

# 臨床開発の New Frontier



## 第8回 がん新薬開発 合同シンポジウム

日時:平成30年10月5日(金)  
10:00~16:00 [9:20開場]

会場:イイノホール&カンファレンスセンター  
東京メトロ 霞ヶ関駅 直結

我々はどこに進むべきか

**主催:**

- 国立がん研究センター東病院  
大津 敦

**協力:**

- 浜松医科大学 / 国立国際医療研究センター  
渡邊 裕司

**後援:**

- 抗悪性腫瘍薬開発フォーラム

**協賛:**

- 日本医療研究開発機構

# 臨床開発の New Frontier



第8回  
がん新薬開発  
合同シンポジウム

我々はどこに進むべきか

## ● マッチングイベント

アカデミアのシーズ及びプラットフォームと企業とのマッチングイベントを開催しています。また日本千博株式会社、サイネオス・ヘルス、神田産業株式会社/東京女子医科大学からのブースも出展されています。是非お気軽にお立ち寄りください。このイベントの詳細については、**8** ページをご覧ください。

プログラム (2 数字は抄録の掲載ページ)

開会の言葉 10:00-10:10

渡邊 裕司

浜松医科大学 理事・副学長/国立国際医療研究センター 臨床研究センター長

第1部 新しい形の治験 10:10-12:40

司会: 渡邊 裕司 浜松医科大学 理事・副学長/  
国立国際医療研究センター 臨床研究センター長

佐藤 暁洋 国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門長

- 1 抗がん剤開発の今後の動向 — 2  
野中 孝浩 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部 審査役
- 2 電子カルテ EDC 連動システムの可能性 — 2  
松村 泰志 大阪大学大学院医学系研究科 医療情報学 教授
- 3 Utilization of real world data — 3  
Hui Huang Millennium Pharmaceuticals, Inc., a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited.,
- 4 Patient-centered remote 治験 — 3  
松島 総一郎 ノバルティスファーマ株式会社 開発本部 マネージャー
- 5 SCRUM-Japan レジストリでの新しい取り組み — 4  
大津 敦 国立がん研究センター 東病院長

トピックス

司会: 布施 望 国立がん研究センター東病院  
臨床研究支援部門 薬事管理室長

- 中国医療事情: 海南省医療特区のケースと展望 — 4  
早川 泰雄 日本千博株式会社 代表取締役会長

休憩 12:40-13:30

第2部 アジアにおける開発体制 13:30-15:50

司会: 佐藤 岳幸 神戸医療産業都市推進機構 クラスター推進センター長  
土井 俊彦 国立がん研究センター 東病院 副院長/先端医療科長

- 1 Recent regulatory changes in China and their impacts to the clinical trials — from CRO standpoint — 5  
Yuanjing Xu Senior Project Director, Project Management, Syneos Health (China)
- 2 中国における抗がん剤開発 今と昔 — 5  
高野 哲臣 コーヴァンス・ジャパン株式会社  
臨床開発事業本部 シニアストラテジーディレクター
- 3 アジアにおける開発体制 — 企業の立場から — 6  
廣橋 朋子 ファイザー株式会社  
クリニカルリサーチ統括部 オンコロジー領域部長

Coffee Break 14:40-15:00

- 4 アジアでの治験に関する国際規制環境 — 規制当局の立場から — 7  
安田 尚之 厚生労働省医薬・生活衛生局総務課 国際薬事規制室 室長
- 5 早期臨床開発の変化と今後の方向性 — 7  
土井 俊彦 国立がん研究センター東病院 副院長/先端医療科長

開会の言葉 15:50-16:00

大津 敦

国立がん研究センター 東病院長

## 1 抗がん剤開発の今後の動向

野中 孝浩

医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部 審査役

分子生物学の登場はがんの生物学的な理解の深化へとつながり、がん遺伝子/がん抑制遺伝子(がん関連遺伝子)の変異、欠失、重複、転座等ががんの原因であることが明らかになったことは、その理解に基づく合理的な薬剤、すなわち、がん関連遺伝子に関わるシグナル伝達経路などを標的とした分子標的薬の開発の成功を導き、現在、分子標的薬が抗がん剤開発の主流となっている。その流れは、ヒトゲノムの全塩基配列の解明以降の、分子生物学的な解析手法の技術革新によって登場した次世代シーケンサーの急速な普及もあり、ゲノム情報によりがんが細分化され、がんゲノム情報に基づいた合理的な医療の実現への期待につながっている。さらにその流れの延長として、単一の遺伝子変異によりがんを発生させるような、がんの直接の原因となる変異(ドライバー変異)の発見も相まって、これまで長年かけて蓄積された知見に基づいて築かれた治療体系が存在している場合であっても、がんの発生臓器別の分類に基づく抗がん剤の開発ではなく、臓器横断的な遺伝子変異別の分類に基づく抗がん剤の

開発も試みられるようになってきている。

このような抗がん剤開発の世界的な趨勢の中で、バスケット試験、アンブレラ試験といった臨床試験デザイン等が提案され、また、リアルワールドデータの活用することを目的として本邦ではクリニカル・イノベーション・ネットワーク(CIN)事業も進められ、近年、医薬品の新たな臨床的な評価方法について活発に議論されている。また、現在の「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(平成17年11月1日 薬食審査第1101001号)においても第Ⅱ相試験終了時において高い臨床的有用性を推測させる相当の理由が認められる場合には、第Ⅲ相試験の結果が得られる前に承認を得ることができるとされているが、条件付き早期承認制度としてその考えが明確化され、運用が開始されている。

がんゲノム情報に関する最新の科学的知見に基づいて合理的に設計された分子標的薬であっても、その時点で明らかにはなっていないがんの生物学的な背景が存在する等の可能性は否定できず、本邦における抗がん剤の承認審査にあつたっては、臨床的な評価を慎重に行い、適応の範囲を判断せざるを得ないことに変わりはないが、そのような中で、様々な制度を利用しながら今後どのように抗がん剤を開発すべきか、本講演を通じて考えたい。

## 2 電子カルテ EDC 連動システムの可能性

松村 泰志

大阪大学大学院医学系研究科 医療情報学 教授

治験あるいは患者レジストリにおけるデータの収集にEDCが利用されている。電子カルテが普及し、診療録がデータベースに保存される状況となっているが、電子カルテとEDCが連動できないため、診療録のデータをEDCに転記入力している状況にある。このため患者レジストリ等ではCRCが求められ、治験ではCRAによるSDVが必要となり、データ収集に費用がかかる要因となっている。また、症例を複数のレジストリに登録する場合に、同じデータであっても、それぞれに入力しなければならぬ。我々は、厚労科研、AMEDの支援を受けて、電子カルテとEDCが連動するシステムを開発し、実用化に向けて取り組んできた。このシステムでは、CRFレポートと呼ぶモジュールを電子カルテに組み込むことで、電子カルテの経過記録から症例のエントリができ、エントリされた患者のカルテを開くとイベントリストの表示が誘導され、ここから各イベントの臨床データを記録するテンプレートが開く。テンプレートで入力されたデータは、自然言語に変換され経過記録に出力され診

療録の記録となり、当時に電子症例報告書フォームに埋め込まれ、データセンターに送信される。電子症例報告書フォームにはCDISCのODMを採用した。多施設で共通のテンプレートが起動され、同じ電子症例報告書フォームに書き込まれるように、テンプレートマスターとODMが研究参加病院のCRFレポートにセンターから配信される。電子カルテ内の検体検査結果や処方データ等のデータをテンプレートに取り込むことで省力化される。各病院では、検体検査結果はローカルコードで管理され、単位が統一化されていない。そこで、各病院に標準キーワード、ローカルコード、標準単位への変換数を記録したコンバートテーブルを配置し、データの取り込みを可能とした。処方については、連続するオーダから各薬剤の投与開始日を割り出す処理、マスターと組み合わせて成分量を求める処理を加え、テンプレートにデータを取り込む仕組みを開発している。大阪大学医学部附属病院と連携病院の15病院にCRFレポートを組み込み、運用を開始した。NEC、富士通、IBM、ソフトウェアサービスの電子カルテが導入されているが、富士通電子カルテには、富士通が開発したシステムを、それ以外の電子カルテには、我々が開発したCRFレポートを組み込んだ。電子カルテにEDC機能が組み込まれることで、圧倒的にデータ収集が効率化されるものと期待される。

### 3 Utilization of real world data

#### Hui Huang

Millennium Pharmaceuticals, Inc., a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited.,

While real-world evidence (RWE) has been commonly used by the medical community to understand real-world patient needs and how drugs are used in normal clinical settings, regulators and health technology assessment (HTA) authorities are increasingly interested in RWE. For example, passage of the US 21st Century Cures Act in 2016 inspired increased

regulatory action and life sciences industry interaction with the FDA to bring RWE into drug development.

This session will provide examples of the use of RWE in drug development and in regulatory/HTA decision making. Discussion will highlight how RWE can identify unmet needs and generate novel hypotheses that are explored in randomized controlled trials to improve the drug development process. Discussion of RWE use in regulatory and HTA decision making will identify how companies are engaging with regulators/HTAs, and the types of decisions where RWE have been most successfully used.

### 4 Patient-centered remote 治験

#### 松島 総一郎

ノバルティスファーマ株式会社 開発本部 マネージャー

現在行われている臨床試験は、患者が通院する医療機関を中心に実施されている。この現状の臨床試験モデルにはいくつかの課題がある。例えば、患者が臨床試験に参加する場合、定期的な来院が求められるため、臨床試験実施施設の近くに住まない限り治験の参加は難しい。また、試験の途中で来院が難しくなり、脱落することもしばしばある。また、遠隔医療サービスの利用が進むことにより、ネットワーク上の医療施設で患者が医療サービスを受けることも増加するであろう。これらの課題や時代の変化から、製薬企業はこれまでの臨床試験モデルを変えて、患者にとってより参加しやすく、より便利な実施方法を求めていく必要性が強まってきた。

このような背景から、Novartis 社はデジタル技術を用いて、医療機関ではなく患者の自宅を中心に臨床試験を実施する「remote (遠隔)」治験または「patient-centered (患者中心型)」治験と呼ばれる新しい臨床試験モデルを海外で試行している。この patient-centered remote 治験を可能にするデジタル技術には、以下のような例が挙げられる。

- eICF (電子同意説明文書) により、患者が自宅で治験を理解し同意することが可能となる
- Direct data capture によって、医療スタッフが、場所を問わず患者を評価することが可能となる
- 患者は実際に来院しなくても、遠隔医療の仕組みにより観察可能となる
- センサーを搭載したウェアラブルデバイスにより、患者の臨床データやエンドポイントを遠隔地から収集及び把握することが可能となる
- 患者の治験参加への意欲を高めるデジタルツールにより、自宅での参加でも患者のアドヒアランスや治験への満足度を高めることが可能となる

これらのデジタル技術によって、患者が実施医療機関に通院しなくても治験の参加が可能になる。その結果、治験に参加する患者の負担を軽減すると同時に、地理的な理由で参加できなかった患者が治験に参加できる可能性がある。また、治験で患者から得られるデータが一貫して電子的に収集、管理、検証されることから、治験のプロセスがよりシンプルになり、医療機関スタッフの負担も軽減される可能性がある。以上のことから、デジタル技術を用いて実施する patient-centered remote 治験は、現状の臨床試験モデルの課題を克服し、患者の治験へのアクセスが改善し、治験の効率化が飛躍的に進むと考えている。

## 5 SCRUM-Japan レジストリでの新しい取り組み

大津 敦

国立がん研究センター 東病院長

われわれは、全国 250 施設と製薬企業 15 社（現在 17 社）との共同研究で SCRUM-Japan を立ち上げ、肺・消化器がんを対象に腫瘍組織での先端的な多遺伝子解析パネルでの結果に基づいて希少なドライバー遺伝子異常等に適合した開発治験への登録を促しわが国の新薬開発の活性化に貢献している。2015 年 2 月の登録開始から 2018 年 8 月現在 10,170 例の肺・消化器がんで遺伝子解析が行われ、合計 42 本の開発治験（企業治験 30、医師主導治験 12）への登録を推進した。現時点までに 17 試験の登録が終了し、有効性が証明された 2 剤が製造販売承認され 1 剤が承認申請準備中である。また、SCRUM-Japan 登録例での遺伝子解析結果は日本人の大規模な分子疫学データとしてデータベース化し、次の創薬や TR 研究を促進するため参加製薬企業 17 社およびセキュリティーの確保された合計 81 医療機関にオンラインでのデータ共有システムを構築し、月平均 1,000 件を超えてアクセスを得てわが国での創薬開発に利用され、本データベースが貢献した

新薬の企業・医師主導治験も展開されている。

さらに、希少フラクションでの新薬開発を効率化するため、規制当局との連携を図りながら、厚労省のクリニカルイノベーションネットワークに基づき、新薬承認審査時の評価資料として用いるための質保証された比較対照群（ヒストリカルコントロール）の前向きレジストリの構築も開始している。世界的にリアルワールドデータの承認審査への有効利用は広く試みられているがまだその方法論は定まっていない。SCRUM-Japan での規制対応前向きレジストリおよび複数の医師主導治験における治験と同時並行での規制対応ヒストリカルコントロールデータの収集などを米国 FDA など海外の情報も得ながら規制当局との相談を進めている。さらに、SCRUM-Japan と同様の希少フラクションで医師主導治験を展開している欧米および韓国等の研究者グループと連携をとり、国際的なデータ統合と FDA、EMA 等各国の規制当局への申請データ用の解析を SCRUM-Japan データセンターが行う方向で計画中である。すでに電子カルテテンプレートから有効性データを CDISC 標準 SDTM へ自動変換するシステムを構築しているが、世界最大規模のデータを有する SCRUM-Japan にさらに質の高い臨床情報を加えることでわが国がリードした新薬開発研究基盤の構築が期待される。

### トピックス

## 中国医療事情： 海南省医療特区のケースと展望

早川 泰雄

日本千博株式会社 代表取締役会長

海南省瓊海市博鳌鎮 (Hainan, Qionghai, Boao、以下「ボアオ」と表記) にその医療特区は存する。正式名称は「ボアオ楽城国際医療旅遊先行区」(以下、単に「先行区」と表記)。

海南省は海南島と付属の島からなる、中華人民共和国最南部の省。海南島の面積は約3万3,000平方km、九州より少し小さい大きさである。1988年に広東省から分離して海南省となり、同年、日本でも著名な深圳経済特区よりも早く経済特区に指定された。2010年、中国政府は海南島を「国際旅遊島」に指定、観光政策に注力し始めた。先行区はその政策の中で、メディカルツーリズムを活性化させるとの目的の元、2013年2月に、中国国務院の認可を得て、ボアオに設置されたものである。

ボアオは2001年に開始された「ボアオ・アジア・フォーラム」年次総会恒久的会場に指定され、今年3月まで、福田康夫元日本国内閣総理大臣が理事長を務めておられたことから、日本においてもその存在は報道されてきた。

先行区は、ボアオに注ぎ込む万泉河にある「楽城」と呼ばれる

中州を中核として、万泉河沿いの約20平方kmのエリアに指定されている。

国務院は、先行区において、当時としては画期的な、9か条からなる項目を明示し、実態として、「医療特区」と呼ぶにふさわしいエリアの建設を支持したと考えられる。

現在、先行区内では、官民それぞれに、様々なタイプの医療機関建設が進み、今後も数多くの医療機関建設が申請されている。しかし、海南省政府、そして、おそらく、国務院も、現在の発展の有り様に満足をしていない。国際医療の名称通り、更に中国外の医療資源を取り入れたいのだろうと推測する。また、単発の医療機関ではなく、その医療機関を中核にした都市建設を求め、当初は想定されていなかった、人が住むための不動産建設、売買を認めようという方向が示されている。

我々、千博集団は、その流れの変化を捉え、日本の様々な医療資源を積極的に活用し、日本モデルのがん医療病院を中核として、治療、療養、研究開発、教育などの関連施設が集積する、「大規模がん医療関連施設群」(「ボアオ医療センター (仮称)」)を建設することを計画している。日本の医療が、中国の医療に対して、相対的に優位にあると理解されている現在、日本医療の橋頭堡としての位置付けを行い、また、先行区のメリットをフルに引き出し、日本で出来ないことをこの地で実現出来ることを望む。

## 1 Recent regulatory changes in China and their impacts to the clinical trials —from CRO standpoint

Yuanjing Xu

Senior Project Director,  
Project Management, Syneos Health (China)

### ● New China Regulatory

China has made significantly medicine regulatory changes since 2015, with many more in recent past (2017-2018):

#### [On Clinical Trial]

- **Quality:** China FDA (CFDA) has conducted very strict on-site inspections on clinical trial data since 2015 (Among 1622 NDA application, 80% was withdrawn by sponsors, 30 applications were rejected, legal actions against to 11 units). After that, the data quality has significantly improved. CNDA (previously CFDA) adopts ICH Guidelines in China (since Jan-2018).
- **Official and Legal Actions to fake data:** Deposition and/or imprisonment
- **Timely:** 60 working days IND notice period (Jul-2018), China usually has much quicker enrollment rate than other countries.
- **Future change:** Central EC review, waive CNDA site accreditation (now 700+ sites).

#### [On New Drug Availability]

- **New Drug Application:** CNDA accepts the global trial data for NDA with guideline published at Jul-2018, no need China-only study for registration purpose.

- Accelerate the conditional NDA approval for **orphan drug** and **immediately needs** (e.g. oncology)
- **Hainan Province:** In some hospitals in Hainan as pilot, the new medicine is available even before CNDA approval.

### ● The New Policy Impacts on China Market

- Encourage the first-in-class drug development in China, parallel to US/EU
  - Shorten start up timeline and process in China (best scenario 7-8 months)
  - Encourage Phase I in China synchronously with globe
  - Pre-IND meeting with CNDA to minimize the clinical development risks
- **Me-too / Me-better** will be much competitive
- Better quality with global ICH standard
- **Generic drug** bioequivalence: To provide the affordable medical insurance coverage

### ● China Clinical Trial Landscape

Given the recent regulatory changes, China is highly lucrative market for conducting oncology clinical trials, and the key players like large global pharms, leading local Chinese companies with global ambitions, and a lot of start-up bio-tech are competing among themselves.

- **PD-1 / PD-L1:** Four global pharms and four leading China-based pharms are at leading position. At least 11 companies, 57 clinical trials, 7000 subjects are now in this area in China.
- **CAR-T:** 23 clinical trials have IND application by Jul-2018.
- **Lucrative market for trial cost is increasing rapidly:** Both in terms of investigator grant and human resource.

## 2 中国における抗がん剤開発 今と昔

高野 哲臣

コーヴァンス・ジャパン株式会社  
臨床開発事業本部 シニアストラテジーディレクター

新興国における医薬品開発の発展には、輸入薬の貢献が欠かせない。最先端の科学技術は最初国外からもたらされ、輸入新薬の治験等を通じて、治験参加医師らは世界最先端の薬物療法を学び、輸入新薬の上市等を通じて、その国の患者や治験非参加医師らは世界最先端の薬物療法にアクセスできる。国産薬の研究や開発は、輸入薬に追いつき・追い越せの精神で徐々に成長し、輸入薬との距離を縮め、ある時一気に花開くこともある。そしてひとたび国産薬の技術水準が世界レ

ベルに達すれば、それ以降は国産薬が世界をリードする側に回ることも可能となる。

中国における抗がん剤開発も、正にそのような輸入薬と国産薬の関係に基づいて進化してきている。

まず、輸入薬。中国に初めて医薬品審査専門当局 (SDA; State Drug Administration) が設立されたのは1998年、中国GCPにICH基準が採用されたのは2003年であった。また、輸入薬の国際共同治験は、初代の医薬品登録管理弁法 (試行) (SDA局令第35号) にて2002年から可能ではあったが、世界最長と言われた中国のIND審査期間の長さ等に起因してIND申請から施設立ち上げまで2年程度あるいはそれ以上の時間を要していたこともあり、中国の施設が国際共同治験に参加する機会は長年非常に限られていた。中国では国内施設での中国人患者の臨床データが承認要件となっているた

め、多くの国外製薬企業は、国際共同治験の代わりに、日欧米いずれかのNDA承認を待って中国でIND申請を行い中国国内治験を行った。これにより、輸入新薬の中国での治験実施時期・上市時期は諸外国と比べて5年以上も遅れていた。

次いで、国産薬。従来の中国製薬企業はスケールこそ巨大であれ、かつて中国製の医薬品と言えば化学薬品ジェネリックと中薬 (Traditional Chinese Medicine) のみであり、化学薬品 (低分子) 新薬もバイオ製剤も無かった。中国初の国産抗がん新薬はNSCLCにて治験開始されたEGFR TKIのIcotinibと言われている。2005年に中国IND申請、2006年に中国でP1入り、2010年に国内治験データにて中国NDA申請、2011年に中国でNDA承認された。中国における国産抗がんバイオ新薬の開発は、国産抗がん低分子新薬に遅れて開始された。その後、今日に至る劇的な追い上げは、2011年に中国政府から発表された第12期5カ年計画 (バイオ医薬産業を国家の基幹産業に育成する。中国発の大型バイ

オ新薬開発を進め、世界の工場や世界の市場から世界の研究機関の中心へと転換するとの政府方針) ならびに国産薬・輸入薬両者の中国開発環境を飛躍的に改善させた2015年8月開始の中国薬事規制改革の寄与が極めて大きい。

2018年2月現在、中国では輸入薬と国産薬を合わせて16品目ものPD-1/PD-L1が開発ステージにあり、6月にNivolumabが、7月にPembrolizumabが相次いで承認された。また最近、CAR-Tと言えば中国、という声も聞く。現在、中国の抗がん剤治験の基幹病院には、Immuno-Oncologyを中心に国内外から治験が押し寄せている。

当日の発表時間は限られているが、これら中国における抗がん剤開発の今と昔について、できるだけ分かりやすく、また具体例も交えながら情報提供したい。なお、現在毎週のように中国当局から通知される各種新規規制の解釈や中国開発戦略の立て方などは、別の機会に譲ることとさせていただきたい。

### 3 アジアにおける開発体制 — 企業の立場から

廣橋 朋子

ファイザー株式会社

クリニカルリサーチ統括部 オンコロジー領域部長

中国の急激な経済成長に伴い、十数年前より多くの製薬会社が中国への投資を前向きに検討していたものの、データの質の高さが要求される臨床開発においては、“Wait & See”であった製薬会社も少なくなかったように感じられる。Citelineのデータベースによると、2010年、2014年、2015年、2016年、2017年に開始された企業試験数を米国、日本、中国で見ると (検索式: Sponsor Type: Industry, Start Date: 20XX年1月1日から20XX年12月31日)、2010年がそれぞれ2530試験、500試験、321試験、2014年がそれぞれ2484試験、612試験、577試験、2015年がそれぞれ2463試験、640試験、548試験、2016年がそれぞれ2366試験、637試験、683試験、2017年がそれぞれ2332試験、584試験、

1038試験であった。すなわち2016年には中国で開始された臨床試験の数が日本を上回り、2017年においては中国で開始された試験数は日本の倍に達し、かつ、米国に続き2位の成績であった。抗がん剤領域に絞り調査した結果 (検索式: Sponsor Type: Industry, Start Date: 20XX年1月1日から20XX年12月31日, Therapeutic Area: Oncology)、2010年 がそれぞれ試験、766試験、123試験、85試験、2014年がそれぞれ850試験、177試験、153試験、2015年がそれぞれ948 試験、221試験、175試験、2016年がそれぞれ914試験、201試験、276試験、2017年がそれぞれ998試験、217試験、366試験であり、同様の傾向が認められた。興味深いこととして中国での試験数が増えた背景の1つに、中国国内企業の成長が挙げられる。すなわちグローバル企業による中国への参入だけではなく、中国国内企業の創薬力及び臨床開発力が著しく成長した結果ともいえる。これまでデータの質および創薬力において日本は中国を重要視していなかった製薬会社も少なからず存在したと思うが、その考え方を改めなければならない時期に来ている。今後、グローバル企業の日本支社の開発担当者の在り方について、現状を踏まえ、本シンポジウムで皆さんと議論したい。

## 4 アジアでの治験に関する 国際規制環境 — 規制当局の立場から

安田 尚之

厚生労働省医薬・生活衛生局総務課 国際薬事規制室 室長

近年、国際的な規制環境では、治験及び治験をとりまく議論が急速に展開している。この背景にあるのは、新医薬品の開発戦略が全世界を対象に拡大していることに加え、新医薬品の国際的な規制調和活動の場であるICHにおける共通ガイドラインの整備・参加メンバーの拡大によるICHガイドラインの受け入れが影響していると考えられる。

ICHでは、新医薬品の有効性・安全性・品質に関するガイドラインの検討・整備をしており、整備したガイドラインは事実上の国際的な標準となってきた。新医薬品の開発が全世界を対象としてきている状況下、各国で適用できる共通のガイドラインの整備とあわせ、技術進展に伴いこれまでのガイドラインの改訂・新規作成等が必要不可欠であり、ICHがこうした

役割を担ってきた経緯がある。

更に、ICHは、2015年秋のスイス法人化とともに、これまで日米欧カ瑞の参加であったメンバーを、要件を満たした規制当局はICHメンバーになることができる環境を整備した。メンバーになるために規制当局が満たすべき要件の1つに、ICH-GCPの実装が含まれており、治験を行うための基盤が国際標準になっていることが求められている。また、メンバーになるとICHガイドラインの受け入れが必要であり、こうした要請は、各規制当局の対処反応に大きな影響を与えていると考えられる。

ICHには、既に、アジア地域から、中国・韓国・台湾・シンガポールがメンバーとして、インド・マレーシアを含めた多くの国がオブザーバーとして参加している。こうした状況は、アジア地域における治験体制・環境が、一足飛びに国際標準を活用できる場となっていく可能性を秘めている一方、それぞれの国の問題が国際標準との狭間で支障を生じさせることになりかねず、バランスよく対応していくことが必要である。

本講演では、こうしたICHをはじめとした国際規制環境の変化と併せて、アジア各国の反応・能力向上に向けた取り組み等について紹介したい。

## 5 早期臨床開発の変化と今後の方向性

土井 俊彦

国立がん研究センター東病院 副院長／先端医療科長

過去10年、FIH (First in human)、日本でのI相試験実施でのpivotal試験の早期からのグローバル参画、未承認薬を用いた医師主導治験の実施、アカデミアシーズにおけるFIH試験とその導出など多くの早期臨床開発体制を実施してきた。その結果、アジアにおける早期臨床開発の中心的なポジションを得ている。その中でFIH試験ですら10施設近くが参加しているグローバル試験としておこなわれ、さらにシームレスに

Ib>IIa>IIb試験が実施され、効果を認めた場合にはpivotal試験として早期に承認に持ち込まれることも散見される。そのため、有効性が高い薬剤ほど、早期試験への参画を逃せば、ドラッグラグを生じるリスクに直面する可能性もあり、III相試験を前提とした開発体系は変革してきている。

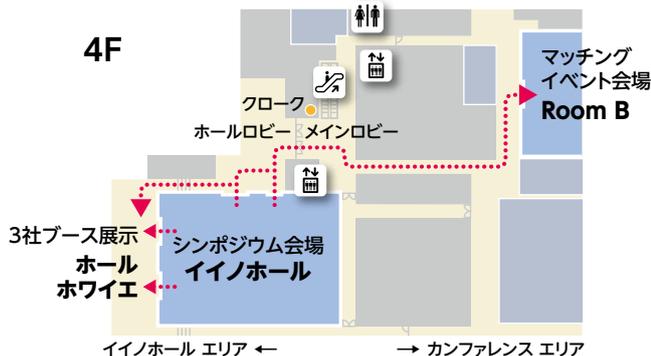
また、萌芽的研究から臨床導入までの期間はさらに短くなってきており、萌芽的研究の基盤を有するかどうかは、このようなFIHへの参画に大きく影響することも増えてきている。最近になって生じているいくつかの早期臨床開発の問題とそれらに対する体制整備の取り組みについて提示し今後の臨床開発基盤について発表する。

## ● マッチングイベント

Room Bにおきまして、アカデミアシーズ及びプラットフォームと、企業とのマッチングイベントを開催しております。またホールホワイエでは、日本千博株式会社、サイネオス・ヘルス、神田産業株式会社／東京女子医科大学、3社からのブースも展示されています。

是非この機会を御活用頂き、ネットワークを広げて頂きたいと思っております。御来場を心よりお待ちしております。

会場： マッチングイベント Room B  
3社ブース展示 ホールホワイエ  
時間： 12:00 ~ 16:00



### ● 日本千博株式会社「ボアオ医療センターP」

中国海南島ボアオ「海南博鳌樂城国際医療旅遊先行区」内に、日本の様々な医療資源を積極的に活用し、日本モデルのがん医療病院を中核として、治療、療養、研究開発、教育などの関連施設が集積する、「大規模がん医療関連施設群」(「ボアオ医療センター(仮称)」)建設を計画しています。

### ● サイネオス・ヘルス

サイネオス・ヘルス(NASDAQ:SYNH)は、業界で唯一、横断的なバイオ医薬品ソリューションを提供する会社です。私たちは、現代のマーケットの期待に応えようとするお客様に対し、お客様のパフォーマンスがより加速することを支援する、医薬品開発業務受託機関(CRO)およびコマーシャルビジネス受託機関(CCO)です。

### ● 神田産業株式会社／東京女子医科大学

神田産業株式会社では、軽量で頑丈なハニカムダンボールを用いた医療用ユニットの開発に取り組んでいます。複数枚のパネルで構成されるユニットは、サイズを自由に変更可能で、工具を使わずに短時間で組み立てが行えます。これまでの救急治療ユニットや感染症ユニットを開発した実績に加え、利用・汚染後は、紙素材のため焼却処分しやすいなど、ハニカムダンボールは幅広い用途での活用が期待されています。

## マッチングイベント ①

### 多層オミックス情報のある 腹膜再発がん患者腹水から樹立された 137種のPDC (Patient-derived cell line)と その高い有用性

#### 佐々木 博己

国立がん研究センター先端医療開発センター  
バイオマーカー探索TR分野 分野長  
研究所・基盤的臨床開発研究コアセンター  
創薬標的・シーズ探索部門・部門長

公的データベースから、約1000種のがん細胞株について、主ながん関連遺伝子の変異情報を得ることができる。しかし、アジアに多いがん(食道扁平上皮がん、胃がん、肝・胆・膵がんなど)のラインアップは不十分で、病理組織型が不明なものも多い。例えば、胃がんは分化型と未分化型の2種に大別される。びまん性に増殖する未分化型は、ピロリ菌感染のない胃粘膜峡部から直接発生し、男女差、民族差は小さいとされている。その特徴的な再発形式は腹膜播種である。この未分化型胃がんに限ると10株程度である。

この5年間で、多くのがんの原発巣の遺伝子異常リストが公開されるようになった。しかし、ドライバー遺伝子変異頻度は数%以下のものが多く、内在性変異株を既存のバンクから見つけることは難しい。その際、同種のがん細胞株で遺伝子改変を行って機能を調べようとすると、その細胞に同一分子経路内の別の遺伝子に異常がもともとあれば、改変遺伝子の機能

は打ち消される。また、仮に機能が出たとしても、強制的なものであり、元来患者のがんでの機能を示していることにはならない。従って、患者由来の遺伝子異常をもつ細胞株があれば、siRNA導入やゲノム編集のみでがん遺伝子としての働きや依存性を簡単に知ることができる。当然、検体当たり50-300程度見つかる変異遺伝子の網羅的機能解析も可能である。このようにゲノム解析対象試料から直接樹立された細胞株(PDC, Patient-derived cell line)は極めて有用である。

当センターでは、上記の理由に加え、転移性のアジアがんオミックス解析を可能にするため、がん患者腹水から新たな細胞株の樹立を行ってきた。2010年から開始し、未分化型胃がん患者53例から亜株を含め90細胞株(NCC Stomach Cancer: NSCシリーズ)の樹立に成功した(17例21既存株と合わせると111株を保有)。同様に、膵がん27例34株、卵巣がん8例9株、および胃-食道接合部がん、胆管がん、中皮腫、脂肪肉腫、各1例1株(合計4株)の樹立に成功している。これら自家樹立株の主なものには、in vitro/in vivoイメージングのためのルシフェラーゼやGFP遺伝子の導入の他、Affymetrix Genechip U133 v2、SNPアレイ、NCC Oncopanel v4の基本情報を付加している。また、免疫不全マウスの腹腔に接種し、形成された腫瘍についてHE染色、Ki-67染色、AZAN染色(間質評価)、PAS染色等(粘液形質評価)を行い病理組織学的プロファイルの蓄積と同時に、腫瘍形成能、悪疫質の評価を進め、CDX(Cell-derived xenograft)モデルの構築も継続している。これらの情報を基に、病院での治験導出を推進するため、国内外の製薬会社との共同研究を遂行している。

マッチングイベント — ②

## 新規薬剤開発での利用をめざした 国立がん研究センターにおける 胃癌patient derived xenograft (PDX) および細胞株の樹立

桑田 健

国立がん研究センター東病院  
病理・臨床検査科 科長

**背景** 国立がん研究センター東病院では、特に欧米よりも日本を含むアジア地域での発生頻度の高いいわゆるアジア癌に対する新薬開発に資するバイオリソース整備の目的で、2013年5月より胃癌、特に分化型胃癌を対象にヒト患者由来ゼノグラフト(PDX)および新規細胞株樹立を行ってきた。

**方法と結果** 国立がん研究センター東病院および中央病院にて、新包括的同意を取得済み233例胃癌手術検体より癌部組織を採取しNOG (NOD/Shi-scid-IL2R $\gamma$ null) マウス皮下への

移植を行った。36例について継代移植可能なPDX、23例で継代可能な細胞株が作製された。このうち19例についてはPDXと細胞株の両者が存在する。また17例の胃癌CART (Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy) 検体より細胞を回収し、NOGマウスへの移植ないし直接培養系での培養を行った。1例でPDX、8例で細胞株が樹立された。うち1例はPDXと細胞株の両者が存在する。PDXについては胃癌由来腫瘍であることが病理組織学的に確認できている。またその内訳として8割以上が分化型胃癌であった。免疫組織学的検討ではHER2過剰発現が複数含まれている。PDX・細胞株に対する遺伝子変異解析では2つ以上の株で変異を認めたとのとしてKRAS, PIK3CA, PTENなどが確認されている。また同一症例における原発巣・PDX・細胞株での遺伝子変異プロファイルの比較から、いわゆるドライバー変異とされる遺伝子変異のほとんどは原発巣・PDX・細胞株間で保存されていた。

**今後の予定** 原発巣および臨床情報が付加された胃癌PDXおよび細胞株を利用した前臨床研究の実施と、新規薬剤の有効性が期待されるバイオマーカー検索などを実施してゆきたい。

マッチングイベント — ③

## 不溶性フィブリン抗体・抗腫瘍剤複合体は 破壊性の強い固形がん組織中の フィブリン塊上でのみ抗腫瘍剤を リリースすることができる

松村 保広

国立がん研究センター先端医療開発センター  
新薬開発分野 分野長

正常血管から漏出せず、網内系に捕獲されない高分子物質は選択的にがんが集積するというEnhanced permeability and retention (EPR)効果の提唱 (Cancer Res 1986) 以来、世界の薬学、有機化学、材料工学の研究者による抗がん剤や遺伝子核酸のDrug Delivery System (DDS)の創製につながった。高悪性度のがんは、周囲組織への浸潤性が強く、血管の破壊、出血、血液凝固亢進が起き、著しいフィブリン沈着が永続的かつ無症候性におこり、フィブリン塊に富むがん間質が形成される。腫瘍血管はがん間質に存在するので、高分子のADCを含むDDSのがん細胞への到達が阻まれ、臨床では十分な抗腫瘍効果が得られない。

我々は、不溶性フィブリンのみを認識する(前駆体のフィブリノゲンにもフィブリン分解産物FDPにも結合しない)抗体樹立に世界で初めて成功した。エピトープは不溶性フィブリンの形成時のみに露出する $\beta$ 鎖と $\gamma$ 鎖でできる凹み構造の中にあることを発見した (Scientific Reports 2013)。エピトープはマウスからヒ

トまで保存されているので、他の抗体医薬と違い、マウスのデータはヒトに外挿できると考える。また、放射性ラベル抗不溶性フィブリン抗体はフィブリン塊に富むがん間質に集積することが分かった。以上から、抗がん剤を抗不溶性フィブリン抗体に結合したADCを作製し、それを間質のフィブリンに届け、そこで足場を形成し、フリーの抗がん剤をリリースさせるCancer stromal targeting (CAST)療法を提唱した。加えて、ADCからリリースされた抗がん剤は腫瘍血管も傷害するという二重の効果も見込める。心筋梗塞などの非悪性疾患でも不溶性フィブリンは病変部に形成されるが、2-3週以内に病変部からフィブリンは消失すること、及び無症候性の持続的不溶性フィブリン沈着は浸潤がん特異的であるため、本療法は浸潤性の固形腫瘍全体に適応可能である。

### 参考文献

1. Prince R, Matsumura Y, Angelillo-Scherrer A. et al Targeting anticoagulant protein S to improve hemostasis in hemophilia. Blood 131, 1360-1371 (2018).
2. Fujiwara Y, et al. Imaging mass spectrometry for the exquisite design of antibody-drug conjugates. Sci. Rep. 6, 24954 (2016).
3. Obonai T, et al. Tumour imaging by detecting fibrin clots in tumour stroma with anti-fibrin Fab fragment. Sci. Rep. 6, 23613 (2016).
4. Hisada Y, et al. Discovery of an uncovered region in fibrin clots and its clinical significance. Sci. Rep. 3, 2604 (2013)
5. Matsumura Y. Cancer stromal targeting (CAST) therapy Adv. Drug Deliv. Rev. 64, 710-719 (2012).
6. Matsumura Y, Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: Mechanism of tumor-tropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. Cancer Res. 46, 6387-6392 (1986).

## マッチングイベント — ④

### がん治療における新規転写因子療法の開発

小林 進

国立がん研究センター先端医療開発センター  
ゲノムトランスレーショナルリサーチ分野 分野長

がんはわが国の死因の第一位を占め、その一刻も早い撲滅が求められている。今世紀に入り、主に進行がんに対して分子標的療法や免疫療法が導入され、目覚ましい効果を挙げているが、その多くはやがて再発し、根治までには至っていない。従って、がんの完全治癒を目指すためには、全く新しいコンセプトの治療が必要である。

我々は、細胞の分裂、分化をつかさどる転写因子のひとつであるCCAAT/enhancer-binding protein alpha (C/EBP $\alpha$ )に注目し、そのがん発生における役割を検討してきた。C/EBP $\alpha$ は、様々ながんで発現の低下が認められている。我々はこれまでの検討から、白血病細胞や肺がん細胞にC/EBP $\alpha$ を発現させると増殖停止、分化をひきおこし、最終的に細胞死に陥ることを示した。そこで、C/EBP $\alpha$ 活性を上昇させる低分子化合

物をスクリーニングするために、C/EBP結合部位を持つレポーターを恒常的に発現した白血病細胞株を作成し、これを用いてHigh-Throughputスクリーニングを行った。総計67,837の化合物のうち、quinazolinone誘導体である2-[(E)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)vinyl]-3-(2-methoxyphenyl)-4(3H)-quinazolinoneが白血病細胞株や肺がん細胞株の増殖抑制、細胞分化、さらに細胞死を誘導した。ICCB280は白血病細胞株のみならず、白血病患者から分離された細胞も分化、細胞死を誘導した。さらに、ICCB280はATRA耐性の急性前骨髄性白血病細胞の分化も促すことから、既存薬の耐性克服にも期待できる。

今後は、ICCB280の作用機序を明らかにし、その薬効を確認するとともに、構造活性相関分析を用いたより効果的な低分子化合物の探索を進めていく。

#### 参考文献

1. Radhakrishnan S, Takei H, Syed R, Kobayashi SI, Hui LB, Kamal A, Tenen DG, Kobayashi SS. Styryl quinazolinones as potential inducers of Myeloid Differentiation via upregulation of C/EBP $\alpha$ . *Molecule*. 2018 (in press)
2. Radomska HS, Jernigan F, Nakayama S, Jorge SE, Sun L, Tenen DG, Kobayashi SS. A cell-based high-throughput screening for inducers of myeloid differentiation. *Journal of Biomolecular Screening*. 2015 Oct;20(9):1150-9.

## マッチングイベント — ⑤

### ペプチドホルモンの受容体同定や膜タンパク質相互作用を検出する新たな手法から考える創薬展開

岸田 昭世

鹿児島大学 医歯学総合研究科 教授

浅川 明弘

鹿児島大学 医歯学総合研究科 教授

上園 保仁

国立がん研究センター先端医療開発センター  
支持療法開発分野 分野長

2003年にヒトゲノム解読が終わり、ポストゲノム時代は個々の分子の働きの解明が一層重要になっている。ヒトゲノムに含まれるタンパク質をコードする25000個の遺伝子のうち、膜タンパク質はその30%を占め、市販されている医薬品の6割以上が膜タンパク質をターゲットとしている状況を考えると、膜上での分子間相互作用の解析は今後も創薬のための重要な手法と考えられる。膜タンパク質は、細胞膜に局在することで生理的な構造をとると考えられるが、組換えたんぱく質作成や発現など

が難しく、相互作用の解析が困難なことも多い。そこで、我々は従来の酵母を用いた手法を改良した新しい分子間相互作用の解析法を考案した。本法は膜タンパク質やリガンドの解析が行えなかった酵母2hybrid法の欠点を解消したものである。この手法を用いることにより、従来報告されていない神経ペプチド受容体/他の分泌タンパク質間の相互作用を3種類以上見出すことができた。

したがって、本法により神経ペプチドと相互作用する膜タンパク質やこれまでに受容体が判明していなかったペプチドホルモン、神経ペプチドなどの受容体を効率よく同定できる可能性があると考えられる。これらの受容体同定からそのシグナル伝達、アゴニスト、アンタゴニストなどを開発できる可能性を秘めている。

現在、グレリンなど幾つかのペプチドホルモンについて、その新規受容体探索と機能の解明を進めており、さらにペプチド以外のホルモンや膜タンパク質の相互作用の検出にも適応可能な方法の開発を目指している。

我々がすでに見出しているリガンド-受容体相互作用解析を発展させてアゴニスト、アンタゴニスト開発、特許出願に関心がある企業や、オフアンリガンドやオフアンレセプターのカウンターパートを同定したい企業との共同研究を希望する。

# 臨床開発の New Frontier



第8回  
がん新薬開発  
合同シンポジウム

我々はどこに進むべきか

※本イベントは、次の研究事業の支援により開催するものです

日本医療研究開発機構 医療技術実用化総合促進事業「国立がん研究センター東病院 臨床研究中核病院整備事業」

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業「効率的な治験の実施に資する GCP の運用等に関する研究」