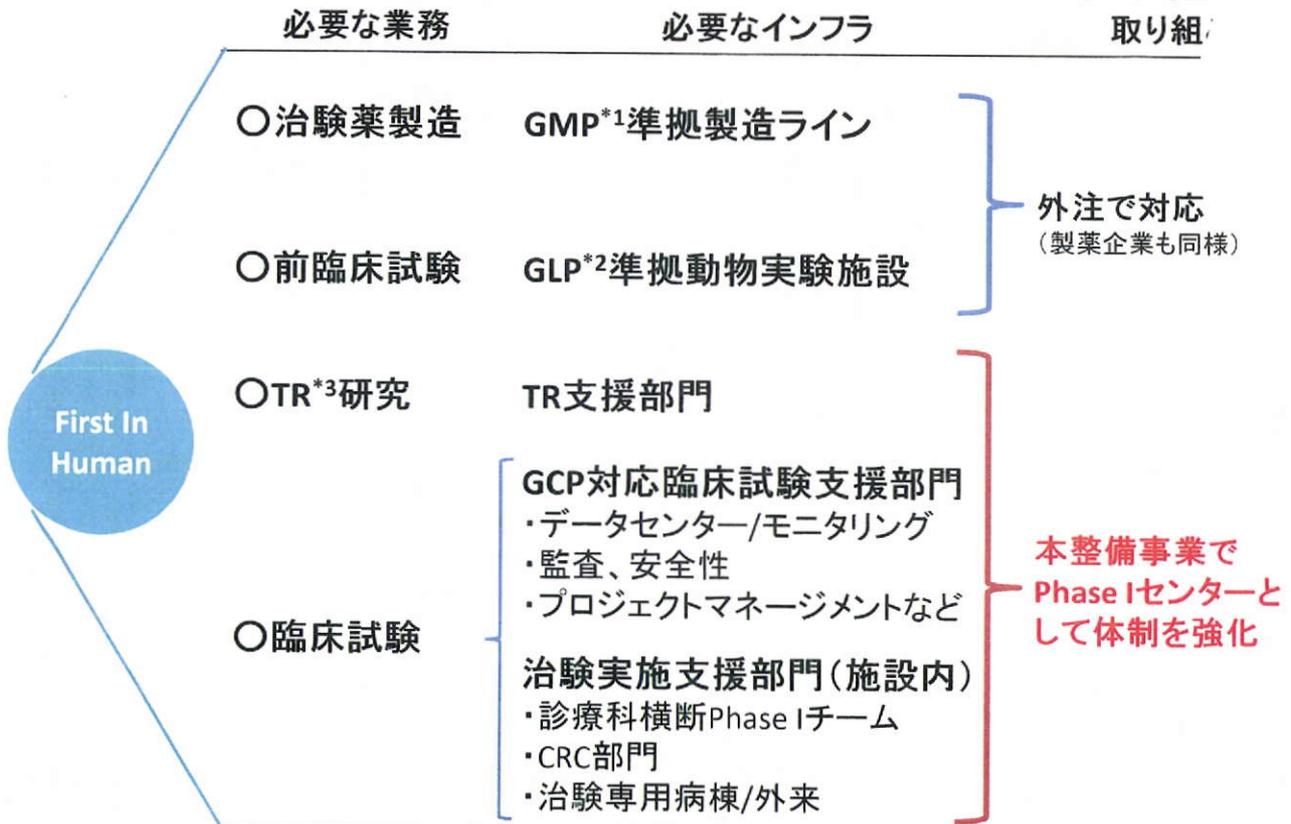
## First in human試験

- 新規開発された新薬・医療機器を初めてヒトに投与する臨床試験
- First in human試験では何が起こるかわからないので実施施設には高い専門性と機動力が要求される

## Proof of Concept (POC)試験

- 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見る試験。組織の採取や生化学・遺伝子解析などが必須。

# First in Human試験インフラと整備事業での取り組み



- \* 1. GMP: Good Manufacturing Practice 治験薬の製造方法に関する国際的基準  
 \* 2. GLP: Good Laboratory Practice 前臨床試験(動物実験など)の実施方法に関する国際的基準  
 \* 3. TR: Translational Research 基礎研究と臨床研究を橋渡しする研究(バイオマーカー探索など)

## Phase Iセンター整備で以下を推進!



First in humanの医師主導治験・企業治験



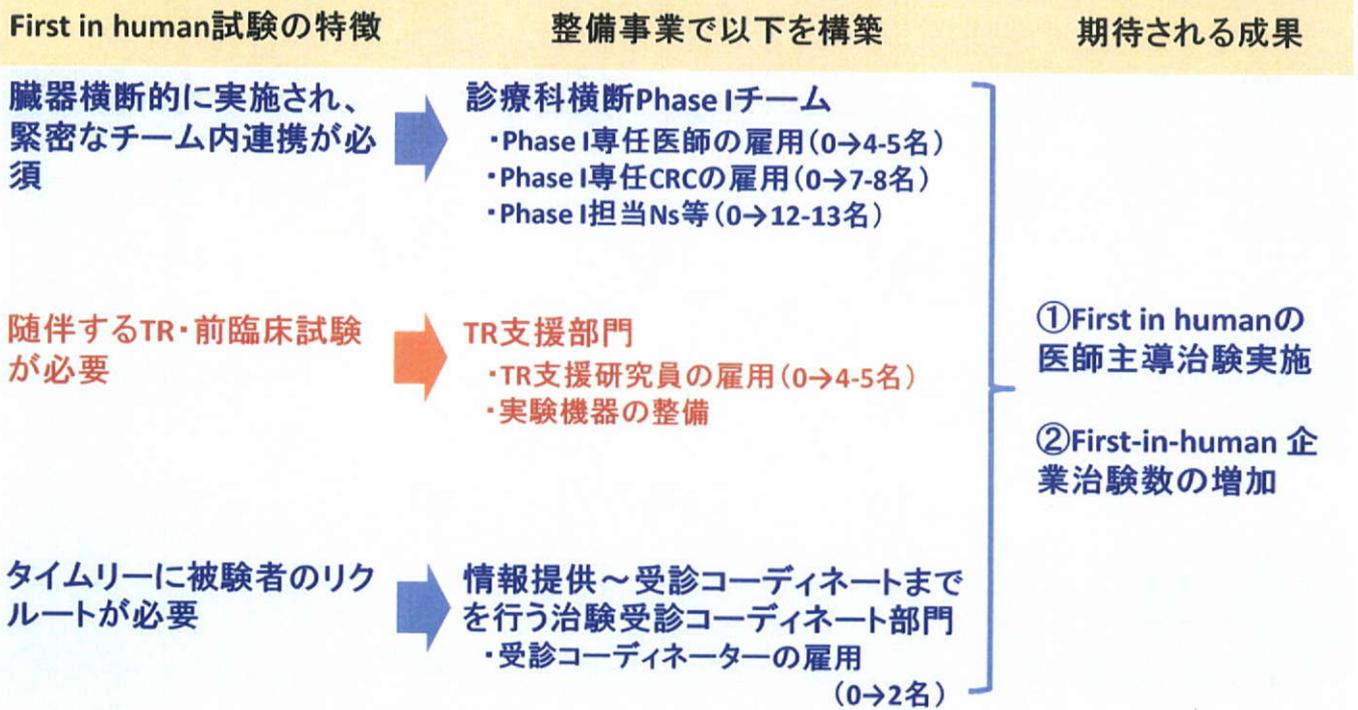
First-in human終了後未承認薬での医師主導治験  
(POC試験など)



付随するトランスレーショナルリサーチ

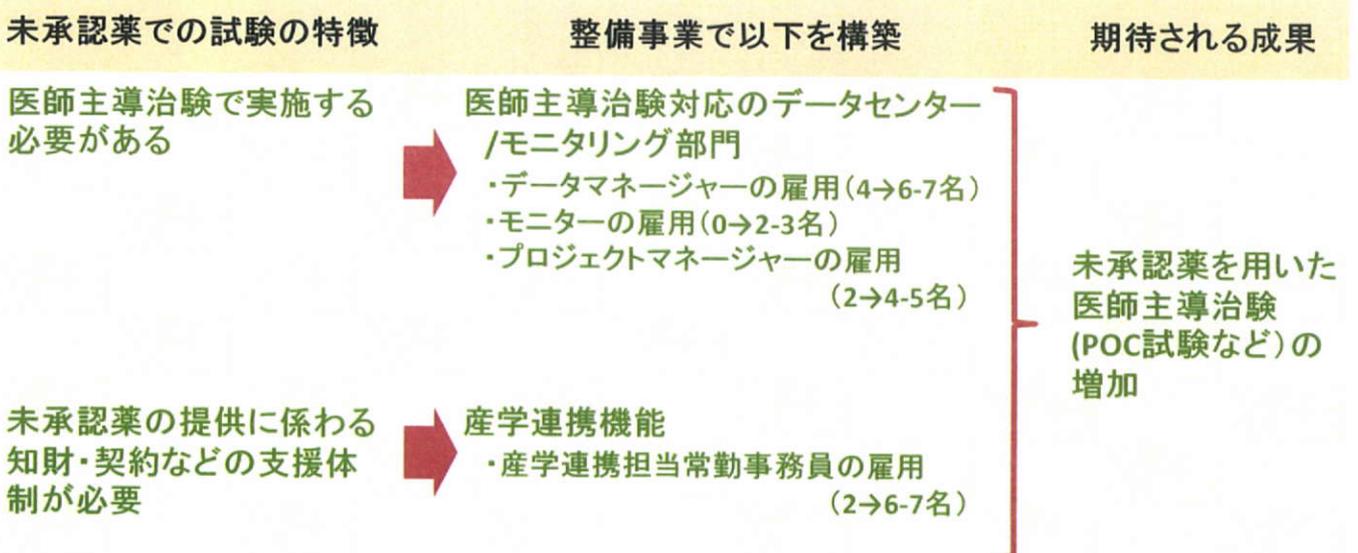
## 本事業で行う整備 (1):

### First in human 医師主導治験/企業治験実施体制整備



Phase Iチームを新設し、TR支援部門を整備することなどにより、世界トップレベルのFirst in human試験の実施体制を実現

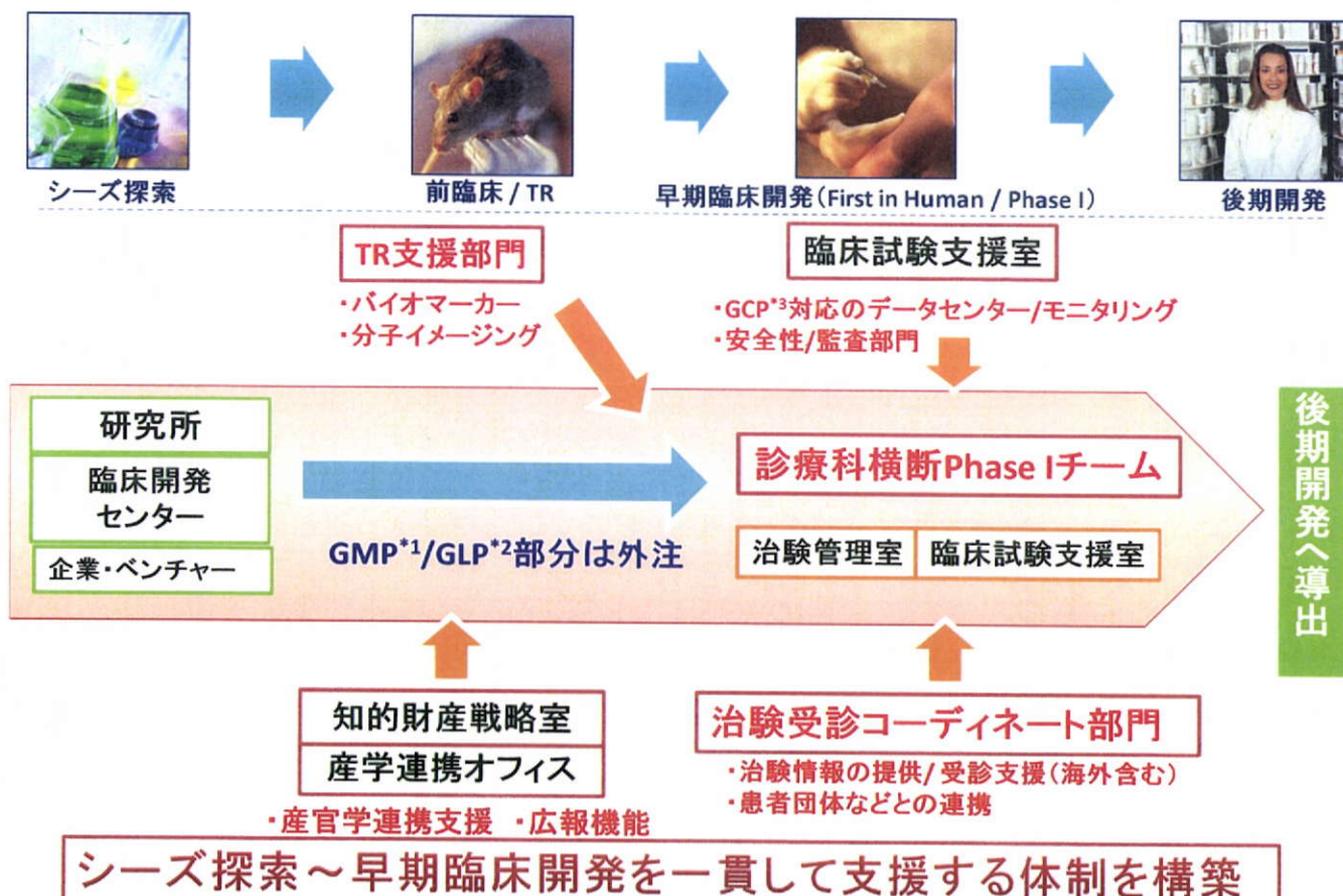
## 本事業で行う整備 (2): First-in human (FIH)試験終了後の未承認薬を用いた医師主導治験(POC試験など)の実施体制整備



データセンター/モニタリング部門を新設することなどにより、FIH試験終了後の未承認薬医師主導治験実施体制を実現

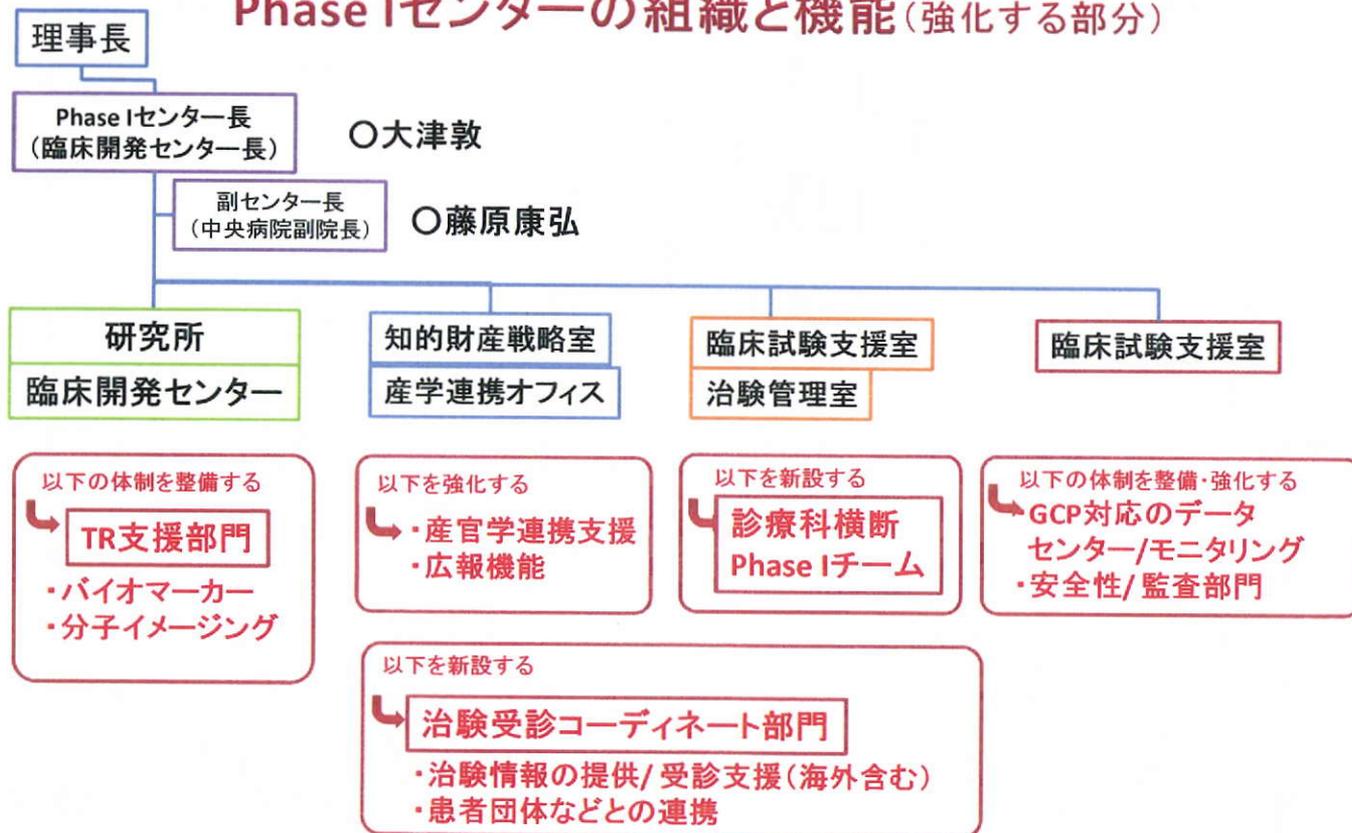
# 本整備事業でのFirst-in human (FIH)試験およびPOC試験の明らかな増加で期待できる新薬開発環境の変化

- アカデミア・ベンチャー発新規薬剤の国内開発の促進
- 国内外企業からの医師主導POC試験オファーの増加  
= 結果として企業開発コストの軽減
- 国内外企業からの国内早期開発試験への投資の増加
- ドラッグラグ消失とわが国発の真のイノベーション創出



\* 1. GMP: Good Manufacturing Practice 治験薬の製造方法に関する国際的基準  
 \* 2. GLP: Good Laboratory Practice 前臨床試験(動物実験など)の実施方法に関する国際的基準  
 \* 3. GCP: Good Clinical Practice 治験/医師主導治験の実施方法に関する国際的基準

# Phase Iセンターの組織と機能(強化する部分)



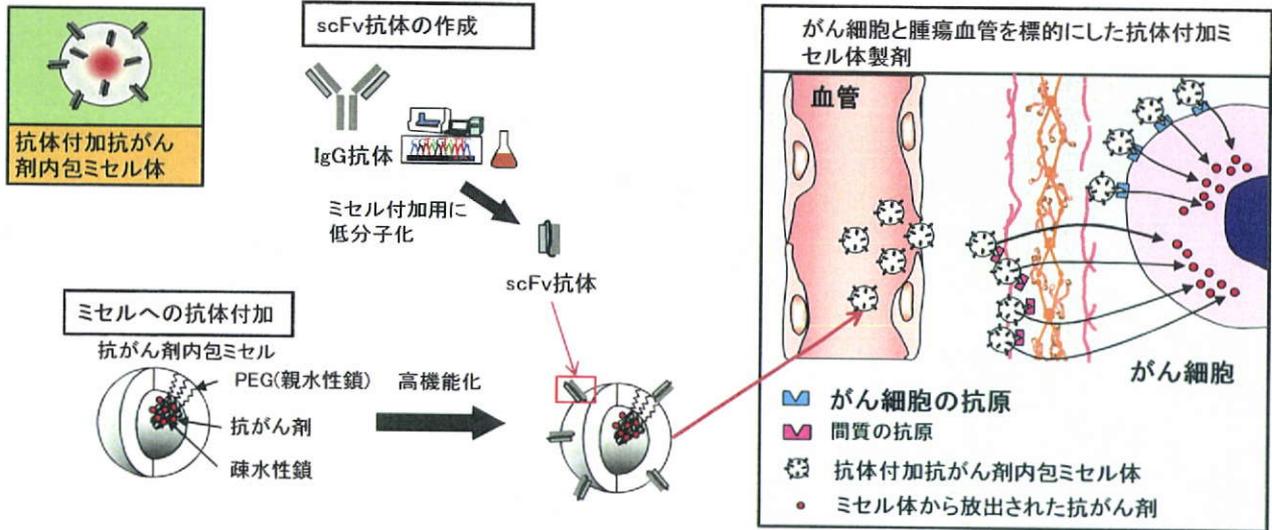
H23年度	H24年度	H25年度	H26年度	H27年度	H28年度
体制整備・試運用期間		本格運用・業務改善期間			恒常的な運営体制の確立

	H23年度	H24年度	H25年度	H26年度	H27年度
研究事業1. <b>抗がん剤内包ミセル製剤</b>	製剤化	前臨床試験		医師主導治験	
研究事業2. <b>未承認薬TAS102 (新規代謝拮抗薬)</b>	医師主導治験		企業治験で後期開発		
研究事業3. <b>RPN2核酸製剤</b>	製剤製造・前臨床試験			医師主導治験	
研究事業4. <b>経口VEGF阻害剤</b>	前臨床試験		医師主導治験		
研究事業5. <b>未承認薬Olaparib (PARP阻害剤)</b>	医師主導治験				

**その他、First in Humanの企業治験を実施予定**  
 (がんワクチン、マルチキナーゼ阻害剤、PIM2キナーゼ(国際共同FIH)など)

研究事業1.

# 抗体付加抗がん剤内包ミセルの非臨床・臨床開発



コンセプト: 抗がん剤内包ミセル体に、各種がん関連抗原を標的にしたscFv抗体を付加して、腫瘍内部でのデリバリー効果と選択的毒性を高めることで、**抗腫瘍効果の増加**が期待できる。

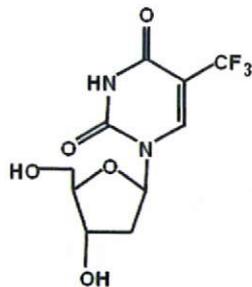
特徴: 従来のIgGではなく低分子化したscFvを付加することで、**がん細胞と腫瘍血管への選択的集積性を高める**ことができる。

研究事業2.

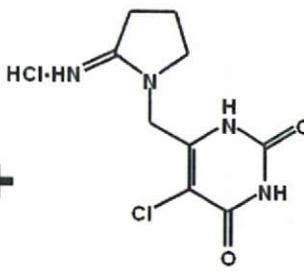
## TAS-102 (oral combination drug)

$\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluorothymidine

5-chloro-6-(2-iminopyrrolidin-1-yl)methyl-2,4(1H,3H)-pyrimidinedione hydrochloride



+



**FTD** (Effector)

**TPI** (Modulator)

[1]

[Molar ratio]

[0.5]

- ・日本での開発され、TPIでF3dThdの分解阻害し有効血中濃度を確保する。**FU抵抗性癌に有効**である。
- ・欧米での先行開発に失敗後、日本人ではより高用量で使用可能なことが判明
- ・大腸がんで高用量の有効性が期待され日本主導の国際共同治験を実施予定

高用量で胃がん対象の未承認薬の医師主導治験として再度実施

### 研究事業3

## Triple negative乳癌に対するRPN2を標的とした核酸製剤治療

当センターにて、RPN2遺伝子はがん幹細胞に特異的に発現することを見出した。RPN2に対するsiRNAを、国内企業のスリー・ディー・マトリックス開発のペプチドキャリアA<sub>6</sub>Kと組み合わせることで、自然発症乳癌に対する抗腫瘍効果を示している。Triple Negative乳癌(TNBC)に対する医師主導治験の開始を目標とする本研究事業は、我が国発の核酸医薬の推進役として期待される。



### 薬剤耐性を担うRPN2遺伝子の発見

2007年 特許申請、2011年国際特許審査中(米国、欧州)  
 2008年 *Nature Medicine*誌に発表(核酸医薬治療、一部のメカニズム解明)  
 2011年～

### RPN2の分子 メカニズムの全容解明



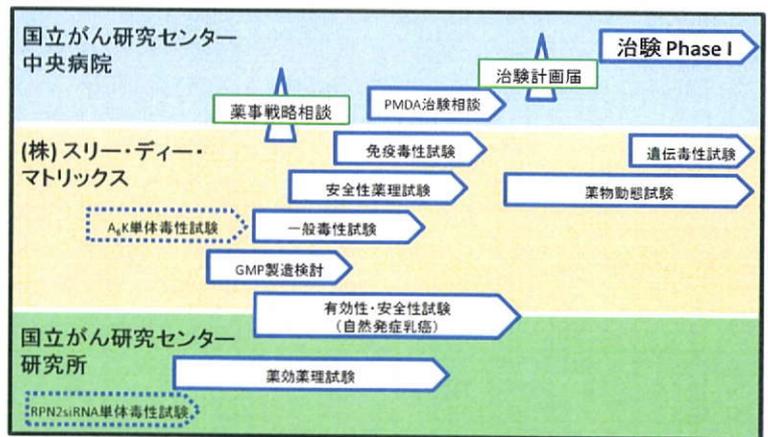
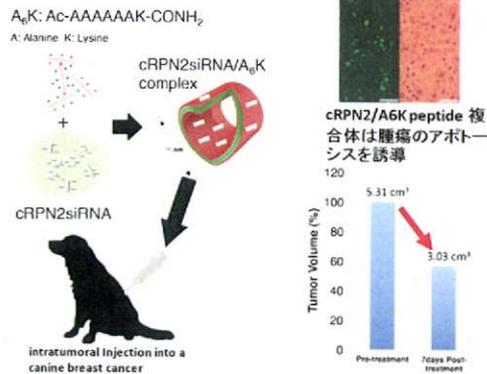
100 cells / site

### RPN2はCancer Stem Cellで発現

122症例のヒト乳がん組織解析ではRPN2の発現はTNBCや予後と相関



イヌの自然発生乳腺腫瘍による前臨床試験では、cRPN2siRNAの腫瘍縮小効果を確認



### 研究事業4. 抗サイトカイン抗体医薬 アバスタチン(抗VEGF抗体医薬)を置き換える経口VEGF阻害薬の研究開発計画

標的選定 VEGF阻害 化合物 分子設計	ヒット化合物 72種類の母 核化合物 創出	リード化合物 合成展開 選定	医薬候補 化合物決定	非臨床試験	Phase I 医師主導 臨床開発	Phase II	Phase III 承認申請	製造承認 取得 製造販売
-------------------------------	--------------------------------	----------------------	---------------	-------	-------------------------	----------	-------------------	--------------------

アバスタチン併用療法の台頭とがん治療費の高騰現象の顕在化

平成23年度 早期・探索的臨床試験拠点整備事業及び難病・がん等の疾患分野の医療の実用化事業(臨床試験)

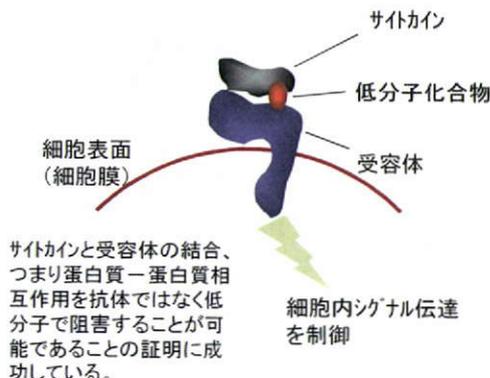
‘真’のイノベーションを創出する世界トップレベルの早期臨床開発拠点 国立がん研究センター Phase Iセンター整備事業

抗体医薬(アバスタチン等)の標的サイトカインとその受容体の結合を抗体同様に阻害する低分子創薬に特化したバイオベンチャー、インタープロテインは、コンピュータによる分子設計によりアバスタチン様の容易に合成可能且つ経口投与可能な化合物を創出

インタープロテインは韓国のレコテムバイオサイエンス社と共同で医薬候補化合物創出から非臨床試験を実施

国立がん研究センター中央病院において医師主導治験により実施

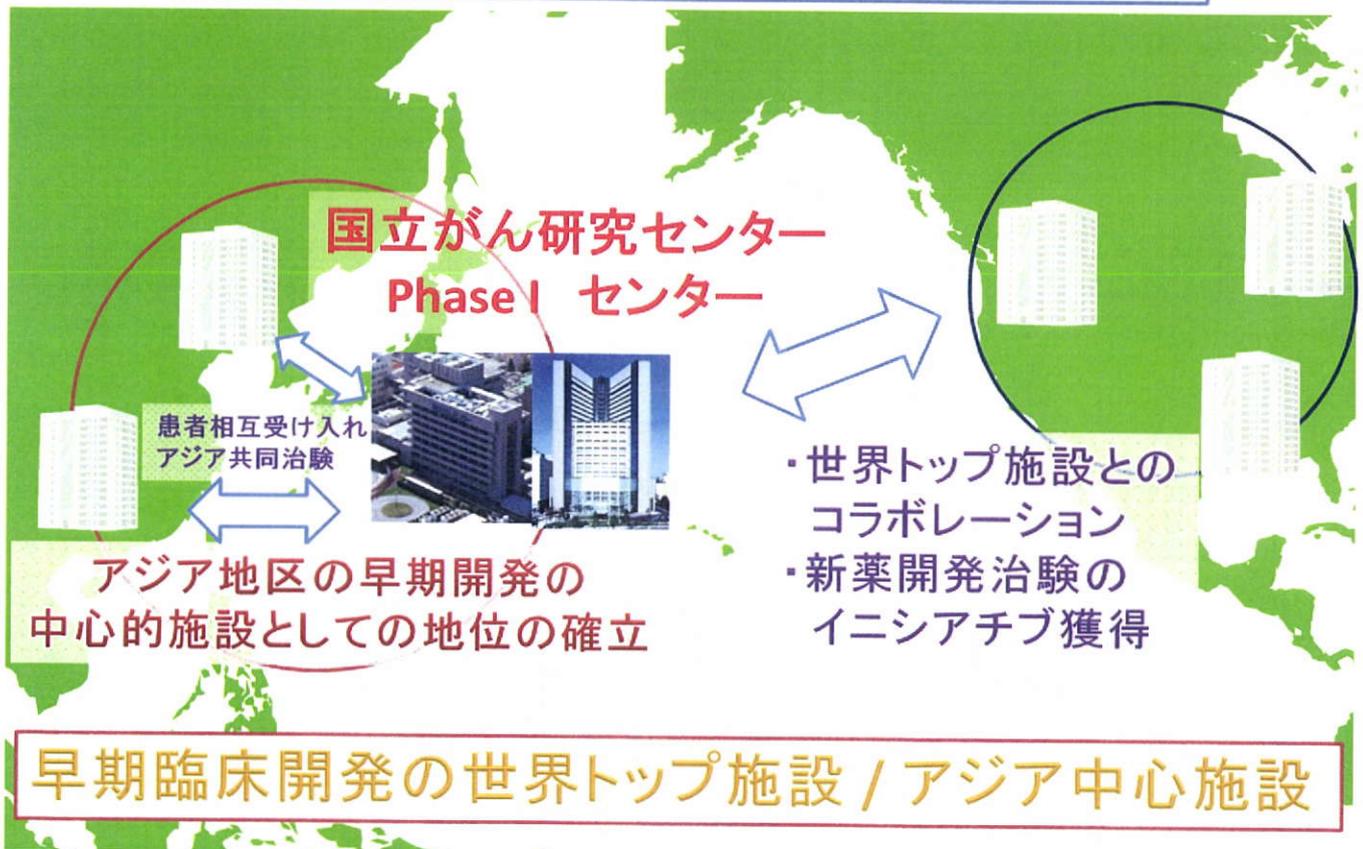
グローバルファーマとのアライアンスによりグローバル市場での臨床開発を実施し、承認取得と同時に国立がん研究センターが中心的役割を果たし、ASCOなど主要がん学会での経口VEGF阻害薬併用療法のコンセンサスレポートに貢献



サイトカインを標的にした抗体医薬		
標的サイトカイン	抗体医薬	適応疾患 ( )内は、将来の適応拡大
VEGF	アバスタチン	大腸がん、非小細胞肺がん等固形がん
IL-6	アクテムラ	慢性関節リウマチ、キャッスルマン病、(がん等の悪液質)
TNFアルファ	レミケド、ヒューミラ	慢性関節リウマチ、(がん等の悪液質)
IL-1ベータ	イラリス	クライオピリン関連周期性症候群

抗サイトカイン抗体医薬は、遺伝子組み換えにより製造され、薬効に優れる。しかし、いずれも高額医療の対象であり、使用できる患者は、限定的であり、一日も早く安価に合成可能な経口薬の開発が世界で望まれている。インタープロテイン社は、抗サイトカイン抗体医薬をはじめとする抗体医薬の標的蛋白質をターゲットに経口可能な低分子医薬の創薬に注力している。

# Phase I センターの近未来図



## 国立がん研究センターの理念

1. 世界最高の医療と研究を行う
2. 患者目線で政策立案を行う

All Activities for Cancer Patients

職員の全ての活動はがん患者の為に！