

厚生労働科学研究費補助金

(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(国際水準臨床研究分野))

総括研究報告書

アンメットメディカルニーズ克服のための創薬と育薬

研究代表者 横野 博史 岡山大学病院長

研究要旨

アンメットメディカルニーズの高い疾患を中心に、新規の薬剤並びに医療機器の開発を行うため、臨床研究中核病院整備事業にて構築したアカデミア臨床研究機関(Academic Research Organization(以下「ARO」という。))としての機能を活用し、アカデミアでありながら主体的に製品開発に関わるとともにエビデンスを世界に発信、新規治療法の確立を通じて国民に恩恵を与えることを目的とし研究を実施した。

平成 25 年度は、難治性疾患に対する治療法の開発、画期的医薬品等の創出を目標とした研究開発、最適治療の確立の 5 試験を研究立案・実施した。

研究分担者

氏 名	所属機関名	職 名
那 須 保 友	岡山大学病院	教 授
前 田 嘉 信	岡山大学病院	助 教
松 尾 俊 彦	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	准 教 授
内 田 哲 也	岡山大学大学院自然科学研究科・高分子材料学	准 教 授
平 田 泰 三	岡山大学病院	准 教 授
田 端 雅 弘	岡山大学病院	准 教 授
土 井 原 博 義	岡山大学病院	教 授
松 岡 順 治	岡山大学大学院保健学研究科	教 授
樋 之 津 史 郎	岡山大学病院	教 授
宮 脇 卓 也	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	教 授
樋 口 仁	岡山大学病院	講 師
土 居 弘 幸	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	教 授
金 惠 淑	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	准 教 授
綿 矢 有 佑	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	特命教授
三 橋 利 晴	岡山大学病院	助 教

A . 研究目的

難治性疾患、小児疾患、希少疾患といったアンメットメディカルニーズの高い疾患を対象に、新規の薬剤並びに医療機器の開発を行うために臨床研究中核病院整備事業にて構築した ARO としての機能を活用しアカデミアでありながら主体的に製品開発に関わるとともに世界に向けてエビデンスを発信し、新規治療法を国民へ還元することを目的とする。

本研究では以下 5 試験を実施する。また、当該研究で実施する臨床試験あるいは治験は、関連法令を遵守して行う。

B . 研究方法

分担研究 1) 同種造血幹細胞移植後の難治性慢性移植片対宿主病を対象としたタミバロテンの多施設共同医師主導臨床第 2 相試験 (医師主導治験)

慢性 GVHD に対する新たな治療法の確立のため、タミバロテンを使用した多施設共同医師主導臨床第 2 相非対照オープンラベル試験を実施する。主要評価項目を、タミバロテン治療終了時点(24 週)での Failure-free survival : FFS、治療奏効維持生存率かつ奏効率(Complete response; CR + Partial response; PR) とし、症例数 18 例 (岡山大学病院 : 3 例) を実施する。

分担研究 2) 岡山大学方式の人工網膜の医師主導治験の準備と実施 : 生物学的安全性評価・製造・品質管理・第 1 相・第 2 相試験

有効な治療法のない網膜色素変性で失明した患者に対し、岡山大学方式の人工網膜を使用した治療方の確立のため、生

物学的安全性評価、製造工程管理と品質管理を実施すると同時に、First-in Human の医師主導治験を計画し、実施する。

分担研究 3) 乳癌に対するドセタキセル 100mg/m² を用いた医師主導治験

進行・再発乳癌患者を対象とし、ドセタキセル 100 mg/m² 投与時の薬物動態、忍容性及び安全性を評価するための医師主導治験を実施する。また、ドセタキセルの有効性及び安全性、並びに薬物動態に影響を及ぼす可能性のあるバイオマーカーを評価する。

分担研究 4) 歯科用局所麻酔剤アーティカインを用いた医師主導治験

世界標準治療薬であり、日本の既存の治療薬とは異なる特長を有するアーティカインを日本に導入 (日本での薬事承認取得) するために、健康成人男性日本人ボランティアを対象とした、アーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩注射剤 (1:100,000) の第 1 相試験を実施する。

分担研究 5) 抗マラリア薬、抗 C 型肝炎薬の First in Man の実施と Phase3 に向けた剤型改善に関する研究

新規抗マラリア化合物 N-251 を経皮吸収型製剤として最適化をはかり、マラリア流行地で Phase1 からシームレスに Phase3 を実施できるよう準備するとともに、難治性 C 型肝炎患者に対する医師主導治験を実施する。

(倫理面への配慮)

当該研究で実施する動物実験等は、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針に基づき適切に実施すると共に、岡山大学の動物実験関係規則に基づき、動物実験委員会の承認を得て行う。

当該研究で実施する臨床研究あるいは治験について、研究者等はヘルシンキ宣言に基づく倫理原則及びGCP省令、各府庁の定める省令及び指針、個人情報保護法等を遵守する。

C . 研究結果

分担研究 1)

本年度は、岡山大学病院の治験審査委員会の承認を得、治験届を提出した。平成 25 年 12 月 11 日に治験薬の納入を完了し、治験進行中である。本年度の症例登録はない。多施設共同試験に向け、5 施設を選定しており、各施設において IRB 申請準備中である。

分担研究 2)

本年度は、人工網膜の生物学的安全性評価において、細胞毒性試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異、染色体異常試験）、眼刺激試験、急性毒性試験、埋植試験で毒性がないことを確認した。また、光電変換色素による細胞毒性試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異、染色体異常試験）、急性全身毒性試験、28 日反復投与全身毒性試験、感作試験で毒性がないことを確認した。さらに、製造工程管理と品質管理を確立し、治験実施計画書を作成して、PMDA 薬事戦略相談事前面談（平成 26 年 2 月）を終えた。

分担研究 3)

本年度は、エンドポイントの適切な評価ができるデザインとなるよう、生物統計家、薬物動態専門家、薬事担当と共同で治験実施計画書を作成した。また、治験結果を適切にデータ収集するための EDC システムの構築、データの信頼性を担保するために QA、QC 体制を構築した。平成 26 年 7 月に治験開始予定である。

分担研究 4)

本年度は、アーティカインの薬事承認取得に必要な海外の本製剤製造企業および製造販売承認申請をする日本の企業とは交渉を実施し、本製剤の医師主導治験を行う共同研究の同意を得た。また、試験デザインについて、PMDA での薬事戦略相談を実施予定（平成 26 年 5 月）である。

分担研究 5)

本年度は、日本薬局方収載の種々の溶媒と基剤の検討の結果を基に、N-251 経皮吸収型製剤を作製し、マウスマラリアモデルに N-251 (150mg / kg) を一日 2 回、3 日間連続塗布した結果、投与期間に比例して血中感染率は減少し、マウス血中からマラリア原虫が再度出現すること無く完治するという結果を見出した。

また、マウス肝ミクロソーム、及びヒトの肝ミクロソームを用いた N-251 の分解能について検討した。その結果、N-251 は肝臓の代謝酵素により 1 時間で 80% 程度分解し、時間依存的に分解することが判った。一方、ヒトの肝ミクロソームでは、マウスより分解能が弱く、反応 1 時間後でも 40%

以上の N-251 が残っていることが判った。

さらに、臨床試験のフィールド確保のためにインドネシアの Hasanuddin 大学と臨床試験のための研究協議を行った。

D . 考察

前述した 5 つの試験について、当初の予定通りに各種試験は進行した。ARO として ICH-GCP 準拠の臨床試験や治験を実施する体制づくり、産業化に向けた企業との連携も充実化を図っており、次年度も引き続き計画を遂行する。

E . 結論

各研究は、臨床研究中核病院整備事業の基盤を活用し、当初計画にほぼ準じた進捗状況で研究が進んでいる。次年度は、データマネジメントセンターの強化を中心とした品質管理体制をさらに充実させる予定であり、外部委託に頼らない ARO 体制を構築する予定である。次年度も、薬事戦略相談、対面助言等有効に活用し、早期の治験開始を実現し、企業へのライセンスアウトを見据えた計画を遂行する所存である。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1 . 難波志穂子、川上恭弘、西原茂樹、千堂年昭：治験コーディネーターが抱えるストレスの要因分析ならびに精神健康度との関連調査臨床薬理 44(1)： 37-46, 2013

- 2 . 西原茂樹：CRC テキストブック 第 3 版

D-10 実地調査への対応，編集 日本臨床薬理学会，pp233-238，医学書院，東京，2013

2 . 学会発表

< 第 13 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2013 >

- 1 . 治験依頼者より治験実施医療機関へ貸与される機器の精度管理について

斎藤まど香，東影明人，黒田智，上田久美子，成本由佳，庵谷亜希子，土井原夕貴，川上恭弘，千堂年昭

- 2 . 治験依頼者からの精度管理の調査対応について

東影明人，本郷佐佳恵，今中泰子，人部友，原山愛，川上恭弘，千堂年昭

- 3 . 新人 CRC 教育にポートフォリオを取り入れて

山下房子，難波志穂子，川上恭弘，千堂年昭

- 4 . (シンポジウム) EMA 査察の経験と対策 ~ 医療機関の立場から ~ 川上恭弘

< 第 23 回日本医療薬学会年会，宮城，2013 年 9 月 >

- 5 . 岡山大学病院治験推進部における実務実習生に対する取り組みとその評価

土井原夕貴，西原茂樹，蔵田靖子，上田久美子，成本由佳，庵谷亜希

子, 斎藤まど香, 川島理恵子, 田
中三紀子, 川上恭弘, 千堂年昭
< 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会,
東京, 2013 年 12 月 >

6. 我が国における治験審査委員会
(IRB) の現状調査 (第 2 報)
成本由佳, 西原茂樹, 斎藤まど香,
上田久美子, 黒田智, 東影明人,
本郷佐佳恵, 川上恭弘, 千堂年昭
7. CRC 業務の均等化を図るための業
務内容分析
難波志穂子, 庵谷亜希子, 成本由
佳, 長井美貴, 人部友, 川上恭弘,
千堂年昭

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし