

同時開催

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

Asian Translational Research Center Workshop

2016年3月2日(水)

9:30~17:00(9:00開場)

2016年3月3日(木)

9:30~17:00(9:00開場)

抄録集

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

■ Asian Translational Research Center Workshop

- Life-Science Innovation Infrastructure and Activity in Asia -
Wednesday, March 2nd, 2016

Opening Remarks	2
Program director, Project of Translational and Clinical Research Core Centers Takao Saruta	
Life-Science Innovation Infrastructure and Activity in Asia	
Korea	
Life-Science Innovation Infrastructure and Activity in Seoul National University Hospital	3
Seoul National University Hospital Yung-Jue Bang	
Data Driven Trial Optimization: Building a Trial Infrastructure	5
Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine Young-Suk Lim	
Taiwan	
Infrastructure and Activity of Biotechnology Development in Taiwan	7
National Taiwan University Pan-Chyr Yang	
Singapore	
Operation Strategy and Infrastructure to Build and Support Research in Singapore	9
Singapore Clinical Research Institute Damien Hong Yew Hui	
Japan	
Activity and Achievements of Hokkaido University Hospital TR Center	11
Hokkaido University Hospital Norihiro Sato	
International Expansion of Medical Device Development at Tohoku University	13
Tohoku University Hospital Hiroaki Shimokawa	
The University of Tokyo “Advanced Center for the Establishment and Coordination of Biomedical Innovation Development Assistance”	15
The University of Tokyo Hospital Nobuhito Saito	
Development of Advanced Medicine in Nagoya University Network	17
Nagoya University Hospital Masaaki Mizuno	
Challenge and Achievement of Institute for Advancement of Clinical and Translational Science, Kyoto University Hospital	19
Kyoto University Hospital Akira Shimizu	
Translational Research Activities in Osaka University toward Medical Innovation	21
Osaka University Hospital Akira Myoui	
International Cooperation of Center for Clinical and Translational Research, Kyushu University	23
Kyushu University Daisuke Sugiyama	
Translational Researches for New Oncology Agent Development	25
National Cancer Center Atsushi Ohtsu	

■ 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 28
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概要 (AMED の報告) 29
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―」 31
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」 33
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」 37
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

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)

講演

「抗 PD-1 抗体によるがん治療：原理の発見と臨床開発」 41
公益財団法人先端医療振興財団 理事長
(静岡県公立大学法人理事長 京都大学大学院医学研究科客員教授) 本庶 佑

シーズ発表

がん

・抗 CD4 抗体 43
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 45
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 47
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 49
岡山大学 岡山大学病院 教授 木浦 勝行

感染症・難病

・BK-SE36/CpG マラリアワクチンの臨床開発 51
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 53
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 55
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 57
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
- ・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 59
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
- ・ギラン・バレー症候群に対するエクリズマブの試験 61
千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 教授 桑原 聡
- ・ニーマンピック病C型の新規治療薬の開発 63
熊本大学発生医学研究所 幹細胞誘導分野 教授 江良 択実

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 65
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— 67
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 69
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 71
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 73
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 75
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

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 of 検討 77
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 79
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 81
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 83
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

Asian Translational Research Center Workshop
**- Life-Science Innovation
Infrastructure and Activity in Asia -**

Wednesday, March 2nd, 2016

Welcome to the Asian TR Center Workshop

Program director,
Project of Translational and Clinical Research Core Centers

Takao Saruta

Thank you very much for attending this Asian Translational Research (TR) Workshop. Following the overseas TR Center Workshop last year, this Asian TR Center Workshop was planned in consideration of international development of the TR project in the Division of Promoting Clinical Trials for Development of New Drugs and Medical Devices in Japan Agency for Medical Research and Development (AMED).

The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) established the Coordination, Support and Training Program for TR in 2007. During the first stage of 5 years, the core centers and their R&D capabilities had been well established. In the second stage of the next 5 years, the program was named as “TR Network Program” to promote clinical research and frame to conduct clinical trials rapidly.

In consideration of TR achievement in MEXT, the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) established the “Early /Exploratory Clinical Trial Center Development Projects” , focusing on clinical studies/trials, and established 5 core centers, each of which specializes in specific diseases or treatments. Subsequently, MHLW decided to establish the “Clinical Trials Core Hospital Development Projects” to effectively organize hospitals with the capacity to implement high-quality clinical studies (10 core hospitals). Finally, the projects for practical realization of basic research have been promoted by a total 14 core centers in MHLW. On the other hand, MEXT has established 9 core centers until the end of 2014.

The 9 TR core centers in MEXT were qualified with either the Early/ Exploratory Clinical Trial Center or the Clinical Trials Core Hospital.

In 2014, the projects for practical realization of basic research, which thus far had been separately promoted by MEXT and MHLW, were integrated and unified into the “Project for Translational and Clinical Research Core Centers”. This project was carried out by the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED), which was established as an operating organization to lead R&D in the health/ medical field in Japan in April 2015.

There are 9 projects in AMED, including our project named as “Project of Translational and Clinical Research Core Centers”.

Since 2007 to 2014 in our project, 50 of investigator initiated clinical trials had been started and 15 subjects were approved for manufacture and sales.

It has passed 9 months since establishment of AMED. Fundamental research and clinical trials in each core center are still active and a lot of investigator initiated clinical trials and sponsor initiated clinical trials have been steadily increasing.

At present it is requested to increase internationally accepted clinical trials in our project.

I hope this workshop will be beneficial and of value to those who are involved and interested in TR projects.

Life-Science Innovation Infrastructure and Activity in Seoul National University Hospital

Yung-Jue Bang

Seoul National University Hospital



Biography

Professor Bang, Professor of Medical Oncology, is the President of Biomedical Research Institute and Director of Clinical Trials Center of Seoul National University Hospital.

He has been working for Seoul National University College of Medicine and Hospital since 1986. He has served many positions including Director of Cancer Research Institute of Seoul National University, Chairman of Department of Internal Medicine, and Chairman of the Korean Cancer Association.

Dr. Bang has co-authored more than 390 papers in SCI-indexed journals including New England Journal of Medicine and Lancet. He is primarily interested in the development of new anticancer therapeutics, especially in gastric cancer. He is the Principal Investigator of a number of international clinical trials including ToGA study, CLASSIC study, SHINE study and GOLD study.

Abstract

The Biomedical Research Institute (BRI) of Seoul National University Hospital is the first and the largest research center of biomedical science in Korea. It began with small research units in 1978, however, we opened a new building (22,277 m²) in May 1998. The BRI is composed of Translational Research Institute (TRI) and Clinical Trials Center (CTC). Supporting organizations include Medical Research Collaborating Center (MRCC) and Center for Human Research Protection (CHRP).

Our current goal is to make an open innovation platform for health technology R&D activities. In July, 2015, we opened a new building (31,484 m²) for translational research, and named it as Center for Medical Innovation (CMI). Our core values include on openness, convergence, and networking, and we continuously try to improve quality and efficiency of research.

Translational Research Institute (TRI) is composed of Department of Research and Experiment, Department of Experimental Animal Research, and Department of Transdisciplinary Research and Collaboration, and has 3 Biobanks. Clinical Trials Center (CTC) was established in 1995 for the first time in Korea, and was designated as the Global Center of Excellence in Early Clinical Trials (GREATS) by the Korean Ministry of Health and Welfare in 2012.

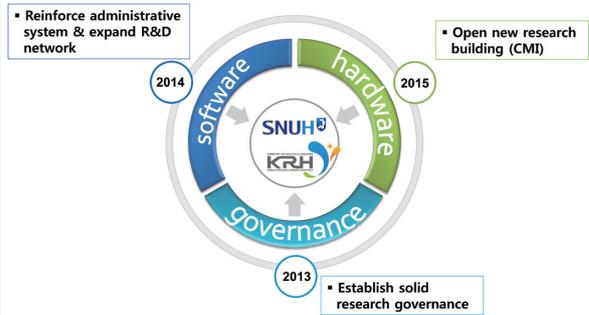
Our ultimate goal is to make R&D products to improve prevention, diagnosis and treatment of diseases in collaboration with many academic institutions and industries.

Life-Science Innovation Infrastructure and Activity at SNUH

Yung-Jue Bang, M.D., Ph.D.
Biomedical Research Institute
Seoul National University Hospital, Seoul KOREA

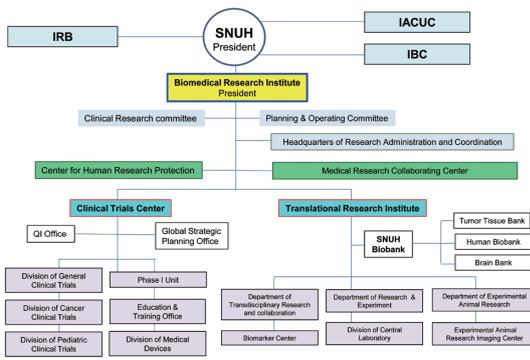
< 1 >

Roadmap to 'Research-driven Hospital'



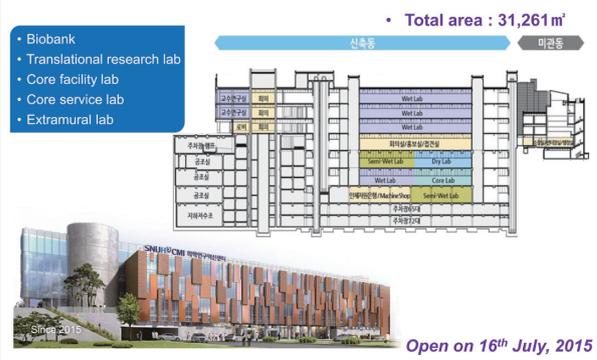
< 2 >

SNUH Research Governance



< 3 >

Center for Medical Innovation



< 4 >

Data Driven Trial Optimization: Building a Trial Infrastructure

Young-Suk Lim

Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine



Biography

Young Suk Lim is a Professor in the Department of Gastroenterology at Asan Medical Center, affiliated by the University of Ulsan College of Medicine in Seoul, Republic of Korea. He graduated from Seoul National University College of Medicine in 1992 and obtained his PhD at Seoul National University, before completing a clinical research training program at the Mayo Clinical College of Medicine in Rochester, USA in 2008.

Dr. Lim's research interests include hepatitis B and C, and hepatocellular carcinoma. He has been an principal investigator in many investigator-sponsored clinical studies such as the randomized trials for the management of multi-drug resistant hepatitis B and prospective cohort study for the surveillance of hepatocellular carcinoma, and has also participated in various industry-initiated trials related to hepatitis B and C. Dr. Lim is currently the Director of the Clinical Trial Center of Asan Medical Center, and the Director of the Liver Cancer Registry Committee of the Korean Liver Cancer Study Group.

Abstract

Randomized clinical trials (RCTs) have revolutionized medicine by providing evidence on the efficacy and safety of drugs, devices, and procedures. However, RCTs are too expensive, long, and difficult.

There is a report that about 56.9% of the total R&D investments is allocated to clinical trials. Patient recruitment is a major cause of trial delays. With no searchable patient database, identifying and recruiting suitable patients and trial sites are principal causes of trial delays. Delayed trials waste costly resources and slow access to new drugs.

Medical care is increasingly digitized in electronic health record (EHR) data sets, and is linked with biological and genetic data banks. Thus, there is growing recognition of the value of re-using EHRs for Clinical Trials. EHR data could be used primarily for the following services in clinical trials: 1) accurate assessment of the protocol feasibility, 2) fostering patient identification and recruitment, 3) quick and proper adverse event reporting.

To make the EHR data to be used for clinical trials, we has successively established the following IT infrastructures recently: 1) web-based IRB system, 2) Clinical Research Data Warehouse (so called, ABLE [Asan Biomedical Environment]), and 3) Clinical Trial Management System (CTMS).

We also reformed the structure of our Clinical Trial Center to better support Data-driven clinical trials.

We expect that, with these integrated efforts, the speed and quality of clinical trials could be greatly improved.

Selected Slides

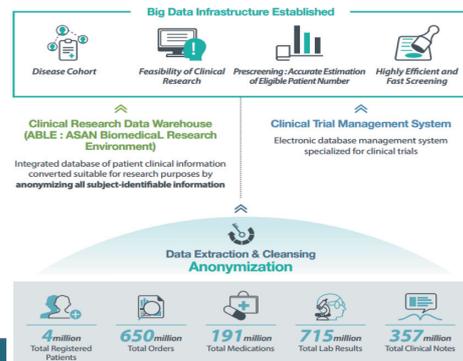
Using Electronic Health Records for Clinical Trials

- Protocol feasibility
- Patient identification and recruitment
- Adverse event reporting



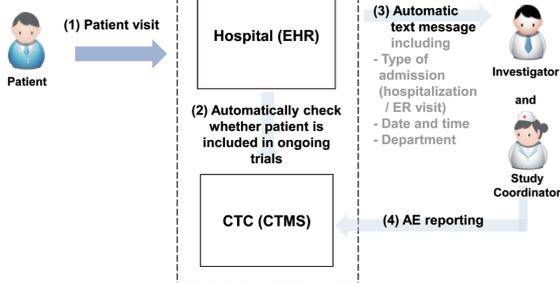
< 1 >

IT Infrastructures for Clinical Trials in Asan Medical Center



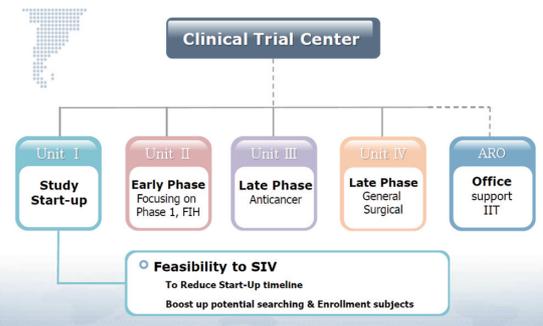
< 2 >

Automated Adverse Event Reporting System



< 3 >

Reforming CTC Structure



< 4 >

Infrastructure and Activity of Biotechnology Development in Taiwan

Pan-Chyr Yang

National Taiwan University



Biography

Dr. Yang currently is the President of National Taiwan University and Professor in the Department of Internal Medicine, National Taiwan University College of Medicine. His major research interests are pulmonary and critical care medicine, molecular and cellular biology, lung cancer genomics and personalized cancer therapy. He was elected member of Academia Sinica in 2006 because of his contributions in leading the translational research and implementation of precision therapy for lung cancer in Taiwan, which have significantly improved the survival in lung cancer patients. His research group identified novel genes and pathways that associated with lung cancer progression. They established new platform for development of lung cancer stem cell directed therapy and discovered the autocrine-paracrine interaction between the lung cancer stem cell with cancer microenvironment. They also identified specific gene expression and microRNA biomarkers that might be beneficial for precision therapy of lung cancer patients.

Education

1990 Ph.D., Graduate Institute of Clinical Medicine, National Taiwan University

1979 M.D., College of Medicine, National Taiwan University

The National Science Council funded the National Research Program for Biopharmaceuticals (NRPB) since 2011 to promote the translational and clinical research in Taiwan. The Program is composed of 6 major parts, i.e. Research Group, Preclinical Development Group, Clinical Group, Resource Center, Industrial Bridging & International Collaboration (IBIC) Group, and Ethical, Legal and Social Issues Group. It provides funding opportunities for product-oriented research projects, translational medicine research projects, clinical trials and academia-industry collaboration projects. In addition to the funding mechanism, NRPB also provides essential technical and consulting services to further support the technology/product development of the funded projects. NRPB also help to establish the Taiwan national bio-specimen banks and clinical trial consortiums. The NRPB disease-specific national bio-specimen banks facilitate multi-center, high quality, bio-specimen deposit and retrieval, with patients' complete clinical and epidemiological data and bio-informatics to promote translational research. Clinical trials are critical for translating scientific discoveries from the laboratory into useful products for the prevention, diagnosis and treatment of human diseases. The NRPB Taiwan Clinical Trial Consortiums consist of lung cancer, liver cancer/diseases, gastrointestinal diseases, oncology phase I center, breast cancer, GYN cancers, COPD, cardiovascular diseases, infectious diseases, mental disorders, renal diseases, and stroke consortiums. We are participating in many global new drug clinical trials of major international pharmaceutical companies as their preferred partners. We also take leadership in international clinical trials as chairmen or advisory board members of the studies for the sponsors or to perform first-in-human phase - I new drug clinical trials. To reduce lung cancer mortality and improve treatment outcome, we established a national reference laboratory to provide high quality and standardized gene-testing platform for all lung cancer patients. National Health Insurance in Taiwan reimbursed the Gefitinib and Erlotinib as first line therapy for EGFR mutant lung cancer patients since 2011. With the implementation of nation-wide gene testing and personalized therapy, the overall 5-year survival for NSCLC has been improved from 16% to 32% from 2009 to 2014. We have identified 5 specific susceptibility loci (TERT, TP63, HLA Class II, POS1-DCBLD1 and VTI1A) in never-smoking women in Asia and YAP1 as a risk gene for Chinese familial lung cancer. The results of a well-executed, randomized, controlled clinical trial in Taiwan showed the world a new treatment paradigm for Helicobacter pylori infection using sequential first-line therapy with the choice of regimens based on the antibiotic-resistance of bacteria strains. NRPB is building up the translational research and clinical trial infrastructures in Taiwan and help to establish Taiwan as a center of excellence for clinical research and clinical trial in Asia-Pacific.

Operation Strategy and Infrastructure to Build and Support Research in Singapore



Damien Hong Yew Hui

Singapore Clinical Research Institute

Biography

Damien Hong is the Chief Operating Officer (COO) of Singapore Clinical Research Institute (SCRI). As the COO, he is responsible for managing operations strategy and policies, creating value through innovation and aligning employees with corporate goals. He oversees implementation of the strategic direction of SCRI and is involved in day-to-day operations. With a continued commitment to operational excellence, he provides great insights to sustainability of business value proposition in the field of academic research.

Before joining SCRI, Damien held leadership roles in Defence Technology Group, National Cancer Centre Singapore and Clinical Trials and Epidemiology Research Unit (CTERU). He is one of the pioneers to set up and lead research information system at NCCS in 2001, during the time when the Government announced its vision to be a biomedical sciences hub.

He spearheaded the IT infrastructure development in SCRI which was a key enabler in the highly-publicised CHloroquine for Influenza prevention (CHIP) Trial. Published in Lancet, the Trial received international interest for being the first to utilise the internet to recruit over 1,000 patients efficiently and cost-effectively.

Damien obtained his Bachelor of Information Technology from the Queensland University of Technology and Executive Master of Business Administration degree from Nanyang Business School, Singapore. He also attended the Berkeley-Nanyang Advanced Management Programme. He is a certified Sun Solaris Administrator and Oracle Database Administrator.

Besides holding an appointment at the Duke-National University of Singapore Graduate Medical School's Office of Clinical Sciences, Damien plays the role an advisor to the Singapore Workforce Development Agency (WDA) Clinical Research Industry Skills and Training Council, on top of his training and mentoring roles in SCRI. In addition, he spearheads various initiatives in SingHealth, in areas including the clinical trial operations/coordination, data management and research technology.

Singapore invested heavily in biomedical science. New regulations and policies were set up to facilitate science from basic research to clinical research. In order to better integrate the domestic discoveries to clinical, different core entities were setup.

Singapore Clinical Research Institute (SCRI) supports academic, public-sector and industry-sponsored studies ranging from proof-of-concept to late-phase clinical trials and epidemiological studies. In its efforts to enhance clinical research capacity building in Singapore and the region, SCRI also spearheads the planning and delivery of educational and training programs on various aspects of clinical research. We also assist with policy and operation planning with the government. This allows policy to take into consideration actual feedback from the ground.

As clinical research become increasingly complicated,. The quest for effective new treatment gives rise to collaborations between different entities and groups. Muti-disciplinary approaches from different therapeutic areas made operations deviate from the standard operating procedures and teams get uncomfortable. This gives rise to tension between clinical research operations team and the investigators.

Regulators are protective of investigation subjects increasing governance to unfamiliar or new procedures. All these give rise to increasing documentation and complexity thereby increasing the cost. Some Investigators have the funding to employ their own research team from the study budget but often realise halfway in the process that it is not sustainable, and more budget is required.

My presentation will discuss the various programmes and infrastructure that were setup at national level acting as a platform to discuss and reduce bureaucracy and improve productivity and communications.

Activity and Achievements of Hokkaido University Hospital TR Center

Norihiro Sato

Hokkaido University Hospital



Biography

March 1985

Graduated from Hokkaido University School of Medicine

April 1985

Joined Second Department of Medicine, Hokkaido University School of Medicine (Majored in Hematology)

October 1995

Research Section Chief, Hokkaido Red Cross Blood Center

November 2002

Instructor / Vice Manager, Division of Transfusion Medicine, Hokkaido University Hospital

April 2007

Instructor/ Vice Director, Translational Research and Clinical Trial Center, Hokkaido University Hospital

July 2009 to September 2014

Professor/ Director, Translational Research and Clinical Trial Center, Hokkaido University Hospital

April 2010 to March 2012

Director, Department of Clinical Trial Management, Hokkaido Organization for Translational Research

April 2011 to September 2014

Associate Executive Director, Center for Translational Research, Hokkaido University

April 2012~

TR General Director, Hokkaido Organization for Translational Research

October 2014~

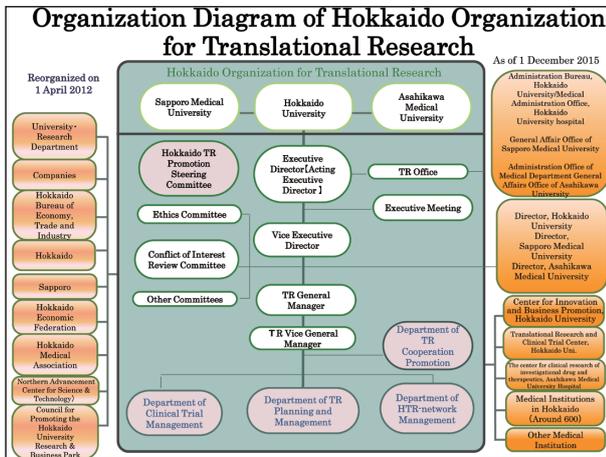
General Manager, Clinical Research and Medical Innovation Center, Hokkaido University Hospital

Abstract

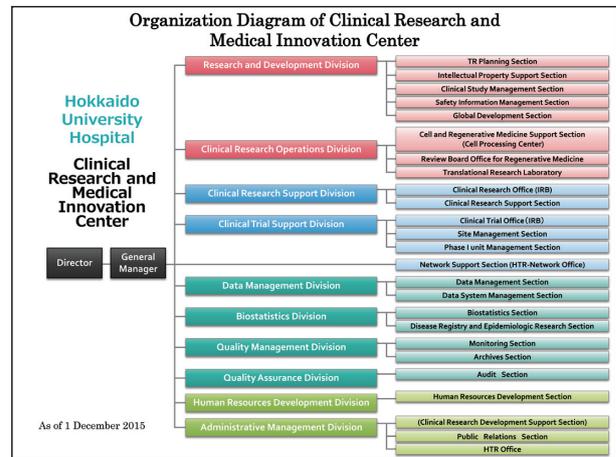
The “Hokkaido Organization for Translational Research” (HTR : Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo Medical University, Asahikawa Medical University) has been supporting research projects originated within and outside of Hokkaido and has been developing infrastructure with objective to implement findings of academia originated basic research related to life sciences into practical applications. Hokkaido University has been taking part of “Clinical Research Core Hospital Improvement Project” and has been promoting development of clinical research supporting structure and implementation of clinical research which complies with ICH-GCP.

On October 2014, in an effort to strengthen clinical research supporting structure, Hokkaido University has combined two organizations “Center for Translational Research” and “Translational Research and Clinical Trial Center” and established a new organization named “Clinical Research and Medical Innovation Center”(CRMIC). CRMIC have gathered competent personnel and experts on Non-Clinical/Clinical development in order to respond to diverse requests from researchers and provide seamless support from basic study to practical applications. The support new center is able to provide extend to comprehensive quality assurance and biostatistics consultation. Furthermore, one of our outstanding facilities, bio-bank, which collects, processes and preserves bio-specimen, has started its operation and has further strengthened our research support system. Moreover, networking using HTR-Network rooted in Hokkaido has been proceeded steadily. At this workshop, the attempt of HTR and CRMIC to strengthen the research support system and the achievements will be presented.

Selected Slides



< 1 >



< 2 >

Classification of Research Projects by International Classification of Diseases

ICD10 (International Classification of Diseases The 10 th Ed. (Revised on 2003)	Drugs			Medical Devices			Cell-Tissues			Diagnostic Technique			Total
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	
Certain infectious and parasitic diseases	1												1
Neoplasms	6	5	1	2	4						2	3	2
Diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism									1		1	1	3
Endocrine, nutritional and metabolic diseases									1		1		2
Mental and behavioral disorders		1											1
Diseases of the nervous system	1	1				1							3
Diseases of the circulatory system							1		1	1	1		4
Diseases of the respiratory system						1							1
Diseases of the digestive system		1	1	1					1	1			5
Diseases of the skin and subcutaneous tissue				1						1			2
Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	2		1	1	2								6
Diseases of the genitourinary system						1							1
Symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings, not elsewhere classified						1							1
Injury, poisoning and certain other consequences of external causes		1				3	1			1			6
Total	10	9	3	3	7	9	1	2	5	4	5	5	63

< 3 >



< 4 >

International Expansion of Medical Device Development at Tohoku University

Hiroaki Shimokawa

Tohoku University Hospital



Biography

Education:

1979 M.D. Kyushu University School of Medicine, Fukuoka, Japan

1985 Ph.D. Kyushu University School of Medicine, Fukuoka, Japan

Academic appointment:

1991 - 1992 Adjunct Assistant Professor, Kyushu University, Fukuoka, Japan

1992 - 1995 Assistant Professor, Kyushu University

1995 - 2005 Associate Professor, Kyushu University

2005 - present Professor and Chairman, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

2015 - present Vice-chairman, Tohoku University Graduate School of Medicine

Hospital Appointment:

1991 - 1995 Assistant Professor, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan

1995 - 2005 Associate Professor, Kyushu University Hospital

2005 - present Chairman, Department of Cardiology, Tohoku University Hospital

2012 - present President, Tohoku University Medical Association

2012 - present Director, Cardiovascular Center, Tohoku University Hospital

2013 - present Director, Clinical Research, Innovation and Education (CRIETO), Tohoku University Hospital

Reports of Research:

Major Research Interest:

1. Ischemic heart disease (mechanisms of atherosclerosis and coronary vasospasm)
2. Vascular biology (endothelial biology and endothelium-derived relaxing factors)
3. Biomedical research (development of non-invasive angiogenic therapies with shock wave and ultrasound)
4. Large clinical trials and clinical studies
(heart failure, ischemic heart disease, pulmonary hypertension and thrombosis)

Abstract

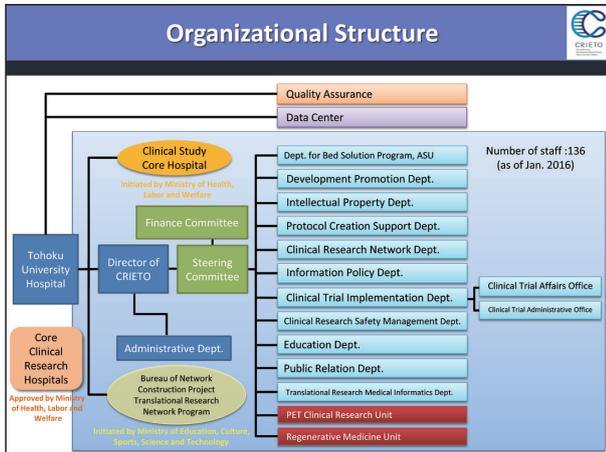
The Clinical Research, Innovation and Education Center, Tohoku University Hospital (CRIETO) has been working to promote basic sciences of academia and clinical studies and trials and to improve the quality of clinical researches with the supports from the MEXT (Translational Research Network Program) and the MHLW (Clinical Trials Core Hospital Development Project). The current number of staffs is ~130 and the CRIETO has become one of the most popular AROs in Japan.

The CRIETO has been structuring the system for creation of innovative medical devices and has been leading clinical researches with international standard. Currently, we focus on development of medical devices and new therapies for intractable diseases, networking of clinical research support in the Tohoku region, development of human resources for pharmaceutical and medical device development, and new medical needs finding as our strong areas.

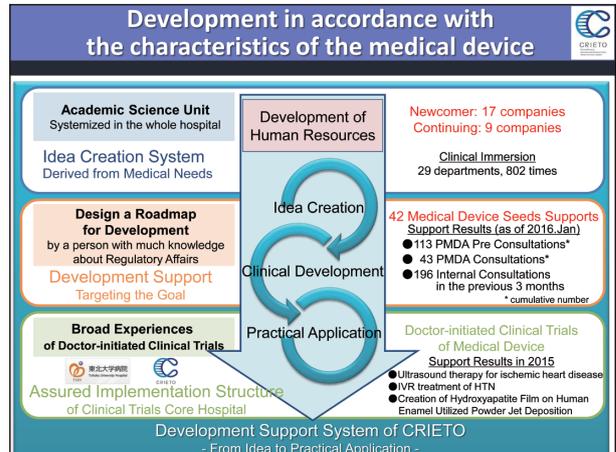
In recent years, new programs have been started, including the Academic Science Unit (ASU) in 2014 and the Japan Biodesign Program in 2015. We have been developing human resources who could be able to assign medical device development that meets medical needs through those programs. We also have established the All Tohoku Clinical Trial Review and Audit Organization (ACTIVATO) under the initiative of Tohoku University. The ACTIVATO plays a role in the activation of networking of clinical research support in the Tohoku region.

With our broad experiences of supports for clinical researches, we will fulfill the roles as an ARO, aiming at obtaining clinical evidence for Japanese innovative pharmaceutical and medical device development.

Selected Slides



< 1 >



< 2 >

Tohoku University Hospital Bedside Solution Program Academic Science Unit (ASU)

Clinical Immersion

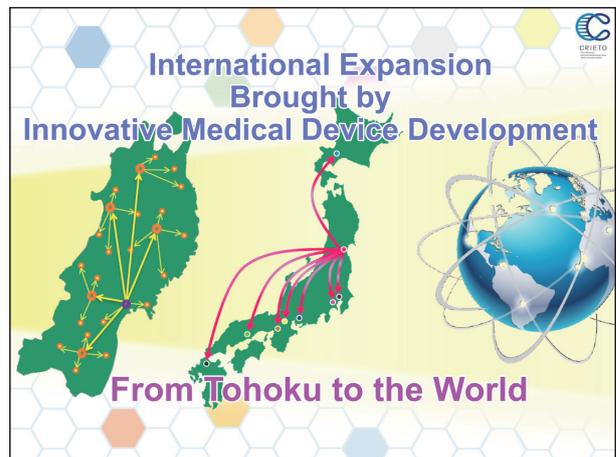
- Company 17
- Department accepted 29
- Operated by more than 60 manuals and contents
- Don't disturb patients nor staffs

Steps of Clinical Immersion:

- Informed Consent
- Uniform Program Sheet
- IRB Approval
- Guideline
- Joint Research Agreement
- ID card
- Regulation for dealing information
- Education

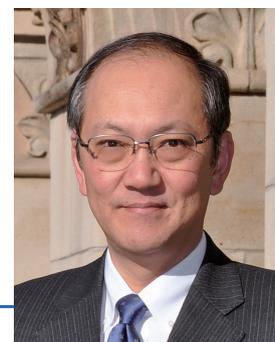
Academic Science Unit
Welcome to Bedside & Brain Training

< 3 >



< 4 >

The University of Tokyo “Advanced Center for the Establishment and Coordination of Biomedical Innovation Development Assistance”



Nobuhito Saito

The University of Tokyo Hospital

Biography

Present position:

Director of the University of Tokyo Hospital
Professor and Chairman
Department of Neurosurgery
Graduate School of Medicine, the University of Tokyo
E-mail; nsaito-tky@umin.net

Education and Training

1987 Graduated from University of Tokyo, Faculty of Medicine
1987 M.D.
1987 Resident in Department of Neurosurgery, the University of Tokyo and Affiliated Hospitals
1989 Visiting fellow, Stroke Branch, NINDS, NIH, USA
1994 Research fellow, Department of Anatomy & Cell Biology, the University of Tokyo
1997 Ph.D. the University of Tokyo

Professional Appointments

1993 Staff Neurosurgeon, Department of Neurosurgery, the University of Tokyo Hospital
2000 Assistant professor, Department of Neurosurgery, Gunma University School of Medicine
2002 Professor and Chairman, Department of Neurosurgery, Gunma University Graduate School of Medicine
2006 Professor and Chairman, Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo
2011 Vice Director of the University of Tokyo Hospital
2015 Director of the University of Tokyo Hospital

Specialties

Surgery of cerebrovascular diseases, Surgery of benign brain tumors, Experimental cerebral ischemia

Abstract

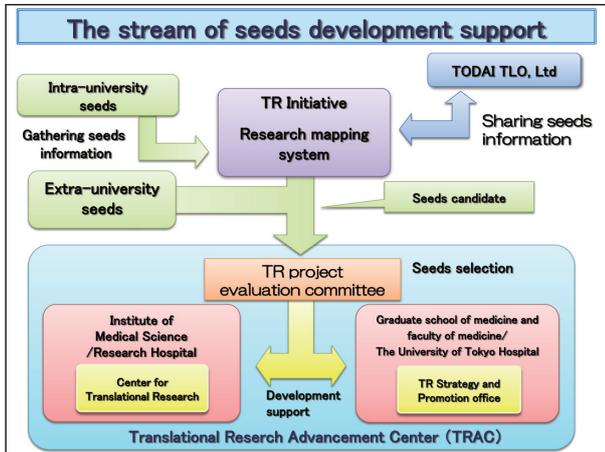
The University of Tokyo supports Academia-initiated seeds discovery. In particular, the university promotes and facilitates collaboration between the University of Tokyo Hospital and the Institute of Medical Science under the Translational Research (TR) Initiative - wide organization established by the general committee of the university's Office of the President. The TR Center at the University of Tokyo Hospital is engaged in supporting the development of the intellectual-property strategy, the implementation of non-clinical research, and the preparation of human cells targeted for regenerative medicine through the CPC. The Clinical Research Support Center is mainly responsible for supporting clinical research and investigation. The P1 (Phase 1) unit possesses the capability to conduct the specific-high quality Phase I clinical trials.

The Institute of Medical Science has similar support programs offered by TR Center. In addition, the Institute is able to prepare viral vectors for designing gene therapies as well as foreign gene transduced cells designed for cell therapy approaches in the CFTV.

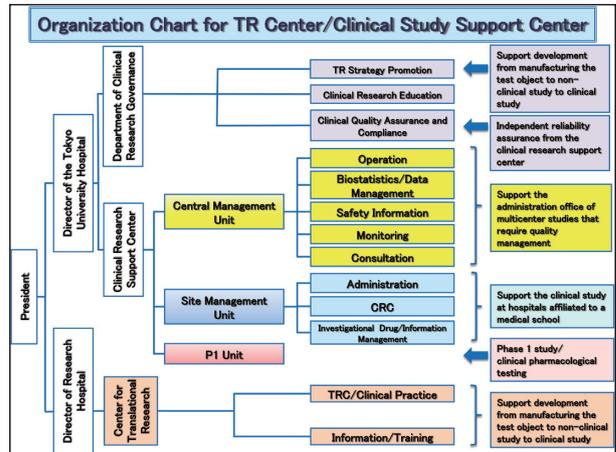
These support enabled the University of Tokyo to begin three investigator-initiated clinical studies, one of those is for the diagnosis, and to plan the studies for multiple research topics in 2015.

The University of Tokyo supports 86 research projects, 34 projects in A, 35 projects in B, and 17 projects in C, of which five originated outside the university. The University provides assistance is in basic research to clinical applications. It also promotes clinical studies within existing research structures, such as the University Hospital Clinical Trial Alliance.

Selected Slides



< 1 >



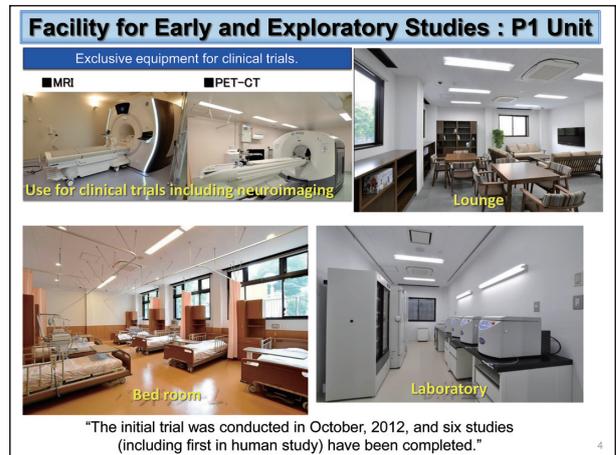
< 2 >

Seeds Pipeline

Seed #	Seed Group A		Seed Group B		Seed Group C		Total
	First-half	Second-half	First-half	Second-half	First-half	Second-half	
A32	A11	B13	B1	C1	C4		86
A33	A15	B14(A6)	B4	C5	C7		
A34	A17	B15	B8	C10	C8		
A35	A18	B17(A13)	B9	C12(B16)	C9		
A36	A20	B18(A5)	B10(A4)	C13	C11		
A37	A21	B19(A14)	B11	C14	C15		
A38	A22	B21	B12	C16	C101		
A39	A23	B22	B20	C17(B7)	C103(B101)		
A40	A24	B23	B24(A2)	C18			
A41	A25	B25	B102				
A42	A26	B26(A16)	B104				
A43	A27	B27					
A44	A28	B28					
A45	A29	B29					
A46	A30	B30					
A47	A31	B31					
A48		B32(A12)					
A101		B33					
		B34					
		B35					
		B36					
		B37					
		B38					
		B39(A19)					
Total	34	35		17			

In red: Outside seed

< 3 >



< 4 >

Development of Advanced Medicine in Nagoya University Network

Masaaki Mizuno

Nagoya University Hospital



Biography

Education:

- 1986 M.D. Toyama Medical and Pharmaceutical University
- 1992 Ph.D. Nagoya University School of Medicine

Professional Experience:

- 1990-1995 Medical Staff, Department of Neurosurgery
Social Insurance Chukyo Hospital
- 1995-1996 Research Resident, National Institute for Longevity Sciences
- 1996-1999 Research Associate, Department of Neurosurgery
Nagoya University School of Medicine
- 1999-2007 Associate Professor, Department of Molecular Neurosurgery
Nagoya University Graduate School of Medicine
- 2009-Present Director, Stroke Care Managing Center, Nagoya University Hospital
- 2010-Present Clinical Professor, Center for Advanced Medicine and Clinical
Research, Nagoya University Hospital
- 2010-Present Professor, Innovative Research Center for Preventive Medical
Engineering, Nagoya University
- 2010-Present Professor, Cellular and Structural Physiology Institute,
Nagoya University
- 2010-Present Presidential Advisor, Nagoya University

Speciality: Neurosurgery

Abstract

Nagoya University Hospital established the Center for Advanced Medicine and Clinical Research (CAMCR) based on a mission that we develop new medical service for the next generation. CAMCR provides researchers with the one-stop service to incubate various seeds, to build a sustainable R & D pipeline. CAMCR makes an evaluation matrix for every stage where basic science leads to clinical study phase, and supports to stage-up the seeds of the high evaluation toward clinical application.

Nagoya University Hospital is selected as a core clinical research center in Chubu (central-Japan) of the Government Project Innovation of Creative Center for Novel Medical Technology. CAMCR is expanding its activity from the Nagoya University to the collaborating academic organizations in Chubu region. Ten university hospitals and two national clinical centers clustered in network established the Chubu Regional Consortium for Advanced Medicine (C-CAM). C-CAM is comprised of seven working groups (Joint ethical committee, Multi-center study management, Education and training, Industry academia collaboration, Information sharing, IP, Clinical data science).

CAMCR and C-CAM are aiming to deliver the clinical research findings from Nagoya and Chubu to the world.

Selected Slides

Nagoya University Hospital

We will contribute to society through medical care, education and research

We will strive:
 To provide high quality ,safe , state-of-the-art medical care
 To foster prominent medical professionals
 To develop new medical service for the next generation
 To contribute to the community and society



< 1 >

CAMCR

Est. in 2010

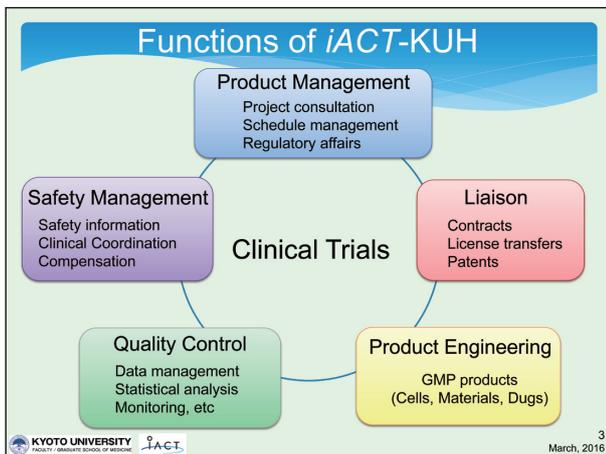
MISSION:
 To develop new medical service for the next generation through harmonization of translational science and regulatory science

Advanced Medicine Division
 To explore and advance potential new treatments from laboratory discoveries

Clinical Research Division
 To deliver the findings in high-standard clinical research from Nagoya and Chubu to the World



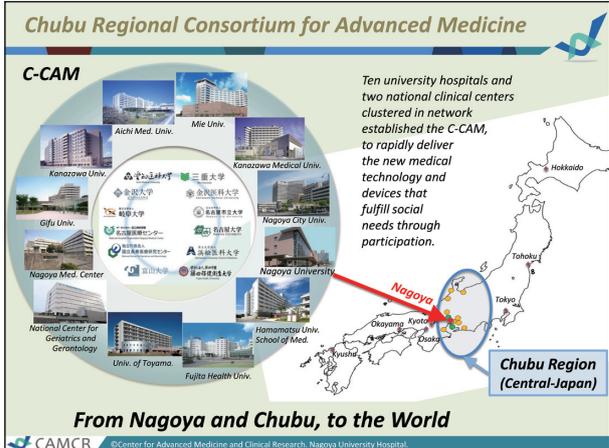
< 2 >



< 3 >

Chubu Regional Consortium for Advanced Medicine

C-CAM



Ten university hospitals and two national clinical centers clustered in network established the C-CAM, to rapidly deliver the new medical technology and devices that fulfill social needs through participation.

From Nagoya and Chubu, to the World

Member institutions shown include: Aichi Med. Univ., Mie Univ., Kanazawa Univ., Kanazawa Medical Univ., Gifu Univ., Nagoya City Univ., Nagoya Med. Center, Nagoya University, National Center for Geriatrics and Gerontology, Hamamatsu Univ. School of Med., Univ. of Toyama, and Fujita Health Univ.

< 4 >

Challenge and Achievement of Institute for Advancement of Clinical and Translational Science, Kyoto University Hospital



Akira Shimizu

Kyoto University Hospital

Biography

Akira SHIMIZU (MD, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, 1979, PhD, Osaka University Medical School, 1983) is Professor of Department of Experimental Therapeutics and Deputy Director, Institute for Advancement of Clinical and Translational Science (iACT), Kyoto University Hospital. He also served as the Director of Center for Molecular Biology and Genetics, Kyoto University from 1996 to 2004. He is a recipient of Young Investigator Award, The Japanese Biochemical Society (1992). He is a councilor of The Japanese Biochemical Society and Japanese Society of Immunology. His main research interest is in translational research to facilitate clinical applications from basic research results and in molecular immunology.

Abstract

In April 2001, to improve treatment or prevention from incurable diseases by creation and development of novel medical treatments and diagnoses, Kyoto University Hospital took a new strategy to convert the findings of basic medicine and biology efficiently into novel clinical diagnosis and treatment by establishing a center, named Translational Research Center (TRC), to promote such translational and synthetic research, especially to take proof of concept (POC) in humans by early phase (Phase I-IIa) clinical trials. To strengthen function to conduct clinical trials including investigator-initiated IND/IDE trials according to international standards, also to be a base for medical devices network based hospital, departments of TRC, Clinical Trial Control Center, EBM Research Center and Department of R&D and Corporate Integration was unified into one organization and make a fresh start from April 2013 as Institute for Advancement of Clinical and Translational Science (iACT). In order to enable new therapies that are developed through clinical research proposals to be applied to humans, a wide range of operations is essential starting from the strategic development of research proposals to the clinical deployment and compilation of research results. The iACT provides strong strategic supports to highly motivated researchers from design to implementation. The iACT hosts a network among university hospitals mainly located in the western part of Japan and is seeking research proposals and helping drug discovery efforts. In this presentation, the organization, function, activity and achievements of the iACT will be introduced. Some examples of investigator initiated IND trials for POC done or now going on at Kyoto University Hospital will be presented.

Selected Slides

Introduction of iACT-KUH

Founded: 2001 as Translational Research Center

Staff: 80 people in 6 Dept.

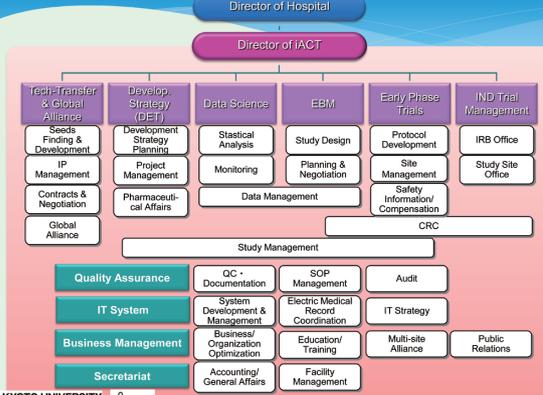
Budget: \$ 6 M (¥ 0.5 B) /yr
(national funds, collaborative research funds, etc)

Achievements:
IIT-GCP (14), advanced medical treatment (7), IIT-non GCP (15)



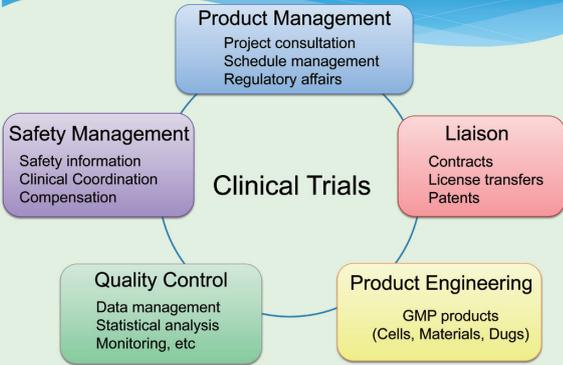
< 1 >

Institute for Advancement of Clinical and Translational Science (iACT)



< 2 >

Functions of iACT-KUH

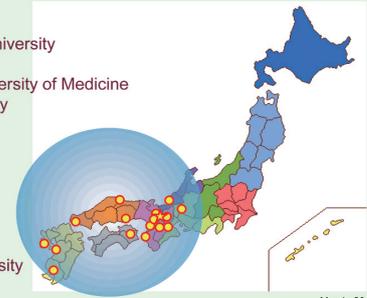


< 3 >

Clinical Research Network in KUH

Kyoto Alliance for Clinical Achievement (KaICA) Project

- Shiga University of Medical Science
- University of Fukui
- Gifu University
- Osaka City University
- Wakayama Medical University
- Mie University
- Kyoto Prefectural University of Medicine
- Nara Medical University
- Tottori University
- Okayama University
- Yamaguchi University
- Nagasaki University
- Tokushima University
- Kagoshima University
- Kumamoto University
- Kansai Medical University



< 4 >

Translational Research Activities in Osaka University toward Medical Innovation

Akira Myoui

Osaka University Hospital



Biography

Akira Myoui, MD, PhD is Clinical Professor, Vice Director of the Medical Center for Translational and Clinical Research, Department of Medical Innovation, Osaka University Hospital.

He graduated from Osaka University Medical School in 1986 and finished PhD course in 1993.

In 1994, he was appointed as an associate professor in the Department of Orthopedics, Osaka University and started research work on musculoskeletal tumors, bone cell biology, bone substitute materials and bone tissue engineering.

In 2006, he was appointed to the current position and since then he has been working on the promotion of clinical translation of excellent discovery from basic biomedical science.

In 2015, he was awarded Economy, Trade and Industry Minister's Prize for the contributors in Industry-Academia-Public Collaboration through the development of functional artificial bone.

He is a board member of ARO council and Japanese Society for Biomaterials. He is a Managing Editor for Journal of Artificial Organs and also is on Editorial Board for Journal of Orthopaedic Science.

Abstract

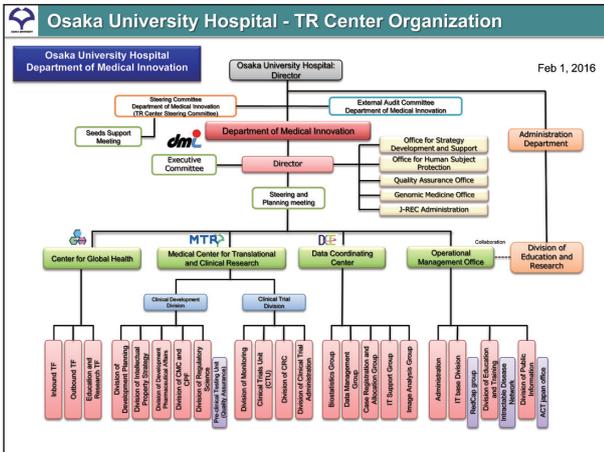
Osaka University has constructed a system that seamlessly assists translational research activities, as a department of its hospital. Recent examples of the consolidation of this system that further assist new medical development in academia include the following: expansion of cell processing facility, establishment of a GMP-based formulation room and a quality control room for investigational drugs, and construction of clinical trial unit with 10 beds enabling phase I studies to be conducted in healthy subjects. Furthermore, we constructed a system to perform one-stop PET-MD studies for the first time in Japan and have also performed industry-sponsored clinical studies.

Using those facilities and human resources, we have assisted more than 100 novel biomedical seeds toward clinical application. Among them, 15 investigator-initiated clinical trials were filed to PMDA until now. One of the most notable recent achievement is the regulatory approval of "Heart Sheet" that is the first-ever regenerative medicine product for heart failure in the World, in September, 2015.

To further accelerate medical innovation and global contribution, the Center for Global Health was established in Osaka University Hospital. Its inbound services include high quality treatment for patients from abroad and advanced education for medical professionals. As the outbound services, we help exporting Japan's state-of-the-art technologies especially of the treatment devices, regenerative medicine products and diagnostic systems such as PET system.

What we aim is the realization of the health and well-being of people through medical innovation and the contribution to global health.

Selected Slides



< 1 >

Main ARO Services by Osaka University

Clinical Trial Unit (CTU)
Facility for Phase I Trial in Healthy Volunteers (10 Beds)
Includes: Nurse Station, Sample Control Room, Laboratory Phase, and Waiting and Resting Area.

PET Microdose (PET-MD) Test
Includes: PET Microdose Hot Cell and GMP-compliant Hot Cell for manufacturing of position-labeled investigational drugs.

GMP-based System for Manufacturing INDs
Includes: Plan View, Sterile Isolator exclusively for drug manufacture, and Machine for manufacturing sterile lyophilized drugs.

Cell Processing Facility
Includes: Cell Enclosure Room, Sterile Isolator Room, and BD Virus TM.

< 2 >

Clinical trial for severe cardiac failure; Transplantation of cell sheet regenerated from autologous skeletal muscle

Transplantation of cultured myoblastic cell sheet

Isolation and culture of myoblasts from skeletal muscle → Transplantation of cell sheet on the heart surface

Myoblastic cell sheet clinical research (investigator-initiated)

Myoblastic cell sheet clinical trial for ischemic heart failure with Terumo Co., Ltd.

Approved by PMDA
(conditional approval for RM products, 1st case, Sept 2015)

2 investigator-initiated trials on idiopathic cardiomyopathy are ongoing

< 3 >

Center for Global Health

Department of Medical Innovation, Osaka University Hospital
Since 2013

In-bound
Foreign Patients (2014FY)
Total 76
China, USA, India, Bangladesh, Qatar, Russia, Egypt, Saudi Arabia, Thailand, Myanmar, Germany, Finland.

Out-bound
Overseas expansion of excellent Japanese medical technology, medical services, and medical systems
Promotion of global joint trials and research

Education and Research
Consistent support for foreign patients to securely receive medical treatment
Acceptance of medical trainees from various countries
Promotion of nurturing, education, and research for global health-bearing human resource utilizing the characteristics of Osaka Univ. as their university

Partners: **STANFORD**, **biodesign**, **PharmaTrain**

Projects:
• MEXT Hub Creation Project for Future Medical Researcher Training (2013-)
• Creation of Hub for Nurturing of Human Resource for Global and Future Medicine
• Establishment of Special Course "Global and Future Medicine" (July 11, 2014-)
• Start of the Lecture Course "Health and Medical Innovation" for Undergraduate Students (2014-)
• "Health and Medical Innovation Program" for Graduate Students (scheduled)
• "Medical Interpreter Training Course (tentative)" for the members of society (scheduled)

< 4 >

International Cooperation of Center for Clinical and Translational Research, Kyushu University

Daisuke Sugiyama

Kyushu University



Biography

Daisuke Sugiyama, MD, PhD is head of the Department of Translational Research (TR) of the Center for Clinical and Translational Research, Kyushu University (CCTR).

Making "the future medical care" into "the real medical care" is the mission of the CCTR.

To accomplish this mission, the CCTR is performing various clinical trials, clinical studies, TR as well as clinical research support, education for the human resources to promote and support research and development and has built West Japan Academia Translational Research Network (WAT-NeW) which is composed of 20 universities, and the Asia-Pacific Research and Development Network (ARDENT).

Prof. Daisuke Sugiyama graduated from Gunma University in 1996 and worked as a medical doctor in internal medicine from 1996 until 1999. He engaged in basic research of hematopoiesis and stem cell biology in Japan, France and USA until 2006. He then became a principle investigator at Kyushu University collaborating with academic researchers from Europe, North America, Australia and Asia. He has an extensive publication record. His research has also led to the development of bioactive peptides for novel therapy. During this time, he developed an understanding of intellectual property systems and industrial-university corporation, as well as founding a bio-venture company. He joined the CCTR to obtain experience in clinical research in 2012 and co-developed the new Department of Next Generation Medicine in 2013, and was co-appointed as the head of department of clinical study (Phase 1) in 2014. In addition, he developed international corporation unit of CCTR and spread his basic research network to clinical research internationally with special attention to East Asian countries. One of his representative activities is "Japan Medical Innovation Tour."

(<https://www.facebook.com/Japan-Medical-Innovation-Tour-1569014560038679/>).

Abstract

The Kyushu University Center for Clinical and Translational Research (CCTR) established the International Cooperation Unit in July 2014. The objective of the unit is to exchange seeds developed by academia both inside and outside of Japan, to import and export the most suitable seeds to meet the needs of each region and to foster a network of international collaborators. There are 4 methods by which we aim to achieve these objectives: 1) To establish an international network through the conduction of site visits with potential collaborators, 2) To bring medical innovators from the Asia Pacific Region through the Japan Medical Innovation tour, 3) To invite teaching staff from high level organizations to educate human resources at Kyushu University, and 4) To establish and foster systems to encourage young scientists to become medical innovators through the EDGE program and other initiatives.

Currently we divided infrastructure of our center into 2 departments; the Department of Clinical Research and the Department of Translational Research. Here, we aim to introduce the strategies implemented at Department of Translational Research at the CCTR with particular attention to international corporation.

Selected Slides

International Cooperation Unit

- Formation of an academic network
- Visits to overseas research facilities
- Expansion into Asia

- Sakura Science Plan
→ Invite young scientists from abroad for an exchange activities
「Japan Medical Innovation Tour」

- 360ip Japan
- Battelle Memorial Institute → Short term 7 day training course (Boot camp) in the USA focusing on medical innovator development.

Research and information gathering of international trends, infrastructure development for international collaborative research, coordination with overseas institutions, internationalization implementation, searching for international seeds, training of international human resources

International cooperation strategies being implemented by the Center for Clinical and Translational Research

< 1 >

Japan Medical Innovation Tour

First Tour (February 15th - 24th 2015)

Day 1	Arrival in Japan, Reception.
Day 2	Kyushu University → National Institute of Biomedical Innovation
Day 3	Settsu Plant, Shionogi & Co., Ltd. → Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University
Day 4	Yaizu Pharmaceutical Research Center, Astellas Pharma Inc. → Fuji Gotemba Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd
Day 5	Shinagawa R&D Center, Daiichi Sankyo Co., Ltd. → PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) → Utsunomiya Plant, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.
Day 6	Tsukuba Research Center, Astellas Pharma Inc. → Tsukuba Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.
Day 7	Herbal Garden, Tsumura Kampo Memorial Museum, Tsumura Co., Ltd.
Day 8	Day off
Day 9	Kumamoto Research Center, LSI Medience Co., Ltd.
Day 10	Departure

Industrial - academic - government cooperation in Asia.

Kyushu University promotes the development of young medical innovators by acting as a hub in the west of Japan.

From East Asian countries

< 2 >

Enhancing Development of Global Entrepreneurs (EDGE Program)

360ip Japan

Based in Singapore with team members from Asia to the USA. The companies activities focus on commercialization and investment and asset management.

→

USA
Battelle
Memorial
Institute

【Briefing】

Workshops for the practical training in industrialization of technologies based on the seeds produced at Kyushu University (NDA based venture companies also possible) and the production of educational materials (Phase 1 report) in preparation for the training in the Boot Camp in the USA.

7 day short term training; Boot Camp

< 3 >

MOU with Taiwan

MOU: Memorandum of Understanding

	Signer	Effective Date (Since)
国立台湾大学 (National Taiwan University)	Director, Chin-Hsin (James) Yang	2014/11/11
台湾中央研究院 (Academia Sinica)	Director, Fu-Tong Liu	2015/11/2

With Dr. Andrew H.-J. Wang, Ph.D. (王惠鈞院士)
Vice President Wang Institute of Biological Chemistry (IBC) in AS

< 4 >

Translational Researches for New Oncology Agent Development

Atsushi Ohtsu

National Cancer Center



Biography

Dr Atsushi Ohtsu received his MD in 1983 and PhD in 2002 from Tohoku University in Sendai, Japan. From 2002, he has been working at Gastrointestinal Oncology department in National Cancer Center Hospital East excluding the period of his visit to MD Anderson Cancer Center, USA in 1997. In 2012, he has become the Director of Exploratory Oncology Research & Clinical Trial Center (NCC-EPOC), which involves preclinical, TR, and early/exploratory clinical research in NCC. Since 2015, he is also acting as a scientific board member of Japan Agency for Medical Research and Development (AMED)

He has published more than 280 articles that have appeared in peer-reviewed journals such as *NEJM*, *the Lancet*, *Journal of Clinical Oncology*, *Lancet Oncology*, and *the Journal of the National Cancer Institute*.

Dr. Ohtsu is also acting as an international affair committee member of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and Director of the Japanese Society of Medical Oncology (served as the chair of international affair committee) and Japanese Cancer Association. He is also serving as a member or advisory expert of various committees in PMDA, MHLW, and MEXT.

Abstract

During the period between 2011 and 2015, the National Cancer Center (NCC) has acted as a designated early & exploratory clinical trial center supported by the MHLW Japan. There are three missions for the designated center: to conduct 1) first-in-human (FIH) trial, 2) investigator-initiated trials (IIT) with unapproved agents, 3) translational researches. During the five years, more than 30 FIH studies and 17 IITs with unapproved agents were conducted in those of the two NCC hospitals. Nation-wide genome screening consortium in collaboration with 14 pharmaceutical companies and around 200 hospitals has also been established for umbrella/basket type IND registration trials, which activated new agent trials in Japan. With an infrastructure establishment for seeds development, 11 new pipelines from nation-wide academia seeds are under development of which 5 are now on early clinical trials in NCC-EPOC. Patient-derived xenograft and cancer cell panels for preclinical study have also been established in Asian prevalent cancer such as gastric/esophageal cancer.

For the next step, further expanding an infrastructure for immune oncology in collaboration with several universities not only Japan but US and collaborations with information technology industry in respect to big genome data analyses for precision medicine. These challenges are focusing on original agent development with new global clinical evidences from Japan.

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)

開会にあたって

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は、2007年文部科学省で開始された橋渡し研究 (TR) 支援推進プログラムとそれに続く TR 加速ネットワークプログラム、厚生労働省で2011年に開始された早期・探索的臨床試験整備事業および臨床研究の一層の充実を目指して開始された臨床研究中核病院整備事業、さらに日本におけるこれらの事業の国際展開を考慮して立ち上げられた日本主導型グローバル臨床研究整備事業とをすべて統合して開始され、2014年4月から日本医療研究開発機構 (AMED) の創設までの1年間、試験的に事業が実施されてきました。全体のサポート機関は福島雅典先生を中心とする神戸の先端医療振興財団の臨床研究情報センターに引続きお願いし、サポート機関の強力な支援により、すべての事業が一層大きく発展してきました。

2015年4月にAMEDが創設され、9つのプロジェクトが設けられ、そのプロジェクトの1つとして、革新的医療技術創出拠点プロジェクトも活動していくことになりました。このプロジェクトの運営において最も変わった点は、運営責任がAMEDの臨床研究・治験基盤事業部の臨床研究課になったことです。これまでサポート機関が全面的に支援して下さっていましたが、事業のサポートの中心的な部分これまで通り先進医療振興財団の臨床研究情報センターが担当し、庶務的部分はAMEDの臨床研究課の方々が担当して下さる形で、1年間活動をしてきました。

各拠点のARD体制は充実したことから、この1年間はシーズの発掘・育成に一層力を入れ、特にシーズの出口に向かって企業へのライセンスアウト、医師主導治験や企業治験の開始に重点をおいて活動していただきました。このようなことから、今回の成果報告会テーマを「革新的医療技術をいち早く社会へ」とさせていただき、アカデミアや企業の方々をはじめ、この方面に関心をもたれる方々に御参加いただき、今後の基礎研究の実用化促進に向けてアカデミアと企業の連携等について御意見をいただければと願っています。

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



プロフィール

平成2年 東京大学薬学系大学院修士課程修了

【主な配属先】

平成2年 厚生省 入省

厚生省薬務局新医薬品課

平成5年 厚生省薬務局審査課

平成8年 厚生省保険局医療課 課長補佐

平成10年 外務省在メルボルン総領事館 領事

平成15年 富山県厚生部くすり政策課長

平成20年 PMDA 一般薬等審査部長

平成22年 厚生労働省保険局医療課 薬剤管理官

平成24年 PMDA 審査マネジメント部長

平成27年 AMED 臨床研究・治験基盤事業部長 (4 / 1～) 現在に至る

講演概要

医療分野の研究開発における基礎から実用化までの一貫した研究開発の推進・成果の円滑な実用化及び医療分野の研究開発のための環境整備を総合的・効率的に行うため、昨年4月に国立研究開発法人 日本医療研究開発機構、いわゆるAMEDが設立された。

AMEDでは、知的財産取得に向けた支援や、実用化に向けた企業連携・連携支援など産業化に向けた支援及び国際戦略の推進を行いつつ、「医療分野研究開発推進計画」に基づき、①PD（プログラムディレクター）、PO（プログラムオフィサー）等を中心とした課題管理・マネジメント体制に基づく医療研究開発の推進を図るとともに、②橋渡し研究拠点や臨床研究中核病院などの臨床研究拠点の強化・体制整備など臨床研究等の基盤整備にも取り組んでいる。

具体的には、9つの連携プロジェクトの中の1つである「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」において、橋渡し研究の加速や質の高い臨床研究・治験の実施支援に取り組んでいるところである。

本講演では、設立から1年経ったAMEDのこれまでの活動報告、特に「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」の実施状況、同プロジェクトの現状と課題、今後の展望等について報告する。

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)



プロフィール

1973 年名古屋大学医学部卒。

京都大学大学院、浜松医科大学助手、愛知県がんセンター病院内科医長、京都大学教授を経て 2009 年京都大学名誉教授。同年、公益財団法人先端医療振興財団臨床研究情報センター長に就任し、現在に至る。日本医療研究開発機構 (AMED) 所轄の革新的医療技術創出拠点プロジェクト・サポート機関代表として ARO 構築とネットワーク形成支援に力を注いでいる。

講演概要

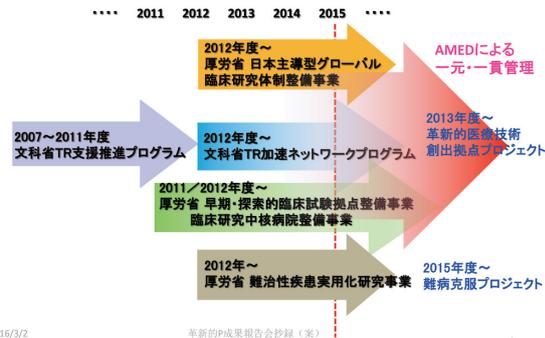
2016 年現在、我々は未曾有の科学・技術革命の時代に生きている。科学・技術立国の国是のもと、アカデミアにはその革命のイニシアチブを取ることが期待されている。

革新的医療技術創出拠点プロジェクトは 2007 年に文部科学省によって開始された橋渡し研究支援推進プログラムに淵源し、医療イノベーション創出の枢軸を担っている。以来 9 年間にアカデミア発シーズの臨床開発は順調に進み、2015 年 12 月 14 日現在で治験開始 79 件、2015 年度中の治験開始予定は 45 件、薬事承認または認証取得 19 件、そして 2020 年までに薬事承認申請見込みは 94 件に達する。因みに 2016 年から 3 年以内の治験開始に向けて準備中のシーズは、全 14 拠点を合わせて 118 件である。

かくして、各拠点において Academic Research Organization が確立、わが国アカデミアは多くの Disruptive Innovation を含む強大な新規医薬品・医療機器開発の R&D パイプラインを保有するに至った。

このように、わが国アカデミアは科学・技術革命のイニシアチブを取りつつある。本プロジェクトはホップ、ステップを経て AMED 所轄のもと、ジャンプする時を迎えた。今後 AMED は科学経営学 (Management Science for Science) の研究と実践を通じて、わが国の科学力強化と医療イノベーション創出推進の責務を遂行することになる。

医療イノベーション創出事業の歴史

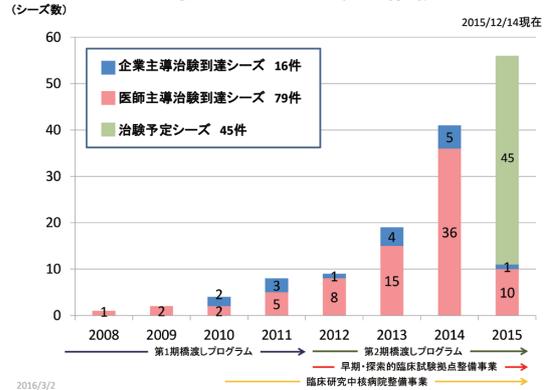


2016/3/2

革新的P成果報告会抄録(案)

< 1 >

治験到達シーズ数の推移



2016/3/2

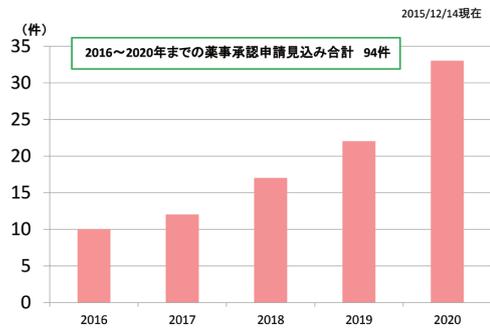
< 2 >

製造販売承認・認証取得リスト (H19年8月～H27年12月14日) 2015/12/14現在

拠点名	名称	新規・改良	承認・認証	承認・認証日
1 北海道 (旭川医科大学)	内視鏡手術ナビゲーター	新規(改良)	承認・認証	平成24年3月5日
2 北海道	金マール刺入キット	新規(改良)	承認・認証	平成24年4月26日
3 北海道	X線治療装置用駆体治療装置	新規(改良)	承認・認証	平成25年3月22日
4 北海道	動体追跡電子線治療装置	新規(改良)	承認・認証	平成26年8月14日
5 北海道	コンビームOT拡張機能	新規(改良)	承認・認証	平成27年3月30日
6 東北大学	歯科切削加工用レンジディスク	新規(改良)	承認・認証	平成27年2月27日
7 東京大学	オノアクト®	新規(改良)	承認・認証	平成25年11月22日
8 東京大学	小児用補助人工心臓	新規(改良)	承認・認証	平成27年6月18日
9 国立がん研究センター	LASEREO	新規(改良)	承認・認証	平成24年4月26日
10 名古屋大学	NUUデバイス	新規(改良)	承認・認証	平成27年3月17日
11 名古屋大学	手術ロボット支援システム	新規(改良)	承認・認証	平成27年6月19日
12 京都大学	レプテン	新規(改良)	承認・認証	平成25年3月25日
13 京都大学	レザフィン	新規(改良)	承認・認証	平成25年5月26日
14 京都大学	PDレーザ	新規(改良)	承認・認証	平成27年5月26日
15 京都大学	食道癌PDT専用グローブ	新規(改良)	承認・認証	平成27年5月26日
16 大阪大学	上肢カッピングガイド	新規(改良)	承認・認証	平成25年6月21日
17 大阪大学	上肢カスタムメイブプレート	新規(改良)	承認・認証	平成26年2月28日
18 大阪大学	結芽細胞シート	新規(改良)	承認・認証	平成27年9月18日
19 国立循環器病センター	術野カメラ	新規(改良)	承認・認証	平成25年12月18日

< 3 >

薬事承認申請見込み



2016/3/2

< 4 >

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/治験トラック】

	A	B	C	合計	IND	NDA	Launched
拠点A	1	9	18	28	7	3	2
拠点B	0	18	29	47	12		
拠点C	4	20	9	33	6		
拠点D	5	13	19	37	8		
拠点E	1	5	11	17			
拠点F	12	18	5	35	4		
拠点G	18	5	7	30	2	1	
拠点H	34	17	21	72	12	2	2
拠点I	10	17	11	38	4		
拠点J	2	10	15	27	8		
拠点K	0	2	10	12	1		
拠点L	16	7	3	26	4	1	1
拠点M	0	0	12	12	6		
拠点N	0	2	2	4			
合計	103	143	172	418	74	7	5

9以下 10~14 15~

2015/12/14現在

< 5 >

医療イノベーション創出パイプライン強化拡充策

Management Science for Science 科学経営学の研究と実践

- ① Science強化深耕 → Disruptive Innovation
- ② 予算適正配分 → 国民利益確保
- ③ PDCAマネジメントの標準化、情報共有
- ④ 正確なパイプライン把握と国際競争力評価
- ⑤ AROの更なる発展とグローバル化
- ⑥ 次世代イノベーション/シナジー効果創出

2015/12/25

< 6 >

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

プロフィール

1980年大阪大学医学部卒業。医学博士(大阪大学)。1989年ドイツ Max-Planck 研究所心臓外科部門に留学。その後、大阪大学医学部第一外科講師、助教授等を経て2006年より心臓血管外科教授。2010年より大阪大学臨床医工学融合研究教育センター・センター長。2012年より大阪大学医学部附属病院未来医療開発部部長、2013年より医学系研究科副研究科長、医学部附属病院国際医療センター・センター長を務めた。2015年より医学系研究科研究科長、現在に至る。

【専門領域】

外科学を始めとして、胸部外科学、心臓血管外科学、心筋保護、心臓移植、心筋代謝、人工臓器、遺伝子治療、再生医療、組織工学に及ぶ

講演概要

大阪大学では、2002年に、附属病院内の施設としては日本で初めて、橋渡し研究を推進する未来医療センターを設置した。2007年からは文部科学省橋渡し研究支援推進プログラムの支援でプロジェクトマネジメント、知財、薬事等の専門機能を導入するなど拠点整備を進める中、データセンターを開設、さらには未来医療センターと臨床試験部と合併し、病院の研究開発部門としての未来医療開発部を設置した。設備面でもCPCやGMP製剤室の整備、さらに2011年からは厚生労働省早期・探索的臨床試験拠点にも採択され、第1相試験施設、GMPポジトロン標識施設の整備を進めてきた。その課程で、大学発の新規医療シーズのfirst-in-humanを含む医師主導治験を多数実施できるまでに成長し、さらには本学発のシーズが企業治験を経て、心疾患の再生医療製品として世界初の承認を得るなど、既に3製品の薬事承認が得られている。

最近、本学では医学系研究科と附属病院が一体となって産学連携・クロスイノベーションイニシアティブを設置し、国家戦略特区の活用や大阪大学ベンチャーキャピタルとの協働による事業化を推進している。国際化についても、病院内に設置した国際医療センターに加え、研究科・附属病院が一体となってグローバルヘルス・イニシアティブを設置し、新規医療の国際展開、世界ニーズへの対応などを進める活動を開始した。イノベーション創出に向け、さらなる高機能化と総合的・積極的な支援を進める予定である。

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



プロフィール

1983年(昭和58年) 東北大学医学部卒

1992年(平成4年) 学位(医学博士)取得(東北大学第三内科)

1992年より国立がんセンター東病院内視鏡部消化器科勤務。1997年米国 MD Anderson Cancer Centerで研修をはさみ、2002年より国立がんセンター東病院内視鏡部長。2008年より同院臨床開発センター長。2012年国立がん研究センター早期探索臨床研究センター長

2015年国立がん研究センター先端医療開発センター長(組織変更により)

講演概要

当センターにおいては、① First-in-human(FIH)試験の実施、②未承認薬医師主導治験(IIT)の実施、③シーズ開発やバイオマーカー確立などの TR 研究推進の3つのミッションを掲げわが国からの新薬開発体制基盤を構築してきた。すでに FIH 試験は30試験以上、IITは17試験を実施。アカデミアシーズも当センター内外の11シーズで臨床導入を進め、うち5シーズはすでに IIT を開始。センター内のシーズ開発に関して2015年にシーズ選定委員会を立ち上げ、棚卸を開始するとともに、定期的なパイプライン進捗管理を開始した。また、わが国に好発する胃がんを中心とした PDX モデルや細胞株パネルを樹立し、非臨床 POC 試験などで企業・アカデミア研究者との多数の共同研究を展開している。TR 研究では全国の医療機関約200施設と製薬企業14社との共同研究でがんゲノムスクリーニングコンソーシアム(SCRUM-Japan)を構築し、わが国全体の開発試験の活性化に貢献している。すでに約2,000例での NGS パネルによるゲノム解析が実施され企業および参加施設とのゲノムデータ共有を開始している。本スクリーニングを通して新たに当センター研究所で発見された *RET* 融合遺伝子陽性肺がんでの IIT の登録・最終解析が終了し、間もなく報告予定である。また、先端的な免疫モニタリングシステム基盤も構築しわが国の高い基礎研究成果に基づく臨床エビデンス発信に向けた多数の臨床・TR 研究を展開している。

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

プロフィール

- 平成 2 年 東北大学医学部卒業 同神経内科へ入局
- 平成 6 年 東北大学大学院医学研究科卒業
- 平成 8 年 ハーバード大学マサチューセッツ総合病院神経内科へ留学
- 平成 10 年 東北大学病院神経内科助手
- 平成 19 年 同 講師
- 平成 23 年 東北大学大学院医学系研究科神経内科教授
- 平成 24 年 東北大学病院臨床研究推進センター 副センター長

【専門領域】

神経・筋疾患の病態の解明と治療法の開発、再生医療、トランスレーショナルリサーチ

講演概要

1. 被験者リクルート促進体制構築

拠点間の疾患レジストリ構築は、今年度 6 シーズ選定され、4 シーズで症例集積が進んでいる。ALS シーズは今年度岡山大と旭川医大を加え 5 拠点で 92 症例、肺がんシーズは 2 拠点で 62 症例となった。新規シーズの中皮腫とパーキンソン病においても、すでに各 2 拠点で倫理審査承認を取得し症例登録が開始された。

2. 相互モニタリング体制構築

モニター教育では、定例モニター研修会 6 回に加え、昨年同様初心者と経験者向けの集中研修会を実施した。リーディングシーズのモニタリング実施では、肺がんの第 I 相試験で名古屋大と東北大で相互モニタリングを継続実施している。

また、今年度サブワーキンググループ (SWG) を設置し、教育 SWG でアカデミアモニターに必要なコンピテンシー調査とそれに基づく教育研修計画を策定し、品質マネジメント SWG ではモニタリングの啓発パンフレット及び手順書、計画書などのひな形を作成した。

3. 共有リソース活用

オンラインカタログ整備では、全 9 拠点で 310 名の人材リソース情報がカタログシステムに登録されている。

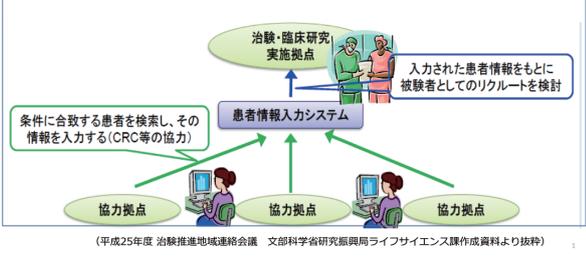
CPC 共同利用では、多施設共通工程管理システムの構築を開始した。今年度は大阪大学に導入し、来年度に他拠点に展開を行う予定である。またエキスパートによる施設の実地調査も実施している。

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



< 1 >

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	④蛍光診断内服薬と高感度蛍光診断システムを用いた中皮腫の診断精度向上のための臨床研究 (中皮腫)	⑤RF19マイクロチップを用いた微小がん標識・手術ナビゲーションシステムの開発 (肺癌)	⑥核酸医薬による遺伝性パーキンソン病の治療
代表拠点	東北大	東京大	名古屋大	HTR: 旭川医大	京都大	大阪大
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 札幌医大 名古屋大 九州大	名古屋大 東北大	旭川医大 岡山大 慶應義塾大	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	1例	-	1例
リクルート	-	-	6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

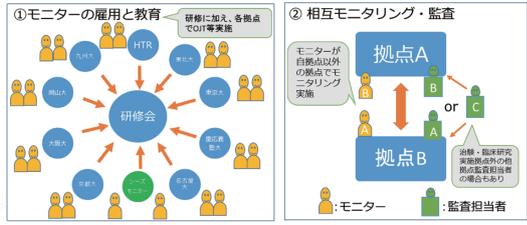
< 2 >

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



< 3 >

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	新規免疫抑制療法を併用する臨床脾胃移植技術の開発	BIM遺伝子多型を有しEGFR-TK1耐性を示すEGFR遺伝子変異陽性肺癌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	○	◎ (名古屋大と東北大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」

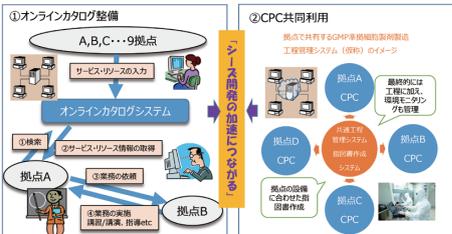
< 4 >

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、薬事、知財、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



< 5 >

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コンサル (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



< 6 >

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3日(木)

抗 PD-1 抗体によるがん治療： 原理の発見と臨床開発

本庶 佑

公益財団法人先端医療振興財団 理事長
(静岡県公立大学法人理事長 京都大学大学院医学研究科客員教授)



プロフィール

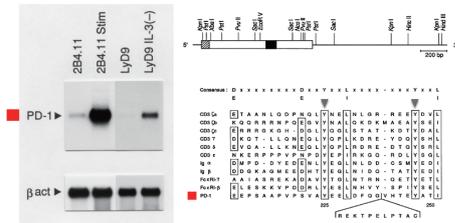
1942年生。米国留学後、大阪大学医学部教授、京都大学医学部教授、同医学部長、文科省高等教育局科学官、JSPS 学術システム研究センター所長、総合科学技術会議議員を歴任。専攻は分子生物学。日本学士院会員、2013年度文化勲章受章、2014年唐獎 (Tang Prize) 受賞。現職は、静岡県公立大学法人理事長、先端医療振興財団理事長、京都大学大学院医学研究科名誉教授。

講演概要

PD-1は、1992年に京大医学部の石田らによる偶然の発見に続く、遺伝子欠失マウスの研究で免疫応答にブレーキをかける受容体であることが証明された。2000年には京大と Genetic Institute との共同研究で PD-1 のリガンドも発見された。2002年岩井らはマウスモデルで PD-1 とリガンドの会合を阻害し、免疫活性を増強することによって抗がん能力が著しく高まることを発見した。この知見をもとにヒト型 PD-1 抗体を作り、がん研究に応用することを提案し、2006年ヒト型 PD-1 抗体の作製が行われた。その後治験が進み PD-1 抗体はメラノーマの治療薬として 2014年6月に PMDA によって承認された。現在、世界中では 80件近くの PD-1 抗体による各種がん腫治療への治験が進行中であり、有効性が確認されつつある。今後は日本の企業が次のアカデミア由来のシーズ誕生にどのように貢献するか注目される。

Discovery of PD-1 (programmed cell death-1) cDNA

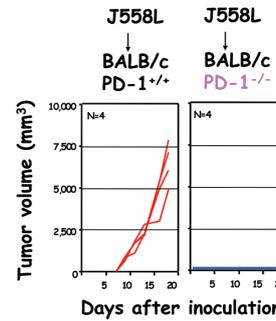
Ishida, Y. et al. (1992). *EMBO J.* 11, 3887-3895.
cDNA substruction between apoptotic and normal cells



< 1 >

Inhibition of tumorigenesis of J558L in PD-1^{-/-} mice

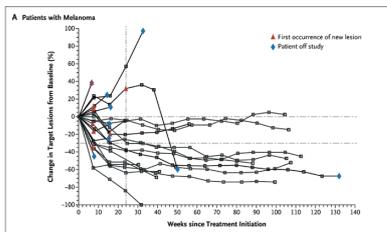
Iwai et al. PNAS 2002



< 2 >

Durable response by PD-1 blockade

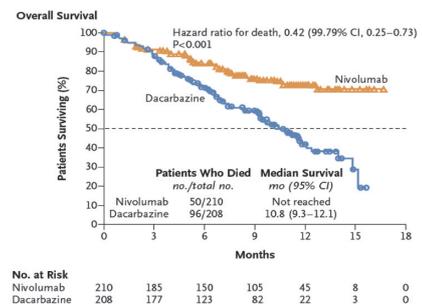
"Responses were durable; 20 of 31 responses lasted 1 year or more in patients with long follow-up."



From Topalian et al. NEJM 2012

< 3 >

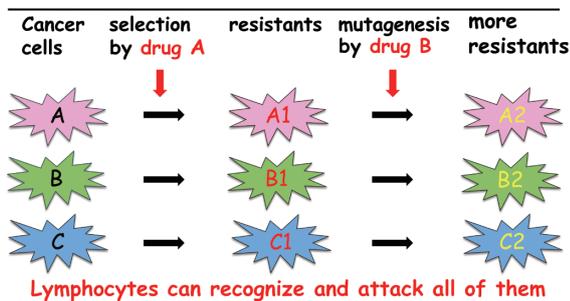
Randomized Study on Untreated Melanoma Patients with Nivolumab and Dacarbazine (Alkylating Agent)



Robert C et al. N Engl J Med 2014. November 16

< 4 >

The reason why immunotherapy but not chemotherapy has durable effects



< 5 >

Future challenge of PD-1 Ab cancer immunotherapy

1. Although milder the side-effect autoimmune symptoms inevitably develop and must be carefully watched.
2. Important to understand why there are non-responder patients (30% in melanoma).
3. Important to identify markers for responders or non-responders.

< 6 >

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



プロフィール

平成 4 年 熊本大学医学部卒業
平成 6～9 年 国立がんセンター東病院外科レジデント
平成 13 年 熊本大学大学院修了 医学博士
平成 13 年 熊本大学助手
平成 17 年 国立がんセンター東病院機能再生室長 PI となる
平成 18 年 日本癌学会奨励賞受賞
平成 24 年から免疫療法開発分野長
平成 25 年から熊本大学・東京理科大学客員教授併任
専門は腫瘍免疫学

講演概要

CTLA-4 や PD-1/PD-L1 などの免疫チェックポイント分子に対する阻害抗体治療や CD19 に対するキメラ型抗原受容体 CAR-T 細胞治療の大きな成功を受けて、がん免疫治療が標準がん治療に必要不可欠になった。私達は、担がんマウスに抗 CD4 欠失抗体を投与して CD4+ 細胞（免疫抑制性 Treg のみならず、Th2、pDC、NKT など）を包括的に除くと抗原特異的 CD8+ メモリー CTL の所属リンパ節での著明な、抗原特異的、抗原依存的増殖・活性化と CTL のがん部位への浸潤が起こり、強力な抗腫瘍効果を示し、さらに、抗 CD4 抗体と様々な免疫チェックポイント抗体（とりわけ抗 PD-1/PD-L1 抗体）、ペプチドワクチン療法、抗がん剤療法が相乗的／相加的に作用し劇的な抗がん作用を示すことを見出した。現在、ADCC 活性を付加したヒト型化抗 CD4 抗体の GMP 生産、GLP 基準での安全性試験を進めており、この 3 月までに完了する予定である。国立がん研究センターでのこの秋からの first in human 医師主導第 1 相臨床治験開始に向けて、治験実施計画書、PMDA との対面相談、IRB 承認を得る予定である。

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

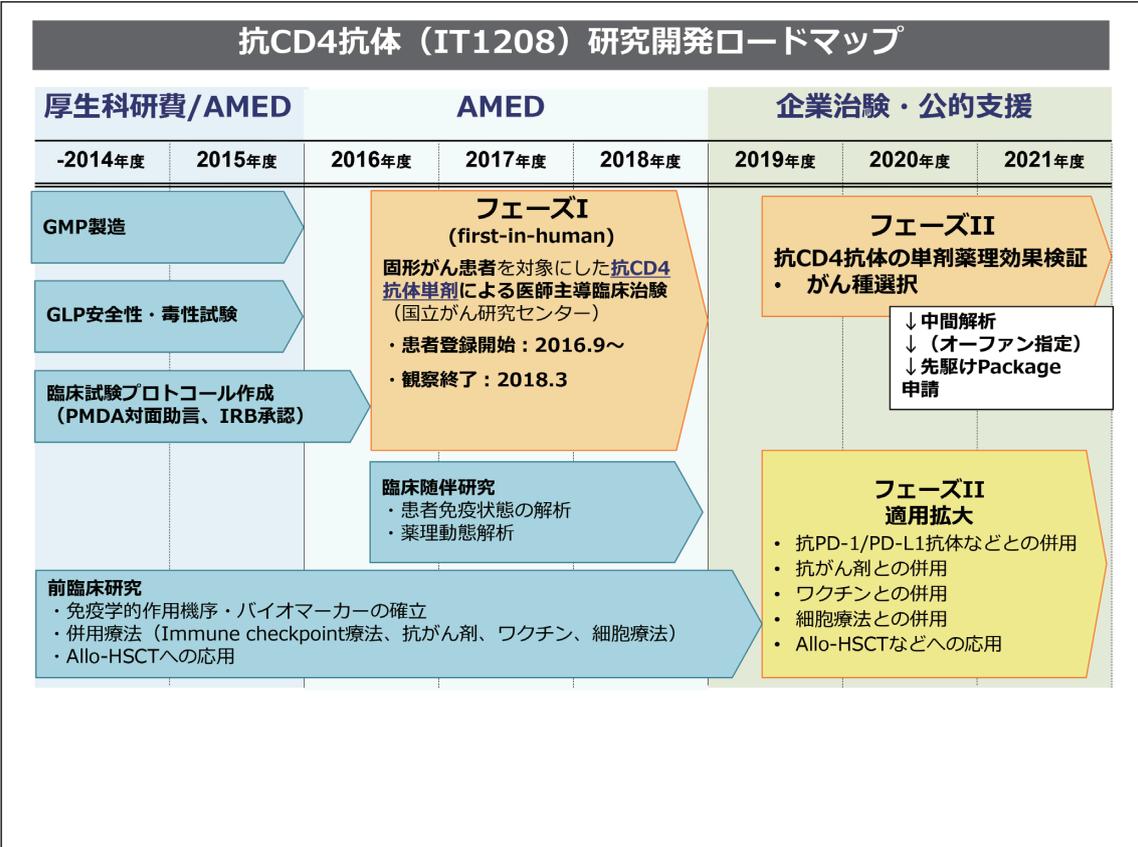
試験物の名称: ヒト型抗CD4抗体

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>



<2>

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



プロフィール

1980年大阪大学医学部卒。体細胞遺伝学の研究で1984年医学研究科博士課程修了(医学博士)。同年、大阪大学細胞工学センター助手。生体組織への遺伝子導入法を開発。1988～1990年UCSF生化学部門留学。1992年大阪大学細胞生体工学センター助教授。1998年大阪大学医学部(大学院医学系研究科)遺伝子治療学教授。現在に至る。

【専門領域】

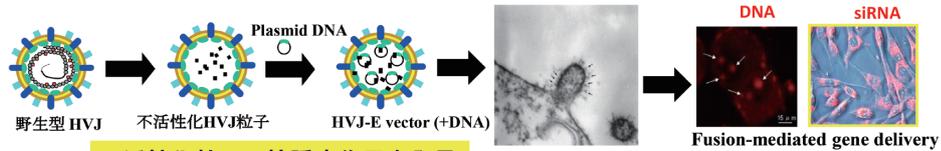
腫瘍治療学、生体組織への遺伝子導入法開発、遺伝子発現制御研究。

講演概要

我々は、センダイウイルス(HVJ)を紫外線で不活性化した粒子、HVJ envelope(HVJ-E)に多彩な抗腫瘍活性、抗腫瘍免疫活性化と癌細胞選択的な細胞死誘導作用、を見出した。HVJ-Eの中に含まれるウイルスRNA断片が膜融合で細胞質に入ると細胞質内のRNA receptorであるRIG-Iに認識され、MAVSに結合してIRF-3,7等を活性化する。樹状細胞やマクロファージなどの免疫細胞ではType I Interferon、CXCL10、RANTESなどの産生を促し、樹状細胞の活性化、マクロファージや好中球の抗腫瘍形質の増強により、NK cellや腫瘍に対するCTLの活性化を惹起する。また融合蛋白質のFが抗原提示細胞に作用してIL-6を分泌させ、制御性T細胞機能の抑制も可能である。一方、ヒト癌細胞では、RIG-I/MAVS経路でTRAIL, Noxa等の細胞死関連遺伝子が癌細胞選択的に発現増強し、癌細胞にのみアポトーシスを誘導する。細胞によっては、融合による細胞質内カルシウム濃度の上昇によりプログラム化されたネクローシスを誘導できる。HVJ-Eまさに複合的な分子標的薬であり、そのメカニズムは既存のどの抗癌剤にもない画期的なものである。ベクターとしてIL-2やIL-12遺伝子を封入したHVJ-Eは、さらに抗腫瘍効果を増強できる。全身投与型の高機能化HVJ-Eも開発した。ことも明らかになった。GLPグレードの非臨床試験が行われ、GMPグレードの凍結乾燥製品が完成された。これらの非臨床研究の実績を基に、メラノーマや前立腺癌では臨床研究も行われ、さらに医師主導治験が進められている。悪性胸膜中皮腫の医師主導治験も開始された。

新規免疫治療剤としての不活性化ウイルス粒子(HVJ-E)

1. 試験物の名称及び適応疾患領域：HVJ envelope vector(不活性化センダイウイルス)，癌



不活性化粒子の抗腫瘍作用を発見

2. 知財確保状況

成立特許・遺伝子導入のためのウイルスエンベロープベクター

- (出願年:2001年 登録国 日、豪、米、韓、中、台、欧州各国)
- ・抗腫瘍作用を有する組成物(出願年:2005年、登録国 米、日)
- ・ヒト細胞、その取得方法及び用途(出願年:2006年 登録国 日、米)
- ・改変パラミクソウイルス及びその作製法(出願年:2006年 登録国 日、米)
- ・前立腺癌の治療・予防剤(出願年:2009年 登録国 日、米)
- ・高機能化HVJ-E(出願年:2009年 登録国 日)
- ・IL2含有HVJ-Eベクター及びそれを含む脳腫瘍治療剤(出願年:2010年 登録国 日)

出願中特許・HVJ-EおよびCXCL2を含む抗がん剤(出願年:2015年8月24日)

3. 製剤化



臨床用HVJ-E

- ・ヒト由来細胞で調整
- ・多段階カラム精製
- ・冷蔵保存で3年以上安定

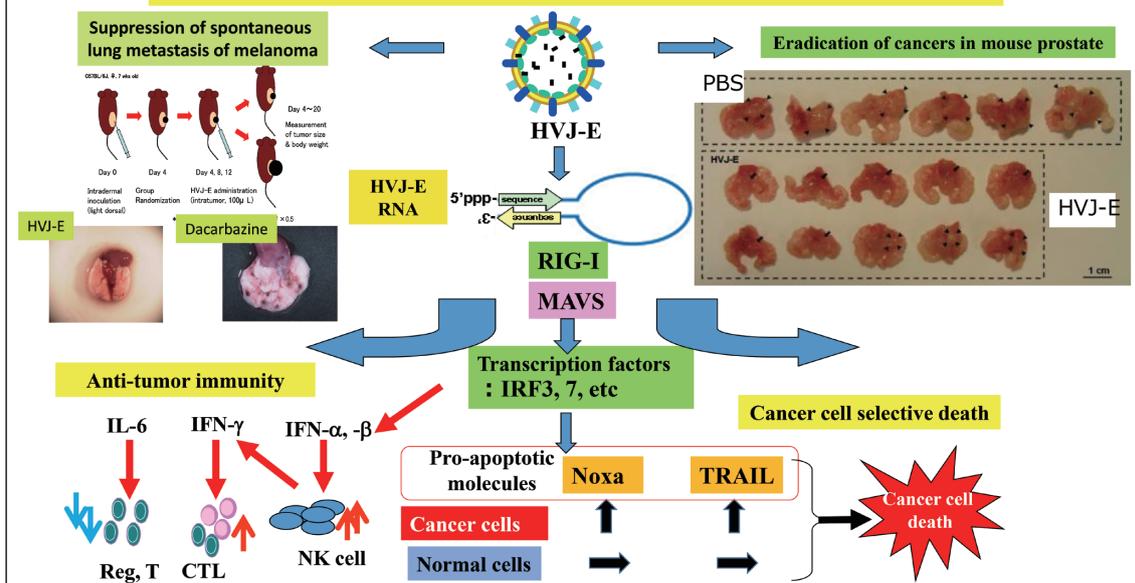
凍結乾燥製剤

4. 臨床応用状況

- ・進行性メラノーマ:2009~12年臨床研究、2014年9月~医師主導治験(Phase I)
- ・去勢抵抗性再燃性前立腺がん:2011~15年臨床試験、2015年6月~医師主導治験(Phase I)
- ・悪性胸膜中皮腫:2015年12月~医師主導治験(Phase I)

<1>

Signaling pathway to generate anti-tumor activity of HVJ-E



<2>

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



プロフィール

1985年東京大学医学部医学科卒業。独エアランゲン・ニュルンベルグ大学研究員、米ジョージタウン大学助教授、米ハーバード大学マサチューセッツ総合病院助教授などを経て、2003年東京大学脳神経外科講師、2008年より同大TRセンター特任教授、2011年より現職。悪性脳腫瘍の手術と治療を専門とする一方、遺伝子組換えウイルスを用いた革新的がん治療法「ウイルス療法」の早期実用化に向けて研究開発を行う。

講演概要

がん特異的に複製するウイルスをがん細胞に感染させ、ウイルス複製による直接的な殺細胞作用を利用する「ウイルス療法」は、放射線治療や化学療法が効かないがん幹細胞をも根絶し得る革新的な治療法である。単純ヘルペスウイルスI型(HSV-1)はがん治療に有利な特長を多く有し、殊に我々が開発した第三世代 HSV-1(G47 Δ)は、人為的三重変異によって高い安全性と強力な抗腫瘍作用を実現した。G47 Δはまた、効率の良いがんワクチン作用を有し、G47 Δの腫瘍内投与が、免疫を介して全身に治療効果を及ぼす。本プロジェクトは、世界に先駆けて G47 Δの臨床開発を行い、可及的早期に日本発のウイルス療法薬の実用化を目指す。東京大学内の GMP 施設において臨床用 G47 Δ製剤の製造を行い、平成 21 年より 5 年間、膠芽腫（悪性脳腫瘍）を対象として first-in-man 臨床試験を実施した。平成 25 年からは、前立腺癌と嗅神経芽細胞腫に対す臨床試験も開始した。脳腫瘍内投与の安全性が確認されたため、平成 27 年からは膠芽腫を対象として、G47 Δの有効性を検討する第Ⅱ相の医師主導治験が進行している。一日も早い医薬品承認を目指す一方、脳腫瘍以外への適応拡大と、「創薬」として発展させる技術開発を図る。本プロジェクトの成果はがん治療に革命をもたらすのみならず、医療費削減や新産業育成など経済・社会効果が期待できる。

がんのウイルス療法

- 増殖するウイルスを用いたがんの新しい治療法
- ウイルスの遺伝子を操作して、がん細胞のみで増殖するウイルスを人工的に作って治療に用いる
- 感染したがん細胞はウイルスに直接殺される
- がん治療用ウイルスは正常組織を傷害しない

ウイルス感染

がん細胞

ウイルス増殖とがん細胞の破壊

周囲へのウイルス拡散 がん細胞を次々に破壊

1

<1>

第三代がん治療用ヘルペスウイルス G47Δの構造

γ34.5遺伝子欠失

ICP6遺伝子不活化

α47遺伝子欠失

がん細胞以外では蛋白合成ができない

増殖細胞のみでウイルスDNA合成が可能

3つのウイルス遺伝子を改変

① がん細胞のみでウイルス複製が増強
② 抗腫瘍免疫刺激が増強

日本初のウイルス療法の治験を開始 2つの治験外臨床試験も継続中

対象疾患	投与方法	開始・終了	実施数・予定数	試験相	治験／非治験
膠芽腫 (悪性脳腫瘍)	定位脳手術による腫瘍内投与 2週間以内に2回	2009年11月 2014年11月終了	13例	I - II a	非治験
ホルモン療法抵抗性の再発前立腺癌	経会陰的に前立腺内投与 2週間隔で2~4回	2013年5月	9例予定	I	非治験
再発嗅神経芽細胞腫	内視鏡下に経鼻的に腫瘍内投与 4週間毎に繰り返し投与	2013年9月	10例予定	I	非治験
膠芽腫 (悪性脳腫瘍)	定位脳手術による腫瘍内投与 4週間毎に繰り返し投与(最大6回)	2015年5月	30例予定	II	治験 (医師主導)

2

<2>

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 岡山大学病院 教授

プロフィール

- 1983年 岡山大学医学部卒業
- 1993年 岡山大学 博士(医学)取得
- 2000年 岡山大学医学部附属病院講師(第二内科)
- 2002年 社団法人日本呼吸器学会 専門医
- 2005年 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻
血液・腫瘍・呼吸器内科学分野助教授(現准教授)
- 2011年 岡山大学病院 呼吸器・アレルギー内科 教授

【専門領域】

内科学・胸部悪性腫瘍学

講演概要

近年癌診療における Precision Medicine の重要性が謳われている。肺癌では、EGFR 遺伝子変異、あるいは、EML4-ALK 遺伝子異常が同定され、これに対して EGFR チロシンキナーゼ阻害薬、あるいは、ALK チロシンキナーゼ阻害薬の有用性が複数の臨床試験で検証された。肺癌で他に同定されている分子異常は複数存在するが、我々は HER2 異常に着目し、2014 年度より HER2 異常を有する肺癌患者を同定の上、分子生物学的特徴を明らかにする前向き観察研究を開始した。まず「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ネットワーク協力体制の構築に取り組み、現在 9 県 38 施設の中国・四国地区主要診療施設を包含する肺癌レジストリを皆で構築して、約 500 例の腫瘍検体バンキングを実現した。さらに同定した HER2 陽性肺癌患者を対象とし、HER2 抗体であるトラスツズマブとビンカアルカロイド系抗癌剤の合剤であるトラスツズマブエムタンシン (T-DM1) の有効性を明らかにする医師主導治験を始動した。中国・四国地区を中心として、全国より患者紹介を得、順調に進捗している。出口戦略として T-DM1 の HER2 陽性肺癌での開発および薬事承認を目指した研究で、本学の ARO (Academic Research Organization) 機能を最大限利用しつつ進捗している。

HER2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) (2014年～)

- 9県34施設のネットワーク構築を実現 (9大学病院含)
- 半年で500例の腫瘍検体バンキング(レジストリ)を実現
- HER2陽性患者の安定的な同定を実現

登録症例数

2015/12/2 現在

月 (red bar) 全体 (blue line)

7, 36, 65, 119, 201, 287, 360, 459, 560, 646

2015年2月, 2015年3月, 2015年4月, 2015年5月, 2015年6月, 2015年7月, 2015年8月, 2015年9月, 2015年10月, 2015年11月, 2015年12月, 2016年1月, 2016年2月, 2016年3月, 2016年4月

HER2陽性肺癌の効率的同定を確立

1

<1>

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

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

主要評価項目
奏効割合

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

> 次相は企業へ導出、適応拡大を目指す

(UMIN000017709)

2

<2>

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



プロフィール

昭和 28 年生

大阪大学大学院理学研究科修了

大阪大学理学部助手、同微生物病研究所助教授を経て、現職
感染症対策研究センター長及び感染症国際研究センター長併任

【受賞】

第 51 回日本寄生虫学会小泉賞

第 50 回武田科学振興財団特定研究助成

2014 年度日本熱帯医学会相川正道賞

【専門領域】

マラリアワクチン開発

マラリア原虫における宿主 - 寄生体相互作用

講演概要

BK-SE36 マラリアワクチンは熱帯熱マラリア原虫 SERA5 の N 末端領域に由来する SE36 抗原と水酸化アルミニウムゲルを混合した凍結乾燥製剤である。ウガンダで実施した第 Ib 相における 6 ~ 20 歳の若年層においてワクチン接種から 1 年後までの追跡調査で、ワクチン接種により抗体価が 1.92 倍以上上昇した被験者のうちワクチン接種後の抗体価が 200 を超える応答者においては追跡期間に一度も感染が検出されず、ワクチン接種による感染防御効果が示唆された。

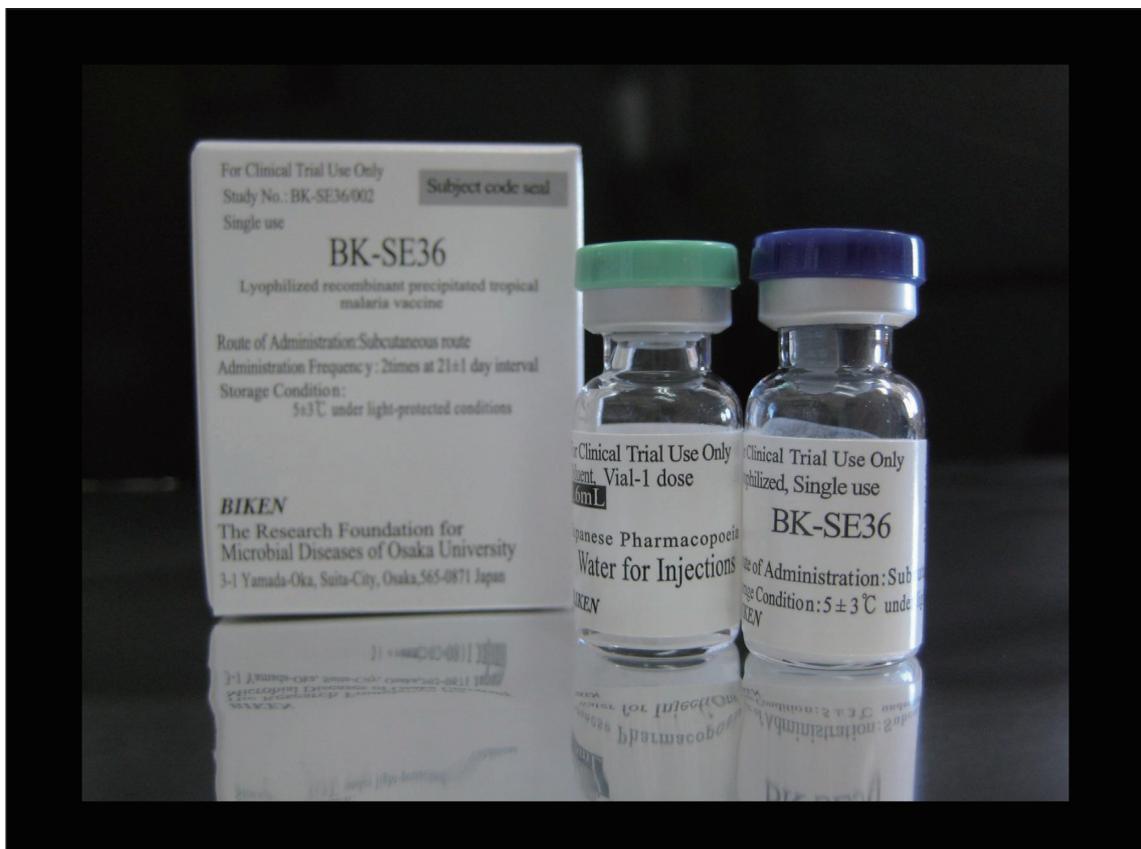
この結果から、BK-SE36 ワクチン接種による抗体価応答をより高く誘導することにより感染防御効果が増加すると予測され、自然免疫を刺激する CpG (K3) ODN を添加した BK-SE36/CpG を開発し、単盲検による医師主導型第 I 相臨床試験を実施した。臨床試験は 2 つのステージからなり、第 1 ステージでは半量 (SE36 タンパク質 50 μ g、水酸化アルミニウムゲル 500 μ g、CpG (K3) ODN 500 μ g、) を 7 名の被験者に 3 週間隔で 2 回の筋肉内接種し、安全性を確認した後に第 2 ステージでは全量を同様のスケジュールで 11 名の被験者に接種した。その結果、安全性が確認されるとともに、被験者では BK-SE36 マラリアワクチンに比べて 3-4 倍の抗体価上昇が観察された。さらに、被験者血清は培養マラリア原虫の増殖を阻害することが示された。

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日 3月3日 平成27年度 成果報告会

<1>



<2>

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



プロフィール

【学歴】

日本大学松戸歯学部歯学科卒業（1977年3月31日）
アラバマ大学バーミングハム校メディカルセンター
医学系大学院博士課程修了（1983年12月）

【学位】 D.D.S., Ph.D.

【職歴】

1977年 アラバマ大学バーミングハム校メディカルセンター 微生物学教室ポストドクトラルフェロー
1984年 アラバマ大学バーミングハム校メディカルセンター 研究・臨床助教授
1986年 マックスプランク生物学研究所 感染症部門 上級研究員
1989年 アラバマ大学バーミングハム校メディカルセンター 准教授
1991年 同 教授
1994年 大阪大学微生物病研究所 教授
2002年 東京大学医科学研究所 炎症免疫学分野 教授
2007年 同 副所長
2011年 同 所長
2011年 同 国際粘膜ワクチン開発研究センターセンター長

【専門分野】 粘膜免疫学

講演概要

腸管には粘膜免疫システムが存在し、病原微生物に対して最前線の監視・防御機構として働いている。腸管の粘膜免疫システムに抗原を的確に送達させることにより、粘膜面（分泌型IgA）と血清（IgG抗体）の両方に防御免疫が誘導される。この腸管における粘膜免疫システムのユニーク性を応用した経口ワクチンの開発研究が進んでいる。農学領域では植物を対象とした形質転換技術及び異種タンパク質の発現技術等の研究が進展してきた。医学と農学という異なる科学と技術体系の融合は、コメを使った冷蔵保存の不要なコメ型経口ワクチン MucoRice の開発に結びついた。「食べるコメ」という既成概念から転換し、コメの特徴に着目したワクチンの生産体、常温貯蔵体、経口デリバリー体とする「医療用コメ」である。さらに、工学系（植物工場）の関与により、厳しい医薬品生産基準に適合するGMP対応型閉鎖系 MucoRice 栽培システムの開発も進んだ。医・農・工学連携により開発された「冷蔵保存（コールドチェーン）・注射器・注射針不要ワクチン」である「コメ型経口ワクチン、MucoRice™」の安全性と有効性を検討する第1相臨床試験（治験）が進んでいる。つまり、「コメ」をワクチンや中和抗体の生産体、貯蔵体、送達体として「医療用コメ」として感染症対策に応用していく。

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
激しい下痢症状
嘔吐



Cholera (コレラ)

年間死者数推計
10~12万人

未だ感染の危険に
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

TMP-IMSUT

<1>

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
治験薬 ポトル台 懸濁用PBS



コホート1
10mlのPBSで懸濁
IMSUT-MR1501

<2>

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



プロフィール

- 1978年 名古屋大学医学部卒業
- 1979年 名古屋大学小児科入局
- 1982年 Memorial Sloan Kettering Cancer Center リサーチフェロー
- 1985年 名古屋大学小児科帰局
- 1986年 名古屋第一赤十字病院小児科医員
- 1988年 名古屋大学医学部小児科助手
- 1992年 同 講師
- 1998年 同 助教授
- 2001年 国立名古屋病院小児科医長
- 2004年～ 現職

【専門領域】

小児血液・腫瘍学

講演概要

平成 25 年 3 月の中国における鳥インフルエンザ A (H7N9) ウイルスのヒト感染を受けて、わが国の H7N9 ワクチン開発方針が厚生労働省新型インフルエンザ専門家会議において決定され、必要に応じて生産・備蓄できるようにワクチン開発が開始された。その中で新型インフルエンザ発生後、ワクチン製造用のウイルス株の決定後 6 か月以内に全国民分のパンデミックワクチンが製造可能な細胞培養法が期待されている。KD-295-H7N9 は、ワクチン製造候補株をアヒル胚性幹細胞由来株化細胞 (EB66 細胞) を用いて培養し、不活化・精製して得た抗原にアジュバントである AS03 を添加したワクチンである。今回、その免疫原性および安全性を検討するため多施設共同非盲検の第 I / II 相医師主導治験を実施した。被験者として健常成人 50 名を組み入れ、外来にて治験薬 1 回 0.5mL を 0、21 日目に計 2 回筋肉内投与した。主要評価項目は、HI 体価の抗体陽転率、HI 体価の推移、HI 抗体価の変化率。2 回目投与 (最終投与) 日の 6 か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の発現の有無を観察した。実施体制として、国立病院機構 (NHO) 本部中央治験審査委員会で審査し、データセンターを NHO 本部、モニタリングを名古屋医療センター臨床研究事業部 (NHO モニタリングハブ)、効果安全性評価委員会を三重病院、監査を仙台医療センター、治験実施機関を横浜医療センターと名古屋医療センターが担当し、治験の全行程を NHO で実施した。

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。

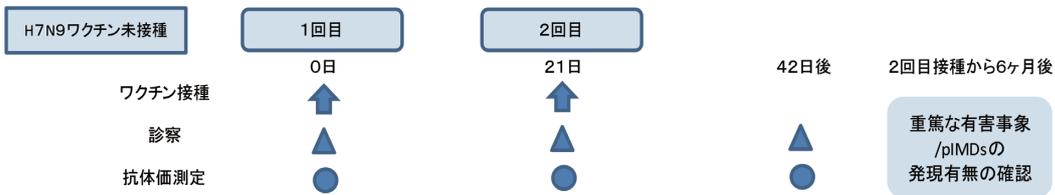
治験デザイン:

- ・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日目に計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

・治験担当医師が临床上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

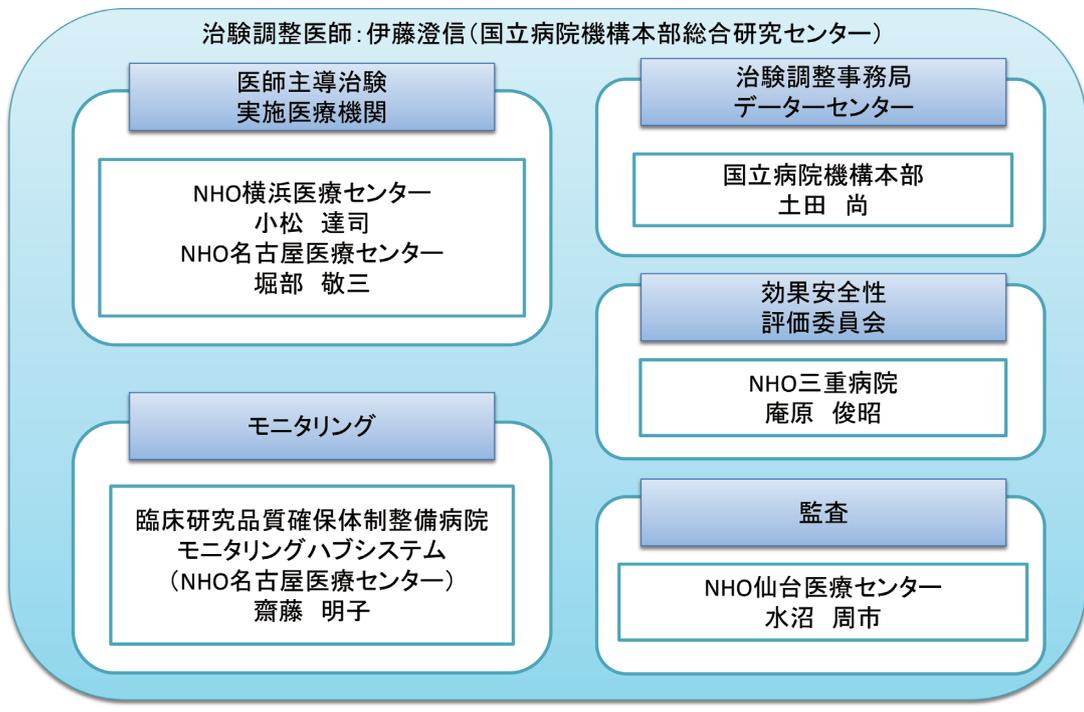
- ・2回目投与(最終投与)日から6ヶ月間の重篤な有害事象およびpIMDsの発現の有無を検出する
- pIMDs: 自己免疫性疾患や、他の炎症性疾患または自己免疫性病因に起因する神経疾患を含む有害事象

主要評価項目 1) HI価の抗体陽転率 2) HI価の推移 3) HI抗体価の変化率



<1>

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



<2>

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

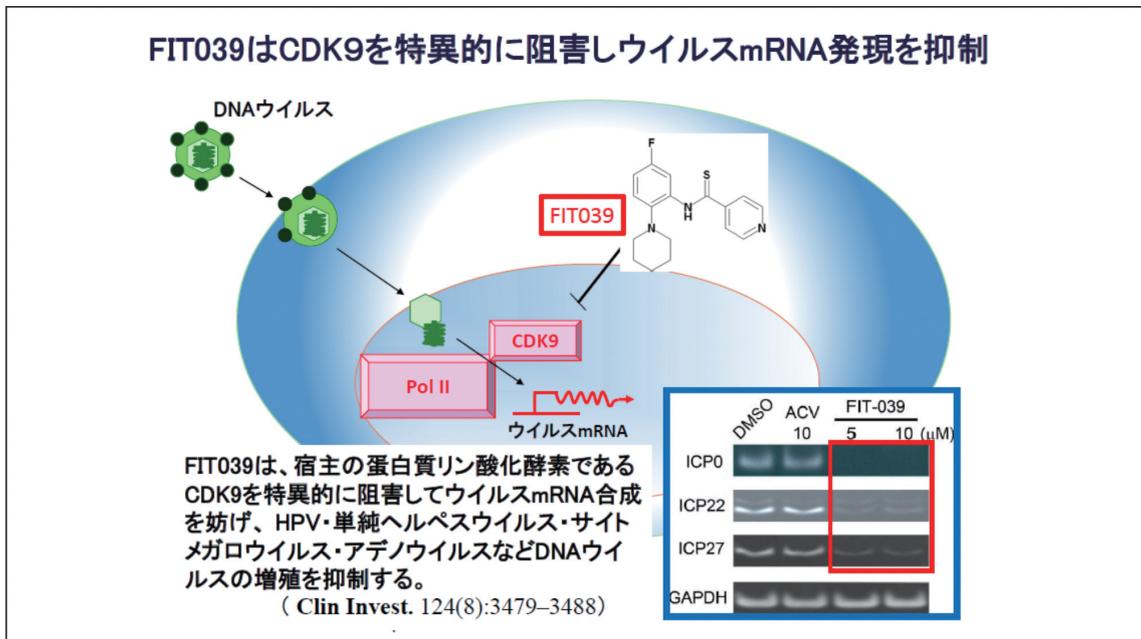


プロフィール

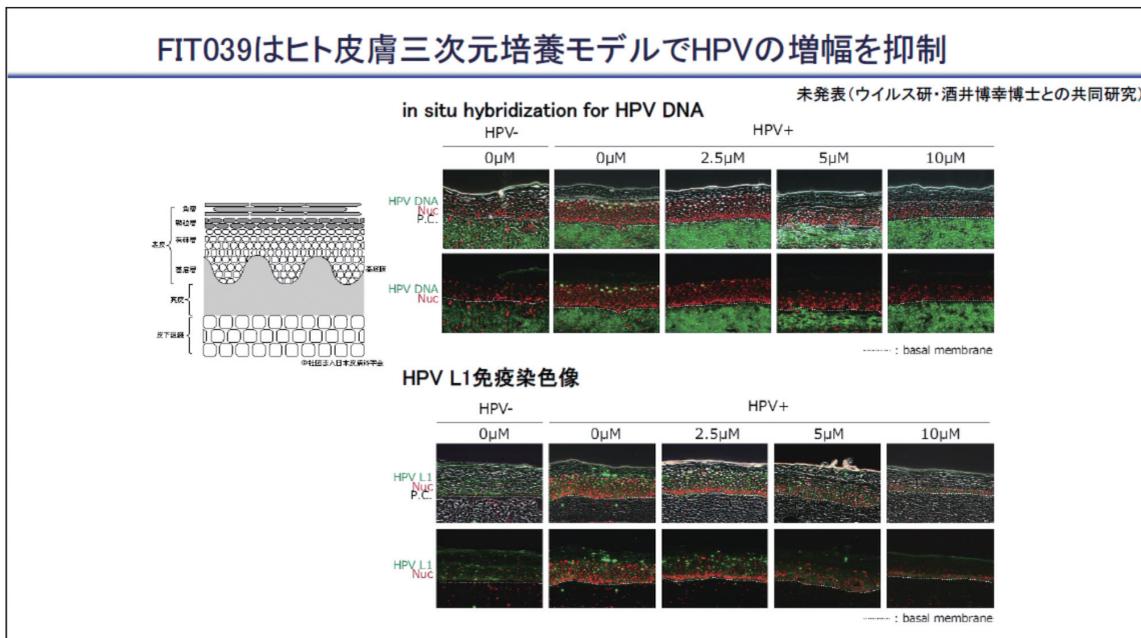
三重大学医学部卒業。同大学大学院博士課程修了。医学博士。名古屋大学医学部薬理学講座助手、ソーク研究所ポスドク、名古屋大学医学部解剖学第三講座講師、助教授を経て、東京医科歯科大学難治疾患研究所形質発現分野教授。2010年より京都大学大学院医学研究科形態形成機構学分野教授、現在に至る。副研究科長、医学研究支援センター長、総合解剖センター長等兼務。専門分野はRNA バイオロジー、ケミカルバイオロジー。

講演概要

我々は、全てのDNAウイルスが自らのRNA転写に、宿主細胞のmRNA合成酵素であるRNA polymerase IIを上手く利用していることに着目し、宿主のタンパク質リン酸化酵素CDK9 (Cyclin dependent kinase 9)を標的とした広域スペクトラム抗ウイルス薬の開発を行っている。CDK9はRNA polymerase IIのCTDをリン酸化して、宿主細胞のmRNAの転写伸張を制御している。ウイルスのRNA転写においても、単純ヘルペスウイルスのICP22やサイトメガロウイルスのUL69などのウイルスタンパクはCDK9と複合体を形成し、ウイルス特異的な転写を制御している。CDK阻害剤は細胞周期を阻害することから、CDKは重要な創薬標的とは見なされてこなかったが、我々は独自の研究から、宿主細胞の転写ではCDK9以外のCDKがCDK9に代わってCTDをリン酸化できるが、ウイルスはCDK9しか使えないことを見出した。実際に我々が創製したCDK9の特異的阻害剤FIT-039は、宿主細胞への毒性のない濃度で、広汎なウイルスの増殖を阻害した(Yamamoto M. *et al.* J Clin Invest, 2104)。こうした基礎研究の成果を受けて、ヒトパピローマウイルス性疣贅を標的疾患とする、FIT-039の医師主導型臨床試験の実施に向けた準備が、京都大学医学部付属病院で進んでいる。



< 1 >



< 2 >

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

プロフィール

久留米大学小児科で研修ののち、国立病院医療センター・トロント小児病院、レインボー小児病院にて小児薬理学・中毒学の研修を受ける。医薬品医療機器審査センターにて主任審査官ののち、国立成育医療研究センター病院治験管理室長、その後、組織改編にて、臨床試験推進室長を経て、現職。

【専門領域】

小児臨床薬理学、臨床中毒学、医薬品開発

講演概要

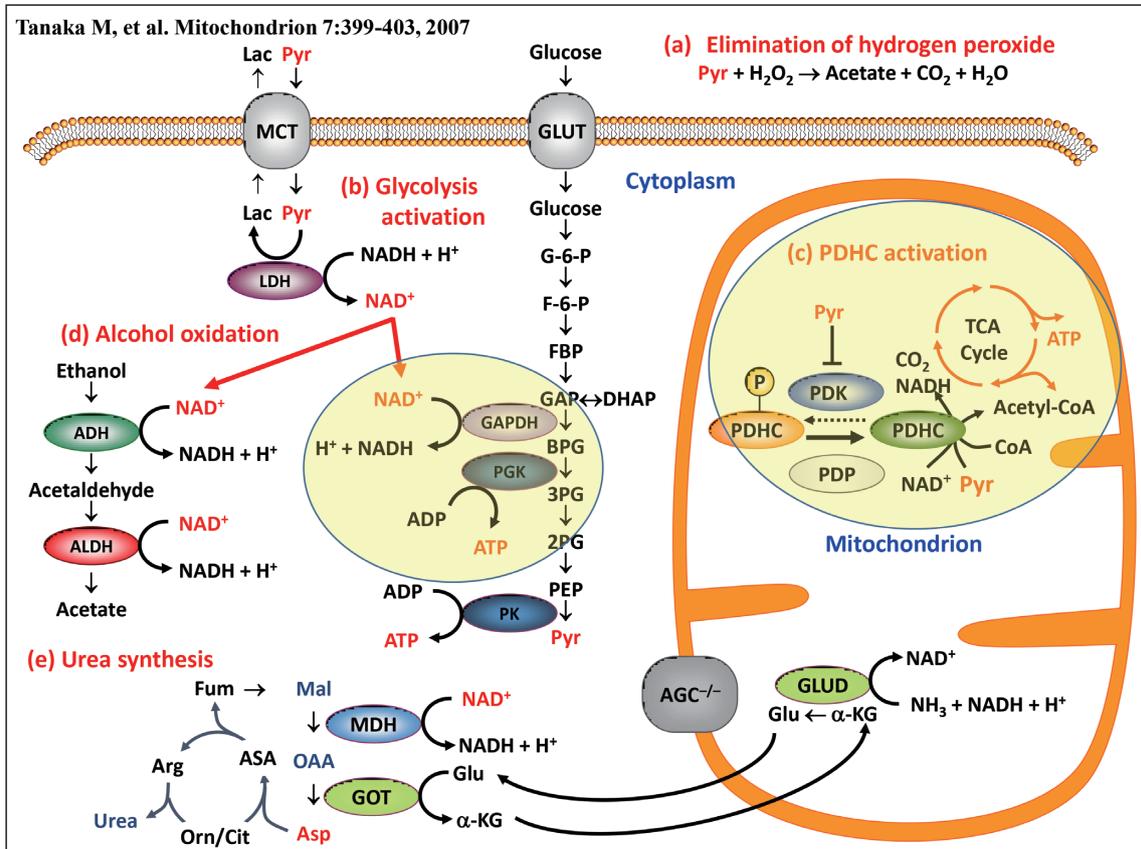
本研究では、世界的にも治療法がないミトコンドリア病を対象として、世界に先駆けて、ピルビン酸ナトリウムの創薬研究を進めている。

治験薬の GMP 製造、非臨床試験、成人における第 1 相試験などは終了しており、小児患者を対象とした第 2 相臨床試験の実施計画書案を完成し、平成 27 年 6 月 12 日に PMDA に対する治験前対面助言相談を行った。この際に、強くプラセボ対照二重盲検比較試験の実施を勧められたことから、プラセボの製造及びプロトコルの改定を行い、平成 28 年 3 月 14 日に再度、対面相談を実施予定である。前回の PMDA からの指摘事項には対応できていることから、3 月の対面助言後には、各施設での治験審査を受けた後に、治験届提出が出来るものと考えている。

国立成育医療研究センター臨床研究開発センターは、以下の支援を行っている。

- ・プロトコル検討会等の会議への参加と方法論・開発薬事・体制整備に関する助言・指導
- ・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、相談資料作成における助言・指導・指摘事項の内容の明確化
- ・調整医師業務支援

今後も小児稀少疾病領域における医師主導治験のノウハウを蓄積し、全国からの支援依頼にも可能な範囲で対応していきたいと考えている。



<1>

非臨床・臨床試験の実施経緯

(非臨床試験の充足性については、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：外部委託にて実施（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
- ⑤成人第Ⅰ相試験 2015年3月31日総括報告書提出
- ⑥患者対象第Ⅱ相試験
平成27年6月12日に治験開始前相談対面助言
平成28年3月14日に再度対面相談の上、治験開始予定

<2>

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



プロフィール

- 1984年3月 千葉大学医学部卒業
- 1995年4月 千葉大学医学部神経内科助手
- 1999年4月 研究留学：オーストラリア（シドニー）、プリンスオブウェールズ神経科学研究所
- 2001年4月 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 講師
- 2004年8月 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 准教授
- 2008年11月～ 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 教授

【専門分野】

神経内科学、神経免疫学、臨床神経生理学

【学会活動歴など】

日本内科学会（評議員）、日本神経学会（代議員）、日本神経治療学会（理事）、日本神経免疫学会（理事）、日本末梢神経学会（理事）、日本臨床神経生理学会（理事）、J Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry（副編集長）、Cochrane-Database Systematic Review（Chief reviewer, Treatment for POEMS syndrome）

講演概要

ギラン・バレー症候群（Guillan-Barré syndrome：GBS）は免疫介在性の多発神経炎であり、末梢神経障害が発症から4週間以内に極期に到達する急性疾患である。GBSの標準治療は免疫グロブリン療法または血漿交換療法であるが、急性期における人工呼吸器装着率は18-28%、死亡率は4.1-6.3%、重症例では、回復に数ヶ月から数年を要し、16.7-19.7%の患者は発症から1年後も歩行に介助を必要とする。従って、重症GBSにおける生命・機能予後の改善のために新たな治療方法が求められている。GBSの軸索変性は膜障害性複合体（Membrane Attack Complex：MAC）の形成によって生じると言われており、MACの形成を阻害するエクリズマブ（マウス抗ヒトC5抗体のヒト化モノクローナル抗体は）、GBSに対して有効性が期待される。本試験はGBSに対するエクリズマブの有効性と安全性を探索するProof of Concept（POC）試験であり、全国13施設を拠点に2015年7月に医師主導治験を開始した。次相の開発を見据えながら、2016年6月の目標症例数完遂をめざして現在症例登録中である。

ギラン・バレー症候群に対するエクリズマブの試験
Japanese Eculizumab Trial-GBS (Guillan-Barré Syndrome)



ギラン・バレー症候群

免疫介在性多発性神経炎/急性の末梢神経障害

- ・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)
- ・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%

ギラン・バレー症候群の経過

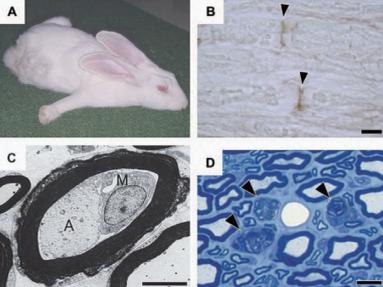
手足の痺れ・麻痺
手足の痺れが生じてから、2-4週間で症状は最も強くなります

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	医師主導治験を終了して、GBSに対するProof of Concept(POC)を検証する。
医師主導治験実施期間	2015年7月～2017年3月 (登録期間 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である第Ⅲ相試験を実施し、製造販売承認(適応拡大)を獲得する。

1

<1>

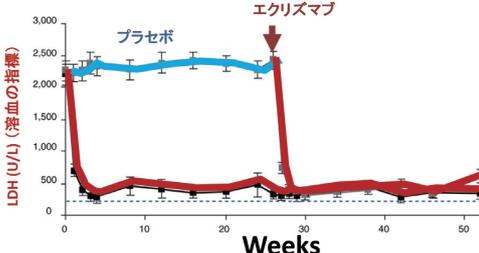
非臨床試験データ
ガングリオシドGM1感作による軸索型GBSモデル
(Yuki et al. Ann Neurol 2001)



抗GM1抗体は補体(MAC)を介して軸索変性を惹起する

抗GM1抗体
↓
補体活性化
↓
Membrane attack complex (MAC: C5b-9)
↓
細胞膜破壊
↓
軸索変性

発作性夜間ヘモグロビン尿症におけるエクリズマブ: 抗補体(C5)モノクローナル抗体

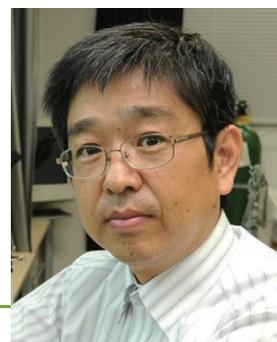



<2>

ニーマンピック病C型の新規治療薬の開発

江良 択実

熊本大学発生医学研究所 幹細胞誘導分野 教授



プロフィール

- 1987年 熊本大学医学部卒業 熊本大学医学部内科学第二講座 研修医
- 1993年 熊本大学大学院医学研究科・博士課程修了(内科学専攻)
- 1995年 大阪大学微生物病研究所 助手
- 1998年 University of California, Los Angeles, Postdoctoral Fellow
- 2000年 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター 研究員
- 2007年 熊本大学医学部附属病院 血液内科 医員
- 2008年 熊本大学発生医学研究センター 神経発生分野 教授
- 2009年 熊本大学発生医学研究所 幹細胞誘導分野 教授(改組のため)
- 2014年 福島県立医科大学 多能性幹細胞研究講座 特任教授(併任)

講演概要

ニーマンピック病C型(NPC)は、ライソゾーム内に遊離型コレステロール、糖脂質が蓄積する先天代謝異常症である。幼児期に発症し、肝障害、神経症状のために20歳ぐらいまでに死亡する。現在使われている治療薬ミグルスタットは効果が限定的であり、他に有効な治療薬はない。欧米で治験が進んでいる薬剤、2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin(HPBCD)は、国内では重篤な肺障害が起こり、全身投与は中止されている。したがって、有効性と安全性に優れた薬剤の開発がNPC治療の課題である。私たちは、NPC由来人工多能性幹細胞(iPS細胞)を樹立し、そこから誘導した患者由来肝細胞と神経細胞を用いて、疾患に類似して遊離型コレステロールの蓄積とATPレベルの低下、オートファジーの異常が見られることを明らかとした。この系を用いた薬剤スクリーニングから、新たに2-Hydroxypropyl- γ -Cyclodextrin(HPGCD)がHPBCDと同程度にこれらの異常を改善することを見出した。さらに、HPGCDはNPCモデルマウスへの投与実験でも、肝障害を著明に改善し、生存期間を有意に延長させた。これらの知見を基に、HPGCDによるNPC治療を目指して研究を行っている。本研究の非臨床POCは、臨床で想定される投与形態において、HPGCDがNPCモデル動物・細胞の脂質代謝の破綻を修復し、神経変性や肝障害を改善することを実証することである。これまでに私たちは、いくつかの検討においてマウスでは、HPGCDがHPBCDよりも安全であることを示す知見を得ており、以上から、HPGCDが将来のNPCの治療薬として期待できると言える。

ニーマンピック病C型(NPC)とは？

- ✓ 遊離型コレステロールや脂質が蓄積するライソゾーム病の1つである。
- ✓ 遊離型コレステロールを小胞体へ輸送するNPC1, 2の機能障害
- ✓ 神経障害、肝障害のために20歳ぐらいまでに死亡する。
- ✓ 国内:バンク登録 12人、推定100人 海外:1000人以上
- ✓ ミグルスタット(糖脂質合成阻害剤)、骨髄移植治療等は限定的な効果。
蛋白補充、遺伝子治療は行われていない。有効な治療法はない。
- ✓ 2-Hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HPBCD) 本邦2例で使用、
しかし、継続中(2年以上後)に急性呼吸不全が起こり使用が中止。

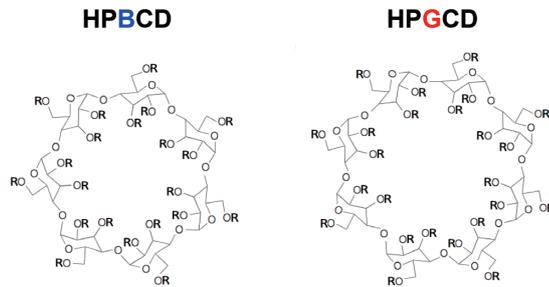
HPGCDの優位性

1. 知財

HPGCDについては先行特許なし。
2013年、2014年に国内出願、PCT出願済。

2. 効果はHPBCDと同等

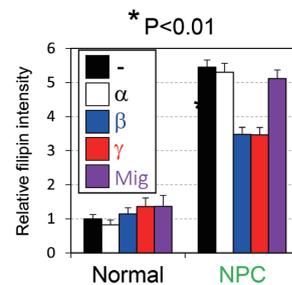
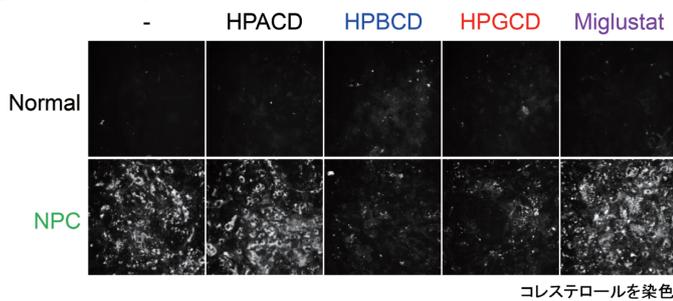
3. 高い安全性



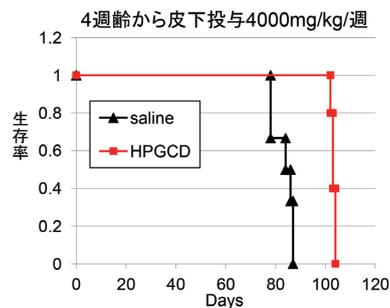
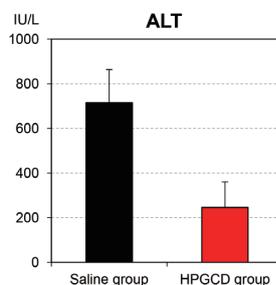
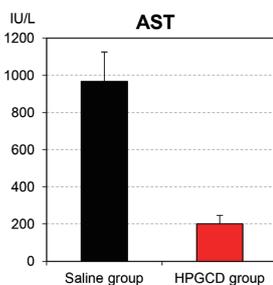
< 1 >

HPGCDの薬理効果

iPS細胞由来肝細胞



NPCモデルマウスへ投与



< 2 >

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

プロフィール

- 1979年 慶應義塾大学医学部卒業
- 1983年 米国ミネソタ大学医学部リハビリテーション科レジデント
- 1987年 リハビリテーション科専門医
- 1989年 医学博士(慶應義塾大学)
- 2002年 慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室・助教授
- 2004年 慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室・教授
- 2008年 日本リハビリテーション医学会理事長(～2012)

【専門領域】

リハビリテーション医学

講演概要

患者数が350万人に上る脳卒中は、国民の健康福祉及び医療経済に与える影響が甚大な疾患である。発症後、歩行が自立する割合は約60%とされているのに対し、上肢が実用レベルまで回復する割合は15～20%に留まる。このため従来のリハビリでは、麻痺手の回復を指向した治療よりも、利手交換等の代償的治療が中心であった。一方、近年の神経科学研究は、成人傷害脳にも大きな可塑性があることを示しており、麻痺自体の回復を促す治療が注目されている。メタアナリシスでは、抑制療法、筋電バイオフィードバック、電気刺激療法、運動イメージ、ロボット療法による上肢機能の改善効果が示されているが、手指機能に関しては有効性が確認された治療法はなく、特に手指伸展不能な重度麻痺例は従来の治療法では適応外であった。

我々は、文科省脳科学研究戦略推進プログラム(2008～12)において頭皮脳波BMIリハビリシステムを開発し、脳卒中片麻痺患者におけるPOC、FIMの達成、症例シリーズにおける効果の検証、電気生理学及び脳機能イメージング手法を用いた効果機序の解明を行ってきた。現在、AMED未来医療において企業と共同で本システムの製品化を進めており、今後、医師主導治験を通して、脳波-BMIリハビリシステムを用いた治療により、慢性期脳卒中患者における重度上肢運動麻痺の回復と日常生活における麻痺側上肢使用の増加がもたらされることを検証する予定である。これにより、従来治療困難であった重度麻痺例の治療が可能となり、本人のADL、QOL、社会参加の向上がもたらされるとともに、開発機器の産業化、市場化により、国民経済の活性化に資すると期待される。

基礎になった技術(脳プロ課題A:H20-24)

BMI:ブレイン・マシン・インターフェース

脳波BMIニューロフィードバックにより麻痺の回復を世界初で実現

重度片麻痺患者42名

- 手指伸筋活動の出現: 66%
- 麻痺スコアの改善: 86%
- 日常での使用増加: 79%

関連特許14件

- 公開: 9件
- 成立: 5件

リスク調査

- 現時点でリスクなし
- 要調査2件
- ウォッチング2件

システム

センシング ①

アルゴリズム ②

デバイス ③

④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨

これまでに実施した臨床研究

- First-in-man(文科省 脳プロ課題A 2008-12)
- パイロット臨床研究(J Rehabil Med 2011)
- Single case study(J Rehabil Med 2014)
- メカニズム解明(J Neurophysiol 2012, Brain Topogr 2014, Front Neuroeng 2014)
- 症例集積研究(ISPRM 2014)
- 対照研究(非ランダム化)(J Rehabil Med 2014)
- RCT(厚労科研 2012-15)
- 治験(2016年度中に開始予定)

<1>

開発コンセプト・治験スケジュール

項目	内容
1 区分	医療機器
2 治療学的ポジション	リハビリテーション治療機器
3 対象疾患	脳卒中片麻痺
4 患者選択規準と評価法	【選択基準】 慢性期(発症180日以上)の重度手指麻痺(手指伸筋活動なし) 【効果判定基準】 ・ 運動麻痺(Fugl-Meyerスケール) ・ 日常における上肢使用の頻度(Motor Activity Log)
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 真のBMIと偽のBMIの比較 サンプルサイズ: 30例
6 治験体制	代表機関: 慶應義塾大学病院、分担機関: 3施設 慶應義塾大学病院臨床研究推進センター、CRO 機器提供: パナソニック株式会社エコソリューションズ社
7 スケジュール	H28.2 PMDA事前面談、H28.6 対面助言、H28.12 治験届け、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(既存の治療法では、すべて適応基準外)

<2>

岡山大学方式の人工網膜の医師主導治験の準備と実施 — 生物学的安全性評価・製造・ 品質管理・第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

プロフィール

- 1985年 岡山大学医学部医学科卒
- 1985年 ECFMG (外国人用アメリカ医師免許試験) 合格
- 1989年 岡山大学大学院医学研究科修了
- 1989年 日本学術振興会特別研究員 (岡山大学)
- 1990年 Postdoctoral fellow, The University of British Columbia, Vancouver, Canada
- 1994年 岡山大学医学部附属病院・講師 (眼科)
- 2003年 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・准教授 (眼科学)
- 2007年 日本眼科学会評議員会賞 受賞

【専門領域】

網膜硝子体手術、小児眼科、眼科領域腫瘍、分子遺伝学 (斜視)

講演概要

岡山大学方式人工網膜 OUREP は、光電変換色素をポリエチレンフィルム表面に化学結合した世界初の新方式「色素結合薄膜型」人工網膜である。世界で開発中の人工網膜はカメラ撮像を画像処理して伝送し眼球内網膜近傍に植込んだ電極アレイから電流を出力する方式で、2013年米国で初めて製造販売承認された。OUREP は光を受けて電気双極子を生じ変位電流を出力し、近傍の網膜神経細胞を刺激して視覚を生む新方式である。生物学的安全性評価で毒性はない。2014年12月、岡山県の中小企業と岡山大学が共同研究契約を結び、2015年7月、中小企業基盤整備機構の岡山大インキュベータにクリーンルーム製造設備が稼働した。2013年1月以来、PMDAで工学部製造品の治験を相談し、2015年6月15日の対面助言を受けて追加の非臨床試験を実施した。

単年シーズB助成で、6か月埋植試験は毒性ない。品質保証の加速試験 (光劣化試験、ポリエチレン酸化試験) を実施した。イヌでの硝子体手術による植込み試験と摘出試験、網膜色素変性ウサギでの植込み試験を実施した。治験届に向け2016年3月14日に事前面談、4月後半に対面助言を行う。

2016年、完全失明の網膜色素変性患者5人が参加する医師主導治験 first-in-human feasibility study を始める。研究分担者の内田哲也が治験機器提供者、研究代表者の松尾俊彦が治験責任医師として硝子体手術で治験機器を植込む。最終製品の品目仕様項目の測定 (光誘起表面電位測定など) の効率化と迅速化を目指す。

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



プロフィール

- 1981年 東北大学歯学部 卒業
- 1985年 東北大学大学院歯学研究科 修了
- 1985年 東北大学歯学部歯科補綴学第二講座助手
- 2000年 東北大学歯学部歯科補綴学第二講座 教授
- 2009年 東北大学病院総括副病院長・附属歯科医療センター長
- 2010年～ 東北大学大学院歯学研究科長・歯学部長（現在に至る）

【専門領域】

歯科補綴学、口腔インプラント学

講演概要

高速衝突付着現象 (Powder Jet Deposition 法) を利用した歯科用パウダージェットデポジション装置は、歯の主成分であるハイドロキシアパタイト (HA) 粉体を高速噴射することで、歯質表面に HA からなる強固な構造体 (HA 膜) を形成する装置である。

HA 膜は強固に歯質と接着し、エナメル質と同等の硬さ、耐蝕性を有する。JIS 規格に基づく HA 膜の歯科材料的検証、象牙細管封鎖性の検証、成膜による色調変化の検証、付着機構の解明、粒子衝突シミュレーション解析等を実施後、非臨床試験によってビーグル犬：象牙質／エナメル質への安全性と HA 膜の耐久性を検証し、試験ガイドライン OECD403(GMP 準拠)に基づいた PJD 用 HA の急性吸入毒性試験を行い、生体安全性、有効性を確認した。平成 25 年に実施した臨床研究では、ヒトにおける生体安全性の確認と評価方法の確立を検討した。

平成 26 年には橋渡し研究加速ネットワークプログラム単年度 C シーズを獲得し、う蝕・知覚過敏・変色歯の 3 疾患を対象に探索的治験を行った。いずれも安全性には問題ないことを確認でき、う蝕については、歯髄症状や二次う蝕は発現せず、知覚過敏については、4 週後のエアープ・冷水痛の NRS スコアの低下を確認できた。変色歯については、明度が大きく上昇した。

今後は、特に良好な結果が得られた知覚過敏を対象に十分な観察期間を設けた検証的治験を行い、有効性・安全性を改めて確認し、本装置の薬事承認取得を加速させる。

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

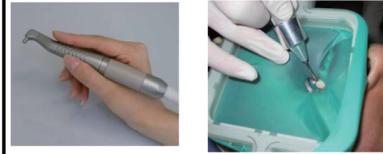
- ・非臨床POC取得（JST：平成21～25年度 A-STEP 実用化挑戦タイプ）
- ・臨床POC取得（**探索的治験終了**：平成26年度（単年度）橋渡し研究シーズC）

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

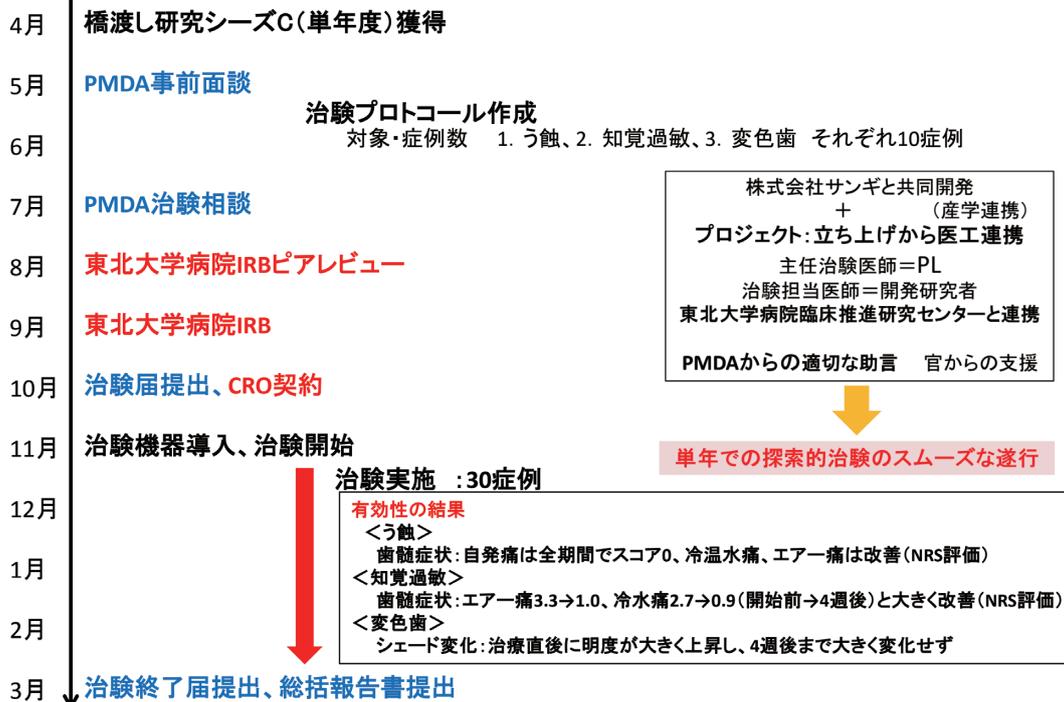
拠点：東北大学病院臨床研究推進センター
 研究代表者：佐々木 啓一（歯学研究科）
 分担研究者：厨川 常元（工学研究科）
 共同研究契約：株式会社サンギ



PJD装置ハンドピース部 口腔内へのHAP成膜

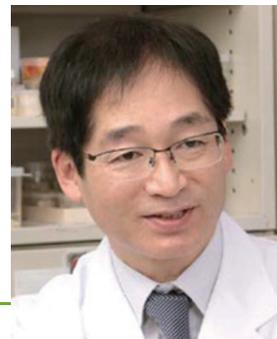
<1>

平成26年度 探索的治験の遂行



<2>

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

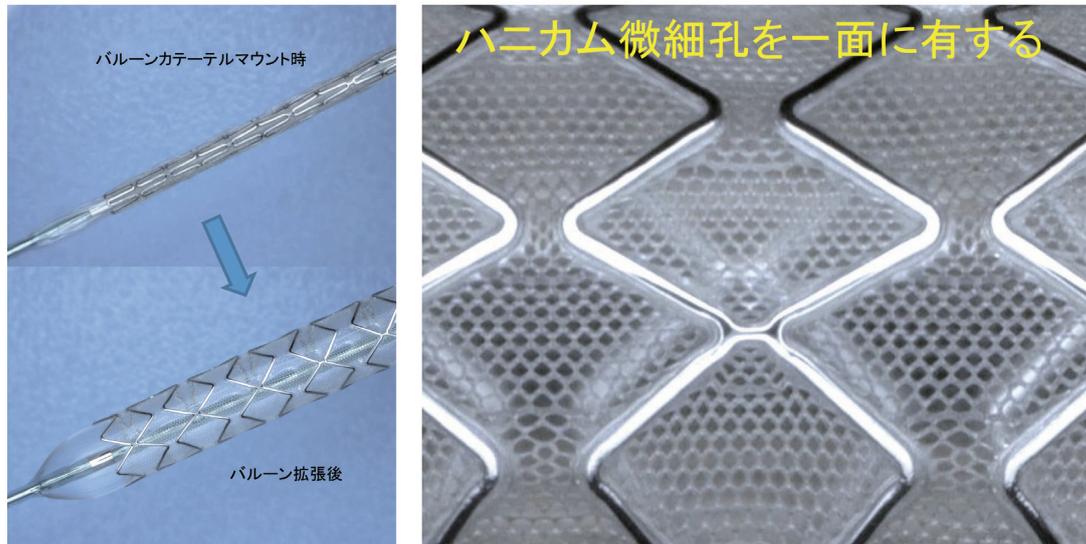
プロフィール

1986年大阪大学卒、同大学大学院工学研究科学位取得後、1991年国立循環器病センター研究員を経て、1997年より現職。2005年より北海道大学総合化学院客員教授、2007年より大阪大学基礎工学研究科招聘教授、2012年より関西大学理工学研究科客員教授を兼任。発案から設計、製造、非臨床動物試験、臨床研究、医師主導治験まで一貫通貫した低侵襲医療機器ならびに再生医療工学製品の開発研究を専門とする。

講演概要

多孔化薄膜カバードステント開発を国循発で開始したのが1996年、初期のカバードステントは多孔薄膜をステント外周に巻いて作製していたが、ステントをマウントしたステンレス棒をポリウレタン溶液にディッピングすることで一体成形する現在の方法に変更してからは、デバイスの完成度が飛躍的に高まり、動脈瘤塞栓デバイスとして年単位での信頼性の確証を得るまでに至った。2011年から本事業において国循内でMediciプロジェクトとして、2大シーズの一つとして医師主導治験の達成までの道程が明確化された。その一環として医療機器メーカーのグッドマンとの共同体制が整備され、出口を見据えた開発が可能となり、ステント、孔、デリバリー設計に至るまで脳動脈瘤治療用に特化したカバードステントとして大きく進化を遂げた。蛇行した頭蓋内をスムーズに誘導でき、既存法では完治が困難な巨大かつ開口部の広い動脈瘤でも1個留置するだけで、側枝血管の血流を妨げることなく、確実に塞栓治療でき、速やかに内膜が形成されるなど、安全性と経済性に優れている。PMDAの助言を得て確定させた動物実験モデルで、国循内で確立させた信頼性保証体制下において非臨床試験を成功させ、同時にGLP体制下での生物学的安全性試験、物理学的化学的試験を終え、医師主導治験を目前にする。

開発したカバードステント



0.02mmのポリウレタン薄膜に、0.1mmの六角形の微細孔が30%開口している

<1>

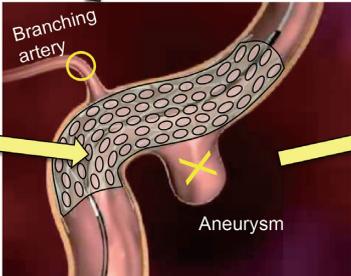
There was no **disturbing branching vascular flow** in a rabbit model.



The stents achieved **complete aneurysm occlusion** in a beagle model.



Our balloon-expandable microporous covered stents were **easily delivered in the complex-curved arteries** simulating brain arteries in a beagle model.



Branching artery

Aneurysm

<2>

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



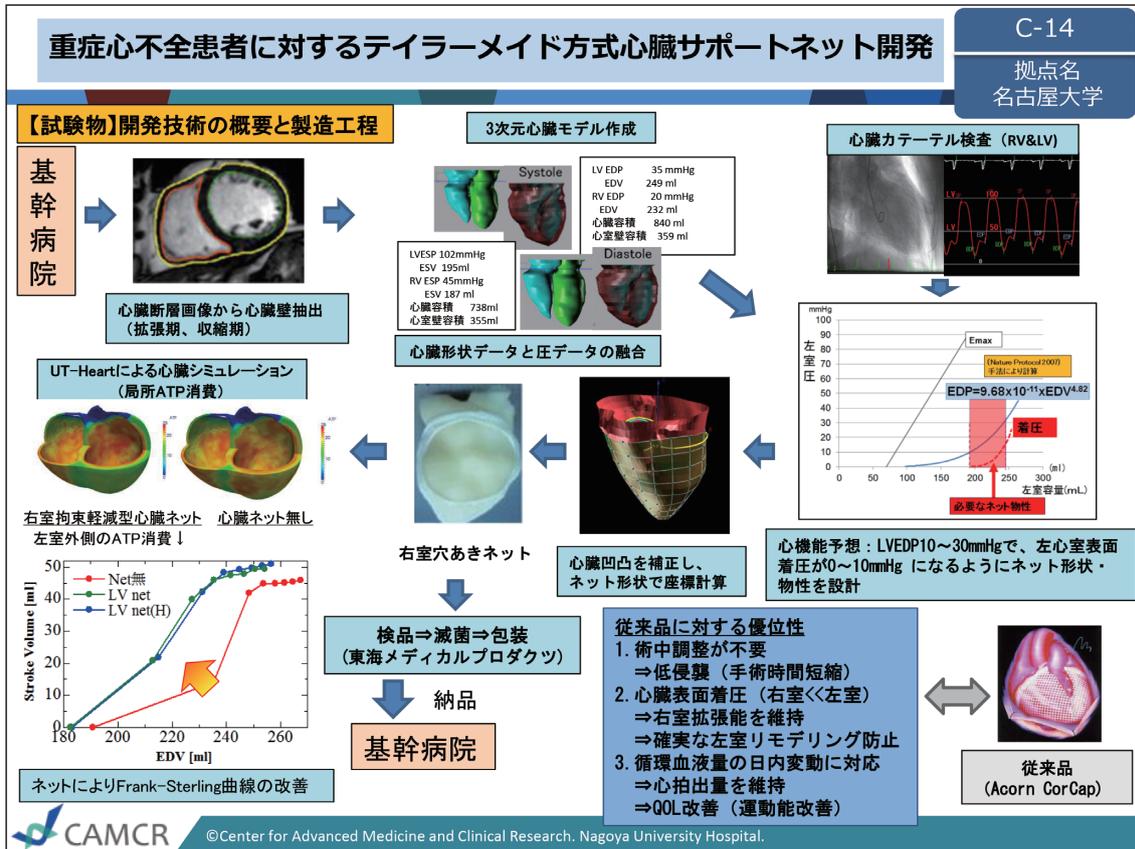
プロフィール

1982年名古屋大学医学部卒業、1992年2月～1994年3月(米国 Emory 大学研究員)、1994年名古屋大学医学研究科修了(医学博士)、2007年9月より金沢医科大学心臓血管外科教授(講座主任)、専門領域は心臓血管外科、研究テーマ(重症心不全の外科治療、未熟心筋の虚血再灌流障害解明)。

講演概要

先進国において重症心不全患者は急増し、その医療コストは医療経済上大きな負担になっている。安価で広く適応できる新たな治療法の開発が急務となっている。重症心不全患者においては、進行性の心拡大(=心臓リモデリング現象)によって心不全が悪化していく。メッシュ状の袋で心臓を覆い、心臓リモデリングを防止する心臓サポート型治療(Acorn CorCap)が考案され、欧州で実際に治療に用いられていた。しかし、術中に外科医が大きさを調整しなければならないこと、両心室を均等に包むため十分な表面着圧を左室に与えると右室の拡張障害を来して心拍出量が低下する問題があった。

我々は従来心臓サポート型治療の問題点を解決するテイラーメイド方式右室拘束軽減型心臓サポートネットの開発と臨床応用に向けてPMDAとの薬事戦略相談を行ってきた。平成27年度はPMDAより指示された冠動脈への影響評価、長期埋植試験、長期耐久試験を行い、多施設共同の医師主導治験に向けて各種文書を整備し、プロトコルの相談を行っている。今後、金沢医科大学において臨床試験(First in Human)を行い、多施設共同の医師主導治験に移行する。本講演では、右室の拡張障害を回避しつつ左室に必要な拘束(着圧)を設定できる心臓サポートネットの設計手法、スーパーコンピュータを用いたネット装着時の心機能シミュレーション(UT-Heart)の結果を紹介する。



<1>

開発のロードマップ

実用化までの道のりと企業との連携

平成27年度

- 【品質関連】
 - 心臓ネットの品目仕様策定
 - 心機能シミュレーション(UT-Heart)
- 【非臨床試験関連】
 - 心臓ネット耐久性試験継続(1億回)
 - 心臓ネット長期埋植試験(~1年)
 - 心臓ネット冠血流予備能評価
- 【臨床試験関連】
 - 臨床試験・医師主導治験各種書類整備
 - 臨床試験
 - 金沢医科大学倫理委員会承認(6月)
 - (First in Human 2016年3月予定)
 - 東北大学倫理委員会申請(2月)
 - 大阪大学倫理委員会申請(3月)
- 【規制当局対応】
 - 薬事戦略相談(2015年3月)での指摘事項対応
 - 薬事戦略相談(2016年2月)

平成28年度

- 多施設共同臨床試験実施 (金沢医大、大阪大学、東北大学)
- 多施設共同医師主導治験の準備・実施
 - PMDA治験前相談、治験届
 - (名古屋大学、金沢医科大学、大阪大学、慈恵医科大学、東京大学、東北大学)
- 名古屋大学先端医療・臨床研究支援センターが治験モニタリング協力支援
- 企業((株)東海メディカルプロダクツ)に技術移転

平成29年度以降

- 薬事申請(オーファンデバイス)
- 特発性拡張型心筋症以外への展開
- 海外展開(外資メーカーとの協議)
- 心臓サポートネット設計機関確立

研究拠点の支援

- 中部先端医療開発円環コンソーシアム共同倫理委員会での審査(2015年3月)
- 規制当局の対応書類の作成支援
- 研究拠点と研究代表者は定期的に開発会議を開催、情報の共有とプロジェクトの進捗状況を共有

<2>

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



プロフィール

1990年 奈良県立医科大学医学部卒業、同大学心臓血管外科入局
1995年 国立循環器病センター研究所 人工臓器部 レジデント
2000年 同部 室長
2005年 ハーバード大学医学部 MGH 博士研究員
2007年 ニューヨーク、マウントサイナイ病院 博士研究員
2007年 国立循環器病センター研究所人工臓器部 室長に復職
2010年 同センター トレーニングセンター長を併任、現在に至る

【専門領域】

人工心臓・人工肺の開発、心筋再生療法（遺伝子治療、細胞移植）、自己組織由来心臓弁の開発

講演概要

開発した機器は、循環器系のハイリスク治療機器である体外式動圧浮上型連続流補助人工心臓 (VAD) システムである。

近年、薬物療法や既存の循環補助法では改善しない重症心不全患者に対して植え込み型の VAD が実用化され良好な治療成績が報告されているが、これらは高額であり、多臓器不全からの回復の見込みや神経学的予後が不確かな症例に安易に使えない事が問題となっている。そこで、比較的安価で十分な血行動態の安定と主要臓器機能の維持が可能で、心臓移植や植え込み型 VAD の適応を決定するまでの期間使用する (Bridge to Decision: BTD)、体外式の VAD の需要が高まっており、本機器はその要求を満たすべく開発された。構成要素である血液ポンプは、遠心ポンプの羽根車に世界初の動圧軸受けを用いることで非接触で回転し、血栓形成の減少と高耐久性を獲得した。また、送脱血管や接合コネクタにも工夫を凝らし、システム全体での抗血栓性もさらに向上させた。本プロジェクトにおいては、システムの改良を行って最終製品型を完成し、1ヶ月の非臨床大動物試験にて良好な耐久性および抗血栓性を有することを証明した。

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。

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



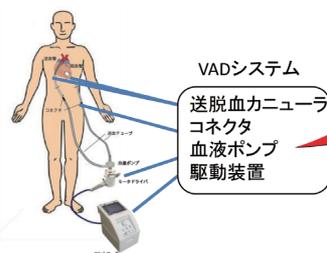
プロジェクト名： Bridge-to-Decisionを目的とした超小型補助循環システム

責任者名： 国立循環器病研究センター 人工臓器部長 巽 英介

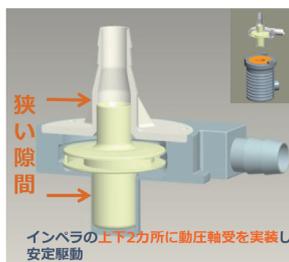
対象疾患： 心原性ショック等による循環不全等

開発医療機器の概要：

- 重症心不全患者の中で、多臓器不全を合併し、神経学的予後も不確かなため心臓移植や植え込み型補助人工心臓(VAD)の適応を決定 (Bridge to Decision: BTD)できる**体外式**のVAD。
- 早期に血行動態を安定化し、全身状態を再評価し治療方針を決定することができる、**高流量補助**が可能な**連続流型**VAD。
- 1か月程度の期間にデバイス交換やデバイスに関連する合併症なく使用できる**耐久性**と優れた**抗血栓性**を有し、さらに**低コスト**。



体外式動圧浮上型連続流補助人工心臓(VAD)システム



動圧軸受による非接触型遠心ポンプ

超小型ポンプヘッド

ディスコ&動圧軸受
PV : 18 mL
3/8 in. ports

コンパクトなモータヘッド

131 mm x φ64 mm
635 g

非接触駆動

長期耐久性
抗血栓性

<1>

革新的医療技術創出拠点プロジェクトでのロードマップと成果



開発のロードマップと成果：

早期・探索的臨床試験拠点
整備事業

進捗状況

本プロジェクトでの成果

システムの改良 ⇒ 最終製品型の完成

完了

各種非臨床試験(安全性評価)

完了

1ヶ月の非臨床慢性大動物試験

完了



本プロジェクトの「出口」 ニプロ株式会社への導出

2016年3月完了予定

次のステップ ニプロ株式会社による企業治験

2016年4月以降



最終目標 医療機器製造販売承認の取得

2018年頃

<2>

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



プロフィール

1987年 札幌医科大学大学院卒業、1988年 米国ウェイン州立大学ポストドクトラル・フェロー、1994年 市立室蘭総合病院整形外科科長、1996年 札幌医科大学医学部整形外科学講座講師、助教授を経て、2002年 札幌医科大学医学部整形外科学講座教授、2010年 札幌医科大学附属病院副病院長、2014年 札幌医科大学附属病院病院長

講演概要

我々は1990年代初頭より、脊髄損傷を含む神経疾患に対する細胞移植療法の基礎および臨床研究を行ってきた。その結果、骨髄から採取・培養した間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell: MSC) は、多くの神経疾患に対して、経静脈的な投与で治療効果が期待できることが判明した。作用メカニズムは、① MSCの病巣への集積 (ホーミング効果) ② MSCによる神経栄養因子を介した神経栄養・保護作用、③脱髄軸索の再有髄化、④神経再生、損傷軸索の再生・Sprouting、⑤血液脊髄関門の安定化等、と考えられている。また、治療効果は、協奏的に発揮されるため、1回の投与で高い治療効果が得られることが期待される。

これらの良好な研究結果に基づき、2014年1月より、自己培養骨髄 MSC を治験薬として、“脊髄損傷患者に対する自己培養骨髄 MSC の静脈内投与“に関する医師主導治験 (第 II 相、非盲検試験、探索的試験) を、薬機法・GCP 省令に基づいて実施している。

本治験薬の品質および安全性については、PMDA との相談を踏まえ、前臨床試験 (GLP 試験) を実施して確認済である。また、本治験薬は、本学 CPC (細胞プロセッシング施設) で GMP 製造を行なっている (実地調査済)。

医師主導治験の概要は、本学公式ホームページ上の専用サイトで公開している。

<http://web.sapmed.ac.jp/saisei/>

自家骨髄間葉系幹細胞 (STR01)

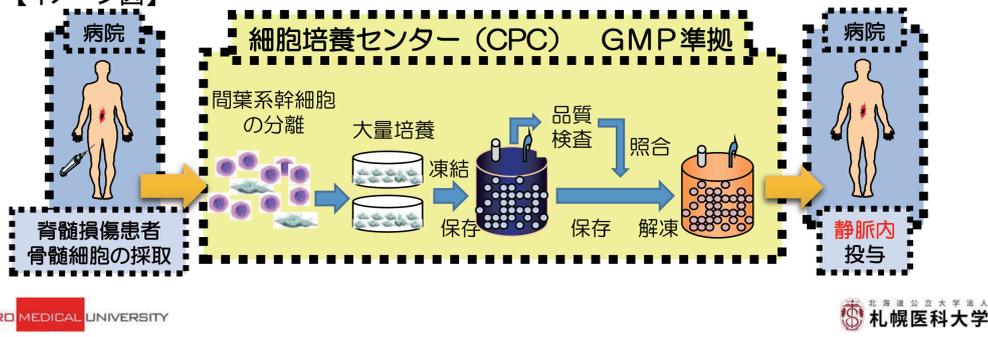
【概要】

- ・ 脊髄損傷患者の腸骨から骨髄液を採取
- ・ これを細胞調製施設 (CPC) にて目的の細胞を分離し、約2週間で約1万倍に培養
- ・ 約1億個の細胞を40mlのバッグに封入し細胞製剤を製造
- ・ この細胞製剤を30分～1時間かけて静脈内投与により移植: **自家骨髄間葉系幹細胞 (STR01)**

【特徴】

- ・ 骨髄液の採取は10～15分間ででき、**患者の負担が少ない。**
- ・ 脊髄損傷は神経の受傷にもかかわらず、**静脈内投与が可能。**
- ・ **一回の投与**で高い治療効果が期待される。
- ・ 発症してから**時間が経過**していても治療効果が見込める。
- ・ 脊髄損傷に対する再生医療において、**薬事法下**で**医師主導治験**を行い、**医薬品 (細胞製剤)**としての実用化を目指す (日本初)。

【イメージ図】



< 1 >

治験概要 (STR01-03)

治験の標題	脊髄損傷患者に対する自家骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与非盲検試験 (探索的試験)
治験薬名	自家骨髄間葉系幹細胞 (製品番号: STR01)
治験責任医師	山下 敏彦 (札幌医科大学附属病院 整形外科 教授)
治験期間	2013年11月1日 (治験届受理後) ～ 2016年10月31日 (治験届受理後3年間) 登録期間2年
目的	脊髄損傷患者を対象に、治験薬の安全性と有効性を確認する。
治験のフェーズ	Phase II
治験デザイン	非盲検試験、探索的試験
予定症例数	ASIA (A群) 最低5例 目標10例 最大20例 ASIA (B群) 最低5例 目標10例 最大20例 ASIA (C群) 最低5例 目標10例 最大20例
標準治療	脊椎固定手術 (必要時)、リハビリテーション

< 2 >

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

プロフィール

【最終学歴等】

昭和 53 年 3 月 岐阜大学医学部卒業
昭和 58 年 3 月 岐阜大学大学院研究科博士課程修了
昭和 60 年 8 月 医学博士 学位取得

【研究歴／職歴】

昭和 61 年 4 月 岐阜大学医学部附属病院助手 (第二内科)
平成 元年 5 月 オーストラリア、メルボルン大学医学部 (Dpt of Pharmacology) 留学
平成 2 年 9 月 岐阜大学医学部助手復職 (第二内科)
平成 6 年 8 月 岐阜大学医学部講師 (第二内科)
平成 9 年 6 月 岐阜大学医学部助教授 (第二内科)
平成 14 年 4 月 岐阜大学大学院医学研究科循環病態学／呼吸病態学助教授 (第二内科)
平成 19 年 5 月 岐阜大学大学院医学研究科循環病態学／呼吸病態学教授 (第二内科)

【学会】

日本内科学会 (内科専門医、内科認定医、評議員)
日本循環器学会 (理事、評議員、循環器専門医)
日本心不全学会 (理事、評議員)
日本心臓リハビリテーション学会 (理事、評議員、指導士)

講演概要

ヒトの間葉系組織には腫瘍性を持たない多能性の Muse 細胞が備わっていることが発見された。遺伝子導入することなく、ヒト生体から直接多能性幹細胞が得られる意義は大きい。Muse 細胞は骨髄、脂肪組織等からも得られ、多能性マーカー (SSEA-3) により選別できる。一定の増殖力を持ち、必要な細胞数確保が可能であり、倫理的なハードルも極めて低い。Muse 細胞の最大の利点は、分化誘導せずにそのまま生体に投与するだけで損傷部位に生着し、機能的細胞に分化し、極めて高い効率で組織修復をもたらす簡便性にある。

代表者の湊口は、心筋梗塞後心不全に対する他家骨髄由来の Muse 細胞の開発を展開している。ウサギ心筋梗塞モデルで、梗塞後の骨髄由来自己 Muse 細胞の移植により、傷害心筋組織に生着した Muse 細胞からの心筋分化・血管分化、劇的な梗塞サイズ縮小、統計的有意差を持った心機能改善、左室リモデリング改善を確認した。一方、Muse 細胞を除いた間葉系細胞ではこの効果は認められなかった。

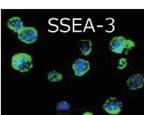
既に PMDA と対面助言を行っているが、本事業終了までに得られた成績を基に継続して対面助言を実施しながら方針を固める。製剤方法・規格の検討は (株) Clío で行い、その検討を基に治験用製剤を名古屋大学のバイオマテリアル調製ユニットで行う。治験の準備を進めており、岐阜大学を中心とした施設における心筋梗塞患者を対象とした治験の遂行は十分に可能である。

B-15
拠点名
名古屋大学

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



Bone marrow



Muse cells
separation ·
culture · proliferation

transplant



AMI



healing

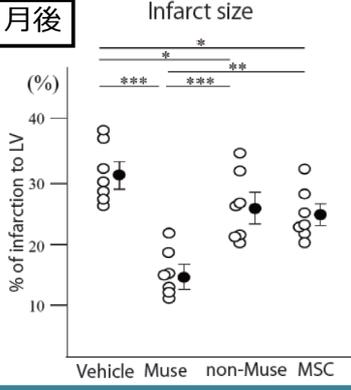
Muse細胞によって、梗塞サイズが顕著に縮小する



30分冠動脈閉塞・再灌流

- 梗塞24時間後に静注
- 自己細胞移植
- 細胞数：30万

2カ月後



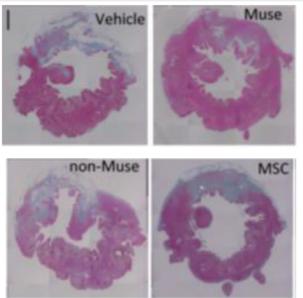
Infarct size

*** ** **

*** ** **

Vehicle Muse non-Muse MSC

Museは梗塞サイズを縮小する



Vehicle Muse
non-Muse MSC



©Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital.

<1>

B-15
拠点名
名古屋大学

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

開発スケジュール（ロードマップ）

現在	H27年度 非臨床POCの取得	H28年度 治験開始に必要な非臨床試験 成績の取得・治験届提出	H29年度 第I相段階の終了（ヒトでの 安全性・忍容性の確認）
<ul style="list-style-type: none"> • Muse細胞の動物心筋梗塞モデル（ウサギ・ブタ）メカニズム解明 • 予備製剤のラット・ウサギ・ブタ心筋梗塞モデルでの有効性の確認 	<ul style="list-style-type: none"> • Muse細胞の心筋への分化機構解明 • 治験用製剤の短期用量反応性（有効性・安全性）・体内動態の確認 	<ul style="list-style-type: none"> • 長期用量反応性（有効性・安全性） • 安全性薬理試験 • 毒性試験 • 造腫瘍性試験 • 冠動脈完全閉塞モデルでの有効性 	<p>非臨床POCを 取得 ↓ 平成28年度中に 治験開始</p>
	<p>CPC 工事</p>	<p>非臨床用・治験用製剤製造</p>	
	<p>薬事戦略相談 (事前面談・対面助言) (済)</p>	<p>継続的な戦略相談の実施</p>	<p>治験届提出</p>
		<p>治験準備</p>	<p>第I相又は第I/II相試験</p>

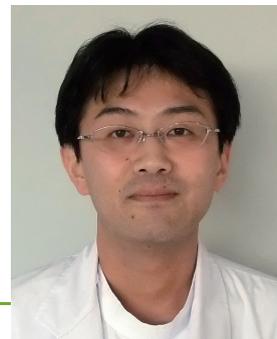


©Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital.

confidential

<2>

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

プロフィール

2002年	北海道大学医学部卒業
2002年	北海道大学附属病院皮膚科研修医
2003年	函館中央病院研修医
2005年	札幌社会保険総合病院皮膚科医員
2010年	北海道大学大学院医学研究科博士課程卒業
2011年	北海道大学病院皮膚科助教
2015年10月	北海道大学病院皮膚科講師

【専門領域】

皮膚科学一般、表皮水疱症、乾癬

講演概要

表皮水疱症 (epidermolysis bullosa: EB) は、皮膚における表皮真皮境界部に存在する構造蛋白をコードする遺伝子に先天的な異常や欠損があるため、皮膚が脆弱になり全身に水疱・びらんを繰り返す遺伝性皮膚疾患である。EB は現時点で根本的な治療法が確立されてないため、創傷被覆材などを用いて創の自然閉鎖を待つ対症療法が行われている。特に重症型 EB では毎日の全身処置が数時間にわたり、難治性潰瘍から有棘細胞癌などを生じる可能性もある。そのため、根本的な治療法の開発が強く望まれている。

一方、成人の EB 患者の経過を追っていると、水疱をほとんど形成しない部位が後天的に出現する場合がある。そのような部位では遺伝子変異が自然に正常化していることが近年報告されており、我々の施設に通院する複数の患者でも同様の事例が観察される。このような現象は復帰変異モザイク (revertant mosaicism) と呼ばれている。

そこで復帰変異モザイクを EB 患者に対する根本的な治療へ結びつけるため、我々は自家培養表皮シート (ジェイス® (株)、ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング) に着目した。自施設での経験を踏まえて、自家培養表皮移植が長期的な上皮化、すなわち根本的な治癒を目指すことが可能になると考え、医師主導治験を計画した。2016年1月4日に治験届を提出し、2月より治験を開始している。

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



表皮水疱症 (EB)とは：

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

生後数年以内に死亡する症例も多い
毎日の処置が数時間にわたる事も多く、患者や関係者の負担は著しい

根本的な治療の開発が強く望まれる

2001年に施行した自主臨床試験：

当時12歳の重症型EB患者の右膝にみられた難治性皮膚潰瘍に対して、創傷治癒促進を目的として自家培養表皮シート移植を施行した



移植後15年が経過しているが、当初の予測に反して、移植部位に新規の潰瘍をほとんど生じていない
根本的な治療が偶然実現された！

自施設通院中の成人重症EB患者様：
水疱を作らない部位が散在する



先天性疾患において、一部で病原性のある遺伝子変異が自然修復されることがある

→復帰変異モザイク (Revertant mosaicism)

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

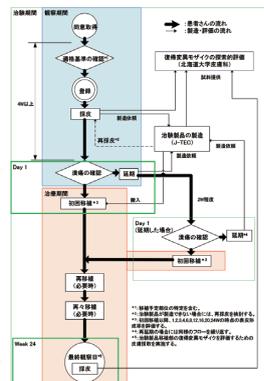
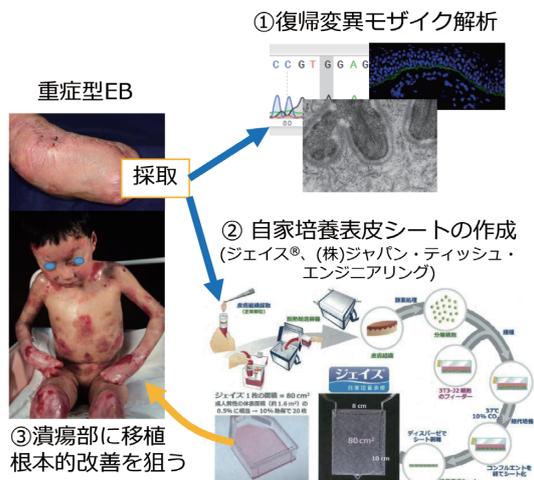
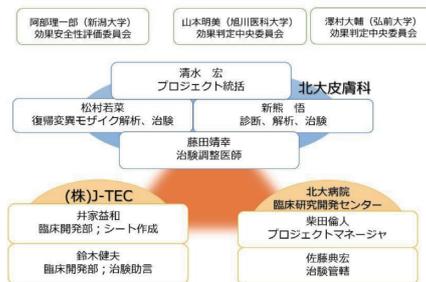
<1>

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

医師主導治験の概略

復帰変異モザイク部位から作成したJ-TEC-01の表皮水疱症に対する有効性及び安全性に関する検証試験
治験調整医師：藤田靖幸
目標症例数：3例
治験実施期間：2016年1月～2017年12月

治験実施体制



治験着手状況

- 2015年5月22日 対面助言
- 2015年8月3日 事後面談
- 2015年12月15日 IRB
- 2016年1月4日 治験届提出
- 2016年1月25日 治験開始
- 2016年2月3日 FPI

2018年度のジェイス®のEBへの適用拡大に向けた承認申請を目指す

<2>

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

プロフィール

- 2005年8月 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 新薬審査第二部
- 2009年7月 東北大学 未来医工学治療開発センター 助手
- 2012年4月 京都大学医学部附属病院 探索医療センター 特定助教
- 2013年4月 京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター 特定助教
- 2014年4月 国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター臨床研究事業部 研究開発推進室 室長
- 2015年4月 岐阜大学医学部附属病院 先進医療・臨床研究推進センター 副センター長／准教授

【専門領域】

規制科学

講演概要

特発性大腿骨頭壊死症は、大腿骨頭の一部が血流の一時的途絶により骨壊死に陥り、壊死骨の圧潰による疼痛や歩行障害を引き起こす進行性の疾患である。本邦ではステロイド大量投与、アルコール多飲により発生するが、骨壊死が起こる機序は明確になっていない。本邦の患者数は約10,000人(新規罹患約2~3,000人/年)と希少疾患に該当し、治療法は、基本的に、免荷歩行等の対症療法のみである。患者の70%以上が特別な治療を行うことなく骨頭圧潰をきたし、その多くが人工股関節置換術を施行される。しかし、本置換術は極めて侵襲の大きい手術であり、将来の人工関節の再置換等も想定され、適応には慎重でなければならない。現時点で骨頭の圧潰を防ぎ、人工股関節置換術等を回避する治療法は皆無であり、骨頭圧潰を阻止する新たな治療法を開発する必要性は極めて高い。

我々は、大腿骨頭壊死症の新規治療法として、塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)であるトラフェルミン(遺伝子組換え)(以下、本薬)を含むゼラチン製剤(ゼラチン架橋体)を骨頭内に投与する低侵襲手術の開発を進めてきた。

現在、本薬含有ゼラチン製剤の製造販売承認を取得することを目指して、2015年度中に治験薬の製造、医師主導治験の準備を行い、2015年度から医師主導治験を開始している。

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%**
- **両側罹患例が50%**

<1>

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

2015年度	2016年度	2017年度	2018年度
治験薬製造	安定性試験		★ 希少疾病用医薬品指定申請
医師主導治験の準備	医師主導治験の実施 観察期間:24ヶ月		★ 製造販売承認申請
治験届出	観察研究の実施		

治験薬関連

- 製造体制、製造方法の確定
- 試作製造・培地充填試験の実施
- 2015年11月に治験薬製造

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
- 月1~2回プロトコルWGを開催
- 2015年10月全体会議を実施
- 2015年11月9日岐阜大学IRB
- 2015年12月治験届出
- 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

<2>

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。