

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 再生医療実用化研究事業  
(英語) Research Project for Practical Application of Regenerative Medicine

研究開発課題名： (日本語) 培養角膜内皮細胞を用いた水疱性角膜症に対する革新的再生医療の早期薬事承認による社会還元  
(英語) Investigator Initiated Exploratory Trial Involving Cultivated Human Corneal Endothelial Cell Injection

研究開発担当者 (日本語) 京都府公立大学法人 京都府立医科大学 特任講座 感覚器未来医療学教授 木下 茂

所属 役職 氏名： (英語) Kyoto Prefectural University of Medicine, Department of Frontier Medical Science and Technology for Ophthalmology, Professor, Shigeru Kinoshita

実施期間： 平成 28 年 11 月 1 日 ～ 平成 31 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 京都府立医科大学と連携した医師主導治験 (研究の実施)  
開発課題名： (英語) Investigator Initiated Exploratory Trial collaborated with Kyoto Prefectural University of Medicine

研究開発分担者 (日本語) 京都大学 大学院医学研究科 眼科学  
亀田 隆範

所属 役職 氏名： (英語) Kyoto University, Department of Ophthalmology and Visual Sciences Assistant Professor, Takanori Kameda

分担研究 (日本語) 京都府立医科大学と連携した医師主導治験 (研究の実施)  
開発課題名： (英語) Investigator Initiated Exploratory Trial collaborated with Kyoto Prefectural University of Medicine

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 先端医療部 眼科医長  
加藤 弘明

所属 役職 氏名: (英語) National Center for Geriatrics and Gerontology, Department of  
Advanced Medicine, Division of Ophthalmology,  
Chief Physician, Hiroaki Kato

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### ・ 研究開発代表者による報告の場合

(和文)

平成 29 年度に探索的試験、平成 30 年度に検証的試験を実施するために、本年度は、治験実施に関する準備に費やした。具体的には、京都府立医科大学 CPC における治験製品製造体制及び医師主導治験の実施体制の構築、PMDA 当局との調整である。

以下、検討事項の概要を述べる。

京都府立医科大学 CPC では、治験実施の間は GCTP 適合性調査を必ずしも受ける必要はないことを理解したが、少なくとも治験薬 GMP に対応した体制整備が必要であり、平成 29 年度 4 月に施設の改修・バリアーテーションを実施する予定とした。最終製品の規格に合致する製品を CPC で生産した。他施設への輸送のために輸送容器を選定し、輸送シミュレーションを行っている。そして、医師主導治験の開始に必要な非臨床試験として、11 月 22 日に PMDA 相談 (非臨床) を実施し、現状とさらなる検討事項を把握した。その後、製造工程由来不純物の評価を完了し、残す造腫瘍性試験について計画した。

医師主導治験準備として、本学における手順書・プロトコル等の整備を行い、3 月 2 日の治験審査委員会での審議を経て、3 月 30 日に治験計画届書を提出した。統計解析・症例登録センターは京都府立医科大学研究開発・質管理向上統合センター (CQARD) の支援を受け、データマネージメント・モニタリング・監査に加え治験総括報告書作成については、CQARD を通して外部委託することとした。随時、連携企業とは、協議しながら進めている。

薬事に関して、PMDA との相談を重ね (11 月 22 日非臨床、12 月 20 日治験相談)、製造法・製品規格・非臨床試験充足、治験デザイン確定など本治験の実施に必要な事項を決定していった。検証的試験の組み立てについては、探索的試験後相談での検討を勧められた。

以上より、平成 29 年度に実施する医師主導治験について、多方面からの検討を重ね、準備をおこなった。CQARD の支援を受けるとともに、導出先企業とは、薬事承認後を見据えて綿密に連絡を取り合っている。再生医療等製品の医師主導治験は、まだ本邦においても例が少なく、治験が成功するよう、着実な積み重ねにより今後も、課題に対応していきたい。

(English version)

We spent preparing for clinical trials this fiscal year in order to smoothly conduct an exploratory clinical trial in 2017-18 and a verification clinical trial in 2018-19. Specifically, the manufacturing system of clinical trial in the Cell Processing Center (CPC) at Kyoto Prefectural University of Medicine (KPUM), the implement system of the doctor-initiated clinical trial and the coordination with PMDA were established.

The outline of the establishments will be described below.

We came to understand that it is not necessary for the CPC at KPUM to undergo survey of GCTP compatibility during clinical trial, but at least the correspondence to GMP of investigational drugs is needed. We are going to carry out upgrading and validation of the CPC in this April. Then, we made cell products conforming to the final product standards in the CPC. The containers were selected for transporting products to other facilities and we simulated the transportation. Next, PMDA consultation was held on 22 November to grasp the current situation and further directions in the field of nonclinical study. To initiate the clinical trial, the evaluation of the impurities derived from the manufacturing process was completed and the test for tumorigenicity is going to be planned.

The preparations for the clinical trials were implemented. We prepared procedure manuals and protocols of our hospital, had them deliberated at the institutional review board on March 2, then, submitted the clinical trial plan notification on March 30 to PMDA. The statistical analysis and the case registration center were decided to receive support from the Center for Quality Assurance in Research and Development (CQARD) at Kyoto Prefectural University of Medicine. On the other hand, the data management, the monitoring, the audit and the preparation of clinical study report were outsourced through CQARD. We have discussions with the cooperating company as needed.

Regarding Pharmaceutical Affairs, we had consultations with PMDA twice (nonclinical consultation on 22 November, and clinical trial counseling on 20 December). Needed study items such as manufacturing methods, product standards, required non-clinical trials, clinical trial designs and so on were made decisions. The review for the verification clinical test was recommended to consider in consultation after the exploratory clinical test.

Based on the above, we have prepared various components of doctor-initiated clinical trials conducted in 2017-18. In addition to the support of CQARD, we are in close contact with the cooperating company, looking to the future of winning the regulatory approval. We would like to solve the problems to succeed the trial with the steady accumulation because doctor-initiated clinical trials in regenerative medicine are still rare in the world

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

該当なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Cornea and external disease symposium, Corneal regenerative medicine. Kinoshita S. 2016 PAO Congress, Manila, Philippines, 2016-11-24. 口頭. 国外
2. Plenary session: The future of endothelial keratoplasty. Kinoshita S. 2016 PAO Congress, Manila, Philippines, 2016-11-25. 口頭. 国外
3. Symposium 13. The corneal endothelial cell puzzle. Kinoshita S. JCS Symposium- Regenerative Medicine of the Cornea. 5th Asia Cornea Society Biennial Scientific Meeting, Seoul, Korea, 2016-12-10. 口頭. 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし