

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

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

ポスター集

名古屋大学 / 名古屋大学医学部附属病院



臨床膵がん・肝細胞がん精密医療のための迅速治療薬感受性解析システム開発研究

国立研究開発法人

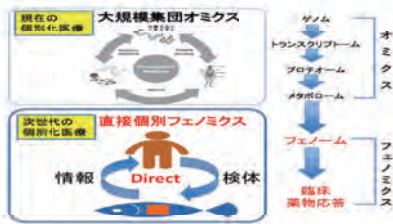
日本医療研究開発機構 (AMED) 橋渡し研究戦略的推進プログラム

拠点名: 名古屋大学

臨床膵がん・肝細胞がん精密医療のための迅速治療薬感受性解析システム開発研究

【研究開発代表者】三重大学大学院 医学系研究科 システム薬理学 田中 利男

患者がん細胞移植ゼブラフィッシュモデルによる次世代個別化医療の原理



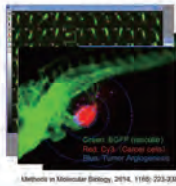
患者がん細胞移植ゼブラフィッシュモデルによる次世代個別化医療プロトコル



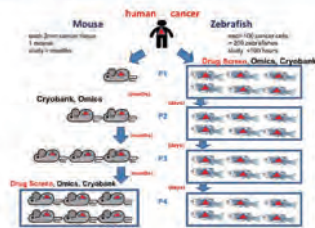
Zebrafish and Mouse in Xenotransplantation

Zebrafish (<36hpf)
 Engraftment: ~100%
 Engraftment: 24 hours
 Engraftment: 100 Cells
 → 200 zebrafishes
 Tumor Size: Quantitative
 Tumor Angiogenesis: Quantitative
 Tumor Metastasis: Quantitative

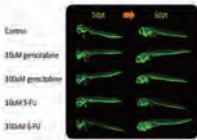
Mouse (severe immunodeficient)
 Engraftment: Weeks to Months
 Engraftment: 100,000 Cells
 → 1 mouse
 Tumor Size: Luminescence



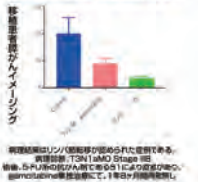
Patient-Derived Xenograft (PDX) Model



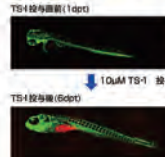
患者膵がん移植ゼブラフィッシュモデルと臨床治療応答性におけるレスポンス



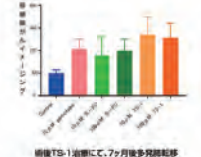
患者膵がん移植ゼブラフィッシュモデルの治療薬感受性有と臨床経過



患者膵がん移植ゼブラフィッシュモデルと臨床治療応答性におけるノンスポンダー



膵がんノンスポンダー症例



ヒト臨床がん個別化医療実現のための治療薬感受性解析システム研究開発

膵臓がん、がん発生率が増加してきており、治療薬感受性解析が早く予後がよい結果につながる。膵臓がんの迅速な診断と治療薬感受性解析は、実現していないのが現状である。ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボームなどのオミクスは、迅速な診断と治療薬感受性解析のためのツールとして期待されている。多くの有用な大規模臨床試験の設計が不可欠である。一方、多くの有用な大規模臨床試験の設計が不可欠である。一方、多くの有用な大規模臨床試験の設計が不可欠である。一方、多くの有用な大規模臨床試験の設計が不可欠である。

1) 患者がん細胞移植ゼブラフィッシュモデル

- (1) 治療薬感受性解析 36時間以内の正常ゼブラフィッシュに移植
- (2) 移植後約24時間で、ほぼ全てのゼブラフィッシュに生着、移植後48時間でがん細胞増殖が観察可能。予後約100日以内には、患者がん細胞の ex vivo 治療薬感受性解析を、主治医への報告が実現している。
- (3) 1匹のゼブラフィッシュに約100個の患者がん細胞を移植する。多数の有用な大規模臨床試験の設計が不可欠である。一方、多くの有用な大規模臨床試験の設計が不可欠である。一方、多くの有用な大規模臨床試験の設計が不可欠である。

2) 患者がん細胞移植マウスモデル

- (1) 高度免疫不全マウス (NOD.Cg-Prkdc^{scid}/J) に移植
- (2) 移植後、約100日以内には、患者がん細胞の ex vivo 治療薬感受性解析を、主治医への報告が実現している。
- (3) 1匹の患者に対するコストは、2012年度に約20,500とされている。

3) 患者がん細胞スフェロイド培養モデル

現在、膵臓がん患者由来がん細胞移植マウスモデルに用いる培養法であるCTDS (Cancer Tissue-Organized Spheroid) などでは、少なくとも培養期間として7-14日が必要である。

研究開発計画提案

- (1) 患者由来がん細胞移植ゼブラフィッシュによる定量的治療薬感受性解析
- (2) 患者由来がん細胞移植ゼブラフィッシュによる定量的治療薬感受性解析
- (3) 患者由来がん細胞移植ゼブラフィッシュによる定量的治療薬感受性解析
- (4) 患者由来がん細胞移植ゼブラフィッシュによる定量的治療薬感受性解析
- (5) 患者由来がん細胞移植ゼブラフィッシュによる定量的治療薬感受性解析

共同研究開発希望

- (1) First in Human 臨床試験における治療薬感受性解析のための治療薬感受性解析
- (2) 治療薬とコンニオン体外細胞培養と動物バイオマーカー開発関連情報の提供
- (3) 分子動員ターゲットが確認されていない膵臓がんの前臨床 ex vivo スクリーニングツールとして膵臓がん患者由来がん細胞移植ゼブラフィッシュモデルに活用する治療薬の開発

1) Goal and its plan for research and development

- (1) First in Human 臨床試験における治療薬感受性解析のための治療薬感受性解析
- (2) 治療薬とコンニオン体外細胞培養と動物バイオマーカー開発関連情報の提供
- (3) 分子動員ターゲットが確認されていない膵臓がんの前臨床 ex vivo スクリーニングツールとして膵臓がん患者由来がん細胞移植ゼブラフィッシュモデルに活用する治療薬の開発

1) Patents

- ・小魚種インジゲン産物の小魚種産物 2013-042601
- ・がん細胞移植マウスモデルの作製方法 2013-217315
- ・がん細胞移植マウスモデルの作製方法 2013-222025
- ・がん細胞移植マウスモデルの作製方法 2013-222030

2) Task of this proposal to success

- (1) 患者由来がん細胞移植ゼブラフィッシュによる定量的治療薬感受性解析
- (2) 患者由来がん細胞移植ゼブラフィッシュによる定量的治療薬感受性解析
- (3) 患者由来がん細胞移植ゼブラフィッシュによる定量的治療薬感受性解析
- (4) 患者由来がん細胞移植ゼブラフィッシュによる定量的治療薬感受性解析
- (5) 患者由来がん細胞移植ゼブラフィッシュによる定量的治療薬感受性解析

2) Key papers

- 1) In vivo sensitive imaging and inhibition of leukemia stem-like cells using the fluorescent carbocyanine derivative, DOCS-3. *Biomaterials*. 2015; 62: 14-26. 2015
- 2) Novel immunologic tolerance of human cancer cell xenografts in zebrafish. *Transl Res*. 2016 Apr; 170: 99-98.e1-3. [Epub 2015 11 16]. 2014
- 3) Zebrafish xenotransplantation model for cancer stem-like cell study and high-throughput screening of epiblasts. *Tumour Biol*. 35 (12): 11981-6. 2014
- 4) Zebrafish-based systems pharmacology of cancer metastasis. *Methods Mol Biol*. 1165: 223-36. 2014
- 5) Quantitative pharmacokinetic-based in vivo chemical screening in a zebrafish model of leukemia stem cell xenotransplantation. *PLoS One*. 9 (1): e86439. 2014

連携を希望する企業の問い合わせ先 三重大学 大学院 医学系研究科 システム薬理学 [TEL] 059-231-9238 [E-mail] spharmacology@doc.medic.mie-u.ac.jp [HP] http://zasp.mie-u.org/



小児がん根治を目指した病変部選択的に集積する近赤外光吸収薬剤を用いた次世代型光温熱治療法の開発

国立研究開発法人

日本医療研究開発機構 (AMED) 橋渡し研究戦略的推進プログラム

拠点名：名古屋大学

小児がん根治を目指した病変部選択的に集積する近赤外光吸収薬剤を用いた次世代型光温熱治療法の開発

Development of a next generation photothermal therapy using a near-infrared light-absorbing drug that selectively accumulates in lesions for pediatric cancer

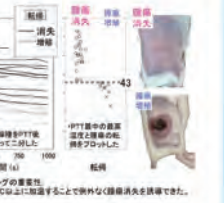
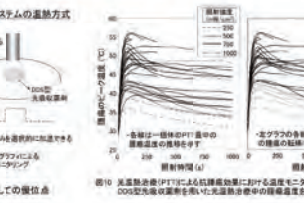
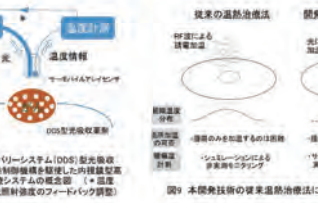
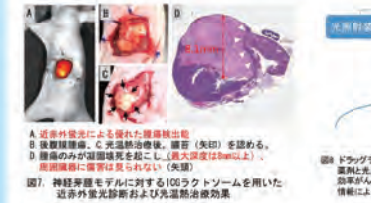
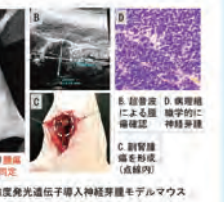
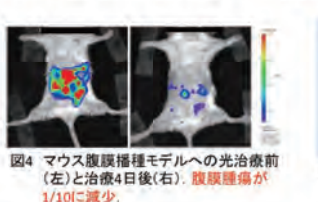
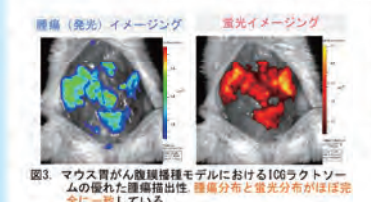
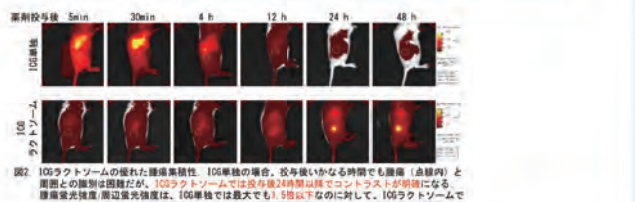
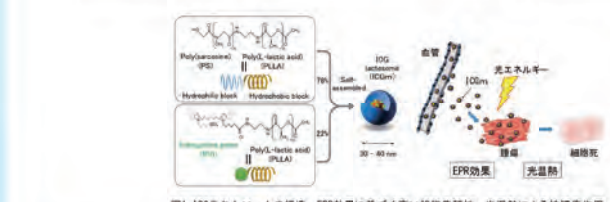
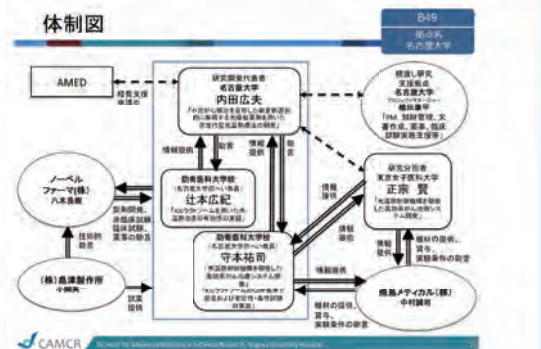
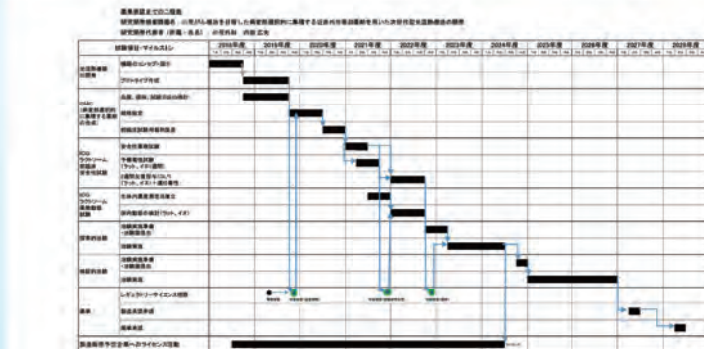
【研究開発代表者】名古屋大学大学院医学系研究科 小児外科学 内田 広夫

課題名	小児がん根治を目指した病変部選択的に集積する近赤外光吸収薬剤を用いた次世代型光温熱治療法の開発
研究実施機関 (研究代表者)	国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) 橋渡し研究戦略的推進プログラム
研究代表者	内田 広夫 (名古屋大学大学院医学系研究科 小児外科学)
研究開発内容	小児がん根治を目指した病変部選択的に集積する近赤外光吸収薬剤を用いた次世代型光温熱治療法の開発
研究の意義	小児がん根治を目指した病変部選択的に集積する近赤外光吸収薬剤を用いた次世代型光温熱治療法の開発
研究の進捗	研究開発内容
研究の成果	研究開発内容

実用化に向けたイメージ

期待される効果
 小児がん根治を目指した病変部選択的に集積する近赤外光吸収薬剤を用いた次世代型光温熱治療法の開発

期待される効果
 小児がん根治を目指した病変部選択的に集積する近赤外光吸収薬剤を用いた次世代型光温熱治療法の開発



連携を希望する企業の問い合わせ先: 名古屋大学 小児外科学 教授 内田 広夫 〒466-8550 名古屋市中区東区新栄1-1-1 TEL) 052-744-2898 (FAX) 052-744-2890 (E-mail) hiroo@med.nagoya-u.ac.jp

国立研究開発法人

日本医療研究開発機構 (AMED) 橋渡し研究戦略的推進プログラム

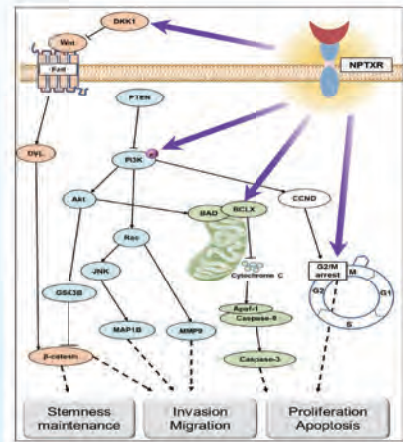
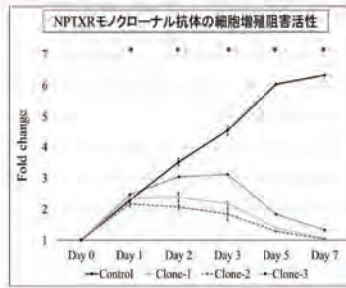
拠点名: 名古屋大学

胃癌に対する新たなモノクローナル抗体医薬創出を目指した研究

[研究開発代表者] 名古屋大学 医学部附属病院 消化器外科二 神田 光郎

試験物の概要

- 胃癌は全世界癌関連死亡の2位で、本邦で特に罹患率が高い。再発・転移例の5年生存率は10%未満である。
- 転移・再発胃癌に高発現する分子を検出すべく、遠隔転移再発群と無再発群の間で次世代シーケンサーを用いて57749分子の網羅的発現比較を行い、レセプター分子 NPTXRを検出した。
- ゲノム編集技術による安定的NPTXRノックアウト(KO)により胃癌細胞株の悪性形質(増殖/浸潤/接着/遊走/癌幹細胞性/造腫瘍能/5-FU抵抗性)は低下した。
- 抗NPTXRモノクローナル抗体はin vitroでの細胞増殖能阻害活性を示し、マウス腹膜播種モデルで治療効果を発揮した。
- 免疫染色法により胃癌組織中NPTXR発現症例と非発現症例が明瞭に区別でき、コンパニオン診断キットとして応用可能であることが示された。
- 現在、ヒト化抗NPTXRモノクローナル抗体を合成中であり、その薬効を確認を経て前臨床試験を開始し、第1相臨床試験開始に必要な品質、有効性、安全性データを得ていく。



対象疾患

胃癌

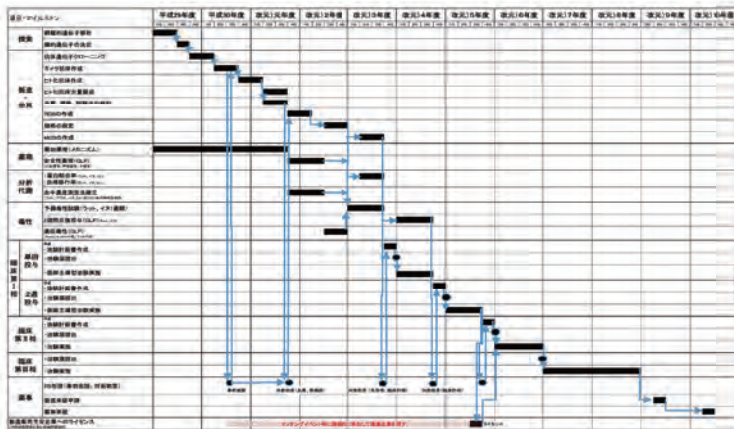
知財権の確保

- 平成30年1月31日基礎出願
- 平成31年1月PCT出願
- NPTXRが高発現している肺癌、乳癌、肝癌をはじめとする複数の固形癌も出願

優位性

- 治療抵抗性を示した胃癌検体から見出した創薬ターゲットであり、既存治療で制御できなかった状況を克服するための鍵となり得る可能性がある。
- 既存の増殖因子のレセプターを中心とする分子標的とは異なるため、新しいカテゴリーの治療薬となる。

開発ロードマップ



希望する企業連携

治験実施、薬事承認、販売・製造態勢の構築を希望するが、研究開発初期段階からの共同研究も含めて複数のオプションの可能性にも対応可能。

問い合わせ先

名古屋大学
 医学部附属病院 消化器外科二
 神田光郎
 〒466-8550愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65
 [TEL] 052-744-2294
 [E-mail] m-kanda@med.nagoya-u.ac.jp

遠隔転移にも有効なリガンド搭載抗腫瘍ウイルスベクターの研究開発

国立研究開発法人

日本医療研究開発機構 (AMED) 橋渡し研究戦略的推進プログラム

拠点名：名古屋大学

遠隔転移にも有効なリガンド搭載抗腫瘍ウイルスベクターの研究開発

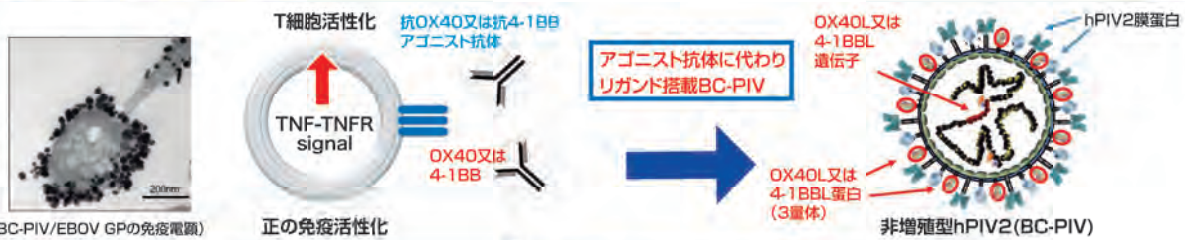
Development of Ligand-carrying Anti-tumor Viral Vector against Primary and Metastatic Lesions

【研究開発代表者】三重大学大学院医学系研究科 感染症制御医学・分子遺伝学分野 野阪 哲哉

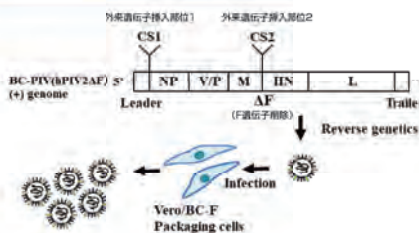
概要

- PD-1やCTLA-4など負の免疫抑制による細胞性免疫の活性化はがん治療に新たな道を拓いた。
- 本研究は独自に開発した非増殖型ヒトパラインフルエンザ2型ウイルスベクター (BC-PIVと命名) のウイルス粒子表面に正の免疫を活性化するリガンドを搭載したベクター及び新たにスクリーニングした免疫活性化剤 (BC-IMA) の単独又は組合せ投与により、細胞性免疫を活性化することによるがんの治療を目指す。
- TNF受容体スーパーファミリーのOX40又は4-1BBのリガンド (L) 蛋白搭載ベクター (BC-PIV/OX40L又はBC-PIV/4-1BBL) をがん細胞株を2ヶ所に移植した担がんマウスの一方の腫瘍内に投与するのみで、投与部位及び遠隔部位のがんが劇的に退縮した。

原理：BC-PIV/OX40L, BC-PIV/4-1BBL



方法：非増殖型ベクターの作製



BC-PIVの特徴

- 1) hPIV2は成人にはほとんど病原性がない
- 2) hPIV2はヒトに繰り返し感染する(ベクターとして有利)
- 3) アジュバント活性がある
- 4) 2次感染がない
- 5) 遺伝子発現はレトロウイルスの約100倍
- 6) ウイルス表面に**膜タンパクを立体的構造を維持した状態で搭載可能**
- 7) 経鼻、皮下、筋肉内、腫瘍内投与が可能

対象疾患：全ての固形癌

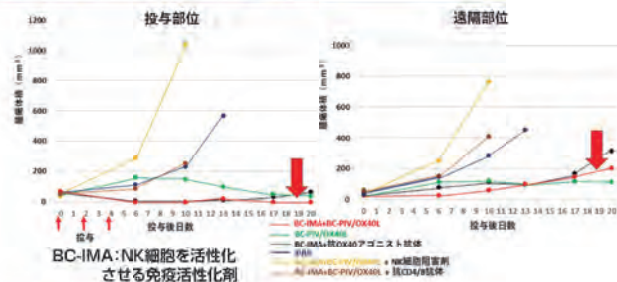
優位性：アゴニスト抗体に比べ安価

方法：担がんマウス作製 (CT26大腸がん細胞株)

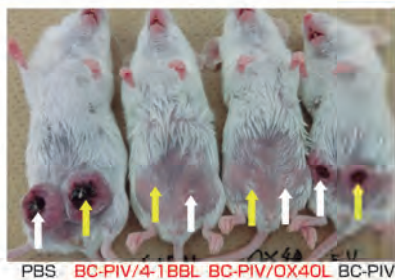


マウス腹側皮下に5x10⁶個のCT26大腸がん細胞を移植。がんが5-7mm径に増殖(左図)した後、片方の腫瘍内に被験物質を0, 2, 4日目に投与。

結果：BC-PIV/OX40L及びBC-IMAの組合せ投与



最新結果：改良型 BC-PIV/OX40L又はBC-PIV/4-1BBLの単独投与効果 (投与終了後19日目)



※非増殖型ベクター作製法を一層改良した改良型BC-PIV/OX40L及びBC-PIV/4-1BBLの検討も開始した。

腫瘍長径が5-7mmに達した後片側の腫瘍内に(白矢印)に1回2x10⁷PFU(50μL)の被験物質を0,2,4日目に投与。腫瘍は投与終了後6日前後までは増大したが、その後徐々に縮小し19日後には遠隔部位(黄矢印)も含めてほぼ消失した。体重減少や明らかな副作用はみられなかった。

知的財産

特許の名称：遺伝子導入用ウイルスベクターの製造方法 (2012.2.8出願) (日米欧中国で成立)
特許の名称：ヒトパラインフルエンザ2型ウイルスベクターを利用したワクチン (2013.12.25出願) (日米で成立)
特許の名称：ヒトパラインフルエンザ2型ウイルスベクター及びワクチン (2016.6.13出願)
特許の名称：がん治療用薬量組成物、及びキット (2018.10.9出願)

開発スケジュール

- GMP規格のマスターウイルスストックの作製(2019)
- GMP規格品製造(2020)
- 非臨床安全性試験(2021)～FiH試験(2023)

企業連携希望 最適レゾメン決定以降 判例可能

問い合わせ先

三重大学大学院医学系研究科 感染症制御医学・分子遺伝学分野 野阪 哲哉
〒514-8507 三重県津市江戸橋2丁目174
TEL 059-231-5038 E-mail: nozaka@doc.mie-u.ac.jp 又は
バイオコム株式会社 福村 正之 E-mail: m-fukumura@biocom.jp

国立研究開発法人

日本医療研究開発機構 (AMED) 橋渡し研究戦略的推進プログラム

拠点名: 名古屋大学

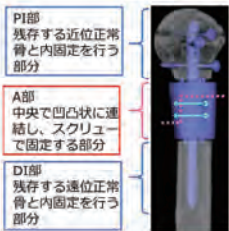
骨腫瘍切除後の再建のための オーダーメイドインプラントの研究開発

【研究開発代表者】 富山大学 附属病院 整形外科 安田 剛敏

試験物の概要

四肢の骨 (長幹骨) の原発性悪性骨腫瘍や転移性骨腫瘍に対する手術では、骨腫瘍切除後に骨欠損部の再建が必要となる。
研究の目的は、骨腫瘍切除後の再建のために、電子ビーム方式3次元積層造形 (3Dプリンター) を用いて作製するオーダーメイドインプラントの開発と実用化である。

開発するオーダーメイドインプラントの特色は、作製方法と構造にある。
作製は、画像検査の妨げにならず生体親和性に優れたチタン合金を用い、高遠造形が可能で製造並みの強度特性を有するインプラントを製造する。構造は、骨欠損部を補填する部分 (A部) と正常骨に固定するための内固定部分 (PI部、DI部) より成る。A部の中央で連結し、DI部より固定する構造であり、A部とPI部が一体化していることで、手術手技を格段に容易にさせる。



目指すもの	評価項目
手術の画一化や簡略化ができる	手術の低侵襲化
腫瘍が切除できる	医療費の軽減・生命予後の延長
関節が温存できる	良好な機能の獲得・介護力の軽減

有意性 局在や大きさの異なる様々な骨腫瘍に対して、全ての骨、骨の骨幹端から骨幹部までの広い範囲の再建に対応可能である。

ロードマップ



現在までの成果

2016年 10月27日 共同研究企業との共同研究契約の締結
2017年 08月28日 臨床研究の承認・承認機器新規医薬品等使用の承認
2017年 09月07日 臨床1例目 施行
2018年 03月26日 特許公開 (特開2018-33773)

様々な骨の試作品



インプラントの作製と使用

① 適応症例



③ デザインの検討



⑤ デザインの確認と発注



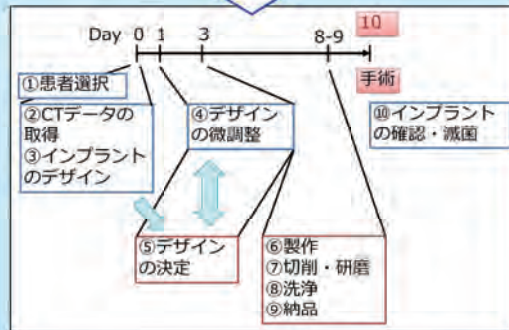
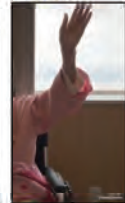
⑨ 納品



術後X線像

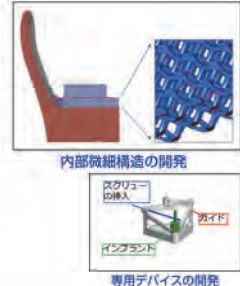


術後機能



今後の開発研究

インプラントの実用化のために 1)強度試験の追加、2)インプラント設置に必要な専用デバイスの開発を行い、その精度を検証する。並行して、3)上腕骨用インプラントの規格化と手術手技を確立し、手術の有効性と安全性を評価する。4)進行中の臨床研究を継続し、臨床データを蓄積する。さらに、恒久的な生体親和性をインプラントに付与するために、5)内部微細構造や 6)表面加工の開発を行う。適宜、7)薬事対応を行い、実用化に向けて本研究を遂行する。



連携を希望する企業の問い合わせ先 富山大学 整形外科 安田剛敏 (Takatoshi Yasuda MD, PhD) [TEL] 076-434-7353 [E-mail] yasuda@med.u-toyama.ac.jp

FGFR3 シグナル抑制による低身長治療薬の研究開発

国立研究開発法人

日本医療研究開発機構 (AMED) 橋渡し研究戦略的推進プログラム

拠点名: 名古屋大学

FGFR3シグナル抑制による低身長治療薬の開発研究

【プロジェクト責任者】 国立大学法人名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科 鬼頭 浩史

研究開発の意義

軟骨無形成症 (achondroplasia: ACH)

- 四肢短縮型低身長 (最終身長 124~130 cm)
- 有病率: 1 / 15,000 出生 (最も頻度の高い骨系新疾患)
- 病因: 骨伸長の抑制因子である FGFR3 の恒常的活性化
- 現状治療: 成長ホルモン (効果不十分) 骨延長術 (高侵襲・長期入院)



FGFR3シグナル抑制剤開発の現状

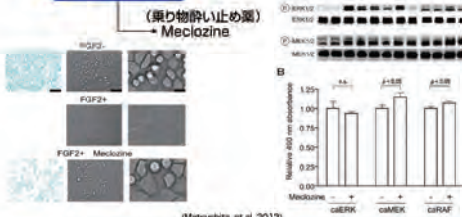
- solubleFGFR3 (デコイ受容体), NVP-BGJ398 (チロシンキナーゼ阻害剤): 毒性学的プロファイルは不明で、医薬品候補物質のレベルにない
- C型ナトリウム利尿ペプチド (C-Type natriuretic peptide: CNP): 半減期が数分で可能な投与方法はない
- CNPアナログ (BMN111): 米薬英仏で ph.3 実施中 (BioMarin Pharm.) 注射剤で長期投与の負荷大

本研究開発の意義

- 小児稀少難治性疾患に対する内服による根本的治療法の実用化
- 他の FGFR3 病 (タナトフォリック骨異形成症など) や各種低身長症への応用
- 安価な薬剤による難病治療法の開発は医療経済的に有益

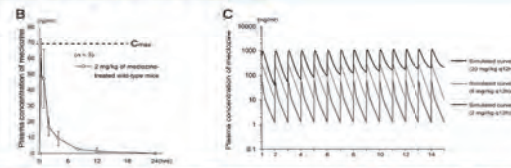
FDA承認の既存薬の低身長治療薬へのドラッグリポジショニング

1, 186種類の既存薬

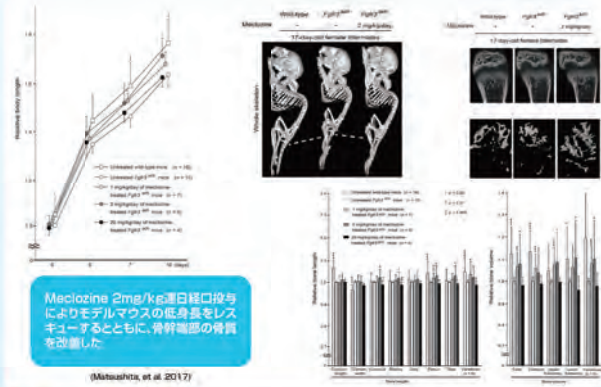


Meclizineは低毒性領域においてFGFR3の活性化抑制に効果的かつ安全性を確保した。

Meclizineの動物モデルでの有効性



- マウスへの 2mg/kg 投与後の血中濃度はヒトに 25mg/body (臨床使用量) 投与した際の C_{0-1h} 以下
- 5mg/kg 以下では毎日投与における蓄積性は認めない (シミュレーション試験)



- Meclizine 2mg/kg 毎日経口投与によりマウスでの低身長をレスキューするとともに、骨幹部の骨質を改善した。

非臨床安全性試験

Meclizine製剤の小児使用実情

- 米国では 1957 年から医療用医薬品として販売
- 国内では 1981 年から 50 種類以上の OTC 薬に配合され、3 歳以上で使用
- 9 歳~14 歳の学習障害児や、妊娠初期の妊婦に対する使用経験がある

Meclizineの非臨床安全性試験

毒性試験

- ラット 1 週間反復投与予備試験 (2015年3月)
- イス 1 週間反復投与予備試験 (2015年3月)
- ラット単回投与TK試験 (2015年9月)
- イス単回投与TK試験 (2015年9月)
- イス 2 週間反復投与毒性試験 (2018年3月)
- ラット 2 週間反復投与毒性試験 (2018年10月)
- 組織を用いる in vitro 小核試験 (2017年3月)
- TK6細胞を用いる in vitro 小核試験 (2017年3月)
- ラット骨髄小核試験 (2017年3月)

薬物動態試験

- マウス単回投与後の薬物動態の推移 (2015年9月)
- タンパク結合率 (ヒト/イス/ラット) (2015年10月)
- 代謝安定性 (ヒト/イス/ラット) (2015年10月)
- 代謝物プロファイリング (ヒト/イス/ラット) (2015年11月)
- 連続投与とシミュレーション (2019年9月)

安全性薬理試験

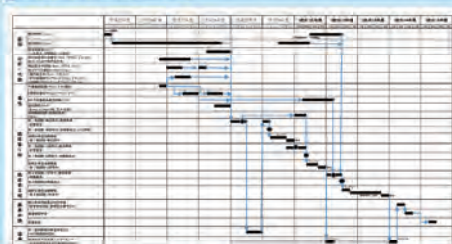
- ラットにおける呼吸系に及ぼす影響 (2016年12月)
- イスにおける心血管系に及ぼす影響 (2016年12月)
- ラットにおける中枢神経系に及ぼす影響 (2017年3月)

ヒト (PMDA) へつづいた臨床第 1 相試験の開始時の提出に必要不可欠な試験を完了

PMDAレギュラトリーサイエンス戦略相談対面助言 (2017年8月24日)

- 小児患者を対象とした単回投与第 1 相試験の受け入れは可能
- 連日投与試験の開始までに、幼若動物試験を実施する必要がある
- 申請区分は「1-(4) 新規効能医薬品」等に該当する

研究開発スケジュール



AMEDの資金援助のもと、提携企業と協力を共有しながら医師主導治療を実施し、第II相試験で良好な成績が得られた場合、ライセンスアウトすることを希望する

臨床試験実施・計画

ACH (小児) に対する塩酸メクリジン製剤の安全性及び薬物動態の検討 (医師主導第 1 相試験)

- 25mg/day 投与群: 6例 50mg/day 投与群: 6例



前回投与と試験における安全性を確保するとともに、薬物動態/パラメーターを算出した

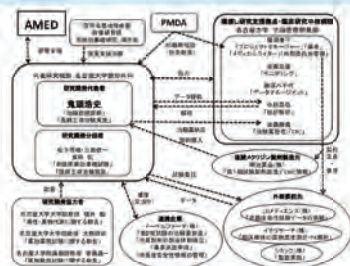
ACH (小児) に対する塩酸メクリジン製剤の安全性及び薬物動態の検討 (2週間反復投与と試験)

- 2週間反復投与における安全性と薬物蓄積性を検討する
- 25mg/day 投与群: 6例 50mg/day 投与群: 6例

ACH (小児) に対する塩酸メクリジン製剤の安全性及び有効性を検討する非盲検探索試験 (第 2 相)

- 1 年間の継続投与における成長速度 (身長の変化) への影響と安全性を検討する
- 25mg/day 投与群: 10例 50mg/day 投与群: 10例

研究開発体制



連携を希望する企業の問い合わせ先 先端医療開発部 (植田康平) [E-mail] kohei.ueda@med.nagoya-u.ac.jp

ハイパードライヒト乾燥羊膜 (HD 羊膜) を医療機器として開発する
 - HD 羊膜の安全性及び有効性に関する多施設共同試験 -

国立研究開発法人

日本医療研究開発機構 (AMED) 橋渡し研究戦略的推進プログラム

拠点名: 名古屋大学

ハイパードライヒト乾燥羊膜 (HD 羊膜) を医療機器として開発する
 - HD 羊膜の安全性及び有効性に関する多施設共同試験 -

【研究開発代表者】 富山大学 再生医学 准教授 吉田 淑子 (研究開発分担者: 助教 岡部 素典)

背景

強靱で組織親和性が高く、抗炎症効果を持つ膜が欲しい

人工材料 VS 生体材料

- 利点**
- 耐久性
 - 必要ときに入手可能
 - 親和性が高い
 - 有効性が高い

- 問題点**
- 親和性が低い
 - 拒絶、異物
 - 炎症を惹起
 - ヒト組織では倫理的問題
 - 動物由来では、人畜共通感染症、拒絶反応、高価

古来から火傷や被覆材として利用されてきた羊膜を利用しよう

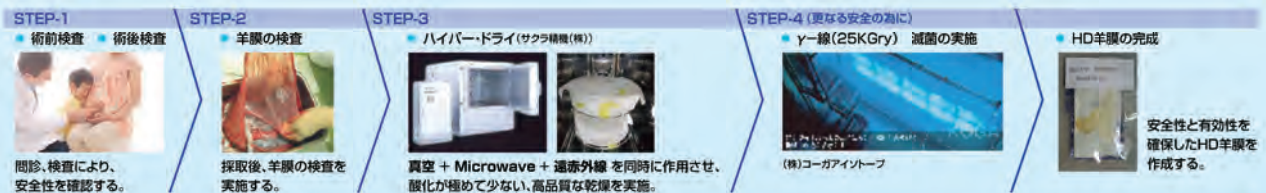
生羊膜 VS 従来の乾燥羊膜

- 利点**
- 強靱
 - 拒絶反応が少ない
 - 高い組織親和性
 - 抗炎症効果 など
 - 長期保存が可能
 - 取り扱いやすい

- 問題点**
- 必要時に入手困難
 - 扱いにくい
 - 有効性の失活
 - 脆弱性

羊膜の特性を保持し、取り扱いやすい羊膜を作ろう

製造工程



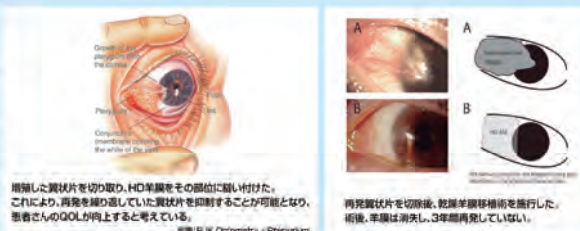
臨床応用

眼科領域: 難治性眼表面疾患 再発翼状片に有効

2016年1月に先進医療Bとして厚労省より認可を受けた。

翼状片は結膜(白目の部分)にある線維芽細胞が何らかの原因で異常に増殖して、角膜(黒目の部分)方向へ広がってくる病変である。増殖した結膜は血管が豊富であり、そのため本来血管のない部位の角膜にその結膜が入るため黒目の部分が充血したように赤くみえる。そのため、目がゴロゴロするなどの異物感と同時に白目の極度の充血が患者さんにとっては気になる点である。

翼状片が進行すると角膜が引っ張られるなどして眼球にゆがみが生じ、乱視が発生し、放置すると極端な視力の低下が起こり、ひどい場合には手術が必要となる。悪性ではないが、翼状片は術後の再発率が、30-50%と高く、再発した翼状片は以前より症状が悪化することが知られており、患者さんのQOLの低下が問題となる疾患である。



2019年1月時点で先進医療の認可を受けた施設

- 1) 秋田大学
- 2) 長崎大学
- 3) 松山大学
- 4) 高知大学
- 5) 福井大学
- 6) 山形大学
- 7) 東邦大学

2019年4月以降に参加予定の施設

- 1) 山梨大学
- 2) 大分大学
- 3) 鹿児島大学
- 4) 東京大学
- 5) 広島大学

まとめ・今後の展望

HD羊膜は羊膜の特性を活かし、かつ安全性と操作の容易性を併せ持った新たな再生医療機器(被覆材)であり、抗炎症効果を持っていることを考えると、既に臨床研究が進められている領域だけでなく、多領域にわたる応用が見込まれる。現在、我が国では、凍結保存羊膜のみに保険収載が認められているにすぎないが、

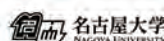
米国では既に凍結乾燥品が医療材料として医療向けに市販されている。有効性、安全性の大きなHD羊膜は、今後、国内だけでなく、海外の市場においても大きな市場となることが期待される。

お問い合わせの企業を希望する

富山大学 再生医学

[TEL] 076-434-7212
[FAX] 076-434-5011

[E-mail] yosida24@med.u-toyama.ac.jp
okabe@med.u-toyama.ac.jp



Muse 細胞を用いた周産期脳障害の新規治療法開発～探索的臨床試験（医師主導治験）～
 Muse 細胞を用いた胎児発育不全における神経発達障害に対する新規治療法の開発

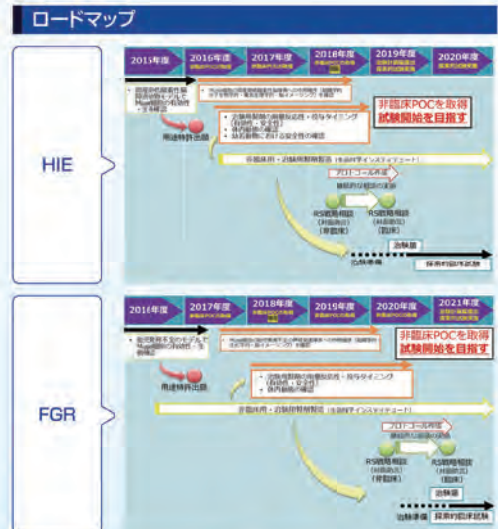
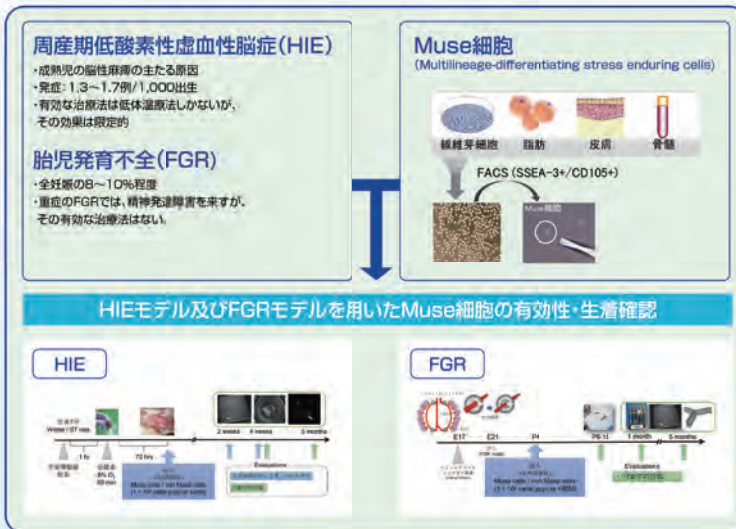
国立研究開発法人

日本医療研究開発機構（AMED）橋渡し研究戦略的推進プログラム

拠点名：名古屋大学

C31 Muse細胞を用いた周産期脳障害の新規治療法開発～探索的臨床試験(医師主導治験)～
 B52 Muse細胞を用いた胎児発育不全における神経発達障害に対する新規治療法の開発

【研究開発代表者】名古屋大学 総合周産期母子医療センター 佐藤 義朗



※ 未発表データにつき非表示

連携を希望する企業お問い合わせ先 佐藤義朗 [TEL] 052-744-2294 [E-mail] yoshiaki@med.nagoya-u.ac.jp

国立研究開発法人

日本医療研究開発機構 (AMED) 橋渡し研究戦略的推進プログラム

拠点名：名古屋大学

C23 レーザ血栓溶解治療システムの開発

【研究開発代表者】 浜松医科大学 薬理学講座 梅村 和夫

1. 概要

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

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

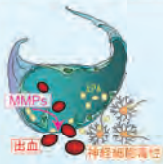
2-1. 脳梗塞急性期の治療法

世界で唯一の標準薬である血栓溶解薬rt-PA (遺伝子組換え組織プラスミノゲンアクティベータ)

使用制限	発症4.5時間以内が適応→適応となる患者が少ない 脳出血の患者には禁忌	効果	再開率は30%程度 効果は限定的
------	--	----	---------------------

rt-PAの治療上の問題点

- 出血性梗塞による予後不良
- 神経細胞毒性作用を有しており梗塞を悪化する可能性



毒性作用はrt-PAの直接作用

Blood 114:3136-2009,
J Thromb Haemost 5:1732-2007,
Blood 103:2010-2004,
J Cereb Blood F Metab 22:648-2002.

2-2. 脳梗塞急性期の治療法

中心循環系血栓除去用カテーテル
Merciリトラーパー (2010年4月承認)
Penumbraシステム (2011年6月承認)
Solitaire FR 血栓除去デバイス (2013年12月承認)

対象
発症8時間以内
rt-PAの経静脈投与が適応外、
または、rt-PAの経静脈投与により
血流再開が得られない場合

中心循環系血栓除去用カテーテルの問題点

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

治験用装置

レーザー部は追加発注用装置を制作

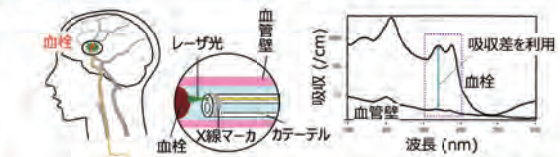
カテーテル部は遠隔主導治療装置3台を製作



2018年4月および7月に、治験用レーザー部およびカテーテル部を医師主導治験追加施設である名古屋市立東部医療センターに交付した

パートナー候補企業とのビジネス展開準備として、製造設備でのカテーテル生産を前提とした改良検討を進めた

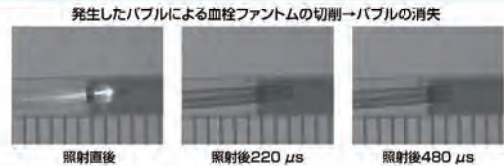
3. 血管および血管内皮に損傷を与えず安全かつ迅速、確実に血栓のみを溶解可能な治療技術の開発



レーザーダイオード
励起固体レーザー
λ=532nm

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

4. 高速度カメラによる観察



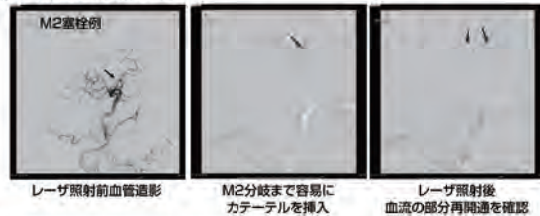
5. 臨床試験に入るための非臨床試験

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

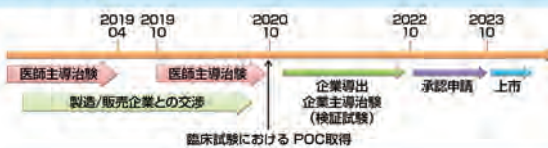
安全性試験	有効性試験
・レーザー照射の際に発生する赤血球の熱毒性に関する検討	・至適条件
・血管壁への影響 (in vitro試験)	・血栓溶解のメカニズム
・レーザー照射の際に発生するデブリの検討	・モデル動物での有効性

6. 治験実施計画

適応患者: 脳主幹動脈塞栓症発症後8時間以内の患者において、組織プラスミノゲンアクティベータ (t-PA) の経静脈投与が適応外、又はt-PAの経静脈投与により血流再開が得られなかった患者を対象とする。



7. ロードマップ



連携を希望する企業の問い合わせ先 浜松医科大学 薬理学講座 教授 梅村 和夫 【TEL】 053-435-2271 【E-mail】 umemura@hama-med.ac.jp

名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部

ARO機能の整備状況

提供可能なサービス



先端医療・臨床研究支援センター
Center for Advanced Medicine and Clinical Research

特許関連

・特許申請支援

・特許調査支援

薬事関連

・規制当局対応

臨床試験関連

・文書作成業務

- 臨床試験実施計画書
- 試験物概要書
- 説明文書・同意文書
- 試験薬GMP製造関連文書

・各種手順書作成業務

- 試験調整委員会への業務委託に関する手順書
- 試験調整委員会の業務に関する手順書
- 試験実施計画書及び症例報告書の見本の作成に関する手順書
- 試験薬概要書に関する手順書
- 説明文書及び同意文書作成に関する手順書
- 安全性情報の取扱いに関する手順書
- 記録の保存に関する手順書
- 効果・安全性評価委員会に関する手順書
- 監査の実施に関する手順書
- 総括報告書作成に関する手順書
- 検体保管・管理・輸送及び測定実施に関する手順書
- 試験薬の管理に関する手順書

・臨床研究支援業務

- 指針等適合性大臣確認支援（再生医療、遺伝子治療、先進医療）
- 機構相談対応
- コーディネータ業務
- モニタリング業務（医師主導試験相当）
- 調整事務局の試験薬管理業務
- 試験薬管理業務
- 事務局支援業務
- 監査業務

・報告書作成業務

- 総括報告書
- 統計解析報告書

・プロジェクトマネジメント

● 準備段階

・統計解析業務

- 臨床試験の統計的事項の立案（デザイン・症例数設計・統計解析部分の提案・記載）
- 統計解析計画書（SAP）の作成

・データマネジメント業務

- 症例登録割付システム構築
- データ管理システム構築

平成30年8月1日
新たに設立

● 実施段階

・各種手順書作成業務

- モニタリングに関する手順書
- データマネジメントに関する手順書
- 登録・割付けに関する手順書
- 生物統計に関する手順書

・臨床研究支援業務

- データモニタリング委員会支援業務

・統計解析業務

- SAP、Mock に従ったプログラミングとデータ解析
- 遺伝子発現/DNAメチル化データ
- SNP/CNV データ

・データマネジメント業務

- 症例登録割付システム維持
- 症例登録割付関連
- データ管理システム維持
- データ管理関連

● 報告段階

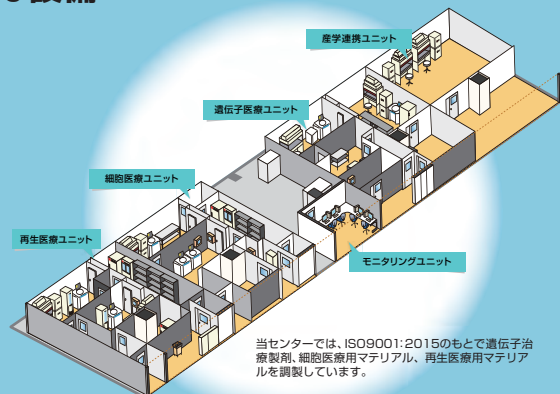


データセンター
Data Coordinating Center

提供可能な設備



バイオリソースバンク生体試料管理室



当センターでは、ISO9001:2015のもとで遺伝子治療製剤、細胞医療用マテリアル、再生医療用マテリアルを調製しています。

バイオマテリアル調製ユニット