

## G-CSFの開発の経緯(2)

- 1980頃 中外製薬よりGenentecに技術者派遣  
(他社との共同開発はせず)
- 1986 長田、浅野らにより遺伝子クローニング  
(東大医学研究所)
- 1987 臨床治験開始
- 1991 薬価収載

Molecular cloning and expression of cDNA for human granulocyte colony-stimulating factor

Shigekazu Nagata, Masayuki Taniuchi, Shigetada Aizawa, Yoshiko Kasai, Tetsuro Yamazaki\*, Osamu Yamamoto\*, Yoichi Hirota\*, Naoki Kohno\*, Masayoshi Ohada\*, Hiroshi Nomura\* & Masayoshi Oso\*

Institute of Medical Science, University of Tokyo, 4-6-1 Shirokanecho, Minato-ku, Tokyo 108, Japan  
\*New Drug Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., 2-41-8 Tachibana, Tachibana, Tokyo 177, Japan

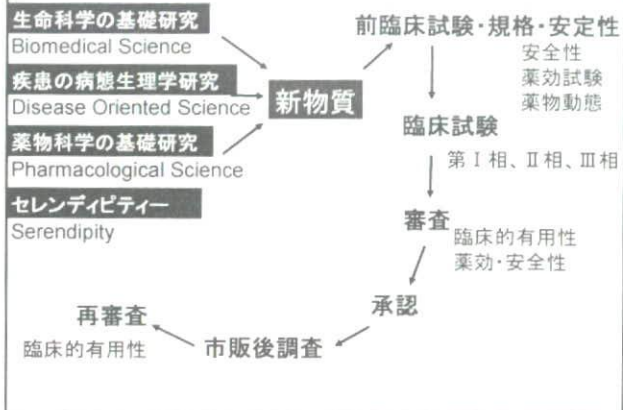
Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor: Effects on Normal and Leukemic Myeloid Cells

Lawrence M. Scott, Thomas C. Boone, Janice Gallegos, Pen H. Lee, Kazuo M. Izumi, Douglas C. Mendocce, Vicki A. Cozart, Igor Reschovsky, Hanso L. Kwon, K. Ohta, Jan Radwan, Erika Puzella, Malcolm A. S. Moore, Lenard Mermelstein, Karl Welte

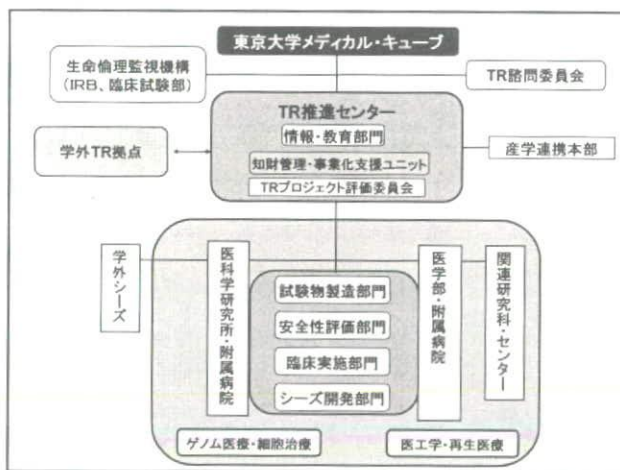
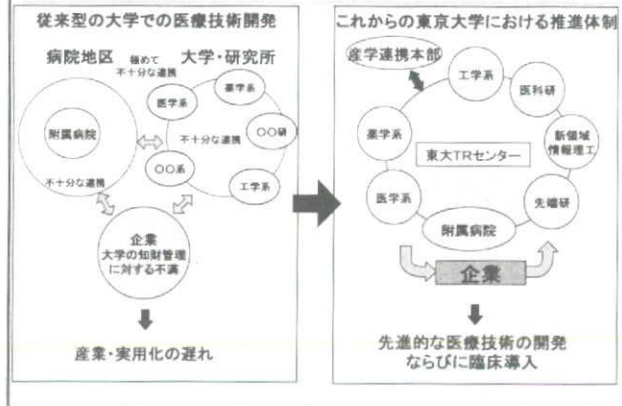
Nature, 1986 Jan

Science, 1986 April

## 新薬開発の流れ



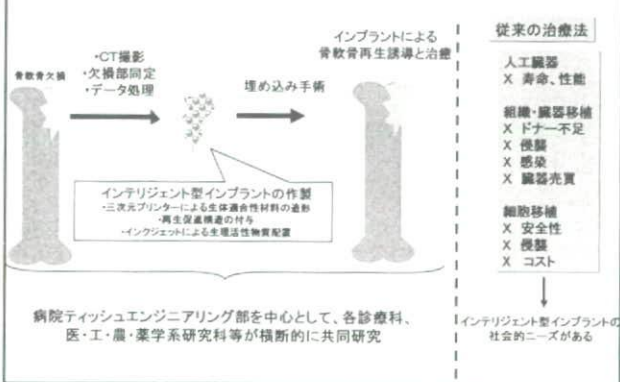
## 東京大学におけるTR推進の現状と改革



## 橋渡し研究で支援中のプロジェクト


- 1 悪性中皮腫及びT細胞リンパ腫に対するヒト化CD26抗体療法の開発
- 2 制御性T細胞の選択的増幅による重症GVHD(移植片対宿主病)に対する細胞療法の開発
- 3 遺伝性非ポリポーシス大腸癌を効果的に発見する診断法の開発
- 4 国産ウイルスベクターによる癌免疫遺伝子治療の臨床研究開発
- 5 癌のウイルス療法の実用化
- 6 次世代冠動脈ステントの開発
- 7 トレハロースを用いた術後癒着防止材の開発
- 8 トレハロースを主成分とした新規口腔粘膜組織保護液の開発
- 9 高精度骨折修復支援システムの開発
- 10 難治がん治療のための高分子ミセル型ナノキャリアの開発
- 11 ヒトES細胞から産生する血小板濃縮バックを用いた輸血療法の実用化

## 三次元造形技術を用いたインテリジェント型インプラント



### 三次元造形要素技術

移植用人工骨造形  
動物患者に適用し治療  
臨床研究



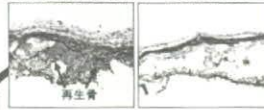
血管誘導導管構造  
血管誘導因子をインクジェット

1. FGF2蛋白
2. VEGFプラスミド
3. 新生理活性物質X 等

### 生理活性付与要素技術

生理活性物質を徐放する  
生体適合性材料

生理活性物質+足場素材    足場素材のみ



融合

骨誘導面  
骨再生誘導因子をインクジェット

1. BMP2蛋白
2. Runx2+Alk6プラスミド
3. 新生理活性物質Y 等

**生理活性物質を立体的に制御して骨・軟骨再生誘導を行う  
インテリジェント型インプラント**

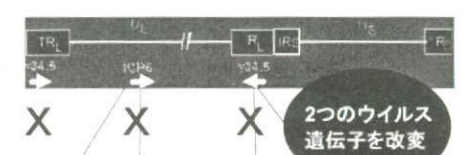
### Herpes simplexウイルスを用いた癌の治療

- 増殖するウイルスを用いたがんの新しい治療法
- ウイルスの遺伝子を操作して、がん細胞のみで増殖してがん細胞を破壊するウイルスを人工的に作る
- 感染したがん細胞はウイルスに直接殺される
- がん治療用ウイルスは正常組織を傷害しない



### 第二世代HSV-1 (G207)

(米国で臨床試験に用いた最初の癌治療用HSV-1)



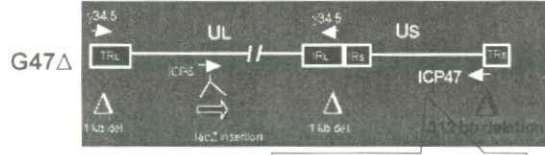
2つのウイルス遺伝子を改変

**ICP6 (UL39)**  
リボスクレオチド還元酵素の大サブユニット。  
非分裂細胞におけるHSV-1のDNA合成に必須。がん細胞では不要。

**γ34.5 (RL1)**  
HSV-1の病原性を決定する主要な遺伝子。宿主細胞がウイルス感染に呼応して蛋白合成を遮断する反応を抑制する。リン酸化PKRに拮抗する。正常細胞ではウイルス増殖に必須。がん細胞では不要。

Mineta T et al. Nature Med, 1995

### 第三世代 HSV-1 (G47Δ) の開発



G207のゲノムに更に変異を追加

α47 (ICP47; US12)  
TAP抑制を介した宿主細胞のMHCクラスIの発現抑制。

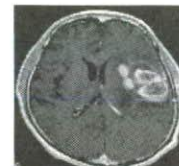
α47遺伝子の欠失

1. ICP47欠損  
→ 宿主細胞のMHC Class I発現が温存される
2. US11遺伝子の早期発現  
→ γ34.5欠失HSV-1の複製能の改善

### 第三世代ヘルペスウイルス(G47Δ)の臨床開発

#### 臨床プロトコール骨子

- 対象: 進行性の膠芽腫(悪性脳腫瘍)
- 試験デザイン: 第I-II相臨床研究
- 投与方法: 定位脳手術による腫瘍内投与
- 目的: 安全性の確認と抗腫瘍効果の評価



### 第三世代ヘルペスウイルス(G47Δ)の臨床開発

- 知的財産権 → 確保済み  
日本の特許権の獲得、臨床研究用material transfer agreement (MTA)
- 臨床用製剤のcGMP生産 → 完了
- 臨床用製剤のGLP品質テスト → 進行中
- 製剤の安定性試験 → 完了
- 非臨床安全性試験 → 完了
- 臨床研究プロトコール → 完成
- 法規制対応と審査 → 進行中

TRの出口  
治験外の臨床研究として実施し、企業参画ののち治験へ移行し、G47Δの製品化を目指す

### 第三世代ヘルペスウイルス(G47Δ)の臨床開発 法規制対応と審査

- 遺伝子組換え生物等第二種使用確認申請(文科省)
- Master Cell Bank輸出(ワシントン条約一經産省)
- 学内倫理委員会(遺伝子治療臨床研究審査委員会)
- 遺伝子組換え生物等第一種使用確認申請(厚労省)
- 遺伝子治療臨床研究実施計画申請(厚労省)
- 治験事前面談(医薬品医療機器総合機構)

### 第三世代ヘルペスウイルス(G47Δ)の臨床開発 法規制対応と審査

- 遺伝子組換え生物等第二種使用確認申請(文科省)  
→ 平成19年12月6日 第5回目の確認
- Master Cell Bank輸出(ワシントン条約一經産省)  
→ 平成18年12月 輸出許可
- 学内倫理委員会(遺伝子治療臨床研究審査委員会)  
→ 平成19年1月31日 承認
- 遺伝子組換え生物等第一種使用確認申請(厚労省)  
→ 平成19年10月24日申請
- 遺伝子治療臨床研究実施計画申請(厚労省)  
→ 平成18年12月 事前面談実施
- 治験事前面談(医薬品医療機器総合機構)  
→ 平成19年10月24日申請 12月25日 作業委員会  
平成20年度中に臨床研究開始予定

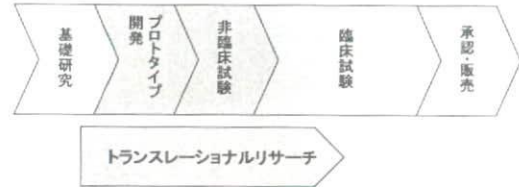
### 東京大学医学部附属病院 トランスレーショナルリサーチセンター

設置の意義と目指すところ

東京大学医学部附属病院TRセンター

1

### 創薬・機器開発におけるTR



- 基礎研究から続く、それぞれの開発段階において、医薬品や医療機器を開発していることを念頭においた研究計画の立案、実施が必要となる。
- GMPを規範とした品質保証、GLPを規範とした安全性確認を適切に行った上で、臨床試験を開始する。
- 可能な限りGCPに準拠し、治験として実施することが目標。

東京大学医学部附属病院TRセンター

### GMPとは

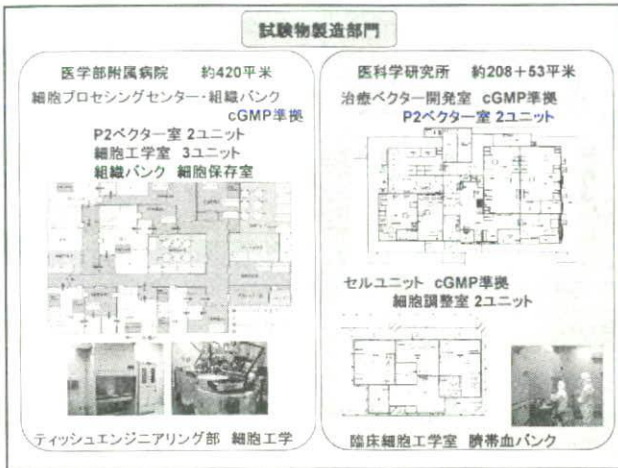
- 薬事法第14条第2項に「次の各号のいずれかに該当するときは、前項の承認は、与えない。」とあり、同項第4号に「申請に係る医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器が政令に定めるものであるときは、その物の製造所における製造管理又は品質管理の方法が、厚生労働省令で定める基準に適合していると認められないとき。」とある。
- この「厚生労働省令で定める基準」として、平成16年12月24日付 厚生労働省令第179号(医薬品及び医薬部外品)と平成16年12月17日付 厚生労働省令第169号(医療機器及び体外診断用医薬品)がそれぞれ告示されている。
- 二つの省令による基準(省令GMP)は、薬事法の承認要件とされていることから、薬事承認を取得するためには、これらの基準に合致している必要がある。

東京大学医学部附属病院TRセンター

### TRにおけるGMPとは

- TRが、医薬品や医療機器の開発を円滑に進めていくことを目的のひとつとするのであれば、少なくとも治験における品質管理や製造管理の体制を構築しておくことが必要と思われる。したがって省令GMPに準拠していることが、望ましい。

東京大学医学部附属病院TRセンター



### GCP

●GCPは、医薬品や医療機器の臨床試験の実施に関する基準として、省令が定められている。

↓

●TRにおいては、必ずしも「治験」を実施するとは限らないが、臨床試験結果を医薬品等の開発に円滑につなげていくためには、可能な限り省令GCPに準拠した形で臨床試験を実施していくことが望ましい。

東京大学医学部附属病院TRセンター



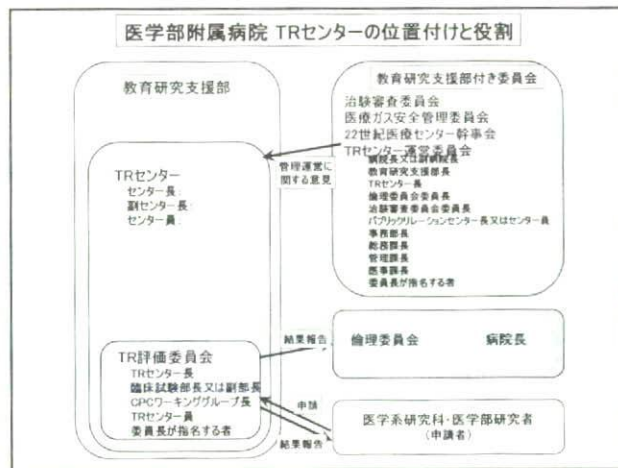
### TRセンターによる評価の目的と意義

- TRを円滑に進めるには、基礎研究から非臨床試験、さらに臨床試験へと研究段階が進む際に、GMPやGLP等の基準への適合性を把握する必要あり。
- 内容について、必要に応じて第三者の確認や助言を受けることは、研究の妥当性を担保するだけでなく、本院の臨床研究の質の高さをアピールする意味でも重要。
- 臨床試験や治験を開始する前に、品質保証のあり方や安全性の担保について、独自の事前評価を行うことで、被験者保護が可能。
- さらに、「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年秋を目前)では、被験者保護のための補償措置を講ずることが求められており、臨床研究であっても補償保険への加入が求められる。

↓

- これまで以上に質の高い試験を行うことを内外にアピールすることは、大学の基礎研究に付加価値が生まれ、保有する特許権等の利用拡大につながる。
- 将来的には、大学で臨床試験や治験を行うことが、企業にとっても高いメリットと考えられるようになれば、研究費等の増加につながる。

東京大学医学部附属病院TRセンター



### TRのハードル

知財  
特許出願前の学会発表  
他者の特許に抵触

製剤  
GMP基準に準拠 コストの負担

臨床試験  
体制、マンパワー、ノウハウ、被験者

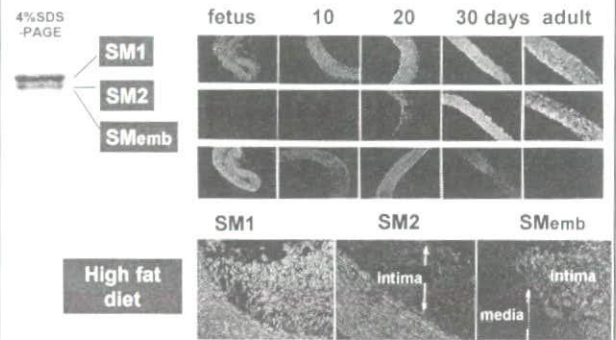
先端医療振興財団 永井洋司氏

## TR体制の要点

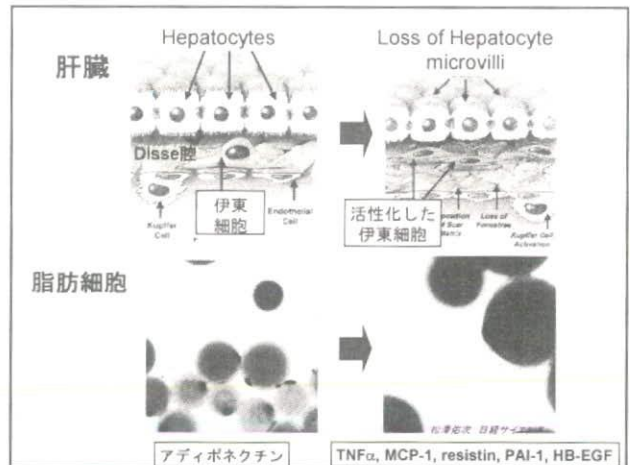
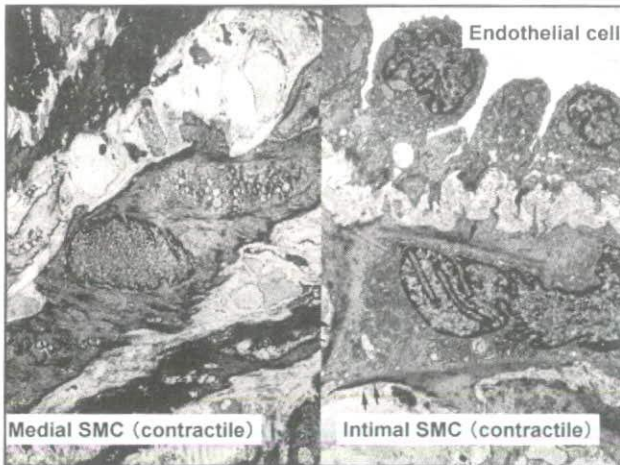
- 1 仕様 Specification  
試験物、臨床試験
- 2 品質管理 Quality Control  
試験物、臨床試験、説明と同意
- 3 文書化  
倫理性・科学性・安全性・品質の根拠  
問題発生時の説明義務
- 4 人材  
試験物、臨床試験、統計、薬事、製剤、毒性、  
知財・契約、臨床家

先端医療振興財団 永井洋司氏

## 平滑筋ミオシンの多様性と発現



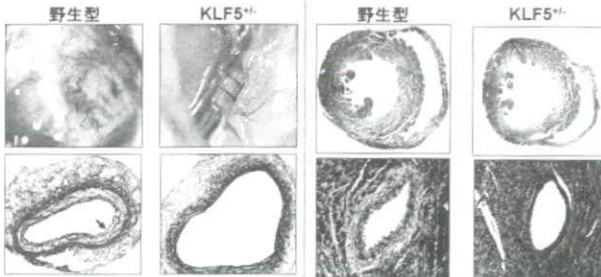
Kuro-o M et al J Biol Chem 1989,1991



## KLF5を欠損するとストレス応答と組織障害が軽減する

マウス大動脈脈カフ傷害モデル

アンジオテンシンII負荷心肥大モデル

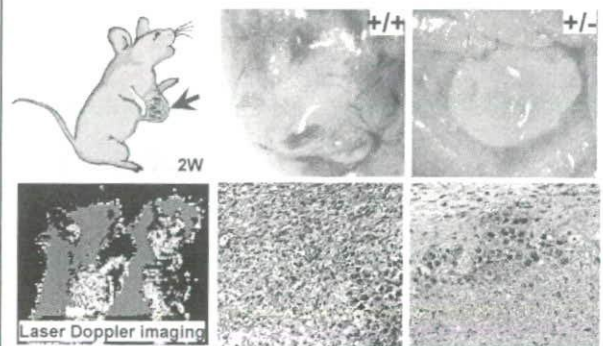


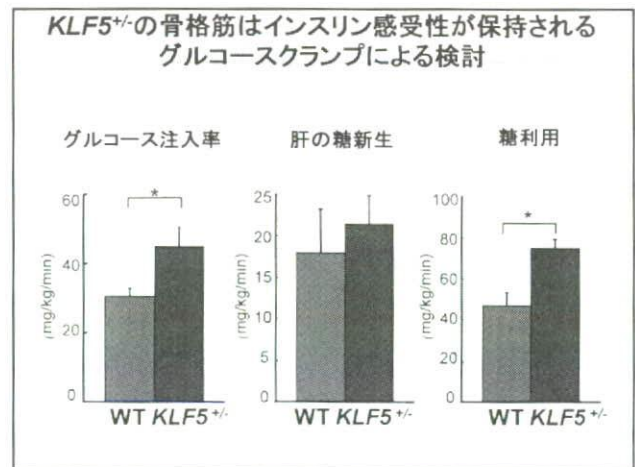
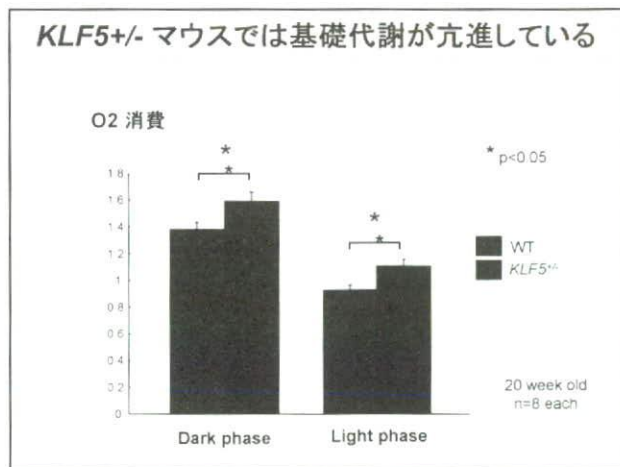
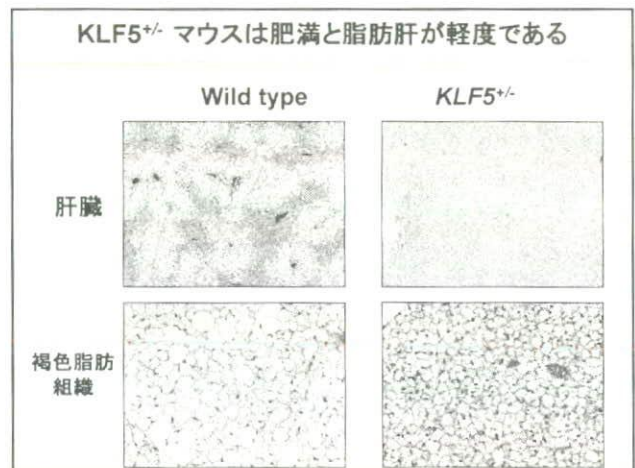
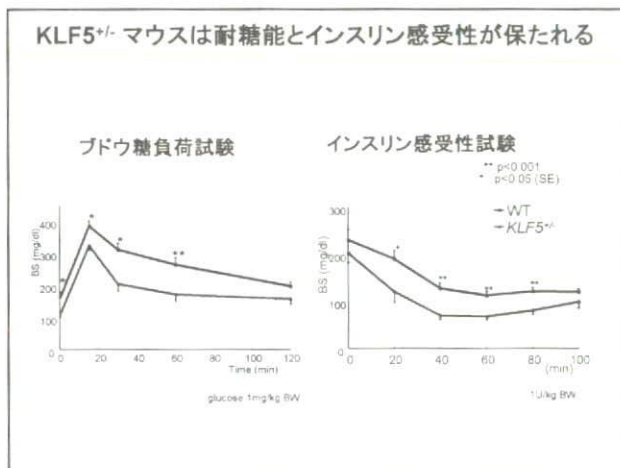
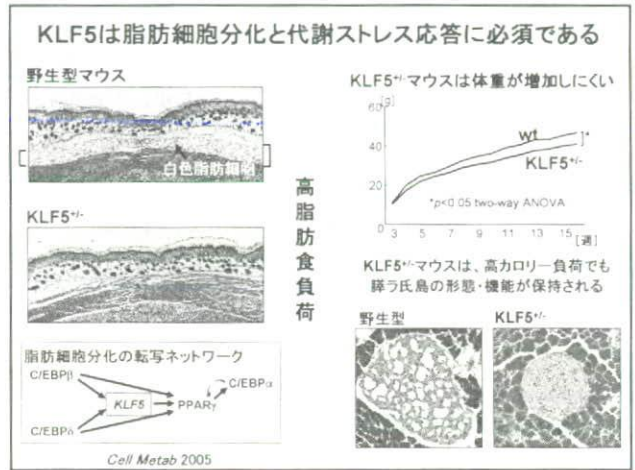
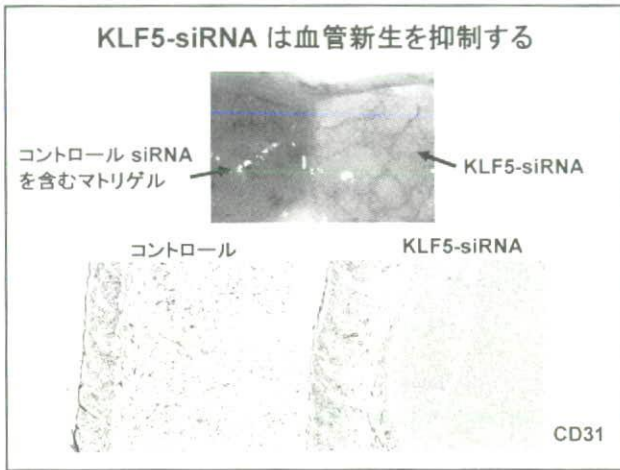
→ 間葉系細胞の活性化、組織リモデリング

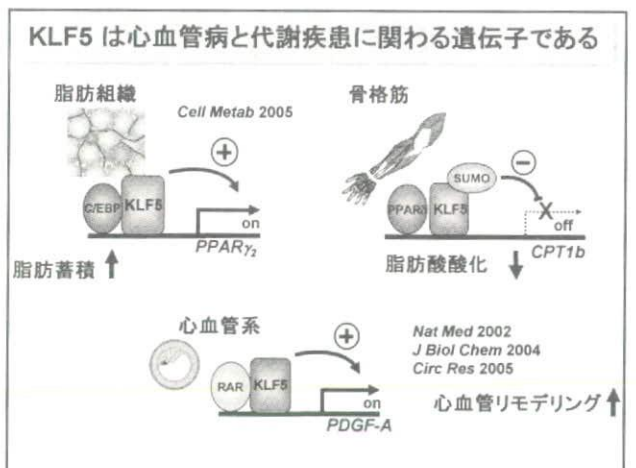
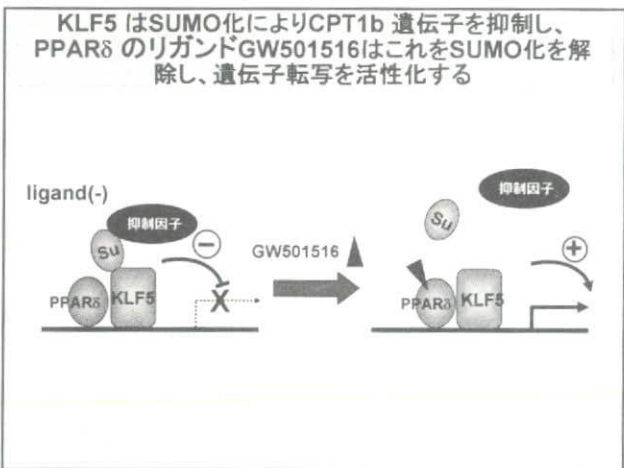
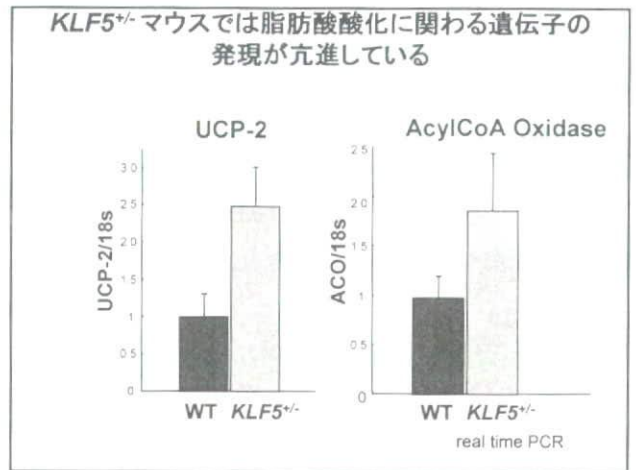
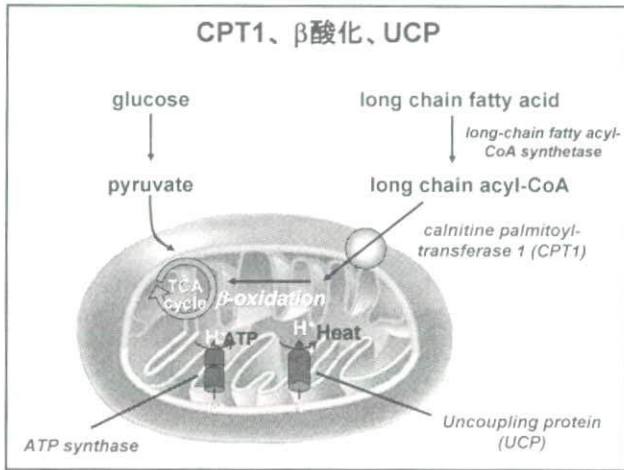
Nature Med. 2002

## KLF5<sup>-/-</sup> マウスでは腫瘍の血管新生が抑制

Tumor transplantation model; sarcoma 180 (S180)







### GW501516

#### DyslipidemiaへのPhase II trial 終了 (HDL上昇作用)

3か月間経口投与 代謝リックシンドローム (n=268, HDL<40mg/dl)

	Placebo (n=78)	GW501516 2.5 mg (n=48)	GW501516 5 mg (n=83)	GW501516 10 mg (n=59)
HDLc	3.5 ± 1.8	13.2 ± 3.3	11.1 ± 2.1	16.9 ± 2.6
ApoA1	1.5 ± 1.4	6.2 ± 1.9	4.3 ± 1.5	6.6 ± 1.9
FFA	13.7 ± 6.1	-22.2 ± 4.7	-19.5 ± 4.2	-19.4 ± 4.9
LDLc	3.2 ± 1.9	-2.4 ± 2.4	-4.0 ± 1.8	-7.3 ± 2.4
TG	8.2 ± 3.9	0.6 ± 4.9	-9.8 ± 4.0	-16.9 ± 4.2
ApoB	-2.1 ± 1.8	-8.8 ± 1.8	-12.0 ± 1.4	-14.9 ± 2.0

AHA2007

HDLc and ApoB-Particle Benefits in Metabolic Syndrome Patients From a Selective PPARdelta Agonist (GW501516). Mechanism Beyond Peripheral Metabolism Alone.  
Eric J Olson, Dennis L Sprecher, GlaxoSmith Kline, King Of Prussia, PA, Nigel P Jones, Joanna U Segrest, GlaxoSmith Kline, UK, United Kingdom, Greg Pearce, GlaxoSmith Kline, King Of Prussia, PA

### GW501516

#### An Exploratory Study to Look at the Effect of Two Investigational Drugs on Body Fat and Inflammation

Phase I 終了 対象: 代謝リックシンドローム (Men with a waist >95cm, BMI>27, TG>100mg/dl <400mg/dl, and HDL<50 mg/dl)

2週投与: GW501516, PPARα agonist (GW590735), プラセボ

**GW501516投与で**

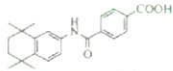
↓ LDL, apoB, TG, NEFA, hepatic fat  
↑ fat catabolism, CPT1b発現(筋生換)

AHA2007

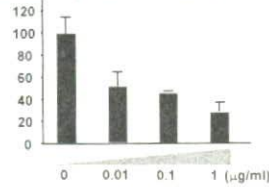
The PPARdelta Agonist GW501516 Influence on Features of the Metabolic Syndrome  
Dennis L Sprecher, GlaxoSmith Kline, King Of Prussia, PA, Ulf Risénus, Univ of Oxford, Oxford, United Kingdom, Sandra Hirschberg, GlaxoSmith Kline, King Of Prussia, PA, David Hassall, GlaxoSmith Kline, Slough, United Kingdom, Eric J Olson, Lea Sanov-Bat, GlaxoSmith Kline, King Of Prussia, PA, Stephen O'Rahilly, Univ of Cambridge, Cambridge, United Kingdom, Timothy M Wilson, GlaxoSmith Kline, Research, HC, Peter Murgatroyd, Addenbrooke's Hosp, Cambridge, United Kingdom, Anthony Johnson, GlaxoSmith Kline, King Of Prussia, PA, Kath Frayn, Fredrik Karpe, Univ of Oxford, Oxford, United Kingdom

### KLF5機能を修飾する薬剤の同定

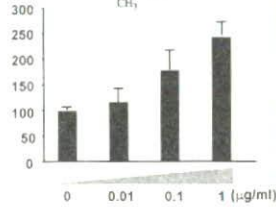
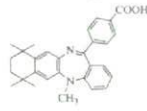
**Am80**  
RAR agonist



%PDGF-A promoter activity



**LE135**  
RAR antagonist



Nature Med. 2002

### Am80経口投与はステント内再狭窄を抑制する

ウサギ腸骨動脈

コントロール



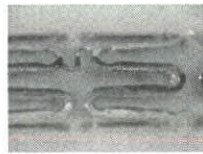
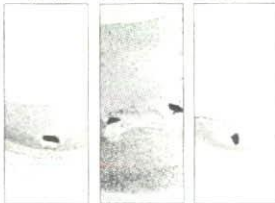
**Am80**  
1mg/kg/day



4週後

### Am80溶出冠動脈ステント

ベアメタル    ポリマーのみ    Am80+  
ポリマー



コーティング後ステント

### Am80の新しい薬理作用の解析

Am80は肥満モデルob/obマウスの体重増加に影響を与えなかったが、耐糖能を改善し、脂肪肝を著明に抑制した

Am80はマクロファージ泡沫化を阻害し、ApoEノックアウトマウスの動脈硬化を抑制する

大動脈    Sudan IV staining



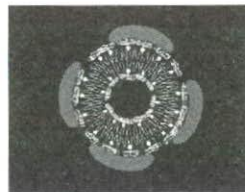
Am80

### 薬剤としてのsiRNA

Wrapped Liposome



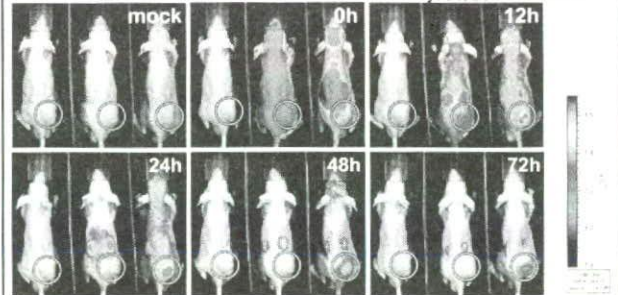
従来技術 (Complex)



### 長い血中滞留性と腫瘍への集積

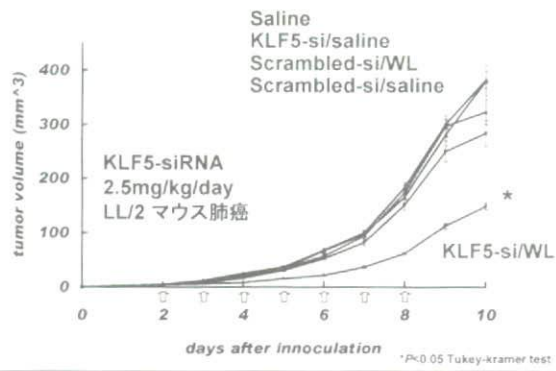
生体    siRNA/生体    siRNA/NL

Cy5蛍光ラベルsiRNA

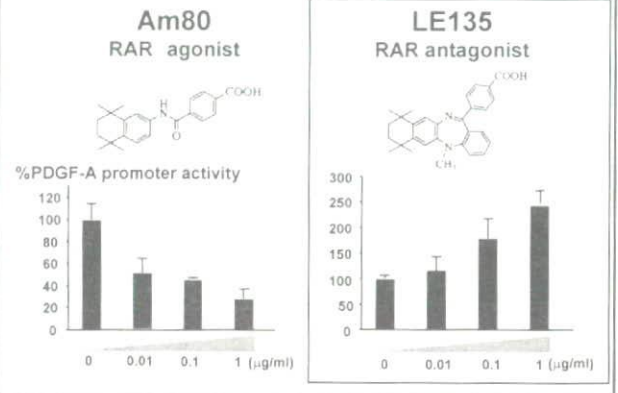




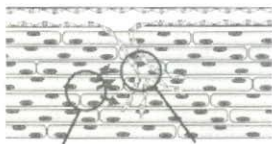
**KLF5-siRNA/WL 静注は腫瘍増大を抑制する**



**KLF5機能を修飾する薬剤の同定**

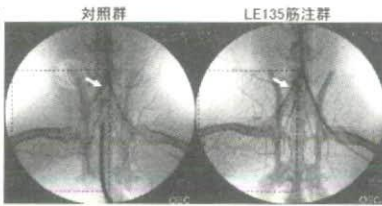


**LE135/540は骨格筋と内皮細胞の両者に作用して血管新生を促す**

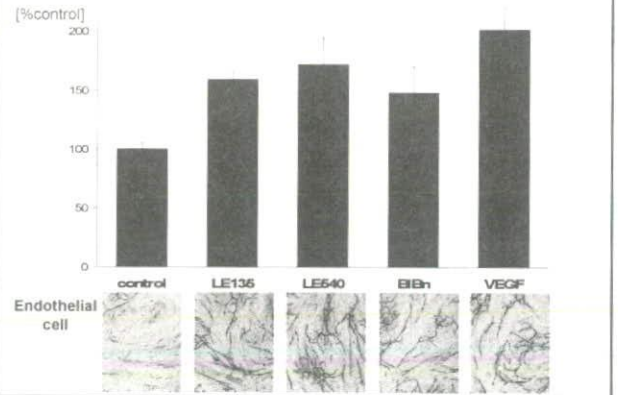


骨格筋からのVEGF, FGF2, Ang2 血管内皮でのAkt活性化 内皮の遊走↑

ウサギ下肢虚血モデル

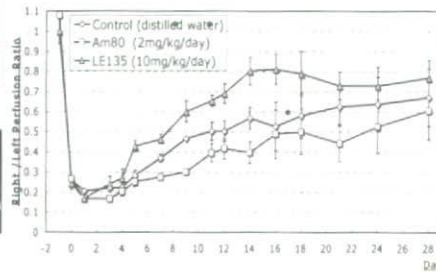


**LE135とLE540は内皮細胞の管形成を促進する**



**LE135はin vivoで血管新生を促進する**

Control



**研究の分類**

	理論	実践
基礎		
応用		



# グローバル化するアジア と日本の臨床試験

2008年度臨床試験セミナー

Tatsuhiko Ichiki

July 15<sup>th</sup>, 2008 Chiba University

1

2006年3月27日日刊薬業より

英のP-1試験で深刻な有害事象

英ロンドン北西部ノースウィック・パーク病院で健康人を対象とする臨床第1相試験で治療薬投与の6名全員が多臓器不全となり、2名危篤、残り4名は深刻な容態だと報告。

Bio-Venture(ドイツ)TeGeneroが開発した抗CD28モノクロナル抗体慢性関節リウマチ、白血病の治療薬を目指す。

英のP-1試験で深刻な有害事象  
 英ロンドン北西部ノースウィック・パーク病院で健康人を対象とする臨床第1相試験で治療薬投与の6名全員が多臓器不全となり、2名危篤、残り4名は深刻な容態だと報告。Bio-Venture(ドイツ)TeGeneroが開発した抗CD28モノクロナル抗体慢性関節リウマチ、白血病の治療薬を目指す。

1

2008年4月27日  
読売新聞



1

## 製薬大手の研究開発を巡る主な動き

2004年4月	バイエル薬品(ドイツ系)が中央研究所(京都府)を閉鎖
2007年1月	ファイザー(米系)が中央研究所(愛知県)の閉鎖を発表
2007年4月	グラクソ・スミスクライン(英系)が筑波研究所を閉鎖
2007年11月	アステラス製薬が米アジェンシスを4億ドルで買収と発表
2007年12月	エーザイが米MGIファーマを39億ドルで買収と発表
2008年1月	ノバルティスファーマ(スイス系)が年内で筑波研究所を閉鎖すると発表
2008年4月	アステラス製薬が新薬開発の統括機能を米国に移す
2008年4月	武田薬品が米ミレニアム・ファーマスーティカルズを88億ドルで買収と発表

「日本は創薬の戦略的な拠点ではなくなりつつある」  
(木村広道教授: 東大教授)

1

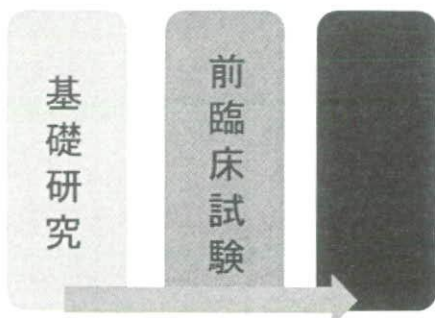
研究者の示唆の重要性

New  
Medicine

本来は3本の柱が揃っているのが望ましい。

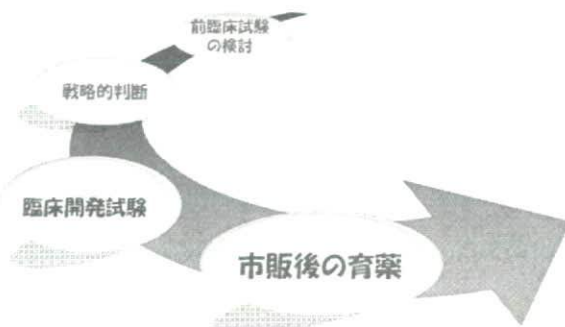
基礎  
研究

前  
臨床  
試験



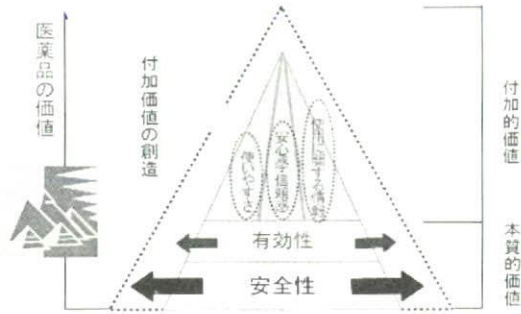
1

## 医薬品開発ロード

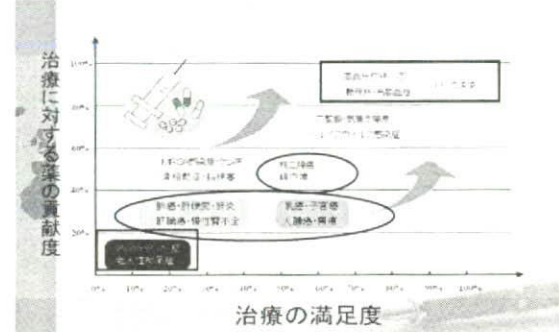


1

### 医薬品価値のピラミッド



### 未解決な医療ニーズの存在



### 各国別の死亡原因

	1	2	3	4	5
台湾	癌 (26.8%)	脳疾患 (9.5%)	心臓疾患 (9.3%)	糖尿病 (7.6%)	突発事故/中毒 (6.0%)
中国	癌 (23.92%)	脳疾患 (19.09%)	心臓疾患 (18.06%)	呼吸器疾患 (13.12%)	突発事故/中毒 (5.89%)
香港	癌 (33.0%)	心臓疾患 (16.3%)	脳疾患 (10.9%)	肺炎 (8.9%)	突発事故/中毒 (5.6%)
日本	癌 (31.0%)	心臓疾患 (15.3%)	脳疾患 (13.6%)	肺炎 (8.8%)	突発事故 (4.1%)

### 世界から見た日本のマーケット 薬剤の価値？



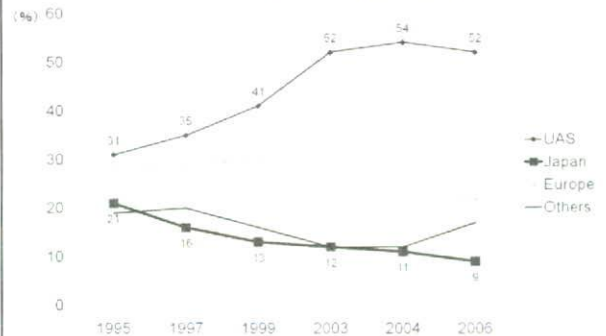
### Japanese pharmaceutical (and medical devices) industry in worldwide arena

Global Market (\$600Billion, 2006)  
(約¥60兆円)

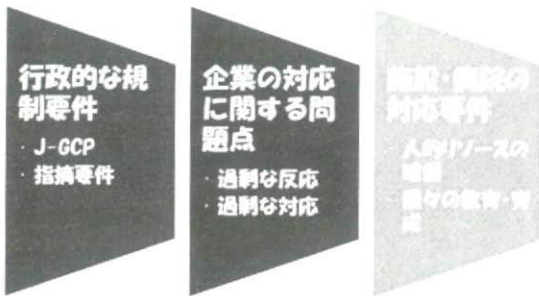


	1995	1997	1999	2003	2004	2006
USA	31% (\$200)	35 (220)	41 (260)	52 (466)	54 (518)	52 (\$306n, 50% up in 10years)
JPN	21% (\$49n)	16	13	12	11	9 (\$49n, 15%)
Europe	25% (\$60n)	29	30	23	23	22 (\$126n, 20%)
Others	19% (\$49n)	20	16	12	12	17 (\$108n, 26%)

### Global Market Share

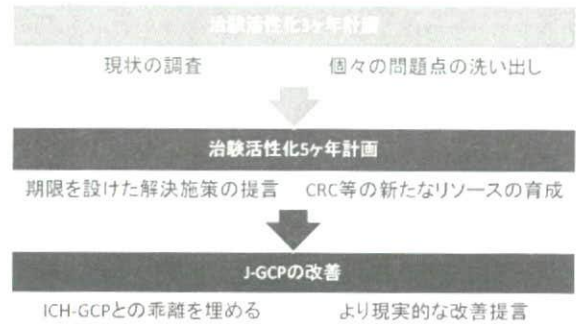


## 様々な要素のクリアを必要とする



13

## 行政面での改善方向



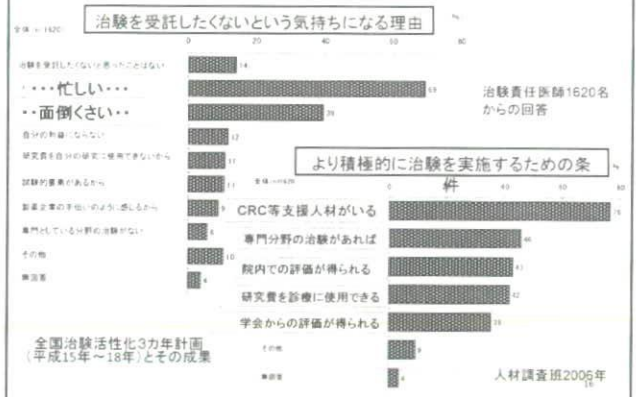
14



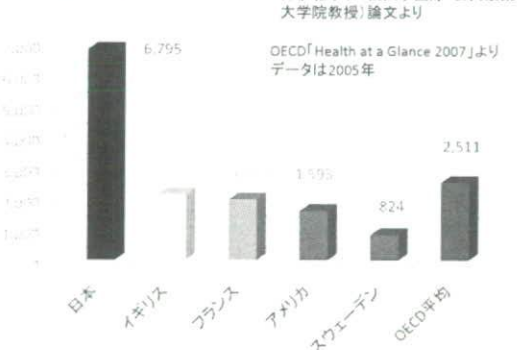
しかし……

15

## 医師の忙しさを解消することが必要



## 医師1人が1年間に診る外来患者数は日本が圧倒的に多い



17

## Clinical Situation in Asian Countries

18

### 10大死因及び死亡率の日中台比較

順位	日本 (厚生労働省資料)			中国都市部 (衛生部資料)			台湾 (衛生署資料)		
	2004年			2004年			2005年		
	死因	死亡率 (10万人あたり)	死亡数 (占める割合%)	死因	死亡率 (10万人あたり)	死亡数 (占める割合%)	死因	死亡率 (10万人あたり)	死亡数 (占める割合%)
1	悪性新生物	252.9	31.1	悪性新生物	126.42	23.82	悪性新生物	163.47	26.00
2	心疾患	126.5	15.5	脳血管疾患	100.90	19.09	脳血管疾患	57.70	8.50
3	脳血管疾患	102.3	12.6	心疾患	99.36	18.60	心疾患	56.96	8.30
4	肺炎	75.7	9.3	呼吸器疾患	69.33	13.12	肺炎	46.12	7.00
5	交通事故	30.3	3.7	中毒	31.14	5.89	中毒	36.74	5.50
6	自殺	24.0	2.9	消化器疾患	17.13	3.24	肺炎	24.93	3.70
7	糖尿病	19.1	2.3	内分泌系・代謝・栄養疾患	14.91	2.82	慢性肝炎及び肝臓病	24.93	3.70
8	腎不全	15.2	1.8	泌尿器・生殖・眼疾患	9.52	1.81	脳卒中・脳神経疾患	21.15	3.20
9	肝疾患	12.6	1.5	神経疾患	4.59	0.86	自殺	18.51	2.70
10	慢性閉塞性肺疾患	10.7	1.3	新生物疾患	168.48	0.52	悪性新生物	8.30	1.20
	10大死因合計		82.0	10大死因合計		90.07	10大死因合計		75.30

19

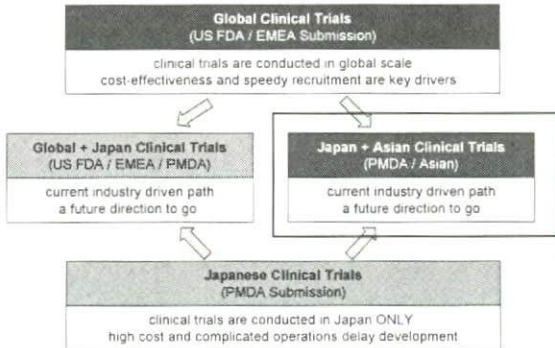
### 日本・中国・台湾の比較

	台湾 (2005年)	中国 (2005年-衛生部資料)	日本 (2005年-厚生労働省資料)
人口数	2300万人	126,583万人 <sup>1)</sup>	12,620万人
病院数	556病院	18,703病院	9,026病院
	(※他に衛生院18,877ヶ所)	(※他に年数不明16,941ヶ所)	(※他に診療所4,415ヶ所)
病院ベッド数	146,382床	2,445,012床	1,631,473床
	(※他に衛生院16,834床)	(※他に年数不明88,115床)	(※他に診療所14,200床)
病院従事者数	170,810人	5,426,851人	1,673,152人
※ 医師	34,061人	1,938,272人	180,022人 <sup>2)</sup>
看護師	68,295人	1,349,589人	749,663人 <sup>3)</sup>
薬剤師	12,290人	349,533人	40,119人
検査技師	5,971人	437,192人	91,261人 <sup>4)</sup>

人口/医師	約660名に1名	約650名に1名	約700名に1名
人口/看護師	約330名に1名	約940名に1名	約170名に1名

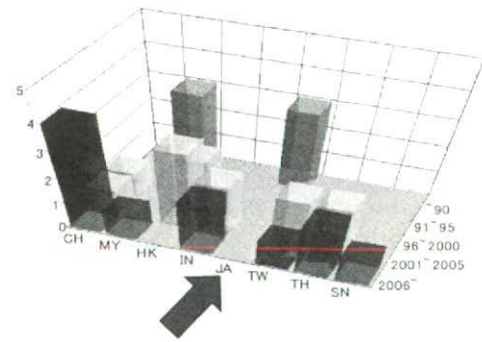
20

### Clinical Trials and Submissions



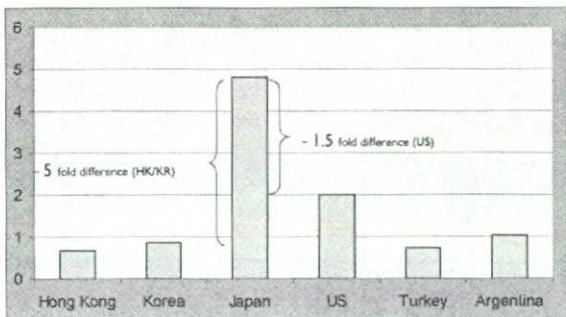
21

FDA 査察記録



22

### Relative Cost per Patient



Source: Presentation by Dr. Uden at 3<sup>rd</sup> Kikassio-Harvard Symposium, 2002.

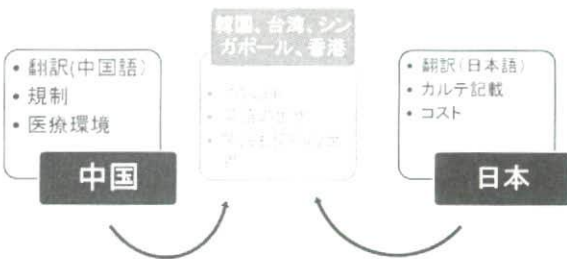
23

### Asian Countries



24

## Asiaにおける3つの世界



25

## 国際共同試験(Asian Study)

Japan + Asian Clinical Trials (PMDA / Asian)

current industry driven path  
a future direction to go



26

## 国際共同試験(Global Study)

Global + Japan Clinical Trials (US FDA / EMEA / PMDA)

current industry driven path  
a future direction to go



27

Japan + Asian Clinical Trials (PMDA / Asian)

Global + Japan Clinical Trials (US FDA / EMEA / PMDA)



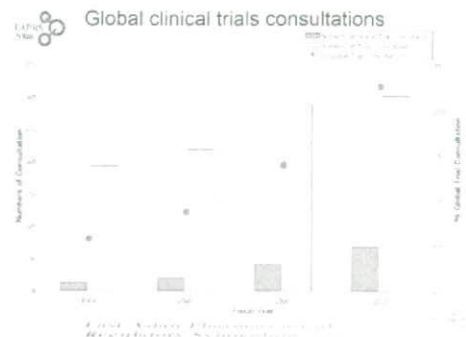
28

## 日本 Japan



29

## PMDA Consultation in Japan



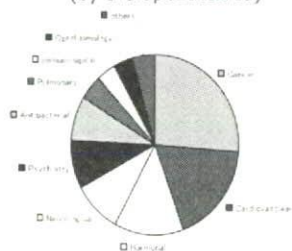
Reference: <http://www2.convention.co.jp/eafrs2008ph/ja/agenda/>

30

## Therapeutic Area



Global clinical trial consultations  
(by therapeutic area)



Reference: <http://www2.convention.co.jp/eaprs2008ph/ja/agenda/>

11

## IND Notification of Multinational Trials (Japan)



IND notification of MCTs

- FY2007: 508 IND notice (total)
- 18 company notified to conduct 38 MCTs
  - Japan based 5 company 8 protocol
  - Global pharma 13 company 30 protocol
- Development Phase
  - P-I : 1, P-II : 5, P-III : 32
- Therapeutic area
  - Oncology: 17, CV: 5, CNS: 4, Respiratory 3

Reference: <http://www2.convention.co.jp/eaprs2008ph/ja/agenda/>

12

## Korea

アジア

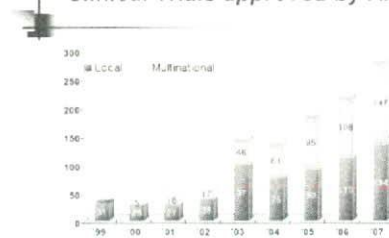


13

## Clinical Trials Approved by KFDA (Korea)

EAPRS 2008(2008.4.15)

Clinical Trials approved by KFDA



KFDA 韓国食品医薬品庁

Reference: <http://www2.convention.co.jp/eaprs2008ph/ja/agenda/>

14

## アジアでの国際共同治験(韓国)

1. 国を挙げて拠点整備を行っている
2. 国際共同治験に力を入れている
3. 医療機関の規模が大きく、医師を含めた関係者のモチベーションが非常に高い
4. 欧米と同じ英文のプロトコル等を理解し、実行可能な医療関係者が多く、申し込みからIRBでの審議、決定までの期間が短い
5. グローバル試験の実施に好都合な治験環境

施設国家認定の利便性あり

15

## Multinational Clinical Trial Conducted in Korea

Phase	2005			2006		
	Domestic	Multinational	Total	Domestic	Multinational	Total
1	28 (1)	0	27	26	2	28
1/2	8 (1)	0	8 (1)	0	1	1
2	14	19	33	5	12	17
2/3	0	1	0	0	0	0
3	32 (2)	75	107 (2)	16	55	71
4	1	6	7	1	5	6
Cell (2)	0	0	0	7	0	7
<b>Total</b>	<b>83 (4)</b>	<b>95</b>	<b>178 (4)</b>	<b>55</b>	<b>75</b>	<b>130</b>

Resource: Dr. Minsoo Park, 2007 IFRM in Asia Meeting, EPS

16



## トップクラスの臨床研究センター(韓国)

ヨンセイ大学CTC: ゆとりのある環境、人材が  
臨床試験の管理が可能に!

センター長 Dr Park

Dr 3名

薬剤師 2名

CRC 10名

専門の治験外来

独立薬剤庫

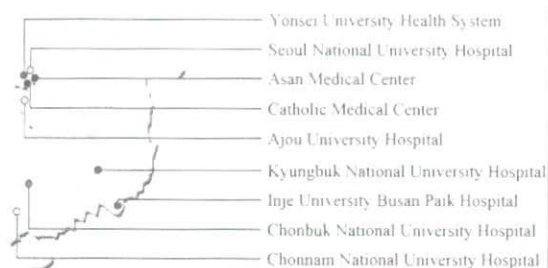
英語CRF使用



37

## Regional Clinical Trials Centers in Korea

9 sites have been designated by MOHW



38

## Clinical Environment in Korea

1. Only KFDA accredited sites can conduct the clinical study
2. Authority is funding a lot of money to the sites.
3. English medical history, chart and CRF are acceptable
4. Conduct all phases of trial in Korea is not necessary
5. Korea has jointed many global study since year 2003

39

## Taiwan



40

## Clinical Trials Approved by DOH (Taiwan)

	2003	2004	2005	2006
Phase I	6	8	14	10
Phase II	23	22	33	37
Phase III	87	85	69	94
Phase IV	4	4	4	4
Total	120	119	120	145

**71%: Multinational Trials**

行政院衛生署: Department of Health

41

## アジアでの国際共同治験 (台湾)

1. 国際共同臨床試験の実施件数、実施施設数共に増加
2. 年毎の臨床試験の実施件数全体は21世紀に入ってからほぼ一定
3. Phase I、IIなどのより早期の段階の臨床試験が増加している
4. 本格的なグローバル臨床開発に対応可能

42

## IND Approval(2003-2005)Taiwan

(CTAを含む)

	2003年		2004年		2005年	
	# Protocol	# sites	# Protocol	# sites	# Protocol	# sites
Phase I	6	13	8	12	14	26
Phase II	23	56	22	57	33	78
Phase III	87	278	85	327	69	247
Phase IV	4	12	4	10	4	5
Total	120	359	119	316	120	351

41

## 台湾における治験現状

1. Phase I & IIの治験数は増加傾向であるが、Phase IIIが多い。
2. 2005年では輸入薬が84%、国産薬が16%である。
3. 2005年の目的別ではINDが58%、CTAが42%である。
4. また、全体の70%が国際共同試験である(35%はFDAのINDによる試験である)。
5. FDAのIND下のPhase IIIの参加施設供給国として既に機能している(試験関連文書は英語が基本)。
6. 台湾当局の査察(1998年より実施)、FDAの査察を経験している施設が出てきている。

44

## Clinical Environment in Taiwan

1. 133 hospitals are accredited sites to conduct the early phase study in Taiwan
2. Government has funding to set up 4 high capability CRCs in Country.
3. All medical chart are English basis
4. Conduct all phases of trial in Taiwan is not necessary
5. Taiwan has jointed global study since year 2000

45

## Singapore



46

## Clinical Trials Approved by HAS (Singapore)

Phase	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
I	21	19	20	24	31	44	48
II	44	50	52	19	49	50	35
III	63	68	97	91	88	90	116
IV	29	28	26	26	32	17	18
	157	165	195	160	200	201	217

Reference: <http://www.hsa.gov.sg/publish/hsaportal/en/home.html>

47

## Singaporeでの治験申請

バイオポリスを目指す政府支援策、合理的・効率的な薬事規制、質の高い医療機関、英語環境等の利点からアジアにおける医薬開発のハブとなりつつある。

- 臨床試験開始に当たり、IRB/ECとHAS (Health Science Authority)の許可が必要。
- IRBの許可後に、HASに臨床試験許可証(Clinical Trial Certificates :CTC)の申請を行う。
- CTCの有効期間は2年であり、半年後に進行状況を報告する。期間内の終了が出来ない時は延長手続きが必要である。

48

## Singaporeでの治験状況 -1-

- 治験薬をSingaporeに輸出するにはClinical Trial Test Materials (CTM)が必要である。CTMの申請はCTCの申請と同時に行い、CTCの発行と同時にCTMも発行される。
- CTC/CTMは申請から2ヶ月ぐらいでおりる。
- CTM受領後はいつでも治験薬を輸出出来、施設契約が終わればいつでも配布可能である。日本から施設に直接送付する事も可能である。
- 臨床サンプル(検体)は自由に国外に輸出出来る。

49

## Singaporeでの治験状況 -2-

1. CTCの発行枚数を見ると、他のアジア諸国とは異なり、Phase I&IIが多いのが特徴である。
2. 全体の70-80%は企業による国際共同試験である。
3. 全体の50-60%が主要国に対する承認申請(FDA、EMEA)を目的とする試験である。
4. 分野別では、Oncologyが27%と多く、消化器(肝炎等)、循環器が10%と続いている。

50

## Singapore CTCの発行数の推移

	2000年	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年*
Phase I	21	19	20	24	31	44	20
Phase II	44	50	52	19	49	50	16
Phase III	63	68	97	91	88	90	56
Phase IV	29	28	26	26	32	17	7
Total	157	165	195	160	200	201	99

\*2006年は1-6月データ

52

## Hong Kong



## アジアでの国際共同治験 (香港)

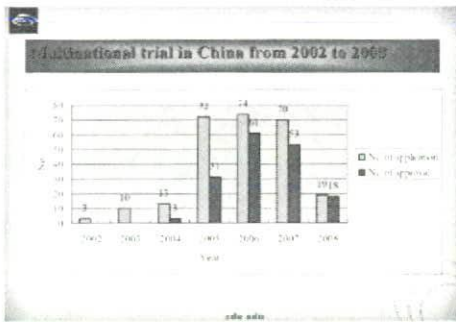
1. 国際共同臨床試験の実施件数、実施施設数共に増加
2. 中国市場への架け橋として、中国での臨床試験の架け橋として重要である
3. 英文で全てが可能であり、短期間に、企業の意図した試験が可能である
4. 比較的早期の試験、POC試験、Phase I、IIIに向いている
5. PI主導のINDが可能であり、POC試験等が可能である

53

## China



## IND Submission of Multinational Trials (China)



Reference: <http://www2.convention.co.jp/eaprs2008ph/ja/agenda/>

55

## アジアでの国際共同治験（中国）

1. 中国で実施されたプラセボ比較試験がThe New England Journal of Medicine等に発表されている
2. 市場規模が大きく、今後の発展性は期待できる
3. 多くの症例数をエントリーする試験では威力を発揮できる
4. INDプロセス等において、時間が必要である
5. 他の国での臨床成績がない場合には難しい(輸入新薬の場合)
6. 血液サンプルの輸出が困難である

56

## 中国GCPの変遷

### GCP

- 1998年にICH E4に準じて作成され、
- 1999年に施行、2003年9月に更新
- 2001年に薬事法が改定
- 2002年に薬品登録管理法が改定

### State Food and Drug Administration (SFDA).

All of clinical trials will be administered under correlative national law, regulations and GCP.

57

- 事務所所在地 上海、北京、広州
- 施設実績 北京、上海、広州、西安、済南、瀋陽、福州、...



58

## Clinical Environment in China

1. Only SFDA accredited sites can conduct the clinical study
2. Patient pool is expected.
3. IND review process is about 10-12 months
4. Blood sample exportation is still restricted
5. Medical chart is Chinese basis
6. Market demand in the future is expected from Global Pharma

59

## 石油時代からシステムの時代



掘り出す時代から  
生み出す時代へ

60