

治験と臨床研究の課題

◆治験と臨床研究の統一

米国ではIND制度(investigational New Drug)が存在する。

◆ガイドライン、指針などの新たな法律への統一
厚労省内の各局から多くの指針が乱立している。

◆国際共同治験への参画

国内での開発費の高騰などで、日本が国際治験から取り残されている。

47

本日の内容

1. 治験、臨床研究に関して

2. 探索医療センターの活動

臨床研究、臨床試験、治験の違いは？

臨床研究

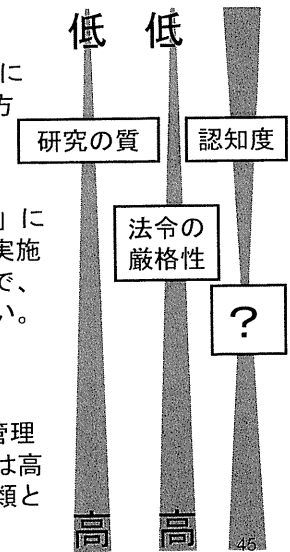
「臨床研究に関する倫理指針」に従う。内容的にそれ程厳しいルールではないため、基本的な考え方を守って研究する範囲があれば、問題ない。

臨床試験

臨床研究と同様に「臨床研究に関する倫理指針」に従う。完成度の高いプロトコルに沿って試験が実施されるものであるが、倫理指針に基づいているので、プロトコルなどの変更は随時可能で自由度は高い。ただし、試験としての質は高く評価されない。

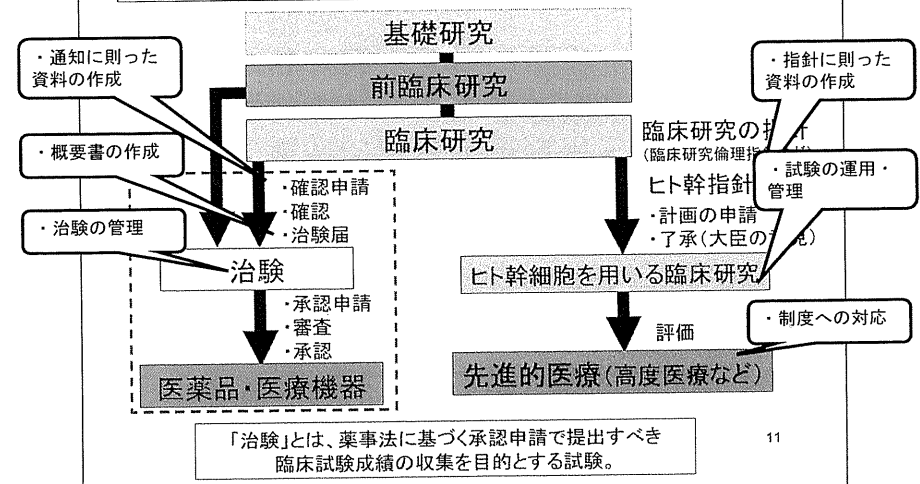
治験

「薬事法」、「GCP」などに従う。規制当局の管理下にて進む。プロトコルなど変更は不可。結果は高い評価をうけることができ、医薬品の承認申請書類として使用可能。



46

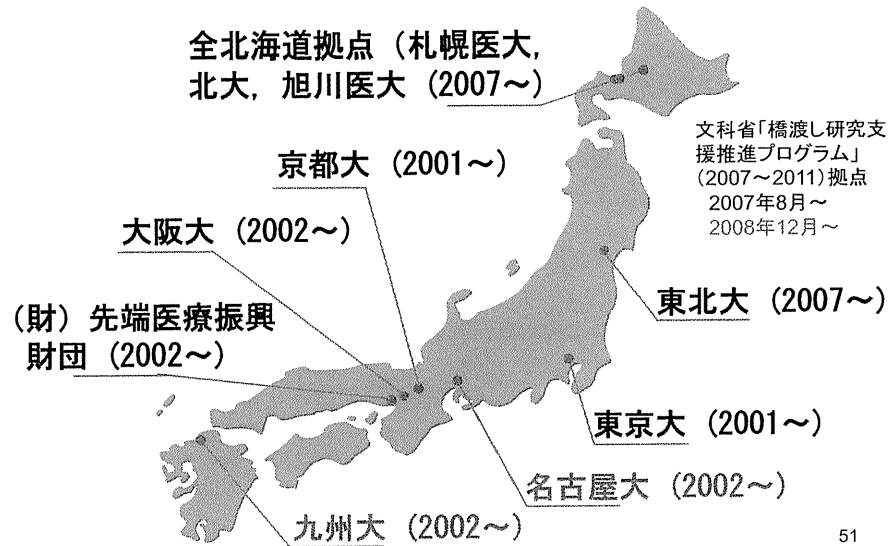
再生医療/細胞・組織加工製品の実用化への方向性



11

出典：再生医療/細胞・組織加工製品実用化のための薬事講習会 資料（PMDA主催、2009年8月24日）

国内のトランスレーショナルリサーチの拠点



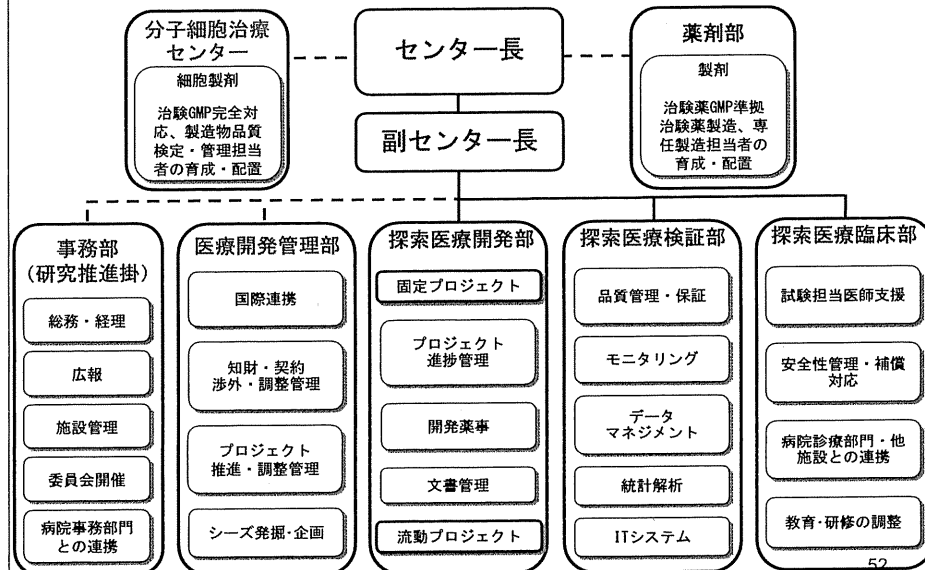
京都大学医学部附属病院 探索医療センターの基本理念

- 一貫した総合的な開発研究
基礎研究 → 臨床応用

探索医療センター (2001年設立)

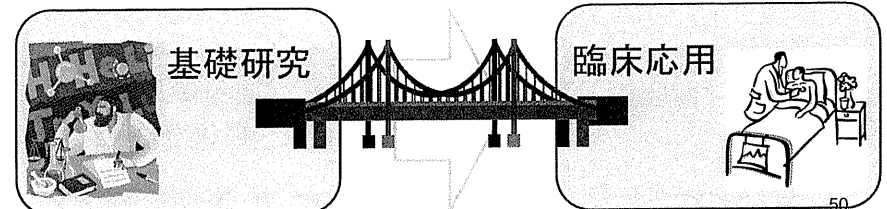
- 探索型研究
 - ◆ 既存の枠を越えた横断的研究
 - ◆ 若手のオリジナリティーを
 - ◆ 全国拠点

トランスレーショナルリサーチ (TR) の拠点体制



トランスレーショナルリサーチ (TR、探索医療) とは

- 患者さんにおける診断、治療、予防の改善・向上をめざしてすすめる。
- 臨床開発 (単なる研究ではなく事業と捉えるべきもの) である。
- 臨床研究者、生物統計家、研究薬剤師、研究看護師、データマネージャー、システムエンジニアらのチームによる。



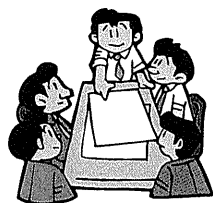
質の高い臨床試験に必要なもの

チームが必要

- ・責任医師、分担医師
- ・プロジェクトマネジャー
- ・統計専門家
- ・データマネジャー
- ・安全情報管理者
- ・記録/文書管理者
- ・臨床試験コーディネータ (CRC)
- ・メディカルライター
- ・契約担当者
- ・製剤担当者 (細胞育成士)

書類が必要

- ・臨床試験実施計画書
- ・説明文書・同意書
- ・概要書
- ・重篤な有害事象対応マニュアル



55

探索医療センターの3部による支援

探索医療開発部

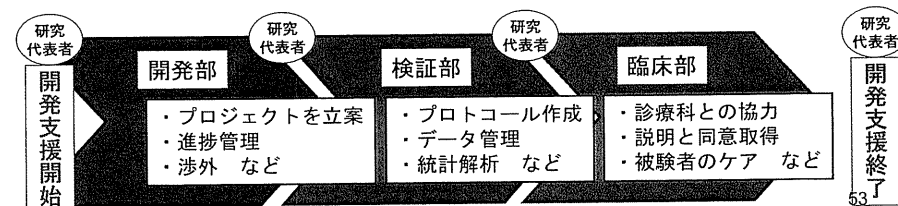
規制当局との折衝、プロジェクトの管理、薬剤部との調整、書類の保管・管理、の支援など。

探索医療検証部

データマネジメント、モニタリング、統計解析、の支援など

探索医療臨床部

被験者の選定、インフォームド・コンセント、試験のスケジュール管理、有害事象報告、の支援など



53

支援シーズ一覧

平成23年10月現在

1. 重症インスリン依存状態糖尿病に対する免疫抑制剤を併用した膵島移植の検討 (細胞治療・免疫抑制剤) → 試験中
2. コラーゲン由来物質などによる新規DDSを用いた治療法の開発 (下肢血管新生) (院内製造DDS) → 試験中
3. 骨髄間葉系幹細胞を用いた難治性骨壊死疾患に対する新規治療法の開発 (細胞治療) → 試験中
4. 自家培養真皮を用いた皮膚難治性潰瘍に対する創床形成療法の有効性に関する臨床試験 (細胞治療) → 試験終了
5. 新規アシル化ペプチド、グレリンの臨床応用に関する探索研究 → 試験終了
6. 全身性脂肪萎縮症に対するレプチン補償療法臨床試験 → 試験中
8. 自己白血病細胞を貪食した樹状細胞による急性骨髄性白血病に対する細胞免疫療法 (臨床第Ⅰ相/前期第Ⅱ相試験) (細胞治療) → 試験終了
10. チタン人工骨による腰椎骨折治療 → 試験終了
11. 難治性皮膚潰瘍を対象とした新規医療基材と線維芽細胞増殖因子との併用による創傷治療 → 試験終了作業中
12. 「 δ 型T細胞を標的とした癌免疫療法の開発 → 高度医療評価承認、先進医療承認

56

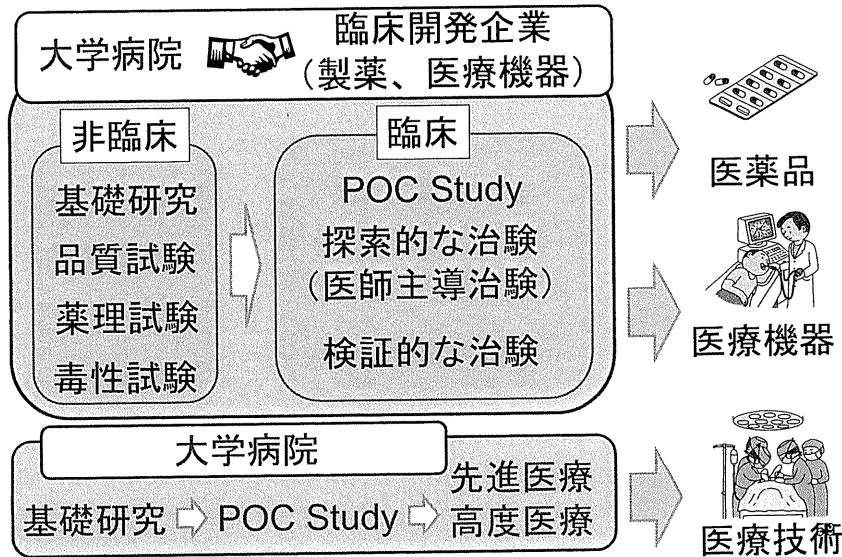
探索医療センターの支援する臨床試験

1. 流動プロジェクト (基礎研究から臨床応用までの支援)
2. 医師主導治験
3. 高度医療評価制度・先進医療に関する臨床試験
4. 幹細胞臨床研究指針に則った臨床試験
5. その他の院内の臨床試験



54

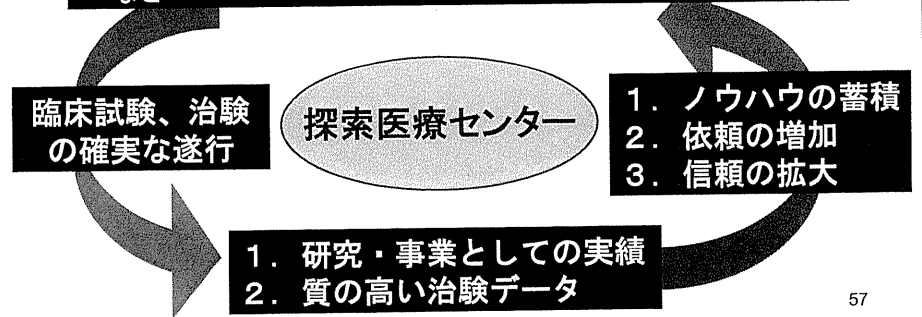
京都大学病院探索医療センターが 目指す臨床開発



京大医探索セ開

探索医療センターの役割

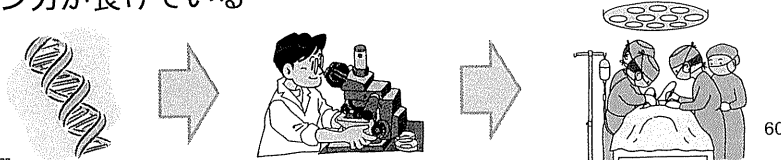
- ・ 臨床研究、臨床試験の治療（実用化）に向けてのプラン作り。
- ・ 実施可能な試験計画の作成。
- ・ 関係部署との交渉、支援・協力体制の構築。
- ・ 臨床試験、治験の実施期間中における進捗管理。
- ・ 有害事象・副作用発生時の対応。
- ・ 診療科・部門を超えた横断的な役割。
- ・ 企業との契約交渉、資金調達など



京大医探索セ開

細胞育成士が期待される能力

- 高度な医療技術である細胞・組織加工製剤の早期に習得することができる。
- 臨床研究の倫理指針やヒト幹指針などを熟知した上で、細胞・組織の品質、出荷基準などを管理ができ、またドキュメント作成ができる。
- 確認申請の際に、規制当局側の内容を理解し、早急な対応ができる。
- 医師をはじめとする医療スタッフとのコミュニケーション力が長けている



京大医探索セ開

60

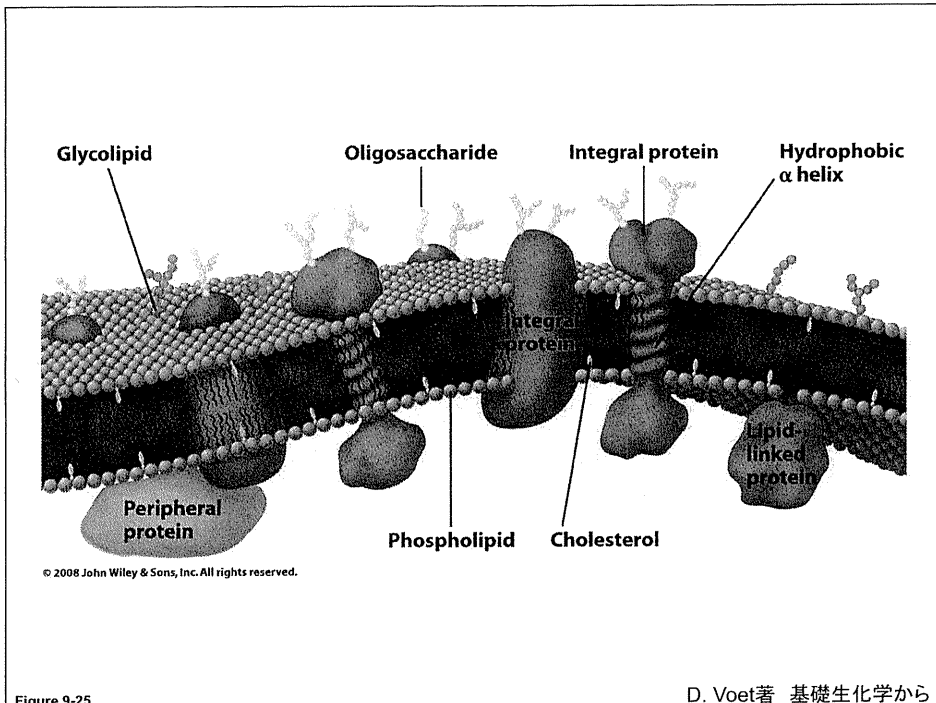
大学病院においてできること

1. Proof of Concept（概念実証、POC）取得のための臨床試験
2. フェーズの浅い段階での探索的治験
3. 先進医療や高度医療などの制度下での臨床試験



京大医探索セ開

58



D. Voet著 基礎生化学から

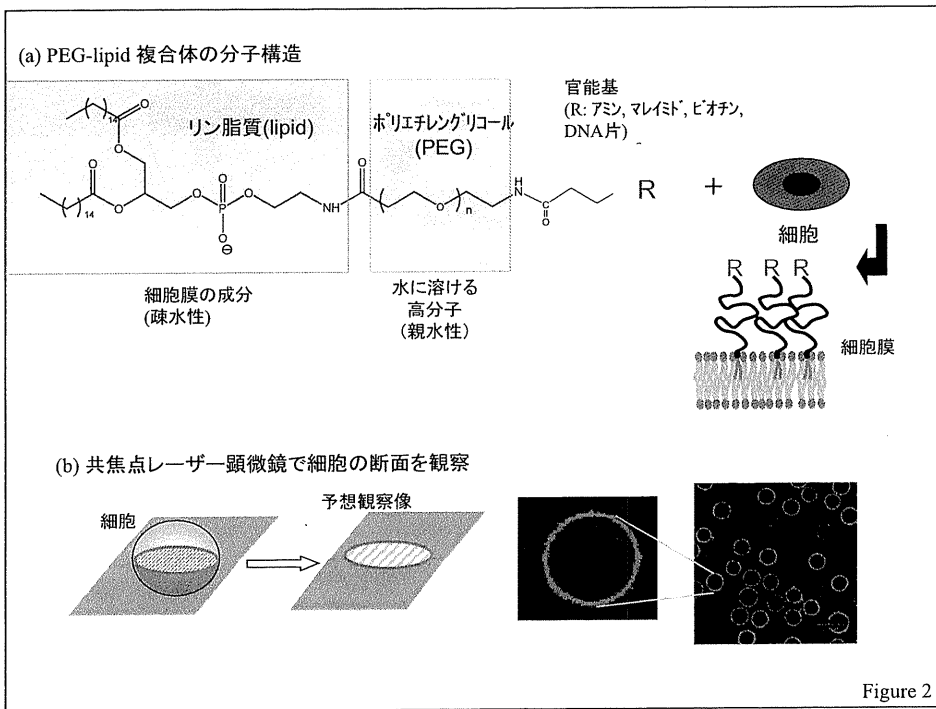
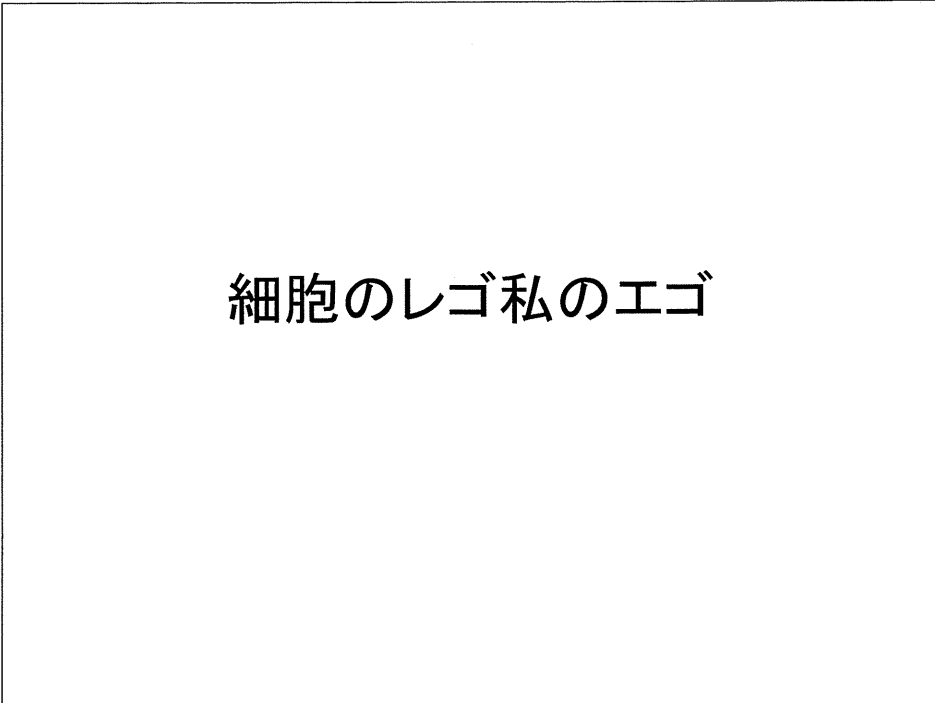
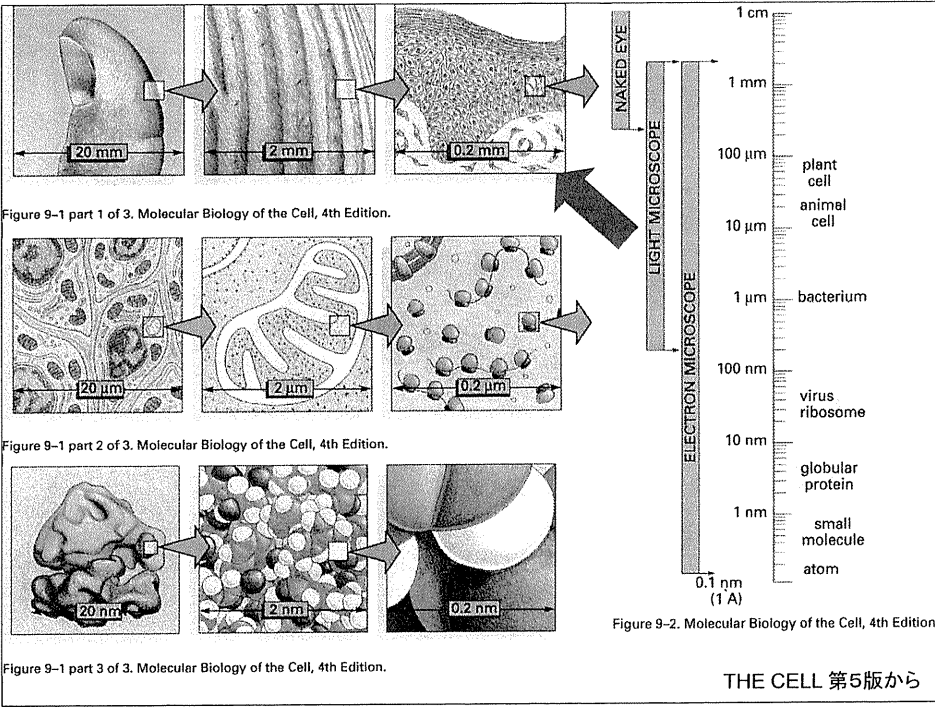
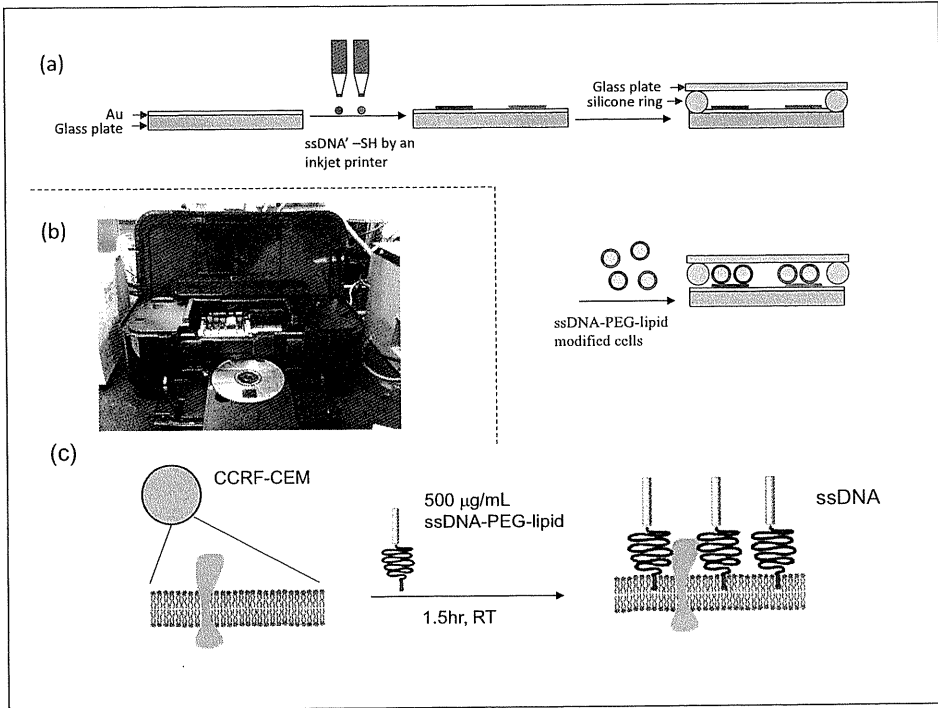
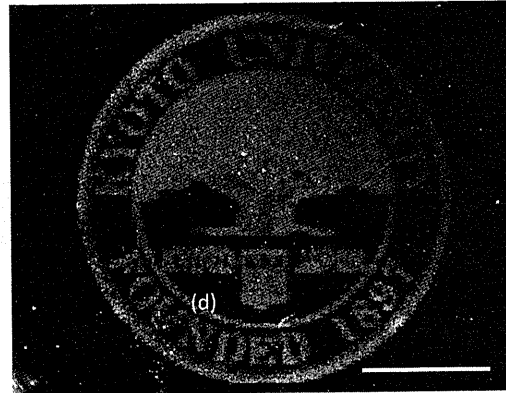
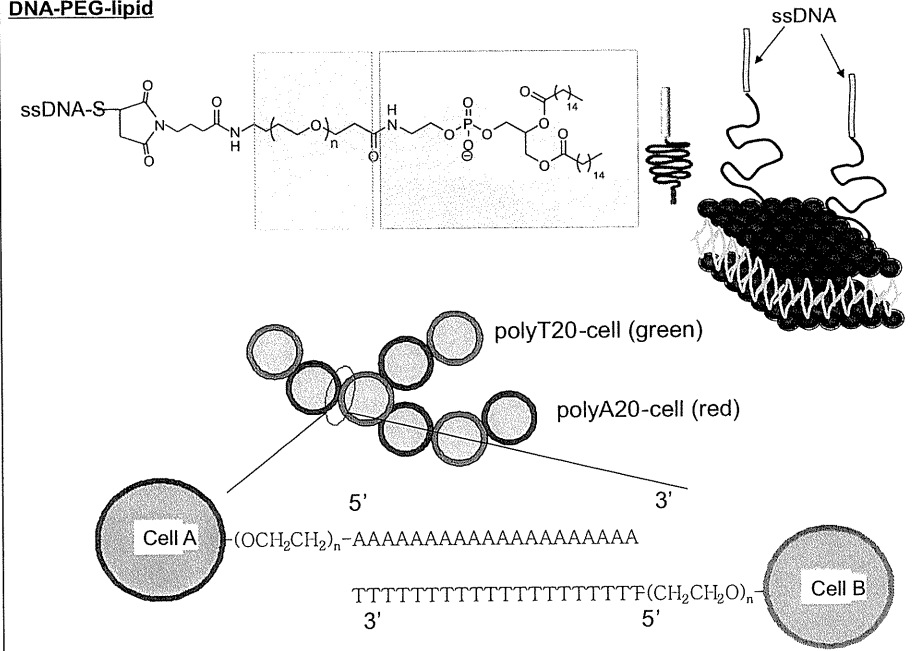


Figure 2

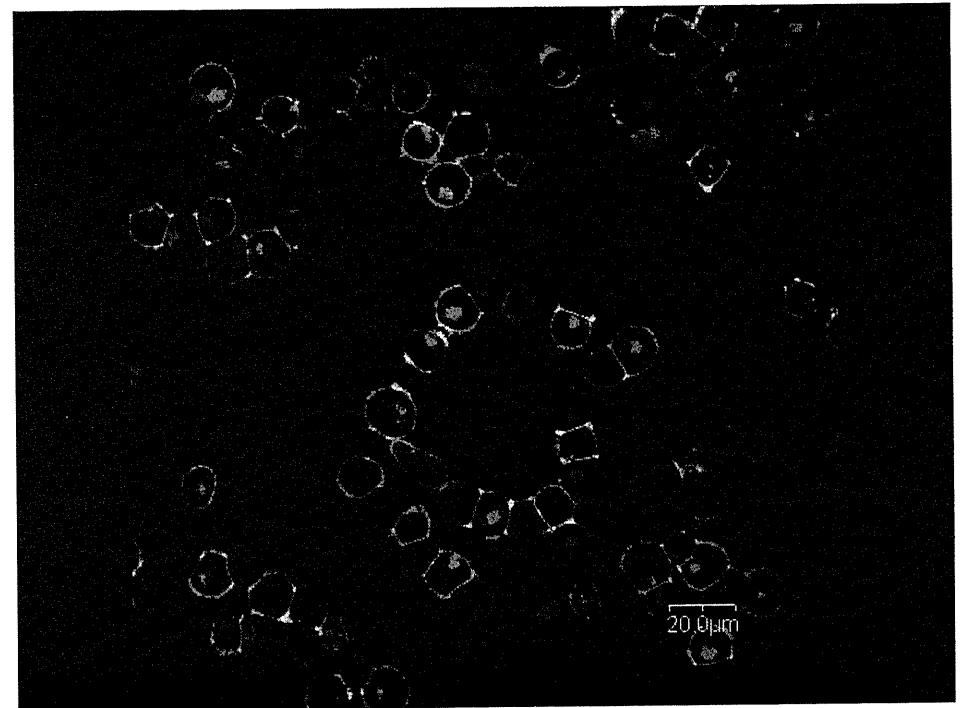




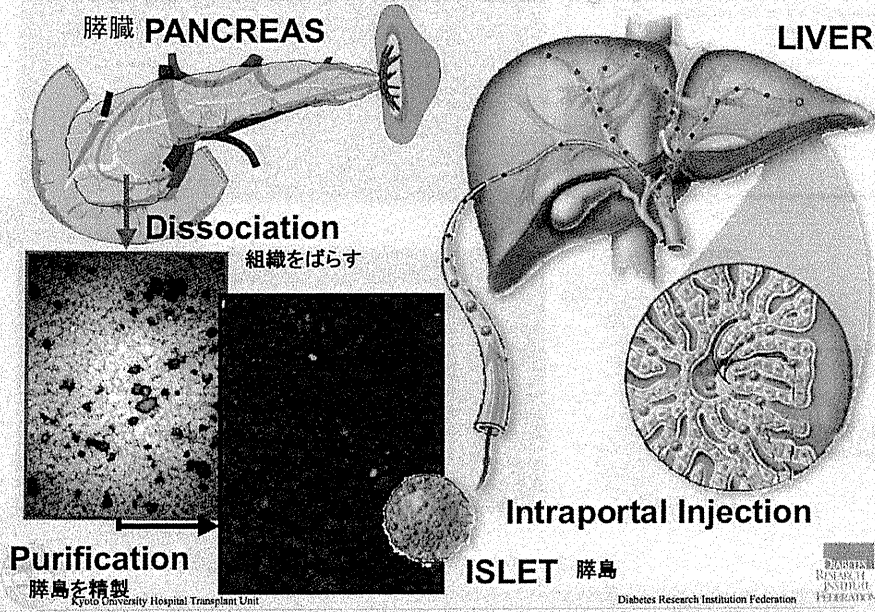
DNA-PEG-lipid



細胞で書いた京大のロゴマーク



Islet Isolation and Transplantation



糖尿病

I型糖尿病(インスリン依存型糖尿病)

インスリンの分泌低下による糖尿病. わが国には5-15万人の患者がいる. 米国においては1-2百万人の患者がいる.

II型糖尿病(インスリン非依存型糖尿病)

主にインスリン抵抗性による糖尿病. わが国には5750-1200万人の患者がいる. 米国では2100万人の患者がいる.

インスリン使用時の問題は、低血糖.

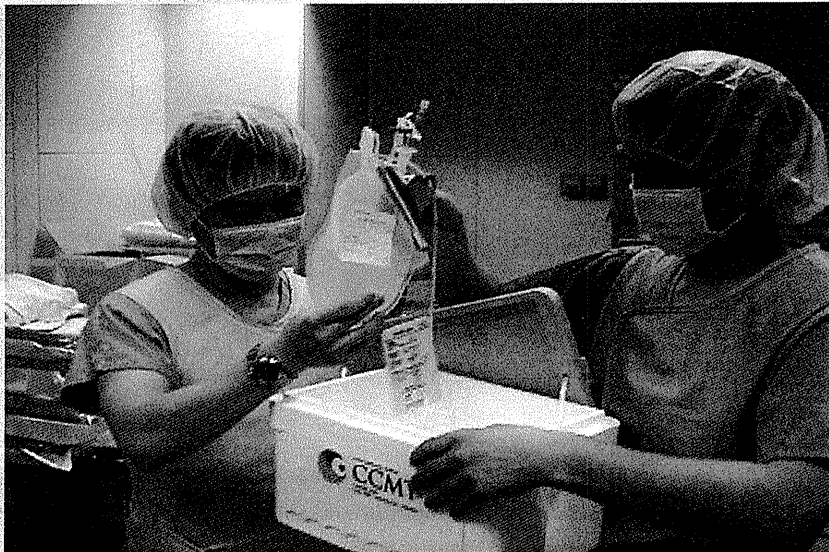
長期の罹患時の合併症は、

Retinopathy → Blindness 失明
Kyoto University Hospital Transplant Unit

Renal failure → Dialysis 透析
Diabetes Research Institution Federation

Neuropathy → Amputation 切断
Diabetes Research Institution Federation

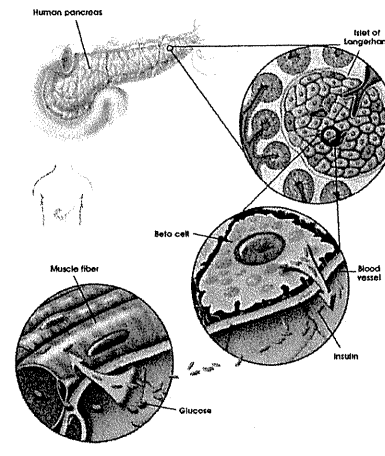
バッグの中に回収された膵島



京大の膵島移植グループ

ランゲルハンス島(膵島)

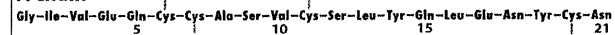
3/27



- ・直径; 50-500 μm in diameter
- ・個数; 約百万個
- ・重量; 1 to 1.5 g

I型糖尿病は、膵島の中のインスリンを分泌するβ-細胞が傷害されて引き起こされる。医師や研究者は膵島を移植する方法を研究している。

A chain



インスリンの一次構造

B chain

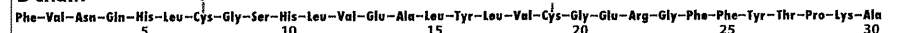
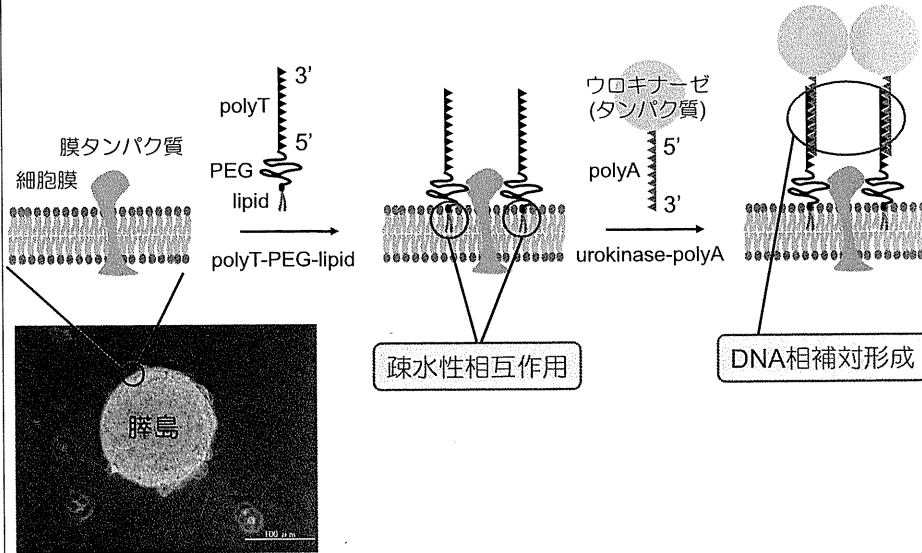


Figure 5-1 Fundamentals of Biochemistry, 2/e © 2006 John Wiley & Sons

膵島表面への酵素の固定化

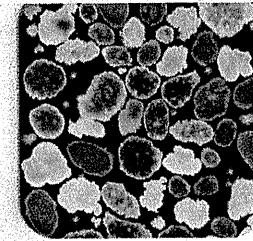
DNA相補対形成を利用したウロキナーゼ固定化方法



膵島移植

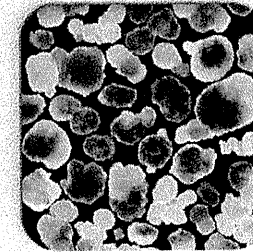
初回移植

膵島
350,400 IE,
5840 IE/kg (wt)



初回移植の 3カ月後に 再度移植

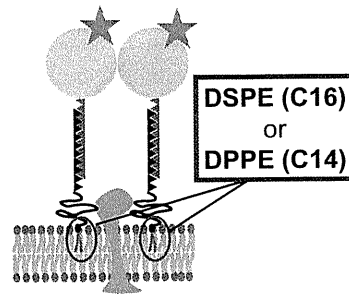
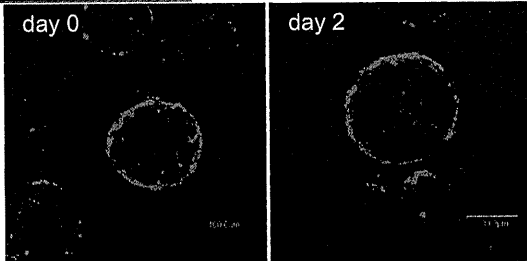
膵島
474,000 IE,
7900 IE/kg (wt)



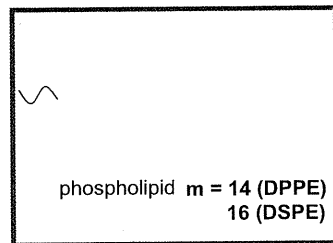
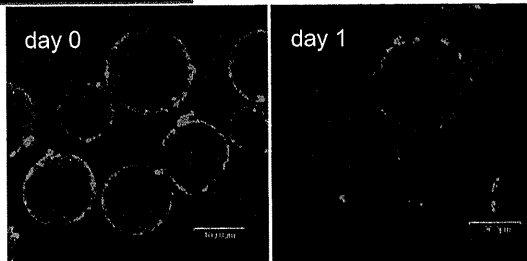
タンパク質固定化能の脂質依存性

polyT-PEG-lipid/polyA-BSA-FITC

PEG-DSPE (C16)

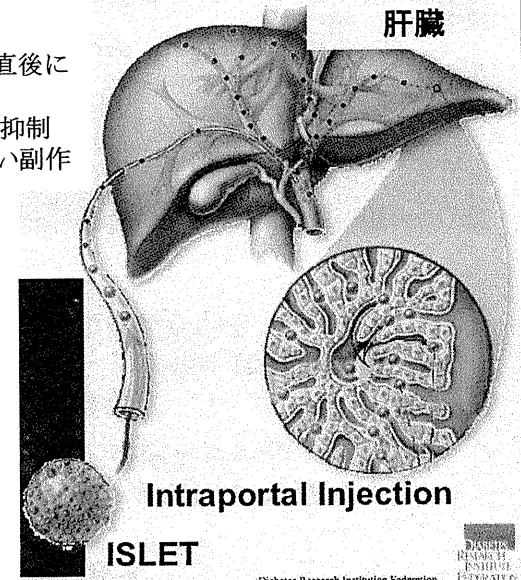
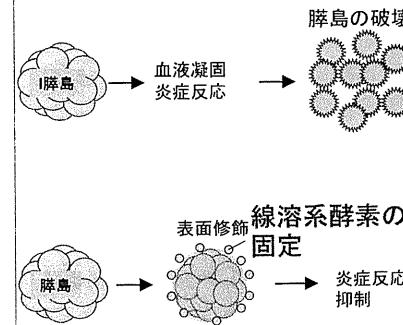


PEG-DPPE (C14)



解決しなければならない問題

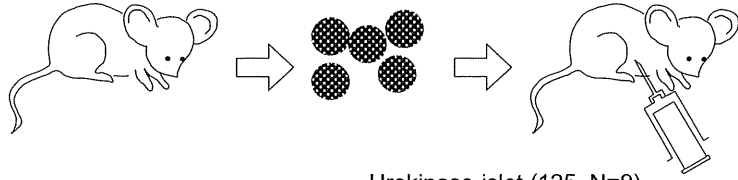
1. 移植した膵島の60-70%が移植直後に死滅。
2. 拒絶反応を防止するため、免疫抑制剤を投与する。免疫抑制剤には強い副作用がある。



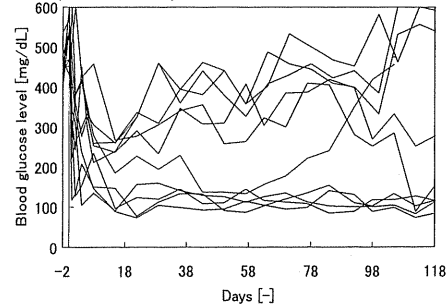
Donor
Balb/c

一卵性双生児間の移植と同じ

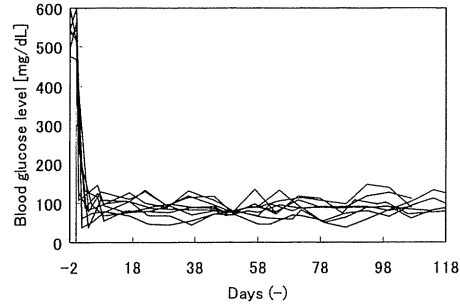
Recipient
Balb/c(STZ)



Islet (125, N=10)



Urokinase-islet (125, N=9)

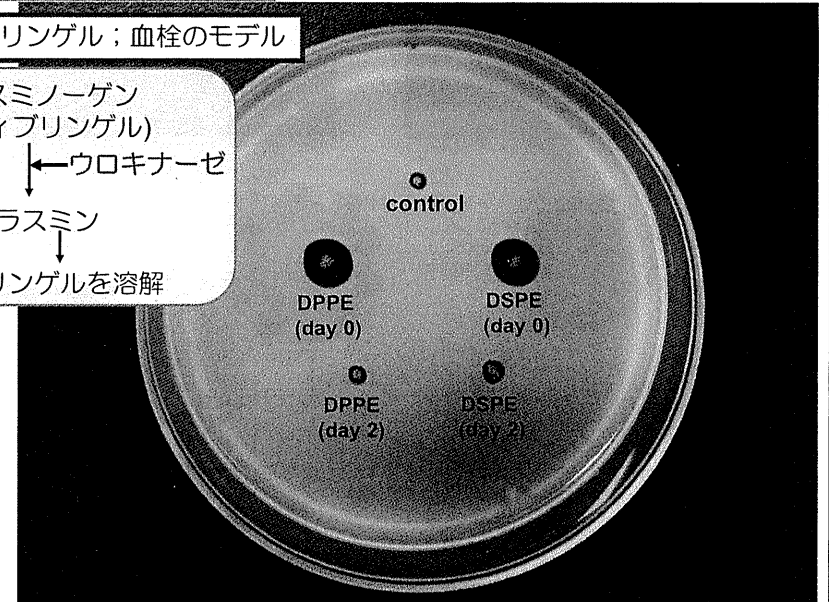


膵島表面のウロキナーゼの血栓溶解活性

フィブリンプレートアッセイ

フィブリンゲル；血栓のモデル

プラスミノゲン
(in フィブリンゲル)
↓ウロキナーゼ
プラスミン
↓
フィブリンゲルを溶解



拒絶反応のコントロール

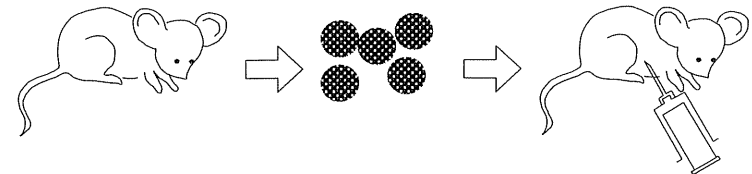
膵島移植

免疫担当細胞、抗体、補体、



Donor
Balb/c

Recipient
Balb/c(STZ)



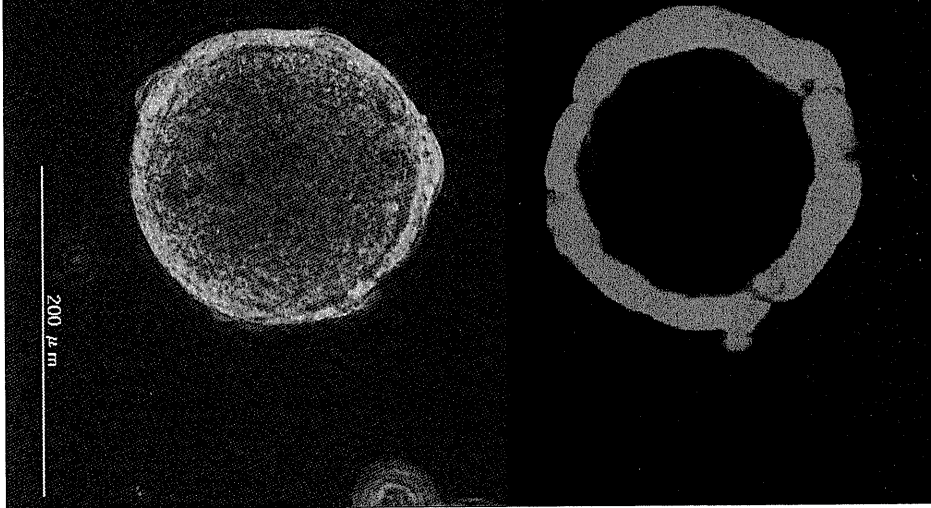
Untreated-islets



Urokinase-islets

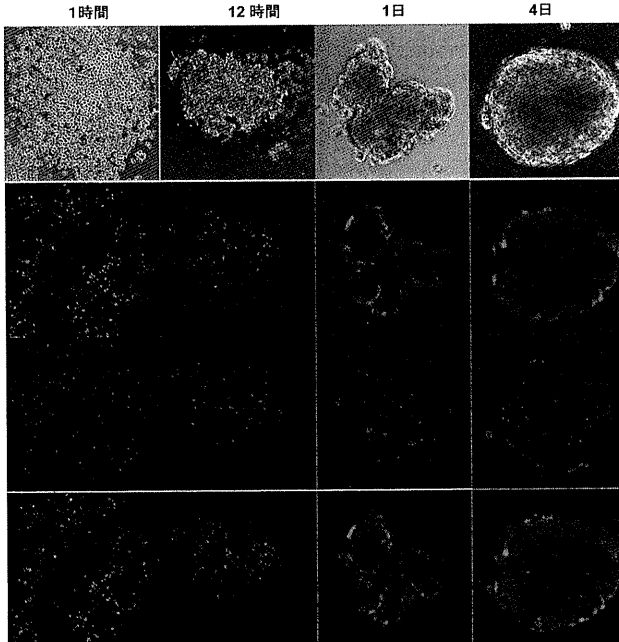
3-D 配列

Islets in an ultra thin membrane



(膵島細胞(緑) + セルトリ細胞(赤))複合体の形成

Hanging drop culture



セルトリ細胞は免疫抑制効果の因子を分泌

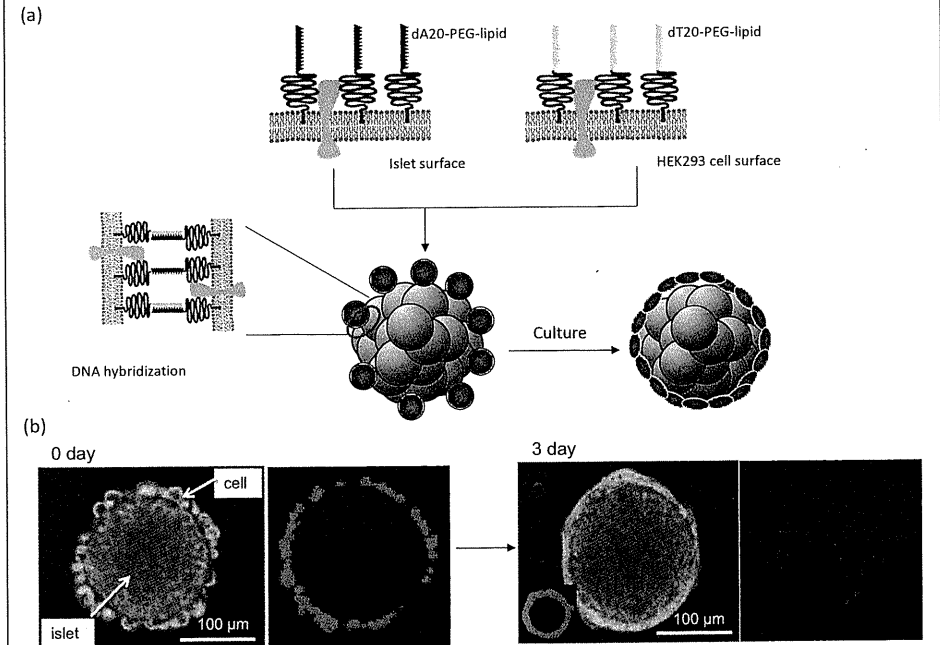
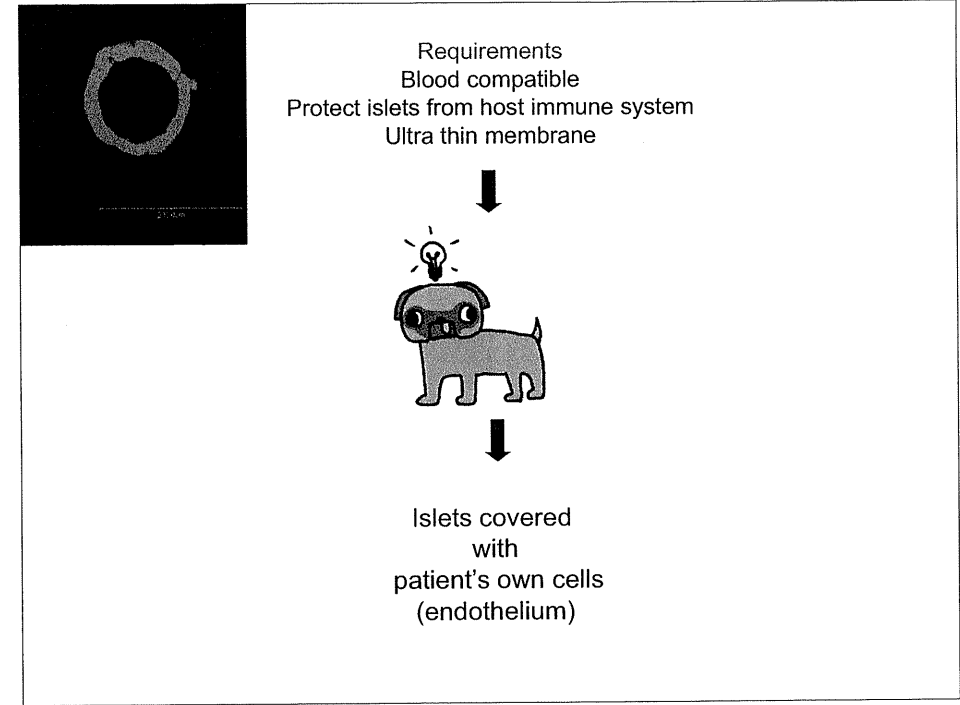
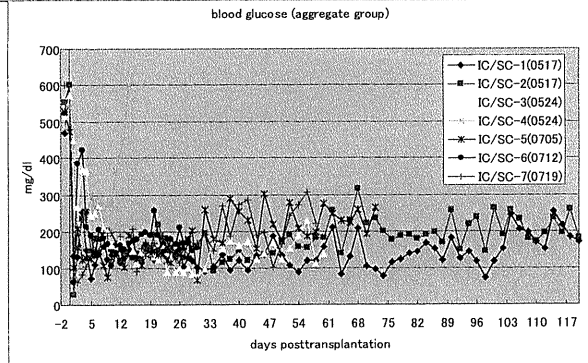
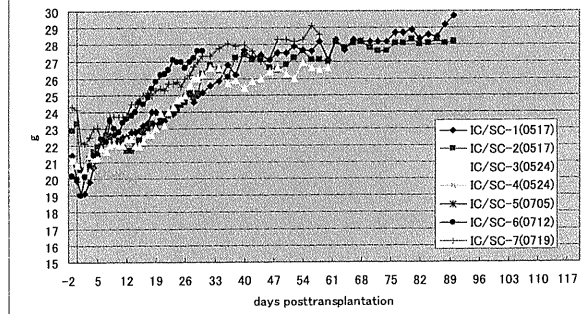


Figure 5

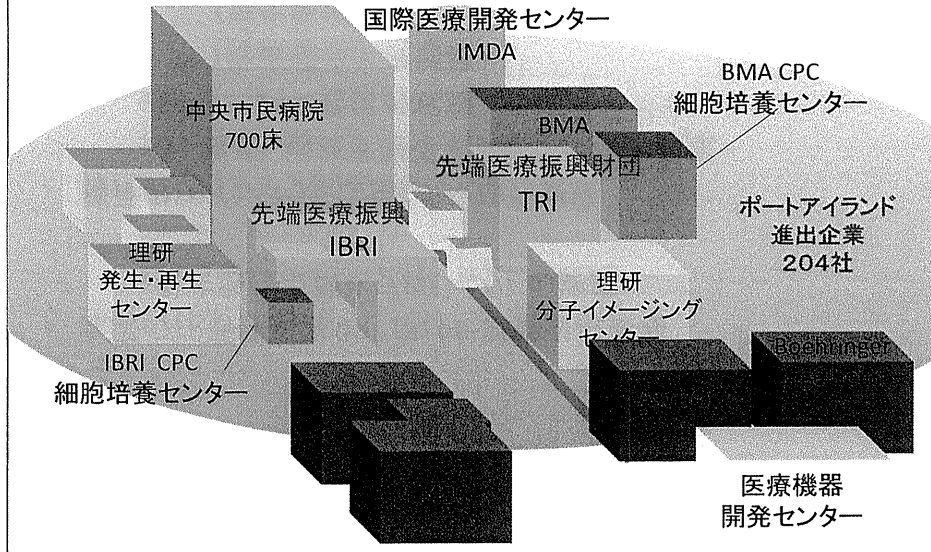
血糖値
(7匹中6匹まで
長期間血糖
値が正常化)



体重



先端医療振興財団を中心とした 橋渡し研究推進拠点のインフラ整備



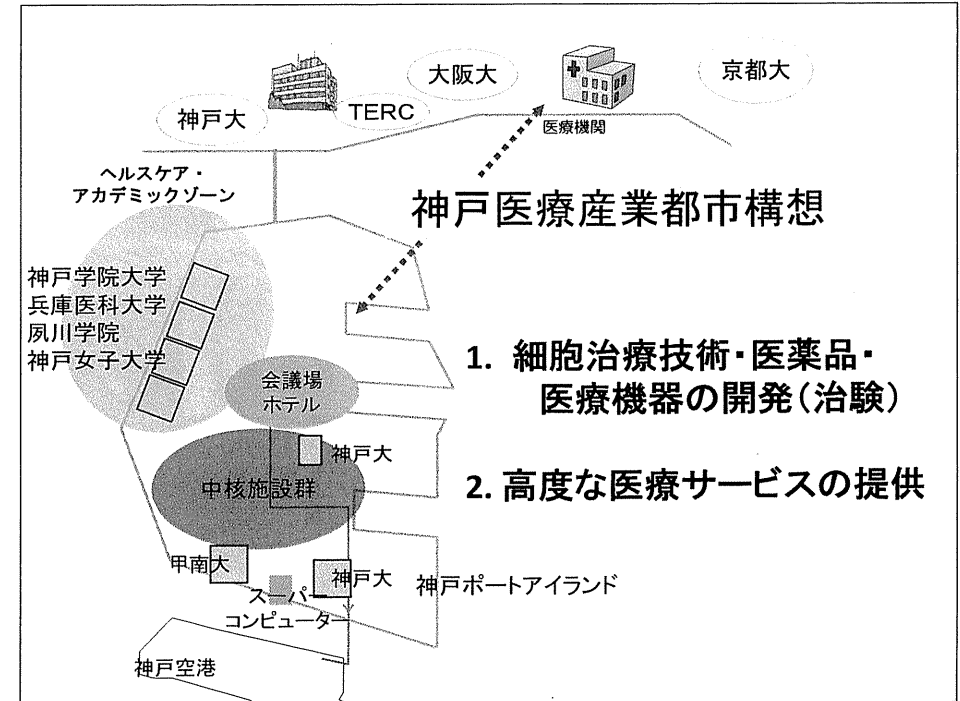
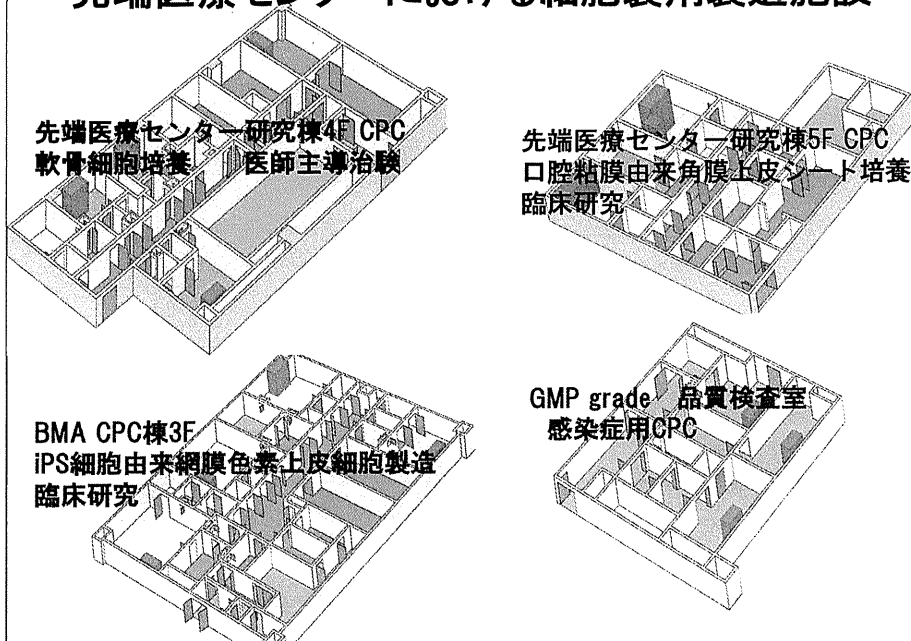
先進医療の産業化・実用化に向けた トランスレーショナルリサーチの推進について

財団法人先端医療振興財団

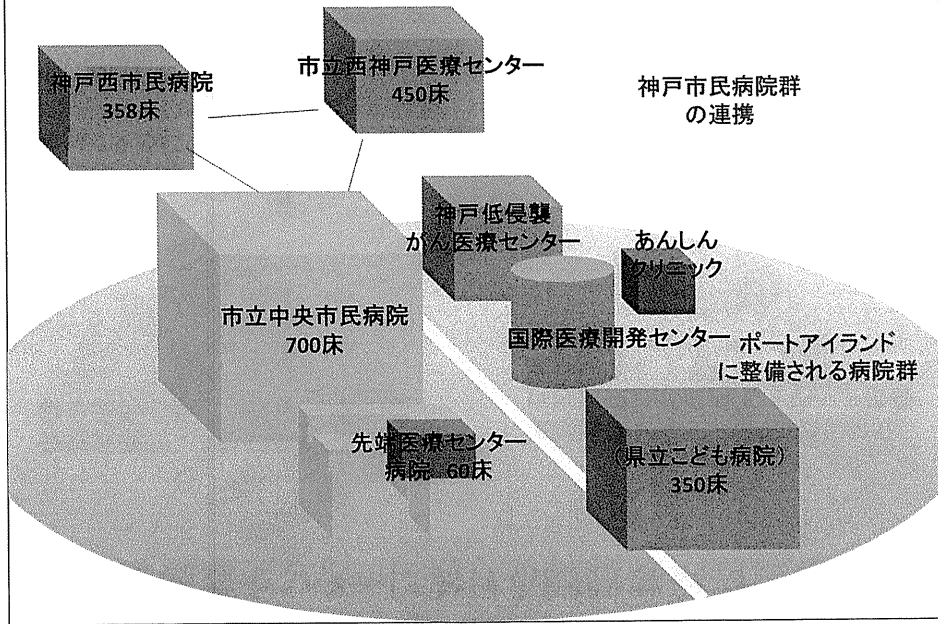


2011年11月

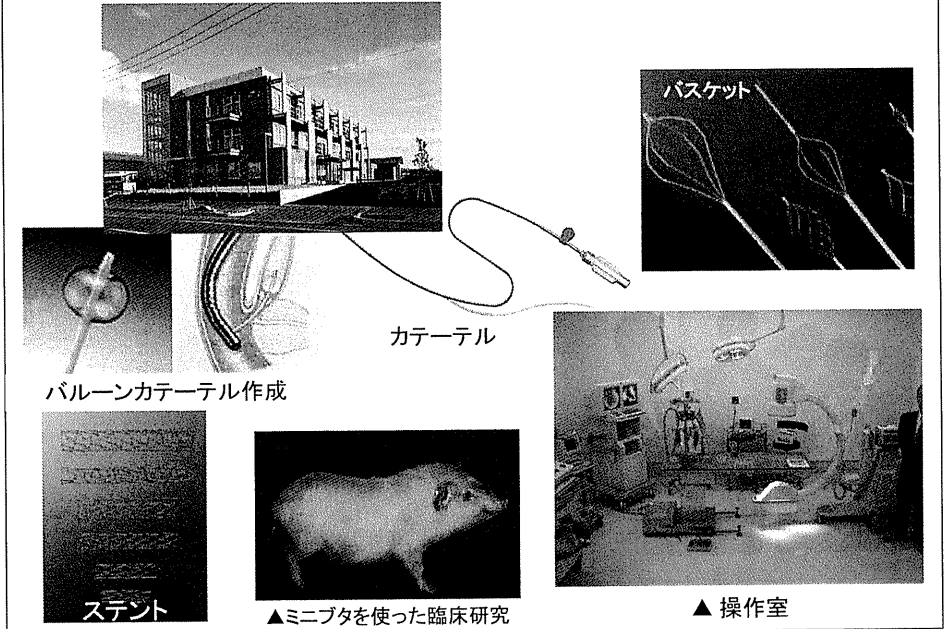
先端医療センターにおける細胞製剤製造施設



神戸における先進医療の診療基盤の拡充



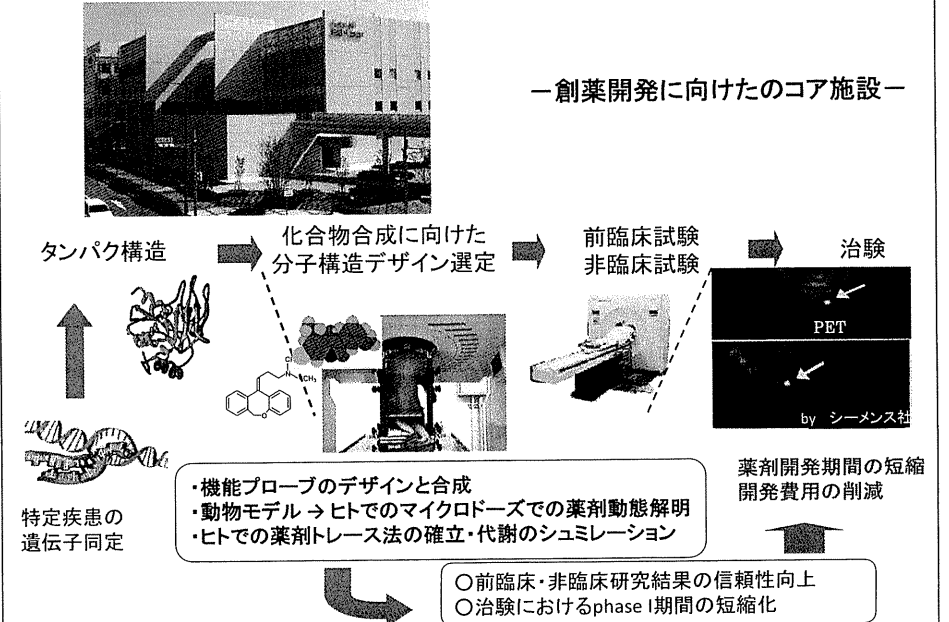
医療機器開発センター MEDDEC



(財)先端医療振興財団の役割

- 全国のTR研究実現化に向けた基盤形成業務
→再生医療実現化プロジェクトの実施
- 神戸のTRインフラを活用した、TRの実施
→1. 橋渡し研究支援推進プロジェクトの実施
→2. スーパー特区の実施
(医療機器開発特区)
(再生医療開発特区)

理研 分子イメージングセンター MIC



プロジェクト事務局の業務概要

- ① 公開シンポジウムの開催
iPS-NWの枠組みを有効活用した、市民対象の公開シンポジウムを開催
- ② 拡大運営委員会の開催
- ③ ワークショップの開催
iPS-NWの枠組みを活用し、より幅広い研究者間の情報交換や意見交換研究交流を推進
- ④ 成果報告会の開催
- ⑤ 情報発信
ホームページの改訂、およびコンテンツの拡充検討
- ⑥ iPS細胞プラットフォームの構築支援
4拠点が中心となって推進されるプラットフォーム構築に関する、連絡・調整、会議開催等の支援実施
- ⑦ iPS細胞ネットワークの活動支援
iPS-NWの活動に関する、本プロジェクト内の連絡・調整等

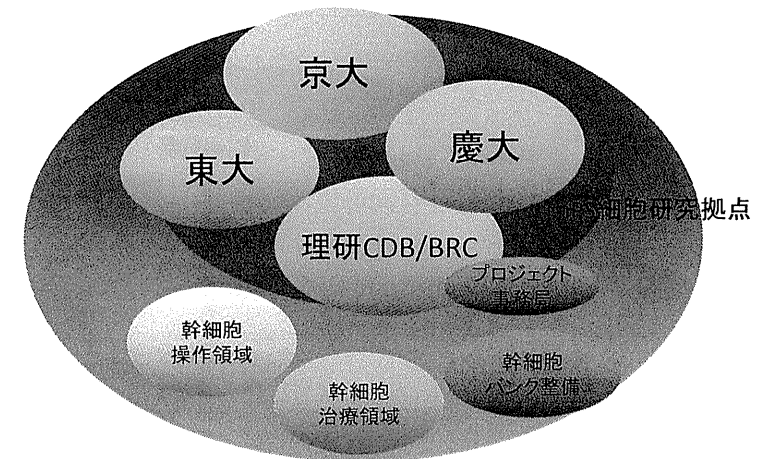
(財)先端医療振興財団の役割

- 全国のTR研究実現化に向けた基盤形成業務
→再生医療実現化プロジェクトの実施
- 神戸のTRインフラを活用した、TRの実施
→1. 橋渡し研究支援推進プロジェクトの実施
→2. スーパー特区の実施
(医療機器開発特区)
(再生医療開発特区)

(財)先端医療振興財団の役割

- 全国のTR研究実現化に向けた基盤形成業務
→再生医療実現化プロジェクトの実施
- 神戸のTRインフラを活用した、TRの実施
→1. 橋渡し研究支援推進プロジェクトの実施
→2. スーパー特区の実施
(医療機器開発特区)
(再生医療開発特区)

再生医療の実現化プロジェクト (第Ⅱ期)



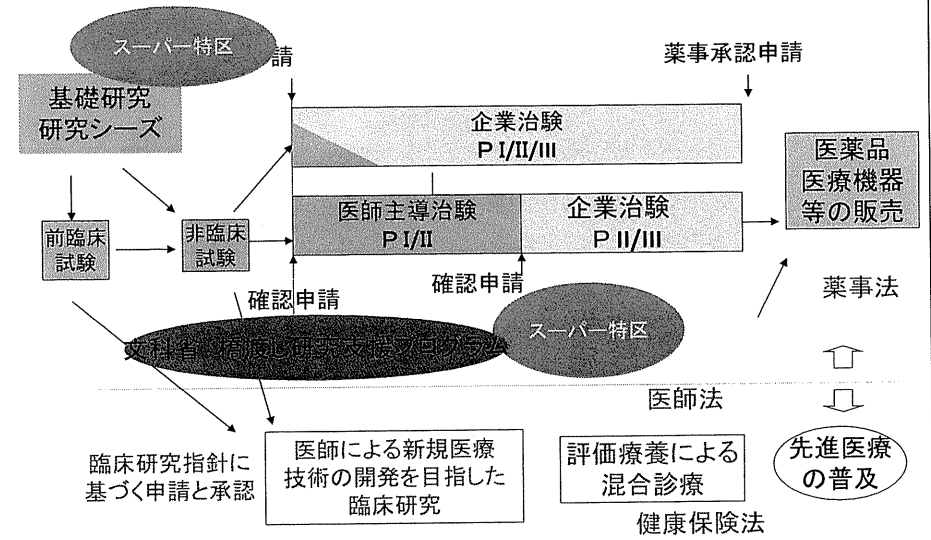
(財)先端医療振興財団が実施している委託事業

シーズ開発一覧

開発支援シーズ一覧(H23年)

シーズ番号 (研究責任者)	シーズ内容	臨床試験形態	TR後の方針	備考
TR2 (川本篤彦)	下肢血管再生治療のための医療機器の治験	医師主導治験	企業治験	医師主導治験終了 (総括報告書作成中)
TR13 (黒田良祐)	培養自己軟骨細胞による外傷性膝軟骨損傷の再生治療	医師主導治験 (薬事戦略相談中)	企業治験	TR3と同一製品、 適応症が異なる
TR9 (木下 茂)	再生医学的手法を用いた角膜疾患治療	臨床研究 (ヒト幹申請中)	高度医療 企業治験	センターCPCIにおける 試験物製造
TR8 (黒田良祐)	自己末梢血由来CD34陽性細胞移植による難治性骨折の治療	臨床研究 (ヒト幹承認)	高度医療	
TR12 (松原 弘明)	自家心臓幹細胞移植を用いた心筋再生医療	臨床研究 (ヒト幹承認)	高度医療	合同シーズ (京都府立医大)
TR3 (黒田良祐)	培養自己軟骨細胞による変形性膝関節症の再生治療	臨床研究 (ヒト幹申請準備中)	高度医療	センターCPCIにおける 試験物製造
TR11 (坂井田 功)	骨髄由来liver repair cell(LR細胞)の開発	非臨床試験	臨床研究	合同シーズ (山口大学)
TR7 (高橋 淳)	ES細胞由来細胞を用いたパーキンソン病治療	非臨床試験	臨床研究	

先端医療振興財団における トランスレーショナルリサーチ - 医師主導治験の実施 -



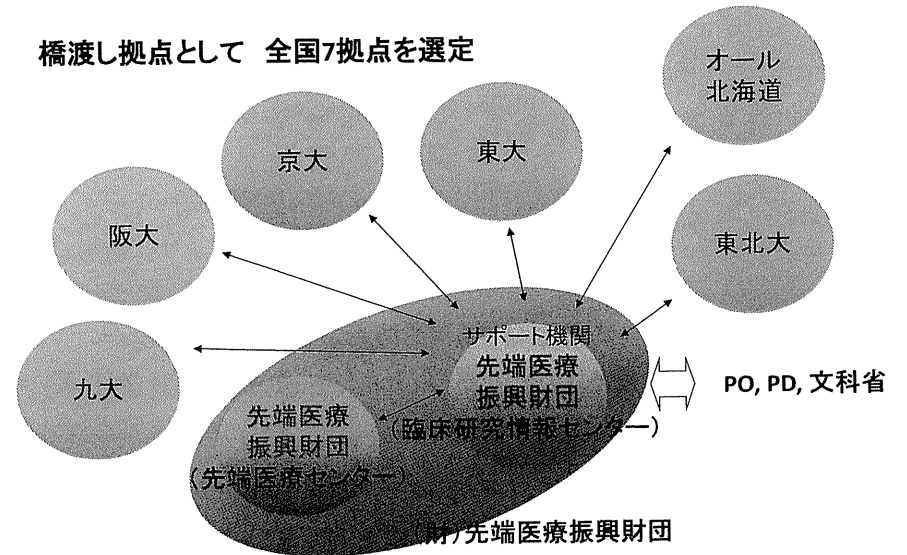
開発中シーズのロードマップ一覧

年度	H19		H20		H21		H22		H23		H24	
	10-3	4-9	10-3	4-9	10-3	4-9	10-3	4-6	7-9	10-12	1-3	4-9
TR2 (下肢虚血)	治験準備				医師主導治験					治験準備		企業治験
TR13 (軟骨損傷)		非臨床試験					確認申請	薬事戦略相談	治験準備			医師主導治験
TR9 (角膜)		臨床試験準備(プロトコル作成等)			製造バリデーション		ヒト幹細胞申請			臨床研究		高度医療/治験
TR8 (偽関節)	非臨床試験		ヒト幹細胞申請				臨床研究					高度医療
TR12 (心不全)				ヒト幹細胞申請承認		臨床試験準備		臨床研究				高度医療
TR3 (OA)		非臨床試験				ヒト幹細胞申請(含準備)		臨床試験準備		臨床研究		
TR11 (肝硬変)							非臨床試験					ヒト幹細胞申請
TR7 (パーキンソン病)		非臨床試験プロトコル作成、非臨床試験(GMP非準拠)										非臨床試験(GMP準拠)

橋渡し研究支援プログラム

文科省 2007-2012

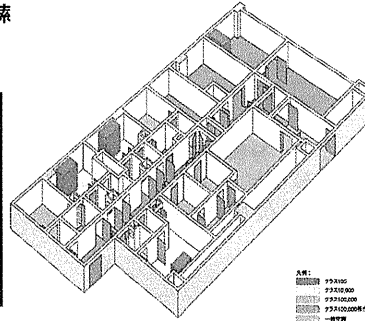
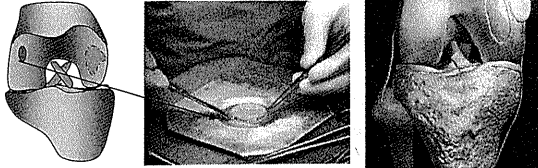
橋渡し拠点として 全国7拠点を選定



TR13 自己軟骨細胞による膝関節軟骨損傷の再生治療

試験物の名称: 自己膝関節軟骨細胞含有コラーゲンマトリックス(ケース)
 対象疾患: 限局性の膝関節軟骨損傷
 プロジェクトの「出口」: 医師主導治験の実施(探索)

健康部位から
 バイオプシーで
 自己軟骨細胞採取



ケースの治療概念図

外傷性膝軟骨症5例
 限局性OA5例の

臨床データ+製造所としての製造データの移譲

治験届

医師主導治験開始

2012年1月

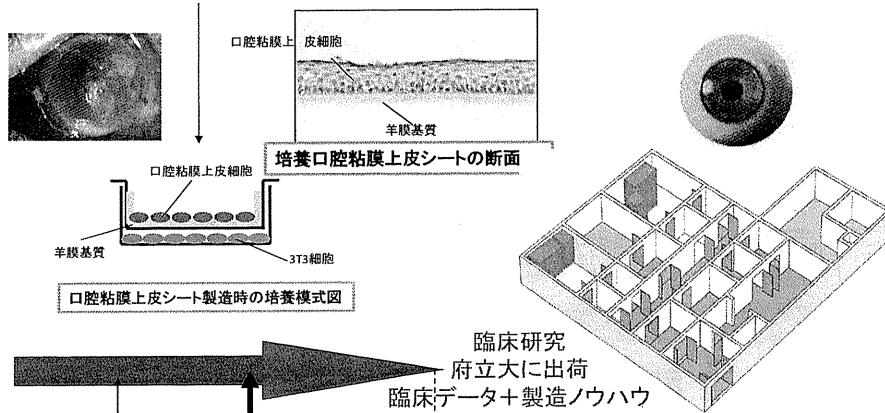
2012年3月

2013年3月

企業治験

TR9 再生医学的手法を用いた角膜疾患治療

口腔粘膜組織(京都府立医大との共同研究)



臨床研究
 府立大に出荷
 臨床データ+製造ノウハウ

幹細胞指針申請

臨床研究開始

2011年10月

2012年3月

2014年

企業治験

ネットワークにより実施中・予定の臨床試験・臨床研究

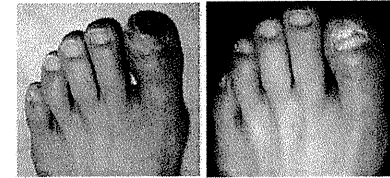
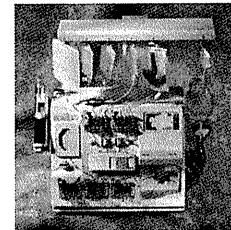
赤字: 幹細胞指針適合臨床研究

1. 心筋幹細胞による心筋再生 5例
 京都府立医科大学(循環器内科)・旭川医科大学(心血管再生・先端医療開発講座)・先端医療センター
2. 角膜再生
 京都府立医科大(眼科学教室)・神戸中央市民病院・先端医療センター
3. 心原性脳梗塞
 国立循環器病研究センター(脳神経内科)・神戸中央市民病院・先端医療センター
4. 鼓膜再生
 北野病院(耳鼻咽喉科)・神戸中央市民病院・先端医療センター
5. 下肢虚血細胞治療
 神戸中央市民病院(循環器内科)・先端医療センター

TR2 下肢血管再生治療のための医療機器

(CD34陽性細胞磁気分離装置)の治験

- ・試験物の名称: アイソレックス(Baxter Healthcare Corporation社製)
 Isolex 300i version 2.5 CD34陽性細胞磁気分離装置
- ・対象疾患: 慢性重症下肢虚血



医師主導治験開始

2009年6月

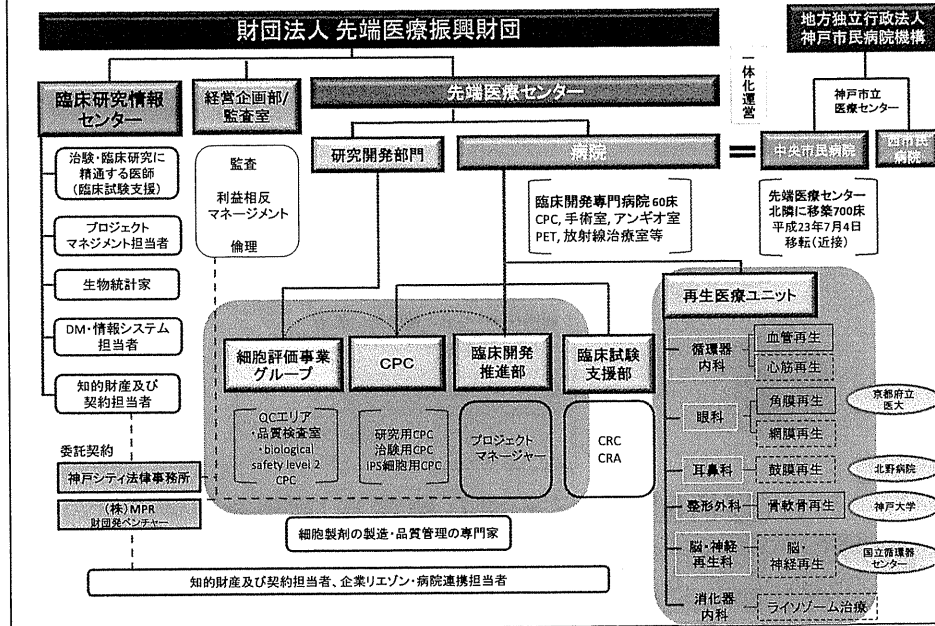
医師主導治験終了

2011年12月

2012年

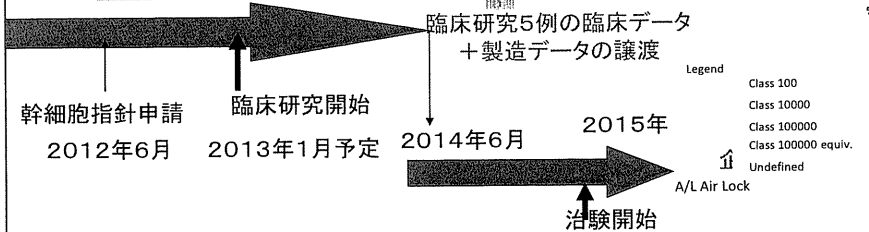
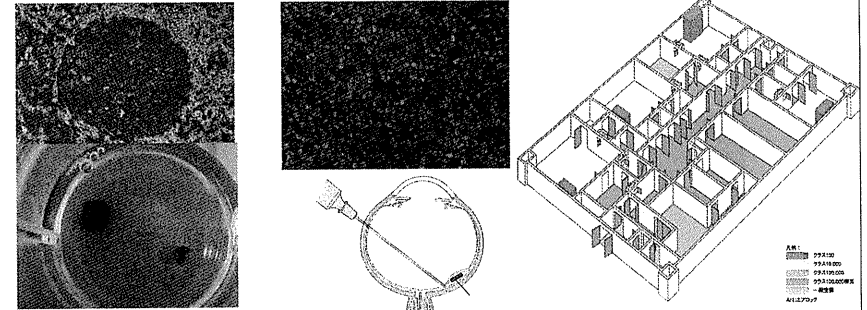
企業治験

先端医療振興財団における臨床試験実施体制

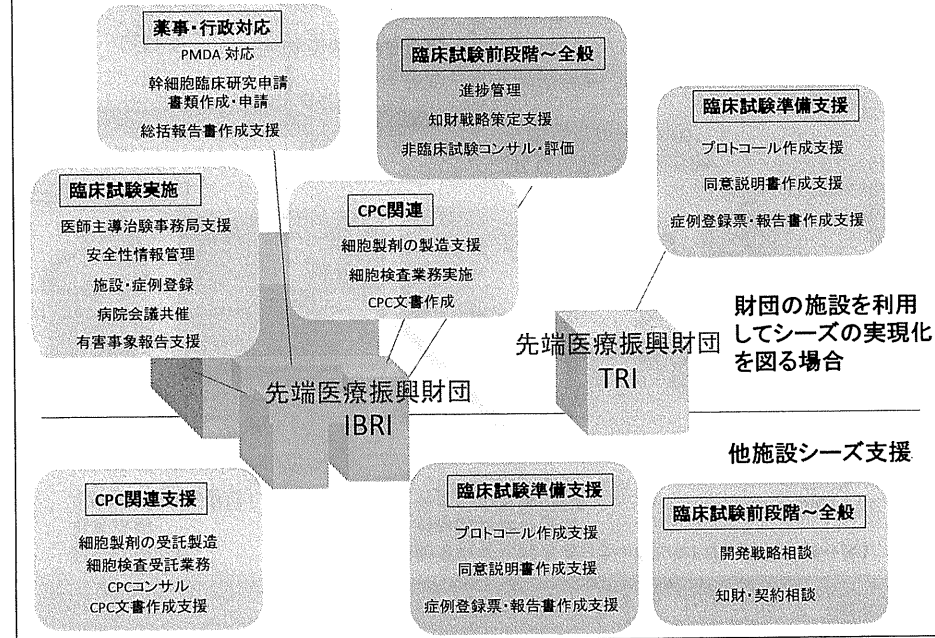


ヒトiPS細胞を用いた網膜再生治療

幹細胞指針適合臨床研究→企業治験 (PI:理研高橋正代先生)



TR拠点の支援メニュー



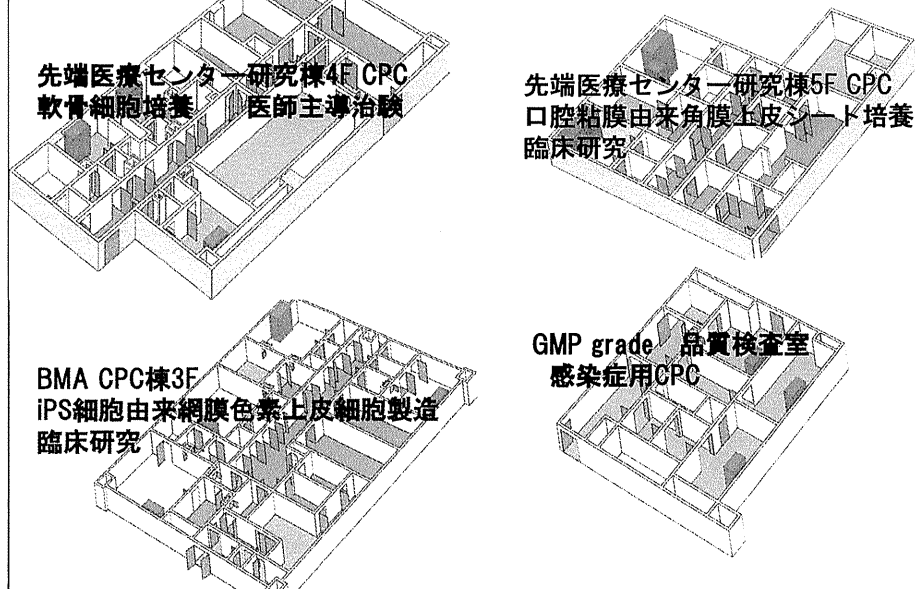
先端医療振興財団におけるCPC業務



CPCコンサルの概要

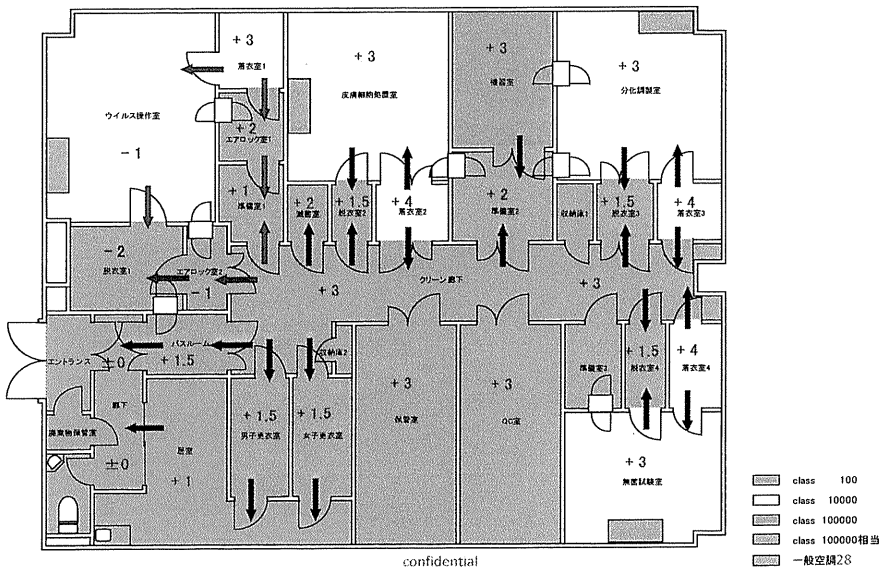
1. CPC施設設計支援
2. CPC文書作成支援 (衛生・製造・品質)
3. CPC施設運営・保守コンサル
4. CPC要員の教育実施

先端医療センターにおける細胞製剤製造の 維持管理・細胞製造・品質検査

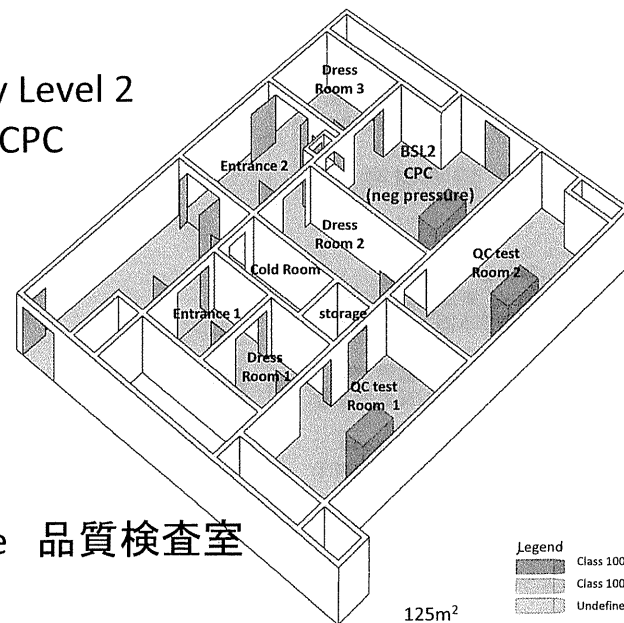


1. CPC設備設計支援

差圧・気流による細胞製剤の封じこめ [CPC内気流方向図(例)]-



Bio Safety Level 2 (BSL2) 用CPC



GMP grade 品質検査室

125m²

2. CPC GMP文書作成支援

- ①衛生関連:作成
- ②製造・品質関連:作成支援

CPC管理規程

製品標準書

製造管理基準書

品質管理基準書

衛生管理基準書

自己点検・教育訓練

クレーム処理・文書管理

バリテーション その他

製造方法・衛生管理方法

試験検査方法・規格書

製造指図書・(各々)記録書

清掃記録・環境測定記録

バリテーション記録 他 テータ



3. CPC施設/運用コンサルティング

- ①施設に関する助言
ex.レイアウト, 材質, 空調関連 その他
- ②機器整備に関する助言
ex. 機器配置, バリテーションその他
- ③運用管理に関する助言
ex. 入退室方法, チェックリスト整備,
衛生管理 その他

4. 教育訓練

- ①GMPやCPCに関する教育資料提供
- ②財団内施設での実地教育
2日間カリキュラム設定



confidential



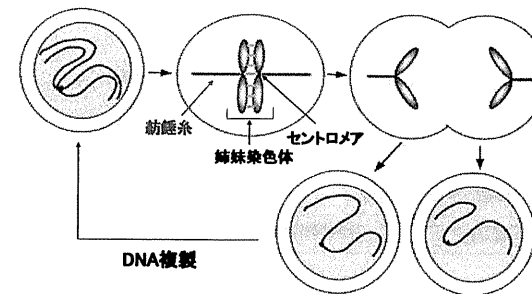
ウイルス抗原・がん抗原に特異的な
T細胞を用いた細胞療法

神田 輝
愛知県がんセンター研究所・腫瘍ウイルス学部

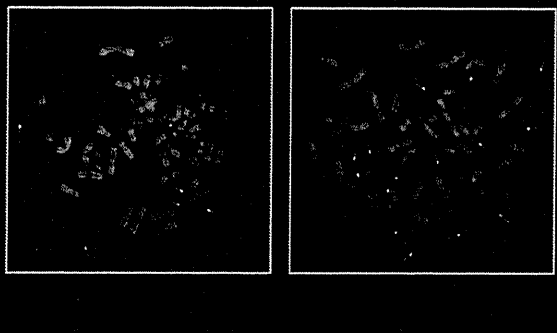
本日の話の概要

- ・ 私がEBウイルス研究をはじめたきっかけ
- ・ EBウイルス抗原特異的なT細胞を用いたEBウイルス関連リンパ増殖法の細胞療法
- ・ がん抗原を標的とする細胞療法

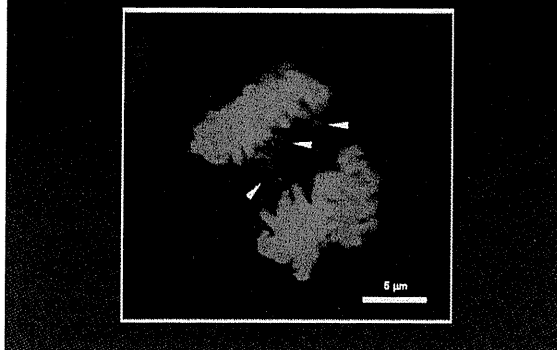
染色体の均等分配



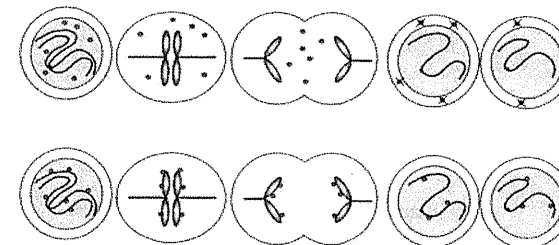
大腸がん細胞染色体標本のdouble minute chromosome (DM)



'Chromosome tethering' 'Chromosome hitch-hiking'
セントロメアを欠く微小染色体の分配様式



染色体に付着することで、核膜崩壊時の脱落を回避できる



Nature Methods 8:462-465 (2011)

Commentary

Stability without a centromere

Michael B. Ecker*
Department of Genetics, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA 94305

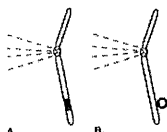


Fig. 1. Double minute chromosomes (DMs) are a type of extrachromosomal DNA that can replicate and segregate in a cell cycle independent of the host chromosome. In the mammalian model of viral genomes and in oncogenic cell genomes such as HPV and EBV, viruses are associated with chromosomes, mediated by a viral protein, to ensure viral maintenance and segregation. The absence of centromeres and the specific size range of double minute chromosomes. Viral genomes are shown in black and host DNA are suggested to be in grey. An arrow in the diagram illustrates down by Liu et al.

パピローマウイルス
EBウイルス
カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス

NATURE METHODS | VOL.8 NO.5 | MAY 2011 | 409

A more efficient method to generate integration-free human iPSC cells

Keisuke Okita¹, Yasuko Matsumura¹, Yoshiko Sato¹, Aki Okada¹, Asuka Morizane^{1,2}, Satoshi Okamoto³, Hyenjong Hong¹, Masato Nakagawa¹, Koji Tanabe¹, Ken-ichi Teruka⁴, Toshiyuki Shibata⁵, Takahiro Kumisada⁴, Masayo Takahashi^{1,3}, Jun Takahashi^{1,2}, Hiroh Saji⁶ & Shinya Yamanaka^{1,7-9}

We report a simple method, using p53 suppression and nontransforming L-Myc, to generate human induced pluripotent stem cells (iPSCs) with episomal plasmid vectors. We generated human iPSCs from multiple donors, including two putative human leukocyte antigen (HLA)-homozygous donors who match ~20% of the Japanese population at major HLA loci; most iPSCs are integrated transgene-free. This method may provide iPSCs suitable for autologous and allogeneic stem-cell therapy in the future.

CIRIA | M&M

2011年4月4日

Ver.1

エピソーマルベクターを用いたヒトiPS細胞樹立方法

京都大学 iPS細胞研究所

本プロトコルは、ヒト線維芽細胞にエピソーマルベクターを用いて初期化因子を導入し、ゲノムへの挿入なく多能性幹細胞を生成する手順を示したものである。

