

# がん医薬品・医療機器 早期臨床開発プロジェクト

研究代表者 江角 浩安 (独)国立がん研究センター東病院

## プロジェクトの背景・意義

近年、国内で開発されたシーズでありながら早期臨床開発（前臨床試験～臨床導入）時点から海外で開発され、承認後に逆輸入される状況が続いている。これがドラッグ・デバイスラグ発生につながり、また、早期臨床開発でのTRが重要度を増している現在、我が国の医薬品産業の国際競争力の低下につながることを意味している。これらの原因の一つは、我が国の早期臨床開発の体制整備が立ち後れているためと考えられる。

上記の状況を打破するため、様々なシーズが持続的に持ち込まれ、産官学が連携しながら医薬品・医療機器の早期開発を行う「場」として、がんの早期臨床開発拠点を整備することが本プロジェクトにて可能となる。また、これによって我が国発、世界初の医薬品・医療機器が開発されることは、我が国のがん医療の発展にとって極めて重要である。また、本プロジェクトがモデルケースとなり、我が国全体に本プロジェクトで得られた規制緩和・ノウハウが共有されることにより、ドラッグ・デバイスの解消、国際的な医薬品・医療機器開発を担う人材の育成、がん分野における医薬品・医療機器産業の活性化と国際競争力のある研究開発型産業の育成の足がかりとすることが可能となる。

## プロジェクト期間の目標

(以下の1.体制整備と2.早期臨床開発を同時並行で行う。)

### 1. 医薬品・医療機器の早期臨床開発拠点の体制整備

#### ① 臨床開発実施組織の整備

##### 企業連携ラボの整備

企業連携ラボをGMP対応可能な体制に整備する。外部機関・企業との共同利用及び研究者の受け入れを可能とする。

##### データマネージメント、モニタリング、監査体制の整備

データセンター、モニタリングおよび監査部門を、国立がんセンター中央病院臨床試験・治療開発部および東病院臨床試験支援室内に整備する。

##### ③ 安全性情報管理部門の整備

臨床試験の安全性情報を一括して取り扱い、スポンサー、規制当局、関連部署への報告および周知を行う部門を、国立がんセンター東病院臨床開発センターおよび中央病院臨床試験・治療開発部に整備する。

##### ④ 資金管理体制の整備

国立がんセンターがん対策情報センターがん対策企画課の人員を拡充し、研究資金管理体制を整備する。また、各種研究費の合算使用、他研究機関と合同で規制緩和の提言を行う。

### 2. 「産官学連携による早期臨床開発」

本プロジェクトでは、23のシーズが開発予定である。



## プロジェクトの実施体制



### I. 早期臨床開発実施体制の役割分担

#### 1. 企業連携ラボ

企業・連携先研究機関と共同で試験薬の製造、試作品の作製を試験実施施設内で行う。

#### 2. TR研究実施施設

下記3.で実施される臨床試験検体を用いたTRを実施すると共に、シーズを複合体内へ導出する。

#### 3. 臨床研究病棟および通院治療センター

First in Humanを含む早期開発の臨床試験を実施する。

#### 4. 臨床試験支援組織

臨床試験実施支援(CRC業務)および、データマネージメント、モニタリング、監査を実施する組織を向上させる。

#### 5. 研究資金管理組織(経理事務部門)

下記(4)に記載

#### 6. 臨床開発コーディネート部門

コーディネート機能(複合体内連携、進捗管理)、コンサルティング機能(開発戦略立案、薬事、知財管理(ヒューマンサイエンス技術移転センターと連携)、メディカルライティング)など

### II. シーズ開発

シーズン毎に、上記I.と連携しながら、(1)実施体制II.で示した各組織が、

前臨床試験の実施、試験薬・試作品の提供、治療実施計画書の作成・提出、治験届けなどを担当する。

## 5年間の研究成果(全体図)

|          | 平成20年度  | 平成21年度    | 平成22年度                           | 平成23年度                      | 平成24年度 |
|----------|---|-----------|----------------------------------|-----------------------------|--------|
| ○体制整備    | ●   | ●         | ●                                | ●                           | ●      |
| ○優先開発シーズ | 進捗 : 3シーズ中<br>臨床導入 : 3シーズ中<br>当局相談 : 1シーズで実施(H20年)    | 2シーズが開発中止 | 3シーズで臨床試験実施                      |                             |        |
| ○医療機器    | 進捗 : 8シーズ中<br>臨床導入 : 8シーズ中<br>当局相談 : 1シーズで実施(H20年)    | 3シーズが開発中止 | 4シーズが開発継続中<br>(計画通り1、遅れ3)        | 1シーズが開発終了(承認取得)             |        |
| ○医薬品     | 進捗 : 12シーズ中<br>臨床導入 : 12シーズ中<br>当局相談 : 1シーズで実施(H24年度) | 4シーズが開発中止 | 8シーズが開発継続中<br>計画より早い 1<br>計画通り 5 | 2シーズで臨床試験実施<br>内2シーズは医師主導治験 |        |

## 5年間の研究成果(主な研究の具体的な成果)

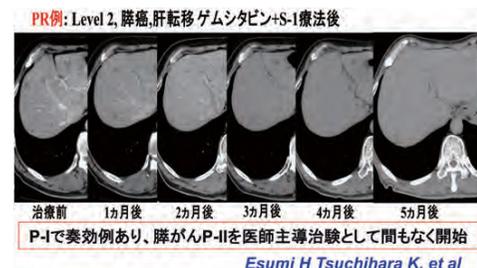
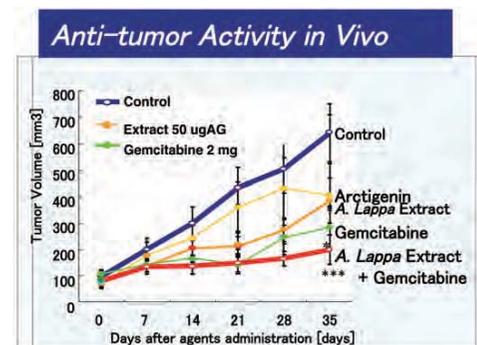
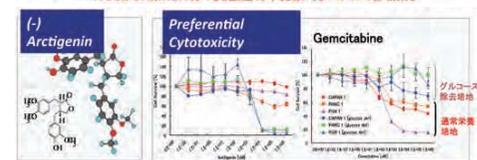
本特区での産官学共同開発の成功事例として、本特区の枠組みで開始され、特区枠の厚生労働科学研究費「新しく発明された概念に基づく抗がん剤アルクテゲニンの臨床導入」(代表者 江角浩安) および引き続き採択された厚生労働科学研究費「我が国で新しく発明された概念に基づく抗がん剤アルクテゲニン第II相臨床試験によるがんの克服」(代表者 江角浩安)によって、製剤化および前臨床から、First in human 試験および第II相臨床試験の臨床導入までをアカデミア中心で行い、現在開発が継続されているアルクテゲニンについて以下に示す。

### 研究の概要

臓器がんが極めて予後不良である原因の一つは、乏血管性により抗がん剤が到達しにくく、低酸素と低栄養のため抗がん剤が効果を発揮しにくいことである。がん細胞が低酸素と低栄養状態で生存するために特殊な代謝を行っているという仮説(栄養飢餓耐性)を立て、このような微小環境を再現したスクリーニング系を用いて複数の新規抗がん剤の候補物質を同定したこの中の一つがリグナン一種であるアルクテゲニンである。

アルクテゲニンは「日局」収載生薬の牛蒡子に含まれ、クラシエ製薬・富士大学との共同研究によりアルクテゲニン高含有牛蒡子エキスの製法特許を取得した。GMP 適合施設にて、エキス製造と顆粒剤 (GBS-01) の開発を行い、この GBS-01 を用いて、抗腫瘍性をがん細胞株およびゼノグラフで有効性を確認し、安全性については毒性試験を行ったが毒性はほとんど認められなかった。引き続き GEM 不応肺癌患者を対象とした第I相試験を国立がん研究センター東病院の単施設の臨床試験として平成23年6月より開始した。3+3の3段階の用量漸増試験にて、有害事象はほとんど見られず、用量レベル2でGEM・S-1不応患者1名にPR(4ヶ月継続)が得られた。MTDには達しなかったためにレベル3を推奨用量として試験

## 腫瘍の微小環境の特異性に着目した新規抗がん物質アルクテゲニン



**EPOC1203: ゲムシタピン・フツ化ピリミジン系抗癌剤不応肺癌患者を対象としたGBS-01の前期第II相臨床試験**

試験デザイン: 非盲検、単群、多施設共同第II相試験 (がん中央、がん東、がん研)

ゲムシタピンとフツ化ピリミジン系抗癌剤に不応の肺癌 20歳以上、PSO-1 測定可能病変を有する

登録 37名  
治験計画適合集団として

GBS-01: 2包/日 (牛蒡子エキスとして4.0g) 1日1回、朝食後、連日経口投与 中止基準に該当するまで投与継続

GBS-01の有効性と安全性を探索的に評価する。  
Primary endpoint: 8週の病勢制御割合  
Secondary endpoints: 奏効割合、無増悪生存期間、全生存期間、PK/バロメータ、有害事象  
Exploratory endpoint: バイオマーカー  
2013/03/11 - 登録開始

を終了した。その結果を持って、平成24年7月に薬事戦略相談を行った上で、平成25年3月よりほぼ同様の標準治療に不応の肺癌患者を対象とした37名の多施設共同第II相の医師主導治験を開始し登録中である。

## 成果の実用化・産業化への貢献

本事業によって、現時点までに14/23で企業治験・医師主導治験を含む臨床研究が実施されており、基礎～前臨床～早期臨床段階にあるシーズに対する実用化に向けた産官学連携モデルを構築する礎を作ることが出来た。中心施設である国立がん研究センター東病院は、その後早期・探索的臨床試験拠点整備事業にも採択され、これらを元にアカデミア発の産官学連携による前臨床、TR、早期臨床開発の拠点を形成しつつある。

我が国でドラッグラグ・デバイスラグが生じている原因の一つとしてあげられる、前臨床から早期臨床開発に横たわる「死の谷」を超えるための「橋」として、今回構築された枠組みは我が国の医薬品・医療機器産業の活性化に大きく貢献する事が可能になると考えられる。