

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

平成28年度 成果報告会

医療イノベーションに向けた創出拠点の確立と今後の展望

講演録

日時

2017年**3月2**日(木) 13:15 ~ 17:00(12:45開場)

3月3日(金) 9:30 ~ 17:00(9:00開場)

会場

TKPガーデンシティ品川 ボールルーム
東京都港区高輪3-13-3 SHINAGAWA GOOS 1F

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

3月2日（木）

開会挨拶

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 1

来賓挨拶

文部科学省研究振興局ライフサイエンス課 課長 原 克彦 3

AMED のミッション：補正事業による拠点ネットワークの強化に向けて

日本医療研究開発機構 理事長 末松 誠 5

革新的医療技術創出拠点プロジェクトの概要（AMED の報告）

（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 15

革新的医療技術創出拠点プロジェクトの今後の展望

・橋渡し研究戦略的推進プログラムについて 32

（文部科学省研究振興局ライフサイエンス課 課長）原 克彦

・治験・臨床研究の更なる推進について 39

（厚生労働省医政局研究開発振興課 治験推進室長）井本 昌克

医療イノベーション創出に向けた拠点の確立

・東北大学における革新的医療技術創出の取り組み 52

（東北大学病院 臨床研究推進センター センター長）下川 宏明

・先端医療の開発を加速する支援拠点形成と実践 59

（東京大学 医学部附属病院 病院長）齊藤 延人

・慶應義塾大学における拠点整備の取組みとシーズ育成 65

（慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター 副センター長）副島 研造

・名古屋大学における拠点整備およびシーズ育成に関する取り組みについて 71

（名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター 副センター長）水野 正明

・アカデミア発の革新的医療創出に向けた TR 拠点の整備とシーズ育成 76

（大阪大学大学院医学系研究科 研究科長）澤 芳樹

・九州大学における革新的医療技術創出拠点プロジェクトに関する取り組み 82

(九州大学 ARO次世代医療センター センター長) 中西 洋一	
・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について	88
(東北大学病院 臨床研究推進センター 副センター長) 青木 正志	
・国際共同臨床研究実施推進事業担当拠点の取組み	94
(国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門 研究企画推進部長) 中村 健一	
・国際共同臨床研究 大阪大学の取り組み	101
(大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター 副センター長) 名井 陽	
・日本主導型グローバル臨床研究体制整備事業における成果報告	107
(学校法人北里研究所 北里大学臨床研究機構 部長) 武永 敬明	
・日本主導型グローバル臨床研究体制整備事業ー現状と今後の展望ー	114
(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) 福島 雅典	

3月3日(金)

来賓挨拶

厚生労働省医政局研究開発振興課 課長 森光 敬子	123
--------------------------------	-----

医療イノベーション創出に向けた拠点の確立

・千葉大学における革新的創薬拠点の整備	125
(千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 教授) 花岡 英紀	
・TR と融合した革新的医療技術の臨床開発基盤整備	131
(国立がん研究センター東病院 病院長) 大津 敦	
・臨床研究中核病院としての取組み	137
(国立がん研究センター中央病院 病院長) 西田 俊朗	
・国立成育医療研究センターにおける拠点整備状況と成果	142
(国立成育医療研究センター 開発企画部 部長) 斉藤 和幸	
・国立病院機構 (NHO)で構築される ARO 機能とその活用	147
(国立名古屋医療センター 臨床研究センター 再生医療研究部長) 齋藤 俊樹	
・北海道における拠点体制の整備とその実績	152
(北海道臨床開発機構 TR 統括部長／北海道大学病院臨床研究開発センター長) 佐藤 典宏	
・アカデミア拠点 (京都大学) における基盤整備及びシーズ育成の成果	159
(京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター 開発企画部 教授) 清水 章	
・健康寿命の延伸を目指した次世代医療・橋渡し研究拠点	165

(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科長) 那須 保友

シーズ発表 <がん>

- ・ TNIK 阻害剤 (がん幹細胞を標的とした新規分子標的治療薬) 171
(国立がん研究センター研究所 創薬臨床研究分野長) 山田 哲司
- ・ 癌細胞特異的代謝反応特性を活用したペプチダーゼプローブによる食道扁平上皮癌の迅速蛍光イメージングに関する研究 176
(東京大学大学院医学系研究科 消化管外科学講座 教授) 瀬戸 泰之
- ・ トランスポゾンベクターを用いた CAR-T 細胞療法の実用化 186
(名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター 特任教授) 植田 康平
- ・ 重症川崎病に対するシクロスポリンの医師主導治験 192
(千葉大学大学院医学研究院 公衆衛生学 教授) 羽田 明
- ・ 食道癌化学放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム及び PDT 半導体レーザーを用いた光線力学療法の開発 199
(京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座 教授) 武藤 学
- ・ がん特異的代謝を標的とした治療法の開発 国立がん研究センター研究所 208
(造血器腫瘍研究分野長) 北林 一生

シーズ発表 <医療機器・感染症・難病>

- ・ 可変インダクタンス方式を用いた陰茎硬度計測装置の開発 214
(旭川医科大学病院 臨床研究支援センター 准教授) 松本 成史
- ・ 鋭い触覚を持ち手ぶれのない微細手術支援ロボットの開発 222
(慶應義塾大学 理工学部システムデザイン工学科 教授) 大西 公平
- ・ 超高速オープンフローサイトメータの開発 227
(名古屋医療センター 臨床研究センター 再生医療研究部 部長) 齋藤 俊樹
- ・ 超音波を用いた革新的非侵襲性血管新生療法の開発 233
(東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学分野 教授) 下川 宏明
- ・ 自然免疫を刺激する次世代マラリアワクチンの開発 241
(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
- ・ ブリリアントブルーG (BBG250) による内境界膜染色・剥離術 247
(佐賀大学医学部眼科学講座 教授) 江内田 寛
- ・ 生体成分粘膜アジュバント SF-10 添加経鼻接種インフルエンザワクチンの臨床試験 253
(徳島大学 先端酵素学研究所 生体防御・感染症病態代謝分野 特任教授) 木戸 博
- ・ 慢性肉芽腫症関連腸炎に対するサリドマイド治療 259
(国立成育医療研究センター 免疫科 医長) 河合 利尚

先駆け審査指定制度の活用事例

- ・ PMDA のイノベーション実用化支援（先駆け審査・薬事戦略相談） 264
（医薬品医療機器総合機構 先駆け審査業務調整役・イノベーション実用化支援準備室長）河野 典厚
- ・ 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 271
（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
- ・ 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..... 279
（札幌医科大学 医学部附属フロンティア医学研究所 神経再生医療学部門／再生治療推進講座 教授）
本望 修
- ・ 自家心臓内幹細胞／小児心不全に対する心筋再生療法の企業主導多施設共同臨床治験..... 287
（岡山大学病院 新医療研究開発センター 副センター長 再生医療部 教授）王 英正

パネルディスカッション ～先駆者からみた成功への鍵～ 295

- 座長 革新的医療技術創出拠点プロジェクト プログラムオフィサー 岩崎 甫
- 座長 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 福島 雅典

- ・ 医薬品医療機器総合機構 先駆け審査業務調整役・イノベーション実用化支援準備室長 河野 典厚
- ・ 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
- ・ 札幌医科大学 医学部附属フロンティア医学研究所 神経再生医療学部門／再生治療推進講座 教授
本望 修
- ・ 岡山大学病院 新医療研究開発センター 副センター長 再生医療部 教授 王 英正

閉会挨拶

- 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 310

開会挨拶

猿田 享男

革新的医療技術創出拠点プロジェクト
プログラムディレクター



皆様こんにちは。皆様方におかれましては、大変ご多忙のところ、また天候の悪いところを革新的医療技術創出拠点プログラムの28年度の成果報告会にご出席いただきまして、誠にありがとうございました。皆様方ご存じのとおり、このプロジェクトは2年前にAMEDが立ち上がりましたときに、九つのプロジェクトが開設されましたが、その一つでございます。このプログラムは今まで文部科学省、そして厚生労働省が別々に進めておりました日本の、アカデミアにおけるライフサイエンス領域の基礎研究をいかに早く実用化させるかという事業、すなわち文部科学省と厚生労働省の二つの事業をまとめてこういうかたちで革新的医療技術創出拠点プログラムということになったわけでございます。もう少しその背景を申し上げますと、皆様方ご存じのとおり、2007年に文部科学省の橋渡し研究が始まりました。今ではその拠点が九つまで増えておりますけれども、その文部科学省の仕事のあとに、厚生労働省としては早期・探索的臨床試験拠点整備事業を始め、それに続いて臨床研究中核病院整備事業を始めました。それが一緒になり、さらにそれらをもう少し国際的に発展させるために、日本主導型の国際グローバルの臨床研究整備事業も始まり、これは神戸の先端医療振興財団と、北里大学の二つにお願いしましたが、それらの事業もすべてを一つにまとめてこの革新的医療技術創出拠点プロジェクトとしてスタートしたわけでございます。既に

スタートして2年になりますが、この2年間、特にAMEDの臨床研究・治験基盤事業部の臨床研究課の方々が非常に努力してくださり、そのもともと私どもと九つの全国の拠点の皆様方が本当に頑張ったこの仕事をやってくださったこと、それからそれをサポートしてくださった福島先生をはじめ、神戸の先端医療振興財団の方々の皆様のご努力でここまで順調にきたと思っております。この2年間AMEDとしての仕事として始まってから急速に伸び、現時点では、各拠点のARO機能はしっかり確立して、いわゆる自立化がすぐそばに見えているというところまでできております。各拠点の皆様方はそれぞれの特徴を出してやってこられており、それに関しても今度の発表会でぜひ皆様方見ていただきたいと思います。それからもう一つ大切なことは、その拠点整備とともに、これからはいろいろなシーズを、日本だけではなく国際的にも発展させていかなければいけないということ、それから各拠点が拠点外の大学、あるいは病院と連携して、多くのシーズを、発掘、育成し、出口まで持ってきていただいたということで、この面でも皆様方のおかげで進歩してまいりました。そうしますと、これからいったい更にどうしていったらよいか重要です。もっと発展されるためにまず大切なことは、この事業をできるだけ多くの方々に知っていただくことです。第2番目は私どもだけではなくて、やはり会場にお見えの皆様方、そして企業の方々が一緒になって

日本の、基礎研究の実用化ということで、協力して世界に持っていくことが大切ではないかと思っている次第でございます。そういったことで、本日はまず主として、拠点の方のいろいろな形の特徴をお話ししていただき、それから明日はシーズが中心になる発表になりますが、この 2 日間、

この報告会を楽しんでいただくとともに、お気づきの点をご忠告いただき、少しでもこの事業が発展するようにしていきたいと思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。本日、誠にありがとうございました。

来賓挨拶

原 克彦

文部科学省研究振興局ライフサイエンス課 課長



ただいまご紹介いただきました文部科学省ライフサイエンス課課長の原でございます。本日はお忙しい中、革新的医療技術創出拠点プロジェクト、平成 28 年度の成果報告会に多くの方にお集まりいただきまして、誠にありがとうございます。文部科学省から一言ご挨拶を申し上げます。先ほど猿田先生からお話いただきましたが、文部科学省の取り組みとして、平成 19 年度から橋渡し研究の拠点を支援していこうということで、事業を開始したところでございます。まず平成 19 年度からは第 1 期のプログラムである橋渡し研究支援推進プログラム、それから現行のプログラムとして平成 24 年度から橋渡し研究加速ネットワークプログラムを実施してまいりました。この第 2 期の事業の中では、拠点機能の充実、拠点の自立化、シーズの戦略的な育成、拠点間のネットワーク化に重点を置いて取り組んできたところでございます。その間いくつかの拠点を追加して、現行 9 拠点となっておりますが、これも先ほど猿田先生からご紹介いただきましたが、AMED の発足に先立って、平成 26 年度から厚生労働省の関係事業と連携をすることで、両省力を合わせてシーズの実用化に向けて取り組んできているところです。またご承知のとおり、平成 27 年度から日本医療研究開発機構、AMED が設立されましたので、厚生労働省事業とともに AMED において事業を推進していただくということで、AMED の実施している他の事業との連携も考えていただきながら、基礎から

臨床へ一貫した支援を行うということで取り組んできているところでございます。文部科学省の現行事業につきましては、今年度平成 28 年度で最終年度を迎えました。これも先ほど猿田先生からご紹介いただきましたが、各拠点が目標として掲げておりましたアカデミア発シーズの治験数などの目標については、達成することが見込まれております。また人工関節等のシーズが保険承認されるなど、研究の成果が着実に患者さんの元に届くなど、大きな成果を挙げているところでございますが、今後さらに国民の元に革新的な医薬品、あるいは医療機器が数多く届いていくためには、不断の努力が必要ではないかと考えているところです。そこでこの現行のプログラム課題としまして、これもご紹介いただきましたが拠点にそれぞれ自立化していただくということ、それから拠点以外の機関におけるシーズを実用化につなげていくために、拠点に努力していただくことが課題として挙げられているおります。そのような課題を克服すべく、平成 29 年度 4 月から新たに文部科学省の事業といたしましては、橋渡し研究戦略的推進プログラムを開始します。この新規プログラムに参加していただく機関につきましては、AMED において選考がまさに終わったところでございます。のちほど吉田部長から採択拠点についてご紹介いただくことになってございますが、この新規プログラムの拠点となる機関におきましては、先ほど申し上げました課題である、その

機関だけのシーズではなくて、日本全国の大学等のシーズの発掘、育成をしていただくということをぜひお願いしたいと考えてございます。またシーズの導出、実用化に向けて、社会、あるいは産業界の皆様に対する窓口となっていただくということ、それから何度か申し上げておりますが、それぞれの拠点が自立可能な運営にこの期間中に移行していただくことを、このプログラムではお願いしたいと考えてございます。このプログラムにおきましては、健康医療戦略、政府全体の掲げている方針に従いまして、これまで以上に厚生労働省、あるいはAMED、またそれだけではなくて、AMED の数多くの事業と連携していただきたいと考えてございます。そのためには、AMED とともに文部科学省としても厚生労働省と協力をしながら

ら、全力で応援していくことを約束したいと思います。最後になりましたが、プログラムディレクターの猿田先生を始めといたしまして、プログラムオフィサー、それからサポート機関、各拠点の関係者の皆様、それからこの事業の実施にあたりまして、事業全体の評価、あるいは新しい拠点の採択の選考に関わっていただきました数多くの先生方にこの場を借りまして厚く御礼を申し上げますとともに、本日ご出席の皆様におかれましても引き続き事業の推進にご協力ご支援を賜りますことをお願い申し上げまして、私からのご挨拶とさせていただきます。どうもありがとうございます。

末松 誠

日本医療研究開発機構 理事長

それでは始めさせていただきたいと思います。よろしくお願いします。AMED が発足してもうすぐ 2 年になります。今日はこのあと補正予算に基づく出資金事業の概要についてもお話をしたいと思います。発足前は 3 省の予算ルールがばらばらで同じ日本円を使って R&D をやっているとはとても思えない状況だったのですけれども、最初の 1 年でルールは統一しました。まだ個々の大学の方々の事務のほうが少し怯えておりまして、そのルールを十分に消化吸収していただいて、使うところまではまだいっていません。しかしながら混合使用ですとか、年度またぎ使用、こういったものは着実に数が、われわれ年次を二つ超えまして、それなりに増えてまいりました。特に混合使用のほうは非常に数が増えてきています。また、マシンタイムの空いているところをどういうふうに活用するかということも各大学の共同利用の仕組み等が整備されつつありまして、こちらのほうも少しずつ実績が上がってきています。もう一つは予算配分制度の問題点というのもありました。今日、いつもこの話ばかりだと怒られるのですけれども、IRUD という、Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases の、この 1 年半ぐらいなんですけれども、成果についてお話をし、そこから得られるものから今後の医療研究開発の仕組みをどのようにやっていったらいいかについ

て、見解を述べたいと思います。もう一つ、メディカル R&D の大きな問題点で、なかなか克服できないのが英語化であります。研究申請や報告書などを、英語化を急速に推進しようということで、昨年 of 正月から始めたのですが、まず、部内の結構な抵抗に遭いまして、大変な目に遭いました。しかしながらおかげさまで、今、AMED にありますいろいろなプロジェクトのうち、まだ数は八つですけれども、一般の公募を英語で全部行い、そして、日本とアメリカの、あるいは日本とシンガポール、こういったレフリーの方々が全部英語で議論を行って、結果もレビューコメントも全部英語で終わって、資金配分のところは日本人の方や日本円でやるというようなプロジェクトが今八つ動き始めました。これが今後加速していきます。それから、この橋渡し研究もそうですけれども、今度の 4 月から以降、AMED で行いますプロジェクトすべてに英語のサマリーとキーワード、概要、期待されるアウトカム、こういったものを全部英語で書いていただくページを設けて、一方で日本語の煩雑な記載のところをできるだけ減らしていくということをこれから順次進めてまいります。心電図予算というのはご存じの方も多いと思いますけれども、日本はバジェットが非常に限られていて、とはいってもほかの国に比べまして、アメリカや中国を除いたほかという意味ですけ

れども、なかなか頑張っているわけでありすけれども、さはさりながら、同じパイの大きさで新しい基軸を各役所がどんどん出していきますと何が起こるかという、「1年目にあんなにたくさんもらったのに何で2年目にこんなに減られるのだ」ということが当たり前のように起こります。プランをP波で立ててQRSで1年目の予算がついて、STが下がって死んでしまうという、これを「心電図予算」というふうに呼んでいます。AMEDには二つの財布があります。われわれ、この民間予算を効果的に運用して、そのひとつを、民間予算を集めさせていただいて、製薬協等から集めさせていただいて、それを非常にトランスペアレントな審査にかけて、税金からいただいたお金とそういった寄付のお金を合体させて人材育成のお金等に使う仕組みをこの平成28年度から始めています。こういった試みをやらない限り、この心電図予算の克服は難しいと考えています。もう一つ、今後のメディカルR&Dを加速させるために重要なコンセプトが、このメディカルアーツであります。今まで健康医療戦略というのは創薬と医療機器というのが二つの柱でしたけれども、既に大学病院を中心とした橋渡しの拠点、あるいは臨床研究中核病院をやられている先生方からしますと、なぜ医師の技術ですとかにバリューがないのか、あるいは医療費の非常に膨大なコストがかかるわけですけれども、こういったところで対費用効果を劇的によくするようなソフトウェアですとか、あるいは仕組み、こういったものを開発する研究も十分価値があるのではないかと、そういったものを対象にする研究費というのは今までどうだったかほとんど資金配分されていません。この領域をメディカルアーツというふうに名づけて、今年からまだ細いトラックですけれども、これを順次広げていきたいというふうに考えています。そして、われわれが特に骨を折っていますのは、データシェアリングの部分と、専門職の人材育成のところでありまして、今回の補正予算のスキー

ムというのは、特にこの人材育成のところをどう加速するかというところを応募していただく皆さんの提案書に具体的にお書きいただき、それを契約書レベルに落としていただくというところまでやっていただく予定であります。何といたってもどんなに高価な設備を入れても、どんなに最新鋭の機械を入れても、実際にR&Dをやるのは人間です。なかなか日本の場合に若手の先生方が現場のいろいろな仕事に忙殺されて、十分な研究環境、時間がアロケーションされてない問題点があるのではないかと思います。AMED発足当時、平成27年のデータなのですけれども、この頃は3000近い課題を着地させるだけでわれわれ精いっぱいでした。これはその発足後の公募で、どのぐらいの件数の応募があったかということを示した全体で、2762の新規の応募案件があって、採択率が19.3%で、採択件数は534ということだったのですが、これらの課題の多くは比較的シニアな先生方へのファンディングでありまして、若い先生方への研究費配分が非常に乏しい状況でした。ちょっと小さい字で申し訳ないのですが、われわれのところに戦略推進部というのがありまして、新規の若手枠、若手向けチャレンジ枠というのを設けさせていただきました。これをAMED全体のプロジェクトに広げるのに大体1年かかったのですけれども、原則1枠1000万ということで、これを若手の先生が1人の研究補助員をぎりぎり雇用して何とか爪を削りながらやっていくというか、その最低限のお金ということで、1000万を確保してあげようということで、各課で始めました。それからもう一つはこの過去の公募を見ますと、公募のタイトルを見ると「誰に当たるのかすぐわかってしまう」ような公募のタイトルがいっぱいあって、出来レースじゃないかっていうようなご批判もありました。われわれはサイエンティフィックメリットが感じられないような課題は確実に落とそうということで、今まで採択予定1課題と書いてあったのを0から2で

すとか、0から1というふうに書き直しています。そういった改革の結果、今どんなふうになっているかというのをお示しします。全体予算はそんなに増えて、ちょっと増えているぐらいなのですが、おかげさまで平成 28 年度は全部のこの応募件数が全体で 4168 となりました。一方で若手枠を各プログラムに最低一つずつつけていくということを丹念にやりました。その財源はどこからかっていうことなのですが、大変申し訳ないのですが、今日ご列席されてる先生方も多いんですが、シニアの先生方のところからしゃぶしゃぶの肉のように少しずつ薄く切らしていただいて、それを若手の方々に回した結果がこれでございます。4168 件の応募をいただいて、われわれ何とか1題でも多く取ろうっていう工夫を各課でいたしまして、909 件、採択率が 21.8%ということで、採択率はあんまりよくないのですが、大変ありがたいことは応募すればひょっとしたら当たるかもしれないということで、非常にいい提案をたくさんいただいて、実際数がこのように増えてきたということでもあります。今後もこういうスタンスは守っていきたいと考えています。

今後の R&D を臨床研究中核病院、あるいは橋渡し拠点と強力に進めていく、日本全体として進めていく努力が必要なのですが、先ほど猿田先生のほうからそろそろ自立が必要だと。もう成人になったから、もう補助金は要らないでしょうという、なかなか聞きようによっては大変なことだと思うのですが、それ以上に自立をして、みんなが協力をしてやっていくというのはなかなか、言葉では簡単なのですが、そう簡単なことではありません。最大の課題はこのバルカニゼーションの克服ということはいつも申し上げております。同じ日本語をしゃべっているのに言葉の通じない者同士ですとか、同じ惑星上にいるのですが、言葉が通じない、意味が通じない、ちょうどこういう状態です。これ、東京で 40

年前にあった歴史的なマッチですけれども、ボクシングのチャンピオンとプロレスのチャンピオンがルールスタンダライゼーションをあまりやらないで戦ったら、このリングの外からは何をやっているのか全然よくわからない、そういうことが実際起きたわけです。こういうようなことが創薬や医療機器の、これは言ってみればマラソンランナーではなくて駅伝に近いスポーツだと考えておりまして、こういった異なるバックグラウンドを持った人たちの話をどういうふうにつなげるかというのはもちろんわれわれの責務なのですが、恐らく橋渡し拠点として選ばれた先生方、ARO の皆さんというのはこういったことを毎日考えてやっていただくということではないかというふうに思っています。また、教授の方々の中には関連病院から手をかざすと魔法のように全部データを集めてきてあつという間にパブリケーションを出す先生もたくさんいらっしゃるのですが、できればそうではなくて、現場でデータを集めた人たちの苦労をきちんとアウトカムに反映する、コントリビューションを認めていく、そういうマインドセットもこれから日本は必要になってくるのではないかと思います。幸い AMED を構成しております 3 省の官僚の方々は大変協力的でありまして、何の支障もなく何とか 2 年やってきたというところであります。このバルカニゼーションに対応する反対語に近いのですが、データシェアリングです。日本がどれぐらいコーペラティブに一つの目的に向かってやれるかという試金石が、先ほど申し上げましたこの左側のオーファン病を対象とした Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases です。これはいつも使うスライドなのですが、AMED が始まってから、半年目から始まって、今 1 年半ぐらいこのプロジェクトが動いています。皆さんのこの橋渡し拠点や臨床研究中核病院、これが花束とを考えてください。その病院に来ている患者さんの中でピンク色の花びらが 4 枚ある花が

ほかにどこにいるのか、これが見つけられるか見つけられないかというのが難病未診断疾患では特に重要です。私自身は難病未診断の専門家でも何でもないのですけれども、このプロジェクトになぜリーディングプロジェクトにしたかというのは何度も申し上げているとおり、日本中におられる患者さんや患者さんのご家族、それから大学病院ではなくて、一般のクリニックも含めて、それから地域の中核病院も含めて、どうやって情報を共有できるかということの試金石をまずこのフィールドからスモールモデルからやろう、こういうふうに考えたわけです。できれば、この花束と花束の間のバリアを少しでも低くして、データをシェアする。フェノタイプをシェアする。もしフェノタイプがよく似ている患者さんがA地点とB地点にいたら、そこでゲノムの解析をやっていく。こういうことを整然と、そしてスピーディにやっていく仕組みが今までありませんでした。このIRUDの詳細ははぶきますけれども、1年半やってみて、『シン・ゴジラ』という映画にも同じセリフがありますけど、「日本はまだまだやれるな」と思いました。左のほうに小さくてわかりにくいかもしれませんが、IRUDのロゴマークとそれから日本の中で今協力をさせていただいている協力病院の分布を見ています。まだ日本を完全に網羅しているわけではないですが、非常にたくさんの病院、今200以上の協力病院がもし難病なのだけでも、どの難病がよくわからないとか、あるいはどの難病にも該当しなくて、完全に新しい疾患概念ではないかと思うような症例があったら、このIRUDの診断委員会に連絡をしていただく。そうすると、このエクソームの解析なのですけれども、そのコストをAMEDのお金で負担をして、そして、遺伝カウンセラーの方々のフィルターをとおした情報を家族にまずフィードバックする、こういう仕組みをスタートさせました。その結果、今登録していただいた家族歴のある疾患を持ったお子さんのいるご家族という意味ですけれども、2200以上

のご家族が既に登録をしてくださっています。この1年半の間に、何と日本の中で12家系の方がケースマッチ、つまり全く関係のない家系に偶然お二人の患者さんがいて、そのお二人の患者さんのゲノムを調べていくと、バリエーションが同じ遺伝子の上に乗っかっていて、その遺伝子が原因疾患だということがきちんと同定できたものが既に12と書いてありますけど、これは未発表まで入れると20に達しています。それから、さらに驚いたことに、こういったアライアンスをNIHとの協定を結んだわけなんですけれども、アメリカとの間にもアングロサクソンと日本人でケースマッチが1例出ていますし、それからオーストリアの患者さんと日本の患者さんでもケースマッチが最近出ています。このゲノムを解析するときにエクソーム解析というのは比較的安くできるわけですが、その診断確率、このn-of-2までいく確率が、30%ぐらいです。残念ながら残りの6割、7割の人たちはこれ仮にホールゲノムまで持っても100%は診断がつきません。なぜ診断がつかないのかというところは、ここはまた新たな基礎研究が恐らく必要になるだろうというふうに考えています。さらに重要なことは東北メディカル・メガバンクがデータシェアをしてくれたことです。ご存知のように文部科学省が始めた東北メディカル・メガバンクで、健常日本人の方々のホールゲノムの非常に精密なデータを解析して、山本雅之先生のところが解析したわけですが、そのデータを一部オープンに使えるようにしました。現在2000人分のデータがオープンになっているのですが、このオープンデータを使って、子どものUndiagnosed patientの方のバリエーションの、どのバリエーションが疾患を起こしているバリエーションかというのをやるときに、健常人のバリエーションをひき算すると、それだけ早く診断に到達できるわけです。このデータシェアリングのおかげで診断が非常に加速しました。ということで、これはもう目に見えたバイオバンクの一つの力、

結果ではないかと考えています。こういったオールジャパンで協力をしてくれたおかげで、今まで20年、30年診断のつかなかった患者さんが半年で結果が返せた、あるいは数年かかってまだわからないなど、いろんなケースがあるのですけれども、このIRUDに入ってもらって、半年以内に患者さんに結果が返却できたケースが487例ということで、非常にこれは効果的な成果を出しつつあります。今後、2017年以降、IRUDは三つのビヨンドを掲げて進めていきます。ビヨンドダイアグノシス、治療をどうするのか。ここに関してもわれわれでできる限りの応援をしていきたいと思えます。ビヨンドジェノタイピング、多くの研究者がゲノムの研究者です。次世代シーケンサーを使うのは得意です。しかし、次世代シーケンサーだけ使っても個体の30%しか出てきません。残りをどうするか。こういったところをまた新たな考え方が必要になります。そして、海外と共有可能な臨床情報データベースを確立する必要があると、この領域が特に英語のデータベースとそれから患者さんとご家族に理解をしていただくための日本語のデータベースと両方必要になると思います。

もう一つ日本が克服しなければいけないのは、これはChallenge against eight million Godsって書いてあるのですけれども、やおろずの神という意味ですが、臨床、これは倫理委員会の話です。日本には三千数百の倫理委員会があって、全部神様です。クオリティの高い倫理審査をやりつつ、もっとスピードアップできないのか、こういう問題があります。先ほどのIRUDは今現在、中央倫理審査委員会を動かして、特定の項目を満たしたらお子さんのゲノム解析をすぐやりましょうということを集中的にやっています。つまり、あるコミュニティが特定の目的、スペシフィックな目的を果たすためには、このCentral IRBの仕組みというのは極めて重要でありまして、AMEDがここに非常に大きな今力こぶを入れています。左側

はクリニカルトライアル、右側はゲノムの観察研究のようなケースののですけれども、この緑色の飛行機の本体のほうはCentral IRBで、どうしてもRegional IRBで審査しなければいけないものはそこでやってくださいと。だけれども、最大公約数というのでしょうか、最小公倍数というのでしょうか、その部分を抽出できるような領域はもうチェックボックスを満たしていたらOKなのだというやり方が恐らく必要ではないかというふうに考えています。厚生労働省のご協力もいただいて、審査の認定審査倫理委員会を今年、恐らく50ぐらい、今も選んでいるわけですが、50ぐらいに集約していく。Regional IRBを否定するではありません。Regional IRBでないと対応できない内容も恐らくあるかと思います。しかしながらわれわれこういう集約化を図って、倫理審査の内容を均てん化していくということは非常に重要だと考えています。

最後に今後の展望と、それから補正予算について話したいと思います。今、患者さんの病気が見つかったからの診断プロセス、時間軸で考えますと、例えば内視鏡の検査を行って、消化管に病変が見つかったとして、その生検を取って、病理の診断をしてがん細胞が出ています。がんの種類、大きさ、広がりによっては遠隔転移をCTやMRIで見えていくと、こういうのが患者さんの目線に立った順序立てになるわけですが、残念ながら、異なる学会が協力をして、例えば画像のデータベースを作ろうということは今までなかなかできなかったことです。残念ながら、国の施策で次世代ICTとかいろいろなものがありますが、大抵このポンチ絵というのを見ると、データベースが学会ごとにあって、それが線で結ばれていません。ポンチ絵では線で結んでOKなのですが、一度できたサイロというのはなかなか結べないというのが実情ではないかと思います。そこで、昨年の夏から、これは日本医学放射線学会、それから日本病理学会、それから日本消化器内視鏡学

会、どれも非常に、われわれ「画像3兄弟」と呼んでいるのですけれども、この三つの学会の理事長先生たちと、それから理事の方々と相談をして、この三つが協力をしたら何かすごいことができるのではないかとということで、共通のイメージングデータベースプラットフォームを作ることをAMEDとして支援しようということで、提案を公募で出していただき、そして今一つ一つの学会でそのパイロットをどういうふうにやっていくかということについてご提案をこれから出していただくところです。ご存じのように、消化器内視鏡は撮った画像が自動的にデジタルでストレージに入ります。医学放射線学会も同じです。問題は病理学会です。病理学会で、特に臨床病理の画像というのはデジタルストレージをしたわけではありません。ここは一番ボトルネックになります。しかし、病理の先生方の経験値、あるいは暗黙知をもし自動診断等に生かせるようなそういう研究がこのデータベースからできれば、これは国民のために非常に役に立つであろうというふうに考えております。こういったことを今AMEDでは支援をしています。皆さんにこれからこれをまだまだ実現するのに数年かかると思いますけれども、左側はこれ、SS-MIXの1、2の分布図で、ほぼ日本をカバレッジしています。一方で日本には非常に重要なネットワーク、高速の学術研究用ネットワーク、SINET5というのがありまして、国立情報学研究所、喜連川先生のところなのですが、そこに高速回線が日本中に張り巡らされていて、これは気象ですとか天文、あるいは地震、こういった領域でもう既に使われていますが、医療のアプリケーションは非常に少ないです。もし、医療の領域で異なる大学同士で協力をして情報共有をするとどういうことができるだろうかというのをこの場を借りて皆さんいろいろ想像していただきたいと考えます。特定の大学に、ほかの大学のデータを全部集めるっていうのはすごくメンタリティが必要ですよね。ですから、み

んな自分のデータは自分のところに持っているのだけでも、お互いに何を持っているかがお互いにわかるような仕組みを作らないと、恐らくデータシェアリングというのはできないだろうと考えています。AMEDはこれからぜひそこをお手伝いしていきたいというふうに考えています。出資金のお話を数分いたします。この出資金事業に関しては、AMEDのホームページに公募の予告編というのが出ています。ぜひお時間のあるときに見ていただきたいと思いますが、その本格的な公募は現在のところ3月の半ばに説明会もありますし、それから特設のサイトも作ります。その中で、トータル今回は550億円の出資金事業なのですが、最長原則10年。ケースバイケースで事業期間を12年とか13年とかやることができますけれども、ポイントは、ここは皆さんブーイングなのですが、出資したお金を全額返していただくのが原則であります。返す期間は25年。つまり、10年の事業をやった場合には、次の15年でいろいろな方法でお返しをいただくということを約束していただく内容です。われわれが最もエネルギーを砕いていますのはこのモデルAのほうです。つまり、産業界の方たちに大学病院の中にもしっかり入ってもらって、サンプルを持ち出すことなくデータを契約に基づいて解析をして、そして次の新しい基礎研究のテーマ、あるいはR&Dのテーマを人のデータから抽出できるような仕組みを大学と産業界で協力して作ってほしいというのが、この産in学と、インダストリーインサイドというふうにわれわれ呼んでいますけれども、この仕組みをいよいよ公募を始めることにいたします。公募期間は今年の3月末から大体半年、場合によっては1年以内ですが、その間に公募を順次受けつけていくのですけれども、そのときに今までと違うのは公募で採択された課題を慎重に契約に落としていくというプロセスがあります。ここが非常に重要なプロセスで、採択されても契約がうまくいかなくてドロップアウト

するケースも当然あるかと思います。詳細については3月半ば以降にAMEDのホームページ、あるいはわれわれの説明会を見ていただければと思います。その中でわれわれが特に力点を置いていますのは、これは少々ビジーなものですけれども、Cyclic Innovation for Clinical Empowerment (CiCLE) ということで、この事業全体はサイクルという名前に命名しています。一番がリバーストランスレーショナルリサーチの強化、それから2番が医療分野のオープンイノベーション基盤の形成強化。これは先ほどの医療ICTを複数の大きな病院、あるいは地域の中核病院も交えながらどうやって患者さんのデータマネジメントをやっていくかという、そういうお手本を提案していた

だきたいということ。それから、医療分野の実用化開発というのが一番下にありまして、特にわれわれとしてはなかなか企業が単独では手の出しにくい多剤耐性菌の問題ですとか、あるいは小児の医薬、あるいは医療機器の問題、そういったところに力こぶを入れられるような、少し有利な方法でこの出資金が生かせるようなそういう仕組みにしていこうというふうに考えています。ちょうど時間がきましたので、私の話はこれでおしまいにさせていただきます。細かいところにつきましては、ぜひAMEDのほうにお問い合わせをいただければと思います。どうもご清聴ありがとうございました。

1



AMEDのミッション

補正事業による拠点ネットワークの強化に向けて

**日本医療研究開発機構
理事長 末松 誠**

本講演では申告すべきCOIはありません。
また患者さんのデータはICおよび研究者の方々のご了解をいただいた内容です。

AMED 臨床治験成果報告会 平成29年3月2日

2

AMED創成期の改革目標

- ✓ 3省予算ルールの見直しと規制緩和(調整費・年度跨ぎ等)
- ✓ グローバルな医療研究開発推進のための連携強化
(米国NIH NSF, 英国MRC/NIHR, NYAS, IRDiRC, Glpid-R, A*STAR)
- ✓ 大学の研究支援と国のルールの不整合の是正と啓発
- ✓ 予算配分制度の問題点は正のためのPilot Projectの実施
(例 Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: IRUD)
- ✓ 研究申請・報告書などの英語化・簡略化・採択課題のDB化
(HSPへの対応、多国籍多施設共同研究の推進を目指して)
- ✓ “心電図予算”の克服と民間資金(PPP)の活用
- ✓ 「創業」「医療機器」に並ぶ“MEDICAL ARTS”領域の創成
- ✓ データシェアリングによるゲノム研究NWと専門職人材育成・資格認定

3

AMED発足後公募における応募件数と採択件数*

	応募件数	採択件数	採択率
平成27年度	2762	534	19.3%

戦略推進部で新規若手枠(若手向けチャレンジ枠)を新設した事業(10月以降)=5事業
総応募=251件 のうち 採択=30件 (採択率11%)



平成28年度 (H29. 2. 28時点)	4168	909	21.8%
--------------------------	------	-----	-------

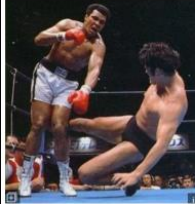
戦略推進部で新規若手枠(若手向けチャレンジ枠)を新設した事業(4-2月末)=8事業
総応募=684件 のうち 採択=94件 (採択率13.7%)

* 各年度の理事会に提出された競争的資金公募課題の事前評価結果による公募数、採択候補数を精算(創薬ブスター採択案件を除く)
暫定データ参考資料=2017年2月28日までのAMED理事会資料 解析(文責):戦略推進部 石井

4

Balkanization

Living in the same planet but without sharing ideas or data



Patients' Need and Physicians' Desire

Sequencers vs Physicians

Scientists vs Bureaucrats

University vs Industry

University vs University

Medicine vs Other Sciences

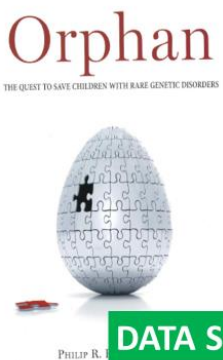
Bureaucrats vs Bureaucrats

It was long time ago in the galaxy....



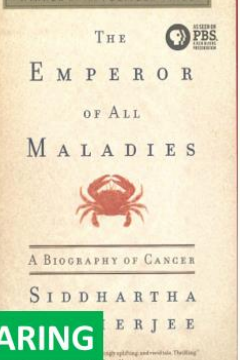
5

IRUD with UDN-Int'n



DATA SHARING

From SCRUM-Japan to -Asia
(OncoPrint Cancer Research Panel)



6

IRUD Regional Alliance
Hospital Network includes
>200 hospitals in Japan

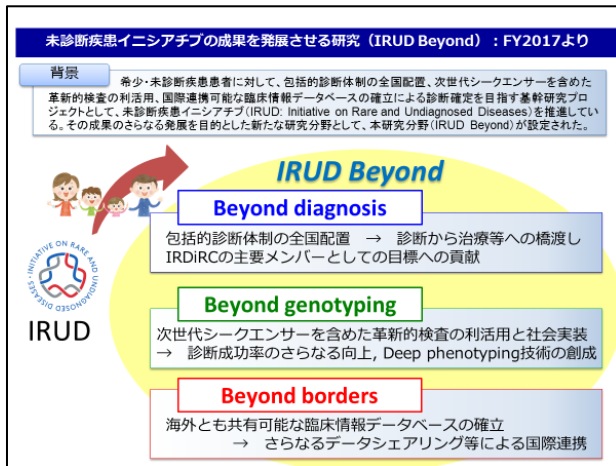
ToMMO (Tohoku Univ)
provides rare variants of
>2000 healthy Japanese to
speed up for precise diagnosis

IRUD-P (until December 2016)
Registered families=2230;
New disease 12 families + 2 case matches
with foreign countries
N-of-1: 77 families: Successful Dx 30%
(<5 candidate variants)

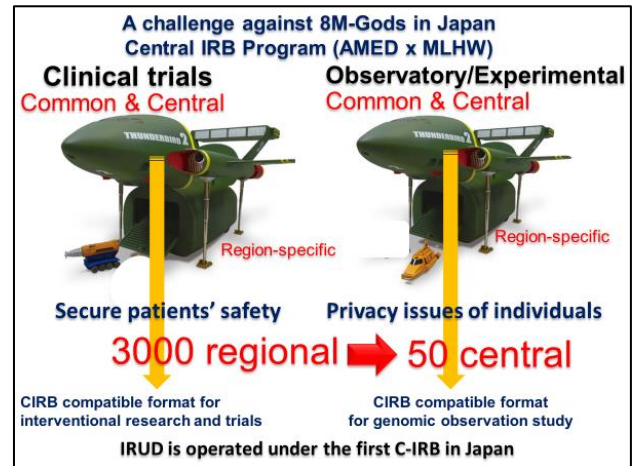
IRUD Dx Committee: Central IRB

半年以内の結果返却
487例

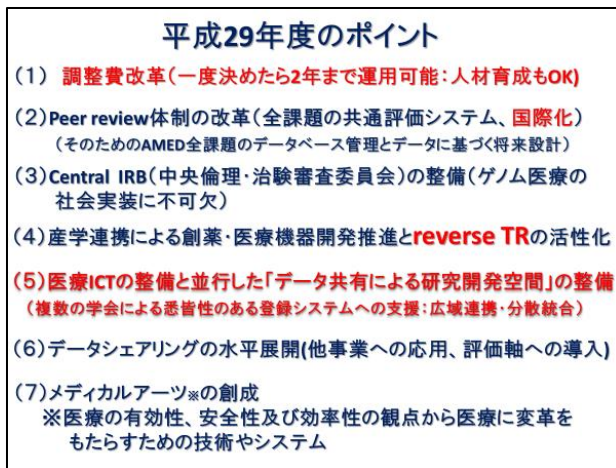
7



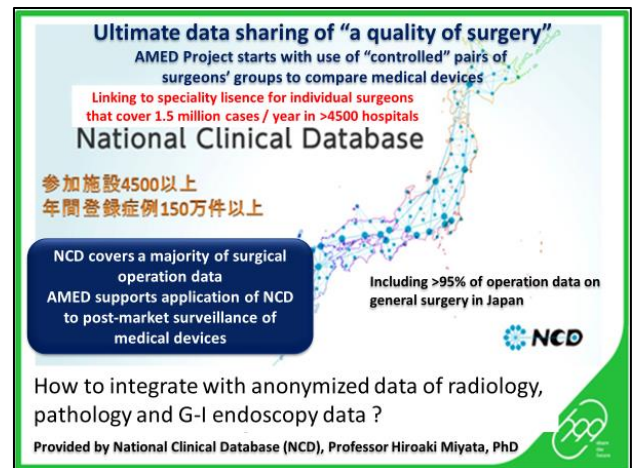
8



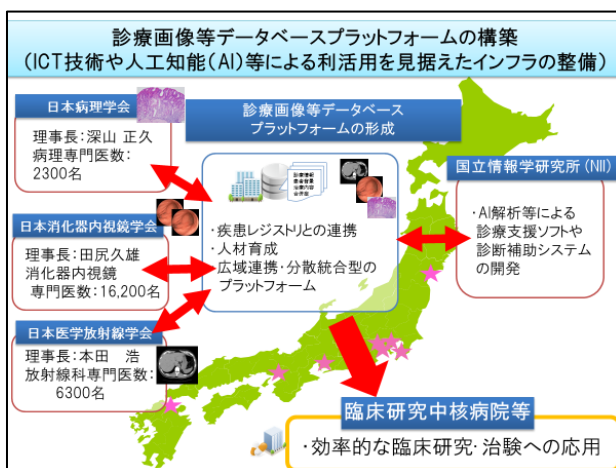
9



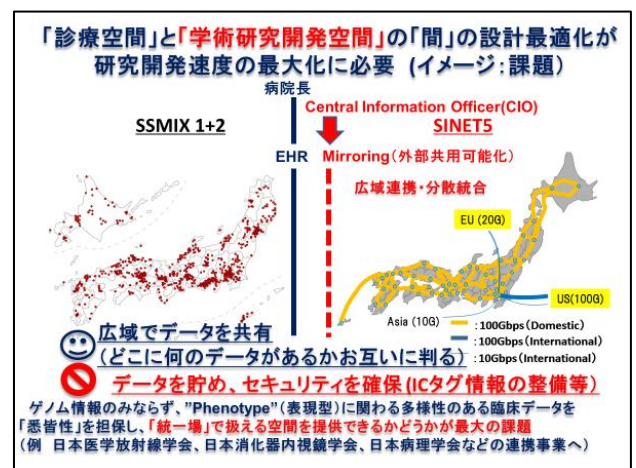
10



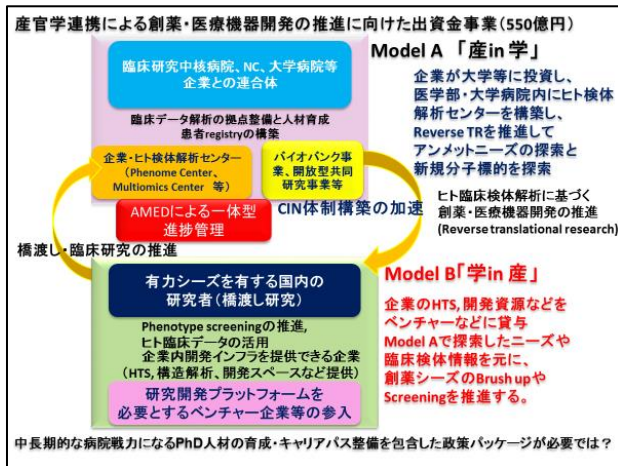
11



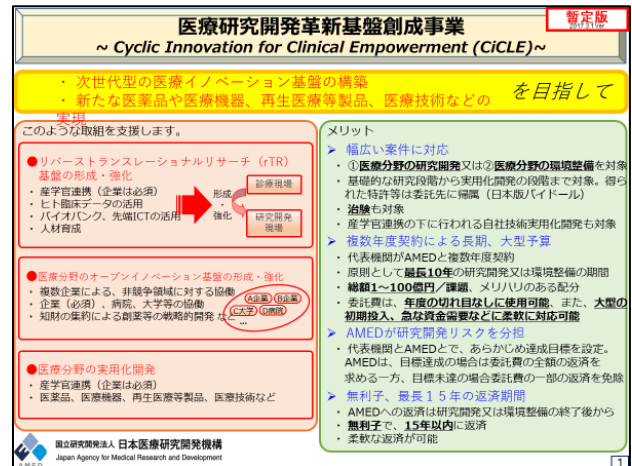
12



13



14



15

- 私見: 出資金事業による創薬・医療機器開発支援への思い
1. 生物製剤、ワクチン製造などのR/DにおけるPhase 3以前の多額の設備投資に対する「共同利用支援体制」や人材確保の必要性
 2. 「産in学」のスキームによって臨床現場からニーズを抽出し、医療機器開発の「実装」を加速する場を提供
 3. 運営費交付金、私学助成依存症を超越するため、「大学改革」と「人材育成」を10年のスキームでどのように推進できるか？
 4. 医療のIT化が「医療の有効性・安全性・効率性」に還元されているかをどう検証するか？
(NCDなどのビッグデータベースを活用した市販後調査の効率化)
 5. 産学連携によるR/Dの成果として、「効率化」が図られた際に新たな研究開発予算としての還元や、データ保護期間の延長、備蓄を見据えた製品の購入などのインセンティブが設けられるか？

16

- Data sharing in AMED: No trust, no sharing
- ✓ IRUD & SCRUM-J
IRUD collaborates with UDN-I for fast-tracking diagnosis
(Utilizing ToMMo >4000 Japanese variants until the end of FY2017)
 - ✓ NCD extention to clinical researches
(Application to costless post-market surveillance)
 - ✓ Clinical genomics database (from FY2016)
(Rare diseases, Cancer, Infectious diseases, and Dementia)
 - ✓ Central IRB projects
- No man is an island, entire of itself.
Every man is a piece of continent, a part of the main.
Any man's death diminishes me, because I am involved in mankind, and therefore, never send to know for whom the bell tolls; it tolls for thee.

●革新的医療技術創出拠点プロジェクトの概要（AMED の報告）

吉田 易範

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
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・治療基盤事業部長（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・効率的に行うことを目的として設立された日本医療研究開発機構（AMED）も設立から 2 年が経過した。

これまで、AMED では、PDCA(Plan Do Check Action) を徹底し、一貫したマネジメント機能をもって研究課題を支援し、優れた基礎研究の成果を一刻も早く臨床研究や実用化に繋げるべく、さまざまな取り組みを進めてきている。

その中で、AMED が推進する 9 つの連携プロジェクトの中の一つである「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」においては、大学等の革新的な基礎研究の成果を一貫して実用化に繋ぐ体制を構築するため、橋渡し研究支援拠点と医療法に基づく臨床研究中核病院等の一体化を進め、拠点機能の強化や充実、ネットワーク強化を通じ、医薬品・医療機器等のシーズ支援を実施している。さらに、ARO 機能の強化や ICH-GCP 準拠の質の高い臨床研究及び治験を行う体制の整備なども進めてきている。

そのような中、橋渡し事業に関しては、平成 24 年度からの「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」が今年度で最終年を迎える。

本講演では、橋渡し研究支援の状況にやや力点をおきながら、これまでの拠点の体制整備及びシーズの育成等に関する状況・課題の報告と、平成 29 年 4 月からの橋渡し研究戦略的推進プログラム等を見据えた今後の展望等について報告する。

ただいまご紹介いただきました AMED の臨床研究・治験基盤事業部の吉田でございます。本日、この成果報告会にお越しいただき誠にありがとうございます。このプログラムとしましては、これから本日の午後、それから明日にかけて、個々の拠点の整備状況、あるいはシーズの詳細な紹介がなされるというかたちになっております。従いまして、私のほうからはその前にこの革新的医療技術創出拠点プロジェクトの全体像について報告をさせていただきたいと思っております。その際、猿田先生等々からこれまでご紹介ありましたけれども、今年度がいわゆる橋渡し研究プログラムのいわゆる節目の年でございますので、そのあたりに力点を置きながらこのプロジェクト全体をご紹介させていただこうというふうに思っております。本日の話でございますけれども、まずはこのプロジェクトと AMED の全体像のお話をさせていただき、そのあと、平成 28 年度の私ども AMED の取り組み、それからこのプロジェクトの全体の実績を橋渡しの自己評価というのを行いましたので、そのあたりを中心に据えてご紹介させていただき、それから最後に簡単にプロジェクトの今後についてご紹介させていただきたいというふうに思います。

これがいわゆる橋渡し研究、それから臨床研究中核関連事業、すなわち革新プロジェクト全体のこれまでの推移でございます。左のほうからもとめて文科省のがんのトランスレーショナルリサーチ、これが起源になるのだと思いますが、その成功を受けまして、いわゆるがん以外の橋渡し研究についても拠点を通じて支援していく、そういうプログラムが平成 19 年から 5 年計画で始まり、その成功を受けまして、平成 24 年からは橋渡し研究加速ネットワークプログラムという第 2 期が始まる。その下のほうでございますけれども、厚生労働省もそれに呼応するかたちで早期探索、あるいは旧臨床研究中核系の各種プロジェクト、それからグローバル系の事業が始まり、平成 26 年、

AMED 設立の前年あたりからそれらを統合した革新的医療技術創出拠点プロジェクトというかたちで発展をし、今日を迎えているというものでございます。

橋渡しのプログラム、第 1 期の橋渡し研究支援推進プログラムでございますが、ここにごさいますとおり、大学等のアカデミアを対象に橋渡し研究支援を行う機関を、拠点として重点的に整備するということでございまして、拠点、支援機関の機能強化、それから人材の確保、それから橋渡し研究の支援、それから機関間の連携ということプログラムを柱に据え、ここにありますような治験 2 件の開始を 5 年後には開始するという目標にプログラムが始まったわけでございます。

第 1 期の拠点でございますけれども、この真ん中左のほうにございますけれども、7 拠点がこの第 1 期の拠点というかたちでプログラムが進んできたわけでございます。

第 1 期につきましては、一定の成果を上げ、それが第 2 期につながったわけでございますが、一定の課題があったわけでございまして、ここにある三つの課題が挙げられています。一つはシーズ育成機能の不足ということで、いわゆる出口を見据えたマネジメントあるいは目利き、こういったものが十分でない。それから、二つ目でございますが、拠点の自立化、これについても必要だろうと。それから、拠点間のネットワーク、こういったものが十分ではないという、そういったような課題が指摘されたわけでございます。

そういった課題の克服も含めまして、第 2 期につきましてはここにある橋渡し研究加速ネットワークプログラムというかたちで 5 年間は始まったわけでございます。実施内容、真ん中あたりに記載されておりますけれども、先ほどご紹介しました課題を基本的に克服するというのが重点ポイントになるわけでございまして、具体的にはシーズ育成機能の強化ということで、新しいシーズパッケージ制度というのを導入して、このプ

プログラムが進んだわけでございます。それから 2 点目ですけれども、拠点の自立化ということで、引き続き実現を求められまして、5 年以内の自立を目指してプログラムが進んだと。それから、ネットワークの構築のための取り組みも進んだということでありまして、5 年後の目標としましては医師主導治験、3 件以上の開始、それから自立化というのを目標にこのプログラムは進んできております。

その第 2 期の拠点でございますけれども、新しく名古屋大学、それから岡山大学、それから慶應義塾大学の三つの拠点を加えまして、合計九つの拠点でこのプログラムは進んできているということでございます。

そういった中、先ほどもご紹介しました、一方で厚生労働省系のプロジェクトも進んでいったわけございまして、平成 26 年からはそれらを一体的に、左側のほうでございますけれども、これまでご紹介しました、橋渡し系のプログラムと右側のほうでございますが、臨床から実用化に向けてのところですけれども、厚生労働省系のプロジェクト、それを一体となった拠点として革新的医療技術創出拠点というかたちで一体的に支援し、その強化、それからネットワーク化、シーズ育成をするというかたちに変えてこのプロジェクトが進んできているということでございます。

これは別の絵でお示ししたものでございますけれども、左から右のほうに基礎から実用化に移ってまいります、その中で左側のほうでございますが、文部科学省系の橋渡し系のプログラム、それから右側のほう、厚生労働省のプログラム、合わせて革新的医療技術創出拠点がシーズから実用化に向けてトータル的にサポートすると、こういったことを目指したプログラムということでございます。

具体的な拠点でございますけれども、左側、ピンクで書いているところが橋渡し系の拠点、先ほど来ご紹介しています合計九つの拠点がござい

ます。右側のほう、ブルーでございますが、これは厚生労働省系の拠点ございまして、これらを合わせますと、私どもが支援する革新プロジェクト全体を合わせますと平成 28 年度は 14 の拠点がこのプロジェクトに参加をしているというかたちになっております。

このプロジェクトの全体工程表でございます。2014 年からこういったようなかたちで全体工程表に従ってこのプロジェクトを進めておりますが、ちょっと見づらいかもしれませんが、下のほう、拠点の整備に関しましては、だんだん自己資本、自己収入を増やしていった徐々に自立化を目指していただくというそういったことも入れ込んだかたちでこの工程表は構成されているという状況でございます。

こういったような中、私ども AMED でございますが、平成 27 年の 4 月 1 日に設立しました。ミッションでございますけれども、下のほうに書いてございます。ミッションの重点領域を先ほど末松理事長のほうからご紹介ありましたけれども、研究開発全体のマネジメント、それから基盤整備の支援、それから臨床研究、治験データマネジメントの支援等々が全体のミッションとして我々に課せられるというかたちになっています。

それを別の言い方で言いますと、AMED に求められる機能というかたちになりますが、左側上のほうでございますけれども、研究開発のトータルマネジメントということで、その PDCA サイクルを回して、しっかりマネジメント機能を発揮することが求められるとともに、右側赤で囲ってございますけれども、もう一つの大きな柱としましては臨床研究などの基盤整備ということで、ここにあるような各種拠点の強化、体制整備というのが求められている機能というかたちになったわけでございます。この赤で囲ったこの機能を達成するのがまさにこの革新的医療技術創出拠点プロジェクトでございまして、その予算でございますけれども、AMED 全体の予算、平成 29 年度

も、現在予算審議中でございますけれども、1265億円が計上されようとしておりますが、その中で革新的医療技術創出拠点プロジェクトについては来年度も83億円の予算が充当されるというような予定になっているところでございます。こういったようなプロジェクトでございますが、実はこのプロジェクトにつきましては中間評価ということで、平成27年度、すなわち2015年度がいわゆる中間評価の段階になっています。それがなされておまして、平成27年度の評価、これ、非常に見づらいですけれども、いわゆる薬事承認を取ったもの、それから医師主導治験を始めたもの、それから新しくファーストインヒューマンの試験を始めたもの、そういったような具体的な成果が上がっているということをこの右のほうの丸で囲ったところにご紹介しております。

それと、2015年度、平成27年度のKPIとしましては医師主導治験あるいはファーストインヒューマンの試験についての具体的な件数というのが目標でありますけれども、医師主導治験については目標を十分クリアしています。ファーストインヒューマンの試験のほうについては2015年単年で見ますと、残念ながら少し達成していないところもございますが、その前年度の成果も合わせますと、ほぼ達成しているのではないかとこのご評価をいただいているということでございまして、おかげさまでこの革新拠点プロジェクト、全体については中間評価の時点では順調に成果を上げてきているという評価がなされています。

これは別の絵でございますけれども、見ていただければおわかりになりますとおり、確実な成果、すなわち治験とかそういう段階にとどまらず、その実用化、さらには保険医療で保険収載化という成果も着実に上がってきていると、そういったようなことで現在を迎えているということでございます。

このようなプロジェクトでございますが、これからは平成28年度、私どもAMEDがこういった取り組みをしたのか、それから拠点の現在の状況の全体像をご紹介させていただきたいと思っております。

まずは、平成28年度の私どもAMEDを中心とした活動でございます。5月には橋渡しプログラムの事後評価というのをさせていただきました。それから、6月に全体会議を行いまして、平成28年度の全体の方針を話し合い、そのあと、中心になりますのは9月以降になりますが、いわゆる革新拠点プロジェクトの拠点調査、いわゆるサイトビジットを9月から11月にかけてさせていただきました。それと並行しまして、のちほどご紹介しますが、各プロジェクト間の連携推進ということで連携シンポジウムというのを9月から翌年1月までかけて実施しております。それで、本日この成果報告会を迎えているということでございます。

サイトビジットでございますが、9月の東京大学を皮切りに、14拠点すべてサイトビジットをさせていただいたという状況でございます。

そのサイトビジットにおけます主な指摘事項でございますけれども、まずは組織体制につきましては拠点としての特色化、こういったものを強化するのかと、そういった指摘もさせていただいております。それから、プロジェクトマネジメントの強化。それから自立化方策としての収入の増加も検討すると。ARO機能としましては拠点外のシーズの支援能力の向上、それから拠点を軸とした地域ネットワークなどの強化、国際共同の臨床研究のための体制整備、それから教育の関係につきましてはプロジェクトマネジャーなどを中心として、さらなる教育の充実というご指摘もさせていただいているところでございます。

次に、パイプライン管理の関係でございますが、これまでも十分改善されておりますけれども、やはりgo、no goの基準のさらなる充実、それからできればその講評ということも指摘をさせて

いただきます。そして、開発早期からの企業との連携の推進。それから特許の状況の適切な把握管理、こういったことの指摘がございます。最後、臨床開発、評価の実績の関係では、やはり拠点外シーズの支援促進の話ですとか、あるいは最近では基礎との連携という意味で、科研費の研究からの TR シーズへの移行の促進、こういったようなことも指摘をさせていただいているという状況でございます。こういったような取組みの成果もありまして、これから拠点の実績をご紹介しますが、まずは体制といいましょうか、拠点の整備状況を、橋渡しの自己評価のものが中心になりますが、そういったかたちで紹介させていただきます。この図におきましては、赤が拠点が始まる前、入った時点の状況でございます。それがブルーのラインが現在といいましょうか、事業の終了段階でございますが、見ていただければわかりますとおり、ほぼこの評価軸、ほぼほぼすべて満額の大きな五角形になっているという、そういうのが見て取れるかなというふうに思っております。

各拠点において整備時状況を確認している ARO というのはここにあるような感じでございます。フェーズ I ユニット、バイオマーカー、それから製剤製造設備、それから医療機器の開発体制、それから IRB データセンター、モニタリング、それから治験のネットワーク関係、こういったような機能の状況の確認をさせていただいています。

すべてがそういう機能を持つ必要は当然ございませんので、実際に提供可能なサービスというのをここで橋渡しの拠点でございますけれども、まとめさせていただいております。これをご覧いただければわかりますとおり、フェーズ I についてはまだまだ対応するのは半分以下の状況であります。それから、あとは試験物の製造の関係、それから非臨床関係、これについてはまだまだサービスを提供するというかたちになっていないところと対応するところと分かれておりますが、

それ以外についてはいろいろなサービスが提供できるというかたちになっております。

それから、その続きでございます。こちら臨床関係になりますけれども、セントラル IRB については少しまだ全体ではありませんが、そのほかのいわゆる臨床系のサービス、これについては橋渡し拠点についてはほぼほぼすべての施設においてサービスが提供できると、そういったかたちで ARO の機能が充実してきているというのが見て取れるかなというふうに思います。

こういったようなサービスを提供するためには、自立化とも関係いたしますが、収支状況、これが非常に問題になります。支出の関係で申し上げますと、やはり中心は人件費でございますけれども、そういったかたちで必要な人件費は確保しなければいけません、それを確保するための収入でございます。右側のほうでございますが、まだまだブルーのところですけども、いわゆる補助金でありますとか、あるいは紫のところの大学とか病院からの経費、こういったようなところでまかなっているということでありまして、ここで言うその他収入、治験の受託、あるいはライセンス料といったその他収入、こういったものをこの全体ではまだ 34% というかたちになっていますので、今後こういったところを増やしていただくというのが自立化に向けたさらなる一つの課題だというふうに考えております。

そして人材の確保状況でございます。これについては 9 拠点の 1 拠点当たりの人数をまとめたものでございます。非常に小さくて恐縮でございますが、真ん中あたり、専任者数というカラムがございます。一番右のカラムが、第 2 期が始まったときの数字でございます。この中で特徴的なものとしましては、上から二つ目、プロジェクトマネジャーの人数、これが大幅に増えております。さらには知財の関係の方は変わりませんが、法務の方の人数が増えていたりでありますとか、あるいはスタディリーダーの人数、それからモニタリン

グ、安全性関係者、それから品質管理の専任者、こういったようなところの人材の充実がこの拠点の前後を通じて見て取れるというふうに思っております。

このような人材について、自立化の評価の尺度でございますが、そういったコアスタッフが定員化されているかどうかというのを拠点ごとに見てみました。ほぼ 100%定員化されている拠点もあれば、いまだ 4 割程度というところもございます。そして、拠点によってまだその自立化については差があるのかなというのを見て取れるかなというふうに思っております。

次のこのスライドは、教育の取り組みの状況でございます。教育につきましては、かなりやっていた部分としましては特許、知財の関係でありますとか、あるいは臨床試験、それから生物統計、DM 関係、こういったようなものについては学生さん、それから大学院生さんについてかなり充実した講義をしていただいておりますし、さらに演習、実習なども、特に生物統計については学生段階からかなり手厚く対応がされているかなというふうにこの表で見取れます。ここまですべての体制整備の話でございます。

今度は個別のシーズの状況でございます。これについては橋渡し拠点だけでございますが、シーズ A、B、C それぞれの第 2 期の開始時から現在に至るまでの状況でございます。見ていただければわかりますとおりシーズ A については 4 倍、シーズ B については 3 倍、シーズ C については 2 倍ということで、大幅にシーズが増えているという状況でございます。

それを個別に見た場合、これは橋渡しだけではなくて革新拠点全体の状況でございますが、革新拠点全体としましては、シーズ A、B、C 合わせまして合計 943 件、約 1000 件のシーズを抱えているという状況でございます。上位 4 つの拠点については 100 件を超えるトータルシーズを抱えているということで、拠点の掲げるシーズについて

は相当充実してきているというのがこの表でおわかりになるかなというふうに思っております。

ただ、こういったシーズでございますけれども、このグラフの中で紫のところがいわゆる拠点外のシーズでございます。見ていただくとわかりますとおり、やはりまだ拠点内のシーズを占めている割合が非常に多くて、残念ながら拠点外のシーズについてはまだまだ不十分だというのを見て取れます。全体としましては、シーズ B、C 中心で見ますと、拠点外の割合が 25%程度というふうに集計できるところでございます。

では、第 2 期から現在に至るまでの目標の達成状況でございますが、左側のほうが治験の移行シーズの数ということで当初に立てた目標が 25 件でございます。これについては現在十分に達成していると、目標達成というふうにいえますが、いわゆる医療保険の組み入れシーズ、これについては残念ながら目標は達成していないという状況でございますけれども、7 割から 8 割程度の目標達成状況ということで、かなり頑張っているかなというふうに思っております。

次は、治験到達シーズ数の推移でございますけれども、これもかなり増えてきているというふうには見て取れますが、2016 年度については 57 件、新たに医師主導治験に入るだろうと予定されているところがございますので、これまで 113 件が医師主導治験に入っていますが、さらに医師主導治験についてはかなり増加が見込まれているという状況でございますし、薬事承認申請の見込みがこちらでございます。

2017 年から 2021 年までの見込みでございますけれども、合計 78 件の薬事申請が見込まれるということで、今後急激にアカデミア発の創薬、あるいはアカデミア発の医療機器というのが薬事承認されるというのが予測されるところでございます。

実際の成果でございますけれども、これは革新拠点全体で出てきた成果でございます。ご紹介し

ますと、まさに合計 21 件の成果シーズでございます。筋芽細胞のシートでありますとか、レプチンでありますとか、コンタクトレンズ、それから小児の人工心臓、こういったようなものが主な成果で上がってきているところでございます。

このような成果が上がってきておりますが、AMED としましてはこの図にありますようなかたちで拠点を中心にサポートさせていただいております。もちろん拠点に対する直接的な支援というのが中心ではございますが、この絵、少し見づらいかもしれませんが、いわゆるほかのプロジェクトの縦横連携、それから横横連携、それから製薬企業さん、PMDA も含めた外と内との連携ということで、さまざまな連携に取り組んでおります。

その例を一つだけご紹介いたしますと、縦横連携の例でございますが、いわゆるプロジェクト連携シンポジウムということで、AMED が抱えますほかの八つのプロジェクトと、この革新プロジェクトの間でクローズドではございますが、こういったクローズドのシンポジウムもやっております。これは 27 年度の実績でございます。

28 年度についてはこういったかたちです。もう少しテーマを絞って、さらにその縦と横の関係者が集まったシンポジウムも 28 年度も合計 4 回させていただいたというところでございます。

このようなことを行いつつ、一方で国際共同臨床研究、あるいはグローバル化という取り組みも行っております。従来からございますグローバル拠点でございますが、これはいわゆる神戸の先端医療振興財団、それから北里大学を中心に、特にアジアを中心にしたグローバル化を進めてきてまいりましたが、いわゆる医療法に基づきます臨床研究中核病院が承認されたこととも相なりまして、今度は新しい国際共同臨床研究を支援する新しい拠点というのを選定いたしまして、そこを中心に国際共同臨床研究を進めましょうというプロジェクトをやっております。具体的に今年度から 3 年間でいわゆる国立がんセンター中央

病院、それから大阪大学医学附属病院、ここを新たな国際共同臨床研究実施推進拠点というかたちで選定いたしまして、この 2 拠点が他の中核病院、あるいは革新拠点の皆様と一緒に国際共同臨床研究、あるいはその体制整備、あるいは人材の育成、こういったものに取り組んでいただくということを今年度始めたところでございます。詳細はまた本日のプログラム、のちほどご紹介があるかと思えます。

こういったような取り組みをやってきていた中で、最後でございますが、今後の方向性でございます。

まずは橋渡しのことを申し上げれば、第 2 期の橋渡しの加速ネットワークプログラムの事後報告の中で、課題と今後取り組むべきタスクが何かということが指摘されております。具体的には他機関、拠点外のシーズの開発、それから産学連携の強化、それから人材の育成をしつつ自立化を進めると。それから基礎研究の充実、強化といったことが課題として指摘されておりますので、そういったことに対応するべく、これもちょっとビジーなスライドですけれども、来年度からの革新的医療技術創出拠点プロジェクトとしましては、それに対応するための、左側のほうですが、文部科学省系のほうでは橋渡し研究戦略推進プログラムという新しいかたちでそういうプログラムが走ることになります。右側のほうでございますが、厚生労働省のほうの事業についてもいわゆる拠点の強化といいましょうか、事業に特化したような整備、強化につながる補助金事業と、あとは個別のシーズを育成するといったような委託研究といったかたちで少し組み換えを行い、少し整理したかたちでこのプロジェクトは引き続き進んでいくということになっております。

このプロジェクトの平成 29 年度の予算案のポイントでございますけれども、真ん中に赤で書いてございますけれども、目指すところは同じですが、革新拠点を中心として、オールジャパンでの

シーズの開発支援ということ、それからいわゆるセントラル IRB の基盤整備、それから下のほうですけれども、人材育成の関係では今後はいわゆる中核病院が中心となりまして、医師、CRC 等々の育成にも対応していただく、あるいは日本全体の ARO 機能の推進もこのプロジェクトでやっというかたちになっております。

それで来年度からの橋渡しの研究戦略的推進プログラム、これについてはまさに公募、あるいは選定作業がなされてきたところでございますが、昨晚、ホームページで公表させていただきました。来年度からの橋渡しの拠点と致しましては、ここにございますとおり、従来からの 9 拠点に加えまして、左側、真ん中あたりにございますけれども、来年度からは新しく筑波大学を拠点として

迎えまして、橋渡しの新拠点としてはこの 10 拠点と、あとは厚生労働省系の拠点と合わせたかたちでこのプロジェクトを進めていきたいというふうに思っております。

最後のスライドでございます。私どもとしましては、筑波大学を新たに迎えた革新拠点を中心としまして、私どもが強力なマネジメントをさせていただきつつ産業界ともよく連携をはかりつつ、新しい創薬の実現にむけて努力していきたいと思っておりますので、引き続きのご指導ご理解をお願いしたいと思います。どうもご清聴ありがとうございました。

1



革新的医療技術創出拠点 プロジェクトの概要 (AMED報告) ～橋渡し研究支援に力点を置きながら～

平成28年度成果報告会
平成29年3月2日資料

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)
臨床研究・治験基盤事業部
吉田 易範

2

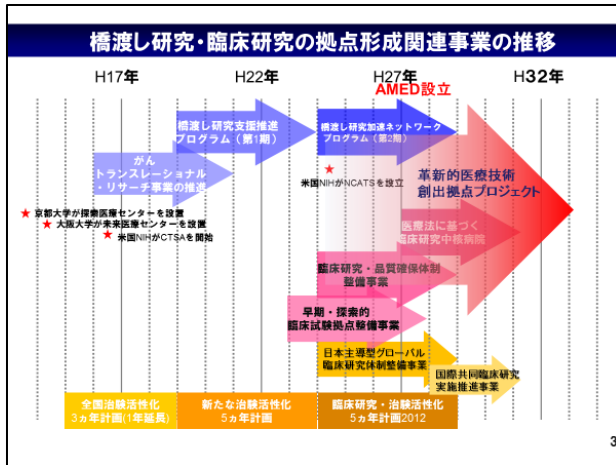


本日のお話

1. AMEDと革新的医療技術創出拠点プロジェクト
2. 28年度におけるAMEDの取組と拠点の実績(事後評価)
3. 革新的医療技術創出拠点プロジェクトの今後に向けて

Copyright 2015 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved. 2

3



4

「橋渡し研究支援推進プログラム」(第1期)(H19年度～H23年度)

医療としての実用化が見込まれる有望な基礎研究の成果を開発している大学等のアカデミアを対象に、開発戦略策定、薬事法を前提とした試験物の製造といった橋渡し研究の支援を行う機関を重点的に整備

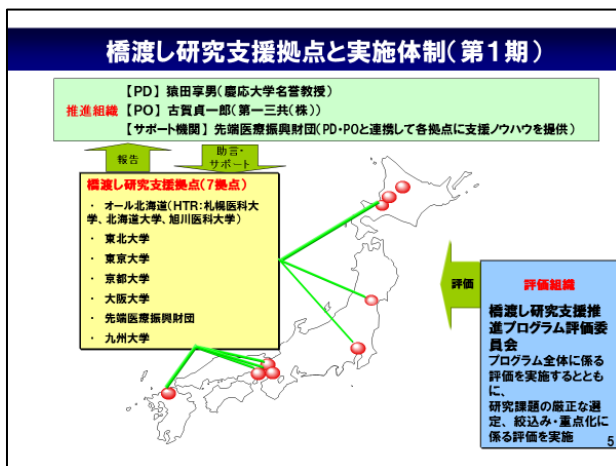
プログラムの4つの柱

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

5年後の達成目標 各拠点、治験2件の開始

4

5

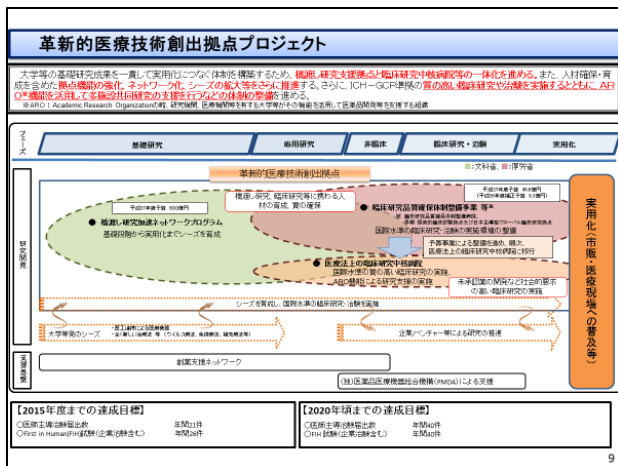
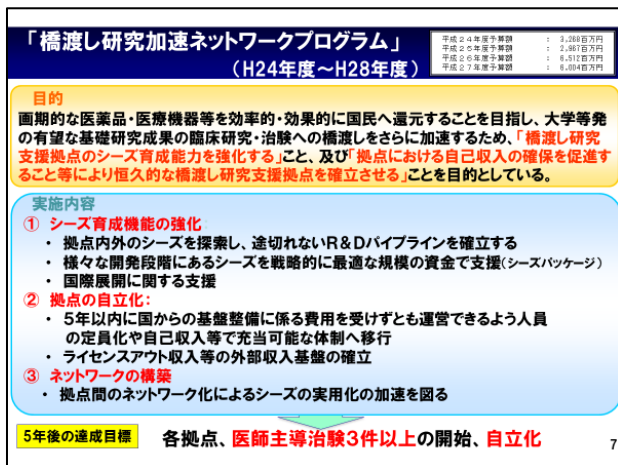


6

第一期プログラムの課題

- ① シーズ育成機能の不足
 - ・ 出口を見据えたマネージメントが必要
 - ・ シーズの早期発掘システムの構築、重複・類似研究への方向付け、ネットワークの強化等による戦略的かつ安定的なシーズ創出が必要
 - ・ 治験の実施及び薬事承認の難易度を見据えたシーズの「目利き」が重要
- ② 拠点の自立化
 - ・ 人材の定員化、アウトソーシング化などによる人件費の確保が必要
 - ・ 各拠点のCPC維持費用等の確保のために、CPC等業務の受託、コンサルテーション等の自立化策について更なる検討が必要
 - ・ シーズの継続的な発展のため、企業からの支援による産学官共同研究を含む、多様な研究資金確保の方策が課題
- ③ ネットワーク構築
 - ・ 患者レジストリの整備や登録システムの構築
 - ・ 拠点間ネットワークの構築
 - ・ 全国レベルでの多施設による臨床試験のネットワーク化

6



13

日本医療研究開発機構（AMED）

◆平成27年4月1日設立

<背景>

- 日本再興戦略(平成25年6月)
- 健康医療推進戦略法(平成26年5月)
 - 健康・医療推進戦略推進本部
 - 健康・医療推進戦略、医療分野研究開発推進計画(平成26年7月)

◆医療分野の研究開発及びその環境整備の実施・助成について中核的な役割を担う機関

◆ミッション

基礎研究

基礎研究から臨床応用への研究推進のために…

- 医療に関する研究開発のマネジメント
- 研究開発の基盤整備に対する支援
- 臨床研究及び治験データマネジメントの支援
- 産学連携の推進による産業化支援
- 国際戦略の推進

応用研究

非臨床

臨床研究/治験

実用化

AMED理事長 末松誠

14

日本医療研究開発機構に求められる機能

医療分野研究開発推進計画に基づく「トップダウン」の研究

○医療に関する研究開発の実施

- ・プログラムディレクター（PD）、プログラムオフィサー（PO）等を活用したマネジメント機能
- ・医療分野研究開発推進計画に沿った研究の実施、研究動向の把握・調査
- ・優れた基礎研究の成果を臨床研究・産業化につなげる一貫したマネジメント(適切な研究課題の選定、研究の進捗管理・助言)

・PDCAの徹底

・ファンディング機能の集約化

・適正な研究実施のための監視・管理機能

○臨床研究等の基盤整備

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

※ EBM: evidence-based medicine

○産業化へ向けた支援

- ・知的財産取得に向けた研究機関への支援機能
- ・実用化に向けた企業連携・連携支援機能
- ・(他)医薬品医療機器総合機構(PMDA)と連携した有望シーズの出口戦略の策定・助言
- ・企業への情報提供・マッチング

○国際戦略の推進

- ・国際共同研究の支援機能

健康・医療戦略推進本部

15

AMED予算(案)

平成29年度政府案	平成28年度	対前年度
1265億円 (文科: 603億円, 厚労: 475億円, 経産: 183億円等)	1265億円 (文科: 599億円, 厚労: 478億円, 経産: 185億円等)	+0.1億円

平成29年度政府案(28年度予算)

- ◆オールジャパンでの医薬品創出 204(215)
- ◆オールジャパンでの医療機器開発 142(146)
- ◆革新的医療技術創出拠点プロジェクト 83(98)
- ◆再生医療の実現化ハイウェイ構想 147(148)
- ◆疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト 102(89)
- ◆ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト 172(167)
- ◆脳とこころの健康大国実現プロジェクト 90(96)
- ◆新興・再興感染症制御プロジェクト 65(66)
- ◆難病克服プロジェクト 142(122)

単位: 億円 (一部再掲)

➢上記経費に加え、内閣府に計上される「科学技術イノベーション創造推進費(500億円)」のうち35%(175億円)を医療分野の研究開発関連の調整費として充当見込み。

16

革新的医療技術創出拠点プロジェクトの成果（平成27年度）①

Ⅲ. 革新的医療技術創出拠点プロジェクト①

アカデミア等における国際的な基礎研究成果を一貫して実用化に繋ぐ体制を構築するとともに、各開発段階のシーズについて国際水準の質の高い臨床研究・治験を実施、支援する体制を整備も行う。

【各連携プロジェクト】

大学等の基礎研究成果を一貫して実用化に繋ぐ体制を構築するための、精選し研究拠点は臨床研究中核病院等と一体化を進めるとともに、人材確保・育成を目的とした拠点機能の強化・特色化、ネットワーク化、オープンなアクセス化及びシーズの拡大等に推進する。

また、ICH-GCP等国際的な臨床試験の質の高い臨床研究や国際共同研究の支援を行う施設として臨床研究・中核病院と早期・探索的臨床試験拠点的整備を進める。

【達成目標】

- ・医師主導治験実施件数 年間21件
- ・First in Human (FIH) 試験(企業治験含む) 年間40件
- ・2020年度までの達成目標
- ・医師主導治験実施件数 年間40件
- ・FIH 試験(企業治験含む) 年間40件

【平成27年度(2015年度)の主な成果】

革新的医療技術創出拠点における研究成果

- ① 7/17 がん医療技術が実用化(薬事承認)
 - ・後継型細胞シートが薬事承認を平成27年9月取得。患者自身の骨髄芽細胞を培養しシート化したものを心臓疾患に移植することにより、移植治療で効果不十分な虚血性心疾患による重症心不全の治療が可能になった。
- ② 革新的医療技術等の医師主導治験開始
 - ・ペプチドワクチンによるがん療法(平成27年5月)
 - ・口腔癌上皮細胞シート移植による角化治療(平成27年6月)
- ③ 革新的医療技術等のFIH試験開始
 - ・がん細胞ワクチン(平成27年5月)
 - ・糖尿病等の難治性虚血性疾患に対する再生治療(平成27年6月)
- ④ 革新的医療技術創出拠点の整備等
 - ・構想し研究支援拠点と早期・探索的臨床試験拠点等の一体的整備の促進
 - ・がん療法(平成27年9月～12月)、全体会議を共同で実施(平成28年5月)
 - ⑤ 創発的医療技術創出拠点と他の連携7/25(9)の連携(平成27年11月～平成28年2月)

第10回健康・医療戦略推進専門調査会資料

17

革新的医療技術創出拠点プロジェクトの成果（平成27年度）②

Ⅲ. 革新的医療技術創出拠点プロジェクト②

革新的医療技術創出拠点において、アカデミア等における国際的な基礎研究成果を一貫して実用化に繋ぐ体制の整備は着実に進んでおり、また、2014年度、2015年度の成果からも、概ね順調に推移している。

達成目標	最初の数値	2015年度	2016年度
【2015年度までの達成目標】			【2014年度の実績】
・医師主導治験実施件数 年間21件	31件	2015年度の医師主導治験実施件数は31件で、目標に達した。	37件
・First in Human (FIH) 試験(企業治験含む) 年間40件	16件	2014年度の実績や研究開発の性質を踏まえれば、2015年度も概ね目標に達した。	26件
【2020年度までの達成目標】			【2015年度の実績】
・医師主導治験実施件数 年間40件	31件	2014年度の実績や研究開発の性質を踏まえれば、2015年度も概ね目標に達した。	37件
・First in Human (FIH) 試験(企業治験含む) 年間40件	16件	2014年度の実績や研究開発の性質を踏まえれば、2015年度も概ね目標に達した。	26件

※「最初の数値」は、2014年3月31日時点の数値

第10回健康・医療戦略推進専門調査会資料

18

平成27年度実績（平成28年3月31日現在）

平成27年度(2015年度) 医師主導治験届出 31件

プロジェクト目標

2015 医師主導治験届出 年間21件

2020 医師主導治験届出 年間40件

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

19

本日のお話

AMED

1. AMEDと革新的医療技術創出拠点プロジェクト

2. 28年度におけるAMEDの取組と拠点の実績(事後評価)

3. 革新的医療技術創出拠点プロジェクトの今後に向けて

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

19

20

平成28年度の活動

AMED

5月19日 橋渡し研究加速ネットワークプログラム事後評価ヒアリング審査

6月20日 第1回全体会議

7月中 橋渡しプログラム追加・加速課題の審査採択(調整費)

7月中 患者ニーズに基づく臨床研究促進関連費の交付(調整費)

8月中 国際共同臨床研究実施推進事業の審査採択

9月1日～11月22日 革新的医療技術創出拠点拠点調査(サイトビジット)

9月～ プロジェクト連携シンポジウム

12月頃 日本主導型グローバル臨床研究体制整備事業拠点調査(サイトビジット)

3月1日 第2回全体会議

3月2日～3日 成果報告会@TKPガーデンシティ品川

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

20

21

拠点調査(サイトビジット)日程

AMED

平成28年度拠点調査		
1	東京大学	9/1(木)
2	国立がん研究センター東病院	9/15(木)
3	大阪大学	9/21(水)
4	北海道臨床開発機構	9/28(水)
5	国立病院機構名古屋医療センター	9/30(金)
6	名古屋大学	10/6(木)
7	九州大学	10/14(金)
8	京都大学	10/21(金)
9	慶應義塾大学	10/28(金)
10	東北大学	11/1(火)
11	国立がん研究センター中央病院	11/8(火)
12	岡山大学	11/10(木)
13	千葉大学	11/18(金)
14	国立成育医療研究センター	11/22(火)

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

21

22

拠点調査(サイトビジット)における
主な指摘事項①

組織体制

- ・橋渡し研究支援拠点としての特色化(領域等)の強化
- ・プロジェクトマネジメント(PM)の強化・増員
- ・自立化方策としての収入増加

ARO機能

- ・拠点外機関のシーズ支援能力向上
- ・拠点を中心とした地域ネットワーク等の強化
- ・国際共同臨床研究実施のための体制整備

教育の取組と実績

- ・教育内容の充実(PMの実用化戦略及び管理能力の向上等)

14

23

拠点調査(サイトビジット)における
主な指摘事項②

パイプライン管理

- ・支援課題数に見合った適切な進捗管理、開発戦略支援及び意思決定基準(go/no-go)のさらなる充実、公表
- ・開発早期からの企業との連携推進
- ・特許取得支援状況の適切な把握管理

臨床開発・評価の実績

- ・拠点外シーズの支援促進
- ・科研費研究等の基礎研究からのTRシーズへの移行促進

15

24

橋渡し支援拠点自己評価スケール

AMED

【9拠点の平均】

①シーズを評価・選定する体制
②試験物の製造を管理する体制
③臨床試験を準備する体制
④臨床試験を実施する体制
⑤プロジェクトを管理する体制

事業開始時点
H27末時点

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

24

26

25

各拠点において整備状況を確認しているARO機能

- ◆ Phase I ユニット
- ◆ バイオマーカー評価設備
- ◆ 細胞調製施設
- ◆ 製剤製造設備
- ◆ 非臨床試験体制
- ◆ 医療機器開発体制
- ◆ 倫理委員会・治験審査委員会 (IRB)
- ◆ データセンター
- ◆ モニタリング・監査
- ◆ 治験・臨床試験ネットワーク

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

8

26

学内外に提供可能なサービス（橋渡し9拠点の合計）①

項目	学内向け			学外向け			価格表有
	提供	有償	センターへの配分有	提供	有償	センターへの配分有	
コンサルテーション	89%	33%	33%	89%	44%	44%	33%
プロジェクトマネジメント（非臨床）	89%	33%	33%	78%	44%	44%	44%
フェーズ1ユニットサービス	44%	44%	44%	44%	33%	33%	44%
バイオマーカー評価設備	67%	33%	33%	56%	33%	33%	33%
細胞調製・検査	100%	67%	67%	67%	67%	67%	56%
試験物製造（細胞以外）	56%	33%	11%	56%	22%	11%	11%
非臨床試験	56%	33%	33%	56%	44%	44%	33%
プロトコル開発支援	100%	78%	78%	100%	78%	78%	78%

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

26

27

学内外に提供可能なサービス（橋渡し9拠点の合計）②

項目	学内向け			学外向け			価格表有
	提供	有償	センターへの配分有	提供	有償	センターへの配分有	
中央倫理委員会	67%	33%	22%	78%	56%	33%	56%
プロジェクトマネジメント（臨床）	100%	78%	78%	100%	78%	78%	78%
臨床研究／治験事務局	89%	78%	78%	89%	78%	78%	78%
データマネジメント	100%	78%	78%	100%	78%	78%	78%
モニタリング	100%	89%	89%	89%	78%	78%	89%
統計解析	100%	89%	89%	100%	89%	89%	89%
監査	78%	56%	56%	78%	67%	67%	67%
人材育成／教育コース	100%	22%	11%	100%	33%	22%	33%

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

27

28

拠点維持費に関する平均収支割合

*その他収入：研究支援業務、治験受託、ライセンス料、共同研究、施設利用料、教育研修受講料、寄付金等

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

28

29

人材確保状況（橋渡し9拠点の平均/拠点当たり）

機能分類	人数	専任者数	＜参考＞専任者数（第2期開始時）
開発企画	8.9	4.8	5.5
プロジェクトマネジメント	12.7	8.1	1.7
知財・契約	4.9	2.8	2.9
法務	1.4	0.2	0
試験物製造	5.8	3.3	4.6
CPC技術員	3.4	1.9	1.9
毒性	2.7	1.1	0.9
薬事	5.8	4.5	2.0
臨床試験管理（スタディリーダー）	7.0	4.9	3.0
データマネジメント	10.6	9.8	9.3
生物統計	4.0	2.6	3.2
CRC	21.9	17.0	18.3
モニタリング	3.8	3.4	1.9
安全性情報	3.2	2.4	1.4
ITシステム	4.3	3.6	1.8
品質管理	5.6	3.6	0.8
品質保証（監査）	3.2	2.7	1.9
文書管理	8.4	6.8	0
事務	20.7	16.4	3.7
広報	4.1	2.4	0.3
その他	18.8	12.9	2.8
合計	135.9	93.0	67.8

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

29

30

自立化の評価尺度

コアスタッフの定員化割合（％）

「成果報告書」表2-1 目標と現時点での達成状況を元に作成

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

30

27

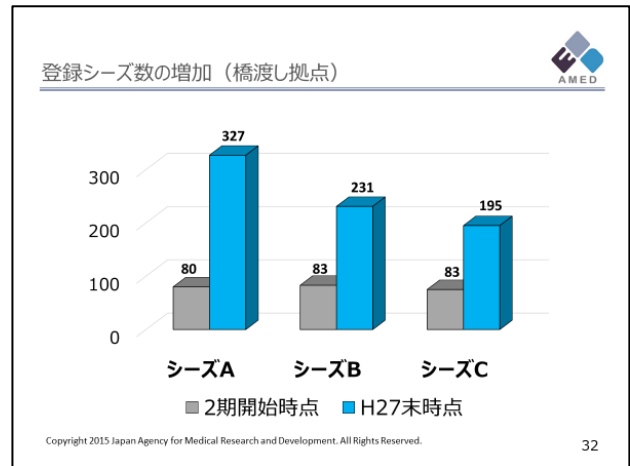
31

教育の取組と実績（事後評価時点）										
分野	まとめ(9拠点の実施率)									
	講義					演習/実習				
	必修	選択	必修	選択	レジデント/職員	必修	選択	必修	選択	レジデント/職員
特許・知財権	56%	33%	33%	67%	56%	22%	0%	0%	11%	11%
製剤(GMP)	22%	22%	11%	67%	44%	11%	0%	11%	22%	11%
CPC(GTP)	11%	33%	0%	22%	11%	22%	0%	0%	0%	11%
非臨床試験(GLP)	22%	11%	0%	56%	33%	11%	0%	0%	33%	0%
臨床試験(GCP)	56%	44%	11%	78%	89%	22%	11%	0%	33%	33%
生物統計・DM	78%	22%	44%	78%	89%	44%	0%	0%	56%	44%
薬事	22%	67%	0%	89%	56%	33%	0%	0%	22%	0%

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

31

32



32

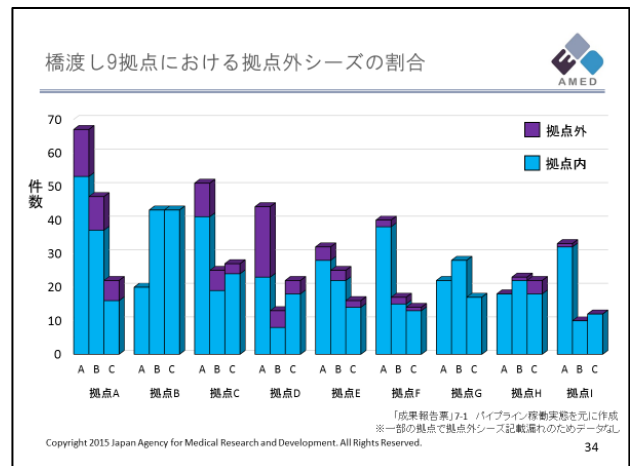
33

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】 2016/8/1現在				
	A	B	C	合計
拠点A	57	24	32	113
拠点B	29	42	40	111
拠点C	52	32	22	106
拠点D	67	12	23	102
拠点E	49	30	15	94
拠点F	37	30	19	86
拠点G	37	24	21	82
拠点H	16	20	33	69
拠点I	30	13	13	56
拠点J	9	24	16	49
拠点K	21	7	8	36
拠点L	5	4	16	25
拠点M	1	1	12	14
合計	410	263	270	943

2017/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会

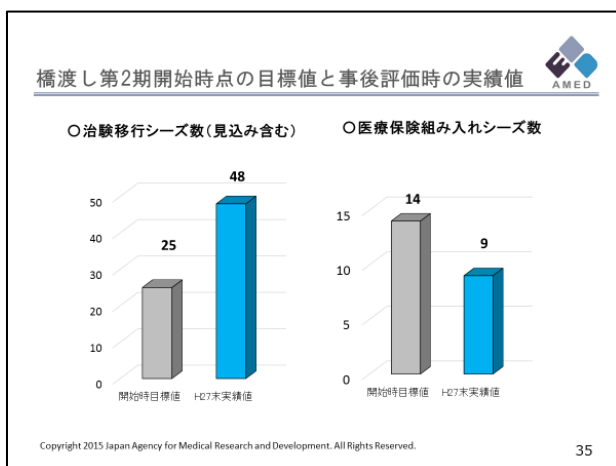
33

34



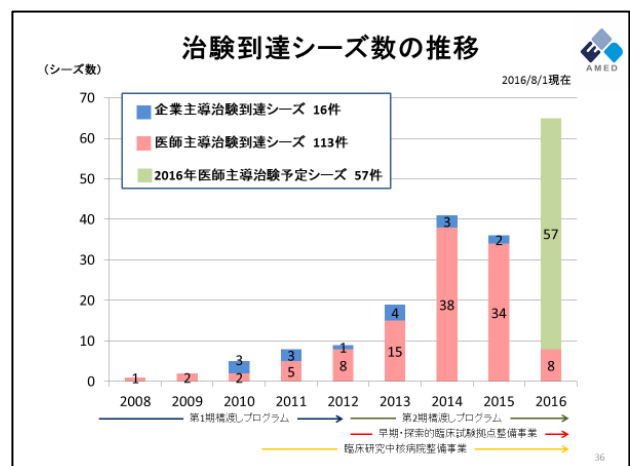
34

35

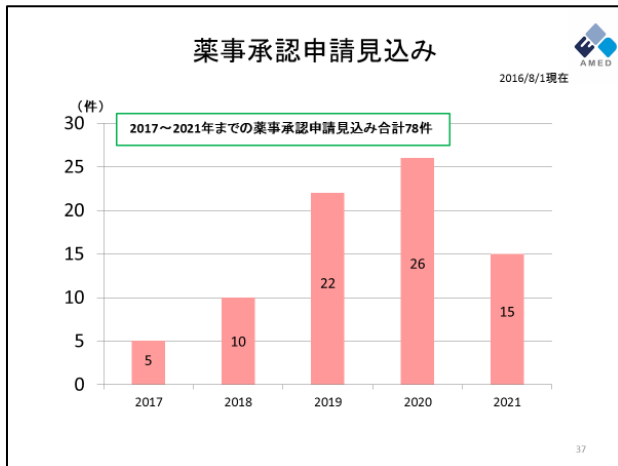


35

36



36



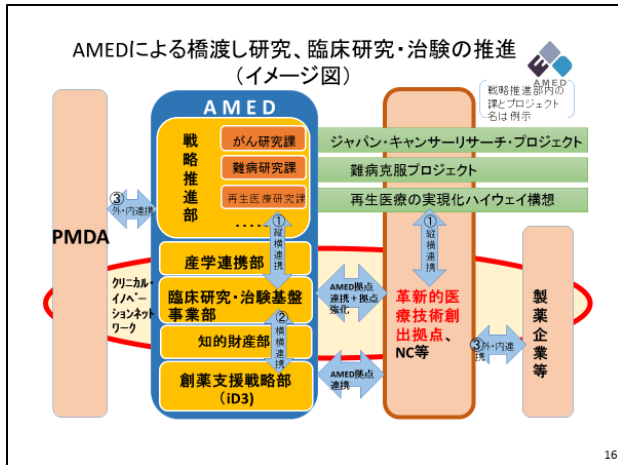
革新的医療技術創出拠点プロジェクトの最近の主な開発実績

製造販売承認・認証	製造販売承認・認証
内視鏡手術ナビゲーター	手術ロボット支援システム
金マーカー刺入キット	レブチン
X線治療装置用軌道追跡装置	レザフィリン
動物活体脳脊髄神経治療装置	PPレーザ
コーンビームCT拡張機能	食道癌FOT専用プローブ
ドッビー	サンコン/Kyoto-CS
短射程治療用器具	上肢カッティングガイド
歯科切削加工用レジニディスク	上肢カスラムメッドプレート
オノアクト®	筋芽細胞シート
小児用補助人工心臓	南野カメラ
LASEREO	国立がん研究センター

① 筋芽細胞シート(薬事承認) 重症心不全を治療する細胞シートを実用化

② 脂肪萎縮症に対するレブチン補充療法(我が国のアカデミアでの医師主導治験による国内外未承認薬の薬事承認・保険診療)

③ 小児用補助人工心臓(製造販売承認)



縦・横連携の取組：プロジェクト連携シンポジウム①

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

<平成27年度>

連携プロジェクト	幹事拠点	開催日
新興・再興感染症制御プロジェクト	九州大学	27年11月6日
難病克服プロジェクト	東北大学	11月10日
再生医療の実現化ハイウェイ構想	大阪大学	11月17日
ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト	国立がん研究センター・名古屋大学	11月26日
癌とこころの健康大圏実現プロジェクト	東京大学	12月17日
オールジャパンでの医療機器開発	北海道大学・東北大学	28年 1月28日
オールジャパンでの医薬品開発	岡山大学・慶応大学	2月1日
疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト	京都大学	2月9日

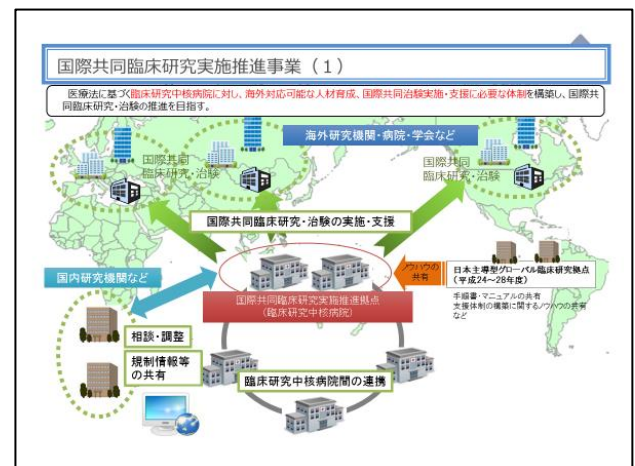
数件の新たな縦横連携事例(感染症、難病関係)の創出へ

縦・横連携の取組：プロジェクト連携シンポジウム②

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

<平成28年度>

連携プロジェクト(テーマ別)	開催日
実用化に向けての出口戦略を考える	28年 9月27日
国際共同研究・国際展開	28年12月14日
ゲノム情報の臨床研究への活用今後の展開	28年12月19日
患者レジストリ・データベース	29年 1月 6日



国際共同臨床研究実施推進事業（2）

AMED

【事業期間】
平成28年度～平成30年度（3年間）

【国際共同臨床研究実施推進拠点】

1. 国立がん研究センター中央病院
2. 大阪大学医学部附属病院

【求められる主な成果】

- ① 国際共同臨床研究・治験の実施・支援
・年間1件以上の自施設及び国内他施設医師主導治験等の実施・支援
- ② 国際共同臨床研究・治験の実施・支援に係る体制の構築
・治験等への参画・契約の交渉、プロトコルやSOP作成支援、共通データシステムの構築、モニタリングや監査対応
- ③ 国際共同臨床研究・治験の推進のための教育・人材育成

Copyright 2015 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved. 43

本日のお話

AMED

1. AMEDと革新的医療技術創出拠点プロジェクト
2. 28年度におけるAMEDの取組と拠点の実績(事後評価)
3. 革新的医療技術創出拠点プロジェクトの今後に向けて

Copyright 2015 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved. 44

橋渡し研究の強化に関する報告書（抜粋）

（橋渡し研究戦略作業部会 最終とりまとめ）

今後取り組むべき施策

- ・拠点以外の機関における橋渡し研究の推進
拠点が自機関だけでなく、**他機関のシーズの開発**を支援することで、拠点が蓄積した経験、ノウハウを他拠点や拠点外と共有しながら、オールジャパンで橋渡し研究支援を実施するための体制整備を更に推進していく必要がある。
- ・産学連携の推進
シーズオリエンテッドからニーズとの融合に転換する取組をさらに推進する必要がある。また、産学連携に対する意識がまだ弱く、研究早期の段階から、大学等と企業が情報を共有して**産学連携を強化**していく必要がある。
- ・拠点機能のさらなる強化
シーズとニーズ、アカデミアと企業のマッチングを促進するためには、**人材の育成**が重要である。基盤整備はほぼ完了しており、今後は**自立化**していくことを前提に**シーズ育成を重点的に強化**していく。
- ・基礎研究の充実
今後もシーズを継続的に生み出すために、**基礎研究をさらに充実させる**必要がある。

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

AMED

大学等の基礎研究成果を一貫して実用化につなぐ体制を構築するため、橋渡し研究支援拠点と臨床研究支援拠点の一体化を進め、また、人材確保・育成を含めた拠点機能の強化、ネットワーク化、シーズの拡大等をさらに推進する。さらに、ICH-GCP準拠の質の高い臨床研究や治験を実施するとともに、ARO機能を活用して多施設共同研究の支援を行うなどの体制の整備を進める。

※ARO: Academic Research Organizationの略。研究機関、企業等と連携を深める大学等がその機能を活用して企業等と連携する仕組み。

【2020年度までの達成目標】

- 医師主導治験実施数 年間40件
- PDR 試験(正常法含む) 年間40件

46

革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成29年度 予算案のポイント

AMED

文部科学省 厚生労働省

大学等のシーズを育成する中で、臨床研究、創薬・研究戦略の推進プログラム、橋渡し研究戦略の推進プログラム

革新的医療技術創出拠点

両省事業の一体化による拠点の機能強化及び充実

医療法に基づき臨床研究中核病院も含め、両省事業で相互利用可能な設備、人材等を合理化、共有化するとともに、シーズへの支援を基礎研究段階から実用化までシームレスに一貫して実施できる体制を構築することにより、効率的な開発を図るほか、以下の取組を実施

- **革新的医薬品・医療機器等の研究開発のさらなる推進**
革新的医療技術創出拠点を中心としたオールジャパンでのシーズの開発を更に推進
これまでで整備されてきた拠点の基盤を活用し、他機関の研究課題の種別別支援や産学連携を更に推進することにより、オールジャパンでのアカデミア等による革新的なシーズの開発・実用化への橋渡し研究を更に推進
- **中央治験審査委員会・中央倫理審査委員会の基盤整備**
臨床研究中核病院を中心として、中央治験審査委員会・中央倫理審査委員会の基盤整備を推進し、審査の質の均一化、治験・臨床研究の効率化及びスピードの向上を推進 (新規)
- **人材育成**
臨床研究の信頼性を確保し、質を向上させるためには、人材育成や教育・研修の重要性であることが指摘されているため、以下の取組を実施
・臨床研究計画の作成や統計解析を支援する生物統計家の育成を推進
・臨床研究中核病院が中心となって臨床研究を実施する医師、臨床研究を支援する臨床研究コーディネーター等の育成を推進
・橋渡し研究を支援する人材の充実に教育訓練等をさらに強化
- **ARO機能の推進**
拠点等AROを対象として、得意とする支援機能やその充実度等についての客観的な評価を公開し、シーズと各AROの得意分野とのマッチングを向上させることで、拠点等AROを含めた全国のAROの更なる活用を推進 (新規)

47

平成29年度「橋渡し研究戦略の推進プログラム」採択拠点について

AMED

国立大学法人 北海道大学

国立大学法人 東北大学

国立大学法人 筑波大学

国立大学法人 東京大学

学校法人 慶應義塾

国立大学法人 名古屋大学

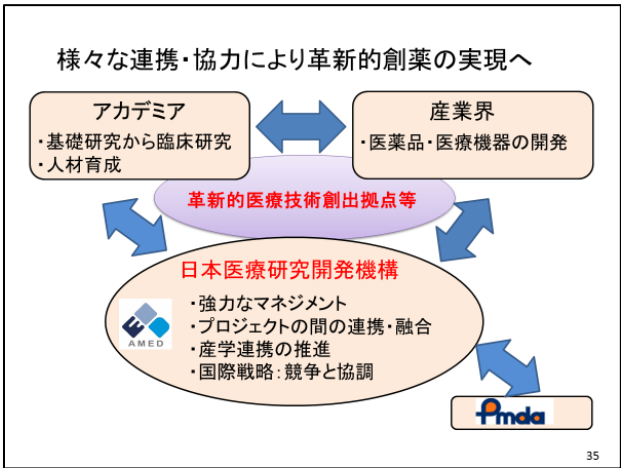
国立大学法人 京都大学

国立大学法人 大阪大学

国立大学法人 岡山大学

国立大学法人 九州大学

Copyright 2015 Japan Agency for Medical Research and Development. All Rights Reserved. 48



●革新的医療技術創出拠点プロジェクトの今後の展望

橋渡し研究戦略的推進プログラムについて

原 克彦



文部科学省研究振興局ライフサイエンス課 課長

【プロフィール】

平成 4 年科学技術庁入庁。その後、ライフサイエンスや素粒子物理の振興、産学連携、科学技術人材育成に関する政策立案、科学技術振興機構（JST）に関する業務などを経験。通商産業省、外務省、在カナダ日本大使館に出向し、国際経済関係などの業務にも従事したほか、政策評価や人事などの業務、名古屋大学への出向などを経て、平成 26 年 11 月に文部科学省環境エネルギー課長。平成 27 年 8 月より現職。

【講演概要】

文部科学省では、これまでに橋渡し研究支援推進プログラム、橋渡し研究加速ネットワークプログラムを通して、橋渡し研究支援拠点の基盤整備を推進してきた。厚生労働省によって整備が進められた国際水準の質の高い臨床研究・治験の実施環境と一体化を進めることで、基礎研究から実用化まで一貫して支援する体制が整備されつつあり、保険収載されたシーズなど、臨床応用にむけて着実な成果を挙げている。

しかしながら、拠点以外の機関における橋渡し研究の推進や拠点の自立化等、いくつかの課題が残されており、橋渡し研究戦略作業部会では、今後強化すべき橋渡し研究の方策として、拠点以外の機関における橋渡し研究の推進、産学連携の推進、拠点機能のさらなる強化、シーズを継続的に創出するための基礎研究の強化が挙げられた。

革新的な医薬品・医療機器等を持続的にかつより多く創出し効果的・効率的に国民へ提供することを目指し、平成 29 年度より橋渡し研究戦略的推進プログラムを開始する。本プログラムでは、これまで整備されてきた基盤を活用しつつ、全国の大学等の拠点において、産学連携、拠点以外の機関の研究課題を積極的に支援するために必要な人材・設備等を整備し、シーズ育成能力を強化するとともに、日本全体としてアカデミア等による革新的な基礎研究の成果を一貫して実用化に繋ぐ体制を構築することを目的としている。

文部科学省ライフサイエンス課の原でございます。最初に私のほうから、文部科学省の橋渡し研究の事業について、これまでの経緯とこれから始まる新期プログラムの目指すところについてご紹介させていただきます。スライド3について、文部科学省の事業としましては、平成19年から第1期、それから平成24年度からは第2期ということで、がんトランスレーショナルリサーチを除いて、広い意味での橋渡し研究の事業としましては、これまで10年間にわたって実施してきているございます。第1期の5年間は各拠点2件の治験を開始することを目標として、四つの柱、橋渡しの機能強化や、人材の確保・登用・育成、橋渡し研究支援、また拠点間の連携促進を実施してきたところでございます。平成24年度からの第2期につきましては各拠点で医師主導治験を3件以上開始することと、各拠点に自立化を図っていただくことを目標に掲げて、シーズ育成機能の強化、拠点の自立化、それからネットワークの構築を柱として進めてきております。スライド4は現行事業についてでございます。シーズ育成機能の強化については、シーズパッケージをはじめとした取り組み、また自立化に関しては色々な形で自己収入増加を図ること、あるいは定員の枠内で各拠点の必要な機能が満たされるようにしていただくこと、それからもう一つは各拠点のみの取り組みではなく、拠点間でネットワークを構築していただきながらプログラムを実施してきたところでございます。おかげさまで各拠点には多大なるご努力をいただきまして、スライド5のとおりシーズの積み上げが順調に進んできているところでございます。こうした10年間の取り組みを受けまして、文部科学省では平成27年度の途中から文部科学省の審議会の一つとして橋渡し研究戦略作業部会を設置して、国際医療福祉大学の北島先生に主査をお務め頂き、現行の橋渡し研究の課題やこれからの5年間にどのような取り組みを進めていけばいいのかといったことについ

てご議論をいただきました。スライド6に記載のとおり、これまでの課題としましては、プログラム全体については、全国的なシーズの探索、育成は十分ではないということ、それからシーズA、B、Cの枠組みが医療機器や再生医療等製品には合っていないのではないかということ、また、医師主導治験までは実施されるようになってきたが、実用化の面でまだ課題があること、それから拠点間ネットワークの構築にはまだ大きな努力が必要であることとございます。一方、各拠点に対する課題といたしましては、シーズとニーズと、あるいはアカデミアと企業と、それぞれのマッチングがまだ十分にできていないということ、それから拠点ではない外部機関との連携や拠点の外部のシーズの育成が十分に行われていないのではないかということ、それから周辺を支えていただく人材、特に企業とのマッチングを行う人やプロジェクトマネジメント、知財などの人材が不足していること、それから将来のキャリアパス形成や人材確保の面では困難があることが指摘されております。さらには、第2期のプログラムで、この5年間に各拠点に自立化していただくことを一つの目標に進めてきたわけですが、その面では各拠点に非常に努力をしていただいているところでございますが、ただちに数年以内に自立化することは困難であるといった課題を挙げていただきました。スライド7とおり、次のプログラムとして取り組むべき課題を同作業部会で議論していただいて、まとめております。先ほど申し上げた課題に対応するために、拠点以外の機関のシーズをきちんと拠点において育成していただくための仕組みを新たに取っていくべきということ、産学連携の推進として、情報を共有するなどしてその機能を強化していくこと、それから拠点自身の機能もさらに強化していただくといったような中で、人材の育成や、あるいは自立化していくためのシーズ育成といった点を重点的に強化していくということ、それから、特に大学

を中心に橋渡し研究を実施していただいておりますので、今後シーズを継続的に生み出していくことが重要という面から、基礎研究についてもさらに充実させる必要があること、以上の点が同作業部会で次のプログラムにおいて取り組むべき内容としてご提言いただきました。

スライド9は文部科学省としてAMEDを通じて支援している事業の全体像でございます。文部科学省としてAMEDを通じてライフサイエンス分野に全体で600億円支援させていただいておりますが、その中の重要なプログラムの一つとして、平成29年度から第3期として橋渡し研究戦略的推進プログラムを開始いたします。ここに参加の多くの方は、このプロジェクトに既に携わっていただいている方だと思いますので、あまり詳細を申し上げませんが、スライド10に記載したように、次のプログラムとして、先ほどの課題に対応するように拠点以外の機関への支援や産学連携の推進が柱の一つでございます。その他、拠点機能の強化の一つとして、シーズとニーズ、シーズと企業のマッチング機能の強化や、人材育成を推進いたします。また、シーズの育成も引き続き重要ですので、基礎から非臨床フェーズのシーズを中心に戦略的にマネジメントできるようプログラムを実施していこうということで、このたびAMEDを通じて拠点の公募をさせていただいたという状況でございます。その結果につきましては先ほど吉田部長から最後にご発表いただいたとおりで、これまでの9拠点到筑波大学を加えまして、計10拠点を文部科学省のプロジェクトとして平成29年度から支援する予定でございます。スライド11ですが、シーズの育成について、特に第3期におきましては、10拠点はもちろんですが、この10拠点以外の、拠点に入っていない大学等のシーズの育成にぜひともご尽力いただきたいと思います。合わせて産学連携の推進や拠点の機能を強化するために、これまで人材育成や、さまざまな機能の強化、それから産学連携が進むような仕組み

の整備を進めてまいりましたが、いよいよ第3期を迎えるにあたりまして、この期でぜひ自立的に拠点が運営できるような体制に移行していただきたいということでございます。スライド12にあるとおり、ぜひともライセンスアウト収入、その他をはじめ、関連事業から収入を上げていただいて、拠点の基本的な機能がこの5年の間に自立的に運営していけるような仕組みを構築していただくことをお願いしたいと思っております。今期からの新しい取り組みといたしまして、スライド13に示すように研究費の中でいくつか特徴を持たして支援することを、細部は調整中でございますが検討してございます。一つは、シーズAの中に「拠点外シーズ支援枠」として、拠点外のシーズを支援するための特別枠（最大3500万円）を設けて、拠点外シーズの育成により取り組んでいただくことをお願いしたいということ、また「シーズ支援研究費」として、基盤整備が終了しつつある拠点で、PS、POのご了解が得られれば、各拠点当たり最大7000万円をお渡しして、よりシーズ育成に努めていただくといった仕組みを検討してございます。スライド14について、第2期ではネットワーク構築事業に取り組んでまいりまして、9拠点のネットワークを作るべく、被験者のリクルート促進のための体制整備などを実施してまいりました。このネットワークをより強化していくため、詳細はまだ確定してないですが、人材の育成等について新しい取り組みをAMEDに始めていただくことを検討しております。最後に、次期の5年の中で、文部科学省事業の拠点としてはスライド15に掲げているように、拠点以外の機関のシーズ育成、それから産学連携、拠点の自立化、ネットワーク化にぜひ取り組んでいきたいと考えてございます。スライド16のとおり、厚生労働省事業と合わせてこのプロジェクト全体として2020年までに医師主導治験の届け出を年間40件と、このプログラムの中では平成33年度（2021年）までに各拠点6件以上という数値目

標も掲げているところでございますが、ぜひ今回採択されました10拠点の皆様、それからAMED、それからPS、POの先生方ともご協力をしながら、

この橋渡し事業がうまくいくように文部科学省としても取り組んでまいりたいと考えてございます。どうもご清聴ありがとうございました。

平成29年3月2日
革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成28年度成果報告会

橋渡し研究戦略的推進プログラムについて

文部科学省 研究振興局
ライフサイエンス課
原 克彦

 文部科学省
MINISTRY OF EDUCATION,
CULTURE, SPORTS,
SCIENCE AND TECHNOLOGY JAPAN

目次

I. 橋渡し研究のこれまでの取組と成果

II. 橋渡し研究戦略的推進プログラムについて

橋渡し研究支援推進プログラム

医歯としての実用化が見込まれる有望な基礎研究の成果を開発している大学のアカデミアを対象に、研究戦略策定、事業法を前提とした試験物の製造といった橋渡し研究の支援を行う機関を拠点的に整備。〈7拠点〉

〈プログラムの4つの柱〉

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

5年後の達成目標
各拠点、2件の治験開始

橋渡し研究加速ネットワークプログラム

橋渡し研究支援拠点のシーズ育成能力を強化すると、拠点における自己収入の確保を促進することで恒久的な橋渡し研究支援拠点を確立させること

〈25年度に1拠点、26年度に2拠点を追加〉

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

5年後の達成目標
各拠点、医師主導治験3件以上の開始、自立化

橋渡し研究加速ネットワークプログラム《現行事業》

1. 拠点のシーズ育成機能の強化

- ▶ 拠点内外のシーズを探索し、途切れないR&Dパイプラインを確立する
- ▶ 様々な開発段階にあるシーズを戦略的に最適な規模の資金で支援（シーズパッケージ）
- ▶ 国際展開に関する支援

2. 拠点の自立化

- ▶ 5年以内（国からの基礎建設に係る費用を受けずとも）運営できるような人員の定着と自己収入を可能にする体制へ移行
- ▶ ライセンスソフト収入等の外部収入基盤の確立

3. 拠点間ネットワークの構築

- ▶ シーズの開発促進を目的し、体制の構築
- ▶ 拠点別シーズの共有システム構築
- ▶ 相互モニタリング・監査体制の構築

基礎施設から実用化までシーズを育成

橋渡し研究加速ネットワークプログラム

革新的医療技術創出拠点として一体化シーズ育成機能をさらに強化

革新的シーズのより速いパイプライン 切れ目ない一貫した支援

基礎研究 前臨床試験 臨床試験

国際水準の臨床研究・医療の実施環境の整備等

医療法に基づく臨床研究中核病院臨床研究品質確保体系整備推進事業等

治療、先端医療・企業への知的財産の移転

医療として実用化

[illegible]

橋渡し研究の課題

作業部会報告書より

◆プログラム全体

- ✓ **全国的なシーズの探索・育成は十分とは言えない。**
- ✓ シーズA、B、Cの分類が、医療機器や再生医療等製品の開発に沿った分類となっていない。
- ✓ 医師主導治験までには到達できるようになったが、**実用化に課題がある。**
- ✓ **拠点間のネットワークを構築するには大きな努力が必要である。**

◆拠点

- ✓ **シーズとニーズ、アカデミアと企業のマッチング**が十分にできていない。
- ✓ **拠点外機関におけるシーズを育成・支援する体制が十分ではない。**
- ✓ 企業とマッチングを行う人材、プロジェクトマネジメントを行う人材、知財戦略を策定する**人材が未だ不足**している。
- ✓ 人材育成や将来に達する**キャリアパスの形成**は非常に重要であるが、人材を持続的に雇用して活躍させる基盤を形成することが困難である。
- ✓ 人員の定員化、自己収入の増加など自立化に向けて努力しているが、利益を生じることが少ない領域の支援もっており、現状では数年以内に**自立化**することは困難である。

7

今後取り組むべき施策

◆ 拠点以外の機関における橋渡し研究の推進

拠点が自機関だけでなく、**他機関のシーズの開発**を支援することで、拠点が蓄積した経験、ノウハウを他拠点や拠点外と共有しながら、オールジャパンで橋渡し研究支援を実施するための体制整備を更に推進していく必要がある。

◆ 産学連携の推進

シーズオリエンテッドからニーズとの融合に転換する取組をさらに推進する必要がある。また、産学連携に対する意識がまだ弱く、研究早期の段階から、大学等と企業が情報を共有して**産学連携を強化**していくことが必要である。

◆ 拠点機能のさらなる強化

シーズとニーズ、アカデミアと企業のマッチングを促進するためには、**人材の育成**が重要である。
基盤整備はほぼ完了しており、今後は**自立化していく**ことを前提に**シーズ育成を重点的に強化**していく。

◆ 基礎研究の充実

今後もシーズを継続的に生み出すために、**基礎研究をさらに充実させる**必要がある。

8

目次

I. 橋渡し研究のこれまでの取組と成果

II. 橋渡し研究戦略的推進プログラムについて

9

ライフサイエンスによるイノベーション創出

世界最先端の医療の実現	疾病領域ごとの取組
【再生医療】 再生医療の細胞研究所を中核拠点とした研究機関の連携体制を構築し、厚生労働省及び経済産業省との連携の下、中核拠点等を用いた革新的な再生医療・創薬をいち早く実現するための研究開発を推進。 ○再生医療実用化ネットワークプログラム 90億円(90億円) 【ゲノム医療】 既存のバイオバンク等を研究基盤・連携のハブとして再構築するとともに、その研究基盤を活用した目標設定型の先端研究開発を一体的に実施。 ○東北ゲノム・メタバンク計画(健康基幹コホート) 30億円(26億円) うち、健康基幹計画16億円(12億円)	【がん】 がんの生物学的な本質解明に迫る研究等を推進して、画期的な治療法や診断法の実用化に向けた研究を推進。 【精神・神経疾患】 脳神経回路の機能解明に向けた研究開発等を進めるとともに、脳神経回路に介入した革新的診断・予防・治療法の確立や、行動選択・環境適応を支える脳機能原理の解明に向けた取組を推進。 ○脳科学研究戦略推進プログラム・脳機能ネットワークの土着展開プロジェクト 58億円(58億円) 【感染症】 アジア・アフリカの海外研究拠点を活用した感染症の感染研究や、創薬シーズの創発・探索研究、ES/L4施設を中核とした感染症研究拠点に対する研究支援及びそれらを支える研究者の育成等を行う。 ○感染症研究革新イニシアティブ 7億円(新規) 【その他】 アジア・アフリカの海外研究拠点を活用した感染症の感染研究や、創薬シーズの創発・探索研究、ES/L4施設を中核とした感染症研究拠点に対する研究支援及びそれらを支える研究者の育成等を行う。 ○感染症研究革新イニシアティブ 7億円(新規)
臨床研究・治験への取組	その他の重点プロジェクト等
【橋渡し研究】 アカデミア等における革新的な基礎研究の成果を臨床研究・実用化へ効率的に橋渡しができる体制を我が国全体で構築し、革新的な医薬品・医療機器等をより多く持続的に創出することを目指す。 ○橋渡し研究戦略的推進プログラム 43億円(60億円)	【その他】 アジア・アフリカの海外研究拠点を活用した感染症の感染研究や、創薬シーズの創発・探索研究、ES/L4施設を中核とした感染症研究拠点に対する研究支援及びそれらを支える研究者の育成等を行う。 ○感染症研究革新イニシアティブ 7億円(新規)
【医薬品・医療機器】 基礎研究や基盤整備、国際的な取組等 医薬品創出(医療機器開発、医療分野の革新的な基礎研究、バイオサイエンスの発展、国際共同研究、産学連携の取組等)を推進	

10

橋渡し研究戦略的推進プログラム <平成29年度～>

革新的な医薬品・医療機器等を持続的にかつより多く創出し効果的・効率的に国民へ提供することを目指し、整備されてきた基盤を活用しつつ、全国の大学等の拠点において、産学連携、拠点以外の機関の研究課題を積極的に支援するために必要な人材・設備等を整備し、シーズ育成能力を強化するとともに、日本全体としてアカデミア等による革新的な基礎研究の成果を一貫して実用化に繋ぐ体制を構築することを目的とする。

◆ 拠点機能の強化・人材育成

○ 他機関への支援・産学連携推進

- 知財支援人材やプロジェクトマネージャー、医療機器開発リーダー人材等の支援人材の充実や教育訓練等により、他機関のシーズについても実用化まで一貫して支援できる体制を強化
- シーズの早期創出、創薬や医療機器の実用化を加速するため産学連携を推進
- 強化された機能を維持するため、事業期間中2～5年以内の自立化を目指して体制整備

○ マッチング機能の強化や人材育成の推進

- シーズとニーズのカタログ化により企業や異分野の研究者と拠点のマッチング
- 拠点間でノウハウを共有しつつ、橋渡し研究を推進する専門人材を育成
- 拠点の特色を活かしたネットワーク形成による医療イノベーションの加速

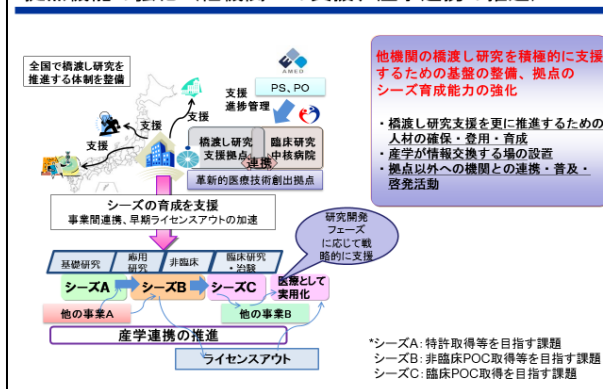
◆ シーズの育成

○ 基礎から非臨床フェーズのシーズを中心に戦略的なマネジメント

- これまでに構築した拠点の機能・ノウハウを活用し、シーズの進捗管理を徹底し、革新的なシーズの企業へのライセンスアウトや他事業への導入、実用化を促進

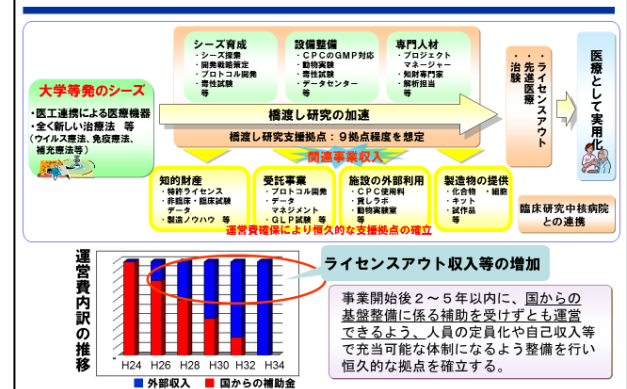
11

拠点機能の強化（他機関への支援、産学連携の推進）

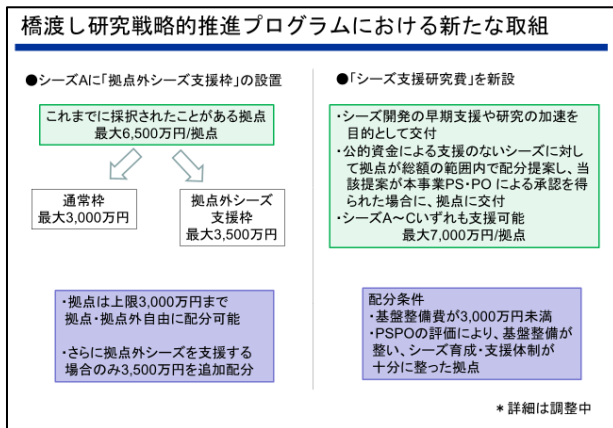


12

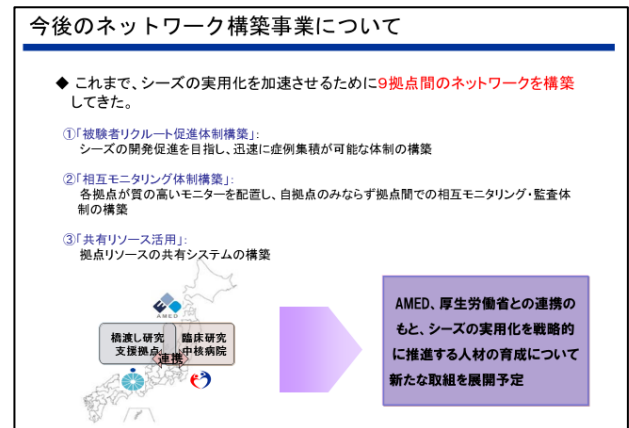
拠点機能の強化（他機関への支援、産学連携の推進）



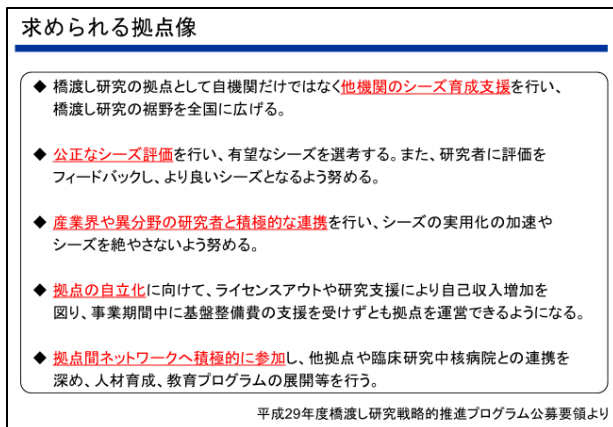
13



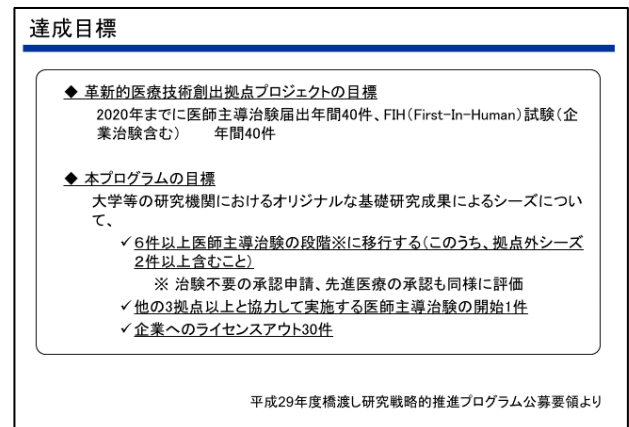
14



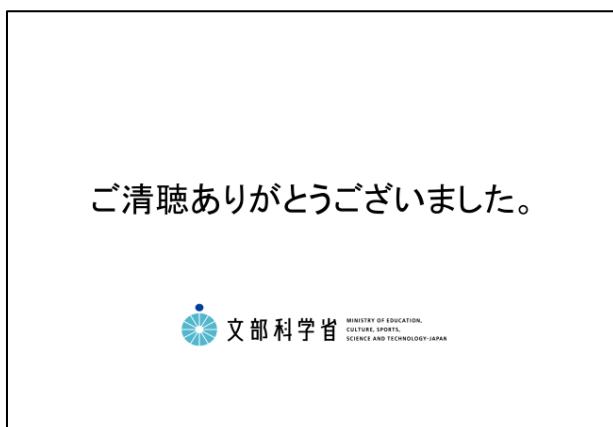
15



16



17



● 革新的医療技術創出拠点プロジェクトの今後の展望

治験・臨床研究の更なる推進について

井本 昌克

厚生労働省医政局研究開発振興課 治験推進室長

【プロフィール】

平成 4 年 3 月 東京大学薬学部製薬科学科 卒業
平成 6 年 3 月 東京大学大学院薬学系研究科 修士課程修了
平成 6 年 4 月 厚生省入省
平成 20 年 9 月 厚生労働省医政局 研究開発振興課 課長補佐
平成 22 年 8 月 医薬品医療機器総合機構 医療機器審査第 1 部 審査役
平成 24 年 9 月 厚生労働省保険局医療課 課長補佐
平成 26 年 9 月 医薬食品局審査管理課 課長補佐
平成 27 年 10 月 (現職)

【講演概要】

効率的な臨床試験の実施には良質な倫理審査委員会における一括審査体制（セントラル IRB）の整備が求められる。また、臨床試験には生物統計家をはじめ、DM、CRC など多くの支援部門の協力が不可欠であり、限られた人的・物的資源の有効活用のために「選択と集中」が必要だ。臨床研究中核病院の指定要件の一つである ARO 機能：臨床試験の支援業務は重要であり、今後、重点的な評価が必要になってくると思われる。

国民医療費が 40 兆円を超える現在、安価な医薬品開発環境の整備が不可欠である。昨年 12 月に米国で施行された「21st Century Cures Act」では RCT よりも安価で医療実態に近いリアルワールドエビデンスの活用が規定されている。我が国においても疾患登録レジストリの推進として CIN 事業を開始したところである。

希少疾病や小児科領域での臨床試験では国際共同臨床試験の重要性が増加している。「21st Century Cures Act」においても小児領域の国際臨床研究ネットワークの推進が挙げられている。欧州ではグローバルな臨床試験の実施のための CRIGH (Clinical Research Initiative for Global Health) が本年 1 月から活動を開始した。

国際的には臨床試験の事前登録に加え臨床試験結果の公表を求め、データシェアリングについても推奨される時代になっている。

我が国の臨床研究が国際的な水準を具備し、世界的にも評価される成果を出すためには国内の規制・規則を充足することはもとより海外動向にも目を配り、キャッチアップしていく努力が望まれる。

皆さんこんにちは。医政局研究開発振興課、治験推進室長の井本でございます。今日は 10 分ほどお時間をいただきまして、皆様方に治験臨床研究のさらなる推進のために五つほど情報提供をさせていただきたいと思っております。まず一つ目でございます。良質な倫理審査委員会とセントラル IRB ということです。適切な、良質な臨床研究を推進するためにはそれをレビューするレビューボードの質的向上は必須、さらなる迅速化を図るためにはセントラル IRB が重要ではないかということをお話ししたいと思います。少し古いデータになりますが、平成 26 年 3 月現在、1300 件を超える倫理審査委員会が登録されてございます。しかし、実際には 1 年に 1 回も開いてないようなところもあれば、毎月のように開かれているところがあります。質的向上の観点から予算事業で今の倫理指針等に従ってうまくやっているかどうかというものを見ていただいて、認定された委員会が今までに 15 拠点ございます。本年も続けておりますので、臨床研究新法ができたときには大臣認定制度が導入されますけれども、それに先立って、重要な候補として現在 15 拠点が認定されているということになります。また、セントラル IRB につきましては多施設共同試験が今後一層盛んになってくることを考えますと、慣れていただく意味もあって、今年度、急遽、モデル事業として拠点を指定してやっていただくとともに、実際にそれ以外の会議体で横串ざしで検討をしていただく会議体の案件も採択させていただいたということになります。来年度につきましてはこれを本事業として今年度のモデル事業を生かして実装していきたいというふうに考えている次第でございます。次に、中核病院と ARO 機能でございます。中核病院は平成 27 年 4 月に医療法の改正により日本における国際水準の臨床研究の中心的役割を担う病院として指定させていただくということで施行させていただくわけでございますけれども、この中には能力要件、施設

要件、人要件等がございます。もちろんご自身の病院できちんと臨床研究が実施できるというのは大前提でございますけれども、われわれといたしましては他の医療機関が行う特定臨床研究に対する支援能力と、ここを非常に重要視しております。まして、オールジャパン体制を作るためには自分たちだけではだめで、日本全国の臨床研究を牽引していただいて全体が浮き上がるというような機能を大きく期待しているものであります。そういう意味ではここにもありますように、特定臨床研究を援助する能力を今後も中核病院の皆様方によってより一層強化していただきたいと思いますというふうに願うばかりでございます。次に、リアルワールドエビデンスということについてもご紹介していきたいと思えます。こちらにつきましては既にご案内の方も多いかもしれませんけれども、わが国においては 40 兆円を超える医療費が年々増えていて、一方で、新薬、非常に切れ味のいい薬が出てきておりますけれども、1 品目上市するには成功確率も含めて 1700 億円を超えるものが必要になるということが業界のアンケート調査でも明らかになっています。また、そのうちのほとんどはこのフェーズの最後の段階、フェーズ III の段階の検証段階にそのほとんどがかかっているということから考えますと、このままこの問題を放置しますと、実際には増え続ける医療費、もう一つは高騰する医薬品開発費といったものに挟まれて、わが国の皆保険制度が崩壊しかねない危機に瀕することになるだろうと。一方でそれを回避するために、皆保険へのアクセスを禁止してしまうと、多くの患者さんたちの医療環境が劣悪になるという意味で、大きな制限を受けることになります。このソリューションとしては要するに低コストで効率的な医薬品を開発できる環境を整備していくしかない、そういうかたちに至るということになります。そういう意味で、折しもオバマ大統領が、昨年 12 月 13 日にサインして即日施行された「21st Century Cures Act」

というものがございしますが、ここは discovery, development, and delivery の好循環ということで、リバーストランスレーショナルリサーチも含めた概念の中で、よりいい回転をするという考え方のもとに、1000 ページに及ぶような法律となっております。ホワイトペーパーからの抜粋ですが、1980 年代初頭の開発費の約倍に至るような、現時点では 1 billion dollars を超えるような開発費がかかっている、さらに真ん中にありますけれども、すべてのシチュエーションにおいてダブルブラインド群間比較試験が本当に必要なのかというような問題も呈されてきたところでございます。こういった中で今の CFR の中ではステップ管理されたフェーズ I、II、III というかたちで、医薬品の開発のエビデンスを評価されているわけでありまして、先ほどのディベロップメントのセッションの中に、新たにリアルワールドエビデンスの utilization がうたわれています。中ほどの赤のほう、ボードを見ていただきたいと思いますけれども、other than randomized clinical trials ということで、臨床試験、群間比較試験以外のソースに基づくベネフィット、リスクの情報を活用して、より効率的な医薬品開発をしようということを法律で定めたということになります。この内容につきましては 5 年を経ないところで、ガイダンスを出すということをアメリカはいつていますので、アメリカも急速にこういったリアルワールドエビデンスの活用について本腰を入れて考えていく時代になっているところでございます。わが国におきましてもそういった観点を先取りというかクリニカルイノベーションネットワークというかたちで同じような問題意識に立って、既にあるかもしれない疾患データベースについて、これも散発的になるのではなくて、より連携をして、より集約して、利活用ができるようなかたちにまで昇華するということによって既に行われてるかもしれない市場の調査、あるいは患者リクルートというもののほか

にさらに市販後安全対策の調査対象に使うとか、最終的な対照群に使えるようになれば、より開発費のコストダウンが図れるのではないかとというようなビジョンを持ちながら皆様方と進めていきたいと考えているところでございます。そういった中で、来年度におきましてはワンストップサービスというものを今度 AMED の事業でお願いしようと思っています。これは散発的なレジストリーを見える化し集合連携することによってどこにどういったレジストリーがあるのかをわかるようにするものです。これは研究者の先生方だけではなくて患者さんにも見えるようにしていただきたいと思います。EU やアメリカでいろんな検討がなされた結果、やはり国民の理解がないとレジストリービッグデータはうまく機能しないということがいろんな検討会議の結果にも出ております。そういった観点からすると、ワンストップサービスの中、先ほどご紹介したこういったレジストリーが散発的にあるものをできるだけわかりやすく、どこに行けば似たような患者さんがいるのか、どこに臨床研究がやっているのか、そういったものを知る契機にすることによって、患者さんの積極的参加と理解をいただけたと考えております。また、国際化するグローバル化ネットワークの話もしたいと思います。21st Century Cures Act というのはかなり広範なものが含まれておりまして、その中にはこういった GLOBAL PEDIATRIC CLINICAL STUDY NETWORK というものがあります。中段を見ていただくとわかるのですが、アメリカは国外のネットワークにも協力すると、そういうことをしっかりと名言しているのです。2007 年、もう既に 10 年ぐらい前になるのですが、今までは幼若者に対する試験は禁忌とされており小児、あるいは妊婦、産婦といったものに対しては、保護されるべきで試験対象にすべきじゃないという考え方が主流でしたけれども、ここ 10 年間で、むしろそういう人たちに対してエビデンスに基づいた医療を行うことが重要だとい

うことで、積極的にデータを作ろうという動きが強まり海外では法制化されているという状態です。そういった中で、ペディアトリックな患者さんのデータはなかなか取れないので、国際的なネットワークを醸成してみんなで作ろうという動きが法律化の動きの中で見るところまでできているということになります。アメリカにおいては、ここにあるようにフェデラルなグラント、プライベートセッションファウンデーションであるとか、企業のメンバーシップフィーで動かしている大きな Crinical Path Institute というものが動いています。既に小児医薬品開発の他にも多くのミッションが動いている状態になります。もう 10 年以上活動しているというふうに聞いております。また一方で、OECD においては 2012 年に臨床研究に関するリコメンデーションを出しています。クリニカルトライアルのうちでもノンプロフィットのもの、つまり臨床研究についてのバーデンレスについて取り扱っております。グローバルなネットワークを作り、国際的な臨床研究に関するルール of 平坦化、共通化のための流れというお話を挙げてきています。このリコメンデーションのフォローアップするものは OECD 自身はないのですけれども、ECRIN を中心とする CRIGH という組織が独自事業としてやることになっています。このリコメンデーションをさらに発展的に延伸して、今日もこの後のセッションでおそらく発表があると思いますけれども、その中では共通化したルール of 構築や、グローバルでの臨床試験を一緒にやりためにはどうしたらよいかというようなことを考えているネットワークが今年の 1 月にスタートしました。最後に、臨床試験の結果の公表、データシェアリングということについて触れたいと思います。データ捏造といった不幸な問題もありましたけれども、それを克服する意味でもまた臨床研究が他の研究と違って、被験者が人であるということを考えると、かけがえのないデータを最も効率的に使うという観点では重複試験を

はぶくとともにより有効な情報はシェアして積極的に活用するという観点からデータの結果の公表からさらにデータの公表まで踏み込んでいく方向にリコメンデーションが動いているという状況です。こちらにつきましては 2015 年の 4 月に WHO がステイトメントを出しておりますけれども、こちらについては既に皆さん方もおやりになっているように、実際に臨床試験を始める前に公開データベースに登録するという、定期的にアップデートするという、そして、レポート、結果も公表していくということになっています。今後、こちらについてはさらに踏み込んで、試験終了後 12 カ月以内に Peer reviewed journal に出すという話であるとか、24 カ月以内には最低パブリケーションをするというような話であるとか、そういったものも書かれてはおります。また、最終的にはマストではないのですが、最後のところの赤いところにありますけれども、データシェアリングについても推奨し始めているということになります。これは、WHO のステイトメントですけれども。昨年 of 1 月、2 月に、メジャージャーナル of エディターで構成される ICMJE というところでございますけれどもパブコメを打っていました。こちらはデータシェアリングについて投げかけていると、リコメンディングしていると、プロポーザしている状況までできているということになります。EU のほうではそういったデータも掲載できるデータベース of 整備が着々と進行しているようですし、ここにありますように 12 カ月後、PEDIATRIC の場合 6 カ月後に提出といったガイドも始まっているようです。そして、期せずして何回も出てきますけど、21st Century Cures Act で昨年 12 月、アメリカで成立した法律につきましても、Advancing Precision Medicine の中で、データシェアリングについて公的補助金を得たものについてはその事務局、NIH の国のほうがデータを吸い上げる、リクエストすることはあるかもしれないという規定まで盛り込んでくるとい

うことで、世界的にデータシェアリング、それからデータシェアリングによる効率的な医薬品開発という方向に大きく舵が切られているという状況にあることを認識して、われわれも世界的な

潮流に遅れないようにしていきたいと考えております。引き続き皆さん方のご理解とご協力をお願いしたいと思います。以上でございます。ありがとうございました。

1

平成28年度 革新的医療技術創出拠点プロジェクト ～成果報告会～

治験・臨床研究の更なる推進 について

厚生労働省 医政局 研究開発振興課
治験推進室長 井本 昌克

2

良質な倫理審査委員会とセントラルIRB

3



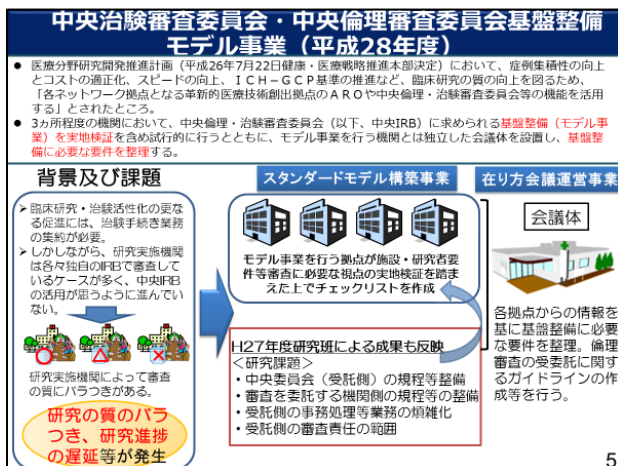
3

4



3

5



5

6

**中央治験審査委員会・中央倫理審査委員会
基盤整備モデル事業(平成28年度 採択機関)**

○ 中央治験審査委員会・中央倫理審査委員会スタンダードモデル構築事業

機関名	委員会名
国立研究開発法人国立がん研究センター	国立がん研究センター 研究倫理審査委員会
東北大学病院	東北大学病院 臨床研究倫理委員会 東北大学病院 治験審査委員会
名古屋大学医学部附属病院	臨床介入研究専門審査委員会 バイオ先端介入研究専門審査委員会
大阪大学医学部附属病院	介入研究倫理審査委員会 観察研究倫理審査委員会 未来医療倫理審査委員会 大阪大学医学部附属病院 治験審査委員会
独立行政法人国立病院機構	独立行政法人国立病院機構 臨床研究中央倫理審査委員会

○ 中央治験審査委員会・中央倫理審査委員会の在り方会議運営事業

機関名	東京医科歯科大学
-----	----------

6

7

中央治験審査委員会・中央倫理審査委員会基盤整備事業 H29年度予算額
2.6億円(0億円) 新規

- 医療分野研究開発推進計画（平成26年7月22日健康・医療戦略推進本部決定）において、症例集積性の向上とコストの適正化、スピードの向上、ICH-GCP基準の推進など、臨床研究の質の向上を図るため、「各ネットワーク拠点となる革新的医療技術創出拠点のAROや中央倫理・治験審査委員会等の機能を活用する」とされている。
- そのため、平成28年度では、全国で数カ所程度の中央治験・倫理審査委員会を試行的に整備し、審査を進めるために必要な課題を抽出することで、中央倫理・治験審査委員会に必要な要件を整理しているところである。
- 平成29年度は、中央倫理・治験審査委員会（以下、中央IRB）に求められる基盤整備（モデル事業）の成果も活用しつつ、中央IRB推進に必要な要件を確立させるとともに、さらなる基盤整備を行う。

背景及び課題

- 臨床研究・治験活性化の更なる促進には、治験手続業務の集約が必要。
- しかしながら、研究実施機関は各々独自のIRBで審査しているケースが多く、中央IRBの活用が思うように進んでいない。

中央治験審査委員会・倫理審査委員会による一括審査（将来的なイメージ）

平成29年度は、臨床研究中核病院や認定倫理審査委員会を有する機関等において、審査を受託する要件、審査を委託する機関の審査依頼要件を調整、整理

◆質の高い臨床開発環境の整備、審査の質的均一化
◆治験・倫理審査委員会の集約化
◆治験・臨床研究の効率化及びスピードの向上

8

臨床研究中核病院とARO機能

9

医療法に基づく臨床研究中核病院

○日本発の革新的医薬品・医療機器等の開発を推進するため、国際水準の臨床研究等の中心的役割を担う病院を「臨床研究中核病院」として医療法上に位置づけ（平成27年4月施行）。

○一定の基準を満たした病院について、厚生労働大臣が社会保障審議会の意見を聴いた上で、臨床研究中核病院として承認する。

※平成29年2月現在で、下記の8病院承認

- 国立がん研究センター中央病院
- 国立がん研究センター東病院
- 東北大学病院
- 東京大学医学部附属病院
- 名古屋大学医学部附属病院
- 大阪大学医学部附属病院
- 九州大学病院
- 慶應義塾大学病院

＜医療法に基づく臨床研究中核病院になることで期待されること＞

○「臨床研究中核病院」の名称を掲げること、国際水準の臨床研究等の中心的役割を担う病院として認知され、より質の高い最先端の臨床研究・治験が実施できるため、

- 臨床研究・治験に参加したい被験者が集まり、症例が集積される
- 臨床研究・治験を実施するための優れた研究者等の人材が集まってくる
- 他の施設からの相談や研究の依頼が集まってくる

などの効果が期待される。

被験者 優秀な研究者 研究依頼 集積 臨床研究中核病院 革新的医薬品等の実用化の促進

10

臨床研究中核病院の承認要件について〔概要〕			
医療法第四条の三に規定されている臨床研究中核病院の承認要件について、「能力」、「施設」、「人員」の観点から検討。			
能力要件 (第四条の三第一項第一号～第四号第十号)	施設要件 (第四条の三第一項第二号)	人員要件 (第四条の三第一項第三号)	
実施体制 ○不適正事象の防止等のための管理体制の整備 ・病院管理者の権限及び責任を明記した規程等の整備 ・病院管理者を補佐するための会議体の設置 ・取組状況を監査する委員会の設置 ※上記の他、申請時に過去の不適正事象の調査、再発防止策の策定等の義務づけ。 ○以下の体制について担当部門・責任者の設置、手順書の整備等を規定 ・臨床研究支援体制 ・安全管理体制 ・倫理審査体制 ・利益相反管理体制 ・知的財産管理・技術移転体制 ・国民への普及・啓発及び研究対象者への相談体制	実績（別添参照） ○自ら行う特定臨床研究の実施件数 ○論文数 ○主導する多施設共同の特定臨床研究の実施件数 ○他の医療機関が行う特定臨床研究に対する支援件数 ○特定臨床研究を行う者等への研修会の開催件数	(参考)法律上の規定 I 特定臨床研究に関する計画を立案し実施する能力 II 他の医療機関と共同して特定臨床研究を行う場合に主導的な役割を果たす能力 III 他の医療機関が行う特定臨床研究の援助を行う能力 IV 特定臨床研究に関する研修を行う能力	施設要件 ・診療科 ・10以上 ・病床数 ・400以上 ・技術能力について外部評価を受けた臨床検査室 ※特定機能病院の要件を参考に設定。
		人員要件 ○臨床研究支援・管理部門に所属する人員数 ・医師・歯科医師 5人 ・薬剤師 10人 ・看護師 15人 ・臨床研究コーディネーター 12人 ・データマネージャー 3人 ・生物統計家 2人 ・薬事承認審査機関経験者 1人 ※平成23年度に選定された5拠点の整備状況を参考に設定。	

11

特定臨床研究の能力要件の基準値について 別紙

1. 特定臨床研究を実施する能力（Ⅰ、Ⅱ）に関する基準値

○特定臨床研究の実施件数は、基本的に医師主導治験について、①自ら実施した件数、②多施設共同研究を主導した件数について設定。併せて関連する論文数も設定。

○基準値は「健康・医療戦略」の達成目標との整合を図りつつ、平成23年度に選定された5拠点の実績を参考に設定。

※ただし、特定疾病領域（医療上の必要性が高いものの企業による開発が進まない、難病・希少疾病、小児疾患、新興・再興感染症）を中心に行う病院については、要件を緩和。

特定臨床研究の新規実施件数（過去3年間）		特定臨床研究に関する論文数（過去3年間）
①自ら実施した件数 （施設内は特定疾病領域の場合）	②多施設共同研究を主導した件数 （施設内は特定疾病領域の場合）	45件 （22件）
医師主導治験が4件（2件） 又は 臨床研究*が80件（40件） （ただし医師主導治験を1件以上実施）	医師主導治験が2件（1件） 又は 臨床研究*が30件（15件）	

*医薬品・医療機器等利用、介入・侵襲を行うものに該当。

2. 特定臨床研究を援助する能力（Ⅲ）：研修を行う能力（Ⅳ）に関する基準値

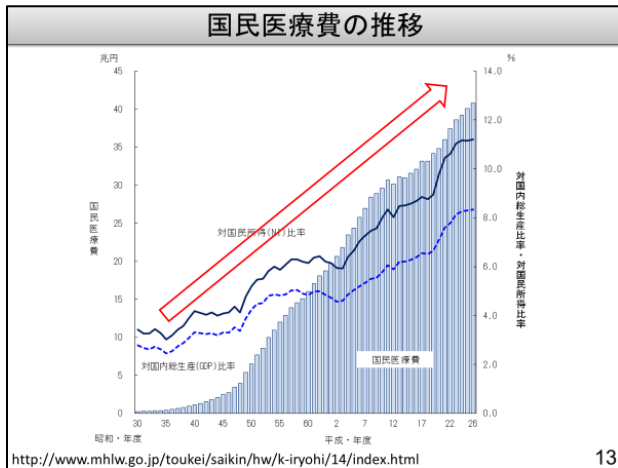
○基準値は平成23年度に選定された5拠点の実績を参考に設定。

- 他の医療機関が行う特定臨床研究に対する援助の件数 15件（過去1年間）
- 特定臨床研究を実施する者を対象とする研修会の開催件数 6件（過去1年間）
- 特定臨床研究を支援する者を対象とする研修会の開催件数 6件（過去1年間） 等

12

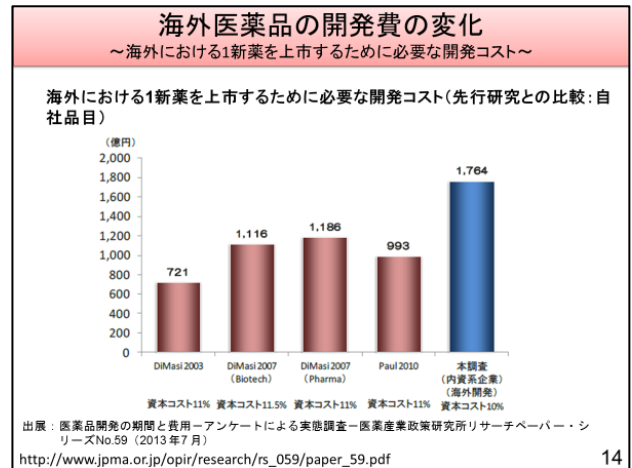
リアルワールドエビデンスの活用 ～疾患登録レジストリとCIN～

13



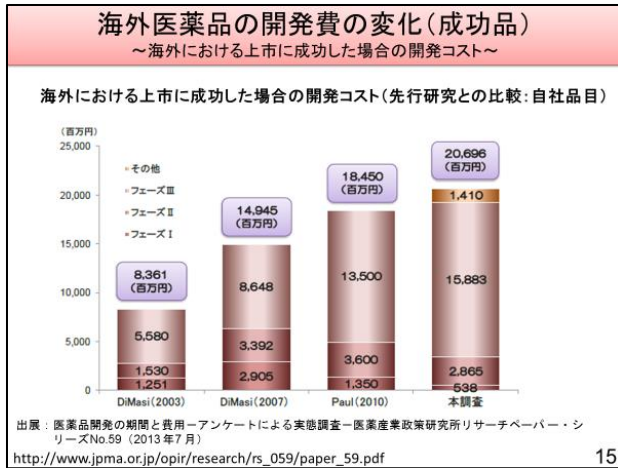
13

14



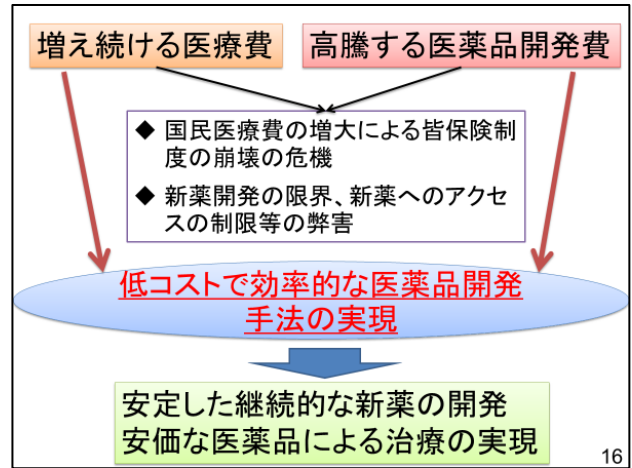
14

15



15

16



16

17

新時代の幕開け

～ 21st Century Cures Act 成立～

◆ FDAの承認プロセスを加速し、連邦政府の資金を増額することで新たな医療の導入を加速させる法案(21st Century Cures Act)が、平成28年12月7日(水)に賛成94反対5で上院を通過し、オバマ大統領が12月13日署名・発行した。

<https://www.statnews.com/2016/12/07/21st-century-cures-senate-passes/>
http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1615745?query=featured_home

It is clear that the **discovery, development, and delivery process is a cycle**, meaning that even data captured and analyzed at what some might consider the "end" of the process - the delivery phase - actively infuses new discovery and development of better treatments. **The country that fully embraces the entirety of this cycle will be the innovation leader for the 21st Century.** Thus, a key goal of the 21st Century Cures initiative is to help ensure it is the United States that charts this course.

(21st Century Cures Act のWhite Paperより抜粋)

<https://energycommerce.house.gov/sites/replicans.energycommerce.house.gov/files/analysis/21stCenturyCures/20140501WhitePaper.pdf>

17

18

新時代の幕開け

～ 21st Century Cures Act 成立～

高騰する医薬品の研究開発費、二重盲検比較試験に代わる効率的な開発法の必要性

◆ Traditionally, clinical trials have been designed to demonstrate how an experimental treatment affects the symptoms of a condition or disease over time in a large, representative patient population compared to a placebo or other alternative. But based on the advances that have been made in personalized medicine and health information technology, including the use of real world data, **is the randomized, double-blinded, placebo-controlled model the best approach in all cases?** The timelines, size, failure rates, and **costs of conducting trials are at all-time highs, with administrative and regulatory burdens often contributing to such increases.** What can be done to help reverse these trends?

◆ Finally, recent analyses have shown that **the cost of developing a new drug now exceeds \$1 billion—double the costs in the early 1980s**—and that it takes upwards of 15 years from initial molecular targeting to bring a drug to market.

(21st Century Cures Act のWhite Paperより抜粋)

<https://energycommerce.house.gov/sites/replicans.energycommerce.house.gov/files/analysis/21stCenturyCures/20140501WhitePaper.pdf>

18

19

Code of Federal Regulations TITLE 21—FOOD AND DRUGS CHAPTER I—FOOD AND DRUG ADMINISTRATION DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES SUBCHAPTER D—DRUGS FOR HUMAN USE
PART 312 -- INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATION
Subpart B—Investigational New Drug Application (IND) Sec. 312.21 Phases of an investigation. An IND may be submitted for one or more phases of an investigation. The clinical investigation of a previously untested drug is generally divided into <u>three phases</u> . Although in general the phases are conducted sequentially, they may overlap. These three phases of an investigation are as follows: (a) Phase 1. 略 (b) Phase 2. 略 (c) Phase 3. Phase 3 studies are expanded controlled and uncontrolled trials. They are performed after preliminary evidence suggesting effectiveness of the drug has been obtained, and are intended to gather the additional information about effectiveness and safety that is needed to evaluate the overall benefit-risk relationship of the drug and to provide an adequate basis for physician labeling. Phase 3 studies usually include from several hundred to several thousand subjects.
https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=312.21

19

20

21st Century Cures Act 目次 RULES COMMITTEE PRINT 114-67 TEXT OF HOUSE AMENDMENT TO THE SENATE AMENDMENT TO H.R. 34, TSUNAMI WARNING, EDUCATION, AND RESEARCH ACT OF 2015
DIVISION A—21ST CENTURY CURES TITLE I—INNOVATION PROJECTS AND STATE RESPONSES TO OPIOID ABUSE TITLE II—DISCOVERY TITLE III—DEVELOPMENT TITLE IV—DELIVERY TITLE V—SAVINGS
DIVISION B—HELPING FAMILIES IN MENTAL HEALTH CRISIS TITLE VI—STRENGTHENING LEADERSHIP AND ACCOUNTABILITY TITLE VII—ENSURING MENTAL AND SUBSTANCE USE DISORDERS PREVENTION, TREATMENT, AND RECOVERY PROGRAMS KEEP PACE WITH SCIENCE AND TECHNOLOGY TITLE VIII—SUPPORTING STATE PREVENTION ACTIVITIES AND RESPONSES TO MENTAL HEALTH AND SUBSTANCE USE DISORDER NEEDS TITLE IX—PROMOTING ACCESS TO MENTAL HEALTH AND SUBSTANCE USE DISORDER CARE TITLE X—STRENGTHENING MENTAL AND SUBSTANCE USE DISORDER CARE FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS TITLE XI—COMPASSIONATE COMMUNICATION ON HIPAA TITLE XII—MEDICAID MENTAL HEALTH COVERAGE TITLE XIII—MENTAL HEALTH PARITY TITLE XIV—MENTAL HEALTH AND SAFE COMMUNITIES
http://docs.house.gov/billssthisweek/20161128/CPRT-114-HPRT-RU00-SAHR34.pdf

20

21

21st Century Cures Act 目次 RULES COMMITTEE PRINT 114-67 TEXT OF HOUSE AMENDMENT TO THE SENATE AMENDMENT TO H.R. 34, TSUNAMI WARNING, EDUCATION, AND RESEARCH ACT OF 2015
DIVISION C—INCREASING CHOICE, ACCESS, AND QUALITY IN HEALTH CARE FOR AMERICANS TITLE XV—PROVISIONS RELATING TO MEDICARE PART A TITLE XVI—PROVISIONS RELATING TO MEDICARE PART B TITLE XVII—OTHER MEDICARE PROVISIONS TITLE XVIII—OTHER PROVISIONS
DIVISION D—CHILD AND FAMILY SERVICES AND SUPPORT TITLE XIX—INVESTING IN PREVENTION AND FAMILY SERVICES TITLE XX—ENSURING THE NECESSITY OF A PLACEMENT THAT IS NOT IN A FOSTER FAMILY HOME TITLE XXI—CONTINUING SUPPORT FOR CHILD AND FAMILY SERVICES TITLE XXII—CONTINUING INCENTIVES TO STATES TO PROMOTE ADOPTION AND LEGAL GUARDIANSHIP TITLE XXIII—TECHNICAL CORRECTIONS TITLE XXIV—ENSURING STATES REINVEST SAVINGS RESULTING FROM INCREASE IN ADOPTION ASSISTANCE TITLE XXV—SOCIAL IMPACT PARTNERSHIPS TO PAY FOR RESULTS
http://docs.house.gov/billssthisweek/20161128/CPRT-114-HPRT-RU00-SAHR34.pdf

21

22

21st Century Cures Act ~UTILIZING REAL WORLD EVIDENCE~
DIVISION A—21ST CENTURY CURES TITLE III—DEVELOPMENT Subtitle C—Modern Trial Design and Evidence Development SEC. 3022. REAL WORLD EVIDENCE. Chapter V of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act is amended by inserting after section 505E (21 U.S.C. 355f) the following: “SEC. 505F. UTILIZING REAL WORLD EVIDENCE. “(a) IN GENERAL.—The Secretary shall <u>establish a program to evaluate the potential use of real world evidence</u> — “(1) to help to support the approval of a new indication for a drug approved under section 505(c), and “(2) to help to support or satisfy post approval study requirements. “(b) REAL WORLD EVIDENCE DEFINED.—In this section, the term ‘real world evidence’ means <u>data regarding the usage, or the potential benefits or risks, of a drug derived from sources other than randomized clinical trials</u> . “(c) PROGRAM FRAMEWORK.— “(1) IN GENERAL.—Not later than 2 years after the date of enactment of the 21st Century Cures Act, the Secretary shall establish a draft framework for implementation of the program under this section.
http://docs.house.gov/billssthisweek/20161128/CPRT-114-HPRT-RU00-SAHR34.pdf

22

23

21st Century Cures Act ~REAL WORLD EVIDENCEの活用~
中略 “(d) PROGRAM IMPLEMENTATION.—The Secretary shall, not later than 2 years after the date of enactment of the 21st Century Cures Act and in accordance with the framework established under subsection (c), implement the program to evaluate the potential use of real world evidence. “(e) GUIDANCE FOR INDUSTRY.—The Secretary shall— “(1) utilize the program established under sub section (a), its activities, and any subsequent pilots or written reports, to inform a guidance for industry on— “(A) the circumstances under which sponsors of drugs and the Secretary may rely on real world evidence for the purposes described in paragraphs (1) and (2) of subsection (a); and “(B) the appropriate standards and methodologies for collection and analysis of real world evidence submitted for such purposes; (2) not later than 5 years after the date of enactment of the 21st Century Cures Act, issue draft guidance for industry as described in paragraph (1); and “(3) not later than 18 months after the close of the public comment period for the draft guidance described in paragraph (2), issue revised draft guidance or final guidance. 後略
http://docs.house.gov/billssthisweek/20161128/CPRT-114-HPRT-RU00-SAHR34.pdf

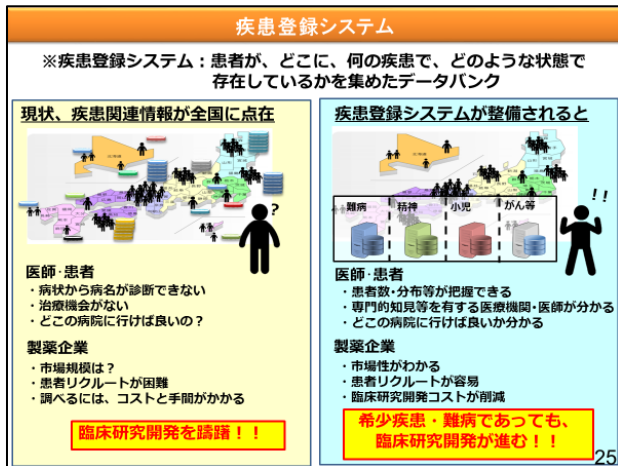
23

24

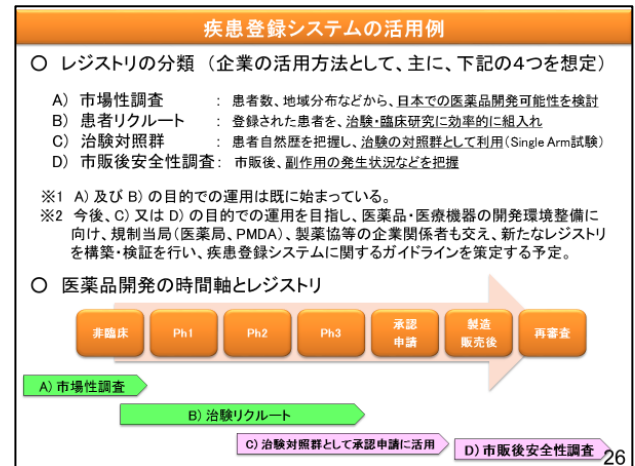
クリニカル・イノベーション・ネットワーク(CIN)の背景と概要
背景 ○ 新しい医薬品、医療機器等の開発に当たっては、世界的にコストが高騰している。特に、医薬品にあっては、 タフツ大学の試算によると1新薬当たり\$2,558 million(約3,000億円)要する といわれている。(Nov. 18, 2014, Tufts Center for the Study of Drug Development) ○ 近年、疾患登録システムを活用した新たな臨床開発の手法が開発されている。スウェーデンでは、ナショナルレジストリを活用した無作為比較臨床試験を実施し、 1症例当たりのコストを50ドル とした。(Lauer MS, D’Agostino RB Sr. N Engl J Med 2013;369:1579–1581.) ○ また、国内でも、国立がん研究センターにおける先駆的な取組として、“Scrum-Japan”がある。全国のネットワーク病院においてがん患者のゲノムスクリーニングを行い疾患登録システムに登録することで、希少がん患者の治験組入れを効率的にする仕組みであり、10以上の製薬企業も費用負担し、参加している。 ○ 国立がん研究センター以外の各ナショナルセンター(NC)においても、平成26年から疾患登録システムの構築を開始しているところ。
CINの概要 ○ 各NCの疾患登録システムを治験・臨床研究に対して最大限活用 するため、関係機関のネットワークを構築し、産学連携による治験コンソーシアムを形成するとともに、疾患登録情報を活用した臨床評価の手法に関するレギュラトリーサイエンス研究を行う。 ○ これらの取組により、国内開発の活性化を促すとともに海外メーカーを国内開発へ呼び込む。
http://docs.house.gov/billssthisweek/20161128/CPRT-114-HPRT-RU00-SAHR34.pdf

24

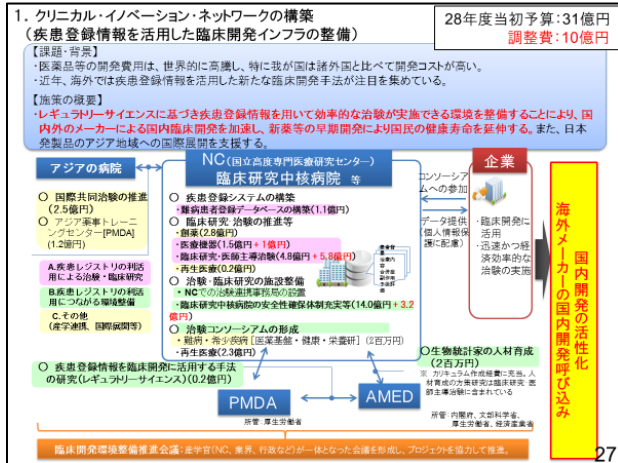
25



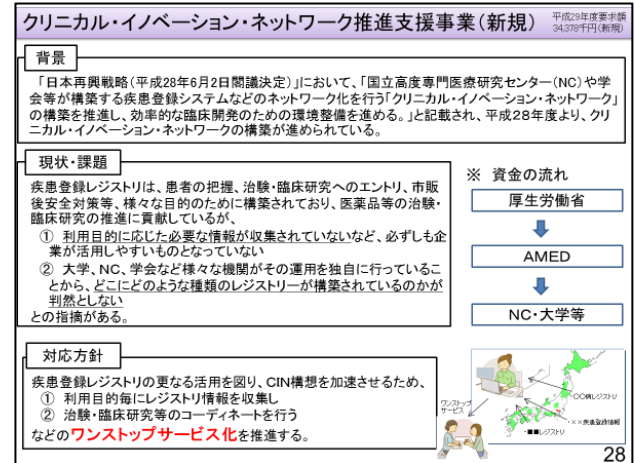
26



27



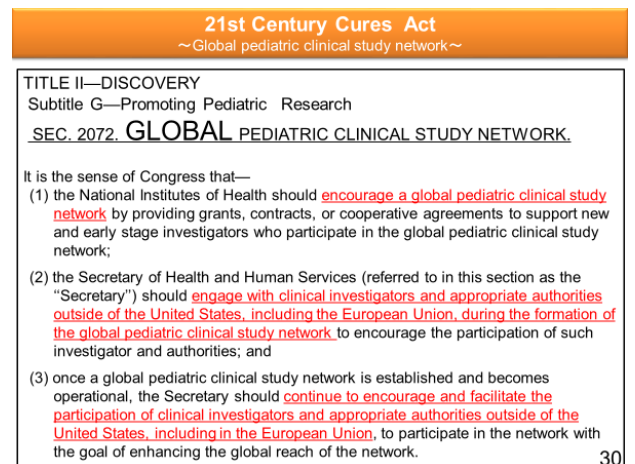
28



29



30



31

Critical Path Institute(C-Path)

- ◆ Critical Path Institute (C-Path) was **launched in 2005** with a five-year commitment of more than \$10 million in pledges from the Arizona community. In addition, Science Foundation Arizona (SFAz) has awarded C-Path over \$14 million to build upon the community's initial investment, making it possible for C-Path to create public-private partnerships that enables the biopharmaceutical industry to work closely with the U.S. Food and Drug Administration (FDA). The first legislation sponsored by Arizona Congresswoman Gabrielle Giffords created the FDA's Critical Path Public-Private Partnerships enabling the FDA to partner with C-Path and partially fund its efforts.
- ◆ This early support for C-Path has enabled it to become firmly established and recognized as an organization with a track record of successful accomplishments. C-Path receives roughly **one-third** of its revenue **from federal grants, one-third from private foundations** that partner with C-Path to accomplish specific missions, and **one-third from industry membership fees**.
- ◆ The steadfast support of the community, the passion and dedication of our scientists and staff, and the trust of our stakeholders have enabled C-Path to become an internationally respected global organization that is fulfilling its mission of accelerating the path for better therapies.

<https://c-path.org/about/annual-reports/>

31

32

<https://c-path.org/>

32

33

<http://www.oecd.org/sti/tech/oecd-recommendation-governance-of-clinical-trials.pdf>

33

34

<http://www.ecrin.org/news/clinical-research-initiative-global-health-crigh-officially-launched>

34

35

臨床試験結果の公表とData Sharing

36

<http://www.who.int/ictpr/results/en/>

36

臨床試験の公開に係る世界の動向

～臨床研究のデータの共有について(WHO)～

WHO Statement on Public Disclosure of Clinical Trial Results

Background 略

Reiteration of WHO position on clinical trial registry sites
 Before any clinical trial is initiated (at any Phase) its details are to be registered in a publicly available, free to access, searchable clinical trial registry complying with WHO's international agreed standards. The clinical trial registry entry should be made before the first subject receives the first medical intervention in the trial.

Updating clinical trial registry entries
 All clinical trial registry sites are to be updated as necessary to include final enrolment numbers achieved, and the date of actual study completion (defined as the last data collection timepoint for the last subject for the primary outcome measure). If clinical trials are terminated, their status is to be updated to note the termination, and to report the numbers enrolled up to the point of termination.

Reporting timeframes for clinical trials
 Clinical trial results are to be reported according to the timeframes outlined below. Reporting is to occur in BOTH of the following two modalities.

<http://www.who.int/ictpr/results/reporting/en/>

臨床試験の公開に係る世界の動向

～臨床研究のデータの共有について(WHO)～

- The main findings of clinical trials are to be submitted for publication in a peer reviewed journal within 12 months of study completion and are to be published through an open access mechanism unless there is a specific reason why open access cannot be used, or otherwise made available publicly at most within 24 months of study completion.
- In addition, the key outcomes are to be made publicly available within 12 months of study completion by posting to the results section of the primary clinical trial registry. Where a registry is used without a results database available, the results should be posted on a free-to-access, publicly available, searchable institutional website of the Regulatory Sponsor, Funder or Principal Investigator.

It is noted that several journals allow open access publication of clinical trial findings. Some journals have an explicit policy of supporting publication of negative trials. These 12 month and 24 month timeframes represent the longest possible acceptable timeframe for reporting and shorter timeframes are strongly encouraged. It should be possible in most instances for reporting to occur in shorter timeframes.

<http://www.who.int/ictpr/results/reporting/en/>

臨床試験の公開に係る世界の動向

～臨床研究のデータの共有について(WHO)～

Reporting of past clinical trials results
 Unreported clinical trials conducted in the past are to be disclosed in a publicly available, free to access, searchable clinical trial registry. In addition it is desirable that unreported clinical trials are published in a peer reviewed journal.

Inclusion of Trial ID in clinical trial publication
 The Trial ID or registry identifier code/number is always to be included in all publications of clinical trials, and should be provided as part of the abstract to PubMed and other bibliographic search databases for easy linking of trial reports with clinical trial registry site records. Bibliographic search databases such as PubMed are encouraged to make Trial IDs easily available by inclusion in the abstract of each clinical trial record.

Note on Data Sharing Initiatives
 The benefit of sharing research data and the facilitation of research through greater access to primary datasets is a principle which WHO sees as important. This statement is not directed towards sharing of primary data. However WHO is actively engaged with multiple initiatives related to data sharing, and supports sharing of health research datasets whenever appropriate. WHO will continue to engage with partners in support of an enabling environment to allow data sharing to maximise the value of health research data.

<http://www.who.int/ictpr/results/reporting/en/>

臨床試験の投稿に係る世界の動向

～臨床研究のデータの共有について(ICMJE)～ 26 January 2016

Annals of Internal Medicine EDITORIAL

Sharing Clinical Trial Data: A Proposal From the International Committee of Medical Journal Editors

The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) believes that there is an ethical obligation to responsibly share data generated by interventional clinical trials because participants have put themselves at risk. In a growing consensus, many funders around the world—foundations, government agencies, and industry—now mandate data sharing. Here we outline ICMJE's proposed requirements to help meet this obligation. We encourage feedback on the proposed requirements. Anyone can provide feedback at www.icmje.org by 18 April 2016.

The ICMJE defines a clinical trial as any research project that prospectively assigns people or a group of people to an intervention, with or without concurrent comparison or control groups, to study the cause-and-effect relationship between a health-related intervention and a health outcome. Further details may be found in the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals at www.icmje.org.

As a condition of consideration for publication of a clinical trial report in our member journals, the ICMJE proposes to require authors to share with others the deidentified individual-patient data (IPD) underlying the results presented in the article (including tables, figures, and appendices or supplementary material) no later than 6 months after publication. The data underlying the results are defined as the IPD required to reproduce the article's findings, including necessary metadata. This requirement will go into effect for clinical trials that begin to enroll participants beginning 1 year after the ICMJE adopts its data-sharing requirements.*

<http://www.icmje.org/news-and-editorials/M15-2928-PAP.pdf>

臨床試験の結果公表に係る世界の動向

～臨床研究のデータの共有について(EU)～

News update  **EU Clinical Trials Register**

The system has been made available on 13 January 2016. The summary results will be gradually made available for public access from that date, once the information has been reviewed and verified. Full access for sponsors has also been restored from that date.

In the context of clinical trial sponsors' or PIP addressees' inability to meet regulatory reporting timeframes while the system was offline: The new deadline for submission for all summary results affected by the period that the system was offline will be 13 July 2016, allowing a period of six months from the date of re-opening of the system. Affected results are those whose submission deadline fell due during the period that the system was offline, as well as those whose submission deadline falls within a period of two months from the re-opening date.

In addition, for trials categorised as to be posted ≤ 24 months after finalisation of the programming (see document "Trial results: modalities and timing of posting"), the deadline for submission of summary results will be 21 December 2016, being five months from the current deadline in July 2016.

The issues causing errors in data recording have been fixed. These are described in the release notes (see "timestamp" and "category" issues). The results presented are correct. However, the issue that causes the order of display of reporting groups and results to differ through the results set has not been addressed. The reporting groups and results themselves are correct; it is only the display order that is affected.

Please click here to continue to the site <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

臨床試験の結果公表に係る世界の動向

～臨床研究のデータの共有について(EU)～

Trial results: Modalities and timing of posting

1. Interventional Clinical Trials that ended on or after 21 July 2014 (i.e. the date of finalisation of the programming according to Commission Guideline (2012/C 302/03))

Trial category	What is in scope of EudraCT	Composition of results	Timing of posting
Non-paediatric trials where regulated by Directive 2001/20/EC	All non-paediatric trials conducted in at least one EEA country, whether or not included in an agreed paediatric investigation plan (PIP)	Full data set mandatory, summary attachment(s) optional	≤ 12 months after the end of the trial ¹
Paediatric ² trials in scope of article 46 ³	Paediatric trials completed after 26 January 2007 which involve the use of a medicinal product covered by an EU marketing authorisation and are sponsored by the marketing authorisation holder, whether or not included in an agreed paediatric investigation plan (PIP)	Full data set mandatory, summary attachment(s) optional	≤ 6 months after the end of the trial ⁴

¹ Commission Guideline 2012/C 302/03 para 4.3
² A paediatric trial is a trial that includes at least one participant < 18 years of age
³ Art 46(2) of Regulation (EC) No 1831/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use (2006) Official Journal of the European Communities L 358/1
⁴ Commission Guideline 2009/C 28/01 para 2.2.2

https://eudract.ema.europa.eu/docs/guidance/Trial%20results_Modalities%20and%20timing%20of%20posting.pdf

21st Century Cures Act
~Data Sharing~

NOVEMBER 25, 2016

公的研究費を受領した研究者に対して、データの共有を要求することができる

DIVISION A—21ST CENTURY CURES

TITLE II—DISCOVERY

Subtitle B—Advancing Precision Medicine

Sec. 2014. Data sharing.

(a) IN GENERAL.—Section 402(b) of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 282(b)) is amended— (1) in paragraph (23), by striking “and” at the end; (2) in paragraph (24), by striking the period and inserting “; and”; and (3) by inserting after paragraph (24) the following:

“(25) may require recipients of National Institutes of Health awards to share scientific data, to the extent feasible, generated from such National Institutes of Health awards in a manner that is consistent with all applicable Federal laws and regulations, including such laws and regulations for the protection of—

“(A) human research participants, including with respect to privacy, security, informed consent, and protected health information; and

“(B) proprietary interests, confidential commercial information, and the intellectual property rights of the funding recipient.”.

<http://docs.house.gov/bills/thisweek/2016/1128/CPRT-114-HPRT-RU00-SHR34.pdf> 43

東北大学における革新的医療技術創出の取り組み

下川 宏明

東北大学病院 臨床研究推進センター センター長



【プロフィール】

1979年 九州大学医学部医学科卒業
1985年 米国Mayo Clinic, Research Fellow
1991年 九州大学医学部附属病院助手
1995年 九州大学医学部助教授
2005年 東北大学大学院医学系研究科教授
2012年 東北大学医師会長
2013年 東北大学病院臨床研究推進センター長

【専門領域】

循環器内科全般、虚血性心臓病、心不全、動脈硬化、肺高血圧症、血管生物学

【受賞】

1999年 日本循環器学会・日本心臓財団 佐藤賞（学会賞）
2006年 アメリカ心臓協会（AHA）学会賞（Jeffrey M. Hoeg Award）
2012年 日本医師会医学賞
2014年 文部科学大臣表彰（科学技術賞・開発部門）
2014年 ヨーロッパ心臓病学会（ESC）学会賞（William Harvey Lecture Award）

【講演概要】

東北大学病院臨床研究推進センターは、革新的医療技術創出拠点の一つとして、橋渡し研究における基礎から臨床まで一貫したアカデミア発医薬品・医療機器の実用化研究を支援してきている。

シーズ支援体制として、シーズの増加に伴い人員を拡充するとともに、臨床研究において必要な知識や技術を、講習や演習により職員・大学院生・学生に提供した。また部門独自でも人材育成活動を行い、OJT や学会参加、研修受講などを通じ、スタッフの質の向上を目指してきた。

シーズ育成機能については、学内 16 部局が結集した全学支援組織や大学院生を対象とした学内シーズの探索、企業連携など拠点独自の取り組みでシーズ収集を図り、医師主導治験の受け入れ態勢や開発・知財戦略における部門連携の取り組みを充実させ、これらシーズの確実な進捗と企業導出に向けた体制を整備、開発支援を行ってきた。

また、東北地域においては当拠点が中心となり、地域ネットワークを活用した臨床試験の実施及び共同 IRB で一括審査を行う体制を整備した。

これらの結果、5 年間で支援シーズ数は着実に増加し、更にはステージアップや医師主導治験開始等数多くの実績を残した。

このように当拠点は、医工連携を基盤とした質の高い臨床研究や独自の人材育成戦略を通じて、革新的な医療機器開発や臨床研究支援拠点としての役割を果たしており、今後さらに特色化・専門化を進め、橋渡し研究を牽引する拠点となることを目指す。

岩崎先生、楠岡先生、日頃から大変お世話になっております。また、猿田先生をはじめ、関係の皆様にご挨拶を申し上げます。（スライド 1）東北大学の取り組みについてご報告申し上げます。（スライド 2）このスライドに示しておりますように、東北大学の臨床研究センターは、青で示します 11 の部門と、赤の 2 つの臨床研究ユニットからなっております。データの信頼性を高めるために、緑のデータセンター等は外出しということで組織しております。私どもの拠点は革新的医療技術創出拠点の一つとしてご支援をいただいております上に、厚労省の医療法上の臨床研究中核病院のご支援もいただき、現在、活動しております。また、革新的医療技術創出拠点の方は、この第 2 期には全国ネットワーク事務局も仰せつかって活動してきました。5 年前の第 2 期の初めには、9 部門 47 名の体制でしたが、現在では、今申しましたように、11 部門 159 名まで組織が大きくなってきました。東北大学は歴史的に医工連携が非常に活発ですので、そうした特色を生かして、医療機器開発に注力することを一つの目標としております。（スライド 3）私どもは、臨床研究を推進するために、シーズ収集に関して様々な取り組みをしてきております。個々のシーズの開発段階に応じて、11 部門が単独で、あるいは連携して、伴走しながら出口の実用化に至るまで支援しています。また、人材育成、あるいは品質保証、安全確保などの面でも様々な活動をしております。（スライド 4）シーズ収集の取り組みについて、私ども独自の取り組みをご紹介しますと思います。私どもは、「メディカルサイエンス実用化推進委員会」という全学組織を立ち上げ、臨床研究に関連がある全 16 部局が一体になりまして活動しております。この委員会は 3 つの部会から成り、定期的に会合をしたり、あるいは情報を共有して、東北大学全体として、全学的に臨床研究を支援する体制を既に構築しております。したがって、基礎的な研究を行っている部局からシーズが次々に

挙がってくるシステムが構築されており、シーズ枯れを心配する必要がありません。もう一つの独特の取り組みは、「アカデミックサイエンスユニット」です。これは、特に医療機器の会社の方に病院の現場を見ていただくことにより、ニーズに基づく攻めのシーズ育成を目指すシステムです。ここに緑のユニフォームを着ている二人がいますが、このように会社の方とわれわれが一日中仕事を共にすることにより、そこから新しいシーズを共同開発する、あるいはこういう方々の人材育成に貢献するシステムです。2014 年 3 月から現在までに、新規 27 社に活用していただいております、継続も 21 社に及んでおり、既に多くの成果が出てきています。（スライド 5）さらに、シーズ収集の取り組みとして、東北大学を中心として東北地方 7 大学による「東北トランスレーショナルリサーチ拠点形成ネットワーク (TTN)」を構築しています。これは、東北地方を一つの臨床研究・臨床治験のユニットとして活用するネットワークで、既に活動しております。また、東北地方以外にも、ここに示す全国の他大学からも支援の要請を受けておりまして、結果的にここに示しますように、シーズ A・B・C の各レベルで、他拠点のシーズを支援することが増えてきています。（スライド 6）もう一つのわれわれのシーズ収集の独自の取り組みは、大学院生への働きかけです。大学院は 4 年間ありますが、2 年生は学位研究のテーマが大体決まった時点ですので、東北大学は一学年 130 名の大学院生ですけれども、その大学院生と指導教授にアンケート調査・勧誘をしまして、学位研究の中からもシーズを発掘する努力をしております。毎年、手挙げ方式で 50 件から 70 件くらいの応募がありますが、学位研究の中には必ずしも臨床研究に結びつかないものもあることを考えますと、かなりの割合の応募になり、そうした意味では、臨床研究を大学全体として発展させるための意識改革にも役立っていると思います。（スライド 7）こうした様々なシーズ収集の取り組みの

結果、橋渡しの第2期の初年度は、シーズB・Cの支援シーズは合計30件でしたが、平成28年度には107件まで大幅に増えました。（スライド8）

当拠点のもう一つの特色は、知財部門と開発推進部門が常に連携して技術移転戦略をしている点です。シーズAの場合にはまず知財部門が支援をしますが、その後、シーズB・Cと進むにつれて開発推進部門が伴走していきまして、常に知財部門と連携をしながら、自己収入の獲得にもつながらような支援を行っております。（スライド9）

開発支援にかかわる人材の確保状況ですが、5年前の平成24年度と比べますと、平成28年度は、プロジェクトマネジャー、データマネジャー、モニター、知財担当者がこのように増えまして、拠点としてはかなり充実してきていると思います。（スライド10）

人材派遣交流の取り組みに関しましても、国内ではAMED・文科省・PMDAとの人材交流や人材育成に努めております。また、東北大学と東京大学、大阪大学の3大学が、医療機器産業連合会と文科省のご支援により、スタンフォード大学と「ジャパン・バイオデザイン」の活動をしておりまして、そこに人材を派遣しております。さらに、ハーバード大学の公衆衛生大学院にスタッフを派遣しまして、そこで学位を取って帰国し

てもらって、われわれの臨床研究推進センターの発展に貢献してもらっています。（スライド11）

このスライドは、この5年間の人材育成活動の増加の経過を示していますが、左のパネルは、講習・実習の項目数で、大幅に増えてきました。講習・実習の実施回数も年間50回程度に大幅に増えてきて、ほぼ毎週、何らかの講習・実習を行っています。（スライド12）

また、様々な講習の受講記録も電子化をいたしまして、学内の講習会だけではなくて、学外で講習を受けた場合も、本人が電子ファイルに登録して、それを各部門長が確認する方式にしました。（スライド13）

ネットワーク形成の取り組みとしては、先ほど申しましたように、東北6県を一つのネットワークとして臨床研究・臨床治験を行う「東北トランスレーショナルリサーチ拠点形成ネットワーク（TTN）」が既に活動しております。（スライド14）

さらに、ACTIVATOと省略していますが、アカデミア共同IRBを既に立ち上げておりまして、これまでに合計約140件の依頼案件を審査しました。（スライド15）

このように様々な取り組みをすることにより、私どもは、革新的医療技術を創出し、東北から世界に向かって情報発信していきたいと思っております。ご清聴、どうも有難うございました。

平成29年3月2日

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
革新的医療技術創出拠点プロジェクト

平成28年度 成果報告会

東北大学における革新的医療技術創出の取り組み


CRIETO

東北大学病院 臨床研究推進センター
センター長 下川 宏明

東北大学病院臨床研究推進センター【CRIETO】の体制

構成員合計 159名 (H28.12.31現在)
※第2期開始時の体制：9部門47名(H24.4.1)

AMED
革新的医療技術創出拠点プロジェクト
全国14拠点
構成員：東北大学とトヨタ・アフラム
および全国ネットワーク事務局
臨床研究支援機関協議会

厚生労働省
医療法上の臨床研究中核病院
全国8施設

文部科学省
医薬品医療機器総合機構
日本医療研究開発機構

院長
臨床研究推進センター
センター長
運営会議

臨床研究財務審査委員会

事務部

試験区域環境安全管理者
試験安全管理者
再生医療ユニット
臨床研究ユニット
IR医療情報部門
広報部門
教育部門
臨床研究実施部門
情報政策部門
臨床研究部門
ネットワーク部門
プロトコール作成支援部門
知財部門
開発推進部門
バイオセグメント部門
臨床試験データセンター
臨床試験品質保証室

革新的医療技術創出に向けたCRIETOの取り組み

それぞれのシーズに最適な
開発支援の計画を策定

学内外や地域、分野を超えた
アイデアの収集活動

アイデア

開発窓口の
一元化

■開発支援料、データマネジメント料
ライセンス料ほか

開発支援

フルコントロールの作成
知財管理・導出先企業の探索

開発を伴走する
人員の確保と育成

人材育成

■人材の確保・育成
■QMSの概念を念頭に
各種体制整備

品質確保

データ統計解析
モニタリング
監査

安全確保

シーズ収集

実用化

基盤整備による拠点の自立化

2。

シーズ収集の取り組み①



**メディカルサイエンス
実用化推進委員会**

委員長
副委員長

 **教員部会**

 **グラント探索部会**

 **研究協力・シーズ探索部会**



アカデミック・サイエンス・ユニオン

16部局のネットワーク

生命科学	NICHe	電気通信	薬学
理学	サイクロ	液体化学	加齢医学
環境科学	医工学	多元物質	歯学
工学	農学	金属材料	医学系

受け入れ企業 職種	人数	結核	②	実績(2016年3月～2016年12月)
クワンシー・マーマー・ジョン				研究員派遣 1名(経産省)
生力薬品	3名			研究員派遣 1名
（2016年3月～2016年12月）				
森田製薬	2名			研究員派遣 1名
（2016年3月～2016年12月）				
グレース・エデュケーション	2名			研究員派遣 1名
（2016年3月～2016年12月）				
スベヤリストのインタビュー	18名			研究員派遣 6名
バイオデザイン	15名			研究員派遣 6名
ネットワーキング				研究員派遣 3名
教育委員会研究員派遣	41名			シナリオイノベーションプログラム(2015.10～)
バイオベンチャー派遣	48名			工学 / 医工学 / 環境科学 研究員派遣1名
教育員派遣	29名			

[illegible]

シース収集の取り組み③

大学院生の研究テーマからのシース発掘

1年次 2年次 3年次 4年次

研究進捗

論文発表

大学院医学系研究科 博士課程2年生の研究テーマを対象とするシース調査を実施

知財サポート面談の実施

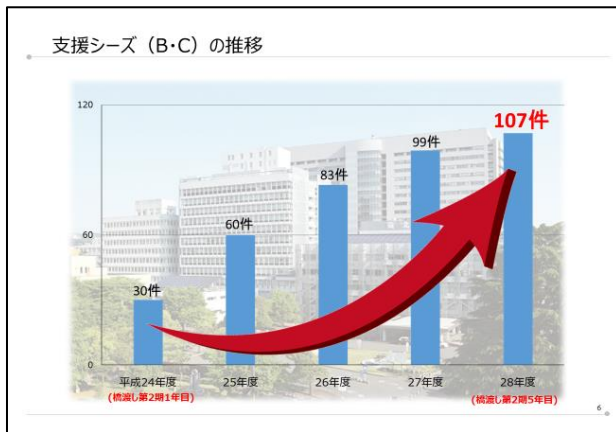
- ・知財取得に向けた特許取得の可能性及び方策について
- ・シースA課題募集等、CRETOの活動と知財支援の紹介

- ・精選シースA
- ・特許出願

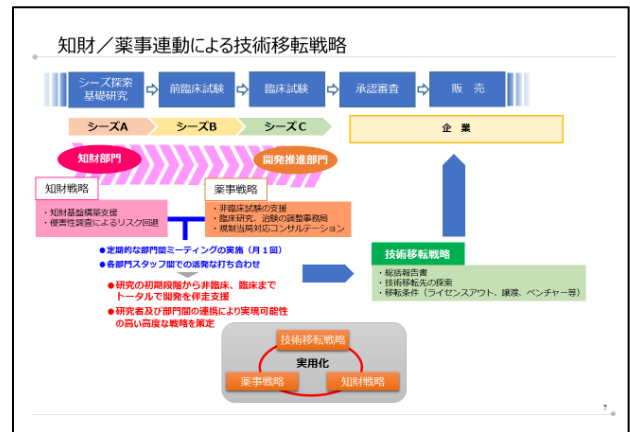
	回答数	面談実施件数	精選シースA 応募件数
平成27年度 (2015/7/23-31)	69件	23件	9件(3.5件採択)
平成28年度 (2016/7/14-8/31)	49件	26件	9件(見込み)

5

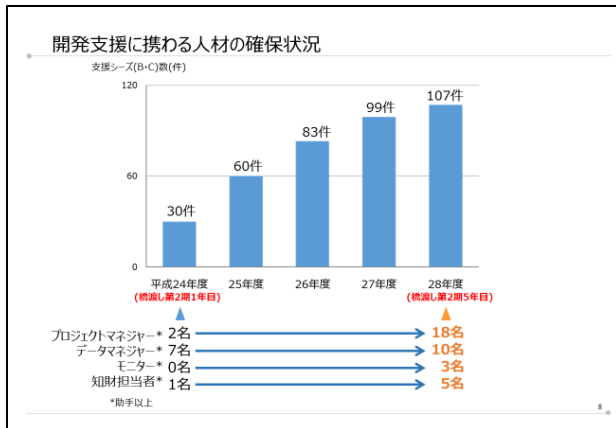
7



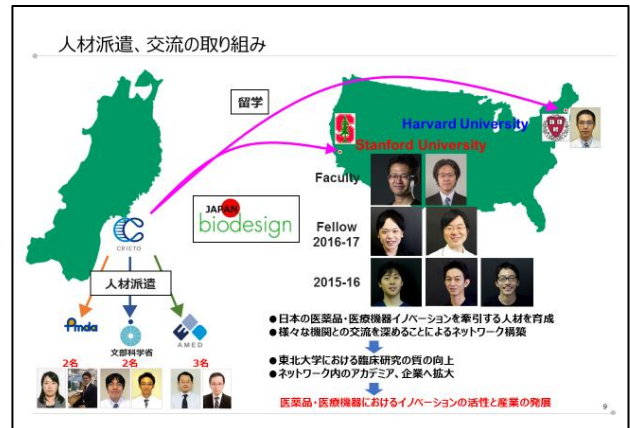
8



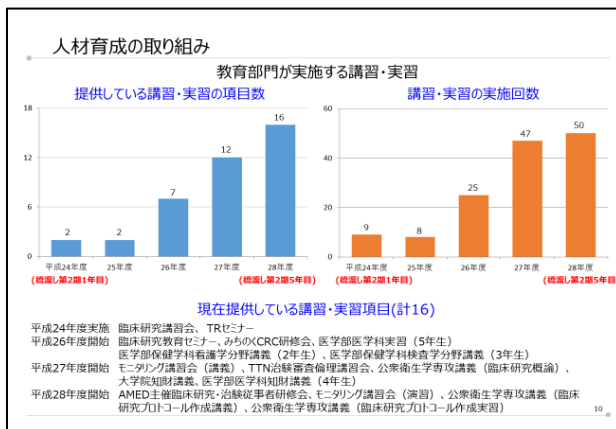
9



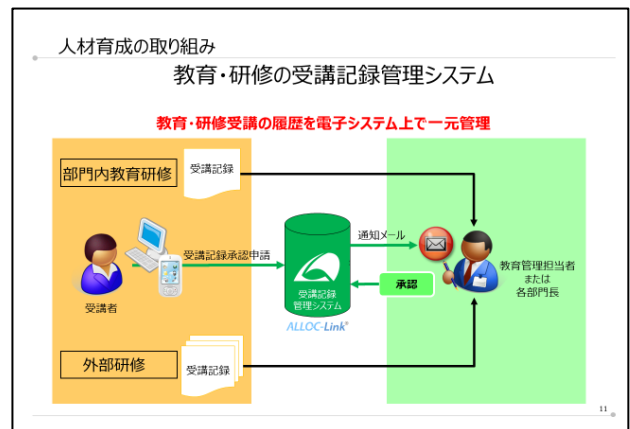
10



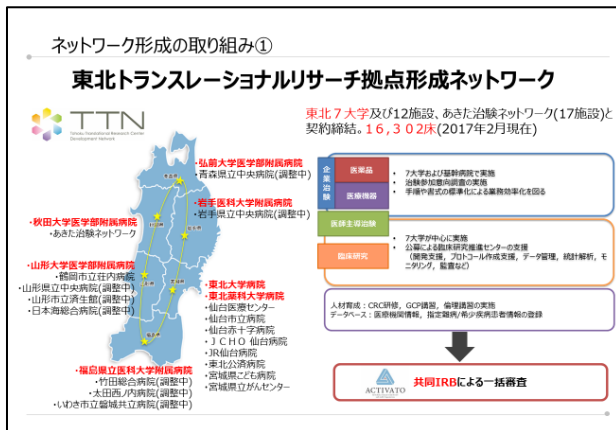
11



12



13



14



15



先端医療の開発を加速する支援拠点形成と実践

齊藤 延人

東京大学 医学部附属病院 病院長



【プロフィール】

昭和 62 年 東京大学医学部医学科 卒業
平成元年 米国国立衛生研究所(NINDS, Stroke branch) 留学
平成 3 年 総合会津中央病院脳神経外科
平成 5 年 東京大学脳神経外科 医員
平成 6 年 東京大学脳神経外科 助手
平成 12 年 群馬大学脳神経外科 講師
平成 14 年 群馬大学脳神経外科 教授
平成 18 年 東京大学脳神経外科 教授
平成 23 年 東京大学医学部附属病院 副院長
平成 27 年 東京大学医学部附属病院 病院長

【専門領域】

脳神経外科学

【講演概要】

東京大学拠点では、TR 機構が産学協創推進本部および東京大学 TL0 と知財情報を含むシーズ情報を共有し実施する TR 機構リサーチマッピングシステムを用いたシーズの掘り起こしを行い、有望シーズの発掘を進めてきた。年度を追うごとに支援登録シーズが増加し、平成 28 年 12 月末現在では、学内外あわせ、A : 52 件、B : 32 件、C : 22 件の計 106 件（うち学外シーズ 33 件）を支援しており、第 2 期全体では延べ 153 件（A : 77 件、B : 47 件、C : 29 件）を登録・支援してきた。当拠点の特色である外部シーズ獲得の取り組みとして、大学病院臨床試験アライアンスのシーズ育成委員会と協同し、シーズを収集及び育成する仕組みを構築し、幅広い開発段階のシーズ支援を行っている。自治医科大学、聖マリアンナ医科大学、神奈川県がんセンター、順天堂大学、東京理科大学、高知大学、国立感染症研究所等から新たに外部シーズを受入れ、研究の加速を図っている。

東京大学拠点では、早期・探索的臨床試験拠点としての整備も含め、CPC、治療ベクター開発センター、セルリソースセンター、Phase 1 ユニットを整備し、革新的医療技術創出を支援する体制を整えてきた。

また、未承認医薬品等を用いた治験・臨床研究を更に推進していくため、臨床研究中核病院である医学部附属病院においては被験者の安全を確保した試験計画・実施へむけての支援強化を進めている。

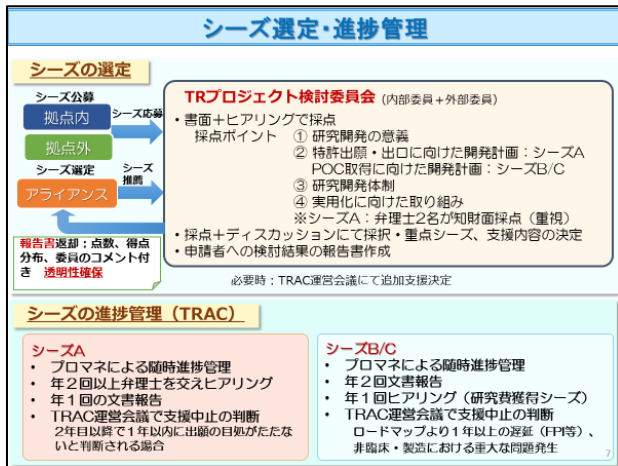
岩崎先生、どうもご紹介ありがとうございます。猿田先生はじめ、ご関係の皆様には日頃から大変お世話になっております。この場をお借りしまして御礼申し上げます。私ども東京大学の拠点についてのご報告でございます。東京大学、非常に大きな大学ですので、たくさんの部局がございます。そこからのシーズを効率よく拾い集めるために、総長総括室のもとに、トランスレーショナルリサーチ機構というものを設置いたしまして、左にありますような、医学系だけではなくて、工学系、薬学系、含めて、広くのシーズを集めてくるということの組織を作っております。そのために、リサーチマッピングシステムというオンラインのシステムを作りまして、たくさんのシーズを登録していただきまして、その中から TR プロジェクト検討委員会、あるいは、病院が二つございますので、本郷の附属病院、それから、白金台の医科学研究所附属病院の関連部局でもって、TR 推進センターというものを組織してシーズ育成しております。それぞれの、上が本郷、下が医科研ですけれども、その中に、TR を行うための、あるいは、臨床研究を推進するためのいろんな部局がございます。これはいつもどおりのご報告でございますが、そういうところの中で、われわれがこの間作りしました特徴的な施設ということになりますと、一つは細胞調整施設ですね。本郷のほうでは 420 平米のものがございます。例えば、アジュバントベクター細胞だとかいうもののシーズに活用してございます。また一方で、医科学研究所のほうには治験ベクター開発センター、2 ユニット、あるいは、東大医科研セルリソースセンター等々がございまして、こちらのほうも活用していると。それだけではなくて、双方で情報を共有して業務調整をしているということでございます。また、Phase 1 ユニットが本郷の附属病院のほうにございます。これは、もともと建物はあったものをわれわれの力で改修したのですが、そこに早期探索臨床試験整備事業によって中身を整備さ

せていただきまして、2012 年から稼働して、これまでファーストインヒューマン試験を含む 15 試験の執り行いをさせていただいております。これは需要がますます増えてきているということでございます。今、新しい病棟を建築中なのですが、来年できあがりまして、そのときには、現在 13 床を 30 床まで拡張するという予定でございます。それから、病院の敷地内に分子ライフイノベーション棟という建物が建ち、そこが本格稼働しております。これは工学系研究科、理学系研究科、医学系研究科、それから病院ですね。部局横断的な組織だけではなくて、そこに産が入ってきている。必ず産との共同研究でなければ入れないという仕組みでもって設置しております。場所的にも各研究科、棟からアクセスがしやすい場所にある。そしてそれがすぐ病院の隣にあるということで、まさしく臨床研究へ流し込むための組織ということでございます。シーズの選定、それから進捗管理をどのようにしているかですけれども、先ほどのリサーチマッピングを使いまして、シーズの公募は拠点内外に行っております。特筆すべきは、のちほどにも出てまいります、関東のアライアンスというものがございまして、そこからのシーズを集めて、中央上にあります TR プロジェクト検討委員会というところでいろいろ評価をして、支援の決定等をしているところでございます。実際、支援するということになりましたら、下にありますシーズの進捗管理ということで、プロマネによる進捗管理、ヒアリング、あるいは文書報告等を課しているということでございます。このリサーチマッピングシステムですが登録がだいぶ増えてまいりまして、現在のところ 16 の部局から 199 名の研究代表者に登録していただいております。やはり、まだ医学系のほうが過半数を占めているというところではございますけれども、内容的には医薬品、診断薬が一番多いですけど、そのほか、医療機器、再生医療等製品、あるいは基盤の技術等がございます。これは集めるだけでは

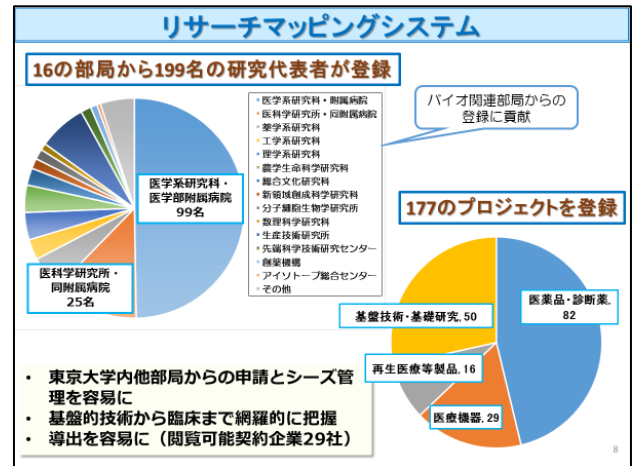
なくて、契約企業に閲覧可能なようになっておりまして、導出を容易にしているというところも特徴となっております。ネットワーク形成と他機関支援でございますが、これは先ほどの、ありました、関東甲信越8大学の大学病院臨床試験アライアンスという組織がございまして、そこの事務局が東大にございます。ここでシーズ支援についてもやろうということになりまして、平成28年度の登録シーズでいきますと、シーズAが5件、Bが3件、Cが3件。平成29年度の予定ではそれぞれ、6件、3件、2件ということで、かなり優良なシーズをご提案いただいて、それをご支援させていただいているということになります。また、左下のほうにわれわれの得意部分を切り出すというかたちで、他機関への支援等を行っておりますし、また、これはさらに大きく発展させなくてはならないというのがこの第3期の活動目標ということになります。パイプラインの概要ですが、シーズA、B、C、それぞれ番号で記してあります。このうち赤字で示してあるものが外部シーズでございまして、現在、合計で106シーズ、うち33シーズが外部シーズということで支援させていただいております。中央に細かい字で恐縮ですが、書いてあるのが、本プロジェクトで研究資金の支援をさせていただいているものでございますし、また、中央部分には医師主導治験の実施、あるいは準備中のものということで、こういうものがだいぶ育ってまいりました。二つほど実例をご紹介しますと、これは遺伝子組換えヘルペスウイルスを用いてがんのウイルス療法の臨床開発ということで、これは脳腫瘍をもとに始めておりますけれども、そのほか、前立腺がん、嗅神経芽細胞腫、悪性中皮腫等へ臨床試験を展開するというところでございます。ウイルス感染によってがんを撲滅しようということで

ございます。これは腸管下痢症コメ型経口ワクチンの開発ということで、これはお米の中にワクチンを作ることによって、温度管理が容易なワクチンを作ろうということでございます。常温で保存できるということで。本件につきましては、海外のフェーズI、II、III、の試験を2016年から開始しているということで、海外展開も同時に行っていると、そういうシーズでございます。これら開発品の承認、市販に向けてですけれども、実際の実績としましては、左上にありますような、オノアクト適応追加、あるいは、セルアミーゴ®というものが市販まで至っているところでございます。もっともっと開発しなくてはいけないという思いはありますけれども、比較的、私どものところは、医工系シーズ、工学系のものが少なめで、お薬等のほうが多かったので、少しアクセラがフルスロットルになるまでちょっと時間を要しているところでございますが、例えば、先駆け審査指定のほうに、先ほどのヘルペスウイルスの治療法、それからトレハロースというものが指定されております。また、重点的に医師主導治験が始まっているものとして、コメ型ワクチン、食道がん蛍光プローブ、あるいは人工アジュバントベクター細胞等がございます。ということで、こういうのをしっかりと育てていく必要があるということでありまして。これが最後のスライドですが、2年前から五神（ごのかみ）総長が就任なさいまして、知の協創の世界拠点というものを掲げて、東京大学ビジョン2020というアクションプランを立ててございます。私ども、TRの活動もこれにしっかりと乗せて、ちょうど第3期の活動目標と近いようなかたちもあるということで、東京大学全学を挙げてTRの推進へ進めるということを目指しております。引き続きご支援のほどよろしくお願い申し上げます。以上です。

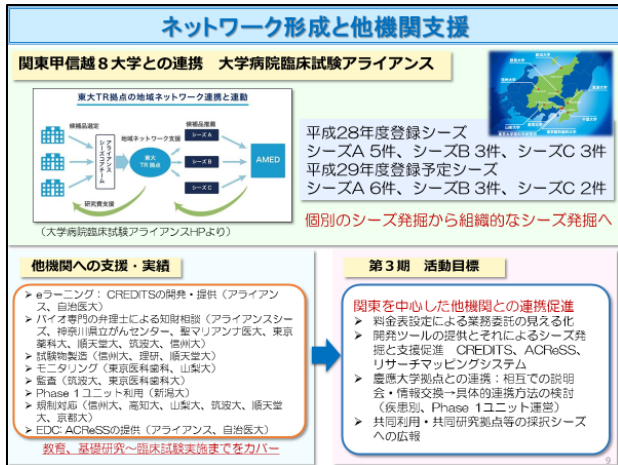
7



8



9



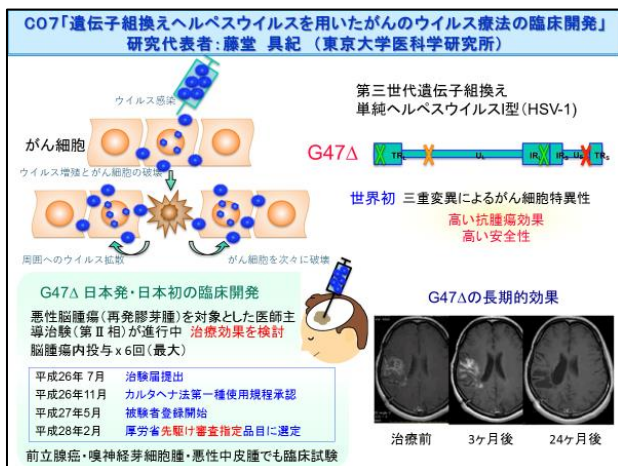
10

パイプライン概要（H28年度）

	シーズA	シーズB	シーズC	合計
シーズNo.	A11, A15, A17, A18, A24, A25, A29, A30, A31, A33, A34, A35, A36, A37, A38, A39, A40, A42, A43, A44, A45, A46, A47, A49, A50, A51, A52, A53, A54, A55, A56, A57, A58, A59, A60, A61, A62, A63, A64, A65, A66, A67, A68, A69, A70, A71, A72, A73, A74, A75, A76, A101	B4, B9, B10(A4), B11, B12, B13, B15, B19(A14), B21, B22, B23, B24(A2), B25, B26(A16), B27, B28, B29, B30, B31, B33, B34, B35, B36, B38, B40(A22), B41(A28), B42(A32), B43, B44, B45(A23), B46, B47(A21)	C1, C4, C7, C8, C9, C10, C12(B7), C13, C14, C16, C18, C19, C20, C21, C22, C23(B1), C24(A6, B14), C25(A19, B39), C101, C103(B101), C105(B102), C106(B104)	106 (33)
合計	52 (13)	32 (13)	22 (7)	106 (33)

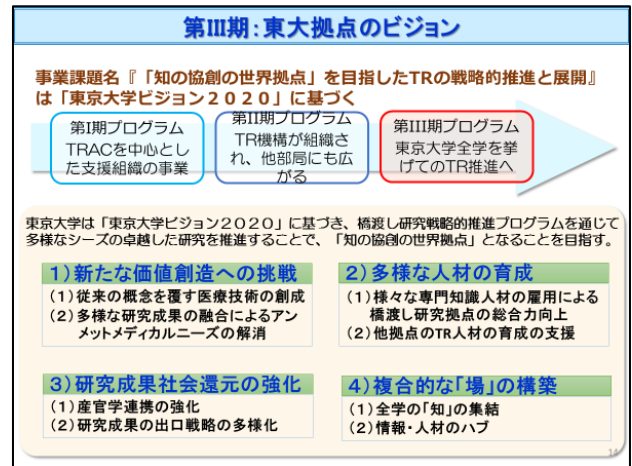
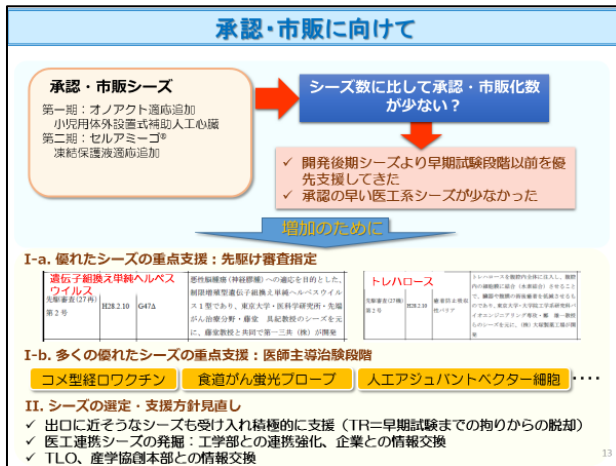
赤字：外部シーズ

11



12





●医療イノベーション創出に向けた拠点の確立

慶應義塾大学における拠点整備の取組みと

シーズ育成

副島 研造



慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター 副センター長

【プロフィール】

1989 年慶應義塾大学医学部卒業。医学博士（慶應義塾大学）。1993 年慶應義塾大学医学部呼吸器内科へ入局。1997 年米国 Harvard 大学 Dana-Farber Cancer Institute へ留学。2001 年帰国後、川崎市立川崎病院内科医長、慶應義塾大学医学部呼吸器内科助手、講師、准教授を経て、2015 年慶應義塾大学病院 臨床研究推進センタートランスレーショナルリサーチ部門教授となり、現在に至る。

【専門領域】

呼吸器内科学、肺癌のテーラーメイド医療、分子標的治療薬の開発・薬剤耐性機序の解明、癌免疫療法、トランスレーショナルリサーチ

【講演概要】

慶應義塾大学は、2011 年に早期・探索的臨床試験拠点、2014 年秋に橋渡し研究加速ネットワークプログラム、そして 2016 年に医療法上の臨床研究中核病院に採択され、急ピッチで革新的医療技術創出拠点としての基盤整備を進めてきた。2014 年には旧来の慶應義塾大学医学部臨床リサーチセンターを慶應義塾大学病院臨床研究推進センターへと発展的に改変し、トランスレーショナルリサーチ部門やネットワーク部門を新設するとともに、知財、薬事等の専門機能の強化、CPC、メタボロミクス・コアやロボットスクリーニング・ラボ、さらにフェーズ I ユニットの整備など、大幅な機能の拡充を進めてきた。シーズの支援体制はほぼ確立し、その成果として 2016 年度にはアカデミア発シーズによる 1 件の医師主導治験を完了し、2 件の first-in-patient の医師主導治験が開始予定で、その他、再生医療、免疫細胞治療、血小板創製など有望なシーズ開発を積極的に進めている。

また革新的医療技術創出をさらに推進していくため、首都圏 AR コンソーシアム（Metropolitan Academic Research Consortium: MARC）を通して拠点外のアカデミアに眠るシーズの発掘を行い、他機関における橋渡し研究の促進のための人材教育を含む様々な支援体制を構築行くとともに、多施設共同臨床研究実施体制の構築を進めている。

岩崎先生、どうもご紹介ありがとうございます。それから、猿田先生はじめまして、関係の皆様にはこのようなご機会を与えていただきまして誠にありがとうございます。この場をお借りして御礼を申し上げます。私のほうから慶應拠点におけますシーズ育成の取り組み、拠点整備の取り組みについて発表させていただきます。いきなりではございますけれども、慶應拠点の特色を最初に述べさせていただきますと思います。慶應拠点は拠点の中で唯一の私立大学でございます、これまで機動的な人材雇用、制度改革、先進的な取り組みなどの実績がございます。それから、東京特区内という恵まれた立地条件にありますので、周囲の有力な大学、あるいは研究機関とのネットワークの構築が容易という特徴がございます。また、基礎研究といたしましては、免疫疾患、難病、再生医療、がん領域において優れた基礎研究の実績を有しており、われわれの拠点といたしましては重点領域として定めております。また、臨床研究中核病院の橋渡し研究支援拠点にも認定されておりまして、いわゆる革新的な医療技術を実用化につなげるための基盤整備ができているという状況でございます。シーズ開発のための支援体制でございますが、臨床研究推進センターを中心といたしまして、本学にあります研究連携推進本部、医学部、薬学部、理工学部と連携をいたしまして、シーズの発掘、育成から、GCP に準拠した臨床試験の実施までを施行できる体制を構築しております。研究不正、利益相反に関しましては、独立的に管理できる体制を整備しております。こちらは臨床研究推進センターの組織図でございますが、病院長、センター長のもと、トランスレーショナルリサーチ部門、臨床研究支援部門を中心といたしまして、九つの部門から形成されております。現在、専従の 103 名を含みます総勢 126 名でシーズ開発の支援を行っております。TR 部門におきましては、技術支援ユニットにおいて、CPC、メタボロミクス・コア、ロボットスクリーニング・

ラボを有しておりますけれども、これらにつきましてはオープンリソース化を進めておりまして、外部からの受託にも対応できる状況を整備いたしております。実際のシーズ育成でございますけれども、臨床研究推進センターの各部門長、PM、知財、薬事、あるいは、属性の専門家からなりますシーズ評価委員会を毎月開催いたしまして、シーズの評価選定、それから進捗状況の把握を行い、シーズの開発状況に応じて開発戦略の提言を行うというかたちの PDCA サイクルを回して管理を行っております。すべてのシーズにつきましては、電子システム、独自の KINOS というものによりまして、パイプラインの一括管理を行っております。シーズの選定につきましては、こちらに書いてありますように、ちょっと見にくいですが、登録基準、評価基準というのを明確に定めており、それによってシーズの選定を行っております。一旦選定されたシーズにつきましては、PR 部門から最低 1 名の PM が設置されまして、定期的な研究者との面談を行って、シーズ評価委員会からの開発提言、あるいは知財、薬事と適宜協力を行いながら、総合的な支援を行っております。こちらは今年度、1 月 31 日現在のわれわれが支援しているシーズをお示ししておりますけれども、シーズ A が 56 課題、それからシーズ B が 25 課題、それからシーズ C が 20 課題と、合計 101 課題のシーズを支援しております。ただ、見ていただくとわかりますように、赤字で示しました、協力、慶應拠点以外の研究機関からのシーズにつきましては 18 課題ということで、2 割未満ということで、まだ十分な拠点外のシーズの支援ができていないというのが現状でございます。そこで、慶應拠点におきましては、首都圏にあります医科系を中心といたします私立大学等のアカデミアにお声がけをさせていただきまして、首都圏 AR コンソーシアム、MARC の構築を進めております。お示しいたしております東京慈恵会医科大学、あるいは北里大学を中心といたします約九つの大学に既に

参加していただいております、今後もさらに参加大学を増やしていく方針でございます。こちらに MARC の主な機能をお示ししますが、MARC の主な機能は、橋渡し研究、臨床研究に関する AMED、あるいは厚生労働省、AR 協議会等の最新動向や情報の共有をすること、それから臨床研究、治験における拠点間ネットワークを通じた被験者リクルート、多施設共同治験の連携等を行っていくこと、さらに研究リソース、すなわち研究施設、機器、あるいは人材といった共同利用可能な資源の共同利用、それから研究者、研究支援者の講習会、OJT 等を通じた人材育成、さらに橋渡し研究開発の支援を行っていくことを掲げております。こちらは、来年度、平成 29 年度のシーズ研究の研究費の申請状況でございますが、シーズ A に関しましては、拠点外のシーズに関して申しますと、赤字で示してありますように、昨年度、平成 28 年度は 3 課題であったものが 31 課題、シーズ B に関しましては 2 課題であったものが 14 課題、シーズ C に関しましては 1 課題であったものが 3 課題と、大幅な拠点外からの申請の申し込みが増加しております。さらに、拠点外からの申請に関しまして言いますと、ドラッグリポジショニング、あるいは再生医療等製品といったものが、数が特に多く申請されておまして、慶應拠点といたしましても、これらのシーズに関する強力な支援体制を構築していく必要があるというふうに考えております。今お話ししたドラッグリポジショニングに関しましては、慶應拠点といたしましても、特色の一つとして重点化していく必要があるということを考えておまして、免疫疾患、あるいは難病、疾患 iPS、がんといった、慶應拠点が重点課題と、重点領域として考えているこういった領域

におきましても、非常に適応範囲が広いということがございますので、拠点内でスクリーニングを行うための体制、あるいは DDS、化学物修飾、構造展開といった付加価値の追加機能をさらに強化していく取り組みを、現在、行っているところでございます。研究支援の高度専門人材の育成の確保というのは拠点にとりまして非常に重要な課題でございますが、それにつきましては、看護師、医師等の病院内でのロテーションの活用、あるいは学外人材の積極的な受け入れに加えまして、レベルに応じた教育研修のシステムを充実化していくということを進めていっているところでございます。キャリアパスとして、さらに、こういった優れた人材をわれわれの拠点から外に排出していけるような拠点にしていきたいと取り組んでいるところでございます。こちらが最後のスライドになりますけれども、恒久的な拠点形成に向けまして、センター自身の自立的な運営体制の構築というのが非常に重要でございますが、MARC をプラットフォームといたしまして、より強固な産学連携の体制というのを構築したいというふうに考えておまして、それによりまして、企業様がわれわれの MARC に、何かやるのであれば MARC に依頼しようと言ってくれるような、そういうものを作っていきたいというふうに考えております。さらに、高度専門人材の育成、より専門性の高い支援メニューの作出など、拠点の特色を生かした先進的な橋渡し研究支援のモデル創出などをおして、ビジネス化に向けて頑張っていきたいというふうに考えております。今後とも支援のほどよろしくお願い申し上げます。以上でございます。

1

慶應義塾

2017.3.2

慶應義塾大学における拠点整備の 取組みとシーズ育成

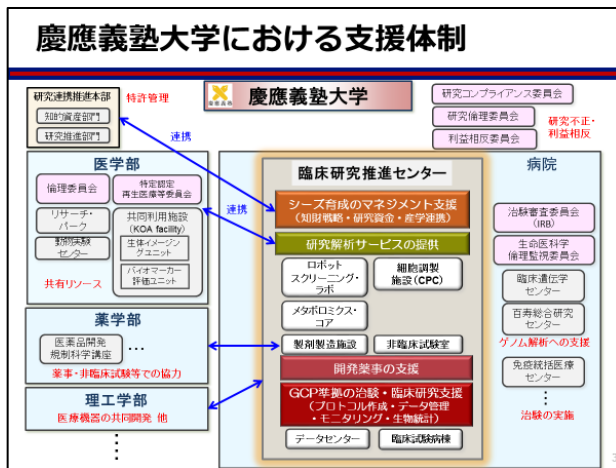
慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター
副島 研造

2

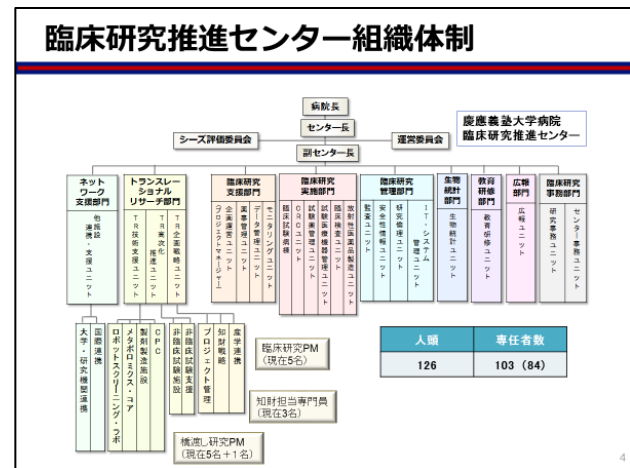
慶應拠点の特色

- ・私立大学病院
機動的な人材雇用・制度改革、先進的な取組みの実績
(旧Clinical Research Centerの料金表設定、リサーチ・パーク、免疫統括医療センターなど)
- ・東京都区内という立地条件
多くの有力な大学・研究機関が集中
AROのネットワーク化が必要
- ・優れた基礎研究実績に基づく重点領域
免疫疾患：免疫疾患、脳内細菌叢 他
再生医療：iPS細胞による再生医療、疾患iPS細胞による創薬スクリーニング
がん：がん幹細胞、がん免疫療法、オルガノイド培養 他
- ・臨床研究中核病院
Phase Iユニット：FIH試験が実施可能
- ・橋渡し研究支援拠点
メタボロミクス・コア：臨床検体のオミクス解析との連動
ロボットスクリーニング・ラボ：高品質な創薬スクリーニングが可能

3



4



5

オープンリソースの共用促進

セルプロセッシングセンター (Cell Processing Center)

- ・GMP準拠下にて運営・管理
- ・異なるグレード環境下の2つの培養設備
- ・臨床研究用のT細胞を製造・加工

メタボロミクス・コア (Metabonomics Core)

フォワードアプローチによる免疫マーカー探索とリバースアプローチによる効力候補バイオマーカーを駆使した、受試体探索の融合で創薬・創薬戦略を促進し、外部への提供に貢献

学外機関の受託研究にも対応できる充実したメタボローム解析群 (CE-TOFMS, LC-MS², GC-MS)

リバースアプローチ
Genetics
Epigenetics
RNA Proteomics
Metabonomics
seeds
Nutrients
Microbiome
metabolites

フォワードアプローチ
世界最高水準の空間分解能を持つ定量的imaging MS

アフィニティナノバースによる化合物の網羅的受容体探索

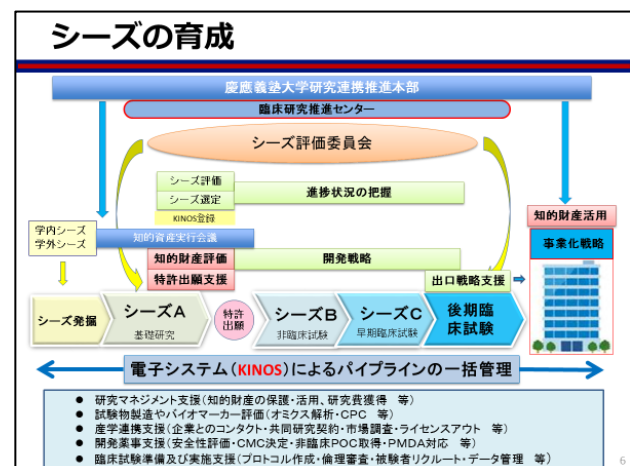
ロボットスクリーニング・ラボ (Robot Screening Lab)

・HTSにおけるアッセイの増えに伴い、高い再現性を実現

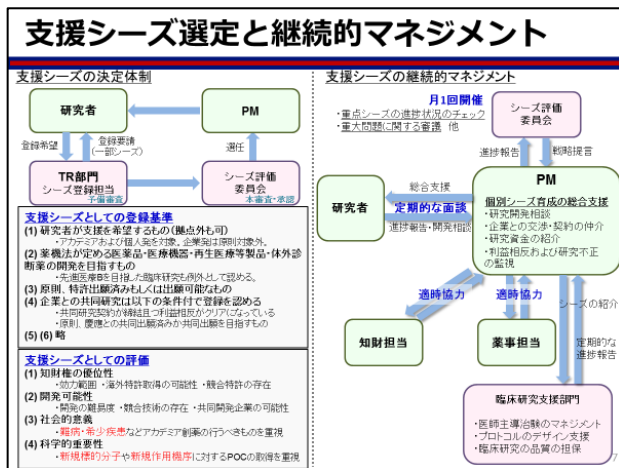
・アルゴリズム構築により様々なスクリーニング方法に対応

安川電機・産総研との共同研究開発により、ロボットによる高品質・高精度なスクリーニングを実現。外部からの受託に対応。

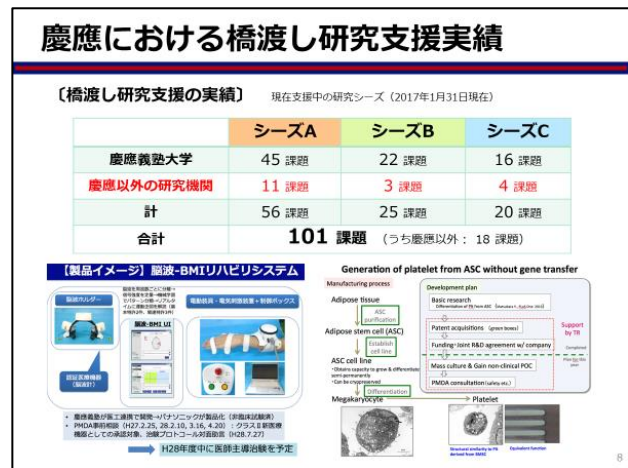
6



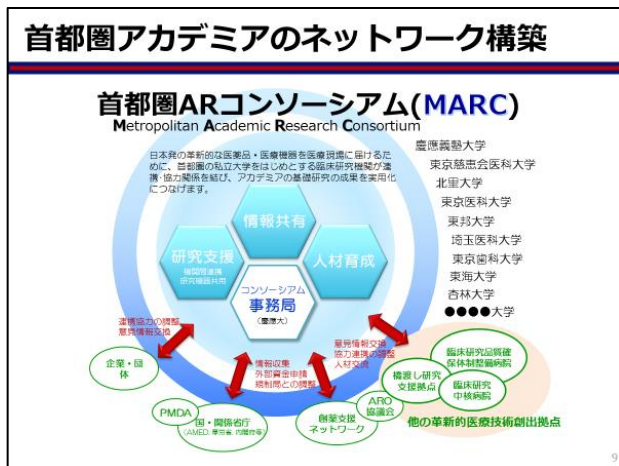
7



8



9



10

- ### MARCの主な機能
- ① 橋渡し研究・臨床研究に関する情報共有
 - ・拠点を通じたAMED・厚労省・ARO協議会等の最新動向や情報の提供
 - ② 臨床研究・臨床試験・治験における連携調整
 - ・拠点間ネットワークを通じた被験者リクルート、多施設共同治験等の調整
 - ③ 研究リソースの共同利用
 - ・拠点間ネットワークを通じた共同利用可能な研究施設・機器の紹介
 - ④ 研究者・研究支援者の人材育成と交流
 - ・講習会・OJT等を通じた人材育成、拠点間ネットワークを通じた人材交流
 - ⑤ 橋渡し研究開発の支援
 - ・拠点を通じたAMED臨床研究費の獲得、拠点に蓄積されたノウハウと専門人材による包括的な支援 (PMDA対応、プロトコル作成、データマネジメント ほか)

11

新規シーズの発掘 (H29年度シーズ研究費申請状況)

(2017年2月17日現在)

シーズA

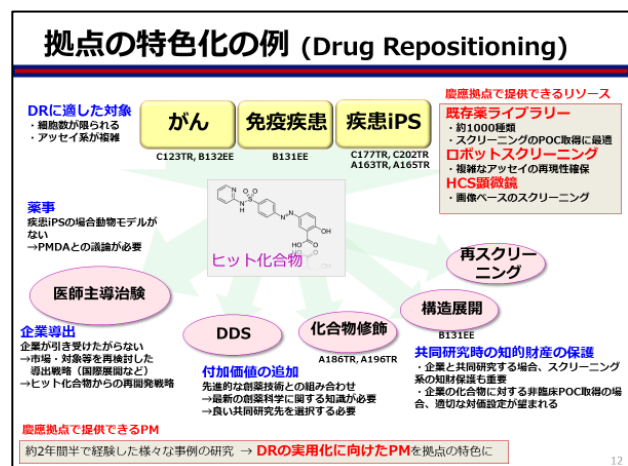
	申請数 (H28年度)	新規採択予定シーズ					
		計	DR	新規化合物	ペプチド	医療機器	再生医療等製品
拠点内	38 (43)	11	1	3	0	4	3
拠点外	31 (3)	13	6	3	2	0	2

シーズB・C

	申請数 (H28年度)	新規課題 (未登録)				
		計	医薬品	医療機器	再生医療等製品	体外診断薬
B 拠点内	7 (9)	2	1	1	0	0
B 拠点外	14 (2)	10	2	1	6	1
C 拠点内	7 (2)	3	1	1	1	0
C 拠点外	3 (1)	2	2	0	0	0

・ MARC発足や広報活動により拠点外からの申請の大幅な増加。
・ Drug Repositioningや再生医療等製品の開発支援に高い期待。

12



研究支援の人材育成	
初級	入口の多様化： ・医師、看護師、検査技師等。病院のローテーションの活用。 ・人材交流として学外人材（PMDA・CRO・ベンチャー等）の受入。 教育研修の充実化： - 初級者：研究開発の基礎知識（知財・開発業事・研究公正など）を学べる教材およびプログラムの作成 - 中級者：より専門性に応じた研修の実施 ・外部プログラム受講（DIA等）、MARC合同研修会開催 ・企業・CROへの短中期の人材派遣 - 上級者：学外のプログラム・NIH NCATSでの研修、講習会への講師としての派遣 OJT： 各シーズの事例研究の強化。部署横断型開発会議の実施。
中級	人材評価： ・部門長による人材評価の実施。そのための評価基準づくり。 ・新規業務開拓に対する積極的な評価。
上級	キャリアパス： 人材の確保：永続的な雇用を可能にする人事制度の設計 人材の輩出：MARC他で求められる人材。再生医療PM等。

13

恒久的な拠点形成に向けて
・ 自立的なセンター運営 - 一学内組織ではなく自立したAROとしてのidentityの確立 - センター長が主導して決定する収支計画と人材採用 - 高度で先進的なサービスの提供のための責任あるQMS体制 ・ 産学官連携のプラットフォームとしてのMARC - 首都圏の研究機関の棚卸しによる巨大なシーズの宝庫の創出 - 拠点がハブとして機能し各大学の持つ特色・専門性を共有リソースとして活用 - 活気あふれる産学、官学の人材交流の場の提供 ・ 高度専門「人材」の育成 - 高度化する研究開発支援のための教育研修プログラムの提供 - MARCと連携し専門性の高いOJTを実施 - アカデミア機関のみならずベンチャー・CROでも活躍する人材の育成 ・ 先進的な橋渡し研究支援モデルの創出 - 拠点の特色を活かした重点領域の支援強化 - 各プロジェクトのマネジメントに留まらずシーズの付加価値の増大させる支援 - 各研究支援の事例研究により専門性の高い支援メニューの作出 - サイエンスを深く理解するPM人材の登用による基礎研究の強化

14

名古屋大学における拠点整備および シーズ育成に関する取り組みについて

水野 正明

名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター
副センター長



【プロフィール】

名古屋大学総長補佐

名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター病院教授

1992 年名古屋大学大学院医学研究科修了。社会保険中京病院、国立長寿医療研究センターを経て、1996 年名古屋大学医学部脳神経外科助手、1999 年同大学院医学系研究科遺伝子治療学助教授、2010 年同医学部附属病院脳卒中医療管理センター長。総長補佐、2012 年現職。

【専門領域】

医学博士、脳神経外科専門医

【受賞】

1990 年日本脳神経外科学会ガレヌス賞

【講演概要】

好循環型先端医療開発拠点創生に向けての名古屋大学の取り組み

我が国は世界で最初に超高齢社会を迎え、社会構造そのものが大きく変化した。医療も同様で CURE から CARE へ、すなわち疾病を治す時代から疾病と共に生きる時代に大きく変わった。これにより新規医療への期待は大いに膨らみ、それに応えるべく先端医療開発の重要性が高まった。一方で個人情報保護や生命倫理への関心も高まり、先端医療開発においても臨床試験の質への配慮が強く求められるようになった。このような時代を背景に名古屋大学は総長の下、橋渡し研究推進のために名古屋大学革新的医療技術創出拠点を整備し日本発の革新的医薬品・医療機器等をより多く創出すべく努力してきた。

この活動を基盤に今後は“好循環”を事業の中心に据えて先端医療開発拠点の在り様を展望する。ここで言う“好循環”は、①開発プロセスの好循環、②人的交流の好循環、③資金の好循環、④知の好循環、⑤ネットワークの好循環の5つで、それぞれの好循環を拠点レベル、地方レベル、国レベル、世界レベルから検証し、「自立可能な好循環型先端医療開発拠点」の創成につなげる。最終的には拠点内外で連携・協力し合い橋渡し研究を推進する体制を構築し、魅力ある医療技術を世界の人々に迅速、かつ持続的に届けることを目指す。

いつも大変お世話になっています。猿田先生をはじめ、関係の皆様がこの場を借りて感謝を申し上げます。

名古屋大学では、これまで橋渡し研究加速ネットワークプログラムを通して先端医療開発を進めてきました。これから5年は、ここにありまうように、好循環という言葉を一ワードに進めていきたいと考えています。すなわち好循環を、開発のプロセスの好循環、人材交流の好循環、資金の好循環、知の好循環、ネットワークの好循環の5つに分け、それぞれを拠点レベル、地方レベル、世界レベルで回すことにより、これまでの機能をさらに拡充していこうと考えております。

これが現行の体制でございます。総長、病院長のもとに先端医療・臨床研究支援センターがあります。ここでは進捗管理リソース、設備リソース、人材支援リソース、センター以外の病院内組織との連携を強め、PI（研究代表者）と対峙しながら研究を進める体制を作っています。スライド右側になりますが、学外連携におきましては、中部先端医療開発円環コンソーシアム、今年度、福井大学が加わり13施設になりましたが、ここの連携を強化していきます。また、その下にあります、円環コンソーシアム以外の組織についても機能連携を強化していきます。また、国際的な展開を行うために、来年度、名大病院はJCIの認証を目指しております。と同時に、フェーズIの病床の新設も計画しています。そして、それぞれをご覧のようなポジションで、先ほどご説明しました5つの好循環と繋げていこうと考えています。

これがセンターの組織図です。センター長、副センター長のもと、先端医療支援部門、臨床研究支援部門、データ品質管理部門、データ保証部門、管理部門の5つの部門があり、総勢82名で活動しています。

これから、先にあげた5つの好循環について、これまでの活動とこれからの活動についてお話しさせていただきます。まずはじめに開発プロセ

スの好循環です。この中で最も私どもが注意しているのはQMS体制の確立です。スライド下段の方から第一者による品質管理体制、第二者による品質管理体制、第三者による品質管理体制を、それぞれリスクに応じて作り上げ、それぞれに臨床研究認定者制度、モニタリング担当者認定者制度及び臨床研究品質管理責任者制度、センター内品質保証部門を制度化または新設しました。すでに必須化している臨床研究認定者制度及びモニタリング担当者認定者制度に加え、来年度からは臨床研究品質管理責任者制度の必須化を実施します。すなわちこの制度要件を満たしていない診療科等は臨床試験が実施できないという強い強制力を発揮します。一方でスライド右側にありますように、各プロジェクトも被験者の安全性リスクと社会的リスクという二つの主軸でリスク評価をかけ、リスクの層別化を行った後に、品質保証体制を順次当てはめていきます。開発プロセスの好循環の二つ目としてご覧のような、医薬品、医療品開発サイクルを作りたいと思っています。これまで、スライド左上にあります学内、学外シーズ、を医学系研究科で受け、下にあります先端医療・臨床研究支援センターで非臨床試験、臨床試験、治験を行い市場投入を目指してきましたが、来年度以降は、そこから左に向かう、いわゆるリバーストランスレーション、成果を基礎に戻してさらに循環を改善するということを整備していく予定です。現在、このサイクルに乗る可能性を持つ医師主導治験としてはスライドに示すものがあります。これ以外にも多くのシーズをパイプラインに抱えつつあります。二つ目は人的交流の好循環です。スライド中ほどにありますように、まずは病院内の主な組織である看護部と薬剤部の間で人材交流を強力に進めます。この成果を近い将来、病院内の職員すべてが臨床研究を知っている、理解しているという体制につなげたいと考えています。三つ目は資金の好循環です。従来より名古屋大学では病院執行部の多大な協力で大き

な予算が先端医療開発に投入されてきましたが、その予算の振り分け先はPI、いわゆる研究代表者とセンター側の二つに分かれていました。これを改め基本的には一本化し病院執行部からの支援予算配分は、研究代表者 PI だけにしようと考えています。PI は自らが行う非臨床試験、臨床試験のサービスをセンターに依頼し、センターはサービスを提供することで対価を得るというかたちにします。外部資金につきましても同様なかたちで進めていきます。そのほか、スライド右下にありますように共同研究、知財収入、大学ベンチャー等の外部からの資金もセンターに入れ、自立化を進めます。さらにスライド右側にありますような、指定大学等の獲得も名古屋大学として目指し自らが出資するベンチャーを創出したり、疾病医療にとどまっている病院機能を、スライド右下にあるよう、先制医療、予防医療に関わる健康医療信託事業等につなげたりして資金の多様性、多面性を確保しようと考えています。四つ目は知の循環です。知財についてはどのステージでどんな支援をするかを既に確立しているのでこのプロセスをさらに強化することでライセンスアウト収

入や企業からの使用料収入を増やしていきたいと考えています。五つ目はネットワークの好循環です。現在、名古屋大学にはラクオリア創薬という企業が入っており、産学協同研究講座を、環境医学研究所、創薬科学研究科、医学系研究科の三つで作っております。これらを一体化して、名古屋大学の創薬エンジンに育て上げ、シーズの発掘を行い、それをセンターが受け、円環コンソーシアム等でインキュベートし、市場に出していこうと考えています。

これが最後のスライドになりますが、名古屋大学は基本理念として「診療、教育、研究を通じて社会に貢献します」を掲げています。そして、その下に四つの基本方針がありますが、この基本方針の一つ、「国際患者安全目標を順守し、時代を担う新しい医療を開拓します」という方針を徹底して職員共々、理解しながら先端医療開発を進めていきたいと思っています。そして五つの好循環を進めることによって国内外の組織と広く連携し、魅力ある医療技術を迅速に発信できる、そんな体制を作っていきたいと思っています。

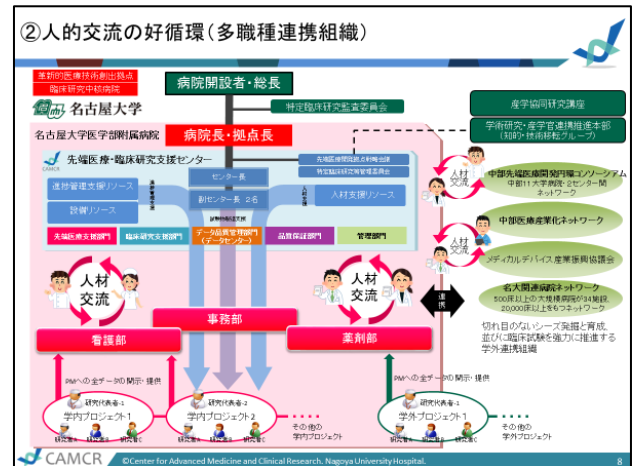
ご清聴ありがとうございました。

7

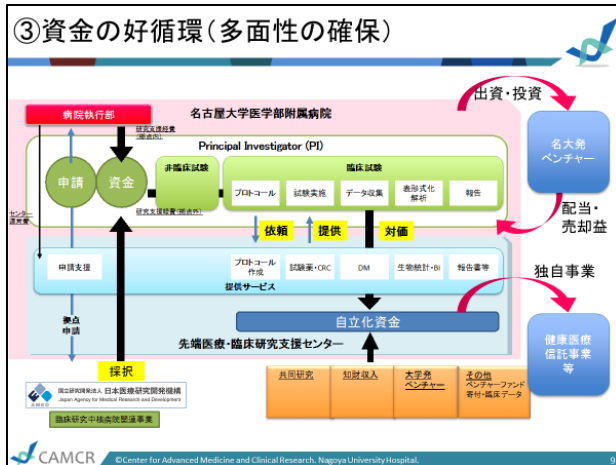
①開発プロセスの好循環
医師主導治験実施／予定シーズ

開始予定 年度	シーズ 番号	分類	試験物名	事業申請 目標年度	診断・治療的ポテンシャル
2016 年 度	C16	医薬品 医療機器	リンパ内圧モニタリング機 能 付 き Hand/Foot Inhibitor	2019年	上肢または下肢に発生するリンパ浮腫に対する空気圧治療法
	C18	医療機器	自閉スペクトラム症診断機器	2020年	自閉スペクトラム症診断機器 “かちてねひ”
2017 年 度	B35	医療機器	皮膚組織強化剤注射用骨密度測定装置用専用装置（レーザ）CFRP製骨密度測定装置用専用プレート	2019年	骨密度測定装置
	C24	医療機器	脂肪組織癌心臓癌診断装置用専用プレート	2025年	他に有効な治療法がない
2018 年 度	B24	医薬品	オリゴ糖連結コロン	2022年	表皮性癌に対する経口経腸管経腸管治療法
	B40	再生医療等製品	骨髄由来Mesenchymal Stem Cell	2022年	高度難治性虚血性脳症に対する再生療法
2019 年 度	B46	再生医療等製品	CAR-T細胞療法	2019年	高い効果が期待される
	B11	医療機器	骨形成促進剤含有ハイブリッド型人工骨	2020年	骨形成促進剤含有人工骨
2020 年 度	C5	再生医療等製品	血管平滑筋増殖抑制剤	2028年	ANCA関連血管炎に対する治療法

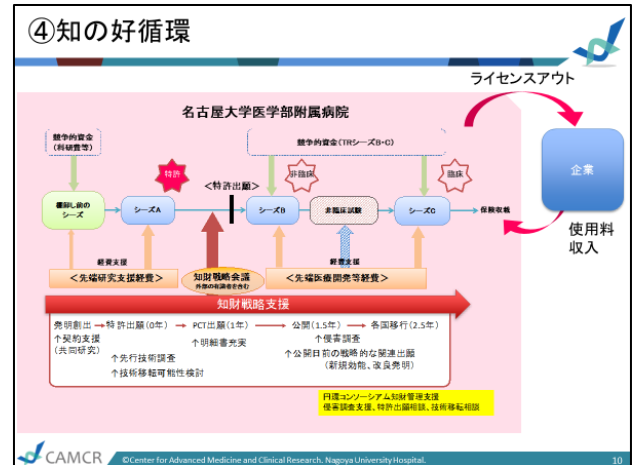
8



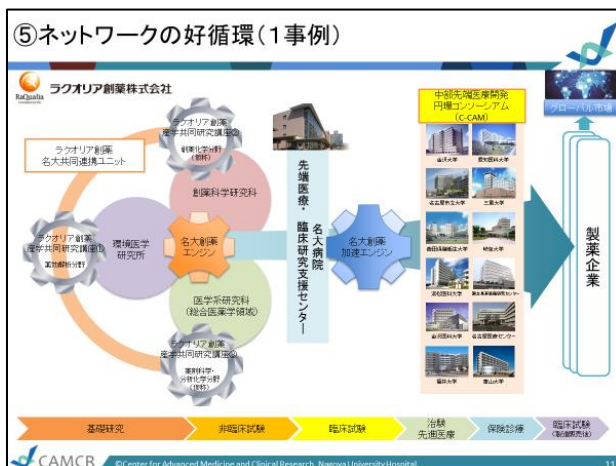
9



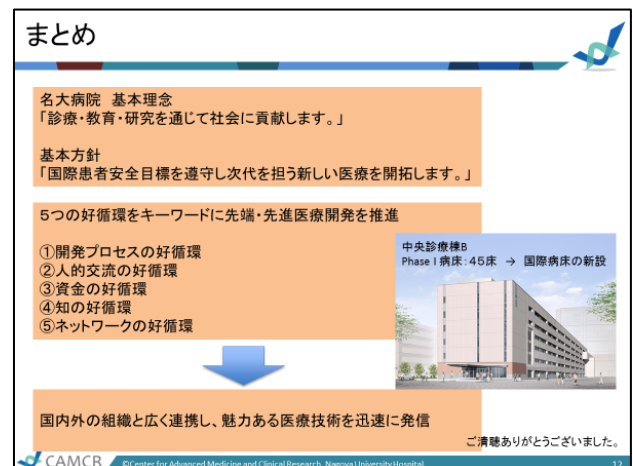
10



11



12



●医療イノベーション創出に向けた拠点の確立

アカデミア発の革新的医療創出に向けた

TR 拠点の整備とシーズ育成

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】

大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科学 教授

1980 年大阪大学医学部卒業。1989 年ドイツ Max-Planck 研究所心臓外科部門に留学。2006 年より心臓血管外科教授。2010 年より大阪大学臨床医工学融合研究教育センター・センター長。2013 年より医学部附属病院国際医療センター・センター長を務めた。

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、胸部外科学、心臓血管外科学、心筋保護、遺伝子治療、再生医療、

【講演概要】

大阪大学拠点の実績と次世代型新規医療創出システムの構築に向けた展望

大阪大学は、これまでシーズ探索から知財戦略、非臨床、製造、薬事、医師主導治験、早期探索試験、データサイエンス、国際医療支援など、多彩な ARO 機能を構築するとともに、19 件の医師主導治験、3 製品の薬事承認、保険医療化を達成するなど多数の成果をあげ、我が国有数の橋渡し研究拠点として成長してきた。また、医学部附属病院は平成 27 年より医療上の臨床研究中核病院として承認を受け、臨床研究のガバナンス体制を固めつつ、特定認定再生医療等審査委員会を含む倫理委員会の整備や、モニタリング、監査、被験者保護、患者申出療養への対応、ネットワークの整備などを進めている。今後は、高度な医療技術の創出、グローバルヘルス、関連産業の発展、次世代高度医療人育成等に資するため、強力で継続性のある自立循環型医療技術創出基盤の形成を進める。そのために、サイエンスの強化や学内外シーズ探索の強化による後続パイプラインの充実、早期シーズから開発段階に応じた戦略的マネジメントの実施、国際展開の推進、ネットワークの強化などで開発力のアップを図るとともに、知財化、ライセンス活動の活発化、産学連携クロスイノベーションイニシアティブを活用した戦略的産学連携、起業支援などを通じて、効率的に実用化を進める。これらによる収入で、自立するだけでなく、さらなる研究開発に投資して弛まず新規医療を創出する“エコシステム”の構築を目指す。

今日はこのようなかたちで発表の機会をいただきました。関係の先生方に厚く御礼を申し上げます。私ども大阪大学では、2002年に全国に先駆けまして、日本で最初の橋渡し研究施設として、未来医療センターを院内組織として構築させていただきました。その5年後に、この橋渡し事業第1期目がスタートしまして、そこで採択いただきました。そこから大変大きなバージョンアップを果たさせていただいてきたということであり、そして、2期目に入るにあたって、この未来医療センターは、さらに拡充しまして未来医療開発部という一つの部として、病院内の大きな役割を担う新しい組織を2013年から構築させていただきました。未来医療センターをスタートした時点ではたった2人でありましたが、現在約150人のスタッフが働くと、こういう環境にまで体制を整わせていただいているということでもあります。特にこの2期目におきましては、研究開発のシーズ探索、これを充実させまして、学内外はもとより、他のいろいろな組織とも連携したかたちでのシーズ開発、そして開発したそのシーズを次にマネジメントを行う仕組み、これも当然のように書いておりますが、やはりそれぞれの部分でいろいろな人が苦勞しながら、積み重ねながら、一つの流れを構築しております。一方、さらにそのネットワークを活用して、ネットワーク事業に落としていって製品開発を行うという、本当によい流れを構築させていただいたというふうに思っております。特に、橋渡し機能の整備としましては、フェーズⅠの組織はもとより、この細胞培養施設、それから、われわれ、マイクロドーズ試験を充実させてまいりましたが、これを外注を引き受けるというか、企業からの受託を受けるかたち、もちろん細胞治療でもそうありますが、そういうふうなかたちで、よいTR機能の発展ということを可能にさせていただいてまいりました。さらに、臨床研究中核病院として採択いただきまして、以後、やはり、病院の大きな機能である臨床研究

中核病院機能を充実させるべく、ガバナンス体制を強化し、また、ネットワーク、大阪臨床研究ネットワークを整備いたしまして、連携する大学及び病院との間で電子カルテをつなぎながら、大きなコホート、1万ベッド以上のコホートですね、同時に臨床研究が行えるシステムにまで、今、整備をしている次第でございます。一方で、臨床研究中核病院の役割の一つであります、患者申し出療養制度もこの3月から1件スタートをさせていただくというところでございます。パイプライン管理でございますが、現在までに113件のシーズを持っておりますが、このように、いろんな領域におけるシーズを順調に育っていただくように管理をさせていただいております。特に、この「○」で示します18件のシーズは学外からのシーズでございます。アールリーフェーズのシーズが多いものの、それらも順調に、このパイプラインのもとに開発が進んでいると思われま。これまで、ご指導のもとに、医師主導治験は20件を超える試験を申請、実施している次第であります。そんな中で、この三つの薬事承認、整形外科の領域で二つのシーズと、もう一つ、私がやっております、骨格筋芽細胞シート、これは薬事承認を経て、保険償還にまで至るところまで持っていくことができました。これもひとえにこの橋渡し事業によって、アカデミアのシーズがうまく企業につないでいけることができた一つのエビデンスであるというふうに思っております。そういうことで、やはりこれから産学連携がいかに重要かという認識のもとに、私ども大阪大学では、医学部と病院が連携するクロスイノベーションイニシアティブという産学連携の大きな仕組みを新たに構築させていただきました。これはオープンイノベーションを実践するということでございますが、企業と大学、アカデミアとの連携は、これまで、ともすると、点と点を結ぶ線であり、アカデミア側優位の立場的な産学連携が多かったかに思いますが、これは完全にWin-Winで、企業目線

を非常に重視した包括連携契約を、大阪大学医学部と企業との間で契約を結びまして、その中でいろいろな診療科、いろいろな講座が、企業と一つのシーズ、もしくは多様なシーズと連携していくという、点と点を結ぶ線から大きな面、そして3Dの立体構造のかたちまでにまでこのイノベーション、産学連携を推進しております。そして、いろいろな各社との連携はさらに強まりまして、包括契約を現在結んでいる会社が18社ございますが、この18社から、いろいろな方がクロスイノベーションイニシアティブに出向してきてくださいます。これらを招聘研究員として受け入れつつ、また、いろいろな各社の研究員の方々同士も新たな連携を構築しているということで、これまでなかなか、このようなオープンイノベーションの仕組みというのは大変難しく、日本では育ってこなかったのではないかと考えます。特にバイオ系ではほとんど成功例がないといわれている中で、特に大きく、医療のみならず、ヘルスケアを重視した異業種の方々もたくさん参加されるこのオープンイノベーションは、大変大きな新しい産学連携の息吹をわれわれは確実に感じ取っております。この新しい仕掛けをもとに、これをいかに発展させて次なる新しいシーズを開発していこうかと、そういう意味で、AiですとかiPSですとか、スポーツサイエンスとか、いろいろなテーマのもとにも、横串に、こういうようなシンポジウムを開いている次第であります。そういうことで、私たち大阪大学はこれから何をすべきかという、このような大きな連鎖、新規医療を創出するエコシステムを構築すべきであろうというふう

に考えております。これまで、充実してきたアカデミアの信頼性のもとによる、シーズの開発する橋渡し事業、そして、中核拠点病院、AROシステムを、ぜひ、このようなクロスイノベーション等の産学連携の仕組みのもとに、新しい医療製品を開発していきたい。それがまた企業の収益を大学にも還元し、社会にも大きな利益をもたらすと、こういうエコシステムを作るべきと考えている次第であります。ただ、やはりこのエコシステムを現状のTR機能、そして現状の附属病院の機能として、維持、運営するには、非常に困難な一面もあるということも、われわれは極めて痛感している次第であります。そういう観点で考えてみますと、やはりこのような機能の一部は外出しをして、企業化、産業化につながるような、外部団体、外部組織、もしくは株式会社等の設置に基づいて、大学、このような橋渡し機能を支援、応援する、支える組織、これを構築するのが、これから大変重要ではないかと、現在、認識している次第でございます。このようなことは本当にできるかどうか、もうやるしかないのではないかというふうにも強く考えている次第でございます。そういうことが、さらに大学の、先ほどのエコシステムを大きく回していくのだというふうに実感している次第であります。以上、これまで5年間で20以上の医師主導治験を排出し、3品目の薬事承認を得て、これから3年以内の自立化に向かって、好循環を生み出すようなエコシステムをいかに構築するか、これを次年度以降には検討していきたいと思っております。どうもご清聴ありがとうございます。

1

AMED 革新的医療技術創出拠点プロジェクト
平成28年度成果報告会
医療イノベーションに向けた創出拠点の確立と今後の展望

アカデミア発の革新的医療創出に向けたTR拠点の整備とシーズ育成



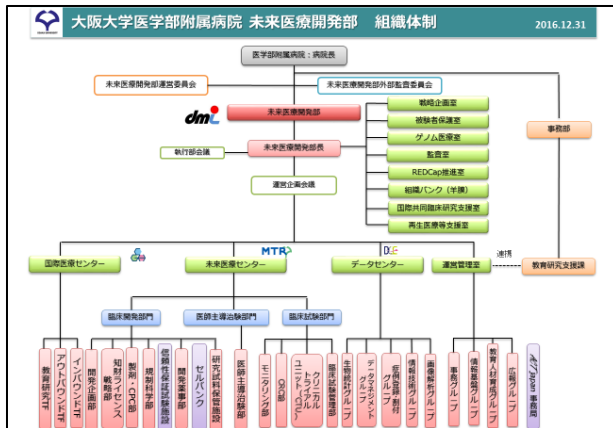

澤 芳樹
◆ 大阪大学大学院医学系研究科・研究科長
◆ 心臓血管外科 教授

Logos: dm, DCE, MTR, GHI

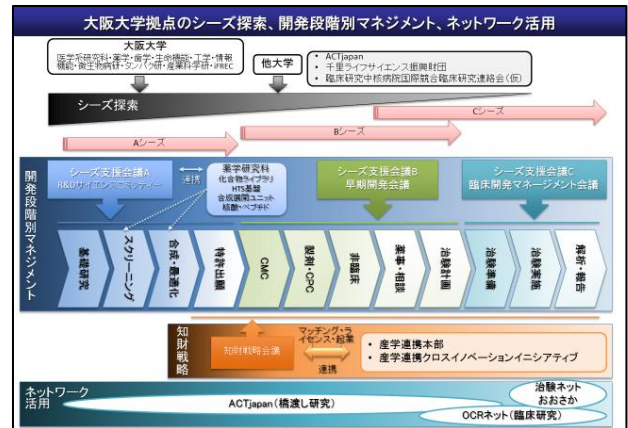
2



3



4



5

大阪大学拠点のTR機能整備状況

臨床研究ユニット (CTU): 医師主導治験 2件 (FIM, 外系および入国) 実施, 企業治験 (PET-MD) 2件を実施済み

PETを用いた臨床試験 (MDを含む): GMP準拠でデジタル化されたPET-MD 2件を実施済み, 今後、企業治験 2件の受入予定

GMP準拠治療薬製造体制: 製薬工場, 製薬工場, 製薬工場, 製薬工場

細胞治療薬製造体制: 細胞治療薬製造体制, 細胞治療薬製造体制, 細胞治療薬製造体制, 細胞治療薬製造体制

6

臨床研究中核病院の整備と機能強化

臨床研究に関するガバナンス体制

- 病院長による臨床研究推進委員会の開催
- 臨床研究推進委員会の開催
- 臨床研究推進委員会の開催
- 臨床研究推進委員会の開催

患者申出審査制度の実施

- ・ 治験コーディネーター・臨床研究推進窓口を拡充
- ・ 未来医療センター・研究推進部が常駐
- ・ 2016.12.31現在、88件の相談に対応

大阪臨床研究ネットワーク (OCR-net) 構築

治験ネットおおさか

参加医療機関: 14機関, 10158名

九州大学における革新的医療技術創出拠点

プロジェクトに関する取り組み

中西 洋一



九州大学 ARO次世代医療センター センター長

【プロフィール】

九州大学大学院 呼吸器内科学分野 教授
九州大学大学院 附属胸部疾患研究施設長
九州大学病院 副病院長
九州大学 ARO次世代医療センター長

昭和 55 年	九州大学医学部卒業
平成 2 年	九州大学 胸部疾患研究施設 助手、講師、助教授
平成 15 年	九州大学大学院 教授（呼吸器内科学分野） 九州大学病院臨床研究センター長（現 ARO次世代医療センター長）
平成 21 年	九州大学主幹教授

一般社団法人 ARO 協議会 理事長

【講演概要】

橋渡し研究加速ネットワークプログラムにおける九州大学のテーマは、「創造的次世代医療実現化を担う ARO の構築」である。①あらたなシーズの探索と知財管理・知財戦略、②シーズの適正評価体制の構築、③適切かつ戦略的なプロジェクトマネジメントの実施、④医師主導治験を中心とした高品質の臨床試験の迅速な実施、⑤企業との連携調整と導出を通じて、アカデミア発の革新的医療技術の実用化を推進し、ARO と呼ぶに相応しい TR 支援・推進組織を構築することを目指した。

ネットワークの構築事業に関しては、日本西域の医療イノベーションを推進することを目的に西日本 20 大学による西日本アカデミア TR ネットワーク（WAT-NeW）、及び医療イノベーションに関わる企業群等とのアライアンス（アジア太平洋 R&D ネットワーク、2017 年 2 月現在 173 団体が加盟）を構築し、地域の TR を推進し出口へ繋げる活動を推進してきた。その結果、平成 24 年度以降の支援シーズ数は 33 件、33 件、61 件、76 件、110 件と増加し、また学外シーズ支援件数も 1 件、8 件、20 件、27 件、55 件と増加した。

臨床フェーズの研究に関しては、これまでに本プロジェクトの支援の下に治験届 11 件を提出し、うち 4 件は症例登録を終了した。加えて、遺伝子治療、再生医療、全国規模のがんの大規模比較試験を支援中である。

これらの活動を通じて ARO としての機能をさらに強化し、真の自立化を目指したい。

それでは、九州大学より、成果につき、ご報告させていただきます。私どものテーマ、創造的次世代医療実現化を担うAROの構築というものであります。これは現在の私どものAROの組織、体制図であります。画面向かって左側に示していますが、臨床研究を司るところでございまして、こちらは、ご指定いただきました臨床研究中核病院としての必須要件をすべて兼ね備えたものでありまして、病院長のもとにあります。右側中間に示していますのはARO次世代医療センター、こちらは橋渡し研究、基礎研究の支援から、橋渡し研究、すなわち非臨床の部分を支援する部門でございまして、こちらは総長直轄の組織であって、現在、先導的学術研究拠点として機能しております。右から2番目に示した部分につきましては、文部科学省からのご支援をいただきまして、TRの教育をするということで、次世代医療研究開発講座、この三つを合わせまして、臨床部門、橋渡し研究部門、そして教育部門ということで、AROとして私たちが機能しているところでございます。開発評価体制の概要でございしますが、中心部に、今、私、申し上げました、非臨床を司るARO次世代医療センターで、産学官連携本部、すなわち知的財産本部との強力な連携のもとに業務を推進しております。病院のほうに関しましては、臨床研究中核病院の必須要件ということもございまして、この臨床研究、臨床試験を適正かつ倫理的に推進するために、臨床研究管理委員会を置いておりますし、上位に総長直轄の特定臨床研究監査委員会を設置しています。拠点の整備状況につきまして、自己評価を三つご紹介させていただきます。まず、支援機能の整備状況でありますけれども、プロジェクトマネジメントに関しましては、非臨床チームと臨床チームの二つを作りました。両者の連携のもとに、現在、支援体制を強化しております。また、データセンターの拡充と機能強化を図りまして、現在、オールジャパン体制の大規模臨床試験の支援も行っているところでござ

います。また、モニタリングユニットと監査ユニットを設置いたしました。こちらにつきましては、全九州の大学病院の連携のもと、大学間の相互のモニター、あるいは監査もする体制を構築しております。シーズ育成体制ですが、シーズAを対象とするシーズ開発会議を設置いたしました。また、B、Cを対象とする開発戦略会議、ここにおいては、進捗管理を含めて情報管理をしています。また、学外シーズの支援を強化いたしました。あとでご紹介いたしますけれども、WAT-NeW、ウェストジャパンアカデミアTRネットワーク、この加盟施設の訪問による開発アドバイスを積極展開しています。ネットワークの形成に関しましては、今申し上げました、WAT-NeW、西日本地域20大学で構成されるネットワーク、ここを中心にシーズ探索、開発支援を行っております。また、企業等との連携という意味で、アジア太平洋R&Dネットワーク、ここに141企業が入りまして、それを含めて約190の施設、組織を活用した産学連携活動を展開しています。また、「九州地区大学病院の臨床研究支援組織の在り方検討会」を中心とした臨床研究の支援ネットワーク、さらには九州大学を中心に構築された多くのネットワーク事業、例えば、EQuIPコアネットワーク事業、あるいは、広域ネットワーク型臨床研究推進事業、脳卒中データベース、久山町研究、こういったネットワーク、あるいはレジストリーとの連携を図ってます。研究開発の段階別のシーズを記載しております。その中でも、とりわけ、上段に示した眼科領域につきまして、かなり多くのシーズ展開があります。この中の最終的なものにつきましては、既に医師主導でフェーズIIIが終わりまして、今年には上市される見込みでございます。それ以外に、循環器、そしてがん領域、こういった点に私どものシーズ開発の特徴があると思っております。ARO主導のネットワークといたしましては、先ほどご紹介いたしましたように、WAT-NeWに加盟することによって、シーズAを申請する権利が与えられる、ま

た、審査にもかかわることができるという特典を付与しています。加えて、しっかりとした支援と進捗管理を進めております。最初にまずアカデミアのネットワークを作ったわけでありますが、各研究者からは、企業との窓口がなかなか見つからないという声もありまして、ARDENTを設置いたしました。これをもちまして、アカデミア、ARO、企業、この3者の間で秘密保持契約をきちんと結んだうえでマッチングをする体制を作っております。また、左下に示しておりますのは、九州地区、これは国立大学のみならず私立大学を含めて、全大学病院の中での臨床研究の在り方検討会を構築いたしました。また、国際連携に関しましては、アジア諸国、とりわけ、Academia Sinica、アメリカのNIH/NCATS、ヨーロッパのECRIN、EATRIS、こういった機関との連携を進めておりまして、次年度には、各施設とのMOUを締結する見込みとなっております。実際に、ネットワークを活用する中から実績というのが、この支援実績の変遷の中に示すことができると思っております。平成24年度につきましては、シーズAが6件、うち学外0件、Bが10件、うち学外1件、Cが16件、うち学外0件というようなことでございました。全体的に、シーズA、B、C、それぞれ支援件数は増えておりますけれども、特に平成27年、平成28年となってみますと、シーズAを中心に、学外のシーズ、上段の濃い色で示したものでありますけれども、これが増えております。最終的なところ、平成28年度におきましては、全110シーズのうち、55シーズが学外のシーズということで、今後とも、この学外シーズの探索、そしてその支援につきましては、しっかりと進めていきたいと考えております。教育についてでございますが、現時点では、医療イノベーションに関する学部、大学院教育を進めております。一番下段にございますように、九州大学におきましては、基幹教育、医学教育の基礎知識の慣用ということで、いわゆる旧教養課程に当たるところですけれども、ここでも医

療イノベーションの講義を進めております。幸いなことに、こちらには経済学部、文学部等、私たちが予想していなかった学生も参加してくれております。また、4年次、すなわち専門領域にいきますと、医療イノベーション科目を展開いたしまして、ここでは知的財産、トランスレーションリサーチ等々、これまで医学系でなかなか十分に展開できなかった講義科目をしておりますし、5年次は臨床実習ポリクリが必須化されました。6年次では研究室配属ということで、1カ月間AROに所属して、ケーススタディをやりながら研究開発の一部を経験すると、こういった機会を設けることができっております。また、大学院におきましては、医療イノベーションコースによる実践的な教育、さらにその上級のインテンシブコース、こういったものを活用いたしまして、一貫して、学部から大学院にかけて医療イノベーションの教育チャンスを与えているところでございます。さらにはOJTですが、学部学生を中心に、企業訪問を実際にしてもらいまして、実際に医療イノベーションの現状を見てもらうこと。それから、外国人教員を雇用する等の取り組みをしています。その上で、イングリッシュサロン等々を含めて国際展開を進むうえでの、いわゆる英語アレルギーをなくすというようなかたちでの講義、あるいは教育をしているところでございます。上段に示しておりますように、いわゆる医師、あるいは研究者の要請につきまして、これまで臨床研究認定制度というのはもう十数年にわたって展開しておりましたけれども、PI/プリンシパルインベスティゲーターになる人には、より高度な研修、講習が必要だということで、これを開始しておりまして、年4回同じものを提供しております。5.2時間の講習に加えて、試験を実施しています。既に300名強がこの講習、認定を受けましたけれども、学外からも二十数名の方がこの講習を受けて、受講証、認定修了証を受領しているところでございます。これが最後のスライドであります。私どもの

ARO 次世代医療センターの 5 年後のビジョンを示しています。第一に、西日本地域から全国、世界をつなぐネットワークの中核になりたいと考えております。そのためには国際競争力を有した新規医療技術創出が必要でしょうし、アジア、アメリカ、欧州との国際ネットワークの構築をいたします。また、優良シーズの探索、迅速なシーズ開発、国際展開、そして海外からのシーズの導入も同時に図ることが必要と思っています。第二に、基礎研究から臨床研究、導出へのシームレスな視野。これまでも心がけてまいりましたが、やはり、今後、特に医療イノベーションの土壌である基礎研究の支援強化をする必要があると思っています。また、非臨床研究に関しましては、幸い、現在、非臨床に関する非常に優秀な専門家を、かなりの数、雇用することができまして、積極的に学外の施設訪問を何度も行いながら、支援、あるいは助言をしながら、次のステップへとということで展開を進めているところでございます。また、適正な臨床研究の実施と企業導出。特に、私どもとしては、循環器領域、がん領域の創薬、それから、医療機器開発を中心とした研究開発の拠

点となることを目指しています。第三に、人材のリソースとしての ARO。ここまで、教育に非常に力を入れてまいりましたが、アカデミアこそがこういった医療イノベーション人材を輩出する組織になる必要があると思っています。ただ、残念ながら、これを教える教員がおりません。今後はこの ARO の機能を持つところが、実際に人材を育成するための役割を果たす必要があると思っています。第四に、真の自立化を達成した ARO。自立化に関してはなかなか簡単ではない問題もありましたが、ほぼ確実に、3 年後には自立化できるめどを立てることができました。そして、最終的には、究極の将来像として、大学からスピノフした ARO も必要でないかと思います。柔軟かつダイナミックな活動を行い、構成員のキャリアアップをきちんと果たし、行政機関、企業等との円滑な人材交流を図ること。そのうえでシーズ、資金、人材のエコシステムを完成させるためには、大学内にすべてがとどまるということは、もしかしたら違うかもしれないと思います。そういったことを目指しながら、今後、ARO を育てていくことが必要であると思っています。以上です。

1

KYUSHU UNIVERSITY



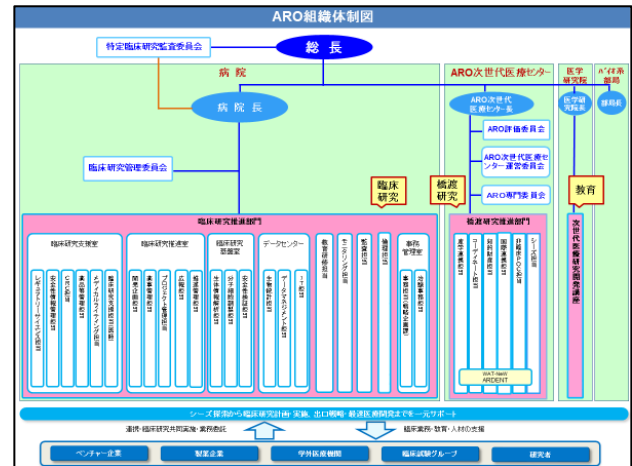


創造的次世代医療実現化を担うAROの構築

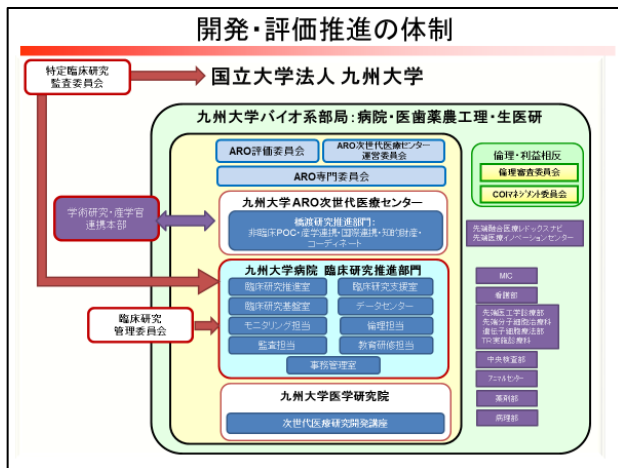
九州大学 ARO次世代医療センター

2017.03.02
革新的医療技術創出拠点プロジェクト
平成28年度成果報告会

2



3



4

拠点整備状況(自己評価)

- 支援機能の整備状況 (5)
 - プロジェクトマネジメント: 非臨床チームと臨床チームを設置、両者の連携下に支援体制強化
 - データセンターの拡充と機能強化、大規模臨床試験の支援開始
 - モニタリングユニットと監査ユニットの設置。全九州の大学病院との連携体制構築
- シーズ育成機能 (5)
 - シーズAを対象とするシーズ開発会議設置
 - シーズB, Cを対象とする開発戦略会議において進捗管理
 - 学外シーズの支援強化: WAT-NeW加盟施設訪問による開発アドバイスを積極展開
- ネットワーク形成 (5)
 - 西日本地域20大学で構成されるネットワーク、WATNeWの構築とシーズ探索、開発支援
 - アジア太平洋R&Dネットワーク(123企業を含む175組織加盟)を活用した産学連携活動
 - アジア(Academia sinica等)、米国(NIH/NCATS)、欧州(ECRIN, EATRIS)との国際連携
 - 九州地区大学病院臨床研究支援組織の在り方検討会を中心とした臨床試験支援NW
 - 九州大学を中心に構築された多くのネットワーク事業との連携(EQUIPコアネットワーク事業、広域ネットワーク型臨床研究推進事業・脳卒中データベース・久山町研究等)

5

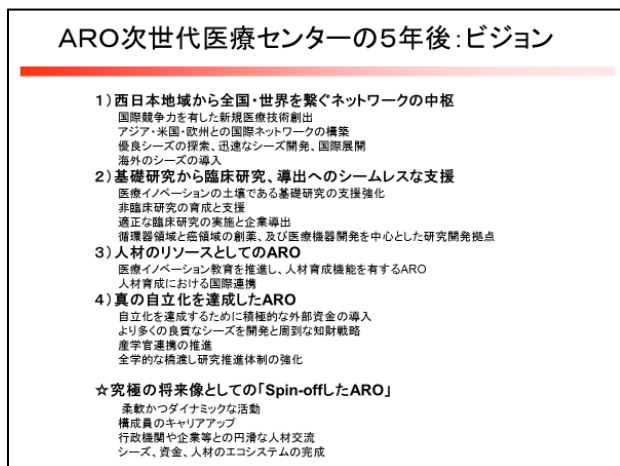
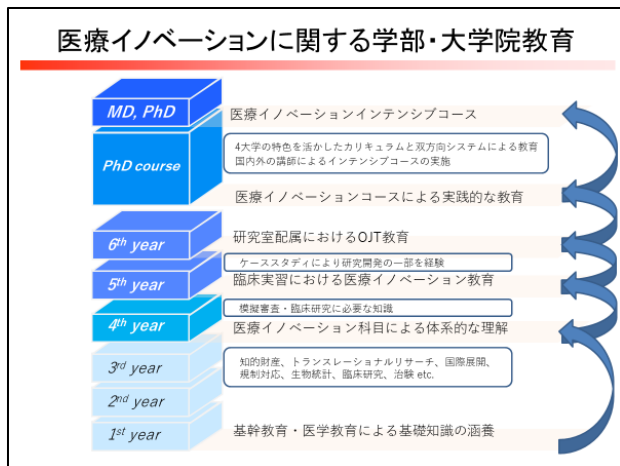
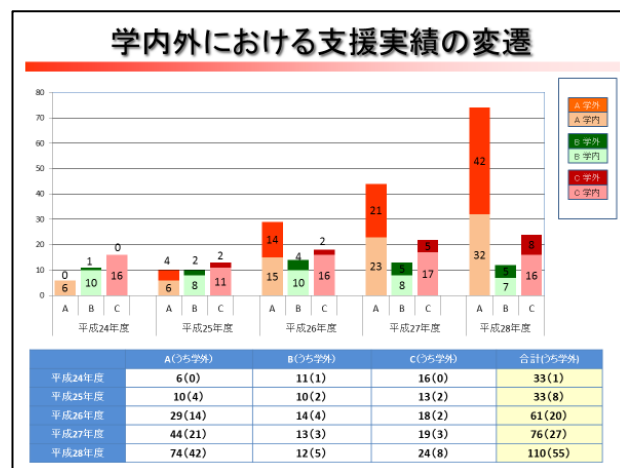
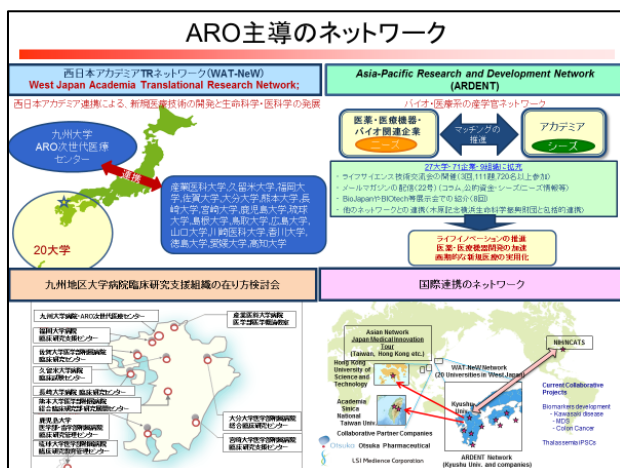
研究開発段階別シーズ分類

疾患領域等	主要特許出願	規格決定	非臨床POC取得	医薬品		製造監査承認(保険適用)
				Phase I 臨床試験	Phase II 臨床試験	
精神	A51,A69	B11				
神経	A13,A24,A35,A53,A61,A74,A75	B101				
眼	A45,A56		B05	C06,C12	C05	
耳鼻咽喉	A59,A68					
歯・口腔	A32					
呼吸器	A21,A43,A65		B06,B07,B14	C01,C03,C04 C20,B04,C25,C26	C18	
循環器	A17,A33,A38,A58,A81			C22		
泌尿器	A29,A48,A82					
生殖	A37,A52,A71,A72			C24		
血液	A30,A55,A73,A76		C02			
筋・骨格	A50,A62					
皮膚	A70			C101,C15		
免疫	A27				C19	
内分泌・代謝	A03,A07,A09,A11,A12,A14, A16,A22,A23,A26,A28,A31, A36,A40,A46,A47,A63,A64,A67		B08,B13,B17, B19(A25)	C09,C10,C11, C16,C102	C103,C23	
がん	A10,A19,A49,A60,A77,A78					
感染	A80	B03	B12,C21			
小児						
その他	A15,A20,A34,A39,A41,A44, A54,A57,A66,A79,A83					

6

研究開発段階別シーズ分類

疾患領域等	主要特許出願	規格決定	非臨床POC取得	医薬品		製造監査承認(保険適用)
				Phase I 臨床試験	Phase II 臨床試験	
精神	A51,A69	B11				
神経	A13,A24,A35,A53,A61,A74,A75	B101				
眼	A45,A56		B05	C06,C12	C05	
耳鼻咽喉	A59,A68					
歯・口腔	A32					
呼吸器	A21,A43,A65		B06,B07,B14	C01,C03,C04 C20,B04,C25,C26	C18	
循環器	A17,A33,A38,A58,A81			C22		
泌尿器	A29,A48,A82					
生殖	A37,A52,A71,A72			C24		
血液	A30,A55,A73,A76		C02			
筋・骨格	A50,A62					
皮膚	A70			C101,C15		
免疫	A27				C19	
内分泌・代謝	A03,A07,A09,A11,A12,A14, A16,A22,A23,A26,A28,A31, A36,A40,A46,A47,A63,A64,A67		B08,B13,B17, B19(A25)	C09,C10,C11, C16,C102	C103,C23	
がん	A10,A19,A49,A60,A77,A78					
感染	A80	B03	B12,C21			
小児						
その他	A15,A20,A34,A39,A41,A44, A54,A57,A66,A79,A83					



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について

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】

橋渡し 9 拠点間のネットワーク構築を目的とし、以下の 3 事業を実施している。

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を 7 シーズで行い、今年度は筋萎縮症側索硬化症、非小細胞性肺癌、天疱瘡の 3 シーズで関連する治験へのリクルート症例が計 13 例あり、治験の加速化に貢献した。

2. 相互モニタリング体制構築

モニター教育では、初級者向けの集中研修会と初級と中級のレベル別の定例研修会、日本臨床試験学会との共催のモニタリング研修を引き続き実施した。さらに、新規に施設の DM とモニターがペアで参加する DM/CRA コラボレーション研修等も実施した。今年度の初級者向け研修には拠点外施設のモニターも参加した。さらに監査担当者研修会も開催した。相互モニタリング実施では、肺癌の第 I 相試験で名古屋と東北のモニターによる相互モニタリングを継続実施しノウハウを蓄積した。

教育及び品質マネジメントのサブワーキンググループの活動も継続し、成果を関連学会で発表した。

3. 共有リソース活用

オンラインカタログ整備では、A コンシェルに各拠点で人材リソースの登録、更新を継続した。また新たに機器設備を登録できるようシステムを改修した。また、標準料金表、項目等を検討し運用法確立にも引き続き取り組んでいる。CPC 共同利用では、多施設共通工程管理システムを今年度 7 拠点で整備し、ドライランを実施する。また本 WG メンバーが監修し CPC 管理者向け教本を作成した。

ご紹介ありがとうございます。東北大学の青木です。猿田先生はじめ、関係の皆様、このような機会を用意していただきまして感謝申し上げます。先ほど、原課長、あるいは吉田部長から、2期橋渡しの橋渡し研究加速ネットワークプログラムの特徴が報告されておりましたが、まず1期の反省から、いろんな課題がありました。一つに、最初七つで始まって、今、九つ、次は10拠点が増えていく訳ですけど、拠点間の問題です。拠点それぞれがばらばらにやっている、それぞれの事情や言語が違ってみんな違う思いでやっているともう話ができないということになります。そうならないといけないということから、ある程度この九つの拠点が一緒になってやるプロジェクトが課題であり、これが真のネットワークだということです。ただ、実は、拠点というのはもともとライバルでもありますし、このネットワークを構築して、オールジャパンで本当にできるかは課題であった訳で、ネットワーク構築事業はその課題の解決に取り組んだということになります。

目標を三つ立てまして、左下のところにあります、一つは被験者リクルート促進対策の構築ができないか。もう一つが相互モニタリング体制の構築ができないか。最後の三つ目が共有リソースの活用をぜひやりましょうということでもあります。

一つ目の被験者リクルート促進体制の構築ですが、特に希少疾患、全国に何人いるかわからないような希少疾患、難病の治療薬の開発、治験を実施するにあたっては、全国の施設が協力し合って患者さんをリクルートするようなシステムが必要です。患者レジストリとは別に、このような治験に組み入れていく台帳作りが必要になってくるのですが、それが、やはり共通基盤がないといけないということになります。その共通基盤を作っていくと、言うのは易しいのですが、どうやってそれを作っていくかは各拠点で考えの違いがありまして、それを擦り合わせるところから始めました。細かいところは省略しますが、

具体的には、最初に始まったのが ALS、筋萎縮性側索硬化症という神経難病に対する治験が、今、フェーズ II まで進みましたが、その治験を東北大学が中心に展開しております。その東北大学が開発している医師主導治験に対して、大阪大学、京都大学、岡山大学、旭川医科大学などが協力して、患者さんのリクルートを行おうということになります。実際に、フェーズ II の試験を大阪大学と一緒にしていますが、6 例の患者さんがこのシステムで組み入れに成功しております。同じようなことを名古屋大学で展開しております非小細胞性肺癌のレジストリ、あるいは HTR の旭川医科大学が行っている中皮腫シーズに対して、他の拠点が協力する、このような取組を数多くやってまいりました。

2 番目は、相互モニタリング体制の構築です。これは、まず各拠点でモニタリングができる人やモニターを要請しなければいけないということと、相互モニタリングという形で、拠点と拠点がお互いをモニタリングすることが出来ないかということです。そうすると、お互いにいいところと悪いところがわかる訳です。さらに言うと、監査もこの形で出来ないかということです。最初、約 4 年前に始めた頃は、拠点にモニターが本当に少ない状態でありましたので、各拠点に 1 名から 3 名のモニターを雇用させていただきまして、みんなで協力して活動してきました。一部の拠点では監査担当者も雇用させていただきました。研修会を次々に実施し、最初はみんな一緒に受けたのですけれど、最近では、初心者向けから、かなり経験を積んできた経験者向けなど、経験に応じた研修会も用意しております。さらに、今年度からは DM モニターコラボレーション研修会というものも企画しております。さらにはサブワーキング活動で、品質マネジメントをどの様にやっていくべきか、あるいは中央モニタリングの問題などの解決を目指して活動を行っております。

最後が共有リソースの活用です。皆様の発表に

もありましたが、各拠点では人的なリソースを含むさまざまなリソースがありますが、これを、どこにどんなリソースがあって、活用出来ないか、それを知るためにはカタログを作る必要があります。そこでオンラインカタログを作るというのが一つ。もう一つは、各拠点にあります CPC、これも各拠点で、いわば、ばらばらに運用されている。これでは一緒に何かをやろうというときに大変な困難な状況になってしまうということです。この CPC を共同利用出来るような体制を整えていこうということでもあります。オンラインカタログは A コンシェルと名前をつけ、人材リソースで 488 名、サービスの総数で 6071 件を登録しました。実際、この A コンシェルのカタログを使って、今年度は 3 件業務委託が成立したところまでできております。さらに、CPC の共同利用では指図書や共通工程管理システムも構築しております。CPC 勉強会は毎回、再生医療学会総会に合わせて開催しています。さらに今年度は CPC 施設管理者向けのテキストを作成して、それを皆で共有しております。

これが最後のスライドになります。提案も含めて今後のネットワーク構築事業の方向性です。

一番目の被験者リクルート促進体制の構築では、今まで、拠点の考え方に温度差があったのですが、出来るだけ同じプラットフォームを作ってやっていこう、レジストリを作っていくことが出来てまいりましたので、今度は拠点をハブとして同じシステムを全国の特定機能病院、大学病院等に広げていくような展開をしていきたいと思えます。2 番目の相互モニタリング体制の構築は、皆さん同じ考えを持ったアカデミアのモニターの養成が出来てきましたので、さらにその人たちのコミュニティを大きくしていくということ、あるいは地位の向上を図っていくこと。また監査の要員を確保していくなどがあるかと思えます。3 番目の共有リソース活用は、オンラインカタログが出来ましたので、これをいかに活用していくか、また、CPC の共同利用も進めていきたいと考えております。以上です。ご清聴ありがとうございます。

まとめ ＜今後のネットワーク事業の方向性（提案）＞

1. 被験者リクルート促進体制構築

- 拠点間の考え方・温度差を解消して、臨床試験を加速するための全国橋渡し拠点に共通したレジストリシステムの確立を行う
- 拠点をハブとして同じシステムを全国の特設機能病院を中心とした基幹病院に展開する

2. 相互モニタリング体制構築

- 拠点、拠点外モニターへの継続した教育の体制構築
- リーディングシーズを中心とした拠点間、内での相互モニタリング・監査体制の更なる構築
- データマネジャーらと連携したより効率的なモニタリング方法論の提案と品質マネジメント体制の構築
- Aコンシェルへのモニター登録等による（パネル作成）、アカデミアモニターの有効活用（自立化への貢献）
- アカデミアモニターの地位向上（技能認定制度等の策定、日本臨床試験学会共同）

3. 共有リソース活用

- ① オンラインカタログ整備
 - Aコンセルの維持管理とビジネスにつなげるノウハウを持った事務局整備
 - 単体で切り出し → 登録数の増加、コンテンツの充実、ネットワークの拡大へ
- ② CPC共同利用
 - 多施設共通工程管理システムの維持・管理を担う組織体制整備
本システムのデファクトスタンダード化
・第三者機関による評価 → 未導入拠点へ導入
 - 単体で切り出し → 拠点外アカデミアCPCへ導入、多施設共同研究が加速、世界初の細胞加工物製品へ

13

国際共同臨床研究実施推進事業担当拠点の取組み

中村 健一

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門
研究企画推進部長



【プロフィール】

1999 年 3 月 京都大学医学部 卒業

1999 年 5 月～2006 年 3 月

京大関連病院にて外科研修

2006 年 4 月 国立がんセンター JCOG データセンター リサーチレジデント

2008 年 4 月 国立がん研究センターがん対策情報センター企画管理室長

2015 年 4 月 国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援室長

2017 年 2 月 現職

【専門領域】

臨床試験方法論

【講演概要】

国立がん研究センター中央病院はこれまでもアジア圏をはじめとした諸外国との研究ネットワークづくりに取り組んできたが、2016 年 10 月に国際共同臨床研究実施推進事業の拠点として採択されて以来この取り組みを加速している。本事業を通じて取り組んでいるメインプロジェクトのひとつとしてアジア 4 か国での未承認薬を用いた医師主導治験がある。本治験の結果は各国で承認申請資料と用いられることを想定しているため、GCP に準拠した高い品質水準で実施する必要がある。そのため当院が GCP 上の sponsor として総合的なマネジメントを行い、各国の参加施設、CRO、製薬企業と十分な連携を図りながら 2017 年夏の患者登録開始に向けて体制構築を進めている。2 つめのプロジェクトは、当院が中央支援機構を担う日本最大の多施設共同研究グループである JCOG と、欧州最大の多施設共同研究グループである EORTC との国際共同研究の推進である。2016 年 11 月に最初の共同研究の登録を開始し、現在 2 番目の共同研究の計画を進めている。それと同時に若手の人材交流や病理学領域での連携、共同シンポジウムの開催など多面的な連携を進めている。これらの国際共同研究を効率的に支援するため 2017 年から国際研究支援室を設立し、スタッフの増強と教育、対外的な支援機能の強化を図っている。

ありがとうございます。このような機会をお与えいただきまして、関係の先生方に厚く御礼を申し上げます。臨床研究中核病院の取り組みについては、明日、病院長の西田よりお話ししますが、私からは国際研究拠点の取り組みをお話したいと思います。本日お話しするのは3点あります。一つはアジアでの国際共同研究の展開をしているという話。二つ目は、JCOGと欧州最大のがんの多施設共同試験グループであるEORTCの国際共同研究を進めているという話。三つ目は井本室長からもお話がありましたが、CRIGHプロジェクトというアカデミア主導の国際共同研究推進のプロジェクトがありますので、こちらの紹介をしたいと思います。まず一つ目ですが、当院では、アジアの4カ国による医師主導治験というのを主導しているというところであります。まだ詳細は、薬の名前とかはここでは出せないのですが、進行がんに対してプラセボと未承認薬のランダム化第三相試験ということで、当然ながら未承認薬ですので、日本では医師主導治験、GCP準拠でやらないといけないという試験になります。参加施設としては日本、韓国、台湾、シンガポールの約20施設になりまして、国がん中央の役割としては、GCP上スポンサーの役割を担うということになります。スポンサーの役割ですので、多面的な調整というのが必要になって、この全体のオーガナイズをするというのが当院の役割になります。例えば、実施体制の構築であるとか、施設選定、あるいはプロジェクトマネジメントプランの策定や、各種プロトコルを、もちろんですが、各種文書の策定などなどを行うということが当院の役割になります。また、プラセボ薬、あるいは治験薬に関しては、あとでは、研究費についても、製薬企業より支援を受けて、この大規模な試験を実施に移しているというところになります。今お話ししました体制を絵にしますとこのようになっていまして、当院というのは、このICH-GCP上のスポンサーの役割を中心に行っておりまして、全体のオーガナ

イズをしているというかたちになります。現在、製薬企業からの厳しいデューデリジェンスというのが終わりました、本契約というのがそろそろ締結になるというところでありまして、プロトコルもほぼフィックスして、今からIRBのサブミッションプロセスに入ることになります。さらに治験薬の輸入、あるいはラベリング、こちら、シンガポールでやることになりますが、こちらと同時に進めて、今年の9月にファーストペーシェントインを目指して進めているというところになります。また現在、韓国、台湾、シンガポールですね、こちら10施設以上ありますが、こちらにサイトオリフィケーションビジットに、現在各施設に訪問していきまして、ここで薬事の情報であったり、保険の情報、あるいは施設要件の確認をして、サイトフィーだったり、ペイシェント・リインバースメントだったり、そういった細かいことの詰めというところを、実際に施設に訪問して行なっているというところでもあります。こちらの海外の施設でも、今年の10月から11月には登録を開始するという予定で進めているというところでもあります。国際共同研究、いろいろ、ピンからキリまでありますが、実際された先生方には、かなり難易度の高い研究であるということとはご理解いただけるのではないかとこのように思います。また、今はフェーズIIIの紹介をしましたが、フェーズIのネットワーク構築というのでも進めております。こちら、アジアのトップのフェーズI施設とコンソーシアムを作ろうということを現在進めていまして、この体制を作って、国がん主導でアジアの国際共同医師主導治験を進めていく、さらにそれを付随するようなレギュレーションであったり、保険の情報というのを集めていく、さらに人的交流も進めるという取り組みを進めているところでもあります。二つ目は、JCOGとEORTCの国際共同研究ということになります。JCOGは当院の臨床研究支援部門が直接支援する多施設共同試験グループで、全国の約200の医療機関にご

参加いただいている、わが国最大のがんの多施設共同試験グループになります。この JCOG と EORTC の、最大のがんの多施設共同試験グループである EORTC の初めての国際共同研究というのが、既に登録が開始になっております。DREAM study というのがこの試験の名前ですが、切除不能、あるいは切除困難な大腸がん肝転移にまず化学療法を行い、拡散強調 MRI で、消えたと思った肝転移が本当に消えているかどうかを病理で確認して、その画像の診断精度を確認しにいくというのを、EORTC、それから JCOG 共同で行っております。研究代表者はフランスと日本に 1 人ずつ置きまして、日本側は神奈川がんセンターの塩澤先生が務められているということにあります。参加施設は日本から 12 施設、欧州、米国から 16 施設ということになっています。リーディングデータセンターはこちら、EORTC になりますので、当院の役割としては EORTC データセンターと日本の施設の間のリエゾン業務ということになります。例えば、契約の補助であったり、参加施設の管理、進捗管理、クエリーの対応、補助、などなど、日本側の調整事務局の役割を担っているということになります。さらに、ステアリングコミッティに当院のスタッフが 2 名参加してまして、試験全体のコントロールにも関与してるということになります。ちなみにこの試験は AMED の革新がんのサポートも受けて実施しているということになります。つい先日、患者登録が開始になりましたというプレスリリースを AMED と当院とで共同で出ささせていただきました。薬事日報にも掲載していただいたというのがつい先日のことであります。EORTC のホームページにも、この JCOG との連携というところ、大きく紹介していただいています。また、ペーパーでも、EORTC と JCOG の取り組みを進めているというところがいくつか出ているというところでもあります。人的交流の観点では、若手の研究者を、EORTC のクリニカルフェローというかたちで複数名派遣しておりまして、次の 6 月にもさら

に 1 名を派遣するということになっています。また、EORTC から 7 名、データセンターや研究者の招聘をしまして、今年の 12 月に国際臨床試験のシンポジウムを開催する予定にしています。さらに、胃がん領域であったり、病理学領域であったりで新たな研究計画を検討中というところで、多面的な連携というのを、現在、行っているというところでもあります。三つ目は CRIGH プロジェクトになります。井本室長から少し話がありましたが、もともこの OECD のグローバル・サイエンス・フォーラムというところで、アカデミアのノンコマースチャルトライアルの推進のために、二つの勧告が 2011 年と 2012 年に出されています。この二つの勧告に基づいて、アカデミア主導の国際共同研究を推進するための、この多国籍のプロジェクト、これがこの CRIGH と呼ばれるようなプロジェクトになります。こちらは、アカデミックのノンコマースチャルトライアルズというのが主なターゲットになって、これを国際共同で行う際のバリアというのを、いろいろ、なくしていこうというところのハーモナイゼーションの枠組みであります。これはフランスの ECRIN、アメリカの NIH が主導しているんですが、ここに書きまして、世界各国からの現在 13 の団体が正式メンバーとして参加しているということになります。CRIGH には六つのメインプロジェクトがありまして、インフラ、ファンディング、教育、倫理、ペイシェントインボルブメント、CER、レギュレーション、などなどあるのですが、僕らの国がん中央はこのリサーチエシックスのところですね。Co-Chair として、この 3 番目のリサーチエシックスのプロジェクトを主導していくということで、今現在、進めているというところでもあります。こうした当院の活動を支えるために、事業に採択していただいたのちに、この国際研究支援室というのを設置いたしまして、ここでリソースの集中と人材育成を図っているというところでもあります。この国際研究支援室の

ビジョンとしては、まず1 番目、アジアにおけるアカデミア主導開発ネットワークのヘッドクォーターになるというところであります。これが大きな目標ということになります。また、2 番目としては、JCOG と EORTC の連携強化によって、グローバルの中での JCOG のプレゼンス向上というのを継続的に図っていくというところであります。こういった取り組みを通じて、国際共同研究に関するノウハウが蓄積されますので、こういったものを、

教育、あるいは他機関へのコンサル機能というかたちで提供していくという機能も強化しようとしているところであります。こうした取り組みを行うには、何といても、人材の育成と確保というところが急務であります。現在、絶賛スタッフ募集中ですので、もしよい人材がおられましたらご紹介いただければと思います。ご清聴ありがとうございました。

1

2017/3/2
AMED成果報告会@品川

国立がん研究センター中央病院 国際共同臨床研究実施推進事業 担当拠点の取り組み

 **National Cancer Center Japan**

国立がん研究センター中央病院
臨床研究支援部門 研究企画推進部
中村 健一

1

2

AMED国際研究事業の3本柱

- アジアでの国際共同研究展開**
 - PATHWAY trial: 未承認薬を用いたアジア4カ国の医師主導治験
 - ASIAN ONE: アジアPhase 1コンソーシアムの構築
- JCOG-EORTC国際共同試験**
 - EORTC: 欧州最大のがん多施設共同試験グループ
 - 教育シンポジウム、外科臨床試験プログラム、人材交流など幅広く連携を強化中
- CRIGHプロジェクトの推進**
 - アカデミア主導国際共同研究推進の多国籍共同プロジェクト
 - 国がん中央はResearch EthicsのCo-Chairとしてプロジェクトを主導

2

3

トピック① アジア4か国による“医師主導治験”

PATHWAY trial

局所再発/遠隔転移XX癌

ランダム化

プラセボ 未承認薬X

未承認薬を用いた医師主導治験 (GCP準拠)

予定登録数: 180人
 ✓ 登録2年、追跡1.5年
 ✓ 2017 3Q～登録開始予定

Sponsor
 ✓ 国立がん研究センター中央病院

参加施設(予定)
 ✓ 日本: 9施設
 ✓ 韓国: 6施設
 ✓ 台湾: 3施設
 ✓ シンガポール: 2施設

拠点の役割
 ✓ 試験のsponsorの役割を担い、調整事務局として試験全体の統括管理を行う

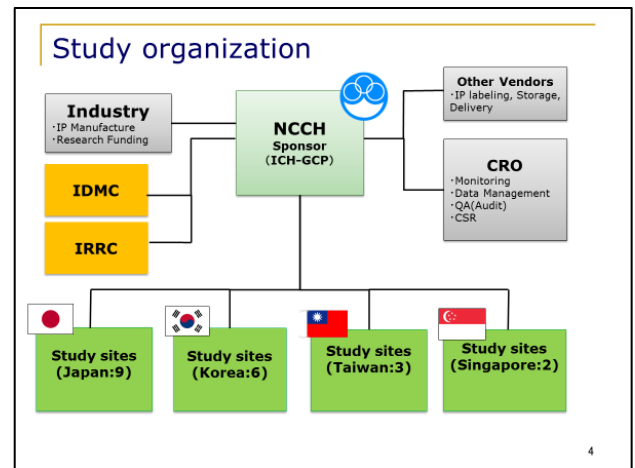
- 実施体制の構築、施設選定・調整
- プロジェクトマネジメントプランの策定
- 試験計画・各種文書の作成・改訂・翻訳
- 臨床中央判定
- 安全性情報管理
- CRO Oversightなど

※ データ管理、モニタリング等はCROへ委託

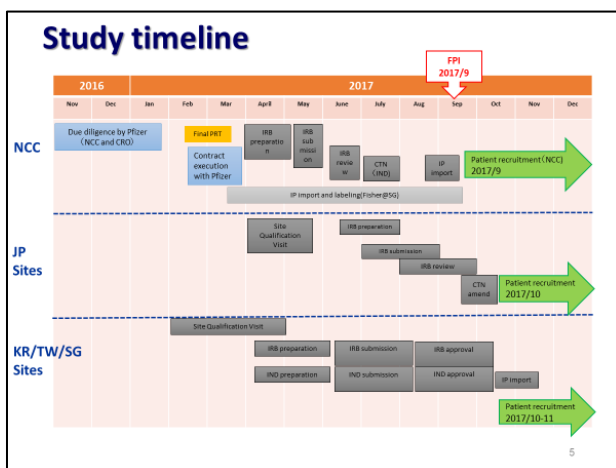
その他
 ✓ 製薬企業より治験薬・プラセボ・研究費の支援を受ける

3

4



5



6

“アジア地域における強固なフェーズ1コンソーシアム確立”

- アジアの主要早期新薬開発（トップPhase 1施設）機関とのコンソーシアム体制構築
 - NCC主導によるアジア国際共同医師主導治験（Asian-multinational IIbD1）実施
 - グローバル製薬企業早期新薬開発部門とアジアにおけるKey Phase 1 Investigators 間の連携強化
 - アジアにおけるKey Phase 1施設間における若手研究者・支援部門等の人的交流促進

2016年12月
プロジェクト始動

日本・中国・韓国・シンガポール・台湾におけるアジアトップフェーズ1施設との連携

アジアにおける早期新薬開発に特化した主要（リーダー）研究者間の強固な連携体制構築

中国

（香港特别行政区）
香港中文大学
フェーズ1
新臨床試験センター長
Dr. Loong Ho Fung Herbert

日本

国立がん研究センター
企業戦略部長
藤原 康弘
中央病院 先端医療科
山本 賢 科長
清水 健雄 部長

韓国

ソウル国民大学病院
臨床試験センター長
経内科主任教授
Prof. Yung-Jue Bang

シンガポール

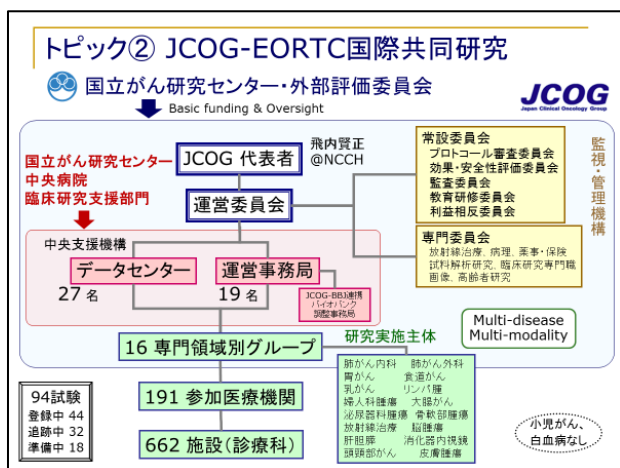
国立シンガポール
がんセンター
フェーズ1ユニット長
Dr. Daniel SW Tan

台湾

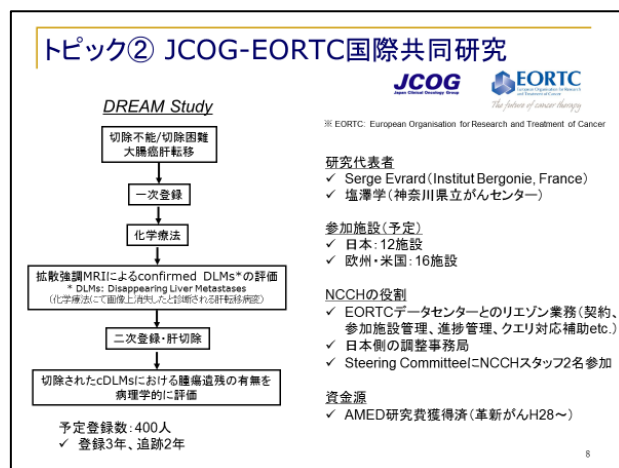
國立台湾大学病院
腫瘍科臨床試験センター
フェーズ1ユニット長
Dr. Chia-Chi (Josh) Lin

香港中文大學醫學院 Faculty of Medicine The Chinese University of Hong Kong
 国立がん研究センター 中央病院 National Cancer Center Hospital
 National Cancer Centre Singapore SingHealth
 SNUH CANCER HOSPITAL
 ASIA ONE
 PHASE ONE

7



8



9



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

メタセラビリティのある人へ 入札者へ

[機構の紹介](#)
[事業の窓口](#)
[公開情報](#)
[イベント](#)
[調達情報](#)
[採用情報](#)
[情報公開](#)
[お問い合わせ](#)

お知らせ

- [お知らせトップ](#)
- [公報・採択情報](#)
- [募集に関するお知らせ](#)
- [プレスリリース](#)
- [ニュース](#)

お知らせ

2017年2月1日
国際共同臨床試験の推進を開始

腫瘍病態診断の有無を判断できる術前画像診断の開発を目指す「日本（JCOC）」と欧州（EORTC）の国際共同臨床試験 DREAM study 開始、低侵襲の治療開発および国際共同臨床試験を強力に推進—

患者登録開始！

国立研究開発法人国立がん研究センター
日本臨床腫瘍研究グループ
国際共同臨床試験日本がん治療研究開発機構

国立研究開発法人国立がん研究センター（理事長：中塚清、所在地：東京都中央区）、中央病院（院長兼：田嶋晴一）は、2016年度より日本癌症研究開発機構（AMED）の「国内共同臨床研究実施推進事業」の拠点の一つとして選定され、国際共同臨床試験に積極的に取り組んでいます。またその一環として、がんの多施設共同臨床研究グループである日本臨床腫瘍研究グループ（JCOC）の中央委員会（チークンズ／運営事務局）を設け、JCOCと共して2012年から米国のNorth Central Cancer Treatment Group / Cancer and Leukemia Group B（NCTC/CALGB）と、2008年から経腸胃がん学会と共同研究を実施してきました。

そしてこの春、欧州でのがんの多施設共同臨床試験を主導するEuropean Organisation for Research and

9

10

JCOG-EORTCの連携強化



ABOUT US | CONTACT US | PARTNERSHIPS | PROJECTS | NEWS

A new global partnership to improve surgical care: EORTC 1527 DREAM opens



<http://www.eortc.org/en/news/>

SURGICAL PERSPECTIVE

From a Comic Opera to Surcare: an Open Letter to Whom Clinical Research in Surgery Is a Concern

Announcing the Launch of SURCARE

Serge Evraud, MD PhD*, Ricardo Andujar, MD FRCS*, Graham Paine, MD DSc, FRCS*, Carmelo Caballero, MD†, Eusebio Katsuda, MD†, Theodor Fenchel, MD†, Laurence Collette, PhD, PhD-1, Kenichi Nakamura, MD†, Hiroshi Fukuda, MD† and Peter Lacombe, MD†

(Evraud S et al. Ann Surg 2016)

Short Communication

Collaboration between EORTC and JCOG – how to accelerate global clinical research partnership

Koza Kataoka*, Kenichi Nakamura*, Carmelo Caballero*, Serge Evraud*, Anastasina Negru†, Marushita Shiozawa†, Laurence Collette†, Haruhiko Fukuda†, and Denis Lacombe*

(Kataoka K et al. JJC02016)

- SURCARE program (外科試験基盤整備プログラム)を共同で推進
- 若手研究者をEORTC clinical fellowとして複数名派遣
- JCOG-EORTC国際臨床試験シンポジウム開催 (2017年12月)
- 胃がん領域、病理学領域で新たな研究計画を検討中

11

トピック③ CRIGH project

- OECD Global Science Forumによるアカデミア主導国際共同試験推進のための2つの勧告
 - xxx (2011)
 - Recommendation on the Governance of Clinical Trials (2012)
- Clinical Research Initiative for Global Health (CRIGH, クリーグ)
 - 上記2つの勧告に基づき、アカデミア主導の国際共同研究を推進する多国籍プロジェクトが開始(2017年1月～)
 - 新薬の治験ではなく、適応拡大、既承認薬併用などのacademic non-commercial trialsが主たるターゲット
 - フランスECRIN、アメリカNIHが主導し、世界各国からXX以上の団体(規制当局、政府機関、研究機関)が参加
 - 例:

11

12

	Projects	Planned initiatives
1	Infrastructure and funding	国内、域内、国際のネットワークを有する研究開発支援基盤と、国際共同研究への資金提供促進
2	Global core competencies	研究者や研究支援スタッフへの教育プログラムの標準化
3	Research ethics	各国の倫理審査システムのマッピング 倫理審査委員への教育ツールの標準化 患者説明文書の短縮・標準化
4	Patient involvement	患者による研究の優先順位付け、アウトカムの最適化、研究デザインへの関与
5	Comparative effectiveness research	CERIに関する方法論の整理と、CERから生み出されるエビデンスの評価
6	Regulatory awareness	各国の規制要件のデータベース化

国がん中央は"Research Ethics"のCo-Chairとしてプロジェクトを主導

国際共同臨床研究 大阪大学の取り組み

名井 陽

大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター
副センター長・病院教授



【プロフィール】

大阪大学医学部 昭和 61 年卒

大阪大学大学院医学系研究科博士課程 平成 5 年修了

大阪大学整形外科で、骨軟部腫瘍、骨代謝学、バイオマテリアル、骨再生等の分野で、基礎・臨床研究、製品開発等に従事してきた。2006 年より現職にて、再生医療研究、橋渡し研究支援を行うとともに、アカデミア新規医療開発の基盤整備を精力的に進めている。

【講演概要】

医薬品、医療機器等の開発が国際化する中で、本邦におけるアカデミアまたは医療機関が国際共同治験または臨床研究に積極的に参加することは、薬事承認遅延を回避することのみならず、日本人における適切なエビデンスを蓄積できるという点で重要である。2016 年 10 月 1 日より、大阪大学医学部附属病院は、日本医療研究開発機構（AMED）の国際共同臨床研究実施推進事業に採択されたことを受け、未来医療開発部に国際共同臨床研究支援室を設置し、国際共同臨床試験実施に関する体制整備を開始した。本事業では、学内の研究プロジェクトのみならず、医療法上の臨床研究中核病院等と連携し、学外プロジェクトについても国際共同臨床研究連絡会を設置し、積極的に支援を行うこととしている。また、同支援室では、海外の規制の違いや研究資金の情報収集に努め、臨床研究中核病院等に広く情報共有を行うこととしている。また、国際協調臨床研究ネットワーク CRIGH にもメンバーとして参加し、CRIGH が設置する 6 つのワーキンググループ（1. 国際共同臨床試験の体制整備と資金確保、2. 国際共同臨床試験を実施するために必要な要件、3. 倫理審査委員会に関する要件、4. 患者の積極的な国際共同臨床試験への関与、5. 比較効果研究の推進、6. 臨床試験関連規制の認識）にもり組むこととしている。本成果報告会では、大阪大学医学部附属病院における国際共同臨床研究に関する取組について、紹介する。

ご紹介ありがとうございます。大阪大学の名井でございます。私のほうからは、大阪大学の国際共同臨床研究に関する取り組みについてご紹介させていただきたいと思います。先ほど、大阪大学の澤のほうからご紹介いたしましたように、大阪大学は、橋渡し研究、早期探索事業、あるいはそのあとの中核病院といったところで、非常に強いご支援をいただきまして、いろいろなTR機能、それから、こちらのような臨床研究機能というのを、企業導出、あるいは医療展開までを視野に入れて、戦略的な拠点形成というのを進めてまいりました。その中で、こういった非常に多数の、多彩なモダリティ、あるいは領域のシーズについて開発をして、これを世の中に出していく、ひいては、海外へもこれを導出していくということが、われわれの目標になっているわけでございます。一方、大阪大学では、大学全体としてグローバルゼーションというのを進めるというように、今、取り組んでおります。その中で、2013年には大阪大学医学部附属病院未来医療開発部の中に国際医療センターというものを設置いたしまして、病院を挙げて国際医療を進めていこうということを行っております。そのアクティビティですが、インバウンドといたしまして、海外から非常にたくさんの患者さんを受け入れることを積極的に行っていますし、あるいは医療関係者の研修というようなものを積極的に受け入れております。一方、教育、研究という点では、大阪大学は数年前に大阪外国語大学を併合いたしまして、外国語学部を持ちまして、そういった先生方のご協力もいただきながら、医療通訳養成コースを進めるとともに、新たに国際臨床医学会というものを立ち上げるということを行ってまいりました。また、アウトバウンドのアクティビティといたしまして、海外でシンポジウムをたくさん行うということを、今、進めておりまして、その中で、アジア等の国々で、大阪大学で現在進めている橋渡し等のプロジェクトを海外の先生方に紹

介して、リサーチャーとリサーチャーの間のマッチングというような機会を提供してるということを行っております。それに加えて、こちらに書いておりますような、いくつかの再生医療関係のシーズでありますとかを、あるいは医療機器ですね、そういったものを各国に紹介するということを個別に対応しているというところが、現在行っているところであります。これにおきまして、アウトバウンドのアクティビティをさらに上げて、より効率的にグローバルに持っていくことができる、そういった機能を実装するにはどうしたらいいかということを考えますと、やはり臨床研究を国際的に行っていくことができる、そういうような機能を持つ、あるいはチームを持つということが急務ではないかというふうに考えておりました。そこで、こちらの国際共同臨床研究推進事業のほうに応募をいたしまして、採択をいただきまして、その整備を、このたび、できることになったということでございます。具体的には、国際共同臨床研究支援室というものの設置、それから、この事業が臨床研究中核病院に根差しておりますので、その中核病院の中で、国際共同臨床研究連絡会というものの発足、それから、先ほど中村先生のほうからもご紹介ありました、CRIGH (Clinical Research Initiative for Global Health) への参加といったようなかたちで体制整備を進めるとともに、いくつかのプロジェクトの実施、支援を行うということを進めております。また、セミナーやシンポジウムの開催などを通じまして、あるいはオンザジョブトレーニングを通じまして、例えば、このグローバルなプロジェクトを中心に行うプロジェクトマネジャーを育成していくというような教育、人材育成活動も併せて行っていくというところでございます。こちらが、われわれの今の組織図でございますけれども、ここにありますように、国際臨床研究支援室というものを置きまして、これを未来医療開発部長けに置きまして、今現在あります国際医療センタ

一、未来医療センター、データセンターからは独立させて、これらのセンター横断的なアクティビティを、活動をすることができるよう横串的な機能を果たす室として設置をしております。この室を中心といたしまして、学内組織といたしまして産学連携・クロスイノベーションイニシアティブでありますとか、グローバルヘルスイニシアティブというのがございますので、こういったところを使いまして、研究者同士、あるいは研究者とグローバル企業とのマッチングを進めていく。あるいは、学外の組織といたしまして現在のグローバル拠点の一つであります臨床研究情報センターとの連携、あるいは大阪大学が中心になって進めております、橋渡し研究のネットワークであります ACT japan、こちらとの連携、それから ARO 協議会との連携、さらには PMDA の連携というようなかたちで、各種組織との連携体制を作りながら進めていきたいというふうに考えております。国際共同臨床研究の連絡会、中核病院の中で設置しようと進めているものでございますが、各臨床研究中核病院のほうから先生方に委員として出ていただきまして、この連絡会議を持つと、その中でいろいろな課題につきましてはワーキンググループを下に作って解決していくというような体制を取りつつ、その全体の動きは大阪大学のほうで事務局側として機能させていただこうというふうに考えております。それで次にはこの CRIGH のほうですが、こちらにつきましても先ほどの中村先生から言っていただきましたように、大阪大学のメンバーとして登録をさせていただいております。先ほどご紹介があったこの六つのワーキンググループ、プロジェクトのほうにも大阪大学から各プロジェクトに1名ないしは2名のものを派遣するというようなかたちですべての情報収集あるいはその意思決定に参加していきたいというふうに考えております。それからこちらがその新しい体制で進めようとしております

国際共同臨床研究のリストでございます。こちらいずれも、ほとんどが新しい開発型の TR のプロジェクトでございますが、このうち四つが実際の今準備に入っている段階であるということになります。代表的なのをいくつかご紹介しますと、こちらは原発性中性脂肪蓄積心筋血管症という希少疾患ですけれども、ATGL 欠損によるこの原発性の疾患につきましては日本では100人程度というレアな疾患です。非常に重篤で心筋や骨格筋に中性脂肪が蓄積するのですが、このモデルマウスに対しまして、中鎖脂肪酸を投与いたしますと、このグラフのように量が改善し、あるいは心機能が改善するというエビデンスが出てまいりましたので、これについて日本では既に二つのフェーズ I とフェーズ II への試験が動いておりまして、今現在日本とイタリアの共同研究の準備をしているところでございます。こちらは BK-SE36/CpG というマラリアワクチンでありまして、こちらも既に大阪大学のほうでフェーズ Ia を終了致しまして、流行地でありますブルキナファソという国で、ここに書いております EVI、European Vaccine Initiative というところと現地の CNRFP というワクチンなどの研究組織と一緒になりましてフェーズ Ib を今年にスタートする予定となっております。以上、このようなかたちで支援室を設置、それから連絡会を今発足準備中というところでございます。これらの整備を行いまして、臨床研究、中核病院の中から連絡会を通じてシーズを収集し、これを支援していきたいというふうに考えております。最後になりますけれども、今週末にこういったシンポジウムを第1回のキックオフのようなかたちで、これはセミクローズドなので中核病院の先生方にしかご案内していないのですが、こういったものをスタートする予定になっております。以上でございます。ご清聴ありがとうございました。



これまでの当院における研究開発の取り組み

- 大阪大学医学部附属病院
 - ・未来医療開発部
 - (PM、知財、薬事、CRC、モニター、DM、生物統計、契約)
 - ・細胞製剤製造施設
 - ・GMP準拠試験薬製造施設
- 外部組織(ACT Japan, ARO協議会)

医師主導治験/臨床試験
 First-in-human試験
 マイクロドーズ試験
 第1相試験・第2相試験

➡ 企業導出、医療展開までを視野に入れた戦略的橋渡し研究・臨床研究拠点を構築してきた。

バイパス管理 一 疾患別・開発フェーズ別				2016年12月31日現在	
疾患領域	主要特許出願 のフェーズ中	報告決定中 (特許出願前)	非臨床POC取得 (手帳中)	Phase I (手帳) 中 臨床薬試験 臨床POC取得 (手帳) 中 臨床薬試験 ヒトリアル試験	製薬機法承認 (保険適用)
精神	A68	A23.A43	B39		
神経	A54.A62.A75. A79.A82.A84	A26.A46.A47.B15	B21.B22.B24		C32
眼	A74	A53	B33	A16.B03.C05	
耳鼻咽喉		B23			C12
歯・口腔	A07	A58			
呼吸器	A70				
循環器	A31.A85	B14		C20.C31	C23A.C28
消化器	A29				TR1
泌尿器	A65.A77	A03.A24.A65.A67			
生殖器			C02		
血液	A48				
筋・骨格	A76.A80.A8 3			C22-1.C22-2	C06.C08
皮膚	A45.A86			C09	C10A.C10B.C10C.C17.C26
免疫	A87	A06.A11.A13.B05	B01		
内分泌・代謝	A32.A72	A57			C29
がん	A37.A50. A71.A73.A78	A06.A12.A25.A26.A4 9.A52.A69.B19.B35	B28.B37	B32.B34.B39. C24.C33	C01A.C01B.C01C.C21
感染					C13
産婦	A81	A40.A41			C19
小児					C23B

現在支援中のシーズ 総数: 113 (医薬品: 32 医療機器: 36 再生医療: 25 体外診断薬: 20 外部: 18)

国際医療センター
Center for Global Health

Since 2013

海外からの対応件数 (2015年度受診・問合せ)

国	件数
中国	41
タイ	37
インド	17
フィリピン	14
インドネシア	10
ロシア	9
韓国	8
日本	7
オーストラリア	6
アメリカ	5
ドイツ	4
フランス	3
デンマーク	3
スウェーデン	2
オランダ	2
イタリア	2
スペイン	2
ポランド	2
トルコ	2
ブラジル	2
メキシコ	2
コロンビア	2
ペルー	2
チリ	2
アルゼンチナ	2
ベネズエラ	2
キューバ	2
エクアドル	2
コスタリカ	2
パナマ	2
ドミニカ共和国	2
ハイチ	2
ジャマイカ	2
トリニダード・トバゴ	2
グレナダ	2
セント・ビンセント・グレナダ	2
セント・ルシア	2
セント・キッツ・ネイビス	2
セント・パウル	2
セント・ヘレナ	2
セント・ピール	2
セント・ミシェル	2
セント・ニコラス	2
セント・ジョージ	2
セント・マーティン	2
セント・エズベラ	2
セント・バルトロメ	2
セント・トーマス	2
セント・ジョン	2
セント・ピエール	2
セント・ミケル	2
セント・ニコラス	2
セント・ジョージ	2
セント・マーティン	2
セント・エズベラ	2
セント・バルトロメ	2
セント・トーマス	2
セント・ジョン	2
セント・ピエール	2
セント・ミケル	2
セント・ニコラス	2
セント・ジョージ	2
セント・マーティン	2
セント・エズベラ	2
セント・バルトロメ	2
セント・トーマス	2
セント・ジョン	2
セント・ピエール	2
セント・ミケル	2
セント・ニコラス	2
セント・ジョージ	2
セント・マーティン	2
セント・エズベラ	2
セント・バルトロメ	2
セント・トーマス	2
セント・ジョン	2
セント・ピエール	2
セント・ミケル	2
セント・ニコラス	2
セント・ジョージ	2
セント・マーティン	2
セント・エズベラ	2
セント・バルトロメ	2
セント・トーマス	2
セント・ジョン	2
セント・ピエール	2
セント・ミケル	2
セント・ニコラス	2
セント・ジョージ	2
セント・マーティン	2
セント・エズベラ	2
セント・バルトロメ	2
セント・トーマス	2
セント・ジョン	2
セント・ピエール	2
セント・ミケル	2
セント・ニコラス	2
セント・ジョージ	2
セント・マーティン	2
セント・エズベラ	2
セント・バルトロメ	2
セント・トーマス	2
セント・ジョン	2
セント・ピエール	2
セント・ミケル	2
セント・ニコラス	2
セント・ジョージ	2
セント・マーティン	2
セント・エズベラ	2
セント・バルトロメ	2
セント・トーマス	2
セント・ジョン	2
セント・ピエール	2
セント・ミケル	2
セント・ニコラス	2
セント・ジョージ	2
セント・マーティン	2
セント・エズベラ	2
セント・バルトロメ	2
セント・トーマス	2
セント・ジョン	2
セント・ピエール	2
セント・ミケル	2
セント・ニコラス	2
セント・ジョージ	2
セント・マーティン	2
セント・エズベラ	2
セント・バルトロメ	2
セント・トーマス	2
セント・ジョン	2
セント・ピエール	2
セント・ミケル	2
セント・ニコラス	2
セント・ジョージ	2
セント・マーティン	2
セント・エズベラ	2
セント・バルトロメ	2
セント・トーマス	2
セント・ジョン	2
セント・ピエール	2
セント・ミケル	2
セント・ニコラス	2
セント・ジョージ	2
セント・マーティン	2
セント・エズベラ	2
セント・バルトロメ	2
セント・トーマス	2
セント・ジョン	2
セント・ピエール	2
セント・ミケル	2
セント・ニコラス	2
セント・ジョージ	2
セント・マーティン	2
セント・エズベラ	2
セント・バルトロメ	2
セント・トーマス	2
セント・ジョン	2
セント・ピエール	2
セント・ミケル	2
セント・ニコラス	2
セント・ジョージ	2
セント・マーティン	2
セント・エズベラ	2
セント・バルトロメ	2
セント・トーマス	2
セント・ジョン	2
セント・ピエール	2
セント・ミケル	2
セント・ニコラス	2
セント・ジョージ	2
セント・マーティン	2
セント・エズベラ	2
セント・バルトロメ	2
セント・トーマス	2
セント・ジョン	2
セント・ピエール	2
セント・ミケル	2
セント・ニコラス	2
セント・ジョージ	2
セント・マーティン	2
セント・エズベラ	2
セント・バルトロメ	2
セント・トーマス	2
セント・ジョン	2
セント・ピエール	2
セント・ミケル	2
セント・ニコラス	

国際共同臨床研究推進の3つの柱

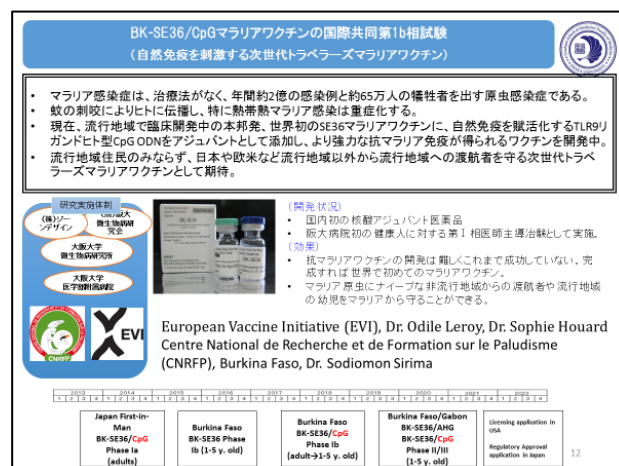
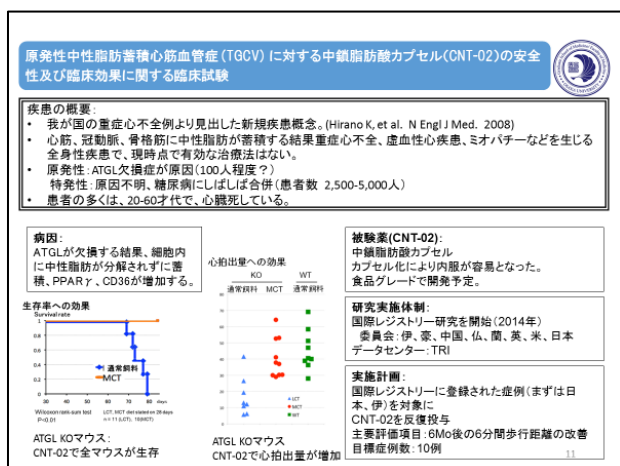
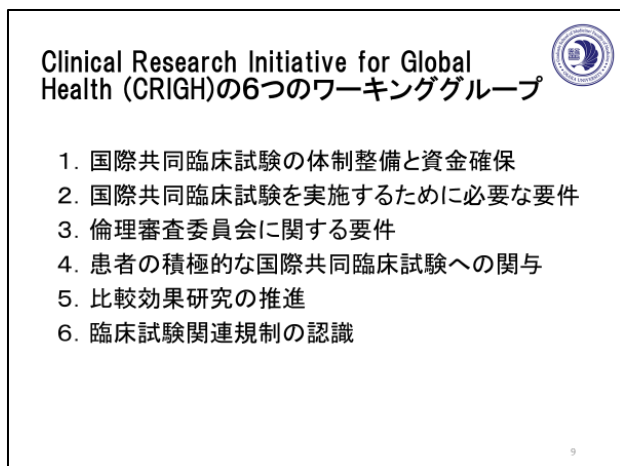
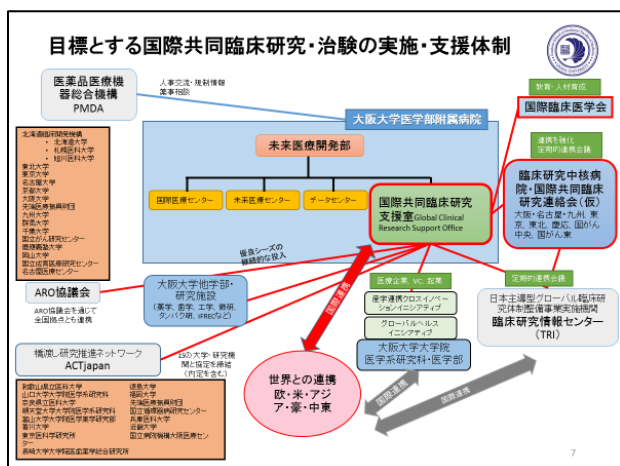


国際共同臨床研究推進事業に採択されたことを受け、

1. 体制整備
 - 国際共同臨床研究支援室の設置
 - 臨床研究中核病院・国際共同臨床研究連絡会の発足
 - CRIGHへの参加
2. プロジェクトの支援
 - 原発性TGCVに対するCNT-02の開発
 - マラリアワクチンの開発
3. 教育・人材育成
 - セミナー・国際共同臨床研究推進シンポジウム開催
 - On the job training
 - Global Project Managerの育成

5

[illegible]



まとめ



- 国際共同臨床研究・治験推進事業に採択されたことをうけ、
国際共同臨床研修支援室を新設
臨床研究中核病院・国際共同臨床研究連絡会を発足
CRIGHにメンバーとして参加
- これらの体制を整備するとともに、
臨床研究中核病院・ARO協議会等と連携し、
学内、学外を問わず、国際共同臨床研究プロジェクトを支援
- さらに、教育・人材育成を実施

13

日本医療研究開発機構 国際共同臨床研究実施推進事業
第1回国際共同臨床研究推進シンポジウム

ー国際共同臨床研究推進拠点始動ー

臨床研究の グローバル化に向けて

日程 2017年3月4日(土)
13:00-16:00 (開場 12:30)

場所 コングレススクエア日本橋
(JR東京駅より徒歩5分)
<http://congres-square.jp/nihonbashi/>
〒103-0027 東京都中央区日本橋1-3-13 東京建物日本橋ビル2階

同時通訳あり
日本語・英語

参加費
無料

臨床研究中核病院拠点及び
ARO協議会参加拠点等 **200名**
※定員に達しない場合は事前の告知を要します

日本主導型グローバル臨床研究体制整備事業 における成果報告

武永 敬明

学校法人北里研究所 北里大学臨床研究機構 部長



【プロフィール】

1979 年 長崎大学 薬学部製薬化学科
1981 年 長崎大学 大学院薬学修士課程
1996 年 大正製薬（株）
2013 年 長春中医薬大学客員教授
2013 年 国際医薬情報センター 安全性情報収集担当責任者
2014 年 先端医療振興財団クラスター推進センター 専門役
2015 年～ 現職

【専門領域】

薬理学（循環器、未病）

【講演概要】

北里大学は平成 24 年度から厚労省（現AMED）からの受託事業として日本主導型グローバル臨床研究体制整備事業を受託した。特に、早期・探索段階にある化合物や、難病に対する治療薬に重点を置き、実際の臨床研究を担当しながら経験と実績を積み上げてきた。これらの場合は、薬事戦略を含む開発計画の策定や臨床試験の準備等にも、専門領域のアカデミアとの連携を含む集積されたノウハウが必要である。また、希少疾患・難病では、対象患者数が少ないために、臨床的検証段階では国際共同試験が求められ、グローバル試験をマネジメントするための蓄積されたノウハウが必須である。北里大学グローバル臨床研究センターでは、このような領域に重点を置くことにより、シーズ保有者の限られた資金・知識を補い、日本のシーズをより迅速に患者へ届けることの実現化に向けて支援を行ってきた。また、世界に先駆け進歩している再生医療研究に力を入れ、再生医療担当チームを当センター内に編成した。さらに、当センター内で蓄積した知識・経験を用いて、本邦内で、質の良い国際共同試験を実施する施設を増やすために、また、臨床研究を活性化させるために、外部機関からの研修生の受け入れや、臨床研究従事者などを対象としたセミナーの開催、及び教育コンテンツの提供を行ってきた。

北里大学の武永でございます。本日はこのような機会を与えていただきまして猿田先生はじめ関係各位の先生方には厚く御礼を申し上げます。それでは北里大学のグローバル臨床研究体制整備事業、5年間行ってまいりましたけど、この成果について報告させていただきます。これはグローバル事業の経緯というかたちで、2007年からここに示してありますようないろんなかたちでスタートしてまいりまして、2012年から現在の日本主導型グローバル臨床研究体制整備事業というかたちでこの事業を進めてきております。この事業の目的としましては、日本を中心としてアジア、特にアジアにおけるエビデンスを早期に取得する、そういう拠点になる体制を作るということがこの事業の目的でございます。グローバル事業の計画としまして、こちらに示してあります大きな四つの柱、まず臨床試験の支援ですね。具体的にグローバル試験を支援して経験を積んでいこうと。それから専門の人材を育成していこう、さらに国際連携、一番大事なシーズ探索と、こういうかたち、この四つのピースを組み合わせていかなければいけないと。これをやるためにいろんな術もやっていかないとはいえないわけですがこちらに示してありますような約 10 個の具体的な行動アイテムにこれを分解しまして、それぞれの事業、体制を作ることを進めてまいりました。これが国際臨床試験支援の実績数でございますが、ファーストインヒューマンからフェーズ III までそれぞれでございます。合計で見ると国際共同試験 25 試験を今まで支援してきております。重点支援領域としましては、希少がん、難病、小児、それに加えて再生医療というかたちで実施してきております。現在われわれが持っているデータマネジメントシステムでございますけども、こちらの Rave というシステムを用いまして CDISC 対応でかつバリデーションが取れてるということで 24 時間症例登録が可能であるとか自動クエリーができるとか、いろんな多言語に対応できると

いうことで北里ではこのシステムを導入しております。企業では治験には結構使っておりますけれども、なかなか臨床研究でこの Rave システムを使うというのは、ややオーバースペック的なところもございますけども、多施設共同の国際共同ということになりますとこういったシステムが力を発揮するということでございます。それから各拠点で随分ご説明されておりますけれども、専門人材の育成ということで、実際にわれわれのこの ARO でデータマネジメント、それから統計、こういったことをプロジェクトマネジメントに関してもそうですけれども、医療ライセンスを持たない方々がこのような領域に非常に多いと。こういう方々は現状では事務職扱いの雇用ということになって給与面でもキャリアアップ面に関してもなかなかうまくいかないということがございまして、これを解決しようということで北里では特別専門職制度というものを導入しまして、非医療ライセンスの方々に関してはこの特別専門職という枠の中で研究職としての採用をすると、雇用をするという体制を作りましてこの 4 月から現に現在在職している DM、統計の方々はこの職位に変更してこの制度をスタートしてまいります。さらに教育研修でございますけども、研修に関しましてはこちらに、教育に関しましてはこちらに書いてあるようにいろいろな、まず臨床研究関連用語といった簡単なものを、これを iPad のツールにしましてどこでも勉強できるようなかたちに対応できるようなツールを作っております。さらに外国語対応ということでは、外国人の実際のスタッフを雇用しまして、日頃英会話が自由になれるような環境を作るように心がけております。さらに生物統計に関しては中間解析法をホームページにアップしてあります。それから臨床研究 PM、データマネジメント教育、こういったものに関して外部研修生を受け入れておりまして、約 7 施設、14 名の方々を現在まで受け入れて、実際に実務についていただきながら、経験を積んでい

ただいて、各施設に戻っていただいて、ノウハウを広げていくということをやってまいりました。また研修につきましても、ここに書いてあるいろんなかたちのテーマを毎回設けまして、年に2回程度、これはオープンなかたちで、参加できるようなかたちで研修を続けてまいりました。国内外の臨床研究機関の連携と拡大ということでございますけれども、現在北里は韓国のソウル大学、それから KONECT、こういったところでも MOU 締結しております。また先端医療振興財団とも MOU を結んでおりまして、それを介して、ベルギーのフランダースバイオ、こういったところと連携をつないでおります。日本主導型グローバル臨床研究の将来ということなんですけれども、最初にシーズをつかんでこないとトランスレーショナルリサーチに持ってけないということで、先ほど副島先生のほうからお話がありましたけれども、北里はその慶應と一緒に首都圏コンソーシアム、首都圏 AR コンソーシアムという組織の中に入りまして、北里が持っているシーズ、あるいは、北里から探してきたシーズを拠点である慶應のほうに持っていくというかたちで、そこから審査され、最終的に AMED で採択されたものに関してはまた北里がその資金を持って支援していくというかたちで自立化に向けた方法論として一つずつ、このかたちを考えております。これは実際に支援している事例ですけれども、心房細動治療薬の支援でございますけれども、こちらに関してはまず、大体のパターンとしましてこんな薬があるのだけどというようなお話がありまして、どうしようかっていうことでまず相談がきまして、その中身をわれわれが聞いて、これは面白そうだねということで、グローバル事業の中で公募というかたちを取っておりますので、そこに応募していただいて、審査委員会で審査したうえで、これを支援するということを決定したうえでプロジェクトを立ち上げます。そこでプロジェクトリーダーを作りまして、こちらに書いてあるような、いわ

ゆる、臨床研究をスタートするために必要ないろいろな支援をしていく。これに関しては現実的には拠点のシーズ B と C、両方にアプライしているというかたちでございます。その後、フェーズ、ファーストインヒューマンは、それからフェーズ I に関しては北里でまた実施していくという体制を取っております。それから再生医療、これにも力を入れておりまして、こちらは理化学研究所のテーマでございますけれども、毛髪元気細胞というかたちで、世界で初めて基幹細胞、基幹バイオということで、基幹の移植というかたちのものがございますけれども、こちらに関しても同じようにグローバル事業で採択をするというかたちで採択させていただきまして、現在プロトコルの作成、及び、こちらに関しては再生医療認定委員会、それから CPC の問題等がございますので、こういったことも準備を進めていっているということでございます。北里大学のほうの CPC の状況でございますけれども、現在はまだ第2種は取得しておりませんが、北里大学研究所病院の研究部の中に CPC がございまして、これが北里大学研究所病院と直結されているということで、この研究部で実際に細胞を培養して、すぐ患者さんに持っていきえるということで、予想ということを考えなくてもいいということで、今後この領域にも力を入れていきたいというふうに考えております。これが2017年度以降の組織体制ですけれども、先ほどから出ていると思いますが、こういう臨床研究、この法案がとおったとしましても、重要なことは信頼性保証ということで、われわれも信頼性保証に関しましては、この北里大学グローバル臨床研究支援センター、GCRCC、この外に出しまして、内部監査及び外部の施設への監査等を受託事業として進めてまいりたいというふうに考えております。最後にまとめてございますが、現在までグローバル、国際共同で体制整備事業ということで、事業を進めてまいりまして、実際に臨床研究も支援をしてまいりました。さらに人材育成として特別専

門職制度を導入してまいりました。また、国際連携としましては韓国やベルギー、こういったところと関係を結んでおります。実際の支援例としては、心房細動の治療薬、それからまだ始まったばかりですけど再生医療、この二つ、現在のシーズ

はまだ二つですけれども、今後さらにこのシーズを増やしていきたいということでございます。以上でございます。ありがとうございました。

1



2



3



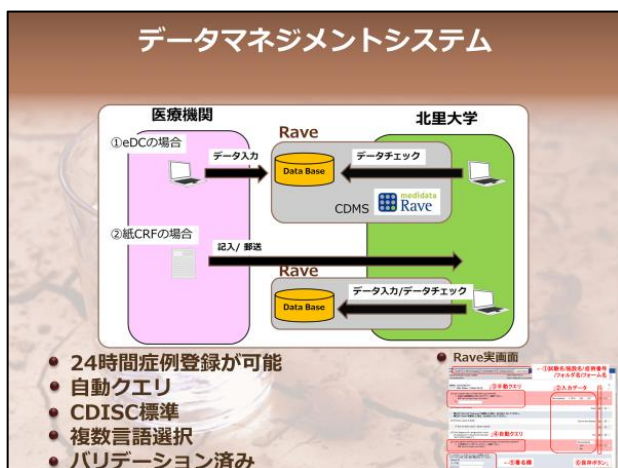
4

臨床試験支援：実績数

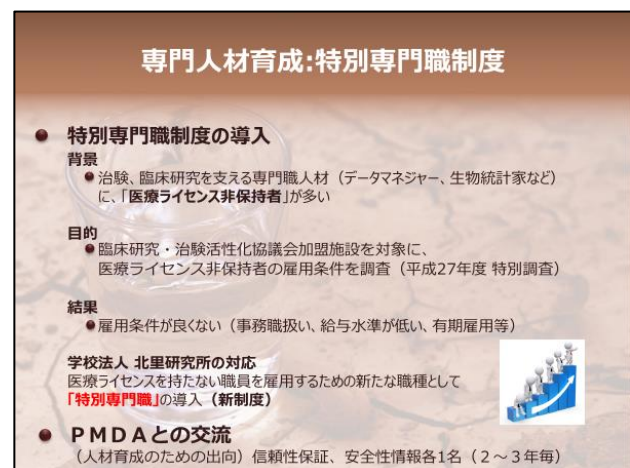
	主導	観察研究	FIH	PI	PI/II	PII	PII/III	PIII
治験	国内	-	1	2	1	1	0	2
	海外	-	0	0	0	1	0	4
臨床研究	国内	0	1	0	0	1	1	1
	海外	1	0	0	0	2	0	6
合計		1	2	2	1	5	1	13

- 日本の研究者/研究グループ主導で実施する国際多施設共同臨床試験
- 重点支援の領域（**稀少がん、難病、小児**）
- 将来的に国際展開する臨床試験

5



6



7

専門人材育成: 継続教育、研修

教育

- 臨床研究関連用語集
iPadツール
- 外国語対応
外国籍職員雇用によるOJT
- 生物統計
中間解析対応教材 (HP掲載)
- 臨床研究 PM, DM教育
外部研修生受け入れ
(7機関、計14名)

研修 (広報/啓蒙)

- 臨床研究マネジメントセミナー
(臨床研究専門家対象)
: CDISC対応、Quality Management
- 医療従事者のための臨床試験セミナー
(医療従事者対象)
: 医療倫理、拡大治験、PM
- 北里一慶應合同での
モニタリング教育プログラム作成
(医師、臨床研究従事者対象)
- ソウル-北里合同
アジア臨床研究シンポジウム
(医師、臨床研究従事者、企業対象)
: アジアでの臨床研究の展開に向けて
- みんなの臨床試験セミナー
(一般の方対象)
: 治験とは、再生医療、患者心理

8



9



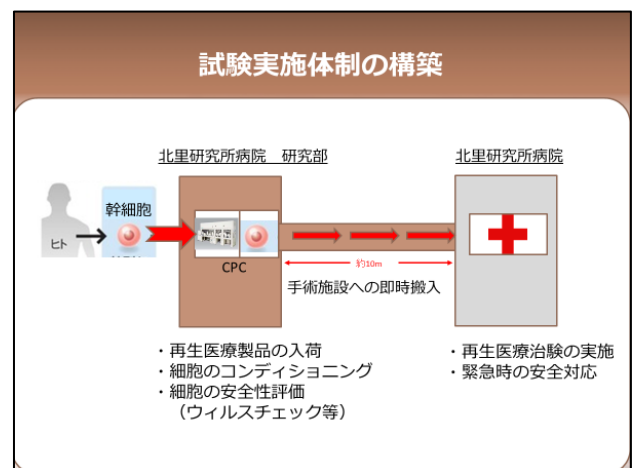
10

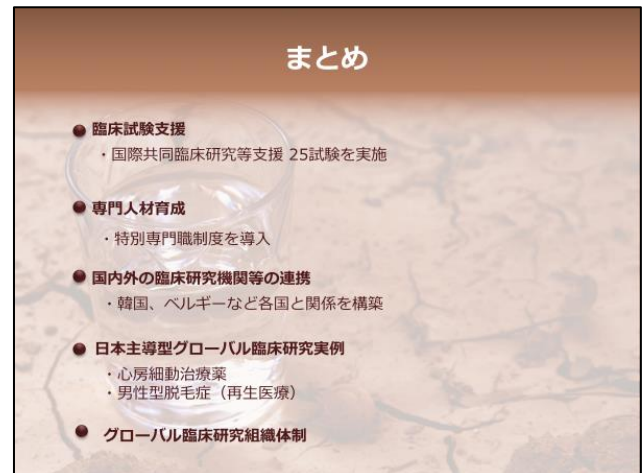


11



12





日本主導型グローバル臨床研究体制整備事業

—現状と今後の展望—

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



【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 年より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。AMED 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、また日本主導型グローバル臨床研究体制整備事業の拠点長として、ARO 構築とグローバル・ネットワーク形成支援に力を注いでいる。

【講演概要】

背景：2016 年末現在、革新的医療技術創出拠点プロジェクトによって Academic Research Organization (ARO) の整備が進み ARO 全体として現在進行中の治験シーズは 82 件、これまでの薬事承認は 21 件に達した。

目的：本事業では、わが国のアカデミアで開発された、新規医薬品、医療機器、再生医療等製品及び医療技術の海外展開ならびにグローバル臨床研究・試験を推進する。

方法：先端医療振興財団臨床研究情報センターが独自に開発した Electronic Data Capture (EDC) システム (eCB®) をグローバル試験共通プラットフォームとして、恒常的にわが国の研究者が主導する国際共同臨床研究・試験が進行している状態を実現するべく、体制整備を進め、順次国際共同臨床研究・試験を立ち上げ運営する。

結果：2012 年に本事業開始後、2017 年 1 月末までにグローバル治験 1 件、グローバル臨床研究を 3 件、グローバルコホート研究を 3 件、日本国内において、医師主導治験 3 件、先進医療 B を 2 件を開始した。また、アジアにおいては、日本、韓国、台湾、シンガポールの ARO と Asia ARO Network を構築することで合意した。

展望：今後 5 年以内にアカデミアシーズの国際同時治験、10 年以内にアカデミアシーズの同時承認を目指す。

こんにちは。弥生のこの日にまた皆さんとここにお目にかかることができ大変うれしく存じます。もう最後なのでお疲れかと思えます。午前中のファーストグローバル ARO ネットワーク・ワークショップに出られた方々もたくさんおられると思いますが、参加された方は今、われわれの事業が全く新しいフェーズに入ったということを実感されたと思えます。これはまたまた大変だと、ため息がでたというようなところだと思いますが、ここでわれわれは完全にアジアの ARO ネットワークを形成し、そしてそれをヨーロッパとハーモナイズし、そしてアメリカとハーモナイズする、そういう実質的なステップに入りました。もう 2 回目を 11 月 11 日から 13 日にテキサスのオースティンで、CDISC インターチェンジの会議があるときに行うということを合意してますし、実務的なオペレーションを順次行っていくということも合意しています。午後に 3 時間にわたり、徹底的に細かいところを詰めたわけでありす。吉田部長からあったと思えますが、次は橋渡し研究の戦略的な推進ということになります。ホップ・ステップ・ジャンプでプログラムのマネジメントとして最終的な仕上げの時期に入ります。ですから、基盤の拠点に採択されたところは完全に自立化していただかないと仕上げができないということになります。仕上げの意味はネクストジェネレーションと、それから R&D のパイプラインの完全な確立と、特に基礎研究の充実、サイエンスの強化、知財の確保、知財管理経営ができること、それによって大学が独立した法人として稼げるように、これが、ほかでもない自立ということになります。本日、この 2007 年の文部科学省、橋渡し研究支援推進プログラムが始まってちょうど 10 年です。サポート機関として目途ができて、テイクオフするまでずっとこれを必死になって、全知全霊を持ってといいいましょか、取り組んでまいりました。ここまで各拠点が成長して、次に示しますように、たくさんのシーズが医師主

導治験だけで承認、あるいは認証を取るところまでできたということで、今までマスコミによって巷に流布されてきた、いつまでたっても日本はなかなかアカデミアの研究が成果に結びつかないというのが全くでたらめ、もう今や過去の話で、もうそういうことをマスコミの人には言うてもらいたくないし、企業の人にも認識を改めてもらわないといけない。アカデミアで治験をやってもまた企業で治験やり直さないといけないなんていうことを堂々と言っている認識の間違った人もまだちらほらといますし、まだ治験はちょっとハードル高いから、何とか臨床研究でなんて言っている人もいるけれども、そういう時代遅れからは早く卒業しないとイケないですね。ここに示しますように順番に文部科学省、厚生労働省はプログラムを立てて今 AMED でこれが統一されて着実に成果を出すところまでできている。ものすごいスピードになっています。実は今日ここでお話しするのは、一番上の厚生労働省の日本主導型グローバルの臨床研究体制整備事業。私どもは 2012 年からこの事業に関わるようになりまして、5 年間で現在どこまでできているかをざっと今からレビューしたいと思います。先ほど申し上げたように、橋渡し研究拠点で、承認・認証を取った案件が昨年の 8 月 1 日の集計で 21 件です。多くは機器でありますから日本で医療機器の開発がどうもうまくいってないというのも、それはやはり厚生労働省、文部科学省が大学に治験資金を投入してこなかったということが一つの大きい問題ですし、これを見事にここまで持っていくのに非常に有益な力となったのは PMDA のいくつかの改革でありました。まず医師主導治験が出来るようになった。それから薬事戦略相談をサービスして非常に力を入れてくれるようになった。非常に有益なアドバイスをわれわれは得ました。これによってサイエンスは強化された。最後の仕上げが今からお示しする先駆け審査指定の制度であります。昨年の 2 月 10 日に発表された先駆け審査指定の案件は 5

件あります。医療機器 2 件と再生医療等製品 3 件であります。この再生医療等製品の 3 件については明日最後のセッションで河野先生からガイダンスがありまして、その三つの案件についてその制度の利用の仕方、どういうところがポイントかについて各先生方から具体的に話していただく。これらはすべてアカデミア発のシーズであります。ちなみに一番上のチタンブリッジは革命的なデバイスであります、これは AMED の難病のプロジェクトによるものであります。その次のトレハロースを用いた癒着防止は橋渡し 1 期からの案件で、この 2 番目の脊損に対する自家骨髄間葉系幹細胞は橋渡しの 1 期から 2 期まで文部科学省の支援によってここまできた。その次の遺伝子組み換えヘルペスウイルス、日本で初めてのウイルス療法剤ですが、これはこの橋渡しの前のがんトランスレーショナルリサーチ、2004 年からの文部科学省のプロジェクトですから、苦節 14 年ということでもありますけども、見事ここまできた。それから次の自家心臓内幹細胞、これは王先生の開発で京大のトランスレーショナルリサーチセンターが日本で初めて創設されたときからのプロジェクトで支援してまいりました。このようにアカデミアが実質的に企業を超えるレベルでイノベーション創出ができることがわかりましたから、まさにこの平成 24 年度から厚生労働省のこの事業はアカデミア発のシーズを海外に展開するということに尽きるということになります。ですからそれをシステムティックに純国産でやっつけようというのが、われわれがこの事業を受けたときの決意でありました。ですから独自に開発した EDC システムを利用して、恒常的に国際共同研究、臨床試験を進行する状態を作り出す。その 5 年間のプログラムがこれであります。次にグローバルな臨床試験を行うことに限らず、通常、事業をするにはヒト、カネ、モノ、そして情報、この四つの要件をアイデンティファイして、それをマネジメントしないといけない。まずモノとしては

開発シーズの同定と選別、これがポイントになります。一つは知財がグローバルに取られている、競争力があるか、ということになります。そういうふうにして同定していく。それから海外の共同研究のパートナーシップを強化する必要がある。そのものを開発した研究者の、海外との研究者との人間関係をきちっとして、よくディスカッションをして、向こうの先生がやりたいというものを同定していけば非常にやりやすくなる。共通のインフラをもってないとだめです。EDC システムが鍵になる。ですから本日のグローバルのワークショップでも一つの重要なディスカッションはシステムということになる。これはどんどん進化していきますから、われわれはその進化に遅れないようにしないといけない。もちろん資金調達がありますが、これは末松先生、非常に頑張られて、AMED としてグローバルなスタディへの支援がだんだん充実してきているのは心強い限りであります。いまひとつは情報をしっかりシステムティックに入手して咀嚼していかないといけない。最終的にわれわれのゴールは日本にとって一番大きい課題、寝たきりゼロ社会を作ること。今われわれはセンテナリアン、百寿、100 歳の寿命の時代に生きています。ですからそれに合わせていろいろなインフラをさらに進化させる必要がある。ゴールは疾病制圧、予後の向上、標準化です。先ほど申し上げたグローバルな共通のプラットフォームは私どもが独自に開発したもので、現在すべての臨床試験はこれを使ってやっています。今 80 件を超えるプロトコルがオンゴーイングでありまして、うち、医師主導治験が 17 件でこれもどんどん増えてくる。だからシステムをどんどん進化させていかないといけない。これはリアルタイムでわれわれが把握する患者のエントリーのグラフですけども、こういうシステムを利用して海外と次々臨床試験、臨床研究、そして治験を立ち上げていくと、ざっと見るとこういうところですけども、ここで重要なことはわれわれ

は同じ土俵でディスカッションしないといけないということ。例えば大腸がんに至っては海外と解剖学的なディフィニションが違ったりするのです。欧米と共通のスタディができるようにするためにはまず、そのことを解決しないといけない。ですから NCCN のガイドライン、これはある意味でセカンダリーのラベルです。プライマーラベルを薬事承認とすると、セカンダリーラベルは国際的なガイドラインに掲載していただくことです。から、企業さんとしてもそこが一番関心が高くなる。しかし例えば大腸がんについてはまず定義と手術法をハーモナイズしないといけませんので、ここで大腸がん研究会のヘッドの杉原先生とお話ししまして、まずは国際的なシンポジウムを行い、お互いディスカッションをして、同じプロトコルでエントリーをして、今 2000 例に達すると思いますが、韓国、ドイツ、リトアニア、ロシアからもエントリーがあります。脊髄損傷の治療に関しては私も日本で初めて単核球によるものとか、間葉系の幹細胞の臨床試験をしてきましたけど、今これはベトナムのダナン病院にベトナムの保健省と話し合っただけで倫理委員会も作って、契約も結んで、今臨床試験がスタートしています。既に 3 例ぐらいが入っていると思います。鼓膜の再生療法、現在これはノーベルファーマ社が引き受けてくれまして、すでに治験は終了して承認申請の段階にありますが、ハーバード大学のプロフェッサー、ウィリング先生がこれをどうしてもやりたいと。ニューヨーク大学のローランド教授もやりたいと。彼らはアメリカの耳鼻科の主導的な先生方ですが、既にハーバードで患者のエントリーが始まって良好な成績をあげつつあります。ですからこういうふうにして次々（すべてを紹介するには時間が全く足りません）、どんどん立ち上げていく、そういうことで人のネットワークができる。例えばヨーロッパは ECRIN の、ジャック・デモー先生、今日午前中プレゼンしていただきましたし、モニカ・シャー先生は NIH の NCATS のディ

レクターの一人です。そして、レベッカ・クッシュ先生は CDISC の CEO。こういうふうにしてどんどん人間関係を築いていく。これは台湾大学の学長のヤン先生。そしてその隣に見えるのが現在の副総統チェン先生。もともと最初にコンタクトしたのは彼でありまして、彼がアカデミア・シニカのディレクターをしていた。これがアジアの ARO ネットワークで、極めて状況が似ています。ARO 協議会として中西先生がまとめて今日プレゼンしてくださいましたけども、まさに日本の ARO のネットワーク、そして台湾のプログラム、そしてコネクト、すなわちコリアン・クリニカルトライアル・グローバルイニシアチブで、今回、このヘッドのデボラ・チー先生も来てくださいます、完全にハーモナイズできるねということでわれわれシェイクハンズしました。シンガポールも然りです。こういうふうにしてアジアのネットワーク、そして、アジアの ARO のネットワークができます。そして枢軸はデータセンターのハーモナイズーション、これは ECRIN のスタンダードでわれわれはハーモナイズすることができるし、そして CDISC スタンダードで実際のデータをシェアすることができる。そして ECRIN、さらに NCATS が入ってグローバルなネットワーク、そして午前中の会議では、国立がんセンターの西田先生から GIST のネットワークについてお話ししました。今後 GIST のネットワークとかこういうレアなキャンサーに関してはどんどんネットワーク化できるし、MCI、ALS、Stroke、ほかについても次々と disease oriented にネットワーク化することになる。それから early phase 試験はアカデミアでやっていくことができるし、late phase はグローバルに持っていく。ということで次は eIRB のシステム、セントラル IRB を作りこれをシステム化する、これは大きいチャレンジです。この点についても今日午前中しっかりディスカッションできました。われわれのアクションプランとしては今、ファースト・フェーズ：CDISC のインプリ

メンテーションはほぼ完結しつつあります。これからセカンド・フェイズに入ります。データセンターの Standardization。最終的に 10 年以内に、アカデミア発のシーズについてはグローバル同時承認を目指すということです。私ども TRI、臨床研究情報センターは、常時これらのサービスを提供していますので、ぜひ気軽にウェブサイトで申し込んでいただきたい、最初のサービスは無料です。企業さんからの申込みに対しても 1 回目は無料でやっております。先ほど申し上げたように、Next generation に相続していかないといけない。これがうちのグローバルなチームのメンバーで、彼らが一つ一つ、あるいは複数のプロジェクトを持ってグローバルに日夜活動しているという状況で、これが今当たり前になりました。キーワードは五つあります。Next generation、IT&AI、もう待ったなしです。今日も午前中 IT の仕組みに

ついて NIH のシステムとアメリカで、広く使われている、アカデミアが使っている Velos のシステムについて詳しい説明をしていただきました。キーワードは末松理事長がいつも言っているように、Standardization、Harmonization、Global で、科学に国境はありません、われわれはもうオープンなマインドで全世界に向けて今活動をする時期にきています。ARO のグローバルネットワークによってわれわれは最終的に日本の抱えている大きな課題、100 歳、長寿、100 歳現役の社会を人類史上始めて作り出す、zero bedridden です。これは Nature とも提携しまして、再生医療等についてはシリーズでこれから日本のいろいろなシーズ開発情報を世界に紹介していくことができると思います。どうもご清聴ありがとうございました。

1

日本主導型グローバル臨床研究体制整備事業
-現状と今後の展望-

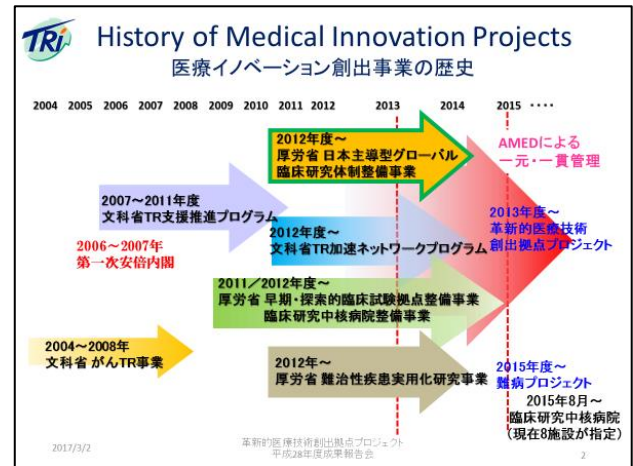


(公財)先端医療振興財団
臨床研究情報センター
福島雅典 / 川本篤彦 / 西村勉 / 小島伸介 /
Zhou Bin / 木村泰子 / 尾前薫 / 森 朋典 / 野村恵莉子

革新的医療技術創出拠点プロジェクト
平成28年度成果報告書

2017/3/2 1

2



3

革新的医療技術創出拠点プロジェクト
製造販売承認・認証取得リスト (H19年8月～H28年8月1日)

拠点名	名称	新規・改良	承認・認証	承認・認証日
1 北海道医療開発機構	内視鏡手術ナビゲーター	改良	承認	平成24年3月1日
2 北海道医療開発機構	金メッキ線入キット	改良	承認	平成24年4月26日
3 北海道医療開発機構	X線治療用用体位調整装置	改良	承認	平成24年4月22日
4 北海道医療開発機構	動体追跡電子線治療装置	改良	承認	平成24年8月14日
5 北海道医療開発機構	コーンビームCT拡張機能	改良	承認	平成27年3月30日
6 北海道医療開発機構	ドッペー	改良	認証	平成27年7月16日
7 北海道医療開発機構	短波電治療用器具	改良	承認	平成27年9月17日
8 東北大学	歯科切削加工用レンズディスク	改良	認証	平成27年2月27日
9 東京大学	オノアクト	改良	承認	平成25年11月22日
10 東京大学	小児用補助人工心臓	改良	承認	平成27年6月18日
11 国立がん研究センター	LASEREO	改良	認証	平成24年4月26日
12 名古屋大学	手術ロボット支援システム	改良	承認	平成27年6月18日
13 京都大学	レパテン	新規	承認	平成25年3月25日
14 京都大学	レザパリン	改良	承認	平成27年9月26日
15 京都大学	PDレーザー	改良	承認	平成27年9月26日
16 京都大学	食道癌用内視鏡用カテーテル	改良	認証	平成26年2月19日
17 京都大学	サンコンKyoto-CS	新規	認証	平成26年2月19日
18 大阪大学	上肢リハビリテーションシステム	改良	認証	平成25年4月21日
19 大阪大学	上肢リハビリテーションシステム	改良	承認	平成26年2月28日
20 大阪大学	脳神経線維イメージング	新規	承認	平成27年9月18日
21 国立循環器病センター	南青カメラ	改良	認証	平成28年12月18日

2017/3/2 3

4

【先駆け審査】医療機器・再生医療等製品の指定 5品目

厚生労働省 2016年2月10日発表
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000111934.html>

- Disruptive Innovations -

すべてアカデミア発

品目名	対象疾患	発明者	事業名	引当企業
1 チタンブリッジ (甲狀軟骨形成第2型)	内転型 産後性発声障害	京都大学名誉教授 一色信彦教授	難病プロジェクト	ノーベルファーマ(株)
2 癌着防止 吸収性バリア	トレハロース注入による臓器や腹膜の術後癒着の低減	東京大学・大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻 藤 雄一教授	橋渡しⅠ期プロジェクト	(株)大塚製薬工場
3 STR01 (自家骨髄 間葉系幹細胞)	脊髄損傷	札幌医科大学・医学部附属フロンティア医学研究所・神経再生医療学部門 本望 修教授	橋渡しⅠ期～Ⅱ期プロジェクト	ニプロ(株)
4 G47Δ (遺伝子組み換えヘルペスウイルス)	悪性脳腫瘍 (神経膠腫)	東京大学・医学部研究所・先端がん治療分野 藤堂 具紀教授	がんTR～橋渡しⅡ期プロジェクト	第一三共(株)
5 自家心臓内幹細胞	小児先天性心疾患 (機能的単心室症)	岡山大学病院・新医療研究開発センター再生医療部 王 英正教授	京大流動プロジェクト～橋渡しⅡ期プロジェクト	(株)日本再生医療

革新的医療技術創出拠点プロジェクト
平成28年度成果報告書

2017/3/2 4

5

平成24年度 厚労省 日本主導型 グローバル臨床研究体制整備事業

事業内容: 国際共同臨床研究・臨床試験の体制整備とその実施

本事業では、わが国の研究者が主導する国際共同研究の立上げと運営を支援し、先端医療振興財団臨床研究情報センターで独自に開発したEDCシステムを利用して恒常的に国際共同臨床研究・臨床試験が進行している状態を実現する。そのため以下のごとく体制整備を進める。

➡ **アカデミア発シーズのグローバル開発**

革新的医療技術創出拠点プロジェクト
平成28年度成果報告書

2017/3/2 5

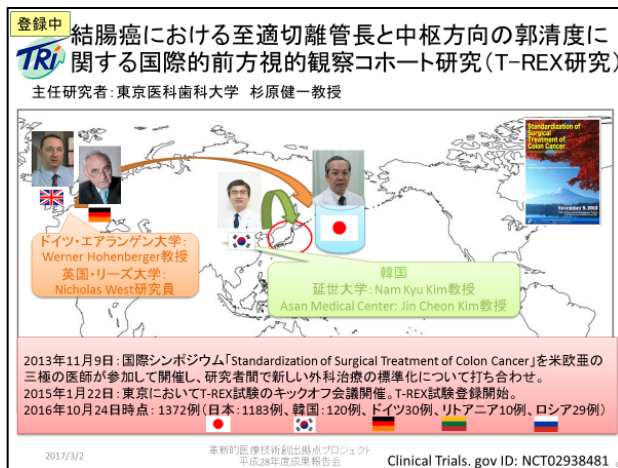
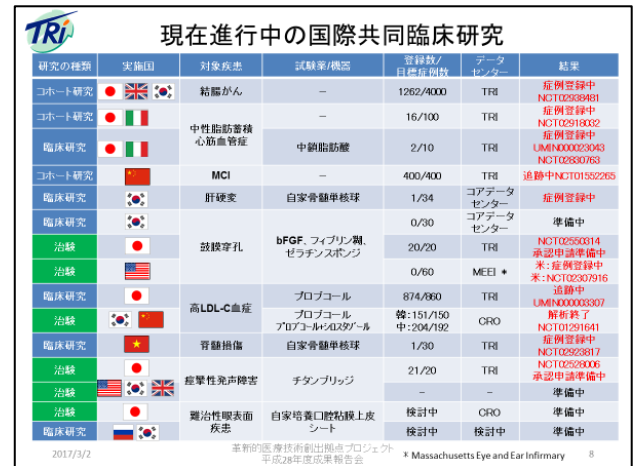
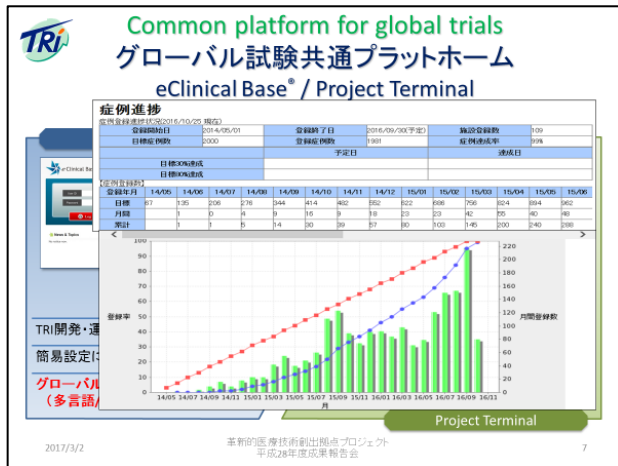
6

グローバル臨床試験実施要件
Standardization & Harmonization

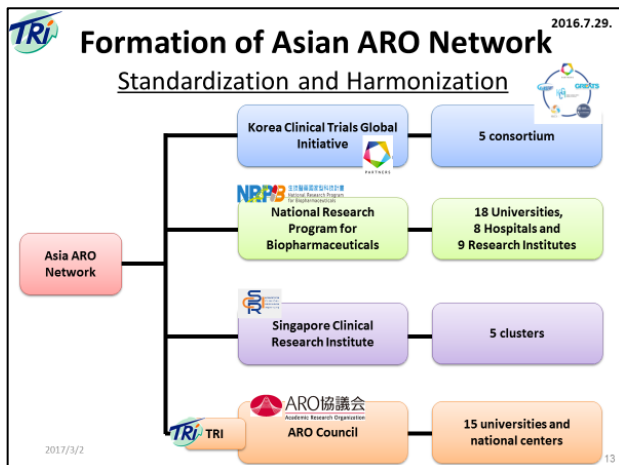
- 国際治験にもちこめる開発シーズの同定と選別 **もの**
- 海外共同研究パートナーシップ強化
= 研究者同士の人間関係構築
グローバル開発実施体制整備 **人**
- 共通IT技術基盤、EDCシステム **金**
- 資金調達/企業の協力 **情報**
- 情報...競合開発品・製品、臨床試験情報の収集と評価
- 日本側の強力な研究体制の確立
- 特定機能病院ネットワーク ⇒ AROネットワーク
- 疾患レジストリとアウトカム評価
- 各関連学会の協力
Goal
疾病制圧、予後向上、標準化
寝たきりゼロ社会の実現

革新的医療技術創出拠点プロジェクト
平成28年度成果報告書

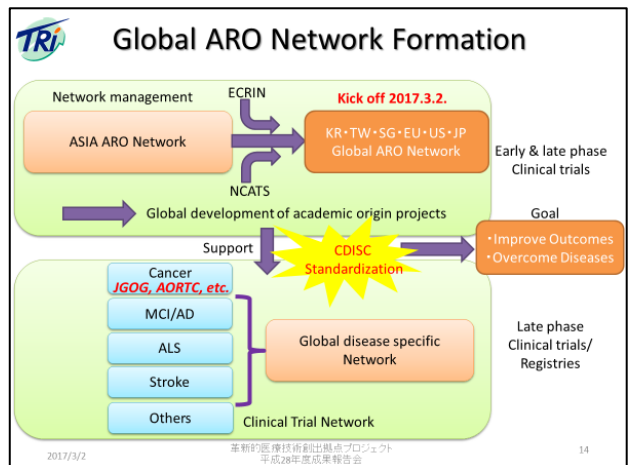
2017/3/2 6



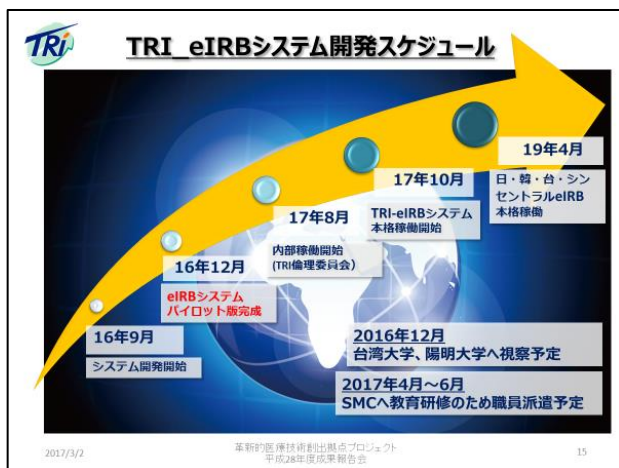
13



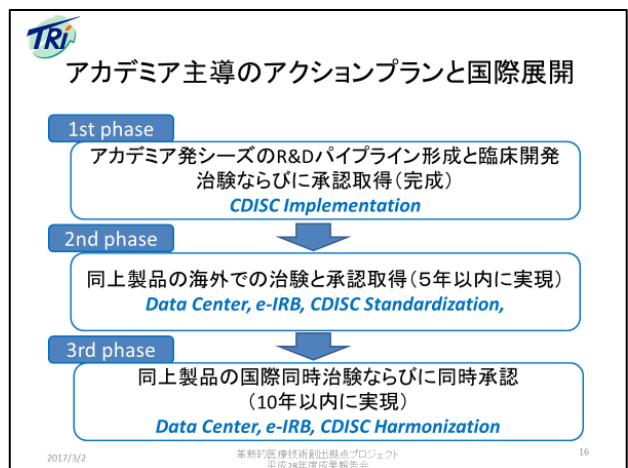
14



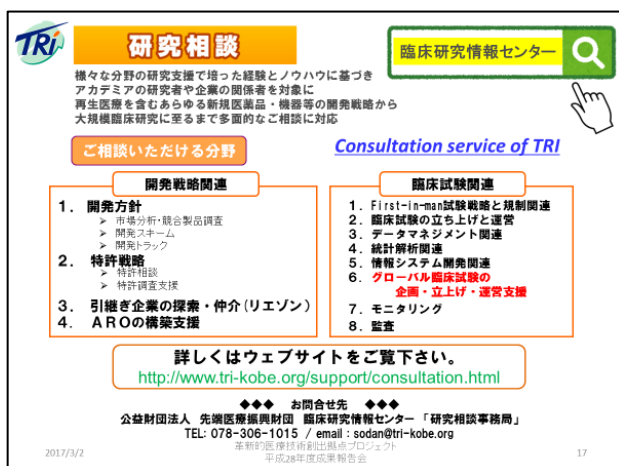
15



16



17



18



 **Keywords Toward Next Decade**

- ✓ **Next generation**
- ✓ **IT&AI**
- ✓ **Standardization**
- ✓ **Harmonization**
- ✓ **Global**

2017/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成28年度成果報告会 19

Toward Total Disease Control

ご清聴ありがとうございました

ARO Global Network for Life Science Innovation



2017/3/2 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成28年度成果報告会 20

森光 敬子

厚生労働省医政局研究開発振興課 課長

おはようございます。私、厚生労働省医政局研究開発振興課長をしております森光と申します。どうぞよろしくお願いいたします。この革新的医療技術創出拠点プロジェクトの平成 28 年度成果報告会の初めに、2 日目ですけれども、ご挨拶をさせていただきます。この成果報告会でございすけれども、この革新的医療技術創出拠点ということで、厚生労働省としては、思い起こせば、平成 15 年の治験活性化計画を初めに、臨床研究の基盤を創出していこうということで、さまざまな努力をしてきましたし、皆様方のご協力を得て進めてきました。今、平成 28 年度終わりにあたって、医療法においては、臨床研究中核病院、これが今、現在 8 病院ということで認められております。平成 15 年の初めから考えますと、質的にも量的にも随分拡充をしてきたと思いますし、今現在、病院で働いていらっしゃる先生方の意識も随分変わってきたというふうに思います。また、AMED が平成 27 年にできてから、基礎から実用化までということで、シーズを育てるという意識も随分変わってきたというふうに思っております。私のほうからは、今後どういうところに注目されるのかということについて、3 点お話をさせていただきたいと思います。1 点は、まず、量と意識と、それから携わる方が徐々に増えてきたということにあたって、次は質の評価が重要だろうというふうに思っております。また、その次には、いわゆるセントラル IRB というかたちで、各いろいろ

な病院に今、私どもで把握している限り 1700 を超える倫理審査委員会がありますが、その倫理審査委員会の質を何とか担保していくということを考えるにあたって、やはり中央での一括審査という仕組みが、日本において根づいていくことが必要だろうというふうに思っております。昨日、私どもの室長の井本のほうからセントラル IRB に関する取り組みについてお話があったかと思いますが、アメリカにおいても、本年の 1 月の 19 日、トランプ政権が始まる 1 日前に、コモン・ルールというかたちで、原則多施設間の共同の研究においてはセントラル IRB で行うというコモン・ルールが出ました。ここの部分については 3 年間の猶予措置があります。ですので、2020 年の 1 月 20 日からアメリカは義務化されるということになります。日本においても、その方向に向かう必要があるということで、今回、いろいろな指針の改正に合わせて、ゲノム指針においても、ゲノム研究においても、セントラル IRB での審査ができるような改正になっております。ここをしっかりとしていきたいというふうに思っています。それから 3 点目は、今まで倫理審査委員会の充実、それから質の担保というお話がありましたが、もう一点、利益相反ということに関しての意識、それをしっかりと質を取り込んでいくということが必要だろうと思っております。いわゆる基礎から臨床までという中において、特にしっかりとシーズを育てるということで、その出口に近づけば近づくほど、

これは産学官で協力していくという姿勢がとても重要になっていきます。また、シーズをちゃんと受け渡すということが必要になってくると。その中において、どのようにきちんと透明性を持って進めていくかということが必要だろうというふうに、私ども思っております。この三つの点については、今後しっかり取り組んでいくべきだろうというふうに思っております。この革新的医療技術創出拠点のプロジェクトが、今まで進んできたこの先にどんどんさらに進んでいくためには、これらの点をしっかり確保していくことが必要

だろうというふうに思っております。また、ここまでしっかり率いていただきました猿田先生をはじめとした PD、PO の先生方の努力がしっかり実ってきたというところに関しては本当に感謝しておりますし、それぞれの施設において、臨床研究の質を担保しながら進めてこられた先生方に深く感謝をいたします。今日の成果報告会が本当に盛会になることを祈念いたしまして、私のご挨拶とさせていただきます。どうもありがとうございます。

●医療イノベーション創出に向けた拠点の確立

千葉大学における革新的創薬拠点の整備

花岡 英紀

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 教授



【プロフィール】

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

【専門領域】

医薬品評価、アレルギー

【講演概要】

～新治療法開発-創成と科学双翼プロジェクト- WISDOM project～

本学は、平成 19 年の治験中核病院事業における「アカデミック臨床研究機関を用いた臨床研究拠点のための研究」よりスタートし、ARO としての整備を 10 年間展開してきた。平成 24 年より開始した本プロジェクトにおいては、人材の育成、組織の整備が進み、実践としてシーズの育成や医師主導治験の実施等大きな変革がされてきた。

特に本年度は、組織として QMS の整備が進む一方、クロウ・深瀬症候群に対する医師主導治験は終了し承認申請準備中、重症川崎病の治験で 172 例、重症ギラン・バレー症候群を対象とした治験で 33 例の組み入れが終了した。急性脊損を対象とした治験でも症例進捗が進んでおり、難病希少疾患における試験が実施可能となった。他機関の支援としては重粒子線先進医療 B の支援 3 試験を、再生医療分野においては LCAT 欠損を対象とした試験を開始した。一方で、海外の ARO との連携による国際共同試験の実施については、課題があるものの調整が進められている。TR 拠点としての知財や開発支援も人員の配置と支援シーズの管理、連携機関との開発を進めている。今後、以下 4 点を展開しステップアップを目指していく。①キャリアアッププラン 若手人材のキャリアアッププランのスタート②シーズ開発支援 UHCT アライアンスによる合同のシーズ育成プランの展開 ③医工学連携推進室の設置 千葉大学フロンティア医工学センターと千葉県企業との連携拠点を院内に設置・展開④国際共同試験の実施

千葉大学の花岡でございます。今日は、このような貴重な機会をいただけてどうもありがとうございます。千葉大学では、革新的医療技術創出拠点としまして、この5年間活動してまいりました。この活動そもそものは、先ほど森光課長からございましたが、治験活性化の5カ年計画、実はそのもう少し前に、PMDAの治験地域ネットワーク事業のサポートをいただいて、整備をしてきました。そのあと、治験活性化5カ年計画の中の治験中核病院、そして、2012年から始めました今回の事業の中で整備をしてまいりました。この写真は、臨床研究センターの写真でございます。2014年、3年前に新たにオープンしたセンターでございます。患者さん中心のセンターとして、600平米の、患者さん用の待合、診察室四つ、そして、点滴用椅子とベッド6個ということで整備させていただいて、大学あげての整備をしてまいったところでございます。

次に組織図を示します。組織図は、学長のもと、大学としての組織、そしてまた、その下に病院長のもとに臨床研究を適切に実施する体制、そして、そのためのさまざまな管理する委員会、あるいはそれを監査する委員会等も設置しました。また、その下に、この臨床研究を進める部門をきちんと整備したところでございます。この整備する部門が、この下の青いところでございますが、これについてももう少し詳しくお示しさせていただきます。臨床試験の支援部門としまして、私どもの臨床試験部と、未来開拓センター、これはTRセンターでございますが、その二つでございます。特に、臨床研究の臨床試験部では、特定臨床研究の実施にあたっては、それを実施する者と、データを管理する者、そして、AROとしての支援する者として、機能がきちんと分化されています。その中で、プロジェクトのマネジメント、あるいは、モニタリング、データマネジメント、統計解析等も実施するような組織を作って、そしてプロジェクトにいたっては組織横断的なサポートをする、こう

いうことをしてまいったところでございます。この中、特に今年は、今回の事業のサポートをいただくにあたって、クオリティマネジメントシステムについて整備をするようにということを、この1年間、指示をいただいてやってきたものでございます。これについては、横だしになっている、私どもの倫理支援監査室を中心に、QMSの担当者を配置して、中での調整をしています。QMSについては皆さんもご存じのとおりですが、大学の中には、普通、安全管理についてはきちんとすぐレポートを出して、それを改善する、収集、分析、是正、そして周知というシステムがございます。それと同じ形で臨床研究に関する品質の管理体制というものを作ることで、この1年間、体制の整備をしてきたところでございます。そのために、神戸の先端医療財団にも訪問して、整備をしてきたところでございます。この3月までの本格稼働に向けたステップでございます。この、上の丸四つについては、既に実施しているところでございます。ただし、もう少し細かくリスクの評価をして、きちんとした報告体制を、それぞれの部屋が実施するということについて、今行っているところでございます。今月中に、全スタッフに対するQMSトレーニングも終わらせるということで、準備を進めてるところでございます。さて、組織体制については、このQMS体制の導入も含めて、この5年間、大きく変わってきたところでございます。

現在、私どもの組織は、当初、ここに示しますように46名でしたが、今は専従の者で100名体制でございます。この中には医師もおりますが、医師以外に薬剤師、看護師、そして、私たちの特徴としましては、大学の、理系の修士課程2年を卒業した新卒の方を採用して、このAROの専任の職員として教育することをしております。現在、多くの方に、就職斡旋業者をとおして、今、就職活動始まっていますけど、また今年もきていただくことを行っています。そういう方については、

技術専門職として大学では位置づけて、育成ステップアップする、そういう仕組みを、今作っているところでございます。

次に、千葉大学としての TR の取り組みでございます。TR については、私どもは少しスタートが遅れまして、3 年前から医療キャンパスのほうに知財機構を作りました。未来医療教育研究機構の中に、ここに示しますような、知財を中心とした TR の組織を作ったところでございます。現在、そこには、弁護士、弁理士、あとは、どっちにいらっしゃる方も含めて、人は整備されているところでございます。これについては基幹経費化され、この方がきちんとサポートする体制ができます。そして、これで、全体をとおしたシーズの開発から病院での実施までということが可能になったところでございます。現在実施しているシーズの数については、ここにあるように非常に多くのものがございます。この中でいくつかご紹介させていただきます。川崎病の医師主導治験については、今日の、あとのセッションで研究代表の先生からご説明いただきますが、0 歳児、1 歳児を対象とした 172 例の症例が Last Patient Out したところでございます。また、重粒子線治療、これは放医研さんと連携したプロジェクト、この、膵がん、そして、次に示します前立腺がんのプロジェクト、これを先進医療として実施しています。また、直腸がんについてもすぐ開始する予定でございます。さら

に、これは遺伝子治療でございます。LCAT 欠損の患者さんを対象とした遺伝子導入の試験については、現在、医師主導治験に向けた準備を進めているところでございます。非臨床、そして臨床の、両方の相談をしています。また、再生医療法のもとでは、1 例目の安全性の試験は、ちょうど今実施中でございます。さらに、他の施設との連携としましては、私ども中核病院、品質確保事業の病院としまして、iPS-NKT の理研のプロジェクト、あるいは地域のがんセンターのサポート等、いろんな施設との連携をしているところでございます。

この 5 年間、私どもは、この事業の中で組織を構築して、さまざまな研究機関と連携して研究する対象を構築しているところでございます。そして、これによってさらなるいろいろなシーズのステップアップが、最終的にそれが国民のもとに、きちんとした治療として役に立つ、そういうゴールを目指してやっていきたいところでございます。1 個でも早く承認を取って、それが医療に還元できるよう、努力をしまいたいと思います。本日、冒頭で示しました四つの課題についてお話をさせていただきました。どうもありがとうございます。

7

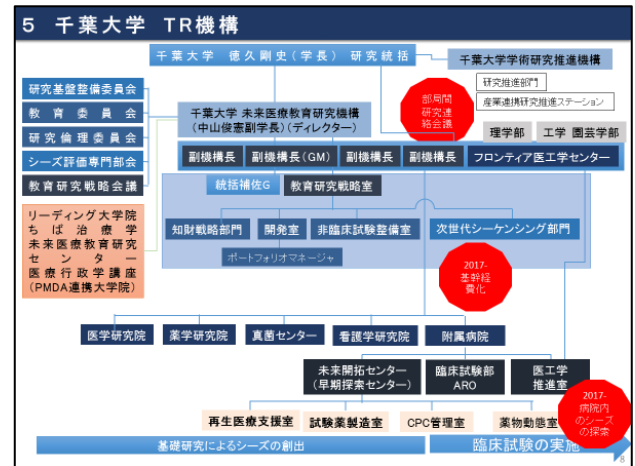
4 臨床研究品質確保体制整備事業前後の人材確保状況の変化

事業開始前と平成28年8月1日時点の比較

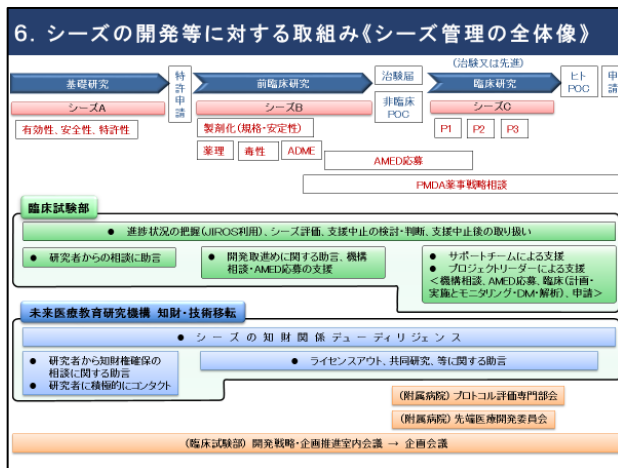
職能分類	人 員			職能分類	人 員		
	中核事業開始前	中核事業開始後*	専任		中核事業開始前	中核事業開始後*	専任
開発企画	2	11	6	薬事	3	4	3
プロシオ/オマニシ	3	8	6	安全性情報	5	2	0
臨床研究コーディネーター(CRC)	18	20	20	知的財産管理	0	3	3
データマネージャー	5	27	25	法務	0	1	0
モニタリング	5	8	7	教育	—	2	1
生物統計	2	5	5	広報	3	6	0
情報システム	2	1	1	一般事務	4	14	11
試験物製造	0	2	2	研究倫理	2	1	1
CPC技術員	3	3	3	プロトコル作成支援レビュー	—	7	5
毒性	0	2	0	合計	46**	104**	99*

* : 平成28年8月1日現在 ** : 実人数

8



9



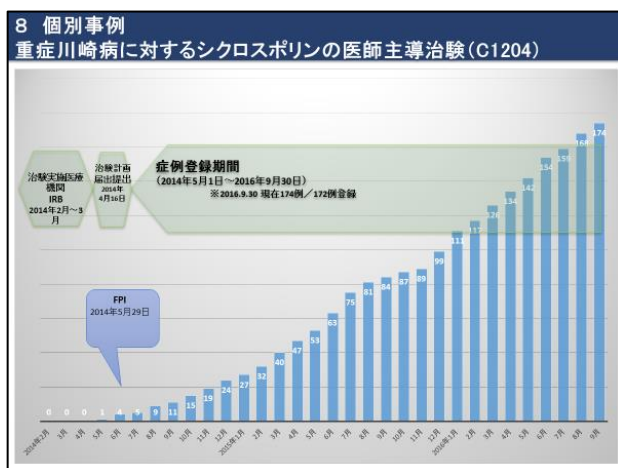
10

7 支援対象シーズの概観(薬事申請上分類)

区分	シーズA	シーズB	シーズC
医薬品	7件(拠点外1件) A040,A042,A053,A055 A056,A057,A063	12件 B004,B013,B023,B027,B028,B035, B036,B037,B048,B059,B060,B062	8件(拠点外8件) C1201,C1202,C1203,C1204, C1207,C1216,C1310,C1508
医療機器	0件	3件 B046,B051,B052	1件 C1418
体外診断薬	0件	1件 B061	1件(拠点外1件) C1533
再生医療等製品	3件 A018,A021,A043	3件(拠点外1件) B005,B008,B048	1件 C1214
医療技術(先進医療)	0件	1件 B038	5件(拠点外4件) C1205,C1206,C1512,C1513,C1514
計	計10件	計20件	計16件

注: 上記46件のうち分担機関シーズは4件

11



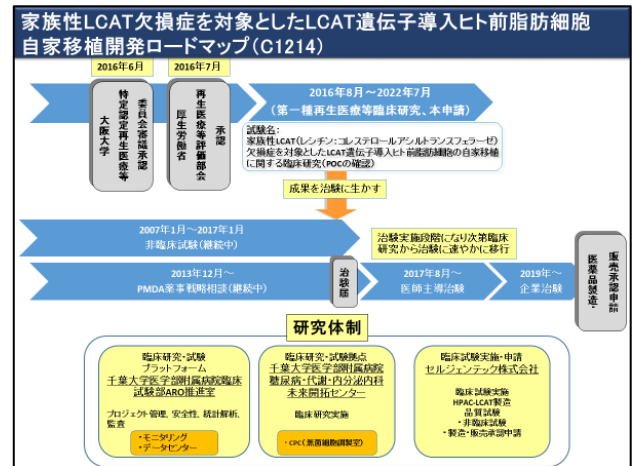
12

試験物名: 対象疾患 (シーズ番号)	重粒子線治療: 局所進行腺癌 (C1512)
研究の背景、意義、目的、等	・局所進行腺癌症例を対象に、ゲムシタビン併用重粒子線治療の有効性安全性の多施設共同試験を行い、安全性と有効性を評価する
Rationale	・重粒子線は、X線とは異なる物理特性および生物特性を有する。 ・従来放射線治療抵抗性とされてきた難治性腫瘍に対しても優れた効果が示されてきた。 ・放射線感受性の高い臓器に囲まれた治療抵抗性の腺癌に対し、高い治療効果が期待される。
研究の概要	【対象】局所進行腺癌 【試験デザイン】有効性安全性試験(シングルアーム)82例 【主要エンドポイント】2年全生存率
研究の出口(目標)	先進医療→保険収載
出口(目標)に至るハードル	費用対効果の評価 生存率増加の実証
現状	・先進医療技術審査部会承認(5月19日) ・(先進医療会議承認(10月26日)) ・放医研倫理審査委員会が先進医療承認後の審査(10月27日承認)

13

試験物名 :対象疾患 (シーズ番号)	重粒子線治療:局所限局性前立腺癌高リスク 症例(C1514)
研究の背景、 意義、目的、等	局所限局性 前立腺癌高リスク症例に対する重粒子線治療の有効性を評価すること(既存のX線治療より治療効果が高いことの裏証)
Rationale	3つの重粒子線治療施設の過去データを集積したretrospective studyでD'Amico分類で定義される前立腺癌高リスク症例の生化学的再発率が報告されているIMRT等のX線治療成績を優位に上回ると予想されるため、これを前向きに証明すること
研究の概要	【対象】D'Amico分類で定義される前立腺癌高リスク症例 【試験デザイン】有効性検証試験(シングルアーム) 【主要エンドポイント】5年生化学的再発生存率
研究の出口 (目標)	先進医療→保険収載
出口(目標)に 至るハードル	費用対効果の問題にどのように答えられるか 生存率での優位性につなげる論理展開が可能か
現状	- 試験実施計画書・同意説明文書を作成 - 各種手順書・症例報告書を作成 - 技術審査部会で「適」判定(9月29日) - 放医研研究倫理審査委員会に変更申請後、先進医療会議で審査予定

14



15



16

まとめ

1. 革新的医療技術拠点としての整備
2. 品質管理、QMSの整備
3. 人材育成
4. TR機構と整備
5. 連携したシーズ開発支援体制
6. 具体的事例: 医師主導治験、先進医療の実施



●医療イノベーション創出に向けた拠点の確立

TR と融合した革新的医療技術の臨床開発基盤整備

大津 敦

国立がん研究センター東病院 病院長



【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 年同早期探索臨床研究センター長、2015 年同先端医療開発センター長（組織変更により）。2016 年より国立がん研究センター東病院長

【講演概要】

国立がん研究センターではアカデミアシーズ開発、First-in-human (FIH) 試験、未承認薬医師主導治験、TR 研究などの開発基盤を整備してきた。2015 年には中央・東両病院が臨床研究中核病院に選定され、両病院で臨床開発基盤を強化している。東病院では特に当拠点内外からのがん医薬品シーズ開発を進め、すでに多数の他拠点・施設からのシーズの開発相談を受け付け、有望シーズでは臨床導入までの長期間でのサポートを実施している。FIH 試験はすでに年間 7-8 件のペースで開始。医師主導治験のセントラルサポートも 17 試験実施。また、2015 年からは全国がんゲノムスクリーニングコンソーシアム（SCRUM-Japan）を大手製薬企業 15 社と全国 240 施設との共同研究で展開し、肺・消化器がんの希少遺伝子異常症例を対象に計 35 本の新薬承認申請試験（企業治験 28、医師主導治験 7 試験）への登録を展開。すでに当研究所で発見された *RET* 陽性肺がんに対する医師主導治験が終了し良好な結果を得て承認申請準備中。他の *ROS1* 等の遺伝子異常症例でも新たなコンパニオン診断薬、治療薬の承認申請にこぎつけている。昨今がん治療の主流となっている免疫療法の高精度ライブモニタリング法も開発し、製薬企業 12 社との共同研究で個別化治療基盤を整備しつつある。機器開発においても内視鏡・手術機器開発試験を多数開始し、まもなくオープンする機器開発センターでの臨床開発サポート体制を構築中である。

それでは、がんセンター東病院のお話をさせていただきます。もう既に何度も、この会では体制等はお話ししてございますが、国立がんセンター、両キャンパスでございます。このあと、中央病院の西田先生がお話しされますが、全体のシーズの開発フローとしましては、築地のほうの研究所、そして研究所基盤コア、そして柏のほうの先端医療開発センターで導入を諮って、その後、両病院とも中核として強い出口のパワーを持っているという状況であります。われわれのところの特徴としては、企業等の連携というのがかなり多数のところで行われています。既に包括連携がご覧の11社、あるいは国内の研究機関との包括的連携、そして規制当局との人的交流、そして産学連携の場の創出ということを多数行っております。シーズの選定に関しましては、平成27年度から、センター内のシーズの選定を、シーズ選定委員会を組織しまして、シーズの選定作業を進めてまいりました。毎年この3年間で、ご覧のように合計で25課題の採択をし、これらに対して内部研究費をつけたうえで、さらに育成するというかたちを進めてございます。それから拠点外のシーズに関しましても、もう既に10大学と、あるいは研究機関等からの相談、コンサルトをすべて受けつけておりまして、非臨床から、それから臨床導入における開発戦略のコンサルティング、そして薬事戦略相談の支援、TR研究の支援、First in humanの医師主導治験の実施等を行っております。これは築地キャンパスも含めたパイプラインの一覧でございますが、合計で44のパイプラインでございます。黒が医薬品で、青が医療機器で、下線が他施設からのシーズでございます。現時点で44シーズを登録し、進捗管理をすべて行っております。その中でいくつかシーズの進んだものについてお示しいたします。これは、柏キャンパスの先端医療開発センターの松村先生のグループが開発された、新しい大腸がんの抗体でございまして、非常に大腸がんのスペシフィックな抗体として、

まず、診断薬としての開発。こちらは企業と、昨年度、共同開発に導出しまして、一緒に開発を今進めております。それから治療薬としましては、非臨床試験に既に入っております、医師主導治験に向けての準備を進めております。それから、高い技術レベルでのDDS製剤の開発も行っております、もうこれは既に、今年度に企業への導出が成され、これも医師主導治験として、まもなくFirst in humanをスタートする予定であります。それから拠点外のシーズで、東大の松島先生のグループがオリジナルのCD4の抗体に関しまして、非臨床試験が終わりまして、まさにもう来週ぐらいから登録が開始、医師主導治験を、われわれの病院でFirst in humanの医師主導治験を開始するところでございます。現時点まで、既に17件の未承認薬の医師主導治験を開始しております。赤字がアカデミアシーズで四つ目、今後は多分、これから3年間は、年に一つぐらいずつのアカデミアシーズの医師主導治験がスタートする予定であります。ようやく最初の頃の医師主導治験の結果が出まして、論文報告、そして、そのあとのグローバルへの開発、そして、のちほどお話ししますが、承認申請に向けた準備を行っている状況であります。われわれのところは、TR支援部門を別に組織しまして、既に多数のTR研究を行っております。これは、製薬企業15社、そして日本全国の240施設との共同研究での産学連携の全国がんゲノムスクリーニング、SCRUM-Japanを行っております、既に4500例を超える登録を得て、最先端のNGSパネルでの遺伝子のスクリーニングを行い、それに応じた企業治験、あるいは医師主導治験の登録を推進しております。こういった中で、築地キャンパスの研究所で発見された、新しいRET融合遺伝子、新規標的に対する医師主導治験が昨年完遂しまして、こういった的確なスクリーニングによって、非常に著効する成績を得られております。これはつい先日の『ランセット』の姉妹誌に報告されております。こういったゲノム解

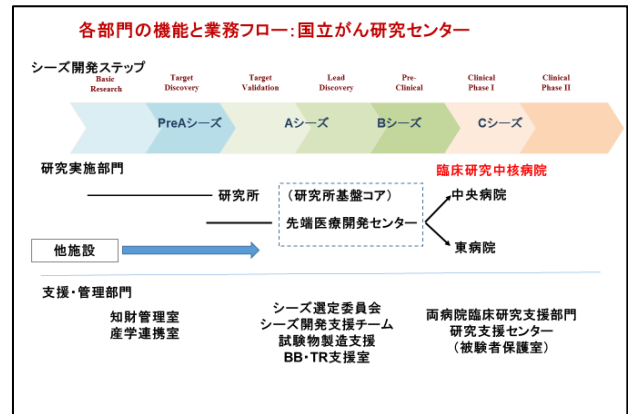
析結果に基づいた、最適な新薬治験の登録で、非常にレアながん、希少フラクションに対して、既に、肺がん、消化器がんが 150 例の登録を得ております。そして、この中で既に 3 試験が終了しまして、効能追加の承認申請、あるいは申請準備を行っております、この 3 試験とも非常に高い奏効率を示しており、まさに今、この追加の申請、特にバンデタニブは、われわれのところの医師主導治験で行ったデータですので、このデータを今、内部監査でチェックしておりますが、企業とともにまもなく申請される予定であります。要は、こういったアカデミアで行った医師主導治験結果を滞りなく承認申請にもっていき普及を図ると、そういう仕組みを作っております。さらにいくつかの AMED の研究事業が取れまして、この SCRUM-Japan での臨床ゲノムデータは既にオンラインとして、企業及びアカデミアの施設に情報共有、データシェアリングを行っております。それからもう一つは、新薬のこういった希少フラクションに伴う開発を、レジストリを作るという作業を進めておまして、既に SCRUM-Japan でのレジストリの構築を始め、それから CDISC 対応で行う新しい医師主導治験の中で、ヒストリカルコントロールを取りながら、前向きにレジストリを

進めていくと、そういう仕組みを作っております。さらに、最近活発化しています、がんの免疫療法に対して、東病院の中に産学連携の免疫応答ライブモニタリングコンソーシアムを作りまして、約 500 例を超える症例を集積、ペアードサンプルも 100 例を超えておまして、こういった付随研究を各企業と行いながら、これはデータシェアリングではなく個別研究になりますが。こういったことを続けていくうえで、医師主導治験に付随する最先端の TR 研究を展開することをスタートしております。で、さらに、欧米の R&D に競争可能な TR 研究を基盤とした産学連携の創薬のコンソーシアムを、これはもうライブモニタリングですので、自施設内でないとできない、かなり精密なモニタリングシステムを作り、すぐ隣の東大柏キャンパスの先生方とコラボしてシングルセルの RNA シークエンスを行い、これに国内の 3 企業の開発に役立てると、新しい薬を作るところで、この新しいプロジェクトがスタートしたところでもあります。2016 年度の成果に関しましてはご覧のとおりでございまして、新しいわが国からの創薬をより強化していきたいと考えております。以上です。

1



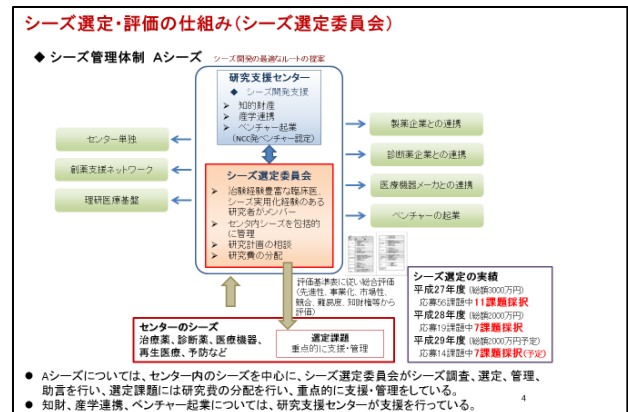
2



3



4



5



6

国立がん研究センターパイプライン

疾患領域等	主要特許出願 『特許』	規格決定 『規格』	非臨床POC 取得 『非臨床』	医薬品	
				Phase I 『PI』	臨床POC 取得 『臨床』
がん	A-13, A-14 A-15, A-18 A-19, A-21 A-22, A-23 A-24, A-25 A-26, A-30 A-31, A-32 A-33, A-34 A-35, A-36 A-39, A-44	B-1, B-11, B-12, B-16, B-28, B-29, B-38, B-40, B-41, B-42 B-43	B-3, B-17, A-20, A-27, B-37	医薬品以外	
				探索的試験 『探索』	ビボタル試験 『ビボタル』
合計 (シース数)	20	11	5	8	

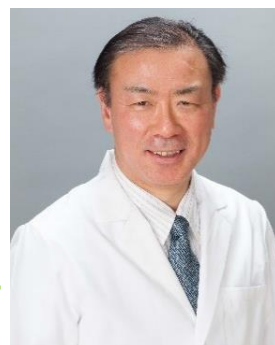
※黒: 医薬品 青: 医療機器 緑: 再生医療等製品 橙: 体外診断用医薬品 赤: 医薬品+体外診断用医薬品 上線: 拠点外

●医療イノベーション創出に向けた拠点の確立

臨床研究中核病院としての取り組み

西田 俊朗

国立がん研究センター中央病院 病院長



【プロフィール】

昭和 56 年大阪大学医学部医学科卒業

大阪労災病院、米国 Tuft 大学医学部、大阪大学医学部等の勤務を経て、平成 25 年 8 月より国立がん研究センター東病院院長、平成 28 年 4 月から中央病院院長。

【専門領域】

消化器外科、特に上部消化管の外科治療。GIST の薬物療法の開発や内視鏡外科手術の機器開発に従事。

【講演概要】

国立がん研究センター中央病院の臨床研究中核病院としての特色は、研究所におけるシーズ開発と連携した TR 研究から first-in-human (FIH) 試験を含む第 I 相試験を経て大規模な多施設共同第 III 相試験へ至る一貫した開発体制を有していることである (NCCH ACCEL Plan)。当院では臨床検体を用いて CLIA 準拠ラボにてクリニカルシーケンスを行い、その結果により適切な臨床試験への登録を促進する TOP GEAR プロジェクトを推進している。また、2010 年以前は年 1 試験程度であった FIH 試験はここ 2 年間で 10 試験 (Global FIH3 試験) にまで増加した。年間約 300 の治験のうち約半数は国際共同治験であり、AMED 国際共同研究実施推進拠点への選定に伴い国際共同医師主導治験にも取り組んでいる。当院は FIH 試験を含めこれまでに 23 課題の医師主導治験の調整事務局を担い 41 課題を実施してきた。現在も 12 課題の医師主導治験を支援している。また、当院は日本最大の多施設共同試験グループである JCOG の中央支援機構を担っており、これまで 50 以上の JCOG 試験の結果が各種がんの診療ガイドラインに採択された。JCOG では先進医療制度下の支援機能の強化やバイオバンクジャパンとの連携による reverse TR 研究を推進している。こうした開発を円滑に推進するため総勢約 80 名体制の臨床研究支援部門を整備してきた。

ありがとうございます。中央病院の西田でございます。先ほど、東病院の天津先生からセンターの一部の話も出ましたので、重複しないように少しお話をさせていただこうということで、中核病院になってからの中央病院の取り組みをご紹介します。その前に、国立がん研究センター中央病院、皆さんご存じだと思うんですけど、一応その特色と、がん専門病院であるということ以外に、一番上に挙げていますように、TR 研究から Phase III まで一貫した開発ができるという特徴がありまして、以前は早期の部分が弱いということがありましたけども、ここ 2 年ほど、その部分に非常に尽力してきましたので、First in human、グローバルの First in human を含めて、非常に多くの開発ができるようになってきました。また、医師主導治験の支援体制も、だいぶ今回強化できてきたかなというふうに思います。ご存じのように、中央病院といえば JCOG という話がございますが、JCOG では多施設の共同研究、主には後期開発をやっていますけども、これ以外にも新しい先進的な試みを、今、取り始めているところがございます。また、昨年には、AMED の国際共同臨床研究推進事業に採択していただきまして、新しい部門を作り、今、アジアの拠点になるべく努力をしているところがございます。少し、もうこれで話は終わってしまうのですが、もう少し具体的に話をしていきたいとします。一貫したということに関しましては、一つの例です、これは研究所とのパイプをちょっと例にしましたが、ACCEL Plan というのが出ていますけども、一つ、研究所をストレートフォワードにつないだパイプラインを作っているということが。その下には TR 研究や、リバーシ TR 研究ができるような素地を作り、バイオバンクと、今現在作ろうとしているセルラインや PDX のライブラリ、特にこれ、希少がんの開発には非常に重要ですので、こういうのを作っていこうと考えております。国立がん研究センターの臨床研究部門の支援体制

の図ですけれども、研究担当の副院長を中心に、大きく分けて三つ、一番上がローカルな支援でございまして、二つが研究支援とデータセンターです。ご存じのように、院内の研究支援と、それから JCOG のように多施設の研究支援と、二つを同時に動かしています。さらに、そこに、ここの一番上に出しましたように、国際研究支援室をこのたび作りました。これが、何とかアジアの拠点に持っていきたいなと思っております。JCOG に関しましては、これまで後期が多かったのですが、2017 年から少し、われわれ中央病院がハンドリングに入って、外部評価委員会を入れて、もう少しスピードアップをし、若返ってやっていきたいとします。この JCOG も非常に重要でして、小児と血液を除くほぼ全領域をカバーしていますので、ここでの開発は今後重要になってくるのではないかなというふうに考えております。そのためにはやはり臨床研究ができる人材を育成するということで、われわれのところでは、コンセプトができるまではコンサルテーションというシステムで、コンセプトがある程度できてきたら、コンセプト検討委員会できれいにまとめてプロトコルに持っていくというふうにやっておりますし、それに対する個々人が勉強できるような教育セミナーもたくさん開催し、最近ではご存じのように、ICR ウェブというのは非常にアクセスが多いところなのです。これも英語バージョンを作りました。国際化に備える方向で、今検討をしております。これはもう治験の実施件数は、がんで、見ていただきたいのは、左の一番上にあります、医師主導治験が非常に増えてきている、ここ近年、それと、早期の試験が増えてきている。特に右に示していますように、最近では First in human が多くなってきて、グローバル First in human もだいぶできるようになってきた。何とか世界の中で 10 本の、あるいは 5 本の指の中に入りたいと思っております。ここ 2、3 年でやり始めた医師主導治験、あるいは計画中の医師主導治験リストが

ありますけども、見ていただいてわかりますように、2016 年、2017 年と、非常に多くなってきていることがわかりだと思えます。赤字で示しますのは特徴的な医師主導治験で、国際共同のモデルということになります。トランスレーションリサーチに関しましては、東は SCRUM で、われわれのところは TOP-GEAR を中心にやっています、ご存じのように先駆け指定等を受けております。バイオマーカー探索に関しては、マイクロ RNA や、それから in vivo ゲノムプロジェクトで何とか新しいバイオマーカー、適切なバイオマーカーを見つけようというプロジェクトもやっていますし、先ほどお話ししましたように、細胞株の樹立、あるいは PDX を作って、がんセンターのミッションである、やっぱり希少がん、難治がんでの開発を促進していこうというふうに、今、体制を整えているところでございます。これは、がんセンター全体です。東も両方合わせての成績でございますけども、決してほかの大学に劣らない、どちらかといいますと、がん領域ではトップの成績を、論文数でも、それからサイテーションでも出している状況で、これからも、これはさらに上げていきたいと思っています。で、研究支援部門としての今後の取り組みとしましては、ここ 2、3 年の間に、まず、医師主導治験をたくさんできるようなサポートシステムを、特に先進医療や患者申出療

養制度、まだ十分にできていませんけども、これをちゃんとできるようにするということと、先ほど言いました、クリニカルシーケンスを基にしたアンブレラのトライアルができるようにしたいということと、それから、やはりここ 3 年の間に、国際共同試験の支援を、特にアジアの拠点としてやっていけるというふうにしたいと思えます。そのシーズは下に書いてあるとおりでございます。最終的に、われわれ中央病院のミッションとしては、まず、1 番目に挙げたいのは、アジアにおけるアカデミア主導創薬の開発拠点になることを目指していきたいと思えます。もちろん、ヨーロッパ、それからアメリカとトリプルで作っていくというのが非常に重要ではないかなと思えます。それから、研究所とは、先ほど言いましたようにパイプラインできているのですけども、大津先生が先ほど話されましたように、他のアカデミアとの連携強化によるシーズ開発をやって、医師主導治験の活性化をやるということと、JCOG を使って、その中で、一部の施設になると思うのですけども、先進医療や医師主導治験をやりたいと思えます。希少がんは、われわれのミッションですので、ここに関してはぜひ力を入れてまいりたいと思えます。以上でございます。ありがとうございました。

2017/3/3
AMED成果報告会@品川

国立がん研究センター中央病院 臨床研究中核病院としての取り組み

国立がん研究センター中央病院 病院長
西田 俊朗

1

国がん中央(NCCH)の特色

- **TR研究～Phase I(FIH)～Phase III へ至る一貫した開発体制と実績**
 - FIH, Global FIH実施件数増加
 - アカデミアシーズFIH導入
 - 研究所との共同によるTR研究・POC取得体制の充実
- **医師主導治験の支援体制と実績**
 - FIHを含め、これまでに23課題の医師主導治験の調整事務局を担い、41課題を実施
 - 現在支援中の医師主導治験:12課題
- **後期開発(JCOG試験)支援機能**
 - 90の多施設共同試験を実施中(8割以上が第III相)
 - 先進医療Bの試験:7試験
 - これまで50以上のJCOG試験の結果が診療ガイドラインに掲載
- **AMED国際共同臨床研究実施推進事業に採択**

2

NCCH ACCCEL Plan

Anti-Cancer Consortium from Early to Late phase

研究内副所長
基盤的臨床研究コアセンター (RCC)

研究担当副院長 (統括責任者)

吉田 落合 田村 山本 (昇) 大江
市川 北林 河野 濱田 清水 (聡) 朴

ゲノム診断
医療機器開発
グループ

シーム開発
細胞株研究
グループ

臨床病理
臨床体液解析
グループ

非臨床試験
臨床薬理
グループ

承認薬
早期臨床開発
グループ

未/既承認
後期臨床開発
グループ

シーム開発 Screening POC, 非臨床試験 POC Phase II NRG/JCOG J-SUPPORT 他

TR & Reverse TR

NCC Biobank + PDX Library構築

- ✓ 早期開発から後期開発までシームレスな抗癌性腫瘍薬創製
- ✓ 研究所 (同数地内), 中央病院, 多施設共同グループ, 企業, PMDAが一体となった開発 (= Consortium) 戦略 (= Plan)

国がん中央 臨床研究支援部門の体制

```
graph TD
    President[院長] --- ClinicalResearch[Clinical Research Support Department]
    ClinicalResearch --- ResearchImplementation[研究実指管理部]
    ClinicalResearch --- ResearchPromotion[研究企画推進部]
    ClinicalResearch --- DataManagement[データ管理部]
    ResearchImplementation --- ClinicalResearchCoordinator[臨床研究コーディネーター室]
    ResearchImplementation --- ClinicalResearchSecretariat[治験事務室]
    ResearchImplementation --- TRASupport[バイオバンク・TR支援室]
    ResearchPromotion --- InternationalResearchSupport[国際共同研究国際監事執電]
    ResearchPromotion --- ClinicalResearchSupport[臨床研究支援室]
    ResearchPromotion --- BusinessManagement[企画管理室]
    ResearchPromotion --- Biostatistics[生物統計室]
    ResearchPromotion --- MultiSiteResearchSupport[多施設研究支援室]
    ResearchPromotion --- ProjectManagement[事業管理室]
    DataManagement --- DataManagement[データ管理室]
    DataManagement --- MultiSiteDataManagement[多施設データ管理室]
```

院長

臨床研究支援部門

研究実指管理部

- 臨床研究コーディネーター室 (治験・臨床研究 (CRC支援))
- 治験事務室 (治験審査委員会)
- バイオバンク・TR支援室 (TR支援)

研究企画推進部

- 国際共同研究国際監事執電 (国際研究支援室)
- 臨床研究支援室 (医師主導治験 (治験事務局))
- 企画管理室 (医師主導治験 先進・インノブス (モニタリング、先進試験))
- 生物統計室 (医師主導治験 JCOG)
- 多施設研究支援室 (JCOG Japan Clinical Oncology Group)
- 事業管理室 (医師主導治験 (事業))

データ管理部

- データ管理室 (医師主導治験 (データ管理))
- 多施設データ管理室 (JCOG)

2017年2月1日現在
総勢: 80名

4

JCOG の機構 (2017)

国立がん研究センター・外部評価委員会

Basic funding & Oversight

JCOG 代表者

運営委員会

常設委員会

- プロトコール審査委員会
- 効果・安全性評価委員会
- 監査委員会
- 教育研修委員会
- 利益相反委員会

監視・管理機構

中央支援機構

データセンター (27 名)

運営事務局 (19 名)

JCOG事務局
バイオバンク
試験事務局

専門委員会

- 放射線治療、病理、薬学・保険
- 試験解析研究、臨床研究専門機関
- 図面、高齢者研究

Multi-disease Multi-modality

研究実施主体

16 専門領域別グループ

94試験
登録中 44
追跡中 32
準備中 18

191 参加医療機関

662 施設 (診療科)

肺がん 内科 外科
胃がん 食道がん
乳がん 乳腺がん
婦人科腫瘍 大腸がん
泌尿器科腫瘍 骨軟部腫瘍
消化器科腫瘍 結核腫瘍
肝臓腫瘍 消化器内視鏡
胆膵臓がん

臨床研究に関する人材育成

- 研究計画の教育・支援
 - 診療科研究担当による診療科での相談・レビュー
 - 臨床研究支援部門スタッフによる研究コンサルテーション
 - 生物統計家による統計コンサルテーション
- NCCHコンセプト検討会
 - 臨床研究支援部門スタッフ、生物統計家、他科の診療科研究担当による研究デザイン・開発ロードマップについてのアドバイス
- 多様なニーズに応える多くの教育セミナー
 - がん臨床研究セミナー（基礎編・アドバンス編）
 - 早期新薬開発試験・TRワークショップ
 - JCOG臨床試験セミナー
 - GCPTトレーニング
 - ICRwebによるe-learning
 - 日本語・英語のコンテンツあり

(www.ICRweb.jp)

●医療イノベーション創出に向けた拠点の確立

国立成育医療研究センターにおける

拠点整備状況と成果

齊藤 和幸

国立成育医療研究センター 開発企画部 部長



【プロフィール】

1993 年 厚生省薬務局
1997 年 医薬品医療機器審査センター
2004 年 医薬品医療機器総合機構
2007 年 北陸大学薬学部
2010 年 PMDA 新薬審査第三部長、
2014 年 国立成育医療研究センター開発企画部長

【専門領域】

臨床薬理

【講演概要】

組織体制について、臨床研究監査室を新設した。

現時点でシーズ A5 件、シーズ B4 件、シーズ C17 件の計 26 件を支援中（ステージアップ 3 件）であり、支援終了は 1 件である。本年度新たに治験を開始した案件が 3 件、登録終了案件が 1 件、公知申請準備中案件が 1 件。平成 29 年度は新たに 2～3 件の治験実施を予定している。臨床研究教育に関して、成育領域の臨床研究実施の底辺の拡大をセンターの目標の一つとしている。成育関連学会及びその分科会（5 学会）にて臨床研究相談窓口を開設し、臨床医はじめ、研究者、企業等からの開発相談を実施したことで、全相談案件が 150 件（企業からも 30 件以上）を超えている。また、従来から実施している各種教育セミナーは、内容を充実させ、センター外からも参加者を募り必須講義を含め年間 40 回以上開催している。さらに、臨床研究に関与する様々な職種を対象として当センターでオンザジョブトレーニングを実施する“成育人材育成プログラム”を期間を問わず実施中、既に 3 名の研修を行った。一方、将来の臨床研究・治験実施医師を養成するための若手医師（成育以外、近隣の医療施設から参加）を対象とした“臨床研究ジョイントワーキング”を開催した。ARO 機能としては小規模ではあるが最低限の体制、人員が整ってきたところであり、今後は業務の質の向上を図りつつ、関連学会との関係を強化し、他の成育関連施設の支援を中心に事業を展開する。

国立成育医療センターの斉藤でございます。私のほうからは、当センターにつきましては、品質確保整備事業の4年目の終わりを迎えました。来年度が最終ということで、組織体制については、おおよそできてきたのかなというふうに考えております。最終的な整備といたしましては、臨床研究の監査をやるという部門を設けております。ついでにセンターとしての理念も作りまして、子どもの治療を促進して幸せを推進するというかたちにしております。シーズにつきましては、ここに一覧を設けておりまして、非常にビジーですが、小児科ですので、基本的に小児はすべて該当しているというかたちであります。その他、医療機器も少しずつ実施をしておりまして、現在26の案件をシーズとして登録して、支援をしているという状況でございます。主なシーズの進捗状況を示しております。まず、CPステントでありますけれども、これは一番早く試験をスタートしておりまして、既に目標症例数の20例をクリアして、試験の観察期間中であります。今月で最終観察も終了しまして、申請の準備に入ることということで、やっと5年間の中で承認申請ができるというふうに考えております。それから酢酸亜鉛ですが、子どもの低亜鉛血症の改善ということで、こちらのほうは製剤を、われわれの施設の中に作り出した小児製剤ラボ、こちらのほうで、治験薬GMPに準拠いたしまして、製剤を企業の方に作っていただき、それを当院で医師主導治験をするというかたちで、一応完全にモノから臨床試験まで一つの医療機関の中で実施するというモデルになると思います。これにつきましても、もう既に1例、治験に登録が入りまして、現在治験中ということでございます。さらに、ムコ多糖症、こちらのほうも、現在6症例予定のところの6症例すべて登録が完了いたしまして、観察をしているという状況でございます。こちらのほうは、観察期間含めまして1例1年かかりますので、もうしばらく時間がかかるというところでございます。そのほか

ピルビン酸ナトリウム、それからウイスコット・アルドリッチ症候群、こちらのほうの遺伝子治療、これは、まだちょっと製造所の関係で少し予定が遅れておりますけれども、順調に進んでいるというかたちであります。さらに、ラジオ波の凝固術ということで、これまでいろんなラジオ波を用いまして治療をしてきたと思うのですが、無心体双胎の胎児治療をしたいということで、厚生労働省のほうとも折衝いたしまして、結局、公知申請でいけるのではないかと、さらにラジオ波、胎児無心体双胎だけではなくて、使えるような効能効果も少しずつ検討していこうではないかというようなサゼスションをすることができましたので、こちらのほうは、ただいま申請の資料の準備を進めているという状況であります。当院は小児科特有のところもありますので、今、この事業の中では、特に底辺の拡大を中心に行うということで、日本にどれくらいのニーズがあるのかということ、それからどれくらいの医師、あるいは、それにかかわるコーディネーター等が、こういうものに興味を持っているのかというところを、まずは調査しなければいけないというふうに考えまして、ホームページ等でこういった相談窓口を開設いたしました。平成27年から本格的に動いておりまして、平成27年は43件、本年度は145件ということで非常に増えております。その増えた理由の一つが、この右側にございますような、各学会、小児科学会、あるいは、小児の分科会にブースを出展いたしまして、そちらのほうで、直接われわれが、医師、あるいは企業、あるいは、ほかの方々の相談を聞くということを行いました。こちらのほうで、小児科学会で、2日間で80件以上の相談がありました。今なお、現在もその支援を続けているというものもございまして、漏れ聞いたところによりますと、大きな施設、大きな大学病院では、なかなか小児のほうまで手が回らないということで、せっかくグラントを取ってらっしゃるのにどうしようかという案件もあったそう

です。そういったものについては、やはり小児総合ナショナルセンターとしてわれわれのほうで支援をするべきではないかということで、継続して支援させていただいております。人材取り組みの中で、いくつかご紹介させていただきます。これは院内で行っております、臨床研究の教育部が行っております各種セミナーであります。本年度からウェブ、あるいは、他の医療機関の方も無料で参加していただくというかたちにしております。臨床研究の入門コースから始まって、生物統計のオンザジョブトレーニングとか、そういったものもすべて対応できるように行っておりますし、ニーズに合わせて、少しずつ内容を見直しております。こちらのほうは、もう少し発展型で、われわれも一緒に勉強しようということで、いろんなシーズに対していろんな施設の方々が参加していただいて、当院に来ていただき、こちらのほうでオンザジョブトレーニングということをやっておりますけれども、一緒に共同していろんなことを勉強しようということで、医師だけではなくて、治験調整事務局の様子を見たいという方、あるいは、CRC で小児特有のアセントの方法を聞きたいと、そういった方々もいらっしゃっております。これは、今年の8月から開始をいたしまして、既に3名の方が、宿泊されながらわれわ

れのほうと一緒に作業をしていただいたという実績がございます。来年度の予約も既にいただいております。さらに、若手の医師で、臨床研究実施を目指すコースというものも今年から始めました。まだ、関東圏の近隣のドクターの若手の医師を対象としておりますが、今回38名の参加を得て、ジョイントワーキングショップを行いました。まだ最初ですので、治験、臨床研究の考え方、あるいは、生物統計の簡単なレクチャー、それからハウツー形式でいろんなセミナーをやって、われわれの施設から卒業していった大学教授などが一応ファシリテーターとして参加をしていただくということでございます。最後に、これからの目標でありますけれども、やっとなんかの施設が整ってきましたので、これを使って院外の方々とどのようにコラボレーションできるかというところが、われわれの小児ナショナルセンターに課せられたミッションだというふうに理解しておりますし、今、ご紹介しましたような教育システムをフルに使いまして、皆様のご支援をしたいというふうに考えております。来年度が最後の年ですので、ここで最後の集大成と考えております。どうもありがとうございました。

1

革新的医療技術創出拠点プロジェクト
平成28年度成果報告会2017.3.2-3

国立成育医療研究センターの 拠点整備状況と成果

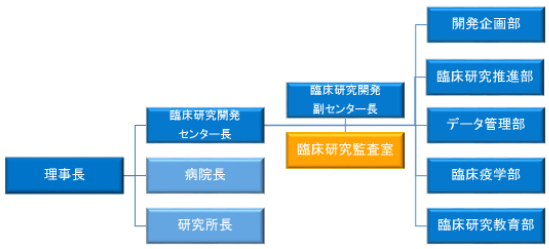


臨床研究開発センター
開発企画部 齊藤 和幸

0

2

拠点整備状況



(臨床研究開発センター理念)
国立成育医療研究センターの理念の下、成育医療にかかる新しい医療の研究・開発及び既存医療の最適化を推進することにより、次世代の健康と幸せに貢献します。

1

3

支援シーズ一覧

疾患領域等	主要特許出願	規格決定	非臨床POC取得	医薬品		製造販売承認 (保険適用)
				Phase I 探索的試験	臨床POC 医薬品以外 ヒト用試験	
精神神経	A08	B06		C13		
耳鼻咽喉 歯口腔 呼吸器		B05				
消化器	A01,A05		B02,C04	C14	C02	
泌尿器		C11				
血液	A04	C09				
筋・骨格		C09				
皮膚		B04,C10	C01			
免疫		C05			C03,C08	
内分泌・代謝		C16				
がん	A03,A04	C16				
感染						
疼痛						
小児	A01,A03,A04 A05,A08	B04,B05,B06 C10,C16	B02,C01 C04	C13,C14	C02,C03 C08,C15	
その他		C12,C17				

2

4

主なシーズの進捗状況

NO.	試験物/技術	対象疾患	進捗状況	薬事承認目標
C02	CPステント	肺動脈狭窄症	平成28年5月7日治験届出 同年6月7日症例登録開始 目標症例登録終了25/20 観察期間中、試験終了H29.3末予定	平成30年4月
C08	酢酸亜鉛	低亜鉛血症の改善	平成28年6月9日治験届出 同年7月1日症例登録開始 第1例開始 治験中	平成32年12月
C15	イデュルスル フェーズβ	ムコ多糖症	平成28年4月30日治験届出 同年7月1日症例登録開始 6/6 治験実施中	平成31年3月
C03	ビルペン酸ナトリウム	ミトコンドリア病	平成28年3月31日治験届出 治験実施中	平成31年3月
C01	レンチウィルスベクター	ウェストニルア ルドリッヂ症候群	製造所の移転関係で遅れている 平成29年度下半期には治験開始予定	
C10	サリドマイド	慢性肉芽腫症 肺炎	対面助言でプラセボ対象と助言され、当初計画遅延 平成29年9月頃治験届出予定	平成33年8月
C12	ラジオ波凝固術	無心体双胎児	MHLW医療機器審査課と協議し、公知申請の整理となった。申請書類作成中	平成29年前半

3

5

臨床研究相談窓口の開設



臨床研究相談窓口
国立成育医療研究センター@日本小児学会学術集会 2016

臨床研究の実施計画・解析について
お困りの先生は是非ご相談ください！

- Research Questionの作り方
- 臨床研究デザインと進め方のポイント
- 査読者や読者から得られる統計的知見
- 薬事承認へのロードマップ

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

平成27年度相談数
43件

http://www.nccid.go.jp/shinsei/clinical/research/kyokai/madoguchi.html

6

人材教育の取り組み(1)

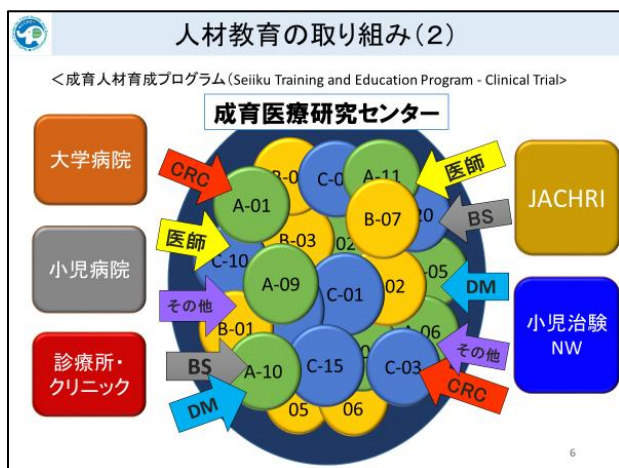
<臨床研究教育部>

コース	分野・内容	コマ数	対象・方法
臨床研究 教育セミナー	GCP、医薬品開発、研究デザイン、生物統計 臨床研究の基本的な知識、技術の習得	12回/年	・全職員 ・レジデント必須コマ有 ・外部からの受講可 ・院内オンライン視聴可
臨床研究 必須セミナー	倫理指針、モニタリング・監査、倫理審査委員会に関する講義	7回/年	・全職員 ・臨床研究実施者必須 ・外部からの受講可
臨床研究 ハンズオン・トレーニング ワークショップ	生物統計、臨床研究計画、論文執筆 演習を交えた実践的トレーニングコース	6コース/年	・臨床研究実施者(希望者から抽選) ・外部からの受講可(コース限定)
臨床研究 開発セミナー	医薬品開発、知財等 当該分野の外部専門家を招聘するセミナー	6回 (12.31現在)	・全職員 ・外部からの受講可



5

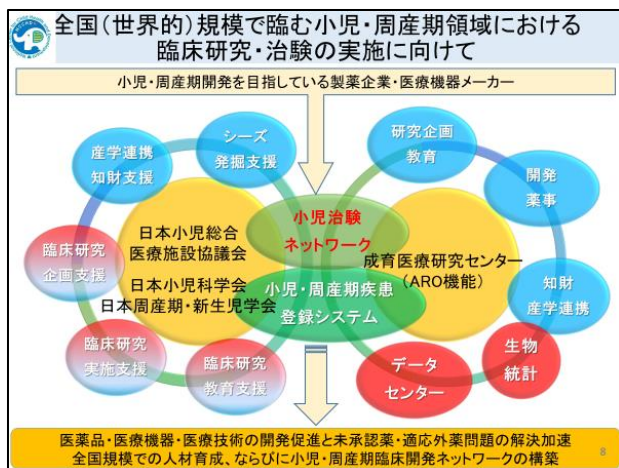
7



8



9



10



●医療イノベーション創出に向けた拠点の確立

国立病院機構（NH0）で構築される

ARO 機能とその活用

齋藤 俊樹



国立名古屋医療センター 臨床研究センター 再生医療研究部長

【プロフィール】

平成 6 年 3 月 東京大学医学部医学科卒業
平成 15 年 3 月 東京大学医学部大学院内科学修了（医学博士学位取得）
平成 17 年 10 月 マサチューセツ総合病院／ハーバード大学、インストラクター
平成 21 年 1 月 東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 助教
平成 22 年 4 月 名古屋医療センター 臨床研究センター 再生医療研究部 細胞療法研究室長
平成 22 年 4 月 名古屋医療センター 統括診療部 臨床検査科 輸血管理室長
平成 23 年 4 月 名古屋医療センター 臨床研究センター 臨床試験研究部 情報システム研究室長
平成 25 年 4 月 名古屋医療センター 臨床研究センター 再生医療研究部長
平成 25 年 10 月 名古屋医療センター 臨床研究センター 臨床研究事業部 広報・相談支援室長
平成 27 年 4 月 名古屋医療センター 臨床研究センター 臨床研究事業部 研究開発推進室長
平成 27 年 4 月 名古屋医療センター 臨床研究センター 臨床研究事業部 副部長

【専門領域】

造血器腫瘍、癌免疫・移植免疫、がん治療におけるヒト化マウスモデル
細胞療法、医療 IT システム構築

【講演概要】

臨床研究品質確保体制整備事業を国立病院機構（NH0）全体で推進するため、理事長の下にNH0臨床研究品質確保体制整備病院事業運営委員会を設置して本事業の運営方針の審議・決定を行っている。当院臨床研究センターに臨床研究事業部を設置して一貫通貫でシーズの臨床開発ができる事業体制を整備した。また、21領域からなるNH0研究ネットワークの更なる活性化を目的として事業運営委員会の下に臨床研究企画調整委員会を設け、年4回の会議を開催するとともに事業部に研究相談窓口を設置して機構内外のシーズの汲み上げとネットワークの研究力向上を図る体制を構築した。独自開発のEDCをISO9001/27001を取得したデータセンターにて運用することにより、迅速かつ高品質なデータ管理を妥当なコストで実現し、実績を積んできている。また、NH0治験中核病院を中心とした6病院のモニタリングハブ体制を構築した。これらの体制整備により臨床研究品質確保体制整備事業の臨床試験の実施・支援体制の信頼性向上が図られることで外部資金導入の増加が期待される。ARO機能の実績として、今年度新たに、当院医師が調整医師を担う医師主導治験2件と当院がGCP上のスポンサーを担うICH-GCP準拠の国際共同臨床試験1件を開始した。

よろしくお願いします。現在、国立病院機構において、水色で示されております、機構本部総研、総合研究センターでは、企業治験のワンストップサービス、並びに政策医療に関する臨床研究支援を、国立病院機構に属する143病院に対し行っております。一方、紫で示されております、名古屋医療センター内に設置された臨床研究事業部は、年4回の品質確保体制整備事業運営委員会、こちらを年4回開催し、委員会で決められた方針に従って、拠点整備、並びに臨床研究支援を実施しております。また、支援対象は国立病院機構に属する病院だけではなく、ありとあらゆる医療機関、臨床研究グループ、製薬企業などに対し支援を行っております。主に厚労科研、またはAMEDの資金によって実施されている主な試験をお示しします。こちらは、当院と九州がんセンターの細胞加工施設、CPCを利用した先進医療でのランダム化第II相試験になります。包括的に支援しました、多施設共同の医師主導治験がこのように7件ございます。この2件は、既に特許出願をしている当施設の医療機器開発になります。こちらになります。ヨーロッパを中心とした19カ国のICH-GCP準拠の介入研究では、多くの日本の大学病院を含む、国内28施設を取りまとめるco-sponsorというGCP上の役割を当院が担っており、ドイツ本国との契約のもと、データマネジメント、モニタリング業務等を行っております。こちらは、今年度AMEDで採択された、アジア6カ国の国際共同の介入研究になります。詳しく説明しますが、今までの三つの国際共同試験支援の経験を生かしまして、当院がGCP上のスポンサーになり、プロジェクトマネジメントをはじめ、独自開発のEDCを用い、データマネジメント、また、モニタリング、安全性管理等をインターナショナルに行う予定となっております。来年度早々に組み入れを開始する予定で、CRFはCDISCの標準にあらかじめマッピングされたものとなっております。国立病院機構のARO機能としての特徴なのですが、まず、医師が多く、

勤務医が7700名おりまして、21の疾患別のネットワークグループというのを形成しております。こちらにはキーオピニオンリーダーの先生方が何名かづついらっしゃいます。それから、試験遂行能力としましては、当院、機構本部を含めフルセットの支援遂行機能を持っております。通常の支援機能に加えまして、薬事対応、ゲノム解析、国際試験の対応等が可能となっております。また、主に核となっておりますデータセンターに関しましては、14年の歴史を持ち、100以上の多施設共同の前向き臨床試験のサポートの実績がございます。ただ、症例集積能力としましては、NH0の143病院のみで5万床以上ということになりまして、さらに21の疾患別のNH0研究ネットワークを中心に、NH0以外の医療機関にも広がる疾患別の研究グループをお持ちの先生方がいらっしゃいます。後期開発のパイプラインについて、臨床試験の質を上げ、かつ、コストを低減するには、何よりもプロトコル作成の過程が最も重要であるという結論に内部で至りました。そこで、その支援業務として、どなたでも申し込める研究相談というものに非常に今、力を入れております。初回無料相談を含む研究相談、すべて対面、あるいはテレビ会議で行っておりますが、うなぎ登りで件数が増えておりまして、今年度は完全新規案件だけで59件、その継続も含めると年間400件。1、2時間の会議体を設けておりますが、週に7回以上の研究相談をこなしております。これは、幸いに5名の優秀な生物統計の先生が当院に勤務していることにより実現しております。また、アカデミアのみならず、メーカーよりの相談も増えてきておりますので、際立った強みの一つと考えられますので、ぜひご利用いただければと思います。これまでお話ししました、1のNH0のネットワークの有効利用に加えまして、国立病院機構では効率的なモニタリング体制を構築するために、機構に属する治験中核病院、こちらの6拠点の上級CRCをCROのモニターと一緒にOJTを行うことにより、主

に医師主導治験を用いてモニターの育成を行ってまいりました。今、15名ほどおりますが、現在では内部のモニターのみでモニタリングを完結させる医師主導治験も出てきております。また、当院の支援機能の核となるデータセンターはISOを取得しており、品質の担保を行っております。特にデータセンターで運用しているEDCは、今6年の歴史を持ちますが、バリデーションされ、既に五つの医師主導治験を含む多施設共同の前向き試験のみで、70試験以上の運用実績がございます。現在で、管理施設は1000以上、ユーザーも5000名を超え、疾患登録で20万人規模のものを運用しております。特徴的なのが、本システムはEDCというよりも、開発当初より疾患レジストリと臨床研究自体が連動する汎用システムとして作成されており、内容性や重複登録防止の機能が内包されております。また、患者数、施設数が多い際の介入研究に威力を発揮するランダム割付け機能、静的、動的、また、安全性情報の管理システムを、IT機能として中で連動しております。さまざまなコーディングも内包化されており、その他、EDCはデータマネジメントのみでエンジニアが不要であることも特徴となっております。次に、注力しているCDISC標準の利活用についていくつか事例を紹介したいと思います。通常は、EDCでは、CRFを作ったあとにSDTM変数にマッピングするという手法がほとんどなのですが、独自開発したEDCでは、あらかじめSDTMとコントロールターミノロジーですべての入力データがプレマッピングされたCRFを作成いたします。現在、医師主導治験と、先ほどお示しました国際共同の2試験で、実際にプレマッピングしたCRFが稼働しており、常にSDTMでデータ出力が可能となっております。次の事例になりますが、これもAMEDの予算による、がん領域における臨床ゲノム情報データストレ

ージの整備に関する研究ですが、当院では、白血病やリンパ腫など血液がんを担当しており、ここでは、ゲノム情報と統合してデータベース化される臨床情報については、CDISC標準に変換すること、また、その仕様等を公開する予定としております。最後の事例ですけれども、主にターゲットとしては、医師主導治験における臨床検査値の実地モニタリングコスト、これちょっと大変なことになっているのですが、これを本当にゼロにすべく、電子カルテデータを自動抽出して、CTCAEのアルゴリズムで、モニターや担当医に自動通知をするような、有害事象の発生を通知する仕組みを現在構築中です。3年ほど、富士通さんと共同でやっておりますが、来年度内に二つの医師主導治験にて実際に運用を開始する予定です。これは、SS-MIXに格納された臨床検査値データを、検査下限、上限とともにSDTM標準化されたものが、安全性管理システムにより利用されるという仕組みになっております。最後のスライドになりますが、5年後に目指す姿、ビジョンになりますが、今、お話ししましたように、CDISCとITを十分に活用し、国際共同試験のプラットフォームを整備しながら、まず、本整備事業にて整備したすべての支援能力、特にプロトコル作成支援、あるいは研究資金の獲得支援等も始めましたが、それらを強化します。また、143病院、21の研究ネットワークの実施力、実施品質を強化いたします。また、本年度より、ゲノム医療の支援体制の強化に注力しており、臨床データとゲノムデータの統合データベースの構築、臨床の現場で使えるクリニカルシーケンスの体制整備を、主にリンパ腫など、白血病などの血液がんの領域で実施していきます。また、当院では、このように順調に資金を増加させており、自立化した経済基盤を立脚する支援規模の拡大を今後も継続する予定です。以上です。

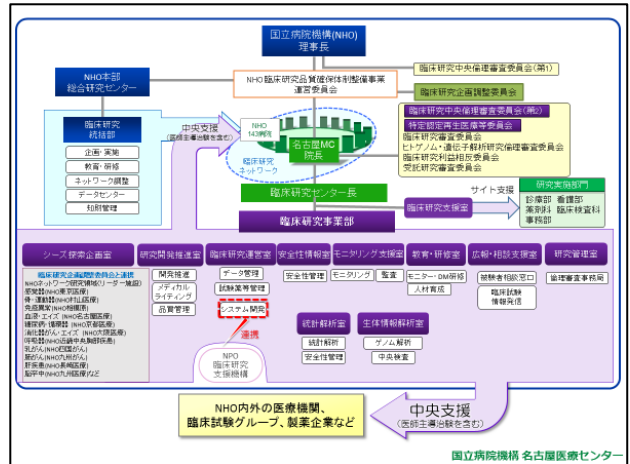
1

国立病院機構で構築される ARO機能とその活用

国立病院機構 名古屋医療センター
再生医療研究部長／臨床研究事業部副部長
齋藤俊樹

国立病院機構 名古屋医療センター

2

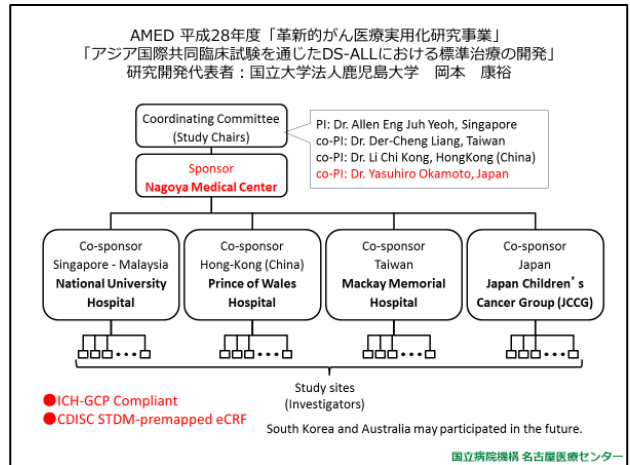


3

主要プロジェクト一覧 平成29年1月 (医師主導治験・先進医療・ICH-GCP準拠試験)						
出口戦略	特徴	対象	医薬品/ 医療機器	相	症例数	実施医療 機関数
承認取得	医師主導治験 (先進医療)	IT/ITIA期 非小細胞性肺癌(成人)	aGalCer-pulsed 樹状細胞	PII	56	15 (NHO名古屋医療)
承認取得	医師主導治験 (研究用)	健康者(成人)	腫瘍免疫不活化全種子異 インフルエンザA(H7N9)ウ クチン	PI,II	15,140	1,5 (伊藤俊彦 (NHO本部))
承認取得	医師主導治験 (研究用)	健康者(成人)	腫瘍免疫H7N9インフルエ ンザワクチン	PII	50	2 (伊藤俊彦 (NHO本部))
通知拡大	医師主導治験 (AMED)	再発・難治ALK陽性未分化 大細胞型リンパ腫(小児・成人)	Alectinib	PII	10	3 (NHO名古屋医療)
通知拡大	医師主導治験 (研究用)	再発・難治ホジキンリンパ腫(未分 化大細胞型リンパ腫(小児 (成人))	Brentuximab Vedotin	PI	6~9	4 (尾崎敏三 (NHO名古屋医療))
通知拡大	医師主導治験 (AMED)	手術後再発性結核性肺炎 (成人)	減菌タルク	PII	30	7 (NHO名古屋医療)
通知拡大	医師主導治験 (AMED)	再発・難治未分化大細胞型 リンパ腫(小児)	Crizotinib	PI,II	6~9 PII 10	4 (森田大平 (聖マリアンナ医科大学))
通知拡大	医師主導治験 (AMED)	後遺症(四肢麻痺)に対する シリムス療法	シリムス	PIII	9~	5 (小島道夫 (岐阜大学))
承認取得	医師主導治験	人工関節手術	ベシエントスベシファイ クガイド	PII	20	1 (末田大平 (NHO名古屋医療))
承認取得	医師主導治験	人工関節手術	ユニバーサルガイド	検討中	検討中	1 (NHO名古屋医療)
エビデンス創 出	医師主導治験 (ICH-GCP準拠 国際共同臨床試験 (先進医療治験))	第一・再発性リンパ性 白血病(小児)	多剤併用	RCT- PIII	786	197国 29(国内) 豊田孝幸 (三重大学)
エビデンス創 出	医師主導治験 (ICH-GCP準拠 国際共同臨床試験 (AMED))	ダウン症候群かつ急性リンパ性 白血病(小児)	多剤併用	PIV	60	6か国 60(国内) PI: アレン・ロウ(シンガポ ール国立大学病院 国内co-PI: 岡本博樹 (鹿児島大学))

国立病院機構 名古屋医療センター

4



5

国立病院機構のARO機能

1 医学専門家 (Medical Expert)

- 勤務医 7,700名
- 21領域のNHO研究ネットワークのKOL (Key Opinion Leader)

2 試験遂行能力 (Trial Conduct)

- フルセットの支援・遂行機能
 - 試験立案、PM、DM、モニタリング、統計解析
 - 薬事対応、ゲノム解析、国際試験対応
 - KOLによる参加医師の指揮能力
- 豊富な経験
 - 10件以上の医師主導治験、4件の国際共同試験支援
 - 14年の歴史を持ち100以上の多施設共同前向き臨床試験支援を行ったデータセンター

3 症例集積能力 (Patient Recruitment)

- NHO143病院のみで合計5万床以上
- 21の領域別NHO研究ネットワークを中心にNHO外の医療機関に広がる疾患別研究グループ



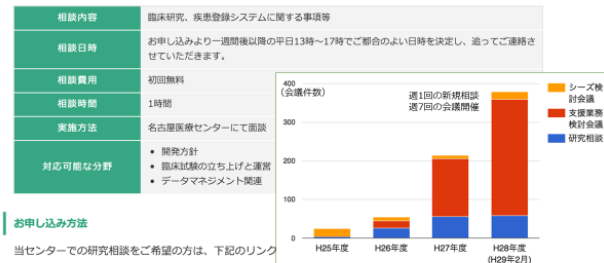
6

パイプライン (研究相談実績)

研究相談概要

当事業部では、これまでの研究相談の経験とノウハウをもとに、医師、医学研究者や企業の関係者を対象に、再生医療を含むあらゆる新規医薬品・医療機器等の開発戦略がICH-GCP対応多施設共同試験、国際共同研究、疾患登録システムに至るまで多面的な相談に対応しております。

<http://www.nnh.go.jp/aro/consultation>



7

ARO機能として拠点内外に提供可能なサービス

1 NHOネットワークの有効利用

- NHO143病院(約52,000床)を核とし、更に地域での連携病院を含めた患者リクルート体制の強化
- NHOネットワークのグリープリーダーを中心としたシーズ探索力、企画力によるシーズの汲み上げ、ICH-GCP提携研究への引き上げ
- NHO中央倫理審査委員会の拡充による審査業務の迅速化

2 効率的なモニタリング

- NHOの治験中核病院を中心に、地域ブロックごとにモニタリング拠点を整備：6か所
- 上級者CRCをモニターに育成



3 データセンター機能

- 完全内製のEDCにより、迅速・低コストで高品質な試験の施行を可能に
- ISO9001/ISO27001：品質マネジメントシステム・情報セキュリティマネジメントシステム取得済
- CDISC(Clinical Data Interchange Standards Consortium)標準に準拠

モニタリングハブ整備6施設

国立病院機構 名古屋医療センター

8

独自EDC+αシステム

レジストリ研究に対応した汎用プラットフォーム

1 EDC"Ptosh"の独自開発と運用

- CDISC標準データ形式の入出力に対応(SDTM)
- CSV実施(eCompliance 社コンサルト)による運用の信頼性保証

2 周辺機能

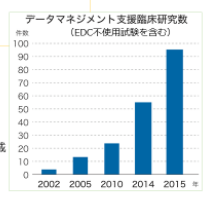
- ランダム割付機能
- 安全性情報管理
- コーディングの内在化

3 特異的な機能

- 疾患レジストリと複数の臨床研究を連動運用
- 患者情報照合システム (Patient Identification System) の搭載
- 転院、転動、重複登録、生死確認によるフォローアップ
- システムエンジニアの助けを借りずDMのみでeCRF構築が可能

Ptosh支援実績 (2017/2/1現在)

- 管理施設数：1,126施設、1,568診療科
- 管理ユーザー数(登録主治医など)：5,401人
- 疾患登録の件数：199,101件
- 臨床研究総数：70件
- 臨床研究登録症例総数：6,212症例



データマネジメント支援臨床研究数 (EDC不使用試験を含む)

国立病院機構 名古屋医療センター

9

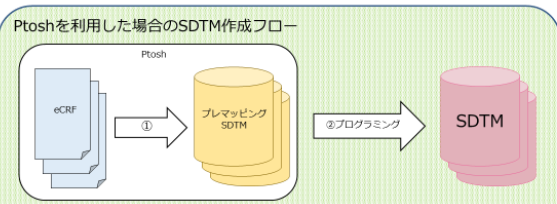
CDISCの利活用

AMED 革新的がん医療実用化研究事業
「アジア国際共同臨床試験を通じたDS-ALLにおける標準治療の開発」等

事例1 医師主導治験・アジア国際共同試験

- 独自開発のEDCシステム"Ptosh"のSDTMへあらかじめマッピングしたeCRF作成する機能を使用し、複雑なプログラミングなしでSDTMを作成可能
- プログラミングにて導出する変数は試験を問わず、導出プログラムの流用が可能

Ptoshを利用した場合のSDTM作成フロー



① Ptoshの機能でSDTMの変数、統制用語、データ構造にマッピングされたデータを入力
② CRFにて収集されない導出変数のみをプログラムにて導出

国立病院機構 名古屋医療センター

10

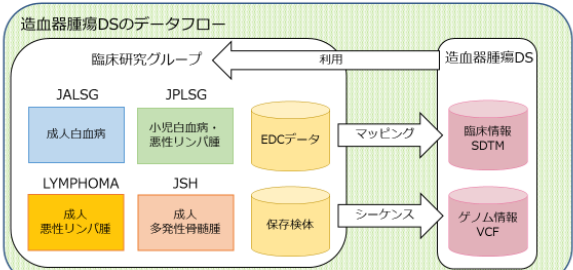
CDISCの利活用

AMED 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業
「がん領域における臨床ゲノム情報データストレージの整備に関する研究」

事例2 臨床ゲノム情報のデータストレージ

- 造血器腫瘍のデータストレージ (DS) に格納される複数の臨床研究グループの臨床情報をSDTMにマッピングすることでデータベースの検索や集計、システムの継続稼働が可能

造血器腫瘍DSのデータフロー



臨床研究グループ ← 利用 → 造血器腫瘍DS

JALSG 成人白血病
JPLSG 小児白血病・悪性リンパ腫
LYMPHOMA 成人悪性リンパ腫
JSH 成人多発性骨髄腫
EDCデータ
保存検体
臨床情報SDTM
ゲノム情報VCF

マッピング
シーケンス

国立病院機構 名古屋医療センター

11

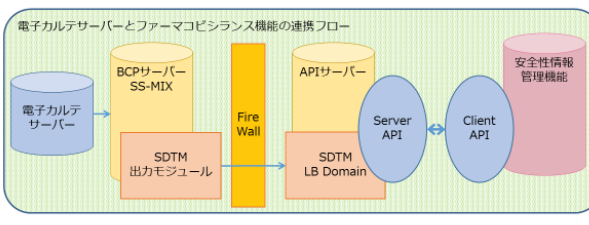
CDISCの利活用

AMED革新的医療技術創出拠点プロジェクト
(臨床研究中核病院関連事業)

事例3 電子カルテと安全性情報管理機能との連携

- SS-MIXの臨床検査値のデータをSDTMを利用し、高度に標準化することで電子カルテデータと安全性情報管理機能を連携させ臨床検査値に関わる有害事象の検出、評価を効率化する

電子カルテサーバーとファーマコピラシス機能の連携フロー



電子カルテサーバー → BCPサーバー SS-MIX → SDTM出力モジュール → Fire Wall → APIサーバー → Server API → Client API → 安全性情報管理機能

国立病院機構 名古屋医療センター

12

5年後に目指す姿・ビジョン

1 中央支援と実施体制の強化 (CDISC & IT & 国際共同)

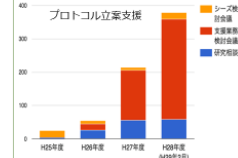
- プロトコル立案支援、PM、DM、モニタリング、統計
- NHO臨床研究グループ：モニタリング・施設訪問監査を通じて施設の実施力、実施品質強化

2 ゲノム医療支援

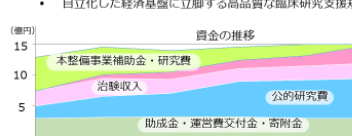
- 臨床データとゲノムデータの統合データベースの構築
- クリニカルシーケンス実施体制の構築

3 自立化

- 自立化した経済基盤に立脚する高品質な臨床研究支援規模の拡大



プロトコル立案支援



資金の推移

本整備事業補助金・研究費
治験収入
助成金・運営費交付金・寄附金
受託業務
公的研究費

データマネジメント支援臨床研究数 (前向き試験、レジストリのみのみ)

国立病院機構 名古屋医療センター

北海道における拠点体制の整備とその実績

佐藤 典宏

北海道臨床開発機構 TR 統括部長／
北海道大学病院臨床研究開発センター長



【プロフィール】

1985 年北海道大学医学部卒。北海道大学医学部第二内科入局。2002 年北海道大学病院輸血部副部長／講師。2007 年北海道大学病院高度先進医療支援センター副センター長／講師。2009 年北海道大学病院高度先進医療支援センター長／教授。2012 年北海道臨床開発機構 TR 統括部長。2014 年北海道大学病院臨床研究開発センター事業統括マネージャー／教授。2015 年北海道大学病院臨床研究開発センター長／教授

【講演概要】

北海道臨床開発機構（HTR：北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学）は、北海道の3医育大学に加え道内外の他大学のシーズを支援し、アカデミア発の基礎研究の成果を実用化に繋げる体制を整備してきた。平成19年度の第一期「橋渡し研究支援推進プログラム」開始から10年間にわたり拠点整備を行い、シーズ探索、育成から、非臨床、薬事、治験、ネットワーク構築と一貫した支援体制を確立してきた。その結果、医師主導治験6件のほかライセンスアウト5件、先進医療5件、製造販売承認5件、保険医療化2件など多くの実績を上げてきた。

一方、北海道大学病院では、平成24年度から臨床研究品質確保体制整備事業（旧臨床研究中核病院整備事業）の拠点として、データセンターやモニタリング、監査体制を含めた臨床研究体制の整備、バイオバンク、細胞プロセッシングセンター、Phase-I unitなどの研究開発支援体制の整備を行ってきた。その結果、医師主導治験4件を実施したほか、多くの研究開発支援、治験外臨床研究支援を実施した。

本成果報告会では、両事業が連携した北海道における拠点体制の整備とその実績について紹介する。

北海道大学、佐藤でございます。よろしくお願いいたします。北海道におきましては、文部科学省の橋渡し事業は、北海道大、札幌医大、旭川医大合同の北海道臨床開発機構、それから厚生労働省の品質確保整備事業のほうは、北海道大学病院というかたちで採択いただいております。本日は、それを併せたかたちでご報告をさせていただきます。このスライドは、今までも何度も出ささせていただいておりますけれども、北海道臨床開発機構の組織図でございます。基本的には、3 大学それぞれ、TR センター、臨床研究支援センターを持っておりますので、その力を合わせて運営しているといったように理解していただければと思います。こちらは北海道大学の体制でございます。北海道大学のほうでは、橋渡し研究から臨床研究の支援まで、一貫して一つの組織で行っております。臨床研究開発センターという名前でございますけれども、一つの組織の中で、シーズの開発から最後の臨床試験のところまで、運営させていただいているところでございます。こちらは札幌医科大学でございますけれども、スライドの真ん中上のほうにあります臨床研究本部を中心といたしまして、シーズ開発を主体に運営しておりますが、最近臨床研究のほうも支援体制を強化するというので、一部組織の見直しも少し考えているところでございます。それからこちらは旭川医科大学でございます。旭川医科大学は、TR 推進のセンターと、臨床研究推進のセンターと、それらの責任者を分けて運営しておりますけれども、当然学内では共同で運営しているところでございます。さて、人員の整備の状況でございますけれども、いろんな拠点からの報告があると思いますが、ここに示したとおりでございます。この数字は3 大学の合計の数字でございます。少々わかりにくいかもしれませんが、そのようにご理解いただければと思います。われわれも橋渡しの1 期目からまもなく10 年になろうというところでございまして、人材の確保、育成に関しま

しては、もうどんどん人を増やそうというフェーズは過ぎてきております。一方、自立化ということで経費の問題もございます。今いる人間のスキルアップをするということ、それから内部の体制、漫然と仕事をするのではなくて、業務の見直しをしながら効率化を図ると、そういったことをしながら弱いところを重点的に補強すると、そういった体制で今臨んでるところでございます。また、10 年経ちますと、別の問題も出てまいりまして、高齢化問題でございまして、スタッフが、特に専門的な知識を持っている人間が若干年齢がいくようになってまいりまして、私も含めてでございますけれども、世代交代といえますか、そういったことも含めて人材を考えていかないと、組織は長く維持できないといったことがございまして。少し長くなってくると、また、いろんな問題が出てくるということにも直面しております。次にこれがシーズの管理の状況でございます。そこに書いてあるとおりの数で、毎年毎年大きく変わるものではございませんけれども、ここは登録させていただいているシーズになりますので、登録をしていない、もう少しバックグラウンドにあるシーズも管理しておりますけれども、それを効率的にどのように管理するか、これから他の拠点、それから医療機関のシーズも少しご支援させていただきたいと思っておりますので、そういったものを含めて、より合理的な管理体制どうするかということ、これから考えていきたいと思っております。ありがたいことに、医師主導治験の数も増えてまいりまして、また、その準備の直前のシーズも増えてまいりました。そうしますと、プロジェクトマネジメントといえますか、スタディマネジメント、治験の運営管理というところに非常にマンパワーが必要になってまいります。なおかつ、こういうところは料金表を設定しても、なかなか回収できるところではなく、治験が増えれば増えるほど、組織の現場は運営がつかなくなっていくというところでございます。そういったところを

どう乗り越えていくかということも、今後の課題といえますか、今、直近で対面している課題でございます。何やら成果報告会というよりも、苦難報告会のような感じになってまいりましたけれども、現実的にはそういうところもございます。さて、この先は、ファシリティを中心にいくつか紹介させていただきます。これはバイオバンクでございます、北海道大学で今、力を入れているところでございます。われわれのほうは、クリニカルバイオバンクという名前をつけさせていただきまして、臨床研究、開発研究計画を先に作り計画にあったものを保管して開発に役立てるというポリシー出ておりますけれども、そういった方針が理解されて、いろんな方にご活用をいただいております。保管件数 1 万 1000 検体ほどでございますけれども、既に払い出して使っているのが 4600 検体を超えているというところで、そこをを見ていただきたいということと、それから院内のほぼ多くの診療科、すべての診療科が活用していること、それから学外、多施設共同研究で検体の保管、マネジメントをお願いしたいというのを受けておりますし、それから企業との共同開発研究も盛んに進めておりまして、結果が出ていたところでございます。あと、CPC でございますけれども、北大の施設のことを書かせていただいておりますけれども、医師主導治験、今年に入りまして治験届を出しまして、先月より 30 日を経過いたしましたので、First in human 以上の治験として開始するということになっております。それからスライドにはございませんけど、ご存じのとおり、札幌医科大学でも治験が、骨髄の間葉系幹細胞の治験が進んでおります。これは、今日の午後のセッションで、本望先生からご報告いただけたらと思っております。それから PhaseI ユニットでございますけれども、これも準備をして手順を整えてということで、ようやくですけれども医師主導治験を 1 件開始といったところまで進みました。たかだか 10 床、15 床のものでござい

ますので、大々的な誘致は考えてございません。開発したものの First in human を、ここで実現したいというふうに考えているところでございます。それから、これが開発の実績でございますけれども、医師主導治験、1 期目から通算いたしまして、厚労事業も合わせて 13 件させていただいております。われわれの中では、この中でいつも 6 番目のところを言わしていただいておりますけれども、製造、販売の承認、認証に至ったもの、これが 8 件あるということで、これがわれわれの一番の成果というふうにいつも報告させていただいております。その中の商品でございます、売っていますから商品と言っているかと思っておりますけれども、こういったものございまして、特に今年度は左上にあります新規尿量測定装置ですね、旭川医科大学の松本先生が開発されたものですが、これは見てわかるとおりウェアラブルといえますか、指につけて、尿量を、尿の速度ですとか、そういったのを今、あまりいい機械ではないのですが、なかなか日常の排尿の行動は取れないということ、パターンが取れないということで、自宅でもどこでも普通の排尿のパターンが取れるというかたちの画期的な商品でございます。松本先生、非常にユニークな先生で、ネーミングもまた、ドッピーというすばらしい名前で、私もこれ聞いたとき売れるのではないかと考えているのですが、もし、フロアの先生方で泌尿器科の先生いらっしゃいましたら、ぜひご購入をご検討いただければと、営業活動もここでさせていただきたいと思っています。さて、そうは申しまして、こういった医療機器は、正直申しまして治験は必要のないもので、今までは承認できていたわけでございますけど、このたび、医師主導治験も経た新規の医療機器の薬事承認を得ることができたという報告をさせていただきます。整形外科領域の関節リウマチの変形した手に用いる DATRS 人口手関節、投げるダーツをイメージしたネーミングで、

そういったダーツをやる機能まで回復できると
いうことございまして、これは1期目の途中から
といいますか開始時点から、われわれのほうで
開発からすべて一貫してやるということで行っ
てまいりまして、昨年の2016年の10月、2008年
から開始しましたので、丸8年かかりまして、一
つの臨床試験でよかったわけなのですが、8年
もかかったということで、いろいろ苦難がござい
まして長くかかりましたけれども、総括報告書も
われわれの手で書きましたし、すべてのスペック
を、監査だけは外注いたしましたけれども、われ

われの手でやったということございまして、起
承転結といいますか、最後まですることができた
ということで、われわれにとっても貴重な経験に
なっておりますし、これを生かして、次々と新し
い医師主導治験を含めた開発を手がけていき
たいというふうになっているところでござい
ます。少し成果報告会らしくなってきたかな
といったところでございまして。私からの報
告は以上になります。どうもありがとうございました。

1

革新的医療技術創出拠点プロジェクト
【平成28年度 成果報告会】

医療イノベーション創出に向けた拠点の確立

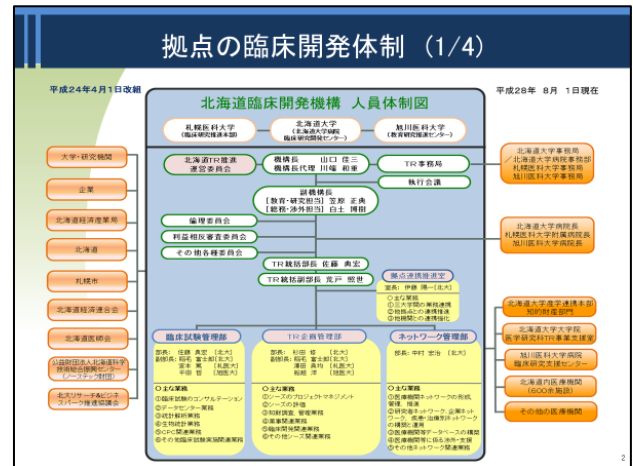
北海道における拠点体制の整備とその実績

北海道臨床開発機構／北海道大学病院
佐藤 典宏

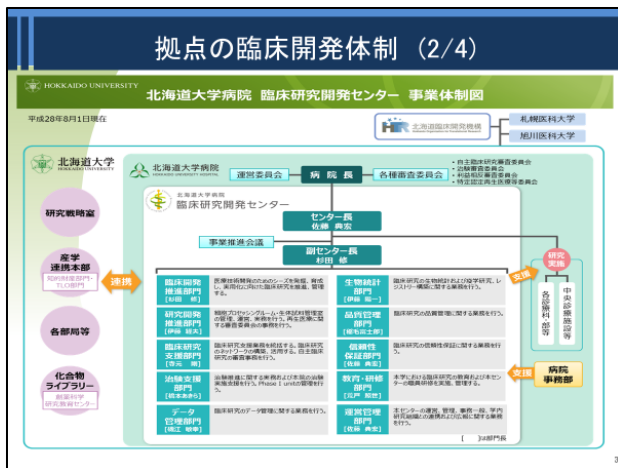
北海道大学病院
臨床研究開発センター

北海道臨床開発機構
Hokkaido Organization for Translational Research

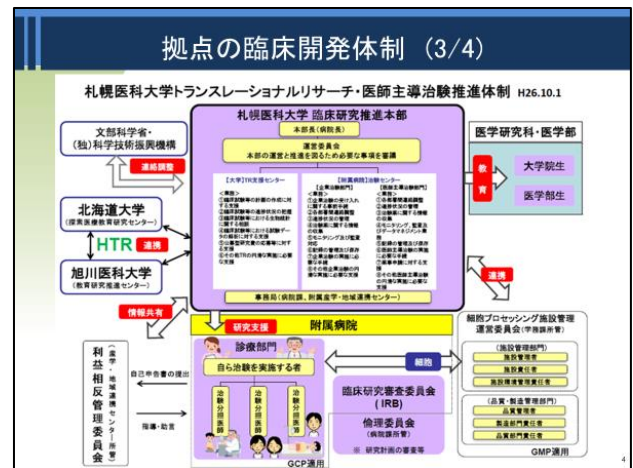
2



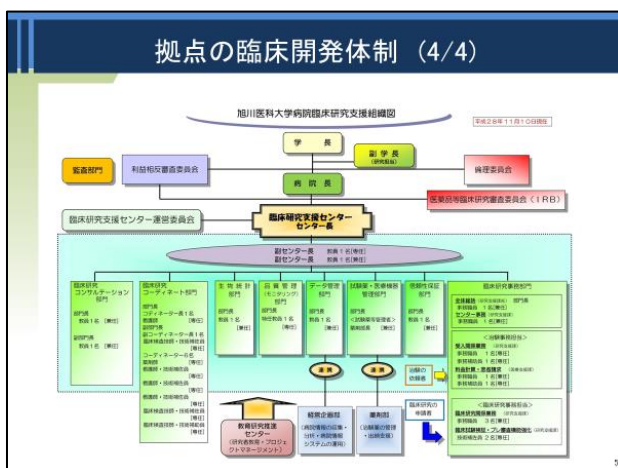
3



4



5



6

人材確保状況

平成28.12.31現在

職能分類	人数	専任者数	職能分類	人数	専任者数
経営	4	1	毒性	3	3
開発企画	21	9	薬事	12	8
研究費獲得支援	12	3	安全性情報	6	5
プロジェクトマネジメント	23	17	知財・契約	8	5
CRG	29	21	法務	2	1
データマネジメント	21	20	教育	19	4
モニタリング	7	7	広報	2	2
品質保証 (監査)	4	2	事務	41	21
生物統計	5	3	臨床試験管理	16	12
メディカルライター	2	2	品質管理	6	5
ITシステム	9	9	文書管理	23	20
試験物製造	4	4	その他	30	25
CPC技術員	2	2	合計	178	117

7

シーズ管理状況							
シーズ 分類 (目標)	H24年度	H25年度	H26年度	H27年度	H28年度	文科省補助金B/C 採択	ステップアップ
シーズA (特許 出願)	9シーズ	8シーズ	19シーズ	18シーズ	16シーズ	【平成24年度】 新規採択 3シーズ 【平成25年度】 新規採択 2シーズ 【平成26年度】 新規採択 2シーズ 【平成27年度】 新規採択 1シーズ 【平成28年度】 新規採択 1シーズ	【平成24年度⇒平成25年度】 A⇒B: 2シーズ A⇒C: 1シーズ 【平成25年度⇒平成26年度】 A⇒B: 6シーズ 【平成26年度⇒平成27年度】 A⇒B: 4シーズ
シーズB (非臨床 POC/ 治験 移行)	17シーズ	15シーズ	16シーズ	23シーズ	20シーズ		【平成24年度⇒平成25年度】 B⇒C: 1シーズ 【平成25年度⇒平成26年度】 B⇒C: 2シーズ 【平成26年度⇒平成27年度】 B⇒C: 1シーズ 【平成27年度⇒平成28年度】 B⇒C: 2シーズ
シーズC (臨床 POC)	8シーズ	10シーズ	14シーズ	22シーズ	23シーズ		
	厚労省 採択課題 6	厚労省 採択課題 2	厚労省 採択課題 2				

8

北海道大学病院臨床研究開発センターの利用可能機能

生体試料管理室（バイオバンク）

検査や診断のために採取された病理組織・血液・体液の
残余組織を適切に保存することで、新しい診断・治療法
の開発や創薬研究に利用することが可能となります。

実績	
延べ保管検体数	11,610検体
払い出し検体数	4,690検体
院内管理依頼診療科等	18科
学外臨床研究	1件
企業共同研究	5件

9

北海道大学病院臨床研究開発センターの利用可能機能

CPC（細胞プロセッシングセンター）

細胞製剤、再生医療製品を製造する工場、
きれいな環境を維持している製造用クリーンルームです。

実績	
医師主導治験実施中	1件
医師主導治験準備中	2件
臨床研究実施中	1件

10

北海道大学病院臨床研究開発センターの利用可能機能

Phase I unit

実績	
医師主導治験実施中	1件
医師主導治験準備中	1件

11

臨床開発の実績			
種 類	第1期 実績	第1期 追跡	第2期 実績
① 治験届が受理された／提出された医師主導治験	2件	1件	6(4※)件
② 治験届が受理された／提出された企業主導治験	0件	0件	1件
③ 企業ヘライセンスアウトされた試験薬／機器	4件	1件	5件
④ 先進医療として承認された試験薬／機器	0件	0件	5件
⑤ 製造または販売を承認(認証)申請した試験薬／機器	2件	1件	6件
⑥ 製造または販売を承認(認証)された試験薬／機器	1件	2件	5件
⑦ 保険医療化された試験薬／機器	0件	2件	2件
⑧ 上記以外で商品化された試験薬／機器	0件	1件	1件

※：文科省・厚労省、両省の支援実績（外数） 11

12

製造販売承認取得シーズ

新規尿流測定装置【ドッピー】

X線治療装置用動体追跡装置

粒子線(陽子線)治療装置

金マーカー刺入キット

平成28年度の実績より

医師主導治験を経た新規医療機器の薬事承認取得
DATRS人工手関節



【治験開始から薬事承認までの経過】

- 2008年 秋頃: 準備開始
- 2009年 7月: PMDA相談
- 2009年10月: 治験届
- 2010年 3月: FPI (First Patient In)
- 2012年 3月: 目標症例数到達
- 2013年 9月: LPO (Last Patient Out)
- 2013年12月: 症例検討会
- 2014年 5月: 統計解析報告書
- 2015年 3月: 総括報告書
- 2015年 5月: 承認申請
(申請者: 帝人ナカシマメディカル株)
- 2015年12月: 適合性書面調査
- 2016年10月: 承認



13



●医療イノベーション創出に向けた拠点の確立

アカデミア拠点（京都大学）における基盤整備

及びシーズ育成の成果

清水 章



京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター 開発企画部 教授

【プロフィール】

1979年東京大学医学部医学科卒業、1983年大阪大学大学院医学研究科博士課程修了、医学博士(大阪大学)、1984年京都大学医学部助手、1986年Harvard Medical School 研究員を経て、1992年京都大学遺伝子実験施設教授、2001年10月医学部附属病院探索医療センター探索医療開発部教授、2013年4月より現職(教授)。

【専門領域】

医療開発企画、分子生物学、分子免疫学

【講演概要】

京都大学（以下、本拠点）は、第1期及び第2期橋渡しプログラムを通じて、橋渡し研究支援拠点を整備し、医薬品、医療機器、再生医療技術など多種多様なアカデミア発シーズを基礎研究段階から臨床応用まで支援してきた。第2期橋渡しプログラムの5年間で、国内外のネットワーク形成、シーズ発掘・育成の体制整備、知財管理機能強化、スタディマネジメント機能強化、データマネジメント機能強化、治験薬GMP製剤製造施設や細胞加工施設（CPC）を活用した研究推進、自立化に向けた基盤整備など、拠点としての様々な支援機能の強化を実施した。そして、医師主導治験9件を開始し、薬事承認2件の達成と、当初の目標を上回る成果が得られた。

本拠点は、次の5年間のビジョンとして、次の3つを柱にアカデミア発の先端医療技術の早期実用化に向けた実践と連携を行う。1つ目として、ARO機能が核となり、学内連携を強化する。加えて非臨床段階における品質評価ならびに安全性や有効性評価の実施支援、そして創薬関連企業、医工関連企業や他拠点との連携をより強化する。2つ目として、多種多様なシーズの開発支援は1拠点の機能で最初から最後まで全てを開発することは難しい場合もあり、拠点間ネットワークを活用したオール・ジャパン体制での開発支援を進める。また有望シーズは国際展開を積極的に進める。3つ目として、基盤整備費などの公的資金に頼らない自立運営を目指す。

このような機会で成果報告をするのが、実は第1期の橋渡しのときから数えると10回目になるのですかね。最初の年はあったかどうかはちょっと記憶にないので9回目かもしれませんが、京都大学は、この橋渡しプロジェクト、あるいは、この革新的医療技術創出拠点プロジェクトが開始されるよりだいぶ前、実は2001年に、現在私が所属している臨床研究総合センターの母体の一つであります、探索医療センターというのを作って、いわゆる橋渡し研究、translational researchの実践と支援をするセンターを、京都大学が、わが国では初めて、当時、東大の医科研と二つだったと思いますけれども、初めて設立しております、そのときから私も、この橋渡し研究の支援というかたちで参画させていただいて、そこから数えると、2007年に第1期の橋渡しプログラムが始まって10年たったということで、だいぶ整備も進んで成果として報告できるかたちのものが出てきたというふうに考えておりますし、今後もこのような活動を続けて、革新的な医療技術、患者さんのニーズにこたえるものを大学からどんどん出していきたいというふうに考えておるところでございます。まず、拠点の整備状況についてお話をさせていただきます。今もお話ししましたように、この事業の途中で、拠点の体制をかなり整備いたしまして、ようやく今年度、全学的な取り組みというかたちが取れると、京都大学というのは、少し学部というか、研究科自治意識の強いところで、なかなかそういうハードルが高かったのですけれども、各こういう関連の研究科、研究所の中に配置されているようなURAなどを通じて、いろいろな先生方からシーズを提供いただける、あるいは、こちらとしてはそういう開発の相談に乗っていけるという体制が構築されてまいりました。実際の支援は、臨床研究総合センター、iACTと略しておりますけれども、その6部が担当をし、シーズの選定であるとか、あるいはステージアップであるとか、実際の進捗状況を随時

モニターしたり、あるいは採択、場合によっては支援の中止を決定するようなメカニズムを設立してまいったところであります。そのような整備を進めてまいりましたおかげで、現在、まだ始まったときは本当に探索医療センターのスタッフというのは、実際支援側のスタッフというのは6名だったような記憶をしておりますけれども、これが今、人頭で数えると109名、専任の者が70名という大きな組織になりました。ただ、支援させていただく、あるいは支援できそうな依頼をいただくようないいシーズがたくさん集まってまいりまして、なかなかこの人数で進めてこなすということについては、まだまだ今後、整備が必要かなというふうに思っております。なかなかこういった人材を有効に維持し、あるいは育てていくというのは大変でございまして、私もそろそろ定年も近いものですから、次世代を考えないといけないと、次世代、着実に育ってきているという自負もございまして、今後これをサステナブルに維持するということは、それほど容易ではないというふうに気を引き締めているところでございます。自立化、どうしていくかというのが大きな課題でございまして。今年度は第2期の橋渡しプログラムの最終年度に当たるということもございまして、きちんとこちらから支援させていただいたものに対して、しかるべき対価をいただくというシステムを稼働させ、かなりの額のセンターとしての収入を得るということも可能になってまいりました。ただ、これ自身、元を正せば研究費、各シーズをお持ちの研究者の先生方が獲得した研究費をそういったことに使っただけということの理解も進んだということの意味しておるかと思いますが、必ずしもこれが潤沢であるわけではないという悩みはまだ抱えております。一方、支出としては、このプログラムの中で、シーズAとか、あるいは次期のプログラムではシーズ支援経費というようなものが使え、センターとしても積極的にそういうものを活用

して、シーズの育成、要するにこういう A シーズ、あるいはプレ B シーズの段階というのは、なかなかそれで収入を得ると、この段階でライセンスアウトできるというものは必ずしも多くないということでございますので、資金の獲得に難渋するところを、少しセンターとしても支援できればいいというような構想を持って進んでおります。基礎研究、この TR として、橋渡し拠点としては、基礎研究をいかにサポートしていくか、特に A から B のところ、あるいは、私どもプレ B と言っておりますけれども、先ほどの図の中で一番、ちょっと戻りますが、大きなハードルとして、壁を高く描いたところは、実はプレ B から B と、この定義はちょっと一般的でないかもしれませんが、いわゆる B シーズとして、あと数年、2、3 年で、もう非臨床が終わるという段階がくる前ですね。まず、どうやってものを作るか、どういう企画のものを作らなければいけないか、あるいは、想定される臨床試験に必要な非臨床データが何であるかというようなことが、想定できるような段階まで持っていく、要するに、知財が確保されて、開発をしようということを決めてから、実際に B 段階で支援を受けられるような成熟した B シーズになるというところが、非常にハードルが高いということを感じておりまして、ここを何とかしなければいけないというふうに感じているところです。それで、このような各支援の入り口の窓口は一本化して、無料のそういう研究相談から始まりますが、一緒に資金を獲得するというようなお手伝いもさせていただきながら、シーズを育成していくというメカニズムを徐々に構築しつつある。今後、このメカニズムが順調に機能することを期待しているところでございます。次に、この 5 年間の成果でございますが、第 1 期の部分から併せますと、既に 15 件の医師主導治験を支援してまいりました。あとで、シーズ発表としてありますので、こういうレーザービームを使った光線力学療法であるとか、あるいは、これは他施設で

ございますけれども、京都府立医大の先生方と一緒にさせていただいて、コンタクトレンズ、ステイプ・ジョンソン症候群に対するドライアイを改善するコンタクトレンズを、承認、製造、販売まで持ってきたというところであります。拠点の特徴としては、こういう六つを挙げております。First in human 試験については、平成 30 年度には、いわゆる Phase I ベッドに相当する病床の建築が完成しますし、実際に学内シーズを初めて人で試すと、特に医薬品などの場合、COI の問題もありますし、安全性をどう担保するかというようなことで、こういうステージアップを検討する、外部委員の先生にも入っていただいてやるというメカニズムを構築してまいりました。製造物に対しては CPC や、あるいは製剤設備として治験 GMP 準拠のものを用意しております。事業化については、大学が投資するキャピタルなども、実際に二つのシーズについて、それらのものが既に投資がされているという状況まできております。5 年後に目指すビジョンとして、まずは、早期実用化、これには学内シーズ、学内の連携、並びに企業への導出、最後の活性化ということを目指しております。次に、他施設、他拠点、及び他施設連携によるオールジャパン体制を構築する。既に 15 大学からなる開花プロジェクトも推進しておりますし、拠点同士で医師主導治験などを一緒にさせていただいている例も多数挙がってきておりますので、これをさらに拡張して海外展開へつなげていきたいというふうに考えております。最後は、先ほどご説明したような自立運営で、公的資金なくても基盤の部分は回っていけるというようなことを、これから実証していけるようにしたいというふうに考えております。シーズのパイプラインとしては、もうここにリストだけ、数だけ挙げてありますけれども、総数ではもう 100 件になるような ABC の各シーズ。そのうち 2 割ぐらいが、今、外部シーズですが、今年度さらに外部からのご提案を積極的に受けつけて、割合が増えてきて

いるという状況でございます。多少、時間超過し
ましたけども、私の発表、これで終わらせていた
だきます。ありがとうございました。

1

革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成28年度成果報告会

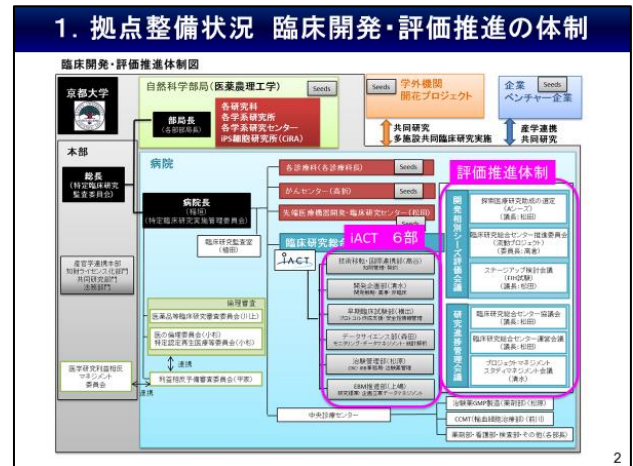




**京都大学医学部附属病院
臨床研究総合センター**

1

2



2

3

1. 拠点整備状況 人材確保状況

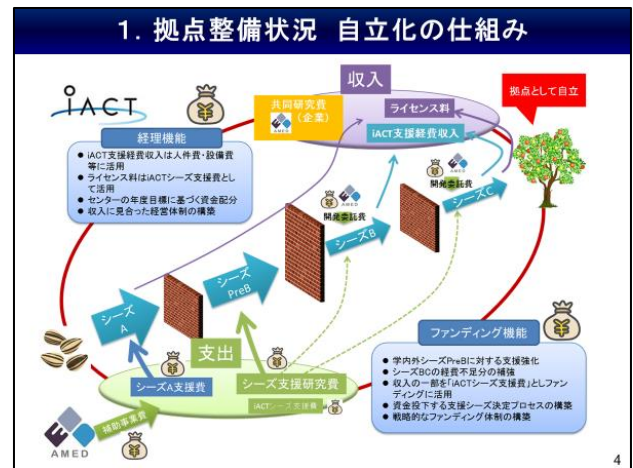
職能分類別の人数と専任数

職能分類	人数	専任	職能分類	人数	専任	職能分類	人数	専任
経営担当者(うちMBA, MOT保持者)	7(0)	0(0)	メディカルライター	4	0	広報担当者	4	0
開発企画	13	0	情報システム担当者	6	2	一般事務員	14	11
研究費獲得支援担当者	7	0	試験物製造担当者	7	2	合計	109	70
プロジェクトマネージャー	20	0	細胞調製施設(CPC)技術員	8	7			
臨床研究コーディネーター(CRC)(うち認定CRC)	25	24	毒性担当者	2	0			
データマネージャー	24	15	薬事担当者	4	0			
モニタリング担当者	6	4	安全性情報担当者	5	0			
監査担当者	1	1	知的財産管理担当者(うち弁理士数)	3(1)	1(1)			
生物統計担当者(うち生物統計家)	4	3	法務担当者(うち弁護士数)	2(0)	0(0)			
	(3)	(3)	教育担当者	6	0			

※人数は各職能分類でかかった総人数の合計

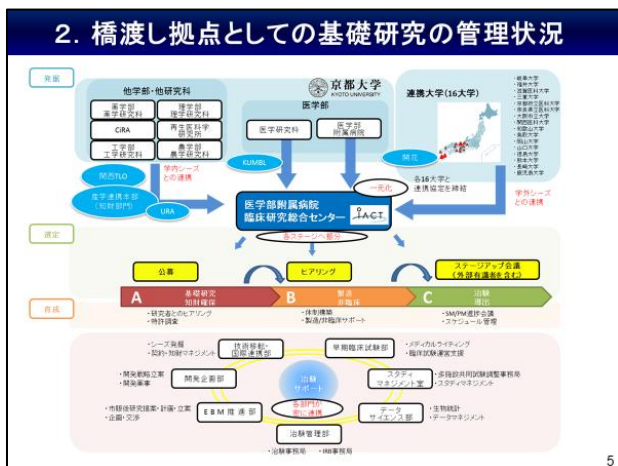
3

4



4

5



5

6



6

7

3. 承認シーズの紹介②

研究代表者：京都府立医科大学 眼科 外園千恵

重症多形渗出性紅斑の眼後遺症を対象とした
輪部支持型ハードコンタクトレンズの開発

重症多形渗出性紅斑
(Severe Acute Allergic Reaction (SAR) による全身性皮膚病)

- ・人ではほとんどない、眼への侵襲性
- ・重症で失明、失明の危険性が高い
- ・全身性：発熱、リンパ節腫大、皮膚発疹、血行性毒性眼



眼後遺症 (眼) (眼後遺症 失明)

既存品との比較
 

先行臨床研究



Sotozono, C, et al. American Journal of Ophthalmology, 2014

医師主導治験 2014年6月~2014年12月

承認申請 2015年6月 サンコンタクトより申請

薬事承認 2016年2月 承認取得

ドライアイによる眼痛緩和を目的とした
国内初のエンタクトレンズ

処方・販売開始 2016年10月〜 府立医大



輪部支持型角形形状異常用
コンタクトレンズ
「サンコン kyoto-CS」

7

8

4. 拠点の特長

```
graph TD; 1[1. 早期実用化] --- 2[2. First-in-human試験]; 2 --- 3[3. 試験物製造]; 3 --- 4[4. 教育・人材育成]; 4 --- 5[5. 国際展開]; 5 --- 6[6. 事業化]; 6 --- 1;
```

1. 早期実用化
先端医療技術の早期実用化のための研究環境
2. First-in-human試験
FIM試験を議論するステージアップ検討会議の設置
3. 試験物製造
治験薬GMP製造製剤施設や細胞加工施設(CPC)を活用した研究推進
4. 教育・人材育成
他施設と連携した人材育成に基づき共同開発
5. 国際展開
International Clinical Trial Center Network (ICTN)の形成
6. 事業化
ベンチャー・キャピタルを活用した事業化

9

5. 5年後に目指すビジョン

京都大学
KYOTO UNIVERSITY

シス各専
機能強化

研究費獲得
研究費獲得支援

iACT
支援研究費
ファンディング
機能強化

公的資金に頼らない拠点基盤の
自立運営
先端医療技術の早期実用化
自立運営

10

6. パイプライン

各シーズの疾患領域と開発段階(2017年1月)		医薬品	診断薬	医療機器	再生医療等製品等	先端シース			
領域	Pre シース A	主要特許出願(出願済:)			規格決定	非臨床	臨床		申請 準備
精神		A09, A65					C17		
神経	●●	A61, A66		B41		C18	C18		
眼		A52				B27	C13		
耳鼻咽喉	●●●	A40					C04, C06, C16		
歯・口腔									
呼吸器	●●	A37, A35, A55, A56					B16		
循環器	●●	A43, B41, A54					B12		
消化器	●●	A12, A44			B19, B26, B31		B42	C03	
泌尿器	●●	A22, A49					B32		
生殖系	●	A51, A63							
血液		A17			B18, B39				
筋・骨格	●	A53, A56		B43			C14, C15		
皮膚		A10, A60					B20		
免疫系	●	A39, A64							
内分泌・代謝	●●	A31			B23		B09		
がん	●●●●●	A26, A30, A47, A48, A62, A67		B22, B25, B29, B31, B33		B35, C20	C01, C06, C10, C11, C12		
感染・小児							C09		
疼痛・その他	●			B21, B40					

11

ご清聴ありがとうございました

●医療イノベーション創出に向けた拠点の確立

健康寿命の延伸を目指した

次世代医療・橋渡し研究拠点

那須 保友

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科長



【プロフィール】

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

【専門領域】

泌尿器内視鏡学、遺伝子治療学

【講演概要】

岡山大学は、健康寿命の延伸を目指した多様なニーズに対応した医療分野での研究開発を視野に見据え、基礎研究の成果を臨床試験に一貫して繋ぐ為の橋渡し拠点を整備している。国際水準の橋渡し研究・治験を担う拠点として、中国・四国地区のアカデミアに対して必要な支援を行い中心的な役割を果たすとともに、次世代医療の実現及び新たな産業を創出することが岡山大学の使命であり、橋渡し研究加速ネットワークプログラム第Ⅱ期の約2年半の間にその為の体制を急速に整備してきた。現在、新医療研究開発センターを中心として、中国・四国地区の主要な医療機関群からなる中央西日本臨床研究コンソーシアムと協働し大規模かつ迅速な臨床試験の実施が可能であり、岡山大学病院に設置されたバイオバンクと連携することにより、イノベーションに直結する新規の疾患関連マーカーの探索が行われている。今後も拠点大学として革新的医療技術創出を実現することをミッションとし、基礎研究に基づくシーズの再現性・信頼性保証、知的財産権及びシーズ等のデータベース構築、開発戦略立案から出口戦略まで一貫してサポートできるプロジェクトマネジメント体制を深化させる。地域に根付いた拠点として、橋渡し人材の育成や新規事業創出に繋がる国内外の産業界への貢献、基礎研究シーズの社会還元を臨床試験により強力に推進し、多様なシーズを高次元かつ迅速に実用化、社会実装していきたい。

よろしくお願いいたします。岡山大学的那須でございます。私ども岡山大学は、先ほどの京都大学と違いまして、第1期、第2期ともそれぞれ採択から漏れまして、3回目の正直でようやく地方大学としてこの拠点に滑り込んだということで、今日も最後のプレゼンとさせていただきます。私ども、ここにスライドに申しますような、オール岡山大学体制ということと、PD、POの先生方の叱咤激励をいただきまして、拠点の形成に努めてまいりました。私ども岡山大学では、AROのヘッドクォーターであります新医療研究開発センター、約88名の専任がありますが、そこを中心に、医歯薬学総合研究科を中心とした11学部、7研究科を一緒になって、それぞれアカデミア病院ということで、研究を進める体制を構築してまいりました。特に整備事業の主な特徴でございますが、私ども、バイオバンク事業、クリニカルバイオバンクに力を入れてまいりまして、京都大学、千葉大学等とクリニカルバイオバンクネットワークを構築いたしました。ここにございます上段のように、学内の研究開発支援のみならず、民間企業の研究開発支援、特に試料の譲渡というようなことを、さらには、受託研究、共同研究といったようなところで、自立化に向けた収益ということと、日本の製薬企業における開発の能力の向上というようなところを目指してまいりました。今後、私どもは受託解析の充実や、ARO機能と、このバイオバンク機能を併せ持ったリバーストランスレーショナルリサーチを強力に進めてまいりたいと考えております。医療法上の臨床研究中核病院につきましても、現在サイトビジットを終えて審査を待っているところでございますが、採択された暁には、両方の機能を生かして質の高い臨床試験を実施し、支援できる体制を構築していく所存でございます。岡山大学は中四国に位置する大学といたしまして、岡山大学創立150年を迎えますが、多くの関連病院部を持っておりまして、現在、200床以上の病院の88施設のうち58施設

と協定を締結し、既に質の高い臨床研究、これはやはり独立運営を目指しておりますが、そういったものの運営を進めておりますとともに、真ん中のところにOUMCとございますが、岡山大学メディカルセンター構想ということで、市内の急性期の公的6病院と連携をし、地域医療連携推進法人を形成するという事業を行っております。ほぼ、教育と研究については連携しようというようなことが、実務者レベルでは合意に達しております。こういったところで、より強力な研究体制といったものを構築してまいりたいと考えております。さらに、中四国の大学に対する支援でございます。中四国エリアのアカデミア間ネットワークということで、中四国にございます、それぞれのシーズの収集、支援も積極的に行っております。スライドに示すごとく、それぞれの大学に私どもスタッフが複数回訪れて、事業説明会とか個別の案件の相談といったことを行っております。やはり岡山から約2時間でそれぞれの地域に行けるという地政学的な優位性があるものと、私どもは考えております。さらに内部のARO機能といたしましては、シーズ開発支援ということで、今現在PMDAとの人事交流も積極的に行っておりますが、そういったところでトレーニングを受けたスタッフ、主にMDでございますが、こういうアカデミアシーズの開発支援を行い、医療機器、医薬品の医師主導治験の推進、さらには薬事承認までのサポートということ、当然料金化を設定して行うというようなことを強力に行っております。さらに、岡山からの国際展開ということで、岡山大学全体といたしまして、シリコンバレーにNP0法人格を持ったオフィスを開設し、専任の教授がおります。そこをステップとして、それぞれのアメリカ国内へのシーズの売り込みというようなことも積極的に行っておりますし、ヨーロッパにおきましても、オランダのライデン大学を中心に、国立6大学の連携を踏まえた事務所をシーボルトハウスというところに、この間開設いたしました。

そういったところを利用したいと考えております。さらに、先ほどから次世代ということがあります。私どもはネクストジェネレーションということで、医学部、歯学部 of 学生にこのような講義を行い、この研究開発への啓発を行っております。これが私どものシーズパイプラインでございます。現在 ABC 合わせて 92 件ございます。これがパイプラインのうち、応募いただいたシーズの推移でございます。上段の緑が拠点外、下が拠点内ということでございます。年とともに拠点外からの応募が増えております。この場を借りてお礼を申し上げたいと思います。こういったものの支援も積極的に行ってまいります。さらに、拠点における重点支援シーズでございます。下段左が小児心不全に対する細胞治療でございます。これと、右側がインフルエンザワクチンのアジュバント、これは今日の午後、プレゼンがございますが、それぞれ、左は先駆け承認制度の適用を受けておりますし、右側のアジュバントについては来年度からスタートということでございます。さらに、私、泌尿器科医でございまして、前立腺がんの遺伝子治療、こういう岡山発の REIC につきましても、上

段の前立腺がんにつきましては、アメリカで PhaseII、悪性中皮腫につきましては、杏林製薬との国内治験が開始されておりますし、近々、肝臓がんを対象とした医師主導治験も開始予定でございます。こういった岡山大学の拠点における特徴のほかに、歯科領域の、いわゆる健康寿命の延伸に関連した咀嚼能力等のシーズも強力に支援をしておりますし、下にあります中性子捕捉療法についてもセンターを設立し、IAEA との協働を進めてまいります。さらに、こういったハイテクのみならず、医療現場からのニーズを基に、課題解決型のシーズを発出していくという、ハイテクからローテクまで、私どもは取り組んでまいりたいと考えております。これが最後のスライドでございますが、拠点におきましては、やはり中四国の拠点といたしまして、強化策その 1 ということで、中四国地方のシーズの支援、さらには ARO 機能を用いた、下段の強化策 2 でございますが、質の高い臨床試験の実施と、3 番として、バイオバンクを用いた自立化の方策とリバーズ TR の推進といったことを、拠点として進めてまいりたいと思います。以上です。

7

岡山大学 構築し拠点

2. ARO機能整備状況 シーズの国際展開を支援

◆国際化の取り組み：シリコンバレーオフィス（OUSVO）の活用について

岡山大学の主な海外拠点など
 ハドソン研究所
 米国東部
 シリコンバレーオフィス
 シリコンバレー
 OKAYAMA UNIVERSITY
 SILICON VALLEY OFFICE
 米国西海岸シリコンバレー地域（フリスモント市）に設置した米国拠点OUSVOを通じ、シーズ等の米国企業・ベンチャー企業等への紹介活動を推進中。

平成27年より米国シリコンバレーオフィスを設置、運営。（平成28年にはNPO法人格を取得。）岡山大学のみならず、中国、韓国、台湾の拠点外シーズについても海外展開のサポートを行う。また、平成27年度より継続しているFogarty Institute for Innovationとの情報交換ならびに人材交流を行う。理工学教育に関する海外拠点として、岡山大学シリコンバレーオフィスを活用する。

◆拠点としての今後の国際活動予定

- 国立六大学欧州事務所（オランダ・ライデン大学）を拠点とした研究連携とシーズ展開
- アセアン大学連合（AUN: Asian University Network）を基盤としたアジア展開

◆拠点独自の試み

- 海外への大学特許実施許諾やシーズ輸出交渉への準備・研修
- Oxford University Innovation（OxI: UK）@UK
- 学術の国際化（国際化の体制、国際化への人材派遣（2名）と短期集中研修実施）

8

岡山大学 構築し拠点

2. ARO機能整備状況 レギュラトリーサイエンス教育

岡山大学医学部・歯学部3年次生に対し各分野の専門家から学部学生向けの講義実施

講義シラバス（予定・抜粋） 平成28年12月より平成29年1月まで5日間、各3コマ×60分、計15コマ実施

月	日	曜日	時間	担当教員	講義題目（仮）
1	12月5日	月	8:40-9:40	橋本 孝志	グローバル、国内における臨床研究の動向
2	12月5日	月	9:50-10:50	堀内 美穂 (AMED)	生命倫理と臨床研究における倫理
3	12月5日	月	11:00-12:00	小林 基子	知的財産権
4	12月12日	月	8:40-9:40	杉田 聡	創製医療（GCP、薬療法、再生医療）
5	12月12日	月	9:50-10:50	神川 邦史	非臨床試験（CMC）
6	12月12日	月	11:00-12:00	櫻井 淳	臨床試験（治験）
7	1月6日	月	8:40-9:40	廣田 孝	治験の実際（病院の体制、治験者の募集、治験への参加方法等）
8	1月6日	月	9:50-10:50	平松 啓祥	トランスクリプトミクス、コンパニオン診断薬、再生医療等
9	1月6日	月	11:00-12:00	大野 彩	臨床研究の国際性保証

10 1月23日 月 1 8:40-9:40 三浦 利雄 臨床試験に際した研究デザイン（仮）

11 1月23日 月 2 9:50-10:50 三浦 利雄 臨床試験に際した研究デザイン（仮）

12 1月23日 月 3 11:00-12:00 三浦 利雄 生物統計

13 1月30日 月 1 8:40-9:40 豊田 孝一 バイオバンク・ヒトゲノム、創製医療研究

14 1月30日 月 2 9:50-10:50 新藤 達也 トランスレーショナル・リサーチの実際（基礎研究から開発まで）

15 1月30日 月 3 11:00-12:00 廣田 孝一 基礎研究の国際性保証

医学部・歯学部生への医薬品研究開発にかかわる教育・研究意識の啓発

9



3. バイプライン管理 支援シーズ分類(92件)

	シーズA	シーズB	シーズC	支援終了 シーズ
シーズ番号	A016(国),A017(国), A020(国),A026(国),A027(国),A029, A031,A033(国),A034(国),A036,A037, A040(国),A041(国),A049(国), A050(国),A052, A060(国),A061(国),A062(国),A064, A066(国),A067(国), A072(国),A073(国),A074(国),A075(国), A076(国),A077(国),A078(国),A079(国), A080(国),A081(国),A082(国), A083(国),A084(国),A085(国), A089(国),A090(国),A091(国),A092(国), A093(国),A094(国),A095(国),A096(国), A097(国),A098(国),A099(国),A100(国), A101(国),A102(国),A103(国),A104(国), A105(国),A106(国),A107(国),A108(国), A109(国),A110(国),A111(国),A112(国), A113(国),A114(国),A115(国),A116(国), A117(国),A118(国),A119(国),A120(国), A121(国),A122(国),A123(国),A124(国), A125(国),A126(国),A127(国),A128(国), A129(国),A130(国),A131(国),A132(国), A133(国),A134(国),A135(国),A136(国), A137(国),A138(国),A139(国),A140(国), A141(国),A142(国),A143(国),A144(国), A145(国),A146(国),A147(国),A148(国), A149(国),A150(国),A151(国),A152(国), A153(国),A154(国),A155(国),A156(国), A157(国),A158(国),A159(国),A160(国), A161(国),A162(国),A163(国),A164(国), A165(国),A166(国),A167(国),A168(国), A169(国),A170(国),A171(国),A172(国), A173(国),A174(国),A175(国),A176(国), A177(国),A178(国),A179(国),A180(国), A181(国),A182(国),A183(国),A184(国), A185(国),A186(国),A187(国),A188(国), A189(国),A190(国),A191(国),A192(国), A193(国),A194(国),A195(国),A196(国), A197(国),A198(国),A199(国),A200(国), A201(国),A202(国),A203(国),A204(国), A205(国),A206(国),A207(国),A208(国), A209(国),A210(国),A211(国),A212(国), A213(国),A214(国),A215(国),A216(国), A217(国),A218(国),A219(国),A220(国), A221(国),A222(国),A223(国),A224(国), A225(国),A226(国),A227(国),A228(国), A229(国),A230(国),A231(国),A232(国), A233(国),A234(国),A235(国),A236(国), A237(国),A238(国),A239(国),A240(国), A241(国),A242(国),A243(国),A244(国), A245(国),A246(国),A247(国),A248(国), A249(国),A250(国),A251(国),A252(国), A253(国),A254(国),A255(国),A256(国), A257(国),A258(国),A259(国),A260(国), A261(国),A262(国),A263(国),A264(国), A265(国),A266(国),A267(国),A268(国), A269(国),A270(国),A271(国),A272(国), A273(国),A274(国),A275(国),A276(国), A277(国),A278(国),A279(国),A280(国), A281(国),A282(国),A283(国),A284(国), A285(国),A286(国),A287(国),A288(国), A289(国),A290(国),A291(国),A292(国), A293(国),A294(国),A295(国),A296(国), A297(国),A298(国),A299(国),A300(国), A301(国),A302(国),A303(国),A304(国), A305(国),A306(国),A307(国),A308(国), A309(国),A310(国),A311(国),A312(国), A313(国),A314(国),A315(国),A316(国), A317(国),A318(国),A319(国),A320(国), A321(国),A322(国),A323(国),A324(国), A325(国),A326(国),A327(国),A328(国), A329(国),A330(国),A331(国),A332(国), A333(国),A334(国),A335(国),A336(国), A337(国),A338(国),A339(国),A340(国), A341(国),A342(国),A343(国),A344(国), A345(国),A346(国),A347(国),A348(国), A349(国),A350(国),A351(国),A352(国), A353(国),A354(国),A355(国),A356(国), A357(国),A358(国),A359(国),A360(国), A361(国),A362(国),A363(国),A364(国), A365(国),A366(国),A367(国),A368(国), A369(国),A370(国),A371(国),A372(国), A373(国),A374(国),A375(国),A376(国), A377(国),A378(国),A379(国),A380(国), A381(国),A382(国),A383(国),A384(国), A385(国),A386(国),A387(国),A388(国), A389(国),A390(国),A391(国),A392(国), A393(国),A394(国),A395(国),A396(国), A397(国),A398(国),A399(国),A400(国), A401(国),A402(国),A403(国),A404(国), A405(国),A406(国),A407(国),A408(国), A409(国),A410(国),A411(国),A412(国), A413(国),A414(国),A415(国),A416(国), A417(国),A418(国),A419(国),A420(国), A421(国),A422(国),A423(国),A424(国), A425(国),A426(国),A427(国),A428(国), A429(国),A430(国),A431(国),A432(国), A433(国),A434(国),A435(国),A436(国), A437(国),A438(国),A439(国),A440(国), A441(国),A442(国),A443(国),A444(国), A445(国),A446(国),A447(国),A448(国), A449(国),A450(国),A451(国),A452(国), A453(国),A454(国),A455(国),A456(国), A457(国),A458(国),A459(国),A460(国), A461(国),A462(国),A463(国),A464(国), A465(国),A466(国),A467(国),A468(国), A469(国),A470(国),A471(国),A472(国), A473(国),A474(国),A475(国),A476(国), A477(国),A478(国),A479(国),A480(国), A481(国),A482(国),A483(国),A484(国), A485(国),A486(国),A487(国),A488(国), A489(国),A490(国),A491(国),A492(国), A493(国),A494(国),A495(国),A496(国), A497(国),A498(国),A499(国),A500(国), A501(国),A502(国),A503(国),A504(国), A505(国),A506(国),A507(国),A508(国), A509(国),A510(国),A511(国),A512(国), A513(国),A514(国),A515(国),A516(国), A517(国),A518(国),A519(国),A520(国), A521(国),A522(国),A523(国),A524(国), A525(国),A526(国),A527(国),A528(国), A529(国),A530(国),A531(国),A532(国), A533(国),A534(国),A535(国),A536(国), A537(国),A538(国),A539(国),A540(国), A541(国),A542(国),A543(国),A544(国), A545(国),A546(国),A547(国),A548(国), A549(国),A550(国),A551(国),A552(国), A553(国),A554(国),A555(国),A556(国), A557(国),A558(国),A559(国),A560(国), A561(国),A562(国),A563(国),A564(国), A565(国),A566(国),A567(国),A568(国), A569(国),A570(国),A571(国),A572(国), A573(国),A574(国),A575(国),A576(国), A577(国),A578(国),A579(国),A580(国), A581(国),A582(国),A583(国),A584(国), A585(国),A586(国),A587(国),A588(国), A589(国),A590(国),A591(国),A592(国), A593(国),A594(国),A595(国),A596(国), A597(国),A598(国),A599(国),A600(国), A601(国),A602(国),A603(国),A604(国), A605(国),A606(国),A607(国),A608(国), A609(国),A610(国),A611(国),A612(国), A613(国),A614(国),A615(国),A616(国), A617(国),A618(国),A619(国),A620(国), A621(国),A622(国),A623(国),A624(国), A625(国),A626(国),A627(国),A628(国), A629(国),A630(国),A631(国),A632(国), A633(国),A634(国),A635(国),A636(国), A637(国),A638(国),A639(国),A640(国), A641(国),A642(国),A643(国),A644(国), A645(国),A646(国),A647(国),A648(国), A649(国),A650(国),A651(国),A652(国), A653(国),A654(国),A655(国),A656(国), A657(国),A658(国),A659(国),A660(国), A661(国),A662(国),A663(国),A664(国), A665(国),A666(国),A667(国),A668(国), A669(国),A670(国),A671(国),A672(国), A673(国),A674(国),A675(国),A676(国), A677(国),A678(国),A679(国),A680(国), A681(国),A682(国),A683(国),A684(国), A685(国),A686(国),A687(国),A688(国), A689(国),A690(国),A691(国),A692(国), A693(国),A694(国),A695(国),A696(国), A697(国),A698(国),A699(国),A700(国), A701(国),A702(国),A703(国),A704(国), A705(国),A706(国),A707(国),A708(国), A709(国),A710(国),A711(国),A712(国), A713(国),A714(国),A715(国),A716(国), A717(国),A718(国),A719(国),A720(国), A721(国),A722(国),A723(国),A724(国), A725(国),A726(国),A727(国),A728(国), A729(国),A730(国),A731(国),A732(国), A733(国),A734(国),A735(国),A736(国), A737(国),A738(国),A739(国),A740(国), A741(国),A742(国),A743(国),A744(国), A745(国),A746(国),A747(国),A748(国), A749(国),A750(国),A751(国),A752(国), A753(国),A754(国),A755(国),A756(国), A757(国),A758(国),A759(国),A760(国), A761(国),A762(国),A763(国),A764(国), A765(国),A766(国),A767(国),A768(国), A769(国),A770(国),A771(国),A772(国), A773(国),A774(国),A775(国),A776(国), A777(国),A778(国),A779(国),A780(国), A781(国),A782(国),A783(国),A784(国), A785(国),A786(国),A787(国),A788(国), A789(国),A790(国),A791(国),A792(国), A793(国),A794(国),A795(国),A796(国), A797(国),A798(国),A799(国),A800(国), A801(国),A802(国),A803(国),A804(国), A805(国),A806(国),A807(国),A808(国), A809(国),A810(国),A811(国),A812(国), A813(国),A814(国),A815(国),A816(国), A817(国),A818(国),A819(国),A820(国), A821(国),A822(国),A823(国),A824(国), A825(国),A826(国),A827(国),A828(国), A829(国),A830(国),A831(国),A832(国), A833(国),A834(国),A835(国),A836(国), A837(国),A838(国),A839(国),A840(国), A841(国),A842(国),A843(国),A844(国), A845(国),A846(国),A847(国),A848(国), A849(国),A850(国),A851(国),A852(国), A853(国),A854(国),A855(国),A856(国), A857(国),A858(国),A859(国),A860(国), A861(国),A862(国),A863(国),A864(国), A865(国),A866(国),A867(国),A868(国), A869(国),A870(国),A871(国),A872(国), A873(国),A874(国),A875(国),A876(国), A877(国),A878(国),A879(国),A880(国), A881(国),A882(国),A883(国),A884(国), A885(国),A886(国),A887(国),A888(国), A889(国),A890(国),A891(国),A892(国), A893(国),A894(国),A895(国),A896(国), A897(国),A898(国),A899(国),A900(国), A901(国),A902(国),A903(国),A904(国), A905(国),A906(国),A907(国),A908(国), A909(国),A910(国),A911(国),A912(国), A913(国),A914(国),A915(国),A916(国), A917(国),A918(国),A919(国),A920(国), A921(国),A922(国),A923(国),A924(国), A925(国),A926(国),A927(国),A928(国), A929(国),A930(国),A931(国),A932(国), A933(国),A934(国),A935(国),A936(国), A937(国),A938(国),A939(国),A940(国), A941(国),A942(国),A943(国),A944(国), A945(国),A946(国),A947(国),A948(国), A949(国),A950(国),A951(国),A952(国), A953(国),A954(国),A955(国),A956(国), A957(国),A958(国),A959(国),A960(国), A961(国),A962(国),A963(国),A964(国), A965(国),A966(国),A967(国),A968(国), A969(国),A970(国),A971(国),A972(国), A973(国),A974(国),A975(国),A976(国), A977(国),A978(国),A979(国),A980(国), A981(国),A982(国),A983(国),A984(国), A985(国),A986(国),A987(国),A988(国), A989(国),A990(国),A991(国),A992(国), A993(国),A994(国),A995(国),A996(国), A997(国),A998(国),A999(国),A1000(国), A1001(国),A1002(国),A1003(国),A1004(国), A1005(国),A1006(国),A1007(国),A1008(国), A1009(国),A1010(国),A1011(国),A1012(国), A1013(国),A1014(国),A1015(国),A1016(国), A1017(国),A1018(国),A1019(国),A1020(国), A1021(国),A1022(国),A1023(国),A1024(国), A1025(国),A1026(国),A1027(国),A1028(国), A1029(国),A1030(国),A1031(国),A1032(国), A1033(国),A1034(国),A1035(国),A1036(国), A1037(国),A1038(国),A1039(国),A1040(国), A1041(国),A1042(国),A1043(国),A1044(国), A1045(国),A1046(国),A1047(国),A1048(国), A1049(国),A1050(国),A1051(国),A1052(国), A1053(国),A1054(国),A1055(国),A1056(国), A1057(国),A1058(国),A1059(国),A1060(国), A1061(国),A1062(国),A1063(国),A1064(国), A1065(国),A1066(国),A1067(国),A1068(国), A1069(国),A1070(国),A1071(国),A1072(国), A1073(国),A1074(国),A1075(国),A1076(国), A1077(国),A1078(国),A1079(国),A1080(国), A1081(国),A1082(国),A1083(国),A1084(国), A1085(国),A1086(国),A1087(国),A1088(国), A1089(国),A1090(国),A1091(国),A1092(国), A1093(国),A1094(国),A1095(国),A1096(国), A1097(国),A1098(国),A1099(国),A1100(国), A1101(国),A1102(国),A1103(国),A1104(国), A1105(国),A1106(国),A1107(国),A1108(国), A1109(国),A1110(国),A1111(国),A1112(国), A1113(国),A1114(国),A1115(国),A1116(国), A1117(国),A1118(国),A1119(国),A1120(国), A1121(国),A1122(国),A1123(国),A1124(国), A1125(国),A1126(国),A1127(国),A1128(国), A1129(国),A1130(国),A1131(国),A1132(国), A1133(国),A1134(国),A1135(国),A1136(国), A1137(国),A1138(国),A1139(国),A1140(国), A1141(国),A1142(国),A1143(国),A1144(国), A1145(国),A1146(国),A1147(国),A1148(国), A1149(国),A1150(国),A1151(国),A1152(国), A1153(国),A1154(国),A1155(国),A1156(国), A1157(国),A1158(国),A1159(国),A1160(国), A1161(国),A1162(国),A1163(国),A1164(国), A1165(国),A1166(国),A1167(国),A1168(国), A1169(国),A1170(国),A1171(国),A1172(国), A1173(国),A1174(国),A1175(国),A1176(国), A1177(国),A1178(国),A1179(国),A1180(国), A1181(国),A1182(国),A1183(国),A1184(国), A1185(国),A1186(国),A1187(国),A1188(国), A1189(国),A1190(国),A1191(国),A1192(国), A1193(国),A1194(国),A1195(国),A1196(国), A1197(国),A1198(国),A1199(国),A1200(国), A1201(国),A1202(国),A1203(国),A1204(国), A1205(国),A1206(国),A1207(国),A1208(国), A1209(国),A1210(国),A1211(国),A1212(国), A1213(国),A1214(国),A1215(国),A1216(国), A1217(国),A1218(国),A1219(国),A1220(国), A1221(国),A1222(国),A1223(国),A1224(国), A1225(国),A1226(国),A1227(国),A1228(国), A1229(国),A1230(国),A1231(国),A1232(国), A1233(国),A1234(国),A1235(国),A1236(国), A1237(国),A1238(国),A1239(国),A1240(国), A1241(国),A1242(国),A1243(国),A1244(国), A1245(国),A1246(国),A1247(国),A1248(国), A1249(国),A1250(国),A1251(国),A1252(国), A1253(国),A1254(国),A1255(国),A1256(国), A1257(国),A1258(国),A1259(国),A1260(国), A1261(国),A1262(国),A1263(国),A1264(国), A1265(国),A1266(国),A1267(国),A1268(国), A1269(国),A1270(国),A1271(国),A1272(国), A1273(国),A1274(国),A1275(国),A1276(国), A1277(国),A1278(国),A1279(国),A1280(国), A1281(国),A1282(国),A1283(国),A1284(国), A1285(国),A1286(国),A1287(国),A1288(国), A1289(国),A1290(国),A1291(国),A1292(国), A1293(国),A1294(国),A1295(国),A1296(国), A1297(国),A1298(国),A1299(国),A1300(国), A1301(国),A1302(国),A1303(国),A1304(国), A1305(国),A1306(国),A1307(国),A1308(国), A1309(国),A1310(国),A1311(国),A1312(国), A1313(国),A1314(国),A1315(国),A1316(国), A1317(国),A1318(国),A1319(国),A1320(国), A1321(国),A1322(国),A1323(国),A1324(国), A1325(国),A1326(国),A1327(国),A1328(国), A1329(国),A1330(国),A1331(国),A1332(国), A1333(国),A1334(国),A1335(国),A1336(国), A1337(国),A1338(国),A1339(国),A1340(国), A1341(国),A1342(国),A1343(国),A1344(国), A1345(国),A1346(国),A1347(国),A1348(国), A1349(国),A1350(国),A1351(国),A1352(国), A1353(国),A1354(国),A1355(国),A1356(国), A1357(国),A1358(国),A1359(国),A1360(国), A1361(国),A1362(国),A1363(国),A1364(国), A1365(国),A1366(国),A1367(国),A1368(国), A1369(国),A1370(国),A1371(国),A1372(国), A1373(国),A1374(国),A1375(国),A1376(国), A1377(国),A1378(国),A1379(国),A1380(国), A1381(国),A1382(国),A1383(国),A1384(国), A1385(国),A1386(国),A1387(国),A1388(国), A1389(国),A1390(国),A1391(国),A1392(国), A1393(国),A1394(国),A1395(国),A1396(国), A1397(国),A1398(国),A1399(国),A1400(国), A1401(国),A1402(国),A1403(国),A1404(国), A1405(国),A1406(国),A1407(国),A1408(国), A1409(国),A1410(国),A1411(国),A1412(国), A1413(国),A1414(国),A1415(国),A1416(国), A1417(国),A1418(国),A1419(国),A1420(国), A1421(国),A1422(国),A1423(国),A1424(国), A1425(国),A1426(国),A1427(国),A1428(国), A1429(国),A1430(国),A1431(国),A1432(国), A1433(国),A1434(国),A1435(国),A1436(国), A1437(国),A1438(国),A1439(国),A1440(国), A1441(国),A1442(国),A1443(国),A1444(国), A1445(国),A1446(国),A1447(国),A1448(国), A1449(国),A1450(国),A1451(国),A1452(国), A1453(国),A1454(国),A1455(国),A1456(国), A1457(国),A1458(国),A1459(国),A1460(国), A1461(国),A1462(国),A1463(国),A1464(国), A1465(国),A1466(国),A1467(国),A1468(国), A1469(国),A1470(国),A1471(国),A1472(国), A1473(国),A1474(国),A1475(国),A1476(国), A1477(国),A1478(国),A1479(国),A1480(国), A1481(国),A1482(国),A1483(国),A1484(国), A1485(国),A1486(国),A1487(国),A1488(国), A1489(国),A1490(国),A1491(国),A1492(国), A1493(国),A1494(国),A1495(国),A1496(国), A1497(国),A1498(国),A1499(国),A1500(国), A1501(国),A1502(国),A1503(国),A1504(国), A1505(国),A1506(国),A1507(国),A1508(国), A1509(国),A1510(国),A1511(国),A1512(国), A1513(国),A1514(国),A1515(国),A1516(国), A1517(国),A1518(国),A1519(国),A1520(国), A1521(国),A1522(国),A1523(国),A1524(国), A1525(国),A1526(国),A1527(国),A1528(国), A1529(国),A1530(国),A1531(国),A1532(国), A1533(国),A1534(国),A1535(国),A1536(国), A1537(国),A1538(国),A1539(国),A1540(国), A1541(国),A1542(国),A1543(国),A1544(国), A1545(国),A1546(国),A1547(国),A1548(国), A1549(国),A1550(国),A1551(国),A1552(国), A1553(国),A1554(国),A1555(国),A1556(国), A1557(国),A1558(国),A1559(国),A1560(国), A1561(国),A1562(国),A1			

TNIK 阻害剤

(がん幹細胞を標的とした新規分子標的治療薬)

山田 哲司



国立がん研究センター研究所 創薬臨床研究分野長

【プロフィール】

1981 年 東京医科大学卒
1987 年 米国留学 (UCLA)
1989 年 国立がんセンター研究所・病理部・研究員
2001 年 同・腫瘍プロテオミクスプロジェクト・リーダー
2004 年 同・化学療法部・部長
2010 年 国立がん研究センター研究所・副所長
2014 年 同・創薬臨床研究分野・主任分野長

【専門領域】

バイオマーカー、プロテオミクス、分子標的治療薬

【講演概要】

【背景】

大腸がんの 90%以上の症例で APC等の Wnt シグナル経路の遺伝子に変異があり、同経路が活性化することで腸上皮の細胞分化が抑制され、がん化を来すと考えられる。Wnt シグナル経路は大腸がんの良い治療標的であるが、APCががん抑制遺伝子であることから、この経路を薬剤で遮断することは従来困難と考えられていた。

【独創的な点】

我々は APC 蛋白の下流で Wnt シグナルの実行因子として働く転写因子 TCF4 と相互作用する分子を徹底的にプロテオーム解析し、TNIK キナーゼを同定した (特許成立)。TNIK は Wnt シグナルの活性化と大腸がん細胞の増殖に必須で、その機能を抑える化合物が発見できれば治療薬になると考えた。

【創薬シーズ】

カルナバイオサイエンス株式会社との共同研究で化合物ライブラリーをスクリーニングし、TNIK のキナーゼ活性を低濃度で阻害する低分子化合物 NCB-0846 を同定した。NCB-0846 は Wnt シグナルを遮断し、がん幹細胞の造腫瘍能を抑制することで強い抗腫瘍活性を示す新規の化合物であり (物質特許出願中)、経口投与で患者由来の大腸がんマウス移植腫瘍に対し著明な増殖抑制効果を示した。

【目的】

治療抵抗性のがん幹細胞を根絶し、大腸がんを治癒させる革新的な治療薬の開発を目的とする。医師主導の第 1 相臨床試験を目標とした非臨床試験を実施するため、製薬企業との連携を希望する。

稲垣先生、ありがとうございます。おはようございます、皆様。国立がん研究センター研究所の山田と申します。では、さっそく、がん幹細胞を標的とした新規分子標的治療薬の開発について、ご紹介申し上げます。最近、さまざまながんで Driver といわれるがんの遺伝子変異が見つかってきております。例えば、肺腺がんでは、約半数の症例で EGFR に変異があり、これと相互排他的に、mutually exclusive に KRAS、ALK、ROS1、RET といったがん遺伝子の活性化変異が認められます。これらは治療標的として非常に重要でございます。ところが、大腸がんにおきましては、これが随分変わっている状況でございます。大体 80% を超える症例で APC ががん抑制遺伝子の変異があり、そしてこれと相方排他的に、 β カテニン CTNNB1 遺伝子、あるいは転写因子 TCF4 の変異が認められます。これらを併せますと、Wnt シグナル経路にかかわる分子の変異が、大腸がんの 90% 以上に認められるということがわかります。このことは、最近のいわゆる次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析でも間違いないということがわかっております。大腸がん細胞は Wnt シグナルの活性化に生存を依存しております。Wnt シグナル経路を遮断しますと、例えば、正常型の APC を大腸がん細胞に導入いたしますと、このように急速にアポトーシスを起こして死んでしまいます。これらのことは、もう既に 1990 年代にはわかっていたのですが、こんにちにおいても、Wnt シグナルを標的とした治療薬で実用化されたものはございません。なぜでしょう？いくつか理由がございます。そのうちの大きなものは、Wnt シグナル経路で変異がある遺伝子のほとんどが、がん抑制遺伝子、ここの図で示す青色の図のものでございます。さらに、80% 以上の大腸がんにおいて、APC ががん抑制遺伝子が失活変異しているため、その下流で Wnt シグナルが活性化していることでございます。そのために、私たちは、Wnt シグナル経路の最下流で、Wnt シグナルの実行分子として働く転

写因子複合体、 β カテニン TCF4 転写複合体の構成分子を、徹底的にプロテオーム解析をすることによって、多くの分子を見いだしてまいりました。その中で一つ、Traf2 and Nck-interacting protein kinase、以下 TNIK と略しますが、これに注目いたしました。なぜなら、タンパク質リン酸化酵素キナーゼは治療標的になるからでございます。皆さんご存じのように、ゲフィチニブ、イマチニブ、こういった分子標的治療薬の多くは、タンパク質リン酸化酵素キナーゼの ATP バインディングポケットに、ATP と競合的に結合することによって効果を発揮する低分子の化合物でございます。TNIK は β カテニン TCF4 転写複合体に含まれており、その活性が Wnt シグナルに必須でございます。例えば、TNIK の活性を抑えてやりますと、c-Myc だとか Axin2 といった Wnt シグナルの標的遺伝子の発現が低下いたしますし、大腸がん細胞の増殖を著しく抑制いたします。さらに、マウスに移植した大腸がん細胞においては、その腫瘍がほとんど退縮してしまうということがわかりました。これらのことから TNIK はよい治療標的と考え、2008 年に私たちは特許を出願いたしました。そして、これをライセンシングした神戸の創薬ベンチャー企業、カルナバイオサイエンス株式会社と共同で化合物スクリーニングを行ってまいりました。幸いなことに、医薬基盤研究所から支援をいただくことができ、このリード化合物を徹底的に最適化し、そして非常に高活性な新規化合物、NCB-0846 という化合物を得ました。この化合物は、エックス線構造解析で、間違いなく TNIK の ATP 結合ポケットに結合するということがわかりました。近年、がんの再発、あるいは治療抵抗性の原因に、がん幹細胞がかかわっているということがわかっております。例えば、抗がん剤のあとに、がん幹細胞が少量でも残存しますと、がん幹細胞は非常に高い高造腫瘍性、腫瘍を再度造る能力を持っておりますので、完全な腫瘍がまた再発してしまいます。がん幹細胞の機能の維持

に Wnt シグナル経路がかかわっているということは、既に多くのデータがございます。そのため、Wnt シグナル経路を遮断することによって、がん幹細胞を死滅させ、がんが治癒できることが期待されるわけがございます。実際に、私たちの同定いたしました TNIK 阻害薬、NCB-0846 は、c-Myc などのがん幹細胞の維持に必要な遺伝子の発現を抑制し、がん幹細胞を実際に減少させ、大腸がん細胞の造腫瘍性、腫瘍を造る能力を著しく抑えるということがわかりました。特に、足場非依存性のがん幹細胞の増殖に対して非常に効果が高く、さらに、経口投与可能であり、ヒト大腸がんを、患者さん由来の大腸がんを移植したマウス腫瘍に対して、強い増殖抑制効果を示すということがわかってまいりました。メベンダゾールというお薬は従来から使われている薬であって、最近日本でも蟯虫（鞭虫）の治療薬として承認されておりますが、さまざまながんで抗腫瘍効果があるということがわかっておりました。最近、MD アンダーソンのグループが、この化合物が TNIK 阻害薬であるということを明らかにいたしました。非常に選択性が高いものであります。そして、スウェーデンの先生方が実際に、進行した、化学療法に抵

抗性になった大腸がんの患者さんに投与したところ、肺や肝臓の転移が消失、あるいは縮小したということを報告しております。しかし、残念ながら、メベンダゾールは TNIK 阻害活性が低く、そのために高用量が必要であり、長期間投与によって肝機能障がいが出てきたため、投与を中止せざるを得なかったということが報告されております。私どもの化合物は、メベンダゾールより比べて明らかに高活性を持っております。メベンダゾールより、より高い効果が得られるのではないかと現在期待しております。現在までに、化合物の非臨床 POC を取得し、医薬品原薬 API として適する化合物を得た段階まで進んでおります。今後は非臨床試験、そして First in human となる第 I 相臨床試験を、国立がん研究センター東病院にて、医師主導治験として行いたいと考えております。このような計画を実施するためには、このようなアカデミアの拠点がきちんと整備されて、そして、より発展していることが必須でございます。そして、人での安全性が確かめられますと、いよいよ第 I 相、第 II 相、第 III 相の臨床試験に進みたいと考えております。以上です。ご清聴ありがとうございました。

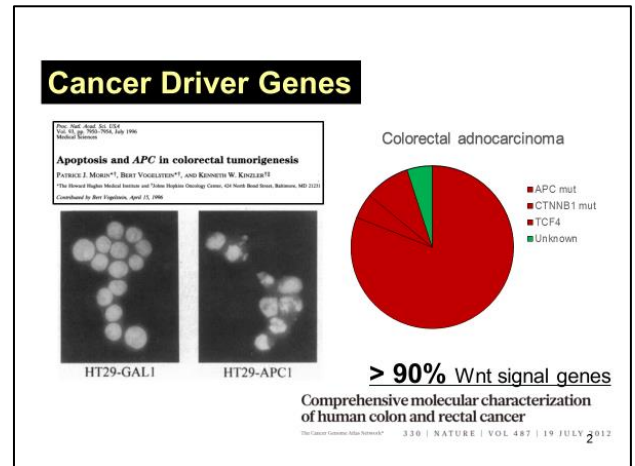
1

がん幹細胞を標的とした新規分子標的治療薬の開発

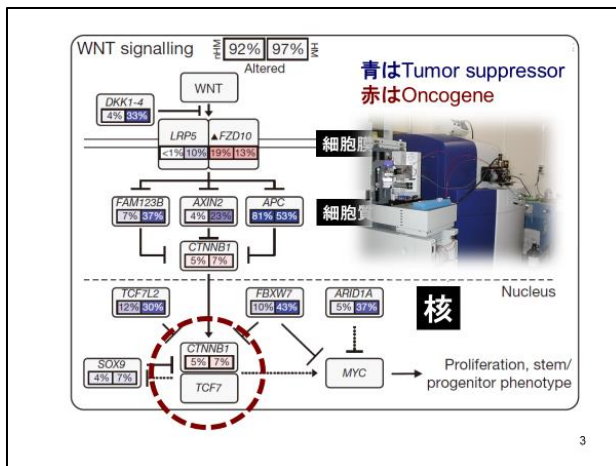


山田哲司
国立がん研究センター研究所
創薬臨床研究分野

2



3



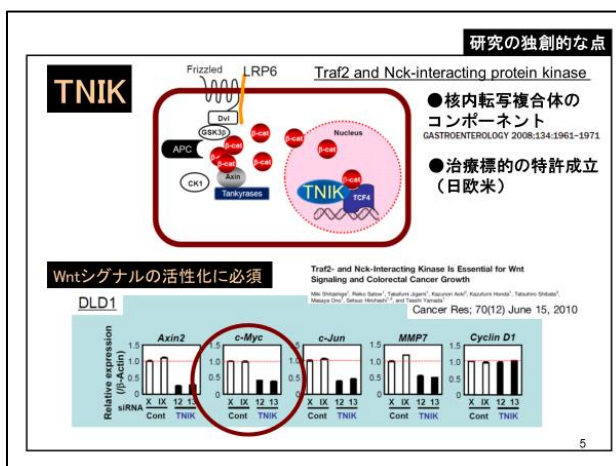
4

Wntシグナル制御分子同定

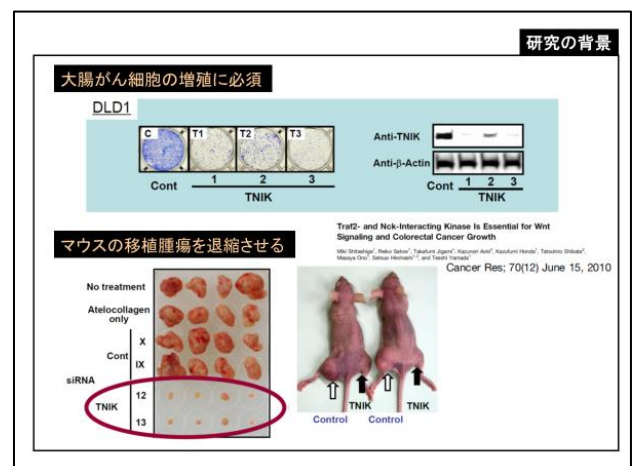
- Poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1)**
(Idogawa et al., Gastroenterology, 2005)
- Fusion/translocated in liposarcoma (FUS/TLS)**
(Sato et al., Gastroenterology, 2005)
- Splicing factor-1 (SF1)**
(Shitashige et al., Gastroenterology, 2005)
- DNA topoisomerase IIα (Topo II α)**
(Huang et al., Gastroenterology, 2005)
- Ku70 (70-kD thyroid autoantigen)**
(Idogawa et al., Cancer Res., 2007)
- Ran, RanBP2, RanGAP1**
(Shitashige et al., Gastroenterology, 2008)
- Traf2 and Nck-interacting protein kinase (TNIK)**
(Shitashige et al., Cancer Res., 2010)
- ProMyelocytic Leukemia (PML) protein**
(Sato et al., Gastroenterology, 2012)

4

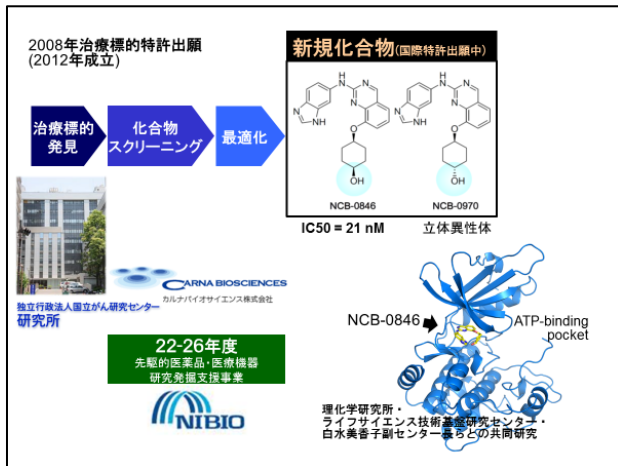
5



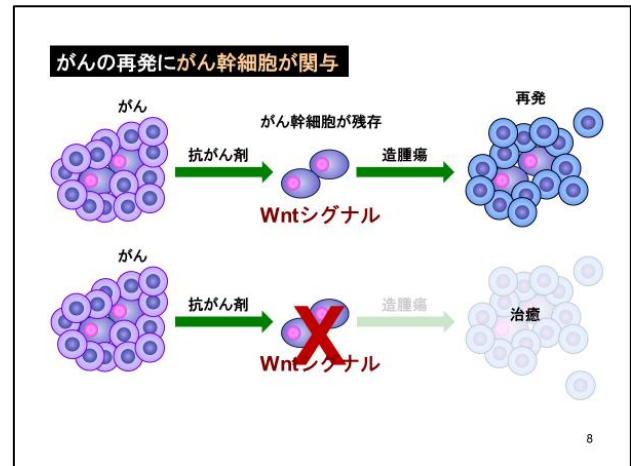
6



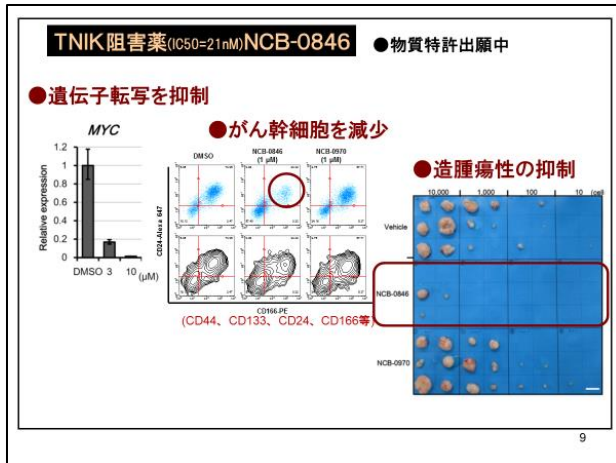
7



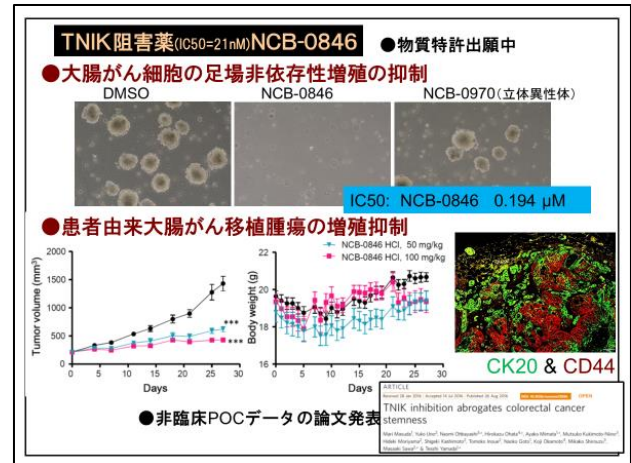
8



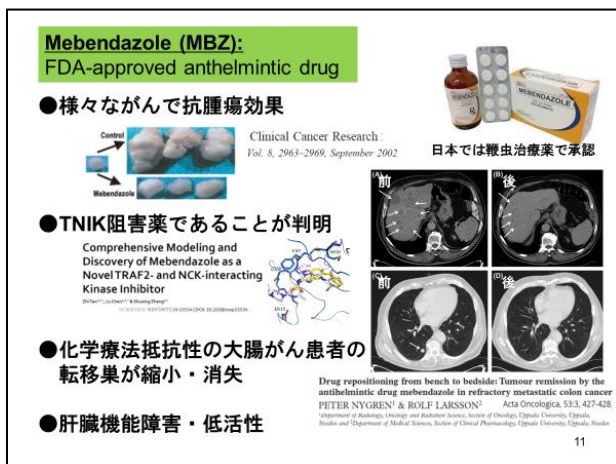
9



10



11



12



癌細胞特異的代謝反応特性を活用したペプチダーゼプローブによる食道扁平上皮癌の迅速蛍光イメージングに関する研究

瀬戸 泰之



東京大学大学院医学系研究科 消化管外科学講座 教授

【プロフィール】

1984 年 東京大学医学部卒業、東京大学医学部附属病院 第一外科
1992 年 国立がんセンター 癌専門修練医（胃外科）
1997 年 東京大学附属病院 第一外科医局長
1998 年 東京大学医学部消化管外科 講師
2003 年 癌研究会附属病院 消化器外科医長
2005 年 癌研有明病院 消化器外科副部長
2007 年 癌研有明病院 上部消化管担当部長
2008 年 東京大学医学部消化管外科学 教授

【専門領域】

食道癌、胃癌の診断と治療

【講演概要】

食道癌は他の消化器癌と比べて予後不良であるが、早期発見ができれば良好な治療成績が得られる。ルゴール染色法や狭帯域光観察(Narrow Band Imaging:NBI)技術などを併用し診断能の向上が得られるようになったが、依然として診断困難な症例も多い。また、外科手術中の遺残病変の有無を評価する方法も求められている。我々は新たな診断技術として、癌細胞と正常細胞での酵素活性の違いに着目した蛍光プローブの開発を行った。

蛍光プローブは特定の酵素と反応すると分子構造が変化し蛍光性を有するようになる物質であり、癌細胞特異的に発現する酵素を標的にすることで、プローブの散布により短時間のうちに癌細胞のみが強い蛍光を発し、癌部と非癌部を容易に認識できるようになる。

ヒト切除検体を用いたスクリーニングでは、DPP-IV活性を検出する蛍光プローブにおいて高い癌特異性が認められた。生検検体を用いた検討では、プローブ散布5分後の診断率が感度 96.9%、特異度 85.7%、正診率 90.5%と優れた結果を示し、存在診断において有用であると判断した。また、内視鏡切除検体や外科手術検体を用いた検討でもルゴール染色法とほぼ同程度の診断精度を示し、範囲診断の観点からも有用であると思われた。

現在、本蛍光プローブの GMP 生産、GLP 基準での安全性試験を進めており、近日中に完了の予定である。東大病院での今秋以降の first in human 医師主導治験に向け、治験実施計画書の作成や PMDA との対面助言を行い、IRB 承認を得る予定としている。

それではよろしくお願いします。われわれは、がん細胞特異的代謝反応特性を活用したペプチダーゼプローブを開発いたしまして、それを食道がんに応用しておりますので、それに関する研究を、今日少しご紹介したいと思います。食道がんの疫学でありますけれども、現在大体年間2万人ぐらいの方が、日本では食道がんにかかって、恐らくその半数、1万人ぐらいの方は食道がんで命を落としているという状況で。喫煙率は下がっていると思うのですが、なかなか食道がん自体は減っていないというのが現状であります。特に日本の食道がんは男性が9割ぐらいなのですが、その男性の罹患率が年々増加の一途をたどっているという現状であります。食道がんの予後というのは、例えば、同じ消化管で胃がんとか大腸がんに比べると、予後が悪いということはよく知られておりまして、I期、早期で見つかりと5年生存率は86%なのですが、II期、胃がんだと大体70%ぐらいなのですが、II期だと50%前後ということで、やはり早期発見というのが非常に予後改善には重要であるということになります。これは食道学会が出しているガイドラインでありますけれども、治療としては、もちろん早期、早い段階では内視鏡治療がありますけれども、基本的には外科治療、あるいは放射線化学療法というのが中心となって、基本的にやはりいまだに外科手術というのが治療の中心ということになります。ただ、食道がんの診断というのは、早めに見つけるということが大事だということは申し上げましたが、なかなか、通常例えば、バリウムの透視であれば、まず見つかるということは難しいですし、内視鏡を用いた早期診断が重要ということになります。ただ、通常の観察、いわゆる通常の内視鏡ではなかなか、ご覧のように正診率っていうのは大体半分ぐらい、半分もいかないのではないかといわれておりまして、その場合はヨードというのをまくということが非常に重要なのですが、ただ、ヨードはそれ自体の刺激性があつて胸焼けを起こし

てしまうとか、あるいは、ヨードアレルギーの人には使えないというデメリットがあります。最近では画像強調という NBI、ナローバンドイメージングとなって、これは非常に有用なのですが、ただ、これについては、どうしても術者というか内視鏡医の経験と腕によるといわれていて、どうしてもこれに頼ってしまうと、見逃し、偽陰性が多いのではないかというふうに今考えられています。そこで、われわれは、東京大学薬学部の浦野先生と、こういった共同研究を始めたということになります。従来のプローブっていうのは、それ自体の活性があるので、がん選択性が高いとしても、その周囲にプローブがたまってしまうと、要するに、がんとの違いがなかなか見つけにくいということになります。ただ、今回ご紹介する、代謝反応活性を検出したプローブというのは、がん細胞表面の酵素反応によって、選択的に細胞の中にプローブが取り込まれるということになりますので、周囲とのコントラストが非常につくということで、非常にわかりやすいということになります。今回、ペプチダーゼプローブということで、特徴は、酵素活性をターゲットにしているので、抗体と比較して反応が速い、要するに臨床の現場で使いやすい。大体3分後ぐらいから結果が出るということで、非常に臨床の現場で使いやすいというふうに考えております。その中で、われわれ、いろんなプローブを試したのですが、食道の扁平上皮がんでは、DPP-IV活性検出プローブが非常に有用であるということがわかりました。この DPP-IV 活性プローブですが、N 末端に任意のアミノ酸を、2 番目にプロリンを、3 番目に HMRG を結合させたプローブで、これが、がん細胞表面の DPP-IV と反応して初めて蛍光を発する。この DPP-IV というのが、食道がんの中の扁平上皮がんというタイプに非常に高率に発現しているということで、これが有用であるということになります。これは、われわれ、ex vivo というか、もちろんまだ体内では使えませんので、内視鏡の

ときに生検で取ってきた組織と比較すると、こういう、3分、5分、7分、10分ということで、正常な部分に比べると、非常に高頻度で発現しているということで、感度、特異度、正診率ですけども、5分の段階で既に感度が98.3%、特異度が74.7%、正診率が85.2%ということで、非常にほかのモダリティに比べても有用なものであるということがわかりました。これはESDという内視鏡で取ったものを、先ほどは生検という小さな組織で見たのですが、これはESDという内視鏡で取ってきた、ある程度大きな検体で見ても、ご覧のように感度はもう97%あるということで、非常に拾い上げには有用であるというふうに考えています。これがESD検体で、左側が通常の観察で、右側がヨードをまいたわけでありまして。これをマエストロというもので観察、このプローブをまいて、マエストロで観察すると、1分後、3分後、この蛍光プローブがだんだん3分後ぐらいでもう非常に有用で、大体30分ぐらいまで、こういう非常に蛍光としてがんを捉えることができるということになります。これはもちろん、われわれが取ったものを病理検体で調べて、がんであるということを確認しますし、DPP-IVの免疫染色、下のほうになりますけど、がん細胞の部分では、HE染色と比べて間違いなくがんであるということが確認できているということになります。これは、大学院生を中心となって開発したものが、こういった論文化しております。特許に関しては、既に国内では獲得しております。現在、米国、アメリカにおいても特許申請を準備中であります。主な連携企業としては五稜化薬ということで、今回いただいた研究費用を用いて、First in humanに向けてプロジェクトを立ち上げているということになります。

これは全体計画ということになりますが、現在PMDAと相談させていただいて、安全性試験というか非臨床試験の段階に入っております。今後は、いただいた研究費で、今現在、研究機器の購入や、非臨床試験に用いる試験薬の合成に使わせていただいているということと、GMP製造施設での試験薬の製造体制確立に向けて交渉中であるということでもあります。実際、臨床の現場で使うためには、これを拾い上げるためには、内視鏡機器が必要でありますので、これについてもメーカーと今協議中です。今後、共同研究契約を締結する予定であります。今後の計画としては、今年度は非臨床試験を行って、来年の4月にはもう医師主導のFirst in humanを開始したいというふうに考えています。実際、内視鏡で散布する以外に、私は外科医なので、手術中に、食道がんというのは、どうしても局所再発といって、見た目は取り切れたと思っても、その場にまた出てきてしまうということが結構間々あります。それは見た目では残っていないはずなのに、そこに出てくるということは、恐らくそこにがん細胞が残っている。実際、食道の周りというのは、大動脈とか心臓と肺とか、もう取ってはいけない臓器に囲まれているので、そこに残っている残っていないことを、今は確認するすべがないのですが、このプローブを術中に散布することによって、がん細胞の遺残というものを、その場で確認することができるのではないかと、非常にこれも有用ではないかと考えています。さらにはプロドラッグとして、がん細胞に選択的に取り込まれますので、この活性を利用して抗がん剤への応用というのも今考えているという段階であります。以上です。

1

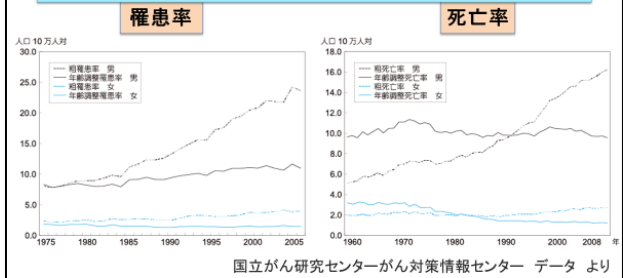
シーズ B27

癌細胞特異的代謝反応特性を活用した ペプチダーゼプローブによる 食道癌の 迅速蛍光イメージングに関する研究

東京大学大学院医学系研究科 消化管外科学講座
瀬戸 泰之

2

食道癌の疫学



- 本邦の全癌死亡者数において7番目に多く、年間2万人以上が罹患、1万人以上が死亡
- 男性の罹患率は年々増加の一途を辿っている

3

食道癌の予後

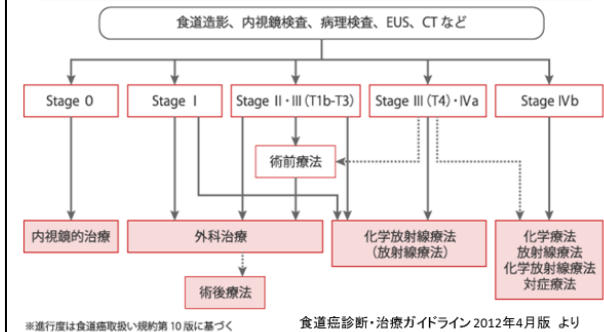
食道癌の臨床病期	5年生存率 %
I 期	86.0
II 期	51.9
III 期	26.4
IV 期	12.2

「がんの統計'15」全国がん(成人病)センター協議会 より

- 転移や他臓器浸潤を来しやすく、進行癌の予後は不良
- **早期発見**により、その予後は著明に改善

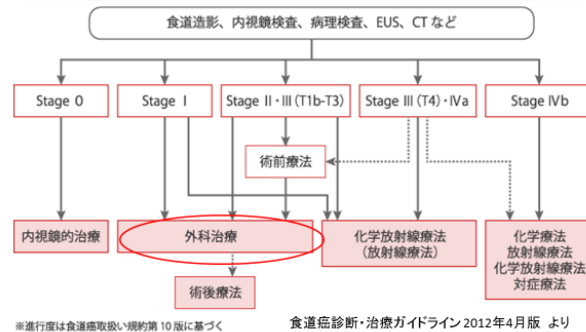
4

食道癌の治療



5

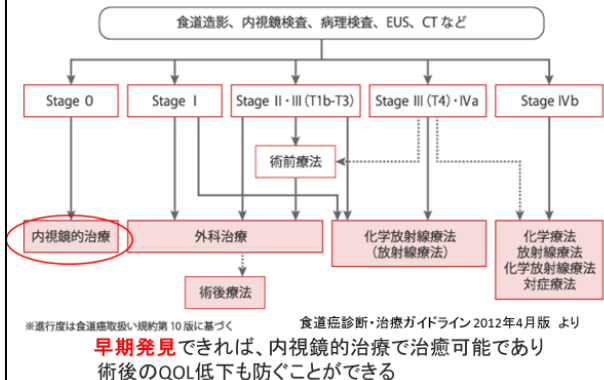
食道癌の治療



- 手術死亡率1.2%、在院死亡率3.4%と他の消化管の癌と比較すると高い死亡率
- 呼吸器合併症、反回神経麻痺、縫合不全などの術後合併症の頻度も低くない

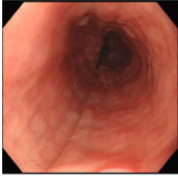
6

食道癌の治療



7

食道癌の診断



通常内視鏡

食道癌の早期発見は内視鏡診断のみ

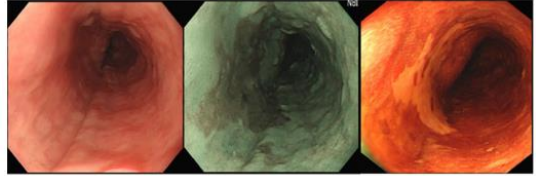
↓

通常内視鏡では診断率(正診率)が低く、消化管の癌でも早期発見が難しいとされる

正診率: 30~50%

8

食道癌の診断



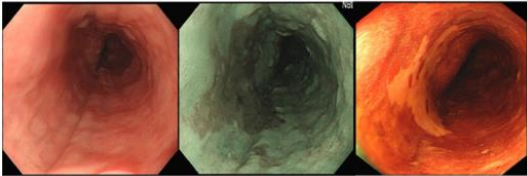
通常内視鏡 NBI ヨード染色

正診率: 30~50% 80~90% 70~80%

- 感度は高いが特異度が低く、偽陽性が多い(炎症にも反応)
- 胸やけや気分不快といった刺激症状が強く上部食道や頭頸部病変には使用できない
- ヨードアレルギーのある患者には使用できない

9

食道癌の診断



通常内視鏡 NBI ヨード染色

正診率: 30~50% 80~90% 70~80%

• 経験の浅い内視鏡医では感度が50%と低く、見逃し(偽陰性)が多い

10

研究代表者: 瀬戸泰之

(東京大学大学院医学系研究科 消化管外科学講座・東京大学医学部附属病院 胃食道外科)

総統括、研究計画の策定と実施

食道癌の検体サンプル採取および蛍光イメージングの実施

主な共同研究者: 浦野泰照

(東京大学大学院医学系研究科 医用生体工学講座 生体情報学分野・東京大学大学院薬学系研究科 薬品代謝化学教室)

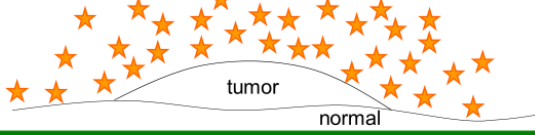
蛍光プローブの設計・合成、データ解析




11

従来のプローブ

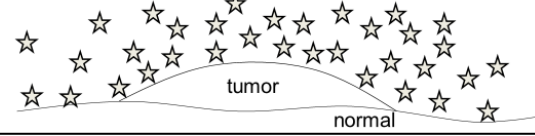
➢ 常にシグナルを発するためプローブ自身のがん選択性が高くても、正常部位に貯留したプローブにより、微小がんの検出を妨げてしまう。



tumor normal

代謝反応活性を検出するプローブ

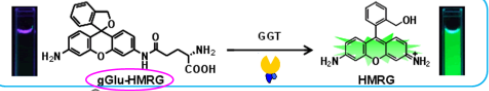
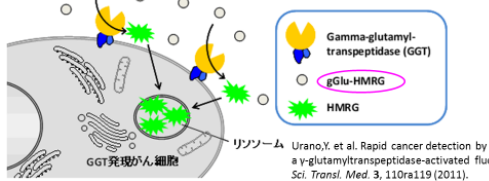
➢ 癌細胞表面の酵素反応により、選択的に細胞内にプローブが取り込まれ、蛍光を示すようになる。



tumor normal

12

ペプチダーゼプローブ

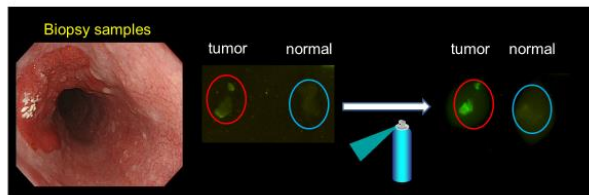
GGT発現がん細胞 リンゾーム

酵素活性をターゲットにしているので、抗体と比較して反応が速い

Urano, Y. et al. Rapid cancer detection by topically spraying a γ -glutamyltranspeptidase-activated fluorescent probe. *Sci. Transl. Med.* 3, 110ra119 (2011).

13

各種プローブのスクリーニング

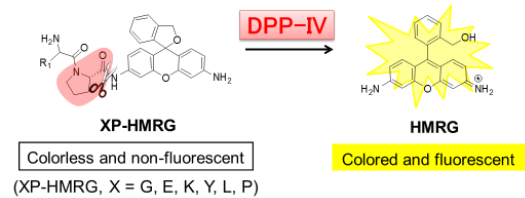


- 様々な酵素をターゲットとした数種類のプローブを作成し、ヒト臨床検体を用いてスクリーニングを施行
- 食道扁平上皮癌では、**DPP-IV活性検出プローブ**が有用

14

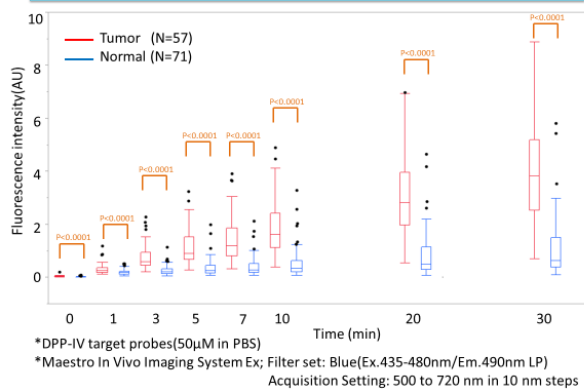
DPP-IV 活性検出プローブ

- N末端に任意のアミノ酸を、2番目にプロリンを、3番目にHMRGを結合させたプローブを合成
- ⇒ 癌細胞上のDPP-IVと反応して初めて蛍光を発する



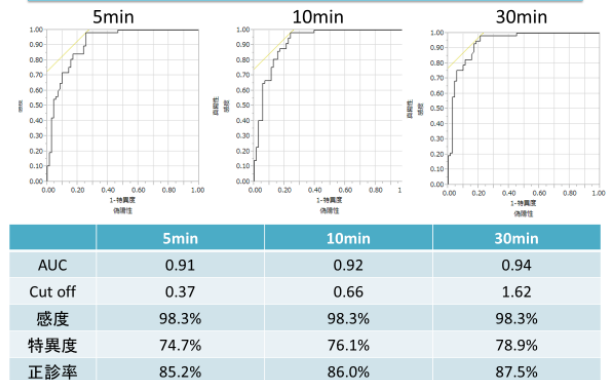
15

生検検体での検討



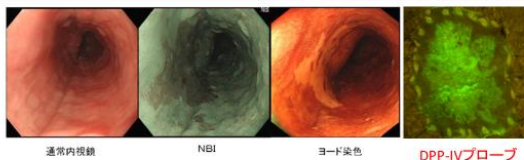
16

感度・特異度・正診率



17

DPP-IV活性検出蛍光プローブの診断率



	通常内視鏡	NBI	ヨード染色	DPP-IVプローブ
感度:	55.2%	88.3%	94.2%	96.9%
特異度:	63.2%	75.2%	64.0%	85.7%
正診率:	56.5%	77.0%	68.0%	90.5%

内視鏡検査時の使用

早期発見のためのスクリーニング

内視鏡治療のための範囲診断

18

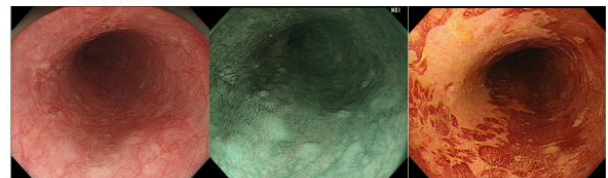
ESD検体での検討

<治療前の内視鏡画像>

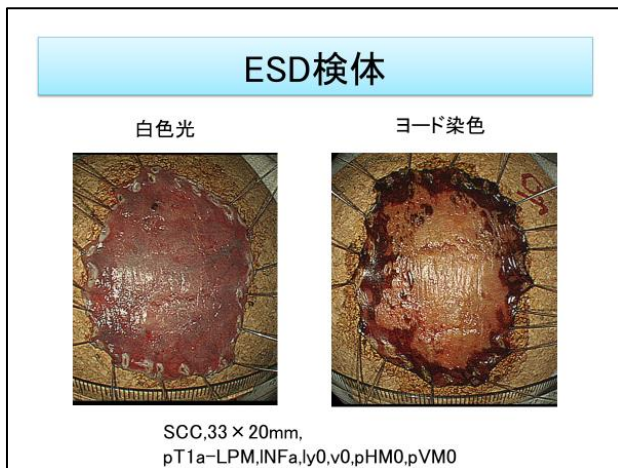
白色光

NBI

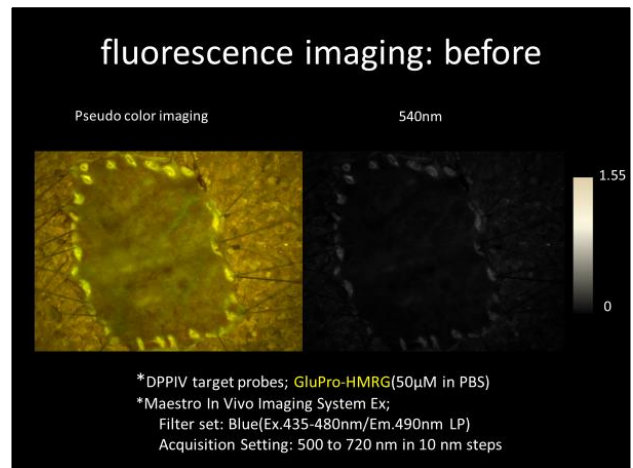
ヨード染色



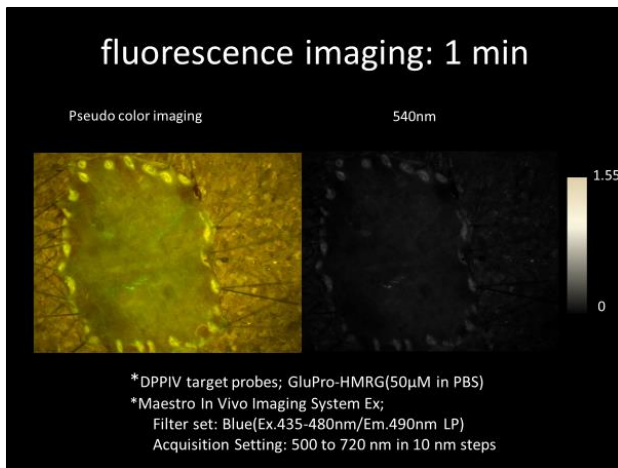
19



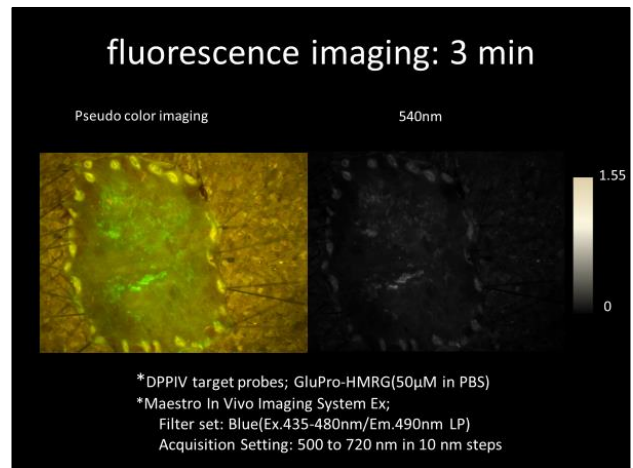
20



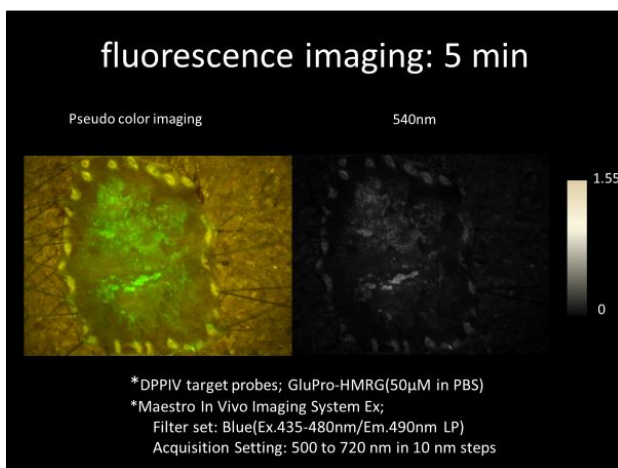
21



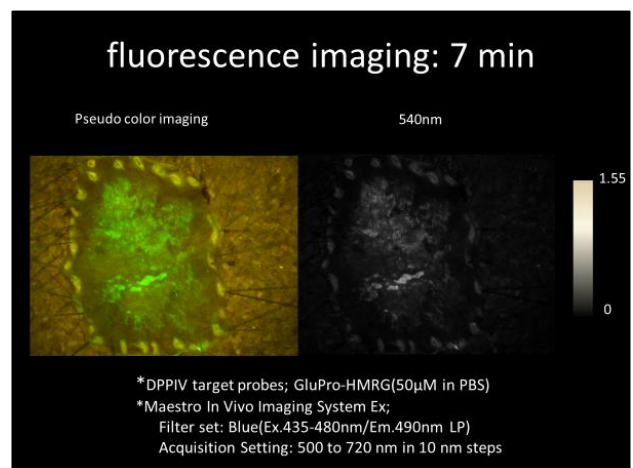
22



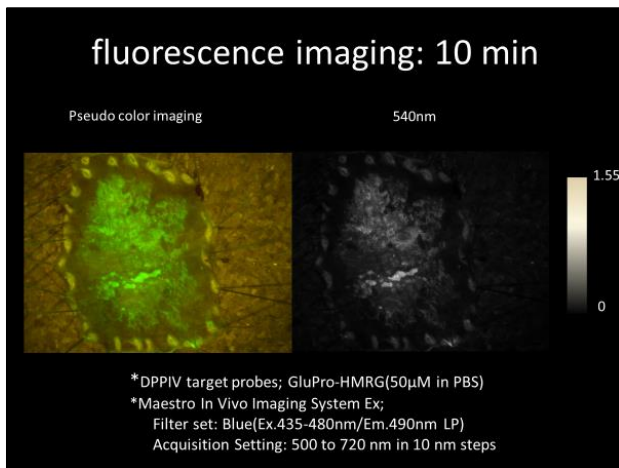
23



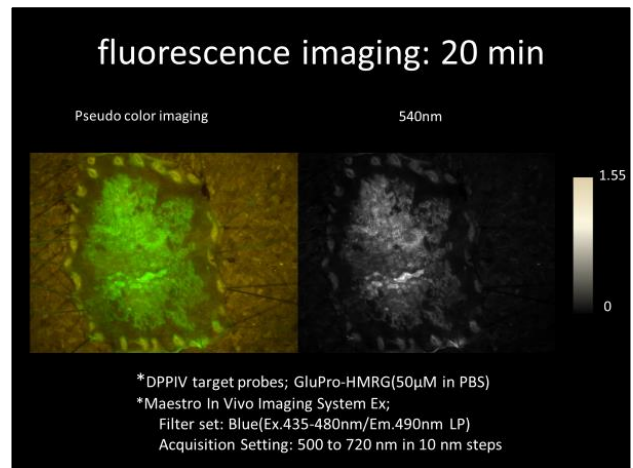
24



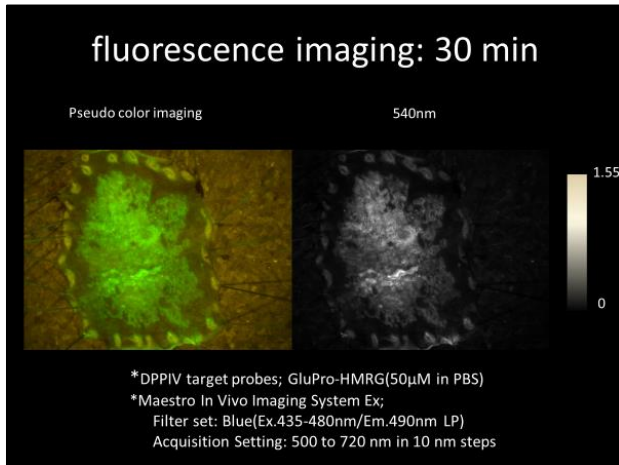
25



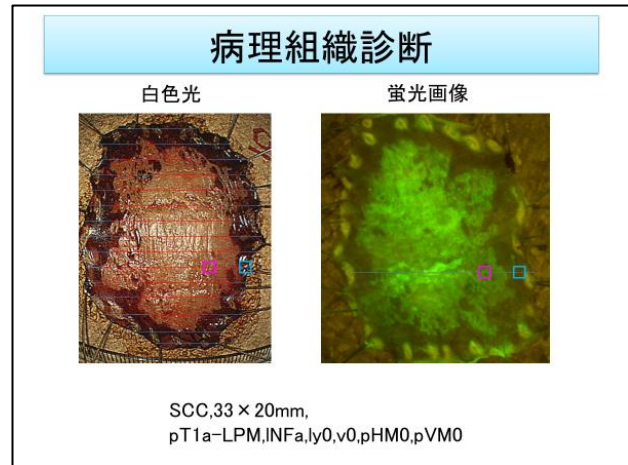
26



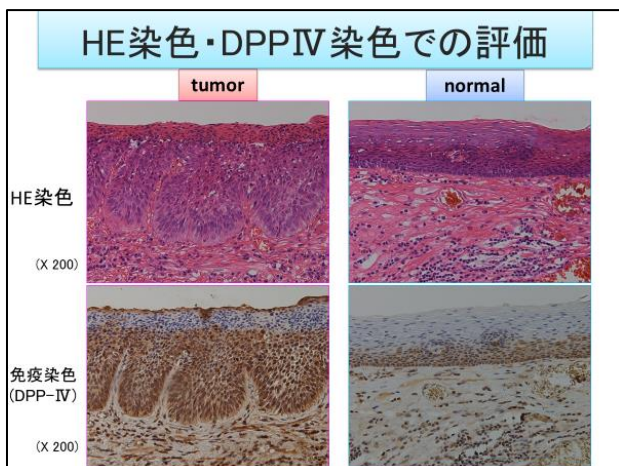
27



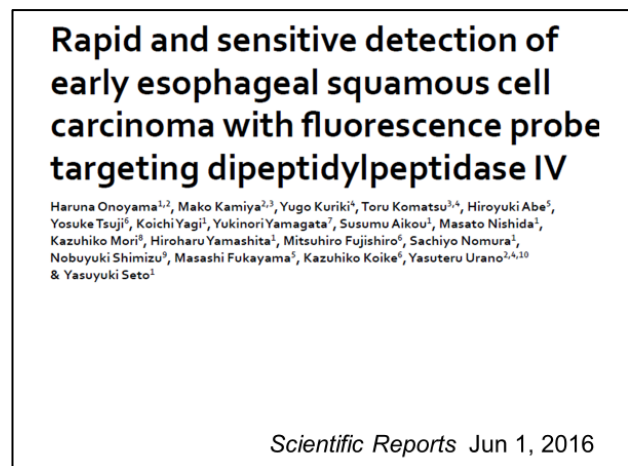
28



29



30



31

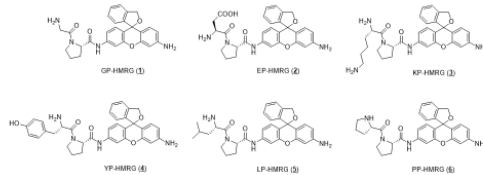
本研究関連特許

特願 2014-143105

浦野泰照、瀬戸泰之、神谷真子、小野山温那、栗木優五
「ジペプチジルペプチダーゼIV検出用蛍光プローブ」

国立大学法人東京大学

2014年7月11日 出願完了 (⇒米国特許申請も準備中)



32

研究代表者: 瀬戸泰之

(東京大学大学院医学系研究科 消化管外科学講座・
東京大学医学部附属病院 胃食道外科)

総統括、研究計画の策定と実施

食道癌の検体サンプル採取および蛍光イメージングの実施



主な共同研究者: 浦野泰照

(東京大学大学院医学系研究科 医用生体工学講座 生体情報学分野・

東京大学大学院薬学系研究科 薬品代謝化学教室)

蛍光プローブの設計・合成、データ解析



主な連携企業: 五稜化薬株式会社

平成27年12月

First in Human試験に向けたプロジェクトの立ち上げ

⇒AMEDの本プロジェクトへの応募

33

全体計画・企業との連携

研究開発項目	～27年度	28年度	29年度	30年度
シーズ探索	←→			
関連特許出願	←→			
薬事戦略相談 (PMDA)	五稜化薬株式会社	←→		
試験薬の製造法の確立 (GMP)		←→		
非臨床試験 (GLP)		五稜化薬株式会社		
①薬効薬理試験		←→		
②薬物動態試験		←→		
③安全性薬理試験		←→		
④毒性試験		←→		
治療用プロトコル作成			←→	
第I相医師主導臨床試験(治療) (GCP)				←→
蛍光検出装置(内視鏡)の設計、検証	←→			

34

本年度の進捗状況

研究開発項目	28年度	
シーズ探索	←→	
関連特許出願	←→	薬事戦略相談において非臨床試験の充足性に関して相談
薬事戦略相談 (PMDA)	←→	
試験薬の製造法の確立 (GMP)	←→	研究機器の購入や非臨床試験に用いる試験薬の合成に研究費を使用
非臨床試験 (GLP)	五稜化薬株式会社	
①薬効薬理試験	←→	
②薬物動態試験	←→	
③安全性薬理試験	←→	GMP製造施設での試験薬の製造体制確立に向け交渉中
④毒性試験	←→	
治療用プロトコル作成		蛍光検出装置(内視鏡機器)の調整とその検証を施行 ⇒今後共同研究契約を締結予定
第I相医師主導臨床試験(治療) (GCP)		
検査機器の設計、検証	←→	

35

全体計画・企業との連携

研究開発項目	～27年度	28年度	29年度	30年度
シーズ探索	←→			
関連特許出願	←→			
薬事戦略相談 (PMDA)	五稜化薬株式会社	←→		
試験薬の製造法の確立 (GMP)		交渉中		
非臨床試験 (GLP)		五稜化薬株式会社		
①薬効薬理試験		←→		
②薬物動態試験		←→		
③安全性薬理試験		←→		
④毒性試験		←→		
治療用プロトコル作成			←→	
第I相医師主導臨床試験(治療) (GCP)		平成30年(2018年)4月頃を目標		←→
検査機器の設計、検証	←→	今後共同研究契約締結へ		

36

外科手術時の遺残病変の評価



外科手術の剥離切除操作の際に遺残病変の有無を評価する方法はない

トランスポゾンベクターを用いた

CAR-T 細胞療法の実用化

植田 康平

名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター
特任教授



【プロフィール】

名古屋大学で、2016 年からアカデミア発シーズの実用化支援をするとともに、2018 年からは品質保証体制構築にも従事する。

製薬業界で 32 年の経歴があり、東京大学薬学部卒業後、武田薬品工業勤務。国内開発、薬事申請の経験後、欧州開発に従事。帰国後、海外開発の支援、消化器、炎症等における製品開発の方針決定を行う。研究情報収集、共同研究管理、研究投資活動にも従事した。

【講演概要】

化学療法抵抗性急性リンパ性白血病（ALL）に対して、細胞表面の CD19 抗原に対するキメラ抗原受容体（CAR）を、患者から採取した末梢血 T 細胞に遺伝子導入し、大量培養して輸注する CD19. CAR-T 療法は欧米での臨床試験で良好な成績が報告されている。しかし、遺伝子導入にウイルスベクターを使用しているため安全性の懸念や高コストが問題となっている。

分担研究者（信州大学、中沢洋三）は、非ウイルスベクターによる遺伝子導入法である PiggyBac トランスポゾン法での CAR-T 療法を開発したが、導入効率は 5–10%にとどまっていた。一方、研究代表者（名古屋大学、高橋義行）は細胞株や牛胎仔血清を使わずに大量培養が可能なウイルス特異的 T 細胞療法を開発し、第 I 相臨床試験実施の実績があることから、非ウイルスベクターによる CD19. CAR-T 療法の実用化のための共同開発を開始した。

これまでに、PiggyBac トランスポゾン法を用いた CAR-T 細胞の培養法の改善により遺伝子導入効率 50%以上が得られ特許を出願し、規格試験法の設定を行い、GMP 準拠の製造体制を確立し、NSG マウス、NOG マウスを用いた前臨床試験で有効性、安全性を確認した。

平成 29 年度には第 1 相試験を実施予定で、薬事承認を目指した治験を平成 30 年度中に開始し、再生医療用製剤（遺伝子治療用製剤）として早期承認を目指している。

【スライド 1】稲垣先生、ありがとうございます。
名古屋大学先端医療・臨床研究支援センターの植田でございます。本来ならば、プロジェクト責任者の高橋義行から発表するべきところですが、今日はプロジェクトマネジャーの私から発表させていただきます。

【スライド 2】高橋義行は細胞療法を用いた再生医療安全性確保法での臨床研究の実績があり、共同研究機関であります信州大学の小児科、中沢洋三は、米国ベイラー大学に在籍中、PiggyBac トランスポゾン法での CAR-T 療法モデルを報告しております。この研究は、名古屋大学の無血清大量 T 細胞培養法を改良し、迅速にトランスポゾン遺伝子改変 T 細胞療法を実用化するため、研究体制を構築して行われております。

【スライド 3】急性リンパ性白血病 ALL は、小児において悪性腫瘍による死亡者数第 1 位の疾患であります。

【スライド 4】近年、化学療法抵抗性 ALL 患者に対して、がん細胞表面に発現します CD19 抗原に対するキメラ抗原受容体 CAR を、患者から採取した末梢 T 細胞に遺伝子導入し、培養し、輸注する CD19. CAR-T 療法の臨床試験が欧米で行われておりまして、完全寛解率が 80 から 90% の良好な成績が相次いで報告されております。米国サイエンス誌の 2013 年 10 大ニュースの第 1 位として、このキメラ抗原受容体 CAR を用いた遺伝子改変 T 細胞療法が選ばれております。

【スライド 5】これが CAR-T 細胞療法の概略ですが、キメラ抗原受容体 CAR は抗原認識部位、共刺激分子、細胞内シグナル伝達部位からなっておりまして、この CAR を T 細胞に導入します。そして、それを増殖して患者さんに輸注します。CAR-T 細胞は、白血病細胞の表面の CD19 抗原を認識しまして、細胞傷害性顆粒を放出して、そして白血病細胞がアポトーシスに至るというものでございます。ただ、欧米で行われております CAR-T 細胞の製造法はウイルスベクターを用いるものです。

その問題点として、特にレトロウイルスは、がん原遺伝子への挿入変異の頻度が高く、また、細胞核やウシ胎児血清を培養に用いることから、安全性に懸念があります。さらに、ウイルスベクターの使用には専用細胞培養施設が必要となりますので、製造コストが高くなるということで、実用化がハードルになっております。

【スライド 6】そこで、非ウイルスベクターでありますトランスポゾンベクターが期待されるわけです。このトランスポゾンというのは、もともと進化の過程で保存されてきた、遺伝子転位を引き起こす短い遺伝子配列の総称です。今回用いました PiggyBac トランスポゾンというのは、芋虫/キャベツルーバーから発見されたもので、2004 年にはヒト細胞株における遺伝子改変に有用であると報告があり、そして 2011 年、先ほども申しましたように、中沢洋三により、PiggyBac トランスポゾン法での CAR-T 療法のモデルが報告されております。このときの T 細胞への CAR の導入効率というのは大体 5% から 10% でした。それではなかなか実用化が難しいということもあり、名古屋大学で培養法の改良を行い、非ウイルスベクター法での世界最高の遺伝子導入効率 50% 以上を達成しており、これを特許申請しております。このように、PiggyBac トランスポゾン法というのは、実用化に向けて非常に優位性が高いものです。ウイルスを使わないので安全であります。すなわち Faster、Cheaper、Safer が T-cell engineering と言えます。

【スライド 7】これが特許です。詳しくは申し上げられませんが、培養法 1 というのがもともとの方法で、培養法 2、3 というふうに改良していきまして、現在、特許を申請しています。特許 1 につきましては、PCT 出願準備中とありますが、先日出願しております。

【スライド 8】PiggyBac トランスポゾン法ですが、紹介しましたように二つの DNA ベクターを使います。一つは CD19. CAR 発現ベクターですが、CD19.

発現ベクターというのは何種類か報告されておりまして、われわれが今回の研究に使いましたのは、米国 National Cancer Institutes が公開している公知のものです。そして PiggyBac 遺伝子酵素転位ベクターですが、米国のみ特許が成立しており、日本、欧州では特許はございません。ただ、米国の特許も本年 3 月に満了の予定です。したがって、こういう特許侵害の問題がない DNA ベクターを使って、われわれの新規性としては培養法ということで、この研究を進めております。

【スライド 9】これが、遺伝子治療用製剤への開発ロードマップです。平成 26 年度から、われわれの CAR-T の薬効の POC 研究を始めまして、そして製造方法の改良を並行して行い、27 年度に特許申請を行いました。そして DNA ベクターであるプラスミドの GMP 製造を本年度行っております。また、毒性試験につきましては、NOG マウスを用いまして実施済みです。臨床試験につきましては現在準備中で、特定認定再生医療等委員会のほうに申請、審査中です。そして来年度、再生医療安全性確保のもとで First in human 試験を実施し、その後、治験、薬事申請というふうに考えております。

【スライド 10】これは vitro の成績です。3 種類の CD19 陽性ヒト白血病細胞に用いたところ、CD19. CAR-T は著明な細胞傷害性を示しております。

【スライド 11】これは vivo の試験成績ですが、NSG マウスを用いています。ルシフェラーゼ遺伝子導入の CD19 陽性白血病細胞を NSG マウスに投与しまして、その 3 日後に、CD19. CAR もしくはニュートラルな T 細胞を輸注しました。その結果、見てわかりますように、CAR-T を投薬したほうは、がんが非常にきれいになっております。

【スライド 12】現在、2 種類のプラスミド、PiggyBac 遺伝子酵素転位ベクター及び CD19. CAR 発現ベクターの GMP 製造を行っております。昨年度、大腸菌 DH5 α を形質転換して得られたシングルコロニ

ーを培養して製造したものから製造の SOP を作成して、GMP 製造の品質及び規格を決定しました。今年度は、その二つのセルバンクを使い、セルバンクの品質試験を行ったのち、そのセルバンクを用いて二つのプラスミドを作成し、今月末までにリリース試験が完了の予定です。

【スライド 13】これは、NOG マウスを用います単回静脈内投与毒性試験の結果ですが、対照群、低用量群、高用量群で、雌雄それぞれ各 5 匹の NOG マウスで行いました。投与量の設定根拠は、米国で実施されております CD19. CAR 試験の臨床用量が「 2×10^6 cells/kg」ということですので、その 50 倍を高用量としております。いずれの群においても死亡例は認められず、症状・所見にも投与物質による影響は認めませんでした。そのことから、毒性量はともに「 1×10^8 cells/kg」というふうに推定しております。

【スライド 14】これは現在準備中の臨床試験ですが、薬剤抵抗性または、同種造血細胞移植後再発の急性リンパ性白血病患者を対象に 9 例で行う予定です。3 例ずつ、順番に低いドーズから上げていくというふうに考えております。

【スライド 15】これがまとめになります。CAR-T 細胞の樹立と CAR-T 細胞療法の概要です。現在のところ、この遺伝子ベクター 2 種類を外注して造っている以外は、すべて名古屋大学医学部附属病院の中で行っております。患者さんから自家でアフレーシスを行ってリンパ球を分離して、そこに遺伝子導入して培養するというのを、名大内の細胞加工施設で行って輸注しております。

【スライド 16】将来なのですが、他家での実用化ということ、われわれは考えております。そのためには製薬企業との連携というのが必要ということで、こういったスキームで協力していただける企業から、是非ともコンタクトいただきたいということでございます。よろしく申し上げます。ありがとうございました。

1

革新的医療技術創出拠点プロジェクト
平成28年度成果報告会（3月3日）

B-46
拠点名
名古屋大学

B46 トランスポゾンベクターを用いた CAR-T細胞療法の実用化

発表者（プロジェクトマネージャー）：
名古屋大学医学部附属病院
先端医療・臨床研究支援センター
特任教授 植田康平

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

2

プロジェクト責任者

B-46
名古屋大学
高橋義行

研究代表者：
名古屋大学大学院
医学研究科 小児科学
教授 高橋義行

細胞療法を用いた再生医療安全性確保法での臨床研究の実績
TRシリーズC2:造血幹細胞移植後の難治性ウイルス感染に対するウイルス抗原特異的細胞傷害性T細胞を用いた治療法の開発

分担研究機関代表者：
信州大学大学院
医学研究科 小児医学
教授 中沢洋三

米国ペイラー医科大学に在籍中、PiggyBacトランスポゾン法でのCAR-T療法モデルを報告（導入効率5-10%）
(Nakazawa et al. Mol Ther, 2011)

名古屋大学の無血清大量T細胞培養法を改良し、迅速にトランスポゾン遺伝子変異T細胞療法を臨床実用化できる研究体制を構築。

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

3

急性リンパ性白血病(ALL)

B-46
名古屋大学
高橋義行

急性リンパ性白血病(ALL)は、小児において悪性腫瘍による死亡者数第一位の疾患である。

北欧における小児悪性腫瘍による死亡者数
Acute lymphoblastic leukemia ALL

Deaths by disease in 5 Nordic countries 1984-95
Astrid Lindgrens Children's Hospital

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

4

CAR-T細胞療法実用化への期待

近年、化学療法抵抗性ALL患者に対して、細胞表面に発現するCD19抗原に対するキメラ抗原受容体(CAR)を、患者から採取した末梢血T細胞に遺伝子導入し、培養して輸注するCD19-CAR-T療法の臨床試験が欧米で行われ完全寛解率(CR率)80-90%の良好な成績が相次いで報告されている。
(NEJM 2013, NEJM 2014, Lancet 2014)

米国 フィラデルフィア小児病院、2012年12月

キメラ抗原受容体(CAR)を用いた遺伝子変異T細胞療法は、米国では難治性がんに対して最も将来有望な治療法の1つとして位置付けられている。

米サイエンス誌2013年 10大ニュースの第1位

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

5

CAR-T細胞療法実用化への期待

B-46
名古屋大学
高橋義行

キメラ抗原受容体
Chimeric Antigen Receptor (CAR)
抗原認識部位
共刺激分子
細胞内シグナル伝達部位

CAR-T細胞は、白血病細胞の表面に発現しているCD19抗原を認識して特異的に傷害する

細胞傷害性顆粒の放出
CD19抗原
白血病細胞
細胞死

遺伝子導入
細胞増幅

T細胞
CAR-T細胞

欧米で行われているCAR-T細胞の製造法(ウイルスベクターによるCAR導入法)の課題

- レトロウイルスはがん原遺伝子への挿入変異の頻度が高く、また、細胞株や牛胎児血清を培養に用い、安全性の懸念がある。
- ウイルスベクターの使用には専用細胞培養設備が必要となり、製造コストが高額。

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

6

トランスポゾンベクターへの期待

B-46
名古屋大学
高橋義行

トランスポゾンシステム
(非ウイルス遺伝子導入技術の一つ)
トランスポゾンは、進化の過程で保存されてきた、遺伝子転位を引き起こす短い遺伝子配列の総称であり、遺伝子酵素(トランスポザゼ)とその特異認識配列のペアで遺伝子転位を引き起こす。

PiggyBacトランスポゾン
イモムシ(*Trichoplusia ni*)から発見
(Fraser MJ, et al. Insect Mol Biol 1996)

ヒト細胞株における遺伝子変異に有用
(Wilson MH, Mol Ther, 2004)

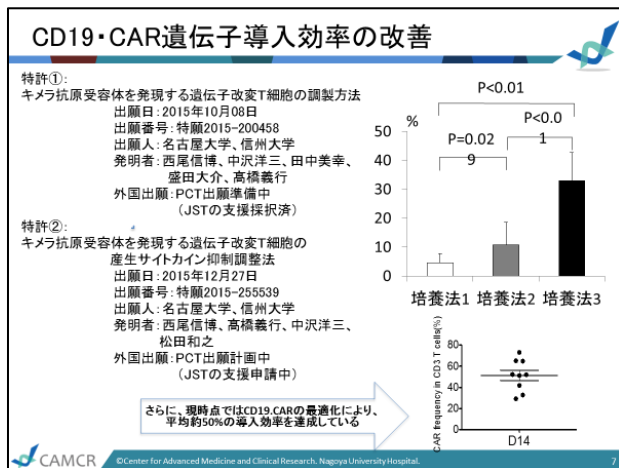
中沢洋三(信州大学)がペイラー医科大学に在籍中、非ウイルスベクターによるPiggyBacトランスポゾン法でのCAR-T療法モデルを報告(導入効率5-10%)
(Nakazawa et al. Mol Ther, 2011)

名古屋大学の無血清大量T細胞培養法を改良し、非ウイルスベクター法で世界最高の遺伝子導入効率(50%以上)を達成した。
(特許出願)

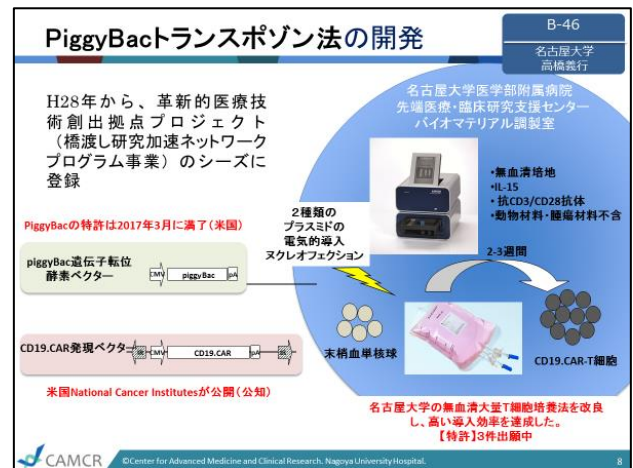
PiggyBacトランスポゾン法(実用化に向けた優位性)
ウイルスを使わないので安全であり、カルタヘナ法の対象外であるため、特別な設備が不要(低い製造コスト)
Faster, Cheaper, Safer, T-cell engineering

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

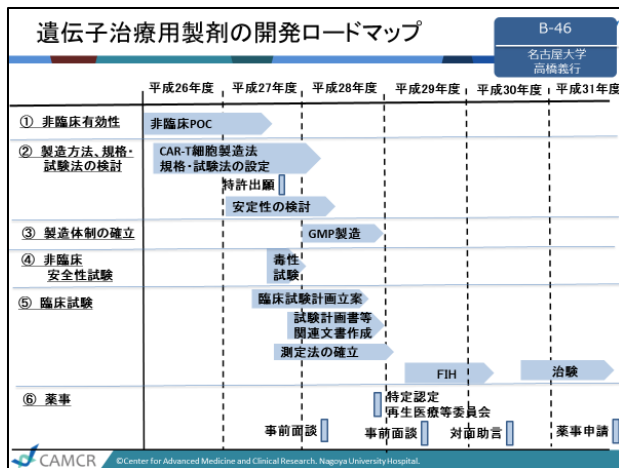
7



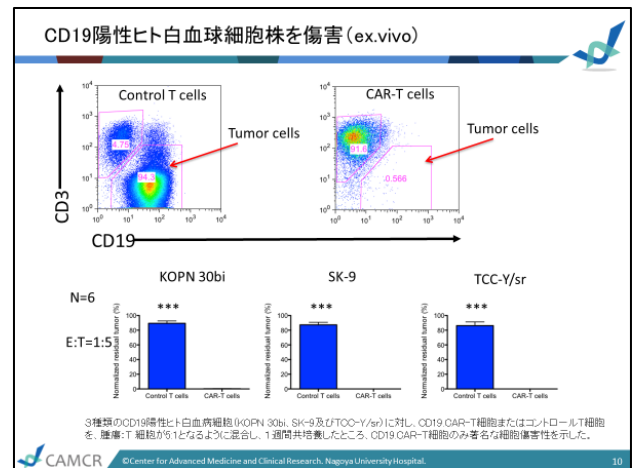
8



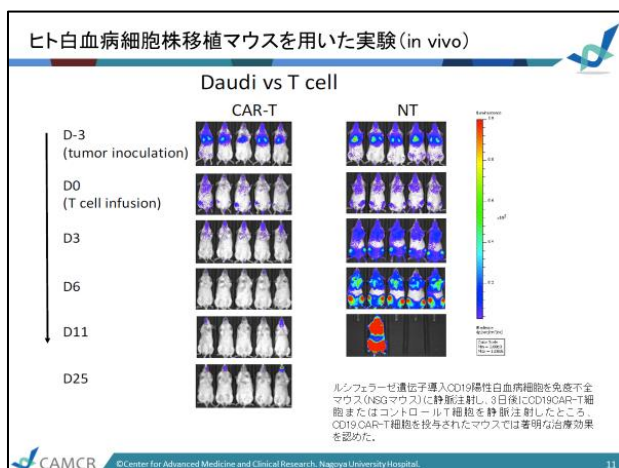
9



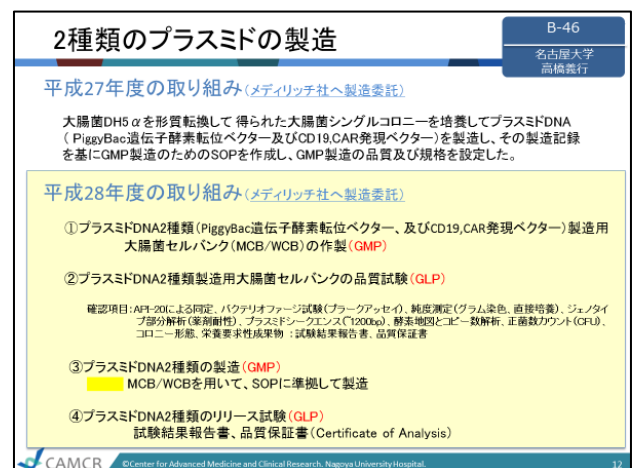
10



11



12



13

NOGマウスにおける単回静脈内投与毒性試験 B-46
名古屋大学 高橋義行

NOD/Shi-scid,IL-2R γ KO Jicマウスに単回静脈内投与
品質基準: 申請資料の信頼性の基準(薬機法施行規則第137条の25) 試験施設: 株式会社イナリサーチ

群	動物数	投与物質名	投与量 (cells/kg)	投与量設定理由
対照群	雌雄各5匹	遺伝子改変をしていないT細胞	1.0×10^8	米国で実施されているCD19・CAR療法の臨床試験では 2×10^8 cells/kgの投与が実施されていることから、臨床試験用量の50倍量の 1×10^9 cells/kgを高用量群に設定した。
低用量群	雌雄各5匹	CD19・CAR-T	1.0×10^7	
高用量群	雌雄各5匹	CD19・CAR-T	1.0×10^8	

いずれの群にも死亡は認められず、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査において被験物質投与の影響は認められなかった。
試験成績からCD19・CAR-Tの無毒性量は雌雄とも 1.0×10^9 cells/kgと判断した。

CAMCR ©Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital. 13

14

臨床試験(準備中) B-46
名古屋大学 高橋義行

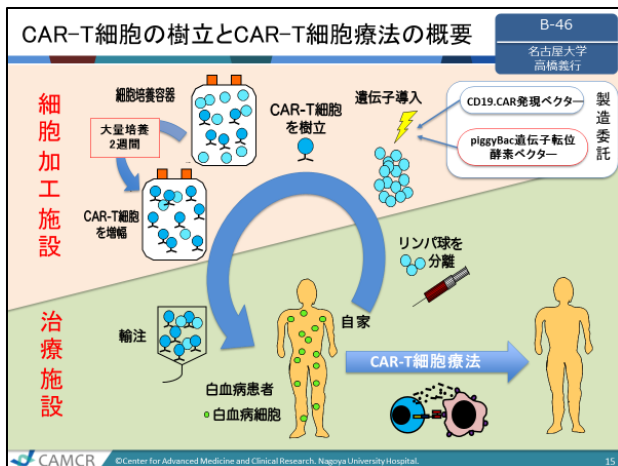
- 対象: 化学療法抵抗性または同種造血細胞移植後再発性リンパ性白血病患者
- 研究デザイン: 単回投与、非無作為化
- 目標症例数: 9例
- プライマリエンドポイント: 安全性、忍容性
- セカンダリエンドポイント: 有効性(寛解導入率および寛解持続期間)

・評価方法と評価時期

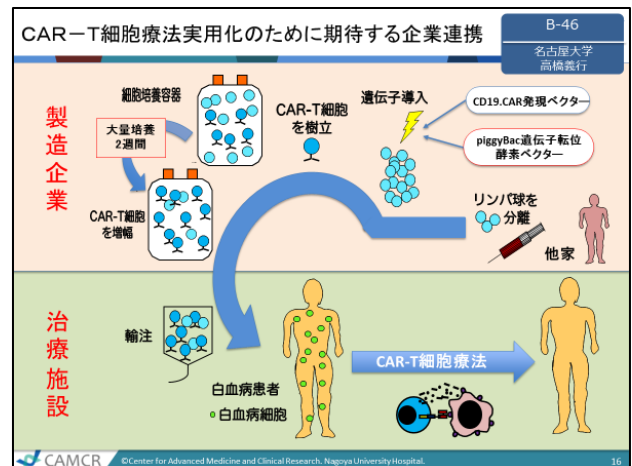
- 1) CAR-T細胞培養:
Day0: 午前中にアフェレーシスを行い、末梢血単核球分離後、午後に遺伝子導入・培養開始
Day10-14: 培養後のCAR発現をフローサイトメトリー法およびPCR法により濃度確認。次世代シーケンサーにより、CAR遺伝子挿入部位を確認(がん遺伝子近傍の挿入がない確認)
- 2) CAR-T細胞投与:
単回投与で、3用量を3例ずつ投与する。合計9例
コホート1: 3×10^7 /kg (CD19 CAR-T細胞として)
コホート2: 1×10^8 /kg (CD19 CAR-T細胞として)
コホート3: 3×10^8 /kg (CD19 CAR-T細胞として)
投与後: Day7、14、21、28に末梢血、骨髄中のCAR-T細胞をPCR法により測定

CAMCR ©Center for Advanced Medicine and Clinical Research, Nagoya University Hospital. 14

15



16



重症川崎病に対するシクロスポリンの医師主導治験

羽田 明

千葉大学大学院医学研究院 公衆衛生学 教授



【プロフィール】

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

【専門領域】

公衆衛生学、人類遺伝学

【講演概要】

重症川崎病患者児を対象とした免疫グロブリンと免疫グロブリン+シクロスポリン A 併用療法の
多施設共同非盲検ランダム化比較試験に関する研究

川崎病 (KD) は 1 歳前後に発症のピークがある全身の中小血管炎を伴う急性熱性疾患である。急性期症状は自然治癒するが、その経過中におこる冠動脈病変 (coronary arterial lesions: CAL) が最も重大な合併症である。KD は先進国における小児の虚血性心疾患の最大の原因であり、無治療では約 25% に CAL を合併する。疾患原因が特定されていないため特異的な治療はないが、1991 年に Newburger らが報告した IVIG 単回投与 (2g/kg×1 日) (IVIG) + アスピリン併用療法が現在、標準治療として世界中で用いられている。80% 以上の症例では標準治療により解熱し、CAL 合併も少ないが、不応例では CAL 発症のリスクが高い。したがって最大の臨床課題の一つが不応群に対する治療法開発であるが、まだ確立されていない。シクロスポリン A (CsA) は、ゲノム解析の成果として発症や重症化に関与している事が強く示唆された Ca-NFAT 系を抑制すること、私どもの臨床研究により安全性と有用性が示唆されていること、静脈注射剤だけでなく、経口薬も開発され治療薬として選択しやすいこと、小児においてネフローゼ症候群、移植などで長期処方の実績があり、一般的に重大な副作用は少ないことなどから不応群の対する治療薬として有望であると考えた。病初期からの投与が CAL 合併を抑制できるとの仮説に基づき、予測スコアから重症化が予測される群における CsA の有効性及び安全性の検討を目的に本治験を計画した。2014 年 5 月から治験を開始し、2017 年 9 月に当初目標である 172 例の登録を完了した。

千葉大学の羽田と申します。重症川崎病に対するシクロスポリン医師主導治験の概要と取り組みについて紹介します。川崎病(KD)は川崎富作博士が発見した1歳前後に発症のピークがあり、全身の中小血管炎を病態とし、高熱や発疹をきたす疾患です。発見された50年前は患者数が少なかったのですが、その後3回の流行を経た後も増加が続き、最近では毎年1万人以上が発症します。この原因はわかっておりません。最大の臨床的課題は冠動脈病変(CAL)の合併で、巨大動脈瘤が残ると虚血性心疾患のリスクが高くなります。私どもの経験した二度のIVIG治療に不応で巨大動脈瘤を残し、発症後2年で突然死をした症例をお示します。私たちのモチベーションはこのような症例を無くすことです。未だに原因が不明ですが、現在の標準治療であるIVIGの超大量療法単回投与とアスピリンの併用療法によりCALの頻度はかなり減少しました。しかし、標準治療不応群は全KD患者の15%から20%を占め、このグループはCAL合併リスクが大きいことから、この不応群に対する治療法開発が喫緊の課題です。

初回のIVIG不応群に対する追加治療がいくつか試みられております。IVIGを再度追加投与する治療の頻度が最多ですが、それ以外にステロイド、インフリキシマブ、免疫抑制剤の投与があります。また、侵襲性は高いですが血漿交換もあります。IVIGの再投与は、かなり以前に保険適応されております。ステロイドは経過途中から使うと、巨大冠動脈瘤が起こりやすいという知見もありましたが、GCPグレードではないものの病初期からのステロイド使用によるCAL抑制をみたRAISE Studyと称する治験で良い結果が得られたので保険適応されました。インフリキシマブも2015年12月に保険適応されております。今回の医師主導治験はシクロスポリンのCAL抑制効果をGCPグレードの治験で検討することです。私たちは20年近く、全ゲノムを対象としたKDの感受性遺伝子の探索を続けてきました。現在までに6つの遺伝子

領域、あるいは遺伝子がKDの易罹患性に関与することが明らかになっています。この6遺伝子のうち、川崎病だけに特異的で、他の自己免疫疾患には関与していない遺伝子として *ITPKC* と *Caspase3* という2遺伝子があります。我々は両遺伝子が、免疫細胞において、Ca-NFAT系を負に制御する機能を持つと考えています。Ca-NFAT系を抑制する薬剤として既にシクロスポリンが知られていましたのでKD治療に有用である可能性が高いと考えました。その安全性をみる臨床研究を計画し、理研、千葉大、女子医大八千代グループで厚労科研を申請しました。対象として、1回目も2回目もIVIGに不応な難治性KD症例のみを対象として検討した結果、安全性には特に問題がないということがわかりました。効果の指標として体温を検討しましたが、シクロスポリン投与によって明らかに下がっているという結果を得ました。さらにGCPグレードの医師主導治験をしようということで、小児科学会、人類遺伝学会の二つの学会の強い推薦とPMDAとの相談を経て、医師会の予算を申請しました。その結果、認められたのが今回の治験です。標準治療群と標準治療にシクロスポリンを併用する群でCAL発生の抑制効果をランダム化比較試験で検証するという計画です。既存の重症化予測スコアによって組み入れる重症川崎病を対象としました。スコアによるスクリーニングで登録、ランダム割付けで、対照群、試験治療群に分けます。5日間の治療後、3カ月間にわたってフォローアップし、CALの有無をチェックします。2014年5月から臨床症例への組み入れがスタートすることになりました。北海道から九州、沖縄までの病院にご参加頂きましたが、当初は組み入れ数が伸びず苦労しました。研究を加速するためにウェブページの作成、毎月のニューズレターの発行、学会の際の集会、インベスティゲーミーティングを実施しました。実際のニューズレターをお示しします。組み入れ状況、その伸び、目標達成までの現状、参加グループの工夫な

どを内容としました。それから学会などの機会を利用して、参加施設の関係者に集まってもらうミーティングを企画・開催しました。また、拠点間ネットワークとして、千葉大治験ネットワーク、北大、愛媛、広島、和歌山、熊本のネットワークを通じて、組み入れ促進に活用しました。その結果、一番左にあります女子医大八千代が最多組み

入れ施設となりましたが、熊本日赤を初め多くの施設のご協力を得て172例の目標登録数を1ヶ月前倒しで達成することができました。その後、3カ月間の外来フォローアップがほぼ終わり近日中にデータをクローズして症例検討後、解析に進める段階になっています。良い結果を期待したいと思っています。

1

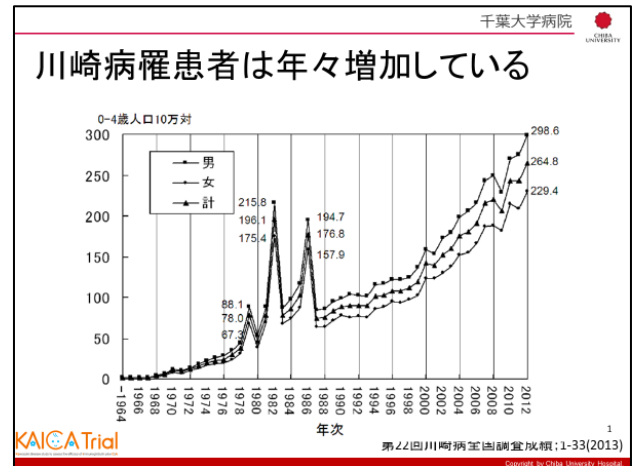
千葉大学病院
CHIBA UNIVERSITY

重症川崎病に対する シクロスポリンの医師主導治験 (適応拡大)

プロジェクト責任者
千葉大学大学院医学研究院
公衆衛生学 教授 羽田 明
2017年3月3日

Copyright by Chiba University Hospital

2



3

千葉大学病院
CHIBA UNIVERSITY

冠動脈巨大瘤の乳児突然死例

2度の免疫グロブリン治療不応例→発症後2年で突然死
巨大瘤内の血栓閉塞

KAICA Trial

Copyright by Chiba University Hospital

4

千葉大学病院
CHIBA UNIVERSITY

標準治療/重症川崎病

標準治療

「IVIG + ASA」
免疫グロブリン(IVIG)超大量単回投与(2 g/kg × 1日) + アスピリン(ASA)
Newburger et al., New Engl J Med 1991

不応群

重症川崎病(小児希少難病)

- 全患児15～20% (年間1,500～2,000人)
- 冠動脈病変(CAL) 合併リスク増大 (瘤や拡大)

有効な治療法確立が最大の課題

KAICA Trial

Copyright by Chiba University Hospital

5

千葉大学病院
CHIBA UNIVERSITY

初回IVIG不応例の追加治療

初回IVIG不応例のうち、追加治療を受けた患者

追加 IVIG 投与 91.5 %
ステロイド投与 30.0 %
infliximab投与 4.3 %
免疫抑制剤投与 3.7 %
血漿交換 2.2 %

第22回川崎病全国調査成績: 1-33(2013)

KAICA Trial

Copyright by Chiba University Hospital

6

千葉大学病院
CHIBA UNIVERSITY

重症川崎病治療の選択肢

治療法	エビデンス レベル Class-Grade	投与経路	価格	リスク
IVIG投与	Ⅲ - B 保険適応	点滴静注	数万円	・複数回の投与→造粘着症候群 ・未知の感染症(血液製剤であるため) ・30-50%が解熱しない
ステロイドパルス (メチルpredニソロン)	I b - B	点滴静注	数千円	・高血圧、血栓症 ・術後の再燃
ステロイド (プレドニゾン)	2013年9月 I b - B 保険適応	経口(数・錠) 静注・点滴静注	1000円前後	・病日が進んでからの投与 →巨大冠動脈瘤・動脈瘤破裂
好中球エスレーゼ阻害剤 (ウリナスタチン)	Ⅱ b - C	静注・点滴静注	数千円	・白血球減少、発疹 ・劇的な解熱効果はない(支持治療法)
抗TNF-α製剤 (Infliximab)	2015年12月 Ⅱ b - C 保険適応	点滴静注	数万円	・感染症(結核、敗血症etc)、リンパ腫、多発性硬化症 ・脱髄疾患の悪化(髄鞘形成を阻害)
シクロスポリン(CsA)	Ⅲ - C	経口(内服液) カプセル 点滴静注	1000円前後	・高K血症、低Mg血症
血漿交換 (9%アルブミン液)	Ⅲ - C 保険適応	—	数万円	・ショック、血管損傷 ・未知の感染症(血液製剤であるため) ・侵襲性が高い、実施できる病院に限られる

KAICA Trial

Copyright by Chiba University Hospital

7

千葉大学病院

川崎病の感受性遺伝子: *ITPKC*, *CASP3*

- Inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase C (*ITPKC*)
- Caspase 3 (*CASP3*)

免疫細胞で Ca^{2+} /NFAT Pathwayを負に制御(仮説)

⇒ ITPKC, Caspase3は、免疫細胞の過剰な活性化を抑制している。

KAICA Trial

#6

Copyright © Chiba University Hospital

8

千葉大学病院

感受性遺伝子とCsAの関係

川崎病の患児では、*ITPKC*, *CASP3*の機能を弱くするSNPが有意に多い。
⇒ ITPKC, Caspase3の機能が低下、炎症性サイトカインの過剰産生が起こる(仮説)。

Onouchi Y, Hata A, et al., Nat. Genet., 2008
Onouchi Y, Hata A, et al., Hum. Mol. Genet., 2010

⇒ CsAは重症川崎病の抑制に有用である可能性が高い

KAICA Trial

#7

Copyright © Chiba University Hospital

9

千葉大学病院

理研・千葉大・女子医八千代グループ

- ゲノムワイド研究により、川崎病罹患感受性遺伝子 *ITPKC*, *CASP3* を特定。
- ITPKC, *CASP3* は、ともに Ca^{2+} /NFAT 経路においてシグナル伝達の制御を担う。
- 関連解析の結果から Ca^{2+} /NFAT 経路の活性化が川崎病の罹患、罹患の際の IVIG 不応(重症化)に関連。

同経路を特異的に抑制するシクロスポリン(CsA)が川崎病、特に重症化の抑制に有用である可能性が高いと着想

和歌山医大グループ

- ITPKC, *CASP3* の発表以前から重症川崎病に対するシクロスポリンの使用経験の蓄積 → 有効性、安全性に手応え

厚労科研ヒトゲノムテラーメード研究事業「川崎病の疾患関連遺伝子の探索と遺伝子型に基づくテラーメード治療法の確立」

KAICA Trial

#8

Copyright © Chiba University Hospital

10

千葉大学病院

CsAを使用した先行試験のProtocol Outcome

Suzuki, et al., Pediatr. Infect. Dis., 2011

全対象症例: n=329

1st IVIG (2g/kg)

反応例: n=245 (75%) CAL: 0/245

不応例: n=84 (25%)

2nd IVIG (2g/kg)

反応例: n=54 (64%) CAL: 0/54

不応例: n=30 (36%)

4ヵ月齢未満

3rd IVIG (2g/kg)

反応例: n=26 (87%) CAL: 2/26

不応例: n=2 (7%) CAL: 0/2

不応例: n=2 (7%) CAL: 0/2

CAL = 4/329 (1.2%)

*2nd IVIG 治療中にCALを確認した2例

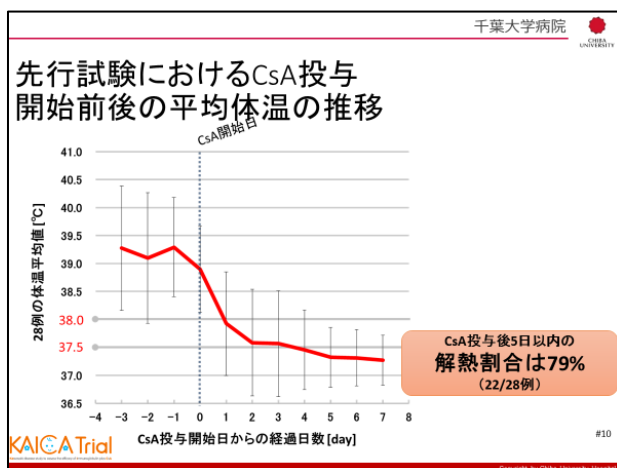
川崎病患児の治療に十分な安全性と忍容性を備える

KAICA Trial

#9

Copyright © Chiba University Hospital

11



12

千葉大学病院

本試験への期待

- 日本小児科学会
- 日本人類遺伝学会

2つの学会が強く推奨している

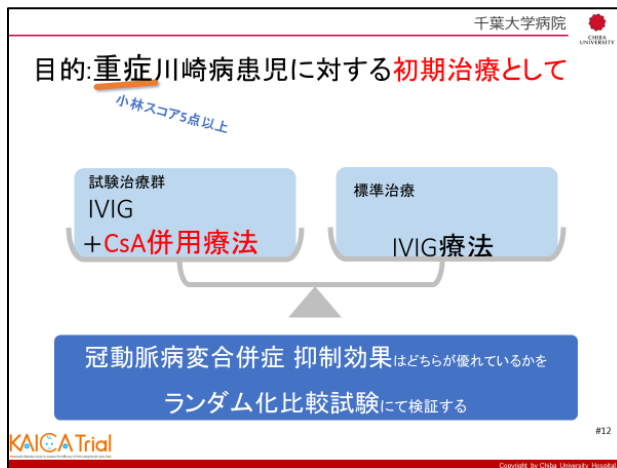
臨床の現場から、小児希少難病である重症川崎病におけるCsAの適応取得が強く期待されている。

KAICA Trial

#11

Copyright © Chiba University Hospital

13



14

千葉大学病院

川崎病のリスクスコア＜小林スコア＞

	閾値	点数
Na	133 mmol/L以下	2点
AST	100 IU/L以下	2点
治療開始(診断)病日	4病日以前	2点
好中球%	80%以上	2点
CRP	10 mg/dL以上	1点
月齢	12ヶ月以下	1点
血小板数	30万/mm3以下	1点

(Kobayashi, et al., Circulation, 2006)

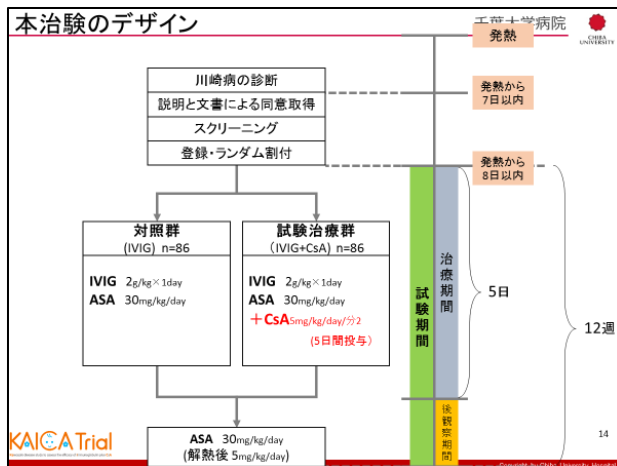
一本治療では**5点以上**の患児を組み入れる

KAICA Trial

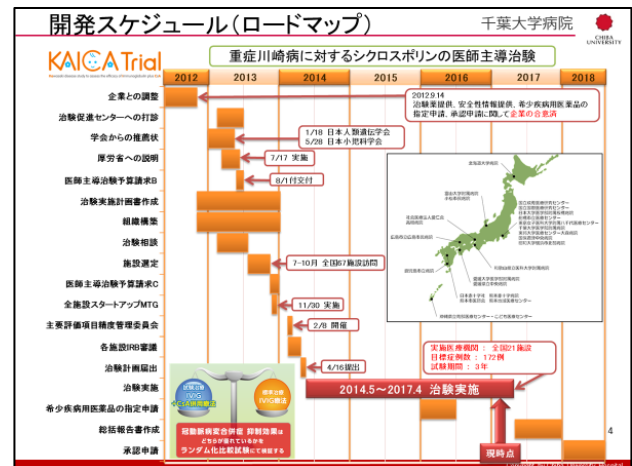
#13

Copyright © Chiba University Hospital

15



16



17



18



19

千葉大学病院

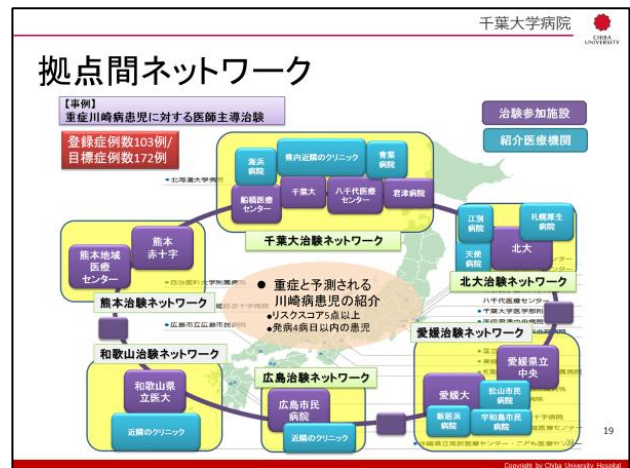
取り組み-InvestigatorMeeting



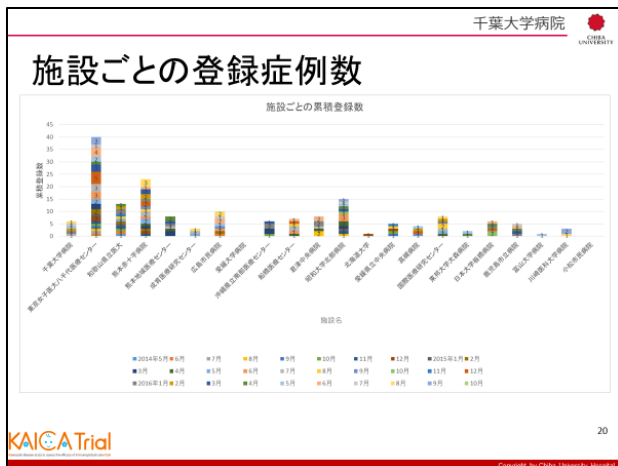
年に1回は開催し、全施設の関係者と情報共有を行いました。

Copyright © Chiba University Hospital

20



21



22



食道癌化学放射線療法後局所遺残再発例に対する タラポルフィンナトリウム及び PDT 半導体レーザを 用いた光線力学療法の開発

武藤 学



京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座 教授

【プロフィール】

1967 年福島県いわき市生まれ。1991 年福島県立医科大学卒業。1991 年～95 年いわき市立総合磐城共立病院消化器内科研修医。1995 年～2007 年国立がんセンター東病院レジデント、スタッフ、医長。2001 年～2007 年同センター研究所支所がん医療開発部室長（併任）。2007 年京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座准教授。2012 年～現在、同大学医学研究科腫瘍薬物治療学講座教授。専門は消化器がん、特に食道がんの発がん研究、内視鏡治療や集学的治療。

【講演概要】

食道癌に対する化学放射線療法 (Chemoradiotherapy, CRT) は、高い奏効率を示す一方、局所の遺残や再発が高く、治療不応例に対する救済治療の開発が急務であった。われわれは、タラポルフィンナトリウム (レザフィリン) を用いた光線力学療法 (Photodynamic therapy, PDT) を食道癌 CRT 後の救済治療に応用するため、前臨床試験、第 I 相、早期第 II 相臨床研究を実施した。その結果を踏まえ、後期第 II 相の医師主導治験を行い、平成 27 年 5 月に薬剤と機器の同時薬事承認を得ることが出来た。治験における主要評価項目は、局所完全奏効割合。主な選択基準は、1) 50Gy 以上の放射線照射が行われている、2) 組織学的に癌が証明された遺残再発病変を認める、3) 救済手術を希望しないか不可能、4) 救済内視鏡切除は不可能、4) 遺残再発病変が 2 カ所以内、深達度 T2 以下、長径 3cm 以下、周在性半周以下。参加施設は 7 施設で、目標症例数は 25 例とした。全 26 例が登録され、23 例 (88.5%; 95%CI: 69.8–97.6) で局所完全奏効が得られた。4 週以上のインターバルを置いた局所完全奏効割合も 88.5% であった。深達度別の CR 率は、T1b 病変で、21/21 (100%)、T2 病変では、4/7 (57.1%) であった。薬事承認後、6 回の術者認定講習会を実施し、計 200 名以上の医師が資格を得ている。

よろしくお願いします。食道がんに対する治療は、先ほど瀬戸教授からお話がありましたように、早期がんに関しては、われわれも開発に携わったナローバンドイメージング、NBI という技術によって、今はもうミリ単位のがんが発見できるようになって、世界中に広がっております。それは今日のところはさておいて、進行食道がんに対しては、現在、術前化学療法プラス外科手術が日本では標準治療でありますし、手術不能、手術拒否例に関しては、化学療法と放射線を併用した化学放射線療法が標準治療になっています。食道がんに対する化学放射線療法の課題ですが、ステージ 1 では完全奏効が 9 割以上期待できますし、ステージ 2、3 でも 6 割ぐらいの完全奏効が期待できます。しかしこういう高い奏効率を示す一方で再発率が高いために予後が悪い。特に原発巣の再発が高いということがいわれております。遺残再発例に対する救済治療ですが、抗がん剤治療では根治は極めて難しく、完全奏効はゼロ%に近い。さらに救済外科手術は合併症の発生頻度が高く、外科の先生にも多大な負担をかけて、患者さんにも非常に苦痛を与えるという手術であります。特に在院死が約 10%と、さまざまな報告がされています。こういう中で食道がんに対する化学放射線療法の治療成績向上のためには、根治的かつ低侵襲な新しい救済治療の開発が急務であるとされています。そこでわれわれは光線力学療法、Photodynamic therapy、PDT を用いた救済治療の開発をしてまいりました。このように進行がんに対する化学放射線療法をしますと多くの症例はかなり効きます。しかし局所に遺残したり、一旦消えてもまた出てくる症例があり、そういう患者さんに対して局所治療として救済 PDT を行えば、がんが治るのではないかというコンセプトです。リンパ節転移に対しては、CR に入れば、そこからの再発はほぼ 1%程度といわれておりますので、リンパ節がコントロールされて原発巣だけが残った場合には救済 PDT だけで十分ではないかとい

うことで、タラポルフィンナトリウムと半導体レーザーを用いた新規の PDT を用いて医師主導治験を行い、2015 年にこのコンビネーション治療が世界で初めて救済治療として薬事承認されました。その経緯ですけれども、光線力学療法は、光感受性物質を静脈に投与しますと腫瘍内に蓄積され、それに対して半導体レーザーを用いて励起して、これによって活性酸素または microvessel シャットダウン効果というもので腫瘍を壊死に至らせませす。PDT のスケジュールですが、タラポルフィンナトリウムを静脈内に投与して 4 時間後に一番腫瘍内の濃度が上がりますので、そこに半導体レーザーを照射いたします。われわれはがんに対するレスポンスレイトではなくて完全奏効 CR を目指す、あえて高いエンドポイントにしておりますので、翌日にもう一度観察をして、もし遺残があればそこにレーザーを追加照射するというストラテジーで医師主導治験を行ってまいりました。これまでに前臨床試験を完了しており、フェーズ 1、フェーズ 2 によって、レーザーの推奨容量を設定し、レスポンスもよく、CR が 50%あるという結果を受けて、医師主導治験に移行したわけです。そこでわれわれは厚労科研費の平成 24 年から平成 26 年度課題と、現在の iACT の流動プロジェクトに採択されて、平成 24 年度に治験届を出して、約 2 年間で目標症例数を達成いたしました。臨床開発のロードマップですが、この 4 年間の研究費の中で、非臨床試験、これも GLP 基準での試験と、翌日照射の安全性、有効性の評価、さらに Orphan 指定を受けるために承認申請前に Orphan 申請をしました。治験を約 2 年で終わらせるということでプロジェクトを計画しましたが、この 3 年間の間に非臨床試験も完了し、治験も完了し、この研究期間の中に薬事承認申請をでき、自画自賛になりますけれども、かなり優等生だったのではないかと思います。これは医療機器を用いた医療開発ですので、トレーニング講習会、テキスト、ガイドラインを作ることが求められますの

で、産総研と一緒にあって、テキスト、ガイドライン、講習会の準備をしてまいりました。このように多くの先生方のご協力をいただきまして、特に治験調整事務局の力が非常に重要であるというのを痛感いたしました。医師のみでは、こういう多施設の治験はできないと考えています。さまざまタスクフォースの中で、治験調整事務局、iACT の笠井先生を中心として、さらに iACT のデータマネジメント部門、安全性情報部門、また外部の CRO、さらに治験提供者との協力関係のもとに医師主導治験が完了いたしました。われわれはエンドポイントを完全奏効 CR とし、目標症例数が 25 症例で実際の登録が 26 例ありました。PDT は全例で 26 例で施行され、粘膜下層までのがんが 20 例、T2 の筋層が 8 例です。一番重要な有効性ですが、主要評価項目の完全奏効割合が 88.5% と、この治療をした患者さんの約 9 割が、がんが治るという状況になります。かなり期待できる治療でありました。4 週間のインターバルをおいたコンファームド CR も 9 割達成しております。この方は、進行がんが局所に遺残をして、筋層まで遺残する病変であります。手術をすることなく、PDT を用いることによってもう 5 年生存できています。安全性も特に問題がなく、非常に低侵襲治療であることが確認されました。局所コントロールが OS に及ぼす影響というのはいろいろ議論されるのですが、食道がんの場合には、局所コントロールをすることによってこのように多くの症例が 1 年以上生存できる。この治療をしなければ多くの方が 1 年以内に命を落とす方々です。その方が 9 割以上、1 年以上生存できています。現在長期フォローしておりますが、CR になった方の多くは 3 年、4 年と長期生存できております。本治験の成果ですが、このタラポルフィンナトリウムの効能効果、これは適用拡大ですけども、こういうヘビーな治療をしたあとの救済治療として、それも CR が 9 割得られるという成果は世界で初めての成果であります。またこの半導体レーザーの

追加、この薬剤と機器のコンビネーション、ダブル治験でありますので、両方とも薬事承認が得られた。さらに食道におけるレーザープローブの照射の方法も非常に難しいので、専用のプローブも開発してまいりました。診療報酬もついたのでありますが、残念ながら、こういう高度な技術を用いられるのに対して、なぜかわからない、緩和医療としての食道ステントの点数がつけられ、従来の早期がんに対する PDT の保険点数の半分というものです。高い技術が求められる中でこういう低い診療報酬がつけられたということは、われわれとしては非常に心外で、これが今後の普及の足かせになっています。さらに講習会を開催して、術者認定、これは診療報酬算定のための条件と厚労省に指定されましたので、講習会を開催してまいりました。

ここでわれわれの経験として、アンメットメディカルニーズの矛盾ということを少しお話ししたいと思います。食道がんに対する化学放射線療法後の局所治療に対して救済治療を開発する場合、非常にリスクの高い治療を開発することになること、対象症例数も少ないしリスクも高い、採算が取れないという理由で、企業判断としては開発対象にならないということで開発を断念しておりました。われわれがアンメットメディカルニーズの開発をして、きちんと高い安全性と有効性を評価して薬事承認をしてくださいということを経営に求めるわけでありまして、ここで矛盾が生じます。もともと企業判断としては開発しない、申請しないものを医師主導治験で成果があったからといって、果たしてそれが本当に承認申請してくれるかという課題であります。市場性に関しては限られた集団、企業の意向としては PDT 事業から撤退ということを検討する中で、われわれは関連する企業さんの理解と支援をいただいて最終的に成果が得られました。産官学の連携でできた大きな成果だろうと考えています。薬の場合、薬事承認すればそのまま使えるわけですけど

も、医療機器の場合には薬事承認の他に、医療機器の 카테고리申請、学会との連携、診療報酬・技術料の申請、さらには講習会を開催するテキスト、ガイドラインの作成、薬剤ではないさまざまなタスクが発生してきます。こういうものを経てようやく実施可能になるという状況です。医師主導治験の課題としまして、やはりこの ARO 機能が非常に重要だろうと思います。特にセントラルとして機能するための人材育成、そういう体制整備が必要だろうということを、われわれは痛感いたしました。PDT の講習会は既に 6 回以上開催して、全国で 200 人以上の方が講習会を受けています。この領域に対するニーズは高いと思われますが、先ほど示しましたように非常に低い保険点数で

すから病院にとっては採算が合わないということで、ほとんどの施設が買い控えている現状です。実施施設が限られていることから、全国からこの治験実施施設に紹介があるという事実は、やはり技術料というのは非常に大きな問題だろうと考えております。本治験には、京都大学の iACT の皆様、またさまざまな各施設のスタッフの方々や企業の方々の協力を得て達成できましたし、さらに学会の理事長の先生方に多大な後押しをしていただきました。本成果は内閣官房の健康医療戦略室の中で、この平成 25 年度の成果として一つ大きく取り上げられております。以上です。ありがとうございました。

1

平成28年度 革新的医療技術創出拠点プロジェクト成果報告会
2017.3.2

食道癌化学放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対するタラボルフィンナトリウムおよびPDT半導体レーザーを用いた光線力学療法の開発

京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座
武藤 学



2



3

食道がんに対する化学放射線療法(CRT)の課題

	完全奏効CR率	再発率	5年生存率
Stage I	90~95%	20~30%	約70%
Stage II-III	約60%	~50%	約40%

CRTは、高い奏効率を示す一方、再発率が高いため予後が悪い。

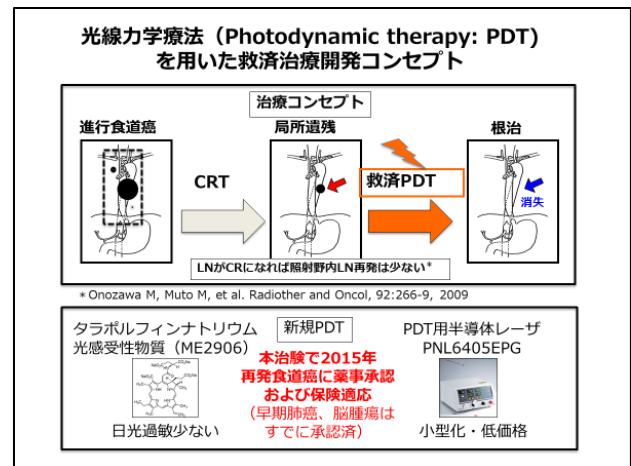
遺残再発例に対する救済治療

抗がん薬治療	根治は極めて難しい（完全奏効CR率は0%に近い）。
救済外科手術	合併症の発生頻度が高く、在院死が約10-15%と決して安全な治療法とはいえない。

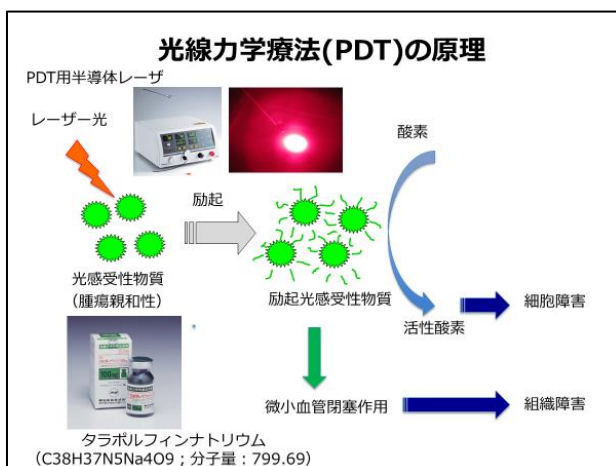
↓

食道がんに対するCRTの治療成績向上のためには、根治的かつ低侵襲な新たな救済治療の開発が急務である。

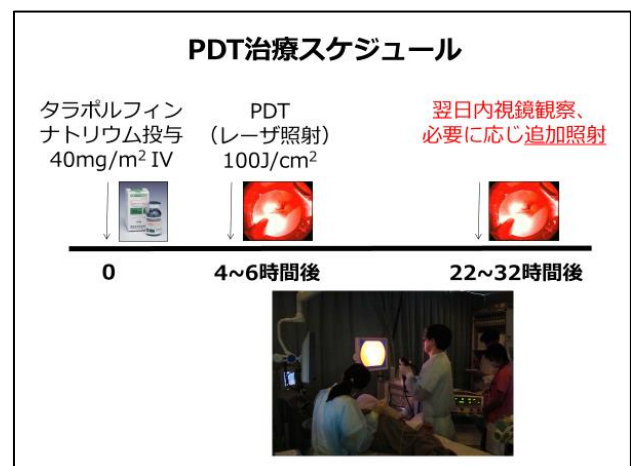
4



5



6



7

治験までに行った研究成果			
試験の相	期間	進捗	内容
前臨床試験	H21~(H25)	完了	大型動物での安全性(GLP)
第I相試験	H22	完了	レーザー照射量決定(100J/cm ²)
早期第II相試験	H22~H23	完了	CR率53.8%

第I-II相試験参加施設 (7施設)
京都大学病院
国立がん研究センター東病院
静岡県立がんセンター
大阪府立成人病センター
兵庫県立がんセンター
獨協医科大学
名古屋市立大学 (H23~)

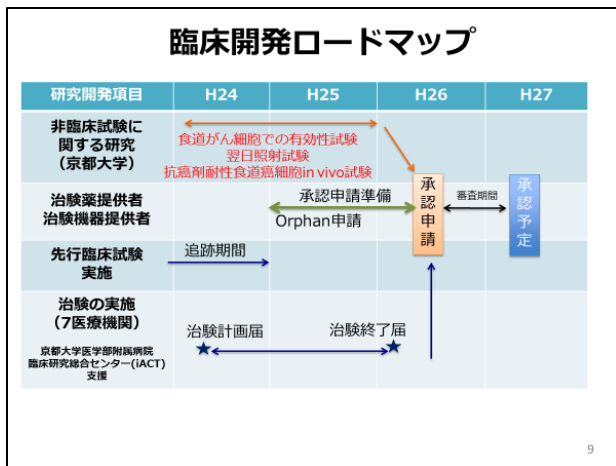
8

『食道癌CRT後の局所遺残再発例に対する タラポルフィンナトリウムおよび半導体レーザーを用いた PDTの多施設共同臨床第II相試験(医師主導治験)』	
厚労科研費「医療技術実用化総合研究事業」採択課題	平成24-26年
京都大学医学部附属病院 流動プロジェクト	平成24-26年

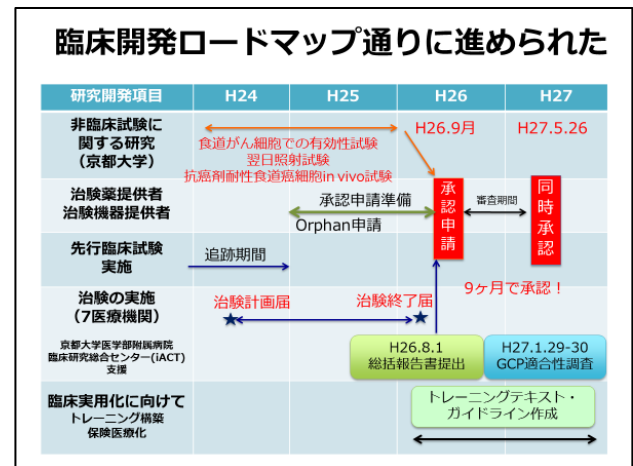
平成24年前期	治験実施体制整備
平成24年9月	治験届
平成24年11月	第1例目登録
平成25年12月	症例登録終了

Yano T, Muto M, et al, Oncotarget 2016

9



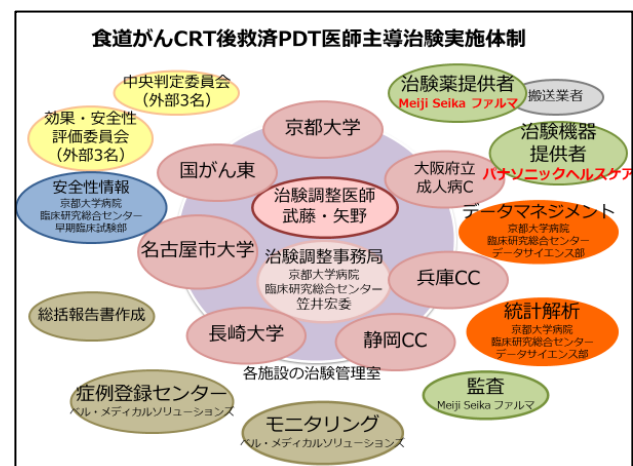
10



11

治験調整医師	
京都大学	武藤 学
国立がん研究センター東病院	矢野友規
治験参加施設と治験責任医師	
京都大学	堀松高博
国立がん研究センター東病院	矢野友規
静岡県立がんセンター	角嶋直美
名古屋市立大学	片岡洋望
大阪府立成人病センター	石原 立
兵庫県立がんセンター	山本佳宣
長崎大学	磯本 一
治験調整事務局	
京都大学	武藤 学
国立がん研究センター東病院	矢野友規
京都大学(IACT)	笠井宏委・清水充子
PDTアドバイザー	
獨協医科大学	中村哲也

12



13

医師主導治験（結果）

	N	内訳
予定症例数	25	T2は6例以上
登録症例数	26	T1（粘膜下層浸潤）：20例 T2（固有筋層浸潤）：8例 *2病変症例2例
PDT実施症例数	26	
局所有効性評価症例	26	
安全性確認症例	26	

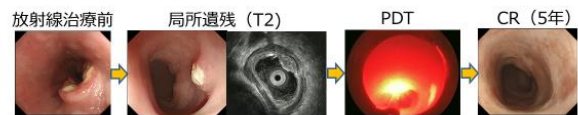
13

14

有効性

有効性確認症例：26例（最終確定）

エンドポイント	内訳	成績
主要評価項目	局所完全奏効割合(L-CR)	88.5%(23/26)
(参照)	病変別局所完全奏効割合(L-CR)	T1b:100%(21/21) T2:57.1(4/7)
副次的評価項目	確定局所完全奏効割合 (cL-CR)	88.5%(23/26)

Yano T, Muto M, et al, Oncotarget 2016¹⁴

15

安全性

安全性確認症例：26例（最終確定）

急送報告の有害事象

SAE	Grade	転帰	試験継続/中止	試験治療との因果関係
低血圧	3	回復	試験継続	関連なし

Grade 3以上の有害事象

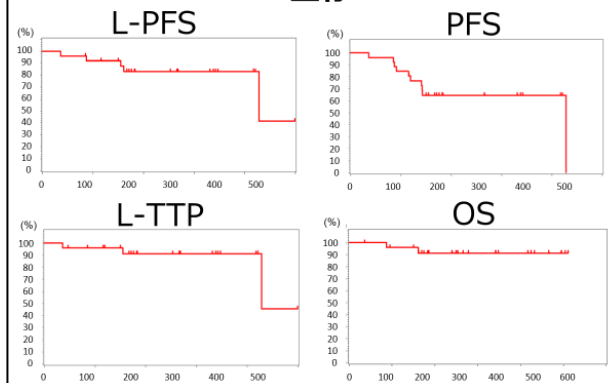
有害事象	Grade	転帰	試験継続/中止	試験治療との因果関係
低Na血症	3	回復	試験継続	関連なし
リンパ球減少	3	回復	試験継続	関連あるかもしれない
リンパ球減少	3	回復	試験継続	関連なし

高い安全性

Yano T, Muto M, et al, Oncotarget 2016

16

生存



【フォローアップ期間中央値：251日（36 – 511）日】

17

治験の成果

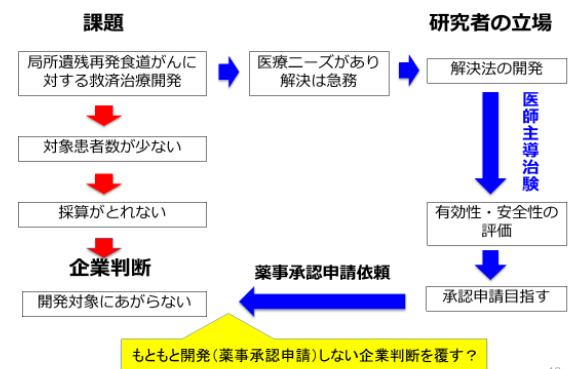
- 1) タラボルフィンナトリウム（レザフィリン）の効能効果追加
→食道癌CRTまたはRT後の局所再発病変
- 2) PDT半導体レーザーの効能効果追加
→食道癌CRTまたはRT後の局所再発病変
- 3) 食道専用プローブ開発と特定保険材料化
→償還金額243,000円
- 4) 診療報酬（新規）
→6,300点（食道ステント留置術と同じ？）
* 表在癌のPDT手技料(11,490点！)の半分！（進行癌は半分？）
- 5) 講習会開催による術者認定（診療報酬算定条件）



17

18

アンメットメディカルニーズの矛盾



18

19

医師主導治験を実施して気付いた課題

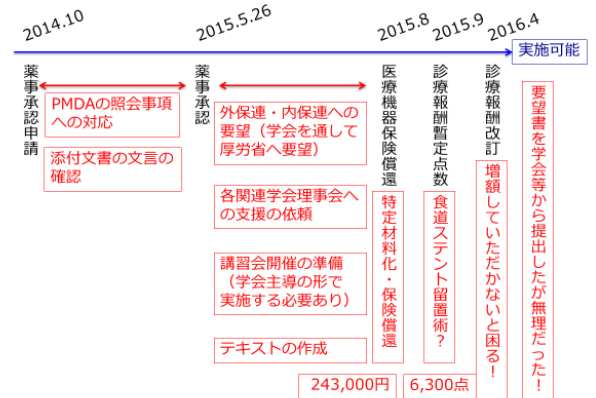
そもそもアンメットニーズであることを認識すべき

課題	現状
市場性	限られた対象集団
企業の意向	PDT事業からの撤退を検討

申請者となる企業の理解と支援、
そして国の支援が絶対必要
(産官学連携)

20

医療機器の薬事承認～保険収載までの戦い



21

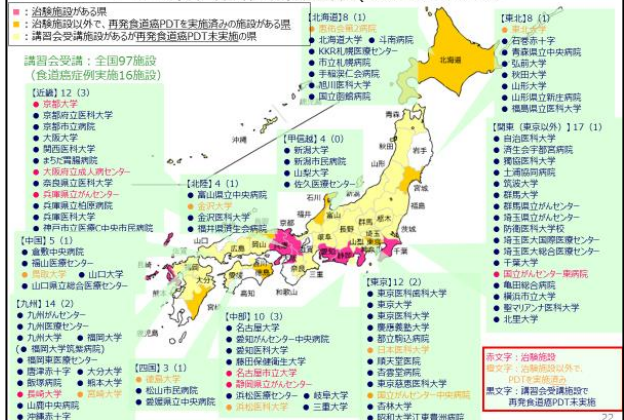
医師主導治験の課題

課題	現状	今後の方向性
研究実施支援体制	ARO	ARO機能の強化 永続的な活動基盤 人材の確保と育成 安定した雇用体制
治験調整事務局	医師だけではなく Study managerの 存在があるか？	人材育成は急務 StMの地位確保 安定した雇用体制
研究資金	公的研究費 共同研究費	実施可能な額と ディスカウント
実施医療機関	治験管理部門	企業治験との共生 人材育成
	治験責任医師	人材育成

21

22

PDT講習会受講施設(200名以上が受講)



23

再発食道癌PDT 実施施設



23

24

謝辞

本治験に多大なご協力を賜りました、iACTの皆様、治験責任
医師の先生方をはじめ、各医療機関のスタッフの皆様、治験
薬/治験機器提供者のご関係者様、何より、治験に参加して
くださった患者さん、そのご家族の皆様に感謝いたします。



謝 辞

本治験に多大なご協力を賜りました、iACTの皆様、治験責任医師の先生方をはじめ、各医療機関のスタッフの皆様、治験薬／治験機器提供者のご関係者様、何より、治験に参加して下さった患者さん、そのご家族の皆様に感謝いたします。

第1回班会議
2014.7.25

日本レーザー医学会 古川欣也理事長
日本光線学会 加藤治文理事長
日本食道学会 松原久裕理事長
日本レーザー医学会 中村哲也先生、佐藤俊一先生、土田敬明先生
奥仲哲哉先生

PMDAの審査に関わったみなさま

2014.7.25 班会議

健康・医療戦略推進本部

健康・医療戦略推進本部 (第九回) 議事次第

日時: 平成27年7月21日
9:15~9:30 (15分間)
会場: 4階大会議室

議 事

1. 開会
2. 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 について
3. 医療分野研究開発推進計画の現状と今後の取組方針 2015 について
4. 平成 28 年度 医療分野の研究開発関連予算等の資源配分方針について
5. 閉会

配布資料

資料 1: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 2: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 3: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 4: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 5: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 6: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 7: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 8: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 9: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 10: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 11: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 12: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 13: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 14: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 15: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 16: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 17: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 18: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 19: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 20: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 21: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 22: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 23: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 24: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 25: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 26: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 27: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 28: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 29: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 30: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 31: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 32: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 33: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 34: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 35: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 36: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 37: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 38: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 39: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 40: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 41: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 42: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 43: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 44: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 45: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 46: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 47: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 48: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 49: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 50: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 51: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 52: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 53: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 54: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 55: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 56: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 57: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 58: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 59: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 60: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 61: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 62: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 63: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 64: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 65: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 66: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 67: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 68: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 69: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 70: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 71: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 72: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 73: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 74: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 75: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 76: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 77: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 78: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 79: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 80: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 81: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 82: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 83: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 84: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 85: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 86: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 87: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 88: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 89: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 90: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 91: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 92: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 93: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 94: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 95: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 96: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 97: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 98: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 99: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)
資料 100: 健康・医療戦略の現状と今後の取組方針 2015 (案) (PDF: 355KB) [開く](#)

「医療分野研究開発推進計画の現状と今後の取組方針2015 (案)」(概要)

参考2

I. 経緯・位置付け

- 平成26年7月、健康・医療戦略推進本部が、健康・医療戦略に基づき、「医療分野研究開発推進計画」(以下「推進計画」という。)を決定。
- 平成27年4月、健康・医療戦略推進本部の下、推進計画に基づき、基礎から実用化まで切れ目のない研究支援を一体的に行う組織が充足。
- 平成28年度は、関係各省が共同して合同推進委員会という仕組みを作り、専門家の知見を踏まえつつ、各省連携を深めながら、各施策を推進。

II. 9つの重点プロジェクト

医療分野研究開発推進計画 (本部決定)

- 政府が誘導すべき医療分野の研究開発並びにその環境の整備及び成果の普及に関する施策(医療分野研究開発等施策)についての基本方針
- 集中的かつ計画的に誘導すべき医療分野研究開発等施策
- その他医療分野研究開発等施策を集中的かつ計画的に推進するために必要な事項

【推進19条】
医療分野研究開発推進計画は日本医療研究開発機構が医療分野の研究開発等の実施・助成において中核的な役割を担うよう作成する

国立研究開発法人日本医療研究開発機構

- ・ トップダウン型の
・ 実用化を視野に入れた研究開発を
・ 基礎から実用化まで一貫した研究管理

【9つの重点プロジェクト】

- オールジャパンでの医薬品創出
- オールジャパンでの医療機器開発
- 革新的医療技術創出拠点プロジェクト
- 再生医療の実現化ハイウェイ構想
- 疾病克服に向けたゲノム医療実現化プロジェクト
- ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト
- 脳とこころの健康大実現プロジェクト
- 新興・再興感染症制御プロジェクト
- 難病克服プロジェクト

III. 医療分野研究開発推進計画に基づく施策の推進

- 健康・医療戦略推進本部の下、引き続き、推進計画に基づき、医療分野の研究開発を推進。
- 「医療分野研究開発推進計画の現状と今後の取組方針」については、毎年度、本部決定する。
- 対象期間の中間的評価に、社会情勢の変化等を踏まえつつ、推進計画の必要変更箇所を視野に入れ、中期的な検証と評価を行う。

1. オールジャパンでの医薬品創出

創薬支援ネットワークなどの医薬品創出のための支援基盤の整備及び基礎研究から医薬品としての実用化につなげるまでの切れ目のない支援を推進する。

【平成26年度の主な成果】

- ・ タラセル・フィリピン・リウムと半導体レーザーを用いた胃がん検出装置の開発に成功。がんに対する光線力学的療法の実用化を促進し、薬事承認申請が行われた。医療従事者の負担軽減に貢献。
- ・ GMP準拠のバイオ医薬品製造環境の整備に着手した。(改訂版) 創薬支援ネットワークの創薬基盤整備(改訂版)の推進。

【主な達成目標】 (数値は平成27年3月末時点)

達成目標	進捗(数値等)
【2015年度までの達成目標】	
・ 相談・シーズ評価 400件	287件
・ 有望シーズへの創薬支援 40件	25件

【今後の取組方針】

- 日本医療研究開発機構が本部機能を担う創薬支援ネットワークの事業を通じ、革新的医薬品創出に向けた研究開発の充実、革新的医薬品及び希少疾患治療薬等の創薬ターゲットの特定等の推進 等

2. オールジャパンでの医療機器開発

我が国発の優れた医療機器について、医療ニーズを確実に対応し、日本の強みとなるものづくり技術も生かしながら、開発・実用化を促進し、研究開発から実用化につなげる体制整備を進める。

【平成26年度の主な成果】

- ・ 医療機器開発支援ネットワークを26年10月末に立ち上げた。一機件数は約3000件、件数2004件(約1000件)を予定(平成27年3月)。
- ・ 高精度X線治療機器・軟性内視鏡手術システムを開発した。高精度X線治療機器は、27年度中にPMDA・FDAに申請予定。(後継機を開発する医療機器スタートアップ研究開発事業)

【主な達成目標】 (数値は平成27年3月末時点)

達成目標	進捗(数値等)
【2015年度までの達成目標】	
・ 医療機器開発・実用化促進のためのガイドラインを新たに10本策定	6本
・ 国内医療機器市場規模の拡大(2011年 2.4兆円 → 2015年2.7兆円)	2.68兆円 (2013年)

【今後の取組方針】

- 国際展開を促す国際関係に注力したコンサルタント人材の育成、新たに競争力を有した世界最先端の革新的医療機器の開発・事業化支援、医療従事者における医療機器開発の企業人材育成 等

がん特異的代謝を標的とした治療法の開発

北林 一生



国立がん研究センター研究所 造血器腫瘍研究分野長

【プロフィール】

- 1987 早稲田大学教育学部卒業
- 1992 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了
- 1992- 理化学研究所基礎科学特別研究員
- 1995- 国立がんセンター研究所 研究員
- 2002- 国立がんセンター研究所 分子腫瘍学部長
- 2010- 国立がん研究センター 研究所 造血器腫瘍研究分野長

【専門領域】

分子生物学、血液腫瘍学

【受賞】

- 2002 日本癌学会奨励賞
- 2013 JCA-Mauvernay Award

【講演概要】

イソクエン酸デヒドロゲナーゼ (IDH) をコードする *IDH1* 遺伝子及び *IDH2* 遺伝子は、急性骨髄性白血病脳腫瘍・骨髄異形成症候群・胆管がん・軟骨肉腫など様々ながんにおいて高頻度に変異が見られる。野生型 IDH はイソクエン酸を α ケトグルタル酸 ($\cdot$ KG) に変換するが、変異型 IDH は野生型と異なり、 $\cdot$ KG を 2 ハイドロキシグルタル酸 (2HG) に変換する活性を持つことから、変異型 IDH は正常細胞にはないがん特異的な理想的な治療標的である。我々は、IDH 遺伝子変異を有する急性骨髄性白血病モデルマウスを独自に作製し、Cre-loxP システムを用いて IDH 遺伝子変異を欠損させると白血病の発症が抑制されることを証明した。これらの結果は変異型 IDH の発現が白血病の成立及び維持に必須であり、変異型 IDH が治療標的となりうることを示している。そこで、変異型 IDH1 に対する強力かつ特異的な阻害剤を第一三共株式会社と共同で開発した。この阻害剤を、変異型 IDH を有する神経膠腫患者由来組織移植 (PDX) モデルに投与すると、腫瘍の増殖を抑制することを明らかにした。この際、腫瘍内の GFAP の発現上昇が認められ、IDH1 阻害剤は変異型 IDH1 を有するグリオブラストーマの分化を誘導することが示唆された。これらの結果は、変異型 IDH1 阻害剤がグリオブラストーマの治療に有効であることを示している。これらの結果を基盤として、グリオーマ患者に対する第 I 相試験を 2017 年 1 月より開始した。

ご紹介ありがとうございます。国立がん研究センターの北林です。私たちは、このがん代謝を標的とした治療法を開発しておりますが、IDH、イソクエン酸脱水素酵素は、白血病やリンパ腫、あるいはグリオーマ、軟骨肉腫、骨肉腫、胆道がんなど、さまざまながんで高頻度に変異が見られます。この変異は IDH1 遺伝子と IDH2 遺伝子の 3 カ所に集中しておりまして、この結果からその機能獲得型の変異であろうということが推測されていきました。実際にその IDH の機能ですけれども、TCAcycle の中でイソクエン酸を α -ケトグルタル酸に変換する酵素活性を IDH の野生型が持っております。これによって作られる α -ケトグルタル酸は、シンプルに代謝酵素、代謝物質として使われるだけではなくて、 α -ケトグルタル酸依存性の酵素の補酵素として機能して、これは制御を行う。このエピジェネティックな制御を行うことによって生理的な活性をもたらしめているということが知られております。一方でこのがんで見られる変異型の IDH は、この野生型とは全く異なる活性を持っていて、 α -KG を 2-hydroxyglutarate、2-HG に変換するという活性を持っております。この 2-HG は α -KG と競合的に、この α -KG、依存性の酵素を阻害することによってがん化に寄与するというふうに考えられています。この変異型の IDH は正常細胞には全くない活性を持っていることから、この活性を阻害することによって、正常細胞には作用しない、がん特異的な阻害剤、治療薬が開発できるということが期待できます。実際、この開発されてきた阻害剤は、正常細胞に対してはほとんど副作用を示さないということが示されてきております。われわれは急性白血病のマスモデルを確立しまして、その IDH の変異体を含む四つの変異遺伝子を導入することによって白血病のモデルを作りました。このように全例で発症するわけですが、このモデルにおいて、この変異型の IDH を発症後に取り除くと、Cre/loxP のシステムを用いて取り除くとどうなるかとい

うことについて検証しました。そうしたところ、このコントロールのマウスでは全例が死亡してしまうわけですが、この IDH の変異型を発症後に取り除くと白血病細胞が消失してくるということがわかり、この白血病細胞の生存にとって IDH 変異体の発現が必須であるということがわかり、この IDH 変異体が治療の標的として妥当であるということが証明できたわけでありまして。そこでこれらの治験を基に第一三共株式会社と共同で、この変異型 IDH1 に対する阻害剤を開発しました。まだ構造は見せられませんが、既に特許出願をしていまして特許の承認も得られております。この阻害剤をこのマウスモデルに投与しますと、白血病細胞が顕著に減少するということが見られ、またその細胞中あるいは結晶中の 2-HG のレベル、これは変異型の IDH によって産生されるものですけれども、この化合物が速やかに顕著に低下するということが確認されました。また患者由来のグリオーマ、変異型 IDH1 の持つ患者さんの PDX モデルを作成しまして脳内に移植して、脳内にグリオーマの増殖を抑制するかどうかを検討しました。そうしたところ、コントロール群でこのように腫瘍が増大していますが、変異型 IDH 阻害剤を投与した群ではこのように MRI の解析によってこの腫瘍が完全に抑制されているということがわかります。このように免疫染色でも腫瘍の増大がほぼ完全に抑制されるということがわかりました。この結果から、この IDH 阻害剤は変異型 IDH を発現するグリオーマ、および AML でも有効であるということがわかりました。この際の免疫染色を行いますと、未分化細胞に発現するネスチンの発現は低下し、分化細胞に発現する GFAP の発現が増加しているということがわかり、分化が誘導されているということが確認されました。この 2-HG の発現は、白血病では非常に結晶中に高いレベルで検出できるのですが、グリオーマ、脳腫瘍ではほとんど検出ができません。このため非侵襲的に 2-HG のレベルを測ることは結晶中で

は難しいわけですが、この MRS でこの 2-HG の同定ができるかどうかということを検討しました。下が NMR の結果ですが、これに対応した部分に MRS でもこの検出できることがわかりました。さらに IDH 阻害剤を処理することによって 2-HG のピークが低下するということが確認されて、この 2-HG が非侵襲的に MRS の解析によって同定できるとい

うことがわかりました。これらの結果を受けて、本年 1 月より企業治験として、国立がん研究センター中央病院をはじめとする 5 施設において臨床試験を開始しております。もう一頑張りというところであります。本研究は第一三共株式会社との共同研究であります。ご清聴ありがとうございました。

1

AMED
国立研究開発法人
日本医療研究開発機構

革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会

がん特異的代謝及びがん幹細胞を標的とした治療法の開発

国立がん研究センター研究所
造血器腫瘍研究分野

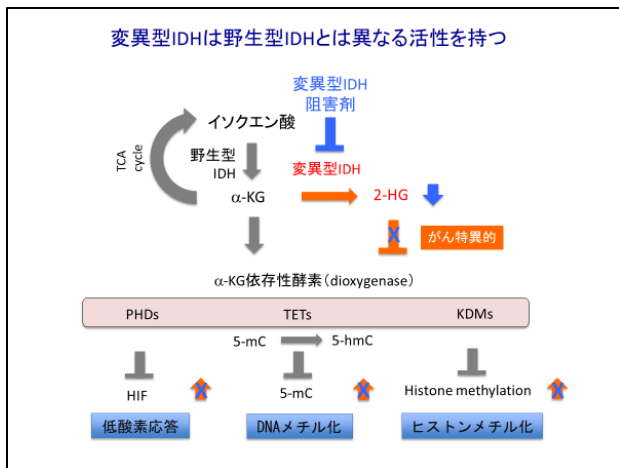
北林 一生

2

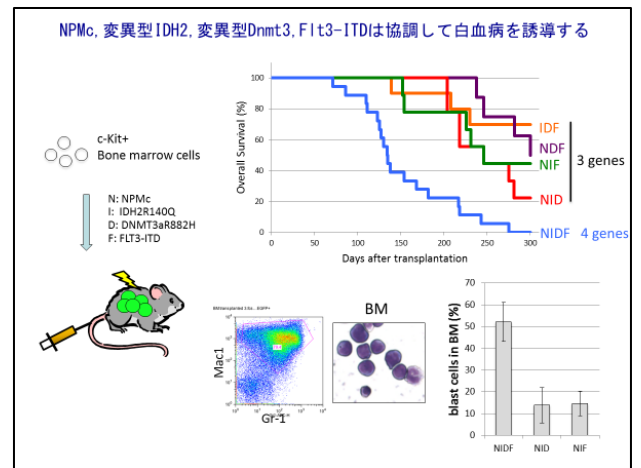
がんにおけるIDH1/2遺伝子変異

	Total	IDH1R132	IDH2R140	IDH2R172
造血器腫瘍				
acute myelogenous leukemia (AML)	15-25%	5-10%	5-15%	0-5%
myelodysplastic syndrome (MDS)	10%	5%	5%	0%
angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL)	26%	0%	1%	25%
脳腫瘍				
grade 2 and 3 glioma	60-80%	60-80%	0%	1%
secondary glioblastoma	70%	70%	0%	1%
他の固形腫瘍				
Chondrosarcoma (軟骨肉腫)	55%	40%	0%	15%
Osteosarcoma (骨肉腫)	25%	0%	0%	25%
Cholangiocarcinoma (胆道がん)	20%	20%	0%	2%
Giant cell tumors of bone (GCTB)	80%	0%	0%	80%
IBD-associated intestinal adenocarcinoma (炎症性腸疾患関連大腸がん)	13%	13%	0%	0%
Melanoma, Breast, Prostate, Lung,....	1-3%	1-3%	0%	0%

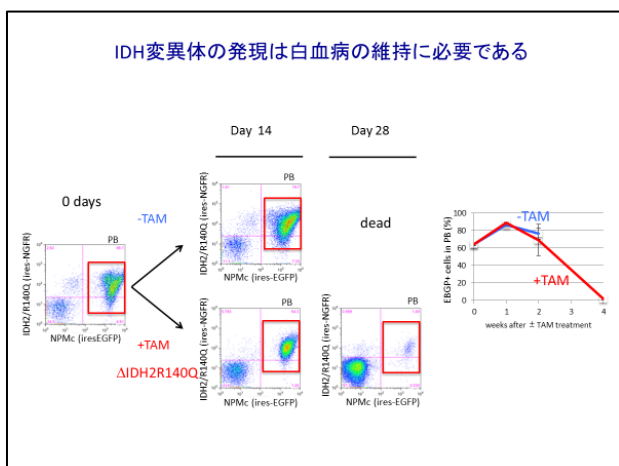
3



4



5



6

変異型IDH1阻害剤の開発

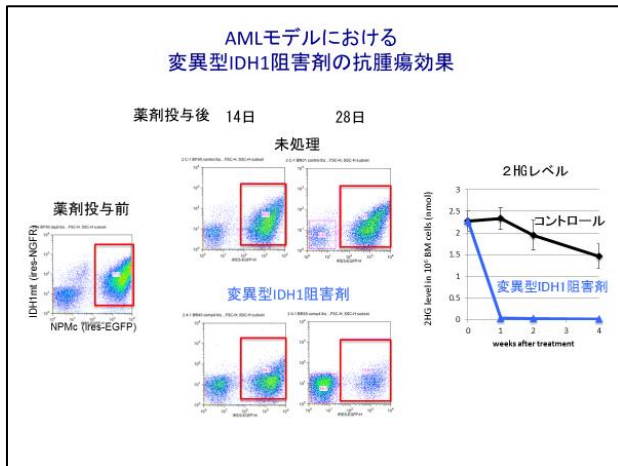
DS-1001

IC50= 10 nM

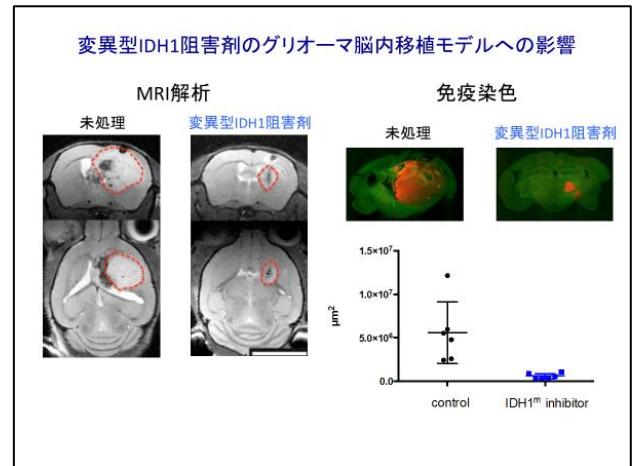
NCC Daiichi-Sankyo

特許
【発明の名称】変異型イソクエン酸デヒドロゲナーゼ1阻害剤としてのイソキサゾール誘導体
【発明者】齊藤昭一、伊藤雅夫、藤沢哲則、齊藤博直、清塚洋平、渡邊秀昭、松永大典、小川原陽子、北林一生
【出願日】2014/10/1
【公開日】2015/04/01
【特許番号】特許2014-203475
【登録日】2017/2/10
【登録番号】特許第6087033号

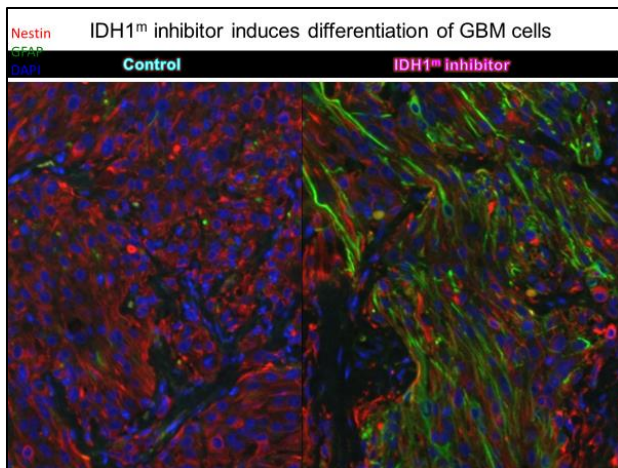
7



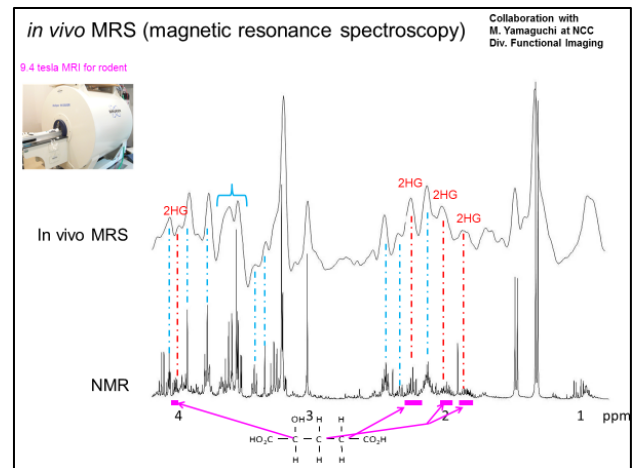
8



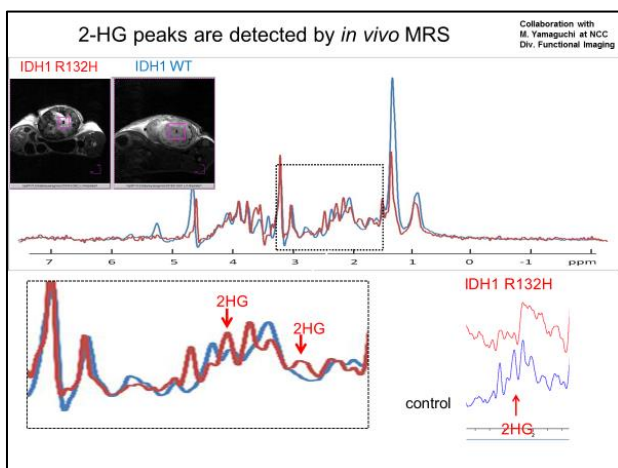
9



10



11



12

国立研究開発法人 国立がん研究センター
National Cancer Center Japan

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
AMED

第一三共株式会社

2017年3月1日

報道関係各位

変異型 IDH1 阻害剤の悪性脳腫瘍に対する第1相臨床試験開始について

て

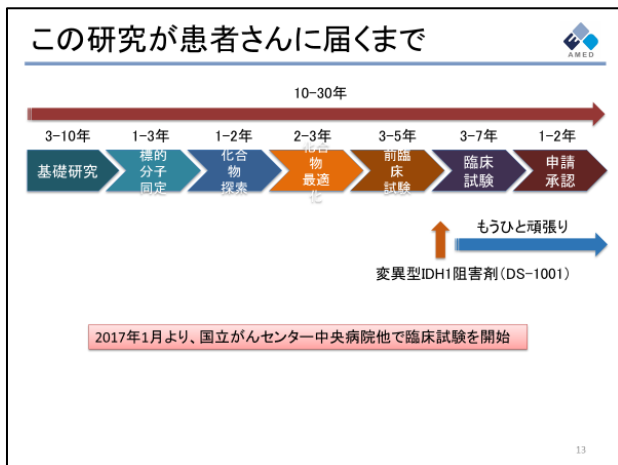
国立研究開発法人 国立がん研究センター
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
第一三共株式会社

国立研究開発法人国立がん研究センター(理事長:中重 秀)と第一三共株式会社(代表取締役社長:中山 隆治)は、悪性脳腫瘍に対する新規分子標的薬として変異型イソクエン酸脱水素酵素 (IDH1) に対する選択的阻害剤 (DS-1001) を共同開発し、悪性脳腫瘍(神経膠腫/グリオーマ)の患者さんを対象に世界で初めて人へ投与するファーストイン・ヒューマン試験として第1相臨床試験²を開始しましたので、お知らせいたします。

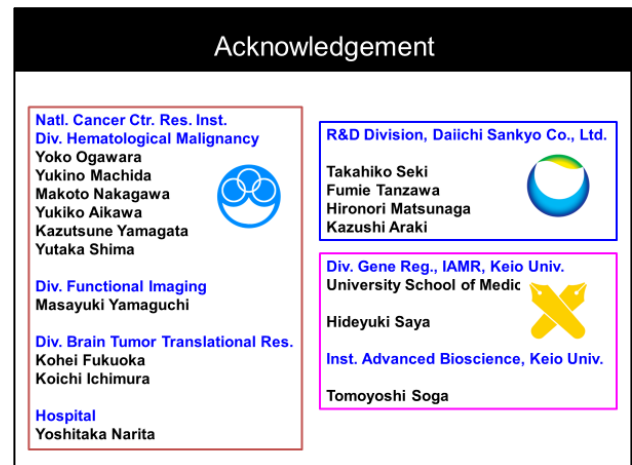
悪性脳腫瘍(神経膠腫/グリオーマ)・急性骨髄性白血病・白血病・軟骨肉腫などの悪性腫瘍では IDH1/2 遺伝子に高頻度に変異が見られます。国立がん研究センター研究所の造血器腫瘍研究分野 北林一生研究分野長の研究グループは、変異型 IDH1/2 を阻害することにより、IDH1/2 変異をもつ急性骨髄性白血病のがん幹細胞³が消失することを発見しました。

今回開発した変異型 IDH1 選択的阻害剤 (DS-1001) は、脳内移行性を有し、患者由来神経繊維腫瘍 (PDX モデル⁴) 等を用いた非臨床試験で IDH1 変異をもつ悪性脳腫瘍・急性骨髄性白血病・軟骨肉腫の増殖を抑制することが示されています。

13



14



可変インダクタンス方式を用いた

陰茎硬度計測装置の開発

松本 成史



旭川医科大学病院 臨床研究支援センター 准教授

【プロフィール】

1994 年 3 月近畿大学医学部卒業後、近畿大学医学部泌尿器科学講座助手、医学部講師を経て 2010 年から旭川医科大学医学部腎泌尿器外科学講座講師。2016 年より旭川医科大学病院臨床研究支援センター副センター長・准教授、旭川医科大学インスティテューショナル・リサーチ室室長を兼任。

神経泌尿器科学の基礎・臨床研究および新規医療機器開発を専門としており、新規尿流測定装置は製造販売届出に至った。

【講演概要】

現在、勃起不全/勃起障害 (Erectile Dysfunction; ED) の診断には、通常、夜間陰茎勃起現象の測定により行われ、RigiScan®および後継版である RigiScan-Plus®は代表的標準的診断装置である。これはセンサに繋がる 2 つのループを陰茎の先端部と根部に装着し、ループとセンサ入りの本体とは各々有線的に接続され、その本体は大腿部または腹部に固定して計測する装置で、患者にとっては「紐つき箱つき」の状態となる。これが患者にとっては最大の問題点と思われる。また一方で労災等における ED の認定には、この装置を用いて証明する事とされているが、この装置は既に製造を終了しており、新規診断装置は開発されておらず、現時点ではきちんと診断がなされずに治療されているのが実際である。昨今の健康長寿のテーマの中で中高齢者の ED に対する医療ニーズは十二分に存在し、かつ本装置が開発されれば新規の市場開拓の可能性も考えられる。これらの背景、問題点から、新規陰茎硬度計測装置の開発が必要であり、かつ「紐つき箱つき」ではなく、無拘束で継続監視出来る新規医療診断装置が望まれており、陰茎に嵌める柔軟なゴム等で出来た環状構造物にその伸縮に応じて変位または変形し、インダクタンスが変化するコイルと、そのコイルを発振要素とする可変周波数発振器とを埋め込み装備した装置を作製し、発振出力を磁界結合で非接触的に外界から観測検討した結果、本システムにて周囲径や硬度計測が出来ることを確認した。今後は、本装置の研究開発を進め、ヒトでの臨床応用可能な装置を試作、評価試験を進める予定である。

よろしくお願いします。私のシーズ発表は、ただいまご紹介いただきました、可変インダクタンス方式を用いた陰茎硬度計測装置の開発というタイトルで発表させていただきます。研究概要でございますが、要は勃起力、勃起度の計測で、昼一の発表としてふさわしいのかちょっとよくわかりませんが、午前中の後半、またこのあと続くハイテク、ハイレベルな発表と違いまして、非常にローテク、アナログの、そしてローコストの医療機器の開発を目指しております。皆さんご存じのように、勃起不全/勃起障害、通称 ED ですが、性交時に十分な勃起やその維持ができず、満足な性交渉が行えない状態ということが教科書に書かれていますが、昨今の高齢化に伴い、健康長寿の中でこの ED の治療を希望する患者が急増している実態があります。その実態ですが、国内では 20 年程前に日本性機能学会の重鎮であられました白井先生が住民台帳から無作為抽出で調査したデータで、本邦でも 1300 万人の ED 患者がおられるという報告をされています。こういうナイーブな質問なので、この実数がどこまで反映しているかわかりませんが、少なくともこの調査から 20 年間また高齢化が進んで、この数はもう 2000 万～3000 万に匹敵すると思われます。世界においては当然 ED の患者というのはかなりの人数がおられることは、バイアグラやシアリス等の ED 治療薬が世界中で多数使用されている実態そのものが示していると思います。ちなみに世界市場としましては、ED 治療薬として世界で一番売れているシアリスというお薬は千数百億円の市場があり、そして国内でもこれらの ED 治療薬は 100 億円程度の市場があるといわれています。最近ではジェネリック製品も登場していますので、かなり市場は広がっているのは事実ですし、その反面 WHO が報告しているように偽物薬品等の貿易取引額が 3 兆円にも上るといいう社会的問題もあります。なぜ今 ED なのかと申しますと、ED は動脈硬化が原因となり得る疾患で、内科の先生方が使われる

高血圧治療診療ガイドラインでも、高血圧と ED という項目で、ED は 50 歳以上の男性では加齢とともに増加し、高血圧自体が ED の頻度を高めるとありますし、ED 診療ガイドラインでは、ED は心血管疾患のマーカーである、心血管疾患の初発症状であるということが明記されています。これはどういうことかといいますと、勃起を来す陰茎の動脈というのが体の中で一番細い。心筋梗塞を起こす冠動脈の太さがこの程度で、そして脳梗塞を呈する血管等に比べて非常に細いので、当然心筋梗塞や脳梗塞を起こすような患者さんは当然 ED になっているという前提があります。つまり ED は男性における全身の動脈硬化の指標となることはいわれているのですが、高血圧等のメタボリック症候群に対するいわゆる内科系の診断機器は多種多様存在しますが、ED についての医療機器がほぼ無く、壊滅状態であるというのが実際です。従来技術としては、このリジスキャンというのが教科書に載っている世界的な標準の ED の診断装置でございます。これは 3 日間夜にこの装置を陰茎の根部と先端にこの輪ゴムのようなものをはめて、ラインでつながった本体とつながっているもので、夜間の生理的な勃起現象を診断して ED があるかないかを調べる。そこで、勃起度と周囲径を測る。ただ患者にとりましては、「紐つき箱つき」の状態で三日三晩測定されるというのがこの機器です。現実には、このリジスキャンというのはもう三十数年前に開発されて、20 年程前にリジスキャン・プラスというのにバージョンアップされてから、一度もアップグレードされていません。今測定しようとする、ここにありますように、ケーブルを使って変換器でつないでやらないことにはモニター上に画面も出ないという、非常に使い勝手が悪くて、実際に多く使用されていないのが事実です。それ以上に、このリジスキャンというのは、この日本の販売代理店であるタカイ医科工業が平成 25 年の 3 月に報告しているのですが、もう製造中止し、消耗品等も今後 4 年間の保

有期間といわれています。なぜこのような話が背景としてあるかという、実は労災認定に関して、「労災認定における勃起障害」というのはこのリジスキャン・プラスによる勃起検査により証明されない限りは労災としては認めない。当然交通事故外傷等の自賠責保険の後遺症障害診断書においても同じ検査が必要とされていますが、その労災認定するための診断機器であるリジスキャン・プラスがこのようにもう使えない状態であるにもかかわらず、労災当局も医療機器その他も全くサポート、対応していないというのが事実ですので、もう数年後には間違いなく労災認定や交通事故外傷における勃起障害は認定できないという状況があります。当然、実臨床の現場では、EDは自覚症状、個人の訴えだけで診断されている実情がありますし、当然先ほどのように調べ得る多角所見がなかなか計測できないという問題、また自費診療であり、偽物、通販等のいろんな社会的な問題があるのも事実でございます。ED治療薬が、正確な診断をしないで診断学術的治療として薬だけ飲まされている、本当にそれでよいのかというクリニカルクエッションも存在します。そこでわれわれは、新規医療機器の開発ということで、このED診断装置を開発しようと考えました。当然同様に行うならば、リジスキャンのように「紐つき箱つき」ではない状態でデータを無拘束で継続監視できる新規機器を開発したい、つまり、自分自身でいつでもどこでも勃起力を客観的に観測できて、自己管理ができる、言うならば動脈硬化の今の状況もわかるのではないかとことを考えました。この装置の概要に関しては、昨年既に特許出願を既に終わっていますし、現在ではその他の信号処理技術についても特許出願を予定しております。実際どういう内容かといいますと、可変インダクタンス方式を用いた陰茎硬度計測という名前がついていますが、インダクタンス方式というと工学的ですぐ認識されないかもしれませんが、要はこちらの絵にありますように、コ

イルを縮める、伸ばす・引き延ばすと、インダクタンスという磁力が変わる、それによって勃起力は硬さであり、勃起すると陰茎そのものが硬くなると太くなる、つまり周囲径は大きくなる。周囲径が大きくなればコイルの軸長が伸びてインダクタンスが低下する、そうしたら発振周波数も変わってくる。これらを定量化、数量化することによって、診断装置になるのではないかとということで、まず、はじめに安直にローテク、アナログで試作機を作りました。これはネット販売等でいっぱい発売されている包茎を強制的に治す包茎リングと呼ばれるソフトシリコン製のものです。つまり、普通に日常で使われているようなリングにコイルを巻きつけただけです。実際こういう簡単な発想でも測定できるのかということで、まずはニンジンを用いて測りました。別にニンジンに大意はございません。ダイコンでもゴボウでも何でもいいのですけれども、まずは硬さが一定で場所ごとによって周囲径が変わる場合、それに対応して反応するかというのを調べました。すると、周囲径が変わるとこの簡単な試作機でもインダクタンスが変わって周波数が変化することが確認できました。当然太さが変わっても硬さが変わらなかったらという疑問が当然出るでしょうから、フジメトロ社製の子宮頸管拡張器、いわゆるバルーンカフと呼ばれるものを用いて、こういうふうに変えていく中で周囲径とカフ、バルーンの硬さが変わることが、このリングで調べられるかどうかを調べました。すると、当然外径のひずみは少ないけど内径は大きくひずむ、そしてそれによる周波数も変わるということを確認しております。要はこのような簡単な装置でも陰茎周囲径の変化が観測できることを確認していますし、陰茎周囲径の変化からリングのstiffnessに基づいて陰茎硬度の変化も観測できることが確認できています。今後本装置の研究開発を進め、人での臨床可能な装置を試作、評価試験を進める予定で、現在複数の共同研究企業と交渉中でございますし

て、早々に選定し、早期に薬事承認の取得を目指して、リジスキャンに置き換わるもの、さらに労災できちんと認めてもらえる、今世の中に存在しない医療機器をわれわれが開発しようという考えでございます。最終イメージとしましては、今の工学技術を用いますと、このリングのほうからそのまま磁界結合のデータをサーチャコイルで取ることによってスマホ等に普通に飛ばせる技術は今もう世の中あちらこちらにありますので、将来はこれらをヘルスケア製品としても発展が期待できるのかなと考えております。治療のポジシ

ョニングに関しては、もう PMDA に相談を一度させてもらったのですが、リジスキャンと同等というデータが証明できるなら Class I/II として追加認可が可能ですよというお言葉をいただいています。ということで、特別な検査部屋や入院を必要としない、また自宅でも測定可能で、より本来の状態を反映させられるだろうと考えています。それ以上により手軽、より侵襲でより安価という意味では標準検査機器になり得る可能性があるのではないかということで期待をしています。以上です。

1

革新的医療技術創出拠点プロジェクト
平成28年度成果報告会
医療イノベーションに向けた創出拠点の確立と今後の展望
2017年3月3日（金）@TKPガーデンシティ品川

4. シーズ発表

＜HTR シーズA60＞

**可変インダクタンス方式を用いた
陰茎硬度計測装置の開発**

旭川医科大学病院 臨床研究支援センター
松本 成史
(日本泌尿器科学会専門医)

旭川医科大学病院 ASAHIKAWA MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL
CLINICAL RESEARCH SUPPORT CENTER

2

＜研究概要＞

可変インダクタンス方式を用いた陰茎硬度計測装置の開発

勃起力/勃起度の計測

勃起不全/勃起障害 (Erectile Dysfunction; ED) とは・・・
『性交時に十分な勃起やその維持ができず
満足な性交が行えない状態』

高齢化に伴いEDの治療を希望する患者が急増！！
ED治療薬（PDE5阻害剤：バイアグラ、シアリス等）の
無効な症例が約20%存在するとされる
これらの無効症例・非適応症例は
十分診断されていない実態がある

3

1. 試験物・開発技術の概要と対象疾患

国内：約1,300万人（1998年のデータ）
＊本邦の住民台帳からの無作為抽出で調査したデータ
罹患率：40歳代前半 16%、40 代後半 20%、50 代前半 36%
50 代後半 47%、60 代前半 57%、60 代後半 70%
白井裕文：The 8th International Society for Sexual and Impotence Research (ISSIR), 1998.

世界：かなりの人数
＊国内外ともに、40歳くらいを境に半数以上の男性が
EDの問題を抱えているとも言われており、
「バイアグラ、シアリス等」のED治療薬が世界中で多数使用されている
実態そのものがED患者数の多さを示している

＜世界市場＞
ED治療薬（PDE5阻害薬）第1位のシアリス®は数千億円（全世界シェア約42%）
＜国内市場＞
約100億円程度と推定、シアリス®の国内市場は10数%UPを継続（数十億）
バイアグラ®は数十億円といわれる国内市場規模を誇り、現在ではジェネリック薬品も登場
＊WHOは、ED治療薬を中心としたセクソロジー薬品の貿易取引額が最大で約3兆1500億円に上ると推計

4

EDは動脈硬化が原因となり得る！

「高血圧治療ガイドライン」
◆「高血圧とED」
➢ EDは50歳以上の男性では加齢とともに増加し、
高血圧自体がEDの頻度を高める

「ED診療ガイドライン」
➢ EDは心血管疾患のマーカーである
➢ EDは心血管疾患の初発症状である

Montorsi P, et al. Eur Urol. 2003;44:352-4.

EDは全身の動脈硬化の指標となる！
高血圧等のメタリック症候群に対する診断機器は多種多様であるが、...

5

＜ 従来技術 ＞ **EDの診断**

夜間陰茎勃起現象 (Nocturnal Penile Tumescence; NPT) 測定

代表的な方法：RigiScan®

(現行法)
Fig. 3 Application of RigiScan (derived from the manual of RigiScan, DACCORP Corporation).
陰茎を、尿道開口部から5-7mm付近に挿入し、2つのループを陰茎の先端部と根部に装着し、本体を大腿/腹部に固定して計測

患者にとっては
「紐つき箱つき」の状態

Fig. 4 Simultaneous recording of penile rigidity and tumescence of a 24-year-old normal volunteer. Four episodes of penile tumescence with sufficient rigidity are demonstrated in the tip and the base. Each arrow-head indicates time of falling asleep and getting up respectively.

Fig. 5 RigiScan. The RigiScan system consists of a RigiScan unit and a RigiScan probe. The RigiScan unit is connected to the RigiScan probe by a cable. The RigiScan unit is connected to a computer by a cable. The RigiScan unit is connected to a printer by a cable. The RigiScan unit is connected to a power source by a cable.

RigiScan®による一測定例
金子茂男、他、日泌尿会誌、1991;82(6):955-60.

6

RigiScan®

平成 25 年 3 月吉日

お取引先 各位

タカイ医科工業株式会社
業務部

Timm Medical 社製 リジスキャン・プラス システム 製造中止のお知らせ

拝啓 早春の候、貴院におかれましては ますますご盛栄のこととお慶び申し上げます。
平素は格別のご高配を賜り、ありがとうございます。

さて陰茎周径及び硬度測定装置「リジスキャン・プラス」について、海外製造元の Timm Medical 社より製造中止の連絡がありました。国内で広くご導入・ご利用いただいている現状を訴えましたが、世界的マーケット動向等を含めた総合面からの判断ということで、製造継続の回答を得られるまでに至りませんでした。

測定用消耗品と主要部品について、本装置の耐用年数に基づき保有期間を4年と定めています。
Kaneko S and Bradley WE. J Urol. 1986;136:1026-9.

7

労災認定に関しては、、、

「勃起障害」とは、

1. 夜間睡眠時に十分な勃起が認められないことが
リジスキャンプラス®による夜間陰茎勃起検査に
よる証明されること
2. 支配神経の損傷等、勃起障害の原因となりうる所見が
次にあげる検査のいずれかにより認められること
 1. 会陰部の知覚、肛門括約筋のトーマス・自律収縮、
肛門反射及び球海綿体筋に係る検査（神経系検査）
 2. プロスタグランジンE1海綿体注射による各種検査
（血管系検査）

* 自賠責保険の後遺障害診断書においても全く同じ検査が必要

8

ところが、、、実臨床の現場では
EDは自覚症状（訴え）だけで診断
他覚所見は無視（調べようが無い！？）

- 自費診療
- 偽物や通販の問題

ED治療薬が効くかどうかだけの
診断学的治療が実施されているだけ・・・
本当にそれで良いのか！？

9

＜プロジェクト＞ “新規ED診断装置”の開発

これらの背景・問題点から、
新規陰茎硬度計測装置の開発が必要！
患者にとって、「**紐つき箱つき**」でない状態で、
データを無拘束で継続監視出来る
新規装置を開発する

「自分自身で、何時でも、何処でも」
陰茎硬度（勃起力）を
客観観測出来、自己管理が出来る装置の開発

10

2. 知財権の確保状況

① 出願中／権利成立済のもの

＜知財権の確保状況＞

可変インダクタンス方式を用いた陰茎硬度計測装置の開発

特許出願：平成28年5月27日
特願2016-105840

② 上記特許についての特許戦略

：陰茎硬度計測装置以外の生体検査（ヘルスケア）に
適応可能

今後の特許出願計画

：製品に採用する「信号処理技術」について特許出願予定

11

3. 開発のロードマップ ＜開発機器の概要＞

陰茎に嵌める柔軟なゴム等で出来た環状構造物に
その伸縮に応じて変位/変形し、インダクタンス(L)が変化するコイルと、
そのコイルを発振要素とする可変周波数発振器とを
埋め込み装備した装置を作製し、発振出力を磁界結合で
非接触的に外界から無拘束に観測できるかどうか検討した

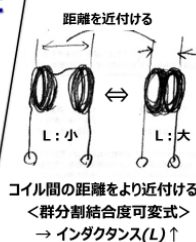
可変インダクタンス方式を用いた 陰茎硬度計測

勃起力/度 = 硬度 (⇔ 海綿体内圧)

勃起：陰茎は硬くなる → 太くなる (周囲径 ↑)

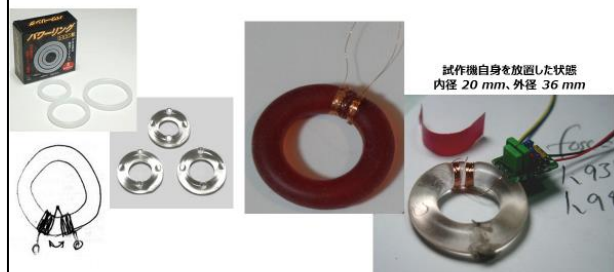
コイルの軸長 ↑ → インダクタンス(L) ↓

発振周波数 ↑



12

ソフトシリコン包茎リングに 可変インダクタンス方式を便乗実装した試作1号機



- ① “ニンジン/人參”を用いて測定
- ② “フジメトロ/子宮頸管拡張器”を用いて測定

13

① “ニンジン/人参”を用いて、インダクタンス(L)値を計測
 硬さは一定で、周囲径のみ変化した場合

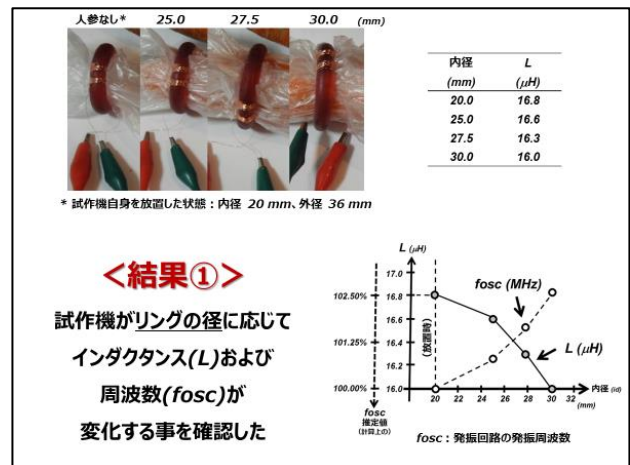


試作機で、“ニンジン/人参”の周囲径の変化を可変周波数発振出力の変化で計測できるかどうか？



使用した装置
hp 社4342A (Qメーター)

14



15

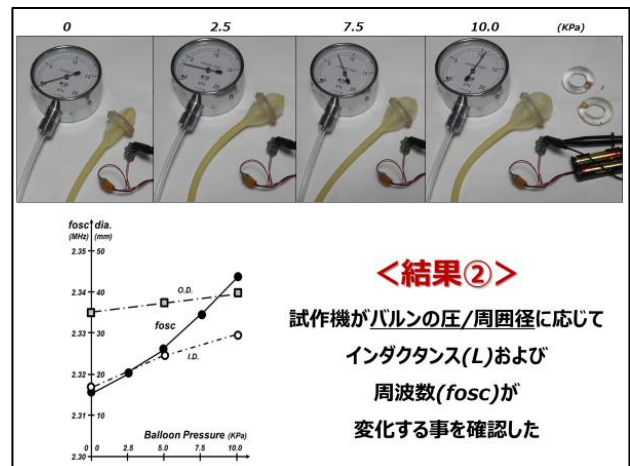
② “フジメトロ/子宮頸管拡張器”を用いて、インダクタンス(L)値を計測
 硬さ&周囲径が変化した場合

フジメトロ (子宮頸管拡張器)
 【製品仕様】
 一般的名称：子宮頸管拡張器
 素材：天然ゴム (バルブ部：EVA)
 全長：300mm
 バルブ注入口径：4mm




“フジメトロ/子宮頸管拡張器”を用いて試作機で圧拡張させた場合の硬さ&周囲径の変化を可変周波数の発振出力の変化で計測できるかどうか？

16



17

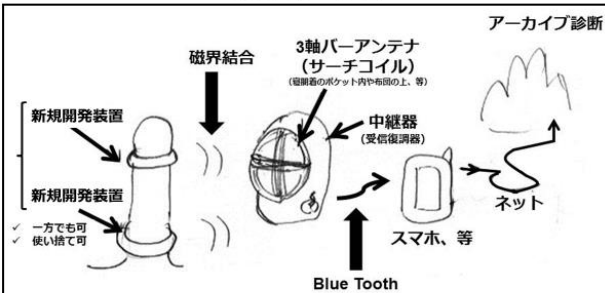
4. 開発の進捗状況 (→本装置の性格上、非臨床データは不要！)

本システムにて陰茎周囲長の変化が観測出来ることを確認した
 陰茎周囲長の変化からリングのstiffnessに基づき陰茎硬度の変化も換算観測出来る
 今後、本装置の研究開発を進め、ヒトでの臨床応用可能な装置を試作、評価試験を進める予定である

平成29年度に
 共同研究企業を選定し
 臨床試験を開始、
 早期に薬事承認取得を目指す

18

「陰茎硬度計測装置」
 最終イメージ図



新規開発装置
 新規開発装置
 磁界結合
 3軸バーアンテナ (サーチコイル)
 (磁界面のポケット内や周囲の上、等)
 中継器 (受信機側)
 ネット
 スマホ、等
 Blue Tooth

★将来は、「ヘルスケア」製品としても発展が期待！

5. 治療学的なポジショニングと競合製品

: **RigiScan®**と同等→<Class I>の追加認可

- ・特別な検査部屋、入院を必要としない
- ・自宅でも測定可能（より本来の状態を反映）
- ・より手軽、より非侵襲
- ・より安価 等々、、、

⇒ 標準検査機器になり得る（可能性）

鋭い触覚を持ち手ぶれのない

微細手術支援ロボットの開発

大西 公平



慶應義塾大学 理工学部システムデザイン工学科 教授

【プロフィール】

現職：ハプティクス研究センター センター長

1980 年東京大学大学院工学系研究科電気工学専門課程修了（工学博士）。

同年慶應義塾大学工学部電気工学科助手。

1996 年より理工学部システムデザイン工学科教授。

2008 年 1 月～2009 年 12 月 IEEE Industrial Electronics Society President.

2015 年 6 月-2016 年 5 月一般社団法人 電気学会 会長。

2014 年 10 月より日本学術会議第 3 部会員。

2016 年 11 月秋の紫綬褒章受章。

国際、国内等での講演多数。

【専門分野】

電気電子工学。特にパワーエレクトロニクス、モーションコントロール、ロボティクス、ハプティクスなど。

【講演概要】

やわらかい動作を再現する力触覚のある小型剛性定量鉗子

内視鏡下外科手術支援システムとして力触覚のある小型剛性定量鉗子を研究している。試作した鉗子は双腕で、把持、前後動、ロール、ピッチ、ヨーの運動自由度を有する。この鉗子は遠隔操作ができるだけではなく一度記録した動作のプレイバックが可能である。つまりマスタを操作する術者が行った様々な動作（例えば、縫合、結紮など）を記録すればそれを自動再現する。その際に術者の力情報も併せて再現されるので、鉗子の動作が術者同様に柔らかい動作になる。これは対象が脆弱物であっても、あるいは把持対象物の形や位置に多少の誤差があっても、鉗子機能が遂行できることを意味する。

このように、力触覚のある鉗子ロボットにより術者動作情報を記録し、その記録を用いて自動で鉗子動作を再現（あるいは再生）すれば、あたかも常に術者が動作させているような鉗子動作が人工実現できる。この場合、マスタを直に操作しているのはスレーブである鉗子に動作教示をしていることと同じであり、それを再現することはプレイバックしていることと同じである。力加減が再現できるので、例えば結紮時に、人間の術者のように最適な力で結紮が可能になるため、早い創傷治癒につながると考えられる。このように、力触覚のあるロボット鉗子は手術の安全性向上に大きな貢献が期待できる。リアルハプティクスが外科手術支援に果たす役割は大きい。

今ご紹介いただきました、慶應義塾大学理工学部の大西でございます。どうぞよろしくお願いいたします。この力触覚があるという、これまでロボットには力触覚全くございませんので、実はさわるという行為が非常に苦手でした。したがって、固くてぎこちない動きというのがロボットであるというふうに思い込んでおられる方も多かったと思います。人間はそれと違いまして、非常にしなやかで力強い動作をすることができます。実はこれは、人間は力触覚を持っていてロボットは持っていないということになります。これを使いますと、実は人間の動作を記録したり、あるいはその瞬間に動作を拡張したり縮小したり、力を拡大して伝えたり縮小して伝えることができます。それによって柔らかい動作が再現できますので、実は手振れがない、あるいは鋭い力触覚であるということは、実は柔らかい動作を再現することになりますので、ここでは小型剛性定量鉗子に適用した例をご紹介したいと思います。この技術は基本的にはシーズ技術でございますので、いろんなところに適用可能性があるというふうに思っております。プロジェクトはこういこととございまして、AMEDのご支援をいただきながら、慶應義塾大学の医学部を中心にいろんなものを開発しております。何を開発しているかという、一つは目であり、一つは手であり、一つはコンソールであります。この手の部分をわれわれが担当しておりますが、力触覚を伝える技術、これをリアルハプティクス技術と言っておりますが、これをここに埋め込んでいこう、そしてそれを持っている鉗子を、人間が直接さわっているかのような装置にしていこうということでございます。リアルハプティクス技術とは何かということとございますが、これは人間の五感の一つでございます力触覚を通信する技術であります。力を伝えるというのと力触覚を伝えるとは違うのですね。われわれのは力触覚を伝えます。ですから対象とするものの実際の硬さ、軟らかさを伝えるこ

とができます。視覚とか聴覚とかいう五感のうちのわれわれの重要なものは、19世紀に電話が、20世紀にテレビが発明されておりますが、力触覚を伝えるというのは長い間、もう研究の歴史は70年ぐらいございますが、なかなか実現しませんでした。実はほとんどの研究は、力触覚だから力が必要だから力センサーをつけようということで、例えば手術具の手先効果器の先端に力センサーをつける、ロードセルをつけるというようなことをされておられたと思うのですが、実はこの技術、われわれの開発した技術は、それではうまくいかない。センサーをなしにする、力センサーを省いたほうが、性能が上がるということを実は見つけて、それを使っております。手元側をマスター、それから遠隔側をスレーブと言っておりますので、手先効果器がスレーブになります。これを有線あるいは無線で通信することで、遠くのものを、あるいはおなかの中のものを実際に面前で操作をすることができます。そして大事なことは、そのときにすべてのデータを得られるということです。われわれが通常持っておりますこのような道具は、鉗子であれメスであれ、中にエネルギーを持っておりません。パッシブな装置であります。ロボットのようなものは内部にエネルギーを持っておりますので、これはアクティブな装置です。アクティブな装置は実は二つしかエネルギー源が存在しません。これはどんな物理系でも必ず、量子力学であったとしても必ず二つのエネルギー源しか存在しません。で、今のロボットは今のうちの一つしか使ってないのですね。動作は固いのです。実は力を制御するということは、もう一つのエネルギー源をきちんと中に入れ込むということなのですね。そうしますと、実は人間のデータ、あるいは術者のデータというのは、速度と力と時間が正確にわかっているればもう一回再現することができます。それが実は動作の記録ということになります。録音とか録画と同じように、動作を記録してそれをまたエディットすること

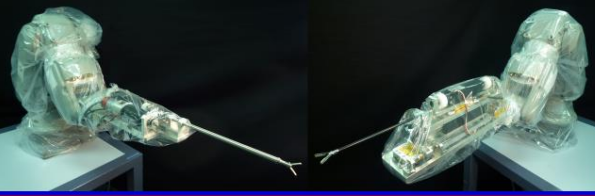
ができます。実際の非常に原始的な実験はこれです。手前がマスターで奥がスレーブであります。スレーブ側に軟らかいもの置いてもマスター側で感じるができます。これを、目の前ですら面白くないですけども、例えばこのように硬いものであったとしても、次ぶつけます。わずかにこれだけのことでですけども、0.何秒という短い時間にぶつかってもその力を再現することができます。それを最初に実現しますと、こういうようなかたちで簡単なマスターとスレーブの鉗子装置を作りまして、これ 2003 年ですからもう既に 14 年ぐらい前です。そういうふうなところで開発に成功いたしました。どのようにかという、こういうやり方で、実は加速度を使いますので力センサーは使いません。非常に安定して動作をいたします。これをチップ化いたしまして、チップ化をしましたのはごく最近でございます。そうしますと誰でも使えるようになります。これを使いまして、フレキシブルな剛性定量鉗子というものを開発いたしました。ダビンチのようなものは、実はピラーを立てて中にオナカを入れます。これ自身が特許になっておりますので、それをかいくぐるためには、実はこういうかたちで軟らかくしておきます。非常に軟らかいもので、先端だけ動かすことができます。これどうなってるいるかというと、このようになっていまして、金属の部分

は硬いですけど、あとの部分は非常に軟らかく動きます。ですから、例えば経口とか肛門とかそういうところから入れて手術をすることができます。このように先端だけを動かすことができ、しかもこれが力触覚を持っていて手に返ってきます。これがまだ長さが 70 ミリぐらいございまして、少し長めでございまして、それを少し短くしろというふうに言われておりまして、今こういうかたちで短いものを作っております。実はこの先端のところに、この部分ですけど、この部分に実はモーターもギヤもそれから位置を測るエンコーダーも全部入っております。この直径が今 7 ミリから 6 ミリでございしますが、試作では 2 ミリのものまでできておりますので、かなり狭いところで繊細な手術をすることができるのではないかと考えております。特に肺の手術とか膀胱の手術とか、そういったところで外側ではなくて内側のほうから入って行って手術ができればというふうには思っております。このような軟らかい軟性の鉗子だけではなくて、この力を何倍にも拡大したり何分の 1 にも縮小することができます。例えば非常に小さいミジンコをさわってその動きを手で感じることもできます。そういったことも将来的にはもっと微細な手術に適用できるのではないかと考えております。以上で発表を終わらせたいと思います。ありがとうございました。

1

**やわらかい動作を再現する
力触覚のある小型剛性定量鉗子**

慶應義塾大学 ハプティクス研究センター
理工学部 教授 大西公平



AMED成果発表会 2017年3月3日

2

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業

高い安全性と更なる低侵襲化及び高難度治療を可能とする
軟性内視鏡手術システムの開発

[AMED Research and Development Project] Flexible Endoscopic Surgical System : FESS

プロジェクト名: 未来医療を実現する先端医療機器・システムの研究
開発／先端医療機器の開発／高い安全性と更なる
低侵襲化及び高難度治療を可能にする軟性内視鏡
手術システムの研究開発

プロジェクト責任者名: 慶應義塾大学医学部外科学 教授 北川雄光

開発技術の概要: 我が国が優位な立場にある内視鏡、ロボット、外科
手術の高い技術を融合することで、高い国際競争力
をもつ新たな軟性内視鏡手術システムの研究開発し、
新たな医療産業を創出する。

No. 2

3

1. 手術野を俯瞰する内視鏡【眼】
組織内部も見える新型センサーを搭載

2. 眼と独立に動くロボット鉗子【手】
広い動作範囲と高い把持力で
多様な手術方法に対応可能

3. ロボット鉗子操作装置
コンソールセットの直感的な操作で
安全かつ簡単にロボット鉗子进行操作

<http://fess-project.jp/our-project.html>

リアルハプティクス技術を実装

研究開発項目名:
剛性定量鉗子の開発 (担当: 慶應義塾大学理工学部)

No. 3

4

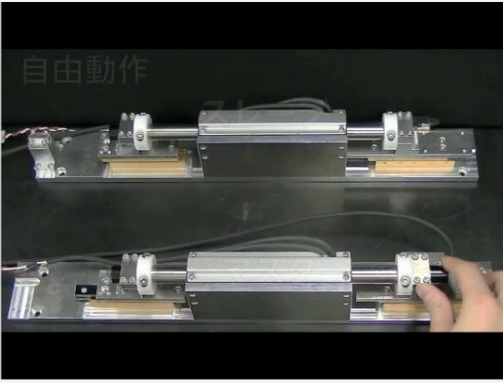
リアルハプティクス技術とは・・・

- 人間の五感の一つである力触覚を通信して、(遠方にある) 接触対象の硬さ、軟らかさを操作者に伝える技術をリアルハプティクス技術 (RH技術) という (1940年代より研究されているが、今世紀にやっと慶大で成功 力覚センサを使わないABC方式)
- 手元側 (マスタ) と遠隔側 (スレーブ) の間を有線・無線等で通信することで、あたかも面前の対象を操作するように遠隔側の対象を操作することができる
- また、対象を操作する操作者の行為をすべてデータ化し記録することが可能。この記録されたデータを用いて操作者の行為を忠実に再現することも可能

No. 4

5

自由動作



No. 5

6

何故成功したか

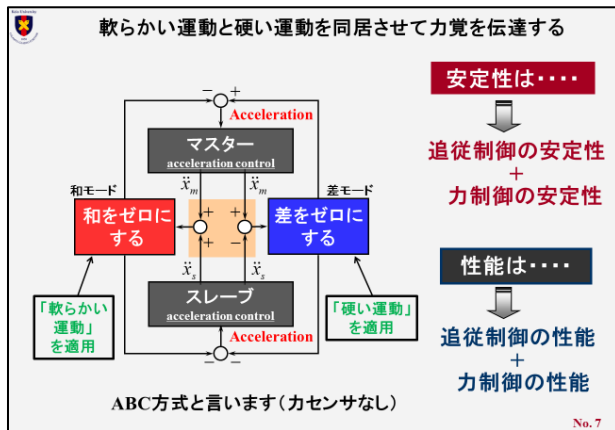
- 位置と力の制御を完全分離したこと
ABC方式の確立とそのLSI化
- 遠隔側にも手元側にもカセンサやトルクセンサは不要にしたこと (特別なハードウェアは不要)
(多くの研究機関はカセンサ開発に注力)



2003年における内視鏡外科手術用
ハプティック鉗子の実験の様子

No. 6

7



8

剛性定量鉗子の開発(担当:慶應義塾大学理工学部)

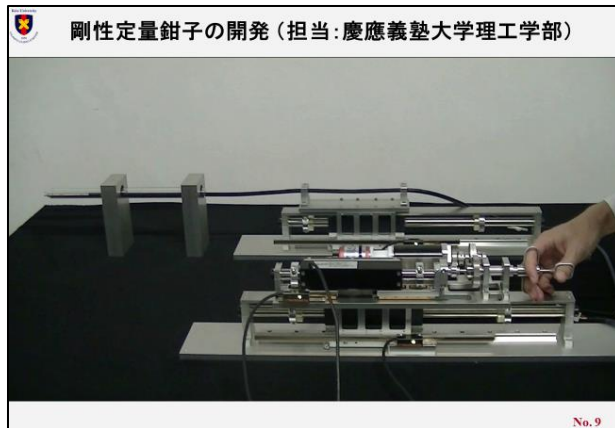
目的: 軟性プラットフォームの長所を発揮させるためフレキシブルで、かつ力覚のある小型の剛性定量鉗子を作成する

進捗状況: 軟性内視鏡先端に脱着可能かつ小型小径な力触覚伝達機能付き鉗子を開発(φ7mm)

今後の予定: 開発に成功した剛性定量鉗子の更なる小型化を推し進めるとともに、動物実験に向けた仕様を策定する。特に大動物で消化管内および腹腔内での使用を可能にする高いフレキシビリティの実現に向け、軟性プラットフォームとの親和性向上と滅菌・防水性向上を図る。

No. 8

9



10



超高速オープンフローサイトメータの開発

齋藤 俊樹



名古屋医療センター 臨床研究センター 再生医療研究部 部長

【プロフィール】

P46 を参照

【講演概要】

従来のフローサイトメータは試料の前処理や光学系の調整など煩雑な作業と熟練した技術を必要とし、大型で極めて高価な装置であった。このため、大規模病院においては専属の臨床検査技師により検査結果を得ており、中・小規模の医療機関においては院外の受託検査に依存するため、検査結果は早くても翌日以降になっている。本プロジェクトでは、研究代表者の名古屋大学大学院工学研究科教授新井史人との共同研究にて独自のオープンチップによる超高速な細胞分離法を用いて、血液などの細胞集団から目的の細胞を1細胞レベルで計測・分離・採取を可能とするフローサイトメータの開発を行う。また、プロジェクトの期間内で、処理時間の短縮、試料品質の維持、細胞ロストの抑制、さらには画像による診断を達成し、臨床的有用性を示す。

最終的には、当該オープンフローサイトメータと消耗品チップの販売サービスの事業化を目指す。装置の市場導入の戦略として、市場拡大が予測される iPS/ES 細胞を利用した再生医療、抗体医薬、がん診断等をターゲットとして、臨床実績のある1細胞分取機能を搭載した α 機（高機能機）から導入する。次に、保険診療として認知された免疫検査や感染症検査等をターゲットとして、細胞分離・検出・画像診断に特化した小型の β 機（標準機）を導入、既存のフローサイトメータとの性能比較試験施行後、医療機器認証を取得し成長期から拡大期に発展させる。

はい。よろしくお願いします。超高速オープンフローサイトメータの開発について話させていただきます。この本プロジェクトは、JST の大学発新産業創出プログラムというもので、大学ベンチャーの起業前から民間の事業ノウハウを組み合わせてことによって事業化を進めるというプロジェクトになります。こちらが課題名でありまして、研究者は名古屋大学工学部の新井教授になります。背景からなのですが、細胞のソーティング、1 個 1 個の細胞の主に表面タンパクを計測するケイなんですけれども、こちらはこの医療分野と研究分野にて使われております。血液疾患、免疫疾患、感染症、遺伝子検査、それから研究分野では、最近では IPS、ES 細胞や抗体等の創薬スクリーニング、がん幹細胞の分野で使われています。しかしここで問題になりますのが、前処置を要します。通常もう起きてすぐの人はできません。やはり専属の臨床検査技師や実験助手さんによって 30 分以上の工程を前処理として必要になります。また、次にお示ししますが、基本的に電気信号になりますので画像観察はできません。あと、高圧の水流を使いますので、血液細胞などの丈夫なのはいいのですが、張りつき細胞などのものに関しては、1 個レベルでの回収に関しては結構ダメージが多いことが知られています。これも背景ですが、既存のフローサイトメータというのは、高いもので今 1 億円というのは非常に珍しいけれども、大体、高いものは数千万円、安くても 1000 万円前後のものが多ございます。こちらに関してより価格が低いものを作っていく、またこのような特徴を持つようなものの開発をされています。根本的な原理の違いがございまして。このフローサイトメトリ、私も血液内科医で基礎をやっているときには最も好きな機械だったのですが、理由は、1 個 1 個の細胞上のタンパクの発現量を 1 個 1 個というレベル、ほか PCR ともう数千個とか数万個レベルの平均しかわからないのですが、1 個 1 個の細胞でしかも n 数が 10 万と

か 100 万とか、PCR だと 10 万レーンぶん流すようなものが一瞬に出てきてしまうので非常に画期的だったのですが、この方法は基本的に水流を作って 1 個 1 個レーザーを当てて、そこの励起させて吸収波長をディテクターで出てきた蛍光を検出して、それを電気シグナルとして受け取るというものになります。なので、点で検出をして高圧負荷で細胞分子までにロスする可能性があり、画像評価は不可能でした。本手法は本当に聞くと単純なのですが、細胞をこのようなピラーと呼ぶ柱、病理のスライドグラスみたいなところに小さい柱たくさん立てまして、そこに細胞をきれいに落とし込んでいくような作業になります。それを基本的にはもう蛍光顕微鏡と同じようなメカニズムのものを使って、蛍光を高速でスキャンすることによって、その細胞の表面タンパクの発現度を見るというものになります。これダメージ列で、その場で細胞が分取できて、画像評価が可能というものになります。こちらのことをオープンフローサイトメータと呼んでおります。ただし、本当に言ってみれば非常に簡単そうに聞こえるのですが、非常に技術としては難しく、ここは私も理解できておりませんが、メニスカスという気液界面というものを使って流体力学の粋を尽くしたようなかたちできれいに細胞を落とし込んで、水流としては非常にゆっくり水流がこちらから流れていまして、ここにどんどん落ちていき、液流としてはここから出てきてこのように、ここからアスピレートするようなかたちになります。それでそのあとピックアップのする機械で 1 個由来のものが取れる。これ上から見たシェーマだと、こちらから水流が出て、このピラーは形によるのですが、どこかでトラップされて、それよりも小さい細胞は抜け出るといったような仕組みになっています。このピラー、いわゆるチップ、本当見た目では病理のスライドグラスみたいに見えるのですが、自由自在にこのピラーの間隔や形状を設計することができます。この本

機器は、最初 CTC といわれる Circulating Tumor Cells、末梢血中の非常にわずかな、10 万個に 1 個とか 100 万個に 1 個の固形腫瘍細胞の細胞を取る機械として開発されました。こちらはもうほぼ開発が終わって実証されています。10 万個 100 万個中にたった 1 個の流血中の固形の腫瘍細胞があっても、きちんとほぼ 100%の率で回収できるということがわかっています。私どもに相談があったのは、それをもうちょっと汎用化して既存のファクスと同じようなアプリケーションがないかということで相談を受けたのがきっかけでした。このように全く違う形状のピラーを立てまして水流を流すとここで引っかかっていき、通常固形腫瘍の細胞は非常に大きいので、白血球赤血球は流れきり、固形腫瘍の由来のがん細胞だけがとどまるようなものなのですけれども、こちらは赤血球が抜けて白血球がとどまるものというものを開発していきました。現在これは何バージョンか経たあとなのですけれども、実際に人の血液を使い、上のほうからこのギャップサイズというものをだんだん小さくしていく。最初は間隔があいてだんだん狭くなる。さらにクロッキングといって、途中で詰まりだとかいうことを防ぐためのパスがいろいろな理論に基づいて設計されています。最終的には赤血球だけが抜けて白血球だけが残るというようなものが作られています。まだ最終版ではないですが、このようにメイシェアだと白血球だけがとどまって赤血球は抜けており、それがこの蛍光色素によって、この場合は CD3 が T-CELLS を FITC で染めて、CD19 が PE でオレンジ色、黄色に染まっているというものになります。これをカメラで高速にスキャンして、最終的にファクスと同等のデータを得るということになります。今までファクスをやっていた者からすると非常に魅力がありまして、一つは抗体を入れてそのまま機器にロードをすることが可能です。30 分程度で液面に配置ができるのですが、その間にだんだん染まっていきます。洗いの操作が不要になり

ます。ロード中に染色されて、あと赤血球が抜く。今までのファクスの機械というのは、結局赤血球あったまま染色して溶血したり、もっと面倒なのは、単核球分離という、比重遠心で分離するような手法を取っていたのですが、これだとロードしているだけでわずか 30 分とかの間に染色しながらもう赤血球も抜けてしまうという仕組みになります。さらに、これが画像解析による検出ができますので、画像解析というのは今コンピュータのもうソフトウェアですので、ものすごい機械学習も含めて非常に画像認識というのは高度化していきます。さまざまなアプリケーションの可能性があるというふうに感じています。ただ、話してみると非常に簡単に聞こえるのですが、極めて多くの実物としての技術が必要なものになります。出願済みの特許がこのように、新井先生が五つほど既に出願され、国際特許のほうも一部は、ここに書かれていますが、一部欧州等で獲得している状況になります。これが今 α 機といって、1 細胞を分取してくるようなものでかなり完成度が高くなったものになります。こちらはもう一昨年の 10 月にプロトタイプはできています。プロジェクトの推進体制ですが、***研究開発の統括の新井先生で、私どもが臨床試験、通常の既存のファクス、フローサイトメータとの性能比較を実際の患者検体を使っているというものを、今こちら IRB をとおしまして、いつでも臨床試験自体は進められるようになっております。その他特徴的なのが、既にカンパニーで事業化についてのプロがつきつつ、一緒になって開発方針を決めていております。事業化の戦略についてなんですが、先ほど申しました、少し大型の 1 細胞の分取の機能までついたものに関しましては、先にできていますので、このようなタイムスパンで開発をし、その後廉価版として、解析、細胞のピックアップはしないけれども解析だけするというものに関して小型の廉価版を作る。そして医療機器の申請をして市場に出すということをプロジェクトとし

て考えております。プロジェクトのスケジュールに関しましては、今年度に随分ここにやるのがたまっているかと思えますけれども、細胞の回収率、あるいは白血球と赤血球の分離率をどんどん上げていくことと、チップ表面の質の改善、それからこれが私たちもやる場所ですけれども、臨

床評価、T 細胞 B 細胞の百分率比等々を今年度に行います。で、出願済み特許の強化を行いつつ、一般の医療機器として、class1 の医療機器としての申請を来年度から再来年度にかけて行い、その後ベンチャーを設立し、 α 機から β 機への市場の導入を予定しております。以上です。

1

超高速オープンフローサイトメータの開発

国立病院機構 名古屋医療センター
再生医療研究部長 齋藤俊樹

2

科学技術振興機構
大学発新産業創出プログラム
Program for Creating Start-ups from Advanced Research and Technology (START Program)

大学の「知」が社会で活用される日本型イノベーション・エコシステムの確立を目指して

大学発ベンチャーの起業前段階から民間の事業化ノウハウ等と組み合わせることにより、リスクは高いがポテンシャルの高いシーズに関して、事業戦略・知財戦略を構築し、市場や出口を見極めて事業化を目指す。
本プログラムは、平成24年度に発足した文部科学省「大学発新産業創出拠点プロジェクト」がJSTに移管されたものです。

■平成28年度 第1サイクル採択 プロジェクト一覧

プロジェクトの名称	機関名 (研究開発機関)	研究代表者	事業プロモーター・ユニタ	プロジェクトの概要
超高速オープンフローサイトメータの開発	国立大学 法人名古屋大学	名古屋大学 大学院工学研究科 教授 新井 史人	日本戦略投資株式会社	本プロジェクトでは、気液界面（メニスカス）に生じる力を利用するオープン型マイクロ流体チップ技術に基いた新しい細胞分離手法により、血液などの細胞集団から目的の細胞を損傷することなく1細胞単位での分離・採取を可能とする超高速フローサイトメータの開発を行う。当該装置とチップの販売の事業化を目指し、自己免疫疾患の診断・治療の向上に貢献する。

3

細胞ソーティングの現状

医療分野

- ✓ 血液疾患、免疫疾患
- ✓ 感染症検査
- ✓ 遺伝子（DNA）検査（ほか、...）

➢ 前処理を要する。専属の臨床検査技師による30分以上の工程を経る。

➢ 画像観察ができない。

研究分野

- ✓ iPS/ES細胞利用等の再生医療
- ✓ 抗体等の創薬スクリーニング
- ✓ がん幹細胞

➢ 1細胞レベルでの回収が難しい。

➢ ダメージが大きい。

フローサイトメータ（FCM）

National Hospital Organization Nagoya Medical Center Nagoya University, Birobotics, Arai Lab

4

プロジェクトのモチベーション

➢ 既存のフローサイトメータ（FCM）

※eps：イベント/秒

On-Chip Sort: 1,000 eps
SONY SH800S: 20,000 eps
BD FACSARIA: 70,000 eps

Beckman MoFlo Astrios

低速・細胞ダメージ小・小型・低価
高速・細胞ダメージ大・大型・高価

独自のフローサイトメータを市場に早期導入するため、既存の顕在化したニーズに対して、本研究開発で得られた臨床的有用性を示すことにより、プロジェクトの限られた期間内での、確実な市場導入を迅速に遂行する。

- ✓ 処理速度1,600万個/秒
- ✓ 前処理不要（溶血なし）
- ✓ 画像評価可能
- ✓ 1細胞回収可能
- ✓ 90%以上の細胞生存率（ダメージレス）

National Hospital Organization Nagoya Medical Center Nagoya University, Birobotics, Arai Lab

5

根本的な原理の違い

従来のセルソーター（フローサイトメトリー法）

- 点検出
- 高圧負荷
- 細胞分取までにロスする可能性
- 画像評価が不可

オープンフローサイトメータ（効率よく広げて、配列する技術）

- 線または面で検出
- ダメージレス
- その場で細胞分取
- 画像評価が可能

➢ 効率よく広げて、配列する技術（迅速）

➢ サイズ差を利用して、連続分離する技術（溶血不要、ダイレクト）

➢ 面で検出して、その場で回収する技術（ダメージレス）

➢ 顕微画像による細胞解析技術（形態学的評価）

National Hospital Organization Nagoya Medical Center Nagoya University, Birobotics, Arai Lab

6

オープンチップ細胞分離・回収技術

① マイクロピペット

② 気液界面（メニスカス）

③ 1細胞回収

Load sample → Suction flow → Suction port

④ Trapped cell

⑤ 顕微画像による細胞解析技術

National Hospital Organization Nagoya Medical Center Nagoya University, Birobotics, Arai Lab

7

出願済み特許一覧					
発明の名称	出願番号・特許番号	発明者	出願人	出願日	
がん細胞自動分離装置およびがん細胞自動分離方法	特許第 5870323 号	新井史人, 益田泰輔, 新美京, 中西達夫	名古屋大学, 愛知県	H23/5/23	
微粒子分離用マイクロ流路チップ, 該チップを用いた微粒子分離用システム及び微粒子分離方法	特願 2012-227717 (PCT/JP2013/077905)	新井史人, 益田泰輔, 新美京, 道家悠希, 中西達夫, 伊藤誠二	名古屋大学, 愛知県	H24/10/15 (H25/10/15)	
微粒子分離用マイクロ流路チップ, 移流集積ユニット, 微粒子分離用システム及び微粒子分離方法	特願 2013-106824	新井史人, 益田泰輔, 新美京, 道家悠希, 中西達夫, 伊藤誠二, 遊佐亜希子	名古屋大学, 愛知県, 公益財団法人科学技術交流財団	H25/5/21	
微粒子分離用チップ, 該微粒子分離用チップを用いた微粒子分離用システム及び微粒子分離方法	特願 2014-081700 (PCT/JP2015/058959)	新井史人, 益田泰輔, 宋元権	名古屋大学	H26/4/11 (H27/4/9)	
微粒子分離用チップ, 微粒子分離用チップを用いた微粒子分離用システム, 微粒子分離用システムを用いた微粒子分離方法及び微粒子抽出方法	特願 2015-051415 (PCT/JP2016/057854)	新井史人, 益田泰輔, 宋元権	名古屋大学	H27/3/13 (H28/3/11)	

National Hospital Organization Nagoya Medical Center Nagoya University, BiRobotics, Arai Lab

8

H27年10月 プロトタイプ機完成

プロトタイプ

オープン型マイクロ流体チップ

10 mm 20 μm

血液から特定の細胞を分離する様子

特許第5870323号
PCT/JP2016/057854, PCT/JP2015/058959, PCT/JP2013/077905, 特願 2012-227717, 特願 2013-106824, 特願2014-81700, 特願2015-051415, 一部米国欧州移行済

National Hospital Organization Nagoya Medical Center Nagoya University, BiRobotics, Arai Lab

9

2. プロジェクト推進体制			
研究代表者	(氏名・所属・役職) 新井 史人・名古屋大学大学院工学研究科・教授		
担当事業プロモーター	氏名	所属・役職	役割
	佐々木 美樹	日本戦略投資株式会社・代表取締役	全体統括
	後藤 正美	中部テクノロジーシード(株)・技術部長	事業化担当
	小澤 理夫	中部テクノロジーシード(株)・代表取締役	事業化プロセス助言
研究開発に参画する者	(補足事項) 事業化担当プロモーターは、今迄に医療機器メーカーを経営した経験があり、医療業界に関する知見及び人脈がある。		
	氏名	所属・役職	役割
	新井 史人	名古屋大学大学院工学研究科・教授	研究開発統括
	齋藤 俊樹	国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター・再生医療研究部長	臨床試験責任者
その他関係者	氏名	所属・役職	役割
	益田 泰輔	名古屋大学大学院工学研究科・特任准教授	マイクロ流体チップ設計
	鬼頭 雅弘	名古屋大学学術研究・産学官連携推進本部 知財・技術移転グループ グループリーダー	知財戦略企画支援
	金 承鶴	名古屋大学学術研究・産学官連携推進本部 知財・技術移転グループ マネージャー	学内交渉及び起業支援

10

事業化戦略 (市場導入)

α 機: 1細胞分取機能付

○第1ステップ
「臨床実績のある1細胞分取機能を搭載したα機から導入(高機能機)」
市場: iPS/ES細胞利用等の再生医療, 抗体医薬, がん幹細胞など
優位性: 高速, 1細胞分取, ダメージレス

β 機: 画像診断特化・小型

既存FCM製品の課題
 > 試料の前処理(溶血など)が必要
 > 光学系の調整など, 煩雑な作業が必要
 > 高速化に伴う, 細胞へのダメージ
 > 陽性率が0.01%以下のものには信頼性が低い
 > 大型で, 高価

○第2ステップ
「細胞分離・検出・画像診断に特化した小型のβ機を導入(標準機)」
市場: 保険診療の免疫検査・感染症検査, コンパニオン診断など
優位性: 高速, 簡便, 前処理不要, 低価格

ベンチャー起業

2017 2018 2019 2020 2021 2022

National Hospital Organization Nagoya Medical Center Nagoya University, BiRobotics, Arai Lab

超音波を用いた

革新的非侵襲性血管新生療法の開発

下川 宏明

東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学分野 教授



【プロフィール】

P14 を参照

【講演概要】

虚血性心疾患に対する標準的治療は、生活習慣の改善を基本に、薬物療法・冠動脈インターベンション・冠動脈バイパス術の3本柱から成る。しかし、近年我が国では、人口の高齢化や食生活の欧米化に伴い、これら従来の治療法では十分な効果が得られない重症狭心症患者が増加してきている。このような症例では、胸痛や息切れのため生活の質が大きく低下しており、突然死の予備軍ともなっており、医学的にも社会的にも問題となっている。

我々は、これまでに重症狭心症に対する低出力体外衝撃波治療を開発したが、ある特殊な照射条件の超音波（0.25 W/cm²、矩形32サイクル）にも血管新生作用があることを培養細胞実験で見出し、ブタモデルで確認した。超音波治療は、安全かつ低コストで実施できる特徴がある。また、超音波画像診断装置を治療装置へ応用できれば、そのインパクトは非常に大きく、世界的な普及が期待できる。

本治験は、PMDAとの協議により実施中のプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（医師主導治験）である。対象患者は、重症狭心症患者（薬物療法に対して抵抗性を有し、かつ冠動脈インターベンションや冠動脈バイパス術が実施困難な症例）とし、無作為に実治療群とプラセボ治療群に振り分ける。目標登録症例数は80例（各群40例）としており、現在も鋭意症例登録を進めている。臨床研究中核病院である東北大学病院に治験調整事務局を設置し、現在、全国10施設で実施中である。

それではよろしくお願いします。(スライド 1) 超音波を用いた革新的非侵襲性血管新生療法の開発についてご報告申し上げます。(スライド 2) 狭心症・急性心筋梗塞などの虚血系心臓病は、地球上の人類の死因ではナンバーワンキラーであり、現在、患者数は約 2 億人とされていますが、2030 年には 3 億人に増えると予想されています。

(スライド 3) 虚血性心臓病に対する治療法には、生活習慣病の改善を基本として、薬物療法、私ども循環器内科医が実施しております冠動脈インターベンション治療、心臓外科の先生がされている冠動脈バイパス手術の 3 本柱がありますが、こうした治療をしても約 5% から 10% ぐらいの患者さんに心筋虚血が残存することが知られています。(スライド 4~6) このため、私は、2001 年から、音波を用いて血管新生を誘導する非侵襲性治療の開発を行ってきています。まず、低出力体外衝撃波に注目しまして、時間の関係で詳細は省略しますが、現在の結石破碎治療に使われている 10 分の 1 の出力の低出力の衝撃波が非常に効率よく虚血心筋で血管を新生させて心機能を改善することを見出し、臨床研究も実施しました。(スライド 7) 左側のパネルは 1 週間毎のニトログリセリンの使用量ですが、低出力体外衝撃波治療をしますと、ほとんど患者さんはニトログリセリンを使う必要がなくなりました。また、自覚症状だけではなくて、右側のパネルのように、血流検査において、正常ならば心臓の血流は馬蹄形のように見えますが、この患者さんの場合、心尖部で低下していた血流が著明に改善することを確認しています。この低出力体外衝撃波治療は、スイスの衝撃波メーカーと一緒に開発してきましたが、これまでに、世界 25 カ国で 1 万人以上の患者さんに使用されて有効性・安全性が確認されており、わが国でも 2010 年に先進医療として承認されました。(スライド 8) 次に、私は、是非、日本の国産の医療機器を開発したい、特に日本が強い超音波で同じような治療効果が再現できないかという

いろ検討を行いました。衝撃波は単一パルスでありまして、病変を一ヶ所一ヶ所治していかないといけないのですが、超音波の場合はご存知のように面で照射できますので、治療時間も短縮できるということになりますし、肺への損傷も衝撃波に比べて極めて少ないという利点があります。(スライド 9) 低出力衝撃波の治療条件を再現できる超音波の条件はないか検討しましたところ、32 波でバーストで照射すると衝撃波とほとんど同じような効果が得られることを見出しました。(スライド 10) 次に、ブタを用いて、冠動脈が完全に閉塞したヒトの狭心症モデルを作りまして超音波治療を行いました。(スライド 11) その結果、低出力衝撃波治療の場合とほとんど同等の治療効果を得ることができました。副作用も全く認められませんでした。(スライド 12) また、超音波の作用機序としては、血管内非細胞において、 β 1-integrin から Caveolin-1 を通る細胞内シグナルが働き、最終的に複数の血管新生システムが活性化されることを見出しました。(スライド 13) 本医師主導治験は、新医療機器ということでクラス分類 3 (高度管理) ということになります。われわれが見出した超音波の治療条件を示しておりますけれども、要点の一つは矩形 32 波で行うという点です。(スライド 14) 対象は重症の虚血性心疾患の患者さんで、医師主導治験を行って薬事承認を目指しております。(スライド 15) 既に基本特許は日本で成立しており、侵害性調査も終了しており、抵触する先行特許が存在しないことを確認しています。海外では、中国で既に成立しておりまして、現在、米国と欧州で係属中です。(スライド 16) 治験の概要ですが、医師主導の多施設共同治験ということになります。ファーストインヒューマンの治験で、冠動脈インターベンション治療やバイパス手術ができない、あるいはそれをしてはまだ心筋虚血が残っている重症の患者さんが対象になります。PMDA と何度かご相談いたしまして、主要評価項目には治療群とプラセボ治療

群、各 30 例ずつ、副次評価項目の評価には各 40 例ずつとしています。一緒に開発していただく企業は日立製作所でありまして、現在治験を実施中です。(スライド 17) 対象は重症の狭心症の患者さんですが、無作為化により 2 群に分けまして、1 群には最初から実治療、1 群にはプラセボ治療を行いまして、3 カ月後にクロスオーバーするプロトコルで実施しています。(スライド 18) 超音波治療の実際ですが、患者さんの胸に超音波のプロブを固定するバンドを巻いて、心臓の 3 断面(僧帽弁レベル、乳頭筋レベル、心尖部レベル)に各々 20 分ずつ照射します。この治療を隔日で行って、これを 1 クールとします。大型動物のブタで確認した治療条件で実施しています。(スライド 19) 主要評価項目は、硝酸薬の 1 週間の使用頻度とし、他のいろいろな検査項目を副次評価項目としています。(スライド 20) 適用基準としては、インターベンション治療専門医とバイパス手術の専門医の先生が、両治療の適用がないと判断した重症の患者さんにのみ、本治験に参加していただいています。(スライド 21) 現在、私が PI として、10 大学病院に協力していただいてこの治験を進めております。(スライド 22) 最初、どの施設も慣れないということで症例登録が鈍かったん

ですが、今順調にきておりまして、PMDA のほうから中間解析の目標として言われております 60 例を目指して現在実施しています。(スライド 23) 昨年 12 月までに認めました副作用ですが、この治験に直接関係するイベントは 0 件、因果関係が不明なイベントが 2 件、そして因果関係がないイベントが 14 件と、非常に安全に実施中であることを確認しております。(スライド 24) 本治験のロードマップをお示ししますが、来年度の 2017 年度から 2018 年度中には目標症例数を達成して、2019 年に薬事承認をして、オリンピックの年にはぜひ薬事承認をいただきたいと考えております。(スライド 25) まとめですけども、虚血性心臓病の患者さんの数は世界中で非常に多く、極めて大きい市場規模がございます。本治療法は極めて低侵襲性であり、将来は外来でも実施できる治療になると思います。しかも、大幅に医療費が削減できるということが期待されまして、PMDA から指示されておりますように 60 例を達成した時には中間解析を実施したいと考えております。是非、国産の革新的医療機器を実用化して、世界に普及させたいと思っております。どうもご清聴ありがとうございました。

1

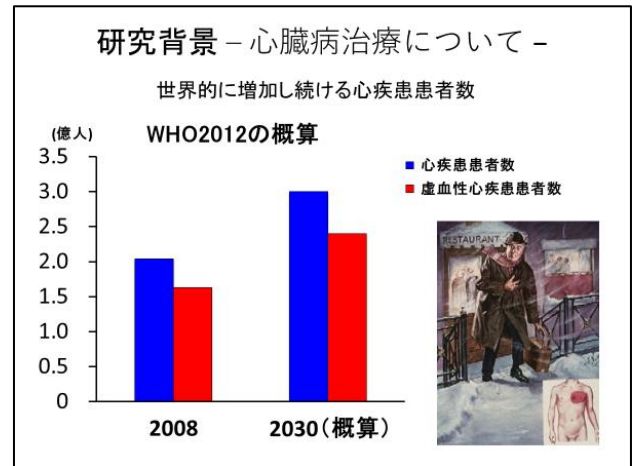
平成28年度AMED
革新的医療技術創出拠点プロジェクト成果報告会
(C-2) (2017/3/3)

**超音波を用いた革新的
非侵襲性血管新生療法の開発**

東北大学大学院医学系研究科
循環器内科学分野
下川 宏明



2



3

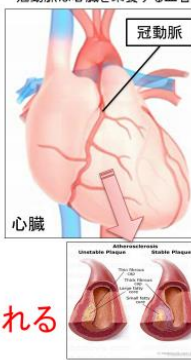
研究背景 – 心臓病治療について –

虚血性心疾患の治療

- 生活習慣の改善
- 薬物療法
- 冠動脈インターベンション (PCI)
- 冠動脈バイパス手術 (CABG)

しかし... これらの治療を行っても、
十分な改善を得られない重症例も存在する

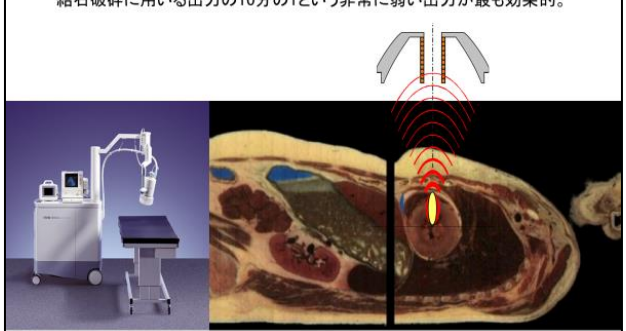
新たな治療法の開発が期待される



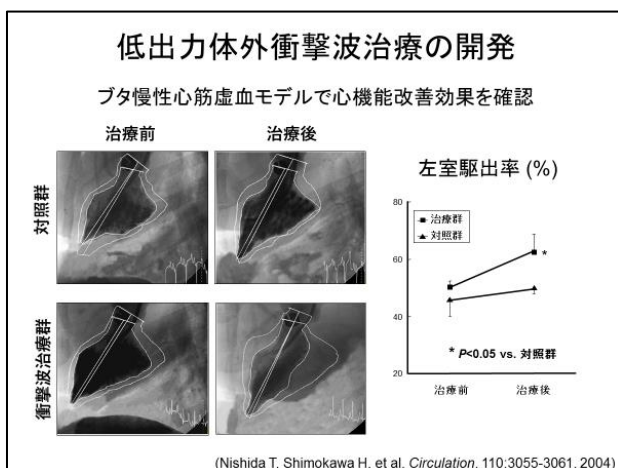
4

低出力体外衝撃波治療の開発

結石破碎に用いる出力の10分の1という非常に弱い出力が最も効果的。



5

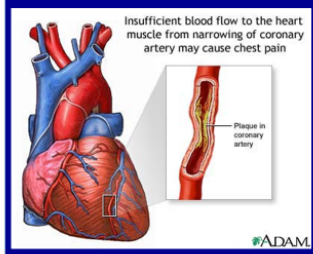


6

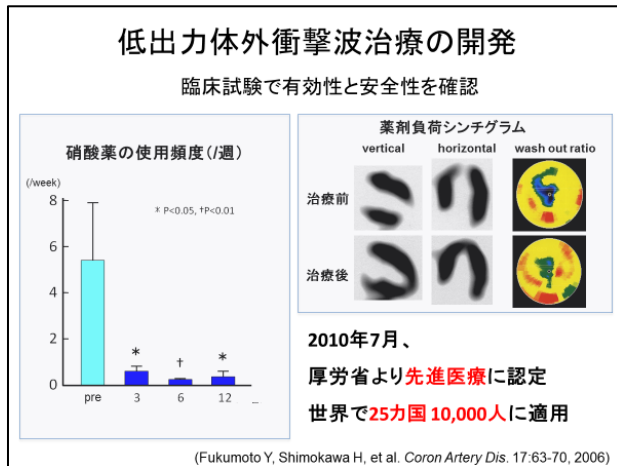
低出力体外衝撃波治療の開発

期待される効果

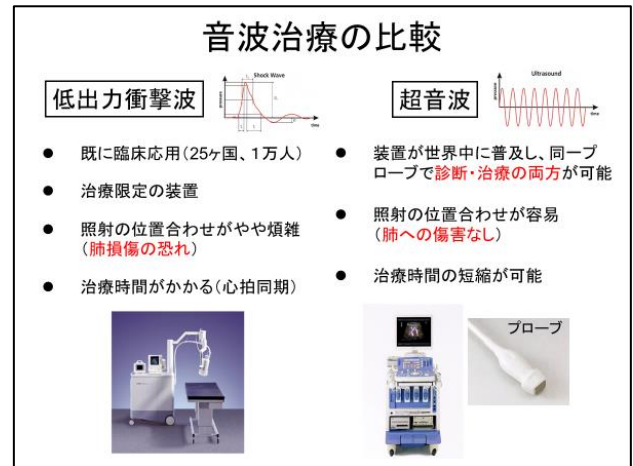
心筋虚血部へ衝撃波照射
↓
血管増殖因子の産生増加
↓
虚血部周囲の
血管拡張・血管新生促進
↓
心筋虚血の改善
(死にかけていた心筋を救う)
↓
狭心症状の改善



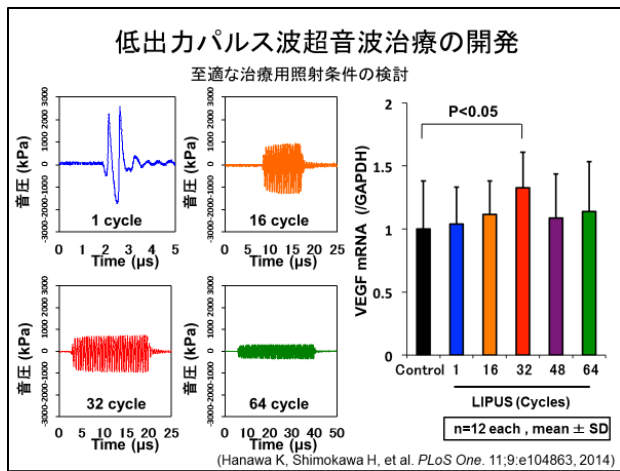
7



8



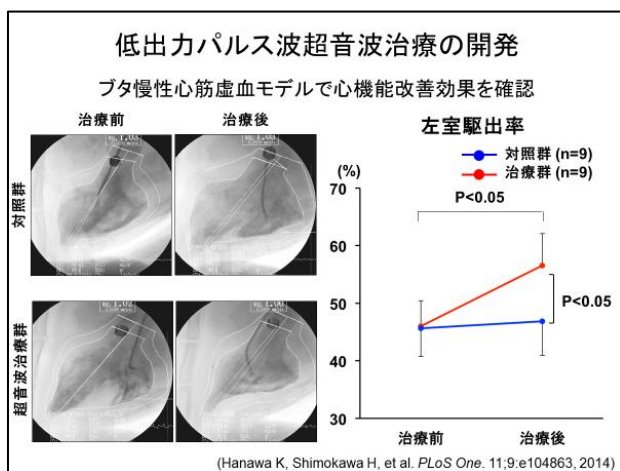
9



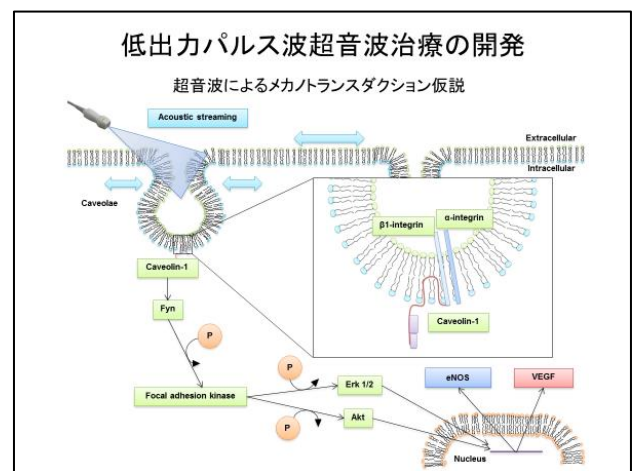
10



11



12



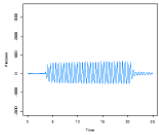
13

試験物の概要

① 機器調達法	国内企業に製造委託
② 申請区分	新医療機器
③ クラス分類	Ⅲ (高度管理)
④ 原材料	生物由来原料を含まない

◆ 超音波設定

- Pulse波をB modeで照射
- 超音波照射範囲: 3cm × 1cm
- 強さ: 0.25W/cm²
- PRF 7.1or 8.6kHz
- 周波数 (1 pulseあたりの波数): 矩形32cycle



(Hanawa K, Shimokawa H. et al. PLoS One. 9:e104863,2014.)

14

開発コンセプト

① 区分	医療機器
② 想定される治療学的ポジション	治療方法の選択肢の追加
③ 対象疾患	虚血性心疾患 (重症狭心症)
④ 患者選択基準 (診断基準) と評価法 (効果判定基準)	患者選択基準: 既存治療が困難な難治性狭心症 評価方法: 硝酸薬の使用頻度
⑤ 開発の意義	他に有効な治療法がない 高い効果が期待される 医療費の低減が期待される
⑥ 優先審査	非該当
⑦ 開発トラック	医師主導治験 → 薬事承認

15

知財権の確保状況

発明の名称	発明の種類	特許出願人 (権利者)	本学発明者	出願日	出願番号	出願国	特許登録状況	侵害調査 侵害性の有無
超音波治療装置	基本特許	国立大学法人東北大学 日立アロカメディカル	下川 圭明 金井 浩	2009/7/7	特願2009-160862	日本	登録 特許第5603572号	侵害調査 無効
超音波治療装置及びその制御方法	基本特許	国立大学法人東北大学 日立アロカメディカル	下川 圭明 金井 浩	2010/12/9	PCT/JP2010/077219	米国 欧州 中国	米国: 係属中 欧州: 係属中 中国: 登録	侵害調査 無効
超音波治療装置	周辺特許	国立大学法人東北大学 日立アロカメディカル	下川 圭明 金井 浩	2014/11/17	PCT/JP2014/080365	米国	係属中	未調査

➢ 本開発品をカバーする基本特許は国内および中国において成立済み。
現在、米国・欧州において係属中。

➢ 侵害性調査も実施済みで、他の特許に抵触しないことも確認済み。

【今後の強化策】

➢ 現在は、米国・欧州において特許取得を目指す。

➢ 最終的な製品化に向けて、製販企業とライセンス契約に向けた交渉を進める。

➢ 海外への導出を目指す (UCSFから米国での治験実施の申し出)。

16

治験の概要

治験の枠組み: 医師主導治験 (医療機器)、多施設共同

治験の段階: First-in-man

目的: 重症狭心症に対する新しい治療法を開発することにより、患者の生活の質 (QOL) を改善することを目指す。

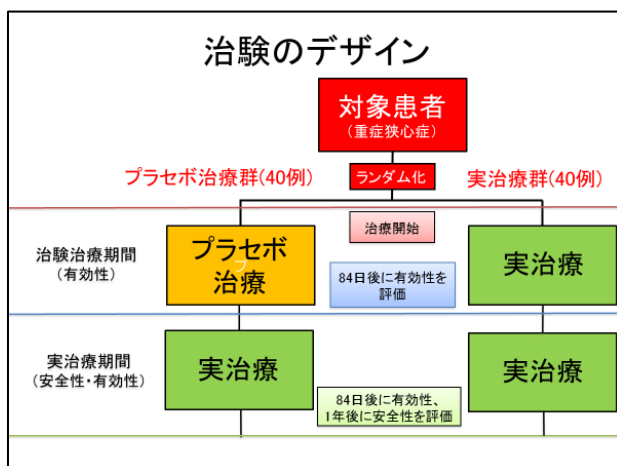
対象疾患: No optionの重症狭心症

目標症例数: 80例 (各群40例)
主要評価項目: 60例 (各群30例以上)
副次評価項目: 80例 (各群40例以上)

参画企業: 株式会社 日立製作所 ヘルスケアBU (ビジネスユニット)

研究期間: 2013年11月～2019年3月

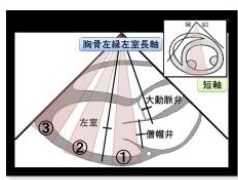
17



18

超音波治療の実際

- プローブを患者の胸部に当てて超音波を心臓に照射。
- 3断面に対して各20分の治療を行う。
- 隔日で3回実施 (1週間の入院)





評価項目

1. 主要評価項目

硝酸薬の週平均使用頻度

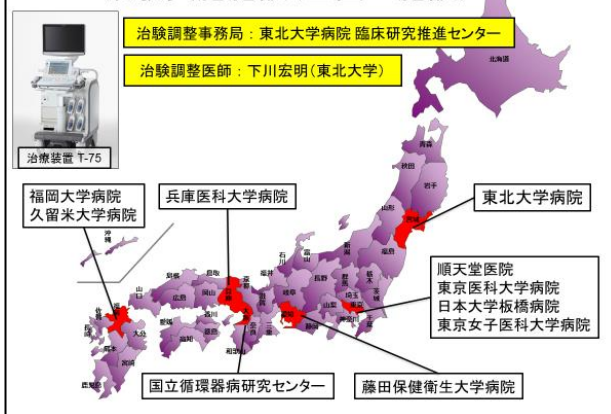
2. 副次的評価項目

- ① 自覚症状 (CCSクラススコア、胸痛の週平均発現頻度)
- ② 運動耐容能 (トレッドミル運動負荷心電図、6分間歩行試験)
- ③ 心筋血流 (アデノシンを用いた薬物負荷心筋シンチグラフィー)
- ④ 左室駆出率40%以下の低心機能例における心機能
(心臓超音波検査、心臓MRIで評価)

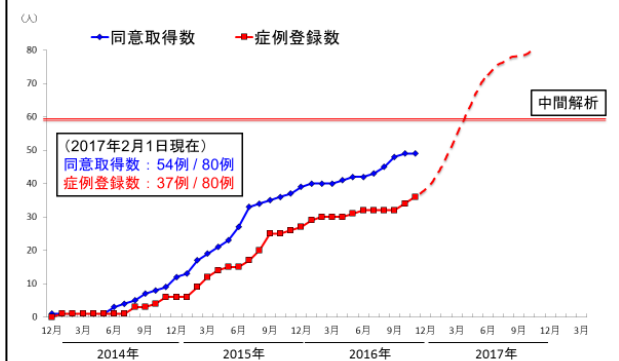
選択基準

1. 文書で本人より治験参加の同意が得られている患者
2. 同意取得時に年齢が20歳以上の患者
3. 治験治療ならびに実治療の初回予定日から6日間の入院が可能な患者
4. 登録時に虚血性心疾患の薬物療法に対して抵抗性を有し、かつ経皮的冠動脈インターベンション又は冠動脈バイパス術による治療が困難、あるいは利益に比してリスクが高い虚血性心疾患と診断された患者。適否の判断は、①日本心臓血管外科学会専門医及び②日本心血管インターベンション治療学会専門医のそれぞれ1名からなる適応評価委員会が行う。
5. 登録時にガイドラインに沿った十分な薬物治療下にもかかわらず、平均して1週間に1回以上、狭心症発作で硝酸薬を服用あるいは吸入する患者
6. 登録時に負荷心筋シンチグラフィーで心筋虚血が示唆される領域が存在する患者
7. 治験ノートの記載が可能な患者 (同意取得時から登録まで(28日間以上)、記載率が70%以上)

治験実施施設 (全国10施設)

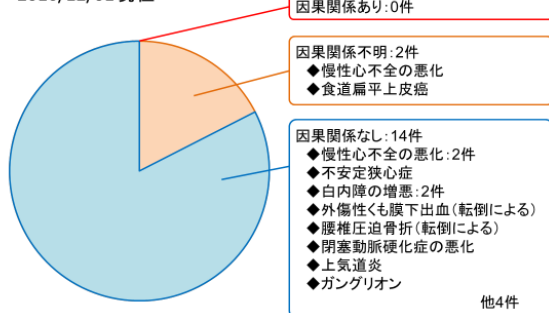


症例登録の進捗状況

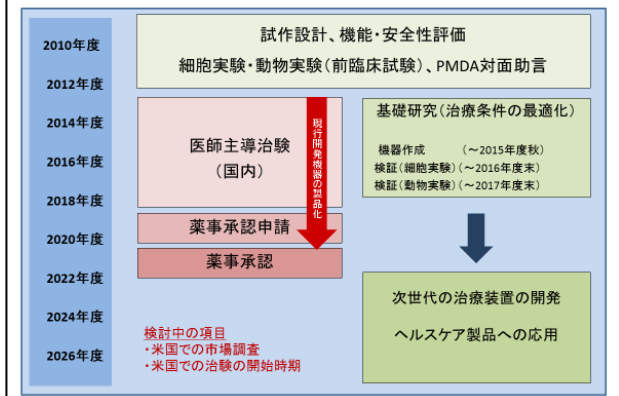


これまでに発生したSAE

2016/12/01現在



開発ロードマップ



まとめ

- 虚血性心疾患の患者数は世界的に顕著な増加傾向にあり、極めて大きい市場規模
- 本治療法の大きな特徴は、低侵襲性
- 治療費が安く、大幅な医療費削減に貢献
- 60症例を達成した際には中間解析を実施

国産の革新的医療機器を実用化し世界へ普及

自然免疫を刺激する

次世代マラリアワクチンの開発

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

難治感染症対策研究センター長

【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

【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

【講演概要】

「BK-SE36 マラリアワクチン開発」

熱帯熱マラリアの犠牲者は、サブサハラに居住する 5 歳以下の幼児を中心に年間 60 万人にのぼる。薬剤耐性マラリア原虫の出現により、抜本的な対策としてマラリアワクチンの開発が期待されている。我々はこれまでに熱帯熱マラリア原虫の SERA 5 抗原分子の N-末端ドメインに着目してワクチン開発を進めてきた。組換え SE36 蛋白質を大腸菌で発現させた SE36 マラリアワクチン臨床治験製剤（BK-SE36）は 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。2010 年から 2011 年にかけてウガンダにおいて第 Ib 相臨床試験を実施した。安全性を確認した後の Follow-Up 研究の結果、72%の発症防御効果を確認した。また、ワクチン誘導抗体価が 200 ユニット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。より高いワクチン誘導抗体価を得るため、自然免疫を刺激する CpG を加えた BK-SE36/CpG ワクチンの第 Ia 相臨床試験を阪大病院未来医療センターにおいて実施し、その安全性を確認するとともに、BK-SE36 に比べて 3-5 倍高い誘導抗体価を得た。現在ブルキナファソにおいて BK-SE36/CpG の第 Ib 相臨床試験の準備を進めている。その後にワクチン接種対象者である 5-17 か月児を対象とした第 I/IIb 相臨床試験を実施し、効果判定をする予定である。

景山先生、ご紹介ありがとうございます。私の本日のお話は、これまで先生方が発表されてきた、日本にもある世界にもあるというふうではなくて、日本にはございません。そういうグローバルヘルスの問題でございます。今このスライドを見ていただきますと、1980年から2005年までのマラリアによる死亡者というのは激増しております。これはひとえに、特効薬でありましたクロロキンという薬に対する耐性原虫が蔓延してこのような結果になってしまったわけです。それに対して2005年から減少傾向にあって、現在は年間50万人から60万人の死亡者ですけれども、これは一昨年ノーベル生理学賞取られた中国のトウ・ヨウヨウ氏が開発されたアルテミシニンを含むアルテミシニンコンビネーションセラピー、コアルテムの導入と蚊帳の配布、蚊帳は日本の住友化学がタンザニアで生産工場を作って配布しております。ただ、今現在インドシナ半島においてはこのコアルテム耐性が蔓延を始めてる、アフリカにおいてもわれわれは発生を検出しております。また、蚊帳に使われている防虫剤に対する耐性の蚊が当然のごとく現れてきていて、なるべく早い免疫療法的な抜本的な対策が必要ということでございます。それで私どもはご支援をこれまで長い間ちょうだいいたしまして、自然免疫を刺激する次世代マラリアワクチンの開発ということで、一言先ほど言い忘れました。このいくつか引いてある線の一番上が全死亡者総数で、その次の線が、赤いラインがサブサハラアフリカの5歳以下の児童です。したがってマラリアのワクチンのターゲットポピュレーションは、マラリア流行地域の5歳以下の子どもであるということを心のすみに置いておいてください。マラリアというのは主として赤血球で増殖するわけですが、ハマダラカによって媒介される原虫疾患です。それで赤血球に感染してその中で増殖をする、これを赤血球機能マラリア原虫といいますけれども、私どものマラリアワクチンはこのステージをターゲッ

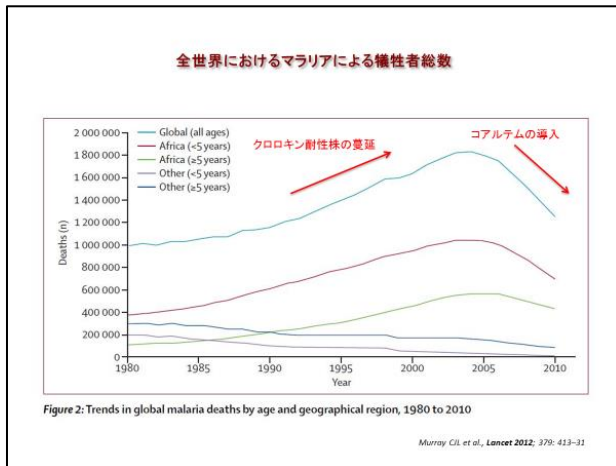
トにしたものでございます。時計で言えば4時ぐらいのところに書いてあるシゾントというこのあたりから、SERA5という約1000アミノ酸残基のたんぱく質が大量に合成されて、それがプロセスされて緑のバーになっているN末端側とC末端側、これがメロゾイトの表面をカバーしております。これを組み替えたたんぱく質として大腸菌で作らせたものが、右下の写真の治験製剤であるBKSE36マラリアワクチン候補でございます。こちらの図はこれまでに実施してきた治験、それからこれから実施していく治験、ここでは上段が2010年から2016年、下段が今年2017年からアンビシャスな目標ですけど2024年には欧州EMA、それから米国FDA、日本PMDA、これらの薬事承認を取りつきたいというふうに考えております。グローバルヘルスの問題なのですけれども、特に欧州からアフリカへ行く旅行される方が非常に多い。これは当然でございます、アフリカの植民地時代の宗主国の大半はヨーロッパ諸国でございます。EMAが非常に重要になってまいります。これまでの成果を一つずつご報告いたします。2010年2011年にウガンダにおいてPhase Ia、2005年に日本における安全性試験は終了しております。それで総数132名を1年間にわたって追いかけるということをししますと、ワクチン群とコントロール群で72%の防御効果が計算値で認められたということです。ところが一方で、このときに実施した治験は、右の図にあります赤いバーで示していますけど、6歳から10歳、11歳から15歳、16歳から20歳という三つの年齢群に対してワクチン接種をすると、予想していなかったのですけれども、もう16歳から20歳になるとワクチンを接種しても抗体価はほとんど上がりません。21歳以上はどうかというと0になります。ところが6歳から10歳、若ければ若いほど反応性は高い。ターゲットポピュレーションが0歳から5歳ということで、この層ではワクチンに対するレスポンスが大いに期待できるということでございます。現在ブルキナ

ファソで1歳児の臨床試験行っていますけど、どうやらこれは本当で、1歳児だともものすごくよく上がる。ではこれはなぜかという、今マラリアのワクチンの学会ではほぼ支持されているんですけども、何回も流行地で繰り返し感染を受けることによって免疫トレランス（免疫寛容）という状態が起こる。感染経験が少なければ少ないほどそのトレランスがない状態でレスポンスさせることができる。一度レスポンスすると、われわれの研究ではブースター効果がすべて出てきて、度重なる感染はなくなるということがわかっております。その次の臨床試験は阪大附属病院未来医療センターとともにCpGという自然免疫を活性化するアジュバントを加えました。そうしますと左下の図で、ブルーの丸がアジュバントを加えない場合、赤の丸がアジュバントを加えた場合、半量と全量で0.5 mlと1 mlで見えていますけれども、ご覧になるとわかりますように4倍から5倍の抗体化の上昇がある。この右四つの枠の高い抗体化を出た日本人、これはすべてマラリア経験がございませんから免疫トレランスを起こしてない。したがってワクチンにはもう確実に100%反応してくる。よく反応した人の血清を、右の図ですけれども、マラリア原虫培養液に加えますと、これが原虫の増殖を抑えてくれる。ちょっと詳しく説明しますと、グレーの灰色のバーはマラリア感染歴がなくワクチン接種も何もしてない日本人の血清です。少しバックグラウンドがあります。10%程度阻害します。で、グリーンのバーはウガンダ人の成人のpooled serumです。これはもうマラリアに対してかなり防御効果があると思われるものです。それでその左の三つは、このCpGワクチンを接種する前、第1回接種、第2回接種のものを等量入れたものですが、明らかに2回接種完了後には非常に大きな増殖阻害効果をしているということがいえます。それをその次の右のブルキナファソでの1歳児から5歳児への安全性試験なのですから、これはこのよう

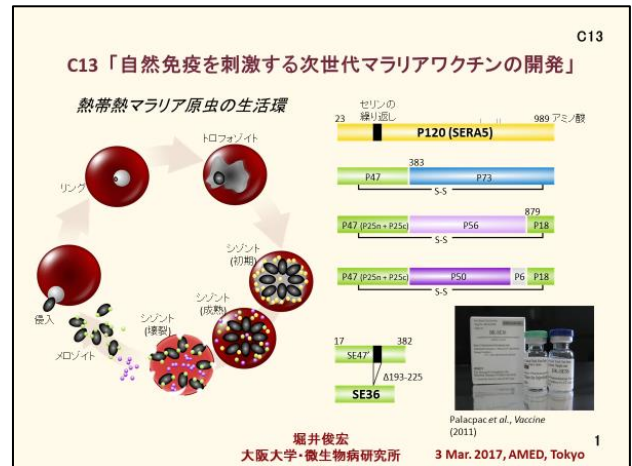
な計画でして、実は先月2月に最終ビジットが終了して安全性はどうやら確保できたということです。まだ二重盲検中で、統計解析はこれから実施するということになっております。ここではコホート1、コホート2、横に線を2本引いていますが、2歳から5歳、それからそれが安全だということで1歳ということで、これが先月終わりました。今回は2回のワクチン接種ののち、半年後にもう一度ブースター接種をかけております。マラリアワクチンというのは、健康な人、しかも健康な幼児に対するワクチンですので、安全性を確保する過程が重要です。今までの話で、流行地域では乳幼児、1歳を対象とする。先進国ではトラベラーズを対象とする、ともにマラリア感染に対しては比較的ナイーブな状態であるから、このワクチンに対する抗体応答は十分に期待できるということでございます。今現在、今年の5月から実施しようとしているのは、ブルキナファソにおけるCpGを入れたほうの製剤系の安全性試験で、まず21歳以上の大人で診て、その次5歳から10歳、さらに1歳児にまで安全性確保をしようとしております。そしてその後のドイツにおける感染実験、これはcontrolled human malaria infectionというので、少し乱暴に聞こえるかもしれませんが、ワクチン接種をしたのち人工的にマラリア原虫を静脈から導入して、それがどれぐらい抑えられるか診るという、こういうことが世界的には何十例も行われていて、これで実際のPOCを取ろうとしております。それが終わりますと、フェーズIIを行いたい。時間の関係で詳しい説明はしませんが、今申し上げた元の水酸化アルミニウムゲル、BK-SE36と、さらにそれにCpGを加えた製剤系、これらの安全性、免疫原性を比較したうえで最終的にはよりよいほうを使ってフェーズIIを行いたい。フェーズIIIについてはここまでいくとわれわれの手には負えなくなってしまうかもしれませんが、こういう状態で

ざいます。以上です。どうもご清聴ありがとうございます
ございました。

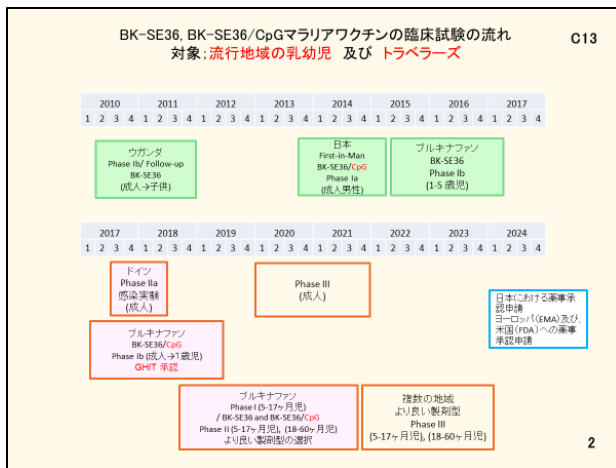
1



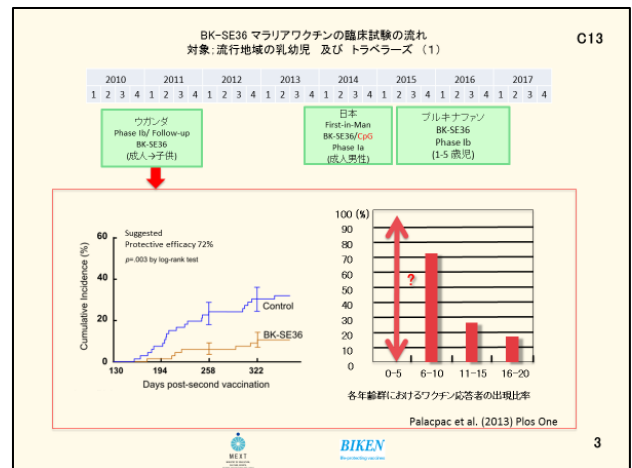
2



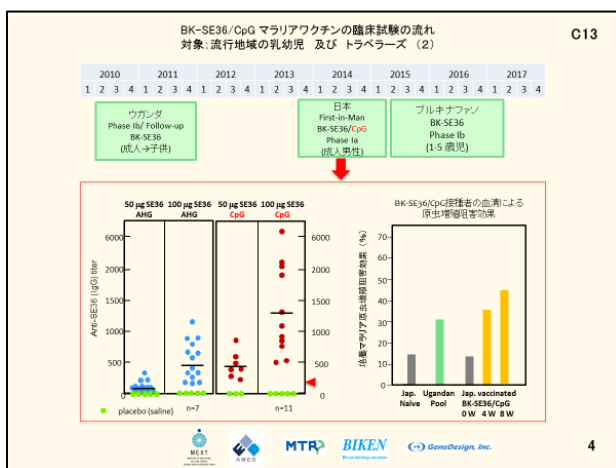
3



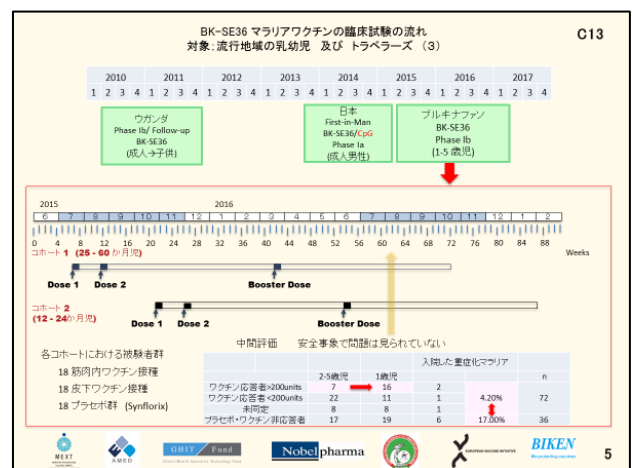
4



5



6



ブリリアントブルーG (BBG250) による

内境界膜染色・剥離術

江内田 寛

佐賀大学医学部眼科学講座 教授



【プロフィール】

1994年 福島県立医科大学卒業
1998年 福島県立医科大学大学院修了
2002年 九州大学医学研究院 助手（眼科学分野）
2007年 九州大学医学研究院 講師（眼科学分野）
2007年 国立病院機構九州医療センター眼科 医長・科長
2011年 九州大学医学研究院 講師（眼科学分野）
2014年 佐賀大学医学部眼科学講座 教授
現在に至る

【講演概要】

微細な操作を伴う眼科手術で術中の視認性を確保することは、手術を安全に実施するうえで重要である。硝子体手術における手術補助剤を使用した網膜内境界膜(ILM)の術中染色およびその剥離手技は、元来手術中に視認が極めて困難な組織を可視化することで、より確実かつ安全な手術の実施が可能になる。しかしながらこれまで承認された内境界膜染色のための補助剤は存在しなかった。

我々はその問題を解決すべく硝子体手術における ILM の術中染色に用いるより安全な新しい手術補助剤としてブリリアントブルーG (BBG250) の非臨床試験および臨床試験を基盤とした研究開発を行い、アカデミア発のベンチャーを通じそのライセンスアウトに成功した。BBG250 製剤は、2010 年より欧州連合 (EU) で医療機器としての認証を受け、現在は世界 74 カ国ですでに上市され、本剤を用いた術式はグローバルスタンダードとなっている。しかしながら本剤の開発には紆余曲折があり、海外の競合企業との特許紛争に遭遇したり、日本への導入にあたり日米欧でのレギュレーションの差異に翻弄されながら、医師主導治験の企画とそのマネジメント業務にも取り組むことになったり、さらに GMP 製剤開発でも壁に直面したりと波瀾万丈な開発過程を経験した。

現在、それらの問題を克服しつつ、本剤は適応拡大を念頭にした新たな医師主導治験を計画すると同時に、承認申請にむけた最終準備中である。

現在われわれは眼科手術で用います生体染色剤、BBG250の開発を行っております。本剤はもう既に医師主導治験を終えておりますので、本日はわれわれが経験してきました内容、あるいはいろいろ反省する点、問題点、そういったものを中心にお話をさせていただきたいと思います。現在、黄斑円孔や黄斑上膜、また糖尿病網膜症といったいくつかの網膜硝子体疾患では、硝子体手術というものが行われます。その中で網膜の内境界膜、網膜の最内層の基底膜ですが、この ILM というのを剥離するという技術は必須であります。ところがこの ILM というのは平均 2.5 ミクロンの透明な膜でありまして、この膜をきれいに剥離するというのは非常に至難の業だったわけです。それを解消するために、これまでインドシアニンググリーンやトリパンブルーといった色素がオフラベル、あるいは未認可で用いられてきたわけですが、これら従来の色素には網膜毒性がございました。したがって、安全な ILM の染色剤を開発することはこの領域において世界的な大きな課題であったわけです。私自身も ICG の網膜毒性を 2002 年に発表するということがありましたけれども、同時に ICG を使って手術をしているというジレンマに陥っておりました。2003 年から開発を開始していきます。さまざまな色素のスクリーニングを経まして、最終的な candidate を BBG250 に絞りまして、非臨床試験を経て九大の IRB の承認後、臨床研究を行いまして、人での POC を確立しました。同時に知財化を行いまして、ライセンスアウトに成功し、2010 年にはこのような CE マーク、ヨーロッパの会社、オランダの会社ですが、CE マークで医療機器というかたちで上市されてまいります。このライセンスアウトに関しましても、われわれの研究のチームの一員でありました鍵本くんというのがベンチャーを九大に立ち上げまして、まずこのシーズの知財をそのベンチャーにライセンスアウトし、そのベンチャーから海外の企業、あるいは日本の企業にサブライセ

ンスをするというような形態を取りました。その後アキュメンバイオフーマはヘリオスに名前を変えて、先生方ご存じの方も多いと思いますけれども、現在再生のほうをやっています。今月の始めに BBG はヘリオスから新たな会社にも事業譲渡がされて、研究開発が進んでおります。実は、特許を取っているわけなのですが、事もあるのか、競合するドイツの会社が開発途中にさまざまな特許訴訟を起こされまして、いわゆる無効請求ですね。紆余曲折があったわけですが、2014 年に両社と和解いたしました。こういった思わぬところで落とし穴に陥るということも経験しまして、こういった訴訟が開発の過程に起こってくる場合、そういったことのリスクヘッジのために企業との共同出願、あるいは早期のライセンスアウトの重要性というのを痛感いたしました。この BBG の特許に関しましては、2005 年に PCT に出願いたしまして、その後各国移行をされております。日本、アメリカ、EU、主要 3 カ国を含みます、ここに書いております国で特許査定が降りておりまして、医療機器としてカテゴライズされている国、現在 74 カ国で発売されている。したがって、この BBG による内境界膜の染色と剥離というのはグローバルスタンダードになってきているというような状況でございます。これを日本に導入するにあたって、実は一つハードルがあったわけです。欧州ではこのように CE マーク、いわゆる治験がなく CE マークで医療機器として流通したわけですが、日本や米国ではこの BBG は薬剤としてカテゴライズされます。したがって、治験が必要ということになってきました。米国ではこれまでさまざまな海外での臨床研究のデータというのを一括して DORC という会社が管理しておりましたので、つい最近ですがそのデータを基に治験なくして FDA を通過するという見通しが立ってまいりました。ところが日本では当初より治験が必要ということで、なるべく早めの承認を目指すということで、医師主導治験

に取り組むということにいたしました。われわれが行いました医師主導治験の実施体制です。新しいGCPの制度のもとに行われた治験でございます。九州大学は利益相反の関係から、実際に治験をすることができませんでしたので、治験調整委員会という働きを担っておりました。実際の治験はここに書いてありますように、全国六つの大学に依頼をして治験を行っております。既に治験は終了いたしております。総括報告書も完成しております。プライマリエンドポイントは術中の視認性というのを第三者評価していただくということでしたけれども、それも問題ない。有害事象に関しましても、重篤な視力障がいを残すような有害事象は存在しませんでした。この治験を行うに当たりましても PMDA とのさまざまな折衝を行っておりました。なるべくわれわれとしては、この承認を、アクセレレートしたいということで、欧州の実績を鑑みて、治験に関しましては欧州の製剤 CE マークの製剤を輸入して、それで実施してよからうという言質を取りまして、それで行っております。しかしながら、薬剤として承認されるには GMP のグレードを担保する必要があるがございますので、申請までにきちんとした GMP 製剤の、いわゆる非臨床をも含めたデータをそろえるということで合意が得られました。実際にはこの API であったり、GMP 製剤というのを合成するのは古典的な薬

なわけですが、非常に大変で、非常に多くの時間と経済的なロスを生じてしまったというような状況です。現在 GMP 製剤の長期安定性試験が律速段階になっておりますので、そこを利用してもう一つの問題点、水晶体の前囊をこのような非常に高度な白内障の水晶体の前囊をやはり切開するときにも、先ほどと同じような染色剤が用いられておりましたけれども、この BBG でも染まるわけですね。したがって、この申請までの時間を有効活用するということで、この内境界膜に加えて、水晶体の前囊の可視化というのを念頭に置きまして、今年の 1 月ですけれども PMDA との事前面談を行いました。5 月に対面助言をする。実際にこの医師主導治験に関しましても、現在 AMED のほうにアプライをしているというような状況でございます。総括いたしますと、九州大学で開発されましたこの BBG250 というのが、九州大学で設立されましたベンチャーを通じまして、そのあと新たな会社にライセンスが移って、その会社を通じましてグローバルな展開では DORC というオランダの会社、日本ではわかもと製薬という会社を通じまして、最終的には 2018 年の承認申請というのを目指しております。それから約 1 年間審査がかかりますので、最終的には早くいつて 2019 年度中の承認を目指すというようなところで開発を進めているという次第です。以上です。

1

九州大学 C05/TR13

ブリリアントブルーG (BBG250) による内境界膜染色・剥離術

プロジェクト責任者 : 九州大学病院 病院長 石橋 達朗
プロジェクトマネージャー(発表者): 佐賀大学医学部眼科学講座教授 江内田 寛

試験物の名称:
ブリリアントブルーG (BBG250)

対象疾患: 黄斑円孔、黄斑上膜、糖尿病網膜症など硝子体手術が必要な網膜硝子体疾患全般

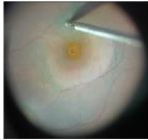


眼科硝子体手術の際の内境界膜剥離時に使用する内境界膜の生体染色剤

2

開発の背景

- ・現在、黄斑円孔、黄斑上膜、糖尿病網膜症や増殖硝子体網膜症などの治療に硝子体手術が行われるが、そのなかで網膜内境界膜(ILM)を剥離する技術は必須の技術である
- ・ILMは平均2.5 μ mの透明な膜でその剥離には極めて高度な技術を要するだけではなく、剥離した範囲も不確実であった
- ・術中ILMを染色する方法としてインドシアニンググリーン(ICG)やトリパンプルー(TB)がオフラベルあるいは未承認で用いられていたが、それらには網膜など眼組織に対する毒性の問題があった



安全なILMの染色剤を開発することは、この領域において世界的な大きな課題であった

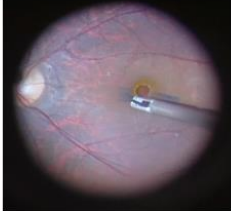
2003年からあたらしい染色剤の開発に着手(自分自身も苦勞をしていた)

ICGによるILM染色

3

あたらしい染色剤の開発に成功

- ・非臨床試験(non GLP)を行い、IRBの承認後臨床研究(non GCP)を実施し、ヒトでのPOCを確立
- ・知財化を行い、ライセンスアウトに成功
- ・2010年にサブライセンスされたオランダ D.O.R.C社から医療機器(CEマーク)として上市された




BBG250を用いたILM染色と剥離

海外で上市されたBBG250製剤(D.O.R.C社のHPより)

4

ベンチャー設立、導出に成功

- ・2005年6月 **九大発ベンチャー** アキュメンバイオフーマ(株)へ導出
- ・2009年9月 アキュメンバイオフーマ(株)よりD.O.R.C社へ日本以外の権利の導出に成功
- ・2011年6月 わかもと製薬(株)へ日本の権利の導出に成功(現在開発中)
- ・2013年12月 アキュメンバイオフーマ(株)の代表者が代表取締役を兼任する(株)ヘリオスの株式上場に際し、眼科領域の事業を一本化する為、(株)ヘリオスにBBG事業を事業譲渡
- ・2017年1月 (株)ヘリオスは再生医療分野へ集中と選択をするため、低分子化合物の研究開発に強みを持つデ・ウエスタンセラビテクス社に、BBG事業を事業譲渡




*DORC: Dutch Ophthalmic Research Center International BV

5

特許紛争を乗り越えた

- ・Geuder AGとFLUORON GmbH Gesellschaft für hochreine Biomaterialienより攻撃される
 - 欧州特許に対する異議申し立て (欧州特許庁)
 - DORC製品の欧州特許に対する侵害訴訟 (ハーグの地方裁判所)
 - DORC製品のドイツ特許に対する侵害訴訟 (デュッセルドルフ地方裁判所)
 - DORC製品のドイツ特許に対する侵害訴訟 (マンハイム地方裁判所)
 - 日本での九大特許に対する無効審判
 - ・一部は無効だが、他請求項は有効であるとの結論
 - ・相手はこの審決に対して知財高裁に上訴
- ・上記に対抗して、
 - FLUORON GMBHのオーストラリア特許出願に対する異議申し立て
- ・2014年10月17日に、両社と和解

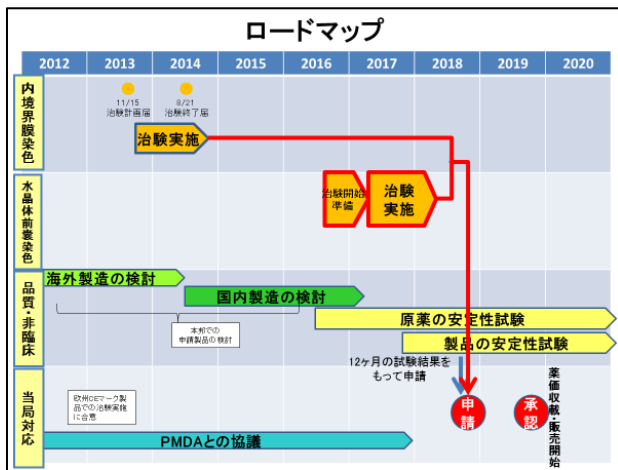
訴訟のためのリスクヘッジのために企業との共同出願やライセンスの重要性を痛感した

6

知財化含む国際展開に成功

- ・特許
 - 2005年にPCT出願し、2007年から各国移行。
 - 現時点で以下の国々で特許取得。
日本、US、EU、Canada、China、India、South Africa、Hong Kong、Israel
- ・販売
 - EU主要国を始めとする、世界74カ国で販売中
ARGENTINA, AUSTRALIA, AUSTRIA, BELGIUM, BELARUS, BRAZIL, BULGARIA, CHILE, COLOMBIA, COSTA RICA, CZECH REPUBLIC, CHINA, CROATIA, CYPRUS, Denmark, EGYPT, Estonia, Finland, FRANCE, Faeroer, GERMANY, GREECE, Guadeloupe, HONG KONG, HUNGARY, Iceland, INDIA, INDONESIA, Ireland, ISRAEL, ITALY, IRAN, JORDAN, Kosovo, KUWAIT, LATVIA, LEBANON, LITHUANIA, LUXEMBOURG, MALAYSIA, MEXICO, NETHERLANDS, NEW ZEALAND, Norway, Nouvelle Calédonie, OMAN, PAKISTAN, PALESTINE, POLAND, PHILIPPINES, PORTUGAL, PUERTO RICO, QATAR, Reunion, RUSSIAN FEDERATION, SAUDI ARABIA, SOUTH AFRICA, SPAIN, Sweden, SWITZERLAND, SINGAPORE, SLOVAKIA, SLOVENIA, Tahiti, TUNISIA, TURKEY, UNITED ARAB EMIRATES, United Kingdom, UKRAINE, VENEZUELA, VIETNAM, YEMEN

ブリリアントブルーG (BBG250) による内境界膜染色・剥離術はグローバルスタンダードになった



生体成分粘膜アジュバント SF-10

添加経鼻接種インフルエンザワクチンの臨床試験

木戸 博

徳島大学 先端酵素学研究所 生体防御・感染症病態代謝分野
特任教授



【プロフィール】

1973 年 弘前大学医学部卒業
1977 年 徳島大学大学院医学研究科生理系専攻博士課程修了、医学博士
1979 年 米国ロッシュ分子生物学研究所 研究員
1981 年 徳島大学助手
1989 年 徳島大学助教授
1993 年 徳島大学教授
2013 年 徳島大学特任教授（名誉教授）

【専門領域】

生化学、分子生物学

【講演概要】

毎年世界では、インフルエンザ感染で約 3-5 百万人が重症化し、25-50 万人が死亡している。中でも 2 歳以下の乳幼児と高齢者の死亡率が高く、血液中の IgG 抗体誘導に依存する予防効果の低い現行の皮下注射のワクチンに代わって、生体が持つ血液 IgG、気道粘膜 IgA、細胞性免疫の全てを誘導する予防効果の強い粘膜ワクチン開発が求められている。効果的な粘膜ワクチンには安全なアジュバントが不可欠であるが、従来開発されてきたアジュバントは全て外来性異物（ウイルスや細菌等）に由来するため、免疫誘導効果は強力であるが、その分解の遅延が起きた場合、炎症と自己免疫のリスクが高くなる欠点があった。徳島大学では、未熟児呼吸窮迫症候群の特効薬として過去 28 年間副作用なく使用されてきた生体成分の肺サーファクタントに、世界トップレベルの粘膜アジュバント活性を見出したことから、人工合成肺サーファクタントアジュバント SF-10 を開発した。ワクチンと結合した SF-10 は、ワクチン抗原を粘膜細胞と抗原提示細胞に選択的に運搬して細胞内に取り込ませ、極めて効果的な感染防御抗体を誘導した。本プロジェクトでは、安全性と有効性の高い治験薬 SF-10 アジュバントの製造に関する技術移転を完了し、GMP 準拠下での製造体制を確立した。現在 SF-10 添加経鼻接種インフルエンザワクチンの臨床第 I 相試験、前期第 II 相試験を進めている。

岡山大学の拠点を紹介して、シーズCのプログラムを進めている徳島大学の木戸です。生体成分の肺サーファクタントにアジュバント活性を見出し、人工合成肺サーファクタントアジュバントSF-10を合成して、経鼻接種インフルエンザワクチンのアジュバントとして使っております。抗原としてのインフルエンザワクチンは、従来から皮下注射で安全性の担保されているHA抗原を使用しています。本研究の目標は、安全性と有効性を担保した経鼻接種インフルエンザワクチンを開発することにあります。

私たちがインフルエンザに感染すると、体内で最初に作動する生体防御系が、鼻粘膜から分泌されるIgAです。次に鼻粘膜の細胞性免疫が作動します。これらの防御系をすり抜けて、体内にウイルスが侵入すると、脾臓を介する全身の生体防御系として血液IgGが誘導されてきます。現行の皮下注射ワクチンは、自然感染ルートの投与系でないため、いきなり血液IgGの誘導のみが起きて、鼻粘膜分泌IgAも細胞性免疫も誘導されず、感染予防効果は期待できないのが現状です。このような状況で、全ての生体防御効果を発動できる予防効果の強いワクチン開発として、自然感染ルートの経鼻接種インフルエンザワクチン開発に取り組んでいます。岡山大学からの支援を受けて現在行っている治験Phase Iプロジェクトのスケジュールです。現時点では、治験薬の安定製造体制を確立し、治験薬の保存安定性試験を進行させております。今年の10月にはフェーズIを開始する予定で、翌年度にはフェーズIIaにまで進みたいと思っております。

本プロジェクトの売りは、安全性の高い生体成分アジュバントにあります。さまざまな病原体が侵入する鼻腔は異物排除能力が極めて強く、単に鼻腔に抗原を投与しただけでは抗体誘導が起きません。そこで使われるのが、免疫増強剤としてのアジュバントであります。アジュバントには2種類あり、一つは樹状細胞を直接刺激するアジュ

バントで、他は樹状細胞に抗原を運ぶデリバリーベークルアジュバントです。樹状細胞を直接刺激するアジュバントは、そのほとんどがウイルス、あるいは細菌由来の異物で、抗原提示細胞への刺激性が強いが、本来体内物質でないため分解が遅延するリスクがあります。アジュバントの体内分解遅延が起きた場合、副作用として炎症と自己免疫を起こす危険性が伴います。分解遅延リスクの無いアジュバントとして、生体成分アジュバントが注目されます。このような生体成分粘膜アジュバントとして、肺サーファクタントが発見されました。肺サーファクタントは肺胞II型細胞で作られる生理活性物質です。私たちの呼吸を可能にしている肺の界面活性物質であります。出生時に肺サーファクタントが少量の場合、未熟児呼吸窮迫症候群になり、出生後数分以内に肺サーファクタントを肺に補充しないと死に至ることから、牛肺由来の肺サーファクタントが特効薬として、これまで28年間安全に使われてきております。肺サーファクタントは、界面活性作用以外の生理活性物質として働いていることが最近判ってきました。胎児は、胎児期に羊水中にたくさん含まれる肺サーファクタントを、胃と上部消化管、気道粘膜に大量に取り込んで、体内循環をしています。この肺サーファクタントを選択的に取り込む粘膜細胞が、粘膜免疫の高感度抗原認識部位であることが判ってきました。すなわち、この肺サーファクタントに抗原を結合させると、気道粘膜に抗原を効果的にデリバーして、世界トップレベルの抗体誘導が実現されることが証明されました。しかし、肺サーファクタントはウシの肺由来の生物製剤で高価です。そこで人工合成肺サーファクタントアジュバントの製造を試みて成功しました。肺サーファクタントに含まれる約10種類の脂質の中でアジュバント作用に必要な脂質として3種に絞ることができました。また蛋白質は4種含まれていますが、そのうちの1種類、サーファクタントプロテインCがアジュバント活性に不可欠

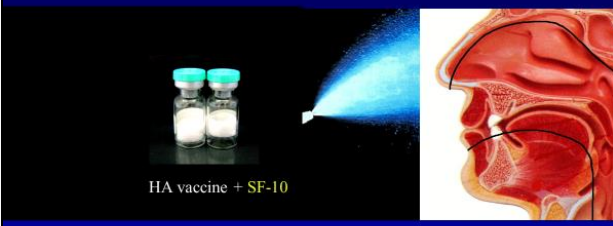
であることがわかりました。しかしサーファクタントプロテインCは極めて疎水性の高いペプチドで工業生産には適合しないため、工業生産可能な程度の疎水性を保持した短いペプチドK6L16が提案され、人工合成肺サーファクタントアジュバント、Synthetic Surfactant (SSF) ができました。さらに鼻腔内での抗原とSSFの滞留時間を増加させるために、増粘剤のカルボキシビニルポリマーを加え、SF-10アジュバントが完成しました。

マウス鼻腔に抗原単独を投与しても、鼻粘膜には抗原はわずかにしか取り込まれていません。SF-10を添加した抗原の場合、極めて効果的に抗原は鼻粘膜に取り込まれております。その結果、抗原特異的抗体誘導は世界のトップレベルが実現されました。例えばヘマグルチニンインフルエンザ抗原単独に対してSSFを加えることで、約8倍ぐらい抗体誘導は増幅します。増粘剤を加えたSF-10を添加した抗原の場合、抗体誘導効果はさらに1桁増幅されました。これは鼻腔のIgA抗体でも、血液のIgG抗体でも同様のことが起こっております。一方アジュバントは、免疫メモリー増強効果が重要な作用であります。カニクイサルで

行った実験ですが、初回免疫後に免疫メモリーは9カ月間良く保たれ、ワンショットのブースト免疫をするだけで、ほぼトップレベルにまで抗体誘導効果が見られることが確認されました。さらに液性免疫記憶だけでなく、SF-10アジュバントを添加することで細胞性免疫が誘導され、長期の免疫記憶が保たれていることが判明しました。ここでは、鼻粘膜中のcytotoxic T cell、CTLを示した結果ですが、ポジティブコントロールとして強烈な刺激剤であるpolyI:Cを樹状細胞に添加した場合とほぼ同等、あるいはより強いCTL活性が確認されております。以上の背景から、ウイルスチャレンジ試験での経鼻接種ワクチン動物の生存率は、皮下注射ワクチン動物に比べて格段に良く、皮下注射で生存率が20%程度になるほど強烈なウイルス感染実験をしても、生存率100%を維持しておりました。同じスライドになりますけれども、現在治験Phase Iのスケジュールに則して、岡山大学拠点と徳島大学がしっかり連携してプロジェクトを進めております。ありがとうございました。

1

生体成分粘膜アジュバントSF-10添加
インフルエンザワクチンの臨床研究

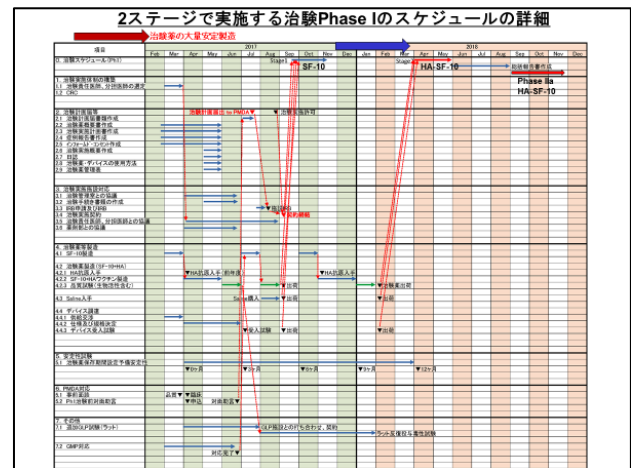


HA vaccine + SF-10

開発コンセプト：安全性と有効性を両立させる戦略

安全性：ヒトの生体成分を有効成分とする代謝の早いアジュバントSF-10
有効性：自然感染ルート（経鼻）を使用することで、生体を持つ全ての防御機能を動員する

2



3

人工合成アジュバントSSF/SF-10

粘膜アジュバント 経路 血液IgG 粘膜IgA (これまでに開発された粘膜アジュバント)

1) 抗原提示細胞の活性化アジュバント

Toxin-based adjuvants

CT (コレラ毒素)	ON	+	+
mutant CT	N	+	+
BLT (大腸菌毒素)	ON	+	+
mutant BLT	N	+	+
CTA/HLTB	ON	+	+
mutant CTA/HLTB	N	+	+
mutant PFX	N	+	+
mutant RTX	N	+	+
STXB	N	+	+

Cytokine-based adjuvants

IL-1	N	+	+
IL-4	N	+	+
IL-12	N	+	+
Type I IFN	N	+	+

Innate immunity associated adjuvants

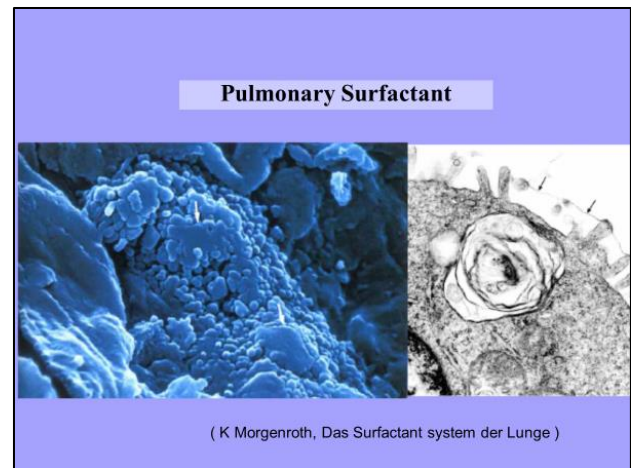
Lipo	N	+	+
RANTES	N	+	+
Defensin	N	+	+
CpG DNA	ON	+	+
Poly I:C	ON	+	+
Saponin (QS-21)	O	+	+

2) 抗原運搬アジュバント：運搬された抗原提示細胞が活性化

BSA	ON	+	+
Liposome	N	+	+
Live attenuated vectors	O	+	+
Chitosan	N	+	+
Macrol DNA vaccine	ON	+	+
Edible vaccine	N	+	+
Pulmonary Surfactant	ON	+	+
SF-10	ON	+	+

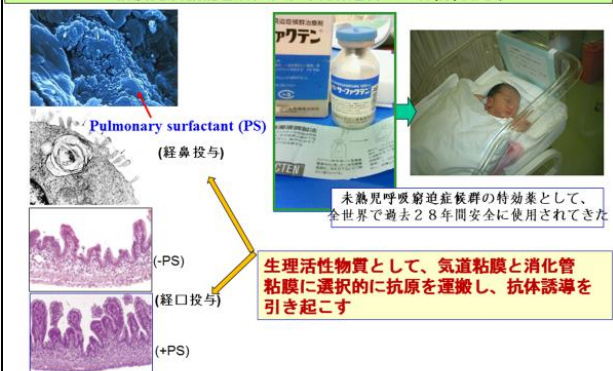
アジュバントは抗原提示細胞を活性化後速やかに代謝され、活性化スイッチをOFFにすることが重要である。(安全性)

4



5

肺サーファクタントは、肺胞II型細胞から産生される界面活性作用を持つ生理活性物質で、気道粘膜と胃粘膜、上部消化管粘膜に選択的に取り込まれ、粘膜免疫機能を活性化させる特徴を持つ生体防御物質



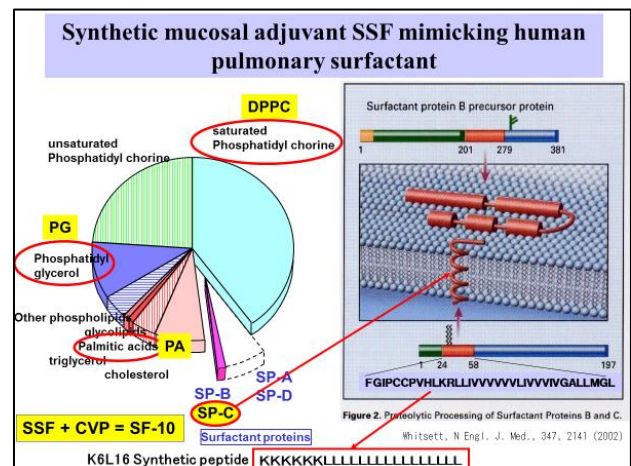
経鼻投与 (+PS)

経口投与 (+PS)

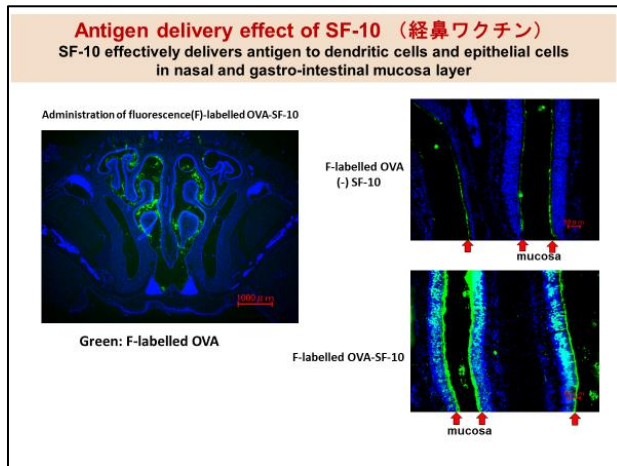
生理活性物質として、気道粘膜と消化管粘膜に選択的に抗原を運搬し、抗体誘導を引き起こす

Nishijima K, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 303:L208, 2012

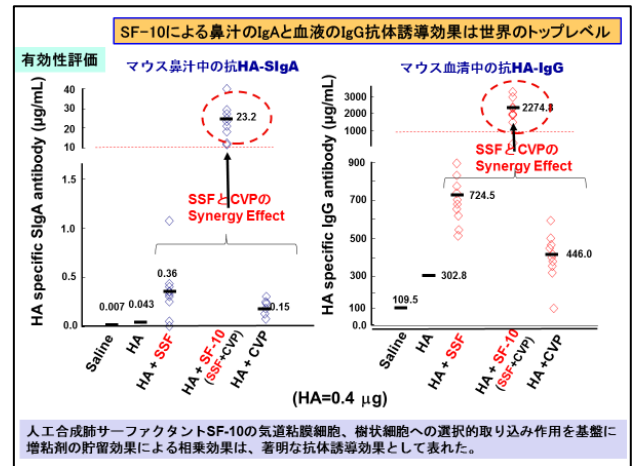
6



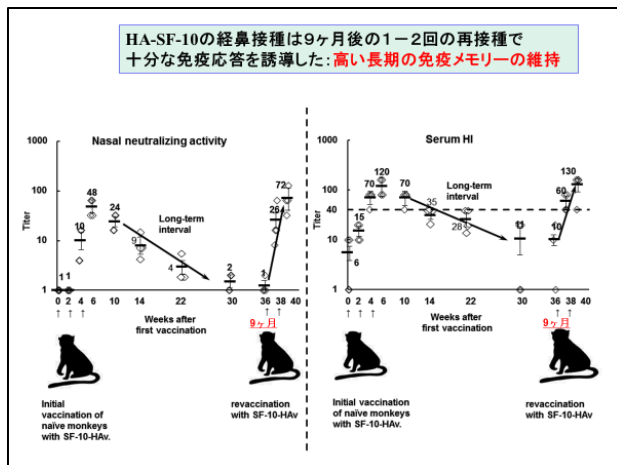
7



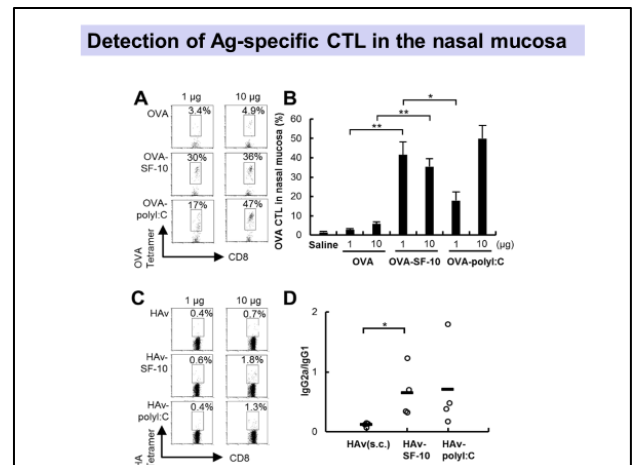
8



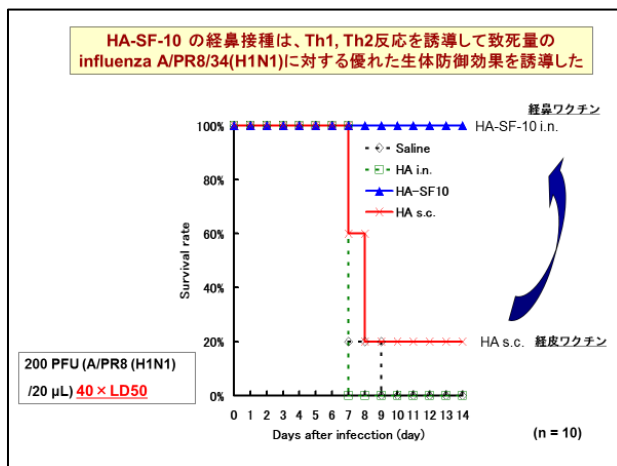
9



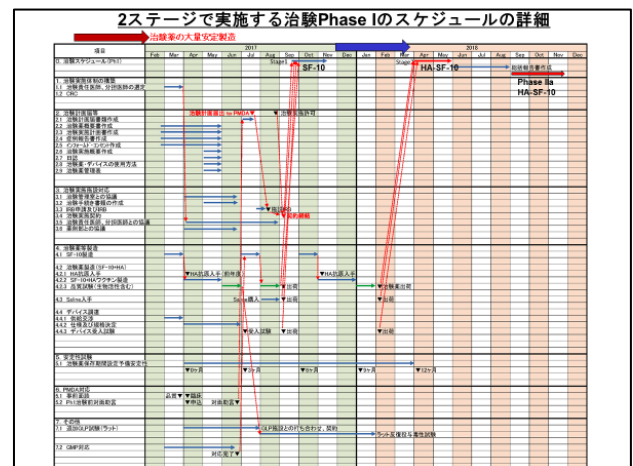
10



11



12



慢性肉芽腫症関連腸炎に対するサリドマイド治療

河合 利尚

国立成育医療研究センター 免疫科 医長



【プロフィール】

1998 年 東京慈恵医大医学部卒業
2000 年 東京慈恵医大小児科 助手
2002 年 埼玉小児医療センター感染免疫科 医員
2003 年 米国 NIH postdoctoral fellow
2006 年 東京慈恵医大小児科 助教
2008 年 国立成育医療センター膠原病感染症科 専門修練医
2009 年 国立成育医療研究センター成育遺伝研究部 室長
2016 年 国立成育医療研究センター免疫科 医長（現職）

【専門領域】

感染免疫、遺伝子治療、小児リウマチ

【講演概要】

河合利尚¹⁾、佐古まゆみ²⁾、新井勝大³⁾、井上永介²⁾、石川洋一⁴⁾、小野寺雅史¹⁾、中村秀文²⁾
国立成育医療研究センター 1) 免疫科、2) 臨床研究開発センター、3) 消化器科、4) 薬剤部

慢性肉芽腫症（CGD）は難治性疾患に指定される原発性免疫不全症である。乳児期から感染症を繰り返すだけでなく、約半数に CGD 腸炎（広義の炎症性腸疾患）を合併する。CGD 腸炎ではステロイドや免疫調節薬が有効であるが、これらの治療は致死性感染症を引き起す危険性がある。近年、サリドマイドの選択的抗炎症作用が明らかとなり、感染防御に関与する免疫応答への影響は少なく、抗炎症作用を示すことが報告されている。

本研究では、（１）小児用剤形の規格検討、企業と連携したサリドマイド口腔内崩壊錠（OD 錠）の開発、（２）幼若動物毒性試験、（３）小児患者におけるサリドマイド安全管理手順の構築、（４）小児 CGD 腸炎に対するサリドマイド OD 錠の有効性と安全性を評価する医師主導治験を開始する。

本研究により、サリドマイド OD 錠の小児 CGD 腸炎に対する有効性と安全性が示されれば、企業による薬事承認申請を経て、CGD 腸炎の新たな医薬品として適応拡大されることになる。また、TERMS を参考とした小児のサリドマイド安全管理方法を確立することで、TERMS のさらなる充実へ貢献し得ると考える。

よろしくお願いします。われわれのプロジェクト概要です。1歳の小児を含みます慢性肉芽腫症腸炎に対するサリドマイド、医師主導治験を実施するというのがプロジェクトでございます。さて背景ですけれども、慢性肉芽腫症は国内約300例が登録される希少疾患で、原発性免疫不全症に分類される、いわゆる難病でございます。その臨床症状で特徴的なのは、やはり感染症に弱いという状況でございます。ところがその一方で、この患者さんの約半数の方に広義の炎症性腸疾患に分類される慢性肉芽腫症腸炎、CGD 腸炎を発生いたします。こちらの腸炎に対する治療ですけれども、炎症性腸疾患、IBD に準じたこのような治療が行われますけれども、ステロイド、免疫調節剤等は非常によく炎症を抑えるのですが、その一方で感染症に対するリスクを上げてしまうという、そういった非常に厳しい状況がございます。さてサリドマイドですけれども、現在国内で市販されるサリドマイド製剤は多発性骨髄腫等の成人を対象としており、小児では適用外となっております。しかし海外、国内をとおしまして17歳以下の炎症性疾患、約200例の患者さんに対してサリドマイドの治療報告がなされております。また近年では小児のクローン病、潰瘍性大腸炎等で非常に有効性が高いという報告が出されております。そのサリドマイドの最も大きな特徴ですけれども、選択的TNF- α 阻害作用ということになります。この作用のおかげで、過剰なサイトカインに対する慢性炎症を改善する。その一方で、病原体に対する生体防御反応は抑制しないということで、非常に免疫不全症の患者さんにとってはありがたい治療効果を持っております。海外での報告が中心になりますが、CGD 腸炎に対する治療として寛解、及び改善が認められた例は約80%、そして感染症の悪化した症例は報告されておられません。このようなことから、われわれはサリドマイドというのは従来のステロイドや

免疫調節剤による治療とほぼ同等の抗炎症作用があるのではないかと。そしてそちらの従来の治療と比較して、生体防御反応の抑制という意味では非常にリスクが低いのではないかとということを考えております。ということで、こちらが研究開発の内容となります。本研究はこの四つの柱から構築されております。まず小児用剤形の開発ですが、先ほども申し上げましたとおり、サリドマイド製剤はカプセル製剤のみとなっておりますので、小児に服用できるような口腔内崩壊錠が必要だろうといくことで、こちらのほうは製薬企業のほうに開発を行ってもらっております。また実際小児の患者さんに対して、サリドマイド治療は既に行われてはいるのですけれども、その毒性試験ということで、十分な評価がなされておませんでした。ということで、本研究ではGLP 基準の幼若動物毒性試験を実施いたしました。また安全管理手順の構築ですけれども、皆さんご存じのとおり、サリドマイドは薬害の歴史的背景がございます。ですので、この薬害を繰り返さないために、まずはサリドマイド被害者の会の方に本研究開発についての内容をご理解いただき、そして承諾していただいたうえで、その安全管理手順、小児を対象とした安全管理手順の構築というものを行いました。これは具体的に言いますと、今までは患者さん本人の安全管理でよかったのですが、小児の場合は簡単に言いますと、母親ですね。妊娠可能な年齢の女性がすぐそばにいらっしゃいますので、そういった方の胎児曝露を回避するという目的がございます。そして臨床試験については、実施計画書の作成、そして医師主導治験の体制整備ということで進めてまいりました。こちらがその詳細になります。平成27年度、平成28年度から薬剤開発を行ってもらい、現在長期保存試験、加速試験、苛酷試験を行っております。また現在市販されるサリドマイドのカプセル製剤と、それから今回新

たに開発する口腔内崩壊錠の生物学的同等性試験を行っております。続きまして、非臨床試験ですけれども、PMDA 薬事戦略相談対面助言の協議に基づきまして、GLP 基準幼若動物毒性試験を終了いたしました。この試験の結果、新たな安全性の懸念がないということを確認いたしましたので、PMDA との協議を行い、将来的に成熟動物毒性試験データと本試験のデータを併せて非臨床毒性試験のデータパッケージといたしたいと考えております。続きまして、安全管理手順の構築です。まず被害者の会の方からご理解をいただいて、そして胎児曝露回避を目的とした安全管理手順の手順案を作成し、そしてそれを実施計画書、同意説明文書、アセント文書のほうへ反映しております。こちらにつきましては、PMDA 対面助言において、安全管理手順の変更の指示というのはございませんでした。さて臨床試験でございます。当初は単群試験を考えておりましたが、PMDA 対面助言の中でやはり患者数が非常に限られているという疾患ですので、何度か臨床試験を繰り返すのは難しいだろうということで、何とか今回の試験で一定の有効性のデータを得る努力をしたほうがいいだろうということで、プラセボ対照ランダム化比較試験に変更いたしております。本年1月の対面助言を経て現在実施計画書を固定しているところでございます。また医師主導治験実施に向けて、モニタリング、監査の外部委託を行っております。こちらが試験の概要となります。プラセボの二重盲検試験ですけれども、二重盲検期12週間、そして継続投与期12週間を予定しております。対象集団ですけれども、1歳以上の慢性肉芽腫症腸炎患者で中等症、また軽症の方

で、血便または1日6回以上の排便を伴う非常に腸管の症状の強い方を対象といたします。投与方法は1日1回、就寝前に経口投与ということで、安全性、有効性の面で腸炎の活動性スコアである PUCI の変化に応じて投与量を調節してまいります。主要評価項目でございます。二重盲検期の投与終了時のスコアが、投与開始前と比較して優位な低下をするか、また寛解に達するかどうか、ということで判定をしてまいります。被験者数の目標ですけれども、8名、試験期間は3年を予定しております。臨床試験の実施体制です。当センターをふくめまして四つの大学と協力し、この5施設で実施をする予定でございます。治験調整事務局、データマネジメント、データ解析等は当センターで行い、治験の監査、モニタリング、メディカルライティングにつきましては外部へ委託いたします。また非常に希少疾患ですので、専門研究会、食細胞異常症研究会をはじめとするそういった研究者の支援を受けながら、この研究スタディを構築しております。また既に治験薬提供者と治験薬及び情報提供を承認申請に関する契約を締結しております。こちらが最後のまとめのスライドになります。本研究の開発ロードマップですけれども、小児用剤形の開発、幼若動物毒性試験、そして安全管理手順の構築、臨床試験を平成27年、平成28年度このようなかたちで進めております。そして平成29年度、IRBを受審し、その後多施設共同治験を開始します。3年間の試験のあと試験結果によって承認申請を行うべく、再度 PMDA との協議をまた開始したいと思っております。以上になります。ご清聴ありがとうございました。

1

慢性肉芽腫症腸炎に対する サリドマイド治療

プロジェクト責任者: 国立成育医療研究センター
免疫科 医長 河合利尚

2

プロジェクト概要

試験物の名称: サリドマイド
区分: 医薬品
対象疾患: 慢性肉芽腫症関連腸炎
想定される治療学的ポジション: 慢性肉芽腫症腸炎の改善
開発の意義: 高い効果が期待される、小児用剤形の開発
開発トラック: 医師主導治験
研究資金源: AEMD創薬基盤推進研究事業
知財の確保状況: 出願予定なし
連携企業の有無: あり

3

背景

- 慢性肉芽腫症 (CGD)
 - 原発性免疫不全症 (難病)
 - 希少疾患 (国内登録: 約300名)
 - 易感染性
- CGD腸炎
 - CGDの18-65%に合併
 - 広義の炎症性腸疾患 (IBD) に分類
 - IBDに準じた治療
 - 易感染性の増悪のため、治療に難渋
- CGD腸炎の現行治療
 - CGD腸炎の治療ガイドラインはなく、IBDに準じた治療
 - 既報告 (7件) と自験例の合計157例のCGD腸炎に対する治療
 - ✓ 5ASA製剤 (CGD腸炎には適応外)
 - ✓ ステロイド (CGD腸炎には適応外)
 - ✓ 免疫調節・抑制剤 (CGD腸炎には適応外)
 - ✓ 生物学製剤 (CGD腸炎には適応外)



4

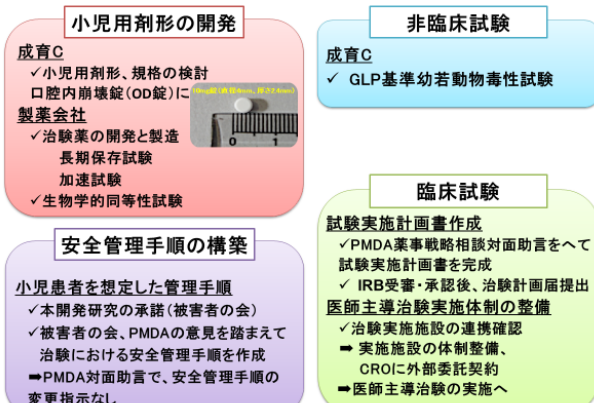
CGD腸炎に対するサリドマイド治療

- サリドマイド治療の状況
 - 小児では適応外薬
 - 17才以下の炎症性疾患194例でサリドマイド治療報告
 - 小児IBDの臨床試験で有効性が報告 (海外)
- サリドマイドの選択的TNF α 阻害作用
 - ✓ 過剰なサイトカインによる慢性炎症を改善
 - ✓ 病原体に対する生体防御反応を抑制しない
 - ➡ CGD腸炎 (海外の既報: 9例)
 - ◇ 寛解および改善 (77.8%)
 - ◇ 感染症の悪化なし

《CGD腸炎に対するサリドマイド治療 (仮説)》
抗炎症作用: サリドマイド $\approx$ ステロイド/免疫調節剤
生体防御反応の抑制: サリドマイド < ステロイド/免疫調節剤

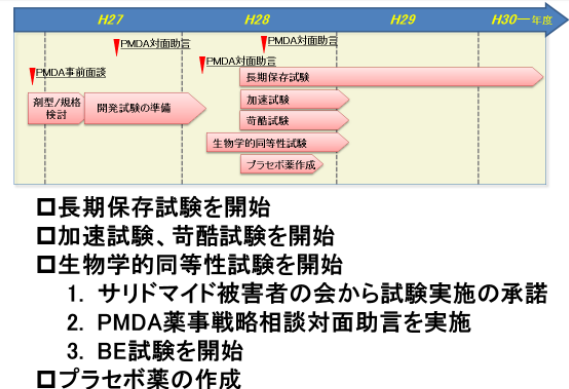
5

研究開発の内容

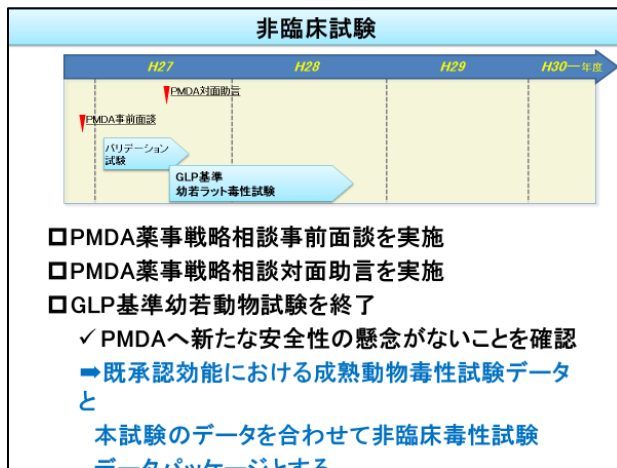


6

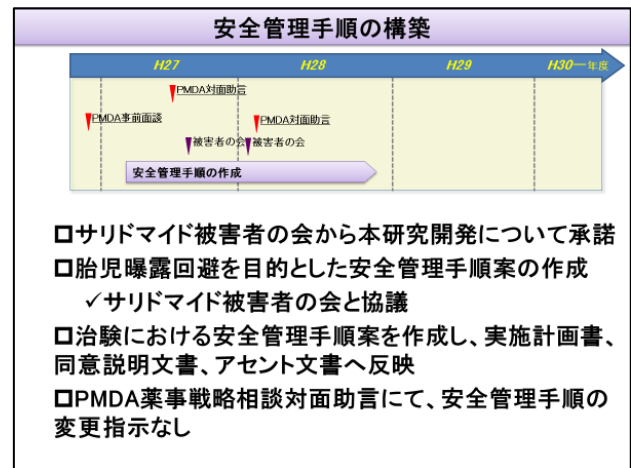
小児用剤形の開発 (製薬会社)



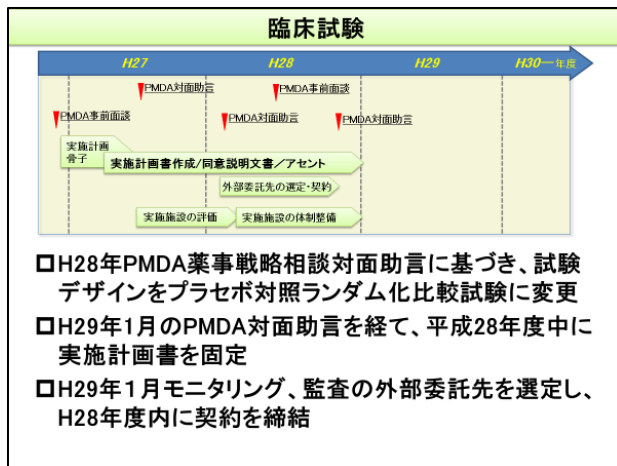
7



8



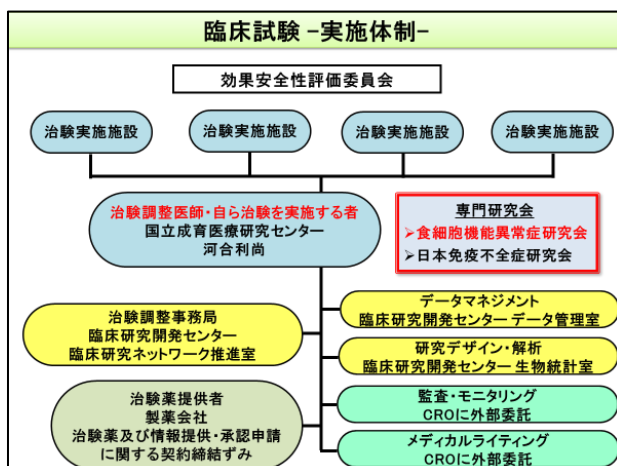
9



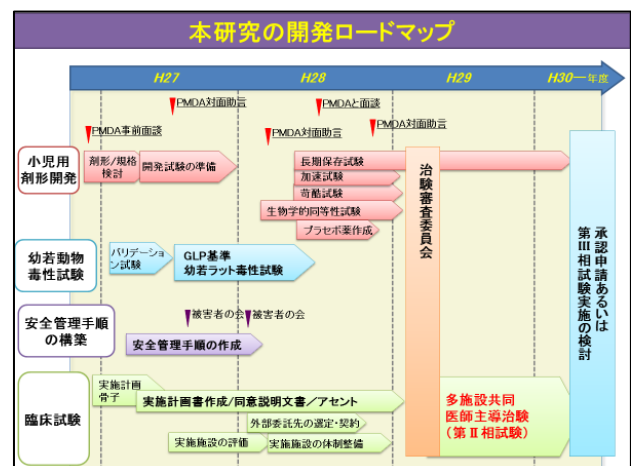
10

臨床試験の概要	
デザイン	プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験 1) 二重盲検期(12週間) 2) 継続投与期(12週間) 3) 追跡期(投与終了又は中止後4週間)
対象集団	以下の重症度に該当する1歳以上のCGD腸炎患者 ・CGD腸炎が中等症の患者 ・血便又は1日6回以上の排便を伴う軽症の患者
投与方法	1日1回、就寝前に経口投与。 開始用量は2 mg/kg、PUCAIの変化に応じて1~3 mg/kgの範囲で投与量を調節する。
主要評価項目	二重盲検期の投与終了時(又は中止時)のPUCAIが投与開始前と比較して20以上低下するか、10未満(寛解)に達した患者の割合
目標被験者数	8名
予定試験実施期間	H29年7月~H32年3月

11



12



●先駆け審査指定制度の活用事例

PMDA のイノベーション実用化支援

(先駆け審査・薬事戦略相談)

河野 典厚

医薬品医療機器総合機構

先駆け審査業務調整役・イノベーション実用化支援準備室長



【プロフィール】

平成 4 年 4 月 厚生省入省薬務局

以降、厚生労働省審査管理課、安全対策課、経済課 各課長補佐 ほか

平成 23 年 7 月 (独) 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部長

平成 25 年 7 月 厚生労働省医政局治験推進室長

平成 27 年 10 月 (独) 医薬品医療機器総合機構 先駆け審査業務調整役 (現職)

【講演概要】

政府は平成 27 年 4 月には日本医療研究開発機構 (AMED) を創設し、医薬品・医療機器等の医療分野における研究開発を各省連携により推進していく体制を構築した。また、欧米との比較において我が国の医薬品承認審査期間が 1 年程度遅い、いわゆるドラッグラグの存在が指摘されてきたが、昨今では医薬品医療機器総合機構 (PMDA) での審査期間は欧米と遜色なく、我が国での医薬品・医療機器等の開発に際しての予見性向上に寄与している。このように、我が国の医薬品・医療機器等の開発を巡る環境は従前に比べ大きく変化し、政府による医薬品開発等の振興策は、「周回遅れ」の解消からイノベーションを一層後押しする対応へと変化している。

PMDA においても、アカデミア・ベンチャー企業を対象とした対面助言、薬事戦略相談の実施から 5 年以上経過し、AMED との連携を図りながらイノベーションの実用化に貢献するよう努めている。また、革新的な医薬品・医療機器等の開発に対するレギュラトリーサイエンスの観点からの支援として「先駆け審査指定制度」を 2015 年より開始し、我が国の医薬品・医療機器等の開発フィールドとしての魅力の向上、革新的医薬品・医療機器等の開発促進を通じた病と闘う患者への更なる貢献を目指している。

今回の報告会では、このような薬事戦略相談業務や先駆け審査指定制度など、PMDA のイノベーション実用化支援などについて紹介したい。

ただいまご紹介にあずかりました、PMDA で先駆け審査を担当しております河野でございます。福島先生、岩崎先生、大変ご無沙汰しております。猿田先生はじめ諸先生方におかれましては、いつもいろいろとお世話になりましてありがとうございます。また、本日はこのような機会ちょうどいいたしまして本当にありがとうございます。本日お時間 10 分ほどいただきましたので、私のほうから主に制度の概略などについてご説明させていただきたいと思っております。われわれ PMDA におけるイノベーション実用化支援という観点で言いますと、本日のテーマは先駆け審査ということではございますが、薬事戦略相談もアカデミアの皆様にご利用いただいているスキームです。既にご存じのとおり、PMDA の薬事戦略相談については、日本発の革新的医薬品、医療機器、再生医療等の創出に向けて、有望なシーズを持つアカデミアやベンチャー企業の方々を主な対象として、主に開発初期から POC 段階ぐらいまでをターゲットとして助言を行うスキームです。実際にこの薬事戦略相談がどういうところを目指しているか、主に PMDA の立場からお話をさせていただきますと、規制当局と、アカデミア、ベンチャーの方々が個別の案件で接する枠組みというものです。この枠組みができて、5 年半近くたっております。実際この戦略相談のメリットとしてわれわれが考えることとしては、ある探索的な治験計画を立てて治験を実施した結果をつないで次の治験計画を立てて実施したときに、どうも思うような結果が得られないといったような状況があり得ると思います。そのときに、うまくいかなかった原因を分析して、次はどうしようかということを考えていくステップは非常に重要です。そのときに、実は先の治験計画そのものに工夫をしておけばよかったとか、このようなデータ取っておけばよかったのにといったようなことが仮にあったとすると、それまでに費やした時間や費用は相当なものであり、取り返しのつかない場面も

あるかもしれません。このように、医薬品開発の面で必要な課題に気づかないまま開発を進めるデメリットは甚大であり、薬事戦略相談は研究者の方々が気づかなかったリスクに気づくかもしれない、また、様々な課題に対してレギュラトリーサイエンスの観点からの解決の糸口が見つかるかもしれない、そのことを通じて成功確率を少しでも高めていこうということに貢献したいというのがこの薬事戦略相談の枠組みです。またこのほかに、より早い段階から被験者さんの安全性確保に関する議論ができたり、PMDA にとっても最先端の研究を学ぶ貴重な機会であると認識しています。既に薬事戦略相談受けてくださっている先生方はもう十分ご承知のことかとは思いますが、この相談には基本的に個別面談、事前面談、対面助言と三つの枠があります。目指すところは審査部との対面助言ですが、まず個別面談で薬事戦略相談になじむものかどうかなどをざっくりとに相談していただくところからはじめていただき、その次のステップとして、事前面談により具体的な相談事項と必要な資料などをまとめ、このようなステップを踏みながら対面助言に進んでいただくことを想定しています。個別面談と事前面談は無料ですので、お気軽にお越しいただければと思っております。この薬事戦略相談の実績状況ですが、個別面談で年間 200 件前後ぐらい、事前面談で 400 件前後ぐらい、対面助言については、医薬品、医療機器、再生医療などあわせて年間 100 件前後ぐらいです。

次に先駆け審査のお話ですが、世界に先駆けて、革新的医薬品、医療機器、再生医療等製品を日本で早期に実用化するといったことで始められたスキームです。このスキームが始まってもう 2 年ぐらい経ちますが、指定の考え方としては四つの要件を満たすものから選ばれます。それは、画期性、対象疾患の重篤性、高い有効性、日本で最初に承認申請する意志、ですが、これらの要件該当性を確認させていただきながら採択に至るもの

です。この指定を受けるものについては PMDA の優先相談の対象になりますし、事前評価を活用していただきながら優先審査、6 カ月審査の対象となります。また、審査パートナー（コンシェルジュ）が伴走させていただくというスキームです。審査期間 6 カ月については、通常品目の承認審査期間 12 カ月及び優先審査品目の 9 カ月との比較において、事前評価などを活用することがポイントであり、したがって、この指定を受けることによって必要な評価資料がディスカウントされることはありません。第 1 回の指定医薬品につきましては、平成 27 年 10 月に 6 品目が指定されておりますし、医療機器、再生医療については、平成 28 年 2 月に計 5 品目が指定されています。さらに本年 2 月 28 日には、医療機器と体外診断薬と再生医療等製品につきまして、それぞれ 3 品目、1 品目、3 品目、新たに指定されたところです。この辺の情報につきましては厚生労働省のホームページにもアップデートされておりますので、必要に応じ見ていただけるとありがたいと思います。冒頭、薬事戦略相談のお話もさせていただきましたが、先駆けとの関係で言いますと、結構多くのものが薬事戦略相談を受けていただいている実績がございます。例えば医薬品ではシロリムス、モルフォリノ核酸については薬事戦略相談を受けていただいておりますし、医療機器で

はチタンブリッジ、再生医療等製品の 3 品目については、いずれも薬事戦略相談を受けていただいている実績があります。このことを考えますと、薬事戦略相談から先駆け審査指定制度へのバトンパスが一つのモデルケースになり得るのではないかと考えます。

最後にイノベーションの実用化支援に関する今後の方向性ということでまとめたいと思います。現状、薬事戦略相談を開始して 5 年を経過して、先駆け審査指定制度の試行的実施も始まっているということをこれまでご説明いたしました。そのほかに、医薬品、医療機器等の実用化を巡る環境がいろいろ変化しておりまして、平成 27 年には AMED が設立し、PMDA と連携協定を結んでおります。医療法に基づく臨床研究中核病院など、治験や臨床研究を行う場の整備も随分進んでいます。また、PMDA の承認審査の迅速化もあろうかと思います。こういった環境の変化も踏まえながら、昨年 7 月に厚生労働省はベンチャー懇談会の報告書を公表しております。今後、イノベーションの実用化支援を更に行うべきといったご提言もいただいているところであり、われわれといたしましても、アカデミア、ベンチャーの皆様発の創薬に関して、レギュラトリーサイエンスの観点から適切に貢献していきたいと思っております。ご清聴どうもありがとうございました。

1



PMDAにおけるイノベーション実用化支援

平成29年3月3日
 (独)医薬品医療機器総合機構 (PMDA)
 先駆け審査業務調整役
 イノベーション実用化支援準備室長 河野典厚

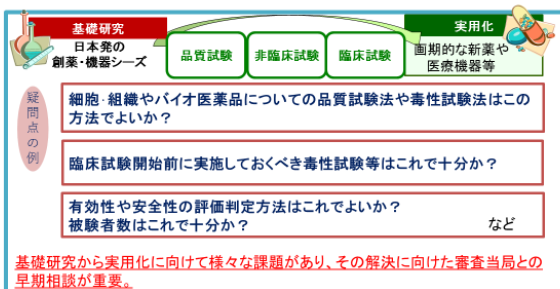
2

1. 薬事戦略相談について

3

PMDAの薬事戦略相談について

日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出に向け、有望なシーズを持つ大学・研究機関、ベンチャー企業を主な対象として、開発初期から必要な試験・治験に関する指導・助言を実施するものとして、H23年7月1日より開始



※設置当初から、臨床試験は主に臨床開発初期(POC(Proof of Concept)試験(前期第Ⅱ相試験程度)まで)を対象

3

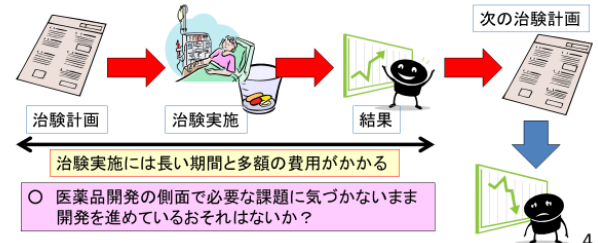
4

薬事戦略相談が目指すもの ①

(1) 薬事戦略相談創設の意義

規制当局とアカデミア・ベンチャーが個別案件で接する枠組み

(2) PMDAが考える薬事戦略相談のアカデミア・ベンチャーにとってのメリット



4

5

薬事戦略相談が目指すもの ②

研究者が気づかなかったリスクに気づくかもしれない＝**リスクの軽減**
 課題解決の糸口が見つかるかもしれない＝**成功確率の向上**

- 実用化に向けて、現時点でどのような課題を克服しなければならないのか、明確にできる。
- アカデミア・ベンチャーと規制当局が開発の初期段階から一緒に議論することで、今後の新たな方向性や課題解決の糸口が見つかる可能性。

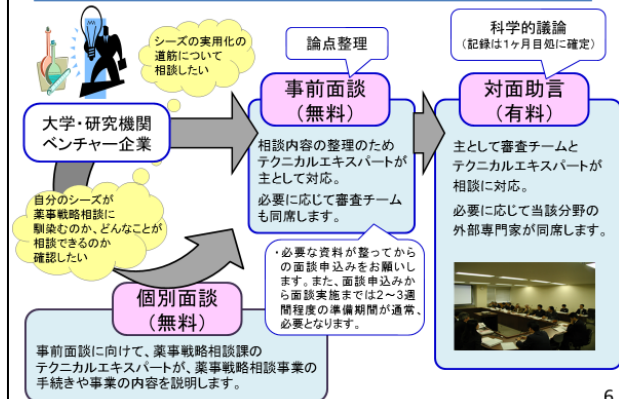
このほか、

- ✓ より早い段階から被験者の安全性確保等に資する議論ができること。(被験者さんのメリットにつながるということ。)
- ✓ PMDAにとっても最先端の研究を学ぶ機会でもあること。(審査に必要な知見の向上につながるということ。)

5

6

薬事戦略相談のプロセス



6

7

薬事戦略相談の実施状況						
個別面談／事前面談	開始(注1) ～平成24 年度	平成25年度	平成26年度	平成27年度	平成28年度 (12月末まで)	合計
個別面談(うち関西支部実施(注2))	420	237(20)	271(63)	221(56)	136(44)	1,285(183)
事前面談(注3)(うち関西支部実施(注2))	407	346(26)	325(57)	412(60)	293(40)	1,783(183)
対面助言	開始(注1) ～平成24 年度	平成25年度	平成26年度	平成27年度	平成28年度 (12月末まで)	合計
医薬品戦略相談	48	66	48	58	28	248
医療機器戦略相談	11	38	16	16	14	95
再生医療等製品戦略相談(注4)	-	-	2	11	8	21
再生医療等製品の品質及び 安全性に係る相談(注5)	12[20]	19[32]	18[44]	29[55]	18[49]	96[200]
薬事開発計画等戦略相談(注6)	-	-	1	0	0	1
合計	71[79]	123[136]	85[111]	114[140]	68[99]	461[565]

注1:薬事戦略相談事業は、H23.7.1から実施。
 注2:H25.10.1から実施。
 注3:事前面談には、特区医療機器薬事戦略相談に係る特区事前面談4件を含む。(特区医療機器薬事戦略相談はH27.11.20から開始)
 注4:H26.11.25から実施。(それまでは医薬品戦略相談又は医療機器戦略相談として実施。)
 注5:H26.11.24まで医薬品戦略相談として受付けたものを含む。また、【】内の数値は、再生医療等製品等に関する治療計画の届出を行う
 前に、当該製品の品質及び安全性に係る十分な確認を行うために必要な範囲で、複数日に渡って相談を行ったものを、個別に計上
 した場合は延べ件数。
 注6:H26.11.25から実施。

7

8

2. 先駆け審査指定制度について

9

先駆け審査指定制度について

世界に先駆けて、革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品を日本で早期に実用化
 すべく、世界に先駆けて開発され、早期の治療段階で著明な有効性が見込まれる医薬
 品等を指定し、各種支援による早期の実用化(例えば、医薬品・医療機器では通常の半
 分の6ヶ月間で承認)を目指す(平成27年4月1日に創設)。

指定の考え方

➡ ①画期性、②対象疾患の重篤性、③高い有効性、④日本で早期に開発・申請

指定制度の内容

□:承認取得までの期間の短縮に関するもの □□:その他の取組

①優先相談(2か月→1か月)

- 相談者との事前のやりとりを迅速に行い、資料提出から治療相談までの期間を短縮。

②事前評価の充実
(実質的な審査の前倒し)

- 事前評価を充実させ、英語資料の提出も認める。

③優先審査
(12か月→6か月)

- 総審査期間の目標を6か月に。
※場合によっては第Ⅲ相試験の結果の承認申請後の提出を認め、開始から承認までの期間を短縮。

④審査パートナー制度
(PMDA版コンサルジュ)

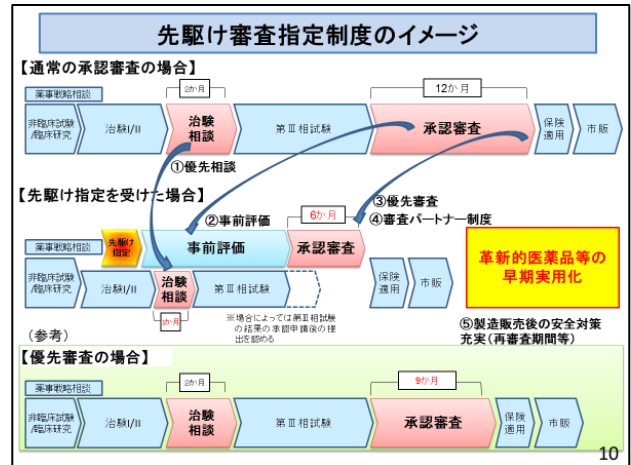
- 審査、安全対策、品質管理、信頼性保証等承認までに必要な工程の総括管理を行う管理職をコンサルジュとして設置。

⑤製造販売後の安全対策充実
(再審査期間の延長)

- 通常、新有効成分含有医薬品の再審査期間が8年であるところを、再審査期間を延長し、最長10年までの範囲内で設定する。

9

10



10

11

(第一回)医薬品の先駆け審査指定制度対象品目		
平成27年10月27日付指定		
医薬品の名称	予定される効能または効果	申請者の氏名または名称
シロリムス(NPC-12G)	結節性硬化症に伴う血管線維腫	ノーベルファーマ株式会社
NS-065/NCNP-01	デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)	日本新薬株式会社
S-033188	A型またはB型インフルエンザウイルス感染症	塩野義製薬株式会社
BCX7353	遺伝性血管浮腫(HAE)の患者を対象とした血管性浮腫の発作の管理	株式会社Integrated Development Associates
ASP2215	初回再発または治療抵抗性のFLT3遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病	アステラス製薬株式会社
ペムプロリズマブ(遺伝子組換え)	治療不能な進行・再発の胃癌	MSD株式会社

※指定医薬品の使用に際して体外診断用医薬品等が必要とされる場合には併せて対応を行う。

11

12

(第一回)医療機器の先駆け審査指定制度対象品目	
平成28年2月10日付指定	
医療機器の名称	品目概要
チタンブリッジ(甲狀軟骨形成術2型)	発声時に声帯が過剰に閉鎖することで声に障害の出る内転型声帯性発声障害において、その閉鎖を防止する手術法(甲狀軟骨形成術2型)で用いられるチタン製の線番型プレートであり、複数の国内大学と共同でノーベルファーマ株式会社が開発
癌嚢防止吸収性バリア	トレハロースを腹腔内全体に注入し、腹腔内の細胞膜に結合(水素結合)させることで、臓器や腫瘍の術後癌嚢を低減させるものであり、東京大学・大学院工学系研究科/バイオエンジニアリング専攻・鄭 雄一教授らのシーズを元に、株式会社大塚製薬工場が開発

(第一回)再生医療等製品の先駆け審査指定制度対象品目

平成28年2月10日付指定

再生医療等製品の名称	品目概要
STR01(自家骨髄間葉系幹細胞)	腎臓腫瘍に伴う神経症状や機能障害の改善を目的とする、患者自身の骨髄から採取した骨髄液から分離、培養した間葉系幹細胞であり、札幌医科大学・医学部附属フロンティア医学研究所・神経再生医療学部門・本望 修教授のシーズを元に、本大学と共同でニプロ株式会社が開発
G47Δ	悪性脳腫瘍(神経膠腫)への適応を目的とした、制限増殖型遺伝子組換え単株ヘルペスウイルス1型であり、東京大学・医科学研究所・先端がん治療分野・藤堂 具紀教授のシーズを元に、藤堂教授と共同で第一三共株式会社が開発
自家心臓内幹細胞	小児先天性心疾患(構造的単心室症)患者に実施する外科的修復術後の心機能改善を目的とした、患者自身の心臓から採取した組織から分離、培養した心臓内幹細胞懸濁液であり、岡山大学病院・新医療研究開発センター再生医療部・王 英正教授のシーズを元に、株式会社日本再生医療が開発

12

13

(第二回)医療機器の先駆け審査指定制度対象品目	
医療機器の名称	品目概要
人工気管	悪性腫瘍や狭窄性疾患のために切除した気管を再建するために用いる、ポリプロピレンメッシュとコラーゲンスポンジから成る人工気管である。 京都大学他と共同で第一医科(株)が開発を行っている。
ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)システム	ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)に用いる中性子線を照射するための装置である。適応疾患は、悪性神経腫瘍と頭頸部癌である。 京都大学他及びステラファーマ(株)と協同で住友重機械工業(株)が開発を行っている。
UT-Heart	本品は、病院で取得した心電図、心エコー、CTデータ等を用いて、コンピュータ上で患者個別の心臓を擬似的に再現し、植込みデバイスを使用した心臓再同期療法の効果予測の判断を補助する医療機器プログラムである。 東京大学発のベンチャー企業である(株)UT-Heart研究所の久田俊明東京大学名誉教授、杉浦清了東京大学特任教授のシーズを元に富士フィルム(株)と共同で開発を行う。
(第二回)体外診断薬の先駆け審査指定制度対象品目	
体外診断薬の名称	品目概要
がん関連遺伝子パネル検査システム	固形がん患者の腫瘍組織中のDNAにおける遺伝子の異常(変異、増幅又は融合)の一括検出を目的とした、DNAシークエンサー診断システム(DNAシークエンサー、テンプレートDNA調製試薬及び解析プログラム)である。複数の遺伝子異常を一括検出することにより、がん患者の遺伝子異常プロファイリングを行い、診療方針決定の補助に用いる。 本システムは、国立がん研究センターにおいて開発したNCCオンコパネルを元に、同センターと共同でシスメックス(株)が開発を行っている。

14

(第二回)再生医療等製品の先駆け審査指定制度対象品目	
再生医療等製品の名称	品目概要
CLS2702C/D(口腔粘膜由来食道細胞シート)	患者自身の口腔粘膜から採取した上皮細胞を培養した細胞シートであり、食道がんにおける広範囲内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)後の狭窄の抑制及び再上皮化までの日数の短縮目的とするものである。 東京女子医科大学の岡野光夫特任教授のシーズを元に、本大学と共同で(株)セルシードが開発を行っている。
非自己iPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞	パーキンソン病患者にドパミン神経前駆細胞を移植し、分泌・補充されるドパミンによりパーキンソン病の神経症状の改善を目的とした、iPS細胞由来の細胞製品である。 京都大学iPS細胞研究所の高橋淳教授のシーズを元に、大日本住友製薬(株)と共同で開発を行っている。
ヒト(同種)成人骨髄由来多能性前駆細胞	急性期(発症後18~36時間)の脳梗塞の治療を目的とした、ドナーの骨髄から採取して増殖させた成人接着性幹細胞に由来する幹細胞製品である。 海外において米国アサシス社が開発を行っており本邦では(株)ヘリオスが臨床試験を実施している。

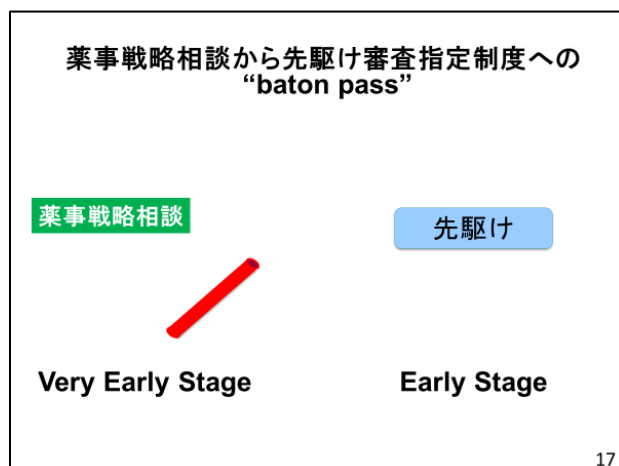
15

先駆け審査指定品目の薬事戦略相談実績 ①		
被験物の名称及び識別記号	薬事戦略相談申込者	指定までの経緯
シロリムス	大阪大学 金田真理 先生	対面助言は1回 対面助言を踏まえて医師主導治験を実施。 ↓ 2015年10月:先駆け審査(医薬品)に指定。(大阪大学・金田先生のシーズを元にノーベルファーマ(株)が開発)
モルフォリノ核酸(NS-065/NCNP-01)	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 遺伝子疾患研究部 武田伸一 先生	これまでに2回の対面助言を実施(2011年12月及び2013年3月) ↓ 2015年10月:先駆け審査(医薬品)に指定。(国立精神・神経医療研究センター・武田先生と共同で日本新薬(株)が開発)
チタンブリッジ	熊本大学 讃岐徹治 先生	対面助言は1回 対面助言を踏まえて医師主導治験を実施。 ↓ 2016年2月:先駆け審査(医療機器)に指定。(熊本大学を含めた複数の国内大学と共同でノーベルファーマ(株)が開発)

16

先駆け審査指定品目の薬事戦略相談実績 ②		
被験物の名称及び識別記号	薬事戦略相談申込者	指定までの経緯
自家骨髄間葉系幹細胞	北海道公立大学法人 札幌医科大学 本望 修 先生	これまでに5回の対面助言を実施(2011年12月~2012年11月):うち1回はGMPの観点から施設の現地調査を実施 ↓ 2016年2月:先駆け審査(再生医療等製品)に指定。(札幌医科大学・本望教授と共同でニプロ(株)が開発)
G47Δ	東京大学医学研究所 藤堂具紀 先生	対面助言は3回 対面助言を踏まえて、医師主導治験を実施。 ↓ 2016年2月:藤堂教授と第一三共株式会社の共同申請で、再生医療等製品の先駆け審査品目に指定。
自家心臓内幹細胞	株式会社日本再生医療	対面助言は3回 岡山大学 王英正教授らの臨床研究結果等を元に実施した対面助言を踏まえて、治験を実施予定。 ↓ 2016年2月:先駆け審査(再生医療等製品)に指定。(岡山大学・王教授のシーズを元に(株)日本再生医療が開発)

17



18

3. イノベーションの実用化支援に関する今後の方向性について

【PMDAのイノベーション実用化支援について】

＜現状＞ ① 薬事戦略相談を開始して5年を経過（平成23年7月開始）
アカデミア・ベンチャー等に対し、年間600件程度の事前面談等を実施
年間100件程度の対面助言を実施

② 先駆け審査指定制度の試行的実施（平成27年4月開始）
医薬品6品目、医療機器2品目、再生医療等製品3品目を対象に実施中
平成28年10月より2次募集を開始

↓

＜医薬品・医療機器等の実用化をめぐる環境の変化＞

① AMEDの設立（平成27年4月）、PMDAとの連携協定（平成27年8月）
② 医療法に基づく臨床研究中核病院などの体制整備（平成27年4月）
③ PMDAにおける承認審査の迅速化・世界トップスピードの審査期間 など

↓

厚生労働省「医療のイノベーションを担うベンチャー企業の振興に関する懇談会報告書（平成28年7月）」
において、PMDAを含めた「オール厚生労働省」での支援体制構築の必要性等を指摘

平成28年10月 PMDAに「**イノベーション実用化支援準備室**」を設置
イノベーション実用化支援のための更なる充実強化等
について検討

19

PMDAとしましては、
今後ともアカデミア・ベンチャー発の創薬に関し、
レギュラトリーサイエンスの観点から、
適切に貢献していきたいと考えます。

20



ご清聴ありがとうございました



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、遺伝子組換えヘルペスウイルスを用いたがんの「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。現在、世界に先駆けた G47 Δ の臨床開発を展開し、可及的早期の日本発のウイルス療法薬の実用化を目指している。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。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中である。平成 25 年からは前立腺癌や嗅神経芽細胞腫の臨床試験も行われている。欧米豪では最近、GM-CSF 発現型第二世代 HSV-1 が悪性黒色腫の薬として認可され、ウイルス療法が治療選択肢となる時代が到来した。日本でも G47 Δ の先駆け審査品目指定を契機に、一日も早い医薬品承認を目指す一方、脳腫瘍以外の固形がんへの速やかな適応と「創薬」としての発展を図る。

東京大学医科学研究所の藤堂です。先駆けの事例の第1番目として、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についてご紹介申し上げます。がんのウイルス療法は、増えるウイルスを用いたがんの新しい治療法でございまして、ウイルスの遺伝子を操作して、がん細胞のみで増えるウイルスを人工的に作って、そのウイルスそのものが薬になるという治療法であります。感染したがん細胞はウイルスに直接殺されるというわけでございまして、ここの図にございますが、がん細胞だけで増えるウイルスをがん細胞に感染させますと、そこでウイルスが増えます。増える過程で宿主となったがん細胞は物理的に破壊される。増えたウイルスはまた周りに散らばって、また増殖、破壊を繰り返すと、そういうメカニズムでございまして、正常細胞に感染しても増えませんので正常組織を傷つけないという、そういうことでございます。現在開発を進めております試験物はG47 デルタという第3世代の遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型で、これはウイルスのゲノムに三つのウイルス遺伝子の改変を加えたものでございます。細かいことは避けますが、三つ目の遺伝子改変によってがん細胞を殺す力をアップして、また抗がん免疫を引き起こす力を強くしたと、そういう第2世代から改良したウイルスでございます。第2世代に比べますと格段に抗腫瘍効果が上がっていて、いずれの皮下腫瘍モデルにおきましても、G47 デルタはG207 という第2世代に比べて抗腫瘍効果が上がっているということであります。またG47 デルタの特徴を1枚のスライドに示しますと、あらゆる固形がんの有効でありまして、ここでは前立腺がんとか悪性中皮腫の例が出ておりますが、もう一つ、G47 デルタは抗がん免疫を強力に引き起こす。両側に皮下腫瘍を持った両側皮下腫瘍モデルにおいて、左だけにウイルスを投与しますと、左側はなくなってしまうのですが、右側に対しても抗腫瘍効果を表す。これは完全にTリンパ球を介

した免疫の効果であるということがわかっております。さらに最近わかったことは、G47 デルタががん幹細胞を非常に効率よく殺すということでございます。このプロジェクトの最終目標はG47 デルタの製造販売承認でございまして、日本発の国産がん治療用ウイルス薬の承認でございまして、さらにその次のがんのウイルス療法の実用化と普及。さらには国産の革新的創薬に結びつけるということを目指しております。このような革新的バイオ医薬品の鍵となるのはやはり製造でございまして、われわれも早くからG47 デルタのGMP 製造を手がけてまいりまして、東大医科学研究所の治療ベクター開発センターにおいて、自ら開発した技術を用いてSOPを作成して、既に複数ロットの臨床ロットを製造しております。これは国産初の臨床ウイルス製剤の製造でございまして、大学内の施設においても治験薬が製造できるということを証明したものだと思っております。またG47 デルタの臨床開発にかかわる規制対応は、ご覧のとおり非治験、あるいは医師主導治験もそれぞれ山のようにございまして、特にカルタヘナ法に対する対応が非常に大変だったところでございます。細かいことは避けますけども、カルタヘナ法については、私がいつも、日本が自ら足かせを課しているものであると、改良が必要だ、改善が必要だと申しているところでございます。

G47 デルタを用いたファースト・イン・マン臨床試験は再発膠芽腫に対して行いました。再発の膠芽腫は大体予後が3カ月から6カ月の患者さんでございまして、平成21年から平成26年まで5年間で終了しております。腫瘍内に直接ウイルスを2回投与して、安全かどうかを見る臨床試験でございました。これはかなり高い用量なのですが、 1×10^9 pfu のG47 デルタの2回脳腫瘍内投与の、安全性のPOCが確立したということでございます。また、この臨床試験を行っている最中に、平成25年からホルモン療法に抵抗性となった再発前立腺がんに対しても臨床試験を始めており

ます。前立腺内に2回投与、3回投与、4回投与というように、3例ずつ用量増加を行いました。これも平成28年に全被験者の治療を終了して試験が終了しております。これによってG47デルタの前立腺内の反復投与の安全性のPOCが確立されたということで、もしこのプロジェクトがさらに続くようであれば、第2相試験に進むという予定にしております。それから同様に、嗅神経芽細胞腫という頭蓋底できるまれながんに対しても臨床試験を行っております。これはわれわれの領域でありまして、実は鼻の中から針を刺して、腫瘍の中に直接ウイルスを投与します。12回の腫瘍内反復投与が可能であるということを今のところ示しているところであります。さらに最近は、既に非臨床ではG47デルタが悪性中皮腫によく効くということが、データが出ていたわけですが、臨床試験プロトコルを完成させまして、昨年の12月に学内の倫理委員会に申請をしております。これもこのプロジェクトが続くようであれば、平成29年度中に臨床試験を開始する予定にしております。このような臨床データを踏まえまして医師主導治験を開始したわけでありまして。

医師主導治験は再発膠芽腫を対象にしておりまして、今回は第2相で、有効性を検討するというところから、4週間間隔で最大6回まで脳腫瘍内にG47デルタを投与するという臨床試験を行うことにしております。プライマリエンドポイントは1年生存割合でございまして、標準治療にウイルス療法を上乗せして、生存期間が延長するかどうかを検討するというところであります。第1相は非治験でございましたが、この第2相から治験をスタートするということをPMDAに認めていただきました。さらには先ほどの先駆け審査品目に昨年の2月に指定されておりますので、最短ルートで製造販売承認申請に到ろうと思っております。この治験においてはウイルス療法独自の腫瘍縮小効果判定基準を採用いたしております。ウイルスを打つと腫瘍全体が一旦膨らむと

いうことがフェーズ1でわかりましたので、この試験ではそれを見越して、progressive disease (PD; 進行)は、2回連続したMRIで続けて大きくなった場合に初めてPDと判定するというような基準にいたしております。医師主導治験は平成26年7月に治験届を出しましたが、その後、カルタヘナ法の第一種使用規程の承認が必要でありましたので、実際には平成27年の5月に開始しております。これが先駆け審査品目の指定ですが、要はこれらの指定基準に条件が当てはまっているということで指定を受けまして、承認審査期間の短縮と、開発の促進支援を受けているところでございます。

G47デルタの発展性を少しお話ししますと、われわれはこのG47デルタの中に任意の機能を有する遺伝子を組み込むという技術を持っております。したがって、何らかの機能遺伝子を発現するウイルスをいくらかでも作ることができるわけです。例えばインターロイキン-12を発現するようなウイルスを作って、それを皮下腫瘍のモデルで調べてみますと、IL-12を発現するほうが発現しないものに比べて、同じ投与量でやりますと、投与した側でも反対側でも非常に治療効果が高くなるということであります。また、ウイルス療法は、今話題になっております免疫チェックポイント阻害薬、例えば抗PD-1抗体のような免疫チェックポイント阻害薬でもって非常に抗腫瘍効果が上がります。恐らくウイルス療法が使われるようになると、この免疫チェックポイント阻害薬との併用が普及するようになるのではないかと思います。ヒトインターロイキン-12発現型については、現在信州大学がこの橋渡しのプロジェクトでもってヒトに対する医師主導治験を行う計画を進めているところであります。

G47デルタの国内臨床開発はご覧のような一覧表のとおりでありまして、既に二つの臨床試験が終了しております。治験は現在膠芽腫で進めているところでございまして、世界に先駆けて日本で

の開発を進めているところです。この「世界に先駆けて」というのは、別に薬の開発戦略でも何でもございまして、私が 2003 年にアメリカから帰ってきた時からの信念でもってやっているところでございます。世界における、悪性脳腫瘍に対する増殖型ウイルスを用いた臨床試験の一覧表がこれでございます、G47 デルタ以外に麻疹ウイルス、あるいはアデノウイルス、あるいはポリオウイルス、あるいはレオウイルスといったものがウイルス療法として、悪性脳腫瘍に対する臨床試験が行われているところであります。一番下はウイルス療法ではなく、増殖型ウイルスを用いた遺伝子治療としてアメリカで進められているものです。ですからウイルス療法の中では、今のところは G47 デルタが、悪性脳腫瘍では世界でトップを走っているということになります。一方で、世界のがんのウイルス療法の開発状況を見ますと、われわれの第 3 世代ヘルペスウイルスより一つ前の世代の第 2 世代が、既にアメリカでは悪性黒色腫に対する第 3 相臨床試験が終わっています。局所に対する効果があるというプライマリエンドポイントはもちろんクリアしたのですが、更に、局所治療が免疫を介して生存期間を延長することを初めて臨床試験で証明し、一昨年の 2015 年の 10 月に、アメリカ FDA にウイルス療法薬として認可を受けております。2016 年にはヨーロッパやオーストラリアでも認可を受けております。G47 デルタは第 3 世代で、実はより安全性が高く治療域が広いものでございますので、技術的には、より上をいっております。したがって日本での開発を加速する必要があるということでもあります。

これが G47 デルタの開発の今後のハードルでありまして、前例のない申請に対する規制対応ですとか、もちろんマンパワーと資金の確保、あるいは治験のリクルートの効率化、あるいは製造ラインの確立といったこと。さらには、ウイルス療法の確立と普及のためには、ほかのがんや投与法の適用に早くつながるような臨床試験の推進、ある

いは G47 デルタの製品化をを見据えて次世代ウイルスの開発をしていく必要があります、これらのハードルを越えて初めて、新たな治療選択肢になるだろうということです。

このあとパネルディスカッションがあるということで、日本における革新的医薬品開発の問題点をスライド 1 枚で列挙しております。日本は最近、審査期間が世界でも最も短くなってきたというのが PMDA の主張でございますが、実際には先ほど薬になった T-VEC、第 2 世代のものは 2003 年に発表されて、第 3 相を終了して 2015 年には既に承認をされているわけです。一方、G47 デルタは 2001 年に発表したのですが、現在なお、第 2 相試験の真ん中にいるということで、薬になるまでに日本とアメリカでは大きな時間の差が生じている。そのような結果なるにはやはりいろんな問題がありまして、規制の問題。例えば前例のない開発に対するスタートと前進のハードルがやはり非常に高いというのが日本の問題でありますし、FDA のように同じメンバーの規制チームがスタートから承認申請までを対応するというようなことは日本ではないですし、カルタヘナの問題もあります。それから製薬企業の問題で、なかなかリスクを取らないということや資金の問題。欧米ではバイオベンチャーでもって資金を集めるのが常套手段ですが、日本ではそれは難しい。何といっても開発者に対するインセンティブが欠如していて、トランスレーショナルリサーチの実践には、ご覧のように多大な労力を要するわけがありますが、その割には論文にならない、偉くない、金にならないという、この「割りに合わない」ということが、いまだに解決されていないというように私は感じます。開発者の献身の努力に頼りすぎるとというのが、他力本願という日本の国民性が現れてるのではないかなというところで、次のパネルディスカッションでまたさらにディスカッションをしたいと思います。ありがとうございました。

1

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

東京大学 医科学研究所 先端がん治療分野(脳腫瘍外科)
藤堂 具紀

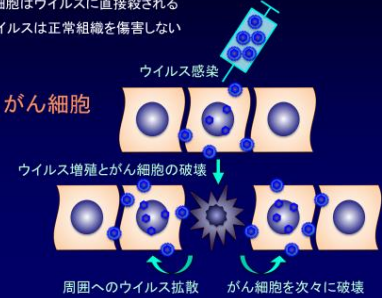


※東京大学 医科学研究所 先端がん治療分野(脳腫瘍外科) 平成28年度研究報告書 2017.3.3

2

【研究背景】 がんのウイルス療法

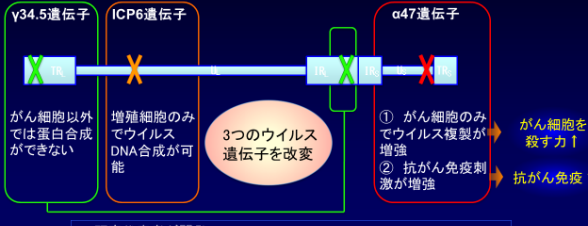
- 増殖するウイルスを用いたがんの新しい治療法
- ウイルスの遺伝子を操作して、がん細胞のみで増殖してがん細胞を破壊するウイルスを人工的に作る
- 感染したがん細胞はウイルスに直接殺される
- がん治療用ウイルスは正常組織を傷害しない



3

【研究背景】 開発を進める試験物： **G47Δ** (第三世代遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型)

G47ΔのDNA構造と三重変異



- 研究代表者が開発
- 緻密に設計された三重変異を有する**世界初**の第三世代HSV-1
- 米国臨床試験で安全性が確認された第二世代G207の改良型

4

【研究背景】 **G47Δ**

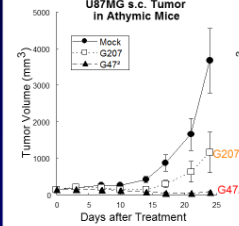
- 抗腫瘍効果が格段に改善
- 三重変異による安全性の向上

第二世代G207との比較：

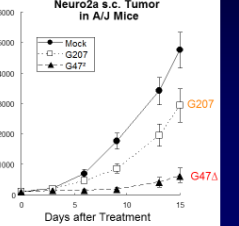
- 殺細胞効果はほぼ10倍
- ウイルス生産で約10倍濃度
- 同容量で、約100倍の効果の可能性

マウス皮下腫瘍に対するG47Δの治療効果 (G207との比較)

ヒト悪性グリオーマ (脳腫瘍)
U87MG s.c. Tumor
in Athymic Mice



マウス神経芽細胞腫
Neuro2a s.c. Tumor
in A/J Mice



5

【開発目標】 開発の最終目標

G47Δの製造販売承認
＝ **日本初の国産**がん治療用ウイルス薬の承認

→ がんのウイルス療法の実用化と普及

→ 国産の革新的創薬

6

【臨床開発】 G47Δ臨床用製剤のGMP (Good Manufacturing Practice) 製造

- 大量調整法の技術開発と、製造スケール・製造施設に合わせた最適化
- 標準作業手順書(SOP)の完成
- 東京大学医科学研究所治療用ベクター開発センターにおいて研究チームが自ら複数の臨床ロットを製造
- マスター・セル・バンクと臨床ロットの徹底したGLP/GMP品質テスト

**国産初の臨床用ウイルス療法製剤
大学内施設における治験薬の製造**

7

【臨床開発】

G47Δの臨床開発に係る規制対応

非治験臨床研究

- カルタヘナ法第二種使用規程(文科省)
- ワシントン条約(経産省)
- マスター・セル・バンクのサンプル輸出
- 学内倫理委員会(遺伝子治療臨床研究審査委員会)
- 遺伝子治療臨床研究に関する指針(厚労省)
- 遺伝子治療臨床研究実施計画申請
- カルタヘナ法第一種使用規程(厚労省・環境省)

医師主導治験

- 遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針 (PMDA・厚労省)
- 平成25年8月31日 確認申請制度廃止
- 学内治験審査委員会
- 薬事法(PMDA)
- 治験届
- (平成26年11月25日 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律)
- カルタヘナ法第一種使用規程(PMDA・厚労省・環境省)
- カルタヘナ法第二種使用規程(PMDA・厚労省)

カルタヘナ法 = 遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律

- 環境保護のため遺伝子組換え生物の輸出入規制に関する国際条約に対応する国内法
- 国際条約は医薬品を除外
- 国内法では医薬品もウイルスも対象
- 承認申請や患者の個室管理は日本のウイルス療法開発の大きな足かせ
- 病気を起こす野生ウイルスを守る必要性?

8

【PIM臨床試験】

再発膠芽腫患者に対するG47Δの臨床研究

First-in-man臨床試験

対象疾患 : 再発膠芽腫 (悪性脳腫瘍 予後3~6ヶ月)

試験デザイン: 第I-II a相。非治験。段階的用量増加。

投与方法 : 定位脳手術による腫瘍内投与。2週間に以内に2回投与。

用量増加方法: 3例ずつ用量を増加し安全な用量を設定。
設定用量で更に症例追加。

主目的 : 安全性の評価。

評価期間 : 投与後3ヶ月間。

平成21年11月 東大病院の被験者登録開始

平成26年1月 東大医科研の被験者登録開始

平成26年11月 被験者登録終了

9

【進捗】

ホルモン療法抵抗性再発前立腺癌に対するG47Δの臨床研究

対象疾患 : 再発前立腺癌

前立腺摘出術を受けていない、ホルモン療法後に再発した前立腺癌。(予後1年半)

試験デザイン: 第I相。非治験。段階的用量増加(投与回数増加)。

投与方法 : 経直腸超音波ガイド下 経会陰的(経皮的)前立腺内投与(2カ所)。

用量増加: 3例ずつ投与回数を増加し安全な用量を設定。
2回投与→3回投与→4回投与(計9例)

主目的 : 安全性の評価。

評価期間 : 投与後6ヶ月間。

平成24年8月7日 厚労大臣・環境大臣の承認

平成25年5月 第一コホート開始

平成25年12月 第二コホート開始

平成26年9月 第三コホート開始

平成28年3月 全被験者治療終了

G47Δの前立腺内反復投与の安全性POCを確立

➡ 第II相試験へ

10

【進捗】

嗅神経芽細胞腫に対するG47Δの臨床研究

対象疾患 : 再発嗅神経芽細胞腫

試験デザイン: 第I相。非治験。

投与方法 : 腫瘍内投与(2カ所以上)。内視鏡下 経鼻。
4週間おきに投与を反復。

用量: 一定。

主目的 : 安全性の評価。

評価期間 : 最終投与後3ヶ月間。

平成25年9月 被験者登録開始

12回の腫瘍内反復投与が可能

前頭蓋底(嗅部)に発生する希少がん
頭蓋内・眼窩内に進展する
治療: 摘出術→放射線治療
再発後に有効な治療法なし

ウイルス、鼻のがん撃退
また、再発患者募り臨床研究
日本経済新聞 朝刊 平成25年10月8日

11

【進捗】

悪性胸膜中皮腫に対するG47Δの臨床研究

対象疾患 : 進行性の悪性胸膜中皮腫患者

試験デザイン: 第I相。非治験。

投与方法 : 胸腔内投与
4週間おきに投与を反復(最大6回)

用量: 一定

主目的: 安全性の評価

評価期間: 最終投与後3ヶ月間

被験者数: 6例

平成28年12月 東大医科研遺伝子治療臨床研究審査委員会申請

➡ 平成29年度中の臨床試験開始

12

【医師主導治験】

医師主導治験

膠芽腫を対象としたG47Δの第II相臨床試験

対象疾患 : 残存・再発膠芽腫(悪性脳腫瘍)

試験デザイン: 第II相。対照群のないオープンラベル

治験薬: G47Δ

投与方法 : 定位脳手術による腫瘍内投与
投与量は一定
4週間間隔の反復投与。最大6回

主要エンドポイント: 一年生存割合

副次エンドポイント: 全生存期間、無増悪生存期間、腫瘍縮小効果、有害事象

被験者数: 30名

標準治療にウイルス療法を上乗せして生存期間の延長を検討

2016年2月 厚労省の先駆け審査物品に指定
最短ルートでの製造販売承認

13

**ウイルス療法
腫瘍縮小効果判定基準（副次評価項目）**
Immune-Related Response Criteriaの考え方を参考

CR: Complete Response 完全奏効	約4週間以上の間隔で施行した連続した2回のMRI検査で、標的病変が完全に消失し、新病変の出現がない場合
PR: Partial Response 部分奏効	約4週間以上の間隔で施行した2回のMRI検査で、標的病変の面積の和が1回目投与前に比べ50%以上縮小し、新病変の出現がない場合
SD: Stable Disease 安定	CR, PR, PD以外
PD: Progressive Disease 進行	約4週間以上の間隔で施行した連続した2回のMRI検査で、標的病変の面積の和がそれぞれの直前回のMRI検査に比べ25%以上増大するか、新病変の出現があった場合

*Wolchok JD, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res 15, 7412-7420, 2009

14

G47Δ 厚生労働省 先駆け審査指定制度対象品目に選定
平成28年2月10日

指定基準:

1. 治療法の画期性
2. 対象疾患の重篤性
3. 対象疾患に係る著明な有効性
4. 世界に先駆けて日本で早期開発・申請

↓

承認審査期間の短縮

- ①優先相談
- ②事前評価の充実
- ③優先審査

開発の促進支援

- ④審査パートナー制度 (PMDA)
- ⑤製造販売後の安全対策充実

15

G47Δ(第三世代HSV-1)開発の発展性

任意の機能を有する遺伝子

機能付加型ウイルス
治療遺伝子

抗がんタンパク がん細胞破壊

16

G47Δの臨床開発

対象疾患	投与方法	開始・終了	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	I - II a	非治験 (終了)
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	II	治験(医師主導)
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 2016年10月終了	I	非治験 (終了)
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	I	非治験
悪性胸膜中皮腫	胸腔内投与 4週間毎に繰り返し投与(最大6回)	2016年12月 学内申請	I	非治験

世界に先駆けて日本で開発

17

世界のウイルス療法開発状況
Talimogene laherparepvec : GM-CSF発現型第二世代HSV-1 (Amgen社)

進行悪性黒色腫を対象に有効性を証明
局所治療が抗がん免疫を介して全身に
作用し生存期間を延長することを示した

ITT Set	GM-CSF (N=141)	TAVEC (N=205)	Unadjusted Odds- Ratio
Durable Response Rate	2.1%	16.3%	95% CI (2.7, 29.2) P < 0.0001

6ヶ月持続したCR+PR

2015年10月27日
米国FDAが先進国初のウイルス療法薬として認可
FDA Approves IMLYGIC™ (Talimogene
Laherparepvec) As First Oncolytic Viral Therapy In The
US

IMLYGIC Indicated for the Local Treatment of Unresectable Cutaneous, Subcutaneous and Nodal Lesions in
Patients With Melanoma Recurrent After Initial Surgery
Patients Treated With IMLYGIC Achieved a Significant Increase in Durable Response Rate in Pivotal Study
Amgen フォスリスソース 2015年10月27日

2016年には欧豪でも認可

G47Δ 第三世代HSV-1

より安全性が高く治療域が広い

日本での開発を加速!

18

G47Δ 今後のハードル

1. 日本で前例のないウイルス療法薬の製造販売承認申請に対する規制対応
2. GCPでの医師主導治験、臨床用ウイルス製剤の製造、臨床検体解析や非臨床試験を継続するための資金とマンパワーの確保
3. 治験患者の効率的なリクルート
4. 製品化に向けた大量製造技術の開発と製造ラインの確立

国内のウイルス療法確立と普及のためには更に

5. 他のがんや投与法の適応に早く繋がるような臨床試験の推進
6. G47Δの医薬製品化を見据えた次世代ウイルスの開発

新たな治療選択肢

【今後の開発】		日本における革新的医薬品開発の問題点	
日本	G47Δ	第三世代HSV-1	2001年に発表→現在なお第Ⅱ相の途中
欧米	T-Vec	第二世代HSV-1	2003年に発表→第Ⅲ相を終了し2015年に承認
規制の問題:			
前例のない開発品に対するスタート・前進のハードルが高い			
同じメンバーの規制チームがスタートから承認申請まで対応できないか			
カルタヘナ法 の存在			
製薬企業の問題:			
革新的医薬品は必ずアカデミアから生まれる			
製薬企業が参画しない⇒リスクをとらない			
資金の問題:			
開発者自身によるベンチャー起業が困難			
バイオベンチャーに対する投資が乏しい			
開発者に対するインセンティブの欠如:			
トランスレーショナルリサーチに要求される多大な労力			
→ 論文にならない、偉くならない、金にならない			
開発者の努力と献身に頼りすぎる			

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

本望 修

札幌医科大学 医学部附属フロンティア医学研究所
神経再生医療学部門／再生治療推進講座 教授



【プロフィール】

1989 札幌医科大学 医学部卒業後、同大学医学部脳神経外科入局、1991 米国ニューヨーク大学脳神経外科研究員、1992 米国エール大学神経内科神経科学・神経再生研究所研究員、講師を経て、1995 札幌医科大学医学部脳神経外科助手、講師を経て、2008 札幌医科大学神経再生医学講座特任教授、2011 札幌医科大学医学部附属フロンティア医学研究所神経再生医療学部門教授、同附属病院神経再生医療科教授

【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移植細胞の病巣への集積 (ホーミング効果)、②破綻した血液脊髄関門の安定化、③移植細胞による神経栄養因子を介した神経栄養・保護作用、④脱髄軸索の再有髄化、⑤損傷軸索の再生、損傷軸索の Sprouting、⑥神経再生 (神経系細胞への分化)、⑦神経可塑性の亢進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)。さらに、2016 年 2 月には厚生労働省の再生医療等製品の先駆け審査指定制度の対象品目の指定を受け、薬事承認を受けることを目指して現在進行中である。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/>

札幌医大の本望です。どうぞよろしくお願いたします。私たちは脊髄損傷に対しまして自分の骨髄間葉系幹細胞を静脈内投与するという細胞療法を、TRのご支援を受けながら開発させていただいております。このセッション、先駆けということで、皆さんもご存じのとおり、2年前からこの先駆け審査制度というものができてまいりました。医薬品、医療機器、再生医療等製品の区分があり、再生医療等製品の中では、先ほどありましたように、最初の3シーズの一つとして採択していただいたということでございます。これに採択されたということで、開発のスピードが上がっているなということが本当に実感しているところでございます。指定の要件といたしましては、先ほどからご説明があるところではございますが、やはり治験薬の画期性。この青字の四つところが求められるわけでございますが、まずその画期性ということで、新しい作用機序等が条件の一つになっています。二つ目はやはり対象疾患が重たい重症な病気ということで、重篤性というのがその二つ目として求められております。三つ目としまして、極めて高い有効性というものが見込まれるということが三つ目の条件でございます。四つ目が、やはり日本における先駆け、世界に先駆けて日本で早期開発、申請すると、そういったものということで、具体的に言いますと、ファーストインヒューマンが日本で行われたものとか、POCが日本で行われたものということで、日本発の技術を優先して先駆け指定していただけるということが応募の条件ということになっております。実際指定を受けますと、どんないいことがあるかということなのですが、大きく分けてこの五つがあるということが、先ほどもご説明があるところではございますが、まずこの優先審査というのがすごくいいと思います。われわれ大手製薬メーカーではなく一介の大学人として、この薬事承認に向けて何をどうやって、やっていけばいいか全くわからない状況にありながら、いろ

んな意味で多角的に相談を、ある意味気軽に何回も教えていただけるとというのがすごく有用でございます。あと、事前評価ということに関しましては、のちほどまた詳しくご説明しますが、承認申請する前からいろいろなことを相談できる。例えば、われわれは去年の2月に先駆けの指定をいただきましたが、すぐに承認申請に向けていろいろな相談を開始しています。これが極めてわれわれにとっては非常に有効であろうというふうに考えております。あと審査も、本当にPMDAがお忙しいということとはつくづくわかっているのですが、その中でも何とか時間を工面していただいて、いろいろ相談乗っていただけるとというのが、非常にわれわれにとってはスピード感上がっているなという実感があるところでございます。それからコンシェルジュといいまして、先ほど河野様からご説明ありましたが、PMDAに担当の方がついでいただけます。その方がいることで、審査部とかいろいろな各部署との調整とか、いろいろ悩みとか、いろいろな相談に乗ってくれているということで、これも非常に心強い制度ということでございます。あと再審査期間があるということでございます。われわれのシーズの概要を簡単にご説明いたしますと、脊髄損傷に対する自家培養間葉系幹細胞。これを静脈内投与することで後遺症の回復を目指すということでございます。治験責任医師は本学の整形外科の山下教授で、一緒にやっているとでございます。今のところ大学のCPCでGMPで治験薬を製造して、剤型といたしましては注射薬ということで、このようなかたちで非臨床試験を終えて治験をやって、もう治験は終了しております。開発コンセプトは再生医療等製品で新規有効成分。対象疾患は脊髄損傷ということで、知財の状況も、もう既に取れております。日本でももちろん取れていますけども、大体世界中、アメリカ、カナダ、欧州、大体取れました。で、研究開発体制ですが、札幌医大を中心として、北海道のHTRが拠点で、東大TRセンターのサポートを受けな

がら、なおかつサポート機関として TRI からいろんなご支援をいただきながらやっているところでございます。治験中ではあるのですが、治験患者さんのエントリーが大変ということで、道内からエントリーできるのは半数以下なのですね。半数以上は道外ということになってしまいます。ところが、道内ですとヘリコプターで患者さんの搬送ができるのですが、道外となりますとヘリコプターでは難しいということで、特に重篤な患者さんも多いので、このドクタージェットというものを使って日本全国から患者さんのエントリーを促進しているという状況でございます。開発のロードマップですが、平成 28 年度に治験終了して平成 29 年度に承認申請ということなのですが、大体このようなスケジュールで運んでおります。今年、先月 2 月に治験終了しています。今データとかいろいろ整備して、なるべく早いうちに承認申請をしていきたいというふうに考えております。先駆け指定制度でやはり一番よかったなと思うことは、早まったということもそうなのですが、なかなかやってみてわかったことなのですが、先駆けに指定していただくと別枠で相談できるんですね。それが、先駆け審査総合評価相談という別枠で相談ができるということがとってもいいシステムだと思います。これ何がいいかといいますと、この承認申請から認可までが 6 カ月ですよというのは、いろんなところでアナウンスされていることで、きっと皆さんもご理解していると思うのですが、実はその前からもう既に承認申請に向けて作業は始まっているということのほうが、われわれ開発者から見ますと非常にいいことだなと思います。この承認申請に向けて、この左側にあります、品質から始まって 5 個。つまりこの 5 枚のお札を取って行って、その 5 枚のお札が全部そろったところで承認申請するということになります。例えばその 5 枚のお札、品質、非臨床、臨床、信頼性、GMP と、この 5 枚のお札を取っていくのですが、実はこれ、臨床は治験が

終わらないとデータが整理できないのですが、例えば品質とか非臨床とかこの辺は、治験終わらなくても、もうどんどん相談して書類整備進めていけるのです。われわれも、実はもう去年の 2 月指定していただいた瞬間からこの相談をさせていただいて、治験をやりながら承認申請に向けて、品質、非臨床のほうの相談をできたということが非常にスピードアップにつながったと思います。あとこの一番下の GMP 製造につきましても、今まで治験薬製造していた GMP、つまり治験薬 GMP にのっとって治験薬を製造してきたのですが、やはり治験薬 GMP と本当の GMP と、当たり前のことですけど、かなりレベルが違うということでございます。特に今から振り返ると、治験薬 GMP で治験薬を製造するのはとても大変でした。当時も非常に大変だなと思いましたが、この本当の GMP 製造を今やっているのですけども、こちらのほうから比べると、治験薬 GMP は相当おまけしてもらえているなというのが実感で、今から思うと、治験薬 GMP ぐらいのレベルで治験薬を作るのはむしろ当たり前かなというふうに思えるぐらい、治験薬 GMP とやはり本当の GMP と差があるということで、こちらの本当の GMP で製造するという点に関しても、もうどんどん相談をすることが可能でありまして、この辺は治験が終わらなくてもどんどん相談して進めていけるということなのです。治験が終わって臨床データがそろって、治験、臨床の相談と、それから信頼性の相談と、このようなことが今後やっていくつもりなのですが、この 5 枚のお札がそろった段階で申請ということです。本当に、この申請する前の前倒しの相談といったところが、非常にいい仕組みではないかなと今実感しているところでございます。これが実際どんな感じでやっていたかということの一覧なのですが、昨年の 2 月に指定をいただきまして、もうすぐ相談開始さしていただきました。ほぼ毎月のように相談をさせていただいております。時々宿題とかもあるのですが、早めに早めに相談

することで宿題をこなす時間があるんですね。治験が終わるまでに宿題をこなす時間が十分ありますので、そういったような時間的な余裕も開発者に与えられるという意味でも、非常に早いうちから相談できるというのはいい制度ではないかなというふうに思っております。本当に相談だけ

ではなくて、電話とかいろいろなことを気軽に相談させていただいておりますので、安心して承認申請の書類を作成できているなというのが実感でございます。以上でございます。どうもありがとうございました。

先駆け審査指定制度の活用事例

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

札幌医科大学 神経再生医療科
本望 修

[illegible][illegible]

厚労省先駆け審査指定制度における 再生医療等製品の指定品目として指定

2016年2月11日
朝日新聞

2016年2月11日
北海道新聞

厚労省 先駆け審査指定制度

札幌大の医療製品指定

脊髄損傷治療 審査を短縮 1年半以内に幹細胞使う再生医療

脊髄損傷治療 加速へ

【札幌10日】厚生労働省は、再生医療等製品の審査指定品目として、脊髄損傷治療用幹細胞製剤を指定した。この指定により、再生医療等製品の審査指定品目として指定された製品は、従来の審査期間（約3年）から、約1年半に短縮される。また、指定された製品は、従来の審査期間（約3年）から、約1年半に短縮される。また、指定された製品は、従来の審査期間（約3年）から、約1年半に短縮される。

【札幌10日】札幌医科大学は、再生医療等製品の審査指定品目として、脊髄損傷治療用幹細胞製剤を指定した。この指定により、再生医療等製品の審査指定品目として指定された製品は、従来の審査期間（約3年）から、約1年半に短縮される。また、指定された製品は、従来の審査期間（約3年）から、約1年半に短縮される。また、指定された製品は、従来の審査期間（約3年）から、約1年半に短縮される。

【札幌10日】再生医療等製品の審査指定品目として、脊髄損傷治療用幹細胞製剤を指定した。この指定により、再生医療等製品の審査指定品目として指定された製品は、従来の審査期間（約3年）から、約1年半に短縮される。また、指定された製品は、従来の審査期間（約3年）から、約1年半に短縮される。また、指定された製品は、従来の審査期間（約3年）から、約1年半に短縮される。

指定の要件

指定を受ける医薬品は、以下の**4つのすべての要件**を満たすことが必要となります。

(1) **治療薬の国期性**
原則として、既承認薬と異なる**新作用機序**であること(既承認薬と同じ作用機序であっても開発対象とする疾患への適応は初めてであるもの、革新的な薬物送達システムを用いているものなどで、その結果、有効性の大幅な改善が見込まれるものも含む)。

(2) **対象疾患の重篤性**
以下のいずれかの疾患に該当するものであること。
* 生命に重大な影響がある**重篤な疾患**
* 根治療法がなく症状(社会生活が困難な状態)が継続している疾患

(3) **対象疾患に係る極めて高い有効性**
既承認薬が存在しない又は既存の治療薬若しくは治療法に比べて**有効性の大幅な改善**が見込まれること(著しい安全性の向上が見込まれる場合も含む)。

(4) **世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思**
日本における**早期からの開発を重視し世界に先駆けて日本で申請**される(同時申請も含む)予定のものであること。なお、国内での開発が着実に進んでいることが確認できる以下のいずれか若しくは両方に該当する治療薬であることが望ましい。
* **First In Human (FIH) 試験が日本で行われたもの**
* **Proof Of Concept (POC) 試験が日本で行われたもの**

指定制度の内容

(先駆け審査指定制度の対象品目における措置)

(1) **優先相談**
対象品目については、PMDAにおける**優先的な治療相談品目**として取り扱われます(資料提出から治療相談までの期間の短縮)。

(2) **事前評価の充実**
対象品目については、PMDAにおいて実施されている「**先駆け総合評価相談**」を受けることができます。

(3) **優先審査**
対象品目は、その内容に鑑み、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(昭和35年法律第145号)第14条第2項の規定「**医療上特にその必要性が高いと認められるもの**」に該当すると考えられるため、対象品目への指定をもって**優先審査**の取扱いを行います。
なお、本制度の対象品目については、承認申請に至る前の段階から(2)の事前評価を活用することにより、承認申請から承認までの総審査期間の目標値を**6ヶ月**に設定します。

(4) **コンシエルジュ**
PMDAにおいて指名される**審査パートナー**が、当該対象品目の開発に関して進捗管理の相談、承認申請者及び承認審査関係部署との調整を行います。

(5) **再審査期間**
対象品目は、その内容に鑑み、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保に関する法律施行規則(昭和36年2月1日厚生省令第1号)第57条第1項に規定する「製造販売の承認のあつた日後6年を超える期間当該医薬品の副作用によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡又はその使用によるものと疑われる感染症その他の使用の成績等に関する調査がある」と認められる希少疾病用医薬品以外の医薬品」への該当性について、個別に審査の進捗で判断することとします(最長10年)。

7

試験物・開発技術の概要	
1. 基本情報・試験物の名称	
①R&Dプロジェクトのテーマ	脊髄損傷患者に対する 自家培養骨髄間葉系幹細胞の 静脈内投与による細胞療法の検討
②整理No	C-08
③プロジェクト責任者名	山下 敏彦
④試験物の名称	STR-01
⑤対象疾患	脊髄損傷
2. 開発トラック	
開発トラック	医師主導治験 (→ 先駆け審査指定制度 で薬事承認)

8

試験物製造・非臨床試験・臨床試験の進捗状況	
6. 製剤／製造法の概要	
①製剤調達法	自施設で製造
②剤型	注射剤
③製剤規格	規格の決定 済
④治験薬GMP/QMS	治験薬GMP
⑤再生医療等製品	自家、骨髄、培養、CPC有、静脈投与
⑥生物由来原料	ヒト由来
7. 先行臨床試験成績	
自験データ	2006年から12例の脳梗塞患者に対して臨床研究を実施し、細胞投与後9年以上が経過しているが、重篤な副作用は発生しておらず、移植直後からの効果もみられている。
8. 非臨床試験資料整備状況	
毒性試験	済
安全性薬理	済
リスクベースド・アプローチによるデータ	済
効力薬理	済
薬物動態	済

9

開発コンセプト	
①区分	脊髄損傷(C-08)
②想定される治療学的ポジション	再生医療等製品
③対象疾患	脊髄損傷
④患者選択基準と評価法	<選択基準> - 脊髄損傷の発症から14日以内 - 損傷部位が頸髄 - 脊髄の部分損傷 - ASIA機能障害尺度のA～C - 同意取得時年齢が20歳-70歳 <評価法(主要評価項目)> 脊髄損傷発症後220日目における投与直前からのASIA機能障害尺度が1段階以上改善した症例の割合
⑤開発の意義	他に有効な治療法がない 高い効果の期待 医療費低減
⑥優先審査	先駆け審査指定制度の対象品目(H28.2.10)
⑦破壊的革新性の見通し	破壊的革新性あり

10

知財権の確保状況	
①特許の有無	有
②日本 or PCT	PCT
③強さ(物質、用途、製剤、製法等)	物質
④存続期間	2028年9月10日 ※但し、延長の可能性も有り (出願日:2008/9/10 特許権取得日2014/8/22)
⑤侵害性の有無	なし
⑥今後の強化策	周辺特許の取得

11

知財権の確保状況	
基本となる特許	
【細胞増殖方法ならびに組織の修復および再生のための医薬】	
出願人:札幌医科大学	日米欧中韓カナダ豪インドへ移行
出願日:2008/9/10	公開番号:WO2009/034708
*日本国特許権取得	特許第4936341号 2012.3.2登録
	特許第5598864号 2014.8.22登録
*中国特許権取得	ZL200880106584.3 2013.6.5登録
*オーストラリア特許権取得	2008298816 2014.1.9登録
*韓国特許権取得	第10-1614823号 2016.4.18登録
*欧州特許権取得	2194121 2016.10.26登録
*カナダ出願特許査定受領	
*米国出願はまもなく許可通知受領予定	
知財確保戦略:	
*2009年度、JSTからの支援が決定し、 *2010年度、日・米・欧・中・韓・カナダ・豪・インドへ移行した。 *2011年度、日本における早期権利確保のため、早期審査制度を利用して日本国特許権を取得した。 *2013年度、中国及びオーストラリアにて特許権を取得した。 *2014年度、日本で分割出願(細胞特許)について特許権を取得した。 *2016年度、欧州・韓国にて分割出願を行った。	
概要:細胞自体を権利範囲とする物質特許である。製法や用途の限定は無いので、適応となる疾患に限定はなく、脳梗塞や脊髄損傷をはじめ、多くの疾患の治療薬となることが可能である。	

12



13

Doctor Jet

「命の翼」を
航空医療体制の
スタンダードへ
（メダカ・アサヒ・アサヒの医療体制を日産して）

北海道医療システム・アサヒ・アサヒ

14

開発のロードマップ

	H27年度	H28年度	H29年度	H30年度	H31年度
○ 品質関連事項					
試験物の特性解析					
試験物の製造方法の検討					
量産化へ向けた検討					
同等性試験					
細胞培養員の雇用・教育					
○ 非臨床試験関連事項					
追加試験（必要に応じて）					
○ 臨床試験関連事項					
治験実施					
○ 規制当局対応事項					
承認申請前相談・事前評価相談					
承認申請・保険収載					

★ 保険収載
製造販売

先駆け審査指定制度の対象品目 (H28.2.10)

15

先駆け審査指定制度の品目に指定

＜先駆け審査指定制度とは？＞

- ・H27年度より始まった画期的な制度
- ・医薬品、医療機器、再生医療等製品について、
国内で開発された革新的な品目を指定
- ・再生医療等製品は3品目指定
- ・優先審査（通常申請から12ヶ月→6ヶ月で認可）
- ・pmdaの部長級がコンシェルジュとして担当

平成28年2月10日付け

＜再生医療等製品＞

No.	再生医療等製品の名称	品目概要
1	STR01（自家骨髄間葉系幹細胞）	骨髄損傷に伴う神経症状や機能障害の改善を目的とする。患者自身の骨髄から採取した骨髄液から分離、培養した間葉系幹細胞であり、札幌医科大学・医学部附属フロンティア医学研究所・神経再生医療学部門・本室 修教授のシーズを元に、本大学と共同でニプロ（株）が開発
2	G47Δ	悪性脳腫瘍（神経膠腫）への応用を目的とした、制限増殖型遺伝子組換え単純ヘルペスウイルス1型であり、東京大学・医学部・医学部附属がん治療分野・藤堂 真紀教授のシーズを元に、藤堂教授と共同で第一三共（株）が開発
3	自家心臓内幹細胞	小児先天性心疾患（機能的単心室症）患者に実施する外科的修復術後の心機能改善を目的とした。患者自身の心臓から採取した組織から分離、培養した心臓内幹細胞懸濁液であり、岡山大学病院・新医療研究開発センター再生医療部・王 英正教授のシーズを元に、（株）日本再生医療が開発

出典：厚生労働省ホームページ（URL：http://www.mhlw.go.jp/files/05-Shingikai/11121000/kyakuhokushinkyoku/Soumoku/0000123357.pdf）

16

先駆け審査指定制度の概要

【通常の承認審査の場合】

2か月 → 12か月

承認審査 → 保険適用 → 市販

【先駆け指定を受けた場合】

1. 優先相談 → 2. 事前評価 → 3. 承認審査 → 4. 審査パートナー制度 → 5. 製造販売後の安全対策充実（再審査期間等）

6か月 → 10か月

承認審査 → 保険適用 → 市販

※ 場合によっては審査相談の結果の承認申請後の提出を要する

出典：厚生労働省ホームページ（URL：http://www.mhlw.go.jp/files/05-Shingikai/11121000/kyakuhokushinkyoku/Soumoku/0000123357.pdf）

17

先駆け審査総合評価相談の流れ

申請 → 6ヶ月 → 承認

初回入選 → 4ヶ月程度（目安） → 申請可

品質、非臨床、臨床、信頼性、GMP

事前打合せ → 申請 → 審査 → 信頼性調査 → GMP調査

・項目毎で申請前に審査
・コンシェルジュや各担当との緊密な相談が可能

出典：厚生労働省ホームページ（URL：http://www.mhlw.go.jp/files/05-Shingikai/11121000/kyakuhokushinkyoku/Soumoku/0000123357.pdf）

18

先駆け審査総合評価相談

2016年 2月10日：先駆け審査指定（再生医療等製品第一号）

2016年 2月24日：先駆け審査指定 審査マネジメント部との打合せ（1回目）

2016年 3月25日：先駆け審査指定 審査マネジメント部との打合せ（2回目）

2016年 4月 4日：再生医療等製品信頼性基準適格性調査相談申し込み

2016年 4月21日：先駆け総合評価相談（品質・非臨床）への申請（切替）

2016年 4月26日：再生医療等製品信頼性基準適格性調査相談対面助言

2016年 6月13日：先駆け総合評価相談（品質・非臨床）対面相談（1回目）

2016年 8月15日：先駆け総合評価相談（品質・非臨床）対面相談（2回目）

2016年12月14日：先駆け総合評価相談（品質・非臨床）対面相談（3回目）

2016年12月19日：先駆け総合評価相談 審査部と市販後調査打合せ
審査マネジメント部と進捗打合せ

2017年2月10、13日：先駆け総合評価相談（品質・非臨床）の照会事項への回答



●先駆け審査指定制度の活用事例

自家心臓内幹細胞／小児心不全に対する心筋再生 療法の企業主導多施設共同臨床治験

王 英正

岡山大学病院 新医療研究開発センター 副センター長
再生医療部 教授



【プロフィール】

2002 年 米国 Baylor 医科大学 Assistant Professor
2003 年 京都大学附属病院 探索医療センター 助教授
2008 年 京都府立医科大学 准教授
2009 年 岡山大学病院 循環器疾患集中治療部 准教授
2010 年 岡山大学病院 新医療研究開発センター 教授

【専門領域】

循環器内科学、幹細胞医学、分子生物学

【講演概要】

小児心不全のうち、機能的単心室症は出生直後より 3 期にわたる心臓手術を要する重篤な心疾患であり、5 年生存率は 60%と極めて不良である。岡山大学病院では心臓手術時に採取した心臓組織内から患児自身の心臓内幹細胞を純化精製し大量培養する方法及び冠動脈内に細胞注入することで移植する基本技術を開発してきた。2010～2013 年において、世界初の小児心不全に対する心臓再生医療として、TICAP 第 1 相臨床研究(Circ Res, 2015)を 14 症例に実施することで安全性を確認し、2013～2016 年においては有効性検証目的の PERSEUS 第 2 相ランダム化臨床研究(Circ Res, 2017)を 34 症例に実施報告してきた。本心臓再生医療法は小児心臓移植事業が進まない本邦では、代替医療として大きく注目され、2013 年に企業への細胞培養技術の導出、2016 年 2 月に先駆け審査指定制度による再生医療等製品の対象品目として指定を受けている。同年 5 月には臨床治験実施承認を受け、現在、国内主要 3 施設にて共同臨床治験(APOLLON 試験: NCT02781922)として合計 39 症例を目標に実施中であり、世界に先駆けて小児心不全に対する再生医療法の薬事法承認と保険医療化を目指す。

福島先生、岩崎先生、今日はこのような貴重な場を与えていただきまして誠にありがとうございます。私のほうは、先ほどの2人の諸先輩方の話を非常に勉強になって拝聴していたのですが、あんまりイントロダクションに関するスライドを作成してございませんで、ほとんど自分の研究の経緯と成果についてのばかりでございますけれどもご了承ください。私は小児の心不全に関しまして、今から7年前に岡山に移ってから再生医療の研究をしてまいりました。主たる研究開発する用いる道具としては、その患者さんが持っている心臓の中にあります幹細胞でございまして、現在はこの多施設共同の臨床治験を実施中でございますけれども、特に子どもの心不全疾患の中でも、一つのカテゴリーとしまして機能的単心室症という疾患がございますが、名前のとおり心室が1個しかない、機能的に1個しか機能していないという心臓病でございます。その中でも最も重症度が高い、左の心室において非常に形成度が未熟であるというこの左心低形成症候群に関しまして、第1相臨床研究を2011年に岡山大学病院でやってまいりました。解剖学的な特徴としましては、この左の絵に描いてありますように、左の心室が小さくて、血液が入る入り口、出口とも塞がっている状態であって、通常ではもちろん生きていけないんですけども、心房中隔欠損孔といいまして、左と右の心房をつなぐ穴を介して血液が流れていって、そしてすべの静脈血も全身に送る血液も、全部この右の心室1個でサポートしていくと、非常に重篤な疾患でございます。もちろん人間の体の血液は右の心室から送り出されるものではないので、非常にいびつな解剖の構造を取って、このボタロー管という上にあります細い管を介して流れていくわけですが、もちろんこのボタロー管が閉じた瞬間患者さんは死んでしまいますので、このような患者さんは生まれてすぐ緊急手術を必要とします。しかも3回に分けて心臓の手術を受けますけれども、真ん中のパネルで示して

おりますように、いろいろな、ここ25年間さまざまな手術法が開発されてきましたけども、5年生存率はやはり非常に悪くて60%でございます。海外ではこの心臓移植というオプションがございますけれども、一番右の端の折れ線グラフでございますが、赤線が通常的心室が二つある子どもの心臓移植の予後でございます、ブルーのラインは、今申し上げました単心室症の心臓移植を受けた患者さんを追っかけていきますと、8年生存率がたった35%と、非常に移植しても予後が悪い疾患であるということがわかってまいりました。このような状況の中で、2006年にこの細胞製剤の研究をしてきまして、その当時京都にいたのですが、そのときに申請した特許が7番にございます。7、6、5とどんどん海外のほうに特許申請して知財獲得してまいりました。日本国内をはじめとして、その次、欧州、米国、カナダと広いジャンル、欧州では7カ国カバーしている特許の獲得状況でございます。今回の開発トラックといたしましては、先ほど先生方2人と同様に、昨年2月10日に先駆け審査制度に指定された対象品目でございます。そして対象疾患が冒頭申し上げましたように子どもの小児心不全疾患で、対象が機能的に1個しか機能しない単心室症。心臓のポンプ機能が60%以下という、ある程度重篤性が高い疾患に絞ってエントリーをすることにいたしました。機能評価のエンドポイント評価項目としましては、移植後3カ月から1年目におけます心臓のポンプ機能の改善度を評価するということでございます。本製品の開発意義としましては、現在では心臓の手術という治療法、もちろんございますけれども、やっぱり4割以上が死亡していくという中で、心臓の手術が終わったあとは特にオプションがない現状に対しまして、何か新たな上乗せ治療法として開発していくということでございます。心臓移植が子どもの領域ではなかなか進まない本邦では、非常に画期的な治療法ではないかなと評価されていると思います。ロードマップ、実際は2

年前に、この治験の開発は、本このプロジェクトに採択されましたけども、実際 2011 年から岡山大学で、われわれはアカデミア側として、そのとき企業は特許を持っていたのですけども、なかなか治験をするという話まで進めることができませんでした。2011 年から 13 年、このロードマップ、左側になりますけど、第 1 相臨床研究を行ってきまして、このプロジェクトに採択される前に、2013 年から 16 年にかけては、現在 AMED のほうの再生医療実用化研究事業のほうに第 2 相臨床研究を実施するという事で採択されて、そして今プロジェクトに関しましては、治験に押し上げるというために採択されて、3 段階の支援をいただいて現在に至るわけでございます。具体的にこちらのスライドに書いてありますのは 2013 年からの話でありまして、第 2 相臨床研究が実際に始まったのがその頃でありまして、その頃は第 2 相臨床研究をしながら企業との折衝を進めてまいりました。いろんな流れがございますけども、特に苦労したのは、一番は企業です。企業の折衝が一番苦労しまして、なかなかお金がかかるし、子どもというのは希少疾患でありますので、マーケティングや利益をどうしても企業は考えますので、なかなか首を縦に振ってくれないという苦労がございました。それでも辛抱強く頑張りました。昨年の 2 月に先駆け申請に指定されあと、5 月 20 日に治験実施承認がされた経緯がございます。実際のこの移植している冠動脈造影ですけども、3 本の冠動脈の中に細胞製剤を打っていくのですが、製品としましては、細胞を 100 万個と 200 万個のバイアルに分けて、体重に合わせて抽出して移植するという事でありますけども、既に細胞を加工はしておりますが、遺伝子導入等はございませんで、先ほどの製品と違ひましてカルタヘナの対象外でございます。前臨床試験としましては心筋梗塞モデルや心不全モデル、たくさんモデルをわれわれは動物実験で繰り返して検証済みで、そのデータをもって臨床研究を、今から 6 年

前に世界で初めて実施して報告いたしました。その論文がこちらでございまして、第 1 相臨床試験はたった 7 人の移植群と非移植群の比較でございまして、この掲げている項目はすべて安全性の評価項目でございます。左から、移植する前と移植した日、翌日、3 日目、1 週間と、いろんな心筋梗塞、虚血によって誘発される逸脱酵素が上昇してこないという安全性を確認し、そしてこのように長期における腫瘍マーカーの上昇がないということを示しております。機能的なデータとしましては少人数でございまして、赤い線で示しておりますのが移植群でございまして、縦軸が心臓のポンプの駆出率になります。移植してから 3 カ月から、われわれ 1 年半まで、第 1 相臨床研究では観察しておりまして、心機能が有意に移植群で改善しているということでございます。右の上のほうに示しておりますのは、このような先天性の心疾患は発育障害が非常に特徴としてございまして、心臓の状態が、ポンプ機能が強くなりますと、患者さんの体が成長していく。黒い折れ線に比べますと、移植している群のほう为标准の身長、体重に近づいているということがおわかりになるかと思います。右下のほうは、心不全のスコアが移植している群で低下しているということでございます。この臨床研究は一過性の効果のみならず、われわれはこの 7 人の患者さんを 3 年間追跡いたしまして、安全性の評価も含めて検討いたしました。実際にこれも外科系の論文に発表しておりますけども、このスライドにお示しますように、左側から移植前でございしますが、1 年目で 20%、2 年目で 18%。それで 3 年目で 23%の心機能の改善効果が 3 年間にわたって持続しているということを検証いたしました。このような初期的な安全性、臨床研究を踏まえまして、やはり有効性をちゃんときちんと評価したいということで、2013 年に、またここで企業もまだ首を縦に振らなかったのもう一度歯を食いしばって岡山大学で臨床研究をやりました。34 症

例を 17 対 17 に分けまして、ランダム化をした臨床研究でございますけども、黒、一番左側は移植していない群でございますが、真ん中のブルーの線が、移植している患者さんの 17 症例の 3 カ月目での心機能の改善度が有意にあるということがわかってまいりました。興味深いのは、この真中に示しております赤い折れ線でございます、これは移植しない患者さんに対して、どうしても人道的な見地として移植を希望される患者さんが非常に多かったものですので、エンドポイント評価後の 3 カ月目において、希望に応じて移植をするというオプションをつけましたところ、全症例がやっぱり希望されまして、要するに、非移植群に対して 4 カ月遅れで移植した場合の効能を示しているのが真ん中の赤い折れ線でございますけども、同一患者が 3 カ月間手術受けて変わらないのが、移植すると同じ 3 カ月間経過するだけでこのように機能が改善するということを、われわれは今回の臨床研究で非常に強く実感いたしました、この細胞製剤の有効性を感じました。実際の右側に示しておりますのがその改善度の絶対値でありまして、先に移植しようが、レイト、遅れて移植しようが、両方とも 5% から 7.5% の心機能改善があるということでございます。症例数は少ないのですけども、いくつかのこのような小児の心不全疾患に、このように心臓の筋肉に線維化が見られますけども、細胞移植した群は、この右下にありますけども、線維化領域が小さくなっていきます。そして患者さんが対象ですのになかなか詳しいことは、実験のように詳しく見れませんが、いろんなサイトカインを測りましたところ、左側では上に示しておりますように、この HGF、そして IGF が上昇し、特に HGF に関しましては、移植していない患者さんでは上がってこないのですけども、移植した患者さんでは移植した翌日から有意に上がってきているということがわかりました。この右側のバーグラフは、それぞれの患者さんの培養している培地から分泌されております HGF、IGF を、

一番左側では細胞が入っていない培地での計測でございますけども、全症例有意に、細胞の入っていない状態に比べますと、HGF と IGF の分泌が大量にあるということを、今回の 34 症例の経験をもって実際に検証することができました。われわれのこの 7 年間の臨床研究での経験は、国内では初めてでございますけども、実は世界でも最も秀でてございまして、そのことを今、総説として雑誌投稿しておりますけど、一番上に書いてあります矢印のぶんが、われわれが今やっております第 3 相 APOLLON の臨床研究と名づけておりますけども、右側に書いてありますように、世界初の 3 回目の臨床試験でありますけども、われわれの第 1 相、第 2 相の臨床研究の結果を踏まえて、世界はやっとな、その下にあります HOPE Study や ELPIS Study。ELPIS は希望という意味ですけども、非常にしゃれた名前をつけた試験がありますが、第 1 相、もしくは第 2 相が始まったばかりで、対象疾患はわれわれと同じ、HLHS はこの左心低形成症候群そのものでありまして、下から二つ目には拡張型心筋症。そして一番下がデュシャン、筋ジストロフィーといろんな疾患に、やっとな子どものほうが細胞も培養しやすいし効くのだということを、われわれの研究を通じて世界の人たちが気づいて追従しているという状況でございます。最後から 2 番目のスライドでございますけども、われわれ、現在実際行っております臨床治験の設計でございまして、APOLLON 試験 39 症例を 2 対 1 のランダム化で実施いたします。26 症例の移植群と 13 例の非移植群で、フォローアップは半年と 1 年目でございます。岡山大学病院を中心に、静岡の県立こども病院、そして神奈川県立子ども医療センター。この三つとも、要するに選定した理由は、やっぱり優秀な心臓血管外科がいるということが必要条件でございます。このスライドは今回のわれわれの最終目標でございますけども、このような中間評価を学会、特にヨーロッパやアメリカの学会で報告いたしますと、このように右の上を示

しておりますような世界の有名な心臓血管外科を有する病院たちが、やっぱり一緒にやりたいということを常々言ってきます。で、実際にその領域の特許は全部押さえられているのですけども、なかなかノウハウも知らないし、現在やっており

ます企業もなかなかそこまで資本がないということで前に進めない状況ではありますけども、やはり国内のみならず、この技術を世界にわれわれは展開していきたいと考えております。以上です。ありがとうございました。

1

自家心臓内幹細胞/小児心不全に
対する心筋再生医療法の企業主導
多施設共同臨床治験

岡山大学病院
新医療研究開発センター
王 英正

3rd Mar, 2017

2

試験物・開発技術の概要

①R & Dプロジェクトテーマ:
小児心不全に対する心筋再生医療法の企業主導多施設共同臨床治験

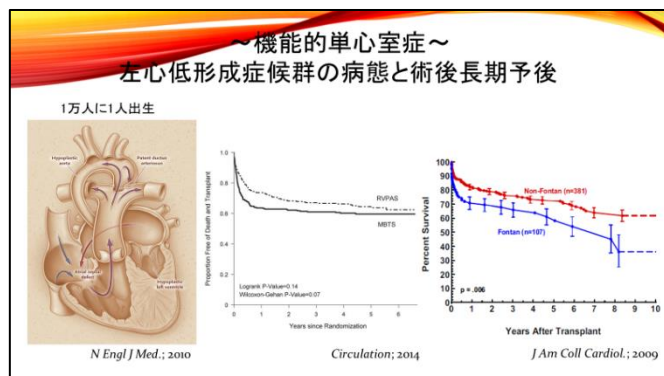
②整理No:
0 4 2

③プロジェクト責任者名:
王 英正

④試験物の名称:
心臓内幹細胞

⑤対象疾患:
機能的単心室症

3



4

知財権の確保状況

日本、アメリカ、カナダ、イギリス、ドイツ、フランス、オランダ、ベルギー、イタリアなどで国内及び国際特許成立済。

1. Pluripotent stem cell derived from cardiac tissue **EP2295541** (欧州特許 Hidemasa Oh (2016/4/27))
2. Preparation for treating heart disease used in cell therapy **EP2210622** (欧州特許: イギリス、フランス、ドイツ、オランダ、イタリア、ベルギー) Hidemasa Oh (2015/7/8)
3. Pluripotent stem cell derived from cardiac tissue **CA2600653** カナダ特許 Hidemasa Oh (2014/9/9)
4. Preparation for treating heart disease used in cell therapy **US8414924 B2** アメリカ特許 Hidemasa Oh (2013/4/9)
5. Pluripotent stem cell derived from cardiac tissue **EP1857544 B1** (英、独) Hidemasa Oh (2012/6/20)
6. 細胞移植治療に用いられる心疾患治療薬 特許出願番号2007-265008 特許第5496675号 (2014/3/14) PCT出願番号PCT/JP2008/068809
7. 心臓組織由来の多能性幹細胞 特許出願番号 2005-60831 特許第4783909号 (2011/7/22) PCT出願番号PCT/JP2006/304111

5

開発トラック及びコンセプト

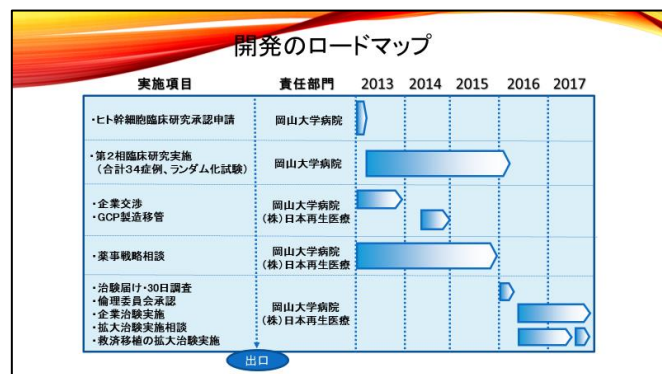
①臨床治験
企業治験実施を経て薬事法承認を目指す。
(平成28年2月10日に先駆け審査指定制度において、再生医療等製品の対象品目に指定された)。

②患者選択基準(診断基準)と評価法(効果判定基準)
→心駆出率が60%以下の機能的単心室症。
→細胞移植後3ヶ月目における心臓MRI検査による心駆出率の改善度。

③開発の意義
他に治療法がなく、高い治療効果と医療費の削減が期待される。

④破壊的革新性の見通し
小児心不全領域における心臓移植、医療機器開発事業が進まない中、世界初の革新的な心不全治療法として期待される。

6



7

試験物製造、非臨床試験

①製剤調達法:
心臓手術で採取した心臓組織。

②剤型:
細胞懸濁液

③製剤規格:
100万個/1mL、200万個/1mLのバイアル。

④再生医療等製品:
ヒト体性幹細胞加工製品、遺伝子導入なし。

⑤生物由来原料:
患者本人の心臓組織由来、カルタヘナ対象外。

⑥非臨床試験:
心筋梗塞モデル、右心不全モデル動物にて検証済。



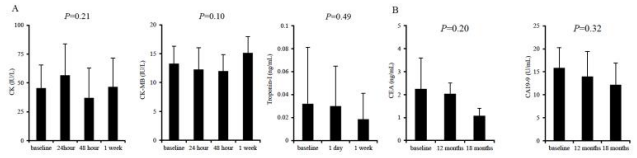
冠動脈内注入法による自家細胞移植

8

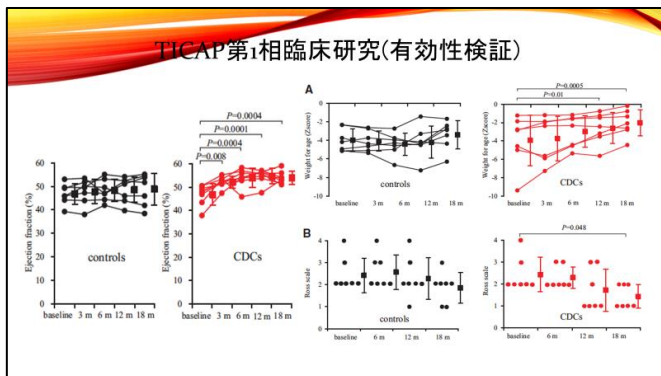
TICAP第1相臨床研究(14症例で安全性検証)
-2011~2013年実施-

Intracoronary Autologous Cardiac Progenitor Cell Transfer in Patients With Hypoplastic Left Heart Syndrome
The TICAP Prospective Phase 1 Controlled Trial

Circ Res 2015;116:653.



9



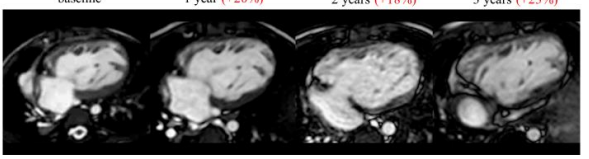
10

TICAP第1相臨床研究(3年目検証)

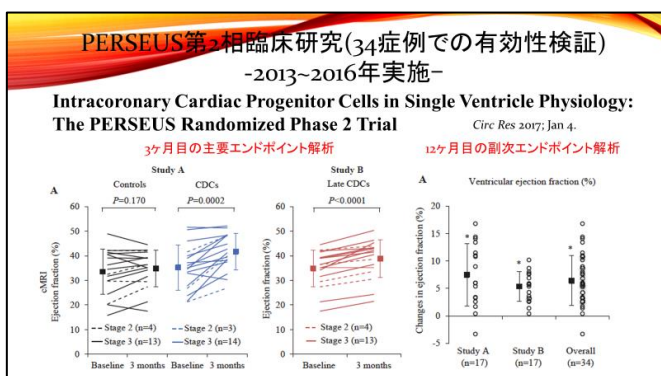
Transcoronary infusion of cardiac progenitor cells in hypoplastic left heart syndrome: Three-year follow-up of the Transcoronary Infusion of Cardiac Progenitor Cells in Patients With Single-Ventricle Physiology (TICAP) trial

Thorac Cardiovasc Surg 150: 1198-1207

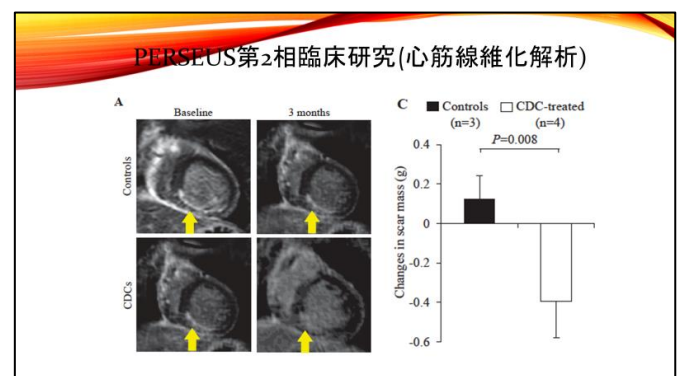
baseline 1 year (+20%) 2 years (+18%) 3 years (+23%)

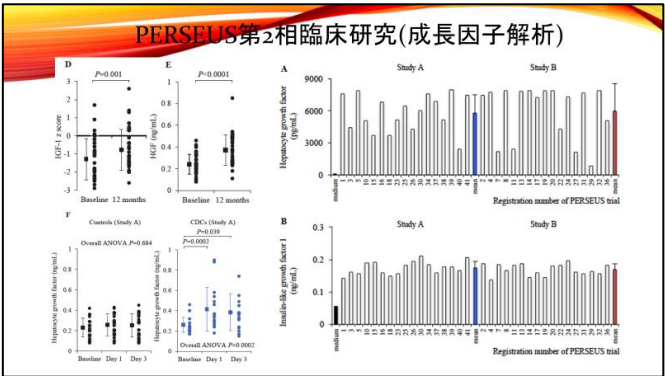


11



12



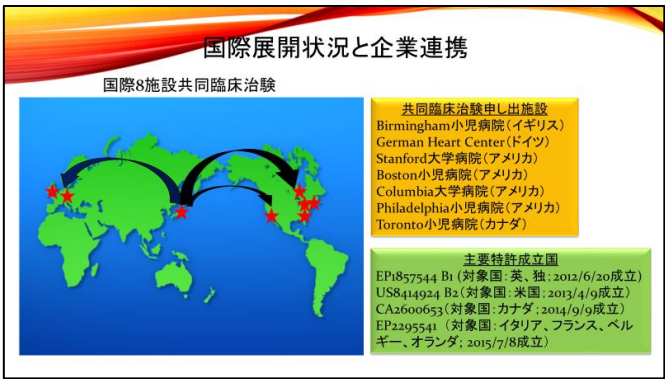
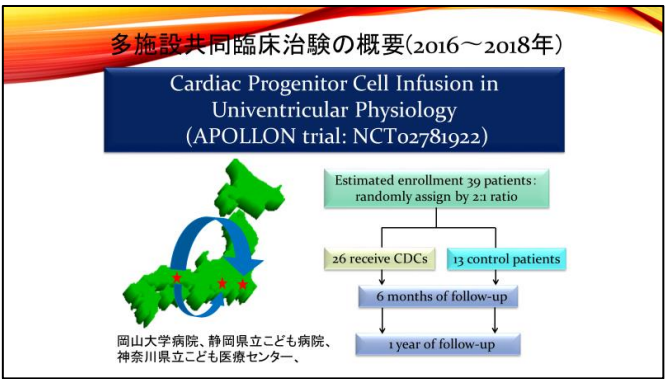


治療学的ポジショニングや競合製品と比べた優位性

想定される治療学的ポジション:
心臓移植しか根本的な治療法がない重症心不全に対し、新たなbridge to transplantation
の治療方向性が期待される。

Trial Name	Disease	Trial Design	Sample Size	Cell Used	Cell Type	Delivery	Follow Up	Phase	NCT ID
APOLLON	SVP	Randomized	39	Autologous	CDCs	IC	12 months	3	NCT02781922
ELPIS	HLHS	Randomized	30	Allogeneic	BM-MSCs	IM	12 months	1	NCT02398604
-	HLHS	Single Arm	10	Autologous	UCBCs	IM	24 months	1	NCT01883076
-	DCM	Randomized	32	Autologous	BM-MNCs	IC	3 months	1/2	NCT02256501
HOPE	DMD	Randomized	24	Allogeneic	CDCs	IC	12 months	1/2	NCT02485938

Circ Res under review.



●パネルディスカッション ～先駆者からみた成功への鍵～

座長：革新的医療技術創出拠点プロジェクト プログラムオフィサー **岩崎 甫**

座長：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 **福島 雅典**

医薬品医療機器総合機構 先駆け審査業務調整役・イノベーション実用化支援準備室長 **河野 典厚**

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**

札幌医科大学 医学部附属フロンティア医学研究所 神経再生医療学部門／再生治療推進講座 教授 **本望 修**

岡山大学病院 新医療研究開発センター 副センター長 再生医療部 教授 **王 英正**

岩崎： それでは1時間弱ぐらいでしょうか。先ほどの3人の先生方のご発表、それから河野先生からの全体のご発表におきまして、パネルディスカッションをさせていただきたいと思います。本日の主題というのは、PMDAで平成27年から始めております先駆け審査制度というものが、どういうものであるか、その価値、それからどういうものが、どういうシーズがその先駆け審査制度の対象となるものなのか、どうなのか、それから実際に審査指定を受けた先生方からは、その先駆け審査制度というのが現実的にどのようなメリットが感じてらっしゃるのか、それともまだこういうところが、まだ足りない部分があるのか等々をお話していきながら、また会場の先生方からもご意見があればお伺いしたいと思っております。本日のパネルディスカッションには、オブザーバーとして製薬協から蓮岡様、それからFIRMから橋本様に加わっていただきまして、またAMEDから吉田部長も加わる予定ですけれども、もう少ししてからというふうに伺っています。まず先ほどの先駆け審査指定制度、これをPMDA、河野先生の立場からは、どういうものがこういうものにふさわしいものなのか、できれば多くのものが、この指定に合致するものが多く出てくればよろしいというふうに思っておりますけれども、改めてアカデミアからぜひこういうものを育てて、先駆け審査制度に乗って一刻も早い承認にたどり着くということで、どのようなものがこの先駆け審査制度の対象となる開発品なのか、少しお話をいただけますか。

河野： 岩崎先生、どうもありがとうございます。ご質問の前に、ちょっと冒頭御礼申し上げたいと思いましたが、諸先生方からのご講演の中で、PMDAに対します期待も含めてこの制度に対するお話を賜りまして、われわれにとっても励みになるお話をいただきました。本当にありがたく存じます。ただいま座長の岩崎先生からお話がありました、どういうものがこの制度を活用してゴールに向かっていってほしいか、ということでございますが、どの医薬品も医療機器も再生医療等製品も、現場の先生方や患者様のお立場からすると、早く使えるようになるようになってほしい、そういう願いは必ずあるのだと思います。従って、どの医薬品や医療機器、再生医療等製品も、早く必要な審査を経て現場に届ける、そこがPMDAの使命であると思っております。その中で、この制度の一つの目的だと思いますが、日本で早く良いものを患者様の手元に届けたい、その前提でこの制度の構築が成されており、指定に当たっての

四つの要件の一つ、「世界に先駆けて日本で承認申請する意志」が求められています。昨今アメリカなどでも、アカデミア、ベンチャー発のシーズを起点とした医薬品開発が非常に多いというふうなこともあります。また各拠点の先生方におかれる研究においても有望なシーズはまだまだいっぱいあると思いますので、薬事戦略相談も活用していただきながら、企業と協働して先駆け指定の可能性も併せてご検討いただけるとよいと思っております。

岩崎： ありがとうございます。先駆けというのが突然出てくるわけじゃなくて、やはり薬事戦略相談等を通じて PMDA の方々と早期からいろいろなディスカッションを交わしながら、それでシーズのポテンシャルを判断して、それで具体的に相談をしたほうがいいというようなことでしょうか。それで今日は 3 人の先生方にそれぞれ先端的な研究の状況を発表していただきましたが、その先駆け審査制度、先駆けに指定されてよかったところ、まだ不十分なところ等々、藤堂先生のほうからは最後のスライドで、これ先駆けというよりは日本の審査そのものかもしれないのですが、そのところに注文があったような気がしますし、本望先生からは、この先駆け審査に指定されたことで非常に加速された開発状況が、先ほどお示しいただいたと思います。また王先生のほうからは、先駆け審査制度で、今後国際展開も含めてどのような方向でいくのか、それぞれ 3 人の先生から改めて、今日のテーマであります先駆け審査制度、先駆け指定、この制度についてそのメリット、デメリット、どういうところで活用していきたいのか、藤堂先生からまた少しとお話いただけますか。

藤堂： 私の最後のスライドで少し、前例のない革新的な医薬品を日本で開発するにあたっての問題点をリストアップさせていただいて、その中の一つはやはりまず規制の問題があります。日本はようやく審査期間が欧米と対等、もしくは短くなったという話ではありますが、実際には、前例のないものに関しては、とにかく第 1 相試験をスタートするまでが非常に大変。しかもそのあとも第 2 相試験にいくのが、前例のないものに関しては非常に大変な仕組みになっているのです。医薬品開発にかかわらず、前例のないことに関して日本は不得意なのですけれども、企業も、特に前例のない開発品に対してなかなか乗ってこない。日本の製薬企業でさえも、欧米でまず開発をして、それを日本に持ち込むほうが結局資金的にも時間的にも早いというのが、これまでは常識になっていたわけですから、そういう状況にある中でこの先駆け制度というのは、私にとっては画期的だったと思います。まずは、もちろんこの先駆け指定制度の趣旨でもあるのですけれども、スタートはとにかく、もう既にスタートしてしまっているものを対象にしていますから、治験の前進のところをプッシュしてくれる。一緒になって PMDA が前進してくれるというのは、今までの日本の制度になかった画期的なところだと思うのです。実は、私もヨーロッパは知りませんが、アメリカで開発したときは、スライドでも示しましたが、FDA が Pre-IND のときから一つのチームを作って、そのチームがずっと最後の申請まで面倒見てくれるようなかたちを取っている。つまり規制とチームアップするような状況ができています。それが日本でもようやくこの先駆け制度によってその一部、完全には審査部と一緒にいうわけではありませんけれども、先駆けチームと一緒に前へ進んでくれるというのは、今までにない画期的なこと、つまり進むのが早くなっ

たつということです。もう一つは製薬企業が乗りやすくなったということでもあります。製薬企業は、まず日本から開発するものには乗らないし、更にはアカデミア発のものにはなかなか乗らないし、絶対にリスクを取らない。そのような状況下に先駆け指定があれば、日本で世界に先駆けて薬にすることが条件になっているわけですから、比較的早く薬になる可能性があるという、言ってみれば国のお墨つきがつくことによって企業が格段に乗りやすくなる。これは開発者にとっては非常に大きなメリットであろうと思います。

岩崎： ありがとうございます。今の藤堂先生のお話は、日本で昔からいわれているなかなか難しいところ、非常に革新的なものに対して、どのようなスピード感を持った対応ができるかどうか、で、非常に革新的なところに企業がどのようについてきてくれるか。それから審査制度、審査対応する方々が、ずっと一貫してやっていただけるかどうか。そういうものの今までにいわれていた日本における開発の難しさ、規制の方々との特に難しさというのが、先駆けに指定されることで、それが、かなりいい方向に向くということはあるのでしょうか。

藤堂： まさに今、申し上げたとおりで、先駆け指定によって PMDA と、毎月のように相談をしながら方向性を一緒になって考えていくというところは、今までにない大きなメリットだと思います。

岩崎： ありがとうございます。本望先生、先ほどプレゼンの中でもそのよさというものの、かなりご発表いただきましたけど、改めてどういうお考えを持っていらっしゃるか、教えていただけますか。

本望： 先ほどの発表の中でもお話しさせていただきましたとおり、加速しているということがあります。どのくらい加速しているかを想像してみますと、もしこの先駆けの制度がなかったら、多分何年も遅れていたと思います。逆に言うと、もう何年単位で開発が早まったという感じがしております。先駆け総合相談は、まず、最初どういう議論から始まったかといいますと、いつぐらいに承認申請見込みかというようなところから始まりまして、その前にやるべきことはこういうことがあり、いついつぐらいにこういったような相談をしましょうかと、そういったようなペース配分といいますか、スケジュールの相談も含めてやっていただいているということで、もうそろそろ、こういったような相談開始しましょうかといったようなことで、順次そういったような、私たちが承認申請するといってみても、何をどうしたらよいかわからない状態です。やはりアカデミアなので、そういったような全容ももちろん相談の中から理解することができますし、それをどういう順番でどのようなスケジュール管理でやっていったらいいかといったようなことも相談できるので、やはりいついつに承認申請するという目標とそれほど変わらない感じのスケジュールで、ものごとが進んでいっているということがありますので、非常に安心感があるということがあります。そして、先ほど藤堂先生からもございましたけど、企業のほうも俄然やる気になるという、モチベーションが上がるということも、もちろんすごく開発にとってメリットではないかなと思います。

岩崎： ありがとうございます。よいことづくめみたいになっておりますが、本望先生のほうから見て、この辺をもうちょっとこうしていただいたほうが、よりよくなるというような点というのは、何か今、感じていらっしゃるでしょうか。

本望： 先駆け総合評価相談に関しては、制度的にはそれほど私のほうからこうしてほしいなということはあまりないです。むしろ例えば薬事戦略相談のほうで、先ほど藤堂先生からもございましたように、最先端のところをどうするかといったようなところのほうが、サイエンス的に重要なんだろうなと思います。

岩崎： むしろ日本の問題は、先駆けに入ればそこはもうかなりいい段階で、その前の段階を、特に先進的なものをどのように受け止めながら、必要なものは必要でやっていただきながら、スピード感を持って開発できるかということなののでしょうか。王先生、先駆けの指定にされたということに対してどのように感じていらっしゃるのか、確か企業の方々とのディスカッションが推進できたようなことをご発表いただいたと思いますけど、その辺はいかがでしょうか。

王： 私の場合は諸先生方と少し違いまして、先に先駆けに指定されてから、治験実施承認がそのあと下りたという経緯がございまして、まさに本望先生が先ほど言われた、いろんなアドバイスをたくさんしていただけます。その指定された直後から、いろいろな毒性、安全性のデータをもう出しているのにもかかわらず、まだ追加で、先駆けに指定されたので、多分のちほどもらう書類を、今、前倒しで要求しているのかなというふうに私は思いまして、それに対応することで治験が始まるまでにある程度、全部はそろっていないと思うのですが、要するに先駆けというのは、結局すべてを前倒しにするシステムというふうに私は解釈しておりまして、早くすることで実際の審査期間短くする、それはわれわれと企業にとっては逆に大変な、準備するのに両方言われますので大変だったのですが、それを一旦クリアできればいいことはたくさんあるとは思いますが。単純によい点は、やっぱりわれわれは通常よりも半年早く承認されることの喜びと、企業も半年早く上市できる、モチベーションが上がるいいきっかけ、というふうには、正直に、素直に思います。

岩崎： ありがとうございます。そういう面では昔からローリングサブミッションとか事前審査というような、できるだけもうできているものは早く審査しながらという制度もあったように思うのですが、河野先生、その辺はそういうシステムと、この先駆けというものの違いというのはどういうところにあるんでしょう？

河野： 岩崎先生ご指摘のとおり、先駆けができる前から、企業を対象とした制度ではありますけれども、事前評価相談制度という制度がありまして、事実上承認申請前に評価できる枠組みはございました。ただ、PMDA のマンパワーの問題もございまして、希望されるものすべて

がなかなかできないというような実態もあったと思います。その一方で、PMDA の審査も 10 年前に比べると変わってきています。10 年前を振り返りますと、まずはドラッグラグの解消が一つの政策目標であった。そこがある程度解消されてきたことを背景に、さらにその次のステップを目指すことができるようになった、先駆け審査制度も、試行的ではありますがけれども、ようやくこれが始められるようになったと思っております。

岩崎： ありがとうございます。先駆け指定になりますと、企業の方のご理解もいただきやすいという話がありました。今日オブザーバーとして製薬協から蓮岡様、それから FIRM から橋本様、来ていただいて、企業の視点から見て、先駆けの指定制度というのはどのような価値を持ってどのように考えているのか、その辺のお考えを教えてくださいませんか。

蓮岡： 製薬協からまいりました蓮岡でございます。まずパネリストの先生方がコメントされているように、臨床試験、それから承認までの期間っていうのが PMDA からのアドバイスで短縮されるという点においては、特に前例のない医薬品の開発には非常に重要なポイントだと思っています。そういう意味で今回の先駆け指定制度というのは、日本が世界に先駆けて革新的な医薬品を創出する、まさに基盤になるような制度かなというふうに考えております。

橋本： 再生医療イノベーションフォーラム、FIRM の橋本でございます。今週の火曜日に発表されました新たな採択に、再生医療等製品が 3 品目採択されております。その 3 品目、いずれも大学発のシーズを企業が開発するというパターンになっておりますが、その 3 品目いずれも開発をしている企業さんはこの FIRM のメンバーでもあります。そういう意味で FIRM としましては、この再生医療の事業化、もうそれを今みんなで推進しているわけですが、まさにこうした先駆けの制度に採択をされるということは、これまで先生方もおっしゃっていましたように、本当に後押しになる、産業化への非常に大きな力になると思っております。ですからそのメリットとしては、ただ半年早くなるというだけのこと以上のもっと大きなメリットがあると思います。それから私自身の経験からも、実際にこうした先駆けに採択をされるということをお話ししますと、海外の企業さんたちの見方も随分変わってまいります。ですからこれを弾みとして日本発の技術をより世界へ展開するためにも、この制度は非常に重要な役割を果たしていると思っております。

岩崎： 先ほど藤堂先生からもお話ありましたが、なかなか先端的なアカデミア発のシーズには企業の方が、連携がなかなか難しいという状況があると思うのですが、この先駆け指定になるということは、かなり企業の方にとっても、連携しようかという一つの条件といいですか、好条件になるのか、それとも、私の考えは、先駆けの審査のところについてやっと企業の方が乗るようでは、もう遅いという感じもするのです。その前から本当にディスカッションをしながら進める。それから審査になりますと、企業の方が担当する部分も非常に多いと思うので、その辺はどうなのでしょう。企業の方々がこういう非常に革新的な医療技術に対してどういうふうに臨もうとしてらっしゃるのか、その中で先駆け審査制度というのは

どのような位置づけになるのか、また参画するということで教えていただけますか。

蓮岡： ありがとうございます。製薬協の蓮岡でございます。まず先駆けの審査に指定されたものに関して、企業が乗れる場合、乗れない場合あると思うのですが、乗れる場合のやっぱり条件といたしましては、そのパートナーとなる製薬企業に、何かしらアカデミアの先生方に対してバリューを提供できるノウハウがあるかどうかというのは非常に重要なポイントになるかなと思っています。特に最先端の技術等に関して、やはりアカデミア発の技術というのは多ございますので、そういった点で企業がそういったノウハウを蓄えていない場合、なかなかパートナーになるのは難しいのかなと思います。その一方で、先ほど岩崎先生が言われたように、今回先駆け制度というのは、臨床試験、承認期間を短縮するという意味では非常にすばらしい制度なんですけれども、患者様の身にとっては、やはり開発全体のスパンが短くなるということを希望されていると思います。そういった意味で研究開発の初期の段階から、アカデミアでの先生方と製薬企業、われわれが連携させていただいて、製薬企業として先生方に提供させていただけること、そしてあと先生方にサポートしていただきたいことを明確にして、臨床試験までの期間についても短縮するというところが非常に重要なポイントになるかと思っています。そういった前臨床までの助走期間がありますと、恐らく先駆け指定制度に入った場合にも、製薬企業として連携ということが今まで以上にしやすくなるのではないかと推察します。

橋本： FIRM の場合には、いわゆる大手の製薬企業以外にベンチャー企業もかなりたくさん入っておりまして、今回の採択された品目の中も、ベンチャー企業が一緒に大学の先生方と開発をしているケースがございます。最近では、もうそのベンチャー企業が企業治験として既に始めているもの、それが採択されたというケースもありまして、少しずつ企業と大学の先生の連携も進んできているかと思っています。それでこうした制度の中で一日も早くこの制度をもとに承認された品目が出てくるということがこれから非常に大事であって、その中で、こうした連携の中で双方がいろいろな経験を蓄積していった、次のステップでは、より早くその開発が進むことにもつながるかと思っています。

岩崎： 吉田部長、オブザーバーとして加わっていただいていますので、AMED の立場から先駆け審査制度というのはどのような位置づけとして考えていらっしゃるのか、どのような期待があるのか、その辺を教えてください。

吉田： AMED の吉田でございます。これまでのご議論にもございますとおり、まさに先駆け審査指定制度というのは、本当に世界に先駆けて日本の画期的なものを患者さんにお届けすると、それを最後に加速するという、まさにそういう制度なのだろうと思っています。ですから私も、特に今回革新的医療技術創出拠点プロジェクトにかかわっている者としては、まさにここの先駆け指定されるようなものですね、まさに先駆者の成功事例そのものになるのだろうと思いますので、私も拠点の関係者がもうすべてこの先駆け指定されるように、そ

れを目指して一丸となって取り組んでいくという、そういうものなのだろうと思っています。先ほど蓮岡さんのほうからちょっとありましたけども、そうするためにはやはり非臨床といいたいでしょうか、そここのところの開発期間の短縮化というところがすごく重要なのだろうと思いますので、そこを支援するといいたいでしょうか、それがまさに橋渡しの支援拠点のミッションでございますので、そこを短縮すれば企業のほうもこれに乗ってきやすい。そうすると先駆け指定もされやすいというかたちになるのだろうと思いますので、私ども AMED としましては、まさにこの先駆け指定されるようなものを目指して全力を挙げてサポートさせていただくと、そういったような位置づけだと思っています。

福島： 吉田先生ありがとうございます。私は、今の議論は隔靴搔痒だと思います。結局これが本当にディスラプティブかどうか。ディスラプティブイノベーションを目指していただきたいというのは、ここに来ておられる評価委員長の北島先生の鋭い重要な指摘でありエンカレッジメントでした。ですからこれが本当にディスラプティブかどうかはこれからです。まず、第一に、これ事実として先駆け審査指定平成 27 年からスタートして、平成 27 年の最初に 6 件指定されていますが、これは今どうなのですか。承認にまで至っている、承認申請になっているもの、なっていないもの、河野先生、言ってください。

河野： まだ承認に至ったものはございません。

福島： これから丸々 1 年半たって、承認申請になっているものはあるのですか。承認申請もないのですか。

河野： 個別の品目の事情を私からは申し上げづらいのですが、承認に至ったものはありません。

福島： 承認申請にいつているかどうかよくわからないのだけど、まだ承認になってないのですね、1 年半たって。ですから今後よくウォッチしないといけない。この平成 27 年の最初の 6 件がいつ承認になるのか、いつ承認申請になっていつ承認になるのか、これは厳重に見ておかないといけない。それから当然のことながら、アカデミア発、5 件ですよ。昨年の 2 月 10 日に 5 件がいつ承認申請になって、いつ承認されるのか。これは鼎の軽重が問われるのです、この制度の。それからそもそも治験がまだ始まってない段階で先駆け審査指定になる場合のリクワイアメントって何かということです。製造、規格が完全に確定して製造ができる。しかもフルの GMP で製販まで持ってけるようなところまで見通し立っていないものに対してこの制度を適応した場合には、これは PMDA の失態になります。その点について河野先生、きちっと区別して議論していただけるといいと思うのです。これみんなが隔靴搔痒じゃなくて、きちっと先駆け審査制度を理解したうえで PMDA とディスカッションする場合のポイントだと思います。

河野： 実際に先駆けの進捗管理を行ううえで、律速となりやすいところをまとめさせていただき

ますと、その一つとして品質の問題が大変大事であると思っています。医薬品であれば原薬、製剤という概念がありますし、医療機器、再生医療等製品になるとそういうわけにもいかなないと思いますが、いつ規格試験法や品質管理項目が設定できて、実際それをいつ製造所に反映できるのか、技術移転ができるのかということが進捗管理のうえで大事なポイントになってくると思います。会社の中でも、品質の規格を考える担当者と現場の工場の準備担当者が別のパターンがあります。そうすると、社内できちんと意思疎通をしていただかないと先の見通しも立ちづらい。特に承認申請間際の忙しい時期に工場の準備ができるパターンもあるので、社内での意思疎通を十分やっていただきたいと思います。また、アカデミア発シーズの特徴だと思うのですが、治験の段階から実生産に至るまでの品質の一貫性をきちんと確保しておくということが非常に重要なポイントだと思います。そういう意味では先ほど岩崎先生もおっしゃっていただいたとおり、これは先駆け品目特有の問題ではないと思うのですが、アカデミア発シーズという観点で言うと、なるべく早く企業とのパートナーを組んでいただいて、品質の一貫性も含めたかたちでシーズ開発をしていただくことが、開発期間の短縮という意味では非常に重要なポイントになってくるのではないかと感じております。

福島： 先生、ずばり重要なポイントをありがとうございました。ここは、本望先生も強調されていたところだと思いますが、本望先生、加えることがありますか。

本望： 先ほども申し上げさせていただきましたが、承認申請のときに求められる GMP 基準と治験薬 GMP 基準の差についてなのですが、やはり承認申請のときの GMP に比べまして治験薬 GMP は相当おまけが入っているということなので、そこをやはりなるべく早い段階で企業のほうに、本当の承認申請に耐え得る GMP 体制も含めまして、品質管理を、技術移転をなるべく早くやって、その準備期間があればあるほど企業のほうは用意できますので、そこが一番大切だと思います。やはり再生医療等製品は生きた細胞等を扱いますので、なかなか薬のように品質管理、画一的にできない部分もありますが、だからこそ、そのところをやらないと、薬になったあと全然違った薬になってしまうとか、そういうことが起こらないように、治験で製造した細胞製剤と実際に販売される細胞製剤が同じでなければいけないということが、言うのは簡単で、やるのはなかなか努力が要ることだと思います。特にアカデミアの先生はどんどん改良したいという気持ちが強い。ところが薬にするためには、規格試験はきちんと決めて、一旦こうと決めたらそこからもういじらないということが大切になりますので、アカデミアの先生たちの意識も、研究の段階はいろいろ改良を加えていいのですが、一旦開発の段階になると、もういじってはいけないといったような、われわれ側もマイルドチェンジといいますか、その辺の認識がとても大事だと思います。

岩崎： ちょっといいですか。

福島： ありがとうございました。

岩崎： その辺は先駆けとはずれのかもしれませんが、藤堂先生、治験になって品質のところで、試験物に関してかなり苦労されたのではないかと思います。あまり内外の比較をしてもしょうがないかもしれませんが、その辺でかなり難しさ、進行に関して難しさを感じたという点があれば教えていただきたいです。

藤堂： 製造についてですか。

岩崎： 試験物の品質を治験の段階でどの程度求められるかということで、なかなか難しかったということもあろうかと思うのですけども。

藤堂： 多分、私はアメリカで第2世代のヘルペスウイルスを開発していた経験があったからかもしれないのですが、とにかく製造がキーになること、それから少なくとも治験薬の規格をしっかり決めて、その規格でもって最後までいくことが非常に重要である。したがって、その製造技術の開発と SOP の確定というのが非常に重要であるというのは、実はかなり早い段階からわかっていて、日本に戻ってきて実は最初に手がけたのがそれだったのです。それを行うには大きな資金がかかるのですけども、幸い文科省のがん TR 事業に採択されて、そのお金を使ってまず、最初に取りかかったのがその製造です。ですから私の場合は、多分運がよくといますか、一般にアカデミアがぶつかる壁にぶつからずに、少なくとも治験薬まではきている。ただ、もちろん治験薬の製造スケールでは最終的な製品にまではいけないことがわかっていて、第2相を始めるときには PMDA と、将来、製造工程が変わることを前提とした規格の設定についてかなり詰めた議論をしています。そういう意味で、試験物の品質については考えて進んできて、今、製薬企業が乗ってきてくれた要因の一つになっていると思います。

福島： 先ほど河野先生が、早い段階から企業さんについてというのは、これは無理な話です。企業は判断できない。日本の企業はそういう意味ではサイエンスとテクノロジーについて完全に遅れていて、この生物製剤や細胞製剤、それは河野先生、一番ご存じだと思うのですけど、だからこそ AMED で企画、決定、製造というところにお金を入れてこまできている。だからよくいうように、ベンチャーに渡したらうまくいくというようなものではない。ベンチャーに渡したらもう地獄を見るに違いないということが多いのです。今まで私、そういうのばかりを見ている。ベンチャーにお金出してずるずる使われる、そこでやはり、日本のモデルでいかないとだめなので、ようやくこまできたということですよ。王先生どうですか。

王： 成功されている先生方の話を聞いて、私もつくづく本当にそう思います。製造の過程、非常に大事でありまして、今でも苦労しているのですけども、どうにか GLP の実験データを PMDA 等からたくさん要求されますけども、もっと前の段階で企業と一緒にこの製造工程、製造過程と一緒に、技術移転、移管ができれば、もっと成熟した製造技術を持った企業になるのか

など、つくづくそう思います。私が実際に経験しているわけではなくて、スライドにお示したアメリカのコンペティターは私らより遅れていますけども、子どもに再生医療の細胞製品を、自分で教授が自らベンチャーを作って、アメリカはたくさんファンディングがきますので潤っているようですけど、NIH からもファンディングをもらって、投資家からもファンディングをもらって。そういうのはおきまして、私、強調したいのは、そのベンチャーに自分が教えた PhD を、まさにその研究をして学位を取った、動物実験の細胞治療した論文で学位を取った人を就職させて、引き続きヒトでの臨床研究用のプロダクトをその人が作り続けているので、非常に無駄のない技術移転というか、その人がそのまま引き続きやっているのでクオリティーの高い製品が作れるし、スケジュールにビハインドが、ディレイがないなというふうに痛感いたしました。日本も具体的には申し上げることできないですけど、何かこういう産学のスムーズな連携と、人材の確保と高品質の人材の教育ができるようなシステムができれば、もっと進むのではないかなと本当に思います。

福島： 極めて重要なポイントをありがとうございました。ここに、河野先生のスライドに製造所の立ち上げと GMP 対応。ここのポイントの中に技術移転。まさにここです。技術移転はその技術習得した人を配置しないといけないので、そこを、経験があるからやってみるというノリではだめだということです。しばしば製薬企業の対応の中にはそういうのがあって、非常にとんまなことになることがある、本望先生の場合も。今、これ製造所を立ち上げて大変なご苦労だったと思いますが、まさにここで人材育成を、次の製販取るときの最終段階としてやられたということですね。本望先生、その辺もう少し突っ込んでご開示願えますか。差し障りない範囲で。

本望： やはり普通の低分子ですと、もう製造はほとんど自動化されていて、技術もある程度確立されていると思います。ところが再生医療等製品のような培養細胞を薬として安定的に作るためには、まずその培養する人の教育から始めなければいけない。しかもそれが 1 日、2 日でできるものではなく、まず初期の段階では、学歴の高い人が要求されます。その人を、例えば製造できるまでに、少なくとも半年ぐらいいきちんとした教育、段階を踏んで教育していかないと、一人前として任せられない。人の教育に非常に時間がかかるということでございます。技術移転と簡単に言いますが、そのハード面と、それからソフト面での技術移転が、再生医療等製品の場合はとても時間がかかる。手間暇も資金もかかるということです。あと次の段階としては、治験薬製造というのはそれほど数は出ないので、自転車操業的に頑張れば治験薬は作れますけど、これが一旦製品となって世の中に出たときに、ラージスケールで作らなければいけないというところが、もう一つやはり大きなハードルだと思っていてまして、それをどのように対応していくのか、実はそのときの同等性試験等も含めて、今から製造の品質管理等もやっていかなければいけないということがあって、その辺も見据えて先駆け総合評価相談の中でいろいろ相談させていただいているという現状でございます。

福島： 先生ありがとうございました。

岩崎： 恐らく、本望先生もおっしゃっていましたが、ラボスケールの GMP の製造の段階と、それからマーケットの出すというときは、もうかなり格段に違うのだろうと思います。やはり品質は最初からしっかりしたもの作らなければいけない。これがアカデミアで完全にできるのか。ただ一方では、企業のほうからすると、新規の製造技術だと、それを投資しなければいけない。そこまでのデシジョンができるのかというのは、正直なかなかできないと思います。最初のその海のものとも山のものとも、ディスラプティブイノベーションになるかもしれないけれども、その証拠が多くない段階で、企業のほうからは、この辺をこうやっていただければ手を結べるとか、それはもう無理なので言わないでくださいということなのか、正直なところで教えていただけますか。

橋本： FIRM の立場からお話しさせていただきます。今、本当に先生方このようにご苦労されて、本当に品質含めて、通常の大学の研究ではやらないことに随分と進んできていただいていると思うのですが、本当に大学にいわゆる製薬企業の工場のようなもの作るのが本来の目的かという、そうではないと思います。やはり餅は餅屋で、やはりそこで先生方が作ってこられたものを本当に企業スケール、工業スケールに持っていくのが、やはり企業の役割だと思います。そのときに、まだ市場が存在していない新しいインダストリーに対しては、やはりどうしても大手の企業の中でのデシジョンというのは非常に難しくなると思います。ですからそのディスラプティブイノベーションを実現するためにも、やはりベンチャーでその分野に特化したところが動き始めると、そういうかたちが出てくるが必要とおっております。それで、今 FIRM の中でもそうしたベンチャーを含めて再生医療の事業化についていろいろ議論をし、そこに必要なガイドラインを検討し、よりアカデミアからの技術移転がスムーズにいくようないろいろなシステムを考えております。やはり日本でも、本当にそろそろベンチャーが動いて何か事業化が進み、それを最終的には大手企業がもっと大きなスケールにすると、こういう動きをこの再生医療の中で実現してみたいと思っております。

岩崎： その辺は AMED として、創薬部分の支援という仕組みはかなりいろいろなことを考えられてきていると思うのですが、こういう再生医療等製品等バイオのプロダクト、かなりそれもイノベティブなメソッドを使わなければいけない試験物の品質確保について、AMED としてどういうところをサポートしながら、企業もなかなかデシジョンが難しい、研究者のほうはその設備もお金もない。そういうときにやはりそこをつなぐのは AMED の一つの役目ではないかなという気もしていますが、その辺のお考えがありましたら教えていただけますか？

吉田： 非常に難しい、悩ましい問題なのだろうと思います。昨日私のほうからご報告させていただいた中でも、いわゆる橋渡しの拠点の中で、いわゆる細胞の CPC 的なものも、半分ぐらいのところは第 2 期の段階では整備していて、教育、あるいは研修といったところも必ずしも十分ではない。やっているところもあればあまりやっていないところもあって、それが今の拠点の現状なんだろうと思います。餅は餅屋というご意見もありますので、企業レベルのも

のを整備する必要も当然私はないのだろうと思っております。ある面アカデミアですから教育的な面も含めて、その橋渡しの研究も推進できる、実用化にも資するような一定の場としての施設を確保し、その教育の場を与えている、そういう面があるのではないかなと思いますので、その拠点等における CPC などは、例えば企業がそれを利活用して、ある面その技術移転にもなる。もちろんそういう前の段階の、アカデミアが研究するための最低限の品質を確保されたようなものを作る場でもあり、かつ技術移転の教育的な場にもなるような位置づけというのが一つの在り方なのかなと思っています。AMED 全体としましては、私どものほう以外にも、いわゆる創薬支援戦略部などは外部に技術、製造の場を、これはもう委受託というかたちでそのサポートをしたり、あるいは新しい基盤として、製造の基盤、あるいは人材の基盤整備というのは、戦略推進部の別の事業としてもやっておりますので、そういったものは AMED としても重要性は十分認識した上でやっておりますけれども、拠点のプロジェクトの中での位置づけ、アカデミアの中での位置づけというのは現状そういうところです。必要性はありますが、なかなか難しい。そういったことが現状ではないかと思っております。

福島： 先生ありがとうございました。しかしこのような高度な生物製剤、あるいは細胞製剤、ましてウイルス製剤などは創薬支援部のテリトリーではないですよ。彼らは全然そういうところを支援できない。非常にオールドファッションな、つまりリード化合物決めて最適化して、それで製造だというスキーム、もうカビの生えたような概念で支援案件を探しているから、いいもの出てこないわけですよ。あんなことをやっていたらだめだと思います。今、革命的に、創薬概念が変わるところで、やはり核酸製剤、それから高度な生物製剤、そして細胞製剤に、ようやく今 AMED としても投資する方向を決めて、難病プロジェクトでも製造所に対してお金を出すようになったから、いい方向にはいっている。しかしそういうことを明確に鮮明にしていけないと、あとを引いてずるずるいくのはいけないと思うので、本望先生、藤堂先生、王先生から出てきたところは、やはり AMED で、特に文科省のお金は教育ですから、やはり企業が請け負ったときに助けられるように、人材を育成し、大学で作るとしても治験薬 GMP でできるように整備してきて、全部 GMP で大学で CPC 整備するようにと 1 期のときからやってきたわけですから、教育のための資金も投入していただくというのは、一つの方向性が出たと思います。これは重要なことなので、ぜひフロアのほうから忌憚ないところを指摘していただいて、率直にディスカッションしましょう。こういう機会は、そうそうないと思います。来年は、また風景が変わってきますから、この中で承認取れたものについてさらに、次の候補物についてのディスカッションになると思いますので、ぜひ拠点の先生、あるいは拠点以外の先生も含めて、あるいは企業の方も含めて、フランクなディスカッションを、ぜひお願いします。

稲垣： 一応私も企業側の立場ということになるのですが、今のような話の中で技術がどんどん進んでいったときに、その技術のテクノロジートランスファーで、アカデミアから企業のほうに例えば新しい培養技術等導入するときには、アカデミアの先生方が開発された方法が元となります。企業としては、もし新しい技術を導入するときにはそれがスタンダダイズされて

いて、一つの統一された手法になっているといろいろと使いやすい。ところがいろいろな先生方が使われているやり方が、それぞれ、よく言えば独自の研究ということになるのでしょうか。この先生の場合これ、この先生の場合はこれと手法が異なり、会社の中で技術導入で養成した人が、最初の導入品に対してはOK だけでも、次のモノには対応できず、新たな導入があったときにはまた最初から技術者を養成をやり直さなければならないとなると、こちらとしてはどうなのだろうかと思うときもあります。そういう意味で、例えば早い段階では現実的に難しいのかもしれませんが、こういうような物作りということを考えたときに、その技術をどこかの段階で標準化する、あるいは共通化して、それが企業としても取り入れやすいかたちに工夫するというのはどうなのでしょう。できるものなのでしょうか。

本望： それは全くそのとおりで可能だと思います。例えばわれわれの例ですと、数年前、企業から、まず2人の研究者の方が来られました。それから企業と一緒にやっていくのですが、一緒にやっていく中で、あとは企業側の判断で、どんどん人が増えていきました。今はもう35人ぐらい来て技術移転をやっているということなので、本当になるべく早いときから一緒にやっていけば、どんどん企業の判断でやっていける。われわれもそういうことやることで非常にシェイプアップしていけますので、スムーズな技術移転が可能だと思います。

稲垣： 例えば今、吉田先生のお話の中であったような、各拠点がそれぞれCPCを持っている。そしてそれを将来的にはGMPレベルでものを作れるようにしたい。

福島： 治験はGMPでないといけない、治験薬GMP。

稲垣： でもCPCでやっている技術等は、統一されているようでありながら、やはり施設間でそれぞれ差異があるようです。各細胞毎での違いはあるのかもしれませんが、そういう拠点ごとで出てくるテクノロジー等があまりばらばらだと、実用化の促進の点で問題になるのではありませんか。

福島： やはり一つの細胞についてきちんと治験薬GMP作るときには、SOPに準じて体系づけられた中でQCをしなければいけない。だからそこでその案件については体系立てたもの、スタンダード化されたものができてないと治験には入れません。だけど治験外ときにはそれがリクワイアメントではないから、全く信用できないものになるということです。治験外の場合は、再生医療製品等でやろうとした場合には、企業は基本的には受け入れないのですよ。そのところをよくみんな理解しておかないといけない。とんでもない勘違いをしている人がたくさん世の中にいるから。

岩崎： 恐らくこういう医療技術の発展というのを見ると、最初はスモールモレキュールのような分子量が小さいものからだんだん大きくなってきていて、今はもう、いわゆる抗体を超えて分子量が大きくなってきて、もう細胞だと、場合によっては組織だというふうになんて

ているわけです。そうすると、従来のわれわれの持っているノウハウでは恐らく対応できないものが多くなるのだと思う。そうすると、従来の会社では太刀打ちできない。でもその基本となる技術は、医療技術じゃない、医療技術を出口と思っていない企業にある場合もあるわけですね。そのコモンテクニックとして、いろいろな広い意味の日本のノウハウをいろんなところで集約するというか、それを活用することができれば、本当に新しいディストラティブイノベーションに対応する、新規の医療技術として提供できる。それもある程度スタンダダイズされた方法でできるのだろうという気がします。ただ、こういうところで今までの製薬企業の方々、非常に長い歴史を持っていますから、それが新しいものにどう対応するかというのは、やはりその辺のノウハウは生かしていただきたいし、そういうところだけではない企業の方にも参画していただきながらこれをやらないと、今は、本当に対応できない時代になってきている。世界的にもそうになってきているのではないかと思います。

福島： やっぱサイエンスだからディスカッションが大事です。だからディスカッションするように、みんなもうオープンマインドで率直に手を上げて、なかなかこういう機会作れないのです。ですからどんどん言っていただけるといいのだけど、もう時間が過ぎて催促がきています。

福島： どうしてもこれだけは一言というのございませんか。

猿田： まとめでさせていただきます、私の考えは。まとめで。

福島： でもこのセッションとしてまとめないといけない。一つはアウトプット、つまり文科省の資金である以上、教育ということからテクノロジートランスファーするために、先ほど本望先生、藤堂先生、王先生がおっしゃったように、その資金も充てて、次に企業に引き渡されるようにする。それは企業とのディスカッションの中から、本望先生がおっしゃったように、企業がそれを導入するに際しては、人を充ててどんどん計画的に養成されていったということなので、その辺のことが今回このセッションで明らかになったというのは、一つの収穫だと思います。あともう一つ、破壊的イノベーション。これは北島先生がおっしゃって、この橋渡しの2期ではそれを目標にみんな頑張ってきました。破壊的イノベーションの場合には、単に技術突破で過去の技術と違うというだけではなくて、マーケティング自体も変わります。だから今までのようなバリューネットワークと捉えている限り、企業さんは引き受けられないのです。テクノロジーが新しいから引き受けられないということもあるけど、バリューネットワークがやはり違う。今までのような薬、通常は、大量生産をして、あらゆるところで使ってもらおうというわけにいかなくて、病院に併設されたようなメカニズムを作っていないといけない。私は随分昔にそのことをいろんな方に言ったのです、2年間契約済の、予約済の高級料理店のチェーンみたいなものだ。だからこういうかたちで製造所自体がキャパシティが限られますから、そこでその地域の人たちに確実にデリバリーしていく。そういうものを順次つくっていく。その中で次の技術突破をして、より大量に生産してデリバリーできるよ

うにするというようなモデルです。だからそのところをよく理解していないと、投資の判断を誤るというふうに思います。

岩崎： 本来の先駆け審査制度についてのディスカッションですけれども、非常に先駆け審査制度、それ自体は非常にいい制度で、これをもっともっと活用していただく。それから案件が増えくると、PMDA のキャパシティ、リソースの問題が懸念されるところで、やはり新しいものに対しては非常に柔軟に対応できる、そういう審査の方々が多数いらっしゃることを切望しておりますけど、現実的にはなかなか難しいところかもしれない。そういうところが、案件が多くなってくると案件によって差が出てくるところが懸念するところですけども、基本的には先駆け審査制度は、アメリカの FDA のブレイクスルーセラピーとかヨーロッパのプライムと肩を並べるようなそういうものであってほしいと思います。それは非常にすばらしい、ただ、そこに乗るまでの、今日のディスカッションはやはりそこに乗るまでの前の段階で、やはり非常に PMDA の方とか企業の方とか、いろいろな面でディスカッションをする、それで一つの方向性を見つけるということが非常に大事だというようなことだったというふうに思います。

北島： 今ディスカッションを拝聴していてだんだん燃えてきました。実は日本の臨床研究、これがなぜ進まないかというのは、数年前に学会で議論して提言書を出したのです。そのときに NIH とか FDA と比べて、日本の PMDA の職員数が大きく違っていた。これは人のパワー不足ということで、もう少し人員の配置を増やしてほしいと提言しました。その後増えていき、だんだん進歩があったと思います。こういう先駆け制度などの活用は期待出来ます。ただ、一つ一つの力では大きなことはできない。そこで今後は拠点が現在、9 とか 10 とか熟成した拠点がありますので、その拠点の機能をいかに統合していったって、一つ一つ AMED と協働しながら、さらに拠点が各地域の大学やあるいは企業とコンソーシアムを形成し、統合力により今後は期待する事が出来ます。その結果いろいろな問題が解決できると思います。

岩崎： 大変すばらしい、コメントありがとうございます。

福島： ありがとうございます。拠点はすでに 2013 年から連携して ARO 協議会というのを作って、そこで密に連絡していろいろなアクションを取っています。今の北島先生のサジェツションを重く受け止めまして、今後さらに統合戦略を強化したいと思っています。どうもありがとうございました。

岩崎： それではこれでパネルディスカッションを終わりにさせていただきます。

岩崎： どうも皆さん、ご協力ありがとうございました。

閉会挨拶

猿田 享男



革新的医療技術創出拠点プロジェクト

プログラムディレクター

際展開しようというところまでできています。その点では、私は皆様方が活躍したことが役立ってい

皆様方、昨日の昼から本日夕方まで1日半にわたり、私どもの革新的医療技術創出拠点プロジェクトの成果報告会におつき合いいただきまして誠にありがとうございました。今回のこの企画はすべて AMED の方々にお願いいたしまして、最初に文部科学省、それから厚生労働省の方々に、このプロジェクトがいったいどういうプロジェクトであるかということをご説明いただいて、そのあとに各拠点の皆様方、非常にしっかりやってくださいましたが、いかに拠点が整備され、そしていかに特徴を出すようにやってきたかということをお話しいただいて、そのあと今度は、各拠点においてどのようなシーズが出てきているか、どこまで発掘されて、どこまで育成されて出口のほうにきているかということをお話しいただいて、さらにはこのプロジェクトの代表的なシーズに関して、選んで発表していただきました。そして最後に、先駆け審査など、一番重要なところ、これをディスカッションしていただいたわけでございます。特に今のディスカッションは非常に大切で、実は私はこのプロジェクトに関係して10年になりましたが、今の議論が一番今悩んでいる問題でございます。ここまで皆様方、アカデミアの人たちが頑張っ

ると思うのです。一方においては、大学全体、日本のいろいろな大学がこのプロジェクトをどう考えているかということです。必ずしもこのプロジェクトに対して応援してくれるとは思いません。各大学によって違います。例えば本望先生のところは、本当に大学が全体としてこのプロジェクトを支援してくれていたということで、これだけのことができたと思いますし、やはりもっと大学はアカデミアで本当に研究をして、ただ、その研究を今までみたいにペーパーにするだけではなくて、実用化する精神を持ってやっていこうということをいろいろな大学は考えています。大学はやはり教育であり、それからもちろん臨床であり、それから研究であり、この三つがなければならぬわけですから、いろいろな大学によってはもっともっと臨床を頑張らなければいけない。あるいはもっともっと教育を頑張らなければいけない。そしてもう一つは、このような橋渡し研究をやっていくことは非常に日本にとって重要だということを考えています。今そこに一番議論があるところなのです。この1、2年で、本当にこのプロジェクトは大きく発展し、ここまできたと思います。皆様方の努力で本当にここまでよくきたのですけど、これからどういうふう

たらいいかということが非常に重要なポイントです。それを今、福島先生方、皆様方が議論して下さり、これから、今のような、短時間ではなくて、本当に真剣になって、このプロジェクトをあとというふうに持って行って、日本の新しい研究というものを世界に持っていくかということが一番重要なことです。そういったことで、実は、最初のところでお話がありましたように、10年間の橋渡し研究が一応一区切りになりました。それからもう一つは、福島先生方、それから北里大学がやっていただきました日本主導型国際グローバルの仕事も、これで終わりにになりました。それで、これからどうなるのだろうかとか心配していたのですが、昨日原課長からお話ありましたように、一応、文科省のほうとしてはさらに5年間、一つの施設を増やして、5年間の橋渡し研究をやってくださることになったということで、非常に喜ん

でおります。そういたしますとこれからの5年間でこのような研究をどう進めるかということと、現在の拠点だけでなく、全国の大学、メディカルスクールの人たちに、どういうふうにこれを理解していただいて一緒にやっていくかということと、もう一つは企業の人たちにもっともっといろいろなかたちで理解していただいて、やはり一緒にやっていくことが大切だと思います。私も3年間企業の社内重役をさせていただき、企業の状態を見てきました。やはり企業というのは利益を上げなければいけない。株主もあります。非常に大変です。そういったこととどういうふうに協力してやっていくかということがこれからの宿題だと思っています。そういうことで皆様方、これからもどうぞこのプロジェクト、大変ではございますけど、ご支援のほどよろしく願いいたします。この度は本当にありがとうございました。

