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

ポスター集

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/

AMED

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

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

ポスター集

ポスター一覧

ポスター一覧

北海道臨床開発機構／北海道大学病院

タイトル	ページ
北海道大学病院のＡＲＯ機能①〈Phase Ⅰユニット･生体資料管理室〉	2
北海道大学病院のＡＲＯ機能②〈細胞プロセッシングセンター〉	3
北海道臨床開発機構(北海道大学)のＡＲＯ機能〈治験/臨床試験ネットワーク〉	4
北海道臨床開発機構(札幌医科大学)のＡＲＯ機能〈細胞プロセッシングセンター〉	5
脳内新規ペプチドを用いたアルツハイマー病治療薬の開発	6
椎間板再生治療における組織修復材の開発	7
認知症･慢性期脳梗塞･慢性期脊髄損傷患者に対する自家培養骨髄間葉形系幹細胞の静脈内投与による細胞療養の検討	8
脳梗塞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	9
新規人工手関節の開発と臨床応用	10
非放射性水分子プローブを用いた次世代脳血流MRI検査法の確立	11
羊膜由来間葉系幹細胞の再生医療製品化と急性GVHDに対する治療応用	12
能動的スキャンニング陽子線治療の臨床でのPOCの取得と陽子線治療の保険収載	13
蛍光診断内服薬と高感度蛍光診断システムを用いた中皮腫の診断精度向上のための臨床研究	14
プロバイオティクス由来の活性物質ポリリン酸を用いた新規炎症性腸疾患治療薬の開発	15
先進医療制度による炭素11標識メチオニン自動合成装置の薬事承認取得に向けた取組み	16
脊髄損傷患者に対する自家培養骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与による細胞療法の薬事承認申請	17
新規培養法による自己骨髄間質細胞による脳梗塞の再生医療	18
ベザフィブラートによるミトコンドリア脂肪酸代謝異常症(FAOD)の治療	19
常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)患者の肝嚢胞に対する球状塞栓物質による治療法開発	20
臨床応用を目指した慢性炎症制御に基づく新規心血管病治療法の開発	21
HER2過剰発現･遺伝子増幅腫瘍あるいはHER2遺伝子変異陽性腫瘍に対する個別化治療の開発	22

東北大学

タイトル	ページ
CRIETOにおける実用化に向けた支援体制	24
ネットワーク構築事業の進捗と成果	25
開発支援シーズの紹介【1】	26
開発支援シーズの紹介【2】	27
開発支援シーズの紹介【3】	28
開発支援シーズの紹介【4】	29
開発支援シーズの紹介【5】	30
開発支援シーズの紹介【6】	31
開発支援シーズの紹介【7】	32
開発支援シーズの紹介【8】	33

国立がん研究センター　東病院

タイトル	ページ
臨床研究中核病院整備事業概要	36
国立がん研究センター東病院　トランスレーショナルリサーチ支援	37
新発見の大腸がん特異分子に対する抗体開発	38
TNIK Inhibition Abrogates Colorectal Cancer Stemness	39
新規分子設計に基づく汎用性の高い低酸素可視化プローブの創成	40

千葉大学医学部附属病院

タイトル	ページ
Crow-Fukase症候群に対するサリドマイドの試験	42
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)	43
急性脊髄損傷に対するG-ＣＳＦを用いた試験	44
ギラン･バレー症候群におけるエクリズマブの安全性と有効性の検証実験	45
非小細胞肺癌に対するα-Galactosylceramideパルス樹状細胞を用いた免疫細胞療法 頭頸部扁平上皮癌に対する-Galactosylceramideパルス樹状細胞を用いた免疫細胞療法	46
家族性ＬＣＡＴ欠損症患者を適用対象としたＬＣＡＴ遺伝子導入ヒト前脂肪細胞の自家移植に関する臨床試験	47
重粒子線治療：局所進行膵癌･局所限局高リスク前立腺癌	48
網膜色素変性患者に対する経皮膚電気刺激治療の実用化研究	49
ＱＭＳ体制構築に向けた取り組み	50

東京大学

タイトル	ページ
東京大学拠点におけるシーズ開発支援体制の紹介	52
膵臓癌の早期発見のための血清中の反復配列RNAの高感度検出法の開発	54
患者個別手術を実現する低負荷･低温度型次世代骨切除デバイス	55
核酸特異的Toll様受容体を標的とした抗体医薬の開発	56
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	57
ナノゲル型肺炎球菌経鼻ワクチンの開発	58
気密環境下製造粘膜上皮シートの実用化	59
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	60
IL-12発現型がん治療用ウイルスを用いた黒色腫に対する革新的ウイルス免疫療法開発	61

慶應義塾大学

タイトル	ページ
後縦靭帯骨化症治療薬の研究開発	64
脳腫瘍幹細胞と微小環境を標的とするペプチドワクチンの開発	65
がん幹細胞性遺伝子ネットワークを標的とした去勢抵抗性前立腺癌に対するドセタキセル+リバビリン併用療法の第I/IIa相試験（医師主導治験）	66
肺癌を標的としたヒト型抗ADAM28抗体の前臨床試験	67
血小板創製技術の医療応用	68
新規リガンドを用いたNKT細胞標的がん治療	69
Cancer treatment strategy targeting antioxidant system potentiated by CD44v-xCT in stem-like cancer cells	70
新規AMPA受容体標識PET薬剤によるてんかん焦点同定の補助診断薬としての臨床開発	71
首都圏ARコンソーシアム(MARC：Metropolitan Academic Research Consortium)	72
慶應義塾大学病院における臨床研究のQMS構築の取り組み	73

国立がん研究センター　中央病院

タイトル	ページ
国立がん研究センター中央病院　臨床研究支援体制①	76
国立がん研究センター中央病院　臨床研究支援体制②	77
国立がん研究センター中央病院　国際共同研究の推進	78
国立がん研究センター中央病院　Diverse Support Functions	79
院内品質保証下シークエンシングラボおよび連動する国内初希少がんレジストリ･アンブレラ型臨床研究 ~TOP GEAR Project &MASTER KEY Project~	80
8Kスーパーハイビジョン技術を用いた新しい内視鏡(硬性鏡)手術システムの開発と高精細映像データの利活用	81
IVR機器および技術の開発と評価	82
臨床研究　人材育成	83

国立成育医療研究センター

タイトル	ページ
国立成育医療研究センターのARO機能	86
小児治験ネットワークの活動～小児領域における臨床研究･開発の促進を目指して～	87
小児用製剤ラボの運用について-『子供の笑顔が見たいProject』-	88
重症高アンモニア血症を生じる尿素サイクル異常症に対するヒト胚性幹(ES)細胞由来再生医療等製品	89
肺動脈狭窄に対するCPステント留置の有効性･安全性評価	90
酢酸亜鉛の小児用剤形の開発及び小児低亜鉛血症患者に対する酢酸亜鉛の有効性･安全性の評価	91
慢性肉芽腫症腸炎に対するサリドマイド治療	92
医師主導治験による酵素製剤を利用したムコ多糖症II型の中枢神経症状に対する新規治療法の開発	93
確実･短期間に目的の抗体を作製するための新技術開発研究とその応用例	94

国立病院機構名古屋医療センター

タイトル	ページ
再発又は難治性のALK陽性未分化大細胞リンパ腫に対するアレクチニブ塩酸塩の開発(医師主導治験)	96
再発小児急性リンパ性白血病の標準的治療法の確立に関する国際共同臨床試験	97
II-IIIA期非小細胞肺癌完全切除患者を対象としたα GalCer-pulsed 樹状細胞療法のランダム化第II相試験	98
舌圧子一体型口腔咽頭内視鏡の有用性に関する医師主導臨床試験	99
再発又は難治性のCD30陽性ホジキンリンパ腫又は全身性未分化大細胞リンパ腫の小児患者を対象としたブレンツキシマブベドチン(SGN-35)の第I相試験(医師主導治験)	100
続発性難治性気胸に対する滅菌調整タルクを用いた胸膜癒着術の第II相医師主導治験(医師主導治験)	101
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	102
科学技術振興機構(JST)大学発新産業創出プログラム(START)(プロジェクト支援型)オープンフローサイトメータの開発	103
CDISC標準を利用した業務効率化および標準化の事例紹介	104
レジストリ型研究に対応したユニークな汎用プラットフォーム(Ptosh)	105

ポスター一覧

名古屋大学

タイトル	ページ
非腫瘍性多能性幹細胞Muse細胞を用いた心筋再生による心不全治療法開発に関する研究	108
血液細胞のメッセンジャーRNA測定による大腸癌体外診断用医薬品キットの臨床実用化研究	109
臨床応用のための新規光感受性糖鎖連結クロリンを用いた癌細胞超選択的次世代光線力学療法の開発	110
ヒト臨床がん個別化医療実現のための迅速治療薬感受性解析システム研究開発	111
Muse細胞を用いた周産期脳障害の新規治療法開発	112
マルチプレックスPCR法を用いた造血幹細胞移植後の重症ウイルス感染症早期診断法実用化研究	113
肺癌体細胞遺伝子変異の免疫学的診断システムの開発	114
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	115
腫瘍切除等顎骨欠損症例に対する予後QOL向上に向けた顎骨再生医療法の最適化研究	116
重症心不全患者に対するテイラーメイド方式心臓サポートネットの安全性・有効性に関する研究	117
FGFR3シグナル抑制による低身長治療薬の開発研究	118
レーザ血栓溶解治療システムの開発	119
ARO機能の整備状況	120

京都大学

タイトル	ページ
京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター	122
膵神経内分泌腫瘍を対象とする非侵襲的イメージング用RIプローブの開発	123
内視鏡外科及び乳腺外科における微小がん位置特定システムの開発	124
生体組織病変のリアルタイム光バイオプシを可能とする、レーザ内視鏡を用いた迅速画像診断・治療技術の開発	125
独自開発の増殖制御型ウイルス医薬の難治癌への医師主導治験	124
キナーゼを標的とした抗ウイルス薬の開発	126
VCP ATPase阻害剤を用いた眼難治疾患に対する治療法開発	127
進行性骨化性線維異形成症(FOP)に対する 新規治療薬の開発	128
特発性大腿骨頭壊死症におけるbFGF含有ゼラチンハイドロゲル による壊死骨再生治療の開発	129

大阪大学

タイトル	ページ
大阪大学のARO機能について	132
脈絡膜上－経網膜刺激法による歩行可能な人工網膜の開発	133
アミノ酸誘導体による特異性の高いがん診断技術の非臨床POC取得　がん特異的アミノ酸輸送体阻害作用を有する抗がん剤の臨床POC取得	134
核酸医薬による遺伝性パーキンソン病の治療	135
ナローバンドUVB（狭帯域中波紫外線）を発光するＬＥＤを用いたアレルギー性鼻炎の光治療装置の開発	136
腸管免疫を利用した新規経口がんワクチンの開発	137
不妊治療効率上昇を目的とした月経周期ごとに子宮着床能を評価する装置の開発	138
BK-SE36/CpGマラリアワクチンの臨床開発	139
脳死下心臓移植レシピエント心臓弁を用いた脱細胞化ヒト心臓弁の移植に関する安全性及び有効性の研究	140
欠損を有する半月板損傷に対するコラーゲン半月板補填材を用いた治療法の開発	141

岡山大学

タイトル	ページ
岡山大学の描く未来－岡山大学病院と岡山大学大学院の一体運営を実践－バイオバンクと新医療研究開発センターが連動した臨床研究の推進	144
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	146
岡山大学方式の人工網膜の医師主導治験の準備と実施：生物学的安全性評価・製造・品質管理・第Ⅰ相・Ⅱ相試験	147
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	148
抗HMGB1ヒト化抗体による脊髄損傷と神経因性疼痛の治療	149
新規ホウ素製剤BSHペプチドの臨床研究へ向けた製剤化の取り組み「次世代ホウ素中性子捕捉療法」	150
がん抑制因子活性化を利用したstERAPによる内分泌療法耐性乳がん治療薬の開発	151
新しい敗血症診断薬の開発：Histidine-Rich Glycoprotein	152
固形がんに対するAd-SGE-REIC（第二世代Ad-REIC）がん遺伝子治療用製剤：進行肝臓がん（転移性肝臓がんを含む）に対する医師主導治験	153

九州大学

タイトル	ページ
九州大学ARO機能の紹介	156
九州大学ARO次世代医療センターが展開するネットワーク	157
アルツハイマー病・脳血管性認知症に対する脳機能改善薬の開発	158
ニーマンピック病C型の新規治療薬の開発	159
難治性がんを標的破壊する遺伝子組換えワクシニアウイルスによるがんウイルス療法の開発	160
虚血肢治療用低浸襲ナノ粒子製剤の実用化	161
ブリリアントブルーG（BBG250）による内境界膜染色・剥離術	162
癌幹細胞を標的とした進行非扁平上皮非小細胞肺癌におけるシスプラチン+ペメトレキセド+スルファサラジン併用療法の第I相試験(医師主導治験)	163
C型肝硬変に対するCBP/β-カテニン阻害剤を用いた抗線維化治療薬の開発	164
抗トランスフェリン受容体抗体を用いた成人T細胞白血病治療薬	165

北里大学病院

タイトル	ページ
日本主導型グローバル臨床研究整備体制事業	168

先端医療振興財団

タイトル	ページ
公益財団法人先端医療振興財団臨床研究情報センター	172
ＡＲＯ協議会	175

日本医療研究開発機構

タイトル	ページ
革新的医療技術創出拠点プロジェクト	178
臨床研究・治験に関する人材育成研修及び啓発事業	179

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

ポスター集

北海道臨床開発機構
北海道大学病院

北海道大学病院のＡＲＯ機能①〈Phase Ⅰユニット・生体資料管理室〉

北大病院 臨床研究開発センター
Hokkaido University Hospital Clinical Research and Medical Innovation Center

北海道大学病院のARO機能①
〈Phase Ⅰユニット・生体試料管理室〉

●Phase Ⅰユニット

健常人を対象にしたFirst In Human(FIH)試験を行うユニットです。ユニット内に試験専用の被験者向けベッドを10ベッド有するとともに、FIH試験専任の看護師、臨床検査技師が試験のサポートを行うことにより、信頼性の高い試験データの創出を行います。また、FIH試験を迅速、円滑に実施するために、医療情報システムを介して院内の臨床検査及び画像診断検査等の利用が可能です。臨床検体の処理・保管に必要な遠心分離機や超低温フリーザ等もFIH試験用に準備しており、専任のスタッフにより日常診療外の特殊の臨床検査にも対応可能です。なお、本ユニットは病院に隣接したエリアに位置しており、連絡通路を介して病院に直結していることから、緊急時の迅速な救急対応が可能であり、安全対策への配慮も行っております。一方、専用の食堂及び娯楽スペースを備し、寛いだ空間を確保しており、被験者の長期滞在が必要な臨床試験も実施可能です。

平成28年度実績

種類	件数
企業治験	0
医師主導治験	1
臨床研究	0

●生体試料管理室(クリニカルバイオバンク)

戦略的なオンデマンド型バイオバンク

北大病院 臨床研究開発センターでは、平成26年8月に生体試料管理室を設立し、バンキングをスタートした。北大病院のバイオバンクは、従来型の網羅的な検体保管を行うバイオバンクとは異なり、特定の臨床研究計画に沿った検体採取・保管を行う『**オンデマンド型のバイオバンク**』という、独自のコンセプトを有するバイオバンクである。

生体試料管理室イメージ▲

役割の違う3つのエリア

●検体処理エリア

手術室や検査室から出された臨床検体を、適切に保存するための処理(分注・固定・包埋など)および、DNA・RNAなどの核酸精製作業・次世代シークエンサー(NGS)による遺伝子プロファイル抽出の他、各種解析を行う

●オフィスエリア

NGSから抽出されたデータの解析が行われる。

●保存エリア

温度監視システムによる24時間の温度管理下で検体を保管している。(現在フリーザー7台稼働)

オンデマンドに対応する多種類の保管検体

血清・血漿・全血・血球・単核球・髄液・胸水・BAL液・膿胞液・尿・喀痰・凍結組織・FFPE・PFPE(PAX固定パラフィンブロック)

多様な検体処理・解析

核酸精製(DNA・RNA・遊離核酸)
NGSによる解析
HE標本・未染標本作製
レーザーマイクロダイセクションによる組織切り出し

実績

登録施設数	
院内	15
院外	6
参加プロジェクト数	32

	検体数	症例数
現在の保管検体	6940	2488
払い出し済み検体	4676	781
全登録検体	10989	2632

革新的医療技術創出拠点プロジェクト(臨床研究品質確保体制整備事業)《平成28年度成果報告会ポスター》

北海道大学病院のＡＲＯ機能②〈細胞プロセッシングセンター〉

北大病院 臨床研究開発センター
Hokkaido University Hospital Clinical Research and Medical Innovation Center

北海道大学病院のARO機能②〈細胞プロセッシングセンター〉

革新的医療技術創出拠点プロジェクト(臨床研究品質確保体制整備事業)《平成28年度成果報告会ポスター》

北海道臨床開発機構(北海道大学)のＡＲＯ機能〈治験/臨床試験ネットワーク〉

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

北海道臨床開発機構(北海道大学)のARO機能
〈治験/臨床試験ネットワーク〉

●治験／臨床試験ネットワーク

「HTRネット」

「HTRネット」は、北海道の3医育大学(札幌医科大学、旭川医科大学、北海道大学医学部)と北海道内の400院以上の医療機関から成るネットワークです。

特長としては

①北海道という地域に特化している

②大規模な病院から診療所まで多種多様な医療機関にご登録いただいている

③特殊な疾患から生活習慣病まで様々な臨床試験のプロトコールに対応が可能である

④医療機関と大学との各々の結びつきが強い

等が挙げられます。

HTRは、この「HTRネット」を活用し、臨床研究や治験の施設選定支援などを行っています。

北海道臨床開発機構「HTR ネット」登録医療機関の地域別数および内訳

病床数	医療機関数	
900～	2	23
800～	0	
700～	4	
600～	5	
500～	12	
400～	10	90
300～	34	
200～	46	
100～	126	263
20～	137	
0～19	32	32

ネットワーク管理部が行う研究支援

大学の研究者や製薬企業等から依頼された臨床研究や治験における施設選定や施設のご紹介等を中心に行っています。ネットワーク管理部は現在、次のような研究支援を行っています。

①HTRが独自に保有する医療機関・医師データベース(以下、DB)等の事前情報から依頼者(研究者、企業等)の希望に応じた候補施設を選定

②候補施設に対してHTRが直接訪問の上、臨床試験への参加を依頼

③依頼者の希望に応じてHTRの担当者も同行の上、依頼者に候補施設をご紹介

④必要に応じて「HTRネット」登録医療機関に対して事前調査を実施

⑤周辺施設からの患者さん集約活動

⑥その他

HTR が保有するデータベース

HTRは、独自のDB(医療機関DB、医師DB、企業DB等)を保有し、種々の業務に活用しています。これらのDBには、「HTRネット」の強みである各医療機関との連携の深さから収集できる情報も含みます。

〈具体的な活用例〉

●いつでも「HTRネット」登録医療機関とスムーズに連絡を取り合えることを目的とし、関連する詳細情報を管理しています。

●臨床研究や治験の支援等を行う際、候補施設の選定や医師情報の収集などに活用しています。適切な施設選定等により、時間や手間などを含むコスト削減や効率化を実現しています。

※DB:データベース

革新的医療技術創出拠点プロジェクト(橋渡し研究加速ネットワークプログラム)〈平成26年度成果報告会ポスター〉

北海道臨床開発機構(札幌医科大学)のＡＲＯ機能〈細胞プロセッシングセンター〉

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

北海道臨床開発機構(札幌医科大学)のARO機能
〈細胞プロセッシングセンター〉

●札幌医科大学 細胞プロセッシング施設

CPCは、細胞のプロセッシング(培養等)を行うことを目的として、平成22年6月に運用を開始しました。鉄骨平屋建(延べ面積364.49m²)、細胞調製施設4ユニットで構成されています。

現在は、文部科学省橋渡し研究加速ネットワークプログラムの支援を受けて、「脳梗塞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」及び「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」の医師主導治験を実施しており、間葉系幹細胞を培養するなどして治験薬を製造しています。

骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与により、後遺症の軽減を目指す再生医療を行っています。

脳梗塞・脊髄損傷の再生医療の治験を行っています。

未来の医療は、もう間近。

革新的医療技術創出拠点プロジェクト(橋渡し研究加速ネットワークプログラム)〈平成26年度成果報告会ポスター〉

脳内新規ペプチドを用いたアルツハイマー病治療薬の開発

脳内新規ペプチドを用いたアルツハイマー病治療薬の開発

北海道大学大学院薬学研究院 教授　鈴木 利治

First in Class アルツハイマー病治療薬

研究の背景・目的

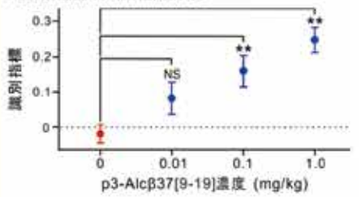
我が国で患者数462万人と言われる認知症の最大疾患は、患者の7割を占めるアルツハイマー病(AD)である。ADでは、前駆体膜タンパク質APPからプロテアーゼ切断によって生成する「アミロイドβ(Aβ)ペプチド」が、「可溶性Aβオリゴマー」を形成し、神経毒性を現すと理解されているが、根本的な治療薬は実用化に至っていない。ADに有効な治療薬の開発と臨床適用は喫緊の課題であり、世界で4400万人と言われる認知症の70%を占めるAD患者に対する治療薬の開発を推進する。

開発試験物　新規ペプチド　　**対象疾患**　アルツハイマー病

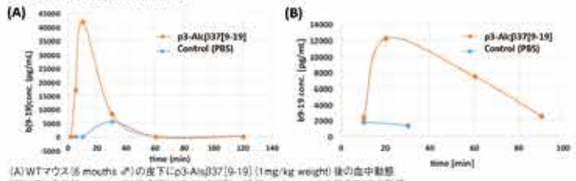
特　徴

脳内AβのPET解析により、ADと脳内Aβ蓄積の相関性が指摘され、Aβの蓄積は認知機能障害が現れる前より進行する事が明らかになっている。Aβの蓄積は認知障害が顕著になる10年以上前からすでに検出できる。しかしながら、PET診断の成果を生かせる治療薬は実用化されていない。本シードはAβオリゴマー誘導性の認知障害を劇的に改善することから、認知障害が極めて軽度でも、PIBによるPET診断で陽性の患者(pre-clinical subjects)に対し、画期的な治療薬の提供が可能となり、Aβによる神経傷害からの保護が期待される。

Ⅰ 認知機能試験(腹腔内投与)

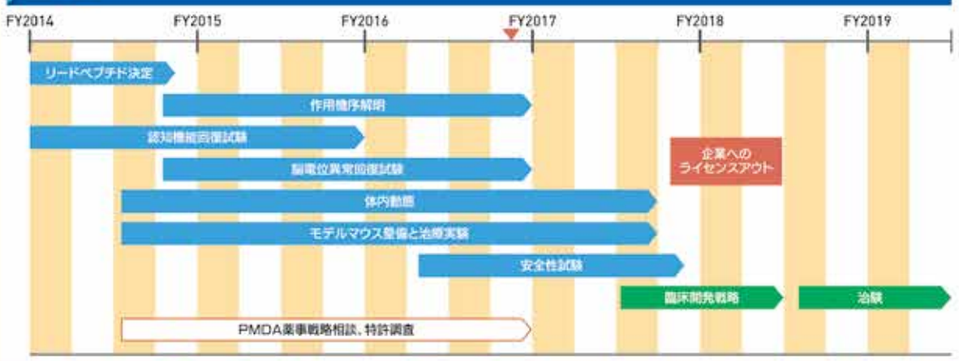


Ⅱ 血中動態と脳内移行性



(A) WTマウス(6 mouths ♂)の皮下にp3-Alcβ37[9-19] (1mg/kg weight) 後の血中動態
(B) WTマウス(6 mouths ♂)の皮下にp3-Alcβ37[9-19] (5mg/kg weight) 後のCSF中動態

開発計画



[問い合わせ先] 北海道大学病院 臨床研究開発センター 磯江 敏幸　TEL:011-706-7234　Mail:toshiyuki.isoe@med.hokudai.ac.jp

椎間板再生治療における組織修復材の開発

椎間板再生治療における組織修復材の開発

北海道大学大学院医学研究科脊椎・脊髄先端医学講座 特任准教授　須藤 英毅

簡便な手技により椎間板変性抑制・再生が期待できる新規治療素材

研究の背景・目的

椎間板は、脊柱を構成している軟部組織であり、脊髄神経を保護し、運動器として脊柱にかかる衝撃を吸収する役割を持つが、変性あるいは欠損した椎間板は生体内で自然再生しないと考えられている。代表的疾患である椎間板ヘルニアの手術は、神経を圧迫している脱出椎間板を摘出するが、術後早期に椎間板変性を起こしやすく、有効な処置法がない。椎間板ヘルニアの術後再発や変性進行を予防するために、椎間板再生を促す治療法について検討し、軟骨修復治療材として先行開発中のアルギン酸ナトリウムを基盤とした高純度硬化性ゲルを、新たに椎間板再生治療における組織修復材として応用する。椎間板に高純度硬化性ゲルを使用する手法は医療現場でなくては最適化できないと考え、非臨床試験において使用方法の最適化条件を反映しながら開発スピードを加速させ、早期に医療機器としての実用化を目指す。

開発試験物　アルギン酸ナトリウム　　**対象疾患**　椎間板ヘルニア

特　徴

【分類】医療機器(クラスⅣ)、整形用品、椎間板組織修復材

【使用目的・効能又は効果】椎間板ヘルニア手術におけるヘルニア摘出後の空洞に充填することで、組織修復を促すために使用する組織修復材である。

【市場】椎間板ヘルニア患者は43.2万人で、そのうち手術対象の患者数は1.6万人である。初期の年間売上は10億円、普及時には50億円と予測。(「平成23年厚生労働省患者調査」を参考に算出)。

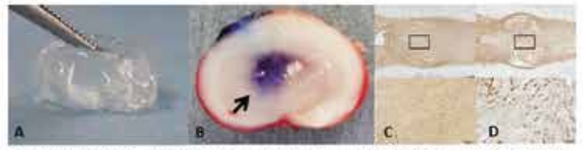


図　(A)高純度硬化性ゲル　(B)ハンドリングが容易で生体内移植後も瞬時に硬化する(ここでは視認性向上のため着色)
ウサギ椎間板欠損単独モデル(C)に対し、ゲル(無細胞)投与(D)により組織再生と細胞外マトリクスの産生が向上している

開発計画・進捗状況

目標		H28年度	H29年度	H30年度	H31年度	H32年度	H33年度
非臨床試験関連事項	性能試験(大動物での検証)	■					
	性能評価(使用方法の検討)	■					
	生物学的安全性試験(GLP)	■					
臨床研究関連事項	治験実施戦略策定	■	■				
	プロトコル作成		■	■	■		
	治験実施			■	■	■	
規制当局対応事項	探索的治験相談		■				
	治験相談				■		★
	治験届け提出／治験審査委員会(IRB)		■		■		
事業性関連事項	特許調査(特許性、障害特許)	■		■		■	
	事業採算性・市場調査(国内外)	■		■		■	

★製造販売承認申請予定

現時点の進捗状況

①大型動物(ヒツジ)への埋植手術後に病理評価及びMRI評価を行った結果、埋植後4週及び12週において本開発品の有効性を確認した。現在、24週について評価を実施中である。
②生物学的安全性試験としてウサギ椎間板に埋植し、4週後に全身毒性および神経毒性が認められないことを確認した。
③ヒツジを用いた生体力学試験として脊柱の剛性を評価した結果、本開発品が椎間板外へ逸脱せず、摘出単独群と同等の脊柱剛性を確認した。
④探索的治験の実施計画案を完了させ、プロトコル論文(英文)を執筆した。さらに、本論文を基に薬事戦略相談を開始し、2017年1月に第1回事前面談を行った。
⑤市場調査及び特許調査を完了させ、ヒツジ埋植試験の実績に基づいて、特許優先権主張を行い、出願した特許に対して追加実施例の記載を行った。

[問い合わせ先] 北海道大学病院 臨床研究開発センター 柳毛 雷士郎　TEL:011-706-5992　Mail:inagepock@med.hokudai.ac.jp

認知症・慢性期脳梗塞・慢性期脊髄損傷患者に対する自家培養骨髄間葉形系幹細胞の静脈内投与による細胞療養の検討

認知症・慢性期脳梗塞・慢性期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

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 講師　佐々木 祐典

認知症・慢性期脳梗塞・慢性期脊髄損傷患者さんの機能回復をめざして

研究の背景・目的

- 本研究は、認知症・慢性期脳梗塞・慢性期脊髄損傷に伴う神経症候や機能障害の改善を目的に、自己培養骨髄間葉系幹細胞（STR01）を再生医療等製品として実用化することを目標に、非臨床POCを確立し、医師主導治験の準備を行う。
- 再生医療分野で、被験薬（細胞製剤）を、アカデミアのCPCでGMP製造し、再生医療等製品としての実用化を目指している日本初の試みである。

開発試験物　自家骨髄間葉系幹細胞（STR01）

対象疾患
- 認知症
- 慢性期脳梗塞
- 慢性期脊髄損傷

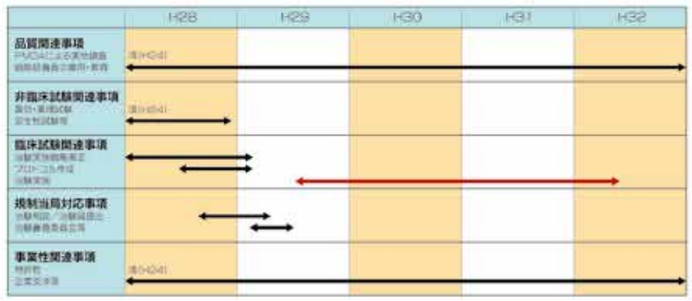
特　徴

- 被験薬（自己培養骨髄間葉系幹細胞）は静脈内に投与する医薬品として開発する。
  （1）剤型コード："注射剤C1"
  （2）薬効分類コード："その他の生物学的製剤638"
  （3）投与経路コード："静脈内注射21"
- PMDA薬事戦略相談を受け、前臨床試験（GLP、non-GLP）を実施済。
- CPC（細胞プロセッシング施設）のGMP実地調査済。

- 製造および投与方法の概要
  ①患者の腸骨から局所麻酔下で骨髄液を採取
  ②細胞調製施設（CPC）にて骨髄液から目的の細胞を分離し、約2週間で約1万倍に培養
  ③GMP管理下で約1×10⁸個の細胞を約40mlのバッグに封入し細胞製剤を製造
  ④この細胞製剤を30分～1時間かけて静脈内投与により移植

出口に向けたロードマップ

H28年度に取得した非臨床試験におけるPOCの結果を踏まえて、医師主導治験の実施戦略を策定し、医師主導治験をH29年度より開始する予定である。



脳梗塞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

脳梗塞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

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　本望 修

脳梗塞再生医療 ～脳梗塞患者さんの機能回復をめざして～

研究の背景・目的

- 本研究は、脳梗塞に伴う神経症候・日常生活動作障害・機能障害の改善を目的に、自己培養骨髄間葉系幹細胞（STR01）を医薬品（細胞生物製剤）として実用化することを目標に、医師主導治験（Phase III）を実施している。
- 再生医療分野で、被験薬（細胞製剤）を、アカデミアのCPCでGMP製造し、医薬品としての実用化を目指している日本初の試みである。

開発試験物　自家骨髄間葉系幹細胞（STR01）

対象疾患
- 脳梗塞（ラクナ梗塞を除く）
- modified Rankin ScaleがGrade4もしくは5
- 年齢が20歳～79歳

特　徴

- 被験薬（自己培養骨髄間葉系幹細胞）は静脈内に投与する医薬品として開発する。
  （1）剤型コード："注射剤C1"
  （2）薬効分類コード："その他の生物学的製剤638"
  （3）投与経路コード："静脈内注射21"
- PMDA薬事戦略相談を受け、前臨床試験（GLP、non-GLP）を実施済。
- CPC（細胞プロセッシング施設）のGMP実地調査済。

- 製造および投与方法の概要
  ①脳梗塞患者の腸骨から局所麻酔下で骨髄液を採取
  ②細胞調製施設（CPC）にて骨髄液から目的の細胞を分離し、約2週間で約1万倍に培養
  ③GMP管理下で約1×10⁸個の細胞を約40mlのバッグに封入し細胞製剤を製造
  ④この細胞製剤を30分～1時間かけて静脈内投与により移植

出口に向けたロードマップ

平成25年3月より、医師主導治験（Phase III、二重盲検無作為比較試験、検証的試験）を実施中である。

新規人工手関節の開発と臨床応用

新規人工手関節の開発と臨床応用

北海道大学大学院医学研究科 機能再生医学講座整形外科学分野 教授　岩崎 倫政

産学官の協働による国産初の全人工手関節の医師主導治験と薬事承認取得

研究の背景・目的

現在、国内では70～80万人の患者がいると推定される(平成23年度)関節リウマチは、日常生活において重要な役割を果たす手関節にも重大な機能障害が発現し、生活の質(QOL)を著しく損なうことにつながることから、その機能再建は重要な課題である。関節リウマチ患者に対する上肢機能再建手術治療は長年行われてきており、指関節や肘関節、肩関節については幾つかの人工関節が開発され良好な成績が得られているものの手関節に関しては国内で使用できる製品がないという状況であった。北海道大学大学院医学研究科 機能再生医学講座整形外科学分野では平成16～18年度の厚生労働省科学研究費補助金により企業との共同研究にてDARTS人工手関節を開発したが、臨床での性能と安全性を確認するための治験の実施が薬事承認取得における最後の大きなハードルとして残った。そこで、平成19年度から開始された文部科学省の第1期橋渡し研究支援推進プログラムにおいて医師主導治験を開始し、性能と安全性を検証する臨床データを収集し、薬事承認取得につなげることとした。

開発試験物　DARTS人工手関節

対象疾患　関節リウマチ等

特　徴

【類別】医療用品4整形用品
【一般的名称】全人工手関節
【クラス分類】クラスⅢ
【使用目的又は効果】
本品は、関節リウマチ等を原疾患とし、高度に破壊され、機能不全に陥った手関節と置換することにより、手関節の代替として機能する。
【特徴】
本品は、手根骨ステム、骨頭及びボーンスクリューから成る手根骨コンポーネント及び橈骨ステムから成る橈骨コンポーネントから構成される。手根骨ステムと骨頭はテーパー嵌合にて組合せ可能であり、強固な固定性を得る目的で、骨への固定には骨セメントとボーンスクリューを併用し、橈骨コンポーネントは橈骨ステム単体で使用し、骨セメントにて固定を行う。

開発計画・進捗状況

【治験実施内容】
- ●対象患者:関節リウマチ
  (Larsen grade Ⅳ, Ⅴ)
  ≥20歳、男女
- ●症例数:20症例
- ●主要評価項目:
  Wrist scoring system by Figgie
- ●観察期間:埋植後18ヵ月
- ●実施医療機関:
  北海道大学病院
  北海道整形外科記念病院
- ●治験実施期間:
  2010年3月(FPI)
  ～2013年9月(LPO)

【主なマイルストーン】
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
2012年 3月:目標症例数到達
2013年 9月:LPO
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

【まとめ】
1.医師主導治験は医師が単独で実施することは現実的に極めて困難なため、専門性を有する組織による支援が不可欠である。
2.北海道臨床開発機構(HTR)では、薬事、生物統計、データマネジメント等の専門家を活用し、人工手関節の医師主導治験の準備・実施の支援を行った。
3.主な支援業務は、プロジェクトマネジメント、PMDA対応、文書作成、データマネジメント、モニタリング、GCP監査、安全性情報管理、統計解析、総括報告書作成、業務委託先との渉外などであった。
4.これらの支援により治験準備が整い、治験を開始した。
5.約3年半で目標症例を達成し、データ固定、症例検討会、統計解析を実施し、総括報告書を作成した。
6.HTRが支援して実施する最初の医師主導治験の事例となり、準備開始から約8年を経て承認に至った。

橋渡し第1期に医師主導治験を開始し、第2期の最終年度に承認に至った。

非放射性水分子プローブを用いた次世代脳血流MRI検査法の確立

非放射性水分子プローブを用いた次世代脳血流MRI検査法の確立

岩手医科大学 医歯薬総合研究所 教授　佐々木 真理

非侵襲・高精度な次世代脳血流MRI検査法

研究の背景・目的

脳梗塞の診断・治療において局所残存脳血流を知るための脳血流検査は極めて重要である。脳血流検査には様々な手法があるが、現状の検査法ではそれぞれに欠点がある。精度が高いとされているPETやSPECT検査は慢性期で頻用されているが、放射線被曝があることや装置の普及率が低いことから急性期診療には適していない。一方、CTやMRI検査は装置の普及率が高いため急性期診療に用いられているが、精度が十分ではなく造影剤アレルギーや腎機能障害などの副作用がある。そのため、急性期から慢性期まで普遍的に使用可能で、安全で非侵襲的・高精度な脳血流検査法が強く望まれている。

開発試験物　O-17標識生理的食塩水(PSO17)

対象疾患　脳梗塞

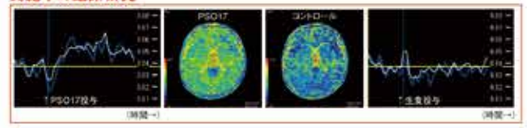
特　徴

O-17標識水分子プローブをMRI用造影剤として用い、安全で非侵襲的、高精度かつ簡便な次世代の脳血流MRI検査法を実現する。O-17は酸素の安定同位体であり放射線被曝がなく、水分子として用いるためアレルギー反応や腎機能障害などの危惧もないため、きわめて安全な診断薬として利用することができる。また、脳血流検査のgold standardであるPET検査ではO-15標識水を用いており、本研究で用いるO-17標識水も体内動態が同一であることが予想されるため高い定量性が期待できる。

脳血流検査の現状 現在の脳血流検査には様々な手法があるが、それぞれに欠点がある

急性期から慢性期で普遍的に使用可能で、安全で高精度な検査法が望まれている

実施中の臨床研究



開発計画・進捗状況

平成28年度にカニクイザルでの薬物動態試験を実施し、第1相医師主導臨床試験(治験)実施のために必要なGLP試験をすべて終了した。
また、治験薬製造の予備検討における実績から製造工程を確定し、治験に使用する製剤規格の最終決定を受けて、GMPに準拠した治験薬の製造を行った。
治験実施計画についてはIRBの承認を受けて治験届を提出し、平成29年1月から第1相医師主導臨床試験(治験)を開始している。

目標		H26年度	H27年度	H28年度	H29年度
品質関連事項	試験薬のGMPでの製造・管理				
非臨床試験関連事項	非臨床安全性試験プロトコル作成				
	GLPでの安全性試験				
臨床試験関連事項	MRI撮像法開発・改良				
	医師主導臨床研究プロトコル作成				
	医師主導臨床研究実施				
	画像解析ソフトの開発・改良				
	第1相医師主導臨床試験(治験)プロトコル作成				
	第1相医師主導臨床試験(治験)実施				
規制当局対応事項	PMDA薬事戦略相談(治験)				
事業性関連事項	企業交渉				
プロジェクトマネジメント					

羊膜由来間葉系幹細胞の再生医療製品化と急性GVHDに対する治療応用

羊膜由来間葉系幹細胞の再生医療製品化と急性GVHDに対する治療応用

兵庫医科大学 再生医療部 室長　山原 研一

日本発の次世代MSC製剤

研究の背景・目的

間葉系幹細胞(MSC)は細胞治療の有望な候補シーズとして注目されている。近年骨髄MSCを中心とした臨床試験が数多く行われ、特にその免疫抑制作用から、急性移植片対宿主病(GVHD)に対する治験を踏まえ、一部の国では骨髄MSC製剤が承認されている。しかし、骨髄採取は侵襲性を伴うこと、我が国では骨髄は輸入となり高コストであるなど、問題点が多い。一方、羊膜MSCは、羊膜が胎児付属物であり侵襲性がなく、また、含有するMSCが多く大量培養に適しており、純国産で調製可能且つ低コストで製剤化可能である。また、胎児由来細胞であり細胞老化も少ないという特徴を有する。そこで、本研究では羊膜を用いた次世代MSC製剤の開発を行い再生医療製品化を目指す。

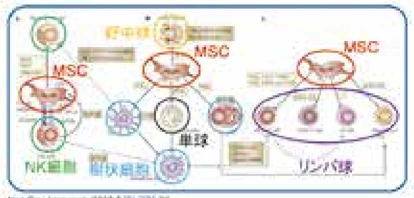
開発試験物　羊膜由来間葉系幹細胞

対象疾患　急性移植片対宿主病(GVHD)

特　徴

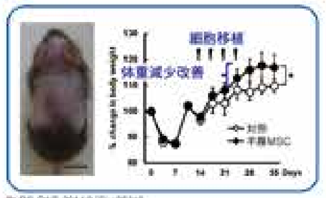
羊膜MSCの特徴として、医療廃棄物がソースであり含有するMSCが非常に多く、免疫抑制能が高い、といった利点が挙げられる。また、胎児由来細胞であるため細胞老化も少なく、原材料を国産試薬とすることで安全性で低コストで多くの細胞数を得ることが可能である。
免疫抑制効果の高い羊膜MSCを用いた細胞治療の難治性免疫関連疾患に対する臨床応用を目指し、北海道大学、兵庫医科大学、国立循環器病研究センターとの共同研究を行っている。

MSCによる免疫細胞抑制



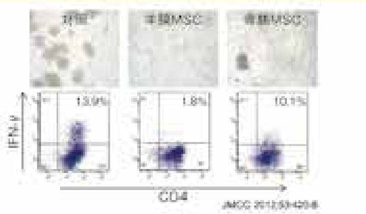
Nat Rev Immunol 2008;8(9):726-36

急性GVHDモデルでの有効性



PLOS ONE 2014;9(2):e88319

T細胞増殖・分化抑制効果



JMCC 2012;53:420-8

開発計画

これまでの前臨床研究から、免疫抑制効果の高い羊膜MSCを用いた細胞治療の、難治性免疫関連疾患に対する臨床応用を目指し、①共同研究体制の構築、②製剤化プロトコル作成とCPCでの製造、③GVHD治療に関する臨床研究の倫理委員会承認、④製剤化に関する品質・安全にかかわる確認をPMDA薬事戦略相談を通じて施行してきた。
今後、①北海道大学病院CPCでの羊膜MSCの製造法の確立、②羊膜MSC製剤の非臨床試験のデータ収集、③治験プロトコルの作成とそのマネージメント、④PMDAとの協議を行い、医師主導治験を開始する。

目標		H27年度	H28年度	H29年度	H30年度
品質関連事項	羊膜MSCの製造法の決定				
	羊膜MSCの特性解析				
	羊膜MSCの製造・品質管理				
非臨床試験関連事項	薬効・薬理試験				
	安全性試験				
臨床試験関連事項	治験実施戦略策定				
	プロトコル作成				
	治験実施				
規制当局対応事項	治験相談/治験届提出				
	治験審査委員会				
事業性関連事項	特許調査				
	企業交渉				
プロジェクトマネジメント					

北海道臨床開発機構 Hokkaido Organization for Translational Research
革新的医療技術創出拠点プロジェクト（橋渡し研究加速ネットワークプログラム）
(平成28年度成果報告会ポスター)
【問い合わせ先】北海道大学病院 臨床研究開発センター 礒江 敏幸　TEL:011-706-7234　Mail:toshiyuki.isoe@med.hokudai.ac.jp

能動的スキャンニング陽子線治療の臨床でのPOCの取得と陽子線治療の保険収載

能動的スキャンニング陽子線治療の臨床での POCの取得と陽子線治療の保険収載

北海道大学大学院医学研究科 病態情報学講座放射線医学分野 教授　白土 博樹

陽子線治療 保険収載と全例登録へ

研究の背景・目的

がん陽子線治療装置は、従来型の受動散乱体法(PS)と能動的スキャンニング法(AS)がある。我が国は、薬事承認を受けたASの医療機器において、わが国アカデミアの知財を活用し、呼吸同期方法や動体追跡方法を取り入れ、癌の体内の移動による線量分布劣化リスク軽減を図っている。しかし、その評価はまだ定まっておらず、腫瘍制御率と晩期障害に関して、ASとPSで①動きの少ない癌においては差がなく、②呼吸性移動や蠕動の影響が大きい癌では呼吸性移動対策を行うことでPSとASとは差がないことを検証する必要がある。ASは、中性子の混入が少なく2次発癌のリスクに関して優位性がある可能性があり、この検討も必要である。

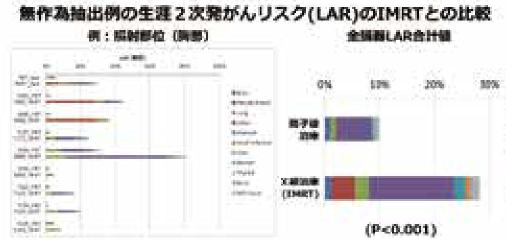
開発試験物　能動的陽子線治療装置　インシリコ臨床予測装置

対象疾患　肝細胞癌、肝内胆管癌、前立腺癌、肺癌

特　徴

これまで、最先端研究開発支援プログラム、橋渡し研究加速ネットワークプログラムにおいて、陽子線治療装置、動体追跡機能装置、コーンビームCTの薬事承認を取得し、短飛程治療用器具の薬事承認申請を行ってきた。また、これらの装置を用いて先進医療A(陽子線治療)で4試験(安全性試験、肺癌、肝細胞癌、前立腺癌)を開始した。陽子線治療は、X線治療と比較し周囲組織への線量を低減することが可能である。重要臓器近傍を避ける必要がある場合や正常組織の被曝量の低減が求められる治療において特にその威力が発揮される。このような特性から、限局性および局所進行悪性腫瘍の局所制御率が改善し治癒率が高まり、副作用が軽減すると共に、発生中性子量の抑制が可能なことから長期的に2次発がんの抑制が期待されている。これまで「先進医療A」で行われてきた国内試験成績からエビデンスの認められた20歳以下の悪性腫瘍については2016年4月より「保険診療」となったが、さらなるエビデンスの確認が必要な疾患については「先進医療B」あるいは先進医療Aの枠組みで統一治療方針と全例登録での検証が求められている。

無作為抽出例の生涯2次発がんリスク(LAR)のIMRTとの比較

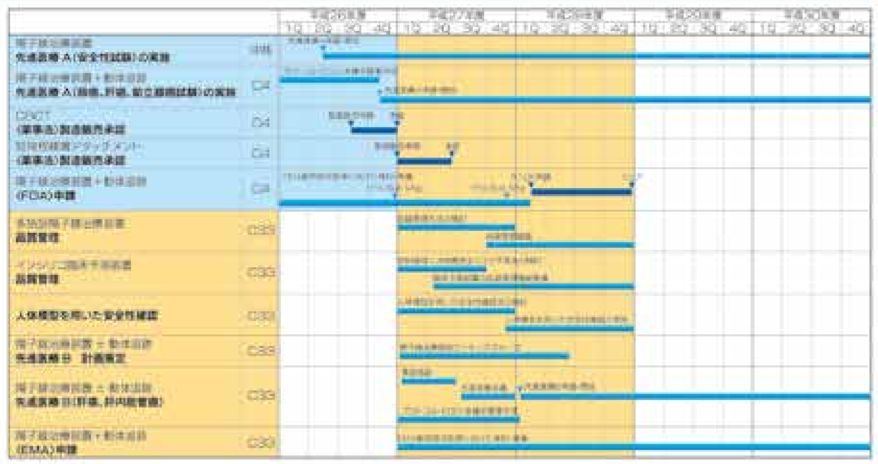


筑波大と静岡がんセンターの陽子線治療患者を部位で層別化したあとで、無作為抽出した26例(頭頸部7、胸部8、腹部8、全脳全脊髄3)にIMRTとの2次発がんリスクの差を各臓器でモデル計算し、陽子線治療でリスクが有意に低減した(P<0.001)。

開発計画と進捗状況

陽子線治療の保険収載のため、国内の陽子線治療施設と共同で臨床試験を行うため、以下のことを計画し、実施した。

- ●イン・シリコ臨床予測装置で2次発癌リスクを臨床予測し、20歳以下の患者への保険収載を実現
- ●各施設訪問の上、人体模型を用いた試験を行い、陽子線治療装置の品質を管理
- ●陽子線治療施設グループと連携、先進医療B(肝細胞癌、肝内胆管癌)の申請と開始、統一治療方針と全例登録の開始
- ●北大が日立と共同開発した動体追跡陽子線治療装置のFDAへの申請を目指した企業との連携による活動



北海道臨床開発機構 Hokkaido Organization for Translational Research
革新的医療技術創出拠点プロジェクト（橋渡し研究加速ネットワークプログラム）
(平成28年度成果報告会ポスター)
【問い合わせ先】北海道大学病院 臨床研究開発センター 林 宏至　TEL:011-706-7858　Mail:h.hayashi@med.hokudai.ac.jp

蛍光診断内服薬と高感度蛍光診断システムを用いた
中皮腫の診断精度向上のための臨床研究

蛍光診断内服薬と高感度蛍光診断システムを用いた中皮腫の診断精度向上のための臨床研究

旭川医科大学病院呼吸器センター 教授　大崎 能伸

世界初のハイビジョン型フルカラー蛍光システムの開発
高性能蛍光観察で内視鏡検査の常識が変わる

研究の背景・目的

臓器から発生する微弱な蛍光をカラーで観察する蛍光内視鏡システムを開発して、医療機器として臨床への導入をめざす。蛍光をカラーで観察する内視鏡診断が、白色光による従来の内視鏡診断よりも早期気管支癌の診断に優れることを確認する。カラー蛍光内視鏡システムの優れた特性を応用した新しい内視鏡診断法を開発する。

開発試験物　カラー蛍光内視鏡診断システム、光線力学的診断法(PDD)

対象疾患　肺がん・胸膜腫瘍

特　徴

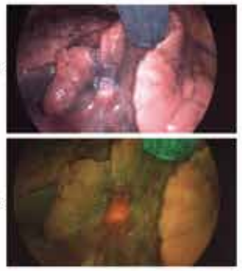
1.カラー蛍光診断システムを用いた蛍光診断の利点と可能性
- ◎蛍光診断はがん診断での感度が高まる
- ◎蛍光の色調：血液が見える、病変の特徴、蛍光診断薬や抗体の局在が観察できる可能性をもつ
- ◎消化器内視鏡、胸腔鏡や腹腔鏡に使用できる可能性をもつ
- ◎世界に向かって展開できる可能性をもつ

2.人体での微弱な蛍光のカラー観察装置の特徴 - 2000年から旭川医科大学で開発中
- ☑高感度カラーカメラ：冷却CCD、電気的高感度化、ノイズ対策、小型軽量化
- ☑解像度の向上：高画素化、ハイビジョン化、モアレ対策
- ☑高性能励起光源：LED化励起光源、LED化白色光源(CCS社)
- ☑早期がん病変の発見率が高まる：第1世代試作機による臨床研究の成果
- □薬事承認と発売

開発計画

中皮腫については患者数が少ないことから、平成27年度よりネットワーク構築事業による疾患レジストリ構築を行っており、被験者リクルートに活用する予定である。平成29年度にむけて、蛍光診断システムの優れた特性を生かした2つの臨床研究を準備をしている。旭川医科大学で行った臨床研究によって、肺がんの胸膜浸潤と胸腔内播種の存在診断での本システムの有用性が確認できた(感度100%、陰性的中率100%)。この成績に基づいて、5- アミノレブリン酸を胸腔内病変の蛍光診断薬としての適応拡大について検討する。また、平成28年度中に蛍光診断システムの薬事承認が得られる見通しである。

胸腔鏡による臨床研究より
～臓側胸膜病変～



赤色蛍光の有無と胸膜浸潤の関連

		病理学的胸膜浸潤 pl0	pl1	pl2	pl3	計
赤色蛍光観察	なし	13	0	0	0	13
	あり	5	3	3	4	15
	計	18	3	3	4	28

理論値	pl0	pl1	pl2	pl3
−	8.357143	1.392857	1.392857	1.857143
+	9.642857	1.607143	1.607143	2.142857

P値=0.003703

胸膜浸潤の蛍光診断正診率

		病理学的胸膜浸潤 pl0	pl1-3	計
赤色蛍光観察	なし	13	0	13
	あり	5	10	15
	計	18	10	28

感度	100%
特異度	72.2%
陽性的中率	66.7%
陰性的中率	100%

Kitada M. BMC Cancer. 2015;15:174.

【問い合わせ先】旭川医科大学病院 呼吸器センター 大崎 能伸　TEL：0166-69-3290　Mail：yohsaki@asahikawa-med.ac.jp

プロバイオティクス由来の活性物質ポリリン酸を用いた
新規炎症性腸疾患治療薬の開発

プロバイオティクス由来の活性物質ポリリン酸を用いた新規炎症性腸疾患治療薬の開発

旭川医科大学 内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野 准教授　藤谷 幹浩

細菌由来物質から作った新薬で
難治性腸炎の患者さんを救う

研究の背景・目的

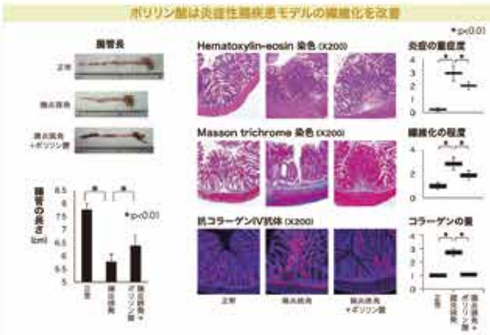
炎症性腸疾患は原因不明の難治性腸炎であり根治治療はない。標準治療薬5-ASAを内服しても80%の症例で再燃する難病である。我々は、新規乳酸菌の培養上清から腸管保護活性物質ポリリン酸を同定し、動物モデルで腸管保護・抗炎症作用を証明した。本研究ではポリリン酸を用いた新規炎症性腸疾患治療薬の開発を目指す。

開発試験物　長鎖ポリリン酸

対象疾患　炎症性腸疾患

特　徴

- ●新規乳酸菌が分泌する長鎖ポリリン酸の腸管保護作用を世界で初めて明らかにした。
  (国際特許出願済み：PCT/JP2011/057689)
- ●長鎖ポリリン酸は、腸炎モデルにおいて抗炎症作用に加え線維化改善作用をあわせ持つ。
- ●菌由来物質を用いた抗炎症・腸疾患保護製剤は市場にはなく、競合品、類似品は無い。
- ●前臨床研究で、標準治療薬5-ASAよりも治療効果が高いことを明らかにした。



開発計画

1.品質関連事項(旭川医科大学、サッポロビール株式会社、EAファーマ株式会社、京都大学)
アカデミアを主体として治験薬GMPに基づいた生産体制を確立し、平成29年度中の第Ⅰ相試験に用いる治験薬の供給が予定されている。製造工程の一部(カプセル充填)については京都大学医学部附属病院薬剤部が治験薬GMPに基づいて対応。

2.非臨床試験関連事項(旭川医科大学)
第Ⅰ相試験開始に必要な安全性・毒性試験についてPMDA対面助言を実施し、必要な試験はすべて行われていることを確認済み。

3.自主臨床試験、規制当局対応事項(旭川医科大学、EAファーマ株式会社、北海道大学)
院内製剤による患者対象の自主臨床試験を実施中であり、平成29年度中に解析終了予定。医師主導治験として行う第Ⅰ相試験はPhase Ⅰ Unitを有する北海道大学にて平成29年度中に実施するためCシーズ申請予定。

研究開発項目	H28	H29	H30
品質関連事項			
原薬製造(GMP基準)	←	→	
非臨床試験関連事項			
安定性試験		←	→
安全性試験、毒性試験	←	→	
臨床試験関連事項			
自主臨床研究の実施	←	→	
第Ⅰ相試験の計画書作成	←	→	
第Ⅰ相試験の実施		←	→
規制当局対応事項			
治験相談／治験届け提出	←	→	
治験審査委員会		↔	
事業性関連事項			
知財の獲得	←	→	

【問い合わせ先】旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野 藤谷 幹浩　TEL：0166-68-2462　Mail：fjym@asahikawa-med.ac.jp

先進医療制度による炭素１１標識メチオニン自動合成装置の
薬事承認取得に向けた取組み

先進医療制度による炭素１１標識メチオニン自動合成装置の薬事承認取得に向けた取組み

北海道大学大学院医学研究科 病態情報学講座核医学分野 准教授　志賀 哲

脳腫瘍の治療戦略に極めて有用な日本発のPET画像診断法

研究の背景・目的

サイクロトロンおよび自動合成装置を使用して院内製造した炭素11標識メチオニンを静脈注射し、PETまたはPET-CTにて放射能分布画像を撮影することによりアミノ酸代謝を指標とする機能画像を得ることが出来る。この検査はMRI,CT,糖代謝を指標とするFDG-PET検査などの従来の画像診断と比べ、脳腫瘍の広がり診断・放射線壊死と再発の鑑別診断等に有利な特徴を有する。本研究では、放射線治療後の脳腫瘍再発の検出および初発の神経膠腫患者における造影MRI検査の上乗せ効果を検証する。

開発試験物　メチオニン専用合成装置(C-MET100)

対象疾患　脳腫瘍

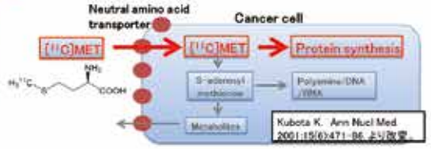
特　徴

◆炭素11標識メチオニン注射薬の院内製造

品質管理試験

炭素11標識
メチオニン注射薬

◆炭素-11メチオニンの腫瘍集積機構



画期性	●FDG-PETが多くの悪性腫瘍診断評価に利用されているが、脳腫瘍への応用は困難。 ●C-11メチオニンPETはアミノ酸代謝を反映し、かつ脳への生理的集積がなく、脳腫瘍の診断評価に有効。 ●脳腫瘍の放射線治療後の再発と放射線壊死との鑑別診断にMRIよりも優れる。
将来性	●我が国のPETセンター 300施設の内、半数が院内サイクロトロンを有し、メチオニンPET検査が可能となる。 ●年間1-2億円の市場規模と予想される。 ●脳腫瘍の治療戦略に極めて有用で、患者・医師共に切望している画像診断法。
最新の進捗状況	●2つの臨床試験の実施計画確定(PMDA相談済):①放射線治療後の再発の検出　②神経膠腫を疑われた患者における有用性 ●臨床試験①については、先進医療Bとして2015年1月に試験を開始し、評価に必要な症例の約60%(20/33)を達成。 ●臨床試験②については、先進医療Bとして2016年2月に試験を開始し、評価に必要な症例の約25%(11/46)を達成。

薬事承認申請までのロードマップ

1）日本核医学会の強い要望
2）医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会にて対象機器として選定

従来機器による臨床研究		C-MET100による先進医療	
試験名	L-[^{11}C]メチオニンによるポジトロン断層撮影検査	試験名	炭素11標識メチオニンによるPET診断
試験デザイン	探索的試験	試験デザイン	検証的試験
期間	2000年～現在	期間	2015年～2017年度(3年間)
被験者数	約900例(脳腫瘍:200例)	被験者数	目標145症例(2試験合計)
結果の概要	試験薬投与による重篤な健康被害は一度も生じていない。本検査により診断の確定、治療効果の判定に寄与。	結果の概要	MET-PETの診断精度(感度、特異度など)を算出し既報の値、他の画像診断との比較検討。

→ 薬事承認申請

【問い合わせ先】北海道大学病院 臨床研究開発センター 相毛 富士郎　TEL:011-706-5992　Mail:inagepck@med.hokudai.ac.jp

脊髄損傷患者に対する自家培養骨髄間葉系幹細胞の
静脈内投与による細胞療法の薬事承認申請

脊髄損傷患者に対する自家培養骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与による細胞療法の薬事承認申請

札幌医科大学医学部 整形外科学講座 教授　山下 敏彦

脊髄再生医療
～脊髄損傷患者さんの機能回復をめざして～

研究の背景・目的

●本研究は、脊髄損傷に伴う神経症候や機能障害の改善を目的に、自己培養骨髄間葉系幹細胞(STR01)を医薬品(細胞生物製剤)として実用化することを目標に、医師主導治験(Phase II)を実施している。
●再生医療分野で、被験薬(細胞製剤)を、アカデミアのCPC でGMP 製造し、医薬品としての実用化を目指している。

開発試験物　自家骨髄間葉系幹細胞
(STR01)

対象疾患　対象疾患は脊髄損傷である。
(1)発症から14日以内
(2)脊髄の主な損傷部位が頸髄
(3)脊髄の部分的損傷
(4)ASIA機能障害尺度のA～C
(5)年齢が20～70歳

特　徴

●被験薬(自己培養骨髄間葉系幹細胞)は静脈内に投与する医薬品として開発する。
(1)剤型コード:"注射剤C1"
(2)薬効分類コード:"その他の生物学的製剤638"
(3)投与経路コード:"静脈内注射21"
●PMDA薬事戦略相談を受け、前臨床試験(GLP、non-GLP)を実施済。
● CPC(細胞プロセッシング施設)のGMP実地調査済。

●製造および投与方法の概要
①脊髄損傷患者の腸骨から局所麻酔下で骨髄液を採取
②細胞調製施設(CPC)にて骨髄液から目的の細胞を分離し、約2週間で約1万倍に培養
③GMP管理下で約1×10^{9}個の細胞を約40mlのバッグに封入し細胞製剤を製造
④この細胞製剤を30分～1時間かけて静脈内投与により移植

出口に向けたロードマップ

平成26年1月より、医師主導治験を実施中である。

【問い合わせ先】札幌医科大学 附属産学・地域連携センター橋渡し事業係　TEL:011-611-2111(内線2159)　Mail:chiwai@sapmed.ac.jp

新規培養法による自己骨髄間質細胞による脳梗塞の再生医療

新規培養法による自己骨髄間質細胞による脳梗塞の再生医療

北海道大学病院 脳神経外科 教授 寶金 清博

新規培養法での再生医療開発

研究の背景・目的

最近、急速に進歩している再生医療技術は、これまで実現不可能であった脳梗塞の後遺症を回復させ患者の日常生活動作(ADL)を改善させるための有効な手法として期待されている。なかでも、骨髄間質細胞(bone marrow stromal cell; BMSC、別名 骨髄間葉系幹細胞)は、患者自身の骨髄から採取・培養が可能であり、ES細胞やiPS細胞に比べ生命倫理的な問題や免疫反応、腫瘍形成などの問題がなく、臨床応用を考える上できわめて有利である。

本研究では、ヒト血小板溶解物をもちいたBMSCの新規培養法と、超常磁性酸化鉄(SPIO)でラベルすることによるバイオイメージングの活用により、脳梗塞患者への自家BMSCの定位的脳内移植による再生医療の確立を目指す。

治験薬 自己骨髄間質細胞(BMSC)

対象疾患 脳梗塞

特 徴

①ウシ胎仔血清に代わりヒト血小板溶解物(PL)を用いた自己骨髄間質性細胞(BMSC)の培養方法を確立する。

②臨床試験実施に向け、ボランティア骨髄を採取、他家PLを用いて培養したBMSCによる、品質及び非臨床安全性試験を実施する。

③BMSCの定位的脳内移植による脳梗塞再生治療を目的とした臨床試験を実施する。

④バイオイメージングを活用した中枢神経再生治療の有効性・安全性に関する評価方法を確立する。

開発計画

これまでの進捗状況と今後の予定

〈進捗状況〉
- ●PMDA薬事戦略相談 :臨床試験デザインに関する対面助言実施(2015年7月10日)
  品質及び非臨床試験に関する対面助言実施(2016年1月27日)
- ●培養方法の確立 :院内CPCで、ボランティア由来BMSCの培養を開始
- ●細胞調整体制の確立 :製造工程の確定、最終製品の規格決定、等
- ●品質及び非臨床試験完了 :核型分析試験、軟寒天コロニー試験、一般毒性試験の実施
- ●医師主導治験開始準備 :治験製品概要書、プロトコル、同意説明文書等作成
- ●治験届提出 :体制整備・倫理審査完了

〈今後の予定〉
- ●医師主導治験の実施
- ●企業へのライセンスアウト

2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020

- 品質・非臨床安全性試験 (2014–2016)
- 医師主導治験 (2017–2019)
- 再生医療の開発 (2020)
- PMDA薬事戦略相談 (2013–2016)

北海道大学 北海道大学病院 臨床研究開発センター
革新的医療技術創出拠点プロジェクト(臨床研究品質確保体制整備事業)
(平成28年度成果報告会ポスター)
【問い合わせ先】北海道大学病院 臨床研究開発センター 寺田 智子 TEL:011-706-7735 MAIL:tomoko@huhp.hokudai.ac.jp

ベザフィブラートによるミトコンドリア脂肪酸代謝異常症(FAOD)の治療

ベザフィブラートによるミトコンドリア脂肪酸代謝異常症(FAOD)の治療

北海道大学病院 小児科 講師 白石 秀明

難治希少疾患に対する既存市販薬の適応拡大

研究の背景・目的

ミトコンドリア脂肪酸代謝異常症(FAOD)は脂肪酸代謝が障害される疾患である。

脂肪酸代謝は、飢餓や代謝亢進状態においてブドウ糖代謝によるエネルギー産生が不十分な状態になった時に、主としてエネルギーを生成する代謝経路である。このため、脂肪酸代謝が障害されると、疲労や感染症のときに筋症状や神経症状などが出現し、時に重篤な状態に至る。

日本国内で既に高脂血症治療薬として使用されている薬剤であるベザフィブラートには、長鎖脂肪酸の分解を亢進するという報告があり、ミトコンドリア脂肪酸代謝異常症の一つである極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症患者の治療に応用されはじめている。

我々は、希少疾患であり、本質的な治療薬がない難病であるFAODに対して、医師主導治験を2014年より開始した。

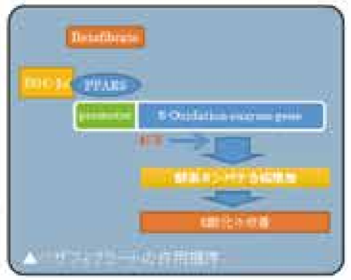
治験薬 ベザフィブラート

対象疾患 ミトコンドリア脂肪酸代謝異常症(FAOD)

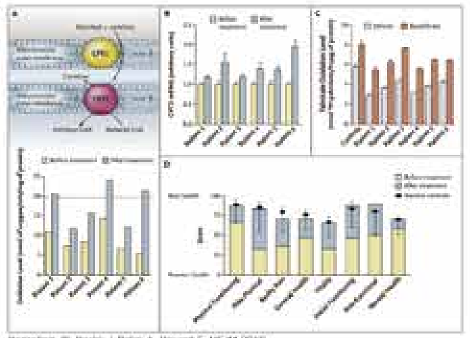
特 徴

●ベザフィブラートの作用機序はPPARδ(ヒト筋細胞)を刺激し、FAODの欠損酵素のmRNA発現を誘導し、酵素活性を高め、β酸化を亢進させることである。

●3~60歳のFAOD患者に対して、第II/III相の有効性試験を実施した。有効性試験終了後、安全性評価を目的とした継続試験を実施し、さらに製造販売承認取得まで臨床研究として継続する。有効性試験および継続試験のデータを臨床試験のデータパッケージとして、キッセイ薬品工業から薬事申請し、ベザフィブラートのFAODに対する適応拡大を目指す。



▲ベザフィブラートの作用機序



Bonnefont JP, Bastin J, Behin A, Djouadi F. NEJM 2010

開発計画・進捗状況

〈有効性試験〉
- ●2013年12月27日 初回治験届提出
- ●FPI:2014年2月12日 LPO:2016年5月25日(全8例)
- ●総括報告書作成中

〈継続試験〉
- ●2014年12月2日初回治験届提出
- ●FPI:2015年1月28日 LPO:2016年12月7日(全7例)

〈臨床研究〉
- ●2015年 8月19日 FPI
- ●投与継続中:7例(継続試験を終了した全症例が臨床研究へ参加)

【実施医療機関】北海道大学病院・つがる総合病院(有効性試験のみ)・日本大学病院・市立八幡浜総合病院・岐阜大学医学部附属病院・筑波大学附属病院・大阪大学医学部附属病院・鹿児島市立病院

現時点において安全性について問題となる事象は報告されていない。

2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | ~

- 情報収集 (2012)
- PMDA薬事戦略相談 (2013)
- 医師主導治験(有効性試験) (2014–2016)
- 医師主導治験(継続試験) (2015–2016)
- 臨床研究 (2015–2018)
- 薬事申請 (2017)
- 薬事承認 (2018)

北海道大学 北海道大学病院 臨床研究開発センター
革新的医療技術創出拠点プロジェクト(臨床研究品質確保体制整備事業)
(平成28年度成果報告会ポスター)
【問い合わせ先】北海道大学病院 臨床研究開発センター 横式 沙紀 TEL:011-706-7923 Mail:yokoshiki@med.hokudai.ac.jp

常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)患者の肝嚢胞に対する
球状塞栓物質による治療法開発

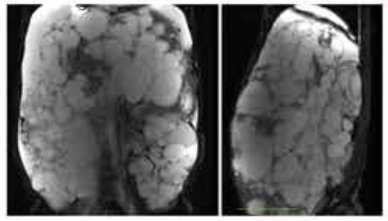
常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)患者の肝嚢胞に対する球状塞栓物質による治療法開発

北海道大学病院 内科II 診療准教授　西尾 妙織

嚢胞性疾患に対するエンボスフィア®の適応拡大

研究の背景・目的

多発性肝嚢胞は、嚢胞が肝に多数生じる病気で、嚢胞そのものは良性病変だが、特に常染色体優性多発嚢胞腎(ADPKD：Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease)に併発した場合には、時間が経つにつれ嚢胞は徐々に大きくなり、腹部膨満を生じる。進行すると腫大した肝により消化管(胃、腸)が圧迫され、食物の通過障害を生じ、さらに進行すると体動制限によるADL低下、肺や心臓の圧迫による呼吸障害を生じる。また、嚢胞の内部に出血や感染を生じることもあり、これらはしばしば難治性である。既存療法として金属コイルによる動脈塞栓治療がすすめられてきたが、末梢領域の細かな血管に対する阻血効果が低い、塞栓後の再開通が生じるなどの問題点が挙げられており、本物質による改善が期待される。



治験機器　エンボスフィア®

対象疾患　多発性肝嚢胞

特　徴

巨大肝嚢胞を有する常染色体優性多発性嚢胞腎患者あるいは多発性肝嚢胞患者に対しての球状塞栓物質(エンボスフィア®　販売元：日本化薬株式会社)を用いた肝動脈塞栓術治療の有用性と安全性の検討を目的とした医師主導治験を実施し、嚢胞性疾患に対する適応拡大を目指す。

巨大肝嚢胞を有する常染色体優性多発性嚢胞腎患者あるいは多発性肝嚢胞患者に対しての球状塞栓物質を用いた肝動脈塞栓術治療の有用性と安全性の検討を行う 。

本塞栓物質は、欧米ですでに動静脈奇形、多血性腫瘍、子宮筋腫に対して承認されている。日本では2013年6月に、多血性腫瘍または動静脈奇形に対して承認されている。

▲治験機器イメージ

▲塞栓後イメージ

開発計画

これまでの進捗状況と今後の予定

2016年8月に目標症例数の登録完了し、2017年3月に医師主導治験が終了見込みである。2017年度に適応拡大の薬事承認申請のため、データ集積及び統計解析を行い、総括報告書作成等の申請準備を実施する。

臨床応用を目指した慢性炎症制御に基づく新規心血管病治療法の開発

臨床応用を目指した慢性炎症制御に基づく新規心血管病治療法の開発

北海道大学病院 循環器内科 准教授　石森 直樹

心血管病に対する新たな細胞治療の開発

研究の背景・目的

心不全は
心筋梗塞・特発性拡張型心筋症（難病）など
すべての心血管病が至る病態である。

社会の高齢化・生活習慣の
欧米化・循環器救急医療の進歩と普及により
患者数が著明に増加している。

治療の進歩にも関わらず
予後は極めて不良である。

- 急性期死亡率5%、1年死亡率10%
- 再入院率が20-30%と高く入院を反復
- 最重症例は心臓移植が必要

→ 循環器領域における最も重大な医療課題
→ 病態に基づく新規治療開発の必要性が高い

我々は、NKT細胞の機能低下に起因する炎症の遷延・慢性化が心不全など心血管病の形成・進展に関与することを明らかにしてきた。NKT細胞活性化作用を有するα-ガラクトシルセラミド（α-GalCer）が梗塞後心筋リモデリング・心不全の発症を抑制できることを世界で初めて見出した。
本プロジェクトでは、樹状細胞を担体としたα-GalCer（α-GalCer/DC）を用いたNKT細胞の活性化により、新たな心筋リモデリング・心不全の予防・治療法の開発を目指す。

治験薬　樹状細胞を担体としたα-GalCer（α-GalCer/DC）

対象疾患　慢性心不全

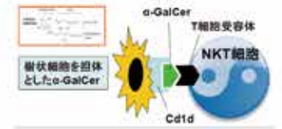
特　徴

ナチュラルキラーT（NKT）細胞

- マクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞から刺激を受け種々のサイトカインを産生する炎症細胞である
- 相互に相手の産生するサイトカインが負のフィードバック調節をかけTh1/Th2バランスを適正化する
- Th1/Th2バランスを調節し生体における炎症を制御する「炎症調節細胞」

樹状細胞を担体としたα-ガラクトシルセラミド（α-GalCer/DC）

- α-GalCer（KRN7000）はキリンが合成したナチュラルキラーT（NKT）細胞を特異的に活性化する糖脂質である
- α-GalCerによるNKT細胞の活性化は一過性で長期的にNKT細胞を活性化させることができないためα-GalCer/DCが開発された
- α-GalCer/DCの抗腫瘍療法は先進医療として実施されている（千葉大学）



開発計画

これまでの進捗状況と今後の予定

（進捗状況（2016年度））
- PMDA薬事戦略相談：
  - 2016年　5月19日（品質・非臨床フォローアップ3回目）事前面談
  - 2016年　8月18日（品質・非臨床フォローアップ3回目）対面助言
  - 2016年 10月11日（品質・非臨床フォローアップ4回目）事前面談
- 製造　：無菌性保証に関する管理計画立案
- 品質及び非臨床試験　：製造由来不純物のリスク分析、保存安定性試験の実施
- 臨床試験　：実施計画書、治験製品概要書、SOPの整備　等

（今後の予定）
- 医師主導治験開始のための倫理審査・治験届提出
- 医師主導治験（Phase I/II）の実施

HER2過剰発現・遺伝子増幅腫瘍
あるいはHER2遺伝子変異陽性腫瘍に対する個別化治療の開発

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

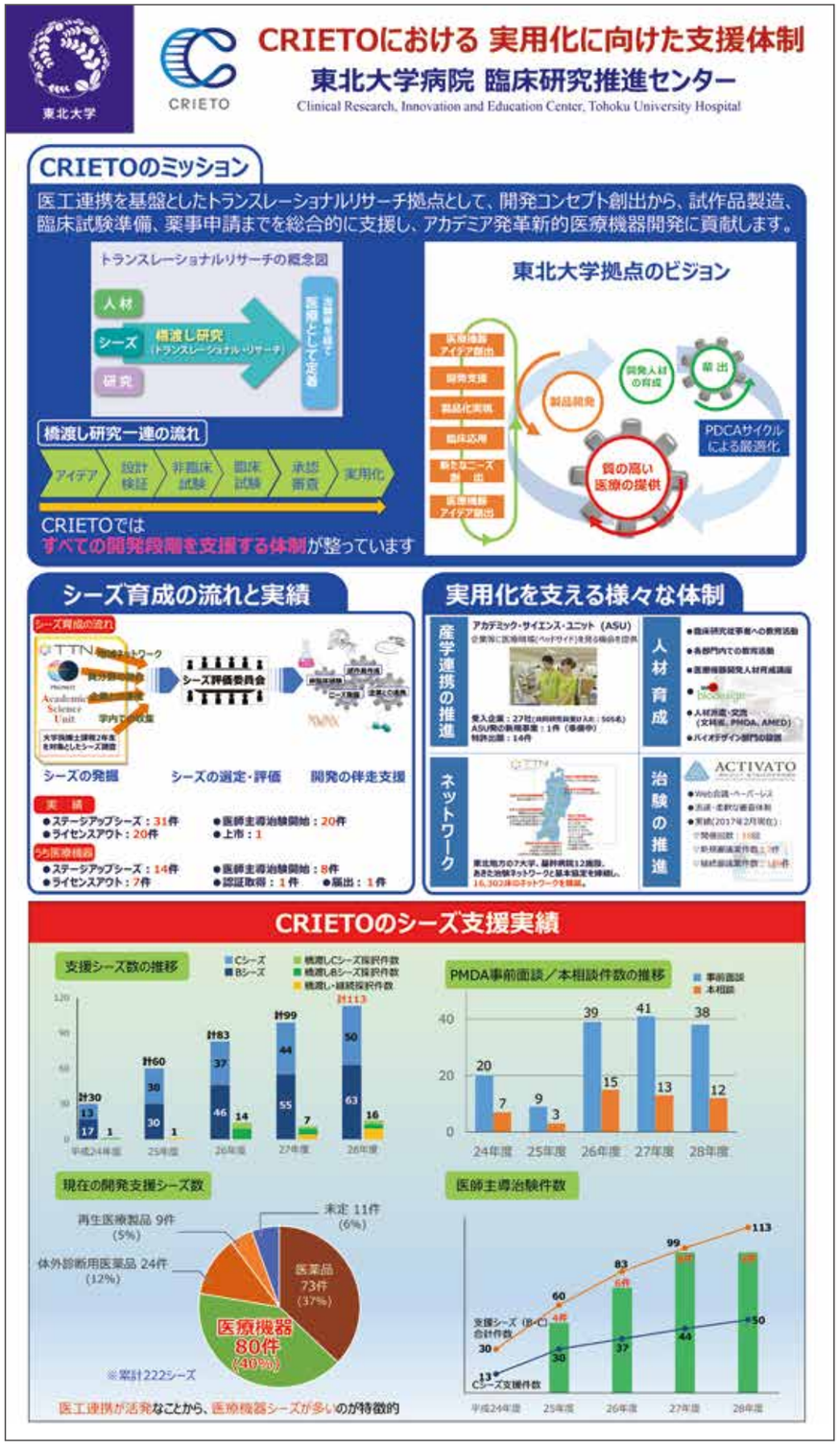
平成28年度
成果報告会

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

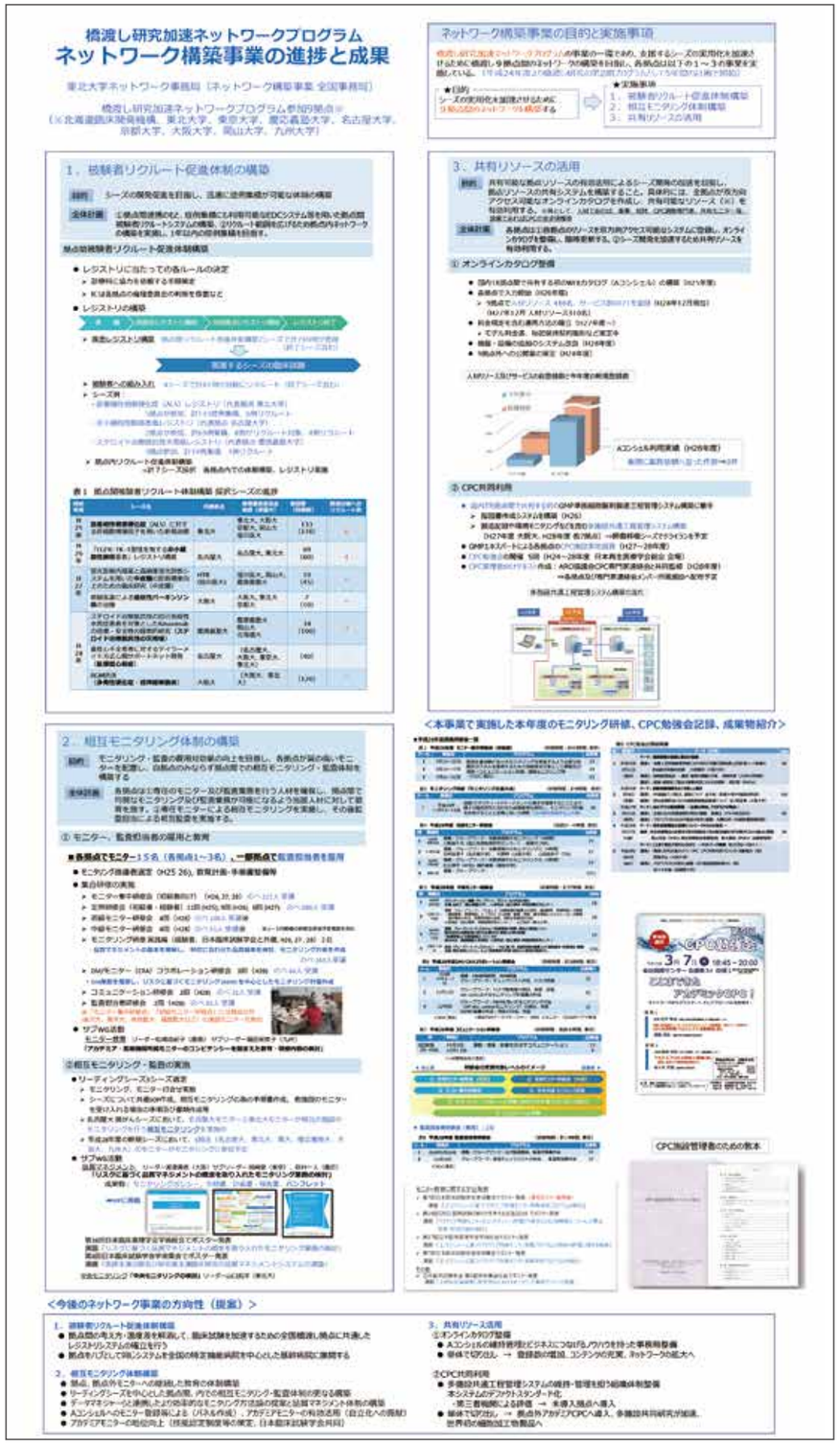
ポスター集

東北大学

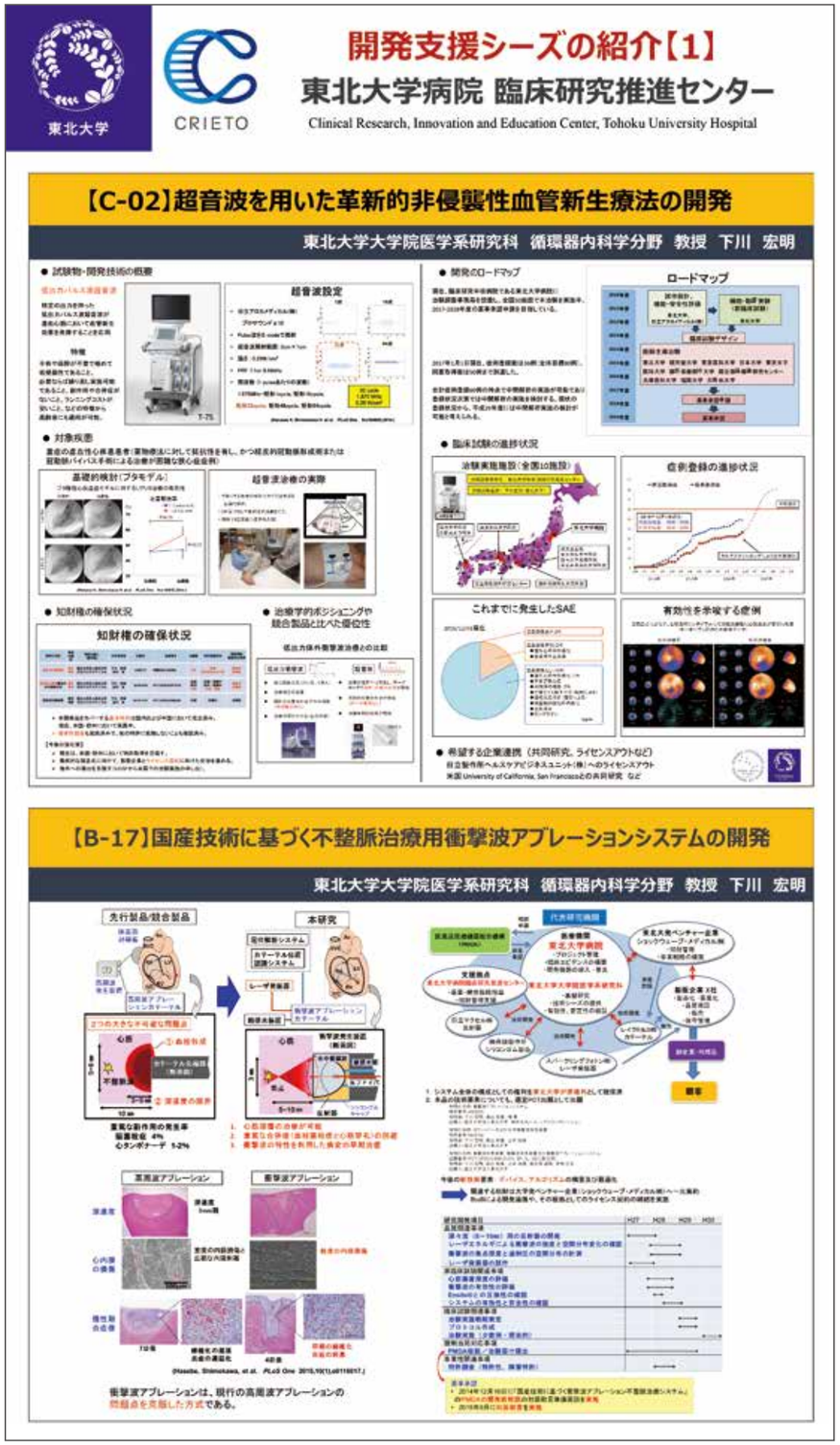
CRIETOにおける実用化に向けた支援体制



ネットワーク構築事業の進捗と成果



開発支援シーズの紹介【１】



開発支援シーズの紹介【２】

開発支援シーズの紹介【3】

開発支援シーズの紹介【3】

東北大学病院 臨床研究推進センター

Clinical Research, Innovation and Education Center, Tohoku University Hospital

【C-51】中枢神経系内広範囲局所薬剤送達技術

東北大学大学院医学系研究科　神経外科学分野　教授　冨永　悌二

概要

私たちはCEDを用いた抗癌剤（塩酸ニムスチン：ACNU）による悪性脳腫瘍の新規治療法、MRI画像誘導下の投薬技術を確立し、悪性脳腫瘍に対する臨床研究を進めてきた。本事業では、さらに有効な薬剤送達を目指し、開発した超音併用CED装置による投薬技術の高効率・安定化を行い、より効率的かつ拡散効果が大きい薬剤局所送達システム作製を進めている。

脳内局所投与は本邦において薬剤、機器共に承認されておらず、1）小領域投与（小型腫瘍）を対象に開発カテーテルと抗癌剤（ACNU）による既存CEDシステムの薬事承認を得て脳内薬剤局所投与による治療法を確立し、2）本事業開発システムの超音波併用CED装置の薬事承認を得る2ステップにて開発を進めている。この2ステップが本邦において薬事承認への最短ルートとなり、1）において抗腫瘍効果実証実験、薬物動態試験により非臨床POCを確立し、次年度より医師主導治験を実施するためPMDA対面助言（治験相談）を予定している。

CEDとは？ Convection Enhanced Delivery 対流強化薬剤送達

開発システム

デバイスの改良

開発カテーテルを用いた色素局所投与

開発ロードマップ　（出口・最終目標）

【B-18】HDAC/PI3K 2重阻害作用を有する新規デプシペプチド類縁体の開発

東北大学加齢医学研究所　臨床腫瘍学分野　教授　石岡　千加史

研究背景と開発目標

試験物の概要と開発の進捗状況 ①

試験物の概要と開発の進捗状況 ②

知財権の確保状況

開発のロードマップ

希望する企業連携

・本シーズはアンメットメディカルニーズの高い癌種への有効性が期待される。

・新規がん分子標的薬剤として、HDACとPI3Kをsingle moleculeで阻害するという作用機序に関心を持ち、前臨床試験（主にGLP試験）からFirst in human試験の導入まで、共同で薬剤開発を行っていただける企業へのライセンスアウトを希望する。

開発支援シーズの紹介【4】

東北大学病院 臨床研究推進センター

Clinical Research, Innovation and Education Center, Tohoku University Hospital

【B-19】サイクロフィリンAを用いた心血管病の新しい早期発見・予防・治療法開発

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

開発技術の概要

H28年度の主な進捗

血漿中サイクロフィリンA濃度によるイベント発症率

全死亡

再入院

知財権の確保状況

・国際公開番号：WO2014/069490「サイクロフィリンAによる心血管疾患の検査方法」

・2013年（平成25年）10月29日国際出願、2014年（平成26年）5月8日国際公開

・全発明者氏名：下川宏明、佐藤公雄

・次の国へ移行済みである。日本、米国、韓国、欧州（ドイツ、フランス、イギリス）

・基礎出願（日本）：特願 2012-239615

・優先日：2012年（平成24年）10月30日

【B-52】がん特異的抗体CasMabの開発とその臨床応用

東北大学大学院医学系研究科　地域イノベーション分野　教授　加藤　幸成

開発技術の概要

開発薬の特徴と優位性

対象疾患

非臨床試験の進捗

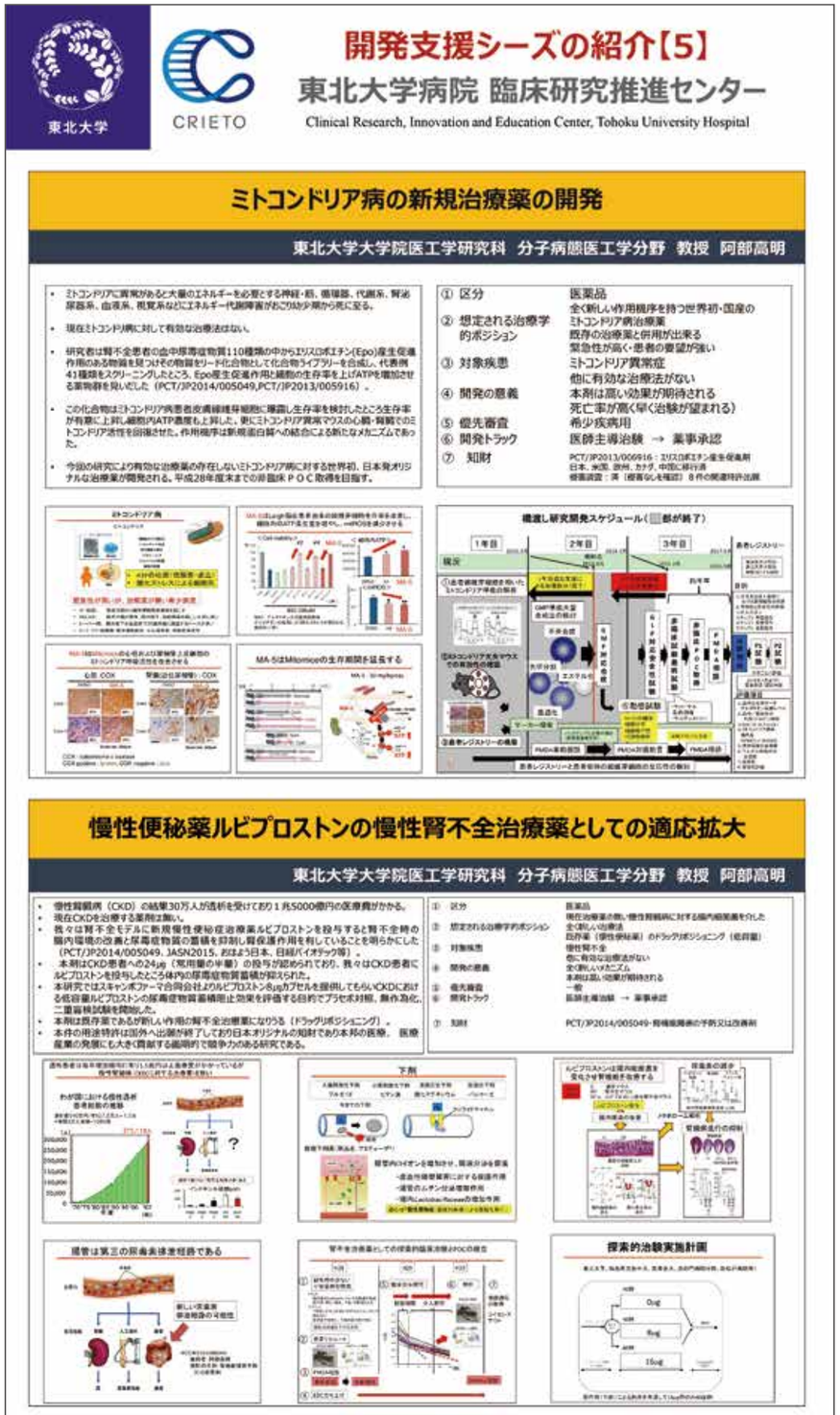
知的財産権の確保

開発マイルストーン

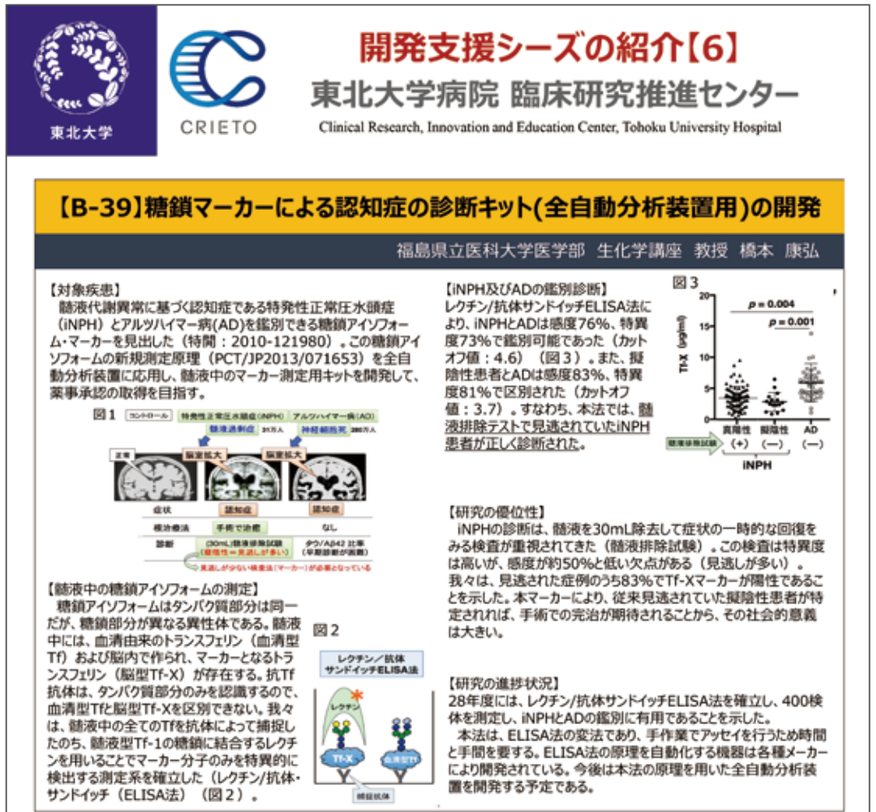
希望する企業連携

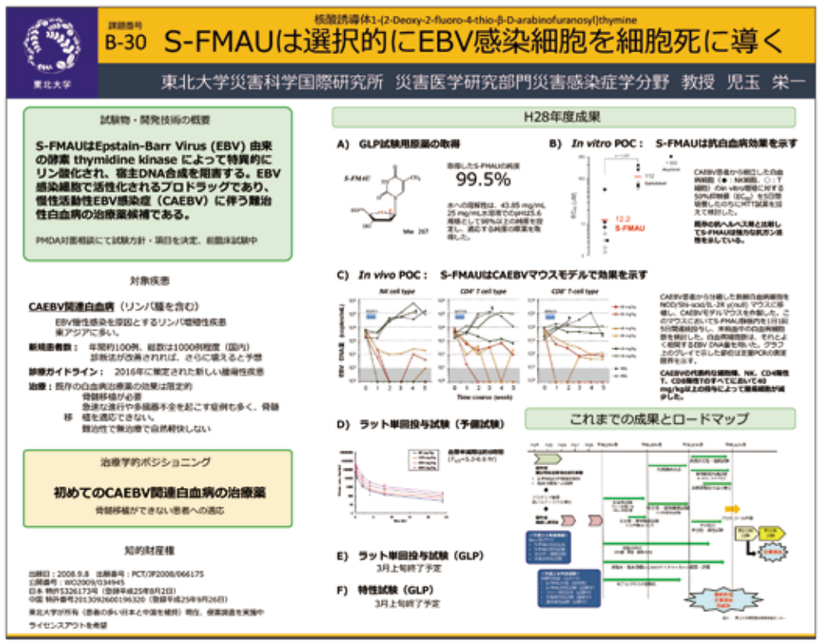
抗体を専門とするバイオベンチャー企業
抗体を専門とする製薬企業

開発支援シーズの紹介【5】



開発支援シーズの紹介【6】





開発支援シーズの紹介【7】

開発支援シーズの紹介【7】
東北大学病院 臨床研究推進センター
Clinical Research, Innovation and Education Center, Tohoku University Hospital

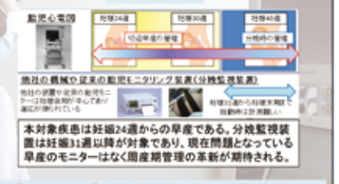
【C-07】国際展開を目指したAll Japan研究体制確立による胎児心電図POC試験

東北大学大学院医学系研究科 融合医工学分野 教授 木村 芳孝

●試験物・開発技術の概要

母体腹壁から胎児の心電図を計測する胎児心電計の開発と治験を終了し、国内多施設共同研究による標準値の確定を目的とする。

●対象疾患



本対象疾患は妊娠24週からの早産である。分娩監視装置は妊娠31週以降が対象であり、現在問題となっている早産のモニターはなく周産期管理の革新が期待される。

●開発のロードマップ（H29年度中の保険医療化）

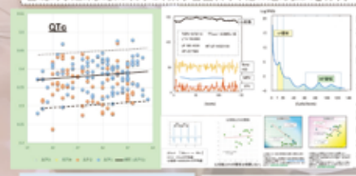
H29年度中の薬事審査が終了見込みで4月から上市が実現可能！！

●治療学的ポジショニングや競合製品と比べた優位性

GEから妊娠37週以降での胎児心電図による胎児モニターが発売された。
これは、単胎での使用や5心拍の平均値を使う、初めにサンドペーパーなどでの皮膚の角質の処理などが必要であり精度が悪く早産に対応できない。

●試験物製造、非臨床試験、臨床試験の進捗状況

基礎的な臨床試験は終了し、薬事審査終了、他の適応拡大を行う。



①多施設共同研究で正常値の確定が進行、
②胎児心拍細変動(STV)の心拍数変動(HR)との独立性の検証、
③心拍変動解析で新たな知見を見出している。

●希望する企業連携　クラウドセンス、アトムメディカル

【B-03】失明患者の視機能再建

岩手大学工学部 応用化学・生命工学科 教授 冨田 浩史

●試験物・開発技術の概要
AAV-mVChR1（Adeno Associated Virus mVChR1 vector）
多波長に感受性を持つ光感受性陽イオン選択的チャネル遺伝子を含むアデノ随伴ウイルスベクター

●対象疾患
網膜色素変性症：中途失明原因第三位（日本）
加齢黄斑変性症：中途失明原因第一位（欧米）

●治療学的ポジショニングや競合製品と比べた優位性
1回の眼内注射で治療が完結
→　視覚回復

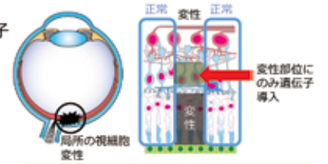
●知財権の確保状況
JP 5322067 B （2013.07.26）
US 8754048 B2（2014.06.17）
EP 2465931 B1（2014.12.24）→ EP各国手続き済み

●開発のロードマップ（承認や認証、保険医療化までの見通し）
網膜色素変性症治療　→ 製薬企業へライセンスアウト
　試験物の品質評価法を確立
加齢黄斑変性症への適応拡大　→　ベクターの最適化
　有効性評価法を開発

●試験物製造、非臨床試験、臨床試験の進捗状況
網膜色素変性症　GMP製剤製造
加齢黄斑変性症　未実施

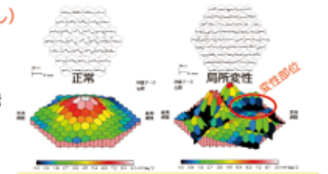
●希望する企業連携（共同研究、ライセンスアウトなど）
加齢黄斑変性症への適応に向けて共同研究

加齢黄斑変性症へ適応拡大



網膜色素変性症と異なり、局所の視細胞が障害される（左図）。変性部位のみに遺伝子導入を行うことによって、残存する視機能を維持し、変性部位のmVChR1遺伝子導入によって視機能を回復させる。標的細胞をOn型双極細胞（右図赤矢印）とし、On型双極細胞に特異的なプロモーターを持つAAVベクターを作製した。

局所視細胞変性モデルと評価法開発



局所の網膜機能は多局所網膜電図で調べることができるが、ラット用の装置は存在せず、多局所網膜電図記録装置を製作した。網膜電図の振幅の低下がみられ、局所の視細胞変性を評価することが可能となった。

開発支援シーズの紹介【8】

開発支援シーズの紹介【8】
東北大学病院 臨床研究推進センター
Clinical Research, Innovation and Education Center, Tohoku University Hospital

【C-25】知覚過敏を対象とした歯科用パウダージェットデポジション装置による検証的治験

東北大学大学院歯学研究科 口腔システム補綴学分野 教授 佐々木 啓一

●試験物・開発技術の概要
歯科用パウダージェットデポジション（PJD）装置

ハイドロキシアパタイト(HA)を歯質に高速噴射
↓
歯質上にHA膜を生成
・エナメル質と同等の硬さ
・歯質への強固な付着
・優れた耐温度サイクル性
・象牙細管の封鎖

●対象疾患
知覚過敏（う蝕、変色歯へ適応拡大予定）

●知財権の確保状況/権利成立済
・目標物に対する膜の形成方法及び装置
出願人（特許権者）：眉川常元，東北大学
発明者：眉川常元　出願日：2005年1月24日
特許番号：特許第3962061号
・粉体分散装置、微粉体生成方法
出願人：株式会社サンギ　出願日：2012年1月24日
出願番号：特願2012-12190　出願国：日本　発明者：眉川常元（東北大学）等
・粉体噴射用ハンドピース
出願人：国立大学法人東北大学　出願日：2013年6月5日
出願番号：特開2015-13095　出願国：日本　発明者：眉川常元（東北大学）等

●開発のロードマップ
H28-29 検証的治験の実施、結果の解析
H30　薬事申請
H31　市販化

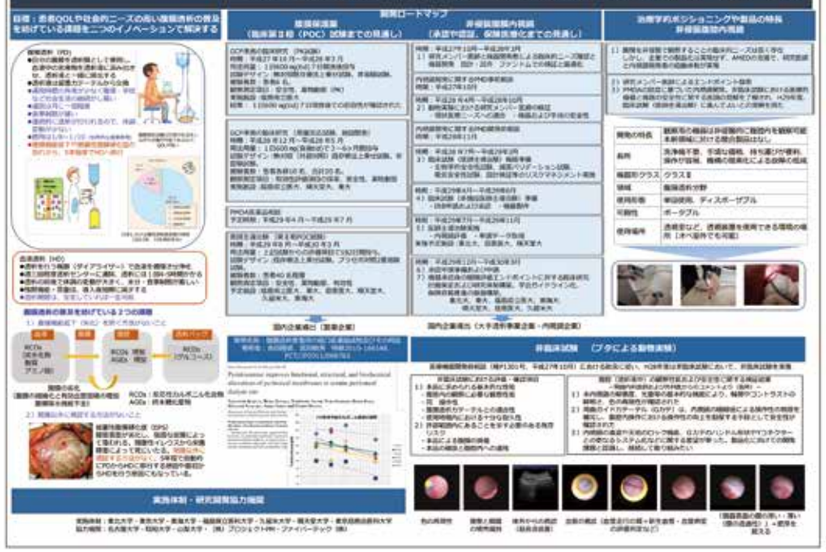
●試験物製造、非臨床試験、臨床試験の進捗状況
H21- 装置開発
HA付着機構の解明
歯科材料的の検証
H24 非臨床試験
イヌを対象　非臨床POC取得
H25 探索的臨床研究
ヒト健全歯を対象　安全性の確認
H26 探索的治験（医師主導）
う蝕、知覚過敏、変色歯を対象
臨床POC取得
H28- 検証的治験（医師主導）
知覚過敏を対象
多施設共同無作為化並行群間比較試験

●治療学的ポジショニングや競合製品と比べた優位性
本法は、歯質と同様の材料で治療を行える技術であり、
現在の歯科治療でこのような技術は存在しない。
新たな歯科治療法、新たな市場を創出するものである。

●企業連携
株式会社サンギ（治験機器提供者）
PJD装置、PJD用HA粉末の開発、製造

【C-37】腹膜透析患者用の新規腹膜保護薬と非侵襲腹腔内視鏡の臨床開発

東北大学大学院医学系研究科 分子病態治療学分野 教授 宮田 敏男



革新的医療技術創出拠点プロジェクト

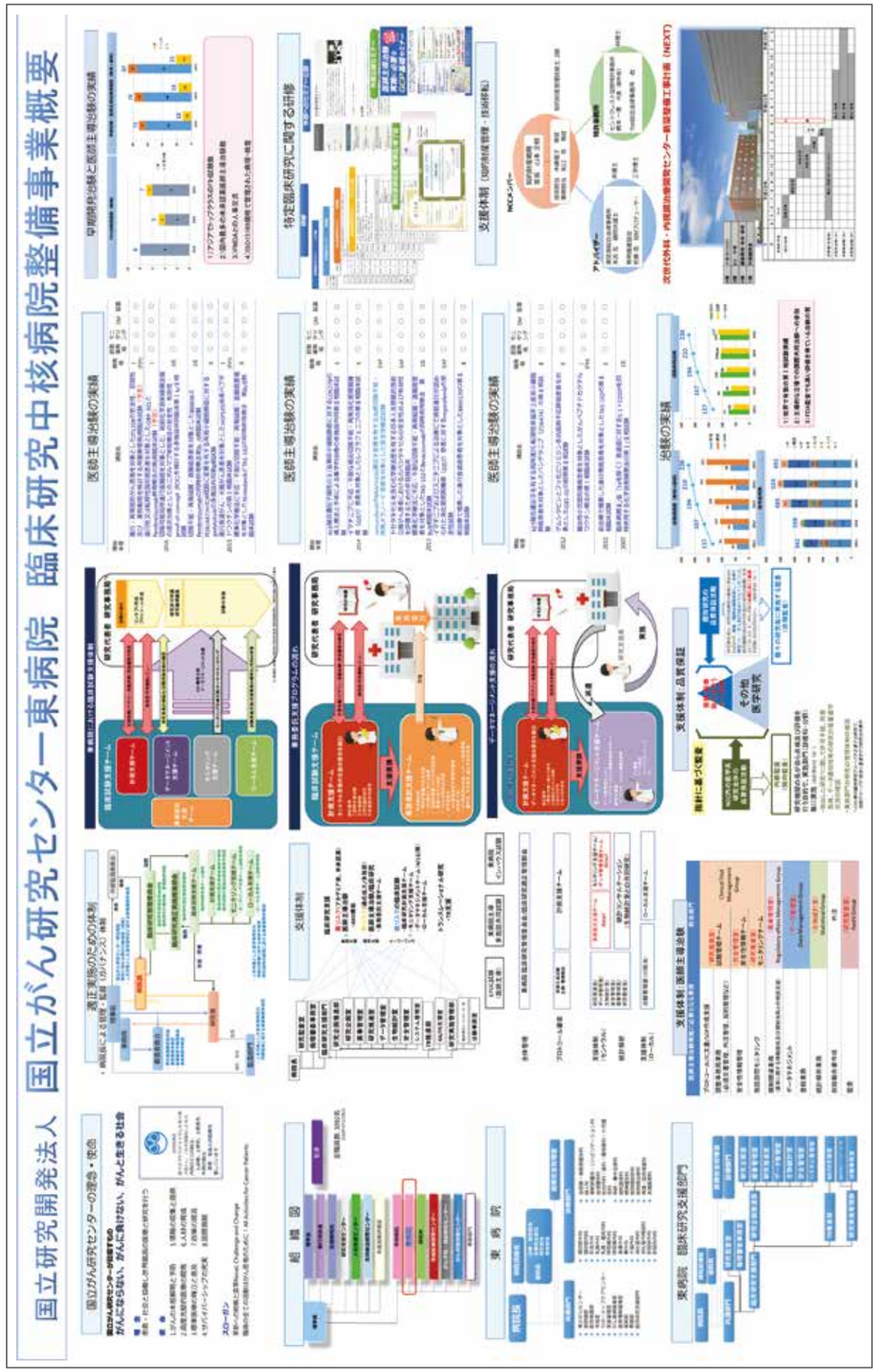
平成28年度
成果報告会

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

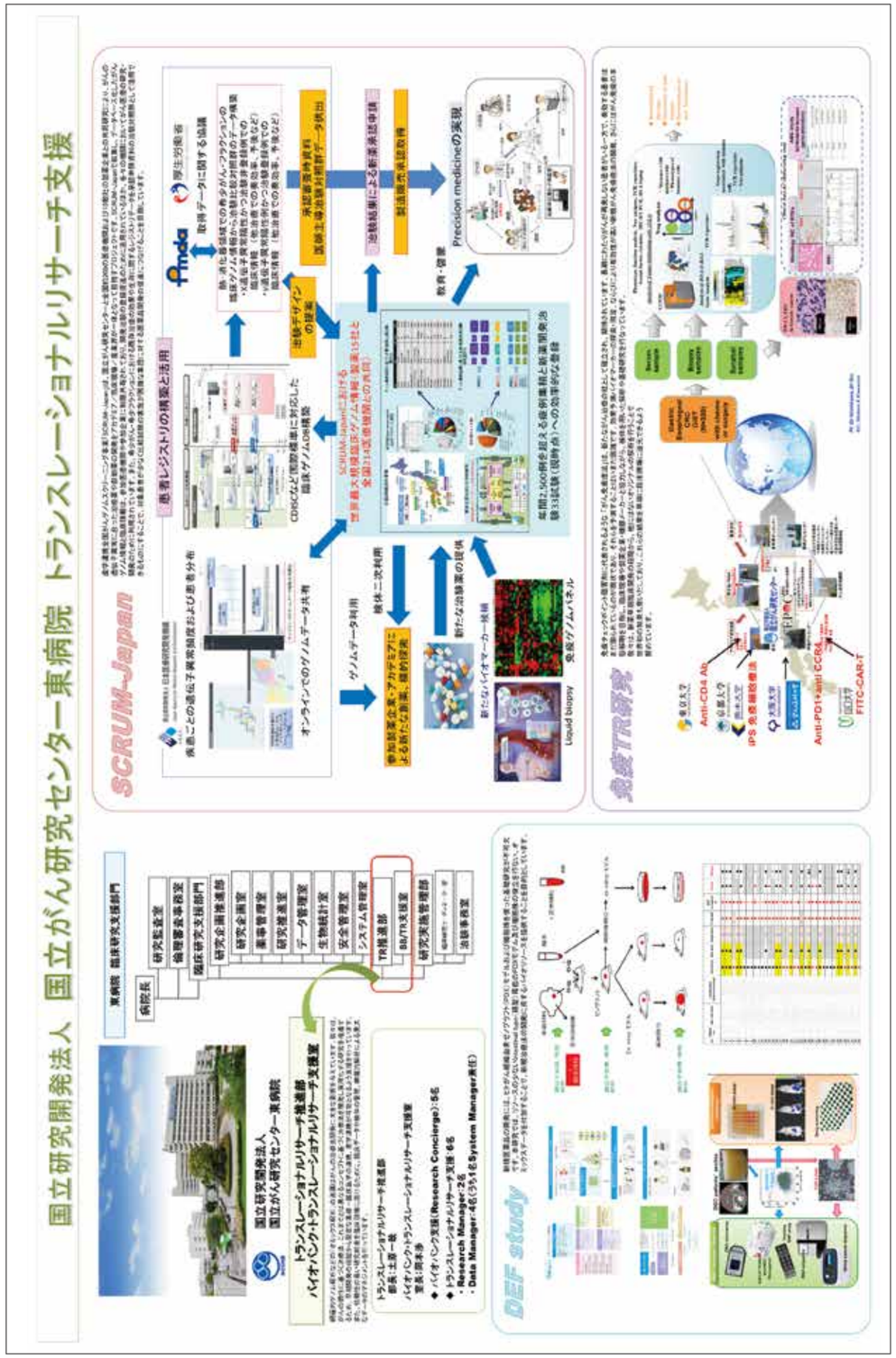
ポスター集

国立がん研究センター
東病院

臨床研究中核病院整備事業概要



国立がん研究センター東病院　トランスレーショナルリサーチ支援



新発見の大腸がん特異分子に対する抗体開発

国立がん研究センター　先端医療開発センター　新薬開発分野　松村保広

抗X抗体事業開発の背景と根拠

現状は新薬開発で欧米に対抗するのは難しく、開発コストに見合う利益回収はチャレンジングであり、困難との判断のもと、既存の抗体のバイオシミラーの開発に甘んじる傾向が、日本企業には多い。
新規に発見した大腸がん分子Xの抗体はAMED知財戦略策定支援シーズに選ばれ、Medical Patent Researchの調査により、唯一無二であり、特許は2035年保護されていることが証明された。

大腸がんと正常組織

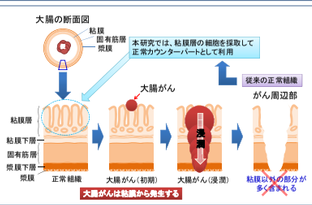


図1.
大腸がんの正常カウンターパートは正常粘膜上皮であり、大腸がん手術標本から正常粘膜のみを回収しようとして、レーザーマイクロダイゼクション（LMD）法を用いても、必ず、血液系細胞、線維芽細胞、平滑筋細胞が混じる。

大腸がん特異分子を同定する従来法の欠点と我々の方法の優位性

〔従来法の欠点〕手術検体から正常大腸腺上皮をマイクロダイゼクションで回収したとしても多くの上皮以外の細胞成分が混じる。

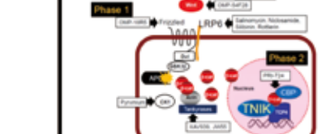


図2.
研究代表者らは、便中には正常粘膜上皮細胞が生きたまま剥離されていることを確認していた（Gastroenterology 1998）。そこで、内視鏡検査後に大腸内腔を洗浄し、洗浄液を回収後、抗EpCAM抗体付加ビーズを用い、100%ピュアな正常粘膜を回収する事に成功した。

〔上記の欠点を克服した我々独自の方法〕
1） 大腸内視鏡で正常大腸を確認後に、生理食塩水500ccで全大腸粘膜を洗浄
2） 洗浄液中の生きた正常大腸腺上皮細胞と大腸がんとの間で発現解析を比較した

※ EGFRは我々の方法では大腸がん特異的に発現していないことが判明。

新しく発見した大腸がん特異分子

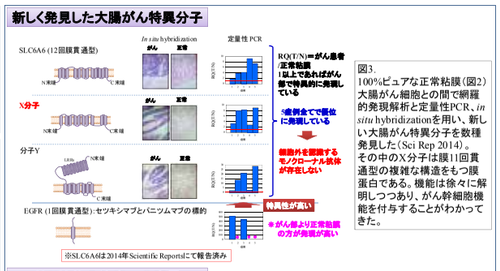


図3.
100%ピュアな正常粘膜（図2）大腸がん細胞との間で網羅的発現解析と定量性PCR、*in situ* hybridizationを用い、新しい大腸がん特異分子を数種発見した（Sci Rep 2014）。
その中のX分子は膜11回貫通型の複雑な構造をもつ膜蛋白である。機能は徐々に解明しつつあり、がん幹細胞機能を付与することがわかってきた。

抗X抗体の治療への応用

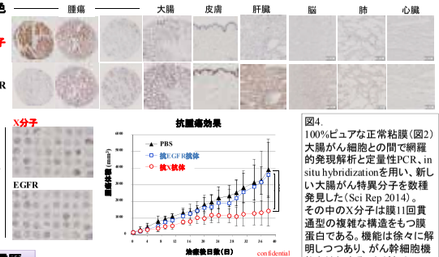


図4.
100%ピュアな正常粘膜（図2）大腸がん細胞との間で網羅的発現解析と定量性PCR、in situ hybridizationを用い、新しい大腸がん特異分子を数種発見した（Sci Rep 2014）。
その中のX分子は膜1回貫通型の複雑な構造をもつ膜蛋白である。機能は徐々に解明しつつあり、がん幹細胞機能を付与することがわかってきた。

免疫電顕

図5.
X分子はエクソソーム上に発現し、血中を循環している。

従来のELISA法とCLEIA法の違い

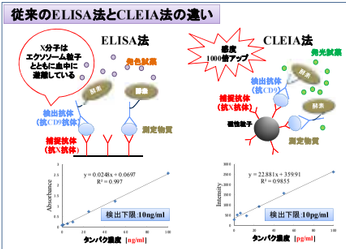


図6.
抗X抗体をJSR社のナノビーズに付加し、抗CD9抗体で検出する系を構築した。

大腸がん患者血清75検体、正常血清50検体

	Stage 1	Stage 2	Stage 3	Stage 4	再発
X分子/CD9（陽性/全体）	61%（11/18）	73%（19/26）	85%（16/20）	100%（4/4）	100%（4/4）
CEA（陽性/全体）	0%（0/18）	19%（5/26）	45%（9/20）	50%（2/4）	50%（2/4）

※CEA陽性 5 ng/mL以上

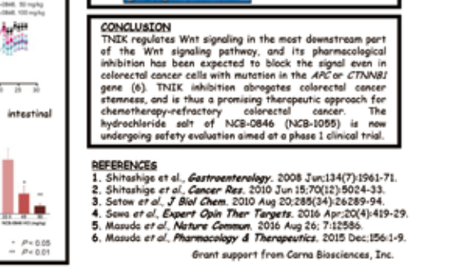


図7.
正常50例の平均をNとし、Nの値の3倍の値をカットオフとした。正常で1人だけ陽性となり、手術前の患者血清75例では、ステージⅠが61%、2が73%、3が85%、4が100%の感度であった。この患者サンプルの血中CEA値のプロファイルは通常の臨床で見られるプロファイルと同じであった。

まとめ

1）大腸関係の内科、外科、内視鏡、および検診センターそしてJSRライフサイエンス社と体外診断薬開発のための体制構築中
2）治療開発に関しては、昨年9月からリサーチセルバンク作製を開始し、2017年春に樹立予定。秋からGMP製剤2018年夏過ぎにFirst In Human予定。
3）事業開発は大腸がん体外診断、抗体単独治療、ADC治療の順で行う。

TNIK Inhibition Abrogates Colorectal Cancer Stemness

Mari Masuda[1], Yuko Uno[2], Hideki Moriyama[2], Masaaki Sawa[2], Tesshi Yamada[1]
[1]National Cancer Center Research Institute, Tokyo, Japan; [2]Carna Biosciences, Inc., Kobe, Japan.

Frequent canonical Wnt/β-catenin pathway gene mutations in colorectal cancer

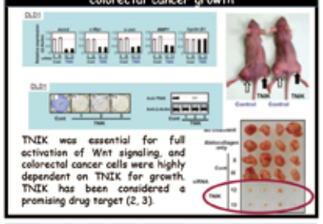
BACKGROUND
The great majority (>90%) of colorectal cancers carry mutations in at least one canonical Wnt signaling pathway gene, such as the adenomatous polyposis coli (*APC*), β-catenin (*CTNNB1*), and TCF4 (*TCF7L2*) genes.

Constitutive activation of Wnt signaling due to such genetic alterations most likely gives rise to tumor-initiating or cancer stem cells (CSCs). A CSC develops into a microscopic adenoma, and eventually into invasive carcinoma, following sequential accumulation of other genetic alterations

Identification of TNIK as a component of the TCF4/β-catenin complex

TNIK (Traf2- and Nck-interacting kinase) was identified through comprehensive mass-spectrometry analyses of proteins associated with the T-cell factor-4 (TCF4) and β-catenin transcriptional complex (1), the most downstream effector of Wnt signaling (4).

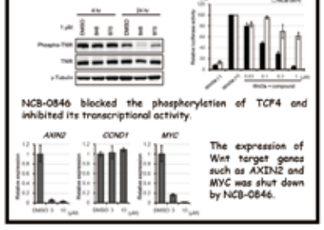
TNIK is essential for Wnt signaling and colorectal cancer growth



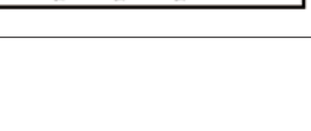
TNIK was essential for full activation of Wnt signaling, and colorectal cancer cells were highly dependent on TNIK for growth. TNIK has been considered a promising drug target (2, 3).

Identification of a novel TNIK inhibitor NCB-0846

We screened an in-house compound library to identify a small-molecule TNIK inhibitor. We revealed a series of quinazoline analogues with high TNIK enzyme-inhibitory activity. Subsequent lead optimization resulted in the identification of a novel TNIK inhibitor (named NCB-0846) with an IC50 value of 21 nM.



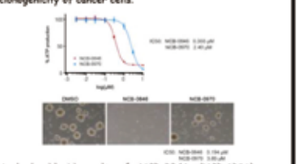
NCB-0846 blocked the phosphorylation of TCF4 and inhibited its transcriptional activity.



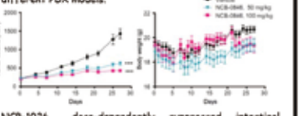
The expression of Wnt target genes such as AXIN2 and MYC was shut down by NCB-0846.

NCB-0846 inhibits colorectal cancer cell growth *in vitro* and *in vivo*

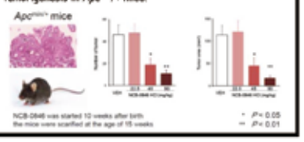
NCB-0846 showed cell growth-inhibitory activity against HCT116 colorectal cancer cells under conventional 2-dimensional culture conditions. However, NCB-0846 showed much higher inhibitory activity against anchorage-independent colony formation by the same cells, indicating that this compound has more potent activity against the clonogenicity of cancer cells.



A hydrochloride salt of NCB-0846 (NCB-1026) was administrable orally and suppressed the growth of different PDX models.

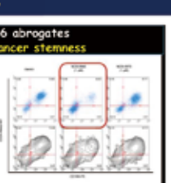


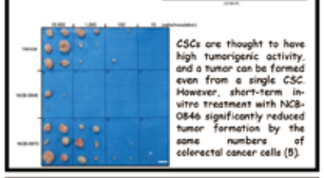
NCB-1026 dose-dependently suppressed intestinal tumorigenesis in *Apc*$^{Min/+}$ mice.



NCB-0846 abrogates colorectal cancer stemness

Flow cytometry analyses revealed that NCB-0846 reduced the proportion of cells showing high expression of CSC surface markers (CD44, CD133, CD166, CD29, and EpCAM) and ALDH activity





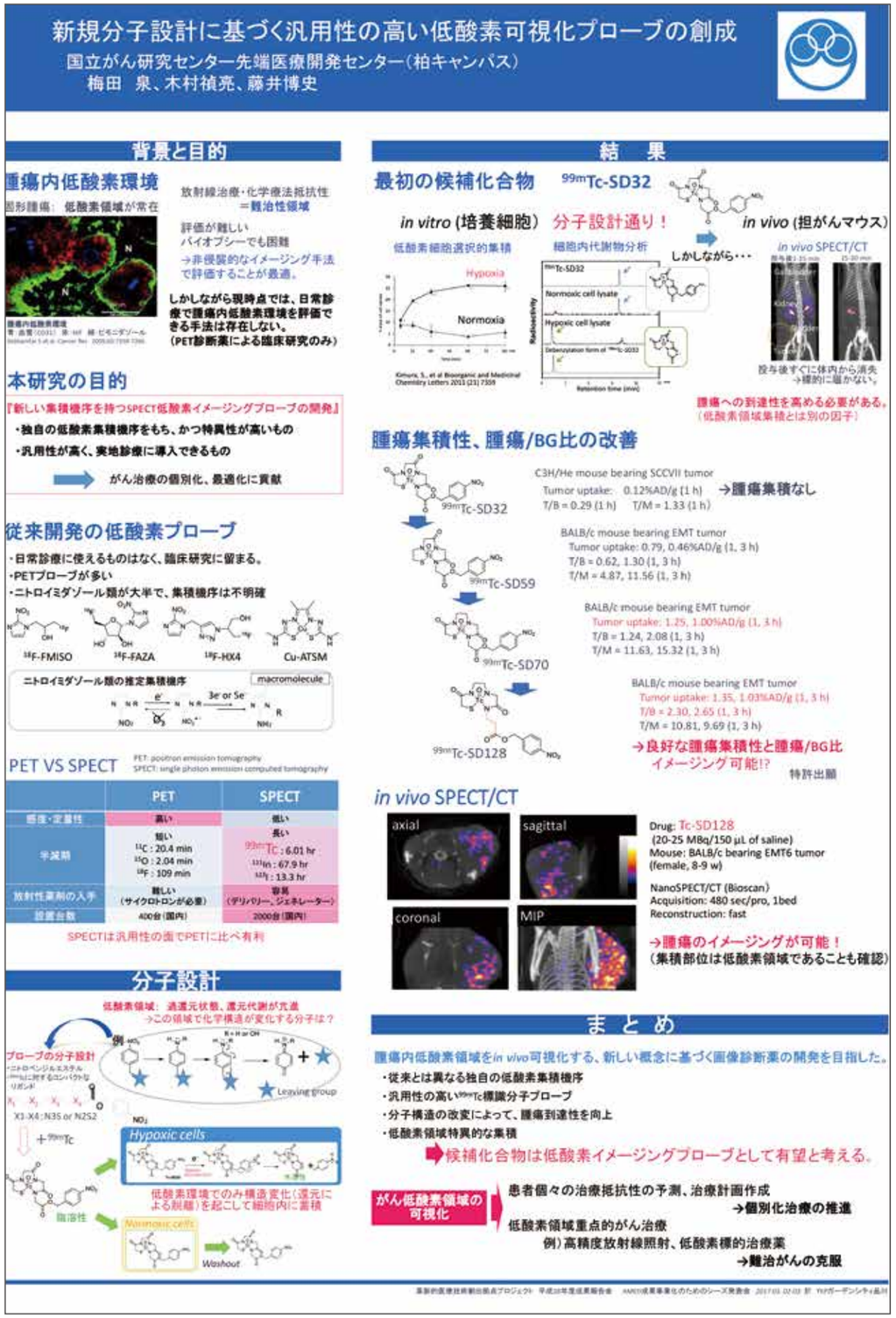
CSCs are thought to have high tumorigenic activity, and a tumor can be formed even from a single CSC. However, short-term in-vitro treatment with NCB-0846 significantly reduced tumor formation by the same numbers of colorectal cancer cells (5).

CONCLUSION
TNIK regulates Wnt signaling in the most downstream part of the Wnt signaling pathway, and its pharmacological inhibition has been expected to block the signal even in colorectal cancer cells with mutation in the *APC* or *CTNNB1* gene (6). TNIK inhibition abrogates colorectal cancer stemness, and is thus a promising therapeutic approach for chemotherapy-refractory colorectal cancer. The hydrochloride salt of NCB-0846 (NCB-1055) is now undergoing safety evaluation aimed at a phase 1 clinical trial.

REFERENCES
1. Shitashige et al., ***Gastroenterology***. 2008 Jun;134(7):1961-71.
2. Shitashige *et al.*, ***Cancer Res***. 2010 Jun 15;70(12):5024-33.
3. Satow *et al.*, ***J Biol Chem***. 2010 Aug 20;285(34):26289-94.
4. Sawa *et al.*, ***Expert Opin Ther Targets***. 2016 Apr;20(4):419-29.
5. Masuda *et al.*, ***Nature Commun***. 2016 Aug 26; 7:12586.
6. Masuda *et al.*, ***Pharmacology & Therapeutics***. 2015 Dec;156:1-9.

Grant support from Carna Biosciences, Inc.

新規分子設計に基づく汎用性の高い低酸素可視化プローブの創成



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

ポスター集

千葉大学医学部附属病院

Crow-Fukase症候群に対するサリドマイドの試験

医師主導治験

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

WISDOM PROJECT

難病の新しい治療法を千葉から世界へ――

Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

Crow-Fukase症候群に対するサリドマイドの試験

プロジェクト責任者／桑原 聡　千葉大学医学部附属病院　神経内科　教授
プロジェクト担当者／[神経内科]三澤園子　関口 縁　網野 寛　水地智基
[臨床試験部]花岡英紀　青柳玲子　片山加奈子　[医学研究院]佐藤泰憲　長島健悟

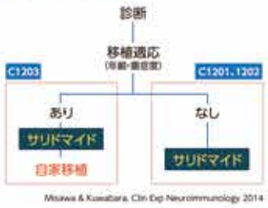
疾患概要

Crow-Fukase症候群(POEMS症候群)は、形質細胞腫に関連して上昇するVEGF(血管内皮増殖因子)により多彩な症状を呈する全身性疾患です。

Polyneuropathy（多発性神経炎）
Organomegaly（臓器腫大）
Endocrinopathy（内分泌異常）
M-protein（M蛋白）
Skin changes（皮膚症状）

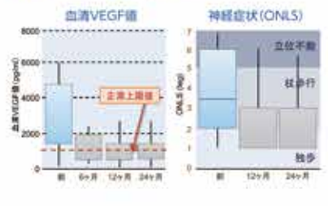
全国患者数 推定340名

■ 治療方針(疾患概要)



Misawa & Kuwabara. Clin Exp Neuroimmunology 2014

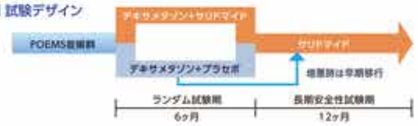
■ 先行臨床試験成績(自験データ)



試験概要

開発試験物	サリドマイド(サレドカプセル)薬本製薬
対象疾患	Crow-Fukase症候群
開発の最終目標	製造販売承認(適応拡大)
想定される治療学的ポジション	Crow-Fukase症候群に対する移植療法の適応とならない場合の中心的治療法及び移植前治療
開発の意義	他に有効な治療法がない
優先審査	オーファンドラッグ
作用機序	サリドマイドの形質細胞への直接効果、VEGF産生抑制効果
破壊的革新性の見通し	2006年より開始した臨床研究を元に2010年より医師主導治験を実施し2017年度中に承認申請を目指す。現在有効な治療法がなく、世界初承認となる。

■ 試験デザイン



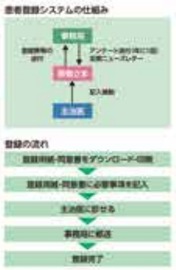
主要評価項目：VEGF減少率（6ヶ月後）
目標症例数：24例(各群12例)
試験期間：2010年9月～2015年8月
実施医療機関：全国12施設

進捗状況

■ 進捗状況Crow-Fukase症候群に対するサリドマイドの開発スケジュール

■ 患者登録システム開始

患者登録システムの仕組み



千葉大学医学部附属病院
問い合わせ先　担当PL　片山　TEL.043-202-5730　FAX.043-202-5731
E-mail　katayama-k@umin.net

CCRC

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）

医師主導治験

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

WISDOM PROJECT

難病の新しい治療法を千葉から世界へ――

Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

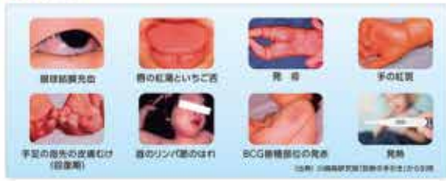
重症川崎病に対するシクロスポリンの医師主導治験（適応拡大）

プロジェクト責任者／羽田　明　千葉大学医学部附属病院　公衆衛生学　教授

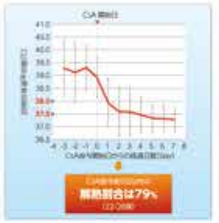
疾患概要

川崎病は、突然死や心筋梗塞の原因となりうる冠動脈病変を引き起こすため、わが国だけではなく罹患率の低い欧米諸国においても、小児の後天性心疾患の最大原因となっています。

■ 主要症状

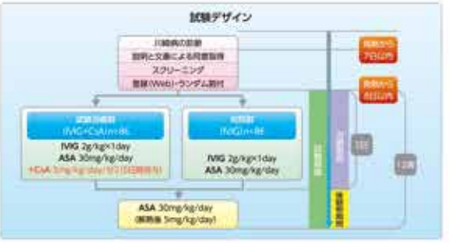


■ 先行臨床試験成績(自験データ)



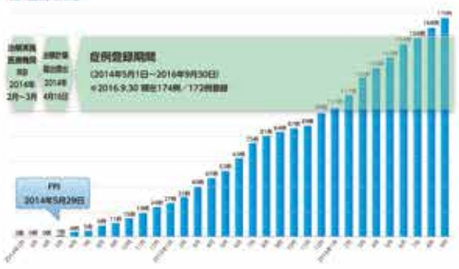
試験概要

開発試験物	シクロスポリン(ネオーラル®/ノバルティスファーマ(株))
対象疾患	重症川崎病
開発の最終目標	製造販売承認(適応拡大)
プロジェクトの出口	医師主導治験の終了(出口) 製造販売承認事項一部変更承認申請(ノバルティスファーマ(株))
出口に至る主なハードル	症例リクルート
出口に至る現時点での到達点	医師主導治験　実施中 ・スタートアップミーティング…2013年11月30日 ・心エコー講習会…2014年　2月　8日 ・各施設のIRB…2014年　2月～3月 ・治験届提出…2014年　4月16日 ・治験開始…2014年　5月　1日 ・症例登録完了…2016年　9月30日



進捗状況

■ 登録状況



千葉大学医学部附属病院
問い合わせ先　担当PL　寺内　TEL.043-222-1206　FAX.043-222-1207
E-mail　chi-csa-004@ML.chiba-u.jp

CCRC

急性脊髄損傷に対するG-ＣＳＦを用いた試験

医師主導治験

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

難病の新しい治療法を千葉から世界へ――
Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

急性脊髄損傷に対するG-CSFを用いた試験

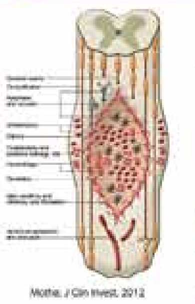
プロジェクト責任者／大鳥精司　千葉大学医学部附属病院　整形外科　教授

疾患概要

■ 脊髄損傷の病態

- 急性期(受傷〜2-3日以内程度)
  - 物理的破壊
  - 生体反応による組織障害拡大（出血・浮腫・虚血・炎症性細胞浸潤・炎症性サイトカイン上昇・神経細胞死）
- 亜急性期(〜2週程度)
  - 空洞形成
- 慢性期
  - 瘢痕形成

治療介入
組織障害の拡大を防止
= 神経保護療法

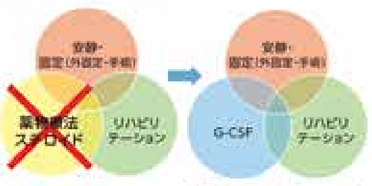


Mothe, J Clin Invest, 2012

メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
- 現在、唯一臨床使用されている薬剤
- 近年、その効果を疑問視する報告が多数
  (Hurlbert, J Neurosurg, 2000)
  (Pointillart, Spinal Cord, 2000)
  (Polland, Spine, 2003)
- 呼吸器、消化器系の副作用が高率に発生
  (Matsumoto, Spine, 2001)

米国神経外科学会ガイドライン(2013)
「使用を推奨しない」

■ 脊髄損傷の治療法

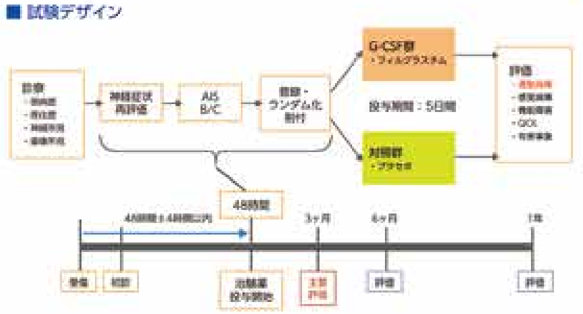


製品化（標準治療化）イメージ

試験概要

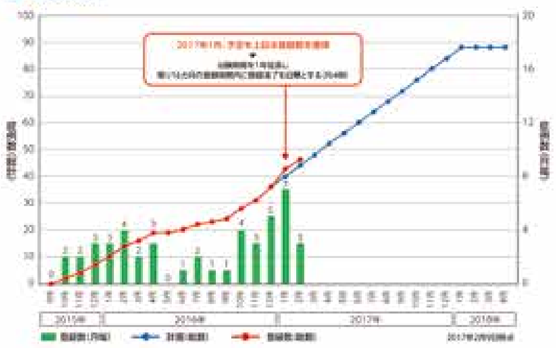
目的	急性脊髄損傷に対するG-CSFを用いた神経保護療法を確立する
試験デザイン	ランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験
対象	脊髄損傷患者（重度不全麻痺）
治験薬	フィルグラスチム（遺伝子組換え）
主要エンドポイント	投与後3ヶ月のASIA運動score変化量
副次エンドポイント	①投与後6ヶ月間および12ヶ月時点でのASIA 運動scoreの変化量 ②投与後3ヶ月、6ヶ月および12ヶ月時点でのASIA 感覚scoreの変化量 ③投与後3ヶ月、6ヶ月および12ヶ月時点の機能障害をAIS分類5段階で評価 ④レスポンダーの割合 ⑤神経学的損傷高位 (neurological level of injury: NLI) ⑥Spinal cord independence measure (SCIM) ⑦EQ-5D ⑧有害事象

■ 試験デザイン



進捗状況

■ 登録状況



■ 開発スケジュール（ロードマップ）

千葉大学医学部附属病院

問い合わせ先　担当PL　國忠　TEL.043-222-1206　FAX.043-222-1207
E-mail　G-SPIRIT@ml.chiba-u.jp

CCRC

ギラン・バレー症候群におけるエクリズマブの安全性と有効性の検証実験

医師主導治験

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

難病の新しい治療法を千葉から世界へ――
Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

ギラン・バレー症候群におけるエクリズマブの安全性と有効性の検証試験

プロジェクト責任者／桑原 聡　千葉大学医学部附属病院　神経内科　教授

疾患概要

■ ギラン・バレー症候群(GBS)

ギラン・バレー症候群は免疫介在性の多発性神経炎であり、先行感染後急性の末梢神経障害を生じます。

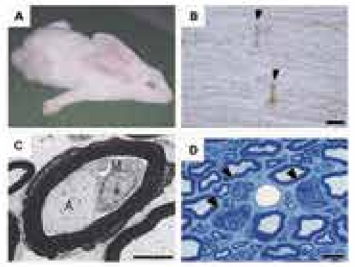
- 年間発症率　1.2人/10万人(日本)
- 平均発症年齢　39歳

免疫グロブリンと血漿交換が標準治療ですが、依然として重症例や後遺症が報告され、新たな治療方法開発が求めれています。

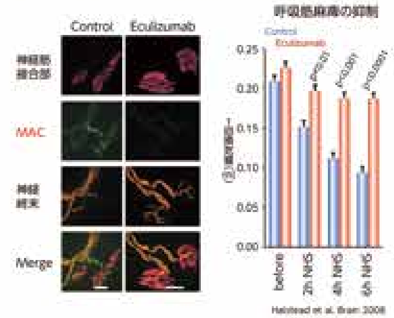
- 死亡　5%
- 1年後に独歩不能　17%

Lancet 1997

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



■ エクリズマブによる軸索型GBSの神経障害抑制



Halstead et al. Brain 2008

試験概要

開発試験物	エクリズマブ（ソリリス®点滴静注/アレクシオンファーマ）（遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体）
対象疾患	ギラン・バレー症候群(GBS)
想定される治療学的ポジション	希少難病であるGBSにおいて、5メートル以上独歩不能な重症患者を対象とする予後改善を目的とした薬剤
開発の意義	予後を改善できる他の有効な治療法が存在せず、時には死に至るGBS重症患者に対する新規治療薬の開発はunmet medical needsに対応する。
プロジェクトの出口	医師主導治験を終了して、GBSに対するProof of Concept (POC)を検証する。
医師主導治験実施期間	2015年7月〜2017年3月（登録期間2015年7月〜2016年6月）
開発の最終目標	次のステップとしてグローバル企業治験である第Ⅲ相試験を実施し、製造販売承認（適応拡大）を獲得する。

■ 試験デザイン

進行性のFG3（独歩不能）及びFG4･5

目標症例数：33例

【主要評価項目】
4週時点でFunctional grade 2（独歩）を達成した症例の割合

進捗状況

■ 登録進捗状況

- 2016年4月 last patient in 予定より2ヶ月早く 症例登録完了

- 2016年10月 last patient out
- 2016年12月 症例検討会
- 2017年1月 データ固定

■ 開発スケジュール

■ 軸索型GBSの割合

Kuwabara, Yuki, Lancet Neurology 2013

千葉大学医学部附属病院

問い合わせ先　担当PL　山口　TEL.043-202-5730　FAX.043-202-5731
E-mail　nyamaguchi@office.chiba-u.jp

CCRC

非小細胞肺癌に対するα-Galactosylceramideパルス樹状細胞を用いた免疫細胞療法
頭頸部扁平上皮癌に対する-Galactosylceramideパルス樹状細胞を用いた免疫細胞療法

先進医療B

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

難病の新しい治療法を千葉から世界へ――
Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

WISDOM PROJECT

非小細胞肺癌に対するα-Galactosylceramideパルス樹状細胞を用いた免疫細胞療法

プロジェクト責任者／本橋新一郎　千葉大学医学部附属病院　呼吸器外科(免疫細胞医学)　教授

頭頸部扁平上皮癌に対するα-Galactosylceramideパルス樹状細胞を用いた免疫細胞療法

プロジェクト責任者／岡本美孝　千葉大学医学部附属病院　耳鼻咽喉・頭頸部外科　教授

背景

■ 原発性肺癌

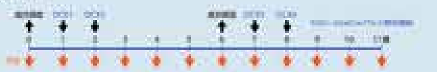
- 全がん死亡の中で死亡者数第1位:72,737人(2013年)
- 小細胞肺癌を除いた非小細胞肺癌は肺癌全体の8割以上を占め、多様な組織型(腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌等)を有するが、治療方針は共通
- 根治切除不能な進行癌 (臨床病期 IIIA～IV期) では化学療法が中心
- 切除不能進行肺癌の予後は極めて不良:生存期間中央値 (MST) 11～14ヶ月
- 切除不能進行肺癌に対する2次治療後のMST:5～10ヶ月

■ 頭頸部癌

- 頭頸部扁平上皮進行癌に対しては放射線・化学療法・手術療法の3者併用療法が行なわれている。
- 各治療法の進歩により局所のコントロールは大きく改善したが、治療後に機能・形態の保持が難しい症例も多く、患者のQOLは低くなる。
- 局所制御率は改善する一方で、遠隔転移の制御は困難であることが予後の改善を妨げている。

■ 先行臨床試験成績(自験データ)

- 試験名:肺癌術後再発症例ならびに進行期肺癌症例を対象としたαGalCerパルス樹状細胞を用いた臨床研究
- 試験デザイン:単群オープン試験　●症例登録期間:H16.2～H18.10　●被験者数:23例
- 治療方法:成分採血にて末梢血単核球を採取し、樹状細胞を培養誘導。投与前日にαGalCerを添加し、培養1週目と2週目に点滴投与。これを1コースとして、計2コース施行。



- 結果の概要

1. 有害事象
深部静脈血栓症の再発による入院加療(1例)、全身症状(頭痛、全身倦怠感、のぼせ)の発現(5例)、発熱(4例)、呼吸器症状(安静時または労作時呼吸困難、血痰)(3例)、臨床検査値異常(GOT、GPT、ALP、Cre、LDH、Amyの軽度の上昇)を認めたが、治療必要例なし。
2. NKT細胞特異的免疫反応
・NKT細胞の増加(6例)
・NKT細胞特異的インターフェロンγ産生上昇(10例)
3. 臨床効果
登録全23例の全生存期間中央値(MST)は17.4ヶ月、病勢コントロール率は21.7%(SD5例、PD18例)であった。NKT細胞特異的インターフェロンγ産生上昇10例のMST(29.3ヶ月)は、不変7例(9.7ヶ月)と比較し予後良好であった(Logrank p=0.0011)。

■ 先行臨床試験成績(自験データ)

第I相試験(9例の単群オープン試験)
方法:αGalCer パルス樹状細胞を鼻粘膜下に投与
有害事象:全てグレード2以下
効果:部分奏功1例、安定5例、進行3例

第I/II相試験(8例の単群オープン試験)
方法:αGalCer パルス樹状細胞鼻粘膜下投与と活性化 NKT 細胞動脈投与
有害事象:1例で腫瘍崩壊に伴う瘻孔、他は全てグレード2以下
効果:部分奏功3例、安定4例、進行1例

第II相試験(10例の単群オープン試験)
方法:局所再発症例にαGalCer パルス樹状細胞鼻粘膜下投与と活性化 NKT 細胞動脈投与を行った後に救済手術施行
有害事象:全てグレード2以下
効果:部分奏功5例、安定5例、進行0例

第II相試験(18例の2群間ランダム化二重盲検試験)
方法:標準治療後 CR 例にαGalCer パルス樹状細胞または非処理樹状細胞を鼻粘膜下に投与
有害事象:全てグレード2以下
効果:非処理樹状細胞の3年全生存率が60%であったのに対し、αGalCer パルス樹状細胞投与群では 83% であった。

試験概要・進捗状況

非小細胞肺癌に対するα-Galactosylceramideパルス樹状細胞を用いた免疫細胞療法

開発試験物	α-Galactosylceramide (αGalCer)パルス樹状細胞
対象疾患	非小細胞肺癌
開発の最終目標	薬事承認
プロジェクトの出口	先進医療Bの終了
現時点での到達点	症例登録完了 追跡調査実施中
作用機序	NKT細胞活性化による直接の抗腫瘍効果 活性化NKT細胞によるインターフェロンγ産生
市場での位置づけ	進行・再発非小細胞肺癌に対する二次治療剤

頭頸部扁平上皮癌に対するα-Galactosylceramideパルス樹状細胞を用いた免疫細胞療法

開発試験物	α-Galactosylceramideパルス樹状細胞
対象疾患	頭頸部扁平上皮癌IV期かつ初回標準治療後完全奏解例
開発の最終目標	薬事承認
プロジェクトの出口	先進医療Bの終了
現時点での到達点	症例登録中 17例/66例
作用機序	NKT細胞活性化による直接効果 NKT細胞が産生するインターフェロンgによる間接効果
市場での位置づけ	進行期頭頸部扁平上皮癌標準治療後の追加治療

■ 肺癌 治療計画

成分採血にて末梢血単核球を採取し、樹状細胞を培養誘導する。投与前日にαGalCerを添加し、培養1週目と2週目に点滴投与する。これを1コースとして、計2コース施行する。

- 試験デザイン:単群オープン試験
- 研究期間:2012年2月～2017年12月
- 予定症例数:35例
- 主要評価項目:全生存期間
- 副次評価項目:無増悪生存期間、安全性、末梢血NKT細胞特異的免疫反応

■ 頭頸部癌 治療計画

- 試験名:標準治療後の進行期頭頸部扁平上皮癌症例に対するα-Galactosylceramideパルス樹状細胞を用いたアジュバント療法の有効性に関する2群間ランダム化第II相臨床試験
- 試験デザイン:並行2群間比較二重盲検試験
- 試験期間:2013年4月～2020年3月
- 方法:αGalCerパルスまたは非パルス樹状細胞の鼻粘膜下投与
- 予定症例数:66例(各33例)
- 主要評価項目:無再発生存期間
- 副次評価項目:2年無再発生存率、2年全生存率、末梢血NKT特異的免疫反応の評価、安全性の評価

CHIBA UNIVERSITY 千葉大学医学部附属病院
問い合わせ先　担当PL　本橋　TEL.043-226-2827　FAX.043-226-2828
E-mail　motohashi@faculty.chiba-u.jp
CCRC

家族性ＬＣＡＴ欠損症患者を適用対象とした ＬＣＡＴ遺伝子導入ヒト前脂肪細胞の自家移植に関する臨床試験

医師主導治験

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

難病の新しい治療法を千葉から世界へ――
Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

WISDOM PROJECT

家族性LCAT欠損症患者を適用対象としたLCAT遺伝子導入ヒト前脂肪細胞の自家移植に関する臨床試験

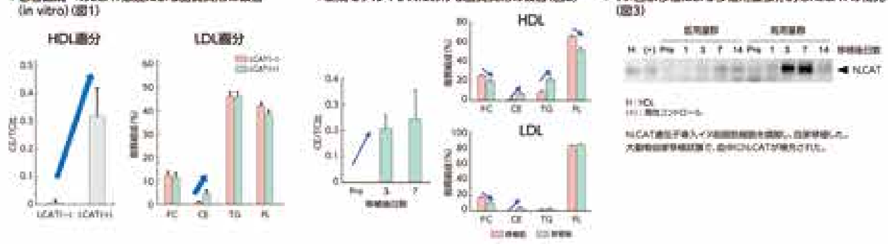
プロジェクト責任者／横手幸太郎　千葉大学医学部附属病院　細胞治療内科学　教授

疾患概要と非臨床成績

■ 家族性LCAT欠損症(FLD)の病態

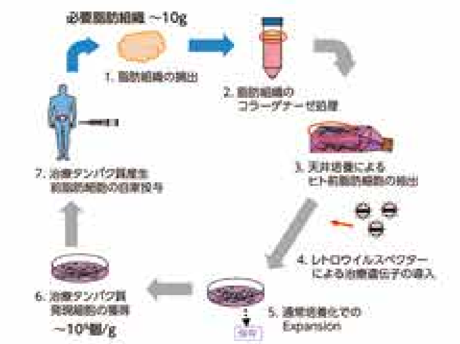
■ 非臨床試験成績

- 患者血清へのLCAT添加による脂質異常の改善 (in vitro) (図1)
- 新規モデルマウスにおける脂質異常の改善(図2)
- イヌ自家移植による移植用量依存的なhLCATの補充(図3)



試験概要

■ 脂肪細胞遺伝子治療の概要



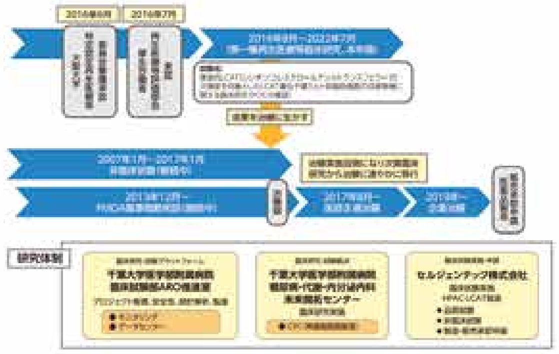
開発試験物	LCAT遺伝子導入ヒト前脂肪細胞
対象疾患	家族性LCAT欠損症
開発の最終目標	企業治験・薬事承認
プロジェクトの出口	企業治験・薬事承認
現時点での到達点	●品質・工程管理試験終了 (PMDA相談対応後の試験結果について近々PMDA面談で確認予定) ●GMPに準拠した試験製造終了 ●非臨床有効性、安全性試験予備試験終了 (PMDA相談予定) ●H29年度前期治験前相談を予定
作用機序	遺伝子導入脂肪細胞の自家移植により欠損酵素であるLCATを持続的に血中に補充する
市場での位置づけ	他に有効な治療法がない再生医療等製品

■ 非臨床試験の現状

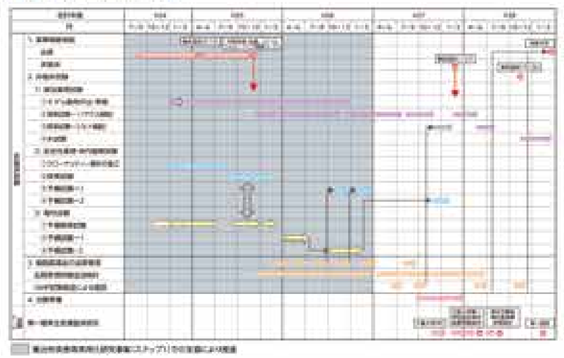
[illegible]

進捗状況

■ CGT-HPAC-LCATの開発ロードマップ



■ 非臨床試験進捗状況



CHIBA UNIVERSITY 千葉大学医学部附属病院
問い合わせ先　担当PL　永井　TEL.043-226-2737　FAX.043-226-2735
E-mail　nagaieok@chiba-u.jp
CCRC

重粒子線治療：局所進行膵癌・局所限局高リスク前立腺癌

先進医療B

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

WISDOM PROJECT

難病の新しい治療法を千葉から世界へ――

Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

重粒子線治療:局所進行膵癌・局所限局高リスク前立腺癌

プロジェクト責任者／鎌田 正　放射線医学総合研究所　臨床研究クラスター　クラスター長

疾患概要及び試験背景

■ 局所進行膵癌

治癒切除の対象となる切除可能膵癌は全体の10-20%にすぎず、多くは隣接する大血管、膵外神経叢、他臓器に浸潤し、あるいは遠隔転移を有することから切除不能として診断される。切除不能膵癌のうち、遠隔転移のない局所進行膵癌に対しては化学療法あるいは化学放射線治療が行われるが、確実な効果を有するものはなく、その予後は極めて不良である。

本研究では、本邦で施行された重粒子線治療装置を用いた局所進行膵癌に対するGEM併用療法について、2年生存割合をプライマリーエンドポイントとし、多施設共同でその治療効果および安全性の評価を目指すものである。

■ 高リスク前立腺癌

前立腺癌は重粒子線や陽子線といった荷電粒子線治療の対象疾患の中でも最も多くの症例数が治療されてきた疾患である。高リスク前立腺癌に対する標準治療としては前立腺全摘術、ホルモン療法併用X線治療、ホルモン療法併用X線治療+小線源療法などがある。いずれも広く適応されており、治療成績にも明らかな優劣はない。

本試験では、本邦で前立腺癌に対する重粒子線治療が実施可能な施設において、高リスク前立腺癌を対象に多施設共同で前向きの臨床試験を実施し、特に非再発生存率において、他の放射線治療の成績を統計学的に優位なレベルで上回ることを明らかにするための臨床試験である。

試験概要

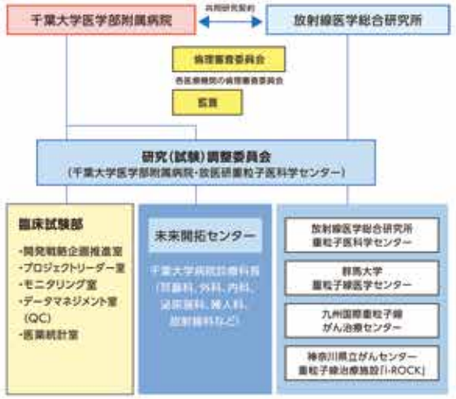
■ 局所進行膵癌に対するゲムシタビン併用重粒子線治療に関する有効性・安全性試験

試験概要・目的	局所進行膵癌症例を対象に、GEM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
主要評価項目	2年生存率
対象被験者	局所進行膵癌
試験治療方法	重粒子線治療は1日1回4.6Gy(RBE)、合計12回、総線量55.2Gy(RBE)を照射する。ゲムシタビンは1回1000mg/m²を週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する
研究方法	介入研究
目標症例数	82例
試験実施期間	先進医療Bとして告示後7年間 (登録締切日:先進医療Bとして告示後2年間)

■ 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多施設共同臨床試験

試験概要・目的	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。
主要評価項目	5年生化学的無再発生存率
対象被験者	局所限局性高リスク前立腺癌
試験治療方法	1日1回4.3Gy(RBE)で合計12回、総線量51.6Gy(RBE)の重粒子線治療を施行する
研究方法	介入研究
目標症例数	156例
試験実施期間	先進医療Bとして告示後7年間 (登録締切日:先進医療Bとして告示後2年間)

■ 実施体制



進捗状況

先進医療告示：2016年10月(膵癌)
2017年 1月(前立腺癌)

被験者登録：2016年12月より開始(膵癌)
2017年 3月より開始予定(前立腺癌)

千葉大学医学部附属病院

問い合わせ先　担当PL　樋掛民樹　TEL.043-222-1206　FAX.043-222-1207
E-mail　thikake@chiba-u.jp

CCRC

網膜色素変性患者に対する経皮膚電気刺激治療の実用化研究

医師主導治験

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

WISDOM PROJECT

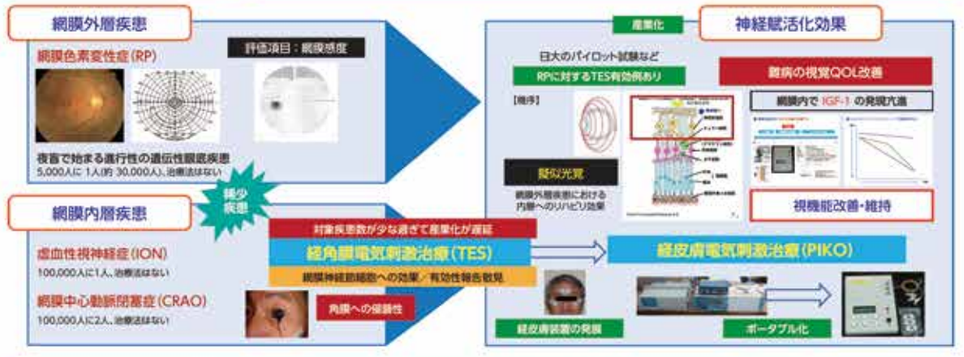
難病の新しい治療法を千葉から世界へ――

Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

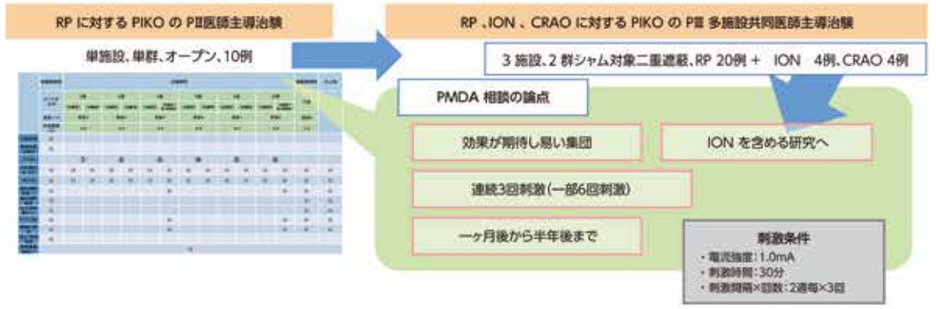
網膜色素変性患者に対する経皮膚電気刺激治療の実用化研究

プロジェクト責任者／山本修一　千葉大学医学部附属病院　眼科　教授

疾患概要



試験概要



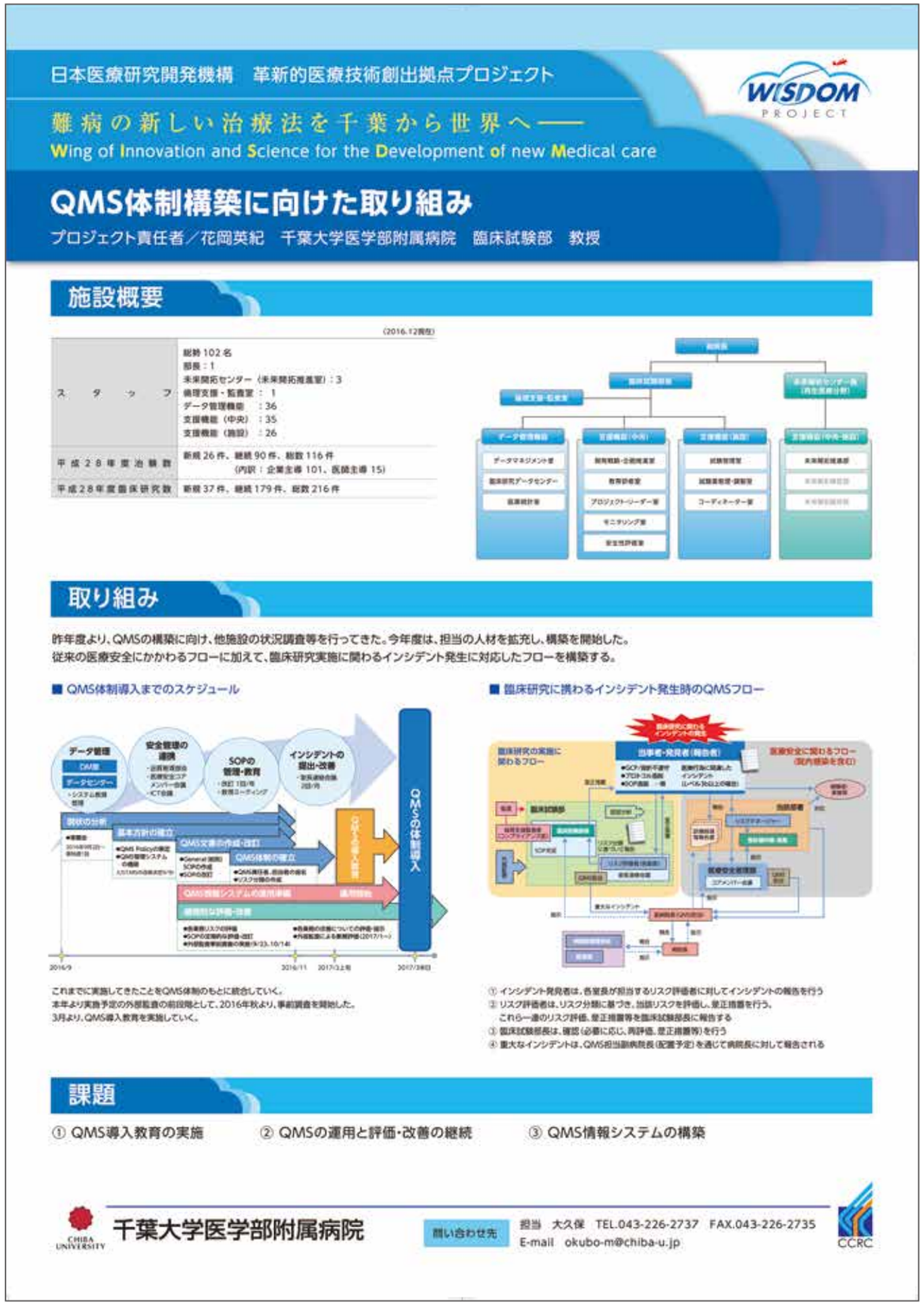
進捗状況

千葉大学医学部附属病院

問い合わせ先　担当PL　曾原　TEL.043-226-2667　FAX.043-226-2644
E-mail　takeshis@faculty.chiba-u.jp

CCRC

ＱＭＳ体制構築に向けた取り組み



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

WISDOM PROJECT

難病の新しい治療法を千葉から世界へ――

Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

QMS体制構築に向けた取り組み

プロジェクト責任者／花岡英紀　千葉大学医学部附属病院　臨床試験部　教授

施設概要

(2016.12現在)

スタッフ	総勢102名 部長：1 未来開拓センター（未来開拓推進室）：3 倫理支援・監査室：1 データ管理機能：36 支援機能（中央）：35 支援機能（施設）：26
平成28年度治験数	新規26件、継続90件、総数116件 （内訳：企業主導101、医師主導15）
平成28年度臨床研究数	新規37件、継続179件、総数216件

取り組み

昨年度より、QMSの構築に向け、他施設の状況調査等を行ってきた。今年度は、担当の人材を拡充し、構築を開始した。
従来の医療安全にかかわるフローに加えて、臨床研究実施に関わるインシデント発生に対応したフローを構築する。

■ QMS体制導入までのスケジュール

これまでに実施してきたことをQMS体制のもとに統合していく。
本年より実施予定の外部監査の前段階として、2016年秋より、事前調査を開始した。
3月より、QMS導入教育を実施していく。

■ 臨床研究に携わるインシデント発生時のQMSフロー

① インシデント発見者は、各室長が担当するリスク評価者に対してインシデントの報告を行う
② リスク評価者は、リスク分類に基づき、当該リスクを評価し、是正措置を行う。
　これら一連のリスク評価、是正措置等を臨床試験部長に報告する
③ 臨床試験部長は、確認（必要に応じ、再評価、是正措置等）を行う
④ 重大なインシデントは、QMS担当副病院長（配置予定）を通じて病院長に対して報告される

課題

① QMS導入教育の実施　② QMSの運用と評価・改善の継続　③ QMS情報システムの構築

CHIBA UNIVERSITY 千葉大学医学部附属病院　CCRC
問い合わせ先　担当　大久保　TEL.043-226-2737　FAX.043-226-2735
E-mail　okubo-m@chiba-u.jp

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

ポスター集

東京大学

東京大学拠点におけるシーズ開発支援体制の紹介

膵臓癌の早期発見のための血清中の反復配列RNAの高感度検出法の開発

革新的医療技術創出拠点プロジェクト
東京大学拠点　支援シーズ紹介

A43: 膵臓癌の早期発見のための血清中の反復配列RNAの高感度検出法の開発

プロジェクト責任者:　東京大学医学部附属病院消化器内科　大塚　基之

反復配列とは

- ヒトゲノム約30億塩基対のうち約半分は種々の反復配列で占められる
- 染色体上に広く分散するもの(LINE、SINE…)や特定の領域に限局するもの(satellite, telomere)がある

染色体 / セントロメア

Satellite 配列:
セントロメア領域近傍に集中して高度に縦列反復して存在する反復配列の一種

- Satellite配列はタンパク質をコードせず、通常はエピジェネティックに転写が強く抑制されており、分子生物学的意義に乏しいと考えられていた。
- その高度に反復する性質から解析が難しく、現行の網羅的シークエンス解析ではnoiseとして積極的にマスキングされており、その転写産物(satellite RNA)が注目される機会は少なかった。

膵癌組織ではsatellite RNAが異常に高発現している

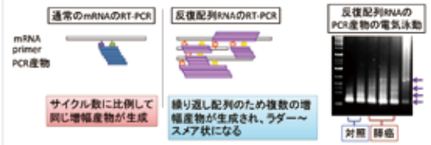
次世代シーケンスを用いた解析で、膵癌組織ではサテライトの一種HSATII (human satellite II)の異常な高発現が認められることが報告された。

次世代シークエンス解析
⇒より簡便に

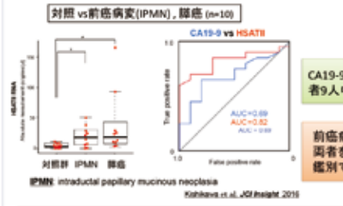
組織
⇒血液で非侵襲的に

膵癌の有効なバイオマーカーとなる可能性がある。

反復配列RNA定量の問題点
⇒ PCRのための適切なprimer設定が困難



TRAP-ddPCR法によってHSATII RNAは鋭敏に膵癌患者を同定できるだけでなく、前癌病変患者を検出することも可能であった



CA19-9の正常なIPMN患者9人中6人で検出可能

前癌病変、膵癌患者 両者を健常人と有意に鑑別できる。

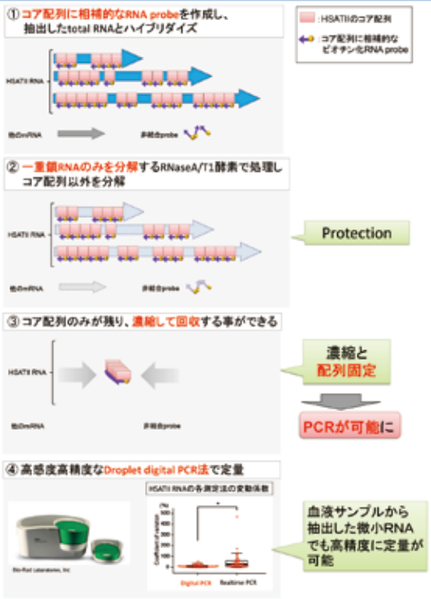
検診施設で1次スクリーニングマーカーとして使用することによって、将来癌化の可能性のある高リスク群を囲い込むことができる。

血中バイオマーカーをtargetとする競合研究に対する優位性

1. ターゲット自体の新規性
   ゲノミクス時代の死角で未開拓の領域。
2. 検出の鋭敏性
   単一targetでの検出が可能
   複数targetの測定値の数式化、内在性コントロールが不要
3. 測定手法の簡便性、汎用性
   PCRデバイス以外は特殊な測定装置、設備が不要。
4. 分子生物学的な意義を持っている
   Satellite RNAは遺伝子不安定性や染色体不安定性を惹起し発癌に関与。

Kishikawa et al. Nat Commun 2016; Zhu. Cell 2011; Bonzani. PNAS 2015

反復配列RNAを正確に定量するための独自手法の開発
Tandem Repeat Amplification of nuclease Protection (TRAP)　法



具体的な研究計画

Phase 1: 反復配列RNAの高感度かつ簡便な検出法の確立
TRAP-ddPCR法 の確立
→ HSATII RNAの膵癌患者血清での検出 (Kishikawa et al. JGI Insight 2016)

Phase 2: 臨床検体を用いた感度・特異度の検証、新規反復配列RNAの探索
多数臨床検体での感度・特異度の検証
次世代シークエンスによる新規反復配列モチーフの同定
前癌病態/良性病変/他臓器癌での検出の検討
特許の導出 ← 企業との連携

Phase 3: 膵癌早期発見に向けたスクリーニング法の実用化
多施設共同研究によるvalidationを経た臨床実用化
診断キットの開発・実用化による低コスト、普遍化

Goal: 健診レベルでの膵癌早期発見と囲い込み、それによる予後改善
医療行政への貢献と関連産業活性化

お問い合わせ先
東京大学医学部附属病院　消化器内科
特任講師　大塚基之

〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1　CRC-A棟425
Tel: 03-3815-5411 (内線33070)
Mail: otsukamo-tky@umin.ac.jp

患者個別手術を実現する低負荷･低温度型次世代骨切除デバイス

革新的医療技術創出拠点プロジェクト
東京大学拠点　支援シーズ紹介

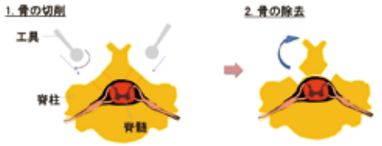
A49: 患者個別手術を実現する低負荷･低温度型次世代骨切除デバイス

プロジェクト責任者:　東京大学大学院工学系研究科　杉田直彦

① 研究開発の意義

正確かつ安全な加工を行う生体組織加工用のデバイスおよびシステムを構築

例:椎弓切除術
脊髄を圧迫している骨を除去するため、ごく薄い層を残すように骨切削を行う



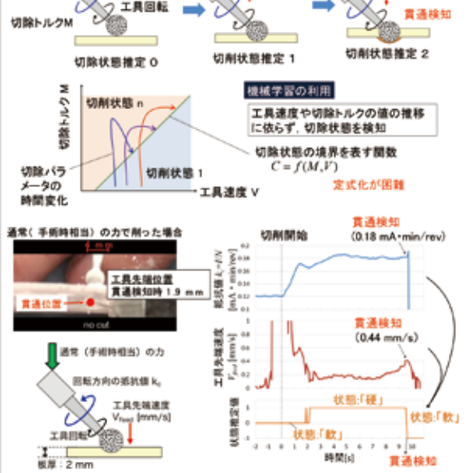
【対象疾患】
整形外科:人工膝関節置換術、人工股関節置換術、椎弓切除術など
脳神経外科:開頭手術など

従来技術
1. 一般材の切断工法を医用に適用
2. 手術時間の制約のため過負荷切除工法となる
3. 術者の切除時の感触(力覚)による骨切除

新技術
1. 骨材に最適な高効率切除工法とデバイスの開発
2. 骨に隣接する血管や神経等の切除事故を回避する術者支援技術の開発

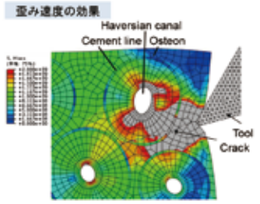
③ センシングによる切除状態推定

切除パラメータ(トルクM、工具速度V, etc.)→切除状態を推定



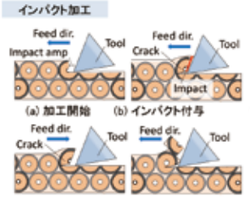
② 2次元振動援用骨加工デバイスの開発

歪み速度の効果

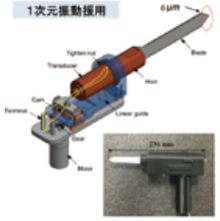


【骨加工の特徴】
歪み速度を大きくすることにより、き裂がオステオンを貫通する
↓
この特性をうまく使い、小さなき裂を高周波で発生させる、大規模破壊を抑制した加工とする
↓
インパクト(振動)加工の提案

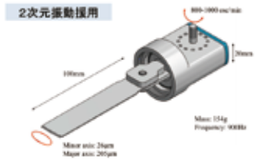
インパクト加工

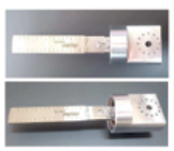


1次元振動援用



2次元振動援用

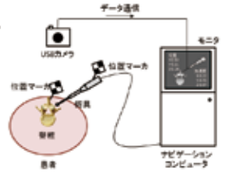




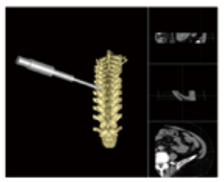
④ ARナビゲーションシステムの開発

ARナビゲーションの提案

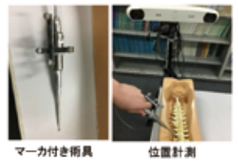
- 3次元位置計測装置による高精度位置姿勢トラッキング
  - 導入コストが高い
  - 位置合わせ(レジストレーション)などの準備が煩雑
- 画像トラッキングを用いた位置計測
  - AR技術を用いて、安価で簡易な位置計測システム



実装システム

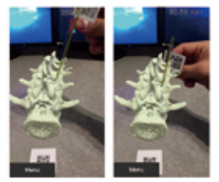


ナビゲーション画面



マーカ付き術具　位置計測

AR提示例



穿刺前　穿刺後

- 術前計画ソフトウェア
  Ortho Scheme
- カスタムインプラント受注ソフトウェア
  Ortho Flight
- モバイル端末を用いたカスタムメイドインプラント手術ナビゲーションシステム
  Ortho Raptor

連絡先:杉田直彦
東京大学大学院工学系研究科
機械工学専攻
sugi@mfg.t.u-tokyo.ac.jp
http://www.mfg.t.u-tokyo.ac.jp

核酸特異的Toll様受容体を標的とした抗体医薬の開発

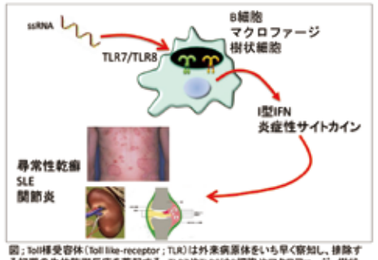
革新的医療技術創出拠点プロジェクト
東京大学拠点　支援シーズ紹介

文部科学省　橋渡し研究加速ネットワークプログラム

B19：核酸特異的Toll様受容体を標的とした抗体医薬の開発

プロジェクト責任者：東京大学医科学研究所　感染遺伝学分野　三宅健介

プロジェクト概要



図；Toll様受容体（Toll like-receptor；TLR）は外来病原体をいち早く察知し、排除する初期の生体防御反応を惹起する。TLR7やTLR8はB細胞やマクロファージ、樹状細胞に存在し、1本鎖RNA（ssRNA）を認識する。自己のssRNAを認識したTLR7やTLR8はI型IFNや炎症性サイトカインを誘導し、様々な自己免疫疾患に関わる。

Toll様受容体TLR7、TLR8は 1重鎖RNAに対する病原体センサーであるが、自己免疫疾患においては自己のRNAに反応し、炎症病態に関与する。TLR7およびTLR8は細胞内のエンドリソソームに局在し、取り込まれた核酸を認識する。細胞内のエンドソームに局在するTLR7を抗体で阻害することは難しいと考えられていたが、我々は、マウスTLR7に対する抗体を作成し、抗体によるTLR7応答の阻害効果を見いだした。 マウスではTLR7だけが機能しているが、ヒトではTLR7とTLR8の両方が1重鎖RNAのセンサーとして機能しており、その機能的な違いなどは未だ不明である。そこで、ヒトのTLR7、TLR8に対する阻害抗体を確立し、自己免疫疾患の新たな治療法の開発を目指す。

TLR7やTLR8は外来病原体由来の1本鎖RNAを認識し、生体防御反応を引き起こす

しかし・・・

TLR7は自己の核酸を認識し、自己免疫疾患を誘発することがマウスモデルで示されている

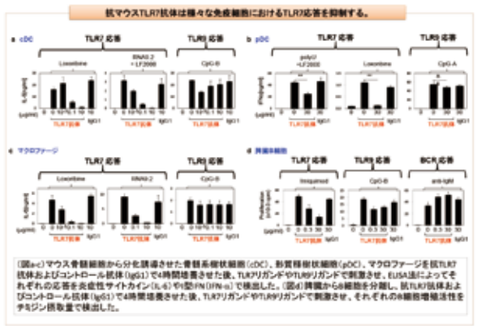
ヒトでは

ヒトTLR7やヒトTLR8の過剰応答は尋常性乾癬や関節炎のような疾患に大きく関与

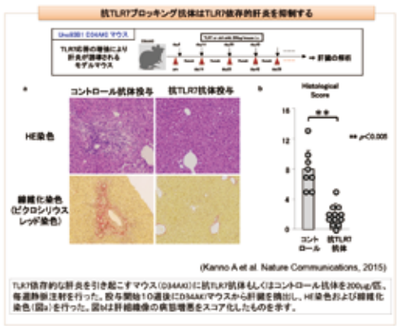
ヒトTLR7やヒトTLR8を標的とした抗体医薬の創出

現在の進捗

抗マウスTLR7抗体は様々な免疫細胞におけるTLR7応答を抑制する。



抗TLR7ブロッキング抗体はTLR7依存的肝炎を抑制する



（Kanno A et al. Nature Communications, 2015）

（図a-c）マウス骨髄細胞から分化誘導させた骨髄系樹状細胞（cDC）、形質様樹状細胞（pDC）、マクロファージを抗TLR7抗体およびコントロール抗体（IgG1）で4時間培養させた後、TLR7リガンドやTLR9リガンドで刺激させ、ELISA法によってそれぞれの応答を炎症性サイトカイン（IL-6）やI型IFN（IFN-α）で検出した。（図d）胃癌からの細胞を分離し、抗TLR7抗体およびコントロール抗体（IgG1）で4時間培養させた後、TLR7リガンドやTLR9リガンドで刺激させ、それぞれのH細胞増殖活性をチミジン摂取量で検出した。

TLR7依存的な肝炎を引き起こすマウス（D3A4Ki）に抗TLR7抗体もしくはコントロール抗体を200μg/匹、毎週静脈注射を行った。投与開始10週後にD3A4Kiマウスから肝臓を摘出し、HE染色および線維化染色（図a）を行った。図bは肝組織像の病態増悪をスコア化したものをます。

今後の研究計画

抗ヒトTLR7抗体の研究計画

抗ヒトTLR8抗体の研究計画

- ヒト免疫細胞（*in vitro*）およびヒトTLR7/ヒトTLR8トランスジェニックマウス（*in vivo*）を用い、ブロッキング抗体の免疫応答阻害効果を検証する。
- 抗ヒトTLR7抗体は、大動物による毒性試験試験等の全臨床試験実施を目指す。
- 樹立したマウス抗ヒトTLR8抗体のヒトにおける使用を目指し、上図のスキームに沿って抗体のヒト化を進める。

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

革新的医療技術創出拠点プロジェクト
東京大学拠点　支援シーズ紹介

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

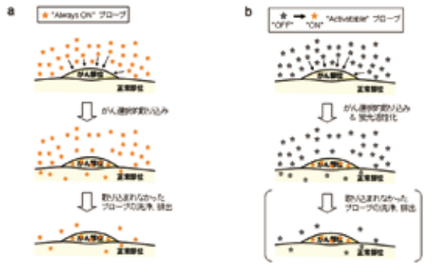
プロジェクト責任者：東京大学大学院医学系研究科　消化管外科学講座　　瀬戸　泰之
共同研究者：東京大学大学院医学系研究科　医用生体工学講座　生体情報学分野
東京大学大学院薬学系研究科　薬品代謝化学教室　　浦野　泰照
東京大学大学院医学系研究科　消化管外科学講座　　小野山　温那，坂本　啓

背　景

日本国内において、食道がんは年間2万人以上が罹患、1万人以上が死亡する疾患であり、他の消化管癌と比較して予後が悪いことが知られている。そのため、良好な治療成績を得るためには早期発見および完全な切除が重要である。
これまでにヨード染色法を用いた内視鏡観察や、狭帯域光観察(Narrow-Band Imaging;NBI)をはじめとした画像強調観察技術などにより、診断能の向上が得られるようになってきているものの、依然として診断困難な症例も存在する。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。
今回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。

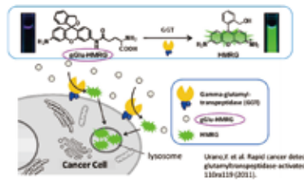
ペプチダーゼプローブ

従来のプローブ　　代謝反応活性を検出するプローブ



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病変の検出を妨げられる。

がん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。



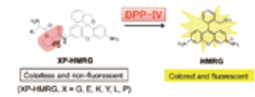
Urano,Y. et al. Rapid cancer detection by topically spraying a γ-glutamyltranspeptidase-activated fluorescent probe. Sci. Transl. Med. 3, 110ra119(2011).

酵素活性をターゲットにしており、抗体と比較して格段に反応が速く、散布後数分以内に蛍光を確認できる。

ヒト生検検体を用いた各種プローブのスクリーニング

食道扁平上皮癌では、DPP-Ⅳ活性検出プローブが有用

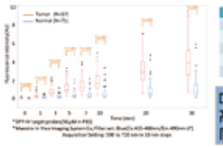
DPP-Ⅳ活性検出プローブ



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

⇒癌細胞上のDPP-IVと反応して初めて蛍光を発する

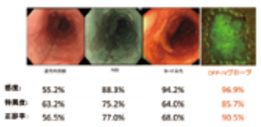
生検検体による検討



	5min	10min	30min
AUC	0.91	0.92	0.94
Cut off	0.37	0.66	1.62
感度	58.3%	58.3%	58.3%
特異度	74.7%	76.1%	76.9%
正診率	85.2%	86.0%	87.5%

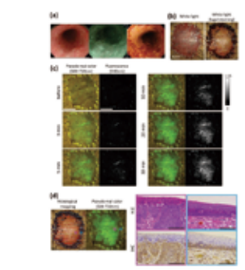
DPP-IV活性検出プローブの正診率は高く、5分後と30分後の正診率もほぼ同等。

食道扁平上皮癌の各種診断法との比較



	NBI	ヨード染色	ルミセプター
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%

NBI
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。
ヨード染色
・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を生じやすく、上部食道や頭頸部病変には使用しにくい。
・ヨードアレルギーのある患者には使用できない。



DPP-IV活性検出プローブは、汎用されている診断方法とほぼ同等の診断精度を有する。

臨床応用に向けた取り組み

平成26年　特許出願：ジペプチジルペプチダーゼⅣ検出用蛍光プローブ
浦野泰照、瀬戸泰之、神谷真子、小野山温那、栗木優五（国立大学法人東京大学）
平成27年　五稜化薬株式会社と提携契約を締結
AMEDの本プロジェクトへ応募

全体計画・企業との連携

参考文献：H. Onoyama et al. *Scientific Report 2016 AOP*
問い合わせ先：seto-tky@umin.ac.jp

ナノゲル型肺炎球菌経鼻ワクチンの開発

気密環境下製造粘膜上皮シートの実用化

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

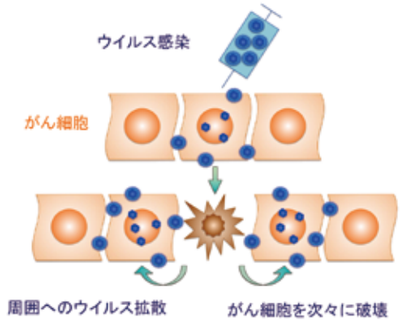
革新的医療技術創出拠点プロジェクト
東京大学拠点　支援シーズ紹介

C07：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

プロジェクト責任者：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

プロジェクト概要

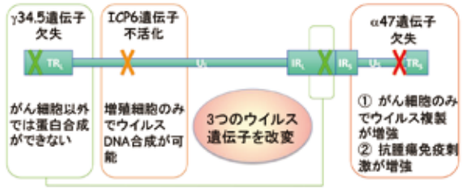
がん特異的に複製するウイルスをがん細胞に感染させ、ウイルス複製による直接的な殺細胞作用を利用する「ウイルス療法」は、放射線治療や化学療法が効かないがん幹細胞をも根絶し得る革新的な治療法である。単純ヘルペスウイルスI型(HSV-1)はがん治療に有利な特長を多く有し、殊に我々が開発した第三世代HSV-1（G47Δ）は、人為的三重変異によって高い安全性と強力な抗腫瘍作用を実現した。G47Δはまた、効率の良いがんワクチン作用を有し、G47Δの腫瘍内投与が、免疫を介して全身に治療効果を及ぼす。本プロジェクトは、世界に先駆けてG47Δの臨床開発を行い、可及的早期に日本発のウイルス療法薬の実用化を目指す。



ウイルス療法の概念

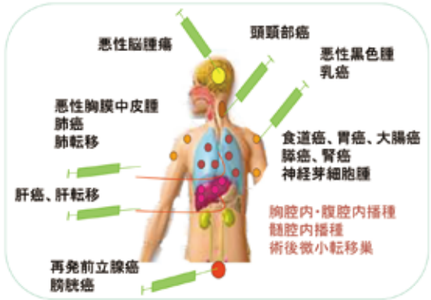
シーズの概要

世界初の第三世代遺伝子組換え単純ヘルペスウイルスI型：G47Δ



G47Δの特徴
- あらゆるがんに応用可能
- 少ないウイルス量で高い治療効果
- 高い安全性
- 抗がん免疫を引き起こす
- 抗体があっても治療効果が下がらない
- がん幹細胞をも殺す

さまざまな難治性がんに応用



現在の進捗

日本初のウイルス療法の治験が進行中　　2016年2月 先駆け審査指定品目に選定

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・IIa	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

今後の展望

- 膠芽腫（悪性脳腫瘍）に対する第II相医師主導治験の推進と完了 → 有効性POCの確立
- 厚労省の平成27年度の「先駆け審査指定品目」に選定 → 可及的早期の医薬品（再生医療等製品）承認
- 他の難治性がんへ適応拡大 → 前立腺がん、悪性胸膜中皮腫 ほか → 全ての固形がん

本研究成果は3月3日 14:50～15:55「先駆け審査指定制度の活用事例」で詳細を報告する

IL-12発現型がん治療用ウイルスを用いた
黒色腫に対する革新的ウイルス免疫療法開発

革新的医療技術創出拠点プロジェクト
東京大学拠点　支援シーズ紹介

C18：IL-12発現型がん治療用ウイルスを用いた黒色腫に対する革新的ウイルス免疫療法開発

プロジェクト責任者：信州大学医学部皮膚科　奥山隆平

1. 要旨

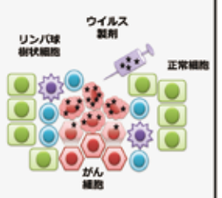
ウイルス療法は、ウイルスゲノムに遺伝子改変を加えてがん細胞特異的な複製を可能にしたウイルスを感染させ、ウイルスの直接的な殺細胞作用によりがん細胞を破壊する治療法である。ウイルス療法はまた、がん細胞でウイルスが複製し免疫に排除される過程で、特異的抗がん免疫を惹起し、効率の良いがんワクチンとしても作用する。藤堂らが開発した第三世代単純ヘルペスウイルスI型(HSV-1) G47Δは、人為的三重変異によって高い安全性を獲得し、同時にがん細胞に限ったウイルス複製能の向上と抗がん免疫の惹起力増強により、強力な抗腫瘍作用を実現する。さらに抗腫瘍効果を高めるため、藤堂らはG47Δの基本骨格にインターロイキン12（IL-12）発現遺伝子を組込んだヒトIL-12発現型第三世代がん治療用HSV-1（T-hIL12）を作成した。

本研究は、悪性黒色腫を対象とし、T-hIL12を用いたウイルス免疫療法の臨床開発を目的とする。GMPに準拠して製造したT-hIL12の臨床ロットを用いて医師主導治験/First in human試験を実施し、ヒトでの安全性proof of concept（POC）を取得し、さらに有効性POCの確立を目指す。

悪性黒色腫は、進行期症例に対して長期生存率30%を超える治療法が存在しない。本研究により、本邦発の機能付加型HSV-1の開発を行い、悪性黒色腫をはじめとした様々ながんに対応しうる革新的ながん治療法への発展を図る。

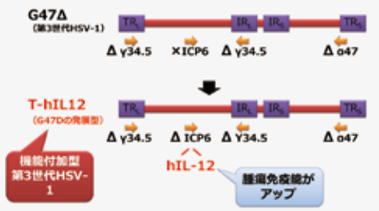
2. がん治療用ウイルス

がん細胞特異的な複製を可能にしたウイルスを感染させ、ウイルスの直接的な殺細胞作用によりがん細胞を破壊する治療法である。また、がん細胞でウイルスが複製し免疫に排除される過程で、特異的抗がん免疫を惹起し、効率のよいがんワクチンとしても作用する。



G47Δ
第三世代がん治療用HSV-1。γ34.5、ICP6、α47の3つの遺伝子に人為的に変異を加えることで、高い安全性を獲得し、同時にがん細胞に限ったウイルス複製の向上と抗がん免疫の惹起力増強を得ることで、強力な抗腫瘍作用を実現した。

T-hIL12
G47Δの基本骨格にヒトIL-12遺伝子を挿入したヒトIL-12発現型がん治療用HSV-1。IL-12を発現することで、免疫を介して抗腫瘍効果が格段に向上することが期待される。



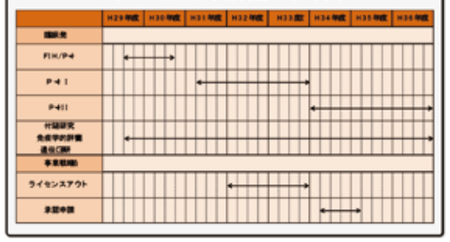
3. IL-12発現型第3世代HSV-1の効果

4. IL-12発現型第3世代HSV-1を用いた臨床試験

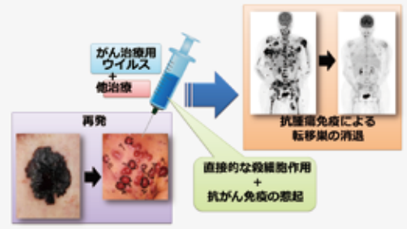
対象疾患　：悪性黒色腫（病期IIIまたはIV）
　皮膚または皮下に転移を有する
試験薬　：T-hIL12
試験デザイン　：医師主導治験（第I相）／First in human
投与方法　：腫瘍内投与
主要エンドポイント：安全性（有害事象の有無と程度）の評価
副次エンドポイント：腫瘍縮小効果　無増悪生存期間　全生存期間

本臨床試験の実施体制

5. T-hIL12の開発ロードマップ



6. 進行性悪性黒色腫の治療の将来像



連絡先：藤堂具紀教授
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

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

ポスター集

慶應義塾大学

後縦靭帯骨化症治療薬の研究開発

慶應義塾大学病院臨床研究推進センター　Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR)

後縦靭帯骨化症治療薬の研究開発

宮本健史[*1]
*1:慶應義塾大学医学部整形外科学教室

Summary
後縦靭帯骨化症(OPLL)は後縦靭帯が骨化する原因不明の希少疾患であり、骨化の進行を抑制する有効な治療法がないことから、厚生労働省の難病指定を受けている疾患である。本研究課題では、ヒト化OPLLモデル動物を用いて、新規化合物によるOPLLの治療法を開発する。

背景

●後縦靭帯骨化症(OPLL)とは

- 後縦靭帯が骨化
- 脊柱管が狭窄
- 神経障害を引き起こされる
- 原因:不明
- 発生頻度:日本人(約3%)　海外(0.2~3%)
- 厚生労働省の特定疾患医療保障対象
- (35,000人が受給者証所持)　約30%に遺伝的背景　発症・進行を予防する治療法がない

図1:赤矢印がOPLL病巣

●これまでの治療と課題

アカデミア発の治療薬開発の必要性

神経症状の強い症例に対しては手術的除圧

術後も進行　再狭窄のリスク

課題
- 発症の予防法がない
- 進行の予防法がない
- 術後も進行する
- 子孫への遺伝
- 希少疾患でメーカーの開発意欲が乏しい

図2:OPLL治療の課題

Mutation in *Npps* in a mouse model of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine
Nature Genetics, 1998.

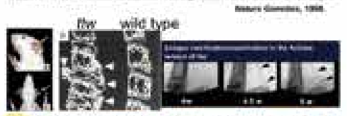


図3:OPLLモデルマウス、ttwマウス(白の矢頭がOPLL)

Association of the human *NPPS* gene with ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine (OPLL)
Hum Genet, 1999

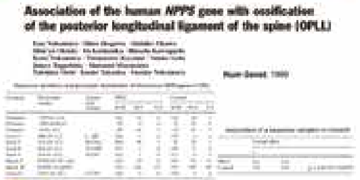


図4:OPLL患者にもENPP1遺伝子変異が認められる

OPLL治療法の開発

OPLLモデルマウスを用いた治療法の開発

ttwマウスを用いた解析

- ttw miceでは*Enpp1* KO (Enpp1:ピロリン酸合成酵素)

Enpp1機能不全

細胞外PPi濃度↓ → P濃度↓ → 低P血症?

仮説　外部からのP補充により異所性骨化の病態が回復されるのではないか?

↓

ttw miceに高P食投与

図5:OPLLマウスへ高リン食投与

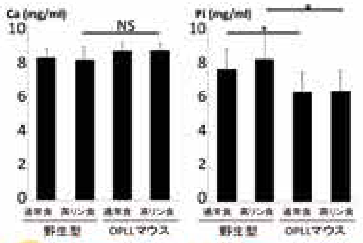


図6:OPLLマウスは高リン食負荷でも血中リン濃度が上昇しない

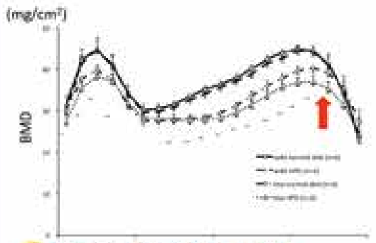


図7:OPLLマウスは高リン食投与で骨密度低下

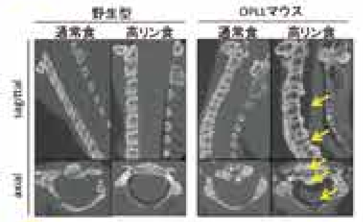


図8:OPLLマウスは高リン食投与でOPLLの増悪を認めた

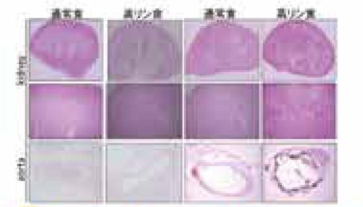


図9:OPLLマウスは高リン食投与で異所性石灰化の増悪を認めた

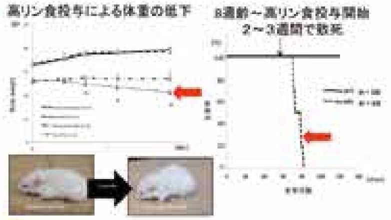


図10:OPLLマウスは高リン食投与で全身状態の悪化を認めた

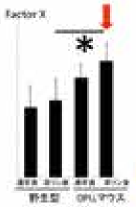


図11:OPLLマウスは高リン食投与で血清Factor X濃度の上昇を認めた

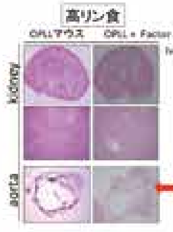
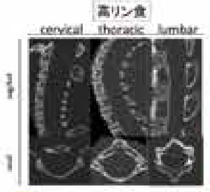


図12:OPLLマウス x Faxtor X受容体欠損マウスは高リン食負荷でも異所性石灰化を発症しない

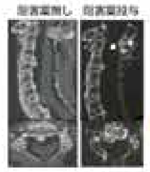


Factor Xあるいはその受容体がOPLL発症抑制のための治療標的となる

図13:OPLLマウス x Faxtor X受容体欠損マウスは高リン食負荷でもOPLLを発症しない

新規Factor X受容体阻害薬の開発

低濃度でFactor Xに対して阻害活性あり
靱帯骨化進行予防を期待(高リン負荷条件でも)



予備的検討結果

図14:OPLLマウスではFactor X受容体阻害薬投与にて高リン食負荷でもOPLLを発症しない

今後の展望

OPLLマウスを用いてFactor X投与によるOPLLの抑制効果にて非臨床POCを取得する

慶應義塾大学病院臨床研究推進センター
Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR)

脳腫瘍幹細胞と微小環境を標的とするペプチドワクチンの開発

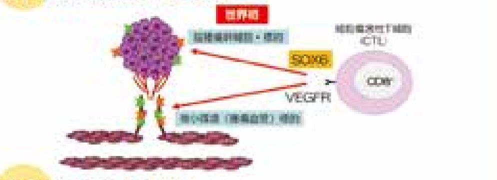
慶應義塾大学病院臨床研究推進センター　Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR)

脳腫瘍幹細胞と微小環境を標的とするペプチドワクチンの開発

慶應義塾大学脳神経外科　戸田正博

Summary
本研究は、最も難治性のがんである悪性神経膠腫の新たな治療法開発を目的とする。脳腫瘍幹細胞を標的としたSOX6ペプチド(first-in-human)と微小環境を標的としたVEGFR1/2ペプチド併用ワクチン療法の医師主導治験へ向けて、SOX6ペプチドの非臨床安全性試験を完了し、現在、ペプチドワクチンの製造体制整備を進めている。

最も難治性のがんである悪性神経膠腫に対する脳腫瘍幹細胞と微小環境を標的とするワクチン療法



脳腫瘍幹細胞抗原 SOX6

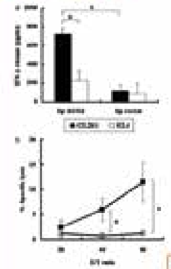
Ueda et al. Oncogene 23: 1420, 2004

●非臨床有効性(POC)―SOX6の抗原性および治療有効性

神経膠腫および脳腫瘍幹細胞におけるSOX6発現

Brain Tumor Pathol. 2004; 21(1):35-8
Brain Tumor Pathol. 2004; 21(3):117-20

マウスにおけるグリオーマ特異的CTL誘導の証明

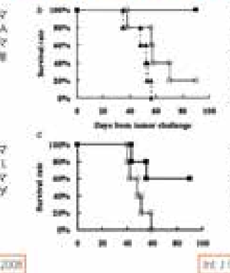


SOX6 DNAワクチン後のマウスリンパ球を用いたELISA assayにおいて、グリオーマ(GL261)特異的なIFN-γ産生が誘導された。

SOX6 DNAワクチン後のマウスリンパ球を用いたCTL assayにおいて、グリオーマを特異的に傷害するCTLが誘導された。

Int J Cancer 122(10), 2274-9, 2008

マウス脳腫瘍モデルにおけるSOX6免疫療法の有効性の証明



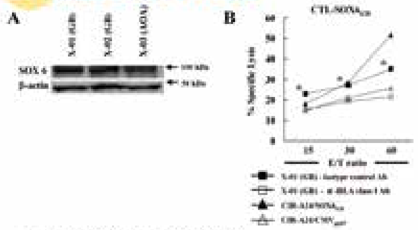
DNAワクチン4回後・グリオーマ(GL261)マウス脳内移植後の生存解析。SOX6 cDNAでは、全例生存。コントロールワクチンでは、80%が死亡。ワクチン無しでは全例死亡。

グリオーマをマウス脳内移植後・DNAワクチン(4回:day4,11,18,25)後の生存解析。SOX6 cDNAでは、60%生存。コントロールワクチンでは、全例死亡。

Int J Cancer 122(10), 2274-9, 2008

●基盤となる知財(特許)―SOX6抗原ペプチドと薬効

SOX6抗原ペプチドによる脳腫瘍幹細胞を殺傷するCTL誘導



HLA-A2402/A0201結合性SOX6ペプチド

HLA type	Name	Sequence
A2402	SOX6-504	RFENLGPQL
A2402	SOX6-628	PYYEEQARL
A0201	SOX-447	ALFGDQDTV

日本人　HLA-A2402: 60%　HLA-A0201: 20%

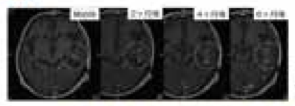
3つの特許取得済み

Int J Cancer 126, 919-929, 2010

●現行の臨床研究―微小環境(腫瘍血管)を標的としたVEGFRペプチドワクチン

進行・再発悪性神経膠腫に対するVEGFR1/2 ペプチドワクチンの臨床研究

慶應義塾大学医学部-倫理委員会承認
2010-218
UMIN臨床試験登録[UMIN000005545]

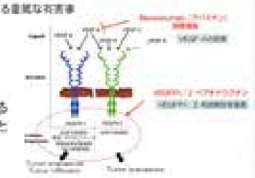


結果①

安全性および免疫反応

- 安全性
  9例施行
  8例　8回ワクチン投与を完遂
  1例　病状悪化、要入院、5回投与で中止。
  ワクチン投与による重篤な有害事象なし
- 免疫反応:CTL誘導(増強を含む)
  VEGFR1: 6 / 6例
  VEGFR2: 2 / 6例

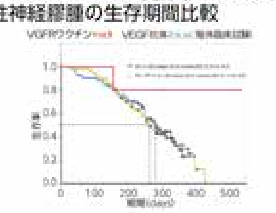
VEGF系に対する抗体とワクチンとの違い



●VEGFRワクチンとVEGF抗体(アバスチン)再発悪性神経膠腫の生存期間比較

結果②

生存解析



●研究計画―非臨床試験(POC)および臨床試験

非臨床試験スキーム

① 安全性試験(GLP)　SOX6 ペプチド合成(GMP)
2016年8月 安全性試験終了
② First-in-human　SOX6ペプチド製剤化(GMP製剤)　VEGFR1/2ペプチド(GMP製剤)　院内製剤化のSOP作成中 → 医師主導治験
③ SOX6 ペプチド → 免疫モニタリング法の確立
VEGFR1/2 ペプチド(ELISPOT法 確立済み)　2016年10月 SOX6 ELISPOT法を確立

ペプチドワクチン臨床試験計画

微小環境を標的 VEGFR　臨床研究実施中　再発・進行悪性神経膠腫 — 初発悪性神経膠腫

First-in-human 腫瘍幹細胞を標的 SOX6　ペプチドワクチン併用療法 SOX6+VEGFR　医師主導治験　再発・進行悪性神経膠腫 — 初発悪性神経膠腫

ペプチドワクチン & 免疫チェックポイント阻害剤　再発・進行悪性神経膠腫

研究計画まとめ・進捗状況

・最も難治性のがんである悪性神経膠腫に対する世界初のワクチン療法

①First-in-humanのSox6ペプチド合成・非臨床安全性試験を完了
②ペプチドワクチンの院内製剤化SOP作成中
③SOX6ペプチドのELISOPT法を確立
早期に医師主導臨床試験へ移行

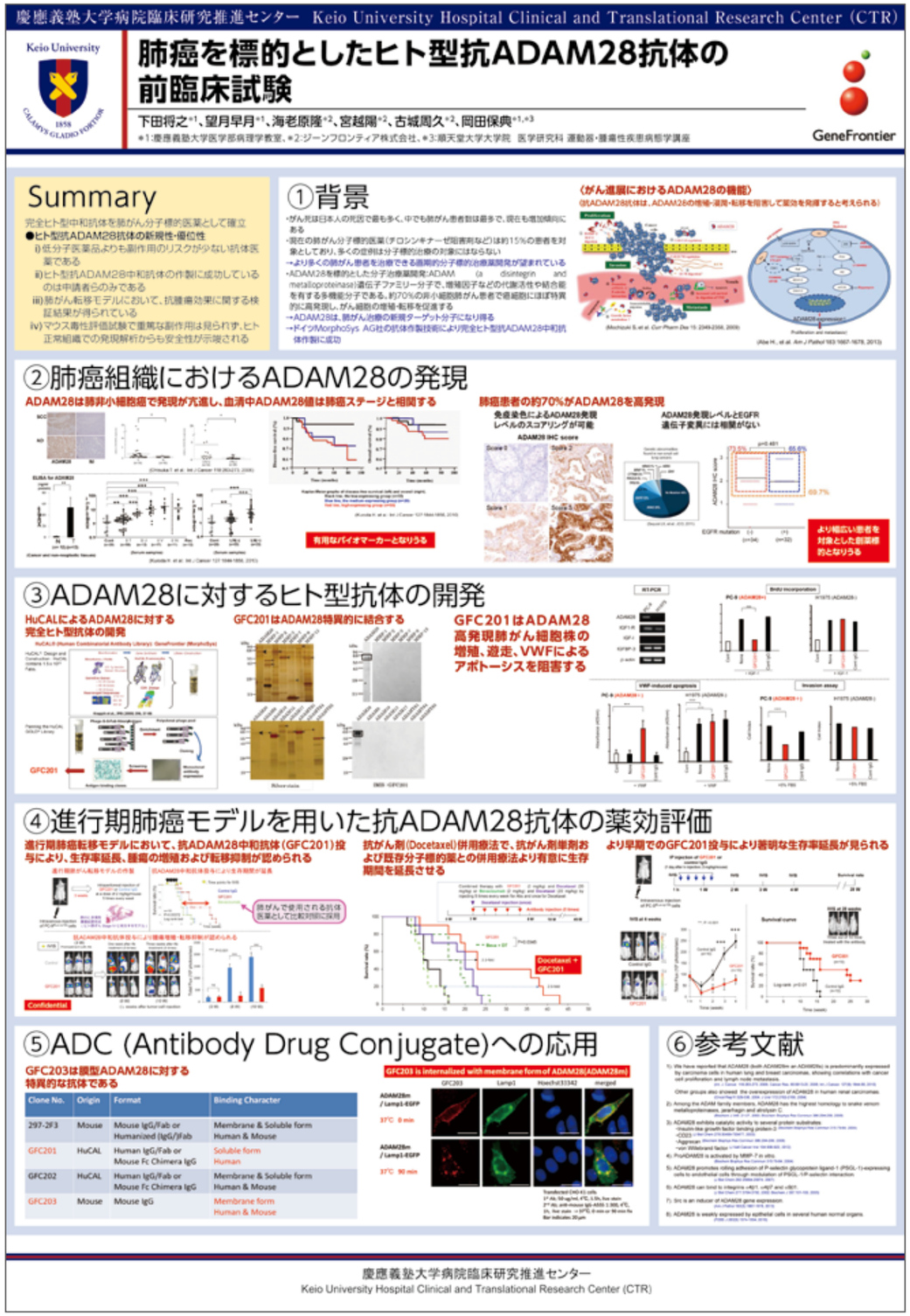
・医師主導治験へ向けて、オンコセラピー・サイエンス社との連携を確立。

非臨床安全性試験に関するPMDAの対面助言を実施し(2016年3月)、非臨床安全性試験を完了した。

慶應義塾大学病院臨床研究推進センター
Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR)

がん幹細胞性遺伝子ネットワークを標的とした去勢抵抗性前立腺癌に対する
ドセタキセル＋リバビリン併用療法の第I/IIa相試験（医師主導治験）

肺癌を標的としたヒト型抗ADAM28抗体の前臨床試験



血小板創製技術の医療応用

慶應義塾大学病院臨床研究推進センター　Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR)

血小板創製技術の医療応用

松原由美子*1、小野-宇留賀友佳子*1、戸澤圭一*1、矢澤真樹*1、森泰昌*2、副島研造*1、佐谷秀行*1
*1:慶應義塾大学医学部、*2:国立がん研究センター

Summary

基礎研究成果:皮下脂肪幹細胞は血小板への分化能を有していることを発見

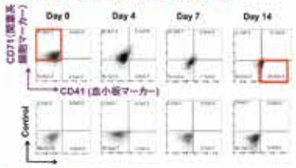
医療応用:皮下脂肪幹細胞株を作製し、血小板の安定供給を目指す
医療応用:作製血小板の血小板輸血、創傷治癒促進剤への適応を目指す

基礎研究成果:
脂肪幹細胞(ASC)からの血小板産生

造血幹細胞からの階層的血球分化モデルと異なる経路でのASCから巨核球・血小板分化を見いだした

脂肪幹細胞: ASC (間葉系幹細胞)

ASCは無血清巨核球分化誘導培地の培養で血小板に分化



メカニズム:
ASCは血小板産生に必要な転写因子p45NF-E2とサイトカインTPO・その受容体MPLを内在している

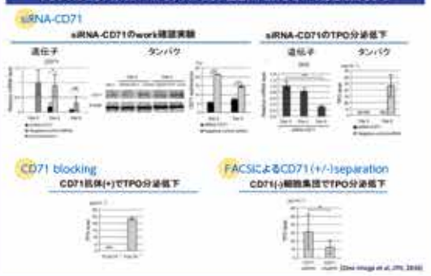
blood
Induction of functional platelets from mouse and human fibroblasts by p45NF-E2/MAF

PLOS
OP9 Bone Marrow Stroma Cells Differentiate into Megakaryocytes and Platelets

H28年:ASCからのTPO分泌メカニズムを解明

jth
Human adipose tissue-derived stromal cells can differentiate into megakaryocytes and platelets by secreting endogenous thrombopoietin

トランスフェリンはCD71(トランスフェリン受容体)を介してTPO分泌に関与する



医療応用:
株化脂肪幹細胞(ASCL)から作製血小板の再生医療応用への橋渡し研究

作製血小板の輸血・創傷治癒促進への応用

医療応用に向けた作成技術の優位性

安全性
作製血小板のスタート細胞:脂肪幹細胞株
-臨床応用もされている間葉系幹細胞と同様な性質(表面抗原、分化能)
-増殖は安定(2か月間培養後も染色体解析は正常)
-がん化を生じる遺伝子変異無し(次世代シーケンス解析(n=7))

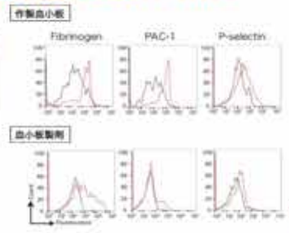
利便性
シンプルな培養技術

特許
2016 PCT 2件
2015 国内 2件、海外移行 1件
2014 国内 1件、PCT 1件
2013 国内 3件

大量培養で得た作製血小板は止血能や創傷治癒促進能に重要な機能を有する

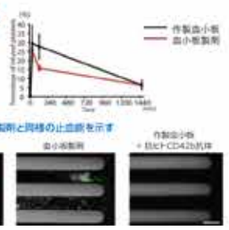
大量培養による血小板作製

作製血小板



移植用途での有効性

作製血小板は血小板製剤と同様のin vivo kineticsを示す



作製血小板は血小板製剤と同様の止血能を示す

新規リガンドを用いたNKT細胞標的がん治療

理化学研究所　統合生命医科学研究センター　RIKEN Center for Integrative Medical Sciences (IMS)

新規リガンドを用いたNKT細胞標的がん治療

谷口克*1、花田敬吾*1、相原美栗子*1、重浦智邦*1、近西俊洋*1、岡田浩美*1、秋山 琢己*2、副島研造*2、佐谷秀行*3、孤嶋慎一郎*4、笠間隆志*4
*1:理研IMS、*2:慶応大学病院臨床研究推進センター、*3:慶応大医学部先端医科学研究所、*4:慶応大研究連携推進本部

Summary

RK-Xパルスヒト由来細胞を用いたNKT細胞標的 がん治療

■2015~2016年10月
新規NKTリガンドRK-Xと糖脂質を抗原提示する新規細胞機能を発見。自家細胞でコンセプト検証後、PMDA薬事戦略相談を実施。

■2016年11月~
・他家細胞でも、自家細胞と同様の薬理・薬効を示すことを発見。
・他家細胞の非臨床研究に関してPMDA薬事戦略相談(品質・安全性)事前面談まで実施済み。
■2017年度に自家細胞医師主導治験を開始する計画。

背景

NKT細胞標的がん治療のメカニズム

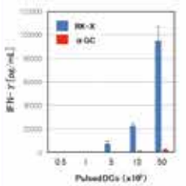
1. がん細胞は、「がん抗原を発現する細胞」と「がん抗原を発現しない細胞」の2種類が、必ず存在する
2. この2種類のがん細胞を同時に排除できないと再発が起こる
3. NKT細胞は、免疫系の中で唯一「2種類のがん細胞」を同時に排除し、再発を防ぐ免疫細胞である
4. NKT細胞を活性化するために必要なCD1d分子は種属にただ一つ、よって誰でも治療できる
5. NKT細胞は、がん患者だけが持つがん免疫細胞を増殖・活性化するだけなので、がん抗原とは無関係に、どんながんでも治療できる
6. NKT細胞は、がん患者の免疫不全症を改善し、がん免疫を増強する

NKT細胞標的がん治療
第I/IIa臨床試験:進行肺がん(IIIB、IV、再発)

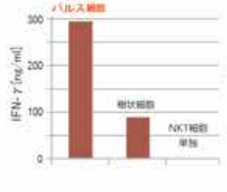
これまでの成果

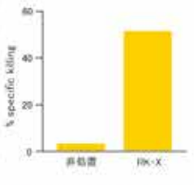
新規NKTリガンドRK-Xと糖脂質を抗原提示する新規細胞機能の発見
RK-Xパルス自家細胞製品の概要と特徴

RK-Xの活性

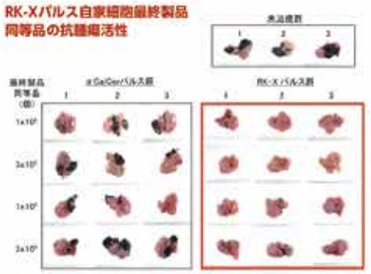


新規糖脂質抗原提示細胞機能の発見





RK-Xパルス自家細胞最終製品
同等品の抗腫瘍活性



非臨床試験達成度

概要	項目	状況
薬効・薬理	NKT cell activation	終了
	Cytokine response to co-stimulatory signal	終了
	Anti-tumor activity in vivo	終了
	Adjuvant activity	終了
	Long term memory	終了
代謝(体内動態)	Distribution study	終了
安全性	Acute toxicity study of RK-X	終了
	Acute toxicity study	終了
	Tumorigenicity	終了
	GLP toxicity studies	予定

RK-Xパルス他家細胞の非臨床研究

◆RK-Xパルス他家細胞製品の特徴
✓自家細胞と同様の細胞表面抗原発現
✓自家細胞と同様の細胞機能
✓自家細胞と同様の体内動態
✓自家細胞よりも強力で安定した抗腫瘍効果

PMDA 薬事戦略相談進捗状況

■RK-Xパルス自家細胞
H27年8月12日(個別面談)
H27年11月5日(品質)
H27年12月16日(安全性)
H28年7月21日(対面助言)
■RK-Xパルス他家細胞
H28年12月15日(事前面談)

今後の計画

医師主導治験デザイン

・目的:標準治療を終了したがん患者を対象に、最大耐用量(MTD)、用量制限毒性(DLT)を推定し、推奨細胞投与数を決定する
・主要評価項目:安全性(DLT)
・副次評価項目:有効性(腫瘍縮小、生存率など)
・用量探索デザイン:3+3デザイン
・被験者数:9-15名
・実施施設:2施設を予定
・実施期間:2017年後半

慶應拠点AMEDプロジェクト共同研究体制

開発スケジュール

Cancer treatment strategy targeting antioxidant system potentiated by CD44v-xCT in stem-like cancer cells

慶應義塾大学病院臨床研究推進センター Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR)

Cancer treatment strategy targeting antioxidant system potentiated by CD44v-xCT in stem-like cancer cells

Hideyuki Saya, Div. of Gene Reg., IAMR., Keio Univ., Sch. of Med.

Summary

Several types of solid tumor are hierarchically organized and sustained by cancer stem cells (CSCs). CSCs possess enhanced mechanisms of protection from stress induced by reactive oxygen species (ROS) that render them resistant to chemo- and radiotherapy. Expression of CD44, especially variant isoforms (CD44v) of this major CSC marker, contributes to ROS defense through upregulation of the synthesis of glutathione (GSH), the primary intracellular antioxidant. CD44v interacts with and stabilizes xCT, a subunit of the cystine-glutamate transporter, and thereby promotes cystine uptake for GSH synthesis. Given that cancer cells are often exposed to high levels of ROS during tumor progression, the ability to avoid the consequences of such exposure is required for cancer cell survival and propagation in vivo. CSCs, in which defense against ROS is enhanced by CD44v-xCT system, are thus thought to drive tumor growth, chemoresistance and metastasis. Recently, we have evaluated the effect of an xCT inhibitor sulfasalazine and found that the xCT-targeted therapy reduces the number of CD44v-expressing stem-like cancer cells as well as the level of GSH in tumors. Therapy targeted to the CD44v-xCT system thus impairs the ROS defense ability of CSCs and may lead to depletion of CSCs. In the present study, we have performed chemical library screening to develop the cancer therapy selectively targeting CSCs and identified a drug which specifically induces oxidative stress and cell death in CD44v-expressing stem-like cancer cells. Our results suggested that the antioxidant system selectively activated in CD44v-expressing CSCs might be a promising target for cancer therapy.

Introduction

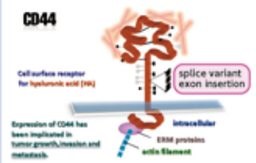


Figure1. Basic structure of CD44 protein

CD44 is a single-pass type I transmembrane protein and function as a cellular adhesion molecule. CD44 is highly expressed in cancer stem cells (CSCs) in solid tumors including breast, prostate, colon, head and neck and pancreatic cancer. It exists in numerous isoforms that are generated through alternative splicing of CD44 precursor mRNA.

Redox regulation by CD44 variant (CD44v)

CD44v8-10 interacts with xCT subunit of cystine transporter and stabilizes this transporter at cell surface to promote cystine uptake and synthesis of GSH.

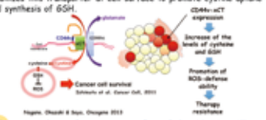


Figure2. Schematic representation of the CD44v-xCT dependent antioxidant system

CD44v8-10 interacts with xCT subunit of cystine transporter and stabilizes this transporter at cell surface. This molecular interaction enhances the cystine uptake leading to the synthesis of major antioxidant GSH. CD44v-xCT system thus increases the levels of cysteine and GSH and thereby promotes reactive oxygen species (ROS)-defense leading to therapy resistance in stem-like cancer cells .

Proposed model for the xCT addiction in CD44vhigh cells

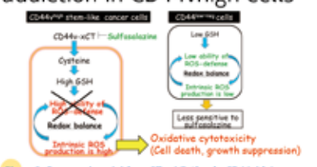


Figure3. Proposed model for xCT addiction in CD44vhigh cancer cells

In CD44(+) stem-like cells, SSZ depletes cysteine and GSH and thereby disrupts the redox balance leading to the oxidative cytotoxicity. On the other hand, CD44low-neg non-CSCs which do not depend on the xCT to control their redox balance, are less sensitive to SSZ.

Library screening by using CD44vhigh OSC19 and CD44low HSC4 cells

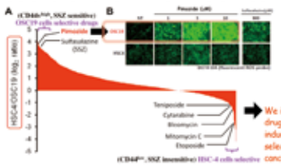


Figure5. Drug library screening by using CD44vhigh OSC19 and CD44low HSC4 cells

(A) OSC19 and HSC4 cells were treated with 1500 of existing drugs (10 mM) for 48 h and subjected to the cell viability assay. (B) Intracellular ROS production in the pimozide-treated CD44vhigh cells measured by H2DCFDA, a fluorescent probe for ROS.

Pimozide (brand name: Orap)

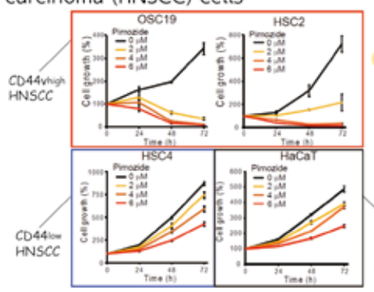
Antipsychotic drug and a potent inhibitor for dopamine D2 receptor (D2R).

Thioridazine, one of the dopamine receptor antagonists, has been shown to selectively target CSCs in AML. (Cell 149:1284-1297,2012)

Figure6. The chemical structure of pimozide and the model of antioxidant system sustained by Dopamine D2 receptor (D2R) and CD44v-xCT system in CSCs

Recently, the expression of dopamine receptors have been found in several types of CSCs and thioridazine, one of dopamine antagonists, has been shown to selectively target CSCs in AML. Therefore, we focused on one of the dopamine receptor antagonists pimozide.

The effect of pimozide on head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) cells

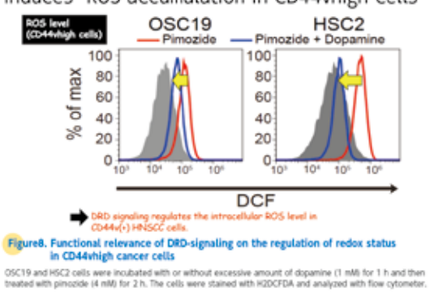


Treatment of pimozide selectively suppresses cell survival in CD44vhigh HNSCC cells.

Figure7. Effect of pimozide on cell growth of indicated cell lines

Data are expressed as a percentage of the corresponding value for non-treated cells and are means ± SD from three independent experiments.

Inhibition of dopamine receptor (DRD) signaling induces ROS accumulation in CD44vhigh cells



DRD signaling regulates the intracellular ROS level in CD44v(+) HNSCC cells.

Figure8. Functional relevance of DRD-signaling on the regulation of redox status in CD44vhigh cancer cells

OSC19 and HSC2 cells were incubated with or without excessive amount of dopamine (1 mM) for 1 h and then treated with pimozide (4 mM) for 2 h. The cells were stained with H2DCFDA and analyzed with flow cytometer.

Involvement of ROS regulated by DRD in the pimozide-induced toxicity

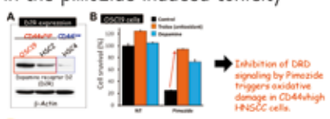


Figure9. Pimozide inhibits dopamine receptor signaling and thereby induces oxidative cytotoxicity in CD44vhigh cancer cells

(A) Immunoblot analysis of D2R, a major molecular target of pimozide, in OSC19, HSC2 and HSC4 cells. (B) OSC19 cells were incubated with or without pimozide (4 mM) in combination with Trolox (100 mM) or dopamine (10 mM) for 48 h and then cell survival were analyzed. Data are means ± SD from three independent experiments.

Effect of pimozide on CD44vhigh HNSCC tumor cells

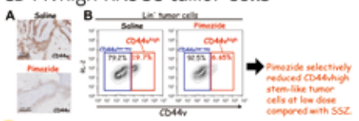
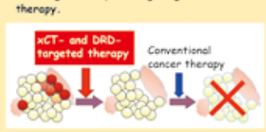


Figure10. Effect of pimozide on the hierarchically organized HNSCC tumor formed by HSC-2 cells in vivo

HSC-2 tumor bearing mice were treated with or without pimozide (1mg/kg) for 32 days. (A) Immunohistochemical analysis of CD44v in saline or pimozide (1 mg/kg) treated HSC2 tumor. (B) Flow cytometric analysis of CD44v expression on lineage marker-negative (Lin-) tumor cells isolated from HSC2 tumor treated with saline or pimozide.

Conclusion

- xCT-dependent cystine transporter and dopamine receptor (DRD) regulate the redox balance in CD44v(+) stem-like tumor cells.
- DRD expressed in CD44v(+) stem-like cancer cells might be a promising target for cancer therapy.



新規AMPA受容体標識PET薬剤による てんかん焦点同定の補助診断薬としての臨床開発

横浜市立大学医学部 Yokohama City University Graduate School of Medicine

新規AMPA受容体標識PET薬剤による てんかん焦点同定の補助診断薬としての臨床開発

高橋琢哉
横浜市立大学医学部 生理学

Summary

本薬剤合成装置により製造されるPET薬剤により、ヒトにおけるAMPA受容体の発現量を定量できる

てんかん病治療の現状と問題点

手術を受けた患者の5-8%で術後発作が消失⇒外科的治療を行なった患者で発作が消失したのは8%

Weibe et al. NEJM 2001

⇒発作の消失率のみならず、生活の質全体を比べても明らかに手術の方が優れている。

しかしながら、術前にてんかん焦点を非侵襲的に同定できる診断法が存在しないため、日本国内のてんかん手術件数は年間700件程度に留まっている。

グルタミン酸シナプス:AMPA受容体

AMPA受容体

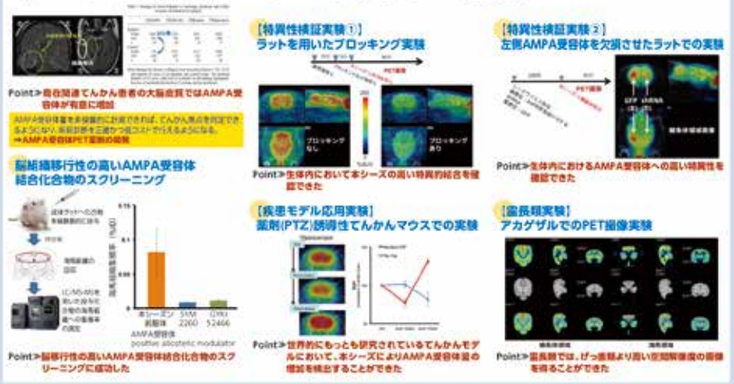
興奮性シナプスの約9割を占めるグルタミン酸シナプスの機能を中心的に担う。

認知機能、記憶、学習等の神経機能発現を直接的に担っている。

てんかん焦点における産業標的分子の一つである。

ヒトでの非侵襲的可視化には成功していない。

本シーズの前臨床データ～てんかんへの応用



現時点までの達成内容

	実施内容	済	未
【非臨床POC】	非放射性標識体を用いたブロッキングの証明	■	□
	shRNA動物での特異性証明	■	□
	アカゲザルでの代謝物分析による特異性証明	■	□
	てんかんモデル動物でのAMPA受容体定量検討	■	□
【非臨床試験】	拡張型単回毒性試験(有効成分試験)	■	□
厚労省「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」に則って施行した	拡張型単回毒性試験(最終製剤試験)	■	□
	被ばく線量推定試験	■	□
	3ロット試験、注射剤安定性試験	■	□
【薬事戦略】	対面助言(平成28年11月1日)	■	□

治験第1相概要

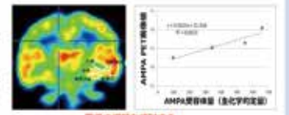
【研究課題名】
成人健常男性を対象とした放射性リガンド[^{11}C]K-2合成装置を用いた[^{11}C]K-2の実効線量及び安全性を検討する臨床試験

【評価項目】
健常成人男性への[^{11}C]K-2投与(370MBq、または555MBq投与)による実効線量を算出する。また、[^{11}C]K-2投与後7日間まで に発生する有害事象及び不具合を調査し、放射性リガンド[^{11}C]K-2の安全性を検討する。

臨床試験概要

【研究課題名】
難治性てんかんに対する前側頭葉切除手術症例を対象とした放射性リガンド[^{11}C]K-2の有効性を検討する臨床試験

【評価項目】
手術摘出標本における生化学的測定により得られるAMPA受容体密度と[^{11}C]K-2PET画像によって得られるAMPA受容体密度の各部位での画像値との相関

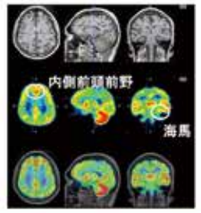


障害の相関を検討する

【臨床試験】
世界で初めてヒト生体でのAMPA受容体の可視化に成功

健常日本人男性
25歳
60-120分の平均画像
投与量 370MBq
再構成 OS-EM法

横浜市大PET薬剤委員会 同倫理委員会承認済み



Point➢ヒトでは、より高い特異性、空間解像度の画像を得ることができた

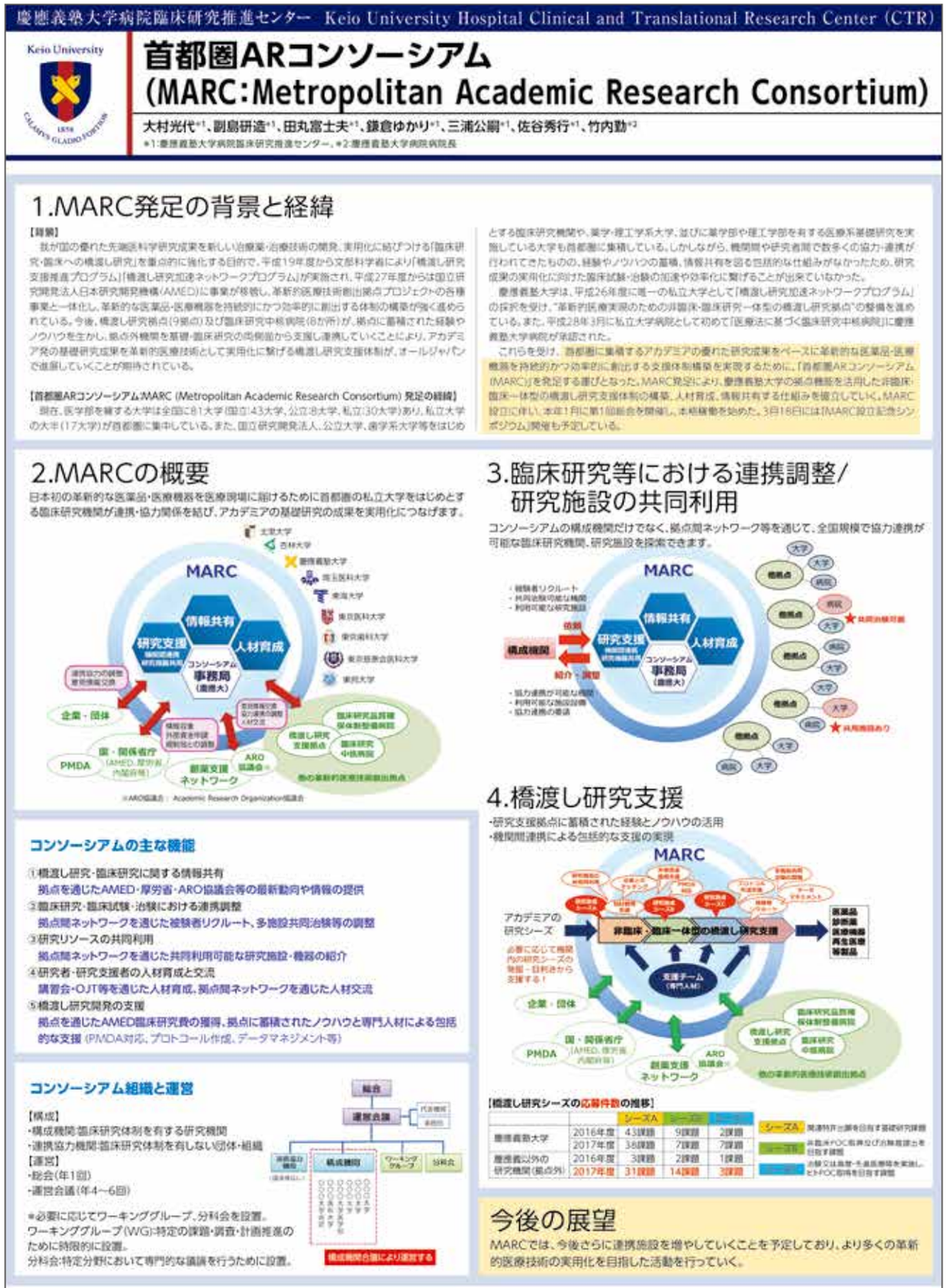
本薬剤で評価すべき事項

今後の展望

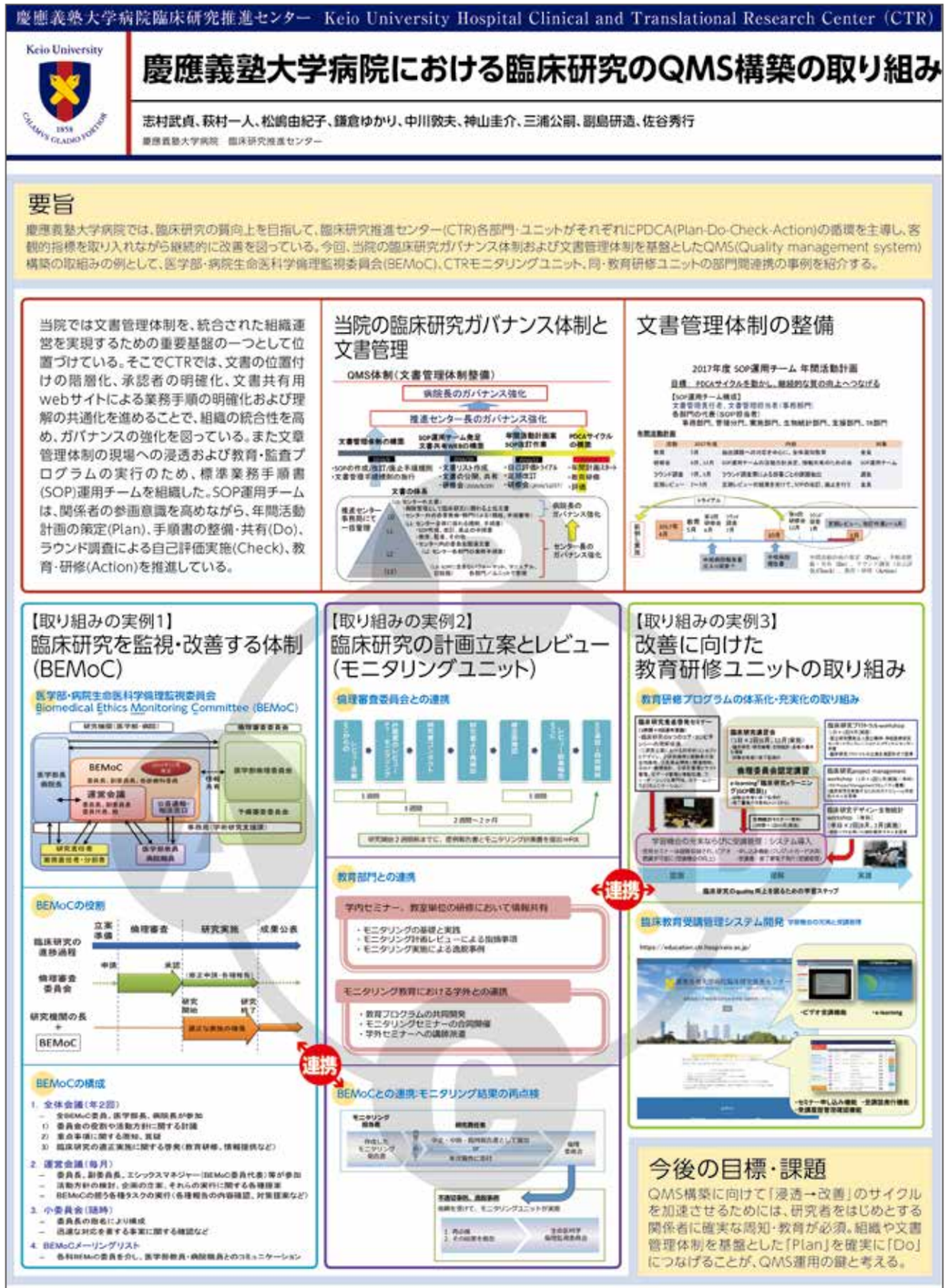
想定している治験へ向けたタイムライン

[^{11}C]K-2開発のグランドデザイン

首都圏ARコンソーシアム（MARC：Metropolitan Academic Research Consortium）



慶應義塾大学病院における臨床研究のQMS構築の取り組み



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

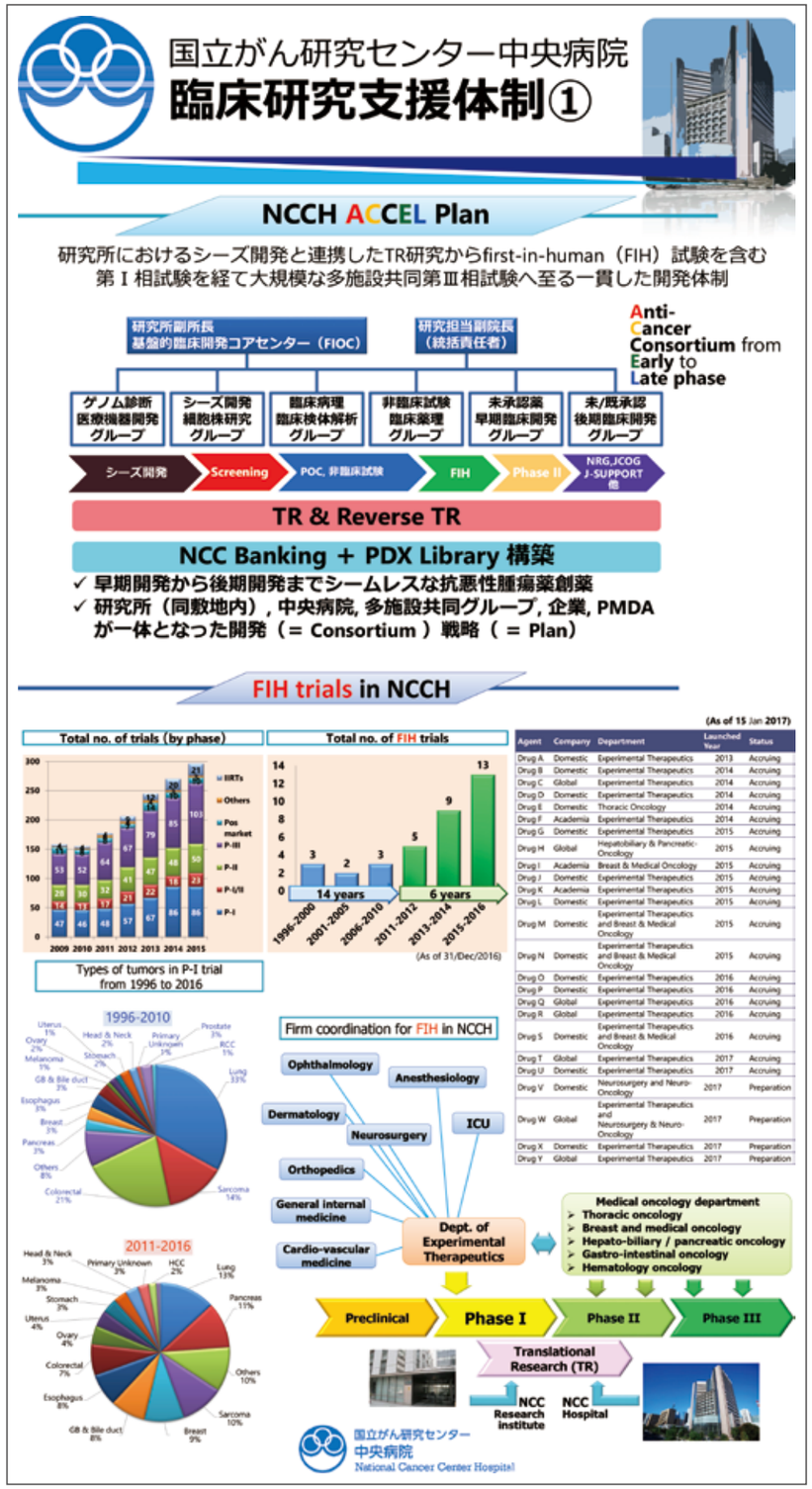
医療イノベーションに向けた創出拠点の確立と今後の展望

ポスター集

国立がん研究センター

中央病院

国立がん研究センター中央病院　臨床研究支援体制①



国立がん研究センター中央病院　臨床研究支援体制②

国立がん研究センター中央病院　国際共同研究の推進

国立がん研究センター中央病院
国際共同研究の推進

国際共同臨床研究実施推進事業による体制整備

◆ 臨床研究中核病院の中から、国際共同臨床研究・治験の企画・立案、国際展開を見据えた規制対応や交渉が可能な支援体制の構築が求められている
◆ 国がん中央は特にアジア地域での国際共同研究に力を入れ、ICH region におけるアジア圏のプレゼンス確立を目指している

◆ 臨床研究支援部門の中に国際研究支援室を新設し、国際共同研究の調整事務局機能を強化中
◆ 国際臨床研究コーディネーター募集中！

アジアへの展開

アジア4カ国での国際共同医師主導治験

◆ 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
◆ 製薬企業より治験薬・プラセボ・研究費の支援を受ける

◆ NCCHの役割：試験全体のsponsor
✓ 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
✓ 画像中央判定
✓ 安全性情報管理
✓ CRO Oversightなど（データ管理、モニタリング等）

ASIAN ONE Project

JCOGとEORTCの連携強化

JCOG
◆ 全国191の医療機関が参加する日本最大の多施設共同試験グループ
◆ 国立がん研究センター中央病院が中央支援機構（データセンター・運営事務局）を担う
◆ 16の専門領域別グループにより、現在94の臨床試験を実施中

EORTC
◆ EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
◆ 欧州最大のがん多施設共同試験グループ

DREAM study

◆ JCOG-EORTC初の国際共同研究
✓ 日本12施設
✓ 欧州・米国16施設
◆ 予定登録数400人
✓ 登録3年追跡2年
◆ 国がん中央国際研究支援室が調整事務局・EORTCとのリエゾンを担当
◆ AMED革新がん（H28～）

◆ 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
◆ 胃がん、病理領域でも新規研究を計画

CRIGH Projectにおける取り組み

CRIGH（クリーグ）
Clinical Research Initiative for Global Health

◆ 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つの動きが出されている
✓ Facilitating International Cooperation in Non-Commercial Clinical Trials (2011)
✓ OECD Recommendation on the Governance of Clinical Trials (2012)
◆ 上記2つの動きに基づき、アカデミア主導の国際共同研究を推進するための多国籍プロジェクトとしてCRIGHを立ち上げ（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、世界各国から現在13の団体（規制当局、政府機関、研究機関）が正式メンバーとして参加
✓ ECRIN, NIH, 国がん中央, 大阪大, F-CRIN, HECRIN, HRB-CRCI, ISS, Flocruz, IRFMN, MRCT, ACTO, DHHS-Australia,
◆ 国がん中央は"Research Ethics"のCo-Chairとしてプロジェクトを主導

	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	CER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

国立がん研究センター 中央病院
National Cancer Center Hospital

国立がん研究センター中央病院　Diverse Support Functions

国立がん研究センター中央病院
Diverse Support Functions

臨床研究入門ICRweb (http://icrweb.jp)
-日本全国に臨床研究教育e-learningを提供-

【臨床研究入門ICRweb】
2006年～　3期9年間、厚労科研により開発・運営された**我が国最大のe-learning**
2007年開設　これまでに10年間の実績
2009年　臨床研究に関する倫理指針改正時、**医政局長通知により教育義務に対するe-learningとして推奨**
2015年　人を対象とする医学系研究に関する倫理指針施行時にも、**教育義務に対応するe-learningとしてガイダンスにて推奨**

毎年登録者数が**増加の一途**をたどっている。

・個人情報保護法改正に伴うH28年研究倫理指針改正に対応済み
・昨今の臨床研究不正事件に鑑み、ますます重要な役割を担う

- 臨床研究に携わる全ての者を対象
- 統計、倫理など190以上の講義
- 対象者別コース
  - 基礎編
  - 倫理審査委員
  - CRC/DM
  - ●臨床研究者
  - ●疫学者
- 倫理指針のガイダンス、100以上の臨床研究施設に公式採用
- H29.2.7現在
  - 登録者数64,860人
  - 修了証発行35,376人
- 継続的な運営のために課金化システムを開発中　(2017/4に開始予定)

2016年度達成事項(4/1～2/7)
院内・外の教育を着実に実行し、教育内容のアップデート、課金化への取組みを順調に行っている
- 新規登録数 13,382人 (全登録数 64,860人)→**過去最高ペース**
- 基礎編の修了証発行数 6,305 (累積発行数 35,376)
- 新規コンテンツ10本配信 (累計 190以上) →**今後も配信予定**
- 2017/4 の課金化に向けシステム開発中
- 施設別コースおよび施設による履修管理システム開発中

ICRwebサイト利用状況

生物統計コンサルテーション

目的と対象：医学研究の質の向上を目指し、センター所属の全研究者対象に実施
- 無料、相談内容不問、申込書以外に相談のための資料作成等の条件無し、通常1件1時間の面談
- 2013年7月より現在まで347件（うち、築地キャンパス212件）
  - 2015年度：99件（築地66件）、2016年度(2/9現在)：123件（築地76件）
- ただし、以下は研究の開始との前すとなるため引き受けない
  - 既に開始されている研究のデータ解析のみの事後的な依頼
  - 申請内容を精査していない状況での各種研究費申請や論文投稿時のレビュー対応のためだけの共著者としての関与

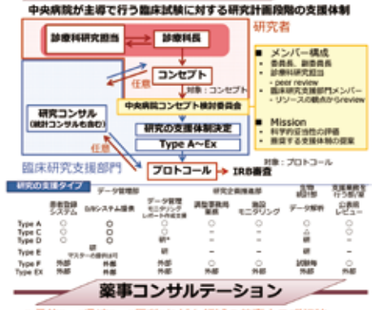
体制：コンサル担当スタッフを築地・柏キャンパス各1名配置、ただし、内容に応じ生物統計部の複数スタッフ6名が対応
- 基本的には面談（必要に応じて個別に調整）
  - 築地キャンパス：毎週火13:00-17:00、毎週木12:00-15:30
  - 柏キャンパス：毎週火12:00-17:00、毎週木13:00-17:00
- 薬物療法に限らない様々なモダリティの臨床試験・医師主導治験等の立案～結果の公表までの各段階への関与経験、多数の臨床試験論文作成に共著者として深く関与した経験等を豊富に有するスタッフ
  - PMDAでの審査経験、先進医療等の審査経験、厚労研究費とその同研究経験、疫学研究の経験、統計学の方法論の研究経験、海外での研究経験・プロジェクト参加経験、NCGM委託経験、等、様々なバックグラウンド
  - →単なる**数理的・理論的助言を超えた、幅広い実践的内容のコンサルテーションが可能**

意義：**国がんの研究基盤としての役割**
- 臨床試験・医師主導治験等の支援は研究費・センター内のリソース配分の両面で選択と集中が進む中、**次代の研究者を育てる仕組み、現在研究支援を受けていない研究者の研究費獲得を支える体制**が必要

実務上の工夫：**相談内容は生物統計部で共有・許可を得て所内セミナー等で活用**
- コンサルテーション内容の概略をデータベースに登録
- 週次、ミーティングで問題事例・教育的な示唆に富む事例の共有

コンセプト委員会

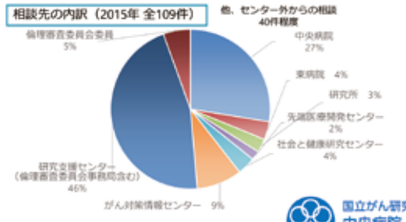
中央病院が主導で行う臨床試験に対する研究計画段階の支援体制



- メンバー構成
  - 委員長、副委員長
  - 診療科研究担当
  - ・OSDT review
  - 臨床研究支援部門メンバー
  - ・リソースの観点からreview
- Mission
  - 科学的妥当性の評価
  - 推奨する支援体制の提案

倫理コンサルテーション

拘束力をもたない「助言」であり、「規制適合性を超えた」問題を取り扱うとされる
担当部署：研究支援センター生命倫理支援室
体　　制：生命倫理の専門家1名によるサービス提供（single consultant model）
相談内容：1. 倫理指針上の解釈の不一致や判断の迷い
2. 侵襲の程度、介入/非介入、倫理審査の要不要など
2. 個別問題を容ないで行う研究の妥当性 過去試料・情報の研究利用など
3. 特徴的な集団（special population）に対する配慮
小児・未成年、認知症患者、職員などを対象とする研究
4. その他の倫理的課題
健康被害への補償、利益相反、国際共同研究、偶発的所見の返却 等
5. 倫理審査の体制整備や方針策定
主に倫理審査委員会事務局からの相談



薬事コンサルテーション

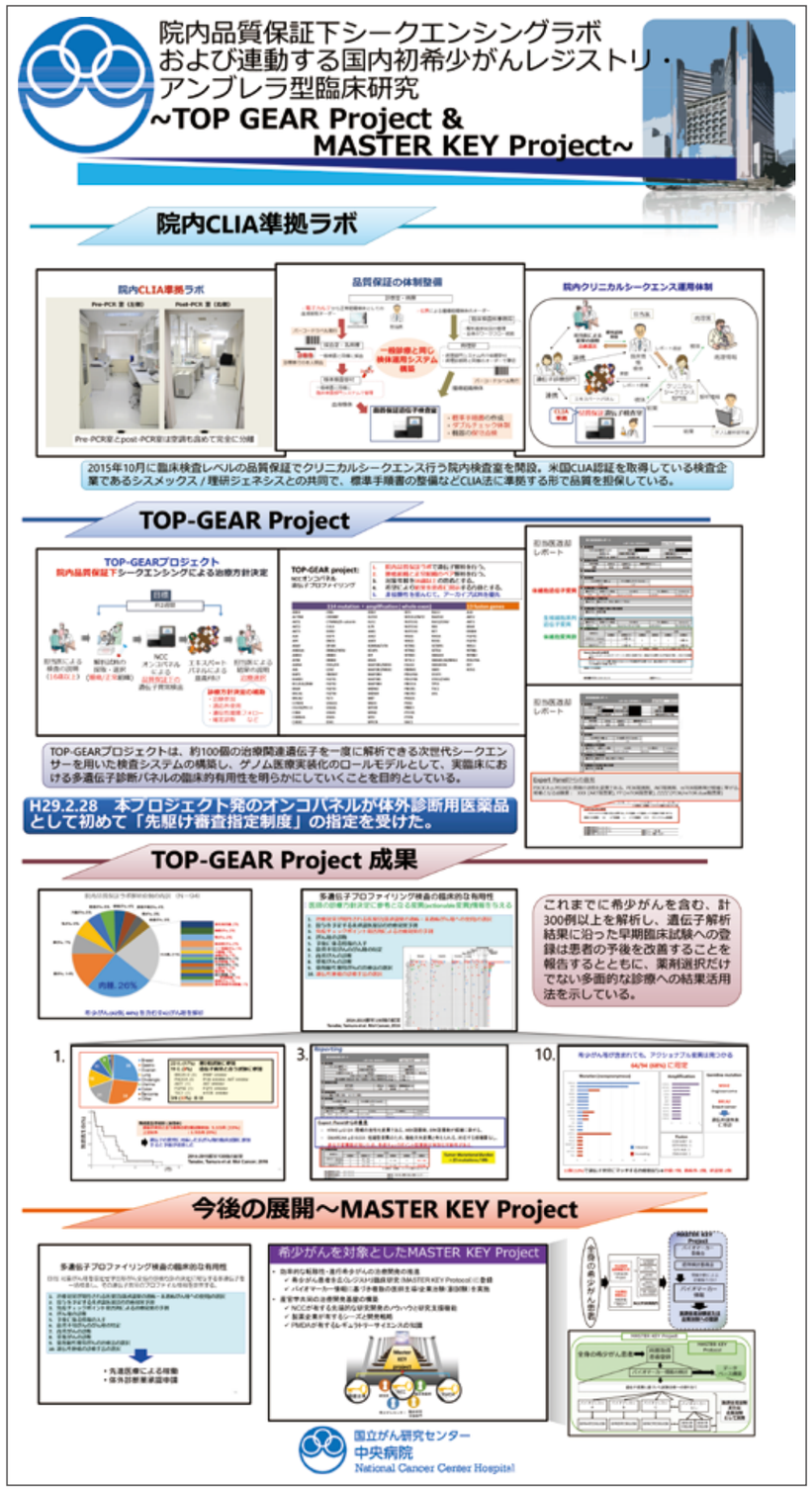
"柔軟"・"迅速"・"便利"ながん領域の薬事よろず相談
- 医薬品・医療機器あらゆる臨床開発についての相談
- 基礎研究・TR研究・臨床研究（医師主導治験含む）などあらゆる段階への相談
- 企業との交渉・PMDAの事前面談・戦略・治験相談等への参加
- 相談案件のフォローアップ
- 厚生労働省・医薬品医療機器総合機構等の業務経験のある臨床開発のエキスパートによる対応

今後の展望

- 相談業務担当者の増員・強化を行い、臨床研究中核病院外・ベンチャー等の相談を受ける体制の整備
- センター外やベンチャー等の相談の中から、有望かつNCCHでの共同研究・受託研究が可能なものをセンター内研究者に繋げ、研究を推進
- 国際共同研究における薬事管理の情報集積・経験の蓄積を通して臨床開発の国際化に対応

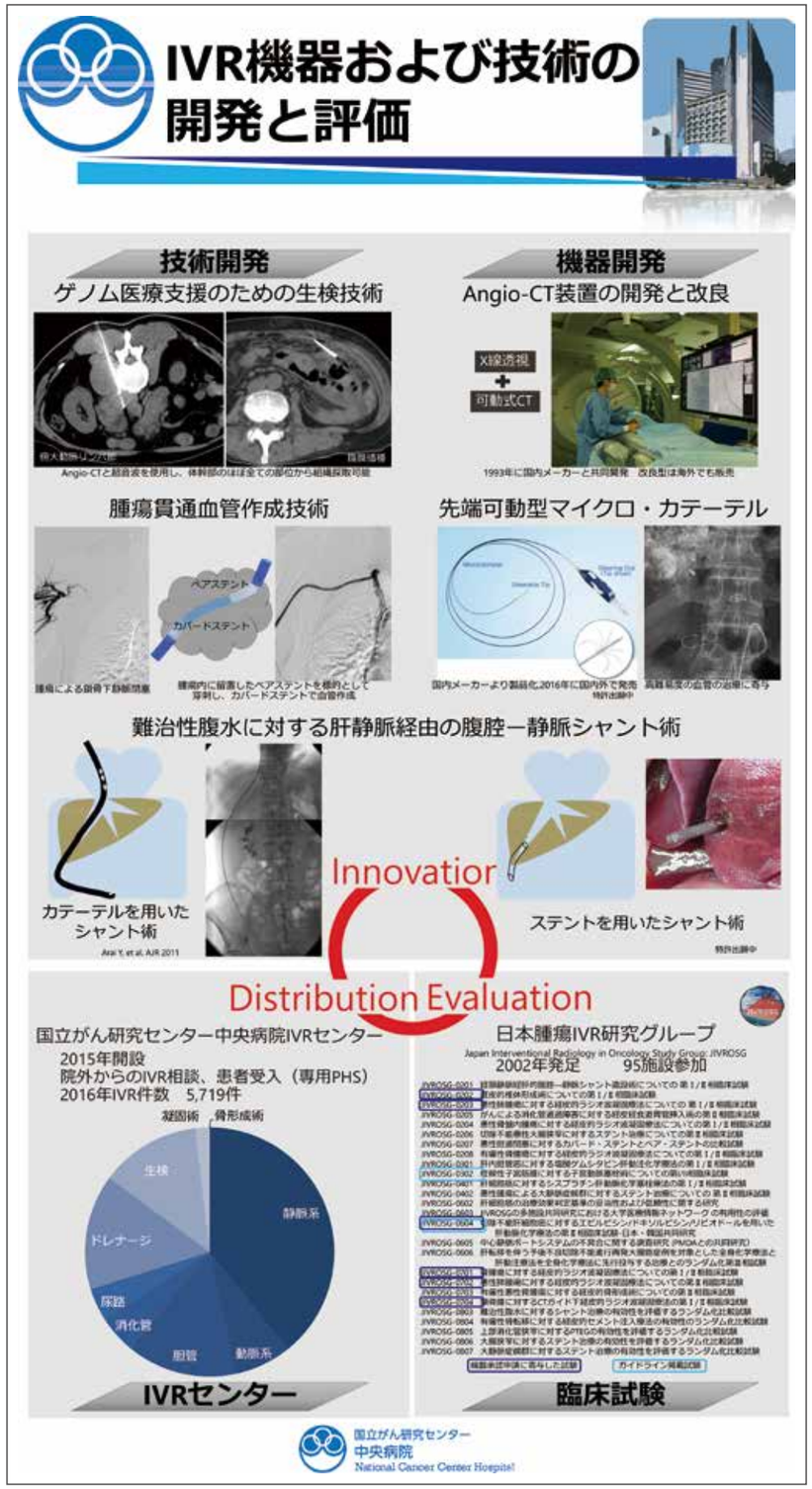
国立がん研究センター 中央病院
National Cancer Center Hospital

院内品質保証下シークエンシングラボおよび連動する国内初希少がんレジストリ・アンブレラ型臨床研究 ~TOP GEAR Project &MASTER KEY Project~



8Kスーパーハイビジョン技術を用いた新しい内視鏡(硬性鏡)手術システムの開発と高精細映像データの利活用

IVR機器および技術の開発と評価



臨床研究　人材育成

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

ポスター集

国立成育医療研究センター

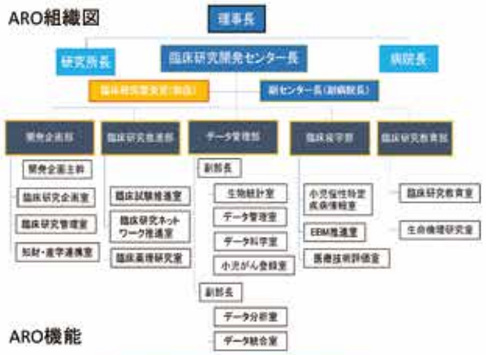
国立成育医療研究センターのARO機能

AMED 革新的医療技術創出拠点プロジェクト

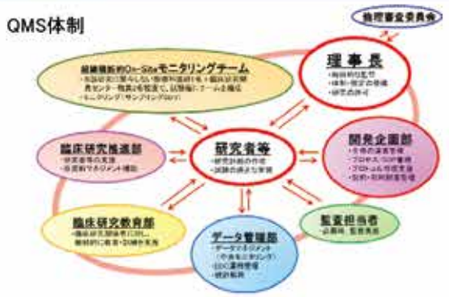
国立成育医療研究センターのARO機能

A 組織図・臨床開発推進体制

ARO組織図

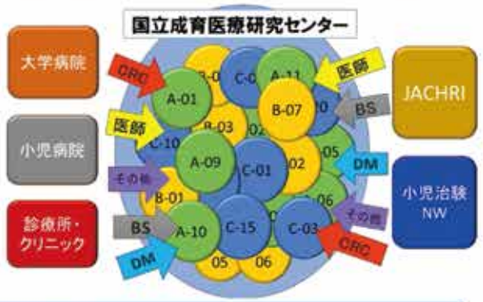


QMS体制



ARO機能

成育人材育成プログラムによる他施設との人材交流



B 支援実績と今後の展望

1. 医師主導治験シーズ支援

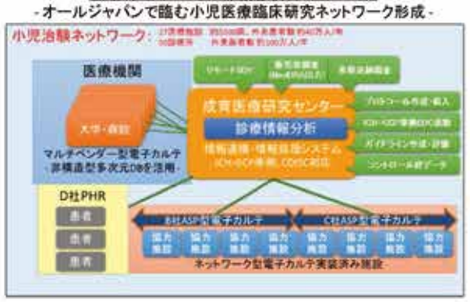
シーズ番号	試験物名	薬事申請目標年度	治療学的ポジショニング
C08	酢酸亜鉛	2017年	低亜鉛血症の改善
C03	ビルビン酸ナトリウム	2018年	ミトコンドリア病の神経学的予後/QOL改善
C15	イデュルスルファーゼβ	2018年	ムコ多糖症の神経学的予後の改善
B02	アンモニア代謝能を有するヒトES細胞由来肝細胞	2019年	新生児重症肝不全患者に対する肝移植実施までの橋渡し的治療
C04	フェニル酪酸ナトリウム	2019年	遺伝性家族性肝内胆汁うっ滞症の肝機能改善とQOL向上
C16	サリドマイド	2020年	慢性肉芽腫症腸炎の改善とQOL向上
C11	TKY	2021年	全く新しい機序による不妊治療法の開発
C09	PDP1	2021年	肥厚性皮膚骨膜症の根治的治療薬
C01	レンチウイルスベクター/患者造血幹細胞への遺伝子導入技術	2022年	ウィスコット・アルドリッチ症候群に対する遺伝子導入による根治療法
C17	免疫グロブリン	2022年	胎児治療による新生児ヘモクロマトーシスの発症予防

2. 臨床研究に係る研修実績（平成28年度1月31日現在）

臨床研究必須セミナー（研究倫理・指針等）	11回実施（のべ729名参加）
臨床研究教育セミナー（研究デザイン・統計等）	16回実施（のべ615名参加）
臨床研究ハンズオントレーニング	5コース（のべ17回＋個別指導：288名受講）
臨床研究相談	189件（うち外部より124件）
英語論文校正	144本（H26年度）、126本（H27年度）、145本（H28年度）（アクセプト論文数累計227本）

3. 今後の展望

戦略的IT化による医療情報統合プロジェクト
- オールジャパンで臨む小児医療臨床研究ネットワーク形成 -



C 今後の課題

1. ARO機能持続のための経済的基盤の確立
2. QMS体制のさらなる充実
3. 既存プロジェクトの確実な実施と次世代システムとの融合
4. 小児多施設臨床研究ネットワークの強化と臨床研究教育の充実

問い合わせ先
臨床研究企画室　小林徹
kobayashi-tr@ncchd.go.jp

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター
National Center for Child Health and Development

小児治験ネットワークの活動
～小児領域における臨床研究･開発の促進を目指して～

AMED 革新的医療技術創出拠点プロジェクト

小児治験ネットワークの活動

～ 小児領域における臨床研究・開発の促進を目指して ～

小児治験ネットワーク設立の背景

<日本における小児医薬品・医療機器開発の現状>
研究分野としては決して大規模とはいえない小児領域において、全国規模のネットワークを設立し、All Japan体制で治験・臨床試験を展開させる必要がある。

<問題解決の方策>
・日本小児総合医療施設協議会を中心とした『小児治験ネットワーク』を設置し、治験・臨床試験の効率化を図る
・当センターのARO機能をネットワークと融合する

子どもと家と病棟をモチーフにしたロゴマーク

<最終的に目指す成果>
・小児領域の開発や臨床研究を活性化し、エビデンスを蓄積する
・企業に開発が容易となる治験環境とシーズを提供する

加盟医療機関 35施設

ネットワーク小児病床数 5,558床

ネットワーク機能

- 複数の医療機関を中央治験審査委員会により一括審査
- 全国規模の実施可能性調査を無料で実施
- ICTの活用：①Web会議による症例進捗促進会議 ②治験必須文書の電子化
- 全国統一の手続き：①Visit式費用統一算定 ②ICF・契約書等の共通版作成
- 小児医療における臨床データの収集と統合

実績

①小児治験ネットワークを介した企業治験受託数

（平成28年12月時点）

②人材育成
- 小児領域のCRC教育研修プログラムを策定し、座学研修・実地研修を実施
- 小児臨床試験に必要な知識を網羅的に学習することを目的に学習用動画を配信（下は画面イメージ）

③承認取得状況
- 企業主導治験：1件承認取得（NW8施設で実施）
- 医師主導治験：1件承認取得（NW3施設で実施）
- 小児の服用に適した製剤開発の推進として、医療現場のニーズ調査を実施

予測する疑数が多い医薬品

	一般名
1	パクロフェン
2	ダントロレンナトリウム
3	ビタミンB1誘導体
4	ヒドロコルチゾン
5	プレドニゾロン
6	ベラプロストナトリウム
7	マレイン酸エナラプリル
8	トピラマート
9	ワルファリンカリウム
10	塩酸オキシブチニン

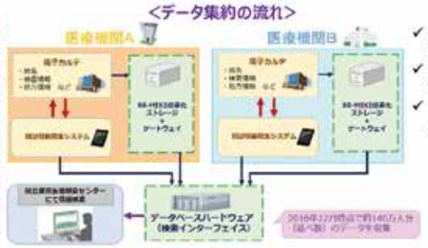
2016年、後発品メーカーによる剤型変更承認取得

2017年度の新たな取り組み

1）収集した医療情報の活用

<収集データ>

<データ集約の流れ>



- ✓ 病名、検査結果、処方内容をSS-MIX規格に準じた情報として収集
- ✓ 電子カルテのHISベンダーの違いにも対応可能なゲートウェイ機能
- ✓ 匿名化した医療情報を横断的に検索可能とする検索インターフェイス

PMS、開発戦略、治験症例集積性向上への活用を目指す!!

2）オンデマンド方式による治験の実施

オンデマンド方式とは

IRB新規審査前に「治験準備契約」を締結し、事前に治験資料や治験実施契約書の内容は固定させ、**候補症例の組み入れ可能性が確認された際に速やかにIRB新規審査を行う治験実施形態。**

主に希少疾患を対象とし、企業の開発コストリスクを軽減する。

問い合わせ先
臨床研究ネットワーク推進室　栗山猛
E-mail: kuriyama-t@ncchd.go.jp

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター
National Center for Child Health and Development

小児用製剤ラボの運用について-『子供の笑顔が見たいProject』-

AMED 革新的医療技術創出拠点プロジェクト

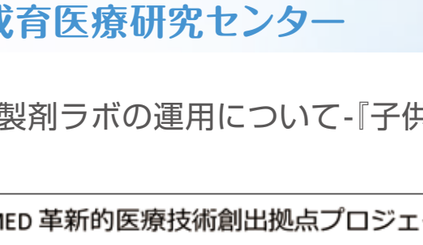
小児用製剤ラボの運用について　-『子供の笑顔が見たいProject』-

設置理由・見取り図

小児製剤ラボは、これまで十分に存在していない小児用剤形の開発を医療機関が独自に実施することで、小児の効能・効果及び用量・用量の取得に係る承認申請を剤形の面から手助けする施設であり、治験薬の製造・規格値案の作成をその主な目的として当センターに設置したものである。治験薬GMPに準拠する形で主に医師主導治験に使用する小児用製剤のうち、内用固形製剤を製造する。

治験薬GMP文書体系図（抜粋）

医薬品、医療機器などの品質、有効性及び安全性の確保に関する法律に基づいて、ハード、ソフト、品質保証システムを整備。



開発状況

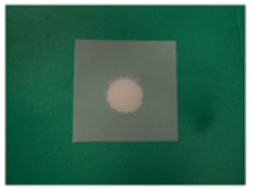
酢酸亜鉛製剤の治験用製剤の製造

製剤開発企業が当該製造所にて治験薬製造を行う。

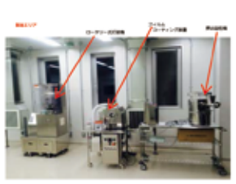
2015.4　洗浄初期バリデーション実施
　　GMP施設のバリデーション準備
2015.5　個別機器の始動バリデーション実施
　　設備関連書類、稼働性能実施記録の移管
2015.6　GMPソフトの作成
　　個別企業との開発意見交換会
2015.7　センター固有の治験薬GMP文書作成
2015.8　酢酸亜鉛治験製剤製造に関する打合せ
2015.9~2016.3
　　治験薬試作開始
2016.9　製薬協と小児用製剤開発に関する意見交換会
2016.11　製剤と添加剤研究会にて意見交換会
2016.2　富山県にて意見交換会
2016.3　備品追加
2016.5　治験薬製造、病院へ搬入

医師主導治験の開始

2016.6　治験届出
2016.7　治験開始
2016.12　第1例登録



空調・機器など



今後の計画

現在、新たな治験薬希望成分リストから次の開発製剤選択のための検討を行っている。共同研究企業各社と打ち合わせを重ね、特殊製剤技術が当センター製剤ラボでも使用可能であること等を実地で確認した。

今後は治験薬試作品を製造する前段階までを、共同研究契約者などのアカデミアで実施し、開発の目途がついた段階で、当センター小児用製剤ラボを利用して試作品を製造し、治験薬の製造を行う予定である。一方、臨床において最も粉砕量の多い高薬理活性成分医薬品については、薬剤師の労働曝露等の影響を軽減するために至急検討が必要であることから、剤形を工夫できる技術を持った企業との共同開発も検討中である。

アカデミア、製薬企業だけでなく、小児用製剤に興味を持つベンチャー企業等とも協働することで、小児用製剤の開発を継続する。

問い合わせ先：薬剤部長　石川洋一

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター National Center for Child Health and Development

重症高アンモニア血症を生じる尿素サイクル異常症に対するヒト胚性幹（ES）細胞由来再生医療等製品

AMED 革新的医療技術創出拠点プロジェクト

重症高アンモニア血症を生じる尿素サイクル異常症に対するヒト胚性幹（ES）細胞由来再生医療等製品

概要

本製品は、再生医療実現化ハイウェイ構想」の成果として開発されたヒト ES細胞由来再生医療等製品である。高アンモニア血症を生じる先天性代謝異常症の患者の中で肝臓移植手術が困難な症例に対して、本再生医療等製品を経門脈的(臍帯静脈を含む) に移植することにより、血中アンモニア値をコントロールし、高アンモニア血症に起因する脳障害などの合併症の発症を回避し、肝移植(臓器移植) までの橋渡し的治療法を目指すものである。来年度上半期中に治験届の提出を目指し、PMDAとの薬事戦略相談に基づき必要な前臨床試験の実施ならびに治験製品製造体制の整備に取り組んでいる。

用途・適応症

小児における肝臓移植手術が困難な重症高アンモニア血症を生じる尿素サイクル異常症

高アンモニア血症を生じる尿素サイクル異常症の患者に対しては、肝臓移植手術が有効な根治療法であるものの、患者の体重が小さい場合(5kg以下)や、ドナー適応者不在等により肝臓移植手術が困難な場合がある。このような患者では高アンモニア血症に対して内服療法や血液濾過透析等の保存的療法が行われるが、血中アンモニア値のコントロールや感染症の合併など困難な全身状態管理の問題が指摘されている。　重度高アンモニア血症による合併症の予防が可能となれば、根治的肝臓移植手術の効果が高まる。　また、再生医療等製品を用いることで、ロット管理や均一で安定した製品を供給することが可能となり、ドナー不足の解消につながる。さらに、本研究により、広範な肝臓疾患に対する再生医療等製品の開発につながることが期待される。

研究開発ステージ

現在の研究開発ステージ

- 再生医療実現化ハイウェイ構想」の成果として、製造法はすでに確立している。
- 疾患モデル動物への投与により、その有効性が示唆されている。
- ラットを用いた非臨床安全性試験により、その安全性は確認されている。
- 医師主導治験に向けて薬事戦略相談を実施し、PMDAの助言を受けながら体制整備を進めている。

今後の研究計画

- 2017年度上半期の医師主導治験の治験届提出を目指し、薬事戦略相談を踏まえた前臨床試験の継続実施と、治験製品製造ならびにプロトコール作成を含む治験実施の体制構築を計画している。

予想される今後の課題

- 既に構築済みである治験薬GMPに準拠した製造体制、品質管理体制の反復訓練
- 出荷から投与までの臨床医との連携体制の構築とトレーニング

本再生医療等製品の商用化にあたり、技術移転や研究成果の実施権の許諾を含め、下記を実施可能な企業との連携を希望する。
・マスターセルバンク等の維持・管理。
・製造（再生医療等製品の製造業）.

問い合わせ先：

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター National Center for Child Health and Development

肺動脈狭窄に対するCPステント留置の有効性･安全性評価

AMED 革新的医療技術創出拠点プロジェクト

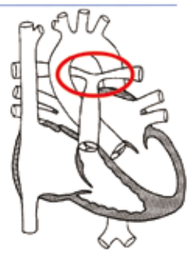
肺動脈狭窄に対するCPステント留置の有効性・安全性評価（C-02）

プロジェクト概要

試験物の名称：CPステント　　区分：医療機器
対象疾患：先天性心疾患に伴う肺動脈狭窄
想定される治療学的ポジション：肺動脈狭窄の改善
開発の意義：高い効果が期待される
開発トラック：医師主導治験　　開発段階：医師主導治験実施
本事業における開発目標：薬事承認申請（平成30年3月迄）
研究資金源：AMED臨床研究・治験推進研究事業
知財の確保状況：出願予定なし
連携企業名・役割：株式会社トライテック
治験機器・安全性情報提供、薬事承認申請

対象疾患

先天性心疾患に伴う肺動脈狭窄
- 先天性心疾患に対する修復手術後の遺残病変
- 術後病変に対する第一選択の治療法は
カテーテル治療



2012 先天性および小児期発症心疾患に対するカテーテル治療の適応ガイドラインでは、
肺動脈へのステント留置に関する推奨 クラスI
バルーン血管形成術が無効で、成人の血管径まで拡大できるステントを留置できる体格の患者では、有意な肺動脈狭窄に対してステント留置の適応がある（レベルB）

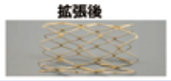
- ステント留置は、バルーン血管形成術が無効な肺動脈狭窄に対する第一選択の治療となりうる
- 日本においては肺動脈狭窄に対して適応を有するステントがない

治験機器：CPステント

- 製造：NuMed社（カナダ）
- 国内販売：トライテック株式会社
- プラチナ・イリジウム合金を使用したバルーン拡張型ステントで、12-24mmまで拡張しうる
- 拡張前のステント長は16-39mmで、拡張による短縮率は、0.8-40.1%
- 大動脈縮窄を適応として、EU諸国、英国でCEマークを取得、カナダ、ブラジル、中国、インド、中南米等35カ国で承認、平成28年3月にFDAが承認
- 非磁性体素材のため、 留置後の経過観察をMRIで可能

拡張前

拡張後



治験機器：バルーンカテーテル

同軸構造のカテーテルシャフトにバルーンを取り付けたもの
→CPステントをマウントし留置するために使用
→国内にステント留置に対して適応を有するものがない

BIBバルーンカテーテル
- 心臓血管拡張用カテーテル
- 国内の適応：心臓大動脈狭窄症、末梢血管の血管形成術
- 海外の適応：米国他は血管形成術、カナダはステント留置

Z-MED IIバルーンカテーテル
- バルーン拡張式弁形成術用カテーテル
- 国内外の適応：肺動脈弁、僧帽弁、大動脈弁等の弁形成
- 欧米ではステント留置に適応外使用

臨床試験の概要

試験デザイン	単群非盲検試験
対象	バルーン血管形成術が無効又は効果が乏しいと予測される肺動脈狭窄症患者
介入	CPステント留置術を行い1年間観察する
主要評価項目	CPステント留置術の有効割合（有効：最狭窄部径において、CPステント留置術直前の測定値に比べて留置術直後の測定値が50%以上増加した場合）
目標症例数	25名
試験期間	登録予定期間　H26年5月～H28年4月 試験予定期間　H26年5月～H29年4月

登録状況と実施医療機関

- 登録患者数　32名
（CPステント留置完了　22名、登録後除外　8名、治験中止2名）

国立循環器病研究センター
岡山大学病院
久留米大学附属病院

長野県立こども病院
埼玉医科大学国際医療センター
榊原記念病院
東京女子医科大学病院
国立成育医療研究センター
北里大学病院
神奈川県立こども医療センター
昭和大学横浜市北部病

- Japan Pediatric Interventional Cardiology学会（JPIC）の会員で、カテーテル治療の経験が豊富な医師が所属し、治験実施体制が整備された11施設で実施

開発ロードマップと拠点の役割

- 拠点としての当センターの役割
治験開始前：研究費獲得支援、薬事戦略相談・対面助言への同席、相談資料作成、照会事項対応を支援
治験実施中：治験調整事務局を担当

	H26年度				H27年度				H28年度				H29年度			
	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q
治験届提出	↔															
医師主導治験の実施		←											→			
データ固定・解析・解析報告書作成														↔		
治験総括報告書作成														↔		
企業による承認申請																↔

出口戦略

- H29年4月に医師主導治験が終了するため、治験機器提供者であるトライテック株式会社によるH29年度内の薬事承認申請を目指す
- 欧米販売商品のため知財権の獲得なし

問い合わせ先：治験調整事務局　佐古まゆみ
（国立研究開発法人国立成育医療研究センター
臨床研究推進部臨床試験推進室内）
jspccs-01@ncchd.go.jp

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター National Center for Child Health and Development

酢酸亜鉛の小児用剤形の開発及び小児低亜鉛血症患者に対する酢酸亜鉛の有効性･安全性の評価

AMED 革新的医療技術創出拠点プロジェクト

酢酸亜鉛の小児用剤形の開発及び小児低亜鉛血症患者に対する酢酸亜鉛の有効性・安全性の評価（C-08）

プロジェクト概要

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

低亜鉛血症

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

治験の概要

研究デザイン：対象群のないオープンラベル試験（第II相試験）

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

治験実施体制

当センターの臨床研究開発センターが、データマネジメント、モニタリング、統計、治験調整事務局を担当する。

開発ロードマップ

- 平成27年7月にPMDA薬事戦略相談（事前面談）、平成28年1月29日にPMDA治験開始前相談（対面助言）を終えた。
- 平成28年5月に治験審査委員会で承認、6月9日に治験計画届出書を提出
- 平成28年7月1日より、医師主導治験を開始
→平成29年度4Qに終了し、平成30年度中の薬事承認申請へ

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

小児用剤形の開発：小児用製剤ラボ

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

酢酸亜鉛顆粒剤（治験薬）は、
小児製剤ラボを活用して開発された第一号

現在の登録状況

平成29年1月末時点　登録患者数　1名（同意取得患者数　6名）

登録患者集積にむけて

- 血清亜鉛濃度測定患者の調査（毎月実施）
選択基準（30以上70μg/dL未満）を満たす患者を抽出
担当医に相談、候補患者への積極的な治験説明を依頼
- 定期カンファレンスの実施（2-3か月毎）
研究協力者の診療科ごとに実施、情報共有
低亜鉛血症のリスク患者における血清亜鉛濃度の測定と候補患者の紹介について各診療科に再依頼、現会議では、研究協力者を一堂に会し情報共有
- 班会議の実施（2017年5月・9月）

低亜鉛血症のリスク患者を効率的に抽出し、
患者登録を積極的に進め、平成30年3月までに本治験を終了させる。

問い合わせ先：治験調整事務局　佐古まゆみ
（国立研究開発法人国立成育医療研究センター
臨床研究推進部臨床試験推進室内）
zns001@ncchd.go.jp

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター National Center for Child Health and Development

慢性肉芽腫症腸炎に対するサリドマイド治療

AMED革新的医療技術創出拠点プロジェクト

慢性肉芽腫症腸炎に対するサリドマイド治療

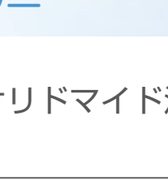
【要約】慢性肉芽腫症（CGD）は難治性疾患に指定される原発性免疫不全症である。乳児期から感染症を繰り返すだけでなく、約半数にCGD腸炎（広義の炎症性腸疾患）を合併する。CGD腸炎ではステロイドや免疫調節薬が有効であるが、これらの治療は致死的感染症を引き起す危険性がある。近年、サリドマイドの選択的抗炎症作用が明らかとなり、感染防御に関与する免疫応答への影響は少なく、抗炎症作用を示すことが報告されている。
本研究では、（1）小児用剤形の規格検討、企業と連携したサリドマイド口腔内崩壊錠（OD錠）の開発、（2）幼若動物毒性試験、（3）小児患者におけるサリドマイド安全管理手順の構築、（4）小児CGD腸炎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。

【背景】
□慢性肉芽腫症（CGD）
- ➢食細胞の殺菌能が低下する原発性免疫不全症（難病）
- ➢国内では約300名が登録される希少疾患
- ➢乳児期から重症感染症を反復する

□CGD腸炎
- ➢CGD患者の18-65%に合併する
- ➢慢性腸炎をきたし、広義の炎症性腸疾患(IBD)に分類される
- ➢IBDに準じてステロイドや免疫調節薬による治療が行われるが、治療に伴い易感染性が悪化することが多く、治療に難渋。

□ サリドマイドの歴史的背景
- ➢1950年代に催眠鎮静薬として販売されるも、胎児の催奇形性が明らかとなり、販売中止（薬害）
- ➢その後、抗腫瘍作用、抗炎症作用が発見され、『多発性骨髄腫』と『らい性結節性紅斑』の治療薬として承認（国内、海外）

□ サリドマイドの選択的TNFα阻害作用
- ➢過剰なサイトカインによる慢性炎症を改善
  - ✓ 17才以下の炎症性疾患194例でサリドマイド治療報告（国内、海外）
  - ✓ 小児IBDの臨床試験で有効性が報告（海外）
- ➢病原体に対する生体防御反応を抑制しない
  - ✓ これまでCGD腸炎9例のサリドマイド治療に関する報告（海外）
    - ➡寛解および改善 （77.8%）
    - ➡感染症の悪化なし



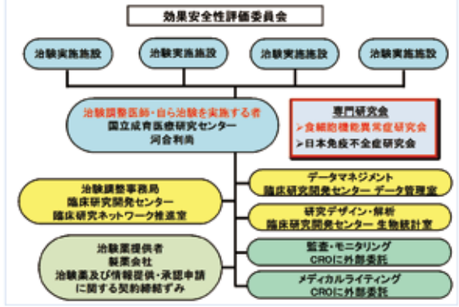
《CGD腸炎に対するサリドマイド治療（仮説）》
抗炎症作用：サリドマイド ≒ ステロイド/免疫調節剤
生体防御反応の抑制：サリドマイド ＜ ステロイド/免疫調節剤

◆ 医師主導治験実施までの課題
- ✓ サリドマイド適応拡大の研究開発について、社会的な影響を考慮する
- ✓ 小児が服用できる剤形はない
- ✓ サリドマイド製剤は、小児では適応外薬である
- ✓ 小児を想定したサリドマイド安全管理手順が確立されていない

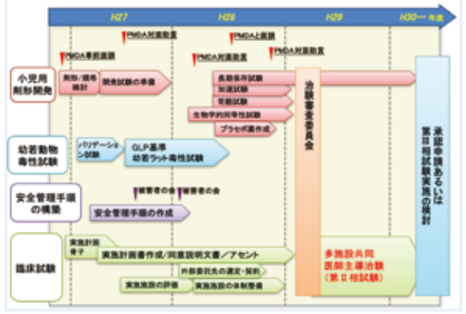
臨床試験の概要

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

臨床試験 -実施体制-



本研究の開発ロードマップ



研究開発の内容

小児用剤形の開発
成育C
- ✓小児用剤形、規格の検討
- 口腔内崩壊錠（OD錠）に

製薬会社
- ✓治験薬の開発と製造
  - 長期保存試験
  - 加速試験
- ✓生物学的同等性試験

非臨床試験
成育C
- ✓ GLP基準幼若動物毒性試験

安全管理手順の構築
小児患者を想定した管理手順
- ✓本開発研究の承認（被害者の会）
- ✓被害者の会、PMDAの意見を踏まえて治験における安全管理手順を作成
- ➡PMDA対面助言で、安全管理手順の変更指示なし

臨床試験
試験実施計画書作成
- ✓PMDA薬事戦略相談対面助言をへて試験実施計画書を完成
- ✓ IRB受審・承認後、治験計画届提出

医師主導治験実施体制の整備
- ✓治験実施施設の連携確認
- ➡ 実施施設の体制整備、CROに外部委託契約
- ➡医師主導治験の実施へ

問い合わせ先：
国立研究開発法人国立成育医療研究センター
臨床試験推進室　佐古まゆみ
sako-m@ncchd.go.jp

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター National Center for Child Health and Development

医師主導治験による酵素製剤を利用した
ムコ多糖症II型の中枢神経症状に対する新規治療法の開発

AMED 革新的医療技術創出拠点プロジェクト

医師主導治験による酵素製剤を利用したムコ多糖症II型の中枢神経症状に対する新規治療法の開発

1. 目的
- 酵素製剤イデュルスルファーゼβをムコ多糖症II型患者の脳室内に投与し、中枢神経症状の進行抑制の可能性を検証する。
- 到達目標は、酵素製剤イデュルスルファーゼβの脳室内投与の薬事承認である。

2. 背景

背景1
- ムコ多糖症II型は、ライソゾーム酵素であるイデュルスルファーゼの先天的欠損に起因するX連鎖劣性遺伝病である。
- 2007年酵素補充療法製剤イデュルスルファーゼ（商品名：エラプレース）が承認され、現在140名以上の日本人ムコ多糖症II型患者に毎週1回静脈内投与されている。
- 酵素の静脈内投与により心不全、閉塞性呼吸障害、関節可動制限、肝脾腫など、ムコ多糖症II型の諸症状が改善可能となり、患者・家族のQOLは劇的に改善することが確認されている(Fig.1)。

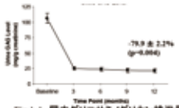


Fig.1-1 尿中グリコサミノグリカン排泄量

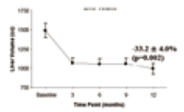


Fig.1-2 肝臓容積

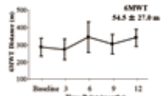


Fig.1-3 6分間歩行距離

Fig.1-4 開脚可動域
(Okuyama et al. Molecular Genetics and Metabolism. 2012)

背景2
- ムコ多糖症II型の臨床症状は多彩であり、特に70%の重症型患者においては、精神運動発達遅滞や神経退行症状を呈する。
- 静脈内に投与された酵素製剤は、血液脳関門を超えて脳内に到達することができないため、精神運動発達遅滞や神経退行などの中枢神経症状の進行を抑制出来ない。
- 中枢神経症状に効果的な治療法として、造血幹細胞移植があるが、リスクの高い治療法であるため、中枢神経症状に対して安全かつ有効な治療法の開発が求められている(Fig.2)。

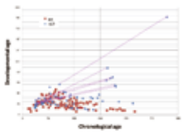


Fig.2 ERT vs. HSCT, and Six Champions
(Tanaka A, Okuyama T, et al. Asian Congress of Inherited Metabolic Disease. 2013)

背景3
- 酵素製剤イデュルスルファーゼの髄腔内投与により、髄腔内だけでなく脳内にも酵素が到達することが、サルを用いた前臨床試験で示されている(Fig.3-1)。(Particles Colins et al. PLoS ONE 2012)
- ムコ多糖症II型患者に酵素製剤イデュルスルファーゼを髄腔内投与した場合、髄液中のムコ多糖(グリコサミノグリカン/GAG)の急激な低下を認めている(Fig.3-2)。(Joseph Muenzer et al. ICIEM 2013)
- 企業側の事情により、イデュルスルファーゼによる髄腔内投与の治験は、日本での実施は計画されていない。

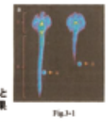


Fig.3-1

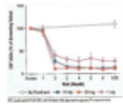
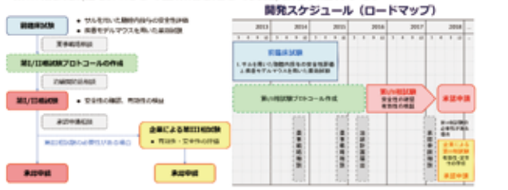


Fig.3-2

Fig.3 臨薬のイデュルスルファーゼによる前臨床試験と第I/II相試験結果

3. 方法

本プロジェクトの目的を達成するために、前臨床試験、第I/II相試験(医師主導治験)、第III相試験(必要に応じて企業治験として実施)を順次遂行する。



前臨床試験
- イデュルスルファーゼβをモデルマウスに脳室内投与した前臨床試験

1. LC-MS/MSで測定した脳実質内と脳脊髄液（CSF）中のヘパラン硫酸（HS）は有意に低下したが、デルマタン硫酸（DS）やコンドロイチン硫酸（CS）の変化は無かった(Fig4)。

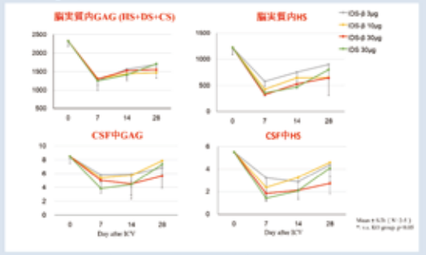


Fig.4 疾患モデルマウスにおける脳実質中及びCSF中のGAGとHSの濃度変化

2. 脳実質内とCSF中のHS濃度には相関がみられた。
3. 脳実質内の総グリコサミノグリカン（GAG）濃度は、比色法とLC-MS/MS 法の間で正の相関を認めた。
- 以上の結果から、脳実質内のGAGの変化は主にHSの変化によるものであること、CSF中のHS濃度の変化は、脳実質内のHSおよびGAGの濃度と相関することが示された。

第I/II相試験
- デザイン　：対照群のないオープンラベル試験
- 対象集団　：1歳6ヶ月以上15歳未満の重症型のムコ多糖症II型患者
- 投与方法　：被験者の頭部に植込み型脳脊髄液リザーバを装着し、脳室内にイデュルスルファーゼβを4週間に1回の間隔で投与する。1回あたりの投与量は1、10、30 mgとし、低用量から投与を開始して患者ごとに最終投与量を決定する。

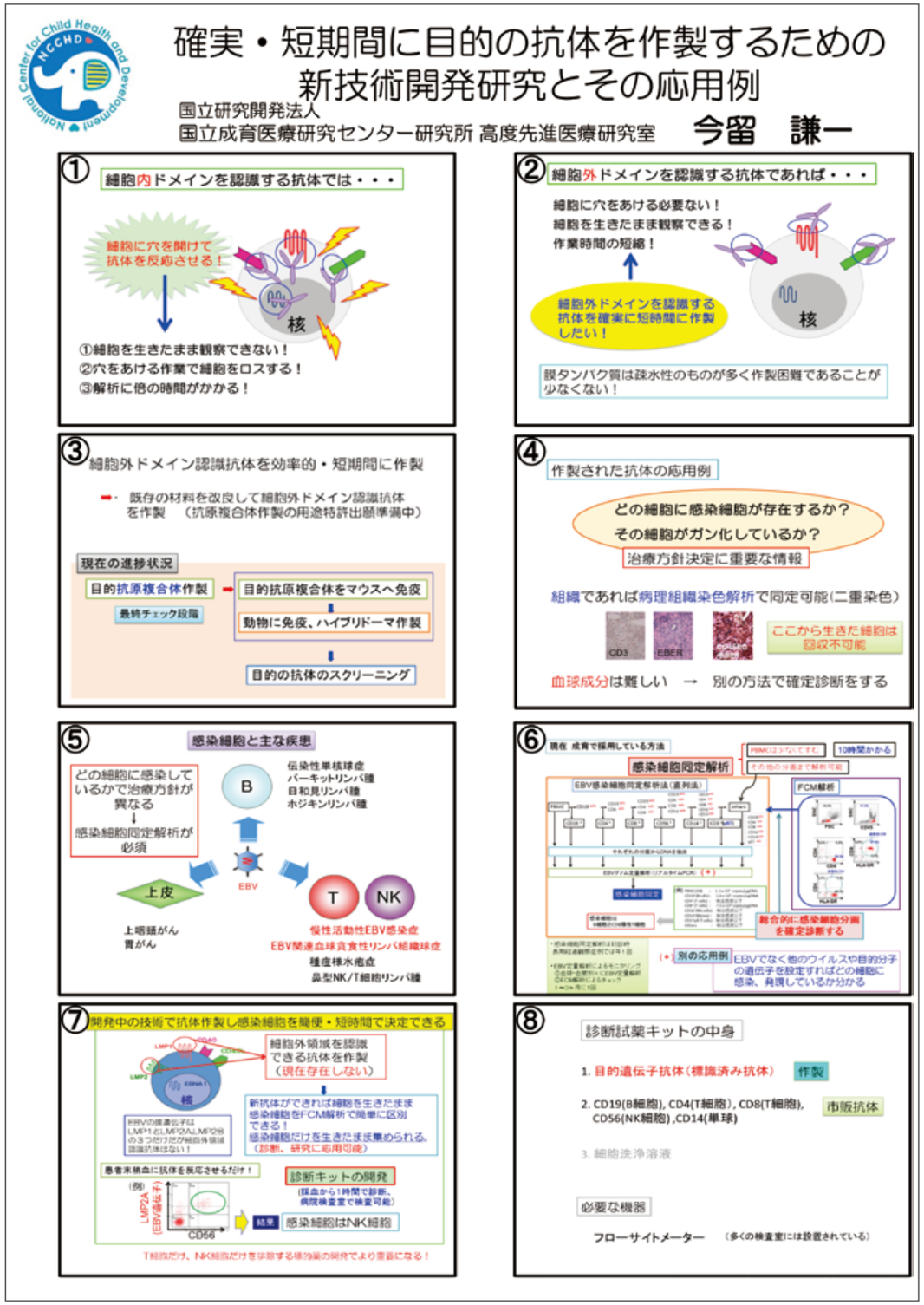
- 主要評価項目　：脳脊髄液中ヘパラン硫酸濃度
- 副次評価項目　：発達年齢
- 被験者数　：6名
- 試験期間　：2016年6月～2018年3月

4. 今後の展開・発展性について
- ムコ多糖症II型の中枢神経症状の進行を抑制する唯一の薬剤として、標準的治療となり、多くの患者が使用することが期待される。
- 酵素の脳室内投与が、ムコ多糖症II型以外の中枢神経症状を呈するライソゾーム病に広く応用される道を開くことが期待される。

【お問い合わせ先】国立成育医療研究センター臨床検査部　徐朱珏
E-mail：seo-j@ncchd.go.jp　　TEL：03-3416-0181(代)

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター National Center for Child Health and Development

確実･短期間に目的の抗体を作製するための新技術開発研究とその応用例



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

ポスター集

国立病院機構名古屋医療センター

再発又は難治性のALK陽性未分化大細胞リンパ腫に対する
アレクチニブ塩酸塩の開発(医師主導治験)

革新的医療技術創出拠点プロジェクト
独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター

再発又は難治性のALK陽性未分化大細胞リンパ腫に対するアレクチニブ塩酸塩の開発（医師主導治験）

背景

- ALK陽性未分化大細胞型リンパ腫（ALCL)は稀なT細胞リンパ腫の一病型であり、病理学的にCD30抗原陽性の大型細胞の存在が特徴的で、核蛋白であるALKが陽性である。
- アントラサイクリンを含む多剤併用化学療法で有効な治療成績が示されている。しかし約20-30%の症例が早期再発を来たし難治性となる。
- 再発・難治症例に対してALK阻害薬の有効性が報告されており、開発が望まれている。
- アレクチニブ塩酸塩は、日本で開発された第2世代のALK阻害剤であり、第1世代のcrizotinibと比較して、第III相試験で有効性が高いことが示された（肺がん・J-ALEX試験:ASCO2016)。
- 再発・難治性ALK陽性ALCLに対し、世界に先駆けアレクチニブ塩酸塩の開発を行う必要がある。ALK陽性ALCLは好発年齢が小児、AYA世代、壮年成人であり、これら全コホートに対する同時開発を行う。

研究概要

治験課題名	再発又は難治性ALK陽性未分化大細胞リンパ腫患者を対象としたCH5424802（アレクチニブ塩酸塩）の第Ⅱ相試験（医師主導治験）(UMIN000016991)
対象患者	再発又は難治性ALK陽性のALCL患者（6歳以上）
治験デザイン	非対照、非盲検、多施設共同試験
目標症例数	10例、ただし、6歳以上、15歳未満の被験者を少なくとも3例含む。
主要評価項目	中央判定委員会の判定による奏効率
治験期間	登録期間：2015年3月～2017年2月

治験調整医師／事務局：名古屋医療センター　永井　宏和
／名古屋医療センター臨床研究センター臨床研究事業部

試験スケジュール

スクリーニング → 登録 → 治療期間 1日2回経口投与（1サイクル21日間） → 後観察 最終投与から28日目

腫瘍評価で奏効（CR又はPR）又はSDの被験者は、PD又は忍容不能な毒性の発現等に該当しない限り、投与継続

抗腫瘍効果の評価
サイクル4、8、12及び16

研究体制

名古屋医療センター 臨床研究事業部（医師主導治験の準備、実施の支援）［DM、生物統計、モニタリング、CRC、治験調整事務局等］
→ 医師主導治験の準備、実施の支援 →
名古屋医療センター 血液内科、小児科（医師主導治験の準備、実施）
← 治験薬等の提供 ←
中外製薬（治験薬の提供、治験薬概要書の提供、安全性情報 等）

名古屋医療センター 臨床研究事業部（医師主導治験の準備、実施の支援）［DM、生物統計、モニタリング、CRC、治験調整事務局等］
→ 聖マリアンナ医科大学病院 小児科、血液内科（医師主導治験の準備、実施）
→ 九州がんセンター 小児科、血液内科（医師主導治験の準備、実施）

品質管理体制：生物統計家：名古屋医療センター　嘉田　晃子
DM　：名古屋医療センター臨床研究センター臨床研究事業部
モニタリング責任者：名古屋医療センター　齋藤　明子
監査　：外部CRO（メディクロス）委託

ロードマップ

	2014	2015	2016	2017	2018
研究者	開発戦略 治験の準備 研究資金獲得 薬事戦略相談実施 プロトコル等作成		第II相試験実施 症例登録 試験治療 解析 結果のまとめ		新効能申請手続き
事業部	支援体制整備 薬事戦略相談支援 研究費獲得支援	研究開始支援、データマネジメント、モニタリング、統計解析、報告書作成、監査 プロトコル・必須文書・報告書などの作成支援 電子的症例報告書(eCRF)/データベース(DB)構築 安全性情報の管理等			

スケジュール：
2015年4月　登録開始
2017年9月　登録終了
2018年2月　治験終了予定

医師主導第II相試験の結果を基に、製造販売承認事項一部変更申請を要請する。

進捗等

進捗状況：2016年2月20日現在　登録完了（10症例）

企業名、役割、利益相反関係：中外製薬（株）から、治験薬、治験薬概要書、安全性情報等が提供。
中外製薬（株）から、資金の提供等はなく、利益相反はない。

展開国・承認状況等：ALK陽性の肺がんに対して、日本・米国で承認
ALK陽性ALCLでは、承認されていない。本試験が唯一の治験である。

再発小児急性リンパ性白血病の標準的治療法の確立に関する国際共同臨床試験

革新的医療技術創出拠点プロジェクト
独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター

再発小児急性リンパ性白血病の標準的治療法の確立に関する国際共同臨床試験

基本情報

プロジェクト責任者	堀部　敬三（NHO名古屋医療センター、臨床研究センター）
試験物の名称	クロファラビン、デキサメサゾン、ビンクリスチン、メトトレキサート、シタラビン、L-アスパラギナーゼ、プレドニゾロン、エフラッツマブ
対象疾患	小児再発急性リンパ性白血病

開発コンセプト

区分	ICH-GCP準拠国際共同臨床試験
想定される治療学的ポジション	標準治療の確立
対象疾患	再発急性リンパ性白血病（ALL）
患者選択基準（登録基準）と評価法（効果判定基準）	【適格基準】 1. 再発時に登録された第一再発ALLまたはLL。 2. 登録時に標準治療の予定。 3. 標準リスク群未満に該当、もしくは低危険群登録基準を満たしCD10陽性/早期前駆T細胞性/髄外単独再発、および高危険群登録基準を満たさないALL症例。早期治療反応例。 4. 研究参加前に十分書かれる者。 5. 書面によるインフォームドコンセントが得られている。 6. 登録時点で、研究期間内である。 7. 本臨床研究登録日から1年以内に、本国際共同試験治療を予定するような他の臨床研究に参加していないこと。ただし、前治験にて新薬を投与された場合は評価される。 【除外基準】 1. BCR-ABL1/t(9;22)陽性ALL 2. 妊娠中、もしくは授乳を希望する婦人（授乳婦ではCD10+ALL） 3. 登録時点で治療中または治療を必要とする重篤な合併症を有する人（心臓機能の異常、感染症、肝機能障害、腎機能障害、糖尿病を有する者、および研究参加に同意しない、または治療の妨げとなる精神疾患 4. 活性のある感染症 5. 制御不能な糖尿病（糖尿病コントロール不良の患者） 6. 登録時点でインフォームドコンセントが得られない患者 7. 重篤な心臓、肝臓、腎臓、肺機能障害 8. 研究参加前7日以内に、プロトコールに定められた重大な毒性を有する場合（例：血栓症、心疾患、代謝障害） 9. Karnofsky/Lansky スコア 50%未満。 10. 研究参加に必要な心臓機能、肺機能、肝機能、腎機能が不可能な場合 11. 妊娠検査において妊娠が認められる女性

開発スケジュール

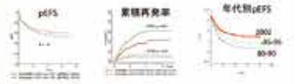
出口までの実施項目：
- 国際共同臨床試験を実施する上での体制整備、システム整備・拡充・連携体制
- 国家間での契約締結方法の整備
- 国際間での保険制度の相違と臨床研究保険制度への加入

各実施項目のスケジュール及び責任部門

先行臨床試験成績

患者データ

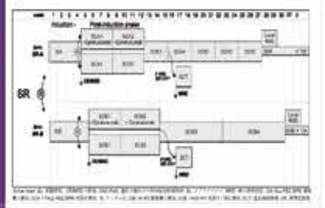
【ALL-REZ BFM 2002成績】
Protocol II IDAとIRコースのランダム化比較試験成績：EFSは同等、再発率はProtocol II IDAで有意に低い(Stackelberg、未発表データ)。



【ALL-R3成績】
イダルビシンIDAとミトキサントロン(MTI)のランダム化比較試験成績：中間解析ではMITで有意なEFS改善(低・中間リスク群では改善、高リスク群では改善なし。この違いは同種移植を受けた患者群にのみ認められた。

臨床試験の概要

疾患レジストリ／症例集積	日本小児がん研究グループ(JCCG)血液腫瘍分科会(旧 日本小児白血病リンパ腫研究グループ、JPLSG)による前向きコホート研究への登録、及び日本小児血液・がん学会疾患登録
プロトコル骨子	【特性】 日本小児がん研究グループ(JCCG)の血液腫瘍分科会(JPLSG)による、小児再発・難治急性リンパ性白血病(ALL)に対する、国際共同の前方視的ランダム化非盲検第II相試験 【目的】 小児再発ALLに対する世界標準治療の確立を目指した、JPLSG ALL-R08類似の治療(アームA：ALL REZ-BFM 2002)と 英国標準治療(アームB：UK ALL-R3)との非盲検比較試験 【エンドポイント】 主要評価項目: ・ 小児再発ALLにおけるEFSの改善 ・ アームA(ALL-REZ BFM 2002) とアームB(ALL-R3) のEFSの比較 副次評価項目: ・ SRアームA(ALL-REZ BFM 2002)とアームB(ALL-R3)のOSの比較 ・ アームAとアームB の第二寛解導入率の比較。 ・ アームAとアームBのallo SCT実施率の比較 ・ アームAとアームBでの有害事象の比較 ・ アームAとアームBでのallo SCT前のMRD陽性率の比較



品質管理体制	生物統計家、DM、モニター、監査　など
EDCシステム	日本：Ptosh/Patient data organizing system)、欧州：Marvin
研究組織	international BFM group (日本JPLSGはiBFMの正式メンバー)
治験調整医師／事務局	堀部敬三（名古屋医療センター臨床研究センター）
安全性情報報告体制	SUSAR
文書管理室・文書管理責任	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
検体管理室・検体管理責任	国立成育医療研究センター、三重大学、大阪大学、名古屋医療センター
スケジュール	2014_10: 試験開始、2021_Q4: 総括報告

国際展開

登録国・承認状況等	19か国の研究グループによる国際共同試験 オーストラリア、ニュージーランド、ベルギー、チェコ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、アイルランド、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、ノルウェー、ポルトガル、ポーランド、スウェーデン、スイス、イギリス

試験の進捗状況

今年度の進捗状況	・ 国内試験登録開始 2014年10月24日 ・ 国内IRB承認/参加予定施設数：29/29施設 – 契約締結し、Invitation Visit完了施設数：28施設 ・ 国内症例登録/予定症例数：21/60例 （2017年2月16日現在）

II-IIIA期非小細胞肺癌完全切除患者を対象とした
α GalCer-pulsed 樹状細胞療法のランダム化第II相試験

革新的医療技術創出拠点プロジェクト
独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター

II-IIIA期非小細胞肺癌完全切除患者を対象とした α GalCer-pulsed 樹状細胞療法のランダム化第II相試験

1. 基本情報・試験物の名称

プロジェクト責任者	坂　英雄（NHO 名古屋医療センター、臨床腫瘍科・呼吸器科）
試験物の名称	αGalCer-pulsed 樹状細胞
対象疾患	II-IIIA期非小細胞肺がん
名古屋医療センターの中央支援内容	・データマネジメント ・モニタリング ・統計解析 ・メディカルライティング ・監査 ・細胞調整

2. 開発目標

開発の最終目標	細胞医療技術としての保険収載
当該プロジェクトの出口	先進医療Bを遂行し、保険収載をめざす
出口へ至る主なハードル	特になし
現時点の到達点	先進医療Bとして臨床試験実施中

3. 開発スケジュール

出口までの実施項目
・先進医療B
・臨床試験の安全・確実・適切な完遂

各実施項目のスケジュール及び責任部門

4. 知財権の確保状況

出願中/権利成立済のもの	該当なし
特許について	該当なし

5. 試験物の概要

薗期性市場での位置づけ	完全切除II-IIIA期非小細胞肺がん。術後標準補助化学療法後のさらなる生存の改善を目的とする、αGalCer-pulsed樹状細胞投与先進療法の効果と安全性の検討を行う。
調達法	自施設で製造
製造元または供給元	該当なし
品質（GMP、非GMP）	該当なし
規格	該当なし

6. 非臨床試験成績

効力に関する非臨床データ

αGalCer-pulsed樹状細胞によるin vivoにおけるVa24 NKT細胞の活性化を確認するために、正常のBALB/cマウスに大量のαGalCer-pulsed樹状細胞を4～5回与え、肝臓細胞における細胞傷害活性を^{51}Cr release assayにより検討した。NKC1細胞に対する細胞傷害活性は、αGalCer-pulsed樹状細胞群及びIFNγ上昇与えることにより誘導された。αGalCer-pulsed樹状細胞がin vivoにてVa24 NKT細胞を活性化していることが示唆された。

αGalCer-pulsed樹状細胞が確立した腫瘤に対しても有効であるかを検討した。肝臓に多数の転移のあるB16マウスを用いた。肝臓のB16メラノーマ細胞転移巣をday 5, 7及び9に測定したところ、bay PC1は、肉眼に多数のメラノーマ転移が観察された。最終値の約100倍のfoci を認めた。

次にαGalCer-pulsed樹状細胞3 x 10^{6}個を今day 7, day 9, day 11に腹腔し、day 15で屠殺を行った。αGalCer-pulsed樹状細胞をday 7にBay 4することにより確立した転移foci は完全に消失した。αGalCer-pulsed樹状細胞は強い抗腫瘍効果を有し、確立したリンパ腫転移を確かめることが示された。一方、メラノーマ転マウスにαGalCer単剤100 μg/kg投与1, 3, 5及び7に投与した結果、day 1及びday 3にαGalCerを投与した神のみに抗腫瘍効果は観察された。以上より、αGalCer-pulsed樹状細胞がαGalCer単独よりも腫瘍転移に対して強い効果を有することが示された。

毒性に関する非臨床データ

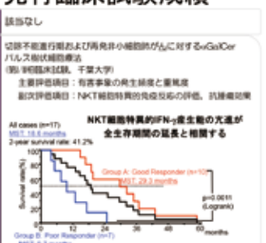
αGalCer (KRN7000) をマウスに腹腔内投与すると、肝臓及び脾臓のNKT細胞は消失し、これはday 1にアポトーシスが生じたことによると考えられた。同時に肝臓のリンパ球に対するNK活性の増強傾向は消失した。NKT細胞の除去は機能的な変化をともに、トランスアミターゼの上昇と肝臓リポ炎の影響が観察された。その後、NKT細胞の数及び機能はday 3～day 7にと戻し続けた。この変化は、b2-マイクログロブリン欠損及びCD1d欠損マウスのようなNKT欠損マウスでは観察されなかった。

7. 先行臨床試験成績

自験データ　該当なし

他者データ

切除不能進行期および再発非小細胞肺がんに対するαGalCerパルス樹状細胞療法
（独）国立病院機構名古屋医療センター
（独）国立病院機構東京医療センター
（独）国立病院機構九州がんセンター
（独）国立病院機構四国がんセンター
（独）国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
（独）国立病院機構大阪医療センター
（独）国立病院機構西新潟中央病院
（独）国立病院機構千葉医療センター
主要評価項目：有害事象の発生頻度と重篤度
副次評価項目：NKT細胞特異的免疫反応の評価、抗腫瘍効果



8. 臨床試験の概要

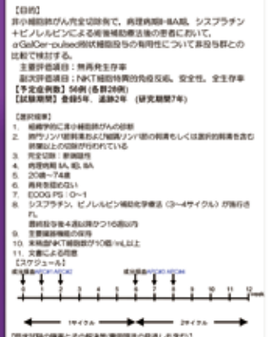
試験の枠組み	先進医療B
試験の段階	First-in-human以外

プロトコール骨子

非小細胞肺がん完全切除例で、病理病期II-IIIA期、シスプラチン＋ビノレルビンによる術後補助療法後の患者において、αGalCer-pulsed樹状細胞投与の有用性について非投与群との比較で検討する。
主要評価項目：無再発生存率
副次評価項目：NKT細胞特異的免疫反応、安全性、全生存率
【予定症例数】56例（各群28例）
【試験期間】登録5年、追跡2年（研究期間7年）

【選択規準】
1. 組織学的に非小細胞肺がんの診断
2. 肺門リンパ節転移および縦隔リンパ節の郭清もしくは選択的郭清を含む郭清以上の切除が行われている
3. 完全切除：肉眼的
4. 病理病期 IIA, IIB, IIIA
5. 20歳～74歳
6. 再発を認めない
7. ECOG PS：0～1
8. シスプラチン、ビノレルビン術後化学療法（3～4サイクル）が施行されている
9. 主要臓器機能の保持
10. 末梢血NKT細胞数が10個/mL以上
11. 文書による同意

【スケジュール】



臨床試験の継承とその解決策/実用開発の発達も含む）
患者リクルート
→参加施設の追加、被験者募集広告を出す。各種会議・学会等での広報活動

試験の進捗状況/成績

2016年2月現在まで、重篤な有害事象の発生は認めない。

臨床試験終了までの見通し
・2014年1月　先進医療B申請提出
・2018年までに56例の登録を予定

9. 企業との連携・利益相反状況

利益相反	医師主導臨床試験として国立病院機構の指定研究費を用て実施している試験であり、企業との利益相反は無い。
企業との連携	該当なし

10. 医療行政・規制当局対応状況

医療行政・規制当局対応状況	先進医療B承認済

11. 製品化（標準医療化）イメージ

製品化（標準医療）イメージ	再生医療新法等、再生医療・補助治療の今後の動向を見つつ、「再生医療製品の早期の実用化に対応した承認制度」を利用して、承認を得、市販後にきらに比較試験を行い、標準治療化をめざす。

舌圧子一体型口腔咽頭内視鏡の有用性に関する医師主導臨床試験

革新的医療技術創出拠点プロジェクト
独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター

舌圧子一体型口腔咽頭内視鏡の有用性に関する医師主導臨床試験

基本情報

プロジェクト責任者	角田　晃一（NHO 東京医療センター、臨床研究センター）
試験物の名称	舌圧子一体型口腔咽頭内視鏡
対象疾患	口腔、咽頭、舌領域、唾液腺、口蓋疾患の炎症がん、腫瘍、異物、機能障害、および健康診断、検診

開発トラック

医師主導臨床試験（→専用機器の承認）	医師主導臨床試験　→　専用機器の承認

開発コンセプト

区分	臨床試験
想定される治療学的ポジション	製品化し保険適用を取得
対象疾患	口腔、咽頭、舌領域、唾液腺、口蓋疾患の炎症がん、腫瘍、異物、機能障害、および健康診断、検診
患者選択基準（診断基準）と評価法（効果判定基準）	1選択基準（以下のすべてを満たすこと） ・耳鼻咽喉科通院外来患者で、上記診断基準に基づた耳鼻咽喉科全般および口腔、口蓋、咽頭の観察・処置を必要とするもの ・文書による同意が得られたもの 2除外基準 コミュニケーションがとれず代筆が不可能で、質問用紙に記入できないもの

開発スケジュール

出口までの実施項目
・薬事戦略相談
・1号機での臨床試験
・2号機での臨床試験
・専用機器の承認申請

各実施項目のスケジュール及び責任部門

知財権の確保状況

特許の有無	あり
日本orPCT	・海外特許（アメリカ、台湾、イギリス、ドイツ、イタリア、スペイン、フランス）1件 Koichi Tsunoda　ORAL CAVITY INSERTION INSTRUMENT AND　PHARYNGOSCOPE 20090171155 APPARATUS 07-02-2009 ・国内特許 角田晃一口腔挿入具および口腔咽頭鏡装置 特願2007-338336
残存期間	12年

製剤／製造法の概要

製剤調達法	HOYAサービス株式会社から購入		
製剤規格	ISO13485	治験薬GMP/QMS	GMP

先行臨床試験成績

自験データ

AWS-S100（旧式）+ブレードの機器を用いて3歳から85歳まで50例で口腔咽頭の観察、口蓋粘膜原の処置を行った（術者10名）。これまでの光源と舌圧子による観察処置に比し、極めて簡単、安全に実施可能であった。被験者全員がこれまでの観察法に比べて楽であったと回答した。
全員で咽頭反射を認めず、観察の拒否も認められなかった。

1号機の試験結果

耳鼻咽喉科通院外来患者で、口腔、口蓋、咽頭の観察・処置を必要とする者が対象であり、対象者数は150名であった。処置は、観察が64%で最も多かった。
使用医師による評価では、望ましい、またはやや望ましいと評価した割合は「観察」において84%、「安全性」において82%であった。今後も使用するかについては、75%が使用する、またはどちらかというと使ってみたいと評価した。

非臨床試験資料整備状況

効力薬理（作用機序）	薬事申請に必要な電気安全性試験 IEC60601-1, IEC60601-2, IEC60602-18

臨床試験の概要

PMDAとの相談	2014年2月に第3者認証機関を通じてPMDAに確認し、最終仕様機を実際に見てみないとはっきりしたことは言えないが、本体についてはクラス2、ブレード部についてはクラス1との回答 最終仕様決定段階で再度確認予定
プロトコル骨子	【目的】2号機を口腔咽頭鏡として使用した場合の医師による評価 【試験デザイン】観察研究 【対象】入院患者、外来受診患者で、口腔、口蓋、咽頭の観察・処置を必要とする対象者 【エンドポイント】観察、処置、記録、所見、安全性、簡便性、今後も使用したいかの評価、および有害事象 【治療計画】開発医療機器を用いて患者の口腔咽頭を観察し、異物除去等の処置を行う 【研究期間】2016年4月～2016年8月 【目標症例数】100例
試験の準備状況	スケジュール：2016年2月プロトコル完成 実施場所：2施設 （東京医療センター、名古屋医療センター） 役割分担：東京医療センター（計画、実施） 名古屋医療センター（研究計画書作成、統計解析等）
臨床試験終了までの見通し	2016年度中に2号機での臨床試験終了 2017年度内に専用機器の承認申請予定
品質管理体制	事務局によるデータの一元管理
研究組織	国立病院機構東京医療センター臨床研究センター
治験調整医師／事務局	国立病院機構東京医療センター臨床研究センター
安全性情報報告体制	事務局によるデータの一元管理
文書管理室・文書管理委員	国立病院機構東京医療センター臨床研究センター
スケジュール	2016年度中に2号機での臨床試験終了

製品化イメージ

試験の進捗状況

今年度の進捗状況	・2号機の臨床試験の進捗 －2施設において79例登録済

再発又は難治性のCD30陽性ホジキンリンパ腫又は全身性未分化大細胞リンパ腫の小児患者を対象としたブレンツキシマブベドチン(SGN-35)の第I相試験(医師主導治験)

続発性難治性気胸に対する滅菌調整タルクを用いた胸膜癒着術の第II相医師主導治験(医師主導治験)

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

科学技術振興機構(JST)大学発新産業創出プログラム(START)(プロジェクト支援型)
オープンフローサイトメータの開発

CDISC標準を利用した業務効率化および標準化の事例紹介

革新的医療技術創出拠点プロジェクト
独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター

CDISC標準を利用した業務効率化および標準化の事例紹介

背景

平成26年6月20日に『承認申請時の電子データ提出に関する基本的考え方』が発出され、承認申請の対象となる臨床試験のデータについては、平成28年10月1日より（経過措置期間は平成32年3月31日まで）Clinical Data Interchange Standards Consortium の規格（以下「CDISC 標準」という。）に準拠した形式での電子データの提出が開始した。米国、欧州、中国においても臨床試験のデータの標準として、CDISC標準を採用し、CDISC標準が臨床試験データの国際標準となっている。

目的

臨床試験データを被験者背景、有害事象、臨床検査値などをトピックごとにまとめるCDISC標準のStudy Data Tabulation Model（以下「SDTM」という。）を医師主導治験やアジア国際共同臨床試験、臨床情報のデータストレージ、電子カルテとファーマコビジランス機能との連携に利用し、申請データ作成の効率化、データレビューの効率化、CRFの標準化、データベースの構造の標準化を実現する。

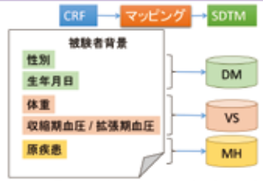


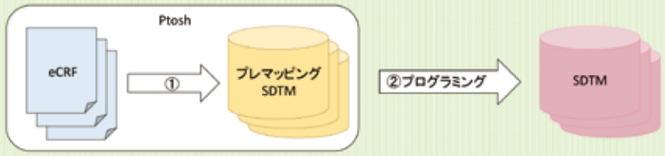
図1 CRFからSDTMへのマッピングイメージ

事例紹介

事例1　医師主導治験・アジア国際共同治験

- 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

図2 Ptoshを利用した場合のSDTM作成フロー

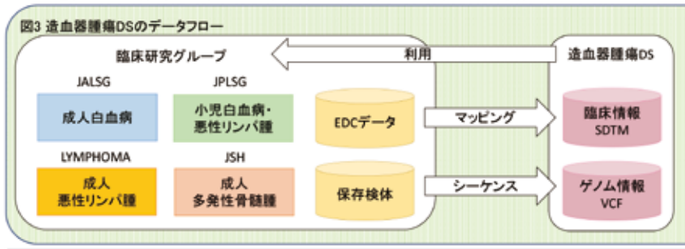


① Ptoshの機能でSDTMの変数、統制用語、データ構造にマッピングされたデータを出力
② CRFにて収集されない導出変数のみをプログラムにて導出

事例2　臨床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

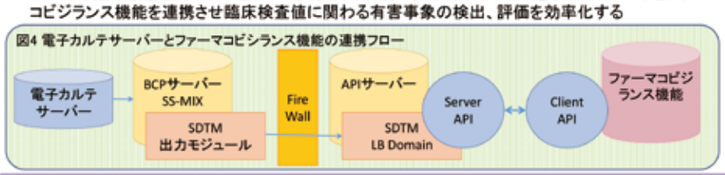
図3 造血器腫瘍DSのデータフロー



事例3　電子カルテとファーマコビジランス機能との連携

- 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ファーマコビジランス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

図4 電子カルテサーバーとファーマコビシランス機能の連携フロー



考察

いずれの事例も先行事例が少なく、取り組みとして非常にチャレンジングな内容ではあるが、CDISC標準を取り入れることでシステムがガラパゴス化することなく発展していくと考える。また、事例を積み重ねることで、業務効率化および標準化が加速すると考える。

レジストリ型研究に対応したユニークな汎用プラットフォーム（Ptosh）

革新的医療技術創出拠点プロジェクト
独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター

レジストリ型研究に対応したユニークな汎用プラットフォーム（Ptosh）

Ptoshとは

**疾患患者コホートを前向きに登録でき、長期にわたる観察が可能な
レジストリ研究に対応した汎用プラットフォームです。**

✓ レジストリ研究のためにシステム新規開発は不要

臨床研究や治験のためのEDCではレジストリ研究には対応できません。
『Ptosh』はレジストリ対応のプラットフォームを提供しています。
そのためシステム自体を新規開発する必要はありません。
コストダウン、開始までの期間短縮が可能です。

特徴

Point 1　疾患レジストリと臨床研究が連動

- 疾患レジストリと臨床研究で症例管理が連動できます
- レジストリ情報をもとに臨床研究を設定できます
- 臨床研究のEDCもPtoshでカバーできます

Point 2　長期追跡が可能

- 転院サポート
- 転勤サポート（担当患者引き継ぎ）

Point 3　登録をサポートする様々な機能

- 重複登録を防ぐ機能を実装
- 年1回（生死確認による）フォローアップ

運用について

低コスト・高品質な運用

コストエフェクティブなサーバー運用および確実なバックアップ・リカバリー体制。

規制への確実な対応

CSV(Computerized System Validation)実施(eCompliance社監修)によるPtoshを用いた運用の信頼性保証。

機能について

ランダム割付の内蔵

最小化法による動的ランダム割付と可変ブロックランダム法による静的割付をEDC内部に統合し、二重盲検化試験にも対応。単一試験のどの段階でも複数回のランダム化をサポート。

CDISC標準データ形式の入出力に完全対応

SDTM形式へあらかじめマッピングしたeCRF作成が可能。

安全性情報迅速報告システムを搭載

安全性情報の多施設間での情報共有が可能。
多施設共同研究における安全性情報の迅速な集約化、検討、一斉周知機能を搭載。
CTCAEを内在化、外部データとしてのコーディング作業が不要。

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

平成２８年度

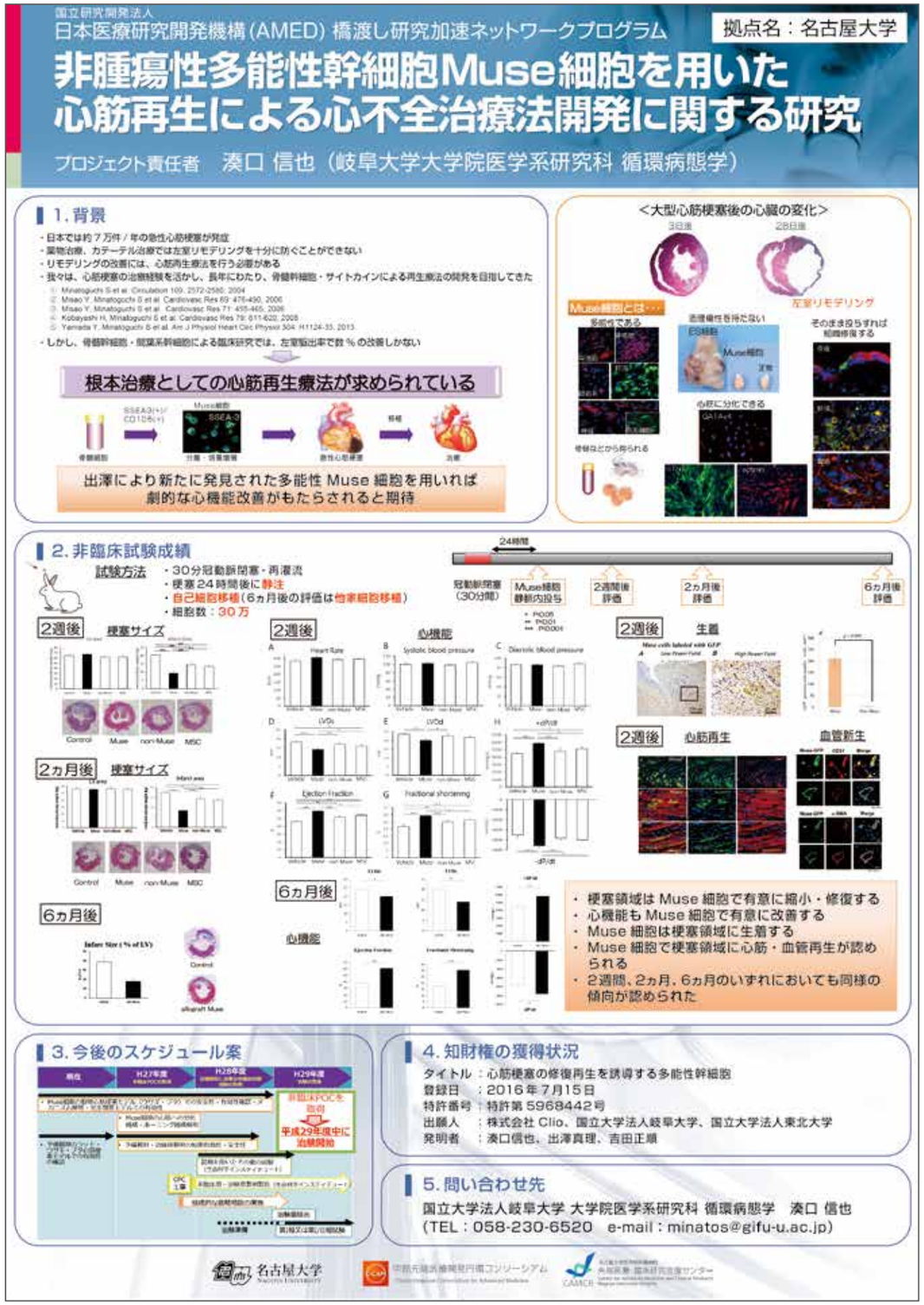
成果報告会

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

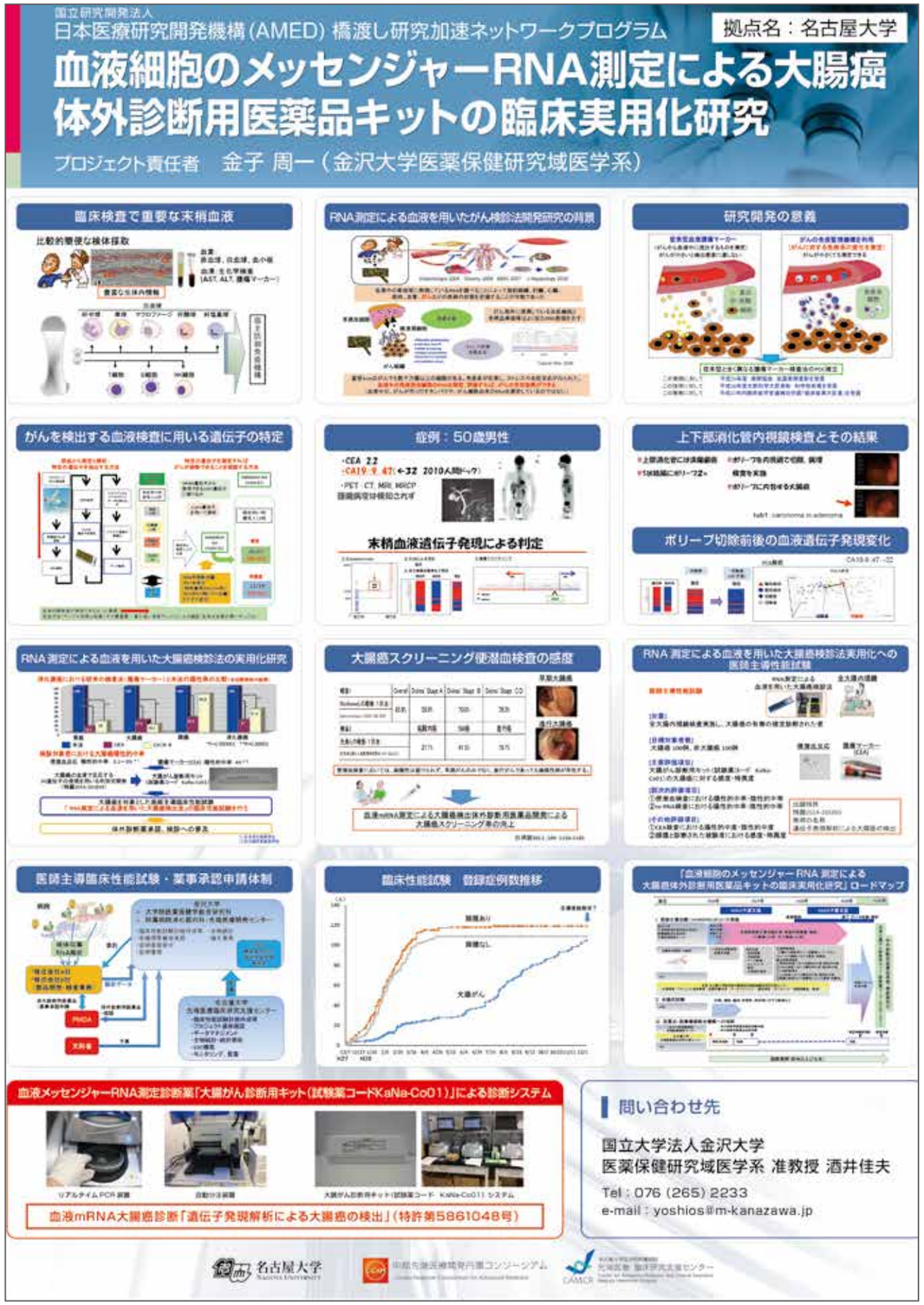
ポスター集

名古屋大学

非腫瘍性多能性幹細胞Muse細胞を用いた心筋再生による心不全治療法開発に関する研究



血液細胞のメッセンジャーRNA測定による大腸癌体外診断用医薬品キットの臨床実用化研究



臨床応用のための新規光感受性糖鎖連結クロリンを用いた癌細胞超選択的次世代光線力学療法の開発

国立研究開発法人
日本医療研究開発機構（AMED）橋渡し研究加速ネットワークプログラム　拠点名：名古屋大学

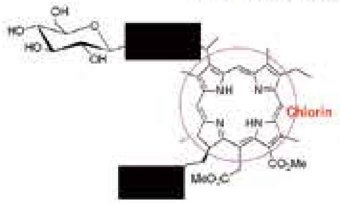
臨床応用のための新規光感受性糖鎖連結クロリンを用いた癌細胞超選択的次世代光線力学療法の開発

プロジェクト責任者　片岡 洋望（名古屋市立大学大学院　消化器・代謝内科学、内視鏡医療センター）

1. 開発の概要

低侵襲な癌の局所治療法である光線力学治療法（PDT）は、本邦では第一世代のフォトフリン PDT、第二世代のレザフィリン PDT が保険適用となっている。第二世代のレザフィリンは光過敏の暗所滞在が2週間とフォトフリンの半分になり、レーザー機器もコンパクト、安価で安定性の高い PD レーザー（半導体レーザー）となり普及が期待されている。さらに癌細胞選択性を高めた次世代のPDT開発を目指し、Warburg 効果を応用したグルコース連結クロリンによる第3世代の PDT 開発を目指している。

SC-N003HPの構造式



SC-N003HP
Chlorin ＝ 光感受性部位
側鎖にD-glucose（腫瘍細胞集積部位）
特願：2016-23348

これまでの光感受性物質に比べ驚異的な殺細胞効果を持つ新規糖鎖連結クロリン SC-N003HP の合成に成功！

2. 対象疾患

本邦での第2世代 PDT 保険適用：肺癌、脳腫瘍、食道癌（再発）
本邦での第1世代 PDT の保険適用：食道癌、胃癌、肺癌、子宮頸癌
PDT の対象となり得るその他の癌種：胆管癌、膀胱癌、乳癌、皮膚癌

3. 知的財産権の確保

特願 2016-23348、特開 2015-147758、特願 2014-200587

4. 開発のロードマップ

5. 非臨床試験の進捗状況

TalaporfinとSC-N003HPにおける殺細胞効果の比較

IC_{50} [μM]：50% 癌細胞殺細胞濃度

		Talaporfin (μM)	SC-N003HP (μM)	効果比率
胃癌細胞株	MKN45	10.9	0.00059	x 18, 474
大腸癌細胞株	HT29	14.7	0.0016	x 9, 187
食道癌細胞株	OE21	15.8	0.00046	x 34, 347
食道癌細胞株	KYSE30	4.56	0.00028	x 16, 285

WST-8 cell proliferation assay　(n=8)

毒性試験、[14]C ラベル SC-N003HP による ADME 試験（吸収、分布、代謝、排泄試験）が現在進行中である。

Allograft 皮下移植腫瘍 model における SC-N003HP-PDT による抗腫瘍効果

Balb/c mouse, CT 26 cell, 薬剤（0. 31mMx 100ml/匹）を尾静脈より投与，30 分後に PD レーザー 664nm, 100 J, 150 mW/cm2 照射，各群 n=10.
SC-N003HP 群では 10 匹中 4 匹で腫瘍の完全消失（CR）を認めた。

簡易薬剤排出試験

6. 治療学的ポジショニング、競合製品と比べた優位性

- Warburg効果を応用し癌細胞選択性、特異性を向上させた次世代PDTにより、高齢化社会における低侵襲性で低コストな癌の局所治療を実現する。
- 現在保険適用の第2世代のTalaporfinに比べ、IC50で9,000倍から30,000倍の抗腫瘍効果を達成。マウス移植モデルでも低毒性でかつ強力な抗腫瘍効果が確認されている。
- マウスにおける簡易体外排出試験も良好な成績を得ており、遮光期間もTalaporfinよりもさらに短縮できる可能性が示唆される。

7. 希望する企業連携（共同研究、ライセンスアウトなど）

次世代 PDT 開発を目指す製薬企業との共同研究を希望する。

＊連絡先
名古屋市立大学消化器・代謝内科学　Tel：052-853-8211, Fax：052-892-0952

名古屋大学　中部先端医療開発円環コンソーシアム　CAMCR

ヒト臨床がん個別化医療実現のための迅速治療薬感受性解析システム研究開発

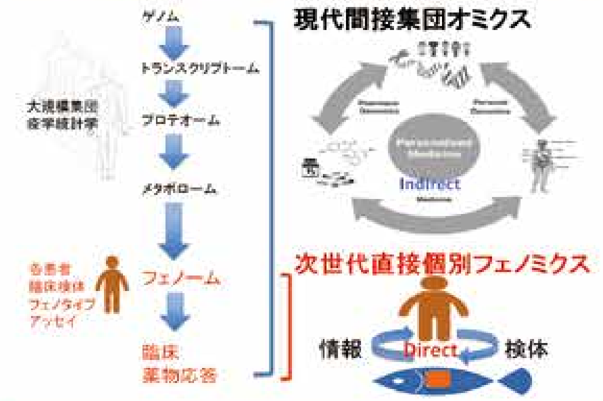
国立研究開発法人
日本医療研究開発機構（AMED）橋渡し研究加速ネットワークプログラム　拠点名：名古屋大学

ヒト臨床がん個別化医療実現のための迅速治療薬感受性解析システム研究開発

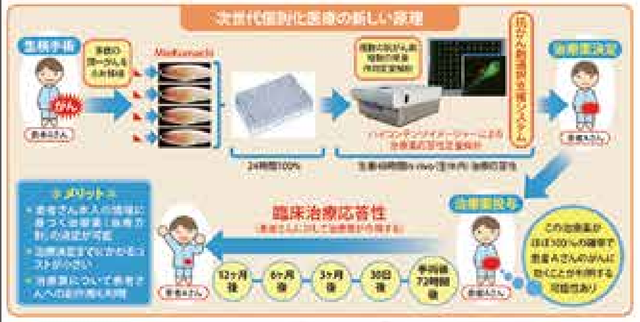
プロジェクト責任者　田中 利男（三重大学大学院医学系研究科システムズ薬理学）

次世代がん個別化医療の原理

ヒト臨床がん次世代個別化医療システムの新しい原理



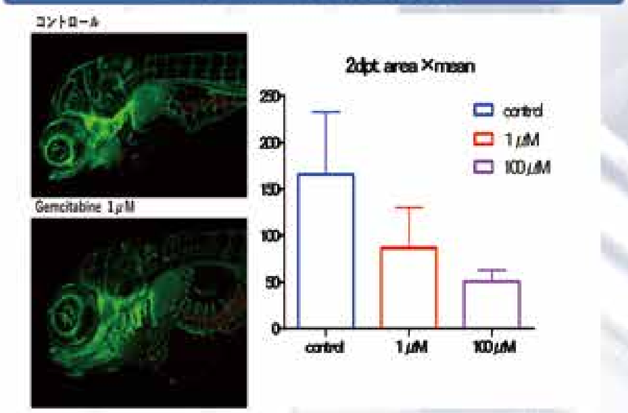
次世代がん個別化医療プロトコール



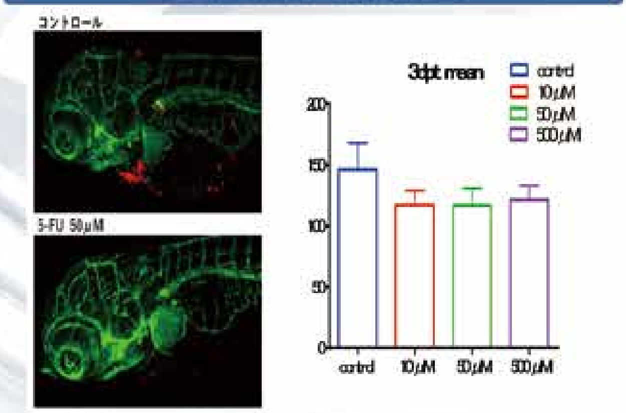
臨床がん検体のex vivo薬物感受性解析

Methods in Molecular Biology, 2014, 1165: 223-238

臨床膵がん治療薬gemcitabine感受性解析システムにおける定量性確立



臨床膵がん治療薬5-FU 感受性解析システムにおける定量性確立



問い合わせ先
津市江戸橋2-174総合研究棟2 2階 223　TEL：059-231-9259 / FAX：059-231-6753
spharmacology@doc.medic.mie-u.ac.jp　http://pgx.medic.mie-u.ac.jp/zqsp/

名古屋大学　中部先端医療開発円環コンソーシアム　CAMCR

国立研究開発法人
日本医療研究開発機構（AMED）橋渡し研究加速ネットワークプログラム

拠点名：名古屋大学

Muse細胞を用いた周産期脳障害の新規治療法開発

プロジェクト責任者　佐藤 義朗（名古屋大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター）

周産期低酸素性虚血性脳症（HIE）

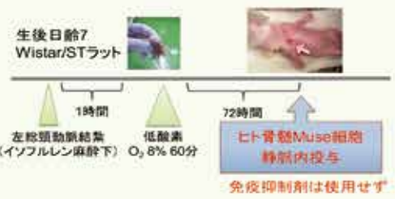
- 発症：1.3 ～ 1.7 例 /1,000 出生
- 脳性麻痺は生涯続く。
- → 患者本人と支える家族には大きな負担
- 一人あたりの経済的費用は約 1 億円

「有効な治療法は低体温療法しかないが、その効果は限定的」

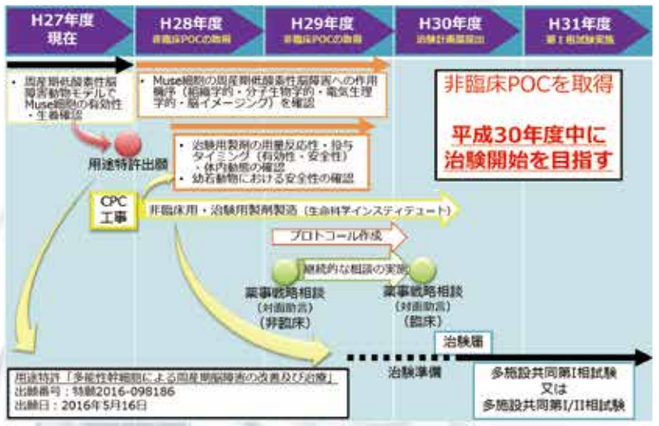
Muse細胞

（Multilineage-differentiating stress enduring cells）

HIEモデルを用いたMuse細胞の有効性・生着確認



開発スケジュール（ロードマップ）



連絡先：佐藤義朗（TEL：052-744-2294、E-mail：yoshiaki@med.nagoya-u.ac.jp）

名古屋大学 NAGOYA UNIVERSITY　中部先端医療開発円環コンソーシアム Chubu Regional Consortium for Advanced Medicine　CAMCR 先端医療・臨床研究支援センター

国立研究開発法人
日本医療研究開発機構（AMED）橋渡し研究加速ネットワークプログラム

拠点名：名古屋大学

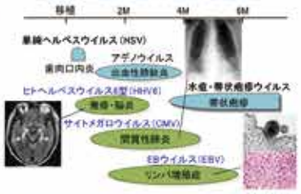
マルチプレックスPCR法を用いた造血幹細胞移植後の重症ウイルス感染症早期診断法実用化研究

プロジェクト責任者　木村 宏（名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学）

背景

- 造血幹細胞移植後は、重症ウイルス感染症を発症するリスクが高い
- 移植後重症ウイルス感染症の代表は、EB ウイルス（EBV）、サイトメガロウイルス（CMV）、ヒトヘルペスウイルス 6 型（HHV-6）
- これら感染症は、非特異的な臨床像を示すため、臨床診断は困難である一方、治療介入の遅れは予後に直結する
- 日本では造血幹細胞移植は年間約 5,000 例実施されており、今後も増加していく可能性が高い

造血幹細胞移植後の日和見感染症

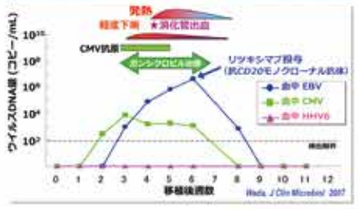


開発技術の概要・本研究の特徴

- 定量 PCR 法によるウイルス核酸検出は迅速性・定量性に優れ、ウイルス増殖動態を把握することが可能
- マルチプレックス（複数同時検出）化することで、微量の検体から複数のウイルスの鑑別診断が可能となり、個別の方法に比べて先進性・競争力がある
- 名古屋大学は最終製品をカバーする知財を保有している
- 企業（A 社・B 社）との提携により、共同で製品開発・臨床性能試験・PMDA 申請を行う研究体制を構築している
- 研究参加施設はわが国における造血幹細胞移植の中心施設である
- 名古屋大学と藤田保健衛生大学は中部先端医療開発円環コンソーシアムの参加施設であり、連携が取れている
- 拠点（名古屋大学）には先端医療支援の十分な実績があり、研究者倫理・利益相反の管理体制が備わっているため、臨床データを集積する環境が整っている

マルチプレックスPCR法によるEBV/CMV/HHV6同時検出

4歳女児、再生不良性貧血にて造血幹細胞移植
- 移植後、複数のウイルスが同時に活性化し、感染症が生じることがある



実施体制と役割分担

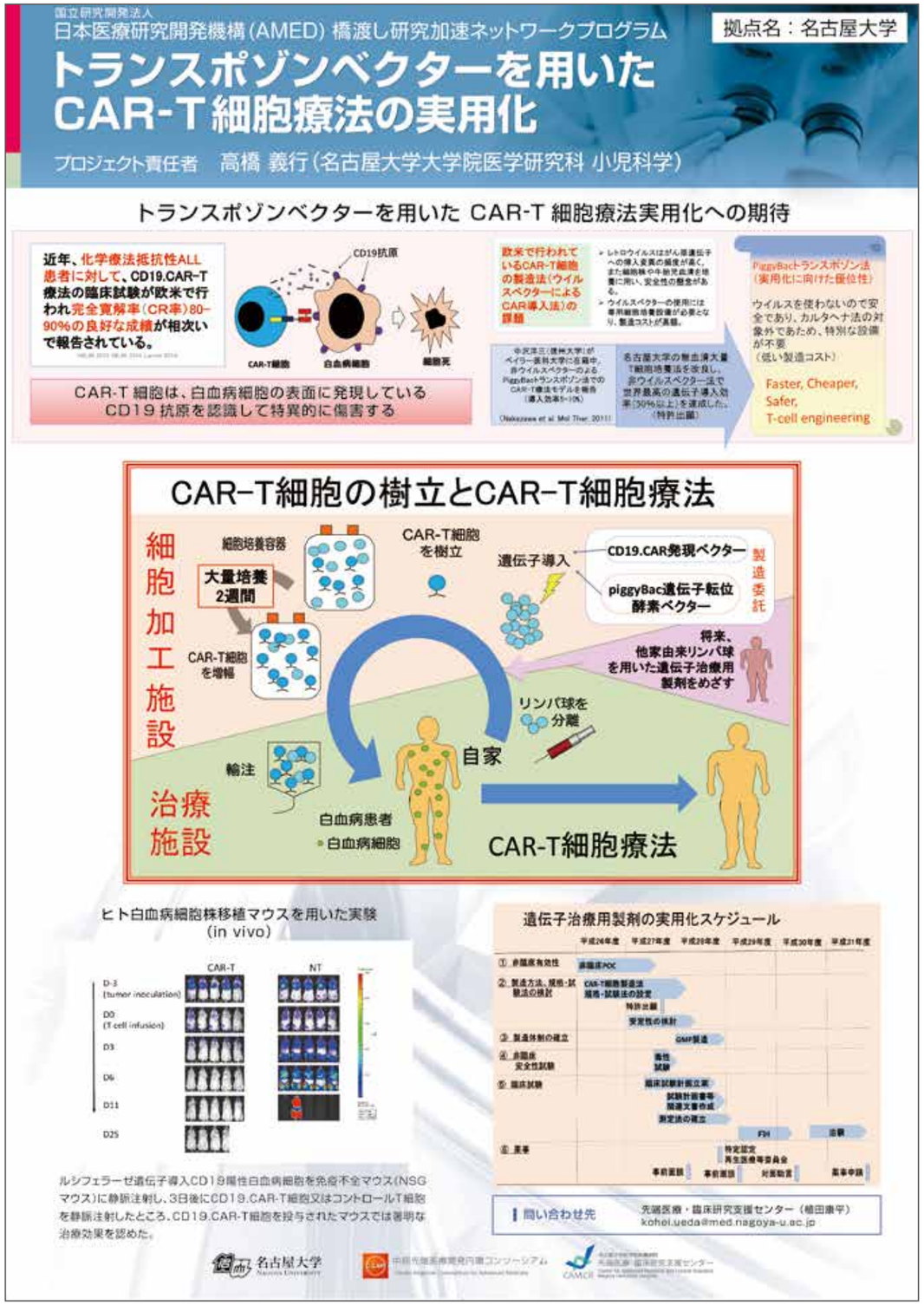
開発戦略とロードマップ

問い合わせ先
名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学　木村　宏
TEL：052-744-2207　E-mail：hkimura@med.nagoya-u.ac.jp

名古屋大学 NAGOYA UNIVERSITY　中部先端医療開発円環コンソーシアム Chubu Regional Consortium for Advanced Medicine　CAMCR 先端医療・臨床研究支援センター

肺癌体細胞遺伝子変異の免疫学的診断システムの開発

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



腫瘍切除等顎骨欠損症例に対する予後QOL向上に向けた顎骨再生医療法の最適化研究

国立研究開発法人
日本医療研究開発機構（AMED）橋渡し研究加速ネットワークプログラム

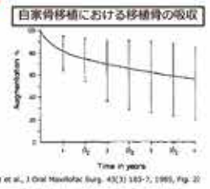
拠点名：名古屋大学

腫瘍切除等顎骨欠損症例に対する予後QOL向上に向けた顎骨再生医療法の最適化研究

プロジェクト責任者　名古屋大学大学院医学系研究科頭頸部・感覚器外科学　日比英晴
発表（研究分担者）　新潟大学大学院医歯学総合研究科組織再建口腔外科学分野　片桐渉

対象疾患：顎顔面外傷、顎骨腫瘍や嚢胞摘出術等による顎骨欠損　背景：顎顔面外傷、顎骨腫瘍や嚢胞の摘出術等により、顎骨を大きく欠損した場合、咀嚼・嚥下など口腔機能の低下を及ぼし、著しいQOL低下を招く

従来法：自家骨移植・人工骨移植

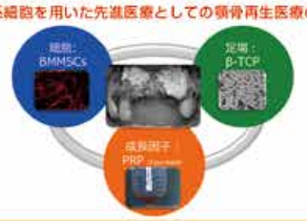


利点
1. 広く臨床応用され、予後や経過がよく分かっている
2. 自己組織である（免疫拒絶がない、感染に強い）：自家骨
3. ドナーサイトの手術が不要：人工骨

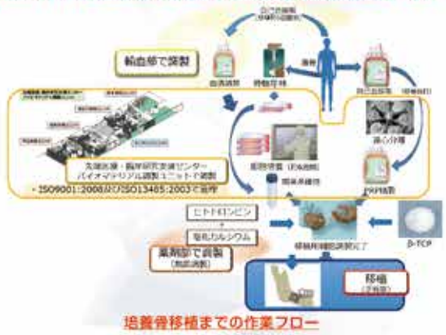
欠点
1. 骨採取部（ドナー）の手術が必要：自家骨
2. 患者の身体的・精神的負担が大きい：自家骨
3. 移植骨の経時的吸収（右上図）：自家骨
4. 大きな欠損には不適：人工骨
5. 易感染性、骨形成までに時間を要する：人工骨
6. 骨に置換しない材料ではインプラント不可能：人工骨

本法：細胞・足場・成長因子を用いた骨再生医

間葉系細胞を用いた先進医療としての顎骨再生医療の実施



名古屋大学におけるこれまでの 100 例を超える骨髄由来間葉系細胞の移植経験を踏まえ、骨髄由来間葉系細胞の効果を評価するための臨床試験を先進医療 B として、開始した。



培養骨移植までの作業フロー

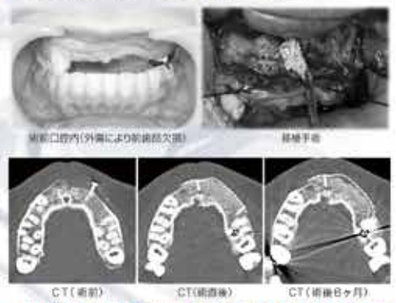
臨床試験の概要

試験名	骨髄由来間葉系細胞を用いた顎骨欠損に対する骨再生医療研究
目的	自己骨髄由来間葉系幹細胞（MSCs）から分化誘導された骨髄由来間葉系細胞を用いた骨再生医療の有効性と安全性を検討する。人工骨補填剤であるβ-TCPと多血小板血漿、トロンビン、塩化カルシウムの混合物を骨補填剤とし、骨髄由来間葉系細胞の骨欠損の修復による効果を比較する ●対照群：PRP+ヒトトロンビン+$CaCl_2$+β-TCP ●間葉系細胞群：骨髄由来間葉系細胞+PRP+ヒトトロンビン+$CaCl_2$+β-TCP
試験薬	骨髄由来間葉系細胞（バイオマテリアル調製ユニットで製造）
用法・用量	約1×10^7個の骨髄由来間葉系細胞を多血小板血漿（PRP）、トロンビン、塩化カルシウム、β-TCPと混合し、骨欠損部に移植
対象疾患	顎顔面外傷、顎骨腫瘍や嚢胞摘出術等による顎骨欠損
主な選択基準	20歳以上で顎顔面外傷、顎骨腫瘍や嚢胞摘出術等により残存骨の高さが10mm以下で、かつ連続した3カ所の1顎程度以上の顎骨欠損をする患者（顎骨腫瘍摘出術を受けた患者においては、1次治療（摘出術）後5年間の経過観察において再発・転移がない患者）で、骨造成を必要とする患者（性別は問わない）
目標症例数	再生予定部位83部位（対照群26部位及び間葉系細胞群55部位：最大29例）
主要評価項目	十分な骨再生が得られた部位の割合

ロードマップ・知財

知財確保状況：2006-122518, 2012-090822, WO2006123579 などで公開

臨床試験の進捗　第1号症例が6ヶ月経過



移植骨の経過は良好である　インプラント埋入を計画中

希望する企業連携　・細胞培養・運搬関連（自己細胞・同種細胞）・人工骨及び吸収性メッシュプレート等生体材料

主な連絡先　国立大学法人名古屋大学 大学院医学系研究科頭頸部・感覚器外科学　日比英晴
(TEL：052-744-2348　e-mail：hibihi@med.nagoya-u.ac.jp)

名古屋大学 NAGOYA UNIVERSITY
中部先端医療開発円環コンソーシアム Chubu Regional Consortium for Advanced Medicine
先端医療・臨床研究支援センター Center for Advanced Medical and Clinical Research, Nagoya University Hospital

重症心不全患者に対するテイラーメイド方式心臓サポートネットの安全性・有効性に関する研究

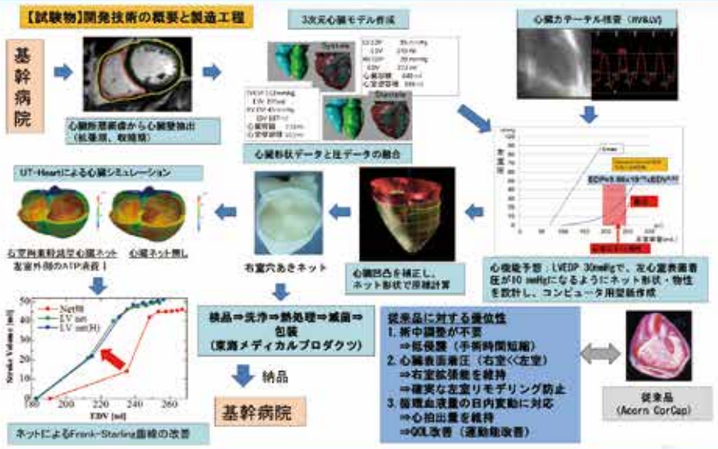
国立研究開発法人
日本医療研究開発機構（AMED）橋渡し研究加速ネットワークプログラム

拠点名：名古屋大学

重症心不全患者に対するテイラーメイド方式心臓サポートネットの安全性・有効性に関する研究

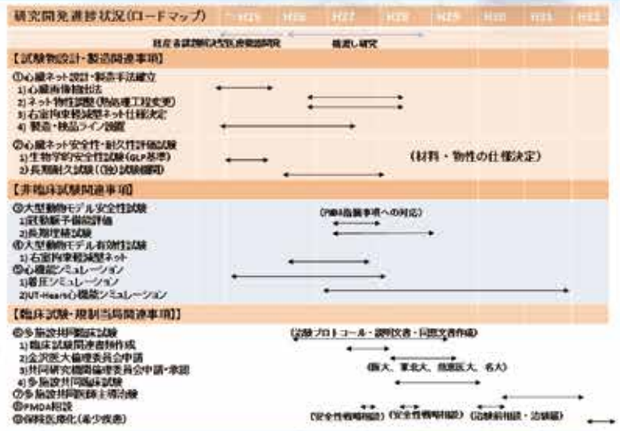
プロジェクト責任者　秋田 利明（名古屋大学大学院医学系研究科心臓外科学）

【試験物】開発技術の概要と製造工程



1. 対象疾患	1. 特発性拡張型心筋症 2. 虚血性心筋症 3. 二次性拡張型心筋症
2. 期待すべき効果	①心臓ネットの保持力により心室壁張力を減少させ、収縮能・エネルギー効率を改善する（急性効果）。②心筋肥大、心筋変性を防止することにより心臓リモデリングの進行を抑制し、慢性期の心機能、QOL、生命予後を改善する（慢性効果）。
3. 市場性	年間手術件数（約1000件）、単価（350万円）とし、およそ35億円。 全世界では手術件数（約10,000件）350億円が見込まれる。
4. 競合品（Mardil）に対する優位性	【問題点】 ✓右室拘束軽減機構なし ✓テイラーメイド機構無し ✓バルーンの耐久性？ ✓Acorn CorCap™特許を継承 ✓左室後壁バルーンを追加 ✓機能的僧房弁閉鎖不全をターゲットに治験開始
5. その他	1. 多施設共同臨床試験にて安全性を確認する（有害事象有無）。 2. 多施設共同医師主導治験実施による有効性を確立する。（心機能改善、心臓リモデリング指標改善、QOL改善、運動能改善） 3. 心不全症例の個別化3次元モデルを作成し、心臓シミュレーションでの指標（両心室EF, EDV, ESV）予測値と術後実測値の検証を行う。（誤差5%未満）

研究開発進捗状況（ロードマップ）



知財権の確保状況	H26	H27	H28	H29	H30
①基本特許（JP登録）	権利期間（～2026）				
②右室拘束軽減ネット（JP,US,EP,CN移行）	PCT	各国移行（JP,US,EP,CN）			
③型紙作成方法（JP,US,EP,CN移行中）	PCT	各国移行（JP,US,EP,CN）			
④意匠（JP,US,EP,CN登録）	権利期間（～2034(JP),～2029(US),～2038(EP),～2023(CN)）				

問い合わせ先
名古屋大学心臓外科　秋田利明　〒466-8550　名古屋市昭和区鶴舞町 65
TEL:052-744-2376　FAX:052-744-2383　E-mail:takia@med.nagoya-u.ac.jp

名古屋大学 NAGOYA UNIVERSITY
中部先端医療開発円環コンソーシアム Chubu Regional Consortium for Advanced Medicine
先端医療・臨床研究支援センター Center for Advanced Medical and Clinical Research, Nagoya University Hospital

FGFR3シグナル抑制による低身長治療薬の開発研究

国立研究開発法人
日本医療研究開発機構（AMED）橋渡し研究加速ネットワークプログラム

拠点名：名古屋大学

FGFR3シグナル抑制による低身長治療薬の開発研究

プロジェクト責任者　鬼頭 浩史（名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学）

研究開発の意義

軟骨無形成症
- 四肢短縮型低身長（最終身長 120～130cm）
- 有病率：0.36～0.60 / 10,000 出生
- 病因：FGFR3（骨伸長の抑制因子）の恒常的活性化
- 現状治療：成長ホルモン（効果不充分）や骨延長術（高侵襲・長期入院）

新規標的：FGFR3シグナルを抑制する薬剤

FGFR3 シグナル抑制剤開発の現状
- 新規低分子化合物（NF449, A31, P3）：毒性学的プロファイルは不明で、医薬品候補物質のレベルにない（Krejci 2010, Jonquoy 2011, Jin 2012）
- スタチン：小児に対する使用実績はない（Yamashita 2014）
- C型ナトリウム利尿ペプチド（C-Type natriuretic peptide：CNP）（Yasoda 2004）：半減期が数分で可能な投与方法はない
- CNP アナログ（BMN111）（Lorget 2012）：米豪英仏で ph.2 実施中（Bio Marine Pharm.）注射剤で長期投与の負荷大

本研究開発の意義
- 小児稀少難治性疾患に対する内服による根本的治療法の実用化
- 他のFGFR3 病（タナトフォリック骨異形成症など）や各種低身長症への応用

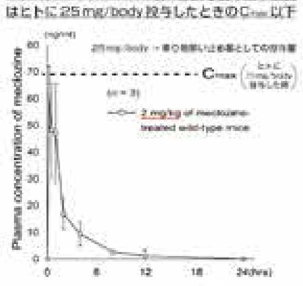
FDA 承認の既存薬の低身長治療薬へのドラッグリポジショニング

Meclizine は軟骨細胞において ERK のリン酸化を抑制し、細胞増殖・分化促進した。

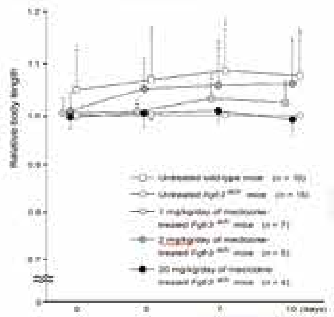
Meclizine は野生型マウスにおける骨伸長を促進した。

Meclizineの動物モデルでの有効性

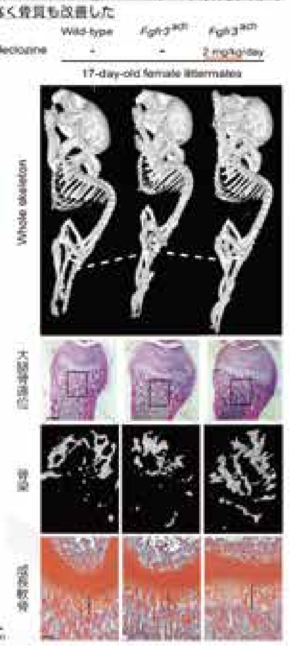
マウスにMeclizine 2mg/kg 投与後の血中濃度はヒトに25mg/body 投与したときのCmax以下



Meclizine 1または2mg/kg 連日するとFgfr3ach マウスの低身長をレスキューした



Meclizine は Fgfr3ach マウスの骨伸長だけでなく骨質も改善した

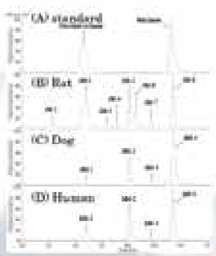


非臨床安全性試験

Meclizine 製剤の小児使用実績
- 米国では 1957年から医療用医薬品として販売。
- 国内では 1981 年から 50 種類以上の OTC 薬に配合。
- 小児に対しては長年の使用実績から短期間投与の安全性は担保されていると判断される。
- 長期連日投与の安全性を担保するための毒性試験が必須。

1 週間反復投与予備毒性試験
- イヌは高用量（1000 mg/kg）でも有害事象なし。
- ラットは臨床用量の100 倍にて有害事象が発現。

代謝試験
- 蛋白結合率（ラット、イヌ、ヒト）
- 肝代謝固有クリアランス（ラット、イヌ、ヒト）
- 代謝物プロファイリング（ラット、イヌ、ヒト）

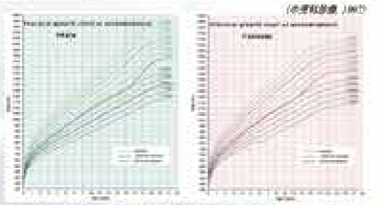


- ヒトの代謝はイヌ型と考えられる
- ラットへの用量を低くして2種の動物での長期毒性試験の実施が望ましい（PMDA）

臨床試験計画

第 I 相
軟骨無形成症の小児患者を対象に塩酸メクリジン製剤を2週間経口連続投与し、投与4日目における薬物動態並びに2週間後の薬物動態性の検討を行うとともに、併せて2週間投与の安全性を検討する。
25mg 製剤 1 回投与群と25mg 製剤2回投与群の各6例(計12例)。

第 II 相
軟骨無形成症の小児患者を対象に塩酸メクリジン製剤の1年間継続投与における成長速度への影響と安全性を検討する。
25mg 製剤 1 回投与群と25mg 製剤2回投与群の各10例(計20例)。



成長曲線によると、5 歳～11歳の軟骨無形成症患者の成長速度は性別、年齢によらず4cm/年、健常児は 6cm/年で一定であった。
従って、計画中の第Ⅱ相における有効性の評価においては、1年後の身長変化量の閾値を4cm、期待値を6cm、標準偏差を2cmとし、両側1標本t検定で検出することにより、治療開始前1年間と治療開始後1年間の伸長変化率を比較することにより伸長効果の有効性判定は可能であり、必要な症例数は10例となる。

研究開発スケジュール

2017年度以降は AMED の資金援助のもと、連携企業と情報を共有しながら医師主導治験を実施し、第Ⅱ相試験で良好な成績が得られた場合、連携企業のライセンスアウトすることを希望する。

研究開発体制

連携を希望する企業の問い合わせ先　先端医療・臨床研究支援センター

名古屋大学　中部先端医療開発円環コンソーシアム　先端医療・臨床研究支援センター

レーザ血栓溶解治療システムの開発

国立研究開発法人
日本医療研究開発機構（AMED）橋渡し研究加速ネットワークプログラム

拠点名：名古屋大学

レーザ血栓溶解治療システムの開発

プロジェクト責任者　梅村 和夫（浜松医科大学薬理学講座）

1. 概要

脳梗塞急性期治療薬としては、血栓溶解薬である t-PA（組織型プラスミノゲン・アクティベータ）が世界で広く使用されている。しかし、投与可能時間が短く、出血性合併症のリスクもあり、全ての患者に使用できないのが実状である。また、血管内手術（機械的血栓除去術）による血栓回収も行われているが、デバイスの操作性や血管損傷リスク等の問題が残されている。我々はレーザ（光エネルギー）を使用し、血栓のみを溶解し、血管に傷害を来さない血栓除去システムを考案し、2016 年12月1日、医師主導治験を開始した。最終的には、出血性合併症等の副作用が少なく、治療効果が高く、かつ国産品として国際競争力に優れたレーザ血栓溶解システムの実用化を目指す。

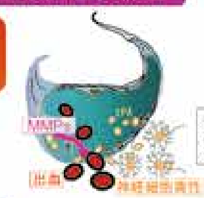
対象疾患	脳主幹動脈塞栓症
特許情報	血栓溶解装置
期待すべき効果	血流再開、予後改善
市場性	国内：50万人/年、世界：500万人/年
開発における課題	製品化出口を担う企業との連携

2-1. 脳梗塞急性期の治療法

世界で唯一の標準薬である血栓溶解薬
rt-PA（遺伝子組換え組織プラスミノーゲンアクチベータ）
使用制限：発症 4.5 時間以内が適応⇒適応となる患者が多くない
脳出血の患者には禁忌
効果　：再開通率は 30%程度　効果は限定的

rt-PA の治療上の問題点
- 出血性梗塞による予後不良
- 神経細胞毒性作用を有しており梗塞を悪化する可能性

毒性作用は rt-PAの直接作用



Blood 114;3126:2009
J Thromb Haemost 5;1732:2007.
Blood 103;2633:2004.
J Cereb Blood F Metab 22;648:2002.

2-2. 脳梗塞急性期の治療法

中心循環系塞栓除去用カテーテル
Merci リトリーバー（2010 年 4 月承認）
Penumbra システム（2011 年 6 月承認）
Solitaire FR 血栓除去デバイス（2013 年12月承認）
対象：発症 8 時間以内
rt-PA の経静脈投与が適応外、または、
rt-PA の経静脈投与により血流再開が得られない場合

中心循環系塞栓除去用カテーテルの問題点
- デバイスも器具も硬く、さらに何回か器具の交換が必要となるなど操作性が課題
- 血管損傷や血管内皮障害のリスクが高い
- 長期に見れば血管内皮の損傷に伴う血管の狭窄や閉塞などの可能性
- 高度な技術が必要（トレーニングが必要）

治験用装置

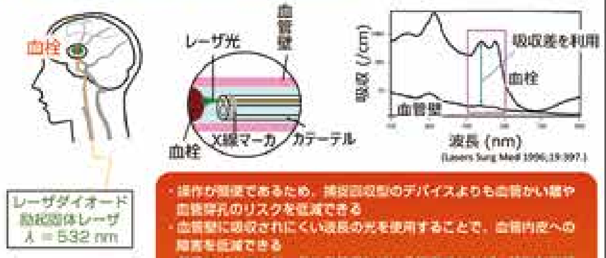
レーザ部では治験用バックアップ装置を製作

カテーテル部は部品組立／滅菌処理／梱包／検査手順を確立する事により、医師主導治験実施者に製品相当のカテーテルを供給する環境を構築した

検査体制の構築：部品組立 → 滅菌処理 → 梱包

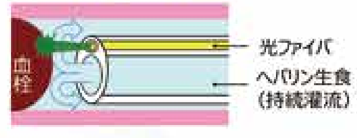
2016 年11月に治験用のレーザ部およびカテーテル部を、医師主導治験実施施設である浜松医療センターに治験機器提供者として交付した

3. 血管および血管内皮に損傷を与えず安全かつ迅速、確実に血栓のみを溶解可能な治療技術の開発



- 操作が簡便であるため、捕捉回収型のデバイスよりも血管かい離や血管穿孔のリスクを低減できる
- 血管壁に吸収されにくい波長の光を使用することで、血管内皮への障害を低減できる
- 普段マイクロカテーテルを使用している術者であれば、特別な訓練は必要なく使用できる

4-1. レーザ照射による血栓溶解イメージ



4-2. 高速度カメラによる観察

発生したバブルによる血栓ファントムの切削→バブルの消失

5. 臨床試験に入るための非臨床試験

下記試験について、GLP に準じて外部委託で実施済みである。モデル動物において、安全かつ有効に血栓を溶解し、血流を再開できることを確認した。

安全性試験	有効性試験
・レーザ照射の際に発生する赤血球の凝集性に関する検討 ・血管壁への影響（in vitro試験） ・血管壁への影響（in vivo試験） ・レーザ照射の際に発生するデブリの検討	・至適条件 ・血栓溶解のメカニズム ・モデル動物での有効性

6. 治験実施計画

適応患者：脳主幹動脈塞栓症発症後 8 時間以内の患者において、組織プラスミノーゲンアクチベーター（t-PA）の経静脈投与が適応外、又は t-PA の経静脈投与により血流再開が得られなかった患者を対象とする。
他のデバイスと同等に first line の治療器具と位置付ける。
ステップ 1 は、浜松医療センター 1 施設での実施を予定している。実施した1例ごとに術後 2 週までの評価を効果安全性評価委員会に報告し、安全性の検討を受けた後、次の症例の登録を行う。重篤な副作用が発生した際には直ちに効果安全性評価委員会に報告し、治験の継続について審議する。安全性評価のため、5 症例の術後 12 週の評価が終了した時点で安全性の主要評価項目の評価を行い、ステップ 2 への移行について効果安全評価委員会が審議する。ステップ移行の際には、有効性の主要評価項目である再開通率も確認する。

7. ロードマップ

【お問い合わせ先】浜松医科大学 薬理学講座 教授 梅村和夫
Tel：053-435-2271　e-mail：umemura@hama-med.ac.jp

名古屋大学　中部先端医療開発円環コンソーシアム　先端医療・臨床研究支援センター

ARO機能の整備状況

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

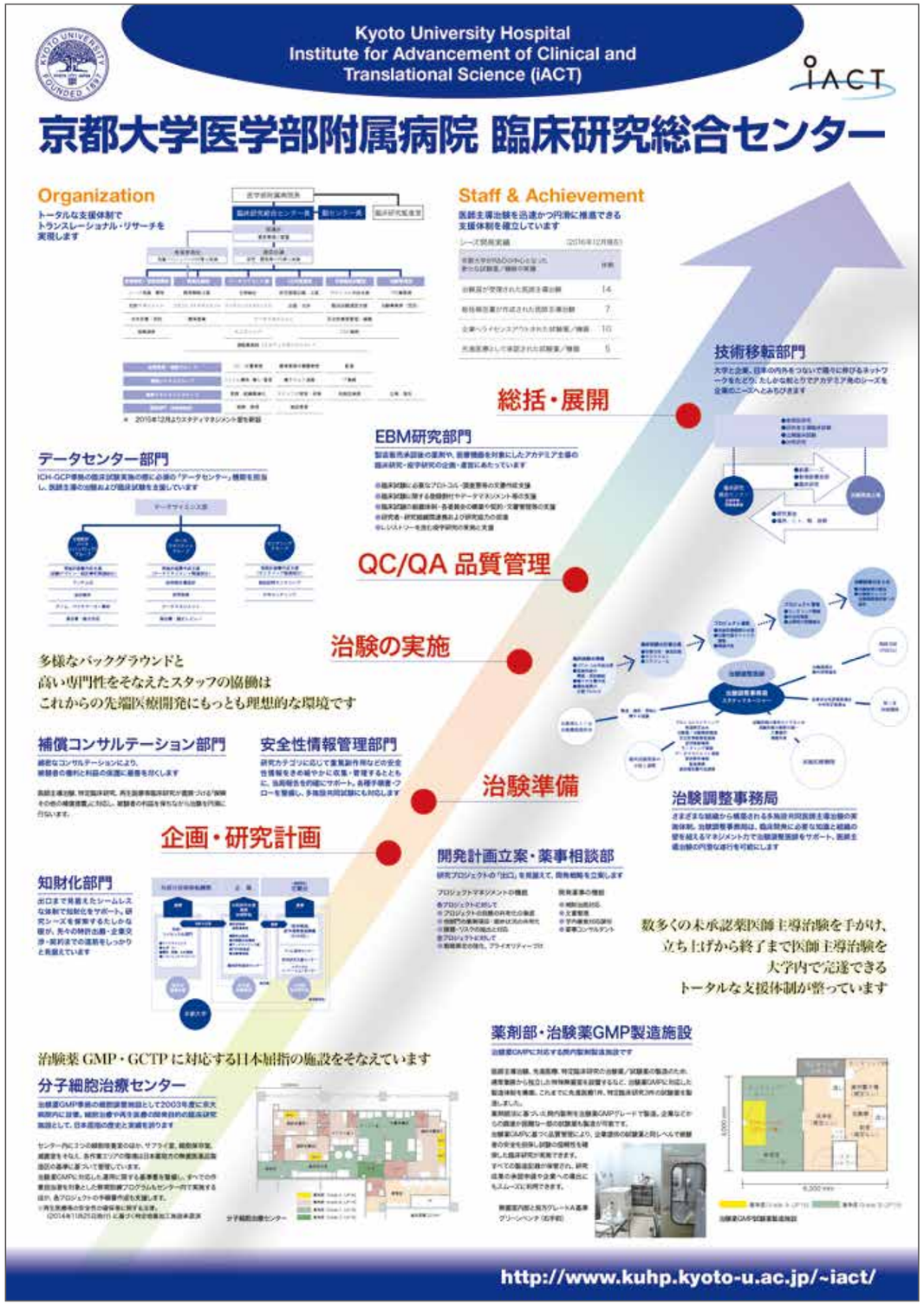
平成28年度
成果報告会

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

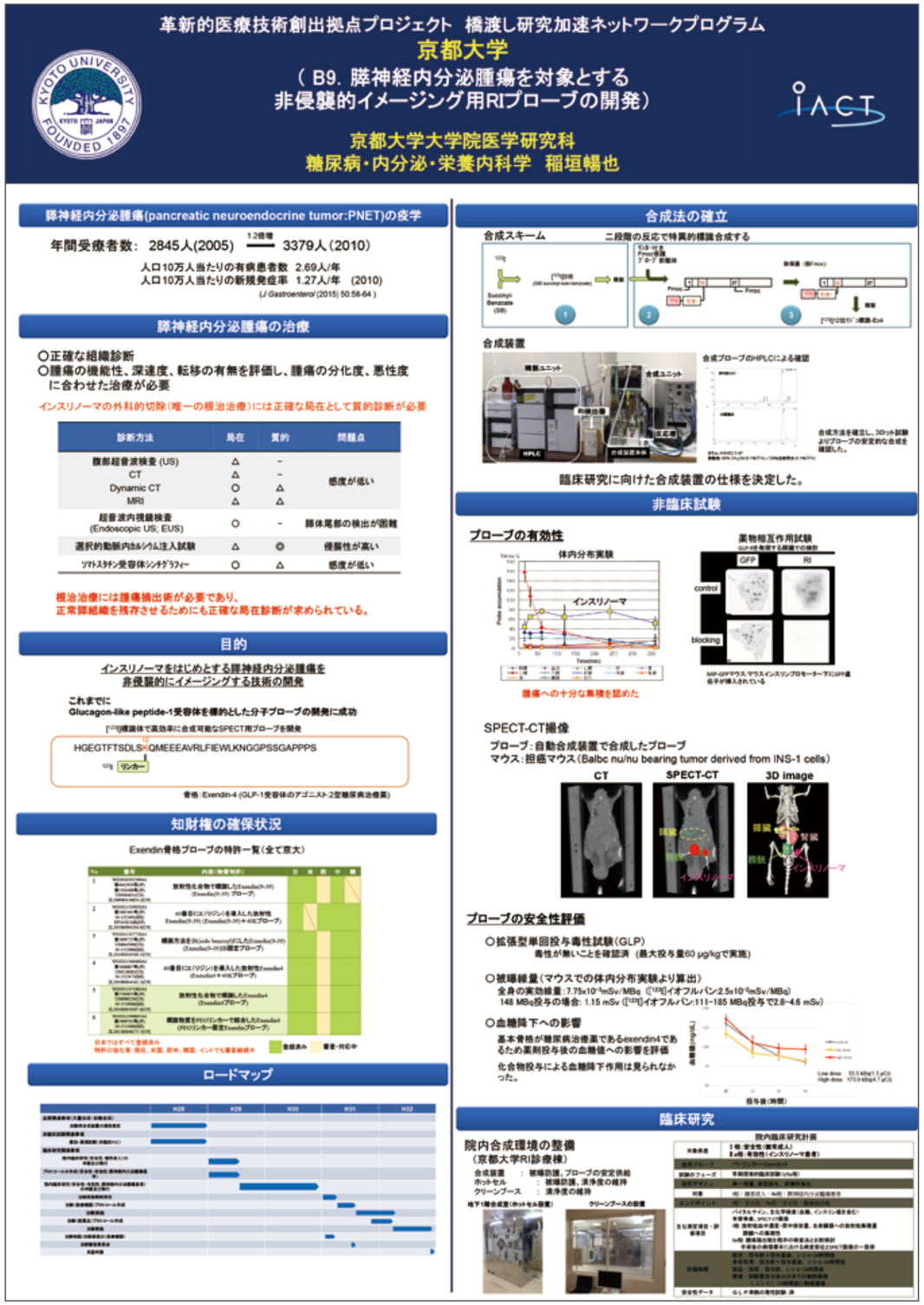
ポスター集

京都大学

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター



膵神経内分泌腫瘍を対象とする非侵襲的イメージング用RIプローブの開発



内視鏡外科及び乳腺外科における微小がん位置特定システムの開発

革新的医療技術創出拠点プロジェクト
橋渡し研究加速ネットワークプログラム
京都大学
B16. 内視鏡外科及び乳腺外科における微小がん位置特定システムの開発

京都大学医学部附属病院呼吸器外科・臨床研究総合センター　佐藤寿彦

開発の背景と対象

- がん治療の基本
  小さな病巣のうちにがんを発見し治療する
- 微小がんの増加
  - 画像診断技術の向上により症例増加
  - 外科手術対象の10mm以下の微小肺癌は 3.4% → 8.4% ↑（1994年→2004年）

微小がん外科治療で解決すべき課題

- 微小がんは胸腔鏡での手術時、正確な位置の特定が困難（触れることも不可能）
- 手術時に臓器が大きく変形するため困難さが増す
- 術中に正確な位置情報を示す手段が必要

開発コンセプト

- 患者選択基準：T1N0M0、cStageI、耐術能あり
  効果判定基準：術後がんの残存なし、（術後）入院期間の短縮、患者QOLの向上
- 開発意義：早期微小がんの正確かつ低侵襲な切除、低侵襲外科治療の技術水準向上、治癒率の向上、患者のQOL向上

目　的

- 確実に微小病変の位置を特定し、切除を支援するシステムの開発
- 低侵襲治療や患者のQOL向上に資する医工連携による大学発の医療機器

想定される治療学的ポジション

- 画像診断との併用による手術技術と患者QOLの向上

RFIDマーキングシステムは、これまで画像診断学的に発見できても、生体内外から視診・触診によって正確な位置が特定できなかった微小がんを、正確に位置を特定し小さな範囲で確実に切除することを可能にする画期的な技術である

基本情報・試験物の名称

- 試験物の名称：RFIDマーキングシステム
- 対象疾患：肺がん
  - （肺癌承認後胃がん、乳がん）
- 開発トラック：先進医療/医師主導治験
- 区分：医療機器

開発体制

医：NAIST.
工：iACT
産学連携
産：Welcat、HOGY

非臨床データパッケージ

本品は、留置デバイス、検知装置（本体、手術用アンテナ、登録局子機）にて構成され、その安全性、有効性について以下の項目の評価を行う

1）留置デバイス
　腐敗易反応性、ニッケル溶出、X線耐性、生物学的安全性、破断強度、埋め強度、タグ脱落、歪変性能、外観、認識劣化、押し出し、X線視認性確認、通信性能、誘導パラリーション、残留エチレンオキサイド、残留エチレングリコールとピドリン
2）検知装置（本体＋手術用アンテナ）
　電気安全性、電磁干渉性、検知距離、検知数、RSSI、免疫電波
3）検知装置（登録用子機）
　検知距離、免疫電波
4）検知装置（手術用アンテナ）
　強度、生物学的安全性、外観

開発スケジュール

知財権の確保状況

- 既出願特許　2件のほか新規知財

『読み取り装置のアンテナ』
日本：特願2015-181789（出願日：2016/09/16）

生体組織病変のリアルタイム光バイオプシを可能とする、レーザ内視鏡を用いた迅速画像診断・治療技術の開発

革新的医療技術創出拠点プロジェクト　橋渡し研究加速ネットワークプログラム
京都大学
B25. 生体組織病変のリアルタイム光バイオプシを可能とする、レーザ内視鏡を用いた迅速画像診断・治療技術の開発

三重大学大学院医学系研究科
神経再生医学・細胞情報学講座　　溝口　明

開発の背景　現行内視鏡の問題点と本企画の革新性

試験方法の概要

知財1．可食性色素の生体粘膜表面への塗布と多光子レーザー顕微鏡による組織細胞の画像化（手技）

体制図

非臨床POC取得および治験届提出を目標

AMED
PMDA
京都大学
三重大学

ロードマップ

細胞構造を識別しやくする取り組み

知財2の　直径0.5ミリのがんは、通常型内視鏡では見つけられない。
特徴1　　どうすれば見つけられるか。
色素A1は上皮・腺を生体染色し、色素A2は結合組織・毛細血管を生体染色する

色素A1染色　色素A2染色　二重染色
腺　上皮
上皮・腺の構造が染色される　結合組織・毛細血管が染色される　組織細胞構造が識別しやすくなる

超早期がんの網羅的検出に向けた取り組み

生体内消化管粘膜細胞・組織構造の総デジタルパノラママッピング再構築と超早期がんの網羅的検出

直径0.5ミリの病変の大部分は超早期がん
がん"見落としゼロ"を実証！
原理証明が完了！

多光子レーザー顕微鏡画像

がん関連遺伝子の発現パターン分析への取り組み

可食性色素での生体染色によってがん関連遺伝子の発現パターンを解析可能とするレーザー内視鏡技術

色素A3　色素A1
Ras発現細胞
色素A3染色
正常　がん
色素A1 染色

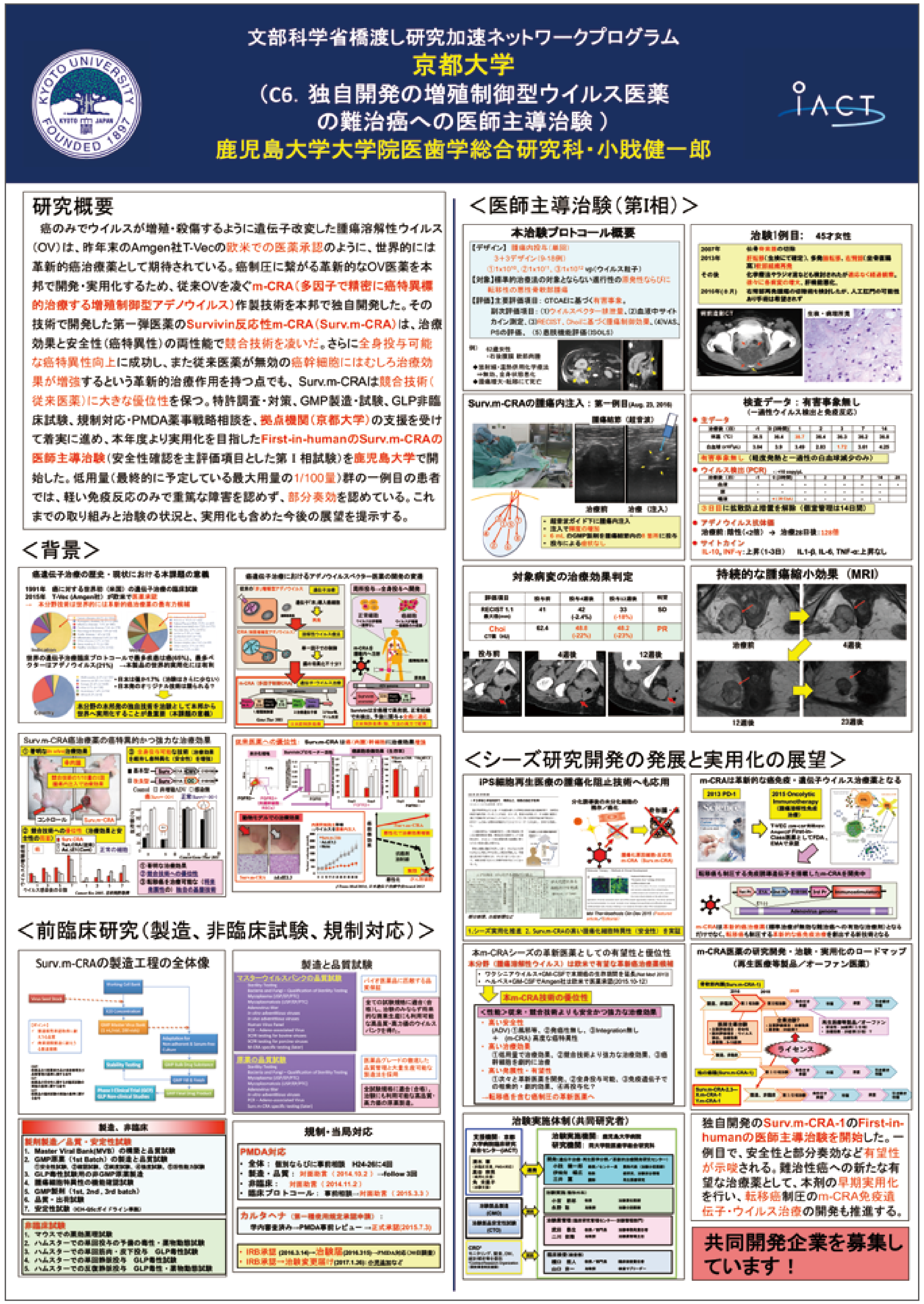
最近のAIの進歩と最終診断

Endocytoscopy
画像からの診断ソフト
既存　正解率99%
Neoplastic
HIGH CONFIDENCE　K-Probability　99 %
Misawa M et al. Gastroenterology 2018
名古屋大学　工学部ら
この診断ソフトは内視鏡像でも判断できる結論を毛細血管走行パターンから再確認するだけなので素養は限定的。また、生データを病理医が見ても、納得は困難。

私共の画像
正常　超早期がん
病理医でもAIでも診断納得
色素A1 STAT3系がん関連遺伝子
色素A3 Ras系がん関連遺伝子
がん関連内部の遺伝子発現の不均一異定

連絡先：　溝口　明　aki-mizo@doc.medic.mie-u.ac.jp
三重大学大学院医学系研究科　神経再生医学・細胞情報学講座

独自開発の増殖制御型ウイルス医薬の難治癌への医師主導治験



キナーゼを標的とした抗ウイルス薬の開発

VCP ATPase阻害剤を用いた眼難治疾患に対する治療法開発

革新的医療技術創出拠点プロジェクト　橋渡し研究加速ネットワークプログラム

京都大学

（C13. VCP ATPase阻害剤を用いた眼難治疾患に対する治療法開発）

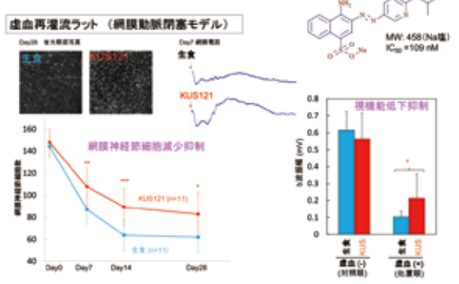
医学部附属病院臨床研究総合センター網膜神経保護治療プロジェクト

池　田　華　子

試験物・開発技術の概要

Kyoto University Substance, KUS121

- VCP (valosin-containing protein) ATPase阻害剤
- 京都大学大学院生命科学研究科堀塚彰教授が開発した新規合成化合物
- 細胞内ATP減少の抑制、小胞体ストレスの抑制を介し、種々の細胞に対する細胞保護効果・細胞死抑制効果



対象疾患

網膜中心動脈閉塞症

- 網膜を栄養する唯一の血管である網膜中心動脈の閉塞によりおこる
- 希少難治疾患：500-1000人/年程度
- 永続的な高度視機能（視力・視野）障害
- 確立した治療法がない（経過観察のみ）

知財権の確保状況

発明の名称	出願日（優先日）	出願番号 特許番号	出願人	分類	残存期間
ナフタレン誘導体	2011/7/28（2010/7/30）	PCT/JP2011/067320（特願2010-172467）	国立大学法人京都大学　他1社	物質	18年
眼疾患処置薬	2011/9/30（2010/9/30）	PCT/JP2011/073160 イギリス:2623494 フランス:2623494 米国:9206129 日本:5822840	国立大学法人京都大学　他1社	用途	18年
黄斑疾患治療薬	2014/2/19（2013/2/20）	PCT/JP2014/053898（特願2013-031190）	国立大学法人京都大学	用途	21年
虚血性眼疾患治療薬	2015/2/26（2014/2/28）	PCT/JP2015/055619（特願2014-038457）	国立大学法人京都大学	用途	22年

AMED知財戦略策定支援により侵害性調査済

開発のロードマップ

◆本治験
　治験終了　2018年3月
◆次相試験開始　2019年4月ごろ
◆薬事承認　2022年4月ごろ目標

治験概要

◆治験デザイン：第Ⅰ/Ⅱ相オープン試験
◆治験薬：KUS121（凍結乾燥剤）
◆対象疾患：網膜中心動脈閉塞症
◆症例数：9例（低用量3例、高用量6例）
◆用法：1日1回3日間反復硝子体内投与
◆用量：25 μg/回（100 μL）、50 μg/回（100 μL）
◆評価項目：有害事象及び副作用、薬物動態、視力、視野

試験物製造、非臨床試験の進捗状況

◆製造
　治験薬（原薬）製造：CMOに委託　2016年8月完了
　治験薬（製剤）製造：CMOに委託　2016年9月完了
　安定性試験実施中
◆非臨床試験：完了（薬事戦略相談による確認済み）　2015年12月
　①薬理試験
　　阻害活性評価（*in vitro*）
　　培養細胞、網膜器官培養における効果（*in vitro*）
　　疾患モデルにおける効果（*in vivo*）
　　作用機序に関する評価（*in vitro*）
　　安全性薬理試験
　②毒性試験
　　反復投与毒性試験（2種）
　　遺伝毒性試験
　　光毒性の評価
　③薬物動態試験
　　吸収、分布、代謝に関する評価
◆薬事戦略相談対面助言　2015年12月
◆治験
　IRB審査　2016年9月承認
　治験計画届　2016年9月提出
　症例登録開始　2016年10月
　1例目登録　2016年11月

治療学的ポジショニングや競合製品と比べた優位性

◆ファーストラインの治療
　対象疾患である、網膜中心動脈閉塞症には、現在治療法がなく、発症直後から患者は、極度の視力低下をきたす。本薬は、発症急性期に細胞死を抑制することで、視力改善効果を目指すものである。想定される治療学的ポジションとしては、ファーストライン治療である。
◆オーファンドラッグ
　本疾患は希少疾患であり、オーファンドラッグとして、優先審査に該当する。現状有効な治療法はなく、医薬品として承認されればその影響は甚大である。

希望する企業連携（共同研究、ライセンスアウトなど）

　現在、製薬企業との共同研究契約に基づき、非臨床試験、CMCに関して助言を得ている。さらに、ベンチャー会社にライセンス契約を締結、共同研究契約ならびに医師主導治験に関する契約を締結し、開発資金の一部を提供を受けている。
　本治験にて、安全性が確認され、有効性が示唆されれば、次相試験実施に向けて準備をし、次相試験後にベンチャー会社からライセンスアウトを目指す。

進行性骨化性線維異形成症(FOP)に対する 新規治療薬の開発

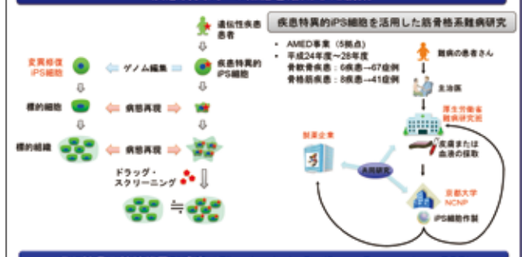
革新的医療技術創出拠点プロジェクト　橋渡し研究加速ネットワークプログラム

京都大学

C14. 進行性骨化性線維異形成症（FOP）に対する新規治療薬の開発

戸口田淳也（京都大学ウイルス・再生医科学研究所/iPS細胞研究所）

疾患特異的iPS細胞を活用した創薬

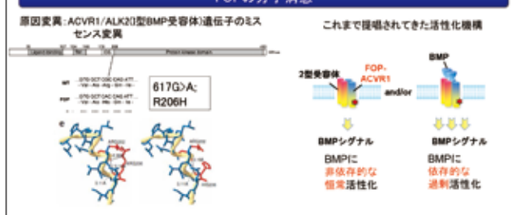


進行性骨化性線維異形成症（Fibrodysplasia Ossificans Progressiva、FOP）

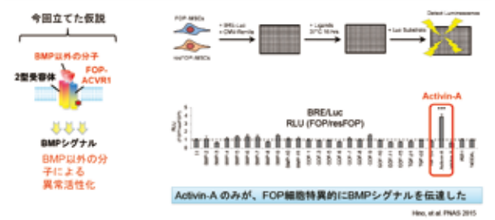
- 有病率：1/200万人 → 70～84名/日本
- 難病指定：平成21年10月1日
　1．患者数：100人未満
　2．発病機構：不明（原因遺伝子は判明）
　3．効果的な治療方法：未確立
　4．長期の療養：必要（進行性の機能障害）
　5．診断基準：あり（厚労省研究班）
　6．重症度分類：あり

A.症状
　1）進行性の異所性骨化
　2）短趾の変形・短縮
　3）その他の身体的特徴
B.鑑別診断
　C.遺伝学的検査

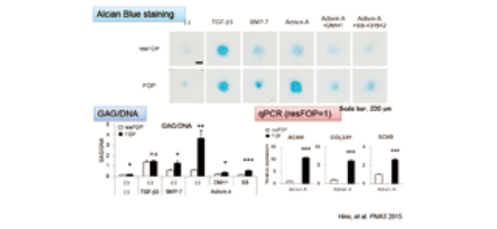
FOPの分子病態



FOP細胞特異的因子の探索 – Activin-Aの同定



FOP細胞に特異的なActivin-Aの軟骨分化能の促進作用



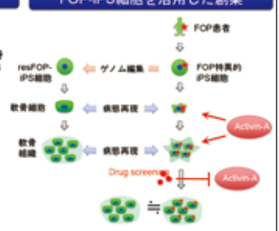
In vivo での検証– 異所性骨形成モデル

In vivoでアクチビン刺激を加える
↓
iMSCをDox-inducible Activin-Aを導入したC310T1/2と共に移植する
↓
マウスにDoxを投与する

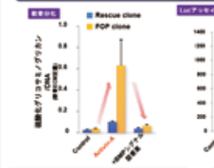
iPS細胞を活用して得られた知見

- アクチビンAは変異ACVR1を介してFOP細胞にBMPシグナルを伝達する
- FOPにおける異所性骨化はフレアー・アップ時に産生されるアクチビンAによって引き起こされる

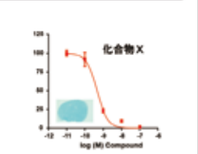
FOP-iPS細胞を活用した創薬



軟骨分化能を指標としてのスクリーニング



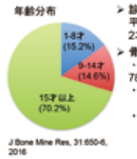
ヒット化合物X



医師主導治験

- FOPに対する有効性と安全性を検証する医師主導治験
- 検討すべき事項
　・対象年齢
　・治験デザイン
　・対照群及び盲検性について
　・主要評価項目
　・目標症例数

対象年齢



J Bone Mine Res, 31:650-6, 2016

- 診断時年齢
　平均6.9才→しかし最近では、ほとんど2才までに診断確定
- 骨化巣出現年齢
　・6才までに頭部（81.4%）及び背部（78.6%）
　・学童期に入ると成長と共に脊椎の機能障害が悪化
　・最も機能を障害する骨化巣の出現
　　肩関節周囲　8才
　　(77.8%)
　　股関節周囲　14才
　　(60.8%)
　　6才以上とする

投与デザイン - 案

- プラセボ群をおいた比較試験 or Historical controlとの比較

治験予定施設

今後の予定

- PMDA：事前面談 → 対面助言 → 最終面談
- 京都大学におけるIRB申請 → 治験開始
- 多施設共同治験の開始

特発性大腿骨頭壊死症におけるbFGF含有ゼラチンハイドロゲルによる壊死骨再生治療の開発

革新的医療技術創出拠点プロジェクト　橋渡し研究加速ネットワークプログラム　京都大学

C15.特発性大腿骨頭壊死症におけるbFGF含有ゼラチンハイドロゲルによる壊死骨再生治療の開発

岐阜大学大学院医学系研究科整形外科学　秋山治彦

【試験物・開発技術の概要と対象疾患】

【試験物】　bFGFゼラチンハイドロゲル製剤（bFGF 凍結乾燥品、ゼラチンハイドロゲル凍結乾燥品及び添付溶解液等の無菌製剤）

【対象疾患】　特発性大腿骨頭壊死症

本疾患は、大腿骨頭の一部が血流の一時的途絶により骨壊死に陥り、壊死骨の圧潰による疼痛や歩行障害を引き起こす進行性の疾患である。好発年齢は30～40歳代と若く、ステロイド大量投与、アルコール多飲などにより発生するが、骨壊死が起こる機序は明確になっていない。本邦での患者数は約10,000人（新規罹患約3,000人/年）と希少疾患に該当する。

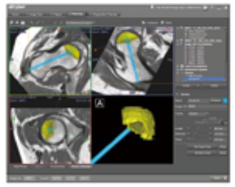
患者の70%以上が特別な治療を行うことなく骨頭圧潰をきたし、その多くが人工股関節置換術を施行される。

現時点で骨頭の圧潰を防ぎ、人工股関節置換術等を回避する治療法は皆無であり、骨頭圧潰を阻止する新たな治療法として、bFGFゼラチンハイドロゲルを骨頭内に埋入し徐放させることにより壊死骨再生を誘導する低侵襲手術を開発する必要性は極めて高い。

【先行臨床試験】の概要

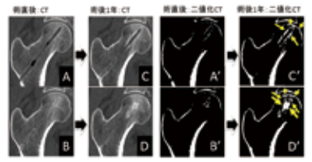
課題名	特発性大腿骨頭壊死症におけるbFGF含有ゼラチンハイドロゲルによる壊死骨再生及び骨頭圧潰阻止に対する安全性に関する臨床試験
対象疾患・症例数	Stage1及び2の患者・10例
試験デザイン	非対照、非盲検、単一施設（京都大学附属病院）
投与方法	bFGF（FGF-2）800μgを含むゼラチンハイドロゲルを大腿骨頭内に局所投与
観察期間	投与後12ヶ月　2013年3月～6月に手術施行
主要エンドポイント	有害事象の発生
副次エンドポイント	骨頭圧潰阻止、病期の変化、臨床評価、壊死部の骨再生評価

図1．術前プランニング



プランニングソフトのイメージング画像（OrthoMap 3D Navigation System: Stryker社）：
壊死部の体積をマーキングし、骨頭の体積比から壊死体積率を算出できる。
投与ルートをφ4.5mmの骨孔でプランニングする。

図2．術直後と術後1年でのX線CT、二値化CT画像による骨再生評価



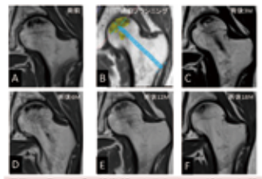
A, C：骨孔レベル、B, D：骨孔周囲、A'–D'：二値化CT画像
骨再生部位（矢印）
骨孔先端の壊死領域での骨再生と軟骨下骨部での骨再生を認める。

表1．術前後の疼痛スコアの推移

疼痛スコア	術前	術後 12M	P-Value
疼痛VAS	21.2±24.9	5.3±8.6	0.008
UCLA スコア	5.5±0.97	6.7±0.15	0.0002
HHS	81.0±18.1	96.9±5.0	0.002

臨床スコアは有意に改善（混合効果モデルによる解析結果）
疼痛VAS: 患者の疼痛スコア
UCLA スコア: 活動性スコア
HHS: 股関節機能総合評価ハリスヒップスコア

図4．術前プランニングと術直後から術後18カ月でのMRI：　T1強調画像



術後6カ月ですべて、健常部であるドリリングルート部位の輝度がlow signalから正常に変化している。

さらに18カ月（臨床試験期間観察後の参考データ）のT1強調像では壊死領域が縮小し、病型が変化（術前タイプC2からタイプC1）している。

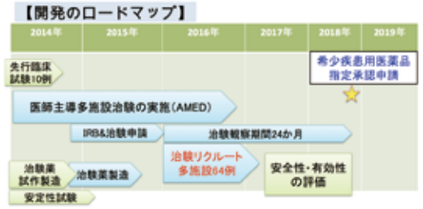
【先行臨床試験】の結果

対象患者	男性5名、女性5名：　平均年齢39.8歳	
手術	腰椎麻酔、平均18分、皮切1cm、出血少量	
主要エンドポイント	有害事象の発生	問題となる有害事象なし
副次エンドポイント	骨頭圧潰阻止	1例を除き、骨頭圧潰の進行なし
	病期の変化	1例を除き、病期の変化なし
	臨床評価	術前より改善
	壊死部の骨再生評価	MRI：壊死領域の輝度変化なし Xp, CT：骨孔周囲の骨形成あり

【医師主導治験】の概要

治験の目的	特発性大腿骨頭壊死症患者を対象に、低侵襲手術により、トラフェルミン（遺伝子組換え）含有ゼラチン架橋体（ゼラチンゲル製剤）を大腿骨頭内投与時の有効性及び安全性を評価する。また、特発性大腿骨頭壊死症の自然経過を検討した観察研究を対照群として、本剤の有効性を比較検討する。
評価項目	主要評価項目：投与後24ヶ月の骨頭圧潰率
治験デザイン	多施設共同、単群、非盲検、非対照（外部対照）
用法・用量	トラフェルミン（遺伝子組換え）800μgを含むゼラチンゲル製剤を低侵襲手術により、大腿骨頭内に単回投与する。 なお、両側性の被験者について、登録時に両側とも適格基準を満たす場合、それぞれの大腿骨頭内にトラフェルミン（遺伝子組換え）800μgを含むゼラチンゲル製剤を単回投与する。
目標症例数	64例
適格基準	主な選択基準 ・特発性大腿骨頭壊死症の診断基準をみたし、かつ病期がStage 1またはStage 2である。 ・特発性大腿骨頭壊死症の壊死域局在による病型分類がType C1又はC2である。 ・登録時の年齢が15歳以上80歳未満である。

【開発のロードマップ】



【開発の進捗状況】

医師主導治験開始の準備関連
- 2015年2月PMDA薬事戦略相談の実施
- 月1～2回プロトコルWGを開催
- 2015年10月全体会議を実施
- 2015年11月19日岐阜大学IRB
- 2015年12月治験届出
- 2015年12月岐阜大学以外の実施医療機関IRB
- 2016年1月症例登録開始
- 2016年11月64症例登録終了

【治療学的なポジショニングと競合製品】

・骨切り術など従来の関節温存手術は難度、侵襲とも大きく手術時期を逸しやすく、若年者でも最終的に人工股関節全置換術となる場合が多かった。
・そのため、低侵襲な再生医療に期待がかかっており、長年の研究ターゲットであった。

本法の特徴
①施設を問わず行なえる簡便な手術手技、低侵襲手術（腰椎麻酔、手術時間15分、皮切1cm）
②徐放性にすぐれたハイドロゲルを用いることで骨頭内部からの骨再生を促すbFGFの均一な薬理効果が期待できる。
③術後すぐの社会復帰（術翌日から歩行）が可能である。
④低コストである。（参考：先行臨床試験での入院費用27万円⇔人工股関節1人当たり平均250万円、国内で年間80億円の医療費）
・これまでに特発性大腿骨頭壊死症の治療に成長因子を単独で投与した報告は国内外ともにない。

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

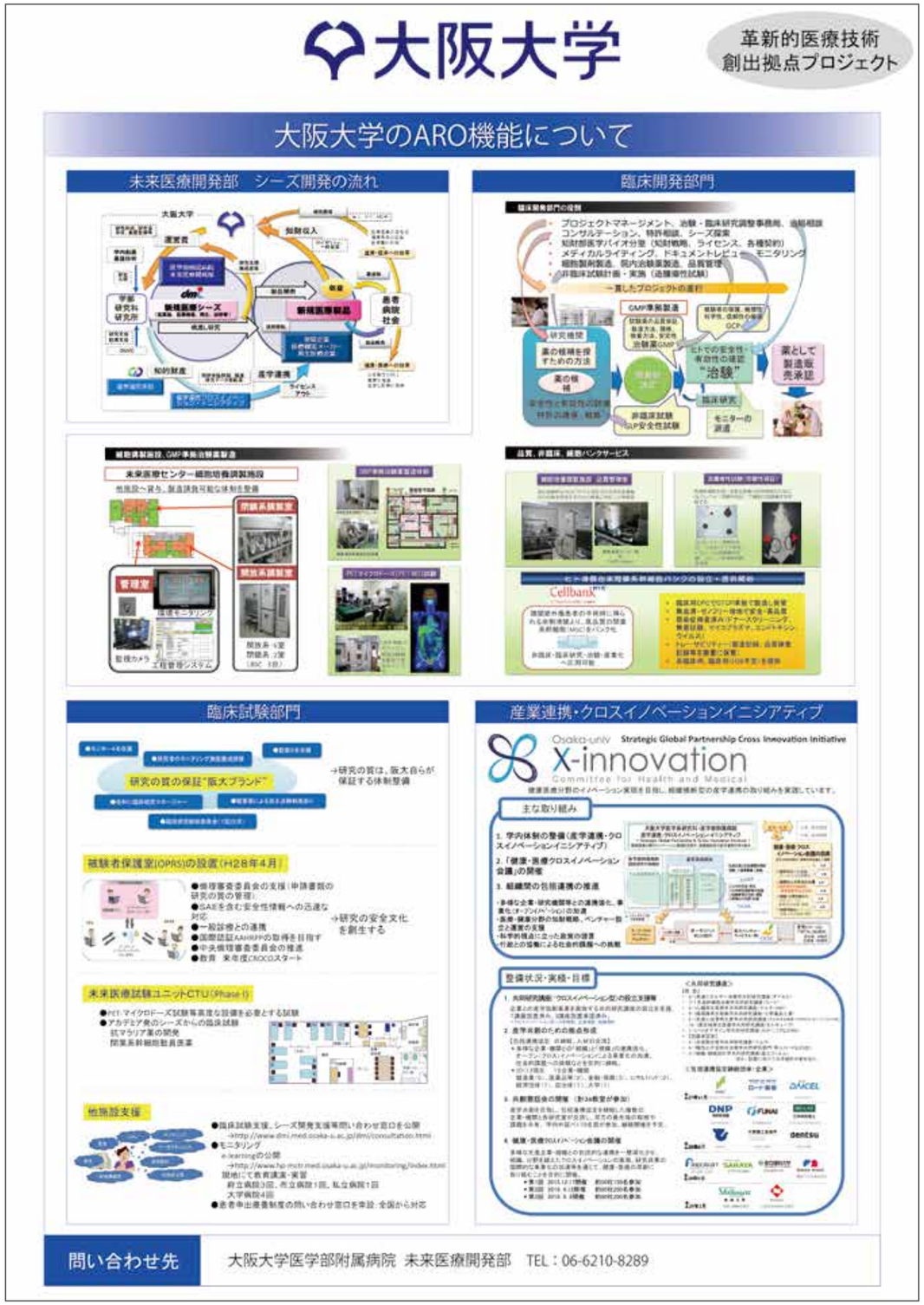
平成28年度 成果報告会

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

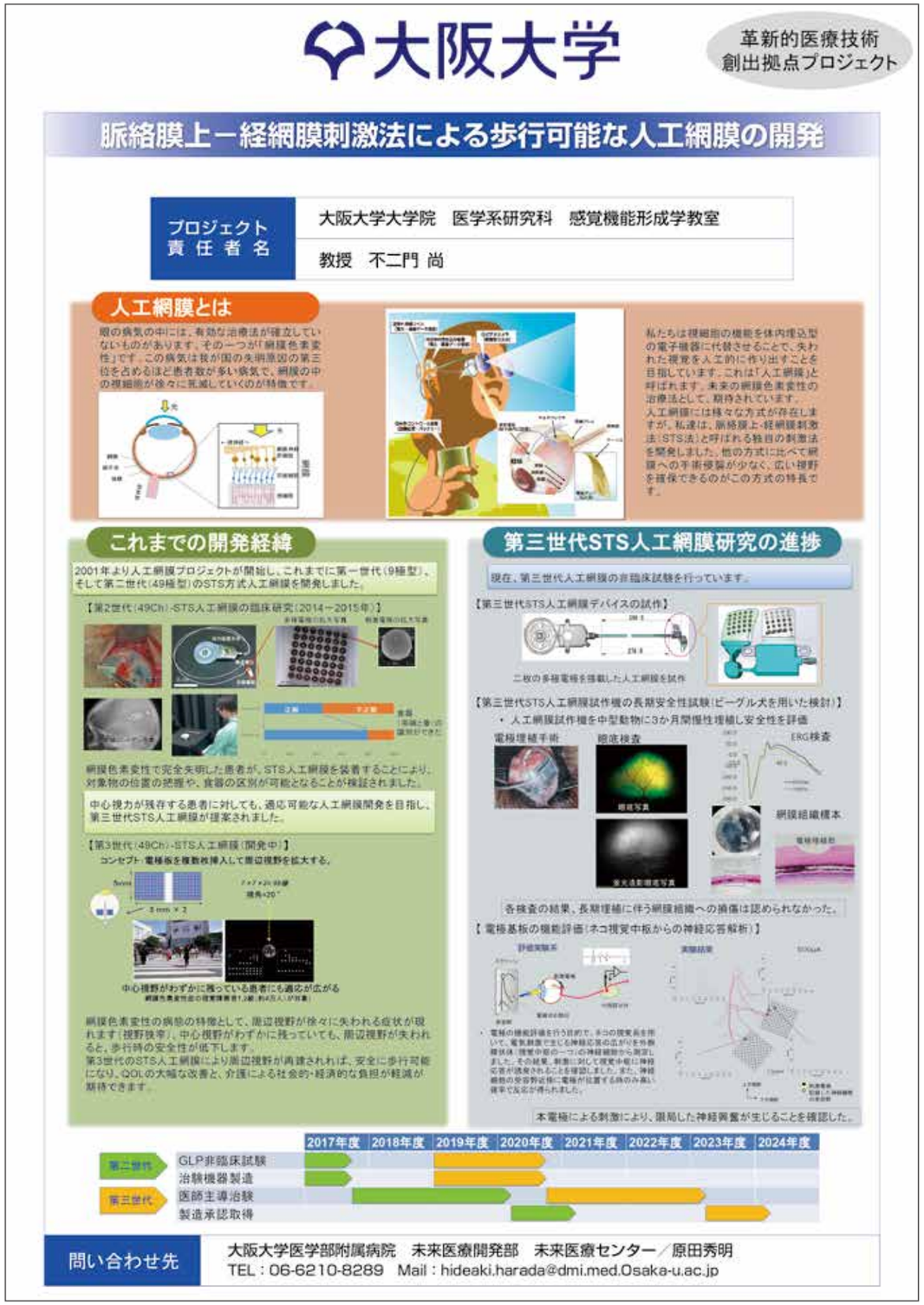
ポスター集

大阪大学

大阪大学のARO機能について



脈絡膜上ー経網膜刺激法による歩行可能な人工網膜の開発



アミノ酸誘導体による特異性の高いがん診断技術の非臨床POC取得
がん特異的アミノ酸輸送体阻害作用を有する抗がん剤の臨床POC取得

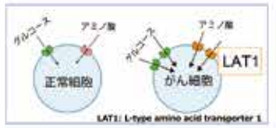
大阪大学

革新的医療技術
創出拠点プロジェクト

アミノ酸誘導体による特異性の高いがん診断技術の非臨床POC取得 がん特異的アミノ酸輸送体阻害作用を有する抗がん剤の臨床POC取得

プロジェクト責任者名	大阪大学大学院　医学系研究科　生体システム薬理学
	教授　金井 好克

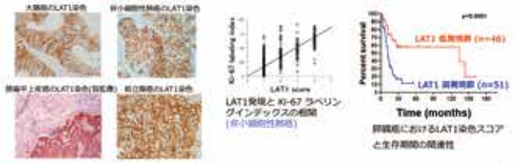
がん細胞型アミノ酸トランスポーターLAT1の発見



研究開発の目標：がん細胞にアミノ酸を供給するアミノ酸トランスポーターLAT1を標的とした、これまでの抗がん剤とは異なった作用機序の分子標的薬を開発・市販化し、難治性がんの治療を目指す。また、LAT1を標的とした、がん特異性が高くかつ汎用性の高い、FDGの欠点を克服したPETプローブを開発する。このPETプローブは、特異性の高いがん診断を可能とするとともに、LAT1阻害薬のコンパニオン診断として、奏効率の高いがん治療を実現する。

がん細胞におけるLAT1の発現と臨床病理学的意義

多くの必須アミノ酸を含む大型中性アミノ酸（Leu, Ile, Val, Met, Phe, Tyr, Trp, His）のがん細胞への供給を担う。多くのがん組織に高発現し、その発現はがんの増殖性（悪性度）と相関：LAT1の高発現は、肺腺癌、肺癌、大腸癌、胃癌、食道癌、肝臓癌、脳腫瘍、皮膚癌、前立腺癌、卵巣癌、腎癌、乳癌、頭頸部癌、舌癌等に報告されている。
多くのがんでLAT1高発現群は予後不良である（多変量解析より、LAT1は独立した予後因子である）。



LAT1発現とKi-67ラベリングインデックスの相関
（非小細胞性肺癌）

肺癌症例におけるLAT1染色スコアと生存期間の関連性

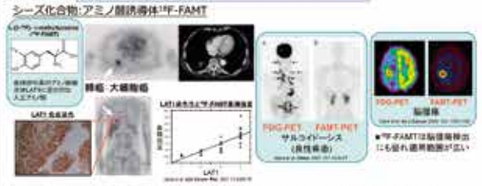
アミノ酸誘導体による特異性の高いがん診断技術の非臨床POCの取得

LAT1標的PETプローブの臨床開発

がん特異性が高くかつ汎用性の高い、FDGの欠点を克服した革新的なPET診断技術を提供する

FDGによるがんのPET診断の現状での問題点
代表的なPETプローブ：FDG（^{18}F-fluorodeoxy glucose）
- がん以外の病変にも取り込まれ、偽陽性が問題。
- 脳等の正常組織にも取り込まれ、適用範囲が限られる。

シーズ化合物：アミノ酸誘導体^{18}F-FAMT



*^{18}F-FAMTは脳腫瘍検出にも優れ適用範囲が広い

シーズ化合物^{18}F-FAMTは^{18}F-FDGに比較してがん選択性が高い

問題点：FAMTはPET施設で汎用される自動合成装置で標識できない
標識収量が低く１回の標識で診断できる患者数が少ない

実用化時の製品イメージ

- 世界初のがん特異的で汎用性の高いがん診断用PETプローブ
- 自動合成装置での合成が可能で、高収量が得られ１回の標識で診断できる患者数が十分多い
- 自動合成装置のカセットを医療機器として開発するとともに、将来的により広く普及させ得る体内診断薬としての開発を平行して行う&
- 脳などグルコース取り込みの多い正常組織のがん診断に使用可能
- がんPET診断プローブとしてだけではなく、開発中のLAT1選択的抗がん薬のコンパニオン診断に利用可能

FAMTを基にした構造展開により開発化合物を取得

^{18}F標識新規候補化合物による腫瘍イメージング

大阪大学医学系研究科PET分子イメージングセンターにて*in vivo*試験を実施中

FAMTより腫瘍蓄積性が高く、臨床での効果が期待できる

毒性試験
- PET投与量の100・1000・10,000倍量の単回投与で死に例なし、顕候異常なし（マウス）。

今後の課題
- 骨髄抑制基礎は^{18}F導入のため、^{19}Fを含有する標識法の確立にすでに成功しており、今後F含量を減らした化合物を用いたイメージングを実施する。

腫瘍が良好に描出されて、生理的バックグランドが低く、良好なT/N比（腫瘍/正常組織比）が得られている。

出口へ向けての進捗

- シーズ化合物構造展開により実用化可能な開発化合物を取得した。
- 開発化合物について*in vivo*イメージング試験で良好な結果を得た。
- 開発を推進する創薬ベンチャー及び開発を担う企業と連携。大阪大学医学部附属病院にて医師主導治験を実施準備中。

がん特異的アミノ酸輸送体阻害作用を有する抗がん剤の臨床POC取得

新規作用機序の低分子抗がん薬

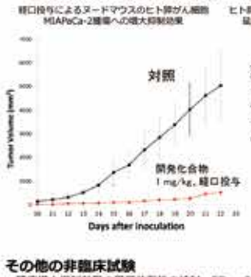
がん細胞にアミノ酸を供給するトランスポーター（輸送体）LAT1 (L-type amino acid transporter 1)の選択的非競合阻害薬を開発する

実用化時の製品イメージ

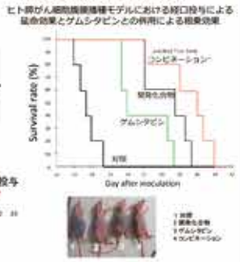
- 新規作用機序の分子標的薬であり、既存薬とは作用メカニズムの異なる"First in class"の抗がん剤
- 既存の抗がん剤では有効性を示さない難治性がん患者にも有効な治療薬
- 他剤との併用による相乗効果も期待できる
- 経口投与で１日１回服用
- 低用量の経口投与で有効であり、副作用が低い
- コンパニオン診断が可能。同一分子を標的としたPET診断により、効果が期待される対象患者を選別でき、高い奏功率が期待できる

経口投与による抗腫瘍効果：腫瘍増大抑制効果と延命効果

経口投与によるヌードマウスのヒト膵がん細胞MIAPaCa-2腫瘍への増大抑制効果



ヒト膵がん細胞膜播種モデルにおける経口投与による延命効果とゲムシタビンとの併用による相乗効果



その他の非臨床試験

腫瘍増大抑制効果の用量依存性の検討　ED_{50}<0.6 mg/kg（経口連日投与）
複数種の腫瘍細胞において、*in vitro*、*in vivo*で有意な増殖抑制作用を示した
ゲムシタビン、5-フルオロウラシル、エルロチニブ、シスプラチンとの相乗効果を確認
5-フルオロウラシル耐性株、オキサリプラチン耐性株での有効性を確認
転移抑制作用、血管新生抑制作用を実証
マウスGLP急性毒性試験(単回経口投与)：LD_{50}>1000 mg/kg
マウスGLP反復毒性試験：無毒性量>100 mg/kg
ラットGLP毒性試験（単回投与・反復投与）・安全性薬理試験実施
マウス・ラットにおける薬物動態試験実施
ヒトミクロソーム、ヒト肝細胞を用いた代謝解析実施

GMP製造に向けた検討
- 製造：スケールアップ製造検討、不純物プロファイル、製造手順書作成
- 品質保証・品質管理：製品分析法、製品規格、原料試験規格、各種手順書作成

出口へ向けての進捗

- 開発化合物を決定。別骨格のバックアップ化合物も取得。
- GLP合成を行い、GLP非臨床試験試験を一部を除いて終了。臨床試験プロトコルコンセプト作成。
- 開発を推進する創薬ベンチャーと連携。大阪大学医学部附属病院にて医師主導治験を実施準備中。

問い合わせ先　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／原田秀明
TEL：06-6210-8289　mail：hideaki.harada@dmi.med.Osaka-u.ac.jp

核酸医薬による遺伝性パーキンソン病の治療

大阪大学

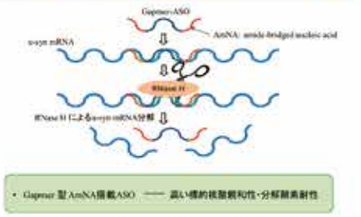
革新的医療技術
創出拠点プロジェクト

核酸医薬による遺伝性パーキンソン病の治療

プロジェクト責任者名	大阪大学大学院　医学系研究科　神経内科学
	教授　望月 秀樹

概要：パーキンソン病（PD）は最も頻度の高い神経変性疾患のひとつで、本邦でも10万人以上の患者が存在する。PDの多くを占める孤発性PDでは、構造の変化した異常αシヌクレインが神経変性を引き起こすとされている。一方、遺伝性PDのひとつであるPARK4では、正常αシヌクレインの過剰発現が神経変性の原因であることが判明している。われわれはPARK4に対して、過剰に発現している正常αシヌクレインをターゲットとした核酸医薬による治療法の開発を目指し、研究を進めている。本事業で用いる核酸医薬は、新規修飾核酸AmNAを使用したアンチセンス核酸であり、高い標的結合性、組織移行性、分解耐性をもつ。細胞モデルで配列・構造を最適化したアンチセンス核酸を、PDモデルマウスの脳室内へ投与することで非常に高い組織移行性やターゲット抑制効果を確認している。今後非げっ歯類モデルで有効性を確認し、安全性試験などを経て、医師主導治験へすすめることを予定している。また本邦における遺伝性PD患者レジストリーもすでに構築している。PARK4のαシヌクレインに対する抑制治療を確立した後、PD全体およびレヴィー小体型認知症（DLB）への応用をめざしている。本治療法は、本邦だけでなく世界中の最大400万人以上のPD、DLB患者の新規治療としても期待できる。

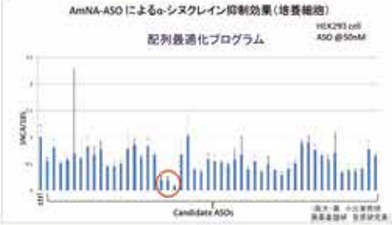
Gapmer型核酸医薬によるαシヌクレイン抑制



パーキンソン病

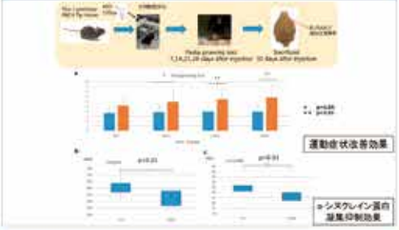
孤発性パーキンソン病	遺伝性パーキンソン病
• 進行性の神経変性疾患で有病率は1000人に1人	• 5-10%が遺伝性パーキンソン病
• 進行すると認知症を合併	• PARK1-PARK20
– レビー小体型認知症	• PARK4
• 治療は対処療法のみ	– 常染色体優性遺伝
• 脳内のα-シヌクレインの凝集・蓄積が原因とされる	– 日本には数十人
	– 正常α-シヌクレイン遺伝子が過剰
	– パーキンソン症状に認知症を合併

Gapmer型核酸医薬の配列最適化

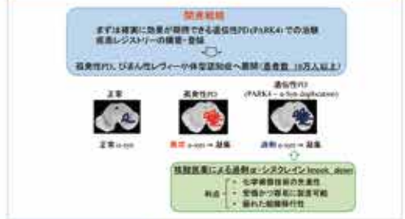


治療法の位置づけ

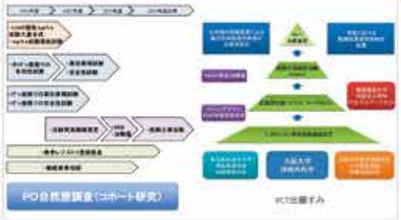
非臨床POC



PARK4(αシヌクレイン過剰症)に対する核酸医薬治療



開発ロードマップと研究体制



問い合わせ先　大阪大学大学院　医学系研究科　神経内科学
TEL：06-6879-3571

ナローバンドUVB(狭帯域中波紫外線)を発光するＬＥＤを用いた
アレルギー性鼻炎の光治療装置の開発

大阪大学

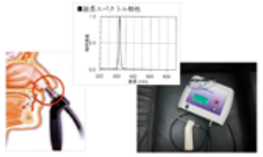
革新的医療技術
創出拠点プロジェクト

ナローバンドUVB（狭帯域中波紫外線）を発光するLEDを用いた アレルギー性鼻炎の光治療装置の開発

プロジェクト責任者名	徳島大学大学院　医歯薬学研究部　耳鼻咽喉科学
	教授　武田 憲昭

対象疾患：アレルギー性鼻炎（花粉症を含む）

ナローバンドUBV（308-313nmの狭帯域中波紫外線）を用いた光治療とは？



ナローバンドUVB（310nm）を発光するLEDの開発に（株）日亜化学（徳島県阿南市）が成功

ナローバンドUVB光線療法は、乾癬やアトピー性皮膚炎などの皮膚のアレルギー疾患の治療として厚生労働省より保険診療として認められている。

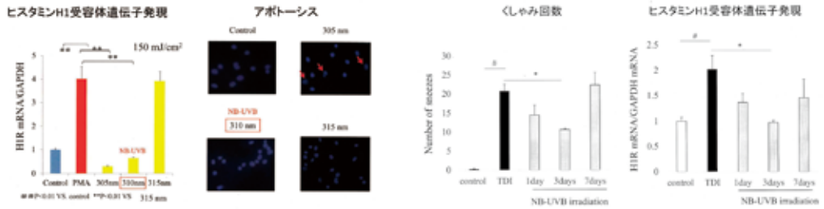
↓

皮膚科でのナローバンドUVB光線療法は蛍光管を用いた装置を用いるため、鼻粘膜の照射は困難で、花粉症には応用できなかった。

低用量のナローバンドUVBは、波長特異的にヒスタミンH_1受容体遺伝子発現亢進のシグナル伝達経路を一過性に用量依存性に抑制すると考えられ、鼻粘膜に照射することによりアレルギー性鼻炎の鼻症状を抑制できる可能性が考えられた。

ナローバンドUVBのアレルギー性鼻炎ラットの鼻粘膜への短期間照射が鼻粘膜ヒスタミンH_1受容体発現亢進を抑制し、鼻症状を抑制した。

低用量のナローバンドUVBはヒスタミンH_1受容体遺伝子発現亢進を抑制するが、アポトーシスは誘導しない



知財権の確保状況
「鼻炎の予防治療装置」特願2013-149012、出願日：平成25年7月18日、発明者：武田憲昭、福井裕行、水口博之、久保伸夫、特許出願人：徳島大学、特許公開、特開2015-19770、公開日：平成27年2月2日

推定患者数
日本：スギ花粉症3365万人（有病率26.5%）、アレルギー性鼻炎全体約5000万人
（鼻アレルギー診療ガイドライン2016）

市場規模
・アレルギー性鼻炎の医療費：1500億円/年以上
・市販薬、花粉症グッズやサプリメント：1800億円/年以上の売り上げ

臨床試験の進捗状況
徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会に第Ⅰ相臨床試験を申請中。第Ⅱ相臨床試験では、花粉曝露室（EEU-Wakayama）を用いる予定。

EEU-Wakayama

競合製品
・Rhinolight®（Rhinolight Ltd. ハンガリー）：アレルギー性鼻炎の光治療装置として欧州、オーストラリアで使用。可視光線（70%）、UVB（5%）、UVA（25%）の混合光を用いる。日本でも一部の病院で治療（保険適用外）。
・バイオネット（イスラエル）：可視光源（赤色光、630nm）を用いる。

問い合わせ先	武田憲昭　徳島大学医学部　耳鼻咽喉科 Tel: 088-633-7169　Fax: 088-633-7170　e-mail: takeda@tokushima-u.ac.jp

腸管免疫を利用した新規経口がんワクチンの開発

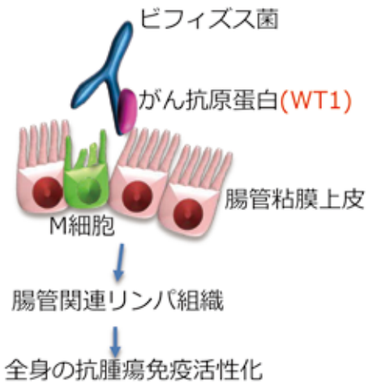
大阪大学

革新的医療技術
創出拠点プロジェクト

腸管免疫を利用した新規経口がんワクチンの開発

プロジェクト責任者名	大阪大学大学院　医学系研究科　小児科
	講師　橋井　佳子

【概要】
食品に汎用されるビフィズス菌は腸管粘膜のM(microfold)細胞に効率よく接着し腸管関連リンパ組織に取り込まれる性質がある。そこでがん抗原蛋白(WT1)を発現させた遺伝子組換えビフィズス菌を作成して腫瘍モデルマウスに経口投与したところ、腫瘍縮小効果と腫瘍の拒絶効果が認められた。すなわち、全身の抗腫瘍免疫を誘導する経口抗がん剤の開発可能性が見出された。
現在、治療対象とする癌腫の腫瘍モデルでの有効性確認と臨床試験への移行準備として原体のcGMP製造、非臨床試験の実施を検討中である。<神戸大学との共同研究>



【開発のロードマップ】

	平29	平30	平31	平32	平33
原体・製剤の規格及び試験法	→				
治験用製造	→				
非臨床試験	→				
医師主導治験		→	→		
		（例：小児脳腫瘍）			
導出 企業治験 承認申請		→	→	→	

【知財権の状況】　経口腫瘍ワクチン、公開前、PCT出願中

【研究者らの目指すところ】新規メカニズムに伴う抗がん剤の開発が活発化しているが、その殆どが注射剤であり、幼児・小児患者にとっては極めてQOLが悪く、支える家族の心痛も計り知れない。この状況を改善できる治療法の開発に力を尽くしていく。

問い合わせ先	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／田中友希夫 TEL：06-6210-8289　Mail：yukiotanaka@dmi.med.osaka-u.ac.jp

不妊治療効率上昇を目的とした月経周期ごとに子宮着床能を評価する装置の開発

大阪大学

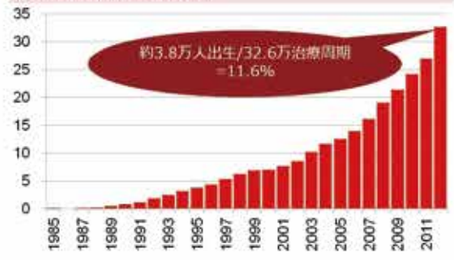
革新的医療技術
創出拠点プロジェクト

不妊治療効率向上を目的とした月経周期ごとに子宮着床能を評価する装置の開発

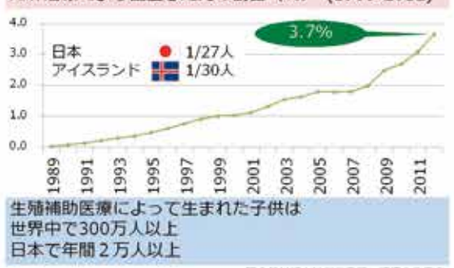
プロジェクト責任者名	大阪大学大学院　医学系研究科　産科学婦人科学講座
	教授　木村　正

日本において不妊治療に対する需要は、ここ20年間で20倍以上に増加した。
しかしながら、その治療効率は充分とはいえない。

日本における生殖補助医療(ART)年間治療周期数
（万件/年）(1985-2012)



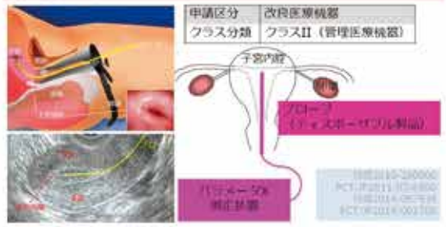
日本における年間総出生児数に対する
ART治療により出生した児の割合（%）（1985-2012）



生殖補助医療によって生まれた子供は
世界中で300万人以上
日本で年間２万人以上

- 現在の不妊治療の治療効率を向上させるためには……
  - ✓ 現在ブラックボックスである受け入れ側の子宮の着床能を
  - ✓ 月経周期ごとに前方視的に評価し、
  - ✓ その月経周期ごとの治療方針に反映させなければならない。
- これまでそのような装置はなかった。

製品イメージ



- プローブの挿入および抜去は胚移植と同様の操作。
- 経腹超音波ガイド下にて、腟鏡を用いて経子宮頸管的に子宮腔内にプローブをゆっくりと挿入。

対象疾患	不妊症 （頻度：約9%）
生殖補助医療(ART)	私費診療 （一部公的補助事業あり）
社会的現状	● 米国と日本は世界で最もART症例数が多い ● 高額治療(約50-80万円/回)にもかかわらず、低い治療効率 （生児獲得率：17-25%） ● 若年性がん患者の妊孕性温存方法としても応用
医学的現状	着床不全の診断方法がない

基礎研究において発見した知見をもとに装置を開発し、動物モデルを用いた非臨床POC、臨床研究にてヒトでの安全性の確認とPOCを確認した。
これを基礎として実用化をめざし、オールジャパンでの医療機器開発をめざす。

問い合わせ先　大阪大学大学院　医学系研究科　産科学婦人科学講座／中村仁美
TEL：06-6879-3351　Mail：hitomi@gyne.med.osaka-u.ac.jp

BK-SE36/CpGマラリアワクチンの臨床開発

大阪大学

革新的医療技術
創出拠点プロジェクト

BK-SE36/CpGマラリアワクチンの臨床開発

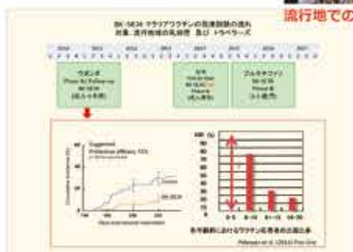
プロジェクト責任者名	大阪大学　微生物病研究所　分子原虫学分野
	教授　堀井 俊宏

BK-SE36マラリアワクチンはSE36組換えタンパク質を水酸化アルミニウムゲルを混合したものであり、ウガンダにおける臨床研究の結果72%の発症防御効果を示した。さらに、ワクチン誘導抗体価を上昇させることにより、より一層高い効果が期待できることが明らかとなった。本プロジェクトによる日本での治験ではBK－SE36マラリアワクチンに、核酸アジュバントであるCpG-ODN(K3)をに添加することによって3-4倍の抗体価の上昇を観察した。現在ブルキナファソにおいてBK-SE36の1-5歳におけるPhase Ibを実施中であるが、早期にBK-SE36/CpGのPhase Ibを実施し、より安全で有効な製剤型でのPhase II/IIIの実施を目指している。

流行地での犠牲者年間60万人

熱帯熱マラリア原虫の生活環

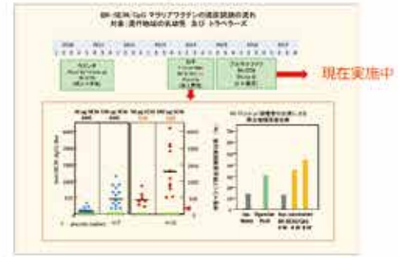
抗SE36抗体はメロゾイトを攻撃する。



ウガンダにおける臨床研究の結果72%の発症防御効果を示した。また、ワクチン誘導抗体価を上昇させることにより、より一層高い効果が期待できることが明らかとなった。ワクチン応答者は若年層に多く現れ、WHOがマラリアワクチン接種の対象と考える0-5歳児においては多くのワクチン応答者が現れると予測される。

右の図は、本プロジェクトによって実施した第Ia相臨床試験におけるBK-SE36/CpG、とBK-SE36ワクチンの比較である。日本人成人男性に3週間隔で2回接種後3週間目の抗体価を比較したところ、CpGを添加することによって３倍以上の抗体価の上昇を見た。◀で示す抗体価レベルは、ウガンダにおける臨床試験のフォローアップ研究において、BK-SE36ワクチンの接種に応答して抗体価の上昇を見たもののうち、１年間の感染防御が見られた抗体価の最低値である。さらにワクチン接種者の抗血清をマラリア原虫の培養液に添加することにより、原虫増殖を阻害することが示された。

現在、ブルキナファソにおいてBK-SE36ワクチンの第Ib相臨床試験を実施中である。これはワクチン接種対象者を１歳児にまで低年齢化するための安全性試験である。2017年第3四半期には最終報告書が完成する予定である。



流行地域の乳幼児、及び、非流行国からのトラベラーズを対象として，今後の薬事承認に向けた高次の臨床試験実施予定

BK-SE36/CpGの流行地域における安全性試験。規制当局へ実施申請中

試験物の名称： BK-SE36、及び、BK-SE36/CpG
試験物製造： BK-SE36：一般財団法人阪大微生物病研究会観音寺研究所
CpG-ODN(K3)：株式会社ジーンデザイン

出口へ向けての進捗

ブルキナファソにおける1-5歳児のBK-SE36 第Ib相臨床試験終了。引き続き、BK-SE36/CpGの 第Ib相臨床試験を実施予定。
有効性評価をその後のPhaseで検証し、薬事承認申請へ。

問い合わせ先　大阪大学微生物病研究所　堀井 俊宏　TEL：06-6879-8280
（株）ノーベルファーマ　TEL：03-5651-1160

脳死下心臓移植レシピエント心臓弁を用いた
脱細胞化ヒト心臓弁の移植に関する安全性及び有効性の研究

大阪大学

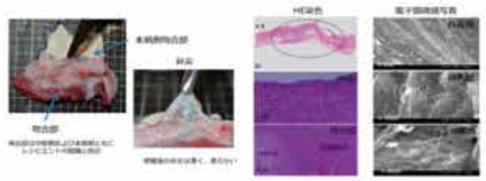
革新的医療技術
創出拠点プロジェクト

脳死下心臓移植レシピエント心臓弁を用いた脱細胞化ヒト心臓弁の移植に関する安全性および有効性の研究

プロジェクト責任者名	大阪大学大学院　医学系研究科　心臓血管外科
	教授　澤 芳樹　　寄附講座准教授　上野 高義

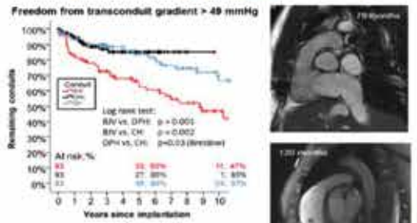
心臓弁の脱細胞化の技術が進み、Scaffoldを維持したままで免疫学的な拒絶反応をおさえることが報告され、さらには、この心臓弁が移植後に患者の自己の内皮細胞や幹細胞が再播種することで、耐久性および抗血栓性にすぐれた状態が維持されることが報告されている。
本邦において脳死心臓移植時に摘出されたレシピエント心臓弁を用いた、脱細胞化ヒト心臓弁の移植に関する安全性および有効性を医師主導型治験により明らかにし、製造販売承認を目指す。

非臨床試験



非臨床試験において脱細胞化心臓弁を
ミニブタに移植し弁機能を評価

臨床研究



ドイツ・ハノーファー医科大学

治験計画の概要

治験実施に向け、PMDAと 対面助言実施
(2017年3月16日)

承認に向けたロードマップ

大阪大学での臨床研究は4例実施済み、2例登録済み

対象疾患：半月弁機能不全患者(大動脈弁、肺動脈弁)
特許情報：Corlife oHG, Hannover, Germany
希望する企業連携の内容：輸入販売、ライセンスアウト後の製造販売

問い合わせ先
大阪大学医学部附属病院未来医療開発部
〒565-0871 吹田市山田丘2-2 最先端医療イノベーションセンター４階
Tel: 06-6210-8289 Fax: 06-6210-8301 E-mail: dmi@dmi.med.osaka-u.ac.jp
URL: http://www.dmi.med.Osaka-u.ac.jp

欠損を有する半月板損傷に対するコラーゲン半月板補填材を用いた治療法の開発

大阪大学

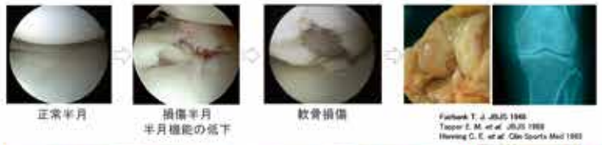
革新的医療技術
創出拠点プロジェクト

欠損を有する半月板損傷に対するコラーゲン半月板補填材を用いた治療法の開発

プロジェクト責任者名	大阪大学大学院 医学系研究科 健康スポーツ科学(スポーツ医学)
	教授　中田 研

Background

✓ 半月損傷によって変形性膝関節症のリスクが高くなる



半月板は修復機能が低い
✓ 血流が非常に乏しい
✓ メカニカルストレスに脆弱

半月修復を促す補填材料の開発が必要

新規膝半月補填剤

ACM (Atelocollagen meniscus) (KOKEN, JAPAN)

✓材料：　牛由来　1型アテロコラーゲン
✓生体力学的特徴:半月板と同程度の剛性

免疫反応を躍起するテロペプチドを除去

30-200μm 連通ポア構造

ミニブタを用いた欠損半月に対するACMの有効性と安全性の検証

- ミニブタ10頭10膝（10-12ヶ月齢、体重40-60Kg）
- 内側半月（前-中節部3×8mm 欠損
- ACMを装填し縫合
- 6ヶ月後に評価

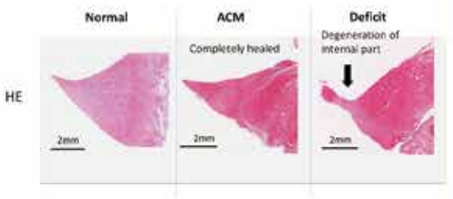
Three groups
i. ACM群(n=4)
ii. Defect群(n=4)
iii. Normal群(n=2)

①肉眼的評価

ACM群で欠損部の良好な修復

ACMの安全性
ACMによる軟骨損傷や反応性炎症滑膜増勢は認めなかった

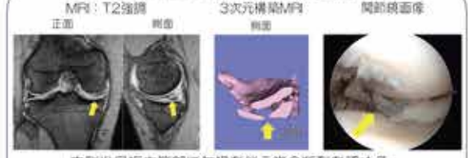
②組織学的評価



ヒト臨床研究

3例の登録、手術実施

症例：29歳・男性　右膝内側半月板複合断裂



内側半月板中節部に欠損を伴う複合断裂を認める

Fibrin clotに包埋したACMを欠損部に挿入して縫合
術後10ヶ月：術前症状は改善、明らかな有害事象なし

開発ロードマップ

実施項目	H28年度	H29年度	H30年度	H31年度
1. 臨床研究(先進医療B)の実施			▲中間評価	総括報告
2. In vitro生物学的機能評価				
3. 治験実施にむけた規制当局対応			▲ ▲ ▲	薬事戦略相談
4. 動物を用いた移植研究				

ACMの有効性

①修復細胞のScaffold
✓ 半月様組織での修復
✓ 線維軟骨細胞優位

②生体力学機能の代償
✓ 変形治癒を防止

問い合わせ先
大阪大学大学院　医学系研究科　健康スポーツ科学（スポーツ医学）／花井 達広
t-hanai@hss.osaka-u.ac.jp

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

平成２８年度

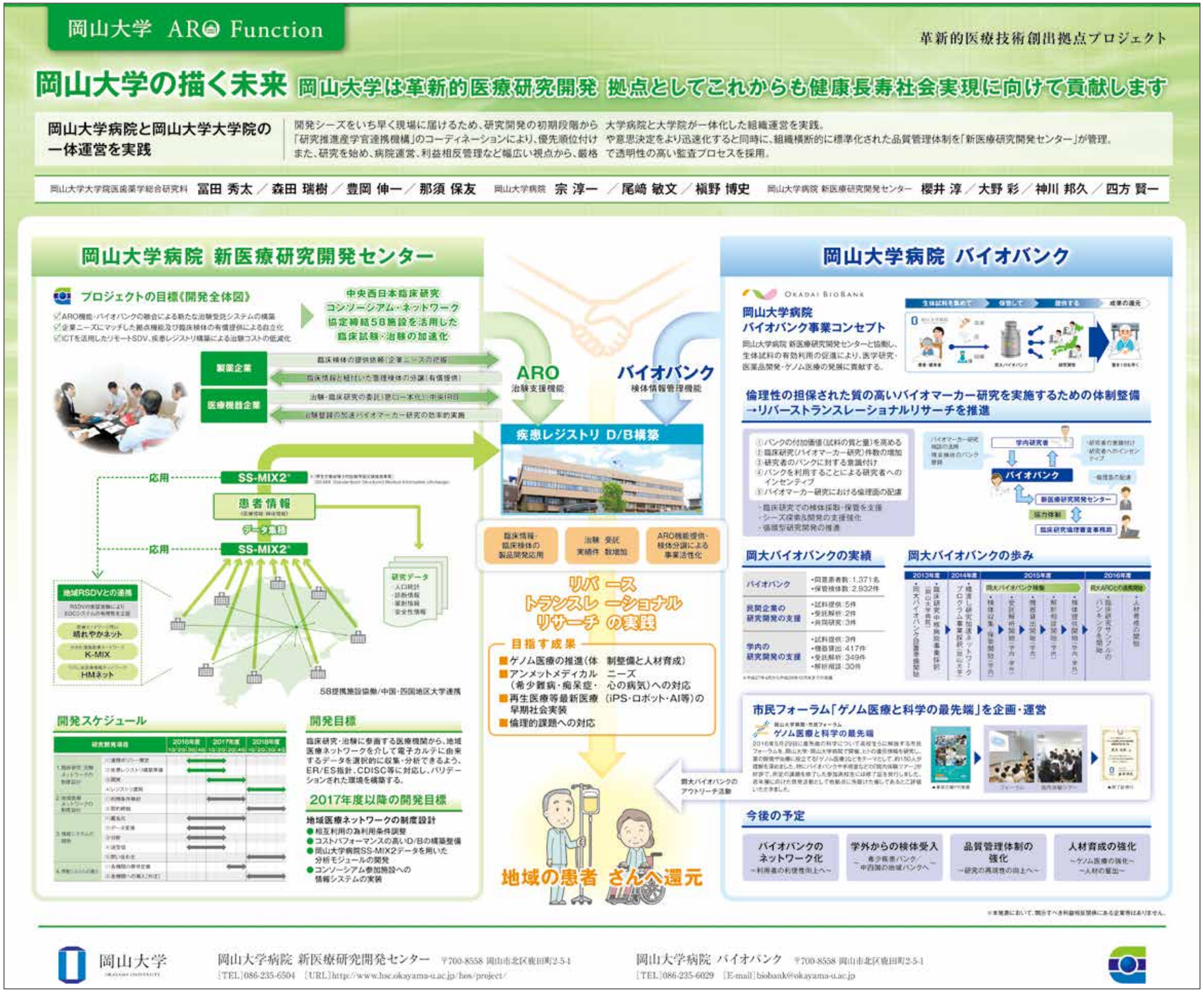
成果報告会

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

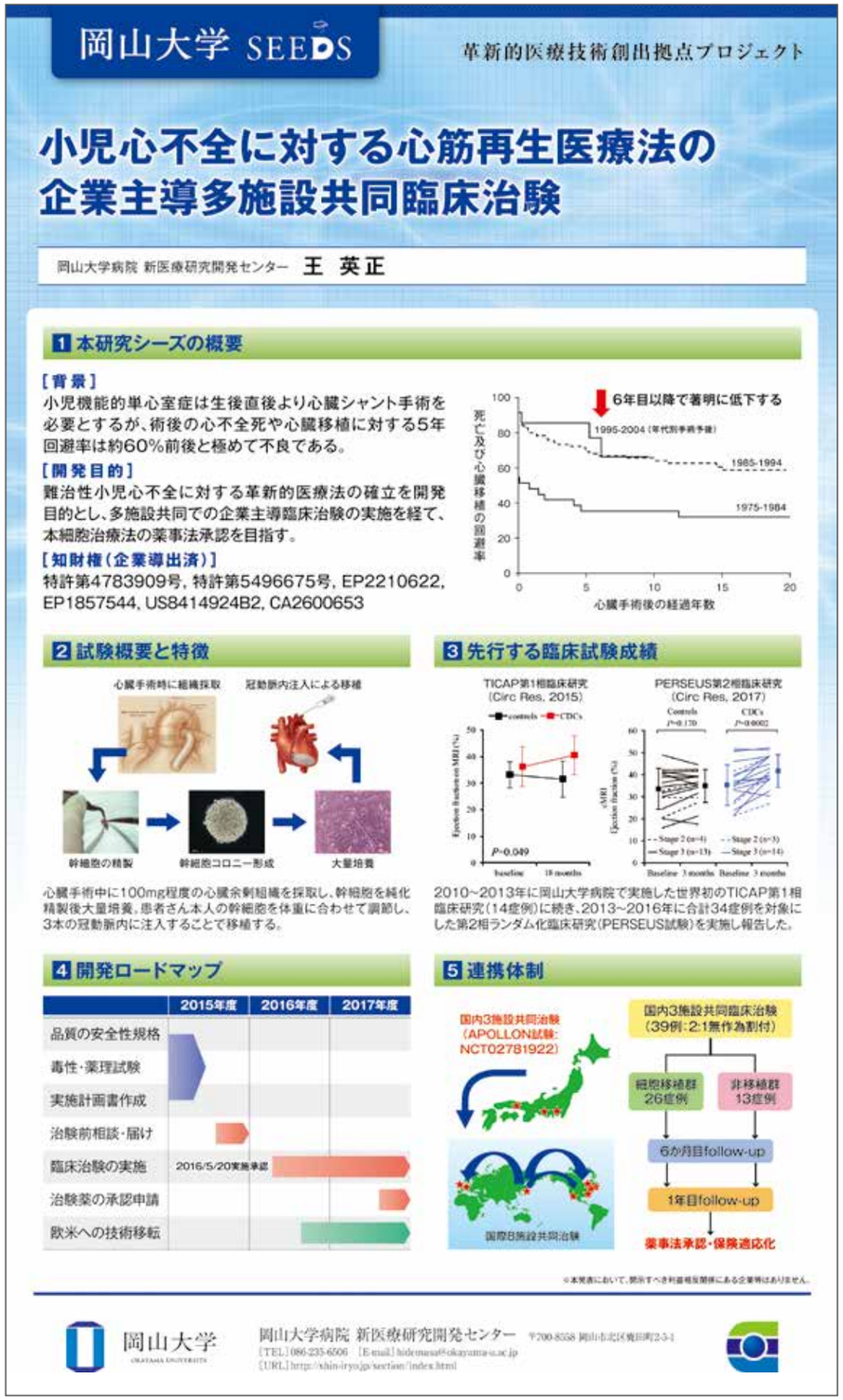
ポスター集

岡山大学

岡山大学の描く未来－岡山大学病院と岡山大学大学院の一体運営を実践
バイオバンクと新医療研究開発センターが連動した臨床研究の推進

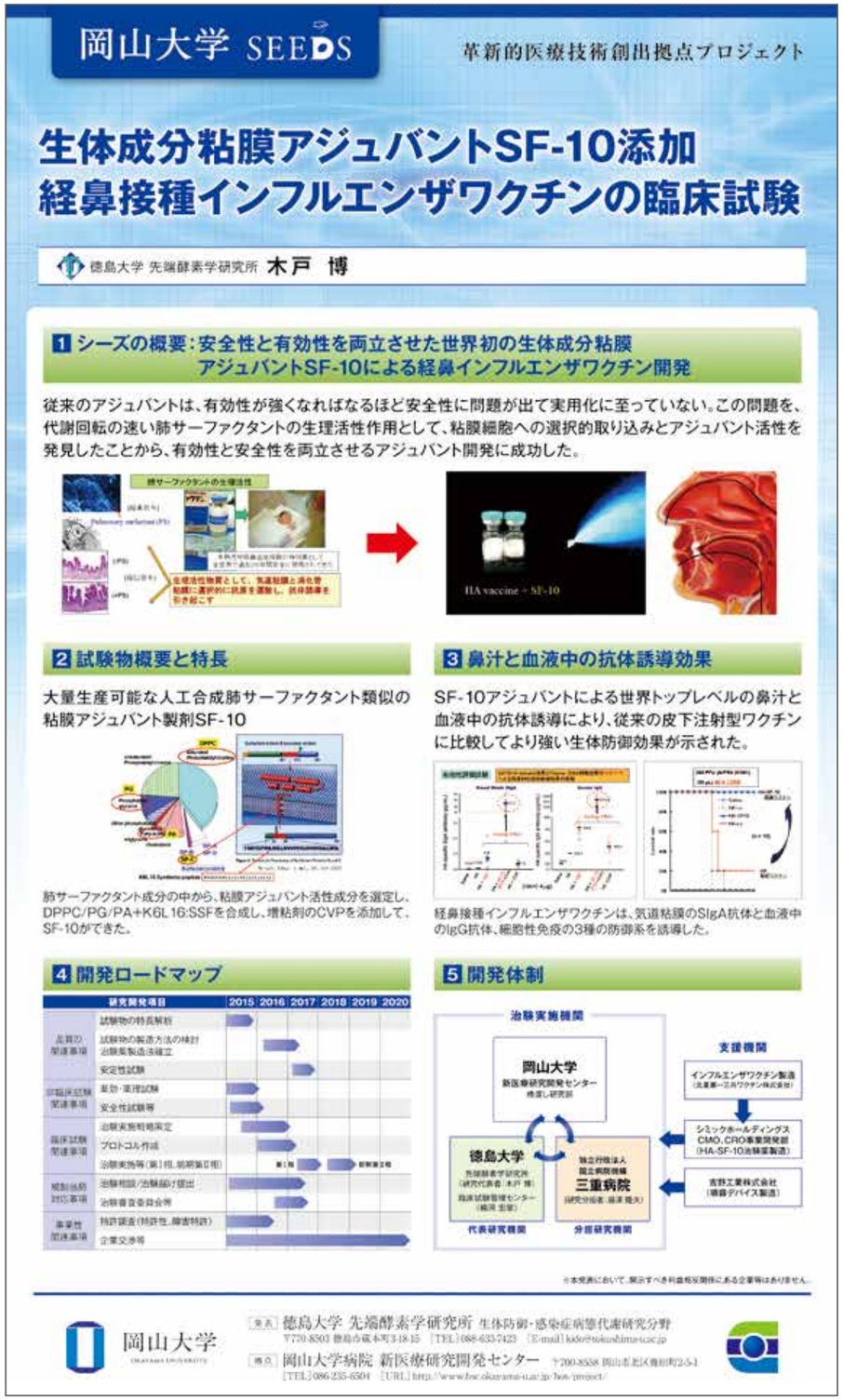


小児心不全に対する心筋再生医療法の企業主導多施設共同臨床治験

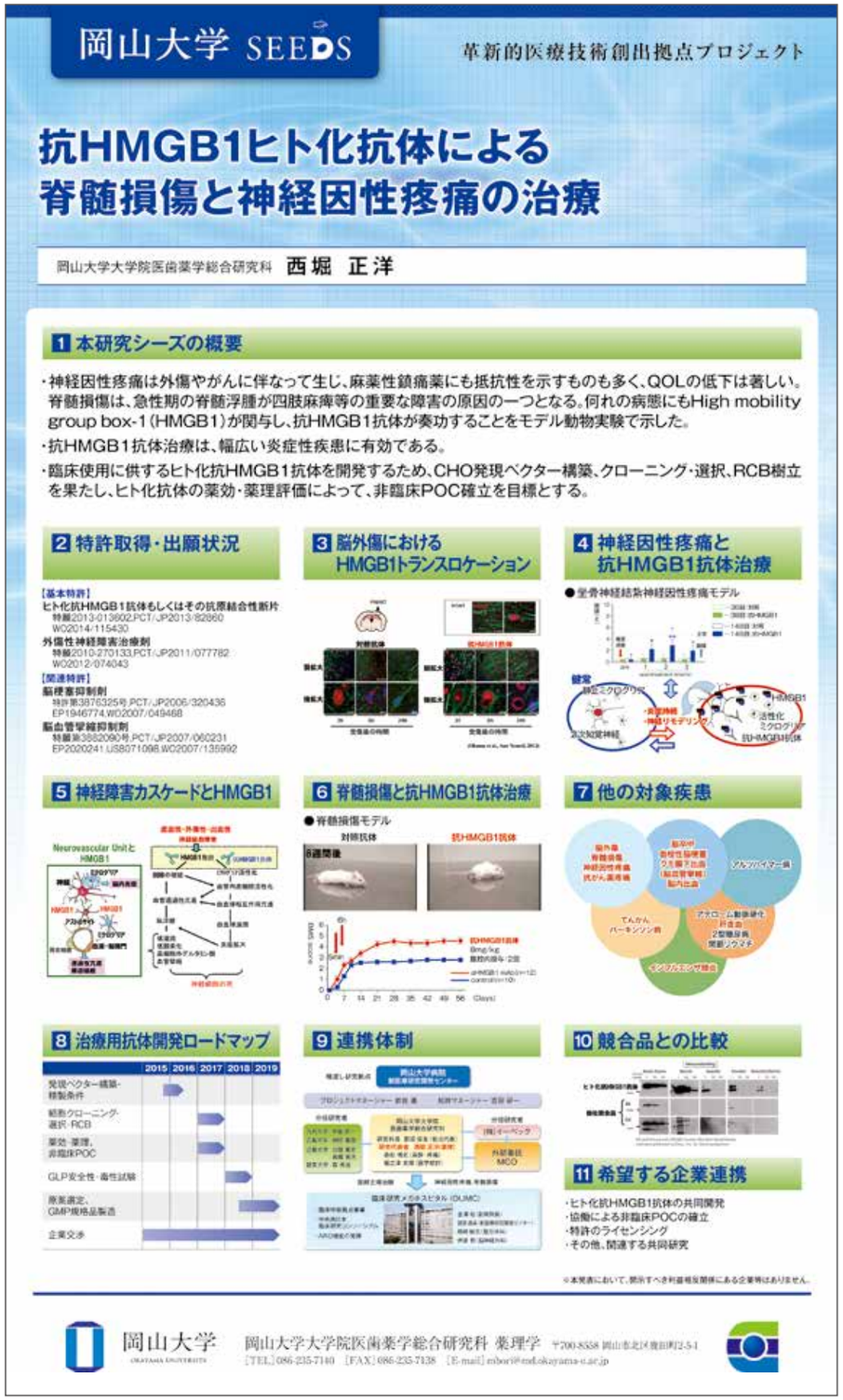


岡山大学方式の人工網膜の医師主導治験の準備と実施
生物学的安全性評価・製造・品質管理・第Ⅰ相・Ⅱ相試験

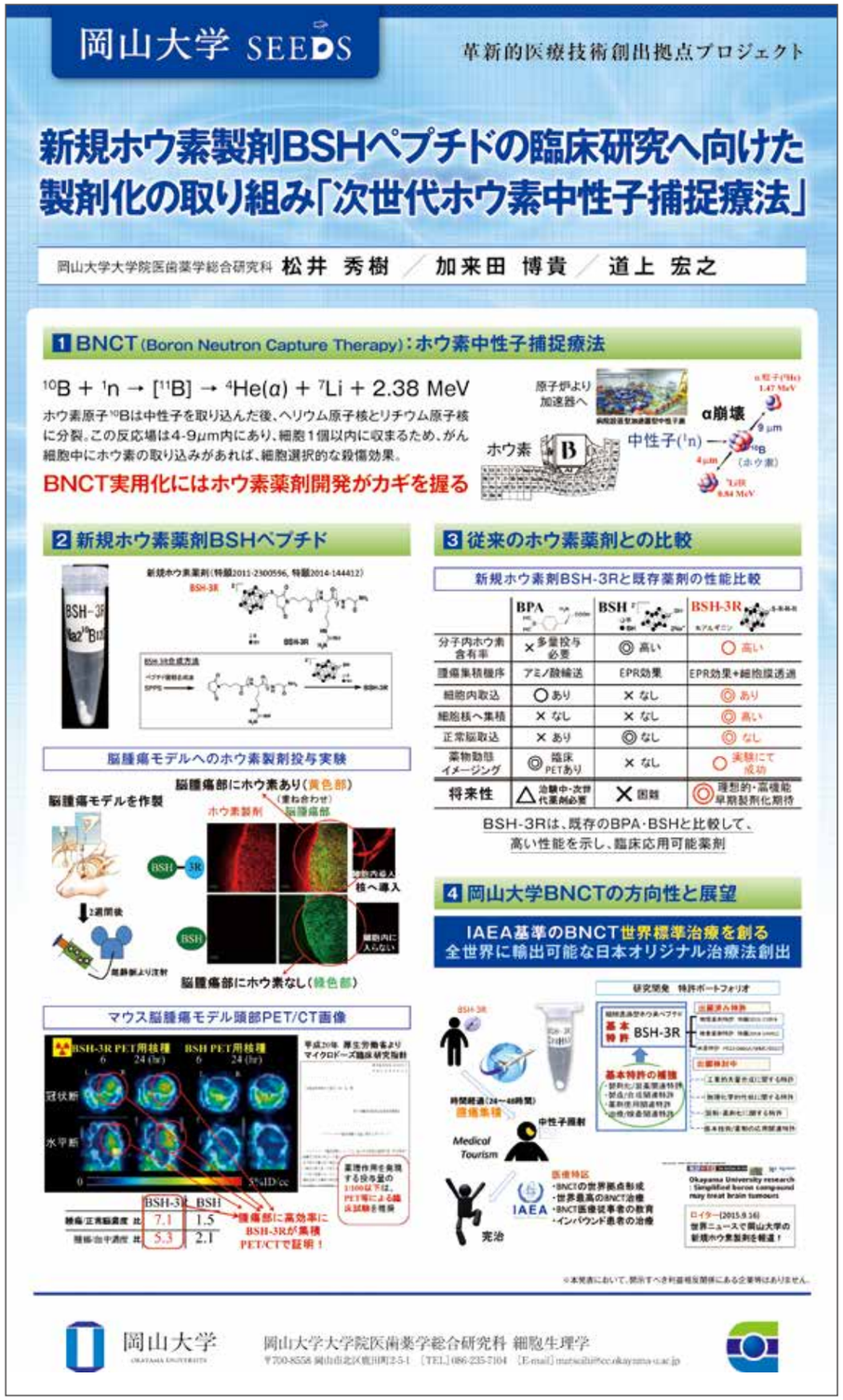
生体成分粘膜アジュバントSF-10添加
経鼻接種インフルエンザワクチンの臨床試験



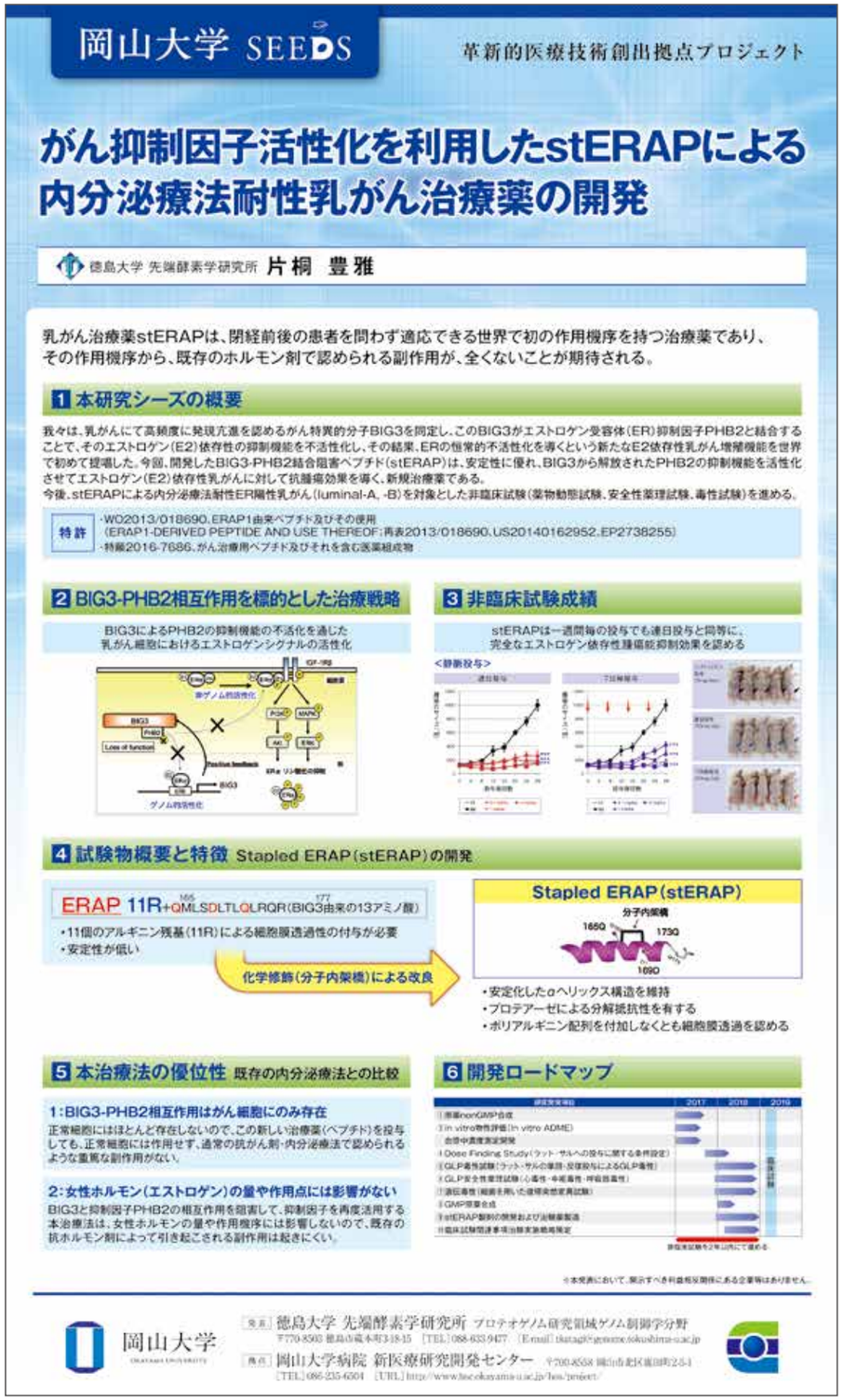
抗HMGB1ヒト化抗体による脊髄損傷と神経因性疼痛の治療



新規ホウ素製剤BSHペプチドの臨床研究へ向けた
製剤化の取り組み「次世代ホウ素中性子捕捉療法」



がん抑制因子活性化を利用したstERAPによる
内分泌療法耐性乳がん治療薬の開発



新しい敗血症診断薬の開発：Histidine-Rich Glycoprotein

岡山大学 SEEDS　革新的医療技術創出拠点プロジェクト

新しい敗血症診断薬の開発 Histidine-Rich Glycoprotein

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 麻酔·蘇生学 **森松 博史**

1 概要

■Histidine-Rich Glycoprotein(HRG)
- 主に肝臓で合成される糖タンパク質(80kDa)
- 標準血中濃度は約100μg/mL
- 様々な物質と高い結合性を持つ
- 生体内での役割、効果は明らかでない
  ･凝固線溶系、免疫系、細胞処理系、血管新生調節などへの関与が示唆されている

■過去の文献
- 集中治療を要する患者群におけるHRG測定の報告はない
- ヒトにおいて、HRG値はCRP値と逆相関があり、急性期炎症の指標となり得る
  (Am J Hematology 1990, 34:149-50)

■基礎研究でのデータ
- マウス敗血症モデル(CLPモデル)
  ･敗血症ではHRG値が低下
  ･HRG投与によって死亡率が改善
  ･HRGは好中球活性の制御に関わる
  (Wake, et al. EBioMedicine 2016:180-194)

■シーズ概要
敗血症バイオマーカーとしてのHRG
- 対象疾患：敗血症
- HRG測定の臨床的有用性の確立を目指す
- 最終目標：開発した測定キットを敗血症診断補助のための体外診断用医薬品として確立し、保険適用を目指す。また、実臨床の現場においても、HRG測定が敗血症診断のスタンダードとなることを目指す。

■ロードマップ
- HRGに関する基礎研究
  ･HRGの特性解明
  ･創薬に向けた基礎研究
- HRGに関する臨床研究
  ･ヒト生体内におけるHRG動態
  ･臨床試験
- HRG測定キットの開発

■進捗状況
- 非臨床試験：済
- 臨床試験①：単施設研究：済
- 臨床試験②：多施設研究：データ解析中
- 測定キット開発：複数の民間企業と交渉中

■今後の課題
- 臨床Proof Of Conceptの確立
- 臨床で使用可能な簡便な測定法の開発
- 治療薬としてのHRG

■知財情報
-「好中球活性化に起因する疾患の治療薬、治療方法及び検査方法」
第5807937, PCT/JP/2013/064779, EP13801138.2, US14/995679

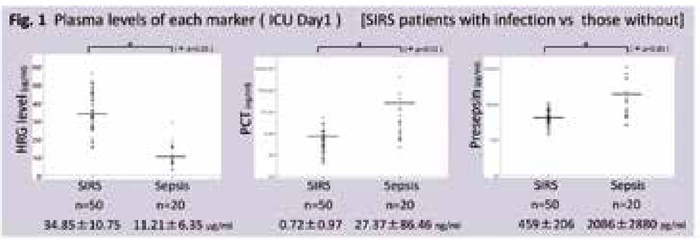
-「サイトカインストーム抑制剤」
特願2014-258546, PCT/JP2015/085693

2 臨床試験の結果

■重症患者において、HRG値の変動の有無とその意義を検討した
- HRG値と、臨床症状やその他の検査結果とを比較検討
- 急性炎症のバイオマーカーとしてのHRGを評価

■方法
- デザイン：前向き観察研究
- 施設：岡山大学病院集中治療室
- 対象：SIRS患者
- 評価項目
  ･ICU Day1におけるHRG値
  ･HRG値と他データとの関連
  ･既存敗血症マーカーとの比較
- 測定法
  ･自家製 ELISA

Fig. 1 Plasma levels of each marker (ICU Day1) [SIRS patients with infection vs those without]



■結論
- 全身性炎症を認める患者ではHRG値は低値
- 敗血症患者では、HRG値はより低値
- 敗血症診断能は、既存マーカーに比べて良い
- HRGは新規敗血症マーカーになりうる

Fig. 2 ROC curves for detecting sepsis

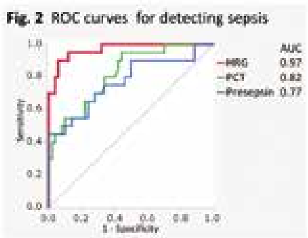
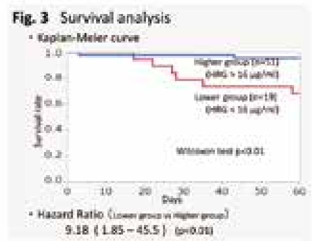


Fig. 3 Survival analysis



※本発表において、開示すべき利益相反関係にある企業等はありません。

岡山大学 OKAYAMA UNIVERSITY
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 麻酔·蘇生学
〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1 [TEL]086-235-7327 [E-mail] morima-h@md.okayama-u.ac.jp
[URL] http://www.okadaimasui.com/jp/

固形がんに対するAd-SGE-REIC(第二世代Ad-REIC)がん遺伝子治療用製剤
進行肝臓がん(転移性肝臓がんを含む)に対する医師主導治験

岡山大学 SEEDS　革新的医療技術創出拠点プロジェクト

固形がんに対するAd-SGE-REIC(第二世代Ad-REIC) がん遺伝子治療用製剤 進行肝臓がん(転移性肝臓がんを含む)に対する医師主導治験

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
プロジェクト責任者：岡田 裕之 ／ 研究分担者：白羽 英則　内田 大輔　澤原 大明　岩室 雅也　大山 淳史

1 本研究シーズの概要

世界で78万人、日本で3万人が毎年肝がんで死亡している。肝がんの5年生存率は約35%で、日本の5大がん患者の中で最も低く、アンメットメディカルニーズは高い。
岡山大学病院における前立腺がんを対象とした臨床研究で安全性・有効性が検証された遺伝子治療薬Ad-REICの第二世代製剤Ad-SGE-REICは、「がんの選択的細胞死」と「抗がん免疫の活性化」を兼ね備えた革新的がん治療薬である。

2 Ad-SGE-REICの特徴

REIC(Reduced Expression in Immortalized Cells)とは
- 岡山大学で細胞の不死化に関する遺伝子として発見された。
- 多くのがん細胞において発現低下が認められている。
- REICはがん細胞での強制発現により、小胞体ストレス応答を惹起してがん細胞選択的アポトーシスを誘導するが、正常細胞ではこのような活性を示さない。
- REICは抗がん免疫賦活化作用を持ち、前立腺がんに対するREIC遺伝子治療研究では、遠隔病巣への効果が確認されている。

Ad-SGE-REICの開発コンセプト

Ad-SGE-REIC製剤の臨床開発の現況

3 対象疾患

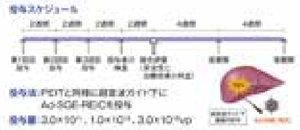
肝細胞がん及び膵がん肝転移

原発性肝がん：肝細胞がん(約95%)
肝内胆管細胞がん(約4%)
混合型(約0.7%)
その他(肝芽腫、嚢胞腺がん 等)
転移性肝がん：大腸、直腸、膵臓、胃、肺、乳房等から由来

4 試験の概要

[治験の目的]
主目的：肝がん患者におけるAd-SGE-REICの腫瘍内投与における安全性の評価、及び用量制限毒性(DLT)に基づく最大耐用量(MTD: maximum tolerated dose)の決定
副目的：Ad-SGE-REICの有効性の評価
主要評価項目：安全性
副評価項目：有効性

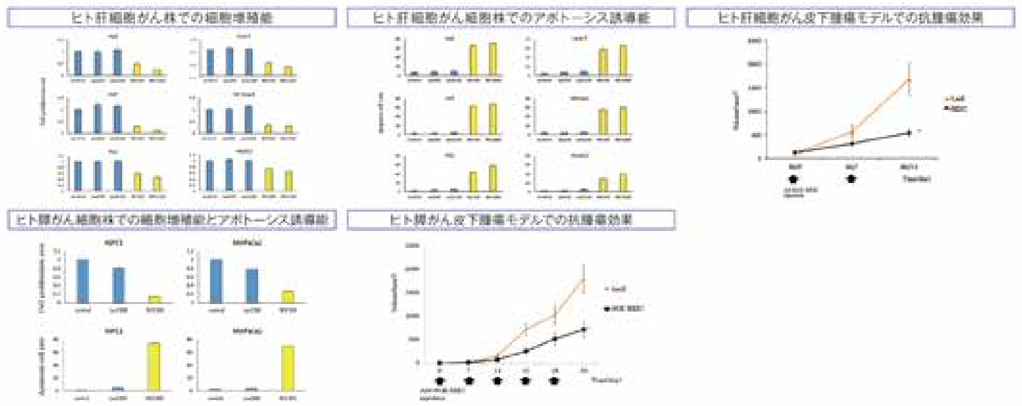
[投与方法]
投与スケジュール



投与法：PEITと同様に超音波ガイド下にAd-SGE-REICを投与
投与量：3.0×10^11、1.0×10^12、3.0×10^12vp

5 臨床開発ロードマップ

6 Ad-SGE-REICの肝がん、膵がんに対する非臨床実験



※本発表において、開示すべき利益相反関係にある企業等はありません。

岡山大学 OKAYAMA UNIVERSITY
岡山大学病院 消化器内科（白羽 英則） 〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
[TEL]086-235-7218 [E-mail] hshiraha@okayama-u.ac.jp

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

平成２８年度

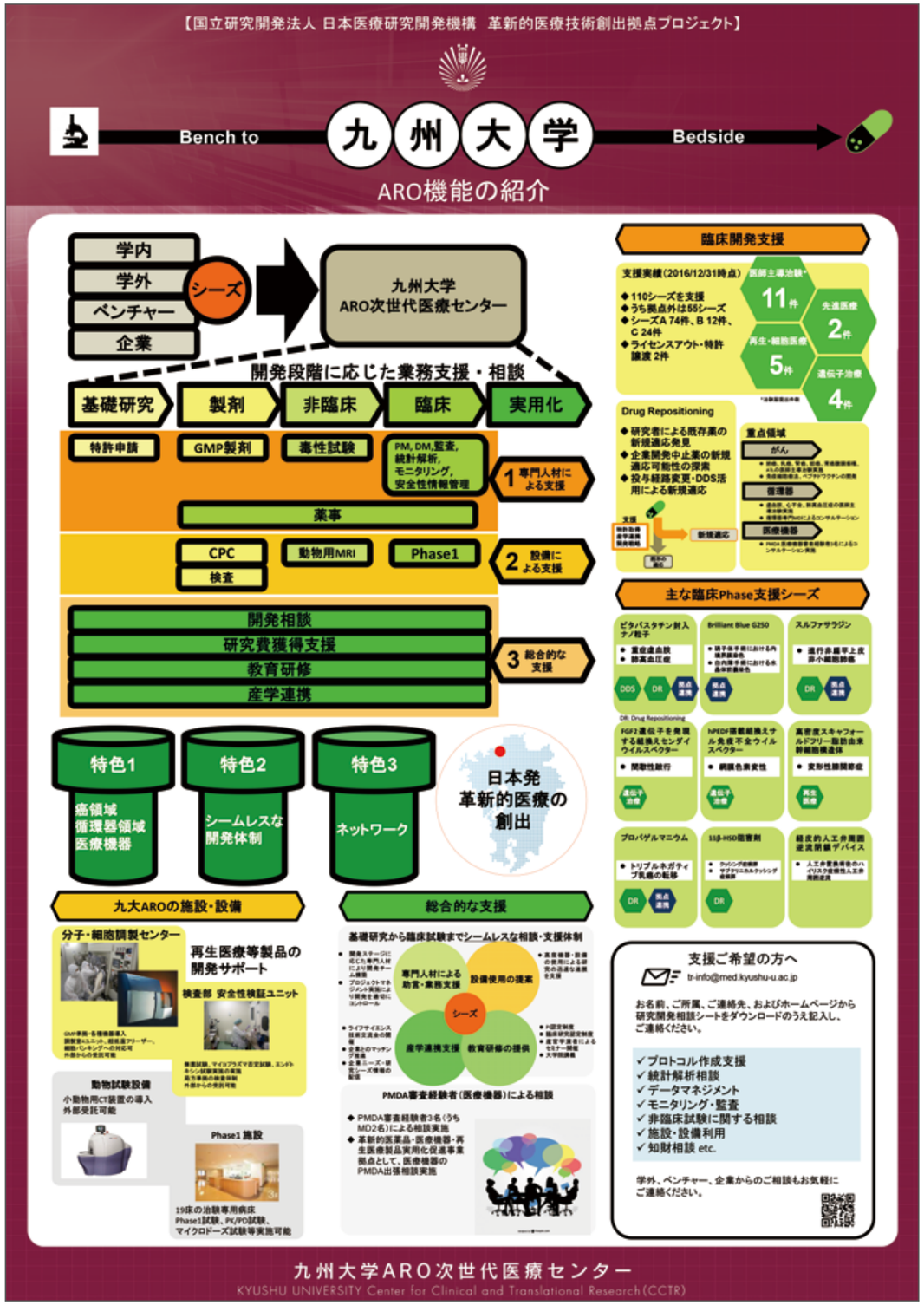
成果報告会

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

ポスター集

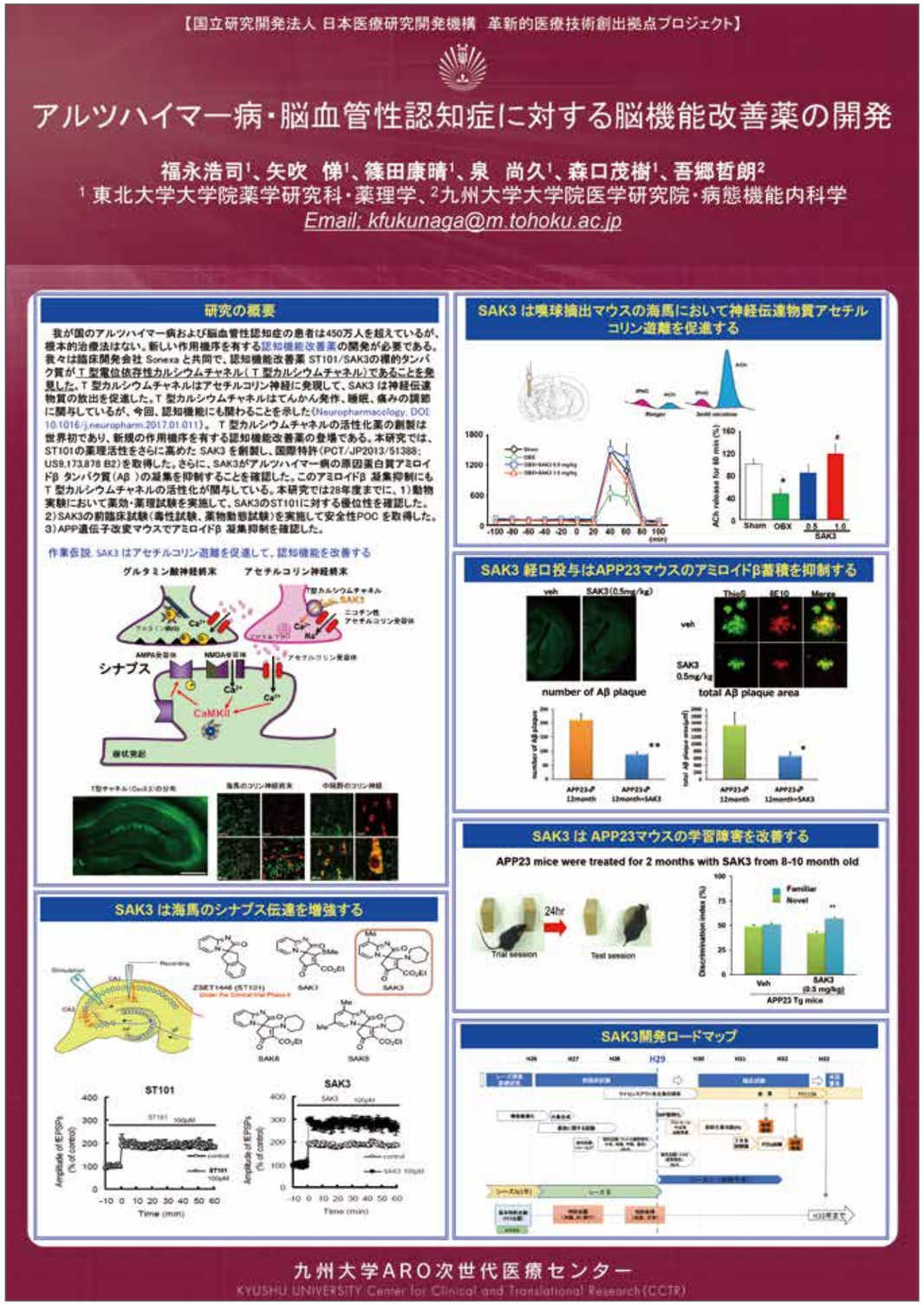
九州大学

九州大学ARO機能の紹介

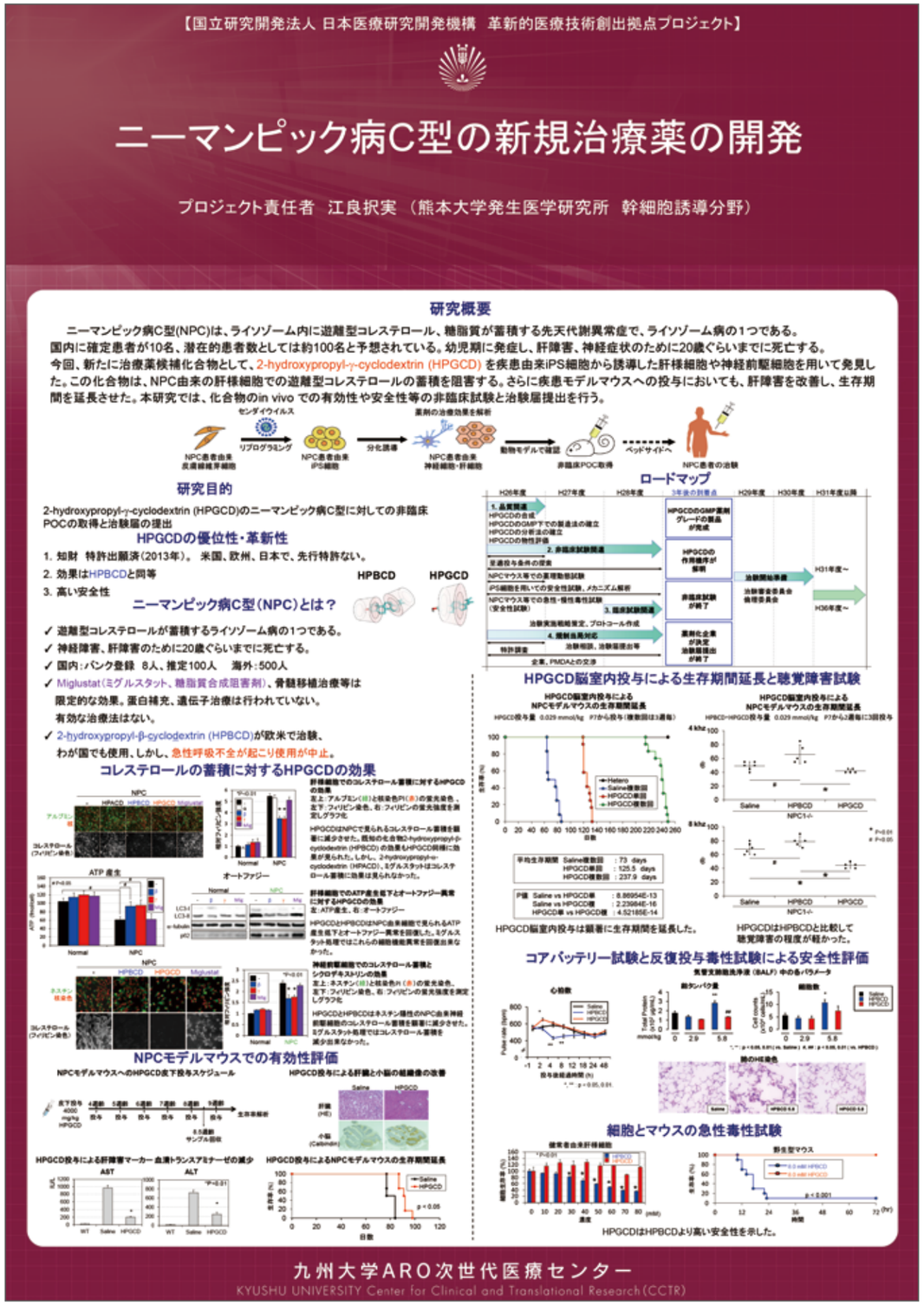


九州大学ARO次世代医療センターが展開するネットワーク

アルツハイマー病・脳血管性認知症に対する脳機能改善薬の開発



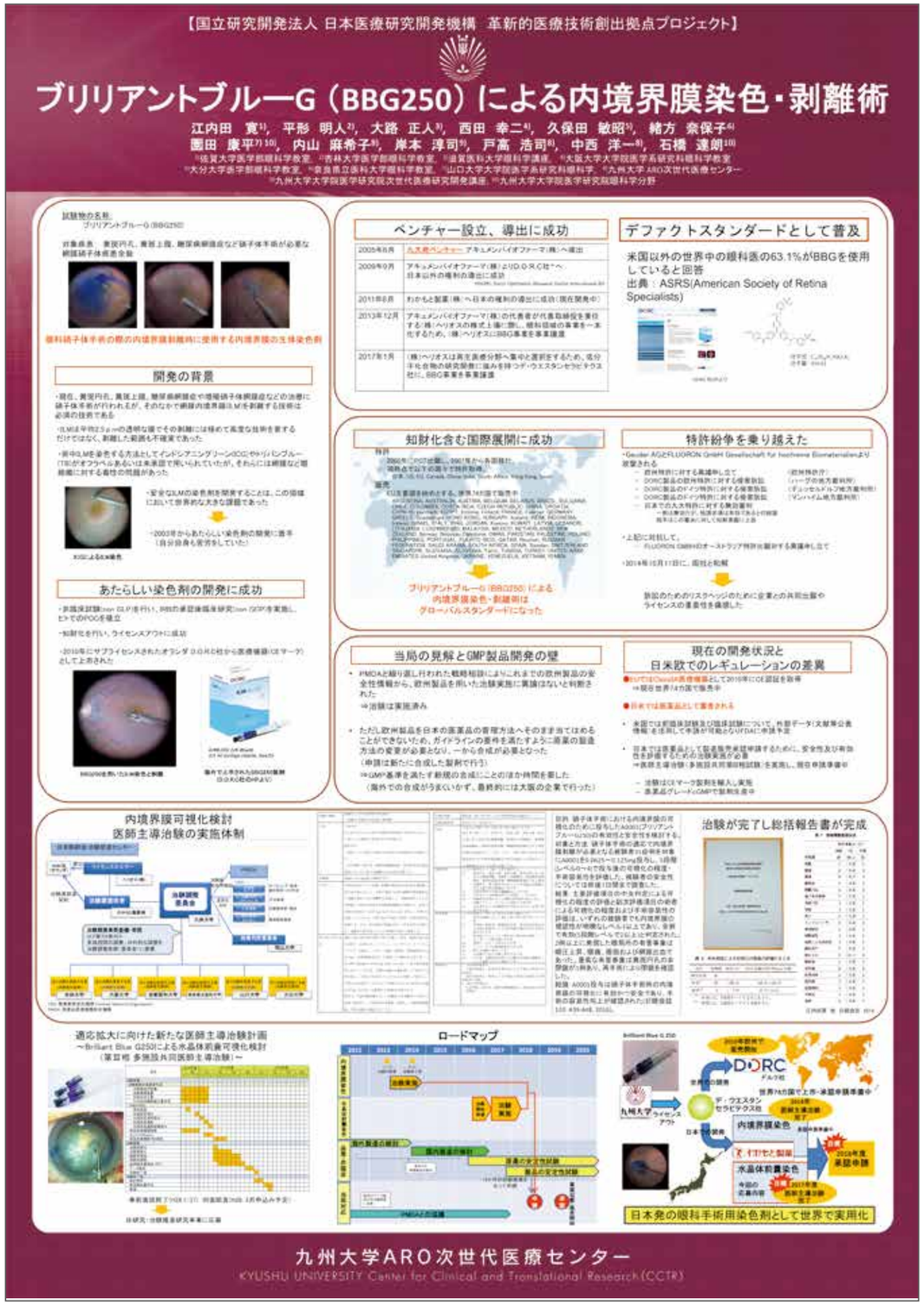
ニーマンピック病C型の新規治療薬の開発



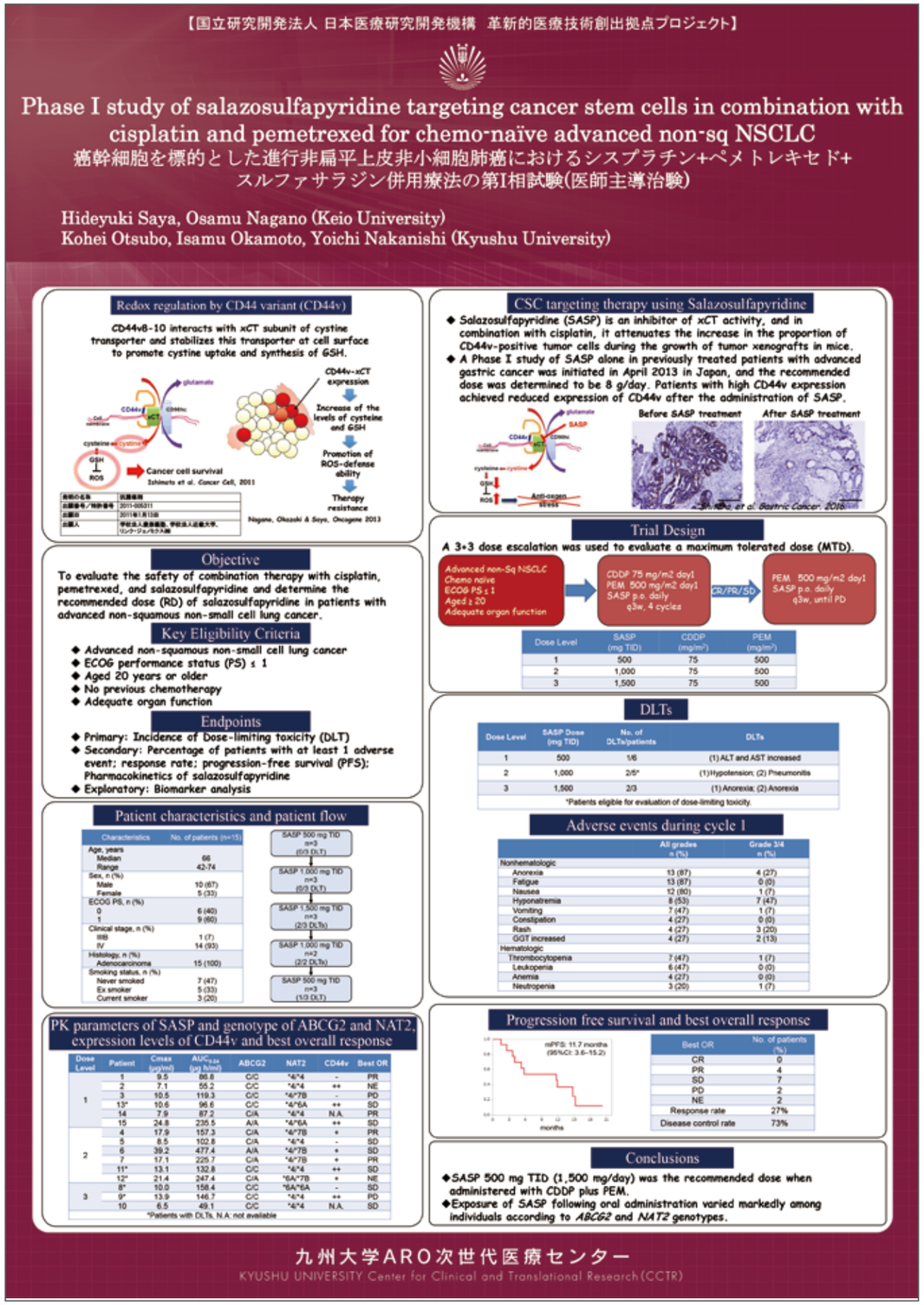
難治性がんを標的破壊する遺伝子組換えワクシニアウイルスによるがんウイルス療法の開発

虚血肢治療用低浸襲ナノ粒子製剤の実用化

ブリリアントブルーG（BBG250）による内境界膜染色･剥離術



癌幹細胞を標的とした進行非扁平上皮非小細胞肺癌におけるシスプラチン+ペメトレキセド+スルファサラジン併用療法の第I相試験(医師主導治験)



C型肝硬変に対するCBP/β -カテニン阻害剤を用いた抗線維化治療薬の開発

抗トランスフェリン受容体抗体を用いた成人T細胞白血病治療薬

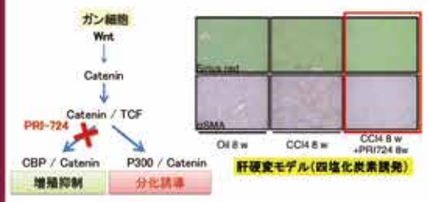
【国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 革新的医療技術創出拠点プロジェクト】

C型肝硬変に対するCBP/β –カテニン阻害剤を用いた抗線維化治療薬の開発

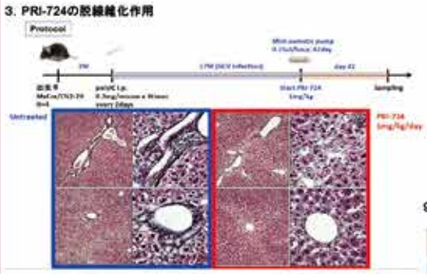
木村 公則
東京都立駒込病院 肝臓内科

1. 背景
国内でC型肝硬変患者数は約30万人、肝硬変による肝不全死が増加傾向（約1万7千人）している。 肝臓の線維化は肝細胞癌のrisk factorである。現在肝硬変に対して有効な抗線維化治療薬はない。

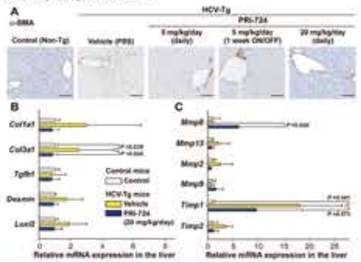
2. CBP/β catenin阻害剤：PRI-724 の概要
1）日本のベンチャー企業PRISM Pharma により創製された
2）ガンの治療薬として開発中で米国で安全性が証明データが取得済み。
3）米国で膵ガン、大腸ガンの治療薬として臨床試験中（投与量～1280mg/m2/day）
4）種々の線維症モデルで抗線維化と脱線維化の両方の効果が観察された。



3. PRI-724の脱線維化作用



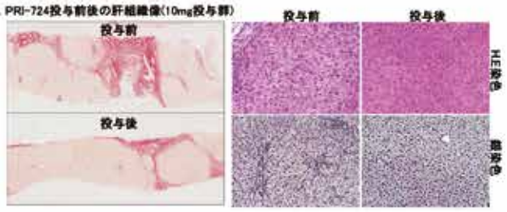
4. PRI-724の抗線維化メカニズム



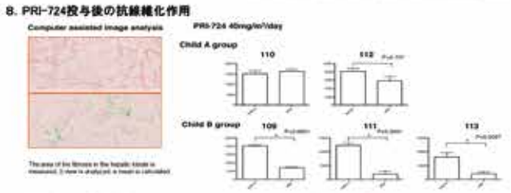
5. 治験プロトコール
治験名(ClinicalTrials.gov :NCT02195440)
C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者を対象とした PRI-724 の非盲検・用量検討試験
目的
C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対するPRI-724の安全性の確認
対象患者
・C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変と診断された患者
・Child-Pugh ScoreがAまたはBの状態にあり、現行の内科的な治療法では改善が見込めない患者
治験デザイン
単施設、持続静脈内投与、オープンラベル、用量漸増試験
有効性評価項目
・肝生検による肝線維化スコア（HAI）
・バイオマーカー（線維化マーカー）
・肝機能評価指標（ALT/AST, Child-Pugh）

6. 治験中に発現した重篤な有害事象（SAE）
14例のC型肝硬変患者にPRI-724(10mg:6例, 40mg:6例, 160mg2例)を投与し4症例で5件のSAEを認め1例は因果関係を否定できないとした。

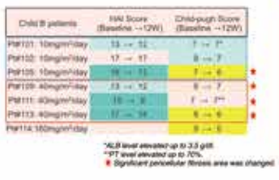
7. PRI-724投与前後の肝組織像(10mg投与群)



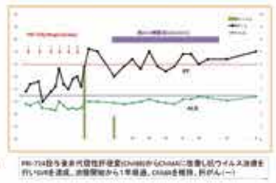
8. PRI-724投与後の抗線維化作用



9. PRI-724投与後の治療効果



10. PRI-724投与後の臨床経過（10mg）



11. まとめ
・PRI-724の前臨床試験において線維化抑制作用だけでなく脱線維化作用も認められた。
・駒込病院でHCV陽性肝硬変患者を対象に医師主導型治験を実施した結果、40mg/m2/dayの投与量ではっきりとした細かい線維化の減少が認められ、ChildスコアやHAIスコアの改善も認められた。
・以上の結果をもとに、現在次相の臨床試験の計画を作成中である。

問い合わせ先：都立駒込病院肝臓内科：木村公則（kkimura@cick.jp）

九州大学ARO次世代医療センター
KYUSHU UNIVERSITY Center for Clinical and Translational Research (CCTR)

【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】

抗トランスフェリン受容体抗体を用いた成人T細胞白血病治療薬

プロジェクト責任者 森下和広 （宮崎大学医学部機能制御学講座腫瘍生化学分野）

➢プロジェクト名
抗トランスフェリン受容体抗体を用いた成人T細胞白血病治療薬

➢プロジェクト責任者
代表研究者 宮崎大学 森下和広
研究開発担当者 株式会社 ペルセウスプロテオミクス
代表取締役 須藤 幸夫

➢試験物・開発技術の概要
ATLは発症からの生存期間は約1年という難治性白血病で、近年抗CCR4抗体を用いた治療薬が上市されたが、なお治療の対象とならない患者が多数存在する。本開発抗体は、ATL細胞に高発現するトランスフェリンレセプター（TfR）と結合する完全ヒト抗体であり、癌細胞が増殖に必要な栄養源を遮断するという新規のメカニズムによりATL細胞に強い薬効を示す一方、正常細胞への影響も少ないという性質を有する事が確認されている。本プロジェクトでは、本抗TfR抗体をATLの治療薬として実用化することを目指して開発研究を行っている。

➢対象疾患 成人T細胞白血病

➢知財権の確保状況 2特許出願済み 1特許 登録済（日本）

➢開発のロードマップ
2018年（あるいは2017年度）に開始する医師主導治験で本抗体の安全性と推奨投与量を決定した後、ATL患者での本抗体の有効性を確認するための企業治験を実施し、ATLを適応症とした承認取得を目指す。その後、本抗体の効果が期待できる血液がん、固形癌での治験も実施し、適応拡大を目指していく。

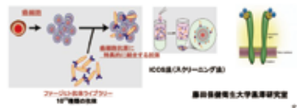
➢試験物製造、非臨床試験、臨床試験の進捗状況
2015年 薬効予備試験、安全性予備試験完了
2016年 抗体GMP製造方法確立
2017年 抗体GMP製造 非臨床試験（含む GLP毒性試験）
2018年 第一相臨床試験開始

➢治療学的ポジショニングや競合製品と比べた優位性
本抗体の薬効メカニズムは、既存の抗体医薬とは異なり、癌細胞の増殖に必要な鉄の供給を遮断することにより、癌細胞を死滅させることにある。薬効が強いのみではなく、正常細胞への影響が少ないという特徴を持つ。

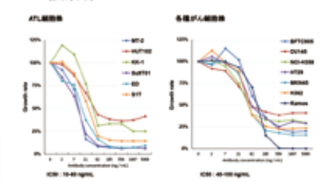
➢希望する企業連携
医師主導治験で安全性と推奨投与量のデータが得られた後、それらを利用して開発を行う、がん領域に強みを持つ国際的創薬企業へライセンスする。

（目的）
成人T細胞白血病（ATL）はHTLV-1感染を基に発症する末梢性T細胞由来の白血病であり、特に急性型では発症したその半数が1年以内という短い期間内で死亡する重篤な病である。これまで生存率を上げるためのさまざまな治療法が検討されてきたが、大幅な改善はなされていなかった。近年、ATL細胞に特異的に発現しているCCR4抗体医薬品が認可され、臨床現場において効果が確認されてきているが、反応しない患者も数多く存在しているため、さらなる治療法の開発は急務である。
当研究室ではこれまで、ATLの新規診断、治療法の開発を目的として基礎研究を行ってきた。その研究過程で行ったマイクロアレイ等を用いた網羅的遺伝子発現解析の結果より、ATL細胞表面にCADM1、Caveolin 1（CAV1）、トランスフェリン受容体（TFR1）等を新規表面抗原として同定した。特にTFR1は細胞膜上に2量体で存在し、血中のホロトランスフェリンを結合し、細胞質内へ鉄イオンを供給する役割を有する（図1）。ATL細胞におけるTFRの高発現は、鉄の供給がATL細胞生存に必須と考えられるため、新規標的分子として抗体治療薬の開発を試みており、その開発を紹介する。

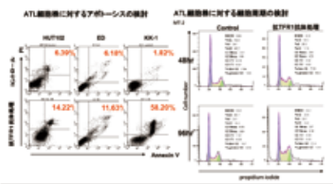
（図1）TFR1特異抗体の開発
1. ファージヒト抗体ライブラリーを用い、TFR1抗原に特異的に結合する完全ヒト抗体として単離した。
完全ヒト抗体であるため、免疫原性の懸念が極めて少ない
2. Nativeな膜表面TFR1タンパク質に結合する抗体である。
ICOS法（シーズ技術）により、癌細胞に結合する抗体を選択しているため、癌細胞表面のNativeなタンパク質に結合する性質を持っている。
3. 数十クローンを単離し、治療薬として最適な抗体を選別。



（図2）抗TFR1抗体処理によるATLおよび各種がん細胞株の増殖抑制

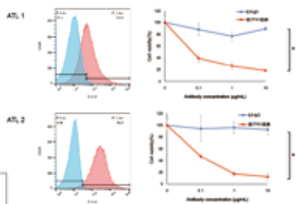


（図3）抗TFR1 抗体によるアポトーシス誘導

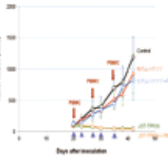


いずれのATL細胞においてもアポトーシスが見られ、また細胞周期においても 抗体処理による細胞周期の変動に有意差はなくSubG1のアポトーシス分画のみが上昇した。

（図4）抗TFR1抗体を用いたATL患者検体におけるFCM解析と増殖抑制効果



（図5） ATL細胞株によるモガムリズマブ（ポテリジオ）との薬効比較試験 (in vivo)
MT－2細胞を用いてNOGマウスに皮下移植し、移わけ後、10 mg/kgのモガムリズマブまたは10mg/kgのh5T-TFR09を週2回で投与した。モガムリズマブの薬効を発揮できるようにヒト由来PBMCも週1回で静脈注射した。



連絡先
宮崎大学医学部機能制御学講座腫瘍生化学分野・HTLV-1/ATL診療教育ファシリティー
所在地：宮崎県宮崎市清武町木原5200
電話 :0985-85-0985（直通）
FAX : 0985-85-2401
E-mail: kmorishi@med.miyazaki-u.ac.jp

九州大学ARO次世代医療センター
KYUSHU UNIVERSITY Center for Clinical and Translational Research (CCTR)

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

平成２８年度

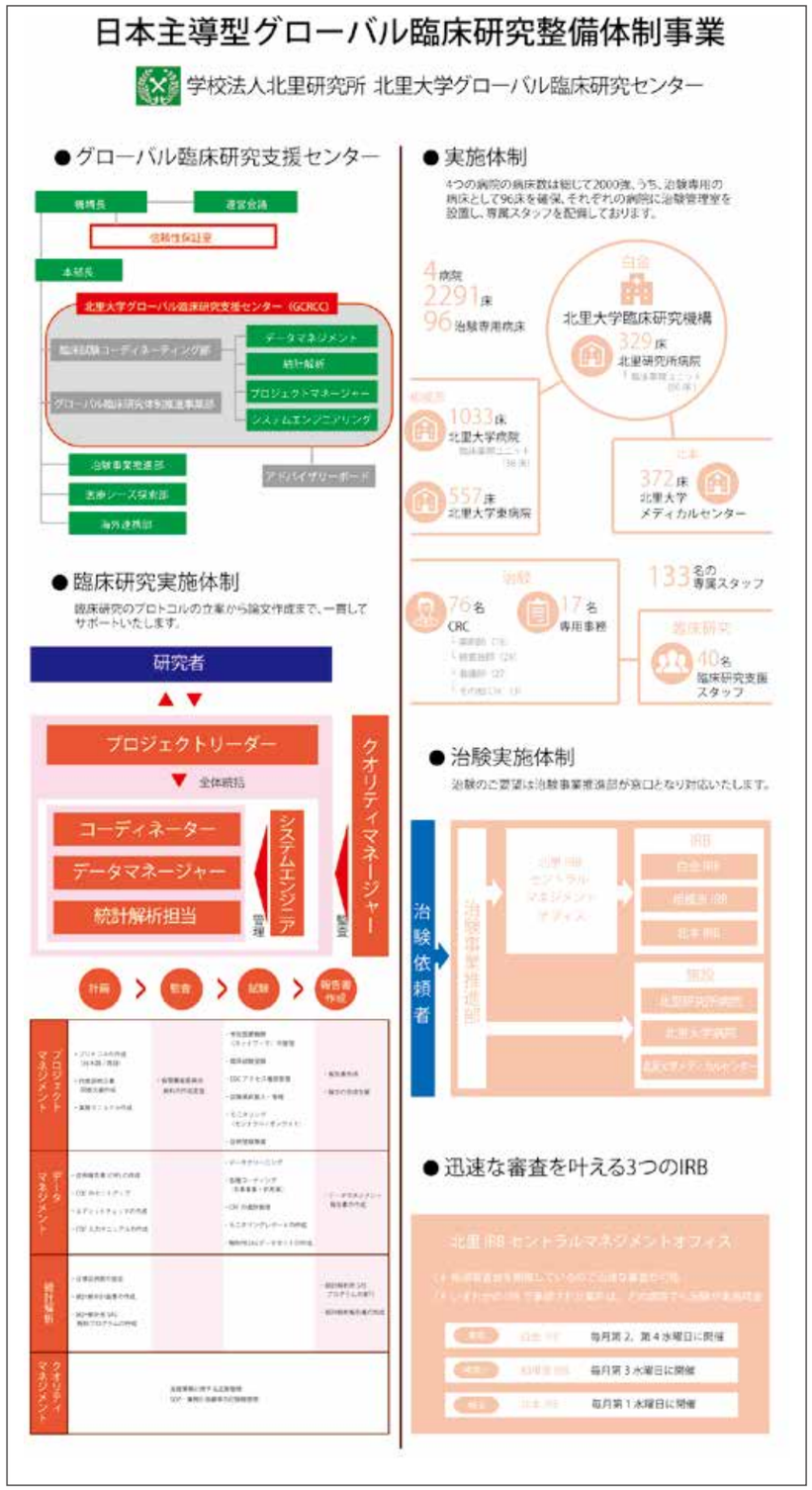
成果報告会

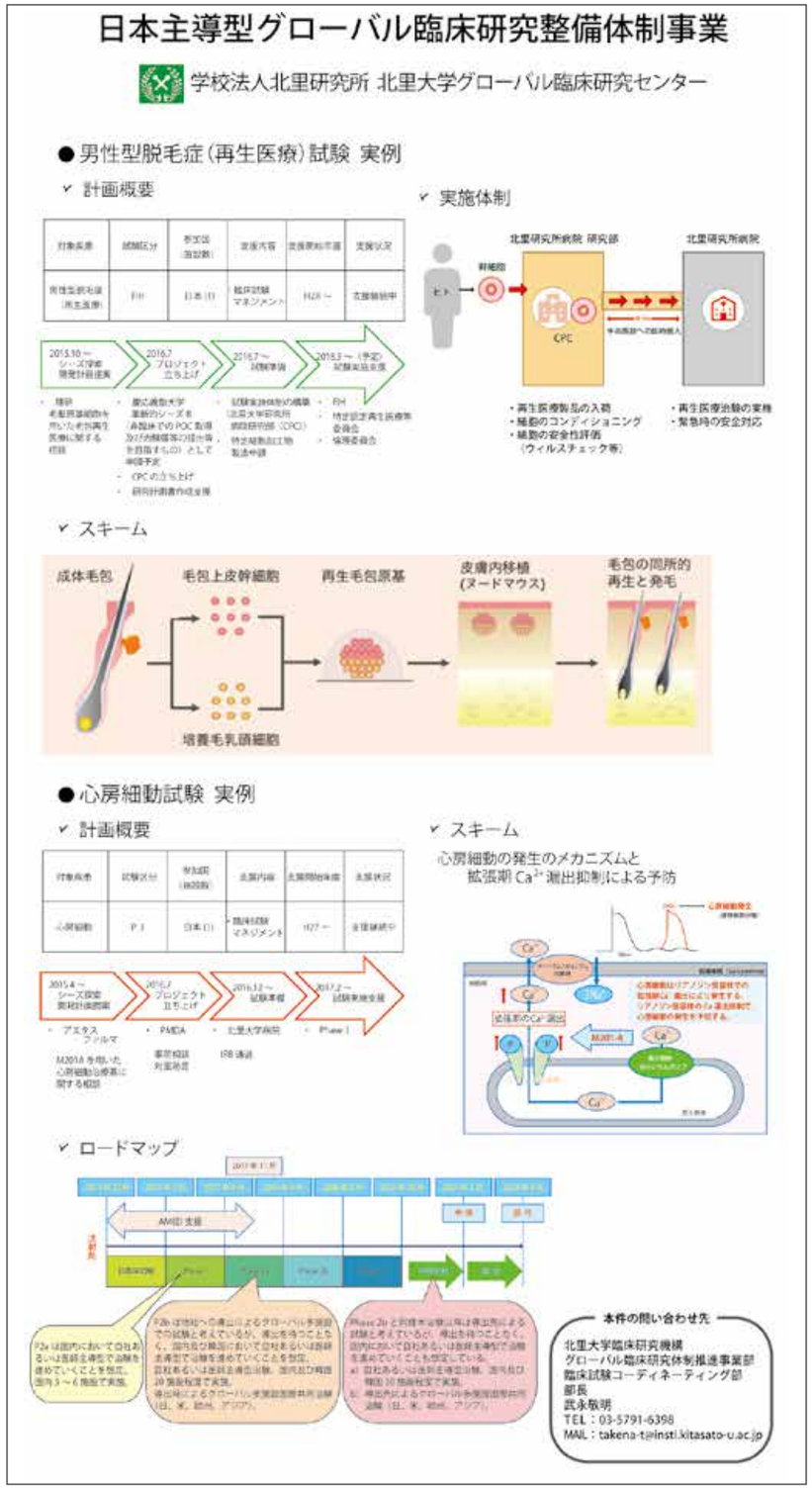
医療イノベーションに向けた創出拠点の確立と今後の展望

ポスター集

北里大学病院

日本主導型グローバル臨床研究整備体制事業





日本主導型グローバル臨床研究整備体制事業

学校法人北里研究所 北里大学グローバル臨床研究センター

●男性型脱毛症（再生医療）試験 実例

✔ 計画概要

対象疾患	試験区分	参加国（施設数）	主要内容	主要開始年度	主要状況
男性型脱毛症（再生医療）	P.II	日本（1）	臨床試験マネジメント	H28～	主要解析中

2015.10～ シーズ探索 開発計画提案
- 理研
- 慶応義塾大学

2016.7 プロジェクト立ち上げ
- 慶応義塾大学 医師のシーズを（非臨床でのPOC取得及び治験届等の提出等を目指すもの）として申請予定
- CPCの立ち上げ
- 研究計画書作成支援

2016.7～ 試験準備
- 試験実施体制の構築（北里大学研究所 病院研究部（CPC））
- 特定細胞加工物 製造申請

2016.3～（予定） 試験実施支援
- RH
- 特定認定再生医療等委員会
- 倫理委員会

✔ 実施体制

✔ スキーム

●心房細動試験 実例

✔ 計画概要

対象疾患	試験区分	参加国（施設数）	主要内容	主要開始年度	主要状況
心房細動	P.I	日本（1）	臨床試験マネジメント	H27～	主要解析中

2015.4～ シーズ探索 薬剤計画提案
- アエスカファルマ

2015.7 プロジェクト立ち上げ
- PMDA 事前相談

2016.12～ 試験準備
- 北里大学病院 IRB 通過

2017.2～ 試験実施支援
- P-one I

M2014 を用いた心房細動治療薬に関する相談

✔ スキーム

心房細動の発生のメカニズムと
拡張期 Ca^{2+} 漏出抑制による予防

✔ ロードマップ

P2a は国内において自社あるいは医師主導型で治験を進めていくことを想定。国内3～6施設で実施。

P2b は他地域への導出によるグローバル多施設での試験と考えているが、導出を待つことなく、国内及び韓国において自社あるいは医師主導型で治験を進めていくことを想定。自社あるいは医師主導治験、国内及び韓国 20 施設程度で実施。
導出先によるグローバル多施設国際共同治験（日、米、欧州、アジア）。

Phase 2b と同様本治験以降は導出先による試験と考えているが、導出を待つことなく、国内において自社あるいは医師主導型で治験を進めていくことも想定している。
a）自社あるいは医師主導治験、国内及び韓国 30 施設程度で実施。
b）導出先によるグローバル多施設国際共同治験（日、米、欧州、アジア）。

本件の問い合わせ先

化学大学臨床研究機構
グローバル臨床研究体制推進事業部
臨床試験コーディネーティング部
部長
武永敬明
TEL：03-5791-6398
MAIL：takena-t@insti.kitasato-u.ac.jp

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

ポスター集

先端医療振興財団

公益財団法人先端医療振興財団臨床研究情報センター

ＡＲＯ協議会

公益財団法人先端医療振興財団
臨床研究情報センター
http://www.tri-kobe.org
Translational Research Informatics Center
Founded in 2002 by the MEXT and Kobe City
体制
イノベーション創出体制－Japan ARO Network
日本の ARO ネットワーク形成
ARO の機能と実務内容
成果
橋渡し研究支援推進プログラムから 10 年間で 21 件の承認・認証取得！
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)
【先駆け審査】
医療機器・再生医療等製品の指定　5 品目
R&D パイプライン
革新的医療技術創出拠点プロジェクト
治験到達シーズ数の推移
革新的医療技術創出拠点プロジェクト
薬事承認申請見込み
展開
Global ARO Network 構築へ向けて
Our Global Alliance Network
ECRIN
CDISC
Formation of Asian ARO Network
Standardization and Harmonization
Global ARO Network Formation

ARO協議会
Academic Research Organization
http://www.aro.or.jp/
ＡＲＯ協議会概要
設立の目的
国のアカデミアのネットワークを構築し、その連携の推進を図り、より安全かつ有効な医療の実現を通じて国民の健康と公衆衛生の向上に資することを目的とし、平成 25 年 2 月 1 日に設立されました。
主な事業内容
■ 薬事情報の共有と理解の促進
■ 知的財産戦略の策定、並びにその実践
■ 細胞療法、再生医療、遺伝子治療等に必要なアカデミアにおける細胞調製施設（CPC）の整備、活用
■ アカデミアにおけるデータマネジメント及び生物統計等データセンター機能の充実
■ プロジェクトマネジメント、薬事、臨床研究コーディネーター（CRC）、モニター等、必要な人材の教育
■ 会員間の情報・意見交換、専門家の教育、企業との連携、市民への適切な情報公開、並びに必要に応じた行政当局等への提言
■ その他アカデミアにおけるイノベーションの創出を適正かつ円滑に推進するために必要な基盤の構築・整備、学術活動
法人正会員施設
一般社団法人ＡＲＯ協議会組織体制（役員一覧）
国立大学法人 東北大学
国立大学法人 群馬大学
国立大学法人 東京大学
国立大学法人 岡山大学
国立大学法人 京都大学
国立大学法人 九州大学
国立研究開発法人 国立がん研究センター
国立大学法人 千葉大学
慶應義塾大学
国立大学法人 名古屋大学
国立研究開発法人 国立成育医療研究センター
公益財団法人 先端医療振興財団
国立大学法人 大阪大学
名古屋医療センター
入会のご案内
一般社団法人ＡＲＯ協議会に定める個人学術会員、法人学術会員並びに法人賛助会員に所属する皆様には、セミナー・研修プログラム・トレーニングプログラムへの参加等、本協議会からメリットを享受することができます。
また、法人学術会員の皆様には、限定プログラムとして、専門家連絡会を開催させていただきます。この連絡会は、本協議会発足の基盤となった文部科学省橋渡し研究支援推進プログラムにおける成果の確定と活動の充実、更なる展開・拡張を目指すものであり、本協議会の事業内容についても専門家レベルで検討してゆく機関となっております。皆様のご参加をお待ちいたしております。
正会員
本法人の目的に賛同してご入会いただく方でその内容は次の通りといたします
個人、法人、社団または財団など理事 2 名以上の推薦が必要です。
賛助会員
本法人の事業を賛助するためにご入会いただく方でその内容は次の通りといたします
個人、法人、社団または財団など（企業様は賛助会員となります）
活動実績
平成 25 年 2 月 一般社団法人 ARO 協議会設立
6 月 第 1 回学術集会、会員報告会開催（於：京都大学）生物統計セミナー、CDISC セミナー
平成 26 年 1 月 平成 26 年アカデミアにおける創薬・医療機器開発についての新春意見交換会
2 月 第 1 回生物統計セミナー in TOKYO、第 1 回 CDISC Workshop in TOKYO 開催
9 月 第 2 回学術集会、会員報告会開催（於：北海道臨床開発機構）専門家連絡会セミナー（薬事・CPC）、生物統計家セミナー
平成 27 年 1 月 平成 27 年アカデミアにおける創薬・医療機器開発についての新春意見交換会 第 2 回生物統計セミナー in TOKYO 開催
4 月 Taiwan-Japan Academic Research Organization Workshop 2015 開催
6 月 ARO 協議会カンファレンス「次世代 ARO に向けて」開催
9 月 第 3 回学術集会、会員報告会開催（於：東京大学）専門家連絡会セミナー（薬事・CPC・PM）生物統計家セミナー、CDISC セミナー
平成 28 年 1 月 第 1 回企業セミナー開催 平成 28 年アカデミアにおける創薬・医療機器開発についての新春意見交換会 第 3 回生物統計セミナー in OSAKA 開催
8 月 CDISC End to End トレーニング開催 第 4 回学術集会、会員報告会開催（於：大阪大学）専門家連絡会セミナー（薬事・CPC・PM・知的財産・教育）生物統計家セミナー、CDISC セミナー ASIA ARO Network Workshop
平成 29 年 1 月 平成 29 年アカデミアにおける創薬・医療機器開発についての新春意見交換会
2 月 第 4 回生物統計セミナー in TOKYO 開催
第５回ＡＲＯ協議会学術集会のご案内
AROさらなる高みへ
会長 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
会期 2017 年 9 月 25 日（月）、26 日（火）、27 日（水）
会場 ウインクあいち
愛知県名古屋市中村区名駅 4 丁目 4-38
テーマ ARO さらなる高みへ
http://aro2017.nu-camcr.org/registration/

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

ポスター集

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

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

これまで文部科学省の推進事業であった**橋渡し研究加速ネットワークプログラム事業**と、厚生労働省の推進事業であった**臨床研究中核病院関連の各種事業**を一体化し、日本医療研究開発機構が一元化した事業実施体制の整備を進めています。
本プロジェクトは、橋渡し研究支援拠点や臨床研究中核病院等において、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もので、人材確保・育成を含めた拠点機能の強化やネットワーク化を目的とした複数の基盤整備事業とシーズを育成し実用化を目指す橋渡し研究や医師主導治験を支援する研究開発課題から構成されます。

革新的医療技術創出拠点

革新的医療技術創出拠点では、医薬品・医療機器等の開発を支援するために、薬事や生物統計、プロジェクトマネジメント、知財等の専門人材に加えて、バイオマーカー評価設備、細胞調整施設、臨床試験データのセキュアな管理センターを整備し、拠点内外のシーズに対して臨床試験・治験に関する支援を行っています。
個々の拠点での具体的な支援内容については、各拠点窓口にお問い合わせください。

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
臨床研究・治験基盤事業部 臨床研究課
Tel: 03-6870-2229 Email: rinsho@amed.go.jp URL: http://www.amed.go.jp/

臨床研究・治験に関する人材育成研修及び啓発事業

臨床研究・治験に関する人材育成研修及び啓発事業

革新的な医薬品、医療機器等及び医療技術をより早く医療現場に届けるため分野横断的な研究を推進し、イノベーションの創出を行いうる臨床医や臨床研究医等の人材育成が重要とされています。また、質の高い臨床研究や治験を実施可能とするため、臨床研究及び治験をサポートする臨床研究コーディネーター（CRC）、データマネージャー（DM）や治験・倫理審査委員等の臨床研究の支援に携わる人材の育成も重要であり、こういった臨床研究実施者や臨床研究支援者の養成を目的とした研修を行っています。
さらに、臨床研究・治験の推進には患者さんや国民の方の協力が不可欠であり、臨床研究や治験を正しく知っていただくための活動も重要と考えます。啓発事業では患者さんや国民の方を対象に、意義や重要性についてよりよく理解していただくことを目的として、今年度は、臨床研究・治験をテーマとした講演等を含むシンポジウムを開催します。

【現在実施中の講義＆ディスカッションによる参加型研修】
臨床研究・治験従事者研修（医師・歯科医師を対象）
上級者CRC養成研修
データマネージャー養成研修
臨床研究倫理審査委員会・治験審査委員会委員養成研修

メルマガに登録しよう!

○インターネット検索
インターネットで、『CRC』などのキーワードと『研修』で検索すると「規制科学・臨床研究支援室」のHPが検索可能
CRC 研修
クリック!

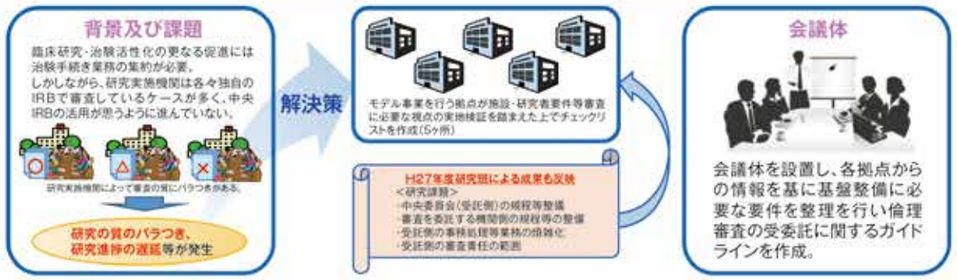
【公開シンポジウム】
臨床研究フォーラム

○メルマガの登録
AMEDホームページトップに登録用のバナーがあり、ここからメルマガ配信の登録ができます。
研修・シンポジウムの情報を入手するには『③その他AMEDに関する情報』を選択してください。

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

今年度は、中央治験・中央倫理審査委員会を推進するため、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の委受託に関する要件を実地検証等を通じて整理するとともに、中央治験・中央倫理審査委員会の整備、運営を図るモデル事業を実施しています。
これらの内容を踏まえ、今後の中央治験・中央倫理審査委員会の基盤整備の円滑な実施につなげ、我が国の多施設共同研究における審査の質の均一化、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を目指します。

<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>
大阪大学医学部附属病院、独立行政法人国立病院機構、国立がん研究センター、名古屋大学医学部附属病院、東北大学病院
<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>
東京医科歯科大学



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
臨床研究・治験基盤事業部 規制科学・臨床研究支援室
Tel: 03-6870-2235 Email: kiseikagaku@amed.go.jp URL: http://www.amed.go.jp/

MEMO

発行：　〒100-0004 東京都千代田区大手町1－7－1 読売新聞ビル21階
国立研究開発法人日本医療研究開発機構 臨床研究・治験基盤事業部 臨床研究課
HP：http://www.amed.go.jp/

無断転載を禁ず。