

2019年11月6日（水）

OCH-NCNP班会議

医師主導治験による医薬品開発



公益財団法人神戸医療産業都市推進機構

医療イノベーション推進センター センター長

京都大学名誉教授

福島 雅典



website
advances

<https://www.tri-kobe.org>

<https://advances.tri-kobe.org>

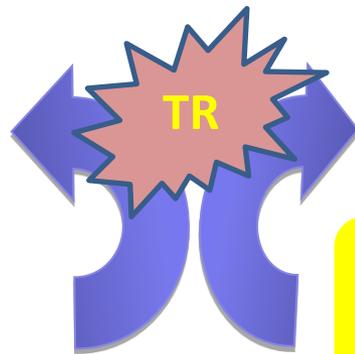
1. これまでに、私たちは
 - 何を成し遂げたか？
 - いかにして成したか？
2. これから何を成すべきか？

グローバルなデータ・シェアリングによって
このサイクルの加速化が可能となる



診療ベースの疾患単位統合レジストリ

新薬・新規
医療機器
導入



臨床試験

治療成績
調査



予後向上

AIによる
ビッグデータ

リバースTR

リアル・ワールド個別データ
Digital Health DB

データの標準化
と調和が必須

国民レベルのライフコース事業

求められるマインドセット

医薬品・医療機器・医療技術の研究開発(R&D)は、
そもそも個人の関心・興味に駆動される、
自由な研究ではない。

市販に向けて、国際的に法律に基づいて当局からの承認取得を前提として、科学と技術を結集して
行なう事業（商品開発）かつ法的プロセスである。

➡ 薬機法外の臨床研究が通用する世界ではない！

- 特許 … **特許法** 知財権/実施権
- 製造 … **薬機法** 製剤規格、GMP/QMS, GLP
- 治験 … **薬機法** 適格規準/エンドポイント、
ICH-GCP

- ・ Documentation & QC (Quality Control)
- ・ 事業として実施する

➡ 強力な **マネジメント** が必須

医師主導治験	2003年～薬事法改正
薬事戦略相談	2011年7月～
先駆け審査指定制度	医薬品 対象品目指定： 第一回 2015年10月27日 第二回 2017年4月21日 第三回 2018年3月27日 医療機器・再生医療等製品 対象品目指定： 第一回 2016年2月10日 第二回 2017年2月28日 第三回 2018年3月27日

Next Step: Global harmonization

◆ 規格と製造

GMP/QMS

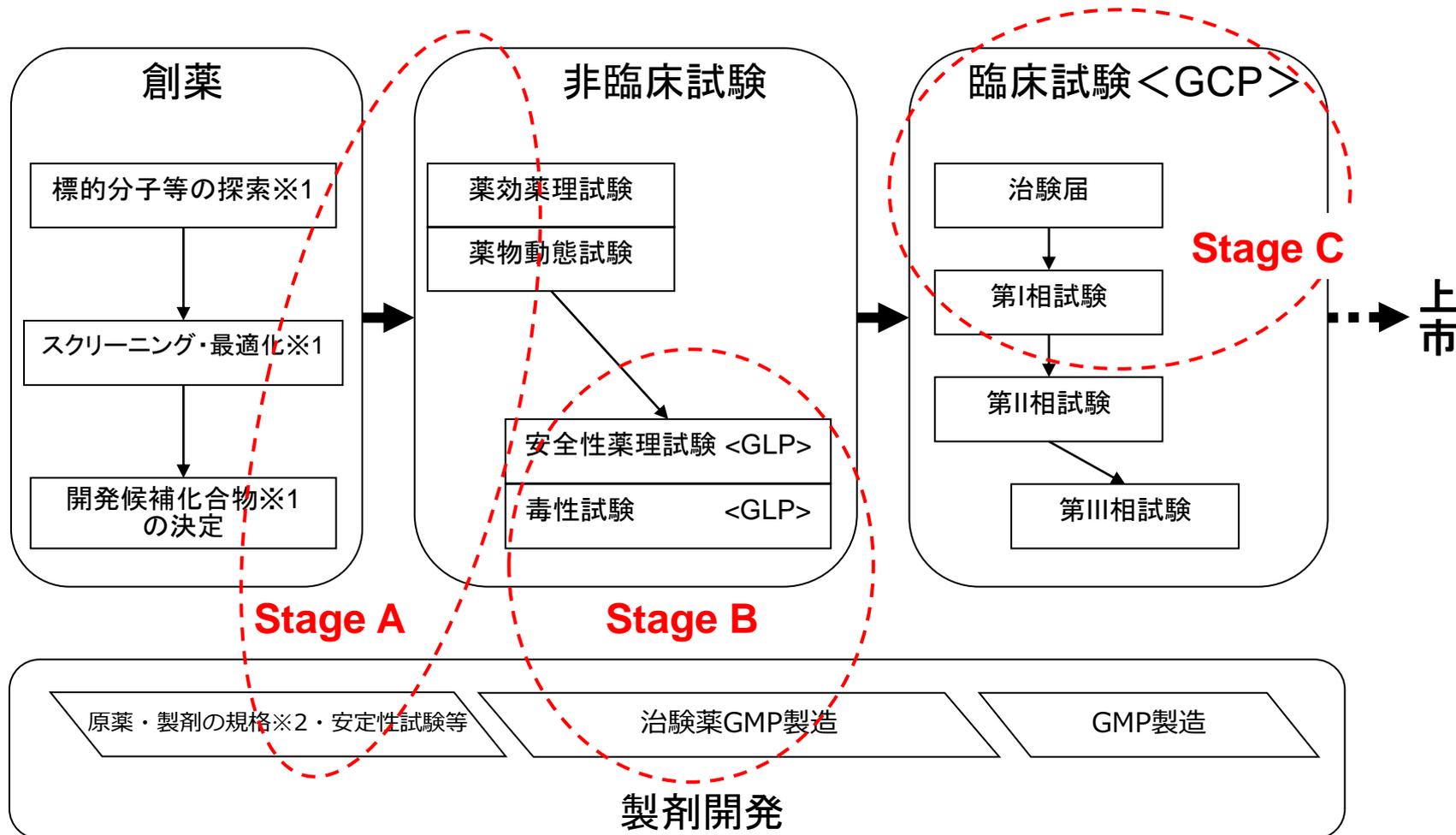
- 医薬品 … 製剤規格
- 細胞製剤 … 出荷判定基準
- 医療機器 … 製品要求仕様書

◆ 診断学的・治療学的ポジショニング

GLP/GCP

- ★ プロトコル … 項目定義
- 診療精度 … 適格規準
 - 〔 選択基準 … Efficacy MAX. 〕
 - 〔 除外基準 … Toxicity MIN. 〕
- エンドポイント … 判定基準

開発ステージに応じた資金投入が必要



※1 特許出願(物質, 用途等), ※2 特許出願(製法, 製剤等)

臨床評価. 38(3) 2010 一部改変

2. 本事業の概要と審査に際しての基本的考え方

・・・この事業を通じ、5年間で、1機関あたり有望な基礎研究の成果が、**2件ずつ薬事法に基づく治験の段階に移行すること**を目指します。

① 橋渡し研究支援機関の機能強化

- ・ 候補試験物に合わせた開発戦略の策定の支援
- ・ **戦略的な知的財産の確保・活用**の支援
- ・ **データセンター機能**
- ・ 非臨床試験、**試験物製造**等の支援

② 橋渡し研究支援を行なうための人材の確保・登用・育成

③ 橋渡し研究支援

④ 橋渡し研究支援機関の活動・連携の促進（サポート機関） 進捗管理、ネットワーク形成、シーズ情報の収集・提供

<2009年6月2日 橋渡し研究支援推進プログラム第1回中間評価委員会 発表資料より>

進捗管理

TR基盤

- 基盤整備進捗会議（各拠点年2回）
- TR基盤整備度評価スケール ⇒ **整備促進**

シーズ

- シーズ進捗会議（年2回）
- R&Dデータシート / ロードマップ ⇒ **開発促進、動作確認**

拠点間の情報交換 ⇒ **ネットワーク形成**

- 拡大運営委員会（年2回）
- 各種専門家連絡会（年2回）
- 情報発信(<http://www.tr.mext.go.jp/>)
- 教育・研修（年1回）

<2009年6月2日 橋渡し研究支援推進プログラム第1回中間評価委員会 発表より>

<公募研究課題>

(ア) 重点研究分野

希少難治性疾患（明らかな外因性疾患、急性疾患等は除く）に対する新たな医薬品等医療技術の実用化に関する研究

…中略…本分野の研究対象は、**開発候補物の非臨床試験、医師主導治験、及びそれらに伴う製剤または製品開発**を対象とする。…中略…臨床開発の段階に応じて、以下のステップごとに公募を行う。

①ステップ1…**医師主導治験への移行を目的とした非臨床試験（GLP）**（安全性薬理試験、毒性試験、薬物動態試験等）、**製剤または製品の確保**（治験薬のGMP製造、製品のGMS製造等）、治験プロトコールの作成、治験相談の実施（公募課題番号24133401）

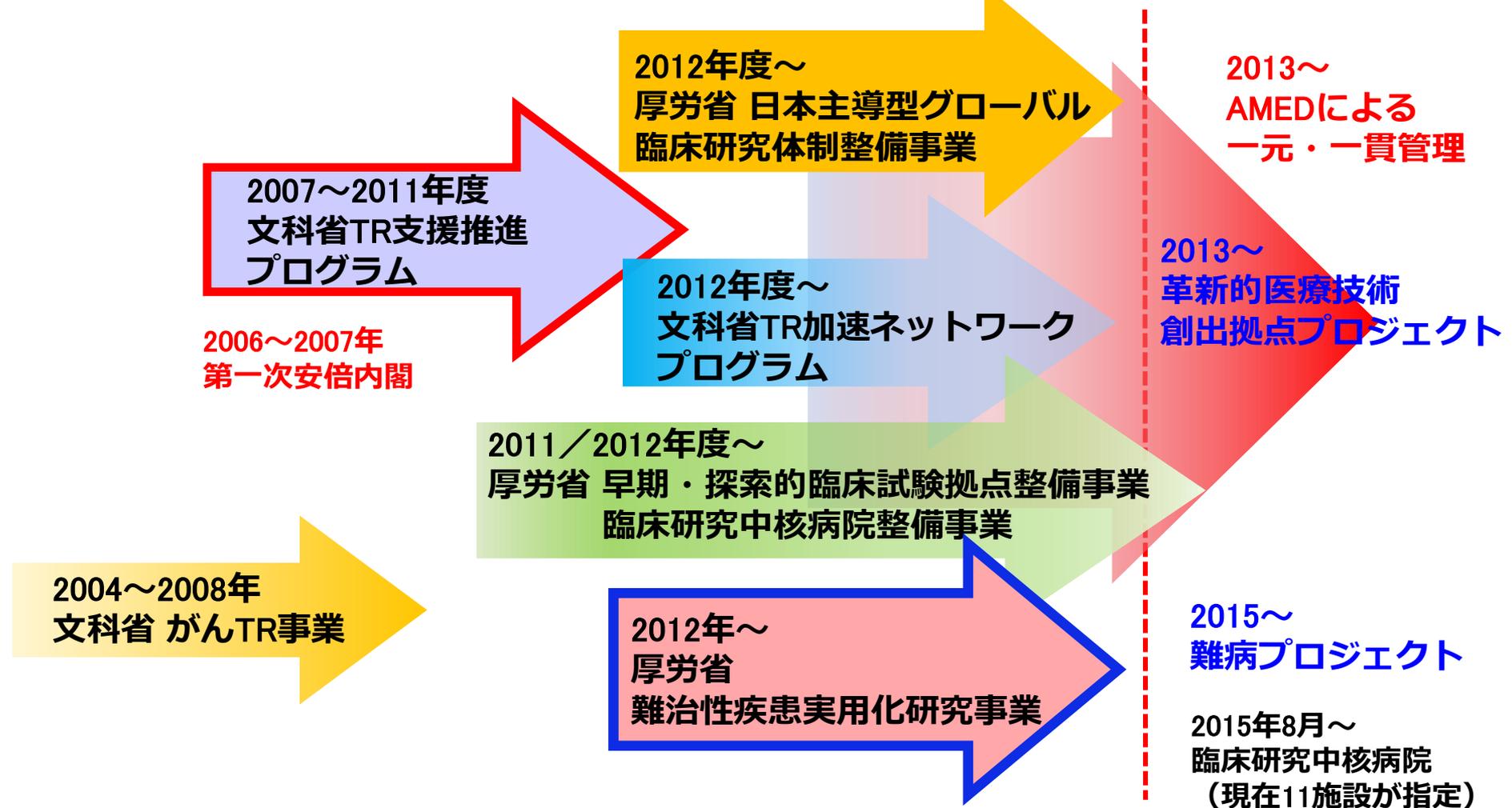
②ステップ2…**医師主導治験の実施**（治験届、第I相試験、第II相試験、POC（proof of concept）の取得、GMP・QMS製造等）（公募課題番号24133501）

いずれについても、研究期間内に現在のステップを完了すること、かつ次のステップを開始することが求められる。

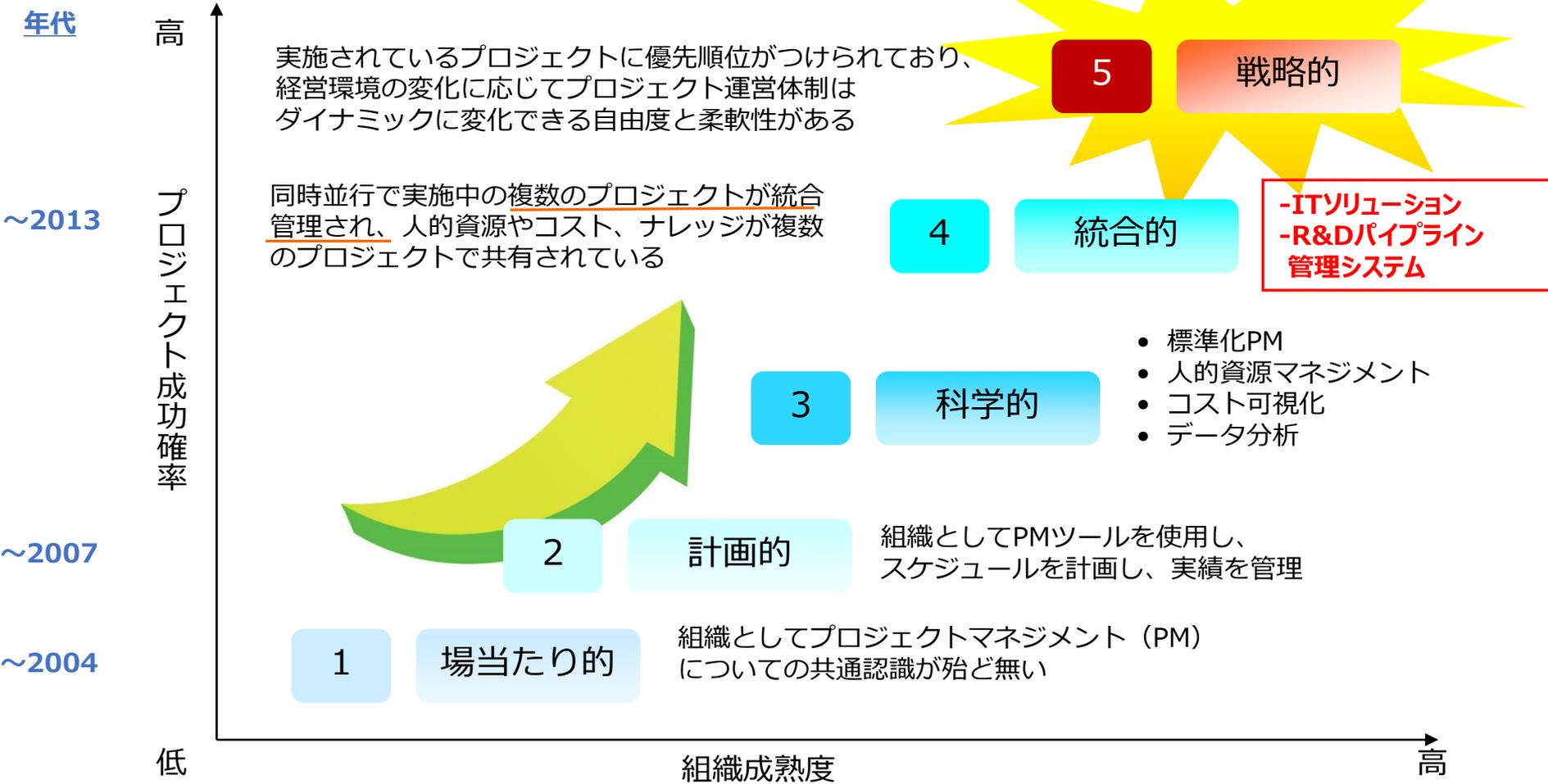
医療イノベーション創出事業の歴史



2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018



目標設定・管理・達成評価



出典：IBM BCS

達成評価

- TRの拠点形成がほぼ完了し、世界のルールに沿って本格的な開発が可能になった。
- わが国アカデミアに切れ目のない新規医薬品・医療機器開発のパイプラインが完成した。
- 国としてアカデミアのR&Dパイプラインを俯瞰して、最も国民利益の大きな開発に、戦略的に投資することが可能となった。

2012年3月2日文科省 平成27年度橋渡し研究支援推進プログラム成果報告会発表スライドより

平成29年度革新的医療技術創出拠点プロジェクト 製造販売承認・認証取得リスト



	拠点名	名称	承認・認証日
1	北海道臨床開発機構	NH-Y100	平成24年3月5日
2	北海道臨床開発機構	iGold	平成24年4月26日
3	北海道臨床開発機構	SyncTraX	平成25年3月22日
4	北海道臨床開発機構	PROBEAT-RT	平成26年8月14日
5	北海道臨床開発機構	コーンビームCT拡張機能	平成27年3月30日
6	北海道臨床開発機構	ドッピー	平成27年7月16日
7	北海道臨床開発機構	短飛程治療用器具	平成27年9月17日
8	北海道臨床開発機構	人工股関節 (AMU 001)	平成29年5月30日
9	北海道大学	AMPTシステム	平成26年8月31日
10	東北大学	歯科切削加工用レジンディスク	平成27年2月27日
11	東北大学	胎児心電図装置	平成29年2月23日
12	東京大学	頰脈症治療薬	平成25年11月22日
13	東京大学	小児用補助人工心臓	平成27年6月18日
14	国立がん研究センター	LASEREO	平成24年4月26日
15	名古屋大学	NUUデバイス	平成27年3月17日
16	名古屋大学	手術ロボット支援システム	平成27年6月19日
17	京都大学	レプチン	平成25年3月25日
18	京都大学	レザフィリン	平成27年5月26日
19	京都大学	PD レーザ	平成27年5月26日
20	京都大学	食道癌PDT専用プローブ	平成27年5月26日
21	京都大学	サンコン Kyoto-CS	平成28年2月15日
22	京都大学	リアルタイム臓器投影システム	平成28年3月29日
23	大阪大学	上肢カッピングガイド	平成25年6月21日
24	大阪大学	上肢カスタムメイドプレート	平成26年2月28日
25	大阪大学	筋芽細胞シート	平成27年9月18日
26	岡山大学	AtherOx®	平成27年9月1日

平成29年度革新的医療技術創出拠点プロジェクト R&Dパイプライン実績



拠点	A	B	C	治験届	承認申請	合計	承認取得
北海道大学・札幌医科大学・ 旭川医科大学、 東北大学、筑波大学、 東京大学、慶應義塾大学、 千葉大学、名古屋大学、 京都大学、大阪大学、 岡山大学、九州大学 国立成育医療研究センター、 国立がん研究センター、 名古屋医療センター	89	49	29	18	2	152	9
	66	36	24	16	2	131	6
	62	34	23	11	1	131	3
	59	33	19	11	1	122	2
	56	29	19	10	1	111	2
	50	26	16	9	0	109	2
	48	26	15	9	0	103	1
	47	23	15	7	0	94	1
	38	21	12	7	0	90	0
	34	20	12	6	0	79	0
	28	14	10	5	0	49	0
	9	13	7	5	0	43	0
	6	3	7	4	0	27	0
1	1	3	3	0	19	0	
計	593	328	211	121	7	1,260	26
中央値	47.5	24.5	15	8	0	98.5	1

※それぞれの項目に対して、シーズ数の多い拠点順に並べている。

A: 特許取得を目指す案件 B: 非臨床POC取得を目指す案件 C: 臨床POC取得を目指す案件

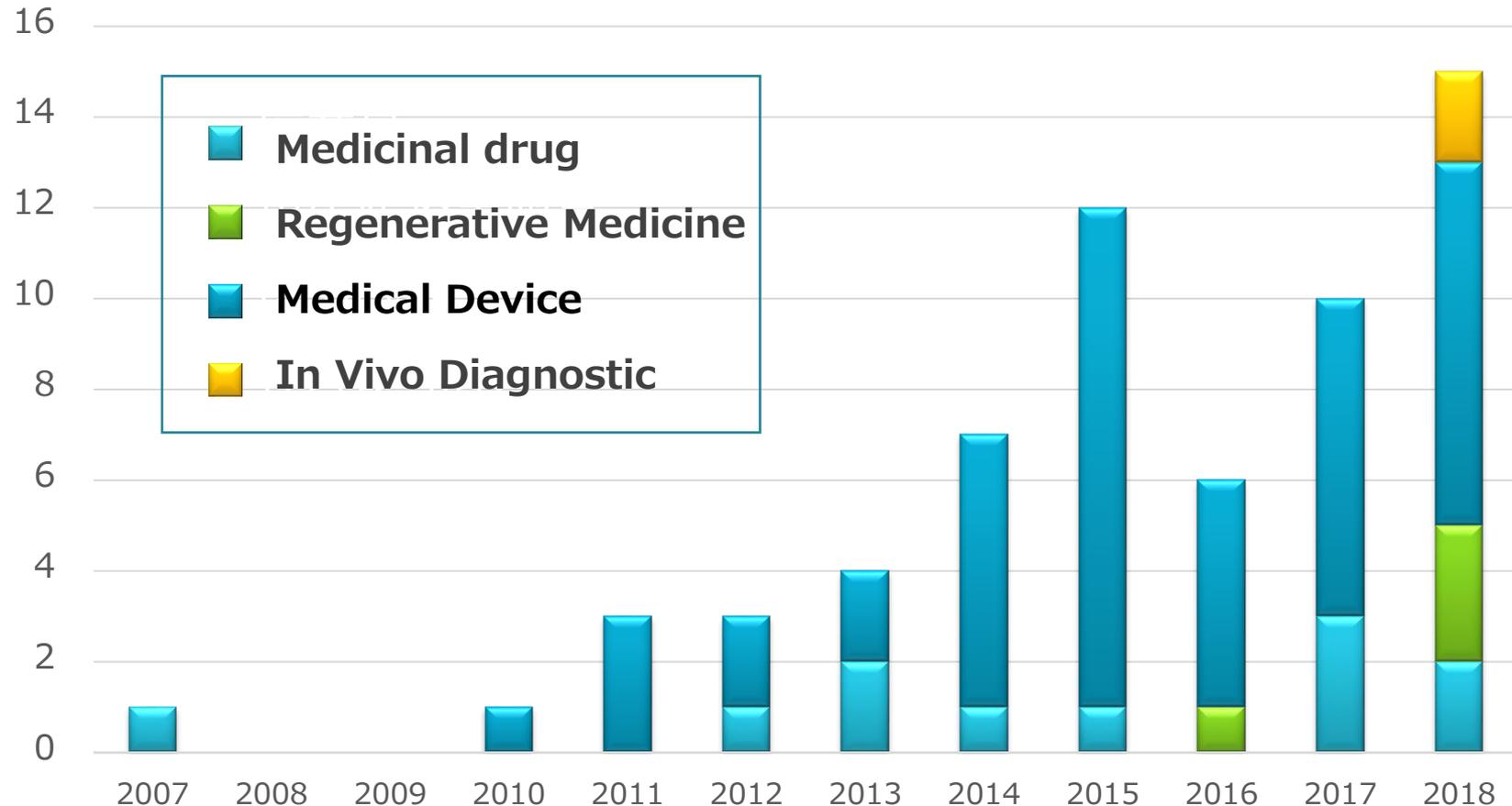
疾患別ポートフォリオ－ALS（筋委縮性側索硬化症）－



No.	拠点シーズ	薬事区分	試験物名/技術名	非臨床				臨床			申請	承認	市販	海外
				特許	POC	製造	毒性	PI	PII	PIII				
1		医療機器	HAL医療用下肢タイプ											
2	○	医薬品	生体成分誘導体											
3	○	医薬品	既存薬効能追加											
4		医薬品	既存薬効能追加											
5		医療機器	BMI											
6	○	医療機器	皮質脳波型BMI											
7		医薬品	遺伝子治療薬											
8	○	再生医療等製品	自家骨髄間葉系幹細胞											
9	○	医薬品	神経保護薬											
10		医薬品	神経変性疾患分子標的薬											
11	○	医薬品	神経変性疾患分子標的薬											
12	○	医薬品	神経変性疾患分子標的薬											
13	○	医薬品	神経変性疾患分子標的薬											
14	○	医薬品	遺伝子治療薬											
				5	1	2	1	0	4	0	0	0	1	

(2017年年8月末日現在)

Manufacturing and Marketing Approval for Products Originating in Academia



Number of new medical products obtained manufacturing and marketing approval by fiscal year. The data is the result of a survey conducted in May 2019 targeting 17 core centers that belong to ARO Council.

【2016年2月10日先駆け審査指定】 医療機器・再生医療等製品（全5品目）



アカデミア発 Disruptive Innovation

すべてアカデミア発

当機関支援案件

	品目名	対象疾患	発明者	事業名	引受企業
医療機器	チタンブリッジ (甲状軟骨形成術2型)	内転型 痙攣性発声障害	京都大学名誉教授 一色信彦教授	難病プロジェクト	ノーベル ファーマ (株)
	2 癒着防止 吸収性バリア	トレハロース注入による 臓器や腹膜の 術後癒着の低減	東京大学・大学院工学系研究 科バイオエンジニアリング専 攻 鄭 雄一教授	橋渡しⅠ期 プロジェクト	(株) 大塚 製薬工場
再生医療等製品	STR01 (自家骨髄 間葉系幹細胞)	脊髄損傷	札幌医科大学・医学部附属フ ロンティア医学研究所・ 神経再生医療学部門 本望 修教授	橋渡しⅠ期～Ⅱ期 プロジェクト	ニプロ(株)
	G47Δ (遺伝子組み換え ヘルペスウイルス)	悪性脳腫瘍 (神経膠腫)	東京大学・医科学研究所・先 端がん治療分野 藤堂 具紀教授	がんTR～ 橋渡しⅡ期 プロジェクト	第一三共 (株)
5	自家心臓内 幹細胞	小児先天性心疾患 (機能的単心室症)	岡山大学病院・新医療研究開 発センター再生医療部 王 英正教授	京大流動 プロジェクト～ 橋渡しⅡ期 プロジェクト	(株) 日本 再生医療

17/12/15
製造販売
承認取得

18/12/28
条件及び
期限付き
製造販売
承認取得

2019年
製造販売
承認申請

(2016年2月10日現在)

First round of regenerative medicine has been completed



Type of regeneration		Target Disease	PI	SAKIGAKE Designation
Approved Dec. 20, 2018	Nerve (auto serum-expanded autologous CD105 mesenchymal stem cells)	Spinal cord injury  Vol. 552 No. 7884_suppl December 14, 2017 Spinal-cord injury: spurring regrowth https://www.nature.com/collections/ctdkppqqnx/videos	Osamu Honmou (Sapporo Medical University)	★ February 2016
Approved Aug. 1, 2019	Eardrum (bFGF/gelatin sponge)	Tympanic membrane  Vol. 546 No. 7659_suppl June 22, 2017 Eardrum regeneration: membrane repair http://www.nature.com/collections/rzfydkflp/videos	Shinichi Kanemaru (Kitano Hospital)	
Under trial	Blood vessel (CD34/cell)	Critical Limb Ischemia  Vol. 548 No. 7668_suppl August 24, 2017 Critical limb ischaemia www.nature.com/collections/vmxkcnxvvg/videos	Atsuhiko Kawamoto (TRI)	★ March 2018
Under trial	Bone (CD34/atelocollagen)	Refractory bone fracture  Vol. 550 No. S193 October 26, 2017 Non-union bone fracture: a quicker fix https://www.nature.com/collections/qmptxknbn/videos	Ryosuke Kuroda (Kobe University)	★ March 2018
Preparing NDA	Cornea (Mucouse membrane cell sheet)	Corneal epithelial stem cell deficiency  Vol. 544 No. 7650_suppl_out April 20, 2017 Corneal repair http://www.nature.com/collections/pdryjrsvzn/videos	Chie Sotozono (Kyoto Prefectural University of Medicine)	
Under trial	Cartilage (Cartilage cell/collagen)	Cartilage injury	Hiroyuki Ishibashi (Hirosaki University)	

	品目名	対象疾患	発明者	事業名	引受企業	
医薬品	1 5 6 1. RTA402 2. JR-141 3. タファミジスメグルミン 4. MSC2156119J 5. Trastuzumabderuxtecan 6. Encrectinib					
	7	心・血管修復パッチ OFT-G1	先天性心疾患		帝人(株)	
	8	CliniMACS CD34 System	難治性骨折 (偽関節)	神戸大学大学院 整形外科 黒田 良祐教授	先端医療振興財団 ICRシーズ	ミルテニーバイオ テク(株)
	9	TBI-1301	滑膜肉腫			タカラバイオ(株)
	10	CLBS12	重症下肢虚血	先端医療振興財団 臨床研究情報セン ター 川本 篤彦	橋渡し I 期 プロジェクト	Caladrius Biosciences, Inc.
	11	AVXS-101	脊髄性筋萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy: SMA)			AveXis, Inc.

TRI支援案件

自然治癒力の本体を利用する新しい医療

自己（または他家？） 骨髄・脂肪組織由来幹細胞

➡ 新しい疾患概念

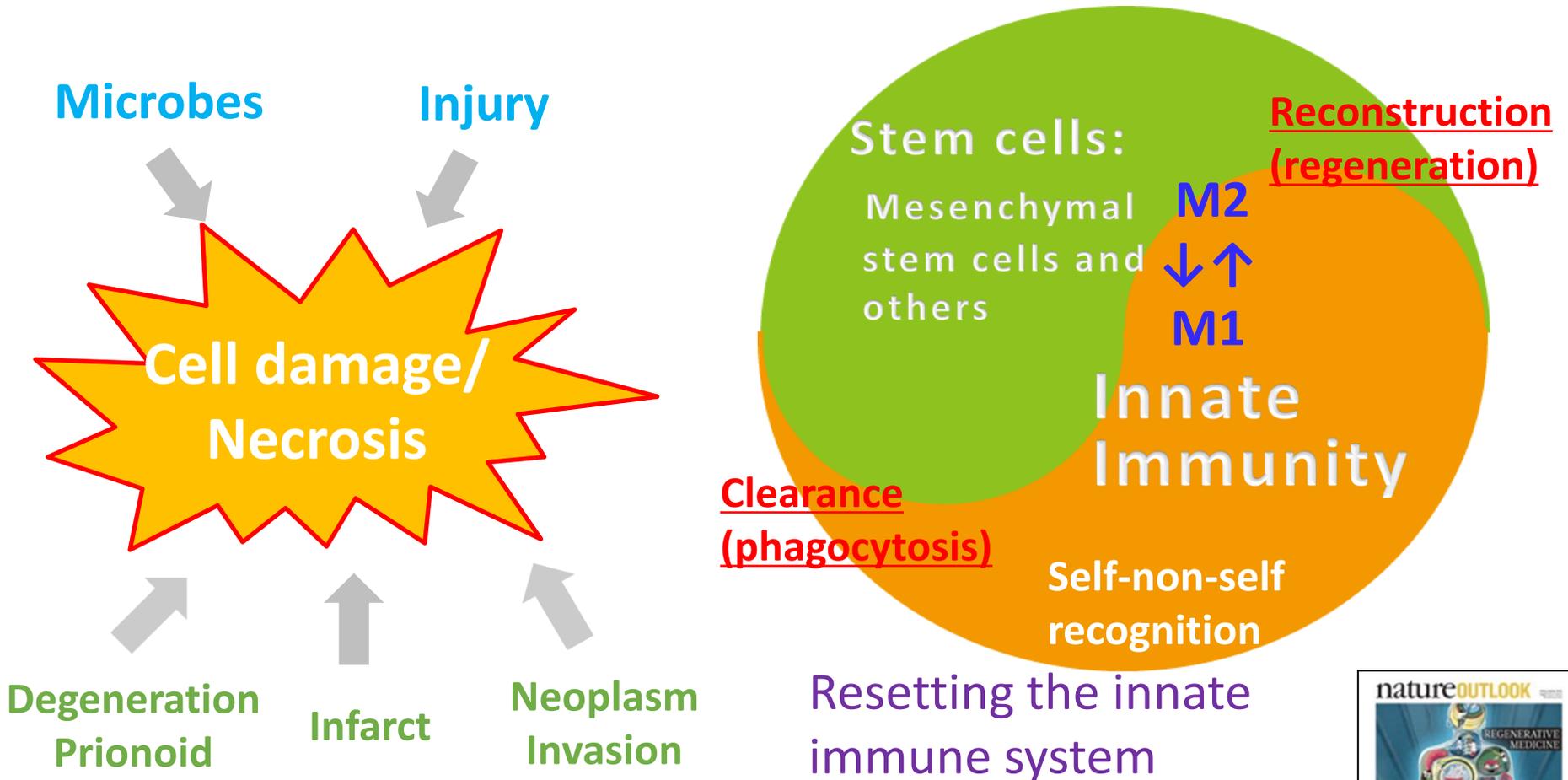
再生修復ホメオスタシス障害

難治性性疾患の大半に適応

コペルニクスの
転回

➡ 新しい創薬概念

Multicellular symbiotic system for maintaining homeostasis that inherits self-preserving ability



Ref: Nature Outlook: Regenerative Medicine, December 7, 2016

Figure 2. Mechanisms regulating maintenance of normal functioning of multicellular symbiotic systems.



科学の未熟の自覚 群盲象をなでる（群盲撫象）



日本の浮世絵師、英一蝶（1652 - 1724）による『衆瞽摸象を撫ず』図
出典：ウィキペディア

病気の複雑性

ほとんどの疾患は多因子によって起こる。たとえ、病因（内的・外的）が単一であっても、病理発生、そして病態においては、多数の内的・外的因子が複雑に関わっている。疾患の経過・予後には生活習慣—食事・運動・睡眠・心のあり方・仕事他、そして環境が影響、そして経時的に変化していく

⇒**経時的に変化する確率的世界**

コスト

疾患コントロールの精度を向上させようとすればするほどコスト上昇してしまう。

⇒**保険医療制度**

ニボルマブ

Laplace's Demon

Stochastic

Deterministic:
Mechanistic



Maxwell's Demon

Demon illustration cited from
<https://www.atlasobscura.com/articles/demons-illustrations-dictionnaire-infernal>



Vol. 563 No. S33, November 7, 2018

Ulcerative colitis

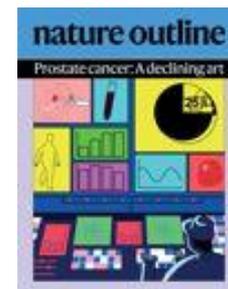
<https://www.nature.com/collections/qwtdpjcrpg/video>



Vol. 564 No. S73, December 20/27, 2018

Liver Cirrhosis

<https://www.nature.com/collections/ycpfrvtnhj/video>



Vol. 574 No. S81, October 30, 2019

Prostate Cancer

<https://www.nature.com/articles/d41586-019-03142-x>

平成30年度予算規模：81.9億円

課題枠	課題数
病態解明研究	41
薬事承認を目指すシーズ探索研究（ステップ0）	63
治験準備（ステップ1）	12
治験実施（ステップ2）	27
診療に直結するエビデンス創出研究	65
オミックス解析拠点	9
未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究 Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: IRUD	1
未診断疾患イニシアチブの成果を発展させる研究 IRUD Beyond	7
医と食をつなげる新規メカニズムの解明と病態制御法の開発	3
情報集約基盤構築研究（難病プラットフォーム）	1
難治性疾患に対する遺伝子治療製品の研究開発（ステップ0）	5

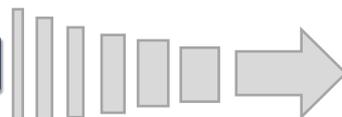
薬事承認実績 (計6シーズ)

	開発担当者	所属機関	パイプライン	承認取得年
1	中田 光	新潟大学	リンパ脈管筋腫症 (LAM) : シロリムス	2015
2	中島 孝	国立病院機構新潟病院	神経筋難病 : ロボットスーツ (HAL)	2016
3	外園 千恵	京都府立医科大学	重症多形滲出性眼障害 (スティーブンスジョンソン症候群) : 新型コンタクトレンズ	2016
4	讃岐 徹治	名古屋市立大学	けいれん性発声障害 : チタンブリッジ (先駆け指定制度薬事承認第一号)	2017
5	仲 哲治	高知大学	炎症性腸疾患 : ロイシンリッチα2グリコプロテイン (LRG, バイオマーカー)	2018
6	砂田 芳秀	川崎医科大学	ミトコンドリア病: タウリン	2019

一元管理・一貫管理 → シナジー効果



各大学・研究機関



国家レベル



R&Dパイプライン管理システム

- ・ プロジェクト単位
- ・ 対象疾患単位
- ・ 開発品目単位

疾患単位!!

基礎
開発
臨床

研究棚卸し

⇒サイエンス深耕 - 対話・観察・熟考

- ・ 特許調査
- ・ 競合研究、開発製品調査

シナジー
リバーSTR

⇒ 開発戦略／研究戦略

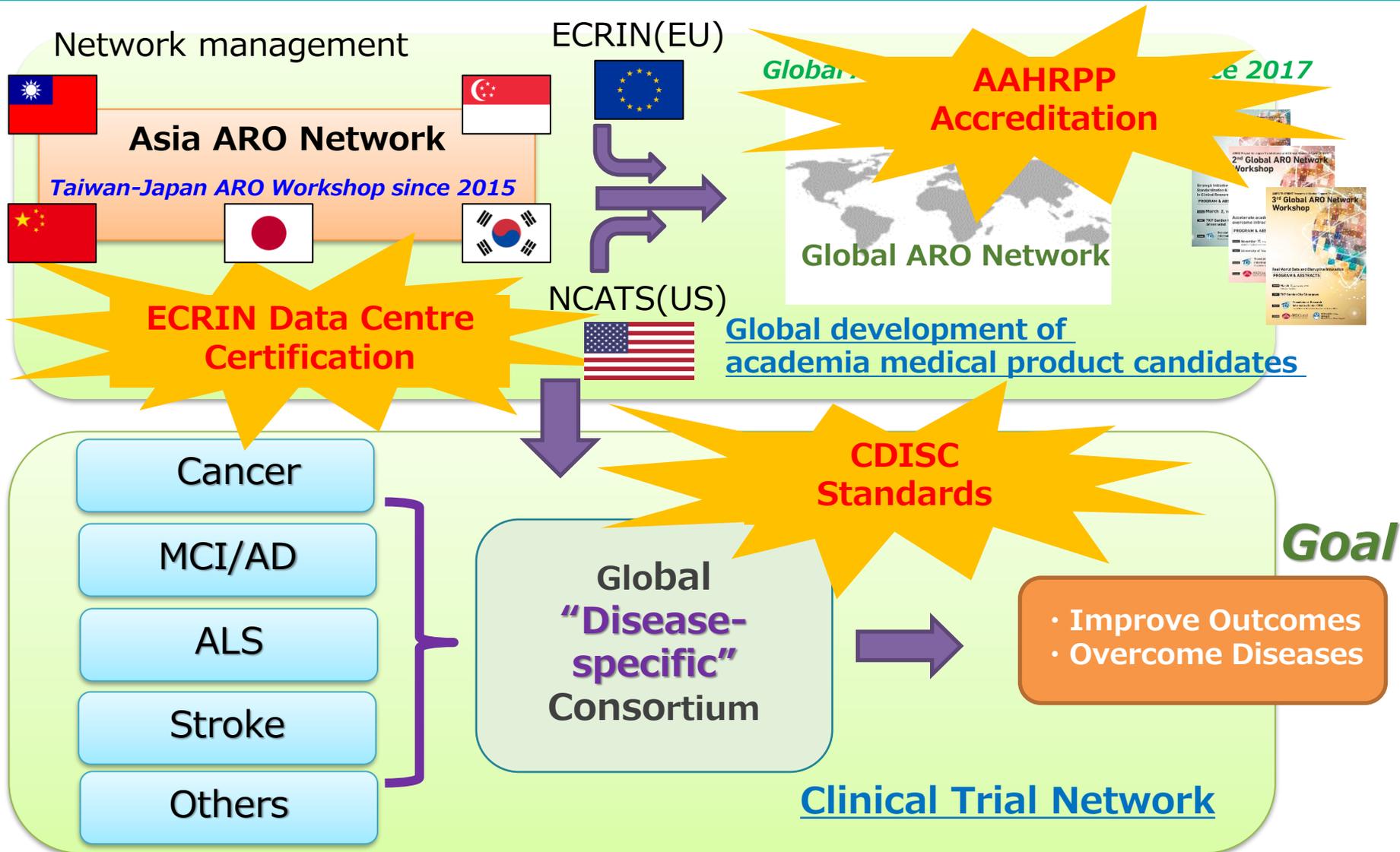
臨床試験ネットワーク

階層構造 ⇒

薬事開発

- ・ 枢軸検証試験、探索試験
- ・ 一年以内の症例登録完了

グローバル展開のグランドデザイン



我々の目指すところは 疾病の克服、予後の絶対的向上である



われわれ人類は、2018年現在漸く疾病征圧への道を着実に歩み始めている。研究者一人一人の個人的関心や興味に駆動される非効率的な競争的取り組みからは離脱して、知恵を結集して、シナジー効果を得るような強力なプロジェクトマネジメントを適用してすすめる、科学事業として医学研究を束ねる、その結果着実に成果につながる。そういう新しい、科学経営が今こそ求められている…（略）

＜福島雅典著「疾病征圧への道」（上）（2019年初版）序より＞

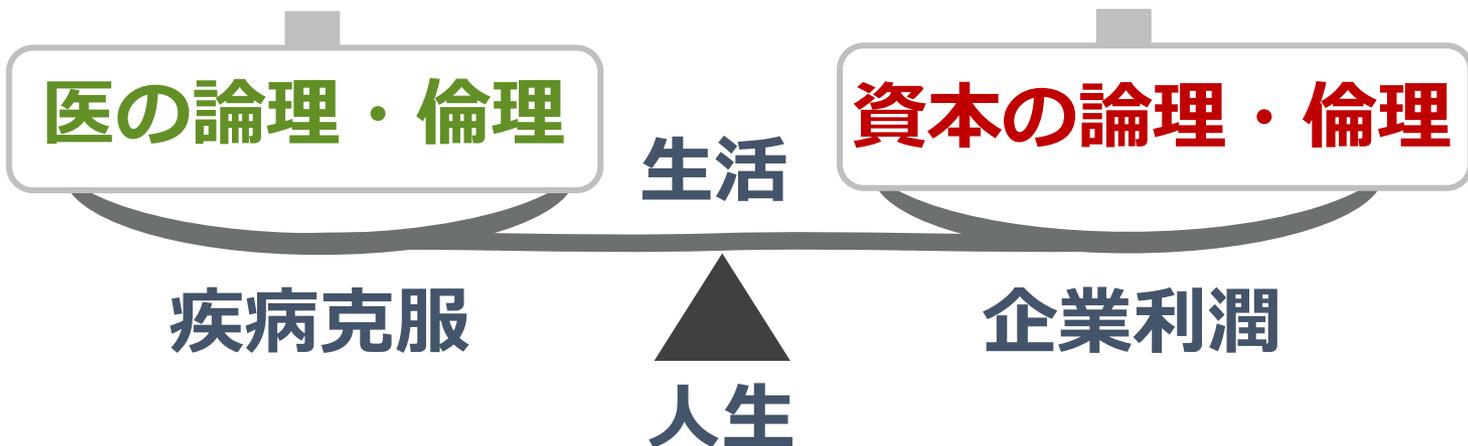
アカデミア主導の *Innovation & Marketing*



投入した資金は回収しなければならない
否
利益を生まなければならない

しかし！
断じて医療は
金儲けの場では
ない

➡ Return on Investment (ROI)



大学/研究所の経営 — 企画・運営能力

- ① 研究戦略 = 知財戦略
基礎的な本質的発見ほど知財価値は高い
Management Science for Science (科学経営学)
- ② 知財管理経営 — 専任専従教授が必須
- ③ 研究開発マネジメントの強化/ライセンスング
- ④ グローバル展開
Global ARO Network, Disease-specific consortium

<2018年3月5日 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成29年度第二回全体会議 発表より>

ご清聴有難うございました。



人類の悲願を胸に歩むなり
地平は近し 疾病征圧