

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

平成
27年度

成果報告会

革新的医療技術をいち早く社会へ

2016年3月2日 水

2016年3月3日 木

講演録

会場

虎ノ門ヒルズ メインホール・ホールA
(虎ノ門ヒルズフォーラム) 東京都港区虎ノ門1-23-3

主催

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
東京都千代田区大手町1-7-1 読売新聞ビル21階
HP : <http://www.amed.go.jp/>

目次

■ 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成 27 年度 成果報告会 ―革新的医療技術をいち早く社会へ― 3月2日(水)

開会挨拶	2
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	
来賓挨拶	3
厚生労働省医政局研究開発振興課 課長 神ノ田 昌博	
革新的医療技術創出拠点プロジェクト概要 (AMED の報告)	5
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 部長 吉田 易範	
革新的医療技術創出拠点プロジェクトの歴史と展望 (TRI の報告)	
「イノベーション創出のメカニズムとしての ARO の確立 ― Disruptive Innovation を目指して―」	12
先端医療振興財団 臨床研究情報センター センター長兼研究事業統括 (革新的医療技術創出拠点プロジェクト サポート機関代表) 福島 雅典	
アカデミアの革新的な医療技術開発 ～ ARO 機能の充実～	
「アカデミア発の革新的医療創出に向けた TR 拠点の機能と展望」	30
大阪大学 大学院医学系研究科 研究科長 澤 芳樹	
「国立がん研究センターでのがん新薬開発の取り組み」	35
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 大津 敦	
「橋渡し研究加速ネットワークプログラムネットワーク構築事業の進捗と成果」	40
東北大学病院 臨床研究推進センター 副センター長 青木 正志	
革新的医療技術創出拠点プロジェクト拠点代表者によるパネルディスカッション	45
医療技術開発の更なる飛躍 ～企業からアカデミアに望むこと～	
「医療技術開発の更なる飛躍 ～企業からアカデミアに望むこと～」	52
日本製薬工業協会研究開発委員長 池浦 義典	
医療技術開発関連団体及び革新的医療技術創出拠点プロジェクト 拠点代表者によるパネルディスカッション	59

■ 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成 27 年度 成果報告会 ―革新的医療技術をいち早く社会へ― 3月3日(木)

来賓挨拶	72
文部科学省研究振興局ライフサイエンス課 課長 原 克彦	
シーズ発表 <がん>	
・抗 CD4 抗体	74
国立がん研究センター先端医療開発センター 免疫療法開発分野 分野長 中面 哲也	
・新規癌治療剤 HVJ エンベロープベクターの開発	78
大阪大学 大学院医学系研究科 遺伝子治療学 教授 金田 安史	
・遺伝子組換えヘルペスウイルスを用いたがんのウイルス療法の臨床開発	82
東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 先端がん治療分野 教授 藤堂 具紀	
・特定遺伝子異常 (HER2) を有する肺がん患者への個別化治療研究	85
岡山大学病院 教授 木浦 勝行	
シーズ発表 <感染症・難病>	
・BK-SE36/CpG マラリアワクチンの臨床開発	90
大阪大学 微生物病研究所 感染症研究部門 分子原虫学分野 教授 堀井 俊宏	
・腸管下痢症コメ型経口ワクチンの治験	95
東京大学医科学研究所 炎症免疫学分野 教授 清野 宏	

• KD-295-H7N9 の免疫原性および安全性の検討	99
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	
• キナーゼを標的とした抗ウイルス薬の開発	104
京都大学大学院医学研究科 形態形成機構学 教授 萩原 正敏	
• ギラン・バレー症候群に対するエクリズマブの試験	112
千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 教授 桑原 聡	
• ミトコンドリア病に合併する高乳酸血症に対するピルビン酸ナトリウム治療法の開発研究	117
国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター 開発企画部開発企画主幹 中村 秀文	
シーズ発表 <脳と心・医療機器>	
• Brain Machine Interface ニューロリハビリテーションシステムの開発と臨床応用	122
慶應義塾大学 医学部 リハビリテーション医学教室 教授 里宇 明元	
• 岡山大学方式の人工網膜の医師主導治験の準備と実施 —生物学的安全性評価・製造・品質管理・第Ⅰ相・Ⅱ相試験—	126
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授 松尾 俊彦	
• 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	130
東北大学 大学院歯学研究科 口腔システム補綴学分野 教授 佐々木 啓一	
• 脳動脈瘤塞栓治療用の新規多孔化薄膜カバードステント開発	136
国立循環器病研究センター 研究所医工学材料研究室 室長 中山 泰秀	
• 重症心不全患者に対するテイラーメイド方式心臓サポートネット開発	142
金沢医科大学 医学部 心臓血管外科学 教授 秋田 利明	
• 高い耐久性と抗血栓性を併せ持つ体外式動圧浮上型連続流補助人工心臓 (VAD) システムの開発	146
国立循環器病研究センター 研究所人工臓器部先端治療機器研究室 室長 武輪 能明	
シーズ発表 <再生医療>	
• 脊髄損傷患者に対する自家培養骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与による細胞療法を検討	150
札幌医科大学 医学部臨床医学部門 整形外科学講座 教授 山下 敏彦	
• 非腫瘍性多能性幹細胞 Muse 細胞を用いた心筋再生による心不全治療法開発に関する研究	153
岐阜大学 大学院医学系研究科 教授 湊口 信也	
• 復帰変異モザイク (Revertant mosaicism) を応用した 先天性難治性皮膚疾患に対する自家培養表皮シート療法	157
北海道大学病院皮膚科 講師 藤田 靖幸	
• 特発性大腿骨頭壊死症における bFGF 含有ゼラチンハイドロゲルによる壊死骨再生治療の開発	163
岐阜大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究推進センター 准教授 浅田 隆太	
閉会挨拶	168
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	

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

平成27年度 **成果報告会**

—— 革新的医療技術をいち早く社会へ ——

講演録

2016年3月2日(水)

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



皆さまこんにちは。ただ今、紹介にあずかりました、プログラムディレクターの猿田でございます。皆さま方におかれましては年度末で大変お忙しいところを、私どもの革新的医療技術創出拠点プロジェクトの2015年の成果発表会に、このように多数ご出席いただきまして、誠にありがとうございました。

私どものこのプロジェクトは、皆さま方ご存じのとおり、昨年4月、日本医療研究開発機構、AMEDがスタートいたしまして、そのときの9つのプロジェクトが出来上がりまして、そのプロジェクトの1つといたしまして、私どもの革新的医療技術創出拠点プロジェクトもその中の1つとして始まったわけでございます。

そういったことで理事長の末松先生、それから、特に私どものところは臨床研究、それから治験基盤事業部の吉田部長の管理の下に、AMEDの、特に臨床研究に携わる皆さま方と、それから文部科学省、厚生労働省、それから全部で今、14の拠点が動いておりますけど、その14の拠点の皆さま方と、それからサポート機関としてはずっと、福島先生を中心といたします神戸の先進医療振興財団の臨床研究の、その方々のご苦勞で、そこへさらに私どものチームといたしましてPOの方々、岩崎先生、それから景山先生、楠岡先生、それから稲垣先生の4名、みんな力を合わせて一応、1年やってきたという次第でございます。

私どものこのプロジェクトはほかの8つのプロジェクトとちょっと違っていて、ちょうど2年前でございます、2014年の4月からとまかく文部科学省としてやっていた橋渡し研究、それと、そのあと厚生労働省のほうで早期探索的事業、それから臨床研究の中核拠点事業、それからもう1つ、2～3年前から日本主導、国際、グローバルのそういった拠点の事業も始まりまし

て、そういったものを全部と一緒にして1つの形で動いたほうが効率がいいのではないだろうかということ、2014年の4月から革新的医療技術創出拠点プロジェクトという名前で、1年間慣らし運転の形で仕事をやってきました。

そこで、ですから皆さま方もいろんな要領をつかんでいただいて、非常に全体的な流れも良くなって、2015年の4月、昨年4月、AMEDがスタートしたときにはもうかなり皆さま方が自信を持って、各拠点もしっかり整備され、それから各拠点に流れているシーズも非常にたくさんのが流れて出口に近づいてきたと。さらにそれらをいかに、これからは国際的に展開させるかということまで来まして、私どもとしては本当に、皆さま方のおかげでここまで立派にやってこれたのではないかと感じております。

本日はそういった成果を皆さま方に見ていただくとともに、もう1つ非常に重要なことは、ここまで来ますと、今度はアカデミアで育てたシーズをいかに企業の方と一緒に組んで、そして発展させていくかということが非常に重要でございます。そういったことで本日は、企業の方々がたくさんいらっしやっただいてということ、隣に非常に大きなスペースでポスターセッションのほかをつくってございますので、どうか本日はそういった形でそれぞれのアカデミアのシーズを見ていただいて、一緒に連携を取って、これからそのシーズをいっそう早く出口へ持ってっていただくという形で、ぜひご協力をいただきたいと願っている次第でございます。

これから本日と、それから明日の夕方までとなります1日半の成果報告会でございますけど、どうぞ皆さま方よろしく願います。どうもありがとうございました。

来賓挨拶

神ノ田 昌博

厚生労働省医政局研究開発振興課 課長



皆さまこんにちは。厚生労働省研究開発振興課長の神ノ田でございます。本日は革新的医療技術創出拠点プロジェクトの成果報告会ということでございますけれども、このように大勢の皆さま方にお集まりをいただく中で盛大に開催されましたことを大変うれしく思っているところでございます。

先ほど、猿田先生のほうからもお話ありましたけれども、今年の4月にAMEDが発足しておりまして、今年度はAMED元年と言ってもいい年ということかと思っております。AMEDができて何が変わったかということについては、政府関係者はもちろん、研究者の皆さん、または患者団体の方、製薬企業や医療機器メーカーの方々、大変関心を持っておられると思いますし、注目もされているのではないかと考えております。

そういった中でこの成果報告会が開催されるということで、ぜひAMEDの意義、あるいは評価がいつそう高まるような報告がこの2日間でなされるということをご期待しているところでございます。

政府におきましては、AMEDができて非常に関係省庁の連携が取れやすくなったかなと思っているところでございます。革新的な医療技術の実用化、また、それによって成長戦略につなげていく、あるいは患者さんにその研究の成果をお届けするというところで、共通の目標を関係省庁で共有することができましたし、また、それぞれの他省庁で行っている取組につきまして相互の理解も深まったような気がしております。

この研究の流れを川に例えますと、われわれ厚生労働省としては下流のところの実用化研究のところを主に担当しているところであります。上流で行われている基礎研究におきまして、常に新しいシーズを生み

出していただかないと、この川の流れは途絶えてしまう、下流の実用化研究もできないと、そういうことでございますので、文部科学省が所管しております基礎研究、その成果があつてこそその実用化研究というような関係にあるかなと思っておりますし、また、この研究の成果を製品化するという段階におきましてはアカデミアだけではなくて、製薬企業ですとか、医療機器メーカーとしっかりと連携を図るということも必要になってまいります。経済産業省の力というところも必要だということでございます。

そういった中で、今、厚生労働省の中で、あるいは政府全体と言ってもいいかと思っておりますけれども、ベンチャー企業、この育成支援をどうするかというところが1つのトピックになっておりまして、実は塩崎大臣のほうからも、このベンチャー支援について検討しろということで、懇談会を立ち上げてまして3回ほど会議を開いてまいりました。またそれと同時並行で、実はAMED、文科省、経産省、また厚労省、また関係業界の方々にも入っていただいて、今日の午前中に会議が開かれていたのですけれども、そういった中で、どういう形でこのエコシステムというのを確立するかというところで意見交換も進めているというところでございます。

今日の午前中の会議でも若干話が出たのですけれども、この医療分野の研究の評価について、やはりちょっと考え方を改めていく必要があるのではないかなというような話もございました。

大学では論文のインパクトファクターをいかに上げていくかということにかなり関心が集まっていたと。そうではなくて、もっと知財をいかに確保し、また製薬企業、医療機器メーカーとも連携を図る中で製品

化につなげていくか、またそういった形でこの医療分野の研究の成果を患者さんにいかに還元していくかと、そういった視点も必要だということで、そういう論文というような視点だけの評価ではなくて、多面的な複線の評価が必要ではないかと、そのような議論もしてきたところがございます。2日間、成果報告会が行われますけれども、ぜひそういった視点でこの発表を評価していただければと思っている次第でございます。

この機会にいくつか、厚生労働省での施策の動きにつきましてご紹介をさせていただければと思っております。1つは昨年の4月に医療法に基づく臨床研究中核病院が制度化されまして、すでに6病院が承認をされております。今後はこの臨床研究中核病院が中心となってARO機能を活用する中で、他の医療機関での臨床研究を支援し、日本全体の臨床研究あるいは治験の環境整備、これを進めていきたいと、そのように考えているところがございます。

また、来年度予算案におきまして2つの大規模な新規事業を盛り込んでおります。1つがクリニカル・イノベーション・ネットワーク、もう1つがゲノム医療実用化プロジェクトでございます。クリニカル・イノベーション・ネットワークにつきましては、疾患登録を活用して、効率的な治験を実施できるような環境整備をし、治験を行う際の被験者のリクルート、それを効率的に行うとか、また将来的には、これはレギュラトリーサイエンスのところでしっかり詰めなければいけない部分はありますけれども、あらかじめ登録されている患者さんの情報をコントロール群として活用するようなことができれば、被験者の数を大幅に減らすこともできるのではないかと。そういった形で効率的に治験を実施できるような環境整備を進めていこうという取組でございます。

またもう1つ、ゲノム医療実用化プロジェクトにおきましては、今後5年間で約10万人のゲノム情報、これは診療情報と連結可能な形でデータベース化していきたいと考えておまして、この取組によりまして個別化医療の実用化の促進につなげていきたいと思っております。また、このデータベースができれば、これは非常に宝の山でして、新しい新薬のシーズがたくさん埋まっているのではないかと。そういったシーズ探索にも使えるのではないかとということで、来年度からそういった取組も進めていきたいと思っているところござ

います。

このいずれの取組につきましても、オールジャパンのネットワークを組んで取り組んでいきたいと考えておりますし、また、産学官連携プロジェクトということで進めていきたいというふうに思っておりますので、ぜひ、本日お集まりの拠点の皆さま方におかれましても、積極的にご参画をいただければと思っております。

最後になりますけれども、本プログラムの関係の皆さま方の日頃のご尽力に対しまして心から感謝を申し上げますとともに、今日、明日のこの成果報告会が実り多いものになりますことを祈念申し上げまして、簡単ではありますがご挨拶に代えさせていただきます。どうぞよろしく願いいたします。

革新的医療技術創出拠点プロジェクト概要 (AMEDの報告)

吉田 易範

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 部長



皆さんこんにちは。AMEDの臨床研究・治験基盤事業部長の吉田でございます。今日は、革新的医療技術創出拠点プロジェクトの平成27年度成果報告会にお集まりいただきまして、どうもありがとうございます。主催者として、まず厚く御礼を申し上げます。

私の方から、AMEDがこの革新的医療技術創出拠点プロジェクトを担当させていただいておりますので、最初にAMEDとしてのこの1年間の取り組みを中心に、この革新的医療技術創出拠点プロジェクトについてご説明をさせていただきたいと思っております。

その前に、AMEDについても若干ご紹介させていただきます。私どもAMEDでございますけれども、平成27年の4月1日に設立いたしまして、基礎から実用化までの一貫した研究開発の推進、あるいは成果の円滑な実用化、さらには医療分野の研究開発、その環境の整備の実施、助成等の業務、こういった設立趣旨の下、大きく4つの業務を行っております。

1つは委託研究費のファンディングの事業でございます。2つ目は、その成果を実用化につなげるという試み。それから3つ目は、開発に対するもろもろの体制整備などの補助関係の事業、4つ目にそれに付随する業務。こういう非常にシンプルな業務を担当しております。

次に、私どもの組織体制でございます。理事長、理事の下、管理部門の3部門、それから知財部を含めました支援部門2部門に加えまして、6つからなる事業部門で構成されています。職員数としましては、合計約300名体制で業務に取り組んでいるところでございます。

続きまして予算でございます。平成28年度予算、

これにつきましては、昨日衆議院を通過したところでございますけれども、予算といたしまして1,265億ということで、今年度からさらにプラス16億、来年度も増額の予算が認められようとしている状況でございます。これを9つの連携プロジェクトごとに割り振りましますと、例えば医薬品関係であれば、215億でございますが、革新的医療技術創出拠点プロジェクトにつきましては98億ということで、相当の予算が充当されているところでございます。

続きまして、私どもAMEDに求められる機能でございます。いろんなことが求められるわけですが、産業化に向けた支援としての知財関係の支援、それから実用化に向けた企業連携等の支援、それから国際戦略の推進。こういったことを行いながら、医療分野研究開発推進計画に基づくトップダウンの研究を推進するというので、大きく2つのことが求められています。1つは研究開発のマネジメントをしっかりとすることで、プログラムディレクター、あるいはプログラムオフィサー等を活用したマネジメント、あるいはPDCAをしっかりと回す。またこういったようなことを行いつつ、もう1つは臨床研究などの基盤整備を行うということが強く求められているということでございます。まさにこの部分が本プロジェクトの担当するところということでございます。AMEDの戦略推進部の中に7つからなる疾患ごとの課がございます。これといわゆる横串になる5つの事業部がございますけれども、この縦と横の事業が有機的に連携することによって、メディカルR&Dの最適化を目指すということを行っております。その中で、臨床研究・治験基盤事業部が中心となりまして、質の高い臨床研究、治験への支援を行っているということでございます。

今申し上げました私どもの部でございますけれども、組織図、あるいは予算の規模はこんな形になっております。部としましては、臨床研究課、それから規制科学・臨床研究支援室になっておりますけれども、当プロジェクトを担当しますのは、この臨床研究課になります。予算といたしましては右のほうに書いておりますこの赤枠でくくったところがこのプロジェクトが該当する部分でございます。

それではこの革新的医療技術創出拠点プロジェクトとは何かということでございますが、フェーズが基礎から実用化のほうにずっと向かっていく中で、文部科学省さんからのプログラムとしまして、いわゆる橋渡し加速ネットワークプログラムがあり、基礎からのシーズを、臨床までの橋渡し研究を行っていく。

さらには、厚生労働省さんからの事業であります、いわゆる臨床研究中核拠点などの整備のための事業ということで、これらを合わせて橋渡しの拠点、それから臨床研究の拠点、それらを一体化しながら、拠点機能の強化、ネットワーク化、さらにはシーズ拡大をしながら、また ARO 機能をしっかり活用して、拠点以外のところも含めて、オールジャパンで質の高い臨床研究、治験を実施し、オールジャパンの創薬体制を整備構築していくことを目指すというプロジェクトでございます。

実施体制でございます。文部科学省、厚生労働省の下、AMED が中心になりまして、PD、PS、PO の先生方からの助言、あるいはサポート機関からの助言をいただきながら、この拠点を支援しているという形でございます。PD、PO の先生方はここにありまして、猿田先生以下ご覧の先生方でございます。

次に具体的な拠点でございます。文部科学省の橋渡しプログラムからの拠点が左でございます。赤で書いてるところでございます。厚労省系のものが右側ということでございます。この中には、いわゆる医療法上の臨床研究中核病院も含まれているという形になってございます。

具体的な活動の状況でございます。4月に発足以降、5月、6月、夏までは平成 26 年度のフォローアップの調査を行ってまいりましたが、7月末に全体的な合同会議を行いまして、今年度の調査方針、活動方針を確認したのち、9月から12月にかけて、全 14 拠点に対してサイトビジットを行いました。さらに

は、後ほど詳しく申し上げますが、革新プロジェクトを除く8つのプロジェクトとこのプロジェクトをつなぐプロジェクト連携シンポジウムというのを合計8回行っており、本日を迎えているということでございます。

成果でございますが、成果の詳細は、本日あるいは明日にかけて、ご紹介をさせていただくという形になるかと思っております。全体的な流れとしましては、このグラフを見ていただければお分かりになりますとおり、医師主導治験もどんどん増えてきておりますし、承認申請、あるいは承認取得というものも相当出てきているという状況でございますので、実用化に向けて着実な成果が上がっているというふうに認識しております。具体的なものとしまして、例えばレプチンでありますとか、レザフィリンでありますとか、そういったものなどもこのプログラムから出てきたものになっております。

そういった中で、私ども AMED としまして、このプロジェクトに対してどういう形でアプローチしていくかということ、昨年の10月にいわゆるポジションペーパーというものを示したところでございます。

この絵にその全体を集約しておりますけれども、AMED としてはこの革新プロジェクトの拠点との連携を強めて、かつこの拠点を強化していきたいというふうに思っております。そのほか、いわゆる縦と横の連携という意味で、残りの8つのプロジェクト、そここの拠点がつながるような、いわゆる縦と横の連携を強化したい。それから、AMED の中には、いわゆる知財部でありますとか、いわゆる iD3 相当ありますので、こういうところと拠点をつなぐ、いわゆる横横連携、これも強化していきたいと思っております。そのほか、製薬企業さん、あるいは PMDA、そういったものとの拠点との連携を強めるということで、外と内の連携、こういったような、ありとあらゆる連携を強化していきたいというふうに考えて、それに取り組んできているところでございます。

具体的に申し上げますと、連携の最初でございますけれども、拠点と私どもとの連携をしっかりと構築して、できればその拠点で開発されているシーズを、進捗情報をできるだけ多く掌握して、その必要な助言を通じて効率的な研究支援につなげるように、私どもが司令塔的な役割を担えるように頑張っていきたいと考えております。

そのほか、各拠点の特色作りとして、各拠点の強みを生かした特色作りに取り組んでいただきたいと思います。それを支援させていただければと思っています。さらには拠点の一層の強化という意味では、いわゆる人材、いわゆる研究者ですね。ドクターなどの研究者の教育の支援、それから各種人材の育成支援、それから拠点間のネットワーク、それから拠点を軸とした地域ネットワークの支援、こういったようなことを行って、その成果を拠点にとどまらず、拠点外にも普及させるような形をとりながら、拠点の一層の強化を図っていきたいと思っております。

そのほか、先ほど申しました縦横の連携、それから横横の連携、それから外と内の連携、こういったようなことを考えておりますが、そのうちの1つとしまして、製薬企業とこの拠点との連携強化という意味で、先ほど猿田先生からもございましたけれども、企業の方々とこの拠点とのマッチングがより進むように、例えば本日もポスターセッション、あるいはマッチングができるようなブースなどもセットさせていただいております。

こういったような取り組みを今後も続けていきたいというふうに思っております。

次に、この縦横連携の例を1つだけご紹介させていただきます。先ほど8つのプロジェクトとこのプロジェクトを結ぶプロジェクト連携シンポジウムを行ったというふうに申し上げました。これはそれぞれの8つのプロジェクトに対しまして、この拠点の中で幹事拠点を決めさせていただき、縦の連携プロジェクト、それから革新プロジェクト、それぞれから研究者にそれぞれの研究成果を発表していただきまして、PD、PS、POの先生方も交えて、意見交換をする、クローズドのシンポジウムという形で、合計8回行ってきたところでございます。

これを通じまして、お互いのプロジェクトの理解が深まったというふうに思っておりますし、具体的に連携プロジェクトとこの革新プロジェクトの拠点との間で、新たなつながりを持った事例もございます。

例えば、感染症関係の事例、あるいは難病関係の事例ということで出てきておりますので、こういったような縦横連携を、私ども、さらに続けていければというふうに思うところでございます。

最後のスライドになりますけれども、私どもとしましては、この革新的医療創出拠点を中心といたしまして、

AMEDが強力なマネジメントを行い、各種連携を取らせていただきます。それによって、本日、あるいは明日のこの成果報告会も1つの契機となり、革新的な医薬品、あるいは医療技術、医療機器等の開発に少しでもつながればありがたいと思っております。本日、明日と、どうぞ皆さまよろしく願いいたします。どうもご清聴ありがとうございました。

AMED

革新的医療技術創出拠点プロジェクト概要 (AMEDからの報告)

平成28年3月2日(水)
革新的医療技術創出拠点プロジェクト
平成27年度成果報告会
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 臨床研究課

1

< 1 >

AMEDの設立について

AMED

設立趣旨

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・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の整備を総合かつ効果的に行うため、「医療分野研究開発推進計画」に基づき、**医療分野の研究開発及びその環境の整備の実施、助成等の業務**を行うこと。

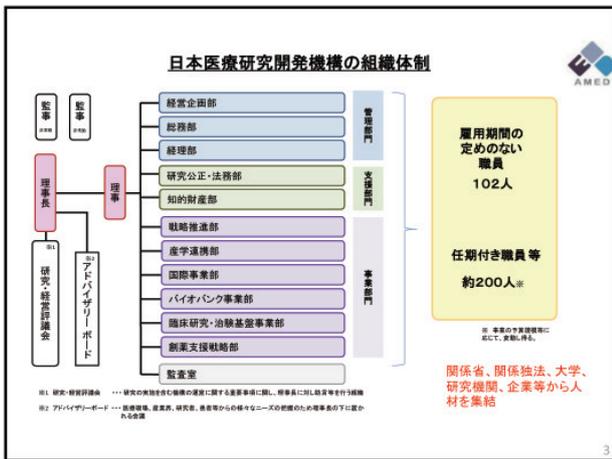
設立日
平成27年4月1日

法人の業務

- ① **医療分野の研究開発及びその環境の整備を行うこと**
(例) 委託事業として、京都大学におけるiPS細胞を使った再生医療の研究及びその研究に必要な研究機器の整備を行うなど
- ② ①の業務に係る成果を普及し、及びその活用を促進すること
(例) 医薬品開発における基礎的な研究成果を製薬企業等に紹介し、実用化開発を促進するなど
- ③ **医療分野の研究開発及びその環境の整備に対する助成を行うこと**
(例) バイオ医薬品の製造技術の開発に対する補助、臨床研究を実施する上での体制の整備のための補助を行うなど
- ④ ①～③の業務に付帯する業務を行うこと
(例) 国内外における研究開発・技術開発の動向調査、研究成果の広報、報告を通じた国際協力など

2

< 2 >



< 3 >

◎予算案 (H28)

	平成28年度	平成27年度	増減
予算額 〔調整費〕	1,265億円(文:599, 庫:478, 経:185等) 〔175億円〕	1,248億円(文:598, 庫:474, 経:177) 〔175億円〕	16億円(+1.3%) 〔0億円〕
① オールジャパンでの医薬品開発			21.5億円*
② オールジャパンでの医療機器開発			14.6億円*
③ 革新的医療技術創出拠点プロジェクト			9.8億円*
④ 再生医療の実現化ハイウェイ構想			14.8億円*
⑤ 疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト			8.9億円*
⑥ ジャパン・がんサリサーチ・プロジェクト			16.7億円*
⑦ 脳とこころの健康大国実現プロジェクト			9.6億円*
⑧ 新興・再興感染症制御プロジェクト			6.6億円*
⑨ 難病克服プロジェクト			12.2億円*

*一部概算

4

< 4 >

日本医療研究開発機構に求められる機能

AMED

医療分野研究開発推進計画に基づくトップダウンの研究

○ 医療に関する研究開発の実施

- ・プログラムディレクター(PO)、プログラムオフィサー(PO)等を活用したマネジメント機能
- ・医療分野研究開発推進計画に沿った研究の実施、研究動向の把握・調査
- ・優れた基礎研究の成果を臨床研究・産業化につなげる一貫したマネジメント(個別の研究課題の選定、研究の進捗管理・助言)
- ・PDCAの徹底
- ・ファンディング機能の集約化
- ・適正な研究実施のための監視・管理機能
- ・研究不正研究費の不正使用、研究における不正行為)防止、倫理・法令・指針遵守のための環境整備、監査機能

○ 産業化へ向けた支援

- ・知的財産取得に向けた研究機関への支援機能
- ・知財管理・相談窓口、知財取得戦略の立案支援
- ・実用化に向けた企業連携・連携支援機能
- ・(独)医薬品産業機器総合機構(PMDA)と連携した有望シーズの出口戦略の策定・助言
- ・企業への情報提供・マッチング

○ 臨床研究等の基盤整備

- ・臨床研究中核病院、早期・探索的臨床試験拠点、橋渡し研究支援拠点の強化・体制整備
- ・専門人材(臨床研究コーディネーター(CRC)、データマネージャー(DM)、生物統計家、プロジェクトマネージャー)等の配置支援
- ・EBM®(エビデンス)に基づいた予防医療・サービス手法を開発するためのバイオバンク等の整備

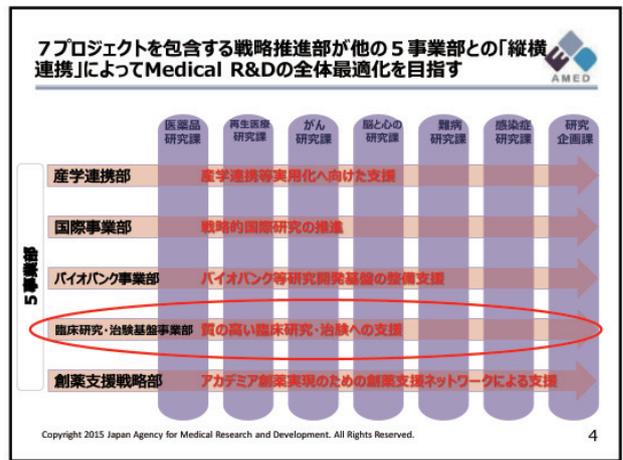
* EBM: evidence-based medicine

○ 国際戦略の推進

- ・国際共同研究の支援機能
- ・国際動向を踏まえた共同研究の推進
- ・医療分野に係る研究開発を行う海外機関との連携

3

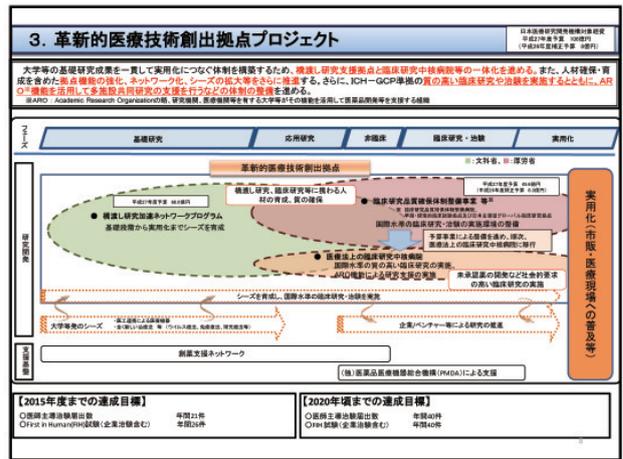
< 5 >



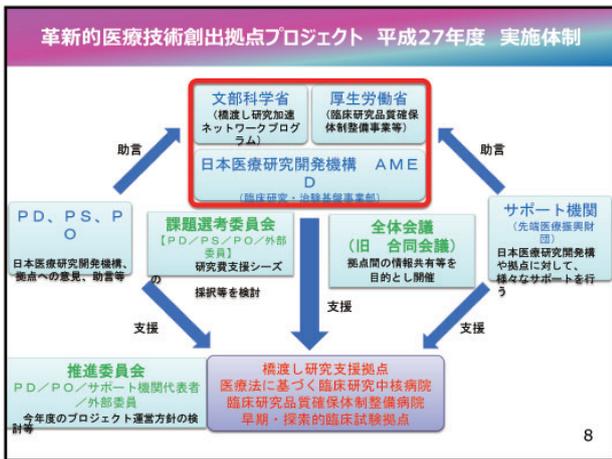
< 6 >

臨床研究・治験基盤事業部		平成27年度予算額 15,002,839千円
分野 1. オールジャパンでの業務展開 2. オールジャパンでの医療機関提携 3. 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 1.0 その他	予算一覧 【臨床研究事業】 予算額 13,692,836千円 ○ 橋渡し研究推進ネットワークプログラム 6,004,027千円 ○ 臨床研究中核病院提携 ① 研究に先駆けた革新的新薬・医療機器創出のための臨床試験拠点整備事業 2,369,729千円 ② 臨床研究品質確保体制整備事業 1,446,027千円 ③ 臨床試験受託機関整備事業 3,989,729千円 ④ 日本主導型グローバル臨床研究体制整備事業 2,489,729千円 ⑤ (新薬) 未承認医薬品等臨床研究安全性確保支援事業 363,027千円 ⑥ (中核病院) 臨床試験拠点整備 1,743,027千円 ○ 医薬品等規制課PDCAパイロット事業 62,027千円 ○ 臨床研究・治験推進研究員 3,133,027千円 ○ 「統合医療」に係る医療の向上上・科学的根拠収集研究事業 99,027千円	5
組織図 臨床研究・治験基盤事業部 ↓ 臨床研究課 (24名) (職員13,事務補佐員11) 規制科学・臨床研究支援室 (9名) (職員9,事務補佐員0)	【規制科学・臨床研究支援事業】 予算額 1,309,003千円 ○ 医薬品等規制課PDCAパイロット事業 1,205,027千円 ○ 臨床研究計画提出適合性確認事業 139,027千円 ○ 治験受託機関整備 133,027千円 ○ 倫理審査委員会認定制度構築事業 62,027千円 ○ 臨床研究コーディネーター、データマネージャー確保のための研修事業 98,027千円	

< 7 >



< 8 >



< 9 >

革新的医療技術創出拠点プロジェクト PDPO

PD	猿田 享男 (慶応大学名誉教授)
PO	景山 茂 (東京慈恵医科大学)
	稲垣 治 (日本製薬工業協会)
	楠岡 英雄 (大阪医療センター)
	岩崎 甫 (山梨大学)

< 10 >

革新的医療技術創出拠点プロジェクト 事業実施機関

橋渡し研究支援拠点	医療法上の臨床研究中核病院	臨床研究品質確保体制整備拠点
北海道臨床開発機構 (北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学)	国立がん研究センター (中央病院、東病院)	北海道大学
東北大学	東北大学	京都大学
東京大学	大阪大学	岡山大学
慶應義塾大学	名古屋大学	千葉大学
名古屋大学	九州大学	国立成育医療研究センター
京都大学	早期・探索的臨床試験拠点	国立病院機構 名古屋医療センター
大阪大学	東京大学 (医薬品/精神・神経分野)	
岡山大学	慶應義塾大学 (医薬品/免疫難病分野)	
九州大学	国立循環器病研究センター (医療機器/脳・心血管分野)	

Copyright 2015 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved.

< 11 >

革新的医療技術創出拠点プロジェクト実施状況

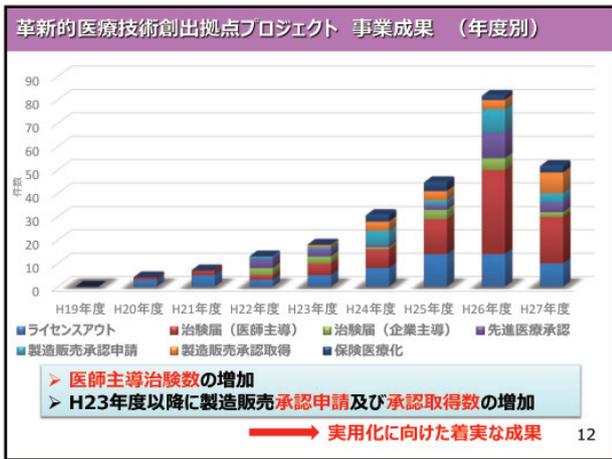
平成27年4月1日 AMED発足

- 5月14日 革新的医療技術創出拠点プロジェクト推進委員会 →今年度のプロジェクト運営方針の検討
- 6月15日 ~8月20日 H26年度拠点調査フォローアップ調査 (計7施設)
- 7月30日 革新的医療技術創出拠点プロジェクト合同会議 →今年度拠点調査の方針や各拠点間での成果の共有等
- 9月24日 ~12月14日 H27年度拠点調査 (計14施設) →拠点の事業実施体制や開発支援シートの進捗等を確認
- 11月6日~ プロジェクト連携シンポジウム (計8回) →他の8つの連携プロジェクトと同回のシンポジウム開催

平成28年 2月9日

- 3月1日 革新的医療技術創出拠点プロジェクト全体会議
- 3月2日, 3日 成果報告会、アジアTRセンターワークショップ

< 12 >



< 13 >

革新的医療技術創出拠点プロジェクト 事業成果

脂肪萎縮症に対するレプチン補充療法
 有用な治療法がない本疾患に対して初めて認可された薬剤

再発食道がんに対するレーザー療法
 企業治験の対象になりにくいアンメットメディカルニーズの改善。本疾患の治療成績を大きく改善。

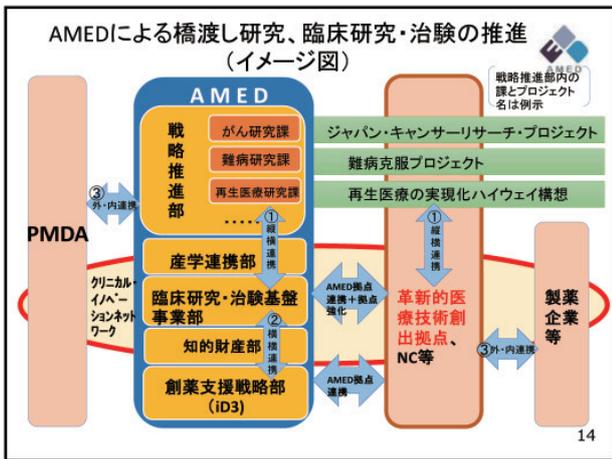
実用化 【薬事承認取得】
研究開発 【治験】

【基礎研究】
 約200課題の支援

【基礎研究】
 脳梗塞に対する細胞療法
 脳梗塞や脊髄損傷の機能回復につなげる、今までにない発想の画期的な治療法

【基礎研究】
 がんのウイルス療法
 ウイルスをがん細胞に感染させ、ウイルス自体によって直接がん細胞を死滅させる画期的な治療法

< 14 >



< 15 >

AMEDによる橋渡し研究、臨床研究等の推進に向けた今後の具体的な取組

4つ(1+3)の連携実現に向け、以下のような取組が想定される。
 これら取組のうち、実施可能なものから順次着手していきたい。

(1) AMED (臨床研究・治験基盤事業部)・拠点連携と各拠点の強化:
 ① AMED一拠点という図式を構築し、AMEDが拠点における全ての開発シーズの進捗情報を掌握し、必要な助言を通じて効率的な研究支援につなげる司令塔的役割を担うことを目指す。
 AMEDで集約した情報をデータベース化し、一定のルールの下で研究者等が参照できるような体制作り
 AMEDと拠点が、定期的な情報交換会を通じ情報共有
 各拠点は、基本的な機能を備えつつも、その強みを活かした特色作りに取り組む。

(2) 拠点の一層の強化
 以下に関し拠点自身を強化、また、拠点による他施設支援等を通じ、その成果・取組等を拠点外へも普及させる。

- 拠点内外の基礎研究者に、知財戦略の重要性等の理解を促す実務的な教育を行うよう支援。
- プロジェクトマネジメント人材や生物統計家、モニター等の専門人材の確保・育成支援
- 拠点間連携 (ネットワーク) や拠点内連携 (拠点を軸とした地域ネットワーク) の支援

< 16 >

- ### AMEDによる橋渡し研究、臨床研究・治験の推進に向けた今後の具体的な取組 (2) 各種の連携
- ① 縦・横連携:**
 ア. 各拠点と連携プロジェクトとの連携シンポジウムの開催
 連携プロジェクトと各拠点との連携シンポジウムを開催
 イ. AMED内戦略推進部、産学連携部との縦横連携を強める。
 シーズに応じて戦略推進部、産学連携部、臨床研究・治験基盤事業部の拠点担当者が相互情報共有
- ② 横・横連携:**
 ア. 各拠点と創業支援戦略部との協力連携の強化
 創業支援戦略部と各拠点間の連携協定を締結し、一層の協力体制の強化を図る。
 イ. 各拠点と産学連携部との協力連携
 AMEDによるサイトビジットへの同行など、産学連携部と医療機器関連拠点との連携を図る。
 ウ. 各拠点と知的財産部との協力連携
 知的財産部による知財管理、知財取得戦略の立案支援やシーズ・ニーズ情報収集を行う場での支援などを通じ、拠点におけるシーズ評価やライセンスアウトを支援する。
- ③ 外・内連携:**
 ア. PMDAとAMEDとの連携協定 (平成27年8月19日締結)
 イ. 製薬企業等と拠点との連携強化について
 ● 各拠点の企業窓口一覧及び研究シーズの周知、AMEDから業界等に対してその利活用を要請、さらに製薬企業等によるシーズ・ニーズ情報収集、個別相談の場のセッティングなどAMEDが積極的にマッチングを仲介
 ● 拠点の自立化を目的として、治験実施「拠点」としてのA R O機能を強化
 ● シーズを効果的にライセンスアウトし開発を促進するための様々な方策を検討。例えば、アライアンス経験者を中心に、企業から拠点への移籍を斡旋等

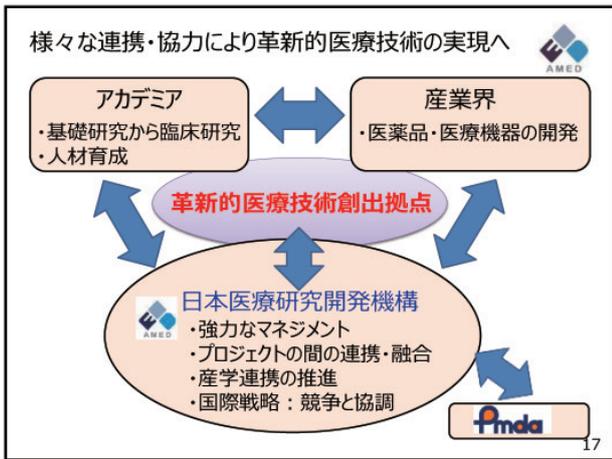
< 17 >

プロジェクト連携シンポジウム (縦横連携)

8つの連携プロジェクトと革新的医療技術創出拠点プロジェクト双方の研究者が成果を発表し、双方のPD、PS、POも交え意見交換するクロズドのシンポジウム

連携プロジェクト	幹事拠点	開催日
新興・再興感染症制御プロジェクト	九州大学	11月6日
難病克服プロジェクト	東北大学	11月10日
再生医療の実現化ハイウェイ構想	大阪大学	11月17日
ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト	国立がん研究センター・名古屋大学	11月26日
脳とこころの健康大田実現プロジェクト	東京大学	12月17日
オールジャパンでの医療機器開発	北海道大学・東北大学	1月28日
オールジャパンでの医薬品開発	岡山大学・慶応大学	2月1日
疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト	京都大学	2月9日

< 18 >



< 19 >

イノベーション創出のメカニズムとしてのAROの確立 — Disruptive Innovation を目指して—

福島 雅典

先端医療振興財団 臨床研究情報センター センター長兼研究事業統括
(革新的医療技術創出拠点プロジェクト サポート機関代表)



皆さん、こんにちは。また弥生のこの日にお目に掛かれて大変うれしく思います。本日、AMED 元年の成果報告会に、このような機会をお与えくださりまして、末松誠理事長をはじめ、臨床研究課の吉田易範部長、川口貴史課長、そして本成果報告会の実務を担当された下川亨明主幹、ならびに AMED 研究課の皆さんに心より御礼申し上げます。

副題としたこの Disruptive Innovation (破壊的イノベーション) という言葉は、多くの方はクリステンセンの経営学のテキスト¹⁾からご存じのことと思いますが、まさにこのプロジェクトの評価委員会の座長であられる北島政樹先生から中間評価において指示されたことであります。

いったいそんなものが本当にできるのかという疑念が、その時点ではあったかもしれません。破壊的イノベーションを起こすためには一体どうすればよいか、とまどいもありました。しかしながら、それはまさにわれわれにとって天啓だったのであります。まずこの記念的な講演をするに当たり、昨年 2015 年 12 月 17 日にお亡くなりになった、私の恩師である早石修先生に、この講演の内容をささげたいと思うのですが、それをお許してください。

早石修先生は卓越した科学者であり、比類なき教育者でありました。私は大学院 2 年間でそこで過ごしました。折にふれて科学者としての生き方をわかりやすい言葉で教えてくださいました。「君たちは柿の種をとるか、おむすびをとるか?」「君、真剣勝負だよ」そして実験がうまくいかない時など、「君ネ、運・鈍・根だよ」追悼文は日経バイオテクから依頼を受けて記したのですが、12 月 25 日にオンラインで掲載されておりますので、機会があったら

ご覧ください。(日経バイオテク ON LINE: 2015 年 12 月 25 日 <https://bio.nikkeibp.co.jp/atcl/news/15/092800001/122500001/>) これらの言葉は折々私の耳奥に響いているのであります。

さて、本日のメッセージです。今後 AMED が適切にデザインされた科研費の公募要領と申請書、様式、これはいわばプロジェクトの仕様書なのです。ですから、もうここで期待される成果は決まってしまう。因果俱時の理です。レギュラトリーサイエンスに即した厳密な審査ならびに厳格なプロジェクトマネジメントを適用し、さらに進化、発展させるならば、わが国は課題解決先進国、世界最強の医療イノベーション国家となるということは必定であります。その証拠を今から順にご覧いただけます。

本日の報告の内容ですが、5 つに分けました。I. まず何が達成されたかをご覧ください。そして II. ARO 構築の歴史と ARO のネットワーク、これが与えられた課題でした。歴史をたどるということは、人の足跡をたどるということにほかなりませんし、歴史から学ばぬ者には未来は開けないのであります。そして III. R&D のパイプラインと薬事承認の今後の見通し、さらに IV. 健康・医療イノベーション創出マネジメント、目標設定と PDCA のサイクルについて述べ、最後に V. 破壊的イノベーションの現実と題して、来るべき未来への展望を行ってみたいと思います。

I. 何が達成されたか

まず、何が達成されたか。2016 年 2 月 15 日現在、私どもの把握している状況ですが、表 1 は製造販売承認、認証の取得リストです。遠くからは見えないようなビジーなスライドになってしまいました。2007 年

に文部科学省による橋渡し研究支援推進プログラムが始まってから9年間で薬事承認・認証取得は22件に達しました。そしてご承知のように、2月10日、厚労省から発出された、先駆け審査指定制度の指定案件5件ですが、医療機器2件、再生医療等製品3件の合計5件は全てアカデミア発であります。企業からのものはございませんでした。画期的な医療機器、再生医療等製品として、アカデミアからは5つの案件が先駆け審査に指定されたのであります。

表中のチタンブリッジについては、熊本大学の讃岐徹治講師がAMEDの難病プロジェクトから支援を受けて治験を行っておりますが、既に症例エントリーは終了しました。株式会社ノーベルファーマが引き受け企業です。トレハロース以下4件は、全てこの革新的医療技術創出拠点プロジェクトの支援の開発シーズであります。トレハロースは橋渡し1期プロジェクトによる支援案件ですし、脊髄損傷に対する自家骨髄間葉系幹細胞は札幌医大の本望修教授、山下敏彦教授が治験を行っており、橋渡し研究1期、2期と続けて支援しているものです。株式会社ニプロがこれを引き受けられました。典型的な破壊的イノベーションとってよいと思います。

そして4番目のG47Δですが、脳腫瘍、悪性のグリオーマに対して治験が今進められております。東京大学医科学研究所の藤堂具紀教授のシーズで、橋渡し研究1期プログラムの先行事業であった、がんTR事業からの案件です。苦節10有余年、ようやく第一三共株式会社が引き受けられました。次の案件は、岡山大学の王英正教授の開発シーズですが、これは京都大学に我が国初のトランスレーショナルリサーチ(TR)センターができた2002年当時の支援案件でございます。

このように拠点はもちろんのこと拠点に限らず多くの大学に、重要な発見や発明があります。ですから当該大学法人はそれをよく把握して、価値を正しく評価、認識し、知財権の確保、管理を的確に責任持って行わないといけません。さらにその開発を支援し、推進できるようにしなければならない。また、日本の企業も、やはりサイエンスをもっと強化して、大学の研究者による発見、発明の意義を理解し、その将来性を見抜く力を備えていただかねばならない。そしてAMEDはそれを国として支援するということになります。

II. ARO 構築の歴史と ARO ネットワーク TR 推進からイノベーション創出へ

では、歴史を顧みたいと思います。今申し上げましたように、藤堂先生の案件は、文科省のがんTRにさかのぼります。2004年から2008年までこの事業は進められ、トータル10件の案件から、最終的に2件が治験に入りました。藤堂先生の案件はその2件とは別ですが、その後の橋渡し研究支援推進プログラムに引き継いで、現在治験が進行中。先駆け審査指定されライセンスアウトできましたし、実用化が間近ということになります。これも破壊的イノベーションの1つです。この点についてはもう一度のちに触れます。

がんTR事業の経験を経て、文科省は、じゃあこれで拠点を作りましょうと方針を固めました。

各拠点から10件ずつオリジナルシーズを提案していただいて、大学発シーズを治験にまで持っていきましようということになりました。橋渡し研究プログラムの始まりです。2007年にスタートしました。がんTR事業では、今申し上げましたように、5件のうち、三重大学・珠玖洋教授の案件と大阪大学微生物研究所・目加田英輔教授の案件が治験に入りました。実は藤堂先生のシーズ開発はこの時点では臨床研究で行っていましたが、現在は医師主導治験が進行中で先駆け審査の指定を受けたわけです。

がんTRから学んだことは、創業開発、医療機器の開発等に本格的に投資を行ったこと、進捗管理を厳格に実施するというです。ですから開発案件によっては、先生方に年に4回から5回ほど私どもTRIに来ていただいて、その報告を聞いて、なすべき実務、出願すべき特許などを討議・助言して、治験の方向に誘導していったわけです。

トランスレーショナルリサーチ(TR)が定義されて、その進め方が明らかになりました。その時点ではTRとは何かという議論さえありました。現在ではそういう議論はありません。さらに、このやり方でアカデミアにパイプラインをつくることができるということも分かりましたし、医師主導治験が十分可能なことも分かりました。それが全て、橋渡し研究のプログラムに盛り込まれたわけです。

ここで私どもが思い出さないといけないことがあります。それは2006年5月に開催された第55回の総合科学技術会議で三菱重工の元代表取締役・元日

本工業会の会長をされた柘植綾夫先生の指摘であります。ここに全てがある。知の創造のパイプラインのネットワークをつくりなさい。ネットワークを強化しないといけない。マネジメントを適用しないといけない。一貫した、一貫通貫で指揮する機能が必要。PD、POによる基礎から応用までの統合と指揮機能を強化するべきであると。統合経営戦略ということです。全て私どもはここから演繹、ブレイクダウンしてきたのです。この時点で文科省ライフサイエンス課長だったのが現在AMEDの執行取締役の菱山豊先生でした。

そして、橋渡し研究プログラムの生みの母、がんTR事業の最後に企画官だったのが池田千絵子先生でありまして、この時点でこの仕様書ができたのであります。

これは革命的な募集要項でした。各拠点は期間内に2件ずつ薬事法に基づいて治験を行いなさい。そのために必要なインフラ整備をしなさい。知財管理経営、データセンター、そして試験物の製造、人材育成、一切合切やりなさい。そのための資金を投入します。1拠点当たりだいたい2億から2億数千万で、7拠点がまず選ばれました。それは先ほど吉田部長がおっしゃったとおりです。ここに日本の科研費の運営上、初めてプロジェクトマネジメントPDCA(Plan-Do-Check-Action)が適用されたのでした。この経験がなければ恐らくAMEDは発足しても右往左往したと思います。

要するに目標管理と達成評価を厳格に行うということです。つまりTRの基盤形成、拠点を形成する、そしてそこでシーズを開発していただく。これは薬事法に基づいて2件はマストですと厳しく臨みました。それをもって動作確認ができる。さらにネットワークを形成しましょう。その方針は中間評価で、きちっと明確に指摘されました。初期目標の再確認。治験2件はマストとされました。もし無理ならもう降りなさいというようなものです。非常に厳格にこれが適用されたわけです。プロジェクトマネジメントを徹底して、ネットワークを形成し、相乗効果を生むようにする。そして、今でこそ運営自立ということをさらに厳しく言っているわけですが、この時点から運営は自立化してくださいと申し上げてきました。そうして国家全体のアカデミアの橋渡し像を明瞭にしていきたいと思いますという大計画です。

そこで、平成22年3月5日の全体会議で私は、アカデミアにR&Dのパイプラインを確立し、ポートフォリオができるようにして、さらにネットワークを確立して、知財権のライセンスアウトや最終的に商品化されたときにROIが算出できると申し上げました。スポンサー機能を付与し、データセンターを確立して、ARO(Academic Research Organization)として形成していくという概念はここで完成しました。さらに教育を確立しようということになります。だからこれは今もってずっと同じように営々と続けていかないといいません。

ふたを開けてみたら、8件が治験届を受理されました。

この方針でいけるということがほぼ分かりました。パイプラインもできました。このように臨床研究の段階、あるいは基礎研究の段階からすでに治験準備中、そして治験に入っていく流れができました。

ネットワークも全国の各ブロックでできました。この時点(1期)では残念ながら、名古屋大学が入っていませんでした。ちょうどフォッサマグナのようになっていたので、これではいかんということでプログラムディレクターの猿田享男先生の指揮の下、もっと拠点を増やそうということになりました。そうしてめでたく名古屋大学も2期にはジョインしたわけです。

この時点で、国としてアカデミアのR&Dパイプラインは出来上がりました。ですからこのパイプラインを俯瞰して、国民利益の最も大きな開発に戦略的に投資することが理論的に可能になったわけです。

その為にはどうすればいいか。単純です。予算投入は薬機法に基づいて厳格にGMP、GLP、そしてGCPで、法律に基づいて開発ができるようにすればいい。それをいち早く取り入れたのが平成24年度の厚労省難病克服事業でした。

希少難治性疾患に対する医薬品等医療機器の実用化に関する研究にそれを厳格に適用しました。これは今もそのとおりやっております。順調にR&Dパイプラインが流れています。ステップ1はGMPによる製造ができるようにする。そしてGLPのデータを取りなさい。ステップ2は治験です。必要な資金は出しましょう。必要なら追加もしましょう。ロボットスーツHAL[®]は難病克服事業で予算を付けてから3年半で承認を取りました。2016年3月現在、HAL[®]を含め3件が

承認取得されています。

加速ネットワークもこれと同じ方針で予算投入しました。そのときの板倉康洋課長と、彦惣俊吾専門官の英断によって、3件以上、医師主導治験に入ることが課せられたのでした。

それで達成目標として5つの評価項目を挙げました。国際競争に勝ち残るシーズ育成、パイプライン管理、自立化ネットワーク。それぞれをブレイクダウンして、各拠点に目標を設定していただいた、今回は各拠点に自立的に目標を設定していただきました。ここに治験届の数と薬事承認取得の数というのが中心的目标になったわけです。

ここでサポート活動を効果的に実施するには、これらの膨大なパイプラインを管理するためにITソリューションが要ります。R&Dパイプライン管理システムとして独自に開発して提供するようにしました。これで薬機法に基づいてどこまで開発が進んでいるかおのずから分かる。コンピュータで管理できる。さらに拠点には特許戦略を徹底的に教育するように、お願いしました。

抜本的な科学力強化が今後の課題です。パイプラインが滞らないように、根本的に基礎研究を強化しないといけない。その為には教育を強化しないといけない。シナジー効果を得ようノウハウを開発し、グローバルに日本がアジアチブを取れるようにしていきますと、こういうことです。

ネットワークマネジメントは1期のときにもうすでにスタートしておりました。各領域別に専門家連絡会を構成して、最終年度にはARO協議会の発足に繋がりました。2013年にARO協議会(ARO協議会URL: <http://www.aro.or.jp/>)が設立され、同年に12月には薬機法に基づく開発に予算を投入するように、それから知財管理を徹底するように提言しました。現厚労大臣の塩崎恭久先生が仲介の労をお取りくださいました。一番右端にあります。そして栄養偉官房長官に提案書を渡したわけです。

折しも、平成25年6月14日に日本再興戦略-Japan is Back-がまとめられました。国民の健康寿命の延伸という大目標が掲げられたのであります。それをイノベーション創出によって実現する。ここにAROを整備するという方針が明記されたわけであり

そして、AMEDの創設ということになり、ここで一貫通貫、最初の文章にはそう書いてありますが、これは麻雀用語だということで、その後一貫管理というふうに変えられました。こうして法律に基づいてAMEDが発足したわけです。

ようやく、AROができました。そしてAMEDができました。すでにPMDAは近藤達也理事長の指揮の下に薬事戦略相談を開設して、アメリカとほぼハーモナイズする形になりました。非常に早い時期からPMDAの指導助言を受けて、研究者が迷い道に入ることなく開発を進められるようになったのです。ここに我が国は強力な健康・医療イノベーション創出の三位一体の仕組みができて、企業に受け渡すことができるようになった。患者さんのドライブによってこの歯車がどんどん回り、これからは破壊的イノベーションをグローバルに展開するという事になったのであります。

III. R&Dパイプラインと薬事承認申請見通し

それでは、今の段階でどのぐらいのパイプラインになっているか。それは、ほぼ目もくらむばかりで、トータル、全登録シーズ、これは増えたり減ったりしますから変わるのですが、大ざっぱに言って800を超えていると言っていいと思います。Aは基礎研究から前臨床POCをとる研究ないし規格を決め製造を確保するスタディーに入る。Bは前臨床。安全性試験、Cは治験です。A、B、C各15シーズ以上をグレイで網掛けしてあります。これは企業と比較すると分かると思いますが、グローバルなビッグファーマのパイプラインにほぼ匹敵している。各拠点がです。

再生医療案件について治験トラックで見ると、細胞もありますし、それから成長因子等もありますが、66件です。IND、つまり治験届を出しているのは15件で、NDAが1件。これは今後さらに増える。この1件は阪大の澤芳樹教授の開発した筋芽細胞シートです。

こういうことから、先ほど吉田部長も示されましたが、2015年は現在把握している限り、すでに22件が治験に到達しており、今から駆け込みで、3月いっぱいに入るのもかなりあると思われます。因みに2014年度の実績は41件でした。

かくして今では治験は当たり前ということになり、では承認はどうかということになる。2020年までにこのような形で、承認申請案件はトータル78件ぐらい

に達する見込みである。そこまでいったら大変なことだと思いますが、半分でも仰天する数だと思います。どの企業も成し得ない実績です。いずれにしても、ここ数年で承認・認証は累計 50 を超えるだろうと思います。最終的に、プログラム発足 2007 年から 12 ～ 13 年の間にそれだけの数がアカデミアから承認・認証をとるであろうということです。

ここであえて、三種の神器と申し上げたい。医師主導治験と、それから薬事戦略相談、先駆け審査指定制度。これが医療イノベーションの日本における三種の神器であります。

IV. 健康・医療イノベーション創出マネジメント 目標設定と PDCA

この意味をよくよく考える必要がある。ならば、そのマネジメントは具体的にどうするかということになります。すでに 1 期の成果を踏まえて、私どもは健康・医療イノベーション・マネジメント教本を AMED の発足に間に合うよう 2014 年に出版しました²⁾。この教本の中の冒頭に、私は初めの言葉として、どんな良いシーズであろうが荒地では育たない。今まで荒地地だったから駄目で、雑草を取って畑を耕し、水をやり、ようやく種をまいて育てることができる。これは当たり前のことで、だから、ここをちょっと飛ばしてありますが、私どものやっていることはお百姓さんのやることとまったく同じアナロジーで捉えることができますと記したのです。だから、種を蒔いて、天塩にかけて育むこと桃栗三年柿八年。決して難しいことをやってきたわけではありません。

レギュラトリーサイエンスの要点は 3 つです。1 つは特許法、知財権、実施権。特許を取るというのは単純に手続ではない。これはサイエンスそのものです。だからサイエンスを強化しないと絶対駄目です。今後は、サイエンスと教育にぐっとシフトさせるということになります。

2 つ目は製造です。これが大変なハードルです。そもそも製剤、医療機器の規格が決まらなると製造できない。そこでつまぎます。これも薬事法のマター、GMP と QMS を確保して GLP、次に GCP ということになる。だからドキュメンテーションということとクオリティーコントロールを事業として実施することが鍵になります。これを大学でもやっていただく。どんな

良いシーズでも荒地では育たないという理に過ぎない。強力なマネジメントが必要です。

次に成功の鍵について 2 つ言及します。その細かいサイエンスには立ち入りませんが、規格と製造が特に重要。ここが鍵。これさえクリアすればどうってことはありません。GLP データをとって速やかに臨床に入ることができる。もう一つが臨床、つまり診断学的な、治療学的なポジショニング。これは医師の得意とするところなんですね。重要性に鑑み、改めて強調したい。まず製造と規格をクリアする、実際にはこの段階が一番大変なのです。規格と製造については、先ほどの難病の場合のステップ 1 と橋渡しのパッケージ B；診断学的、治療学的なポジショニングについてはステップ 2 同様にパッケージ C です。だから PD、PS、PO はここを見極めることが要です。よそ道にそれちゃ駄目。

そして最も重要なことは、薬機法に基づいて開発すれば企業が引き継ぐことができるということなのです。先ほどの破壊的イノベーションそのものである藤堂先生の案件も、第一三共が引き受けてくれました。医師主導治験で進めること。これがソリューションなのです。これが決め手。そして次はマーケティング、グローバル展開もアカデミアにお任せなさいというのが私の結論です。

全部まとめると、健康・医療イノベーション創出のプロジェクトは実は大学の改造プログラムなのです。特許なくしてイノベーションなし。薬機法に基づかずして承認なし。マネジメントなくして開発なし。経済的自立なくして発展なし。グローバル化なくして将来なし。企業と同じことです。

JAPAN is BACK に戻りますと、PDCA が事細かく指示してある。ちゃんと一貫してやるようにしなさいよ、ということです。だから PD、PO、PS の責任は PDCA をきちっと実施すること。そこで PD、PO、PS は経営学をきちっと学んで、どのように実践するか、よくよく考案しなければならない。そしてツール、ノウハウを開発していかないといけない。

これは AMED と協働して行う。ですからマネジメントとして PDCA をどこに適用するかというただ単に開発研究過程だけではありません。公募要領さえも PDCA の対象であるということです。そして最終的に、PD、PS、PO、さらに AMED の各課の行ったマネ

ジメントについても評価委員会が厳格にチェックして、最終的には監査を行う。それで次にどうするかが問われる。全てのステップについて、PDCAは適用されないといけない。

従来研究管理については場当たりのでした。今までうまくいかなかったのは優秀な研究者に金をどんとやればいんだなんてアバウトな、いいかげんなことをやったりしていた。お粗末!場当たりのです。では、どうすればよいかというと、行われている研究全て棚卸しをした上で、1つずつ評価して、漏れなく、取りこぼしのないようにわれわれは研究をエンカレッジする必要があります。だからPD、PS、POは審査者ではありません。エンカレッジするサポーターです。そういう心得、姿勢が大事なのです。そして最終的には統合して戦略的マネジメントに進化させる。これは柘植綾夫先生が2006年の時点で指摘したことそのままです。何も難しいことはない。これはIBMのプロジェクトマネジメントのテキストから取って加筆しました。

あとは、大学で責任をもって一元管理、一貫管理をしていただく。大学は法人として全研究を棚卸しして、臨床試験はネットワークを形成して、1年以内に登録は終了しなさいということです。例えば既にレジストリーがあれば、1年以内に症例登録できる数はすぐ算出できる。ならば半年でできるかという目算さえ立てられる。だったらどの企業も「先生、お願いしますわ」ということになるのです。そういう理です。

全国の各大学、研究機関で研究が一元・一貫管理されていけば、その中からいいものを吸い上げて国家レベルで一元管理できる。先ほど吉田部長が紹介された統合戦略会議、プロジェクト連携シンポジウムで、横串を刺して全部が統合的に議論されて、サイエンスのさらなるフロンティアにわれわれは赴くことができるのであります。

V. Disruptive Innovation の現実—来るべき未来への展望

最後に、来たるべき世界、新しい世界をちょっと展望してみたい。破壊的イノベーションの現実と言ってもいい。明日21の課題が発表されますが、本庶佑先生ならびに、山海嘉之先生と中島孝先生の案件は破壊的イノベーションの典型ですから、レクチャーとして手本を示していただく。続いて、21課題が拠点か

ら発表されますが、私の見るところ、その半分以上、12、13課題が破壊的イノベーションと考えられます。よくよくその点を見ていただきたい。

今、われわれは革命の真ただ中に生きています。第4次産業革命。しかし人類がこれまでに過去に経験した革命をはるかにしのぐものと考えていい。シンギュラリティ³⁾という言葉があります。特異点です。いつ、これが訪れるかです。

早ければ10年ぐらいの間に訪れると私は予測しております。がんに関しては、がんをたたくのではなく、生体のほうをリセットする、治癒を目指す治療法の開発の時代に入っています⁴⁾。抗がん剤を開発するという概念自体が古い。ですから、本庶先生からもお話があると思いますが、チェックポイントインヒビターの次の世代の薬、それが藤堂先生のG47Δや、大阪大学の金田安史教授のHVJ-Eです。明日発表があります。

さらに、再生医療ですが、自然治癒力の本体を利用する新しい医療が開かれました。さすがにPMDAだと申し上げたい。先ほど申し上げたように札幌医大の本望先生の、自己由来骨髄間葉系幹細胞、そして岡山大学の王先生の、自己心筋由来幹細胞が先駆け審査指定されました。これらのサイエンスをもっと深めれば、これまでと違うまったく新しい疾病概念が構成される。再生、修復のホメオスタシス障害として今の難病や、多くの疾患を見直すことができる。

文科省橋渡し研究事業の中からいち早く澤先生の案件が承認されました。次に先駆け審査指定に2つが入りました。幹細胞療法が難治性とされる多くの疾患に適用される新しい時代が来た⁵⁾。創業概念ががらりと変わります。今までの創業概念は、限られたものになっていくでしょう。

サイバニクスの革命。これが筑波大学の山海嘉之先生らが引き起こした、サイバニクス・ニューロ・リハビリテーション、ロボットスーツHAL[®]療法の革命です。ニューロロジーが一変します。幹細胞療法と、このサイバニクス理論によるインタラクティブ・バイオ・フィードバックの概念ですが、ロボットスーツHAL[®]はアカデミア発シーズ、医師主導治験のみで承認されました。

ここで誤解を解いておきたい。医師主導治験だけでは駄目で、企業治験が必要になるという人がいますが、それはうそです。医師主導治験だけでほとんどの

案件が承認されているのです。澤先生の場合はテルモ社が企業治験を行いました。澤先生の高度な臨床的バックアップの下に治験が行われて承認になったわけです。

最後に、これでどういうことになるかという、私の想像するに、政府の、JAPAN is BACK で目指した健康寿命の延伸について、われわれアカデミアはすでに回答を出すことがほぼできている。脊損による車椅子生活、寝たきり生活は限りなくゼロにすることができる。明日、山下教授から発表があると思います。それから、脳梗塞による寝たきりも、要介護の状態も限りなくゼロにすることができます。これは政府が決断して、適切な政策と投資をするならば可能だと私は訴えたい。バージャー病、ASO による下肢切断はもうなくなります。Much More です。われわれ、現在百歳現役 Healthy Active Happy 社会に向けて歩みを始めたのです。百歳になっても死ねないのです。一人一人がそのことを意識しなければならない。死ぬ覚悟をすることはさほど難しくなく、武士道を見ればわかる。生きる覚悟ほど大変なことはないんですよ。だから100歳の時代をどういうふう生きるかをわれわれは考えるところに今、入っている。シンギュラリティの一面はそういうことです。

いよいよ次は、グローバル展開です。Now, we are ready to disseminate the innovations over the world. 先ほど吉田部長より紹介があったグローバル事業の中で、われわれはヨーロッパ、そしてアジア、アメリカ、ロシアと、可能などころとはほぼ拠点連携することができました。

今後は、アカデミア発シーズは日米欧亜、同時承認を目指すのです。

最後に謝辞として慎んで申し上げます。これまでこの事業において各拠点の先生方には大変な努力を強いてきました。拠点の先生方はそれによく応えて、見事な達成をされました。深甚なる敬意と称賛を送りたいと思います。

そして、何よりもずっとこの事業を支えてくださいました、がんTRから橋渡し1期、そして第2期、そして革新的医療技術創出拠点プロジェクトに引き継ぐまで、文科省の歴代課長、戦略官、厚労省の歴代課長、治験推進室長ならびに担当の先生方に厚く御礼を申し上げます。

また、何よりもPDであられる猿田先生と、他のPOの先生方とずっとやってきました。そしてサポート機関の皆さんにもずいぶん大変な努力を強いたのであります。猿田先生、古賀先生、景山先生、稲垣先生、そして楠岡先生、岩崎先生、本当にありがとうございます。また、今後ともよろしく願いいたします。最後に、評価委員の先生方、とりわけ北島政樹先生にはその都度実に適切なコメントと指示を与えていただきました。この指示と励ましがなかったらここまで来られなかったと思います。

最後のスライドです。光陰矢のごとし、これはすでに4年前、2012年度の成果報告会で使ったスライドですが。University hospital alliance for life-science innovation and global network as the number one of the world. これを目指します。詩経に倣わして締めくくりました。桃花灼灼、成果累累。あすは桃の節句です。ぜひ、あした、この成果をとことん見ていただいて、活発なディスカッションをお願いします。どうも、ご清聴ありがとうございました。

<文献>

- 1) クレイトン・クリステンセン著、玉田俊平太監修、伊豆原弓訳『イノベーションのジレンマ—技術革新が巨大企業を滅ぼすとき』翔泳社、ISBN 4-7981-0023-4 (増補改訂版 2001年)
- 2) 健康・医療イノベーション・マネジメント教本 第1章 医療イノベーション・マネジメント総論 福島 雅典 臨床評価 42巻2号 2014年
- 3) Raymond Kurzweil.(2005). The Singularity Is Near: When Humans Transcend Biology 井上 健 監訳『ポスト・ヒューマン誕生 コンピューターが人類の知性を超えるとき』(NHK出版、2007)
- 4) 遺伝子医学 MOOK31号・特集「がん免疫療法—What's now and what's next?—」イノベーション創出拠点形成プロジェクトの歴史と成果そして展望—治癒的治療法の開発に向けて—小島 伸介、西村秀雄、山中敦夫、福島雅典 (in press)
- 5) Bio Clinica 2016年9月号(予定) 特集名「成体幹細胞」(仮題) 企画：福島雅典 (in press)

**TRI 革新的医療技術創出事業の歴史と展望
イノベーション創出のメカニズム
としてのAROの確立
—Disruptive Innovationを目指して**



*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.*

サポーター機関代表
福島 雅典
京都大学名誉教授
(公財) 先端医療振興財団 臨床研究情報センター
センター長 兼 研究事業統括

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 1

< 1 >

TRI



1920-2015
Prof. Osamu Hayaishi

一粒の麦もし地に落ちて死なずば、...

君たちは、柿の種をとるかおむすびをとるか

君、真剣勝負だよ

君ね、運・純・根だよ

2015年12月25日
日経バイオテックONLINE掲載
追悼文より

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 2

< 2 >

TRI 本日のメッセージ

今後、日本医療研究開発機構が、適切にデザインされた
科学研究費公募要項と申請書(様式)、そして
レギュラトリーサイエンスに則した厳密な審査、並びに
厳格なプロジェクトマネジメントを適用し、更に進化させて
いけば、わが国は課題解決先進国、世界最強の
医療イノベーション創出国となるであろう。

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 3

< 3 >

**TRI 医療イノベーション創出国家事業
革新的医療技術創出事業(2007年～)の歴史と展望
本日の論点**

I.何が達成されたか
II.ARO構築の歴史とAROネットワーク
III.R&Dパイプラインと薬事承認申請見直し
IV.健康・医療イノベーション創出マネジメント
目標設定とPDCA
V.Disruptive Innovationの現実
—来るべき未来への展望

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 4

< 4 >

TRI 製造販売承認・認証取得リスト(H19年8月～H27年2月15日)

拠点名	名称	新規・改良	承認・認証	承認・認証日
1 北海道(岩谷ホールディングス)	内視鏡手術ナビゲーター	改良	承認	平成24年3月5日
2 北海道	金マーカー挿入キット	改良	承認	平成24年4月26日
3 北海道	X線治療装置用動体治療装置	改良	承認	平成24年3月22日
4 北海道	動体治療用線治療装置	改良	承認	平成24年3月14日
5 北海道	コーンビームCT画像機能	改良	承認	平成24年3月14日
6 北海道	ドッビー	改良	承認	平成24年3月14日
7 北海道	短寿命治療用器具	改良	承認	平成24年3月14日
8 東北大学	歯科切削加工用レジンディスク	改良	承認	平成24年3月14日
9 東北大学	オプティク	改良	承認	平成24年3月14日
10 東京大学	小児用補助人工心臓	改良	承認	平成24年3月14日
11 国立がん研究センター	LASERO	改良	承認	平成24年4月26日
12 名古屋大学	NUUデバイス	改良	承認	平成27年3月17日
13 名古屋大学	手術ロボット支援システム	改良	承認	平成27年6月19日
14 京都大学	レブテン	新規	承認	平成25年3月25日
15 京都大学	レザフィン	改良	承認	平成27年5月26日
16 京都大学	PD レーザ	改良	承認	平成27年5月26日
17 京都大学	食道癌PDT専用プローブ	改良	承認	平成27年5月26日
18 京都大学	輪郭支持型ハードコンタクトレンズCOS-100	新規	承認	平成28年2月15日
19 大阪大学	上肢カッピングガイド	改良	承認	平成25年6月21日
20 大阪大学	上肢カスタムメイドプレート	改良	承認	平成26年2月28日
21 大阪大学	筋骨解離シート	新規	承認	平成27年9月18日
22 国立循環器病センター	術野カメラ	改良	承認	平成25年12月18日

2016.2.15現在 22件

2016年2月15日現在 5

< 5 >

**TRI 2016年2月10日発行
『先駆け審査指定制度』
に関する厚生労働省
プレスリリース**



「先駆け審査指定制度*」とは、平成26年6月に厚生労働省が取りまとめた「先駆けパッケージ戦略」の重点施策や、「日本再興戦略」改訂2014を踏まえて導入したものであり、この制度は、対象疾患の重篤性など、一定の要件を満たす**画期的な医療機器、再生医療等製品**について、開発段階から対象品目に指定し、承認に関する相談・審査で優先的な取扱いをすることで、**承認審査の期間を短縮**することを目的としたものです。

通常の新医療機器の場合、12か月を目標に審査を行っているところ、この制度を活用することで、審査期間の目標をこれまでの**半分の6か月**に短縮することが可能になります。

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 6

< 6 >

TRi 【先駆け審査】 医療機器・再生医療等製品の指定 5品目
すべてアカデミア発

品目名	対象疾患	発明者	事業名	引受企業
1 子タンブリッジ (早幼赤芽形成病2型)	内転型 聴覚性発声障害	京都大学名誉教授 一色信彦教授	難病プロジェクト	ノーベルファーマ(株)
2 癒着防止 吸収性バリア	トレハロース注入による臓器や腹膜の術後癒着の低減	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 鄭雄一教授	橋渡し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)	脊髄損傷	札幌医科大学・医学部附属フロンティア医学研究所・神経再生医学部門 本望 修教授	橋渡しⅠ期～Ⅱ期プロジェクト	ニプロ(株)
4 G47a (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 具紀教授	がんTR～橋渡し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～橋渡しⅡ期プロジェクト	(株)日本再生医療

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 2016年2月10日現在 7

< 7 >

TRi What can we learn from the facts:
2014年7月3日

1. 拠点に限らず多くの大学には重要な発見・発明がある。
2. 当該大学法人はそれを把握して、その価値を正しく評価し、知財権の確保と管理を的確に責任をもって行うようにする。
3. 大学法人は重要な発見・発明を同定し、その開発を責任をもって支援し推進できるようにする。
→ 大学にある発見・発明を新たな治療戦略として、新しい vision を想像・創造して、開発を進める。
4. 日本の企業は、大学研究者による発見・発明の意義、その発展性を正しく評価して、見抜く能力を備えるようにする。
5. 3.と同じく、国としてのそれを行えるようにする。

2016/3/2 ⇒日本医療研究開発機構(AMED)の責務 8

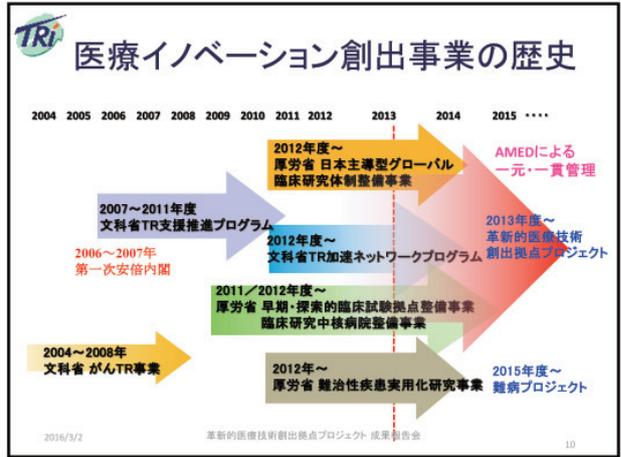
< 8 >

TRi 医療イノベーション創出国家事業
革新的医療技術創出事業(2007年～)の歴史と展望
本日の論点

- I. 何が達成されたか
- II. ARO構築の歴史とAROネットワーク
TR推進からイノベーション創出へ
- III. R&Dパイプラインと事業承認申請見直し
- IV. 健康・医療イノベーション創出マネジメント
目標設定とPDCA
- V. Disruptive Innovationの現実
一来るべき未来への展望

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 9

< 9 >



< 10 >

TRi がんTR事業 継続した課題の成果
(2009年1月)

主任研究者名	シーズ	成果	TR 達成度	臨床試験結果の評価
中山 俊憲 (千葉大学)	NKT細胞免疫療法*	臨床試験は第Ⅲ相試験まで終了し期待された臨床効果が実証された	8	完了 先進医療
田原 英果 (東京大学)	新規癌抗原 エドープ・ヘアトワタン療法*	PhaseⅠとして安全性を確認できプロトコルに定める目的は達成	9	完了 先進医療
藤堂 具紀 (東京大学)	遺伝子組換え単独ヘルペスウイルスを用いたウイルス療法*	マスターセルバンクや臨床ロットの作製等ウイルス療法に不可欠なステップの確立	3	臨床試験開始間近
★ 珠玖 洋 (三重大学)	多価性癌ワクチン CHP-NY-ESO-1 ワクチン療法*	治療のための臨床ロットの作成や非臨床試験の実施	3	治療開始予定
渡 長博 (京都大学)	結核菌抗原顆粒体を利用したγδ型T細胞免疫療法*	臨床試験結果は予想された臨床効果が実証された	8	完了 高度医療
★ 目加田 英輔 (大阪大学)	CRM197(弱毒ソフリン7毒素)HB-EGF分子標的療法	治療実施中(本事業で唯一達成)	4	治療実施中

★ 治療開始シーズ

2009/3/6開催 文科省がんTR事業 第4回市民公開講座 発表資料より

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 11

< 11 >

TRi 文科省 がんTR事業(2004～2008年)の意義

アカデミアにおける創薬臨床開発への本格的投資をしたこと

- 進捗管理を実施
- 法律・制度にのっとり事業として遂行
- Exitを設定し、投資目的を明確化

アカデミアにおけるトランスレーショナル・リサーチを明確に定義し、その進め方を明らかにしたこと

- First-in-Man
- Proof-of-Concept

アカデミアにおけるR&D振興に必要な要件を明らかにし、医師主導治療が可能なることを実証したこと

- 知財戦略策定
- 知財管理経営
- 試験物製造管理
- 臨床試験企画管理

橋渡し研究支援推進プログラム 公募要領に反映!

2016/3/2 文科省がんTR事業 第5回 成果報告会 発表資料より 12

< 12 >

TRi **イノベーションを生むために**
 第55回総会科学技術会議 (2006.5.23) 議事録から
 柘植 綾夫議員の指摘 (抄録)

「大学と研究型の独立法人を中核とします基礎研究活動と応用研究及び産業側の製品開発研究とを縦と横に結合するいわゆる知の創造のパイプラインのネットワーク、こういう**ネットワークマネジメント**を強化すること」

「研究企画時の事前チェックあるいは事後評価がまだまだ弱い」

「価値の創造活動の受け渡し機能を強化する施策を」

「府省連携の研究開発活動を分野ごとに一貫通貫で指揮する機能の強化が必要」

「プログラムディレクターやオフィサーの基礎から応用までの統合と指揮機能の強化をすべき」

2012/3/2開催
 平成23年度成果報告会
 発表資料より

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 13

< 13 >

TRi **文科省橋渡し研究支援推進プログラム**
 (平成19年3月) **募集要項**

平成19年度
 「橋渡し研究支援推進プログラム」の
 実施機関等の募集について

平成19年 3月
 文部科学省 研究振興局 ライフサイエンス課

1. 目的

- 橋渡し研究支援機関の重点的整備
- サポート体制の整備

2. 事業概要と審査のポイント

- 事業実施期間の5年間に、1機関あたり有望な基礎研究の成果が **2件ずつ、審査法に基づき治験へ移行**すること。
- 橋渡し研究支援機関の機能強化 (知財管理経営、試験物製造、データセンター)
- 橋渡し研究支援を行なうための人材の確保・登用・育成
- 橋渡し研究支援機関の活動・連携の促進(サポート機関)

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 14

< 14 >

TRi **プロジェクトマネジメント(PDCA)の適用**
目標管理と達成評価

- TR基盤
 - 基盤整備進捗会議(各拠点年2回)
 - TR基盤整備度評価スケール ⇒ **整備促進**
- シーズ
 - シーズデータシート/ロードマップ
 - 知財権の詳細情報管理表進捗会議(年2回) ⇒ **開発促進**
 - R&D ⇒ **動作確認!**
 - 権利関係等詳細調査表
- 拠点間の情報交換 ⇒ **ネットワーク形成**
 - 拡大運営委員会(年2回) - 各種専門家連絡会(年2回)
 - 情報発信(<http://www.tr.mext.go.jp/>) - 教育・研修(年1回)

2012/3/2開催
 平成23年度成果報告会
 発表資料より

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 15

< 15 >

TRi **文部科学省 橋渡し研究支援推進プログラム**
中間評価報告書 (H21.7.)

プログラム全体について

- ① 所期目標の再確認: **治験2件移行**
- ② **プロジェクトマネジメントの徹底**
- ③ 拠点の個性化と拠点間の**ネットワーク** ⇒ **国家全体のアカデミア橋渡し像**
 拠点内の連携を強化し**相乗効果**を生む方策
- ④ 拠点のオープンアクセス化
- ⑤ 機能の継続・発展と自立化
 確保・育成した優秀な、橋渡し研究を支援する人材の**常勤定員化** ⇒ **運営自立化**

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 16

< 16 >

TRi **プログラム終了時に実現する世界-I**
 平成22年3月5日 第6回拡大運営委員会にて提示

- ☆各拠点におけるR&D**パイプライン**の確立
 - ・拠点別
 - ・対象疾患別
 - ・医療技術別
- ☆日本全体の開発**ポートフォリオ**の確立
 ex.再生医療
- ☆大学病院 先端医療・臨床試験**ネットワーク**の確立

2011/5/19開催
 文科省橋渡し研究支援推進プログラム
 事後評価ヒアリング発表資料より

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 17

< 17 >

TRi **プログラム終了時に実現する世界-II**

- ☆知財(特許権)ライセンスアウトの常態化
 - ・ロイヤリティによる収入 ⇒ **ROI算出可能**
 - ・安定的専門職員雇用創出
- ☆TRセンター(**スポンサー機能・データセンター**)確立
 - ・開発相談窓口・開発支援組織体制の完成、経営自立
- ☆学部生・院生への**教育**の確立
 - ・知財管理経営、研究戦略 = 知財化戦略
 - ・細胞療法、細胞製剤
 - ・臨床研究、臨床試験方法論
 - ・創薬、新規医療技術開発、TR方法論
 連絡会
 成果として出版頒布

2011/5/19開催
 文科省橋渡し研究支援推進プログラム
 事後評価ヒアリング発表資料より

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 18

< 18 >

プログラム登録シーズの開発実績

(H19年6月～H23年4月)

治験層受理 (下線は医師主導治験)		ライセンスアウト		先進医療承認 (第2、3項)	
人工関節	北海道	放射線治療金マーカー	北海道	脾臓移植	東北・京都
Nアセチルノイラミン酸	東北	放射線治療動態追跡装置	北海道	bFGF+GHG	京都
トレハロース	東京	GVHD体外診断薬	北海道	レプチン	京都
腫瘍治療薬	東京	CD26抗体	東京	γδT細胞	京都
人工真皮+βFGF	京都	トレハロース	東京	エポエチンβ	大阪
レプチン	京都	アドリアマイシンミセル	東京		
WT1ペプチドワクチン	大阪	ECGベクトル表示変換法	東京		
細胞分離装置	財団	チタン運動器デバイス	京都		
		人工真皮+βFGF	京都		
		HVJ-E	大阪		

市販化	
ベクトル心電図	東京

2011/5/19開催
文科省橋渡し研究支援推進プログラム
事後評価ヒアリング発表資料より

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 19

< 19 >

拠点別パイプライン

2011/5/19開催
文科省橋渡し研究支援推進プログラム
事後評価ヒアリング発表資料より

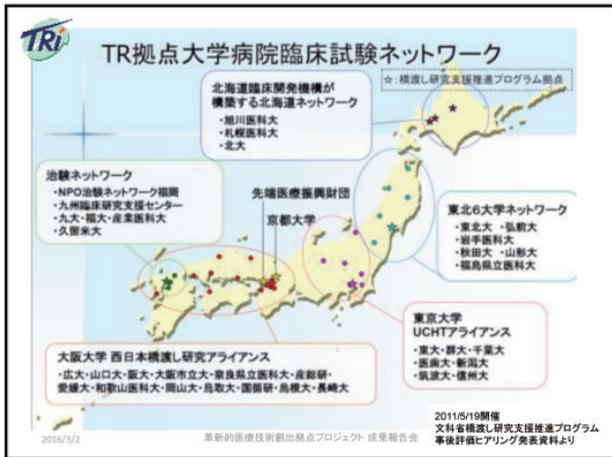
※先進医療、高度医療、治験を出口とする支援シーズ

疾患分類	臨床研究段階	申請準備中/ 治験層準備中	承認-実施中/ 治験者登録-承認申請(準備)中
オール北海道	☆☆☆	★	**
東北大学	○ ○ ☆	☆	***
東京大学	○ ○ ☆☆☆	☆☆☆	***
京都大学	○ ☆☆☆	●	*
大阪大学	○○○ ○○ ☆☆☆	◆◆◆	***
先端医療振興財団	○○○ ☆	◆	*
九州大学	○○○ ○☆☆	☆☆☆	***

○ 医師主導治験シーズ ※がんTRからの継続シーズ

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 20

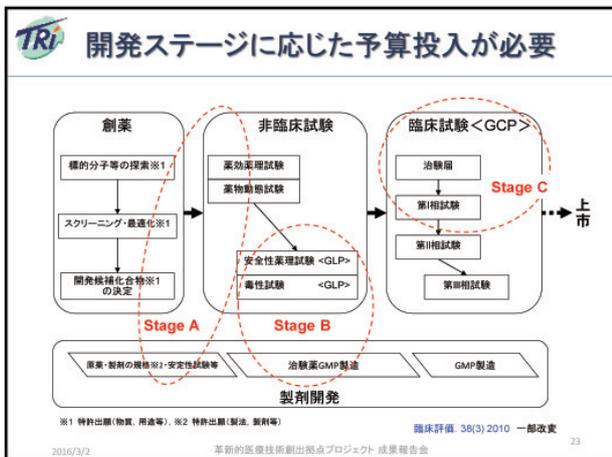
< 20 >



< 21 >

- ### 文科省橋渡し研究支援推進プログラム (H19～H23)によって
- TRの拠点形成がほぼ完了し、世界のルールに沿って本格的な開発が可能になった。
 - わが国アカデミアに切れ目のない新規医薬品・医療機器開発のパイプラインが完成した。
 - 国としてアカデミアのR&Dパイプラインを俯瞰して、最も国民利益の大きな開発に、戦略的に投資することが可能となった。
- 2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 22

< 22 >



< 23 >

平成24年度 厚生労働科学研究費補助金公募要項

2016年2月現在
HALを含め
承認取得3件

<公募研究課題>
(ア)重点研究分野

希少難治性疾患(明らかな外因性疾患、急性疾患等は除く)に対する新たな医薬品等医療技術の実用化に関する研究

…中略…本分野の研究対象は、開発候補物の非臨床試験、医師主導治験、及びそれらに伴う製剤または製品開発を対象とする。…中略…臨床開発の段階に応じて、以下のステップごとに公募を行う。

①ステップ1..医師主導治験への移行を目的とした非臨床試験(GLP)(安全性薬理試験、毒性試験、薬物動態試験等)、製剤または製品の確保(治験薬のGMP製造、製品のGMS製造等)、治験プロトコルの作成、治験相談の実施(公募課題番号24133401)

②ステップ2..医師主導治験の実施(治験層、第I相試験、第II相試験、POC(proof of concept)の取得、GMP/QMS製造等)(公募課題番号24133501)

いずれについても、研究期間内に現在のステップを完了すること、かつ次のステップを開始することが求められる。

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 24

< 24 >

**文科省 橋渡し研究
加速ネットワークプログラム募集要領**
(平成24年1月)

IV プログラムの概要
1 事業内容

本プログラムでは、拠点のシーズ育成能力を強化するとともに、拠点の自己収入の確保を促進し、恒久的な橋渡し支援拠点の確立を目的としています。

(1)「拠点」
拠点は、**自立化**に向けて・・・整備を進めるとともに、シーズ育成能力を強化するため、5年間で**1拠点あたり新規シーズ3件以上の医師主導治験の開始**を目指して(※)・・・中略・・・日本発のシーズを**国際展開**させるために、**国際的に通用する基準**で支援し、・・・中略・・・**ネットワーク**を構築することで実用化に向けさらなる加速を図ります。

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 25

< 25 >

目標管理と達成評価

目標設定	実施事項	評価尺度
I. 国際競争	知財・研究戦略の強化	関係特許出願数
	支援水準の国際化	完了したGxP業務の数
	国際共同試験の推進	国際臨床試験立上げ数
II. シーズ育成	医師主導治験の促進	治験届け提出シーズの数
	薬事承認の推進	薬事承認取得シーズの数
	FIH試験の促進	FIH試験(企業治験含む)開始シーズの数
III. バイプライン管理	保険医療化の推進	健康保険組み入れシーズの数
	シーズ探索・評価機能の強化	パッケージへの新規組み入れシーズ数
	シーズ導出機能の強化	LO・特許譲渡契約シーズの数
IV. 自立化	開発のステータスアップ	ステージアップしたシーズの数
	経済的な自立	拠点維持費に対する収入の割合
V. ネットワーク化	スタッフの定員化	コアスタッフの定員化割合
	技術移転・共同研究の促進	拠点間の技術移転・共同研究契約数
	リソースの相互利用	他拠点からの受託業務契約数
	疾患レジストリの構築	レジストリ研究の開始数

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 26

< 26 >

**拠点サポート活動
目標管理と達成評価**

1. シーズ開発機能の強化 ⇒ **スポンサー機能強化**
 - マネジメントツールの開発
 - R&Dパイプライン管理システム
 - 拠点調査・フォローアップ調査 ⇒ **自立化**

2. 知財戦略策定支援 ⇒ **科学力強化**
 - 特許/競合技術調査、特許戦略教育

3. ネットワーク形成の促進 ⇒ **シナジー効果**
 - 合同会議(2回/年)
 - ネットワーク構築事業支援
 - 地域連携の促進

4. 情報発信/提供 ⇒ **グローバル化**
 - 成果報告会(1回/年)
 - 海外TRセンター調査、海外TRセンターワークショップ
 - 橋渡し研究加速ネットワークプログラムHP (<http://www.tr.mext.go.jp/>)

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 27

< 27 >

**ネットワークマネジメントの開始
専門家連絡会**
(各毎年2回)

名称	予定成果物
知財	ライセンスアウト事例集
CPC	CPC教本
生物統計・DM	DM業務テンプレート
薬事	薬事教育テキスト(済)
TRセンター運営戦略	自立化障害・解決事例集

(PM、教育、CRC連絡会を準備中)

⇒ TR基盤整備とシーズ開発の効率化
 拠点間のネットワーク形成 ⇒ **ARO協会の設立へ**

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 28
 2015/5/19開催
 橋渡し1期プログラム
 事後評価資料より

< 28 >

ARO協議会 2013年2月創設

ARO協議会より2013年12月
菅官房長官に提言を提出しました。

一般社団法人
ARO協議会概要

ARO Council
URL: <http://www.aro.or.jp/>

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 29

< 29 >

**日本再興戦略
-JAPAN is BACK-
平成25年6月14日**

目次
第I. 総論
1. 成長戦略の基本的考え方.....1
(中略)
第II. 3つのアクションプラン
一. 日本産業再興プラン.....23
(中略)
二. 戦略市場創造プラン.....57
テーマ1: 国民の「健康寿命」の延伸.....59
①効果的な予防サービスや健康管理の充実により、健やかに生活し、老いることができる社会
②医療関連産業の活性化により、必要な世界最先端の医療等が受けられる社会
③病气やけがをしても、良質な医療・介護へのアクセスにより、早く社会に復帰できる社会

<日本再興戦略より抜粋>
 ○医薬品・医療機器開発、再生医療研究を加速させる規制・制度改革 P.64
 (中略)
 ・「日本版NIH」の創設に向けた検討とも整合した形で、臨床研究中核病院等を中核的な医療機関として医療法に位置付ける他、必要に応じて所要の措置を講じ、高度な専門家と十分な体制を有する中央治験審査委員会及び中央倫理審査委員会の整備、**ARO(多施設共同研究を始めとする臨床研究・治験を実施・支援する機関)構築**により、ニーズを踏まえた、高度かつ専門的な臨床研究や治験の実施体制を整備する。

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 30

< 30 >

TRi 新たな医療分野の研究開発体制について

予算の一元化と新手法の業務の制度設計
平成25年8月8日
健康・医療戦略推進本部

(参考3) 日本再興戦略(抄)
(平成25年6月14日)

C 医療分野の研究開発の司令塔機能(「日本版NHU」)の創設

- 革新的な医療技術の実用化を加速するため、医療分野の研究開発の司令塔機能(「日本版NHU」)を創設する。具体的には、一司令塔の本部として、内閣に、内閣府・厚生労働省・関係閣僚からなる推進本部を設置する。推進の強力なリーダーシップにより、①医療分野の研究開発に関する総合戦略を策定し、重点化するべき研究分野とその目標を決定するとともに、②所管業務の実施のために必要な、各省に計上されている医療分野の研究開発関連予算を一元化(調整費など)することにより、司令塔機能の発揮に必要な予算を確保し、戦略的・重点的な予算配分を行う。
- 一元的な研究管理の実務を担う独立行政法人を創設する。総合戦略に基づき、個別の研究チームの選定、研究の進捗管理、事後評価など、国として戦略的に行うべき実用化のための研究(基礎段階から一貫して管理)することとし、そのため、プログラムディレクター、プログラムオフィサー等を活用しつつ、実務レベルの中核機能を果たす独立行政法人を設置する。
- 一研究を臨床につなげるため、国際水準の質の高い臨床研究・治験が確実に実施される仕組みを構築する。臨床研究中核病院及び早期・探索的臨床試験拠点において、企業の実験水準を満たすような国際水準の質の高い臨床研究・治験が確実に実施されるよう、所要の措置を講ずる。臨床研究・治験の実施状況(対象疾患、実施内容、進捗状況等)を適切に把握するため、知的財産の保護等に十分に留意しつつ、こうした状況を積極的に公開できるデータベースを構築する。長閑資金も積極的に活用し、臨床研究・治験機能を高める。

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト成果報告会 31

< 31 >

TRi イノベーション創出の構造とメカニズム

2015年4月 AMED発足

2015年4月 医療法改正: 臨床研究中核病院の承認要件が制定

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 32

< 32 >

TRi 医療イノベーション創出国家事業

革新的医療技術創出事業(2007年~)の歴史と展望

本日の論点

- I. 何が達成されたか
- II. ARO構築のTRとAROネットワーク
- III. R&Dパイプラインと薬事承認申請見通し
- IV. 健康・医療イノベーション創出マネジメント 目標設定とPDCA
- V. Disruptive Innovationの現実 - 来るべき未来への展望

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト成果報告会 33

< 33 >

TRi 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【全登録シーズ】 2015/12/14現在

	A	B	C	合計	IND	NDA	Launched
拠点A	18	23	32	73	7	3	2
拠点B	20	37	41	98	12		
拠点C	34	35	17	86	6		
拠点D	30	19	24	73	8		
拠点E	14	19	17	50			
拠点F	23	30	14	67	4		
拠点G	34	11	10	55	2	1	
拠点H	52	22	26	100	12	2	2
拠点I	30	24	14	68	4		
拠点J	43	13	19	75	8		
拠点K	5	5	14	24	1		
拠点L	15	7	7	29	4	1	1
拠点M	1	0	14	15	6		
拠点N	0	7	6	13			
合計	319	252	255	826	74	7	5
平均	23	18	18	59			

9以下 10~14 15~

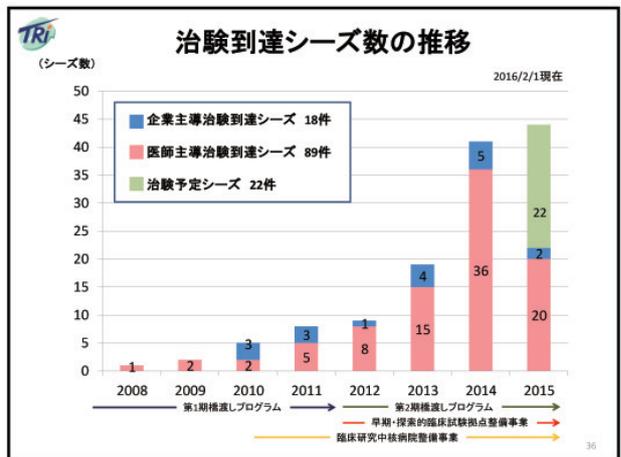
< 34 >

TRi 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 <治験トラック/再生医療>

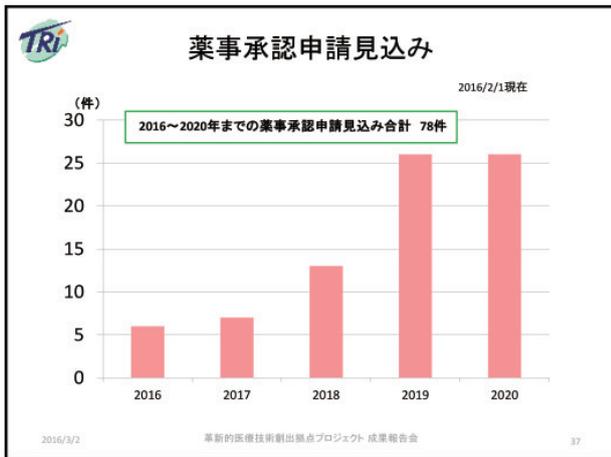
	A	B	C	合計	IND	NDA	Launched
拠点A		3	7	10	2		
拠点B			3	3	3		
拠点C		2	4	6	2		
拠点D		4		4			
拠点E		2	1	3			
拠点F	4	3	2	9	1		
拠点G		1	2	3	2	1	
拠点H	4	2	8	14	5		
拠点I		6	2	8			
拠点J	1	2	1	4			
拠点K		1		1			
拠点L	1			1			
拠点M							
拠点N							
合計	10	26	30	66	15	1	0

2015/12/25 推進し研究戦略作業部会に係る懇話会(第1回)

< 35 >



< 36 >



< 37 >

TRi 医療イノベーション創出 3種の神器

医師主導治験	2003年薬事法改正～
薬事戦略相談	2011年7月～
先駆け審査指定制度	医薬品： 2015年10月27日 医療機器・再生医療等製品： 2016年2月10日

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 38

< 38 >

- ### TRi 医療イノベーション創出国家事業 革新的医療技術創出事業(2007年～)の歴史と展望 本日の論点
- I .何が達成されたか
 - II .ARO構築のTRとAROネットワーク
 - III .R&Dパイプラインと薬事承認申請見通し
 - IV .健康・医療イノベーション創出マネジメント
目標設定とPDCA**
 - V .Disruptive Innovationの現実
—来るべき未来への展望
- 2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 39

< 39 >

TRi 健康・医療イノベーション・マネジメント教本 「はじめのことば」より

健康・医療イノベーション・マネジメント教本

どんなよい種(シーズ)であろうが、荒地では育たない。雑草をとって、畑を耕し、水をやり、それでようやく種を蒔いて育てることができる。子供でも判る道理である。

...
 拠点形成は種を蒔くための畑づくりだ。各シーズの開発、治験開始までの道のりも
 桃栗三年柿八年。何も難しいことではない。
 ...

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 40

< 40 >

- ### TRi レギュラトリーサイエンスの要諦
- 特許 ...特許法 知財権/実施権
 - 製造 ...薬機法 製剤規格、GMP/GLP
 - 治験 ...薬機法 ICH-GCP、QMS/GLP
- ・ Documentation & QC
 ・ 事業として実施する
- ⇒ **強力なマネジメント**
- 2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 41

< 41 >

- ### TRi 医療開発成功の二つの鍵
- ◆ **規格と製造**
 - GMP/QMS
 - > 医薬品 ... 製剤規格
 - > 細胞製剤 ... 出荷判定基準
 - > 医療機器 ... 製品要求仕様書
 - ◆ **診断学的・治療学的ポジショニング**
 - ★プロトコル ... 項目定義
 - GLP/GCP
 - > 診療精度 ... 適格規準 { 選択基準 ... Efficacy MAX.
除外基準 ... Toxicity MIN.
 - > エンドポイント ... 判定基準
- 2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 42

< 42 >

アカデミア研究開発

- 薬機法に基づいて開発すれば企業は引き継ぐことができる
- = 医師主導治験**
- 薬機法外臨床試験では企業はまたやりなおさなければならない

→ マーケティング・グローバル展開

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 43

< 43 >

医療イノベーション創出 5箇条

1. 特許なくしてイノベーションなし。
2. 薬機法に基づかずして承認なし。
3. マネジメントなくして開発なし。
4. 経済的自立なくして発展なし。
5. グローバル化なくして将来なし。

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 44

< 44 >

日本再興戦略 -JAPAN is BACK-
平成25年6月14日

<日本再興戦略より抜粋>

4. 進化する成長戦略
(1)成果目標(KPI)のレビューによるPDCAサイクルの実施

今回の成長戦略では、大きな政策群毎に、「達成すべき成果目標」(KPI)を示している。国際比較を含め、客観的、定期的、及び総合的に政策の成果を評価できるように、国際機関が示す指標も含めて「成果目標」を設定している。また、「成果目標」を実現するために必要な個別施策を方向性、手段、実施時期等を明確にする形で示している。これらの個別施策の中には、今後、詳細設計を実施したり、法律改正、予算要求、税制改正等を行い実行するものも多く含まれているため、**個別施策の「進捗管理」を行うこれまでどおりのボトムアップ型のPDCAを実施する必要がある**。しかしながら、達成すべきは、あくまで「成果目標」である。戦略で示されている個別施策を実行しても、そのインパクトが不十分であったり、新たな状況変化が生じたりすることなどにより、「成果目標」を達成できない場合も考えられる。

このため、今回の成長戦略では、ボトムアップ型のPDCAに加えて、これまでとは次元の異なる「成果目標レビュー」を行う。具体的には、①掲げられた「成果目標」は達成できたのか、②できなかった場合には何が足りないのか、③既存の施策の問題点は何か、④効果のない施策の廃止も含め改善すべき点は何か、といったことを「成果目標達成の可否」という観点からトップダウンで検証を行う。そして、検証結果を踏まえ、成果が出るように、施策を柔軟に見直す。経済状況等の変化により、「成果目標」そのものを見直す必要がある場合には、柔軟に見直しを行い、「常に進化し続ける成長戦略」を目指す。

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 45

< 45 >

研究開発のマネジメント

研究開発予算・執行管理のプロセス

公募 → 申請 → 審査* → 採択 → 予算投入 → PDCA (目標管理, 達成評価) → 監査 (PD/PS/PO) → 評価委員会

一元管理 / 一貫通貫 (Total PDCA)

ITソリューション

*独立・公平・公正・透明・効率・合理性を確保

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 46

< 46 >

PDCAマネジメントの進化
目標設定・管理・達成評価

高

プロジェクト成功確率

5 戦略的

4 統合的

3 科学的

2 計画的

1 場当たりの

組織成熟度

低

出典: IBM BCS

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 47

< 47 >

疾病制圧統合戦略マネジメント

一元管理・一貫管理 → シナジー効果

各大学・研究機関 → 国家レベル AMED

R&D/パイプライン管理システム

- プロジェクト単位
- 対象疾患単位
- 開発品目単位

疾患単位

基礎開発 臨床

研究棚卸し → サイエンス深耕 - 対話・観察・熟考

- 特許調査
- 競合研究、開発製品調査

開発戦略 研究戦略

臨床試験ネットワーク → 階層構造 → 開発トラック

- 枢軸検証試験、探索試験
- 一年以内の症例登録完了

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 48

< 48 >

革新的医療技術創出拠点プロジェクト
平成27年度 プロジェクト連携シンポジウム
(統合戦略会議)

実施日	プロジェクト名
平成27年11月6日(金)	新興・再興感染症制御プロジェクト
平成27年11月10日(火)	難病克服プロジェクト
平成27年11月17日(火)	再生医療の実現化ハイウェイ構想
平成27年11月26日(木)	ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト
平成27年12月17日(木)	脳とこころの健康大國実現プロジェクト
平成28年1月28日(木)	オールジャパンでの医療機器開発
平成28年2月1日(月)	オールジャパンでの医薬品開発
平成28年2月9日(火)	疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 49

< 49 >

医療イノベーション創出国家事業
革新的医療技術創出事業(2007年～)の歴史と展望
本日の論点

- I.何が達成されたか
- II.ARO構築のTRとAROネットワーク
- III.R&Dパイプラインと薬事承認申請見通し
- IV.健康・医療イノベーション創出マネジメント
目標設定とPDCA
- V.Disruptive Innovationの現実
—来るべき未来への展望**

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 50

< 50 >

人類未曾有の医学・医療革命真っ只中
Chain of Disruptive Innovations

1. ゲノム・免疫医学革命
2. 幹細胞医学革命
3. サイバニクス・BM/CI革命
4. ナノテクノロジー革命
5. IT革命 → AGI

Singularity

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 51

< 51 >

**がん治療の発展段階と
ゲノム・免疫医学革命**

～治療をめざす治療法の確立へ～

Cytotoxic Agent → Molecular Targeting → Immuno Therapy → Biological

1950～ ～ 2000～ ～ 2010～ ～ 2020～

Selectivity
- Metabolic
- Growth (DNA)

Genomic
- Mechanistic

Tumor-host
- Checkpoint
- Treg?

Innate Immune
- Vaccine
- Viral

G47Δ
2016年2月10日
先駆け審査指定

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 52

< 52 >

幹細胞医学革命
再生医療・細胞療法のインパクト

自然治癒力の本体を利用する新しい医療

自己(または他家?)骨髄・脂肪組織等由来幹細胞

⇒ **新しい疾患概念**
再生修復ホメオスタシス障害

難治性疾患の大半に適応

⇒ **新しい創薬概念**

自家骨髄
脂肪由来幹細胞
2016年2月10日
先駆け審査指定

臨床試験スタート
2015年9月2日
承認
(条件・期間付)

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 53

< 53 >

サイバニクス・BMI/BCI革命
Cyberneticsによる障害克服

● Cybernetics was coined from cybernetics, mechatronics, and informatics by Prof. Sankai.

● HAL: Hybrid Assistive Limb

● 医学的効果の推測されるメカニズムと展望

- ・神経可塑性を促進
- ・運動神経・筋の保護効果
- ・廃用性筋萎縮の治療

Neuro-muscular plasticity
神経・筋可塑性(NMR)
サイバニクス・ニューロリハビリテーション

国立病院機構新潟病院
中島孝先生による

難病プロジェクトの成果
ロボットスーツHAL
2015年11月25日
承認・2016年4月
より保険適用!

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 54

< 54 >

今後5年以内に実現可能なこと: 国民利益の確保

日本再興戦略
二. 戦略市場創造プラン57
テーマ1: 国民の「健康寿命」の延伸59
①効果的な予防サービスや健康管理の充実により、健やかに生活し、老いることができる社会
②医療関連産業の活性化により、必要な世界最先端の医療等が受けられる社会
③病氣やけがをしても、良質な医療・介護へのアクセスにより、早く社会に復帰できる社会

- ✓ 脊損による車椅子生活、寝たきり生活を限りなく「0」に近づけること
- ✓ 脳梗塞による寝たきり生活、要介護状態を限りなく「0」に近づけること
- ✓ パーチャー病、ASOによる下肢切断を限りなく「0」に近づけること
- ✓ その他 **Much more...** → **百歳現役社会へ**
但し、適切な医療政策と適切な投資によって

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 55

< 55 >

Now we are ready to disseminate the innovations over the world.

平成27年12月14日現在

TRIグローバル連携拠点

- ★ TRIオペレーションオフィス(ロシア、シンガポール)
- ★ シーズ相互紹介機関(フランス、米国)
- ★ データセンター設置(韓国)
- 共同研究参加施設(連携拠点国以外) イギリス、オーストラリア、ドイツ、オランダ、イタリア、ベトナム、中国、台湾

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 56

< 56 >

謝辞

各拠点の先生方の努力と達成に甚深なる敬意と賞賛を贈ります。

HTR(北海道臨床開発機構)	大阪大学
東北大学	岡山大学
東京大学	九州大学
慶應義塾大学	国立成育医療研究センター
千葉大学	国立がんセンター
名古屋大学	名古屋医療センター
京都大学	国立循環器病センター

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 57

< 57 >

謝辞

文部科学省 がんトランスレーショナルリサーチ事業

松尾 泰樹	ライフサイエンス課 課長
海老名 英治	ライフサイエンス課 専門官
池田 千絵子	研究振興戦略官付 先端医学研究企画官

文部科学省 橋渡し研究支援推進プログラム(第1期プログラム)

森山 豊	ライフサイエンス課 課長
石井 康彦	ライフサイエンス課 課長
海老名 英治	ライフサイエンス課 専門職
倉崎 高明	研究振興戦略官
渡辺 正実	研究振興戦略官付
永田 充生	研究振興戦略官付 先端医学研究企画官
山中 芳朗	研究振興戦略官付
彦惣 俊吾	ライフサイエンス課 専門官

文部科学省 橋渡し研究加速ネットワークプログラム(第2期プログラム)

坂倉 康洋	ライフサイエンス課 課長
堀内 義規	ライフサイエンス課 課長
原 克彦	ライフサイエンス課 課長
馬場 大輔	ライフサイエンス課 課長補佐
彦惣 俊吾	ライフサイエンス課 専門官
井上 隆弘	ライフサイエンス課 専門官

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 58

< 58 >

謝辞

厚生労働省 (早期・探索的臨床試験拠点整備事業・臨床研究中核病院整備事業等)

椎葉 茂樹	医政局研究開発振興課 課長
佐原 康之	医政局研究開発振興課 課長
一瀬 篤	医政局研究開発振興課 課長
神ノ田 昌博	医政局研究開発振興課 課長
山田 雅信	医政局研究開発振興課 治験推進室長
福光 剣	医政局研究開発振興課 治験推進室 室長補佐
小川 雄大	医政局研究開発振興課 治験推進室 専門官
森下 典子	医政局研究開発振興課 治験推進指導官
吉岡 恭子	医政局研究開発振興課 治験推進室 主査
黒部 麻代	医政局研究開発振興課 治験推進室 主査

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 59

< 59 >

謝辞

文部科学省 橋渡し研究支援推進プログラム

PD	猿田 享男	永井 洋士
PO	古賀貞一郎	川本 篤彦
		河野 健一

文部科学省 橋渡し研究加速ネットワークプログラム

PD	猿田 享男	鏡村 達夫
PO	景山 茂	小居 秀紀
	稲垣 治	城本 由紀子
		湯浅 圭介
		山中 敦夫
		西村 秀雄
		猿渡 昌子
PD	猿田 享男	細田 綾乃
PO	景山 茂	本木 愛
	稲垣 治	森 和彦
	楠岡 英雄	岡枝 卓
	岩崎 甫	近澤 和彦
		川真田 伸
		清水 良雄
		蔵本 弘美
		TRI 企画・広報部

中間評価委員会
主査 北島 政樹

2016/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会 60

< 60 >

プログラム終了後の世界

桃花灼灼
成果累累

**University Hospital
Alliance
for
Life Science Innovation
and
Global Network**

As the No.1 of the world!

ご清聴ありがとうございました。

2016/3/2
革新的医療技術創出拠点プロジェクト成果報告会

2015/3/2
平成26年度成果報告会
(繰越し目的プログラム初年度)
発表資料より

< 61 >

アカデミア発の革新的医療創出に向けた TR 拠点の機能と展望



澤 芳樹

大阪大学 大学院医学系研究科 研究科長

ただいまご紹介にあずかりました大阪大学の澤でございます。まずこの場でご発表させていただくことを大変光栄に思っております。また、先ほどの福島先生のお話を聞いて、この10年間の足跡をあらためて私たちも見させていただきまして、私自身も1つの感慨を覚えつつ、また、大変温厚にご指導くださる猿田先生と、ともすると過激ながら大変力強く叱咤激励してくださる福島先生、このお2人に拠点を代表し、熱く御礼申し上げます。特に福島先生の叱咤激励に発奮することが、今日ここまで、各拠点の発展につながったとも思っております。お2人をはじめ、関係された方々、特に省庁の皆さまにも厚く御礼申し上げます。どうもありがとうございます。

さて、私たちの拠点として、これまで歩んできた道、そしてこれからの展望について、コンパクトにお話しさせていただきます。大阪大学では2002年におそらく世の中にまだ橋渡しという言葉がほとんどなかった時代に新しい医療を創出ということで、2002年にトランスレーショナルリサーチ実践の場として病院の中に未来医療センターを設置させていただきました。

我々もその当時は本当に何をしてもよいか分からなかったのですが、病院の中にこのセンターを設置させていただいたことが非常に良い展開を生んだ1つの要因ではないかと思っております。最初は大変苦労いたしました。2007年からこの文部科学省の橋渡し研究支援推進プログラムに加えていただきまして、いろいろな人材育成と設備の整備、そしてシーズ開発を推進してまいりました。2009年にはデータセンターを開設し、2011年には厚労省の早期探索的臨床試験整備事業（以下、早期探索事業）に参加させていただきました。

2012年には、橋渡し研究加速ネットワークプログラムに参加させていただき、より一層の充実とともに、学内の懸案であった治験と橋渡し研究の一体化を進めるべく、未来医療開発部を設置しました。2013年にはグローバル展開として国際医療センターを設置、さらに2015年には医療法上の臨床研究中核病院の承認へとつながりました。

未来医療開発部が1つの部として取り扱われるということは、学内でも市民権を大きく得たということであり、また、ARO機能の整備によって、様々な設備が成り立ってまいりました。例えば、第I相試験を実施するための未来医療試験ユニットです。ここで何をやってよいか、10床を増床することについては、最初に院内でずいぶん議論がありましたが、実際作ってみますと、ファースト・イン・ヒューマンをはじめ、様々な治験をアカデミア発で行うには大変有用な施設であります。また大阪大学の特徴として、早期探索事業におけるPET-マイクロドーズ試験があります。これはPETの専門家の畑澤先生を中心に、日本の中ではアカデミアとして初めて、もしくは日本の中でまだほとんど実施されていない段階で、しかもGMP準拠の標識治験薬を作りながらの整備ということで、企業の方々と連携して今展開しております。一方、GMP準拠による院内製剤をGMPレベルに格上げする整備、そしてCell Processing Facilityを橋渡し研究支援推進プログラム以降さらに面積を増やしまして全体で400平米と充実させ、特に今後のiPS細胞の臨床研究にも対応するためバージョンアップしております。

これは我々のパイプラインですが、学内で毎年50件以上のシーズが出てまいります。シーズ件数94件、そのうち17件が学外のシーズであります。今年度の

主な実績としましては、医師主導治験が9件、合計で15件ございます。先進医療Bの承認2件、さらに私どもの筋芽細胞シートは、昨年、製造販売承認を取得しました。これは先ほど福島先生からもご紹介いただいたハートシートですが、1,470万円という薬価がつきまして、今年の5月から保険診療が開始されます。

未来医療センターがスタートした2002年はたった2人で始めましたが、今は100人以上います。この100人以上をどうやって育ててきたか。またこれを今後どのように展開するか。今、大阪大学では、全学の学生に対して医学教育をスタートしております。医学部学生には18時間の臨床医学特論という講義をしておりまして、薬学部にも講義しています。大学院生、社会人にも教育を提供しています。TRセンターの新人に対しては、オン・ザ・ジョブ・トレーニングも充実させています。

さらにグローバル展開の人材育成として、医療機器開発の人材育成、ビジネススクールでありますスタンフォード・バイオデザインの技術を導入したジャパンバイオデザインを東京大学、東北大学と共に行っております。ヨーロッパの創業の修士課程でありますPharma Trainもスタートしております。ネットワークの充実ということでは、西日本全体、日本全体に展開しているACT japanとアライアンスを組んでおり、治験のネットワークも充実させています。

海外の患者さんの診療サポートや海外展開のために、国際医療センターを充実させており、特に、医療通訳士の認証制度の制定に向けた学会のスタートを準備しております。

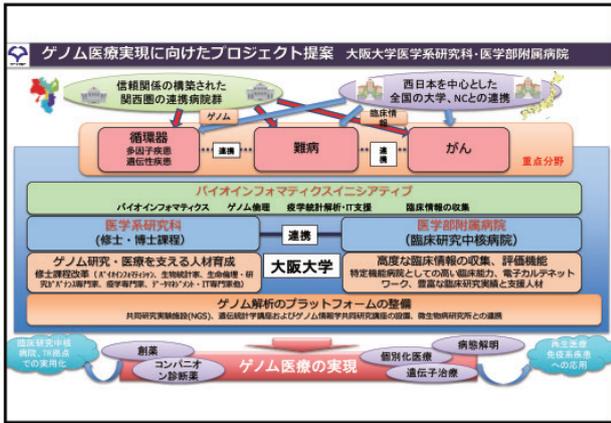
最近、私医学系研究科長になりまして、医学部と病院の横断組織として3つのイニシアティブを作りました。橋渡し事業から発生した未来医療開発と中核拠点が核になっていますが、医学部と病院が連携してグローバルヘルスを行うという意味で、グローバルヘルスイニシアティブを作りました。

これからはバイオインフォマティクス、ゲノム医療の実現が重要です。クリニカルシーケンスから研究シーケンスまで含めて、循環器、難病、がんの特化したバイオインフォマティクスイニシアティブを作ってゲノム医療を実現しようとしております。

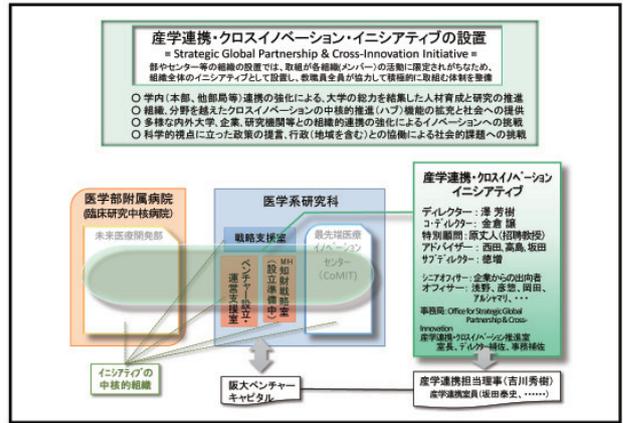
さらに、産学連携については病院の未来医療開発部だけで行ってきましたが、附属病院と医学系研究

科が一体化したクロスイノベーションイニシアティブを病院長と医学部長の連携によってスタートしております。ここではベンチャーの設立、特に知財戦略の確立については、今、人材を充実させつつ行っております。大阪大学には大阪大学ベンチャーキャピタルが設立されておりますので、そのキャピタルから資金が回って、医師主導治験を最終的に産業化まで進めるための支援について、ベンチャーを通じて行っていく組織を充実させております。産学連携のための場としてクロスイノベーション会議を設置しました。この会議における連携は、会社と大学とのプラットホームを作ることです。このプラットホームの上で会社が必要とする、会社が希望されるいろいろなシーズを学内で発展させながら、最終的に未来医療センター、未来医療開発部から発信していこうという仕掛けを今設定しております。これはどちらかというと企業目線も重視したクロスイノベーションです。クロスイノベーションといいますが、オープンイノベーションをさらにWin-Winに発展させた大学ならではの仕掛けで、すでに三井住友銀行、ロート製薬、ダイセルの3社と連携を締結していただいております。それ以外にも47社が参加して、締結に向けて議論させていただいております。

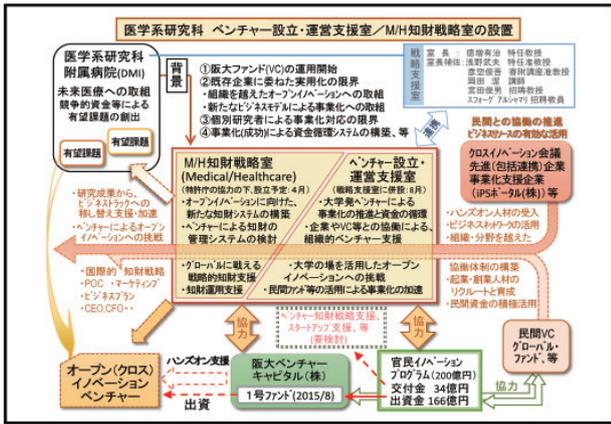
これまでの10年間に非常に感慨深いものがございますが、このように橋渡し研究を発展させながら見えてきたものは、日本の医学を医療につないでどこまで世界に通用するか、世界に貢献するか、日本の発展につながるかという視点であり、そのための人の育成、グローバル化、そして産業化、このポイントが大変重要と認識しております。ご清聴ありがとうございました。



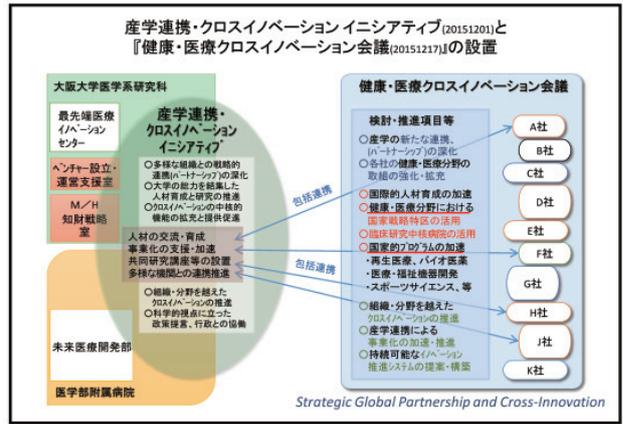
< 13 >



< 14 >



< 15 >



< 16 >

News & Topics

大阪大学健康・医療クロスインベーション会議 始動

大阪大学大学院医学系研究科、医学部附属病院は、「大阪大学健康・医療クロスインベーション会議」を立ち上げ、第1回会議を12月17日（木）に大阪大学中之島センターにて実施

約50社・機関から150名が参加

株式会社三井住友銀行、ロート製薬株式会社、株式会社ダイセルの3社と人材育成や研究成果の実用化推進などに関する包括連携協定を締結

今後、各企業や大学などとも協定を締結する見通し

第1回大阪大学健康・医療クロスインベーション会議 参加企業47社、報道機関11社

小野薬品工業株式会社	ニプロ株式会社	阪急電鉄株式会社	株式会社 三井住友銀行
オムロン株式会社	株式会社 IPSポータル	株式会社 伊藤忠商事	大阪大学ベンチャーキャピタル
小林製薬株式会社	株式会社 日立製作所	三井物産株式会社	東京理科大学
塩野義製薬株式会社	パナソニック株式会社	株式会社 大林組	近畿経済産業局
ロート製薬株式会社	株式会社 鳥津製作所	株式会社 竹中工務店	大阪府
J&I イノベーション	日東電工株式会社	関西電力株式会社	関西経済連合会
テルモ株式会社	株式会社 電通	大阪ガス株式会社	大阪商工会議所ほか

< 17 >

ARO整備のまとめと展望

実績の概要

- シーズ発掘から知財管理、医師主導治験を含む臨床開発、ライセンスまで新規医療を実用化するための体制整備・人材育成を行った。
- 細胞製剤製造、治験薬製造、健康人対象第1相試験、PET-MD試験の実施のための施設・設備・体制の整備を行った。
- アカデミア発シーズの医師主導治験届け15件、先進医療6件
- 世界初の心臓再生医療製品を含む製造販売承認3件、保険収載3件

今後の展望

- 臨床研究中核病院としての臨床研究の推進と近隣臨床研究機関との連携強化
- 日本発革新的医療技術のグローバル展開の推進
- ゲノム医療実現に向けた学内組織の整備と近隣大学・医療機関との連携強化
- 医学研究科と附属病院を中心に、産学連携本部やVC、財界、産業界、行政と連携した戦略的な開発・実用化を推進

< 18 >

国立がん研究センターでのがん新薬開発の取り組み

大津 敦

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



このような場を与えていただきまして、猿田先生、福島先生をはじめ、司会のお2人の先生方に大変感謝しております。私からはがんの新薬の開発というところでのスペシフィックな話でさせていただきます。われわれのところはもともと橋渡し拠点には入っておりませんので、この辺シーズ開発の体制整備というのが若干遅れておりましたが、ようやく今その整備を進めてきたところでございます。われわれのところの特徴として、比較的早い段階から企業との連携が進んでいます。

すでにご覧のとおり、製薬、そして診断薬開発企業さん8社とパートナーシップ契約を締結して、包括的な連携、これは創薬の部分、そして臨床開発の部分、両方で行っております。それから知財等の組織も内部そして外との連携というものを確立し、AMED、創薬支援ネットワークとの連携についても覚書締結を結んで進めております。あとは年に1回、毎回350名以上参加されていますけども、産官学連携で新薬開発のシンポジウムをここ5年間毎年開催してまいりました。

パイプラインに関しましては、今、棚卸し中でありまして、昨年度、シーズ選定委員会を設置して10シーズ、そして第2期のところを今進めていますが、また10シーズぐらいがこのパイプラインにさらに入ってくる予定でございます。ただ、われわれのところの特徴としては、比較的早い段階での企業さんへの導出というものが多く、製薬企業の連携シーズはご覧のとおり10シーズ、そして診断薬企業の連携が15シーズという、前の表には出てこないような部分というのも含んでございます。そして、中でのいろいろな選定作業、そしていろいろなカンファレンス等を通じて、1つ1つ

のシーズの進捗の確認、そして個々の進捗管理と、それから全体の進捗管理というのを、特に非臨床に入った段階にあるものからは加速度的により早く臨床導入を図ろうということで、進捗管理をスタートしたところでもあります。

それから、いわゆるトランスレーションリサーチとしては、これは築地キャンパスで開発した新しい薬物動態でADCCのアッセイを測定できる方法で、これも今いろいろな企業さんとの共同研究を進めておりますし、それからアジアや日本で多いがん種である胃癌、食道がん、この辺は企業さんのニーズが高いところになりますが、PDXそして細胞株のパネルを両キャンパスで共通して作りまして、もうすでに両方合わせると60から70株、たぶん世界で一番多いぐらいの株のパネルを構築し、ここにマルチオミックス解析の付加を付けて、よりPOCが取りやすいようなインフラを構築しております。

こういった中で、幸いがんの関係に関してはたくさんシーズ、がんセンター内、そして外、約半々ぐらいですけども、内部に関しても東病院から5シーズ、研究所から2つのシーズということでご覧のとおり開発を進めておりまして、それから、ここにはすでに5試験で臨床側に導入をして、今臨床試験のほうは臨床治験として進行中でございますけども、そのほかにはちょっとオープンにはできませんが、いろんな外の海外シーズについて今導入を進めているところであります。

それからこれは柏キャンパスで開発した、新しいTissue factorを標的とする抗体付加ミセルでありまして、これは企業へ昨年導出されました。今、企業側と話を詰めながらファースト・イン・ヒューマンの医師主導治験を来年にやる予定で進めております。こ

これは東大の松島教授のグループとの共同研究、ベンチャー企業との共同開発になりますが、まったく新しいCD4に対する抗体で、臨床試験のファースト・イン・ヒューマンのプロトコルを今作成中であります。それから申し遅れましたが、前の松村先生のところのこのTissue factorに関しては、また別な次の抗体等で、今ベンチャー企業を立ち上げまして、今後さらに開発の加速化を図っております。

次が臨床試験ですけども、これは未承認薬の医師主導治験で、もうすでに18治験開始しております。いろいろながん種、そして科研費もそうですし、あるいは企業資金との契約型、一部は其中でグローバルのフェーズ3に、企業シーズになりますが進んでいるものも得ております。

こういった中で1つのトピックとしてゲノム医療の体制普及ということもありますが、今のゲノムベースの分子標的薬の開発に応じまして、全国的ながんゲノムのスクリーニング事業、SCRUM-Japanを製薬企業14社のご協力を得て共同研究、そしてアカデミアの200施設との共同研究で、ご覧のとおり、最先端の143の遺伝子異常を調べるがんサーベイランスパネルとその結果に基づいて企業治験、医師主導治験を多数ひも付けるような形の組織を昨年、ちょうど1年前に開始しております。

主には肺がんと消化器がんをターゲットにし、もうすでに2,000例近い登録を得ております。プレリミナリーな、ほぼ1,000例ぐらいの段階で言うと、ほとんど9割以上の解析が成功しており、これは、高いクオリティを確保した上で進めていることの表れではないかと思えます。

肺がん、それからこれは大腸がんですけども、プレリミナリーの結果で言うと、ご覧のと通りの多数のゲノムの異常というものが解ってきておまして、これのデータベースを構築し、参加施設、それから製薬企業にオンタイムで情報共有できるようなシステムを構築いたしました。まさに、今どの地域でどのぐらいの、どの疾患のどの遺伝子異常があり、遺伝子、例えばがん種が決まれば遺伝子はどのような変化、ということがオンタイムで見られるような形で、オンラインでのデータ情報共有を先月からまず企業と開始し、来月ぐらいには参加施設にも可能となるようにする予定であります。

要はこういった情報を共有することによって、日本全体の新薬の開発の活性化といろいろなゲノム研究に貢献すると、そういうことを進めております。このようなシステムを持っているのはまだアメリカとイギリスだけで、われわれがむしろ進んでいるぐらいですので、これを世界への新しい開発に基盤としたいと考えております。

その中で、これは研究所で新しく発見しましたRETの融合遺伝子です。これは非常に患者が少ないのでこのような全国ネットのスクリーニングが必要になったもので、東病院の後藤くんが中心で医師主導治験を行い、もうすでに最終解析が行い、今年のASCOで発表予定であります。これが取っ掛かりとなり、これ以降次々とどんどんこのような結果が1年から2年で出てきます。それによって新薬の承認とそれからプレジジョンメディスンの構築への多数のエビデンスが取得できるだろうと。それから治験に入らなかった人のデータを集積することによって、ヒストリカルコントロールを取り、それを薬事規制面でのエビデンスとして利用できるという可能性もあると考えております。

ご承知のように、これはもうおそらく研究的には、あと1~2年で終わります。開発は終わってしまうのではないかと思います。これを今から遅れて作つたらもうなんの役にも立たない。それをわれわれはオンタイムでやっている。そして、次の開発はもう免疫のほうにシフトしていますので、ご覧のとおりのかんりの先端的な測定システム、1つ1つの細胞のファンクションを測定できるシステムを作り、この辺はオープンなコンソーシアムにはできませんが、多数の企業さんとのコラボレーションに発展して免疫療法開発のコンソーシアムも進め、そして間もなくあちこちの全国のアカデミアの免疫関係の臨床試験にこれをくっつけていきたいと考えております。ということで自己評価はご覧のとおりでありまして、まだグローバルな治験のセントラルとしての実施がまだできていないのと、他施設に関してまだ十分にサポートできていない部分がございますが、ほかはほぼ構築されてきたのではないかと考えております。以上でございます。ご清聴ありがとうございました。

平成27年度革新的医療技術創出拠点プロジェクト成果報告会
「5. アカデミアの革新的な医療技術開発～ARO機能の充実～」

国立がん研究センターでのがん新薬開発の取り組み

国立がん研究センター
先端医療開発センター
大津 敬
2016/03/02 東京



日本からがん治療の
新たな時代を切り拓く。

<1>

産官学連携実用化研究の基盤整備:NCC

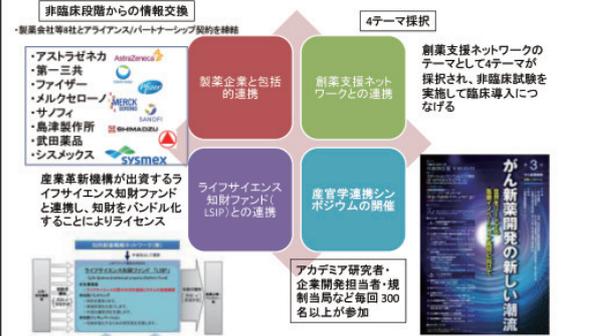
非臨床段階からの情報交換
・製薬会社等8社とアライアンス/パートナーシップ契約を締結

4テーマ採択

- 製薬企業と包括的連携
- 創薬支援ネットワークとの連携
- ライフサイエンス知財ファンド(LSIP)との連携
- 産官学連携シンポジウムの開催

産業革新機構が出資するライフサイエンス知財ファンドと連携し、知財をバンドル化することによりライセンス

アカデミア研究者・企業開発担当者・規制当局など毎回300名以上が参加

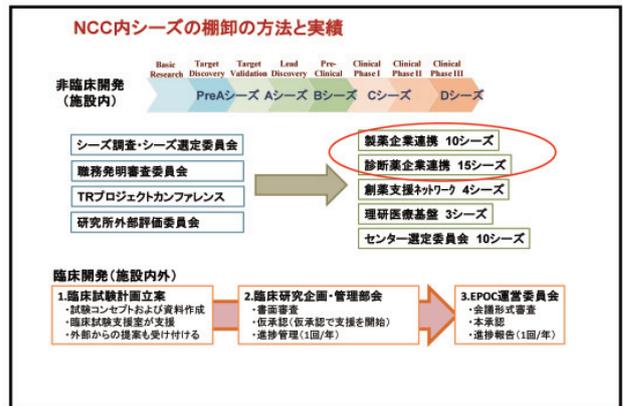


<2>

革新的医療技術創出拠点パイプライン稼働状況:NCC

シリーズNo.	シリーズA		シリーズB		シリーズC		合計
	前期	後期	前期	後期	前期	後期	
	A-14	A-13	B-3	B-1	C-7	C-4	29
	A-15	A-19	B-12	B-9	C-10	C-5	
	A-18	A-20	B-17	B-11	B-2	C-6	
	A-21	A-24	A-16			C-8	
	A-22	A-25					
	A-23	A-27					
	A-26						
	A-28						
	A-29						
合計	15	7	7				

<3>



<4>

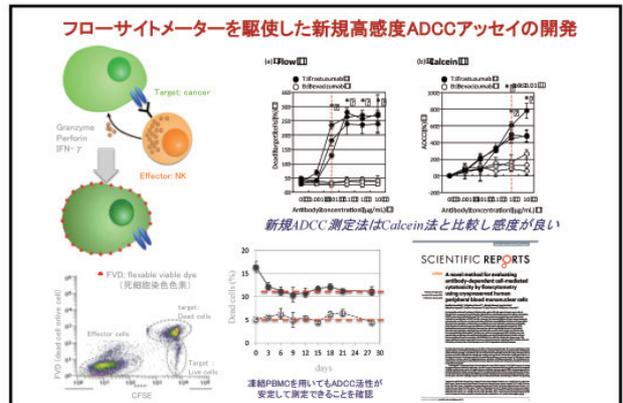
パイプラインの進捗管理(B・Cシリーズ):NCC

個々の進捗管理

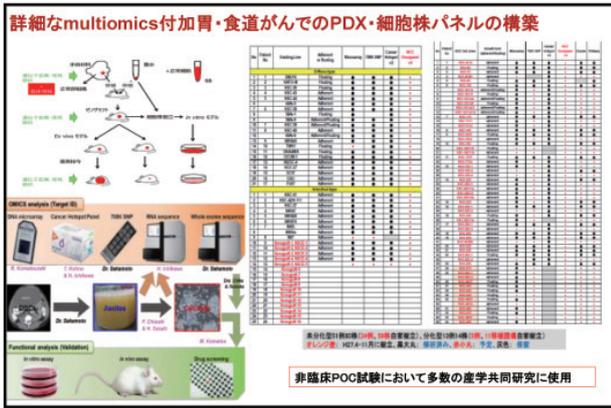
全体の進捗管理

シリーズ	種別	種別	種別	種別	種別
1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3
4	4	4	4	4	4
5	5	5	5	5	5
6	6	6	6	6	6
7	7	7	7	7	7
8	8	8	8	8	8
9	9	9	9	9	9
10	10	10	10	10	10
11	11	11	11	11	11
12	12	12	12	12	12
13	13	13	13	13	13
14	14	14	14	14	14
15	15	15	15	15	15
16	16	16	16	16	16
17	17	17	17	17	17
18	18	18	18	18	18
19	19	19	19	19	19
20	20	20	20	20	20
21	21	21	21	21	21
22	22	22	22	22	22
23	23	23	23	23	23
24	24	24	24	24	24
25	25	25	25	25	25
26	26	26	26	26	26
27	27	27	27	27	27
28	28	28	28	28	28
29	29	29	29	29	29

<5>



<6>



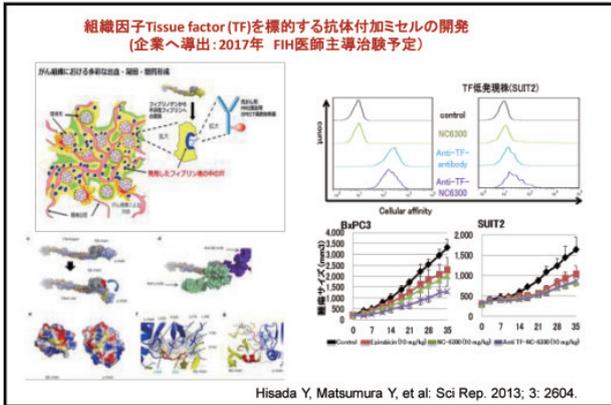
< 7 >

NCC-EPOCでのアカデミア発シーズの開発状況

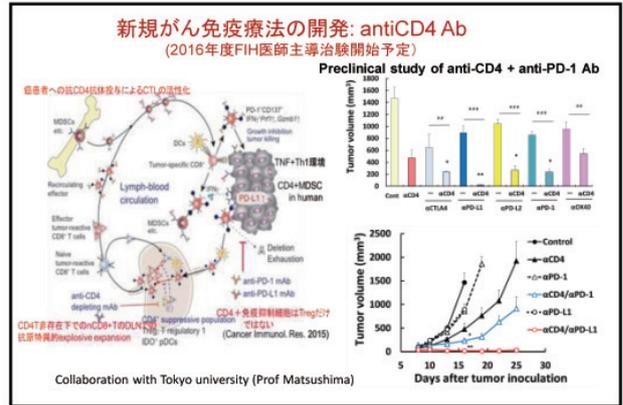
シーズ	開発機関	知財状況	進捗	今後の予定
GBS-01 (牛蒡子) (First in class)	国がん東	製法・用途	Phase II 登録終了	PIIの結果を基に列挙決定
新規ペプチドワクチン	国がん東	物質	Phase I 登録終了	P-I 結果良ければP-IIへ
新規抗がん剤	慶應大	用途	Phase I 終了	POC取得済み, CD20との併用phase Iへ
新規抗体製剤 (First in class)	国がん研究所	物質	Phase I 登録中	P-I 結果良ければP-IIへ
新規ペプチドワクチン (HSP105)	国がん東	物質	Phase I 登録中	P-I 結果良ければP-IIへ
新規免疫細胞標的抗体 (First in class)	東京大	物質・用途	非臨床試験中	2016 FIH 予定
新規遺伝子治療剤 (First in class)	医薬基盤研	物質	非臨床試験中	2016 FIH 予定
新規分子標的薬 (First in class)	国がん研究所	物質	非臨床試験中 (創薬支援戦略室相談済)	2016 FIH 予定
抗体付加DDS製剤 (First in class)	国がん東	物質	非臨床試験POC取得中 (企業導出済み)	2017 FIH 予定
新規免疫細胞療法	山口大	物質	最適化中 (創薬支援戦略室相談済)	2014 GMP製造/非臨床開始
新規大腸がん抗体 (First in class)	国がん東	出願中	抗体最適化中	3年後FIH目標 (2016年ベンチャー起業)

その他アカデミアシーズの導入を検討中

< 8 >



< 9 >



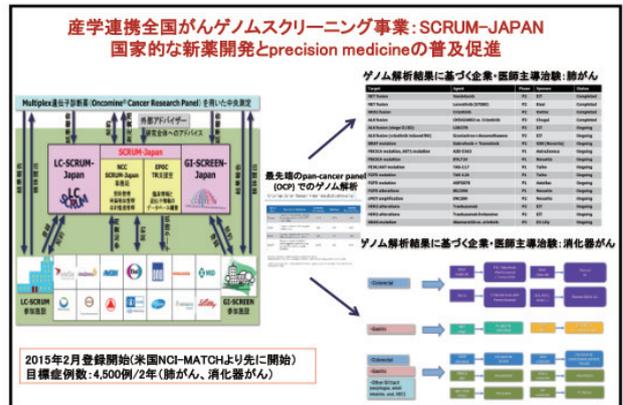
< 10 >

NCC-EPOCが管理する未承認薬医師主導治験 (2015/11)

No.	薬剤	対象	phase	資金	Status	備考
1103	TAS-102	胃癌	II	厚労科研究費	試験終了	企業グローバルRCTへ
1206	GBS-01	肺癌	II	厚労科研究費	登録終了	併用試験計画中
1205	ペプチドワクチン	小児固形癌	I (FIH)	厚労科研究費	登録終了	データ解析中
1207	vandetanib	肺癌 (RET)	II	厚労科研究費	登録終了	データ解析中
1209	olaparib+ eriblin	乳癌	II	厚労科研究費	登録終了	データ解析中
1302	regorafenib	GIST	EAP	アクセス事業費	登録終了	本剤承認を持って終了
1303	BKM120	食道癌	IIa	企業資金	登録中	
1306	GD2	神経芽腫	II	AMED科研究費	登録中	
1304	TAS-102+ Bmab	大腸癌	IIb	企業資金	登録終了	グローバルRCT (IIT)へ
1401	cabazitaxel	前立腺癌	EAP	アクセス事業費	登録終了	本剤承認を持って終了
1402	Neo eriblin	乳癌	II	企業資金	登録中	
1405	vemurafenib	メラノーマ	EAP	アクセス事業費	登録終了	本剤承認を持って終了
1408	regorafenib	GIST	II	企業資金	登録中	
1406	TDM-812	乳癌	I (FIH)	AMED科研究費	登録中	
1411	HSP105ワクチン	食道・大腸癌	I (FIH)	AMED科研究費	登録中	
1403	LDK378	肺癌 (ALK)	II	企業資金	登録中	
1404	TAS102+Nintanib	大腸癌	II	企業資金	登録中	
1508	PF-05212384	肺癌 (SCLC)	II	AMED科研究費	登録中	

赤字: アカデミア発シーズ EAP: expanded access program アクセス事業費 厚労省未承認薬アクセス対策事業費

< 11 >



< 12 >

橋渡し研究加速ネットワークプログラムネットワーク構築事業の進捗と成果

青木 正志

東北大学病院 臨床研究推進センター 副センター長



東北大学の青木です。このような機会を与えていただきまして、ありがとうございます。今まで2つのお話は先駆的な拠点2つから、拠点での活動というお話でしたが、私はこの橋渡し研究加速ネットワークプログラムで行われていますネットワーク構築事業の、東北大学はお世話役をやっていますので、その進捗と成果を報告させていただきます。

先ほどからありますように、ネットワーク構築事業というのは橋渡し研究加速ネットワークプログラム、いわゆる橋渡しの2期の事業であります。この2期というのは、7拠点プラス2拠点で、途中から9拠点になりましたが、この9の拠点で共通して行うというプロジェクトになります。先ほどの福島先生の話にもありましたが、目標は高く、今までのこの約10年間で拠点の力はかなり上がってきました。ただ、グローバルに対抗していつ、本当に世界をリードするためには、例えば9つの拠点が力を合わせてシナジー効果を発揮していく以外ありません。さらに目標は高いわけです。この高い目標に向けて、この9の拠点がまずネットワークを構築していこうという事業であります。具体的にはここに右側にありますが、3つありまして、1つは被験者リクルート促進体制の構築、2つ目は相互モニタリング体制の構築、3つ目は共通リソースの活用であります。1つ1つ説明してまいります。

1つ目は、被験者リクルート促進体制の構築であります。これは何かと申しますと、レジストリーを作っていくわけなのですが、ある試験を進めるときに、実施拠点がありませんが、その拠点で集められない、集めきれない患者さんや、さらに言うともっとスピードアップして患者さんを集めるためには、ほかの拠点がどんどんエントリーに協力していく必要があります。つま

り、患者さんを紹介するためのシステムを効率的に作っていこう、そのようなレジストリーなわけです。これはここにありますが、リクルートの範囲を広げるために、拠点間、拠点内でネットワークを構築して、全ての試験が1年以内に症例集積ができるようにということです。このシステムを使いまして、昨年度までに4シーズ、481例が登録されまして、実際に29例が治験にリクルートされております。

具体的に申し上げますと、例えば一番左のカラムにあります、ALSに対する肝細胞増殖因子を用いた新規治療であります。これは東北大学が進めておりますシーズであります。フェーズ1が終わりまして、この次に東北大学と大阪大学でフェーズ2に進みます。そのフェーズ2に向けて、東北大学、大阪大学のみならず、京都大学、岡山大学、旭川医大があらかじめ患者さんを紹介するシステムを共通基盤として持つことによって、試験開始前に登録を開始し、92例という症例を集められているわけです。

これは、いろいろな応用が可能でありまして、例えば名古屋大学が進めております、EGFR-TK1、非小細胞肺癌のレジストリーも構築しまして、実際にもうこの試験も始まっていますので、登録が62例、さらにこの試験には遺伝子診断も必要となりますので、遺伝子変異があった症例6例のリクルートに成功しています。27年度からはさらにHTRの旭川医大、京都大学、大阪大学の試験に向けてレジストリーの構築を行っております。つまりこれは、単なる疾患レジストリーを作るものではありませんで、試験にいかにか早く患者さんを紹介していくか、そのような共通な基盤を作っていこう、それを9拠点共通なもので、これだったらみんな一緒に使えるよねというものを作っていくという

ことでありまして、迅速な症例集積で試験を早く進めるための手段を作るということでもあります。

2番目のプロジェクトが相互モニタリング体制の構築であります。これは、私たちアカデミアでもモニターを雇用、養成して、さらに相互モニタリング、監査をやるということでもあります。これは今までモニターを雇用、教育ということを非常に強力に進めておりまして、27年度の実績になりますと、この2つのシーズですね。この2つのシーズ、特に先ほどの名古屋大学のシーズになりますけれども、このシーズに対して名古屋大学と東北大学で相互モニタリングが行われています。

さらにモニター教育、品質マネジメント、中央モニタリングというテーマに分かれてサブワーキンググループを設置しまして、アカデミアが行うモニタリングというものがあるということが必要なのか、モニター教育あるいはアカデミアが行うモニタリングというところを考える場はここしかありませんので、ここが中心となって、私たちのモニターの養成を行っているところです。具体的には27年度はこれだけの研修会を行って、27年度からはこちらになりますけれども、集中研修会といたしまして、2日間にわたって研修を行うもの、あるいは毎月のように、定期的に研修会を行って勉強を重ねております。

最後になります。3つ目の共有リソースの活用です。これは大きく分けますと2つありまして、1つはこちら側にありますオンラインカタログの整備です。オンラインカタログというのは、拠点はそれぞれいろいろな特徴を持っていて、いろいろな人材がいるわけです。どこの拠点にどのような人材がいるかということ、これをカタログとして作っていかうということ。もう1つは右側になります。CPCの共同利用でありまして、各拠点には先ほども話がありましたがCPCが整備されておりますが、CPCというのは、今までは各拠点、それぞれ自由に運用してきたわけです。ところが、例えば再生医療のシーズを全国に展開しようとした場合、共通した運用ができないといけないということで、中央にあります共通管理工程システム、指図書作成システムを作るということでもあります。

具体的にはオンラインカタログの整備において、昨年度までに7拠点で180名が登録しております。今年度はこのカタログに「A コンシェル」という名前を付けてまして、2つの拠点が加わりましたので、現在310

名の方が登録していただいて、少し細かいですが、この画面を見ていただくと、どの拠点にどのような方がいて、このようなことだったらできますよということが各拠点ですで見ることができるようになっています。あとは自分の拠点の中にどんな人がいるかということも、その拠点の中、あるいは大学の中で見ることができるようシステムができています。それからCPCの共同利用に関しましては、先ほど言いましたが、製造記録や環境モニタリングなど含む共通工程管理システムの仕様を決定しまして、構築を開始しております。もうすぐ完成します。それからCPCの施設の実地調査というものも行っております。

最後のスライドになります。CPCの勉強会もこのように開催していきまして、次は3月17日の日本再生医療学会のときに行います。再生医療製品の品質について、PMDAの視点からお話しいただくことになっております。

このようになかなか課題としては難しいですが、さらにこの、少なくとも9つの拠点が一体として行動していけるかという難しい取り組みにも今、挑戦しているところであります。ご清聴ありがとうございました。

橋渡し研究加速ネットワークプログラム 「ネットワーク構築事業の進捗と成果」



東北大学病院 臨床研究推進センター
副センター長 青木 正志
(ネットワーク構築事業 事務局)

< 1 >

ネットワーク構築事業の目的と実施事項

橋渡し研究加速ネットワークプログラムの事業の一環であり、支援するシーズの実用化を加速させるために橋渡し9拠点間のネットワークの構築を目指し、各拠点は以下の1～3の事業を実施している。(平成24年度より橋渡し研究の第2期プログラムとして5年間の計画で開始)

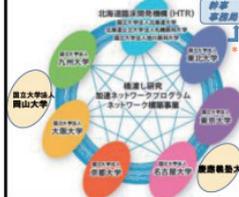
★目的

シーズの実用化を加速させるために
9拠点間のネットワークを構築する

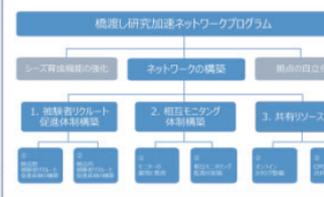
★実施事項

1. 被験者リクルート促進体制構築
2. 相互モニタリング体制構築
3. 共有リソースの活用

★橋渡し9拠点



★ネットワーク構築事業の位置づけ



*平成26年9月に鳥取大学、岡山大学の2拠点が追加
**東北大学がネットワーク構築事業の幹事、全国事務局を担当

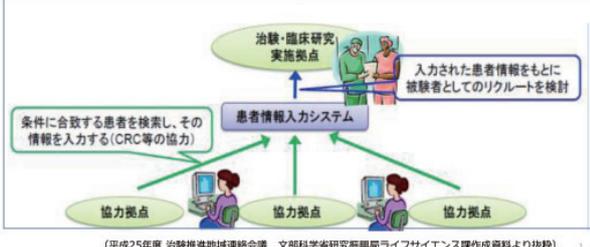
< 2 >

1. 被験者リクルート促進体制の構築

目的 シーズの開発促進を目指し、迅速に症例集積が可能な体制の構築

全体計画 ①拠点間連携のもと、症例集積にも利用可能なEDCシステム等を用いた拠点間被験者リクルートシステムの構築、②リクルート範囲を広げるため拠点内ネットワークの構築を実施し、1年以内の症例集積を目指す。

被験者リクルート促進体制の構築の概念図



(平成25年度 治療推進地域連絡会議 文部科学省研究振興局ライフサイエンス課作成資料より抜粋)

< 3 >

実績と活動状況

I 昨年度までの実績

- レジストリに当たった各ルールの決定
 - 診療科に協力を依頼する手順策定、ICは各拠点の倫理委員会の判断を尊重など
- レジストリの構築
 - 疾患レジストリ構築 4シーズ*で計481例が登録
 - *東北大、名古屋大、大阪大(卵巣がん)九州大
 - 被験者への組み入れ 3シーズ**で計29例が治療にリクルート
 - **名古屋大、大阪大(卵巣がん)九州大

< 4 >

II 平成27年度活動状況

①拠点間被験者リクルート体制構築：継続3シーズ、新規3シーズ

採択年度	平成24年	平成25年	平成27年度
シーズ名	①筋萎縮性側索硬化症(ALS)に対する肝細胞増殖因子を用いた新規治療	②遺伝子組換えウイルスを用いたがん治療開発(膠芽腫)	③「EGFR-TK-1耐性を有する非小細胞性肺癌患者」レジストリ構築
代表拠点	東北大	東京大	名古屋大
倫理審査委員会承認(準備中)	東北大 京都大 大阪大 岡山大 旭川医大	東京大 旭川医大 岡山大 札幌医大 名古屋大 九州大	HTR: 旭川医大 京都大 東京大 大阪大 東北大 京都大
登録開始	92症例	-	62症例
リクルート	-	-	6症例*

(*遺伝子変異症例)

② 拠点内被験者リクルート促進体制構築：5シーズ実施(略)

- 今後の予定(課題)
 - 迅速な症例集積、リクルートを目指す⇒実務者打合せ実施

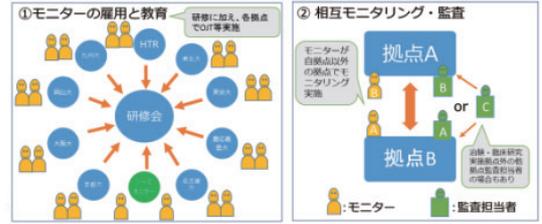
< 5 >

2. 相互モニタリング体制の構築

目的 モニタリング・監査の費用対効果の向上を目指し、各拠点が質の高いモニターを配置し、自拠点のみならず拠点間での相互モニタリング・監査体制を構築する

全体計画 各拠点は①専任のモニター及び監査業務を行う人材を確保し、拠点間で均質なモニタリング及び監査業務が可能になるよう当該人材に対して教育を施す。②専任モニターによる相互モニタリングを実施し、その後監査担当による相互監査を実施する。

相互モニタリング体制の構築の各事業の概念図



< 6 >

実績と活動状況

I 昨年度までの実績

① モニターの雇用と教育

- モニタリング指導者の選定 (H25 26), 教育計画・手順書整備等
- 集合研修の実施
 - ▶ 定例研修会 11回 (H25) 9回 (H26)
 - ▶ モニター集中研修会 (初級者向け) (H26)
 - ▶ モニタリング研修 実践編* (経験者向け) (H26) *日本臨床試験学会と共催
 - ▶ モニターの業務範囲に関する調査等実施
 - ▶ 第6回日本臨床試験学会でポスター発表
 - ▶ 演題「文部科学省橋渡し研究拠点におけるモニタリング業務アンケート調査」



平成26年度第9回
モニター研修会

② 相互モニタリング・監査の実施

- リーディングシーズ3シーズ選定
- ▶ モニタリング、モニター打合せ実施、1シーズで相互モニタリング実施 (H26)
- ▶ シーズについて共通SOP作成, 相互モニタリングの為の手順書作成, 他施設のモニターを受け入れる場合の手順及び書類作成等

6

< 7 >

II 平成27年度活動状況

① モニターの雇用と教育

- 各研修会の継続実施
- ② 相互モニタリング・監査の実施

採択年度	平成24年	平成25年
リーディングシーズ名	新規免疫抑制剤療法を併用する臨床静脈移植技術の開発	BIM遺伝子多型を有しEGFR-TKI耐性を示すEGFR遺伝子変異陽性肺がんに対するポリノスタットとゲフィチニブ併用の多施設共同臨床第1相試験
代表拠点	東北大	名古屋大
モニタリング	○	◎ (名古屋大学と東北大学で相互モニタリング実施)
監査	-	-
協力拠点	京都大, 大阪大	東北大 (金沢大, 静岡県立がんセンター)

①②共通 サブワーキンググループの設置

- **モニター教育「アカデミア・医療機関所属モニターのコンピテンシーを踏まえた教育・研修内容の検討」**
- ⇒ 研修計画策定、第7回日本臨床試験学会学術集会でポスター発表予定
- **品質マネジメント「リスクに基づく品質マネジメントの概念を取り入れたモニタリング業務の検討」**
- ⇒ モニタリングポリシー、手順書、計画書・報告書、パンフレット作成 (HPに掲載)
- ⇒ 第36回日本臨床薬理学会学術総会でポスター発表
- **中央モニタリング「中央モニタリングの検討」**

7

< 8 >

<平成26年度>

◆ 平成26年度定例モニター研修会開催実績 (各回2時間、開催場所は東京)

回	開催日	プログラム	出席者
1	平成26年6月23日	研究者主導臨床研究における品質管理 山口拓洋 (東北大学病院)	20
2	8月25日	がん臨床試験デザインと有効性・安全性の評価指標 藤藤裕子 (ノバルティスファーマ株式会社)	24
3	10月27日	治験総括報告書、承認申請資料、審査報告書について 青木浩之 (ヤンセンファーマ株式会社)	32
4	10月27日	臨床研究の倫理と規制 基本原則から最新の動向まで 田代志門 (昭和大学)	31
5	11月25日	医師、CRC、現場の医療スタッフとの円滑なコミュニケーションについて 菊池恵子 (九州大学病院)	23
6	12月22日	ICH-GCP、日米欧の関連規程 吉田浩輔 (株式会社リニカル)	22
7	平成27年1月26日	安全性情報の管理・報告について 小宮山靖 (ファイザー株式会社)	29
8	2月23日	医薬品の適合性調査について 富安里江 (PMDA) 医師主導治験の治験実施上の留意点 竹ノ内里奈 (PMDA)	32
9	3月23日	臨床研究の研究事務局、研究事務局として、私は何をどうしたいのだろうか? 新美三由紀 (佐久総合病院)	24

◆ 平成26年度モニター集中研修会 (初級編) 開催実績 (研修時間: 計43時間、東京)

クール	開催日	プログラム	出席者
1	5月21~23日	医師主導治験におけるモニタリングを実施する上で必要な知識及びスキルを習得するための初級者を対象の講義及び演習 (CROに委託)	23
2	7月28~30日		26

8

< 9 >

◆ モニタリング研修 (実践編) 開催実績 (研修時間: 計39時間、東京)

クール	開催日	プログラム	出席者
1	平成26年9月20~21日	臨床研究におけるQuality Management、臨床研究の推進、逸脱	31
2	10月25~26日	SDV・クエリー対応、データマネジメント	31
3	平成27年1月24~25日	有書事象、中央モニタリング、モニタリング報告書	30

日本臨床試験学会と共催で、モニター・CRCの経験者を対象とした研修

<平成27年度>

◆ 平成27年度モニター集中研修会 (初級編) 開催実績 (研修時間: 計43時間、東京)

クール	開催日	プログラム	出席者
1	5月14~15日	医師主導治験におけるモニタリングを実施する上で必要な知識及びスキルを習得するための初級者を対象として講義及び演習→コミュニケーション研修、模擬モニタリング等 (CROに委託)	16
2	6月18~19日		16
3	7月23~24日		16

◆ モニタリング研修 (モニタリング計画作成) 開催実績 (研修時間: 計9時間、東京)

クール	開催日	プログラム	出席者
1	平成27年12月4日~5日	品質(オリエティ)マネジメントの基本を理解することにより、個々の臨床研究に合わせた品質基準を検討し、モニタリング計画を作成することに主眼をおいた研修	38

日本臨床試験学会と共催で、モニター・CRCの経験者を対象とした研修

9

< 10 >

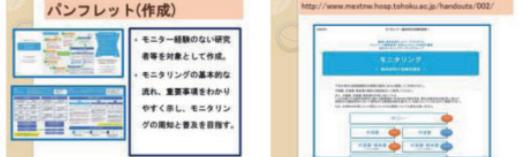
◆ 平成27年度定例モニター研修会開催実績 予定 (各回基本3時間、開催場所は東京)

回	開催日	プログラム	出席者
1	平成27年11月27日	講義: 生物統計学の基礎知識 (1時間30分) 山口拓洋 (東北大学病院)	33
2	11月27日	講義: 総括報告書とコーディング (1時間30分) 伊藤久裕、小林 翠弘 (グラクソスミスクリン株式会社)	33
3	12月18日	講義・演習: 自分を知り、相手を知るために~行動特性とコミュニケーション委託 (エイツーヘルスケア株式会社)	25
4	平成28年1月22日	講義・グループワーク: 品質マネジメント (1) SOP・モニタリングプラン作成 津田達志 (大日本住友製薬株式会社)	34
5	2月19日	講義・グループワーク: 品質マネジメント (2) CAPA・リスクの最小化 岩崎幸司 (武田薬品株式会社)	
6	3月25日	講義: グループワーク: 品質マネジメント (3) モニタリングによる品質管理 吉田浩輔 (株式会社リニカル)	

品質マネジメントサブワーキンググループ成果物

教育サブワーキンググループ成果 (計画策定)

パンフレット(作成)



10

< 11 >

3. 共有リソースの活用

目的 共有可能な拠点リソースの有効活用によるシーズ開発の加速を目指し、拠点リソースの共有システムを構築すること。具体的には、全拠点が双方向アクセス可能なオンラインカタログを作成し、共有可能なリソース(※)を有効利用する。 ※例として、人材であれば、兼業、短財、CPC調整専門家、共有モニター等、設備であればCPCの空き情報等

全体計画 各拠点は①自拠点のリソースを双方向アクセス可能なシステムに登録し、オンラインカタログを整備し、随時更新する。②シーズ開発を加速するため共有リソースを有効利用する。

共有リソースの活用の各事業の概念図

11

< 12 >

実績と活動状況

I 昨年度までの実績

① オンラインカタログ整備（人材リソースの共有）

- 国内TR拠点間で共有する初のWEBカタログの構築（H25）
- 各拠点で入力開始（H26）
 - 7拠点で180名が登録完了（H27年2月時点）⇒橋渡し拠点間で一部閲覧可能
- 入力、検索方法のシステム改修の実施

② CPC共同利用

- 国内TR拠点間で共有する初のGMP準拠細胞製剤製造工程管理システム（仮称）構築に着手、指図書作成システムを構築（H26）
シーズ：「自家培養口腔粘膜細胞シート移植による角膜再生治療法の実証臨床研究」（大阪大学）
- 各拠点のCPC施設実地調査のためのチェックリスト作成
- CPC勉強会の開催 3回（H24,25,26 日本再生医療学会総会 会場）

第3回CPC勉強会（約80名参加）

12

< 13 >

II 平成27年度活動状況

① オンラインカタログ整備（人材リソースの共有）

- 料金規定を含む運用方法の検討、確立⇒大阪大学の料金規定を参考に検討中
- システムの名称変更：Aコンシェル（アカデミック リソース コンシェルジュ）
- 新規拠点での登録開始 ⇒慶應義塾大学、岡山大学の2拠点で34名登録済み ⇒全拠点で310名登録（平成27年12月現在）

② CPC共同利用

- 本年度と来年度で製造記録や環境モニタリングなどを含む共通工程管理システム構築 ⇒仕様決定、構築開始
- GMPエキスパートによる各拠点のCPC施設実地調査 ⇒1拠点で実施、順次他拠点にも展開
- 新規シーズの選定⇒来年度検討

オンラインカタログシステムの画面例

14

< 14 >

◆ CPC勉強会開催実績

回	開催日	テーマ（内容）	出席者
1	平成25年 3月21日 (横浜)	テーマ：細胞調製の基礎と最近の話題 講演1：角膜上皮幹細胞疫症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の多施設共同臨床試験 大家義則（大阪大学） 講演2：細胞調整施設－運営・管理の課題と対策 岡崎利彦（九州大学病院） 講演3：組織・細胞加工製品の薬事承認にかかる法規制 岡田潔（PMDA）	80
2	平成26年 3月4日 (京都)	テーマ：細胞培養施設をめぐる新しい動き 講演1：iPS細胞バンク設立、運営について 金子新（京都大学iPS細胞研究所） 講演2：再生医療新法における細胞調整施設基準について 紀ノ岡正博（大阪大学）	100
3	平成27年 3月21日 (横浜)	テーマ：法の下での細胞調製－企業の場合、アカデミアの場合－ 講演1：企業における細胞調製の現状と課題 般若正（テルモ株式会社） 講演2：アカデミアにおけるGMP製造の現状と課題 川真田伸（先端医療振興財団）	80
4	平成28年 3月17日 (大阪)※	テーマ：再生医療製品の品質について～PMDAの視点～ 講演：再生医療製品の品質及び特定細胞加工物の製造施設の許可要件における論点と課題 尾山和信（PMDA 再生医療製品等審査部） 荻木真美（PMDA 品質管理部）	

※ 大阪国際会議場
第15回日本再生医療学会総会 第8会場で開催

14

< 15 >

革新的医療技術創出拠点プロジェクト拠点代表者による 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 プログラムオフィサー	景山 茂
座長	革新的医療技術創出拠点プロジェクト プログラムオフィサー	楠岡 英雄
	岡山大学病院 病院長	榎野 博史
	京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター 副センター長	清水 章
	千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 部長・教授	花岡 英紀
	国立大学法人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 教授	水野 正明
	国立大学法人北海道大学病院臨床研究開発センター 教授	佐藤 典宏
	九州大学 ARO 次世代医療センター センター長	中西 洋一
	慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター トランスレーショナルリサーチ部門 トランスレーショナルリサーチ部門長	副島 研造
	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	大津 敦子
	国立研究開発法人国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部 部長	山本 晴子
	東北大学病院 臨床研究推進センター 副センター長	青木 正志
	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	吉川 徳茂
	大阪大学 大学院医学系研究科 研究科長	澤 芳樹
	東京大学医学部附属病院 病院長	齊藤 延人
	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

楠岡: それでは、パネルディスカッションに移りたいと思います。

14 拠点それぞれから代表の方、壇上のほうにお願いいたします。

登壇された方々、所属とお名前をご紹介させていただきます。まず、発表いただきました大阪大学の澤芳樹先生。国立がん研究センター、大津敦先生。東北大学、青木先生。北海道大学、佐藤典宏先生。千葉大学、花岡英紀先生。慶應義塾大学、副島研造先生。東京大学、齊藤延人先生。国立病院機構名古屋医療センター、堀部敬三先生。名古屋大学、水野正明先生。京都大学、清水章先生。国立循環器病研究センター、山本晴子先生。成育医療研究センター、吉川徳茂先生。岡山大学、榎野博史先生。そして、九州大学、中西洋一先生。

座長のほうで少しテーマを絞らせていただいて、その中からご意見をいただきたいと思います。

このセッションのテーマは ARO 機能の充実となっており、まず、ARO とは何かといったところがあるかと思っています。ARO とは、企業である CRO のアカデミックバージョンであり、ARO という名称が付いてると考えられます。その元となる CRO もいくつかのバージョンがあるかと思っています。

1つはアメリカのデューク大学等が実施しているような CRO、すなわち、臨床研究のサポートに焦点を当てて、その臨床研究をサポートとする形のもの、

もう一方は、クインタイルズのようなイギリスに基礎研究の研究所を持っていて、CRO といっても製薬会社から創薬業務の委託を受けて基礎研究から臨床研究まで一元的に実施するものがあると思います。

ARO、あるいは CRO といってもパターンがいろいろあるかと思っています。この点に関しまして、デューク大学形式の臨床研究サポートのところはどういうような特徴があるのか、そして全体的にはどうするかというところをご発表いただければと思います。東北大学の青木先生から順番にお願いいたします。

青木: 東北大学としては、やはり全てはできませんので、得意な分野に絞っており、医療機器、あと難病にフォーカスをして、作っていかうと考えてます。いろいろな拠点がありますが、自分の拠点はここは得意だという分野は作れるかということだと思います。

楠岡: 北海道大学の佐藤先生、お願いいたします。

佐藤: 北海道大学の佐藤です。青木先生が得意な分野と言ったので、あえて逆らってみたいと思います。臨床試験及び治験を進めるということに関しては、やはりジェネラルな力がないといけないと、考えております。また、製造に関しては、青木先生がおっしゃったように、それぞれ得意な分野があろうかと思っています。われわれのところは CPC をもって再生医療製品をあ

る程度やっており、そういったところは拠点でちょっと異なるのかなと考えます。

楠岡:千葉大学の花岡先生、お願いいたします。

花岡:私たちのところは、いわゆる橋渡し拠点ではないのですが、研究者、基礎の研究者とともに、いろんな開発をしていきたいと考えているところです。今日、いろいろ見させていただき、私たちはまだこれからという部分が多いと感じました。AROとしての機能、特に研究者へ ARO についての教育を行っていききたいと思っております。

楠岡:慶應義塾大学の副島先生、お願いいたします。

副島:慶應大学においては、拠点として指定していただいてまだ日が浅いということもありますので、拠点整備としてはほかの拠点と比べると遅れているかなと考えておりますが、総合的にある程度のことのできる組織にはしていきたいと考えております。

大阪大学のように非常に先進的なことをされていて、当大学としてはなかなかそこまでキャッチアップしていくのは難しいと考えておりますが、われわれの特色としての免疫難病になるべく力を入れるということと、iPS 研究は他の施設と比べても遜色のない成果が上がっていると思っておりますので、そういったところに重点を置き、実施して行きたいと考えております。

楠岡:東京大学の齊藤先生、お願いいたします。

齊藤:当大学の特徴を一番表してるのは若い研究者が常に入ってきてくれるというところだと思います。その人たちが非常にユニークなアイデアを持っており、それを最大限に生かすということが重要だと思います。この観点から言うと、ARO というのは必ずしも臨床研究のプロばかりではなく、そういう方々を生かしていくということが重要になりますので、ARO の機能としてはそういう方々もしっかりサポートし、導いてあげるといふ機能を強化することが大事だと考えています。

楠岡:名古屋医療センター、堀部先生お願いします。

堀部:名古屋医療センターは、ほかの大学と違って、ある意味一般病院であります。私ども国立病院機構 143 病院の代表として、拠点になっております。国立病院機構には 21 のネットワークがございます。このネットワークを拠点に求められる非常に質の高い特定臨床研究を遂行できるようなクオリティーにするような ARO 機能、とりわけデータセンター機能を中心に後期臨床試験の開発のところを重点的に行っているとともに、企業から信頼されるような ARO 機能を持つことで、国立病院機構のネットワークを活かした一元管理および効率の高い ARO 機能を構築したいと考えております。

楠岡:名古屋大学、水野先生、お願いします。

水野:私どもの ARO というのは、サイエンスに基軸を置いた先端医療開発で、その出口は実用化だと考えております。ビジネスではそれを事業としてお金をもうけることと考えております。今の段階では大学がお金をもうけるというプロセスはありませんので私どもは一応実用化というところに基軸を置いています。従って、アカデミアの目指すところは、いわゆるコスト・アンド・ベネフィットに優れた医療を提供するというところを最終目標に考えていますし、一般のビジネスから言うと、いわゆるリターンの多い製品を開発することがゴールになると思っておりますので、名古屋大学では、今のようなすみ分けを考えています。

楠岡:京都大学 清水先生、お願いいたします。

清水:京都大学は、かなり早くからプロジェクトに参加させていただいて、整備をしてきたところです。当時は研究者、医師が治験をできるということをまず実践して示すところから始まって、臨床試験をハイクオリティーで実施するところの整備をしてまいりました。これについて考えていくと、臨床研究にはやはりサイエンスの土壌、ベースがないといけないと思っておりますし、実用化という出口を見据えた一貫的なマネージメントを行うことが必要であると考えます。当大学で目指しているところは、ベーシックサイエンスをいかに加速して、最終的な出口まで持っていかということに力を入れております。

楠岡: 国立循環器病研究センター、山本先生、お願いいたします。

山本: 当院は、国立循環器病研究センターですので、ミッション自体が循環器領域の疾患制圧でございます。そちらに特化していくことがわれわれのミッションでございます。残念ながら AMED の現在の主なターゲットの小児でも難病でもなく、成人の循環器、最も Common disease のところがわれわれのメインターゲットです。そこで独自の考え方をしていかなければならないと考えております。どちらかというと、デューク大学型になるのではないかと思います。

循環器領域に特化する場合には、TIMI グループを少し考えてよいかと考えております。一方で医療機器の開発、これも循環器領域ですので、最もハイリスクな治療機器にメインターゲットにおいて実施して行くことを考えております。

楠岡: すいません。その TIMI グループについて、少し簡単にご説明をお願いします。

山本: 私も詳しくは TIMI グループについて存じ上げませんが、最初は研究者主導の循環器領域の臨床試験をやる研究者グループとして始まったと伺っております。現在は臨床試験の I 相から全て請け負って、アカデミックに行われているようです。TIMI グループの面白い点は、はっきりした施設が規定されていないところです。例えば、データセンターがどこかにも特に規定されておられません。あくまで研究者グループ主導で臨床研究等を実施しているところが独特であると思います。このような点も、循環器領域ではよいお手本になるのではないかなと最近考えております。

楠岡: TIMI グループの大事な点は、今の日本の状況だと、この 14 拠点でない臨床研究ができないのではないかと、あるいは最終的に 14 拠点に研究を持ち込まないとだめなのではないかという誤解がありますが、拠点形式以外の形態を示唆するものです。TIMI は、拠点というのではなく、グラスルーツでつながることによって、グループで 1 つの臨床試験を実施して、その成果に対して企業側が治験を依頼していく形となっております。

拠点以外の施設は何もしないわけではなく、拠点以外は拠点以外でネットワークを組むことで、また別の ARO 的なものもできていく可能性は十分にあるということです。

これも皆さまにご紹介したかった点の一つでございます。どうもありがとうございました。続いて、成育医療研究センター、吉川先生、お願いします。

吉川: PubMed で小児の臨床試験を調べてみますと、日本で行われている臨床試験はわずか 2、3% にしかないので、ではいかに増やしていくかについてですが、成育には小児ネットワークと小児医療協議会の事務局がございまして、いずれも小児センターを中心にしたネットワークです。成育の ARO 機能をさらに充実し、このネットワークを支援することによって、PubMed から出版されるような臨床試験、臨床研究の数を増やしていきたいと思っています。

それから、小児科学会っていうのは非常に成育と密な関係がありますので、小児科学会とも協力をし、臨床研究、臨床試験を進めていきたいと思っています。今年の小児科学会のシンポジウムでは、AMED もご参加いただき、臨床試験、あるいは臨床研究がどのようにすれば、推進していくかをテーマとして取り上げる予定でございます。

楠岡: ありがとうございます。それでは岡山大学、槇野先生。

槇野: 岡山大学の槇野です。まだ認知度が少ないのですが、アカデミック・リサーチ・オーガニゼーション、アカデミアの最も大切なことは人材育成だと考えております。岡山大学では、各診療科から助教の方が 10 人ほど集まっていたり、オン・ザ・ジョブ・トレーニングをしながら、一緒にシーズを育てているところでございます。

また、岡山大学は総合大学ですので、健康寿命の延伸、特に歯学部の子供であるとか、保健学研究科の医療機器であるとか、医学部以外のシーズが特色となっております。

あと、岡山という地の利といいますか、中国・四国地方、非常にまとまった地域でございまして。例えば、齊藤先生がされています臨床研究推進会議の関係

で、中国・四国ブロックの病院長の先生方又は担当の先生方と定期的にミーティング、テレビ会議を開催して、情報交換を行っております。中国・四国地方の優れたシーズを一緒に育て、成果としてのアウトカム、アウトプットを出したいと考えております。

また、特色としては、中国・四国に大変数多くの関連病院がございます。現在、その 53 病院、約 2 万ベッド、とも契約を結んで臨床研究を一緒に行っており、特色の一つと考えております。

楠岡: ありがとうございます。それでは、九州大学、中西先生。

中西: ARO と CRO の最大の違いはというと、ARO にはたくさんの優秀な研究者がおり、病床も持っていて、そこにもまた素晴らしい臨床医がいるということだと思っております。従って、CRO ができないことをやるのが一番重要ではないかと考えております。1 つは、基礎研究者、臨床研究者がきちんとシーズを探索して、ARO がそのシーズを市場化に持っていくまでの支援をすることだと思えます。

もう 1 つは、企業治験ではできないような臨床試験、治験の実施であると思っております。例えば、遺伝子治療、細胞療法、あるいは再生医療、これらについてはやはり ARO がデータ信頼性と安全性を確保した形で治験を推進し、その体制を構築し、知識と経験を積み重ねていく必要があると思っております。

もう 1 つは、現場のクリニカルクエスト、これをしっかりと拾い上げていくことが大事であると考えます。この 3 つを進めていくために、今大学に最も求められているのは、市場化のための知識、経験、具体的なプランがない研究者を指導することが、もう 1 つの私たちの大事な仕事だと思っております。

楠岡: ありがとうございます。

景山: ARO のコンセプトについては、少しディスカッションしたほうが良いと思います。冒頭で楠岡先生から ARO のコンセプトについてご提示がありましたが、橋渡しの 14 拠点については、もう少し広い意味に捉えていると考えております。CRO 機能だけではなく、SMO 機能、さらにはスポンサー機能も含むというこ

とを福島先生が、サイトビジットの際に繰り返しお話いただいておりますが、その辺について、福島先生、コメントをいただけますでしょうか。

福島: これは重要なことです。日本人には、アカデミアの創業に関してのコンプレックスがあります。アメリカやヨーロッパにモデルを求め、自分たちでクリエイトするという気概に欠けるインフェリアコンプレックス。2 つ目は、日本のほうがアジアにおいて優位であるとアジアに対するスーパーリアコンプレックス。これは明治国家以来、今でもあると思います。

しかし、本日の午前中にあったように、台湾は国家的に発展し、アサンメディカルセンターの IT においては、圧倒的に日本より優位になっており、ナショナルソウルについても、日本と同レベルのコンパティブルな ARO 機能を有している。この機能を両国でネットワーク化し、補完的にハーモナイズして、より高度な機能を有するためのディスカッションを行っております。

ここで重要なことは、ARO を提示して、それを厚労省の事業と統合するときに、厚労省の担当官である森下さんが ARO というコンセプトに同意して、それを政府が取り入れて、政府の JAPAN is BACK に入れたのです。そのコンセプトは、景山先生おっしゃられたスポンサー機能をまず大学に持たせる必要があった。それからもう 1 つは CRO 機能と SMO 機能。さらにグローバルに展開できるようにコントラクトのマネジメントができるようにする。これが日本のモデルです。第 1 期のプログラムから、日本のモデルとして構築したものです。

今、日本の ARO は、ヨーロッパともアメリカとも同等になってきており、非常によいところまでできております。また、FDA が 2004 年にトランスレーショナルリサーチのステートメントを出した際にいろんな議論がありました。どのようにして基礎研究で得られた成果を速やかに人に適用するか、これがトランスレーショナルリサーチなのですが、それに対してほぼ回答ができており、日本は現在、非常に有利なところまで来たと私は思っています。

景山: ありがとうございます。福島先生の今のご説明によって、われわれが ARO をどのように捉えているかということが明確になったかと思えます。脱垂

入欧からまだ脱しきることのできない私としては、甚だ反省するところが多いように思います。

楠岡: ありがとうございます。個別の成果については、明日、発表がございます。また、ポスターでも発表がございます。ただ、その ARO あるいは拠点としてどのような特徴を持っているか、各拠点から、手短にご発表いただきたいところではありますが、ご参加いただいた方で、拠点に特にこの点を聞いてみたい、拠点ではこういうことはできないのか、あるいはどのように考えているのか、もしご質問があったらお受けしたいと思いますが、いかがでしょうか。

中西: 私どもは、猿田先生ならびに福島先生の厳しいご指導の下で、拠点機能を進めてきたのですが、今一番苦しいのは、学内における ARO のプレゼンス、あるいは学内における ARO の理解が得られないところです。研究者に関しては、同じ釜の飯を食う者として話はできるのですが、特に大学の制度・規則、あるいは事務の方々との折衝に大変苦しんでおります。そこで大阪大学では料金表の設定含めて、事務の方と非常にうまくやっておられるようにお見受けするのですが、学内のコンセンサスの得方ですとか、あるいは規則について、何か特別なお考え、あるいは経験があればご教示いただけないでしょうか。

楠岡: 澤先生。ノウハウを公開して良ければですが、いかがでしょうか。

澤: ノウハウとして、一番分かりやすいのは、中西先生が医学部長になられることかなと思います。やはり、学内でのコンセンサスは得ようとしてもなかなか難しい時期がありました。未来医療センターも 10 年ぐらいかかっております。相手にされていなかった時代から中心的な存在になるには、成果をどんどん出すことです。また、それと同時に教育、人材育成も含めて、スタッフをいかに活躍させるかということが重要だと考えております。おかげさまで当大学ではそういう意味で、コンセンサスが徐々に得られてきました。

最近の 5 年間では、医学部長、病院長を含めて、大学全体が応援団になってるというか、むしろ大阪大学の一番の売りは未来医療開発部未来医療センター

ではないか思っております。基本的にはこのようなイメージになっていくように。ご参考になればよいのですが。

楠岡: 確かに、この拠点事業はトータルで次年度予算でも 90 億円近いお金が付いておりますが、この予算は拠点整備というよりも、各拠点が抱えるプロジェクトに対して付いてるものであって、拠点整備に対する予算は、徐々に減ってきています。そういう意味では、各拠点の台所事情が非常に苦しく、それぞれの拠点の中で医学部、あるいは大学本部と交渉しながら、頑張っていたいただいていると思います。

また、サイトビジット等に行きますと、そのご苦労が非常によくわかります。拠点外から見ると補助金もらって楽にやってるように見えると思いますが、決してそういうわけではありません。中西先生のお話も本当に各拠点の切実な悩みであり、また澤先生の解決法も、どこの拠点でもできるというものではないと思います。各拠点においてはご苦労されてるところがありますので、この点はぜひ、ご理解いただき、企業の方々にはたくさんの案件を持ち込んでいただいて、拠点の自立、自助努力に多少ともプラスになるようお願いしたいと思います。

ヨシダ: すいません、富山大学のヨシダと申します。先ほどの TIMI グループにおいて、その拠点に入っていない研究者もグループとして行えるのご説明いただいたのですが、実際に日本海側の大学はどこも入っていないのが現状です。私たちもいろんな拠点にアプローチしないと駄目なのかなと常に思っているのですが、拠点に入っていないところは積極的に拠点にアプローチすれば、スポンサーとして働いていただけるということなんでしょうか。

楠岡: これはどなたか。お答えできる拠点はございますか。大阪大学の澤先生、お願いいたします。

澤: 私どもの ACT japan は、最初は ACT west といっていたのですが、できる限りご支援させていただいております。これはわれわれが 10 年間ご支援いただいて、整備されたこの技術は拠点を中心に、連携していただく施設に可能な限り技術支援させていた

だくことを全面的にわれわれは言ってますし、たくさん先生方、医学部長、病院長との契約をして、そのシーズ支援していくことをしております。

例えば、いろいろな臨床研究のプロトコルを作る、あるいは医師主導治験を実施する際に、メディカルライティングのところから、それからレギュレーションのところから、それからCPCをお貸したり、いろんなことをご支援していますので、拠点にまずご相談いただけたらと思います。われわれとしては全面的に応援させていただきます。よろしくお願いします。

楠岡: 猿田先生はじめ、拠点調査に行った際に、当初は先ほどのA、B、Cのシーズを発掘するのに学内、あるいは大学内が中心だったのですが、常にお願っていたのは、学外のシーズを集めていただきたいということでした。今、各拠点は学外からアプローチがしやすいような体制を作っていたかと考えており、現在は、年に1回か2回、あるいは常時、そのシーズを受け付けていると思います。ただし、シーズが受け付けられても、それに研究費が付くかについては、シーズの審査がごさいます。例えば、シーズAであれば、その拠点の判断で研究費を付けられるような形になっておりますので、拠点へのアプローチの仕方は多くあると思います。どうぞ。

水野: 富山大学におきましては、私どもの中部先端医療開発円環コンソーシアムのメンバーになっていただいております。ご要望があればサポートも当然させていただきますし、シーズもたくさんご提案いただいております。平成28年度においても富山大学の研究もアップさせていただいておりますので、学内も含めましてご検討いただければもっといい形になると思います。

ヨシダ: 実際には名古屋大学の先生方にはとてもお世話になっており、おかげさまで先進医療Bが通りました。これからもよろしくお願いいたします。

楠岡: ありがとうございます。では、猿田先生。

猿田: 私どもは、拠点だけではなく、ましては地域的な日本海側がでなく、今までずっと日本全体を見合わせて、平等に進んでいくように支援してきたつも

りでございます。しかし、やはりどうしても予算等でできない場合には各拠点といかに連携を取っていただき、各拠点にはできるだけ拠点外のシーズを受け入れて、日本全体として進んでいこうとお願いしております。

それからもう1つ、澤先生のお話にもありましたが、大学の考え方、アカデミアの考え方というのはずいぶん変わってきていると思います。ただペーパーを書くだけではなく、それをいかに実用化させるかという考え方にアカデミアが変わってきてるわけです。日本を発展させるには研究をいかにもっと実用化させていくかに力を注ぐ必要があり、何度もしつこく各大学の中でそういったことを発言させていただいておりますので、これからはもっと、もっとやりやすくなるかと思っております。

福島: 日本海側の臨床研究支援は、名古屋大学が参加するまではすぼと抜けておりました。それで日本海側、四国、及び沖縄について、私どもも文科省に強化しないといけないと申し上げてきていたのですが、名古屋は円環コンソーシアムをつくって、ネットワーク化して、支援をできるようになったところなんです。だから、各拠点にはネットワークがマストになっております。ですから、先ほど澤先生がおっしゃられたACTJAPANとして全体のネットワークだけではなく、重要なことは、地域におけるネットワークの構築も必要だということです。

では、日本海側はどのようになっているのかというと、難病のプロジェクトにおいて、日本海側は新潟大学、及び国立病院機構新潟病院で承認を取っています。サイトビジットに行き、そこで学長先生等とお話させていただき、大学全体として、法人として支援してくださいとお願いいたしました。これによって、新潟大学の中田先生はいち早く難病のリンパ脈管腫症(LAM)に対して、ラパマイシンの承認を世界で初めて取得されております。

また、有名なロボットスーツHALは新潟病院の中島副院長が治験を実施し、承認を取得されております。ほかにも例えば川崎医大、聖マリアンナ大学、それから熊本大学等、拠点外でも治験を実施し承認取得する、あるいは先ほど紹介した先駆け審査の指定を受けるといったところまできておりますので、何も拠点、拠点以外だから何もやれないということはないと

考えております。

そうして、拠点からまず手ほどきを受ければいい。例としては、京都府立医大の外園先生は新しいコンタクトレンズの開発について、京大の支援を受け、見事承認を取得されております。ですから、このようなデザインが必要だと思います。

先ほど猿田先生がおっしゃったように拠点をまずリーディングなインスティテュートとして整備をし、それを普及していく必要があります。そしてその間に、各大学がノウハウを得て、みんな自立していくのではないかと思います。数年後には相当数の病院等が臨床研究、医療法上の中核拠点になっているのではないかと期待していますし、そのようななるべきだと考えております。

景山: 本日、お集まりの皆さんには不要なご説明かと思いますが、スポンサーというのはもちろん単なる資金提供者という意味ではなくて、臨床試験を主体的に運営する組織を指しております。そういう意味で、この拠点においては ARO 機能と、1つとしてスポンサー機能を求めていますけれども、それはそういう意味のスポンサーということで、ちょっと確認のために申し上げます。清水先生、恐れ入りますが、手短にお願ひできますでしょうか。

清水: 今の拠点外へのサービスの提供、支援に関して、京大でも積極的に取り組んでおります。今、景山先生がお話いただいたように、拠点がお金を持っているわけではありません。臨床研究等をどのように進めるかということに関してご支援すること、ノウハウを提供すること、場合によっては一緒に試験をすることが拠点の行うことのできることでと思います。

むしろお願いしたいのは、京大もネットワークをつくって、いろいろシーズの提供など各大学等をお願いしているところなのですが、個々の大学の中でこの窓口になるところがない。例えば、京大に支援を申し出ることが可能だということが、必ずしもその大学の中で周知されていない、あるいはどこを窓口にしてシーズの相談をしてよいかかわからない。個々の大学でシーズを積極的に探していただいて、拠点到提案をしていただければ、私どもも協力あるいは他の拠点を紹介するといったご相談に乗れます。突然、研究者の方から

相談を受けてもよく分からないところもありますし、各大学でトランスレーションできるようなシーズを棚卸ししていただくなどしていただけると、それに対するお手伝いもできると思います。そうやってこの研究は可能だろうかという形でご相談があるほうが、私どもとしてもご協力できることが増えてくるのではないかと思います。

あるシーズ研究費の公募があった際に、突然、ご相談を受けてもどうしても対応が後手に回るということになってしまいます。普段からシーズ等を集めていただいて、まとめて相談していただくと、非常に効率的かなと思います。

拠点側としては、できる限りのお手伝いをしたいと思いますので、それぞれの大学でシーズの棚卸し等を構築していただくと非常にありがたいと思います。

楠岡: ありがとうございます。もっといろいろ議論したい点はたくさんありますが、時間になってしまったので、このパネルディスカッションは終了したいと思います。ご発言の少なかった拠点は消極的というわけではなく、ちょっとシャイなだけだったと思います。

それぞれの拠点、いろいろ特徴を持っておられますので、この機会を捉えて、またいろいろお問い合わせをいただければと思います。本日はどうもありがとうございました。

医療技術開発の更なる飛躍 ～企業からアカデミアに望むこと～

池浦 義典

日本製薬工業協会研究開発委員長



皆さん、こんにちは。製薬協研究開発委員会の委員長を務めております武田薬品の池浦と申します。よろしくお願いたします。本日は、各プロジェクトの貴所先生方に素晴らしい成果の発表会の場が設けられましたこととお祝い申し上げるとともに、この場にご招待いただき、そしてお話しする機会をいただきましたことに感謝申し上げます。

タイトルが「企業からアカデミアに望むこと」となっていますが、われわれの担当しておりますのが主にディスカバリーのステージになりますので、研究の目線から「企業からアカデミアに望むこと」とについて少しお話しさせていただきます。

これは皆さんよくご承知の、創薬を取り巻く環境変化による、研究開発、生産性の低下を示す図です。年々、研究開発費は増加の一途をたどり、そしてなかなか新薬の承認数を伸ばすことができなくなっています。ここ数年、少し回復してはきたものの、やはりなお創薬企業を取り巻く環境、製薬企業を取り囲む環境が厳しいことは皆さんご理解のことと思います。その要因の一つとし、将来を見たときのさらなる環境変化として、ジェネリック医薬品の一層の普及推進があります。これは昨年厚労省から発表されましたが、今後数年のうちにジェネリック医薬品の使用割合を80%に上げるというものです。また、IT技術の急速な変化と進化というのもございます。従来の治療パラダイムだけではなく、こういったITを活用した形での患者さんからのデータ収集、あるいはそれを基にした医薬品開発、大きなパラダイム変化への挑戦が必要になっているという現状です。

こちらが創薬を取り巻く環境変化をまとめた図になります。患者さんからのニーズ、ますます優れた医薬

品に対する期待が高まっているということ。技術革新の創薬研究への活用。そして、より一層高い安全性、有効性の追究。さらには医薬品開発費の高騰による創薬研究の効率化や生産性向上。そういったものに対峙する必要性が、製薬企業を取り囲む環境、新薬を創出する環境を非常に厳しいものになっています。

このような現状をどのように克服していくか。従来、製薬各社は自前主義による創薬研究を行っておりましたが、今後はオープンイノベーション、特に先ほども話がありましたオールジャパンによるオープンイノベーションによる創薬研究、そして日本全体の力を結集した創薬研究というのが今後、ますます必要になってくるといった状況かと思えます。

こちらは新薬オリジンを日米で比較した図となります。アメリカの新薬の占めるオリジンの割合、大学、バイオテック企業オリジンの割合が62%に達するにもかかわらず、日本では19%にとどまっております。われわれ企業としてもアカデミア発のシーズをなかなかうまく実用化に結び付けられていない現状というのがこの図からも伺えます。裏を返せば、企業として、ここにまだ打つ手があり、成長に結び付けられる余地があると考えています。

そのため現在製薬各社では様々な取り組みを行っており、従来の自前主義からオープンイノベーションへと、組織の枠を越えた形での連携を模索しているのが現状です。

その具体的な取り組みとしていくつかお話しさせていただきます。弊社の事例になりますが、1つはRINGO-Tという、数年前に開始した公募型のオープンイノベーションプラットフォームです。大学の先生方から応募いただいたフェノタイプスクリーニングのアイ

デアを弊社で試験系を作成し、弊社化合物ライブラリーを用いてハイスループットスクリーニングを行います。そしてヒットした化合物のスクリーニングデータを先生方に報告するといったフレームワークになります。

そのデータを用いて先生方はターゲットバリデーションを行っていただくことができます。一方、弊社は新しいスクリーニングに関するノウハウを得ることができることから、お互いに Win-Win の関係になるものと考えています。

また、弊社の中にある様々な領域のウィッシュリストで、こういったシーズはないか、あるいはこういった技術はないのかというのを公募し、大学の先生方から応募していただき、その中で弊社のニーズに合うものに対してファンドするという公募型のプログラム「COCKPI-T」も昨年より開始しています。ご存知のようにアステラスでも a3 であるとか、第一三共でも TaNeDS といった形で、さまざまな公募型のプログラムを走らせております。これらも新しい形でのオープンイノベーションへの取り組みです。

もう1つの事例として、昨年発表いたしました T-CiRA を紹介いたします。CiRA (iPS 細胞研究所) と武田によるコラボレーションで、iPS 細胞を医療、創薬研究に応用するために CiRA と弊社が連携し、新しい治療を開発するものです。特徴的な点は、従来の大学と企業の共同研究であれば、主に大学で研究が行われ、時に企業の研究者を派遣する形式が中心であったかと思いますが、T-CiRA では弊社の研究施設を CiRA の先生方に提供し、また CiRA 以外の先生方にもお越しいたごき、本当にオープンな研究環境をつくり出し、その中で互いの強みを活かしながら新しいイノベーションを創出しようとするものです。

もう1つ大きな特徴は、10年間の長期間の共同研究のコミットメントをしていますので、ショートタームでのアウトプットを出すということに腐心することなく、本当にイノベティブな研究に注力していただくことができるということです。これも1つのオープンイノベーションの形であり、大学での研究と企業との研究をシームレスに、かつ強く結びつけるこれまでにないユニークな取り組みかと思えます。ここまで弊社の事例をご紹介しましたが、製薬会社各社でこのようにさまざまな取り組みが行われております。このようなオープンイノベーションをアカデミアの先生方と企業が連携し、オー

ルジャパンで創薬を行なわねばいけないと考えています。その中で、企業としての強みは何であるのか、そしてアカデミアの先生方の強みは何であるのか。そういったものをお互いに出し合い、そして合わせることで初めて、創薬をより効率的に日本発の創薬を成し遂げることができると考えています。

われわれが創薬を行う上で最も大事なものは、疾病に対する基礎研究の進展と考えます。患者さん、疾患、そして様々なターゲットがどのように結び付いているのか。その結び付きを明らかにしない限り、本当の意味で創薬研究を効率的に推進することができないと考えています。そういった意味でアカデミアの先生方に期待する部分は非常に大きいものがござります。

従来の研究プロセスにおいては、社内研究、論文情報あるいは共同研究等から新しいターゲットを見つけだし、それに関してスクリーニング、化合物合成、in vitro 評価、動物実験を行い、そして候補化合物を絞ったのちに臨床研究、臨床開発を進めます。この中でトランスレーショナルリサーチを行うことによって、より臨床研究、臨床開発を効率的に行うのが従来の研究プロセスでした。

今後の創薬研究は、ターゲットから始まるのではなく、患者さん、あるいは病気から始まらないといけません。患者さんがどのような病気を抱えておられるのか、その病気の背景と患者さんの状態を勘案したときに、本当にどのようなターゲットが大事なのかはわかってきます。ここに示すリバーストランスレーションというのがこれからの鍵になってまいります。このリバーストランスレーションをより効率的に行うために、アカデミアの先生方の臨床研究、治療現場からのインプットが欠かせませんし、その中で蓄えられたデータベース、知見、そういったものから最適なターゲットを見いだしていくことが一番の鍵になってくると考えています。企業側からは見いだされたターゲットに対して創薬研究プラットフォームを提供し、アカデミアとともに患者さんに届けられる新薬を見つけ出していただければならないと考えています。

その中で、昨年AMEDにおいて、DISCやGAPFREEという新しいイニシアティブを開始していただきました。これは企業とアカデミアを結び付ける上でも非常に大事な取り組みだと思えますし、今後もAMEDが企業とアカデミアのマッチングや目利きといったさまざま

まな役割を担いながら、産・学・官が連携するオールジャパン体制での創薬研究の推進にご尽力いただければと思っています。

キーメッセージは、オープンイノベーションが非常に重要であること、患者さんのニーズを満たす新薬、治療薬を作るためには、やはり臨床現場からのフィードバック、リアルワールドデータに基づいた疾病の理解や基礎研究の進展が必須であると考えます。

各社レベルでのオープンイノベーションに加え、複数のアカデミアや、企業が参画するオープンイノベーション、コンソーシアム型のものが今後ますます重要になってくると考え、このような体制の構築においてAMEDのリーダーシップに大いに期待するところです。簡単ではありますが、私からの発表とさせていただきます。どうもありがとうございました。

製薬協

医療技術開発の更なる飛躍 ～企業からアカデミアに望むこと～

日本製薬工業協会研究開発委員会
池浦 義典 (武田薬品工業株式会社)

< 1 >

製薬協

創薬を取り巻く環境変化 —研究開発生産性の低下—

出所：製薬協 Data Book、PhRMA Industry Profile、FDA ホームページをもとに作成
産業レポート「製薬産業を取り巻く現状と課題」より

2 | 0000 | COMPHY

< 2 >

製薬協

創薬を取り巻く環境変化 —ジェネリック医薬品使用促進—

後発医薬品の市場シェア

我が国の後発医薬品の数量シェアの推移と目標

各国の後発医薬品のシェア (数量ベース、年平均値)

厚労省HPより

< 3 >

製薬協

創薬を取り巻く環境変化 —IoT技術の急速な進化—

未来の産業創造・社会変革に向けた取組 (業案) イメージ図

科学技術の発展を背景として、あらゆるもの付加価値を世界が国産につづり、価値創造プロセスの家事や新サービスの創出が急務に進展

このよな時代においては、事業の社会・ビジネスを模索、その模索の下でも、関係する様々なシステムとの有機的統合に資する、IT/デジタル技術の活用が不可欠

これにより、新たな産業創造による競争優位を強化し、効率的で人と環境に優しい社会を構築するとともに、課題を先取り・創造的に解決

世界では第四次産業革命とも称されるデジタル・トランスフォーメーション競争

- ・IT/IT: インダストリー4.0
- ・半導：先端製造
- 等

超スマート社会 (仮称) の構築

新たな消費生活、新たなサービス、新たなビジネス、新たな産業、新たな社会

国に構築された統合的、効率的な社会と研究開発環境の下で、サービスや技術開発が促される

- オープン化に対応した「研究開発基盤」構築
- 産業創造・社会変革の「サービス」創出

先導的取組

- 未来の社会・ビジネスを模索した新たな価値を生み出すシステム化をめじた「先導プロジェクト」の推進
- 大企業時代に対応できる研究開発環境の整備
- 日本に備わっている技術・研究力 (IT、ナノテク、素材、ロボティクス等) を活用し、新たな時代に対応する革新的技術 (IoT、ビッグデータ解析、AI等)

4 | 0000 | COMPHY

< 4 >

製薬協

創薬を取り巻く環境変化

高齢社会から超高齢社会へ
既存医薬に低満足度の疾患
根本的治療が存在しない疾患

優れた医薬品
に対する高いニーズ

急速なIoT技術革新
ゲム情報・iPS技術の
創薬活用

技術革新の創薬
研究への活用

革新的新薬の創製

安全性・有効性
の追求

社会からの期待・要求
規制当局の厳格化

創薬研究の効率化
生産性向上の要求

医療費抑制策
ジェネリック医薬品使用促進
ブロックバスターモデルの崩壊

< 5 >

製薬協

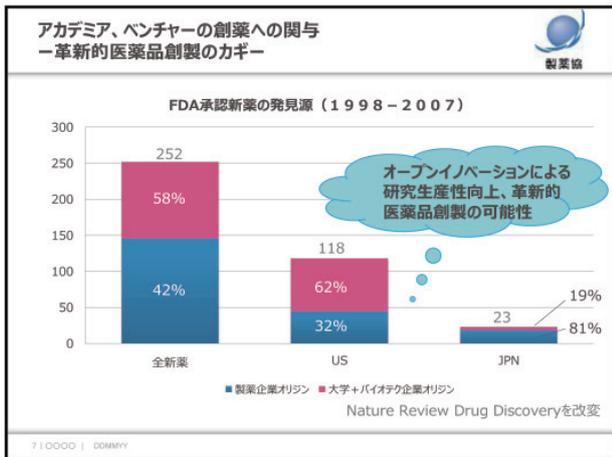
創薬プロセスのパラダイムシフト

- ☑ 優れた医薬品に対する高いニーズ
- ☑ 技術革新の創薬研究への活用
- ☑ 安全性・有効性の追求
- ☑ 創薬研究の効率化
- ☑ 生産性向上の要求

自前主義による創薬研究

オープンイノベーションによる創薬研究

< 6 >



< 7 >

自前主義からオープンイノベーションへ

協働型

- 自社内に足りない技術やシーズを外部に求める

共創型

- 組織の枠を越えたメンバーが自身の技術やノウハウを共有し、連携して課題解決や事業の立ち上げ・推進に当たる

< 8 >

協働型オープンイノベーションによる創薬研究

製薬企業 ↔ ¥ / アイデア
アカデミア ↔ アイデア/ソリューション

特徴

- 自社にない技術などを社外に探索し、戦略的提携により社内に取り入れる
- 企業は提供されるアイデア・課題解決に対する対価を支払う
- 達成目標、課題と解決方法が明確な場合に特に有効
- 連携を通じて新たなアイデアは創出され難い

< 9 >

共創型オープンイノベーションによる創薬研究 ー武田の例 RINGO-Tー

クラウドソーシング

タケダ ↔ アイデア
アカデミア ↔ ソリューション

アイデア	ソリューション	
RINGO-T	フェノタイプスクリーニングのアイデアを提供	社内化合物でHTSを実施し、データを提供
天然物リクルート	天然物 (化合物) を提供	パスウェイプロファイルを取得し、データを提供

特徴

- 専門性、経験や視点が違う研究者や企業が強みの共有を通じて新たな価値を生み出す
- アカデミアの強み: 基礎研究に基づく新たな創薬アイデア、創薬ターゲット
- 武田の強み: ツール化合物、化合物ライブラリー、HTSなどの創薬研究プラットフォーム

< 10 >

共創型オープンイノベーションによる創薬研究 ー武田の例 T-CiRAー

タケダ ↔ ¥ / アイデア
CiRA ↔ アイデア/ソリューション

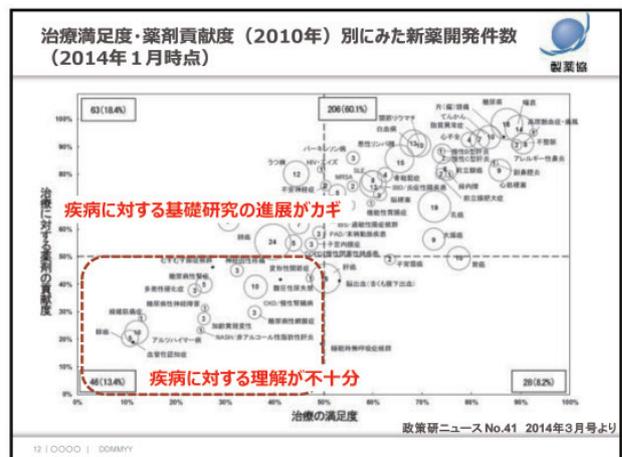
「共創の場」

CiRA, 京大大学iPS細胞研究所

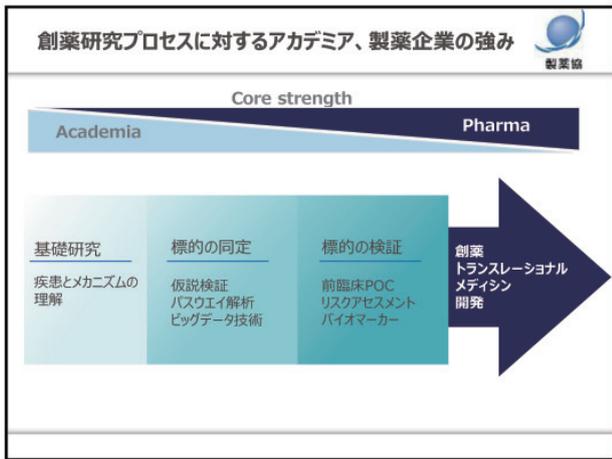
特徴

- iPS細胞を医療・創薬研究に応用するために、京大CiRAとタケダがそれぞれの強みを共有して、課題解決と新たな価値創造に取り組む
- 双方の研究者が同じ研究室で研究を行い、暗黙知の共有と新たなアイデアの創造を実現する

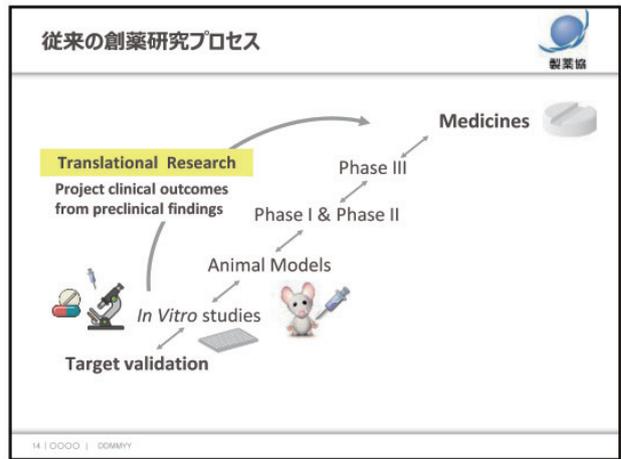
< 11 >



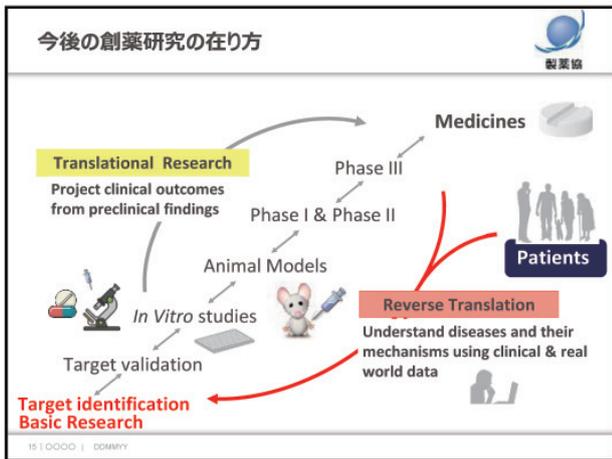
< 12 >



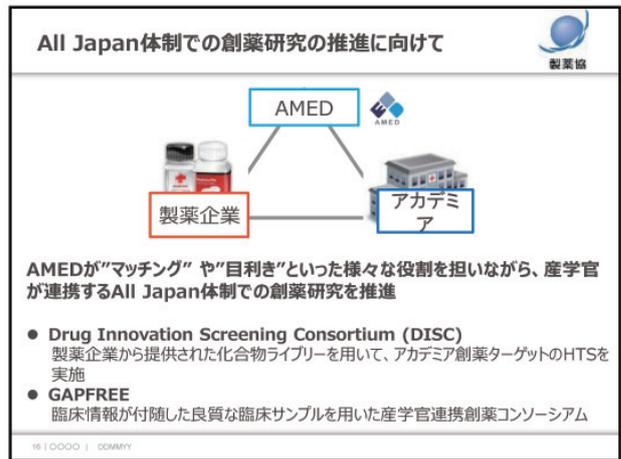
< 13 >



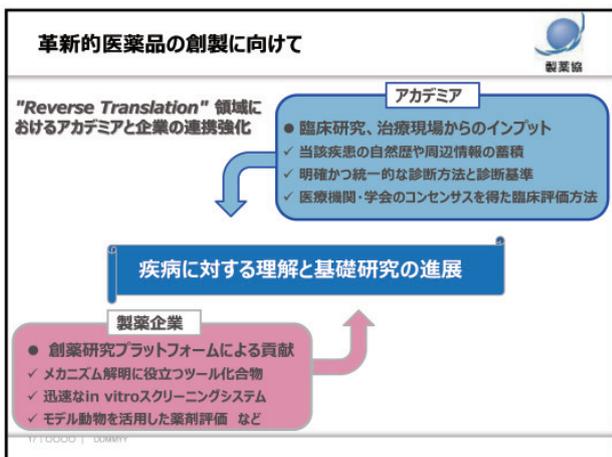
< 14 >



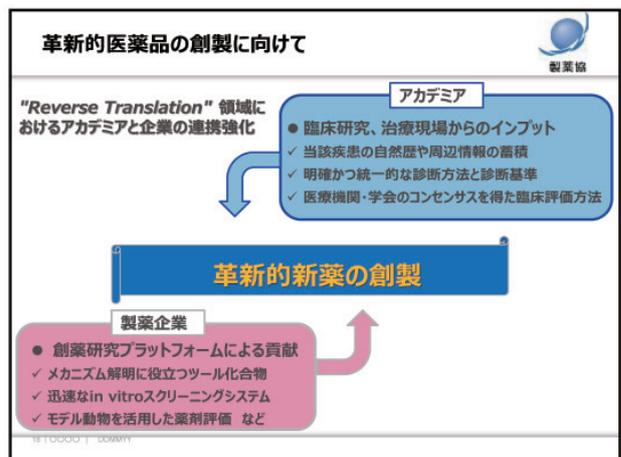
< 15 >



< 16 >



< 17 >



< 18 >

キーメッセージ



- オープンイノベーションは創薬研究に極めて重要なプロセスとなった。アカデミア、製薬企業がそれぞれの強みを活かす共創的なオープンイノベーションが医薬品創製のカギである。
- 患者さんのニーズを満たす治療薬を創るには、臨床現場からのフィードバックとリアルワールドデータに基づいた疾病理解と基礎研究の進展が必須である。製薬企業は創薬研究プラットフォームの提供を通じて、アカデミアでの基礎研究の進展に貢献したい。
- 革新的医薬品の創製には、個社レベルのオープンイノベーションに加えて、複数のアカデミア、企業が参画するオープンイノベーションが重要である。AMEDのリーダーシップのもと、All Japan体制による創薬連携の進展を期待している。

19 | OOOO | DDMARY

< 19 >



御清聴、ありがとうございました

20 | OOOO | DDMARY

< 20 >

医療技術開発関連団体及び革新的医療技術創出拠点 プロジェクト拠点代表者によ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 プログラムオフィサー	稲垣 治
座長	革新的医療技術創出拠点プロジェクト プログラムオフィサー	岩崎 音
	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 研究科長	谷本 光
	京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター 副センター長	清水 章
	千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 部長・教授	花岡 英紀
	国立大学法人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 特任教授	植田 康平
	国立大学法人北海道大学病院臨床研究開発センター 教授	佐藤 典宏
	九州大学 ARO 次世代医療センター センター長	中西 洋一
	慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター 臨床研究推進センター長	佐谷 秀行
	国立がん研究センター東病院 副院長	土井 俊彦
	国立研究開発法人国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部 部長	山本 晴子
	東北大学病院 臨床研究推進センター センター長	下川 宏徳
	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	吉川 芳樹
	大阪大学 大学院医学系研究科 研究科長	齊藤 延人
	東京大学医学部附属病院 病院長	齊藤 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	堀部 敬三

稲垣: それではここから医薬品、医療機器関係の団体および各拠点のプロジェクト代表者によるパネル討議を開始したいと思います。パネラーをご紹介しますと、まず業界の代表としまして、今、ご発表いただきました製薬工業協会の池浦さま、それから再生医療イノベーションフォーラムから鈴木邦彦さま、そして日本医療機器産業連合会から三澤裕さまです。あと拠点からは、先ほどと重複している方もいらっしゃると思いますので、今回新たに上がっていただいた方のみをご紹介します。東北大から下川先生、慶應大学から佐谷先生、国立がん研究センターから土井先生、名古屋大学から植田先生、岡山大学から谷本先生になります。

今回のテーマであります「企業からアカデミアに望むこと」ですが、製薬協からの要望ということで池浦さまからご発表いただいたところです。ただ、業界によって若干の違いもあるかと思います。それぞれの業界から若干お言葉いただきたいと思います。最初に再生医療イノベーションフォーラム、FIRMの鈴木さまからお願いできますか。

鈴木: 皆さま、こんにちは。再生医療イノベーションフォーラムの鈴木でございます。今日、企業のグループとして今回のAMEDの拠点の皆さまに申し上げたいこととしましては、最初に、もう釈迦に説法ということになりかねないところではございますが、再生医

療、細胞治療の分野に関して、私ども企業グループのFIRMで感じていること、あるいは考えていることをちょっと申し上げたいと思います。

そもそも再生医療、細胞治療の分野は、まず生ものを扱うということで、製造、輸送といったところかなりの課題があります。それからもう1つ、製薬業界あるいは医療機器業界とは違っていて、再生細胞治療の分野はまだ承認品目は4種類しかないという状況です。市場は開いたばかりであり、まだまだ実績も経験も足りないということがございます。そして当然、治験もまだ限定的にしか実施されていないところからも、やはり再生医療という分野の製品の特性っていうのが非常に問題になってくると思います。そこで、それに関して、自家細胞由来であれば当然医療現場で先生方が細胞を採取するというのが当然ありますし、仮に同種であったとしても当然、医療現場での原料採取ということになろうかと思えます。従いまして、企業としては当然、臨床の先生方のお力なくして何もできないと理解しております。

こういったことを考えると、私どもはやはりアカデミアの先生方、臨床現場の先生方との早い時期からのコラボレーションを実現していくことが、この分野の発展に少しでもつなげていけると考えております。以上でございます。

三澤: 医機連の三澤でございます。医療機器産業で

ございますけども、先ほど製薬協さんのほうからオープンイノベーションということでお話がありましたが、実は私たちの業界はそんなに格好いいものではございません。私も医療機器の開発を30年ほどやってきましたが、臨床現場に入り込んで、先生方の実験室で一緒になりながら道具を開発してきたというところがございます。まさに医療機器っていうのは臨床現場から生まれると言っても過言ではないと思われまます。

それで、今の医療機器ですけれども、輸入超過と言われておりますが、実は現在、日本の主な企業の海外売り上げを見ますと、輸入1.4兆に対して1.6兆以上、海外で売っておりますし、ここ3年であれば17%ほど伸びているというところがございます。では、その日本の医療機器産業が世界にどの程度の力を持っているのかと言いますと、だいたい日本の医療機器は世界のシェアの7%です。メジャーはアメリカの70%となります。それから、日本でのC1、C2、これもだいたい6、7割が海外のイノベーションだと言われております。このような現状を私たちとしてはなんとしてもアカデミアの皆さんと一緒に、日本発の世界初を目指すという医療機器を開発していきたいと思っております。

では、どうやってその体質を変えていくかでありますけれども、やはりヒントはシェアの持っているアメリカにはあると思っております。アメリカではベンチャーが活躍しております。そのベンチャーの中に、シーズを事業化まで結び付けることのできる人間がたくさんいます。そういう方々に技術を供与し、それから医学の知識を供与することで、まとめて新しいものを生み出していく力があるということです。私たちが業界としてその実態を勉強して、先ほど阪大の澤先生からお話ありましたスタンフォードのバイオデザインのプログラムをやはり日本に持ってこなければならぬと考え、今、澤先生方のやってらっしゃるバイオデザインのプログラムにも業界の人間を派遣して頑張っております。

この先このような人材育成をしていくことが重要だと考えます。日本には優れた物づくりの技術がある、また、優れた医療の技術があるまます。

足りないのは人材、事業化するところだと思っておりますので、そこを企業だけではなく、アカデミアの先生方も一緒に取り組みをしていきたいと思っております。以上でございます。

稲垣: どうもありがとうございました。一応、産業側からこのような形で要望、望むことを意見表明していただいたわけなのですが、拠点の側からそれに対して、いや、それは違うぞとか、できればこういうことをやってほしいとか、何かご要望等がありましたら、いただきたいと思えます。特に、先ほどお話しされなかった方からまず順番にできればお願いできればと思えます。岡山大学の谷本先生、お願いいたします。

谷本: 岡山大学の谷本です。最初に再生医療で、まだちょうど門が開いたばかりでこれからですとお話いただいたのですが、実はベンチャーの育成から考えると、米国では30年前から大学の中に会社が入り、一緒に研究をやっており、すでに土壤があるわけですね。日本ではこの点に関して遅れている、なおかつ、レギュトリーサイエンスも遅れているので、非常に細胞を扱う分野においては大きなビハインドがあると私どもは考えております。製薬企業にぜひとも、特に再生医療を目指している会社にぜひとも考えていただきたいことがあります。アカデミアではCMCなどが必ずしもしっかりしていないので、できるだけ企業に備わっているものを使わせていただき、いわゆるデスバレーを早く飛び越えられるように、特に再生医療に携わっている会社に関しては力を入れていただきたいと考えております。以上です。

稲垣: 鈴木さま、これに対して何かありますか？

鈴木: ありがとうございます。FIRMのメンバー企業は今、185社ございます。そのうち45社ぐらいがバイオベンチャーおよび製薬企業等々でございます。実際のバイオベンチャー企業は45社の半分ぐらいでございます。その中には大学発のベンチャーもかなり入ってきております。私どもがお役に立てる分野と思うのですが、やはりもともとのアイデア、シーズといったものは臨床現場からが一番大きいかと思えます。その先の商業化に向かっていく過程の中での例えば製造、輸送の部分、それから、CMCについても、製薬会社さま、医療機器メーカーさまもメンバーにおられます。非臨床あるいは臨床の試験のデザイン等々の経験を多くお持ちでいらっしゃると思いますので、そういった知恵を集め、ぜひ先生方のご希望に添えるような形

のサポートを一緒にしていきたいと考えております。

ですから、やはり早い段階でできるだけ先生方とコミュニケーションをとり、もっと進めていきたいと考えております。ただ、ベンチャーについては、チャレンジはするんですが、なかなか資金的にも厳しい企業も多ございます。従いまして、この点について少し、国又はAMEDさまがなんらかの形で支援していただけたらと期待をしているところでございます。よろしく願いいたします。

稲垣:今の関連で、どなたかご意見・コメントございますでしょうか。福島先生。

福島:今、谷本先生から日本が遅れている、特にレギュラトリーサイエンスが遅れているという発言は認識を誤る元だと思えます。PMDAのレギュラトリーサイエンスのレベルは全く遅れていません。この点について、認識をあらためないといけないと考えます。日本がレギュラトリーサイエンスで遅れているということはありません。

GMPもGLPも課せられてない状態でどうして承認取れるのか、どうしてベンチャービジネスが羽ばたくことができるのか。この点について、まずみんな認識をしっかりしないとだめだと考えます。日本のレギュラトリー、PMDAは遅れていません。

稲垣:東北大の下川先生、お願いします。

下川:東北大の下川でございますけども、私自身も研究者として医薬品、医療機器開発しておりますし、臨床研究センター長として全体の責任を持っておりますが、午前中のアジアワークショップでもご紹介しましたが、アカデミックサイエンスユニットとあって、特に東北大の場合には医療機器を開発することを旗印の1つにしておりますので、医療機器メーカーさんに病院を開放しております。この準備には2年ぐらいかかり、いろいろな規則を準備しました。それで一昨年の4月から開始し、現在17社、それぞれ医療機器メーカーさん、国内外のメーカーさんが社員を送ってきていただいて、どのようにして開発していいかわからないものに対して企業とアカデミアが組んで取り組んでおり、結構いい方向で、進んでおります。

例えば特許申請とか共同研究契約とか、研究指導契約とかで、日本のメーカーもアメリカの大きなメーカーもやっぱりリスクをおかしたくないと考えているようです。私も昨年、シリコンバレーを見学してきて、アメリカはリスクがある段階はベンチャーにさせ、そしてうまくいったものをその会社ごと買うというようなシステムが確立しております。それでうまくいっているところがあると考えております。

実際にはベンチャーというのは雨後の竹の子のようにたくさんありますけれども、実際に成功するのは1桁ぐらいだと伺っております。同じ先生でも7つも8つもベンチャーを立ち上げて、これはうまくいったけどもこれだけはうまくいってないということをやっていました。

翻って日本はどうかと言うと、このディスカッションのように、日本はベンチャーの風土との文化ができていないところで行っておりますので、おそらくは橋渡しがこの役割を一部担っていると思えます。しかも非常に確率のいいベンチャー（ARO）がシーズを大事に育てて出口まで持っていくという、日本の風土に合ったいいシステムだと思いますので、ぜひ、平成29年度もこれ継続していただいて、医薬品メーカーさん、医療機器メーカーさんと一緒に出口を目指してやれば、アメリカのシリコンバレーのようなベンチャーを介して製品をつくっていくというやり方と違って、日本版の新しいシステムになるのではないかなと思っております。

稲垣:ありがとうございます。そのほか、循環器病研究センターの山本先生、何かありますか？

山本:医療機器の開発で言わせていただくと、今までは研究費を取ってプロジェクトを立てて、アカデミアは真剣に開発しておりますが、残念ながら企業側があくまで研究プロジェクトの1つとして携わられておられまして、ようやく臨床試験できそうだといいところで、大変リスクも高い企業治験もしくは医師主導治験のどちらでやりましょうかという話になったらリスクは取れませんと言って撤退していくという、何度か悔しい思いをしたことがございます。中小企業ではなく、大手企業さんほどそういうことをされるといことが経験上ありました。生え抜きの医療機器のメーカーさんはそういうことされないとはいえませんが、異業種さんで、公的研究費がある間はいいいけれども、なくなって自前

でリスクをかぶるとなるとちょっと腰が引けてくるというようなことがございます。

ぜひ、異業種であろうとも医療産業に手を出すときには最初から腹をくくってやっていただきたいと考えます。

一方で、アカデミアのほうでも、そういうことをうすうす知っていながらやっていた研究者もいたと思いますので、やはりお互いに出口を見据えていく必要があると考えます。

特に国循ではハイリスクの医療機器で、ベンチャーの少なくとも最初の部分はアカデミアでやらないといけないと思いましたが、有効性の非臨床試験については信頼性保証体制を引いて、実際、今から開始する医師主導治験の医療機器の治験機器概要書のデータの何割かは国循内で実施したデータをそのまま掲載することができるようになりました。

それから、早期探索拠点の中で ISO13485 の体制を取り、シームレスにアカデミアで実施したデータが無駄なく企業さんに渡して、それをそのまま申請資料に使っていくような体制を整えてきました。今後も同様に行っていきたいと思えます。

まだシーズを探索している間はいいと思えますけれども、出口に向かったときにはお互い真剣にやるということを肝に銘じていきたいと思っております。

稲垣: 日本医療機器産業連合会の三澤さま、何かありますか？

三澤: 業界として非常に耳の痛い話でございます。ただ、この手の話というのは最初のボタンの掛け方、それから先ほど私が最後にお話した事業化に結び付けるところのシナリオをちゃんと理解した方々がやらないと起きてくると思えます。

特に新規参入が、これから増えてくると思えます。医療機器産業はご存じのとおり右肩上がりなので、世界的にも大きくなるということは間違いないと思えます。その中でビジネスのエリアも医療中心から健康管理までということで広がってくるのが考えられ、やはりそこに非常に魅力を感じる企業は増えてくると思えます。ただ、そういう中で、やっぱり面白いから入ってくるということではいけないと思えます。やはり医療という人の生命、それから国民の医療の質を上げるとい

う志が必要だと考えます。

なんと言っても投資開発、特にリスクの高いものになればなるほど 10 億、100 億当たり前の世界ですから、どれぐらいのスパンでやらなければならないかということを理解して入ってきてほしいと思えます。

そういう意味で、先ほどの人材育成の話になりますけれども、そういうような教育はぜひ医療専門でない企業さんも受けてほしいと私は思えます。以上でございます。

稲垣: 名古屋大学の植田先生、お願いいたします。

植田: 名古屋大学の植田でございます。今、事業化ということで話が出たのですが、実際、アカデミアも考えているのは実用化だと思います。そこがやっぱり最初のボタンの掛け違いかなと思っております。実は私は今、名古屋大学におりますが、2年前まで池浦さんと同じ会社に 32 年間もおりましたので、企業側の論理というのは非常によく分かるわけです。

ただ、会社のほうもあまりお金をもうけるとかではなく、もっと国民のためになることに貢献していただきたいと思えます。池浦さんに質問しようと思えます。よろしいですか。

先ほどのスライドを見ますと、なんかいろいろと懐かしい言葉が出てきて、生産性向上とか研究の効率化とか、少なくともアカデミアであまり言わない言葉です。

そこで、アカデミアからシーズを集めるという話が出たわけですけど、シーズを集めるというのはほとんど企業側のニーズのソリューションが求めていることで、アカデミアからは非常に応募しにくいものです。要するにものすごく狭き門なのです。もう少し企業が、COCKPI-T にしろ a3 にしろ、TaNeDS にしろ、もう少し広げて検討していただきたい。

もしも一企業で難しいというのであれば、製薬協が音頭を取ってアカデミアのシーズと企業をマッチングするように製薬協のほうでリードしていただくことはできないでしょうか。

池浦: 本当にありがとうございます。非常に大事な視点だと思いますし、私も企業のほうからニーズを発信するだけでは、われわれが受けたい情報しか入ってこないのです。

実際、アカデミアの中でどんなに素晴らしい研究があったとしても、われわれの間口を狭めてしまったら、それにヒットするような、マッチするような情報しか入ってこないと思います。

一方でアカデミアの先生方は、それ以外にも本当にたくさん素晴らしい研究を行われている。そういった研究の情報をわれわれがどのように吸い上げていくのか、あるいは仕入れていくのか、そしてどういうふうなマッチングをしていくのか。私自身も実はそのアイデアはなかったのに、非常に今、いいインプットいただいたかと思います。

そのフレームワークをどのように作るかは、アカデミアの先生方からもインプットは欲しいですし、あと、AMEDさんとも相談させていただきながらそのフレームワークをつくっていったらなと思います。本当に非常に貴重なインプットをありがとうございます。

岩崎: こういう場ですとどうしても多勢に無勢でアカデミアから企業に求める意見が多くなってしまうと思うのですが、先ほど、企業の方の発表であったのは、研究者の先生方とできるだけ早いうちのコミュニケーションが必要だということと、それから物をつくるときには得手不得手があるので、早い段階で相談をしてほしいこと、また三澤さんからは、医療機器に関してはいろいろとまだ理解されていない部分、科学的な面ではなく、プロセスが分かってないというところがあるので、そういう面の人材をアカデミアにも育てていただきたいし、それから医療機器の会社のほうにもアカデミアの状況に理解を示す方を増やしてほしいということだったと思います。

それはそういうことだろうと思うのですが、アカデミアの先生方と企業の方々とよく問題になる点を伺いたいと思います。池浦さんに伺いますが、アカデミアからの医薬品においては医薬品を最初から作ることはなかなか難しいことで、多くはドラッグリポジショニングのような例が多くなります。その場合には、パテントも切れているような古い薬で、新しい効能でこれがいーだろうというようなものがあるのですが、企業としてお考えはいかがでしょうか。小さな親切、大きなお世話と申しましょうか、実際にはビジネス的な将来像が構築できないという、難しい面もあろうかと思えます。一方では構造活性に関する新しい知見があれば、それ

をベースにして新しいコンパウンドを作れる可能性があるものもあります。そうすると特許も新しいものが取れるし、新しい展開が図れると思います。

この、ドラッグリポジショニングのリクエストが来たときにどう考えるのかという点。

それから、橋渡し研究などでは、シーズAは特許を取ってくださいということをわれわれは繰り返しているのですが、知財の取り方というものを企業のほうから見ると、アカデミアの先生の特許の取り方はどうなのかという点。この2点について、池浦さんのほうからご意見を伺えるでしょうか。

池浦: まず、ドラッグリポジショニングに関してですが、これは極めて重要だと思っています。いずれの製薬会社でも、ドラッグリポジショニングの重要性については認識されていて、会社によっては、弊社もそうですけど専属のユニットをつくって、たとえばプロジェクトが中止をしたとしてもほかに使えるインディケーションはないかっていうのを精力的に探そうとしております。

その中で、もしアカデミアの先生方から新しいアイデアが出てくれば、それは非常にありがたい話であって、それに対して連携を取っていければと考えます。実際にそういうケースというのはございます。先生方のほうからプロポーザルを受けて一緒に動いて、検討していくものがございます。

個人的にはもっとそれをブロードにやってもよいと思う部分はあります。各社の努力というよりももっと幅広く可能性を探るべきと考えております。

知財の切れた化合物のリポジショニングに関しては、アカデミアの先生方からご提案いただいた時点で、すでに知財自身はもう特許が切れており、なおかつ自社でも開発を中止しているということであれば、それは先生方にツールとして検討していただき、先ほど先生が言われたような新しい知見が出てくれば、その情報はおそらく化合物を提供した会社にいち早くフィードバックをされるはずですので、出す企業にとってもメリットがあると、私自身は思います。

稲垣: 若干解説しますと、多くの場合、知財の保護期間が切れているけども、もうすでに医療現場で使われているので、適正な保険償還のためその適用症で承認を取らなければいけないという話で、リポジョ

ニングとして提案をいただくことがあります、必ずしも売り上げ増加につながらない上に、効果自身もリポジショニングとして臨床試験で改めて確認はするのですが、既に知られていることなのでその効果で果たして本当に知財が取れるかどうか。時には、その延長上でまったく想像がつかない作用が出る場合もあるかもしれませんが、このような場合はいかがでしょうか。

岩崎: アカデミアから出る例では、お医者さんがもう使い慣れている薬で、こういう患者さんにこれだったら使えるのではないかとということで見つけられる新しい効能・効果があると思います。それはもう数十年前に発売されているもので、特許はもちろん切れているし、ジェネリックもたくさん出ている。そういう場合でわれわれとしてお聞きしたいことは、最初に開発した会社にこれを使わせてもらうことができるかということであり、薬剤の提供はしていただけるのかという点だと思います。

では、それを新規な承認まで持つてくということになると、なかなかそこは難しい場合が多いと思います。このような例に対して会社としてはどう考えておられるのか、それとも先ほどの一般的なコメントのように、早く話をしてくださいということで終わってしまうのか、その辺の本音のところを教えてくださいませんか、いかがでしょうか。

池浦: おそらく、ケースによって異なってくるのかなと思います。その新しいインディケーションの部分で、ビジネス的にも加算される部分があれば、当然、企業としては前向きに考えますし、微妙な場合、それが本当に患者さんに対するアンメットニーズがどうであるのかという部分も含めて企業内で検討することになるかなと思います。はっきりした回答にはなりません、そのケースによって判断は異なってくると思いますね。

岩崎: そういろいろな判断をしなければいけないこともあるので、やはりできるだけ早い時点で相談をしていただきたいということでしょうか。

池浦: そうですね。

岩崎: それに関しては、ケース・バイ・ケースという

ことになってしまうけれども、一応対応させていただいて、その話し合いの中で、先ほど言ったような新しい知財がそこから出てくるかもしれないということはあるわけですね。

もう1つ、知財はどうでしょうか。アカデミアが取る知財というものに対する懸念はいかがでしょうか。知財の戦略ということがアカデミアには今後、求められます。それに関してご意見があれば教えていただきたい。

鈴木: よろしいでしょうか。私どもの再生医療の分野で考えてみると、知財という特許の在り方というのが、物質特許を取るような医薬品のようなものとはまったく違うなという気がします。ですから場合によってはノウハウとして残していただいたほうが実はビジネスとしては、よいと思います。先ほど事業化の話も少しありましたけど、そちらのほうが、ブラックボックス化したほうがいいということもあり得ますので、そこはやっぱり1つずつ技術によって違うし、少し変えてしまったら特許なんてどうやっても抜けられるよという発言をする特に海外の企業などは多いです。簡単に抜けられるのであれば、特許を取りに行く意味があるのかすごく悩みます。これは皆さまとやはり議論していく大きな課題だと思っています。

稲垣: 知財に関しては、実は私も会社の人間なのですけれど、うちの会社の中では結構乱暴なこと言う人もいまして、もしアカデミアと一緒にやるのであれば、特許を出す前から一緒に組んだほうが強い特許を出せると言う人がおりますし、なまじ特許出されてしまうことで、その保護期間延長等を含めて企業側の知財戦略が制限されるっていうことを言う人はいます。だからこそ早い段階でアカデミアと組むべきという論議が出てくるわけですが、その一方で、知財がない段階で企業に手の内をあかし話をするのは、アカデミアにとってまたそれも難しいリスクを背負う判断になるだろうと思っています。その辺りで何か、拠点のほうの先生方から、思っているところ、あるいは感じているところ等、ございませんでしょうか。慶應義塾の佐谷先生、お願いいたします。

佐谷: 慶應大学拠点の佐谷でございます。私たち

は、まずできるだけ早く企業の方とコミュニケーションして、やはり特許を取るところから一緒に話せる機会を持つほうが、物事がスムーズに進むのかなと思っております。これは、シーズを育成してきて分かったことです。

そこで私たちは、現在、われわれが支援しているシーズA、B、C、もちろん公的資金でサポートされてないものも含めて私たちのセンターでトラックしているシーズに関して、全てノンコンレベルで企業の方に、どういう疾患に対して対象を考えているか、どういう標的をわれわれは考えているか、少なくともどういう研究者がそれを行っているかということを、企業の方から希望があれば公開して、その中で本格的に興味を持っていただくものがあつたときにコントラクトを結んで、そしてできればシーズの若いものであれば、その特許の段階から一緒にできるようなシステムをつくっていかうと考えております。

稲垣: 千葉大の花岡先生、お願いいたします。

花岡: 千葉大学の花岡でございます。私どもも知財戦略については、福島先生たちにいろいろご指導していただいて2年ぐらい前から本格的にスタートしたのですが、実はその前にえらい失敗がございました。そのことをちょっと紹介させていただきます。

最近、企業さんがICUの先生と来まして、非接触型のモニターを持ってきました。すごいシーズだなと思って伺ったら、実は工学部と連携してもう5年ぐらい前から実施していて、工学部の先生はもう退職していらっしやらない、企業だけが全部知財を押さえていて、それで試験もPMDAも承認も取得しているのだから、そのための検証試験だつて言われました。

知財戦略が悪いとこうなるのだということを身をもって知ったところでございます。ベッドサイドからでてくるアイデアはいっぱい転がっているのですが、きちんと知財が認識されないまま形になっていくのだとつくづく思いました。

現在、私たちできるだけ早い時期から企業さんとも話できるような体制をつくっているところです。このような認識を研究者の中で変えていかなければならないし、企業さんともいろいろ議論しないとうまくいかないのではないかと最近つくづく思っているところです。これは、私たちがまだまだ未熟なところと思うのです

が、いろいろと教えていただきたいと思つているところです。

稲垣: 大阪大学の澤先生、お願いいたします。

澤: アカデミア発の知財の一番のボトルネックは、やはり費用だと思います。結局、大学で主体的に取ろうと申請してもほとんどが却下されてしまいます。では企業に頼るのかということとそうでもなく、やはり本当はアカデミアが基本特許をしっかりと取る必要があると思います。1つ考えがあるのですが、研究費をいただいて特許をつくるためのデータを出しているのに、研究費を特許申請にも回せるような仕掛けがなぜできないのかなと思っております。国の特許にしてもいいぐらいのつもりでやっつて、国のお金をいただいて研究開発をしているのに、特許についてはアカデミアで取れと言われており、結局、そこに一番ボトルネックを私は感じています。

稲垣: 結構、本質的な問題ではあるのですが、ちょっとこのプロジェクトの事業の話からは外れるかなと思います。

澤: ですが、やはりそこが解決されないと、この課題は難しいと思います。

岩崎: 澤先生がおっしゃることはよく分かります。やはり大学というか研究者にとって知財は、重要なことであると思います。

澤: おっしゃるとおりです。

岩崎: ですので、やはりアカデミアが特許を取得するときにはどのようにすればいいのかは重要な事柄です。ただ、特許は申請するにもお金が掛かるし、維持もお金が掛かるし、それをどう扱うかはまた別の観点からアカデミアにとっては結構な重荷になってきていると思います。そういう現実の問題があるので、やはり知財に関する問題、こういうイノベティブな事業を行うときには非常に根幹の問題だと思います。これはこの場ではなく、もうちょっと広い場で、国としてどのように取るべきか、それをどのように維持管理、

活用するかを話し合うことは必要と思います。がんセンターの土井先生、どうぞ。

土井: 知財の取り方について、2つあるのかなと思っています。アカデミアの先生たちは、意外とピカ新、一発狙い、アカデミー賞狙いのところもあるのですが、今、企業さんが持っているリーディング化合物が他の薬と組み合わせることによって新たな知財が生まれる場合もあると思います。そういうところは意外と見てないと思います。こういうものは企業さんとコラボレーションすることで得られることもありますし、逆に、このフロアの中にいらっしゃる先生方もいらっしゃると思うんですけども、私たちのようなところに来ると、私たちは臨床側の目線で見ますので、こういうところの知財がこの薬で取れたならこの薬は生きるよというふうにして実際に新たな知財を築かれた先生方もいらっしゃいます。そのようなものがあれば、ぜひとも私たちのようなところにもご相談いただければというふうに思います。

稲垣: 知財の費用負担等については企業側としても考えるところはあるかと思うのですが、いかがでしょうか。

三澤: 私も研究者で、企業として学の先生方と一緒に共同出願したことがあります。医療機器に関してはなかなか特許の評価が低いということと、現実問題として、なんで企業と一緒に出すかと考えたら、やはりお金の問題が結構あると思います。先生方は単独で出したいという気持ちはあるのですが、大学のほうでなかなか費用をみてくれないということかと思えます。では、先生と共同で出しましょうということで契約結んだというのが多々ありました。先ほどの澤先生が言われたお話というのはもっともな話かなというふうに思っております。

福島: 澤先生の言われることはもっともですが、だからこそ文科省の橋渡し研究支援加速ネットワークプログラムでは、パッケージAとして、申請するための資金は提供するようにしたのです。だけど、最終的には法人の責任でもって知財管理経営は確立していただかないといけないと考えております。だけど、

知財、その確保は非常に難しい。

知財はやはりサイエンスと一体なので、ものすごく重要な基本特許を押さえていないといけないと考えます。

もう1つ大事なことは、企業さんと早い段階から交渉すると、企業さんのほうで出願しておきますで、終わってしまうケースが結構あります。だからこそ拠点の先生方には周到に考えていただきたいと思います。

稲垣: 発明者の権利をいかに守るか。これは、イノベーションを進めていく上でのインセンティブとして非常に重要なことだと思います。

これについては、企業側も否定はしないところだと思うのですが、いかがでしょうか。

池浦: 今、お話いただいた点も、あるいは特許に係る費用というのも非常に大事なポイントだと思います。特許に関する費用のところは、明らかに特許戦略、知財戦略に関するところで重要で、弊社の中でも特許の維持費、出願費というのは、ばかにならないということで、どのようにすれば削減できるかというのを、どの辺りで無駄が出ているのかは1回検討したことがあります。

意外と翻訳費であったり、海外、特にマイナーな国に対する維持費というのが高いのです。ですので、どういった特許をどういった国に出願するのか、いつ見極めるのかというのがものすごく大事で、それが知財戦略だと思います。なので、出願されるタイミングでそういったこともよくよく考えた上で出願されるのがいいのかなと思います。

それと、最も大事なのは、やっぱり発明者ってというのはどういう人が本当に発明者なのだという、その基本的な考え方を企業とアカデミアできちんとそろえないといけないのだということかと思えます。あとから企業が入ってきてちょっとサポートしたからといって、本当に発明者になるかという、それはないと思います。

具体的にその発明に対してその人がどんな貢献をしたのか、貢献だけではなく、クリティカルな役割を果たしたのかということが明確になってない限りは、本来、発明者ではないと思います。

福島: 出願者が最終的な工業所有権の保有者となるのですが、発明人は何も言えない。しかもそこで契

約をしてなかったらなしになる。

稲垣: そのこの部分はね。

池浦: 出願人のところはそうですね。あと、出願人とその権利をどうするかというのも契約の部分ですね。

岩崎: 知財関係でもう1点だけ。先ほど、アーリーのコミュニケーションが非常に大事だと話がありましたが、そのリサーチの段階からいろいろと、アカデミアと企業とのコラボレーションしながらやると、そこにやはり知財が、新しいものが生まれてくる場合があります。そのときにどのようにシェアするか、質問は単純ですけど回答は非常に難しいと思いますので一概には言えないと思いますが、このような場合に企業の方ほどのようなことをアカデミアに望まれますか？

稲垣: これはかなり難しいと思います。どなたかお答えできますか？

池浦: 非常に難しいですね。

岩崎: だから、そういう認識であることを理解して、本当のサイエンスだけのピュアなものだけではないことが企業とのコラボレーションには出てくる。

池浦: そうです。研究の現場ですと、先ほども話したように、アカデミアとの共同研究はどんどんアーリーになってきております。以前に比べて本当にプレコンペティティブなところの共同研究になっております。だから、その中で共同研究から出てきて、例えば新しいターゲットが出てきたとしても、そのターゲットのみで本当に特許になるかという、なかなかならない部分もあります。そうすると知財っていうのはなかなか発生しないと思います。

本当にアーリーなところで共同研究をする場合に、どのぐらいの状況になったら特許出願するタイミングであるかの擦り合わせをまずやります。その段階で1回共同研究を終え、区切りを付ける。そこまでのところはプレコンペティティブなところですが、特許は出さないうえノウハウだけの話になります。あとは大学の先生方がどのぐらいのタイミングでそれをジャーナルに発

表していただくかというタイミングを決めればよいと思います。

一方で、特許に関係するなという共同研究になれば、先ほどお話があったような発明者をどうするか、出願人をどうするかという議論があります。だから、ちよつと2つのステージに分けて議論をしているという状況です。

岩崎: いずれにしても、企業の方々とのコラボレーションする場合には、アーリーなものであればあるほどそういう問題も必ず起こってくるので、アカデミアの研究者の方々も、そういうものに関して意識を高めながら一緒に共同研究することが必要だと思います。

植田: この件で、知財の話ですが、要はその前の研究の契約をどうするか、そこできちっと書いておく必要があると思います。例えばアカデミアの先生、特に基礎の先生方はいい人が多いので、話してしまうことが多いと思います。それが使われたりとかする可能性があります。その辺をきちっと、切り分ける契約を最初に結ぶという意識を持つことが大切かなと思います。

稲垣: おそらく契約と関係すると思うのですが、その一方で知財に対してこの拠点事業でやっていることは、ものに対してデータを付けるということによって価値を増分するっていうのがこのプロジェクトの役割になるわけです。

その増分した価値を企業がどう評価してくれるかっていうところは各拠点の先生方にとっても気になるころかなと思います。ご自身が行ったデータ等についてどう評価されているか。先ほど土井先生の話が新たな知財を取るために役に立っているというコメントだったかと思うのですが。いかがでしょうか。

土井: 皆さんご存じのように、アーリーシーズに関しては、例えば、今出ている某 PD-1 抗体は 200 ぐらいのクリニカルトライアルを、未承認で行っております。そのほとんどが併用療法になります。その中の約2割から3割はアカデミアシーズの併用となりますが、やはりその中で知財が発生した場合、多くは企業さんに帰属するっていうような形のものが多いです。そうするとやはり、その部分を我慢して新たな世界に入るか入

らないかというところが非常に問題になるので、企業さんとの話し合いも私たちが慣れていかないといけない部分はあると思うのですが、その辺りは米国の中ではうまく行っていると聞いています。

日本の中で製薬協の方々がそういった未承認薬のIITをやるときに対して、アカデミアの方々とはコラボレーションするときの知財のやり取りの仕方について、なんかの方針を立てていただければ、非常にやりやすくなると思います。

稲垣: 知財に限らずアカデミアのほうでやっていただいた試験データに対する企業側からの価値評価に関する方針っていうことですね。

土井: 評価のところも、現状ですとメインの取り分は無償で薬を提供したほうになっています。

稲垣: データとして勝手に使われていると。

土井: やはりその辺りの不条理は現場としては感じてしまっているところはあります。

稲垣: もしほかの拠点の先生方で何かそういう感想をお持ちのところがありましたら。清水先生。

清水: このプロジェクトが始まったころは、大学なんかでそんなことできないでしょうということから始まって、できたとしても変なノイズが入るのは勘弁してくださいみたいな状態でした。なおかつ、最終的に出たデータに関してはもう100%ただでいただきますみたいな話で始まっていました。そうじゃないと提供すらしてもらえない状況でした。

最近になってようやく、拠点の実力が少し付いたということの反映だと思うのですが、いいデータが出て、それを先に進めることになった場合、それをアプリケーションする形で、対価って言うとな変ですけども、データを加えたことによる価値の増大分を評価していただけていると思います。ようやく少しずつ状況は良くなってきているかなという感じです。

ただ、製薬の場合は、薬を出すということ自身は治験をするということとほぼイコールなので、それ以外で出すってことは普通、よっぽどのことがない限りあり得

ない話なのですが、機器とか、あるいは実際に細胞なんかで言うと製造プロセスで使うような材料とかを提供いただいたり協力いただいたりする際に、研究用、臨床研究だったらいいのですが治験にするんだったら出せませんと言われることがあります。要するに責任が治験だと増大するような誤解があるのではないかと思います。ですが、治験でやるほうがむしろ責任範囲が明確で、臨床研究で使われて、もしそれで何か事故や不具合があった場合には、むしろそちらの責任のほうが大きいはずなのに、まだそういう誤解をされているようなメーカーさんがあるというのが非常に残念なので、その辺、メーカーさんのほうの団体としても、むしろ治験に出すほうが安全だと、責任範囲が明確だということをもうちよつと周知してほしいなと思います。

稲垣: 研究資材の提供に対する問題がちょうど提起されたわけですが、何かございますか？

三澤: その辺に関しましては、未承認品の提供に関しては臨床研究、治験問わず、ガイドラインありまして、業界の中で徹底を図っております。おそらく今の問題ってというのは、業界でなくて部材を供給している会社さんとかそういうところ辺りが起こしている問題なのかなと思います。業界としてもそれは発信していかなければならないかなと思っております。以上です。

鈴木: いいですか。再生医療の分野ではいろんな企業、資材メーカーも含めて、直接医療とちょっと距離がある人たちもおります。そういう意味では先生のご指摘のガイドライン的なものとか、あるいは意識というのを高めてくような形の問題の指摘があったということ、今後、われわれの課題にしていきたいと思えます。ありがとうございます。

岩崎: もう時間が来ましたので、中途半端な感じもなきにしもあらずですがこのセッションを終了させていただきます。このAMEDの事業では、企業とのコラボレーションというのは本当に大きな問題で、成果として企業の方が引き受けて世に出すことが求められますので、いろいろな意味でコラボレーションは必要になってきます。この革新的な医療技術創出拠点から出てくるシーズ、面白いものが多く出てきましたけども、

最終的には企業の方に引き受けていただかないといけないということで、このようなパネルディスカッションが企画されましたけれども、もちろん今回で解決されるわけでもなし、ケース・バイ・ケースも多いと思います。

いずれにしても企業の方から出たコメントは、それから同様にアカデミアの先生方から出た言葉も、コミュニケーションをいかに促進して、真摯な話し合いをするのか、それができるのか。その大事さ、その大切さが今日のところでよく言われていたのではないかと思います。知財1つにしても、それから開発シーズのマーケティングのポテンシャル1つ取っても、そういうことも含めて早期の段階から双方でいろいろとディスカッションしながら1つの着地点を目指す必要があるのかなと思います。

それから、開発が駄目なときは企業の方からは、「これは駄目ですよ」と言う勇気もぜひ持っていただきたい。あの先生がへそを曲げられると困るとか、企業の方からそういうことも聞いた覚えがあります。この点はアカデミアの先生方としては反省すべきところで、この事業は10 あって1でもうまくいけば素晴らしい成功例で、元来は製薬協のデータにもありますように3万分の1とか、そういう類いの成功確率です。このAMEDの事業ではそれに比べると非常に成功確率が高い結果となっておりますので、非常に素晴らしいものだと思いますが、難しい作業であることは間違いありません。以前よりはアカデミアの先生方と企業の方が本音で開発品のポテンシャルを語り合うことが少しずつできるようになってきているというふうに私は思います。今後もそういう話し合いを通じることでより双方が良い理解を持ちながら、いいものを社会に実装させる、社会に還元するということを目指していきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

稲垣:今日は産業側から望むことって形ではあるのですが、アカデミアからこういう要望があった、そしてこういうプロジェクトで活動していることは各業界の中でも広く浸透していただいて、何かあったら拠点をのぞきに行ってみようと、そんなような形で話を進めていただけるとありがたいので、またよろしく願いいたします。

岩崎:では、このパネルディスカッション「医療技術

開発の更なる飛躍 ～企業からアカデミアに望むこと～」、パネルディスカッションを終了させていただきます。どうもご協力ありがとうございました。

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

平成27年度

成果報告会

—— 革新的医療技術をいち早く社会へ ——

講演録

2016年3月3日(木)

来賓挨拶

原 克彦

文部科学省研究振興局ライフサイエンス課 課長



皆さま、おはようございます。本日は革新的医療技術創出拠点プロジェクト、平成 27 年度の成果報告会にご参加いただき、誠にありがとうございます。文部科学省を代表して、一言ごあいさつ申し上げます。

申し上げるまでもなく、政府におきましては医療、介護、健康関連産業をわが国の成長産業とし、わが国発の革新的な医薬品、医療機器等を創出することを目指しております。その中でも文部科学省におきましては、大学、研究機関等を中心として研究開発や人材育成を推進し、その成果を応用へつなげるため、関係府省や産業界の皆さまと連携し、積極的に取り組んでいるところでございます。

大学等の基礎研究の成果を臨床につなげるための橋渡し研究は、平成 19 年度から開始しているところでございます。平成 24 年度からは現行の橋渡し研究加速ネットワークプログラムとして発展させ、拠点機能の充実、自立化、あるいはシーズの戦略的な育成、拠点間のネットワーク化等に重点的に取り組んできているところでございます。

平成 26 年度からは厚生労働省の事業と連携し、革新的医療技術創出拠点プロジェクト、として一体的な運営を実施しているところでございます。平成 27 年度からは日本医療研究開発機構、AMED にプログラムを移管し、基礎から臨床へ一貫した支援を行うことにより、さらに研究開発を加速させることとしてございます。

こうした取り組みの成果として、これまでに両省事業合わせて計 79 件の医師主導治験の届け出が出されるなど、実用化に向けた動きが進んでいるところでございます。今年度は心疾患に対する細胞シート治療や、がんに対するレーザー療法等が承認を取得して患

者さんの下に届いております。さらに、脊髄損傷に対する細胞療法や、がんのウイルス療法が、厚生労働省の指定する先駆け審査制度の対象に選ばれたところでございまして、今後も次々と革新的な医療が実現することが期待されているところでございます。

各拠点の体制についても、専門人材の強化を図るなど整備を進めているところでございます。昨年 10 月からは新しい取り組みとして、大阪大学、東北大学、東京大学の 3 拠点がジャパン・バイオデザインプログラムを開講しておりまして、拠点等において研究開発を強力に推進する次世代の人材の育成にも取り組んでいただいているところでございます。

さて、現行の橋渡し研究加速ネットワークプログラムにつきましては、平成 28 年度で 5 年の最終の年を迎えることになってございます。これを受けまして、現在、文部科学省におきましては、今後の橋渡し研究の推進方策について検討するための作業部会を設置しているところでございます。現在まで何回かの議論をさせていただいて、今後必要な機能について議論を進めているところでございますけれども、いずれにしましても引き続き、厚生労働省、あるいは AMED とも連携をしながら、大学等から生み出された基礎研究の成果を実用化につなぐ仕組みとしてどのようなものが必要かということについて、文部科学省としても結論を得て、引き続き進めていきたいというふうに考えているところでございます。

最後になりましたけれども、プログラムディレクター、あるいはプログラムオフィサー、サポート機関、各拠点の関係者の皆さま、それからこの事業を支えていただいている AMED の関係者の方々に、この場を借りて厚く御礼申し上げますとともに、本日ご出席の皆さま

まにおかれましても引き続き事業の推進にご協力、ご支援をいただきますとともに、併せて文部科学省の進めておりますライフサイエンス研究全体へのご指導、ご鞭撻をお願いいたしまして、私のごあいさつとさせていただきます。本日は誠にありがとうございました。

抗 CD4 抗体

中面 哲也

国立がん研究センター先端医療開発センター
免疫療法開発分野 分野長



皆さん、おはようございます。本来であれば開発者であります東大の松島教授がここに立っているべきですけれども、今日は所用がございまして、代わりに私が発表させていただきます。抗 CD4 抗体ですけれども、脱フコシル化ヒト型化抗 CD4 抗体のがん治療抗体としての臨床開発というタイトルでございまして。4年ほど前に松島先生が学会発表されたときに、これはもういいシーズに違いないということで、私のほうから声掛けさせていただきまして、会場では CD4 を除去するとは何事だと、AIDS みたいになるんじゃないとか、ヘルパー T 細胞は重要に決まっているとかという質疑応答もあったんですけれども、私はこれはきつといい薬になると信じまして、松島先生に声を掛けさせていただきました。

松島先生も、これをどうやって臨床したらいいのかって困っておられるということでございましたので、私のほうで、まず東病院に来て講演していただいて、大津先生の EPOC につないだということでもあります。

これは3年前に幸い、厚労科研費、のちに AMED に採択されまして、3年間の非臨床研究が間もなく終わるところでございまして。そのときの目的ですけれども、ヒト型抗 CD4 抗体、IT1208 の GMP 基準生産と GLP 基準での安全性・毒性試験の実施、計画立案と実施、固形がん患者への抗体単独投与による First in human 医師主導治験、プロトコル作成、および、さまざまながん治療への応用可能性を検証するということになっております。

松島先生はご存じのとおり、複数のケモカインの発見者として世界的に有名な研究者でいらっしゃいますけれども、協和発酵キリンが開発した強力な ADCC 活性を付加した抗 CCR4 抗体の、実は開発者でいらっ

しゃいます。この CD4 陽性細胞除去抗体を使いますと、同種造血幹細胞移植において起こる GVHD を軽減できるということを発表と特許出願されております。東大発ベンチャー IDAC セラノスティクスを創設されまして、次にこれを臨床応用ということだったのですけれども、GVHD の軽減では臨床試験は難しいということで、固形がんの研究を展開されました。

この抗体は協和発酵キリンの持つフコース除去による強力な ADCC 活性を増した抗体でございまして。抗 CCR4 抗体と同様です。さまざまな特許を出願されておられまして、GVHD の除去、あるいは固形がん治療剤、チェックポイント抗体との併用、あるいは、先ほど抗 PD-1 抗体のご発表がありました。抗 PD-1 抗体はじめ免疫チェックポイント阻害剤には自己免疫の副作用がございましてすけれども、これも軽減できるという特許を出願されております。この抗体はアフィニティが極めて強く、IgG 1 抗体で、ポテリジェント技術を用いた ADCC 活性が極めて高いヒト型抗体でございまして。

CD4 陽性細胞をなぜ除去するといいいのかということもございましてすけれども、教科書的にはヘルパー T 細胞は重要だということになっているのですが、抑制性の T 細胞、レギュラトリー T 細胞をはじめ、私たちの想像以上に、がんの環境では CD4 陽性細胞が免疫に対して悪さをしているということが分かってきました。そこで松島先生らはマウスモデルでこの CD4 陽性細胞を除去することによって、CD8 陽性 T 細胞が、がんに入って増殖して、メモリー化してがんを除去するということを見いだしてこられました。

これはマウスにメラノーマ細胞を移植して抗 CD4 抗体で治療した実験のデータですけれども、青色の

三角が抗 CD4 抗体単独治療。さらに橙色のバツ印が抗 PD-L1 抗体との併用治療でございます。ご覧になって明らかなように、抗 CD4 抗体単剤でも抗腫瘍効果があるのですが、抗 PD-L1 抗体と併用しますと劇的な抗腫瘍効果を見いだします。

これはわれわれの研究室でやった非臨床研究ですけれども、実際のこの IT1208 という製剤を *in vitro* で健常人、あるいはがん患者から採ってきた採血に入れて、CD4 陽性細胞が除去されるかどうかというのを見た実験であります。ご覧のとおり、T 細胞のうちの7割、6割ぐらいが CD4 陽性細胞ですけれども、試験管の中で抗 CD4 抗体、IT1208 を入れますと、6時間、24 時間でほとんど完全に除去できることが解っております。

国立がん研究センター東病院の単施設での臨床試験、医師指導治験を予定し、プロトコルを作成しまして、来年度秋からの First in class の First in-human の医師主導治験を計画しております。投与量としましては、マウスの実験、動物実験から得られましたデータから、0.1 ミリグラム・パー・キログラムを用量レベル1ということで、1ミリグラム、3ミリグラムと増量していく試験ですけれども、1回投与で安全性を見まして、問題なければ1週間後に2回目を投与するというスケジュールになっておりまして、1回投与で毒性が出れば下げていく、という臨床試験のプロトコルになっております。

それぞれ2回投与で、最初は3例、最大6例観察しまして、用量レベル1から2、3に上げていく試験でありまして、最大耐用量と推奨用量を決定して、付随的にこの抗 CD4 抗体がもたらす CD4 陽性細胞除去効果、あるいは CD8 陽性細胞がちゃんとがんに入るかといったようなことを検証する医師主導治験になっております。

これが概観ですけれども、3年前に厚労科研費に採択されまして、この3年間で GMP 製造、GLP の安全性・毒性試験、臨床試験プロトコル作成がほぼ終了した段階になっております。AMED に医師主導治験として次の3年間の研究費を申請しまして、幸い、額は減らされそうではありますが採択される予定になっております。来年度秋か冬には国立がん研究センター東病院におきまして、EPOC の下で First in-human、固形がん患者を対象にした抗 CD4 抗体単

独による医師主導治験の開始が計画されておまして、計画どおり実施する予定であります。

この臨床試験につきましては、随伴研究であります患者の免疫状態の解析、あるいは薬理動態解析というのが極めて重要でございまして、それにもお金が掛ります。不随研究ではできれば生検、メラノーマとかがんの生検ができるような患者さんを優先的に入れて、この抗 CD4 抗体の投与により、CD4 陽性細胞が除去されることによって CD8 陽性 T 細胞がちゃんとがんに入って抗腫瘍効果を示すという POC をしっかりと取れるような試験にしたいとわれわれは考えております。

これまでの基礎研究で得られておりますように、抗 CD4 抗体は単独でマウス実験におきましては抗腫瘍効果を見いだしますが、先ほど示しましたように、抗 PD-1 抗体や抗 PD-L1 抗体との併用、あるいは、今日は示しませんでしたが、抗がん剤との併用、がんワクチンとの併用、細胞療法との併用効果につきましても基礎実験レベルで証明されておまして、最初に示しましたように、GVHD を抑える効果もございまして。さらにはチェックポイント阻害抗体の自己免疫の副作用を抑える効果もございまして、単剤としての承認はもちろんのこと、併用療法としての適応拡大が大いに期待される抗体でありまして、免疫チェックポイント阻害抗体では本庶先生の抗 PD-1 抗体の開発がありながら欧米に大きく遅れを取っている日本でもございまして、この抗 CD4 抗体、CD4 陽性細胞除去抗体ということで再び日本から、日本発の素晴らしいシーズとして承認されるような薬になっていくことを期待して、私の発表を終わりたいと思います。ありがとうございました。

整理番号: B-9

シーズ発表: 抗CD4抗体

脱フコシル化ヒト型抗CD4抗体のがん治療薬としての臨床開発

1. 基本情報・試験物の名称

R&D プロジェクトのテーマ

ヒト型抗CD4抗体の癌免疫細胞療法への適用を目指した前臨床開発研究

発表者: 国立がん研究センター 先端医療開発センター
免疫療法開発分野 中面哲也

プロジェクト責任者: 東京大学大学院医学系研究科 分子予防医学分野
松島綱治

プロジェクトマネージャー: 国立がん研究センター早期・探索臨床研究センター
臨床試験支援室 佐藤暁洋

試験物の名称: ヒト型抗CD4抗体

対象疾患: メラノーマ、消化器がん、肺がん等の固形がん

2. 開発トラック

① 医師主導治験 (→ 企業治験・薬事承認)

< 1 >

研究の目的

本研究はヒト型化抗CD4抗体(IT1208)のGMP基準生産とGLP基準での安全性・毒性試験の実施計画立案と実施、固形癌患者への抗体単独投与によるfirst in human医師主導第1相臨床試験プロトコル作成および様々な癌治療への応用可能性を検証するための前臨床研究実施を目的とする。

背景

オリジナルな発見、技術に基づく日本初の抗体医薬開発

- 難治癌治療における癌免疫細胞療法への大きな期待
- 研究代表者は、協和発酵キリンとともに強力なADCC活性を付加した抗CCR4抗体をATLL治療薬「ボテリジオ」として共同開発
- 同種造血幹細胞移植において早期にCD4⁺細胞除去抗体を投与することで、強力な抗腫瘍効果を温存しつつGVHDを軽減できることを見いだし、論文発表(Blood 2010)と特許出願

特願2008-316828, PCT/JP2009/88805 「移植片対腫瘍効果を保存した免疫学的再構築促進剤または感染症予防剤」 (日本、米、中 特許成立済み) (出願人: 東京大学)

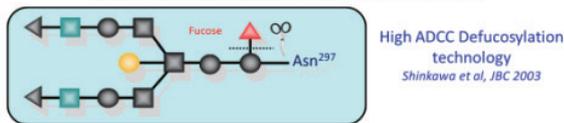
- 專業化のため東大発Bio-Venture IDACセラノスティクス(株)を創設し、強力なADCC活性を持ちGMP基準生産できるヒト型化抗CD4抗体の専用実施権を協和発酵キリンより取得

特願2008-331904によるWO2010/074266A1抗CD4抗体およびUS2010/0310573 Anti-CD4 antibody (日本、米、欧州) (出願人: 協和発酵キリン)

< 2 >

シーズの概略

- ヒト型抗CD4抗体はボテリジオ®技術を付与されADCC活性が増強された抗体 (特許第5511686号 & US8,399,621); 専用実施権取得済 (他社抗体よりも強力に末梢血中CD4陽性細胞を排除できる)



- GVHD vs. GVL/T 分離制御への適用 (WO2010/067671; 米国成立、中国成立、国内審査中)
- 固形がん治療剤; 抗CD4抗体及び免疫チェックポイント抗体との併用 (特願2014-032241)
- 免疫チェックポイント抗体制御剤の副作用低減方法 (特願2014-120245)

< 3 >

Affinity

K_D (nM) = 0.15

Isotype

IgG₁

Depletion (ADCC) activity

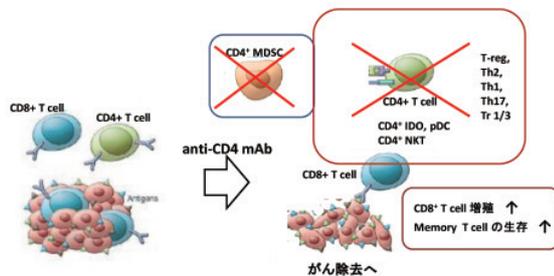
Poteligent®技術を用いてADCC活性が100倍以上高まっている

IDAC Theranostics, Ltd.にライセンス、現在GMP生産、GLP基準での安全性試験進行中

ヒト型化抗CD4抗体の特性

< 4 >

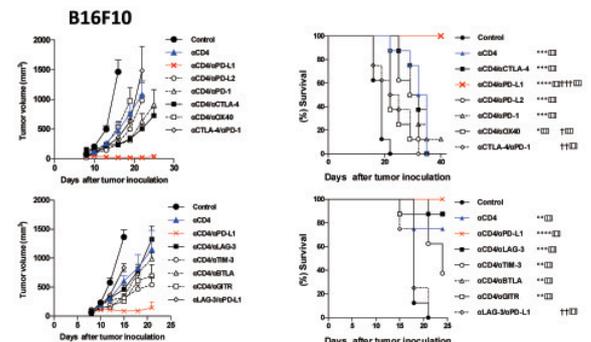
がん患者のCD4⁺細胞を一過性に除去する事でCD8⁺細胞CTL機能を促進する



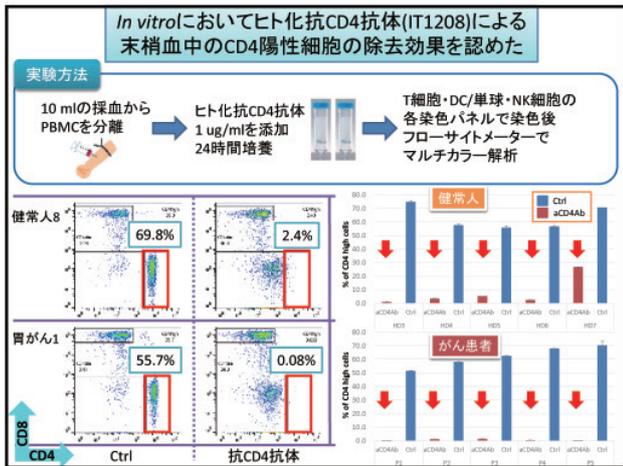
参考: den Boer, AT. et al., Cancer Res., 65: 6984-6989 (2005).
Choi, BK. et al., Cancer Res., 67: 8891-8899 (2007).

< 5 >

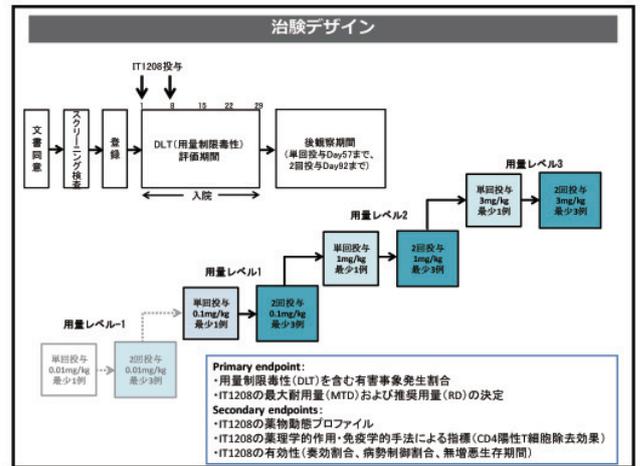
Combination treatment with anti-CD4 and anti-PD-1 or anti-PD-L1 mAbs has synergistic anti-tumor effects



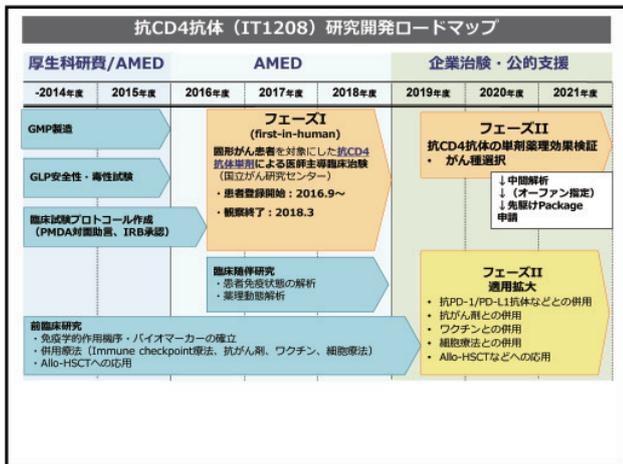
< 6 >



< 7 >



< 8 >



< 9 >

新規癌治療剤 HVJ エンベロープベクターの開発

金田 安史

大阪大学 大学院医学系研究科 遺伝子治療学 教授



大阪大学の金田でございます。私どもが研究しているのは、HVJ、別名センダイウイルスです。これは1950年代に日本で発見をされましたマウスの肺炎ウイルスで、ヒトの病原体ではありません。受容体はさまざまな細胞に存在しますが、特にヒトがん細胞で豊富に発現していることが分かっています。細胞融合を起こすウイルスとして非常に有名で、約15キロベースのRNAゲノムです。これを紫外線で照査をしたHVJエンベロープ(HVJ-E)は完全にウイルス複製能も、ウイルス蛋白の合成能も失っていますが、我々はこれに抗腫瘍効果があることを見いだしました。

この結腸がんの腫瘍を移植したマウスにHVJ-Eを投与すると、腫瘍が消失します。そのマウスに同じ腫瘍を移植すると、完全に腫瘍を拒絶します。こういったマウスの体内では腫瘍に対するNK細胞が非常に活性化し、細胞傷害性T細胞(CTL)の活性が増強してくることが分かりました。すなわち、HVJ-Eは抗腫瘍免疫を活性化する作用があるということです。

さらに、このHVJ-Eをさまざまなヒトがん細胞にかけると、量に依存して生存低下を示すことが分かりました。この作用を受けたがん細胞は、アポトーシスを起こします。しかし、皮膚から取った正常な線維芽細胞は全く失われなことから、がん選択的な細胞死を誘導できることが分かりました。

そのメカニズムですが、HVJ-Eの中に含まれるウイルスRNAゲノム断片が細胞質内のレセプターでありますRIG-I/MAVSに認識されて、転写因子のIRF1、3、7などを活性化します。免疫細胞、特にマクロファージは樹状細胞に作用すると、CCR5、IP-10といったケモカインを分泌して、免疫細胞を腫瘍組織に呼び寄せます。さらに、IFN- α 、IFN- β 、

IFN- γ を産生して、NK細胞や細胞傷害性T細胞の活性を増強して、抗腫瘍免疫を活性化することが分かりました。

一方、これががん細胞に入ると、細胞死関連因子のNoxaやTRAILといった遺伝子の発現を、がん細胞選択的に発現増強できます。それによってがん選択的な細胞死誘導を起こすことが分かりました。さらに膜融合による刺激で、細胞質内のカルシウム濃度が一時的に高まってがん細胞死を誘導する場合もありました。また、このHVJ-EのF蛋白が樹状細胞やマクロファージを直接刺激してIL-6、IL-18を分泌させていること、特にIL-6は免疫を抑制する制御性T細胞の機能を低下させることも分かりました。

臨床用HVJ-Eはベンチャー企業によって既に開発が進められています。最終製剤は、直径22nmの均一で極めて安定した凍結乾燥製剤です。この臨床用HVJ-Eを用いて、阪大病院では2009年に進行性メラノーマを対象とした臨床研究が行われました。一過性の発熱等の有害事象が報告されましたが、ほとんど重篤な有害事象はありません。一方で、例えば(スライド6左下の)1番の標的にHVJ-Eを投与すると病変が消失しますが、少し離れた5番には投与していないにもかかわらず病変は消失しました。4カ月後にこの患者さんの大腿部の転移病変はなくなり、脱色素斑が多発しています。

このような患者さんでは、NK細胞の活性が上昇し、細胞傷害性T細胞を活性化するIFN- γ 値が上昇、そしてTh1細胞の活性化が見られました。この臨床研究の結果を基に、さらに用量を上げて、現在、医師主導治験を行っており、今月に最終例が投与される予定です。

終了した低用量群の結果について、この患者さんでは、投与によって標的部位3つの腫瘍が崩壊し、強い炎症が生じています。病理組織を見ると、全く腫瘍細胞が消失していました。さらに肺転移も縮小、リンパ節、転移リンパ節の増大も阻止できていることから、全身性の抗腫瘍免疫が局所投与によって誘導されるという可能性が示唆されました。

この患者さんの病変サイズについて、標的病変はほとんど消失していますが、非標的病変の1つにおいて腫瘍サイズが大きくなっています。この病理所見を見ますと、ほとんどのがん細胞はアポトーシスを起こしています。その周囲に著しいCD4、CD8の浸潤があり、非常に強い炎症が生じていました。奥には一部、腫瘍細胞の残存が認められました。2例目、3例目もほぼ病変サイズの推移は同様ですが、3例ともNK細胞の活性が上昇するという結果が得られました。

もう1つは前立腺がんを対象として、腫瘍内単回投与と皮下投与3回を、2サイクル繰り返して行う臨床試験で、重篤な有害事象は認められませんでした。腫瘍径における判定では安定(SD)4名、進行(PD)2名でしたが、バイオマーカーのPSA判定では完全奏功(CR)を示す症例が1例現れています。現在、医師主導治験フェーズIを行っています。

また、非常に侵襲性の強い悪性胸膜中皮腫の医師主導治験も開始しております。がん細胞、正常胸膜上皮にあるHVJの受容体に作用させると、がん細胞選択的な細胞死が認められます。この細胞をマウスの胸腔内に播種してHVJ-Eを投与しますと、シスプラチンよりも有意な生存率延長が認められました。

現在のHVJ-Eの問題点は、赤血球凝縮を起こすために血管内投与ができないことです。そこで、その責任因子であるHNタンパクを欠損させて、さらに抗腫瘍免疫を誘導、活性化できるIL-12を膜に持つIL-12結合型HVJ-Eの開発に成功しました。マウスのメラノーマを肺に転移させて、この高機能化IL-12結合型HVJ-Eを静脈内投与すると、腫瘍層や転移巣の数を有意に減少させることができました。

現在、メラノーマ、悪性胸膜中皮腫、前立腺がんのフェーズIを行っておりますが、特にメラノーマと悪性胸膜中皮腫に関しては、将来は免疫チェックポイント阻害抗体との併用、あるいは抵抗性症例に対して行って薬事承認に結び付けたいと考えています。これ

はHVJ-E感受性腫瘍パネルですが、ほとんど全てのヒトがんで感受性がありますので、将来的には適応拡大して、高機能化IL-12結合型HVJ-Eの全身投与によって多発性転移を持つがんの治療に結び付けたいと考えています。

革新的医療技術創出拠点プロジェクト
平成27年度成果報告会

新規癌治療剤 HVJ エンベロープベクターの開発

大阪大学大学院医学系研究科
遺伝子治療学
金田安史

<1>

HVJ (Hemagglutinating Virus of Japan; Sendai virus)

Re-challenge of CT26 to HVJ-E-treated mice 10 month after the treatment

抗腫瘍作用

HVJ-Eによる抗腫瘍免疫の活性化

Japan 4855250, 4746877

- 1950年代に日本(東北大)で分離
- マウスの肺炎ウイルスであり、ヒトの病原体ではない
- 受容体(酸性糖脂質)は多くの細胞に存在するがヒト癌細胞で豊富に発現
- 膜融合作用を有し、細胞融合を起こす
- 約15kbのRNAゲノムを含む

<2>

HVJ-Eはヒトがん細胞選択的な細胞死を誘導する (Clinical Cancer Res. 2012)

HVJ-Eは前立腺がん細胞DU145にアポトーシスを誘導するが、正常細胞NSF1227には影響しない

(A) DU145: PI, TUNEL
(B) NSF1227 (Primary human fibroblast): PI, TUNEL

<3>

HVJ-Eは既存の抗癌剤にないメカニズムで多彩な抗腫瘍作用を発揮する

融合蛋白質が樹状細胞やマクロファージを刺激

膜融合による刺激

不活性化HVJ粒子 (HVJ-e)

HVJ-E RNA断片

RIG-I MAVS

転写因子: IRF1, 3, 7, etc

IL-6, IL-18, IFN-gamma, TNF-alpha

抗腫瘍免疫活性化

Reg. T, CTL, NK cell

Ca-signal増強による癌細胞死誘導

癌細胞死誘導

癌細胞, 正常細胞

<4>

臨床用HVJ-Eの製造

ヒト細胞で無血清培地で不活性化4段階のカラムで精製 (クラス10,000.0 クリーンエア)

不活性化4段階のカラムで精製 (クラス10,000.0 クリーンエア)

精製作業 (クラス100.0 クリーンエア)

自動分注システム (クラス100.0 クリーンエア)

無菌乾燥培地

凍結乾燥剤

臨床用HVJ-E

- 従来、有精鶏卵で産生していたHVJを、無血清培地を用いてヒト培養細胞で生産できるシステムを開発した。
- HVJを不活性化4段階のカラム精製を施行して直径220nmの均一なHVJ-Eの産生に成功。
- 臨床用製剤として凍結乾燥製剤を作成した。工程はすべて無菌状態。
- 不純物含量は、ハイチ医薬のガイドラインに準拠して設定した規格値以下。
- 培養規格については、性状、定量試験、特異試験(生物活性)、エンドキシン等で設定。

1. 安定性試験 治療薬GMP製造体制の状況

- 常備試験(1ヶ月、4度+25度)、加速試験(6ヶ月、4度+25度)、長期安定性試験(4度+25度)
- 結果: 常備試験、加速試験では安定であった。長期安定性試験で25度で6ヶ月、4度で48ヶ月以上安定
- 有効期限: 凍結点で2年で設定、保存条件は冷蔵(2度~8度)

2. 製造設備・施設

- 治療薬GMP製造体制に準拠した製造を実施、臨床試験用の製造原料として多数の出荷実績
- 無菌注射剤の凍結乾燥製剤を治療薬GMP製造できる設備・施設を国内(大阪)に確保

<5>

HVJ-Eによる進行性メラノーマを対象とした臨床研究(2009~2012年) 大阪大学C-1

[有効な治療法は確立されておらず、遠隔転移があると5年生存率は約10%]

一過性の発熱・注射部位の紅腫・硬結 投与局所の腫瘍細胞死の誘導および重要な有害事象なし

全身性抗腫瘍免疫誘導の可能性を示唆

低用量群: HVJ-E 3000 mNAU, 高用量群: HVJ-E 10000 mNAU

群	全体的効果				重症化	全体的効果			
	CR	PR	SD	PD		CR	PR	SD	PD
低用量群 (n=11)	3	0	1	5	9	2	1	6	3
高用量群 (n=11)	9	0	1	2	12	1	0	3	2

標的皮膚病変 皮膚転移5箇所設定、#1に注入 (臨床研究終了時)

終了4か月後、転移病変に顕色発現が多発

IFN-gammaの上昇

Th1細胞の活性化

HVJ-E投与後のIFN-gammaの上昇

2nd cycle

1st cycle

#1投与部位の消失、顕色発現出現

#5投与部位の消失

<6>

悪性胸膜中皮腫治療剤の実用化に向けた取り組み

医師主導治験 (第1期)

- 試験の目的: HVJ-Eを化学療法抵抗性悪性胸膜中皮腫患者の腫瘍内投与と皮下投与を行い、安全性評価実施。
- 試験デザイン: 非盲検Open試験
- 参加施設数: 大阪大学医学部附属病院、兵庫医大、他3施設
- 主要評価項目: CTCAEを指標とする安全性
- 副次評価項目: RESISTを指標とする有効性
- 用量群数: 低用量、高用量の2群 (非盲検)
- 投与方法: 2週間連続内服投与、皮下投与3回、観察期間2週間の2サイクル
- 日標症例数: 各用量3例から6例×2群=6例から12例
- 予定試験期間: 18ヶ月 (治療開始から最終検閲終了)

8月25日IRB審議、9月25日治験届受理、11月より治験開始(4月中に低用量群投与終了予定)

- 27~28年度 Phase I 治験
- 29~30年度 Phase II 治験
- 30~31年度 薬事承認申請

正常胸膜中皮腫細胞には有意な細胞死は誘導されない

ヒトMPPM細胞はHVJ-E高感受性

ヒト悪性胸膜中皮腫の胸膜内播種マウスモデル

大阪大学C-1

< 7 >

IL-12-bound HVJ-E is the next generation anti-cancer reagent

Systemic administration of IL-12-HVJ-E in mice with lung metastasis

Patent: US7858356, Japan5102630, 5666110

Number of melanoma foci in lung

Melanoma foci in lung

大阪大学C-1

(Clin. Cancer Res., 2013)

< 8 >

HVJ-E感受性腫瘍パネル

メタスタシス	前立腺癌	悪性腫瘍	肺腺癌	神経芽腫	肺癌	大腸癌	胃癌
ヒト細胞	○	○	○	○	○	○	○
マウス細胞	X	ND	X	X	ND	ND	X
ヒト腫瘍	○	○	○	○	ND	ND	ND
マウス腫瘍	ND	○	○	○	ND	ND	○
特効予べきモデル	自然発症モデル	移植モデル	胸膜内播種モデル	移植モデル			
治療分子	IL12 gene	CRISPR gene	抗PD-1抗体	IL12 gene			
導入技術	CRISPR gene	Ex5iSRNA	PDT	IL12 gene			
療法追加	DTIC		DDP	Ep5SRNA			
	anti-IL12						

開発スケジュール

大阪大学C-1

- メタスタシス: 28年度にPhase II
- 悪性胸膜中皮腫: 28年度Phase I, 29年度Phase II
- 30~31年度に薬事承認申請予定
- 前立腺癌: 28~29年度にPhase I
- 29~31年度にPhase II

免疫チェックポイント阻害抗体との併用療法での薬事承認計画を検討中

製薬企業へのライセンスアウト

平成28年度以降適応拡大

- 膠芽腫、膀胱癌の治験の準備
- 乳癌、食道癌、子宮頸癌の非臨床試験から治験へ

高機能化(IL-12結合)HVJ-Eの血管内投与による癌治療 (肺癌、肝臓癌、膵臓癌)

○: sensitive X: resistant, ND: not done
DTIC: dacarbazine, PDT: photodynamic therapy, CDDP: cisplatin, BLM: bleomycin, BNCT: boron-captured neutron therapy

< 9 >

遺伝子組換えヘルペスウイルスを用いたがんのウイルス療法の臨床開発

藤堂 具紀

東京大学医科学研究所 先端医療研究センター
先端がん治療分野 教授



よろしくお願いいたします。遺伝子組み換えウイルスを用いたがん治療開発というプロジェクトでございます。がんのウイルス療法と申しますのは、増えるウイルスを用いた新しいがんの治療法でございます。ウイルスの遺伝子を操作して、がん細胞だけで増えて、がん細胞だけを破壊するようなウイルスを人工的に作って、それを薬として使うという治療法でございます。感染したがん細胞はウイルスによって直接殺される、また、がん治療用のウイルスは正常組織を傷害しないというのがキーでございます。

現在、われわれが開発を進めておりますのは、G47 デルタという第3世代の遺伝子組み換え単純ヘルペスウイルス1型でございます。これは単純ヘルペスウイルス1型の3つのウイルス遺伝子を改変してございまして、そのうち2つの遺伝子改変は主にごん細胞だけで増えるような仕組みを与えております。3つ目の、第3世代で新たに加えたウイルス遺伝子改変が、さらに抗がん免疫を強力に引き起こす、それから、がん細胞だけよりよく増える、というような特徴を持たせています。

実際にこの G47 デルタがどのように効果があるかというのを、マウスの皮下腫瘍のモデルを使って調べたのがこの実験でございまして、皮下腫瘍にウイルスを直接投与した場合、どのように増殖を抑制するかを調べてみますと、G207 という第2世代に比べまして、第3世代のわれわれが開発したウイルスは格段に抗腫瘍効果が増加している。すなわち、G47 デルタというのは既存のがん治療用ウイルスに比べて、抗がん効果が非常に改善している、また、安全性が非常に促進しているというような特徴がございます。

これが G47 デルタのその他の特徴をまとめたスラ

イドでございますが、まず G47 デルタはあらゆる固形がんの有効であるということが判っています。例えば、これは再発前立腺がんに対する実験でございますし、これは悪性中皮腫の胸腔内播種に対する実験でございます。いずれも非常に高い効果を示しております。それから、G47 デルタは抗がん免疫を強力に引き起こすというのが特徴でございます。両側に皮下腫瘍を作って、その左側だけに G47 デルタを投与しますと、左側の腫瘍は消失しますが、右側の腫瘍に対しても効果が現れ、これは実は 100%、抗がん免疫を介した効果であることが判っております。

さらにこれは最近話題となっておりますが幹細胞です。これはがんの再発ですとか転移の要因となっていると言われておりますが、このがん幹細胞を G47 デルタは非常に効率よく殺します。この実験はがん幹細胞だけで作ったマウスの脳腫瘍に対して G47 デルタを投与すると非常に効果が高いということを示しております。

本プロジェクトの開発の最終目標は、この G47 デルタを製造販売承認に持っていくということでございまして、日本初の国産がん治療ウイルス薬として承認を目指しております。それによってがんのウイルス療法の実用化と普及を図り、さらには日本の国産の革新的創薬に繋げていきたいというふう考えているわけがあります。

実際にはこの G47 デルタを臨床開発するに当たっては、その臨床用製剤を作らなくてはなりません。それを実際にはわれわれが自ら行ったわけでございまして、技術開発、それから SOP の作成を基に、東京大学医科学研究所の治療バクター開発センターという製造施設において自らのチームで臨床ロットを製造し

ております。これは実際には国産初の臨床用ウイルス製剤の製造でございまして、大学内施設においても治験薬がきちっと作れるということを初めて示したものではありませんかと思えます。

これを基に再発膠芽腫に対する G47 デルタの臨床研究、いわゆる First in-human 試験、世界で初めて G47 デルタをヒトに使うという臨床試験を平成 21 年から 5 年間、行っております。末期の悪性脳腫瘍の患者さん、一般的に余命が 3 カ月から 6 カ月の患者さんに対して脳腫瘍の中に直接 G47 デルタを投与して、安全かどうかを見るというような臨床試験を行ったわけでございます。

安全性を見る試験でございまして、有害事象、いわゆる副作用がどのくらい出たかというようなことが結果の全てでございまして、それによりますと、(中略)

この G47 デルタの脳腫瘍内投与が安全に行えるということを証明したわけでございます。

これがそのときの臨床試験の実際の MRI 結果でございまして、短期的にはまず、このようにウイルスを投与すると腫瘍の中がごそと抜けてくるというのが非常に短期間で起こります。そこを病理組織で見ますと、悪性脳腫瘍細胞がたくさんあったところにウイルスを 1 回投与しただけで、ほとんど腫瘍細胞がなくなってしまいます。これはウイルスを投与した直後、すぐに増えて、直接腫瘍細胞を破壊するからであろうと考えられます。

もう一つ、すぐに MRI で見られる効果は、腫瘍全体が一見、膨らむような現象が見られます。これは極めて短期間にかん細胞に対してリンパ球が多く入り込んでくるということが原因だということがほぼ判っております。長期的にはこのように、いったん膨らんだように見えた腫瘍がどんどん消えてなくなったような症例もありました。

また、平成 25 年からはホルモン療法抵抗性となった再発前立腺がんに対する臨床試験も始めております。これは前立腺摘出を受けていない患者さんで、ホルモン療法が効かなくなった患者さんに対して、前立腺の中にウイルスを投与して、これを最初のコホートでは 2 回投与、その後、大丈夫だったら 3 回投与、その次のコホートでは 4 回投与というふうに投与回数をどんどん増やしていても大丈夫かどうかという臨床試験を行い、結果的には前立腺内に安全に反復投与が可

能であるということが判っております。すでにこの臨床試験は終わりに近づいているところです。

また、同じ平成 25 年からは嗅神経芽細胞腫という頭蓋底にできるまれながんに対する臨床試験も行っております。これも治すのが非常に難しいがんでございまして、腫瘍の中に直接ウイルスを打つということは何回も繰り返して、安全かどうかを見ております。実際に 2 例目の患者さんは 12 回の反復投与を行って、腫瘍が小さくなったということが見られてございまして、G47 デルタを何回反復投与しても安全だということが今のところ判っております。

これを踏まえまして、医師主導治験が最近開始されております。これは膠芽腫を対象とした G47 デルタの Phase II 臨床試験でございまして、残存、あるいは再発した膠芽腫を対象でございまして、脳腫瘍の中にウイルスを直接投与しますが、今回は最大 6 回まで繰り返し投与を行って、1 年生存率をエンドポイントとしています。すなわち、標準治療にウイルス療法を上乗せして生存期間が延長するかどうかを検討するという臨床試験でございまして、Phase II から治験がスタートしたというのが画期的なことではないかと思えます。

これはオーファンドラッグ制度とか、あるいは先駆け審査指定制度を活用して、最短ルートで日本において製造販売承認申請に持っていきたいというふうに企図しているところでございまして、平成 26 年 7 月 30 日に治験届けを提出し、そのあと実際には日本ではカルタヘナ法がございまして、それに対する第一種使用規程の承認を得まして、昨年 5 月から被験者登録が開始されているところでございまして。

世界のウイルス療法の開発状況を見てみますと、実はアメリカにおいて、いわゆる第 2 世代、G47 デルタより 1 つ低い世代のものに関して、悪性黒色腫に対する臨床試験が Phase III まで終わって有効性が証明されております。これはおそらく、局所治療が抗がん免疫を介して全身に作用して生存期間を延長するということを初めて示した臨床試験ではないかと思えますが、これを基に昨年の 10 月には、アメリカの規制当局が先進国で初めてのウイルス療法薬を認可しております。すなわち、ウイルス療法というのはもうすでに現実に使われる時代になったということでもあります。

G47 デルタはより安全性が高く、治療域が広いというものでございまして、なんとか日本での開発を

加速する必要があるということでありまして、これに対する国のサポートとして、つい最近、2016年2月10日に先駆け審査指定制度の対象品目に選定されております。指定基準というのはこのようなことでございますが、これによって承認審査期間の短縮と、それから開発の促進支援が得られるということになっております。

今後のハードルですが、ここに並べたとおりでございます。前例のない治験でございますから、それに対する規制対応と、このあと治験を積み上げていかなければいけませんから、臨床、非臨床に対する資金とマンパワーをどうやって確保するかです。なんと言っても治験患者を効率的にリクルートする必要がありますし、さらには最終的には製造ラインの確立を早く成功させなければいけない。さらに国内のウイルス療法確立と普及のためには、ほかのがんや投与法の適応拡大につなげる臨床試験をどんどん促進しなくてはなりませんし、G47デルタの製品化を見据えた、次の世代の製品を開発していく必要があります。これらのハードルを乗り越えて初めて国民の新たな治療選択肢につながるということでございます。以上でございます。

特定遺伝子異常 (HER2) を有する 肺がん患者への個別化治療研究

木浦 勝行

岡山大学病院 教授



岡山大学の木浦です。今日は貴重な機会をいただきありがとうございます。私どもは、検体収集と解析のシステムの構築についての発表をさせていただきます。これはカドサイラという薬で、すでに乳がんでは適応を取っております。T-DM1 といい、HER2 抗体にピンカアルカロイド系抗癌剤の抗がん剤を結合させ、それが HER2 陽性のがんの表面に結合して、T-DM1 が細胞内に取り込まれ、がん細胞の中でその抗がん剤を溶出し、がん細胞を殺すというものです。この薬により再発乳がんの生存効果延長を示すということが、EMILIA 試験ですでに証明されています。

HER2 肺がん関連の研究も当教室で行っていたこともあり、これを私どもやろうかと思ひ、中外製薬のほうに医師主導治験ということでお願いしたのですが、最終的に親会社であるロシュ、F・ホフマン・ラ・ロシュのほうにお願いいたしまして、直接米国でお願いしたところ、薬剤無償提供のオーケーをいただきました。

僕らの提案は、彼らは全然思い付いてなかったみたいですが HE 染色と免疫染色をうまくやれば、ビジネスチャンスになると思つて、彼らも僕らの提案を受けたあとで企業が主導で私たちと同様の臨床試験を開始しております。

これが概要でございますが、進行非小細胞肺がんのシスプラチンベースの化学療法が終わった患者さん、セカンドラインに免疫染色3本プラス、それから免疫染色2本プラス、かつ FISH 陽性、で、ここは企業主導と違うところありますけど、Exon20 の遺伝子変異陽性、これは前臨床で T-DM1 が効くというデータがございます。これにも着目いたしまして、私たちは HER2 変異陽性患者も組み入れることとしました。ここの部分が F・ホフマン・ラ・ロシュの治験と

違うところでございます。おそらくメーカーから言うとビジネスにならない部分で、ここはやらないというところでもあります。

中四国の病院で1,000 例の HER2 陽性患者を集めて、その中でスクリーニングを行って、第II相試験を行います。これは本来2年間で集積し、計3年間の予定で行う予定でしたが、昨年、福島代表から1年でやりなさいと言われて、猛烈な勢いで症例集積してまいりました。

主要評価は RECIST 1.1 を用いた抗腫瘍効果、それから副次評価項目は、安全性・毒性でございます。

開発ロードマップも通常どおりののんびりとした4年計画で行っていたのですが、福島先生からのアドバイスが入りまして、最初の3年間でゆっくり症例集積しようと思っていたのを、もう1年間で1,000 例集めるといふふうに急遽、方針を転換いたしまして、1年でほぼ1,000 例集めかけたのですが、資金が尽き、焦げ付いて、12月の末にこのままいくと1,000 万の赤字が出るというようなことになりまして、ちょっとブレーキを掛けざるを得ませんでした。

—AMED のお金って前倒しできないんですね。残念ながら資金が尽きてしまひまして、12月の末にちょっと不時着のような形になるという残念な事態になっております。ロシュが行っている企業治験は終わったみたいですが、これは HE で、陽性になった症例、FISH 陽性の症例だけを対象としている。一方、遺伝子変異はものすごくパーセントが少なくなりますから、その部分には企業は手を付けない。

われわれはアンメットニーズって、要するに企業が手を付けない部分、アカデミアですのでそういうところもやっているわけです。われわれ、約1,000 例の

中四国での肺癌患者レジストリを構築しまして、効率的に治験を行う体制をとっております。とくに遺伝子変異の症例はともかく少ないですが、なかなかいい効果を出すのではないかと期待しております。

これがわれわれの置かれた状況であります。中四国でアライアンスの体制を構築し、効果的にHER2陽性の肺癌患者を見い出すことができた、網羅的に検体を抽出することができた。中四国の主要施設を取りまとめることができた。これらが今回のHER2-CSの開発研究の最大の効果であったと思います。

それから日本最大のLC-SCRUM-Japanと協働した。LC-SCRUM-Japanに全てのうちのHER2-CSの検体も供給しておりますし、LC-SCRUM-JapanのほうからもHER2遺伝子変異の陽性患者をサブライしてもらっています。その中で一応、福島先生の言われるオールジャパンという形で、今、進んでいますが、残念ながら資金のほうがちよっと前倒し出来なかったため、12月から少しブレーキを掛けざるを得なかったということがあります。

これは私どもが以前、ガイドラインへ最終的に掲載された化学放射線療法に関するRandomized studyをやったことがあるのですが、そのときの臨床試験の症例集積速度であります。5年間でたった200例しか集めておりません。これは中四国地方の一国立大学、岡山大学ですが、17の関連施設で要するに5年かけて200例の症例を集めた。これは、Journal of Clinical Oncology誌にも出ていますけど、10年かけて答えを出しました。日本のガイドラインには出ていますが、NCCNのガイドライン、米国からは残念ながら完全に無視されています。今度のわれわれのHER2-CSスタディはそういうことのないように、世界的に通用するデータを出したいと思っています。

これが、われわれCSグループの今の、現在までの進捗状況であります。今もう4回ほど中四国の研究協力者の先生方と一堂に会してミーティングを行い、研究促進のための情報共有等しましたが、お茶も食べ物もAMED研究費からまったく出してあげることができないといわれ、悲しい状況でやっております。現在、ミーティングも皆さん手弁当でやってきてくれて、中四国のみんなで一致団結頑張っております。

これがまとめであります。中四国の34施設の

肺がんレジストリの構築を実現いたしました。中四国地方の11大学を全部含んでおります。約半年で500例の腫瘍検体のバンキングを実現いたしました。HER2陽性患者の同定を実現いたしました。今後は治験を、完成を目指して、研究を進めていく目的であります。以上であります。どうもありがとうございました。

革新的医療技術創出拠点プロジェクト 統合戦略会議(がん)

6. 新的医療技術創出拠点における研究課題の概要について

特定遺伝子異常(HER2)を有する 肺がん患者への個別化治療研究

試験薬: T-DM1 (一般名: トラスツマブエムタンシン)

岡山大学病院 呼吸器・アレルギー内科
木浦勝行(治験調整委員会委員長)

岡山大学病院

< 1 >

抗HER2⁽²⁾抗体チューブリン重合阻害剤複合体

カドサイラ[®] 点滴静注用100mg *
カドサイラ[®] 点滴静注用160mg *

規制区分: 生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品⁽²⁾
貯法: 2~8℃保存
使用期限: [100mg] 2年6カ月、
[160mg] 3年(外箱に
表示の使用期限内に
使用すること)

トラスツマブ エムタンシン(遺伝子組換え)注

性状・調整: 白色の塊, 日局注射用水で溶解, 生食250mLに希釈
ブドウ糖溶液との混合は避ける

投与方法: 通常, 成人には1回3.6mg/kg(体重)を
3週間間隔で点滴静注

承認状況: 米国...2013/2「HER2陽性の転移・再発乳癌」
本邦...2013/9「HER2陽性の手術不能又は再発乳癌」

岡山大学病院

< 2 >

"T-DM1"の構造と作用機序

① T-DM1がHER2に結合

② T-DM1の細胞内取り込み

③ リンゾームでのT-DM1分解

④ DM1の放出

⑤ 微小管重合阻害と細胞死誘導

HER2

T-DM1

DM1 (ピンカルカロイド系抗癌剤)

MCC(リンカー)

T(トラスツマブ)

Lysosome

1) HER2伝達抑制
2) ADCC活性誘導
3) 細胞傷害性活性

岡山大学病院

< 3 >

EMILIA 試験

Verma S. NEJM 2012

● HER2陽性再発乳癌に対する生存延長効果

HER2+ 転移性乳がん, 2次治療 n = 980

T-DM1 → PD

ラパチニブ
カペシタピン → PD

主要評価項目: PFS, OS

無増悪生存期間

全生存期間

層別化ハザード比
0.682 (95% CI: 0.548-0.849)
P=0.0006, log-rank検定

岡山大学病院

< 4 >

HER2陽性肺癌に対するT-DM1の医師主導治験

■ 進行非小細胞肺癌

■ HER2陽性(下記のいずれか)

- IHC 3+
- IHC 2+ かつ FISH +
- Exon 20 遺伝子変異 +!!
- ≥20歳, PS 0-2

■ プラチナ治療歴

■ 測定可能病変

トラスツマブエムタンシン(T-DM1)
3.6 mg/kg, q3w, IV
PDまで

主要評価項目
奏効割合

> 次相は企業へ導出,
適応拡大を目指す
(UMIN000017709)

デザイン: 非盲検, 非対照, 第2相
目標例数: 30例
実施施設: 四国がんセンター
山口宇部医療センター
岡山大学病院
研究期間: 2015/5 - 2018/2
研究資金: AMED委託研究開発費

岡山大学病院

< 5 >

目的

● HER2陽性再発非小細胞肺癌患者にT-DM1を投与し, 以下を明らかにすること:

- 主要評価項目
RECIST v1.1を用いた抗腫瘍効果
- 副次的評価項目
安全性, 奏効までの期間, 奏効期間, 病勢コントロール率, 及び無増悪生存期間や全生存期間の推定, ケアノートを用いた患者QOL評価

岡山大学病院

< 6 >

主たる患者登録基準

<組み入れ基準>

- 本人からの文書同意
 - 病理学的に非小細胞肺癌、20歳以上、PS 0~2
 - 術後再発、または、根治切除・放射線療法不適なIIIb/IV期、または、根治化学放射線療法後再発
 - 腫瘍組織で、HER2陽性を確認(下記3つのうちいずれか)
 - HER2 IHC法 3+
 - HER2 IHC法 2+ かつ HER2 FISH +
 - HER2 exon20遺伝子変異+
 - 白金化学療法歴(75歳以上は標準的単剤化学療法歴); EGFR変異陽性/ALK異常陽性肺癌の場合は、要EGFR阻害剤/ALK阻害薬治療歴
 - 測定可能病変(RECIST v1.1)を有する
 - 適切な臓器機能
 - T-DM1治療歴がない
- <除外基準>
- 明らかな活動性間質性肺炎、または、コントロール不良な体腔液、または、コントロール不良な併存症
 - 心エコーLVEF < 45%、または、重篤な心疾患
 - 未治療、または、症候性、または、コントロール不良なCNS転移、ステロイド継続投与が必要な患者も除外

岡山大学病院

< 7 >

開発ロードマップ

実施項目

2014 2015 2016 2017 2018



岡山大学病院

< 8 >

A Study of Trastuzumab Emtansine in Patients With HER2 IHC-Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

This study is currently recruiting participants. (see Contacts and Locations)

Verified November 2014 by Hoffmann-La Roche

Sponsor:

Hoffmann-La Roche

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT02289833

First received: November 4, 2014

Last updated: November 10, 2014

Last verified: November 2014

History of Changes

岡山大学病院

< 9 >

本治験 v 企業主導治験



- ロシュよりも先に立案
- 「HER2変異陽性患者も組み入れ」
...アカデミアならではの発想

岡山大学病院

< 10 >

観察研究 (HER2-CS Study)

HER2異常等の低頻度の分子異常を有する非小細胞肺癌の臨床病理学的特徴を明らかにするための前向き観察研究 (UMIN000017003)

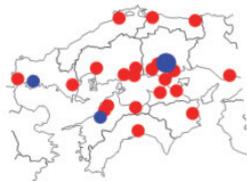
進行・再発
非小細胞肺癌患者
中国・四国を中心とする
肺癌診療施設

同意
検体
送付

HER2 蛋白発現
遺伝子増幅 の検索
変異 (SRLへ委託)

「速やかな治験への患者登録」

- 効率的にHER2陽性肺癌を見出す要
- 網羅的に検体収集を実施する要
- 中国・四国の主要施設を取り纏める要



岡山大学病院

< 11 >

観察研究 (HER2-CS Study) の進捗

- 9県34施設のネットワーク構築を実現 (11大学病院会)
- 約半年で500例の腫瘍検体バッキングを実現
- HER2陽性患者の安定的な同定を実現



- HER2 IHC法 3+
- HER2 IHC法 2+ かつ HER2 FISH +
- HER2 exon20遺伝子変異+

- HER2 exon20遺伝子変異+

特定遺伝子異常 (HER2) を有する肺がん患者への
個別化治療研究

岡山大学病院

< 12 >

平成 27 年度 厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業
第1回班会議 (HER2-CS Study)



日時: 2014 年 1 月 9 日(土)
14 時 00 分~16 時 30 分
場所: 岡山国際交流センター

まとめ

- 治験始動, 薬事承認を目指す
- 「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」で掲げられている, 臨床研究のプラットフォーム構築を実現
 - 中国・四国地区34施設の肺癌レジストリ構築体制を実現 (11大学病院含)
 - 約半年で500例の腫瘍検体バンキングを実現
 - HER2陽性患者同定を実現
- 今後, 治験完遂を目指して研究を鋭意進める

BK-SE36/CpG マラリアワクチンの臨床開発

堀井 俊宏

大阪大学 微生物病研究所
感染症研究部門 分子原虫学分野 教授



これまでの抗がん剤の話は対象が患者さんですが、マラリアワクチンの対象者は健康な人という大きな違いがあります。

スライド2はマラリアによる死亡者の年次推移ですが、1980年から2000年、2005年まで右肩上がりになっています。それまで使われていたクロロキンという抗マラリア剤に対する耐性株が全世界に広まって効かなくなったことによるものです。ところが2005年からコアルテムという、2015年にノーベル生理学医学賞を取られた中国の屠呦呦先生が開発された新薬が非常に著効して、今現在、年間で50万人程度の死亡者まで減ってきております。しかし、すでにラオスではこのコアルテムに対する耐性株が出現していて、再びクロロキンと同じ道をたどる可能性もあります。

一番上の青線が全死亡者数です。その下の赤線はサハラ砂漠以南のアフリカ諸国における5歳以下の子供たちの死亡率です。マラリアは一度感染しても免疫が得られず、何度も何度も感染します。5歳以内におよそ4人に1人が命を落とします。そこで、この5歳以下がワクチンの主たる接種対象集団となります。

ここでは、熱帯熱マラリア原虫の赤血球期のライフサイクルを示しています。メロゾイトという細胞が赤血球に進入して、リング、トロフォゾイト、シズント(分裂体)と進み、最終的にはメロゾイトが10倍から20倍に増えてさらなる感染サイクルに入ります。SERA5というのは、この感染サイクルの中でシズントの成熟期に大量に合成される分子です。

分裂したときにN末端側のP47という4万7,000の分子量を持つ断片がメロゾイト表面に付着しています。これを遺伝子工学的に操作して、SE36という組み換えタンパク質を作りました。

開発経過については省略しますが、日本でフェーズIを終了して、ウガンダで実施したフェーズI bの結果を示します。ワクチン接種群と対象群の間で発症を防御した率を調べたところ、1年間のフォローアップで72%の効果がありました。

一方で、このワクチンの抗原性が非常に悪い点はまったく予想外でした。マラリア未感染の日本人の場合には見事に抗体が誘導産生されますが、マラリア感染を繰り返した集団に対しては、11～15歳、さらに、16～20歳になると、ワクチンによって抗体産生が誘導されるレスポンド率が極端に減ります。しかしながら6～10歳では、70%を超える被験者がレスポンドとなります。これは加齢的に免疫寛容が生じるとのではないかと考えています。そうすると0～5歳を対象とすると、はるかに高い、あるいは未感染の日本人と同等の100%の抗体陽転が得られるかもしれないと期待しています。

そこで現在、ブルキナファソという国で、ハイデルベルクに本部があるEuropean Vaccine Initiative、ブルキナファソ国立マラリア研究センター、そして我々、阪大微生物病研究所が共同で、BK-SE36AHGを用いた若年層の臨床試験を実施しています。AHGというのは水酸化アルミニウムゲルというアジュバントです。ここでは、フェーズI bを1～5歳児を対象として実施しています。0歳児は困難とのブルキナファソの担当者からの指摘で、1～5歳が対象です。評価項目は安全性、免疫原性、防御効果です。

ブルキナファソは西アフリカにあります。ここでコホート1、コホート2に分けて、2～5歳に100 μ gのSE36タンパク質が入ったBK-SE36AHGを2回接種します。皮下注射18名、筋肉内注射18名、プラ

セボ 18 名、合計 54 名で行い、これで安全性が認められると、次のコホート2である1歳児に同様のコホートで実施するというデザインです。

バンフォラというところで、2015年7月にコホート1の第1回接種を行い、9月の安全評価委員会による確認を経て、10月に1歳児の接種を実施しました。今のところ、重篤な副反応は出ていません。

(スライド9) これは、ブルキナファソにおけるBK-SE36AHGのフェーズI b臨床試験の全体像を示したものです。この中で、2015年6月～2017年1月までのチャートで、黄色で示してあるところが雨期です。マラリア発生の増加が予想される期間です。それで当初は、下の2つの赤い矢印で終了する予定でしたが、もう一度雨期を経過するとより効果ははっきりと見られる可能性があるため、現在、変更申請を行っています。コホート1については1カ月間隔で2回接種後、去年12月にもう一度追加投与量を接種していますが、問題の無いまま推移しています。

これまでの研究から、このSE36に対する抗体価を増加させると、マラリアに対する感染防御効果が非常に強く現れることがわかりました。そこで抗体価の上昇を目的としてCpGという新規のアジュバントを加えた第2世代のワクチンについて臨床試験をしました。第1コホートの第1段階は半量(0.5ml)、第2段階は全量(1.0ml)、合計18名に接種、対照8名で実施しました。安全反応は特に何も出ませんでした。

(スライド12) これは抗体価の上昇の結果ですが、左の2つは半量、右は全量で青丸は水酸化アルミニウムゲルにおける日本でのフェーズI a、赤丸はCpGを加えた第2世代のワクチンです。ご覧の通り、CpG添加によって3～4倍の上昇が見られたということです。これまでのウガンダでの治験から、200ユニット程度(図の右横にある赤の三角)のレベルを超える抗体価があれば1年間全く感染しないことが示唆されています。それに対して、人によって抗体価は異なっていますが、(図の一番右のワクチンでは)最も抗体応答の低いヒトでも500を超えていて有望かと思えます。

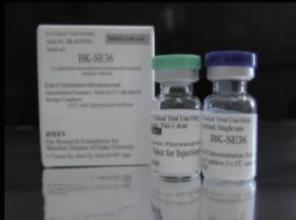
さらに、この日本での治験者の血清を試験管内のマラリア原虫増殖培養液に添加しただけでマラリア原虫の増殖が阻害されるということで、トラベラーズワクチンとしても有望であろうと考えられます。

最後に、臨床試験全体の流れと予定をお示ししま

す。一番上がブルキナファソで実施中のフェーズI b、左下は日本で、この橋渡し研究プログラムによる助成で実施できたBK-SE36/CpGの日本でのフェーズI aです。現在、このCpGを使ったほうのフェーズI bをGHIT Fundのほうに申請中です。上のブルキナファソで実施しているフェーズI bはGHIT Fundとノーベルファーマ株式会社のサポートで実施しております。

実用化への最短プランとして、フェーズII、IIIを実施して、現在はFDAにPre-INDを申請しています。最終的には日本のPMDA、及び、WHOのPrequalificationを経て、2020年くらいに世に出ればいいなと思っています。ただ、問題はブルキナファソで実施する治験の費用に、公的資金の投入が制度上非常に難しいという点があります。現地での雇用などに億単位の資金を持っていくのが非常に難しいため、GHIT Fundや他のスポンサーの支援が必要とされているという現状です。どうもありがとうございました。

BK-SE36/CpGマラリアワクチンの臨床開発 "Clinical Development of Malaria Vaccine BK-SE36/CpG"



2016年 3月3日 平成27年度 成果報告会

< 1 >

全世界におけるマラリアによる犠牲者総数

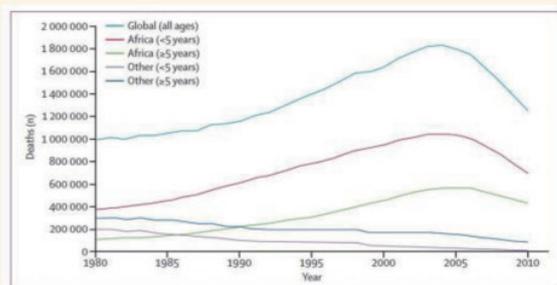


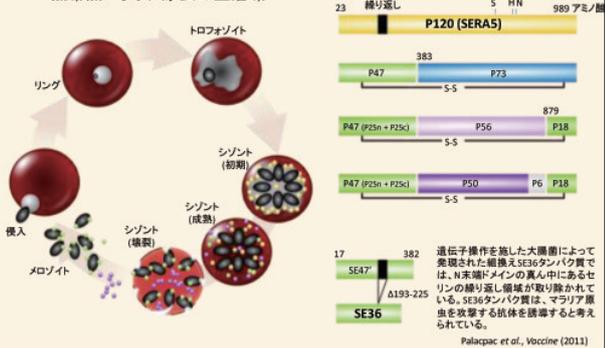
Figure 2: Trends in global malaria deaths by age and geographical region, 1980 to 2010

Murray CJL et al., *Lancet* 2012; 379: 413-31

< 2 >

SERA5タンパク質とSE36ワクチンの構造

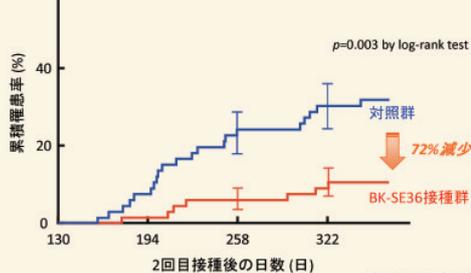
熱帯熱マラリア原虫の生活環



< 3 >

BK-SE36ワクチン接種による発症防御効果

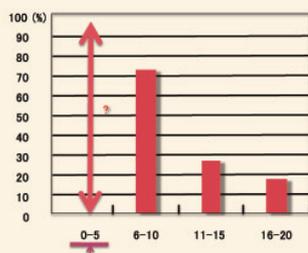
血中原虫率が5000/μl以上かつ37.5℃以上の発熱をともなうマラリア感染が初めて検出されるまでの日数



Palacpac et al. (2013) *PLOS ONE*

< 4 >

0-5歳の年齢群ではさらに多くのレスポンドが期待される。



WHO 及び、アフリカ諸国が想定するマラリアワクチンの接種対象者

< 5 >

European Vaccine Initiative (ハイデルベルク) 及び、ブルキナファソ国立マラリア研究センターと共同して、BK-SE36/AHGの第1b相臨床試験 (1-5歳児)を2015年6月に開始 (2015-2016)

- 評価項目
1. 安全性
 2. 免疫原性
 3. 防御効果

GHIT Fund
Global Health Innovative Technology Fund

< 6 >

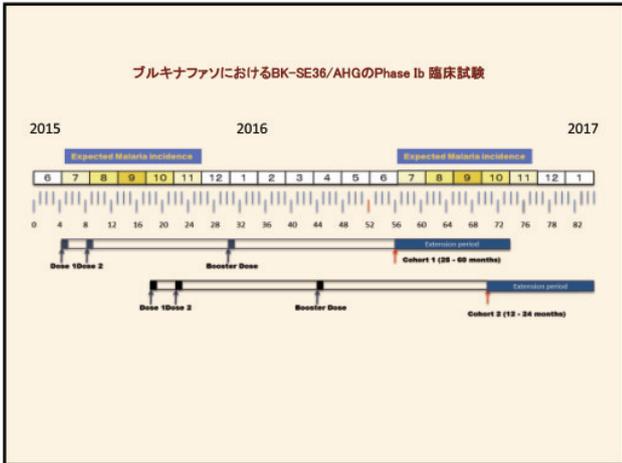


< 7 >

コホート	接種ワクチン	接種ルート	接種者数
1: 25-60ヶ月齢の幼児	1. BK-SE 36	皮下注射	18
	2. BK-SE 36	筋肉内注射	18
	3. 対照ワクチン	筋肉内注射	18
2: 12-24ヶ月齢の幼児	1. BK-SE 36	皮下注射	18
	2. BK-SE 36	筋肉内注射	18
	3. 対照ワクチン	筋肉内注射	18
合計			108

ブルキナファソのパンフォーラにおいて、
2015年7月にコホート1の第一回接種。安全性確認の後
2015年10月にコホート2の第一回接種を実施

< 8 >



< 9 >

新規アジュバントとの組み合わせ
BK-SE36/CpG

CpG K3 ODN (ATCGACTCTCGAGCGTTCTC)₂₀

Bases are phosphorothioate with CpG dinucleotides underlined.

自然感染レセプター、TLR9のリガンドである。

Verthéy, D. et al. The Journal of Immunology, 2002, 168: 1659

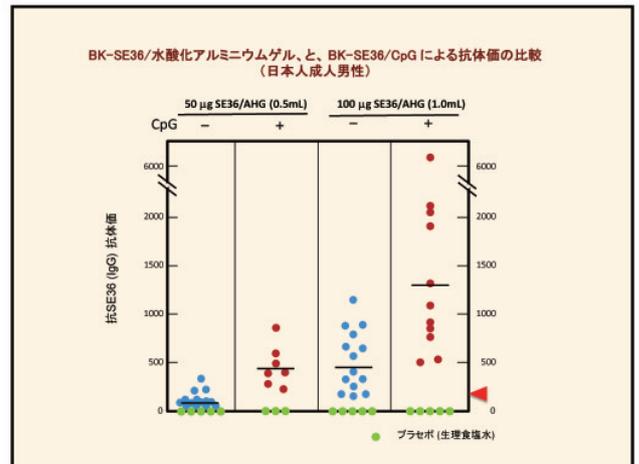
< 10 >

BK-SE36/CpG 第Ia相試験投与スケジュール

	接種群	接種量	SE36含有量	AI含有量	CpG含有量	例数
第1段階	被験薬	0.5mL	0.05mg/回	0.5mg/回	0.5mg/回	7
	対照薬	0.5mL	0.0mg/回	0.0mg/回	0.0mg/回	3
第2段階	被験薬	1.0mL	0.1mg/回	1.0mg/回	1.0mg/回	11
	対照薬	1.0mL	0.0mg/回	0.0mg/回	0.0mg/回	5

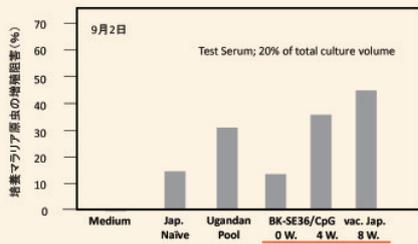
阪大附属病院・未来医療センターにおいて、
2013年8月6日に第一回接種。2014年9月に終了

< 11 >



< 12 >

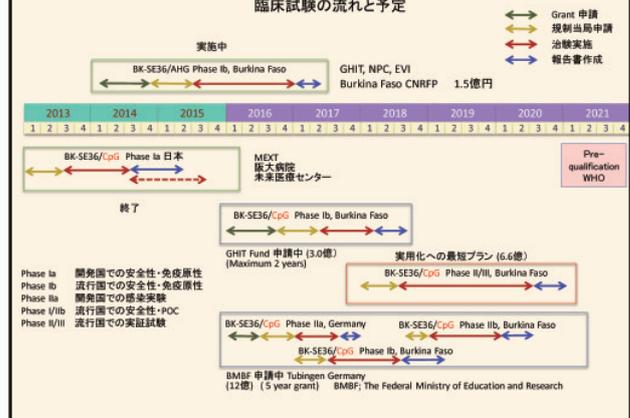
マラリアナイーブな日本人治験者の血清による
培養マラリア原虫の増殖阻害活性



日本人ワクチン接種者の血清をマラリア原虫培養液に添加し、24時間後の原虫率を測定することで、原虫増殖阻害を見る(GIA)。ワクチン接種前、0W、第一回ワクチン後4週間後、4W、第二回ワクチン接種後4週間後、8W。

< 13 >

臨床試験の流れと予定



< 14 >

腸管下痢症コメ型経口ワクチンの治験

清野 宏

東京大学医科学研究所 炎症免疫学分野 教授



本日は報告の機会をいただき、ありがとうございます。私たちの研究は、こちらのスライドにもお示ししてありますが、コメを新しいワクチンの生産体、貯蔵体、そして経口デリバリー体として、腸管下痢症、今回の場合にはコレラ菌が産生するコレラ毒素による腸管下痢症の予防を目指したワクチンの開発でございます。

まず、コレラであります。皆さんもご存じだと思いますが、いわゆる不衛生な食事、飲水という形でコレラ菌が私たちの腸管で増殖し、コレラ毒素という毒素を産生することによって上皮細胞に結合して、水の代謝を破壊して、激しい下痢症状ですとか、時には嘔吐、そして高熱という症状が出てまいります。グローバルに考えますと、現在でも14億人の方がこの腸管下痢症にさらされているということになります。さらに10万人から12万人の方が重篤な腸管下痢症で亡くなるという現実があるわけでございます。

先ほど、堀井先生のほうからもその点からワクチンの重要性ということが報告されました。既存のワクチンは、皆さんご存じのように、ほとんどが注射器・注射針を使ったものであります。この注射器・注射針を何千万人、何億人の方に投与するということになりますと、使用済みの注射器・注射針、これ医療用廃棄物として環境にも大きな問題ですし、開発途上国では二次感染という問題も引き起こしてまいります。

さらに、既存のワクチンはほとんど全てが冷蔵保存ということが重要になってまいります。開発途上国の社会的なインフラがないところで、このワクチンの冷蔵保存というのは非常に大きな困難性と費用が掛かるという課題があります。そのようなことを背景にして、現場のニーズに応えるワクチンということを考えますと、こちらにお示ししてありますように、冷蔵保存が不要

で、なおかつ注射器・注射針が不要なワクチンの開発が必要ということになってまいります。

そこで、私どもの研究室の幸らが中心となりまして、お米に注目をいたしました。なぜお米に注目したかと申しますと、お米は非常に有能なタンパク産生・蓄積システムを持っていることと、皆さんご存じのように、長期間常温で保存できるという特徴があります。そこで私たちは、お米を食べるという発想から、ワクチンの生産体、常温で長期保存できる貯蔵体、そして経口的にワクチンを投与するデリバリー体にしていこうということで開発研究を進めてまいりました。

現在までに私ども、2003年からこのプロジェクトを動かし出したわけですが、当初は経済産業省のイネ種子での医療用タンパク質の生産技術開発ということで、イネを使ったワクチンの発現系というところの構築を進めてまいりました。そして2011年から2013年にかけては、NEDO（エネルギー・産業技術総合開発機構）の支援を受けて、実際に動物投与、そして医師の主導臨床試験という形で、健常者の方に投与して安全性ということも確認してまいりました。同時に、遺伝子改変したイネを、ワクチンの生産体ということになりますので、完全閉鎖系で、なおかつ将来的にはヒトに投与するということですから、GMP対応型の閉鎖系の水耕栽培システム、原薬製造システムの確立も進めてまいりました。このような継続的な支援をいただいたことで、医師主導治験による粘膜免疫防御免疫の誘導という形で現在、Phase Iという形で臨床治験が進んでおります。

その成果を元に、次にPhase IIという段階では実際にコレラが蔓延しているようなバングラデシュ、またアフリカのガーナ等でのPhase IIを目指してまいりま

す。まず、その MucoRice-CTB と呼んでおりますが、コレラ毒素の中でも安全でなおかつ免疫誘導度があるBサブユニットが発現しているコメですが、これをマウス、ブタ、そしてサルに経口ワクチンとして投与することで、きちっと抗原に特異的な分泌型 IgA 抗体、そして血清中には IgG 抗体を誘導できるということを証明してまいりました。

さらに、通常のお米を粉末状にしたもの、それから収穫時の MucoRice-CTB、そして3年間常温で保存しておいた MucoRice-CTB をこの実験動物に経口的に投与いたします。そうしますと、通常米の場合にはまったく免疫応答が誘導されてまいりません。毒素を中和する抗体が誘導されてきませんので、重篤な下痢になるということになります。

一方で MucoRice-CTB を投与した場合、3年間常温で保存しておいた場合でも、収穫時のものと免疫原性としては、例えば分泌型 IgA 抗体を誘導するという点ではまったく遜色ないということで、きちっとその免疫応答はコレラ毒素による下痢を予防できるということを確認してまいりました。

つまり、冷蔵保存が不要であるということが1つの大きな特徴でありますし、経口ワクチンとしてきちっと毒素を中和できるような抗体を誘導できるということが確立いたしました。同時に人に投与するということですから、GMP 対応型の完全閉鎖系の MucoRice 水耕栽培施設の開発も進めてまいりました。

先端医療開発特区次世代・感染症ワクチンイノベーションプロジェクトの下、阪大微研、そして朝日工業社との協力によって、人に投与できる MucoRice-CTB、いわゆる、田植えをしてから4カ月で最終的には原薬としての MucoRice-CTB が作れるという型を確立いたしました。この基本的な考え方は、組み替え植物を外に出さない、外から異物を入れないということになります。

このようなシステムを使って原薬を作りまして、現在は橋渡し加速ネットワークプログラムに採用していただいて、MucoRice-CTB、治験薬としては IMSUT-MR1501 という形で無作為化二重盲検、用量漸増試験ということでコホート1からコホート3、お米の粉末量として1グラムから6グラム、CTB 量として3ミリグラムから18ミリグラムという形で、経口ワクチンという形で投与してまいりました。現在、コホート3が

進行中で、5月の31日に終了予定ということになっております。

現在の開発体制がこちらにお示してありますが、医師主導試験は私どもの付属病院の細野先生が治験担当医師としてご活躍いただいております。また、付随研究といたしましては、経口ワクチンということで、腸内フローラがどのように経口ワクチンの誘導に影響するかというようなことも現在、ヒトゲノム解析センターと私どもの研究所の国際粘膜ワクチン開発研究センターとの協力で進めております。

そして、Phase II に関しましては、先ほどお話ししましたように、バングラデシュの国際下痢症研究センターと、ガーナの野口記念医学研究所と、Phase II に関する協議を開始しているところでございます。ご清聴ありがとうございました。

革新的医療技術創出拠点プロジェクト「平成27年度成果報告会」
AMED

腸管下痢症コメ型経口ワクチンの治験

MucoRice

東京大学医科学研究所
国際粘膜ワクチン開発研究センター 感染・免疫部門 炎症免疫学分野
研究代表 清野 宏

< 1 >

MucoRiceによる現場における既存のワクチンが抱える課題の克服へ

コレラ菌が原因
コレラ毒素
高熱
嘔吐・下痢
腹痛
Cholera (コレラ)

年間死者数推計
10~12万人

本邦感染症の発生に
さらされている人口
14億人

ワクチンの
冷蔵保存の困難性

注射器・注射針の
医療用廃棄物処理

課題解決

冷蔵保存不要
(コールドチェーン不要)

注射器・注射針不要

< 2 >

腸管下痢症コメ型経口ワクチンの医師主導臨床試験 (Phase I)

- 経口ワクチンMucoRiceプラットフォーム
特許4769977取得
2006~2011
- 種子バンク構築
ワクチン遺伝子導入米 (マーカーフリー)
第1, 12農産科にコメ導入
- 製造 (発注申請)
前臨床試験 (事前面談・対面助言)
GMP対応
陸稲系水耕栽培, 商業製造
品質・性質・構造
規格化と検証
安全性試験
(細胞, 動物, 安全性薬理)
- 医師主導出願による粘膜炎免疫応答の誘導 Phase I (シーズC)
Phase I
IRB
対面助言の実施, IRBの承認を経て, 東大産科研附属病院での健常人での治験 (第1相) 3トース, 4回投与
20~40歳 試験薬 30人, プラセボ 30人
- アウトプット
コレラ (180万人)
旅行者下痢症 (1,000万人)
アジア・アフリカの5歳以下の小児の下痢症 (2億人)

2011~2013
NEDO
「腸管下痢症経口ワクチン
回収研究費」
MGP薬
MGPフォーラム・東大医研-産大研会
先端医療開発特区 (ウツクス)

PMAS 104: 10986 (2007), Vaccine 27: 5982 (2009), J. Immunol 180: 7940 (2009), PMAS 107: 8794 (2010), Plant Biotech 7 11: 799 (2013), J. Proteome Res 12, 3372 (2013), Plant Cell Rep. 33:75 (2014), Plant Cell Tiss Organ Cult 120:35 (2015), BMC genomics 16:46 (2015), Vaccine 33:5204 (2015), Plant Cell Rep. 35:637 (2016)

< 3 >

MucoRice-CTBは常温で長期保存が出来、効果的にコレラ毒素を中和する分泌型IgA抗体を誘導する

MucoRice-CTB MucoRice-CTBの経口投与

冷蔵保存不要
(コールドチェーン不要)

長期保存が可能

MucoRice-CTB	抗体誘導的抗体価	下痢発症予防	下痢症状
常温での貯蔵期間	抗体誘導的抗体価	MucoRice-CTB	なし
収穫時	抗体誘導的抗体価	通常米	重篤
36ヶ月保存	抗体誘導的抗体価	通常米	重篤
通常米	抗体誘導的抗体価	通常米	重篤

< 4 >

医学・農学・工学異分野融合による GMP対応型完全閉鎖系MucoRice水耕栽培システム開発

東京大学医科学研究所
GMP対応型完全閉鎖系MucoRice水耕栽培施設

先端医療開発特区 次世代・感染症ワクチン・イノベーションプロジェクト (山西弘一)

朝日工業社 BIKEN

原薬としての粉末状MucoRice

種 播種 発芽 育成 収穫

イネの水耕栽培をやっています

播種から約15日間で収穫

Katano, K. et al. Plant Cell Rep. 2015 Dec 11. [Epub ahead of print]

< 5 >

コメ型経口ワクチンMucoRice-CTBヒト臨床治験 (Phase I)

橋渡し研究加速ネットワークプログラム
シーズC 臨床治験 (Phase I)
2015年6月から開始
東大医科研究病院

治験薬	IMSUT-MR1501
治験実施期間	2015年6月23日~2016年5月31日
目的	<ul style="list-style-type: none"> 主要目的: 安全性及び免疫誘導性の評価 探索的目的: 有効性指標の検討
治験対象	<ul style="list-style-type: none"> 日本人の健康成人男性 60名 (年齢: 20~40) コホート1 (1g投与:CTB 3mg): 20名 コホート2 (3g投与:CTB 9mg): 20名 コホート3 (6g投与:CTB 18mg): 20名
治験デザイン	<ul style="list-style-type: none"> 無作為化, 二重盲検, プラセボ対照 2週間間隔による4回反復経口投与 用量漸増試験 (3コホート)

IMSUT-MR1501

コホート1 10mlのPBSで懸濁

< 6 >



< 7 >

KD-295-H7N9 の免疫原性および安全性の検討

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



今年度、国立病院機構で実施した、細胞培養のインフルエンザワクチン、KD-295-H7N9 の免疫原性および安全性の検討について紹介する。プロジェクトの責任者は国立病院機構本部総合研究センターの伊藤澄信部長である。

H7N9 の鳥インフルエンザのヒト感染は、平成 25 年 3 月から中国を中心にこれまで WHO に報告された確定患者数は 657 名、うち死亡数は 261 名に及ぶ。大多数の感染者は、H7N9 に感染した家禽類との接触歴や、家禽市場などへの訪問歴のある者であり、今のところ、ヒトからヒトへの感染に影響を及ぼす新たな遺伝子変容は確認されていないものの、家族内で感染が疑われる症例も報告されている。

H7N9 インフルエンザワクチンの開発の経緯については、ヒト感染の公表を受けて厚生労働省新型インフルエンザ専門家会議にて検討され、平成 25 年 9 月に開発方針が決定された。必要に応じて生産・備蓄できるよう平成 26 年 1 月から非臨床試験が開始され、その結果を受けて臨床試験を実施中である。

国立病院機構はすでに H5N1 鳥インフルエンザにおいてワクチン開発の実績があり、H7N9 ワクチンの臨床開発においても、国立病院機構本部の伊藤澄信部長を中心に実施している。昨年度報告した鶏卵培養法によるワクチン開発に続き、生産効率の高い細胞培養法による H7N9 ワクチンを開発して、パンデミックに備えることとなった。

細胞培養ワクチンの利点は、鶏卵培養に比べ製造期間が 6 カ月短縮でき、かつ、生産が卵に依存しないことから、パンデミック発生時でも安定生産が可能なことである。また、生存過程での抗原変異が少なく、流行株にマッチした生産が可能である。さらに、卵由来の

成分がないため、より安全であるなどの利点がある。

細胞培養のインフルエンザワクチンの開発は、政府主導で 2009 年よりスタートしており、半年間で国民全員分の細胞培養新型インフルエンザワクチンを製造・供給できる体制を 5 年で整備することが目標とされた。採択事業者は 3 社で、H5N1 株をモデルウイルスとして進められ、これまでに武田薬品工業、北里・第一三共、化血研の細胞培養インフルエンザワクチン H5N1 株が承認されておりまして、プロトタイプワクチンについても、武田薬品工業と化血研が承認をされており、北里・第一三共も現在申請中である。

H7 型ウイルスはワクチンを接種しても免疫ができにくい可能性が指摘されていることから、新型インフルエンザが発生する前に H7N9 ワクチンの臨床データを確認することとなった。現在までに H7N9 株を対象にしたワクチンは製造販売されていない。今回の開発においては化血研のワクチン製剤を用いている。

本開発は、政府の開発プロジェクトに基づき、化血研が EB66 細胞株のライセンスを取得し、独自の AS07 アジュバントを有する GSK バイオリジカル社と共同開発契約を締結し、2009 年に開発に着手されている。

KD-295-H7N9 は、KD-295 の製造株、H5N1 株を H7N9 株に変更したものであり、製造株以外の製造方法、およびその他の製造組成はまったく同一である。KD-295-H7N9 はこのインフルエンザ、H7N9 株またはプロトタイプワクチンとして開発することが目標となっている。本治験薬、KD-295-H7N9 は英国の研究所によって作成されたワクチン製造候補株、NIBRG-268 をアヒル胚性幹細胞由来株細胞である EB66 細胞を用いて培養し、不活化精製して得たヘマ

グルチニン HA タンパク質を主成分としたインフルエンザのスプリットワクチンである。KD-295-H7N9 抗原製剤は、透明またはわずかに白濁した液剤であり、使用時には AS03 のアジュバントと混合し、白色の均質な乳濁性の注射剤となる。

次に、感染研で行われた非臨床試験結果を示す。スライドにはマウスを用いた KD-295-H7N9 の免疫原性試験の結果を示しており、左2列がワクチン2回投与で野生株、H7N9 インフルエンザウイルスに対する HI の抗体価であり、右列は中和抗体価である。いずれもコントロールのアジュバントと比べて有意に高い抗体産生を認めた。

また、H7N9 の2回目の投与をしたマウスに14日後に野生株を軽微投与し、体重変化と生死を観察したところ、野生型の H7N9 インフルエンザウイルス攻撃に対して十分な防御効果が示された。上の表の右に示したように、生存率は維持されている。また、その下に体重変化率を示すが、一番右はコントロール群で、それに対して投与量が最も多い左に示した群では体重変化がないことが確認されている。十分な防御効果が示されたといえる。

さらに、KD-295-H5N1 のワクチンによる安全性薬理試験の結果を示す。ビーグル犬に臨床での1回投与量を単回筋肉内投与し、心血管ならびに呼吸器系の影響を観察したところ特に異常は認められなかった。一般状態も合わせて観察したところ、特に影響は見られず、本剤が中枢神経系に影響を及ぼす可能性の懸念はないと判断された。

毒性試験について、ウサギで臨床での1回投与量を4週間隔で反復投与した試験においては、投与局所の炎症あるいはワクチンに対する免疫反応に関連する変化はみられたものの、毒性を示す所見はなかった。また、ラット生殖発生毒性試験では催奇形性は認められず、母動物の出生児についても発達への影響は認められなかった。さらに、ウサギを用いた局所刺激性試験では、単回投与および同一部位に2回投与しても強い変化は認められず、局所刺激性については許容範囲と考えられた。

これらの非臨床試験に基づき医師主導治験を実施した。実施体制はスライドに示す通りである。伊藤澄信調整医師の下に調整事務局、データセンターを国立病院機構本部に置き、モニタリングについては名古屋医

療センター事業部を中心とした NHO のモニタリングハブを使い、効果安全性評価委員会は三重病院、監査は仙台医療センター、実施機関は横浜医療センターと名古屋医療センターとし、治験の全行程を国立病院機構で実施した。

また、医師主導治験の概要を示す。デザインは多施設共同の単群非盲検の第 I、II 相の医師主導治験である。被験者は健常成人 50 名で、外来にて治験薬 1 回 0.5cc を 21 日間隔で 2 回、筋肉内投与した。主要評価項目は、HI 抗体価のそれぞれ抗体陽転率、推移、変化率であり、安全性に関しても、初回の治験薬投与後から最終追跡評価までに発現した有害事象および副反応を観察している。また、最終投与日の 6 カ月後まで重篤な有害事象および潜在的免疫介在性疾患を含む有害事象を観察し、将来の H7 亜型流行時においては発症率等の調査を行うことも計画しております。

次に H7N9 のインフルエンザに対する HI 抗体価の頻度分布と逆累積度の度数分布を示す。2回接種後の抗体保有率が、ワクチンの免疫原性の効果の指標である「HI 抗体価 40 倍以上の抗体保有率 70% (スライド中の星印)」、よりも右に位置し、指標を上回る免疫原性の獲得が確認されている。

また、安全性について、因果関係の否定できない有害事象を表に示す。赤字で示すように、接種部位の疼痛、倦怠感、接種部位の熱感、頭痛を高頻度に認めたが、効果安全性評価委員会審議を要する重篤な有害事象や潜在性の免疫介在性疾患は発現しなかった。

本治験につきましては、本年2月に終了届を提出し、現在、データの固定中である。

KD-295-H7N9の免疫原性および安全性の検討 (第I/II相医師主導治験)

プロジェクト責任者
国立病院機構本部総合研究センター
伊藤 澄信

国立病院機構名古屋医療センター
堀部 敬三

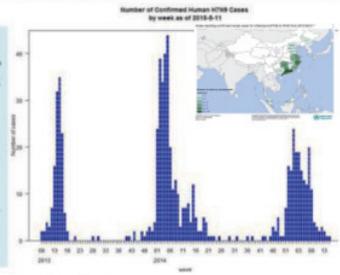


<1>

鳥インフルエンザ(H7N9)ワクチン開発の背景

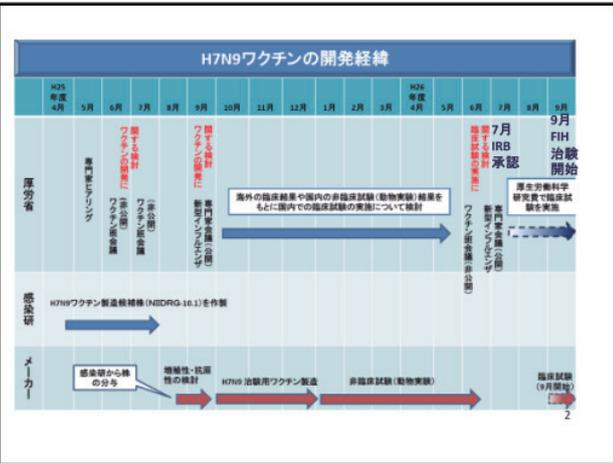
鳥インフルエンザ(H7N9)の人への感染 発生状況

- 平成25年3月から中国を中心に患者が報告されている。
- これまでWHOに報告された確定患者数: 657名(死亡者261名)
- 大多数の感染者は、H7N9に感染した家禽類との接触歴や家禽市場等の訪問歴がある。
- 人→人感染に影響を及ぼす新たな遺伝子変異は確認されていない。



WHO: Influenza at the human-animal interface Summary and assessment as of 1 May 2015
http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_H7N9_HA_Interface_1_May_2015.pdf?ua=1
WHO: WHO RISK ASSESSMENT of Human Infections with avian Influenza A(H7N9) virus 23 February 2015
http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/Influenza_H7N9_RiskAssessment_H7N9_23Feb2015.pdf?ua=1

<2>



<3>



<4>

細胞培養インフルエンザワクチンの開発

2009年よりスタート

プロジェクトの目標: 半年間で国民全員分の細胞培養新型インフルエンザワクチンを製造・供給できる体制を整備する

採択事業者名	ワクチン生産量 (生産後半年の量)	現状
一般財団法人 化学及血清療法研究所	5,700万人分以上 (4,000万人分は製造済、残り1,700万人分は平成26年度第4回半期の製造済を生産している。)	HSN1ワクチンが薬事承認取得 プロトタイプワクチン 2015年3月承認
北里第一三共ワクチン株式会社	4,000万人分以上 (1,000万人分は製造済、残り3,000万人分は平成26年度第4回半期の製造済を生産している。)	HSN1ワクチンが薬事承認取得 プロトタイプワクチンが薬事 申請中
武田薬品工業株式会社	3,300万人分以上 (1,000万人分は製造済、残り2,300万人分は平成26年度第4回半期の製造済を生産している。)	プロトタイプワクチン及びHSN1ワクチンが薬事承認取得

※プロトタイプワクチンは、パンデミックワクチンの迅速な開発・製造のため、ウイルスに感染した動物由来の細胞を用いた複製ワクチン

内閣府 新型インフルエンザ等対策有識者会議 (第11回)
2014年11月7日

<5>

KD-295-H7N9の開発

本開発は、政府の開発プロジェクトに基づき、化血研がEB66細胞株のライセンスは受け、独自のAS03アジュバントを有するGSK Biological社と共同開発契約を締結して2009年に着手。

KD-295-H7N9は、KD-295の製造株(H5N1株)をH7N9株に変更したもので、製造株以外の製造方法およびその他の製剤組成は同一。

KD-295-H7N9は、インフルエンザ(H7N9株)またはプロトタイプワクチンとして開発を行う。

<6>

H7N9細胞培養インフルエンザワクチン治験薬

KD-295-H7N9

WHO Essential Regulatory Laboratory の一つであるThe National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC; 英国) によって作製されたワクチン製造候補株 (NIBRG-268) をEB66細胞 (アルヒ胚性幹細胞由来株化細胞) を用いて培養し、不活化・精製して得たヘマグルチニン (HA) タンパク質を主成分とするAS03添加細胞培養インフルエンザ HAワクチン。

【有効成分】 KD-295-H7N9抗原 (NIBRG-268(H7N9)由来HAタンパク質量として0.25mL中に3.75 μ g)

【性状】 KD-295-H7N9抗原製剤: 透明又はわずかに白濁した液剤
AS03アジュバント: 白色～淡黄色の均等な乳濁液

KD-295-H7N9抗原製剤にAS03アジュバントを加えると白色の均質な乳濁性注射剤となる。

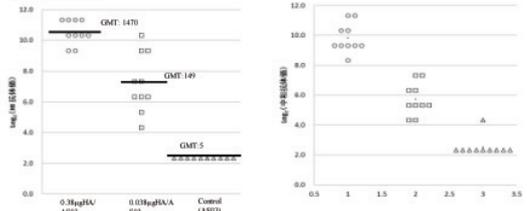
< 7 >

KD-295-H7N9の非臨床試験

1. 薬理作用

1-1. 免疫原性試験 (KD-295-H7N9)

KD-295-H7N9を用いて、雌性マウス (約5週齢) 10匹又は11匹を1群として免疫原性試験を行った。



マウス血清中のA/Anhui/1/2013野生株に対するHI抗体価

マウス血清中のA/Anhui/1/2013野生株に対する中和抗体価

KD-295-H7N9 2回投与で、野生型H7N9インフルエンザウイルスに対して、HI抗体及び中和抗体の産生を認めた。一方、コントロール群 (AS03アジュバント) では、HI抗体及び中和抗体の産生を認めなかった。

< 8 >

KD-295-H7N9の非臨床試験

1-2. H7N9亜型に対する発症防御試験

KD-295-H7N9を2回免疫したマウスに、2回投与から14日目にA/Anhui/1/2013野生株を経鼻投与し (10⁵ TCID₅₀/body)、14日間、体重変化及び生死を観察した。

攻撃後の各試験群の生存率

試験群	試験試料	HA抗原量 (µg)	死亡数	生存数	生存率 (%)
1	KD-295-H7N9	0.38	0	11	100
2	KD-295-H7N9	0.038	0	11	100
3	コントロール (専用混和液)	0	8	2	20

攻撃後の各試験群の体重変化率



KD-295-H7N9 2回投与で、野生型H7N9インフルエンザウイルス攻撃に対して十分な防御効果を示した。

< 9 >

KD-295-H7N9の非臨床試験

2. 安全性薬理試験

< 既承認の細胞培養インフルエンザHAワクチン (H5N1株) : KD-295 >

2-1. 心血管・呼吸系への影響

ビーグル犬に臨床での1回投与量である0.5 mL/bodyのKD-295を単回筋肉内投与し、血圧、心拍数、心電図、呼吸数を投与168時間後まで測定し、血液ガス分析としてヘモグロビン酸素飽和度を測定した。

その結果、KD-295の影響は見られなかった。

動物の一般状態も併せて観察したところKD-295による影響は見られなかった。このため、本剤が中枢神経系に影響を及ぼす可能性の懸念はないと判断した。

< 10 >

KD-295-H7N9の非臨床試験

3. 毒性試験 < 既承認の乳濁細胞培養インフルエンザHAワクチン (H5N1株) : KD-295 >

3-1. 4週間間歇反復投与毒性試験

ウサギに臨床での1回投与量である0.5 mL/bodyのKD-295を、2週間に1回の間隔で4週間投与 (合計3回) した。その結果、投与局所反応、脾臓のリンパ球増生、血液学的検査値及び血液生化学的検査値の変動などが見られたが、いずれも投与局所の炎症あるいはワクチンに対する免疫反応に関連する変化であり、本剤の毒性を示唆する所見はなかった。

3-2. 生殖・発生毒性試験

ラットに0.2 mL/bodyのKD-295を、交配前28、14日、妊娠3、8、11、15日、分娩後7日に筋肉内 (大腿部) 投与した (合計7回)。妊娠20日目に帝王切開して胎児を検査した結果、催奇形性は認められなかった。また、一部の母動物は分娩後25日目まで飼育して剖検した結果、母体機能への影響は認められず、これらの母動物の出生児についても25日齢まで身体的発達及び行動機能等について評価したが、出生児の発達への影響は認められなかった。

3-3. 局所刺激性試験

単回投与での評価として、ウサギの片側の外側広筋内にKD-295を、反対側の外側広筋には生理食塩水を単回投与した。比較対照群には、片側の外側広筋内にKD-295抗原製剤を、反対側の外側広筋には生理食塩水を単回投与した。また、隣性対照として、0.75%酢酸を単回投与した。投与量は臨床での1回投与量である0.5 mL/siteとした。その結果、KD-295の刺激性は、ワクチンの局所刺激性として許容できるレベルと考えられた。

また、同一部位に2回投与した場合の評価として、ウサギの片側の外側広筋内にKD-295を、反対側の外側広筋には生理食塩水を、3週間間隔で2回投与した。比較対照群には片側の外側広筋内にKD-295抗原製剤を、反対側の外側広筋には生理食塩水を3週間間隔で2回投与した。投与量は臨床での1回投与量である0.5 mL/siteとした。その結果、同一部位に2回投与しても強い変化は見られず、ワクチンの局所刺激性として許容できるレベルと考えられた。

< 11 >

H7N9細胞培養インフルエンザワクチン KD-295-H7N9 医師主導治験 実施体制

治験調整医師: 伊藤澄信 (国立病院機構本部総合研究センター)

医師主導治験
実施医療機関

NHO横浜医療センター
小松 達司
NHO名古屋医療センター
堀部 敬三

モニタリング

臨床研究品質確保体制整備病院
モニタリングハブシステム
(NHO名古屋医療センター)
齋藤 明子

治験調整事務局
データセンター

国立病院機構本部
土田 尚

効果安全性
評価委員会

NHO三重病院
庵原 俊昭

監査

NHO仙台医療センター
水沼 周市

< 12 >

H7N9細胞培養インフルエンザワクチン KD-295-H7N9 医師主導治験概要

背景:

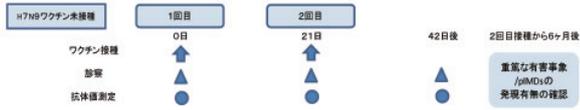
平成26年6月24日厚生労働省第17回新型インフルエンザ専門家会議において、プロトタイプワクチンとして承認取得済みまたは承認申請中の細胞培養ワクチン等による非臨床試験結果を踏まえ、臨床試験の実施が承認された。

H7型ウイルスは、ワクチンを接種しても免疫ができていく可能性が指摘されていることから、新型インフルエンザが発生する前にH7N9 ワクチンの臨床データを確認することとされた。

治験デザイン:

- 多施設共同非盲検試験(第I/II相試験)
- 用法・用量: 1回0.5mLを0、21日目計2回筋肉内投与
- 目標被験者数: 50名 治験薬投与は外来にて実施
- 治験担当医師が臨床問題であると判断される有害事象が発現した場合は効果安全性評価委員会(DSMC)を開催し、治験の継続について検討を行う
- 2回目投与(最終投与)日から6か月間の重篤な有害事象およびpIMDsの発現の有無を検出する
pIMDs: 自己免疫性疾患や、他の炎症性疾患または自己免疫性病因に起因する神経疾患を含む有害事象

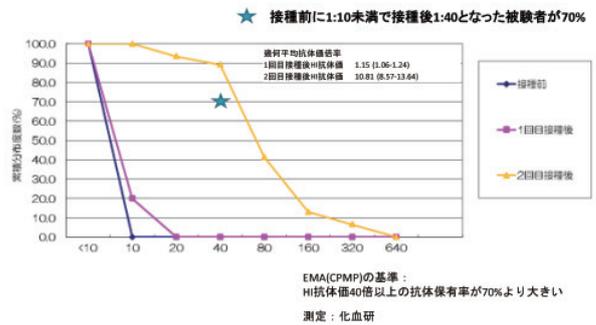
主要評価項目 1) HI抗体価の抗体陽転率 2) HI抗体価の推移 3) HI抗体価の変化率



< 13 >

KD-295-H7N9

H7N9型インフルエンザウイルスに対するHI抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図



< 14 >

KD-295-H7N9医師主導治験 因果関係の否定できない有害事象

	1回目(n=50)			2回目(n=46)		
	Grade1	Grade2	Grade3	Grade1	Grade2	Grade3
10059079/ワクチン接種部位紅斑	3(6.5%)	2(4.3%)		2(4.3%)	1(2.2%)	8(17.4%)
10069624/ワクチン接種部位熱感		8(17.4%)			1(2.2%)	1(2.2%)
10068881/ワクチン接種部位そう痒感	6(13%)					8(17.4%)
10065117/ワクチン接種部位硬結	2(4.3%)	1(2.2%)	1(2.2%)	1(2.2%)	3(6.5%)	4(8.7%)
10068879/ワクチン接種部位疼痛	4(8.7%)	1(2.2%)		3(6.5%)	1(2.2%)	
10069620/ワクチン接種部位腫脹	1(2.2%)	4(8.7%)	2(4.3%)	3(6.5%)	3(6.5%)	3(6.5%)
10025482/頭痛	9(19.6%)			2(4.3%)		3(6.5%)
10019211/嘔吐	6(13%)		1(2.2%)	1(2.2%)		6(13%)
10037660/発熱	3(6.5%)			3(6.5%)		7(15.2%)
10039101/悪寒	6(13%)			6(13%)		
10008531/寒寒	0(0%)			3(6.5%)		
10068319/口腔咽頭痛	1(2.2%)			1(2.2%)		
脱力感				1(2.2%)		
10012735/下痢	1(2.2%)					
10003239/関節痛	3(6.5%)			5(10.9%)		3(6.5%)
腋窩(肘と部位間辺)の圧痛				1(2.2%)		
	75	22	4	101	51	16

重症度 Grade1 < Grade2 < Grade3

重篤な有害事象および潜在性免疫介在疾患 (pIMDs)は発現しなかった。

< 15 >

キナーゼを標的とした抗ウイルス薬の開発

萩原 正敏

京都大学大学院医学研究科 形態形成機構学 教授



萩原でございます。よろしくお願いいたします。私も抗ウイルス薬、特に今日は疣贅に対する治療のお話をさせていただきます。

ウイルス、特にDNAウイルスにはさまざまなものがございまして、パピローマ、ヘルペス、アデノ、いろんなウイルスがあります。ご存じのように、パピローマは子宮頸癌、あるいは、皮膚にいぼを作ります。他の上記ウイルスはアデノによる結膜炎、口唇ヘルペス、帯状疱疹、サイトメガロ性の食道炎とかいろいろな病気を起こします。パピローマウイルスはワクチンがありますけれども、発症した方に対する治療薬が殆どないとか、ヘルペス等も耐性ウイルスが出現してくるとかいうような問題がございます。

従来の抗ウイルス薬ですと、どうしてもウイルス蛋白をターゲットにしていますので、ターゲットが特定のウイルスだけにあたり、また耐性ウイルスが出現します。ターゲットをもし宿主細胞の、ウイルスが必要としている宿主細胞のタンパクにいたしますと、幅広いウイルスに効いて、しかも耐性ウイルスが出現しないのではないかと、こういうふう考えたわけです。

文献を最初に調べてみたら、いろいろなキナーゼの阻害剤がウイルスの増殖を阻害する。多くのものはチロシンキナーゼが多いのですが、こういったサイクリン依存性キナーゼ (CDK) に対する阻害薬、フラボピリドールやロスコピチンはさまざまなウイルスの増殖を阻害するということがわかってきました。

これらは通常、非常に副作用が強くなります。というのは、CDKはご存じのように、細胞周期を制御しております。CDK-7とか8は転写の伸長、あるいは回収を制御すると言われております。実はレトロウイルス、あるいはヘルペスウイルス等はCDK-9結

合タンパクを持っておりまして、CDK-9だけを阻害したらどうかと考え、まずsiRNAでCDK-9だけをつぶしましても、細胞周期は影響が出ません。ところがヘルペスのRNAの発現に関しましては非常によく抑えることが分かりました。そこで、CDK-9の特異的な阻害剤をわれわれの関連するライブラリーから探しまして、このようにCDK-4には効かないけれどもCDK-9だけを阻害するという、そういう化合物を探しました。下はドッキングスタディーで、ATPバインディングポケットのCDK-4と9の差をこの化合物は認識して特異性を出せる。

こういう化合物を試してみると、予想どおり、左がプラークアッセイですけれども、プラークアッセイでヘルペスをアシクロビルと同様に抑えます。細胞に対する影響は、この白丸ですけれども、グロースは影響がなくて、ヘルペスだけを、増殖を抑えます。アクティビティストラクチャーを下で見ますと、CDK-9の活性が強いほどヘルペスを抑えるということが分かりました。

本当に細胞に対する影響がないのかというのも、80%ウイルス増殖を抑える濃度でチェックしてみますと、トータルトランスクリプトームに非常に影響が少ない。細胞周期に対する影響もほとんどなくて、しかも、マウスに1mg/kg/dayで投与しても、このように4週間にわたって投与しても問題がないということで、これは薬になるんじゃないかと考えて、実際、in vivoで試してみました。軟膏を作って、アシクロビルと比較しておりますけれども、ヘルペスの皮膚感染モデルでこのように効いております。用量依存的に効きます。

ほかのウイルスも見てみると、下がアデノで、上の

段はサイトメガロ、アデノ5番、それからアデノ53番、いろいろ見てみましたが、シドホビル、あるいはガンシクロビルよりもはるかに高い効果が得られるということが分かりました。

ヘルペス耐性、アシクロビル耐性のモデルでもやってみたところ、アシクロビル耐性になるとガンシクロビルでも交差耐性が出ますが、われわれの化合物では、これにも治療効果があるということが分かりました。

作用メカニズムは、このようにCDK-9を阻害いたしますと、CDK-9というのはポリメラーゼIIのC末端ドメイン(CTD)のリン酸化酵素であります。宿主の細胞はこのように、それを代償できるようなリン酸化酵素がありますが、ウイルスはこれを代償できないということで、ヘルペスだけでなく、パピローマ、サイトメガロ、アデノ等、広いウイルスのDNA発現が抑えられるということが分かりました。

では、どの疾患で治験をしようかということで、疣贅を考えました。疣贅のいい薬がないということと、今の治療ですと、パピローマで疣贅は起こりますが、冷凍凝固療法などで物理的に、サージカルに治療している。ただしそれは非常に、苦痛を伴うのと共に再発するということがあるからです。

薬効をどうやって見るかということですが、通常のケラチノサイトを培養したのでは見られません。こういった皮膚の3次元培養のような方法ですと、パピローマを増殖させることができまして、これはウイルス研の酒井先生との共同研究ですけれども、このグリーンのところ、ここがパピローマのDNAで、下の段はパピローマの蛋白を示しています。われわれの化合物を入れていくと、このようにそれが消失していくということで、in vitroで、ヒトの3次元培養の系ですけれども、パピローマに効くということが分かりました。

抗ウイルス薬のコンセプトですけれども、サージカルに治療したあと、パッチ薬を貼るというようなプロトコルを作りました。京大の臨床研究総合センターの支援を得まして、また、皮膚科の梶島教授との共同研究でこの治験の準備をしまいいりました。幸い、橋渡しB、あるいは橋渡しCの支援を受けまして、実際に準備が進みました。

このように低分子化合物でございますので非臨床

試験、多岐にわたるものを全部、何とかやりまして、薬物動態試験等もやりました。ラベル体も作りまして、血中動態も見ました。やっとプロトコルも、きのう話題になっておりましたけれども、京大の臨床研究総合センターのほうでは、外部のCRO等を使うことなく、内部でプロトコルを作ってくださいまして、単回貼付、その後、連続貼付ということで、フェーズI/II試験までをやるということで、PMDAの薬事相談にも行ってまいりまして、9月、なんとかやってよしいということをお願いしました。

実際に、本当に作ってるのかと時々疑われるので、サンプルを持ってきたんですけれども、これは委託で東光薬品(株)に作っていただいて、このようにもう準備ができております。学内のIRBの提出書類に関しましても、160ページ以上になりましたが、内部でこういうふうにご用意いただきまして、無事に準備が整いました。

実は今回、治験準備会議を、ARO、臨床研究総合センター、あるいは梶島教授と一緒に15回しました。今度、16回目が最後の予定ですが、延々やってまいりまして、やっと2月15日に治験届を出しまして、その照会事項に対する対応も終わりにまして、ちょうど今月15日にスタートアップ会議をやって、3月17日から京大病院での治験がスタートするということになっています。

知財に関しましても、これはピカ新でございまして、アカデミアで知財はキープしております。私がつくったベンチャーと京都大学に知財は全部、帰属しております。2004年、これはもう12年前に一番最初の特許を出しまして、追加で2007年に特許を出しており、各国にも移行も済ましておまして、知財を確保した上で、これが成功すれば、パピローマも疣贅だけじゃなく、子宮頸部の感染に対しても準備しております。お示しましたように、そのほかのウイルスに対しても効きますので、いろんな企業さまから問い合わせがあります。ずっと私どもはデータを持って、早くから相談していましたが、各企業のbusiness development(BD)の方は、みんな、too earlyとおっしゃるんですね。本庶先生もちょっと仰ってましたけれども、判断できないときはいつもtoo earlyだということをおっしゃるので、これは病院でヒトに効いたっていつまで示すしかない

思って準備してまいりました。今度は too early と
われないので、なんとか導出できるのではないかと
思っています。

黄色の部分がこれにコントリビューションした、う
ちの研究室の、あるいはほかのアカデミアの方々に、
特に東京医科歯科大学の細谷教授は長年の盟友で、
今回の化合物等も合成していただきました。以上で
す。どうもありがとうございました。

新規抗ウイルス薬FIT039による 疣贅治療薬の開発

医学研究科 形態形成機構学
萩原 正敏

< 1 >

DNAウイルス感染症

疣贅(イボ)
ヒトパピローマウイルス
子宮頸がん
根本的治療薬が無い
既存薬耐性ウイルスの出現
口唇ヘルペス
単純ヘルペスウイルス
CMV性食道炎
サイトメガロウイルス

口唇ヘルペス: ほぼ全症軽快
単純ヘルペス: 三環皮質科
イボ: おおたクリニック
子宮頸がん: ウェルシットリンク
流行性角結膜炎: えとう眼科
CMV性食道炎: FUKUADO

< 2 >

既存抗ウイルス薬の限界

Target ⇒ ウイルスタンパク

- 抗ウイルススペクトラムが狭い
- 耐性ウイルスの出現

Target ⇒ 宿主細胞タンパク

- 幅広い抗ウイルススペクトラム
- 耐性ウイルスが出現しない

< 3 >

宿主をTargetとする抗ウイルス薬開発

- Chemokine receptor ⇒ HIV
– UK427, 857
- Abl-family tyrosine kinases ⇒ KSHV (in AIDS patients)
– Gleevec
- Erb1 tyrosine kinases ⇒ vaccinia virus
– CI-1033
- P38MAPK/JNK serine-threonine kinases ⇒ HIV
– RWJ67657
- Cyclin-dependent kinases (CDKs) ⇒ HIV, HSV
– Flavopiridol, Roscovitine

< 4 >

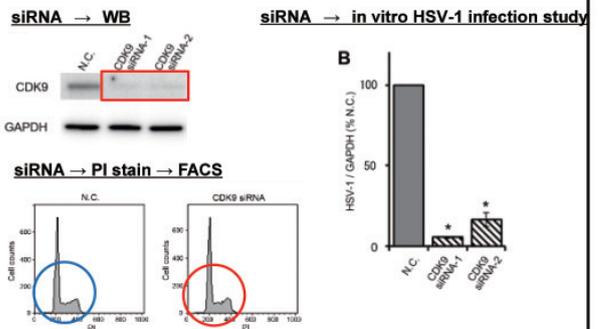
CDKとは?

	CDK Family Function
CDC2/cycB	細胞周期: M期開始
CDK2/cycA	細胞周期: S期通過
CDK2/cycE	細胞周期: S期開始
CDK4/cycD1	細胞周期: G1期通過
CDK5/p25	神経細胞において細胞移動シナプス可塑性に関与
CDK6/cycD3	細胞周期: DNA複製に関与
CDK7/cycH/MA T1	転写開始
CDK9/cycT1	転写伸長

細胞周期を制御
転写を制御

< 5 >

CDK9阻害は抗ウイルス効果を示す?

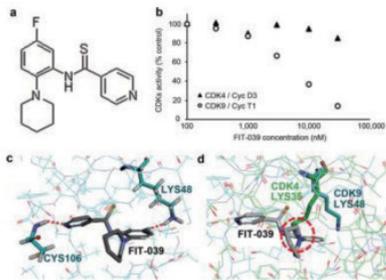


CDK9選択的阻害剤は、安全性の高い抗ウイルス薬となり得る

Yamamoto et al JCI, 2014

< 6 >

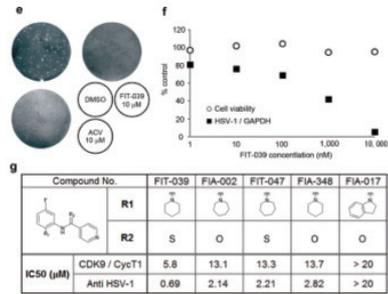
CDK9-selective inhibitor "FIT-039"を取得



7

< 7 >

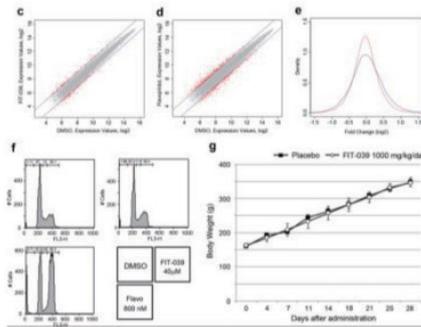
FIT-039は、HSV-1増殖を阻害する



8

< 8 >

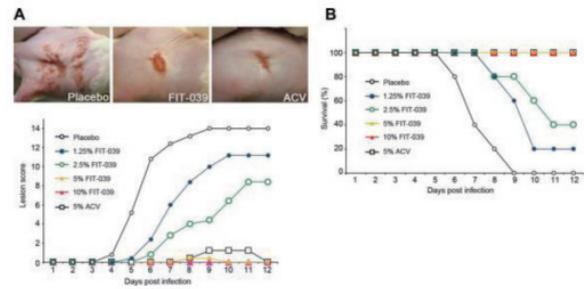
FIT-039による宿主の転写・細胞周期への影響はない



9

< 9 >

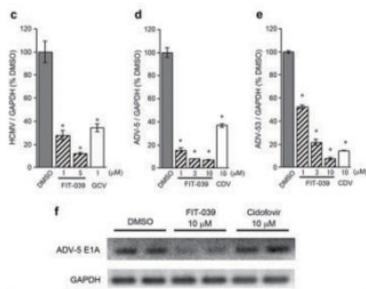
HSV-1マウス皮膚感染モデルに治療効果を有する



10

< 10 >

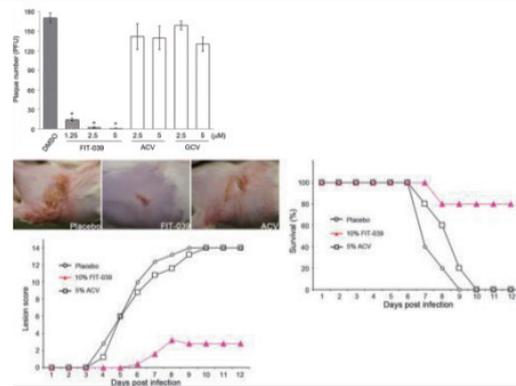
幅広い抗ウイルススペクトラムを有する



11

< 11 >

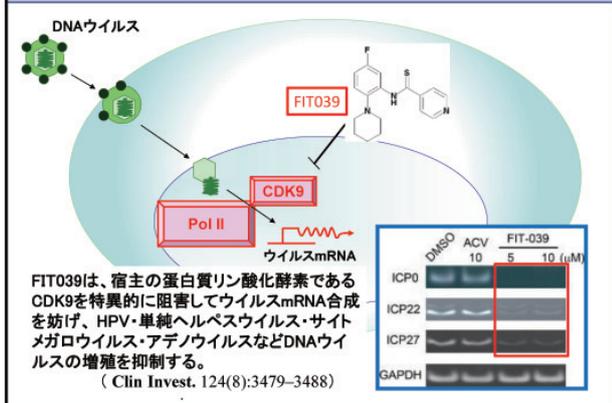
既存薬耐性HSV-1感染モデルに治療効果を有する



12

< 12 >

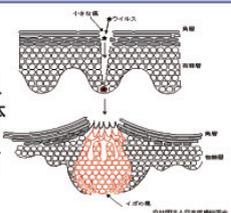
FIT039はCDK9を特異的に阻害しウイルスmRNA発現を抑制



< 13 >

尋常性疣贅治療薬開発の必要性について

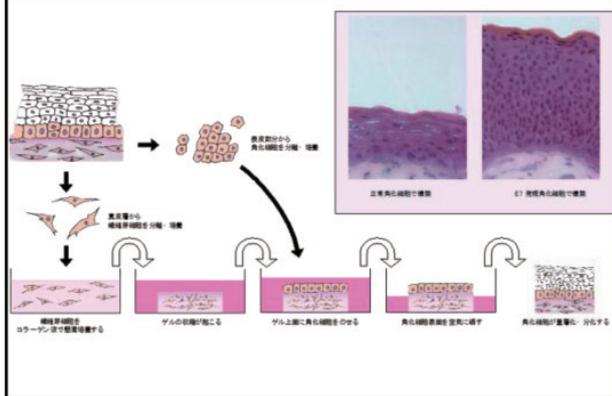
尋常性疣贅はヒトパピローマウイルス (HPV) が手足に感染してできるイボであり、我が国の患者数は300万人以上と推計される。通常その治療には、液体窒素を浸した綿棒や冷却スプレーを病変に当てて凍結する冷凍凝固療法などの外用療法が施される。



しかしながら、多くの場合はそのような外用療法により一回の治療で治すことは難しく、複数回にわたり苦痛を伴う施術が施される。このような状況下であるにも関わらず、尋常性疣贅に対する有効な治療薬がないのが現状である。

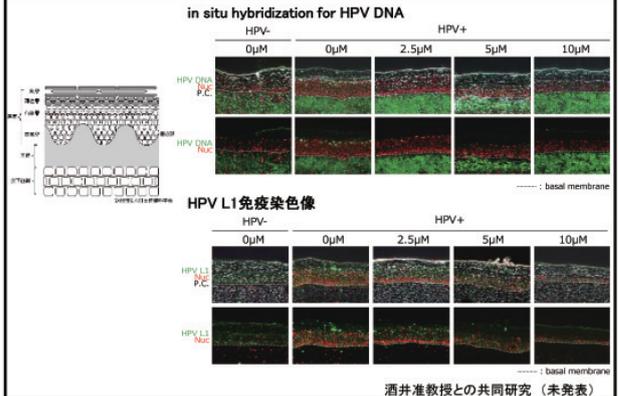
< 14 >

皮膚三次元培養モデルの構築



< 15 >

FIT039はヒト皮膚三次元培養モデルでHPVの増幅を抑制

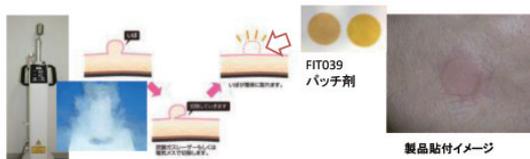


< 16 >

抗ウイルス薬FIT039の開発

製品化イメージ

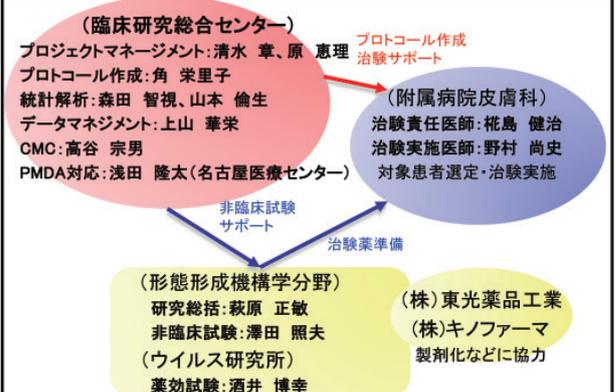
- 適応：HPV性疣贅
- 疣贅治療薬の市場規模：国内推定患者数 300万人以上、国内年間市場 400億円以上 (有効な治療薬なし)
- 作用機序：宿主のキナーゼを介した抗ウイルス作用
- 開発地域：全世界
- 開発製剤：貼付薬



平成27年度に京大病院で医師主導治験を開始予定 17

< 17 >

京大病院における尋常性疣贅治療薬の医師主導治験体制



< 18 >

非臨床試験パッケージ(1)						
毒性試験						
試験の種類	投与期間	投与経路	動物種等	被験物質	GLP	状況
単回投与試験	単回	経口	ラット	原薬	非適	実施済
反復投与毒性試験	4週間	経口	ラット	原薬	適	実施済
	4週間	経口	イヌ	原薬	適	実施済
	2週間	経皮	ラット	貼付剤	適	実施済
遺伝毒性試験						
復帰突然変異	単回	In vitro	ネズミチフス菌・大腸菌	原薬	適	実施済
染色体異常	単回	In vitro	CHL/IU細胞	原薬	適	実施済
小核	単回	腹腔内	ラット	原薬	適	実施済
局所刺激性試験						
皮膚一次刺激性	単回	経皮	ウサギ	貼付剤	適	実施済
皮膚累積刺激性	28日間	経皮	ミニブタ	貼付剤	適	実施済
その他の毒性試験						
皮膚光感作性	-	経皮	モルモット	軟膏剤	適	実施済
皮膚感作性	-	経皮	モルモット	貼付剤	非適	実施済
皮膚光毒性	単回	経皮	モルモット	貼付剤	適	実施済

< 19 >

非臨床試験パッケージ(2)					
安全性薬理試験					
試験の種類	試験系	投与経路	GLP	状況	
中枢神経系に及ぼす影響					
機能観察総合評価	ラット	経口	適	実施済	
心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響					
hERG電流	HEK293細胞	In vitro	非適	実施済	
心血管系機能評価	イヌ	経口	非適	実施済	
呼吸器系機能評価	ラット	経口	非適	実施済	

< 20 >

非臨床試験パッケージ(3)						
非臨床薬物動態試験						
試験の種類	投与期間	投与経路	動物種等	被験物質	状況	
吸収						
単回経口投与 [#]	単回	経口	ラット	原薬	実施済	
反復経口投与 [#]	4週	経口	ラット	原薬	実施済	
反復経口投与 [#]	4週	経口	イヌ	原薬	実施済	
正常皮膚における経皮吸収	単回 (24時間)	経皮	ラット	貼付剤	実施済	
損傷皮膚における経皮吸収	単回 (24時間)	経皮	ラット	貼付剤	実施済	
分布						
血漿たん白結合	単回	In vitro	ヒト血漿、ラット血漿、イヌ血漿	原薬	実施済	
代謝						
ヒト肝ミクロソーム	単回	In vitro	ヒト肝ミクロソーム	原薬	実施済	

: 毒性試験のTK (トキシコキネティクス) 試験として実施

< 21 >

[¹⁴ C]FIT-039の薬物動態試験					
非臨床薬物動態試験追加					
試験の種類	投与経路	動物種等	被験物質	状況	
RI合成及び安定性				実施済	
血漿中濃度	経皮、静脈内	ラット	軟膏(経皮)、静脈内(原薬)(RI)	実施済	
尿糞呼気中排泄、体内残存	経皮、静脈内	ラット	軟膏(経皮)、静脈内(原薬)(RI)	実施済	
組織内放射能	経皮、静脈内	ラット	軟膏(経皮)、静脈内(原薬)(RI)	実施済	
皮膚マイクロARG	経皮、静脈内	ラット	軟膏(経皮)、静脈内(原薬)(RI)	実施済	
主要代謝物	In vitro	ヒト、ラット、イヌ肝ミクロソーム	原薬(RI)	実施済	

< 22 >

臨床試験の実施について

想定している医師主導型治験

1. HPV性疣贅患者へのFIT039パッチ剤単回貼付での安全性、薬物動態及び有効性の検討(第1/2相)
2. HPV性疣贅患者へのFIT039パッチ剤連続貼付での安全性、薬物動態及び有効性の検討(第1/2相)

医療行政・規制当局対応状況

- > これまで2度、医師主導治験の準備段階における医薬品医療機器総合機構の事前面談を実施している。
- > 医師主導治験に関し第1/2相からの治験開始などについても、2015年9月18日に医薬品医療機器総合機構の対面助言を受けた。

< 23 >



< 24 >

京都大学医学部附属病院IRB提出資料



< 25 >

治験開始までのスケジュール

日程	項目
10月13～16日	医の倫理委員会申請
12月末	医の倫理委員会承認
12月末	IRB予備申請
1月末	非臨床試験データの追加に伴う、概要書・計画書等の改訂
2月始め	IRB本申請
2月中旬	IRB承認
2月15日	治験届
3月15日	治験スタートアップ会議
3月17日	治験開始

< 26 >

知財権の確保状況

- SR蛋白質のリン酸化制御方法、および、SR蛋白質の活性制御剤を有効成分とする抗ウイルス剤
 分類:物質及び製法
 出願国:日本、PCT(8カ国移行)
 出願日・出願番号:2004/12/24・PCT/JP2004/19393
 侵害性:有(対応済)
 強化策:有(物質及び用途特許出願)
- 抗DNAウイルス作用を有するアニリン誘導体
 分類:物質及び用途
 出願国:日本、PCT(1カ国移行)
 出願日・出願番号:2007/08/01・PCT/JP2008/064267
 侵害性:無
 強化策:有(製剤特許出願予定)

< 27 >

Hagiwara's Lab. Members

Akihide Takeuchi Kenji Ooe Ryo Kimura Akiko Kobayashi Yukiko Okuno
 Kei Iida Hiroshi Onogi Masayasu Toyomoto Teruo Sawada Marco Candeias
 Yukiya Sako Yuji Takahashi Motoyasu Hosokawa Hideaki Kanemitsu Masatoshi
 Nakata Keiko Kasahara Masatsugu Denawa Keiko Wanezaki Manami Sasaki
 Atsuko Hagiwara Keiko Hayashi Hiromi Toyoshima Ayano Kumagai Manami Terauchi
 Shiho Masumoto Hiromi Nakamura Atsumi Okazaki

Collaborators

Adrian Krainer (CSHL)
 Masafumi Matsuo (Kobe Univ)
 Takayuki Hosoya (TMDU)
 Tsutomu Suzuki (Univ Tokyo)
 Nagahisa Yoshimura (Kyoto Univ)
 Hidehito Kuroyanagi (TMDU)
 Naoyuki Kataoka (Kyoto Univ)
 Hiroyuki Sakai (Kyoto Univ)
 Mayumi Yoshida (Toyama Univ)
 Makoto Yamamoto (JARMcC)
 Satoshi Morooka (Kyoto Univ)
 Isao Kii (RIKEN)



Kenji Nabashima (Kyoto Univ)
 御問合わせ・感想などは
hagiwara.ma@kyoto-u.ac.jpまで

Supported by JST and MEXT in Japan
 Cooperated by Kinopharma Co. Ltd.

< 28 >

ギラン・バレー症候群に対するエクリズマブの試験

桑原 聡

千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 教授



千葉大の桑原でございます。このような発表の機会を与えていただき、ありがとうございます。本日、このギラン・バレー症候群に対するエクリズマブの医師主導試験についてお話させていただきます。略称で、JET-GBSと呼んでいますけど、このJETは速く進めたいという思いも込められております。

開発概要ですけれども、治療薬はエクリズマブという、補体 C5 に対するモノクローナル抗体です。この抗体はすでに発作性夜間ヘモグロビン尿症において承認販売されていますので、適応拡大を目指しているということになります。対象疾患は重症ギラン・バレー症候群で、あとで述べますように、(この疾患では)急性期死亡が5%ございます。さらに20%の方は1年後も車椅子の状態であり、決して予後良好な疾患ではないということで、(本治療法は)アンメット・メディカル・ニーズに対応すると考えております。

プロジェクトの出口としては、現在、この医師主導試験を、第II相のPOC試験を行っていますので、この試験が終わればグローバル企業治験を第III相として国際共同で実施し、製造販売の承認を獲得することになっております。試験はもうすでに始まっており、登録期間は去年の7月から始まって、今年の6月までのちょうど12カ月です。12カ月で症例登録を終わらせたいと考えております。

ギラン・バレー症候群は、ご存じの方もいるかと思いますが、下痢や上気道炎などの先行感染があり、その1~2週間後に発症する免疫介在性の急性の末梢神経障害です。年間発症率は10万分の1.2で、国内では毎年、だいたい1,300名ぐらいの発症があります。最近、この疾患には2つのサブタイプがあることが分かってきました。1つは欧米に多い古典的な

脱髄型です。もう1つは東アジア、特に日本と中国からの報告が多い、軸索が障害される軸索型です。この2型がございます。

機能予後、生命予後に関してですが、教科書的には予後良好、自然回復と書いてありますが、決してそのようなことはありませんで、まず急性期死亡率が5%ございます。残りの2割近くの方が1年後に独歩できないということで、予後は急性期の重症度で決まってしまう。例えば来院時に完全四肢麻痺だと、70%の確率で1年後に車椅子のお世話になることが急性期に分かってしまうわけです。このような患者さんをどのように治療するかということを考えました。現状では免疫グロブリン療法と血漿交換療法が既存治療として保険収載されております。ただ、これらの治療法は残念ながら、長期予後を改善するという効果はないということも分かっていますので、新規治療としてはエフェクトサイズの大きい革新的な治療を開発する必要があるということで考えたのが今回の補体の阻害剤を用いた療法でございます。

もともと、ギラン・バレー症候群の発症機序は1990年代にかなり解明されてきて、軸索型では多くは *Campylobacter jejuni* というグラム陰性桿菌による腸炎が先行します。この *Campylobacter* の菌体外膜にガングリオシド GM1、あるいは GD1a と同じ構造が発現しております。ちょうどこの GM1 は、ヒトの運動ニューロンの軸索に発現していますので、感染に対して作った抗体が交差反応いたします。これは分子相同性仮説と言われていましたが、現在はほぼ証明されております。

このような機序で、最終的にこの GM1 をウサギに免疫すると四肢麻痺が起こって軸索のランビエ絞輪

のところに IgG の沈着が起こってくるという動物モデルが開発されています。さらにこのモデルの解析を試みますと、軸索のランビエ絞輪に IgG とともに補体の C3 が沈着します。その後、membrane attack complex、すなわち C5b-9 という補体の経路の最終産物、これが細胞膜に穴を開けると軸索が変性して予後不良になります。軸索型ギラン・バレー症候群では、このような機序により発症することが分かっています。

もう1つ、前臨床試験についてご紹介します。抗ガングリオシド抗体投与によるマウスモデルでこの呼吸器麻痺の抑制を見るために、患者血清を腹腔内注射しまして、1回換気量を測ります。そうすると、青で示すコントロールでは、数時間の単位で呼吸器麻痺が起こってきて死亡するのに対し、エクリズマブ処置をすると、著明に呼吸麻痺がリバーサされます。組織学的にも membrane attack complex の沈着がエクリズマブ投与群では観察されず、神経終末が非常によく保たれているということで、非常に高い効果が期待されていた薬剤であるわけです。

エクリズマブの作用点は、補体の活性化の古典的経路上では、C5 が C5a と 5b に分かれて membrane attack complex を形成する直前のところになります。エクリズマブはここを阻害する薬剤でございます。

この薬剤が最初に保険適応になったのがこの発作性夜間ヘモグロビン尿症という疾患でございますが、これは赤血球の膜にこの MAC が沈着して、細胞膜を破壊して溶血するという仕組みでございます。これはこの疾患に対する治験の 2007 年に発表されたデータですけれども、青がプラセボ群で、赤がエクリズマブで、この Y 軸は LDH で、溶血の指標ということになっています。実薬投与群では1週間以内に著明に溶血が抑制されています。プラセボ群も 26 週のディレイで投与しますと、やはり1週間以内に急速に正常化に向かうということで、非常に薬効としては即効性があることから、急性疾患であるギラン・バレー症候群に対しては、この即効性が必要だろうということを考えております。

開発スケジュールですけれども、現在実施している第Ⅱ相試験は、順調にいけば今年の7月で症例登録は終了いたします。そのあと、企業による第Ⅲ相の国

際共同治験が行われる予定で、2020 年ごろの承認申請を目指したいというふうに考えております。

実施中の試験におきましては、33 例が目標症例数で、エクリズマブとプラセボに2対1で割り付けて、4週ごと6カ月後の予後を見るという試験デザインでございます。患者のリクルートを非常に検討いたしました。日本でのネットワークをつくって学会に協力してもらい、それぞれの学会から一斉に会員メールを送って、神経学会の専門医には全員にパンフレットを送付するというので、ほぼ神経内科医の全員に周知していただいたと思います。軸索型はアジアのほうに多いということで、日本での主なターゲットは軸索型になると考えております。

これで最後のスライドになりますが、早くこの治験薬を患者さんに届けたいということと、日本から発信したいということを考えつつ、粛々と試験を進めております。ご清聴ありがとうございました。

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27年度成果報告会



ギラン・バレー症候群に対する
エクリズマブの安全性と有効性を評価するための
前向き、多施設共同、第Ⅱ相試験
Japanese Eculizumab Trial for GBS (JET-GBS)

千葉大学大学院医学研究院神経内科 桑原 聡



2016年3月3日

< 1 >

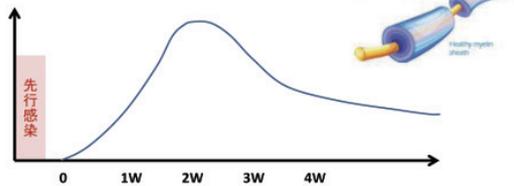
開発概要

開発試験物	エクリズマブ(ソリリス®点滴静注/アレクシオンファーマ) (遺伝子組換えヒト化抗補体C5モノクローナル抗体)
対象疾患	ギラン・バレー症候群(GBS)
想定される治療学的ポジション	希少難病であるGBSにおいて、5メートル以上独歩不能な重症患者を対象とする予後改善を目的とした薬剤
開発の意義	予後を改善できる他の有効な治療法が存在せず、時には死に至るGBS重症患者に対する新規治療薬の開発は unmet medical needs に対応する。
プロジェクトの出口	医師主導試験を終了して、GBSに対するProof of Concept(POC)を検証する。
医師主導試験実施期間	2015年7月～2017年3月 (登録予定期間 2015年7月～2016年6月)
開発の最終目標	次のステップとしてグローバル企業治験の第Ⅲ相試験を実施し、製造販売承認(適応拡大)を獲得する。

< 2 >

ギラン・バレー症候群(GBS)

- ・免疫介在性・急性・末梢神経障害
- ・年間発症率 1.2人/10万人(日本)
- ・平均発症年齢 39 歳
- ・脱髄型(欧米)と軸索型(東アジア)

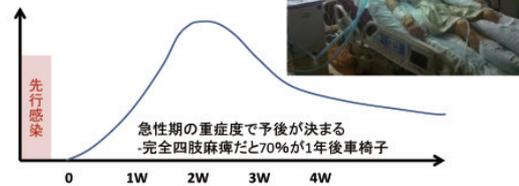


斉藤ら、免疫性神経疾患調査研究分科会 平成10年度報告書

< 3 >

機能・生命予後(免疫グロブリン・血漿交換)

- 人工呼吸器装着率 26% (離脱まで平均26日)
- 死亡 5%
- 1年後に独歩不能 17%

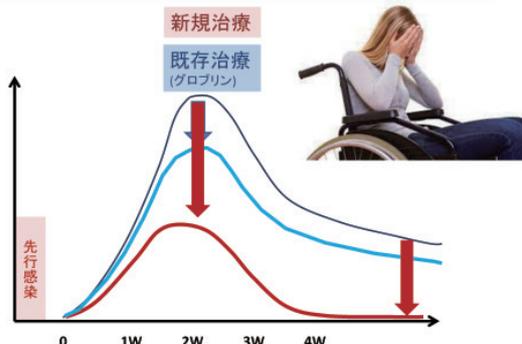


急性期の重症度で予後が決まる
-完全四肢麻痺だと70%が1年後車椅子

(Lancet 1997)

< 4 >

治療戦略



< 5 >

Molecular mimicry:
ganglioside GM1/GD1a



Campylobacter jejuni

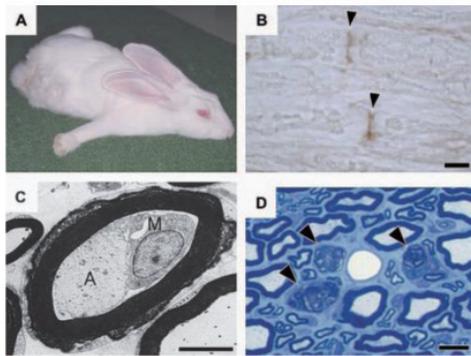


Motor neuron/axon

< 6 >

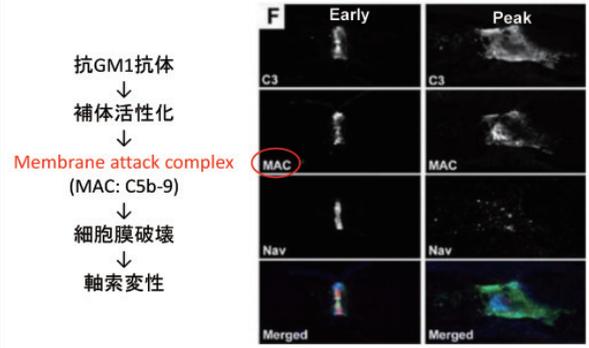
ガングリオシドGM1感作による軸索型GBSモデル

(Yuki et al. Ann Neurol 2001)



< 7 >

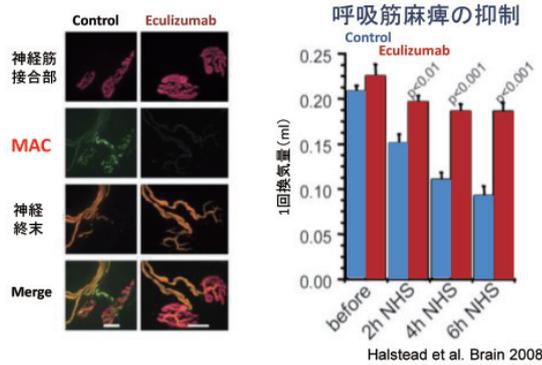
抗GM1抗体は補体(MAC)を介して軸索変性を惹起する



Susuki et al. J Neurosci 2007

< 8 >

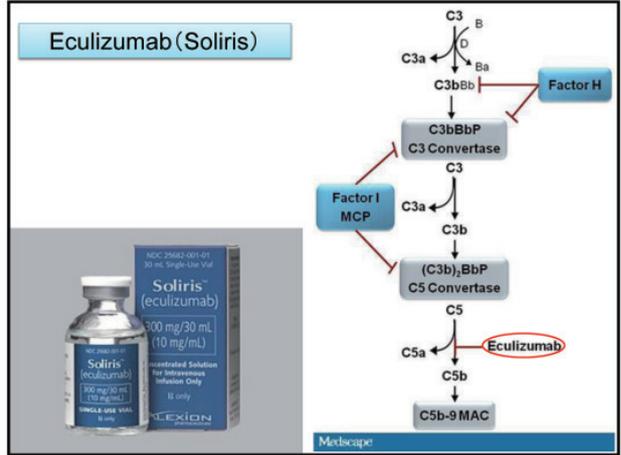
エクリズマブによる軸索型GBSの神経障害抑制



Halstead et al. Brain 2008

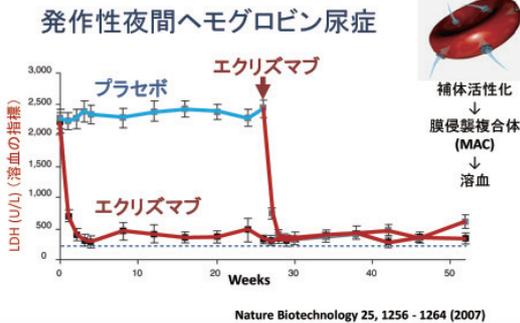
< 9 >

Eculizumab (Soliris)



< 10 >

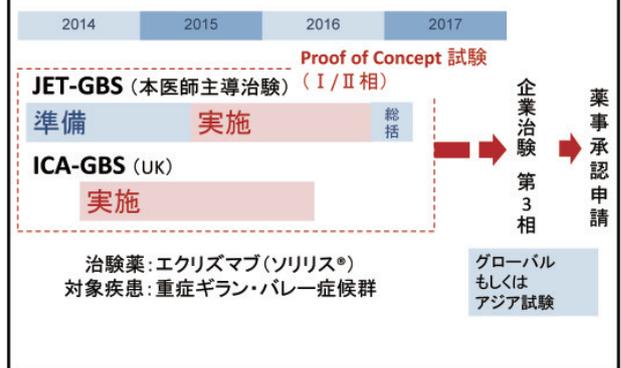
エクリズマブ: 抗補体(C5)モノクローナル抗体



Nature Biotechnology 25, 1256 - 1264 (2007)

< 11 >

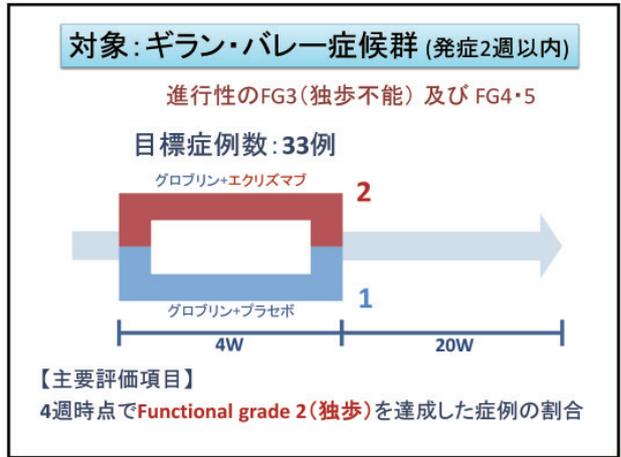
開発戦略



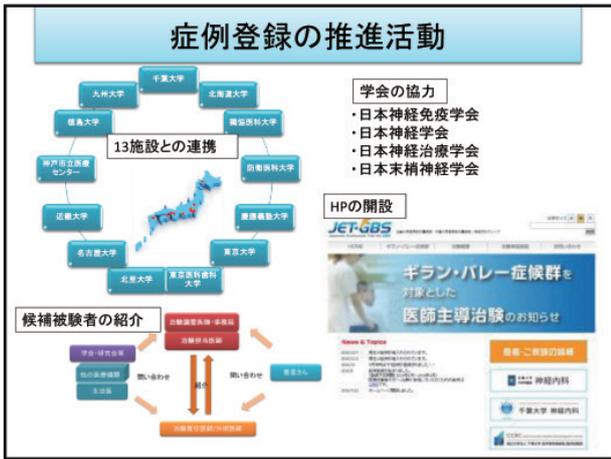
< 12 >



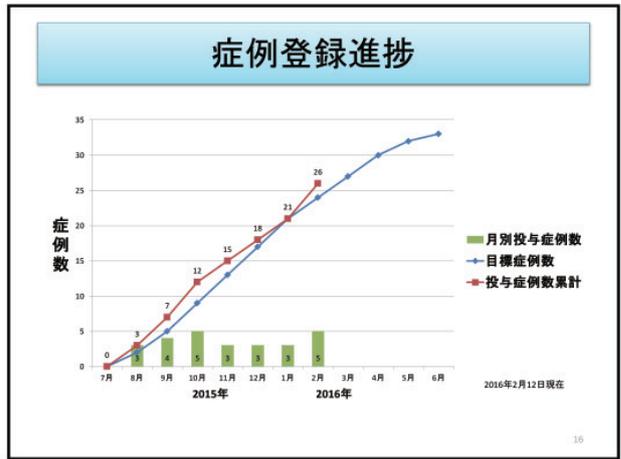
< 13 >



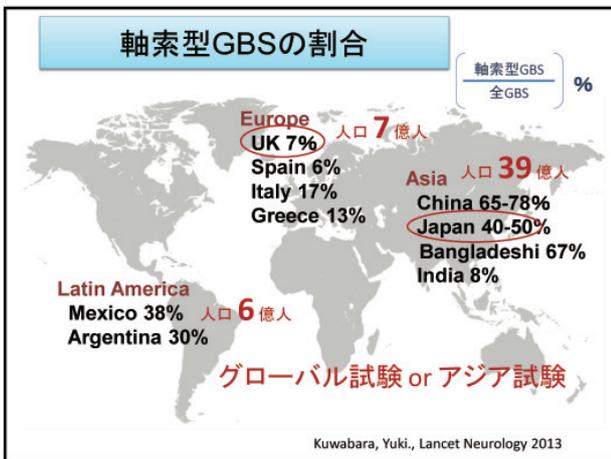
< 14 >



< 15 >



< 16 >



< 17 >



< 18 >

ミトコンドリア病に合併する高乳酸血症に対する ピルビン酸ナトリウム治療法の開発研究

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
開発企画部開発企画主幹

本研究は、治療薬が世界的にないミトコンドリア病の治療薬の開発を、久留米大学小児科学教室の古賀靖敏先生が中心になって進められているものである。成育医療研究センターとしては要請を受け、臨床研究開発センターとして支援している。

成育医療研究センター臨床研究開発センターの活動をスライドに示す。当センターは、病院・研究所のシーズのみならず、小児治験ネットワーク、大学研究グループ、あるいは関連学会からも協力の要請を受けて支援している。中央にはすでに支援した経験のある領域を示した。また、登録シーズの選定、研究者のニーズ把握、支援チームの編成、各種支援・管理については、他拠点と同様に行っている。さらに外部からの研究支援要請については、まず臨床研究相談窓口に対してコンタクトし、イニシャルの相談を経て、シーズとしての支援が必要と会議において正式に決定されればシーズ登録をして、支援することとなる。

当研究における臨床研究開発センターの役割についてスライドに示す。方法論、開発薬事、体制に関する助言、及び治験調整業務支援を行っており、具体的には検討会等会議の参加と方法論、開発薬事体制整備に関する助言・指導、さらに、臨床試験の実施計画書、治験薬概要書作成における専門的立場からの助言・指導・内容確認、PMDAの対面助言への出席と、照会事項対応・相談資料作成などの助言・指導・内容確認である。ともすればPMDAとアカデミアとの相談においては、行き違いの議論にもなることもあるが、交通整理をして、できるだけ正しい方向に早く開発を進めるよう支援することが肝要と考えている。

本研究は規格と第I相試験が終了し、平成27年4月1日よりステップ2に入っている。ミトコンドリア病

にはMELAS、MELA、Leigh脳症など様々な疾患があるが、対象患者数は国内が約2,000、世界でも50万人程度であり、超希少疾病に位置づけられる。スライドの④に示す3つのハイライトのうち1)のピルビン酸ナトリウムの世界初の創薬のところを中心に支援しているところである。次のスライドに研究代表者・分担者のリストを示す。古賀先生を中心として全国の専門家が結集して開発をしている。

ミトコンドリア脳筋症の特徴の1つとして、血中の乳酸値が高いというものがある。そのうちの最も頻度が高いMELAS、これは脳卒中様発作を起こすような疾患であるが、この疾患では乳酸値が高いほど早く死亡するというので、平均死亡年数が16.9年であるのに対し、8.65年程度であるということが分かっている。

また、mito-miceを用いた実験で、この遺伝子変異が悪化するほど高乳酸血症もひどくなることが示されている。さらに、変異が蓄積すると寿命が短縮するということが分かっており、このような動物に実際に治療すると乳酸値が下がるとともに延命効果もあるということも分かっている。

作用機序については、ピルビン酸脱水素酵素の活性化作用、それから解糖系のATP合成の温存という2つが主な作用機序であると研究者の先生方は考えておられる。

この研究の性質をスライドに示す。ピルビン酸ナトリウムの創薬については、古賀先生がNIHのパネルにも入られて、世界的に種々検討されているが、先に申しあげたとおり世界的に治療薬として承認がされていない。一方、治験ではない自主臨床研究では高い臨床効果があることが示されており、世界初の開発を

進めているものである。今は GMP 治験薬開発、非臨床試験、第 I 相試験が終了して、第 II 相試験の最終準備段階にある。

新規バイオマーカー GDF-15 の開発については、特許申請済みで、独自の抗体作出を成功させ、汎用キットを開発されている。今後、臨床性能試験の実施を考えておられ、当該バイオマーカーの位置付けや開発方針についても、今後詰めるべき課題であると認識している。

研究開発全体の概要をスライドに示す。当センターが主に支援しているのはこの左側の「I. ビルビン酸ナトリウムの創薬」である。ステップ 1 は終了し、ステップ 2 の第 II 相試験を患者対象に実施する。現時点で参加施設は 5 施設を考えており、治験調整事務局は CTD 社が担い、監査、モニタリング、DM 等は EPS が行う。その中、当センターは研究の助言や調整業務を主に行い、方向性を間違わないためのお手伝いをさせていただいている。

ビルビン酸ナトリウムの調達は武蔵野化学から、精製は塩野フィネスで行い、規格・安定性の検討が終了している。協力企業はノーベルファーマ社である。一方、GDF15 のほうにつきましては医学生物学研究所のほうでキット化し、今後、企業としては MBL 社が協力いただける予定である。

開発スケジュールをスライドに示す。上から、GMP 原薬製造を非臨床試験、フェーズ I 試験、フェーズ II a 試験、フェーズ III、最後に知財等の計画を示し、最終的にはミトコンドリア病の診断・治療のアルゴリズムの作成についても計画されている。現在は、スライドに示す赤い線よりも進んで、今年後の第 4 クォーターに入ったところである。

非臨床試験については、効力薬理、毒性試験、安全性試験、薬物動態試験が終了しており、その充足性について平成 26 年 1 月の薬事戦略相談にて確認済みである。また、第 I 相試験の治験届は平成 26 年 2 月 20 日に提出し、単回投与パート、食事の影響の評価パート、反復投与パートに分けた試験を行った。実施施設は久留米大学にあるイベリカ社の第 I 相ユニットである。平成 27 年 3 月 31 日に総括報告書も完成している。これを踏まえ、PMDA との相談を平成 27 年 6 月 12 日に一度行った。その時点では、プラセボ対照試験あるいは比較試験がなかなか難し

いという先生方のご意見が強く、その形で PMDA に相談したが、やはりプラセボ対照試験をすべきと強く言われ、その後、試験デザインを再検討し、さらにプラセボの製造についての検討も行ったうえで、ここに示すように、プラセボ対照比較試験を MELAS / MELA を対象として実施することとなった。現在、治験前 6 か月間の背景調査を実施中である。評価指標については、当初、乳酸値だけという意見が先生方の中には強かったが、やはり臨床的な有効性を見ないといけないということで、ストロークのスコアを取ることとした。それ以外の評価指標はスライドに示すとおりである。今後は先に示した体制で 3 月 14 日に再度、相談に行く予定であり、PMDA と照会事項のやりとりをしているところである。

小児希少難病についての支援の経験が大きな大学でも少ないことを踏まえると、その辺りのノウハウを研究者に提供するのが成育医療研究センターの臨床研究開発センターの最も大きな役割と考える。具体例としては、昭和大学を中心に実施中の CP ステントの医師主導試験については、症例登録がほぼ終わっている。また、近畿大学・阪大の小児科が実施中の試験についても、未来医療センターと共同で支援している。その他、鳥取大学小児科や他のグループからも要請があり、シーズ登録しているものについて支援をしているところである。

このような支援実態は成育領域ならではで、われわれの規模は小さいが、特に希少疾病の支援というところに力を注いでいきたいと考えている。

ミトコンドリア病に合併する高乳酸血症に対するピルビン酸ナトリウム治療法の開発研究

研究代表者
久留米大学医学部小児科学教室教授
古賀 靖敏

発表者・支援リーダー
国立成育医療研究センター
臨床研究開発センター 開発企画部
中村 秀文

< 1 >

全国の研究ネットワークの活用と開発加速化 — 開発戦略決定から承認申請までの包括的支援 —



< 2 >

ピルビン酸医師主導治験における国立成育医療研究センター臨床研究開発センターの役割

方法論・開発薬事・体制に関する助言(小児稀少難病としてのノウハウの提供)と治験調整医師業務支援

- ◆ 検討会等会議への参加と方法論(生物統計を含む)・開発薬事・体制整備に関する助言・指導
- ◆ 臨床試験の実施計画書、治験薬概要書作成における専門的立場からの助言・指導・内容確認
- ◆ 医薬品医療機器総合機構(PMDA)の対面助言への出席と照会事項対応相談資料作成などの助言・指導・内容確認(PMDAとの相談の際の論点整理、アカデミアの人間には理解が難しいPMDAからの指摘事項や発言の趣旨の明確化)
- ◆ 調整医師業務支援

< 3 >

研究課題概要

研究課題名
ミトコンドリア病に合併する高乳酸血症に対するピルビン酸ナトリウム治療法の開発研究—試験からの希少疾病治療薬開発の試み— (15ek0109088h0001)

- ① 委託研究開発期間(3年間)
平成27年4月1日から平成31年3月31日
- ③ 対象患者名、患者数
ミトコンドリア病(MELAS, Leigh症候群, Kearns-Sayre症候群など)
国内約2000人、全世界で約50万人
- ④ ハイライト
1) 高乳酸血症治療薬としてのピルビン酸ナトリウムの世界初の創薬
2) ミトコンドリア病の診断バイオマーカーの体外診断薬開発
3) ミトコンドリア病の診断・治療アルゴリズムの開発

< 4 >

研究代表者・研究分担者リスト

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	古賀靖敏	久留米大学医学部小児科	教授
研究分担者	村山 圭	千葉県立こども病院代謝科	部長
	齋藤伸治	名古屋市立大学院医学研究科新生児・小児医学分野	教授
	大竹 明	埼玉医科大学小児科	教授
	藤井克則	千葉大学大学院医学研究院	講師
	藤井達哉	滋賀県立小児保健医療センター	センター長
	田中雅嗣	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター	研究部長
	石井亜紀子	筑波大学医学医療系神経内科	講師
	酒井規夫	大阪大学大学院医学系研究科小児科学	准教授
	石川暢恒	広島大学医薬薬保健学研究院小児科学	助教
	最上友紀子	大阪府立母子保健総合医療センター	医長
	福田光成	愛媛大学医学部附属病院周産母子センター	准教授
	本林光雄	信州大学医学部小児科	助教
	畑 都江	福井大学医学部小児科	准教授

< 5 >

ミトコンドリア脳筋症の自然歴

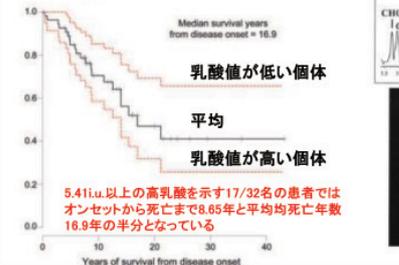
MELASでは、髄液の乳酸が高い個体ほどより早期に死亡する

Table 1. Baseline characteristics and follow-up data for patients with MELAS and carrier relatives*

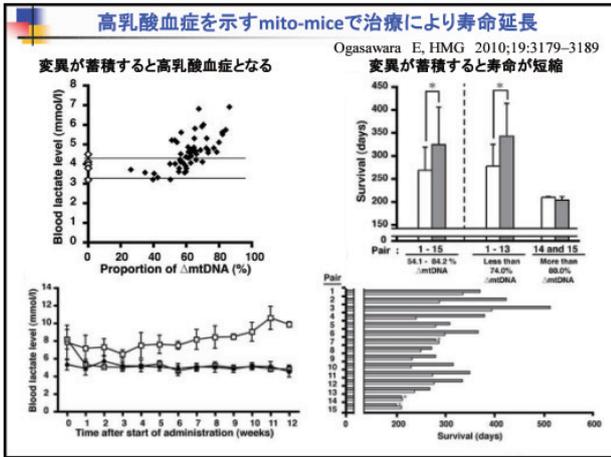
Gender	Age, y	nL243A-G mutation, % mutant	Follow-up, y	Age at death, y
Patients with MELAS (n = 32)	40% M/F (21-63)	30 : 15 (4-43)	26 : 21 (1-45)	3.8 : 22 (0.25-66)
Carrier relatives (n = 84)	20% M/F (21-74)	38 : 17 (4-74)	19 : 14 (0-42)	5.5 : 3 (0.7-10.1)

Abbreviations: MELAS = mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes; NA = not available; *Data are mean ± SD (range).

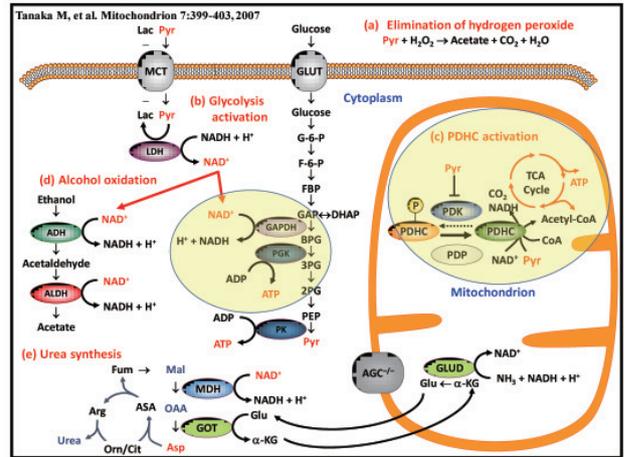
Kaufmann P. et al. Neurology 77:1986-1971, 2011



< 6 >



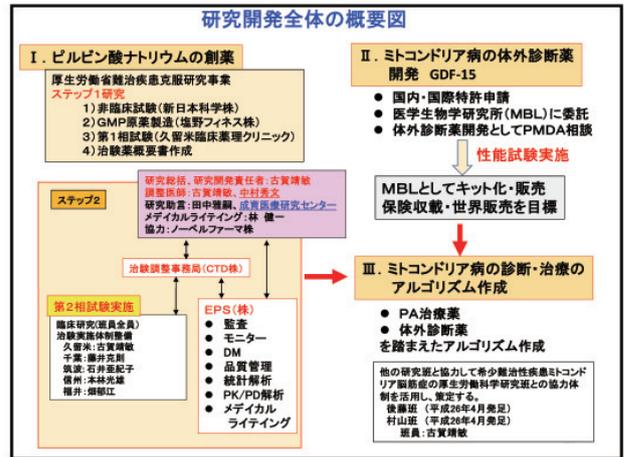
< 7 >



< 8 >

- ### 研究の性質
- 世界に先駆けた2つの開発研究
 - ビルビン酸ナトリウムの創薬
 - GDF-15新規バイオマーカーとしての体外診断薬開発
 - ビルビン酸ナトリウムの創薬事業
 - ミトコンドリア病の治療薬としての承認は世界的にない
 - 自主臨床研究で高い臨床効果
 - 世界初の開発
 - GMP治験薬開発、非臨床試験、第1相試験終了
 - 新規バイオマーカーGDF-15の開発
 - 特許申請: 特願2014-005391、PCT/JP2015/50833
 - 有効性論文 (Mitochondrion 2014, Ann Neurology in press)
 - 独自の抗体作出成功
 - 汎用キット開発中
 - 臨床性能試験実施予定 (治験の際にデータ取得)

< 9 >

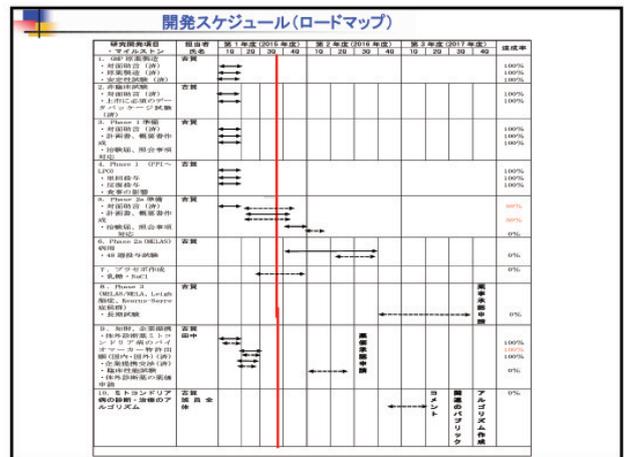


< 10 >

対象製剤・製品

	ビルビン酸ナトリウム創薬事業	GDF-15の検査法開発事業
画期性	同種・同効薬は無、病態治療薬として first in human	感度・特異度98%と世界で最も信頼性の高いバイオマーカー
調達法	武蔵野化学(株)試薬特級	医学生物学研究所
製造元	塩野フィネスで精製	医学生物学研究所でキット化
規格	純度99.6%以上・安定性評価済	現在ELISAでバリデーション中
企業	ノーベルファーマ	MBL
PMDA	Phase2試験の対面助言(6月済) 治験前相談を来春予定	体外診断薬開発(相談中)
オーファン指定	先駆け申請(予備審査済・本申請X) オーファン指定申請予定	未定

< 11 >



< 12 >

非臨床試験成績

(充足性については、平成26年1月の薬事戦略相談にて確認済)

- ① 効力薬理(作用機序): in vitroで実施(論文公表済み)。
疾患モデルがないために動物試験は実施していない。
- ② 毒性試験: 新日本科学にて実施(GLP準拠)
 - 単回投与毒性試験未実施
 - 反復投与毒性試験 2014年9月1日完了
 - 遺伝毒性試験 2014年3月14日完了
 - 生殖発生毒性試験 2015年3月末日に完了
 - 幼弱動物毒性試験 2014年7月30日完了
- ③ 安全性試験: 安全性薬理試験(コアバッテリー)
2013年5月16日完了
- ④ 薬物動態試験
 - 吸収 2014年2月19日完了、分布 2014年2月21日完了、
 - 排泄 2014年2月19日完了

< 13 >

臨床試験の概要 (1)

第 I 相試験(成人男性) 平成27年3月31日総括報告書提出

- ① PMDAとの相談: 平成26年1月27日に薬事戦略相談実施、平成26年2月20日に治験届提出
- ② プロトコル骨子: 平成26年11月15日に治験終了
 - i. 単回投与パート:
 - 各ステップの被験薬群6名、対照薬群2名
 - ステップ1: 0.08 g/kg、ステップ2: 0.17 g/kg、ステップ3: 0.33 g/kg、ステップ4: 0.66 g/kg
 - ii. 食事の影響の評価パート:
 - 被験者数は6名。クロスオーバー法を用いて空腹時及び食後にビルビン酸Naとして0.17 g/kgを単回投与
 - iii. 反復投与パート:
 - ステップ1
 - 以下の3群をそれぞれ7日間反復投与する。被験者数は1用量あたり6名、対照薬群3名
 - ビルビン酸Naとして1.0 g/kg/day(1日3回投与)、0.5 g/kg/day(1日3回投与)
 - 対照薬(生理食塩液を1/2の濃度に希釈した水溶液、1日3回投与)
 - ステップ2
 - ステップ1の結果に基づいて、ビルビン酸Naとして2.0 g/kg/dayを7日間反復投与
- ③ 品質管理体制
モニタリング、監査、データマネジメント、統計解析: 株式会社IBERICA

< 14 >

臨床試験の概要 (2)

第 II 相試験

- ① PMDAとの相談: 平成27年6月12日に治験前対面助言相談(1)済
平成28年1月に申込み、3月に本相談予定
- ② 疾患レジストリー/症例集積: バージン症例が約20症例
- ③ プロトコル骨子: プラセボ対照比較試験
 - > MELAS/MELA症例
 - > 治験前の6か月間の背景調査実施中
 - > エンドポイント: NMDAS、JMDRSの改善
 - ・脳室MRSの乳酸値の低下
 - ・GDF-15、乳酸値、乳酸、L/P比、活動量計など
 - ・試験期間: 事前調査2ヶ月+6ヶ月
- ④ 試験実施体制
 - > 治験調整医師: 古賀靖敏・中村秀文
 - > 治験調整事務局: CTD
 - > DM、モニター、監査: EPS
 - > メディカルライティング: アラメディック

< 15 >

国立成育医療研究センター臨床研究開発センターの役割

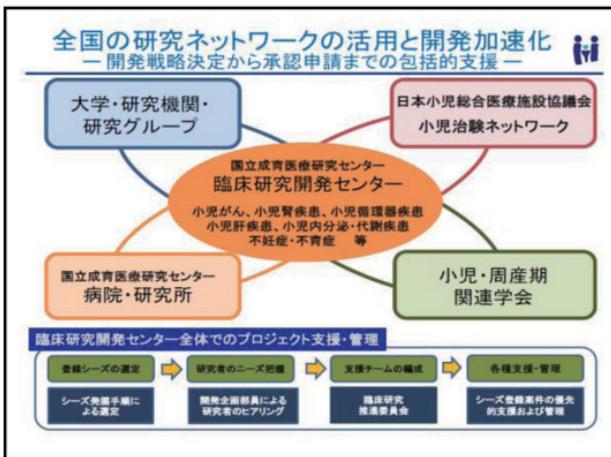
方法論・開発薬事・体制に関する助言と治験調整医師業務支援

- ◆ 検討会等会議への参加と方法論(生物統計を含む)・開発薬事・体制整備に関する助言・指導
- ◆ 臨床試験の実施計画書、治験業概要書作成における専門的立場からの助言・指導・内容確認
- ◆ 医薬品医療機器総合機構(PMDA)の対面助言への出席と照会事項対応、相談資料作成などの助言・指導・内容確認(PMDAとの相談の際の論点整理、アカデミアの人間には理解が難しいPMDAからの指摘事項や発言の趣旨の明確化)
- ◆ 調整医師業務支援

小児稀少難病領域における医師主導試験のノウハウを蓄積し、外部機関の支援も積極的に実施中

- ◆ 昭和大学横浜市北部病院(CPステント) 治験調整業務 調整医師アドバイス
- ◆ 近畿大学小児科・大阪大学小児科 大阪大学未来医療センターと共に支援
- ◆ 鳥取大学小児科
- ◆ 他の3研究グループについても、今後支援の可能性あり

< 16 >



< 17 >

Brain Machine Interface ニューロリハビリテーションシステムの開発と臨床応用

里宇 明元

慶應義塾大学 医学部
リハビリテーション医学教室 教授



それでは発表させていただきます。われわれの研究開発の対象は、脳卒中後重度の手指麻痺でありまして、その背景ですけれども、脳卒中の患者さんは患者数が350万人、その機能予後は歩ける方、日常生活が自立する方が約6割であるのに対し、手に関しては実用レベルになる方が15%に過ぎません。その意味で、麻痺手が実用手まで回復することは困難と考えられておりまして、これまでのリハビリテーションでは、麻痺のないほうの手を使う利き手交換、片手動作の習得などの代償的アプローチが中心でした。

ところが、近年の神経科学研究の知見では、成熟した障害脳にも可塑性があるということで、麻痺自体の回復を促すアプローチに注目が集まっております。片麻痺の上肢に対するリハ介入について、メタアナリシス、それから脳卒中のガイドラインを見ますと、抑制療法、運動イメージ、ロボット療法が有効とされています。しかしながら、手指そのものの機能回復のための有効な治療法はなく、特に手指の筋活動も見られない重度の麻痺、完全麻痺の方では治療法がないという現状がございます。

それでわれわれは、脳波を用いたBMIリハビリシステムを開発してまいりました。その経過ですけれども、最初、脳プロという文科省のプログラムでProof of concept、First-in-man、それから、症例集積、試作機製作までを行い、それから、厚労科研で試作機でのRCTを行っております。AMEDの未来医療になりまして、ここでは知財マネジメント等をしながら企業と一緒に製品化、市場化を進めております。また、創出拠点プロジェクトでさまざまな人的支援をいただきながら、現在、医師主導治験に向けて、AMEDの事業に応募をしているところでございます。

われわれのシステムのイメージですけれども、対象となるのは、皮質下損傷で手指の伸筋の活動がまったく見られない重度片麻痺の方です。その方に、指を伸ばすことをイメージしていただいて、そのときの脳波の変化を捉えます。うまくイメージできて脳波が変化すると、今度は、患者さんの麻痺手に着けた電動装具が駆動されて麻痺手が伸展されます。この訓練を繰り返すことによって、視覚、それから体性感覚のフィードバックを脳に戻して途絶えた回路を再建しようというコンセプトです。

その訓練の前後で、これは指を伸ばす筋肉の筋電図ですが、まったく筋電が見られなかった筋肉に筋活動が得られるようになり、またfMRIで見ても、運動に関わる脳の領域に活性化が見られます。このようにBMIを用いたリハビリテーションで、完全麻痺の方に筋活動が誘発可能であることを示したのは、世界で初めてです。

脳波BMIリハシステムの製品イメージですが、構成要素としては、脳波ホルダー、それから電動装具と伸筋に刺激を加える電気刺激装置、それから、インターフェースからなります。この中で脳波、それから、電気刺激装置はそれぞれ認証医療機器ですけれども、これを組み合わせた機器ということで考えますと、PMDAとご相談させていただいたところでは、クラスIIの医療機器としての承認対象だということで、現在、治験に向けての論点を整理しているところでございます。

これまでに行ってきた臨床研究ですが、First-in-man、それから、パイロット臨床研究、シングルケーススタディー、メカニズム解明研究、症例集積研究、それから、非ランダム化の対照研究、そして、厚労科研でのRCTで、これは近々、キーオープン予定です。

これらの知見をベースにして、医師主導治験で以下の仮説を検証したいと考えております。慢性期の脳卒中重度上肢麻痺の患者さんが運動を企図したときの脳波の変化を検出し、それにトリガーして、電動装具で手指を伸展することによって脳可塑性が誘導され、上肢機能が改善するという仮説およびその安全性を証明するということを目的としております。

技術についてですけれども、BMIの基盤技術は、頭皮脳波を周波数ごとに分離して、信号強度を定量し、機械学習の手法でパターン分類をして、リアルタイムにその方の運動企図を解釈します。これについては、基本特許を2件、取得しており、さらに商品化に向けての関連特許をパナソニックと一緒に共同出願しております。プロトタイプ、われわれが試作したものと、それからパナソニックが製品化を進めているものとの同等性を確認しました。さらにパナソニックのほうで、このような非臨床の試験、これまだ全部ではありませんが、ほぼ完了しつつあります。

医学生理学的なエビデンスにつきましては、運動野近傍で誘導される μ 律動という脳波変化が手指随意運動生成のバイオマーカーであるということを磁気刺激を用いた研究で検証いたしました。さらに、BMIリハを行うことによって、障害半球の運動野の興奮性が増強することをイメージング研究で検証しました。また、どのようなフィードバックが適切かを検討し、体性感覚のフィードバックの重要性を確認いたしました。

それで、われわれが考えている治験の実施体制ですけれども、医療機関としては4つの機関の多施設で行い、また、アドバイザーとして、試作機でのRCTを主導した東海大の藤原先生に入っていただき、また、パナソニックが機器の提供を行い、また、事業化を進めるという形になっております。さらに、慶應大学病院の臨床研究支援センターによるさまざまなサポートおよびCROの活用も考えております。

薬機法承認に向けての行程表ですけれども、現在、このような準備をしておりまして、3月に3回目のPMDA相談を行います。それを踏まえて、6月には戦略相談を行い、治験プロトコルを固めて、できれば、来年の1月には始めたいと考えております。それと、並行して企業のほうでは、非臨床、それから製造プロセスを進めていき、この約3年間の間で製造承認申請をしたいと考えております。

われわれの機器の優位性ですけれども、標準的治療に対しては、既存の治療では適応外となる最重度の麻痺を対象としていることがあります。競合技術に対しては、いくつかのBMIを用いた治療が報告されていますが、それらを基礎研究、臨床研究、それから機器の独自性、開発体制、省スペース性、低コスト性という観点で見ると、われわれの機器が全てにおいて優位性を持っていると考えております。

治験のプロトコルですけれども、初回脳卒中の方で手指伸筋活動のない重度片麻痺の方を対象とします。メインアウトカムは運動麻痺のスコア、ランダム化クロスオーバーデザインで、脳波にトリガーする真のBMIとトリガーしない偽のBMIを比較するというデザインです。サンプルサイズはこのように計算しております。体制とスケジュールについては、先ほどご説明したとおりです。そのプロトコルは、これからPMDAと詳細を詰めてまいります。このようなデザインで効果を証明したいと考えております。

ビジネスモデルについては、パナソニックがメインとなってこの機器に取り組んでいますが、われわれがAMEDの未来医療で、他の複数の企業とさまざまな医療機器を開発しておりまして、これらの企業が、コンソーシアムをつくってビジネス展開をしようということで、その準備会が発足しております。ここでは、機器開発と同時に、薬機法対策、国際展開、それから、販売等において、相互補完的に連携しようということが検討されています。

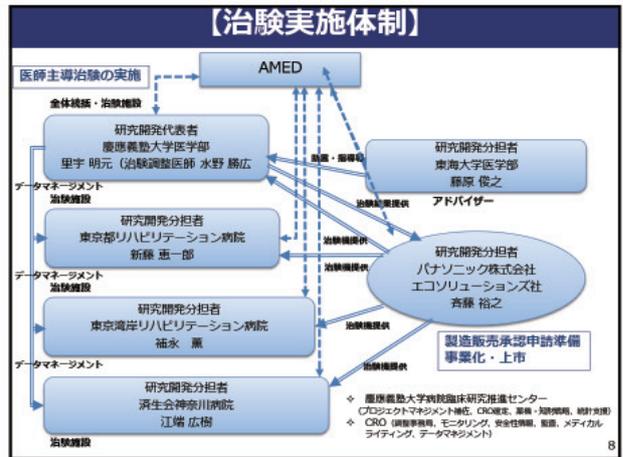
最後に、本日お話ししたのは、手指のBMIですが、未来医療でこのような評価、それから治療に関わるさまざまな機器を、いろいろな機関、企業と連携して開発しております。それぞれ治験を想定しておりますが、本日、お話しした手指BMI機器がフロントランナーとなることを期待して、今、進めております。どうもご清聴、ありがとうございました。

【研究開発状況】コア技術の開発 (2)

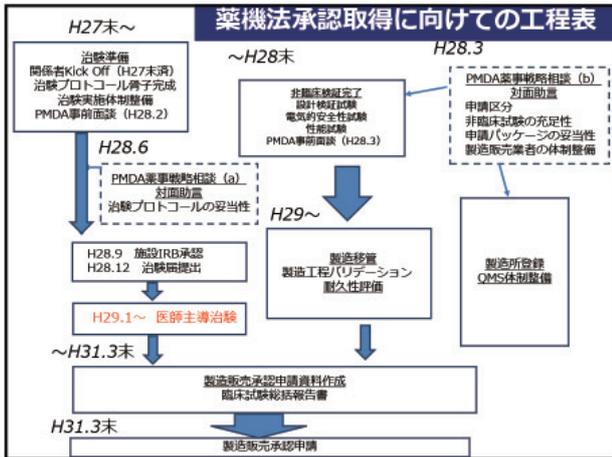
医学生理学的エビデンス

- **手指運動バイオマーカーの検証**
 - 運動野近傍で誘導されるμ律動は、手指随意運動生成のバイオマーカー (TMS研究) (J Neurophysiol 2013, Neuroscience 2015)
- **BMIリハによる興奮性増強**
 - BMIリハにより、障害半球運動野の興奮性が増強 (イメージング研究) (Brain Topogr 2015)
- **フィードバック (FB) 法の確立**
 - 高現実感を伴うmirror-like FBが、最も有効
 - 視覚FBより、体性感覚FBのほうが有効 (Front NeuroEng 2014)

< 7 >



< 8 >



< 9 >

【治験プロトコルコンセプト】

項目	内容
1 区分・治療学的ポジション	医療機器 (リハビリ治療機器)
2 対象疾患	脳卒中片麻痺 (上肢・手指)
3 患者選択規準	初回脳卒中、発症90日以上、重度手指麻痺 (手指伸筋活動なし)
4 効果判定基準	【主要評価項目】運動麻痺 (Fugl-Meyer上肢スコア) 【副次評価項目】Motor Activity Log, modified Ashworth Scale, ベグテスト、手指伸筋筋電図、BMI訓練中の脳波変化、SF-36など
5 治験デザイン	ランダム化クロスオーバーデザイン、二重マスク化 真BMIと偽BMIとの比較 (ERDにトリガー or not) 60分/日、週5回、2週間ずつ (washout 4週間) サンプルサイズ: 30例 (平均値の差=1, 標準内SD=1.6, 検出力90%と仮定)
6 治験体制	慶應病院、湾岸リハ病院、東京都リハ病院、済生会神奈川県病院 臨床研究推進センター、CRO 機器提供: パナソニック (AMED未来医療)
7 スケジュール	H28.6 薬事対面助言、H28.12 治験届、H29.1 医師主導治験開始、 H31.3 臨床試験総括報告書、製造販売承認申請
8 開発の意義	他に有効な治療なし (既存治療法では、すべて適応基準外)

10

< 10 >

【ニューロリハ機器開発のロードマップ】

革新的評価機器の開発・実用化

H28年度中に医師主導治験を計画している手指BMI、NIRS-ニューロリハ機器をフロントランナーとして順次、治験、承認、上市を目指す。

開発機器	PMDA 相談	治験 開始	承認 申請	上市
上肢評価システム	H29	NA	H30	H31
ハイブリッド装置	H29	NA	H32	H33
ロボット評価システム	H31	NA	H32	H33

革新的リハ治療機器の開発・実用化

開発機器	PMDA 相談	治験 開始	承認 申請	上市
手指BMI	H27	H28	H30	H31
上肢複合BMI	H30	H32	H34	H35
NIRS-EEG BMI	H30	NA	H32 (後発)	H33
NIR-ニューロリハ	H27	H28	H30	H31
自己運動動作誘導	H30	H32	H33	H34
Hybrid電気刺激	H29	H31	H33	H34
歩行ロボット	H29	H31	H33	H34

< 11 >

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

松尾 俊彦

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授



皆さま、こんにちは。岡山大学病院の眼科の松尾と申します。対象疾患は網膜色素変性です。試験物は人工網膜 OUREP で、私が治験責任者、治験責任医師となる予定です。治験機器は、現在、岡山大学のインキュベーターで製造しており、治験機器提供者は共同研究者の、工学部の内田哲也が務める予定で体制を組んでおります。

まず、研究の背景です。私たちの眼球の奥には網膜という組織があり、網膜には視細胞があります。これが光受容細胞とも呼ばれていまして、光を感じて細胞膜の電位差に変換します。その信号がニューロンから、次のニューロンへ伝わって脳へ行き、視神経として脳へ行き、視覚が生じています。網膜色素変性という疾患では、遺伝性疾患ですが、視細胞が少しずつ死んでいきます。網膜の周辺から死んでいきますので、視野がだんだん狭くなり、網膜の中心に及ぶと視力が落ち、最終的には見えなくなります。

現在、網膜色素変性で失明され、明かりも全く分からない方が国内で約1万人いて、海外にはもっとたくさんの方がいると考えられます。現在、この網膜色素変性症に対する治療法はありません。ただ、この方たちの網膜から脳へつながる視神経を出している神経節細胞は生きていますので、視細胞の機能を人工物で代用、代替するというのが人工網膜の原理であり、人工網膜によって視覚が再生することは証明されております。

私たちの人工網膜は、色素結合薄膜型人工網膜と呼んでおります。これは、部材としまして、光電変換色素という分子を使用しています。光電変換色素は読んで字のとおり、光を吸収して分子内で電子が励起されて電位差を生じる分子です。この光電変換色素を

化学結合、共有結合によってポリエチレンフィルムの表面に結合させています。

出来上がったものがスライドに示していますように、色素自体は少し赤みがあるので、赤っぽい半透明のフィルム状のものが出来ています。このフィルムの表面に光を当てると、速い反応速度で、約100ミリボルトの電位差が生じております。これは、300ルクスという、この室内よりは少し明るい、室内光の明るさで、100ミリボルトくらいの電位差が生じています。もっと強い光を当てるとさらに強い電位差が生じます。

アメリカの先行している方式は電極を使っており、これは60電極を組み合わせています。電極の直径は1ミリで、1ミリで65、だから65画素、1ミリの電極で脳へつながる網膜の神経細胞が、網膜の領域によって違うのですが、100個から1000個刺激されています。ですから、ある程度大ざっぱなものと言えます。これでも明るい暗いに分からなかった患者が明るい暗いに分かるようになり、すごく喜ばれています。私たちの方式は、1つ1つの無数の色素分子が1つ1つの神経細胞を刺激しておりますので、理論的には本来の網膜の解像度が期待できますが、これは治験を試みないと本当のところは分かりません。

現在までに行っています非臨床試験のまとめがこのスライドです。生物学的安全性評価では、実施の全試験で毒性はありませんでした。医療機器なので全体としての安全性評価と、それから色素分子という分子を部材として使っていますので、その分子に毒性がないかどうか調べておまして、これも一切、毒性はありませんでした。ラットで、網膜色素変性のラット、RCSラットというラットが、50年以上前から研究に使われておりますが、このラットで視覚を証明してい

ます。動物の視覚は行動で評価するしかないので、行動、円筒形の縞模様を回して、ラットが追っ掛けるかどうかを見て視覚があるかどうかを判定して、コントロールと比べて視覚があることを証明しています。

それから、網膜電図や、脳の視覚誘発電位といった電氣的な活動がラットでも記録されており、視覚が証明されております。昨年の6月にPMDAの対面助言で求められた、追加の非臨床試験を行っております。生物学的安全性評価の6カ月埋植試験も異常ありませんでした。14日反復投与の亜急性全身毒性試験でも異常ありませんでした。それから、手術手技の問題として、人と同じように硝子体手術でイヌでの埋込み、ウサギでの埋込み、それから場合によっては摘出をしないといけないので、摘出が安全にできるかどうかを検証しました。網膜色素変性を遺伝子改変で生じさせたウサギが現在、手に入りますので、このウサギで埋込みを行い、電氣的な活動の記録を行っております。

この人工網膜の特徴は、私たち、眼科医で手術が出来るということです。アメリカの方式は電極を埋め込まないといけないので、皮膚に受容器とかを埋め込まないといけないので、眼科だけではとても難しい手術なのですが、この人工網膜は、網膜剥離の手術ができる眼科医であれば可能です。網膜剥離を作って、網膜の裏側に人工網膜を入れて、それから網膜剥離を治すという方法で、実際にイヌやウサギでやりましたが、約1時間で出来ますので、局所麻酔での手術を予定しております。もう1つの特徴は、大きな面積を入れられるので広い視野に対応することが期待できます。それから、医療経済の問題上、安価で出来るというメリットが大きいと考えております。

今年、予定しております、ファースト・イン・ヒューマンの医師主導治験の概要です。試験デザインは非盲検単群で単施設、岡山大学病院で行います。対象疾患は網膜色素変性で、手術を受ける目は光覚なし、明かりも分からない目と規定しています。反対側の目に関しても、やはり視力が悪い、手動弁以下と規定する予定です。評価項目は視力と視野検査を行います。

バイオマーカーは、組み入れ基準にも入っていますが、視覚が回復するためには、それに加え、脳へ繋がっている視細胞が残っている事がとても大切と考えます。その評価として現在、眼科で日常的に行われている臨床検査であるOCT、光干渉断層計によって非

侵襲的に網膜の厚みを見て、網膜の層構造が残っているかどうかを判断して、同じ見えない方でも網膜の層構造が残っていて、脳へつながっているところがあって神経が多そうな方に最初は参加をいただく予定にしております。5人を対象としております。PMDAからの指摘通り、最初の患者が終わって、判定時期を1カ月に設定していますが、1カ月間見て、問題なかったら次の患者を組み入れていくという方式を予定しています。

治験機器の製造に関しましては、中小企業基盤整備機構の岡山大インキュベーターが岡山大学内にあり、この中のクリーンルームで行っています。アクリル板で囲ってHEPAフィルターを取り付けて、かなり清潔な中で製造機器を入れて、人の動き、物の動きを検証しながら、治験機器を製造しています。無菌性担保もロットごとに細菌培養試験を行いまして、無菌性担保は十分に出来ていることを確認しております。

ロードマップですが、この3月14日にPMDAの事前面談に行きます。4月22日に対面助言を予定しており、その際の資料について相談をします。非臨床試験の追加を、去年の6月に求められましたので、今回はその結果を報告し、指導いただく予定です。今年は、フィージビリティスタディーに入りたいと考えており、次の段階のピボタルスタディーは、企業の提供による治験機器で行いたいと考えています。

現在、治験機器製造の体制もできています。フィージビリティスタディーでは、大学の研究者、工学部の内田哲也が治験機器提供者となります。次のピボタルスタディーでは当然、企業が治験機器提供する体制をとらないといけないので、その予定でライセンス交渉を進めております。以上です、ご清聴、ありがとうございました。

OUReP™
岡山県マスコットももっちゃん

試験物
Okayama University Retinal Prosthesis

対象疾患: 網膜色素変性 (retinitis pigmentosa)

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

岡山大学 大学院 医歯薬学総合研究科 松尾俊彦 (治験責任者・治験責任医師)
岡山大学 大学院 自然科学研究科 内田哲也 (治験機器提供者)
岡山大学 研究推進 産学官連携機構 蔵本孝一 (プロジェクト・マネジャー)

< 1 >

OUReP™

研究の背景

視細胞(光受容細胞)

光を受けて細胞膜の電位変化を生じ、視覚情報を脳に伝える
電気的な信号の起点となる網膜の細胞

正常 網膜 視細胞 神経節細胞
刺激の伝達

網膜色素変性 視細胞 死滅 刺激の伝達

網膜色素変性

- 厚生労働省指定の難病(稀少疾患)
- 遺伝性疾患
- 患者数 国内約30,000人
- 完全失明者 国内約10,000人
→ 世界中の患者も
- 治療法なし

・視細胞がまず死滅する
・脳へ連絡する視神経を出す神経節細胞は生存している

視細胞を代替するもの(人工網膜)を挿入することで視覚の再生が可能

< 2 >

世界初「色素結合薄膜型人工網膜」の作製と機能

光電変換色素・・・光を電位差に!
光を吸収し分子内で電位差を生じる分子

化学結合

—(CH₂CH₂)_n—
ポリエチレン薄膜

- ・化学的に安定・生体内で安定
- ・力学的強度に優れる

色素層

In vitro 光刺激 (300 lux) により電位差を生じることを確認 電位差が重要

遮光中 光照射中 遮光中 光照射中

電気双極子→変位電流

岡山大学登録商標

< 3 >

先行開発品との作用機序の理論的比較 (両方とも視神経が生きている必要あり)

岡山大学方式 OUReP® (色素結合薄膜型)

人工網膜(色素結合薄膜)

神経細胞

電気的刺激(電位差)

光電変換色素分子(約1nm×約1nm)

1個の双極細胞(神経節細胞)を10⁷~10⁸個の色素で刺激→網膜本来の解像度を維持できる

電気双極子→変位電流

(理論上の解像度)

視神経・神経節細胞の元覚覚位は見えない

アメリカ方式 Argus II® 2013年FDA承認 (カメラ撮像・電極アレイ出力)

人工網膜(電極集合体=電極アレイ)

1個の電極の大きさ 約1mm×約1mm

電気的刺激(電流)

100~10000個の神経節細胞(双極細胞)を1個の電極で刺激+60個の電極アレイ→60画素でしか見えない

神経節細胞 双極細胞

(理論上の解像度)

視神経・神経節細胞の元覚覚位は見えない

< 4 >

生物学的安全性評価 実施の全試験で毒性なし

OUReP™

- 人工網膜 GLP 試験
- 光電変換色素分子単独 non GLP 試験

2015年度【単年度】シーズB助成で実施

- ・6か月埋植試験
- ・14日反復投与(亜急性)全身毒性試験
- ・硝子体手術によるイヌ植込み・摘出
- ・網膜色素変性ウサギ植込み → ERG VEP記録
- ・3か月、5か月イヌ植込みの摘出試験物 → 安定

In vivo動物モデル 行動評価から「見えている」!

網膜神経細胞を使った検証

- 細胞反応 細胞内カルシウム上昇 (膜電位作動性カルシウムチャンネル)

網膜色素変性(RCS)ラットを用いた検証

- 行動実験による視覚回復 → 視力0.005以上
- ・人工網膜挿入ラットのまわりで白黒縞模様の円筒を時計方向、反時計方向に2rpmで回転させる
- ・円筒の回転方向に一致した首振り運動の回数を記録する
- ・対照ラット(ポリエチレンフィルム挿入)と比較する
- 網膜電図(ERG)の記録 → 反応あり
- 視覚誘発電位(VEP)の記録 → 反応あり

◆ 動物の視覚は行動実験で判定するしか方法がない
◆ 動物の行動実験で視覚を証明した世界で初めての人工網膜

< 5 >

標準的な硝子体手術で対応できる!

OUReP™

照明

人工網膜 注入器

人工網膜を挿入し、硝子体手術で人工網膜を網膜下へ挿入

イヌ・ウサギ手術で検証

パーフロロカーボンにより網膜下液を抽出し人工網膜を伸展させる

挿入する「人工網膜」の例

【特徴】

- ・薄くて柔らかい
- ・大面積のものを丸めて挿入できる → 広い視野が得られる
- ・標準的な硝子体手術 → 局所麻酔 黄斑下手術
- ・患者ごとにサイズを調整可能
- ・生体適合性が高い
- ・フィルム表面の高密度分子 → 高解像度
- ・先行機器アメリカ人工網膜(約1500万円)より低価格

< 6 >

臨床試験 (first-in-human 治験) の概要 OUReP™

プロトコル骨子:

- 1) 背景: 網膜色素変性は遺伝性疾患で、次第に視野が狭くなり、最終的には視力が下がって失明に至る疾患である。現在、失明した患者に対する治療法はない
- 2) 原理 (Rationale): 光を電気信号 (電位差) に変換する人工物で視細胞の機能を代替する
- 3) 試験デザイン: 非盲検・単群・単施設臨床試験
- 4) 対象疾患: 網膜色素変性
- 5) 適格基準: 視力は「光覚なし」の眼 (対眼視力は手動弁以下)
- 6) 主要/副次評価項目 (エンドポイント):
 - 安全性/探索的効果 (矯正視力・ゴールドマン視野)
 - 判定時期は術後7日目と28日目 → 長期安全性確認試験に移行
- 7) 測定する生物学的指標 (バイオマーカー):
 - 光干渉層計 (optical coherence tomography: OCT) による網膜層構造と網膜厚
- 8) 治療計画: 局所麻酔下の硝子体手術 (黄斑下手術) による網膜下植込み
- 9) 観察期間: 2年間
- 10) 目標症例数: 5人

品質管理体制 (生物統計家、DM、モニター、監査):
岡山大学病院・新医療研究開発センター

< 7 >

岡山大学方式人工網膜 (OUReP™) の岡山大インキュベータ クリーンルーム製造施設

アイデアを NEW ビジネスに! 研究成果を NEW ビジネスに!

岡山大学インキュベータは、岡山大学発のベンチャー企業を支援します。

岡山県庁医業安全課
2014年12月 相談
2015年2月20日 面談
構造設備の設計図
2015年2月27日 通知
設計図面はOK
2015年5月29日 面談
製造業登録について
2015年7月 本格稼働
2015年12月
QMS 体制整備完了
2016年1月
製造業登録を交渉中

< 8 >

開発スケジュール (ロードマップ) OUReP™

実施項目	2013	2014	2015	2016	2017	2018
製造工程管理・品質管理 生物学的安全性評価 動物試験 (有効性)						
6か月 埋植試験						
PMDA 対応 (薬事戦略相談)		★対面助言	★対面助言	△AFS 治験前相談	△APS 医師主導治験届	
企業と共同研究契約 岡山大インキュベータ 製造ライン (クリーンルーム)						
製造&QMS 準備						
Feasibility Study 【医師主導治験】						
医療機器等法対応 (岡山県庁)			◎12月 県庁相談			
Pivotal Study 【医師主導治験】						
PMDA 対応 (製造販売承認 申請)						△申請

2016年3月14日PMDA事前面談 → 4月22日対面助言

出口

< 9 >

岡山大学方式人工網膜 (OUReP™) の製造と医師主導治験

厚生労働省
医薬品医療機器総合機構 PMDA
薬事戦略相談 事前面談・対面助言

大手製薬企業
医療機器製造販売承認申請
承認 上市 市販後全例調査 海外展開

岡山県
保健福祉部 医業安全課
岡山県産業振興財団
医療機器製造業 登録 (医療機器製造販売業 許可可申請)

経済産業省
医療機器アイデアボックス
医工連携推進シンポジウム
中国経済産業局
中国の芽ネット

岡山大学
大学院自然科学研究科 准教授・内田哲也
製造方法建立 品質管理確立
共同研究 2014年12月~

文部科学省
推進し研究加速ネットワーク拠点 2014年9月~

日本医療研究開発機構 AMED
治療機器提供

岡山大学病院
新医療研究開発センター
眼科・松尾俊彦
臨床研究の中核病院
臨床研究品質確保体制整備事業 医師主導治験 2013年4月~

岡山大学
大学院医療薬学総合研究科 准教授・松尾俊彦
安全性評価 有効性

ものづくり中小企業 三興工業株式会社
医療機器製造業 2016年 登録予定

産学連携
岡山大学 産学官連携本部
知財戦略
岡山大学 知財産産本部
岡山県 知財戦略
産学官連携本部
知財支援
産学官連携本部
知財戦略
岡山県 知財戦略
産学官連携本部
知財支援

原材料供給 (株)林原
クリーンルーム 製造ライン
中小企業基盤整備機構 岡山大学インキュベータ 2016年1月~

< 10 >

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

佐々木 啓一

東北大学 大学院歯学研究科
口腔システム補綴学分野 教授



東北大学歯学研究科の佐々木です。歯科からの発表になります。私どもが今、行っているこの研究は、ハイドロキシアパタイト、ヒトの硬組織の主成分で、生体で一番硬い歯のエナメル質の主成分を使います。エナメル質では、ハイドロキシアパタイトが97%ぐらいを占めています。本当に硬組織の典型で、それのもとになっているハイドロキシアパタイトの微粒子、3 μ mぐらいの粒子を高速で歯の上に噴射し、歯の上に硬い膜を作っていくというものです。すなわち、人工エナメル質を工学的技法で作るところを狙って、われわれは、これを歯科用パウダージェットデポジションという形で治療機器に応用しようというところにあります。

適用としては、歯の根元がしみるという知覚過敏、象牙質が露出してしまっていて、その部分からいろいろな刺激が歯髄のほうに伝わっていくわけですが、そこに、またエナメル質を作ることによって知覚過敏を止めてしまいます。あるいは、歯がいろいろな原因で変色している場合、特に、内科系の疾患などで、歯の内側から変色したような歯の場合に、その歯の上に同様にハイドロキシアパタイト膜を作って、色を変えます。あるいは、齲蝕治療で削ってしまった象牙質のところにこの膜を作って、人工的なエナメル質を作って強化します。

現在、齲蝕の治療というのは、穴を掘って、削って詰めるという形になっていますが、そこで使われている材料というのは、人工材料で、どうしても劣化が起きてしまいます。あるいは、力に対して非常に弱い。物性が違うものを付着していますので、そこにはメカニカルギャップがあったり、ケミカルギャップがあって、そこから劣化が進み二次齲蝕が生じ、治療のやり直しになっていたり、どんどん虫歯が進んでいくという

状況があるわけですが、そのようなものを抑えようというところに目的を置いています。

歯科のいろいろな技術というものは、なかなか技術革新が進んでおりません。そのようなところに、日本からこのような工学的な先端技術を応用していくところを、われわれは狙っています。現在までの達成事項といたしましては、非臨床POCは、ずっと前に取得しておりまして、平成26年度には探索的治験を終了しています。これは、橋渡し研究のシーズCを獲得し、達成できたものでございます。今後、医師主導型の検証的治験を進めて、薬事承認のためのデータ取得を行っていきたいと思っています。

われわれの研究グループでござりますが、歯学研究科、それに発案者でござります、工学研究科、それに株式会社サンギ、これはハイドロキシアパタイト入りの歯磨きなどを作っている会社で、あまり大きな会社ではありませんが、そこと一緒に行っており、すでにこの臨床実機、見てお分かりのように一般的な歯科治療の器具と同じ形をしているものが、もう出来上がっており、口腔内でのいろいろな操作を行っております。

原理でござりますが、少し大きなセラミックスのパーティクルをガラスとかセラミックス等の脆性材料基板にぶつけると、ここを削ってしまいます。しかし粒子を小さくしていくと、粒子の運動エネルギーが小さくなり、その結果、基板を削るエネルギーには達せず、紛体同士が強固に結合して、基板の上に膜を作っていきます。これは衝突速度とそれぞれの粒径の関係を表したのですが、流速が遅ければ、ただ跳ね返ってくるだけで何も反応が起きませんが、ある程度、小さな粒子を高速でぶつけると付着していきます。

これが作った人工のエナメル質です。こちらが歯です。この界面はギャップレスの構造になって、ハイドロキシアパタイトの構造体が連続しています。これはTEM像で、このようにどこが境界か分からないような形になっています。この付着の原理としては、工学的に、例えばMolecular Dynamics (MD) 法によって、検討をしております。その結果、原子間力によって歯質と粒子、粒子と粒子が結合していくのではないかと今、考えております。

出来上がった膜でございますが、ヒトのエナメル質とわれわれが作った膜とは同等の硬さです。これを非常にシビアなサーマルサイクルにかけてもそれは変わりません。安定しているということになります。あと、接着ですね。歯質にどのくらい付くかということ。これに関しましては、今、歯科用で作られております、いろいろな白い充填物、コンポジットレジンと呼びますが、その接着力と同等の成績が出ています。

こちらは、露出した象牙質の表面になります。象牙質には、このように小さな穴が開いているのです。この穴を通して、例えば、風の刺激、冷たい水の刺激が伝わっていて、歯髄の中の細胞が痛みを感じるわけですが、ここの上に噴射していきますと、このように上に膜を作りまして、これは縦断でございますが、この穴の中も全て埋めてしまいます。これによって知覚過敏の程度、すなわち象牙質の透過性を機械的に調べてみると、非常に低下しています。今、歯に塗って知覚過敏を治す薬品などがいろいろ出ていますが、それよりも格段にいい成績を示しています。

今、いろいろな知覚過敏の治療を受けていらっしゃる方々がいらっしゃると思いますが、あまり効かないです。これと比べますと、非常に効果があり、そして、それが長持ちするところが効果として出てくるのだと思います。

これは、今までの流れになりますが、平成14年度頃から着手いたしまして、24年度には動物実験によって非臨床POCを取りまして、次にそれをもって、25年度に探索的な臨床研究、ファースト・イン・マンになりますが、フィジビリティ研究をPMDAと相談しながら実施しました。その結果、口の中でも膜がきちりどできる、そして、その膜をどのように評価していけばいいかということをごちらの臨床研究で実施させていただきました。その後、膜の色味をどうやって

評価するかなどを実施させていただいて、その結果をもって、探索的臨床試験に入りました。またいろいろ知財を獲得して、ほとんどの知財は今のところ押さえています。

橋渡しのシーズCを獲得したしまして、それから事前面談、治験のプロトコルを作成して、実質的にIRBに通って治験届が提出できたのが10月になりましたが、11月から治験を開始して、3月中には終了して報告書を出すことができました。

結果ですが、齲蝕の覆髄治療、すなわち齲蝕を削った穴の下底を埋める治療、それから、知覚過敏、変色歯の治療を、それぞれに10名ずつ行わせていただき、非常に良い評価が出ました。特にこの知覚過敏においては、知覚過敏が大きく改善し、どの方も知覚過敏がなくなりました。また安全性に関しまして、環境的な要因も調べまして、問題はないだろうということが得られています。これは、臨床研究推進センター等のお力添えがあつて、またPMDAとの連携の下で非常にスムーズに行われたものだと思っております。

今後の予定ですが、検証的治験を行って、薬事承認まで持っていきたいというところになっています。方法といたしましては、特に評価が簡単な知覚過敏に絞りまして、それで30名程度でやっていきたいと思っております。PMDAとの相談が3月10日に控えておりまして、ここで治験のプロトコルを確定して進めていきたいと思っております。しかし、シーズCなどでの予算獲得がなりませんでしたので、予算の算段をまずやらせていただいてからスタートすることとなります。ありがとうございました。



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

東北大学病院臨床研究推進センター シーズC-25

虎ノ門ヒルズ メインホール
2016年3月3日(木)

東北大学大学院歯学研究科
口腔システム補綴学分野
佐々木 啓一

<1>

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

現在までの達成事項

- ・非臨床POC取得 (JST:平成21~25年度 A-STEP 実用化挑戦タイプ)
- ・臨床POC取得 (探索的治験終了:平成26年度(単年度) 検証し研究シーズC)

平成28年度での到達目標

- ・**医師主導型検証的治験**「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」を実施
薬事承認のためのデータ取得

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 (歯学研究科)
分担研究者: 厨川 常元 (工学研究科)
共同研究契約: 株式会社サンギ



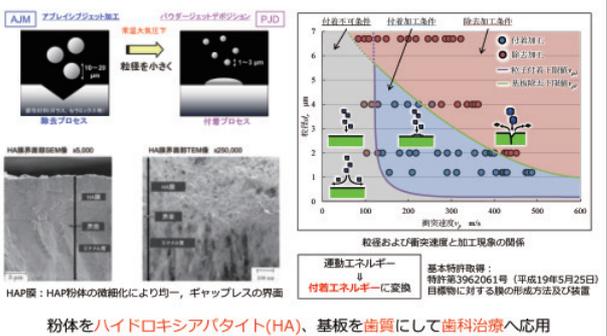
PJD装置ハンドピース部 口腔内へのHAP成膜

<2>

- ◎ PJD法: 基礎研究から臨床研究
- ◎ 平成26年度 探索的治験
- ◎ 平成28年度 検証的治験にむけて

<3>

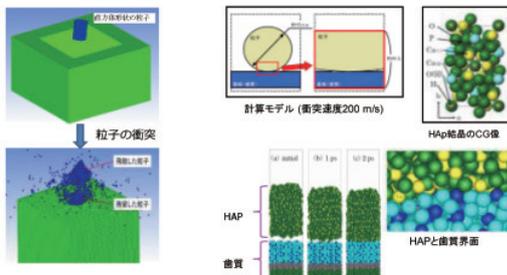
PJD法のHAP成膜原理



<4>

PJD法のHAP成膜原理

Smooth Particle Hydrodynamics (SPH) 法による解析 Molecular dynamics (MD)法による解析

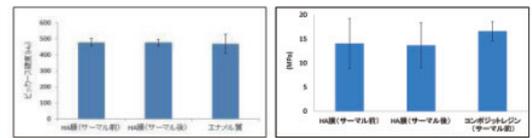


HAP粒子の一部が基板に付着

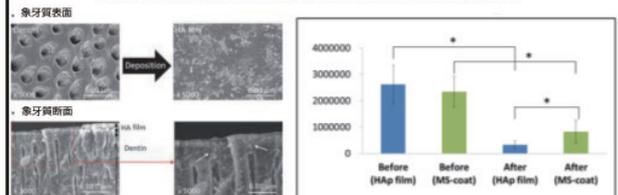
HAP粒子と歯質、HAP粒子同士の原子間力結合

<5>

HAP膜の歯科材料学的評価



HA膜: エナメル質と同等の硬さ、歯質への強固な付着



象牙質細管の封鎖 → 象牙質透過性の減少

<6>

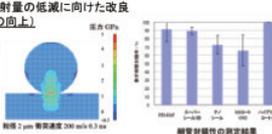
PJD開発から前臨床試験

平成14年度 基礎研究着手
 PJDによるHA成膜技術の開発、HA膜性状の検証

平成21年度 ライセンスアウト
 A-STEP実用化挑戦タイプ中小ベンチャー開発:「ハイドロキシアパタイト膜形成による革新的歯科治療法」受託企業:株式会社サンギ(平成21年12月~26年3月)

装置開発
 ・全空圧型PJD装置の開発
 ・臨床試験に向けたヒューマンフレンドリーハンドピースの作成
 ・粉体噴射量の低減に向けた改良
 ・口腔外バキュームフォードの改良(吸引力の向上)

in vitro試験
 ・HA膜の歯科材料の検証(JIS規格に基づく)
 ・象牙質接着封鎖性の検証(2軸治療)
 ・成膜による色調変化(歯実用治療法)
 付着機構の解明(※PMDA審査事項)
 ・粒子衝突シミュレーション解析



平成24年度 前臨床試験(非臨床POC取得)
 ・ビークル:象牙質/エナメル質への安全性(歯髄刺激性)とHA膜の耐久性を検証
 JIS T 8001:2012「歯科用歯実用機器の生体適合性の評価」歯髄:象牙質使用模擬試験に準拠
 ・PJD用HAの急性吸入毒性試験による安全性の検証
 試験ガイドライン:OECD403(GMP準拠)
 限度試験:暴露濃度5mg/L、経腸SDラット

< 7 >

探索的臨床研究(フィージビリティ試験)

平成25年度 探索的臨床研究(フィージビリティ試験)実施
 前臨床試験によるPJD法の安全性を確認後
 ・東北大学病院臨床研究推進センター 審査申請に関する打ち合わせ
 探索的臨床研究にまつためのプロセス、プロトコルに関する相談
 ・PMDA 医療機器 事前面談
 探索的臨床研究プロトコルに問題ないことを確認
 ・「パウダージェットデポジション法を用いたハイドロキシアパタイト成膜による変色歯の色調改善に関する探索的臨床研究」承認
 東北大学大学院歯学研究科倫理委員会承認番号25-10

目的:安全性の確認、HA膜の形態的・機能的評価法の確立
 対象:インフォームドコンセントを得られた10名の成人男性ボランティア
 健全歯:4歯/人 エナメル質上にHA成膜

試験期間:平成25.12月~26.2月
 評価項目:
 (1)安全性に関する評価
 ・口腔粘膜:粘着損傷の有無、疼痛の有無-Verbal Rating Scale (VRS)
 ・対象歯:疼痛の有無、電氣的歯髄診(パルプテスター、ヨシダ)
 ・周囲環境:パルプテイルカウンタにて作業環境を測定
 (2)HA膜の形態的評価
 ・視診(デジタルカメラにて記録、画像補正用カラーチャートCASMATCH)
 ・レプリカ法:印象上にて表面粗さ、膜厚の計測
 (3)HA膜の機能的評価
 ・シェード変化(VITA classical shade guide、VITA)
 ・測色計(CMS-35FS、村上色彩)によるCIE Lab計測

観察時期:知重後、1、4、10週後 →ヒトへの安全性、成膜性を検証



< 8 >

知財の状況ならびに競合品/技術に対する優位性

知財の状況
 権利成立済

- 発明の名称:目標物に対する膜の形成方法及び装置
 出願人:特許種者: 野川常元、東北大学 発明者: 野川常元 出願日:2005年1月24日
 特許番号:特許第3962061号 登録日:2007年5月29日 登録国:日本
- 発明の名称:粉体分散装置、微粉体生成方法
 出願人:株式会社サンギ 出願日:2012年1月24日
 出願番号:特願2012-12190 出願国:日本 発明者:野川常元(東北大学)等
- 発明の名称:粉体噴射用ハンドピース
 出願人:国立大学法人東北大学 出願日:2013年6月5日
 出願番号:特願2013-13095 出願国:日本 発明者:野川常元(東北大学)等

出願中
 2. 発明の名称:吸気装置
 出願人:株式会社サンギ 出願日:2013年4月18日
 出願番号:特願 2013-087134 出願国:日本 発明者:野川常元(東北大学)等

競合品/技術に対する優位性
 本技術は、現在までの歯学界、さらには国内外においても全く新しいオンリーワンの技術
 新たな歯科治療法、新たな市場を創出する画期的な技術

PJDによるHA膜:オンリーワンの技術で歯科治療のイノベーション



< 9 >

◎ PJD法:基礎研究から臨床研究
 ◎ 平成26年度 探索的治験
 ◎ 平成28年度 検証的治験にむけて

< 10 >

平成26年度 探索的治験の遂行

4月 構成員研究シーズC(単年度)獲得
 5月 PMDA事前面談
 6月 治験プロトコル作成
 7月 PMDA治験相談
 8月 東北大学病院IRBピアレビュー
 9月 東北大学病院IRB
 10月 治験届提出、CRO契約
 11月 治験機器導入、治験開始
 12月
 1月 治験実施 :30症例
 2月
 3月 治験終了届提出、総括報告書提出

< 11 >

探索的治験 実施計画書要約

対象・症例数 1. う蝕、2. 知覚過敏、3. 変色歯 それぞれ10人

選択基準 1. 同意取得時に20才以上の男女
 2. 文書で本人より治験参加の同意が得られている患者
 3. 治験期間中、通院が可能である患者
 4. 治療対象が複数歯に渡る場合に、治療治療を行う部位と既存治療を行う部位が混在する可能性があることに同意が得られる患者
 5. 治療治療を行う歯は下記の選択基準6で定めた基準で選択し、1疾患あたり1歯とすることに同意が得られる患者
 6. 上記に加え、各疾患および対象歯の選択基準を下記に定める
 【う蝕】視診、レントゲン検査から象牙質内う蝕と診断でき、レジン充填が可能なおこと
 【知覚過敏】知覚過敏による日常生活時の誘発痛があり、特にユニット用シリンジによるエアージェットによる痛を有すること
 【変色歯】白色化を希望する変色歯があり、治療後の色調がサンプルの色調で同意が得られること

< 12 >



- 有効性評価項目**
- う蝕**
 - 歯齦症状
 - エアーク、冷水痛、温水痛、垂直打診痛、水平打診痛、自発痛のNRSによる評価
 - 修復物
 - 適合状態、破折状態、脱落状態の評価
 - 二次う蝕の有無
 - 形態評価
 - 視診(デジタルカメラ記録)による評価
 - 知覚過敏**
 - 歯齦症状
 - エアーク、冷水痛、温水痛、擦過痛、自発痛のNRSによる評価
 - 形態評価
 - 視診(デジタルカメラ記録)による評価
 - 歯肉炎の評価(G.I)
 - 変色歯**
 - シェード変化
 - 測色計(CIE Lab計測)による評価形態評価
 - 目視による色調の評価(VITA classical shade guide)
 - 形態評価
 - 視診(デジタルカメラ記録)による評価
 - 患者満足度
 - 歯肉炎の評価(G.I)

< 13 >

平成26年度 探索的治験 (医師主導治験)

概要

対象疾患：う蝕、知覚過敏、変色歯
 症例人数：各10名
 評価期間：治療前、直後、1週、4週

NRS評価：痛みの主観的評価
 0-10の11段階
 0は痛みなし、10は最大の痛み

有効性の結果

<う蝕>

歯齦症状：自発痛は全期間でスコア0、冷水痛、エアークは改善 (NRS評価)

	開始前	治療後	1週	4週
冷水痛	0.2	0.0	0.0	0.0
温水痛	0.1	0.0	0.0	0.0
エアーク	0.0	0.0	0.1	0.0
垂直打診	0.1	0.0	0.0	0.0
水平打診	0.0	0.0	0.0	0.1
自発痛	-	0.0	0.0	0.0

形態評価：全症例でレジン充填の不適合、破折、脱落はなし
 二次う蝕：全症例で発生せず

<知覚過敏>

歯齦症状：エアーク3.3-1.0、冷水痛2.7-0.9 (開始前-4週後) と大きく改善 (NRS評価)

	開始前	治療後	1週	4週
冷水痛	1.4	1.1	0.9	0.9
温水痛	1.7	0.8	1.0	1.4
エアーク	3.3	1.0	0.8	1.0
擦過痛	1.1	0.4	0.6	0.2
自発痛	-	0.2	0.0	0.0

歯肉炎歯数 (G.I)：周囲歯肉の炎症は発生せず

< 14 >

有効性の結果

<変色歯>

シェード変化：治療直後に**明度が大きく上昇**し、4週後まで大きく変化せず
 歯肉炎歯数 (G.I)：周囲歯肉の炎症は発生せず
 形態評価：6症例が4週後まで剥離なし

スコア	治療後	1週	4週 (前)	スコア	状態
0	9	5	0	0	材料に全く歯垢が蓄積していない
1	1	5	4	1	材料の約1/2未満の歯垢に剥離あり
2	0	0	0	2	材料の約1/2以上の歯垢に剥離あり
3	0	0	0	3	材料のすべての歯垢に剥離あり

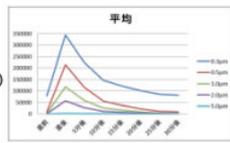
被験者満足 (4週後評価)

歯の白さ：6症例がちょうど良い、4症例が思ったより白い
 他の歯との調和：8症例が周囲の歯と調和する、2症例が白すぎて調和しない
 コーティングの均一さ：5症例が全体的に均一、4症例が概ね均一
 粘膜のひっかかり：7症例がひっかかりがない、2症例であまりひっかかりがない
 総合評価：1.1-2.3 (開始前-4週後) と満足度が上昇

スコア	状態
0	全く不満足
1	やや不満足
2	やや満足
3	全く満足

安全性のまとめ

- 重篤な有害事象や不具合は発生しなかった。
- 医療機器の不具合の発現はなかった。
- 空気汚染度は治療直後に最大になり、約15分程度で開始前の状態に戻った。(右グラフ)



< 15 >

平成26年度 探索的治験の遂行

4月 橋渡し研究シーズ0(単年度)獲得

5月 PMDA事前面談

6月 PMDA治験相談

7月 東北大学病院IRBピアレビュー

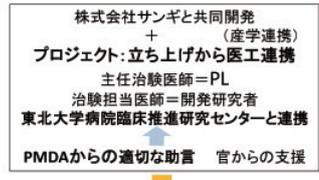
8月 東北大学病院IRB

9月 治験届提出、CRO契約

10月 治験機器導入、治験開始

11月 治験実施 : 30症例

12月 治験終了届提出、総括報告書提出



単年での探索的治験のスムーズな遂行

< 16 >



- ◎ PJD法：基礎研究から臨床研究
- ◎ 平成26年度 探索的治験
- ◎ 平成28年度 検証的治験にむけて

< 17 >

平成28年度 今後の展開

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
- ・被験者数：知覚過敏 30名
- ・コントロール群：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：エアーク
- ・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

< 18 >

現在の準備状況

平成27年7月

PMDA治験前相談

対象疾患（知覚過敏）の設定、治験実施計画書、機器概要書の作成開始

平成28年1月

医療機器開発推進研究事業（医療機器の実用化を目指す医師主導治験）の申請
機渡し研究シースC（単年）の申請

平成28年3月10日

PMDA治験相談 申し込み済

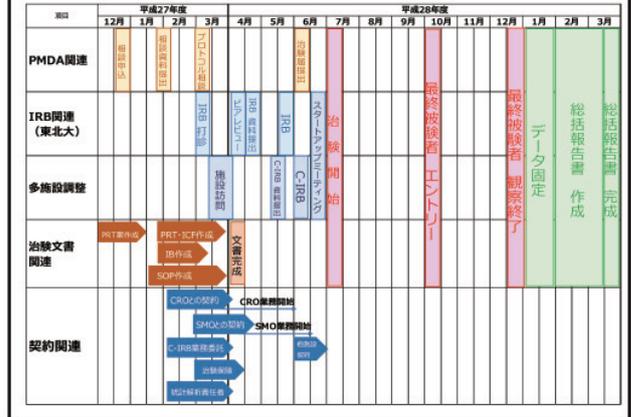
PMDA相談事項

- ・症例数、歯数
既存治療と比較し非劣性を示すために必要な症例数
- ・評価期間
コントロール群との比較、評価時期による比較を考慮した評価期間

既存治療や本法の探索的治験のデータを元に、統計専門家と検討中

< 19 >

検証的治験 タイムスケジュール



< 20 >

脳動脈瘤塞栓治療用の 新規多孔化薄膜カバードステント開発

中山 泰秀

国立循環器病研究センター 研究所医工学材料研究室 室長



循環器病センターの中山です。われわれは、脳の動脈瘤を塞栓する新治療機器として、カバードステントを開発しています。ステントは、皆さんご存じの様に、通常狭くなった血管を内側から拡げるといふ、主に金属でできた網状の筒です。

狭心症の治療で多く使われており、年間10万人程度が冠動脈に留置されています。永久に体の中に入れるものなので、人工心臓弁やペースメーカーなどと同等で、最も高いクラスIVに分類される医療機器です。われわれのカバードステントの特徴は、金属に薄い膜が付いています。薄さが0.02ミリのすごく薄いものです。

治療対象としているのは、脳の動脈瘤です。頭の中にこういう大きな動脈瘤ができたときに、どのように治療するかが問題になります。動脈瘤が大きくなればなるほど、破裂するリスクが高くなります。25ミリ以上でしたら、年10%の高率で破裂が起こります。

現行の治療において、小さければ、頭の動脈瘤を露出して外科的にクリップで留めるということが一般的にされます。しかし、こういう大きな動脈瘤になると、大きいクリップはなく使うことはできません。

一方、血管内治療という、頭の中にカテーテルを誘導して、動脈瘤をコイルで詰める方法もあります。しかし、こういうネックが広いところに、コイルをおくと、血管に落ちて脳梗塞を起こしてしまうこともあり危険です。動脈瘤が大きくても、首が狭ければコイルを詰めて治療することもできるのですが、その成績は悪く、5年ぐらいすると、また再開通してしまうということがあります。従って、このような大きな動脈瘤を安全に治療する方法が今はありません。

そこで、われわれはステントに、薄いフィルムを付けて動脈瘤の口に、ふたをするという発想で研究を始め

ました。ふたをすることによって動脈瘤の中に入る血液が遮断されて、器質化が起こります。しかし、問題はそう簡単ではありません。動脈瘤の近くに分枝血管があると、その血流を止めてしまうことになります。そのため、単なるフィルムでは駄目で、そのフィルムに何らかの工夫が必要になってきます。

カバーに穴を開けることを行っていますが、動脈瘤への血流を止めるためには、穴が少なければよい。極端に言えば、なければ一番止まりやすいのですが、そうしてしまうと分枝血管を確実に止めてしまいます。動脈瘤への血流を止めることと、分枝の血流を保つという相反すること要求項目を両立させることが必要になります。

これは流れの可視化の実験の一例です。動脈瘤モデルを作り、その中の血液の流れを観察します。動脈瘤の口を広くしたり、あるいは血管の形状を曲げたりして、どのように孔を開けた時に動脈瘤の中の血流が止まりやすいのかということ調べました。分かったことは、孔が小さければ開口率が高くても動脈瘤内の血流を大きく低下させることができるということです。

そこでカバーフィルムに、小さい穴をたくさんあけるにはどうしたら良いかということを考えて、たどり着いたのが、このスリット孔を開けるという方法です。膜に刻みをたくさん入れておき、これを拡張していくと、きれいな小さな六角形に均一に広がりました。実際に作製したカバードステントは、バルーン拡張型で、縮めた状態では1ミリ程度の太さです。これを拡張させますと、薄さが0.02ミリのとても薄い膜に、0.1ミリの六角形がびっしりと開いています。

動脈瘤の大きさや血管の径に違いがありますので、いろいろなサイズのカバードステントをそろえました。

長さは、16 ミリ、22 ミリ、28 ミリの3種類、口径は、3.5 ミリ、4ミリ、4.5 ミリ、5ミリの4種類、全部で12種類をそろえました。ここで難しかったのが口径を変えても孔の大きさを変えないことでした。このカバーフィルムは、ステント金属をサンドイッチしています。金属はまったく表面に露出しておらず、ポリウレタンで内腔面が平滑になるように覆われています。

これで開発を終えて、医師主導治験まで持つていくために、まず必要になってくることが生物学的な安全性試験です。これは専門のGLPの試験施設に依頼しました。クラスIVの医療機器ですので、細胞毒性試験から、埋植試験まで最大限の項目を調べる必要がありました。カバーフィルムとバルーンカテーテルの両方に関して安全性を確認しました。

次に、医療機器製造会社に依頼して製造設備を整えて、試作を作製いただき、非臨床試験を始めました。会社側で物理学化学的試験を行っていただきました。これもクラスIVということで、一通り全ての試験項目について合格する必要がありました。

問題はこの性能試験です。動脈瘤を塞栓するという性能をいかに非臨床で調べるかというのが難しく、既存の試験施設がありませんでした。そこで、動物実験のモデルをPMDAと相談しながら確定させ、国循内に構築した信頼性保証の体制下で試験を進めました。性能試験で要求されることは3つあります。一つ目は、スムーズに頭に誘導できるということです。治療対象部位として、頸動脈と椎骨の脳底動脈を考えていますが、頭の血管は大きく蛇行しています。そこをスムーズに誘導させる必要があります。二つ目は、動脈瘤ができやすい外弯側でも確実に塞栓できること。三つ目は、分枝血管が開存できるということです。

誘導性試験に関しては、イヌの頸動脈に人の頸動脈の形状と同じになるように型をはめてモデルを作りました。脳血管内治療の専門医に試験いただき、スムーズに誘導ができるということを確認しました。

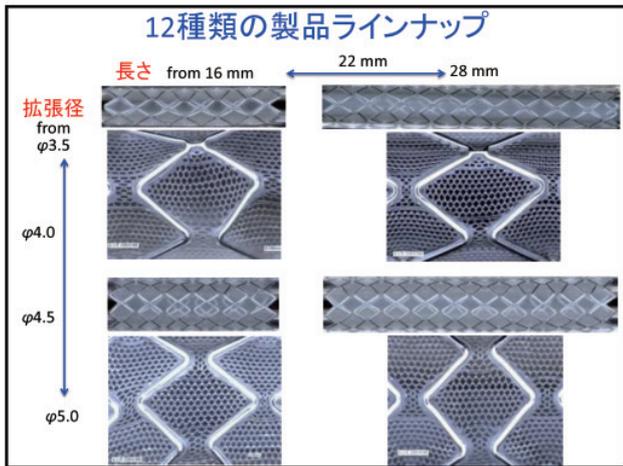
動脈瘤の塞栓試験に関しては、実験的に大きな動脈瘤を作製したイヌの頸動脈をモデルとして用いて試験を行いました。カバードステントを留置すると、1カ月で、ほぼ動脈瘤は消失しました。数カ月後には動脈瘤の中は器質化するという事も確認しています。

最後に分枝血管の開存性試験ですが、これはウサギのおなかの血管をモデルとして行いました。おなか

の血管には、腰に行く細い血管がたくさん分枝しています。ステントを留置しても、1年後も分枝血管の血流は維持できました。2個のカバードステントを重ねて留置しても、分枝血管の血流には全く変化ありませんでした。1年後には留置したカバードステントの内腔面はきれいな内膜が形成されていました。開発したカバーステントは、蛇行した血管内をスムーズに誘導でき、動脈瘤は塞栓するけれど、分枝血管の血流は維持することが可能になったわけです。

非臨床の試験を全て終えて、医療機器の概要書を仕上げ、医師主導治験に向けてプロトコルを作成して、現在、倫理委員会に申請中で、年度明けに医師主導治験を開始する予定で準備を進めています。

医師主導治験はファースト・イン・ヒューマンで、対象は未破裂の動脈瘤で、大きさは7ミリ以上、形状はワイドネックあるいは紡錘型です。主要な評価項目は、安全性試験と有効性試験です。2年間で12例、観察期間は180日間です。4施設で実施する予定です。本事業は終了しますので、医師会からの支援を受ける予定です。医師主導治験終了後には、企業治験を経て薬事承認を目指しています。アカデミアならではの細部にまでこだわった完璧な物づくりを行い、国循発として世界に向けてしっかり発信していきたいと考えています。以上です。ありがとうございました。



< 7 >

開発から医師主導治験までに必要なこと

カバードステントについて

- ステント展開均一性
- ステント長さ変化率
- ステントコイル
- 最大拡張による亀裂検査
- ラディアルフォース
- 有限要素解析FEA
- 金属部分の溶出物
- ステント耐食性
- MRI安全性
- 拍動加速カバードステント疲労耐久性
- カバフィルムの変形耐久性
- 拡張後のフリーエリア
- フィルムの接着強度

カバードステントとデリバリーシステムについて

- 親水性コーティングの潤滑性試験
- カテーテルシャフト接合部強度
- カテーテルの準備
- ステントコンプライアンス
- 定格破綻圧
- ガイドワイヤールーメン圧力信頼性
- カテーテルシャフト耐圧性
- ステント移動確認試験
- ステント保持力
- バルーン有効長
- バルーンマーカ位置
- バルーン拡張・収縮時間
- カバードステント拡張状態検査
- バルーン疲労
- デリバリーシステムの先端の引っ張り強度
- キンク試験
- X線不透透性
- コーティング剤の剥がれ
- 微粒子生成
- 併用機器との適合性
- 生物学的な互換性試験

製品全体について

- 外観寸法
- 無菌性保証
- 残留エチレンオキシドガス濃度
- エンドキシン

製品名	カバードステント (カバードステント)	カバードステント (カバードステント)	カバードステント (カバードステント)
承認状況	承認済	承認済	承認済
承認年月	2015年	2015年	2015年
承認機関	厚生労働省	厚生労働省	厚生労働省

企業 (株)グッドマン

製造

開発 特許

専門GLP試験施設

< 8 >

性能試験

Cavernous Sinus Region of Internal Carotid Artery
Vertebrobasilar Artery

【要求項目】

- 1) スムーズな誘導性
- 2) 動脈瘤の塞栓性 (外弯動脈瘤)
- 3) 分枝血管の開存性

< 9 >

1) 誘導性試験

3名の脳血管内専門医が1往復3回、3往復6回の誘導性を評価

< 10 >

2) 動脈瘤塞栓試験

ステント留置前

ステント留置直後

留置1か月後

動脈瘤内の血流はカバードステント留置直後に、大幅に抑制され、数ヶ月後には動脈瘤が塞栓、器質化することを確認

< 11 >

3) 分枝血管開存性試験

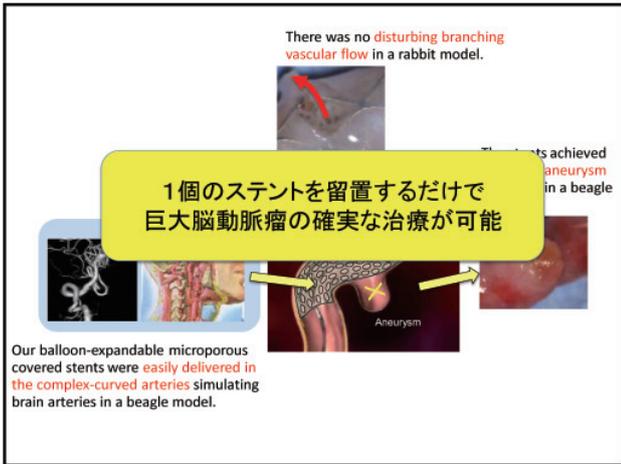
ステント留置前

ステント留置直後

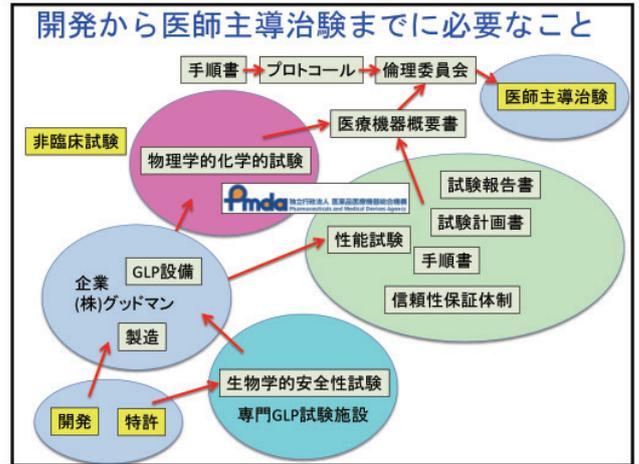
留置12か月後

カバードステントを2個重ねて、1年間長期留置しても、全例において、分枝血管の完全な開存を確認

< 12 >



< 13 >



< 14 >

治験計画: 対象患者

従来の治療では困難な脳動脈瘤の患者

- ① 未破裂脳動脈瘤
- ② 瘤の最大径が7 mm 以上
- ③ ワイドネック型または紡錘状
- ④ 以下いずれかの部位に発症
 - ・内頸動脈錐体部から海綿静脈洞部
 - ・合流部を除く頭蓋内椎骨動脈
 - ・脳底動脈の上小脳動脈分岐部より近位

< 15 >

治験計画: 主要評価項目

安全性評価:
治験機器との関連を否定できない、死亡及び脳卒中の発生

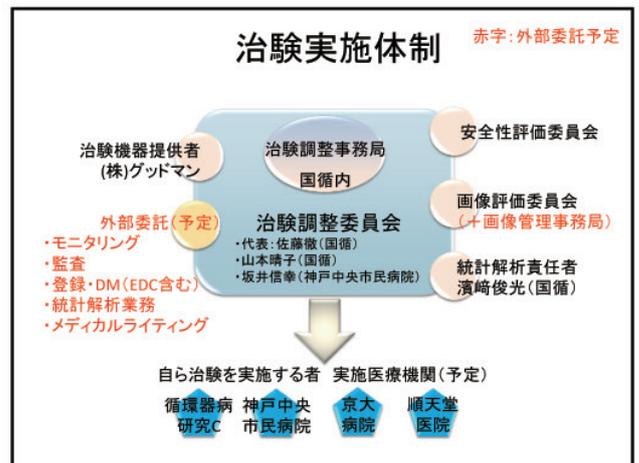
有効性評価:
標的脳動脈瘤の完全閉塞かつ母血管の50%以上の開存

< 16 >

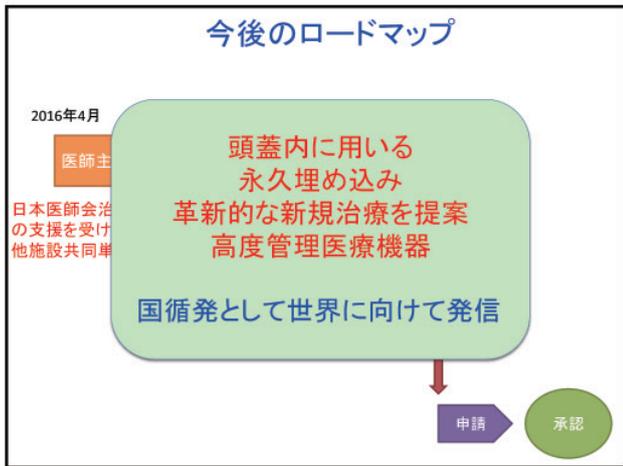
治験計画: 症例数・治験期間

- ・ 目標症例数
12 例 (評価対象として10 例)
- ・ 治験期間
症例登録期間: 2年
追跡期間: 180日

< 17 >



< 18 >



< 19 >

重症心不全患者に対する テイラーメイド方式心臓サポートネット開発

秋田 利明

金沢医科大学 医学部 心臓血管外科学 教授



本研究は、平成 23 年度から経済産業省の課題解決型のご支援をいただきまして、平成 26 年度より、橋渡し研究の支援をいただいております。

研究の背景ですが、対象疾患は重症心不全です。先進国では、重症心不全患者さんが急増し、米国では、心不全の治療に約 3 兆円という費用が掛かっております。NYHA-III 度以上で安価で広く適用できる治療法がないという Unmet clinical needs があります。

心不全というのは、進行性の心拡大、すなわち心臓リモデリングが疾患を問わず増悪の最大の要因となっており、この心臓リモデリングが治療のターゲット、あるいは治療効果の判定となっています。

水泳帽のようなメッシュの布で心臓をくるみ、心臓リモデリングを防止するという治療デバイス Acorn CorCap が米国で考案され、欧米で実際に使われ、米国でも治験が行われました。リモデリング防止効果がありましたが、生存率の改善がなく、問題点として、外科医が術中に大きさを調整しなければならない、さらに、左室に十分な着圧をかけると右室の拡張障害が出るというような点がありました。

本研究機器、試験機器の技術の概要ですが、左上のように患者さまの心臓画像から 3 次元心臓モデルを作成します。その 3 次元心臓画像に圧データを組み込むことによって、患者さんの圧容積関係を算出し、必要なネットの着圧範囲と物性を調整します。そのデータを基にコンピューター編み機用型紙を作り、ネットを作成するわけです。従来品に対する優位性として、術中の調整が不要で、さらに右室の部分を穴あき構造にすることで、心臓の表面の着圧を左室に限定することで、右室の拡張を維持し、確実な左室リモデリング防止効果が得られます。さらに物性を正確に合わせ

ることによって心拍出量を維持し、9 割の改善が期待できます。

犬の高頻度刺激心不全モデルでの有用性、安全性評価を行いました。右室、左室とも対照群に対して通常のネット、右室の部分の穴あきネットというように心機能が改善してきています。

PMDA からは心臓サポートネットの圧迫による冠動脈の血流予備能が低下するのではないかとのご指摘を受けましたので、慢性心不全モデルを用いたアデノシン負荷テストを行い、冠動脈予備能は 4 倍以上と問題ないことが示されています。さらにブタの心不全モデルで IVUS により冠動脈の内腔を確認していますが圧迫はありませんでした。

さらに長期耐久性試験、長期埋植試験を行っております。3 年分、1 億回の長期加速試験で、このように耐久性試験前後のネットの形状にも問題がありません。物性にも変化がありませんでした。

さらに、これは異物ですので、当然、植えた直後には細胞浸潤、炎症反応が起きますが、9 カ月、12 カ月と観察しますと、炎症細胞浸潤はほとんど消失し、繊維は被包化され、異物反応としては極めて軽微であることが示されました。

これは共同研究をしている UT-Heart のシミュレーションなのですが、正常心ではこのように内外マイナス 60 度とプラス 60 度の心筋配向をします。動画で示しますと、心不全モデルでは、この心筋配向が乱れるのですが、それにネットをかぶせると、この心筋配向の乱れが是正されることが示されました。

その結果として、これは Frank-Sterling という有名な曲線ですが、心臓の前負荷に対して 1 回拍出量がどのように増えるかということで、これは心不全モデ

ルにおいて心拍出量が増える、これは、コントロールですね。それにネットをかぶせるとより小さな容積で心拍出量が増えることが示されました。これは心機能の改善という結果になります。

臨床試験、臨床対応と進捗状況ですが、昨年、臨床試験、治験のための必要書類をそろえました。これは臨床試験だけではなく、治験レベルのモニタリング手順書、監査手順書等もそろえております。金沢医科大学の倫理委員会を3回行いまして、3回目でも承認を得ました。この間には、拠点である名古屋大学の共同倫理委員会を活用させていただいています。

現在、金沢医科大学でのファースト・イン・ヒューマン試験を準備中で、大阪大学、東北大学においては倫理委員会の申請が済んでおります。臨床試験のうちに、医師主導治験に名古屋大学、東京大学、慈恵医科大学に加わっていただき、12例の治験を行う予定にしています。

薬事対応出口戦略ですが一昨年に、PMDAの安全性戦略相談を行いまして、そこでの指摘事項に1年半かけて対応しまして、今年の2月9日に、再度、安全性戦略相談対面助言を行いました。そこでおおむね、非臨床試験の充足度を認めていただきまして、プロトコルに関しましても相談させていただき修正を行っています。

今後の対応としましては、臨床試験後に希少疾患の申請を厚労省に行う予定にしています。医師主導治験の後に企業治験を東海メディカプロダクツが行う予定にしています。海外展開では、外資メーカーと、今、協議中であります。

競合品ですが、これはAcornの事業を継承したMardilという会社がありますが、それはネットの後方に薄いバルーンをはめて虚血性の僧帽弁閉鎖不全を治療するというものなのですが、これはあまり進んでいないようです。特許に関しては基本特許を獲得していきまして、右室軽減ネット、それから型紙作成方法に関してはPCT出願から各国移行が進んでおります。

特許侵害調査に関しても、重点シーズに認めていただきまして、トムソン・ロイターで調べていただきましたが特に問題がないという結果をいただいています。

C-14:平成27年度橋渡し研究加速ネットワークプログラム・シーズC

重症心不全患者に対するテイラーメイド方式心臓サポートネット開発

研究代表者: 金沢医科大学医学部心臓血管外科 秋田利明
 研究拠点: 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
 加藤勝義 (プロジェクト・マネジャー)、水野正明

名古屋大学大学院医学系研究科 心臓外科学 碓氷章彦
 大阪大学大学院医学部附属病院 心臓血管外科 澤芳樹・宮川繁
 東京大学大学院医学部附属病院 心臓外科 小野 稔
 東北大学大学院医学部附属病院 心臓血管外科 齋木佳克
 東京慈恵会医科大学 心臓外科 橋本和弘・坂東興
 金沢工業大学工学部 機械工学科 山部昌・瀬戸雅宏・鈴木亨・田中宏明
 株式会社東海メディカルプロダクツ 荒井崇・筒井康弘
 株式会社UT-Heart研究所 久田俊明・杉浦清了・鷲尾巧・岡田純一

平成 28 年 3 月 3 日

< 1 >

研究の背景:対象疾患(重症心不全)

Unmet clinical needs:

- 先進国: 心不全患者が急増
- NYHA-III以上では安価で広く適応できる治療法がない
- 進行性の心拡大(=心臓リモデリング)が疾患を問わず心不全増悪の最大の要因
- 心臓リモデリングが治療のターゲット

心臓サポート型治療 (Acorn CorCap)
 メッシュ状の袋で心臓を覆い、心臓リモデリングを防止、CE-Mark取得、FDA承認可
 治療結果: リモデリング防止効果(+), 生存率改善(-)
 問題点: 外科医が大きさを調整⇒効果がばらついた
 左室に十分な着圧設定⇒右室拡張障害

心不全ステージ(ANA/ACC)分類と治療法、米国での患者数
 (Mann: Heart Failure 2nd ed.)

< 2 >

試験物・開発技術の概要

2次的心臓モデル作成
 心臓形状データと圧データの融合
 心臓カテーテル検査 (RV&LV)
 心臓形状データの解析
 心臓シミュレーション (LFEPI)
 心臓サポートネットの設計
 心臓サポートネットの製造
 心臓サポートネットの検証
 心臓サポートネットの改良
 心臓サポートネットの最終製品

従来品に対する優位性
 1. 着圧調整が不要
 ⇒短時間 (手術時間短縮)
 2. 心臓拡張着圧 (右室<左室)
 ⇒右室拡張能を維持
 ⇒種々な左室リモデリング防止
 3. 循環血流量の目的変動に対応
 ⇒QOL改善 (運動能改善)

従来品 (Acorn CorCap)

< 3 >

心不全モデルでの有用性・安全性評価

右室・左室収縮能 (Emax) の比較

冠動脈血流予備能低下リスク(-)
 CFR by adenosine 120 µg/kg/min
 Baseline Volume loaded
 Normal value in CHF dog

冠動脈圧迫リスク(-): IVUS

RCA 5mmHg着圧 LAD 5mmHg着圧

高頻度刺激による慢性心不全犬モデル:
 右室拘束軽減型ネットで両心室収縮能 (Emax) が最も改善される。

< 4 >

長期耐久性試験・長期埋植試験

加速試験 (3Hz) 1億回・ENDOLAB社 (独)

ASTM F2427 血管用ステンレス鋼の長期耐久性試験法 J19025539-1
 「心臓血管内デバイス-血管用ステンレス鋼」を参考

長期埋植試験

9ヶ月
 12ヶ月

耐久試験前
 耐久試験後

1. 異物反応は軽微、細胞浸潤は時間経過とともに消退
 2. ネット繊維は被包化
 3. ネット間は心膜・心外膜と一体化 (約1mm)

< 5 >

UT-Heartシミュレーション

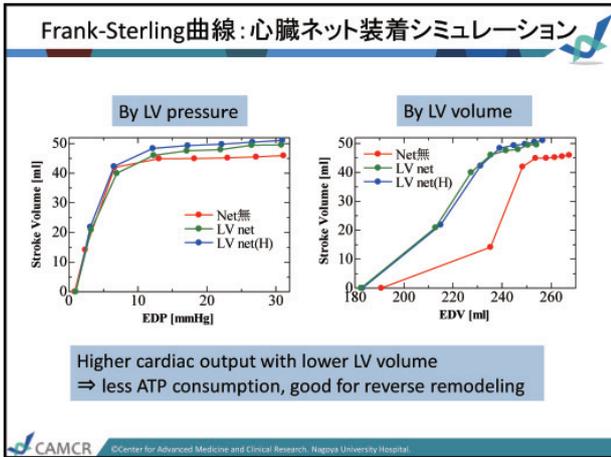
DCMモデル: 左室筋繊維量を50%以下

線維角の変化 Z-f-1 f: 縦維方向 l: 長軸方向

右室拘束軽減型ネット
 LVnet(H)

ネット無 正常心臓

< 6 >



< 7 >

臨床試験・治験対応と進捗状況

臨床試験対応 (GCP基準)

- 臨床試験必要書類作成
 - 臨床試験実施計画書、説明同意文書、症例登録手順書
 - モニタリング手順書、監査手順書
 - 安全性情報取り扱い手順書、効果安全性評価委員会手順書、試験調整医師および調整事務局業務手順書
- 金沢医科大学倫理委員会
 - 申請 (2015年 1月、3月、6月)
 - 承認 (2015年 6月)
- CAMCR 共同倫理審査委員会活用 (2015年 3月)

臨床試験・医師主導治験

- 臨床試験実施施設
 - 金沢医大 (倫理委員会承認)
 - 3月FIH予定
 - 大阪大学 (倫理委員会申請)
 - 東北大学 (倫理委員会申請)
 - 慈恵医科大学 (倫理委員会準備中)
- 医師主導治験実施施設 (上記の臨床試験実施施設に以下の施設を加えて実施する。)
 - 名古屋大学
 - 東京大学

CAMCR Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital

< 8 >

薬事対応、出口戦略、競合品、知財関連

H24年1月 安全性戦略相談・対面助言
H25年3月 事前相談
H27年2月 医療機器戦略相談・対面助言

- 設計理論の妥当性
- 非臨床試験の充足度
 - 大型動物での有効性・安全性評価
 - 長期埋込試験
 - 冠動脈圧追跡リスク
 - 冠動脈予備能・閉塞
 - 耐久性試験
- 医師主導治験プロトコール
 - 機器概要書
 - 治験プロトコール・説明同意書

出口戦略

- 希少疾患申請予定
 - 厚労省相談 (FIH後再相談)
- 医師主導治験
 - 企業治験 (TMP)
- 海外展開 (外資医療機器メーカーと共同研究協議中)

競合品: Ventouch

- ✓ Acorn CorCap™ 特許を継承
- ✓ 左室後壁バルーンを追加
- ✓ 機能的僧房弁閉鎖不全をターゲットに治験開始

【問題点】

- ✓ 右室拘束軽減機構なし
- ✓ テイラーメイド機構無し
- ✓ バルーンの耐久性?

優害特許調査 (Thomson-Reuters)
⇒ ランクB 9件のみ

知財権の確保状況	H26	H27	H28	H29	H30
基本特許 (JP登録)	権利期間 (~2026)				
右室拘束軽減ネット (JP, US, EP, CN移行)	PCT	各国移行 (JP, US, EP, CN)			
型紙作成方法 (JP, US, EP, CN移行)	PCT	各国移行 (JP, US, EP, CN)			
装置 (JP, US, EP, CN登録)	権利期間 (~2034(JP), ~2029(US), ~2038(EP), ~2023(CN))				

CAMCR Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital

< 9 >

高い耐久性と抗血栓性を併せ持つ体外式動圧浮上型連続流補助人工心臓 (VAD) システムの開発

武輪 能明

国立循環器病研究センター
研究所人工臓器部先端治療機器研究室 室長



よろしくお願ひします。われわれのプロジェクトは、責任者、巽英介のもとに人工臓器部のほうで、開発を進めております。重症心不全に対する機械的補助循環の治療は、ここ数年で非常に治療成績が向上しました。数年前から、ここに示している4つの植え込み型補助人工心臓です。国産が2つあるのですが、それが認可されて、患者さんに使われるようになって非常に成績が向上したということで、この補助人工心臓の治療が認知されたのですが、それで問題が解決したかといひますと、まだ問題が残っています。

1つは、これらの植え込み型補助人工心臓は非常に高額で、1つが1,800万ぐらいかかるということで、多くの患者さんに使えるわけではありません。特に重症の心不全の患者ですと、脳神経学的な評価がされていない患者さん、または、全身の臓器の状態が不可逆になっているような患者さんがありまして、そういう患者さんにはなかなか使うことができないため、この植え込み型補助人工心臓を使えるのかどうかというのを評価するための Bridge to decision に使用するための補助人工心臓が必要になってきます。こういうのは、数日から1カ月程度、補助することによって、そういうような評価を行って、植え込み型補助人工心臓や、心臓移植、また回復などにつなげるのを判定するためのデバイスであります。

そのためのデバイスとして、これまでも開心術の数時間のための人工心肺や、それから PCPS、ECMO といった呼吸循環補助で数日使われるようなもので、こういう遠心ポンプという血液ポンプが使われてきたのですが、これは24時間の使用を認可されたものであり、そういうものを数日から1カ月、使用するということは、医師の判断の下にオフラベルユースとして使っ

ているという問題が生じています。そういうことで、1カ月程度、安定して補助できるような補助人工心臓を開発することが、この重症心不全治療における機械的補助循環での Unmet needs となっています。ということで、われわれは、この1カ月程度の補助ができるような補助人工心臓システムを開発のターゲットとしました。

コンセプトを詳しく話しますと、重症心不全患者の中で今説明しましたように多臓器不全の合併や、神経学的予後が不確かで心臓移植や植え込み型補助人工心臓の適用を判断できるまで、補助循環が行えるような Bridge to decision のための体外式の補助人工心臓システムです。そういうものは、早期に血行動態を安定化して全身状態を再評価し、治療方針を決定するまで高流量な補助ができます。現在、使われている拍動型では、なかなか高流量が取れないことが大きな問題となっており、こういう高流量補助が可能な連続流型の補助人工心臓を開発しています。先ほど説明したように、低コストで、こういう抗血栓性や耐久性を有するようなものを開発すると、そういうコンセプトの下に開発を行っています。

システムというのは、先ほどからお話しているように、血液ポンプ、それから送脱血管、それらをつなぐチューブです。コネクター、血液ポンプを駆動するドライバーを含めたシステムとして、開発を行っています。

それらの特徴をお話します。まず、耐久性と抗血栓性を持たせるためにどういうものを作ったかといひますと、1つは血液ポンプに、ここに書いてあるように、世界初の非接触回転型の血液ポンプというのを開発しました。通常こういう定常流のポンプは、軸の部分を中心に長く回していると、熱を持ったり、それから

血液が鬱滞するために数日回すことでこういう血栓ができてきます、このことが大きな問題となっております。

ということで、われわれが開発したポンプは動圧浮上という方式を持ち、この羽根車をハウジングと接触しない状態で回転させることで、先ほどお話したような、軸の周りの血栓を防止する。または、さらに接触しないことで、高い耐久性を持たせることに成功しました。こういう血液ポンプを採用して、そのほかにも抗血栓性を上げるために、この回路内には抗血栓性のコーティング、われわれが開発した T-NCVC コーティングというコーティングを行っております。

そのほかにも、これをつなぐコネクタが、この部分でも段差が生じることにより、ここに示しているような血栓ができるということで、これを極力防止するようなコネクタ、金属コネクタというものを開発し、それらを含めたシステムとしてこういうものを作り上げています。

われわれは、この開発プロジェクトの前身である、早期探索的臨床試験プロジェクトの中で、開発を行ってきました。その出口としては、ここに記載のあるように、各種非臨床試験、有効性試験、安全性試験を終了して、企業に導出するというのを目的としました。

このプロジェクトの中では、まずは全体の整備のところでも開発支援をいただき、速やかな製品化を進めています。もう1つ特徴的なことは、医療機器のQMSでISO13485を取得しました。これによって人工心臓の開発および前臨床試験でのQMS試験を行える体制を整備しました。これによって、ここで行った試験が製品化するときの薬事申請のデータにそのまま使えるということで、さらに速やかな製品化を達成することができました。また、別のプロジェクトで、この人工心臓の開発ガイドラインが整備されていなかったのですが、それを整えることで、それに沿った迅速な開発を行うことに寄与しました。

これがその中で行った非臨床試験のデータです。こういう人工心臓の非臨床試験というのは、大動物を使った慢性試験ということで、非常に体制が整っている場所ではできないのですが、われわれは、ヤギやウシを使った大動物による評価を行いました。これが最終形の状態で臨床試験での成績です。1カ月の試験期間、ほぼ全例において、所定の流量で1カ月間補助することができました。

その成績も非常に良好であり、ここに示していますように、血液ポンプやコネクタの部位でも明らかな血栓を認めず、安定して1カ月を補助できることがこのプロジェクトの中で示されました。

ロードマップですが、プロジェクトの中でも順調に経過しまして、今年度までに所定の試験を終了して、来年度に企業での企業治験、または医師主導治験を行うところまで終了しました。

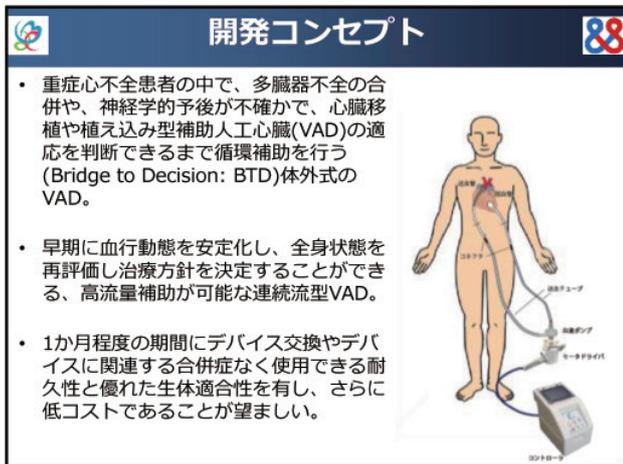
以上、まとめですが、重症心不全患者に対する Bridge to decision 目的の体外式動圧浮上型連続流補助人工心臓システムを開発し、本プロジェクトにおいて、1カ月の非臨床試験で、良好な長期耐久性および抗血栓性を証明しました。今後速やかに臨床試験をして、製品化を実現する予定です。以上です。ありがとうございました。



< 1 >



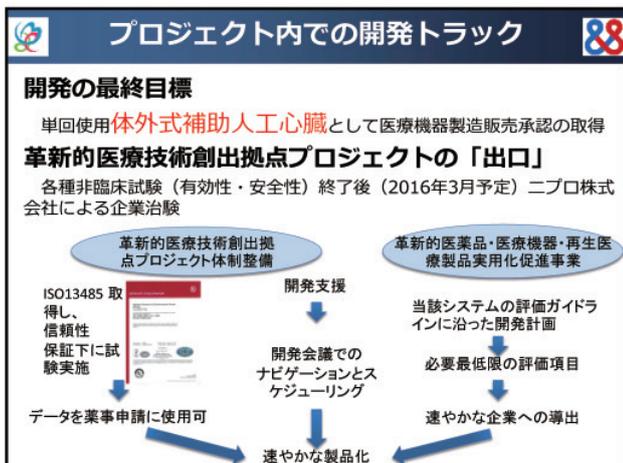
< 2 >



< 3 >



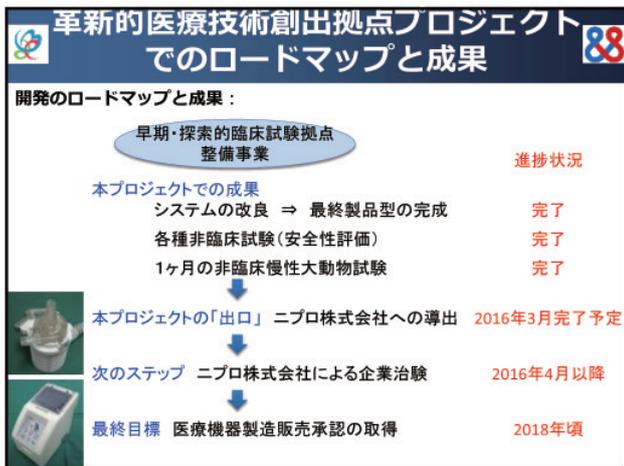
< 4 >



< 5 >



< 6 >



< 7 >

まとめ

- 重症心不全患者に対するBridge to decision目的の体外式動圧浮上型連続流補助人工心臓（VAD）システムを開発した。
- MeDICIプロジェクトにおいて、本システムの改良を行い、1ヶ月の非臨床試験にて良好な長期耐久性および抗血栓性を証明した。
- 今後速やかに臨床治験を経て、製品化を実現する方針である。

< 8 >

脊髄損傷患者に対する自家培養骨髄間葉系幹細胞の 静脈内投与による細胞療法の検討

山下 敏彦

札幌医科大学 医学部臨床医学部門 整形外科学講座 教授



札幌医科大学の山下でございます。よろしくお願いいたします。

脊髄損傷患者の年間発生数は約 5,000 人に達しており、累積患者数は約 20 万人おりますが、現在までのところ有効な治療法はなく、社会的な問題となっております。私どもは 2014 年 1 月から脊髄損傷患者に対する自家培養骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与に関する治験を、医師主導治験として行ってまいりました。本治験は、2016 年 2 月 10 日付で、厚生労働省の先駆け審査指定制度における再生医療等製品の指定品目として細胞製剤が指定されております。

細胞製剤に関しましては GMP 準拠で製造しており、非臨床試験は本望教授の下、GLP 準拠で既に終了しております。治験は GCP 準拠で行っており、対象患者の選択基準としては、発症から 14 日以内の重度の頸椎損傷を対象としております。対象年齢は 20 歳から 70 歳としております。

治験のデザインは、脊髄損傷の発症から 14 日以内に同意を取り、その後細胞培養を行い、治験薬投与は外傷発症から 40 日前後に投与するという形になります。その後、6 カ月間機能評価を行いまして、発症後 220 日目、治験薬投与後 6 カ月目に最終評価を行うというプロトコルになっております。

内容としては、脊損患者の腸骨から骨髄液を採取し、札幌医科大学の細胞プロセッシング施設 CPC において大量培養を行います。約 1 万倍に培養を 2 週間かけて行い、約 1 億個の細胞を 40cc のバッグに封入して、患者に 30 分から 1 時間かけて点滴静注により治験薬投与を行うという治療になります。

知財権の確保状況については、わが国での物質特許を取得しておりますし、諸外国におきましても、同

様に取得を進めているところです。研究開発体制は、札幌医科大学を中核といたしまして、北海道臨床開発機構ならびに東京大学の TR センターと協力の下、進めています。

本治験の特徴は、骨髄液採取、あるいは細胞投与ともに非常に低侵襲で患者さんの負担が少ないこと、1 回の投与で治療効果が期待される、そしてある程度発症から時間が経過しても治療効果が見込めるといことでして、先駆け審査の指定も受けまして、医薬品としての実用化を目指しております。開発のロードマップとしては、可及的早期に承認申請を出しまして、保険収載を目指しているところです。

以上でございます。ご清聴ありがとうございました。

脊髄損傷患者に対する自家培養骨髄間葉系幹細胞の 静脈内投与による細胞療法の薬事承認申請

研究代表者

札幌医科大学医学部 整形外科科学講座
教授 山下敏彦

< 1 >

試験物・開発技術の概要

1. 基本情報・試験物の名称

①R&Dプロジェクトのテーマ	脊髄損傷患者に対する 自家培養骨髄間葉系幹細胞の 静脈内投与による細胞療法の検討
②整理No	C-08
③プロジェクト責任者名	山下 敏彦
④試験物の名称	STR-01
⑤対象疾患	脊髄損傷

2. 開発トラック

開発トラック	医師主導治験 (→ 先駆け審査指定制度で薬事承認)
--------	------------------------------

< 2 >

試験物製造・非臨床試験・臨床試験の進捗状況

6. 製剤/製造法の概要	脊髄損傷 (C-08)
①製剤調達法	自施設で製造
②剤型	注射剤
③製剤規格	規格の決定 済
④治験薬GMP/QMS	治験薬GMP
⑤再生医療等製品	自家、骨髄、培養、CPC有、静脈投与
⑥生物由来原料	ヒト由来

7. 先行臨床試験成績	
自験データ	あり

8. 非臨床試験資料整備状況	
毒性試験	済
安全性薬理	済
リスクベースド・アプローチによるデータ	済
効力薬理	済
薬物動態	済

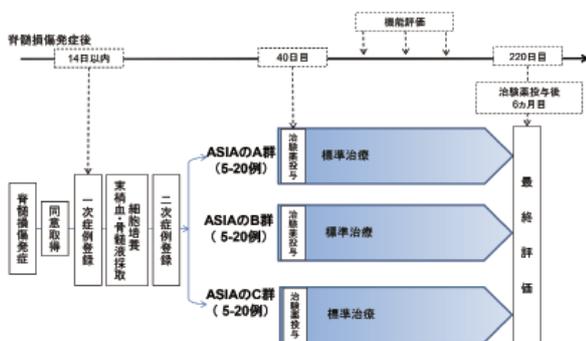
< 3 >

開発コンセプト

	脊髄損傷 (C-08)
①区分	再生医療等製品
②想定される治療学的ポジション	新有効成分
③対象疾患	脊髄損傷
④患者選択規準と評価法	<選択基準> ・脊髄損傷の発症から14日以内 ・ASIA機能障害尺度のA~C ・同意取得時年齢が20歳~70歳 など <評価法(主要評価項目)> ・ASIA機能障害尺度
⑤開発の意義	他に有効な治療法がない 高い効果の期待 医療費低減
⑥優先審査	先駆け審査指定制度の対象品目 (H28.2.10)
⑦破壊的革新性の見通し	破壊的革新性あり

< 4 >

脊髄損傷治験デザイン

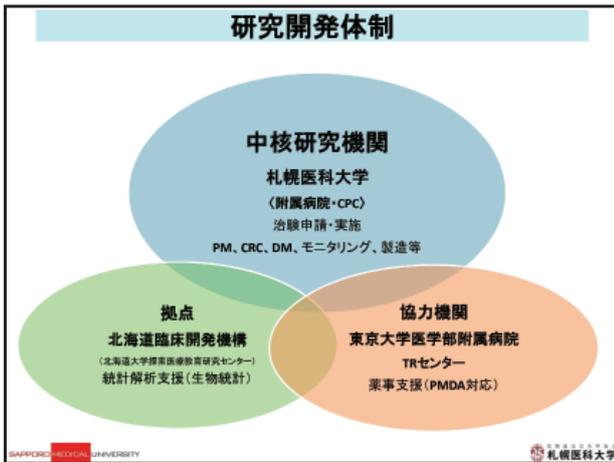


< 5 >

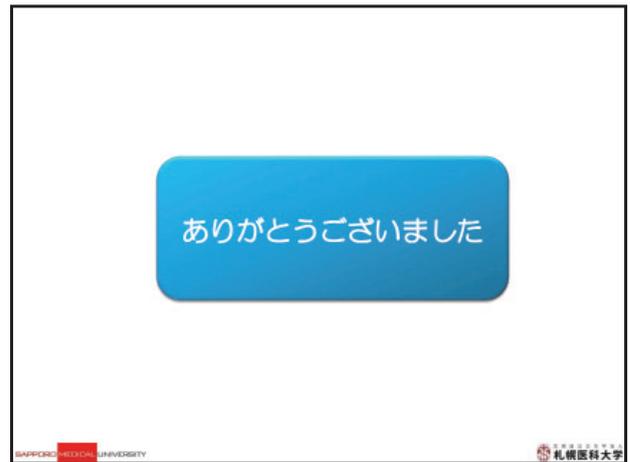
知財権の確保状況

①特許の有無	有
②日本 or PCT	PCT
③強さ (物質、用途、製剤、製法等)	物質
④存続期間	10年以上
⑤侵害性の有無	なし
⑥今後の強化策	周辺特許の取得

< 6 >



< 7 >



< 8 >

非腫瘍性多能性幹細胞 Muse 細胞を用いた心筋再生による心不全治療法開発に関する研究

湊口 信也

岐阜大学 大学院医学系研究科 教授



急性心筋梗塞の現在の治療の状況でございますが、日本では約年間7万件の発症がございます。そして通常、心カテ室に運ばれてカテーテル治療を行って、その後、薬物治療を行うわけですが、中には再灌流が遅れるとか、あるいは大型梗塞であるなどで左室リモデリングを十分に防ぐことのできない症例がございます。そういう症例は、この右の図に示しますように、リモデリングが起こるわけでありまして。左室の内腔が大きくなり、左室壁が薄くなって菲薄化する。そうなりますと心不全になって、がんの生命予後よりも New York Heart Association class IV などは悪くなる。心不全と診断が付けば生命予後が、一般の方が思っているほど良くはないのです。そこで今、求められているのは根本治療としての心筋再生医療法であるということでございます。

私どもは長年にわたって循環器内科で、心筋梗塞の治療なども行ってきましたが、こういうリモデリングが起こらないようにするためにはどうしたらいいかということで、骨髄単核細胞あるいは間葉系幹細胞を用いた動物実験をずっと行ってきました。この延長線上で臨床研究が世界中で行われました。しかしながら左室駆出率がわずかに数%の改善しかないというのが今までの結果でございます。

骨髄には多能性幹細胞である Muse 細胞が存在しております。この細胞は内胚葉、外胚葉、中胚葉のさまざまな細胞に分化する能力を持っておりまして、私どもも横紋を持つ心筋に分化できるということを確認しております。さらにこの細胞は HLA タイプ II を発現しない、宿主の免疫活性を抑制するという性質があり他家移植が可能であります。また、造腫瘍性を持たないという性質がございます。

実際、腎不全とか、脳梗塞、糖尿病性皮膚潰瘍で高い再生効果が確認されており、すでに論文発表されております。静注のみで傷害臓器に遊走・生着して組織を再生する能力があり、移植前の分化誘導を必要としません。私どもも心筋梗塞のモデルで、静注した Muse 細胞が梗塞境界領域にホーミングして、心筋細胞と血管を再生して梗塞心筋組織を修復するということを確認しております。

知財権の確保状況でございますけれども、基本特許ならびに用途特許についてすでに出願を済ませております。骨髄細胞から Muse 細胞を取り出して培養増殖し、急性心筋梗塞の患者さんが発症したら静注して、再生治療を行うということでございます。すなわち、Muse 細胞が急性心筋梗塞における新たな治療になりうるということでございます。

実際、私どもはウサギを用いて30分の冠動脈閉塞、再灌流モデルで梗塞のサイズの測定を行いました。2週間後でございますが、コントロールに対しまして劇的な梗塞縮小効果を認めております。

それに対して、従来の mesenchymal stem cell を同じ30万個を入れたものでは中等度な梗塞縮小効果でありますし、さらに MSC から Muse 細胞を除いた non-Muse 細胞も同様に中等度な縮小効果に過ぎないということでもあります。この効果は2カ月たっても維持されており、Muse 細胞を投与したものでは劇的な梗塞縮小効果が認められます。

それと同時に、2カ月後の心機能も劇的に改善しております。内腔の大きさを示します左室の拡張末期径、収縮末期径が、Muse 細胞を投与したものでは他の3群に比べて有意に小さくなっておりまして、また収縮性を示す Ejection fraction、Fractional

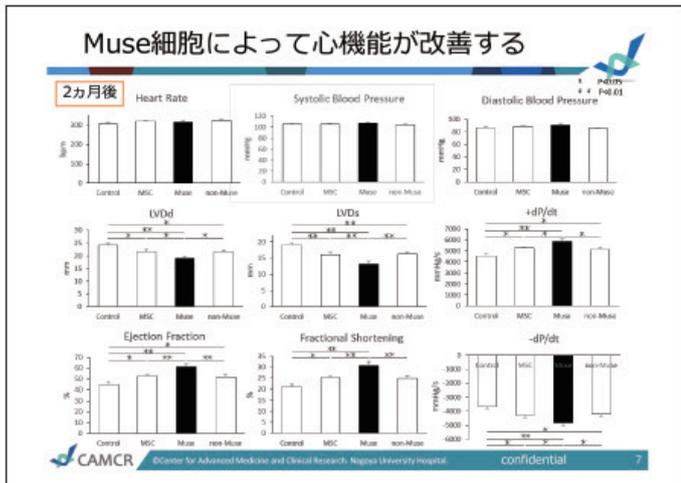
shortening も一番高いレベルで保持されております。さらに、収縮性の指標である +dP/dt、拡張性の指標である -dP/dt も一番高い値を示しています。

実際、これは2週後も同じなのですけれども、2カ月後の時点で、GFP でラベルした Muse 細胞はトロポニンIとマージいたしまして、心筋に分化しています。さらに、 α アクチニンともマージして、いわゆる成熟した心筋になっています。それからまた、2週後の検討でございますが、血管内皮の指標である CD31 を染色し毛細血管の数を数えてみますと、このように他の3群に比べて圧倒的に多い毛細血管が認められます。実際、Muse 細胞を GFP でラベルしたものをコンフォーカル顕微鏡で見えますと、CD31 とマージしまして内皮、また、 α -Smooth Muscle Actin ともマージいたしまして、血管内皮、血管平滑筋が Muse 細胞から形成されているということが分かりました。

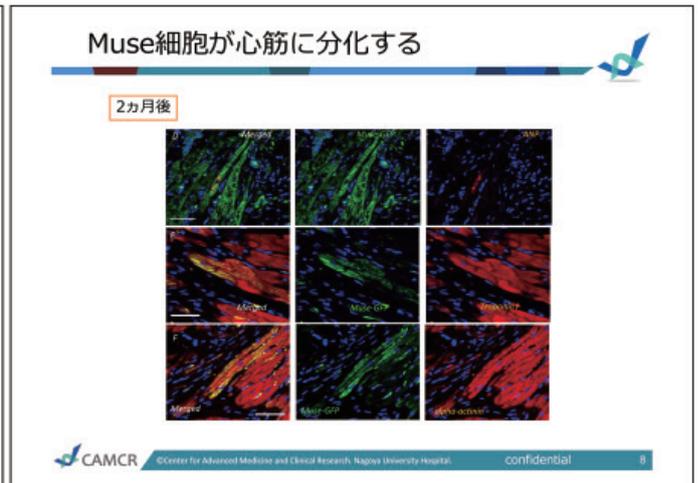
この2週後の検討で、GFP を qPCR で評価したのですが、ほとんどが心臓に取り込まれており、肺はその2万4,000分の1、脾臓では1,400分の1しか認められません。そして、治癒した線維化梗塞の周辺に大量に GFP 陽性の Muse 細胞が集積していましたが、non-Muse はほとんど認められませんでした。

今現在は、ラットの30分虚血、再灌流2週モデルで、Muse 細胞の陽性率が高くなれば高くなるほど、その Ejection fraction の改善が良くなります。また、これは私どもでやった実験ですが、ミニブタの30分虚血2週間再灌流モデルで、梗塞サイズが、コントロールにくらべ、有意に縮小し、Ejection fraction も改善いたします。また、細胞治療の場合、冠動脈内に投与した方が良いのではないかという議論があるので、ヨークシャーの家畜ブタを使って冠動脈内投与と静注を比べましたが、ほとんど変わらず、静注で十分であるということが明らかになりました。今後、ヒト Muse 製剤を用いて有効性試験、体内動態試験、安全性試験を充実させていきたいと思っております。

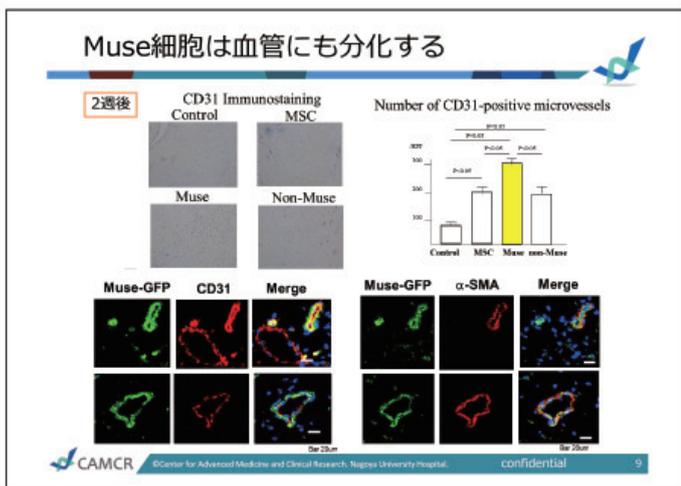
現在、ヒト他家 Muse 製剤の製造工程を固めつつあります。PMDA での対面助言を実施し、今年の7月に事前面談も実施しております。今後、薬事戦略相談等を継続的に行い、28年度の後半には治験届を提出して、第I相・第II相試験を28年度中にスタートするのが目標でございます。



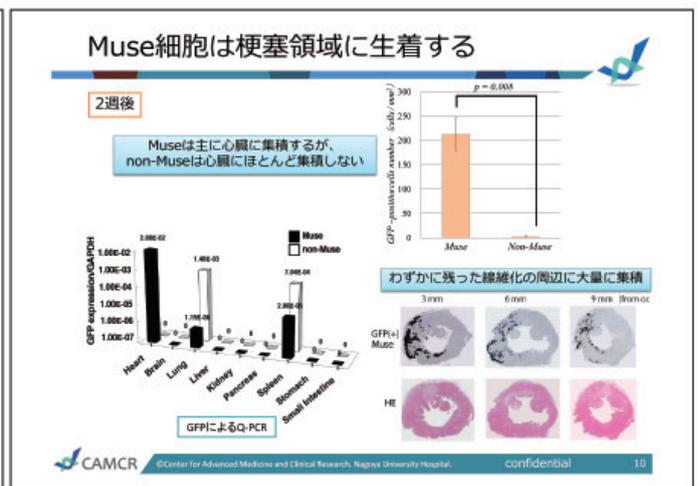
< 7 >



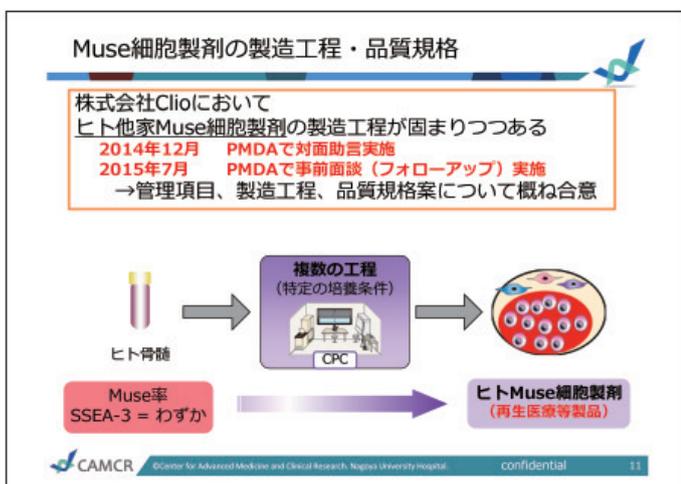
< 8 >



< 9 >



< 10 >



< 11 >

復帰変異モザイク (Revertant mosaicism) を応用した 先天性難治性皮膚疾患に対する 自家培養表皮シート療法

藤田 靖幸

北海道大学病院皮膚科 講師



よろしくお願ひします。北大皮膚科の藤田と申します。私どもが進めておりますプロジェクト、復帰変異モザイクを応用した先天性難治性皮膚疾患に対する自家培養表皮シート療法につきまして、本日は現在までの進捗について報告させていただきます。

まずは、本プロジェクトの対象疾患である難治性皮膚疾患、表皮水疱症、私どもは英語で略してEBと呼びますが、この疾患について説明させていただきます。

EBは生まれつき表皮の基底膜を作るタンパクが異常ないし欠損するために、わずかな刺激で全身に水ぶくれや潰瘍を作ってしまう疾患でございます。特定疾患、いわゆる難病に認定されておりまして、日本では重症型のEBの患者さんは2014年現在で366名、把握されております。根本的な治療に乏しく、生後数年以内にお亡くなりになる患者さんが多いです。生き延びたとしても皮膚がんを発生するなどの問題がございます。

EBの患者さんは全身の皮膚が絶え間なく障害を受け、常に全身に傷、創傷を作ってしまいます。左上の図は、患者団体が作られたポスターですが、歩いたりとか、あるいは滑り台で滑ったりというような日常的な普通の行動が、このようにつらい傷を作る刺激になるということが、端的に示されてるかと思います。根本的な治療による創傷頻度の減少は、全てのEBの患者さんにとっての悲願でございます。患者あるいは関係者の身体的、精神的、あるいは経済的な負担を軽減するような治療の開発が強く望まれております。

私どものメインのテーマは、このEBという疾患に対して再生医療でなんとか良くしたいということです。

私どもはまず2001年に、当時12歳の重症型のEBの患者さんの、右の膝の部分でなかなか治らない潰瘍に対して、自家培養表皮シート移植を行いました。傷ができていない背中の部分の皮膚から採取して、グリーン法を用いて角化細胞を培養、シート化しまして、この治りにくい傷の部分に移植しました。

ここで留意すべきは、EBは先天性の疾患ですので、患者さん自身の細胞の遺伝子に異常があるわけです。この治療法は特に遺伝子治療などを行っていないので、根本的な治療とは少々異なりますが、治りにくい皮膚の潰瘍に対して一時的であれ上皮化を目指そうと、そのような趣旨で行った自主臨床試験でした。

その後、この患者さんの経過を追っており、現時点で移植後15年経過がしていますが、移植した部分では水疱や潰瘍をほとんど生じなくなったという、当初の予想をはるかに超えた改善をみております。これを基に2011年から12年に、企業主導でEBに対する自家培養表皮シート移植の治験を行いました。有効性はこの症例に示したほど顕著ではなく、移植後数カ月以内に再び水ぶくれを作るという状況でした。

では、なぜこの症例では、こんなに良い状態が続いたのかといいますと、私どもは現時点で、復帰変異モザイクという現象のおかげであったと考えております。これは先ほどの患者さんとは別の、重症型EBの患者さんの皮膚の写真ですが、水ぶくれをほとんど作らない斑状の部分が時々観察されます。こういう部分の皮膚を少し採取して調べてみたところ、細かいところは省略しますが、遺伝子の異常が後天的に修復されていまして、正常なタンパクを作ることが示されました。このような現象を復帰変異モザイク、

Revertant mosaicism といいます。

復帰変異モザイクについてご説明します。先天性の疾患において病原性のある遺伝子変異が後天的に一部で自然修復される現象で、2000 年ごろから報告されるようになり、EB や魚鱗癬といった先天性の皮膚疾患や、あるいは免疫不全などで報告がなされております。体細胞分裂するときの染色体の組み換えをはじめとした、複数の機序が関与していると考えられております。現時点で、本邦で復帰変異モザイクを直接治療に結びつけた報告はございません。

先ほどの症例に戻りまして、この患者さんの移植した部分や、あるいは培養表皮シートを作成する際に使用した、保管していた細胞を解析したところ、やはり一部で復帰変異モザイクを生じていることが示されました。そこで、この現象を応用した有効性の高い治療を確立して、広く臨床応用しようという発想に至りました。

本プロジェクトの目的を示します。まず1つ目は、重症型 EB における復帰変異モザイクの解析の体制を確立するということ。2つ目は、その復帰変異モザイクを応用した自家培養表皮シート移植の医師主導治験を施行して早期承認を目指すことです。

はじめに本プロジェクトのロードマップをお示しします。あとで述べますが、医師主導治験はすでに開始しておりまして、平成 29 年度の承認申請を目指しております。次に、本プロジェクトの具体的な流れをお示しします。まず EB の患者さまの復帰変異モザイクを起こしていそうなところから、皮膚組織を私どもの施設で採取し、復帰変異モザイクの解析を行います。それとともに、共同研究させていただいておりますジャパン・ティッシュ・エンジニアリング (J-TEC) 様において培養表皮シートを作成します。それを次々と全身の皮膚の潰瘍に移植して、長期間にわたる根本的な症状の改善を狙います。

復帰変異モザイクの解析についてですが、EB に対する正しい診断の技術が確立していることが前提となります。クローニングを併用したアレル単位の遺伝子の変異検索や免疫蛍光抗体法、電子顕微鏡といった検査を、患者さんの変異に合わせてオプティマイズしながら行っていく必要がございます。私どもは長年蓄積された、EB の患者さんへの診断技術を活用して解析を進めております。

また、臨床的に正常に見える皮膚でも、その部位の全ての細胞で遺伝子が正常化しているとは限らない、ということも分かってまいりました。そこで実施可能な症例では、実在シーケンスの技術を応用して、復帰変異モザイクを起こしたアレルの定量を目指しております。解析を含めた基礎研究を含めて医薬基盤・健康・栄養研究所様よりご支援をいただき、本プロジェクトを進めさせていただいております。

実際に治験に使用する培養表皮シートですが、現在、熱傷に対して保険適用があり、年間 2,000 枚の生産体制が確立されているジェイスという製品がございます。私どもも使用実績があり、本プロジェクトではこちらを使用することで早期実現を目指しております。

実際の治験においては分担研究者以外にもさまざまな方に関わっていただき遂行することになります。効果・安全評価委員会や中央判定委員会に、外部の先生方にも協力をお願いし、治験の実施体制を構築しております。治験は Pivotal Study を念頭に置き、目標症例数は3例として、移植による表皮の形成率や、長期間での再潰瘍化の有無を検討するデザインになっております。

治験の着手状況ですが、昨年5月に PMDA の対面助言、事後面談、そして12月に院内の IRB で承認を受けまして、治験届を提出して審査をクリアしております。2月3日にファースト・パシエント・インを果たし、同意取得と皮膚の採取を行いました。現在シート細胞は順調に培養中で、あす、第1回目の移植を行う予定でございます。さらに今年度中にもう1例、同意取得と皮膚の採取を予定しております。

その他、本プロジェクトの状況をご説明します。まず知財に関してですが、今後、確保すべき治験が得られた際には速やかに申請を進める予定でございます。次に競合製品との優位性ですが、本邦においてジェイスは唯一の培養表皮シートによる再生医療製品であり、競合製品は存在しません。ほかの間葉系幹細胞なども含めた再生医療製品は、現時点では皮膚科領域で承認を得られておりません。企業の連携に関しましても、本プロジェクトは J-TEC 様と密に連携して事業を遂行しております。

発表は以上になります。ご清聴ありがとうございました。

HOKKAIDO UNIVERSITY 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成27年度成果報告会

復帰変異モザイク(Revertant mosaicism)を応用した先天性難治性皮膚疾患に対する自家培養表皮シート療法

北海道大学病院皮膚科
藤田 靖幸
2016/03/03

< 1 >

表皮水疱症 (epidermolysis bullosa; EB)



皮膚の基底膜構造蛋白が異常ないし欠損するために、わずかな刺激で全身に水疱や潰瘍をつくる疾患

特定疾患 (いわゆる難病) に認定
重症型EBの患者数:2014年は366名

根本的な治療法に乏しい
生後数年以内に死亡する症例も多い
成人後も皮膚癌などを生じる

HOKKAIDO UNIVERSITY 1

< 2 >

EB患者の実情と本プロジェクトの背景



EB患者は、全身の皮膚が絶え間なく障害を受け、常に全身に創傷を作り続ける

根本的な治療による創傷頻度の減少は、**全てのEB患者にとっての悲願**である

患者・関係者の身体的・精神的・経済的負担を軽減する



患者団体 (表皮水疱症友の会) によるポスター
毎日家庭で用いる大量のガーゼ類と、全身の皮膚処置

HOKKAIDO UNIVERSITY 2

< 3 >

EBに対する自家培養表皮移植

2001年: 当時12歳の重症型EB患者 (VII型コラーゲンをコードするCOL7A1に複合ヘテロ変異あり) の右膝にみられた難治性皮膚潰瘍に対して、自家培養表皮シート移植を施行した (自主臨床試験、**遺伝子治療はしていない**)



背部の非潰瘍皮膚から採取

右膝の難治性潰瘍部位に貼付

Green法を用いて角化細胞を培養・シート作製

G2576R E2858X

HOKKAIDO UNIVERSITY 3

< 4 >

EBに対する自家培養表皮移植



Pre-treatment 3 days 1 month 10 years

移植後14年が経過しているが、植皮部位に水疱や潰瘍をほとんど生じない

これをもとに、**2011-2012年にEBに対する自家培養表皮移植シートの企業主導治療を行ったが、有効性は上記症例ほど顕著では無かった (数ヶ月経過すると再び水疱を形成する)**

藤田靖幸ほか: 第112回日本皮膚科学会総会(2012) Shinkuma S et al. Acta Derm Venereol (2014)

HOKKAIDO UNIVERSITY 4

< 5 >

北海道大学病院に通院する重症型EB患者

水疱を形成しない、**正常な皮膚の部分が観察されることがある**



正常?部

病変部

遺伝子配列の正常化

7型コラーゲン (+)

7型コラーゲン (-)

遺伝子異常が**後天的に修復**され、正常蛋白を産生する現象がある

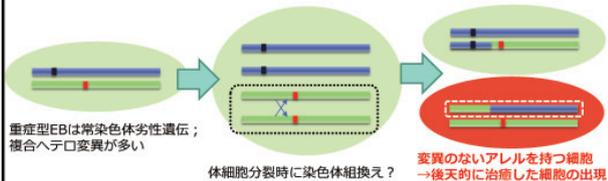
復帰変異モザイク (Revertant mosaicism)

HOKKAIDO UNIVERSITY 5

< 6 >

復帰変異モザイク Revertant mosaicism

- 先天性疾患において、病原性のある遺伝子変異が後天的に一部で自然修復される現象
 - 2000年頃から報告されるようになり、EBや魚鱗癬などの先天性皮膚疾患、先天性免疫不全などでまれに観察される
 - 体細胞分裂時の染色体組換えをはじめ、複数の機序が関与
- 現在まで本邦で復帰変異モザイクを直接治療に結びつけた報告は無い



< 7 >

培養表皮移植症例での復帰変異モザイク

自施設で施行した培養表皮シート移植症例



先の症例で協力を得て、植皮部と培養表皮シート由来細胞を検討したところ、一部において復帰変異モザイクが証明された

復帰変異モザイクを応用した有効性の高い治療を確立し、広く臨床応用させることが必要という発想に至った

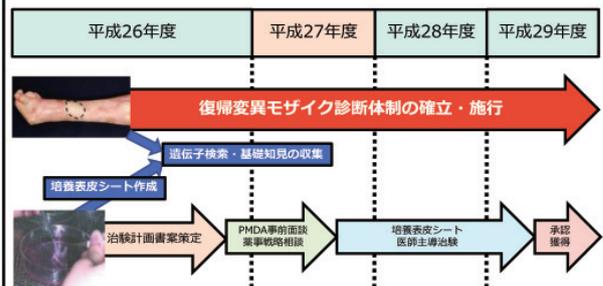
< 8 >

本プロジェクトの目的

- **重症型EBにおける復帰変異モザイク解析を確立する**
- **復帰変異モザイクを応用した自家培養表皮シート移植の医師主導治験を施行、早期承認を目指す**

< 9 >

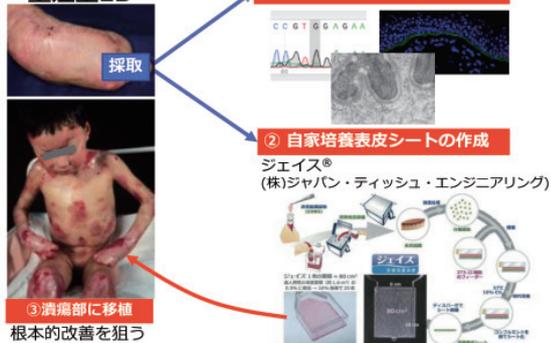
開発のロードマップ



< 10 >

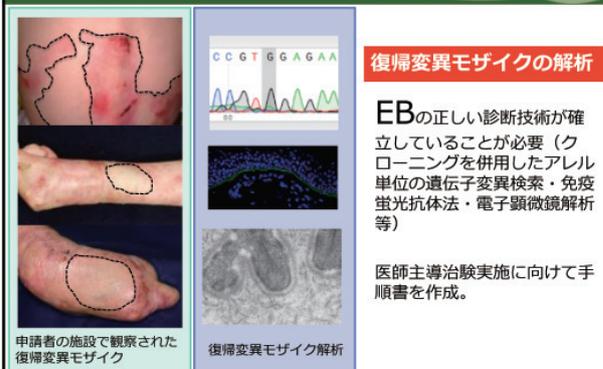
プロジェクトの概略

重症型EB



< 11 >

北海道大学皮膚科でのEB解析



< 12 >



HOKKAIDO
UNIVERSITY

ご清聴
誠に有り難うございました

18

< 19 >

特発性大腿骨頭壊死症におけるbFGF含有ゼラチンハイドロゲルによる壊死骨再生治療の開発

浅田 隆太

岐阜大学医学部附属病院
先端医療・臨床研究推進センター 准教授



よろしくお願いします。岐阜大学の浅田です。本プロジェクトの研究開発代表者は岐阜大学医学部整形外科の秋山教授ですが、本日は本プロジェクトのプロジェクトマネージメントをさせていただきますので、この機会に発表させていただきます。

まず最初に、本プロジェクトの対象疾患であります特発性大腿骨頭壊死症について簡単にご説明させていただきます。この図にお示ししましたとおり、大腿骨頭の一部が血流の低下によって阻血性、無腐性の壊死に陥りまして、このちょうど赤く示している部分が壊死部分になりますが、その後、加重等がかかることによって壊死骨の圧壊が起こり、さらに二次性の関節症に至るといったような疾患になっております。

また、本疾患に関しましては、年間新患者数は2,000人から3,000人と推定されておりまして、実際のトータル患者数としては1万人程度というふう推定されております。また、本疾患の特徴としましては、確定診断時の年齢のピークが男性では40代、女性では30代と、働き盛りの世代に多く好発するといったような特徴があります。

また、本疾患の原因となっておりますものとして、ステロイドの大量投与によるステロイド性と言われていたものが約半数の50%、また、アルコールの多飲が原因と言われておりますアルコール性と言われていたものが30%、その他20%はまったく原因が不明というふうに言われております。また、大腿骨頭は両足にあるんですが、その両足例ともに大腿骨頭壊死症が生じるのは約半数の50%というふうに言われております。

また、本疾患は病期と病型分類がありまして、まず病期分類に関しましては、ここに示しますように、Stage IからStage IVにいくほど進行しております。

特にStage I・IIというのは骨頭が先ほど言いましたつぶれる前の状態がStage I・II、Stage III A以降は骨頭が圧壊したというようなものになっております。

また病型分類のほうに関しましては壊死範囲の広さによって決まっております。Type AからType C-2にいくに従って壊死範囲が広がっておりまして、この壊死範囲が広いと骨頭の圧壊が起こしやすいということは知られております。また、このType C-1、C-2に関しては、じゃあ実際にどれぐらい骨頭圧壊を起こすかということなんですが、こちらに関して診断後の骨頭圧壊に関する自然経過のデータがありまして、24カ月後ですとType C-1では21.7%、Type C-2では57.8%、さらに60カ月になりますと36.6%、84.8%と、かなりの高い割合で骨頭圧壊が生じるようになっております。

われわれはこの疾患のStage I・II、骨頭圧壊前のStage I・IIと、Type C-1、C-2に対する新たな治療法を開発するという事で、医師主導治験を開始しております。

次に本疾患に関する実際の治療法なんですが、先ほど言いましたように、Stage I・IIの骨頭圧壊前に関しては、この赤字で示しておりますように経過観察保存治療というものがほとんどになってきております。ですので実際に、先ほど言いました、大腿骨頭に体重がかからないように生活をしながら骨頭の圧壊をすることを防ぐということになっております。

また、ここにお示ししましたように、骨頭穿孔術とか自家骨髄細胞移植、各種骨切り術などがあるんですが、骨頭穿孔術に関しましては、これは骨頭内の圧力を抜く効果、骨頭内圧を減少させるためにやられる治療法として、根本的に骨の再生を担うものではあ

りませんし、日本ではほとんどやられていない治療法になっております。

また、下の2つに関しましても、治療成績に関しましては報告によってさまざまでありまして、一定の有効性が見られていないというようなことが言われております。ですので実際、大腿骨頭壊死症の患者さんのほとんどが特別な治療を施されることなく、最終的に骨頭圧壊を来して、その多くが最終的には Stage III B とか、IVのところを書いてあります THA と書いてあるんですが、人工骨頭置換術を施行されることとなります。

ただし、この人工骨頭関節置換術に関しまして、これをやることによって生活 QOL は良くなるんですが、実際に一生、脱臼や感染の危険性があることや、また実際に大きな侵襲手術になりますので1カ月近くの入院が必要となること、また、先ほど最初にお示しましたように、本疾患は働き盛りの30代、40代に好発するということが知られておりますので、生涯を考えますと、再度、人工股関節再置換術をすることがあるということで、できる限りこの人工股関節を防ぐような治療法が望まれているというような現状になっております。

そこで、われわれは bFGF をこの治療法に用いれないかということで開発を進めてまいりました。ここでは bFGF について簡単にお話しさせていただきます。

bFGF は塩基性線維芽細胞増殖因子の略でありまして、骨髄細胞に分化する骨髄間葉系幹細胞の増殖を促すとともに、血管新生や誘導能を有することが知られている成長因子です。この bFGF に関しましては、日本では科研製薬のほうが発売名としてはフィブラストスプレー、一般名としてはトラフェルミン（遺伝子組換え）として製造販売承認を取得しております。その取得書による効能・効果は褥瘡、皮膚潰瘍となっております。しかしながら、われわれが今、開発をしようとしている bFGF の大腿骨頭壊死症に対する適用に関しましては大腿骨頭内に直接これを投与するところと考えておりますので、この製剤をそのまま使うことはできないという以下の問題点があり、使うことはできません。

1つ目としては、フィブラストスプレーは今お示したように外用剤でありますので無菌製剤ではないということ。さらにトラフェルミン自体、こちらの外用剤はスプレー剤ですし、原薬のほうは液体になります。で

すのでその形状から骨内に留置しておくことがかなり困難な状況となっております。ですので、われわれは AMED の研究費を使わせていただきまして、フィブラストスプレーのほうの原薬に関しては、トラフェルミン（遺伝子組換え）の無菌製剤を製造委託で製造いたしました。それとともに、基剤としましてゼラチン架橋体というものを使用して、こちらも同様に外部に製造委託をして無菌製剤を製造しております。

これらの無菌製剤に関しましては、実は科研製薬が一度、同じような製法で作ったものを用いまして骨折領域の治験を行っておりますが、今現在はその骨折領域の開発は中断しているというような状況になっておりまして、ですので、われわれ医師の治験をする前に、非臨床試験に関しましては科研製薬が安全性試験等は充足しておりましたので、われわれのほうで特に追加ではやっております。また、製剤に関しましては、科研製薬が治験を中断してから時間がたっておりますので、われわれのほうで製造委託して製造しているというような状況になっております。

続きまして、開発スケジュール等についてお話しさせていただきます。本年度は治験薬の製造が終了し、医師主導治験の準備を進めながら、現在医師主導治験が開始されております。あとでお話しするんですが、本治験に関しましては観察期間が24カ月と長期に及びますので、トータルで約3年間かけて治験を終了させる予定でいます。また本治験では、外部対象との比較を考えておりますので、現在、観察研究の実施に向けて準備を進めております。

また、さらにもう少し詳細に医師主導治験開始の準備関連についてお話しさせていただきます。2015年2月に PMDA の薬事戦略相談を実施し、その後、種々、手順書等を準備しまして11月に岐阜大学の IRB に申請、承認されまして、12月に治験計画届を提出しております。さらに12月には並行しまして、岐阜大学以外の施設においても IRB での承認を得ております。そして準備を進めまして2016年1月の後半から症例登録を開始しております。症例登録を開始して現在、約1カ月ほどたっていて、京都大学、岐阜大学のほうで、2施設で開始しているんですが、現在、7例の症例が登録されております。

続きまして、現在、医師主導治験を進めているんですが、その前に臨床研究として京都大学のほうで

Stage I・IIの患者10例を対象としました臨床研究を実施しておりますので、その結果について簡単にお示しします。

本治験においては大腿骨頭の外側から直径5ミリ程度の穴を開けて、bFGFを含んだゼラチンハイドロゲルシートを骨頭の壊死した部分に注入しております。このときのbFGFの用量は800マイクログラムを使っております。この手術に関しましては腰椎麻酔で実施することができまして、平均手術時間も18分、皮切が1センチ、出血も少量ということで、かなり低侵襲な手術として実施することができます。また、本試験結果に関しましては、安全性において問題となる所見は認められておりませんでした。また、投与後12カ月の時点で骨孔内に骨形成が見られ、さらに骨孔先端の壊死領域にも骨形成を認めております。また、重症例は入ってないですが、そのうちの1症例のみで骨頭圧壊は認められたんですが、ほかの9症例では認められていないというような結果になっております。ただ、その1症例に関しましては、試験の登録時には病期はレントゲンのみで評価していたんですが、あとでCT画像を見直した結果、最終的にはこの症例は最初からStage IIIだったということが判明した症例になります。ですので医師主導治験の場合には登録時もCTによる判定を使うということに変えております。

次に画像のデータをお示しします。先ほど臨床研究のほうに関しましては12カ月まで実施していたんですが、こちらのほうはその後、24カ月までフォローしまして、それを経時的に示したMRIの画像になります。最初のAと示しているものの黒い抜けている部分が壊死部になります。術前プランニングがあつて、3カ月、6カ月、12カ月、18カ月、24カ月と追いますと、特に18カ月以降に関しましては黒い部分がかなり減少し、骨壊死部の縮小が見られております。この結果を踏まえまして、現在、投与後、医師主導治験を開始しております。

この医師主導治験は主要評価項目として、投与後24カ月の骨頭圧壊率、そして臨床研究で用いました800マイクログラムを含むゼラチンゲル製剤を用いて実施しております。目標症例数は64例で、現在、先ほど言いましたように、7例の登録が済んでいるところです。また、対象としましては最初に言いましたStage I・IIのType C-1、C-2を対象としております。

最後に実施体制ですが、岐阜大学、京都大学、東京大学、大阪大学の4施設で実施し、DM、統計、モニタリング等は京都大学医学部附属病院の臨床研究総合センターに行っていただき実施しております。以上になります。ご清聴ありがとうございました。

特発性大腿骨頭壊死症における bFGF含有ゼラチンハイドロゲルによる 壊死骨再生治療の開発

研究開発代表者
秋山 治彦
岐阜大学医学部整形外科

発表者
浅田 隆太
岐阜大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究推進センター
2016年3月3日 H27年度革新的医療技術創出拠点プロジェクト成果報告会

< 1 >

特発性大腿骨頭壊死症①

大腿骨頭の一部が血流の低下により阻血性、無腐性壊死に陥り、壊死骨の圧潰による疼痛や歩行障害を引き起こす難治性疾患。



骨頭圧潰

二次性関節症 (OA)

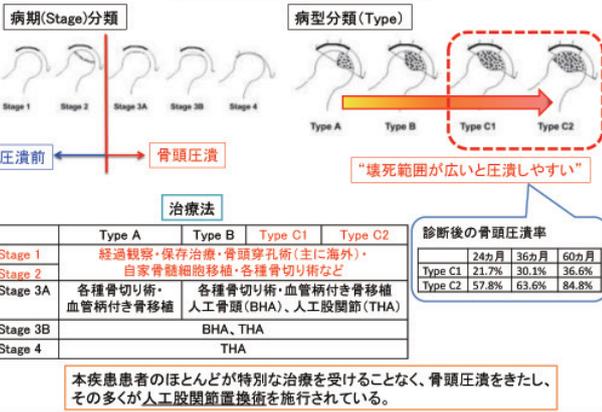
(日本整形外科学会ホームページより引用)

患者数等(2005年度全国疫学調査)

- 年間新規患者数は 2000~3000人と推定
- 確定診断時年齢のピークは男性では40代、女性では30代
- ステロイド性が50%、アルコール性が30%
- 両側罹患率が50%

< 2 >

特発性大腿骨頭壊死症②



< 3 >

bFGF

塩基性線維芽細胞増殖因子(basic Fibroblast Growth Factor: bFGF)

- 骨芽細胞に分化しうる骨髄間葉系幹細胞の増殖を促す。
- 血管新生および誘導能を有する。



科研製薬が「フィブラストスプレー」(トラフェルミン(遺伝子組換え))として製造販売承認を取得済
【効能・効果】
褥瘡、皮膚潰瘍(熱傷潰瘍、下腿潰瘍)

しかし、以下の問題点あり

- 「フィブラストスプレー」は、外用剤であり、無菌製剤ではない。
- トラフェルミン(遺伝子組換え)のみでは、形状から、骨内投与が困難

- 無菌製剤を製造委託。
- ゼラチン架橋体を基剤として使用。

< 4 >

開発スケジュール等

開発の目標
医師主導治験を実施し、医薬品として製造販売承認を取得



医師主導治験開始の準備関連

- 2015年2月: PMDA薬事戦略相談の実施
- 2015年11月: 岐阜大学IRB
- 2015年12月: 治験計画届出提出
- 2015年12月: 岐阜大学以外の実施医療機関IRB
- 2016年1月: 症例登録開始

< 5 >

先行臨床試験成績

対象疾患・症例数	特発性大腿骨頭壊死症のうち、Stage1及び2の患者・10例
試験デザイン	非対照、非盲検、単一施設試験(京都大学医学部附属病院)
投与方法	bFGF 800 μ gを含むゼラチンハイドロゲルを大腿骨頭に投与
観察期間	投与後12ヶ月
主要エンドポイント	有害事象の発生
副次エンドポイント	MRIによる壊死部の骨再生評価、骨頭圧潰阻止、病期の変化、臨床評価

大腿骨の外側から直径5mm程度の穴をあけて、bFGFを含んだゼラチンハイドロゲルシートを骨頭の壊死した部分に注入します。

ゼラチンハイドロゲルシートに含まれたbFGFはゆっくりと放出されます。

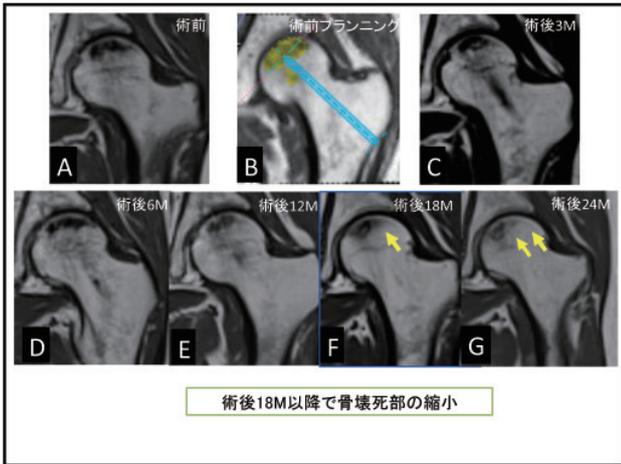


bFGF含有ゼラチンハイドロゲルの大腿骨頭内埋入手術

- 腰椎麻酔下、低侵襲手術
 - > 平均手術時間: 18分
 - > 皮切: 1cm
 - > 出血: 少量

- 安全性において、問題となる所見は認められていない。
- 投与後12ヶ月で、骨孔内に骨形成がみられ、骨孔先端の壊死領域にも骨形成を認める。
- 投与後12ヶ月において、1症例を除いて、骨頭の圧潰は認められていない。
 - ✓ 登録時、病期はレントゲンを用いて判定することとしていたことから、Stage 2と判断したが、CT画像を見直した結果、試験開始時においてStage 3に該当していた。

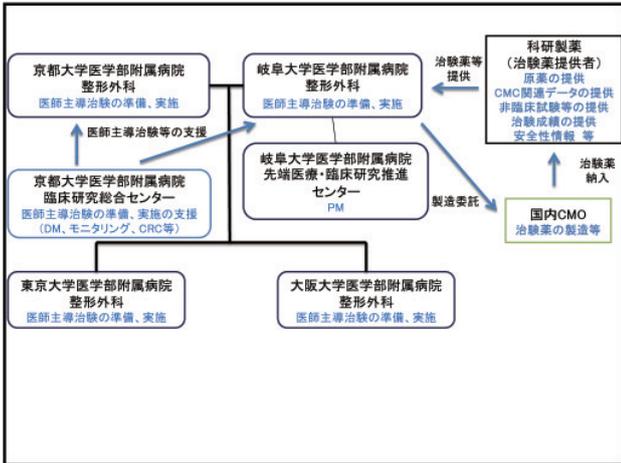
< 6 >



< 7 >

医師主導治験	
治験の目的	特発性大腿骨頭壊死症患者を対象に、低侵襲手術により、トラフェルミン(遺伝子組換え)含有ゼラチン架橋体(ゼラチンゲル製剤)を大腿骨頭内投与時の有効性及び安全性を評価する。また、特発性大腿骨頭壊死症の自然経過を検討した観察研究を対照群として、本剤の有効性を比較検討する。
評価項目	主要評価項目: 投与後24ヶ月の骨頭圧清率
治験デザイン	多施設共同、単群、非盲検、非対照(外部対照)
用法・用量	トラフェルミン(遺伝子組換え)800 μ gを含むゼラチンゲル製剤を低侵襲手術により、大腿骨頭内に単回投与する。 なお、両側性の被験者について、登録時に両側とも適格基準を満たす場合、それぞれの大腿骨頭内にトラフェルミン(遺伝子組換え)800 μ gを含むゼラチンゲル製剤を単回投与する。
目標症例数	64例
適格基準	主な選択基準 ・ 特発性大腿骨頭壊死症の診断基準をみたし、かつ病期がStage 1またはStage 2である。 ・ 特発性大腿骨頭壊死症の壊死域局在による病型分類がType C1又はC2である。 ・ 登録時の年齢が15歳以上80歳未満である。

< 8 >



< 9 >

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



閉会に当たりまして一言ごあいさつを申し上げます。先生方におかれましては、大変お忙しいところ、特に年度末でお忙しいところを、この2日間にわたる成果報告会に最後まで熱心にご参加いただきまして誠にありがとうございました。

先生方ご存じのとおり、今回の成果発表会というのはAMEDにとって初めてのことでございまして、初めてであるということはどうなるかということも心配しましたし、それからもう1つ大切なことは、この革新的医療技術創出拠点プロジェクトの一番基盤になっております橋渡し研究が9年前から始まりまして、これで9年終わって残すところ、あと1年と、一応1つの区切りであと1年ということになってます。これからそれをどういうふうにやっていったらいいだろうか。要するに、いかに今、ここまできたものをうまく継続させて、さらに発展させていくかということで、このプロジェクトをどういうふうにやっていくかということで、非常に今度の成果報告会のときにも悩んでおりましたが、実際やってみますと、特にこのAMEDの臨床研究治験事業部の吉田部長をはじめ、皆さま方が非常に細かくこの成果報告会の準備をしていただきました。特にサポート機関の方々との相談、それから各拠点の皆さま方とも相談、それから文部科学省、厚労省との相談という形で、非常に細かい企画をしていただきましたので、実際、私どもが昨年までやってるものとはかなり違う、細かいところまで配慮された成果報告会ではなかったかと、私は非常に喜んでおる次第でございまして。特にAMEDの皆さま方に厚く感謝申し上げます。

問題は、これからあと1年で、特に中心になってます橋渡し研究がなくなるという形で、しかし、これだけたくさんいいものが出てきました。今日、ちょう

ど、評価委員長の北島先生がいらっしゃっておりますけど、今、これからの、次のプロジェクトも今、北島先生のほうでいろいろと検討してますけども、ぜひとも、ここまできたものをせっかくうまくつなげていきたい。そして企業の先生方と一緒に、本当に国際的にもこれだけのものを持って行けば、日本のシーズが世界に輝くというふうを考えております。

そういつたことで、ともかくこの1年、私ども、いろんな形で検討して頑張っていきたいと思っておりますので、会場の皆さま方もどうぞこれからもご支援のほど、よろしく願いいたします。本当に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

無断転載を禁ず。