

## 1. トランスレーショナルリサーチの推進・管理

## (1) トランスレーショナルリサーチの基盤整備事業（平成 14～17 年度）

TR を推進する上で必要な臨床試験指導医師、生物統計家、プロジェクトマネジャー、データマネジャー、システムエンジニアなどの専門家を当センターに結集し、臨床試験の開始とその技術革新に必要な体制の整備をほぼ完了しました。すなわち、わが国の TR を促進し、新たな診断・治療・予防法を開発するための支援基盤がここによりやく整ったと言えます。

## トランスレーショナルリサーチの基盤

1. 科学 — 臨床試験インフラ
2. 診療 — **State-of-the-Art**  
患者数、診療レベル
3. 倫理 — 倫理審査水準 **ICH-GCP**
4. 知財 — 特許、ノウハウ
5. 事業 — 製品化、ビジネスモデル

## i) トランスレーショナルリサーチの情報整備

平成 14 年度より TR にかかる情報収集を開始し、その実施に必要な情報の整備を進めてきました。その過程で当センターに蓄積した情報を医師や研究者に還元するため、これまでに 6 回の TR 研修会を開催しました。それぞれの研修会では、TR の統計学的方法論、補償・賠償・保険医療の範囲、GMP 準拠細胞プロセッシング、FDA における IND 審査の要点、クリティカルパスリサーチ、TR の戦略的拠点整備をテーマに設定し、実際的な情報を提供するとともに、講演内容とその関連資料を含む冊子を参加者全員に配布しました。一連の研修会を通じ、大学等の研究者が TR を行う上での手順と障害、今後進むべき方向性が明らかになりつつあります。

一方で、わが国における臨床研究の全般的な水準向上を狙い、臨床試験論文やプロトコルの標準評価スケールである Trial Assessment Procedure Scale (TAPS) を翻訳し、「試験評価手順スケール」として整備しました。また、平成 18 年 3 月に米国 FDA から出された「革新・停滞 クリティカルパス好機報告書」と「革新・停滞 クリティカルパス好機一覧表」を完訳して、それらを公開しました。本稿は、TR を進める上で世界的に問題になっている事項について解説がなされ、わが国の研究者にとっても大きな道標になるものです。その他の例として、臨床試験を治験として実施する場合と治験外で実施する場合の相違点について一覧表にまとめるとともに、多くの生物学的製剤が院内製剤として臨床試験に供されている現状に鑑み、院内製剤としての品質管理の要点を整理しました。これらの情報については、当センターのホームページ (<http://www.tri-kobe.org>) から全国に向けて情報を配信しています。なお、臨床試験に付随して発生し得る補償・賠償問題について、保険会社との折衝の結果、治験として実施される医師主導臨床試験に関しては、個別審査の上、保険商品の提供がありうるということが明らかになりました。こうした一連の活動を通じ、わが国における TR の道筋が整備され、全般的な水準向上が図られたと考えています。

## ii) 臨床試験関連文書の整備

TR を進めて臨床試験を開始する際には、倫理性・科学性・安全性・信頼性を担保する臨床試

験文書を整備する必要があります。こうした中、「試験薬概要書作成要領」、「臨床研究実施計画書作成要領」、「説明・同意文書作成要領」、「有害事象発生時の報告・対応手順書」、「主任研究者の業務手順書」を整備しました。また、データ収集から解析までの作業を均質化するため、「データマネジメントに関する手順書」、「施設・症例登録業務に関する手順書」、「統計解析業務に関する手順書」を作成するとともに、実運用を通じてその妥当性を評価して、必要な改訂を行いました。加えて、本事業の終了後、臨床試験を円滑に進めるための「プロジェクトマネジメントに関する手順書」を作成し、平成 19 年 2 月より運用を開始しました。これらの文書を整備したことで、臨床試験を合理的かつ効率的に進める上での基本的な作業手順が定まったこととなります。また、それまで個々の臨床試験ごとに別々の運用がされていた独立データモニタリング委員会（効果安全性評価委員会）について、「独立データモニタリング委員会に関する手順書」の雛形を完成させました。これによって、当センターで支援する臨床試験における本委員会の運用手順が標準化され、その審査水準が均一化されることになりました。

### iii) 個別トランスレーショナルリサーチの支援

当センターが保有するノウハウを生かし、大学や隣接する先端医療センターで行われている TR について、概要書、プロトコル、症例報告書、説明・同意文書、有害事象対応マニュアル等の開発を支援しました。また、それらの臨床試験開始後、症例登録、データマネジメント、統計解析等の作業を当センターで実施しました。なかでも、先端医療センターで行われた下肢血管再生第 I-II 相試験については、平成 20 年 3 月末日までに目標 17 症例の追跡データ収集とデータクリーニングが完了し、最終解析報告書がほぼ完成段階にあります。また、同センターで行なわれている歯槽骨再生第 I-II 相試験についても、目標 11 症例のプロトコル治療が完了し、中間解析報告書を完成させました。更に、関西医科大学を中心とする脊髄再生第 I-II 相試験については、既に 2 症例の登録があり、データマネジメント作業が進行中です。なお、上述の下肢血管再生試験については、その良好な試験成績を踏まえ、治療で使用する機器に関する医師主導治験を開始することとなりました。本治験については、既に本財団の倫理委員会の承認を受け、平成 20 年 6 月 18 日に治験届けを提出済です。

こうした一連の支援業務を通じ、早期臨床試験の立ち上げと運営にかかるノウハウが急速に蓄積されるとともに、当センターにおける基本的な業務体制が整備されました。なお、難治性疾患の患者を対象とする以上、安全性の評価だけを目的とした臨床試験には倫理的な問題があり、医療における最終的な選択肢の 1 つとしてそれをデザインする必要があります。そうした中、難治性疾患を対象とする早期臨床試験の原則として、安全性のみならず、何らかの効果をも同時に評価する第 I-II 相デザインが妥当であるとの結論に至りました。また、症例数やその他の制約により真のエンドポイント（死亡やイベント発生）が設定できない場合には、代理エンドポイントとして POC（proof of concept）の取得を目的としたエンドポイントを設定することで、臨床科学としての正当性が確保されると考えています。

## iv) 遺伝子情報－臨床情報統合データベースの枠組み構築

これまでの大規模プロジェクトにより、遺伝子・タンパク質の情報とそれに関する臨床データが急速に集積しつつあります。しかしながら、それらは個別に存在し、臨床的問題を解決するために統合して解析することは困難な状況にあります。換言すると、疾患に関する遺伝子を探索するには、遺伝子情報を格納するデータベースと疾患情報を格納する臨床データベースとの連携が不可欠です。本プロジェクトでは、遺伝子等の情報を臨床情報と連結させるため、実験データの登録からその解析結果の閲覧までを可能とするウェブツールの開発を進めました。

## a. 遺伝子－臨床情報統合データベースの枠組み構築

多型解析システムと臨床情報システムを連携する仕組みを設計しました。とりわけ、後者については、臨床試験システムや電子カルテシステムなど、用途別に多種類のシステムが存在し、かつ、臨床試験システムにおいては試験毎にデータベーステーブルの設計が異なります。こうした現状を踏まえ、特定の臨床情報システムに制限されないデータベース連携の仕組みを設計しました。

## b. 多型解析及び発現解析システムの基盤整備

実験に使用した SNP 情報やそのタイピング結果を解析に適したフォーマットで出力するシステム、及び、SNP タイピング結果と付随する遺伝情報を加工せずに取り込むインターフェースを開発しました。また、このシステムを更に実効性あるものにするため、テーブル定義を拡張して TaqMan 法による SNP タイピング結果を管理できるようにしました。更に、NCBI 等で公開されている遺伝子発現データのデータベース化を行うとともに、当センターで進行中のプロスペクティブ研究のデータを取り込めるようにテーブルを拡張し、アノテーション情報を更新するための検討を行いました。

## v) 遺伝子－臨床情報統合データの解析ツールの構築

複雑な構造をもつ遺伝子データを収集し、診断や予後といった臨床情報との関連を評価するためには、高度な統計解析が必要となります。しかし、この領域における統計手法は十分に確立していません。本プロジェクトでは、抗がん薬感受性関連遺伝子、予後関連遺伝子、病態関連遺伝子の解析のための統計手法の開発を行ってきました。

## a. 遺伝子発現データの統計解析手法の開発と評価

疾患関連遺伝子や抗がん薬感受性関連遺伝子を同定するためのサンプルサイズ設計法を新たに開発しました。これは関連の強さに基づいての遺伝子のランキングを保証するものであり、従来の多重検定 (multiple testing) に基づく方法より有用な手法と考えられました。加えて、予後関連遺伝子の同定、並びに、これを用いた予後予測のための手法 (compound covariate 法) を開発し、既存の手法に比してより高い性能を有することを実データへの適用と数値実験によって明らかにしました。

**b. 抗がん薬感受性関連遺伝子、予後関連遺伝子、病態関連遺伝子解析**

**放射線皮膚障害発現予測のための SNP マーカーの解析：**放射線医学総合研究所フロンティア研究センターが主導して行われているプロジェクトのデータを用いて、乳癌患者における放射線皮膚障害発現予測のための SNP マーカーの探索的解析を実施しました。皮膚障害発現率には大きな施設間差があったため、施設を層とみなした解析手法を開発しました。また、単一 SNP では十分な予測性能が得られなかったため、複数 SNP を組み合わせた予測スコアを構築したところ、4 施設全てにおいて良好な予測性能を示すスコアが構築されました。

**遺伝子発現に関して発表されたデータの再解析：**遺伝子発現に関して発表された文献は、遺伝子発現量のみを用いた薬剤反応性や予後の予測です。これに予後因子等の臨床変数を加えて解析することで、臨床変数とは独立した関連遺伝子の同定が可能となり、更には、臨床情報と遺伝子情報を同時に用いた予測解析が可能となります。こうした中、これまでに発表されたリンパ腫データの再解析にこの種の方法を用い、論文の報告とは異なる関連遺伝子を同定しました。また、臨床上の予後インデックス（International Prognostic Index）と遺伝子発現データを同時に用いることでより高い予測精度を達成することができました。

**多発性骨髄腫プロスペクティブ研究の中間解析：**これは米国最大のがん臨床試験グループ Southwest Oncology Group の統計解析センター（CRAB）との共同研究です。統計解析計画書を作成し、CRAB のヘッドである Crowley 氏らとの協議の上でこれを確定しました。解析計画書に基づいて予後と関連する遺伝子セットを同定し、関連の強さに基づいて遺伝子をランキングし、その安定性を評価しました。その際、従来の予後因子と遺伝子発現データを同時に用いることで、予測精度の有意な向上を得ることができました。

**(2) がんトランスレーショナルリサーチ事業（平成 16 年度～）**

がんに関する優れた基礎研究成果を革新的な治療法につなげるため、平成 16 年度から文部科学省委託事業として実施しています。当センターでは、全国から採択された 11 課題について TR と臨床試験の推進を支援してきました（平成 18 年度の中間評価で選択と集中がなされ、現在は 6 課題が進行中）。同時に、そうした支援業務の中で、TR シーズの発掘・選別法、並びに、TR の進捗管理法等を開発してきました。

**i) シーズの発掘・選別法の開発と適用**

TR のトラックで開発を進めるシーズを発掘・選別するためには、科研費等の課題選定とは異なる視点が必要になります。とりわけ、臨床科学として一定の結論を得るには臨床試験が必須であり、そこに至る過程で発生する障害を念頭に置いてシーズを選定する必要があります。本事業では、以下に記す方法をもってシーズの選定を行いました。

**a. 課題募集要領の作成と専門家による課題の選考**

文部科学省が設置する「がんトランスレーショナルリサーチ評価検討委員会」では、本事業

の実施に係る基本方針（応募対象者の範囲・条件、研究費の規模、実施期間中の研究計画の管理・評価、倫理・安全性の確保、知的財産権の取り扱いなど）について慎重に吟味がなされました。当センターでは、その結果を基に本事業の課題募集要領を策定し、課題を募集しました。また、課題の選考にあたっては、免疫療法・分子標的療法専門家、各がん種別専門家、その他の専門家（生物統計、倫理、知財等）による事前審査を実施し、各種専門家による多面的な評価による課題の絞込みを行いました。

#### b. TR に特化した課題申請書フォーマットの開発と適用

TR シーズの選定には、開発研究としてそれを評価するための情報が必要であり、当然ながらそれに適した課題申請書フォーマットが不可欠でした。TR シーズの適切な評価を可能にするため、本事業に特化した申請書フォーマットと応募課題の評価・選定法を開発しました。とりわけ、課題の募集にあたっては臨床試験プロトコルのコンセプトと試験物概要書サマリの提出を求め、それらを課題選定の基礎資料としました。

#### c. 試験物データシートの開発と適用

TR として臨床試験を開始するためには、ターゲットとする試験物を特定した上で、その開発過程で障害となる問題点を洗い出しておく必要があります。更に、その特許戦略や市場における位置付けをも念頭において開発を進める必要があります。これらの事項を一括して整理するための試験物データシートを開発し、各 TR 課題の開始時に記載を求めました。とりわけ、本データシートにおいては、1) 製剤確保の可能性（製造／供給先、品質）、2) 知財（基本特許、追加・補強特許）の確保状況、3) 当局対応状況、4) 企業との折衝・契約状況、5) 開発スケジュール等について可能な限りの記載を求めました。これによって開発過程における潜在的な問題点が顕在化し、かつ、本事業の主旨がより明確になったと言えます。なお、本データシートは他の疾患領域の TR にも適用可能であり、TR シーズをスクリーニングする上での基礎の1つとなり得ます。

#### ii) TR 進捗管理法の開発と適用

TR として早期臨床試験を推進し、医療への定着を促進するためには、研究の方向性と進捗に応じた位置付けを常に明確にしておく必要があります。そのためには、研究プロジェクトとしてのゴールを設定した上で、工程表に基づく進捗管理が必要となります。本事業においては、以下に述べる TR の進捗管理法を開発し、これを実際に適用しました。

#### a. 個別進捗会議の実施

各課題における TR の進捗を推進・管理するため、課題ごとに年3回程度の進捗会議を実施中です。進捗会議では、開発する試験物の特定、大量調整法、製造場所、臨床試験の開始に必要なデータ、特許・知財管理、臨床試験実施場所、臨床試験デザイン、データマネジメント、統計解析等について課題担当者と活発な意見交換をしています。これらの会議を通じて TR を

進める上での様々な問題点が洗い出され、とりわけ、知財、製剤、臨床試験の各段階に高いハードルのあることが確認されました。これらの問題点の多くは当センターのノウハウによって解決可能でしたが、微妙な判断を要する薬事法上の問題については規制当局／医薬品機構に見解を求めて解決しました。また、わが国における TR のトラックを見据えた開発戦略の吟味が必要になります。

### TR のハードル

- |             |  |
|-------------|--|
| <b>知財</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・特許出願前に学会発表されていた</li> <li>・他者の特許に抵触することが判明した</li> <li>・特許が複数の TLO に分散していた</li> </ul>              |
| <b>製剤</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・作れない／スケールアップできない</li> <li>・準備に費用・労力・時間が足りない<br/>(低分子・ペプチド：5000 万～1 億円、<br/>蛋白：2～3 億円)</li> </ul> |
| <b>臨床試験</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・マンパワー、体制、ノウハウがない</li> <li>・被験者が確保できない</li> </ul>   |

#### b. 実施 TR の文書化 (documentation)

倫理性・科学性・安全性が確保された臨床試験を実施するためには、研究のあらゆる段階において文書化が必須となります。そのため、研究の進捗に応じて「臨床研究実施計画書作成要領」、「試験物概要書作成要領」、「説明・同意文書の作成要領」、「重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」を課題担当者に提供するとともに、それらの開発を支援しました。また、これらの文書作成にあたっては「TR 実施にあたっての共通倫理審査指針」を遵守することを課題担当者に要請しました。

#### c. TR 成果の定義・達成度・成果の評価規準 (TRAPS) の開発と適用

大学等で TR を実施する場合、これまではその成果の評価基準が存在せず、そのゴールも明らかではありませんでした。本事業を基礎研究とは明確に区別し、TR を推進するため、「TR 成果の定義・達成度・成果の評価規準」(TR Assessment Procedure Scale : TRAPS) を開発・適用しました。この評価規準を確定し、課題担当者に提示したことで本事業の主旨と各課題が進むべき方向性がよりはっきりしたと言えます。

### TRAPS

- 10: 論文引用
- 9: 論文出版
- 8: 論文投稿
- 7: 解析中、解析終了 (中間解析を含む)
- 6: 全CRF回収
- 5: 予定症例登録終了
- 4: 症例登録開始～登録中
- 3: 倫理委員会承認
- 2: プロトコル完成、倫理委員会申請
- 1: 概要書の完成とプロトコルドラフト初版
- 0: 臨床試験開始の見通しが明らかでない

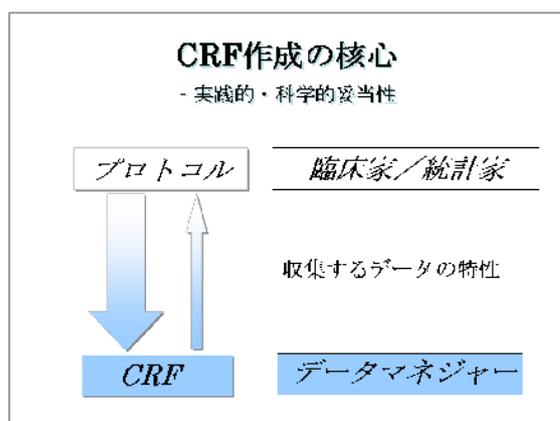
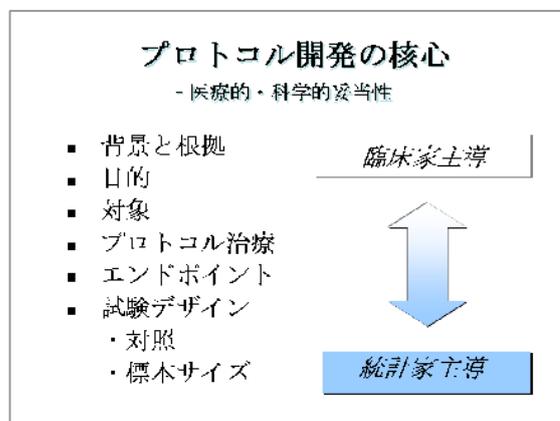
#### d. がん TR 文書管理システムを利用した文書管理と情報交換

本事業に特化した文書管理システムを開発し、個別進捗会議の議事録や臨床試験関連文書などを一元的に管理しています。また、本文書管理システムには、課題採択時に記載された試験物データシートがデータベースとして格納されており、各課題の進捗に応じてその更新を要請しています。これによって課題担当者は問題を常に意識して試験物の開発を進めることとなります。なお、本システムは課題担当者と当センターの双方からアクセス可能であり、インターネットを介してリアルタイムで情報の共有が可能です。また、本システムにおいては情報の機

密性が十分に担保されており、プロトコル等の重要文書の授受にも利用されています。

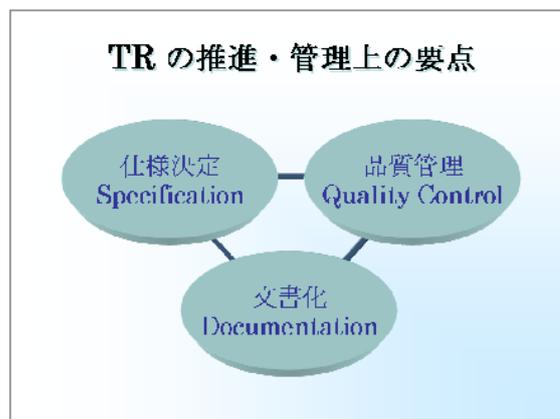
#### e. プロトコル開発支援および審査を通じた研究品質の向上 (Quality Control)

高品質な臨床試験を実施するためには、厳格かつ周到なプロトコル等が不可欠です。しかし、先に述べた各種臨床試験文書の作成要領をもってしてもなお、倫理性・科学性・安全性が確保された研究計画の策定は容易ではありません。そのため、各課題のプロトコルや症例報告書等について、当センターの臨床試験指導医師、生物統計家、データマネジャーなどが開発を支援しました。とりわけ、高品質なプロトコルの策定には広範かつ深い洞察力が必要であり、こうした支援は従前の文部科学省委託事業等で培われた経験の上に成り立つものです。また、各課題担当者からプロトコル等の提出を求め、厳格な審査の後、当センターでの承認をもって発効するという運用手順を確定しました。その過程において、1つのプロトコルについて課題担当者と何度もやり取りを繰り返すこともありました。そうしたやり取りを通じて、本事業で実施される研究の品質が格段に向上したものと信じます。



#### f. TRの進捗推進・管理における要点の洗い出し

これまでに実施した一連の進捗会議を通じ、TRの進捗を推進・管理するための要点として、仕様決定 (specification)、品質管理 (quality control)、文書化 (documentation) の3点が抽出されました。とりわけ試験物と臨床試験については下記の点について慎重に議論を進めつつ、試験物概要書とプロトコルを開発することになります。なお、研究過程で付随的に発見された事実についても戦略的な吟味が必要です。



#### ○ 開発する試験物について

- ・ 製剤：品質（純度、安定性等）を明確化しつつ、中等量（非臨床試験及び臨床試験に必要な量）の生産可能性を見極める必要があります。また、製剤としての規格、製造法・

設備の完成度についても明らかにせねばなりません。

- ・ 毒性：臓器毒性、用量-反応特性、遅延毒性、毒性の防止法等を明らかにし、その実験に用いる動物種についても十分な吟味が必要です。また、臨床試験による健康被害の重篤化を防ぐため、毒性発生後の救済方法についても検討すべきです。
- ・ 薬効データ：データとして収集する範囲と内容を決定する必要があります。また、ヒトへの適用を前提とした動物での投与ルートを確認する必要があります。

#### ○ 臨床試験について

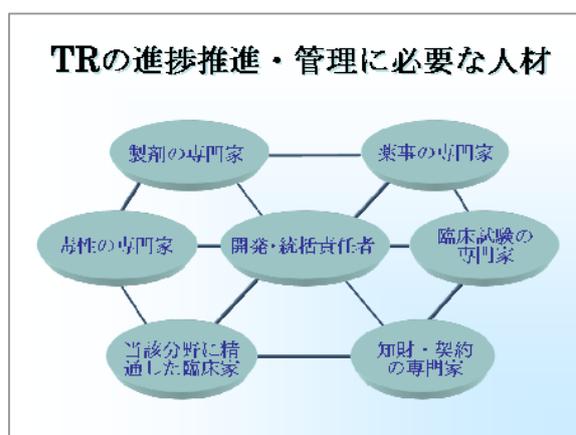
- ・ 対象疾患の選択：TR の成功確率を高めるためには、非臨床試験における疾患モデルと対象集団の疾患実態（disease entity）を可能な限り一致させる必要があります。この点を十分に考慮しつつ、当該 TR が対象とする疾患とその病理・病型・病態について、概要書とプロトコル開発の過程で慎重に吟味していくことになります。
- ・ エンドポイントの設定：TR 臨床試験では症例数やその他の制約により真のエンドポイント（死亡やイベント発生）が設定できないことが多くあります。その場合には、最も確実性が高くかつヒトで検出可能な指標を代理エンドポイントに設定する必要があります。
- ・ すなわち、当該 TR を proof of concept study（薬効原理の実証研究）として位置付けることになります。

#### ○ 付随して発生する研究成果について

TR の実施過程において、研究に付随して新しい事実が発見されることがあります。それらについては特許化の可能性を常に念頭に置いて、発見を発明に転化する発想が求められます。とりわけ、「何に利用できるか」、「いかに収益に結びつけるか」、「いかに創薬と臨床開発を効率的に実行するか」を考えることが必要です。

#### g. TR の進捗推進・管理に必要な人材の洗い出し

これまでの進捗会議における事例を重ねた結果、TR を推進・管理するためには各領域の専門家の参加が不可欠であることが明らかになりました。とりわけ、TR 推進・管理チームに必要な人材として、1) 製剤の専門家、2) 毒性の専門家、3) 当該分野に精通した臨床家、4) 臨床試験の専門家（医師、生物統計家）、5) 知財・契約の専門家、6) 薬事の専門家、が抽出され、これを橋渡し研究支援拠点整備のモデルとしました。



h. TR 事業としての「出口」の明確化

公的資金を用いて TR を実施する際、これまではその「出口」の設定についてコンセンサスがありませんでした。本事業での事例を積んだ結果、各 TR の性質によって、下表に記す3つの出口が妥当と考えられました。

TR の最終目標	アプローチ	TR 事業としての「出口」
市販化（医薬品等）	① 治験として実施し、企業へのデータ移譲／ライセンスアウトを目指す	早期治験の終了と POC の取得
	② 治験外臨床試験として実施し、企業へのライセンスアウトを目指す	臨床試験成果として POC の取得
医療技術として普及	③ 治験外の臨床試験として実施し、医療への定着・普及を目指す	先進医療・高度医療への申請・承認

i. 産業界との連携の促進

TR を実施するためにはアカデミア内の各種専門家の知識だけでなく、GMP や GLP に対応した設備を有する企業との連携がしばしば必要になります。本事業においても、試験物の製造や毒性試験、治験準備の各段階において様々な企業との連携が必要になっています。多くの場合、課題担当者はそのノウハウを有しないため、当センターが支援して連携を促進しました。こうした事例を積み重ねることにより、アカデミアが TR を実施する上での企業連携の仕組みが整備されつつあります。一方で、新規試験物の開発を進めるためには莫大な資金を要し、運営資金に窮している課題もあります。企業とのパートナーシップの可能性を探り、産業界への移管を促進するため、日本製薬工業協会の会員を対象に本事業の課題説明会を実施しました（平成 18 年 3 月 27 日）。

j. TR の進捗推進・管理上の課題と見えてきた TRI の役割

## ○ 知財管理手法の開発

本事業の開始時には、TR を進める上での知財に関する認識が十分とは言えませんでした。今後、これらを適切に評価し、実用化に向けた仕組みを作ることが必要です。とりわけ、特許の有無は当然として、既存特許について、1) 正式名称、2) 状態：出願済み（出願日）、審査中、登録済み（失効日）、3) 種類：基本特許、改良特許、個別特許、グループ特許、4) 強さ：カバー範囲、カバー地域、競合相手の特定とその評価、等について整理・評価していくことになります。また、以後の特許取得方針または延長方針について戦略的な吟味が必要です。

## ○ 試験物製造の促進

中等量の試験物が調達できない限り TR を進めることは不可能ですが、試験物の調達が難

航している課題が散見されました。また、試験物の製造を外部に委託する場合の仲介／斡旋の仕組み、および、契約手続きを円滑に進めるためのノウハウの蓄積が必要です。加えて、試験物を院内で製造する場合には、薬剤部での管理体制を含め、院内製剤化の仕組みを整備する必要があります。

#### ○ TRI が担う役割の明確化

本事業における TR の支援と管理を通じ、わが国の TR を推進する上で当センターが担うべき役割が一層明確になりつつあります。とりわけ、当センターは大学とは異なる性質を持った研究機関であり、1) TR 事業全体の進捗管理、2) 各 TR 拠点での基盤整備状況の進捗管理、3) 人材育成（進捗会議の傍聴、TRI での OJT）などの役割が考えられます。なお、個々の TR については各大学等で進捗を推進・管理できる体制を整備していく必要があると考えられます。

#### iii) 個別トランスレーショナルリサーチの進捗状況

課題採択時の十分な吟味にも関わらず、本事業の当初、各課題で「何を」、「どのように」開発するかが明らかではありませんでした。そのため、個別進捗会議を通じて開発する試験物を特定するとともに、臨床試験に必要な量とその品質を確保する方法、臨床試験の開始に必要なデータと文書、特許・知財管理、臨床試験の運営・評価、開発の出口、等に関するコンサルテーションと意見交換を重ねてきました。そうした中で、大学等で TR を実施する上での様々な問題に直面することになりました。それらの一つ一つを解決しつつ各 TR の推進を図った結果、平成 18 年度までに 11 課題中 6 課題で臨床試験が開始されました。また、各課題の実情に応じて慎重に検討の上、その 6 課題中の 1 課題について包括的なデータセンター業務を当センターが担っています。臨床試験が開始されている他の 5 課題については、本事業開始前から共同研究者あるいは機関独自によるデータマネジメント体制のプロトタイプが整備されていたため、その運営について適切な支援を行うこととしました。これによって、当センターで保有するノウハウが他の機関に伝播し、わが国の TR 推進基盤の全般的な底上げが期待されます。

また、本事業では薬事法下の治験のトラックで TR を進めているものがあります。そのうち、平成 18 年度までに計画が具体化しつつあった 3 課題について、本事業として医薬品医療機器総合機構との事前面談を設定し、開発を円滑に進める上での同機構の見解を求めました。なかでも、最も先行する CRM197 については、事前面談の結果を踏まえて当センターでプロトコル等の作成を支援し、同機構による対面助言にこぎつけました。本治験については、実施施設からその後治験届が提出され、平成 19 年 12 月に医師主導治験が開始されました。更に、CHP-NY-ESO1 多価性癌ワクチンについても急ピッチで治験の準備が進んでおり、本年度内の治験開始が見込まれています。加えて、1 課題が先進医療への申請段階にあり、別の 1 課題が高度医療への申請段階にあります。なお、癌ワクチン療法に関する 4 課題（下表\*印）では、当初目標の研究は事実上全て終了し、免疫療法におけるパラメータ評価の標準化の目処がたちました。更に、わが国初となるウイルス療法臨床試験が平成 20 年度中に開始される見通しです。

これらの TR については、開発のリスクと法的・制度的なハードルが非常に高いために企業が手を出せなかった開発分野であり、本事業によって開発の道筋が整備されたと言えます。

がん TR 事業継続 6 課題の進捗状況（平成 20 年 6 月現在）

研究代表者	中核機関	課題名	「出口」	進捗状況
目加田英輔	大阪大学	CRM197（弱毒ジフテリア毒素）HB-EGF 分子標的療法	治験	進行中（POC 取得）
珠玖 洋	三重大学	多価性癌ワクチン CHP-NY-ESO-1 療法*	治験	医薬品機構対面助言 終了
中山俊憲	千葉大学	NKT 細胞免疫療法*	先進医療	先進医療申請準備中
田原秀晃	東京大学	新規癌抗原エピトープ・ペプチドワクチン療法*	臨床研究による POC 取得	複数の Phase I 臨床試験が終了
湊 長博	京都大学	結核菌抗原類縁体を利用した $\gamma$ $\delta$ 型 T 細胞免疫療法*	高度医療	高度医療申請準備中
藤堂具紀	東京大学	遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスを用いたウイルス療法	臨床研究による POC 取得	遺伝子治療審査中、承認され次第臨床試験開始

### (3) 橋渡し研究支援推進プログラム（平成 19 年度～）

「トランスレーショナルリサーチの基盤整備事業」や「がんトランスレーショナルリサーチ事業」で培われた経験を踏まえて、平成 19 年度にスタートした本プログラムにおいて当センターは全国 6 カ所の TR 支援拠点をサポートする責務を担っています。拠点のサポートにあたっては、アカデミアにおける **TR 支援基盤の整備と研究・開発（R&D）パイプラインの強化**を目的に、各拠点で TR が系統的に支援され、常に複数のシーズが R&D のトラックを流れている状態の実現をゴールに設定しました。また、R&D パイプラインの強化のため、各拠点においては具体的に次ページの表の項目①から⑤の体制の確立を目標としています。平成 19 年度、当センターに新設した拠点サポート室に必要な専門家を配置し、各拠点の TR 支援体制を整備するためのサポートを開始しました。

#### i) 各拠点における TR 推進体制の整備支援

##### a. 拠点整備状況の調査

各 TR 拠点における基盤整備方針策定の基礎資料とするとともに、国として強化が必要な部分を洗い出すためのツールとして、「拠点整備状況調査票」を開発しました。その作成にあたっては、先行して進行中のがん TR 事業での経験と教訓に基づいて、TR に必要な支援基盤として以下の 5 項目を設定し、各々について 5 つの要素を抽出しました。その上で、各要素に関する質問文を作成し、基盤整備度評価スケールとしてまとめました。

また、同調査票の中で、各拠点における現在の TR 支援体制（組織・人員）と本プログラム

終了時の整備目標について尋ねるとともに、終了後の自立的な運営体制についても検討を要請しました。とりわけ、終了時の整備目標については、部門別の体制を具体化するとともに、ブランドデザインを視覚化（ポンチ絵化）するよう促しました。なお、本調査票については、後述の拠点訪問に先立って記載を依頼し、訪問時の基礎資料としました。

TR基盤整備度評価スケールの概要		個別シーズ開発の実績指標	
① シーズを評価・選定する体制	シーズ管理、口利き、知財権の評価、優先順位付け、知財権の強化	・ 治験局が受理された医師主導治験の数	実績指標 治験局
② 試験物の製造を促進・管理する体制	仕様決定、製造施設、委託製造、非臨床試験、院内製剤化	・ 総括報告書が作成された医師主導治験の数	総括報告書
③ 臨床試験を準備する体制	プロトコル開発、文書化、研究倫理、標準作業手順書、規制当局対応	・ 企業へライセンスアウトされた試験薬／機器の数	企業への移管
④ 臨床試験を実施する体制	試験物管理、文書管理、データ管理、モニタリング、被験者保護	・ 先進医療として承認された新規医療技術の数	先進医療
⑤ プロジェクトを管理する体制	開発戦略策定、進捗管理、出口戦略、情報集約、契約管理	・ 製造または販売を承認された試験薬／機器の数	製造・販売承認
	(5分類×5項目)	・ 保険医療化された試験薬／機器の数	保険医療化
		自施設がR&Dの中心となる新たな試験薬／機器について本プログラム開始後（平成19年8月以降）の実績	

### b. 個別進捗会議の実施

本プログラムのプログラムディレクター／プログラムオフィサー（PD／PO）と共に各拠点を訪問し、基盤整備に関する個別進捗会議（拠点整備進捗会議と命名）を実施しました。本会議では、事前に回収した「拠点整備状況調査票」の内容を確認するとともに、それに基づいて整備の推進方策を討議・検討しました。とりわけ、R&Dにおけるクリティカルパスとアカデミアとしての開発の「出口」を念頭に、各シーズの評価法と開発方針について意見交換を行いました。

一連の調査・訪問の結果、全6拠点に共通する課題として、自施設におけるシーズの知財権を適切に管理するための組織体制や知財戦略における意思決定プロセスが整備されておらず、自施設が保有する権利(直接関係する特許、周辺特許)と他者が保有する権利(開発に際して問題となる特許)の整理もなされていない実態が明らかになりました。また、多くの拠点施設において、細胞加工施設(CPC)が完全にはGMPに対応しておらず、それを持続的に運用するために必要な費用を捻出する仕組みもないことが判明しました。更に、大半の拠点施設において、開発型医師主導治験の手順書(SOP)は未整備であり、新規医薬品候補物・医療機器・医療技術について「自ら治験」を実施し得る体制も整備されていないことが判明しました。

一方、人材面についても、TRに必要な専門家が決定的に不足している実態が明らかになりました。なかでも、全体を管理・統括する医師、R&D全般に精通したプロジェクトマネージャー、生物統計家、データマネージャー、薬事専門家等の不足が深刻であり、各拠点にこれらの人材を早急に配置する必要性が強く示唆されました。

このように、わが国のアカデミアにおけるTR支援体制は極めて脆弱な状態にあり、医薬品・医療技術開発における国際競争力を強化する上で本プログラムの重要性が浮き彫りになったと言えます。

c. 橋渡し研究支援推進プログラム拡大運営委員会

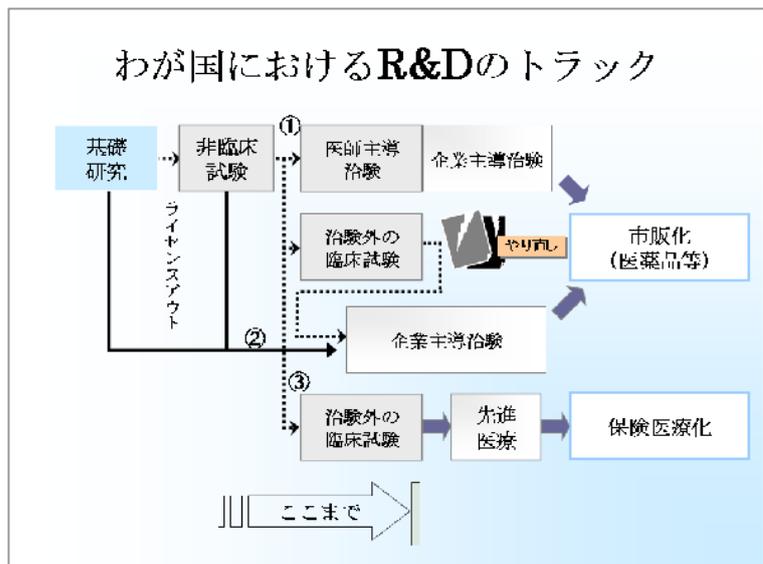
TR に関する教育・研修、拠点間の情報交換等を目的として、第 1 回（平成 19 年 9 月 20 日）及び第 2 回（平成 20 年 3 月 15 日）拡大運営委員会を開催しました。第 1 回委員会では、本プログラム開始時における TR 支援基盤の整備状況について各拠点から発表がなされた後、当センターとしての拠点サポート計画を提示しました。また、第 2 回委員会では、各拠点における本年度の取り組み状況について発表された後、当センターとして一連の拠点調査結果を報告しました。加えて、先行して実施した CPC に関する調査結果を参加者に配布するとともに、TR の知的財産戦略に関するレクチャーを実施しました。

ii) 各拠点における個別シーズ開発戦略の策定支援

a. 個別シーズの調査

TR を進めるためには、ターゲットとする試験物を特定した上で、その開発過程で障害となる問題点を洗い出しておく必要があります。更に、その特許戦略や市場における位置付けをも念頭において開発を進めなくてはなりません。それらの事項を一括して整理するために当センターで利用中の書式を改変し、本プログラム専用の「R&D データシート」を策定しました。本シートには、臨床開発を進める上で明らかにすべき 10 項目が含まれており、各拠点に対してシーズごとに可能な限りの記載を依頼したものです。各拠点で本シートを記載することで開発過程における潜在的な問題の顕在化が図られたと推察しています。また、この R&D データシートは、TR を進める上での入り口戦略（知財権の適正評価、製剤確保の可能性、臨床試験の実施可能性、シーズの優先順位付け）の見極め、及び、最終ゴール（市販化、医療技術として普及）を見据えた出口戦略（早期治験の終了、治験外臨床試験を通じた POC 取得、先進医療として承認）の策定にも役立つと考えています。

平成 19 年度、前述の拠点訪問に先立って本シートを回収し、個別シーズに関する進捗会議（シーズ進捗会議と命名）での基礎資料としました。本会議では、知財権の確保、製剤確保、臨床試験の実施可能性等の面に重点を置いて意見交換を行いました。今後、個別シーズの開発ロードマップと併せて意見交換を重ねつつ、R&D の進捗を促進していくこととなります。



## b. シーズ情報の収集・管理

平成 19 年度、PD/PO と連携しつつ、各拠点が有する TR シーズの情報を集約し、その管理を開始しました。情報の集約にあたっては、前述の「R&D データシート」を利用するとともに、本シートから最小限の情報を抽出した書式として「開発中のシーズ一覧表」を作成して各拠点到記入を要請しました。これによって、各拠点が支援するシーズの全体像が本書式上に一覧化され、全体像の把握が可能になりました。

## iii) TR 支援に関わる情報の集約、発信

各拠点の基盤整備にかかる情報を共有し、シーズに関する情報を管理するためのツールとして、Web を介する情報管理システムを構築しました。当該システムは、本プログラムに関連する書類等を保管・管理する機能（文書管理）と規制当局（厚生労働省、米国 FDA、欧州 EMEA）が発信する規制等に関する情報を共有する機能（情報配信）の 2 つを有しています。平成 20 年度以降、本システムを利用して情報の集約と発信を進めていきます。

## iv) 本プログラムの展望

平成 19 年度に実施した拠点サポートの活動を通じて、アカデミアにおける R&D パイプラインの強化目標として以下の事項が洗い出されました。

- ・ 知財権の獲得促進・適正評価の仕組み作り — これによって企業等へのライセンスアウトが促進されるとともに、医療分野において国際競争力が強化されることが期待されます。
- ・ CPC の GMP 完全対応とその持続的運用 — これによって被験者/患者における安全性が向上するとともに、細胞・組織製剤を施設外に供給できるようになります。
- ・ 開発型医師主導治験実施体制の整備 — これによって新規物質の薬事承認と保険医療化が促進されるだけでなく、アカデミアにおける臨床研究/試験の倫理性・科学性・安全性・信頼性が向上することになります。

当該年度に明らかになった各拠点の TR 支援基盤とシーズ開発の状況、及び、上述の R&D パイプラインの強化目標を念頭に拠点整備の加速化を支援していきます。

