

平成29年度 成果報告会

革新的アカデミアシーズの実用化と
患者・医療現場への貢献

講演録

開催日：2018年3月5日(月) 12:30 ~ 17:00
3月6日(火) 9:30 ~ 17:00

会場：TKPガーデンシティ品川 ボールルーム



目次

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

平成 29 年度 成果報告会

－革新的アカデミアシーズの実用化と患者・医療現場への貢献－

■ 3月5日(月)

開会挨拶 1

革新的医療技術創出拠点プロジェクト プログラムディレクター 猿田 享男

AMED 挨拶 3

日本医療研究開発機構 理事 菱山 豊

来賓挨拶 5

文部科学省研究振興局ライフサイエンス課 課長 永井 雅規

医療研究開発をめぐる我が国の動向

橋渡し研究戦略的推進プログラムについて 6

文部科学省研究振興局ライフサイエンス課 課長 永井 雅規

臨床研究法の施行に向けて 11

厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室 室長補佐 安水 大介

実用化に向けた AMED の取組み

革新的医療技術創出拠点プロジェクトについて 22

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験基盤事業部 創薬戦略部 部長 河野 典厚

導出戦略支援の構築について 32

日本医療研究開発機構 知的財産部 部長 岩谷 一臣

橋渡し研究戦略的推進プログラムの成果活用支援＝企業リエゾン＝ 40

先端医療振興財団 臨床研究情報センター 事業開発部 総括 企業リエゾン担当 山中 敦夫

アカデミアシーズの実用化に向けて(革新的医療技術創出拠点からの報告1)

川崎病の承認申請と実用化の支援について 49

・ 重症川崎病に対するシクロスポリンの医師主導治験

千葉大学大学院医学研究院 公衆衛生学 教授 羽田 明

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 部長・教授 花岡 英紀

特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ適応拡大～成功の秘訣～ 57

・ 慢性特発性血小板減少性紫斑病(ITP)に対するリツキシマブの有効性と安全性の検討を目的とした第Ⅲ相オープンラベル試験

埼玉医科大学病院 総合診療内科(血液) 教授 宮川 義隆

慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター 特任助教 菊地 佳代子

国立成育医療研究センターの ARO 整備状況と開発シーズ	69
・ 酢酸亜鉛の小児用剤形の開発及び小児低亜鉛血症患者に対する酢酸亜鉛の有効性・安全性の評価	
・ 無心体双胎に対するラジオ波凝固術の臨床研究	
国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター センター長 齊藤 和幸	
国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター 開発企画主幹 中村 秀文	

大阪大学拠点における再生医療実用化戦略とその成果	81
・ 重症心筋症に対する骨格筋筋芽細胞シート移植治療	
大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科学 教授 澤 芳樹	

健康寿命の延伸を目指した次世代医療・橋渡し研究拠点	90
・ 先天性骨系統疾患に対する高純度間葉系幹細胞を用いた骨再生技術開発	
・ 前臨床・臨床試験を踏まえた、中枢神経症状を伴うライゾーム病の遺伝子治療法開発	
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 研究科長 那須 保友	
島根大学医学部小児科 教授 竹谷 健	
徳島大学大学院医歯薬学研究部 創薬生命工学分野 教授 伊藤 孝司	

■ 3月6日(火)

アカデミア発シーズの実用化と関係者の連携

内転型痙攣性発声障害に対する革新的医療機器と医療技術の実用化	102
名古屋市立大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科 講師 讃岐 徹治	

医療材料の保険収載への道	113
京都府立医科大学 学長 竹中 洋	

チタンブリッジの実用化	120
ノーベルファーマ株式会社 代表取締役社長 塩村 仁	

アカデミアシーズの実用化における PMDA の役割	127
医薬品医療機器総合機構 先駆け審査業務調整役/イノベーション実用化支援業務調整役 柴辻 正喜	

患者にとって、手術はゴールではなくスタート	136
一般社団法人 SDCP 発声障害患者会 代表理事 田中 美穂	

パネルディスカッション	141
-----------------------	-----

【座長】

革新的医療技術創出拠点プロジェクト プログラムスーパーバイザー 岩崎 甫
 橋渡し研究戦略的推進プログラム 成果活用支援事業 事業統括 福島 雅典

【パネリスト】

名古屋市立大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科 講師 讃岐 徹治
 京都府立医科大学 学長 竹中 洋
 ノーベルファーマ株式会社 代表取締役社長 塩村 仁
 医薬品医療機器総合機構 先駆け審査業務調整役/イノベーション実用化支援業務調整役 柴辻 正喜
 一般社団法人 SDCP 発声障害患者会 代表理事 田中 美穂

アカデミアシーズの実用化に向けて(革新的医療技術創出拠点からの報告2)

産学官協働の成果による新規人工手関節の開発と臨床応用 148

- ・ 新規人工手関節の開発と臨床応用
北海道大学大学院医学研究院 教授 岩崎 倫政
北海道大学病院 臨床研究開発センター 特任准教授 稲毛 富士郎

東北大学における革新的医療機器実用化に向けた実績と取り組み 158

- ・ 難治性潰瘍を伴う強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスに対する低出力体外衝撃波治療法
- ・ ハイドロキシアパタイト厚膜形成による新規歯科治療システムの開発と臨床応用
東北大学病院 臨床研究推進センター センター長 下川 宏明

つくばを中心とする地域の医療シーズの実用化支援と研究者育成の現状についてー医療用 HAL の実用化支援を含めてー 166

- ・ 脳血管障害による片麻痺の下肢体幹運動能力改善効果を得るための HAL 医療用下肢タイプ (HAL-ML05) に関する医師主導治験
筑波大学つくば臨床医学研究開発機構 機構長 荒川 義弘
筑波大学つくば臨床医学研究開発機構 サイト管理ユニット長 鶴嶋 英夫

酸素飽和度イメージング内視鏡の開発と薬事審査に至るまでの取り組み 176

- ・ 低酸素イメージング内視鏡
国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科 科長 矢野 友規
国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科 医員 依田 雄介

「知の協創の世界拠点」を目指した TR の戦略的推進と展開 186

- ・ 小児用体外式補助人工心臓装置の治験実施
東京大学医学部附属病院 副院長・研究支援部長 南学 正臣
東京大学医学部附属病院 心臓外科学教授・医工連携部部長 小野 稔

アカデミアシーズの実用化に向けて(革新的医療技術創出拠点からの報告3)

薬事承認・保険収載を目指したがん関連遺伝子パネル検査システム(NCC オンコパネル)の先進医療実施に向けた取り組み 196

- ・ ゲノム医療の実用化を目指した遺伝子パネル検査を含めた先進医療等の計画・実施に係る相談支援・連携体制の構築
国立がん研究センター研究所 ゲノム生物学研究分野 分野長 河野 隆志
国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門 研究企画推進部 部長 中村 健一

国立病院機構(NHO)で構築される ARO 機能と国際共同研究におけるその活用 206

- ・ アジア国際共同臨床試験を通じた DS-ALL における標準治療の開発
国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター長 堀部 敬三
国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター 再生医療研究部長 齋藤 俊樹

名古屋大学におけるシーズ実用化に向けての取り組み 215

- ・ 手術ロボットシステム
- ・ NUU デバイス
名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター 副センター長 水野 正明

食道がん PDT の薬事承認から医療現場への普及、そして早期実用化のため拠点の取組 223

- ・ 食道癌化学放射線療法後の局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウムおよび PDT 半導体レーザーを用いた光線力学的療法の開発

京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座 教授 武藤 学
京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター 講師 伊藤 達也

九州大学発:遺伝子治療の実用化・眼科手術剤の国際展開 233

- ・ ブリリアントブルーG (BBG250) による内境界膜染色・剥離術
- ・ 高性能国産新規 RNA ウイルスベクターによる虚血肢治療製剤の開発

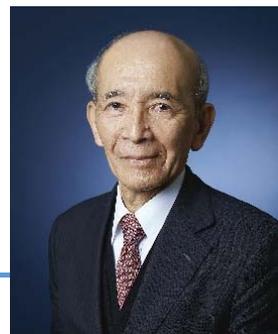
九州大学病院 ARO 次世代医療センター 特任講師 内山 麻希子
九州大学 大学院薬学研究院 教授 米満 吉和
九州大学病院 ARO 次世代医療センター センター長 中西 洋一

閉会挨拶 242

革新的医療技術創出拠点プロジェクト プログラムディレクター 猿田 享男

開会挨拶

猿田 享男



革新的医療技術創出拠点プロジェクト プログラムディレクター

ただいま紹介にあずかりました猿田でございます。開会にあたりまして、一言ご挨拶申し上げます。

本日は皆様方大変ご多忙なところ、平成 29 年度の革新的医療技術創出拠点プロジェクトの成果報告会にご出席いただきまして、誠にありがとうございます。

このプロジェクトは、文部科学省の橋渡し研究、厚生労働省の事業であります新しい医療技術を実用化させるための事業、革新的なシーズの研究、そういった事業をまとめて進めてきた事業でございます。少しでもアカデミアにおける研究を実用化させようと進めてきた事業でございます。

この事業をもう少し詳しく述べますとこの事業が始まりましたのは、2007 年で

まず文部科学省の方として、橋渡し研究の特に拠点の整備ということで第 1 期がスタートして、5 年間やってまいりました。その後、2012 年からはさらにそれを進め、5 年間ということでその場合には特に各拠点の連携を進めていこうということで、各所との連携を進めて 5 年間研究を行ってまいりました。各拠点におけるそういった形の整備とともに、特に大切なことは ARO の機能をしっかりさせること、各拠点におけるシーズの育成の状況をしっかりさせること、この 2 つを目標としてやってまいりました。その後は厚生労働省の方も、このような事業を進めていきたい、特に世界に誇るような最先端の研究をしていきたいということがございまして、早期探索的な事業を進めさせてい

ただきました。そのためには臨床研究が非常に大切であるということで、医療法上の臨床研究中核病院とはちょっと違ひまして、前の形の臨床研究中核病院事業で、後には臨床研究の品質確保体制整備事業になりましたが、それらを一緒にした形で進めてきました。そして、少しでも早くアカデミアにおける基礎研究を臨床に、さらには実用化させていかなければいけないということで進めてきました。

その後、ご存じのとおり、2015 年 4 月に日本医療研究開発機構（AMED）が創設されました。AMED の中に、9 つのプロジェクトができ、そのプロジェクトのひとつにこの革新的医療技術創出拠点プロジェクトも入れていただきました。そのプロジェクトのひとつとして、私どもはやってきたわけですが、AMED の臨床研究・治験基盤事業部、特に臨床研究課の人たちが主になり、それとともに最初の 2007 年頃から一緒にこの事業をやってくださった神戸の TRI 福島先生を中心とする TRI の皆様方のサポートを受けながら、この文部科学省、厚生労働省の 2 つの事業をしっかり進めてまいりました。実際にかんがりのことができて、進んできましたが、さらにこれから重要なことは、少しでもアカデミアのシーズを早く実用化させることでもあります。

昨年からは第 3 期の事業が始まり特に文部科学省の方としては、筑波大学を加えた形で進め、それから厚生労働省の方では医療法上の臨床研究中核病院ができあがりまして、その事業と一体化

させて世界的に日本のアカデミアにおける基礎研究を実用化にもっていくことに努力して進んできました。実際やってきまして、こういった事業はどうやって役立つだろうかということで、一番大切なことは、私どもの医薬品・医療機器の新しいことがさらに実用化されることによって、どう役立つかです。ご存じのとおり日本は今世界一の長寿国です。その長寿をさらに伸ばすためには、こういった形で生まれてきた医薬品・医療機器を使って一層寿命を延ばしていくことが必要であろうということで、今回そういったことも考えまして、革新的な医療技術の創出と、国民のことを考えて、医療現場にどうやってそれを貢献させるかということサブテーマとして今回の報告会を計画させていただきました。

本日おいでの皆様方をお願いしたいのは、革新的医療技術創出拠点プロジェクトがどういう形で出口に向かってやってきているのかということと、これから先、かなり出口に達して実用化にきているシーズがございます。そういったものをいかに国民の元、医療現場に貢献させていくかということも含めて、是非皆様方と今日の午後と明日一日かけて議論させていただき、少しでもはやく日本の最先端のアカデミアシーズを実用化させたいと考えております。

一日半に渡りますが、先生方におかれましては、どうか本日と明日とよろしく願いいたします。簡単ではございますが、挨拶とさせていただきます。

ただいまご紹介いただきました、AMED の菱山でございます。本日はお忙しい中またお足元の悪い中、革新的医療技術創出プロジェクトの平成 29 年度成果報告会へご来場いただきまして、誠にありがとうございます。プログラムでは今ご紹介ありましたように理事長の末松がご挨拶することになっておりましたが、都合で出席がかなわないため、私が代わりに挨拶をさせていただきます。

革新的医療技術創出拠点プロジェクトは、今猿田先生より経緯についてご紹介いただきましたけれども、文科省及び厚労省によるプロジェクトで、数えますと十数年継続してきたものであります。私は当初始めたときにライフサイエンス課長を文科省でやっていて、当時の厚労省の研究開発振興課長と一緒に走り回ってこのプロジェクトを創設したことを思い出しました。猿田先生には当時からお世話になっており、もう十数年本当にありがとうございます。

本日もご発表いただきますが、数多くの成果が出てきております。これは関係の先生方のご努力の賜物と考えております。始めた当初は、医師主導治験など無理ではないかということをおっしゃっていましたが、そんな批判を跳ね除けるくらいになりました。こうしたことを好循環として続けていくためには、人材の育成と教育が重要だと考えています。研究者だけではなく知財やデータの解析、クリニカルリサーチコーディネーター、そういった様々な職種の方が関わっていくというわけでありますので、そうした方面の人材の育成や教育も

大変重要なことと考えています。また、必ずしも論文を書くというわけではないので、今後アカデミアの中での評価についても考えていく必要があるなど、課題がまだ残っていると考えております。

こうした成果を出していくためには、研究者や関係の皆様だけではなく、まさに医師主導治験や臨床研究に参加する患者さんも大きな力となったと考えております。これらの素晴らしい成果を患者さんにお届けするためには、当然のことながら企業に導出することが必要であり、企業のご協力が大変重要です。シーズの募集をしますと、数多くの応募があり、アカデミアにはまだまだ沢山の有望なシーズがあると考えていますが、一方でご支援する予算が少ないのではないかとご批判を受けている次第でありまして、こうしたご不満がなかなか解消されないのが私どもの悩みです。

他方、CREST といった私どもの基礎研究のプロジェクトがありますが、そうしたところへ研究者の調査を行うと、基礎研究の後どこに相談したらいいかわからないというご回答もけっこうあると聞いています。こうした場合には AMED にご相談いただいても結構ですし、またここにいらっしゃる拠点の皆様にご相談したらいいのではないかと考えております。

また、企業からも早めにシーズを知りたいといったご要望があります。後で、知財部長の岩谷からプレゼンがありますが、AMED ぷらっとという情報システムを作って、もうすぐ開始するという段階になっております。アカデミアや産業界、双方か

らご活用いただくということを期待しているところでもあります。

知財につきましては、できるだけ初期に取っていただきたいということもありますが、当然のことながら、むやみにではなく、活用を考えながらとっていく必要があります。

実際に研究、開発、製造、販売、こういったことをするのは、アカデミアの皆様、企業の皆様であります。私ども AMED としましては、基礎から実用化までの研究開発を推進し、今後とも皆様のご支援、ご協力をいただきたいと思いますし、またアカデミアと産業界の皆様には主体的な参加をお願いしたいと思っております。私どもはそうしたことをこれからも引き続き強力にご支援したいと考えております。今日はどうぞよろしく願いいたします。

来賓挨拶

永井 雅規

文部科学省 研究振興局 ライフサイエンス課 課長



ご紹介いただきました、文部科学省ライフサイエンス課長の永井と申します。文科省を代表して一言ご挨拶を申し上げます。

文部科学省では、大学や研究機関の優れたシーズを医療応用、実用化に向けて橋渡しをするという取り組み、橋渡し研究の支援を10年間に渡って進めてきており、今年度から第3期目に入りました。先程、AMED 菱山理事からお話がありましたが、10年前に菱山理事が私の何代も前のライフサイエンス課長の時代に事業が立ち上がり、その後10年間にわたり関係者がバトンを受け継いできて今日まで続いてきた事業だと思っています。また、この事業は、猿田先生からお話でしたが、第1期平成19年度からスタートいたしまして、第2期、第3期と事業の内容をさらに進化、発展させつつ、今日まで続いてきているものでございます。

第2期が昨年度終了して、今年度から第3期がスタートしましたが、これまで拠点の先生方の大変なご尽力のお陰をもちまして、概ね橋渡し拠点そのものは構築されてきていますが、今後は、さらにもう一步前に進めるための課題として、拠点の自立化をさらに推し進めていく、そしてエコシステムとして機能するよう恒久的な拠点として発展させていくというのが第3期の大きなミッションではないかと思っております。

私はこの後、プレゼンすることになりますので、詳細はその際にお話ししたいと思いますが、最後に、改めまして猿田先生を始めPD、PS、POの先生方、そしてサポート機関、さらには各拠点の先生

方にこれまでのご尽力に厚く御礼申し上げます。

また、本日の成果報告会が、様々な優れた成果の共有やそれを各拠点に生かしていただくことを通じて、皆様にとりましても非常に有意義なものになることを祈念いたしまして、私からのご挨拶とさせていただきます。

ありがとうございました。

橋渡し研究戦略的推進プログラムについて

永井 雅規

文部科学省 研究振興局 ライフサイエンス課 課長



■ プロフィール

平成5年 科学技術庁入庁。文部科学省研究振興局ナノテクノロジー・材料開発推進室長、大臣官房国際協力企画室長のほか、京都大学 iPS 細胞研究所への出向などを経て、平成29年4月より現職。

■ 講演概要

文部科学省では、平成29年度より第3期橋渡し研究支援事業として、橋渡し研究戦略的推進プログラムを開始した。第3期事業では、革新的医療技術創出拠点プロジェクトとして医療法上の臨床研究中核病院との密接な連携の下、これまで築いてきた日本全体としてアカデミア等による革新的な基礎研究の成果を一貫して実用化に繋ぐ橋渡し研究支援拠点を持続可能なものとすることを目標としている。

このため、第3期事業の取組として、拠点以外の機関における橋渡し研究の推進や拠点の自立化を重視している。各拠点のご尽力もあり、拠点以外の機関のシーズ(拠点外シーズ)の支援課題数は増加しており、オールジャパンでの推進体制は着実に構築されつつある。今後は、異分野の研究者が有する技術との融合によるシーズ開発、臨床研究・治験等で生じた課題を解決するための基礎研究(リバーストランスレーショナルリサーチ)等の研究課題を支援するための基盤構築が求められる。

また、拠点の自立化の実現に向けて、研究開発の品質を確保するための支援体制の強化、育成したシーズを早期導出・実用化するための産学連携の強化、また、各拠点の強みを伸ばすことによる拠点の特色化が求められる。特に、研究開発を支援する専門人材の育成は引き続き課題であり、拠点内外のネットワークを通じた人材育成の取組を強化してまいりたい。

■ 議事概要

先程挨拶した永井でございます。続きまして、橋渡しに関する文科省のこれまでの取組状況と今後の課題についてお話しさせていただきます。

これまで来賓挨拶の際も各先生方からお話にありましたが、橋渡しプログラムは第1期、第2期、そして第3期と進んできました。まず第1期として、10年前の平成19年度から橋渡し研究支援推進プログラムがスタートいたしました。当時立ち上がったときにはまさに菱山理事が課長の立場で、大学の優れたシーズをどのように臨床研究や治験にもっていくかを関係者と議論しながらスタートしたものと聞いております。

この事業自体のコンセプト自体は、第1期の中にもほとんど示されていると思います。アカデミアのシーズにつきまして、開発戦略策定、薬事法を前提とした試験物の製造といった橋渡し研究の支援をするための拠点を整備する。具体的には、支援機関の機能強化、人材の確保・登用・育成、これらは引き続き重要な課題だと思っております。そしてシーズの支援、機関間の連携。これらの取組を通じて、5年間で各拠点2件の治験開始を達成目標にしてスタートいたしました。

さらにそれを発展させて、平成24年度から橋渡し研究加速ネットワークプログラムが開始しました。実施内容は基本的に第1期の延長線上にあります。重要なポイントとしては、シーズ育成機能の強化、そして橋渡し拠点を自立的、恒久的なものとするための自己収入の確保、これらを通じて拠点をさらに強化していくことが掲げられており、新たに3拠点が追加されています。

このときの取組として、育成機能のさらなる強化、自立化、そして拠点間のネットワークの構築、これらを通じて、5年間に各拠点で医師主導治験を3件以上開始といった更に高い目標を設定して、各拠点に大変なご努力をいただいたところでございます。

これらの結果、10年間で医師主導治験への移行が73件、製造販売承認・認証等が21件等々、非常に大きな成果を挙げることができたと考えております。

そして平成29年度からは、第3期として橋渡し研究戦略的推進プログラムが始まりました。第3期では、アカデミアのシーズについて日本全体のエコシステムの中で臨床研究・実用化へ効率的に橋渡しするための体制を構築、完成させることを大きな目標としており、そのための戦略的な取組を行っていくこととしています。

今回の柱は、第2期をさらに強化・発展させる観点から、1つ目が恒久的な拠点体制の構築ということであり、事業期間中の自立化を図るべく、2年から5年以内の間に各拠点には自立化をしていただくことになっております。2つ目がシーズ育成のさらなる強化、これは第1期、第2期を通じて各拠点でも順次、取組を発展、進化いただいている中で、さらに様々なノウハウが蓄積されてきていると思っておりますし、こういったものを徹底して、企業へのライセンスアウトや他事業への導出をさらに推進する。また、拠点以外のところにも優れたシーズが沢山ありますので、拠点外のシーズの育成をさらに強化するというのも挙げさせていただいております。さらには拠点間ネットワークの強化を通じて、企業や異分野の研究者とのマッチングによるシーズ開発の加速や専門人材の育成を拠点全体で進めていくこととしております。

特にこの中で、まず拠点外シーズの支援の強化について申し上げます。これは拠点のシーズだけではなく、拠点外の数多くの優れたシーズを育成する上で非常に重要であり、また、このことは各拠点の自立化にも資するものではないかと考えております。具体的には第3期からシーズAにおいて拠点外シーズ支援枠を新設し、通常枠3,000万円が各拠点のシーズAの支援枠でしたが、それに対して拠点外シーズ支援枠として最大3,500万円を各拠点に配分して取組いただくというスキームを作ったところでございます。またシーズB、Cにつきましては、シーズの応募枠として、拠点内シーズは上限3~4課題とされているのに対して、拠点外シーズは、多くのシーズを掘り起こしていただきたい

という考え方で課題数の上限を設定しない形にさせていただいております。それらの結果、過去 3 年間の拠点外シーズの割合を第 2 期から第 3 期で比べたものでございますが、第 3 期になって各拠点とも支援課題の半分ぐらいが拠点外のシーズになってきているということでございます。

もう 1 点が恒久的な拠点の形成に向けてということでもあります。これは、拠点に対する基盤整備支援については本来第 2 期で自立化するという考え方でしたが、いろいろな事情がございまして、第 3 期に引き続き基盤整備をするということになってございます。この基盤整備支援は、第 1 期から支援させていただいている拠点につきましては平成 31 年度まで、第 2 期、第 3 期からの拠点につきましては平成 33 年度まで、というスケジュールで進んでいるところでございます。このためには、引き続き自己収益を確保するための様々な取組が必要となっておりまして、引き続きご尽力いただければと思っております。もう 1 つ、シーズのフォローアップも重要です。各拠点で戦略的なシーズの育成をこれからもしていただく中で橋渡し拠点全体としてもこれを俯瞰する必要があると考えております。例えば大学のアカデミアシーズを実用化にもっていくときに橋渡しは非常に重要なプログラムですが、AMED にはいろいろな事業がありますので、この全体の中で最もよくパイプラインがつながるようなシステムを考えていく必要があると考えております。現在 AMED ともご相談、調整させていただいているところですが、そのための指標として、例えば現在はライセンスアウトや治験開始シーズ、薬事承認や保険償還などを調査させていただいておりますが、加えて、新たにシーズがどのようにステップアップして他事業へ展開されたかなどの点も確認しつつ、全体を俯瞰しながら最適な事業配分につなげていきたいと考えております。ちなみに文部科学省の平成 29 年度の橋渡し研究戦略的推進プログラムに対する予算は 43 億円ですが、来年度平成 30 年度からは

48 億円に 5 億円増加しております。これは拠点の自立化、基盤整備に関する経費が自立化の進捗に向けて少しずつ減っていく中で、シーズの育成に関する予算をできるだけ充実していきたいということで、シーズ育成の一層の強化のため平成 30 年度は 6 億円増額させていただいているところです。ただ来年度につきましては、継続課題もありますので、継続課題が卒業しないと全体としてはやはり新規課題が取りづらい面がありまして結果的にシーズ支援に関する十分な予算が手当てできていないところは大変申し訳なく思っておりますが、我々としてはできるだけ予算の確保についても引き続き努力をしていきたいと考えてございます。

もう 1 つ拠点として重要なのは人材育成です。取組の例をあげていますが、NCATS との連携による人材育成や、ジャパン・バイオデザインプログラムによる取組も進めているところでございます。ちなみにジャパン・バイオデザインにつきましては、成果として今第 3 期生が受講中ですが、第 1 期生、第 2 期生が修了後に 2 社のスタートアップ企業ができたと聞いています。例えば第 1 期生の方はこのプログラムに参加する前はベンチャーキャピタルといった言葉も詳しくご存じなかったそうですが、このプログラムの経験を生かしてスタートアップ企業まで設立されたと伺っており、非常に優れたプログラムで大変評価しているところでございます。

今後の橋渡し拠点のあり方でございますが、第 3 期においては引き続き拠点外シーズの育成をしっかりと強化すること、そして事業期間内の自立的な運営、こういった取組をこれからも各拠点の先生方とご相談しながら、文科省としても恒久的な拠点形成、そして日本全体での革新的な医薬品・医療機器等の安定的な創出に向けて取り組んでまいりたいと考えております。

ご清聴ありがとうございました。

1

平成30年3月5日
革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成29年度成果報告会

文科省の橋渡し研究支援に関する取組

文部科学省 ライフサイエンス課長
永井 雅規



2

過去10年間の取組

橋渡し研究支援推進プログラム

医療としての実用化が見込まれる有望な基礎研究の成果（シーズ）について、大学等のアカデミアを対象に、特許戦略策定・薬事法を前提とした創薬物の製造といった橋渡し研究的支援を行う機関を拠点として整備。第6拠点でスタート

1. 橋渡し研究支援機関の機能強化
2. 橋渡し研究支援を行うための人材の確保・登用・育成
3. 橋渡し研究支援
4. 橋渡し研究支援機関の活動・連携の促進

橋渡し研究加速ネットワークプログラム

橋渡し研究支援拠点におけるシーズ育成能力の強化や、自己収入の確保の促進を通じて、恒久的な橋渡し研究支援拠点を確立させる。

※3拠点が追加 (H25:1拠点、H26:2拠点)

1. 拠点のシーズ育成機能の強化
2. 拠点の自立化
3. 拠点間ネットワークの構築

5年後の達成目標
各拠点：2件の治験開始

5年後の達成目標
各拠点：医師主導治験3件以上の開始、自立化

H19 第1期 H23 H24 第2期 H28

3

過去10年間の取組

橋渡し研究支援推進プログラム

医療としての実用化が見込まれる有望な基礎研究の成果（シーズ）について、大学等のアカデミアを対象に、特許戦略策定・薬事法を前提とした創薬物の製造といった橋渡し研究的支援を行う機関を拠点として整備。第6拠点でスタート

1. 橋渡し研究支援機関の機能強化
2. 橋渡し研究支援を行うための人材の確保・登用・育成
3. 橋渡し研究支援
4. 橋渡し研究支援機関の活動・連携の促進

橋渡し研究加速ネットワークプログラム

橋渡し研究支援拠点におけるシーズ育成能力の強化や、自己収入の確保の促進を通じて、恒久的な橋渡し研究支援拠点を確立させる。

※3拠点が追加 (H25:1拠点、H26:2拠点)

1. 拠点のシーズ育成機能の強化
2. 拠点の自立化
3. 拠点間ネットワークの構築

これまでの成果 (H19~28)

- 医師主導治験への移行 **73件**
- 製造販売承認・認証等 **21件**
- 保険医療化 **13件**
- 企業へのライセンスアウト **76件**

5年後の達成目標
各拠点：2件の治験開始

5年後の達成目標
各拠点：医師主導治験3件以上の開始、自立化

H19 第1期 H23 H24 第2期 H28

4

第3期 橋渡し研究戦略的推進プログラム (H29~)

卒業版要

全国の大学等の拠点において、アカデミア等の優れたシーズを臨床研究・実用化へ効率的に橋渡しする体制を構築。

→ 拠点内外のシーズの積極的支援や産学連携の強化を通じて、革新的な医薬品・医療機器等を持続的に創出。

恒久的な拠点体制の構築

- ▶ 拠点内外のシーズに対し、プロジェクト管理や知財等の支援人材による実用化に向けた一貫した支援体制の構築。
- ▶ 事業期間中の自立化 (2-5年内)

※拠点：北海道大学（分館：旭川医科大学、札幌医科大学）、東北大学、筑波大学、東京大学、慶応義塾大学、名古屋大学、京都大学、大阪大学、岡山大学、九州大学

シーズ育成の一層の強化

- ▶ 拠点の機能・ノウハウの活用やシーズの進捗管理の徹底により、企業へのライセンスアウトや他事業への導出、実用化を推進
- ▶ 拠点外シーズの育成を更に強化

拠点間ネットワークの強化

- ▶ 企業や異分野の研究者とのマッチングによるシーズ開発の加速
- ▶ 専門人材の育成



シーズA: 特許取得等を旨とする課題、シーズB: 非臨床POC取得等を旨とする課題、シーズC: 臨床POC取得を旨とする課題

5

拠点外シーズの育成支援の強化

シーズA：拠点外シーズ支援枠の新設

最大6,500万円/拠点

通常枠 最大3,000万円

拠点外シーズ支援枠 最大3,500万円

拠点外シーズの支援は、3,500万円を追加配分

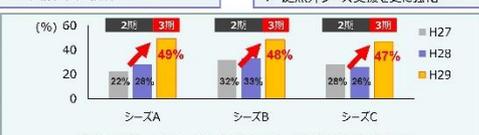
→ 拠点外シーズ支援を更に強化

シーズB・C：シーズ応募枠の見直し

- ・シーズB：拠点内シーズ→上限4課題
拠点外シーズ→**上限なし**
- ・シーズC：拠点内シーズ→上限3課題
拠点外シーズ→**上限なし**

第3期より、拠点外シーズ支援数の上限を廃止

→ 拠点外シーズ支援を更に強化



過去3年間 (H27-29) の拠点外シーズの割合の推移 (%)

シーズA: 特許取得等を旨とする課題、シーズB: 非臨床POC取得等を旨とする課題、シーズC: 臨床POC取得を旨とする課題

6

恒久的な拠点の形成に向けて

- **拠点に対する基礎整備支援**
 - 第1期からの支援拠点
HTR、東北大、東大、京大、阪大、九大
→ 基礎整備：H31まで
 - 第2又は3期からの拠点
名大、慶大、岡山大、筑波大
→ 基礎整備：H33まで
- **自己収益の確保**

「国立大学法人の業務運営に関するFAQJ」の作成について (H29.4 文部科学省高等教育局国立大学法人支援課)

(例) Q10. 目的確立後の執行費は、中期目標期間(6年)終了時に国庫納付しなければならないのか。
→ 国立大学法人支援課に相談の上、繰越申請し、承認を受ければ、前中期目標期間繰越積立金として次期中期目標期間に繰り越せる。

Q19. 国立大学法人は収益を伴う事業を行ってもよいのか？
→ 一定の留意のもと可能。
- **シーズのフォローアップ**
 - ▶ 拠点による戦略的なシーズ育成が重要。
 - ▶ そのために、支援したシーズがその後どのように育っているのか、フォローアップしていくことが重要。

→ シーズのフォローアップとして適切な評価指標を検討中

(例) [現在調査している指標]

- ・ライセンスアウト
- ・治験開始シーズ
- ・薬事承認
- ・保険償還
- 等

(例) [加えて新たに検討している指標]

- ・シーズのステップアップや他事業への移行実績
- 等

拠点間ネットワークを活用した人材育成

●NIH(NCATS)との連携による人材育成



国内外において創薬研究を推進する講師による英語を用いた少人数ワークショップ
 →国際的な視野の涵養と創薬プロセスにおけるスキルの向上

●ジャパン・バイオデザインプログラム (大阪大学・東北大学・東京大学)



➢ 工学、医学、ビジネスといった多様性のある人材からなるチームを構成
 ➢ 知的財産、規制・審査、保険償還、ビジネスプランニングについて、各専門家が指導
 ➢ 医療現場におけるニーズの発掘、デザイン思考を活用したコンセプト創造、事業化というイノベーションのプロセスを実践的に習得するプログラム

<成果>
 第1・2期生 → 修了後に修了生による起業が計2社あった。
 第3期生 → 現在、12名が受講中。

※ なお、受講生への定員超過に基づいた、教員による超乗員1社あり。

●モニター・監査に関する専門人材の育成



モニター・監査の支援人材を養成するための研修等を実施。
 モニター事務局：東北大学
 監査事務局：東京大学

今後の在り方

第1期	第2期	第3期	
<p>橋渡し研究支援推進プログラム</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 橋渡し研究支援機関の機能強化 2. 橋渡し研究支援実行委員会 3. 人材の人材の確保・登用・育成 4. 橋渡し研究支援機関の活動・連携の促進 <p><達成目標> 各拠点：2件の治療開始</p>	<p>橋渡し研究加速ネットワークプログラム</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 拠点のシーズ育成・機能の強化 2. 拠点の自立化 3. 拠点間ネットワークの構築 <p><達成目標> 各拠点：医師主導治療3件以上の開始、自立化</p>	<p>橋渡し研究戦略的推進プログラム</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 拠点外シーズ育成の強化 2. 事業期間内の自立的な運営 <p><達成目標> ・各拠点：6件以上医師主導治療の段階※に移行（拠点外シーズ2件以上を含む） ※ 治療不要の承認申請、先進医療の承認も同様に評価 ・他の3拠点以上と協力して実施する医師主導治療の開始1件 ・企業へのライセンスアウト30件</p>	<p>恒久的な拠点形成 革新的医薬品医療機器等の安定的な創出</p>
H19	H24	H29	H33

7

臨床研究法の施行に向けて

安水 大介

厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室 室長補佐



■ プロフィール

2010年大阪市立大学医学部卒業。大阪厚生年金病院（現JCHO大阪病院）、天理よろづ相談所病院、大阪市立大学医学部付属病院等を経て2017年より現職。

【専門領域】 心臓血管外科、医学教育学

■ 講演概要

臨床研究については、現在まで「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」等の研究倫理指針に基づいて研究を実施していただいているところであるが、ディオバン事案等の臨床研究に関する不適正事案が発生したことを契機とした「臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会」において、臨床研究に関して法制化が必要とされた。これを踏まえて、臨床研究法が、2018年4月に施行される。

臨床研究法は、臨床研究に対する国民の信頼を確保し、臨床研究の実施を推進することを目的として、未承認・適応外の医薬品等の臨床研究及び製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究の実施者に対して、モニタリング・監査の実施や利益相反の管理等の実施基準の遵守を義務付けるとともに、製薬企業等に対して、当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究に関する資金提供の情報等の公表を義務付けるなどの制度を定めるものである。

本講演では、臨床研究法の概要及び法施行後に研究者が留意すべき事項についてご紹介する。

■ 議事概要

厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室、室長補佐の安水と申します。本日はお忙しい中多くの方にお集まりいただきありがとうございます。

私からは、研究者の皆様、及び研究を支援されるARO等にご所属の方々が注視されております臨床研究法について、お話をさせていただきたいと思っております。非常に限られた時間でございますので、特に今回強調して申し上げたいことについてフォーカスを絞ってご説明させていただきたいと思っております。

臨床研究法は4月1日の施行にあたり、2月28日に関係施行規則等が発表され、3月1日に関連通知等も発表されました。そちらの方もご一読いただければと思います。

そもそもなぜ臨床研究法が施行されたのかということでございますが、ディオバン事案を始めとする臨床研究における不正事案をどう対応していくかといった中で、従来の倫理指針での対応のみでは十分ではないのではないかといった中で、この臨床研究法が施行されたという経緯がございます。

その中で指摘を踏まえまして、この法律の中では臨床研究の実施の手続き、認定臨床研究審査委員会による審査意見業務の適切な実施のための措置、臨床研究に関する資金等の提供に関する情報の公表等の制度を定めております。

法施行後に臨床研究を行うにあたっての手続きを図に従ってご説明させていただくと、研究者の方は、まずは認定臨床研究審査委員会に対して計画書を提出していただき、それに対して認定の委員会に意見を述べていただきます。研究者はその意見を反映したプロトコルを作成し、実施手順書を厚生労働大臣に届けさせていただきます。初めて研究が開始できるという形になります。

さらに皆様方の注目されている点としましては、今回こういった研究がこの法律の対象になるかという点かと思われませんが、この臨床研究法の中では、未承認・適

応外の医薬品等の臨床研究及び製薬企業等から資金提供を受けた医薬品等の臨床研究を特定臨床研究と定義づけまして、これらの研究は臨床研究法の対象となります。またこれまでの治験につきましては、従前の医薬品医療機器等法が対象となります。

研究者の目線で臨床研究法が施行されて以降の特定臨床研究の実施の手続きについてお話させていただきます。まず研究実施者は、実施計画を認定臨床研究審査委員会に提出します。それを委員会が審査を行い、認められた実施計画を厚生労働大臣に届け出ます。この時点で研究者は、こちらに示しますような義務が生じます。上記の手続きに違反した場合は、指針とは異なり、罰則規定も定められております。

また、重篤な疾病等の報告の義務付けもありまして、特定臨床研究に起因することが疑われる疾病・死亡・障害・感染症が発生した場合には、まずは認定の委員会の方へ報告を義務付けるとともに、未承認・適応外薬等の予期しない重篤なものにつきましてはPMDAへの報告を義務付けております。

今回の法律の中で極めて重要な点は、研究自体の透明性を担保すること、そして被験者の保護、この2点になるかと思っております。

透明性の担保のための一つの取り組みとしましては、資金提供の公表の範囲を定めております。今回の公表の対象範囲としては、研究費、寄付金、原稿執筆料等のいわゆるお金が法律に基づく資金提供の公表の範囲となります。

また、今回の臨床研究法ではこういった研究が逆に対象ではないのかという点もご理解いただくことでより理解が深まるのではないかと考えられます。昨年各拠点等で臨床研究法のご説明をさせていただきました際も、やはりどのような研究が法の対象になるのかという質問を特に多くいただきました。今回いわゆる観察研究やこちらに示しますような治験、製造販売後の調査といったものは臨床研究法の範囲外となります。

各論に移ります。まず今回臨床研究法の実施基準についてお話しさせていただきます。こちらは概ねこれまでの指針と並ぶような形での実施基準となりますが、この中では特に赤字で示しますような研究計画書の中身や、研究対象者に対する補償、利益相反管理等の計画書の作成、さらには情報の公表と、研究自体の透明性を確保すること、また被験者の保護といった点を強調しております。

非常に当然のことを基本理念として記載しているわけですが、やはりこういったことを明記するのは極めて重要であり、例えば臨床研究は、社会的及び学術的意義を有する臨床研究を実施すること、さらに特性に応じた科学的合理性を確保することといった点も明記しております。

また、研究計画書の中身についても、今回明記しております、特に臨床研究の実施に関わる金銭の支払い及び補償に関する事項等もしっかりと研究計画書の中で記載をお願いしていると、臨床研究の情報の公表に関する事項、どういった研究がなされているか、どこからお金ももらっているのか等をしっかりとこの研究に注目した人間がわかる計画書の作成をお願いしております。

実施計画及び研究計画書の作成につきましては、少し煩雑にはなりますが、実施計画というのはあくまで、研究計画書の一部のエッセンスを抽出したものと位置づけとなります。その中で記載をお願いしているものとしては、赤の点字の枠で示しますような研究の目的、内容、医薬品の概要、実施体制、構造、設備、モニタリング、監査、補償、医療の提供、さらには企業がいかに関与しているのか、等の内容であり、これらを含めて実施計画という形で提出をお願いしているということになります。

さらにこれまでの指針の中でも研究対象者に対する補償というのは記載されておりましたが、なかなか十分な補償ができていなかったという反省を踏まえまして、今回この第17条の中にしっかりと、当該臨床研究の実

施に伴い生じた健康被害の補償及び医療の提供のために、保険への加入、医療を提供する体制の確保、その他の必要な措置を講じておかなければならない、さらに通知の中でも具体的な内容を明記しております。

また、利益相反の管理についても臨床研究法での肝になるポイントかと思いますが、3月1日に発表させていただきました通知の中でも、国が推奨する利益相反の管理計画のあり方というのも提示させていただいておりますので、そちらの方もご参照いただければと思います。

さらに第24条では、情報の公表について明記しております。これはやはり研究の透明性を確保するといった点で極めて重要な点であると考えております。特に今回WHOが公表を求める事項、こちらにつきましては昨年新たに20項目から24項目に内容が増えました。追加事項としては結果の概要を載せるということでございます。WHOが求める項目も含めて今回国が定めるデータベースの中で登録をお願いしております。その内容についても通知の中でお示しをしていますが、特に今回我々の強調しているところは、臨床研究とは研究者だけでなく、研究をサポートする人間、おそらくAROの方々ですとか、プロトコール作成に関わった人間、そういった方々も含めて成り立っているんだというメッセージを伝えなければいけないと考え、そういった方々の登録もお願いしております。

こちらが先程申し上げましたWHOが定める24項目になります。臨床研究法施行後は、日本で現在行われている特定臨床研究の情報が、研究者、被験者、すべての人に対して、どういった研究が実施されていて、その研究がどういったフェーズにあるのか、またそこに対しての利益相反等がすべて一覧性をもってわかる形となります。

臨床研究の実施にあたっての主な流れとしましては、先程の実施計画提出の後に、データベースに登録していただきます。その時点で晴れて研究が開始できるようになります。さらには研究が進んでいく中で、最後

に総括報告書の概要を記録、保存していただき、研究が終了となり、これまでとは少し臨床研究の流れが異なります。

また適切な臨床研究が実施されるにあたっては、やはり倫理審査委員会の適切な審査というのが極めて重要だと認識しております。これまで日本の中には、1,400とも1,500とも言われる非常に多くの倫理審査委員会が存在しております。その中でやはり審査の精度にばらつきがあったというのが現状であります。これまでAMEDの事業の中でも認定事業というのを行ってまいりました。しかし、今回は臨床研究法の下での認定を持った倫理審査委員会というものが誕生するということになります。

この中で特に強調して申し上げたいのは透明性の確保、独立した運営であること、さらに内外無差別に審査をしていただくといったことです。これまでの考え方ですと、自身の研究は自身の病院で出すというのが当たり前の流れであったと思いますが、やはり世界の潮流や、委員会での効率的審査という点においても、セントラル化が進んでおり、認定の委員会ですっきりと審査していただくことをお願いしております。さらに認定の審査委員会には審査していただいた研究につきましては、事前に審査をして終わりではなく、研究が終わるまで一貫してサポートしていただく、何かその研究の中でトラブルが起きた場合、患者さんからの相談があった場合にはしっかりと対応できることを求めていますので、委員会の設置の要件としても、問合せ窓口の設置、直接的な苦情等の収集を可能にするような仕組みになっております。患者同意書の中でも、どこの委員会で審査をされたといったところを明記していただくようお願いしておりますので、これまでは研究を審査するのみであったかもしれませんが、その研究に参加している患者さんからも問合せがくるということを想定されるかと思えます。なかなかこの事務局体制をどうするかというところは人数的に厳しいといったご意見もいただいておりますが、やはり被験者の保護という

臨床研究法ができた経緯を鑑みましてもご理解いただき、適切な臨床研究が進むようご協力をいただければと思っております。

さらには研究自体が、昨今、専門性が増している中で、その内容を審査するというのがなかなか難化してまいっているかと思っておりますので、技術専門員という新たな役職を設けまして、その技術専門員による評価書を添付していただいた上で、審査していただくことで、それぞれの研究自体のプロトコールの質を担保していただくことをお願いしております。また、内容の可否につきましても、委員全員からの意見を聴取していただくことを明記しております。誰がどういう意見を言ったのかしっかりと議事録に残すなど、お互い緊張感を持ってきっちりとした研究を行っていただきたいと考えております。

さらに特定臨床研究に該当する中での企業等からの資金提供がある中では、やはりこれまで少しファジーだった部分かもしれませんが、しっかりと契約をかわしていただき、資金提供があってはいけないというわけでは決してなく、研究を進めるにあたっては、企業等からの資金提供があるというのは当然のことです、ただそこはしっかりと透明性を担保して、一緒になっていい研究をしていただきたく、契約の中で、こういった事項を定めております。その中では、医薬品等の副作用、有効性及び安全性に関する情報の提供に関してもお願いしております。

また、公表の対象となる資金という点につきましても、研究者への資金、直接的な資金提供はもとより、その上位であります大学もしくは研究の管理等を行う団体への資金提供があった場合も公表の対象とさせていただきます。公表する期間は、5年間とさせていただきます。経過措置としましては、平成30年10月以後に開始する事業年度分から公表の対象としています。

今お話しさせていただきましたように、臨床研究を適切に実施する中では、研究自体の透明性を担保すること、さらには被験者の保護というこの2点が極めて重

要なところだと思います。やはりこれまでと比較すると研究者の皆さん、もしくは研究を支援する ARO 等の方々には、手続き等が複雑化することは重々認識しております。ですが、適切な規制によって、日本全体の研究が推進するというふう到我々としては考えております。その中で、これまで多施設共同研究の場合は、審査の質や時間にばらつきがあったことなどもございましたが、今後、認定臨床研究審査委員会を中心としたセントラル IRB 化という流れ、曖昧だった利益相反に関してもしっかりと明確化すること、さらにデータベースの中では研究者のみならず研究を支援する人間、もしくはどこからお金をもらっているか等、すべてのデータを公表するなどの取り組みが、適切な臨床研究を実施されるためのブースターとなるかと思っています。法施行に伴って最初は現場の混乱というのは避けられないかと思いますが、われわれも含めまして日本全体の臨床研究がしっかりと進むようにできることをご協力させていただきたいと思います。本日までご参加の皆さまは日本の臨床研究のまさに最前線でご活躍される方々というふうに思いますので、是非一緒になって頑張っていきたいと思います。

少し駆け足となりましたが、以上発表とさせていただきます。ありがとうございました。

1



厚生労働省 平成29年度 成果報告会

臨床研究法の施行に向けて

厚生労働省 医政局 研究開発振興課
治験推進室長補佐 安水 大介

2

説明内容

- 1 臨床研究法の概要
- 2 臨床研究法の説明（各論）
 - (1) 第1章関係（臨床研究の範囲、定義）
 - (2) 第2章関係（実施基準）
 - (3) 第3章関係（認定臨床研究審査委員会）
 - (4) 第4章関係（契約の締結、資金提供の公表）

2

3

説明内容

- 1 臨床研究法の概要
- 2 臨床研究法の説明（各論）
 - (1) 第1章関係（臨床研究の範囲、定義）
 - (2) 第2章関係（実施基準）
 - (3) 第3章関係（認定臨床研究審査委員会）
 - (4) 第4章関係（契約の締結、資金提供の公表）

3

4

高血圧症治療薬ディオバン（一般名：バルサルタン）の臨床研究事案

経緯

- 京都大学医師等より、東京慈恵会医科大学、京都府立医科大学及び千葉大学が中心となって実施されたノバルティスファーマ社（以下「ノバルティス社」という。）の降圧剤バルサルタンに関する研究論文について、血圧値に係る疑義が指摘され、学会誌等が相次ぎ京都府立医科大学の関係論文を撤回。（平成24年）
- 今回の研究に、ノバルティス社の当時の社員が大阪市立大学非常勤講師の肩書きで関わっていたとの指摘があったことから、厚生労働省より、ノバルティス社から事情を聴取した上で、事実関係の調査及び再発防止等について、口頭で指導（以降、関連大学に対しても調査等の実施につき指導）。（平成25年5月）
- 京都府立医科大学及び東京慈恵会医科大学は、データの操作が認められた、と内部調査の結果を公表。一方、ノバルティス社は、当時の社員による意図的なデータ操作等を行ったことを示す証拠は見えていなかった、と内部調査の結果を公表。（平成25年7月）



4

5

臨床研究の不正事案に関する検討の経緯について

【高血圧症治療薬の臨床研究事案・その他の臨床研究事案】

高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会（平成25年8月～平成26年3月）

ノバルティス社のディオバンに係る臨床研究事案について、事案の状況把握及び再発防止策等の具体的な方策を検討。

【報告書概要】（平成26年4月）

- ・「臨床研究に関する倫理指針」の見直しの一環として必要な対応を図る
- ・国は、平成26年秋を目処に、臨床研究の情報回復のための法制度の必要性について検討を進めるべき

健康・医療戦略（平成26年7月22日閣議決定）（抄）

○2014年秋を目処に法制度を含めた臨床研究に係る制度の在り方について検討を進め、我が国の臨床研究の情報回復を図る。

「臨床研究に関する倫理指針」の見直し（平成26年12月22日告示）

【新設された主な内容 等】

研究の質の確保・被験者保護、研究機関と製薬企業間の透明性確保のため、以下の規定を新設・充実。

- ① 倫理審査委員会の機能強化と審査の透明性確保のための規定充実
- ② 研究責任者の責務の明確化、教育・研修の規定充実
- ③ データ改ざん防止のため、モニタリング・監査の規定新設
- ④ 資料の保存に関する規定新設
- ⑤ 利益相反に関する規定新設

臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会（平成26年12月11日とりまとめ公表）

我が国の臨床研究の信頼を早急に回復するため、法制度を含めた臨床研究に係る制度の在り方について検討。

【主な検討項目】

- ① 臨床研究の質の確保
- ② 被験者の保護
- ③ 製薬企業等の資金提供・労務提供にあたっての透明性の確保及び臨床研究の実務機関における利益相反管理

5

6

高血圧症治療薬の臨床研究事案を踏まえた対応及び再発防止策について（報告書）概要

平成26年4月11日

- **事案の背景と問題の所在**
 - (1) 医学的研究課題の解明に向けられたものとは言えない臨床研究であり、被験者保護の観点から問題
 - (2) 実態として、一人というよりノバルティス社と今回の事案に関与
 - (3) 大学及びノバルティス社双方における利益相反管理上の問題
 - (4) データ操作に関わっていないことの説明責任をノバルティス社及び大学関係者の双方が十分果たしていない
 - (5) 我が国の医学界に対する信頼性が大きく低下したことに対する責任は、双方で負うべき
- **今後の対応と再発防止策**
 - ・法制度に係る検討について本年秋までを目処に進める
 - ・「臨床研究に関する倫理指針」の見直しの一環として必要な対応を図る 等
 - (1) 信頼回復のための法制度の必要性
 - ① 倫理審査委員会の機能強化と審査の透明性確保
 - ② 研究責任者の責務の明確化と教育・研修の徹底
 - ③ データ改ざん防止体制の構築
 - ④ 資料の保管管理に関する体制・ルールの整備
 - (2) 臨床研究の質の確保と被験者保護
 - ① 研究機関と製薬企業間の透明性確保
 - ② 製薬企業のカバナンス等
 - (3) 研究支援に係る製薬企業の透明性確保
 - ① 研究機関と製薬企業間の透明性確保
 - ② 製薬企業のカバナンスの徹底
 - (4) その他
 - ① 臨床研究倫理指針に関する研究機関の自己点検
 - ② 事業発生の研究機関による迅速かつ適切な調査
- **その他の重要課題**
 - (1) 憲法に基づく対応の必要性
 - (2) 学会ガイドラインについて
 - (3) 今回の事案による医療保険財政への影響
 - (4) 非常勤講師の委嘱のあり方
 - (5) 主な臨床研究実施機関による自主点検の結果

6

臨床研究法の概要

臨床研究の実施の予行、認定臨床研究審査委員会による審査意見業務の適切な実施のための措置、臨床研究に関する資金等の提供に関する情報の公表の制度等を定めることにより、臨床研究の対象者をはじめとする国民の臨床研究に対する信頼の確保を図ることを通じてその実施を推進し、もって保健衛生の向上に寄与することを目的とする。

臨床研究法の内容

1. 臨床研究の実施に関する措置

(1) 特定臨床研究（※）の予行に係る措置

① 以下の特定臨床研究を実施する者に対して、モニタリング・監査の実施、利益相反の管理等の実施基準の遵守及びインフォームド・コンセントの取得、個人情報保護、記録の保存等を義務付け。

※ 特定臨床研究とは、
 ・ 薬機法における承認・適応外の医薬品等の臨床研究
 ・ 製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究

② 特定臨床研究を実施する者に対して、実施計画による実施の適否等について、厚生労働大臣の認定を受けた認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出することを義務付け。

③ 特定臨床研究以外の臨床研究を実施する者に対して、①の実施基準等の遵守及び②の認定臨床研究審査委員会への意見聴取に努めることを義務付け。

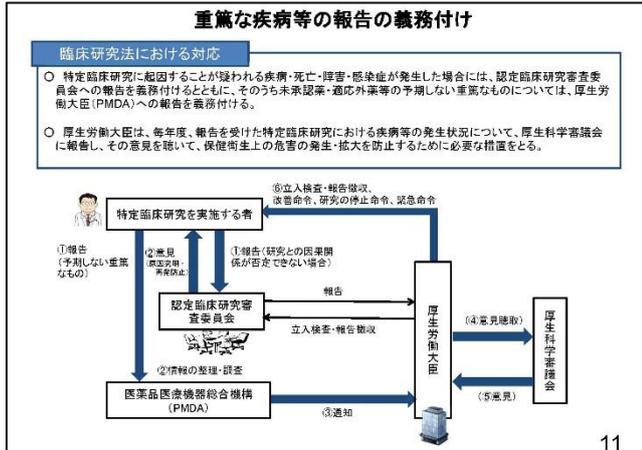
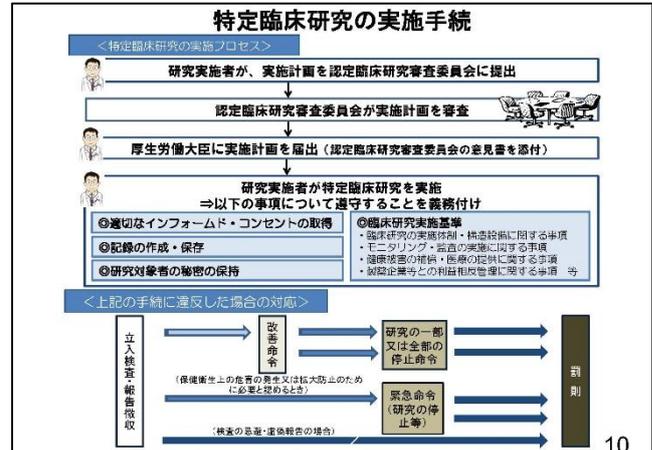
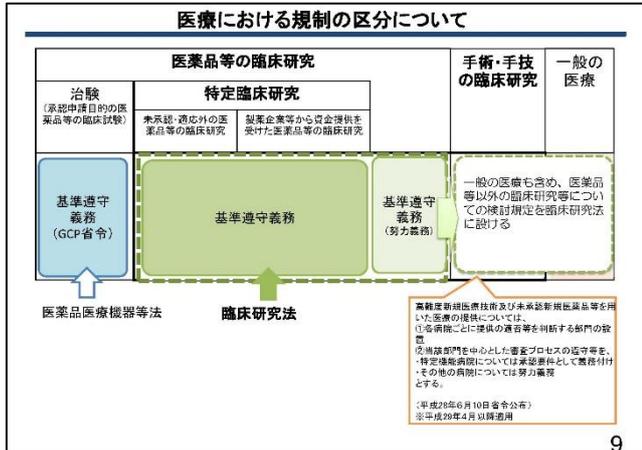
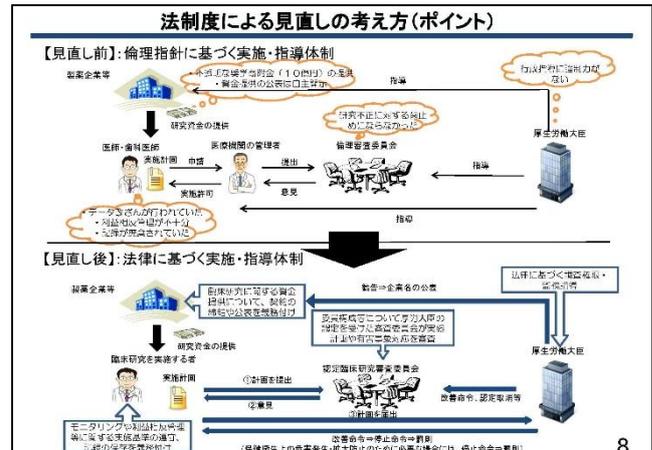
(2) 重篤な疾病等が発生した場合の報告
 特定臨床研究を実施する者に対して、特定臨床研究に起因すると疑われる疾病等が発生した場合、認定臨床研究審査委員会に報告して意見を聴くとともに、厚生労働大臣にも報告することを義務付け。

(3) 実施基準違反に対する指示・警告
 ① 厚生労働大臣は改善命令を行い、これに従わない場合には特定臨床研究の停止等を命ずることができる。
 ② 厚生労働大臣は、保健衛生上の危害の発生・拡大防止のために必要な場合には、改善命令を伴うことなど特定臨床研究の停止等を命ずることができる。

④ 製薬企業等の資金提供に関する措置
 ① 製薬企業等に対して、当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究に対して資金を提供する限の契約の締結を義務付け。
 ② 製薬企業等に対して、当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究に関する資金提供の情報を（※詳細は厚生労働省令で規定）の公表を義務付け。

施行期日

公布の日から起算して1年を超えない範囲内において政令で定める日



法律に基づく資金提供の公表範囲

- 医薬品等(医薬品・医療機器・再生医療等製品)の製造販売業者等(一定の関係法人(例：子法人)を含む)に対し、医薬品等(自社製品)の臨床研究を実施する医師・歯科医師(研究責任医師)、研究責任医師が所属する機関への資金提供について、毎年度、公表を義務付ける。
- 企業が違反した場合は、厚生労働大臣が勧告を行い、勧告に従わない場合は企業名の公表を行う。
- 医薬品等の製造販売業者等が自社製品の臨床研究へ資金提供を行うときは、契約を締結して行うことを義務付ける。

公表の対象範囲

	公表の有無
研究費(特定臨床研究)	○
寄附金	○※ (自社製品の研究責任医師が所属する機関へのもの)
原稿執筆料・講師謝金等	○※ (自社製品の研究責任医師へのもの)
その他(接遇費等)	×

※自社製品の臨床研究終了後2年以内の資金提供も含む

「臨床研究」の範囲について

臨床研究法

第二条 この法律において「臨床研究」とは、**医薬品等**を人に対して用いることにより、当該医薬品等の**有効性又は安全性を明らかにする研究**(当該研究のうち、当該医薬品等の有効性又は安全性についての試験が、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(昭和三十五年法律第百四十五号、以下この条において「**医薬品医療機器等法**」という。)第八十条の二第二項に規定する**治験に該当するもの**その他厚生労働省令で定めるものを除く。)をいう。

要するに適用除外範囲は以下の通り

- ◆ いわゆる「**観察研究**」※
※研究の目的で検査、投薬その他の診断又は治療のための医療行為の有無及び程度を制御することなく、患者のために最も適切な医療を提供した結果としての診療情報又は試料の収集により得られた情報を利用する研究
- ◆ 治験(治験届けが必要なもの、治験届けが不要なもの)
- ◆ 医薬品、医療機器、再生医療等製品の製造販売後調査等であって、再審査、再評価、使用成績評価に係るもの
- ◆ 医療機器の認証に係る基準適合性に関する情報の収集のために行う試験(JIS規格に規定するものに限る。)

13

説明内容

- 1 臨床研究法の概要
- 2 臨床研究法の説明(各論)
 - (1) 第1章関係 (臨床研究の範囲、定義)
 - (2) 第2章関係 (実施基準)
 - (3) 第3章関係 (認定臨床研究審査委員会)
 - (4) 第4章関係 (契約の締結、資金提供の公表)

14

施行規則第8条 臨床研究実施基準

第八条 法第三条第一項の厚生労働省令で定める**臨床研究の実施に関する基準**は、**次条から第三十八条まで**に定めるところによる。

<p>第9条 臨床研究の基本理念</p> <p>第10条 研究責任医師等の責務</p> <p>第11条 実施医療機関の管理者等の責務</p> <p>第12条 多施設共同研究</p> <p>第13条 疾病等発生時の対応等</p> <p>第14条 研究計画書</p> <p>第15条 不適合の管理</p> <p>第16条 構造設備その他の施設</p> <p>第17条 モニタリング</p> <p>第18条 監査</p> <p>第19条 モニタリング及び監査に従事する者に対する指導等</p> <p>第20条 研究対象者に対する補償</p> <p>第21条 益相反管理計画の作成等</p> <p>第22条 認定臨床研究審査委員会の意見への対応</p> <p>第23条 苦情及び問合せへの対応</p>	<p>第24条 情報の公表等</p> <p>第25条 臨床研究に用いる医薬品等の品質の確保等</p> <p>第26条 臨床研究を行う際の環境への配慮</p> <p>第27条 個人情報の取扱い</p> <p>第28条 本人等の同意</p> <p>第29条 利用目的の通知</p> <p>第30条 開示</p> <p>第31条 手数料</p> <p>第32条 訂正等</p> <p>第33条 利用停止等</p> <p>第34条 開示等の求めに応じる手続</p> <p>第35条 理由の説明</p> <p>第36条 試料等に係る個人情報の保護に関する措置</p> <p>第37条 記録の作成</p> <p>第38条 個人情報の保護に関する実施医療機関の管理者の協力</p>
--	--

15

施行規則第9条 臨床研究の基本理念

第九条 臨床研究は、臨床研究の対象者の生命、健康及び人権を尊重し、次に掲げる事項を基本理念として実施しなければならない。

- 一 **社会的及び学術的意義を有する臨床研究**を実施すること
- 二 臨床研究の分野の**特性に応じた科学的合理性を確保**すること
- 三 臨床研究により得られる利益及び臨床研究の対象者への負担その他の不利益を**比較考量**すること
- 四 独立した公正な立場における審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の審査を受けていること
- 五 臨床研究の対象者への事前の十分な説明を行うとともに、自由な意思に基づく同意を得ること
- 六 社会的に特別な配慮を必要とする者について、必要かつ適切な措置を講ずること
- 七 臨床研究に利用する個人情報を適正に管理すること
- 八 臨床研究の質及び透明性を確保すること

16

施行規則第14条 研究計画書

第十四条 研究責任医師は、次に掲げる事項を記載した研究計画書を作成しなければならない。

- 一 臨床研究の実施体制に関する事項
- 二 臨床研究の背景に関する事項(当該臨床研究に用いる医薬品等の概要に関する事項を含む。)
- 三 臨床研究の目的に関する事項
- 四 臨床研究の内容に関する事項
- 五 臨床研究の対象者の選択及び除外並びに臨床研究の中止に関する基準
- 六 臨床研究の対象者に対する治療に関する事項
- 七 有効性の評価に関する事項
- 八 安全性の評価に関する事項
- 九 統計的な解析に関する事項
- 十 原資料等(臨床研究により得られたデータその他の記録であって、法第三十二条の規定により締結した契約の内容を含む。以下同じ。)の閲覧に関する事項
- 十一 品質管理及び品質保証に関する事項
- 十二 倫理的な配慮に関する事項
- 十三 記録(データを含む。)の取扱い及び保存に関する事項
- 十四 臨床研究の実施に係る金銭の支払及び補償に関する事項
- 十五 臨床研究に関する情報の公表に関する事項
- 十六 臨床研究の実施期間
- 十七 臨床研究の対象者に対する説明及びその同意(これらに用いる様式を含む。)に関する事項
- 十八 前各号に掲げるもののほか、臨床研究の適正な実施のために必要な事項

17

実施基準、実施計画及び研究計画書の関係

【認定臨床研究審査委員会】
② 「**実施基準**」への適合性を審査
※「」からの順に手続きが進むイメージ
※ 上記の他、疾病等報告、定期報告等について評価

① **実施計画・研究計画書**について意見書(法第5条第3項)

③ 実施の必要・留意事項を指摘

【研究責任医師】
「**実施計画**」(法第5条第1項)
「**研究計画書**」(いわゆるプロトコル)
※ 「研究計画書」には、研究の詳細な情報や手順等が記載され、そのエッセンス及び管理に必要な情報が「実施計画」に盛り込まれるイメージ

④ 委員会指摘を反映した**実施計画**を提出(法第5条第1項)

【厚生労働大臣】

18

施行規則第17条 研究対象者に対する補償

第二十条 研究責任医師は、臨床研究を実施するに当たっては、あらかじめ、当該臨床研究の実施に伴い生じた健康被害の補償及び医療の提供のために、保険への加入、医療を提供する体制の確保その他の必要な措置を講じておかなければならない。

研究開発課長通知

(20) 規則第20条関係

- 研究責任医師は、臨床研究を実施するに当たっては、**あらかじめ**、当該臨床研究の実施に伴い生じた健康被害の補償のために、**原則として適切な保険に加入**すること。また、保険に加入した場合であっても、当該臨床研究の実施に伴い生じた健康被害に対する医療の提供については、適切な措置を講じること。
- 研究責任医師は、当該臨床研究の実施に伴い生じた健康被害に対する**医療の提供のみを行い、補償を行わない場合には、実施計画、研究計画書及び説明同意文書にその旨記載し、その理由について認定臨床研究審査委員会の承認を得なければならないこと。**
- 特定臨床研究以外の臨床研究においても、原則保険の加入に努めること。**

19

施行規則第21条 利益相反管理計画の作成等①

第二十一条 研究責任医師は、次に掲げる関与についての適切な取扱いの基準（以下「利益相反管理基準」という。）を定めなければならない。

- 当該研究責任医師が実施する臨床研究に対する**医薬品等製造販売業者等（医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者をいう。以下同じ。）による研究資金等の提供その他の関与**
- 当該研究責任医師が実施する臨床研究に従事する者（当該**研究責任医師、研究分担医師及び統計的な解析を行うことに責任を有する者**に限る。）及び研究計画書に記載されている者であって、当該臨床研究を実施することによって**利益を得ることが明白な者**に対する当該臨床研究に用いる医薬品等の製造販売をし、又はしようとする医薬品等製造販売業者等による**審附金、原稿執筆及び講演その他の業務に対する報酬の提供その他の関与**

2 実施医療機関の管理者又は所属機関の長は、前項の関与が確認された場合には、利益相反管理基準の確認及び当該利益相反管理基準に基づく前項の関与の事実関係についての確認を行い、当該確認の結果（助言、勧告その他の措置が必要な場合においては、当該措置の内容を含む。）を記載した報告書を研究責任医師に提出しなければならない。

20

施行規則第21条 利益相反管理計画の作成等②

- 研究責任医師は、前項に規定する報告書の内容も踏まえ、第一項の関与についての適切な取扱いの方法を具体的に定めた計画（前項の報告書に助言、勧告その他の措置が記載されている場合においては、その内容を含む。以下「**利益相反管理計画**」という。）**を作成しなければならない。**
- 特定臨床研究を実施する研究責任医師は、利益相反管理基準及び利益相反管理計画について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴かなければならない。
- 研究責任医師は、第一項の関与について、**利益相反管理基準及び利益相反管理計画に基づき、適切な管理を行わなければならない。**
- 第一項及び第四項の規定は、臨床研究を多施設共同研究として実施する場合について準用する。この場合において、第一項及び第四項中「研究責任医師は」とあるのは「研究代表医師は」と、第一項中「当該研究責任医師、」とあるのは「当該研究代表医師、他の研究責任医師、」と読み替えるものとする。
- 研究代表医師は、第一項（前項の規定により読み替えて準用する場合を含む。）の規定により利益相反管理基準を定めたときは、これを他の研究責任医師に通知しなければならない。

21

施行規則第24条 情報の公表等①

第二十四条 研究責任医師は、臨床研究を実施する場合には、あらかじめ、臨床研究を実施するに当たり**世界保健機関が公表を求める事項**その他の臨床研究の過程の**透明性の確保及び国民の臨床研究への参加の選択に資する事項**を厚生労働省が整備するデータベースに記録することにより、当該事項を**公表**しなければならない。これを変更したときも同様とする。

- 研究責任医師は、第十四条第四号に掲げる臨床研究の内容に関する事項として記載した主たる評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了したときは原則としてその日から一年以内に**主要評価項目報告書**（研究計画書につき当該収集の結果等を取りまとめた一の概要をいう。以下同じ。）を、同号に掲げる臨床研究の内容に関する事項として記載した全ての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了したときは原則としてその日から一年以内に研究計画書につき一の総括報告書（臨床研究の結果等を取りまとめた文書をいう。以下同じ。）及びその概要を、それぞれ作成しなければならない。
- 特定臨床研究を実施する研究責任医師は、前項の規定により主要評価項目報告書の作成を行う場合は、実施計画を変更することにより行わなければならない。

22

施行規則第24条 情報の公表等②

- 研究責任医師は、第二項の規定により主要評価項目報告書又は総括報告書及びその概要を作成したときは、遅滞なく、実施医療機関の管理者に提出するとともに、第一項の規定により、**主要評価項目報告書又は総括報告書の概要を公表**しなければならない。
- 特定臨床研究を実施する研究責任医師は、前項の規定による提出をしようとするときは、あらかじめ認定臨床研究審査委員会の意見を聴くとともに、当該認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して一月以内に第一項の規定による公表をしなければならない。この場合において、当該研究責任医師は、同項の規定により、総括報告書の概要を提出をしたときは、速やかに、当該総括報告書の概要に次に掲げる書類を添えて厚生労働大臣に提出しなければならない。
 - 研究計画書
 - 統計解析計画書（統計的な解析を行うための計画書をいう。以下同じ。）を作成した場合には、当該統計解析計画書
- 特定臨床研究を実施する研究責任医師は、法第五条第一項若しくは第六条第一項の規定による提出をした場合、同条第三項の規定による届出をした場合又は前項の規定による総括報告書の概要の厚生労働大臣への提出をした場合にあっては、第一項の公表を行ったものとみなす。

23

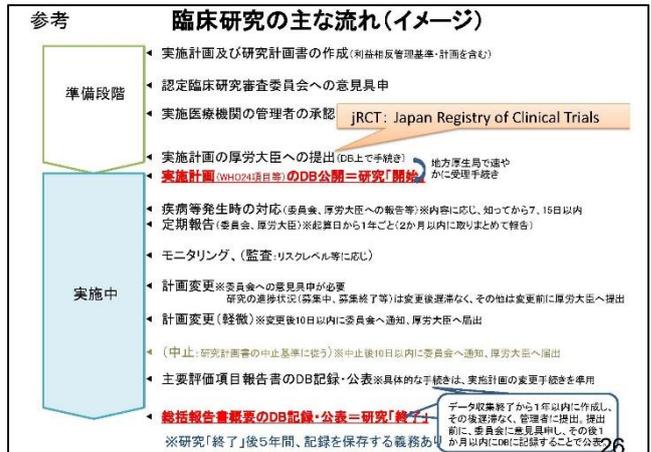
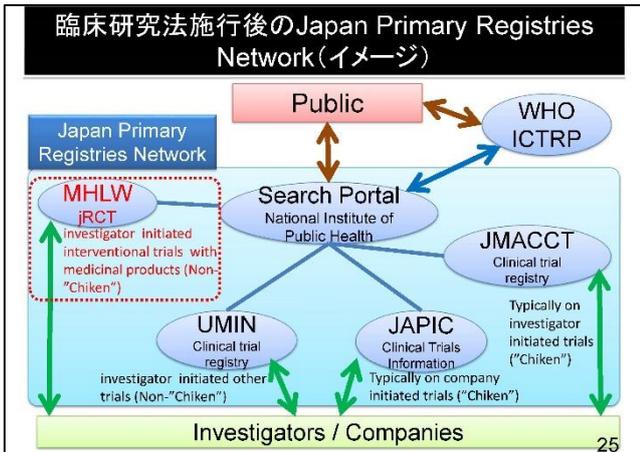
International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
 ~WHO Trial Registration Data Set (Version 1.3)~
 20項目から24項目へ

1.Primary Registry and Trial Identifying Number	16.Date of First Enrollment
2.Date of Registration in Primary Registry	17. Sample Size
3.Secondary Identifying Numbers	18.Recruitment Status
4.Source(s) of Monetary or Material Support	19.Primary Outcome(s)
5.Primary Sponsor	20.Key Secondary Outcomes
6.Secondary Sponsor(s)	
7.Contact for Public Queries	
8.Contact for Scientific Queries	
9.Public Title	
10.Scientific Title	
11.Countries of Recruitment	
12.Health Condition(s) or Problem(s) Studied	
13.Intervention(s)	
14.Key Inclusion and Exclusion Criteria	
15.Study Type	

Ver1.2.1から追加された事項
21.Ethics Review
22.Completion date
23.Summary Results
24.IPD sharing statement

<http://www.who.int/ictip/network/trds/en/>

24



説明内容

- 1 臨床研究法の概要
- 2 臨床研究法の説明 (各論)
 - (1) 第1章関係 (臨床研究の範囲、定義)
 - (2) 第2章関係 (実施基準)
 - (3) 第3章関係 (認定臨床研究審査委員会)
 - (4) 第4章関係 (契約の締結、資金提供の公表)

説明内容

- 1 臨床研究法の概要
- 2 臨床研究法の説明 (各論)
 - (1) 第1章関係 (臨床研究の範囲、定義)
 - (2) 第2章関係 (実施基準)
 - (3) 第3章関係 (認定臨床研究審査委員会)
 - (4) 第4章関係 (契約の締結、資金提供の公表)

認定臨床研究審査委員会の特徴

- ◆ 任意設置から**大臣認定**へ
- ◆ 審査案件毎に適正な**利益相反を管理**することによる公正中立な審査を実現
- ◆ **問い合わせ窓口**の設置による被験者からの直接的な苦情等の収集を可能に
- ◆ **事務局機能**の強化・担保
- ◆ 研究内容に応じた専門家による評価制度の導入 (**技術専門員に評価書**)
- ◆ 定期開催の保証による安定した審査業務の実施
- ◆ 出席**委員全員からの意見聴取**

説明内容

- 1 臨床研究法の概要
- 2 臨床研究法の説明 (各論)
 - (1) 第1章関係 (臨床研究の範囲、定義)
 - (2) 第2章関係 (実施基準)
 - (3) 第3章関係 (認定臨床研究審査委員会)
 - (4) 第4章関係 (契約の締結、資金提供の公表)

31

施行規則第88条 契約で定める事項

第八十八条 法第三十二条の厚生労働省令で定める事項は、次に掲げるものとする。

- 一 契約を締結した年月日
- 二 特定臨床研究（法第二条第二項第一号に掲げるものに限る。以下この条、次条及び第九十条において同じ。）の
実施期間
- 三 研究資金等の提供を行う医薬品等製造販売業者等の名称及び所在地並びに実施医療機関の名称及び所在地
- 四 特定臨床研究を実施する研究責任医師及び研究代表医師の氏名
- 五 特定臨床研究についての研究資金等の支払いの時期
- 六 法第三十三条に定める研究資金等の提供に関する情報等の公表に関する事項
- 七 特定臨床研究の成果の取扱いに関する事項
- 八 **医薬品等の副作用、有効性及び安全性に関する情報の提供に関する事項**
- 九 第二十四条第一項に規定する厚生労働省令が整備するデータベースへの記録による公表に関する事項
- 十 特定臨床研究の対象者に健康被害が生じた場合の補償及び医療の提供に関する事項
- 十一 第二十一条第一項に規定する利益相反管理基準及び同条第三項に規定する利益相反管理計画の作成等に関する事項
- 十二 次条第二号に規定する研究の管理等を行う団体における実施医療機関に対する研究資金等の提供に係る情報の提供に関する事項（医薬品等製造販売業者等が当該団体と契約を締結する場合に限る。）
- 十三 その他研究資金等の提供に必要な事項

31

32

第4章 臨床研究に関する資金等の提供①

第33条 研究資金等の提供に関する情報等の公表①

第33条 臨床研究資金
平成29年11月30日 資料2

公表の対象となる資金の提供先

- 情報公表の対象となる提供先は研究責任医師のほか以下のものとする。
 - 特定臨床研究を実施する研究責任医師が所属する以下の機関。
 - ・ 医療機関
 - ・ 大学（学部、研究科、大学院、大学の研究科及び大学附置の研究所を含む。）その他の研究機関
 - ・ 一般社団・財団法人、NPO法人等
 - 研究の管理等を行う団体（研究資金等の管理をする団体、臨床研究の支援や受託、複数の実施医療機関の事務を統括管理する団体）

32

33

第4章 臨床研究に関する資金等の提供②

第33条 研究資金等の提供に関する情報等の公表②

第33条 臨床研究資金
平成29年11月30日 資料2

公表対象となる情報

■ 法第33条の「厚生労働省令で定める情報」は、項目の区分に応じて、それぞれ右欄に掲げるもの（前事業年度分に限る。）とする。

項目	公表事項
研究資金等 (研究の管理等を行う団体が実施医療機関に提供した研究資金等を含む。)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 厚労省データベースに記録されるID ・ 提供先 ・ 実施医療機関 ・ 提供先ごとの契約件数 ・ 提供先ごとの研究資金等の額
寄附金 (特定臨床研究の実施期間・終了後2年以内に研究責任医師が所属する機関に提供したものを含む。)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 提供先 ・ 提供先ごとの件数 ・ 提供先ごとの額
原稿執筆及び講演の報酬その他の業務に要する費用 (特定臨床研究の実施期間・終了後2年以内に研究責任医師に提供したものを含む。)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 提供先 ・ 提供先ごとの件数 ・ 提供先ごとの額

33

34

第4章 臨床研究に関する資金等の提供③

第33条 研究資金等の提供に関する情報等の公表③

第33条 臨床研究資金
平成29年11月30日 資料2

公開時期

- 法第33条による公表は、毎事業年度終了後1年以内に行わなければならない。
- 公表する期間は、公表後5年間とする。

経過措置

- 平成30年10月以後に開始する事業年度分から公表の対象とする。

34

35

臨床研究法施行で期待される臨床研究活性・促進効果

従来からの懸案であった以下の課題を解消

<懸案課題1> 多施設共同研究における煩雑な倫理審査プロセス
⇒認定臨床研究審査委員会による中央審査により、臨床試験実施施設毎ごとの倫理審査手続きを解消

<懸案課題2> 曖昧な利益相反管理プロセス
⇒利益相反管理の推奨基準の策定により、全国一律の利益相反管理が可能になり、他施設共同研究時の実施施設毎の調整を解消

<懸案課題3> 治療の選択肢としての臨床試験情報の提供と投稿論文規定を充足するための臨床研究登録の負担軽減
⇒特定臨床研究の厚生労働大臣への登録データを一元的に管理・公表することにより、患者・国民への情報発信、研究者の公的データベースへの研究登録の二度手間を解消

35

36

ご清聴ありがとうございました

36

革新的医療技術創出拠点プロジェクトについて

河野 典厚

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験基盤事業部 創薬戦略部 部長



■ プロフィール

1992年4月 厚生省入省、薬務局
1995年4月 科学技術庁国際課
2000年5月以降 外務省在インドネシア日本国大使館 一等書記官
2003年7月以降 厚生労働省医薬食品局 安全対策課、審査管理課、医政局経済課 課長補佐
2011年7月 (独)医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部長
2013年7月 厚生労働省医政局研究開発振興課 治験推進室長
2015年10月 (独)医薬品医療機器総合機構 先駆け審査業務調整役
2017年7月 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)
臨床研究・治験基盤事業部長、創薬戦略部長 (現職)

■ 講演概要

医療分野の研究開発における基礎から実用化までの一貫した研究開発の推進、研究成果の円滑な実用化及び医療分野の研究開発のための環境整備を総合的かつ効率的に行うため、政府は2015年4月に国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) を設立しました。AMED では、「医療分野研究開発推進計画」に基づきアカデミア発シーズの実用化に向けた様々な支援を行っており、プログラムディレクター、プログラムオフィサー等を中心とした課題管理・マネジメントを図るとともに、大学等の革新的な基礎研究の成果を一貫して実用化につなぐ体制を構築するため、橋渡し研究拠点及び医療法に基づく臨床研究中核病院の一体化を進め、拠点の体制整備、ARO (Academia Research Organizations) 機能の強化、人材育成支援、ICH-GCP 準拠の質の高い臨床研究・治験実施などを通じ、我が国発の画期的医薬品・医療機器開発の支援に取り組んでいます。また、昨今の臨床研究・治験環境の変化を踏まえつつ、公的研究資金と民間資金を有効に活用した産学官連携に関する事業にも積極的に取り組んでいるところです。

今回の講演では、様々な AMED 事業の中から、革新的医療技術創出拠点にかかる取り組みとして、「橋渡し研究戦略的推進プログラム」や臨床研究中核病院に関する取り組み状況などについてご報告させていただきたいと考えています。

■ 議事概要

ただいまご紹介にあずかりました、AMED 臨床研究・治験基盤事業部長をしております河野でございます。本日お集まりの諸先生方におかれましては、常日頃、私ども AMED の活動にご理解ご協力を賜り誠にありがとうございます。また今日明日に渡って行われます成果報告会にあたりましては、その事前準備を含めましてご対応いただきまして誠にありがとうございます。2 日間にわたる長期間ではございますが、各拠点のさらなる発展に結びつくような情報提供につながればと思っております。

私からは 20 分ほどお時間を頂戴しておりますので、本日はこの 3 点についてお話ししたいと思います。1 つめは平成 29 年度の革新的医療技術創出拠点プロジェクトの概要について、2 つめ平成 30 年度の医療研究開発関係予算全体について、それからその他として少しお時間を頂戴できればと思っております。

まず、平成 29 年度の各拠点サイトビジットに際しては、事前に、PD、PS、PO の諸先生方と、どういう方針で各拠点におけるディスカッションを行うかということをご議論させていただきました。

2020 年までのこのプロジェクトにおきます達成目標につきましては、2020 年までに医師主導治験届出数を年間 40 件にすること、それから First in human 試験につきましては、企業治験も含みまして年間 40 件を目標にすることでこの事業が進んでおります。AMED が立ち上がりまして 3 年を経過することになりますが、AMED 設立の 1 年目、平成 27 年度としまして、文部科学省、厚生労働省で行われました事業、TRI で支援をしていただいていた事業、これを円滑に AMED に移行するという段階から始まったものでございます。平成 28 年度、設立 2 年目におきましては、AMED による拠点のサポート体制を構築していくという目標で進められ、3 年目におきましては、文部科学省の予算が新規事業となりましたので、新規予算事業等におけるサポート体制の見直しと再構築という観点から対応したところでご

ざいます。

拠点の調査におきましては、この新規事業の目的に沿った活動が各拠点でできているか、厚生労働省で準備が進められております臨床研究法の施行準備など環境の変化に十分対応できているか、このような点を中心に確認をしていく方針で 15 拠点のサイトビジットを行いました。PD、PS、PO の先生方におかれましては、本当にお忙しい中にも関わらず全 15 拠点のご指導を賜りましてありがとうございます。

平成 29 年度の予算事業としまして、まず橋渡し研究戦略的推進プログラムにつきましては、大きく 2 つの柱から構成されていて、それを我々としても実地に支援していくということで対応を進めてまいりました。1 つは拠点機能の強化・人材育成という観点であります。これは実施施設だけでなく、他機関への支援・産学連携を推進するという側面を持っておりまして、知財支援の人材やプロジェクトマネージャー、医療機器開発リーダー人材の充実、教育訓練や、産学連携の推進、また、永井課長からもお話がございましたが、事業期間中 2 ～5 年以内の自立化を目指していくための体制整備を重要なポイントとしたところでございます。更に、企業導出の際に必要なマッチング機能の強化や人材育成の推進という観点で、シーズやニーズのカタログ化により企業や異分野の研究者と拠点のマッチングであるとか、拠点間でノウハウを共有しつつ、橋渡し研究を推進する専門人材を育成していく、こういった取り組みを重要なポイントとしたところでございます。

シーズの育成の観点からいいますと、基礎から非臨床フェーズのシーズを中心に戦略的なマネジメントを行うということ、モニタリングおよび監査に関する研修、その他橋渡し研究に関するノウハウの共有や質の向上に関する取り組みとして、実務者、プロジェクトマネージャー、知財担当者など交流の場を設けるという取り組みをさせていただいております。

もう 1 つ、臨床研究中核病院関連事業の経緯をお

話しさせていただきますと、従前厚労省の事業といたしましては、拠点整備の予算事業として臨床研究品質確保体制整備事業が行われておりました。これについては5カ年計画であるので、平成29年度が最終年度です。この事業に並行する形で医療法に基づく臨床研究中核病院の承認がなされており、中核病院の承認を受けたものにつきましては、未承認医薬品等臨床研究安全性確保支援事業といった事業の対象となつてAMEDを通じた支援を行っています。この他、国際共同臨床研究の実施支援、人材育成、研修、啓発事業、こういった事業を平成28年度は個別事業として行っておりましたが、平成29年度としましては、これらを一本化いたしまして、医療技術実用化総合促進事業として、AMEDを通じて支援をさせていただいたところです。また、これに並行する形で、中央倫理審査委員会の基盤整備事業を併せて行わせていただいたところです。

こういった中で、日本発の革新的な医療シーズ等をいち早く実用化に繋げるための臨床研究支援体制を強化すること、拠点としての特色化の推進を図っていくことが大事なポイントです。拠点が有する臨床研究支援・実施基盤の強みをさらに強化し、特色化を推進してその価値を最大化させ、日本全体における効率的な研究開発促進に繋げるということが重要なポイントだと思っています。その他、これは本当に重要なポイントだと思いますが、被験者の安全性確保に係る体制の構築、これについては引き続き重要事項として支援を進めさせていただいているところでございます。

この他昨今の状況でございますが、医療系ベンチャー支援に関する取り組みといたしまして、各拠点のご協力をいただきまして、医療系ベンチャーが相談に来た時に応じていただくような窓口を設置していただくこと、国際展開に係る取り組みといたしまして、国際共同臨床研究実施推進拠点の整備を進めること、国際共同臨床研究治験推進拠点以外の中核病院についても必要な連携協力を行うこと、研修の実施、こういった

ところを中心に各拠点の皆さんにはご理解ご協力の下で事業を進めてきたところでございます。

また、臨床研究中核関連事業といたしまして、ご覧の臨床研究・治験従事者の研修、上級者CRCの研修、倫理審査委員会に関する研修、データマネージャーに関する研修など、各拠点のご協力をいただきまして、様々な研修を今年度も実施させていただくことができました。

更に、AMEDになりましてから、文部科学省事業及び厚生労働省事業を一体的に運営するということから、革新的医療技術創出拠点を中心としたオールジャパンでのシーズ開発の推進を図るべく、シーズB、C、及び革新的医療シーズにつきましては、AMEDによる合同公募、同一の評価委員会で評価をさせていただいております。また昨今では若手研究者の支援育成も非常に重要なポイントですので、こういった点での取り組みも進めているところでございます。

こちらは革新的医療技術創出拠点プロジェクトの平成29年度の関係事業一覧でございます。それぞれの先生方におかれましては、様々なご対応をいただき本当にありがとうございます。今後とも私どもとしても可能な限り支援させていただきたいと思っておりますので、ご協力ご理解のほどお願いしたいと思っております。

ここからは、平成30年度予算についてご報告させていただきます。

平成30年度の医療分野の研究開発関連予算につきましては、昨年末に政府での閣議決定がなされております。平成30年度の概算要求としましては、1266億円、平成29年度の1265億と比べますとプラス1億円ということでございます。各省におかれましては、予算獲得に非常に努力していただきありがとうございます。我々としても引き続き、医療研究開発のさらなる進展のために各省と連携しながら対応を進めることができればと思っております。9つの連携プロジェクトのうちの3番目が「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」でございます。AMED関係予算につきましては昨年度が

83 億円に対しまして 86 億円ということで 3 億円の増額となっております。

横断型統合プロジェクト 9 つのうちの医薬品創出プロジェクトにつきましては、合計で約 260 億円ですが、来年度の内容につきましては、革新的医薬品創出に向けた研究開発の充実を図るとともに、創薬ターゲットの同定等に係る研究等をさらに推進していくという観点から、画期的なシーズの創出・育成に向けた研究開発の推進、AI の活用に資する産学共同知識ベースの新たな構築による創薬支援インフォマティクスの充実強化、創薬支援ネットワークの支援強化、疾患登録情報を活用した臨床開発インフラの整備、創薬標的の多様性に応じた創薬技術や開発、環境整備、こういったところを中心に予算化されています。

革新拠点の関係ですと、医療法に基づく臨床研究中核病院や橋渡し研究支援拠点を積極的に活用し、革新的な医薬品等の開発や人材育成を支援するという目標のもとに、臨床研究・実用化への橋渡しができる拠点整備を更に進めること、臨床研究計画の作成等を支援する生物統計家及び臨床研究を実施する医師等の育成、国内 ARO の客観的評価公開による活用と海外 ARO 機能の調査、中央治験審査委員会・中央倫理審査委員会の基盤整備推進、こういったことを重点的に予算化されています。この来年度の予算の詳細、各省の重点項目につきましては、健康医療戦略室の HP に一元的に情報が公開されておりますので、そちらをご確認ください。

最後にその他といたしまして、いくつかお話しさせていただきたいと思います。まず、AMED としましては、来年度の新規公募から医薬品の研究開発マネジメント、いわゆる Go/no-go 判断を評価として加えさせていただくことをご報告いたします。

アカデミアの皆様が実施する医薬品の研究開発に対して、適切な時点(ステージゲート)において、それまでの進捗状況等に係る評価(Go/no-go 判断)を適切に行うことによって、AMED の支援の成果を一層高

めるとともに、効果的な配分・使用に資することを指すものです。ステージゲートごとのチェック項目については、各ステージゲートまでに最低限満たすべき事項を整理するとともに、次のステージゲートまでに何をしなければいけないのかという目標設定に役立てることが可能と考えています。この評価を通じて、AMED においては、PD、PS、PO 及び課題評価委員会の先生方に評価の共通基盤構築に資するとともに、チェック項目の公表を通じて透明性確保にも資すると考えています。

実際には、医薬品開発の過程で 4 カ所をステージゲートとして設けております。AMED による医薬品開発に関する研究公募に際しましては、そのチェック項目の該当性につきまして各拠点の先生方にもご負担をおかけしながら資料の提出をお願いすることとなります。ご理解ご協力をお願いいたします。

チェック項目の構成といたしましては、大きく 2 つあります。1 つはターゲット又はシーズそのものの科学的評価等に関する事、もう一つは研究環境等に関する事です。チェック項目に掲げる各項目は、それぞれのステージゲートまでに達成しておくべき必要最低限の要求事項を整理したとの考え方ですので、それ以上の対応をしていただくことは妨げません。またチェック項目に掲げる項目を満たさない場合であっても、次のステージに進むことが可能とする合理的な理由がある場合、特に革新性が高ければ高いほど従来の考え方が当てはまらないということが考えられますので、そういった場合には合理的な説明をお示しいただくことで先に進むことを求めています。

また、各ステージゲートでの共通事項として、大きく 2 つの点を検討するようお願いしております。1 つは、ターゲット・プロダクト・プロファイル(TPP)のイメージがある程度あるかどうかです。各拠点におきますシーズにつきましては、できるだけ早い段階で企業導出をご検討いただく必要もあることを考えますと、TPP のイメージをアカデミア側である程度整理できているかどうか

によって、企業導出の議論の円滑さがだいぶ異なってくるのではないかと考えます。同様に、知財戦略についても適切に整理しておくということが、企業導出には重要なポイントだと考えます。これらの点も検討した上で、次のステージへ進むかどうかを、拠点の皆様におかれましてもご検討いただきたいと思います。

チェック項目記載に当たっての留意事項といたしましては、申請者自らが記載していただくことでも構いませんし、客観性を確保する観点からいたしますと、研究開発管理部門あるいはARO機能を活用して各革新拠点のマネジメント部門の皆様に記載していただくことよりよい状況把握ができるのではないかと考えております。また、先程申し上げたとおり、チェック項目を満たしていなくても次に進めると判断できる合理的理由があれば、それについても簡潔に記載していただければと思っています。

今回のケースにつきましては、医療機器・再生医療の開発に関するものは対象外となっております。平成30年度におきましてはパイロット的に実施し、対応可能な事業から関連資料の提出を求めていきますし、その運用につきましては、我々としてもまた検討を進めていきたいと考えております。

それからもう1つ、従来とは頃なる日本の開発環境についてお話したいと思います。5年以上前にはなかったもの、できなかったことという意味で言いますと、かなり日本の開発環境が変わってきているということが言えると思います。例えば、PMDAの薬事戦略相談、今はRS戦略相談と名前が変わりましたが、これが出来上がってアカデミアの先生方のレギュラトリーサイエンス上の相談に応じることができるようになってようやく7、8年経ちます。それからAMEDの設立から3年、医療法に基づく臨床研究中核病院の承認制度ができて3年、PMDAにおける承認審査も10年位前は今ほど早くなく、世界トップになったのも最近の話です。国際共同治験の数につきましても、最近では国内治験の3つに1つは国際共同治験というような状況ですので、国

際化も重要な視点です。また先程、厚生労働省の安水さんからのお話にあったとおり、この4月には臨床研究法も施行します。

また、最近のアカデミア発の医薬品の例で考えてみましても、製薬企業がアカデミアの関与なしに画期的な医薬品を開発することは難しい状況になっています。そのような中で、アカデミアと製薬企業の方々が、どういう連携をとりながら開発を進めていくかということが大事だと思っています。日本における各拠点、病院、大学におかれましては、病態の解明や新しい技術の研究開発を中心に様々な研究が進められていると思いますが、今後はこれに加え、医療現場のニーズ、新しい発想・概念の形成、レギュラトリーサイエンス、産学連携、知財管理、国際連携、こういったことをわかる人も重要ではないかと考えます。こう考えますと、それぞれの分野で活躍する柔軟な発想を持った人材の育成・輩出をどうするかということが各拠点においても非常に重要なポイントだと思います。

このような人材育成に関するポイントとしては、いかにチームワークをはかりつつ、浅いけれどもいろいろな事を知っている人のニーズも高まってくるのではないかと考えています。こう考えますと、教育・交流に関する大学や学会の機能が非常に重要になってくるのではないかと個人的には考えます。

今後の革新拠点の皆様への期待としましては、引き続き革新的な医薬品・医療機器・医療技術等の創出のために産学連携、国内アカデミアのARO機能を活用した共同研究の進展、国際共同研究の進展、信頼性確保、人材育成といったところが非常に重要なポイントになってくると思います。拠点の皆様は医療分野におけます高い研究能力、高いマネジメント能力、こういったところをいかに発揮していただきながら、更なる発展を期待しております。昨今の環境変化が著しいことを踏まえましても、皆様方には率先的な取り組みをお願いしたいと考えております。私からの発表は以上でございます。ご清聴どうもありがとうございました。

1



革新的医療技術創出拠点プロジェクト について

平成29年度 成果報告会
平成30年3月5日資料
臨床研究・治験基盤事業部長
創薬戦略部長
河野 典厚

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)

2



本日の説明事項

1. 平成29年度革新的医療技術創出拠点プロジェクトの概要
2. 平成30年度医療研究開発関係予算について
3. その他

Copyright 2018 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

3



平成29年度 重点方針

2020年までの達成目標

- ・ 医師主導治験届出数 年間40件
- ・ FIH (First in Human) 試験 (企業治験含む) 年間40件

➢ 平成27年度 (AMED設立 1年目) : 各省・TRIからの事業移行

➢ 平成28年度 (AMED設立 2年目) : AMEDによる拠点のサポート体制構築

➢ 平成29年度 (AMED設立 3年目)
新規予算事業等におけるサポート体制の見直しと再構築

拠点調査会議では、

- ・ 新規事業の目的に沿った活動ができているか
- ・ 臨床研究法の施行準備など、環境の変化に対応できているかを確認する

Copyright 2018 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

4



平成29年度PD・PS・PO体制



猿田 孝男
慶應義塾大学名誉教授



岩崎 甫



橋岡 英雄
国立病院機構理事長



荒山 茂
東京慈恵会医科大学 特命教授/
臨床研究支援センター長



稲垣 治
日本製薬工業協会医薬品
評価委員会 運営委員



渡邊 裕司
浜松医科大学臨床薬理学講座 教授/
国立国際医療研究センター
臨床研究センター長

PD: program director
PS: program supervisor
PO: program officer

Copyright 2018 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

5



平成29年度 予算事業

① 橋渡し研究戦略的推進プログラム

- 拠点機能の強化・人材育成
 - 他機関への支援・産学連携推進
 - ・ 知財支援人材やプロジェクトマネージャー、医療機器開発リーダー人材育成等の支援人材の充実や教育訓練等により、他機関のシーズについて一貫して支援できる体制の強化
 - ・ シーズの早期導出、創薬や医療機器の実用化を加速するため、産学連携を推進
 - ・ 強化された機能を維持するため、事業期間中2～5年以内の自立化を目指して体制整備
- マッチング機能の強化や人材育成の推進
- ・ シーズやニーズのカタログ化により企業や異分野の研究者と拠点のマッチング
- ・ 拠点間でノウハウを共有しつつ、橋渡し研究を推進する専門人材を育成



- シーズの育成
- 基礎から非臨床フェーズのシーズを中心に戦略的なマネージメント
- ・ これまでに構築した拠点の機能・ノウハウを活用し、シーズの進捗管理を徹底し、革新的なシーズの企業へのライセンスアウトや他事業への導出、実用化を促進

Copyright 2018 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

6

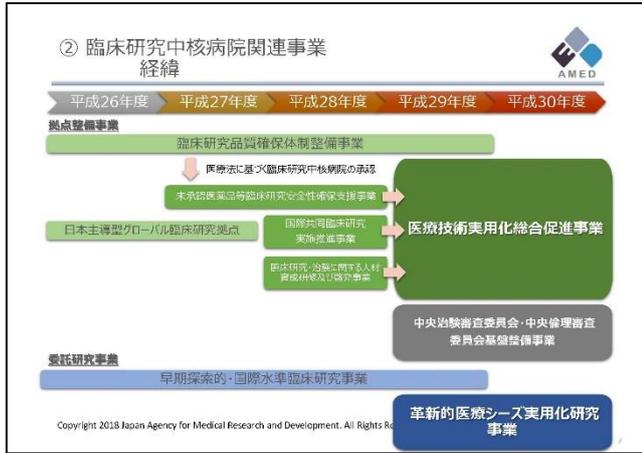


① 橋渡し研究戦略的推進プログラム 拠点間ネットワーク

- モニタリングおよび監査に関する研修を継続して実施する
 - ・ モニタリング事務局：東北大、監査事務局：東大
 - ・ 8/3：事務局打ち合わせ開催 (モニタリング・監査)
 - ・ 8/28：第1回WG開催 (モニタリング)
 - ・ 12/1：第1回WG開催 (監査)
 - ・ 3/26：第2回WG開催予定 (モニタリング)
 - ・ 12/10：初級モニター研修会 講義 (座学) 開催
 - ・ 1/7・8 福岡、2/10・11 東京、3/24・25 大阪：初級モニター研修会 演習開催
- 橋渡し研究に係るノウハウ共有・質の向上に係る取り組みとして、実務者(プロジェクトマネージャー※、知財担当者など)の交流の場を設ける(ワーキンググループによる会議やセミナーを定期的開催するなど)
 - ・ 1/9：知財・産学官連携担当者会議開催
- オンラインカタログ：2/1公開
- 細胞調製施設 (CPC) に係る取組

Copyright 2018 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

7



8

② 臨床研究中核病院関連事業
医療技術実用化総合促進事業-1

- 日本発の革新的な医療シーズ等をいち早く実用化に繋げるための臨床研究支援体制の強化
 - 革新的な医療技術等をいち早く実用化に繋げるため、拠点として目指す将来像を明確に示す
 - 将来像の実現のため、年度目標を具体的に設定して推進する
- 拠点としての特色化の推進
 - 拠点が有する臨床研究支援・実施基盤の強みをさらに強化し、特色化を推進してその価値を最大化させていくことで、日本全体における効率的な研究開発促進に繋げる
 - 早期・探索的臨床試験拠点および臨床研究品質確保体制整備病院等の事業における取り組みを効果的に継承する
- 被験者の安全性確保に係る体制構築
 - 被験者の安全性を確保した臨床研究・治験の実施を推進するための取り組みに対し、必要な補助を実施する

Copyright 2018 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

9

② 臨床研究中核病院関連事業
医療技術実用化総合促進事業-2

- 医療系ベンチャー支援に係る取り組み
 - 医療系ベンチャーが臨床研究・治験等の実施に向け医療機関に依頼しようとする際にコンタクト可能となる窓口を設置し、担当者を配置するとともに、窓口設置を内外へ発信する
- 国際展開に係る取り組み
 - 国際共同臨床研究実施推進拠点は、国際共同臨床研究・治験の実施・支援体制を整備し、さらに臨床研究中核病院間の連携を強化するとともに、臨床研究中核病院を中心とした本邦における国際共同臨床研究・治験の実施を推進する
 - 国際共同臨床研究実施推進拠点以外の中核病院は、国際共同臨床研究実施推進拠点から発信される国際展開等の活動に対して、それが円滑に進むよう情報共有等の積極的な協力・連携を行う
- 臨床研究・治験従事者等に対する研修の実施
 - 臨床研究中核病院所属者以外の人材育成を主眼とし、臨床研究中核病院が中心となり、そのネットワーク機能も活用しながら研修を実施し、本邦全体の臨床研究・治験の実施体制・レベルの底上げを図る

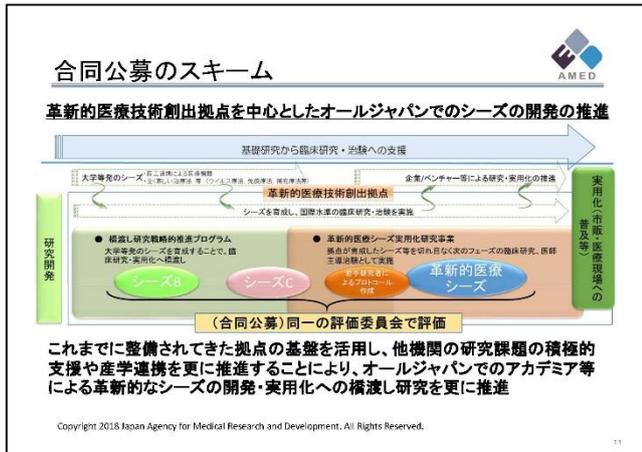
Copyright 2018 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

10

② 臨床研究中核病院関連事業
臨床研究・治験従事者等に対する研修

研修内容	開催日	主催
臨床研究・治験従事者研修	平成29年10月14日(土)	東京大学医学部附属病院
	平成29年11月18日(土)	東京大学医学部附属病院
	平成29年12月21日(土)	九州大学病院
	平成29年12月3日(日)	国立がん研究センター-東病院
	平成29年12月10日(日)	京都大学医学部附属病院
	平成29年12月16日(土)	岡山大学病院
上級者臨床研究コーディネーター養成研修	平成29年11月30日(木)~12月1日(金)	国立がん研究センター-中央病院
	平成29年11月7日(日)~8日(月)	国立がん研究センター-東病院
	平成29年10月21日(土)~22日(日)	大阪大学医学部附属病院
	平成30年1月7日(日)~8日(月)	国立がん研究センター-東病院
倫理審査委員会・治験審査委員会養成研修	平成29年9月9日(土)	国立がん研究センター-中央病院
	平成29年9月16日(土)	大阪大学医学部附属病院
	平成29年12月3日(日)	名古屋大学医学部附属病院
	平成30年1月27日(土)	九州大学病院
	平成30年2月2日(金)	東京大学医学部附属病院
データマネージャー養成研修	平成29年11月24日(金)~25日(土)	東北大学病院
	平成29年12月16日(土)~17日(日)	大阪大学医学部附属病院
	平成30年2月9日(金)~10日(土)	千葉大学医学部附属病院

11



12

革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成29年度関係事業一覧

研究機関	連携/共同研究/共同開発/共同実施	関係事業				共同実施/共同開発/共同研究	共同実施/共同開発/共同研究
		共同実施/共同開発/共同研究	共同実施/共同開発/共同研究	共同実施/共同開発/共同研究	共同実施/共同開発/共同研究		
筑波大学(共同実施)	●						
東北大学	●	●				●	
慶応大学	●		●				
新潟県立大学	●						
名古屋大学	●						
京都大学	●		●				
大阪大学	●		●				
岡山大学	●						
九州大学	●		●				
筑波大学	●						
国立がん研究センター-東病院			●				
国立がん研究センター-中央病院			●				
国立がん研究センター-東病院			●				
国立がん研究センター-東病院			●				
千歳大学	●						

1. 共同実施/共同開発/共同研究は、共同実施/共同開発/共同研究のいずれか1つを指す。

本日の説明事項



- 平成29年度革新的医療技術創出拠点プロジェクトの概要
- 平成30年度医療研究開発関係予算について
- その他

Copyright 2018 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

平成30年度 医療分野の研究開発関連予算について



平成30年度概算要求	平成29年度	対前年度
1266億円 <small>文科：603億円、厚労：475億円、経産：188億円等</small>	1265億円 <small>文科：603億円、厚労：475億円、経産：188億円等</small>	+1.0億円

平成30年度政府予算案(29年度予算)

- ◆ オールジャパンでの医薬品創出 209 (204)
- ◆ オールジャパンでの医療機器開発 129 (142)
- ◆ 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 86 (83)
- ◆ 再生医療の実現化ハイウェイ構想 157 (147)
- ◆ 疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト 104 (102)
- ◆ ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト 160 (172)
- ◆ 脳とこころの健康大国実現プロジェクト 71 (90)
- ◆ 新興・再興感染症制御プロジェクト 70 (65) 単位:億円
- ◆ 難病克服プロジェクト 124 (142) (一部再掲)

Copyright 2018 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

平成30年度 医療分野の研究開発関連予算について

主な取り組み ①

1. 横断型統合プロジェクト

① オールジャパンでの医薬品創出プロジェクト
260億円 <AMED209億円、インハウス52億円>

革新的医薬品創出に向けた研究開発の充実を図るとともに、創薬ターゲットの同等に係る研究等を推進

- 画期的なシーズの創出・育成に向けた研究開発の推進
- AIの活用に関する産学共同知識ベースの新たな構築による創薬支援インフォマティクスの拡充等を通じた創薬支援ネットワークの支援機能強化
- 疾患登録情報を活用した臨床開発インフラの整備
- 創薬標的の多様性に応じた創薬技術や開発環境の整備

Copyright 2018 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

平成30年度 医療分野の研究開発関連予算について

主な取り組み ③

1. 横断型統合プロジェクト

③ 革新的医療技術創出拠点プロジェクト
86億円 <AMED>

医療法に基づく臨床研究中核病院や橋渡し研究支援拠点を積極的に活用し、革新的医薬品等の開発や人材育成を支援する。

- 臨床研究・実用化への橋渡しができる拠点の整備
- 臨床研究計画の作成等を支援する生物統計家及び臨床研究を実施する医師等の育成
- 国内AROの客観的評価公開による活用と海外ARO機能の調査
- 中央治験審査委員会・中央倫理審査委員会の基盤整備を推進

Copyright 2018 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

本日の説明事項



- 平成29年度革新的医療技術創出拠点プロジェクトの概要
- 平成30年度医療研究開発関係予算について
- その他

Copyright 2018 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

医薬品の研究開発マネジメント 目的と役割



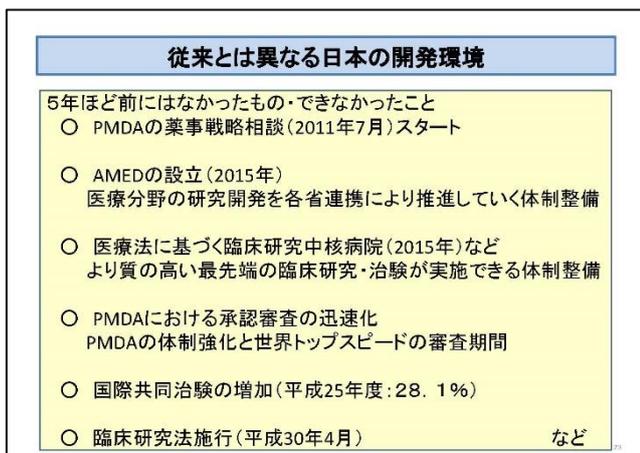
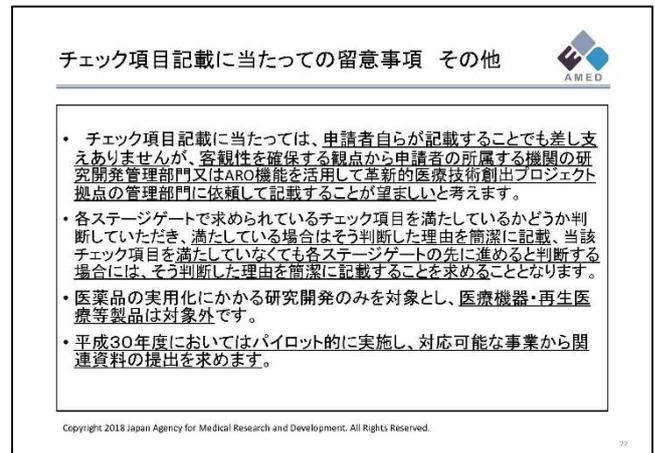
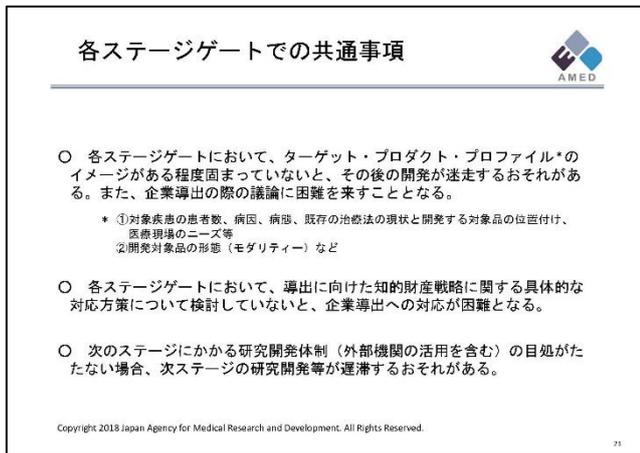
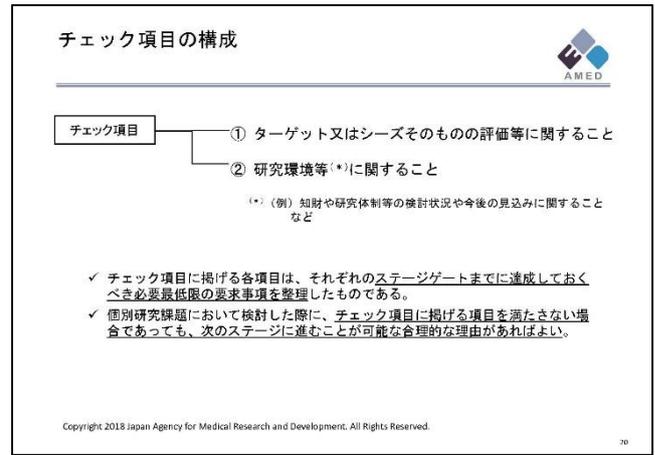
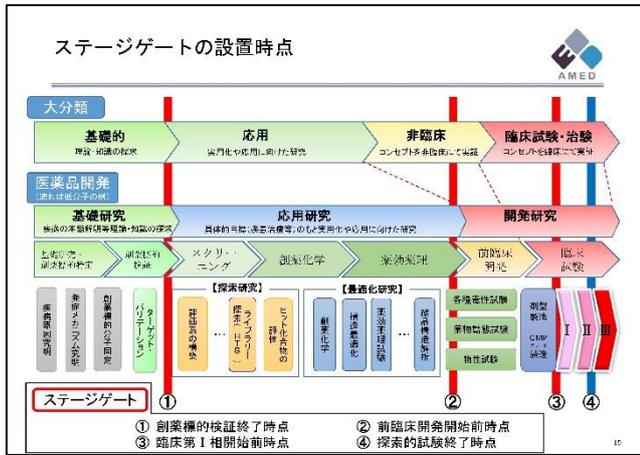
○国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の支援によりアカデミアが実施する医薬品等の研究開発に関し、適切な時点（ステージゲート）において、それまでの進捗状況等にかかる評価（Go/no-go判断）を個別に行うことで、AMEDの研究開発支援の成果を一層高めるとともに、研究費の効果的な配分・使用に資することを目的とします。

○チェック項目を確認することにより、

- ① 各ステージゲートまでに最低限満たすべき事項を整理するとともに、
- ② 次のステージゲートまでに検討・解決すべき事項を整理することで、今後の開発研究の計画・実施に役立てることが可能となると考えます。

○このことを通じて、AMEDにおいては、プログラムディレクター（PD）／プログラムスーパーバイザー（PS）／プログラムオフィサー（PO）及び課題評価委員会による評価の共通基盤を構築するとともに、チェック項目の公表を通じてAMEDによる評価の透明性確保にも資するものと考えます。

Copyright 2018 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.



アカデミア発医薬品の例

医薬品名	対象疾患	種類	企業	大学
アクテムラ	自己免疫疾患	抗体医薬	中外製薬	岸本大阪大学教授等
ボテリジオ (モリスマブ)	成人T細胞白血病リンパ腫	抗体医薬	協和発酵・キリン	上田龍三名古屋市立大学医学部教授等
ザーコリ (クリゾチニブ)	肺がん	分子標的薬	ファイザー	間野博行東京大学教授等
Mekinist (トラメチニブ)	メラノーマ	分子標的薬	GSK (ITからの導出)	酒井敏行京都府立医科大学教授
オブジーボ (Nivolumab)	非小細胞肺癌、メラノーマ、腎細胞がん	抗体医薬	小野薬品フリストルマイヤーズ	本庶佑京都大学教授等

Copyright 2018 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

25

日本における医薬品・医療機器等の開発に必要なこと



- ① 病態の解明と新しい技術の研究開発
- ② 医療現場のニーズ、新しい発想・概念の形成
- ③ 適切な評価・レギュラトリーサイエンス
- ④ 産学連携
- ⑤ 知財管理
- ⑥ 国際展開

実用化には①に加え、②から⑥も重要。

➡ それぞれの分野で活躍する柔軟な発想をもった人材の育成・輩出

Copyright 2018 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

26

人材に関するポイント

- チームワーク
- 知っている人を知っている
- 浅いけれどもいろいろな事を知っている

➔ 研究開発の多様性に応じ、様々な角度から柔軟な発想・提案・対応が可能な人材

➔ 専門的な知識経験はもちろんのこと、横断的な知識・経験をもつ人材への期待

➔ 人の教育・交流に関する機能・場を提供する大学と学会に期待。

Copyright 2018 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

27

革新的医療技術創出拠点の皆様への期待

革新的医薬品・医療機器・医療技術等の創出のための

- 産学連携の更なる進展
- 国内アカデミアの共同研究の進展
- 国際共同研究の進展
- 研究に対する信頼確保
- 人材育成

➡ 拠点の皆様の医療分野における高い研究能力
高いマネジメント・ARO機能が不可欠

Copyright 2018 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

28

昨今の治験・臨床研究を取り巻く環境変化は著しい！

環境変化に適切にも対応できる、率先的な取り組みをお願いいたします。



Copyright 2018 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

29

ご清聴ありがとうございました



Copyright 2018 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

導出戦略支援の構築について

岩谷 一臣

日本医療研究開発機構 知的財産部 部長



■ プロフィール

平成 4 年に特許庁入庁。特許の審査官、審判官を経て、平成 23 年 6 月に日本貿易振興機構 (JETRO) ソウル事務所副所長として赴任。その後、特許庁総務部総務課企画調査官、特許庁審査第二部一般機械審査監理官、運輸審査長で自動車、航空宇宙などの特許審査を所管した後、平成 29 年 7 月から現職。

■ 講演概要

日本医療研究開発機構 (AMED) の目的は、基礎から実用化までの一貫した医療研究開発の促進、その成果の円滑な実用化である。研究成果の実用化に当たっては、その研究成果を知的財産により保護し、活用していく必要があるが、知的財産戦略は、それ自体が目的ではない。すなわち、知的財産は、研究成果の実用化のためのツールの一つに過ぎず、技術分野や個別ケースにより、それぞれ必要な対応が異なってくる。特に、創薬分野は、他の技術分野とは異なり、1 件の特許により数百億円のビジネスが左右され、また、基礎研究の開始から上市・製品化まで 15 年程度の長期にわたる研究開発が必要な特殊な分野である。そのため、このような特殊な環境に耐える価値の高い特許を確保することが重要となるが、研究機関が単独でこのような特許の確保を行うことは、現実的にきわめて困難である。したがって、いかに早いタイミングで研究機関と企業とが共同研究に入るかが医薬研究開発の実用化に向けた成否を分けると言っても過言ではない。

そこで、AMED 知的財産部では、知的財産を目的とすることなく、研究開発の入り口から、技術分野に応じて、あるいは個別のケースに応じて実用化を見据えたアドバイスをを行う体制を構築すると共に、企業と早期に共同研究に入る契機を提供し、研究成果の実用化に向けた戦略を総合的に支援する体制を構築しつつあるので、ここに御紹介したい。

■ 議事概要

皆さんはじめまして、AMED 知的財産部長の岩谷と申します。この事業は、PD、PS、PO の先生方、大学の研究者の方々、産連部の方々、ARO のの方々、TRI のの方々、役所の方々を含めて、非常に多くの方々のご尽力いただいていると思っております。私はこの分野は新参者でございますが、各位に大変敬意を表したいと思います。

まず、知的財産というと、重要性はさすがに浸透していると思っておりますが、一方で知的財産が目的化しているのではないかと、どこへ来て思ったこととございます。特に知的財産の中でも、特許の取得というところにやや偏っているのではないかとということで、今日は知財の考えについての話、それに絡めてAMED知財部として支援させていただいていることをご紹介します。

まずはいくつか知的財産に関する勘違いということとスライドをお持ちしました。知的財産というのは特許だけではありません。知的財産基本法というものがあつて、人間の創造的な活動により生み出されたもの、これは知的財産と定義されております。そうすると、発明以外のノウハウや、拠点で言えば治験データや臨床研究のデータ、これが非常に大きなバリューを持った知的財産だと言うことができます。データに関しては後ほどまたご説明いたしますが、まずはその点をひとつご理解いただければと思います。

次に、特許というと、何となく特許を取ればいいという感覚がもしかしたらあるかもしれませんが、特許それ自体は、コストにしかありません。特許を取って、それを活用して初めて価値が生まれるのであって、特許を取るだけでは全く意味がないということが言えると思います。特許を取るもうひとつ大きなモチベーションとして、自分の研究開発を守るためというふうにご理解されている方がいるかと思つています。それ自体は間違いではありません。間違いではありませんが、特許を取ったとしても、例えば第三者が勝手に真似することは可能で

す。そして、真似されたときに、特許があるからといっても、自分以外の誰も守ってくれません。きちんと模倣を発見して、模倣者に対して警告を出す、訴訟で訴える、そういったアクションを権利者が自らやらないと、特許権によるプロテクトは実際には得られないというところをご理解いただければと思います。

もうひとつ、この分野は、非常に特殊な分野であることを申し上げておきたいと思つています。例えば、皆さんお持ちのスマートフォンがあると思つていますが、どれくらいの特許で守られているかご存知の方いらっしゃるでしょうか。スマートフォンですので、いろいろな会社がいろいろな特許を持ち寄つて製品化されているのですが、大体数万件の特許からひとつの製品が成り立っております。ところが医薬品というのは、たった1個の物質特許でそのビジネスの全てが決まってしまう。薬という物に対する特許権は、いわゆる物質特許と言われておりますけれども、それ自体の特許、あるいはそれを製造するための付随した数件の特許、これらすべてで決まってしまう。そうすると、この1件の特許で、製薬企業から見れば、年商500億円近いビジネスが左右されます。あるいは今後15年間の開発期間、あるいは投資額も1,000万を超えるような医薬品開発において、たった1個の特許の成立がうまくいかなかったがために、すべてがパーになってしまう。ですから、それだけパワーもあるし、逆に言えば丁寧に扱わなければならない、そういう分野だということをご理解いただければと思います。

よく産学連携の王道というのは、一般的には、大学が単独で出願して、それを企業にライセンスアウトしていく、スライドの松コース、これが王道と言われております。ところが、先程申しましたとおり、医薬品というのは、たった1個の特許でその後のビジネスが決まってしまうということで、大学単独で作つたその1個がビジネスとしてきちんと役に立つかどうか、役に立たなければもうすべてアウトになりかねないという形なので、実はここ

は非常に難しいんです。これが先程のスマートフォンであれば、3 万件の特許で守られている製品ですから、1 件失敗したとしても残りの 29,999 件でいくらかもリカバーできます。そうすると、大学が 1 件、10 件、特許を取っていった企業に売っていくというモデルが十分成り立つのですが、この製薬の分野に関しては、現実としては極めて難しいということがあげられます。一番現実性が高いのは、企業と早めに手を組んで、企業の声を含みながら、ここから先は企業と一緒に特許を作ってもいいですし、企業の声を使って大学で作ってもいいですし、いずれにしても早期に企業の声聞いていくというのが極めて重要になると思います。ちなみに、そういうのを一切せず、なんとなく論文発表するからとりあえず特許をだしておきましょうとか、論文を発表した後、特許を出すのを忘れたというのでは、その後の導出の機会は大いに失われてしまうと思いますので、知財戦略として企業の声を含め、どういった形で特許を作っていくかというのが重要になってくると思います。

今回、拠点の方々向けということで、大学単独でもきちんとした特許取得が可能だとは思いますが、なるべく早期に企業に情報を出していく、できれば公開される前に企業に情報を出していければというのがひとつございます。それから単独で特許化するの、ビジネスを考えると難しいと申しましたが、できれば大学単独で特許化していく道はないのかということで、ひとつご紹介させていただきたいと思っています。

その前に、この知的財産戦略というのは、一言でいうと知的財産の戦略ですが、中身は分野によって、研究テーマによって、全く違います。正直言ってケースバイケースです。どういった知的財産戦略がありますかと聞かれても、知財部としても答えようがありません。その研究のテーマを見て、その中身を見て、どういった企業が興味を持っていて、それで初めて戦略というのが組めるもので、低分子薬や再生医療、医療機器などでそれぞれ全く違う戦略が必要になるということをご紹介

しておきたいと思っております。

先程の 1 件の特許のパワーが一番高いところがどこかという、圧倒的に低分子医療です。低分子医療は 1 個の物質特許でほぼ決まります。一方再生医療のようところは、1 個の製品を作るのに上流から下流まで多くの技術が必要です。つまり多くの特許が必要です。上流から下流に流れていく技術ということで、おそらくこれは IT 分野に近いようなオープン&クローズをきちんと使ったような知財戦略が必要になってくると思っております。

医療機器はまったく違う構造になっています。一般的には大学がシーズを持っていて、企業がニーズを持っていて、大学のシーズを企業に渡していく形ですが、医療機器の場合は、先生方がニーズをお持ちです。それを実際にものりにしていくためには、企業側の技術、モノづくり企業であったり製販企業であったり、企業側にシーズがあるということで、ニーズとシーズの持ち方が他の分野と逆になっています。ということで、それぞれの分野でケースバイケースで戦略を考えていく必要があるというふうに思っております。

本日、研究者の方も参加されているということで、特許について 1 点だけ。特許法の詳しいことを知っておく必要は全くありませんが、1 点だけご理解いただきたいのが、論文と特許は似て非なるものということです。論文は当然ですが、自分のサイエンスを世の中に広めると、いかにポジティブに見せていくかというのが重要だと思いますが、特許はビジネス活動のための、権利を取るための書類ということになります。単的な例でいえば、論文だとポジティブなデータが重要になってくると思いますが、特許だと失敗したデータも実はビジネスで考える上で非常に重要なデータになります。例えば、こういう条件だと失敗する、こういう条件だと成功する、こういう失敗する事例と比較すると、こういう成功する条件は非常に素晴らしいと。失敗データとの比較でビジネスとして発明の有用性を見せることが必要になってきます。あまりよろしくない例としては、論文の内容

をそのまま特許出願の書類にすること。これをするの特許庁の審査官も、その中身がサイエンスとしてはわかるけど、これまでの技術と比べて何がどういいのかわからないということになり、思うような権利は作れないと思います。この辺は専門家として、弁理士がいますので、その方と議論をしていただきたいと思います。ここまで早口でご説明しましたが、いずれにしても早めに企業と話をしていくということが重要だと思います。

その観点から、AMED 知財部では 2 つ大きな施策を行っておりまして、1 つが知財リエゾンというのを置かせていただきました。これは大学と企業と話がスムーズにいくように大学の方にアドバイスをしていくことを主眼に設置しておりますが、やはりこういった話は、メールベースではうまく進みません。相対してきちんと研究者の顔を見ながら話をする必要があります。そういったこともありまして、知財リエゾンは全国 8 ブロックに分けて 11 名採用しております。特に、地方のとりにくい人材の少ない中小中堅規模大学の方々が苦慮していると思いますので少しでもお手伝いさせていただければという思いでおります。

それからもう 1 つ、シーズ・ニーズマッチングシステム「AMED ぷらっと」というのをご紹介させていただきます。先程理事の菱山から冒頭に紹介がありましたが、やはり大学のお持ちのシーズを早く企業に見せていく必要があります。公開された情報は、実は企業はいろいろな手段で見えていますし、例えば、似たような大学のシーズを掲載する特許のプラットフォームというのは、結構あります。ですが、実はうまく活用されていません。そういうのを活用しなくても企業は公開情報を見ているからです。ですから、このシステムでは 2 つ大きな特徴を盛り込みました。1 つは非公開の情報を取り扱えるようにしたこと。もう 1 つは、アカデミアの方にご利用いただくにあたって、これに搭載する PR シートあるいは研究の成果シート全件について、企業にうまく伝わるようにサポートする事務局というのを設置いたしました。まずは 1 点目の非公開情報を取扱い得ることとしたこと

についてですが、その後特許出願できなくなる新規性がなくなるというのは絶対に避けなければいけませんので、このシステムは、完全会員制のクローズドシステムとさせていただきます。それからもう 1 つは、ルール決めになりますが、ノンコンフィデンシャル情報だけで扱っていただくシステムとさせていただきます。このシステムを組むにあたりまして、大学の関係者と製薬企業の関係者とかなり長い間議論させていただきました。その中で、非公開情報はわかったと、ただ、コンフィデンシャル情報が入っていると、企業がその時点でその情報に当たりにいなくなるということがわかりました。ですので、ここに掲載していただくのは、ノンコンフィデンシャル情報ということに限らせていただこうと思っております。また、コンフィデンシャル情報かどうかというのは、実は研究者の方も書類を書いたときに悩ましい、ちょっとわからないということがあると思います。ですので、先程の事務局にもう 1 つ機能を担わせまして、大学が作っていただいたシートの中で、コンフィデンシャル情報の恐れがある情報については、記載のアドバイスを含めてサポートさせていただきます。スライドには間に合わなかったのですが、3 月 29 日に「AMED ぷらっと」に関するキックオフミーティングを開催させていただきます。AMED の HP の方に情報を記載させていただきますので、是非ご覧になっていただければと思います。

それからいくつか知財部の支援活動をご紹介させていただきます。1 つは商談会です。具体的な企業への導出ツールとして皆さんご活用いただけていると思っております。参加費、旅費などを支援いたしますので是非ご活用いただければと思います。それから研修セミナー、知財部の研修セミナーですけれども、いろいろ大学の方と話をしている、知財戦略の前に、そもそも企業とどういう会話をしているっていいかわからないという声が多く聞かれました。具体的には、企業と会話するわけですから日常会話をするわけではなく、自分のシーズをどうやってうまく見せていくか、どうやって

企業とコンディションを詰めていくかどうか、端的に言えば、交渉や契約とかそういうことになってきます。特に難しいことはありません。きちんとお互い話をすれば、交渉も契約も win-win の関係に持っていけると思います。その観点から 1 から 3 の導出・交渉というコースを設けさせていただいております。

もう 1 つ、製薬協×AMED×medU-net 創薬塾とありますが、これも同様の趣旨でございまして、直接企業と大学の先生方が話される機会があまりにも少ないのではないかと、という問題意識から創薬塾というのを開催しております。来年度は少し規模を拡大して開催しようと思っておりますので、是非これもご活用いただければと思います。

最期に、冒頭の方に申しました、データの取扱いについてご説明をさせていただきます。治験データや臨床研究のデータというのは、貴重な知的財産だろうということは申し上げたとおりでございます。ところが、今現在、特許法や著作権法みたいにデータそのものを権利として保護する法律というのはございません。そのため、皆さんどうやって保護をするのか、どうやって価値を判断するのか、ということに非常に悩まれているということを聞きました。そこで海外ではどのような状況かというのを調査いたしました。ここに書いてある機関に調査をしたわけですが、海外においてもこの辺はきちんとルール化されていなくて、ガイドラインもないですし、きちんとそれを真正面から保護するという法律も無いということでややケースバイケースの取扱いになっているということがわかっております。そこで、今年度、現実問題として、どのように扱っているんだろうかという調査をする研究を行わせていただいております。これも ARO の方々、製薬協の方々に非常にご協力いただきまして、この場を借りて御礼申し上げたいと思います。

いずれにしても、この医師主導治験のようなデータがきちんとバリューを持って、企業にその価値が認められていく、今後拠点が自立化していくためには、特許だけではなくいろいろなお持ちの財産をうまく活

用していく必要があると思います。そのために、今回調査をしまして、皆さんどう空気感で扱っているのかということ公表することによって、企業と大学と両方とも同じ土俵で価値を見ていくというようなことにお役に立てればと思っております。今まさに調査中でございますので、調査が完了しましたら、また報告会という形で報告させていただきたいと思っております。

早口ではございましたが、以上、知的財産部からのご説明とさせていただきます。ありがとうございました。

1

国立研究開発法人日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development
AMED

実用化に向けたAMEDの取組み ～ 導出戦略支援の構築について

日本医療研究開発機構
知的財産部部长
岩谷 一臣

2

知的財産をめぐる勘違い

<「知的財産」の勘違い>

- × 知的財産 = 発明や特許
- 知的財産 = 人間の創造的活動により生み出されたもの等

✓ 発明以外のノウハウ、データ等も含め、研究成果として得られたものは**知的財産として価値**があります。

知的財産基本法
第二条 この法律で「知的財産」とは、発明、考案、意匠の新発案、意匠、著作物の他の人間の創造的活動により生み出されるもの（発明又は考案が自然の法則又は現象であつて、産業上の利用可能なものであるものを含む。）、商標、商標その外事業活動に用いられる商号又は役所を表示するもの及び営業活動その他の事業活動に有用な技術上又は営業上の情報という。

2 この法律で「知的財産権」とは、特許権、実用新案権、育成者権、意匠権、著作権、商標権その他の知的財産に関して法律により定められた権利又は法律上保護される利益に係る権利をいう。

1

3

知的財産をめぐる勘違い

<「特許権」に関する勘違い>

- × 特許権の取得により価値が生じる
- 特許権は活用して初めて価値が生じる

✓ 特許権を取得しても、**活用しなければ単なるコスト**です！

<「研究成果を守る」に関する勘違い>

特許化も営業秘密としての保護もしなければ、研究成果を守る権限は得られません。しかし...

- × 研究成果を特許化すれば模倣や窃取から守られる
- 研究成果を特許化し、模倣や窃取にしかるべき対応をして初めて守られる

✓ 模倣や窃取の発生を常に**監視**し、発見した場合は、**警告や侵害訴訟の提起**などの対応をとらない限り、**特許化した研究成果を守ることはできません。**

2

4

創薬分野の導出に向けた戦略 困難な「知財創造サイクル」

<知財創造サイクル>

○ 産学連携においては、大学が単独で特許を保有しライセンスアウトできれば理想
○ しかし、特に低分子創薬は、その特性上、大学単独特許で知財創造サイクルを行うことは、現実には困難

<創薬分野の特性>

	製品に含まれる特許数	1件の特許の蓄存度	製品の開発期間
IT分野	数千から万単位	コア特許や標準必須特許を除いて小	2年程度
創薬分野	1件の物質特許+α	きわめて大	15年程度

医薬特許は、1件の特許で500億円以上のビジネスが左右されるため、権利範囲や実施例の記載、出願のタイミングは、きわめて慎重に検討している。
創薬分野において、大学の特許は、権利範囲や実施例が不十分で、ビジネスに有効活用できない場合が多い。
出願国は、最低50カ国、有望な医薬特許であれば、130カ国に出願する。
アカデミアの医薬シーズ導入に当たっては、大学が出願した後では遅い、それより早期に共同研究に入りたい。
(本スライドで述べられた事項)

➤ **創薬分野は、可能な限り早期に企業との共同研究に持ち込む導出戦略が必要**

3

5

医療分野における産学連携 知的財産戦略の理想と現実

松コース
大学で成果を単独出願、ライセンスアウト → **現実には、ライセンスアウトが困難**

竹コース
早期に企業と共同研究し、単独出願 → **交渉によるが現実には困難**

梅コース
早期に企業と共同研究し、共同出願 → **現実路線では？**

とりあえず出願
論文発表のみ(知的財産権確保なし) → **次につなげる戦略は？**

4

6

アカデミア単独出願成功に向けた戦略

➤ 研究開始初期からの導出に向けたマネジメント
➤ 実用化ニーズを踏まえた特許出願

研究開始 → 研究成果 → 共同研究 → 実用化

研究成果の段階で「発明、ノウハウ、データ等」を特許出願し、共同研究を経て実用化（実施契約）に至る。

特許出願の段階で「秘保持護契約 (NDA)」を締結する。

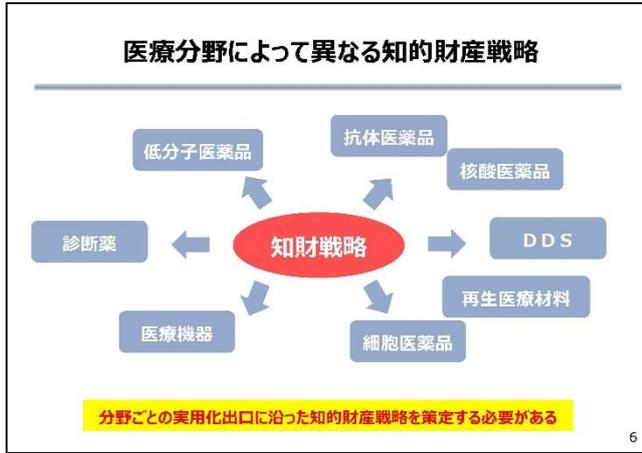
企業に対する開示(ノン開示)は、マッチングイベント・AMEDがらって行われる。

共同研究契約は、利益配分・インセンティブ・今後の研究開発等を定める。

秘保持護契約 (NDA) は、特許出願・権利維持・ライセンス・利益配分等、有体物取戻契約 (MTA) 等を定める。

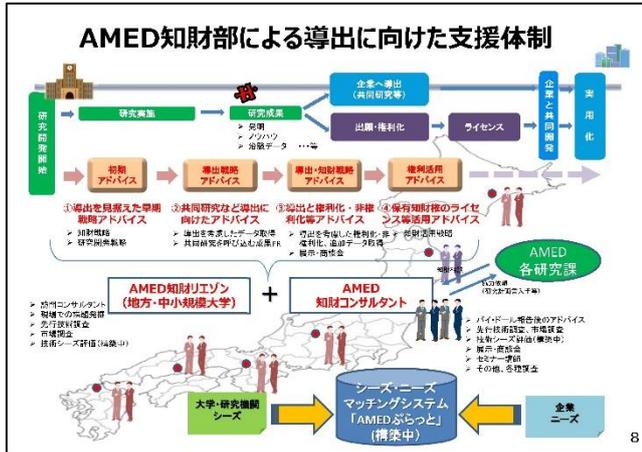
※文部科学省による「さくらツール」の提供
http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/sangaku/1383777.htm

5



研究者の方へ知っておいていただきたいこと 論文と特許の違い

サイエンスの公表	ビジネスツールの確保
論文	特許
論理的ストーリーの構築 → 証明、検証データを重視	事業の実施領域の確保 → 適用、実証データを重視
<ul style="list-style-type: none"> 科学的インパクトが重要 内容の新規性が重要である 学会発表の後でも論文にできる ポジティブデータが重要 掲載への難易度は、論文のインパクトファクターにより異なる 	<ul style="list-style-type: none"> ビジネス活動を保護・伸長 発明の新規性と進歩性が、特許を受けるための要件として重要 守秘義務のない第三者への開示は新規性を喪失する 比較例も重要 権利範囲をサポートできる幅広い実験データが必要 山崩しに強じろの差異はなし 早い者勝ち（先願主義）
論文と特許の差異を認識して、内容の記載方法を検討する	



商談会、展示会等の支援

国内外のマッチング展示会、商談会、シーズ説明会などへの出展を行い、早期実用化に向けた研究成果の産学マッチングを支援（28年度実績：延べ課題数95件、延べ面談数429件）

<H29FY出展支援（予定含む）>

- DSANJ疾患別商談会（共催）年3回
DSANJ：創薬シーズ・基盤技術アライアンスネットワーク
- BioJapan
2017年10月11日（水）～13日（金）@バンフコ横浜
- BIO
2017年 6月19日（月）～22日（木）@米国、サンディエゴ
- Tech Innovation
2017年 9月13日（火）～15日（木）@シンガポール
- BIOヨーロッパ
2017年11月 6日（月）～ 8日（水）@ドイツ、ベルリン
- MEDICA
2017年11月13日（月）～16日（木）@ドイツ、デュッセルドルフ
- Phar-East2018
2018年 2月28日（水）～3月2日（金）@シンガポール
- AMED成果事業化のためのシーズ商談会
2018年 3月5日（月）、6日（火）@本成果報告会と同フロア内
- New York Pharma Forum
2018年 3月13日（火）、14日（水）@米国、ニューヨーク

研修セミナー

大学等の知財実務担当者向けに、研究成果の知財化・導出に必要とされる知識やスキルの習得を目的とする研修セミナーをより充実して開催（平成28年度2コースを4コースに拡充）

1. 成果導出・基礎コース（集まる10月3、4、23、24日）
（大阪10月10、11、18、19日）※
知的財産及び産学官連携の意義、成果導出を進めるために必要な基礎知識・実践ノウハウ等を習得
2. 成果導出・応用コース（医療コース10月16、17、11月17、18日）
（医療機器コース10月16、17、11月28、29日）
具体的な事例研究等を通じ、医薬品・医療機器における契約等諸問題について、知識やノウハウ等、実践力を習得
3. 契約交渉コース（国内コース11月13、14、12月1、2日）
（国外コース11月1、2、12月7、8日）
国内外企業を想定し、医薬品・医療機器等に関する共同研究、受託研究、ライセンスの契約実務に必要な知識を習得
4. 製薬協×AMED×medU-net 創業塾
アカデミアと産業界との強固なパートナーシップを構築すべく、製薬企業との本音ディスカッションのほか、製薬企業に対する効果的なPRシートの作成のこつを習得

(平成28年度の様子)

平成28年度AMED調査研究 医療研究開発データに関する知的財産としての取扱いに関する調査

- ・ **公的ファンディング（3機関）**：ファンディングの内容・方針等
 - ① MRC本部 (Medical Research Council) (ロンドン)
 - ② IMI (Innovative Medicine Initiative)事務局 (ブリュッセル)
 - ③ California Institute for Regenerative Medicine (CIRM, 米国オークランド)
- ・ **臨床試験実施ネットワーク（2機関）**：治験実施・管理の内容・方針等
 - ① ECRIN事務局 (European Clinical Research Infrastructure Network、パリ)
 - ② SCTO (Swiss Clinical Trial Organization) 事務局 (バーゼル)
- ・ **臨床試験実施（4機関）**：治験実施の体制と内容等
 - ① ドイツ・フライブルグ大学、② スイス・バーゼル大学
 - ③ 米国ペンシルベニア大学、④ 米国ニューヨーク大学
- ・ **橋渡し研究の教育と支援（1機関）**：治験推進のインフラ整備状況等
 - ① スタンフォード大学SPARKプログラム
- ・ **技術移転（5機関）**：治験データ・技術移転の状況等
 - ① 仏INSERM Transfert、② フライブルグ大学TLO部門、③ バーゼル大学TLO部門
 - ④ 米国ペンシルベニア大学TLO部門、⑤ 米国ニューヨーク大学TLO部門
- ・ **弁理士/特許事務所（2機関）**：医療系知財の管理と評価の最新状況等
 - ① Prufer&Partner mbB (ミュンヘン)
 - ② Niizuma-Wasner GmbH (バーゼル)

平成28年度AMED調査研究

医療研究開発データに関する知的財産としての取扱いに関する調査

◎ 欧米関係機関において、医療研究開発データの知的財産的取扱いについてヒアリング調査したところ、グローバル・スタンダードとできるような医療研究開発データの知財の取扱法規やガイドラインは、見あたらない。

◎ 今回のヒアリング調査機関では、治験データの知財としての取扱いに適用される権利は多様になるため、各知財及びデータは個別の契約やプログラムのルール等で管理されている例が多かった。一方、治験ネットワークの間で取扱い方法を共有又は共通化することで、適切な管理に資する取組みがされていた。

◎ 本調査結果によって得られた欧米機関における知財取扱い事例は、我が国の医師主導治験データを含む医療研究開発データの知財としての適切な利活用に資する資料として有用。

12

平成29年度 AMED知的財産部調査研究

医療分野の成果導出における試験研究データの取扱いに関する調査研究

1. 調査研究の目的
医師主導治験データを含む試験研究データの取扱いや財産的評価、契約等について調査する。

2. 調査研究の内容

(1) 調査事項

- ・医師主導臨床研究データ及び医師主導治験データの導出時の取り扱いと価値評価
- ・研究成果導出時の契約条件等（開示可能範囲）

(2) 調査対象機関

- ・AMED革新的医療技術創出拠点機関：大学TR拠点・臨床研究中核病院17機関程度
- ・企業：製薬協メンバー企業上位20社程度、中堅～バイベンチャー5社程度

3. 調査研究手法

- ・アンケート調査：アンケート調査用紙を調査対象機関に送付し、回収後に集計する。
- ・インタビュー調査：アンケート調査結果に基づき具体的内容についてヒアリング調査する。
- ・有識者委員会：有識者により調査内容の検討、結果取りまとめの助言等を行う。

※厳密にいたした取案企業、ARD協議会機関の名称には、該当へのご協力に引き続き申し上げます。

12

橋渡し研究戦略的推進プログラムの成果活用支援 =企業リエゾン=

山中 敦夫

先端医療振興財団 臨床研究情報センター 事業開発部 総括



■ プロフィール

岐阜薬科大学卒、京都大学大学院薬学研究科修士課程修了。藤沢薬品工業(現:アステラス製薬)に入社し合成研究所勤務のちアステラス製薬時代も含めて20年余にわたり特許関連業務に携わる。当財団勤務後は知財管理・企業リエゾン等に従事。その間、革新的医療技術創出拠点プロジェクトのサポート機関業務などを10年間経験。

■ 講演概要

TRI が平成 21 年に開始した、アカデミア向けの無料の研究相談件数は昨年度末で 400 件を超えました。研究相談においては、開発方針、特許戦略、企業リエゾンなどについて支援しています。

また、TRI は過去 10 年以上に渡って、革新的医療技術創出拠点プロジェクトの橋渡し研究支援推進プログラム、橋渡し研究加速ネットワークプログラムなどの支援機関として活動してきました。今年度は橋渡し研究戦略的推進プログラムの成果活用支援事業を受託し、「ポートフォリオ戦略」「企業リエゾン」「グローバル展開」を 3 本の柱として AMED の活動を支援しています。

2016 年の先駆け審査指定制度に基づいて指定された、医療機器・再生医療等製品 5 品目中の 4 件については、TRI が従来より開発支援させて頂いていたものでした。

そのうちの 1 品目については、先駆け審査指定制度に基づく最初の案件として昨年末に製造販売承認を得るという実績を残しています。

今回は TRI におけるこれらの経験と実績に基づき、アカデミアから見たリエゾンにおける企業側の問題点とリエゾン支援において注意すべきポイントについてお話しします。

■ 議事概要

ただいまご紹介にあずかりました TRI の山中でございます。私は、TRI における企業リエゾンの経験に基づきまして、少しお話をさせていただきたいと思っております。

TRI は 2002 年に神戸市と文科省の支援により設立された本邦初のアカデミアのためのデータセンターでございます。その後、データセンター機能以外に様々な機能、様々な支援を行っておりますので、その辺りを含めてご紹介させていただきます。

本日の内容はこのような形を考えております。まず、TRI の事業内容ですが、無料の研究相談を実施しております。研究相談におきましては、2 つの大きな柱がございます。開発戦略の関連と臨床試験の関連についての相談を承っております。今日の話の企業リエゾンに関しましては、開発戦略の中の開発方針、あるいは特許戦略に加えて、引継ぎ企業の探索・仲介などを行っております。臨床試験関連としましては、もともとの機能でありますデータマネジメントや統計解析関連に加えまして、グローバル臨床試験の企画・立上げ、といったものを対象とさせていただいております。

研究相談の実績ですが、平成 21 年度から昨年度末までの累計数は 544 件となっております。そして平成 29 年 1 月 1 日から 12 月末までの集計は 190 件ということで、近年特に相談件数が増えてきている傾向にあります。このうち、革新的医療技術創出拠点からの相談件数は 51 件で、残りは拠点以外からの相談ということで、この数字からも拠点以外にも様々な研究シーズが眠っているということがうかがえると思っております。

これが TRI における橋渡し研究推進プログラム支援の歴史をまとめたものでございます。2004 年の文科省がん TR 事業に始まりまして、2007 年からの文科省 TR 支援推進プログラムから約 10 年間、これらのプログラムの支援をさせていただいております。私は、この第 1 期の文科省 TR 支援推進プログラムのころから参画をさせていただいております。2016 年の革新的医療技

術創出拠点プロジェクトの支援の段階で 2017 年度以降は AMED で支援を担当されるということで、今年度からは TRI はこれらの戦略的プログラムの成果の活用支援ということで実施をさせていただいております。

これは革新的医療技術創出拠点プロジェクトのこれまでの成果のひとつでございます。製造販売承認・認証の取得リスト一覧でございます。去年の 8 月 28 日の段階で 26 件が製造販売承認・認証を取得しております。

これは同じく革新的医療技術創出拠点プロジェクトの薬事承認認証取得実績及び将来の見込みですが、2017 年から 2021 年までの 5 年間で 154 件が見込まれております。非常に多くのものが実際の薬事承認、あるいは認証のステージに進んでいくということが想定されています。

これが平成 29 年度の革新的医療技術創出拠点プロジェクトの R&D パイプラインの総数でございます。A というのは特許出願を目指すシーズ、B は非臨床 POC 取得、C は臨床 POC 取得を目指すシーズですが、各拠点で登録されたシーズを数えますと、1260 件という数になっております。これらのものについて、企業リエゾン、あるいはグローバル展開を支援させていただくということになっております。先程の 1260 件の中から、既に薬事承認を終えました 7 件を除きました 1253 件のうち、企業リエゾン希望案件とグローバル展開の支援希望案件について調査させていただいたところ、それぞれ 195 件と 206 件ということで、重複カウントさせていただいているので大体 200 件程度のものが企業リエゾン、グローバル展開を希望されているということで TRI の方で支援させていただいております。

今年度の成果活用支援事業の状況をご説明させていただきます。成果活用の 3 つの柱としまして、ポートフォリオ戦略、グローバル展開に加え、企業リエゾンというものを 3 つの柱の 1 つとしまして、イノベーションからマーケティングまでを TRI で支援させていただくと

いうことで活動しております。

具体的な内容に関しましては、ここに記載させていただいております。まず、ポートフォリオ戦略ですが、研究開発シーズのシナジー効果を発揮するということで、疾病克服戦略会議というものを疾患別に開催させていただきました。11 件の戦略会議を開催しております。

各拠点からのシーズの情報を集めるシステムとして R&D パイプライン管理システムというのを導入させていただいております。これによるシーズ調査をさせていただき、TRI 独自に選択させていただいた案件について支援を開始させていただくということを行っております。

企業リエゾンに関しまして、通常の企業への情報提供という形に加えて、今年度はサイエンスデーということで開催させていただいたところが特徴であると思っています。サイエンスデーと命名しておりますが、これは特定の企業に対して、一度に複数の先生方からシーズを紹介させていただくということを実施したのが今年度の特徴だと思っています。これの良いところとしては、企業の方で意思決定ができる方に参加させていただいて、そこで先生方とディスカッションができますので、導入までの意思決定が早くなるという効果が見られる点であると思っております。これについては来年度以降も継続していこうと思っております。

グローバル展開に関しましては、ここに書いてありますようなもので、特に ARO ネットワークの構築というところで、日本の中で出来上がりました ARO のネットワークを海外の ARO との間で繋げていくということを中心に活動しております。最初はアジアを中心にネットワークの構築を図りまして、その後欧米に展開しているという状況にあります。

今年度成果活用支援に関する実績ということでここにまとめさせていただきました。様々な疾患領域のものについて、延べ 22 社について 14 件のシーズを紹介させていただいたという実績を残しております。そして、

TRI による支援実績ということでお話をさせていただきます。少し古い情報になりますが 2016 年の先駆け審査指定の医療機器・再生医療等製品の指定品目中 4 件について TRI が従来支援させていただいた案件となっております。一番上に記載のチタンブリッジに関しましては昨年 12 月 15 日に医療機器の第 1 号として製造販売承認を取得しております。

これは企業リエゾンまで TRI で支援をさせていただいたもののリストになります。チタンブリッジに関しましては、先程お話しさせていただいたように、製造販売承認を取得しましたのでこの支援について少し詳しくお話しさせていただきたいと思っております。

チタンブリッジ開発における TRI の支援内容をまとめさせていただきました。先程お話しさせていただきました研究相談からの開発戦略策定が支援の開始となっております。2013 年のことでした。プロジェクトマネジメント業務の支援ということで、研究相談に来ていただいた年の 8 月に既に PMDA の相談を行うなど、一貫したプロジェクトマネジメントを支援させていただいております。その間、企業とのリエゾンを図りまして、ここに書いてありますように連携企業の社長による英断をさせていただいたということになります。これに関しましては、社内ではやはり採算性の面から導入に反対する声は圧倒的だったということですが、それを抑えて社長が決断されたとお伺いしております。次に、特許等についての仲介もさせていただいております。権利関係者が多かったということもありまして、企業だけでは、その調整が困難であったということで、我々の方で特許権者あるいはそれ以外の権利者と仲介をさせていただいて、企業へのライセンスを実現させていただいたところになります。熊本大学での医師主導治験を支援させていただきましたし、何よりも技術料確保のための支援というのが一番のポイントであったのかなと思っております。これについてはもう少し後でお話しさせていただきます。開発だけではなく、マーケティング戦略策定や学会主導でのレジストリー構築の推進、グローバル

展開の支援といったものをやらせていただいております。

これが技術料確保のための支援の内容です。製品が開発されても、実施することによって病院に利益がもたらされない場合は、なかなか病院で技術を採用していただけないという状況がありますので、それを打開する策ということで検討させていただきました。これに関しましては、当時から TRI の顧問をしていただいている現在の京都府立医科大学の学長である竹中先生のご助言をいただいてこのような支援をさせていただきました。技術料確保のためには学会を通じて申請をしていただく必要があるということで、医療技術評価提案書の作成支援をさせていただいております。これを学会から外保連に提出していただいて、改定要望書というものを保険局に提出させていただきました。結果、答申を得たということになります。

技術料確保のための支援結果をここにまとめさせていただきます。外保連手術試案として E 難度というものを認定していただきまして、日本耳鼻咽喉科要望項目第 1 位として決定いただきました。さらに外保連の運営委員会で審議決定事項ということで、先進医療あるいは AMED 関連事業で手術に用いる医療機器や医療材料が薬事承認以前であっても、相応の理由があれば当該手術の技術度は認定するとの決定をいただいております。このような結果を受けまして、技術料として 89 万円というかなり高い技術料を認定いただいております。先程お話しました通り 12 月 15 日に製造販売承認を取得したということでございますが、これについての詳細は明日 9 時 35 分から開発者でおられます讃岐先生によるご発表がありますので、これも併せてお聞きいただければと思っております。

さて、企業リエゾンを支援する上で問題となりますのは、アカデミアと企業の倫理の違いということになります。大学は学問の倫理が中心になりますし、企業としては資本の倫理ということが重要な項目として考えられております。

それらの倫理の違いによる出口の違いというのをまとめさせていただきました。アカデミアのマイルストーンと企業の代表としてベンチャーキャピタルのマイルストーンを並べております。アカデミアのマイルストーンは GMP 製造の確保や治験を開始したり、最終的には患者に技術を届けるということにあると考えられます。一方 VC を始めとする企業は、それによって利益を上げなければいけないということになりますので、最終的な出口のところではギャップが出てしまう可能性がございます。VC の場合は、事業譲渡や IPO によって利益が上がりやすいので、必ずしも実用化されることが目的ではないということになりますので、VC を利用される場合には、このあたりについて非常に注意が必要だろうと思っております。そのような倫理の違い、論理の違いによって、企業リエゾンにおけるエピソードがたくさんありますが、その中の一部を挙げさせていただきます。

先程お話をしました、先駆けに指定見込みとなったとたん企業が手を挙げた、連携を希望された、あるいは企業に紹介していましたが、他の企業が手を挙げそうになったとたん決断された、ということもあります。企業の社長による約束がされていたが約 1 年後に社内の反対にあって約束が守られないということになったというケースもあります。特許の維持費用については、アカデミアでも非常に苦勞されているところだと思いますが、その際に企業からお話をすると、優先交渉権との対価として知財の費用を負担させていただきますということがあります。その優先交渉権の期間内に話を決めていただければいいのですが、なかなかそうはいかずに、ずるずると交渉期間を引き延ばしてしまうということがありますので、その辺りについては非常に問題です。これについては長い間引き伸ばさずに、もしも決断できないのであれば特許の方は引き取りますというような交渉をさせていただいて、企業の決断を促したということもございます。最後のものは、こんなことがあるとは私も経験したのは初めてですが、共同研究を持ちかけました企業に、特許の出願明細書案、実験デ

ータを含めて提出していたところ、半年間くらい音沙汰がなかったのですが、ある日面談をしていますと、それに関して企業側で特許出願をしていたという報告を受けたということがありました。かなり大きい企業ですので、どこでどういう情報が入っているか関係なく、他の部署で出願が行われているのかもしれませんが、こちらから提出した情報が別のところから出されていたということがありました。これは企業と交渉させていただきまして特許の方は取り下げさせていただいたということがあります。

以上のところから、企業リエゾンにおける問題点ということで、アカデミアの観点からまとめさせていただきました。まず 1 つ目としましては、最先端のサイエンスが理解できていない、アカデミアの新しい取り組みについて理解不能である、ということでこれは当然と言えば当然でございます。橋渡しのプログラムというのは、なかなか企業が簡単に判断できるものではないので、そういう判断は難しく、既成概念で理解し判断しようとするので、その価値がわからず、なかなか決断できないということになります。それをサポートする研究者、大学や支援機構も含め同様にその価値がわかっていないケースもございます。企業は、臨床医学・医療現場、患者のニーズを知らない、前向きに開発するという視点で Due Diligence ができない、最先端のものでいうとなかなか Due Diligence ができないという状況があるのかなと思われま。新しい分野を開拓する意欲に難しい、一番問題なのは社内研究者の反発を抑えきれないということがあると思います。企業の中で同様の研究をしている場合は、外部のシーズをなかなか入れにくいということが考えられます。また、先程申し上げました技術料の重要性を理解していないということもあります。そういうことで、なかなか企業では橋渡しのシーズに関してはアカデミアとの二人三脚での開発という意識は乏しいのかなと思っております。

最後に、企業リエゾンのポイントということで、6 点ほどお話しさせていただきます。医療イノベーションにお

いては、企業を頼ってはいけない、企業に任せっぱなしでは開発は進まないということです。そこで薬事承認申請準備まではアカデミア主導で行うことが肝心です。これは当然ながら医師主導治験で実施するということが重要であります。また、シーズの医療上のポジショニングの正確な見極めは医師にしかできないということ。新しいサイエンスを理解していただくために、企業のサイエンスレベルの向上が必要であろうと思われま。判断ができない場合は、アカデミアの判断に真摯に耳を傾けるといったことが求められるのではないかと考えています。マーケットにおいても市場をグローバルな視点で判断するという。これについてもアカデミア主導の計画が助けになるのではないかと考えております。結局は、企業にシーズを紹介しただけではリエゾンは成立しない。企業が決断できるまで、アカデミア側で主体的にその開発を継続していくことが重要だろうと思われま。

最後に、大学の使命ということで、皆さん何度かご覧になったことがあると思いますが、これをご紹介して終わりにしたいと思います。TRI としましては、拠点のシーズだけではなく、各拠点外のシーズも無料で研究相談に応じておりますので、何かありましたら、TRI の門戸をたたいていただければと思います。ご清聴どうもありがとうございました。

1

Confidential

橋渡し研究戦略推進プログラムの成果活用支援 =企業リエゾン=

Translational Research Informatics Center
 Founded in 2002 by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) and Kobe City, as the first academic data center for clinical researches in Japan.



平成29年度 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会
 2018.3.5
 先端医療振興財団 臨床研究情報センター
 山中 敬夫

2018/3/5 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 1

2

Confidential

本日の内容

1. TRIの事業内容
2. 成果活用支援事業の状況
3. TRIによる支援実績
4. アカデミア vs 企業 論理の違い
5. 企業リエゾンのポイント

2018/3/5 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 2

3

1. TRIの事業内容

様々な分野の研究支援で培った経験とノウハウに基づき アカデミアの研究者や企業の関係者を対象に 再生医療を含むあらゆる新規医薬品・機器等の開発戦略から 大規模臨床研究に至るまで多面的なご相談に対応

ご相談いただける分野

開発戦略関連

1. 開発方針
 - 市場分析・競合製品調査
 - 開発スケジュール
 - 特許トラップ
2. 特許戦略
 - 特許相談
 - 特許調査支援
3. 引継ぎ企業の探索・仲介(リエゾン)
4. AROの構築支援

研究相談 (無料)

1. First-in-man試験戦略と規制関連
2. 臨床試験の立ち上げと運営
3. テーママネジメント関連
4. 統計解析関連
5. 情報システム開発関連
6. グローバル臨床試験の企画・立上げ・運営支援
7. モニタリング
8. 監査

臨床試験関連

1. First-in-man試験戦略と規制関連
2. 臨床試験の立ち上げと運営
3. テーママネジメント関連
4. 統計解析関連
5. 情報システム開発関連
6. グローバル臨床試験の企画・立上げ・運営支援
7. モニタリング
8. 監査

詳しくはウェブサイトをご下下さい。
<http://www.tri-kobe.org/support/consultation.html>

◆◆◆ お問い合わせ先 ◆◆◆
 (公財)先端医療振興財団 臨床研究情報センター 研究相談事務局
 TEL:078-306-1015 / email: sodan@tri-kobe.org

2018/3/5 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 3

4

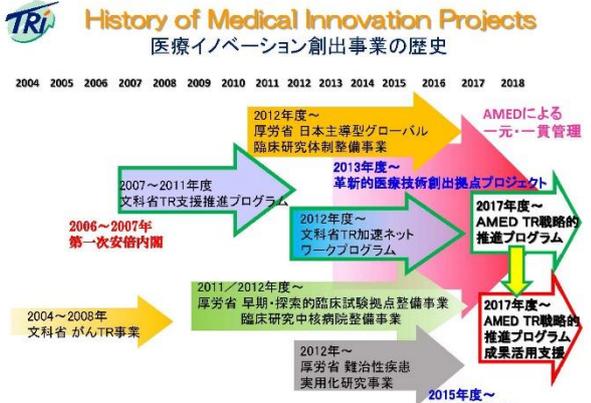
研究相談実績

- 累計数 (H21~H29/12/31)
 - 544件
- 平成29年 (H29/1/1~12/31)
 - 190件
 - 革新的プロジェクトの拠点からの件数
 - 51件
 - 149件は、拠点外からの相談

2018/3/5 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 4

5

History of Medical Innovation Projects 医療イノベーション創出事業の歴史



2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018

- 2004~2008年 文科省 がんTR事業
- 2006~2007年 第一次安倍内閣
- 2007~2011年度 文科省TR支援推進プログラム
- 2011/2012年度 厚労省 早期・探索的臨床試験拠点整備事業 臨床研究中枢病院整備事業
- 2012年度 厚労省 難治性疾患 薬用化研究事業
- 2012年度~ 厚労省 日本主導型グローバル 臨床研究体制整備事業
- 2013年度~ 革新的医療技術創出拠点プロジェクト
- 2017年度~ AMED TR戦略的 推進プログラム
- 2017年度~ AMED TR戦略的 成果活用支援
- 2015年度~ 難病プロジェクト
- AMEDによる 一元・一貫管理

2018/3/5 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 5

6

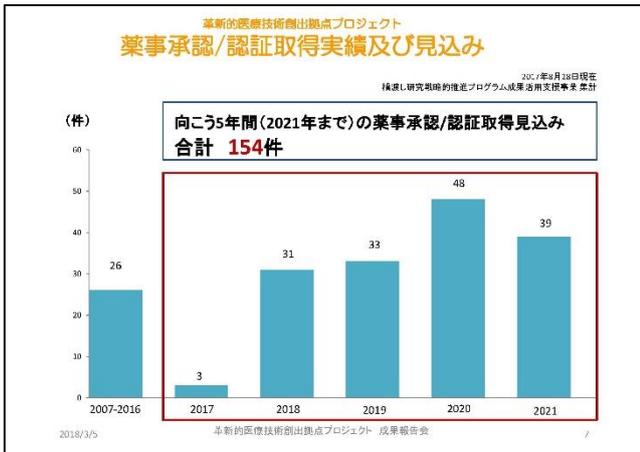
革新的医療技術創出拠点プロジェクト 製造販売承認・認証「取得」リスト (H19年5月~H29年3月28日)

拠点名	名称	承認・認証日
1 北海道臨床開発機構	NH-Y100	平成24年3月5日
2 北海道臨床開発機構	iCold	平成24年4月28日
3 北海道臨床開発機構	SynsTrax	平成26年3月22日
4 北海道臨床開発機構	PROBEAT-RT	平成26年8月14日
5 北海道臨床開発機構	コンビン-DM CT拡張機能	平成27年3月30日
6 北海道臨床開発機構	ドッシー	平成27年7月18日
7 北海道臨床開発機構	短時間冷感用器具	平成27年9月17日
8 北海道臨床開発機構	人工関節脚 (AMU 001)	平成28年6月30日
9 北海道大学	AMPシスシステム	平成28年9月3日
10 東北大学	歯科切削加工用レジンディスク	平成28年9月27日
11 東北大学	聴覚心電図装置	平成28年2月23日
12 東京大学	細菌産冷感薬	平成28年11月22日
13 東京大学	小児用補助人工心臓	平成27年6月18日
14 国立がん研究センター	LASEREO	平成24年4月28日
15 名古屋大学	NLUデバイス	平成27年3月17日
16 名古屋大学	手術ロボット支援システム	平成27年9月19日
17 京都大学	レプタン	平成28年5月26日
18 京都大学	レプファン	平成27年5月28日
19 京都大学	PD レーザ	平成27年5月26日
20 京都大学	食道癌PDT専用プローブ	平成27年5月28日
21 京都大学	サンコン Kyoto-CS	平成28年2月16日
22 京都大学	リアルタイム腫瘍造影システム	平成28年3月29日
23 大阪大学	上肢カッピングガイド	平成28年6月21日
24 大阪大学	上部ガスケットプレート	平成28年2月5日
25 大阪大学	洗手乾燥シート	平成27年9月18日
26 岡山大学	Ather-Ox®	平成27年9月1日

橋渡し研究戦略的推進プログラム成果活用支援事業 集計 2017/8/28現在 暫定版

2018/3/5 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 6

7



8

革新的医療技術創出拠点プロジェクト R&Dパイプライン

2017/8/28現在 暫定版
成果活用支援事業集計

	A	B	C	治験届	承認申請	合計	承認取得
拠点 A	34	23	24	11	2	94	9
拠点 B	56	40	29	18	0	152	2
拠点 C	59	26	23	3	0	111	0
拠点 D	46	29	15	9	2	103	2
拠点 E	47	33	19	9	1	109	0
拠点 F	9	20	7	7	0	43	0
拠点 G	38	21	15	5	0	79	2
拠点 H	50	26	7	7	0	80	6
拠点 I	82	34	19	18	0	131	3
拠点 J	66	36	10	10	0	122	1
拠点 K	89	14	16	11	1	131	0
拠点 L	6	3	12	8	0	27	0
拠点 M	28	13	3	5	0	49	1
拠点 N	1	1	12	4	1	19	0
計	593	328	211	121	7	1,280	28

A: 特許取得を目指す案件 B: 非臨床POC取得を目指す案件 C: 臨床POC取得を目指す案件

2018/3/5 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会

9

- ### 革新的医療技術創出拠点プロジェクト リエゾン希望案件
- 2017/8/28現在 暫定版
成果活用支援事業集計
- 案件数
 - 上記のパイプライン(1260件)から承認申請を行った7件を除いた1253件の内、企業リエゾン又はグローバル展開の支援を希望する案件数は下記のとおり
 - 企業リエゾン希望案件: **195件**
 - グローバル展開支援希望案件: **206件**
- 2018/3/5 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会

10



11

- ### 成果活用支援 事業展開
- 1.1 ポートフォリオ戦略
 - 研究開発シーズのシナジー効果創出: **疾病克服戦略会議**
 - 1.2 R&Dパイプライン管理システム(JIROS)でのシーズ調査
 - TRIによる支援の開始
 3. 企業リエゾン
 - 知財化、承認取得までの伴走、市販後マーケティング戦略
 4. グローバル展開
 - ライセンシング、技術移転、各国承認取得までの支援、グローバルマーケティング戦略、AROネットワーク
- サイエンスデーの開催
- 2018/3/5 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会

12

成果活用支援に関する実績 (H29年度)

順位	シーズ開発者所属機関	疾患領域	紹介先企業
1	北海道大学	腫瘍	N社、A社、B社
2	岡山大学	眼	N社
3	慶應大学	消化器	M社
4	慶應大学他	消化器	E社
5	京都大学	耳鼻咽喉	N社
6	東京大学	脳神経	N社
7	大阪大学	腫瘍	M'社
8	東京大学	腫瘍	T社、米B社
9	旭川医科大学	消化器	B社
10	岡山大学拠点	関節	B社
11	九州大学拠点	消化器	L社、N社、E社、B社、A'社
12	京都大学拠点	耳鼻咽喉	N社
13	東北大学	産科	A'社
14	名古屋大学拠点	循環器	A社

2018/3/5 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会

3. TRIによる支援実績

【2016先駆け審査指定】医療機器・再生医療等製品の指定5品目中4件

品目	対象疾患	発明者	事業名	引受企業
1 チタンブリッジ (甲狀軟骨形成術2型)	内転型 聴覚性聴力障害	京都大学名誉教授 一色信彦教授	建前プロジェクト	ノーベルファーマ (株)
2 産着防止 吸収性パリア	トレハロース注入による腫瘍や瘻道の術後癒着の低減	東京大学・大学院工学系 研究科バイオエンジニアリング専攻 郷 雄一教授	機滅しI期プロジェクト	(株)大塚製薬工場
3 STR01 (自家骨髄 間葉系幹細胞)	骨髄損傷	札幌医科大学・医学部附属 腫瘍学・再生医学研究センター 神尾 修教授	機滅しI期～II期プロジェクト	ニプロ(株)
4 G47Δ (遺伝子組み換えヘルペスウイルス)	悪性脳腫瘍 (神経膠腫)	東京大学・医科学研究所・先端がん治療分野 藤堂 真紀教授	がんTR～機滅しII期プロジェクト	第一三共(株)
5 自家心臓内 幹細胞	小児先天性心疾患 (機能的単心室症)	岡山大学病院・新医療研究開発センター再生医療部 王 英正教授	京大流動プロジェクト～機滅しII期プロジェクト	(株)日本再生医療

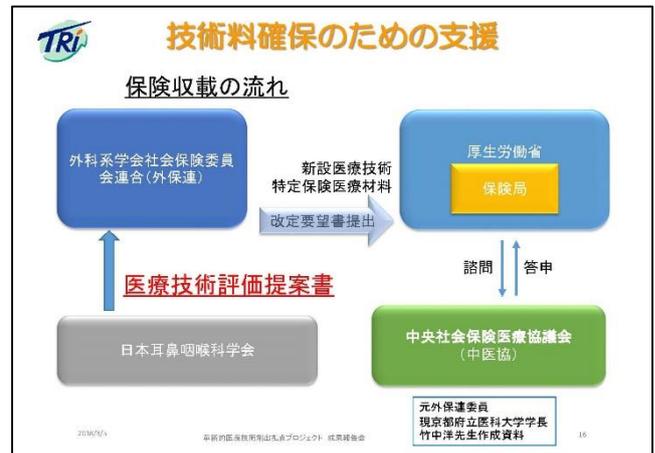
2018/3/5 最新の医薬技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 13

TRIによる企業リエゾン実績

所属	シーズ	適応症	リエゾン専 スタッフ	機 スタッフ	17/12/15 製造販売承認取得
熊本大学	チタンブリッジ	聴覚性聴力障害	前臨床 (臨床経験者)	申請準備	先駆け審査指定 医療機器第4号
京都大学	hFGFゼラチンスポンジ	鼓膜穿孔	前臨床 (臨床経験者)	申請準備	2013
当院	CaReS (K-01)	軟骨損傷	治験準備 (臨床経験者)	第II相 治験準備	2014
徳島大学	ポツリメントキシン A2	遺伝性聴覚性聴力障害	治験準備 (臨床経験者)	第III相 治験準備	2016
京都府立医科大学	COMET	角膜炎 角膜上皮剥離 角膜移植	治験準備 (臨床経験者)	第III相 治験準備	2016
北海道大学	ARNAX	がん・感染症	前臨床	前臨床	2016
NCNP 慶応大学	COX-ACNP	MS・クローン病	PI/IIa	PI/IIa	2018 (予定)

2018/3/5 最新の医薬技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 14

- ### チタンブリッジ開発における TRIの支援内容
- 研究相談からの開発戦略策定
 - プロジェクトマネジメント業務の支援
 - 社内での反対を抑えての社長の英断を促した
 - 特許権等のライセンスに関する仲介
 - 医師主導治験を支援
 - 技術料確保のための支援
 - マーケティング戦略策定
 - 学会主導でのレジストリー構築推進
 - グローバル展開の支援 (米欧英中韓台他)
- 2018/3/5 最新の医薬技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 15



- ### 技術料確保のための支援結果
- チタンプレートを用いた喉頭形成術
 - 外保連手術試案 E難度
 - 日本耳鼻咽喉科要望項目第1位 H28.11.30
 - 技術料 890430円
 - 外保連運営委員会審議決定事項 H28.11.30
先進医療或はAMED関連事業で手術に用いる医療機器や医療材料が薬事承認以前であっても相応の理由があれば当該手術の技術度は認定する。
 - 2017/12/15 製造販売承認取得
 - 3/6 9:35～讃岐徹治先生によるご発表
元外保連委員 現京都府立医科大学学長 竹中洋先生作成資料より
- 2018/3/5 最新の医薬技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 17



19

TRi 論理の違いによる出口の相違

アカデミアのMileStone

- IP Packageの構築
- Preclinical POCの確立
- GMP 製造の確保
- CMCの確立
- 治験の開始
- (製造販売承認取得)

VCのMileStone

- 特許譲渡
- Licensing
- 事業譲渡**
- IPO

医療は金儲けの場ではない

2018/3/5 最新鋭医薬品技術創出拠点プロジェクト 成果報告会

20

TRi 企業リエゾンにおけるエピソードの例

- 先駆けに指定見込みとなった途端企業が手を挙げた
- ある企業に紹介していたが、他の企業が手をあげそうになった途端、決断した
- 企業社長による約束が約1年後、反故にされた
- 特許維持費用を肩代わりし、優先交渉権という名のもとに僅かな対価で交渉期間をずるずると延長した
- アカデミアから提示した出願明細書案をもとに、企業が勝手に特許出願した
- much more!

2018/3/5 最新鋭医薬品技術創出拠点プロジェクト 成果報告会

21

TRi アカデミアから見たリエゾンにおける企業側の問題点

- 最先端のScienceが理解できていない
- アカデミアの新しい取り組みについて理解不能
- 既成概念で理解し判断しようとする
- 聞き合わせする研究者・大学も同上
- 臨床医学・医療現場(患者のニーズ)を知らない
- 前向きに開発するという視点でのDue Diligenceができない
- 新しい分野を開拓しようという意欲に乏しい
- 社内研究者の反発を抑えきれない
- 医療機器における**技術料**の重要性を理解していない
- アカデミアとの二人三脚での開発という意識はない

2018/3/5 最新鋭医薬品技術創出拠点プロジェクト 成果報告会

22

TRi 5. 企業リエゾンのポイント

- 医療イノベーション(R&D)においては、企業を頼ってはならない
- 薬事承認申請準備までアカデミア主導で行うことが肝心
- シーズの医療上のポジショニングの正確な見極めは医師にしか出来ない → **技術料等**
- 企業のサイエンスレベル(基礎・臨床)の向上が必要
- 企業にはアカデミアの判断に真摯に耳を傾ける姿勢が求められる
- マーケティングにおいては市場をグローバルな視点で判断する必要がある → **アカデミア主導の計画が必要**

2018/3/5 最新鋭医薬品技術創出拠点プロジェクト 成果報告会

23

TRi 最後に：大学の使命

- 大学は科学によって生きねばならない
科学は大学の魂である
- 生きるとは、つまり世界と交わること
世界へと立ち向かうこと、世界の中で働き、世界に携わることである
- 人は、時代の高さに、なかならず、時代の理念の高さに生きなければならぬ

『大学の使命』J. オルテガ・イ・ガセット, 1930年

2018/3/5 最新鋭医薬品技術創出拠点プロジェクト 成果報告会

24

TRi

ご清聴ありがとうございました

2018/3/5 最新鋭医薬品技術創出拠点プロジェクト 成果報告会

川崎病の承認申請と実用化の支援について

- ・ 重症川崎病に対するシクロスポリンの医師主導治験

羽田 明

千葉大学大学院医学研究院 環境健康科学講座 公衆衛生学 教授



■ プロフィール

- 昭和 53 年 熊本大学医学部卒業
- 昭和 53 年 国立岡山病院小児科(研修医)
- 昭和 55 年 神奈川県立こども医療センター遺伝科(シニアレジデント)
- 昭和 59 年 熊本大学大学院医学研究科入学 昭和 63 年修了 医学博士
- 平成 1 年 ハワードヒューズ医学研究所(ユタ大学)(Research Associate)
- 平成 3 年 名古屋市立大学医学部講師(生化学第二講座)
- 平成 5 年 北海道大学医学部助教授(公衆衛生学講座)
- 平成 10 年 旭川医科大学教授(公衆衛生学講座)
- 平成 14 年 千葉大学大学院医学研究院教授(環境健康科学講座公衆衛生学)

【専門領域】 公衆衛生学、人類遺伝学

花岡 英紀

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 部長・教授



■ プロフィール

- 1993 年 千葉大学医学部卒業 千葉大学医学部第二内科入局
- 2000 年 国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター臨床医学審査官(現 PMDA)
- 2003 年 千葉大学医学部附属病院治験管理・支援センター(現 臨床試験部)
- 2008 年 千葉大学医学部附属病院臨床試験部長
- 2013 年 千葉大学教授

【専門領域】 医薬品評価、アレルギー

■ 講演概要

私たちは、平成 26 年より、重症川崎病患儿を対象とした免疫グロブリンと免疫グロブリン+シクロスポリン A 併用療法の多施設共同非盲検ランダム化比較試験を全国 22 施設の医療機関と共同して医師主導治験を開始した。本疾患は、約 25%に冠動脈瘤が生じ、後天性心疾患を引き起こすものの、その治療法はないため新たな治療法が求められている。本疾患に関する基礎的研究及びシクロスポリン A(CsA)を用いた POC を終了後、本医師主導治験を実施した。平成 28 年 12 月に last patient out となり、症例検討会、データ固定、解析、総括報告書の作成のステップを経過し、承認申請に向けた準備を実施している。

千葉大学では、ARO 組織としてドラッグリポジショニングに関する医師主導治験を7試験実施してきた。実施にあたり、推進体制の整備とともに、企業との交渉、薬事相談を通じたアウトプットの明確化、医師による共同連携の試験ネットワークの構築、ARO 組織として確実な実施に向けたモニタリング、データ管理体制の構築が不可欠である。いくつかの試験を一元管理することにより、ノウハウの蓄積と改善を図っている。さらに、QC/QA を通じて品質管理を向上することが近年求められており、ARO として GCP に対応した活動を広げていく必要がある。

■ 議事概要

(羽田)

千葉大学の羽田と申します。よろしく申し上げます。まず私が疾患の背景、どういうことをやったかということの説明させていただきます。

川崎病というのは皆さんご存知のとおり、川崎富作先生が発見されて、疾患概念を形作られたものであります。1 歳前後に発症のピークがありますが、ここにありますように頸部のリンパ節腫脹、眼球結膜、苺舌、発疹、手と足の硬性浮腫というのが有名です(スライド 2)。

なぜか川崎病に関しては、我が国では年々増加しています。以前はほとんどいなかったのが、3 回のアウトブレイクというのが過去にありました。その後そのようなアウトブレイクはないのですが、現在までずっと増加し続け、この 3 回のアウトブレイクを凌駕するような発生率があります(スライド 3)。

この疾患は急性期を過ぎますと、症状としては消えていきますが、重大な合併症として、冠動脈巨大瘤とがあります。これがもっともシビアなタイプのものになりますが、標準治療である免疫グロブリン治療を使っ

ても反応がない、その過程で冠動脈瘤ができた、発症後 2 年で突然死をして、剖検をしてみますとここにあるように非常に大きな血栓が詰まっており、心筋梗塞で亡くなったというような例があります(スライド 4)。我々のモチベーションはこういった症例を一例でも減らすこととなります。

標準治療の不应群についてですが、標準治療というのは免疫グロブリンの超大量静注、以下 IVIG と略しますが、冠動脈病変の発生率がこれを使うまでは 20 から 25%、かなりの効率であったのですが、5%弱に急減いたしました。しかし、この IVIG の不应群というのはいまだに 17.8%ありまして、冠動脈病変のハイリスク群であることがわかっています。ですから初期治療というのは非常に重要であろうということです。標準治療不应群になるであろうと思われるものを「重症川崎病」と定義しています。重症川崎病の治療法の確立が、現在臨床的にも最大の課題ということになっております(スライド 5)。

私共は十数年前からゲノム解析からどのあたりに川

崎病に関係するような遺伝子があるのかを探してきています。そのサマライズしたものがこの表になります(スライド 6)が、この ITPKC と CASP3 というのが川崎病独自のものです。それ以外に自己免疫疾患ではこの 2 つが共有しています。炎症性疾患では、この 1 つが共有しています。いずれにしても HLA にはすべてこの疾患群が関係しているということになっています。この ITPKC と CASP3 の遺伝子多型はこれまで多く実施された GWAS 研究で一度も他の疾患との関連が見出されず、なぜ川崎病だけなのかというのはわかっていませんが、川崎病に特異性が高いということで、このパスウェイを検討することによって治療法が見出されるのではないかと考えます。これはどこのパスウェイかと考えますと、Ca²⁺/NFAT パスウェイと ITPKC、CASP3 ではないかと考えます。どの免疫細胞が関与しているかははっきりとはわかりませんが、ここにありますように、ITPKC はこのあたりを活性が低下するとこっちが進む、CASP3 もこの作用が低下してしまうとここで、ここの ER 内からのカルシウムや細胞外からのカルシウムなどがどんどん入ってきて、核内にこのカルシウムが流入を起こしますと Ca²⁺/NFAT 系が活性化されて、高サイトカイン血症が起こるだろうというのが私どもの仮説です(スライド 7)。それならば Ca²⁺/NFAT 系を抑えるような薬が効くのではないかと考えられます。これを同じ様なことをもう一度書いたようなものですが、ITPKC と CASP3 のリスクアレル、病気になりやすい遺伝子系というのは活性が落ちる方です。それで Ca²⁺/NFAT 系のここのパスウェイを阻害するシクロスポリン A というものを使ったら、こういった合併症、発症の重症化を抑えられるのではないかとというのが私たちの仮説ということになります(スライド 8)。

そこで企画したのが、我々の KAICA Trial ということになります。1 つは、標準治療である IVIG 療法、それに加えて IVIG とシクロスポリン A を併用した療法、この 2 つをランダム化して、主要評価項目である冠動脈病変の合併症を、シクロスポリン A を使うことによって

抑制することができるかどうかということが KAICA Trial と名付けた私たちの臨床研究であります(スライド 9)。

これが本治験のデザインということになりますが、まず発熱が最初にくるのですが、発熱から 7 日以内に川崎病の診断がついた症例の中で同意が得られた症例に対してランダム化して、この 2 つの試験を割り付けます。片方は IVIG とアスピリン、もうひとつは IVIG とアスピリンとシクロスポリン A ということになります。これを 5 日間投与しまして、この結果 1 か月後、その後をフォローアップして効果があったかどうかということを検討するトライアルであります(スライド 10)。これを計画しまして、資金をいただいて、ここにありますように全国の北海道から沖縄までの病院の先生方にご協力をいただきまして、医師主導治験ということで始めました。当初は組み入れに結構苦労していましたが、最後はプランした症例数を凌駕する形で症例を集めることができ、その組み入れは完了しました(スライド 11)。

これがサマライズしたものになりますが、川崎病患者は 1,815 例ですが、それから重症川崎病というのをセレクトして 175 例、この 175 例をランダムに割り付けていますが、1 例の未投与者がいますが、両方とも 87 例ずつということで進めました。FAS(Full Analysis Set)が 86 例、PPS(Per Protocol Set)が 79 例ということで、これを使って解析をいたしました(スライド 12)。

これが主要評価項目、冠動脈病変が起こるか起こらないかというのですが、いずれも IVIG 群に比べてシクロスポリン群が低いということに FAS でも PPS でも両群とも明確な有意な差をもって抑制できているという結果となりました(スライド 13)。細かいことはまだ言えませんが、主要評価項目であります、冠動脈病変の合併頻度に関しまして、FAS、PPS の両集団でシクロスポリン群が有意に少なく、優越性が示されたというような結果が得られました。2 番目としまして、副次的な評価項目ですが、体温の経時推移および治療開始後解熱割合もシクロスポリン群で有意な解熱作用があった、それから 3 番目の安全性ですが、両群に差はなかったという

ことで、うまくいったのではないかと考えています(スライド 14)。以上です。

(花岡)

引き継ぎまして、千葉大学のプロジェクト支援体制についてご説明させていただきます。

今の川崎病の支援も含めて、多くのシーズの支援をしているところでございます。これは実際に支援しているシーズの一部でございますが、千葉大学発のものに加えて、他の機関のシーズも最近支援させていただいているところでございます(スライド 16)。まだ始まっていない、これから開始する再生医療のものもいくつかございます。また、新種の治験ではなく先進医療について 3 試験ほど実施しており、他の拠点についてもやっているということで、プロトコルの作成から実施の支援までして進めております。先程の川崎病もそうですが、実際には、1 機関でやるものではなく、多くの機関で実施する試験ということで、それぞれの施設においてネットワークを作るということで、ダブルのネットワークの上で、このような治験のネットワークができていくことをつくづく実感しているところでございます。

支援の体制としまして、私たち臨床試験部というのを大学の中に設置して、いろいろな機能を置いてフルサポートをさせていただいているところでございます(スライド 17)。特にモニタリングに関しては、モニターおよそ 10 名が川崎病では全国の 20 施設を訪問させていただき先生方と一緒に研究する体制を作らせていただいたところでございます。本当に小児科の分野の先生方の熱心さがよくわかった治験でしたが、このような形で医師主導治験の支援をしているところでございます。また、最近医師主導治験を実施していく上で、品質管理が非常に重要でございます。AMED のご指導において QMS フローを 2 年前から実施するようになりまして、大学の中では医療の中のインシデントと同様に医療行為のインシデントだけでなく、GCP/指針不遵守、プロトコル逸脱、SOP 逸脱などについてもきちん

と対応するように実施を開始したところでございます(スライド 18)。ただこれについては決して容易なことではございません。データの安全管理の連携、SOP の管理・教育、インシデントの提出・改善、これらについては比較的進めやすいのですが、その元となる文書の作成や体制確立といったことを当初きちっとやらなければいけないということで、運用にあたってはいろいろな先生のご指導をいただきました(スライド 19)。本年度これに関しましては、少し軌道に乗りまして、定期的な QMS の維持管理のための会議を開き、SOP 体系の Full-QMS 化、そして QMS 体制の強化改善策を実施してきたところでございます(スライド 20)。このような過程を経て、データの適切な管理をしていくことが重要だと認識しております。このような中で川崎病の KAICA Trial を含めて様々なドラッグリポジショニングの治験をしてきたところでございます。最近では医療機器、一番下は阪大さんのシーズでございますが、このような他の機関と連携したシーズの支援をしているということで、今後、再生医療についても支援をしていく予定でございます(スライド 21)。そして、これを実施していくための作業をしなければならないということで、いわゆる WBS、Work Breakdown Structure ということで、プロジェクトの管理をするための作業工程を落とす前のものでこのようなものを作成してやっているところでございます(スライド 22)。以上でございます。ご清聴どうもありがとうございました。

1

千葉大学病院

KAICA Trial
 Kawasaki Disease Study to Assess the Efficacy of Intravenous IgG plus GAA

重症川崎病患儿を対象とした
免疫グロブリンと免疫グロブリン+シクロスポリンA併用療法の
多施設共同非盲検ランダム化比較試験
第III相試験

千葉大学大学院医学研究院公衆衛生学
羽田 明

Copyright by Chiba University Hospital

2

千葉大学病院

川崎病の急性期症状

頸部リンパ節腫脹 眼球結膜の充血 毒舌
口唇の紅潮、亀裂

不定形発疹 手足の硬性浮腫 手掌、足底の紅斑

指先からの膜様落屑

Copyright by Chiba University Hospital

3

千葉大学病院

川崎病罹患率は年々増加している

0-4歳人口10万対

〔図2〕年次別、性別罹患率

・2015年 16,323人 (男 9,385, 女 6,938)
・2016年 15,272人 (男 8,675, 女 6,597)

0-4歳人口10万対
330.2 (2015)
309.0 (2016)

第24回川崎病全国調査成績(2017)

Copyright by Chiba University Hospital

4

千葉大学病院

冠動脈巨大瘤の乳児突然死例

2度の免疫グロブリン治療不応例→発症後2年で突然死
巨大瘤内の血栓閉塞

巨大瘤

Copyright by Chiba University Hospital

5

千葉大学病院

標準治療不応群について

- 標準治療: 免疫グロブリン超大量静注 (IVIG)
→冠動脈病変発生率が20-25%から5%弱に急減
- しかし**17.8%**がIVIG不応群であり、冠動脈病変のハイリスク群である。
- 標準治療不応群を「重症川崎病」と定義する
- 重症川崎病の治療法確立が最大の課題

第24回川崎病全国調査成績(2017)

Copyright by Chiba University Hospital

6

千葉大学病院

**ゲノムワイド研究から明らかとなった
遺伝要因のオーバーラップ**

自己免疫性疾患 (RA, SLE, MS etc.) 炎症性腸疾患 (CD, UC)

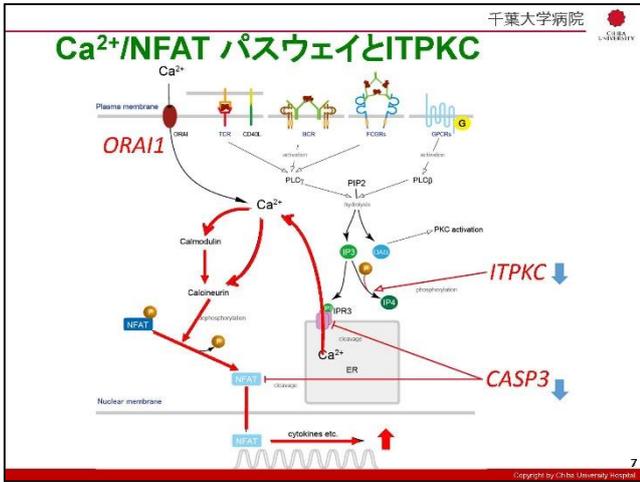
HLA BLK FCGR2A
CD40 ITPKC CASP3

川崎病

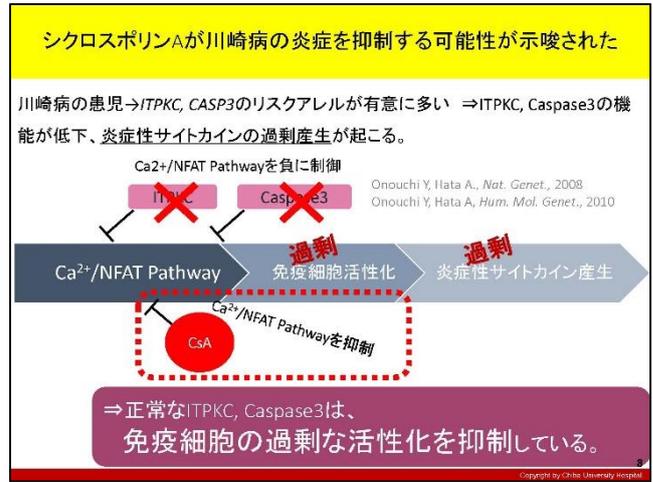
ITPKC and CASP3 の遺伝子多型はこれまで多く実施されたGWAS研究で一度も他の疾患と関連が見出されず。→川崎病に特異性が高い

Copyright by Chiba University Hospital

7



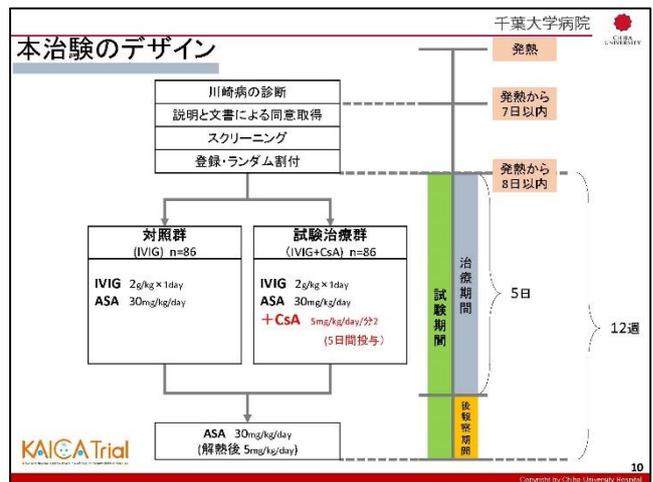
8



9



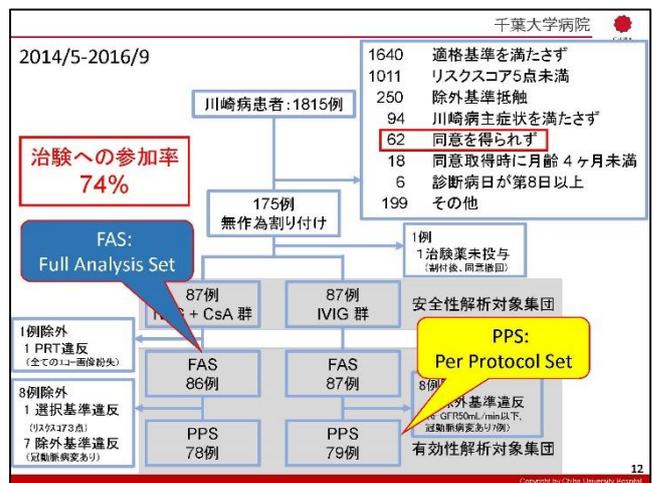
10

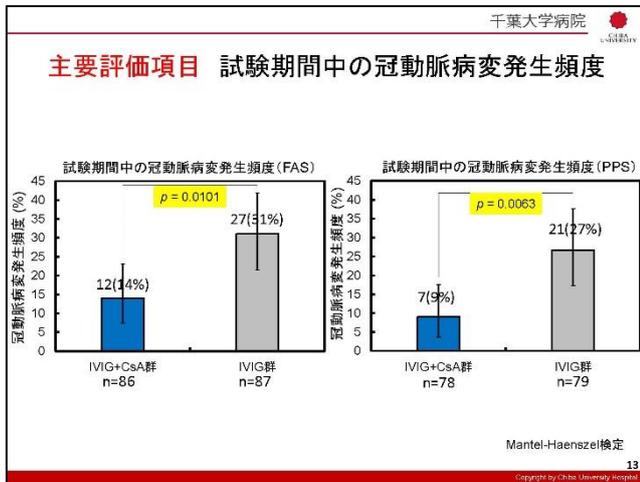


11



12





千葉大学病院

- 主要評価項目：試験期間内における冠動脈病変合併頻度**
 冠動脈病変の合併頻度は、FAS、PPSの両集団で、IVIG+CsA群が有意に少なく、優越性が示された。
- 副次的評価項目：体温の経時推移および治療開始後解熱割合**
 治療開始後、解熱に至るまでの日数は、FAS、PPSの両集団で、IVIG+CsA群に有意な解熱効果があった。
- 安全性の副次評価項目：有害事象発生頻度**
 有害事象の発生件数、発生頻度及び重篤有害事象の発生件数、発生頻度ともに、IVIG群、IVIG+CsA両群に差はなかった。

KAICA Trial

千葉大学病院

千葉大学病院臨床試験部におけるプロジェクト支援体制について

千葉大学病院 臨床試験部
花岡 英紀

千葉大学病院

他拠点支援体制と実績

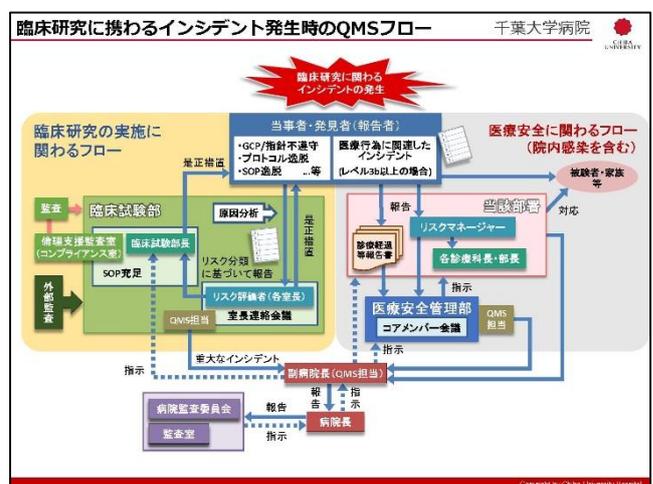
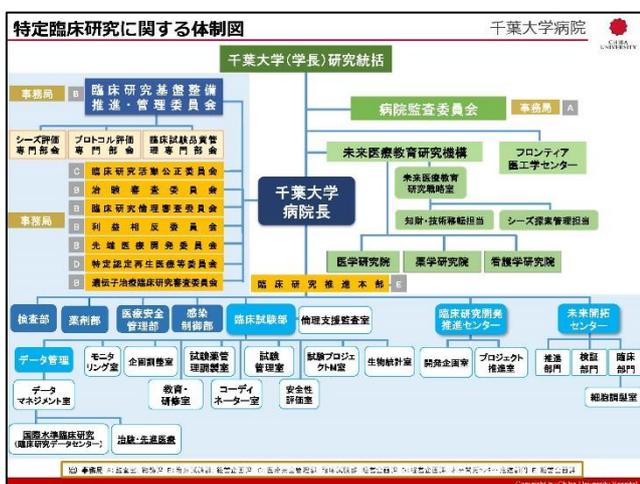
日本全国他機関から
プロトコル作成やデータマネジメント、モニタリング業務を受託し、支援しています。

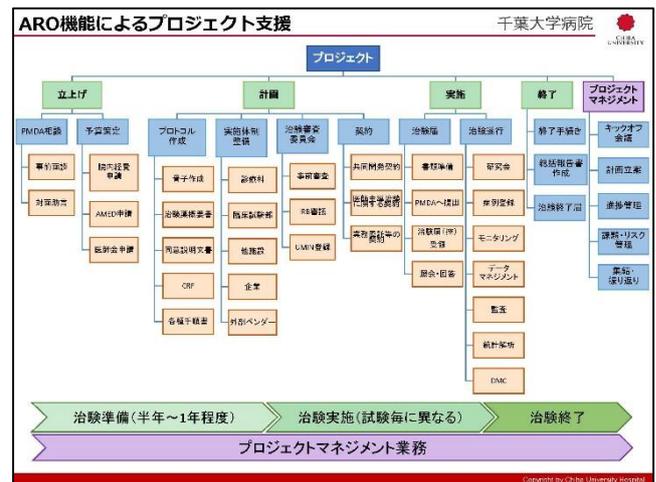
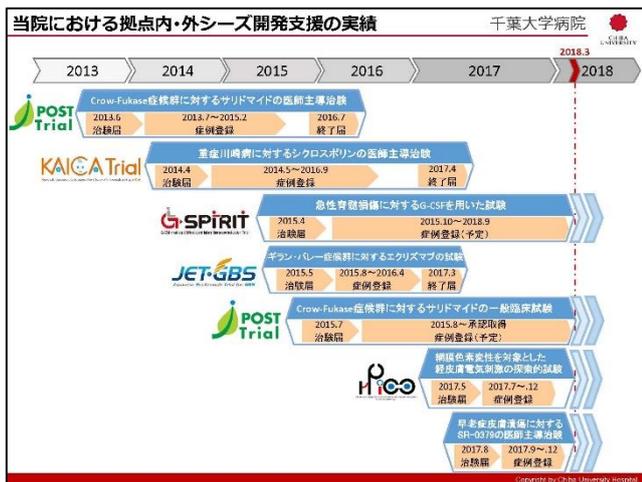
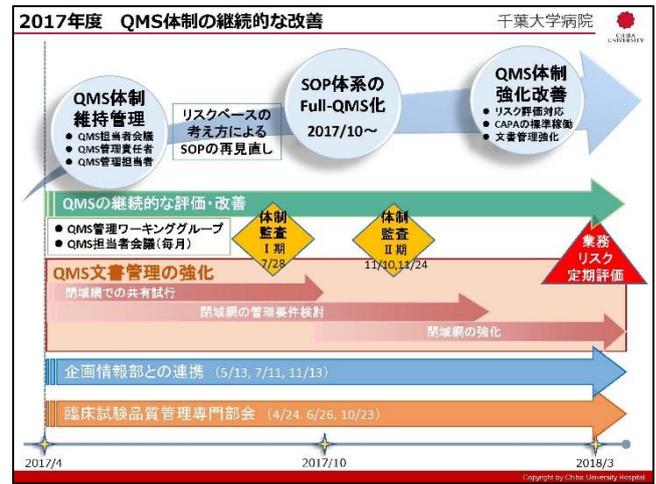
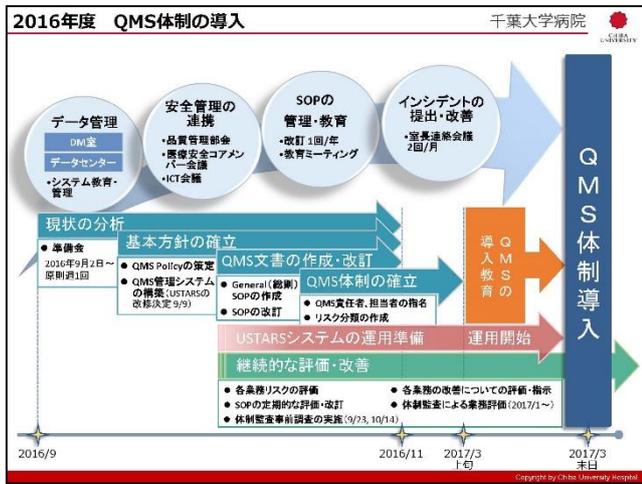
研究立案 → IRB・契約 → 準備 → 実施中 → 終了後

- プロトコル作成支援**
 診療科医師、臨床試験員(医学奨励、全国派遣型、データマネジメント、医薬経計室)、当院の診療科医師が、医学的・科学的な立場から研究立案に携わる
- データマネジメント支援**
 臨床試験部データマネジメント室、データ一元管理
- モニタリング支援**
 臨床試験部モニタリング室、各施設との連携・情報共有

- IPS-NKT細胞を用いたがん免疫療法の医師主導治験**
 理化学研究所 (免疫NW Bシリーズ 非臨床試験)
- 再生医療等製品を用いた医師主導治験**
 東京大学 医科学研究所 (免疫NW Cシリーズ 候補包括支援)
- 重粒子線治療に関する多施設共同試験 (局所進行癌、直腸癌、局所限局性前立腺癌)**
 放射線医学総合研究所 (重粒子線NW Cシリーズ 試験の包括支援)
- KRAS遺伝子変異標的新規抗癌化合物 KR12**
 千葉県がんセンター (がん治療・研究NW Bシリーズ 非臨床試験)
- 早老症の皮膚潰瘍に対するSR-0379を用いた医師主導治験**
 大阪大学 (早老症NW Cシリーズ 新薬事務局・包括支援)
- バイオバンク構想**
 かずさDNA研究所 (精密化医療NW)

九州国際重粒子線がん治療センター、群馬大学、国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構、神奈川県立がんセンター





特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ適応拡大 ～成功の秘訣～

- ・ 慢性特発性血小板減少性紫斑病(ITP)に対するリツキシマブの有効性と安全性の検討を目的とした第Ⅲ相オープンラベル試験



宮川 義隆

埼玉医科大学病院 総合診療内科・教授、血栓止血センター長

■ プロフィール

1991年 慶應義塾大学医学部卒。1994年 同大学院(内科学)博士課程修了。日本ロシュ研究所を経て、米国ワシントン大学州立大学 血液内科に留学。帰国後、慶應義塾大学で内服可能な血小板造血因子の開発と上市に成功。血液難病に対する医師主導治験(2件)の研究代表者

【専門領域】 血栓止血学、血液内科学

【受賞歴】 慶應義塾大学知的資産センター賞、慶應義塾大学医学部ベストティーチャー賞、埼玉医科大学ベストティーチャー賞



菊地 佳代子

慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター 特任助教
臨床研究支援部門企画運営ユニット長

■ プロフィール

1997年東京理科大学薬学部卒業。医学博士(慶應義塾大学)。1997年から約9年間、製薬企業のMedical affairs及び臨床開発部に所属。その後、精神科専門のCRC及び治験事務局業務に携わり、2009年12月に慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンターに入塾。2015年4月から現職。

講演概要

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は、血小板数が $10 \text{ 万}/\mu\text{L}$ 以下に減少する血液難病である。主な症状は鼻血、あざ、過多月経で、重症例では脳出血で死に至ることもある。国内患者数は約 2 万人で、女性に多い。国内の標準的治療は、副腎皮質ステロイド、脾臓摘出術と造血因子製剤である。一方、欧米では脾臓摘出術に代わる治療法として、抗体医薬リツキシマブが約 10 年前から広く使われてきたが、日本では ITP に対するリツキシマブの適応はなかった。そこで、治験推進研究事業 (日本医師会治験促進センター) として、ITP に対するリツキシマブの医師主導治験を行った。

2011 年 1 月に医薬品医療機器総合機構と対面助言を行い、前治療が無効かつ血小板数が $3 \text{ 万}/\mu\text{L}$ 以下の難治例を対象とするシングルアーム試験とした。日本医師会治験促進センターの大規模治験ネットワークに登録された 1,600 施設から 10 施設を選んだ。2011 年 10 月に治験開始届を提出し、同年 11 月から 2013 年 7 月までに 26 名が治験に参加した。医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知申請が妥当と判断され、2017 年 3 月に保険適用、同年 6 月に適応症が追加された。このたびの適応拡大は、脾臓を切らずに病気を治す、安心して妊娠・出産に望めるなど、難病患者の QOL 改善に繋がった。本講演では、医師主導治験による適応拡大成功の秘訣について紹介したい。

議事概要

(宮川)

皆さん、こんにちは。埼玉医科大学の宮川です。本日は、慶應義塾大学で行いました血液難病に対する医師主導治験の研究成果を報告します。

これまで私は研究代表者として、医師主導治験を 2 件行いました。1 件は昨年承認され、残りの 1 件も来年の承認見込みです。成功の秘訣は、本田技研や日本光電のように、「すぐやる、必ずやる、できるまでやる」ことです。難病患者に対する誠意、最善の治療を提供したいという想いと、絶対諦めない情熱です。本日紹介する特発性血小板減少性紫斑病に対する治験は、プライマリーエンドポイントに達成しませんでした。そこであきらめずに、多方面に掛け合い未承認薬・適応外薬検討会議を経て承認に至りました。さらに、前例と慣例にとらわれない、困難に立ち向かうベンチャー精神が必要です。2 件目の医師主導治験では、被験者を救急車で 300km 離れた治験施設に運ぶとか、わずか 3 日間で新たに治験施設を登録して治験薬を投与す

るとか、国内初となる様々な挑戦をしました。スピード感と高い判断力がないと、希少疾病に対する治験は成功しないと考えています。

特発性血小板減少性紫斑病は、昭和 49 年に日本の難病に指定されました。血小板が減り、血が止まりにくい病気です。症状は、あざと鼻血、女性の場合は過多月経、出血による QOL の低下、約 1% の患者は脳出血等によって亡くなることもあります。

国内の患者数は約 24,000 人、毎年約 3,000 人の患者が発症しています。男性は高齢者に多いのですが、女性の場合は高齢者に加えて、若い 30 代に多いというのが特徴となります。

医師主導治験を始める前に、セカンドオピニオン外来に 30 代の女性が来院されました。血小板 2 万 (基準値: $15 \text{ 万} \sim 40 \text{ 万}$) と、健康な方と比べて 10 分の 1 に減っています。相談内容としては、赤ちゃんが欲しいのに、かかりつけの主治医から脾臓を摘出して治すまで、妊娠を避けるように言われて悲しいとのこと。当時、

血小板5万を切っていた場合、妊娠は許可してはいけないというガイドラインがありました。そうすると、この患者さんは妊娠を控えるか、脾臓を取って病気を治して、赤ちゃんを産むということになります。ドイツの外科医が100年前に、脾臓を取ると6割の方の血小板が増えるということを見出しています。しかし、外科的手術は侵襲性が高く、脾臓を取っても4割はよくならない。感染症合併、血栓症のリスクがあるといった問題から、切らずに治す治療がないですか、という相談でした。

アメリカとヨーロッパで10年前から脾臓を取らずに、紫斑病を治す薬がありました。抗体薬リツキシマブというものです。免疫抑制剤として、海外では当たり前のように使われているものです。残念ながら日本では、適応外使用もしくは保険病名で使われていたのが現状でしたので、医師主導治験を開始することにしました。

医師主導治験の取り組みを始めたのは2010年です。国内の状況は、2004年既に国内のガイドラインが適応外ながらリツキシマブを推奨していました。医師主導治験を2年かけて行いました。

慶應義塾大学病院初となる医師主導治験を開始するにあたり、少々苦労しました。私自身は企業治験の分担医師の経験はありますが、医師主導治験の研究代表者(治験調整医師)は初めてです。周りの方から当時は年間10件しか日本でまだやられていませんでしたので、PMDA出身者などエキスパートでないと無理、企業が治験薬と資金を出すかわからないし、慶應の講師では300万円は集められても2億円は集めるのは無理だろうと、各大学の教授に言われました。とにかく忙しい、事務局になると最悪ということ。先程、AMEDの理事も申されておりましたが、私たち教員が教授選に出るには高いインパクトファクターが必要になります。こんなことやったら、君は教授選に出る前にキャリアが台無しになると言われました。適応拡大後の病名を添付文書に載せるのは医師主導治験のゴールになりますが、なかなかキャリアとして日本では評価されないという課題があります。医師主導治験の成功率

は5~10%と低く、保険病名を作れば難病患者を救えるのではないかと私の身を案じて、声をかけてくださいました先生もいました。

PMDAは今でこそ普通に行けるようになりましたが、当時は行ったこともありませんでしたので、どんなところですかと先輩や製薬企業関係者に聞くと、それは大変な所ですと言われました。どのように大変なのかと尋ねました。そうすると、幾つか教えてくれました。法令上、対面助言は必須ではない。面談費用も高く、2010年当時、第Ⅲ相試験のために600万円払いました。これは驚きでした。企業にとり必要経費かもしれませんが、国の税金を使い難病患者のために医師が取り組む治験なのに、1時間会うのに600万円というのは驚きでした。また、無理難題も要求されます。国内患者数が約100名と少ない難病なのに、プラセボ対照無作為化比較試験を要求されたこともありました。科学的には正論ですが、時間と資金に制限がある医師主導治験による実施可能性に問題があります。

また、当時は請求書が発行されませんでした。1週間以内に600万円振り込んでくださいとPMDAから指示があり、振り込め詐欺を心配した大学の経理課から、理由書を求められました。その後、PMDAも改善して、最近では請求書が発行するようになりました。

紫斑病に対する医師主導治験は、おかげさまで無事に終わりました。被験者26名中8名の血小板が増えました。重症な患者が多く集まり、有効率は31%でした。

セカンドオピニオンを求めた脾臓を取りたくない30代の女性は、治験参加により病気が治り既に赤ちゃんを2人産んでいます。臓器を取らずに赤ちゃんを産んでいるので、私も嬉しく思います。なお、残念なこともありました。プライマリーエンドポイントが目標に達成せず、治験終了後にPMDAに相談したところ、治験は失敗なので、新たに無作為化試験を行うか、申請をあきらめてくださいと言われたのです。多方面の支援を受け医師主導治験を行いましたが、申請すら断られ、悲しい

思いをしました。しかし、PMDA には中村審査役を始め素晴らしい方が多く、適応拡大に向けた道を拓いてくださいました。医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議で 3 年間の審議期間をかけ、おかげさまで承認されました。

先程、インパクトファクターの話をしました。医学教員として出世するにはインパクトファクターが必要ですが、難病診療の専門家に取りますと、論文ではなく、添付文書が社会的なインパクトファクターと勲章と考えています。

慶應義塾大学には、私の後に発表するプロジェクトマネージャーの菊地佳代子さんを筆頭に、企業出身の優秀なスタッフがいます。構成員は当時の 10 名から、現在は 150 人体制となりました。医師主導治験を開始するにあたり、当時の佐藤センター長から、論文を書くことと、適応拡大をするための医師主導治験が大きく異なることを学びました。

なお、医師主導治験の結果を受けて、ガイドラインの改訂が進められています。医師主導治験のノウハウを本邦初のコミックにまとめました。名著ガラスの仮面に負けないものを私と菊地さんと監修して、メディカルトリビューン社から全 11 回の連載をしました。さらに患者会の設立を支援しました。厚労省に研究の成果物を聞かれることが多いのですが、適応拡大に加えて、このようなことも成果として報告しています。

医師主導治験に参加した被験者と、適応拡大後にリツキシマブの治療を受けた患者の声を紹介します。「赤ちゃんを授かった。脾臓を切らずに治った。60 代の女性で結婚以来、初めてスイスに行きました。副作用の多いステロイドを中止できました。18 歳の女の子は剣道の全国大会に出場できました」。諦めていたことができるようになるというのは、医師主導治験のゴールと考えています。私からの発表は以上となります。

(菊地)

慶應義塾大学病院臨床研究推進センターの菊地と

申します。よろしくお願いいたします。私は本治験におきましては、プロジェクトマネジメントの立場で関わらせていただきましたので、その立場からお話をさせていただきます。

まず、本治験ですが、慶應として主管となる医師主導治験としては初めての医師主導治験でありました。また、全国的に見ても、医師主導治験がそれほど多くない時代の治験であります。スケジュール通りに大きな問題なく実施できましたので、そこに対する支援としては、こういうところが成功のポイントかなと思うところを本日はお話しさせていただきます。ただ、本日この会場にいらっしゃる皆様においては、既に実施していることが多々あるかと思いますが、ご勘弁ください。

まず簡単にこの試験の概要をお話しします。治験薬はリツキシマブ、その頭文字の R、試験の対象疾患の ITP をとって、R-ITP 試験と呼んでいました。実施施設は 10 施設、目標症例数は 24 症例です。2010 年 10 月に事前面談へ行き、約 1 年後に治験届、それから 2 年間かけて試験を実施し、2013 年 12 月に CSR が完成しました。そしてその 3 年半後に、適応追加に至っています。

それでは本題に入らせていただきます。まず、上手くいったポイントの 1 つ目としては、情報を集めて、集めた情報をもとに判断して、記録に残したところではないかと思います。先程もお伝えしたように、まだ私自身が医師主導治験に慣れていなかったため、多くの方にいろんなことをお聞きし、それに自分で調べたこと、経験知識をプラスして、宮川先生といろいろなことを判断してまいりました。そのプロセスや結果をなるべく記録に残すようにして、なんであんな風に決定したんだっけ、というときに見直すことができました。その結果、その判断を覆すことなく前に進めましたので、効率的な運用につながったのではないかと考えています。

また、2 つ目のポイントは真似るということです。これも多くの AROの方がやられていることだと思いますが、同じ適応疾患をもつ薬剤の審査報告書をよく読んで、

開発戦略を立てていました。当時、ITP の新薬が 2 剤出たところだったので、その審査報告書を参考にしました。

そして、3 つ目が実施可能性を考えることです。今、新薬 2 剤の審査報告書を参考にしたとお伝えしましたが、実はこの 2 剤は、フェーズ 3 試験をダブルブラインド試験でやっています。しかし、慶應側としては、実施可能性を重要視して、その時の研究費の額や期間、実施体制、患者さんの状況を考えると、シングルのオープン試験でいこうと考え、経緯、理由を書いた資料を PMDA に提出させていただきました。しかし、残念ながら 12 月 24 日クリスマスの金曜日に、PMDA の事前見解としては、プラセボ対照の二重盲検試験が望ましいと考えるのご意見をいただきました。追い打ちをかけるように 1 月 5 日までにこの PMDA の意見に対して慶應側の意見を回答するように指示があり、慶應側としては、落ち込んだのですが、落ち込んでいても仕方がないので、どう回答すべきかを 24 日の夜にみんなで検討したのをいい思い出として覚えています。最後まで完結できないのであれば意味がないだろうということで、慶應としては、実施可能性を重要視してシングルアームのオープン試験をすると、回答をさせていただきました。その後いろいろと検討した結果、シングルオープン試験で実施することができました。ここは大きなポイントだったのではないかと考えています。

また、施設選定の際には、宮川先生と仲の良い医師がいらっしゃる施設にご参加頂くのではなく、やる気と支援体制がある施設を選ばせていただきました。

良いチームを作るという工夫点としては、全体会議を最初だけではなく、真ん中、最後にも行いました。特に 2 回目のときには支援の方のみ残っていただいて責任医師への不満はないか、調整事務局への不満はないか、という時間を設けました。さらに、試験中にこの試験に関連した学会発表を行うときに、皆さん参加施設の方も巻き込むような形で発表内容を作ってチーム一丸というよう工夫しました。

これも皆様やられているとは思いますが、News Letter を毎月発行していました。その際に、各施設の進捗状況を、施設名もいれてお見せすることでライバル心を掻き立てるようにさせていただきました。

その他、WEB サイトでプロトコルや ICF などを共有し、効率的な資料管理を目指しました。

最後は精神論で恐縮ですが、情熱と負けない心とチーム力と書かせていただきました。企業の方に、医師主導治験のリスク分析の結果を見せると、よくそんなリスクの高いことをしますね、と言われてしまいます。ただ、求められている患者さんがいるのであれば、リスクが高くてもやる、というところがアカデミアの醍醐味ではないかと個人的には思っています。とはいえ、リスクが高い試験は、本当にいろいろな問題が起きて、またかどへこむこともあります。そこを押しても試験を進める機動力というのは、PI の本当に燃えるような情熱、宮川先生の燃えるような情熱と、叩かれても打たれても負けない支援側の心とチーム力だと思っています。

この場を借りまして、この試験に参加してくださった皆様に御礼を申し上げて、発表を終わらせていただきます。ありがとうございました。

1

特発性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ適応拡大 ～成功の秘訣～

埼玉医科大学病院
血栓止血センター
宮川義隆

1

2

成功の秘訣

- 難病患者に対する誠意
- 情熱
 - すぐやる、必ずやる、できるまでやる
- ベンチャー精神
 - 前例と慣例にとらわれない

2

3

特発性血小板減少性紫斑病

- 血小板が減少する血液難病
- 主な症状
 - あざ・鼻血
 - 過多月経
 - 出血によるQOL低下
 - 死亡する難治例もある

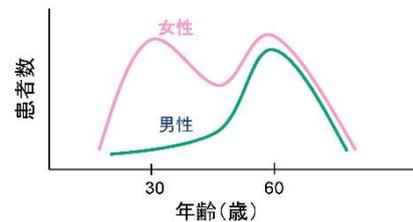


3

4

疫学

- 国内患者数は約2万人
- 女性は男性より約3倍多い



4

5

セカンドオピニオン

- 30歳、女性
- 慢性型、血小板2万
- 相談内容
 - 赤ちゃんが欲しい
 - 脾臓を取りたくない



5

6

脾臓摘出術

- 利点
 - 約6割に根治を期待できる
- 欠点
 - 侵襲性が高い
 - 有効性を予測できない
 - 感染症、血栓症の合併リスク

7

7

脾臓を切らずに治す新薬



VS



8

8

ITPに対するリツキシマブの 医師主導治験

9

9

リツキサン適応拡大(年表)

	主な出来事
2004	国内ガイドライン推奨(適応外)
2011-2013	医師主導治験
2014	未承認薬・適応外薬検討会議
2017	承認

10

10

周囲からのコメント

- PMDA出身者など選ばれし者以外は無理
- 企業が協力してくれるか
- 億単位の資金が集まるはずがない
- とにかく忙しい。事務局になると最悪
- 先生のこれまでのキャリアが台無しになる
- 今まで通り、保険病名を使えばよい

医師主導治験?

11

11

PMDA




12

12

PMDA: 対面助言

あくまでも噂

- 必須ではない
- 高い面談費用
- 無理難題を要求
- 請求書を発行しない
- 対面助言は確約ではない



13

成果物 & ガイドライン改訂

リソネサン治療を受ける患者さんご家庭へ
特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) BOOK
国立がん研究センター がん医療推進センター 血液部
宮川 義隆

いつもしずかに恋したい
恋の季節に
恋の季節に
恋の季節に

引用: 宮川義隆、菊地佳代子(監修)、Pharma Tribune 55, 2013 20

患者会の設立

引用: 21

リツキシマブ治療を受けた方

- 赤ちゃんを授かりました
- 脾臓を切らずに治りました
- 夫と海外旅行ができました
- 副作用の多い薬を中止できました
- 剣道の全国大会に出場できました

あきめていたことが、できるようになる

22

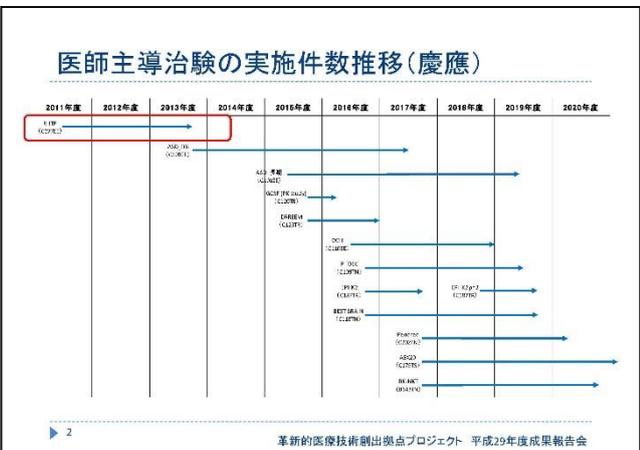
特発性血小板減少性紫斑病に対する リツキシマブ適応拡大～成功の秘訣～

支援側の立場から

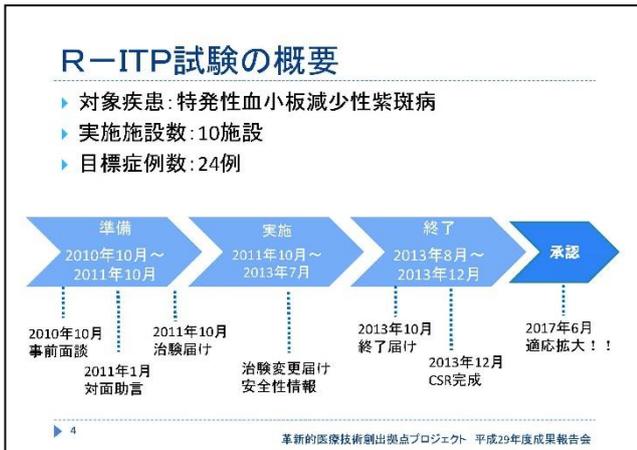
慶應義塾大学病院臨床研究推進センター
菊地佳代子

1

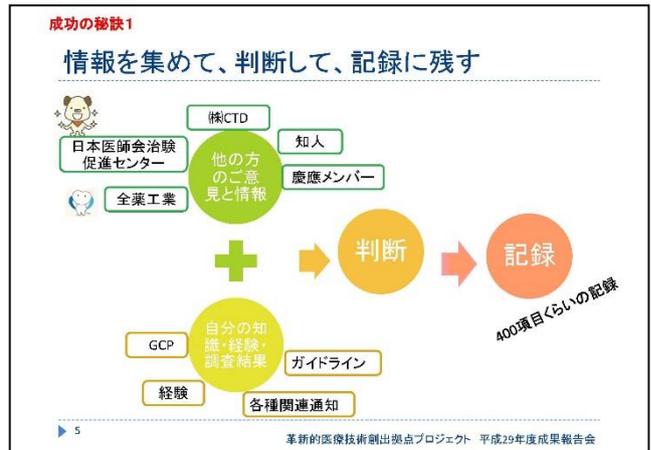
革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成29年度成果報告会



25



26



27

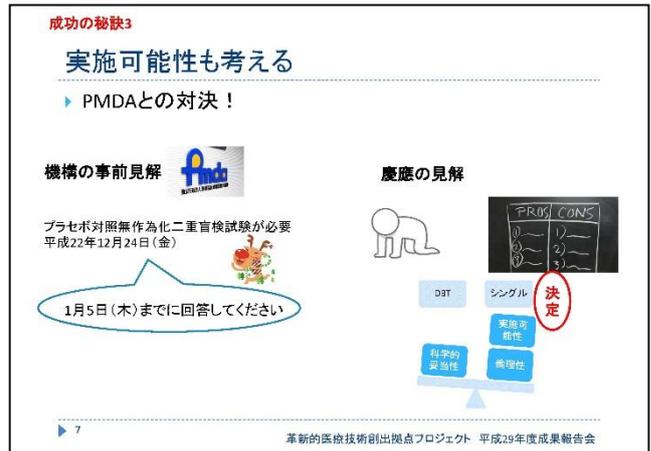
成功の秘訣2

真似る

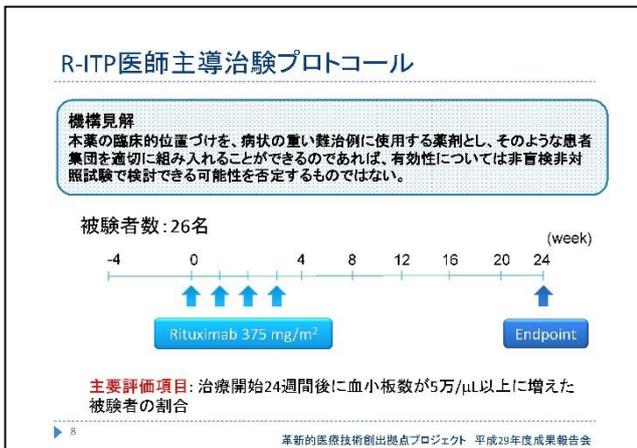
審査報告書
 U.S. National Library of Medicine
 ClinicalTrials.gov

6 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成29年度成果報告会

28



29



30

成功の秘訣4

やる気と支援体制のある施設の選定

- ▶ 医療機関数: 10
- ▶ 大規模治験ネットワーク(約1,600施設)から公募
- ▶ 研究費も少なく、作業量も多いことを伝えて、それでも参加したい!と仰ってくださる熱意のある施設

宮川先生から責任医師の先生へ
 菊地から支援側の方へ問い合わせ

9 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成29年度成果報告会

成功の秘訣5

よいチームを作る(3回の全体会議)

- ▶ 3部構成
- ▶ 感謝状

R-ITP医師主導治験 第2回全体会議
 日付: 2012年2月4日 (土)
 場所: マンションホテルアステア・エムプラス (東京都千代田区丸の内)

【第1部】調整管理研究会 班会議 11:00~12:00(10階ホール3)
 【第2部】進捗状況の報告会 13:00~15:00(10階ホール3)
 【第3部】CRCと治験事務局の意見交換会 15:15~16:00(10階ホール3)





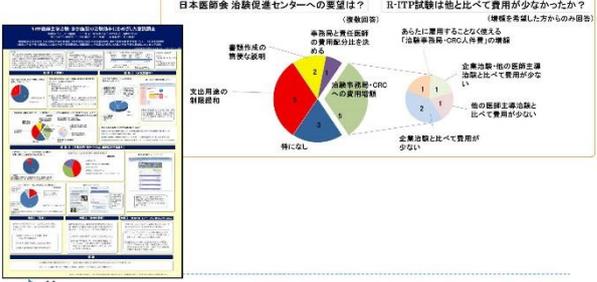
10 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成29年度成果報告会

成功の秘訣5

よいチームを作る(学会発表)

R-ITP医師主導治験: 参加施設の治験効率化をめざした意識調査
 日本臨床薬理学会第33回年会(2012年12月 沖縄)

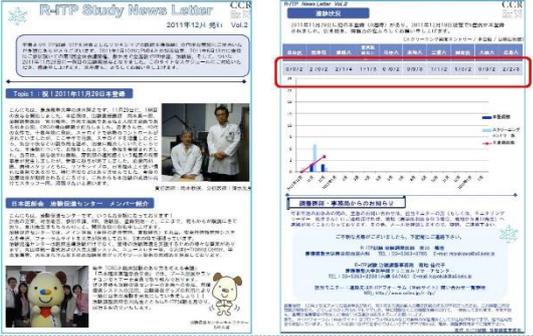
日本医師会 治験促進センターへの要望は? R-ITP試験は他と比べて費用が少なかつたか?



11 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成29年度成果報告会

成功の秘訣6

情報を共有する(News Leeter)



12 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成29年度成果報告会

成功の秘訣6

情報を共有する(R-ITPフォーラムサイト)

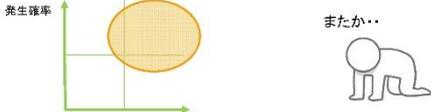


13 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成29年度成果報告会

成功の秘訣7

情熱と負けられない心とチーム力

- ▶ 医師主導治験のリスク分析をすると...

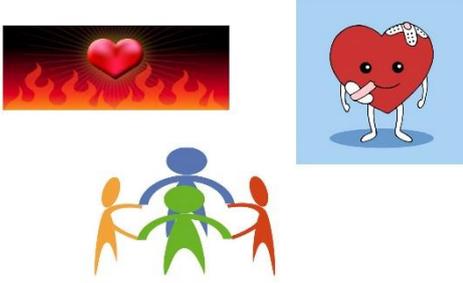


14 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成29年度成果報告会

成功の秘訣7

情熱と負けられない心とチーム力

- ▶ 医師主導治験のリスク分析をすると...



14 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成29年度成果報告会

謝辞

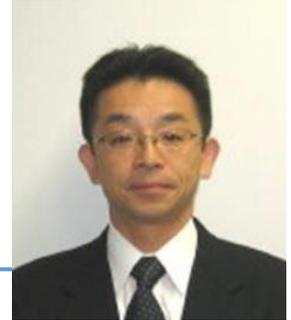
- ▶ **治験実施医療機関** 責任医師の先生方
慶應義塾大学医学部、自治医科大学附属病院 石山裕美
東京慈恵会医科大学附属柏病院 川上厚子
国立病院機構東京医療センター 稲吉美由紀、北里大学病院 野口恵子
東海大学医学部附属病院 種田いづみ
三重大学医学部附属病院 南出ちさと
関西医科大学附属枚方病院 松岡悦子
大阪大学医学部附属病院 川村陽子、広島大学病院 池田博昭
- ▶ **日本医師会治験促進センター**
山本学、丸山由起子、金田歩、寺沢桂、大矢久美子
- ▶ **全薬工業株式会社**
- ▶ **株式会社CTD** 小林史明、伊豆津 美和

▶ 15

革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成29年度成果報告会

国立成育医療研究センターの ARO 整備状況と開発シーズ

- ・ 酢酸亜鉛の小児用剤形の開発及び小児低亜鉛血症患者に対する酢酸亜鉛の有効性・安全性の評価
- ・ 無心体双胎に対するラジオ波凝固術の臨床研究



斉藤 和幸

国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター センター長

■ プロフィール

1984 年北陸大学薬学部卒業。国立療養所医王病院、厚生省薬務局、医薬品医療機器審査センター (PMDEC)、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) を経て、2014 年 4 月より国立成育医療研究センター開発企画部長、2017 年 4 月より臨床研究開発センター長

【専門領域】 臨床薬理、医薬品評価



中村 秀文

国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター 開発企画主幹

■ プロフィール

1987 年九州大学医学部卒業。久留米大学小児科、国立病院医療センター、トロント小児病院、レインボー小児病院、医薬品医療機器審査センターを経、2002 年より治験管理室長、2010 年 4 月より治験推進室長、2013 年 11 月より臨床試験推進室長、2015 年 2 月より臨床研究開発センター開発企画部 開発企画主幹

【専門領域】 小児科学、小児臨床薬理学、臨床中毒学、開発薬事

講演概要

国立成育医療研究センターでは、ARO 組織の集約化と効率化を目指し組織改編を行った。本年度はステージアップ 5 件、支援中止・休止 3 件、終了 1 件。小児科学会等関係学会にて臨床研究相談窓口を開設し、150 件近い相談に対応した。教育セミナーでは外部への Web 配信を開始した。若手医師対象のセミナーも継続して開催している。小児治験ネットワークの充実を図り、38 施設、6,000 床を超える規模となった。

支援シーズの紹介

- 1) 低亜鉛血症は、摂取不足、吸収障害等により引き起こされ、体重増加不良、低身長、免疫能低下などの症状を呈し、特に小児期には症状が出現・悪化する前の治療が重要である。製造販売予定企業と開発契約締結の上、当センターの製剤ラボを使用して企業が小児用酢酸亜鉛顆粒剤を製造し、当センター病院において医師主導治験を実施している。約 18 か月で登録・観察を終了し、錠剤との同等性試験実施後申請予定。
- 2) 無心体双胎は、1 児(ポンプ児)が他の 1 児(無心体)に血流を提供することでポンプ児は胎児水腫、早産、生後の心不全等を発症、生存率は約 40%である。ラジオ波凝固術を施行することで約 85%の後遺症なき生存が望める。医師主導治験を立案し PMDA との相談を進めたが、企業は開発断念。厚生労働省・PMDA と相談を重ね、臨床研究結果等をまとめ臨床評価報告書を作成し、企業が申請することで合意された。

議事概要

(齊藤)

成育医療研究センターの齊藤でございます。本日は当センターの ARO 整備状況と開発シーズをご紹介します。

我々の拠点は、今年度で事業が終了となります。これまでいろいろな部署を作ってまいりましたが、なかなか大所帯を抱える費用がないということで、3 月 1 日に、このような組織に再編しました。集中特化することによって、データ管理部、企画運営部、これを中心に位置付けています。また、開発企画主幹というのは、小児医薬品等に関する厚労省とのワーキンググループあるいはこういったところとの折衝をするということで、PMDA 経験者をお願いしています。

これは開発の細かい図になりますが、この時点では 27 件あります。本年度のステージアップが 5 件、終了が 1 件、現在申請中で審査中のものがあります。

主なシーズの進捗状況ですが、CP スtent、酢酸亜鉛、イデュルスルファーズ β 、ピルビン酸、レンチウィルスベクター、サリドマイド、ラジオ波凝固の医療機器、

いろいろやっていますが、1 番目は最終報告書を書いている最中であり、2 番目もエントリーは終了して観察期というところ、3 番目も継続試験に入っているというところで、そろそろシーズが表に出てくるという時期になってきました。

小児や周産期が中心でありますので、こういった臨床研究の相談を受ける箇所がないということが非常に問題だと思っています。小児科学会を始めとして、いろいろな学会に出かけまして、そこでブースを出展し、右下にあります写真のように、相談を数多く受け付けるというようなことを 3 年ぐらい前から開始しました。最初は少なかったのですが、平成 28 年度の相談が 148 件、本年度も 150 件を超える相談を受けています。これは外部だけの相談になりますので、その他に成育医療センター内部の相談を入れると 200 件近くの相談を受けているというかたちになっています。生物統計の相談が多いのですが、プロトコールの作成、こういったところに中心を置いているというところであります。最も力を入れているのは人材育成でありまして、ま

ず PI を育てようというところで、医師対象の講習会、講演会、内部セミナー、こういったものを開催しています。セミナーにつきましては、Web 配信を本年度から開始しまして、パスワードを発行して外からでも見ていただけるようにというところでもあります。また、外国の方や有名な方をお呼びして、特別なセミナーも開催しています。

特徴的なのはこのハンズオントレーニング・ワークショップでありまして、本年度もいろいろさせていただきました。その 1 つが、これです。人材教育の取り組みということで、これはすべて PI を目指している若手の医師の講習会です。土曜日あるいは日曜日を使って、こういった講習会を実施しました。ワーキンググループ、スモールディスカッショングループに分けて実施しています。

この他にも、先月小児科学会と協賛し、全国から若手の小児科医が集まり、講習会を開催させていただきました。40 名しか応募ができず、フルでお申し込みをいただき、今回東京で行いましたが、是非西側でもやってほしいというお話をいただいております。手弁当で出かけて実施している状況です。こういったワークショップを開会することによって、全国的に若手の小児科医、周産期に関連する医師とのコラボレーションが盛んになってきました。その 1 つかもしれませんが、向かって右側のところの ARO 機能の中で、データセンターはもちろんです、ネットワークを非常に重視したものができてきたというふうに自負しています。

これまでも小児治験ネットワークとして、38 施設、6,000 床のネットワークを組んで中央 IRB を設け、治験を実施し、医師主導治験もすでに 1 件承認を得ています。こういうものを開催しながらやっていたが、何年かの活動によりまして、施設が増えてきました。現在、もう少しで 40 施設、6,200 床くらいになると思います。ここで様々な治験実施可能性を探りながら、ネットワークを作っていく、そして最後に申しますデータセンターですが、ここで小児あるいは周産期のレジストリー、小

児の患者登録をすべてやろうという計画を今持っています。

先程ご紹介しましたように施設の再編をした折に、これまでは小児がんが特徴的でしたので、小児がん登録センターという形で設けていましたが、これを疾病登録情報室に変えまして、小児がんを始めとするすべての成育医療の疾病について、当センターで収集しようという大きな目標を立てまして、現在様々な機器を導入して、人を呼んで、いろいろ開始していこうと考えています。幸い小児科学会、周産期・新生児学会等、こういったところが非常に協力をしていただけるということをお伺っており、厚労省を始めとしまして、役所の方も少しずつ協力をいただいておりますので、こういったことで進めていきたいというふうに考えています。

本年度で事業が終わりますが、小児、周産期のことなら成育に、ということを目指して頑張っていきたいと思っておりますので、これからも皆様のご支援をよろしくお願いいたします。それでは細かいシーズの説明に入ります。

(中村)

開発企画主幹の中村の方から 2 つの医師主導治験のご紹介をさせていただきます。1 つが小児科、1 つが周産期領域であります。

まず 1 つ目は、酢酸亜鉛の小児用剤形の開発及び小児低亜鉛血症患者に対する酢酸亜鉛の有効性・安全性の評価、プロジェクト責任者は消化器科医長の新井であります。開発の意義が、高い効果が期待される、小児用剤形の開発ということで、これは小児用亜鉛血症の剤形は世界的に見てもありません。今回、ノーベルファーマ社のご協力、その新しい小児用製剤を作って、それで治験をしようということになりまして、2016 年 6 月 9 日に治験届を出しまして、2019 年 3 月の承認申請を目指して、現在治験が最終段階に入っています。

低亜鉛血症は、亜鉛摂取不足・吸収障害あるいは

排泄、体内需要の亢進で起きますが、体重増加不良、低身長、皮膚炎、脱毛、貧血、免疫機能低下、易感染症、味覚異常、慢性下痢、創傷治癒遅延、精神行動異常など多彩な症状を呈します。特に成長と発達を伴う小児期には、症状が出現、悪化する前に治療することが重要となります。現時点では、胃薬的なものを適応外使用として使われているという状況であります。

革新的医療技術創出拠点に選定された後に、小児用製剤ラボというものを設立しています。実際にここでノーベルファーマ社が GMP 基準で治験薬を製造されているわけですが、その試作から初めて、成育医療研究センターのスタッフと相談しながら、これであれば子供でも飲めるだろうというふうな製剤を作ったというものであります。平成 28 年 5 月に治験審査委員会で承認され、6 月 9 日に治験計画届を提出し、治験を開始しています。

対象は空腹時血清亜鉛濃度 $30 \mu\text{g}/\text{dL}$ 以上 $70 \mu\text{g}/\text{dL}$ 未満という患者さんです。あまりに重症ですとなかなかこの試験期間での評価は難しいだろうということで、こういった設定をしています。対象年齢は 1 ヶ月～18 歳。PK や亜鉛の体内動態のことを踏まえて、朝夕食後約 30～60 分に経口投与するというので、ここに書いていますように、年齢によって初回投与量を変えています。大きいお子さん、4 歳以上で体重 30kg 以上の患者さんでは 50mg 、そして小さくなっていきますと例えば 4 歳未満で血清亜鉛濃度が $50 \mu\text{g}/\text{dL}$ ～ $70 \mu\text{g}/\text{dL}$ の間であれば $1\text{mg}/\text{kg}$ 、それよりもっと低いような場合には投与量を最初から多くするといった、 $1.5 \text{mg}/\text{kg}$ からスタートするというところで、ここにつきましても、既存の論文あるいは先生方の使用経験、実際にこれぐらいのスピード感で治療しないというものを踏まえて設定しています。その後については、4 週毎に亜鉛濃度を測定し、増量していくということで、投与期間は 8 週間から最大 40 週で、同一投与量を 8 週間投与後に、血清亜鉛濃度が、正常の下限である $80 \mu\text{g}/\text{dL}$ 以上に到達するまでということにしています。

主要評価項目は同一投与量を用いて 8 週間投与した際に血清亜鉛濃度 $80 \mu\text{g}/\text{dL}$ 以上に到達した患者の割合ということで、これは成人でこちらの会社が亜鉛製剤を開発されていますが、その主要評価項目を踏まえて決定したものであります。また目標症例数は 12 名であります。

実施体制ですが、データマネジメントがデータ管理室、研究デザイン・解析が生物統計室、モニタリングを開発企画室、それから治験調整事務局を臨床試験推進室が行って支援させていただきました。

開発ロードマップですが、医師主導治験の実施は平成 29 年度末までということで、スタートしています。今少し遅れていまして、平成 30 年度の第一クオーターには終わるということで、登録も終わって現在試験が進行している状況であります。ですので、一番下にあります企業による薬事承認申請のゴール、平成 30 年度の第四クオーターは設定したとおりの目標で達成できると私共は考えています。来年度、企業による錠剤との同等性試験も実施していただき、それも踏まえて承認申請ということになると思います。

このスライドは 12 月末時点の状況ですが、現在の状況では 12 名の登録が完了して、治験薬投与終了が 8 名、投与中の患者が 4 名、治験中止は 0 名、重篤な有害事象はここにある 3 件 3 名以外には特にありませんので、今のところは順調に進んでいます。

以上ですが、小児用製剤は海外にもない、WHO も小児用製剤が欲しいということを書いており、そういった世界展開も考えられないかと思っています。そしてもうひとつ、今回新生児を入れていませんが、実は新生児期は意外と亜鉛が必要であるということをおられる先生がいますので、この治験終了後は新生児ということも考えていかなければいけないと思っています。

続きまして、2 つ目ですが、これは無心体双胎に対するラジオ波凝固術、胎児治療であります。プロジェクト責任者は、当センターの周産期・母性診療センターの左合センター長であります。これは無心体児の血流

遮断により、正常胎児の血行動態を改善するという
ことで、無心体双胎の正常胎児を救命するというもので
あります。当初、医師主導治験を想定しておりましたが、
既存データによる臨床評価報告書作成により、2 企業
が承認申請を行ったというものであります。私は専門外
であります、説明を試みます。

無心体双胎とは、一絨毛膜双胎の奇形の一種で、
無心体は心臓や頭部が欠損しており、実際に体内から
出てくると生存できません。それに対して、もう1 児の
ポンプ児は健常であります。この Twin Reversed
Arterial Perfusion sequence、専門の先生は TRAP
sequence とおっしゃいますが、臍帯動脈の逆行性血
流を認めるという場合には、ポンプ児が無心体に血流
を提供する、つまり自分体以外のもう一方の赤ちゃん
の方に血流を提供せざるを得ないわけで、ポンプ児の
高拍出性心負荷が起きるということで、頻度は非常に
低く3.5 万例に1 例ですが、ポンプ児自体が胎児水腫
や子宮内胎児死亡、早産が起きたり、生後の心不全
になったりするというので、本来お腹にいる時は正常
だった赤ちゃんの生存率が40%というかなり致死的な
疾患であります。

これはメタアナリシスのデータですが、種々の治療
法が行われていますが、ほとんどが症例数が少ないと
いうことがここで分かると思います。そのうちで最も頻繁
に行われているのが、ラジオ波凝固術で、治療成績も
良いということで、生存率約80%です。

国内での治療実績を左合センター長を中心に調べ
ています。2000 年1 月から2013 年10 月までで7 施
設。こういった治療はいろいろな医療機関でされませ
ないので、現在やられている7 医療機関で調べていま
すが、その中でも胎児治療例は年間約6 例、最近増えて
年間約10 例程度となっておりますが、その約8 割がラ
ジオ波凝固術で、治療成績が良好ということがわかっ
ています。

実際に使われているものが2 つありまして、1 つが
RFA システムという LeVeen ニードルという先の方を開

いて使うもの、もう1 つが Cool-tip RF システムというも
のであります。この2 つについて治験をしたいという冒
険的なご意見で進めていきました。まずはどれぐらい
の有効性がありそうかということをしつかり過去のデー
タを調べないといけないということで調べていただきました。
LeVeen ニードルにつきましては、2002 年から2015
年の成育の治療成績がありまして、ここにありますよう
に、ポンプ児の生存率が40 例中34 例で85%、それか
ら前期破水が1 例あるけれども、専門の先生方から言
わせるとこれは十分許容範囲だろうということでありま
した。それからもう1 つの Cool-tip RF システムですが、
聖隷浜松、大阪母子、宮城こどものデータを集めてお
りますが、ほぼ一緒の成績であります。ポンプ児生存
率が88%、前期破水が32 週未満で8%、25 例中2 例と
いうことであります。この2 つで治験をやりたいとい
うことでした。これまでの問題点としては、無治療では生存
率40%しか助からない、生存しても障害が出る可能性
がありました。胎児鏡下レーザーという方法がありますが、
機器が太いために高侵襲で、破水のリスクが上昇
する、限られた症例にしか使えない。ラジオ波凝固術
は、使っているけれども適応外使用である。国内で承
認されたものがないということで、医療機関からの持ち
出しで行われているという非常に不安定な状況であり
ます。ラジオ波凝固術は、肝がん治療ですでに承認さ
れているものであります、本試験によって、正常胎児
の生存率を40%から85%に上げることができ、後遺症な
き生存が望めます。胎児鏡下より細い機器を使うので、
低侵襲で破水リスクも軽減する。より確実な焼灼が可
能になり、そして承認されれば、保険診療下で、安全・
有効な介入が行えるということがあります。

実際には実施しませんでした、作成したプロトコ
ール案をお示しします。対象の年齢を決めて、超音波
ガイド下で経皮的にラジオ波凝固術を行い無心体の
血流を遮断するというものです。症例数は20 例で、
プライマリエンドポイントを児の生後8 日生存、セカンダリ
を6 ヶ月生存、神経学的予後ということで相談してまい

りました。

これが実施体制ですが、周産期の先生方が実施の主体となり、私共の方で、プロトコルの作成支援、今後のデータ管理、モニタリング、生物統計、監査をさせていただきますというところで、2つの機器について、成育、福岡こども、それから、Cool-tipの方は、宮城、聖隷浜松、長良、大阪府立母子という施設で実施を予定する体制で進めてまいりました。

PMDAに相談に行っていますが、このように平成28年の最後に治験届を出そう、その後医師主導治験を実施しようと考えておりましたが、一番問題となったのは企業との交渉でした。医師主導治験に向けた準備を進めていましたが、症例数がものすごく少なく、企業が2社、肝がん用に使っている機器をほとんどの機関が転用して使っているという状況で、なのに申請料がかかる、高いということで、承認申請することが困難というのが最終的な回答でした。最初は現場の担当者は非常に協力的でしたが、企業としては厳しいという回答が返ってまいりました。これを医薬生活衛生局の医薬機器審査管理課へ相談させていただき、疾患の希少性、正常胎児救命の重要性、日本での使用成績、既承認適応と比較した本適応に対する手技の安全性等を説明させていただきました。その後、企業2社と協議し、また厚労省、PMDAと相談の上で、既存の臨床研究結果をまとめて、私どもの方で臨床評価報告書を作り、申請を行うという方向に幸いに変まりました。研究班として我々が行った作業としては、学会からの要望書を厚労省へ提出していただく、承認申請資料として提出できる資料を作成する、適正使用指針案を作成し、今後承認された場合、使用成績調査に学会が全面的に協力するということになっています。実際に2017年12月に申請が終了して、現在審査中で、極めてスピーディーに審査いただけると聞いています。このようにニッチなところではありますが、成育領域でも医師主導治験が進んでいます。

今後は拠点から外れますが、今後とも成育領域での

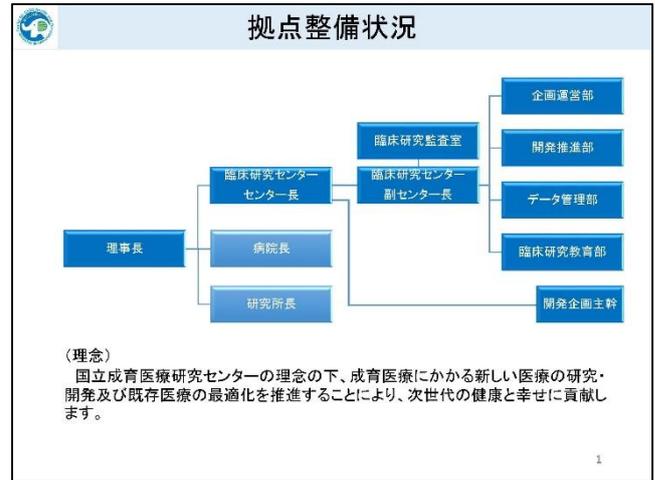
治験で我々のノウハウを是非とも生かして、拠点の先生方と協力して日本の患者さんによりよい医療を受けられるように開発を進めていきたいと思っておりますので、ご協力をよろしくお願いいたします。以上でございます。

講演資料

1



2



3

支援シーズ一覧

疾患領域	主要特許出願	規格決定	非臨床POC取得	開発品		製造販売承認 (特許適用)
				Phase I 探索的試験	臨床POC取得 医薬品以外 ビオバル試験	
精神						
神経	A08					
眼		B06		C13		
耳鼻咽喉						
歯・口腔						
呼吸器		B05				
泌尿器						
消化器	A05		B02,C18	C14	C02, C04,C21, C06,C07	
泌尿器		C11				
血液	A04					
皮膚						
皮膚		C09				
免疫						
内分泌・代謝		B07,C05			C01,C10, C03,C08, C15	
がん	A09					
感染	A03,A04			C16,C19, C16		
疼痛						
小児	A09	B05, B07, C05, C09	B02, C18	C13, C14, C19	C01, C02, C03, C04, C06, C07, C08, C10, C15, C21	
その他		C17		C20		

4

主なシーズの進捗状況

NO.	試験物/技術	対象疾患	進捗状況	薬事承認目標
C02	CPステント	肺動脈狭窄症	平成28年5月7日治験届出 同年6月7日症例登録開始 目標症例登録終了25/20 観察期間中	平成30年4月
C08	酢酸亜鉛	低重鉛血症の改善	平成28年6月9日治験届出 同年7月1日症例登録開始 第1例開始 治験中	平成32年12月
C15	イデュルス フアーゼット	ムコ多糖症	平成28年4月30日治験届出 同年7月1日症例登録開始 第1例開始 治験中	平成31年3月
C03	ビルベリン酸ナリウム	ミトコンドリア病	平成28年3月31日治験届出	平成31年3月
C01	レンチウイルスベクター	ウィスコット・ア ルドリッチ症候群	製造所の関係で遅れている 平成29年度下半期には治験開始予定	
C10	サリドマイド	慢性肉芽腫症 肺炎	平成28年9月30日治験届出	平成33年8月
C12	ラジオ波凝固術	無心体双胎児	MHLW医療機器審査課と協議し、公知申請の整理となった。申請書類作成中	

5

臨床研究相談窓口の開設

国立成育医療研究センター@日本小児学会学術集会 2016

臨床研究の実施計画・解析について
お困りの先生は是非ご相談ください!

- Research Questionの作り方
- 臨床研究デザインと進め方のポイント
- 査読者を納得させる統計解析
- 薬事承認へのロードマップ

などに関する質問に、臨床研究開発センターの臨床研究専門家たちがお答えします。

平成28年度相談数
148件

<http://www.nchd.go.jp/child/clinical/research/diagnostic/faq.html>

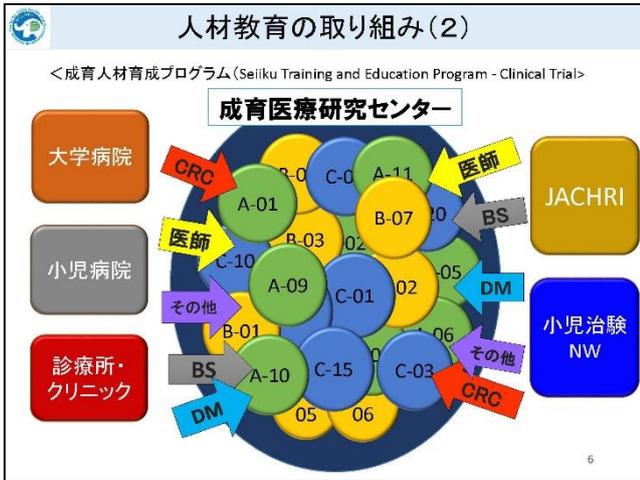
6

人材教育の取り組み(1)

<臨床研究教育部>

コース	分野・内容	コマ数	対象・方法
臨床研究教育セミナー	GCP、医薬品開発、研究デザイン、生物統計 臨床研究の基本的な知識、技術の習得	11回/年	・全職員 ・レジデント必須コマ有 ・外部からの受講可 ・オンライン視聴可 ・受講証明書発行
臨床研究必須セミナー	倫理指針、モニタリング・監査、倫理審査委員会に関する講義	複数回/月	・全職員 ・臨床研究実施者必須 ・外部からの受講可
臨床研究ハンズオントレーニング・ワークショップ	生物統計、臨床研究計画、論文執筆 演習を交えた実践的トレーニングコース	4コース/年	・臨床研究実施者(希望者から抽選) ・外部からの受講可(コース限定)
臨床研究開発セミナー	医薬品開発、知財等 当該分野の外部専門家を招聘するセミナー	4回 (12.31現在)	・全職員 ・外部からの受講可

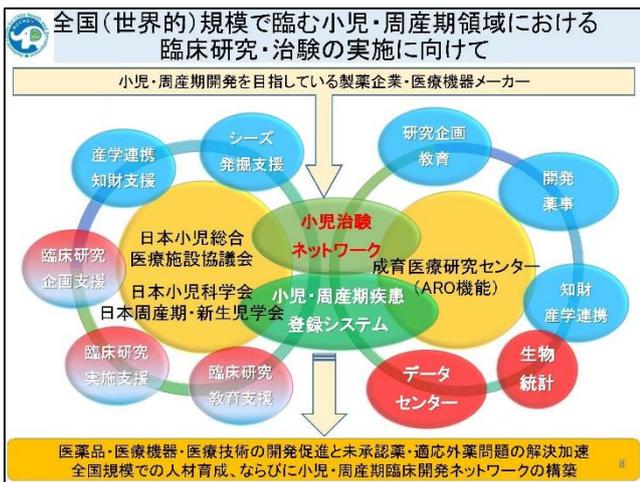
7



8



9



10

プロジェクト名:
酢酸亜鉛の小児用剤形の開発及び小児低
亜鉛血症患者に対する酢酸亜鉛の有効
性・安全性の評価

プロジェクト責任者:
国立成育医療研究センター病院
器官病体系内科部 消化器科医長
新井 勝大

11

プロジェクトの概要

管理番号: C08
 試験物の名称: 酢酸亜鉛 区分: 医薬品
 対象疾患: 小児低亜鉛血症
 想定される治療学的ポジション: 低亜鉛血症の改善
 開発の意義: 高い効果が期待される、小児用剤形の開発
 開発トラック: 医師主導治験
 開発段階: 医師主導治験開始(治験届 2016年6月9日)
 本事業における開発目標: 薬事承認申請(2019年3月迄)
 研究資金源: AMED臨床研究・治験推進研究事業
 知財の確保状況: 出願予定なし
 連携企業名・役割: ノーベルファーマ株式会社
 治験薬・安全性情報提供、生物学的同源性試験、
 薬事承認申請

12

対象疾患: 低亜鉛血症

- 低亜鉛血症は、亜鉛摂取不足・吸収障害、排泄・体内需要の亢進などにより引き起こされる。
- 低亜鉛血症が持続すると、体重増加不良、低身長、皮膚炎、脱毛、貧血、免疫能低下・易感染性、味覚異常、慢性下痢、創傷治癒遅延、精神・行動異常など多彩な症状を呈する。
- 特に成長と発達を伴う小児期には、症状が出現/悪化する前に治療することが重要である。

小児用剤形の開発: 小児用製剤ラボ

- 革新的医療技術創出拠点として、小児用製剤ラボを開設
- 平成28年5月に治験審査委員会承認、6月9日に治験計画届出書を提出低亜鉛血症患者に対するノベルジン錠を開発しているノベルファーマ株式会社と秘密保持契約を締結
→平成27年度に、同社と小児用剤形を検討
- 同社と治験薬及び安全性情報の提供、治験終了後の薬事承認申請に関して契約締結(平成28年4月19日)
- 同社と当センターの小児用製剤ラボを用いた治験薬の製造に関して契約締結(平成28年5月9日)
→同社はGMP基準で治験薬を製造

12

治験の概要

対象	空腹時血清亜鉛濃度30 µg/dL以上70 µg/dL未満を示す低亜鉛血症患者(1ヶ月~18歳)
用法・用量	治験薬は、1日2回朝夕食後約30~60分に経口投与する。 【開始時投与量】 4歳以上で体重30 kg以上の患者: 50 mg/日 4歳以上で体重30 kg未満の患者: 25 mg/日 4歳未満で血清亜鉛濃度が50 µg/dL以上70 µg/dL未満の患者: 1.0 mg/kg/日 4歳未満で血清亜鉛濃度が50 µg/dL未満、又は血清亜鉛濃度に関わらず亜鉛欠乏症状を認める場合: 1.5 mg/kg/日 【その後の投与量】 4週毎に血清亜鉛濃度を測定し、増量基準に従う。
投与期間	8週間から最大40週間(同一投与量を用いて8週間投与後に血清亜鉛濃度80 µg/dL以上に到達するまで)
主要評価項目	同一投与量を用いて8週間投与した際に血清亜鉛濃度80 µg/dL以上に到達した患者の割合
目標症例数	12名
試験期間	2016年7月~2018年3月

13

治験実施体制

ノベルファーマ株式会社 治験薬提供者 治験薬・情報提供に関する契約

臨床研究開発センター データ管理室 データマネジメント

臨床研究開発センター 生物統計室 研究デザイン・解析

臨床研究開発センター 開発企画室 モニタリング

監査 CROに外部委託・委受託契約

自ら治験を実施する者 国立成育医療研究センター 消化器科 新井勝大

治験調整事務局 臨床研究開発センター 臨床試験推進室

14

開発ロードマップ

医師主導治験 (Phase III) 国立成育医療研究センター)	平成28年度				平成29年度				平成30年度			
	1 Q	2 Q	3 Q	4 Q	1 Q	2 Q	3 Q	4 Q	1 Q	2 Q	3 Q	4 Q
医師主導治験実施体制の整備	[Timeline bar]											
治験審査委員会審査	[Timeline bar]											
治験届提出	[Timeline bar]											
医師主導治験の実施	[Timeline bar]											
データ固定・解析・解析報告書作成	[Timeline bar]											
治験総括報告書作成	[Timeline bar]											
企業による薬事承認申請 (ノベルファーマ株式会社)	1 Q	2 Q	3 Q	4 Q	1 Q	2 Q	3 Q	4 Q	1 Q	2 Q	3 Q	4 Q
GMP基準の治験薬製造	[Timeline bar]											
安定性試験	[Timeline bar]											
錠剤との同等性試験 (企業治験)	[Timeline bar]											
企業による薬事承認申請	[Timeline bar]											

進捗状況

平成29年12月末時点

- 目標症例数12名の登録完了
- 治験薬投与終了患者 7名、治験薬投与中患者 5名
- 治験中止患者 0名
- 重篤な有害事象 3件3名
嘔吐症1件、肺炎1件、蛋白漏出性胃腸症の悪化1件
いずれも治験薬との関連性は否定され、入院加療にて回復している

16

プロジェクト名:

無心体双胎に対する ラジオ波凝固術

プロジェクト責任者:

周産期・母性診療センター長 左合 治彦

プロジェクト概要

管理番号: C12
試験物の名称: 無心体双胎に対するラジオ波凝固術
区分: 医療機器
想定される効能・効果: 無心体児の血流遮断により、正常胎児の血行動態の改善
特徴: 無心体双胎の正常胎児が救命される
開発の進捗: 医師主導試験を想定していたが、既存データによる臨床評価報告書作成により、2企業が承認申請を行うこととなった
資金源: AMED臨床研究・治験推進研究事業 (H28年度)
知財の確保状況: 出願予定なし
連携企業名: コビディエン社、ボストン・サイエンティフィック ジャパン社の2社

無心体双胎とは

一絨毛膜双胎の奇形の一つ
 1児(無心体)は心臓や頭部が欠損している→生存できない
 もう1児(ポンプ児)は健常

Twin Reversed Arterial Perfusion (TRAP) sequence
 - 臍帯動脈の逆行性血流を認める

頻度: 1例 / 3.5万出生
 ポンプ児: 胎児水腫、子宮内胎児死亡、早産
 生後の心不全
生存率(ポンプ児): 40%

Original Paper
 Optimal Method and Timing of Intrauterine Intervention in Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence: Case Study and Meta-Analysis
 Pyryla Chawera¹, Leona C. Poon², Alexandros Sotiriadis³, Przemek Kosinski⁴, Kypros H. Nicolaides^{1,5}

Searches of MEDLINE (Oct 2013)

Method	n
X Cord coil	3
X Cord ligation	40
X Cord laser coagulation	59
X Cord monopolar coagulation	6
X Cord bipolar coagulation	26
X Laser free abdominal anastomoses	25
X Intrafetal alcohol	22
X Intrafetal monopolar coagulation	13
X Intrafetal laser coagulation	104
X Intrafetal radiofrequency	108

Survival rate with 95% confidence interval (%)

- 種々の治療法が行われているが、各治療法の症例数は多くない
- ラジオ波凝固術が最も多く行われ、治療成績がよく、生存率は約80%

TRAP sequence (血流を有する無心体双胎) に対する胎児治療の本邦での実態調査

平成26年度厚生科学研究(左合班) 分担研究(村越)

2000年1月-2013年10月まで(13年10カ月)
 胎児治療実施施設7カ所
 (成育、聖隷浜松、大阪府立母子、宮城こども、長良医療、徳山中央、昭和大)
 計73例

治療法	症例数	生存率
ラジオ波凝固術 (RFA)	56例 (77%)	88% (28/32)
胎児鏡下レーザー (FLP)	12例 (16%)	83% (10/12)
高出力収束超音波 (HIFU)	4例 (5%)	50% (2/4)
バイポーラ	1例 (1%)	-

- 胎児治療例は年間約6例、最近1は症例数が増加(年間約10例)
- 約8割がラジオ波凝固術で、治療成績が良好

Radiofrequency Ablation ラジオ波凝固術: 組織の温熱凝固法

効能・効果: 肝悪性腫瘍の凝固

① RFAシステム (ボストン・サイエンティフィック社)
 LeVeen ニードル (1.3mm)

② Cool-tip RFシステム (コビディエン社)
 Cool-tip RF ニードル (1.3mm)

Forty cases of twin reversed arterial perfusion sequence treated with radio frequency ablation using the multistep coagulation method: a single-center experience
Prenat Diagn 2016

RFAシステム: LeVeen needle 使用 (2002-2015: 成育)

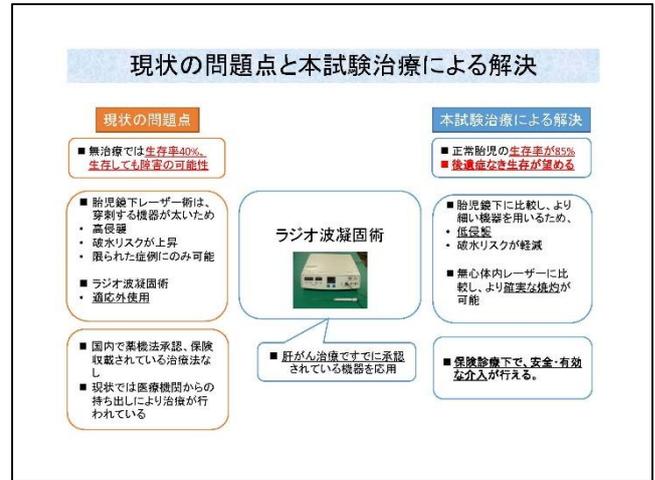
	2羊膜双胎 (n=33)	1羊膜双胎 (n=6)	3胎 (n=1)	計 (n=40)
ポンプ児生存率	29/33 (87.9%)	4/6 (66.7%)	1/1 (100%)	34/40 (85%)
ポンプ児子宮内胎児死亡	3	2	0	5/40 (12.5%)
ポンプ児乳児死亡	1	0	0	1/35 (2.9%)
34週未満の前期破水	1	0	0	1/35 (2.9%)
34週未満の早産	3	0	0	3/35 (8.6%)
生存児の分娩時週数 (週)	37.1±4.3	37.8±1.1	36.7	37.5±3.5
生存児の出生体重 (g)	2575±713	2803±393	2518, 2732	2651±600

Radiofrequency Ablation with an Internally Cooled Electrode for Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence Fetal Diagn Therapy 2016

Maiko Wagata³ Takeshi Murakoshi⁴ Katsuke Ishii⁵ Jin Muromoto²
Jun Sasahara⁶ Jun Murotsuki¹

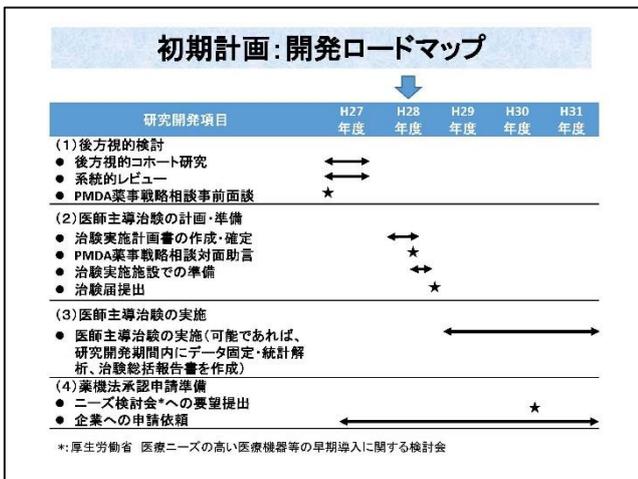
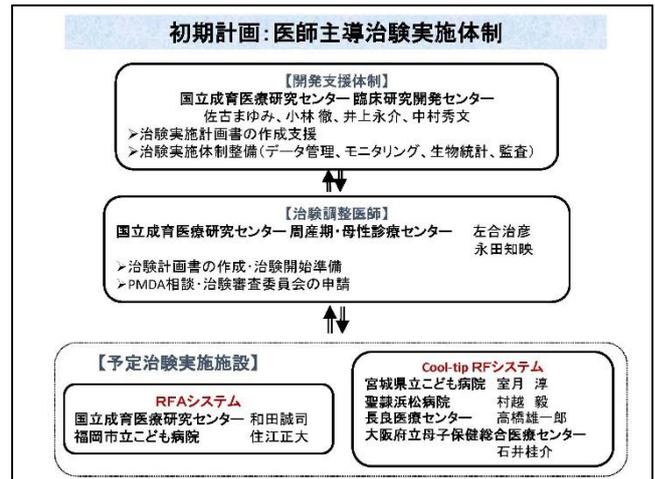
Cool-tip RFシステム使用 (2008-2014: 聖隷浜松、大阪母子、宮城こども)

	n (%)
ポンプ児生存率	22/25 (88%)
ポンプ児子宮内死亡	3/25 (12%)
ポンプ児流産	0/25 (0%)
前期破水	8/25 (36%)
32週未満	2/25 (8%)
早産	14/22 (64%)
32週未満	5/22 (23%)
生存児の分娩週数	36 w 3 d (25 w 2d-40 w 5 d)
生存児の出生体重	2,293 g (778-3,294)



無心体双胎に対するラジオ波凝固術の医師主導治験概要

- ・ **目的**
血流を有する無心体双胎に対するラジオ波凝固術の有効性の評価と安全性の確認
- ・ **デザイン**
多施設共同単群試験
- ・ **対象**
妊娠15週0日～27週6日、無心体双胎
無心体児への逆行性の血流を認める
無心体児と健常児(ポンプ児)の臍圏の比が1.0以上である
- ・ **治療**
超音波ガイド下で経皮的にラジオ波凝固術を行い無心体の血流遮断 (RFAシステム、Cool-tip RFシステム)
- ・ **症例予定数と研究期間**
症例数: 20例、研究期間: 3年間
- ・ **エンドポイント**
プライマリ: 児の生後28日生存
セカンダリ: 児の生後6ヶ月生存、児の神経学的予後



その後の経緯

- ・ 医師主導治験に向けた準備を進めたが、企業は厚生労働省・PMDAとのやり取りを踏まえ、承認申請することは困難と回答
- ・ 厚生労働省 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課へ相談 (疾患の希少性、正常胎児救命の重要性、日本での使用成績、既承認適応と比較した本適応に対する手技の安全性等を説明)
- ・ 企業2社と協議、厚生労働省・PMDAと相談の上で、既存の臨床研究結果・報告・文献をまとめて臨床評価報告書として申請を行う方針となる
- ・ 研究班として行った・行う作業
 - ・ 関連学会からの要望書を厚生労働省へ提出(済)
 - ・ 国内外の臨床研究結果や症例報告などを取りまとめ、関係企業と協力して承認申請資料(臨床評価報告書)として提出できる資料の作成(済)
 - ・ 本治療を安全かつ有効に行うための適正使用指針案(関連学会から発出予定)の作成(済)
 - ・ 関係企業が行う使用成績調査に全面的に協力する(承認後)
- ・ 企業のタスク
薬事承認申請を行う(2017年12月申請済み)



ご清聴ありがとうございました。



小児治験ネットワーク
Pediatric Clinical Trials Network

大阪大学拠点における再生医療実用化戦略とその成果

- ・ 重症心筋症に対する骨格筋筋芽細胞シート移植治療



澤 芳樹

大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科学 教授

■ プロフィール

1980年大阪大学医学部卒業。1989年ドイツMax-Planck研究所心臓外科部門に留学。2006年より心臓血管外科教授。2010年より大阪大学臨床医工学融合研究教育センター・センター長、2013年より医学部附属病院国際医療センター・センター長、2015年より2017年まで医学系研究科研究科長を歴任、現在に至る。

【専門領域】 外科学、胸部外科学、心臓血管外科学、心筋保護、遺伝子治療、再生医療

■ 講演概要

大阪大学心臓血管外科では、重症心不全に対する治療として、心臓移植や人工心臓などの置換型医療の課題をクリアすべく、細胞による心筋再生治療法を開発してきた。2000年より「自己骨格筋由来筋芽細胞シート」を開発し、2007年にFirst in Humanとして補助人工心臓装着下の心臓移植待機患者に移植し、人工心臓からの離脱に成功した。臨床研究として、人工心臓装着患者4名を含めて35名以上の重症心不全患者に本治療を行い、安全性とともに心機能や臨床症状の改善を証明し、QOLの著しい向上と生命予後改善を明らかにした。

この成果がテルモ社に技術移転され、虚血性心筋症を対象とした筋芽細胞シートの多施設企業治験が実施され、改正薬機法による初の再生医療等製品・世界初の心筋再生治療製品として、2015年に早期承認され、保険償還により2016年5月より、自己骨格筋由来細胞シート「ハートシート」の保険診療が開始された。

自己由来細胞による安全性の高い再生医療製品として、日本のみならず海外からも患者を受け入れて国際医療貢献を果たしているとともに、インバウンドの先駆けになっている。

医学部附属病院未来医療開発部では、シーズ開発支援を通じて再生医療実用化のためのインフラ整備を進め、CPC文書、細胞調製、品質・感染症検査、幹細胞バンク、造腫瘍性試験など様々なサービスを提供して実用化促進に貢献している。現在では、企業治験を3件含む10件あまりの再生医療臨床試験が進行中である。

■ 議事概要

大阪大学拠点におきましては、いろいろなシーズもしくはいろいろな領域を支援していますが、その中のひとつ、再生医療実用化戦略とその成果についてお話しさせていただきます。

特に重症心筋症に対する自己骨格筋筋芽細胞シート移植治療につきましては、企業治験を経て、すでに保険償還に至って、条件期限付き早期承認の下に市販後調査を現在進めているということですので、この話を中心に、整備されている体制についてご紹介させていただきたいと思います。

月並みな話ですが、日本の人口が減少傾向にある一方で心不全の患者さんは増えていく、心不全パンデミックであるとも言われています。重症心不全の治療においては、移植待機期間がもうすでに5年という状況に至っており、日本の移植医療が非常に厳しい環境に置かれている中で、私たちも日夜努力しています。その移植医療を支えるのが人工心臓ですが、これも移植適応の患者さんのみに適応される非常に限られた治療になります。逆にこのピンチをチャンスに、世界的なドナー不足を含めた解決策として、日本から再生医療を発展させるのが、この心臓領域では大変重要であると認識して、これまで研究開発を行ってきました。

この心臓領域の再生医療については、これまで種々の細胞を用いた治療法が世界的に臨床研究として進められてきました。代表的な例として、足の骨格筋筋芽細胞を使った心筋再生治療臨床研究であるマジック試験は、途中で治験が中止され、しかも筋芽細胞自身が催不整脈性ということを指摘されました。こういう経緯が2002、2003年ごろにありました。

その当時より私たちが疑問に思っていたのは、細胞投与方法として、このように注射器で注入すると、一点から注入した細胞は心臓のバックフローでまた漏れ出てきてしまう。しかも注入した細胞はやはり90%が死滅する。その死滅した細胞がスカーとなって、不整脈を起こすというようなこと。すなわち心筋の再生治療で

は、細胞のみならず移植方法も非常に重要だと考えました。

2000年から東京女子医大の岡野前教授とともに岡野先生が開発されました温度応答性培養皿を用いた細胞シート工学技術を用いて、新規の再生治療を開発してきました。通常、細胞をこの培養皿から回収するにはトリプシンを使いますので、当然蛋白質でできている細胞は傷んでしまいます。さらに、細胞が培養皿で増殖していくときに作っている細胞外マトリックスや蛋白発現をすべて壊してしまう形で細胞を回収することになります。そのように回収された細胞は非常に傷んでいて、これが細胞の生着効率を落とすのだらうと。温度応答性培養皿を用いた細胞シート工学技術では温度を変えるだけですので、蛋白質の発現が維持されていて、しかも細胞外マトリックスも維持されているというのは大変大きなメリットであるというのが、この唯一のキーテクノロジーである日本発技術のポイントであります。

2003年ごろに心筋の組織として、心筋細胞を積層化することでギャップジャンクションの発現とともに、このように拍動する組織が作れるということがわかりました。我々はチャレンジングに、その当時不整脈を起こすと言われて一旦否定されていた筋芽細胞を、マジック試験の失敗をもう一度追試しながら、新しい細胞シート技術で移植しますと、同じ細胞を同じ数移植しても移植法で再生効果が異なる、すなわち、注射で細胞移植したものに比べて、リバースリモデリングが起こって心機能が改善するということがわかりました。

これらのメカニズムを随分追及してきて、最初に起こるのはHIF-1の発現であり、細胞シートは虚血の状態が誘因となっていていろいろなサイトカインを引き出す。そのサイトカインが血管新生を起こす。それでこのようなステムセルを呼び込むということで、細胞シートが血管につながって生着すると、今度はこのサイトカインのデリバリーの元になるということが多くの研究からわかってきました。そこで、2007年から臨床応用に入りまし

た。当時、人工心臓を装着して1年間移植待機していた患者さんに対しこの細胞治療を行い、3ヶ月後に患者さんは人工心臓から離脱できました。その後、この患者さんは、今10年を経て元気にされています。

これまで、臨床研究、そして2012年には治験を行っており、50例以上の拡張型心筋症及び虚血性心筋症にこの治療を行ってきました。特にこのリバーズリモデリングという、いわゆる心機能が改善して心臓が小さくなる効果に注目し、レスポonderを検証してみました。すなわち効かない人もいますが、効く人もいる、レスポonderとノンレスポonderをどうやって見極めていくかということがひとつの大きなポイントとなりました。生存曲線につきましては、この細胞シート治療は明らかに生存率を改善するんだということ。これらの観点から、レスポonderを見極めて、虚血性心筋症に対する自己筋芽細胞シート企業治験に入りました。これはタイミング良く、政府の方が、再生医療に関する条件期限付き早期承認制度を承認していただいたのと、ちょうどマッチしましたので、被験者7例、実施施設数3件で、この治験を行いました。ただし、先程も申しましたとおり、ある程度一定のレスポonderを認識しながら、この治験に入れたというのは、やはり臨床研究の大きな成果、それとともに再生医療が臨床研究のつながりの中で、治験を条件期限付き早期承認でありながらつないでいける大変大きな有効性を示していたのではないかと思います。たった7例ですが、経時的に心機能の改善が認められました。7例中5例は、6ヶ月の範囲内ですが、リバーズリモデリングを認めました。何より有害事象が全く認められなかったということから、開発からは15年かかっていますが、ハートシートとして、2015年9月に薬事承認、2016年6月から保険診療が開始され、今、市販後調査の真っ只中です。

この治療については、海外からも極めて注目をいただきました。国際展開、中東から3名の患者さんを受け入れて、この治療をさせていただいたと同時に、アウトバウンドとしては、近年ラッフルズ病院とのMOUを締

結して、ハートシートがよいよ海外展開できるという段階までできました。これは既に日本で、薬事承認が取得されているということが大きな後押しとなり、そのエビデンスの元に海外展開というのが非常にスムーズにつながっていているというよい流れではないかと思っています。

やはりこの再生医療を標準治療にもっていくかということでは、これまでのいろいろな努力の結果、テルモさんの協力のもとに、ハートシートが承認されました。拡張型心筋症につきましては、成人及び小児に対して医師主導治験で実際この治験を行っており、成人は終了、小児は今月中に治療が終了します。現在は虚血性心筋症にのみ適応されていますが、今後、これらの結果を見て、さらに適応拡大、また心不全や成人先天性心疾患への適応も検証していきたいと考えています。さらにレスポonderとノンレスポonderがいる、すなわちまだまだ限局的な治療法である、それをより向上させる意味では、次世代の治療として、iPS細胞による細胞治療に展開をということで、2008年から京都大学山中教授と共同研究をスタートして、2012年にプルーフ・オブ・コンセプトが得られました。すなわち、人のiPS細胞シートで心筋梗塞が治癒できる、または心機能の改善が得られる、また興味深いのはこの細胞が移植した心筋の中でマチュレーションしていくということも検証することができました。

現在ではiPS細胞の大量培養、分化誘導に成功しており、これはNHKの8Kテレビで撮影していただいたものですが、非常に心筋細胞の分化もしくは増殖というものが克明に検証することができています。さらに、このパワフルなiPS由来のハートシートを見ていただくとお分かりのように、これぐらいの収縮力を持つようなハートシートが作れるという段階までできています。

さて実用化はということですが、CiRAの方からいただいたGMPレベルのiPS細胞を実際に大量培養、分化誘導して、さらに未分化細胞の除去、セルバンクを作り、従来のハートシートで培ってきた細胞シートによ

る再生医療の細胞を変えることでさらに高機能化できるというかたちで展開を進めています。First in human もそう遠くないと考えています。

再生医療の位置づけを考えると、ステージで心不全がどんどん悪化していく図ですが、初期の心不全はリバーシブルである一方、移植が必要な、人工心臓が必要なレベルではイリバーシブルになる。ちょうどリバーシブルとイリバーシブルの間はグレーゾーンがあって、この領域で従来の治療が尽きて、まだ移植までいかないという段階で、再生医療が実現していくのではないかと考えています。これはどの臓器でも同じような傾向で、特に重症臓器不全に対する再生医療としての考え方は同じかと思えます。

私共大阪大学ではこのような再生医療を支援する体制としまして、特に大きな実績を持っています。未来医療センターの細胞培養調製施設 CPF では、従来の 200 平米に加えて、この iPS の臨床研究を今後の展開を踏まえて増設しながら、現在では沢山の培養のファシリティを充実してきており、これまでに 100 例以上の患者さんへの細胞投与をこのセンターから行ってきています。そのような形で、私共の 4 件を加えて現在 12 件のシーズが臨床開発中です。

その中でも企業治験としてスタートしているもう 1 つのシーズが、滑膜間葉系幹細胞を用いました関節内疾患の治療です。これは、滑膜由来細胞を培養して、3 次元化することで治療を行うもので、ツーセル、中外製薬との共同研究による治験を既に推進しているという段階です。このプロジェクトに提供する細胞はツーセルの協力により未来医療センター独自で設立、設備したヒト滑膜由来間葉系幹細胞バンクの細胞を利用しています。

これまでの内容をまとめますと、50 例以上の拡張型心筋症および虚血性心筋症に臨床研究、治験を実施してきました。また、人工心臓離脱例を 2 例経験して、この 2 例の方も 10 年を経て現在もお元気にされています。特にレスポンドの方々は社会復帰の実現や、

心機能の改善が得られています。また、虚血性心筋症においては、特に有効例が多く、企業治験に展開して、2015 年にハートシートとして薬事承認、現在市販後調査中です。一方拡張型心筋症については、成人例、小児例にも現在医師主導治験を実施しており、適応拡大を考えています。さらに同じ治療法、手技等を展開しながら、iPS 細胞由来心筋細胞を用いた再生医療の開発研究を行っていき、その臨床応用も非常に近いということですし、インバウンド及びアウトバウンドにも順調に展開しています。

大阪大学拠点における再生医療実用化支援の体制としては、ハード面及びソフト面におきまして、再生医療実用化のための多彩なサービスを提供できています。また、医師主導治験、企業治験、iPS 細胞利用研究を含む臨床研究のシーズ 12 件を支援中です。

1

大阪大学拠点における再生医療実用化戦略とその成果

重症心筋症に対する骨格筋筋芽細胞シート移植治療

2



3

人工心臓は心不全治療の中心的役割だが...

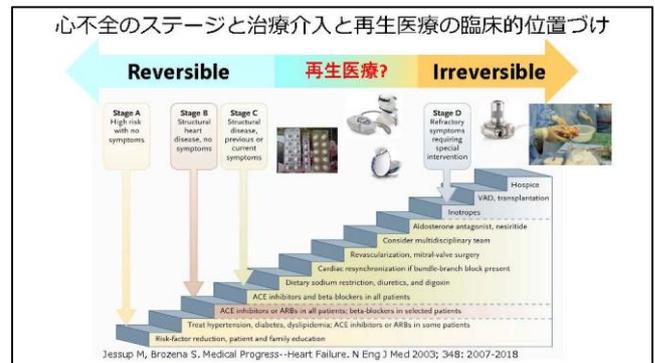
補助人工心臓 重症心不全

補助人工心臓の永久使用 再生医療

心臓移植 回復への橋渡し

移植待機期間: 5年、移植到達率: 59%

4



5

Mending a Broken Heart

Scientists have taken adult stem cells from patients with chronic heart failure and injected them into their hearts, restoring lost function. One day scientists may isolate and grow stem cells that can be given by any donor to any patient.

心筋再生治療に用いられてきた細胞

- 骨髄細胞 (RepairAMI)
- 血管内皮細胞
- 筋芽細胞 (MagicTrial)
- 間葉系幹細胞
- 心筋幹細胞

6

筋芽細胞注入による心筋再生治療臨床試験

Circulation

The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) Trial

13rd International Workshop on Myoblast Transplantation

骨格筋から採取した筋芽細胞による心筋再生

有効性を認めず、不整脈発生も多く、試験中止
Mesnache et al. Circulation 2008

筋芽細胞は・・・
重篤な催不整脈性を指摘
JACC ; 41,1078,2003

7

心筋への細胞移植の課題

細胞注入

心外膜

心筋細胞

Reentry → 不整脈

- 移植細胞が90%死滅
- 移植効率が限局
- 不整脈を起こす

心筋再生治療では細胞移植法が有効性と安全性において課題

8

温度応答性培養皿を用いた細胞シート工学技術

The culture surface grafted with N isopropylacrylamide (temperature-responsive polymer)

37°C → <32°C

Hydrophobic ⇒ cell attachment

hydrophilic ⇒ cell detachment

enzymatic proteolysis (Trypsin)

reducing temperature

Extracellular matrix

Expression of Fibronectin

細胞外マトリックスと蛋白発現を維持して細胞を組織的に移植する技術。

9

細胞シート工学技術による心筋組織

タンパク発現維持

Connexin43 (+)

Connexin43 (+)

10

移植法による筋芽細胞の心筋再生硬化の違い：注入法か？シート移植か？

Memon et al JTCVS 2004

Myoblast injection

Control

Myoblast sheet

同じ細胞を同じ数移植しても、移植法で再生効果が異なる!

11

筋芽細胞シート移植の心筋再生硬化のメカニズム

HIF-1 (After 3hr)

HGF

VEGF

HIF-1

VEGF

SDF-1

HGF

FGF

SDF-1

Angiogenesis

Stem cell migration

Re-modeling

12

Implantation of autologous Myoblast sheets

Animal model

First in human

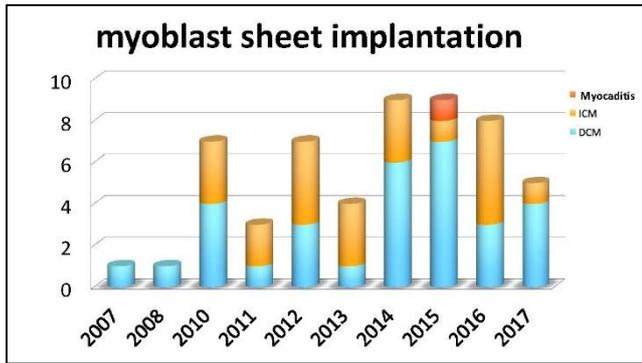
5.5.0

Pre

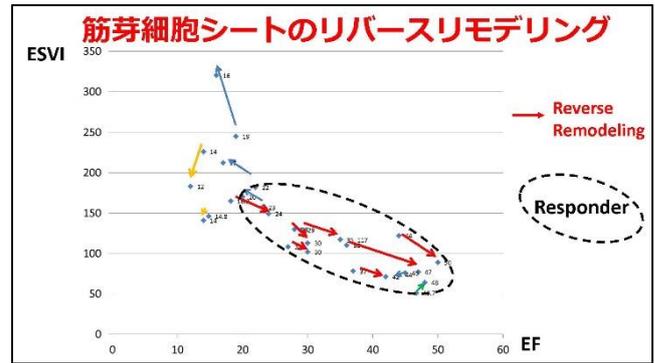
Post

No lethal arrhythmia have been detected.

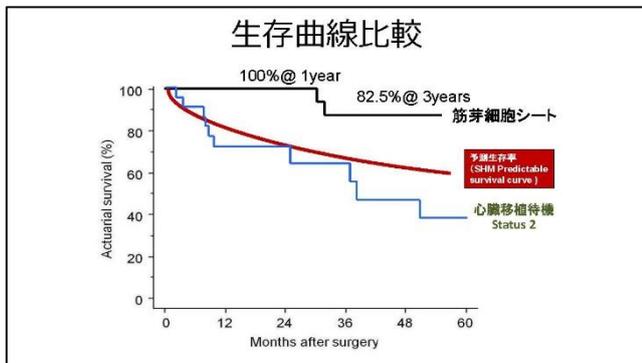
13



14



15



16

虚血性心筋症に対する自己筋芽細胞シート企業治験

- 第Ⅱ相、多施設共同、非盲検、非対照試験
- 被験者数: 7
- 実施施設数: 3

実施施設および治験責任医師

- 大阪大学医学部附属病院 心臓血管外科 澤 芳樹
- 東京女子医科大学病院 心臓血管外科 山崎 健二
- 東京大学医学部附属病院 心臓外科 小野 稔

2015年9月薬事承認
2016年1月保険償還

UMIN000008013. Sponsor: Terumo Corporation

17

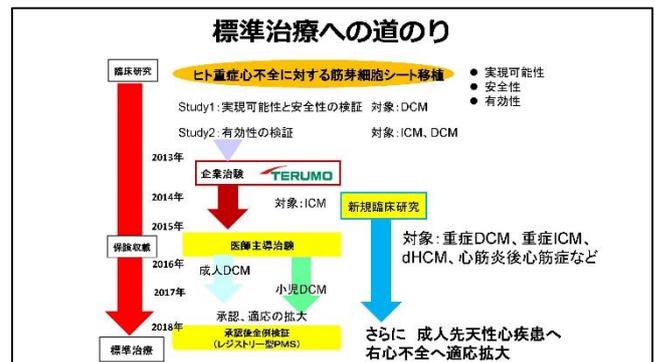
国際展開とインバウンド

先進医療インバウンドの成功例
サウジアラビアおよびカタールから3名患者を受け入れ

日本を代表するTR製品として、2016年伊勢志摩サミットで展示

Raffles Hospital
ハートシートの海外展開としてラaffles病院とMOUを締結
2年後に現地生産を検討

18



大阪大学拠点における再生医療実用化戦略とその成果 ～まとめ～

重症心筋症に対する骨格筋筋芽細胞シート移植治療

- 50例以上の拡張型心筋症および虚血性心筋症に臨床研究/治験を実施
- 人工心臓置換例を2例経験 10年を経て現在も健在
- Responderでは社会復帰/心機能・生存率改善
- 特に虚血性心筋症において、有効例が多く、企業治験に展開
- 2015年「ハートシート」として薬事承認、保健省書協現存市販後調査中
- 拡張型心筋症の成人例（6例）、小児例（3例）も医師主導治験を実施
- 同様の製作法/手術手技でiPS細胞由来心筋細胞を用いた再生医療を開発
- インバウンド展開/アウトバウンド展開にも発展

大阪大学拠点における再生医療実用化支援

- ハード面からソフト面まで再生医療実用化のための多彩なサービスを提供
- 医師主導治験、企業治験、iPS細胞利用研究を含む臨床段階のシーズ12件を支援中

健康寿命の延伸を目指した次世代医療・橋渡し研究拠点

- ・ 先天性骨系統疾患に対する高純度間葉系幹細胞を用いた骨再生技術開発
- ・ 前臨床・臨床試験を踏まえた、中枢神経症状を伴うライソゾーム病の遺伝子治療法開発



那須 保友

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 研究科長

■ プロフィール

1981年	岡山大学医学部卒業
1991年	岡山大学病院 講師
1996～1998年	テキサス州ベイラー医科大学
2004年	岡山大学 泌尿器病態学 助教授
2010～2015年	岡山大学病院 新医療研究開発センター 教授
2013～2016年	岡山大学病院 副病院長(研究・国際担当)
2015年～	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学 教授
2016年～	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 研究科長

【専門領域】 泌尿器内視鏡学、遺伝子治療学



竹谷 健

島根大学医学部小児科 教授

■ プロフィール

1996年	島根医科大学 医学部 卒業
1998年	埼玉県立小児医療センターレジデント
1999年	東京大学医学部小児科研究生
2002年	島根大学医学部小児科助手
2007年	島根大学医学部附属病院輸血部講師
2016年	島根大学医学部小児科教授

【専門領域】 小児科、血液腫瘍、再生医療

伊藤 孝司



徳島大学大学院医歯薬学研究部 創薬生命工学分野 教授
大学院薬科学教育部附属医薬創製教育研究センター長

■ プロフィール

1986年3月 東京大学大学院薬学研究科博士課程修了(薬学博士)
1986年4月 (財)東京都臨床医学総合研究所・研究員
1999年9月 徳島大学薬学部附属医薬資源教育研究センター 教授
2003年4月 同大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 教授
2009年4月 同薬科学教育部附属医薬創製教育研究センター長
2015年4月 現職

【専門領域】 ライソゾーム病の病態生化学・分子治療学、糖鎖生物学、糖鎖医工学

■ 講演概要

岡山大学(病院)は、橋渡し研究戦略的推進プログラムの拠点に採択され、医療法上の臨床研究中核病院にも認定されている。拠点機能として、ARO、橋渡し、バイオバンク、CPC および PhI ユニットを持ち、NW として、中央西日本臨床研究コンソーシアムと橋渡し研究連絡会等を組織している。これらの機能と NW を有機的に結合させ、中国四国地方を中心としたシーズの掘起しから育成、更には臨床フェーズへの移行を進め、拠点発のシーズの実用化を推進していく。

今年度はこれらの機能を活用し、以下のシーズの支援を行った。

先天性骨疾患である低ホスファターゼ症に対して通常法で培養した同種 MSC を移植することにより世界で初めて全身骨の再生に成功したが、十分な効果を得ていない。最近、セルソータを用いて増殖能と分化能、遊走能が高い高純度間葉系幹細胞(REC)の樹立に成功した。今回のシーズでは、REC を用いた先天性骨系統疾患に対する根治療法を目指して、REC の製造・管理・保管基盤の構築および REC による非臨床 POC の取得を行う。

テイ-サックス病とサンドホッフ病は、各々ヒト β -ヘキソサミニダーゼ(Hex) α 鎖(HEXA)と β 鎖(HEXB)遺伝子の劣性変異により、HexA(α β)欠損、GM2 ガングリオシド(GM2)の脳内蓄積と中枢神経症状を伴って発症する遺伝性ライソゾーム病である。本研究では、治験を目指し、GM2 分解能をもつ改変型 HexB を発現する、改変型 HEXB 搭載 AAV ベクターを用いる髄腔内遺伝子治療法開発を進めている。

■ 議事概要

(那須)

岡山大学は中四国に存在します拠点として、現在学内における拠点シーズの開発以外に中四国における機関のシーズの発掘、支援等を行ってまいりました。今日はそういう観点からご報告をさせていただきます。

今年度 2 月までに 54 件の個別相談と私共のスタッフが各拠点に出向いて説明会等を行う、さらには来学いただくということで、きめ細かな支援を行っています。

これはモダリティー別のグラフであります、ご覧のように、これから島根大学と徳島大学からのシーズについてご報告をさせていただきます。

これが岡山大学拠点における応募シーズの年次推移であります。27 年から順次登録のシーズが増えていますが、見てお分かりのように拠点外からのシーズが増えていきます。23%から 64%、拠点内のシーズは、ある一定程度出ているというようなことで、着実に拠点外のシーズが増えていくという状況であります。

これが全体の応募の総数です。新規及び継続、これが来年度の各大学別の応募数です。中国四国地区の全ての大学からのシーズの応募をいただいています。多いところでは 14 件ということです。見ていただくとわかりますように、九州地区や関西からも種々の事情があったようですが、こういう応募をいただいているというのが、今回新たな傾向であります。

私共は中四国の拠点として、ここにございますように、トライアル及び検体、シーズ、データの 4 つの情報をコンソーシアムで共有し、シーズの実用化を推進しているという戦略の下で活動を進めています。そのインフラのひとつとして、フェーズ I ユニットを整備しました。6 床ではありますが、特にがんの患者のフェーズ I、First in human における POC 等、さらには入院を必要とする治験といったものを実施するというので、特にこのフロアにおきましては、バイオバンク、CPC、CRC がワンフロアに配置されていまして、今後拠点内外の Reverse Translational Research へ対応していこうという

戦略性のあるインフラと考えています。

私共は、従来より病院併設型のクリニカルバイオバンクを作ってまいりました。ここにおきましては、特にロジスティクスを専門とする一部上場の企業による共同研究講座を開設いたしまして、検体輸送のロジスティクスを SOP、QMS の構築をもって研究をしつつ、このバイオバンク活動を行ってまいります。さらに ARO の機能を当然整備していますが、ここの連携ということで ARO が医師主導治験、特定臨床研究の支援をする際に、検体を使ったバイオバンクを利用する、そういったようなことを一緒にお勧めをして、今後の Reverse Translational Research への移行というようなことを積極的に進めていくことをやっています。

私共拠点といたしましては、中四国地方の拠点における種々のネットワーク、さらにこの4月からはがんゲノム医療中核拠点病院の活動が入ってまいります、そのネットワークと従来築き上げた機能を用いて、このようなシーズの発掘、育成、研究等を行い、産業創生を通じた自立化を図ってまいりたいと思っています。拠点からの報告は以上でございます。

(竹谷)

島根大学医学部小児科の竹谷と申します。この度は我々の橋渡し研究にご支援いただきありがとうございます。今年度から採用された我々の研究について、これまでの背景と今年度の成果について発表させていただきます。

対象疾患は、低ホスファターゼ症という希少疾患です。アルカリホスファターゼが遺伝的に欠損して石灰化障害をきたします。重症例は生まれたときに骨がありますが、1 歳になると骨が全くなくなって致死的な経過をとる疾患です。2015 年から酵素補充療法が開始されましたが、十分な効果が得られず、現在根治療法はありません。そこで我々は 8 年前に重症低ホスファターゼ症に対する骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植

を厚労省のヒト幹指針に則って行いました。実際、間葉系幹細胞だけを投与すると拒絶されてしまいますので、免疫細胞の骨髄移植をして免疫細胞を置換後、間葉系幹細胞を移植して、骨の再生を期待しました。

この結果、世界で初めて同種間葉系幹細胞移植による全身骨の再生に成功することができました。効果としましては、骨の石灰化だけでなく、生命予後の改善を及ぼし、身体症状や中枢神経の回復をもたらしました。また、複数回の間葉系幹細胞を静脈投与しましたが、有害事象は全くありませんでした。

しかし、この研究によって、問題点も明らかになりました。正常な骨の構造にはまだ達しておらず、複数回の間葉系幹細胞の投与が必要でした。そこで、我々は質の高い間葉系幹細胞の分離、培養技術が必要と考えました。質の高い間葉系幹細胞とは、目的の部位に到達する遊走能が高いこと、目的の細胞に分化する分化能が高いこと、患者さんの中で長期間生存する増殖能が高いことです。また、ドナーと患者さんの負担を軽減するため1回で多くの間葉系幹細胞移植することが必要となりました。

そこで我々は、ヒト骨髄液からセルソータを用いて単一細胞の分離と培養増殖する技術を構築し、超高純度ヒト骨髄由来間葉系幹細胞である REC を樹立することに成功しました。この REC は増殖能、分化能、遊走能が一般の MSC に比べてはるかに高いことが証明できました。

この研究のプロジェクトに関しては、この高純度 MSC、REC を用いた先天性骨系統疾患に対する根治療法を確立することです。方法は、動物実験による非臨床性 POC の取得、再生医療用 REC の製造、管理、保管基盤を構築すること、治験プロトコルを作成し、医師主導治験をプロジェクト終了後に行うこととしました。

今年度の成果としては、この効果を裏付ける試験として、この疾患モデルマウスを樹立して、酵素で生存を確認しています。ヒトの REC をマウスに用いると拒絶されるため、マウスの高純度 MSC である PαS 細胞を移

植して、骨再生を確認しています。安全性試験に関しては、反復投与毒性試験を行うことで、経静脈投与による造腫瘍性評価、体内分布の評価を同時に行う試験デザインを作成し、安全に投与できる移植細胞数の決定を行うことができました。

臨床用 REC の製造体制に関しては、現在島根大学医学部附属病院内の再生医療センターのクリーンルームにセルソータ、クリーンブース及びこの細胞が作成できるすべての機器を導入して、REC の作成を行っています。

REC の品質評価に関しては、REC の特異的マーカーである ROR2、CD49d 及び細胞サイズの均一性などの選定を行い、これらの指標を数値化するための検出手法を確定しました。また拡大培養の技術に関しては、低血清培養と増殖誘導因子の検討と、GMP 対応基礎培地の選定を行い、現在、分化能、遊走能に影響しない最大継代数を確定することができました。

医師主導治験に関しては、岡山大学の ARO の機能を利用するため、いろいろな職種の方が同時にアクセスできるような共有ファイルを作成し、現在臨床のプロトコルと SOP、セルプロセッシングセンター管理手順書を作成しております。

PMDA には一度ご相談し、REC の製造及び安全性試験について議論を行いました。特に大きな問題が 3 つありまして、今回の骨髄は海外から輸入するため、その安全性の問題、工程管理の適正な使用と安全性試験の設定理由になります。

規格値と原材料に関しては、ドナーセルバンクを島根大学と PuREC で作成し、その作成にあたっては SOP を準備するというにしました。実際の臨床用の REC に関しては、ドナーセルバンクを J-TEC にマスターセルバンクとして作成いただき、実際に患者さんに投与する、それぞれの規格値を設定することができました。一番目の課題である骨髄に関しては、米国の ALLCELLS 社から販売する臨床用骨髄を購入するため確認したところ、スクリーニング採血及びウイルスチ

エックを行っていることを確認いたしましたので、それを購入する準備を行っています。また、血清と抗体に関しては、生物由来原料基準に適合させるためのそれぞれの対応を行っているところであります。

現在のところ、予定通りの進捗状況で進んでおり、2019 年終了後に治験届を行い、医師主導治験を 2020 年に行い、この希少疾患を救うために行っていきたいと思っております。以上です。ありがとうございました。

(伊藤)

徳島大学大学院医薬学研究部の伊藤でございます。私共の、前臨床・臨床試験をふまえた、中枢神経症状を伴うライソゾーム病に対する遺伝子治療法開発、岡山大学拠点のシーズ B013 の進捗を報告させていただきます。

テイ-サックス病とサンドホッフ病というのは、リソゾームに存在します β -hexosaminidase A と申しまして、2 つのサブユニットから構成されております。1 つは *HEXA* これは α -subunit、もう 1 つは *HEXB* これは β -subunit で、生体内、特に脳内では、脳に存在します GM2 ガングリオシド、ここに示します糖脂質を分解することができるのは、 α β の組み合わせの HexA だけだということが分かっております。テイ-サックス病とサンドホッフ病におきましては、HexA および HexB の遺伝子に劣勢変異がございまして、それが原因で HexA が欠損して、脳内での GM2 ガングリオシドが進行性に蓄積して、様々な中枢神経症状を示す遺伝病でございます。発見はテイ-サックス病に関しましては 1881 年ですが、それに対する治療法は現在に至るまでございません。一方で、このリソゾーム酵素の欠損症に関しましては、特に中枢神経症状を伴う疾患に対する治療薬の開発が欧米や国内も含めまして製薬会社で開発が進んでおります。ただテイ-サックス病に関しましては、国内で 26 名、サンドホッフ病に関しては国内患者 3 名という超希少な疾患でございます。

私共は大学におきまして、Hex β 鎖に α 鎖の機能で

ある GM2 ガングリオシドの分解能を持たせる改変に成功いたしました。ここに示す 9 カ所のアミノ酸残基を α 型に変えた β 鎖の遺伝子を CHO の細胞で発現させました。それを精製して、モデルマウスの脳室内に投与しますと、蓄積している GM2 が減少すること、それに伴い協調運動機能の低下が改善されること、さらに寿命が 16 週から亢進されるということが明らかになり、これに関しましては、昨年 10 月に国内とヨーロッパにおいて特許登録をいたしております。

本シーズ開発では、自治医科大学の村松教授との共同で、村松教授が独自に開発されました AAV9/3、このウイルスベクターと私共の新規改変型の HexB の遺伝子を搭載したウイルスベクターを構築しまして、これを用いた疾患のモデルマウス、あるいは患者由来の iPS 由来の神経細胞に対して投与することによって、その有効性とそれに基づく岡山大学病院との連携、あるいは株式会社遺伝子治療研究所が製造します GMP 基準のウイルスベクターを用いた臨床試験につなげたいという研究を進めているところでございます。

このウイルスベクターの特徴としましては、AAV9/3 ベクター自体が非病原性であること。また Rep、Cap の遺伝子を欠失しているため、それ自体は複製能がないということ。導入しました遺伝子は、ゲノムの DNA に取り込まれず、エピソーム的に核内に発現するということが確認されており、非分裂性の神経系の細胞に対しては非常に遺伝子の導入効果が期待されるベクターであります。また AAV9/3 につきましては、静脈内に投与すると血液脳関門を乗り越えまして、脳実質内に移行してその効果が長期に持続することが期待されるという特徴がございまして。また、改変型の *modHEXB* をユビキタスな CMV プロモーターの代わりに連結しまして、これを AV を介して脳脊髄液の中に投与しますと、そのウイルスベクターは脳全体に広範に分布しまして、その導入された遺伝子産物は神経系の細胞の外に分泌されるという特徴を持っております。これによって、周囲の欠損している細胞に対してクロスコレクションの効

果が期待できるということがございます。さらにテイサックス病は、 β 鎖の正常な遺伝子を持っていますのでそこから発現してくる酵素に対して改変型の HexB を母体とする遺伝子を投与しても免疫原性は低いということが期待されます。

これまでに有効性に関する POC を獲得すべく、サンドホッフ病モデルマウスに対して脳室内に発症の後期に一定量のウイルスベクターを投与いたしました。左上に示しますように欠損していた酵素活性が脳、小脳、脳幹を始め脳の領域で回復するとともに、一部は末梢にウイルスが移行して心臓を始め末梢臓器でも遺伝子発現がおこるということ。右に示します脳切片の結果ですが、赤が分布している酵素の遺伝子発現産物を示しまして、緑が蓄積している GM2 を示しています。赤が存在するところでは緑の GM2 が減少しているということが脳の領域で示されまして、これはまさに投与して発現した酵素によって蓄積している GM2 が減少していることを示しています。左下に示します図は神経炎症に対する AAV の投与効果を示しまして、黄色が病態モデルで、神経炎症のマーカーのケモカインの Mip1- α の増大が起こっております。この状態に1週間前に AAV ベクターを投与しますと、それに基づきましてケモカインの発現誘導が減少するということが示してはおりませんが、CD68 で評価されますミクログリアの活性化も抑制されることが明らかになりました。さらにこのマウスは10週ぐらいから顕著な中枢神経症状を示しまして、16週前後では運動機能の著しい低下を伴います。それに基づき、捕食ができなくなって寿命が尽きるということになりますが、この発症前のアダルトなマウスの脳室内にウイルスベクターを一定量投与しますと、運動機能が低下することなく16週におきましても、その運動機能の維持と寿命を延長することが可能になるという結果が得られております。

また、テイサックス病患者の iPS 細胞からヒトの神経細胞を分化誘導しまして、分化誘導しました神経細胞に対して AAV ベクターを投与しました。この右上の黄

緑で示しますバーに着目いただきたいのですが、このベクター1細胞辺り大体 $1 \times 10^9 \sim 10^{10}$ くらい投与をすると、欠損していた酵素活性が回復してくるということがわかるとともに、ヒトの神経細胞からも遺伝子発現産物が分泌されるということがわかりました。

これが現在進めております研究開発のロードマップでございます。2017年の時点で、有効性の POC に関してはほぼ獲得できております。また PMDA とも非臨床安全性試験に関する事前相談を行いまして、髄腔内投与によってこの臨床試験を行う方向で計画を練っているところでございます。岡山大学拠点の ARO の機能を活かして、株式会社遺伝子治療研究所のウイルス製造をシーズ B の事業で進めさせていただき、2020年の後半には第1/2相の治験に至るように努力していきたいと考えております。以上でございます。

講演資料

1



OKAYAMA UNIVERSITY

健康寿命の延伸を目指した 次世代医療・橋渡し研究拠点

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 研究科長
那須 保友

2



岡山大学
OKAYAMA UNIVERSITY

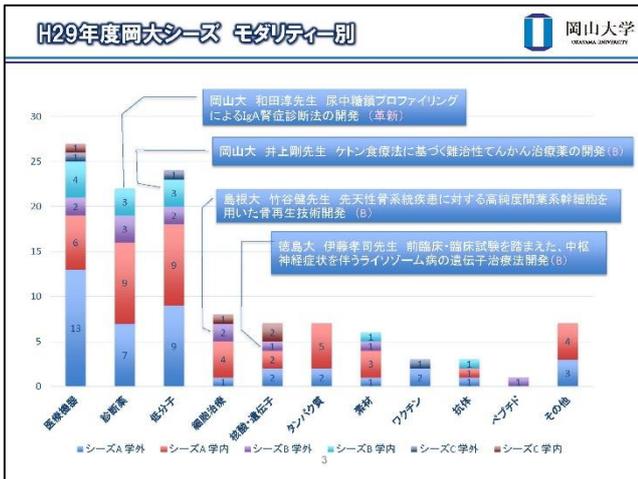
平成29年4月～平成30年2月 中国・四国地方の大学訪問

◆実務者(臨床研究センター、URA、産学連携コーディネーター)を通じたシーズ発掘

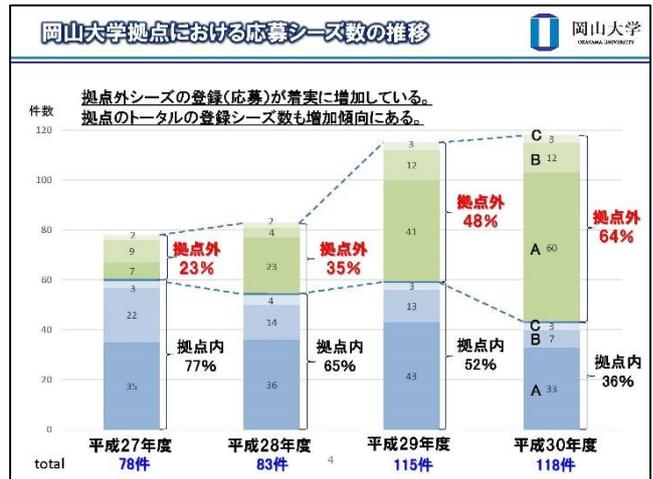
大学名	訪問内容	訪問日	来学日	PMDA 同行	Web 会議	個別 相談件数
徳島大学	個別案件相談	5/12(水) 7/31(土) 11/27(水) 1/30(土)	6/13(木) 6/23(木) 7/15(土) 9/11(水)		2	7
愛媛大学	個別案件相談	5/29(木) 11/6(木)		1	3	5
香川大学	個別案件相談	10/18(日) 11/10(日)	11/11(土)		4	6
高知大学	公費財団産 個別案件相談	11/28(木)		1	4	4
広島大学	個別案件相談	11/29(木)	4/24(木)		4	4
山口大学	個別案件相談	10/19(土) 11/10(日)	7月11日 1月31日	1	5	7
呉医療センター	個別案件相談	10/12(土)	1/13(土)		1	1
鳥根大学	個別案件相談	6/18(土) 7/27(土)		1	7	2
鳥取大学	個別案件相談	8/14(土)	6月28日 9月15日 1/20(土)		5	5
川崎医科大学	公費財団 個別案件相談	6/11(土) 7/27(土)			8	8
川崎医療福祉大学	個別案件相談	5/18(木)			2	2

広島大学病院 電キヤンパスでの
卒業説明・公募説明会

3



4



5

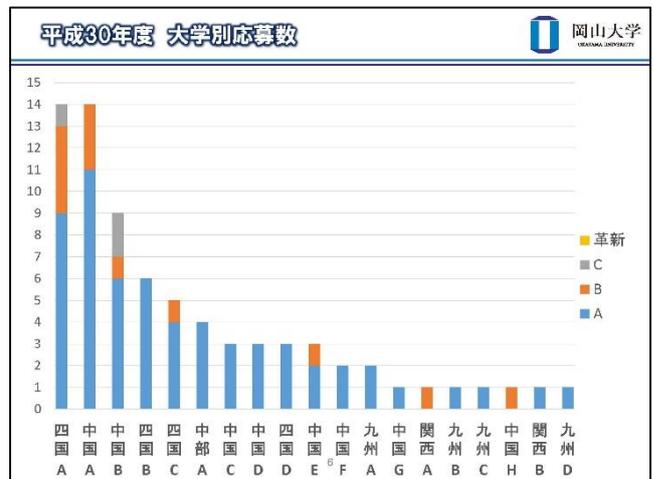
岡大拠点 平成30年度 応募・採択実績



岡山大学
OKAYAMA UNIVERSITY

シーズ	応募数		
	総数	岡大	
区分	総数	岡大	岡大以外
A	93	33	60
(うち新規)	76	28	48
(うち継続)	17	5	12
B	19	7	12
C	6	3	3
革新 ^{※2}	-	-	-
BC革新合計	25	10	15

6



7

コンソーシアムとネットワーク

Okayama University Hospital

中央西日本臨床研究
コンソーシアム
(試験)

バイオバンク
(検体)

共有

晴れやかネット
(データ)

中国・四国TR(トランスレーショナル・リサーチ)連絡会
(シーズ)

■ 試験、検体、シーズ、データの4つの情報をコンソーシアムで共有し、
シーズの実用化を推進していく

8

CLR(Ph I ユニット)の特徴

- 入院で行う試験の被験者を対象
(Ph I 試験、特定臨床研究を含む)
- 試験に関する教育と訓練を受けた専属の看護師を配置
⇒高難度な治験に対応:
がんPh I、再生医療、遺伝子治療
⇒煩雑なプロトコルへの対応が可能
⇒特殊な治療や検査にも対応
- バイオバンク、探索的医薬品開発室、CRCがワンフロアに配置され緊密な連携が可能
⇒Reverse Translational Research(RTR)への対応

9

岡山大学拠点を維持・成長させていく為のビジョン バイオバンク機能を駆使してイノベーションを導き出す

バイオバンク
クリニカルバイオバンク
確立推進プロセス確立

ARO組織体制
地方自治体への波及効果
患者ニーズの充足
健康寿命延伸都市

バイオバンク機能
検体提供
バイオバンク内企業ラボの設置
受託解析
情報発信・機会追求
人材育成

ARO組織体制機能
データマネジメント
中央西日本臨床研究コンソーシアム
申請・発注・安全管理体制
人材育成・キャリアアップ

オープンイノベーション
グローバル展開

10

岡山大学拠点の取り組み

中国四国地方拠点とNW

橋渡し研究戦略的推進プログラム
臨床研究中核病院
中央西日本臨床研究コンソーシアム
中国・四国TR連絡会

機能
橋渡し
ARO
バイオバンク
CPC
PhIユニット

産業創生
シーズの発掘・育成
臨床研究
医師主導治験
循環型研究開発

自立

11

平成29年度橋渡し研究戦略的推進プログラム

2018年3月5日

先天性骨系統疾患に対する 高純度間葉系幹細胞を用いた骨再生

島根大学医学部小児科 竹谷健 (代表)

PuREC株式会社 松崎有未

J-TEC株式会社 渡部正利喜

岡山大学 那須保友

12

低ホスファターゼ症 Hypophosphatasia, HPP

Takatori T. et al. Arch Dis Child 2014

概要

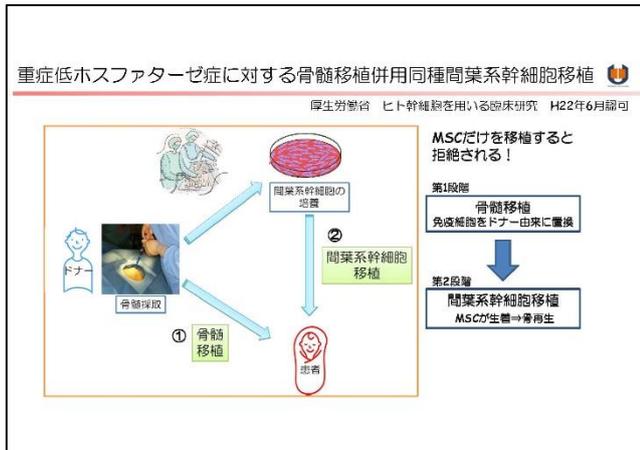
- ✓ アルカリホスファターゼ(ALP)の欠損による石灰化障害
- ✓ ALP遺伝子変異による常染色体劣性遺伝
- ✓ 血清ALPの低値
- ✓ 致死的な経過をとるか、日常生活が障害される

臨床像

骨症状 : 骨の薄曲、易骨折性、歯の脱落
中枢神経症状 : けいれん、難聴、発達遅滞
その他 : 呼吸障害、極身長

治療
根治療法なし、酵素補充療法

13



14



15

臨床研究によって見えてきた問題点

問題点

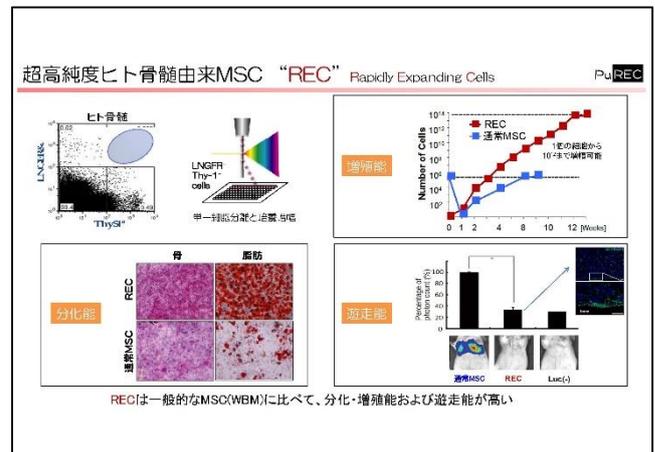
- ✓ 正常な骨構造には未到達
- ✓ 複数回の間葉系幹細胞の投与が必要

質の高いMSCの分離・培養技術が必要

質の高いMSCとは？

- 目的の部位に到達する ⇒ 遊走能が高い
- 目的の細胞に分化する ⇒ 分化能が高い
- 患者さんの中で長期間生存する ⇒ 増殖能が高い
- ドナーと患者さんの負担を軽減 ⇒ 1回で多くのMSC移植ができる

16

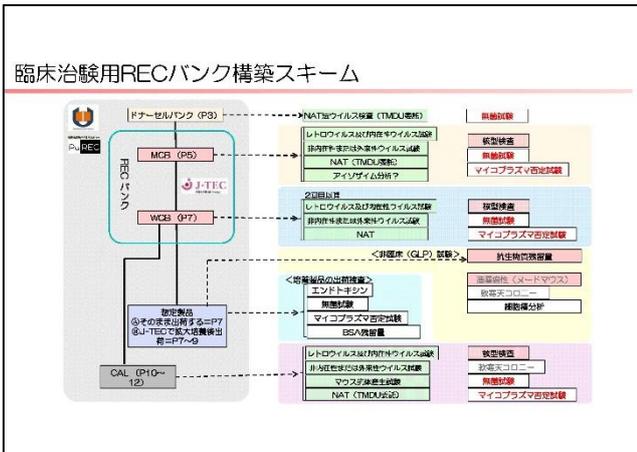


17



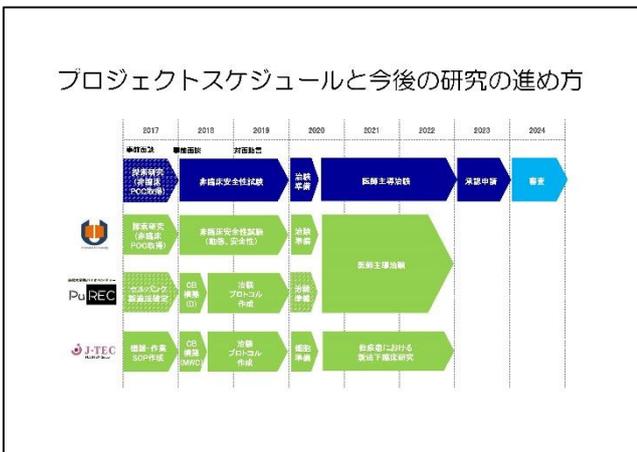
18

- 進捗状況①：動物実験による有効性・安全性試験
1. 効果を裏付ける試験
 - ✓ 低ホスファターゼ症モデルマウスの交配、Akp2^{-/-}マウスの獲得
 - ✓ ALP酵素製剤の皮下投与→生存を確認(生後90日)
 - ✓ マウス高純度MSC (PaS) 細胞の移植
Col1-EGFPマウス(骨芽細胞でのみEGFPが発現する)から採取したPaS細胞を移植することにより、移植した細胞が骨を再生することの証明
 2. 安全性試験
 - ✓ 反復投与毒性試験を行うことで、経静脈投与での造腫瘍性評価・体内分布の評価を同時に行う試験デザインの作成
 - ✓ 安全に投与できる移植細胞数の決定



進捗状況④：試験実施に向けた技術的・業事的・臨床的サポート

- 骨髄：米国ALLCELLs社より販売される臨床用骨髄の情報収集 **PuREC**
 ✓ 骨髓採取時にドナーの同意後に、スクリーニング採血およびウイルスチェックを行なっている（ウィンドウビリオドにも対応）
- 血清：FBSは生物由来原料基準に適合している、ウイルス不活化のプロセス確認と製造ロット毎の記録保管対応の依頼
- 抗体：セルソーラーを用いたRECの単離に使用する抗体が生物由来原料基準に対応させるため、抗体GMP生産の実績が豊富なミルニャーバイオテック社に、抗体GMP生産の現状をヒアリング（秘密保持契約を締結）

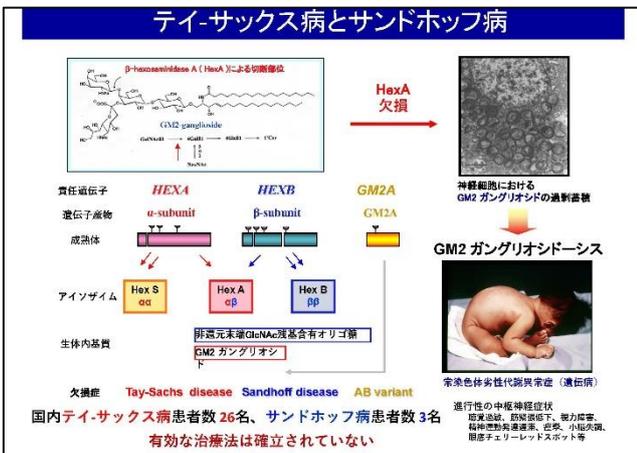


2017年度 革新的医療技術創出拠点プロジェクト (橋渡し研究戦略的推進プログラム・シーズB) 報告会

前臨床・臨床試験をふまえた、中枢神経症状を伴うライソゾーム病に対する遺伝子治療法開発
 (岡山大学拠点・B013)

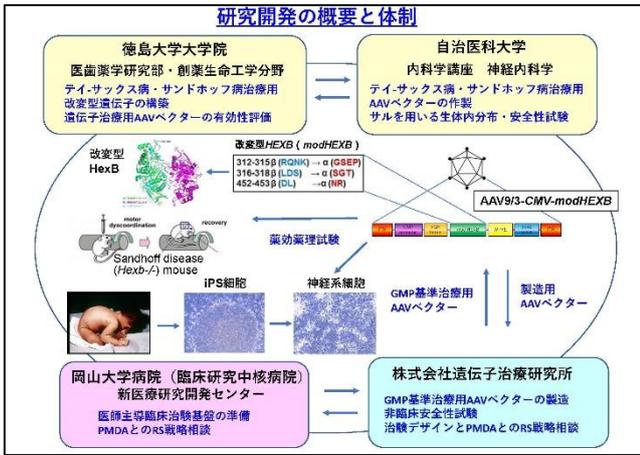
研究開発代表者 岡山大学病院 (臨床研究中核病院) 新医療研究開発センター 教授 神川 邦久 丹 浩伸 准教授 嵯峨山 和美

研究開発分担者 徳島大学大学院医薬学研究部 教授 伊藤 孝司 自治医科大学 医学部 教授 村松 慎一 株式会社遺伝子治療研究所 代表取締役社長 浅井 克仁



GM2蓄積症マウスへの改変型Hex β 遺伝子産物の脳室内投与の有効性

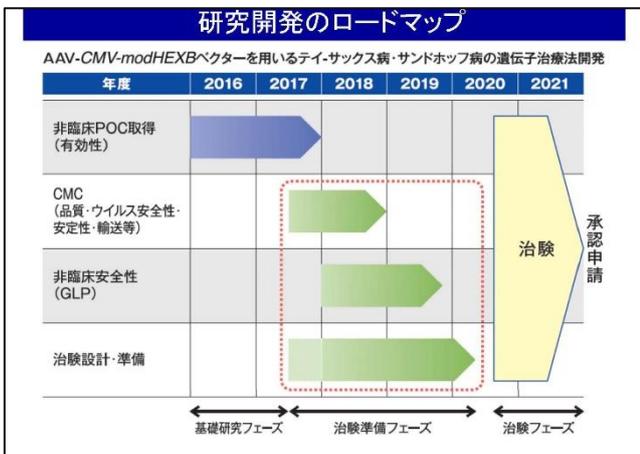
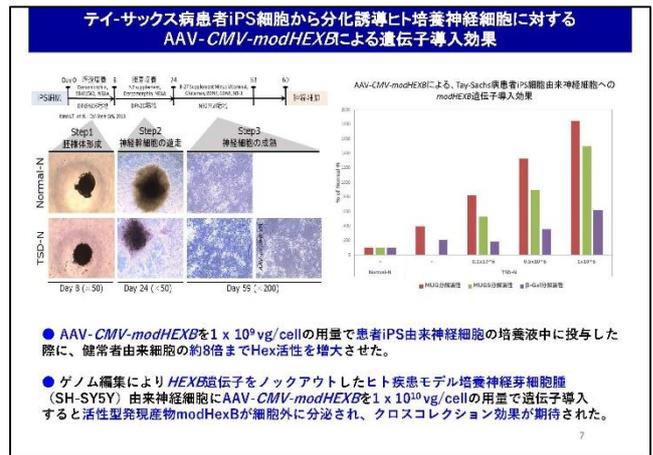
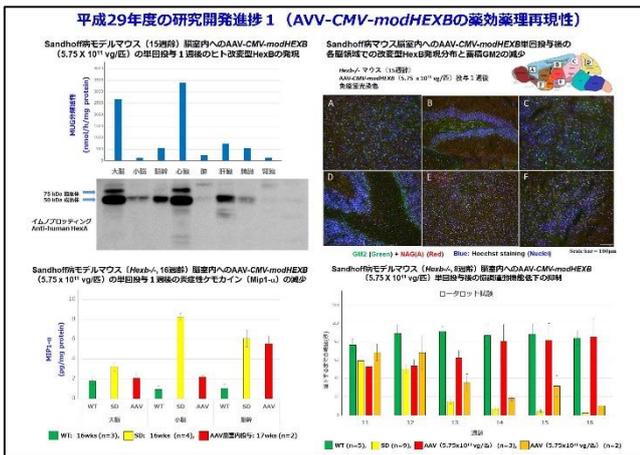
The diagram shows the effectiveness of modified Hex B gene products in GM2 storage disease mouse models. It includes a table of gene constructs: 312-315β (RGNK) → α (GSEP), 316-318β (LDS) → α (SGT), and 452-453β (DL) → α (NR). The diagram illustrates the reduction of brain GM2 and the extension of survival in SD (Sandhoff disease) mice.



遺伝子治療用 AAV-CMV-modHEXB の特長

AAV9/3-CMV-modHEXBベクターによる遺伝子治療の優位性・安全性

- AAV9/3ベクターによる *in vivo* 遺伝子治療の優位性と安全性
 1. 非病原性ウイルス由来ベクター
 2. Rep遺伝子・Cap遺伝子を欠失しているため、複製能はなく、安全
 3. 導入遺伝子は、ゲノムDNAに組み込まれず、エピソームに核内に存在する。
 4. 髄腔内投与により脳内神経細胞全般に導入可能(サル・ブタで確認済み)
 5. 静脈内投与により血液脳関門(BBB)通過して脳実質内に遺伝子導入可能
 5. 長期発現も検証済み(単回投与でサルで15年間効果が持続)
- AAV9/3-CMV-modHEXBを用いる遺伝子治療の優位性と安全性
 1. 神経系指向性をもち、ユビキタスなCMVプロモーターを利用するため全脳的(広範な)遺伝子導入と発現が可能
 2. 発現産物の改変型ヒトHexBは、細胞外にも分泌され、周囲の細胞に取り込まれ、治療効果(クロスコレクション効果)を示す。
 3. 目的酵素の発現量は、ベクター粒子の投与量で調節可能
 4. 髄腔内投与の場合は中和抗体の影響は軽微
 5. テイ-サックス病患者に対して、改変型ヒトHexBは免疫原性が低いと期待される。



内転型痙攣性発声障害に対する革新的医療機器と医療技術の実用化



讃岐 徹治

名古屋市立大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科 講師

■ プロフィール

- 1995年 愛媛大学医学部卒業 同耳鼻咽喉科へ入局
- 2001年 愛媛大学大学院医学研究科 卒業
- 2001年 愛媛大学医学部耳鼻咽喉科助手
- 2001年 ワシントン大学(セントルイス)耳鼻咽喉科頭頸部外科研究員
- 2003年 一色クリニック 京都ボイスサージセンター
- 2006年 熊本大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助手
- 2010年 同 講師
- 2017年 名古屋市立大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科 講師 現在に至る

【専門領域】 神経喉頭科学、音声障害、医療機器開発、頭蓋底手術

■ 講演概要

痙攣性発声障害は、喉頭に器質的異常や運動麻痺を認めない発声障害の一つで、発声時に内喉頭筋の不随意的、断続的な痙攣による発声障害をきたす疾患であり、国内外ともに内転型痙攣性発声障害に対する根本的な治療はない。チタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術 2 型は、発声時に不随意的、断続的に強く内喉頭筋が内転することで声門が過閉鎖し症状が発現することに着目し、発声時に声門が強く内転しても声帯が強く閉まらないように甲状軟骨を正中に切開し、両側甲状披裂筋の付着部を甲状軟骨ごと外側に広げて固定する手術術式であり、京都大学名誉教授一色信彦先生により報告された。

チタンブリッジは、世界に先駆けて開発された新規原理の医療機器で、本邦独自の医療技術である。本治療は、その有効性により患者の QOL 向上に寄与し、標準治療になりうるものと考え、2014 年より難治性疾患等克服研究事業でチタンブリッジの実用化に向けた研究「内転型痙攣性発声障害に対するチタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術 2 型の効果に関する研究」を開始した。チタンブリッジは、厚生労働省の先駆け審査制度指定品目医療機器第一号に 2016 年 2 月 10 日付けで指定を受け、翌年 12 月 15 日に先駆け指定品目の中ではじめて薬事承認された。また次年度診療報酬改定時に新規医療技術として収載される見込みでもある。

本講演では、新規医療機器並びに新規医療技術の実用化と普及に向けた取り組みについて紹介する。

■ 議事概要

皆さんおはようございます。名古屋市立大学で講師をしております讃岐と申します。9月末まで熊本大学にありまして、そこでやっておりました研究の内容について発表させていただきます。

まず、声を出す仕組みについて簡単にご説明します。声のもとになる原音は声帯つぐられ、ほぼ草笛が鳴るのと同じ原理で出ています。声が出なくなる病気というものを総称しまして音声障害といいます。原因は風邪などによる喉頭炎、ポリープ、がん、声帯に何らかのものができるもの。さらには、声帯に異常を認めない過緊張性発声障害や今回テーマとなる痙攣性発声障害などがあります。米国では、人口の3分の1が過去に音声障害を経験したという方がおられます。そのうち7%が過去1年以内に仕事を休んだ経験があるとわれています。

痙攣性発声障害というのは、原因がはっきりまだわかっていません。声帯や病巣に麻痺がないということ、さらに若年女性に多いという特徴があります。推定患者数は人口10万人当たり3.5人から7人と非常に少なく、音声治療や心理療法などが全く無効で、分類としては、内転型、外転型、混合型に分類されますが、このビデオに示すような声を内転型痙攣性発声障害といいます。このような疾患の総称の一部として希少難治疾患というものがあります。要件として4つ項目があり、治療法の未確立、生活面の長期にわたる支障というものがあります。

今回お越しいただいている田中さんのSDCP発声障害患者会のパンフレットに、いかに疾患が重篤かということが述べられています。そのうちの一部をご提示しますと、病名に辿り着くまでに10年以上かかるケースや精神的なものと誤解されたり、さらにはそれを元に学校でいじめにあったり仕事に就けなかったり、非常に生活に支障するような疾患です。診断や治療が非常に難しく、病院は全国でも限られた数しかありません。また痙攣性発声障害に有効とされていますボツリ

ヌストキシン注射も数十年前からされていますが、2,3ヶ月しか効果がなく継続した治療が必要だということ、保険がまだ適用がされていないため負担が大きいということがあります。このボツリヌストキシン注射は、ボトックス注射として美容等で一般的に行われています。どのような効果があるのかといいますと、痙攣する声帯を一過性に麻痺させることで声を出しやすくするという治療法です。薬の特徴では、効果が一過性、3ヶ月から4ヶ月に1回注射を続けなければいけないと、主要国ではまだ未承認という問題がありました。そこで私の師匠である京都大学名誉教授一色信彦が、この内転型痙攣性発声障害というのは、発声時に声帯がギュッと閉じてしまうので声が出ない、それであれば軟骨を広げてあげてあまり閉じなくすれば声が良くなるのではいかということに着目し、2001年に初めての症例を報告しました。

簡単な概略を紹介します。(音声)「局所麻酔下で行う甲状軟骨形成術2型では、甲状軟骨を正中で切開します。両側性の付着部を甲状軟骨ごと外側に広げてチタンブリッジを挿入し固定します。甲状軟骨の開大幅は、手術中患者さんに声を出してもらいながら、声の症状が消失する幅を確認します。開大幅を決定後、最適なチタンブリッジのサイズを選び装着します。手術中に患者さんの声をモニタリングするため、術後に声の詰まりや声の擦れが残ることを回避できます。チタンブリッジはナイロン糸によって固定します。チタンブリッジを装着することによって発声時の声門過閉鎖が永続的に防止され、痙攣が発生していても声帯が正常に振動するようになります。」実際の症例では、この方は31歳の女性で我々のところに来るまで11年かかっています。ということは、20歳代をすべてこの疾患で苦しんでいたということです。非常に苦しそうな声で発声されます。手術後劇的に症状は改善し、声帯も触っていませんし、神経も触っていませんので、通常の動作をして、このようなスムーズな発声を獲得できて

います。

実際にどのような症状を患者様が感じているか、これを声の自覚度評価ということで評価しました。Voice Handicap Index-10 というものを用いています。0 は全く障害がない、40 は非常に障害を感じるということで17 症例の臨床研究ですが、治療前の平均が 28.2、治療後 1 年で 4.9 まで改善するということが明らかとなりました。経時的な変化はどうか、さらに臨床研究をすすめ、術後 3 年まで経過を追っています。その 3 年以上経過したものの中には 9 年というものも含まれていますが、永続的な QOL の改善を得ることができることが明らかとなりました。内転型痙攣性発声障害の根治治療として、非常に有効であると認識しました。

さて、先程のビデオでも出ておりましたチタンブリッジとは何か、これも手術開発者であります一色信彦らによって開発されたものです。いろいろな経緯を基に開発された手術成功に不可欠な医療機器ですが、臨床研究という形でしか使用できていないというのが現状でした。チタンブリッジ自体は体内に埋め込むということで医療機器の分類ではクラスⅢ、高度医療管理機器ということで治験が必要となってきます。

チタンブリッジを作っている会社は、福井県鯖江市にある非常に小さな会社ですが、技術は非常に長けています。従業員十数名の中小企業です。こういった中でどのように開発していくか、クラスⅢで治験が必要、さらには安全性を裏付ける試験が必要となります。また、稀少難治疾患のため大企業がついてもらえないというような現状があり、自ら大型研究費の獲得と規制当局との折衝を行わなければなりません。医療機器の開発のプロセスでは、実際のチタンブリッジができたのは、この現場のニーズによってできたものですが、ここから治験を走らせ、企業をみつけて承認申請を行い、承認されて最終的には保険収載ということになります。どのように私に対応すればよいかということですが、今は RS 戦略相談に変わりましたが、薬事戦略相談というところに赴き革新的な医薬品・医療機器の創出に向け

て様々なアドバイスをいただくことができました。そういった元の結果で、厚労省や AMED の研究費をいただくことができ、医師主導治験を走らせることができました。

治験実施体制を簡単にご提示します。私が所属していました熊本大学では、ARO の機構が全くありませんでしたので、CRO に協力を仰ぎ医師主導治験の体制を整えました。チタンブリッジ自体が開発されたのは 2002 年、PMDA の戦略相談に赴いたのが 2013 年、医師主導治験に辿り着いたのがその 2 年後です。治験実施計画の一部をご提示します。登録症例は 21 例、北海道大学、横浜市立大学、京都大学、熊本大学の 4 施設で行いました。主要評価項目は術後 3 ヶ月の VHI-10 を用いました。最も良かったことは、その中で先駆け審査制度に指定されたことです。国家戦略のひとつとなりました。今回多施設で治験を実施しましたが、有効性は有意性をもって改善をし、安全性については、手術ですので有害事象が現れましたが、術後一過性に見られて数日以内に消失するという結果となりました。治験のタイムラインでは、キックオフをしたのが 2015 年、非臨床試験も行いました。多施設共同医師主導治験を実施し、先駆けに指定を受け、総括報告書を作り薬事承認申請を行ったのが今年の 6 月です。優先審査のもとに審査のもと昨年 12 月 15 日に先駆け審査制度に指定された品目で、初めて薬事承認を受けることができました。実際の薬事承認はここまでとなります。

続きまして、新規医療技術について、少しだけ紹介します。医療機器の薬事承認と保険収載というものは全く異なるものです。保険収載の手続きは、関連する学会が外保連等に登録、申請を行い、それを基に厚労省で審査を受けるというものです。医療技術評価のためには、医療技術評価提案書というものを作成する必要があります。主要評価項目として、有効性、安全性、技術の熟達度、普及率等があります。それを仕上げないといけません。診療報酬改定は、2 年に 1 度であ

ります。薬事承認後では遅すぎるという現実がありました。そこで治験開始以前から学会と協力し、さらに先駆けに指定されたことで、強力に後押ししていただけたという約束を取り付けることができました。その結果、昨年の3月日本耳鼻咽喉科学会から医療技術評価提案書を提出することができました。

さらに関連する学会とガイドラインを作成しました。これは手術の適用基準、実施時の基準、さらに標準の手術の概要をまとめたものになります。保険収載までの学会の連携を提示します。治験が始まったのは2015年です。その時期に正式に学会と連携を開始しました。最終的に来年度の診療報酬改定で、この技術、甲状軟骨固定用器具チタンブリッジを用いたものということで新規医療技術が保険収載される運びとなりました。

開発のタイムラインでは、上段が治験のタイムラインですが、医療技術に関しては、学会との連携を早期に行い、1年以上かけて医療技術評価提案書を作成し、外保連から中医協に提出しています。チタンブリッジが開発されて2002年、十数年経っていますが、私が立ち上がってから5年で早いか遅いかわかりませんが、真の社会実装というところまでこぎつけることができました。

成果としては、アカデミア、患者会、学会、企業、行政との連携、さらには先駆け審査制度によって早期の薬事承認、薬事承認と同時に医療技術の保険収載が見えてきたということがあります。今後の課題として、疾患克服に向けて研究課題がありますので、今後これを推し進めていく所存です。以上、多数の先生方、患者会、学会、厚労省、AMED等にご支援をいただき、このような成果を得ることができました。この場を借りて陳謝申し上げます。ありがとうございました。以上でございます。

1

平成29年度革新的医療技術創出プロジェクト
「アカデミア発シーズの実用化と関係者の連携」
2018年3月6日

NC

内転型痙攣性発声障害に対する革新的医療機器と医療技術の実用化

讃岐 徹治

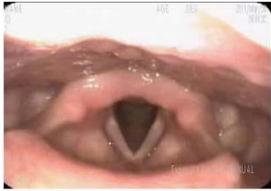
名古屋医科大学
NAGOYA CITY UNIVERSITY

2

NC

声を出すしくみ

- 声のもとになる“原音”は「声帯」でつくられます。声を出す時は、左右の声帯で細いすき間をつくり、息の力で声帯を振わせませす。
- 草笛が鳴るのと同じ原理。



NAGOYA CITY UNIVERSITY

3

音声障害

NC

- 原因**
 - 感冒などの急性喉頭炎、声帯ポリープ、喉頭腫瘍など声帯に何かかができるもの
 - 声帯に異常を認めない過緊張性発声障害、痙攣性発声障害など
- 疫学**
 - アメリカでは人口の3分の1が過去に音声障害を経験。
 - 約7%が音声障害のために過去1年以内に仕事を休んだ経験。
Schwartz SR, et al. Otolaryngol Head Neck Surg. 2009
 - Roy N, et al. Laryngoscope. 2005
 - 本邦では教師における音声障害の自覚頻度は8.5~54%と報告
庄野ら, 音声言語医学 2009

NAGOYA CITY UNIVERSITY

4

痙攣性発声障害 (Spasmodic Dysphonia)

NC

- ✓ 原因不明 (喉頭ジストニア)
- ✓ 声帯に病巣、麻痺が無い
- ✓ 若年者、女性に多い
- ✓ 推定患者数:人口10万人あたり3.5~7人(疫学 2016年 17, 2016)
- ✓ 音声治療、心理療法が無効
- ✓ 内転、外転、混合型に分類される
 - (内転型が約93%)

稀少難治疾患

1. 稀少性「概ね国内患者数5万人未満」
2. 原因不明
3. 治療法未確立
4. 生活面の長期にわたる支障

内転型

26歳女性
主訴: 声が詰まる

NAGOYA CITY UNIVERSITY

5

疾患の重篤性

NC

- 医師にもほとんど知られていないため、病名に辿り着くまでに10年以上かかるケースもあります。
- 症状に波があり、正常に発声できる時もあるため「精神的なもの」と誤解されがちです。
- 学校でいじめの原因になることがあります。また患者の多くが人間関係、就職活動、仕事に困難を覚えています。
- 診断、治療のできる病院は全国に限られた数しかありません。
- きれいな発声障害に有効とされるボツリヌストキシン注射は効果が平均2~3か月しか持続しないため、定期的な接種を必要とします。しかし保険適用外の医療のため医療費の負担は多大です。

一般社団法人SDCP発声障害患者会のパンフレットから

NAGOYA CITY UNIVERSITY

6

ボツリヌストキシン注射

NC



NAGOYA CITY UNIVERSITY

7

ボツリヌストキシン注射

痙攣する声帯筋を一過性に麻痺させる治療

- 皮膚切開がいらない
- 効果は一過性 (3ヶ月毎反復した注射が必要)
- 一過性の嚔声、嚥下障害などがおこる
- 主要国では未承認 (米国・欧州・日本)
- 医師主導治験実施

内転型

8

外科手術：甲状軟骨形成術2型

Thyroplasty for Adductor Spasmodic Dysphonia: Further Experiences

Nobuhiko Inohaki, MD, Tomoyuki Hagi, MD, Yukiko Yamamoto, MD, Hanso F. Mahieu, MD

Laryngoscope 2007

声門の過閉鎖の防止

本邦で開発された音声改善手術

9

チタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術2型

内転型痙攣性発声障害

10

手術症例

症状発症から治療までの期間：11年

AdSD

31F

Pre-Op

11

声の自覚度

患者さん自身が自分の音声障がいを感じているかを40点評価

Voice Handicap Index-10 Scores (0-40点) N=17 2019.4, 2020.10.10

質問事項	手術前	術後1年
自分の声は人に聞こえづらいと思う	3.3	0.9
うるさい場所だと何を言っているのかわかりづらい	3.1	1.0
声のせいで家庭生活や付き合いがうまくいかない	1.7	0.2
声のせいで会話に参加しづらい	3.2	0.5
声のせいで友人が減ってしまった	1.8	0.2
がんばらないと声が出せない	3.4	0.5
声を出してみても良い声ができるかどうか不安である	3.6	0.6
声のせいで緊張している	3.3	0.5
声のせいで自分を聴覚者のように感じる	2.6	0.2
人から「あなたの声どうしたの？」と聞かれる	3.8	0.2
平均合計(標準偏差)	28.2	4.9

0: 全く感がない, 1: あまり感がない, 2: 時々感じる, 3: 良く感じる, 4: 常に感じている

12

声の自覚度の術後経時変化

永続的なQOLの改善

経時	症例数
術前	31
1ヶ月	29
3ヶ月	29
6ヶ月	28
12ヶ月	20
18ヶ月	20
2年	17
3年以上	17

Sasaki T & Yamoto E. Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2017

13

内転型痙攣性発声障害の症状根治

↓

チタンブリッジを用いた 甲状軟骨形成術2型

- 永続的効果
- 嚥声を伴わない音声改善
- 手術侵襲は少ない（局所麻酔による皮膚切開）

14

チタンブリッジ

Type 2 Thyroplasty for Spasmodic Dysphonia: Fixation Using a Titanium Bridge

手術成功に不可欠な医療機器

未承認医療機器を臨床研究として利用

15

医療機器の分類と規制

国際分類	クラスI	クラスII	クラスIII	クラスIV
不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが極めて低いと考えられるもの	不具合が生じた場合でも、人体へのリスクが比較的低いと考えられるもの	不具合が生じた場合、人体へのリスクが比較的高いと考えられるもの	患者への侵襲性が高く、不具合が生じた場合、生命の危険に直結する危険があるもの	
具 体 例	(例) 外科用縫針、縫線、縫針小袋（スピンチカゴ）、大腸吻合器、整形外科用器具	(例) MRI装置、電子内視鏡、消化器用内視鏡、超音波診断装置、歯科用器具	(例) 透析器、人工心、人工呼吸器	(例) ペースメーカー、ステントグラフト
基本 の分類	一般医療機器	管理医療機器	高度管理医療機器	
規制	届出	第三者認証	大臣承認（PMDAで審査）	治験が必要

16

チタンブリッジ製作所 福井県の町工場

従業員数十名の中小企業

17

チタンブリッジ開発の背景

- 高度管理医療機器（クラスIII）
- 新規医療機器薬事承認＝治験が必要
- 機器の安全性を裏付ける試験が必要
- 稀少難治疾患＝企業治験が成り立たない

自ら大型研究費獲得と規制当局との折衝を行わなければならない！

18

医療機器開発プロセス

医薬品医療機器総合機構のRS戦略相談

日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出に向け、有望なシーズを持つ大学・研究機関、ベンチャー企業を対象として、開発初期から必要な品質・非臨床試験及び治験に関する指導・助言を実施

平成23年7月1日より開始

チタンブリッジの薬事承認を目的に 多施設共同医師主導治験

参加施設：熊本大学・北海道大学・横浜市立大学・京都大学
 治験調整医師：巖崎雅治
 治験責任医師：折尾伸彦、横谷一郎、畠山博充、舘崎徹治、湯本英二、本間明宏
 治験期間：2015年7月27日～2017年3月29日

- 内転型痙攣性発声障害患者に対するチタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術2型の有効性及び安全性を検討し、チタンブリッジを新規医療機器として薬事承認申請することを目的に実施。

平成26年度厚生労働科学研究費補助事業（難治性疾患薬用化研究事業）
 平成27～28年度日本医歯薬科研費補助研究費（難治性疾患薬用化研究事業）

治験実施体制

⇒自ら治験を実施する者の業務及び責任が膨大

主導が可能な
地方大学で
医師主導治験

承認申請 → PMDA

治験機器製造
 (株) 石川製作所 製造業
 ノーベルファーマ(株) 製造販売業・QMS体制構築

治験調整医師
 治験調整事務局
 熊本大学
 岡山大学
 自治医科大学
 九州大学
 鹿児島大学
 熊本大学

PM
 DM
 統計解析
 監査
 モニタリング
 システム監査
 WEBフォルダー
 臨床研究情報センター
 臨床研究情報センター
 シミック
 EPI
 EPS
 ベル・メディカル

音響分析委員会 東京大学
 手術指導：一色俊彦・田原正博

北海道大学
 熊本大学
 京都大学
 横浜市立大学

医療機器開発プロセス

現場のニーズ

開発の進捗は透明現場

承認申請

薬事承認

保険適用へ

2002年 チタンブリッジ開発

2013年 PMDA戦略相談

2014年 難治性疾患薬用化研究事業

2015年 医師主導治験
非臨床試験

医療機器の特長は改良の繰り返し

治験実施計画

- 登録症例数：21例
- 治験実施予定期間：治験届受理日の30日後より24ヶ月
 2015年7月27日開始
- 追跡調査期間：手術後12ヶ月
- 治験方法
 - 非盲検、単群多施設共同臨床試験
 北大、横浜市大、京大、熊本
- 治療機器、使用方法
 - チタンブリッジ
 - 局所麻酔下に手術中に症状が改善するサイズのチタンブリッジ2個を使用した甲状軟骨形成術2型を行う。

治験実施計画の概略

主要評価項目
 - VHI-10 (合計)

副次評価項目
 - VHI (合計, サブスケール)、発声機能検査 (MPT, MFR, レシオ, 声門下圧)
 - 音響分析評価 (Jitter, Shimmer, HNR, SDF0, DVB)
 • 中央評価：東京大学

安全性
 - 有害事象、不具合の発生頻度
 - 喉頭内視鏡、創部の状態、頸部エコー

判定時期
 - 手術前、手術1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後
 - 主要評価判定時期 **手術後3ヶ月** (治験中に薬事承認申請)

25

医療機器の先駆け審査制度

革新的医療機器を日本で早期に実現すべく、世界に先駆けて開発され、**著明な有効性が見込まれる医療機器**を指定。各種支援による**早期の実用化**(通常の半分の6ヶ月間で承認)を目指す。

- 以下、**開発段階の品目**を先駆け審査指定制度の対象として**指定**(平成28年2月10日)

No.	品目	予定される性能・効果	備考
1	チタンブリッジ (チタン製の矯正型プレート)	内転型疼痛性発声障害(発声時に声帯が過剰に閉鎖することで声に障害)	「アカデミア発声障害」(京大一名名義教授、臨床試験は熊本大学(国枝講師を中心に実施)) 優れた技術を有する地方の中小企業(若手製作所、播磨県)が製造 厚生省のAMED研究費支援あり。

国家戦略の一つに指定!

26

有効性と安全性評価

- 有効性評価
 - VHI-10合計点数の術後13週に於けるベースラインからの調整平均の差は-18.9であり、合計点数は-10を下回って推移し大きく改善した。
- 安全性評価
 - 有害事象は19例41件(発生率90.5%)で認められ、最も多く観察された事象は処置による疼痛17例であった。
 - いずれの症例においても軽度で、術後一過性にみられ数日以内に消失した。

27

治験スケジュール

2016年3月25日	最終症例の手術完了
2016年6月	術後13週の有効性・安全性データが揃う
2016年9月	データ固定
2016年10月	統計解析報告書
2016年11月	総括報告書
2016年12月	承認申請資料(添付資料)として総括報告書をノーベルファーマ社へ提出
2017年3月	最終症例の経過観察終了
2017年6月	薬事承認申請
2017年7月	治験終了届
2017年9月	治験評議事務局の閉局

28

開発のタイムライン

チタンブリッジ

29

厚生労働省
先駆け審査指定制度の対象品目を初めて承認しました

30

新規医療技術の保険診療化 (チタンブリッジを用いた新規術式)

31



32

医療保険制度への組み込み (保険適応)

医療技術評価提案書 (新規技術料の算定)

- 主な評価項目
 - 有効性
 - 学会のガイドライン (診断ガイドライン、手術適応ガイドライン)
 - 安全性
 - 技術の成熟度
 - 学会等における位置づけ
 - 難易度 (術式の統一化、術者の基準)
 - 施設基準
 - 倫理的・社会的妥当性
 - 普及性
 - 効率性

診療報酬改定は2年に1回
薬事承認後では遅すぎる!!!

33

日本耳鼻咽喉科学会

委員会からのお知らせ

先端研究委員会からのお知らせ

手術手技の保険収載をサポート

- ▶ 診断ガイドライン
- ▶ 手術適応・施設基準
- ▶ 手術手技の統一化

34

医療技術評価提案書

2017年3月
日耳鼻咽喉科医療委員会から外保連へ提出

「聴覚形成術(チタンブリッジを用いた)」について

35

甲状腺骨形成術2型におけるチタンブリッジの使用マニュアル

日本耳鼻咽喉科学会

日本耳鼻咽喉科学会理事会
2017年7月31日承認

ガイドライン・マニュアル等

甲状腺骨形成術2型におけるチタンブリッジの使用マニュアル

「手術適応基準」「実施医基準」を明確に示し、「標準手技概要」を習得し、対象者がチタンブリッジを適正に使用する基準を設けた上で、内転型聴覚性発声障害患者が適切な治療を受けることができる医療環境を整備し、最終的には聴覚性発声障害患者のQOL向上に貢献することである。

36

保険収載までの学会連携

2015年6月	日本耳鼻咽喉科学会先端研究委員会
2017年3月	外保連試案提出
2017年7月	チタンブリッジの使用マニュアル承認
2017年8月	外保連ヒアリング
2017年10月	マニュアル・手術講習会 日耳鼻承認
2017年12月	チタンブリッジ承認

K400-3として新規登録

- K400 喉頭形成術
 - K400-1 人工形成材料挿置術、軟骨片挿置術
18,750点
 - K400-2 筋弁転位術、軟骨転位術、軟骨除去術
28,510点
 - K400-3 甲状軟骨固定用器具を用いたもの**
34,840点

2018年度診療報酬改定、答申内容より

開発のタイムライン

革新的医療機器と医療技術の実用化プロセス

成果と今後の課題

成果

- 医師主導治験による革新的医療機器の早期薬事承認
 - 関係者の密な連携 (アカデミア・患者会・学会・企業・行政)
 - 先駆け審査指定制度
- 医療機器承認と同時に新規医療技術の保険収載
 - アカデミア・学会の連携と戦略

今後の課題

- 炎症性発声障害の克服を目指して
 - 疾患レジストリ開発
 - 病態解明研究
 - 革新的医療技術の国際展開

謝辞

敬称略

- 手術・チタンブリッジ開発者：一色信彦 京都大学名誉教授
- チタンブリッジ開発者：山木一郎 山木歯科医院
- 臨床研究情報センター：福島雅典、西村勉
- 熊本大学：瀧本典二、泉家元、兒玉成博、幾野多崇了、高木深部、清水亜弥
- 北海道大学：清口兼司、本間彰宏、柳田早織
- 横浜国立大学：新沼伸彦、高山博充、佐野大祐、平塚欣大、生井友紀子
- 東京大学：二階健吾
- 京都大学：橋谷一郎、大森孝一、岸本聡、角 栄里子 (臨床研究総合センター)
- 愛媛大学：羽原晋人、戸田中央病院：中村一博
- 京都府立医科大学：竹中洋、平野滋
- 小松病院：田沼正博、大塚和彦
- ひろしば耳鼻咽喉科：廣芝新也
- SDCP発声障害患者会の皆さん
- 日本耳鼻咽喉科学会、日本喉頭科学会
- 株式会社若占製作所：若占修二、武畑博之、ノーベルファーマ株式会社

【研究資金】

- ① 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等実用化研究事業 (H26-委託(医)ー 前-008)
- ② 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 H27-28

医療材料の保険収載への道

竹中 洋

京都府立医科大学 学長



■ プロフィール

H.10.4.1～H.14.10.30	大阪医科大学附属病院薬剤部長
H.12.4.1～H.16.3.31	大阪医科大学治験センター長
H.12.4.1～H.16.3.31	大阪医科大学附属病院副院長
H.14.11.1～H.19.3.31	大阪医科大学物流センター長
H.16.4.1～H.20.3.31	大阪医科大学附属病院病院長
H.21.6.1～H.27.5.31	大阪医科大学学長
H.27.9.1～H.29.3.31	一般社団法人医学医療システム研究室代表理事
H.29.4.1～	京都府立医科大学学長

■ 講演概要

一般に、医療機器や検査機器あるいは医療材料の臨床への導入は、大きな課題を抱えています。そもそもこれらは、Needs があることが出発点で、その次に PMDA などと相談しながら、臨床研究を計画し、薬事法上の審査を受けることで「医療」に用いることができます。しかし、我国の医療提供体制では保険診療で用いることができる Step に持ち込まなければ、真に成果を社会還元したとは言えません。簡単に言えば、何を測定する「検査」か？、どの技術(手術や処置)に用いる材料か？が、極めて重要な要素と考えられます。

具体的には、医療材料の必要性の客観的評価は、往々にして専門学会での担当と考えられます。一方、専門学会では学術的意見の違いや、同意形成が整わず、またそれを公知していくシステムが整っていません。発明者の熱意は必要ですが、医療システムで取り纏めをするマネジメントが不可欠です。次に、専門学会での意見集約が整っても、医療技術評価の俎上に載せることが必要です。ここでは、外保連や内保連などの技術評価を受審しておくことが肝要です。

内喉頭筋癒着の手術に用いるチタンプレートを例に、具体的にこれらの必要な手続きを、最短で Clear してきたかをご説明して、皆様のご意見をお聞きしたいと考えます。

■ 議事概要

おはようございます。医療材料の保険収載への道ということでお話しさせていただきます。若干スライドと資料が変わっています。ご承知おきください。

こちらの資料、“先駆け審査指定制度の対象品目を初めて承認しました”というのが出ています。私もこれを見たとき大変興奮しました。ようやく自分が参加したことがこのようになったんだと思って、大変嬉しく思いました。

ここに至るまでの経緯の中で私が少し参加したことについて紹介します。総合的に、学会、保険診療、外保連という立場から支援をどういうふうにしたかということです。実は私自身は今回の診療報酬改定が耳鼻科で理事として過去 5 回、今回は顧問として、全部で 6 回診療報酬改定に携わっています。それから先程讃岐先生がお話しされた先端委員会というのも当時は委員長をしていました。保健委員の委員長もしくは理事と、そういった職をやっていたときにこういったお話が日本耳鼻咽喉科学会に入ってきました。もう少し前から問題を抱えていたということになります。

本日は医療材料開発の課題と現場、とくに学会や外保連の現場がどのように動いていくかということについてお話しします。最初に讃岐先生からお話を伺ったときに、準備がどれくらい必要であるか、外保連へ提出する技術評価資料、音声評価の普遍性の保障、誰がこの手術を評価するのか、一定の評価ができるのか、医師の主観的評価だけではだめではないか、術者を固定すること、手術の付加価値の創造をしませんかということをお伝えしました。この手術技術の良さは手術している最中に患者さん自身に音声が悪くなったことをわかっただけです。しかし医師の主観と患者の主観だけでは説明はできないので、音声をしっかりと、音声が悪くなったことを記録に残し、術中検査をしなければだめですということです。また、讃岐先生が尊敬されている一色先生、レジェンドの名前はいいですねとお伝えしました。この病気にこのような目的でこのような手術

をするというストーリー性の方が大事なことです。もちろん、一色先生は私自身も 40 年ほど前に手術を教わった記憶があります。しかし、今の術式は患者さんのためにこれとこれとこれがあればこういうことができるということがわかるような術式にしませんか。それからガイドラインの制定と評価、これは必ず所属する学会からしっかり受けましょう。そのようなことをお願いしました。私の方は、保険医療委員会でいろいろな活動をしながら、K400 に 3 を起こしますということでチタンブリッジを用いる喉頭形成術というのを外保連に出すとまとめをしました。人工材料を入れるものと、自分の筋肉や軟骨を使って緊張を解いたり声帯の可動性を良くしたりする手術、仮称にどういうものを置くのかということについていろいろな名前を考えましたが、チタンブリッジを用いることが一番良いのではないかとということになりました。

どのような技術であるかわかりやすく説明する書式があります。基本となる術式は、チタンブリッジの挿入です。チタンブリッジのサイズを選択して、音声機能評価、音響分析評価、自覚度評価をします。患者さんは手術前に入られて出てこられたときに自分の声が悪くなっていて、それが検査として証明されているということが一番のポイントであると考えます。

技術度区分は、D 又は E としました。E というのは、日本で 10 名くらいの人しかできないというのが外保連のひとつの案の元になっています。D は耳鼻科で大体経験年数 10 年程度の人がする手術。どちらでいくのか。また外科医師は 3 名、検査のためにも必要となります。協力看護師は 2 名、そういったことを決めて手術時間 3 時間というのが外保連に出すときの資料となります。問題なのは、チタンブリッジを特定保険医療材料として新規に保険収載をすることです。術式と新規材料にするという保険収載が、セットになった事業です。E と D では保険点数がどれほど違うのか。1 回の手術をすると 890,430 円。こういうものが実際には診療報酬上は D で通って 340,800 円くらい。ここの理論値、

545,580 円と 340,800 円というのは、外保連試案では、実際に償還される技術料は 3 分の 1、33%~35%ぐらいです。これは極めて償還率の高い医療技術として承認されたと考えられます。

この事業の前に、日本医耳鼻咽喉科学会は何をしていたかといいますと、実は厚生労働省の難治性疾患等政策研究事業で、兵頭先生により痙攣性発声障害の診断基準および重症度分類の策定に関する研究の審査員をしていました。当時、喉頭科学というのは大変地味で新しい技術が入ってきていません。また、難治性疾患等政策研究事業にも、関東の 2,3 の大学が参加するだけで、地方の国立大学には全く道が開かれていませんでした。ここに、研究費が落ちるようにしないかと当時の日本耳鼻咽喉科学会は考えました。結果的には、この後 SDCP の田中さんがお話をされますが、この友の会があり、その評価で研究費を獲得することができるのではないかと頑張った記憶があります。これが平成 25 年度から 28 年度まで続行することができた、讃岐先生の新しい研究に関わる大きな力だったと思います。

ところで、専門学会の支援というのをどのように考えるかということですが、先端委員会で聞き取りをして、臨床研究の進捗状況と保険医療委員会と外保連の調整及び総会シンポジウム演題指定、ここまでする日本耳鼻咽喉科学会側の顔としてやるわけです。これをうまく動かすことによって日本耳鼻咽喉科学会側の中でレジェンドではなく新人が出てきてメジャーリーグプレイヤーになれるという、ひとつの形を作らなければなりません。耳鼻科そのものは、チタンプレートは扱い慣れています。私自身も顔面の外傷等専門にしており、使い慣れているものです。ニーズ調査は、患者会が存在しています。外保連の新規医療材料・機器を用いた技術の評価をいかに促進させるかということです。そこは外保連の監事をしていましたので、日向になり動いたつもりです。結果的には、外保連にチタンブリッジを用いた喉頭形成術、外保連手術試案で申請は E でしま

したが、10 人しかできない手術ではないということでした。日本耳鼻咽喉科学会は要望項目で第 1 位に上げています。外保連の運営委員会審議決定事項も統一されました。少しご参考までにおさえておいていただきたいと思いますが、先進医療、あるいは AMED 関連事業で、手術に用いる医療機器や医療材料が薬事承認以前であっても、採用されるという相応の理由があれば当該技術の技術度は認定するという事は、極めて大きなことです。診療報酬改定が 1 月ほど前倒してくる、薬事の審査はそのままであるとすると、タイミングとしては、技術認定される時期に実は薬事法を通過していないということが起こります。そこをどのように埋めるかということも踏まえて今後は外保連側にもいろいろな問題があります。開発される方にも、厚生労働省にも、期日設定の調整が大きな課題になるのではないかと考えます。次は保険収載された材料・機器の問題点になりますが、省略させていただきます。

技術料などの考え方になりますが、保険区分として、手術は手術料で取ります。相談先は基盤学会から外保連へ。処置は処置料となります。相談先は基盤学会から外保連で、外保連が内保連の分も一部代行しております。検査は生体／検体判断料で、これも基盤学会の取り扱いで、内保連／外保連が保険収載への問題を管理しております。指導管理料は疾患毎に異なります。これもそういった上位の保険診療に関わる委員会、連合が決定権を持っていると考えていただきたいです。よって、基盤学会と書いてあります専門学会とのコミュニケーションが極めて重要になります。

違う意味での保険収載における課題を少し述べておきたいと思います。研究者がイメージしている医療材料や機器が、疾患や病態を正しく反映しているのか、単に自己の興味があるものではないのか、大きなニーズがあるのかということが重要です。非劣性の証明は今後学会も受けていかないと思います。コストパフォーマンスが本当に良いのか。我が国のニーズを他国に当てはめることができるのか。耳鼻咽喉科も人口減少

の時代、今後は日本の技術を世界に持っていくことが大変重要なことだと思っています。無理筋がないか、オーソライズされているのではないかというのは、無駄な努力をすることになると思います。また、汎用性と希少疾患は協力医療施設の広がりがあり、学会が常に協力医療機関を多く掴んでこの技術が広がるように支援していくということが非常に重要なところだと思います。どうぞご清聴ありがとうございました。

1

**医療材料の保険収載への道
技術料などの考え方**
 京都府立医科大学学長
 竹中洋

2

先駆け審査指定制度の対象品目を初めて承認しました

平成29年12月15日付けで先駆け審査指定制度(別紙1参照)の対象品目として初めて、下記の医療機器を承認しましたのでお知らせします。
 本品は、平成28年2月10日に本制度の対象品目として指定されたものです。
 本品は平成29年6月30日に承認申請され、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)の優先審査(審査期間6か月)を経て、平成29年12月6日開催の薬事・食品衛生審議会 医療機器・体外診断薬部会において承認が了承されました。

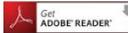
④
 【販売名】 チタンブリッジ(別紙2参照)
 【申請者】 ノーベルファーマ株式会社

⑤
 【申請日】 平成29年6月30日

⑥
 【品目概要】 本品は、発声時に声門が過剰に閉鎖することで声に障害の出る内転型痙攣性発声障害において、その閉鎖を防止する手術法(甲状軟骨形成術2型)で用いられるチタン製の鎌番型プレートである。京都大学・一色信彦名誉教授のシーズを元に、世界に先駆け、複数の国内大学と共同でノーベルファーマ株式会社(東京都中央区)が開発・製品化したものである。また、本品は株式会社若吉製作所(福井県鯖江市)により製造される。

・別紙1 先駆け審査指定制度(PDF:600KB)
 ・別紙2 チタンブリッジ(PDF:677KB)

平成29年12月15日
 【照会先】
 医薬・生活衛生局医療機器審査管理課
 課長 中井 清人 (2911)
 先進医療機器審査調整官 藤野 純太 (4214)
 (代表電話) 03-5253-1111



3

AMED事業への関わり
**総合的(学会・保険診療・外保連)な
立場からの支援**

4

先駆け—讃岐プロジェクトの流れ

- ・ 讃岐プロジェクトの概要
- ・ 現在の進捗状況:平成30年2月
- ・ 先駆的研究の存在
- ・ 医療材料開発の課題
- ・ 現場のコメント

5

TRI(PM・DM)で求めた作業・資料など

<p>平成27年6月のmeeting</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 外保連提出への技術評価資料 ・ 音声評価の普遍性保障 ・ 術者の固定 ・ 手術の付加価値の創造 ・ 固有名詞からの離脱 ・ ガイドラインの制定と評価 ・ 手術適応の指針又はガイドライン作成と評価 	<p>平成29年1月30日現在</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ○ ・ 評価者の固定 ・ 各施設で固定 ・ 術中検査とダミー制作 ・ 変法などは使わない ・ ○ ・ △→○(6月13日現在)
--	---

6

**K4003
喉頭形成術(チタンブリッジを用いるもの)**
 日本耳鼻咽喉科学会保険医療委員会
 合意事項(30年度診療報酬改訂)

7

K400 3 として新規登録

- K 400 喉頭形成術
 - K400 1 人工形成材料挿置術、軟骨片挿置術 18,750点
 - K400 2 筋弁転位術、軟骨転位術、軟骨除去術 28,510点
 - K400 3 ●●●●仮称(素案)●●●● 新規保険収載

仮称案(素案)

「チタンブリッジを用いるもの」
 「甲状軟骨閉鎖防止術(チタンブリッジ挿入固定術を含む)」
 「甲状軟骨開大術(チタンブリッジ挿入固定術を含む)」

8

K400 3 喉頭形成術(チタンブリッジを用いるもの)

基本となる術式	手術中のモニタリング	チタンブリッジ
チタンブリッジの挿入	チタンブリッジのサイズ選択のための評価 ・音声機能評価 ・音響分析評価 ・自覚度評価	喉頭内視鏡での確認 ・正中切開 ・内腔への露出の有無 ・気道と創部の交通の有無
技術度区分	D 又は E	
外科医師	3名	
協力看護師	2名	
協力技師(言語聴覚士) 手術中のモニタリングを行う	1名	
手術時間 チタンブリッジの挿入 チタンブリッジのサイズ選択のための評価 喉頭内視鏡での確認	3時間	

特定保険医療材料として、新規保険収載

9

技術度区分E/Dの場合

■必要項目の抽出版

第3種 試案ID	試案 手術名	診療報酬 コード	技術 度	外科 医師 数	協力 看護 士 数	協力 技師 数	手術 時間	人件費 合計(円)	診療報酬額 (円) (加算除く)	②特定保険 医療材料 価格(円)
新規 収載	喉頭形成術(チタンブリッジを用いるもの)	K400 3	E D	3	2	1	3	890,430 545,580	新規収載	区分Cにて 新規収載

(詳細内容)

第3種 試案の	試案 手術名	診療報酬 コード	技術 度	外科 医師 数	協力 看護 士 数	協力 技師 数	手術 時間	人件費 合計(円)	診療報酬額 (円) (加算除く)	外保連 手術料	基本の小 児名	①基本 小児 手術(円)	②特定保険 医療材料 価格(円)
新規 収載	喉頭形成術(チタンブリッジを用いるもの)	K400 3	E D	3	2	1	3	890,430 545,580	新規収載	17,910 21,300	外科基本	29,050	区分Cにて 新規収載

10

先駆的継続的研究の重要性

- 難治性疾患等政策研究事業

兵頭政光国立大学法人高知大学 教授

痙攣性発声障害の診断基準および重症度分類の策定に関する研究

H25年度から28年度まで継続的事業となっている

11

Spasmodic Dysponia(SD)

- 友の会がある。SDCP SD Cheering party
- 5年前から活動、3,000人強の会員
- ボツリヌス菌トキシソイドの臨床研究に協力
- チタンプレートにも協力
- 第6回の集団会を開催

12

専門学会の支援

- 日本耳鼻咽喉科学会先端委員会で聞き取り臨床研究の進捗状況と保険医療委員会と外保連の調整及び総会シンポジウム演題指定
- チタンプレートは既存の医療材料
顔面外傷等でチタンプレで取り扱いに慣れている
- ニーズ調査
患者会(SDCP)の存在
- 外保連の新規医療材料・機器を用いた技術の評価の促進

平成30年度診療報酬改訂 外保連新規技術

- ・ **チタンプレートを用いた喉頭形成術**
外保連手術試案 D難度(申請はE難度)
日本耳鼻咽喉科要望項目第1位 H28.11.30.
- ・ **外保連運営委員会審議決定事項** H28.11.30.
先進医療或はAMED関連事業で手術に用いる医療機器や医療材料が薬事承認以前であっても相応の理由があれば当該手術の技術度は認定する。

保険収載された材料・機器の問題点

- ・ **HAL**
 - ①医師等の技術料が付かない
 - ②訓練評価基準が?
 - ③補装具ではないか?
 - ④OT,PTの関与レベル?
 - ⑤レンタル? 買い取りか?
 - ⑥ニーズ(脊椎損傷)
- ・ **心筋シート**
 - ①手術技術評価がされていない
 - ②適応が不明瞭
 - ③人工心臓装着技術料を準用すると矛盾が?
 - ④協力機関がみえない?

先進医療等から保険収載されたもの(平成28年度改訂)

技術料などの考え方

保険区分	相談先
・ 手術:手術料	・ 基盤学会→外保連
・ 処置:処置料	・ 基盤学会→外保連
・ 検査:生体/検体判断料	・ 基盤学会→内保連/外保連
・ リハビリ料	・ リハビリテーション学会
・ 指導管理料:疾患毎に異なる	・ 基盤学会→内保連/外保連

専門学会とのコミュニケーションが極めて重要

保険収載における課題 —違う意味での必要性—

- ・ 研究者がイメージしている医療材料や機器が、**疾患や病態を正しく反映しているか?**
- ・ **非劣性の証明**を目指しているのではないか?
- ・ コストパフォーマンスが**本当に**良いか?
- ・ 我が国のニーズを**他国に当てはめる**ことができるか?
- ・ **無理筋**がないか?
- ・ 汎用性と希少疾患或は**協力医療施設の広がり**

チタンブリッジの実用化

塩村 仁

ノーベルファーマ株式会社 代表取締役社長



■ プロフィール

2002年12月三菱化学(現、三菱ケミカル HD)ヘルスケア企画室長を最後に、同社を退職、翌年6月にノーベルファーマ株式会社を創業、代表取締役社長に就任し現在に至る。

■ 講演概要

チタンブリッジ®(一般的名称:甲状軟骨固定用器具)は、内転型痙攣性発声障害の外科治療に使用する医療機器である。

京都大学一色信彦名誉教授は、世界で初めて甲状軟骨形成術 2 型という内転型痙攣性発声障害の画期的な治療法を開発され(チタンブリッジ®の特許出願:2003年)、以来、一色先生を始めとする諸先生が本機器を使用して、約400例以上もの手術例を積み重ねた。2014年より厚生労働科学研究委託事業(難治性疾患克服研究事業)として、熊本大学(原田信志学長)を始めとするアカデミアと公益財団法人先端医療振興財団 臨床研究情報センター(福島雅典センター長)の協力により医師主導治験等の研究開発が行われ、同センターの紹介でノーベルファーマは出口企業として本プロジェクトに参画した。

本機器は、2016年2月に先駆け審査指定制度の医療機器第1号に指定され、同年9月に希少疾病用医療機器にも指定された。翌年6月30日に承認申請し、同年12月15日に医療機器先駆け審査指定品目の中で、最初に製造販売承認を取得した。

本医療機器の開発は、①アカデミア主体であること、②医師主導治験(治験責任医師讃岐徹治先生)の臨床データだけでの承認であること、③関係学会からの強いバックアップにより実用化、特に保険上の取扱(技術料の設定)への道が開かれたこと、④産官学の連携が極めてうまく進んだ例であること、⑤患者レジストリーを活用した市販後活動を模索していること、⑥先駆けの名にふさわしく海外での開発が開始されていること、が特筆される。

本講演では、本機器の実用化において、当社が導入に当たり判断したポイントや先駆け審査指定による効果等をお話したい。

■ 議事概要

こんにちは。ノーベルファーマの塩村仁と申します。

いただきましたお題が、会社として導入にあたり判断したポイント、及び先駆け審査指定による効果ということで、これに焦点を当ててお話しさせていただきます。

判断したポイントですが、ここにあげました 6 つの点でございます。会社のミッションというのがございまして、何のために会社が存在するのかということを常日頃共有しております。株式会社でございますので、経済性が求められます。次に実際に認可されるのかということ。こちらは後ほど申し上げますが、竹中先生のお話にございました保険の問題が関わります。そして、ちゃんと作れるのかということ。アカデミア及び患者団体の熱意ということでは、後でお話しされる田中さんには来社いただき講演をしていただきました。患者さんの生の声を聴くことでどれほど困っておられるのか把握することができました。最後に、海外展開ができるのかということ。国内だけで終わってしまうのか。日本の医療の市場はグローバルで見ると大体 1 割ですので、海外に出れば売上げが 10 倍になるということになります。

経済性と簡単に申しましたが、経済性とは一体どういうことかということ、これは利益に他なりません。利益とは、売上げからコストを引いたものになります。売上というのは何であるか。医薬品も医療機器もそうですが、患者数と使用回数をかけてそれに価格をかけると、売上になります。本件で言いますと、患者さんの数は、決して多くなく限定的であると思われました。おそらく使われても年間に数百人くらいかと考えていました。讃岐先生のご発表で、根治治療という言葉が出ましたが、根治治療とは何か、すなわち 1 回で終わるということですね。たとえば、糖尿病や血圧の薬は、その患者さんが生きていく限りずっと使われます。このようなものは、会社からすると俗に言うおいしい商売になります。例えば、優秀なワクチンのように 1 回や 3 回打つとそれで患者さんがいなくなってしまうというものは、あまりおいしくない商品であります。私は人生 40 年来、医薬品の

事業にしか関わったことがありません。医療機器には原則として手を出さないと考えていました。その大きな理由は保険がよくわからないということがありました。先程の竹中先生のお話を事前に聞いていたら、やらなかったかもしれないと思います。何が問題かといいますと、材料価格だけではなくその手技料が必ずペアでついてこないと話にならないというところですね。それが本当に収載されるかどうかというのは、今まさに竹中先生がビビッドにご説明されたような複雑な手続きを経なければなりません。本件の材料価格は類似品がありませんので、一体いくらになるのかわかりませんでした。少なくとも売上げは期待できないということを感じていました。コストは、製造コスト、開発コスト、市販後のコストがあります。よく忘れがちなのが市販後のコストになります。医薬品・医療機器というのは、作って認可取ってそれで手が離れるわけではなく、その後もずっとフォローしなければなりません。市販後の情報伝達が必要になります。特にこのような新しい医療機器、手技の場合は、学会、専門の先生とセミナーを開いたり、どのように使うかということを開発していかなければなりません。どういう不具合が生じるのか、有害事象が生じるのか、臨床研究は一色先生を始めとする先生方が長く続けられておられますが、その後の医師主導臨床試験は、およそ 20 例程度ですから、何が起きるかわかりません。そういうものを、市販後も情報を収集して、解析し、報告します。それは当局にも、学会にも、使用されている先生にも報告します。

開発コストについては、臨床研究を非常に長くされていて、どう見ても効果があるだろうと容易に類推できました。医師主導治験をやる用意があり、まさに讃岐先生方の熱意と能力が非常に高く、追加のデータも多少は必要になりましたが、非臨床データがしっかりしていました。また AMED の存在です。ちょうど AMED が始まって、こういったことを非常に熱心に進めているということがあります。若吉社長にもお会いして、福井の

工場にも実際に確認に行きました。工場の従業員の様子も確認しました。そういったしっかりしたもの作りの基盤があるということです。当時はまだ先駆け審査指定はなかったように記憶しますが、何らかの優先審査は取れると思っていました。経済性は利益ですが、極めて限定的だと考えました。

認可の可能性については、多くの臨床研究データがあり、医師主導治験では、医療機器特有で二重盲検試験はできず、二重盲検試験というのは、医薬品を開発する立場からすると大変恐い試験で、5%の確率で本当は効果があるのに、効かないという結果がでますから、そういう恐ろしい試験をしなくていいということがありました。PMDA ともいろいろな相談をしましたが、PMDA の姿勢が変わって、いいものはいいとはっきりおっしゃってくださるようになったと感じました。また、ニーズが非常に強く、専門の先生の顔つきが全然違うということがあります。こちらにおられる福島先生が勧めてくださったものであるということもありました。ニーズの広さは限定的ですが、非常に深いニーズがあると感じました。優先審査が期待できるということで、認可のリスクは低いと判断しました。

海外展開については、これは日本オリジナルです。先程竹中先生がレジェンドはいらないと言われましたが、私はオックスフォード大学の耳鼻科の専門の先生数人とお会いし、この機器についてお話を伺ったところ、誰が作ったのか聞かれ、一色先生と答えたところ、一色というお名前を認識されておられました。とても有名な先生で、オリジネーターのネームバリューというのは世界に出るときには役に立つと感じました。また、先駆け審査指定を受けたということは、海外にも通じる言葉となっておりますので、非常に大きいと思います。

最後の決め手は、医療機器でこのような新しいことをやってみたいと思っていましたので、「やってみなくちゃ判らない」というのが会社の行動基準にありましたので、一度やってみようということになり、つまり、当社のフィロソフィーに合っているからということです。必要

なのに顧みられない医薬品・医療機器の提供を通して、社会に貢献するという事です。これが我が社のミッションであり、これが合っているということが大きな理由になりました。保険点数のことはよくわかりませんでした。赤字になるような点数はつけないだろうと信じて決めました。

先駆け審査指定による効果についてお話しします。あまり御覧になったことはないと思いますので、こちらが、先駆け審査の指定書になります。よく御覧いただくと、先駆け審査第1号という記載があります。同じ時期に医薬品も先駆け指定を受けまして、こちらも第1号です。これが製造販売承認書の実物です。昨年12月15日に認可を受けております。これは、先駆けを受けたもので第1号の認可になります。医薬品の方も医薬品部会を通りましたので、認可が内定しております。これは先駆けでは第3号になります。金メダルと銅メダルを取ったような気分でございます。

先駆け審査を受けますと、16年の2月に指定を受けましたが、月1回程度の面談をコンシェルジュとやっています。当時のコンシェルジュは河野さんでした。16年の2月、どんなことをやるのかロードマップを作成、提出、やり直しなどご指導いただき、毎月のように打合せをして、会社として非常に参考になりました。STEDというのは、医薬品で言うCTDです。審査用の資料を随時作っていき、順次実質的な審査をしていくという作業が始まります。非臨床の審査や臨床の審査など、信頼性やQMS等を、普通は申請をしてから実施することを申請前に終えていくという作業をしました。実質審査が全部終わったところで、申請になります。正確には5.5ヶ月で認可を受けております。凄まじいスピードだったと思います。先駆け審査指定を受けますと、承認という終着駅に向かう電車に乗った気分になります。この電車は、玉川電車で東急の世田谷線という三軒茶屋から発車している電車になります。三軒茶屋から終着駅に向かってこの緑の電車に乗ると各駅停車でいろいろありますが、確実に前へ進んでいきます。下道

を走っていると、右へ行ったり左へ行ったり、一方通行に迷い込んだりしてなかなか着かないというイメージがありました。しかし物事を飛ばすということはないです。やっぱりきちんと審査をしていくということで、新幹線に乗ったという感じではないです。この申請前の実質審査というのが非常に面白いやり方だと思います。思いのほかびっくりしたのが、企業の宣伝効果です。私どもは上場している会社でもありませんし、上場するつもりもありませんから、宣伝効果はいらないとも言えるのですが、こういう場でお話しさせていただくということで、ノーベルファーマという会社が物事を丁寧に承認に向かってやる会社だと皆さんの前でお話しできることは大きな宣伝効果で、是非大学の先生方で面白いテーマがありましたら、当社に言っていただければと思います。医療機関や医師のモチベーション、学会のモチベーションもこれですぐにぶん上がったと感じます。認知度も上がり、ガイドラインの作成も大変お世話になりました。先駆け指定を受けたことが大変大きかったと思います。医薬品では薬価ですし、医療機器では保険材料価格について、先駆け審査指定の加算があるということがあります。

今後の課題として、患者のレジストリーをやっていかなければなりません。これは、国内だけではなく、海外に展開するときにもこのレジストリーをやっていかなければならないということ、今後のテーマとして認識しています。オープン・イノベーションでは、アカデミアの方々と一緒にしないと、医薬品や医療機器の開発は難しいと考えています。本件でも痙攣性の内転型発声障害など、私は生まれて初めて聞いた病気ですので、こういうものの治療薬を製薬会社あるいは医療機器の会社から出すというのは不可能だと思います。専門の先生がインベンションなさって、それを主に企業がイノベーションしていくというのが、企業とアカデミアという2つが一緒にタッグを組んで新しい市場を創出するという形にならざるをえないと感じています。こういう医療機器・医薬品の開発というのは、非常に沢山の方々のお

世話になります。大勢の方にお世話になってここまでまいりました。5月には実際の医療現場に提供できると思います。お世話になりました皆様に、御礼申し上げます。どうもありがとうございました。

1

チタンブリッジの実用化

- ◆ 導入に当たり判断したポイント
- ◆ 先駆け審査指定による効果

2018年3月6日
ノーベルファーマ株式会社
代表取締役社長 塩村 仁

2

判断ポイント

1. 会社のミッション
2. 経済性
3. 認可の可能性
4. もの作り
5. アカデミア及び患者団体の熱意
6. 海外展開

10/29 2018年3月6日 1

3

経済性 = 利益 = 売上 - コスト

10/29 2018年3月6日 2

4

売上 = 患者数 × 使用回数 × 価格

- 患者数: 限定的
- 1回限りの使用(完治)
- 特定保険医療材料(材料価格・手技料の保険収載不明、類似品がないので価格が読めない)

売上は限定的

10/29 2018年3月6日 3

5

コスト = 製造、開発、市販後

- 市販後情報伝達(使用方法、注意事項)
- 安全性情報の収集、解析、報告(当局、ユーザー)

市販後のコストがかかりそう

10/29 2018年3月6日 4

6

開発コスト

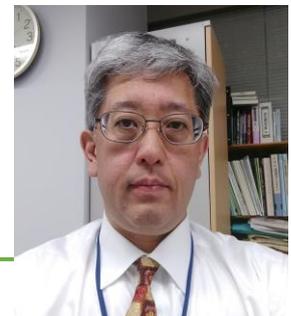
1. 臨床研究 → 有効性示唆
2. 医師主導治験
3. 非臨床データ
4. AMED
5. もの作り
6. 先駆け審査指定、オーファン指定



10/29 2018年3月6日 5

アカデミアシーズの実用化における PMDA の役割

柴辻 正喜



独立行政法人医薬品医療機器総合機構
先駆け審査業務調整役/イノベーション実用化支援業務調整役

■ プロフィール

平成 4 年 厚生省入省
平成 24 年 12 月 厚生労働省監視指導・麻薬対策課 課長補佐
平成 26 年 4 月 (独)医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部長
平成 29 年 7 月 同 先駆け審査業務調整役(イノベーション実用化支援業務調整役併任)

■ 講演概要

かつて問題とされていた欧米と我が国における医薬品の承認時期の差、いわゆるドラッグラグは、審査員の増員、国際共同治験の推進など企業側行政側双方の努力により解消しつつある。こうした審査迅速化の取り組みが目標を着実に達成する一方で、PMDA ではアカデミア・ベンチャーに対する開発支援の取り組みである旧薬事戦略相談制度を2011年から開始し、2014年に厚生労働省が打ち出した「先駆けパッケージ戦略」の一翼を担う先駆け審査指定制度の実務を担当するなど、これまで以上に良いシーズから生まれる優れた製品をより早く医療現場に届けるための取り組みに力を入れてきた。

今回の報告会では、先駆け審査指定制度初の承認事例であるチタンブリッジをはじめ現在開発中又は申請中の事例などにおいて、これまでの審査パートナーとして関わった経験から見てきた本制度の特性や留意点を紹介するとともに、イノベーション実用化支援に関する科学委員会における議論、RS 戦略相談制度に新たに盛り込もうとしているイノベーション実用化支援の取り組みなどアカデミアシーズの実用化に関わる PMDA の最近の動向についても紹介したい。

■ 議事概要

ご紹介いただきありがとうございます。PMDA の柴辻と申します。アカデミアシーズの実用化におけるPMDA の役割というお題で、先駆けの制度、その他のこととお話しさせていただきます。

まずは、これは最近 PMDA がよく PR に使用していますが、新有効成分含有医薬品の審査期間中央値が短くなり、従来倍以上かかっていたものが欧米と遜色のないような期間で承認できるようになってきたということをお示ししています。これは、審査員の増員が効果として表れ 2010 年、2011 年あたりで審査期間が短くなり、ドラッグラグの問題も徐々に解消し、その後徐々に規制分野における新たな課題にも対処できる体制が整ってきたと思っています。

今日のお話は開発段階としては先程からお話にてできていますが、当時の薬事戦略相談制度です。アカデミア・ベンチャーの有する有望なシーズの開発をレギュラトリーサイエンスの立場から支援をしていくというお話、それから最先端の科学技術の業務への取り組みを目的とした科学委員会、先駆け審査指定制度が 2015 年から始まったということです。

その他、いろいろな審査段階、市販後段階の課題と対応について、PMDA として対応してきているところですが、この赤文字のところについて今日はお話をさせていただきます。まず、先駆け審査指定制度は先程からお話に出ていましたので、よくご承知いただいているかと思いますが、世界に先駆けて革新的な製品を日本で早期に実用化すべくということで始まった制度です。平成 27 年の 4 月に制度として始まりました。今年も第 3 回の制度を施行的に実施しています。指定基準は、画期性、重篤性、極めて高い有効性、世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思ということで、この 4 つが揃った製品について指定をしていくという仕組みになります。指定をされると治験の相談が優先的に受けられる、事前評価の充実をさせて、実際にはローリングサブミッションというような審査の前倒しを行って

いく、審査期間についても 12 か月から 6 か月という短い形で審査をやっていくということで全面的な支援を行っていくという形になっています。

有望なシーズがでてきた場合に、RS 戦略相談で規制をどういうふうクリアするかという道筋に沿って開発をしていただくこととなりますが、そのうち特に有望なものに関しては、このように先駆け審査指定の品目の要件に合致するものについては指定をされて、優先審査であるとか審査パートナー制度を活用していただき、承認に至るという形の道筋ができてきたというようなことかと思えます。残念ながらこの指定の要件に当てはまらなかったものは、通常の承認審査で順次承認がされていくこととなります。これはイメージになりますが、通常の承認審査に比べ、治験相談の期間が 2 か月から 1 か月程度に縮まります。承認審査の期間も 12 か月から 6 か月程度に縮まるという話になり、そういう効果が相まって、革新的医薬品を早期の段階で実用化できるというイメージ図です。

第 1 回の医療機器の先駆け審査指定制度の対象品目ということで、チタンブリッジと癒着防止吸収性バリアの 2 品目、再生医療等製品については 3 品目を平成 28 年 2 月に指定しています。こちらは、先程お話しがありましたので内容は省略しますが、チタンブリッジの承認内容の概略をまとめたものです。先駆け審査指定制度における経過としては、平成 28 年 2 月に機器第 1 号に指定され、6 月に先駆け総合評価相談を経て承認申請、12 月に医療機器として承認されるという流れになります。チタンブリッジが第 1 回の先駆け審査指定制度の対象品目として承認された一方で、癒着防止吸収性バリアの方は、残念ながら効果が検証できず指定基準から外れ、指定取り消しということになりました。また、第 1 回で指定された再生医療等製品に関しては、まだ支援の継続中になりますので、今後また申請に至るものが出てくるのではないかと期待しています。

医薬品については、第 1 回として平成 27 年 10 月 27 日に、シロリムス始め 6 品目が指定されています。このうち、先月の 23 日に先駆けとして 2 番目に承認された塩野義製薬株式会社のゾフルーザというインフルエンザの感染症の薬になりますが、これは塩野義製薬で創製された日本オリジンの新規作用機序である抗インフルエンザウイルス治療薬であり、従来のノイラミニダーゼ阻害薬やポリメラーゼ阻害薬と異なる作用点を持つ新規作用機序のキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤ということです。こちらも平成 27 年 10 月に先駆け審査指定制度で指定を受け、平成 29 年 10 月に申請、平成 30 年 2 月に承認されたということです。1 品目承認されて、その他、先ほど塩村社長からもお話がありました、シロリムスに関しましても 2 月の部会です承されたということで、承認に向かっての流れができていくということです。一方で、ペムプロリズマブに関しては、指定基準に合致せず、残念ながら指定取り消しになりました。第 1 回の指定品目については、承認されたもの、道筋がついたもの、指定取り消しになったもの、全部で 11 のうちの 5 つに関して最終的な結論あるいはもうすぐ結論が出るという段階になっています。第 2 回に関しては、平成 29 年 2 月に医療機器、体外診断薬及び再生医療等製品の先駆け審査指定がされました。医薬品については、平成 29 年 4 月に指定されたので、こちらはまだまだ時間がかかりますが、追々成果が出ることを期待しています。現在、第 3 回指定の評価中になります。ヒアリングを終了し、指定申請品目に対する評価と指定のステップ 3 の段階にきています。下の図の指定品目数の推移イメージで、今はこのぐらいの品目を PMDA の方でハンドリングしています。3 回、4 回となるとますます増えていくということで、そのうちプラトーになると思いますが、品目が増えてくると実務上の課題があるかと思っています。

また、進捗管理上の留意点ということで、個別の品目の話を私共からお話しするわけにはいきませんが、これまでやってきて気になったところをいくつか書いて

みました。ひとつは進捗管理ということで、通常は律速になるのが、検証的試験、最終段階の臨床試験の進捗状況ということでこちらがスムーズに進むかどうかで、申請の時期が変わってきます。スムーズに進みすぎると、品質の保護として、規格・試験法の設定、品質管理の方法、製造所の立ち上げや技術移転、GMP の対応等が逆に臨床のデータの集積より遅れてしまう場合もあるようです。トラブルを抱えるとうまくいかないということで、両面を見ながら、進捗を管理していく必要があると考えています。その他の問題として、特に併用する製品の手当てということで、例えばコンパニオン診断薬のようなものと 1 対 1 の対応がかなりはっきりして当初から考えやすく、通知にも書いていますが、それ以外にも例えば併用薬を使用が必須であるとか、併用する機械が必要になることが後になってわかるとか、そのようなことがまま生じます。これらは通常の審査の段階でも判明することがありますが、審査期間がより短くなるということで短い期間内に他の会社との契約も含めて対応しなければならず大変になりますので、早めに把握して対応していく必要があります。また、保険への対応ということで、チタンブリッジの例はご説明いただきましたが、その他も新規性の高い品目について早めに保険の対応をどうするのか相談しに行くというお話、また医薬品の場合ですが、先駆けの制度とは別に条件付き早期承認制度があり、時々先駆けの指定を得たが条件付き早期承認制度もどうにかならぬかという相談があります。これらは別々の制度になりますので、先駆けと条件付き早期承認は独立した仕組みとして考えていただきたいです。仮に、先駆けの指定をされたものに関して、新たに検証試験をやらぬで条件付き早期承認に持っていきたいということになりますと、全体としてデータパッケージが変わってしまいますので、その場合に先駆けの 4 つの条件をクリアできるのか、一から議論しなければならぬ可能性があると思います。今後、議論をしていかなければならない点と考えています。

その他、イノベーションの実用化支援に関する仕事もしていますので、最近のトピックをお話いたします。先程RS戦略相談の話が出ましたが、一昨年厚労省のベンチャー懇談会の方からPMDAも含めて、薬事保険連携相談、国際薬事相談をやったらどうかという提言をいただきました。それを受けて、検討中のスキームと書いていますのが私どもで考えているイメージとなります。従来行っているRS総合相談の中に、イノベーション実用化連携相談という項目を追加し、薬機法と医療保険上の相談を受けさせていただき、その際医療保険の方は厚労省経済課のベンチャー等支援戦略室で担当していただく形になります。相互に情報共有しながら、保険の話に関しても早期の段階で解決できるようにしていくことが目論見であると思っています。特に、医療保険上の課題に関する相談に関しては、コンビネーション製品や異なる品目の併用・組合せ、プログラム医療機器の取り扱いなどの課題に関する相談、特に医療機器関係のものに関して、わからないところがあるかと思っていますので、その助けになればいいと考えています。こちらはPMDA側のものになりますが、厚労省の方でも第2回医療系ベンチャー振興推進会議資料が出まして、会議が行われたわけですが、この全体のイノベーション支援体制を見ていただくと切れ目のない連携を私共の組織とやっていく形であります。薬事・保険連携相談については、特に開発者にとっての予見性の向上に貢献したいということで、いろいろなイメージがここに書かれていますので、是非見ていただければと思います。ここに書いてあるとおり、相談者は経済課との相談で見込める薬価・材料価格等を理解して、その価格を目指した開発等出口戦略を固めた上でデータについてPMDAと相談をするということで、保険も含めてどのような戦略をとっていけばいいかということが社内での理解も含めて従来以上に明らかになるということが期待できると考えています。もうひとつ、国際情報提供サービスも始めるということで、このような取り組みもしています。最後に、科学委員会でも2

月に医薬品開発専門部会報告書を部会長である井上純一郎先生を中心にまとめていただきましたので、こちらにおられるようなトランスレーショナルリサーチをバリバリやられている方々よりも少し前の段階の基礎研究からどのように繋げていくかということに関しての議論をまとめていただいております。そういった方もRS戦略相談に沢山来られますので、そういう方々の参考になればと思いますので、PMDAのHPに掲載しています。いろいろな取り組みを通じて、我々も患者さんの方に良い医療製品を早く届けたいというところで、引き続き取り組みをしていきたいと考えています。ご清聴ありがとうございました。

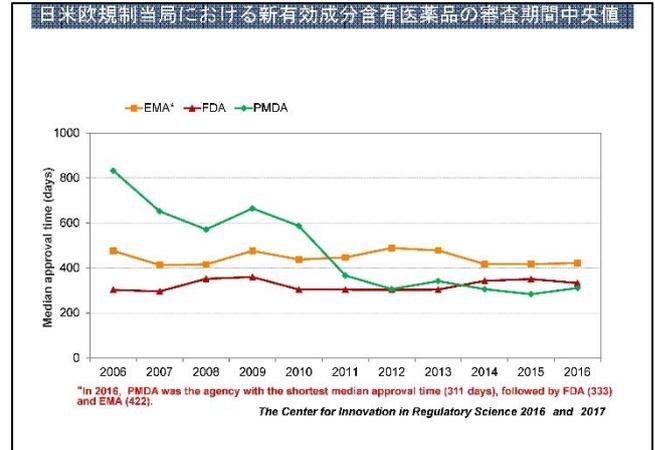
1



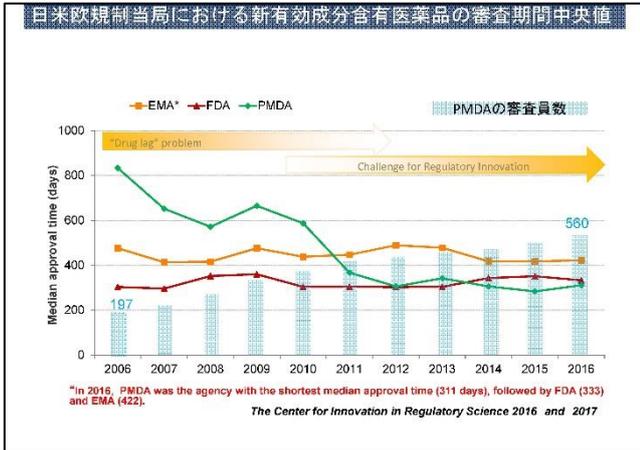
アカデミアシーズの実用化におけるPMDAの役割

平成30年3月6日
 (独)医薬品医療機器総合機構 (PMDA)
 先駆け審査業務調整役
 イノベーション実用化支援業務調整役 柴辻正喜

2



3



4

規制分野における新たな課題と対応

ステージ	PMDAの課題	対応
開発段階	○アカデミアやベンチャーの有する有望なシーズの開発支援	→ 事業戦略相談制度 (現RS戦略相談制度) (2011年7月)
審査段階	○最先端の科学技術の業務への取り込み	→ 科学委員会 (2012年6月)
	○日本発の革新的医薬品の開発促進	→ 先駆け審査指定制度 (2015年)
	○再生医療等製品の特性を踏まえた迅速な実用化	→ 再生医療等製品の条件及び期限付き承認 (2014年11月)
	○電子データを活用した開発及び審査プロセスの改善	→ 次世代審査システム (2016年10月)
市販後段階	○医療情報データベースを活用した安全対策	→ MIHARI project (2009年) MID-NET project (2018年)

5

1. 先駆け審査指定制度について

6

先駆け審査指定制度

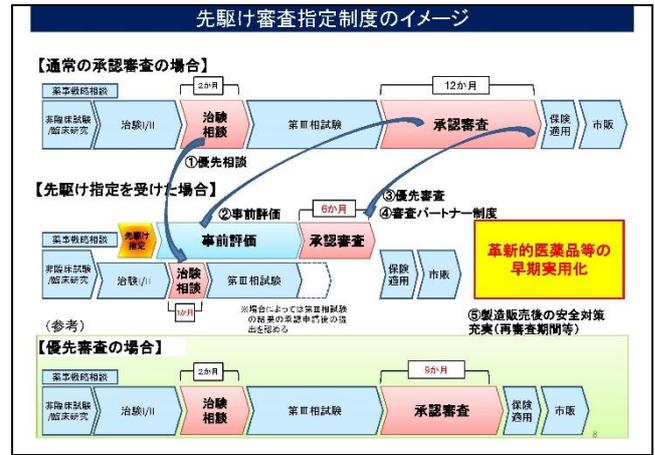
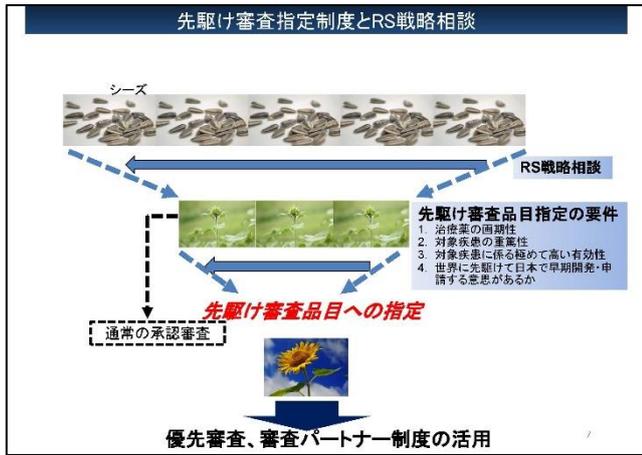
世界に先駆けて、革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品を日本で早期に実用化すべく、**世界に先駆けて開発され、早期の治験段階で顕明な有効性が見込まれる医薬品等を指定し、各種支援による早期の実用化（例えば、医薬品・医療機器では通常の半分の6ヶ月間で承認）**を目指す「先駆け審査指定制度」を平成27年4月1日に創設。
 平成29年度も引き続き当該制度を拡行的に実施する。

指定基準 ※医薬品の例

- 治療薬の画期性: 原則として、既承認薬と異なる作用機序であること(既承認薬と同じ作用機序であっても開発対象とする疾患に適用するのは初めてであるものを含む。)
- 対象疾患の重篤性: 生命に重大な影響がある重篤な疾患又は根治療法がなく社会生活が困難な状態が継続している疾患であること。
- 対象疾患に係る極めて高い有効性: 既承認薬が存在しない又は既承認薬に比べて有効性の大幅な改善が期待できること。
- 世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思(同時申請も含む。)

指定制度の内容

<p>①優先相談 【2か月 → 1か月】</p> <p>○ 資料提出から治験相談までの期間を短縮</p>	<p>②事前評価の充実 【実質的な審査の前倒し】</p> <p>○ 事前評価を充実させ、英語資料の提出も認める。</p>	<p>③優先審査 【12か月 → 6か月】</p> <p>○ 総審査期間の目標を、6か月に。 ※増員によって医薬品部課の他課の承認申請後の提出定額、開発から承認までの期間を短縮</p>
<p>④審査パートナー制度 【PMDA版コンサルジュ】</p> <p>○ 審査、安全対策、品質管理、信頼性保証等承認までに必要な工程の総括管理を行う管理職をコンサルジュとして設置。</p>	<p>⑤製造販売後の安全対策充実 【再審査期間の延長】</p> <p>○ 通常、新有効成分含有医薬品の再審査期間が8年であるところを、再審査期間を延長し、最長10年までの範囲内で設定する。</p>	



(第一回)医療機器の先駆け審査指定制度対象品目

平成28年2月10日付指定

医療機器の名称 (申請者)	品目概要
チタンブリッジ (甲狀軟骨形成術2型)	発声時に声帯が過剰に閉鎖することで声に障害が出る内転型症性発声障害において、その閉鎖を防止する手術法(甲狀軟骨形成術2型)で用いられるチタン製の蝶番型プレートであり、複数の国内大学と共同でノーベルファーマ株式会社が開発
癒着防止吸収性バリア	トレハロースを腹腔内全体に注入し、腹腔内の細胞膜に結合(水素結合)させることで、臓器や臓膜の術後癒着を低減させるものであり、東京大学・大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻・鄭 隆一教授のシーズを元に、株式会社大塚製薬工場が開発

(第一回)再生医療等製品の先駆け審査指定制度対象品目

平成28年2月10日付指定

再生医療等製品の名称	品目概要
STR01 (自家骨髄間葉系幹細胞)	脊髄損傷に伴う神経症状や機能障害の改善を目的とする、患者自身の骨髄から採取した骨髄液から分離、培養した間葉系幹細胞であり、札幌医科大学・医学部附属フロンティア医学研究所・神経再生医療学部門・本望 修教授のシーズを元に、本大学と共同でニプロ株式会社が開発
G47A	悪性脳腫瘍(神経膠腫)への適応を目的とした、制限増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型であり、東京大学・医学部研究科・先端がん治療分野・藤堂 具紀教授のシーズを元に、藤堂教授と共同で第一三共株式会社が開発
自家心臓内幹細胞	小児先天性心疾患(機能的単心室症)患者に実施する外科的修復術後の心機能改善を目的とした、患者自身の心臓から採取した組織から分離、培養した心臓内幹細胞懸濁液であり、岡山大学病院・新医療研究開発センター再生医療部・王 英正教授のシーズを元に、株式会社日本再生医療が開発

先駆け審査指定制度 承認品目 ①

医療機器の名称 (申請者)	品目の概要	内転型症性発声障害について
チタンブリッジ (ノーベルファーマ株式会社)	内転型症性発声障害において、声門の過閉鎖を防止する手術法(甲狀軟骨形成術2型)に用いられるチタン製の蝶番型プレート。	発声時に声門が過剰に閉鎖することで、声に障害(声の途切れ、詰まり、ふるふる発声、雑音の付けられるような声、絞り出すような声)が出る疾患であり、社会生活が困難になる場合がある。国内において、比較的安全性の高い発声補助用医療機器に指定。

- 京大・一色信彦名誉教授のシーズを元に、世界に先駆けて、滋賀県立大(当時)とノーベルファーマ株式会社(東京都中央区)が共同で開発・製品化、株式会社若吉製作所(福井県鯖江市)が開発。
- 業界戦略相談(現RS戦略相談)等の対面助言を踏まえ、京大が中心となり複数の大学で医師主導治験を実施。
- 厚生労働科学研究委託事業(難治性疾患克服研究事業)及びAMED難治性疾患実用化研究事業の支援。
- 先駆け審査指定制度に係る経緯。
 - ・平成28年2月、第1回先駆け審査品目(医療機器)に指定。
 - ・平成29年6月、先駆け審査詳細指針を経て承認申請。
 - ・平成29年12月、新医療機器として承認制度対象品目の中で初めて承認。

図1 チタンブリッジの外観(再審査申請前状態) 図2 チタンブリッジの使用方法及び甲狀軟骨形成術2型

(第一回)医療機器の先駆け審査指定制度対象品目

平成28年2月10日付指定

医療機器の名称	品目概要
チタンブリッジ (甲狀軟骨形成術2型)	発声時に声帯が過剰に閉鎖することで声に障害が出る内転型症性発声障害において、その閉鎖を防止する手術法(甲狀軟骨形成術2型)で用いられるチタン製の蝶番型プレートであり、複数の国内大学と共同でノーベルファーマ株式会社が開発
癒着防止吸収性バリア	トレハロースを腹腔内全体に注入し、腹腔内の細胞膜に結合(水素結合)させることで、臓器や臓膜の術後癒着を低減させるものであり、東京大学・大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻・鄭 隆一教授のシーズを元に、株式会社大塚製薬工場が開発

(第一回)再生医療等製品の先駆け審査指定制度対象品目

平成28年2月10日付指定

再生医療等製品の名称	品目概要
STR01 (自家骨髄間葉系幹細胞)	脊髄損傷に伴う神経症状や機能障害の改善を目的とする、患者自身の骨髄から採取した骨髄液から分離、培養した間葉系幹細胞であり、札幌医科大学・医学部附属フロンティア医学研究所・神経再生医療学部門・本望 修教授のシーズを元に、本大学と共同でニプロ株式会社が開発
G47A	悪性脳腫瘍(神経膠腫)への適応を目的とした、制限増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型であり、東京大学・医学部研究科・先端がん治療分野・藤堂 具紀教授のシーズを元に、藤堂教授と共同で第一三共株式会社が開発
自家心臓内幹細胞	小児先天性心疾患(機能的単心室症)患者に実施する外科的修復術後の心機能改善を目的とした、患者自身の心臓から採取した組織から分離、培養した心臓内幹細胞懸濁液であり、岡山大学病院・新医療研究開発センター再生医療部・王 英正教授のシーズを元に、株式会社日本再生医療が開発

(第一回)医薬品の先駆け審査指定制度対象品目

平成27年10月27日付指定

医薬品の名称	予定される効能または効果	申請者の氏名または名称
シロリムス(NPC-12G)	結節性硬化症に伴う血管線維腫	ノーベルファーマ株式会社
NS-065/NCNP-01	デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)	日本新薬株式会社
S-033188	A型またはB型インフルエンザウイルス感染症	塩野義製薬株式会社
BCX7353	遺伝性血管浮腫(HAE)の患者を対象とした血管性浮腫の発作の管理	株式会社Integrated Development Associates
ASP2215	初回再発または治療抵抗性のFLT3遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病	アステラス製薬株式会社
ベムプロリスマブ(遺伝子組換え)	治癒不能な進行・再発の胃癌	MSD株式会社

※指定医薬品の使用に際して医師が適当な医薬品等が必要とされる場合には併せて対応を行う。

13

先駆け審査指定制度 承認品目 ②

医薬品の名称 (申請者)	品目の概要	効能・効果
ゾフルーザ錠 10mg、同錠20mg 一般名：パロキサビル マルボキシジル (塩野義製薬株式会社)	インフルエンザウイルスが細胞内で増殖する際のウイルスmRNA合成に必要なキャップ依存性エンドスクレアーゼを阻害し、インフルエンザウイルスの増殖を抑制する新規作用機序のインフルエンザ治療薬。	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症

● 塩野義製薬株式会社で創製された、日本オリジナルの新規作用機序である抗インフルエンザウイルス治療薬

<先駆け審査指定制度に係る経過>

- 平成27年10月、先駆け審査指定品目(医薬品)に指定
- 平成29年10月、先駆け審査指定品目(医薬品)に指定
- 平成30年2月、新有効成分含有医薬品として承認

図1 国際共同第Ⅲ相臨床試験でのKaplan-Meier曲線
ゾフルーザ錠(20mg)投与群とプラセボ群の生存率の推移

14

(第一回) 医薬品の先駆け審査指定制度対象品目

平成27年10月27日付指定

医薬品の名称	予定される効能または効果	申請者の氏名または名称
シロリムス(NPC-12G)	鈍節性硬化症に伴う血管線維腫	ノーベルファーマ株式会社
NS-065/NCNP-01	デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)	日本新薬株式会社
S-033188	A型またはB型インフルエンザウイルス感染症	塩野義製薬株式会社
BCX7353	遺伝性血管浮腫(HAE)の患者を対象とした遺伝性血管浮腫の発作の管理	株式会社Integrated Development Associates
ASP2215	初回再発または治療抵抗性のFLT3遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病	アステラス製薬株式会社
ペムプロリズマブ(遺伝子組換え)	治療切替	MSD株式会社

※指定医薬品の使用に際して体外診断用医薬品等が必要とされる場合には併せて対応を行う。

15

(第二回) 医療機器の先駆け審査指定制度対象品目

平成22年2月26日付指定

医療機器の名称	品目概要
人工気管	悪性腫瘍や狭窄性疾患のために切除した気管を再建するために用いる、ポリプロピレンメッシュとコラーゲンスポンジから成る人工気管である。京都大学他と共同で第一医療(株)が開発を行っている。
ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)システム	ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)に用いる中性子線を照射するための装置である。適応疾患は、悪性神経膠腫と頭頸部癌である。京都大学他及びステラファーマ(株)と共同で住友重機械工業(株)が開発を行っている。
UT-Heart	本品は、病院で取得した心電図、心エコー、CTデータ等を用いて、コンピュータ上で患者個別の心臓を疑似的に再現し、植込みデバイスを使用した心臓再同期療法の効果予測の判断を補助する医療機器プログラムである。東京大学発のベンチャー企業である(株)UT-Heart研究所の久田俊明東京大学名誉教授、杉浦清了東京大学特任教授のシーズを元に富士フィルム(株)と共同で開発を行う。

(第二回) 体外診断薬の先駆け審査指定制度対象品目

体外診断薬の名称	品目概要
がん関連遺伝子パネル検査システム	固形がん患者の腫瘍組織中のDNAにおける遺伝子の異常(変異、増幅又は融合)の一括検出を目的とした、DNAシークエンサー診断システム(DNAシークエンサー、テンプレートDNA調製試薬及び解析プログラム)である。複数の遺伝子異常を一括検出することにより、がん患者の遺伝子異常プロファイリングを行い、診療方針決定の補助に用いる。本システムは、国立がん研究センターにおいて開発したNCCオンコパネルを元に、同センターと共同でシスメックス(株)が開発を行っている。

16

(第二回) 再生医療等製品の先駆け審査指定制度対象品目

平成23年2月29日付指定

再生医療等製品の名称	品目概要
CLS2702C/D(口腔粘膜由来食道細胞シート)	患者自身の口腔粘膜から採取した上皮細胞を培養した細胞シートであり、食道がんにおける広範囲内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)後の狭窄の抑制及び再上皮化までの日数の短縮目的とするものである。東京女子医科大学の岡野光夫特任教授のシーズを元に、本大学と共同で(株)セルシードが開発を行っている。
非自己iPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞	パーキンソン病患者にドパミン神経前駆細胞を移植し、分泌・補充されるドパミンによりパーキンソン病の神経症状の改善を目的とした、iPS細胞由来の細胞製品である。京都大学iPS細胞研究所の高橋淳教授のシーズを元に、大日本住友製薬(株)と共同で開発を行っている。
ヒト(同種)成人骨髄由来多能性前駆細胞	急性期(発症後18~36時間)の脳梗塞の治療を目的とした、ドナーの骨髄から採取して増殖させた成人接着性幹細胞に由来する幹細胞製品である。海外において米国アサヒス社が開発を行っており本邦では(株)ヘリオスが臨床試験を実施している。

17

(第二回) 医薬品の先駆け審査指定制度の対象品目一覧

平成29年4月21日付指定

医薬品の名称	予定される効能または効果	申請者の氏名または名称
オリブダーゼ アルファ(遺伝子組換え)	酸性スフィンゴミエリナーゼ欠乏症	サノフィ株式会社
aducanumab	アルツハイマー病の進行抑制	バイオジェン・ジャパン株式会社
DS-5141b	デュシェンヌ型筋ジストロフィー(ジストロフィン遺伝子のエクソン45スキッピングにより効果が期待できる患者)	第一三共株式会社
SPM-011*	・再発悪性神経膠腫 ・切除不能な局所再発頭頸部癌並びに局所進行頭頸部癌(非扁平上皮癌)	ステラファーマ株式会社
ニボルマブ(遺伝子組換え)	胆道癌	小野薬品工業株式会社

※平成28年2月28日に先駆け審査指定された「ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)システム」において用いられるホウ素製剤。

18

(第三回) 先駆け審査指定制度 [現在評価中]

ステップ1: 通知及び指定申請受付
平成29年10月5日付で通知し、11月22日までの間指定申請を受け付け(公募)。

ステップ2: 応募品目に対するヒアリング
応募品目に対してヒアリングを実施。ヒアリング期間は、11月6日~11月19日。

ステップ3: 指定申請品目に対する評価と指定
指定申請品目について、必要に応じて予備的審査を実施した上で、PMDAによる評価の結果も踏まえ、指定基準に照らして特に優れていると判断されたものを指定品目として指定する。

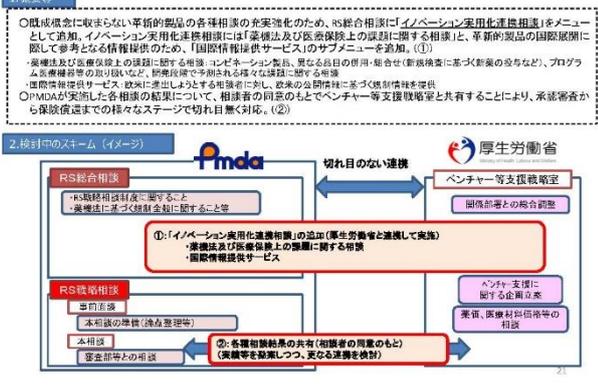
指定品目数の推移イメージ

先駆け品目進捗管理上の留意点など

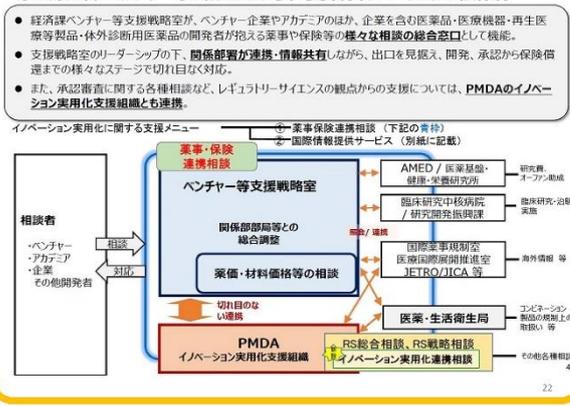
- 1 臨床
 - ・検証的試験の進捗
 - ・製販後安全対策
- 2 品質
 - ・規格・試験法の設定、品質管理の方法
 - ・製造所の立ち上げ、技術移転
 - ・GMP/QMS/GCTP対応
- 3 その他
 - ・併用する製品の手当て
 - ・保険への対応
 - ・先駆けと条件付き早期承認制度

2. イノベーションの実用化支援に関する今後の方向性について

PMDAのイノベーション実用化支援の取り組み状況 ~イノベーション実用化連携相談の導入等~



厚生労働省・ベンチャー等支援戦略室を中心としたイノベーション支援体制



参考: 第2回医療系ベンチャー振興推進会議資料

1. 薬事・保険連携相談について

- 革新的な医薬品・医療機器・再生医療等製品・体外診断用医薬品を円滑に上市するためには、ベンチャー企業・アカデミア・医薬品・医療機器等の企業は、薬価や材料調達その他の医療保険上の取り扱いなども考慮した上で、開発段階から必要なエビデンスをそろえるなどの対応が必要である。
 - この対応として、ベンチャー等支援戦略室において「薬事・保険連携相談」を受け、開発者にとっての予見性向上に一層貢献することとする。
 - 開発者からの相談に当たっては、ベンチャー等支援戦略室自ら薬価・材料価格等に関する相談に応じるほか、案件に応じ、省内医薬関係部局やPMDAと連携して、又は適切な相談窓口を紹介して課題解決に貢献する。
- 相談のイメージ (1)**
- 医薬機器の開発者: 従来のものと異なる創発的な薬(医療機器)を開発中である。
 - ① 一時的な相談としてはどこに該当するか。
 - ② 医療保険上の区分などためにはどのようなエビデンスに基づき説明を要するか。
 - ③ 臨床試験デザインは、承認意図の明確化に向けて実行か。
 - 対応例: ①については医薬・生活衛生局の薬価調整審査管理課に連絡、後計を依頼。
 - ②についてはベンチャー等支援戦略室自らアドバイス。
 - ③についてはPMDAに連絡の上、PMDAの適切な相談窓口を紹介。
- 相談のイメージ (2)**
- ベンチャー企業等: (水ウチ中性子捕獲療法(BNC)、ガン検出システムのような) 医薬品と医療機器を組み合わせた製品開発を進めているが、
 - ① 医薬品開発者として、これは医薬品としての承認申請を求められるのか、医療機器としての承認申請を求められるのか。
 - ② 医療保険上の取り扱いはどうなるのか。
 - ③ 臨床試験デザインの妥当性についてはPMDAのどこに相談に行ったら良いのか。
 - 対応例: ①については厚生労働省の薬価調整審査管理課に連絡、後計を依頼。
 - ②についてはベンチャー等支援戦略室自らアドバイス。
 - ③についてはPMDAに連絡の上、イノベーション実用化連携相談など、PMDAの適切な相談窓口を紹介。
- 相談者は、まず経済課との相談で見込まれる薬価・材料価格等を理解し、その価格を目標とした開発方針・出口戦略を固めた上で、適応や提出データ等についてPMDAと相談し、開発を進める。

参考: 第2回医療系ベンチャー振興推進会議資料

2. 国際情報提供サービスについて (懇談会報告書の「国際薬事相談」に該当)

- 国内のアカデミアベンチャー企業等が革新的な医薬品・医療機器等を海外展開するには、展開を目指す国の医療事情、保険制度、薬事規制等に関する情報を可能な限り入手することが有用である。
 - この対応として、PMDAのRS総合相談の「イノベーション実用化連携相談」の枠内に「国際情報提供サービス(懇談会報告書の「国際薬事相談」に該当)」を設け、関係機関と連携の上、可能な範囲での情報提供に努める。
 - 相談者が入手したい情報が提供可能かについては、予めベンチャー等支援戦略室と事前相談の上で対応。
- ※ 例えば、医薬品・医療機器等関連の薬事規制に関する提供可能な内容としては当面以下の範囲を想定。
- ① ICH(マテリアル)・IMDRF・ISO/IECに関する情報提供として、個別相談者の関心事項に応じて、合意に至ったガイドライン(GL)や規格の存在及び、現在検討中のGLや規格の今後の見直しなどについて公開情報の範囲で情報提供。
 - ② 米FDA(FDA)及び欧州(EMA)に関する情報提供としては、各国の公開情報(ホームページ)の範囲において対応。
- ※ その他、必要に応じてベンチャー等支援戦略室から、JETRO・JICA等を紹介。
- スキーム (イメージ)**
-
- The diagram shows the '国際情報提供サービス' (International Information Provision Service) as a key component of the support system. It involves '相談' (consultation) between stakeholders and PMDA, and '回答' (response) from PMDA. The service is supported by 'その他の関連部門' (Other related departments) including 'ICH, IMDRF, ISO, IEC, ガイドライン, 規格' (ICH, IMDRF, ISO, IEC, Guidelines, Standards) and '厚生労働省 医薬局 国際薬事規制室 他' (Ministry of Health, Labour and Welfare, Pharmaceutical Affairs Bureau, International Drug Regulation Room, etc.). The diagram also shows the role of 'JETRO・JICA' in providing support.

科学委員会(第三期) 医薬品開発専門部会報告書

ホーム > レギュラトリーサイエンス・基準作成調査・日本薬局方 > 科学委員会運営業務 > 議論の取りまとめ報告書
<https://www.pmda.go.jp/rs-std-jp/outline/0003.html>

アカデミアと企業との連携による
創薬を促進するための課題と提言
2017
—日進月歩の科学の中で—

平成30年2月1日
医薬品開発専門部会
部会長 井上 純一郎
副部会長 今泉 祐治

25

患者にとって、手術はゴールではなくスタート



田中 美穂

一般社団法人 SDCP 発声障害患者会 代表理事

■ プロフィール

1967年 東京都生まれ
1996年 声の不調に気付く
2006年 痙攣性発声障害と診断され、ボイストレーニングを開始
2007年 ボトックス注射治療を開始
2009年 両側甲状披裂筋切除手術をする SNSで痙攣性発声障害のコミュニティ開設
2010年 任意団体「SDCP 発声障害患者会」を設立 認知活動を開始
2014年 一般社団法人へ移行
現在、通信業従事スタッフ向けマネジメント・リーダーシップ研修の講師 一女の母

■ 講演概要

◆自身について

- ・発症時期
- ・日常生活の不便さ(病名にたどり着けない等)
- ・診断後の治療の流れ
- ・患者会発足からその後の展開

◆患者の思い

- ・術前の不安と術後の不満
この病気は緊急性を伴うことがないため、手術を行うのは自身の決断次第。
手術を決意後、歌が歌えるようになるのか？傷はどの程度残るのか？等の不安がある。
術後は、発症前の声に戻れると思っていた患者が多く、実際は音域の狭さや音量の少なさ等、想像とのギャップが不満となる。

◆治験参加者の体験談

- ・担当ドクターやコーディネータへの御礼
- ・治験参加中の所感
- ・治験に対する要望

◆医療関係者への要望

- ・手術前に、医師から患者に十分な手術のメリット・デメリット情報提供をしてほしい。
 - ① チタンで声帯に隙間を作るので、詰まりにくくなること
 - ② 隙間の幅によっては、大きい声や高い声が出しにくくなる場合があること
 - ③ SD由来ではない症状が残る場合があること等
- ・術後の声をよりよくするために、手術後にできることがあることを伝えてほしい
 - ① ボイストレーニング等で声量や音域の向上が可能なこと
 - ② 残った症状改善のための治療を行うことで手術の効果をより実感できる場合もあること

◆患者会としての役割

- ・患者会だからこそその役割について
 - ① 患者の生の声を医者や研究者へ届ける
 - ② 患者側にも医者や研究者、製薬会社の姿勢や動向を届ける

■ 議事概要

皆さん初めまして、こんにちは。私は、一般社団法人SDCP 発声障害患者会の代表理事をしています田中美穂と申します。どうぞよろしくお願ひいたします。本日はこのような場を設けていただき、ありがとうございます。AMED の方、いつもお世話になっている先生方、そしてこうしてご覧いただいている皆様に心から感謝いたします。ありがとうございます。

私は、本日、患者にとって手術はゴールではなくスタートということで、患者の目線でお話をしたいと思ひます。まず、私自身についてですが、私は内転型の痙攣性発声障害と診断されました。発症時期については、正直いつなったのかはわかりません。20 年ぐらい前にしゃべると喉の奥がギュッとつまる感じがありました。それが最初は半年に1 遍、3ヶ月に1 遍、1ヶ月に1 遍、1 週間に1 遍、1 日に何回かということが続き、しゃべれなくなったという経緯があります。13 年ぐらい前にインフルエンザにかかり一旦声が全く出なくなり、インフルエンザが治ってから声が出ず、それが声が出なくなったきっかけだったと思ひます。何をしゃべろうとしても全部詰まって、「おはよう」も「おっおっおっ」と詰まって、何も出なくなってしまうときがありました。日常生活の不便さについては、讃岐先生がお話してくださったので、それが全てです。本当に生きていく上で不便でした。

具体的に言うと、その頃私はドコモショップで故障窓口の責任者をしていました。ドコモショップをご存知の方もいらっしゃると思ひますが、毎日たくさんのお客様が来て、携帯電話も売っていた時だったので、故障もクレームも多く、責任者としてお客様のご指摘があったときの対応をしたり、責任者会議で発表をしたり、何よりも部下の育成をしたり、ということができませんでした。最後は筆談で部下に話をしていたこともありました。責任者会議での発表はもうしませんでした。クレームに関しては、良かったのか悪かったのか、声が震えたり詰まったりするので、もういいよと下げられたこともありました。

それと同時に、今高校1 年生の娘がいますが、当時幼稚園くらいで毎晩のように本を読んでと両手いっぱいもってくるのですが、私は一行も読めませんでした。始めようと読もうとするのですが、一行も読めなくて、娘が読んでよ読んでよと言ってきて、自分も辛いし惨めで悔しくて、ママは読めないのという言葉さえ詰まって言えなくて、ふたりで大泣きをしたことがありました。それから娘は読んでといわなくなりました。娘は体が弱く、耳鼻科によくかかっていた。その待ち時間が1,2 時間あるのですが、周りの子供達はみんなお母さんに絵本を読んでもらっていて、でも私の娘はお母さんが絵本を読んでもあげられないから読んでとは言わないですごく羨ましそうに周りのお母さんや子供を見ていました。私はそれが耐えられずいつも1,2 時間寝たふりをするのに必死だったという思ひ出があります。

ただ、この病気は見た目にはわからず、今すぐ死ぬ病気ではないので、こういう辛さを打ち明けても、あなたより辛い人はいっぱいいるのよ、もっと重い病気の人はいっぱいいるのよと、死なないからいいじゃないと説教されてしまい、なかなか病気の理解というよりも、この苦しさを理解してもらえないということをいつも感じていました。何度か病院に行きましたが、声が詰まるということをうまく表現できず、先生にも痛いのか、どんな感じなのかと聞かれても、今だから情報がたくさんあって、声が詰まる、震える、喉をギュッと抑えられた感じと、いろいろありますが、そういったことの情報がなく、医師にも認知されていないような時期だったので、なかなか病名に辿り着けませんでした。

あるとき、有名な医師の所へ行ったときに、ポリープじゃないかと誤診をされました。絶対ポリープじゃないと思ひましたが、そうじゃないということも言えず、その時は痛み止めをもらい、その2 週間後にもう一度病院に行ったときに、その時は若い男性医師で、ポリープと聞かれて、その時精いっぱい声を出したところ、気づいてくれてすぐにパソコンで調べて、もしかしたらあ

あなたはこの病気かもしれないといって、痙攣性発声障害の印刷物を出していただきました。そこから山王のボイスセンターでボイストレーニングを始めましたが、残念ながら私にはあまり効果がなく、一年後くらいにクマダ・クリニックでボトックスの注射を始めました。ボトックスの注射を始めて、最初に数年ぶりに「おはよう」と話まらずにしゃべれたシチュエーションを今でも覚えています。しゃべれるということがこんなに素晴らしいことなんだと思いました。ちゃんと挨拶をしない人を見ると、あなたはしゃべれるのに贅沢ねとってしまいます。結局ボトックスも3ヶ月もすると切れてしまって、MAX5単位を両方に打っていましたが、結構重かったので1ヶ月持たず、1年続けましたが今度は、メンタルが良くなったり悪くなったりが激しく、仕事にも支障をきたし、いろいろな面からやはり手術をしようということで、2009年1月に東京医科大学で、チタンではなく筋肉を除去するという手術で今9年経ち、こんな声になりました。声が出るようになったからいろいろなところでお話をするようになったのですが、こうしてスラスラしゃべれてしまうので、患者、当事者だとあまり思われず、テレビなど出してしまうと次の日に2チャンネルに代表は声出てるじゃんと言き込まれることがあります。私は先生が執刀してくださった最高傑作の声だと思っていますので、いろいろなところで伝え続けたいと思っています。

患者会を発足したのは、最初の頃はどこに行ってもこんな病気の人と出会えないし、病院に行ってもなかなか診断されないで、こんな病気世界中で私だけかと思いきや SNS に書き込んだところ、何人かいて、その人たちとやりとりをするようになりました。しゃべれない者同士で2009年くらいに SNS でコミュニティを作りました。それからあれよあれよという間に、声の出ない人たちが集まって、昨日確認したところ922人の SNS メンバーがいました。

任意団体のときですが、メンバーのデザイナーの子がロゴマークを作ってくれて、SDCP というのは、SD が Spasmodic Dysphonia で、CP が Cheering Party です。

SD の応援団ということです。

2010年にこの病気を知ってほしいということで、有志30人くらいが日本中の市区町村議会議員に訴えて、2010年7月に厚生労働大臣政務官に署名を36,000出しました。その次の年には、小宮山洋子副大臣にも面会でき、2013年に田村元厚生労働大臣にも陳情することができました。こうしていろいろな議員の方にこの病気を知ってほしいという話をしています。

これが患者会で、年に1回総会を開いています。ノールファーマの方もたくさん来て下さり、東京女子医大の脳神経外科の堀沢先生にも脳神経の分野からの講演をしていただき、マスコミの方、議員さんも来てくださる集会をしています。活動としては、全国の県庁に陳情しています。例えば、子供達がこういう病気になっているのに気付いてほしいというお願いをしています。現在11都道府県目です。47都道府県制覇するのが私の今の夢です。

患者の思いになります。患者であるみんなが出してきた今までの内容です。病気や手術に関する情報不足のために、術前の不安や術後の不満を増幅するケースがあると書いてありますが、医師はみなさん素晴らしい方で、いい方ではあります。残念ながらなかなかうまくコミュニケーションが取れません。通っている患者はまだうまくしゃべれない状態なので、自分の思いもうまく伝えられないし、医師自身ももうちょっとフランクに話していただけるとすごく助かります。

手術前の不安に関しては、大きい声は出せるのか、歌は歌えるのか、今より確実によくなるのか、チタンなので傷は残るのかを気にします。

手術後は手術が済んだのに大きい声が出なかった、高い声が出なかった、歌が歌えない、症状が残っている、特定の場面で症状が出るなどの不満があります。ただし、これは私の経験からすると、4年間は波があり良くなったり悪くなったりを繰り返すので、このような意見は術後2週間、2ヶ月、1年で言っているのもまだまだ早いよと言いたい気持ちはあります。

術前の期待と術後のギャップですが、手術したらSD発症前の声に戻ってくると思っていたので、それは違ふと必ず伝えてほしいということがあります。長年私もそうだったので、出ない声を無理やり出していたので、どうしても癖が残ってしまい、実際私は痙攣性発声障害という診断をされたのですが、その他に過緊張性もあるのではないかと疑いがありました。そうなるとせっかく痙攣性で手術をして治ったのに、別の部分が残ってしまっているのはその部分のアプローチもしなければ良くならないのではないかと患者会の話に上がっています。例えば、讃岐先生は心理的なものではないとお話しされていました。痙攣性は本当に心因性ではないと私は思っています。すごくブルーな時に出るときも、めちゃめちゃテンションの高いときに出ないときもあるので、他に心因性ももっている患者はそういうアプローチも必要ではないかと仲間たちで話しています。

そして、医療従事者への要望ということですが、事前にキャッチボールを求めています。やっぱりコミュニケーションを一番きちっと取って下さると有難いです。メリットデメリットをきちんと伝えて欲しいですか、術後の声をよりよくするために、術後にできることがあることを伝えて欲しいと思います。

そして、私たちが患者会として、これからも橋渡しができればと思っています。今日、こんなすごいところに立たせていただいて誠に僭越ではありますが、貴重な伝える時間だと思いますので本当に聞いていただけることに感謝しています。

また、今回チタンの治験に参加した患者会のメンバーから讃岐先生やコーディネーターの方、本当によくくださりありがとうございましたとのこと。治験とは、一般人からするとなんだろう、実験なのだろうかと、今回参加した若いママですが、治験に参加するにあたって家族からもそんなことをしなければいけないのかと言われたそうです。まずは、そういうことをわかりやすく説明できるツールが欲しいとか、日程調整が大変だったという意見がありました。治験に関する要望として

は、もう少し長く半年に1度はフォローして欲しいとのこと。フォローをしていただけると安心しますし、それをまた次に伝えることによって、また治験があったときに、参加してみようという気持ちになれると思います。

今 SNS が発達しているのでこういったことはたくさん拡散されていきます。だからこそ、先生方とキャッチボールをして沢山コミュニケーションをとって、そして患者の不安や不満がないように、協力していきたいと思っています。

今ここに立っていることを10年前に苦しんでいた私に言ってあげたいです。諦めないで生きていけば絶対にこういういいことがあるよと言ってあげたいと思います。ご清聴ありがとうございました。

1



2



3



4



5

1. 患者の思い

病気や手術に関する情報不足のために、術前の不安や術後の不満を増幅するケースがある。

手術前の不安

- ・大きい声は出せる?
- ・歌は歌える?
- ・今より回復はよくなる?
- ・薬は続ける?
- ・等々

手術後の不満

- ・大きい声が出ない
- ・高い声が出ない
- ・歌が歌えない
- ・薬が効かない
- ・症状が完治している
- ・冷たい態度で症状が出る
- ・等々

●術前の期待と術後の現実とのギャップ

- ・手術したのが「SD薬治療のせい」が響く(と)と誤っていたため、術後の声に納得できず、精神的ダメージを受ける患者も少なくない。
- ・長年声が出にくく悩んでいたような発声をし続けた結果、慢性性発声障害にプラスして、慢性性発声障害(間違った発声法)または心因性発声障害(発声することへの恐怖)を併発している(若狭幸太郎)患者も多い。そのため術後、ナタン手術の効果を実感できないケースもある。

心因性
発声障害

慢性性
発声障害

機能的
発声障害

6

2. 医療従事者への要望

手術前に、医師から患者に十分な情報提供をしていただくことで、患者の手術に対する不安や不満の軽減、および術後の患者のQOL向上に繋がる。

- ナタン手術のメリット・デメリットを事前に正確に伝えて欲しい**
 - ・ナタンで声帯に麻酔を作るので、前よりもなること
 - ・短時間の輸血によっては、大きい声を出し、声が出にくくなる場合があること
 - ・SD薬でのない症状が現れる場合があること
- 術後の声をよりよくするために、術後にできることがあることを伝えて欲しい**
 - ・ボイストレーニング等で、声量や音域の向上が可能なこと
 - ・残った非改善のための治療を行うことで、手術の効果よりも更に改善できる場合もあること

3. 患者会としての役割

医療従事者と患者個人としては発信や共有がしにくい情報や思いを、患者会だからこそ、届け、つなげる可能性がある。

- 患者の生の声を届ける**
 - ・社会的認知や患者の困窮、病気や治療への不安や要望等も広く社会に発信する
 - ・今回のような医療従事者への発信が行われる機会を活用する
- 患者側にも医者や研究者、製薬会社の姿勢や動向を届ける**
 - ・医療従事者から直接患者個人に届けるのと同じ、情報等を共有する
 - ・患者のために、患者の思いを知りたいたいと思われる方々と患者をつなげる

パネルディスカッション

座長

革新的医療技術創出拠点プロジェクト プログラムスーパーバイザー 岩崎 甫
橋渡し研究戦略的推進プログラム 成果活用支援事業 事業統括 福島 雅典

パネリスト

名古屋市立大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科 講師 讃岐 徹治

京都府立医科大学 学長 竹中 洋

ノーベルファーマ株式会社 代表取締役社長 塩村 仁

医薬品医療機器総合機構 先駆け審査業務 調整役/イノベーション実用化支援業務 調整役 柴辻 正喜

一般社団法人 SDCP 発声障害患者会 代表理事 田中 美穂

■ 議事概要

岩崎

それでは、講演をされた先生方にもう一度ご登壇いただきまして、パネルディスカッションに移らせていただきます。共同座長を務めてらっしゃいます福島先生はこのチタンブリッジの実用化に関して、アクセラレータと言いますか、コーディネーターとして多大な役割を務めてらっしゃいましたので、準備が整うまで、福島先生にマイクを渡します。

福島

予定のシナリオになかったことで恐縮ですが、あらゆるアカデミアのイノベーション創出事業を、私は分け隔てなく真剣に応援してきました。例えば、ロボットスーツ HAL に対してもそうです。革新的医療技術創出拠点プロジェクトは、AMED の 9 つあるプロジェクトのなかで医療イノベーション創出の枢軸プロジェクトですが、歴史を遡りますと文部科学省の橋渡し研究支援推進プログラムこそが日本の最初のトランスレーショナルリサーチプロモーションのプログラムです。これは 2007 年に始まりましたが、私共はその当初から深く関わってきました。それから 11 年、アカデミアには膨大な、非常に強力な R&D のパイプラインが出来上がりました。今拠点が持っているシーズは全体で 1,260 件、これは刻々とさらに増えると思います。今橋渡し 3 期に入り、ホップステップジャンプの段階で、本プログラム終了までに承認を取る見込みの案件が、向こう 5 年間、実際には 4 年で、154 件あります。既に承認・認証を取りマーケットに出ているものが 26 件あります。今やアカデミアから新規医薬品や医療機器、医療技術の創出というのは治験を通じて当たり前になりました。大学で治験をするというのは、難しい、ハードルが高いというのは過去の話で、今そんなことを言うと認識不足ということになります。これはひとえに、このような予算の使い方に依っています。つまり、治験を推進するための準備の費用、基盤の形成、実際に治験を推進する費用、こういうものを文部科学省あるいは厚生労働省がしっかりと拠出して、アカデミアを支援してきたからに他なりません。さきほど柴辻先生が紹介された先駆け審査指定で、部会を通ったというシロリムスですね、これも大阪大学の金田先生が手掛けて開発したものをノーベルファーマ社が受けて治験をさらに進めて承認に至るといったものです。このチタンブリッジもシロリムスも、すでに承認されたラパマイシンもす

べて厚生労働省の難病克服事業の資金で承認までいっているということです。新しい、より有効かつ重要な医薬品、医療機器を患者さんの手元に届ける、アカデミア発シーズを届けるという、そういうプログラムがいかに重要かということを改めてここで強調するとともに、厚生労働省と文部科学省さらには PMDA の先生方に感謝御礼申し上げたいと思います。

岩崎 それでは準備が整いましたので、パネルディスカッションに移りたいと思います。あまり時間がございませんので、要点を絞りながらお話を伺いたいと思います。

岩崎 今回はチタンブリッジというアカデミアシーズを実用化につなげる一つの成功例として、こういう機会を作らせていただきました。まず讃岐先生にお伺いしますが、医療機器の実用化に関しては、医療機器メーカーが製造して、承認申請するということが通常の方法と思いますが、塩村先生のお話にもありましたが、今回は製造と申請が別れています。製造したモノづくりの会社の方と申請をして実用化をするということについて何かディスカッションがあったのでしょうか。

讃岐 ありがとうございます。その点については相談した機会はやはりございまして、製造会社のモノづくりの技術は素晴らしいのですが、医療機器製造と販売は、大手から指定を受けて作ってらっしゃるというような方たちで、実際の薬事承認申請の経験が全くないということ、さらに従業員が少ないところですので、開発のノウハウが全くないということで難しいとのことでしたが、協力は全面的にさせていただけるという約束は取り付けました。そういった現状であったために、アカデミアでしなければならなかったということでございます。

岩崎 ありがとうございます。おそらく讃岐先生がおっしゃったようにモノづくりでは非常にいい技術を持っていても、医療機器として実用化する経験がないということで逡巡されている機器メーカーの方も多くいらっしゃると思いますけれども、そういう方にとりましても、ノーベルファーマがそれを引き取りながら承認申請の任に当たったというのは、ひとつのケースであり解決の策になるのではないかと思います。塩村さん、製造会社の方々と同じくということに関して何かお話されたのでしょうか。

塩村 割と初期に福井に伺って、若吉製作所を見学させていただいて、どういう設備で作っておられるのか、社長さんや従業員の人となりを見させていただきました。医薬品も医療機器もそうですが、先程も申し上げましたが、認可をとってそれで終わりというわけではないので、皆さんなかなか理解していただけないところです。AMED の支援のシステムも開発段階ではたくさんのシステムがありますが、市販後についての支援システムがありません。単純な計算でご理解いただきたいのですが、1,000 人の方しか患者さんがいない医薬品や医療機器の認可を取って販売するいうときに、市販後のことを支えるには少なくとも 10 人くらいの間人がそれに当たらなければならないと思います。10 人の人件費を 1,000 人の患者さんで割るとどういう数字になるかということです。そうすると

医薬品や医療機器の価格が非常に高くなってしまって、一人の患者さんの年間医療費が5,000万円などになるような事態を防ぐひとつの方法としては、市販後何らかの公的資金でやっていくということもひとつの方法じゃないかと思います。市販後は本当に大事だと思います。

福島

それに対しては戦略的な手を打ちつつあります。すべての疾患に対して、リアルタイムのレジストリーを作る、悉皆登録です。それによって、いつどこにどのような患者さんがいるかが把握できます。そうすれば、市販後調査は一気に進むわけです。これも医師主導、企業さんと二人三脚ということです。例えばレプチン、これは京都大学で開発した医師主導治験による承認第1号です。日本に100人くらいしかいない患者さんに対して市販後どれくらい普及しているかという、まだ30人足らずです。それで企業が損をするかという損しません。年間1,000万円の薬価がついているからです。厚生労働省、政府は必ず、薬価で損しないように設計します。しかし残念ながら、京都大学にいるときに創り上げました患者会は、稼働していません。レジストリーも作るよう申し上げましたが、まだきっちりと登録の体制ができていません。これは医師側の怠慢と言ってもいい。医師、学会、患者会、三者がタッグを組んでやっていかなければなりません。こういう仕組みを作るのはAMEDの予算投入の募集要項の中に書き込めばいいのです。それでできます。それほど難しい話ではありません。だからこそ、今難病の方では、全患者さんの悉皆登録、リアルタイムのレジストリー、そして学会の支援、患者さんの団体の協力、それを今は全てWEBシステムでやれますから、先程田中さんがおっしゃったようにSNSで一気に拡散するわけです。今の時代の技術の粋と知恵を集めてやれば、難しい話ではありません。企業さんが損をすることはありません。

岩崎

竹中先生にお伺いしたいのですが、医療機器の場合に保険収載をして、技術料等々のことになると医療者・研究者がそこまで十分な理解をもっているという状況ではないように思えます。医薬品の場合は薬価に関しては企業に委ねて、企業がそれを交渉するというのが普通ですが、医療機器に関しては、申請企業による保険収載の後での、講演の中でもお話しされていましたが、医療機器における適正な技術料がどのように算定されるのか、また今後再生医療等、技術が絡むような新規技術が登場するときに、モノの値段というようなことだけではなく、医療技術をいかに適正な価格で患者さんに届けるためにも、適正な技術料等の算定、それが保険償還に組み込まれることの理解が必要だと思いますが、その辺りに関しまして、研究者、医師側がどのような理解を持って、どのような努力をすべきであるか、何かメッセージをいただけますと有難いのですがいかがでしょうか。

竹中

大変大きな問題ですけれども、ひとつは専門医制度にリンクして、19の基盤学会がございます。そこは私が体験してきたように先端的な科学を大学ではなく、学会が共有して世の中に出すという仕組みが必要になります。もうひとつは保険医療委員会を各学会が持っておりますが、そこが先端的なものを実際の保険診療に落とししていくための仕組みというのも、皆さんが自分のところに沢山の診療報酬を持ってこようというのではなく、いい医療を展開するために、こういったものが必要だという共通的な基盤を持つ必要があるかと思

います。外保連等が今後、技術のあり方とそれを国民へ社会還元をされた場合にどれくらい効果があるのか、医療経済的な面でも試算はすべきだと思います。何よりも必要なのは日本の医療のレベルが高いということを、日本中で総力を挙げて世界へ発信して、日本発の医療材料なり、医療技術がグローバルなものになるという観点からの開発志向が一番必要だと思っています。

岩崎 新規の医療技術に関しては学会が責任を持つというよりは熱意をもってそれに関わっていくことが非常に大事だと思います。現在、学会によっても熱意の程度が若干違うのか、それとも一般的に意識が高くなってきて、以前とは変わってきているのか、こういう医療技術の創出、開発に関して学会の関与について、ご意見がありますでしょうか。

竹中 学会もたぶん **Scientific Paper** のどこに注目するのか。インパクトファクターよりもむしろ医学については実用化されるポイントがどこにあるのかという観点から、ニーズとシーズをうまく捉えているような研究の方向性に注目すべきです。私も今医科大学の学長をしておりますが、医科大学または医学部が生き残っていくためには、その観点をなくしては大型の研究資金はとれません。横断的であると同時に専門性の中できちっとした保険収載ができるというのを両方見つけていくことだろうと思います。

岩崎 ありがとうございます。今回の案件に関しましては、規制当局側からは **RS** 戦略相談と先駆け審査制度の活用の事例として、また再生医療・医療機器・医薬品に関しても早期承認制度の導入など、このような活動に対して非常にアクティブに対応していただいていると思いますが、柴辻先生から見て、特に **RS** 戦略相談に関してアカデミアの先生方と一緒にディスカッションする場が多いと思いますが、どういうところを充実させれば開発が進むのか、申請者の先生方にとって、こういうところをもう少し注意していただきたいとか、以前に比べて良くなってきたのかどうか分かりませんが、申請する側に対して、**PMDA** の方からこういうところをもっと充実していただきたいという点は何かありますでしょうか。

柴辻 ありがとうございます。ちょっと難しい質問ではありますが、**RS** 戦略相談を始めまして6年ちょっと経ちます。だいぶ規制の枠組みは理解していただいて医師主導治験なり進めていける方は増えてきていると思います。それは先生方のご助言やご助力のおかげもあるかと思っており、どんどん裾野が広がっていく形になっているかと思っています。最後にお話ししましたが、基礎研究からトランスレーショナルまでのところで、医師主導治験の実施から少し遠い基礎研究のところの方々からもやはりいろいろな相談がくる形が引き続きありますので、そういう方々をどういうふうにしてもう一段先のところまで進めていけるかが今後の取組として重要になってくると思います。その一助に、科学委員会の報告書なりがなればよいなと思っております。福島先生からのご意見でも日本は充分先進的なことができているんだというお話がありましたので、より多くの方々がそういう仕組みに乗っていきやすいような形になればよいと思っております。

岩崎 ありがとうございます。竹中先生もおっしゃったように日本発の医薬品・医療機器を全世界の患者さんの手元に届ける、それは医師の使命であると同時に企業にとっては経営上の観点からもイノベーションとマーケティングという 2 つの両輪を満たすこととなり、そういう意味では柴辻先生からのお話のように PMDA が国際対応を積極的に視野に入れて整備をしているというのは心強い限りです。今後ますますアカデミア発のシーズを全世界に展開しないとイケないということで、やはりここで患者さんの側から国際連携というのを SNS の世界ですからどんどん広げて医師と二人三脚でやれるようになるといいと思いますが、この Spasmodic Dysphonia に関して、国際連携はどういうふうに田中さんはお考えですか。

田中 ありがとうございます。以前、そういうお話がメンバーの中で上がったことがありました。実際に Facebook の中に SD のコミュニティがあります。医師の中でもメンバーの方がいますし、私もそこに入っていますが、確かに必要だと思います。ただその話を何年前にメンバーに話したときに、メンバーたちが揃って口にしたのは、まずは日本じゃないかということです。まずは本当に日本中のみんなが発声障害は声が詰まって苦しいんだよねというふうになってからでも、遅くはないのではないかとことを言われました。確かにその通りだと思います、ただそのままではなく、Facebook でも海外の方と通じる機会もありますし、一日に 2 人くらい読んで、いいねをしたりもしています。いずれはそういうふうになれば嬉しいと思いますが、今は目先、まずはひとつめの大きなゴールは日本中のみんなどんな人も発声障害の苦しさをわかってもらえる社会になればいいと思っています。

岩崎 ありがとうございます。今回は患者さんの生の声をこういうところで教えていただくという非常に貴重な機会になったと思います。以前患者さんの団体とお話しさせていただいたときに、意外と研究者と患者さんの間の情報交換が十分でない印象を受けました。新規の医療技術の創出にあたっては、やはり患者さんの声をもっと取り入れてその患者さんの要望に合った開発の方法を模索していくべきだろうと思いますが、田中さんの方で、こういうふうにしたらいいのではないかとことや、こういうところが少し不満に感じたとかありますでしょうか。遠慮なく言っていただいても構いません。

田中 不満ですか。最初に署名を始めたのが 2010 年の 1 月 1 日になります。いろいろなところに掛け合って、先程も私の娘がよく耳鼻科に行くという話をしましたが、まず医師から協力を得なければと思い、いつも行っていた耳鼻科の先生にまず相談に乗ってもらおうと、こういう署名を始めますと言ったところ、先生の言葉が「患者の分際でこんなことをしなくてもいい。これは医者がやるんだから、これは他に誰か指導してくれる先生がいるのか。」と説教されました。ものすごくショックで、娘をずっと通わせていたところだったので、そういう先生恐怖症が結構あり、こういう先生にこういうことをしてもらった、この先生はすごくいいと私が SNS で綴ると明らかにこの人は医療従事者だなという方から嫌がらせのメールが来ることがありました。ですから、まずは話を聞いていただける方、わかっていたら話を聞く姿勢を持っていただけるだけで充分です。

岩崎 これを讃岐先生に振るのは失礼かもしれませんが、こういう案件は関係者の熱意がベースにないとなかなか進まないと思います。非常に素晴らしい仕事をされたと私は感服しています。患者さんとの関わり合いというものを、今後どのように構築されていく、よりよくしていくということで、讃岐先生からこういうふうにやりたい等コメントありますでしょうか。

讃岐 ありがとうございます。この疾患自体、顔を見てもわからないという現状なので、特に発声障害の患者様は診察室に来たときは少し安心されるので症状がでないことが多く、どれだけ困っているのかわからないことがあります。ただ、時間を取ってお話を聞いてあげるだけでその患者様がキーワードを出していただいたり、どれだけ苦しんでいるのか、これまで耳鼻科診療は1人1分から2分診てカルテを書いて終わりですが、発声障害の患者さんを診るようになって1人30分とか場合によっては1時間という形でお話をさせていただく中で、やはりなんとかしなければいけないということで、田中さんが言われるようにしっかりと患者さんの苦痛、何が困っているのか聞くことが、新しいイノベーションを導いてくれるのだろうと実感しました。

岩崎 その言葉が最後のまとめだと思いますが、さらにトランスリレーショナルリサーチにより新しい医療技術や医薬品・医療機器が開発されると、ここから新しい世界が開けます。リバース TR というのが起こります。讃岐先生も既に新しいサイエンスに赴きつつある。そこを最後にコメントしていただけますと有難いです。

讃岐 ありがとうございます。この事業の中で病態解明というのが非常に重要だと考えておりました。京都大学と一緒に fMRI を用いた病態解明の研究を始めております。新たなことがわかっておりました。成果発表の準備をしております。さらに今後医療が発展する中で新たな治療も交えながら、病態解明を進めていくということを実施しているところです。さらに福島先生がおっしゃられましたように、患者の疾患レジストリーにつきましては、アカデミアベースでなんとか作ろうと準備をしているところでございます。

岩崎 ありがとうございます。何回も言いますが、こういう場に患者さんの代表が出てきてくださるのは大変貴重なことでございます。最後に、田中さんから新しい技術創出に向けて、研究者並びに PMDA の方々、企業の方々、多くの方々に連携しながら熱意をもって参画していただくことが非常に大事だろうと思いますが、それについて希望などありましたら、それで結びの言葉とさせていただきたいと思っております。よろしく申し上げます。

田中 ありがとうございます。すごい大役を仰せつかりました。今日この流れを見ていて、私たちの病気はこういう目に見えないところで、こんなに沢山の方たちがこんな思いでここまで進めて下さったんだというだけで感動しています。本当にすべての方々に感謝の気持ちでいっぱいです。先程の塩村さんのようにリスクを感じながらもやってみようかなと思っただけで下さるのであれば、そこから世界にいろいろな発展できるような開発ができるのではないかと思います。リスク等あるかと思いますが、ちょっとした決断で、日本のどこかに、地

球のどこかに、苦しんでいる患者がいるんだということを知っていただくことが一番だと思っています。

岩崎

どうもありがとうございました。本来であれば、フロアの先生からも質問をと思っ
ていましたが、時間を超過しておりますので、今回のパネルディスカッションはこ
こで締めたいと思います。演者の先生方、改めて本日のご講演ありがとうございました。大きな拍手を
お願いいたします。

産学官協働の成果による新規人工手関節の開発と臨床応用

- ・ 新規人工手関節の開発と臨床応用

岩崎 倫政



北海道大学大学院医学研究院 機能再生医学分野整形外科学教室 教授

■ プロフィール

1998年3月に北海道大学大学院医学研究科博士課程を修了し、2004年2月北海道大学病院整形外科講師、2010年4月北海道大学大学院医学研究科機能再生医学講座整形外科学分野(旧教室名)准教授、2012年10月同教授、現在に至る。1994年4月～1995年8月米国 Johns Hopkins 大学整形外科にて手関節のバイオメカニクスに関する研究に従事。

【専門領域】 整形外科学、バイオマテリアル、軟骨再生

稲毛 富士郎



北海道大学病院 臨床研究開発センター 特任准教授

■ プロフィール

昭和53年3月に北海道大学大学院獣医学研究科修士課程を修了し、同年4月に第一製薬(株)に入社。非臨床安全性評価(一般毒性担当)に従事した後、臨床開発、薬事対応業務等を経験。平成20年6月に北海道大学に着任、文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」に関わり、現在に至る。

【専門領域】 獣医学、医薬品開発における非臨床安全性(毒性)評価

■ 講演概要

橋渡し研究支援推進プログラム(第1期橋渡し研究支援事業)において平成19年度に設置された北海道臨床開発機構(HTR)は、薬事、生物統計、データマネジメント等の専門家を活用し、全人工手関節(本品)の医師主導型治験の準備段階から製造販売業者による承認申請後の審査過程における対応までの期間にわたる支援を行った。

本治験では、北海道大学病院および北海道整形外科記念病院において、全固定術が適応となる高度の手関節機能障害を有するリウマチ患者(Larsen IV-V)20名を対象とし、埋植後1.5年間の観察を行った結果、本品の臨床的有効性及び安全性が確認され、平成28年10月25日に承認に至った。

HTRの支援内容は、プロジェクトマネジメントによる進捗管理と関係者間の連絡・調整、PMDA対応(治験相談、治験届、有害事象報告)、IRB審査対応、文書作成・作成補助、データマネジメント、モニタリング、安全性情報管理、統計解析、総括報告書作成、GCP適合性書面調査対応、業務委託先との渉外(GCP監査他)、などであった。

橋渡し研究支援事業においてHTRが支援した最初の医師主導治験の事例であり、治験準備開始から約8年の期間を経て新医療機器としての製造販売承認に至った。また、この治験を支援することにより、TR拠点としての治験・臨床研究支援基盤の充実・強化につながった。

現在、国産初の全人工手関節(DARTS人工手関節)として市販されているが、現況および今後の展望を含め発表を行う予定である。

■ 議事概要

(岩崎)

ただいまご紹介にあずかりました北大整形外科の岩崎と申します。それでは早速、新規人工手関節の開発と臨床応用ということで、私の方からは臨床的な開発の意義やプロセス、成績について、紹介させていただきます。

皆さんご存知のようにリウマチというのはバイオ製剤の進歩、登場によって、劇的にその疾患の活動性を改善することが可能となりました。昔はなかなか治らなかったのが、かなり根治できるという状況になってきています。当然そのような治療を受けた患者さんの日常生活動作の改善も可能なり、就学や就労、スポーツ復帰も可能になってきました。それに伴い、最終的に患者さんは我々医師に対してより高い要求をするようになってきています。バイオ出現以前には、患者さんの多くは、いわゆる歩行に関与する関節である膝や股関節という大きな関節の痛みや機能の改善を求めて来ました。

我々が行う標準的な治療法は、人工関節置換術で

あり、これによって、痛みもとれて機能の改善も得られました。しかしバイオの登場以降、このような大関節の病変というのが薬でコントロール出来、人工関節置換術まで至る患者さんの数が圧倒的に減っています。その代わり、今まであまり治療がされていなかった手の指や手首、足や足関節というような小さい関節に患者さんが望む治療のターゲットが移ってきました。この場合、痛みと機能の改善に加えて、指の整容面での改善も求められるようになりました。すなわち患者さんから我々に対する治療のニーズが非常に高くなってきたということです。

この中でも特に手関節というのはリウマチでは早期から侵される関節で、この写真にありますように、1年から2年くらいで手関節が破壊されるような状態になります。以前はこのような状態でくる患者さんが圧倒的に多いので、関節を治すというよりも固めてしまう、固定術という動きを犠牲にして痛みをとるという治療法しかありませんでした。しかし患者さんのニーズが高まって、

手首の痛みも取れて動かしたいということで、他の関節と同じように人工関節に対する需要というのが非常に増えてまいりました。

これらを背景として、新たな人工手関節の開発を進めました。これまで人工手関節というのは国内で使用することはできませんでした。

リウマチ患者さんに対して、人工関節置換術というのは、先程言ったように股関節や膝の関節では標準的かつ高い効果の得られる治療法として確立されています。最近では、肘や肩、手の指の関節、足首というところにも人工関節がどんどん開発されて、非常に良好な成績が得られるようになっていきます。しかし肝心の手関節、手首はどうかというと日常生活動作や仕事をしていく上で非常に重要な関節であるにもかかわらず人工関節に対する機種、術式の確立というのは全くなされていません。日本では皆無の状態です。海外でも人工手関節というのはこれまでも開発はされてきましたが、不具合例が非常に多く、26%、19%という状況で正常に機能しないという状況になっていました。その原因は、置換した人工関節のゆるみです。従いまして、臨床応用に耐えうるようなゆるみの少ない人工手関節の開発が必要であるという状況にありました。

開発にあたって、今までなぜ人工手関節が早くにゆるむのか、という原因を考えました。おそらくこれまでの機種というのは、皆さんも自分の手首を動かしてわかるようにあらゆる方法に大きく動きます。逆に言うと膝関節というのは一軸方向の運動です。曲げ伸ばしだけで、これを回旋させたり左右に曲げたりということはできません。従って、手首の広い可動域を再現しようとすると人工手関節にストレスがかかるので、当然早くにゆるみます。そこで我々は、複雑な手関節の動きを日常で良く使う運動に集約させて、動きは少ないが不自由さは少ない動きができる人工関節をデザインしました。具体的には、生体力学研究の成果を基盤として導き出されたダーツを投げる動作です。この動作が日常生活において手関節が必要とされる運動をかなりカバー

している、またこの運動を行っても手の周りの靭帯や腱に対するストレスも少ないということがわかりました。そこで、このような運動ができるデザイン的人工手関節を開発しようというのが我々の開発コンセプトです。したがって、DARTS 人工手関節という名前を名付けました。

種々の基礎研究の末できたものが、スライドに示すものです。従来のもので、関節面が卵型です。今まではボールアンドソケットで360度回ったりするようなものですが、卵円形にして手関節の運動をある程度拘束するようなものを作りました。そして、当然重要なのは、人工手関節を作製するだけではなく、手術手技としてしっかりと確立できるかどうか、通常の手術の時間内、2~3時間以内で手術が行えるか否か、さらに誰がやってもある程度正確にできるような手技を確立しないと、当然臨床の場には持っていきません。したがって、設置するために必要な骨を正確に切るガイドやいろいろな付属品を自分たちで開発して、通常2~3時間の手首に対する手術の時間内でトラブルなく終わる手術手技を確立しました。そして、PMDA等との交渉で、治験を行う必要があるということで北海道大学病院と関連病院の2施設で行いました。適応患者さんは、手関節全固定術(手首を固める)を行う患者さんが適応となって、20例2施設で行うということになりました。女性15例、男性5例で、平均年齢64歳です。

ここにあるように、手首の痛みで、100点が一番痛いのですが、術前が約55~60点くらいだったものが、5年以上の最終経過観察時にはほとんど痛みはないというような状況です。手関節の運動に関しましては、最終的には術前の手関節の動きが維持されているという状況です。従って、除痛効果、痛みも取れて、可動域も維持できたということです。

そして客観的な臨床評価ですが、我々の目からみた臨床評価はどうかというと、これは100点満点で100点に近づけばいいのですが、これが約30点だったものが、最終的に90点ぐらいまでに改善しています。主観的に患者さん自身がこの手術に対して満足している

かどうか、どういうところが満足か不満足かというのを評価した結果、これは高いほど悪いのですが、60点だったのが約40点に改善しています。もちろんこれは、手首の評価だけではなく、肩や肘、すべての体全体の評価が入ってくるので、シャープに点数が低くなるということはないのですが、統計学的に有意に改善しているということがわかりました。スライドは代表例になりますが、術前100点満点中23点、痛くて手首が全然使えないという患者さんにこれを行いますと、術後1.5年、5年以上の経過時で100点満点中94点、ほとんど痛みもなく非常に満足しているという結果が得られました。全体としては、良好な臨床成績が得られています。除痛と機能的可動域の獲得が当初の目的どおり可能でした。細菌感染や、脱臼で手関節がずれてしまったり、人工関節そのものが壊れて再置換を余儀なくされた、もしくは抜去を余儀なくされた症例は1例もありません。最近、海外でもスライドのような新しい機種が出てきていますが、それと比べて、生存率、2度目の手術を必要としないパーセントが我々は5.5年で100%という状況で、ここにあるように他の報告と比べても遜色ない、比較し得る成績であるということが言えると思います。

現在、日本手外科学会というのがあるのですが、そこが主導で、適応と実施者、施設基準を設定しています。適応基準は、より厳密に関節リウマチもしくはそれに準じた疾患。実施者及び施設基準は手外科学会の専門医や関節リウマチに関する標準的な他の手術経験がある、手技講習会を受講した、というようなきちんとした手術ができる医師です。そして、施設自体、人工関節手術が行える施設かどうか、これに見合った施設で行うということで基準を決めています。

現在、平成29年5月に保険適用下に第1例が行われて、現在までに10例。おそらく4月までに20例くらい全国で行われる予定となっています。製造販売後調査が課せられていますので、開始より2年もしくは50症例が出た時点で、PMDAへその成績、有効性と安全性の報告をします。現在我々が考えているのは関

節リウマチだけではなく、高齢者で骨粗しょう症に伴う手首の重度の骨折、こういうものに対しても人工関節を適応する、もしくは、手の大きさでは欧米とアジア人には非常に違うので、欧米で開発されたものがなかなかフィットしないという問題がありますので、アジア諸国に日本発の人工手関節を展開していくということを計画しています。以上、私からの説明は終了させていただきます。

(稲毛)

北海道大学病院臨床研究開発センターの稲毛と申します。今岩崎先生の発表にありました医師主導治験を橋渡し研究支援拠点としての支援の立場から、簡単にご紹介させていただきます。

このシーズは橋渡し事業の第1期のシーズとして、私がプロジェクトマネージャーを担当しまして、いろいろな支援をさせていただきました。橋渡しも今年度から第3期に入り、北大の拠点も途中で組織改編をしております、治験実施時期の体制を示しています。この時期、北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学が北海道臨床開発機構という組織を立ち上げて、その中で3大学のいろいろなシーズ、拠点外のシーズを支援してきました。今年度の第3期からは3校が連携しているという体制は変わりませんが、北大が拠点校、その他の2つの大学が分担校として少し関係が変わってきております。これがDARTS人工手関節の開発から承認までの主なマイルストーンを示しております。もともと手関節自体は平成16~18年の厚生労働科学研究補助金事業で開発されたものです。18年度の終わりに開発が終わりまして、医療機器メーカー、具体的に申し上げますと現在の帝人ナカシマメディカルから臨床データなしで申請されました。国内には手関節というものがなかったために、臨床性能を示すには治験が必要ということになりまして、一旦申請が取り下げられました。企業が本当に行っていくかどうかということで、若干状況が止まっている状況の時に、第1期の橋渡し研究事業

が始まりました。これが平成 19 年です。実際に事業が始まって 1 年近く経ってようやく最適な人材も揃い、シーズの支援が開始したのが平成 20 年ということです。橋渡しの第 1 期は、基盤を整備して、5 年間で医師主導治験を 2 つやりなさいというのが、ミッションでした。最初の医師主導治験として、この手関節の治験をやろうということになり、治験の準備から始まり、2009 年度の後半から実際に治験がスタートし、終了までは 3 年半ぐらい要しましたが、目標の 20 症例を収集、その評価をして、平成 26 年度にようやく総括報告書ができ、その半年後に、企業から申請、実際には平成 28 年 10 月に承認に至ったというのが主なマイルストーンです。

これは医師主導型治験業務の実際ということで、治験開始前、治験開始後、治験終了後、承認申請の段階に、治験に関する部分については拠点として、治験を担当された先生方に関与していただくという時期です。ここにあげたような業務が発生すると思います。これは拠点にかかわらず、どこの拠点でも同じような状況だと思います。その中で HTR(北海道臨床開発機構)がどういった支援をしたかというのをざっと箇条書きにしてみました。まず、治験には多くの方が関わりますので、関係者間の連絡、調整をきちんととっていかないと、円滑な治験の実施は難しく、定期的な会合を運営したり、議事録を作成したり、といったことをやりました。重要な文書、プロトコル、同意説明文書、症例報告書の様式、数々の標準業務手順書、20 近くの業務手順書があったと思いますが、こういったものを先生方に代わって、土台を作るという作業を行いました。また、PMDA 対応、これはプロトコルの相談から始め、治験届をして、治験中には重篤有害事象の報告、申請後は治験に関しては PMDA の適合性書面調査に対応しました。IRB 対応では、審査書類の作成、IRB の陪席あるいは代理説明の担当、指摘事項への対応等を行いました。症例登録事務局業務では、症例登録の計画書を作成し、実際の症例が入るとその適格性確認をしたり、2 施設でやりましたので全体の進捗の管理をや

りました。それから安全性情報の管理ということで、重篤有害事象など都度報告するようなものがございますので、関係者間の情報交換や PMDA への報告等を行うということをやっています。データマネジメント、これは治験のデータのクリーニングと信頼性確保のための品質管理、データが全部出た後は症例検討会の運営もやりました。データがまとまったところで、あらかじめ作った解析計画書によってデータ解析をしまして、解析報告書を作り、総括報告書につなげていくというところなんです。総括報告書作成、これは治験の総仕上げになりますし、承認申請資料として最も重要な部分になり、医師主導治験ですので、治験をやったアカデミアが作らないとならないのでそれを北大が作ったということです。その後企業から申請されて、適合性書面調査がございましたので、PMDA に実際に行き、資料を出して、治験の記録とか、作った資料等を全部 PMDA に出して、質疑対応ということで、原データに関する定義が曖昧なところを指摘され、当初 1 回で済むと思いましたが、2 回行くことになりましたが、その結果、データの信頼性の疑義はないということで無事終了しました。それ以外に北大以外の外注業者でやる業務もございました。当初は数人の状況から治験の準備を始めましたので、無事終了できるかとかなり心配したところもありましたが、結果承認につながりまして、先程の岩崎先生からありましたとおり、現在臨床で使われるという状況になりましたので、治験に関与したのものとしては大変幸せに感じております。またこれを通して拠点としては非常に貴重な OJT ができたという面でも意義があったと思います。以上でございます。

1

HOKKAIDO UNIVERSITY

産学官協働の成果による 新規人工手関節の開発と臨床応用

平成29年度革新的医療技術創出拠点プロジェクト成果報告会
平成30年3月6日
北海道大学大学院医学研究院 整形外科学教室
岩崎倫政

2

背景

リウマチ治療薬の進歩 → 日常生活動作の改善 → より高い要求

大関節 (膝・股関節人工関節) → 手指・手関節

痛み + 機能の改善 → 痛み+機能+整容の改善

ニーズの高まり

HOKKAIDO UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE DEPARTMENT OF ORTHOPEDIC SURGERY

3

現在の手術治療-進行度に応じた手術法の選択

Larsen grade I, grade II, grade III, grade IV, grade V

手関節形成術, 手関節部分固定術, 手関節全固定術

固定術では運動機能を失う。除痛と機能獲得が可能な人工関節が必要

HOKKAIDO UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE DEPARTMENT OF ORTHOPEDIC SURGERY

4

臨床応用を目指した新規人工手関節の開発

Boys, be innovative!

HOKKAIDO UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE DEPARTMENT OF ORTHOPEDIC SURGERY

5

人工手関節

関節リウマチ(RA)に対する人工関節置換術の現況

HOKKAIDO UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE DEPARTMENT OF ORTHOPEDIC SURGERY

6

人工手関節

RA手関節に対する人工関節置換術

発症後10年以内、90%に罹患
著しいADLや就労の制限をきたす

手関節に対する機種・術式の確立(-)

HOKKAIDO UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE DEPARTMENT OF ORTHOPEDIC SURGERY

7

人工手関節 7

なぜ、人工手関節は普及しないのか？



Ball & Socket
(Meuli prosthesis)

不具合例: 26%



Biaxial
(Depuy, USA)

不具合例: 19%



ゆるみ

臨床応用に耐える人工手関節の開発が必要

HOKKAIDO UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE DEPARTMENT OF ORTHOPEDIC SURGERY

8

人工手関節 8

開発コンセプト

ゆるみの原因である手関節の複雑な運動を“Integrate”

↓

“dart thrower motion” (投げ矢運動) が生体内で再現可能な機種

(Ishikawa J, et al. JHS Am, 1999)




“DARTS人工手関節”
(商標登録済み)

HOKKAIDO UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE DEPARTMENT OF ORTHOPEDIC SURGERY

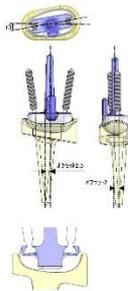
9

人工手関節 9

第4世代人工手関節(DARTS人工手関節)



帝人ナカシマメディカル(株)



本邦初の人工手関節

- ▶ Ti-6AL-4V合金
- ▶ Co-Cr-Mo合金
- ▶ 超高分子量ポリエチレン

HOKKAIDO UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE DEPARTMENT OF ORTHOPEDIC SURGERY

10

手術手技 10

専用手術器械も含めた手術手技の確立




- ・アライメントガイドを用いたガイドピン挿入
- ・骨切りガイドの設置

2-3時間でトラブルなく終了する手術手技を確立

HOKKAIDO UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE DEPARTMENT OF ORTHOPEDIC SURGERY

11

人工手関節: 治験 11

医師主導治験の開始: 北海道大学病院、北海道整形外科記念病院




適応: Larsen IV-V 手関節全固定術の適応患者 20例

HOKKAIDO UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE DEPARTMENT OF ORTHOPEDIC SURGERY

12

人工手関節: 治験 12

症例の内訳

項目	内訳
性別	女 15、男 5
年齢	64歳(50-84)
左右	右 12手、左 8手
Larsen grade	IV 16手、V 4手

HOKKAIDO UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE DEPARTMENT OF ORTHOPEDIC SURGERY

人工手関節-臨床成績 13

研究目的

短期(術後1.5年)及び中期(術後5年以上)の臨床成績を前向きに評価することで、新規人工手関節の臨床的有効性を評価すること

HOKKAIDO UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE DEPARTMENT OF ORTHOPEDIC SURGERY

人工手関節-臨床成績 14

手関節痛み (VAS)

手関節運動域

最終経過時、疼痛はなく、術前の運動域を維持

(under review)

HOKKAIDO UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE DEPARTMENT OF ORTHOPEDIC SURGERY

人工手関節-臨床成績 15

客観的臨床評価 (Figgie score) 患者主観的臨床評価 (DASH)

最終経過時、臨床成績は良好

(under review)

HOKKAIDO UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE DEPARTMENT OF ORTHOPEDIC SURGERY

人工手関節-症例 16

50歳女性

術前

術後1.5年

5年以上経過時

Figgie score 23 points 90 points 94 points

HOKKAIDO UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE DEPARTMENT OF ORTHOPEDIC SURGERY

人工手関節-Review 17

新規人工手関節の短中期成績

- 良好な臨床成績
- 感染・脱臼・再置換なし
- 除痛と機能的可動域の獲得

報告	報告年	機種	No.	伸展	屈曲	生存率	f/u
Morapudi	2012	Universal2	21	22.4	30.5	100%	3.1y
Ferreres	2011	Universal2	21	26	42	100%	5.5y
Boeckstyns	2013	Re-motion	65	31	29	90%	6y
Nydick	2012	Maestro	23	47	43	95.7%	2.3y
北大	2017	NM-002	19	21	27	100%	5.5y

他の人工手関節と比較する成績

HOKKAIDO UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE DEPARTMENT OF ORTHOPEDIC SURGERY

人工手関節-使用現況 18

学会(日本手外科学会)主導で、適応と実施者・施設基準を設定

- 適応基準
 - 原則として保存治療に抵抗するRAまたはその類縁疾患
 - 原則として50歳以上
 - Larsen分類grade IVからVの患者、IIIにおいてはTWA以外の手術で著しい可動域の低下や不安定性の出現等が予想される患者
- 実施者および施設基準
 - 手外科学会専門医
 - RA手関節を含む手関節疾患に対する標準的手術経験がある
 - 手術手技講習会を受講したもの
 - 人工関節登録制度の施設IDを取得している施設

HOKKAIDO UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE DEPARTMENT OF ORTHOPEDIC SURGERY

人工手関節-使用現況

19

- ▶ 実施症例数(H29.5以降):10例
- ▶ 実施予定数(今春まで):20例

↓

- ▶ 製造販売後調査
開始より2年(2019.4) or 50症例
PMDAへ有効性と安全性の報告

将来的に高齢者重度骨折などへの疾患適応拡大、アジア諸国等への海外展開も計画

HOKKAIDO UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE DEPARTMENT OF ORTHOPEDIC SURGERY

HOKKAIDO UNIVERSITY

新規人工手関節の開発と臨床応用
～支援拠点の立場から～

平成29年度革新的医療技術創出拠点プロジェクト成果報告会
平成30年3月8日
北海道大学病院臨床研究開発センター
稲毛富士郎

北海道臨床開発機構 (HTR) 組織体制

地産地消推進(2010～2012年度)

文部科学省(橋渡し研究支援推進プログラム)
札幌医科大学・北海道大学・旭川医科大学
「オール北海道先進医療・医療拠点形成」プロジェクト

北海道臨床開発機構

理事長
副理事長
執行会議

TR事務局
TR統括部長

TR企画部
HTRネット推進部
臨床情報管理部(データセンター)

札幌医科大学
北海道大学
旭川医科大学
その他の大学・研究機関
企業

札幌医科大学事務局
北海道大学事務局
旭川医科大学事務局
北海道大学大学院医学研究科
TR事業推進室
札幌医科大学 北海道病院長
北海道大学 総務局長
旭川医科大学 総務局長
札幌医科大学附属病院
臨床センター
北海道大学 産科
臨床研究推進センター
旭川医科大学 産科
北海道内 産科連携
500名 産科
その他の医療機関

DARTS 人工手関節

開発から承認までの主なマイルストーン

橋渡し研究支援事業 第1期:橋渡し研究支援推進プログラム 第2期:橋渡し研究加速ネットワークプログラム

主要事項	年度											
	2014-2016 H18-H19	2017 H20	2018 H21	2019 H22	2020 H23	2021 H24	2022 H25	2023 H26	2024 H27	2025 H28	2026 H29	2027 H30
DARTS人工手関節の作製 及び臨床研究の開始	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PMDA審												
医療用												
医師主導型												
データ管理												
治験実施												
承認申請												
医療機器承認												

HOKKAIDO UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE DEPARTMENT OF ORTHOPEDIC SURGERY

医師主導型治験業務の実際

治験開始前

- ・ 治験デザインの決定
- ・ 実施体制の整備
- ・ 必要な書類の作成
- ・ 当局 (PMDA) との折衝
- ・ 治験審査委員会への対応 (～治験終了)
- ・ 治験届の提出 (～治験終了)

治験開始後

- ・ 被験者リクルート
- ・ 治験の実施、コーディネーター業務
- ・ 安全性情報の管理 (SAE、不具合、その他)
- ・ データマネジメント、モニタリング、監査

治験終了後

- ・ データマネジメント、統計解析
- ・ 総括報告書の作成

承認申請

- ・ PMDA対応 (適合性書面調査)

HOKKAIDO UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE DEPARTMENT OF ORTHOPEDIC SURGERY

HTRによる支援 1

- 関係者間の連絡・調整
定期的会合の運営・議事録作成等
- 文書作成
治験実施計画書、同意説明文書、症例報告書様式、標準業務手順書等
- PMDA対応
治験相談対応、治験届等、重篤有害事象報告、GCP適合性書面調査
- IRB対応
審査書類作成、IRBへの陪席・代理説明、指摘事項への対応支援
- 症例登録事務局
登録計画書作成、被験者適格性確認、症例進捗管理

HOKKAIDO UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE DEPARTMENT OF ORTHOPEDIC SURGERY

HTRによる支援 2

安全性情報の管理 重篤有害事象・不具合情報の報告書作成支援、PMDAへの報告等
データマネジメント (DM) DM計画書作成、症例データ品質管理、症例検討会運営
統計解析 解析計画書作成、データ解析、解析報告書作成
総括報告書作成 総括報告書文案作成、添付資料作成・取りまとめ
GCP適合性書面調査対応 PMDAにおける調査立会い、照会事項対応
外注業者等への対応 治験機器提供者、GCP監査委託、SMO、保険会社等

6


HOKKAIDO UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE
DEPARTMENT OF ORTHOPEDIC SURGERY

まとめ

人工手関節の医師主導治験は、

1. 医師が単独で実施することは現実的に極めて困難なため、専門性を有する組織による支援が不可欠である。
2. 北海道臨床開発機構では、薬事、生物統計、データマネジメント等の専門家を活用し、人工手関節の医師主導型治験の準備・実施の支援を行った。
3. 主な支援は、プロジェクトマネジメント、PMDA対応、文書作成、登録センター業務、データマネジメント、安全性情報管理、統計解析、総括報告書作成、GCP適合性書面調査対応、業務委託先への対応などであった。
4. これらの支援により治験準備が整い、治験を実施した。
5. 約3年半で目標症例を達成し、データ固定、症例検討会、統計解析を実施し、総括報告書を作成した。
6. HTRが支援して実施する最初の医師主導治験の事例となり、準備開始から約8年を経て承認に至った。

治験・臨床研究支援基盤の充実・強化に寄与した

6


HOKKAIDO UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE
DEPARTMENT OF ORTHOPEDIC SURGERY

東北大学における革新的医療機器実用化に向けた実績と取り組み

- ・ 難治性潰瘍を伴う強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスに対する低出力体外衝撃波治療法
- ・ ハイドロキシアパタイト厚膜形成による新規歯科治療システムの開発と臨床応用



下川 宏明

東北大学病院 臨床研究推進センター センター長

■ プロフィール

- 1979年 九州大学医学部医学科卒業
- 1985年 米国 Mayo Clinic, Research Fellow
- 1991年 九州大学医学部附属病院助手
- 1995年 九州大学医学部助教授
- 2005年 東北大学大学院医学系研究科教授
- 2012年 東北大学医師会長
- 2013年 東北大学病院臨床研究推進センター長
- 2017年 東北大学ビッグデータメディシンセンター長

【専門領域】 循環器内科全般、虚血性心臓病、心不全、動脈硬化、肺高血圧症、血管生物学

■ 講演概要

東北大学では、建学以来の伝統に基づき医工連携を基盤とした先進的な医療機器開発を推進してきた。これを背景に、東北大学病院臨床研究推進センターは革新的医療技術創出拠点の一つとして、従来進めてきた「医療機器開発」に重点を置くことで、拠点としての特色化・専門化を推進している。

当拠点では、平成 29 年度より「東北トランスレーショナル・リサーチ・プラットフォーム」構築を開始した。この中では①早期段階のシーズ育成、②開発人材の育成、③質の高い治験推進と国際展開、④産学連携一の 4 点を強化項目として、アカデミア、企業が利用しやすいプラットフォームの整備を目指す。

この活動の一つとして、平成 29 年 8 月に国際部門及び東京分室を新たに設けた。国際部門は、全国の大学や機関及び企業のシーズ開発及びグローバル展開を様々な側面から支援する。また東京分室は、全国のアカデミア並びに企業からのアクセス性・利便性を飛躍的に向上させることで、より強固な産学連携体制構築を目指す。

このように当拠点は、これまでの成果を基盤に新たな活動を展開することで「医工連携を基盤とした我が国随一の医療機器開発拠点の確立」「オールジャパンの橋渡し研究ネットワークにおける東北地区中核拠点の確立」というビジョンを達成し、橋渡し研究を牽引する拠点となることを目指す。

■ 議事概要

東北大学の川下でございます。我々の東北大学拠点の活動を前半でお話し申し上げまして、後半で2つほどシーズのご紹介をしたいと思います。よろしくお願いいたします。

我々の東北大学臨床研究推進センター、略してCRIETOと申しますが、これは厚労省の医療法上の臨床研究中核病院の指定とAMEDの橋渡しの拠点、両方の指定をいただきまして、活動しています。多少の増減はありますが、構成人員は約140名前後で、この青で示します12の部門が担当するシーズのステージに応じて単独あるいは連携して研究者に伴走しているというシステムであります。私共アカデミアの臨床研究推進センターですが、産学連携を目指すということで、研究レベルではシーズ探索、企業探索をサポートし、研究においては、治験の実施支援、品質確保、データの安全性・有用性の確保、そして企業との交渉等を行っています。製造・販売に関しましても、知財のサポートあるいは企業との契約交渉等を行ってサポートしています。

今期から橋渡しの第3期に入りまして、私共東北大学は「東北トランスレーショナルリサーチ・プラットフォーム(TTRP)」ということを目指しています。他の拠点と比べて、特徴としましては、我が国随一の医療機器の開発を前面に出しています。これは大学として、医工連携の歴史が古いということもあります。また東北地区の中核拠点として、橋渡し研究ネットワークを推進するという点であります。私共の強みは、シーズの掘り起こし、人材の育成、実施体制に色々な工夫をしているということでありまして、今回第3期の強化のポイントとしましては、シーズの育成機能の充実、開発人材の育成と輩出、治験の推進と国際連携、そして産学連携、この4つを強化のポイントとしてプラットフォームを設け、我々拠点の特色化、専門化を目指しています。少し重複しますが、このプラットフォームは、パイプラインの強化、人材育成、オープンイノベーション、そして臨床研

究推進、これを4つの実用化プラットフォームとして、それぞれに関係する先程申しました12の部門が単独であるいは連携して支援していく体制になっています。

少し具体的な取り組みについてご紹介します。まずシーズ収集の取り組みとしまして、メディカルサイエンス実用化推進委員会といたしまして東北大学でメディカルサイエンスに関する全16部局が集まった委員会が常時活動しています。このことによって、全学的に医療シーズを育てようという機運が高まってまいりまして、例えば東北大学が強い金属材料研究所がありますが、ここで非常にしなやかな金属でかつ非常に耐久性があるという素材が開発されますと、それが人工関節に応用しようというシーズや、流体科学研究所で開発されたウォータージェットパルスメスという血管を傷つけないで腫瘍組織だけを切除する技術がありまして、これが脳外科手術に応用するシーズなどいろいろなシーズが育っていきまして、全学レベルでの連携が非常にうまくいっていると思います。

病院レベルでは、「アカデミック・サイエンス・ユニット」を展開しています。もう4年ぐらいになります。これは病院を開放して、最初は医療機器のメーカーに我々の病院を見ていただいて、すぐにわかるような黄緑のユニフォームを着ていただいて、我々臨床のチームと一緒に仕事をする中でシーズを開発していこうという取り組みです。実際にやってみますと医療機器だけではなくいろいろな分野の企業が入ってこられまして、特に材料関係など思いもよらない企業が増えています。既に新規が33社、継続も33社出てまいりまして、36の診療科が協力してくれています。165名のファシリテーター(実際のドクターです)が協力してくれていまして、クリニカルイマージョンを2,000回以上実施したということになります。特許の出願が15件、共同研究契約も8件ほど出てきて、徐々に実績が出てきています。

続いてシーズ収集の取り組み②ですが、医学系研

究科博士課程 2 年目の学生を対象に、指導教授にシーズ A になるような研究案件はありませんかということをお聞きするアンケート調査を始めてもう 3 年になります。キャンパス内で大学院生が自分たちの研究が実用化の方に向く可能性があるという意識が上がってまいりまして、このアンケート調査も非常にいい流れになってきています。また、他拠点のシーズ支援も強化してまいりまして、実際の支援をしている都道府県も 23 都道府県にまで増え、全国の約半数の都道府県に関係ができています。総支援シーズはシーズ A,B,C で 260 のシーズとなっています。

人材派遣、交流も積極的に取り組んでまいりまして、PMDA とは包括的な連携協定を結びまして、我々の方から PMDA に派遣するだけでなく、PMDA から現在 1 人受け入れ、一緒に仕事をしています。また文科省、AMED との人材交流、ハーバード公衆衛生大学院への派遣、ジャパンバイオデザインでスタンフォードへファカルティ 2 名フェロー 9 名を送りまして、うちファカルティ 1 名は既に起業しています。

人材育成にも取り組んでまいりまして、これは教育部門が担当していますが、提供している講習・実習の項目数で、今年度は 16、そして講習・実習の実施回数で 56 回行っています。ネットワークの形成ですが、東北の 7 大学で、「東北トランスレーショナルリサーチネットワーク(TTN)」を形成し、これで東北地方を 1 つのネットワークにした臨床研究や治験が動くようになっています。さらに、これをベースにしまして、共同 IRB を立ち上げてまして ACTIVATO と名付けていますが、徐々に依頼案件が増えてきており、ここからも収入が出てきています。

今年度のもうひとつ大きな活動の実績は、国際部門を新設し、東京分室に置いたことです。この目的は国際展開を推進するだけではなく、産学連携、人材育成、他大学の支援を強化しようということでもあります。東京分室には PMDA で医療機器の審査をされていたトップの方に来ていただき、体制としては産学連携本部、

CRIETO の開発部門と連携しながら、在京のアカデミア、製薬企業、医療機器メーカーと既に連携が始まっています。国際部門長の方は国際経験も豊富で、国際展開や人材教育も少しずつ始まっています。昨年の 8 月に立ち上げたばかりですが、問い合わせは既に 29 社ありまして、契約締結済みが 12 社、今後締結予定も 5 社になってきています。

ここで最後にシーズを 2 つご紹介したいと思います。1 つは、歯学系研究科の佐々木教授が開発しました、ハイドロキシアパタイト厚膜形成による新規歯科治療システムの開発と臨床応用です。これは知覚過敏の患者さんに対して、ハイドロキシアパタイト微細粒子を機械で、歯科用のパウダージェットデポジションという治療機器を開発して治そうというものであります。エナメル質と同等の硬さで耐蝕性を有するハイドロキシアパタイト膜を歯の表面に作るという治療であります。探索治験で有効性を示しましたので、検証的治験を、治療群 35 名、コントロール群 35 名に対して行いまして、非劣性が示されました。この治験の実施に際して、私共 CRIETO は最初の PMDA 相談から文書作成支援、体制構築、そして調整事務局、監査、終了手続き等、すべての段階で伴走いたしまして、昨年 12 月で治験終了届を出して、総括報告書も提出済みということになります。今後、薬事承認、保険償還に向けて企業と準備中です。

もう 1 つのシーズですが、難治性潰瘍を伴う強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスに対する低出力体外衝撃波治療法です。膠原病の患者さんは特に寒い冬に手指に有痛性の潰瘍ができて悩んでおられます。低出力体外衝撃波治療法は、私が心臓病の患者さんを治療するために開発したのですが、結石破碎に用いる出力の約 10 分の 1 の非常に弱い低出力の衝撃波が非常に有効に虚血組織に対して、血管の新生と血流の改善効果を示すということを見出して、この治療法は現在国内外で重症の狭心症の患者さんに広く使われるようになってきていますが、これを膠原病の

有痛性の皮膚潰瘍に応用しようということでもあります。難治性潰瘍を伴う強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスに対する開発治験ということで、血液免疫科の石井教授が実施しました。これは、通常治療群を対照群とした非ランダム化試験で、治療群 30 例、通常治療群 30 例で実施されました。評価項目としては、皮膚潰瘍の減少数を評価し、通常治療群に比べまして、この低出力体外衝撃波治療群は約 4 倍以上の改善効果がありました。また、治療に伴う有害事象は認められませんでした。先程のハイドロキシアパタイト治験はこの AMED のシーズ C の研究費でしたが、この治験は、厚労省の科研費をいただいて、やはり同様に PMDA への相談、体制の構築、文書作成支援、調整事務局、そして監査、終了手続き等に私共 CRIETO が伴走してきました。治験終了届、総括報告書も完成し、今後企業と薬事承認、保険償還に向けて、検討中です。

以上、東北大学の拠点としての活動報告と 2 つのシーズをご紹介します。革新的医療技術を東北から世界に向けて発信していきたいと思っております。どうもありがとうございました。

講演資料

1

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
革新的医療技術創出拠点プロジェクト
平成29年度 成果報告会

平成30年3月6日

東北大学における 革新的医療技術実用化に向けた 実績と取り組み

東北大学病院 臨床研究推進センター
センター長
下川 宏明



2

CRIETOの組織体制

病院長 構成員合計 136名 (H30.2.1現在)



AMED
・橋渡し研究戦略的推進プログラム
全国10拠点
・臨床研究中核病院関連事業

厚生労働省
医療法上の臨床研究中核病院
全国11施設

【人材派遣】
文部科学省
AMED 医薬品医療機器総合機構
日本医療研究開発機構

AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム 全国10拠点
厚生労働省 医療法上の臨床研究中核病院 全国11施設

AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム 全国10拠点
厚生労働省 医療法上の臨床研究中核病院 全国11施設

3

CRIETOによる支援体制

大学の研究成果を実用化



大学の研究成果を実用化

国 信託基金 研究費獲得 研究者 研究 研究成果

大学 産学連携 企業 脱売 製造・販売

医療機関 診断・治療

研究 脱売 製造・販売

研究成果 脱売 製造・販売

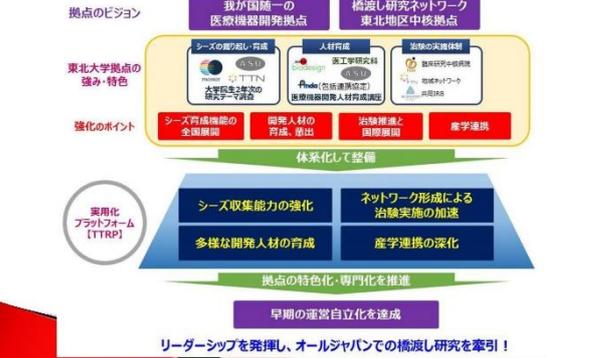
研究 脱売 製造・販売

研究成果 脱売 製造・販売

4

東北トランスレーショナルリサーチ・プラットフォーム (TTRP)

我が国唯一の 医療機器開発拠点 精選し研究ネットワーク 東北地区中核拠点



東北大学拠点の強み・特色

シーズの創出し・育成

人材育成

産学の連携体制

強化のポイント

シーズ育成機能の全国展開

開発人材の育成、輩出

治療推進と国際展開

産学連携

体系化して整備

実用化プラットフォーム (TTRP)

シーズ収集能力の強化

ネットワーク形成による 治療実施の加速

多様な開発人材の育成

産学連携の深化

拠点の特色化・専門化を推進

早期の運営自立化を達成

リーダーシップを発揮し、オールジャパンでの橋渡し研究を牽引!

5

東北トランスレーショナルリサーチ・プラットフォーム (TTRP)

4つの機能を有した実用化プラットフォームを構築



P1. シーズ収集能力の強化

パイプライン強化

人材育成

P2. 多様な開発人材の育成

P3. 治療実施の加速

臨床研究推進

オープン・イノベーション

P4. 産学連携の深化

国際競争力を有する開発成功例創出と 開発人材育成の好循環を形成

6

シーズ収集の取り組み①

メディカルサイエンス 実用化推進委員会

アカデミック・サイエンス・ユニット



委員 委員長 副委員長

教育部会

グラント探索部会

研究協力・シーズ探索部会

16部局のネットワーク

受け入れ企業

新規 33社 継続 33社

クニニカルイマージョン

臨床試験

実用化

16部局のネットワーク

新規 33社 継続 33社

クニニカルイマージョン

臨床試験

実用化

シーズ収集の取り組み②

大学院生の研究テーマからのシーズ発掘 他拠点シーズの支援

1年次 2年次 3年次 4年次
研究指導 → 論文発表

2017年
23都府県

大学院医学系研究科 博士課程
2年生の研究テーマを対象とする
シーズ調査を実施

H29年度からは
歯学部にも
対象を拡大

より早い段階から学内の研究内容を把握し、
有望な研究テーマについては早期の知財基盤構築を図り
実用化への道筋をつける

知財サポート面談の実施
・機密シースA
・特許出願

・知財取得に向けた特許取得の可能性及び方策について
・シースA課題募集等、CRIETOの活動と知財支援の紹介

人材派遣、交流の取り組み

包括的な連携協定

人材派遣

留学

- Fmda 医薬品医療機器総合機構 4名 (受入1名)
- 文部科学省 3名
- AMED 日本医療研究開発機構 3名
- Harvard University 1名
- Stanford University Faculty 2名 Fellow 9名

人材育成の取り組み

教育部門が実施する講習・実習

提供している講習・実習の項目数 講習・実習の実施回数

年度	提供している講習・実習の項目数	講習・実習の実施回数
平成24年度	2	9
25年度	2	8
26年度	7	25
27年度	12	47
28年度	16	50
29年度	16	56

これまで提供した講習・実習項目(計18)

- 平成24年度実施 臨床研究講習会、TRセミナー
- 平成26年度開始 臨床研究教育セミナー、みちのCRC研修会、医学部医学科実習(5年生)
- 平成27年度開始 医学部保健学科看護学分野講義(2年生)、医学部保健学科検査学分野講義(3年生)
- モニタリング講習会(講義)、TTN治験者倫理講習会、公衆衛生学専攻講義(臨床研究概論)、大学院知財講義、医学部医学部知財講義(4年生)
- 平成28年度開始 AMED主催臨床研究・治験従事者研修会、モニタリング講習会(演習)、公衆衛生学専攻講義(臨床研究プロトコル作成講義)、公衆衛生学専攻講義(臨床研究プロトコル作成実習)
- 平成29年度開始 データマネージャー養成研修、臨床研究・治験従事者研修 ※いずれも東北大学主催

ネットワーク形成の取り組み

東北トランスレーショナルリサーチ拠点形成ネットワーク

TTN

弘前大学医学部附属病院
岩手医科大学附属病院
山形大学医学部附属病院
東北大学病院
東北薬科大学病院
福島県立医科大学附属病院

共同実施
・7大学および基幹病院で実施
・地縁都道府県連携の実現
・主催や協賛の形による業務効率化を図る

共同実施
・7大学が中心に実施
・公費による臨床研究推進センターの運営
・みちの国(中核病院)・仙台(中核病院)・仙台(中核病院)・仙台(中核病院)・仙台(中核病院)・仙台(中核病院)・仙台(中核病院)

共同実施
・人材育成：CRC研修、GCP研修、倫理研修
・モニタリング講習の実施
・データベース：治療薬開発、臨床試験、希少疾患患者情報の提供

東北大学及び
共同IRB
による一括審査

ACTIVATIO

<審査件数>
H27年度: 7件
H28年度: 12件
H29年度: 14件

CRIETO東京分室 (2017年8月開設)

人材育成 産学連携 国際部門東京分室 他大学支援 国際展開

構成員合計 136名 (19,11,1名)

CRIETO東京分室 (2017年8月開設)

東北大学 CRIETO A大学 B大学

本部産学連携 開発推進部門 シーズ登録

東京分室 シーズ集 育成 B・C シーズ

人材育成 産学連携

包括連携協定 Fmda 大学院RSコース 医療機器開発 人材育成推進

共同研究 医学的助言・薬事指導 シーズ開発 アカデミア 製薬企業 医療機器企業 医薬品研究推進室

国際共同開発 海外展開 海外製品の導入 海外ARO 海外企業 規制当局 国際案件

[実績] ●問い合わせ: 29社 ●契約締結済み: 12社 (+今後締結予定: 5社)

C-25 : ハイドロキシアパタイト厚膜形成による 新規歯科治療システムの開発と臨床応用

目的: ハイドロキシアパタイト(HAP)微細粒子を歯質表面に高速噴射し衝突させ、HAからなる強固な構造体(人工エナメル質)を生成する歯科用パウダージェットデポジション(PJD)治療機器開発・実用化。

適応: エナメル質と同等の硬さ、耐蝕性を有するHA膜を歯質表面に生成
・知覚過敏の抑制 ・変色歯のホワイトニング ・う蝕治療

研究実施体制
拠点: 東北大学病院臨床研究推進センター
研究代表者: 佐々木 啓一 (歯学研究所)
分担研究者: 厨川 常元 (工学研究所)
共同研究契約: 株式会社サンギ



PJD装置ハンドピース部 口腔内へのHAP形成

治験計画

知覚過敏を対象とした歯科用パウダージェットデポジション装置による検証的治験

探索的治験では、特に知覚過敏に対する有効性を示した。今後は、対象疾患を知覚過敏に絞り、本医療機器の薬事承認を目指す。

- 多施設で術者を複数とする
- 治験治療群: 35名
- コントロール群: 35名
→ 既存の知覚過敏治療(ティースメイトディセンシタイザー) スプリットマウスによる比較
- 主要評価項目: エアープain
- 副次評価項目: 擦過痛、自発痛
- 評価期間: 施術前、施術直後、4週、8週、12週
- 既存治療と比較し、非劣性を示す

治験の遂行とCRIETOの関わり

<C-25 CRIETOからの支援内容>

- PMDA相談**
 - 準備書類、対面助言
 - 臨床実用性調査、ロードマップ作成、改訂
- 文書作成支援**
 - 治験実施計画書作成補助、医学的レビュー
 - 医師主導治験SOP作成 ・治験機器概要書作成補助
 - ICF、CFR作成補助、症例ファイル作成
- 体制構築**
 - 治験機器提供者、CRO、SMO契約補助
 - 治験調整医師、効果安全性評価委員会の委託業務
 - 治験保険の契約補助 ・実施医療機関の契約補助
- IRB申請支援、治験者対応支援**
 - 治験事務員
 - 効果安全性評価委員会等の運営
 - 安全性情報収集、報告 ・IRB継続審査対応
 - 治験機器搬入、回収 ・治験変更届の作成
- 監査、終了手続き等**
 - 治験終了届関連文書作成、各施設からの情報収集
 - 監査対応業務 ・治験終了報告対応
 - 症例検討会の準備、運営 ・総括報告書作成管理

平成28年8月 橋渡し研究シースC 採択
3月 PMDA区画機器治験相談
7月 治験文書完成
8月 治験体制(CRO、SMO契約)
9月 IRB申請
10月 東北大学病院IRB
11月 治験届提出、スタートアップMTG
12月 治験機器搬入、治験開始
平成29年1月
9月 最終被験者 観察終了
10月 データクリーニング・データ固定
12月 治験終了届提出・総括報告書提出

C-13 : 難治性潰瘍を伴う強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスに対する低出力体外衝撃波治療法

目的: 低出力の衝撃波を体外から照射することで起こる血管の新生と血流の改善効果を応用した、難治性潰瘍を伴う強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスに対する治療法の開発・実用化

適応: 難治性潰瘍を伴う強皮症(SSC)、混合性結合組織病(MCTD)、全身性エリテマトーデス(SLE)

研究実施体制
拠点: 東北大学病院臨床研究推進センター
研究代表者: 石井 智徳 (血液免疫科)



治験計画

対象疾患: 難治性皮膚潰瘍を伴う強皮症

治験のデザイン: 通常治療群を対照群とした非ランダム化試験

目標症例数:
治験機器治療群 30症例
通常治療群 30症例

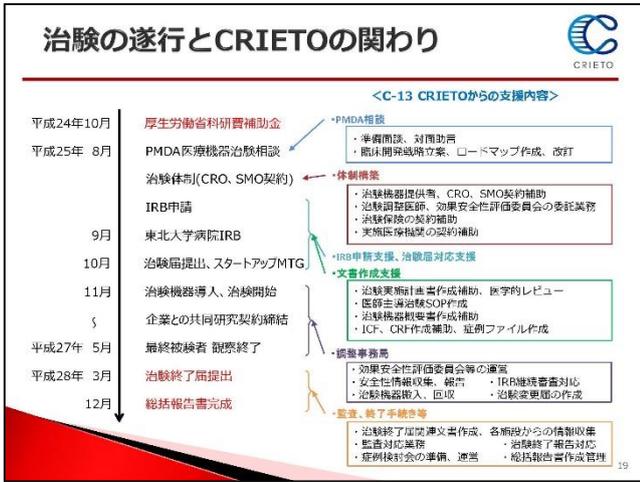
主要評価項目: 観察ならびに治験治療開始後8週時における総潰瘍数の減少数

結果のまとめ

皮膚潰瘍の平均減少数 (どちらも30例ずつ)
P<0.001
通常治療: 0.83 ± 2.79
衝撃波療法: 4.47 ± 2.65

皮膚潰瘍改善者の割合
p<.0001, p=0.045, p=0.023
20%改善者, 50%改善者, 70%改善者
■ 通常治療 ■ 衝撃波療法

- 通常治療群と比較して、衝撃波療法群では有意に強皮症皮膚潰瘍数の減少を認めた
- 皮膚潰瘍の数が改善した患者の割合は、有意に衝撃波療法群で多く認められた
- 衝撃波療法と関連した重篤な有害事象は認められなかった



つくばを中心とする地域の医療シーズの実用化支援と 研究者育成の現状について —医療用 HAL の実用化支援を含めて—

- ・ 脳血管障害による片麻痺の下肢体幹運動能力改善効果を得るための HAL 医療用下肢タイプ (HAL-ML05) に関する医師主導治験

荒川 義弘

筑波大学つくば臨床医学研究開発機構 機構長



■ プロフィール

- 昭和 51 年 東大薬卒、56 東大薬博修了、以後平成 8 年までエーザイ株式会社にて脳神経領域の医薬品の探索研究に従事。
- 昭和 63 年～平成 2 年: 西独マックスプランク精神医学研究所留学
- 平成 8 年 東大医学部助教授・附属病院分院薬剤部長
- 平成 13 年 東大病院臨床試験部副部長
- 平成 22 年 同臨床研究支援センター副センター長、早期・探索開発推進室副室長(兼)、
- 平成 27 年 3 月 東京大学退職
- 平成 27 年 4 月 筑波大学医学医療系教授、附属病院病院長補佐
- 平成 27 年 6 月 筑波大学附属病院つくば臨床医学研究開発機構 機構長 現在に至る

【専門領域】 神経科学、臨床試験方法論、医療薬学

鶴嶋 英夫

筑波大学つくば臨床医学研究開発機構 サイト管理ユニット長



■ プロフィール

- 昭和 59 年 筑波大学医学専門学群卒業
- 昭和 59 年 筑波大学脳神経学入局
- 平成 4 年 理化学研究所細胞開発銀行研究員
- 平成 11 年 琉球大学脳神経外科助手
- 平成 12 年 米国 Johns Hopkins 大学医学部医工学部門研究員
- 平成 16 年 産業技術総合研究所ナノテクノロジー研究部門主任研究員
- 平成 21 年 筑波大学脳神経外科講師
- 平成 23 年 筑波大学脳神経外科准教授
- 平成 25 年 筑波大学脳神経外科病院教授
- 平成 27 年 筑波大学つくば臨床医学研究開発機構サイト管理ユニット長
筑波大学つくば臨床医学研究開発機構未来医工融合研究センター長

【専門領域】 脳神経外科学、生体材料、ナノ粒子、Drug Delivery System

■ 講演概要

筑波大学は 2017 年度橋渡し研究拠点に採択された。その担当組織であるつくば臨床医学研究開発機構(T-CReDO)は、つくば研究学園都市を中心としたアカデミア発の医療シーズの出口戦略の支援と研究者等の人材育成を行っている。T-CReDO は、その組織内に研究開発マネジメント部を置き、学内外の研究者に対して、知財相談、研究開発戦略相談、外部資金獲得支援、技術移転の支援まで、ワンストップで支援できる体制を整備している。現在 110 を超えるシーズと常時約 30 件の医師主導治験・臨床研究の支援を行っている。

脳卒中片麻痺に対するロボットスーツ HAL の医師主導の治験では、脳卒中片麻痺歩行障害患者を対象にしてパイロット試験を行った後、2016 年 12 月に治験を開始した。主要評価項目は Maximum Walking Speed in 10m とした。パイロット試験では病側下肢の歩行訓練が効率的に施行できることも示唆されている。リハビリテーション領域ではデータのばらつきも大きいと、各群 27 例の比較試験とした。新しい医療機器等の臨床開発では、その特性に合わせた評価指標の設定が重要であるが、同時に、既存治療との比較可能性や臨床的意義が明確であることが求められる。ロボットスーツ HAL はさらなる臨床応用を検討すべく多くの臨床研究を当院では行っており、将来次の治験へ展開できることを期待している。

■ 議事概要

(荒川)

筑波大学の荒川と申します。筑波大学は今年度橋渡し研究拠点に採択していただきました。前半では、この橋渡し研究拠点としての取り組みをご紹介させていただきますと思います。

つくばはご存知と思いますが、300 の官民の研究所、2 万人の研究者がいると言われております。およそ住人の 10 人に 1 人が研究者という町になっています。ここに示しますように、国立の多くの研究所、製薬会社の研究所がたくさんあります。学内にもたくさんの研究センター群がありまして、こういったところで活発な共同研究がなされています。共同研究をサポートする枠組みとして、つくばグローバルイノベーション推進機構という組織があり、ここが事務局となって、つくばライフサイエンス推進協議会というのが開かれています。これは 3 ヶ月に 1 回行われていて、産学官の 25 法人が参加していろいろな協議をしています。こういったところから生まれてくるシーズを私共つくば臨床医学研究開発機構がサポートして実用化にもっていくというミ

ッションでやっています。

これは、つくば臨床医学研究開発機構(T-CReDO)の組織と業務について示したものです。この赤い所の研究開発マネジメント部というところで、シーズ登録、シーズ相談、外部資金獲得、共同研究技術移転、企業支援までサポートしている組織です。シーズ育成と人材育成も橋渡し研究拠点としての重要なファンクションですので、これについても後でご紹介させていただきます。実証研究、臨床試験の段階のサポートをする枠組み、こういった組織からなっています。

シーズ開発に関する取り組みです。2 月現在のシーズの数は、総数 132 になっています。ご覧いただきますように、低分子、バイオ医薬品、ワクチン、遺伝子治療、細胞治療、放射線治療等々、非常に多彩になっています。ロボット等もつくばの特徴のひとつになっています。疾患領域別に分けていきますと、ご覧になっていただくとわかりますとおり、がんの領域が圧倒的に多く、筋骨格、精神・神経、消化器と続いています。

これは私共の研究開発マネジメント部が行っていま

すシーズ管理、支援システムについての図になります。今年度橋渡し研究拠点に採択いただきましたので、シーズ公募、シーズ評価委員会、シーズ決定のところも新たに書き加えています。これとは独立に以前から拠点内、拠点外のシーズに対して、シーズ登録、シーズ相談は行っていきまして、シーズ相談は、シーズのステージ合わせたメニューで行っています。知財・研究戦略相談、臨床開発戦略相談、支援相談といったメニューでサポートしています。これは随時行っている相談です。

少し知財相談会についてご紹介します。これは毎月1回開催しています。毎回4件、1件当たり1時間かけていきまして、申請者と専門の顧問弁理士、私共の技術移転マネージャー等と一緒にいって、知財戦略と研究戦略を同時に相談しながら、実用化に耐えられる知財の獲得を目指すような支援をしています。この知財相談会は大変好評でして、この1年半の間にのべ82件実施していますが、リピーターも少なくないという状況です。

その先の出口戦略ですが、基本はシーズ毎に国内外の臨床ニーズを踏まえた Target Product Profile を策定し、オープンイノベーションの推進により早期技術移転を目指すという考えで進めています。すなわち低分子等に関しては、できるだけ早くから企業とパートナーリングを組んで開発をしていく、一方で先端医療、ロボットスーツ HAL や BNCT、遺伝子治療、再生医療、難病希少疾患等に関しては、アカデミア側である程度進めないと出口戦略に結びつかないという実態がありまして、こういったところに注力するという基本的な考えで進めています。

これは臨床段階の実績であります。私共は常時30件の臨床研究をサポートしています。医師主導治験は現在、ロボットスーツ HAL、ニボルマブの2件が実施中です。それ以外に BNCT、ロミプロスチム、こういったものがまもなく治験に入る予定になっています。一方市販後の多施設共同研究もたくさん支援しており

まして、71施設600症例というようなランダム化比較試験を実施、支援しています。

もうひとつの柱であります、人材育成についてです。大きく分けて2つあります。1つは研究者、専門職の育成、もう1つはイノベーション人材、起業家の育成です。この研究者、専門職の育成については、レベル1、レベル2、レベル3というように目指す職種並びにレベルに応じた系統的な学習システムを構築して行っています。一方でこのイノベーション人材に関しては、ここにありますように、高校生から社会人まで幅広い世代に対する教育、人材育成を通じて異分野交流を促進し、人材のエコシステムを作り、研究者と実社会の架け橋を作っていききたいという考え方で進めています。

これは、研究者、専門職育成のレベル2のプログラムです。8コマに対して、各研究責任者やプロトコール作成者に対して、こういったものは受けてくださいという形でプログラムを組んで、知財の取得、特許検索演習、そういったものも入っています。

これはイノベーション人材・起業家育成です。先程言いましたように、幅広い世代に対して、こういったプログラムを提供して異分野交流を促進していききたいというのが狙いで、この若手研究者・起業志望者対象あるいは社会人を対象としたものに関して、少しご紹介します。大きく分けて3つの段階がありまして、1つは若手研究者に対するアントレプレナーシップ教育、これに関してはいくつかに関してのパイロットプログラムをすでにやっていますが、まもなく3ヶ月の認証コースで進めたいということで準備を進めています。もうひとつの若手研究者から中堅企業人に対するイントレプレナー育成としてのもの、それから企業の薬事あるいは大学院生等を対象としたレギュラトリーサイエンス講座、臨床実習体験のクリニカルエクスポージャー、こういったものを実施しています。

このイントレプレナー育成、レギュラトリーサイエンス講座について、少しご紹介します。これは一昨年からはじめていまして、これは一昨年のもので、7月の毎

土曜日 3 日間を使って行ってございまして、午前が講義、午後がグループワーク、対象は 26 名で 5 グループに分けています。参加者は製薬会社、医療機器会社、素材メーカー、CRO、VC、アカデミア。アカデミアというのは具体的には教員と大学院生です。これは大変好評で、即 alumni の会ができ、毎月勉強会をしています。第 2 回の参加者もこれに合流する形でやっています。今年もまた東京キャンパスで開催する予定ですので、ご興味のある方は是非ご参加ください。これがその時の様子で、講義の様子、グループワークの様子、ピッチコンテストの様子、最後に参加者全員で撮ったものです。ファシリテーター、チューターもたくさんいまして、参加者と同数くらいの人数をそろえてやっています。

これが毎年やっているレギュラーサイエンス講座で、これも東京キャンパスとつくばと二元でやっています。これは PMDA との大学院協定、連携協定、包括協定を基に、PMDA、厚労省の多大な協力をいただいています、大学院生の講義を兼ねてやっていますので、無料で、毎年 200 名ぐらいの方に登録していただいて、毎回 100 名ぐらいの方が参加しています。先程のプログラムもそうですが、かなり遠くからも来て参加していただいているという状況になっています。私からは以上です。

(鶴嶋)

それでは続きまして、鶴嶋がロボットスーツ HAL の医師主導治験につきまして、プレゼンさせていただきます。これは AMED から基金をいただいて行っている医師主導治験です。現在この治験はオンゴーイングでして、皆様にお話しできるのは、最初のコンセプトから、プロトコルを作って、治験に入るところまでです。この過程で、3 つほど大きい問題がありました。リハビリ領域ですので、治験の経験が非常に少なく、エビデンスが少ないということで、我々もプロトコルを作るときにどうするかという話になりましたが、私共としましては、シングルアームで治験が出来ればと考えておりました。

脳卒中の片麻痺の患者さんがリハビリをすると、あるところでプラトーになってこれ以上良くならない場合があります。つまり後遺症です。後遺症によって、それ以上良くならないというところで、HAL を介入させて、治療効果を証明しようということで、プロトコルを考えました。PMDA に相談しましたところ、対象群を作りなさいということになりました。最終的には RCT という形でデザインを組むことになっています。これがそのときのデザインですが、前観察期でプラトーを証明して、治療期に入って、対照群と HAL 群に分けるといふかたちです。パイロットスタディを行っていたので、HAL 群 27 例、対照群 27 例ということになりました。

主要評価項目は、10m 最大歩行スピードということになり、これで治験のプロトコルを組みましたが、さらにもうひとつ命題が出されてきて、HAL の革新的な医療機器の意味は何か、その効果が発揮できる機序は何か、というお話がありました。これは、先程お見せしたスライドで、私共の治験がプラトーになっている時点で HAL を介入させます。言い換えると、現在のリハビリの限界がここに示されており、その限界を超えた治療効果を出せるということで、革新的という意味は納得していただけた。ではなぜこの効果が出るのかということに関して、当時全く HAL の機序に関しては論文が出ておりませんでしたので、非常に困りました。

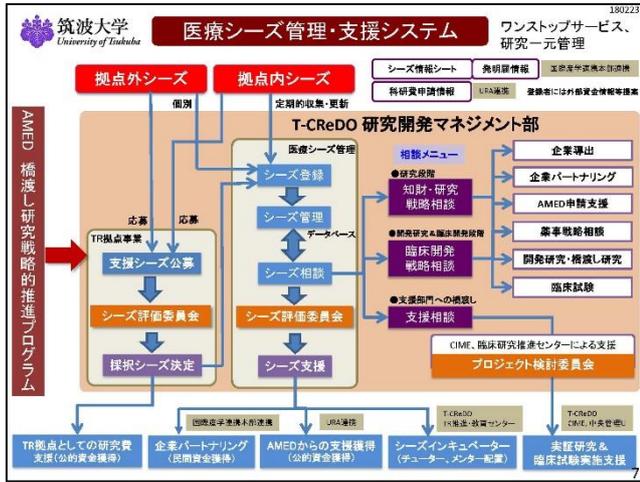
パイロットスタディのデータを全部並べまして、データを確認したところ、1 つ面白いデータがありました。Asymmetry Ratio というのを見つけたのですが、単脚支持時間の比です。ここでは病側が分母で健側が分子になっています。麻痺がなければ 1 という数値が出るのですが、片麻痺ですから、麻痺側ではあまり立てないということで 1 より大きい数字になります。例えば、HAL 群ですと 1.6、コントロール群が 1.5 で始まりまして、コントロール群でリハビリをずっと続けると数字があがります。つまりコントロール群というのは、リハビリをずっと続けていると、残った健側の機能を使って歩くようになってくる。ところが HAL は全く逆で、病側側にしか

ついていないので、病側側をトレーニングすることで病側側の単脚支持時間が延びる、それで数字としては下がってくる。これは全く逆方向に動いていますので、おそらく HAL の本質的な機能を示している可能性が高いと我々は考えています。実際に、経験的にも HAL で治療すると歩く姿が良くなると言われていまして、おそらく従来のリハビリとは違う機序があるということがそれに示されていると思います。それを具体的に定量化した数字と考えています。これを見ていただきますと、歩行率はあまり変わりません。HAL 群でもコントロール群でも変わりませんが、歩幅が HAL 群は伸びています。0.07 という数字ですが、単位がメートルですので、7cm ですね。ただ、右左の平均ですので、おそらく伸びる方は 10cm 以上伸びている可能性が非常に高い。それに対してコントロール群は全く変わっていないという状況になっています。つまり HAL の機序は、脳卒中で麻痺が起きた足をトレーニングして、バランスが取れるような状態になり、歩幅が延伸びて、歩行スピードが上がっているということを示していると思われま

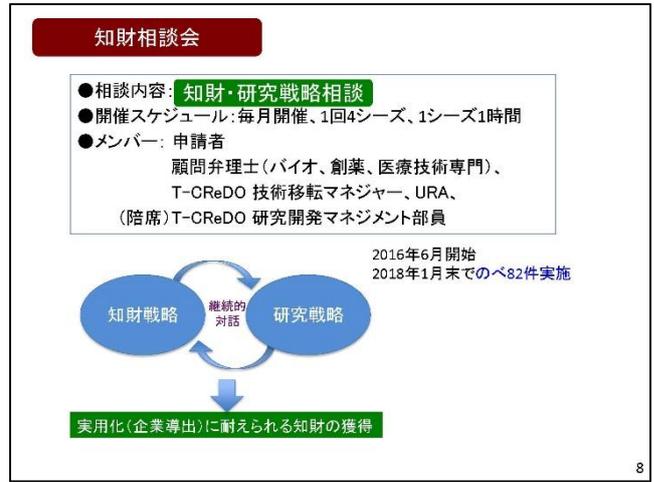
さらに、3つ目の問題ということで、PMDA から出されたことは、パイロットスタディのときには、すべて重症から軽症まで全部 HAL の治療を行ったのですが、適切な症例群があるでしょうという提示がありまして、HAL 治療の医学的な意味を示してくださいという提案がありました。そこで私たちは、歩行最大スピードで 30~60 m/min という基準を設けました。つまりこの領域の患者さんを治療するということです。この領域は何を示しているかと言いますと、屋内ではなんとか自立できるが、外では自立できない、そういう患者さんが大体この辺りに当てはまってくるということです。つまり HAL をこの方々に適用して、屋外の活動を自立させる、逆に言いますと、その人たちが屋外で活動して経済的な活動にも参加できる、場合によっては復職するということも期待できるだろうということで、こういう基準を作って、今現在、治験としてはオンゴーイングになっているところ

まとめますと、我々の HAL 治験というのは、従来のリハビリでは治療できない麻痺側を HAL を使って治療することで、後遺症のある方々をもう一回社会に復帰させるためのデバイスであり、これを証明するための治験ということで今行っているところです。札幌から福岡まで 14 施設まで増やして行っています。皆様の地域でも行っている病院があるかもしれません。是非よろしくお願ひします。

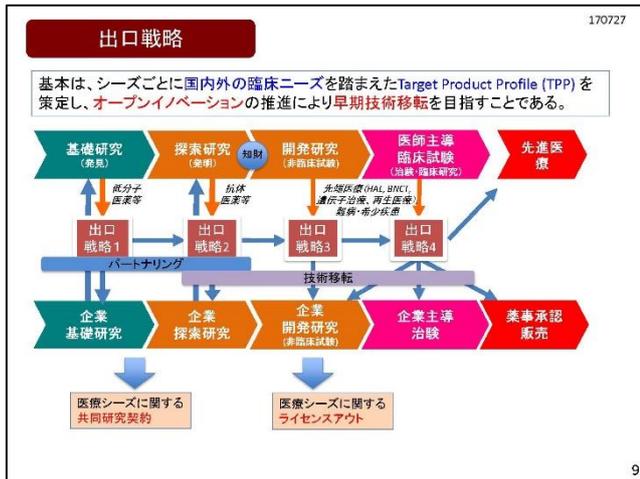
7



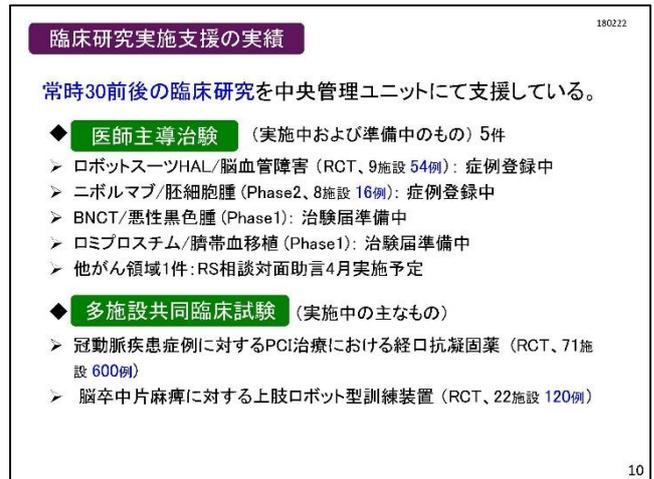
8



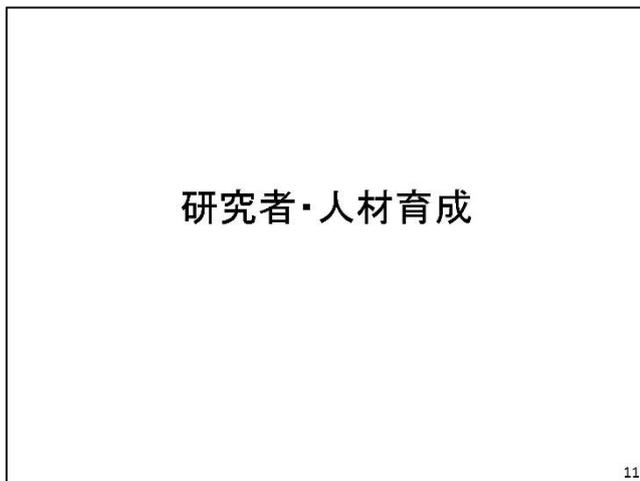
9



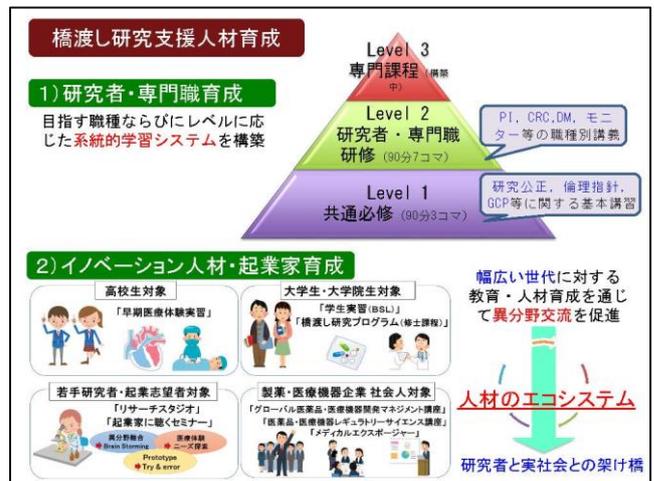
10



11



12



1) 研究者・専門職育成 筑波大学 170929YA

研究者・専門職研修2017 Level 2

◎必修、●推奨、○推奨(新設)

回	日時・場所	講義内容	講師	対象者	研究科							
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	10/16(月) 18:00-20:00 臨床講義室C	知財の取得* (*自院付与)の受講をもって 本講義に代わさせていただきます)	AMCIDI内産産部 T-CREDO職務科 産学連携部産学連携 大塚	内海 隆 森田 裕 神慈	◎							
2	10/19(木) 18:00-19:30 4B棟4B112	特許検査演習 事前希望者、要申込、先着55名	技術情報センター 研究推進部UKA	稲島 昌 新渡 真代	○							
3	10/24(火) 18:00-19:30 臨床講義室C	プロトコルデザイン	T-CREDO 橋本 幸一 T-CREDO 飯塚 祐一	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
4	10/27(金) 18:00-19:30 臨床講義室C	インフォームドコンセント・ 有害事象報告・安全性情報	T-CREDO 船橋 英夫	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
5	10/30(月) 18:00-19:30 臨床講義室C	モニタリング計画・実施・報告	T-CREDO 橋本 幸一 T-CREDO 若元 優樹	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
6	11/2(木) 18:00-19:30 臨床講義室C	データ取集・CRF・他	東大病院 上村 夕香理	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
7	11/6(月) 18:00-20:00 4B棟4B112	EDC利用・ACReSS演習 事前希望者、要申込、先着55名	東大病院 田代 由希子 T-CREDO 伊藤 由希子	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
8	11/10(金) 18:00-19:30 臨床講義室C	生物統計	T-CREDO 五所 正彦	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎



2)イノベーション人材・起業家育成

若手研究者～中堅企業人 大学院生・企業研究開発担当者

国際医薬品・医療機器開発
マネジメント講座
(アントレプレナー育成)

レギュラトリーサイエンス講座
クリニカルエクスポージャー

若手研究者(院生含む)
アントレプレナーシップ教育

創業を促す機会
と場の提供

トクuba B6M Forum 2018
Date: Jan. 25, 2018 (Fri)
14:00-18:00
14号館1階 大講義室

グループワーク中心
同窓会にて毎月勉強会自主開催

イントレプレナー教育

第1回グローバル 医薬品・医療機器 開発マネジメント 講座 2016

7月毎土曜3日間+平日1回、
午前：講義
午後：グループワーク
参加者：26名(5グループ)

製薬会社、医療機器会社、素材
メーカー、CRO、VC、アカデミア

終了後、alumniの会が発足、
毎月勉強会開催中

6.12

開催日程：筑波大学東京キャンパス

日	時間	内容
7/9 (土)	10:00~12:00	開講式(10:00~12:00) グローバル医薬品・医療機器開発マネジメント講座(12:00~12:00)
7/16 (土)	10:00~12:00	グローバル医薬品・医療機器開発マネジメント講座(10:00~12:00) グループワーク(12:00~12:00)
7/23 (土)	10:00~12:00	グローバル医薬品・医療機器開発マネジメント講座(10:00~12:00) グループワーク(12:00~12:00)

筑波大学 第1回グローバル医薬品・医療機器開発マネジメント講座2016

協和発酵キリン社長講義

グループワーク

ピッチコンテスト

参加者とファシリテーター

レギュラトリーサイエンス講座

医薬品・医療機器 レギュラトリー サイエンス講座

2018年1月~2月開催
全10コマ、
東京キャンパス+つくば(中継)
対象：大学院生、社会人(公開)

PMDAとの連携大学院協定、
包括協定を基に実施

29年度
開催
予告

1/9 [水]	1/24 [水]
1/10 [木]	2/2 [水]
1/17 [水]	

19

University of Tsukuba
筑波大学

脳血管障害による片麻痺の歩行・下肢体幹運動能力改善効果を得るための新たな医療機器、下肢装着型ロボットスーツHALに関する医師主導治験

筑波大学医学医療系脳神経外科
鶴嶋 英夫

2018年3月6日 拠点成果報告会

19

20

試験のデザイン

対象: 脳血管障害片麻痺患者 (なんとか歩行できるくらいの症例)
治療群: 下肢装着型治療ロボットHALを装着した歩行プログラム治療群
対照群: 通常のリハビリテーションプログラム治療群

HALの有効性および安全性を比較検証する医師主導治験

20

21

多施設共同・無作為化・並行群間比較試験

対象症例: 脳血管障害による片麻痺患者
症例数: 54例 (HAL群 27例、対照群 27例)
前観察期: 通常のリハビリを80分間/日、5回/週実施。
治療期: 対照群: 歩行獲得リハビリ20分間/日、5回/週実施。
HAL群: HAL歩行プログラム20分間/日、5回/週実施。
両群で通常のリハビリ60分間/日、5回/週実施。
後観察期: 通常のリハビリを80分間/日、5回/週実施。
主要評価項目: 10m最大歩行速度

歩行能力のプラトーを評価
介入
HAL効果の残存を評価

21

22

パイロットスタディー

② 出发点・背景

健康
回復到達

HAL群: 8症例、対象群8症例
介入: HAL群、20分/日、5回/週
対照群、20分/日、5回/週

22

23

結果: 10 m 最大歩行速度

(m/min)	HAL group	Control group	Diff.(95%CI)	p
Pre	49.8±20.1	47.9±24.9		
Post	61.4±26.6	50.1±25.0		
Diff.	11.6±10.6	2.2±4.1	9.24 (0.48, 18.01)	0.040

• 歩行移動能力の簡便な評価指標である
• 脳血管障害および高齢者などの運動機能障害に対する治療効果判定、治療計画策定、予後予測を行うために多く用いられている
• 脳血管障害患者に対する検者内信頼性、および検者間信頼性、さらに妥当性について確認されている
• 在宅脳血管障害患者の生活レベルとの関連性が報告されている
• 臨床的有意差 (Minimal Clinical Important Difference) に相当する有意な改善を示している。

23

24

結果: Asymmetry Ratio (AR)

	HAL group	Control group	Diff.(95%CI)	p
Pre	1.60±0.30	1.50±0.45		
Post	1.48±0.21	1.67±0.55		
Diff.	-0.12±0.26	0.18±0.27	-0.28 (-0.58, 0.01)	0.057

Asymmetry Ratio = $\frac{\text{健側単脚支持時間}}{\text{病側単脚支持時間}}$

↑ 対照群ではバランス悪化
↓ HAL群ではバランス改善

測定した評価指標の内、HAL群と対照群でまったく逆に動いたものはARだけであった。

24

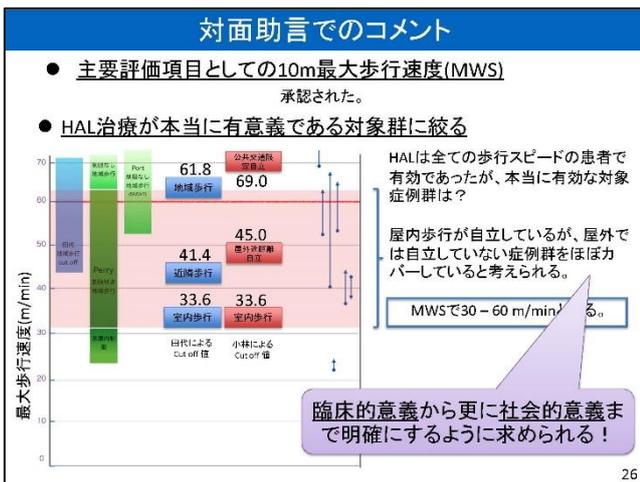
25



26



27

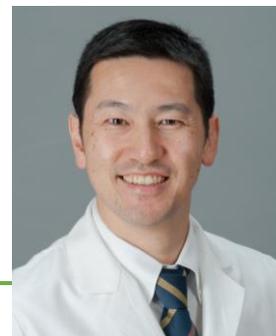


酸素飽和度イメージング内視鏡の開発と薬事審査に至るまでの取組み

- ・ 低酸素イメージング内視鏡

矢野 友規

国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科 科長



■ プロフィール

- 1997年 関西医科大学卒業、国保旭中央病院内科研修医
- 2000年 国立がんセンター東病院内視鏡部レジデント、がん専門修練医、医員
- 2010年 国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科 医長
- 2016年12月 国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科 科長
- 2017年11月 学位(医学博士)取得(京都大学)

【専門領域】 消化器内視鏡、臨床腫瘍学

依田 雄介

国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科 医員
薬事管理室兼務



■ プロフィール

- 2003年 札幌医科大学卒業
- 2008年 国立がん研究センター東病院内視鏡部レジデント、がん専門修練医
- 2013年 (独)医薬品医療機器総合機構 医療機器審査部
- 2015年 (国研)日本医療研究開発機構 産学連携部医療機器研究課
- 2017年 国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科 医員 薬事管理室兼務

【専門領域】 消化器内視鏡、医療機器薬事

■ 講演概要

がん組織内部は、無秩序な血管新生とがん細胞増殖の不均衡によって、血管から十分に酸素が供給されない低酸素領域があることは知られている。低酸素のがんは、抗がん剤治療や放射線治療などの治療抵抗性があることは報告されているが、これまでに腫瘍内の酸素飽和度を簡便に測定できる技術はなかった。当院と富士フィルム株式会社が共同開発した酸素飽和度イメージング内視鏡は、消化管粘膜表面の酸素飽和度を侵襲なく測定できる画像技術である。我々は、企業と共同で本技術を基礎研究から first in human まで評価し、本技術によって酸素飽和度を測定できることを明らかにし、消化管の早期腫瘍性病変の多くは健常粘膜と比較して低酸素状態であることを報告してきた。また、少数例の検討ではあるが、進行癌症例においては、抗がん剤治療の効果予測に有用である可能性を報告した。現在、本技術の臨床的意義を明らかにするために、抗がん剤治療や放射線治療の効果予測バイオマーカーとしての有用性を評価する臨床試験を実施している。また、本内視鏡の実用化に向けての薬事に関する取り組みや拠点施設としての開発支援体制の整備について紹介する。

■ 議事概要

(矢野)

当院と富士フィルム株式会社と共同研究開発を行っている酸素飽和度イメージング内視鏡の開発の経緯について紹介する。

開発の背景は、『がん組織内部の低酸素状態』である。がん組織内部は、無秩序な血管新生とがん細胞増殖の不均衡によって、血管から十分に酸素が供給されない低酸素領域があることが以前から報告されている。また、低酸素領域のがんは、抗がん剤については腫瘍に十分な供給がなされないこと、放射線治療については活性酸素が十分に産生されないためがんに対する治療への抵抗性があることが報告されている。がん研究やがん治療開発において、がん内部の酸素飽和度を計測するというニーズがあったが、侵襲がなく簡便に計測する方法は、これまで存在しなかった。

そこで我々は、当院の主に基礎研究者からのニーズに基づいて、富士フィルムと共同研究で酸素飽和度イメージング内視鏡の開発に着手した。原理としては

酸化還元ヘモグロビンの吸収係数の違いを基に狭帯域のレーザーを使って酸素飽和度を計測するというもので、他の技術の違いとしてはリアルタイムに全く侵襲なく内視鏡で酸素飽和度がマッピングできるという特徴がある。

当院では、この酸素飽和度イメージングを画像化できる内視鏡について、基礎研究の段階から企業と共同で開発を進めてきた。まず、基礎研究については、血管ファントムモデルを用いた確認実験、ヌードマウスの皮下腫瘍移植モデルを用いた実験、ブタの血流遮断胃を用いた実験等を行い、血流の変化がリアルタイムに画像化できることを確認した。続いて、First in human 試験を行い、早期がん病変では、主に食道と大腸で、正常粘膜と比べると腫瘍の粘膜が低酸素として内視鏡で視認されることを確認した。

また、進行がんについてパイロット的に少数例を検討し、治療前の酸素飽和度の違いで抗がん剤治療の効果に違いがある所見や治療前後で酸素飽和度の変

化が起きることを初めて確認した。さらに、抗がん剤治療後早期に高酸素状態になったがんは、その後の治療効果が高い傾向にあることや、奏功例では治療後 HIF に誘導される遺伝子が低下していること、奏功例で同じように血管内皮が誘導できるような遺伝子の発現が増加していること等の新たな知見も得ることができた。特に、抗がん剤治療後の早期に低酸素から高酸素に変化したという現象は、抗がん剤によって腫瘍の無秩序な血管支配による低酸素状態から腫瘍内血管構造の正常化が起り、酸素化が改善する変化を画像でリアルタイムに捉えられているという可能性があるといえる。

実際に抗がん剤治療の効きが良い症例が抽出できるかどうかは今後検証が必要である。現在、前向きに臨床研究として、酸素飽和度イメージング内視鏡を使って、抗がん剤や放射線治療の効果予測についての臨床研究を実施している。プライマリーエンドポイントは、治療前の腫瘍内の酸素飽和度と抗がん剤治療の効果の相関、セカンダリーエンドポイントは、治療後早期の酸素飽和度の変化と治療効果との相関と設定している。食道がんから大腸がんの患者さんを対象として、全体で 70 例を目標としている。また、この臨床試験では、治療前後の内視鏡観察、酸素飽和度イメージング内視鏡観察に加えてそれぞれの組織生検を採取して、トランスレーショナルリサーチを行っている。

この試験実施については、試験立案から試験運用まで、当院の臨床試験支援部門がサポートをしており、この支援部門では、計画立案における事細かな助言や資金確保の助言、臨床プロトコルのレビュー、さらには実施中のモニタリングなども行っている。

本試験の意義は、臨床的には、内視鏡を用いた抗がん剤や放射線治療の効果予測バイオマーカーの確立である。学術的には、遺伝子解析、病理学的検討、免疫発現解析を行うことで腫瘍内酸素飽和度に関する微小環境の解明に繋がる可能性があり、新薬開発のターゲットの探索につながると考えている。また、薬

事的には、治療効果予測バイオマーカーとしての保険適応の獲得を目指しており、引き続き着実に試験を進めていきたいと考えている。

(依田)

酸素飽和度イメージング内視鏡は、富士フィルムから PMDA へ承認申請され、2017 年 9 月に薬事承認を得た。開発から薬事承認までの期間における我々の薬事的な取り組みについて紹介する。

国立がんセンター東病院の臨床試験支援部門では、臨床試験の実施のサポートだけでなく、薬事的な戦略立案を行っている。特に新たな医療機器の研究開発においては、実用化の研究開発を進めることと並行して、PMDA と事前に審査や評価の考え方を整理し共有することが重要と考えている。

酸素飽和度イメージング内視鏡の開発では、PMDA との相談を進めた当初から『本開発品の臨床的意義は何か』という点について、課題として指摘された。本開発品の臨床的意義を臨床試験(つまり治験)で示すということは非常に難しく、数百規模の臨床試験を実施する必要がある。そのため、具体的でかつ現実的な評価手法について、学会や業界団体と協議し、さらに PMDA にも参加いただき検討を進めた。なお、この評価手法の検討とは、個別の開発品についてどう評価するかではなく、より広い概念である“内視鏡の診断機器としての機能をどう評価していくか”についての議論である。

従来の内視鏡の診断補助機能は、NBI や AFI などの特定の波長を強調したものが存在していたが、これは PMDA の審査を経ずに認証での付帯機能として通過していることが分かった。検討の場においては、内視鏡の診断補助機能は評価すべき対象か(認証な承認なのか)という議論を行った。薬事審査の考え方からは臨床的意義を示さないと承認できないのではないかという意見や、一方で、侵襲の低い診断機器に関しては、実臨床に出すことで膨大なデータからその意義

を示すことが出来るのではないか、という意見がでた。さらに、認証あるいは承認に関連して、その後の保険収載への影響についても議論をすすめた。

従来同様に、認証での付帯機能とすると、新しい機能については性能が担保されないというリスクがあり、粗悪な後発品が出た場合に患者さんを含めユーザー側のリスクとなり得る。また、先行開発企業の開発コストの回収機会に負の影響を与える。これらの状況を踏まえて、我々は、薬事の審査においては、臨床的な意義ということはある程度の説明を行い、機能の性能については十分な評価を行うことを提案した。これにより性能の担保と、その後の保険加算が付いた場合に加算目的の性能の担保されない粗悪な後発品が出回ることを避けられると考えるからである。さらに世の中に出て、臨床的なエビデンスが蓄積されて臨床的意義が示された場合に、企業側から臨床評価報告書といった形式で一部変更申請ができないかという提案も行った。

このような考え方に対して PMDA 側からも比較的理理解が得られたものと考えている。昨年度の別の研究班で提出された医療機器の治験ガイダンスでは、我々の提示した考え方が受け入れられており、今回の我々の取り組みが一定の意義があったものとする。

研究的な取り組みのみならず、薬事的な取り組みを経て、昨年9月に酸素飽和度イメージング内視鏡は薬事承認まで漕ぎ着けることができた。現時点では、最終的な臨床的意義は明確に示せていないため、現在進めている臨床試験などをもとに保険収載を目指したいと考えている。

AMED の支援のもと、国立がん研究センター東病院は、抗がん剤の開発のみならず医療機器についても開発の基盤を着々と整えている。本年度は新たに院内に開発企業の入居スペースを設け、臨床現場からの機器開発を開始した。今後も AMED にご指導頂き、さらに高いレベルの医療機器開発拠点となるよう努力していきたい。

1

酸素飽和度イメージング内視鏡の開発 と薬事審査に至るまでの取り組み



矢野友規 依田雄介 佐藤暁洋 金子和弘
国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科 臨床試験支援部門
AMED革新的医療技術創出プロジェクト 平成29年度成果報告会

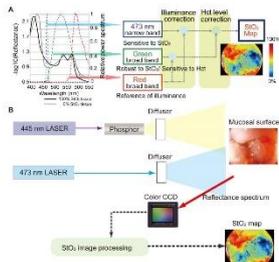
2

背景

- ✓ **がん組織内部**は、無秩序な血管新生とがん細胞増殖の不均衡によって、血管から十分に酸素が供給されない**低酸素領域**があることは、知られている。
- ✓ **低酸素領域**のがんは**治療抵抗性**であることが知られている。
抗がん剤：腫瘍に十分な供給がなされない
放射線治療：活性酸素が十分に産生されない
- ✓ がん内部の酸素飽和度を計測する試みはなされてきたが、**侵襲がなく簡便な計測方法は存在しない。**

3

酸素飽和度イメージング内視鏡の開発とFIH試験



- ✓ Based on the difference in absorption spectra between oxy- and deoxy-hemoglobin
- ✓ A narrow band at 473nm was selected to detect the variation in SiO₂.

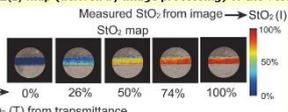


Kaneko K, et al. PLoS One 2014.

4

酸素飽和度を画像化できることを証明

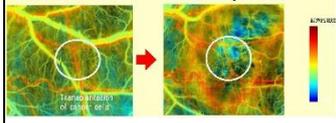
血管ファントムを用いた酸素飽和度測定実験



ブタを用いた生体内胃血流遮断実験



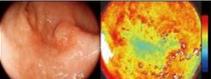
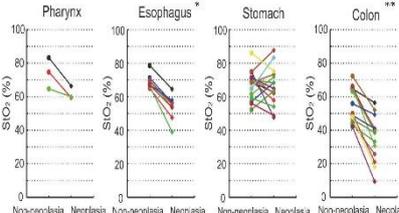
ヌードマウス皮下腫瘍移植実験



Kaneko K, et al. PLoS One 2014.

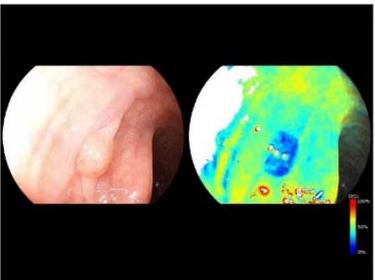
5

Oxygen saturation between non-neoplasia and neoplasia in early stage tumor - First in-human clinical trial -

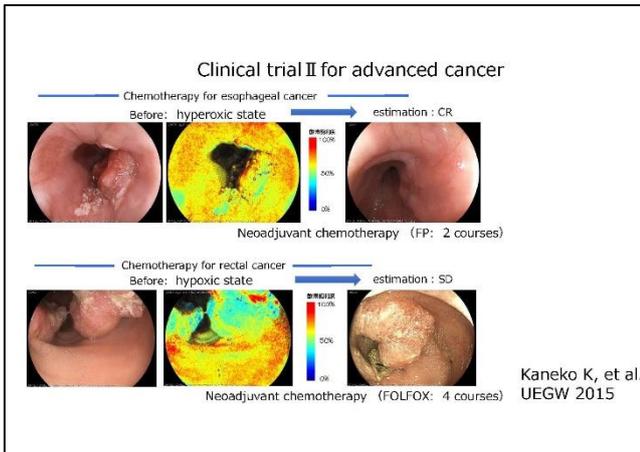



Kaneko K, et al. PLoS One 2014.

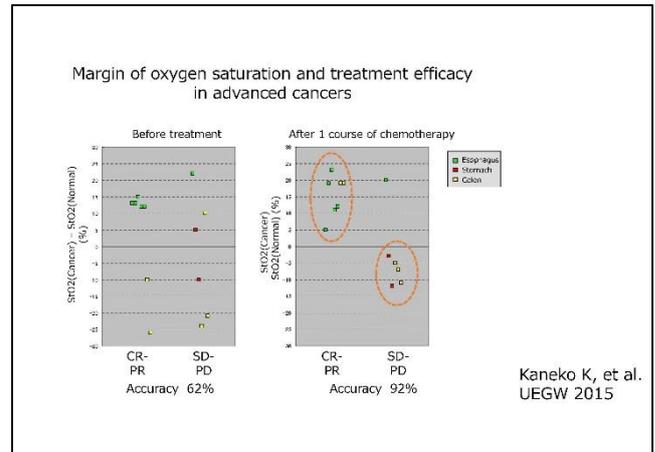
6



7



8

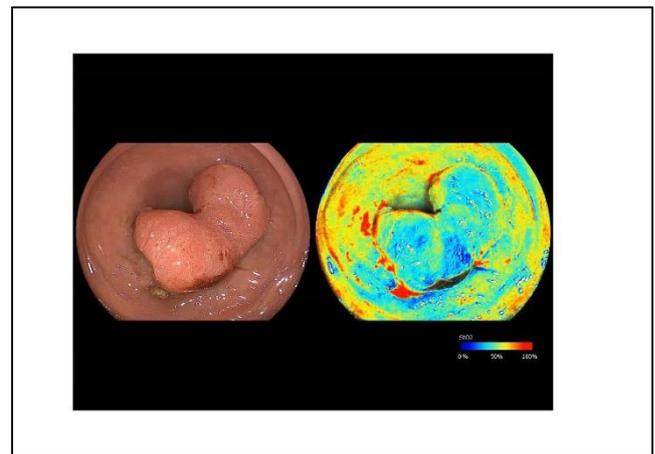


9

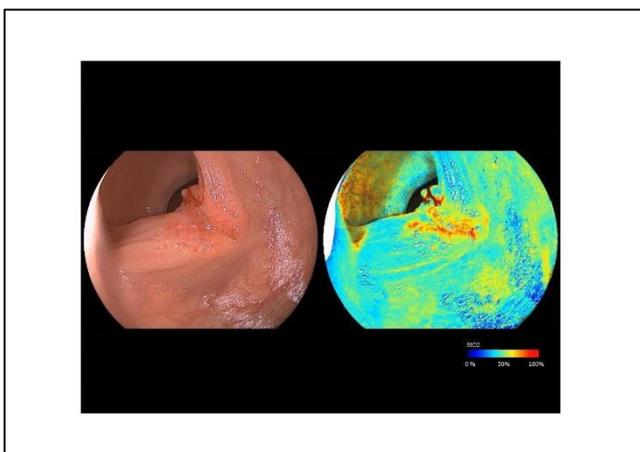
Saturation Oxygen Levels and Therapeutic Effects

Tissue	Patient	Treatment	SmO ₂ (Normal)	SmO ₂ (Tumor)	SmO ₂ (Tumor/Normal)	Therapeutic effect
Esophagus	8	Before C/T	69	73	1.06	NC=PR
		After C/T	60	65	1.08	
	27	Before C/T	50	63	1.26	PR
		After C/T	47	69	1.47	
	32	Before C/T	57	72	1.26	PR
		After C/T	27	60	2.22	
33	Before C/T	52	74	1.42	NC	
	After C/T	47	67	1.43		
37	Before C/T	50	62	1.24	PR	
	After C/T	23	64	2.78		
38	Before C/T	44	58	1.32	PR	
	After C/T	54	68	1.26		
Stomach	34	Before C/T	65	70	1.08	NC
		After C/T	65	67	1.02	
	35	Before C/T	70	59	0.84	NC
	After C/T	61	49	0.80		
Colon	23	Before C/T	70	46	0.66	NC
		After C/T	62	47	0.76	
	24	Before C/T	63	43	0.68	PR
		After C/T	44	63	1.43	
	25	Before C/T	42	54	1.29	SD
		After C/T	65	48	0.74	
36	Before C/T	58	52	0.90	PR	
	After C/T	54	70	1.28		
40	Before C/T	56	35	0.63	NC	
	After C/T	47	38	0.81		

10



11



12

まとめ

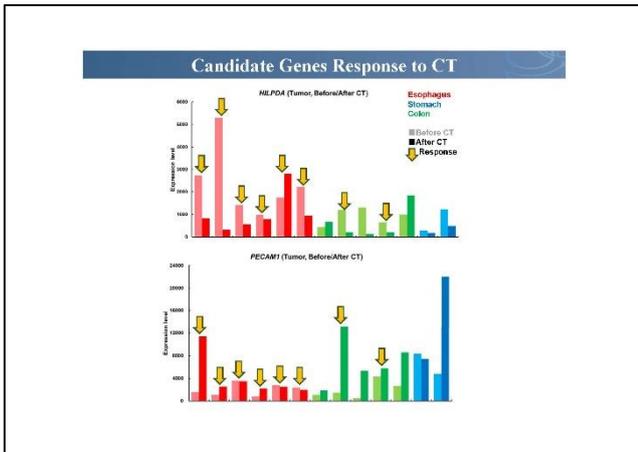
生体内で、消化管粘膜の酸素飽和度が測定出来ることが明らかになった。

早期癌（腺腫を含む）の多くが、正常粘膜と比べると低酸素状態であることが明らかになった（特に、食道と大腸）。

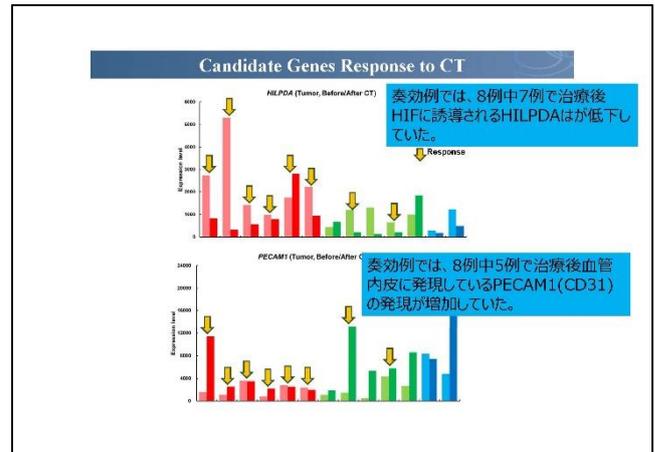
進行癌では、正常粘膜と比べて食道癌は高酸素飽和度、大腸癌は低酸素飽和度を示す症例が多かった。

治療前の酸素飽和度と抗がん剤治療の効果は関係が見いだせなかったが、1コース後高酸素状態の癌は治療効果が高い傾向だった。

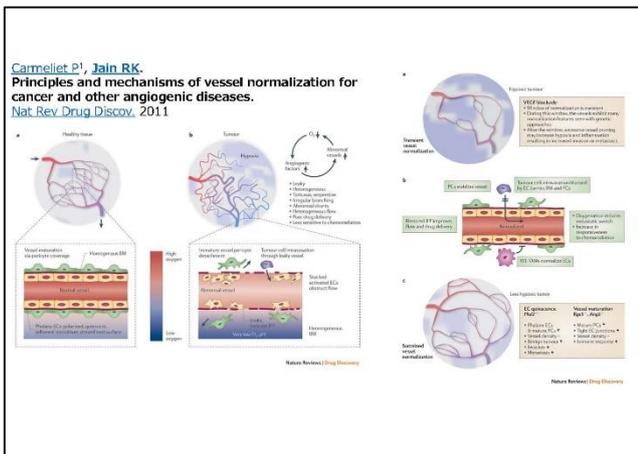
13



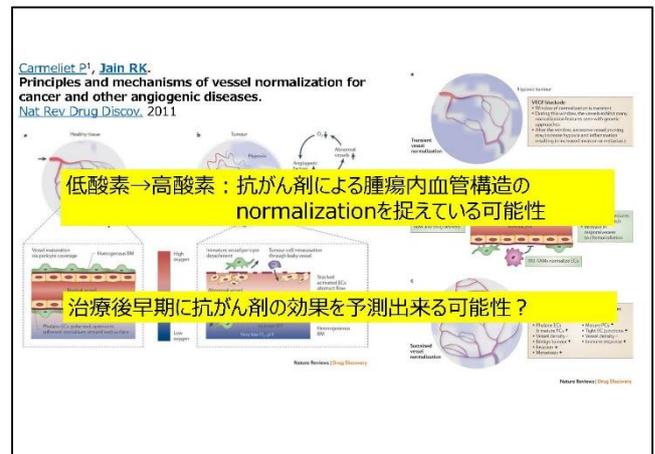
14



15



16



17

酸素飽和度イメージング内視鏡を用いた消化管がんに対する化学療法および化学放射線療法の治療効果予測に関する臨床評価試験

18

目的：酸素飽和度イメージング内視鏡の消化管癌に対する化学療法や放射線療法の効果予測における臨床的有用性を明らかにする。

Primary endpoint
 酸素飽和度イメージング内視鏡で評価した治療前の腫瘍表面酸素飽和度と化学療法および化学放射線療法の効果との相関

Secondary endpoint
 治療後早期の腫瘍表面酸素飽和度と化学療法および化学放射線療法の効果との相関
 治療前後での腫瘍表面酸素飽和度の変化
 低酸素状態と画像評価された部位と治療後遺残部位との相関

19

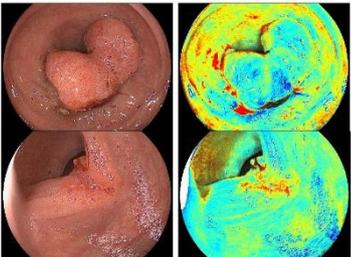
対象

- 1) 年齢20歳以上
- 2) PS 0, 1
- 3) 患者本人からの文書同意
- 4) 食道、胃、大腸のいずれかに進行癌が認められており、治療予定である。
 - a) 食道癌患者で、初回治療として術前化学療法DCF+手術 (40例)
 - b) 食道癌患者で、初回治療として根治的的化学放射線療法 (10例)
 - c) 胃癌患者で、初回治療として化学療法 (10例)
 - d) 大腸癌患者で、初回治療として化学療法 (10例)

20

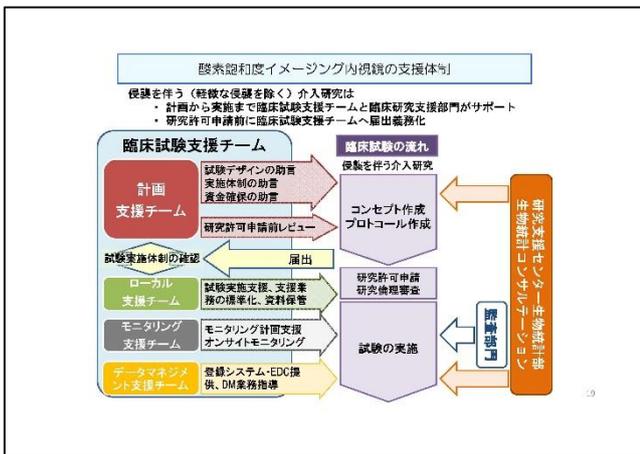
プロトコル検査

治療前後で白色光観察、酸素飽和度イメージング観察をそれぞれ行う、動画保存。



正常部、腫瘍部からそれぞれ組織生検を行う。

21



22

本臨床試験の意義

臨床的な意義
 内視鏡を用いた抗がん剤や放射線治療の効果予測バイオマーカー

学術的な意義
 遺伝子解析、病理学的検討、免疫発現解析を行うことで腫瘍内酸素飽和度に関する微小環境の解明に繋がる。
 新薬開発のターゲットを探索できる可能性がある。

社会・薬事的意義
 治療効果予測バイオマーカーとしての保険適応獲得

23

結語

- ✓ 富士フイルム社と共同研究開発した酸素飽和度イメージングを用いて、低侵襲に消化管がんの腫瘍内酸素飽和度を画像化できることが確認できた。
- ✓ がんに対する治療の効果予測バイオマーカーとしての有用性に期待しており、その評価を目的とした臨床試験を開始した。

24



開発を行うにあたってNEXTの強み

- ✓ 豊富な症例数
- ✓ 質の高い内視鏡診療
- ✓ 外科、腫瘍内科、病理、TR部門との緊密な連携
- ✓ 臨床試験支援体制の充実（抗がん剤）、PMDAや厚労省とのパイプ
- ✓ 医療法上の臨床研究中核病院（国内8施設）

ENDOSCOPIC Field

NEXT MEDICAL DEVICE INNOVATION CENTER

Our innovation always aim to improve cancer patients' care

- ✓ Robust collaboration with company or academic institutions
- ✓ Valuable clinical trials of new endoscopic procedure or devices for approval

History: past, present, and future

1992	2000	Present	2020~
	✓ IT knife	✓ NBI ✓ PDT	✓ Photo immunotherapy
	✓ ESD	✓ Saturation Oxygen Imaging	✓ AI supported endoscopy
		✓ 3D endoscopy	✓ Automatic operated endoscopy
		✓ Drug eluting stent for GI cancer	✓ Molecular targeted imaging

AMED革新的医療技術創出プロジェクト 平成29年度成果報告会

酸素飽和度イメージング内視鏡の開発 と薬事審査に至るまでの取り組み

依田雄介 矢野友規 佐藤暁洋 金子和弘
国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科 臨床試験支援部門

新規性の高い医療機器の実用化 (= 薬事承認・保険収載の達成)

研究開発 ↓ 医療機器の実用化

- 医療機器開発の戦略の立案
- 審査・評価の考え方の整理、共有
- 基準、ガイドライン等の早期作成

開発段階からゴールを見据えた取り組みが必要。
裏方的な開発を支える支援体制と人材。

大学等研究機関 医療機関等 ↔ 人材交流 ↔ PMDA 医薬品医療機器総合機構 国立医薬品食品衛生研究所

共同研究 ↔ 業界団体 製造販売企業

医療現場で適正に使用
企業は営利目的を達成
継続的な開発への再投資

薬事審査に至るまでの取り組み

年度	主要な取り組み
H24・25年度	・内視鏡の開発における現状の整理と課題抽出。
H26年度	・内視鏡診断補助機能についての考え方の作成。 ・PMDA審査部および学会有識者との議論。
H27年度	・関連学会への説明、調整、関連学会の内部検討への提出。 ・業界団体への協力打診。
H28年度	・改訂版の提言案作成。 ・すりあわせ作業によって日医光に同意取得。 ・提言へ。

関係機関: 学会 (AGES, 医機連, JMOIA), 業界団体, 規制当局 (PMDA)

医療機器開発の戦略の立案

○ 審査・評価の考え方の整理、共有
○ 基準、ガイドライン等の早期作成

内視鏡画像(ブタの胃) → 生体を模したファントムによる酸素飽和度測定ができること及びその性能を評価する

Measured SiO_2 from image → SiO_2 (%)
 SiO_2 map
 SiO_2 (%) from transmittance

0% 26% 50% 74% 100%

(×) 個別の開発品の評価方法について議論を行う
(○) より広い概念での課題や評価手法について議論を行う

31

テーマ「内視鏡診断補助機能の評価方法に関する検討」



背景

- 内視鏡には多くの機能がついている
- 診断の補助となる機能もある(が、**認証で評価されてこなかった**)
- 診断補助機能の評価はどうあるべきか?

当時の審査の考え

- 医療機器は「疾病の診断・治療・予防に使用することが目的とされる機械器具」
- 診断機器の評価では診断できること(診断上に意義があること)を評価する。

問題意識

- 診断上の意義が確立していない新しい診断(補助)方法は確立するまでは承認されない?
- 確立するには、実臨床で多くのデータの集積が必要だが、承認されないと医療現場で広く使用できないのでは?
- 現状で、承認されない医療機器の精度はどのように担保される? (ユーザー側のリスク)
- 現状で、開発企業のインセンティブはどこで守られる? (=開発企業の不利益のリスク)

32

現状と課題

現状

- クラスII 認証基準あり
- 新医療機器or 改良医療機器
- 治験
- 認証機関へ製造販売認証申請/認証
- PMDAへ製造販売承認申請/承認
- 保険適用希望書(区分A1, A2, B, C, D, E)
- 保険適用
- 診療報酬改定(2年毎)

課題

- 内視鏡の画像強調機能
 - 画像強調機能は「付帯的な機能」とされ、本体は認証基準内として第3者認証を取得
 - 臨床的有用性の証明が困難
 - 理由: 開発コスト・期間・症例数
 - 臨床的評価方法未確立
 - 倫理面など
- 新機能の評価が行われていないため、既存品と同じ保険区分の適用となる。
 - 一部は市販後の臨床データからその臨床的有用性を示され、学会経由で加算獲得
- 性能が評価されておらず、適用の基準が不明瞭
 - 性能が担保されていない後発機器でも参入可能
- 【ユーザー側のリスク】
 - 患者の使用上の不利益
 - 【企業側のリスク】
 - 開発コスト回収の機会損失
 - 企業の開発意欲低下

33

提案と改善点

提案

- 内視鏡の診断補助機能
 - 新機能の臨床的有用性の証明の困難性を理解。
 - **新機能の性能画を中心とした有効性・安全性評価(安全性が高い場合のみ)**
- 臨床的有用性は不明な為、先行品と同じ保険適用となる可能性が高い。
- 実臨床データでの臨床的有用性に保険適用(性能画は審査されたものに限定される)

改善点

- 少なくとも性能画については審査され、性能が担保される
- ※この時点で保険の上乗せは無い可能性が高い。
- 性能が担保されていない後発機器の参入不可
 - 有効性・安全性の担保
 - 企業の開発意欲向上

34

産学官での議論による考え方の提言

提言1

- 臨床的有用性(診断上の意義)については、論文等で説明するレベルを受け入れ可能とする(臨床的有用性の最終的な証明は必ずしも必要としない)
 - 期待される臨床的有用性で確立されていることまでは求めない
 - リスクが低いことを前提に、医療現場への提供を優先
- 臨床的有用性に必要な性能は十分な評価を行う
 - ただし、性能(たとえば酸素飽和度イメージングであれば、細胞の酸素飽和度が正確に検出できること)は審査で担保する
- 臨床的有用性の達成度合いに応じて、適切な承認内容とする
 - 医療現場への適切な情報提供(診断において十分な評価ができないのであれば、まずは計測器としての承認)

提言2

- 市販後にエビデンスが蓄積した場合、市販後の知見をまとめた臨床評価報告書等による「使用目的または効果」欄への反映を目的とした一部変更承認申請を受け入れ
 - 市販後のエビデンスによる臨床的有用性の確認
 - 二段階承認の提案

35

医療機器開発の進捗と目標

H24年度 H25年度 H26年度 H27年度 H28年度 H29年度 H30年度

【今後の目標】

- 臨床へ導入し、臨床的意義の確立へ
- 保険収載へ or 事業承認の【使用目的又は効果】への反映へ

【研究目的又は効果】への反映へ

内視鏡としてはおそろく初のスキーム

36

医療機器開発の人材育成と施設体制整備

H24年度 H25年度 H26年度 H27年度 H28年度 H29年度 H30年度

企業スペース入居 外科系:6企業/団体 内視鏡:3企業

NIMX 医療機器開発センター

医療機器の開発拠点として、更に高いレベルを目指します。

「知の協創の世界拠点」を目指した TR の戦略的推進と展開

- ・ 小児用体外式補助人工心臓装置の治験実施

南学 正臣

東京大学医学部附属病院 副院長・研究支援部長



■ プロフィール

昭和 63 年東京大学医学部卒業、平成 24 年より東京大学腎臓内科学／内分泌病態学教授、血液浄化療法部長。平成 26 年より東大病院副院長(現在、研究・総務・人事担当)。研究支援部長・ゲノム診療部長・ゲノム研究支援センター長兼務。東大医師会医学賞、日本腎臓学会大島賞、日本腎臓財団学術賞、東大病院ベストスタッフ賞受賞。日本腎臓学会理事、国際腎臓学会理事、アジア太平洋腎臓学会次期理事長。

【専門領域】 腎臓内科学、酸素生物学

小野 稔

東京大学医学部附属病院 心臓外科学教授・医工連携部部長



■ プロフィール

昭和 62 年 3 月 東京大学医学部医学科卒業
昭和 62 年 6 月 東大病院で研修開始
昭和 63 年 12 月 社会保険中央総合病院外科
平成 2 年 12 月 東大病院胸部外科
平成 4 年 1 月 杏林大病院胸部外科
平成 5 年 1 月 国保旭中央病院心臓外科
平成 10 年 10 月 医学博士学位授与(東京大学)
平成 11 年 8 月 米国オハイオ州立大学心臓胸部外科臨床フェロー
平成 16 年 11 月 東大病院心臓外科講師
平成 21 年 11 月 同 教授
平成 25 年 11 月 東大病院医工連携部部長(併任)
現在に至る

【専門領域】 心臓血管外科学、特に心臓移植と人工心臓治療

■ 講演概要

拠点概要: 東京大学は様々な研究科や研究所を有し、医療と生命科学に関連する多くのシーズが研究開発されている。TR の戦略的推進を行うため、中心的役割を果たしている TR 推進センター (TRAC) のポストを拡充し、臨床研究の活性化を図っている。工学系シーズについては、部局横断的産官学民協働拠点である分子ライフイノベーション機構を利用し臨床生命医工学連携研究機構を設立し、医工連携を更に発展させて医療機器創出を目指している。ゲノム医療にも力を入れ、診療体制と臨床研究支援体制を有機的に連携し、実用化を目標とした支援体制を構築している。学外シーズにも積極的な支援を行っている。

発表シーズ: 2010年7月の臓器移植法の改正によって、ようやくわが国でも小児心臓移植を実施することが可能となった。しかし、わが国では臓器提供者が極めて少なく心臓移植の待機期間が2年以上の長期にわたることが予測され、この長期間を安全に乗り切るために補助人工心臓の導入が必須となった。そのために、小児用補助人工心臓 Berlin Heart EXCOR の早期導入が要望され、承認された。しかし、治験を担う企業が現れず、医師主導治験として実施することになった。米国 FDA-IDE 治験との Harmonization を前提に治験が計画され、当初3例装着の予定が CAP や人道的判断に基づき9例に装着された。承認時点で9例全例が生存するという画期的成績を挙げ、2015年8月に保険償還された。

■ 議事概要

(南学)

東京大学からの発表をさせていただきます。

東京大学は「知の協創の世界拠点」を目指した TR の戦略的推進と展開ということで、AMED のご支援の下展開しています。現在第3期プログラムとして、東京大学全学をあげての TR 推進を行っています。この方針としましては、五神総長の出している東京大学ビジョン2020に基づいてTRの戦略的推進と展開を行うということで、1つは新たな価値創造への挑戦をしてアンメットメディカルニーズの解消をする。多様な人材を育成し、研究拠点の総合力を向上するとともに他拠点のTR人材の育成を支援する。産学連携、産官学の連携を強化し、出口戦略を多様化することによって研究成果の社会還元を強化し、情報や人材のハブとなって複合的な場を構築するといったことを展開しております。

こちらに東大拠点の体制とシーズの流れをお示します。総合大学として、非常に様々な学部、附属研究所を備えている東京大学は、それらから様々なシーズ

を吸収します。また拠点外、アライアンスからもシーズを吸収します。具体的に開発する場として、2つの病院、医学部附属病院と医科研附属病院があり、それぞれが TR センター、臨床研究ガバナンス部、臨床研究支援センターと TR・治験センターを持っており、これと TR 推進センター (TRAC) が連携をしてシーズの開発をし、東京大学 TLO 等々と知財関係について情報交換をしながら取り組んでいます。TR センターには新たに講師ポストを設けて臨床研究の活性化を図っています。

これが支援体制図になりますが、臨床研究支援センターの中には、中央管理ユニット、サイト管理ユニット、P1 ユニット、その他の専門部門があり、臨床研究ガバナンス部には、監査信頼性保証室、臨床研究公正推進室等がございます。医科研附属病院の方には、TR・治験センターとそれ以外に試験物製造部門、安全性評価部門等があります。これらが連携しながら臨床試験を推進しています。

臨床試験の品質管理につきましては、臨床研究指導員を各科に設けて、探索研究初期段階においては、データ管理、モニタリング等については各科の臨床研究指導員が臨床研究支援センターのデータマネージャーあるいはモニター等の指導の下にこれを行い、情報をフィードバックします。一方検証的研究、いわゆるエビデンスになってガイドラインに載るような研究等については、臨床研究支援センターがフルサポートして品質管理をします。また、何か問題が起こった際には臨床研究ガバナンス部に報告があがり、それがさらに病院長に報告され、特定臨床研究運営委員会という場において審議されるというかたちになっています。

臨床研究ガバナンス部は、平成 27 年にアカデミア研究倫理の遵守、研究の信頼性の確保、臨床研究の適切な管理のために設置されました。研究支援部長の下で TR 戦略推進を行うとともに臨床研究者を教育し、信頼性を保証する役割を担っています。

様々な試験物製造施設も利用しており、ベクターユニット、セルユニット、細胞プロセッシングセンター、組織バンク等 cGMP 準拠の施設を備えており、こういったものが臨床研究の展開に役立っています。

P1 ユニットですが、2012 年 10 月から稼働しており、これまで First in human 試験を含む 15 試験を行っています。今年の 1 月に東大病院は新しい入院棟 B を竣工しました。この病院の中に P1 ユニットが移る予定で、新しい P1 ユニットは 30 床に増床し、今年の 9 月から稼働する予定となっています。

それから分子ライファイノベーション棟というのができました。これは東京大学始まって以来初めての部局横断的な建物です。それまでの全ての建物が医学部附属あるいは理学部附属、法学部附属等、部局別でしたが、これは初めて理学部、工学部、医学部、医学部附属病院が共同で作成、分野横断的な建物で、目的としては研究成果の事業化を促進するためのイノベーションエコシステムの確立ということで、この建物を用いて国内外の企業あるいは様々なアカデミアとの共同研究

を推進するということが重要な目的となっています。模擬手術室あるいは様々な分析装置等を備えていて、この中で臨床生命医工学連携研究機構という医工連携をさらに推進するための機構を設立し、ここを中心に社会実装を見据えた活動を開始しています。

医工連携につきましては、以前より医療機器のシーズを創出するためのジャパン・バイオデザインというスタンフォードとの共同のプログラムを走らせており、その成果として東大からは 2 年間で橋渡し事業シーズ A の採択は 2 件、企業へのライセンス 1 件、実際に起業したものが 1 件ということで、この医師、エンジニアビジネスのバックグラウンドを持つ少人数チームが様々な医療機器のシーズを創出することに成功しています。

ゲノム医療につきましても力を入れていまして、齋藤病院長のリーダーシップの下でこれまでのゲノム医学センターを改組し、診療に特化した病院に所属するゲノム診療部、こちらには遺伝カウンセラーを新たに雇用し、体制を強化しています。先程の分子ライファイノベーション棟に研究に特化したゲノム医学研究支援センターというのを置き、国際基準に準拠したシーケンス、バイオインフォマティクスを非常に高度に行うことにより、相互で連携をしながら疾患関連遺伝子の同定、パネル開発、知識データベース開発を行っています。ゲノム医学研究支援センターでは、概算要求で特任准教授のポストを新たに頂きこれを設置しました。これは大学本部が非常に重要な事業として認めてくださって、本来であれば平成 30 年度から走らせる予定でしたが、総長による前倒し経費によって既に特任准教授ポストが付き、活動を始めています。

リサーチマッピングシステムは、様々な学内学外の部門からシーズを集め、ユーザー目線を意識してわかりやすく提示し、大企業からベンチャー企業まで様々な方にアクセスしていただいて連携を強化するというシステムで、病院、医科研が多いことはもちろんですが、それ以外の様々な部門から多くのシーズを登録してい

ただいています。

拠点外シーズの発掘と開発支援に関しても重点を置いていまして、アライアンス、それ以外からのシーズの収集、実際の開発の支援、それから複合学習システムとしての CREDITS を用いた臨床研究者の教育の支援を行っています。

これまで広報活動が弱かったという反省のもとに、新たな TR センターの講師になられた先生のご指導のもとで広報活動を強化し、様々な大学あるいは学内で広報活動を行うことによって、これまで少なかったシーズ A の応募が一気に増えています。非常に大きな成果だと考えています。

具体的に集まったシーズの選定、進捗管理につきましては、学内拠点外、アライアンス、集まったシーズについては TR プロジェクト検討委員会で内部委員と外部委員が集まり、弁理士が知財面を採点しながらディスカッションをして、支援内容を決定し、かつ進捗管理は TRAC 行っていて、十分な進捗がなく開発の目途が立たないと判断されれば、この支援は打ち切りになりますし、逆に必要な時は TRAC の運営会議において追加支援を決定するというかたちで対応しています。

成果については、医師主導治験 10 件、製造販売承認 3 件、保険医療化 1 件、その他製品化 4 件ということで現在非常に有望な開発に携わっています。心臓外科の教授で医工連携部部長をされている小野先生に具体的なプロセスについてご紹介いただきます。

(小野)

心臓外科の小野の方から医師主導治験で行いました小児用体外式補助人工心臓の安全性と有効性に関する研究についてご報告したいと思います。

この小児用の補助人工心臓というのは、バルリンハートと呼ばれて、ドイツで開発されたものであります。欧米では普及していますが、日本では使われることがありませんでした。というのも心臓移植を目的にしたブリッジデバイスとしての役割があるからです。ここに絵があ

りますが、固定コンソールから空気で動かすというタイプで先程お見せした動画にあるかたちで補助を行っています。

これは小児といった場合にも 3kg 程度の新生児から 50 kg 程度の体重まで大きな幅がありますので、それに応じた形で様々なポンプデバイスサイズ、カニューレ、左心室から血液を脱血して、大動脈に送るということになりますので、様々なものが揃っていなければいけないというバラエティを要求しています。既に欧米を中心に 40 か国で 1700 例以上使われていますが、我が国では小児の心臓移植を、2010 年脳死臓器移植法が改正されるまでは実施することができませんでした。

まず米国における治験について簡単にご紹介したいと思います。2007 年から 2011 年に行われました、前向き多施設単群試験で、ヒストリカルコントロールを使っております。年齢は小児 0 歳から 16 歳になっていますが、重症心不全において心臓移植が必要と判断されるような極めて重症な小児、あるいは心不全のために死にかかっているお子さんに対する治療法として行われています。治験を通じて 2011 年 12 月でクリアしていますが、米国ではどのように治験のデザインを組んだかということを少し具体的にご紹介しますと、小児というのも先程申し上げたとおり、新生児の 3 kg から 50 kg まであります。それぞれの適応となる心不全の原因疾患や管理法も違いますので、2 つのコホートに分けています。これはコホートの 1 と呼ばれる体の小さい、体表面積でいうと 0.7 m² 以下、体重にすると大体 15 kg 以下の子供ですが、アメリカはやはり心臓移植の件数が充分ありますので、6 ヶ月の観察機関で 9 割くらいのお子さんが心臓移植に到達して助かっている。また少し体の大きな体表面積 1.5 m² になると、体重が 35~40 kg になりますが、そういったお子さんも半年のエンドポイントで 9 割くらい助かっているという素晴らしい成績を出していただいています。

日本において 2010 年に臓器移植法が改正される前に、実は国会で臓器移植法の改正が可決されまし

た。その時点でそれまで現実的ではなかった子供の心臓移植が日本でできるということで、2009年に医療ニーズの高い早期導入医療機器の選定機種として心臓外科学会を中心に厚労省へ要望にあがりました。先程申し上げた改正臓器移植法が2010年7月に施行されましたが、そのときに心臓移植においても小児のドナーが出たときは小児に優先的に移植しようという、小児優先提供というのも世界に先駆けて認められました。それでも待機期間は非常に長くなるであろう、1年を超えるどころか2年3年も心臓移植を待たなければならぬという場合、小児においても長期の補助を安全にできるデバイスが必要である。成人においては、すでに体の中に埋め込む、埋め込み型の人工心臓というのがこの時点で承認されており、心臓移植が必要な患者さんが人工心臓をつけて家で待機をして、すでに人工心臓をつけて社会復帰をして、会社で仕事をする、あるいは大学生や高校生くらいであれば、人工心臓をつけて家で過ごしながらか、通学をしながら、心臓移植を待つということができるようになっていました。そういうこともあり、小児については安全に補助できるデバイスがなかったため、このベルリンハートのエクスコアを導入しようということで、当初はどのくらいの心臓移植があるかわからなかったために、目標を3例という非常に少ない数にしました。もちろんこれは対象研究になりませんので、前向き単群試験になりますが、3ヶ月におけるエンドポイントを設け、有害事象についてはしっかりとるということで、もともと重症心不全でのお子さんですので、このSAEは多いだろうということで3例だけでも治験事務局の業務量は医師主導治験であるとしたらパンクするのではないかとこの恐れがありました。モニタリングにつきましては、先程南学先生がご紹介いただいたところで、東大病院の中央管理ユニットがやっていただいたということで私が主幹医師となつて、東大、大阪大学、国立循環器病研究センターの3施設で行いました。適格基準は重症の心不全で心臓移植が必要だということで、この分野で言いますとイン

ターマックスという国際分類の中で非常に重い状態で、除外基準については厳格にやるということで、比較的次数を多く行いましたがここにまとめたような特殊な場合については除外するというのであります。そのうちの1人の子供ですが、この子は日本で最初の治験のお子さんであります。1歳で人工心臓をつけて、それまでは来月死亡するだろうという状態から、元気な状態になりまして、現在幼稚園生になっております。別のお子さんは拡張型心筋症でずっと治療を受けてついに人工心臓をつける前に体外循環がついて助かりませんけどどうしましょうかと他の大学病院から紹介を受けて、エクスコアをつけて、心臓移植となり、元気にリハビリを受けて現在は高校生になっています。

当初3名でしたが、人道的理由で日本の中で医療機器の治験で人道的な症例数が増えたのはこの治験が最初になりまして、9例まで植え込みが行われました。当初は3例中2例が生存すればよいだろうと思われたものが、ご覧のとおり全例生存を果たしまして、治験の最後、保険の収載が2015年8月にされましたが、その時点で半分が移植、半分が補助継続でしたが、その後全員100%心臓移植に到達するという世界で類を見ない非常に優れた結果を出すできています。

ここに簡単にまとめてありますが、非常に大変なクラス4のデバイスで、かつ有害事象が多いと思われる循環器心不全の分野における医師主導治験を東大のこの治験センターの支えがあって初めてこういう治験ができました。現在は保険償還を受けて、実施施設も増え、既に32人のお子さんに治療を行っています。依然として全例生存という世界の中で画期的な成績を出すことができたのも、こういった治験事務局のサポートがあったからということ、ここに報告をさせていただきます。以上でございます。ありがとうございました。

1

東京大学 THE UNIVERSITY OF TOKYO

「知の協創の世界拠点」を目指したTRの戦略的推進と展開

国立大学法人東京大学

橋渡し研究戦略的推進プログラム
平成29年度成果報告会
平成30年3月6日

2

第III期：東大視点のビジョン

事業課題名「「知の協創の世界拠点」を目指したTRの戦略的推進と展開」は「東京大学ビジョン2020」に基づく

第I期プログラム TRACを中心とした支援組織の構築
第II期プログラム TRACを継承し、他部署にも広がる
第III期プログラム 東京大学全学を挙げてのTR推進へ

東京大学は「東京大学ビジョン2020」に基づき、橋渡し研究戦略的推進プログラムを通じて多様なシーズの卓越した研究を推進することで、「知の協創の世界拠点」となることを目指す。

1) 新たな価値創造への挑戦
(1) 従来の概念を置き医療技術の創成
(2) 多様な研究成果の融合によるアンメットメディカルニーズの解消

2) 多様な人材の育成
(1) 様々な専門知識人材の雇用による高度な研究拠点の総合的向上
(2) 他拠点のTR人材の育成の支援

3) 研究成果社会還元強化
(1) 産官学連携の強化
(2) 研究成果の出口戦略の多様化

4) 複合的な「場」の構築
(1) 全学「知」の集結
(2) 情報・人材のハブ

3

東大拠点の体制とシーズの流れ

TRセンターに講師ポストを新たに設け、臨床研究の活性化を図っている

4

支援組織体制図

5

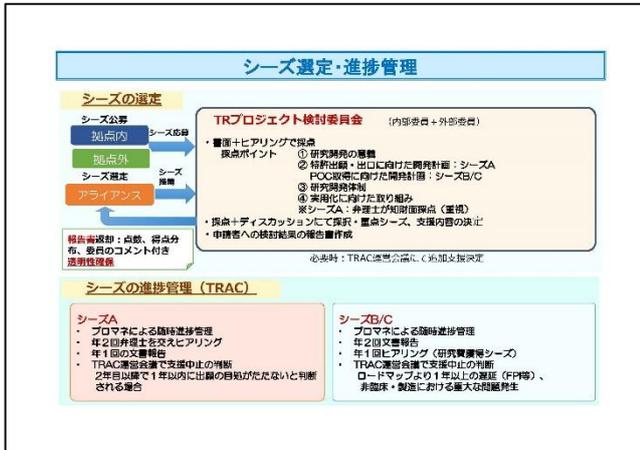
臨床試験の品質管理

6

臨床研究ガバナンス部

①アカデミア研究倫理の遵守、②研究の信頼性の確保、および③臨床研究の適切な管理体制の構築、を目的として平成27年に東京大学医学部附属病院内に設置された。

13



14

平成29年度革新的医療技術創出拠点プロジェクト March 6, 2018

小児用体外式補助人工心臓の安全性と有効性に関する医師主導治験

小野 稔
 東京大学心臓外科
 (医師主導治験実施事務局)

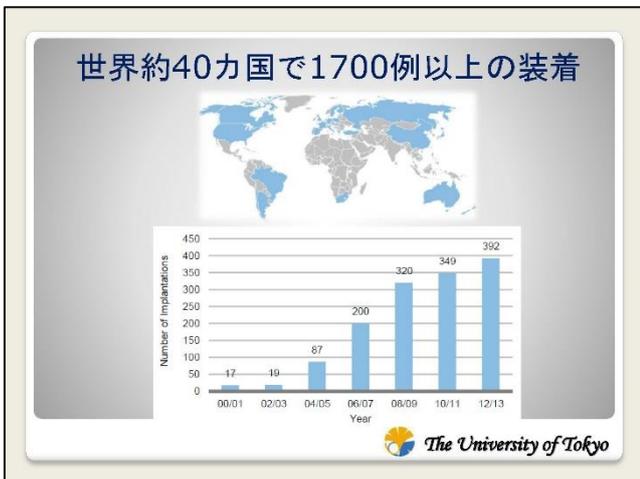
15

Berlin Heart Excor Pediatric

16

Excor Pediatric : 豊富なポンプサイズ

17

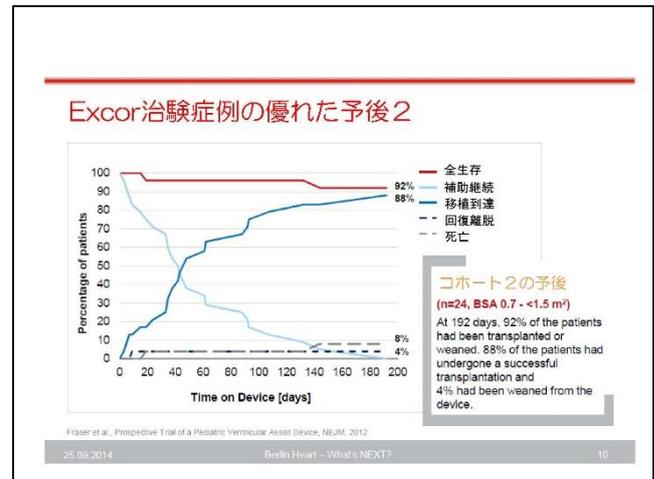
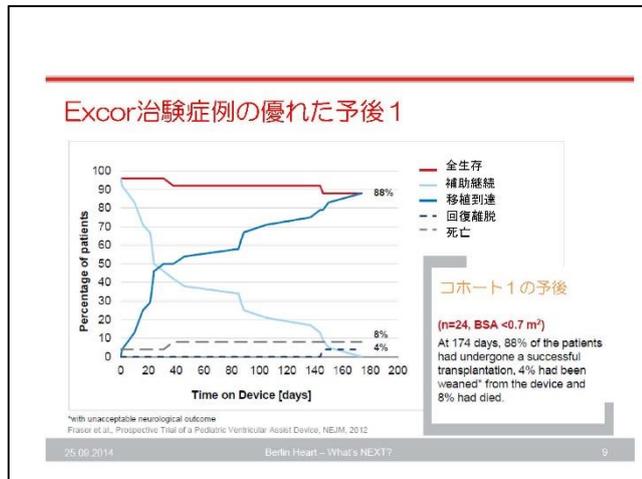


18

米国におけるEXCOR Pediatric治験

- 前向き多施設単群試験
- 米国とカナダにおける17小児病院
- 2007年5月 - 2011年12月
- 適応条件: 年齢 0 -16歳, 体重 3 - 60 kg
 - 重症心不全: INTERMACS 1 または 2で移植適応
 - 装着前のECMOや他のVAD使用は可能
 - 人工心肺離脱困難も移植適応があれば可能
- 除外条件: 心肺蘇生30分以上, 10日以上ECMO
 活動期感染症, 不可逆な他臓器障害,
 30日以内の脳血管障害, 複雑心奇形,
 大動脈弁位機械弁

2011年12月に承認



小児用Berlin Heart Excor医師主導治験

2009年10月 「医療ニーズの高い早期導入医療機器」に選定
→治験を担う企業が現れないために、医師主導治験で承認申請を目指すことにした。

2010年7月 改正臓器移植法が施行
→渡航移植に依存していた小児心臓移植が国内で可能になった。

2010年10月 心臓移植における小児優先提供開始
→法律改正前の小児ドナーはわずかに3例
→待機期間が長期になる可能性が高い
→小児においても長期の循環補助が可能なシステムが必須

The University of Tokyo

小児用Berlin Heart Excor医師主導治験

- 目的: 心臓移植が必要な小児の移植までの橋渡し
- 症例数: 3例
- 主要評価項目: 3ヶ月目における移植、離脱、補助継続
- 副次評価項目: 各種有害事象、3ヶ月以降の生存率等
- 治験実施施設: 小児心臓移植実施施設(当時)
 - ・東京大学医学部附属病院(主幹施設、責任者: 小野 稔)
 - ・大阪大学医学部附属病院
 - ・国立循環器病研究センター
- 米国FDA-IDE試験とharmonizationすることが前提とされた

The University of Tokyo

適格基準

- 以下の基準の全てを満たす患者を本治験の対象とする。
 - 日本臓器移植ネットワークに移植希望者(レシピエント)として登録されている。
 - 0~14歳、かつ、修正在胎期間が37週以上である。
 - 体重が3 kg以上、50kg未満、かつ、体表面積が1.5 m²未満である。
 - NYHA心機能クラス分類IV (又は6歳以下の小児はRoss心機能分類IV) であり、薬物治療が無効な重度の心不全を有し、以下の基準1)~3)のうち少なくとも1つを満たしている。
- J-MACSのプロファイルの基準1又は1Aである。
重度の心原性ショック、各臓器の灌流障害、機械的補助なしでは24時間以内の死亡が予測される。または、心室頻拍/心室細動が原因であると考えられる症状を有する。
- J-MACSのプロファイルの基準2又は2Aである。
すなわち、緊急の危険性はないが強心薬による最適な治療を受けていても悪化する状態であり、かつ以下の基準のうち少なくとも1つに該当する。
患者の水分バランスが最適であるのに推算糸球体濾過量 (eGFR) が50%低下している腎機能低下患者のカロリー必要量の少なくとも75%を持続的に(7日以上)経腸栄養摂取できないような栄養状態悪化、又は適切な治療下での栄養状態悪化の兆候(悪液質、栄養性の体重減少) 心不全症状、又は治療(肺水腫のための措置など)に起因する持続的な寝たきり状態(軽快の見込みなく7日以上)による運動能力/歩行能力の低下
- ECMO又はPCPSによる治療を受けている。
心筋症、外科的に修復された器質的心疾患(左冠動脈肺動脈起始、大動脈狭窄など)又は後天性心疾患(心筋炎、川崎病など)を含む同心室循環を有する。
患者の代諾者(法的保護者)が本治験の内容を十分に理解し、同意書を提出している。

適格基準

心臓移植登録がなされていて、INTERMACS profile 1または2

重度の心不全を有し、以下の基準1)~3)のうち少なくとも1つを満たしている。

- J-MACSのプロファイルの基準1又は1Aである。
重度の心原性ショック、各臓器の灌流障害、機械的補助なしでは24時間以内の死亡が予測される。または、心室頻拍/心室細動が原因であると考えられる症状を有する。
- J-MACSのプロファイルの基準2又は2Aである。
すなわち、緊急の危険性はないが強心薬による最適な治療を受けていても悪化する状態であり、かつ以下の基準のうち少なくとも1つに該当する。
患者の水分バランスが最適であるのに推算糸球体濾過量 (eGFR) が50%低下している腎機能低下患者のカロリー必要量の少なくとも75%を持続的に(7日以上)経腸栄養摂取できないような栄養状態悪化、又は適切な治療下での栄養状態悪化の兆候(悪液質、栄養性の体重減少) 心不全症状、又は治療(肺水腫のための措置など)に起因する持続的な寝たきり状態(軽快の見込みなく7日以上)による運動能力/歩行能力の低下
- ECMO又はPCPSによる治療を受けている。
心筋症、外科的に修復された器質的心疾患(左冠動脈肺動脈起始、大動脈狭窄など)又は後天性心疾患(心筋炎、川崎病など)を含む同心室循環を有する。
患者の代諾者(法的保護者)が本治験の内容を十分に理解し、同意書を提出している。

除外基準

- 10日以上、ECMO（体外式膜型人工肺）による補助を受けている。
- 治療機器の装着前48時間以内に30分以上の心肺蘇生を受けている。
- 大動脈機械弁を植え込まれている。
- 単心室病変、複合性の内臓錯位、及び拘束型心筋症などの好ましくない又は技術的に困難な心臓構造を有する。
- 重篤な肝障害がある
- 重篤な腎障害がある
- 血液透析又は腹膜透析を受けている
- 長期的に人工呼吸器を要する内因性の肺疾患の兆候がある
- 治療責任医師の判断に基づき、装着時に修復するのが技術的に困難であるとみなされる中等度又は重度の大動脈弁閉鎖不全、あるいは肺動脈弁閉鎖不全を有する。
- 治療責任医師の判断に基づき、装着時に修復するのが技術的に困難であるとみなされる心尖部心室中隔欠損、又は血行力学的に重要な他の病変を有する。
- ヘパリン起因性血小板減少症、又は特異性血小板減少性紫斑病が確認されている又は他の理由により抗凝固療法/抗血小板療法が禁忌の状態である。
- 血液凝固障害又は血栓性障害が確認されている。
- 血球が壊れやすい又は溶血を引き起こす血液学的疾患を有する。
- 治療機器の装着前48時間以内の活動性感染症
- ヒト免疫不全ウイルス感染、又は後天性免疫不全症候群を有する。
- 致死的な悪性疾患の発症、又は兆候を有する。
- 登録前30日以内の脳卒中又は出血のリスク増加を伴う先天性の中枢神経系奇形症候群を有する
- 精神疾患、又は行動障害（反社会性障害など）があり、治療を継続できない可能性が高い。

除外基準

1. 10日以上のECMO補助
2. 大動脈弁位機械弁
3. 解剖学的に装着が困難な症例
4. 心臓以外の末期臓器障害
5. 社会復帰困難な先天性障害

- 10日以上、ECMOによる補助を受けている。
- 治療機器の装着前48時間以内に30分以上の心肺蘇生を受けている。
- 大動脈機械弁を植え込まれている。
- 単心室病変、複合性の内臓錯位、及び拘束型心筋症などの好ましくない又は技術的に困難な心臓構造を有する。
- 重篤な肝障害がある
- 重篤な腎障害がある
- 血液透析又は腹膜透析を受けている
- 長期的に人工呼吸器を要する内因性の肺疾患の兆候がある
- 治療責任医師の判断に基づき、装着時に修復するのが技術的に困難であるとみなされる中等度又は重度の大動脈弁閉鎖不全、あるいは肺動脈弁閉鎖不全を有する。
- 治療責任医師の判断に基づき、装着時に修復するのが技術的に困難であるとみなされる心尖部心室中隔欠損、又は血行力学的に重要な他の病変を有する。
- ヘパリン起因性血小板減少症、又は特異性血小板減少性紫斑病が確認されている又は他の理由により抗凝固療法/抗血小板療法が禁忌の状態である。
- 血液凝固障害又は血栓性障害が確認されている。
- 血球が壊れやすい又は溶血を引き起こす血液学的疾患を有する。
- 治療機器の装着前48時間以内の活動性感染症
- ヒト免疫不全ウイルス感染、又は後天性免疫不全症候群を有する。
- 致死的な悪性疾患の発症、又は兆候を有する。
- 登録前30日以内の脳卒中又は出血のリスク増加を伴う先天性の中枢神経系奇形症候群を有する
- 精神疾患、又は行動障害（反社会性障害など）があり、治療を継続できない可能性が高い。

治療成績サマリー (July 31, 2015)

Case	age	BW	BSA	pump	Support (days)	Pump exch.	Outcome
1	1y3mo	6.9	0.35	10cc	292	4	Tx
2	4mo	4.7	0.27	10cc	423	2	Tx
3	13y	25.0	1.0	30cc	728	2	On-going
4	6mo	5.9	0.32	10cc	273	2	Tx
5	1y2mo	8.2	0.40	10cc	44	1	Tx
6	5mo	4.4	0.27	10cc	180	1	On-going
7	6y6mo	14.5	0.73	30cc	135	0	On-going
8	8mo	3.9	0.27	10cc	123	0	On-going
9	10mo	4.6	0.28	10cc	121	2	On-going
Ave	33mo	8.7	0.43		258		



医師主導治療のまとめとその後

予定症例3例で開始したが、治療登録要望が極めて強いためにCAPを含めた人道的理由で9例まで登録が増えた。

保険償還時点における平均補助期間258日（世界最長）、かつ4例の心臓移植を含む全例生存という空前絶後の成績を出すことができた。

2015年6月に薬事承認を受け、8月から保険償還となった。

その後、順次治療登録患者が心臓移植を受け、全例心臓移植後生存という画期的成績を挙げた。

2017年12月現在、13施設で32例まで治療が行われたが、全例生存している。



薬事承認・保険収載を目指したがん関連遺伝子パネル検査システム(NCC オンコパネル)の先進医療実施に向けた取り組み

- ・ ゲノム医療の実用化を目指した遺伝子パネル検査を含めた先進医療等の計画・実施に係る相談支援・連携体制の構築



河野 隆志

国立がん研究センター研究所 ゲノム生物学研究分野 分野長
先端医療開発センター ゲノム TR 分野 分野長

■ プロフィール

平成元年に京都大学薬学部卒業ののち、東京大学大学院医学研究科を平成 7 年に卒業。医学博士。同年より、国立がんセンター研究所生物学部でがんゲノム研究を始める。平成 22 年、ゲノム生物学研究分野分野長に就任。肺がんにおける RET 融合遺伝子の発見と RET 阻害薬の臨床試験への参画の中で、本邦のクリニカルシーケンシング検査実装の必要性を感じ、NCC オンコパネル検査の開発を行うに至る。



中村 健一

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門
研究企画推進部 部長

■ プロフィール

平成 11 年京都大学医学部卒業。7 年間の消化器外科医としての臨床経験ののち、平成 18 年より国立がん研究センターにて JCOG の多施設共同研究支援業務に従事。平成 20 年より JCOG 運営事務局長。平成 27 年より国立がん研究センター中央病院の医師主導治験の支援を行う部署の責任者となる。多くの国際共同試験や、希少がんに対する MASTER KEY プロジェクトなど、多様なプロジェクトのマネジメントを行っている。

■ 講演概要

がん組織に対する次世代シーケンサーを用いた多遺伝子検査を行い、診療の方針決定の根拠となるアクションナブル遺伝子変異を臨床現場に還元する臨床シーケンスの必要性が認識されている。実際、厚労省主導でがんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会が組織され、がんゲノム医療中核拠点病院の指定、がん3学会合同によるガイドランスの策定、本邦のがんゲノム医療は大きく進展しようとしている。当施設では、TOP-GEAR プロジェクトと名付けた臨床研究として、114 個のがん関連遺伝子に対する臨床シーケンス(NCC オンコパネル検査)研究を稼働している。対象は、がん種を問わない進行固形がん患者であり、希望する患者には担当医より遺伝子解析結果の返却を行っている。これまで、約半数の患者においてアクションナブル遺伝子変異が同定され、約 10%の患者が早期治験や適応外使用により遺伝子とマッチした薬物治療を受けている。

平成 30 年現在、当該検査は、薬事承認取得・保険償還に向けて、厚生労働省先駆け審査指定制度において体外診断用医薬品としての指定を受け(先駆審査 28 診第 1 号)、同年 4 月からは先進医療 B として、前向き臨床研究を開始すべく準備を進めている。本講演では、本邦に適したがんゲノム医療実装に向けた我々の臨床研究の成果を紹介し、先進医療 B の進捗状況、先進医療を円滑に推進するための研究支援体制についても紹介する。

- 1) Tanabe Y, et al. Comprehensive screening of target molecules by next-generation sequencing in patients with malignant solid tumors: guiding entry into phase I clinical trials. *Mol Cancer*. 15(1):73, 2016.
- 2) Kohno T. Implementation of “Clinical Sequencing” in Cancer Genome Medicine in Japan (Invited review). *Cancer Sci*, 2018, published on line (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cas.13486/epdf>).

■ 議事概要

(河野)

前半で遺伝子検査システム開発の話させていただき、後半で支援の部分を中村先生に紹介させていただきます。

私たちがここで提案していますシステムというのは、最近よく使われるようになりました次世代シーケンサー、NGS、を使ってがんの試料を検査し、それを診療に生かすというものです。つまり、もともと研究として幅広く使われていた次世代シーケンサーを診療に使うということになります。具体的には、シーケンス解析をすると有効であろうという患者さんを選択して、がん組織の遺伝子解析を行い、その結果に基づき治療薬、あるいは治療法を選択していくこととなります。残念ながら、我々がとっているシステムは世界に先んじて進んでいるということではありません。たとえば米国は我々よりかなり先を行っているというのが実情です。そこで、このような NGS 検査システムを日本に持っていくにはどうしたらよいかという試みの研究と考えていただ

きたいと思います。

米国で行われているアカデミアの MSK-IMPACT、企業で行われている Foundation One というシーケンス検査の実情を示します。両方とも 2017 年に論文が出ていますが、メモリアルスローンキャンサーセンターでは 1 万例シーケンスし、ファウンデーションメディオンでは 10 万例シーケンスし、治療にどのように活かされたか、活かされうるかということが論文として書かれています。一方、日本ではこのような規模の解析は行われていません。その理由として、遺伝子検査の規制の違いがあげられます。米国では CLIA 法という法律があり、検査室自体の品質を国が保証し、その検査室の中であれば、様々な次世代シーケンサーを使った検査を行って保険償還ができる仕組みが構築されています。そのひとつひとつの検査は FDA で承認されているものもありますし、承認されていないものもあります。一方、日本では仕組みが異なり、検査室自体の保証ではなく、すべての遺伝子検査個々を厚労省によって

承認し、その後保険償還するという仕組みです。米国と規制の仕組みが違うことから、米国の企業も現時点ではまだ日本に参入していない状況ということもあり、日本が遅れをとっている状態にあります。

実際には国の意向として、厚労省を主導としたがんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会が開かれ、次世代シーケンサーを使った数百という遺伝子を調べるような遺伝子パネル検査を導入すべきであり、その時にはがんゲノム中核拠点病院を指定して、まずはその中で行い始めてはどうか、というプロポーザルがされ、実際動き始めている状況です。

我々がこれまでに行っているがんセンター中央病院における臨床研究を紹介します。1歳以上の固形がん、主には標準治療が終わりそうな患者さんに対し、がん診療の場で日常的に使っているホルモリン固定の標本を用いて次世代シーケンサーの解析を行い、その結果に基づき、みんなでエキスパートパネルというミーティングを開き、そこで各変異の意義付けを行います。その結果に基づき、薬剤を選択する、あるいは耐性の機構を調べる、免疫チェックポイント阻害剤などの投与を考える、など担当医のディシジョンにおける参考情報として使っています。これはあくまでも臨床研究として行っているもので、日本の実臨床でこのような検査を稼働するにはどうかたちが良いのかを追求するため、2012年から行っている研究です。

調べている遺伝子は、ここにあります114個で、これに関して、変異、増幅、遺伝子融合を検出します。患者さんの同意に関しては、体細胞変異を返却しますという点に対しては、ほぼ100%の方が同意されています。また、ジャームラインの変異が二次的所見として見つかってしまうこともあります。そちらの返却に関しては95%くらいの方が実際に同意されている状況です。こちらは研究開始時点のものですが、ここにありますように130例、いろいろながん種について進行がんの方を解析しました。その結果、22名の方が第I相試験に入られています。この第I相試験に入られた中で11名の

方は遺伝子異常と合う治験、いろいろな阻害剤の企業治験に入られています。実際に遺伝子異常にマッチした治験に参加された方、そうではない方がおられまして、こういう方たちを比べると、がん種もバラバラ、薬もバラバラという非常に乱暴な比較になりますが、無増悪生存割合に関しては、遺伝子異常にマッチした治験に参加されたほうが、良好という差が現れています。

このNCCオンコパネル検査は、厚生労働省の先駆け審査指定制度で指定されており、現在シスメックスという国内の臨床検査企業と一緒に承認申請を目指して開発を続けています。実際にはホルモリン固定のがん組織及び末梢血からDNAを抽出し、塩基配列を決定し、ゲノム異常を見出します。結果については、専門家からなるエキスパートパネルで話し合い、治療方針決定の補助の情報をまとめ、担当医にレポートとして返却するという検査のシステムです。

こちらはこの1年間の検査の結果を示しています。特にがん種では縛っていませんので、がんセンターの中の各部署のドクターたちが、検査が有効であろうと考える患者さんを選んでいきます。特徴的なのは、約半数が、希少がんであるということです。これは標準的な治療法が非常に乏しいがん種ですので、シーケンズ解析をすることによって、何か変異があって、それで有効な治療法が見出せるかもしれないという気持ちの表れだと感じています。200例くらいをシーケンズ解析した結果ですが、8割くらいの方で何らかの遺伝子異常が見つかります。癌3学会によるNGSガイドランスが出されており、その基準に合わせると臨床的な意義があるという遺伝子異常を持つ方が5割でした。また、変異数が多くて、免疫チェックポイント治療が効きそうだという方が5%でした。実際にはこの200例中の約半数がフォローされていますが、変異に基づいてどのような転帰になっているかということでは、治験に参加されたり、適応外使用がされたり、結果的に承認遺伝子検査を再び受けて承認薬を投与されたという方が10例ほどいらっしゃいます。

こちらが昨年10月に発表された癌3学会のNGSガイドランスで、こちらを今後は参考に意義付けをしていくことになります。これまでは、我々の臨床研究の方が先行していましたので、ガイドランスに基づいて意義付けを判断したわけではないのですが、今後はこのガイドランスを参考に判断していくべきと考えます。

今回発表させていただくのは、承認申請と同時進行で多施設参加の先進医療として、実際にこのNCCオンコパネル検査がいろいろな病院で稼働できるのか、検査によって変異が見つかり、さらにその治療方針決定の補助になるのか、ということを追求したいと考えています。がんセンター中央病院、東病院、および京都大学など複数の施設で同時に稼働することを予定しています。このときの主要評価項目は治療方針決定の補助となるような遺伝子異常がどのぐらいの割合で見つかるかとしています。今の先進医療の状況ですが、技術審査部会などを通過して、早ければ4月に開始というような時点です。この先進医療は、中央病院の各種臨床科、病理検査科、研究所等多くの研究者の協力の下にできあがっているものです。

(中村)

引き続き、私からは、国立がん研究センター中央病院におけるNCCオンコパネル、先進医療の研究支援体制とゲノム医療実装に向けた取り組みということでお話ししたいと思います。

当院の特色として、この5点に簡単にまとめさせていただきました。今、河野先生、研究所からご発表いただきましたが、今年度はTsukiji TR Boardという、同じ築地キャンパスにある研究所と中央病院が共同でTR研究というのをさらに推進しようという体制を作っているところです。

臨床研究中核病院に指定されてから一番強化したのが医師主導治験の支援体制で、もともと医師主導治験は行っていましたが、現在かなり増えて18課題の医師主導治験を支援中です。

NCCオンコパネルを始めとした先進医療Bに関しても、現在9試験、申請医療機関、調整医療機関として支援中です。またAMED国際共同臨床研究実施推進拠点にも指定されていますが、本日はこの話は割愛いたします。

4点目として、このゲノム医療の実装化へ向けた研究を実施しているという話もしたいと思います。NCCオンコパネルの先進医療に関しては、河野先生からもお話がありましたが、もう1つ後で述べますMASTER KEYプロジェクトを始めており、こちらは希少がん開発のプラットフォームになります。

5点目としては以前からですが、中央病院にはJCOGの支援機関がありますので、早期のみならず後期開発、TRからPhase 1、後期開発に至るまでの一貫した開発デバイスを持っていることが中央病院の強みと言えます。こちらがこれまでの先進医療の実績ですが、主にJCOG試験として8試験に関して調整事務局を担っています。また先進医療に関する評価会議や審査部会にも、構成員が3人、さらに厚労省事務局経験者が1名関与しており、人材という点でも先進医療を支援する体制を有しています。

先程河野先生からも違うスライドで説明がありましたが、NCCオンコパネルを先進医療Bとして実施しています。約1年間でこの200名から350名の患者さんを登録しまして、結果を出し、薬事承認、保険収載へ持っていくことになっています。

こちらは中央病院だけではなく、ゲノムを中心とした多施設共同研究試験として、先進医療Bとして実施する体制になります。先進医療Bの支援体制ですが、この企画管理室が中心になります。当院は臨床研究支援部門に3つの部があります。ローカル支援の研究実施管理部、セントラル支援の研究企画推進部、そしてデータ管理を行うデータ管理部があります。このセントラル支援を行う研究企画推進部の中に企画管理室があり、ここが先進医療の調整事務局を担っています。また、赤字で示したところは、中央病院で特に強化を

している医師主導治験の支援部門になります。AMEDの先進医療モデル事業に基づくものですが、先進医療コンサルテーションをつい先日開始しました。3月1日より相談窓口を設置し、先進医療の実施に必要なプロトコル作成支援や申請書類作成、実施体制等といったものについて幅広くコンサルテーションを行うという体制になります。ここのコンサルテーションを受けて、効率的にその後の厚労省の事前相談や先進医療の申請へ進んでいただくことにしています。先程も申し上げましたが、この厚労省の事務局経験者がいますので、単にサイエンティフィックなことだけではなく薬事あるいは事務的な手続きまで総合的な支援が可能なコンサルテーションとなっています。コンサルテーションのメンバーは基本的にこの企画管理室のメンバーがデザイン、ロードマップ、事務手続きについて行いますが、必要に応じて、薬事、生物統計、倫理、遺伝カウンセリング、クリニカルシーケンス、必要に応じて院内の関係部署が参加するという体制になっています。こちらが実際のHPになりますが、ここを経由してコンサルテーションを受け付けていますので、もし何かご要望があればご連絡いただければと思います。

最後に、もう1つMASTER KEYプロジェクトをご紹介して終わりたいと思います。まず、河野先生からご紹介のあったNCCオンコパネルは、特にがん種を限定しないものになりますが、このMASTER KEYプロジェクトというのは希少がんの開発のプラットフォームになります。まずこの左上のNCCオンコパネルなどの遺伝子異常検査で、何らかのバイオマーカー情報をもって、さらにその患者さんが希少がんの定義に当てはまれば、このMASTER KEYプロジェクトに登録されます。このプロジェクトは大きく2つの部分に分かれます。1つがこのレジストリ研究、もう1つがこの下の赤の複数の臨床試験の部分になります。このレジストリ研究の目的ですが、これまで希少がんの患者さんに対する大規模なデータベースが全くありませんでしたので、まずは希少がんの網羅的なデータベースを作ることになります。単

なる患者背景のデータベースではなく、バイオマーカー情報を持っていて、さらに綿密に追跡調査を行いますので、質の高い生存データを持っているのが特徴になります。単なるデータベースとしてだけではなく、将来の薬事申請の際のヒストリカルコントロールとして利用できるようなデータベースにしていくことを狙っています。このレジストリ研究に登録された患者さんですが、バイオマーカーに基づいて、それぞれ最適な医師主導治験あるいは企業治験に導出されるというスキームになっています。希少がんですので、各々のがん種は患者数が少なく、それではなかなか試験というのは成立しませんので、この適格基準はがん種ではなく、バイオマーカーによって規定する、いわゆるバスケット試験として行われる医師主導治験が多くなっています。まもなく医師主導治験が3つ始まり、企業治験も既に1試験開始になっています。

まとめになりますが、このNCCオンコパネルの先進医療は4月1日告示を目指して、現在評価を受けているところです。ゲノム中核と連携して、オールジャパンでNCCオンコパネルの性能評価を行って、速やかな保険適用を目指しています。そして、MASTER KEYプロジェクトでは、希少がんのバスケット試験の枠組みというのを紹介させていただきました。どうもご清聴ありがとうございました。

講演資料

1

**薬事承認・保険収載を目指した
がん関連遺伝子パネル検査システム (NCCオンコパネル) の
先進医療実施に向けた取り組み**

河野 隆志
国立がん研究センター研究所 ゲノム生物学研究分野 分野長
先端医療開発センター ゲノムTR分野 分野長

中村 健一
国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門
研究企画推進部 部長

2

COI Disclosure Information

Lead Presenter/Responsible Researcher:

Takashi Kohno

I have the following financial relationships to disclose.

✓ Grant/Research funding from: **Systemx**

Kenichi Nakamura

I have no financial relationships to disclose.

3

次世代シーケンサーを用いた**クリニカルシーケンシング**

研究目的ではなく
結果を**診療に活用**することを目的とした遺伝子解析

検査対象者の選択

遺伝子解析

遺伝子異常に基づいた治療選択

A遺伝子異常 薬剤A

B遺伝子異常 薬剤X不応

C遺伝子異常 予後悪

D遺伝子異常 (胚細胞系列)
薬剤Z (遺伝性腫瘍?)

4

米国CLIA-certified ラボでのクリニカルシーケンス

MSK-IMPACT Test
Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients (Zehir et al, Nat Med, 2017)

Foundation One Test
Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden (Chalmers et al, Genome Med, 2017)

5

日本と米国のがんゲノム診断規制の違い

米国 CLIA*法

検査室の品質管理

CLIA基準検査室・企業

様々なラボ開発検査を稼働 (FDA未&既承認)

日本 PMDA薬事承認

厚労省: 保険収載

検査室・企業

承認された遺伝子検査のみ (PMDA承認)

* CLIA: Clinical Laboratory Improvements Amendments * PMDA: 医薬品医療機器総合機構

6

がんゲノム医療推進コンソーシアム懇話会報告書

ゲノム関連検査の種類とその活用方策 (案) (別紙)

ゲノム関連検査の種類	実施主体	活用方策
薬事的に確立した検査項目のみ (コンパニオン診断薬)	各医療機関・衛生検査所にて実施 薬事承認・保険診療	個々の患者にゲノム変異に基づき医薬品を投与 (均てん化)
医学的に意義がある遺伝子パネル検査 (承認された医薬品のない遺伝子を含む) (NGS/パネル)	一定の要件を満たす医療機関を指定 (がんゲノム拠点 (仮)) 薬事承認し保険診療可とする	個々の患者のゲノム変異に基づく治療決定 (AIの活用) ゲノム変異情報に着目した医薬品の適応拡大 (条件付き承認による早期承認・インセンティブ付与)
医学的意義が明らかとなった遺伝子パネルへの導入	一定の要件を満たす医療機関にて実施 先進医療を活用した保険外利用療費で対応	革新的新薬開発 免疫チェックポイント阻害剤などの効果予測因子をみえた個別化医療 再発の経路診断 (リキッドバイオプシーの研究開発)
全ゲノムシーケンシング・免疫関連検査等		新たながんゲノム情報

TOP-GEAR クリニカルシーケンスプロジェクト

TOP-GEAR プロジェクト (Trial of Onco-Panel for Gene Profiling to Estimate both Adverse events and Response by cancer treatment)

遺伝子プロファイリング結果の活用法

- 治療効果が期待される医薬品 (既承認薬の適応・未適応がん種への使用) の選択
- 投与を予定する未承認医薬品の治療効果予測
- 免疫チェックポイント阻害剤による治療効果の予測
- がん種の診断
- 予後に係る情報の入手
- 原発不明がんのがん種の特定
- 再発がんの診断
- 重複がんの診断
- 薬剤耐性獲得がんの治療法の選択 (10.がんに関する体質に基づく診療手法の選択)

薬剤選択 予後判断

本邦に適したゲノム医療実装化のモデルケースとして有用性の検証・課題の抽出を行う

TOP-GEAR project: NCCオンコパネル 遺伝子プロファイリング

- 院内品質保証ラボで遺伝子解析を行う。
- 腫瘍組織と正常組織のペア解析を行う。
- 対象年齢を1歳以上の患者とする。
- 希望により結果を患者に開示する方針とする。
- 非複製性を重んじて、アーカイブ試料を優先

114 mutation・amplification (whole exon)				12 fusion genes	
ABL1	CRKL	IDH2	NF1	RAC2	ALK
ACTM4	CREBBP	IGF1R	NFE2L2/NF2	RAD51C	AKT2
AKT1	CTNNB1/b-catenin	IGF2	NOTCH1	RAF1/CRAF	BRAF
AKT2	CUL5	IL7R	NOTCH2	REB1	ERBB4
AKT3	DOR2	JAK1	NOTCH3	RET	FGFR2
ALK	EGFR	JAK2	NRAS	RHOA	FGFR3
APC	ENO1	JAK3	NRG1	ROS1	NRG1
ARAF	EP300	KDM6A/UTX	NTRK1	SETBP1	NTRK1
ARID1A	ERBB2/HER2	KEAP1	NTRK2	SETD2	NTRK2
ARID2	ERBB3	KIT	NTRK3	SMAD4	PDGFRA
ATM	ERBB4	KRAS	NTS2	SMARCA4/BRG1	RET
AXIN1	ESR1/ER	MAP2K1/MEK1	FALB2	SMARCB1	SMO
AXL	EZH2	MAP2K2/MEK2	PBRM1	SMO	STAT3
BAP1	FBXW7	MAP3K4	PDGFRA	STAT3	STK11/LKB1
BARBD1	FGFR1	MAP3K1	PDGFRB	STK11/LKB1	
BCL2L1/BIIM	FGFR2	MAP3K4	PKC3CA	TP53	
BRAF	FGFR3	MDM2	PKSR1	TSO1	
BRCA1	FGFR4	MDM4	PKSR2	VHL	
BRCA2	FLT3	MET	POLD1		
CAND1	GNA11	MLH1	POLE		
CD274/PD-L1	GNAQ	MTOR	PRKCI		
CDK4	GNA5	MSH2	PTCH1		
CDKN2A	HRAS	MYC	PTEN		
CHEK2	IDH1	MYCN	RAC1		

クリニカルシーケンスの臨床的有用性の証明

2014-2015に解析した130例の結果

22名 (17%) 第I相試験に参加
11名 (8%) 遺伝子異常と合う試験に参加

BRCA1/2 (5)	PARP inhibitor
PIK3CA (3)	PI3K inhibitor, AKT inhibitor
AKT1 (1)	AKT inhibitor
FGFR2 (1)	FGFR inhibitor
TSC1 (1)	mTOR inhibitor

3/9 (33%) 奏効

無増悪生存期間 (奏効割合)
 遺伝子異常と合う薬剤の第I相試験参加: 5.5ヵ月 (33%)
 上記以外: 1.9ヵ月 (6%)

遺伝子の異常に対応した抗がん剤の臨床試験に参加すると予後が改善した

Tanabe, Tamura et al. Mol Cancer, 2016

厚生労働省 平成29年2月28日

「先駆け審査指定制度」に基づき、医療機器 (3品目)、体外診断用医薬品 (1品目) 及び再生医療等製品 (3品目) を指定

品目名	品目概要	指定理由
がん関連遺伝子パネル検査システム	固形がん患者の腫瘍組織中のDNAにおける遺伝子の異常 (変異、増幅又は融合) の一括検出を目的とした、DNA シークエンサー診断システム (DNA シークエンサー、テンプレート DNA 調製試薬及び解析プログラム) である。複数の遺伝子異常を一括検出することにより、がん患者の遺伝子異常プロファイリングを行い、診療方針決定の補助に用いる。	(1) がん関連遺伝子の変異・増幅・融合を網羅的に検査する DNA シークエンサー診断システムであり、がん関連遺伝子の網羅的な測定を目的とした製品は、本邦ではこれまでに承認したものがない。 (2) 固形がんは、生命に重大な影響を及ぼす重要な疾患である。 (3) システムによる遺伝子異常の一括検査は、組織採取による患者負担を大きく軽減させるとともに、遺伝子異常のプロファイリングを行うことにより、個々の患者に対する最適な診療方針の決定に資すると考えられる。 (4) 今後、がん関連遺伝子異常プロファイリングの有用性を元、同センターと共同で臨床試験 (II) が開始を行っている。

先駆け審査指定制度 薬事承認に係る相談・審査における優先的な取扱いの対象とし、迅速な実用化を図る

がんパネルを用いた遺伝子検査システム

申請者: シスメックス株式会社

期待される効果

- 検査結果を活用し、個々の患者に対する治療方針決定の補助
- 治療効果が期待される医薬品の選択
- がん種の診断
- 予後に係る情報の入手 など

専門家によって担当医返却レポート完成を行う

院内品質保証ラボでのクリニカルシーケンス

207例の解析で、187例 (90%) で遺伝子変異プロファイルの取得が可能であった。

シーケンス費用: AMED臨床ゲノム情報統合データベース整備事業 中並班 (H28-H30)

アクションナブル変異の検出と臨床的有用性

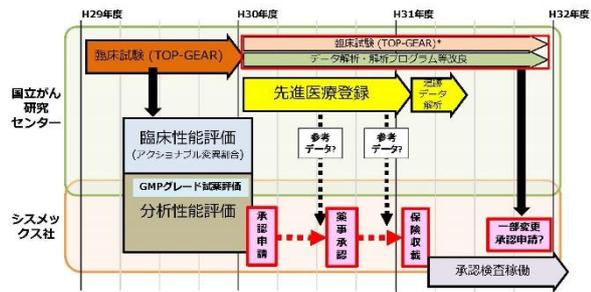
- 1つ以上の遺伝子異常検出: 152例 (81%)
 - 3学会ガイドランスで3A以上 94例 (50%)
 - Tumor mutation burden 20/Mb < : 9例 (5%)
- 2016年12月までの57例について実際の投薬状況を確認
- 11例 (19%)で遺伝子異常にマッチする治療薬投与
 治療: 7例, 適応外: 2例, 承認薬: 2例
 ⇒全解析例の10%にあたる

No.	Cancer type/site	Gene status	Matched Molecular-targeted drug	Drug type
1	Ovarian	KRAS mutation	pan-RAF inhibitor	Investigational drug
2	Colorectal	KRAS mutation	pan-RAF inhibitor	Investigational drug
3	Colorectal	BRAF mutation	pan-RAF inhibitor	Investigational drug
4	Pancreas	KRAS mutation	ERK inhibitor	Investigational drug
5	Esophageal	FGFR2 amplification	FGFR2 inhibitor	Investigational drug
6	Angiosarcoma	TP53 wild type	HDM2 inhibitor	Investigational drug
7	Lung	tumor mutation burden high	Immunosuppressant	Investigational drug
8	Lung	CDC6-RET fusion	Lenvatinib	Off-label use
9	Histiocytic sarcoma	MAP2K1 mutation	Trametinib	Off-label use
10	Primary unknown	EML4-ALK fusion	Alectinib	Approved drug
11	Lung	EGFR mutation (rare variant)	Geftinib	Approved drug

日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同 次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス

治療結果	エビデンスレベル分類	エビデンスレベルに基づく対応 ¹⁾
1A	当該がん種においてコンパニオン診断薬として薬事承認されたバイオマーカー(遺伝子異常)	コンパニオン診断の結果もろまを承認された治療薬の使用を考慮する。
1B	当該がん種においてコンパニオン診断薬(もしくはコンパニオン診断薬)としてFDAで承認されたバイオマーカー(遺伝子異常)	十分な科学的根拠があり、治療・生活習慣・薬品承認後臨床試験の適応外使用等の評価結果や患者申出後等々の検討が併用薬委員会等の利用を考慮する。
2A	当該がん種において非向き臨床試験 ²⁾ のサブグループ解析により、当該がん種の臨床的有用性を示す結果が得られているバイオマーカー(遺伝子異常)	科学的根拠があり、当該・先進医療・薬品承認後臨床試験の適応外使用等の評価結果や患者申出後等々の検討が併用薬委員会等の利用を考慮する。
2B	異なるがん種において薬事承認されている、もしくは当該がん種の臨床的有用性を示す結果が得られているバイオマーカー(遺伝子異常)	科学的根拠があり、当該・先進医療・薬品承認後臨床試験の適応外使用等の評価結果や患者申出後等々の検討が併用薬委員会等の利用を考慮する。
3A	科学的根拠に基づき(診断検査等 ³⁾)により当該がん種の診断に有用性と関連が認められているバイオマーカー(遺伝子異常)	当該がん種への投与の報告があること等に加え、患者や治療者の状況を踏まえて、エビデンスレベルの低い治療薬を、併用薬委員会の承認結果を踏まえて、科学的根拠が十分でないが当該・先進医療等も考慮してもよい。
3B	In vitro 及び/或 in vivo の薬力学的試験により当該がん種の診断に有用性と関連が認められているバイオマーカー(遺伝子異常)	一定の科学的根拠があるが、エビデンスレベルが低いことから、併用薬委員会の承認結果を踏まえて、近い将来エビデンスレベルが上がることを期待しながら、がんゲノム医療推進センター(国研)への情報提供を行う。
4	がんに関与することが知られている遺伝子異常	現時点で治療に際して科学的根拠はないが、特異的な薬理作用を有し、エビデンスレベルの低い治療薬を、併用薬委員会承認結果を踏まえて、がんゲノム医療推進センター(国研)への情報提供を行う。

多施設先進医療Bの施行と薬事承認申請



対象患者: 16歳以上の治療切除不能または再発の病変を有する固形がん患者
 登録予定人数: 200-350名
 主要評価項目: アクションナブル遺伝子異常(3学会ガイドランス1A-3A)を有する割合
 研究代表者: 山本 昇 (国立がん研究センター中央病院 先端医療科科長)
 参加施設: 国立がん研究センター中央・東病院、京都大学病院など複数施設の予定

NCC oncopanel 検査の先進医療実施への進捗

第62回 先進医療会議

先進医療の新規提出種目について (提出状況/1月更新分)

種目	種目名	提出者	申請状況	承認状況	実施状況	実施期間	実施回数	実施患者数	実施施設
1	がんゲノム医療推進センター(国研)がんゲノム医療推進センター(国研)	がんゲノム医療推進センター(国研)	承認済	承認済	実施中	2019年10月	1	1	がんゲノム医療推進センター(国研)

第68回先進医療技術審査部会 議事次第

議題	出席者	出席状況	審議内容	審議結果	審議日時	審議場所
1. がんゲノム医療推進センター(国研)がんゲノム医療推進センター(国研)	山本 昇	出席	がんゲノム医療推進センター(国研)がんゲノム医療推進センター(国研)の先進医療実施について	承認	2020年1月17日	がんゲノム医療推進センター(国研)

謝辞: クリニカルシーケンス

- 国立開発法人 国立がん研究センター
- 先端医療開発センター
 センター長 落合 淳志
- ゲノムTB分野
 市川 仁
 久保 崇
- 研究所
 バイオインフォマティクス部門
 加藤 謙
 古川 英作
 成島 大智
 永井 桃子
- 中央病院
 副院長 藤原 康弘
- 病理・臨床検査科
 角南 ス仁子
 平岡 伸介
 元井 紀子
 吉田 裕
 川村 公彦
 柿島 裕樹
 松下 弘道
- 先端医療科
 山本 昇
 田村 研治
 北野 滋久
 清水 俊雄
 藤原 豊
 近藤 俊輔
 下村 昭彦
- 遺伝子診療部門
 吉田 輝彦
 菅野 康吉
 田辺 紀子
- シスメックス
 理研ジェネシス

国立がん研究センター中央病院 先進医療の研究支援体制とゲノム医療実装に向けた取り組み



国がん中央(NCCH)の特色

- TR研究~Phase I(FIH)~Phase IIIへ至る一貫した開発体制
 - Tsukiji TR Board: 研究所と中央病院が共同でTR研究推進
 - FIH, Global FIHの課題数増加、アカデミアシーズFIH導入実績
- 医師主導治験/先進医療Bの支援体制と実績
 - 現在18課題の医師主導治験を支援中
 - 先進医療Bの試験: 9試験を調整医療機関として支援中
- AMED国際共同臨床研究実施推進拠点
 - アジア国際共同医師主導治験(PATHWAY試験)をSponsorとして実施
 - JCOG-FORTC国際共同試験、共同教育プログラムを推進
- ゲノム医療の実装化へ向けた研究実施
 - NCCオンコパネルの先進医療
 - MASTER KEYプロジェクト: 希少がんレジストリ+バスケット試験
- 後期開発(JCOG試験)支援機能
 - 90の多施設共同試験を実施中(8割以上が第III相)
 - JCOG試験の結果がこれまで50以上診療ガイドラインに掲載

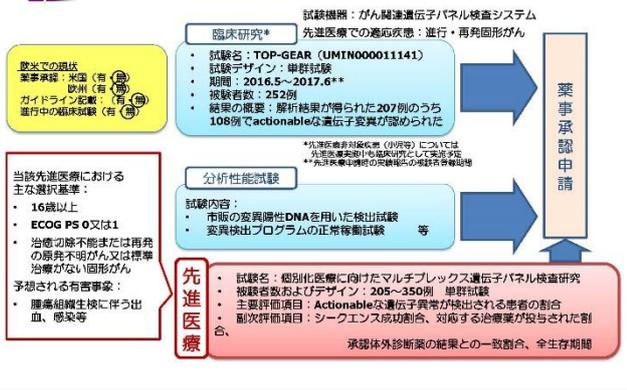
先進医療に係る実績

■ 先進医療の調整事務局を担う試験(告示済み): 8試験

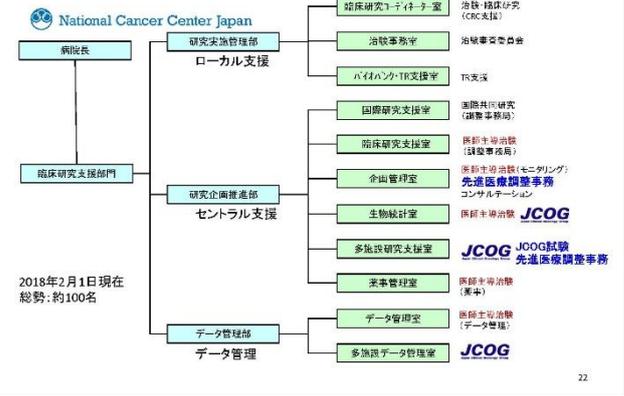
先進医療番号	先進医療従事者	先進医療調整機関	大臣告示日
B213498-30 B326498-78 D323124-28	インターフェロニン皮下投与及びジブプロリン経口投与の併用療法	希少がん調整医療センター(希少がん調整医療センター)	H16.7.26
B723498-30 D433129-28	放射線照射前に大量外レネキサート療法を行った後のチモロシド内服投与及び放射線治療の併用療法並びにチモロシド内服投与の併用療法	がんの予後増進医療センター(希少がん調整医療センター)	H18.3.29
B326498-30 B433498-78	希少がん(内服投与、シスプラチン静脈内投与及びトラスツマブ静脈内投与)の併用療法	がん調整可能な希少がん調整医療センター(希少がん調整医療センター)	H21.11.17
B404248-30 B553428-28	チモロシド用量増強療法	がん調整可能な希少がん調整医療センター(希少がん調整医療センター)	H21.12.18
B723498-30	希少がん(シスプラチン内服投与及びチモロシド内服投与)の併用療法	がん調整可能な希少がん調整医療センター(希少がん調整医療センター)	H23.3.15
B753498-30	希少がん(シスプラチン内服投与及びチモロシド内服投与)の併用療法	がん調整可能な希少がん調整医療センター(希少がん調整医療センター)	H23.5.19
D723129-30	希少がん(シスプラチン内服投与及びチモロシド内服投与)の併用療法	がん調整可能な希少がん調整医療センター(希少がん調整医療センター)	H23.3.15
B118(H28-30)	大腸癌術後切除後アスピリン補充療法	Stage III(ARCOTIM分類第1版)の下野直腸癌(大腸癌)試験(O, A, T, D, S)、直腸癌(第1版)の術後切除後	H30.2.1

- ◆ 先進医療評価会議、先進医療技術審査部会 構成員: 3名在籍
- ◆ 先進医療評価会議、先進医療技術審査部会 事務局経験者: 1名在籍

NCCオンコパネル(先進医療B)



国がん中央 臨床研究支援部門の体制



先進医療コンサルテーション開始

- 相談窓口の設置(3月1日より受付開始)
 - 先進医療の実施に必要なプロトコル、申請書類作成、実施体制等について幅広く相談を受け付け
 - 厚労省事前相談や先進医療申請等が効率的にできるよう支援を行う
 - 先進医療技術審査部会/評価会議の事務局経験者が在籍、総合的支援が可能
- コンサルテーションメンバー
 - コアメンバー
 - 臨床研究支援部門 研究企画推進部 企画管理室
 - 研究デザイン、ロードマップ、事務手続き
 - 必要に応じて院内の関係部署がコンサルテーションへ参加
 - 薬事管理室: 薬事的アドバイス
 - データ管理室: データ管理
 - 生物統計部: 統計デザイン
 - 生命倫理部: 説明同意文書
 - 遺伝診療部門: 遺伝カウンセリング
 - クリニカルシーケンス部門(病理・臨床検査科、研究所): 遺伝子パネル

国がん中央 臨床研究支援部門

中央病院先進医療コンサルテーションとは

国立がん研究センター中央病院(以下、「中央病院」といいます)は、先進医療の実施を支援する外部の医療機関が、先進医療を実施・申請する際に必要とする様々な相談窓口としてのコンサルテーション窓口、先進医療調整医療センター(以下、「調整医療センター」といいます)として、2018年2月1日より、このコンサルテーションは臨床研究支援センター(以下、「支援センター」といいます)として、2018年2月1日より開始いたしました。

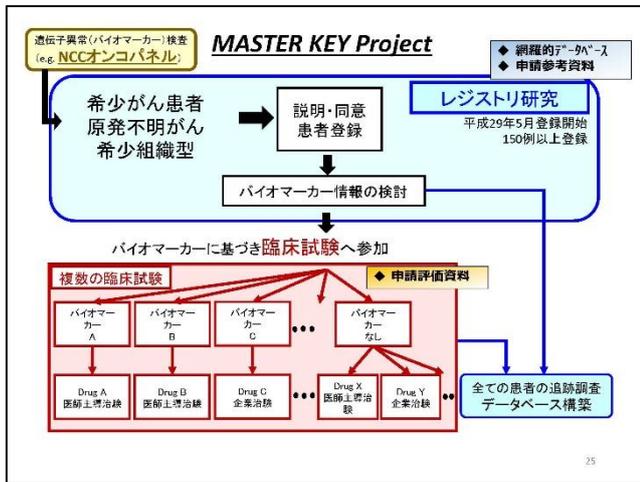
先進医療の実施を支援する外部の医療機関を支援として相談窓口を設けることにより、先進医療の実施に必要な相談窓口や申請書類の作成、申請書類について相談・助言を助言が、希少がん調整医療センター(以下、「調整医療センター」といいます)として、2018年2月1日より開始いたしました。

スタッフ

- 臨床研究支援センター企画推進部 中村 理一 (なかむら りんいち)
- 山田 聖 (やまだ せいじ)
- 神田 康平 (かんだ やすひら)
- 吉野 博子 (よしの ひろこ)
- 田中 裕子 (たなか ゆうこ)
- 臨床研究支援センター生物統計部 田中 文 (たなか ふみ)

注: 上記メンバーより、メールにて対応いたします。なお、相談内容により必要に応じて専門家に個別に相談・助言をいたします。

(www.ncc.go.jp/jp/ncc/division/clinical_research_support/index.html)



Summary:
国がん中央のゲノム医療実装への取り組み

- NCCオンコパネルの先進医療
 - 4月1日告示を目指し、先進医療評価会議で審議中
 - がんゲノム医療中核拠点病院等と連携し、オールジャパンでNCCオンコパネルの性能評価
 - 速やかな保険適用を目指す

- MASTER KEYプロジェクト
 - 希少がんに対する網羅的レジストリ+バスケット試験の枠組み
 - NCCオンコパネル等で得られたNGS情報がレジストリデータに含まれる
 - バイオマーカー情報により最適な医師主導治験/企業治験へ登録
 - 13社の企業が参加する産学共同の希少がん開発基盤
 - 参加医療機関・対象疾患の拡大中

国立病院機構(NHO)で構築される ARO 機能と国際共同研究におけるその活用

・ アジア国際共同臨床試験を通じた DS-ALL における標準治療の開発

堀部 敬三

国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター長



■ プロフィール

昭和 53 年 3 月 名古屋大学医学部卒業
昭和 57 年 4 月 メモリアル・スローン・ケタリング癌センター リサーチフェロー
昭和 61 年 3 月 名古屋大学医学研究科修了(医学博士)
昭和 63 年 6 月 名古屋大学医学部小児科 助手
平成 4 年 6 月 名古屋大学医学部小児科 講師
平成 10 年 2 月 名古屋大学医学部小児科 助教授
平成 13 年 7 月 国立名古屋病院 小児科医長
平成 14 年 10 月 国立名古屋病院臨床研究センター血液免疫研究部長
平成 16 年 1 月 国立名古屋病院臨床研究センター長
平成 16 年 4 月 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター改組
臨床研究センター長 小児科医長
平成 25 年 10 月 名古屋医療センター臨床研究センター 臨床研究事業部長

【専門領域】 小児血液・腫瘍、造血細胞移植、AYA 世代のがん医療、臨床研究、ゲノム医療

齋藤 俊樹

国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター
再生医療研究部長



■ プロフィール

平成 6 年 3 月 東京大学医学部医学科卒業
平成 15 年 3 月 東京大学医学部大学院内科学修了(医学博士学位取得)
平成 17 年 10 月 マサチューセッツ総合病院/ハーバード大学、インストラクター
平成 21 年 1 月 東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 助教
平成 22 年 4 月 名古屋医療センター 臨床研究センター 再生医療研究部 細胞療法研究室長
平成 22 年 4 月 名古屋医療センター 統括診療部 臨床検査科 輸血管理室長
平成 23 年 4 月 名古屋医療センター 臨床研究センター 臨床試験研究部 情報システム研究室長
平成 25 年 4 月 名古屋医療センター 臨床研究センター 再生医療研究部長
平成 27 年 4 月 名古屋医療センター 臨床研究センター 臨床研究事業部 副部長

【専門領域】 造血器腫瘍、癌免疫・移植免疫、がん治療におけるヒト化マウスモデル、細胞療法、医療 IT システム構築

■ 講演概要

臨床研究品質確保体制整備事業を国立病院機構(NHO)全体で推進するため、理事長下に事業運営委員会を設置し、当院臨床研究センターに臨床研究事業部を設置して一気通貫でシーズの臨床開発ができる事業体制を整備した。また、21 領域からなる NHO 研究ネットワークの更なる活性化を目的として臨床研究企画調整委員会を設け、年4回の会議を開催するとともに事業部に研究相談窓口を設置して機構内外のシーズの汲み上げとネットワークの研究力向上を図っている。独自開発の EDC を ISO9001/27001 を取得したデータセンターにて運用することにより、迅速かつ高品質なデータ管理を実現し、国内外 1,000 以上の施設管理、100 件以上の多施設共同研究のマネジメント実績を積んできた。また、NHO 治験中核病院、CRO と協業し実地モニタリング体制を構築した。本事業中に開始した造血器腫瘍に対するアレクチニブとブレンツキシマブ ベドチンの 2 つの医師主導治験については治験データの集積が終了し、次年度中に承認申請の見込みである。また日本、中国、台湾、シンガポール・マレーシアを統括し当院が GCP 上のスポンサーを担う ICH-GCP 準拠の国際共同臨床試験を実施中である。このように医師主導治験はもとより国際共同研究を含めた後期相開発、市販後エビデンス創出を今後も強力に推進する予定である。

■ 議事概要

(堀部)

名古屋医療センターの堀部でございます。私共は国立病院機構として名古屋医療センターが品質確保体制整備病院に 5 年前に選定されて、質の高い臨床試験の体制整備に取り組んできました。このスライドに示しますように、国立病院機構が法人になった当初から機構本部に総合研究センターを設けて、国立病院機構 142 病院で行われる臨床研究をサポートする体制が既に出来上がっていました。具体的には企業治験の窓口の一元化、大規模医師主導臨床研究、および、政策研究を本部主導で行ってきました。今回の整備事業で、名古屋医療センターに臨床研究事業部を設置し、国立病院機構理事長の下に設置した事業運営委員会の統括の下、ARO 機能を整備してきました。ここで扱う臨床試験及び治験等は、国立病院機構だけでなく、外部の医療機関や臨床試験グループ、さらに、製薬企業と連携して、医薬品開発等を行っていくという体制です。また、国立病院機構には 21 領域の大

規模なネットワーク研究グループがありますので、そこと連携する形でシーズの組み上げや臨床試験を実施する体制の整備に取り組んできました。

次に、本事業で主要プロジェクトとして取り組んできた医師主導治験、先進医療、ICH-GCP 準拠の国際共同試験を示します。全部で 10 課題あり、その中の国際共同試験についてはこの後齋藤から説明させていただきます。また、現在実施中の医師主導治験 5 課題を挙げています。そのうちの 2 課題は名古屋医療センターが主導しており、すでに症例登録を完了し、データカットオフを経て、次年度中に薬事承認申請できるところまで到達しましたので、この 2 試験を紹介したいと思います。

1 つ目は、アレクチニブです。これは、中外製薬が開発した ALK 阻害薬です。肺がんに適応がありますが、ALK の遺伝子異常は、90 年代半ばに発見されて、リンパ腫の一亜型である未分化大細胞リンパ腫 ALCL に特徴的に認められていることから、ALCL において

ALK 阻害薬の効果が期待されていました。そこで、リンパ腫に適応拡大するために、今回成人と小児の同時承認を目指して医師主導治験を計画しました。

一般には医薬品は成人を開発してから小児開発がされますが、ALK 陽性の ALCL は、成人よりも小児に多い疾患であるため同時開発としました。これまでも、平成 12 年に厚生省課長通知として出された、小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスにおいて成人適応の開発と並行して、小児適応の開発を行うことが重要であるという認識はされていたものの、ずっと成人の後を追って小児で開発されるか、開発されないまま成人の適応の中で小児に使われるというのが現状でした。そこで今回、名古屋医療センター、九州がんセンターの NHO の病院のほか、聖マリアンナ医科大学病院の協力を得て、3 病院で医師主導治験を行いました。下に示しますように、治験調整医師、データセンター、統計解析責任者、モニタリング、治験調整事務局等 ARO 機能をすべて名古屋医療センターが担って治験を実施しました。2014 年 3 月に治験届をし、2 年かけて登録を完了しました。第 II 相試験ということで、目標症例数 10 例、小児も同時で 6 歳以上を対象にして、15 歳未満を少なくとも 3 例含むというかたちで試験を実施しました。すでにデータ収集を終了し、次年度に、一変の承認申請を行う予定であります。

もう 1 つはブレンツキシマブ ベドチンです。この薬剤は 2014 年 4 月に武田薬品工業から発売され、その効能、効果については、本剤が、CD30 に対する抗体に抗がん剤を結合させた医薬品であることから、ホジキンリンパ腫、未分化大細胞リンパ腫の 2 疾患の再発難治例が対象になりました。用法、用量に、通常、成人には、と書かれており、小児の用法、用量の記載はありません。しかしながら、医療現場では、成人で承認されていれば小児でも使用可能と考え、かつ、保険償還もされることから、なし崩し的に使われてきたというのがこれまでの実情です。

我が国におきましては、このように小児についての

用法、用量が明記されていない医薬品が多くあります。そして、添付文書には、通常、成人には、という書かれ方をして、小児の安全性、有効性に関しては十分なデータがない又は不十分というような記載になっており、小児に対する安全性が検討されていない状況です。そのため、小児に成人と同じ用法用量で投与されているというのが日本の医療現場の現状であります。これについても、ガイダンスにおいて、成人適応の承認申請中または既承認の品目に関して、引き続き小児の用量設定等のための適切な臨床試験の実施が望まれるという記載があり、今回その成人での承認取得および発売の時期とほぼ同時期に、小児での用量、用法のための一変を目指す医師主導治験を計画しました。その開発戦略は、海外で成人、国内でも成人の治験が終了してデータがあり、アメリカにおいては、小児での第 I 相、第 II 相試験が既に実施されているという状況でしたので、国内で日本人を対象とした第 I 相治験のみを行うことで、承認申請を目指した次第です。アメリカでは小児に対して 2012 年から第 I 相、第 II 相試験が開始されており、これに遅れること 4 年、2016 年当初から国内第 I 相試験を開始し、ALCL とホジキンリンパ腫 6 例を集積しました。各疾患少なくとも 1 例を組み入れるという条件で開始し、既に登録を完了しました。次年度の早期にデータ収集を終了させて、次年度中には一変の承認申請することで、製薬企業と調整済みです。

希少疾患における患者リクルートに関しては、いかに予定された期間内に症例をリクルートするかが極めて重要です。小児の未分化大細胞リンパ腫の場合、新規の国内発症が 20~40 例しかなく、再発難治例はおおよそ 30% ですので 6~12 例というのが実情です。一方、ホジキンリンパ腫においては、再発難治例は年間 2,3 例というのが現状でありまして、このような極希少な疾患を対象にした治験を組むことは、いかに患者リクルートをネットワークを組んで集めるかということが極めて重要であります。私共は小児がん研究グループ

JCCG の血液腫瘍分科会として全国の小児血液がんを診療している施設をネットワーク化して、標準治療を確立するための臨床試験を行っています。今回、アレクチニブにおいては、4 つの治験実施機関自体の登録は 1 例もありません。すべて外部の機関から紹介いただき、期間内に登録終了が達成できました。それから、ブレンツキシマブ ベドチンにつきましても、1 例北大病院が実施機関の再発例がありましたが、ほかはすべて他機関からの紹介であり、全体で 16 例中 15 例が治験実施機関でない機関からの紹介を経て治験が実施できたということです。このような極希少疾患における医薬品の開発において、ネットワークの重要性とが痛感された次第です。続いて国際共同試験について、齋藤の方からお話します。

(齋藤)

よろしく申し上げます。こちらは AMED の革新がんの課題で、アジア国際共同臨床試験を通じた DS-ALL、ダウンシンドロームの急性リンパ性白血病における標準治療の開発という課題になります。

私たちは今までお話ししました比較的少数例で医師主導治験、社会実装というものとは別に、多施設、特に 100 施設以上でのとりまとめをしていくことが特徴となっています。その発展型として国際共同研究になりますが、今まで 4 例、4 つの国際共同研究をデータセンターで受けています。その 3 例目が 19 か国、ヨーロッパ 18 か国に対して日本 1 か国が入るということで、co-sponsor という単なるデータセンターのとりまとめだけではない役割を担いました。その経験を活かして、今回はアジア各国からの要望もあり、日本が実施ビジョンのスポンサーとして名古屋メディカルセンターが立ち上がり、ICH-GCP 準拠でアジアの国際共同研究をするという立て付けになりました。

PI はシンガポールのアレン先生で、本研究開発代表者の鹿児島大学の岡本先生がこのステアリングコミッティに入っています。その指示の下、私たちが GCP

上のスポンサーとして、各国の代表施設である施設あるいは研究グループと契約をすべて結びました。そして co-sponsor の下で参加施設がそれぞれの国で試験を実施するという立て付けになっています。

GCP 準拠ということと、CDISC STDM にすべてマッピング済の CRF にてデータベースを構築済で、中央モニタリング等々も効率的に行えるようなかたちになっています。また、他のアジアの国々からも参加要望があるというふう聞いています。

期待される効果になりますが、GCP 上のスポンサーとしてのマネジメント実績が積めるということ。一旦そのような立て付けで実施しますと、実施施設の方も特に co-sponsor を中心にして慣れるということがあります。Sponsor と co-sponsor 間での契約、必須文書管理に関しては DIA 有志による TMF reference model というものに準じて、ドキュメンテーションを行っています。履歴書、関係する delegation list、GCP 並びに EDC トレーニング記録などをすべて整備しました。ここには記載がありませんが、モニタリングが問題になりますので、こちらも当院では後ほど紹介する ECD に、それとは違うシステムになりますが、実際のモニタリング報告書の QC を回すシステムを開発して、そちらをこれに運用する予定です。メインはコストの問題もありますので、現地の co-sponsor 中央施設からモニタリングなども集めて、現地語でモニタリングを行っていただき、各国の中心施設から英文にてこのシステムで名古屋医療センターの方へモニタリング報告書を送っていただき、そこで QC を回して固定するという流れになっています。

それから当院で開発しました Ptosh というのは ECD 以外のファーマコビジランスの仕組みもありますので、それによる重篤な有害事象の管理方法、それから EDC に関して我々と実施施設が慣れていただくというのが大きな眼目となっています。同じインフラを使えば次の試験ではかなり速やかに試験が遂行できることが考えられます。実際には 60 施設ほどが参加予定です。

国立病院機構の ARO 機能の特色になりますが、ま

ず 1 法人 142 病院で勤務医が 7,700 名います。また 21 領域の NHO 研究ネットワークを内部に持っており、Key Opinion Leader の方々がいます。医師主導治験を複数行っていますが、一部の CRO とモニタリングに関しては協業していますが、その他薬事対応も PMDA 経験者 2 名、ゲノム解析、国際共同試験等々もすべてインハウスでフルセットでトライアルコンダクトを行っています。また、その中核となりますのは、10 年以上の歴史を持つデータセンターになり、潜在的な集積能力としては NHO に 5 万床以上、外部にネットワークをもつ先生方がいますので、集積能力が高いことがあげられます。こちらは中核整備事業等の要件にはありませんでしたが、実施体制のみならず私たちは当初から試験の立案の部分が一番肝心だろうということで、この研究相談に非常に力を入れてきました。このようにうなぎ上りに上がり、ほぼ定常化されたと思いますが、今は大体週に 1 件の新規案件が研究相談としてきて、そのフォローアップ、支援のものが週 7 回大体 1,2 時間のテレビ会議や面談でやっています。医療機器メーカー、製薬メーカー、大学、アカデミアの先生方、看護師さんに至るまで、ありとあらゆる臨床試験に関わることであれば、何でもお受けしている状態です。よろしければ是非ご利用いただければと思います。

最後に、IT についてひとつの一例ですが、こちらの Ptosh というのは EDC としては SDTM で出力できるというプレマッピングの機能が特徴であると同時に、実績として、2011 年から運用していますが、後ろ向きな観察研究を含まず、前向きな観察研究と介入研究、治験を含めて、100 試験近くになっており、疾患登録も 25 万件、診療科あるいはユーザー登録数も 2,000 あるいは 6,000 名以上とかなり使われてきています。

ランダム割付機能に関して、静的動的な割付が任意の状態で行える、またファーマコビジランス、コーディングの内在化などを行っており、実際に ECD 不使用試験を含みますが、データセンターのマネジメント件数というのは、終了試験を除いても年間 100 試験以上

をオンゴーイングで動かしている状態になっています。特異的な機能としては、ここに上げられたものがあります。以上のような機能を使って、臨床研究をサポートしています。以上です。

講演資料

1

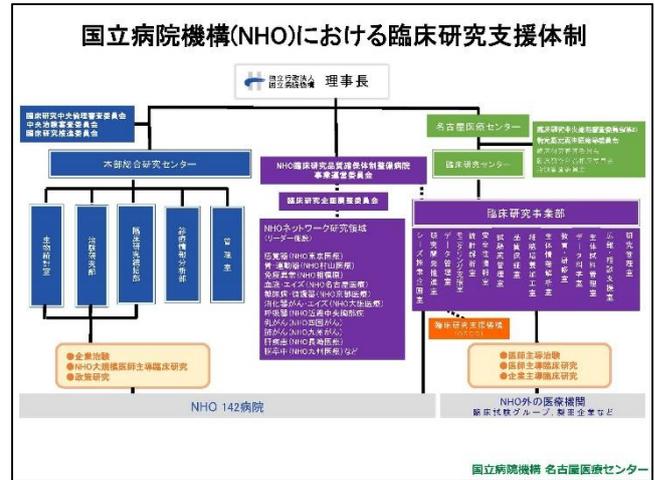
国立病院機構(NHO)で構築されるARO機能と国際共同研究におけるその活用

(アジア国際共同臨床試験を通じたDS-ALLにおける標準治療の開発)

国立病院機構 名古屋医療センター
臨床研究センター長 堀部 敬三
再生医療研究部長 齋藤 俊樹

国立病院機構 名古屋医療センター

2



3

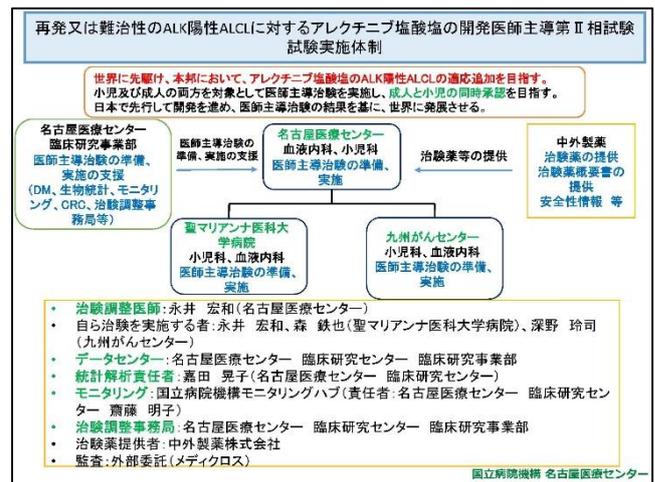
主要プロジェクト一覧

(医師主導治験・先進医療・ICH-GCP準拠試験)

出口戦略	特徴	対象	医薬品/医療機器	相	症例数	実施医療機関数	研究代表者
承認取得	医師主導治験試験 (先進医療)	11/11A群 肺小細胞性肺癌(成人)	oCalCer-pulse lead 製剤	PII	56	15	堀 栄彦 (NHO名古屋医療)
承認取得	医師主導治験 (先進医療)	肺がん(成人)	増強剤不活性化和糖イオンフルエンザ(A1719) フラクソン	PII	15,140	1,5	伊藤 浩信 (NHO名古屋)
承認取得	医師主導治験 (先進医療)	肺がん(成人)	細胞増殖抑制剤シクリン	PII	50	2	伊藤 浩信 (NHO名古屋)
承認拡大	医師主導治験 (AMED)	再発・難治ALK陽性未分化大細胞肺癌(小児,成人)	Alectinib	PII	10	3	永井 宏和 (NHO名古屋医療)
承認拡大	医師主導治験 (医師主導)	再発・難治小児急性リンパ性白血病(小児)	Brentuximab Vedotin	PI	6~9	4	藤田 寛子 (NHO名古屋医療)
承認拡大	医師主導治験 (先進医療)	手術困難な肺がん(成人)	胸腔鏡下肺癌手術	PII	30	7	堀 栄彦 (NHO名古屋医療)
承認拡大	医師主導治験 (AMED)	再発・難治未分化大細胞肺癌(小児)	Crizotinib	PII	6~9	4	森 鉄也 (聖マリアンナ医科大学)
承認拡大	医師主導治験 (AMED)	肺腫瘍増殖抑制剤に対するシクリン製剤	シクリン製剤	PIII	10~	5	小嶋 浩夫 (岐阜大学)
承認取得	医師主導治験試験	人工股関節手術	ペシエントスパスファイブ カット	PII	20	1	永田 大智 (NHO名古屋医療)
承認取得	医師主導治験試験	人工股関節手術	ココロ(カナルガイド)	PII	20	1	永田 大智 (NHO名古屋医療)
エビデンス抽出	国際小児グループ ICH-GCP準拠国際共同臨床試験 (先進医療)	第一再発急性リンパ性白血病(小児)	多剤併用	RCT-PIII	786	19カ国 44(国内)	藤田 寛子 (聖マリアンナ医科大学)
エビデンス抽出	アジア小児グループ ICH-GCP準拠国際共同臨床試験 (AMED)	ダウン症候群かつ急性リンパ性白血病(小児)	多剤併用	PIV	50	6(国内 33(国内))	PI: 藤田 寛子, コウツツガハ 早苗, 山本 大智, 藤田 寛子, 藤田 寛子 (聖マリアンナ医科大学)

国立病院機構 名古屋医療センター

4



5

小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス

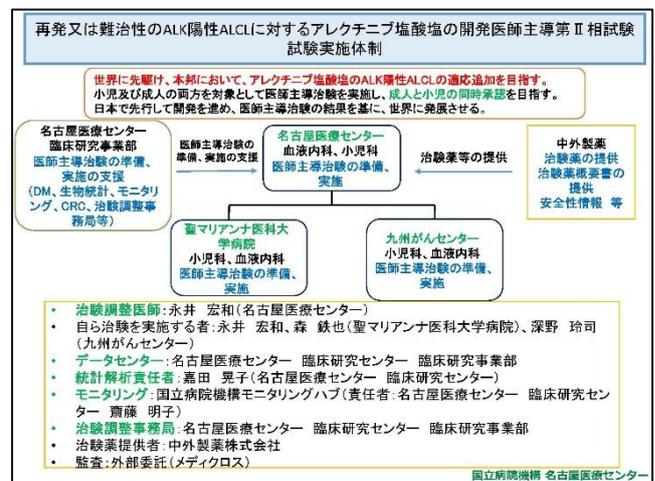
(平成12年12月医薬審第1334号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知)

1. 背景

- 現在、医薬品の小児患者のために適切に評価され小児患者に対する適応を持つ医薬品は限られている。
- 小児への使用が想定される医薬品については、小児集団における使用経験の情報の集積を図ることが急務であり、**成人適応の開発と並行して小児適応の開発を行うことが重要である。**
- また、成人適応の承認申請中又は既承認の品目について、引き続き小児の用量設定等のための適切な臨床試験(治験、市販後臨床試験)の実施が望まれる。

Page 5
国立病院機構 名古屋医療センター

6



再発又は難治性のALK陽性ALCLに対するアレクテニブ塩酸塩の開発 医師主導第Ⅱ相試験

世界に先駆け、本邦において、アレクテニブ塩酸塩のALK陽性ALCLの適応追加を目指す。小児及び成人の両方を対象として医師主導試験を実施し、成人と小児の同時承認を目指す。日本で先行して開発を進め、医師主導試験の結果を基に、世界に発表させる。

2014年度	2015年度	2016年度	2017年度	2018年度
★				
業事戦略相談				
医師主導第Ⅱ相試験 小児(6歳以上)及び成人の再発又は難治性ALK陽性ALCL 目標症例数:10例				
		登録完了	データ収集終了	

対象患者	再発又は難治性ALK陽性のALCL患者(6歳以上)
試験の主な目的	再発又は難治性ALK陽性ALCL患者(6歳以上)におけるCH5424802の有効性を検討する。
試験デザイン等	非対照、非盲検、多施設共同試験
用法・用量	本薬1回300mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与、21日間反復投与を1サイクルとする。体重35kg未満には、本薬1回150mg/日2回、朝・夕食後に投与。
目標症例数	10例(6歳以上、15歳未満を少なくとも3例含む)

香少疾病用医薬品指定申請 製造販売承認事項一部変更承認申請予定

国立病院機構 名古屋医療センター

主要プロジェクト一覧 (医師主導試験・先進医療・ICH-GCP準拠試験)

平成30年1月

出口戦略	特徴	対象	医薬品/医療機器	相	症例数	実施医療機関数	研究代表者
承認取得	医師主導臨床試験(先進医療)	II/III期 肺小細胞性肺癌(成人)	oGaiCer pulsed 呼吸器用	PII	56	15	坂本 英孝 (NHO名古屋医大)
承認取得	医師主導臨床試験(先進医療)	健康志(成人)	増殖性癌治療用全身作用型インフルニクマブ(IFNβ)フクニクマブ	PII	15,140	1,5	伊藤 信彦 (NHU本部)
承認取得	医師主導臨床試験(先進医療)	健康志(成人)	細胞増殖抑制剤インフルニクマブ	PII	50	2	伊藤 信彦 (NHU本部)
適応拡大	医師主導臨床試験(AMED)	再発・難治性ALK陽性未分化大細胞型リンパ腫(小児、成人)	Alectinib	PII	10	3	多田 聖和 (NHO名古屋医大)
適応拡大	医師主導臨床試験(AMED)	再発・難治性5年以内リンパ腫/未分化大細胞型リンパ腫(成人)	Brentuximab Vedotin	PI	6~9	4	藤原 隆三 (NHO名古屋医大)
適応拡大	医師主導臨床試験(先進医療)	手術困難な喉頭がん(成人)	治癒タリク	PII	30	7	坂本 英孝 (NHO名古屋医大)
適応拡大	医師主導臨床試験(AMED)	再発・難治性未分化大細胞型リンパ腫(成人)	Orzantinib	PII, PII-10	6~9	4	森 政也 (愛知県立大学)
適応拡大	医師主導臨床試験(AMED)	神経線維腫瘍に対するシロリムス療法	シロリムス	PIII	10~	5	小嶋 浩夫 (岐阜大学)
承認取得	医師主導臨床試験	人工股関節手術	ベシエントスベジフイックライド	PII	20	1	末田 大平 (NHO名古屋医大)
承認取得	医師主導臨床試験	人工股関節手術	ココロバーサルガイド	PII	20	1	末田 大平 (NHO名古屋医大)
エビデンス創出	医師主導臨床試験(先進医療)	第一再発性リンパ腫(成人)	多剤併用	RCT, PII	786	152(国) 44(内)	山田 秀典 (三重大)
エビデンス創出	医師主導臨床試験(AMED)	ダブゾン療法(肺がん)リンパ腫(成人)	多剤併用	PIV	60	6(国) 33(内)	PI:アレン・ヨウジツン(大阪大学) 副PI:藤原隆三(名古屋医大)

国立病院機構 名古屋医療センター

小児用量の開発検討時(2014年4月) プレンツキシマブベドチンの日本における開発状況

本邦において、「販売名:アドセトリス点滴静注用50mg」として、2014年1月に製造販売承認を取得し、2014年4月に販売開始。

【効能・効果】
再発又は難治性のCD30陽性の下記疾患:
ホジキンリンパ腫(HL)
未分化大細胞型リンパ腫(ALCL)

【用法・用量】
通常、成人には、プレントキシマブベドチン(遺伝子組換え)として3週間に1回1.8mg/kg(体重)を点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

小児の用法・用量は承認されていない

Page 10 国立病院機構 名古屋医療センター

日本における小児用医薬品の現状

小児についての用法・用量が明記されていない医薬品が多く存在する

添付文書【用法・用量】通常、成人には……

小児患者に対する安全性及び有効性に関するデータがない又は不十分である(臨床試験は実施されていない)

小児に対する安全性等が検討されていない状況下で、小児に成人と同様の用量で投与されているという問題点がある。

Page 11 国立病院機構 名古屋医療センター

小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス (平成12年12月医薬審第1334号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知)

1. 背景

- 現在、医薬品の小児患者のために適切に評価され小児患者に対する適応を持つ医薬品は限られている。
- 小児への使用が想定される医薬品については、小児集団における使用経験の情報の集積を図ることが急務であり、成人適応の開発と並行して小児適応の開発を行うことが重要である。
- また、成人適応の承認申請中又は既承認の品目について、引き続き小児の用量設定等のための適切な臨床試験(治験、市販後臨床試験)の実施が望まれる。

Page 12 国立病院機構 名古屋医療センター

プレントキシマブ ベドチンの開発戦略

申請臨床データパッケージの検討

国内	海外
第Ⅰ/Ⅱ相試験(TB-BC010088試験) 対象:成人の再発・難治性HL又はALCL 単独投与、本剤1.2又は1.8 mg/kgを3週に1回静注 第Ⅰ相パート (コホート1: 1.2mg/kg、コホート2: 1.8 mg/kg):各群n=3 第Ⅱ相パート(1.8 mg/kg):HL9例、ALCL5例	第Ⅰ/Ⅱ相試験(C25002試験)【実施中】 対象:小児の再発・難治性HL又はALCL 単独投与、本剤1.4又は1.8 mg/kgを3週に1回静注 第Ⅰ相パート (コホート1: 1.4mg/kg、コホート2: 1.8 mg/kg):最大12例 第Ⅱ相パート(1.8 mg/kg):HL15例、ALCL15例
	第Ⅱ相試験(SG035-0003試験) 対象:成人の再発・難治性HL(ASCT後) 単独投与、本剤1.8 mg/kgを3週に1回静脈内投与 登録症例数:102例
	第Ⅱ相試験(SG035-0004試験) 対象:成人の再発・難治性ALCL 単独投与、本剤1.8 mg/kgを3週に1回静脈内投与 登録症例数:58例

日本人小児を対象とした治験を1試験実施し、海外小児の成績、国内成人の成績を利用して、製造販売承認事項一部変更申請に結び付ける。

Page 13 国立病院機構 名古屋医療センター

再発又は難治性のCD30陽性HL又はALCLの小児患者を対象としたブレントキシマブ ベドチン(SGN-35)の第I相試験

ロードマップと治験の概略

2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
海外第I/II相試験(C25002試験) 再発又は難治性の小児sALCL, HL				国内第I相試験 再発又は難治性の小児ALCL, HL		

治験実施医療機関: 北海道大学病院, 聖マリアンナ医科大学病院, 名古屋医療センター, 九州大学病院

登録完了 | データ収集終了 | 製造販売承認事項一部変更承認申請予定

相	第I相
試験の主な目的	安全性プロファイルの評価/薬物動態の評価
試験デザイン等	非盲検非対照, 多施設
用法・用量	1.8mg/kgを3週に1回静脈内投与(最大16サイクル)
対象患者/目標症例数	再発又は難治性sALCL又はHL(2歳~18歳): 6例(sALCL及びHLそれぞれ, 少なくとも1例以上)

国立病院機構 名古屋医療センター

希少疾患における患者リクルートネットワーク
未分化大細胞リンパ腫(ALCL)とホジキンリンパ腫(HL)

本邦における小児ALCLの患者数
新規発症は20~40例/年であり, 再発・難治例はその30%程度であることから6~12例/年と推測される。

本邦における小児HLの患者数
新規発症は約20例/年であり, 治療抵抗・再発例はその10%程度であることから2~3例/年と推測される。

日本小児がん研究グループ(JCCG)血液腫瘍分科会(JPLSG)

国立病院機構 名古屋医療センター

希少疾患における患者リクルートネットワーク
未分化大細胞リンパ腫(ALCL)とホジキンリンパ腫(HL)

本邦における小児ALCLの患者数
新規発症は20~40例/年であり, 再発・難治例はその30%程度であることから6~12例/年と推測される。

本邦における小児HLの患者数
新規発症は約20例/年であり, 治療抵抗・再発例はその10%程度であることから2~3例/年と推測される。

アレクチニブ医師主導治験(成人・小児); 登録期間: 2015.3~2017.2 | ブレントキシマブベドチン医師主導治験(小児); 登録期間: 2016.2~2017.9

No	紹介元	治験実施医療機関	No	紹介元	治験実施医療機関
1	兵庫県立塚口病院	名古屋医療センター	1	大分大学医学部附属病院	九州大学病院
2	藤澤病院(福岡県)	九州がんセンター	2	北海道大学病院	北海道大学病院
3	産業医科大学病院	九州がんセンター	3	久留米大学病院	九州大学病院
4a	ハートライフ病院(沖縄県)	九州がんセンター	4	埼玉医科大学小児医療センター	聖マリアンナ医科大学病院
5	近畿大学医学部附属病院	名古屋医療センター	5	静岡県立こども病院	名古屋医療センター
6a	北海道大学病院	名古屋医療センター	6	東海大学医学部付属病院	聖マリアンナ医科大学病院
7	宮崎大学医学部附属病院	九州がんセンター			JACLS
8a	愛媛県立中央病院	九州がんセンター			
9a	昭和大学藤が丘病院	聖マリアンナ医科大学病院			
10	大阪大学医学部附属病院	名古屋医療センター			

国立病院機構 名古屋医療センター

国際共同研究

研究課題:
小児がんやAYA世代のがんの生物学的特徴を踏まえた標準治療の開発

アジア国際共同臨床試験を通じたDS-ALLにおける標準治療の開発

- ◆ ゴール
 - ダウン症に合併した急性リンパ性白血病に対する標準治療の開発
 - ダウン症に合併した急性リンパ性白血病における分子遺伝学的異常の探索
 - アジアにおける国際共同研究の枠組み作り

国立病院機構 名古屋医療センター

AMED 平成28年度「革新的がん医療実用化研究事業」
「アジア国際共同臨床試験を通じたDS-ALLにおける標準治療の開発」
研究開発代表者: 国立大学法人鹿児島大学 岡本 康裕

Coordinating Committee (Study Chairs)
Sponsor: Nagoya Medical Center

PI: Dr. Allen Eng Juh Yeoh, Singapore
co-PI: TBD., Taiwan
co-PI: Dr. Li Chi Kong, HongKong (China)
co-PI: Dr. Yasuhiro Okamoto, Japan

Co-sponsor: Singapore - Malaysia National University Hospital, Hong-Kong (China) Prince of Wales Hospital, Taiwan Mackay Memorial Hospital, Japan Japan Children's Cancer Group (JCCG)

Study sites (Investigators)
South Korea and Australia may participate in the future.

国立病院機構 名古屋医療センター

期待される結果

- ◆ GCP上のスポンサーとしてのマネジメント実績
- ◆ ICH-GCP準拠での試験運用にアジア諸国のco-sponsor, study site(参加施設)が慣れること
 - Sponsor - co-sponsor間での契約
 - 必須文書管理(TMF reference model version 3.0)
 - 履歴書, delegation list, GCPトレーニング記録, EDCトレーニング記録
 - co-sponsorによる参加施設モニタリングとsponsorへの報告
 - Ptochを用いた重篤な有害事象の管理方法
 - Ptochを用いたEDC入力, クエリー処理方法
- ◆ 多施設での試験運用実績(予定参加施設数)
 - 4施設(Singapore/Malaysia), 5施設(HongKong/China), 20施設(台湾), 30施設(日本)

国立病院機構 名古屋医療センター

国立病院機構のARO機能

1 医学専門家 (Medical Expert)

- 勤務医 7,700名
- 21領域のNHO研究ネットワークのKOL (Key Opinion Leader)

2 試験遂行能力 (Trial Conduct)

- フルセットの支援・遂行機能
 - 試験立案、PM、DM、モニタリング、統計解析
 - 薬事対応、ゲノム解析、国際試験対応
 - KOLによる参加医師の指揮能力
- 豊富な経験
 - 10件以上の医師主導治験、4件の国際共同試験支援
 - 14年の歴史を持ち100以上の多施設共同前向き臨床試験支援を行ったデータセンター

3 症例集積能力 (Patient Recruitment)

- NHO142病院のみで合計5万床以上
- 21の領域別NHO研究ネットワークを中心にNHO外の医療機関に広がる疾患別研究グループ

NHO
National Hospital Organization
全国の病院ネットワーク
21領域の研究ネットワーク

国立病院機構 名古屋医療センター

パイプライン (研究相談実績)

研究相談概要

当事業部では、これまでの研究相談の経験とノウハウをもとに、医師、医学研究者や企業の関係者を対象に、再生医療を含むあらゆる新規医薬品・医療機器等の開発戦略がICH-GCP対応多施設共同試験、国際共同研究、疾患登録システムに至るまで多面的な相談に対応しております。

<http://www.nnh.go.jp/aro/consultation>

相談内容	臨床研究、疾患登録システムに関する事項等
相談日時	お申し込みより一週間後以降の平日13時~17時でご都合の良い日時を決定し、追ってご連絡させていただきます。
相談費用	初回無料
相談時期	1時間
実施方法	名古屋医療センターにて面談
対応可能な分野	<ul style="list-style-type: none"> ● 開発方針 ● 臨床試験の立ち上げと運営 ● データマネジメント関連

お申し込み方法

当センターでの研究相談をご希望の方は、下記のリンク先からお問い合わせください。

● 研究相談 お申し込みフォーム

週1回の新規相談
週1回の会議開催

● システム設計
● 企画
● 実施準備
● 研究対応

国立病院機構 名古屋医療センター

独自EDC+αシステム

レジストリ研究に対応した汎用プラットフォーム

1 EDC"Ptosh" の独自開発と運用

- CDISC標準データ形式の入出力に対応(SDTM)
- CSV実施(eCompliance 社コンサルト)による運用の信頼性保証

2 周辺機能

- ランダム割付機能
- 安全性情報管理
- コーディングの内在化

3 特異的な機能

- 疾患レジストリと複数の臨床研究を連動運用
- 患者情報統合システム (Patient Identification System) の搭載
転院、転勤、重複登録、生死確認によるフォローアップ
- システムエンジニアの助けを借りずDMのみでeCRF構築が可能

Ptosh支援実績 (2018/1/22現在)

- 管理施設数：1,381施設, 2,001診療科
- 管理ユーザー数 (登録主治医など)：6,704人
- 疾患登録の件数：245,9981件
- 臨床研究総数：89件
- 臨床研究登録症例総数：9,626症例

データマネジメント支援臨床研究数
(EDC非使用試験を含む)

国立病院機構 名古屋医療センター

名古屋大学におけるシーズ実用化に向けての取り組み

- ・ 手術ロボット支援システム
- ・ NUU デバイス

水野 正明



名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター
副センター長

■ プロフィール

1992年名古屋大学大学院医学研究科修了。社会保険中京病院、国立長寿医療研究センターを経て、1996年名古屋大学医学部脳神経外科助手、1999年同大学院医学系研究科遺伝子治療学助教授、2010年同医学部附属病院脳卒中医療管理センター長・総長補佐。病院教授、2012年現職。

【専門領域】 医学博士、脳神経外科専門医

【受賞】 1990年日本脳神経外科学会ガレヌス賞

■ 講演概要

名古屋大学は橋渡し研究戦略的推進プログラムを通して第2期「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」で築き上げてきた「ネットワーク型中部先端医療開発拠点」の機能をさらに強化し自立可能な「好循環型先端医療開発拠点」に進化することで日本発の革新的医薬品・医療機器等をより多く創出しようとしている。その運営中心は名古屋大学医学部附属病院(以下、名大病院という)とそのコア組織である先端医療・臨床研究支援センターである。名大病院は現在、米国の国際医療機能評価機関(JCI:Joint Commission International)の認証取得を目指し国際社会にも貢献できる病院へ生まれ変わろうとしている。これに伴い、基本理念「診療・教育・研究を通じて社会に貢献します。」に繋がる基本方針の一つを「国際患者安全目標を遵守し次代を担う新しい医療を開拓します。」と改定した。そして本事業では“好循環”をキーワードに揚げ、①開発プロセスの好循環、②人的交流の好循環、③資金の好循環、④知の好循環、⑤ネットワーク、⑥データの好循環をそれぞれ目指し、各々の好循環を拠点レベル、地方レベル、国レベル、世界レベルで検証し、自立可能な好循環型先端医療開発拠点の創成につなげようとしている。本講演では実用化に至ったシーズ、および実用化に近いシーズを中心にこれまでの活動の成果について紹介する。

■ 議事概要

それでは、名古屋大学におけるシーズ実用化に向けての取り組みについて、お話しさせていただきます。

名古屋大学における医療技術の創出は、名大病院の理念「診療・教育・研究を通じて社会に貢献します。」と、基本方針のひとつであります「次代を担う新しい医療を開拓します。」に基づいて推進されています。今年度、名大病院は、来年度 JCI を取得することを目指して、この下線にあるような「国際的な患者安全目標を遵守し、以下を実行します。」という文言を加えて、新たにスタートをきっています。一方、実際の業務を担います先端医療・臨床研究支援センターでは「トランスレーショナルサイエンスとレギュラトリーサイエンスの協調を通じて次代の医療を開発します。」をミッションとして医療技術開発を進めています。その中で、現在最も力を入れているのが、パイプライン管理体制の強化と深化です。いかに拠点外、拠点内から有望なシーズを入れるか、それから登録したシーズをいかに迅速に支援するか、中でも力を入れているのがシーズの Go/no-go の判断です。いかにシーズの支援を推進するのか、またはやめるのかというところを徹底的に管理しようと考えています。拠点内におきましては、病院長、研究科長が所属しています課題選考・評価委員会、センターコア会議、センター運営協議会等を通して、独自に作り上げた評価マトリックスに従い、選定・評価を行っています。さらに、今年度は AMED からご提案いただいたステージゲートという概念を導入して評価マトリックスの改良版を作成しました。そして、シーズの育成におきましては、棚卸し前のシーズ、シーズ A、シーズ B、シーズ C とステップアップをしていきますが、拠点内の自己資金を使って支援をしている先端研究支援経費の対象シーズ、及び先端医療開発経費の支援シーズについては、可能な限りこの橋渡し研究パイプラインに乗せるよう努力しています。一方外部資金におきましては、それぞれのフェーズに集中させて、効率的な運用を心がけています。その結果、今年度には、

このシーズ A,B,C のパイプラインに乗ったものが 79 件、棚卸し前のシーズも入れますと、223 件になりました。ちなみに拠点内経費である先端研究支援経費の対象シーズは 20 件、先端医療開発経費の対象シーズは 13 件となっており、この中の約 4 分の 1 がステージアップするような状況が作られつつあります。

このようなパイプラインをもとにこれまで名古屋大学におきまして実用に至ったシーズが 2 つありますので、これからご紹介させていただきます。1 つ目は、パーキンソン病に対する定位的脳深部刺激術における手術ロボット支援システム (neuro|mate) です。対象機器は neuro|mate、対象疾患は特発性パーキンソン病、試験デザインは非盲検ヒストリカルコントロール対照臨床試験、フェーズは II です。脳神経外科の梶田先生が責任医師として実施し、ご覧のようなシステムの有用性を見極めました。

これがレニショーがサポートしています neuro|mate というロボットでありまして、一見すると工業用ロボットに見えますが、脳神経外科領域におきましては、すでに広いプラットフォームが形成されており、FDA、CE のダブルアプルーブを持つ唯一のシステムであります。さらに通常こういった定位脳手術につきましては、フレームをつけたり、つけなかったりして手術が行われますが、その両方に対応できるということで、深部刺激手術等におきましては、有用の高いシステムだと考えられています。

ここで現在行われていますパーキンソン病に対する外科治療について、少し説明させていただきます。60 歳男性の方の症例です。通常、局所麻酔下でご覧のようなかたちでフレーム枠を頭に取り付けます。その枠とともに MRI を撮像し、最適なターゲットと電極を挿入する場所を定めます。例えばこの MR ですと、ここがターゲットになっていて、こういうルートで挿入していかうとシミュレーションしています。電極は必ずしも片側 1 本だけではなく、両側に振戦や不随意運動、拘縮等

がありますと、ご覧のような形で 2 本、両側を一度に手術するケースもあります。しかし、ご存知のように MRI は中心部の空間分解能は高いのですが、周辺にいきますと極めて大きなズレが出ます。例えば脳表に近いところだと最大で 3mm ぐらいのズレが生じる場合があります、ミリ単位、サブミリ単位での精度が要求されるこの手術では、そういったところをどのような形でカバーするか、ということも課題になっています。位置が定まるとフレームワークにつけました定位脳装置を通して、脳の深部に向かい記録電極を入れていくということになります。そして神経細胞の活動電位を拾い、振戦や拘縮、不随意運動に関わる異常な神経細胞を検知し、そこに治療電極を留置します。ここまでのプロセスを先程の neuro|mate というロボットが行うことになります。

試験内容ですが、計画時には特発性パーキンソン病の患者さん 10 例で、片側が 7 例、両側が 3 例と考えていましたが、解析時はそれぞれ 8 例、3 例、5 例となりました。患者さんの選択基準は、特発性パーキンソン病の患者、十分な薬物治療にもかかわらず、運動症状に日内変動があり、日常生活に支障をきたしている患者ということの他に、ご覧のような選択基準を設けました。また、除外基準としては、特発性パーキンソン手術による身体的、精神的合併症のリスクが高いと判断される疾病を有する患者、等々を設けました。

有効性に関する主要評価項目として 2 つ、電極留置部位の精度と臨床成績を上げました。電極留置部位の精度につきましては、術前プランニングにおいて設定した治療用電極先端位置の目標点とその目標点に記録用電極が到達した点の XYZ 三軸方向における誤差、これを指標にしました。また臨床成績におきましては、ワーストオフ時における術前と定位的脳深部刺激術 6 ヶ月後の UPDRS part III スコア、これはパーキンソン病の重症度分類を行うためのひとつの指標ですが、これを使い評価しました。副次評価項目におきましては、同じく電極留置部位の精度ですが、先程の XYZ 三軸方向における誤差ではなく、電極の角度における

誤差を、それから臨床成績におきましてはワーストオフだけではなくベストオンの時も様々なかたちで評価させていただきました。安全性につきましては、有害事象の有無を指標としました。

その結果、今回のスタディにおきましては、手術ロボット支援システム(neuro|mate)が、定位的脳深部刺激術において、従来のマニュアル調整と同様に治療用電極を留置できることが確認できました。臨床評価においては、UPDRS や Yahr の重症度分類スコアの低下が認められ、定位的脳深部刺激術の効果が確認できました。neuro|mate との因果関係を否定できない有害事象は認められなかったことで、平成 27 年 6 月 19 日に承認となりました。

2 つ目は NUU デバイス、自然開口向け単回使用内視鏡用非能動処置具(クラス I)です。これはこの後お話しさせていただきます開発中の再生医療において必要な長さや硬さの注射針がなかったこと、また、細胞投与を目的として明記された注射針がなかったため開発させていただきました。開発は、泌尿器科の後藤先生が責任医師となり、従来の PTC 針を改良する形で行いました。開発したのはご覧のような注射セットです。通常の注射針は長くても 10cm 程度ですが、18 ゲージで 380mm と、40cm 近い注射針を構築したことになります。この針は平成 27 年 3 月 17 日に承認となり、ポスターでも展示させてもらっていますが、男性腹圧性尿失禁に対する低侵襲再生治療の開発で使用されています。そこでは腹部の脂肪を取り、脂肪由来の幹細胞を分離した後、内視鏡的手術で細胞を注入するための注射針として使われています。

続きまして、名古屋大学において現在実用に近いシーズを 3 つ紹介させていただきます。1 つ目はリンパ浮腫に対する新規診断・治療機器の実用化開発で多施設共同医師主導治験として実施しています。試験物の名称はハンドインキュベータです。乳がんの手術(リンパ廓清)を受けた患者さんを対象にリンパ浮腫の早期診断・治療への有用性を見るもので、現在、名古屋大

学と浜松医療センターで実施しており、今後さらに参加施設を拡大していく予定です。責任医師は、名古屋大学の手の外科の平田先生です。この機器は、左側にありますリンパポンプ圧自動測定装置をコアにした診断機器と浮腫を治すためのハンドインキュベータから構成されています。左側の診断機器は主に浜松医科大学を中心に浜松ホトニクスとエヌエスティーが開発し、右側の治療機器は名古屋大学とシグマックスが開発してきたものです。このように異なった開発プロセスを持つシーズを中部先端医療開発円環コンソーシアム内でまとめ上げ、一体化しました。

2 つ目は急性心筋梗塞を対象疾患とした Muse 細胞製品の開発です。これは現在企業主導治験で進んでおります。CL2020 という他家の Muse 細胞製品を名古屋大学内で製造し、急性心筋梗塞患者を対象にその有用性と安全性を確認しています。岐阜大学の湊口先生が責任医師となり、生命科学インスティテュートが主導して行っています。治験開始については今年 1 月 15 日にプレスリリースされました。

3 つ目はトランスポゾンベクターを用いた CAR-T 細胞療法の実用化です。試験物は piggyBac 遺伝子改変 CD19CAR-T 細胞で再生医療等製品及び遺伝子治療用製剤という 2 面を持っています。対象疾患は、難治性急性リンパ性白血病の患者さんで、既存薬に対する優位性の獲得を目指しています。既に米国を中心にウイルスベクターによるトライアルは行われてきていますが、私共は信州大学の中沢先生と共同でトランスポゾン遺伝子改変 T 細胞の培養方法をご覧のような形で確立し、厚生労働省の厚生科学審議会再生医療等評価部会に申請、今年 1 月 24 日に承認を得ました。現在、試験開始に向け、準備を進めているところです。

以上のようなシーズの実用化をさらに加速するため、拠点としては、開発に関わる様々なプロセスをこれまで以上に深堀していきたいと思っています。具体的には、開発プロセスの好循環、人的交流の好循環、資金の

好循環、知の好循環、ネットワークの好循環、それから来年度からはデータの好循環を加えた 6 つの好循環を深堀して、先端医療・臨床研究支援センターを中心とする拠点に集約、拠点レベルでの開発、地方レベルでの開発、世界レベルでの開発に向けていきたいと思っています。今後、名古屋大学は皆さんと共に頑張っていきたいと思っていますので、革新的医療技術創出拠点に関わる先生方のご指導、ご鞭撻をよろしくお願いいたします。以上でございます。

1

平成29年度革新的医療技術創出拠点プロジェクト
成果報告会

名古屋大学における シーズ実用化に向けての取り組み

国立大学法人名古屋大学

CAMCR ©Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital.

2

名古屋大学医学部附属病院と先端医療・臨床研究支援センターの理念等

名古屋大学医学部附属病院
Nagoya University Hospital

理念
診療・教育・研究を通じて社会に貢献します。

基本方針
国際的な患者安全目標を遵守し、以下を実行します。
 ー 安全かつ最高水準の医療を提供します。
 ー 優れた医療人を育成します。
 ー 次代を担う新しい医療を創出します。
 ー 地域と社会に貢献します。

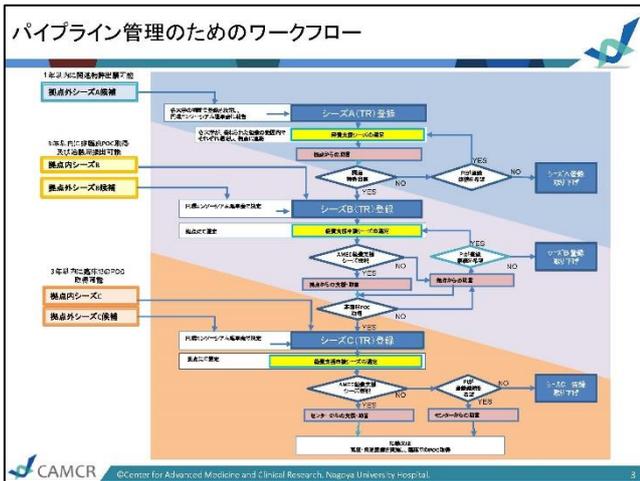
先端医療・臨床研究支援センター
Center for Advanced Medicine and Clinical Research

Mission Statement

トランスレーショナルサイエンスとレギュラトリーサイエンスの協働を通じて次代の医療を開発します。

CAMCR ©Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital.

3



4

研究の棚卸と系統的なシーズ発掘並びにその育成方法

①シーズ選定
 ・課題選考・評価委員会
 ・センターコア会議
 ・センター運営協議会

②シーズ育成方法と実績

独自に作り上げた評価マトリックスに従い、選定・評価を実施
 AMEDが提案したステージゲートの考えを導入し、改良を加えた。

CAMCR ©Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital.

5

研究の棚卸と系統的なシーズ発掘並びにその育成方法

①シーズ選定
 ・課題選考・評価委員会
 ・センターコア会議
 ・センター運営協議会

②シーズ育成方法と実績

支援シーズ数 (H29年度) **79件/223件**

①先端研究支援経費 20件 (うち新規10件、継続10件)
 ②先端医療開発経費 13件

CAMCR ©Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital.

6

実用シーズ

① 定位的脳深部刺激術における手術ロボット支援システム neuro|mate
 ② NUUデバイス(自然開口向け単回使用内視鏡用非能動処置具(クラスI))

CAMCR ©Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital.

臨床試験詳細名
パーキンソン病に対する定位的脳深部刺激術における手術ロボット支援システム (neuro|mate) の有用性

臨床試験 (概要)

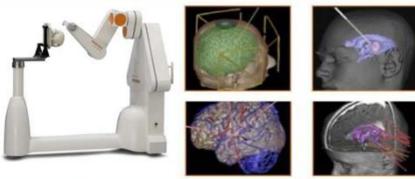
①試験機名称 : neuro|mate
 ②対象疾患 : 特発性パーキンソン病
 ③試験デザイン : 非盲検ヒストリカルコントロール対照臨床試験
 ④開発フェーズ : 第Ⅱ相
 ⑤臨床試験責任医師 : 梶田泰一
 名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻・脳神経病態制御学・脳神経外科学

neuro|mateについて

- ・ 世界的に承認済みイメージガイドによる脳神経外科手術支援システム
- ・ 脳神経外科手術向け専用設計によるスチロ製導管固定法 (SDFC)、脳神経電気刺激療法 (DBS)、生体時計を修正する核内手術療法
- ・ レジスターの脳神経モニタリングソフトウェア導入
- ・ 臨床現場での導入実績

手術適応

- ・ 定位的脳深部刺激術 (DBS)
- ・ 脳神経電気刺激療法 (DBS)
- ・ 生体時計
- ・ スチロ製導管固定法 (SDFC) 両半球電極埋込み
- ・ 水晶体薄層剥離術 (MCO)
- ・ その他研究手法



CAMCR ©Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital

Neuro | mate

neuro | mate. stereotactic robot

Provides a platform for a broad range of neurosurgical procedures.

The only neurosurgical robot with FDA and CE approval for stereotaxy and neuro-endoscopy.

Available with both frameless and frame-based registration.

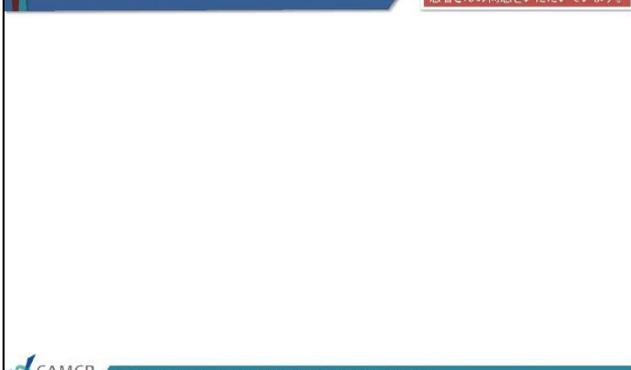


CAMCR ©Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital

臨床試験詳細名
パーキンソン病に対する定位的脳深部刺激術における手術ロボット支援システム (neuro|mate) の有用性

パーキンソン病に対する外科的治療

撮像、公開においては患者さんの同意をいただいています。



CAMCR ©Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital

臨床試験詳細名
パーキンソン病に対する定位的脳深部刺激術における手術ロボット支援システム (neuro|mate) の有用性

パーキンソン病に対する外科的治療

撮像、公開においては患者さんの同意をいただいています。

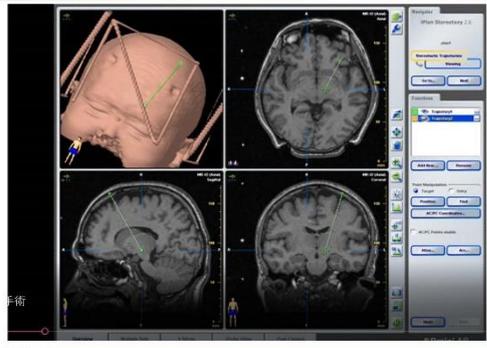


CAMCR ©Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital

臨床試験詳細名
パーキンソン病に対する定位的脳深部刺激術における手術ロボット支援システム (neuro|mate) の有用性

パーキンソン病に対する外科的治療

撮像、公開においては患者さんの同意をいただいています。



CAMCR ©Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital

臨床試験詳細名
パーキンソン病に対する定位的脳深部刺激術における手術ロボット支援システム (neuro|mate) の有用性

臨床試験①

①患者 (特発性パーキンソン病) 数
 計画時: 10例 (片側刺激患者7例、両側刺激患者3例)
 解析時: 8例 (片側刺激患者3例、両側刺激患者5例)

②診断及び主要な組み入れ基準
 選択基準

- (1) 特発性パーキンソン病の患者
- (2) 十分な薬物治療にもかかわらず、運動症状に日内変動があり、日常生活に支障をきたしている患者
- (3) 薬物性不随意運動等の薬物の副作用により、薬物の増量が可能でない患者
- (4) 同意取得時に20歳以上の患者 (性別は問わない)
- (5) 著明な脳萎縮や幻覚等の精神症状がない患者
- (6) 定位的 DBS の同意が得られている患者
- (7) 本人から文書で同意が得られている患者

除外基準

- (1) 特発性パーキンソン手術による身体的、精神的合併症のリスクが高いと判断される疾病を有する患者 (重度心血管障害、重度呼吸機能障害、重度血液疾患、てんかん、重度頭部外傷の既往、重度脳卒中、重度神経変性疾患、自閉症、統合失調症、癲癇、うつ病、自殺念慮、自殺企図、薬物依存等)
- (2) 妊娠中、妊娠している可能性がある、妊娠を希望している又は授乳中の患者
- (3) 抗血液凝固療法を受けている患者
- (4) 悪性腫瘍の既往がある、又は合併している患者
- (5) その他、試験責任医師又は試験分担医師が不適当と判断した患者

CAMCR ©Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital

臨床試験詳細名
パーキンソン病に対する定位的脳深部刺激術における手術ロボット支援システム (neuro|mate) の有用性

臨床試験②

③評価基準
有効性:
主要評価項目
① 電極留置部位の精度
・術前プランニングにおいて設定した治療用電極先端位置の目標点と、その目標点に記録用電極が到達した点の XYZ 三軸方向における誤差
(2) 臨床成績
・ワーストオフ時における術前と定位的脳深部刺激術 6 か月後の UPDRS part III スコアの差

副次評価項目
(1) 電極留置部位の精度
・術前プランニングにより留置する治療用電極先端位置の目標点と、その目標点に記録用電極が到達した点における電極の角度における誤差
(2) 臨床成績
・ベストオン及びワーストオフ時における術前、定位的DBS 3 か月後及び6 か月後の UPDRS part II スコア
・ベストオン及びワーストオフ時における術前と定位的DBS 3 か月後又は6 か月後の UPDRS part III スコアの差
・ベストオン及びワーストオフ時における術前、定位的DBS 3 か月後及び6 か月後の Yahr の重症度分類スコア
・ベストオン及びワーストオフ時における術前と定位的DBS 3 か月後又は6 か月後の Yahr の重症度分類スコアの差
・ベストオン時における術前、定位的DBS 3 か月後及び6 か月後の MMSE スコア
・ベストオン時における術前と定位的DBS 3 か月後又は6 か月後の MMSE スコアの差

安全性:
(1) 有害事象

CAMCR ©Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital. 10

臨床試験詳細名
パーキンソン病に対する定位的脳深部刺激術における手術ロボット支援システム (neuro|mate) の有用性

臨床試験③

④結論
・手術ロボット支援システム (neuro|mate) が、定位的脳深部刺激術において、従来のマニュアル調整と同様に治療用電極を留置できることが確認できた。
・臨床評価においては、UPDRS や Yahr の重症度分類スコアの低下が認められ、定位的脳深部刺激術の効果が確認できた。
・neuro|mate との因果関係を否定できない有害事象は認められなかった。

承認・認証日 平成27年6月19日

CAMCR ©Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital. 11

臨床試験詳細名
NUUデバイス (自然開口向け単回使用内視鏡用非能動処置具(クラス I)) の開発

臨床試験 (概要)

①試験機器名 : NUUデバイス (自然開口向け単回使用内視鏡用非能動処置具(クラス I))
②使用目的 : 内視鏡使用下で組織等の把持、剥離、回収、切除若しくは結紮、薬液等の注入若しくは吸引又は管腔の拡張若しくは探査等に用いる → (例) ADRCsによる慢性尿失禁治療
③開発理由 : 開発中(後述)の再生医療に必要な長さや硬さの注入針がなかった
④開発方法 : 「PTC針」(承認番号:162008Z20019200)の改良(特注)・使用
⑤臨床試験責任医師 : 後藤百万
名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻・病態外科学・泌尿器科学



186 x 380mm

CAMCR ©Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital. 12

臨床試験詳細名
NUUデバイス (自然開口向け単回使用内視鏡用非能動処置具(クラス I)) の開発

臨床試験 (概要) 承認・認証日 平成27年3月17日

男性慢性尿失禁に対する低侵襲再生治療のための、自己ヒト皮下脂肪組織由来再生(幹)細胞分離用医療機器の開発研究



腹部皮下脂肪吸引 (1時間)
ADRCs
自己ADRCs分離
連続の操作で、細胞分離から患者への投与を実施
経尿道的注入(30分)
1~2時間

CAMCR ©Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital. 13

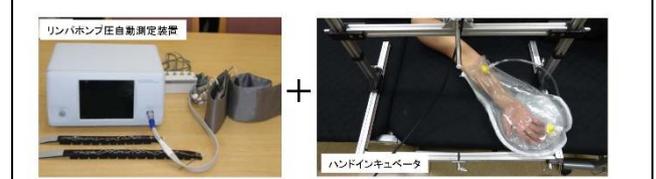
実用に近いシーズ

① リンパ浮腫に対する新規診断・治療機器の実用化開発 (多施設共同医師主導治験)
② 急性心筋梗塞を対象疾患とした Muse 細胞製品の開発 (企業主導治験)
③ トランスポゾンベクターを用いたCAR-T細胞療法の実用化

CAMCR ©Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital. 14

名古屋大学の実用化に近いシーズ
リンパ浮腫に対する新規診断・治療機器の実用化開発 (多施設共同医師主導治験)

【治験の概要】
試験物の名称 : ハンドインキュベータ
対象疾患 : 乳がん
目的 : 乳がん手術(リンパ廓清)をうけた患者に対するリンパ浮腫の早期診断・治療
実施施設 : 名古屋大学医学部附属病院、浜松医療センター
臨床試験責任医師 : 平田 仁
名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻・運動・形態外科学・手の外科



リンパノブ正自動測定装置
ハンドインキュベータ

浜松医科大学/浜松市トランス・株式会社エヌエスティー
名古屋大学/シグマックス株式会社

中部先端医療開発円環コンソーシアムを通しての学学連携・産学連携ができた事例

CAMCR ©Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital. 15

名古屋大学の実用化に近いシーズ
急性心筋梗塞を対象疾患とした Muse 細胞製品の開発 (企業主導治験)

【治験(探索的臨床試験)の概要】
 試験物の名称 : CL2020(他家Muse細胞製品)
 対象疾患 : 急性心筋梗塞
 目的 : 急性心筋梗塞患者を対象に、CL2020を単回投与した際の安全性、忍容性(不具合が発生した場合でも許容できる範囲であるか)及び有効性について検討する。

実施施設 : 岐阜大学医学部附属病院
 臨床試験責任医師 : 濱口信也 岐阜大学大学院医学系研究科循環呼吸病態学
 企業 : 株式会社生命科学インスティテュート

Press Release 2015.1.15

CAMCR ©Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital. 16

名古屋大学の実用化に近いシーズ
トランスポゾンベクターを用いたCAR-T細胞療法の実用化

【臨床試験の概要】
 試験物の名称 : piggyBac遺伝子改変CD19CAR-T細胞(再生医療等製品(遺伝子治療用製剤))
 対象疾患 : 難治性急性リンパ性白血病(国内 8000人 世界 24万人)
 目的 : 既存薬に対する優位性の獲得
 実施施設 : 名古屋大学医学部附属病院
 臨床試験責任医師 : 高橋義行 名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻・発達・加齢医学・小児科学/成長発達医学

トランスポゾン遺伝子改変T細胞の培養

2種類のプラスミドの電気的導入
 4D Nucleofector
 2-3週間
 末梢血単核球
 CD19-CAR-T細胞

・無血清培地
 ・IL-15
 ・抗CD3/CD28抗体
 ・動物材料・医療材料不含

厚生労働省の厚生科学審議会再生医療等評価部会承認取得(2017年1月24日)

CAMCR ©Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital. 17

名古屋大学
事業のコンセプト(実用化加速) 5年後に目指す本拠地の姿

キーワードは“好循環”

④知の好循環
 ⑤ネットワークの好循環
 ⑥データの好循環 (新規テーマ)
 ③資金の好循環
 ②人的交流の好循環
 ①開発プロセスの好循環

拠点レベル → 地方レベル → 世界レベル

名古屋大学医学部附属病院
 先端医療・臨床研究支援センター
 センター機能の集中と分散
 人員交流の促進と持続
 グローバル化

CAMCR ©Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital. 18

食道がん PDT の薬事承認から医療現場への普及、そして早期実用化のため拠点の取組

- ・ 食道癌化学放射線療法後の局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウムおよび PDT 半導体レーザーを用いた光線力学的療法の開発



武藤 学

京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座 教授

■ プロフィール

1967年福島県いわき市生まれ。1991年福島県立医科大学卒業。1991年～95年(福島県)いわき市立総合磐城共立病院内科研修後、消化器内科医員。1995年～2007年国立がんセンター東病院レジデント、スタッフ、医長。1988年～1999年国立がんセンター研究所分子腫瘍学部、研修生。2001年～2007年同センター研究所支所がん医療開発部室長(併任)。2007年京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座准教授。2012年～現在、同大学医学研究科腫瘍薬物治療学講座教授。専門は消化器がん、臨床腫瘍学、ゲノム医療(プレジジョンメディシン)。特に食道がんの発がん研究、早期診断、内視鏡治療や集学的治療開発。国内特許14件、国際特許2件。医師主導治験をこれまで2本完遂し、1本は薬事承認、保険収載まで達成。2018年1月に3本目の医師主導治験をPMDA届出。



伊藤 達也

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター 講師

■ プロフィール

1995年岐阜薬科大学卒業、2000年京都大学大学院薬学研究科博士課程修了、博士(薬学)(京都大学)、2000年京都大学医学部附属病院薬剤部薬剤師、2002年医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構主査、2004年医薬品医療機器総合機構審査員、2005年京都大学医学部附属病院薬剤部薬剤師、2007年京都大学医学部附属病院探索医療センター助手、2013年(改組により)京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター助教、2014年英国 University of Bristol, research fellow、2015年より復職し講師。専門は、開発薬事、プロジェクトマネジメントなど。

講演概要

食道癌に対する化学放射線療法(CRT)は、臓器および機能温存が可能な非外科的治療であるが、遺残・再発率が高く、救済手術が行われた場合の在院死は 10-15%に達する。我々は、光線力学療法(PDT)による救済治療を医師主導治験として完遂し、高い有効性と安全性を示した(完全奏効割合 88.5%、重篤な有害事象なし)。PDT は、光感受性物質とレーザーによるコンビネーション治療である。治験の結果より、薬剤(タラポルフィンナトリウム)とレーザー機器(PDレーザー)および食道用プローブの3つが 2015 年5月に薬事承認され、同年8月に保険償還された。保険償還の条件として、学会主導の講習会受講が義務づけられたため、テキスト作成や講習会を実施し、全国 118 施設(306 名)の医師がすでに受講している。しかし、保険点数が低い、機器が高いなどの理由から、PDT 実施施設は全国 20 施設にとどまっている。一方、臨床現場では、臓器・機能温存ができる根治的低侵襲治療として医師のみならず患者からも高く評価されており、我が国で開発されたこの革新的治療法を世界に広げ、一人でも多くの患者を救いたい。

また、京都大学は橋渡し研究戦略的推進プログラム(第 3 期プログラム)の新たな取り組みとして今年度最初に病院内に研究開発戦略推進委員会を整備し、委員会のもとシーズの発掘から進捗管理までを網羅的なシステムを構築し運用を開始した。第 3 期プログラムでは、これまでの開発経験や拠点の特長を活かして拠点内外の連携強化、シーズの早期実用化、および基盤の自立化を目指し、現在実践中である。

議事概要

(武藤)

京都大学の武藤と申します。よろしくお願ひします。昨年も本テーマで医師主導治験から薬事承認、保険収載に至るまでの経過を発表させていただきました。AMED の関係の方々、橋渡し研究の関係の方々にご場を借りて御礼申し上げます。

なぜ、私がここに出てきたかという、今回は、薬事承認を取って、保険収載をするのがゴールではないということを示すためだと思います。要は、得られた成果をいかに社会に貢献して、いかに患者さんに届けて、そういう治療法が長くサバイブできるかということに注目して、今回は薬事承認、保険収載された後の経過についてご報告させていただきたいと思ひます。まずおさらいですが、食道癌に対する化学放射線療法というのは、非外科的な治療法でステージ I、II、IIIでも完全奏効割合はそこそこいいわけですが、再発、局所の再発が非常に多いということで、他の胃がんや大

腸がんのような消化管がんと比べて非常に予後が悪いということが言われています。高い奏効率を示す一方で、再発率が高いためと予後が悪いというのが大きな課題でした。こういう患者さんに対して、抗がん剤治療での完全奏効 CR 率は 0%に近く、救済外科手術は手術した患者さんの 10 人中 1 人が命に係わる重篤な合併症に罹るといふ非常に厳しい状況におかれています。

そこで、我々は、食道がんに対する CRT の治療成績向上のために、根治的かつ低侵襲な新たな救済治療の開発をしてまいりました。そこで使うのが光線力学療法です。進行食道癌に対して、化学光線療法をした場合に、局所に遺残するケース、または一旦治ってもまた出てきてしまうケースを実臨床で経験します。そういう患者さんに救済 PDT 光線力学療法をすることによって完全に癌を根治するというコンセプトになっています。周辺のリンパ節がどうなるかと言ひますと、リンパ節

が CR になった場合の再発率というのは 1%程度というのが我々の解析では明らかになっています。

このタラポルフィンナトリウムというのが光感受性物質、これに対して半導体レーザーという、薬剤と機器のコンビネーションの薬剤と機器のダブル治験になります。この治療は早期肺がん、脳腫瘍では既に承認されており、この治験によって 2015 年に再発食道癌に薬事承認および保険適応になっています。

光線力学療法は光感受性物質を静脈に投与して、腫瘍内に蓄積されたこの光感受性物質に対してレーザー光を当てますと、励起されて、活性酸素によって細胞障害、微小血管閉塞作用によって組織障害を起こすということが基準となっています。

医師主導治験における有効性評価は、26 例という少ない症例であります。重要なポイントは、主要なエンドポイントである完全奏効割合が 88.5%と非常に高い有効性を示すことができました。これは 10 人中 9 人が癌は治ること、さらには 4 週間のインターバルを置いたコンファームド局所完全奏効割合も 88.5%であり、一旦癌が消失すると根治が期待できることを示しています。一例を提示しますが、放射線治療前にこのような腫瘍があり、化学放射線療法をして残念ながら遺残してしまいました。超音波内視鏡では深い遺残であって、この方に PDT を行いますと、CR で 5 年経過されています。お孫さんにも会えたと非常に感謝されていますが、こういう治療が現場で提供できるようになったということです。

治験後、後続試験も行っていて、全生存 PFS も非常に満足のいく治療成績であります。治験の成果として、薬剤の効能効果の追加、レーザーの効能効果の追加、食道専用のプローブを開発し、特定保険材料となりました。しかしながら、診療報酬が 6,300 点と食道ステントという当時の類似する技術に換算されてしまったこと、早期のがんの PDT 手技が 11,490 点以上あるのに対して、進行がんでこのように非常にヘビーな治療をして、根治性が非常に厳しい治療であるにも進

行がんでは点数が半分になってしまったこと、さらに講習会による術者認定というのを診療報酬算定の条件となったことなどハードルがありました。ようやく、低侵襲で根治が期待できる治療法を世の中に提供できるようになったと喜んでいたのですが、PMDA の方から所詮局所治療でしょうとコメントがありました。治療法に優越をつけるような評価をされるのは非常に残念でありました。治る可能性のある治療を、レスポンスではなく、CR を目指した治療を開発したにもかかわらず、このような評価を受けるということは、もちろん PMDA の方々は治験をする間は非常に協力的でしたが、最後にこういうことを言われてしまい、私としては非常にショックでありました。

京大病院における救済 PDT の局所治療効果が予後に貢献するのかということに対して、京大病院のリアルワールドなデータですが、OS も局所 CR になったの方が non-CR の方に比べて非常に予後が良いことが示されました。特に PFS に関しては、CR になった方は長期間 CR を維持できる方もいらっしゃる。この OS の多くの場合、死亡が他病死になります。要は治っても、他の病気で亡くなる方が多いということでもあります。

本治療を実施するにあたり、講習会を受講した治療医が実施することが保険償還の条件となりましたので、概要から、レーザー医学の基礎知識、安全に行うということ、ハンズオンできちんとレーザーが当てられているという手技的なことを含めた講習会を開催してまいりました。これには日本光線力学学会、日本レーザー医学会、日本食道学会、この 3 学会と協調して各理事会の先生方に承諾を得て開催してまいりました。おかげさまで年 2 回から 3 回の開催によりまして全国津々浦々 118 施設 306 人の先生方に講習会に来ていただきました。

しかしながらこの PDT が実施できる施設は現時点で全国に 22 施設と、すかすか状態になっています。PDT 普及の現状と阻害要因とは何かと調査いたしました。先生方は非常に興味を持ってくださっていますが、実

際に実施機関が少ない。特に遠距離から受診している患者さん、遠方のためにわざわざ行きたくないという患者さんやその家族に多くの負担がかかっている。食道学会にお願いして治療実態、PDT 導入における課題はなにかということアンケート調査しましたら、やはりこの治療法のために、レーザーの機械を導入しても、病院の収支に貢献しないということで、病院収支の悪化、保険点数が低い、ということが導入の阻害要因になっているということが明らかになりました。低い保険点数によって、PDT 導入が進まず地域格差が生じて、根治を期待できる最新治療を受けられない患者さんがいると、日本の国民皆保険の中では、地域によらずどこにいても同じ治療が受けられるというのが国民皆保険のいいコンセプトだと思いますが、こういうことが現状として起きてしまっていることとなります。

救済 PDT 普及のために、厚労省への要望をずっとしてまいりました。関連学会に相談し、学会名で何度も要望してまいりました。その内容としては、この技術は我が国で開発された技術であること、治らない難治性がん患者さんの一部であります根治が期待できる治療を提供できること、低い診療報酬のため普及が進まないこと、公的研究費で得られた成果であることです。しかし決して高くない評価ということで、公的資金で研究を進めて成果にたどり着いても低い評価になってしまえば、我が国発のイノベーションに対するモチベーションが低下するだろうというのが我々の懸念材料でした。しかし平成 30 年の診療報酬改定に向けていろいろお願いをしてまいったところ、従来の PDT は微増ですが、今回医師主導治験で行ったレフザフィリン PDT に対する診療報酬改定では倍以上の答申がされ、昨日の官報に告示されて、答申通りの点数で確定いたしました。産学官連携でこういう要望を出してきた努力が実ったのだらうと思います。

医薬品と医療機器によるコンビネーション治療における普及には様々な要因が絡んできます。アンメットニーズを解決するためには、産官学による持続可能なエ

コシステム、薬剤には新薬創出加算等ありますが、医療機器にはそういう加算が今のところないと思います。また、高い有効性が期待できる医療技術開発に対しては、正当な評価がされるような仕組みを作っていくことを要望したいと思います。

本治験にあたりまして、患者さんやご家族、または iACT の方々、企業の方々にこの場を借りて御礼申し上げます。以上です。

(伊藤)

京都大学の実用化支援に向けた取り組みということで、先程武藤先生からお話がありましたが、早期実用化に向けて我々も取り組みを行いました。今回このようなお話をさせていただく機会をいただきまして、当時のお話をするよりも現在どんな取り組みをしているかという方がいいと思われましたので、現在第 3 期の橋渡しについてお話をさせていただきたいと思えます。

臨床研究総合センターの伊藤と申します。まず、前回もお話ししたかもしれませんが、京都大学の中で、臨床試験に関しましては、ここに示しますように、昨年の 3 月に臨床研究中核病院事業と認めていただき、臨床研究に関する体制につきましては、ほぼ整備できました。しかし、シーズの探索、非臨床試験という面で考えますと、橋渡し研究のところにつきましては、我々のセンターは中心に動いているものの、病院、大学としてのところではまだまだ弱いところがあります。それを強化する意味で、研究開発戦略推進委員会というのを立ち上げました。この研究開発戦略推進委員会の設置につきましては、大きくわけて 2 つあります。シーズの探索、選定、評価をする委員会と、研究開発、実用化支援をする委員会の 2 つの枠を作りました。シーズ管理でいきますとシーズの発掘、選定、評価という面の 3 つの委員会、一方、研究開発に関しましては、知的財産戦略、技術移転戦略、研究開発での戦略というところを設定しました。流れについて少しお話しさせていただきます。

パイプラインの管理、発掘、選定、評価のシステムについての流れです。発掘は発掘委員会を中心に、こちらは我々のセンターのセンター長が中心になります。ここではシーズのABCの公募要領を作成したり、シーズの説明会を開催しています。今回は学外の先生の方へ11大学にお伺いして、説明会をさせていただきました。

選定委員会にいきますと、シーズの決定の採否につきまして、進めています。シーズに関しまして、こちらには具体的な数字は出していませんが、シーズAは次年度分として59件の応募がありまして、学内でこの選定委員会を中心に学内外ともに15件ずつ採択というところになります。シーズBについては全部で17件、学外の先生も含めて多くご応募いただきまして、内8件をAMEDのシーズBとして出させていただきました。シーズCについては、治験というところに関してかなりハードルが高くなっていますので5件の応募がありましたが、厳正な選定を行いまして4件というところになっています。選定委員会は学外の先生、特に製薬企業出身の方々にも入っていただいていますので、公平な評価をされているものと考えています。このようなシステムができたことが私共としても良かったと思っています。

支援が決定すれば、支援の申込があり、支援の決定をし、育成という段階になります。育成というところでは、研究開発に関しまして非臨床の部分での研究開発戦略連絡会、知財に関する戦略連絡会、技術移転に関する戦略連絡会を通して、我々の進捗の中でアドバイスをいただきながら進めているということになっています。

評価についてはこれから立てていくところですが、ステージアップまたは継続、中止の判断につきましても案を詰めつつありますので、こちらの方は来年度でのご説明ができるかと思っています。このような流れを持ちまして、シーズの発掘、選定、評価というところまで取り組んでいるという状況になります。

私共の特徴としましては、シーズが出てきたところからいかに早く実用化へ向けて動くために、6つのものを用意しています。1つ目は早期実用化のためのシステム、2つ目は試験物製造、3つ目はFirst in humanでできるような体制を整備しつつあります。4つ目は各拠点の先生方からお話がありますように国際展開があり、5つ目に教育、人材育成、6つ目に事業化。まだまだ課題は山積みですが、こういったことを特徴としていかに早くシーズの実用化へもっていくかというところを考えています。現在の実績としては、医師主導治験が20件、先進医療Bに関しては7件。こちらの方には先程武藤先生からお話がありましたようにPDTのレザフィリンについては実用化になっています。その他、レプチン、コンタクトレンズも実用化までできているところです。

最後にこの5年間のプログラムの最終的なビジョンとして、我々が考えているのは、まず先端医療技術の早期実用化に向けた学内組織との連携強化。こちらに関しましては学内の連携だけではなく、企業とのマッチングも見据えて動いているところでもあります。

2つ目にオールジャパンでできる体制です。私共がハブとはなっていますが、各拠点の先生方と協力させていただきながら、相互支援をして強化していきたいと思っています。その先には国際展開というところも見据えて進めていきたいと思っています。

最後に3つ目は、基盤整備費等の自立化です。非常に難しい課題に直面している状況ではありますが、何か進めていきたいと思っています。今後も拠点の先生方を通じていろいろと協力させていただきながら実用化、今回のテーマでありますような、医療または患者への貢献を目指していきたいと思っていますので、今後ともご指導のほどよろしくお願いいたします。

1

平成29年度 革新的医療技術創出拠点プロジェクト成果報告会
2018.3.6

食道癌PDTの薬事承認から医療現場への普及、そして早期実用化のための拠点の取り組み

食道癌化学放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対するタラポルフィンナトリウムおよびPDT半導体レーザーを用いた光線力学療法の開発

京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座
武藤 学
京都大学医学部付属病院 臨床研究総合センター
伊藤達也



2

昨年度は、本テーマで
医師主導治験から薬事承認、保険収載にいたる経過を
発表させていただきました。

本年度は、
薬事承認、保険収載後の経過について、
発表させていただきます。

3

食道がんに対する化学放射線療法(CRT)の課題

	完全奏効CR率	再発率	5年生存率
Stage I	90~95%	20~30%	約70%
Stage II-III	約60%	~50%	約40%

CRTは、高い奏効率を示す一方、再発率が高いため予後が悪い。

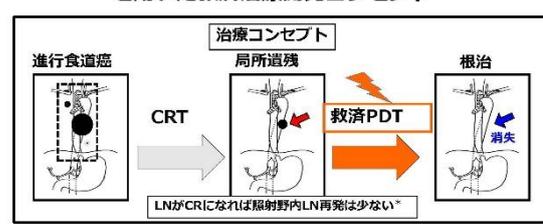
遺残再発例に対する救済治療	
抗がん薬治療	根治は極めて難しい (完全奏効CR率は0%に近い)。
救済外科手術	合併症の発生頻度が高く、在院死が約10-15%と決して安全な治療法とはいえない。

↓

食道がんに対するCRTの治療成績向上のためには、
根治的かつ低侵襲な新たな救済治療の開発が急務である。

4

光線力学療法 (Photodynamic therapy: PDT) を用いた救済治療開発コンセプト



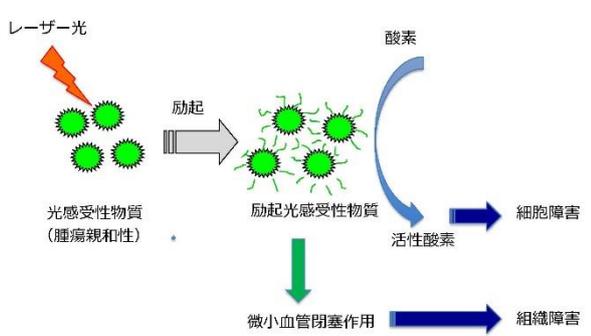
* Onozawa M, Muto M, et al. Radiother and Oncol, 92:266-9, 2009

タラポルフィンナトリウム (光感受性物質)	新規PDT	PDT用半導体レーザー PDレーザー
日光過敏少ない	本治験で2015年再発食道癌に薬事承認および保険適応 (早期肺癌、脳腫瘍はすでに承認済)	小型化・低価格

* Yano T, Muto M, et al. OncoTarget, 2016

5

光線力学療法(PDT)の原理



レーザー光 → 励起 → 光感受性物質 (腫瘍親和性) → 励起光感受性物質 → 酸素 → 活性酸素 → 細胞障害

↓

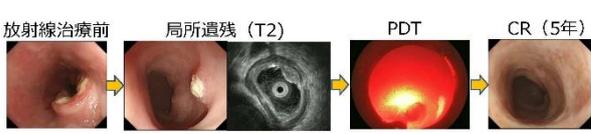
↓ → 微小血管閉塞作用 → 組織障害

6

医師主導治験における有効性

有効性確認症例：26例

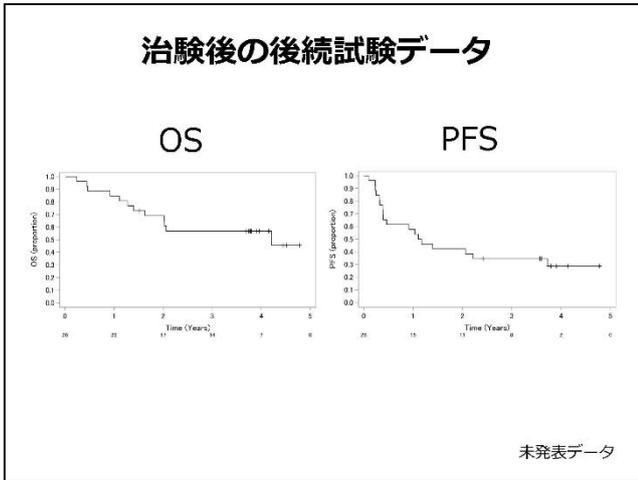
エンドポイント	内訳	成績
主要評価項目	局所完全奏効割合(L-CR)	88.5%(23/26)
(参照)	病変別局所完全奏効割合(L-CR)	T1b:100%(21/21) T2:57.1(4/7)
副次的評価項目	確定局所完全奏効割合 (cL-CR)	88.5%(23/26)



放射線治療前 → 局所遺残 (T2) → PDT → CR (5年)

Yano T, Muto M, et al, Oncotarget 2016 ⁶

7



8

治験の成果

- 1) タラボルフィンナトリウム (レザフィリン) の効能効果追加
→食道癌CRTまたはRT後の局所再発病変
- 2) PDT半導体レーザーの効能効果追加
→食道癌CRTまたはRT後の局所再発病変
- 3) 食道専用プローブ開発と特定保険材料化
→償還金額243,000円
- 4) 診療報酬 (新規)
→6,300点 (食道ステント留置術と同じ?)
* 表在癌のPDT手技料(11,490点!)の半分! (進行癌は半分?)
- 5) 講習会開催による術者認定 (診療報酬算定条件)

8

9

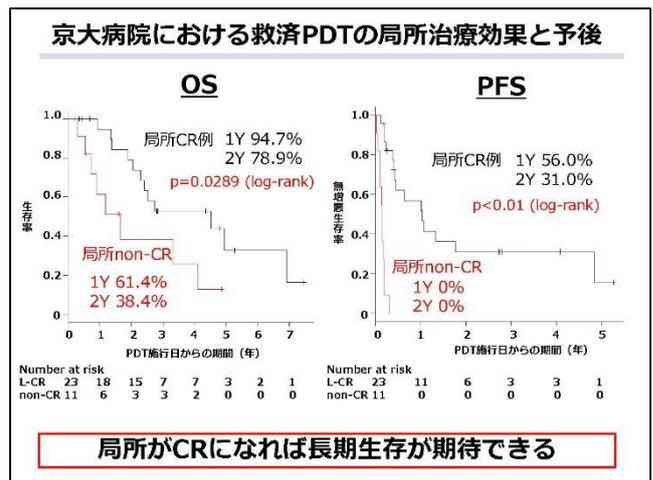
ようやく、低侵襲で根治が期待できる治療法を世の中に提供できるようになったと喜んでいたのに、

「所詮、局所治療でしょう」

By PMDAのかた

えっ!!!
治る可能性のある治療を開発したのに、、、、

10



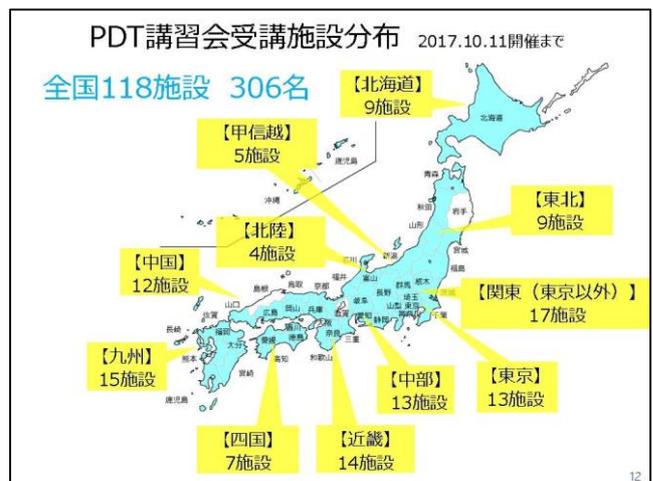
11

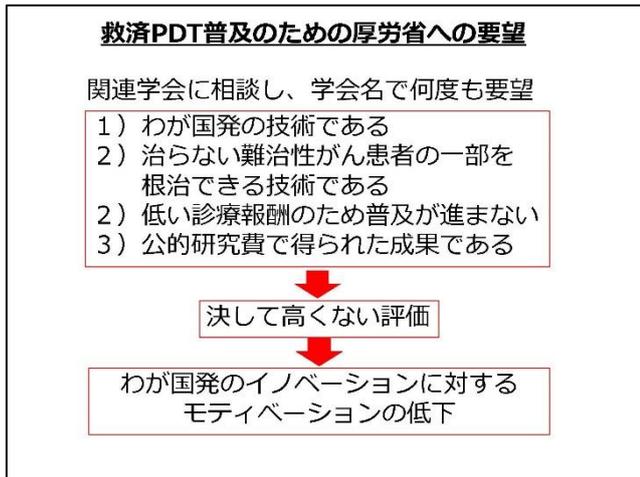
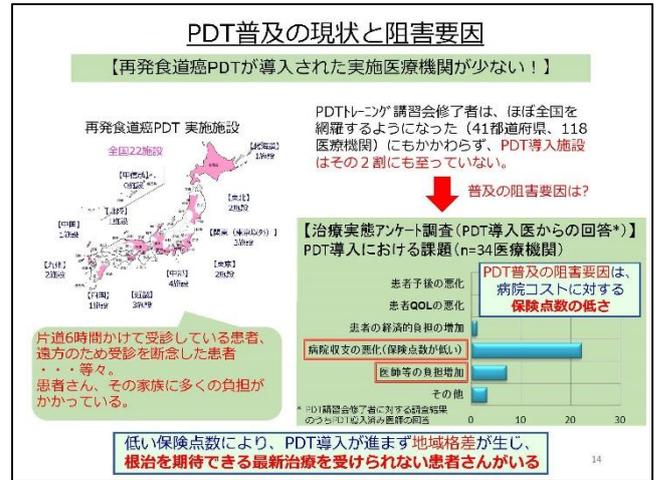
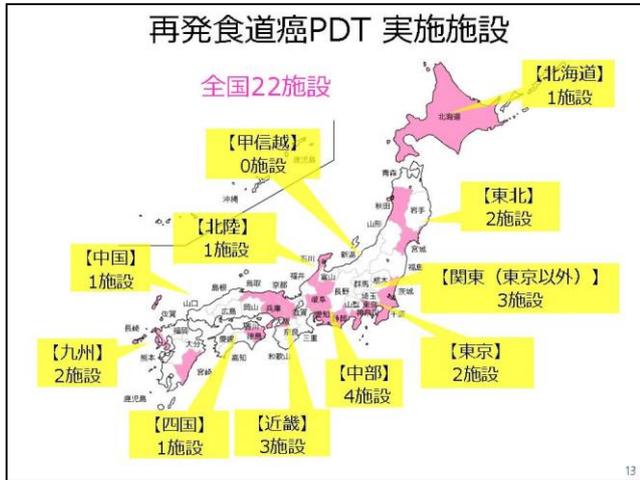
本治療を実施するにあたり講習会を受講した治療医が実施することが保険償還の条件となった。

- 第I部 概要 (座学)
- 第II部 レーザー医学の安全に関する基礎的重要事項
- 第III部 質疑応答
- 第IV部 ハンズオントレーニング

日本光線医学学会、日本レーザー医学会、日本食道学会共催

12



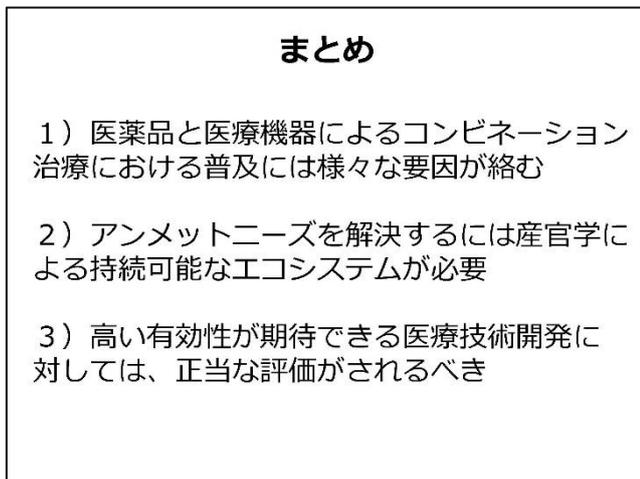


2018診療報酬改定 20180207中医協総会 答申

【食道癌治療関連項目】

治療の種類	項目名	従来点数	2018改訂点数 (中医協答申)
レザフィリンPDT	K521-1:内視鏡的食道癌性腫瘍光線力学療法	6,300点	14,510点
ステント	K522-2:食道スチント留置術	6,300点	6,300点
EMR	K522-2:内視鏡的食道粘膜剥離術:1)早期悪性腫瘍切除術	8,840点	8,840点
フォトフリンPDT	K521-3:内視鏡的食道癌性腫瘍光線力学療法	11,490点	12,950点
ESD	K521-2:内視鏡的食道粘膜切除術:2)早期悪性腫瘍切除術	22,100点	22,100点
外科手術	K327:食道癌1腫瘍手術(単に切除のみもの):1)根治変遷の場合	47,530点	47,530点
外科手術	K327:食道癌1腫瘍手術(単に切除のみもの):2)根治変遷の場合	56,950点	56,950点
外科手術	K329:食道癌1腫瘍手術(根治変遷手術を併用するもの):3)食道切除によるもの	69,840点	69,840点
外科手術	K329:食道癌1腫瘍手術(根治変遷手術を併用するもの):2)食道切除の併用によるもの	101,490点	101,490点
外科手術	K329:食道癌1腫瘍手術(根治変遷手術を併用するもの):1)食道切除の併用によるもの	122,540点	122,540点

2018.3.5官報告示！答申通りの点数で確定！



平成29年度橋渡し戦略的推進プログラム 成果報告会

食道がんPDTの薬事承認から医療現場への普及、そして早期実用化のため拠点の取組

京都大学における実用化支援のための新たな取り組み

京都大学医学部附属病院
臨床研究総合センター

京大の研究開発を戦略的に推進する委員会の整備

H29～33年度 AMED
橋渡し研究戦略的推進プログラム

H29年3月23日付 臨床研究中核病院に認定
H29年度 AMED
臨床研究中核病院事業

研究開発戦略推進委員会
特定臨床研究実施管理委員会

橋渡し研究戦略的推進プログラムの目的：
① 橋渡し研究の一元管理と推進
② 京大医学領域の研究開発・実用化戦略強化・対象
実用化を目指す非臨床シーズ

研究開発戦略推進委員会の設置

事務局 | 研究開発戦略推進委員会 | 病院長

目的：
① 橋渡し研究の一元管理と推進
② 京大医学領域の研究開発・実用化戦略強化・対象
実用化を目指す非臨床シーズ

体制	シーズ発掘/選定/評価			研究開発・実用化支援				
	シーズ発掘	シーズ選定	シーズ評価	知的財産戦略	技術移転戦略	研究開発		
委員	以下の方策について検討する ・ 研究基盤 ・ 研究施設 ・ スカウトティング ・ 認知症	シーズの選定 ・ 実用性 ・ 支援中心 ・ ステータスアップ	シーズの評価 ・ 実用性 ・ 支援中心 ・ ステータスアップ	知財戦略 ・ 知財出願・管理 ・ 知財特許	・ 基盤 ・ 共同研究開発 ・ マッチング ・ 海外発掘	医薬品 ・ 課題抽出と解決 ・ GMP ・ GLP ・ 薬事 ・ 薬事管理 ・ 医学的助言	医療機器/体外診断 ・ 課題抽出と解決 ・ 性能、安定性 ・ 安全性 ・ 薬事 ・ 薬事管理 ・ 医学的助言	再生 ・ 課題抽出と解決 ・ 細胞、組織の製造 ・ 製法への適合 ・ 薬事 ・ 薬事管理 ・ 医学的助言
委員	選定委員会	評価委員会	知財戦略推進委員会	技術移転推進委員会	研究開発戦略推進委員会	研究開発戦略推進委員会	研究開発戦略推進委員会	研究開発戦略推進委員会
委員	選定委員会	評価委員会	知財戦略推進委員会	技術移転推進委員会	研究開発戦略推進委員会	研究開発戦略推進委員会	研究開発戦略推進委員会	研究開発戦略推進委員会
委員	選定委員会	評価委員会	知財戦略推進委員会	技術移転推進委員会	研究開発戦略推進委員会	研究開発戦略推進委員会	研究開発戦略推進委員会	研究開発戦略推進委員会

パイプライン管理 発掘・選定・評価システム

1. 拠点としてのシーズ発掘・選定・評価システム

2. iACT内の進捗管理

支援申請 → 支援決定 → 支援実施 → 相談 → 意見 → 評価

支援申請：橋渡しシーズABCに関わらず、拠点内外の研究者からのシーズ支援の受付可能

支援決定：支援研究検討会議 / 運営会議

支援実施：開発企画会議 (非臨床) / PMによる非臨床開発の進捗会議

相談：PM/SIM会議 (臨床)

意見：PM/SIMによる臨床開発の進捗会議

評価：PM/SIMによる臨床開発の進捗会議

京都大学拠点の特長

1. 早期実用化
・ 研究現場のための充実した研究環境

2. 試験物製造
・ 治験薬GMP製剤製造施設
・ 細胞加工製剤施設(CPC)などを活用した製剤物製造

3. First-in-human試験
・ FII試験のためのステータスアップ検討会議の設置
・ 平成31年度にIPS臨床試験センター設置

4. 国際展開
・ International Clinical Trial Center Network (ICN)を活用したシーズ開発

5. 教育・人材育成
・ 他拠点・他施設と連携した人材育成に基づく共同開発の促進
・ これまでの実績に基づく他拠点・他施設へのノウハウ提供

6. 事業化
・ 京都大学(CAP)の活用
・ 産学連携本部やKUMBL上の連携による早期導入

臨床研究総合センターの支援実績

平成30年2月1日現在

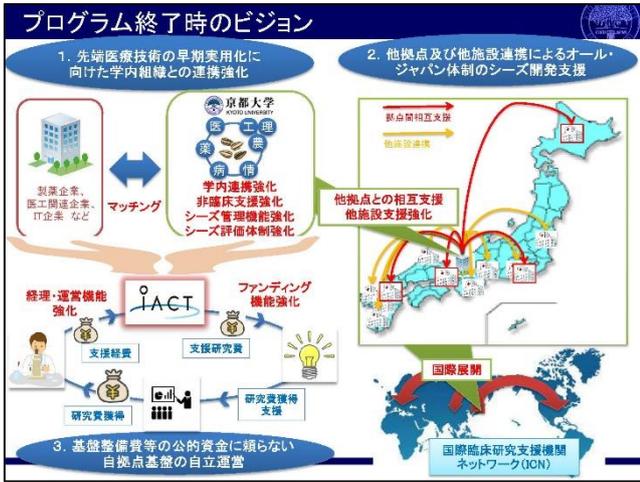
- 医師主導治験 20件(終了10、実施中10)
- 先進医療B 7件(終了6、実施中1)

脂肪萎縮症の治療薬「レプテン」

遺残再発食道がんに対するPDT「PDL-ゼ」と「レザフィリン」

重症多形滲出性紅斑の眼後遺症「コンタクトレンズ」

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター
Institute for Advancement of Clinical and Translational Science(iACT)
Kyoto University Hospital



九州大学発: 遺伝子治療の実用化・眼科手術剤の国際展開

- ・ ブリリアントブルーG (BBG250) による内境界膜染色・剥離術
- ・ 高性能国産新規 RNA ウイルスベクターによる虚血肢治療製剤の開発



内山 麻希子

九州大学病院 ARO 次世代医療センター 特任講師

■ プロフィール

九州大学大学院薬学研究院修士課程修了後、製薬企業勤務。
その後、九州大学大学院薬学研究院博士課程を経て、
2009年より九州大学病院 ARO 次世代医療センター。
主に遺伝子治療、再生医療等製品のプロジェクトマネジメントを担当。
薬学博士、薬剤師

【専門領域】 臨床開発



米満 吉和

九州大学 大学院薬学研究院 教授

■ プロフィール

平成 2 年 九州大学医学部医学科卒業後、第二外科・救急部にて臨床研修
平成 4 年 九州大学大学院医学系研究科(病理学)
平成 8 年 医学博士、九州大学病院医員(血管外科)
平成 9 年 ロンドン大学インペリアルカレッジ・リサーチアソシエート
(兼ウェルカム財団フェロー)
平成 11 年 九州大学病院・助手(病理部)
平成 15 年 同講師
平成 16 年 九州大学大学院医学研究院・助教授(病理病態学)
平成 18 年 千葉大学大学院医学研究院・客員教授
平成 21 年 九州大学大学院薬学研究院・教授(現職)

【専門領域】 遺伝子・細胞治療、循環器病態学、腫瘍免疫学

中西 洋一



九州大学大学院 呼吸器内科学分野 教授、胸部疾患研究施設長
九州大学病院 副病院長、ARO 次世代医療センター長

■ プロフィール

昭和 55 年	九州大学医学部卒業
昭和 59 年	佐賀医科大学 助手
平成 6 年	九州大学病院 講師
平成 11 年	九州大学 医学部 助教授
平成 15 年	九州大学大学院 教授(呼吸器内科学分野) 九州大学病院臨床研究センター長(現 ARO 次世代医療センター長)
平成 21 年	九州大学主幹教授

一般社団法人 ARO 協議会 理事長

【専門領域】 呼吸器内科学・肺腫瘍学

■ 講演概要

「地域と拠点を結び世界へ展開する新規医療技術の研究・開発」をテーマに医療イノベーションの支援・推進活動を実施してきた。①あらたなシーズの探索と知財管理・知財戦略、②シーズの適正評価体制の構築、③適切かつ戦略的なプロジェクトマネジメントの実施、④医師主導治験を中心とした高品質の臨床試験の迅速な実施、⑤企業との連携調整と導出を通じて、アカデミア発の革新的医療技術の実用化を推進し、ARO と呼ぶに相応しい TR 支援・推進組織を構築することを目指した。

ネットワークの構築事業に関しては、日本西域の医療イノベーションを推進することを目的に西日本 20 大学による西日本アカデミア TR ネットワーク(WAT-NeW)、及び医療イノベーションに関わる企業群等とのアライアンス(アジア太平洋 R&D ネットワーク、2018 年 1 月現在 203 団体が加盟)を構築し、地域の TR を推進し出口へ繋げる活動を推進してきた。その結果、平成 24 年度以降の支援シーズ数は 33 件、33 件、61 件、76 件、110 件、144 件と増加し、また学外シーズ支援件数も 1 件、8 件、20 件、27 件、55 件、74 件と増加した。

臨床フェーズの研究に関しては、これまでに本プロジェクトの支援の下に治験届 16 件を提出し、うち 5 件は治験を完了した。加えて、遺伝子治療、再生医療等、全国規模のがんの大規模比較試験を支援中である。

これらの活動を通じて ARO としての機能をさらに強化し、真の自立化を目指したい。

代表的なシーズとしてセンダイウイルスベクター虚血肢治療製剤、眼科手術用染色剤を紹介する。

■ 議事概要

(内山)

九州大学病院の内山と申します。私からは、眼科手術用染色剤の国際展開ということでお話しいたします。眼科の硝子体手術時の内境界膜剥離や白内障手術の前囊切開については、削除したり剥離したりする膜について手術用の染色剤が手技的に必要となってきます。ただ日本の現状としましては、インドシアニングリーンが適応外で使用されていたり、米国では承認されているものの日本では未承認のトリパンブルーが使用されていたりするのが現状です。そこで九州大学では、ブリリアントブルーGを2005年に眼科手術用染色剤として特許を取得し、2007年以降各国移行をし、新たな安全かつ有効な手術用染色剤の開発を進めてまいりました。開発に関しては、まず先にベンチャーを眼科のドクターが立ち上げ、アキュメンバイオフーマ社、現在ヘリオスという名前で再生医療の開発を行っていますが、そちらが先に海外展開を進めてきました。アキュメン社からオランダのDORC社というところにサブライセンスアウトされ、欧州ではCEマークで承認が取れる医療機器という扱いになりましたので、2010年に既に上市されて、現在では欧州と中東などを始めとする世界74カ国で販売されています。ただし、日本と米国におきましては、これは医薬品に該当すると当局に判断され、日本では医薬品GMPに基づいて、薬剤の純度を上げること、安全性試験を追加で実施すること、治験を実施することが求められました。アメリカでは、治験は不要ですが、薬剤の純度を改善したGMP製剤を作ったうえで承認申請をすることになっています。

そこで日本では、2011年に開発を開始しました。純度を上げるというのがうまくいかないことがあり、欧州では実際に販売されてグローバルスタンダードとして教科書にも載っており、染色剤として売り出されていたので、欧州製剤を用いて先行して治験をやった上で、改良した製剤を用いて薬事承認を進めるようにということで、PMDAと合意に達しまして、2012年から硝子体手

術を対象とした治験を先行して完了させました。その結果は既にわかもと製薬にサブライセンスアウトしております。

さらに本剤は白内障手術でも用いられる可能性があるということで協議しましたところ、適応拡大ではなく、投与経路が異なるので予めひとつの申請で白内障、硝子体とも含めることが望ましいというPMDAの見解を踏まえ、現在、白内障を対象とした医師主導治験を実施しております。この治験では、九州大学を調整委員会としまして、全国の7施設に実施医療機関として入っていただいています。九州大学病院ARO次世代医療センターが治験調整事務局で、データマネジメント、モニタリング等の拠点機能を活用して支援しております。大阪大学様の中央IRBの機能も活用させていただいています(スライド3)。既に治験がほぼ終了段階に差し掛かっている本治験の結果をもちまして、来年度の中頃には総括報告書が完成しますので、既に終わった硝子体手術のデータと本治験データを合わせまして、2018年度内にわかもと製薬から承認申請されるということで進めています(スライド4)。

欧米での開発、世界全体での開発については、引き続きDORC社が行うという状態で、ロードマップを示すとおりです(スライド5)。日本では、治験を2本実施した上で製造の検討、安定性試験と製品の安全性試験を終わった段階で、承認申請をするという準備を進めております。以上です。

(米満)

九州大学の米満と申します。私はもうかれこれこの製剤に関わり、最初の臨床試験から12年ぐらいいつています。最初の厚生科学審議会で4年かけて審議していただいて、念入りに念入りにだぶ発酵しつつあるくらい十分やっただいていますが、最初のclinical trialは平成18年から厚生科学研究費でPhase I、IIaとして実施しました。これはGCP準拠と書いて

いますが CRO を入れています。これは厚労省からの勧めで治験では無くこちらの方にしまして、結局のところその後 PMDA から OK をいただき、Phase II b から医師主導治験を開始しているところです。

先行試験でこの製剤の臨床的な薬効の重要なポイントがある程度わかりましたので、今度は間歇性跛行肢でやるということで、現在 30 例の症例を集めており、ちょうど中間解析症例に年末に到達したところであります。現在支援いただいているのは平成 31 年度、再来年度までの予定の治験でありまして、従来型の開発としましては、こちらにありますように企業主導の Phase III の予定です。一方法制度が変わったということで、late Phase II のミーティングの後、こういう早期承認のルートの可能性も出てきますので、今回のデータが非常に重要になってくると考えています。

我々が開発していますのはセンダイウイルスベクターと言いまして、世界初のプロダクトになります。今や iPS 細胞の誘導技術として有名になってしまいました。この先行研究については 2013 年に論文として公表しましたが、例えば面白いケースとして、両側罹患肢で右に症状が出るために右に投与した患者さんで、右下肢でのみ温度が上がったり、こっち側だけに脈波が出て来るという現象を観察しています。跛行距離については、通常標準薬と言われているシロスタゾールの 3 ~ 4 倍程度の歩行改善効果がありそうだということで、国際標準に則ってこれを主要エンドポイントとして Phase II b に移っているわけでありまして。

医療上のニーズとしましては、本当にこの領域は薬がありませんで、現在明確なエビデンスがある間歇性跛行治療用薬剤というのは、国内では実はゼロです。欧米でシロスタゾールのみ認められているという状況になります。日本では虚血性疾患治療剤は通常疼痛や潰瘍の改善を目的に認められているので、間歇性跛行のための製剤というのはこの製剤が認められれば日本発ということになります。

試験デザインは、プラセボ、低用量、高用量の

randomized で 3 群に分けてまして、用量依存性及び効果の反応性を見るという仕組みになっています。

今回の試験で我々が一番重要なポイントと考えましたのは、この試験で使用しますトレッドミルの測定データが、試験サイト間で非常にバラツキが大きいので、今、アメリカで標準化されている EQuIP というシステムを用いて、まずプラセボのノイズをリダクションすることによって集中しています。これで従来であれば 1 アーム 200 例程度必要だった症例数の試験において、70 例程度でシロスタゾールの効能で 50%程度を検出できるような精度になってきています。

これが Phase II b 第 1 例目の患者さんですが、片方に打ちまして、その後、半年後、1 年後と順調に伸びるという所見でした。この試験プロトコルは半年後にまた inclusion criteria を満たせば、今度は実薬が入るというレジメンにしています。2 例目の患者さんの場合はこのように歩行距離が伸びませんが、実薬が入った後にちゃんと伸びたというケースが見られています。

この製剤のポジショニングとしては、ここに書かれていますとおりであります。現在の進行状況としては先程申し上げましたとおり、ちょうど昨年末中間解析必要症例数に到達いたしました。そこで CRO のケツをたたいていまして、急いでデータを固定しろとお願いしています。中間解析のすべての手順書作成が終わり、6月にキーオープンされ、8月~9月には効果判定委員会が開かれる予定になっています。また、昨年11月に先駆け審査指定制度への申請を行っているという状態です。

出口戦略としましては、先程申しましたように、中間解析が有効中止という判断になりましたときには、なるべく早い段階で、late phase II ミーティングを PMDA と持ちまして、果たしてこれが早期承認の条件に合うのか P3 をやっぱりやった方がいいという判断になるのかという相談に行く予定にしています。また、日本国内以外では、日本が一番進んでいます、オーストラリアと中国で今治験が開始されたところです。中国はまもなく 1 例目の投与が開始され、九州大学から指導をもら

いたいと打診が来ていますので、この4,5月だと思いますから、こちらから行って技術的な指導等を行う予定です。以上です。ありがとうございました。

(中西)

私の方からは全体の基盤の整備の状況についてご報告させていただきます。

私共のテーマは、地域と拠点を結び世界へ展開する新規医療技術の研究・開発というものであります。3期の事業を始めて1年間ですが、主な達成事項になります。組織を改編しました。ARO機能のさらなる充実を目指しまして、1つは橋渡研究推進部門、これを学内共同研究施設、先端医療創成センターへ移動しました。また橋渡研究推進部門と臨床研究推進部門、それぞれを所掌する事務部門、研究支援課を新設しました。現在事務部門というのは統合、廃止の嵐の中にあります。その中で新設できたということは大学としてはかなり大きなことだったと思います。加えまして、産学官連携本部の医系分室を新設することができ、これをベースに特に知財戦略、知財管理につきまして、連携体制を強化できると期待しています。

ネットワークにつきましては、これまで、企業との連携ネットワーク ARDENT、この参画組織が次第に増えてまいりまして、現時点で148企業、19団体になりました。またアカデミアのネットワークWAT-NeW、これにつきましてもこれまで20大学でつくっておりましたが、参加したいという声がいりましたので、近々参加施設を拡充予定でいます。

支援シーズ、拠点外シーズにつきましては、それぞれのシーズの案件が増えてきています。とりわけ現時点では支援シーズの過半数が学外シーズになりました。

組織をご紹介させていただきます。まずこれが私たち組織の概要であります。橋渡し研究部門、臨床部門、それぞれを研究支援課が支援し、そして医系分室ができたということが大きなことでもあります。また、ARO主導のネットワークですが、今申し上げましたように

WAT-NeWというアカデミアネットワーク、ARDENTという企業も入ったネットワーク、こちらにつきましては、毎年、企業、アカデミアが一緒になりまして、ライフサイエンス技術交流会を開催しています。今年は研究者の方から100以上のポスターが出てまいりまして、これを契機にマッチングの機会が増えればと思っています。また、左下に書いてありますように今、九州地区におきまして、すべての大学病院が共同参画しまして、臨床研究法もいよいよ始まりますが、モニタリング、監査のやり方についての協議を始めていますし、国際連携につきましては、恒常的に研究者に来ていただいて、研究の相談、講義をしていただいております。アジアの方ではとりわけ最近では台湾との連携を強化しているところであります。

これが支援実績の変遷ですが、左から順番に右肩上がりになっているのがおわかりいただけると思います。それぞれABCシーズですが、平成29年度は示した通りで、144件のシーズを支援しました。過半数の74件が学外シーズということで、学外シーズの比率が今年度から学内シーズを超えたということになります。

教育につきましては、文部科学省の支援で、未来医療推進人材育成プログラムというのを現在やらせていただいております。ここではまず、教育のパーツにおきまして、1年次のまだ専門性がしっかり決まっていないような、あるいはすべての領域の学生を対象に、基幹教育、医学教育の基礎知識の涵養ということで講義をしていますし、また5年次では、臨床実習これがすべて必須化されていまして、そこではケーススタディにより研究開発の一部を経験します。もちろんその前の段階の講義では、下に示していますように知的財産、TR、国際展開等々についての教育をしています。大学院につきましては、医療イノベーションインテンシブコースというのを設けていまして、こちらでは、福岡県の4大学の特色を活かした双方向システムによる教育をしています。左側に書いてありますように、学生の希望者については、企業訪問のツアー等々もやっているところ

ろであります。

4年後のビジョンということを最後に示します。まずは西日本地域から全国、世界を繋ぐネットワークの中核として機能していこうと思っています。2番目、基礎研究から臨床研究、導出へのシームレスな支援をしていきたいと考えています。とりわけ私共のところの特徴としては循環器領域と癌領域、医療機器にフォーカスをおいた研究開発拠点になりたいと考えています。3番目、人材のリソースとしてのARO。実際に教育プログラムを走らせてみますと、大学の教員の中にはほとんどこの手の教育ができるものがないということがはっきりとわかりましたし、現時点においては、産官の領域から講師をお招きしてお願いしていますが、やはり教育とは言え、AROの人材がそこに一定のリソースを割っていく必要があると思っています。また、真の自立化を達成したAROにと思っていますが、もし自立化が達成されてしまいますと、おそらく最終的には究極の将来像としては大学からスピノフしたAROになることも考えるべきではないかと考えています。事実、アメリカ等ではほとんどのAROが大学の外にあり、そして非常にいい活動ぶり、先行投資、人員の雇用についても非常にいいしっかりした人材を安定的に雇用できる状況ができています。そういった意味で、シーズ、資金、人材のエコシステムの完成をすること、これが私たちにとって、少し遠い先の目標であると思って、活動しています。以上です。

講演資料

1

ブリリアントブルー-G (BBG250) による内境界膜染色・剥離術

九州大学病院 病院長 石橋 達朗
佐賀大学医学部眼科学講座 教授 江内田 寛
(発表：九州大学病院ARO次世代医療センター 内山 麻希子)

ブリリアントブルー-G (BBG250)

2005年にPCT出願
2007年から各国移行。
日本, US, EU, Canada, China,
India, South Africa, Hong Kong,
Israel で特許取得



現状：インドシアニンググリーン(ICG)のオフラベル使用
トリバンブルー(TB)の未承認使用
→ 眼科硝子体手術の内境界膜剥離時、白内障手術の水晶体前嚢染色に使用する安全かつ有効な生体染色剤の開発が必要

2

あたらしい染色剤の開発に成功

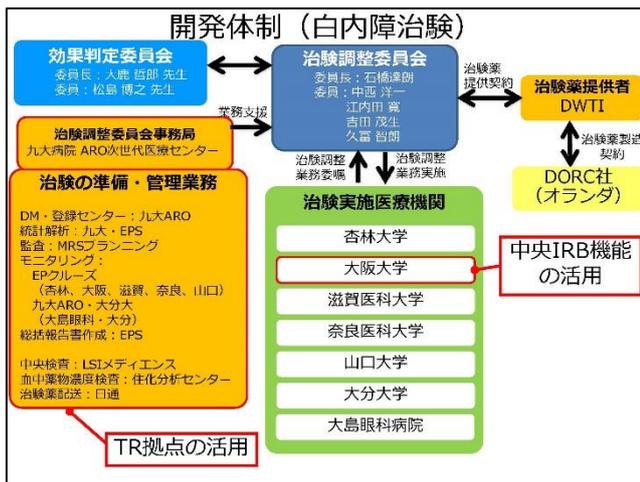
- 九州大学において、非臨床試験・臨床試験を実施し、POC確立
- 知財化を行い、ベンチャー（アキエムバイオファーマ；現ヘリオス）設立のうえ導出
- オランダD.O.R.C社へのサブライセンスアウトに成功
- 2010年にサブライセンスされた D.O.R.C社から医療機器(CEマーク)として上市
- EU主要国を始めとする、世界74カ国で販売中
- 2011年～ 国内での開発開始
 - 硝子体手術における内境界膜染色の医師主導治験完了
 - ➔ わかもと製薬にサブライセンスアウト
 - 白内障手術における水晶体前嚢染色の医師主導治験実施中

Forbes

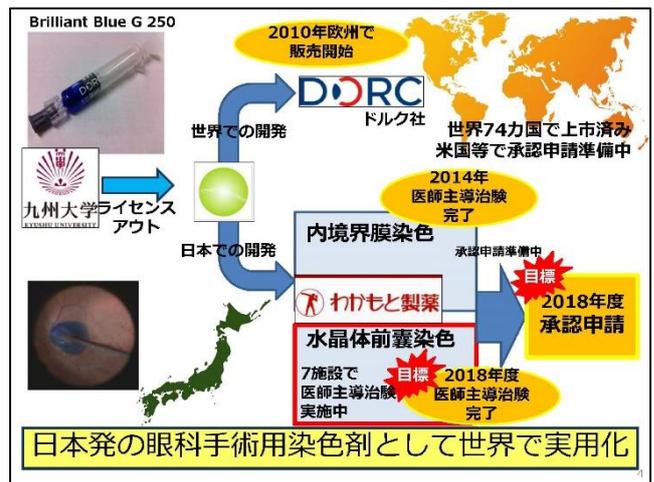
**BBGによる
内境界膜染色・剥離術は
グローバルスタンダードに**

海外で上市されたBBG250製剤
(D.O.R.C社のHPより)

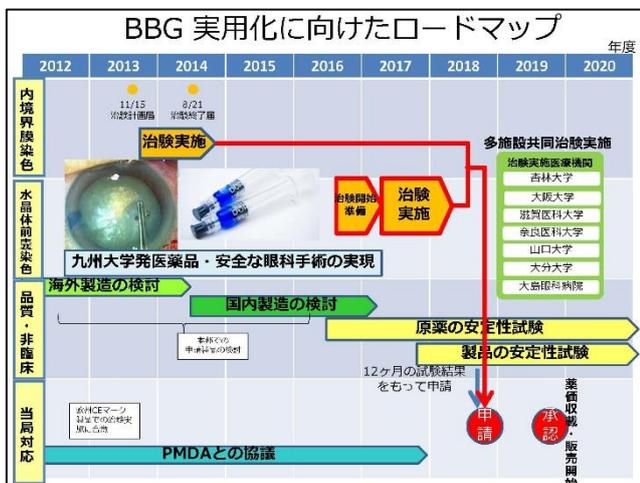
3



4



5



6

KYUSHU UNIVERSITY

2018年3月6日

AMED 革新的医療技術創出推進プロジェクト
平成29年度医療機体内会

研究課題名
高性能国産新規RNAウイルスベクターによる
虚血肢治療製剤の開発



研究開発代表者 九州大学大学院薬学研究院・教授 米満 吉和
プロジェクトマネージャー 同・特任助教 田中 理子
橋渡し拠点：九州大学ARO次世代医療センター センター長 中西 洋一
副 センター長 戸高 浩司
副 センター長 岸本 淳司
共同開発企業：株式会社IDファーマ 取締役社長 朱 亜峰

研究開発の全体像

2018年3月6日 AMED 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成29年度成果報告会

Phase I・IIa (GCP準拠臨床研究)
平成18~22年度
重症虚血性閉塞性動脈硬化症（H2B）
（計12例）
試験の意義
・安全性の確認
・有効投与量決定
・原形薬への研究終了報告
・骨と軟部組織のフォローアップ完了

Phase IIb (医師主導治験)
平成23~24年度
高度間歇性跛行肢
（最大歩行距離<260m）
（計30例）
試験の意義
・効果確認
・用量反応性評価
・患者レジス
・トリの構築
・EQUIPの導入

Phase III (企業主導)
平成31年度以降
本承認
Pivotal試験 (申請)

九州大学病院主導 (GCPに準拠した臨床研究) | 九州大学病院主導 (多施設共同医師主導型治験)

先行試験の成果

KYUSHU UNIVERSITY 2018年3月6日 AMED 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成29年度成果報告会

DVC1-0101 (FGF-2遺伝子を発現する組織系エンダーウイルスベクター)

- 対象疾患・病期：下肢慢性閉塞性動脈硬化症（**間歇性跛行肢：Fontaine IIB**）
- 理論的安全性が高く、日本発・世界初の細胞質転写型RNAウイルスベクター

【先行試験の成果】

- GCP準拠で第I/IIa相を終了
- 安全性：試験薬と投与に直接因果関係がある重篤な有害事象は無し
- 臨床効果：特に「**歩行機能**」を含む複数の評価項目で臨床効果が示唆される
→ 英文原論文：＜安全性と効果＞ Yonemitsu Y, et al. *Molecular Therapy* 21: 707-714, 2013.
＜QOLの改善効果＞ Matsumoto T, Tanaka M, et al. *Scientific Reports* 6:30035, 2016.

絶対歩行距離改善率の経時的変化（バーチャル歩行距離）

両側罹患症例に対する投与肢（右）特異的な血行動態等の改善

DVC1-0101 Phase IIb 治験プロトコル (H26/8/25治験届提出)

2018年3月6日 AMED 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成29年度成果報告会

● 医療上のニーズ

- 現在の薬物療術に関する国際コンセンサスを基盤とした場合、明確なエビデンスがある薬剤は、間歇性跛行：シロスタゾールのみ（ただし、**改善効果は低い；最大歩行距離の改善<50%以下**）
- 間歇性跛行に対する「歩行機能改善効果」を薬事上の「適応症」とした薬剤は、我が国には存在しない。

最大歩行距離改善率 (%)

IC-001: 100.0% (pre), 449.8% (3M), 609.6% (12M)

IC-002: 100.0% (pre), 52.0% (3M), 310.9% (12M)

● DVC1-0101の特徴とポジショニング

- 原形薬（細胞由来）でChandlingが可能な「ウイルスベクター」製剤である。
- 「歩行機能改善効果」を示す「First-in-Class」の薬物候補である（国内）。
- 既存剤と比較して、歩行距離改善率の向上が期待される。
- 臨床・効果試験の進捗は、国内・海外ともに進捗している。

【現行試験の進捗状況】 第IIb相 医師主導治験（プラセボ対照二重盲検試験）

KYUSHU UNIVERSITY 2018年3月6日 AMED 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成29年度成果報告会

- 中間解析必要症例数に到達（2017年12月）**
→ 2018年6月下旬に中間解析のためのキーオープンを予定
- 九大AROおよびCROと協力して、データ固定を順次進めつつ、解析に必要な準備が進行中
- 先駆け審査指定制度への申請（by IDファーマ）（2017年11月）**

● 開発戦略／出口に向けた開発スケジュール

2006 Phase I/IIa | 2014.11 Phase IIb | 2016.6.20 中間解析 | 2017.12 中間解析完了 | 2018.6.20 キーオープン | 2019.6.20 承認 | 2020.6.20 承認 | 2021.6.20 承認 | 2022.6.20 承認 | 2023.6.20 承認 | 2024.6.20 承認 | 2025.6.20 承認 | 2026.6.20 承認 | 2027.6.20 承認

- 開発戦略：日本国内**
→ 現在進行中のPhase IIb治験成果が「キ」となる
→ 2017年2月 九州大学が特許を取得
→ 「2017年2月」取得の特許は「2016.6.20」に「中間解析」の結果を以て「Phase IIb」のデータを見て判断
→ Phase IIbの結果は、IDファーマ・マアイル・グループが責任を以て継承する
- 開発戦略：オーストラリア**
→ CMAX社（九州アテレード）にて2016よりPhase IIa治験進行中
→ オーストラリア最大の医師系企業SAHMH、Steve Nicholls教授が主導
- 開発戦略：中華人民共和国**
→ 2017年2月 九州大学が特許を取得
→ 「2017年2月」取得の特許は「2016.6.20」に「中間解析」の結果を以て判断
→ 外資系製薬企業と交渉中（by IDファーマ）
- 開発戦略：オーストラリア**
→ SALUS社（オーストラリア）へ進出済み
→ 2018年2月に治験開始、現在治験結果を待機中
→ 九州大学は、治験・製剤開発、臨床試験などの提供に全力を注ぎ

KYUSHU UNIVERSITY

地域と拠点を結び世界へ展開する新規医療技術の研究・開発

九州大学病院 ARO次世代医療センター

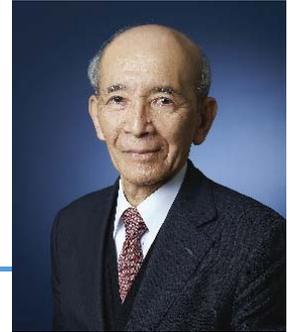
2018.03.06 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成29年度成果報告会

この1年の達成事項

- 組織改編**
ARO機能の更なる充実を目指して以下のように組織改編を実施した
1) 橋渡研究推進部門を学内共同研究施設「先端医療創成センター」へ移転
2) 橋渡研究推進部門・臨床研究推進部門を所掌する「研究支援課」を新設
3) 産学官連携本部医系分室を新設し、AROとの連携体制を強化
- ネットワークの充実**
1) 企業連携ネットワーク「ARDENT」の参画組織は148企業・19団体に
2) アカデミアネットワーク「VAT-NeW」の拡大に向けての協議開始
- 支援シーズの増加・拠点外シーズの支援**
1) シーズA・B・C支援件数の増加
2) 支援シーズの過半数が学外シーズに

閉会挨拶

猿田 享男



革新的医療技術創出拠点プロジェクト プログラムディレクター

閉会にあたりまして、一言ご挨拶申しあげます。

皆様方におかれましては、昨日のお昼からこの時間まで私共の革新的医療技術創出拠点プロジェクトの成果報告会にお付き合いいただきまして、誠にありがとうございました。

AMED ができましてから 3 年間が経ちまして、私共もその新しい AMED の 9 つのプロジェクトのひとつとして、これまでいろいろと活動させていただいてきました。

特に各拠点の皆様方の御努力、このプロジェクトに関係して下さった皆様方が大変苦勞していただいて、私としては本当に皆様方のおかげで 3 年間着実に発展してきたと思っています。

特に ARO の拠点整備、もっとも大切なアカデミアの基礎研究の実用化ということでこの体制もしっかり出来上がってきたということで、これに関しましては、ここにいらっしゃる会場の方も、この私共の発表会を見ていただいておりますので、お分かりいただけたと思います。

私、振り返りますと、2007 年に国の方からアカデミアの基礎研究が全く役立っていない、少しでも早く実用化させて、患者さん、そして日本の経済発展のためにつながるように頑張ってもらえないかと言われてまして、橋渡し研究を引き受けて、文部科学省で橋渡し研究が始まったわけでございます。その約 5 年後に、厚生労働省の方から早期探索的な試験拠点事業を始めたいと、さらに 2 年後臨床研究中核病院もスタートしまして、その事業に関しても皆様方本当に頑張っていて、

着実に進んできたということで、今 11 年経ったところでございます。その状況において、2007 年に国から言われたことが、皆様方のおかげで出来上がって、ひとつの事業として完成に近づいているのではないかと考えております。問題はこれからでございます。この事業がここできまして、果たしてこれからどういうふうに発展させていけばいいのか、ここが非常に大切なところでございます。

今政府の方を見ると、アカデミアや研究に対するお金があまり自由にならないということがございますが、せつかくここできたものですから、皆様方と力を合わせて、いかにこの事業をどう発展させていったらいいかと、特に今日午前中に非常に重要な出口のところへきた、あるいは承認された、そういった事業のお話がございますので、これからはそういったものがどんどん増えてまいりますので、そういったシーズをいかに患者さん、それから医療現場に届けていくことが非常に重要だと思っております、これに対して皆様方と協力してやっていくことが必要ではないかと思っております。

これからの 1 年間は、各拠点の皆様方の、特に拠点の自立化の問題と、もう 1 つは今申しあげました、だんだん立派なものが出てきましたから、それを患者さん、さらに国民にいかに届けていくかということで努力していきたいと思っておりますので、どうか会場の皆様方もこれからもご支援のほどよろしく申し上げます。ありがとうございました。

ました。

最後になりますが、この発表会に関しまして、AMED の臨床研究・治験基盤事業部、特に臨床研究課の皆様方が本当に苦勞してこれだけの準備をしていただきました。それに対して厚く感謝申し上げます。私の締め言葉とさせていただきます。どうもありがとうございました。

発行：〒100-0004 東京都千代田区大手町1-7-1 読売新聞ビル21階
国立研究開発法人日本医療研究開発機構 臨床研究・治験基盤事業部 臨床研究課
HP : <http://www.amed.go.jp/>

無断転載を禁ず。