革新的医療技術創出拠点プロジェクト

平成30年度成果報告会

革新的医療技術創出拠点 過去から未来 新たなステージへ



開催日 2019年2月27日(水)12:30~17:30

2月28日(木) 9:30~17:00

会場 ベルサール東京日本橋 イベントホール



革新的医療技術創出拠点からの報告3

次世代型がんワクチン・人工アジュバントベクター 細胞の開発

南学 正臣

東京大学医学部附属病院 副院長/研究支援部長

プロフィール

1988年 東京大学医学部卒業

1994年 ワシントン大学腎臓内科 visiting scientist

2012年 東京大学大学院医学系研究科 腎臓内科学/内分泌病態学教授

2014年 東京大学医学部附属病院 副院長兼務

2015年 東京大学医学部附属病院 研究支援部長兼務

2017年 東京大学医学部附属病院 ゲノム診療部長、

ゲノム研究支援センター長兼務

日本腎臓学会副理事長、国際腎臓学会理事、 アジア太平洋腎臓学会次期理事長

【専門領域】 腎臓内科学、酸素生物学



藤井 眞一郎

理化学研究所・生命医科学研究センター (IMS) 免疫細胞治療研究チーム・リーダー、 同・創薬医療技術基盤プログラム (DMP)・副プログラムディレクター

プロフィール

1990年 熊本大学医学部卒業

1997年 熊本大学医学部博士課程修了

1999年 ピッツバーグ大学生物療法 研究員

2000年 ロックフェラー大学細胞免疫学 研究員

2004年 理研・RCAI免疫細胞移植・リーダー

2013年 理研・IMS免疫細胞治療/DMP・リーダー

2018年 理研・DMP・副プログラムディレクター

千葉大学免疫制御学客員教授、癌免疫学会理事、血液免疫療法学会理事

【専門領域】 免疫、血液学、癌



講演概要

東京大学は様々な研究科や研究所を有し、医療と生命科学に関連する多くのシーズが研究開発されている。TRの戦略的推進を行うため、TR推進センター(TRAC)を拡充し、また臨床研究支援センターを強化し、臨床研究の活性化を図っている。工学系シーズについては、部局横断的産官学民協働拠点である分子ライフイノベーション機構を利用し臨床生命医工学連携研究機構を設立し、医工連携体制を更に発展させて医療機器創出を目指

している。ゲノム医療にも力を入れており、診療体制と臨床研究支援体制を有機的に連携させ、実用化を目標とした支援体制を構築し、先進医療などに取り組んでいる。また、学外シーズにも、積極的な支援を継続中である。

学外シーズとして、理化学研究所のグループの人 エアジュバントベクター細胞(エーベック)を紹介 する。この細胞は、自然免疫の代表である NK 細 胞と獲得免疫のキラー T 細胞の二種類の免疫細 胞を賦活させ得る独創的なコンセプトで作製され、 2009年より医師主導型治験に向け、東大拠点が サポートしてきた。長年の PMDA との薬事戦略 相談を経て、現在東大病院 CPC でエーベックを 作製し、東大医科研病院で医師主導型治験を進 めている。エーベックは、従来の細胞療法と異なり患者由来の細胞を必要としないため、製剤化が可能である。また免疫チェックポイント阻害薬と異なる機序で抗がん効果を示すため、将来的には両者併用療法への発展も期待できる。

議事概要

藤井 眞一郎

本日は発表の場をいただきまして、まことにありがとうございます。理化学研究所の藤井です。私どもが進めている次世代型がんワクチン、人工アジュバントベクター細胞の開発について発表させていただきます。

がんに対して免疫系の役割は大きく二つありまして、自然免疫系で一番重要なのは NK 細胞です。正常な細胞は通常は、このように細胞表面に HLA を発現しているわけですが、がん細胞の一部は HLA を失ったものがあって、NK 細胞は特異的にこの細胞を殺傷することができるからです。

もちろん、がん細胞はがん抗原を発現させた変異細胞ですので、キラーの T 細胞が獲得免疫の中で重要なのは言うまでもありません。HLA を発現したがん細胞はがん抗原を発現しますので、キラーの T 細胞のターゲットになります。免疫系だけですべてのがん細胞を殺傷しようとすると、この両者のシステムが重要になってくるわけです。

NK 細胞を増幅させて投与するという方法は歴史的にしばしばいろいろな施設がトライしたのですが、なかなかうまくいきませんでしたので、われわれはトリガリングとして NKT の活性化をスタートとする免疫療法を考えました。

この NKT 細胞は T 細胞と違って、すべての人が 1 種類の T 細胞の受容体しかありません。 そして HLA はまったく必要とせず、CD1d という分子があれば、この細胞を活性化することができます。 抗原は糖脂質であり、われわれがよく使うα - ガルセルは右のとおりの構造でありますが、この糖脂質を CD1d 上に発現させると、NKT 細胞が活性化

し、連鎖的に NK 細胞を活性化させることができます。

これまで臨床的には自己の樹状細胞を誘導して、がん抗原ペプチドをパルスしたキラーのT細胞誘導療法や、世界の4カ所以上のグループによりこのガルセルをパルスした樹状細胞療法が進められてきました。前者はキラーT細胞を、後者はNKT細胞、NK細胞を誘導して抗腫瘍効果を狙うという方法でありましたが、ただ単にペプチドとガルセルの両方を混ぜてもうまくいかないこともまた分かってきました。

そこでわれわれは、新しく細胞ワクチンシステムを開発することを考えました。これが人工アジュバントベクター細胞、エーベック(aAVC)です。目的は自然免疫と獲得免疫の両者を誘導し、キラーT細胞を記憶化させる細胞の開発で、どんな患者さんにでも使える細胞製剤を進めたいと考えました。開発のポイントは樹状細胞をうまく利用すること、そして自己の細胞を培養しない方法を開発したいということです。

キラーの T 細胞を誘導しようとすると、樹状細胞を成熟化するというシステムが大事になってきて、ここが一番重要なネックになってきます。 TLR リガンドは樹状細胞の成熟化刺激として有名なものですが、2003 年にわれわれはα - ガルセルを投与することによって、NKT 細胞が細胞と細胞のインターラクションで樹状細胞の活性化を誘導できるという新しい現象を見出すことができました。

がん抗原とNKTのリガンドを一緒に投与すると、 NKT細胞が活性化されたあと、1週間後にキラー のT細胞が誘導できます。免疫学的にはこのよう に自然免疫と獲得免疫が誘導できることが分かった のですが、アプリケーションのほうにいくとそう簡単 ではないことも分かりました。

すなわち共投与する時間や抗原量が異なると、この免疫反応はなかなか起こりにくくなります。例えば NKT のリガンドを投与して 1 時間後に抗原タンパクを投与すると反応が減弱するからです。またもちろんこの方法では記憶免疫も誘導できないわけで、システムの開発がクリニカルアプリケーションには重要であることを認識しました。

そこで次のような細胞をつくることにしました。他家細胞の表面上にCD1d、ガルセルのコンプレックスをつくらせておいて、細胞内にがん抗原を強く発現させた細胞を使うことです。これをわれわれはエーベックと呼んで進めてきました。

例えばマウスモデルにおいてエーベックをつくり、 がんの肺転移モデルとして、B16のメラノーマを 静脈内に投与すると2週間で肺が転移で真っ黒に なりますが、エーベックで治療すると、この肺転移 を抑えることができます。これはNKやNKTに依 存した系です。

一方で皮下の腫瘍を接種しますと、キラーのT細胞をなくしては殺傷することができません。皮下にはNKやNKTが非常に少ないからです。メラノーマ細胞株を皮下接種しますと、コントロールはこのように腫瘍が増大するのに比べて、エーベックでワクチンを1回投与しておくと腫瘍ができなくなります。このようにエーベックを一度投与するだけで、異なる部位に発生するがんを抑制することができる、つまりがんの増殖を抑制し、転移を抑えることができるということが分かったわけです。

実際に、メラノーマ細胞を接種して2週間たつと巨大な腫瘍ができ、コントロール群は更に約10日すると、マウスはほとんど死んでしまいます。エーベックで治療すると、この腫瘍の大きさが止まり、中が壊死を起こし、ここにキラーのT細胞が多く集まってくることを確認しています。

このようなことが起こるメカニズムは、エーベック を投与することによって先ほどの NKT のリガンドと NK の反応が 24 時間以内に起こる。このエーベックは自然免疫が活性化されたあと、この自然免疫によって自らは殺傷されます。そうすると、樹状細胞はこのエーベック自身を取り込んでキラーの T 細胞を誘導し、一部は 1 年後にわたっても長期に記憶免疫を誘導できることを検証することができました。

この樹状細胞の免疫反応のウインドウをうまく使ったのが、エーベックのシステムです。このコンセプトは、われわれのシステムがプラットフォームであることで、いろいろながんに対応できるわけです。先ほど申し上げたように、エーベックは HLA には無関係に自然免疫と獲得免疫、記憶免疫を誘導でき、がん抗原自身もいろいろ入れ替えることが可能であるというプラットフォームです。WT1 エーベックを用いて造血器腫瘍に対する治験を進めています。WT1 のエーベックをつくっておくと、患者さんの腫瘍細胞が WT1 陽性であればこの細胞を投与することができるわけです。

現在、東大医科研の血液内科、東條先生らのグループとともに第I相治験の治験中です。われわれのシステムは、これまで PMDA と 2011 年から2017 年まで17回にわたって薬事戦略相談を行って、このプロジェクトを治験までもっていくことができました。東大の CPC を使わせていただき、TRセンターの方々の協力を得て進めてきたプロジェクトで、また理研の DMP のプログラムもまた大いに協力してくれました。

現在進めておりますのは、急性骨髄性白血病の 再発・治療抵抗性の症例で、安全性を目標とした 第I相試験です。昨年プレスリリースとともにスター トし、今はドーズエスカレーション試験の中等量投 与を進めている段階です。

まとめのスライドです。エーベックは我々が独自に開発したプラットフォームで、1回投与するだけでこのような多機能性の免疫誘導を確認できる、免疫監視機構の確立です。抗 PD-1 抗体が抵抗性の腫瘍に対しても、併用するとこの効果が増強できることを非臨床で検証してきました。

現在、医科研の血液内科とともに、第I相医師

主導型治験を進行中で、次の世代としては子宮頸がんに対する aAVC-HPV を開発中です。しかしながら、この開発をしているあいだに、最近、韓国のグループがビーベックというのを始めて、われわれと同じようなコンセプトでスタートしていることも情報として聞いています。彼らは有効であると報告しているわけですが、われわれの特許は実は韓国には出していませんので、われわれも国際的競争に対して頑張っていかなければいけないと思っているところです。

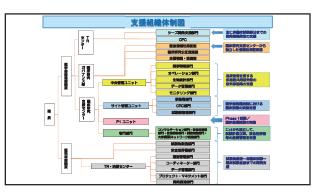
最後に、清水を中心としたわれわれのグループと、理研の創薬プログラム、それから東大のTR・治験センター、永井先生、長村先生の協力を得て、東條先生の血液内科で今、治験を進めています。皆さんに深謝申し上げます。以上です。ありがとうございました。



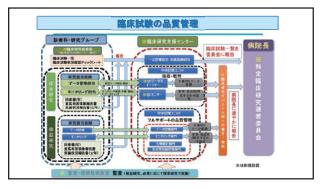


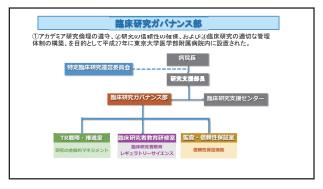
2





3 4







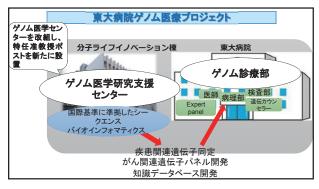


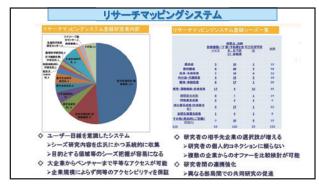
8





10





11 12



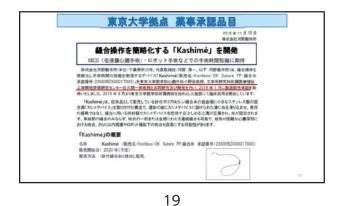






15 16

17 18











[PRESS RELEASE]

2019年2月13日

国立大学法人東京大学医科学研究所附属病院 国立研究開発法人日本医療研究開発機構

脳腫瘍に対するウイルス療法の医師主導治験で高い治療効果を確認 ~日本初のがん治療ウイルス薬の製造販売承認申請へ~

21

東京大学拠点の特色

- 東大病院と東大医科研病院の2つの病院を有し、TR推進センター (TRAC)で互いに密接に連携。
- 臨床腫瘍を専門とし、規制当局で抗癌剤、診断薬の薬事承認審査を経験した医師がTRセンターで直接シーズの支援を行う。
- アンメットニーズを意識しながらも、総合大学として、特定の疾患領域やモダリティのみに注力することなく、幅広く支援。
- 東京大学TR機構のSteering & Science Committeeを活用して、学内 外の各領域の専門家が臨床開発に向けた助言を行う。
- 臨床上有望なシーズの支援実績

22

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30年度成果報告会

> 次世代型がんワクチン 人工アジュバントベクター細胞の開発 (東京大学拠点 拠点外シーズ)

理化学研究所

全にナーリスパイ * 生命医科学研究センター(IMS)・免疫細胞治療研究チーム・リーダー * * 科技ハブ連携本部、創薬・医療技術基盤プログラム(DMP)・

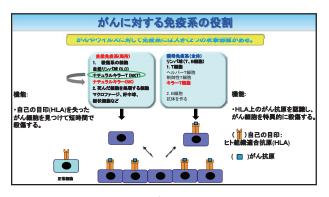
副プログラムディレクター

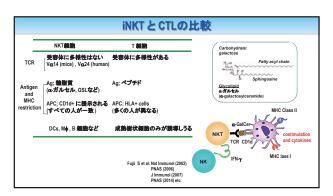
藤井 眞一郎, MD, PhD

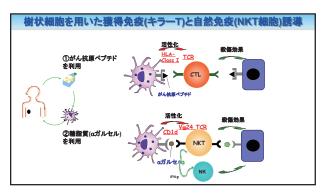
ベルサール東京日本橋 2/28/2019

1. がんに対する免疫の役割

23 24

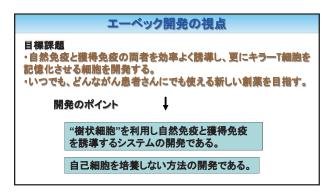


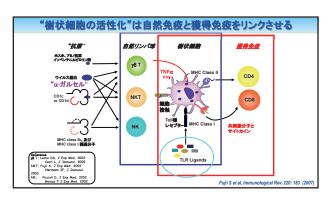




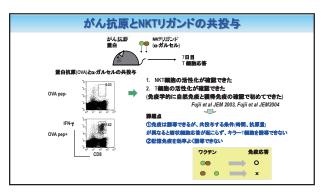
2. 新しいがんワクチン細胞治療薬 エーベック (aAVC) (人エアジュバントベクター細胞; artificial Adjuvant Vector Cell)

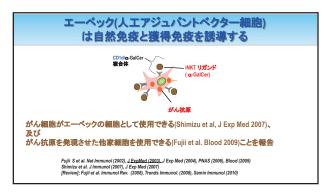
27 28

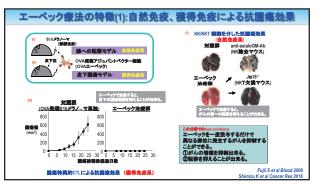


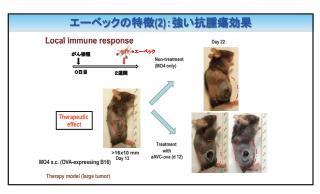


29 30

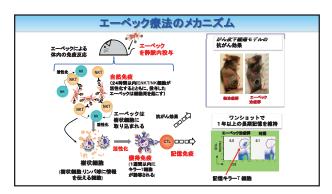




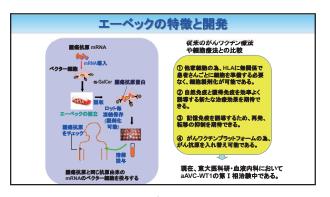


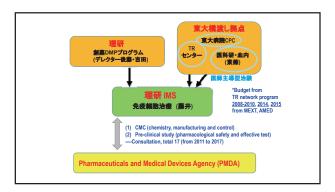


33 34









	治験の概要
治験製品名	aAVC-WT1(WT1発現人エアジュパントベクター解放)
治験課題名	再発または治療抵抗性AML患者を対象としたsAVC-WTI療法の第1相試験
治験概要·目的	再発または治療抵抗性AML患者を対象としてeAVO-WTI投与時の安全性を検討し、第 I 相試験の至連投与量を決定する。副次約に免疫応答を検討する。
主要評価項目	安全性
副次評価項目	① 免疫学的効果(NKT細胞特異的免疫反応)②臨床的有効性
対象疾患	AMLの診断基準を満たす患者のうち、再発または治療抵抗例
投与量·投与方法	用量准増試験として1x10 ⁸ → 1x10 ⁷ → 1x10 ⁸ cells/body, 静脈内投与

プレスリリース Me. I Me. Santalism 世界が開発 免疫力向上に期待

39 40

まとめ

- 1. エーベックは、独自に開発したワクチンプラットフォームで、 単回投与で多機能性免疫誘導効果を確認できる。

 - ✓ 自然免疫 ✓ 獲得免疫 ✓ 記憶免疫

免疫監視機構の確立

- 2. 抗PD-1抗体抵抗性腫瘍に対して、抗PD-1抗体療法との 併用効果の可能性を非臨床試験で示した。
- 3. 現在、東大医科研・血液腫瘍内科と共に aAVC-WT1 療法第 I 相医師主導型治験が進行中である。
- 4. 次のaAVC療法として、子宮頚がんに対するaAVC-HPVを開発中 である。

謝辞 Emory University Dhodapkar M 理研・生命医科学研究センター 免疫細胞治療研究チーム 滞水 住来子 山崎 哲 信貨 順 伊豫田 智則 東京大学 TR 機構 斉藤 延人 Surgery Branch, NCI, NIH. Hanada K 東京大学医科学研究所 血液腫瘍内科·分子療法 Rosenberg S ·輸血部 川俣 豊隆 長村 豊紀子 東條 有仲 理研・創業プログラム 吉田 茂美 後藤 俊男 上村 尚人 Erlangen Univ. Schuler G Dorrie J Schaft N TR・治験センタ・ 永井 純正 長村 文孝 国立病院機構 <u>熊本医療センター</u> 日高 道弘 河野 文夫 香川大学・血液内科 門脇 則光

革新的医療技術創出拠点からの報告

がんゲノム医療実装化を推進する ARO 支援

西田 俊朗

国立がん研究センター中央病院 病院長

プロフィール

1981年 大阪大学医学部卒業

2004年 大阪大学大学院 助教授

2013年 国立がん研究センター東病院 病院長 2016年 国立がん研究センター中央病院 病院長

【専門領域】 消化器外科学



吉井 幸恵

量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 主幹研究員

プロフィール

2000年 筑波大学 第二学群 卒業

2004年 筑波大学大学院 博士課程修了 博士(理学)

2004年 福井大学 高エネルギー医学研究センター 研究員、助教

2011年 放射線医学総合研究所 研究員、主任研究員

2017年 現職

【専門領域】 核医学、分子イメージング学



講演概要

国立がん研究センター中央病院では、臨床研究 支援部門のARO機能を活用することにより、がん ゲノム医療の実装化を目指して様々な臨床試験を 実施してきた。2018年12月25日に日本で初め て製造販売承認を得たがん遺伝子パネル検査シス テムであるNCCオンコパネルは、当院が推進して きたTOP GEARプロジェクトの成果である。今後、 パネル検査システムが保険導入された暁には、遺 伝子異常が見つかった患者の治療機会を増やすた めの受け皿が必要である。そのため、当院では希 少がんに対するMASTER KEYプロジェクト等の 各種プロジェクトを推進している。

当院では以前から JCOG による多施設共同試験で拠点外研究者が発案した臨床試験を多数実施してき

たが、最近では拠点外研究者が主導する医師主導治験や、拠点外シーズを用いた医師主導治験の支援を積極的に行っている。その一例が放射線治療薬 ⁶⁴Cu-ATSM の医師主導治験である。対象となる悪性脳腫瘍は、現在有効な治療法が乏しく、その原因として、腫瘍内部が低酸素化し、化学療法や放射線治療が効きにくくなることが知られている。これに対し、量研放医研は国立がん研究センター中央病院と共同で、低酸素環境にあるがん細胞に高集積し高い治療効果を発揮する放射性治療薬 ⁶⁴Cu-ATSM の開発を行い、非臨床試験でその有効性・安全性を明らかにした。2018年6月より、国立がん研究センター中央病院 ARO の支援により、日本発放射性治療薬としては初めてとなる第 I 相医師主導治験を開始した。

西田 俊朗

渡邉先生、ありがとうございます。こういう機会をいただきまして、感謝申し上げます。がん研究センター中央病院の西田でございます。今日は私どもがここ数年取り組んできた、がんゲノム医療の実装化に関して少しご報告を申し上げたいと思います。

まず最初に、中央病院の研究支援の特徴です。スライドに出しているように、がんの原因解明からTR、そしてPhase Iを通してPhase IIIまで、一貫した開発体制をつくってきました。特に研究者はアカデミアと一緒にコラボレーションして、昨日も会議をやりましたが、PDXの事業化等、TR研究に力を入れています。実際にTsukiji TR Board というものをつくって、最近では企業との共同研究にも相当の力を注いでいます。

そういった中で、私どもはどちらかというと以前は Phase IIIに近いところに力を入れてきましたが、最近では early phase、開発的な治験、主に医師主導治験で力を入れてきて、これまでに 41 課題を実施し、現在のところ 18 課題をやっているという状況です。特に、ここ数年はゲノム医療の実装化に向けて実際にパネルを開発し、がんに対する治療、開発を行っているという状況があります。

ご存じのように、後期開発は JCOG を中心にやっていますが、現在 JCOG に対しても Reshaping をやっているところです。

3年ほど前に、AMEDの国際共同臨床研究実施推進事業に採択いただいて、現在、一つ大きな国際共同治験をやっています。国際共同のため、非常にリクルートが早く、予定よりも早く終わるのではないかという状況になっています。

実際にわれわれの支援部門の体制をお示しします。病院長、研究担当の副病院長の下に三つの部門がありまして、ローカル支援の部門、CRCがいるところですが、CRC支援やTRをやっているところと、それからセントラルの研究支援の中で企画推進部というところと、データセンターがあります。

それぞれ企画推進部とデータセンターは医師主 導治験を主にやる部分と、他施設、JCOG 中心 の部分に大きく二つ分かれています。さらには国際 共同臨床研究実施推進事業を委託された御陰で、 国際研究支援の部門ができたことは、われわれに とって非常にうれしい次第です。現在、110 名ちょっ との人が働いていますが、私どもでは、ほとんどが 専従でやっているということは重要なことではない かと思います。

先ほど申し上げましたように、私が来る以前に、研究所と中央病院、あるいは東病院の熱い思いをもった人たちが、日本人の日本人のための日本人によるパネルを開発しようということで企画し、実際に TOP-GEAR プロジェクトというものを動かしながら、ここに示すように、テンプレート、パネルをつくり、それを診断薬として、そして DNA シークエンサーを医療機器として、さらにはそれを解析するアルゴリズムをつくって医療機器として承認申請に出し、ご存じのように昨年のクリスマスに承認をいただいた次第です。

こういったプロジェクトは、ただ単に機器開発をするだけではなくて、組織全体をつくらなければいけないということで、これまで取り組んできたわけですが、実際にこういった先進医療を行うことで、昨年やりました先進医療 B では、全国の 50 施設の皆さま方に参加していただいて、プライマリーエンドポイントとしては actionable な遺伝子がどれだけ見つかるかということをターゲットとして、340 例の登録を約8カ月で終わるということになりました。

この中で一番大事なことは、先進医療をやったことよりも、むしろ実際にこの先進医療をやることで、われわれの病院自体も、それから参加いただいた50病院の中で、実際に臨床でパネル解析をどうやったらできるか、実装できる態勢ができているのかがチェック出来たことが一番重要なのではないかと思います。

6ページは途中結果ですが、実際にやってみた

結果です。約50%の方に actionable な遺伝子変異が見つかりました。ただ見ていただくと分かるように、10%強の人にしか治療薬は届いていません。この10%強は日本特有なのかというと、必ずしもそうではありません。MSK-IMPACT でもNCI-MATCHでも10%強です。

しかも、ここはみんな治験薬です。がんセンターのように治験が多いところはいいかもしれませんが、そうでないところは今後、非常に困惑するのではないか。ごく一部は適応外使用で、実際に適応の承認薬は本当にごく一部である。こういう問題を現在抱えているので、ぜひ中央病院あるいは東病院としてはこれを解決したいという熱い思いを持って、次のような取り組みをやってみたいと考えています。

パネル検査をして actionable な遺伝子が見つかった。保険診療があれば非常にいいです。なければ、治験があればいいです。でも、先ほど言ったように、本当にこれにつながる人は非常に少ない状況です。そこでせめて適応外のお薬だけでも、日本で承認されているお薬だけでも使えるようにしたいということで、政府につくっていただいた患者申出療養制度を利用して、一つのgeneに一つの薬を紐づけて、間にいろいろながんを入れて受け皿試験をつくろうということで、現在動いています。

最初の1例目は各病院とも2カ月弱、時間を取るかもしれませんが、1例目を入れたあとはよりスムーズにいくのではないかと思っています。 ぜひこういったことで患者さんにお薬を届ける方法をつくっていきたいと思います。

もちろんそれは患者さんにお薬を届けるだけではなくて、もう一つはここで本当に効くことが分かれば、それを次に治験、できたら企業でやっていただきたいのですが、企業ができない希少フラクション、あるいは希少がんであれば、われわれ医師主導でぜひやっていきたいと思います。こういったことを皆さんと共同でやっていきたいと思いますので、ご協力のほど、よろしくお願いいたします。

患者申出療養になるとお金がすごくかかるのでは ないかというご心配ですが、企業にこういったまれ な状況なので、ぜひお薬を無償提供してほしいという交渉をしています。ですから、患者さんでお金を持っている人だけが入れるのではなくて、みんながこういった治療を受けられるような制度をぜひつくっていきたいと思いますので、関係各位にご協力いただけたら非常にありがたいと思います。

それと同時に、臨床試験を増やすことも大事です。このあと大津先生がお話しされると思いますが、 東病院では「SCRUM-Japan」をやっていますし、 私ども中央病院では特に希少がんは重要であると いうことで、希少がんを中心に「MASTER KEY Project」というものをやっています。

希少がんがなぜ重要かというと、一つはそもそも 診断が正しくないかもしれない。疾患概念自体が 間違っているかもわからないということで、まず希 少がんの患者さんをレジストリして疾患概念を明確 にして、バイオマーカーに基づいた臨床試験をその 下につくっていこうということで、昨年からこれに取 り組んでいます。

実際に試験が始まったのは一昨年が一つ、その あと合計で八つの試験が現在、開始されています。 今年前半には三つぐらいがオープンになるというこ とで、希少がんの方向でも医療開発ができると同 時に、患者さんにお薬が届けられるのではないかと 私は期待しています。

これまで私どもはいくつかの医師主導治験をやってきたわけですが、実際には11ページに書いているように、早期・探索的臨床試験の拠点に採用されたことで acceleration がかかって、さらには臨床中核に数年前に採択されたことで、このように実施施設としての医師主導治験が増えるだけではなくて、他施設の支援もできるということで、このあと吉井先生から、他施設が行い、私どもが支援をしている治験をご紹介いただく予定です。

私どもの実際の企業治験を含めた実績です。見ていただいて分かるように、400弱の治験をやっています。その半数以上が、東もそうだと思いますが、国際共同治験です。国際的に治験をやらないと、もう追いつかない時代になっているということは

お分かりになると思います。ですから、医師主導治験を国際でやっているのはまだ一つですが、これを増やしていかなければいけないと思います。

開発相別を見ていただいくと、中央もようやく早期のものが増えてきて、1/3が早期です。医師主導は30には届きませんが、27です。こういったところを、ぜひこれから力を入れてやっていきたいと思います。

その中でQSTからシーズをいただいた医師主導 治験を、このあと吉井先生からご発表いただきたい と思います。吉井先生、よろしくお願いいたします。

悪性脳腫瘍に対する治療用放射性薬剤 64Cu-ATSM の医師主導治験

吉井 幸恵

ご紹介、ありがとうございます。量研・放医研の吉井でございます。このたびは私どもが行ってきた「悪性脳腫瘍に対する治療用放射性薬剤 64Cu-ATSM の医師主導治験」と題して、ご報告させていただきたいと思います。本研究は量研機構・放医研と、国立がん研究センター中央病院の共同研究で、国立がん研究センター中央病院のARO の皆さまの多大なるご支援をいただきまして、今回、放射性の治療薬としては日本で初めてとなる治験を始めることができましたので、その成果をご報告させていただきます。

まず背景ですが、膠芽腫や中枢神経系悪性リンパ腫等を含む悪性脳腫瘍は、腫瘍内が往々にして低酸素状態、低酸素化して、従来の治療法が効きにくいということが生じる難治性の希少がんとなっています。これに対して私どもは、こうした低酸素化した腫瘍に多く集積し、治療効果を発揮する放射性治療薬として 64Cu-ATSM というお薬を開発してきました。

このお薬は ATSM と呼ばれる骨格に放射性の 銅の核種、銅 -64 が結合した、こういった単純な 構造をしていますが、低酸素状態で過還元状態を 呈する腫瘍に多く集積することが分かっています。

またこの銅-64という核種は従来の放射線治療薬で使用されているベータ線のほかに、がん細胞 DNAを効果的に損傷できる特殊な電子であるオージェ電子を出して、新しいメカニズムをもって、これまで効かなかったがんを効果的に治療できることがわれれの基礎研究から分かっています。

これまで動物実験を行ってきましたが、その結果、 64Cu-ATSMを反復投与すると非常によく腫瘍の 増殖を抑制し、また生存を有意に延長することがで きるということを明らかにしています。

また非臨床での安全性試験をたくさんやってきま したが、その結果、本薬剤の毒性プロファイルを 明らかにし、安全に使用できることを非臨床で確認 しています。このようなことから、⁶⁴Cu-ATSM 反 復投与の治療は臨床で効果が期待できるだろうと いうことが非臨床の結果から分かってきました。

またわれわれは、本薬剤は放射性治療薬なので PET (陽電子放射断層撮影) によって体外からその挙動を見ることができますので、PET 臨床研究を行ってきました。その結果、本薬剤はヒトの悪性脳腫瘍にこのように高集積すること。また、正常な脳には集積が低いということも明らかにしてきて、本薬剤がヒトにおいて多く集積するであろうということを明らかにしてきました。

また他の正常臓器についてもPET検査をすることでその動態を見ることができ、それを計算することで正常臓器に対する被曝線量も推定することができます。その結果、本薬剤の治療によって副作用標的臓器となり得る肝臓や骨髄においても、その被曝線量は耐容線量より十分に低いことを確認しています。

また本薬剤は放射線治療薬ですので、治療に使うときに、都度、製造する必要があります。これまで放射線治療薬の現状としては、承認されているものはすべて海外で製造され、輸入に頼っている現状ですが、今回われわれは放医研において治験薬GMP体制を整えて、患者さんに安心・安全な高品質な治療薬を提供できる体制を整えてきました。

ここまでをまとめると、メカニズムの解明、非臨床での効果、安全性の実証、ヒトでの薬物動態試験、そして治験薬 GMP 製造の確立を行ってきまして、国立がん研究センター中央病院の ARO とご相談させていただき、臨床のプロトコルを作成したうえで、PMDA とご相談し、その充足性ならびに妥当性を確認いただいて、平成 30 年 7 月より第 I相試験を国立がん研究センター中央病院において開始することができました。

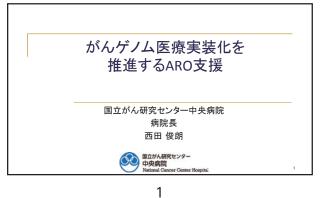
19ページがその概要ですが、脳腫瘍の患者さまに対して用量漸増試験を行って、次相の投与量、投与回数を決定するという目的で試験を進めています。

最後にまとめさせていただきますと、われわれは

これまでに悪性脳腫瘍に効果が期待される日本で初めての放射性治療薬、⁶⁴Cu-ATSMの動物における効果・安全性を明らかにしてまいりました。また高品質に本治験薬を製造する技術も、AMEDのご支援を受けて確立することができました。

さらに国立がん研究センター中央病院 ARO の多大なるご支援を受けまして、本薬剤を治療目的で使用する世界初の第I相臨床試験を開始することができました。本薬剤は日本で開発された放射性治療薬としては初めての治験となりまして、たくさんの困難があったのですが、ARO の皆さんのご経験を生かした貴重な情報、あるいはアドバイスをいただきまして、迅速に治験を開始することができたということで、この場を借りてお礼を申し上げます。

最後にこのような治験を通じて、現在有効な治療法のない悪性脳腫瘍に対して、新規メカニズムの革新的治療法を一日も早く患者さんにお届けしたいと思っておりますので、今後ともご支援、よろしくお願いいたします。



国がん中央(NCCH)の特色 ■ TR研究~Phase I(FIH)~Phase III へ至る一貫した開発体制と実績 FIH, Global FIH実施件数増加アカデミアシーズFIH導入

□ 研究所との共同によるTR研究・POC取得体制の充実

医師主導治験の支援体制と実績

□ FIHを含め、これまでに23課題の医師主導治験の調整事務局を担い、41課題を実施 □ 現在支援中の医師主導治験:18課題

□ <u>特にゲノム医療の実装化を推進する医師主導治験・臨床研究を重点的に実施</u>

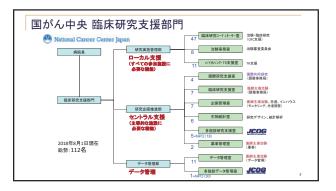
■ 後期開発(JCOG試験)支援機能

□ 約100の多施設共同試験を実施中(8割以上が第Ⅲ相)

先進医療Bの試験:8試験これまで70以上のJCOG試験の結果が診療ガイドラインに掲載

■ AMED国際共同臨床研究実施推進事業に採択

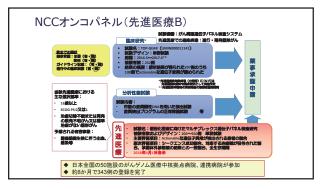
2



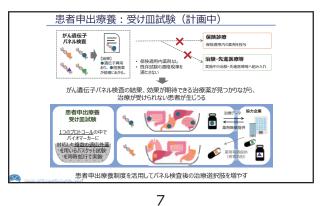
参照·判定 得られた塩基配列を**データベース機能と 開合し**が人間連退伝子の異常を検出。 結果を**レポートとして出力** 期待される効果 検査結果を活用し、**個々の患者 に対する治律方針検定の補助** ・治療効果が期待される医薬品の選択 ・がん種の診断 ・予後に係る情報の入手 など 専門家によって担当医 返却レポート完成を行う

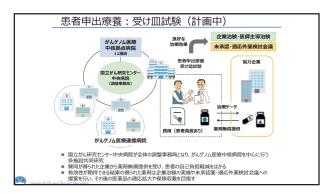
がんパネルを用いた遺伝子検査システム 申報者:シスメックス株式会社

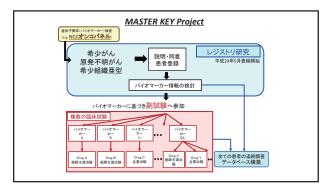
3 4













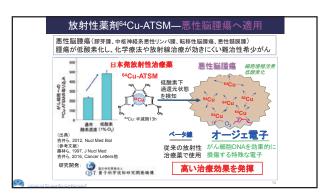
9 10

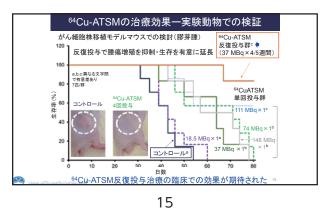


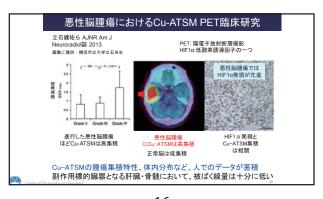


11 12



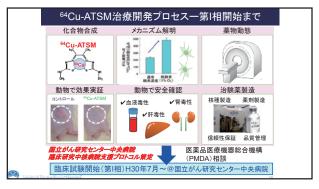






5 16





17 18



まとめ

- 1. 悪性脳腫瘍に効果が期待される日本発放射性治療薬 ⁶⁴Cu-ATSMの動物における効果・安全性を明らかに
- 2. 安定・高品質に⁶⁴Cu-ATSM治験薬を製造する体制の 確立に成功
- 3. 国立がん研究センター中央病院臨床研究中核病院支援 をうけ、64Cu-ATSMを治療目的で使用する世界初の 第I相臨床試験(治験)を開始 =日本発放射性治療薬による初めての治験



現在有効な治療法のない悪性脳腫瘍に対し、 新メカニズムの革新的治療法を一日も早く提供したい

革新的医療技術創出拠点からの報告

千葉大学における臨床試験の支援

花岡 英紀

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 部長・教授

プロフィール

1993年 千葉大学医学部卒業 千葉大学医学部第二内科入局

2000年 国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター

臨床医学審査官(現 PMDA)

2003年 千葉大学医学部附属病院治験管理・支援センター(現 臨床試験部)

2008年 千葉大学医学部附属病院臨床試験部長

2013年 千葉大学教授

【専門領域】 医薬品評価、アレルギー



古関 明彦

理化学研究所 生命医科学研究センター 免疫器官形成研究チーム チームリーダー

プロフィール

1986年 千葉大学 医学部卒業

1990年 千葉大学大学院 医学研究科博士課程修了

1998年 千葉大学大学院医学研究科 発生生物学 教授

2001年 理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター

免疫器官形成研究グループ グループディレクター(非常勤)

2004年 理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター

免疫器官形成研究グループ グループディレクター

2013年 理化学研究所 統合生命医科学研究センター

免疫器官形成研究グループ グループディレクター

2018年 理化学研究所 生命医科学研究センター

免疫器官形成研究チーム チームリーダー

【専門領域】 分子遺伝学



講演概要

千葉大学医学部附属病院臨床試験部では、これまで既存薬の"新疾患領域での効能追加"=ドラッグ・リポジショニングを行ってきたが、現在は、再生医療領域の支援を複数実施している。現在支援中の医師主導治験は10件(含む、準備中)となり、それを支える人材は、7年前から継続採用している大学院新卒者たちの若手成長群と企業経験豊富なメンバーが上手くかみ合う形で構成され、若手の人材育成面においても効果が出てきている。

このような組織が支援する試験は、発足当初は学内試験が中心であったが、外部の研究機関や大学から ARO 機能支援の依頼が増えつつある。今回紹介する拠点外シーズは、理化学研究所シーズを当拠点で医師主導治験として支援するものである。

ナチュラルキラー T 細胞 (NKT 細胞) は強い 抗腫瘍活性を持つ T リンパ球であり、NKT 細胞 活性化を志向したがん治療は、既に先進医療 B として承認されている。しかし、がん進行に伴う NKT 細胞減少や機能不全により、治療が有効な 患者数は約3割と少ない。そこで我々は、iPS 細 胞から NKT 細胞(iPS-NKT 細胞)を再生し治 療に必要な細胞を生産する技術、および GMP 準 拠で大量生産する工程の開発に成功した。 現在は、治験に用いる高品質な iPS 細胞の作製を実施しており、この作製が終了次第、再発・進行頭頸部がんに対する医師主導治験を行い、iPS-NKT 細胞の安全性及び有効性を確認する予定である。

議事概要

花岡 英紀

千葉大学の花岡です。このような機会をいただ きまして、どうもありがとうございます。

千葉大学では現在、スライド2ページ目に示している「リポジショニング」、「再生医療」、「革新的医療機器」「エビデンスに基づいた提言という」四つの特色及び方向性をもって活動しています。この四つの方向性、活動性にあたって、私たちは2007年からAROを活用した研究体制を行うということで、組織をつくり、人材育成をし、そのうえで成果を世の中に還元しようということでスタートしたわけです。2013年に旧臨床研究中核病院に採択していただいて事業を実施して、現在このような活動をするに至っているところです。

これを実施するにあたって重要なのは、どうやってこれを行う若手を育成するかということです。現在、私たちは若手育成については理系の大学院卒の方をリクナビを通して採用して、入職後1年間はOJT研修をしています。そしてその方については、キャリアプランとして就職後3年を目途に当大学の職位として医療職(1)に当てて、いろいろなプロジェクトの中でAROの業務を担当していただく。それによってプロジェクトが動くということをしているところです。

2013 年に中核病院の事業が始まった当初は、スライド4ページ目左側のような大きな穴だらけの屋根の下でやっていました。よく医学教育の中で、屋根瓦方式の教育がうたわれています。それと同じものを目指したのですが、そうはいっても大学では ARO の人材育成をしてこなかったので、企業からの OB と新人ということで、間の世代がいない

状況でスタートしました。

その中で2015年には新卒者の採用については継続して実施するとともに、新しい医師主導治験も開始して、そこに若手の方にも入っていただきました。同時にキャリアプランについて検討を開始し、これについて2017年から実行して、現在は6名の方に医療職(1)の医療技術専門職として職位を異動し、活動していただいています。

そして 2018 年現在、およそ 20 名、2 割の方が新卒、理系大学院卒ということで組織の中で頑張っていただいております。 若手が若手を教えるという環境をつくっていきたいというコンセプトをもち人材育成を図っています。

スライド5ページ目は2014年以降に千葉大学の臨床試験部が事務局を担当してきた医師主導治験の一覧です。青色がドラッグ・リポジショニング、緑色が医療機器、赤色が再生医療製品です。この中で特に2014年にスタートした川崎病の医師主導治験については、私たちの組織にとって大きな転機となる試験でした。

そして現在スライド6ページ目の3種類の試験について、2019年以降、ドラッグ・リポジショニング、再生医療製品の治験、医療機器の治験についても実施していきます。

先ほどの転機となった医師主導治験(スライド7ページ目)について少しお話をさせていただきます。これは川崎病患者を対象としたシクロスポリン療法の開発の医師主導治験です。ここで私たちは初めて全国 22 の医療機関の先生方にご協力いただいたのですが、そこに私たちの施設のモニターを派遣しました。若手のスタッフが企業にいた経験のある

ベテランのスタッフと協力して、全施設を回るということをしました。

もちろんこれについてはいろいろな施設から「こんな人を送ってきて」というご批判もありましたが、トレーニングだから大目に見てくださいということで、ご協力いただいたので若手を育成できたということです。もちろんそれ以外のデータマネジメント、あるいはプロジェクトの担当等も若手にしていただいて試験が実施されたわけです。

このプロジェクトについては幸いなことに、当初、 基礎研究が理研でされて、そして POC スタディに ついては和歌山医大、東京女子医大、そして千葉 大の先生が実施されたものの下、医師主導治験が スタートして、現在終了し、論文についてもアクセ プトをされたところです。

(LANCET 393:1128-1137, 2019)

また PMDA についても現在、申請前相談をしているところで、おそらく1年以内には薬事承認されるのではないかということで結果を楽しみにしています。本当にこれは全国の施設の先生や関係者の方に、私たちのスタッフを育てていただいたと思っているところです。

もう一つ重要なプロジェクト(スライド9ページ目)についてお話しさせていただきます。先ほど特徴として再生医療製品を申し上げましたが、現在私たちが行っている重要な再生医療の治験が二つあります。一つがLCAT欠損症を対象としたプロジェクトで、もう一つはNKT細胞のプロジェクトです。NKTについては後ほど古関先生からご紹介いただきます。

LCAT 欠損症に対する細胞治療については、 当初、スライド9ページ目の上のロードマップにあるように再生医療の技術として臨床試験が実施されてきました。そして現在再生医療製品の医師主導治験として下のフローにあるように、非臨床の試験が実施され、PMDA 相談をさせていただくと同時に、臨床のフローについてもPMDAと相談を行い先日プロトコルの合意をさせていただいたところです。これについては今年度、医師主導治験を開始 するということで準備をしています。

この試験については、もちろん基礎的なことに ついては千葉大学の研究者やベンチャー企業の方 が中心となって、そこに私たちが入るということで、 三つのチームが一緒になってプロジェクトを進めて います。

プロトコルの作成(スライド 10 ページ目)については、私たちはシステマティックに作成する方策を現在、取り入れています。プロトコルをある研究者が必死になってつくるというのではなく、もう少しシステマティックにプロトコルの作成に取り組んでいます。STEP3、4、5、6について、それぞれの段階で評価する点をしっかり見定めて行うことにしており、STEP3ではどういう試験のデザインにするか、スケジュールを含めて検討を行い、STEP4ではデータマネジメント、QCについて検討するということで、私たちの若手も一緒になって、オープンでディスカッションして、それについて全部、議事録に残すということでプロトコルの変更をする。これは若手の力を取り入れた組みの一例です。

以上、千葉大学では先ほど申し上げた四つの特徴の中で人材育成をしているところです。そしてそれを用いて、現在二つの大きなテーマ、ドラッグ・リポジショニングと再生医療に取り組んでいるところです。私からは以上です。

iPS-NKT 細胞を用いた免疫細胞療法の 開発

古関 明彦

理化学研究所の古関と申します。今回、千葉大学拠点のサポートをいただきながら、iPS 細胞に由来する NKT 細胞を用いたがんの免疫細胞治療の開発ということで、理研、千葉大学、慶應義塾大学、国立病院機構、ID ファーマ、ブライトパス・バイオ、これらの機関の共同研究として開発を進めています。

この NKT 細胞については先ほど藤井先生のほうからご説明いただきましたので、簡単な説明にとどめさせていただきますが、非常に強いアジュバント効果を持つ細胞です。 22 年前に私たちが谷口克先生と最初の論文を出したときに、この細胞を活性化して戻すことで非常に強く抗腫瘍活性がみられたのを見て、そこから 20 年かけて藤井先生、千葉大の本橋先生、多くの方がこの治療を人間のほうにもっていこうとしています。

大事なポイントはこの NKT 細胞は基本的には monomorphic、ほとんど一つのタイプの T 細胞 受容体しか出さない。同時に相手になるリガンド、これは HLA の一つですが、普通の HLA は多くの多型があるわけですが、CD1 にはまったく多型がありません。ですから、私の NKT 細胞は皆さんの体の中でもちゃんと機能することができるはずです。ということで、NKT 細胞を iPS 細胞からつくることで、誰かの NKT 細胞に由来する iPS 細胞を別の方の体の中で機能させることで治療できないかというのが、ここの基盤にあるアイデアです。

既に、NKT 細胞を標的とした臨床試験は千葉大学を中心に多く行われています。特に本橋先生は既に進行肺がんに対して NKT 細胞を活性化させる樹状細胞療法を今から 20 年近く前からスタートしているわけですが、そこで延命効果は明らかに認められて、しかもそれは再現性がある。

それに上乗せして耳鼻咽喉科の岡本先生たちは、これを頭頸部がんにアダプトできないか。そのときには、まず NKT 細胞のリガンドをパルスした樹状細胞を鼻粘膜に disseminate して腫瘍に集

めて、そして活性化した NKT 細胞、これは患者 さまの血液から増やしたものですが、それを栄養動脈からカテーテルで導入することで、その二つをコンバインすることで腫瘍を小さくできないか。 そういうスタディをやっていらして、その中で一定の効果が見られたわけです。

しかし、実際に自家のNKT細胞を増やすのは大変な労力でもありますし、増えたり増えなかったりするので、これを普通の一般的、標準的な治療にもっていくことはなかなか難しいだろう。ということで、iPSを使ってNKT細胞を増やして、それを使えないかということで、私たちは10年くらい前から藤井先生たちとの共同研究で仕事を始めたわけです。

この NKT 細胞は T 細胞ですので、固有の T 細胞受容体をもっているわけです。 T 細胞の分化 というのは、T 細胞受容体の遺伝子組み換えのパターンに非常に強く依存していますので、普通の ES 細胞や iPS 細胞を分化させても NKT 細胞はほとんど出てこないのですが、NKT 細胞をリプログラムして iPS 細胞をつくって、それをもう一度 T 細胞に分化させると、それは NKT 細胞にしかならないという原理を私たちはマウスのほうで知っていましたので、健常者の末梢血から NKT 細胞をいただいて、それをリプログラムして、それらを再度、分化で増やして、それを患者さまの腫瘍の中に投与しよう。その上で最初に安全性を評価しようということで、AMED の支援のもとに研究を続けてきたわけです。

現在、採血の部分と実際の治験の部分を千葉 大学で実施するという形で進めていて、今はいく つかのマスターセルバンクをつくりつつあるところで す。千葉大学の臨床試験部の大変なご尽力の下 に多くの iPS 細胞をつくっていて、今年の9月に 2回目のマスターセルバンクができて、来年度中に 治験に入りたいと思っているところです。

スライド 17 ページ目は実際に iPS 由来の NKT 細胞、ヒトの細胞は効果があるのかというのを示しています。 リガンドパルスした樹状細胞で刺激すると、iPS 由来の NKT 細胞はものすごい量のγイン

ターフェロンを出しますし、また試験管の中での細胞を殺す NK 様の活性を見ても、普通の NK 細胞よりも相当強い活性がある。

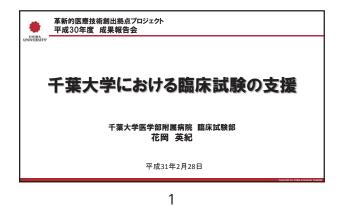
またこれは藤井先生にやっていただいた実験ですが、腹腔の中で腫瘍をつくって、そこに iPS 由来の NKT 細胞を加えると、腫瘍の増殖を非常に強く抑制する。またネズミの体の中で、ほかの人の、あるいは同じ人の NK 細胞を活性化することができる。すなわちアジュバント効果もあることが分かってきました。ですので、おそらく iPS からつくった NKT 細胞は、ある程度の機能はもっているだろうということが分かってきたわけです。

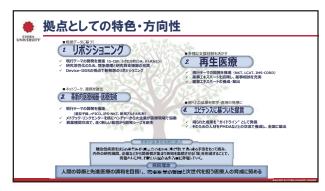
ただ、これをほかの方の体の中に入れるわけですから、そのほかの体の中で機能するかどうかというのは大きな問題なわけです。これはまだ実際に治験を待たないといけないわけですが、マウスで行ったアロの ES からつくった NKT 細胞で先ほどの藤井先生のアジュバント活性のアッセイを見ると、ちゃんと腫瘍を抑制することができますので、アロであったとしてもちゃんと機能する。

実際に僕らは頭頸部腫瘍でやろうとしていますので、頭頸部腫瘍に対して機能するかどうか。これは頭頸部腫瘍由来の皮下腫瘍をつくって、そこにiPS-NKT細胞を投与するわけですが、ちゃんと抗腫瘍活性はあることが分かった。

現在、iPS-NKT 細胞の製造を、GMP グレードのものをつくるためのさまざまな試薬や、あるいはこれは AMED で理研の中につくっていただいた CPC ですが、そういった施設も十分に整いました。そして今、前臨床というか非臨床試験をこれは CRO でやっているのですが、その辺もおよそ問題がないことが分かってきました。

それで第I相の試験プロトコル、スライド 23 ページ目は千葉大学とブライトパス・バイオの 3 者でつくったものですが、再発頭頸部扁平腫瘍の患者さんに対して、3×10⁷を2週間おきに3回投与する。そして主要評価項目は制限毒性の発現割合ということで、来年度中に何とか臨床入りしたいと考えているところです。以上です。







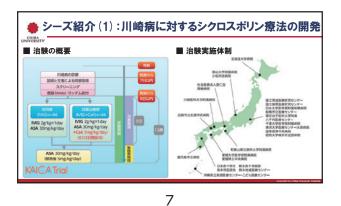
3

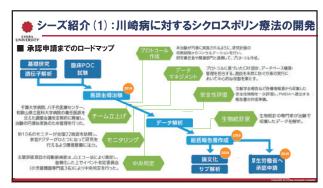


4

試験物/疾患[承認]	区分	2014年度	2015年度	2016年度	2017年度	2018年度	2019#
国鉄河ノ共原(東原) シクロスポリンA/重症川崎病【適応拡大】		2014年度	2015年度	2016年度	2017年度	2018年度	20194
G-CSF/急性脊髓損傷【適応拡大】					71		→
エクリズマブ/ギランバレー症候群【適応拡大】					→		
サリドマイド / POEMS症候群【適応拡大】							
経皮膚電気刺激装置/網膜色素変性症【新】						H	
SR-0379液/ウェルナー症候群 【新】 ★	*				\rightarrow		
IMS-CORD / 急性GVHD【新】★	再生						
経皮膚電気刺激装置/非動脈炎性前部虚血性視神経症【新】	機器						
経皮膚電気刺激装置/網膜中心動脈閉塞症【新】	18.23						









9 10

まとめ

1. 拠点としての特色・方向性

1) ドラッグ・リボジショニング

2) 再生医療

2. ARO人材の育成

・理系大学院新卒者の積極的採用
・教育や人事制度面の充実で、若手が育成(屋根瓦方式教育の定着)

3. 開発テーマ

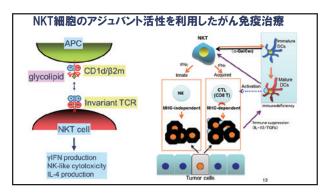
① ドラッグ・リボジショニング
川崎病に対するシクロスポリン療法・・・医師主導治験結果をもとに承認申請へ

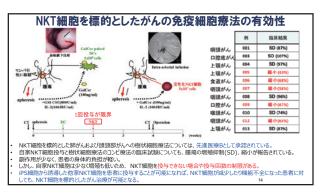
② 再生医療
LCAT欠損症に対する細胞療法・・・医師主導治験の開始準備

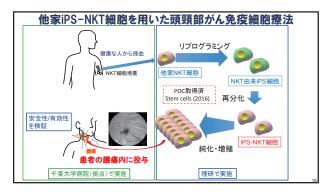
平成30年度革新的医療技術創出拠点プロジェクト成果報告会

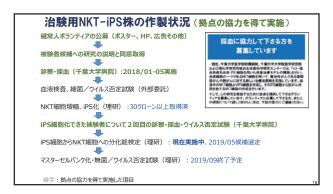
iPS-NKT細胞を用いた免疫細胞療法の開発

研究代表者 : 理化学研究所 古関明彦
分担研究機関 : 千葉大学 中山俊憲
: 慶應義塾大学 岡野栄之
: 国立病院機構 伊藤澄信
: IDファーマ 川口実太郎
: ブライトバス・バイオ 脇豊

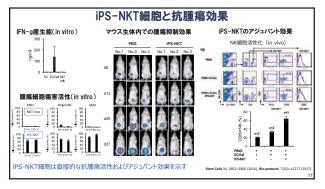


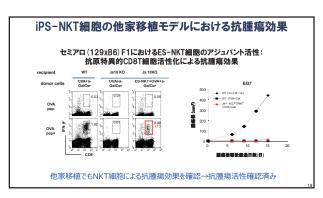




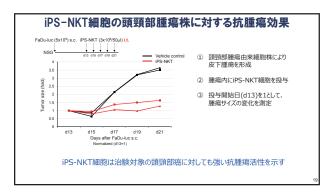


15 16





17 18









21 22

腫瘍栄養動脈内投与によるiPS-NKT細胞の医師主導治験 (拠点の協力を得て実施) ・ 千葉大学・理研・企業による医師主導治験実施体制構築 2018/04 ワーキンググループ結成 ・ 千葉大学による治験のためのPMDA相談 2018/09/20 事前面談 2018/09-11 実施計画書、治験製品概要書作成 2018/12/27 対面助言 第 I 相試験プロトコル案作成 ・ 対象: 再発頭頸部扁平上皮癌患者 ・ 投与量: 1×107~1×108 cells/m² (3×107から開始、毒性により上下) ・ 治療スクジュール: 2週間間隔、3回 評価項目: 評価・現日:

・ 主要評価項目: 各用量における用量制限毒性 (DLT) 発現割合
・ 副次評価項目: 有審事象の発現状況、臨床検査価の推移、奏効割合、病勢コントロール割合、 全生存期間、無端悪生存期間 プロトコル案はPMDA確認済み→治験用MCB完成で臨床入りが可能

革新的医療技術創出拠点からの報告3

産学連携による新しい創薬・臨床開発基盤の構築

大津 敦

国立がん研究センター東病院 病院長

プロフィール

1983年 東北大学医学部卒業

1992年 国立がん研究センター東病院内視鏡部消化器科2008年 国立がん研究センター東病院臨床開発センター長2012年 国立がん研究センター先端医療開発センター長

2016年 国立がん研究センター東病院病院長

【専門領域】 腫瘍内科学



松島 綱治

役職:東京理科大学 生命医科学研究所 炎症・免疫難病制御部門 教授

プロフィール

1978年 金沢大学医学部卒業

1982年 金沢大学大学院医学研究科修了(分子免疫学) 医学博士

1982年 金沢大学がん研究所 研究生

1982年 米国National Institutes of Health, Visiting Fellow

1983年 米国National Cancer Institute, Visiting Fellow 1985年 米国National Cancer Institute, Visiting Associate

1987年 米国National Cancer Institute, Visiting Scientist

(1989年Tenure)

1990年 金沢大学がん研究所薬理部教授

1996年 東京大学医学部 大学院医学系研究科 分子予防医学 教授

2018年 東京理科大学 生命医科学研究所 炎症 免疫難病制御部門 教授

【専門領域:炎症】 免疫学、ストレス侵襲分子機構・生体防御学、分子環境医学



設楽 紘平

国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院 消化管内科 医長

プロフィール

2002年 東北大学医学部卒業

2002年4月~2004年3月 亀田総合病院 初期研修医

2004年4月~2005年5月 亀田総合病院 消化器内科後期研修

2005年6月~2008年3月 三沢市立三沢病院 内科

2008年4月~2009年3月 愛知県がんセンター中央病院

薬物療法部レジデント

2009年4月~2009年9月 同 シニアレジデント

2009年10月~2012年3月 同 医長

2012年4月~2017年3月 国立がん研究センター東病院 消化管内科 医員

2017年4月~ 国立がん研究センター東病院 消化管内科 医長

【専門領域】 臨床腫瘍学

講演概要

拠点 ARO の支援を受けている拠点外シーズ発表

・産学連携による新しい創薬・臨床開発基盤の構築:拠点外シーズ開発のサポート体制

臨床研究中核病院として、非臨床~早期臨床の開発環境、質の高いrTR、規制当局等とアカデミア・企業が協同する場を造りだすことによって、新たな創薬・臨床開発基盤の構築のモデルケース構築を目指している。

アカデミアシーズ開発では、目利き・非臨床開発支援・資金獲得や早期の企業導出を目指す必要があり、シーズ開発支援チームを構築しその支援に当たっている。

rTRでは、SCRUM-Japanや腫瘍免疫先端解析技術と臨床情報をマッチさせる共同研究(GAPFREE-2)など新たな取り組みを進めている。

· 抗 CD4 抗体 FIH 医師主導治験

抗 CD4 除去抗体にて CD4⁺ Treg など免疫 抑制細胞を除去すると、抗原特異的 CD8⁺ T細胞の所属リンパ節での増殖・活性化と腫瘍浸潤による抗腫瘍効果が得られる知見に基づき、ヒト型 化抗 CD4 抗体 IT1208 の first in human 医師主導治験を実施した。登録 11 例中、dose limiting toxicities は認めず、注入時反応以外の薬物有害反応は見られなかった。全例で末梢血 CD4 数の減少が認められ、1 か月の CD8+ T細胞数は治療前より増加した。奏効 1 例、3 か月以上の病勢安定 2 例が得られ mode of actionが確認されたため、免疫チェックポイント阻害剤との併用を検討中である。

議事概要

大津 敦

国立がん研究センター東病院からのご報告をさせていただきます。今日はがんの医薬品開発に絞ったお話をさせていただきます。

ご承知のとおり、がんの医薬品開発はかなり難しくて、Phase Iに入っても薬事承認に至るのは10%を切っている状況で、しかもコストは数百億かかる。なかなか大変な作業である中で、実質われわれがゴールとすべきところは企業導出にもっていくところではないかと考えています。

われわれのところは橋渡し拠点ではありませんので、シーズ開発のところは若干弱い部分がありますが、臨床研究中核として企業治験、医師主導治験は多数行われているという強みがありますし、後ほど話をする設楽先生もそうですが、グローバルの臨床開発で中心的に世界を動かせる人員が何人かいるところが強みです。そういう中でそれを生かして、いかに日本からのシーズ開発をもっていくかということで、われわれにできる範囲で可能な限りのサポートをしていきたいというところです。

これが東病院の臨床研究支援部門で、セントラル支援が35名、TR推進部がシーズ管理を合わせて16名、そしてローカルのほうが65名という体制です。専従です。

先ほどの中央病院同様、治験の数はかなり多い状況で、4割ぐらいが Phase Iの early stage の試験で占められています。国際共同治験も今は260を超えて、むしろ国際共同試験が普通という感じで対応しておりますし、われわれ東病院の研究代表者として研究者が対応した医師主導治験が既に30試験に達していて、新たなアカデミアのシーズということで、毎年1つあるいは2つのシーズが臨床治験として実施されています。

こういう中で拠点外のシーズ開発のサポートということで、われわれができる範囲としては、アカデミアシーズ開発のサポートとそれからリバース TR による新しい臨床開発・創薬研究のサポート、二

つの観点があるかと思います。

知財・薬事・臨床開発、それからわれわれの 強みはむしろ導出戦略に長けている部分で、医師 主導治験が迅速かつ質の高いレベルで行われてい る。それから企業との産学連携は非常に盛んです ので、マッチングによる企業導出ができやすい。後 ほど申しますが、ゲノムスクリーニングプラットフォー ムをつくって、医師主導治験のネットワークを構築 していること。そして臨床ゲノムデータシェアリング で、新たな創薬、標的の発見や次のお薬の開発 に進んでいる部分があります。

アカデミアシーズ開発支援体制は他の大学等と 比べるとまだまだ脆弱ではありますが、積極的に外 部シーズも受け入れていて、特にがんのシーズ開 発には特殊性がありますので、こういった支援チー ムをつくりまして、知財、薬事、マッチング、資金 獲得、臨床試験計画、出口戦略相談をして、とに かくわれわれとしては早い段階で企業へ導出できる ようなあらゆるサポートを行っています。

実際にシーズの中で重要なわれわれの施設以外のシーズになりますが、これはがんの医薬品だけに限った話になりますが、52のシーズ中12、23%が外部シーズです。受け付け相談が多いのはBシーズ以降で、かなり臨床が見えてきた段階でのコンサルトが多いのが特徴かと思います。

こういったものに対しては、われわれ東病院が主催する「がん新薬開発合同シンポジウム」を毎年開催していまして、企業の開発担当者だけで200名が参加します。しかも、がんだけですので、ほとんどの企業の開発の方が参加して、シンポジウムと同時に企業とのマッチングの場を設けています。

それから大手の製薬企業と年に数回、いろいろな企業の開発チームとも面談する場がありまして、その際にテクノロジーの Showcase として、シーズのみならずいろいろなテクノロジーのマッチングも行っています。

そういう中で外部のアカデミアシーズの開発、9

ページが今年度の進捗ですが、名前は消していますが、大学、ベンチャーは今年1年だけでもこれだけの数のサポートをしていて、既に医師主導治験もこういった数で開始しています。大学としても、いわゆる橋渡し拠点の大学からのコンサルトも多い状況で、特殊性があるためかと思います。それからアメリカのNCIからの依頼ということでも今スタートしています。

一方で、もう一つの柱としてはrTRからの創薬・解析技術のアセット支援ということで、われわれが立ち上げたのはSCRUM-Japanといって全国のがんゲノムスクリーニングで疾患レジストリをつくり、そのうえに企業・医師主導治験、合計 48件の試験が、このプラットフォーム、全国 260施設、企業 17社と共同研究で展開していまして、Umbrellaが 28試験、臓器ごとです。臓器横断のバスケット型 20試験で、世界的にも最大規模の症例集積で、NCI-MATCHの倍の登録数を誇っています。

既にこういった成果が見られています。いくつか述べますが、全国の9拠点で合計18本の医師主導治験のネットワークを構築しています。11ページのとおりのいろいろな拠点の先生方と情報共有をしながら全国での開発を進めており、それからアカデミアの66施設、製薬企業の17社とオンラインでの臨床ゲノムデータ情報の共有を行っていて、月1000件を超えるアクセスを得て、それぞれの創薬やTR研究に利用されています。

そういった中で、12ページは築地のほうの研究 所で新たな肺がんの RET の耐性メカニズムを治療 標的に発見。それから慶應の先生方の研究で、ス パコンの感受性から次の医師主導治験ということで 開始。 SCRUM-Japan のデータを有効活用して 展開されています。

それから国際展開に関しては、既にデータ的に われわれがかなり先行している部分がありますの で、大腸がんでは欧米、韓国のグループと国際的 な臨床ゲノムデータ統合を、われわれの施設が中 心になってプロトコルを作成して、これから統合デー タの解析に入るところでありますし、まさに今月から 台湾からの登録が開始され、SCRUM-Asiaへの 展開。

そして来年度には他の固形がんへの拡大、中国からの参加、Liquid、Microbiome解析のマルチオミックス、AI・ゲノム診断への展開という新たな試みで、既にいくつかは開始しています。

それからもう1点、14ページはわれわれの施設でないとこういった詳細な解析はできませんが、先端的な免疫機能の解析、そしてゲノム解析、シングルセルを加えた詳細な腫瘍の組織微小環境の動的な把握ができる体制を設楽君たちがつくりまして、その中で次のご発表にある松島先生のシーズの開発が行われ、そしていろいろな新たなバイオマーカーや解析技術の企業導出も進めています。私からは以上です。

抗 CD4 抗体 FIH 医師主導治験

松島 綱治

それでは「進行・再発固形がん患者を対象と したヒト型抗 CD4 抗体 IT1208 の第I相医師主 導治験」の結果を報告いたします。コンセプトは、 がん部位にレギュラトリー T リンパ球のみならず、 Tr1、Tr3、Th2、さらに場合によってはCD4陽 性の NKT や pDC など CD4 陽性の免疫抑制性 の細胞が浸潤して、がん免疫を抑制している、こ れを包括的に除去することによって免疫抑制を解 除する。その結果、抗原依存的な、oligoclonal な CTL の expansion、活性化をもたらし、結 果的には抗腫瘍効果をもたすという前臨床研究に 基づき、担がん状態における CD4 陽性細胞を depletion するヒト化抗 CD4 抗体、IgG1 型のモ ノクローナル抗体にポテリジェント技術を付加して、 強力な ADCC 活性を有するヒト型抗体 IT1208 の First-in class の薬剤として検証したということ です。

研究体制は、1) 昨年までは東京大学におりましたが、現在は東京理科大学に異動した松島をはじめとした附随研究チーム 2) 臨床治験は責任医師土井俊彦先生、中心的に担当されましたあとで臨床結果を話していただく設楽紘平先生ならびにさまざまな先生方のご協力のもとに実施されました。3) そして IDAC セラノスティクスは治験薬の提供ならびに薬理動態等の検証を担当しました。

前臨床研究は厚生科研費ならびに AMED の支援を受けて実施され、この 3 年間は AMED の支援を受けながら第I相の臨床治験を国立がん研究センター東病院の中で実施したということです。また治験の中では、非常に extensive な臨床付随研究も実施しました。

次に、設楽先生のほうから臨床結果についてご 報告いただきます。 設楽 紘平

治験に主体的に関わった東病院の設楽と申します。この治験においては標準的治療法不応性の患者さんにおいて、IT1208の0.1mg、もしくは1mg/kgの二つの用量レベルの安全性を確認しました。1例目は1日だけの投与でして、ほかの症例はday1とday8に2回だけ投与する。ですから、患者さんの治療は1週間で終わるというものでした。そして安全評価としてDLTの評価が主要評価項目でありまして、副次的に有効性とバイオマーカーの検討を行うということで計画をいたしました。

結果として11 例の患者さんが参加されていますが、胃がん・食道がんが7例、大腸がんが4例で、1 例は膵臓がんの併発をしていました。用量レベル1、2 ともに DLT を認めませんでしたが、Infusion reactionを認めたので、投与時間の延長とプレメディケーションの強化を行いまして、11 例で安全性を確認したという結論としています。

29ページが肝心の CD4 陽性細胞の推移です。 投与すると、左上にお示しするように、黄色の線が Img ですが、day2、day3 に CD4 がほとんどな くなる。数字を見るとギョッとするような細胞数にな りますが、結果的に重篤な免疫抑制事象や感染症 は認められませんでした。右側は CD8 の陽性細胞 で、CD8 は day29 に従って若干増えるという傾 向でしたので、CD4と CD8 の比が逆転するとい うことが確認されました。こちらは Phase Iですの で主目的ではありませんが、有効性になります。

私は松島先生と違いまして、長年にわたってこの シーズを開発してきたわけではありません。臨床から参加させていただきましたので、正直、最初は CD4が消えて、そんなにがんが小さくなるかと思っ て、期待をしながらも「ちょっとどうかな」と思って やったわけです。

30ページ左側にお示ししますが、半数程度の症例では腫瘍の縮小傾向がありまして、特に下にある Case # 10の大腸がんの患者さんでは肺転移、肝転移の縮小があって、たった 1 週間の投与でその後、半年程度、縮小が維持されました。右は食

道がんの患者さんで、こちらは PR には至りませんでしたが、20%程度の縮小が 4 カ月維持されて、あと 1 例、胃がんの患者さんで SD が 1 年以上経過しているという方がいます。ですので、First in man ではありますが、有効性シグナルが観察されたということを経験いたしました。

松島先生から再度、バイオマーカーについてご 紹介をいただきます。

松島 附随研究として、われわれは末梢血のみならず、がん組織の免疫学的な検索、病理学的な検索、遺伝子発現プロファイル、T細胞受容体の解析を実施いたしました。実際に抗体によって末梢血 CD4T リンパ球の数が減少する、または有効性が見られた例においては、CD4 ならびに 8 とも非常に強い浸潤が認められました。

また、がん部位で、キラーTリンパ球に関連する遺伝子、またはインターフェロンγ関連の遺伝子発現が著明に亢進していることが Case3、Case10 で認められました。ということで、CD4を depletion することによって免疫抑制を解除し、Th1 環境をつくることができたのではないかと推定しております。

さらに TCR、T細胞受容体の解析の中で CD4T細胞を depletion したあと、新しい CD4T細胞クローンが立ち上がったりしていること。また CD8 に関しても同様であること。とりわけ 1mg/kgで一時的な完全 depletion を起こしたケースにおいては、がん部位と末梢血の重複クローンの contraction と新たな expansion が見られました。そういう expansion と抗腫瘍効果に関しては、軽度の相関関係が認められました。

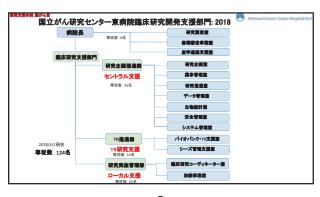
結論として、末梢血、腫瘍組織の TCR レパトアは CD4 抗体投与による免疫応答変化を反映する。 われわれはこの TcR 解析技術を新たに開発し、重複クローンに焦点をあてた解析は腫瘍特異的免疫モニタリングになり得るのではと期待しております。

現在今回の臨床治験をもとに新たな Phase Ib

を実施すべく、企業導出を試みているところです。 以上です。

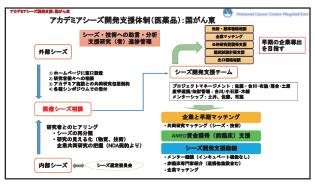






企業・医師主導治験実績: 国が人東

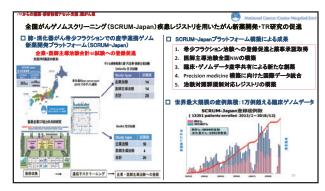
| Webstand Canage Canage Control Hospital Land | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 1987 | 19



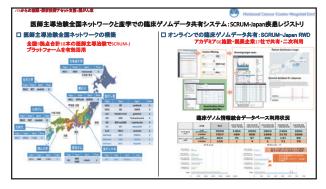


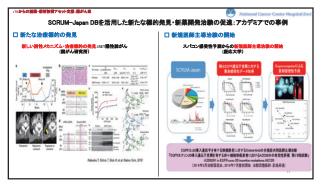






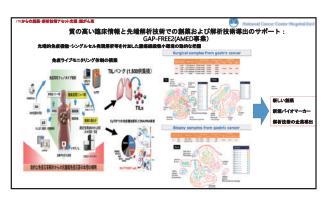
9 10





11 12



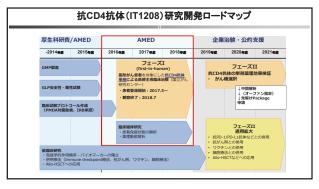


本新的が人医療実用化研究事業
全研究開発実施予定期間: 平成28年4月1日~平成31年3月31日

進行・再発固形がん患者を対象としたヒト型
抗CD4抗体IT1208の第1相医師主導治験

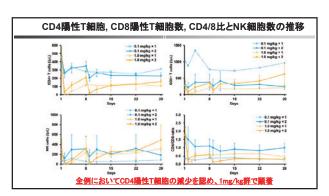
研究代表者: 松島 綱治
東京理科大学 生命医科学研究所

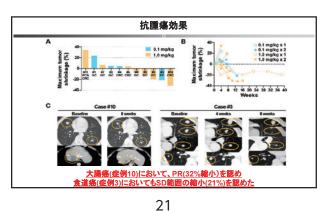
15 16

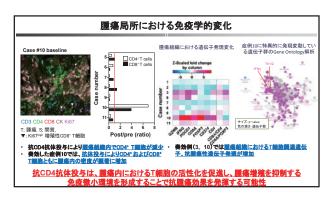


17 18

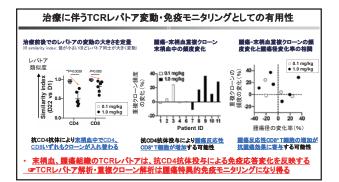








1 22



抗CD4抗体(IT1208)第I相試験まとめ

・ <u>本シーズの独創性</u>

・ 強力なADCC活性によりCD4を除去する初めての治療抗体薬 (First-in-class)

・ 免疫抑制解除ともLirAEに関与する自己免疫性CD4を除去し、安全性を担保できると期待

・ <u>新規レパトア解析技術</u>

・ 治療前後の末梢血CD4/CD8TCRレパトア解析により、治療に伴う免疫応答変化を高感度に測定できる

・ 腫瘍、末梢血重複クローン解析により、腫瘍からCD4/8を分離精製すること無く腫瘍組織内のCD4, CD8 T細胞クローン応答を捉えることが出来る。

・ 腫瘍、末梢血重複クローン応答を捉えることが出来る。

・ 腫瘍、末梢血重複クローン応答をモニタリングすることで、新たな生様に頼らず治療に伴う理像反応性クローン応答をモニタリングすることが出来る。

・ 今後の開発予定

・ 企業導出について交渉中

23 24

橋渡し研究事業から 革新的医療技術創出拠点へ 一足跡と展望

猿田 享男

革新的医療技術創出拠点プロジェクト プログラムディレクター



講演概要

日本のアカデミアにおける生命科学の基礎研究の実用化ルートとして注目されていたのが1984年に厚生労働省(厚労省)に創設された高度先進医療会議である(表1)。主として大学病院のような医療体制がしっかりした病院で、国民に役立ち、安全性に問題ないとされた新しい医療技術を混合診療の形で提供する制度である。図1は、この制度の届出から認可までの過程をまとめたものである。

高度先進医療制度で認可されて実施された技術は、2年毎にその有用性、安全性、普及性等が評価され、医療保険として認可するかどうかが審議され、その結果が中医協に提出される。この制度で2000年当時に実施されていた技術は、表2に示すようなものであり、かなり高度な医療が提供されていた。

以上のようなアカデミアの研究の実用化ルートで問題となっていたのが、高度先進医療制度として申請してから、承認か否かの結論が出されるまでにかなりの時間を要することと、新しい医療技術の中には未だ薬事法で未承認の薬剤や機器を用いた技術が多いことであった。このような問題を解決するため厚労省ではこの制度の改革を徐々に行い、2012年に図2に示すような方式に改良し、現在の先進医療制度はこのような形で実施されている。

先進医療会議を先進医療会議と先進医療技術会議の2つに分け、薬機法で承認されている薬剤や機器を用いた技術はそのまま先進医療Aとして、 先進医療会議で審査される。一方薬機法で未承認の薬剤や機械を用いた技術は先進医療Bとして、 まず先進医療技術会議で審査され、承認されると 先進医療会議に回されて医療の実用面や将来の保険承認の可能性等が審査されて、最終的な結論が出される。なお最近は抗がん薬に関する申請が多くなり、審査が急がれることから、抗がん薬に関しては先進医療Cとして、先進医療技術会議でまず審査することとされた。

このように先進医療制度を介したアカデミアの基礎研究の実用化促進がかなり早められ、2013年には実施されていた66の先進医療技術の中から8技術が保険承認となっている(表3)。

このような先進医療制度を介した基礎研究の実用化促進が早められたものの、国としては一層実用化促進を早めるために、2006年の第Ⅲ期科学技術基本計画に基づき、総合科学技術会議が策定したライフサイエンス分野の分野別推進戦略において、戦略的重点科学技術の1つとして「臨床研究・臨床への橋渡し研究(TR)があげられた(表4、5)。

これを受けて文部科学省(文科省)では、ゲノム科学や再生医療をはじめとしたライフサイエンス分野の基礎研究の成果を実際の医療に活用するための橋渡しをする研究を推進するため、2007年度より橋渡しをする研究支援推進プログラムを開始することとなった。担当は文科省のライフサイエンス課となった(表 6)。

このプログラムでは、医療としての実用化が見込まれる有望な基礎研究の成果を開発している研究機関を対象に、シーズの開発戦略策定や薬事法に基づく試験物製造のようなTRの支援を行う機関を重点的に整備するとともに、これらの拠点の整備

状況を把握し、拠点間のネットワーク形成などを行い、各拠点のTR体制を確固たるものにすることであった。

この事業の第I期は5年間とし、その目標は表7に示す通りである。

- 1. 全国の数カ所の医科系大学等に基礎研究を実用化させる体制を5年間で整備させる。
- 2. 基礎研究の実用化のために特許をとり、非臨 床試験そして臨床試験(治験)を実施して、 実用化のための薬事承認をとる。
- 3. 各拠点が5年間に、各拠点の基礎研究(シーズ) の中から、少なくとも2つ以上のシーズを薬事 法に基づく治験届受理までもっていく。

この事業の開始にあたり全国公募により事業拠点として7拠点、そしてこの事業をサポートする1拠点を選出することになり、表8に示すように事業拠点として、オール北海道拠点(札幌医大、北海道大学、旭川医大の連合)、東北大学、京都大学、大阪大学、神戸の先端医療振興財団、九州大学を選出した。サポート機関としては2カ所の応募があり、その中でこの領域で経験豊かな神戸の先端医療振興財団の臨床研究情報センター(責任者:福島雅典先生)にお願いした。プログラムディレクター(PD)には私が、プログラムオフィサー(PO)には米国から帰国された第一三共株式会社の古賀貞一郎氏にお願いして、事業が開始された。

各事業拠点には、図3に示すような整備を病院 長の下に整備することをお願いした。重要なポイン トは、TRセンター長を決めていただき、前臨床部 門、知財の創出部門および臨床応用部門の3つ の部門の整備と各領域での専門家の任命である。

このような体制の整備の進行状況を毎年各拠点にサイトビジットして相談させていただいた。各拠点の皆様方の多大な努力により拠点整備やシーズ開発が着実に進み、5年終了時には、当初の目標通り各拠点で自施設のシーズ2件以上の治験届け受理までもっていって下さった。表9はその成果をまとめたものである。表10に示すように第I期終了時の成果は、医師主導治験届け16件、企業治験

届け6件、企業ライセンスアウト23件、先進医療承認10件、製造販売承認4件、保険医療化4件等であった。

以上のような効果をみて、文科省では第II期事業の5年間の実施を決定した。基本方針は、シーズ開発・育成を重視することで、この事業はTR加速ネットワークプログラムと命名された(表11)。

拠点の一部変更で、神戸先端医療振興財団に 代わって名古屋大学が加わった。さらに第II期の終 了直前に、2015年から岡山大学と慶應義塾大学 の2大学が加わり、9拠点となった(表12)。

サポート機関は引続き、神戸の先端医療振興財団の臨床研究情報センターにお願いした。

PDは引続き私で、POには古賀氏が退任され、 日本臨床薬理財団の理事長であられた慈恵会医 科大学の景山茂教授と日本製薬工業会で医薬品 評価の委員長をされていたアステラス製薬の稲垣 治氏にお願いして、事業が開始された。

第II期開始にあたってライフサイエンス課からの要望は、各拠点の自立化の促進(拠点整備費用の減額)、シーズ強化によるライセンスアウト収入等、外部収入基礎の確立、5年以内に拠点整備にかかる人件費の支出ゼロを目指すこと、およびシーズ発掘、育成機能の強化、シーズ育成費の拡充等であった。

以上のような文科省のTR事業の成果をみて、 厚労省でも類似した事業を開始することとし、早期・ 探索的臨床試験拠点事業が開始された(表 13、 14)。この事業では、革新的医薬品・医療機器に ついて、世界で初めての First in Human(FIH) 試験をわが国で実施し、Proof of Concept (POC)を取得するための要件を満たす医療機 関を「早期・探索的臨床試験拠点」として整備 することであった。施設条件として、特定機能病院・国立高度専門医療研究センターまたは医療提 供体制の観点から特定機能病院に準じる病院とされた。厚労省の事業であることから疾病別に 5 拠 点を整備することになり、表 15 に示すように、が ん拠点として国立がん研究センター東病院、脳・ 心血管疾患の拠点として大阪大学附属病院、脳・心血管の医療機器拠点として国立循環器病研究センター、精神・神経拠点として東京大学医学部附属病院、免疫・難病拠点として慶應義塾大学病院を選出した。これらの拠点には5年間でFIH試験が実施できるような基盤整備をお願いした。

この事業が開始された後、厚労省では、日本発 の革新的な医薬品や医療機器を創出するために、 国際水準の臨床研究や医師主導治験の中心的な 役割を担う施設として、臨床研究中核病院を整備 することを希望され (表 16)、2012年に5病院、 2013 年に 5 病院の計 10 病院を選出して基盤整 備をお願いした。これらの施設に特に求められたこ とは、1. 適切な研究計画を企画・立案し、ICH-GCP に準拠して臨床研究を実施できること、2. 倫理性、科学性、安全性、信頼性の観点から適 切で透明性の高い倫理審査ができること、3.シー ズに関して知的財産の管理や技術移転ができるこ と、4. 質の高い多施設共同研究を企画・立案し、 他の医療機関と共同で実施できること等であった。 このような拠点として図4に示すように、北海道大 学病院、東北大学病院、千葉大学病院、国立成 育医療研究センター病院、名古屋大学病院、国 立名古屋医療センター、京都大学病院、岡山大 学病院、九州大学病院が選出された。

図5は橋渡し研究拠点、早期・探索的臨床試験拠点および臨床研究中核病院の日本における分布状態を図示したものである。全国に分布することを考慮して拠点の選出に心掛けたが、沖縄には拠点を置くことが出来なかった。

以上のような形で厚労省の拠点が整備されると、 さらにアジアの諸国を中心に国際的に連携を強め て治験を推進していくことも重要とされ、日本主導 型グローバル臨床研究体制整備事業を実施するこ とも大切であるとし、全国で2拠点を選出すること になり東京白金の北里研究所と神戸の臨床研究情 報センターを決定した(表17)。

以上のような経過でアカデミアにおける基礎研究 の実用化促進体制が着実に築きあげられ(図6)、 事業も着実に進んだが、厚労省がもう1つ問題と していたのが、国立高度専門医療研究センターの 研究活動をどう進めていくかであった。当時私は 厚労省の独立行政法人評価委員会の委員長をし ていたこともあって、医政局長から国立高度専門 医療研究センター (NC) の在り方に関する検討 委員会を開催したいとのことで、その委員会の座 長への就任を依頼された (表 18)。13名の委員 と 2012 年 7 月から 2013 年 1 月まで 8 回委員会 を開催し、NC 法が 2008 年に成立してから 6NC が別個に、臨床面、研究面で効果をあげてきたが、 今後の更なる発展のためには、これまでのように 6法人が別々に発展していくのがよいのか、1つの 法人として発展させていくのがよいかが議論の焦点 となった。結局、病院に関しては別法人でよいが、 研究面では統合し、とくに財政面では米国の NIH のようなスタイル、すなわち日本版 NIH として発展 していくのがよいのではとする意見をまとめて提出 した (表 19)。

その後、民主党政権から自民党政権となり、この問題は自民党政権の内閣府、厚労省、文科省や有識者による医療分野の研究に関する専門調査委員会(座長:永井良三先生)で検討がなされるようになった。この委員会に私も呼ばれて、これまでの橋渡し研究や厚労省の諸事業による基礎研究の実用化促進の流れを図7のような形で説明した。

その後2013年8月に、図8に示す構想:健康医療戦略推進本部が設立されることが発表され、医療分野の研究開発の指令機能(日本版NIH)の役割が示された。

このような経過で日本版 NIH の設立に向って動きが加速され、私どものこれまでの事業に関して、1年間文科省の方から65億円、厚労省の方から56億円が支給され、1年間これまでのように事業を実施する依頼があった(図9)。組織としては内閣官房健康医療戦略室、文科省ライフサイエンス課および厚労省医政局研究開発振興課が担当し、委員はこれまで文科省の橋渡し研究事業を担当してこられた景山先生と稲垣氏を、厚労省の事業を

担当してこられた岩崎先生と楠岡先生、そして私の5名が担当することになり、新しい形での1年間の事業の開始となった(表20)。

図 10 と表 21 は、これまで私どもが行ってきた 橋渡し研究、早期・探索的事業および臨床研究中 核病院事業の総括結果であり、医師主導治験数と 企業治験数の推移をまとめたものである。

2014年の1年間の試行期間には、各拠点の 皆様方が大変頑張って下さり、それまでの業績に 比して大きく飛躍し、文科省と厚労省のこれまでの 事業を総括して行っていくことに全く問題ないことが 確認された。

このような形での諸準備の結果、2015年4月に日本医療研究開発機構(AMED)が開設された(表22)。この AMED には9つのプロジェクトが設けられ、私どものこれまでの事業は革新的医療技術創出拠点プロジェクトとして実施されることになった(表23)。このプロジェクトの達成目標は表24に示すように、1. 革新的な基礎研究の成果を一貫して実用化に繋ぐこと、2. 国際水準の質の高い臨床研究・治験を実施・支援する体制を整備すること、3. 革新的な医薬品・医療機器を持続的に、かつより多く創出することであり、2020年度までに医師主導治験届出数が年間40件、Firstin Human 試験が年間40件とされた。

なお厚労省では、2015年4月から法規制による臨床研究中核病院の承認審査を始めており、日本初の革新的医薬品・医療機器の開発などに必要となる質の高い臨床研究や治験を推進するため、国際水準の臨床研究や医師主導治験の中心的な役割を担う病院を医療法上の臨床研究中核病院としている(表25)。2018年4月の時点で表26に示すように、2018年に橋渡し研究拠点となった筑波大学病院以外の拠点病院はすべて医療法上の臨床研究中核病院になっている。

AMED が創設され、革新的医療技術創出拠点 プロジェクトとして事業が開始されてから、すでに 4 年が終了しようとしている。これまでの成果をまと めると、図 11 に示すように新しいプロジェクトが開 始されて順調に業績があがっている。表 27 と 28 は、AMED の臨床研究開発課が各拠点で注目されているシーズを 1 つずつ示したものである。

革新的医療技術創出拠点プロジェクトの今後の 事業の進め方としては、文科省側の事業と厚労省 側の事業とが分かれて進められてきたが、出来る だけ調和をとりながら発展させていくことである(表 29)。

文科省側の事業はTR支援拠点事業の支援で、 第Ⅲ期に入った橋渡し事業をシーズ支援に一層力 を入れて支援していくことであり(表30)、厚労省 側の事業は臨床研究中核病院の活動一臨床試験・ 治験の推進に一層力を入れていくことである。

表 30 は TR 拠点事業の変遷のまとめであり、表 31 は将来の臨床研究中核病院の姿として、1. 薬事・医療保険制度等と連動した研究開発体制の確立、2. 他機関への支援を行う体制の強化と恒常化、3. 特色化や公益機能の強化・拡大、4. 本邦の課題解決における試行的取り組みの先行実施機関、5. TR 拠点とのさらなる連携があげられている。

革新的医療技術創出拠点の2017年~2018年の成果であるが、図12は各拠点のシーズ数を示したものであるが、各拠点とも多くのシーズの育成につとめて下さっており、表32は、各拠点の医師主導治験数、企業主導治験数およびライセンスアウトの数をまとめたものである。この1年も確実に治験数およびライセンスアウトの数が増えている。

最後に2018年度に実施した各拠点へのサイト ビジットの際に各拠点の要望をきいて、総合討議を 実施してきた。その際の主な要望は、シーズ育成 が進むに従って資金不足が深刻で公的資金の不足 の心配、国際共同試験の実施の重要性、AMED のシーズ評価体制の在り方、シーズの出口に近づ き、企業との連携の在り方等であった(表33)。

橋渡し研究事業から 革新的医療技術創出拠点へ - 足跡と展望 -

革新的医療技術創出拠点プロジェクト プログラムディレクター 慶應義塾大学 名誉教授

猿田享男

1

日本のアカデミアの基礎研究の実用化の道 日本のアカデミアで開発された新しい医薬品や医療機器を用いた 画期的な医療技術を少しても早く国民に届けるシステムとして、 1984年に厚生省に<u>高度先進医療制度</u>が設けられた。

これまでにない優れた効果を有する技術で、安全に実施されるもので 保険導入前に検証するシステムであり、特定機能病院のような最新の 設備を有し、しっかりした人員が整っている施設での実施が条件づけ られた。

この制度では、最先端技術の部分は自費、その他の部分は保険が 使え、混合診療が認められている。

2

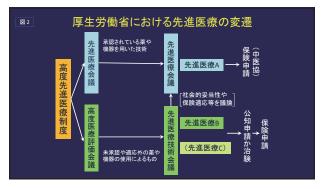
高度先進医療技術の申請から承認までの流れ 厚生労働大臣承認 中医協報告の了承 問題点 申請から承認まで1年以上かかっていることが多い。 最先端の医療を提供できる病院が主として特定機能病院など、1部の 病院に限られる。 高度先進医療以外の技術については、保険導入の手続きが理解し難い。

3

2000年以後の主な高度先進医療 樹状細胞と腫瘍抗原ベプチドを用いた癌ワクチン療法 膵臓移植手術 エキシマレーザー冠動脈形成術 難治性眼疾患に対する主膜移植術 固治性眼疾患に対する主線治療 脳死肝臓移植手術や肺臓移植手術 骨髄細胞移植による場響を擦法

- 7. 育聴物応移幅による血管新主族法 8. 育聴物応移幅による血管新主族法 9. 人工括約筋を用いた尿失禁の治療 10. 実物大臓器立体モデルによる手術計画 11. 胎児尿路-羊水腔シヤント

4



2013年度の先進医療からの保険承認 (66先進医療技術→8技術) 表 3 難治性眼疾患に対する羊膜移植術
 腹腔鏡下子宮体がん根治手術
 歯科用CAD・CAMシステムを用いたハイブリッドレジンによる歯冠補綴
 腹腔鏡下スリーブ状胃切除術 お、 光トポグラフィー検査を用いた症状の鑑別診断補助6. 内視鏡下筋膜穿通枝切離析7. 胸膜腔鏡下動脈管開存症手術8. X線CT画像診断に基づく手術用顕微鏡を用いた歯根端切除手術

アカデミア等における最先端の 研究を実用化するための文部科学省の取組

橋渡し研究(TR)に関する国の動き

第3期「科学技術基本計画」(2006年3月28日閣議決定) に基づき、総合科学技術会議が策定したライフサイエンス分野の「分野別推進戦略」において、戦略重点科学技術の1つとして「臨床研究・臨床への橋渡し研究」があげられた。 これを受けて文部科学省では、ゲノム科学や再生医療を はじめとしたライフサイエンス分野の基礎研究の成果を実際の医療に活用するための橋渡しをする研究を推進するため、2007年度より「橋渡し研究支援推進プログラム」を開

7 8

橋渡し研究(TR)推進プログラムの設立

医療としての実用化が見込まれる有望な基礎研究 の成果を開発している研究機関を対象に、シーズの開発戦略策定や薬事法に基づく試験物製造のようなTRの支援を行う機関を重点的に整備するとと もに、これらの拠点の整備状況を把握し、拠点間のネットワーク形成などを行い、各拠点のTR体制を 確固たるものにする。

(2007年3月)

第Ⅰ期橋渡し研究の目標

- ・ 全国の数か所の医科系大学等に基礎研究を 実用化させる体制を5年間で整備させる。
- ・ 基礎研究の実用化のために、特許をとり、 非臨床試験そして臨床試験(治験)を実施して、 実用化のための薬事承認をとる。
- 各拠点が5年間に、自拠点の基礎研究(シーズ) の中から、少なくとも2つ以上のシーズを薬事法 に基づく治験届受理までもっていく。

9 10

橋渡し研究事業の全国の拠点(文部科学省) 表 8 第 I 期プログラム (2007-2011年) 1. オール北海道拠点 (4機既大、北海道大学、旭川医大の適合) 2. 東北大学 3. 東京大学 4. 京都大学

5. 大阪大学 6. 先端医療振興財団(神戸)

7. 九州大学

サポート機関は先端医療振興財団の臨床研究情報センター(福島雅典先生ほか)

11

プログラムディレクター 猿田享男
 プログラムオフィサー 古賀貞一郎(第一三共)

橋渡し(TR)拠点の組織図 ⊠ 3 病院長 TRセンター (TRセンター長) 知財の創出 前臨床部門 審査・評価部門・シーズの支援 臨床応用部門
・試験物製造
・臨床試験実施 研究の実施・シーズの発掘 ・知財の申請 •戦略策定 ・データセンター ・モニタリング・監査 人材 -・開発・企画管理の専門家 ・知財・契約の専門家 ・製剤の専門家 ・毒性の専門家 ・薬事の専門家 ・臨床試験管理の専門家・データマネージャー・生物統計家 ・信頼性保証の専門家



橋渡し研究拠点整備事業の成果 (第1期終了時) 計 医師主導治験 16 企業主導治験 6 企業ライセンスアウト 23 先進医療承認 10 製造販売承認 4 保険医療化 4

13 14

第二期 橋渡し研究支援推進プログラムの方向性

第二期の基本方針
シーズの開発・育成を重視するためTR加速ネツト
プログラムと命名された。

◆橋渡し支援拠点の自立化の促進:拠点整備費用の減額
・シーズ強化によるライセンスアウト収入等,外部収入基盤の確立
・5年以内に拠点整備にかかる人件費の支出をゼロにすることを目指す

◆シーズ発掘、育成機能の強化:シーズ育成費の拡充
・技な段階にあるシーズを最適な規模の資金で支援
・拠点の機能を活用し、早い段階から戦略的にシーズを育成
→ シーズバッケージ制度の導入

15 16

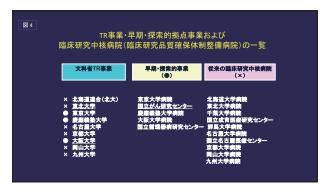
アカデミア等における最先端の臨床研究の 実用化促進ための厚生労働省の取り組み

車期・探索的臨床試験拠点整備事業 革新的医薬品・医療機器について、世界で初めての ファースト・イン・ヒューマン試験をわが国で実施し、さら にProof of Conceptを取得するための要件を満たす医療機関を「早期・探索的臨床試験拠点」として整備する。 (施設の条件) ・特定機能病院・国立高度専門医療研究センターまた は医療提供体制の観点から特定機能に準じる病院。 ・がん、精神・神経疾患、脳・心血管疾患、脳・心血管 疾患(医療機器)、免疫・難病の5拠点 ・夜間・休日を含め、重篤な有害事象に迅速に対応で きる体制を有する。

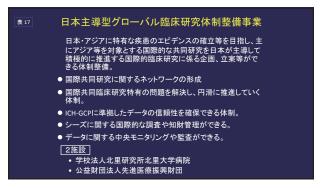


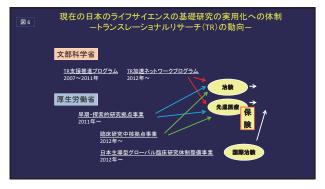
原生労働省では、日本初の革新的な医薬品および医療機器を創出するために、国際水準の臨床研究や医師主導治験の中心的役割を担う施設として、臨床研究中核病院を整備する。(開発の出口の部分を重視した事業)
(必要となる主な機能)
1. 適切な研究計画を企画・立案し、ICH-GCPに準拠して臨床研究を実施できる。
2. 倫理等を実持性、安全性、信頼性の観点から適切で透明性の高い倫理審査ができる。
3. シーズに関して知的財産の管理や技術移転ができる。
4. 質の高い多施設共同研究を企画・立案し、他の医療機関と共同実施できる。

19 20

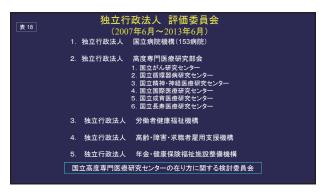


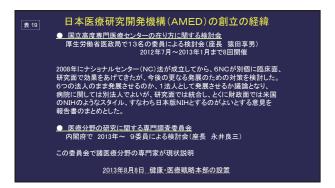
21 22

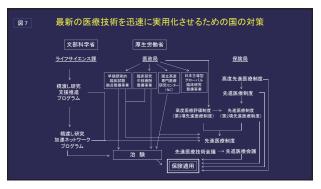




23 24



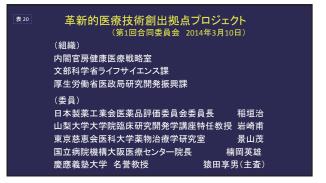






27 28







橋渡し研究事業の開始(2007年)から 2015年7月までの実績 1. 薬事承認・認証・市販件数 18件 2. 治験開始件数(医師主導治験) 65件 3. 治験案件の対象疾患別構成 139件 (2014年8月時点) がん 79件 再生医療 20件 アルツハイマー/精神・神経 18件 免疫 13件 感染症 9件

31 32

TAE療研究開発機構(AMED)
Japan Agency for Medical Research and Development

我が国の研究開発を通じて医療の向上を目指
す新たな組織
且的
生命を延ばすとともに、人生や生活の質の向上
を含めた成果をいち早く人々に届けられる医療
研究開発の実現
この機構に関係する省庁
内閣官房、内閣府、文部科学省、厚生労働省、
経済産業省

33 34

革新的医療創出拠点プロジェクトの達成目標

1. 革新的医療創出拠点プロジェクトの達成目標

1. 革新的な基礎研究の成果を一貫して実用化に繋ぐ

2. 国際水準の質の高い臨床研究・治験を実施・支援
する体制を整備

3. 革新的な医薬品・医療機器等を持続的に、かつより
多く創出する

2020年度までに
・ 医師主導治験届数 年間40件
・ First in Human試験 年間40件

法規制による臨床研究中核病院の承認
「埋生労働者 2015年4月)
「地域における医療及び介護の総合的な確保を推進するための関係法律の整備等に関する法(2014年法律第83号)」により、日本初の革新的医薬品・医療機器の開発などに必要となる質の高い臨床研究や治験を推進するため、国際水準の臨床研究や医師主導治験の中心的な役割を担う病院として、臨床研究中核病院が医療法上位置づけられ、2015年4月から施行されることとされた。





表 27	革新的医療技術創出拠点プロジェクトの成果事例(I)
	●北海道臨床開発機構 脊髄損傷患者への静脈投与による細胞療法 ●東北大学 診断用プローブにより、超音波照射で重症虚血性心疾患の治療 ●東京大学 コレラ菌や大腸菌による下痢予防のためのコメ型ワクチンの開発 ●慶應義塾大学 血小板創製技術を活用した医療への応用 ●名古屋大学 非腫瘍性多能性幹細胞による心筋再生療法 ーMuse細胞を用いた心不全治療法の開発ー

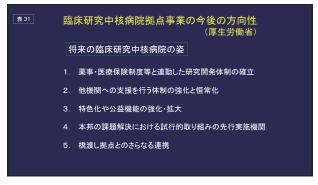
事 本新的医療技術創出拠点プロジェクトの成果事例(II)

●京都大学
難治性食道がん患者への低侵襲の根治的治療
- 食道がんに対するレーザーと光電感受性物質による光力学的治療ー
●大阪大学
心臓移植しかなかった重症患者への骨格筋芽細胞シート移植
●岡山大学
岡山大学方式の人工網膜
●九州大学
重症肺高血圧症の予後と生活の質を改善するナノ医療製剤の開発
●国立病院機構名古屋医療センター
未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)融合遺伝子陽性リンパ腫を対象としたアレクチニブ塩酸塩の開発
(日本医療研究開発機構(AMED)臨床研究課)

39 40

₹29 革新的医療技術創と	革新的医療技術創出拠点プロジェクトの主要事業						
文部科学省の事業	厚生労働省の事業						
橋渡し研究支援拠点事業	臨床研究中核病院						
アカデミアの基礎研究の実用化・ (シーズA→B→C)	足進 主として臨床試験・治験 (可能であればシーズ開発・育成						
このプロジェ	このプロジェクトの主要事業の目的						
文部科学省の「橋渡し研究支援拠点」と厚生労働省の「臨床研究中核病院」を一体的に運用することにより、切れ目なく、アカデミアの基礎研究の実用化、臨床応用までを一貫的に開発支援していくこと。							

第 I 期 (2007~2011年) 第 II 期 (2012~2016年) 第 II 期 (2017年~) 橋渡し研究支援 推進プログラム イフ拠点) (7 拠点) (7 拠点) (10 拠点)
推進プログラム ネットワークプログラム 推進プログラム
(1) (2) (1)
サポート機関 サポート機関 サポート機関 神戸・TRI 神戸・TRI 神戸・TRI サポート機関
(主要達成目標) 各拠点: 治験届け2件受理 新件以上の開始・自立化 (主要達成目標) 各拠点: (6件以上医師主導治験の 3件以上の開始・自立化 企業へのライセンスアウト 30件



43 44

	革新的医療	₹技術創出 拠	『点プロジェク	フトのシーズ [
表 32	2017~2018年						
	(有限責任監査法人 トーマツの集計)						
	拠点	医師主導治験	企業主導治験	ライセンスアウト	先進医療承認		
	Α	22	1	12	7		
	В	34	5	51	1		
	С	2	0	2	0		
	D	15	4	20	1		
	E	16	4	11	3		
	F	7	1	9	2		
	G	20	0	15	6		
	Н	22	5	19	7		
	I	6	2	5	0		
	J	19	0	7	3		
	K	7	0	3	5		
	L	5	0	7	0		
		175	22	161	35		

	2018年の拠点調査(サイトビジット)時に 拠点の皆様からいただいた意見
	シーズ支援の公的資金の減少が各拠点にとってきわめて重要である。 シーズAからBになり、治験準備の完了まで研究費がもっと必要となる。
2.	自立化において、効率的に出口のサポートを行うためAROが情報を 共有して、連携をしっかりとって進めてもらいたい。
3.	国際共同試験の実施が重要であり、巨額な資金が必要である。
4.	大学等が実施する臨床研究では、スケジュールに沿って研究が 進まないことが多く、AMEDの協力が必要。
5.	AMEDにおけるシーズ評価体制の検討が必要。
6.	拠点外シーズの発掘・支援の在り方の検討。
	各拠点の連携による人事の交流が重要。
8.	企業との連携の仕方を検討し、希少疾患のシーズも受け入れて いただきたい。
	2. 3. 4. 5. 6. 7.

特別講演

対談

猿田 享男

革新的医療技術創出拠点プロジェクト プログラムディレクター

菱山 豊

文部科学省 サイバーセキュリティ・政策立案総括審議官

対談:猿田

この事業は橋渡し研究として始まって 12 年にな るのですが、その前から約30年間厚生労働省の 色々な仕事をさせていただきました。最初の仕事は 薬の副作用調査委員会の仕事でした。治験に関 係した仕事は、昔ソリブジン事件があり、そのため の委員会が厚生労働省に設けられ、その時米国 で治験をやったことのある人が探されました。私は 1969年に米国のダラスに行き、テキサス大学の パークランド病院で臨床と研究をしていました。こ の病院は、ケネディ大統領が撃たれて運び込まれ た病院です。そこで内科外来と治験(コレキサミン の治験)をしていたものですから、この委員会に参 加を求められました。当時その委員会には井村先 生や高久先生方が参加されておられました。その 後治験関係の委員会等に時々呼ばれるようになりま した。

対談:菱山

長い歴史の中で先生は歴史の証人だと思います し、また、今日お集りの皆さんの今までのご努力で いろいろな成果ができたわけでありますが、まさに そういった歴史の積み重ねでここまできたと思って います。

私は 2007 年に文部科学省のライフサイエンス 課長に就任しました。、当時、文科省は基礎研究 にはいろいろ支援していたのですが、まさにそうい うソリブジンの事件、あるいはそれまでのいろいろ な先生方の大学病院やナショナルセンターの努力 があまりよく分かっていませんでした。臨床研究を 進めようというのは、確か ICH-GCP などで日本 の治験の力が落ちたりしたので、もっと大学病院で 頑張らなければいけないのではないか、文科省も しっかりやれといういろいろな声があり、ああいう政 策を始めたわけですが、そうした中でまさに猿田先 生をはじめ、アメリカでも臨床研究のご経験のあっ た先生に入ってもらって、いろいろ教えていただき、 ご指導いただいてここまで来ました。

当初は先生がおっしゃったように、5年間で二つの医師主導治験といっていたのですが、いろいろな方から、文科省はよく分かっていないからそういう過大な目標を書き込んでいるけれども、それは無謀ではないか、無理ではないかといわれたのですが。

対談:猿田

実際に最初、第1回目の拠点を回ったときには、皆様方、いったいどうやったらいいのか分からなかったです。確かに大変だと思うのですが、厳しい福島雅典先生がサポート機関になってくださったので、「先生、甘く言っては駄目ですよ」ということで、5年間で2つの治験届け受理としました。各拠点の先生方が本当によく頑張って下さり、最終的には2つ以上、3つも治験届けを出してくださる拠点がありました。

対談: 菱山

今まさに私のほうから福島先生の話をしようと 思っていたら、猿田先生からお名前が出ました。確 かに当初は福島先生が非常に厳しくご指摘をされ たので、大学側からは相当文句というか不満が出 たのですが、それを乗り越えてああいう結果が出た のではないかと考えています。

対談:猿田

実は菱山さんがライフサイエンス課の課長になったときに、私はライフサイエンス課の委員にさせられたのです。私は臨床医学が中心ですから、委員会に出席したときにずいぶん言われました。ともかくもう菱山さんの言うことを何でも聞いていればいいということで、私のほうはそれを聞いてやっていたということですが、それが非常に勉強になりました。お偉い方々がいっぱいいらっしゃいましたからね。

対談:菱山

確かに文科省ライフサイエンス委員会は臨床の 先生方だけではなく、むしろ基礎の先生が多くて、 また医学部だけでなく理学部や農学部の先生方も いらっしゃったかと思います。

それから AMED になったときに厚労省との協力とか先ほどありましたが、実は橋渡しの最初の頃、厚生労働省からも非常に支援を受けました。厚労省から来ていた若手の医系技官、名前を出してもいいと思いますが、海老名さんが頑張ってつくってくれましたし、厚労省の研究開発振興課も当時は新木課長からご支援をしていただいて、厚労省からいろいろなサポートをいただいたことも非常に大きかったかなと思っています。

対談:猿田

新木課長とは特に高度先進医療を先進医療に変え ていくときに一緒にやらせていただきました。

対談:菱山

先生には 2007 年からずっと今まで 12 年間ほど 見ていただきましたが、いろいろなご苦労もあった のではないかと思います。 あるいは面白かったこと、エキサイティングなところもあったと思いますが、いかがでしょうか。

対談:猿田

私がこの仕事で一番大切だと思ったのは、今ま で私どもは大学において研究するとペーパーを大 切にして、実用化ということはあまり考えませんでした。だから科研費などを取っても、いいペーパーを書き、いい雑誌に載ることばかり考えていました。その後この事業が始まり、研究成果をどう実用化させるかを考えるように成り、研究の考え方がずいぶん変わってきました。研究計画を立てるときに実用化することを考えるようになり、福島先生は怖い先生ですが、そういう点をよく理解させてもらいました。

対談: 菱山

まさにペーパーだけではなく実用化に向けたインフラというか、施設、設備だけではなくて、先ほど 先生のスライドにもありましたが、いろいろな人材が 必要ではないかということでした。知財や、あまり 私にはなじみのなかった信頼性保証や、今日の参加者の中にもいろいろな方がいらっしゃると思いますが、そういった人材育成はいかがですか。

対談:猿田

そこが一番大変だったと思います。各拠点の皆様方が、特に責任者の方はずいぶん苦労なさって、各拠点の皆様が協力なさって着実に人材育成に努力して下さいました。第I期が終わった頃、各拠点が ARO 拠点としての体制をしっかり整備することで、ARO 協議会を立ち上げて人材育成に力を入れて下さいました。

対談:菱山

そういった意味では、革新的医療技術創出拠点に加わっている大学やナショナルセンターの方々はARO協議会という形で、これも福島先生がかなり強力にまとめていらっしゃいますが、ああいう取り組みをどんどん進めていくことも今後は必要だということでしょう。

対談:猿田

その通りです。もう一つ私が言いたかったことは、 今までのアカデミアの研究では、ペーパー主義でし たが、そうではなくて実用化を当たり前にしていくに は、医学部の学生の研究教育から変えていかなけ ればいけないということです。各拠点を回ったとき に、各大学で学生および大学院の学生にそういっ た教育をしてもらうことをお話ししました。研究とい うものはペーパーを書くだけではなく、実用化まで 考えた形でやっていただくことをお願いしました。そ れを文部科学省にお願いして、将来の人材育成に おいて、研究する際に実用化を考え、特許をとる ことを考えてもらうことです。博士論文などをまと める時にも、特許がとれるような研究であるかを考 えてもらうことです。若い時からそのような教育を するようなシステムを作ってくれることをお願いしま した。そのようなシステムとして文部科学省に未来 医療研究人材養成推進委員会が組織され、私は 副委員長にされ、5年間の活動が開始されました。 全国レベルで活動が始まりましたが、残念ながら5 年間で終了となってしまいました。

対談:菱山

確か医学部の教育のコアカリキュラムにも先生方のそういうご意見があって、臨床研究もカリキュラムの中に入れようというのがありましたし、あと先ほど日本地図の中で九州までという話がありましたが、一方で琉球大学などは臨床研究の人材育成のプロジェクトを、まさに文科省が高等教育施策でサポートしてやり始めているので、全体として一緒になってやっていくのが必要かなと思っています。

対談:猿田

琉球大学には、臨床薬理を専門とする植田先生が頑張って下さっておられます。彼から最近連絡があり、かつて橋渡し研究拠点として応募された時は体制が整っていなかったが、今は随分しっかりされたようです。

対談:菱山

このプロジェクトではたくさんのシーズが製造販 売承認、それから保険収載まで行っています。実 用化のためには、最近はノーベル賞の関係で基礎研究がいろいろいわれていますが、大学発のシーズをたくさんバラエティに富んだものをつくっていただくことも必要なのではないかと思います。

対談:猿田

大隅先生から特にお話しが出たことは、あまり橋渡し研究に力を入れると、本当の研究が廃れてしまう。だから、そのバランスが重要で、大切なのはアカデミアの基礎研究がたくさんないといけませんから、立派な研究をするとともに、実用化のことも考えてもらいたいということです。

科学研究費での研究のときに実用化のことも考えて、指導にあたる先生がそのよう指導を上手にして下さるムードを大学の中につくっていただけることを願っています。アカデミアにおいて最も重要なことは立派な研究であり、それとともに実用化させることも常に考えてもらいたいと思っています。

対談: 菱山

力強いアドバイス、ありがとうございます。

対談:猿田

あと忘れてはいけないのがお金であります。皆様 方の研究が出口に近づいてくると、出口のところは お金がかかります。ですから、企業の方にもお願い したいし、それから国としても何とかうまく実用化の ためにお金を回していただくことをお願いしたいと思 います。

対談: 菱山

まさにこの分野に限らず、全体として日本の研究 力が下がっているのではないかというのは大きな課 題ですので、今後こういう研究の分野をしっかり支 えて推進していくことは大事で、それにはいろいろな 方のサポートが必要なのではないかと思っています。

特に企業との協力などをしっかりして、橋渡しというか革新的医療技術創出拠点の場合は企業にもシーズが渡って、それで実用化されて、それが大

学やナショナルセンターにもリターンがあるという形 が今後できればいいのではないかと思っています。

対談:猿田

大切なことは、実用化となるとただペーパーを書くだけではない。現在多くの大学で教授選考に際してインパクトファクターが用いられていますが、インパクトファクターや研究の実用化なども重視して、幅広い形で選考していくことが重要ではないかと思っています。

対談: 菱山

最後に今後の革新的医療技術創出拠点、あるいは医学研究全体でも結構ですのでコメントをお願いいたします。

対談:猿田

せっかくここまで、12 年かかって実用化まで来ました。ここからまだ大切ですので、もう少し皆様方に頑張っていただき、また企業の方も国のほうも頑張って、この事業をもう少しうまく発展させていただきたい。これまでこれだけの各大学そしてナショナルセンターの方々が頑張って下さったので、これからも実用化と国民のことを考えて、AMED の皆様方と協力して、頑張っていただきたいと願っています。

対談:菱山

12年間、本当にこの事業を支えていただきまして、さらにその前の二十数年間もありますので、臨床研究や医師主導治験がここまで来たのは、まさに猿田先生のご努力のおかげが大きいと思っています。どうもありがとうございました。今日は皆様、ありがとうございました。

対談:猿田

どうもありがとうございました。

革新的医療技術創出拠点からの報告 4

京都大学における戦略構築のための新たな体制整備 〜学内連携・拠点内連携の活用〜

伊藤 達也

京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター開発企画部 講師

プロフィール

- 1995年 岐阜薬科大学薬学部卒業
- 2000年 京都大学大学院薬学研究科博士課程修了、博士(薬学)(京都大学)
- 2000年 京都大学医学部附属病院薬剤部薬剤師
- 2002年 医薬品副作用被害救済·研究振興調査機構主査
- 2004年 医薬品医療機器総合機構審査員
- 2005年 京都大学医学部附属病院薬剤部薬剤師
- 2007年 京都大学医学部附属病院探索医療センター助手
- 2013年 京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター助教
- 2014年 英国University of Bristol, research fellow
- 2015年より復職し講師。

【専門領域】 開発薬事、プロジェクトマネジメントなど。



小戝 健一郎

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 遺伝子治療・再生医学分野 教授

プロフィール

1988年 久留米大学医学部卒業

1988~1992年 同·小児科 研修医。同·大学院医学研究科(病理学)

1992年 同·博士課程修了、学位 (医学博士) 取得。同·病理学教室 助手

1993年 米国ベイラー医科大学 ポストドクタルフェロー

1994~96年 同·客員助教授

1996年 大阪大学医学部バイオメディカル教育センター 腫瘍生化学教室 教務補佐員

1997年 久留米大学先端癌治療研究センター 細胞発生工学部門 (兼任:医学部 法医学・人類遺伝学、小児科学、外科学 教室)助手

2000年 岐阜大学医学部 循環器再生医科学(遺伝子治療再生医科学へ改称) 助教授

2003年 久留米大学高次脳疾患研究所 遺伝子治療再生医学部門 教授

2006年 鹿児島大学大学院医病学総合研究科 細胞生物構造学分野 教授

2008年 同·遺伝子治療·再生医学分野(改称) 教授

2015年 (兼任)同研究科 革新的治療開発研究センター センター長

2016年 (兼任) 鹿児島大学病院 探索的医療開発センター センター長

2018年 (兼任)同研究科 南九州先端医療開発センター センター長

【専門領域】 遺伝子治療学、再生医学、トランスレーショナル・リサーチ



講演概要

京都大学は第1、2期プログラムにおける実績をもとに、第3期の橋渡し研究戦略的推進プログラムでは新たな取り組みとして研究開発戦略推進委員会を整備した。本委員会の下、シーズの発掘、選定、評価などの網羅的なシステムを構築し運用を開始し、また個々のシーズについては知財や技術移転の専門家による検討会議や拠点内外の専門家による非臨床開発のアドバイザリーボードを設置している。

拠点外シーズは、鹿児島大学の研究シーズを紹介する。本シーズは欧米承認で期待される腫瘍溶解性ウイルスの分野で、研究者らは次世代のm-CRAプラットフォーム技術を独自開発し、一連の医薬シーズを実用化へと非臨床・臨床開発を進めている。第一弾のSurv.m-CRA(Survivin 反

応性 m-CRA)-1 は、「がん幹細胞」への強力な治療効果や高い安全性など、従来・競合技術を凌ぐ性能を示した。拠点の支援のもと、ICH 準拠の非臨床研究(GMP 製剤製造、GLP 安全性試験、規制対応)を実施し、治療抵抗性の骨軟部肉腫で First-in-human の医師主導治験を実施中で、高い安全性と治療効果がヒトで実証されつつある (AMED シーズ C、革新がん)。再生医療等製品としての早期実用化を目指した I/II 相試験、さらに他の癌腫への治験も計画している。また全身性抗腫瘍免疫を効率よく誘導して浸潤・転移巣も効率よく治療する免疫遺伝子搭載の Surv.m-CRA-2も、非臨床開発中である(AMED シーズ B)。さらに m-CRA 技術で、がんへの革新的な免疫遺伝子・ウイルス治療を次々に開発中である。

議事概要

伊藤 達也

皆さん、こんにちは。ご紹介ありがとうございます。 京都大学臨床研究総合センターの伊藤と申します。 私の発表に関しては、新たな体制整備ということ で、学内連携、拠点内連携の活用ということでご 紹介させていただきたいと思います。

最初に、京都大学の拠点のビジョンということで、 今回、第3期ということで、三つのことを挙げさせていただいています。一つは、先端医療技術の早期実用化に向けた学内組織の連携強化。二つ目は、他拠点および他施設連携によるオールジャパン体制のシーズ開発の支援ということ。3番目は、昨日からお話がありますように、自立運営ということで、この3点を挙げています。本日は、第1のところの学内連携、非臨床支援の強化、シーズの管理体制の強化といった点でお話しさせていただきたいと思います。

3ページ図が我々の今の体制になっています。 全部で100人余の体制で、これが昨年4月から の体制になっています。私ども国際開発が少し弱い ということで、新たに7月から国際開発室を設置し ました。あとは臨床研究部を、どこの拠点もどこの 大学病院も大変だと思うのですが、こちらの対応と いうことで、特定臨床研究管理室を設置させてい ただいています。

私どもの今後の研究体制に関しては、第1期、第2期、この橋渡しプログラム、それから革新的 創出プログラムの中で進めておりました。第1期、 2期のところでは、ほぼ臨床研究、臨床治験といっ たところの体制の強化を主な目的とさせていただい ていまして、こちらはほば整備されてきた状況です。 一昨年に臨床研究中核病院に採択され、こういっ た体制において今、充実させているところです。

それから、今度は第3期になり、やはりどこの 拠点もシーズの発掘、シーズの管理をどうするか、 育成をどうするかといった点では非常に大きな問 題になっているかと思うのですが、私どもとしては、 この橋渡し研究戦略的推進プログラムの中で、シー ズの探索および研究開発における学内連携の強化、学会との共同での開発というところを目指して、研究開発戦略推進委員会というものを立ち上げております。

5ページがその体制になりまして、主に大きく二つ、全部で八つぐらいあるのですが、左側はシーズ発掘、選定、評価というところで、これはご存じのように橋渡しのシーズ A、B、C のところでの体制という形ですが、このように学内にいろいろなプロセスを組んで、いろいろな体制を整えました。

それから、知的財産戦略あるいは技術移転戦略という形でも、ワーキングと連絡会を立ち上げています。一番右側の三つの研究開発に関しては、やはりアカデミアでは多種多様なシーズがあります。そこに対応するには、拠点の専門家を全員そろえるのはなかなか難しいので、こういったところを医薬品、医療機器、体外診断薬、あるいは再生医療という三つの分野に分けて、学内あるいは学外の専門家をそろえて対応しようということで考えております。このように会議体を形成して、われわれ研究開発部分は、特に非臨床の部分の戦力強化を目指すということで立ち上げています。

6ページが、先ほどの組織を横目で見たときの時間軸に関したところです。まず発掘のところでは、シーズ発掘委員会というところでの拠点になる A、B、C の公募状況を考えたりをしています。 それから、選定委員会では、学内外の先生方に入っていただいて、シーズの採否の決定。

我々の進捗状況では、申し込みいただいて、これは橋渡しの A、B、C に限らないことですが、シーズ研究者からのニーズの受付を可能としています。それで、会議体を通して支援を決定させていただく。その後、非臨床であれば、ここに記載しているように、開発企画会議というところで PM による進捗会議を行っています。それから、臨床ですと PM/StM 会議ということで、治験あるいは臨床研究全体の進捗管理という形で考えています。

我々が今回新しく提案させていただいたのは、育 成や進捗管理のところを、非臨床であればこういっ た研究開発連絡会を、知財戦略あるいは技術移転などを早い段階から入っていく形を取っています。そして、シーズ評価に関しては、最終的に年度ごとにステージアップできるのかどうか、継続できる、あるいは中止の判断などを行うような体制を取っています。このようにシーズの最初から最後までというところをできるような体制を整備しつつあるところです。

こちらは先ほどのところですが、ワーキングチームを編成して研究推進、組織全体のこういったスケールを読み解くような形でのワーキングチームを作ることと、一方でこちらのように会議体を形成して、プロジェクトのようなチームという 2 編成で行う形を現在取っています。

先ほどの研究開発連絡会のご紹介をさせていた だきたいと思います。会議開催に関しては月1回 行っていますので、毎月のようにやっているのです が、医薬品や医療機器、再生医療をテーマでやっ ていて、こういったテーマで話を進めさせていただ いています。研究者に発表していただいて、学内 外の先生方といろいろと意見交換を行う体制を取っ ているのですが、研究者はやはり自分のシーズに関 しては、かなり機密性があるという形があって、た めらうのかなとも思ったのですが、意外と話をいた だいて、課題解決に向けた意見交換ができるといっ たところでの反応や、他シーズの進捗情報の取得。 これは学内外の先生からこういったシーズがありま す、こういう研究がありました、こういう失敗例が ありましたという話を聞くことによって、非常によかっ たという話もあります。開発連絡会は、国の動きな どの規制側の先生方にも入っていただくことによっ て、こういった情報交換できることは非常に有益だ ということがありました。

委員からの反応としては、具体的なシーズのどういった進捗で困っていることがあるかというところが議論できて、情報収集できるということや、あるいは京大拠点の支援状況の把握ということで、これは非常に研究者も委員もWin-Winの関係でできているというところで、事例としてご紹介させてい

ただいています。

現在われわれはこういったところのテーマでやっていきまして、八つの薬事承認を得ています。昨年度の成果報告会では8ページの上三つぐらいまでしかご紹介していなかったのですが、2018年度になりまして、この下の五つが承認を得ている状況です。詳しいことは時間の関係でできませんが、隣の部屋のポスターにこういったところを記載しておりますので、もしよろしければお立ち寄りいただければと思っております。

続きまして、鹿児島大学の小戝先生からお話をいただくのですが、われわれも非常に有望なシーズの一つと考えていまして、数年後にはここのラインナップに入ってきていただけるのかなと思っております。

それでは小戝先生、よろしくお願いいたします。

完全オリジナルの次世代「腫瘍溶解性 ウイルス・免疫遺伝子治療」の実用化を 目指した非臨床開発と First-in-human 医師主導治験

小戝 健一郎

鹿児島大学の小戝でございます。このような発表の機会をいただきまして、AMED の先生方の皆様、京都大学の先生方に感謝申し上げます。

私のシーズは免疫遺伝子ウイルス治療、即ち「免疫遺伝子を搭載した腫瘍溶解性ウイルス」の分野で、自分たちの研究室で開発したものを非臨床を行い、医師主導治験 First in human によって実用化を目指すというものです。

背景ですが、遺伝子治療の世界での臨床プロトコールは、適応疾患はがんが 2/3 です。ベクターの種類は、全疾患を対象としても、我々が使っているアデノウイルスベクターがまだ一番多いということで、開発の点ではこの点はいいのかと思っております。

問題点としては、国ごとのプロトコールですが、アメリカが 2/3 以上を占め、ヨーロッパが 2 割以上、アジアは 9.6%、日本は 2%を超えたことがありません。これは臨床プロトコール全部ですので、治験となると日本はさらに少ないということがありまして、腫瘍溶解性ウイルスに関しては、おそらく医師主導治験として地方大学でやらせていただいている私たちは、数少ない例だと思っております。

ということで、遺伝子治療の場合は、どうしても ウイルスベクターという特殊技術がありますので、 まずはオリジナル技術の開発というところが問題か と思い、そこを知財確保して、それから創薬につ なげることが課題かと思います。

また、これと一体化かもしれませんが、「実用化につながる治験でやっていく」ということが重要かということで、ずっとそのように進めさせていただいています。

がんの治療領域は皆様ご存じのように、チェックポイント阻害剤が『Science』誌の Breakthrough of the year となったのが 2013 年で、本庶先生がノーベル賞を取られたように、臨床のほうでも有用

性がかなり確証されております。

一方、私どもが属する免疫遺伝子ウイルス治療というものは、Amgen 社が 2015 年末に欧米でFirst in Class 医薬品として承認を得て、分野としては今伸びているところです。しかし、これはあくまでもベンチャーを買収されてやったということです。もう一つ重要な点は、免疫遺伝子ウイルス治療は独立したものではなく、PD-1 と相乗効果があるという論文が昨年の Cell 誌の Best of Cell にも選ばれているように、今後、我々の分野は重要になってくるかと思っています。

もう一つ、医薬品としては、PD-1 抗体は当該 分野で今でも Best in Class だと思いますが、決 して T-VEC は免疫遺伝子ウイルス治療の分野の Best in Class というわけではありません。この分 野は「今から本当に Best in Class をどう見つけ ていくか」ということで、我々もそれに挑戦している ということです。我々はプラットフォーム技術をつくっ て、そこから創薬の Best in Classを独自開発して、 実用化するということでございます。

私自身は25年前に、遺伝子治療を早期にアメリカで研究開発し、「局所治療で、免疫遺伝子を搭載することによって、全身の抗腫瘍免疫を誘導する」先駆け的なことをやらせていただいています。その後、世界中で腫瘍溶解性ウイルスとその技術を使って、ウイルス自体でがんだけを殺していくというのが開発されています。

私どもは「単一因子で、そのウイルスを精密に制御することは難しい」ということ、ならびに「世界で勝てるような競合技術、まず基盤技術」ということで、「独自のプラットフォーム技術で、アデノウイルスを詳細に、いろいろなところを自由に改変し、ハイスループットで今後開発して、いいものを見つけ出す」という、この独自技術が一応我々の売りです。これで国際特許を取って、まずSurv.m-CRA-1というものを治験に持ってきて、さらにそれに搭載する免疫遺伝子をハイスループットで解析して、今度は「免疫を加味したSurv.m-CRA-2」ということで開発しています。

まず Surv.m-CRA-1 というものは、その技術でスクリーニングをして、survivin というものでウイルス増殖を制御したものがいいということで見出し、そのウイルス治療の治験を今行っております。また、免疫遺伝子を搭載したものが Surv.m-CRA-2 ということで、非臨床開発をやらせていただいております。 Surv.m-CRA-1 というものは、まずウイルス治療ということで全がん種に適用できますが、全てのがん細胞に survivin が高発現するということが、その原理です。

基礎研究のほうでは、従来・競合技術の 1/10 量でもちゃんとした in vivo 効果を示しました。あるいは、我々はハイスループットで解析できますので、競合技術と実際に比べて、「がんへの効果も、正常での安全性も、両方とも我々の技術が優れている」ということも確認しました。また、survivinの発現はがんの予後とも相関するということで、実際ウイルスを作ってみますと、「我々の技術は、全部の分画のがんを殺せる上に、従来の治療法は効果がなくなるような悪性化の進んだがん幹細胞には、むしろ治療効果が増す」ということで、非常に競合技術に対しても優位性があるということが特徴かと思います。

これを踏まえて、非臨床開発を進めてきて、製造販売承認に耐えられる、あるいは商業化に耐えられる開発をやってきました。私どものところで開発したものを海外の CMO にて GMP のマスターウイルスバンクを作り、その後、製造開発を行い、それを非臨床に用いました。その後、原薬を作って、ファイナルの Drug product を作り、それをClinical trial に用いているというのが概要です。これを、Surv.m-CRA-1 では治験まで進めまして、Surv.m-CRA-2も現在、非臨床開発を行っているところです。

製造した Surv.m-CRA-1 の非臨床試験では、 ヒトアデノウイルスはハムスターでしか増えませんの で、毒性試験などはハムスターで行い、ヒトの 1 回の最大予定投与量の三十数倍量の高用量の反 復投与まで行って、安全性を確認しております。 もちろん PMDA 相談を行い、カルタヘナや規制対応を行いまして、最初の Surv.m-CRA-1 は2016 年の末に治験届を出して、First-in-human治験を行っています。

16ページはSurv.m-CRA-1のほうの治験プロトコールですが、京都大学のご支援をいただき、 鹿児島大学の単施設でまず行うということで、原 発性ならびに転移性の骨軟部腫瘍を対象疾患として実施しています。「腫瘍内単回投与」に関しては、「最初は単回投与で行うことが望ましい」とのPMDA相談に基づき、そのように行いました。「低用量から3例ずつで、用量を上げていく」ということで、主要評価は有害事象ですが、副次評価としてRECIST、ならびに早期に見えるChoiでも腫瘍抑制効果を見ていくということです。標準治療の対象にならないものを対象としております。

投与は簡単で、超音波あるいは CT のガイド下で、注入して行うということで、患者さんのほうはほとんどバイタルサインの異常もなく、安全性は確認しています。

これは、治療後の治療効果の一部ですが、投 与後4週間ぐらいで、造影CTでは治療効果が見 られ、半年、1年半と見ると、だんだん小さくなっ ています。これは一部ですが、低用量でも治療効 果が見られているということで、競合技術と比べて も治療効果の面でも優れているのではないかという ことで、治験を進めております。

Surv.m-CRA-1 は AMED 橋渡しシーズ C 事業でまず進めさせていただき、それを AMED 革新がん事業につなげて、革新がん事業でも、その政策目標の「治験の導出」ということまでは成果をあげております。

これを踏まえて、AMED 橋渡しシーズ B事業のほうで、私どもは技術がございますので、さらに免疫遺伝子を搭載したウイルスをハイスループットで作り、ハムスターのモデルも作り、これを投与して治療効果を見るという手法で、まずは Surv.m-CRA-2を次の開発目標として見出して進めております。

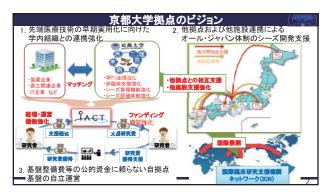
従来のSurv.m-CRA-1と比べても、Surv.m-CRA-2はもちろん局所でも治療効果は優れています。さらにまた、このように治療後に腫瘍細胞を再移植をして全身の抗腫瘍免疫を見ておりますが、Surv.m-CRA-2のほうでは治療していない腫瘍も拒絶できるということです。もちろんこれは基礎研究のデータですが、「浸潤・転移巣も治療できる」さらなる治療法ということで、Surv.m-CRA-2の開発を進めさせていただいております。

Surv.m-CRA-1 のほうは治験に行き、これは AMED 革新がん事業につながりましたので、今後は承認に向けてということで進めながら、さらに ほかのがん種にも適用拡大を進めようとしています。今、Surv.m-CRA-2 は製造を開始しており、Surv.m-CRA-1 に則って Surv.m-CRA-2 の開発も進めます。あるいは他のシーズも開発しておりますので、「これらをうまくライセンスに結びつける」というのが我々の課題です。

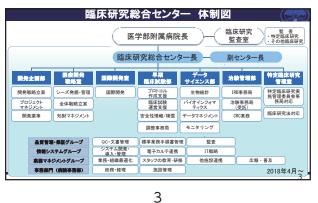
遺伝子治療の市場性としては、欧米のほうでは 非常に進んでおりまして、期待されている血液腫瘍 の CAR-T などに加えて、腫瘍溶解性ウイルスの 方も承認が出ました。このように市場性は非常に伸 びていますので、今後の課題として、これを実用 化につなげるということで進めております。

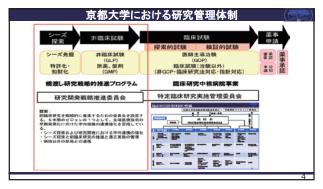
最後に、これらの研究開発は鹿児島大学で進めておりますが、いつも Surv.m-CRA-1 のほうでは角先生に、Surv.m-CRA-2 は現在、伊藤先生に PM として、また清水先生、高谷先生にも一貫してご指導いただきました。また、グラントのほうで AMED からご支援いただいて、外注を使いながらやっています。ご支援いただいています京都大学の先生方、本学の共同研究者、ならびに AMED に感謝申し上げます。ありがとうございました。





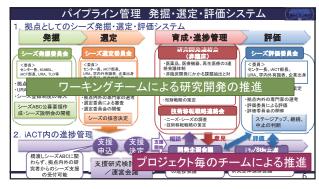
2



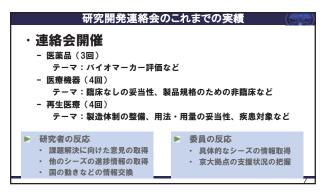


4



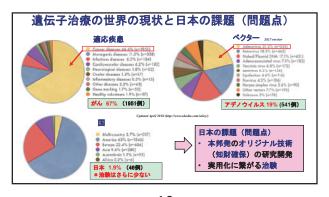


5 6

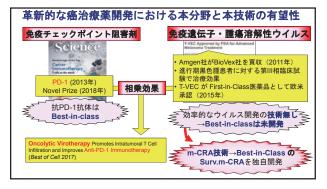


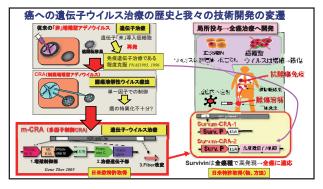




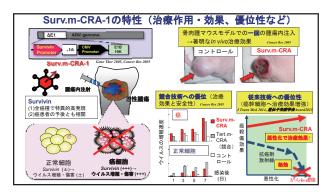


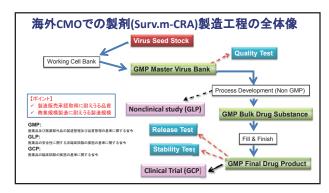
9 10

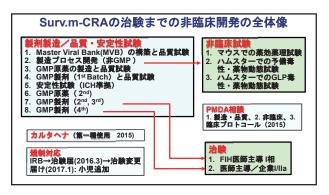




11 12







Surv.m-CRA-1の治験プロトコール

- 治験デザイン: 用量漸増、単施設試験(底児島大学)
- 対象疾患:進行し、標準的治療法の対象とならない固形がん(原発性ならびに転移性の悪性骨軟部囲瘍)

- 投与量(vp: viral particles):

- 低用量: 1.0x10¹⁰ vp/shot(<mark>国癌内単回</mark>投与)
- 中用量: 1.0x10¹¹

- 高用量: 1.0x10¹¹

- 高用量: 1.0x10¹²

- 目標症例数: 3群各~6例の9~18例。最大耐量を確認した後、当該用量における追加症例の可否を検討。症例追加は3例毎。
- 主要腎価項目: CTCAEに基づく有害事象

- 副次腎価項目: CTCAEに基づく有害事象

- 副次腎価項目: CTCAEに基づく有害事象

- 副次腎価項目: RECIST、Cholic基づく置傷制御効果(全身、局所)、血液中サイトカイン測定など

(主な除外基準) 標準的治療後4週間以上が経過。 標準的治療法の対象にならない

15 16

かん研究10か年戦略における本研究成果

(は26.331 文料者、原労者、経産者)

戦略目標

我が国の死亡原因第一位であるがんについて、患者・社会と協能した研究を総合的かつ計画的二推進することにより、がんの根法、がんの予防、がんにの共生をより一層実現し、「基本計画」の全体目標を達成することを目指す。

具体的研究事項

(1)がんの本態が、いたのとの共生をより一層実現し、「基本計画」の全体目標を達成することを目指す。

(2)アンタントナディカルニーズになえる新加廉新開発に関する研究

(3)患者に変し、地質販を経験制発に関する研究

(4)新たな標準治療を割らための研究

(5)ライフステージやがんの特性に着目した重点研究領域(小児がん、高齢者のがん、競治性がん、希少がん等に関する研究

(5)がんの予防法や服務見見手法に関する研究

(5)が人の予防法や服务見手法に関する研究

(5)が人が対象の効果的は推進と評価に関する研究

(5)が人が対象の効果的は推進と評価に関する研究

(2020年までの連成日観

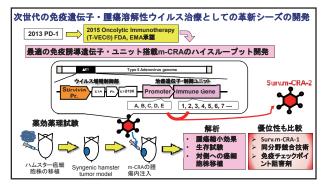
・ 小児がん、教力がん・帯かがん・帯と関して、未来認表・適応外表をむ治療薬の実用化に向けた12種類以上の治験への場出

・ 小児がん、報告性がん・希かがん・所と聞して、未来認表・適応外表をむ治療薬の実用化に向けた12種類以上の治験への場出

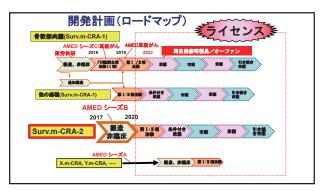
・ 小児がん、物かが小等の治療薬の開出に向けた10種類以上の事本表をむ治療薬の実用化に向けた12種類以上の治験への場出

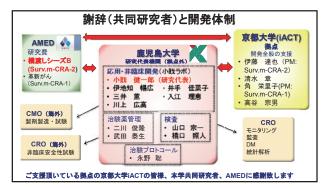
・ 小児がん、物かが小等の治療薬に関して、未来認表・適応外表をむ治療薬の実用化に向けた12種類以上の治験への場は、ためにもデンサーラグ、ディイス・ラブの原派

・ 小児がん、希かがん・帯の治な、大の大の大の原治



17 18





革新的医療技術創出拠点からの報告 4

大阪大学拠点の特色・展望とTR ネットワーク

澤芳樹

大阪大学 大学院医学系研究科心臓血管外科学 教授

プロフィール

1980年 大阪大学医学部卒業

1989年 ドイツMax-Planck研究所心臓外科部門に留学

2006年 心臓血管外科教授

2010年 大阪大学臨床医工学融合研究教育センター・センター長

2013年 医学部附属病院国際医療センター・センター長2015年 医学系研究科研究科長を歴任(~2017年)

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



石原 智彦 新潟大学 脳研究所・助教

プロフィール

2002年 新潟大学医学部卒業

2011年 新潟大学 博士(医学)課程修了

2011年 新潟大学 脳研究所 臨床神経科学部門 助教

2013年 新潟大学 脳研究所 分子神経疾患資源解析学分野 助教

【専門領域】 神経内科学、分子生物学



講演概要

大阪大学は、11年余りの拠点整備事業の支援の下に、橋渡し研究拠点、臨床研究中核病院として多彩な ARO 機能を構築するとともに、25件の医師主導治験、4製品の薬事承認、保険医療化を達成するなどの成果をあげ、我が国有数の橋渡し研究拠点として成長してきた。本拠点の特徴の一つは豊富な再生医療支援経験であり、現在、iPS細胞を用いた心筋再生および角膜再生を含む21件の再生医療シーズに加え、5社の企業治験など、多彩なプロジェクトを支援中である。また、産学連携クロスイノベーション・イニシアティブによる産学連携、ベンチャー支援や、創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム BINDS を活用した創薬研究支援も進めている。

本研究はポリグルタミン病に対する蛋白質凝集阻害薬の開発を目的とする。ポリグルタミン病は、原因遺伝子中のCAGリピートの異常伸長由来のポリグルタミン鎖により引き起こされる。同蛋白質は単量体から構造変化を起こし、不溶性の重合体を形成する。この構造変化を抑制することが治療ターゲットとなる。蛋白質の構造変化に影響を与え、ネイティブ構造の蛋白質を安定させる低分子を化学シャペロンとよぶ。我々はアッセイ系による網羅的なスクリーニングおよび動物実験を通じて、化学シャペロン作用による治療候補薬としてL-アルギニンを見出した。本発表では、L-アルギニンの非臨床POCおよび来年以降に計画する臨床治験について述べる。

澤芳樹

本日はこのような機会をお与えいただきまして、 ありがとうございます。大阪大学拠点の特色について、お話ししたいと思います。

大阪大学では新しい先端的な医療を未来医療という名前で表現し、もともとは臨床治験事務センターを1998年に設立しておりますが、2002年に未来医療センターとして、日本の中でも最も先駆け的な橋渡し研究のためのセンターを構築しました。そして2007年からの文部科学省橋渡し研究支援推進プログラム、橋渡し研究加速ネットワークプログラム、2011年からは、厚生労働省の臨床研究中核病院整備事業等の拠点事業にも参加させていただきまして、このように充実してきたということです。

組織は、臨床研究センターと未来医療センターは別組織でしたが、2012年から一本化して未来 医療開発部として一つの部を構成し、その中に臨 床研究センター、未来医療センター、データセン ター、そしてその翌年からは国際医療センターを設 置いたしました。

橋渡し研究をいかに推進するかということでは 2002 年からの蓄積がございますが、特に未来医療センターで最近充実して行うようになったのは、シーズ探索、産学連携、マッチング、ライセンス契約、プロジェクトマネジメント、これらを中心にして推進しておりますし、GMP 準拠の治験薬製造施設も構築しております。

パイプラインについては、これまでもご報告していますが、現在支援中のシーズが155でありまして、医薬品が80、医療機器が37、再生医療・遺伝子治療が21、体外診断が15です。非臨床POCからPhase Iの段階にあるプロジェクトを丸で示しておりますが、特に緑色の再生医療が目立ち、やはり阪大のシーズは再生医療がかなり臨床研究の段階まで進んでいるものが多いというのが一つの特徴かと考えます。

Cell Processing Facility も当初 180 ㎡でし

たが、さらに 200㎡の場所を追加して現在 400㎡ 前後で、開放系、閉鎖系、アイソレータ等を充実させながら、現在は二つの iPS 細胞の臨床試験、角膜と心臓の推進を中心に、この CPF を運営しています。

その他いろいろな施設がありますが、大阪大学の一つの特徴として、GMPレベルの信頼性保証でin vivoの造腫瘍性試験を行える仕組みを構築しています。もう一つは、間葉系幹細胞バンクです。これは滑膜を中心としてストックしており臨床で使用できる品質を整備しています。

これは一つの例として、ARO を活用した私ども 大阪大学心臓血管外科のシーズです。2000年から研究開発を始めましたが、やはり未来医療センター、それから拠点が充実していくのと同時に臨床研究が推進されて、2015年に条件付き早期承認制度で承認を得まして、薬価が設定されました。

また、2008年からは細胞シートの細胞の種類をiPSに移して研究開発をしており、こちらも昨年5月に臨床研究の開始の承認を得ているという状況です。

このような再生医療、遺伝子治療のプロジェクトは21あります。Bシーズ7件、Cシーズ10件をはじめ、6社の治験も支援しています。さらに、慢性動脈閉塞性疾患を対象とした遺伝子治療については、コラテジェンという名称で最近薬事承認を得ています。遺伝子治療を含めた再生医療等製品の支援も充実しているのではないかと考えております。

ネットワークとしては、ACT japanとして、日本の各地の先生方と連携させていただいて、ここでのシーズをインキュベートさせていただいております。また、大阪臨床研究ネットワーク(OCR-net)を充実し、次世代のEDCシステムとして電子カルテを共通でつなぐ仕組みを医療情報部の松村教授が開発されましたので、ネットワークの病院の異なる会社の電子カルテをつなぐことができるようになり、この新しいシステムを

使った臨床研究、前向き試験が、これから大変楽 しみであると考えています。

そのなかで、特にこの ACT japan で支援している代表的なプロジェクトが、シアン耐性呼吸を標的とした新規抗アフリカトリパノソーマ症薬の開発です。これはツェツェバエへの寄生虫であるトリパノソーマが持つシアン耐性呼吸のエンザイムをターゲットとして、新しい創薬を行っておりまして、ACT japan や、次に申し上げる BINDS を活用して、大阪市立大学、大分大学、長崎大学、大阪大学との連携で行っています。

最近、このトリパノソーマに特異的なシアン耐性呼吸のキーエンザイムの阻害剤のリード化合物を既に2種類得ており、非常に楽しみなシーズとなっています。開発の中心であるBINDSについては、AMED 創薬戦略部の事業として支援していただいております。未来医療センターと積極的に連携しており、現在、神経、眼、感染症、心臓など七つのシーズで創薬化学の支援を実施しています。

また、国際医療センターは、2013年から設置しており、インバウンド受け入れ、アウトバウンド展開、教育、研究に推進してまいりましたが、2018年からは臨床研究中核病院の関連事業として整備しておりました国際共同臨床研究支援室と合併し、国際共同臨床研究支援グループに改組いたしました。現在、学内外の14のシーズを支援させていただいており、これまで報告しておりましたマラリアワクチンも含め、国際展開が進んでおります。

一方、ベンチャー支援についても、大阪大学の中で産学共創本部と連携しながら推進し、大阪大学のベンチャーキャピタルである OUVC のファンドを活用しながらシーズを育てており、既にここにあるようなベンチャーが立ち上がるなど起業支援、戦略支援をしています。

一方、産学連携・クロスイノベーションイニシア チブは、現在 27 社と包括連携をしながら新しい展 開として、オープンイノベーションによる企業との協 働、知財戦略やベンチャー設立・運営の支援を推 進しています。 以上、まとめますと、再生医療、医薬品開発のインフラの実装はかなり進んできておりまして、活発に利活用できているというのが拠点の特徴ではないかと思います。一方で、橋渡し研究、臨床研究ネットワークも整備が進んでいますし、次世代EDCを活用したOCR-netは非常に展開が楽しみになってきています。産学連携・ベンチャー活性化も重点化をしていますし、拠点により大きな価値を還元してイノベーションを活性化するための自立化ということを、引き続き検討していきたいと思っております。

では引き続き、石原先生からご発表願います。

ポリグルタミン病に対する化学シャペロン 治療薬を用いた医師主導治験

石原 智彦

ありがとうございます。新潟大学の石原と申しま す。どうぞよろしくお願いします。

本研究は、橋渡しプロジェクトシーズBの採択をいただき、実施したものとなっています。研究開発課題名はポリグルタミン病に対する蛋白質凝集阻害剤の開発。拠点長は澤先生、研究代表者として新潟大学の小野寺教授、分担研究者として大阪大学、永井先生のご協力をいただいております。

研究体制ですが、本研究はいまだに有効な治療法のないポリグルタミン病に対する治療薬の開発、それに先駆けての非臨床 POC の取得と、治験のプロトコルを作成することを主目的としています。

非臨床 POC の取得に関しては大阪大学永井先生より、モデル動物を使った実験およびデータ解析をいただいています。また、治験プロトコルの作成については、大阪大学未来医療センターの斎藤先生より全般的なご指導、ご助言をいただいています。また、治験薬の供与およびプラセボ製剤の作成については、製薬会社 EA ファーマ様よりご協力いただいています。

さて、ポリグルタミン病についてですが、こちらは遺伝子の変異によって生じるいわゆる遺伝性の神経変性疾患の一群になります。原因遺伝子内にもともと数コピーの CAGと呼ばれる配列の繰り返しがあるのですが、これが数十回、異常に伸長することによって、結果としてアミノ酸の一種、グルタミンが数十回繰り返される異常な構造の蛋白質が生成されます。これをポリグルタミン鎖といいまして、この毒性によって生じる疾患を総称してポリグルタミン病といいます。

このポリグルタミン病の神経毒性ですが、その有力な仮説にコンフォメーション変化と凝集性獲得仮説というものがあります。 高分子である蛋白質が適切な高次構造、コンフォメーションを取ることが機能性に大事ですが、ポリグルタミン鎖が生じたことによって、この正常なコンフォメーションを失い、機

能が低下すると同時に高い凝集性を獲得して、実際に残存している神経細胞内には不溶性の凝集体が形成されています。この凝集体が形成されるカスケード中のミスフォールディング蛋白や可溶性オリゴマーにも、強い神経毒性があることが多くの実験で分かっていまして、これらのカスケードを阻害することは、ポリグルタミン病に対する治療ターゲットとして有効であろうと考えられています。

実際に細胞内で蛋白質が正常なコンフォメーションを取っているわけですが、無数の形を取り得るコンフォメーションの中で、ほぼ瞬時に正しいコンフォメーションを取るために、細胞内においてはシャペロン蛋白質と呼ばれる介添えの蛋白質が存在して、正しいコンフォメーションを取ることを手助けしています。それと同じような働きをし得る低分子化合物を化学シャペロンと総称します。この化学シャペロンは、部分的にフォールディングした蛋白質の可溶性を増加し、蛋白質の凝集を防ぐことから、ポリグルタミン病の治療薬候補として挙げられます。

研究分担者の永井先生らは、約4万5000の化合物から、ご自身で開発された試験管内アッセイを用い、スクリーニングを行って約100種類の化合物を絞り込んでいます。その中の一つにL-アルギニンがありまして、こちらのポリグルタミン病に対する有効性を、大阪大学においてショウジョウバエモデル、新潟大学においては線虫モデルをそれぞれ用いて有用性があることを見出しています。これらのことから、L-アルギニンをポリグルタミン病に対する治療薬として用いることを着想しております。

L-アルギニンですが、実は既に薬として使用はされています。これは先天性の尿素サイクル異常症に対する治療薬アルギ U という名称で使用がされています。ポリグルタミン病に対する治療効果はまだ知られていませんが、これから治験をやるに辺り、既に市販されている薬であるということは、安全性の意味では重要です。

これから行いたい治験ですが、医師主導治験でプラセボ対照二重盲検化を行い、ポリグルタミン病の中の一つ、遺伝性脊髄小脳失調症の6型を対

象にすることを想定しています。評価項目としては、 半定量的な小脳機能スケール SARA を用いる予 定としています。

脊髄小脳失調症 6型についてですが、いわゆるポリグルタミン病は SCA の 1、2、3、6、7、17、DRPLA およびハンチントン病、SBMA の 9疾患ありますが、そのうちの 7疾患、SCA とつくものと DRPLA が、いわゆる脊髄小脳変性症となっています。こちらは小脳の萎縮、変性を伴い、症状としては運動失調、運動障害を起こす一群のものとなっています。

その中でも脊髄小脳失調症6型は比較的症例数が多く、また重症度のばらつきが少ないことから、このような小規模な治験を行うにあたっては対象疾患として適切であろうと考えられています。同様にSCA3も症例数としては多いのですが、異常リピート数のばらつきが多いことから、臨床的なばらつきが大きく、小規模な治験で有効性を証明することは難しいと考えております。

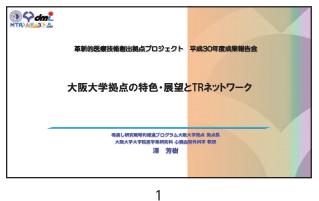
続きまして、非臨床 POC の獲得についてですが、 こちらはポリグルタミン病モデルの SCA1 マウスを用 いて検討を行っています。実際の検討にはロータロッ ドというぐるぐる回る軸の上にマウスを置き、落下す るまでの時間を計るというモデルを使っています。

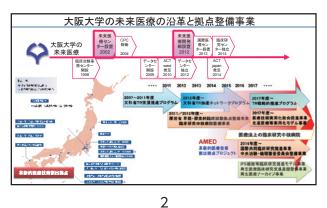
こちらで3週齢からモデルマウスに投与しますと、アルギニン2~6%の投与で、4週時点で既に4%、6%アルギニンで有効性を認めています。また、5週齢から2%、薄いアルギニンを投与したものでも、14週齢で統計学的に有効な効果を認めております。

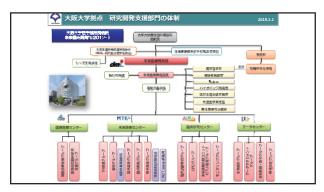
これらのマウスでの使用量をヒトに換算すると、1日当たり 0.35~1g/kg という量になります。マウスでの実験を見ると、用量が多いほど有効性は期待できるのですが、実際に 1g/kg ということになると、体重 60kg のヒトは 60g 毎日飲まないといけないということで、認容性の面で問題がありますので、実際にアルギ U で使用されている 0.5g/kg/day を使用量として設定しました。

このような治験に基づいて、治験の実施を想定 しています。 先月に PMDA の対面助言もいただ いています。もしこの治験において有効性が証明されると、ほかの同様の機序で発症しているポリグルタミン病についても効果が期待され、メリットは大きいものと考えております。

以上です。ありがとうございました。











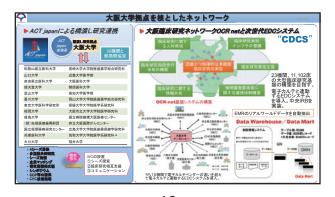


5 6







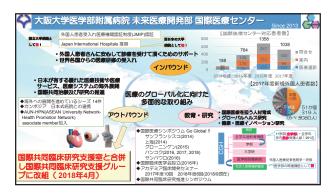


10

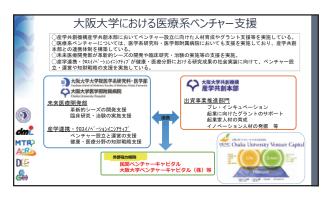




11 12

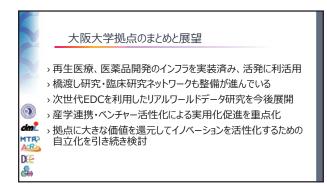


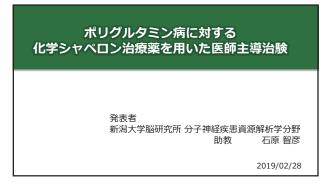






15 16





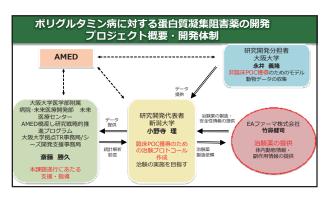
大阪大学

平成30年度「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」関連シーズ合同公募 橋渡し研究戦略的推進プログラム・シーズB ポリグルタミン病に対する蛋白質凝集阻害薬の開発 (大阪大学B-49) 研究開発課題名 ポリグルタミン病に対する蛋白質凝集阻害薬の開発(大阪大学B-49) 拠点長 澤 芳樹 研究代表者 新潟大学脳研究所 臨床神経科学分野 神経内科学分野 教授 小野寺 理

教授

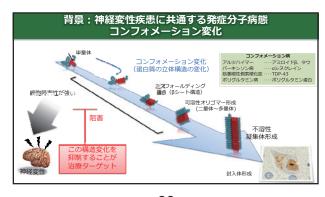
永井 義隆

医学系研究科 寄付講座



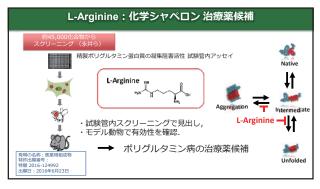
19 20





21 22



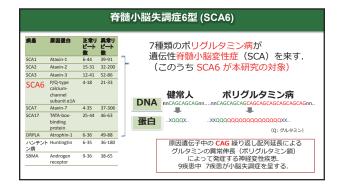


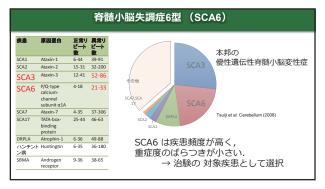
23 24



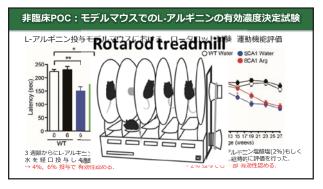
治験課題名: 脊髄小脳変性症に対する
L-アルギニン (アルギリ®配合類粒) の有効性と
安全性を検討するプラセボ対照二重盲検無作為化群間比較試験
目的 脊髄小脳変性症を対象として、L-アルギニン (アルギリ®配合類粒) の
安全性を確認するとともに、有効性を評価する
治験デザイン ブラセボ対照二重盲検無作為化群間比較試験
対象 遺伝性脊髄小脳失調症6型 (SCA6) 成人例 40例
評価項目 SARA「合計スコア」
治験薬投与量・投与期間
アルギリ®配合類粒として 0.5g/kg/日 (L-Arg: 0.38g/kg/日) 3分服
48週間 (観察期間52週)

25 26





27 28



治験藥投与量設定根拠					
モデルマウス 投与量	0%	2%	4%	6%	
ヒト等価用量 アルギU 配合顆粒(g/kg/日)	0	0.35	0.7	1.0	
モデルマウス有効性		Δ	0	0	
原典サイクル共和立版 アルギU配合領数位 アルギニカ制 ArgHU Grande	HED-動物等5用版×(Im動物 / kmt N)として計算。 米国FDAに帯筋しkmマウス-3、kmt N= 37として賞 長期の治験期間中の安全性・忍容性のため。 0.5g/kg/日(体重 60kg で 30g/日)				
用法・用量 通常、1日量として、0.15〜0.50g/kg を 3〜6回に分割し、経口投与する。		を設定した		30 9, ц,	

治験課題名:脊髄小脳変性症に対する L-アルギニン (アルギU®配合顆粒) の有効性と 安全性を検討するプラセボ対照二重盲検無作為化群間比較試験

脊髄小脳変性症を対象として、L-アルギニン (アルギU $^{\circ}$ 配合顆粒) の 安全性を確認するとともに、有効性を評価する

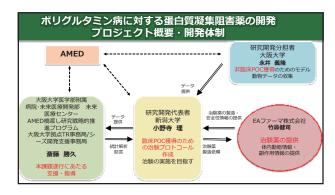
治験デザイン プラセボ対照二重盲検無作為化群間比較試験

遺伝性脊髄小脳失調症6型 (SCA6) 成人例 40例

評価項目 SARA「合計スコア」

治験薬投与量・投与期間

アルギル配合合類粒として 0.5g/kg/日 (L-Arg: 0.38g/kg/日) 3分服48週間 (観察期間52週)



革新的医療技術創出拠点からの報告4

九州大学病院 ARO 次世代医療センター 新たなステージへの挑戦

中西 洋一

九州大学大学院医学研究院 呼吸器内科学分野 教授、胸部疾患研究施設 施設長、 九州大学病院 ARO 次世代医療センター センター長

プロフィール

1980年 九州大学医学部卒業 1984年 佐賀医科大学 助手 1994年 九州大学病院 講師 1999年 九州大学医学部 助教授

2003年 九州大学大学院教授(呼吸器内科学分野)

九州大学病院臨床研究センター(現 ARO次世代医療センター)

センター長

2009年 九州大学主幹教授

一般社団法人ARO協議会 理事長

【専門領域】 呼吸器内科学、肺腫瘍学



木村 公則

東京都立駒込病院肝臓内科 部長

プロフィール

1993年 岐阜大学医学部卒業

1999年 岐阜大学医学博士課程修了

2002年 スクリプス研究所(Research Associate)

2005年 岐阜大学感染防御研究センター助手

2008年 東京都立駒込病院肝臓内科医長

2014年 東京都立駒込病院肝臓内科部長

【専門領域】 肝臓病学、免疫学



講演概要

九州大学病院 ARO 次世代医療センター 新たな ステージへの挑戦

我が国の橋渡し研究・臨床研究拠点は、強力な 国の支援・指導の下に、多くの困難を克服しつつ もここまで育ってきた。現状における最大の課題は 自立化である。九州大学では、自立化を目指す取 り組みとして、1)新しい産学連携制度を活用した シーズ開発の推進(「産」in「学」体制の構築)、2) 製薬関連企業-アカデミア研究者間の橋渡し研究 の促進活動(創薬共同研究グラント公募事業と研 究者の開発マインドの啓蒙)、3) 臨床研究情報等 の導出促進活動(学内体制と規則の整備と専門 人材の確保) を実施してきた。すなわち、官学体 制から、産官学体制へのシフトである。これにより 自立化のみならず新規医療開発への道が活性化す ることが期待される。

日本発の肝硬変に対する抗線維化治療薬の開発

肝硬変をはじめとする臓器線維症は炎症後の修 復過程により生じる細胞外マトリックスの異常蓄積 が原因である。現在国内外において線維を溶解さ せる抗線維化治療薬は実用化されておらずアンメッ ト・メディカルニーズの一つである。国内のベンチャー企業 Prism Pharma が開発した Wnt シグナル阻害剤 PRI-724 が肝線維化モデルで抗線維化作用を認めたため、AMED 肝炎等克服実用化研究事業で平成 26 年から HCV 肝硬変患者に対して医師主導治験 (Phase 1) を実施した。平成

28年からは九州大学 ARO 次世代医療センターの支援を受け、現在 HCV、HBV 肝硬変患者を対象とした Phase1/2a 試験を実施中である。当院は今回が初めての医師主導治験であり拠点外の視点から治験実施の課題を議論したい。

議事概要

中西 洋一

岩﨑先生、ご紹介ありがとうございます。九州 大学では、新たなステージへの挑戦というタイトル でお話をさせていただきます。この1年間で特に 私どもが新たに改革、あるいは改善に取り組んでき たこと、三つについてご紹介をさせていただきたい と思います。

一つは継続的な組織の改編に関してこの1年間 どう進めてきたか。二つ目は、人材育成の継続と その改善。三つ目は、自立化。昨日も議論があり ましたが、特に自立化に関して非臨床試験におい て、難しい問題が山積しています。それに対する 取り組みについてご紹介をしたいと思います。

まず、3ページが組織体制図です。これまで九州大学は、非臨床のほうが先端融合医療創成センターに設置しており、臨床部分は臨床研究中核医療の事業を主として担うということで病院側に置いておりました。しかしながら実は最近、従来型の研究開発のみならず、例えばクリニカルイノベーションネットワークを含めて、観察研究、あるいはリアルワールドデータもと取り込む必要が出てきたということで、かなり広がってまいりました。また非臨床についても、人材が増えてきたこともありますが、臨床との連携がより強く必要になってくることがありまして、非臨床の部分については外部との連携以外の業務については病院側にシフトさせることにしました。

また、もともと非臨床のところには企業も入っていただくことを想定していましたが、特定のシーズの開発というよりも基盤的な開発についての支援をしていただく。あるいは、実際に企業に入ってもらうという

形で、新たな寄附講座を設置したところです。私事ですが、私はこの春で定年で退任する予定ですが、幸いなことにこの ARO に専任の教授 2 名をつけていただくことになりまして、その点も含めて新たな体制ということで進めていくことにしています。

次に教育人材育成についてご紹介します。人材育成は非常に難しいです。質も必要ですし、量も必要です。とりわけ、OJTに関する部分では、医療従事者は非常に業務が不規則ということもあって常に最新の情報を、しかも繰り返し提供していく必要があるということで、もう15年にわたってやっていますが、「臨床研究認定制度」を年に4回開催しています。現在、既に5000人以上の者が受講していますが、これは医療者、医師、研究者のみならず、いわゆるメディカルスタッフについても、臨床研究に関わる者の受講をデューティとしているものです。

また、その一つ上級のコースとして PI 認定制度をこの 3 年ほど続けています。5 時間以上にわたっての講習と、それから試験をやって、これを受講して認定をもらわないと PI にはなれない制度で、こちらは 500 人強が既に修了していますが、学外からの参加も 50 人以上受講しています。

またこういった入り口に於ける認定に加えて、継続的な学習も必要で、更新講習を積極的にやっています。これは、認定証をもらった者は最低年に1回、PIについては最低年2回受講することを義務としています。29年度は35回、30年度が2月の時点で34回と、かなり回数をやっています。とりわけ今年は臨床研究法の施行がありましたので、

臨床研究法関連のことで 10 回ほど、講習をやっています。

また、これとは別に学部学生、大学院学生に関しては系統的な講義を設けていることと、ポリクリ 実習においては ARO において 1 週間というのが 学部学生に課されたデューティということでやってい ます。

最後に橋渡しの部分、特に非臨床の部分についての新しい取り組みをご紹介いたします。スローガンは「効率的、効果的に育成されたアカデミアシーズをいち早く患者の元へ届ける」ということで、一つは新しい産学連携制度を活用したシーズ開発、「産in学」の体制を構築することで、企業との連携をより円滑化し、その結果としてR&Dの迅速化、強化を図ろうというものです。もう一つが、製薬関連企業とアカデミア研究者間の橋渡し研究の促進ということで、創薬共同研究グラントの公募事業を通じてこの部分に企業の資金を入れていく。そしてまた企業と連携を強めるということで進めているところです。

具体的なことをご紹介します。橋渡しから臨床研究中核、一気通貫にということがいわれています。その中でシーズパッケージ制度、A、B、Cありますが、実際に支援をしていますと、AからB、BからCへのステージアップは非常に難しいし、またこの途中でどうしてもグラントが切れたりすることによって研究者の研究資金が足りなくなったり、あるいは人材雇用できなくなることが、これまでもたくさんありました。さらに、シーズAに行く前の非常に早期の段階の支援も非常に必要だということで、企業からのギャップファンドを現在交渉中で、この間を埋めるようなファンドが企業から提供いただくことを期待しています。おそらく近いうちに実現すると期待しています。

また、橋渡しの部分で、非臨床の部分にある二つの共同研究の部門ですが、一つは創薬アセット。こちらは企業に入ってもらうのですが、ここにつながっているのは学内のみならず、学外の西日本地区 23 大学をネットワークした WAT-NeW とやり

取りしていただきながら、特にアカデミアがあまり得意でないシーズの早期探索、早期導出、あるいは知財に関する取り組み。 そういったものについてのサポートをしていただく。

もう一つは、非臨床 POC に関することです。これも非常にコストが高かったり、きちんとした非臨床の設備がないというところも多いのですが、これについても学内外含めて、開発レベルの非臨床データ取得の補強、企業の持っている非臨床のシステムあるいはその設備を活用しようと動いています。さらには、再生医療に関しても現在交渉中ということで、進めているところです。

いずれにしても、「産 in 学」の新しい形を作る。 すなわち、アカデミアの中に企業に入ってもらうとい うことで、そこには優秀な講師陣、すなわち実務 にたけた経験者がが獲得できることが期待できます し、そういった方に次の世代を担う若手を学内で 育成してほしいと思っているところです。

もう一つの創薬共同研究グラントです。これはどういう仕組みになっているかというと、現在11社が参画しておりまして、これについても増加に向けて交渉中ですが、参画登録をしますと、間に九州大学のAROが入りますが、そこには最終的に西日本アカデミアTRネットワーク(23大学)に対して、ARDENT(企業も入って国内36大学を加えて、150ほどの組織が入っている組織)から企業ニーズが出ていく。それに対して応募をする。そして、シーズ情報については非常にシンプルな、タイトル一覧、キーワードリストですが、それを出すことにいたします。

そして加えて、ノンコン資料を作って、それを提供する。そうしますと、企業側がそれについて精査をして、審査をした上で、そのうえで支援をしていくという形で企業の資金をこちらに導入したいと考えているところです。

九州大学ではネットワーク構築はかなり早い時期から取り組んでいまして、9ページは毎年のABCのシーズですが、すべてのシーズが右肩上がりで増えてきております。濃いほうが学外支援ですが、

最近は6割ほどが学外のものになっていまして、学 外シーズの支援についても順調に伸びてきていると 考えています。

いくつかのシーズを示していますが、ようやく眼科用医薬のBBGについてはようやく上市の段階に到達しましたし、このあと木村先生からご発表いただく肝硬変に対する治療薬も、非常にプロミッシングなものと考えております。

最後のスライドになります。これまでどおり私どもとしては、異分野を含めた広い領域のバイオ系の基礎研究、そして学外の基礎研究からシーズを探索し、知財戦略をやって、非臨床、臨床と行って、そのうえでこの円滑なサイクルを回しながら、最終的に自立化を図りつつ、人材育成をしつつ、この橋渡し研究、臨床研究を進めていきたいと考えているところです。

以上です。

日本発の肝硬変に対する抗線維化治療 薬の開発

木村 公則

駒込病院の木村です。よろしくお願いいたします。 私どもは、今お話がありましたように、肝硬変の治 療薬の開発についてお話しさせていただきます。

線維化といいますのは、全身臓器で生じる難治性の疾患でありまして、そもそもは線維化というのは過剰な細胞外マトリックスの蓄積と定義され、炎症性、代謝性疾患の臓器不全の主要な要因となっています。最近の報告では、先進国では死因の約40%に関与し、抗線維化治療薬の開発は非常に急務となっています。

今回、私たちがターゲットとしている C 型肝硬変は国内で 20 万人ぐらいいるといわれていますが、肝硬変そのものによる肝不全死は減っていませんし、肝硬変はがんのリスクファクターといわれています。このような状況の中で、やはり肝硬変そのものを治す抗線維化治療薬は非常に待ち望まれているかけですが、現時点で実用化されている薬はあ

りません。

そもそも肝硬変の治療薬というと、二通りのターゲット、考え方があります。すなわち正常な肝臓が肝硬変になる線維化のプロセスと、いったん確立された肝硬変をより正常に近い状態に治す、脱線維化というプロセスがあります。皆さんご承知のようにこの線維化のプロセスのところは、例えば C型肝硬変でいうと、抗ウイルス治療薬が非常に発達しましたので、C型肝炎はほぼ全例が治療可能となっています。

一方で脱線維化に対しては、お話ししましたように現状ではさまざまな、14ページのリストにありますように、欧米を中心にクリニカルトライアルが行われていますが、現時点で有効性が確認できた薬はありません。

今回、われわれが提案するPRI-724は、CBP/ β カテニンの阻害剤ですが、国内のベンチャー企業PRISM BioLabによって開発されました。これは非常にユニークな低分子化合物で、 β カテニンの主要な pathway には CBP- β カテニンと P300- β カテニン pathway がありますが、PRI-724は CBP のところだけブロックします。一方、P300 と β カテニンの pathway は intact。これが非常に重要な点です。

今まで私たちは HCV トランスジェニックマウスモデル、あるいは胆汁うっ滞型マウスの肝線維化モデルを使い、この PRI-724 が抗線維化治療効果を有することを示してきました。作用メカニズムとしては、肝臓には星細胞、fibroblast がありますけれども、星細胞の活性化を抑制すること、またマクロファージを活性化して MMP-8 や 9 といったマトリックスメタロプロテアーゼの発現を誘導する。また最近では、肝細胞のミトコンドリア機能を回復させるという機能が分かってきました。

このような非臨床試験の結果を踏まえて、私たちは AMED 感染症実用化研究事業のご支援で、2014年8月から2016年11月、ヒトC型肝硬変の患者さんに対して Phase Iの医師主導治験を実施しました。対象患者さんは、こんなに早く抗ウ

イルス治療薬が使用できるとは思っておりませんでしたので、全例 HCV 陽性の肝硬変の患者さんを対象としております。また、Child 分類といいまして、肝臓の予備能を評価する A と B。 A は比較的肝機能が保たれ、B は中程度進行した症例ですが、Child score が A と B の方を対象として実施しております。

駒込病院単施設で行い、投与方法は 1week on/off で、1 週間持続点滴で 1 週間休薬、この 2 週間を 1 サイクルとして計 6 サイクル、約 3 カ月間投与しました。プライマリーエンドポイントは安全性で、われわれはセカンダリーエンドポイントに肝生検を実施して有効性を確認しています。

計 14名の方に実施して、安全性は特に問題なく、有効性に関しては、Sirius red 染色を行いまして、肝硬変に非常に特徴的な線維がここにありますが、3カ月という短い期間にもかかわらず繊維化の面積が減少している結果が得られました。こういった肝硬変に特徴的な細網線維が観察で認められますが、銀染色でも確かにこのような細網線維の減少が確認できました。

ここの部分に、まったくブラインドで肝臓の病理の先生に線維化の面積を測定していただいた結果、18ページはより肝硬変の進んだ Child Bの患者さんに焦点を当てていますが、青色が投与前、赤が投与後の線維化面積をお示ししています。重要なことは 40mg 投与群が、10mg 投与群に比べて明らかに投与後に有意差をもって線維化面積が改善していたことです。また特筆すべき点は、Child BがAに、これは全例C型肝炎ウイルスがいますので、ウイルスがいるにもかかわらず3カ月という非常に短い期間で、特にアルブミンの機能が改善したわけですが、肝機能の改善を認めたということが非常に特筆すべき点でした。

いち早く海外から高い評価を受けて、また国内の全国紙にも掲載され、昨年12月には『Nature』の Liver cirrhosis の特集号でわれわれの臨床研究が紹介されるに至っています。

このような研究成果を踏まえ、今回、九州大学

拠点のシーズ C のご支援の下に Phase I / II a 試験を計画しました。先ほどお話しした Phase Iは HCV の肝硬変の患者さんのみでしたので、非常に日本にも多い B 型肝硬変の患者さんにも広げて、先ほど申しましたように、Phase Iでは 1 週間の持続点滴というのがなかなかリクルート、あるいは今後の実用化に支障を来すだろうということで、今回は週 2 回 4 時間の点滴で Phase I / II a 試験を開始しました。7 月から始まっていますが、順調なリクルートで今進んでいます。

今後のロードマップですが、現在はご縁がありまして、九州大学の拠点でシーズ C のサポートの下、Phase I / II a 試験が走っていますが、来年 11 月まで計画していまして、それ以降は同様に AMED の CiCLE 研究事業に採択されましたので、ライセンス先の大原薬品工業と共に、薬事承認まで進めたいと思います。

また、非常に難治性の肝硬変である原発性胆汁性胆管炎という病気がありますが、これも非常に抗線維化治療薬の非常に要望が高く、われわれは同様に AMED の難治性疾患実用化研究事業のご支援で、今年度から Phase Iの計画に入っていまして、8 月から Phase Iを実施する目標で準備しています。このように一刻も早く日本初の肝硬変治療薬、特に抗線維化治療薬の早期実用化を目指す予定です。

最後に、今回われわれの拠点、駒込病院は実は初めて医師主導治験を実施いたしまして、手探り状態から始まって、本当に AMED スタッフの方々にも不安を持たせたかと思うのですが、今回のPhase I/II a 試験に関しては、九州大学 ARO次世代医療センターの非常に強力なバックアップ、特に中西先生や戸高先生のサポートの下、プロジェクトマネジャー、データマネジメント、モニタリング等、すべてが経験豊富で、大変感謝申し上げたいと思います。最後に AMED の皆さんにも感謝申し上げたいと思います。

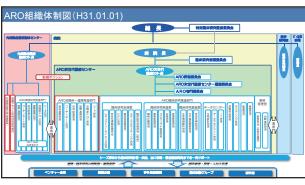
以上です。ありがとうございました。



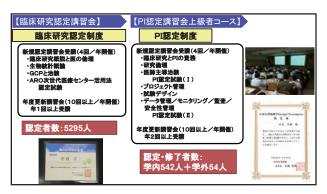
ARO次世代医療センターの挑戦

- 1. 継続的組織改編
- 2. 人材育成の継続と改善
- 3. 自立化への取り組み(非臨床試験を中心に)

2



3



4



独自の医療シーズ発掘と開発推進の取り組み

スローガン: 効率的、効果的に育成されたアカデミアシーズを いち早く患者のもとへ届ける

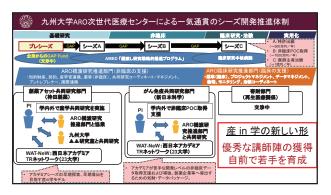
1. 新しい産学連携制度を活用したシーズ開発の推進

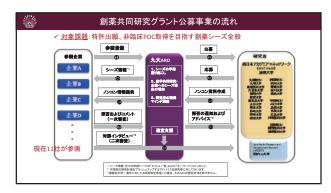
学内に企業の開発部署を誘致する「産」in「学」体制を構築することで、 両組織の垣根を取り外し、R&Dの迅速化、強化を図る。 基礎研究パート:持田製薬、非臨床パート:新日本科学

2. 製薬関連企業ーアカデミア研究者間の橋渡し研究の促進活動 (創薬共同研究グラント公募事業と研究者の開発マインドの啓蒙)

アカデミア研究者から最新の研究知見を積極的に収集、参画企業へ提供し、 これまで以上の産学共同研究の件数増加を目指す、加えて、ライフサイエンス 系研究者の創業開発マインドに基づいた研究活動を促す。 創業共同研究グラント公募事業については、これまでに11社が参画。

6

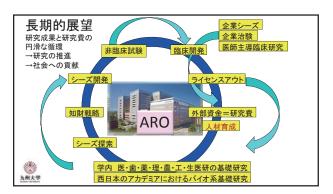




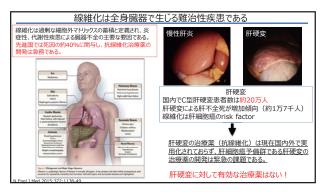


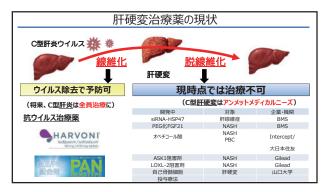


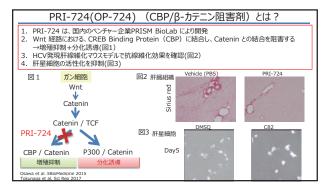
9 10

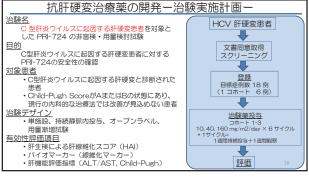


革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成30年度成果報告会 H31年2月28日 日本発の肝硬変に対する抗線維化治療薬 の開発 プロジェクト名 C型肝硬変等に対するCBP/β-カテニン阻害剤を用いた 抗線維化治療薬の開発 プロジェクト責任者 東京都立駒込病院肝臓内科 木村公則

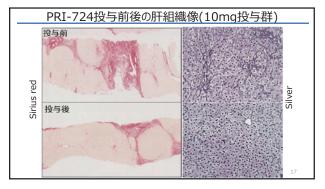


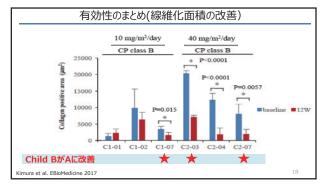






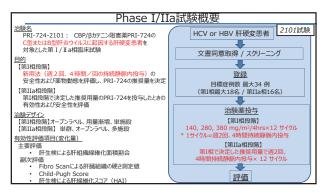
15 16

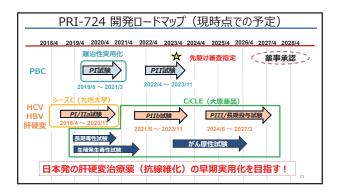


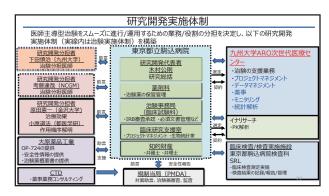


17 18









橋渡し研究戦略的推進プログラム 拠点間ネットワーク (人材育成)

Translational Science and Medicine Training Program (TSMTP) の紹介

杉山大介

九州大学病院 ARO 次世代医療センター 副センター長

プロフィール

東京大学大学院医学系研究科博士課程修了、医学博士。 臨床医として病院勤務の後、フランス政府給費留学生、日本学術振興会海外特別研究員を経て、2006年より九州大学に勤務する。2012年より九州大学病院 ARO次世代医療センターに所属し、自ら生理活性ペプチドの再生医療応用研究を展開しながら、シーズの発掘、育成、産学官連携などの橋渡し研究業務を推進している。TLOアドバイザー、起業経験を生かし、BIOアントレプレナー教育にも従事している。



講演概要

医療分野における橋渡し研究(TR)とは、主に基礎研究の分野で生まれた新しい医学知識や革新的技術を、実際に病気の予防・診断・治療に活かすべく実用化するための研究と定義されている。TR は幅広く、非臨床と臨床に大別される。非臨床のTR は、実際の開発のために必要なアッセイ系構築やHTS のみならず、基礎研究のTR:知財マネジメント、臨床研究へのTR:非臨床薬事、実用化へのTR:産学連携と契約が重要であり、臨床のTR は医師主導治験がイメージされている。本邦においても、更なるTR人材の育成が期待さ

れていたことから、九州大学病院 ARO 次世代医療センター/先端融合医療創成センターでは、日本製薬工業協会ならびに米国 NIH/NCATS と連携して、橋渡し研究推進人材の育成プログラムである Translational Science and Medicine Training Program (TSMTP)を開発し、2018年8月25-26日に第2回 TSMTPを実施した。また、NIH/NCATSより2名の講師を招聘して、2019年1月20日に第2回 TSMTP workshopを開催した。本発表では、プログラムの概要および参加者アンケートの結果について報告する。

議事概要

ご紹介、どうもありがとうございます。 九州大学 の杉山と申します。 今日、このセッションでこんなに 人がいるので、正直言ってびっくりしております。 いささか緊張しておりますが、進めさせていただきます。

代表機関としては九州大学、分担機関に北海道 大学、東京大学が入っております。

まず、Translationとは何かというお話です。これは NIH/NCATS のウェブサイトから取っていますが、Translation is the process of turning observations in the laboratory, clinic, and community into interventions that improve ~、だから基礎研究から見つかってきたものをちゃんと応用していって実用化まで持っていこうということが、きちんと定義としてあるわけです。 そういったものを科学しようというのが Translational Science。

実際にLast AuthorのChristopher P.AustinというNIH/NCATSのディレクターの方が『Nature Reviews Drug Discovery』にCORRESPONDENCEを書いています。これはどんな中身かというと、この図1枚に尽きます。要はTranslational Scienceを推進しようとすると、たくさんのことを学んでいかなければいけない。ポイントになってくるのは、自分たちがこのマップの中でどんな仕事をやっているのか。そういったことがわからないと、自分たちの仕事の意義が分からないことになります。

NCATS は先進的なプログラムもやっていて、いち早く教育プログラムを始めていました。これにどういうメリットがあるかというと、NIH/NCATS は Translational Science を進めていこうという一番新しい組織ですが、ほかに NIH の機関がたくさんあります。そういった方々は NCATS と共同研究をやって開発を進めたいわけです。それから NIH には Intramural Research Grant と Extramural Research Grant が あって、Extramural Research Grant が大きいわけで

す。そういった研究資金が必要なために、主にポスドク、PIクラスの人たちが自分の提案を出していく。応募は年間 100 名ぐらいあって、それでBoot Campという名前の座学ところで 50 名まで絞って、そのあとさらに開発セミナーを 1 日で受けるというプログラムで、20 人ぐらいまで絞っていくというやり方です。

このプログラムに参加するメリットは、ここまでいくと NCATS から大型グラントがもらえるかもしれないとか、共同研究に展開できるかもしれないということです。詳細な論文がもう出ていますので、これを見ていただければよいと思います。

プログラムは Day1、Day2 で、8 ページのよう な形で細かいものを割愛して、風下から上流のところまでちゃんとカバーしています。

あとワークショップのところでは、Translational Science Exercise といいますが、これは開発相談を受けるような中身になっています。応募者のほうはこのシートにプロジェクトタイトルやリサーチプロジェクトタイトルを記載します。実はよく見ると、ここで何を書かせているかというと、ターゲット・プロダクト・プロファイルみたいなものを書かせています。それで開発の相談を受けるという流れです。

一方で、ヨーロッパではこれは製薬企業に就職したい人向けのコースで、やはり似たようなコースで、 Translational Science のいろいろなコンポーネントを満遍なく学べるようなプログラムができています。

皆さんご存じのとおり国内においてもだんだん法の整備が進んできて、AMEDもできました。実際に革新的医療技術創出拠点が15ほどあって、九州大学が一番南に位置します。私はこの仕事をもう7年ぐらいやっていますが、HTSやAssay Developmentに加えて橋渡しというものは三つあると思っています。まずは基礎研究の橋渡し、これは知的財産のこと。あとは臨床研究をどうやってつないでいくか。これには薬事が大事です。最終的に実用化といったときに、どうやって産学連携を進

めていくかも大事だと思っています。

もう中西先生が紹介したと思いますが、九州大学に関しては臨床と非臨床に分けていて、この非臨床のパートは中西先生と私とでつくってきました。実際に大学がどうあるべきかというと、教育研究機関になります。ただしAROは当然実務があるし、実務ができない人は困ってしまいます。まずはNCATSからSittaさんという方が来てくれて、これはもう平成28年の話です。そこでパイロットプログラムをやってみようということでやってみましたが、実は対象者を絞り込めなくて成功とは言い難い状況でした。これを糧にして、製薬協の方々にご協力いただいて、ワーキングを7回ほどやって、新しくTranslational Science and Medicine Training Programというものをつくりました。

目的は若手人材の育成ということになりますが、 コンセプトは非常に簡単です。Translational Science のたくさんあるコンポーネンツを2日間で 満遍なく学んでもらおう。もっと実践的なものは当 然OJT や自分のところの組織でやってもらうなど、 そういったことを考えていたわけです。

第1回目に関しては、博士課程の学生を対象にしました。これも成功とは言い難いプログラムです。このときに製薬協の方々と話をしたら、若手でも博士課程の大学院生にしないと自分たちのリクルートにならないみたいな話がありました。少しだけそんなよこしまな考えがあって、実際やってみましたが、結構難しいことをやっています。プログラムに関しては抄録集に書いてありますので、そちらをご覧ください。そして、最初にこの TSMPT というプログラムで、2日間で、創薬企業の方とアカデミアから人を募ってプログラムを進めていった。

ここで分かったことは、対象者を大学院生に限定しないほうがいいだろうということでした。2回目のプログラムではTPP(Target Product Profile)、そういったものにもう少し力を入れたほうがいいだろう。あとプロジェクト・マネジメントとはどんなものかを分かってもらわないといけないだろうということで、通常の基礎研究のところからAssay

Development だとか HTS の話。あとは知的財産の大事なところや、TPP。そしてだんだんクリニカルに入っていく。当然 CMC、GLPも入ってくるという、すごくインテンシブなコースにしたわけです。魅力としては 2 日間で詰め込んでいますから、ここで何となく全体像が分かるだろう、それを狙っていきました。

1回目のパイロットをやったときには、博士課程の学生さんに課題を与えて、どう思う? 何に気づく?という話をさせました。そうではなくて、まず対象者は若手研究者という形にして、やる気のある人ウェルカム。その上でちゃんとした課題を与えなければいけない。よくスタックしてしまうところで非臨床の薬事の橋渡しがあったりします。だから、そういったグループディスカッションの課題をうちにいる一鬼先生につくっていただいて、それで例えばここの下のところにはどういったところを見てこれを考えてくださいというのをやったわけです。

実際に参加者、オブザーバーとしては大学だろうと企業だろうと、いろいろなところから参加していただきました。狙いどおりではありましたが、TPPに厚みを持たせて、あとプログラムに厚みを持たせたら参加者からは結構評判はよかったというデータです。満遍なく皆さん、いろいろ興味を持っていてくれていたという印象を持っています。

受講者からのアンケート結果ですが、とどのつまり2日間でこんなに知識を詰め込んで、おなかいっぱいという人もいれば、あるいは2日間で済んでよかったという賛否両論になってきています。ただし、自分はどの程度ものを知らないのかが分かった点がよかったですと、コメントを頂きました。これは気づきの話なので、非常に教育効果としては高かったのではないかなと思いました。

これは最初のパイロットでやったプログラムで、パイロットの前に試行したプログラムはありますが、平成 29 年度からのパイロットから 30 年度に向けて、若手研究者ということでやったら大学院生ではなく、いろいろな人たちが集まってくれました。皆さんの気づき、そしてこれから自分たちがどの仕事をやっ

ていこうかという動機づけになったと考えています。

あとはワークショップを開催しました。これも大学院生を対象にすると、何でもかんでも秘密になってしまって話せないのです。開発相談にはならなかったので、1回目は踏ん張ったのですが、2回目のところではなるべくPIを広く受け入れました。実際のプログラムの中身に関しては前回とまったく変わりはありません。NIH/NCATSから研究者を招聘して、英語でざっくりとした開発の話をしていただいて、午後でスモールグループ・ディスカッションということでカウンセラーをやったわけです。

このプログラムの中身は完全に NIH/NCATS とまったく同じです。ここの TSMPT のワークショップに参加するシートとして、基本的に Target Product Profile につながるようなものを書いてもらう。そして参加していただく。そうするとやはり PI 級の人が参加してくれて、かなり熱い開発の議論になりました。印象に残った内容うんぬんという話もありますが、やはり Translational Science とは何だろう。これがオーバービューとしていろいろなことが分かってきたり、あと開発の相談を受けることができて、個々の先生方の開発に貢献できたのではないかと考えております。このアンケート結果は時間がないので飛ばします。

2月20日のほうは北海道大学が主催して、シンポジウムを行っております。これはそのままですが、私が講演を担当しました。

これは MEDISO 主催でバイオアントレプレナー の入門研修です。これも 2Day コースにしました。 やはり大学が何をすべきかを考えながら、どんなプログラムをやるかは大事な戦略になってくると思っています。

これはうちのセンター長が見せたと思いますが、 やはり AMED が推奨する産 in 学の形は非常に大事です。企業の方々がわれわれのほうにも来ていただけますが、よい方もいれば、「うーん」という方もいらっしゃるわけです。やはり自前で人を育てる時期に来ていると思います。非臨床に関してうちのスタッフに、どんな出口がありそうか、自分のキャ リアパスの exit を考えてごらんということでつくって もらった図です。

最後に AMED、JPMA、NCATS にお礼を申 し上げます。 どうもありがとうございました。 Translational Science and Medicine Training Program (TSMTP)

代表機関:九州大学 分担機関:北海道大学、東京大学

九州大学病院ARO次世代医療センター 九州大学先端融合医療創成センター

杉山 大介

1

What is Translation?

Translation is the process of turning observations in the laboratory, clinic, and community into interventions that improve the health of individuals and the public - from diagnostics and therapeutics to medical procedures and behavioral changes.

2

What is Translational Science?

Translational Science is the field of investigation focused on understanding the scientific and operational principles underlying each step of the translational process.

3

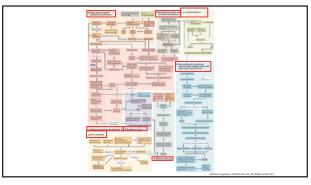
CORRESPONDENCE

A dynamic map for learning, communicating, navigating and improving therapeutic development

John Wagner, Andrew M. Dahlem, Lynn D. Hudson, Sharon F. Terry, Russ B. Altman, C. Taylor Gilliland, Christopher DeFeo and Christopher P. Austin

Nat Rev Drug Discov. 2017 Dec 22. doi: 10.1038/nrd.2017.217.

4



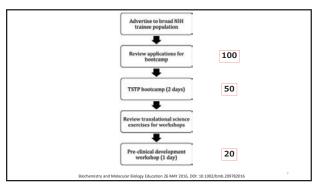
米国NIH/NCATSの取り組み

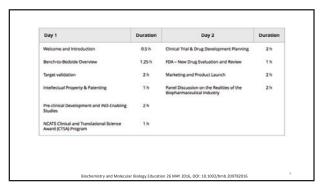
The Translational Science Training Program at NIH: Introducing Early Career Researchers to the Science and Operation of Translation of Basic Research to Medical Interventions

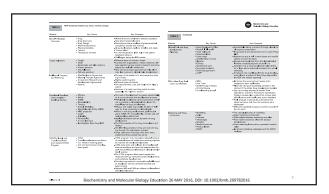
National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, ‡Office of Intramus Training and Education, National Institutes of Health, Bethesd Maryland

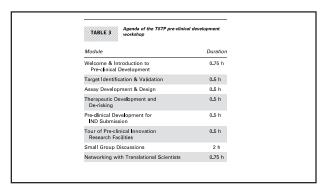
> C. Taylor Gilliland† G. Sitta Sittampalam† Philip Y. Wang‡ Philip E. Ryan‡*

Biochemistry and Molecular Biology Education 26 MAY 2016, DOI: 10.1002/bmb.209782016







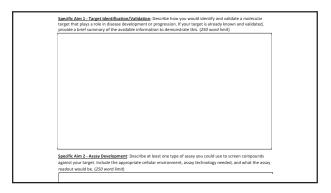


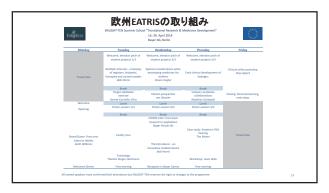
9 10

Translational Science Exercise

The gail of the Translational Science Exercise artificed before it to enable includeduals to think about how to develop and implement a translational center paying the most of the current research program or interests. Participants in the April 5, 2027 Per Clinical Development Workshop at the National Center for Advancing Translational Sciences (EACS) will what the opportunity of location the content of the ceretain in small groups with experienced dring development scientists and receive valuable feedback. The NCATS workshop will also include informative presentations on the size value in ship the size value in the payon and program of the payon and the payon and program of the payon and payon and the payon and the payon and payo

Translational Science Exercise					
<u>Directions</u> : Please follow the stated word limits and do <u>not</u> include any figures or attach any supplementary files. Your completed Translational Science Exercise should be emailed as an attachment feither as a Word document or PDF file 10 Taylor Gilland at <u>collisional or or DPF files or Translational Science Exercise</u> * by 11:59pm EST on Friday, March 17, 2017.					
Name:					
Position Title:					
NIH Institute/Center:					
Research Project Title					
Target Biology and Disease Relevance: Provide a brief overview of the role of your target in normal human physiology and its disease relevance as a potential target for therapeutic development. If you are studying a particular disease without a known molecular basis, describe what targets could potentially play a role in disease etiology. (250 word limit)					



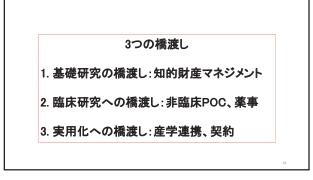


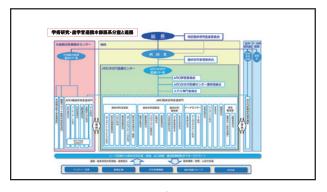




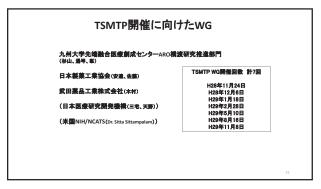
15 16











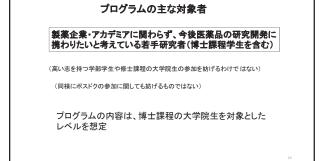
Translational Science and Medicine Training Program (TSMTP)実施の目的

医薬品開発の実際を学ぶプログラムを提供することで、 Translational thinkingの基本を理解した、将来の創薬研究 開発を担う若手人材を育成する

背景

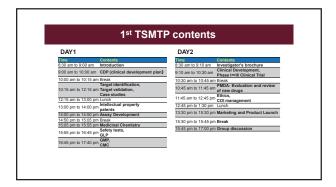
- 画期的な新規医薬品創出に向けて、多くの製薬企業がオープンイノベーションを 推進している。
- 一方で、アカデミア研究者と製薬企業の言語を「トランスレーション」できる人材は、 双方に充足しているとは言い難い。
- 医薬品開発には多くの専門家とその知識が必要であり、単独で推進することは 困難である。
- PM養成講座等は他にも複数あるものの、大人数で実施していることが多い、少人数で実施することで、参加者の積極的な講義への参加、さらにグループディスカッションを実施し創業プロセス全体の理解を深める。

21 22

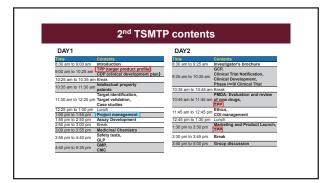




23 24







27 28

<参考> 昨年度の課題

Aグループ 医薬品開発における特許戦略とは

Bグループ 産学連携を上手に進めるにはどのような工夫があるか

Cグループ 非臨床におけるプロジェクトマネージャーの役割

Dグループ 企業とアカデミアにおける創薬研究の違い

The Aim of TSMTP Workshop

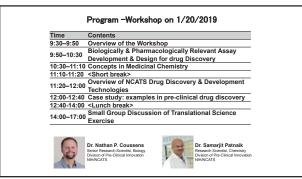
Providing the program to learn the drug development in abroad, and train the young researchers who have an international perspective and promote drug discovery in the future.

Background

- Most of the pharmaceutical companies have advanced overseas to promote open innovation to create breakthrough in drug development.
- Education to train people in academia who has an international perspective and will
 promote drug discovery development, is not enough
- The aim of this workshop is to allow young researchers to deepen their understanding of drug discovery and promote skills for drug development.







TRMTP Previous and even to the successful translation of basis extense from bench to bedaids. To promote medical innovation needs the successful translation of basis extense from bench to bedaids. To promote medical innovation, we think there is a need to construct a bridge between traditional academic research and industrial research to overcome the "Walley of Dauth".

The aim of this workshop is to allow young researchers to deepen their understanding of drug discovery and gramote akills for drug devolugement. The workshop is goided by lectures from NIUNCATS.

During this program, we will discuss how we can develop basis research to clinical implementation based on your original societidess. To prepare that, we would like all of the participants to work on scientific exercises.

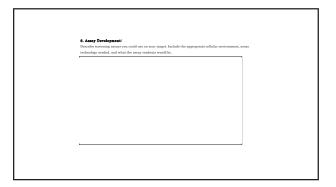
Please follow the directions below and fill in the requirements. The completed short should be submitted as an ental attachment underse as a Word document or FDPS the lot on weinfellment hysteless are job with the subject line "TEMTFVS Workshoots" by \$1.00 m 207 Westmanday January 9, 2010

Please DO ROT includes any confidential information about your studies. You can uses measurements for a Postein X Melecule 20 or just describe non confidential information.

33

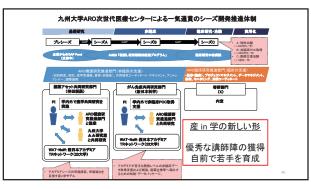




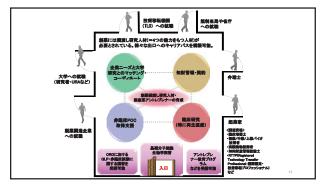








39 40





橋渡し研究戦略的推進プログラム 拠点間ネットワーク (人材育成)

Japan Biodesign

~グローバル医療機器イノベーションのための 拠点ネットワーク構築に向けた取り組み~

八木 雅和

大阪大学大学院 医学系研究科 特任准教授

プロフィール

2003年 東京大学大学院工学系研究科博士課程(電子工学専攻)修了

2003年 文部教官 助手(大阪大学大学院歯学研究科)

2006年 大阪大学歯学部附属病院 講師

2008年 大阪大学臨床医工学融合研究教育センター 特任准教授(常勤)

2015年 ジャパンバイオデザイン プログラムダイレクター 2017年 大阪大学大学院医学系研究科 特任准教授(常勤)

【専門領域】 医用工学



講演概要

医療・ヘルスケア機器イノベーションを実現する人材を育成するために、東京大学、東北大学、大阪大学が連携し、スタンフォード大学と提携して、2015年にジャパンバイオデザインを設立し、ジャパンバイオデザインフェローシッププログラムを開発した。本プログラムでは、10ヶ月間で医療現場のニーズを探索し、解決策を創出して、事業化を目指す。毎年、受講生、ファカルティ、関係者等からのフィードバックによる改善を進め、現在、第4期プログラムを実施中である。また、産業界からの要望を受け、短期間で受講できる社会人向け専門コースや入門コースも提供している。

2019年1月31日時点では、フェローシッププログラムで立ち上げられた9プロジェクト中、起業

2件(うち1件はVC投資あり)、フェロー派遣元企業への導出1件という状況である。起業ケースについては、さまざまなコンテストで受賞する等の成果をあげている。また、他のプロジェクトについても、事業化に向けてプロジェクトを推進中であり、グラント獲得やコンテスト受賞等の成果をあげている。

また、アジア太平洋地域における連携を実現するために、日米医療機器イノベーションフォーラムや BME-IDEA APAC との連携を進めている。

本講演では、ジャパンバイオデザインの人材育成ならびにグローバル展開に関する活動状況と成果について報告し、今後どのように進めるかについて情報共有する。

ご紹介ありがとうございました。大阪大学、そして、ジャパンバイオデザインのプログラムダイレクターの八木と申します。

それでは、東京大学、東北大学、大阪大学で連携して立ち上げたジャパンバイオデザインの現在の活動状況、これまでに挙げてきた成果、そして今後の展開についてお話をさせていただければと思います。

最初に目標に関する認識を共有させていただきます。われわれの目指すところは、医療現場にある問題とその問題を解決できる技術をうまくマッチングさせて問題を解決できるようなものを創る、というところで終わるのではなく、その解決策を現場にサステイナブルに届けることができるシステムをつくる、つまり、しっかり事業化まで実現するということであると考えております。

2ページ目に3つの要素の掛け算という形で示しております通り、どの要素がゼロになっても最終的にアウトプットはゼロになってしまうため、どの要素もとても重要です。

ただ、一方で事業化という観点では、まず、なぜ現場で今、その問題が解決されないままの状態あるのか?について考える必要があると思います。具体的には、例えば、そのニーズを誰も認識していないからなのか、それとも、問題は分かっているけれども解決できる技術がないのか。それとも、それをサステイナブルにできるビジネスモデルがないのか等、について考えないといけないと思います。つまり、現状の'Missing piece'が何であるのかを明らかにして、それに対して、研究チームもしくは開発チームがどういうインサイト、独自性を持って新しい価値を創造し、フォロワーやコンペティターに対してどのようにバリアを築いて進めることができるのかどうか?ということをしっかり考えておくことが重要になってくると思います。

そして、後半に行けば行くほど規制や保険対応 がとても複雑になり、コスト・時間がかかり、リスク が高くなるという医療機器開発の特性を勘案する と、可能な限り早期の段階でインサイトを持つこと で開発リスクを低減することができるのではないか と考えております。

一方で、何となくニーズっぽいものを見つけて、何となく解決できそうな技術を適用してモノをつくってしまい、「さあ、どうやって売りましょう。 困りました」 という話をよくお伺いします。 このモデルで申し上げると、何のインサイトもなく、コストをかけてモノをつくってしまい、一番後ろのリスクが高くなってしまった段階、つまり、事業化のところでインサイトを探そうとしているわけですから、非常にリスクが高い手法となり、失敗する確率が高くなるのではないかと思われます。

実際のところはどうかといいますと、3ページ目に引用した経済産業省によって行われたこれまでの医療機器開発の失敗に関する分析結果によると、基本的に開発の前半の部分に関して十分な検討がなされていない、具体的には、適切な現場の課題・ニーズが捉えられていない状態でプロジェクトを推進し後半で失敗するという例が多いようです。一方で、これは日本だけではなく、世界的に見ても同様で、医療機器開発に失敗する要因のトップ5のうちの3つは、いわゆるニーズに関連する要素となっております。

これまでの話をまとめる形で、4ページ目に、アルバート・アインシュタイン先生のとても含蓄のある言葉を引用させていただきます。ある問題を解決するのに1時間与えられたなら、まず55分かけて何が問題なのかを考え、そして残り5分で解決策を考える。ポイントは55分、5分という割合の話ではなく、WHAT (何が問題で何を達成するのか)、そして、WHY(なぜやるのか)をしっかりと考えた上で、HOW (どうやって解くか)を考えるということではないかと思います。なぜなら、最初の問題の設定を間違えていると、どんなに洗練された解決策を創造しても、それはあまり意味がない

ためです。医療機器開発で言えば、この WHAT と WHY を考える部分がニーズの部分になるのではないかと思います。

医療機器の開発をされている企業様とお話をさせて頂く機会があるのですが、特に4ページ目右下に挙げている視点が欠けているのではないかと感じることがあります。具体的には、製品を提供するときに顧客に課金するわけですが、その時、顧客にとってそのコストを負担するだけの十分な価値をちゃんと提供できるのか?という視点です。総論としてはこれがあったら良さそうだという状態で解決策を創出され、後半部分でそれを買ってくれる人が本当にいるのか?という形でとても苦しい状況に陥ってしまうというケースがあるように思われます。

前記は一例ではありますが、このような点等を早期の段階でしっかり考えた上でプロジェクトを推進するというやり方が、失敗する確率を下げる(成功確率を上げる)ための戦略として有効と思われますが、具体的に、人材育成としてどのように実装するのかという問題があります。人材育成に関しては行き当たりばったりではなく、ある程度、再現性が認められる定式化されたフレームワークが必要となります。そういう観点で、我々は2001年に設立、既に著しい成果があがり世界中で展開されているStanford Biodesign にフォーカスして、提携による支援を受けながら、本分野における日本版人材育成プログラムの開発・運営を実施してまいりました。

これは別に何か魔法のようなものがあるというわけではなく、非常にシンプルな方法です。実際はいろいろと工夫がなされていますが、大筋以下のような流れになります。医療現場に入って問題・ニーズをたくさん見つけます。見つけてきたニーズに対してさまざまな視点で精査してブラッシュアップしながら、見込みのありそうなニーズについて解決策を創出します。そして、コンセプトに関しても、さまざまな視点で精査してブラッシュアップし、見込みのありそうなコンセプトに対して事業化を目指します。

このフレームワークにおける基本的な考え方につ

いては、汎用性が高いので、使い方によって、基礎研究から企業における医療機器開発まで幅広く利用可能であると考えております。ただ、バイオデザインの場合はスピードを重視しておりますので、基本的には、臨床上何らかのエビデンスがあるところに焦点を置いております。言い換えると、原則、クリニカルトライはしますが、クリニカルリサーチはしないという考え方です。また、解決策を実現するために利用する技術については、すべてを最初から作るということはせず、基本的に既存技術を可能な限り利用します。そのため、バイオデザインは、基礎研究や基礎技術開発の成果の上に成り立っているため、ある意味では、表裏一体の関係であると考えております。

我々が実施している人材育成活動の1つであるフェローシッププログラムの概要を6ページ目に示します。こちらは10カ月間のプログラムで、現在4回目を実施しております。今年度については、10月に開始、約1カ月間現場観察を実施して、200程度のニーズを同定しました。そして、先ほど申し上げたようなプロセスに基づいて、4つ程度の見込みのありそうなニーズを選択し、解決策を考案しているという段階です。

2月には、実際にスタンフォードバイオデザインを訪問してイノベーション環境について体験的に学んだ後、シリコンバレーのインキュベータやスタートアップ等で、2週間ほどエクスターンシップを実施しました。今後、必要によって、適宜 IP 出願等を実施し、ビジネスプランを作成し、7月末に修了式を実施する予定です。

7ページ目に、我々が実施している他の人材育成プログラムも含めて例示いたします。先ほど申し上げたフェローシッププログラムは、運営側、参加者側のリソースの関係上、参加できる人数に限りがありますので、3~4カ月程度の期間で受講できるような専門コース、1日で体験できるようなコースを提供しています。その理由としては、実際には、少人数のリーダーだけを育成しても社会になかなか浸透しないため、さまざまなレベルでの教育プログ

ラムを提供することで、社会への効率的な浸透を 進めております。

ジャパンバイオデザインは開始から4年目ではありますが、8ページ目に示すように、これまで9つのプロジェクトが立ち上がり、起業2件、企業への導出1件という状況です。起業ケースの1件については、既にVCからの資金調達に成功し、例えば、2月に大阪で開催されていたMEDIXという展示会に出展して、NHKに取り上げられました。また、他の評価指標としては、人材育成プログラムによる新規雇用創出という点では、常勤3名、非常勤6名がうまれています。社会への浸透という観点では、先ほど述べたさまざま人材育成プログラムにより、500名を超える人材育成 (うちの8割以上が産業界)を実施しました。そして、更なるスケールアップのため、教員(教える側の人員)を増加している状況です。

これらの活動内容に関する世界的な評価に関しては、バイオデザインを創出した組織である Stanford Biodesign からも高く評価され、依頼を受けて BME-IDEA (Biomedical Engineering, Innovation, Design and Entrepreneurship Alliance) にて講演してまいりました。こちらは US において、Entrepreneurship 教育を実施している大学等の教育機関が議論する場で、非常に好評でした。

国際連携に関しては、10ページ目に示す通り、アカデミア分野と産業分野の両面で進めております。アカデミア分野に関しては、先ほど申し上げたBME-IDEAのAsia-Pacific版であるBME-IDEAAPACを、US、シンガポール、インド、中国等と連携して、3年前に立ち上げました。これまで3年間はシンガポールで実施していましたが、今年度は7月末に東京で開催する予定です。こちらに関しては、今年度、新規分担校としてご参画くださる筑波大学様、九州大学様、そして名古屋大学様と一緒に進めさせていただく予定です。産業分野についても、こちらに示す通り、国際的な連携についても5年前から実施しており、昨年度は静岡、

今年度は神戸で実施する予定です。

また、国境無き医師団との連携等により、紛争 地や災害地における医療現場のニーズ発医療機器 開発も進めている最中です。このような形でグロー バルにさまざまな方々と連携しながら国際的な展開 を進めようとしております。

活動に関する成果が幸い少しずつ出てまいりましたが、これは我々の力だけで実現できたという話ではなく皆様方のご支援あっての賜物であると考えています。その意味ではまだまだではありますが、少しずつでも社会にお返ししなければならないという段階になりつつあると考えております。我々としましては、アカデミア、産業界両方をターゲットにして、この思想を浸透させていく具体的な実装のフレームワークとして、学会化の準備を進めております。

こちらは最後のスライドになります。われわれが出した成果を1枚で示せと言われたら、こちらになります。こちらは、第1~第3期の我々のフェローシッププログラムを修了したアルムナイや関係者の方々の集合写真です。彼らの中にはドクターもいれば歯科医、産業界やアカデミアのエンジニアもいます。産業界に関しては、競合関係で普通ならなかなか話をすることが難しいような関係の方々も一緒になっています。でも、同じいい表情をしている。まだまだ数は少ないですが、ここに写っているものが、まさに我々が作りたかったもの、Our productです。

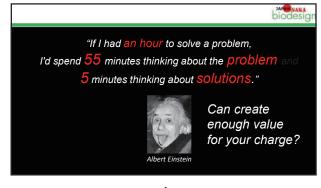
今後我々がやりたいことは、先ほど申し上げたとおり、新規分担校としてご参画くださる筑波大学様、 九州大学様、名古屋大学様に入っていただき、拠点外の大学様や一緒にやろうと言ってくださっている様々な方々と一緒にスケーリングさせて、このようなコミュニティを拡大し、この分野における次世代を担う人材を育成していきたいと考えております。引き続きご支援を何卒よろしくお願いいたします。

ご清聴ありがとうございました。発表は以上です。

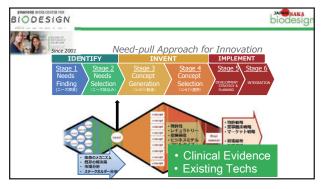






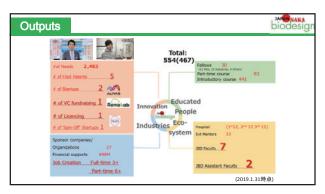


3 4





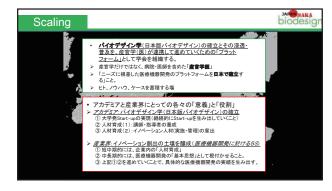








10





11 12

橋渡し研究戦略的推進プログラム 拠点間ネットワーク (人材育成)

医療アントレプレナー育成プログラム Research Studio ~トップリーダーによるメンタリングと国際連携~

荒川 義弘

筑波大学つくば臨床医学研究開発機構 機構長

プロフィール

1976年 東大薬卒、1981年同博修了

1981年~1996年 エーザイにて脳神経領域の医薬品探索研究に従事。

1996年 東大医学部助教授·附属病院分院薬剤部長

2001年 東大病院臨床試験部副部長

2010年 同臨床研究支援センター副センター長

2015年 筑波大学(現職)

【専門領域】 神経科学、臨床研究方法論、臨床薬学



講演概要

新薬の多くは米国起源であり、アカデミアによる 起業が創薬の推進力となっている。また、医薬品 等は、はじめから国際展開を視野に開発する必要 がある。しかしながら、日本では国際展開を視野に した起業チームの核となる医療アントレプレナーが 不足しており、組織的な人材育成が急務である。

筑波大学では、3年間の準備期間を経て、2018年10月から国内初となる医療アントレプレナー育成プログラム Research Studioを開始した。プログラムは2.5か月(+海外1週)のアクセラレーションプログラムで、臨床開発からビジネスモデルまで海外事業も含め豊富なビジネス経験を有するメンターを多数起用して実践的課題を検討し

ていること、また、Stanford 大学 SPARK プログラムや California 大学 San Diego 校と国際展開を視野に連携をしていることなどが特徴である。

2018年は5チームを採択し、3日間のブートキャンプを経て、毎週水曜日夕刻計10回のメンタリングを行い、出口戦略を見据えた実践的計画を策定した。中間および最終ピッチは、国際展開を見据えて海外(Stanford, UCSD, Boston, Taiwan, Berlin)からメンターを招聘し、英語で行った。

優秀チーム2チームは、さらにUCSDと開発した1週間のトレーニングコースに送り、国際展開に向けて更なるブラッシュアップを図る予定である。

議事概要

筑波大学の荒川です。ご紹介ありがとうございました。今日は今年度から開始しました医療アントレプレナー育成プログラム、Research Studio についてご紹介させていただきたいと思います。なお代表機関は筑波大学で、分担機関は慶應大学になっております。

まず、筑波大学での出口戦略についてご紹介させていただきたいと思っています。基本は国内外の臨床ニーズを踏まえて、Target Product Profileを策定し、オープンイノベーションにより早期技術移転を目指す。こういう基本方針のもとでやっております。従来の出口戦略はパートナリングと技術移転です。ただ、これにはいろいろな限界が来ています。そこで新たな出口戦略としてグローバルパートナリング、すでに昨年のBIOやBIO-Europeにもいろいろ出しております。それから創薬ベンチャー起業。今日、ここのところをお話しするわけです。そういったものを取り入れて進めています。

筑波大学は大学発ベンチャーの数では国内 3 位になっています。ベンチャーによる fund raise は昨年 11 月時点で今年度 32 億になっていますが、現時点ではもう約倍になっていると聞いています。

それから CYBERDYNE 社は、ご存じかもしれませんが、ロボットスーツ HAL の会社で、すでに上場しておりまして時価総額 1400 億円という額になっています。

最近、筑波大学で立ち上がったヘルスケア関連のスタートアップ4社を挙げています。このうち S'UIMINとTNAX Biopharma に関してはすでに7億円とか5億円の fund raise をしています。ここで重要なポイントは、経験のあるマネジメント人材がこういうところにいるということが非常に重要になっています。

次に、技術移転とスタートアップのスキームの違いについて挙げさせていただきます。技術移転のスキームでは、研究者が技術価値提案を企業の研究開発部門の方に行っていくわけです。一方で、

スタートアップスキームというのは企業チームが事業価値の提案をベンチャーキャピタルに提案していく。こういうことで、根本的にこちらはビジネスの世界になっていきます。

ただ、どちらも重要なことは、公的ファンドであらかじめ価値を高めておかなければいけないということに関しては変わりありません。

Research Studio 設立の背景を説明させていただきます。新薬開発は皆さんご存じのように米国が圧倒的に多い状況になっていますが、その機動力になっているのはアカデミアによる起業と言われています。

医薬品等の開発は、国際展開を最初から視野に 入れてく必要があります。

起業チームの核となる医療アントレプレナーが日本では不足している。そして組織的な人材育成は 急務である。こういうことから、この Research Studio の計画をしたわけです。

6ページは Research Studio の概要です。これは国内初となる医療に特化した 2.5 カ月+海外 1週のアクセラレーションプログラムです。臨床開発からビジネスモデルまで、海外事業も含め、豊富なビジネス経験を有するメンターを多数起用しています。スタンフォード大学の SPARK プログラム、それからカリフォルニア大学サンディエゴ校と国際展開を視野に連携しています。

具体的には今年度は8月に募集を1カ月しまして、10チーム応募いただきました。うち5チームを選抜して、国内のプログラムに入っていただきました。この国内のプログラムは3日間のBoot Camp、計10回のメンタリング・グループワーク。それか2回にわたるピッチ発表ということになっています。

メンタリング・グループワークのところですが、初めの5回はTPPにフォーカスを当てています。後半の5回はビジネスモデルの構築にフォーカスを当てています。

この国内プログラムの中から2チームを選抜して、今月ですけれども、UCSDと協力して開発したプログラムに、1週間のプログラムですけれども参加いただいています。

このプログラムの対象となる受講者ですけれども、シーズを保有する研究者等ということで、特に 開発意欲のある方に入っていただくようにしています。 それからマネジメント人材、臨床開発等の専門家も併せて募集しています。

8ページが具体的な国内プログラムのスケジュールです。まず10月にBoot Camp3日間をやりました。そこでは知財に関すること、TPPに関すること、医薬品等の開発に関すること、保険償還、スタートアップ、ここで資本政策も入ってきます。それから出口戦略、ピッチテクニック、こういったものをそれぞれの専門家にご講義あるいはワークショップをやっていただきました。

それからグループワーク、メンタリングですけれども、毎週水曜日の夕方にやっておりまして、主会場が筑波大学、副会場が慶應大学で開催いたしました。ここでもこういったトピックに対して、それぞれの専門家にメンターとして入っていただきまして行いました。後半のところも同じように、ビジネスモデルに注目して、こういったところもそれぞれの専門家に入っていただきました。

中間のピッチと最終のピッチを11月と12月に やっております。ここは海外からのメンターにも入っ ていただいてやっています。Stamford SPARK の founder の Kevin Grimes さんや Daria Mochly-Rosen さんにも入っていただきましたが、 それ以外にも海外から広くたくさん参加していただ きました。12月16日は慶應大学で主催していた だきまして、国際シンポジウムを開催いたしました。

9 ページが Boot Camp のときの写真です。こ んな感じでやっております。

主なメンターと講師陣ですけれども、レクメドの 社長の松本さん、スタンフォードの池野先生のお 2人は客員教授として、このプログラムのち上げは 3年前からやっていたのですが、毎月参加していた だいてやっておりました。それから小柳は私どもの TR 推進教育センターのセンター長ですが、実務 的な統括をしています。

それからスタンフォード SPARK の co-founder である Daria Mochly-Rosen さん、Kevin Grimes さん、それからサンディエゴのスタートアップアクセラレーターの Greg McKee さん、それから UC San Diego の IGE プログラムのディレクターの Dennis Abremski さん、この辺りの人たちにかなり中心的にいろいろ協力していただきました。それ以外にベルリン、台湾、ボストンからも入っていただきました。 医薬品業界、医療機器業界のトップリーダーからも入っていただきました。それから VC の方にも入っていただいていますが、いずれもグローバルインベストメントにやっていらっしゃる方ばかりです。

成果ですけれども、出口戦略を見据えた実践的計画と事業評価に耐えられるピッチ。これがもともとの目的ですので、これは当然として、今回、国際的ネットワークの形成につながったことは非常に大きいです。このプログラムに対しては非常に多くの国内外のVCの方、あるいはインキュベータ施設の方も含めて大きな関心を寄せていただきました。そういうこともありまして、ここに大きくつながってきました。

選抜チーム2チームのご紹介をしますと、一つは筑波大学発ベンチャーのMETCELAです。これは重症心不全に対して3Dマッピングを利用した低侵襲心臓再生医療で、すでに非臨床POCを達成して、資金調達を開始しています。このプログラムの成果ですけれども、細胞投与技術の特許戦略、それから臨床開発デザインの具体化、国際展開ポートフォリオという形で得られています。

もう一つのチームは北里大学の Cardio Gas というグループです。これは心筋梗塞の急性期の治療時の再灌流障害に対して、一酸化窒素/水素の混合ガス吸入で障害を軽減しようというプログラムです。健常人のフェーズI試験はすでに終了しています。このプログラムの成果は、早期起業を軸に臨床開発計画を大幅に見直しました。それから

チームの事業化意識も大幅に向上しています。

12ページは UCSD のほうのプログラムです。 筑波大学と UCSD でかなりカスタマイズしてつくっ たものです。向こうでのメンターさんが個別のメン タリングももちろんやっておりますが、重要なのはや はりインタビューです。この 1 週間の間に計 20 回 ぐらい、いろいろなフィールドに出てメンタリングを してきました。そういったところの風景がここに入っ ています。東海岸とも実際にはテレビ会議等でつな いでいただいて、会議もしています。

こういうプログラムでの成果ですが、予想したことですけれども、メンターの経験値の違い。いずれもシリアルアントレプレナーです。それから彼らが持っている人脈、スピード感が大幅に違います。これはなかなか日本では得られない環境だと思っています。それから、日本と米国の環境の違い。これも予想したことですが、改めていろいろなことに気づかされました。事業評価の観点の違い。それはわれわれはどうしても技術的な困難さとかそういったところに注目が行ってしまいますが、彼らは競合状態のほうをかなり見ています。

それから個別チームの成果も見てきましたが、海外開発戦略の見直しにつながりましたし、SABやビジネスパートナーの候補が上がってきました。

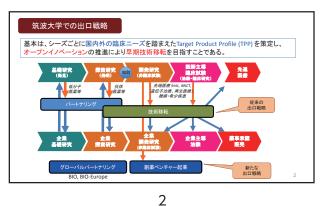
CardioGas チームのほうは、医療環境と意思 決定者の違い。これは具体的に何を言っているか というと、ER での環境が違う。日米の環境の差 がはっきりと出ています。それから臨床試験での具 体的な留意事項。これは東海岸で実際に同様の 試験をやっているところとネットで結んでいただき、 そういったディスカッションをしていく中でこのへん が明らかになってきましたし、リクルートの度合いも 全然違います。それから、新しいモダリティとして の評価も受けました。

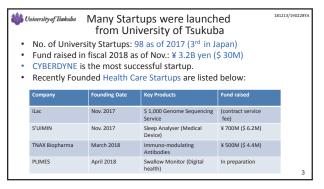
これは最後のスライドですが、来年度は開始時期を少し早めていきたいと思っています。これは終わりは同じようになっていますが、10月のイベント、6月のイベントなどいろいろなものがございますので、少し早めに行って、いろいろなイベントに参

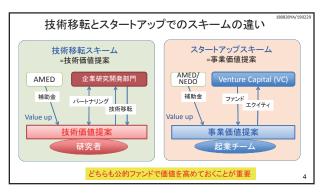
加できるようにしたいと考えております。ですので 4 月から公募を開始し、分担協定に関してはすでに 手を挙げていただきまして、従来の慶應大学だけで なく京都大学、大阪大学、九州大学に手を挙げて いただきましたので、そういったところを中心に体験 コースをやるということで計画しております。

それから、長いように思いますが、実は今回、毎週のようにメンタリングプログラムをやりましたが、ちょっと忙しすぎたということがあって、2週間隔で行う。それから、ほかのイベントとの絡みや夏休みがありますので、こんな感じにしています。以上です。









Research Studio設立の背景

- ・新薬開発は米国が圧倒的に多く、アカデミアによる起業が新薬 開発の推進力となっている。
- ・医薬品等は、はじめから国際展開を視野に開発する必要がある。
- ・起業チームの核となる医療アントレプレナーが不足しており、組織的な人材育成が急務である。



5 6

対象とする受講者

1. 【シーズを保有する研究者等】

国内の大学院生・アカデミア研究者・アカデミアと共同研究を実施する企業研究者・教員等でアカデミア発の医療シースを持ち開発意欲のある方 (特に、起業を検討中あるいは、起業間もない方が望ましい。)

2. 【マネジメント人材】

ビジネス経験を持ち、1の研究者のシーズをもとに起業することを検討中の方にたたい、ヘルスケア領域での大学発ベンチャー支援に実績のあるベンチャーキャピタル(VC)の推薦が必要です)。

1. 【臨床の専門家】

起業に興味があり、アカデミアに所属している医療または臨床開発の経験のある方。

7

コース	BootCo	amp (集中	(講義)	Target	Product I	Profile (\$	1ルーブ・	ワーク)	中間発表	ES.	ネスモデ	ル (グル	-ブ・ ワ-	-ク)	最終	発表	国際シンボジウ
	10月6日	10月7日	10月8日	10月10日	10月17日	10月24日	10月31日	11月7日	11月11日	11月14日	11月21日	11月28日	12月5日	12月12日	12月	158	12月16日
日時	(±)	(日)	(R)	(%)	()k)	(8)	(3K)	()k)	(日)	(%)	()k)	(8)	(3)()	(8)	(3	E)	(日)
		終日			18	30 ~ 21	:00		終日		18	30 ~ 21	.00		#	B	終日
会場		筑波大学		主:筑波	大学、副	慶應大年	¢、(ネット	参加可)	筑波大学	主:筑湖	大学、副	: 庚應大	学(ネット	参加可)	筑波	大学	废据截坠大学病?
	イン	トロダクシ	コン	各專門	リメンター	による講	黄とメンタ	リング	ピッテ発表 G1	各專門	リメンター	による講	黄とメンタ	リング	ピッチ条表	G1	
	知的財産 Target Product Profile		価値提案	非臨床 POC	知財職略	保険信遣	開発 戦略	(英語) G2 G3 (国内外の G4 メンター) G5	資金	出口 大モデ ル	海外 ピッチ	ピッチ	(英語) G2 G3	1			
	医薬品の開発 医療機器の開発								加速			展開	税額	(国内外の メンター)	G4 G5		
				_	5.0-	とのゲルー	70-0	_	Lus		4.4-	とのゲルー	70-0			us	アントレブレナ・
内容	再生医療等製品の開発 保険債退 スタートアップの設立		製品	用法用量	50 85	Pitch	Dack 配品)	漢演会 Kevin V Grimes	チャネル		収量の液	Pltch		漢演会 Darira-Mochly		育成環境に関す る国際シンボ (公開)	
		出口戦略		対象疾患	安全性毒性	技術移転	Pitch (医療		(Stanford SPRAK)	顧客との 関係		n.	Pitch (E/B	Deck	Ro (Stanfore		
		のエコシス ROのサオ		競会	規制	保険價道	Pitch (再生		総括	/(-)- +-	リソース	コスト構造	Pitch (再生		総括	表彩	

8



9

10







11 12



UCSDプログラムでの成果

190228

プログラム成果

- ・メンターの経験値の違いの認識:シリアルアントレブレナー、ネットワーク、スピード感 ・日本と米国の環境の違いの再認識:医療環境、規制
- ・事業評価の観点の違い: 競合状況等重視

個別チーム成果

Metcelaチーム

・海外開発戦略の見直し ・Scientific Advisory Board候補 ・ビジネスパートナー候補

CardioGasチーム

- ・医療環境と意思決定者の違い ・臨床試験での具体的留意事項 ・新しいモダリティとしての評価

14 13

2019年度計画(案)

- 1. (4-5月)公募開始、1日体験コース(東西の数大学にて実施)
- 2. (6月半ば)Boot Camp
- 3. $(6月\sim12月)$ Group work/Mentoring(10回)
- 4. (12月)最終ピッチ
- 5. (2月)海外プログラム

次年度開催情報は、T-CReDOホームページを御覧ください。 メールでのお問合わせも随時受け付け 【Research Studio 事務局】E-mail: TR_info@md.tsukuba.ac.jp



生物統計家人材育成支援事業

生物統計家人材育成支援事業 「生物統計家育成の取組~東京大学~」

松山 裕

東京大学大学院医学系研究科 生物統計学分野・教授

プロフィール

1992年 東京大学医学部保健学科卒業

1996年 東京大学医学部 疫学·生物統計学教室 助手

2000年 京都大学大学院医学研究科 医療統計学分野 助教授

2003年 東京大学大学院医学系研究科 生物統計学分野 助

2013年 東京大学大学院情報学環·学際情報学府 准教授

2014年 東京大学大学院医学系研究科 生物統計学分野 教授

【専門領域】 生物統計学、理論疫学



講演概要

日本医療研究開発機構 (AMED) は、2016 年10月から生物統計家育成支援事業を開始し、 生物統計家育成拠点として東京大学大学院と京 都大学大学院が選定された。東京大学では大学 院学際情報学府に生物統計情報学コース、医学 系研究科に生物統計情報学講座を新設し、医学 系研究科公共健康医学専攻、薬学系研究科と協 力して座学教育、また東京大学医学部附属病院、 国立がん研究センターにおいて実地の臨床研究研 修・実習を行うこととした。座学カリキュラムは、 臨床医学概論、疫学、臨床試験方法論、生物統 計基礎・応用科目、研究倫理、修士論文など計 27 科目 (36 単位) であり、AMED が要求する 科目をほぼカバーしている。病院での実地研修・ 実習(6単位)では、医療関係者と協同して質の 高い臨床研究を推進できるスキルを身につけるた め、1年次の導入的研修(臨床研究者に対する CREDITS e-ラーニング:倫理・行動規範コース、 臨床研究実施コース、医学部学生用の臨床研究 体験プログラムへの参加、各種委員会・コンサル テーションへのオブザーバ参加など)と2年次の 実践的実習(プロトコル立案、データマネージメント、 統計解析計画書・報告書作成、生物統計実務支

援など)を行う。2018年4月に11名の第1期 生が入学し、2019年4月には第2期生10名が 入学予定である。本発表では、東京大学での生 物統計家育成支援事業の概要、現状、課題につ いて発表する。

議事概要

ご紹介ありがとうございます。東京大学生物統計学分野の松山でございます。私のほうからは今ご紹介にございましたが、東京大学における生物統計家育成の取り組みについてご紹介させていただこうと思いますが、その前に簡単にこの生物統計家育成支援事業が始まったことの背景、あるいは内容について簡単にご紹介させていただこうと思います。

皆さんご存じのとおりディオバン事件をはじめとする、わが国の臨床研究における不正あるいはデータの信頼性、臨床研究の質の保証に関わるいくつかの問題がございました。それを受けて、国の健康医療戦略推進会議などでも生物統計家の育成あるいは確保がうたわれております。

そのような国の方針だけではなくて、われわれ生物統計家といわれる人たちが主に属している学会、日本計量生物学会がございますが、その学会からも常に生物統計家を育成あるいは確保することは提言されております。あるいは日本学術会議、国立大学附属病院長会議などにおいても常に生物統計家育成に関わる提言がなされています。

それを受けて、2016年7月にAMEDで生物 統計家育成支援事業の公募がありました。そして 2016年10月から東京大学と京都大学の2拠点 が選ばれて現在に至っているわけです。

その AMED 生物統計家育成事業に関しては、 その内容、あるいは目的に関しては、一番の大きな目的あるいは成果としては、臨床研究を実施している医療機関に生物統計家を送り込むということになります。 わが国においては統計家、あるいは理論の統計をやっている研究者はそれなりにいると思いますが、医療関係者と共同して一緒に臨床研究を進めていく、実務家としての生物統計家と言われるものが不足しているのが 1 つの大きな問題です。それを解決するためにこの事業が動いているわけですが、先ほど申しましたように東京大学と京都大学の 2 拠点が選ばれ、最終的にはわが国における臨 床研究あるいは治験の質の向上につなげる環境の 整備を行っていきたいということになります。

われわれとしては科学的客観性を持つことは当 然ですけれども、高い倫理性も持った生物統計家 を育成するための人材を育成しようとしております。

先ほどご紹介がありましたが、この事業は AMED の委託開発研究費だけではなく、助成金として製薬協さんからもお金をいただいて、産官学共同のプロジェクトとして行っております。年間、1 拠点当たり約 10 名程度の修士号を持った生物統計家を輩出することを目的としております。

この事業の1つの特徴としては、いわゆる大学院の修士課程の教育、座学の教育だけではなくて、やはり医療関係者と共同して実際臨床研究を動かしていかなければなりませんので、育成拠点と言われるものがありまして、病院と共同して、実際の実務もやりながら学生を教育していくことが1つの特徴です。東京大学に関しては医学部附属病院と国立がん研究センター、京都大学においては医学部附属病院と国立循環器病センターが育成拠点を形成しております。

われわれ東京大学における取り組みをここから具体的にご紹介させていただこうと思います。われわれは大学院の中の情報学環・学際情報学府といわれるところに大学院を設置しました。学際情報学府は2000年にできました全学における情報に関する総合的な教育研究組織としてつくられた、比較的新しい組織です。その中に2017年から正式に、六つ目のコースとして生物統計情報学コースを立ち上げました。

具体的には、学生は学際情報学府の生物統計情報学コースに入学いただきますが、それを教育・管理運営する寄付講座を設置しました。寄付講座に関しては医学系研究科内に生物統計情報学講座を設置いたしました。もちろん生物統計家といわれるものに関しては統計学の知識はもちろんですが、医療に関する知識も当然ある程度必要ですので、

私が所属する公共健康医学専攻、いわゆる SPH と言われるところの教育も一緒に受けていただいております。先ほど申しましたように、医学部附属病院および国立がん研究センターの二つに実地研修所として協力いただいております。

あとわれわれの1つの特徴としては、附属病院と国立がん研究センターの2拠点だけではなく、その学生さんたちが将来就職する先の候補として、インターンシップ研修受け入れ先として6ページにお示しするような7医療機関を分担機関として協力いただいております。

この教育プログラム運営の中心を担う寄付講座に関しては、6名の専属の教員を採用しております。 専門分野は生物統計学はもちろんですが、薬剤疫 学あるいは臨床疫学といわれるものを専門とした専 属の教員を採用しております。

学生の選抜に関してですが、これは東京大学大学院の入試の規程に則りまして、通常の外国語試験あるいは統計学の専門科目および書類選考で一次試験をいたしまして、二次試験として口述試験を行っております。

実績としては、2018年度、今年度が第1期生になりますが、定員10名程度のところで19名応募があり、11名の合格者を出して、現在、第1期生として11名がおります。そして来年度、4月からの第2期生として25名の受験者がおりまして、11名合格を出して、来年度10名程度の学生がまた入学することになっております。

カリキュラムに関しては、座学と実地研修・実習という2本の柱がございますが、座学に関しては27ほどの科目、修士論文を含めて合計36単位を用意しております。そして実地研修に関しては東大病院、がんセンター、両方に関してさまざまなプログラム科目を用意しております。

修了しますと修士号(学際情報学)といわれる ものが授与されます。それに加えて、合計で42 単位ありますが、そのうち約90%以上を取得した 者に関しては、生物統計家育成支援事業推奨科目 履修証明書を、学位記とは別にコース修了証明書 を学府長名で発行するということになっております。

座学に関しての細かいことですが、生物統計学、 臨床試験・疫学方法論、公共健康医学という三つ の柱をもとに、10ページに示すような科目を用意し ております。臨床試験をやっていく上で生物統計家 として最低限必要な知識を学べる科目を用意して いると考えております。

実地研修に関しては、東大病院、国立がん研究 センター、それぞれにおいてさまざまな会議に同席 させていただいたり、あるいは実際のプロトコルを 模擬的につくってみたり、実際にすでに終わったデー 夕に関してデータ解析を実際にやってみたり、サン プルサイズ設計を実際にやってみたりということの 実地研修を現在行っております。

そのカリキュラムの特徴をまとめると、生物統計家に必要な最低限の知識のための特徴を持ったカリキュラムを用意していると思います。ただ理論だけでなく、実際に統計解析ソフトを使ってデータ解析のスキルも習得できるようなカリキュラムになっております。また、病院での実地研修を通して、なかなか難しいことですが、医療関係者とコミュニケーションを図りながら、実際に医療関係者と病院で働くことの生きがいを持ちながら実務を習得できるようなカリキュラムになっていると考えております。

先ほど申しました分担機関としてインターンシップをわれわれは追加しましたが、昨年5月にインターンシップとして7医療機関を追加いたしました。なぜ追加したかと申しますと、大学院ですから夏休み、冬休みはそれなりの時間はありまして、その間遊んでいただくわけにはいかないので、13ページに示すような医療機関に1、2週間行っていただいて、将来、そういう職場で働くことを体験いただいております。

われわれとしては、学生を育てることが1つの目 的ですが、もう1つの柱として、社会に対して生 物統計学を発信していくことも1つの目的です。ス ライドに示すような聴講コースをいくつか行っており ます。2カ月に1回程度、主に臨床研究に従事す る医師、研究者あるいはさまざまな方向けに生物 統計学の基礎を教えてセミナーをしたり、あるいは 学生に対してセミナーを行ったり、あるいは昨今の 臨床研究、生物統計学のさまざまな最新のテーマ に関してシンポジウムを年に数回行っております。

これが最後のスライドですが、まとめると、学生も対象はさまざまな方がいらっしゃると思いますけれども、学部レベルの統計教育、基礎的な数学の素養を持った方を受け入れて、そして情報学環という組織を使って、その中のコースを受講していただくこと、並びに医療機関のOJTを通して他分野の専門家と一緒に共同して働くという協調性を養いながら、そして最後には臨床研究を実施している医療機関に行っていただくことがゴールです。

いくつかの問題点もございますが、今現在1つ 大きな問題としては、最後に示した医療機関での 生物統計家の雇用という問題があります。医療機 関によって対応が異なるかと思いますが、第1期 生が来年4月にもう出ます。その際に先生方、皆 さま方の医療機関でぜひ生物統計家を雇用してい ただくことをお願いして、私の発表とさせていただ きます。以上でございます。 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30年度成果報告会「人材育成に係る取組の紹介」

AMED生物統計家育成支援事業

生物統計家育成の取組〜東京大学〜

東京大学大学院医学系研究科

公共健康医学専攻生物統計学分野

松山 裕

1



AMED 生物統計家育成支援事業

- ■実務家としての生物統計家を育成し臨床研究実施機関に送り出す
- AMEDは製薬業界の協力のもと、生物統計家を育成する2つの育成 拠点を選定
 - 東京大学大学院、京都大学大学院
- ■産学官が一体となって臨床研究・治験の質の向上に繋げる環境 整備事業
- ■高い倫理性、科学的客観性をもつ生物統計家を育成



http://www.amed.go.jp/news/release_20161004.html

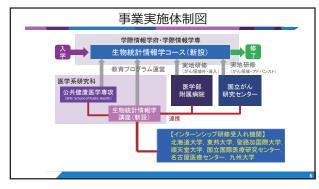
3

生物統計家育成支援事業

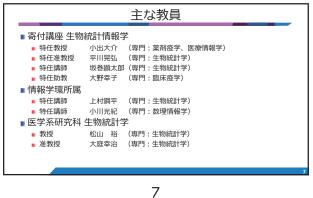
- AMED(委託開発研究費)+ 製薬協(助成金)
 - 日本で初めての産官学共同プロジェクト
- ■年間10名の修士レベル生物統計家を輩出
- ■連携病院とともに育成拠点を形成
 - 東京大学大学院: 医学部附属病院・国立がん研究センター
 - 京都大学大学院: 医学部附属病院・国立循環器病研究センター

4





5 6



選抜方法	(定員・時	期・入学	者数)	
	2018年度	2019 [£]	<u></u> F度	
入試時期	冬季 (2月)	夏期(8	月)	
定員	若干名	約10	名	
受験者数	7 19名	25%	3	
合格者数	7 11名	114	3	
	1.7倍	2.31	音	
	一次試験		二次試験	
	已試験	- 書類選考	口述試験	
外国語	専門科目	百炽热气	口处此例	
TOEIC, TOEFL, IELTSの事前受験又 はTOEFLの当日受験	統計検定2級相当の 選択式(20問)・ 記述式問題(2問から 1問を選択)	資格 (統計検定 等),推薦書, 研究計画書などを 審査	生物統計家としての 素養や長期的な 展望について問う	

8

カリキュラムの概要

■ 座学

■ 27科目、36単位(修士論文を含む)
■ 公共健康医学専攻、薬学系研究科の講義を含む

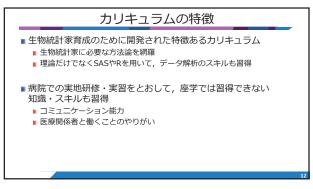
■ 実地研修・実習

■ 27科目、6単位
■ 東大病院 12科目
■ がんセンター 15科目
■ 学位:修士(学際情報学)
■ 生物統計家育成支援事業推奨科目履修証明
■ 42単位中38単位(90%)以上を取得

9

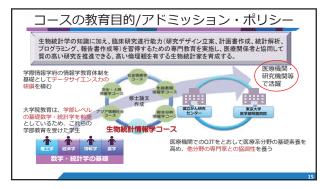


10



インターンシップ (分担機関B) 2018年5月にインターンシップ受入れ機関を募集 - 國床研究支援組織を有する国公私立大学、国立病院機構、国立高度専門医療研究センター、國床研究支援の東務経験のある生物統計家が2名以上在籍していること 7機関でインターンシップ研修(1-2週間)を実施 - 夏季:北海道大学(2名),聖路加国際大学(2名),順天堂大学(2名), 国立国際医療研究センター(2名),名古屋医療センター(2名),九州大学(2名) - 冬季(予定):東邦大学(1名),名古屋医療センター(1名)

13 14



ご清聴ありがとうございました.

生物統計家人材育成支援事業

臨床統計家育成の取組~京都大学~

佐藤 俊哉

医療統計学 教授

京都大学 大学院医学研究科 社会健康医学系専攻

プロフィール

1981年 東京大学医学部保健学科卒業

1986年 東京大学大学院医学系研究科保健学専門課程博士後期課程修了

(保健学博士)

1986年 東京大学医学部保健学科疫学教室 助手

1991年 文部省統計数理研究所 助教授

1996年から1998年 ICHガイドライン [臨床試験のための統計的原則]専門

家作業部会厚生省代表

2000年 現職

【専門領域】 医療統計学、疫学



講演概要

京都大学大学院医学研究科は、京都大学医学 部附属病院、国立循環器病研究センターを分担 機関として、2016年10月に生物統計家育成支 援事業の拠点のひとつとして採択された。2016 年11月、医学研究科に外部資金による「臨床統 計学講座 | を設置し、2018年4月からは医学研 究科社会健康医学系専攻に、高い倫理性と科学 的客観性をもつ臨床統計家育成を目的として特別 コース 「臨床統計家育成コース」を開講した。社 会健康医学系専攻は高度専門職業人養成を目的 とした公衆衛生系専門職大学院であり、国際的な コアカリキュラムの中に「医療統計学」が含まれ ていることから、臨床試験に関する実務統計家で ある「臨床統計家」育成に最適な専攻となってい る。臨床統計家育成コースのカリキュラムの特徴 は、統計数理研究所と協力して統計基礎科目の開 発を行っていること、社会健康医学系専攻での豊 富なリソースと教育経験があることがあげられ、学 生は医師・看護師・薬剤師といった医療職の学生 と机を並べて講義・実習を受けられる環境にある。 大学院での座学のみならず、京都大学医学部附

属病院、国立循環器病研究センターという、革新的な治療の研究・開発の現場で実地の研修を受けている。また、大学院教育だけではなく一般向けの聴講コース、専門家向けのセミナー・シンポジウムを開講しており、聴講コースは e-learning 教材として web 配信を行っているので、ぜひみなさんに活用していただきたい。

議事概要

ご紹介ありがとうございます。京都大学医療統計の佐藤です。私のほうからは、京都大学でのこの臨床統計家育成の取組について報告させていただきます。

まず初めに、臨床統計家育成コースとはどういうところか。先ほど松山先生から生物統計情報学コースのお話がありましたが、概要について説明し、次いで、どういう教育カリキュラムかということをお話します。それから医療機関での実地研修です。京大は国立循環器病研究センターと京都大学医学部附属病院の2機関に協力をお願いしていますけれども、そこでの実地研修の状況。最後に大学院の教育だけではなく、シンポジウムや聴講コースとしてどのようなものを行っているかを報告いたします。

初めに臨床統計家育成コースの概要ですが、 先ほど松山先生からも紹介いただきましたように、 2016年10月に東京大学と京都大学が国内の2 拠点として生物統計家育成支援事業に採択されま した。京都大学では2016年11月に医学部教授 会で医学研究科内に臨床統計学講座を設置するこ とが認められました。

支援講座としては私のところの医療統計学が担当して、臨床統計学講座運営委員会として、医療統計学の私のところが委員長を務め、健康情報学、医療経済学、薬剤疫学、これらの講座はのちに紹介する社会健康医学系専攻の専攻長、副専攻長を務める分野の教授の先生たちです。それから附属病院の森田先生のところの医学統計生物情報学、この五つの講座が運営委員会として人事を行っております。

現在、この臨床統計学講座は特定教員3名と特定研究員3名を雇用して、臨床統計家育成コースの教育に、私たちの医療統計学と一緒にあたっております。

先ほど松山先生から東京大学の公共健康医学 専攻についてご紹介がありましたが、私たちのとこ ろは 2000 年に設置された公衆衛生系の専門大 学院です。日本で初めて設置された専門大学院で、2003年からは法科大学院の設置に伴い専門職大学院に移行しておりますけれども、公衆衛生の専門職大学院として国際的にはMaster of Public Healthの共通したコア 5 領域というものが定められています。そのうちの一つが医療統計学、Biostatisticsがコア 5 領域の一つとして定めらてれていますので、まさに専門職大学院でもありますし、実務家としての統計家を育成するところとしては適したコースではないかと思っております。

この社会健康医学系専攻の中に特別コースとして、別枠で臨床統計家育成コースを去年の4月から開始しております。やはり高い倫理性、科学的客観性を持った臨床統計家を育成することを目的にしていて、私のところの医療統計学分野と新たに設置した臨床統計学講座の2講座が一体となって運営をしております。

年間、毎年 10 名程度合格するということにしておりまして、学位のほかに「臨床統計家育成コース修了証」を、副プログラム相当として研究科長名でこのコースをきちんと修了したことの証明証を出すことにしております。

この臨床統計家育成コースでの教育ですが、 先ほどお話ししたMPH (Master of Public Health)で必要とするコアの5領域、これは社会健康医学系専攻のすべての学生の必修科目となっております。そのほかに統計基礎科目として統計数理研究所に協力いただいて、さまざまな統計基礎科目の開発を行い、それと同時に非常勤講師もお願いして、講義の実施を担当していただいております。

それから臨床統計科目として、社会健康医学系 専攻ですでに私たちのところ、医療統計学分野が 開講している講義内容に加えて、この臨床統計学 育成コースのための新規開講科目も複数開講して おります。そのほか臨床試験、臨床研究の実施に 必須な医学やレギュラトリーサイエンスといった必須 科目についても社会健康医学系専攻のリソースを 利用して教育を行っています。

9ページが主な臨床統計家育成コースの概要です。左上の統計基礎関連の科目のところが統計数理研究所と連携協力いただいて作成しているコースです。先ほど松山先生からもいろいろな臨床研究の不正事件が今回の契機となったことをお話しいただきましたが、われわれのところは、統計家としての職業倫理、プロフェッショナリズムといったものにも非常に力を入れて教育しています。

それから医学・公衆衛生関連科目として、先ほどお話しした MPH のコアの 5 領域である疫学や健康政策といったものもきちんと学ぶようにしております。それから医学基礎、臨床医学概論といったものも必修のコースとして加えております。

10ページは講義の一例で、私の医療統計学の 講義です。もちろん臨床統計家育成コースの学生 だけでなくて、社会健康医学系専攻の学生、ある いは医学博士課程の学生も聴講に来ていて、毎年 70人ぐらいが聴講しています。こうやって他の医 療職の学生と机を並べて勉強できる環境になってお りますし、また実習では少人数のグループにして、 必ず臨床統計家育成コースの学生と医師、看護 師、薬剤師といった医療職のバックグラウンドを持っ た学生が同じグループでディスカッションできるよう に配慮して、講義、実習を行っています。

先ほど松山先生からも、コミュニケーションが大事だというお話がありました。臨床試験の実施はさまざまな職種の方たちとの共同作業になりますので、そういった方たちとのコミュニケーションも私たちのところは必須だと考えております。コミュニケーションは二つ双方向であると思います。一つは臨床統計学の考え方を、数式のようなものを使わずに分かりやすく医療職の方たちに伝える能力と、それから今度は医療職の方たちが説明した医学用語ですとか専門用語をきちんと理解できる能力、この双方向のコミュニケーションを重視しています。そういったこともあって、医学基礎I・II、臨床医学概論といったものを必須の講義として取り入れています。もちろん座学だけではこういったことは達成で

きませんので、医療機関での実地研修も行っております。

京都大学医学部附属病院では臨床研究総合センターのデータサイエンス部の森田教授に主に協力をいただいて、大学病院で実施している多様な領域での臨床試験の実務を教育していただいております。

それから、国立循環器病研究センターではデータサイエンス部の濱崎先生に協力をお願いして、ナショナルセンターでの循環器領域、それから医療機器の開発の臨床試験に関する教育をしていただいております。

こういったところで大学院では学べない革新的な 治療の研究・開発の現場での臨床試験の実務教 育を行っていただいています。

実地研修としては、1年次の導入的研修と2年次の実践的研修と分けています。1年次は医薬品・医療機器開発の全体像を把握するということです。それから臨床試験実務への導入ということを行っていただいていますし、2年次は来年度から開始するものになりますが、実際のデータマネジメントあるいは解析計画書や解析報告書の作成といった、試験統計家として必要な技能の実地研修を行う予定でいます。

京都大学にはiPS細胞研究所がありますし、国立循環器病研究センターでは補助人工心臓やECMOといった先進的な医療機器の開発を行っておりますので、そういったところの関連施設の見学といったものも行っていて、学生は非常に刺激的だといって好評です。

最後にシンポジウム・聴講コースについてです。 専門家向けに臨床統計シンポジウムといったものを 毎年開催しております。第1回は統計数理研究所 の樋口所長に基調講演をお願いしました。それか ら先ほど松山先生から、われわれ医療統計・生物 統計家の所属する団体として紹介されましたが、日 本計量生物学会との連携も密に行っています。昨 年度は第2回の臨床統計シンポジウムとして日本 計量生物学会との共同主催で、今ICHの統計ガ イドラインの改定が行われていますが、その内容に ついてのシンポジウムを開催しました。

それから、今年度は12月に統計数理研究所に昨年4月に新しくできた医療健康データ科学研究センターとの共同主催で、第3回のシンポジウムを行っています。この3回目のシンポジウムでは国際計量生物学会の元会長であるGeert Molenberghs 先生に基調講演をお願いして、国際シンポジウムということで開催いたしました。

それから、聴講コースとしては三つ開講しており ます。いずれも京都大学のウェブサイトから e- ラー ニング教材として無料で配信を行っています。特に 真ん中の臨床研究者のための生物統計学につい て紹介しますと、全10回で、10回目まですべて ビデオ撮りは終わっていますが、現在9回目まで が e- ラーニング教材として Open Course Ware (OCW) というところから無料で公開しています。 10回目もたぶん来月には公開が始まる予定ですの で、来月には全10回すべて皆さん聴講できると思 います。ぜひこういったものを人材育成など、いず れの講義もできるだけ数式を使わないで医療関係 者に分かりやすく講演をしておりますし、1回1時 間ぐらいですが、10分~15分のスキットに分けて ビデオ撮りをしていますので、短い時間でも視聴で きるように配慮しておりますので、ぜひ補助教材あ るいは教材として使っていただければと思います。

最後になりますが、臨床統計家育成コースでの 人材育成は、もちろん統計の教育も大事ですが、 統計教育だけではなく、臨床試験の実務に関わる 多様な領域のカリキュラムが必要となっていて、東 京大学さんでも私たちのところでも苦労しているとこ ろであります。先ほど稲垣座長からも質問がありま したように、詰め込み過ぎと言われていますが、ど うしてもこれぐらいは頑張ってやってもらわなければ いけないというところと学生の負担も考えて、われ われもこれからさらにカリキュラムをブラッシュアップ していきたいと思っています。

それから、臨床統計学を希望する学生はかなり たくさんいます。昨年は21名が受験していますし、 今年度は34名が受験しました。統計の基礎、数学の基礎がないと難しいのでだいぶお断りしていますが、この倍ぐらいの人数の事前の面談をしています。ですので、今後もこういった形でできるだけ宣伝を続けて、臨床統計家をリクルートしていきたいと思っています。

先ほど松山先生からもありましたように、来年3 月に卒業生が出ますので、今日お越しいただいている臨床研究センター、中核病院の皆さま方には臨床統計家育成コースあるいは東京大学の生物統計情報学コースの卒業生の採用をお願いしたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。 平成30年度革新的医療技術創出拠点プロジェクト成果報告会

生物統計家育成支援事業 臨床統計家育成の取組 ~京都大学~



佐藤俊哉

京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻医療統計学 2019年2月28日



ÎACT 🐰

アウトライン

- 臨床統計家育成コースの概要
- 臨床統計家育成コースでの教育
- 医療機関での実地研修
- ■シンポジウム・聴講コースの開催

1

臨床統計家育成コース の概要

http://www.cbc.med.kyoto-u.ac.jp/



Clinical Biostatistics Course

臨床統計学講座の設置

2

- 医学研究科内に外部資金による「臨床統計学講座」を設置
- ▶2016年11月
- 支援講座(医療統計学)
- 臨床統計学講座運営委員会
 - ▶医療統計学(委員長)、健康情報学、医療経済学、薬剤疫学、 医学統計生物情報学
- 特定教員3名(教授 田中司朗、助教2)、特定研究員3名

3

4

社会健康医学系専攻

- わが国初の公衆衛生系専門大学院として2000年に設置
 - ▶2003年より専門職大学院(Master of Public Health, MPH)

5

- 国際的なMPHコア 5領域
 - ▶医療統計学 Biostatistics
 - ▶疫学 Epidemiology
 - ▶環境科学 Environmental Health Science
 - ▶社会·行動科学 Social and Behavioral Science
 - ▶健康サービス政策学 Health Service Policy

臨床統計家育成コース

- 医学研究科 社会健康医学系専攻内
- ▶特別コースとして設置(別枠入試)
- 高い倫理性、科学的客観性をもつ臨床統計家を育成
- 医療統計学・臨床統計学、2講座が一体となって運営
- 10名程度を合格
- 学位 社会健康医学修士(専門職)
 - ▶「臨床統計家育成コース修了証」を研究科長名で発行 (副プログラム相当)

臨床統計家育成の取組~京都大学~

臨床統計家育成コース での教育

http://sph.med.kyoto-u.ac.jp/campus-life/syllabus/







- MPHコア5領域
- 統計基礎科目 ▶統計数理研究所と協力して開発、講義実施
- ■臨床統計科目
 - ▶社会健康医学系専攻での既開講科目
 - ▶本コースのための新規開講科目
- 医学、レギュラトリーサイエンス、といった臨床研究・臨床試験 の実施に必要な科目

8

育成コースカリキュラムの概要

10

7

統計基礎関連科目

献記 整定例連合日 統計的推測の基礎(2単位) 生存時間解析(1単位) 統計モデルとその応用(1単位) 多軍性の考え方(1単位) メタアナリンス(1単位) 臨床統計家の実務スキル(プログラミング実習、 1単位) 統計家の行動基準(職業倫理、1単位)

臨床研究·臨床試験関連科目

医薬政策・行政(1単位) 医薬政策・行政(1単位) 医薬品の開発と評価(1単位) 医薬品・医療機器の開発計画、薬事と審査 (2単位) ゲノム科学と医療(2単位) 基礎医療倫理学(1単位)

臨床統計関連科目

医療統計学(2単位) 医療統計学実習(2単位) 安終調整の方法(2単位) 解析計画実習(2単位) 臨床試験の統計的方法(1単位) 観察研究の統計的方法(因果推論、2単位)

医学·公衆衛生関連科目

接学 1-11(2里位) 感染症疫学(1単位) 感染症疫学(1単位) 產業,環境衛生学(1単位) 社会健康医学と健康政策(2単位) 行動科学(1単位) 医学基礎 1-11(4単位) 脑床压坐整線(2単位) 臨床医学概論(2単位)

講義風景



10

9

臨床試験の実施はチームワーク

- 医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師、医療倫理、データ マネジメント
- 臨床統計を専門としない職種とのコミュニケーションが重要
 - ▶数式を使わずに臨床統計学の考え方を分かりやすく伝える 能力
 - ▶医学・医療に関する説明を理解できる知識 (医学基礎I・II、臨床医学概論を必修)

11

医療機関での実地研修



PACT



12

医療機関での実地研修

- 京都大学医学部附属病院
 - ▶ 臨床研究総合センター データサイエンス部(森田智視)
 - ▶大学病院での多様な領域の臨床試験
- 国立循環器病研究センター
 - ▶ データサイエンス部(濱崎俊光)
 - ▶ナショナルセンターでの循環器領域・医療機器の試験
- 大学院では学べない革新的な治療の研究・開発の現場での 臨床試験の実務教育

13

実地研修の内容

- 導入的研修(1年次)
- ▶医薬品・医療機器開発の臨床試験全体像の理解、臨床 試験実務への導入
- 実践的研修(2年次)
 - ▶データマネジメント、解析計画書・報告書の作成など試験 統計家として必要な技能の実地研修
- 革新的な治療の研究・開発の現場の見学
 - ▶iPS細胞研究所、補助人工心臓・ECMO等の医療機器開発 関連の動物実験施設

13

14

シンポジウム・ 聴講コースの開催

15









■ 第1回 キックオフシンポジウム(2017年3月) ▶基調講演 樋口知之(統計数理研究所所長)

■ 第2回 ICH E9(R1)「臨床試験におけるestimandと感度解析」 について(2017年12月)

臨床統計シンポジウム

- ▶日本計量生物学会との共同主催
- 第3回 Estimands and Missing Data in Clinical Trials (2018年12月)
 - ▶医療健康データ科学研究センター(統数研)と共同主催

16

▶基調講演 Geert Molenberghs(元国際計量生物学会会長)

聴講コース

- 大学生のための統計学入門(全5回)
 - ▶京都大学Open Course Ware(OCW)からWeb配信中
 - https://ocw.kyoto-u.ac.jp/ja/graduate-school-of-medicine-jp/10
- 臨床研究者のための生物統計学(全10回)
 - ▶医療従事者向けのわかりやすい解説
 - https://ocw.kyoto-u.ac.jp/ja/graduate-school-of-medicine-jp/12

17

- オオサンショウウオ先生の医療統計セミナー
 - ▶京都大学KoALAからWeb配信

17

臨床研究者のための生物統計学

18

- 1. なぜランダム化が必要なのか?
- 2. リスクの指標と治療効果の指標
- 3. 仮説検定とP値の誤解 ■ 4. 生存時間解析の基礎
- 5. メタアナリシス
- 6. この臨床試験できますか?
- 7. データマネジメントとは
- 8. ランダム化ができないとき
- 9. 交絡の調整
- 10. 回帰モデルと傾向スコア

おわりに

- 臨床統計家育成コースでの人材育成の紹介
 - ▶統計教育だけでなく、臨床試験の実務に関わる多様な カリキュラムが必要です
 - ▶医学、職業倫理・研究倫理、レギュラトリーサイエンス、…
- 臨床統計学を希望する学生は多数
 - ▶昨年度21名、今年度34名が受験

19

パネルディスカッション 2

ARO 支援人材の育成・キャリアパス

座長:楠岡 英雄

革新的医療技術創出拠点プロジェクト プログラムスーパーバイザー

座長: 稲垣 治

革新的医療技術創出拠点プロジェクト プログラムオフィサー

パネリスト:

池田 浩治 東北大学病院 臨床研究推進センター 開発推進部門 部門長

花岡 英紀 千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 部長・教授

森豊 隆志 東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター センター長

中村 健一 国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門 研究企画推進部長

清水 章 京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター 副センター長

名井 陽 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 未来医療センター センター長

楠岡 英雄

それでは今回の成果報告会最後ですが、パネルディスカッション 2ARO 支援人材の育成・キャリアパスを進めさせていただきたいと思います。

拠点をサイトビジットで訪問させていただくと、どこも支援人材が足りない。育成をどうするか、後継者をどう育てていくかという話があります。それから、どこも雇用条件がいわゆる非常勤や任期付きであって、いかにキャリアパスを構成していくかは大きな関心になっております。また厚生科学審議会の臨床研究部会でも、今いろいろ課題の検討をしている中の一番大きな課題の一つが支援人材の育成、キャリアパスの形成というところで、そういう意味では今一番ホットな話題で、各拠点も一番関心のおありのところかと思います。

本日は拠点の中から6人の先生方に登壇いただいております。まずご紹介させていただきます。東北大学病院臨床研究推進センター開発推進部門の部門長、池田浩治先生です。よろしくお願いいたします。続きまして、千葉大学医学部附属病院臨床試験部部長の花岡英紀先生です。東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター、センター長の森豊隆志先生です。国立がん研究センター中

央病院臨床研究支援部門、研究企画推進部長の中村健一先生です。京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター、副センター長の清水章先生です。そして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、センター長の名井陽先生であります。

時間が非常に限られておりますので、人材育成とキャリアパスという二つのテーマに分けさせていただき、まず人材育成について、後半をキャリアパスということで進めさせていただきたいと思っております。先ほど打ち合わせをいたしまして、まず人材育成につきまして、拠点での取組につきまして、お2人の先生にまずご発言いただき、そしてディスカッションをしたいと思っております。まず、最初に東北大学、池田先生からお願いいたします。

池田 浩治

東北大学臨床研究推進センターの池田です。私 のほうから人材育成の取り組みについて、他の拠 点とは少し異なる点として、新卒の人材を育成する というところに取り組んでいることについてご紹介し たいと思います。

東北大学病院は、シーズの数はほかの拠点に比

べて少し多めの数を扱っています。研究者の先生方と話をすると、寄り添って伴走してほしいという希望をいただくことがあるため、伴走するスタッフも多く必要となってきます。もちろん専門的な知識もそうですが、専門的ではない話でも気軽に相談できるような人がほしいとの要望があります。そのため、6年前から新卒採用を始めて、毎年2~5人ぐらい採用しております。そのまま5年間ずっと定着する方もいますが、半分ぐらいはそのあとに例えばCROもしくは他のARO、さらにはライフサイエンス関連企業に転職しています。

新卒者の育成時のポイントですが、新卒ではプロジェクトマネジメントは難しいので、まずはプロジェクトマネジメントの見習いやスタディマネジメントの見習いから始めますが、最初の年から PMDA 相談などに同席して、まず出口目線でちゃんと最後まで見られるようにすること、さらに保険の話なども聞かせて、最初は薄く広くていいので幅広く知りなさいといったところから始めて、そこで自分が興味を持つところを深めていってもらう。そんな形で人材育成をしています。

もちろんベテランのプロジェクトマネジメントには 到底及ばないですが、研究者に寄り添う程度のプロジェクトマネジメント、さらには簡単な薬事戦略に きちんと PMDA と相対できるような能力は 2、3 年たってくるとできるようになってきます。こういった 形で育成した人材が企業等に行きましたが、開発 の基本的なところが分かっているし、臨床試験も多く見ているし、いろいろなことを教えなくても即戦力で使えるという意見もありましたので、こういった形の人材育成も一つの形としてご提案できるのかなと 思っています。

楠岡

もう一方、人材育成につきまして東京大学の森 豊先生からお願いいたします。

森豊 隆志

東京大学に限らず臨床研究支援組織は即戦力

が必要であるということから、さまざまな背景を持った企業出身者、規制当局出身者等を集めて構成して、なんとかやり繰りしているというのが実情かと思います。

そうした中で人が異動するという場合、その方が いなくなると業務が回らなくなるということもしばし ば起こりがちというのが実情かと思います。東京大 学ではこうしたことを回避し、新人の方でも成長し ていけるようにということで、まずはしっかり業務が 回るように、業務の標準化、効率化に取り組もうと、 昨年から業務改善プロジェクトとして取り組んでいる ところです。こうした形で標準化、効率化をするた めには、それぞれの業務に関してのジョブディスク リプションをしっかりとし、またタスクを明確にして、 それぞれについての研修制度を導入し、さらには 人材育成の効果が上がったかどうかに関して、い わゆる人事考課とは別になりますけれども、(人材 育成効果) 評価制度を導入し、それぞれが目標を 立てて、よりよい業務ができるようにしていきたいと 取り組んでいるところです。

それにあたっては、並行して経験の高い CRO から出向いただいて、リーダーとしてあるべき業務はこういうものだということを示す形で連携しながら支援いただいているということを進めております。

こうした形で組織が安定してきましたら、それぞれの部署から適材適所を見出すという意味で人材の流動性を持たせていければ、キャリアアップにつながっていくといった道筋も見えてくるのかなと考えているところです。以上、東京大学の現在、取り組みを開始したところをご紹介させていただきました。

楠岡

ありがとうございます。まず池田先生、森豊先生にお伺いしたいのは、いずれも非常にオンジョブトレーニングが中心になるということで、その点に関して、オンジョブトレーニングに関する目標設定、あるいは評価、どこまで到達できているかという評価。そして最終的に、その期間あるいは段階においてどういうことがこなせるようになるかという、プ

ログラムといいますか、カリキュラムというか、何か そういうものを、森豊先生のところでは標準化とい うことでそういうアプローチをされているかと思いま す。それが他の施設でも使えるようなものになって いる状況なのか、まだまだ開発途上なのか、この 辺りにつきまして、それぞれ一言ずつお教えいただ けますでしょうか。

池田

オンジョブトレーニングに限って言うと、どちらか というとスタディマネジメント業務は、やり方が決まっ てきやすいので、業務の標準化を取り入れていま す。まず一通りそれに沿ってできるようになるのが 一つの目標です。

むしろ難しいのはプロジェクトマネジメントのほうです。こちらはどちらかというと白紙に絵を描くようなところもありますので、まずやって見せるところから始めて、それをまず見てもらいます。そのときに、次から自分 1 人で行けるようにと思ってくださいと必ず伝えるようにします。私たちのやり方の特徴としては、PMDAも1年目に必ず一度は1人で面会に行かせます。1人で行っても対応できそうな課題を与えるのですが、できそうなものをまずやってみて、1人で対応できるというのが1年目の目標として設定しています。

その上で、1人でロードマップが書けるかどうかが次の目標になります。ロードマップをまず書いてもらって、何度も直しながら、次に1人で書けるようになるかどうかができてくると、次は1人でプロジェクトマネジメントができるかどうか。こういったところをメルクマールに置きながら育てていくというか、そういった形で今取り組んでいます。

森豊

東京大学では SMO 的な業務に関して、CRC に関してはすでに詳細なカリキュラム的なものも含めてあります。また文科省主催でスタートした CRC 養成研修もオーガナイズしていて、体系的な育成システムは整っています。その一方、CRO 的な

業務に関してはまだまだということで着手した段階です。できれば来年度にかけてモデル的な(人材育成効果)評価といったものができればと考えている段階です。

楠岡

ほかのパネリストの方からこの育成に関して、何かご意見ございましたら、お願いしたいと思います。 どうでしょうか。

花岡 英紀

育成には私たちも非常に苦労しているところです。実は私たちが一つだけうまくいっているところは CRC の育成です。 CRC は千葉大学では 20 人ぐらいいます。 平均の就業年数は 8 年ぐらいです。 私たちは SMO 経験者ではなく、新人を雇用しています。 そして「CRC の教育プラン」というテキストを、ファカルティ・ディベロップメントで教育の専門家の先生にテキストをつくるのを手伝っていただきまして、それをコーディネーターが実務的に改訂して、それを使って教育しています。また薬学部の学生の研修も 2 人 1 組で 20 週間来ます。

ですので、常に研修生がいるという状況です。そういった、教えるということで教える人の教育になる。そういう教育をしている環境をつくるのが重要だと思っています。それはある意味、私たちが医師として研修医、ネーベンを教えるのと同じことをコーディネーターの世界でもやっていて、それが非常にうまく回っていて、うちは辞める人もいなくて、もともと千葉の田舎なのでコーディネーターの募集も少ないのですが、なんとかうまく回っているというところです。ただ、この取り組みが他の部門に全部いっているかというとまだまだです。先ほども他の先生がおっしゃっていますが、私たちも他の部門の教育育成をこれから行っていくところです。そういう教えるという環境をつくっていくのが大事だと思っています。

中村 健一

国立がん研究センターの医師の育成に関してやっていることですが、われわれにはレジデントあるいはチーフレジデントという制度があります。この中で、チーフレジデントは2年目にどの診療科を回って研修してもいいという制度があります。これまではわりと研究所に行って基礎研究することが多かったのですが、最近では医師主導治験をチーフレジデント1年目で任されることがありますので、それのスタディマネジメントをやるために2年目に臨床研究支援部門にローテートしてくることが多くなりました。そうすると2年目のときに経験のあるスタディマネージャーが上について、医師主導治験のノウハウ、実際の動かし方を医師も自分で学んで、それをものにしていくという良いサイクルができつつあります。

そういう経験をすれば臨床研究支援部門の重要性も分かりますし、その後、自分がPIになるときにも支援部門とうまくやっていく、あるいはそのまま支援部門に興味を持って、その方向に進んでくれるような医師が何人か出てきていますので、若手の段階で支援部門にローテートさせるのは比較的うまくいっている取り組みかなと思っています。

名井 陽

まだ成功例とまでは言えないかもしれませんが、いま薬学部と病院で連携をとっております。薬学部の3年生の後半ぐらいだったと思いますが、Pharm.D コースという3カ月の実習コースを連続してずっとやっております。それプラス、分野配属という形で臨床試験あるいはTRといったところに所属して、そこで研究開発のことを横で見ながら学んでいくという学生を採っているという状況があります。そういったところで薬学部から就職を新卒でしていただくという形で、今少しずつ回り始めているというところがあります。

清水 章

人材育成のプログラムで、前半の部分で紹介が

あった PI ですね。実際に臨床研究をしようとする、 あるいは臨床開発をしようとする人たちに対する教育プログラムや、統計家の育成の試みがされましたが、支援人材に対してはまだ確立していないのが現状だと思います。

京大では限られた分野ではありますが、薬学系、あるいはいわゆる医療系の大学院の修士課程の学生などをインターンシップとして受け入れて、まずそこで実情というか、こういうことをしているということにまず興味を持ってもらうところから始めて、それは人材の確保というところとも直接リンクしていますが、そういう形で受け入れてOJTを始めていくという取組を開始したところではあります。

定式化されたプログラムがまだないのも事実ですが、CRC さんの分、それからスタディマネージャーなど比較的タスクが定式化できる職務については、今いろいろなところで教育プログラムがつくられているところなので、そういったところは今なんとなく屋根瓦式の、出たとこ勝負的な OJT になっていますが、今後はよりシステマティックに行われていくようになるだろうと期待しております。

楠岡

ありがとうございます。育成と後半のキャリアパス とは切っても切れない関係ですが、育成ばかりに時間をとっておられないので少し進めたいと思います。

先ほど CRC のことが少し出ました。支援人材の中で一番歴史が長いのは CRC で、平成 10 年からスタートして、20 年です。ベテランの指導的立場になる CRC の方もかなりの数が出てきている中で、ご承知のとおり CRC の育成カリキュラムは、座学を中心としたものに関しては初級者向けと上級者向けがすでにでき上がって、AMED でも改訂版を公開しているような状況です。さらに、先日の臨床試験学会で少し発表がありましたが、自治医大の研究グループと言いますか、小原さんという方が班長になられて、CRC の OJT について熟達度を測定する方法と、その熟達度に応じて OJT のプログラムをどう進展させていくかという研究結果、こ

れはまだできたばかりで、これから実施してみない と本当に使えるかどうか分からないわけですけれど も、今そういう研究も出てきております。

ほかの職種はまだ CRC ほど歴史がありませんので、なかなか難しいと思いますけれども、いずれAROの間でとか、あるいはそれ以外の周辺の教育を専門にされている方々を巻き込むような形で、OJT などに関しても熟達度をどう評価していくか、規定していき、その中で OJT プログラムをどう進めていくかは、今後の検討課題として進めていく必要があるのではないかと思っています。引き続き、検討を進めていくべき課題ではないかと思っています。

それでは後半はキャリアパスにつきまして、稲垣 先生お願いいたします。

稲垣 治

続けてキャリアパスという観点でご意見を伺いたいと思います。特にキャリアパスはおそらく単純なキャリアだけの問題ではなく、それぞれの人たちの処遇の話、処遇に関係した評価の話と、いろいろな話が出てくるかと思います。そういったところについて、花岡先生、千葉大ではどのような形でされているか、ご紹介いただけますか。

花岡

千葉大学では 2012 年からリクナビを通して理系の大学院卒の人を雇用してまいりました。現在まで33 名ぐらいの方を雇っています。ただ最初キャリアパスがなかったので、どうしても離職者が多く、皆さん CRO のある企業に行ってしまうということで、2015 年ぐらいからなんとかしようということでキャリアパスの案を人事部長がつくって、これを提示してくださいということで皆さんにご納得いただきました。ただ、それができたのは昨年度です。昨年度、「国立大学法人千葉大学職員給与規程第 4 条第2項の医療職の1の適用範囲について」という文書をいただきました。それは学長決裁ということで、「その他の職員」というところで「医療職の1」に医療法施行規則第 22 条と書いていますが、

要は臨床研究支援人材を当てるという決定を病院 と大学としていただきました。これによって現在私 たちが雇用させていただいているスタッフについて、 経験および知識を有する者として雇用後3年以上 経った者について、ここに入れております。

こうした人材について 1 年目はローテーションによ る OJT ということで、研修医と同じように 3 カ月単 位でグルグル各室を回っています。 今年も6人の新 人が各部門を3カ月ごとローテーションしていただき、 2年目から固定して、DM室、モニタリング室に配 属して、4年目以降に先程申し上げたキャリアパス の医療職に入れます。「医療職の1|とは、薬剤師、 検査技師等です。彼らと同じような形で2年目には 2級になって、おそらく8年目ぐらいには3級にな る。室長クラスになるには20年かかると思いますが、 大学の中のキャリアパスに入れていただくことができ る。一応枠ができた。あと座布団ができるかという 問題はまだ残っておりますが、予算のことはあります が、頑張っている若手を教育して、みんなでプロジェ クトをやっていく、そんな人材育成とあわせたキャリ パスを描いているところです。これはまだ始めたばか りで、昨年度5人これに異動したばかりです。今年 度あるいは来年度対象者 3 人ぐらいいますので、そ ういうメンバーがきちんとキャリアアップできるように していきたいと思っているところです。以上です。

稲垣

千葉大学としてキャリアパスのための枠組みがと りあえずつくられたという中で、その枠組みの対象 は支援人材の人たち全てですか。

花岡

支援人材はいろいろな方がいらっしゃるので、もともと医療職の方もいらっしゃいます。これはあくまでも支援人材のうち医療職に該当していない方の枠で、理系の修士を出た方です。ですから全体として100名のうちの2割ぐらい、20人ぐらいが若い人も含めて該当します。

稲垣

医療職に該当しない方のためのキャリアパスの枠 をつくられたということですね。

花岡

はい、そうです。

稲垣

ありがとうございます。がん研究センターの中村 先生のところではどのような形でされていますか。

中村

今の千葉大学の取り組みは非常にすばらしいと 思います。医療資格を持たない方の処遇がしっかり しています。そういった方を医療職の俸給表に載 せたのはすばらしいなと思っています。われわれも ARO 支援人材の確保には苦労しています。今、 面接で応募者に立て続けに断られており、非常に 良い方がおられても給料を提示すると、そこで断ら れてしまう。企業、CRO が相手になりますので、 良い方にはなかなか給与面で折りあっていただけな いことで非常に困っているところです。その中でも 困っているのは、今話題になりました医療職を持た ない優秀な方です。こういった方を雇用し一定の 給与を与えたいと考えており、看護師や薬剤師の 資格を持っていたらそちらの俸給表に当てることが できますが、医療職を持たない方はどうしても安め になってしまいます。厚労省の臨床研究部会でも 人事院の俸給表を作ってはどうかという話が出てい ましたし、あるいはがんセンターは国病機構と横並 びですので、そこは理事長の楠岡先生に何とかし ていただけないかとか、そういうことも考えたりする わけですが、医療職のない方でもしっかり一定の給 与が与えられるような俸給表をつくるべきではない かと思って、今動いているところです。

ただ、そこで一つ問題になるのは、どういった方をその俸給表に載せるかということです。その点、 千葉大学の医療法の規程を使うというのはなるほどと思いましたが、公的な資格があればいいとい う見方もあります。 CRC は臨床薬理学会の資格などいろいろな資格がありますが、スタディマネージャー、データマネージャー、それからモニターなど、今までしっかりとした公的な資格はなくて、ARO 支援人材の比較的公的な資格がこれからは必要ではないかと思っています。

臨床試験学会では山口拓洋先生など、モニターの技能検定がつくられておられますが、そういったものをもう少し拡大して、スタディマネージャー、データマネージャーにも学会レベルの資格をつくる。それをキャリアラダーの中にうまく埋め込んで、到達目標として資格を活用することが必要なのではないかと思っています。私はちょうど今キャリアラダーをつくっているところですが、そういった公的な資格をつくることも視野に入れつつ、そこは考えていきたいと思っています。

稲垣

キャリアラダーの中に、それを示すための資格があるといいというお話であったかと思います。 それは学会レベルの公的なものが望ましいということになるでしょうか。

中村

そう思います。研究班である楠岡班で CRC のものをつくられたような形でもいいかと思いますが、いろいろな方に説明するとき、事務方に説明したりするときに、ある程度学会レベルの公的な性格を持っていたほうが説明しやすいというか、効果はあるのではないかと思っています。

稲垣

ありがとうございました。今のような話を受けまして、今度は大阪大学の名井先生のところでは、先ほど薬学の方を巻き込んでいるという話もあったかと思います。薬学からの Pharm. D. はともかくとしても、医療職のない方々をどのような形で処遇するかというところで、阪大の場合の事例等はいかがなものでしょうか。

名井

阪大もそこはかなり大きな問題です。いわゆるスタディマネージャー、CRC、モニター、DMといったところがおそらくそういうところに該当するかと思いますが、全体の2、3割、1/4程度を特例化という形で無期化雇用することはできていますが、今のところ評価基準を入れたり、あるいは実際にそれを使った評価を行ってキャリアアップ、あるいはステップアップを実際に行う風土自体がアカデミアにはなかなかない。そこが1つの大きな課題と考えています。

稲垣

課題点の具体的なイメージとしてはどのようなも のでしょうか。

名井

アカデミアの先生方にはわりとご理解いただける ような気はしますが、一般企業と違って、先ほども 少しお話が出ましたが、いわゆる人事的な評価を 行って、それで例えば給料を上げられるとか。

実際、例えば特例化したとしても、それで無期化になったとしても、そこから先、給料をどうやって上げるのか。その上げる方法自体が今のところない部分もあります。大学の中では事務職もあり、あるいは工学、文学、そういったいろいろな中での統一的な給与の考え方やキャリアアップの考え方の中で動かざるを得ないところがかなりありますので、その中で新しいルールを病院の中だけでつくるというのはなかなか難しい状況です。

稲垣

大学全体としてのキャリアアップの枠組みも必要 ということですね。先生方、ちょうど北から西に向 かって座っていただている中で京都を飛ばしてしま いました。清水先生、この辺りで何か、あるいは ほかの方の話も聞いたところで何かございますか。

清水

京都大学でも、今皆さんがおっしゃったような事情、キャリアパスをきちっとつくりたいと思っても、どう評価するかという問題と、それから実際の雇用の維持ですね。アカデミアでやることにある意味意気を感じてというか、企業ではなく、そういうところで勤めて本当に先進的な開発などに携わるということに一定の意味というか、ぜひそういうところに来たいということで来ていただいたような方でも、続けたいという意思があっても雇い止めの問題が発生したり、そのあと全然キャリアが変わっていかないと、自分の将来設計としてずっとこのままいるわけにはいかないということで辞められてしまう、ほかへ移られてしまう。CROに再就職すれば待遇もずっとよくなるということで、どうしていこうかというのは共通の悩みだと思います。

幸いにして京都大学の場合は、かなり前から特定職員という制度をつくっております。きっかけは単純なことですが、教員と事務職、医療職以外に大学で雇用する手段は、普通はないです。実はIT関係の整備をしていく中で、大学全体で起こった問題ですが、非常に高度な技術を持って職に当たらなければいけないが、教員として雇用するのは合わない。教育をするわけではないが、SEのような方を雇用しようと思っても雇用する術がない。教授の職にしたとしても、なかなか一般的な社会の中での給与と合わないぐらいの状態なのに、普通の事務職で来てくださいではとても雇用できない。かといって、それを外注で契約してやればできるけれども、倍以上のコストがかかる。

そういったことがきっかけになって、教員でもないし、事務員でもない、一定の特殊な技能があってということは、例えば IT の SE のような方もそうですし、契約を担当するような弁護士、あるいは知財を管理する弁理士など、そういった特定の技能、技術があって、高度な仕事に当たる方に特定職員というカテゴリーをつくって、そのかわり定員外で雇用しますので特定職で年俸制でという形になります。そうすると技量に応じた給与体系をつくって、給料を出せる。

これは今の期限付きの職の場合に5年云々の5年度目の問題が生ずる場合にできた制度なので、その制度が発展してきて、今度大学の中でも教育職と事務職以外、事務職から特定職員になる方もいるし、一時期、教育的な職に就いていた教員でも特定職員という形で雇用できるというフレキシビリティを持たせました。それが今になって若干生きてきた。

それであると研究職的な職務という解釈もできるので、職務であることをきちっとディスクライブすれば5年ではなくて10年の職にできる。当然一定の評価をして、本人も継続する意思があるといった場合にそれを評価して、特定職員として雇用する。特定職員の給与の決め方は技能、能力に見合ったものということになるので、そこは対応する教員相当なり、あるいは医療職相当なりのところとその方のキャリアとを総合して決めることができますので、一定の水準を担保できるだろう。そういうことで、昨年度ぐらいからそういう例をつくって運用を始めたところであります。ただ、いずれ10年が来るというのがあって、座布団付きにできないということがありますので、その問題です。

一方、京大では来年度、次の4月からですが、センターの改組の計画をしています。今六つぐらいの部門があって、それを実務的な部門とマネジメントする部門と、大きく二つの部門に統合します。実務部門に関しては非医療職なり医療職だけれども、実際の診療行為ではない支援職に就くという方がいるところなので、そちらは今の制度でいこう。マネジメントの部門は、ある意味ゼロからつくっていくようなところは非常に研究的な職務ではあるので、これについては教員相当の職を与えるのが個人的にはいいのではないか。ただ、これから改組することは決まっていますが、そこから先、職員をどう処遇するかについては今後の課題だというところです。

稲垣

特定職員というお話はなかなかおもしろいところ がありますが、高度な技術や特殊技能を持っている というところで、先ほどの中村先生の話にありましたが、何らかの公的な資格といったものは、そのときにはサポーティブなものになるのでしょうか。それとも、それは単に学内で認定されれば OK という話でしょうか。

清水

学内的には学内で認定されれば OK ですが、それをどう説得するかというときに公的資格、医療職なら医療職があるということは非常に大きな説得力を持つ根拠になります。 医療職免許のないような方でこういう職に就いてキャリアアップをしていくというときには、ある意味の公的資格は非常に重要なところではないかと思います。

稲垣

公的な資格がキャリアアップの評価の際に1つの 指標にはなるということですね。ありがとうございます。

今のいろいろなお話に対して、パネラーの皆さんからお互いに質問あるいは確認したいところ、あるいはそういう点だったらという追加発言等ございましたらお願いしたいのですが。

池田

キャリアパスの話を伺っていて、われわれも京都 大学から伺ったようなお話、特定職員に近いイメー ジのものは運用されていて、いくつか参考にさせて いただくところと実際運用できているところがあると 考えています。

今の話は長く同じ場所に勤めてもらうことが前提になってくると思いますが、今現場が直面しているのは長く勤めてもらえない点です。業務が多すぎて、給料もそんなに高くない環境の中で、ここに入ってくれる人は、報酬系の発想で入る人よりは情動系の発想で入る人が多いです。ここで仕事をする、こんなアカデミアイノベーションを支える仕事はすごくおもしろそう、やってみたいと思って入ってくれる人は、最初は給料のことを問題視していませんが、3年、4年たってくると周りの人より待遇がよくない

ことが分かってくる。だけど、おもしろいから頑張れる。そういう中でたくさん仕事をやってくれているのですが、そのうち家族もしくは本人を含めて、やりがいだけでは長くは頑張り切れないというのが出てきてしまって、結局辞めざるを得ない。もう少し仕事が楽なところに行かないと、もたいないというほうがむしろ現場的には問題になっています。そこをなんとか変えていかないとキャリアパスの前にブラック企業化してきているなと率直な感想として感じています。臨床研究中核病院という環境の中で、特に私たちはスタディマネジメント、プロジェクトマネジメントをやっていますが、現場の責任者としてこの課題について言わないといけないと思っています。ぜひ彼らに魅力的なキャリアパスを提示して、そこでもう一踏ん張りできる環境を整えてあげたいなと。

その上で稲垣先生がおっしゃったように、私たちのところは何かの資格を持つことが学内外向けにアピールになるので、例えばプロジェクトマネジメントをやる人だったら知財検定を受けてもらう。もちろんスタディマネジメントであれば GCP パスポートを取ってもらうとか、こういったところは 1 年目から積極的にチャレンジしてもらって、学内の人事評価の中でプラスの評価をいただいています。特に医療職でない人にはそういったところを積極的に挑戦してもらっています。資格などを取っていってもらうことによって、業務への前向きさをアピールしてもらうというのは非常に有効な手段です。

名井

実は大阪大学の真田先生が中心になりまして、AMEDのARO評価事業をしたところで、アンケートを取らせていただいています。その中でAROの支援をするような研究者のキャリアや評価でのアンケートを取らせていただき、皆さんにも多数ご協力いただいたかと思います。その中を私も見て感じたことは、2つに分けて考えないといけない。アカデミックな部分が必要な、あるいはアカデミックな部分で仕事をする支援人材と、スキルをどれだけ上げて仕事をするかという人材と2つのものがありま

す。アカデミックな人を評価するような評価の方法 と、スキルに関しての評価をする方法と、それぞ れ必要になっているのではないかというのが1つ。

その中で、先ほどのいろいろな資格というものがあります。資格というのはおそらくベーシックスキルであって、そこからその人がさらにキャリアアップするにはいろいろな評価基準で評価段階をつくってあげることによってステップアップしていく。それが目に見えてくることがその人の例えばスキルアップのモチベーションにもなりますし、あるいは給料アップの根拠にもなるということが一つ考えられます。

先ほどからお話しいただいているような、人材が 少なくて、仕事が多くて給料が少ないというところ は基本的にはなんとか改善していく必要が、根本 的にはあるのではないかと感じています。

清水

今の池田先生がいわれたブラック企業化しつつあるという話は、実は支援人材に限ったことではなく、今医師の働き方改革が声高に言われていますが、研究者もそういうカテゴリーに入ると思います。ある意味、社会一般の目で見たときに、研究者は自分の好きなことをしているのだから、寝る間も惜しんでやって当然だろうという雰囲気がある。医療者というのは診療に関しては申し出があったら拒絶できないわけですので、要するに24時間働けみたいなことを言われてきたわけです。

では、その中で研究などをきちっとしようとしたとき、臨床研究法の施行も大きなきっかけになっていると思いますが、今持っている自分の中で研究もし、診療もしとか、そういったところができないぐらいの状態で抱えられているところへ持ってきて、やらなければいけないところが増える。働き方改革で、これ以上残業してはいけないと言われると、一体どうすればいいのかという状況が起こりつつあるのかなと思います。

そのへんは革新的医療技術創出プロジェクトそ のものというよりは、研究開発全体が抱えた大きな 問題です。支援人材にしても今言ったように、増 やそうと思ってもなかなかなり手もいないというのも 事実ですが、せっかくなってくれても、とてもこれで は続けられないといって辞めていってしまわれるとい う状況は何か打破しなければいけないと考えるが、 本当にどうしたらいいのだろうなというのが切実な 感想です。

稲垣

労働環境の話に話題が移りつつあるような雰囲気ではございますが、キャリアパスというところで資格のところを少し深掘りしてみたいと思います。楠岡先生、資格ということでは何か情報はございますか。

楠岡

まず CRC の認定という話は、臨床薬理学会が始まるより前に実はあって、厚生労働省と、当時はまだ厚生省でしたが、お話をしたときに、厚生省の考え方は厚生省が出す資格、要するに免許職は、人の命、生活に直接関わるところだから勝手にやってもらっては困る。一定の力量、知識がないと駄目だから、それをオーソライズするための医師免許なり看護師免許がある。その次というのは例えば医師だと専門医とかになるが、それは基本的に厚生労働省では扱わないというか、二階建ては基本的にはないという考え方です。唯一例外的なのは麻酔科の標榜医ですが、それ以外は実際にはそういうものがないというのが実情です。

一方、経済産業省は、例えば IT に関していろいろな資格がありますが、あれはその資格がないとその仕事に就けないというのではなくて、その方がどれぐらいの技量があるかを公的にというか、オーソライズするという形で、結局、厚生労働省的な免許の考え方と経済産業省的な資格の考え方はまったく違います。もし資格制度を入れようとすると、公的というとどうしてもお役所の話になってしまうので、それ以外の公的な意味というのなら学会が認定するという形になり、専門医も専門医機構になる前は各学会で認定していたのを整理するという形に

なっている。結局、そういう形で学会がやらなければいけない。ただ、そのときにいっぱい学会ができて、それぞれが勝手に資格を出すと、結局どの学会の資格が一番適切かみたいな話になってしまうので、そこはそれぞれ関係する学会でよく話し合いをして、どこかで一本化しなければならない。 乱発した結果として、どれも無効という話になってしまっては困るということがあるかと思います。

そういう中では今 CRC に関しては先ほどあった 臨床薬理学会が、そして臨床試験学会が GCP エ キスパートをはじめ、いろいろ出しています。それ 以前にがんの関係でモニターに関しては資格制度 というか、認定制度がかつてあったと思います。今 はどうなっているか分からないのですが、結局、そ れもあまり広まらないままにたぶん終わってしまって いる可能性もあります。このへんに関しては最終的 にはどこかの学会に責任を持ってやっていただくわ けですが、その地盤づくりをするとなると、ARO が一番関わっているところですし、またいろいろな 学会とのコネクションが非常に強いところですから、 ARO で考えながら、進めていただきたい。まさに 民間のレベルの中で考えていかなければならない。 厚生労働省なりどこかのお役所に何か公的資格を つくってくれといっても、まずそれはあり得ない話 なので、そこはこれからわれわれの中でというか、 ARO の中で進めていく必要があるところではない かと思います。

清水

資格認定のお話で、乱立するのは決してよくないことだと思いますし、一定のコンセンサスがある状態の認定をするのがいいと思います。幸いにして、この革新的プロジェクトの拠点になっているところはARO協議会という組織に加盟して活動していただいているので、私も副理事長で、名井先生は今度副理事長になられる。ARO協議会の中でも相談させていただいて、ARO協議会が認定するというのがいいかどうかは別として、ARO協議会が中心になって、そういう学会などと調整をとって、何かそういう

ことに向けた活動ができればいいかなと思います。

ARO協議会に関しては、この橋渡しの第1期の事業で専門家の連絡会が始まって、今もARO協議会としてはそれぞれの専門家連絡会のグループが活発な活動をしておりますので、そういった事業をやる受け皿としては非常にいいのかなと私も感じますので、そこは1つ検討の価値はあるのかなと思います。

楠岡

1つ認定試験をしようと思うと、問題作成から採点、認定などすごく事務量が発生します。とりあえず受験料でまかなえるので財政的にはなんとかなるとしても、そういう全体を統括する事務局がよほどしっかりしていないと混乱のもとになるので、ARO協議会が直接やるか、ARO協議会がアドバイザーになってどこかでやっていただくかというのは、かなり慎重な判断が要るのではないかと思います。

稲垣

今のような資格化という話になったときに、前半のほうの育成の話とも関係するかと思います。それぞれのレベル感というところが共通の組織、AROごとにどのレベルに達したらどういうような資格というところでの標準化あるいは正規化みたいな話が必要になって、そういうところでARO協議会での実際の実施例の集約等は必要になってくると思います。その一方で標準化等が実際にできるものなのかどうか。かなりハイレベルな記載にはなるかと思いますが、その辺りの施設ごとのでこぼこ感みたいなものは現実的にはどのような状況だと認識されていますか。どなたかご意見ございますでしょうか。

資格という形になったときはどのレベルまでいった らその資格の名称をどうするか?、ではそのレベル はどのような言葉で記載するのかという問題がまた 出てくるかと思いますが、中村先生。

中村

おそらく、CRC でされたように共通のカリキュラ

ムづくりをまずしないといけないのだろうなと思います。各 ARO でおそらく細かい点は違いがあるとは思いますが、たたき台をつくってみてやってみると、細かい違いが浮き上がってくると思いますし、最大公約数的な、必ずここは要るよねというコアの部分を資格の物差しというか、そういったものにしていくという感じかなと思っています。

楠岡

花岡先生、森豊先生のところで、全職種ではないですが、一部つくり出していただいていたと思います。そのあと進捗状況というか、広がり具合はどのような状況ですか。

森豊

標準化に関していうと、専門医もそうですが、専門医を取ったからといってレベルが高いというのとは違うところになります。同じように、今目指しているのは最低レベルのところを共有する。そこのでこぼこは絶対なくすという意味でのものをつくっているということです。

時間が差し迫っていますが、一言だけぜひ申し上げたいのは、全く違う切り口からですが、先ほどお話があったブラック的になっているということについて。入職してくる方にはアカデミアの高いレベルの臨床研究を支援するのにやりがいを感じてという方がいますが、そのあとなかなか長続きしないという方が少なくないという中で、要因として大きなのは雇用環境がよくないことがあります。アカデミアにおける慢性的な雇用財源の不足という状況を改善するためにどうしなければいけないかを考えなければいけないのですが、CROに比べると収益性の悪い試験を受託しているだけで、製薬企業の試験を受託しているようなCROとは全く異なり、はなから競争力がないという状況です。

一方、CRC に関しては企業治験の収入である 程度稼ぎながらアカデミアの試験の方にも人を回せ る、そういった循環をつくれるのですが、狭義の ARO に関してはそこが厳しい。個別の施設だけで やるのには限界が来ているのではないか。まとまったところで、少し人を多めに抱えてアカデミアを支援するような組織づくりをするようなことも、発想を変えてしていく必要があるのかなと最近感じているところです。

稲垣

いろいろと議論が尽きないところで、たぶんエンドレスになりそうですが、時間がございます。最後、言い足りなかったということがありましたらお願いしたいのですが、よろしいですか。

花岡

楠岡先生からお話があった支援人材の教育については、厚労科研の研究班の中で渡邉先生と楠岡先生のご指導で、私たちで DM の教育研修のシラバスと詳細な教育プログラムを作成しています。それ以外にもモニタリング、スタディマネージャーについても作成しているところです。一番進んでいるのが DM のシラバスとプログラムついてで、AMEDの事業の中で、実際にそれを使って講習もさせていただいています。こういうのもいろいろな機関の皆さんにご協力をいただいてつくっていますが、実際実践していって広げていきたい、そしてぜひキャリアアップに活用できればと思っています。

楠岡

本当にこの問題は語り尽くせないというか、語れば語るほどどんどん拡大していってしまう問題ですが、残念なから時間がありますので、今日はここまでということになるかと思います。

ただ、この問題は1回か2回のディスカッションで終わる話ではなく、また今後AROが持続していくための根本的な問題でもあると思います。ARO協議会や厚生科学審議会臨床研究部会でも1つの大きなテーマに上がっております。いろいろな学会の中でもディスカッションをされているかと思いますので、ぜひそういうものをどこかで集約して、早く1つの大きな流れをつくり上げることで、これから研究支

援を志そうとする人たちが安心して進めるような体制 を早くつくっていかなければならないと思います。

結論のない形になりましたけれども、現状そういうこととご認識いただきまして、今度ともご支援、ご協力をお願いしたいということで、このパネルディスカッションを終わらせていただきたいと思います。

本日はどうもありがとうございました。

閉会挨拶





会場の皆様方におかれましては、昨日の昼から、 今日は雨になってしまいましたが、この時間まで、 私どもの成果報告会にご出席いただきまして、誠に ありがとうございました。

最初に申し上げましたように、私どものプロジェクトは AMED ができ上がりました 2015 年から始まり、その際に私どものプロジェクトはアカデミアにおけるライフサイエンス領域の基礎研究を少しでも早く実用化させるプロジェクトだということを特に言われました。これまで、このような趣旨のもと、文科省、厚労省、内閣府が支援してくださり、事業を進めてきました。皆様方、特に拠点の先生方、それに関連した皆様、それから製薬業界の方々、また AMED の特に臨床研究・治験事業部の皆様方には本当に苦労してサポートしていただき、1 年1 年着実に伸びてきたと思っています。

今年の成果報告会に出席していただいておわか

りかと思いますが、かなり各拠点よりシーズが伸び て、もう出口のところまで来ています。ここまで来 たことによって、これから先、特に国民の皆様方に 少しはその恩恵が向けられるかなということで喜ん でいるところでございます。ここまで来ますと、臨 床研究、治験になりますと、まだまだお金がかなり かかり、国からの支援と各企業の皆様方にも、こ れからもこのプロジェクトに対してどうぞご支援をお 願い申し上げます。

それから誠に恐縮ですが、私事でございますけれども、私ももう年をとり、この事業に携わって12年になります。私みたいな者がいることがかえって邪魔になってはいけないと思いまして、この3月をもって退任させていただきたいと思っております。長い間にわたりご支援をいただきまして、本当にありがとうございました。御礼申し上げます。