

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

京都大学 / 京都大学医学部附属病院





革新的医療技術創出拠点プロジェクト 橋渡し研究戦略的推進プログラム

実用化されたシーズおよび支援の実績

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター

シーズ番号 TR-6
研究課題名 全身性脂肪萎縮症に対するレプチン補償療法の開発
開発責任者 中尾 一和 教授 (現: 名誉教授)
 京都大学医学部附属病院 内分泌・代謝内科

- ◆ 一般的名称: 注射用メトレレプチン (遺伝子組換え)
- ◆ 販売名: メトレレプチン
皮下注用11.25mg「シオノギ」
- ◆ 申請区分: 新有効成分含有医薬品
- ◆ 開発企業: 塩野義製薬株式会社
- ◆ 効能・効果: 脂肪萎縮症
- ◆ 対象疾患: 脂肪萎縮症
- ◆ 薬事分類: 医薬品
- ◆ 承認日: 2013年3月
- ◆ 拠点の支援: プロジェクトマネジメント、開発・薬事戦略、文書作成支援、症例登録、データマネジメント、統計解析、モニタリング、CRC、治験薬管理、GCP適応性調査対応、等



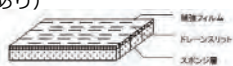
シーズ番号 TR-10
研究課題名 生体活性チタン材料を用いた新規運動器再建デバイスの開発
開発責任者 藤林 俊介 助教 (現: 特定教授)
 京都大学医学部附属病院 整形外科

- ◆ 一般的名称: 脊椎ケージ
- ◆ 販売名: X-TAL アルカリポラス Spacer
- ◆ 申請区分: 改良医療機器 (臨床なし)
- ◆ クラス分類: クラスⅢ
- ◆ 開発企業: 大阪冶金興業株式会社
- ◆ 使用目的: 椎間板変性症などの変性疾患、狭窄症、偽関節等の脊椎疾患や不安定性により腰椎 (L1~L5) の前方側方からの固定術の適用が必要な患者に、椎間板又は脊椎の一部の代わりに脊柱構造の高さを置換、矯正又は修復するために使用
- ◆ 対象疾患: 腰椎 (L1~L5) の前方側方からの固定術の適用が必要な患者
- ◆ 薬事分類: 医療機器
- ◆ 承認日: 2018年3月
- ◆ 拠点の支援: プロジェクトマネジメント、開発・薬事戦略、文書作成支援、症例登録、データマネジメント、統計解析、試験機器管理、等



シーズ番号 TR-11
研究課題名 難治性潰瘍を対象とした新規医療基材と線維芽細胞増殖因子との併用による創傷治療の安全性及び有効性に関する探索的臨床試験
開発責任者 鈴木 茂彦 教授 (現: 名誉教授)
 京都大学医学部附属病院 形成外科

- ◆ 一般的名称: コラーゲン使用人工皮膚
- ◆ 販売名: ペルナック Gプラス®
- ◆ 申請区分: 改良医療機器 (臨床あり)
- ◆ クラス分類: クラスⅢ
- ◆ 開発企業: グンゼ株式会社
- ◆ 使用目的: 下記の疾患、並びに創傷により生じた全層皮膚欠損創における肉芽の形成
 (1) 熱傷Ⅲ度
 (2) 外傷性皮膚欠損
 (3) 腫瘍・母斑切除後の皮膚欠損
 (4) 皮弁採取部
- ◆ 対象疾患: 全層皮膚欠損創
- ◆ 薬事分類: 医療機器
- ◆ 承認日: 2018年4月
- ◆ 拠点の支援: プロジェクトマネジメント、開発・薬事戦略、文書作成支援、症例登録、データマネジメント、統計解析、モニタリング、CRC、治験機器管理、GCP適応性調査対応、等



シーズ番号 B-16
研究課題名 RFIDマイクロチップを用いた微小がん標識・手術ナビゲーションシステムの開発
開発責任者 佐藤 寿彦 准教授
 京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター

- ◆ 一般的名称: 埋め込み型病変識別マーカ
- ◆ 販売名: シュアファインド
- ◆ 申請区分: 改良医療機器 (臨床なし)
- ◆ クラス分類: クラスⅢ
- ◆ 開発企業: 株式会社ホギメディカル
- ◆ 使用目的: 肺切除術において切除部位を判断するための補助情報を術者に提供
- ◆ 対象疾患: 肺がん
- ◆ 薬事分類: 医療機器
- ◆ 承認日: 2018年12月
- ◆ 拠点の支援: プロジェクトマネジメント、開発・薬事戦略、等



実用化されたシーズおよび支援の実績



革新的医療技術創出拠点プロジェクト 橋渡し研究戦略的推進プログラム

実用化されたシーズおよび支援の実績

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター

シーズ番号 C-2

研究課題名 食道がん化学放射線療法後の局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム及び半導体レーザーを用いた光線力学的療法の多施設型医師主導治験

開発責任者 武藤 学 教授
京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学

一般の名称	注射用タラポルフィンナトリウム	単回使用PDT半導体レーザー用プローブ	PDT半導体レーザー
販売名	注射用レザフィリン®100mg	EC-PDTプローブ	PDレーザー 
申請区分	新効能医薬品	改良医療機器（臨床あり）	改良医療機器（臨床あり）
クラス分類	-	クラスⅢ	クラスⅢ
開発企業	Meiji Seika ファルマ株式会社	Meiji Seika ファルマ株式会社 パナソニック ヘルスケア株式会社	Meiji Seika ファルマ株式会社 パナソニック ヘルスケア株式会社
使用用途	<p>【効能・効果】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 外科的切除等の他の根治的治療が不可能な場合、あるいは、肺機能温存が必要な患者に他の治療法が使用できない場合で、かつ、内視鏡的に病巣全容が観察でき、レーザー光照射が可能な下記疾患。早期肺癌（病期0期又はI期肺癌） 2. 原発性悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る） 3. 化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌 	<p>【使用目的】</p> <p>化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対する光線力学的療法の治療に使用</p> 	<p>【使用目的】</p> <p>下記対象疾患に対する光線力学的療法に使用することを目的としたレーザー装置であり、以下の医薬品とあわせて使用</p> <p><併用医薬品> 一般名：タラポルフィンナトリウム 販売名：注射用レザフィリン® 100mg</p> <p><対象疾患></p> <p>(1)外科的切除等の他の根治的治療が不可能な場合、あるいは、肺機能温存が必要な患者に他の治療法が使用できない場合で、かつ、内視鏡的に病巣全容が観察でき、レーザー光照射が可能な下記疾患。早期肺癌（病期0期又はI期肺癌）</p> <p>(2)化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌</p>
対象疾患	化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌	化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌	化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌
薬事分類	医薬品	医療機器	医療機器
承認日	2015年5月		
拠点の支援	プロジェクトマネジメント、開発・薬事戦略、スタディマネジメント、文書作成支援、症例登録、データマネジメント、統計解析、モニタリング、CRC、治験薬・治験機器管理、GCP適応性調査対応、等		

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター

E-mail:trans@kuhp.kyoto-u.ac.jp URL:www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~iact/





革新的医療技術創出拠点プロジェクト 橋渡し研究戦略的推進プログラム

実用化されたシーズおよび支援の実績

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター


シーズ番号 C-4

研究課題名 咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術の安全性・有効性に関する多施設臨床試験

開発責任者 伊藤 壽一 所長
滋賀県立成人病センター研究所

楯谷 一郎 講師
京都大学大学院医学研究科
耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

- ◆ 一般的名称：手術用ロボット手術ユニット
- ◆ 販売名：① da Vinci サージカルシステム / ② da Vinci Si サージカルシステム
- ◆ 申請区分：改良医療機器（臨床あり）
- ◆ クラス分類：クラスⅢ
- ◆ 開発企業：インテュイティブサージカル合弁会社
- ◆ 使用目的：一般消化器外科、胸部外科、心臓外科（心停止下で心内操作を行う手術に限る）、泌尿器科、婦人科及び頭頸部外科（経口的に行う手術に限る）の各領域における、術者の内視鏡手術器具操作の支援
- ◆ 対象疾患：咽喉頭癌
- ◆ 申請区分：医療機器
- ◆ 承認日：2018年8月
- ◆ 拠点の支援：プロジェクトマネジメント、開発・薬事戦略、スタディマネジメント、文書作成支援、症例登録、データマネジメント、統計解析、モニタリング、試験機器管理、等




シーズ番号 C-5

研究課題名 重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する輪部支持型ハードコンタクトレンズCS-100の臨床試験

開発責任者 外園 千恵 教授
京都府立医科大学 眼科学教室

- ◆ 一般的名称：輪部支持型角膜形状異常眼用コンタクトレンズ
- ◆ 販売名：サンコンKyoto-CS
- ◆ 申請区分：新医療機器
- ◆ クラス分類：クラスⅢ
- ◆ 開発企業：株式会社サンコンタクトレンズ
- ◆ 使用目的：スティーヴンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症の眼後遺症において既存の眼鏡、コンタクトレンズを用いても十分な視力が得られない患者に対する視力補正及び自覚症状の緩和
- ◆ 対象疾患：スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症
- ◆ 申請区分：医療機器
- ◆ 承認日：2016年2月
- ◆ 拠点の支援：開発・薬事戦略、スタディマネジメント、文書作成支援、CRC、GCP適応性調査対応、等




シーズ番号 C-11

研究課題名 HER2陽性乳癌におけるベルツマブとトラスツマブエムタンシンを用いた術前療法の検討（ランダム化第Ⅱ相試験）

開発責任者 戸井 雅和 教授
京都大学大学院医学研究科
乳腺外科学

- ◆ 一般的名称：ベルツマブ（遺伝子組換え）
- ◆ 販売名：パーシエタ点滴静注 420mg/14mL
- ◆ 申請区分：新効能医薬品
- ◆ 開発企業：中外製薬株式会社
- ◆ 効能・効果：HER2陽性の乳癌
- ◆ 対象疾患：HER2陽性の早期乳癌
- ◆ 申請区分：医薬品
- ◆ 承認日：2018年10月
- ◆ 拠点の支援：スタディマネジメント、文書作成支援、統計解析、CRC、治験薬管理、GCP適応性調査対応、等





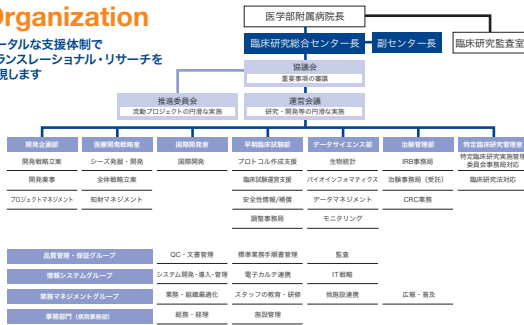
Kyoto University Hospital
Institute for Advancement of Clinical and
Translational Science (iACT)



京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター

Organization

トータルな支援体制で
トランスレーショナル・リサーチを
実現します



Staff & Achievement

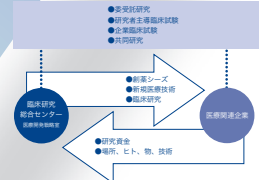
医師主導治験を迅速かつ円滑に推進できる
支援体制を確立しています

シーズ開発実績 (2018年12月現在)

京都大学がR&Dの中心となった 新たな試験薬/機器の実績	件数
治験計画届が受理された医師主導治験	21
総括報告書が作成された医師主導治験	13
企業へライセンス承認された試験薬/機器	15
先進医療として承認された試験薬/機器	7

技術移転部門

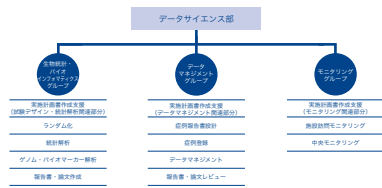
大学と企業、日本の内外をつないで両者に伸びるネット
ワークをたどり、たしかな数と力でアカデミア発のシーズを
企業のニーズへとみちぎります



総括・展開

データセンター部門

ICH-GCP準拠の臨床試験実施の際に必要な「データセンター」機能を担当
し、医師主導の治験および臨床試験を支援しています



QC/QA 品質管理

治験の実施

多様なバックグラウンドと
高い専門性をそなえたスタッフの協働は
これからの先端医療開発にもっとも理想的な環境です

補償コンサルテーション部門

綿密なコンサルテーションにより、
被験者の権利と利益の保護に最善を尽くします

医師主導治験、特定臨床研究、再生医療等臨床研究が義務づけられる「保護
その他の補償措置」に対応し、被験者の利益を確保しながら治験を円滑に
行ないます。

安全性情報管理部門

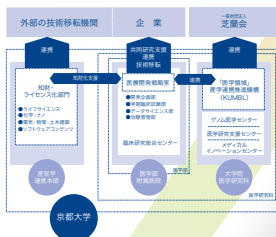
研究カテゴリに応じて重篤副作用などの安全
性情報をきめ細やかに収集・管理するととも
に、当局報告を的確にサポート。各種手順書・フ
ローを整備し、多施設共同試験にも対応します

治験準備

企画・研究計画

知財化部門

出口まで見据えたシーム
レスな体制で知財化を
サポート。研究シーズを
探索するたしかな眼が、
先々の特許出願・企業交
渉・契約までの道筋をし
っかりと見据えています



開発計画立案・薬事相談部

研究プロジェクトの「出口」を見据えて、開発戦略を立案します

- プロジェクトマネジメントの機能
- 各プロジェクトに対して
 - プロジェクトの目標の共有化の徹底
 - 他部門の業務項目・進捗状況の共有化
 - 課題・リスクの抽出と対応
 - 全プロジェクトに対して
 - 戦略策定の強化、プライオリティアップ

開発薬事の機能

- 規制当局対応
- 文書管理
- 学内審査対応調整
- 薬事コンサルティング

治験調整事務局

さまざまな組織から構築される多施設共同医師主導治験の実
施体制。治験調整事務局は、臨床開発に必要な知識と組織の
壁を超えるマネジメント力で治験調整医師をサポート。医師主
導治験の円滑な進行を可能にします

数多くの未承認薬医師主導治験を手がけ、
立ち上げから終了まで医師主導治験を
大学内で完遂できる
トータルな支援体制が整っています

治験薬 GMP・GCTP に対応する日本屈指の施設をそなえています

分子細胞治療センター

治験薬GMP準拠の細胞調整施設として2003年度に京大院内に設置。細胞治療や
再生医療の開発目的の臨床研究施設として、日本屈指の歴史と実績を誇ります

センター内に3つの細胞培養室のほか、サブライズ、細胞保存室、滅菌室をそなえ、各作業エリア
の環境は日本薬協の無菌医薬品製造施設の基準に基づいて管理しています。

治験薬GMPに対応した運用に関する基準書を整備し、すべての作業担当者を対象とした教育訓
練プログラムもセンター内で実施するほか、各プロジェクトの手帳書作成も支援します。

※再生医療の安全性の確保等に資する設備
(2014年11月25日施行)に基づく特定培養加工施設承認済

薬剤部・治験薬GMP製造施設

治験薬GMPに対応する院内製剤製造施設です

医師主導治験、先進医療、特定臨床研究の試験薬/試験薬の製造のため、通常業務から独立した特殊
無菌室を構築するなど、治験薬GMPに対応した製造体制を構築。これまでに先進医療1件、特定臨床
研究3件の試験薬を製造しました。
薬事法に基づいた院内製剤を治験薬GMPグレードで製造。企業などからの依頼が複雑な一部の試
験薬も製造が可能です。
治験薬GMPに基づく品質管理により、企業提供の試験薬と同レベルで被験者の安全を担保し試験の
信頼性を確保した臨床研究が実施できます。
すべての製造記録が保管され、研究成果の承認申請や企業への導出にもスムーズに利用できます。



無菌室内部と能方グレードA基準
グリーンベンチ (右手前)



革新的医療技術創出拠点プロジェクト 橋渡し研究戦略的推進プログラム

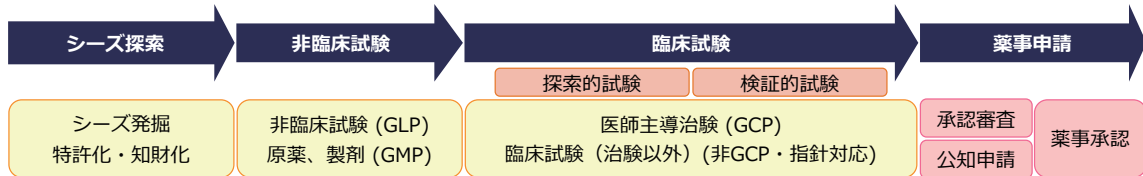
京都大学拠点の基盤を活用した支援とその実績

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター

戦略的に研究開発を推進する委員会の整備

本学は、2017年2月の臨床研究中核病院承認に続いて、2017年4月に第3期橋渡し拠点に認定されました。橋渡し研究戦略的推進プログラムにおける5年間のビジョンの1つとして、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を掲げています。これを実現するためには3つの項目の推進が必要と考え、これらを戦略的に推進するための委員会を新たに設置することになりました。

- ① シーズ探索および研究開発における学内連携の強化
- ② シーズ探索と前臨床研究の推進と適正実施の管理
- ③ 病院以外の部局との連携



橋渡し研究戦略的推進プログラム	臨床研究中核病院事業
研究開発戦略推進委員会 (新設) 【目的】 ① 橋渡し研究の一元管理と推進 ② 京大医学領域の研究開発・実用化戦略強化 【対象】 実用化を目指す非臨床シーズ	特定臨床研究実施管理委員会 【目的】 ① 特定臨床研究に係る適正な研究実施体制の推進 ② 臨床研究実施部門の管理及び監督 【対象】 京大病院内で実施される臨床シーズ

研究開発戦略推進委員会の設置 (2017年7月～)



京都大学拠点の基盤を活用した支援とその実績



革新的医療技術創出拠点プロジェクト 橋渡し研究戦略的推進プログラム

京都大学拠点の基盤を活用した支援とその実績

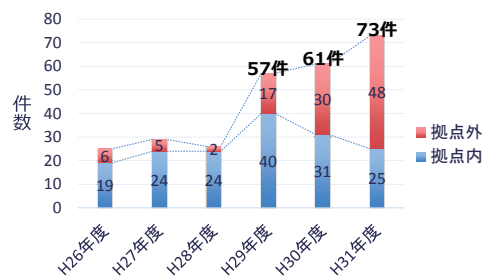
京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター

シーズ発掘委員会の取り組み

学内外のシーズ発掘を行うため、学内の関連組織（iACT、URA室、「医学領域」産学連携推進機構（KUMBL））および関西TLOによる委員会を形成し、以下の活動に取り組んでいる。

責務	活動内容
シーズ発掘	<ul style="list-style-type: none"> iACT、KUMBL、URA室による実務WGの実施 科研費/AMED/ASTEM申請情報を用いたシーズ分析と研究者訪問（医学URAとの協働） 医工連携を目的とした工学個別訪問（工学URAとの協働） 拠点外研究者訪問（AMED知財リエゾンとの協業）
橋渡し公募	<ul style="list-style-type: none"> 拠点内外での説明会実施（拠点内6カ所、拠点外13大学） H31年度橋渡し公募実施、相談受付
シーズ育成	<ul style="list-style-type: none"> シーズ相談窓口の運用（開発相談、公募相談、不採択案件のサポート等） 資金獲得に向けたAMED事業個別相談会の実施
学内共同研究の活性化	<ul style="list-style-type: none"> 臨床薬学懇話会の実施（薬学研究者と臨床医とのマッチング）

【シーズA】応募の推移（拠点内外）



平成29年度：拠点外15件 拠点内13件 を採択
 平成30年度：拠点外15件 拠点内14件 を採択
 平成31年度：拠点外17件 拠点内6件 を採択

シーズ選定委員会の取り組み

京都大学拠点におけるシーズABCの選定基準を定め、選定を行う。

責務	活動内容
選定プロセス	<ul style="list-style-type: none"> シーズABCの審査体制及び選定スケジュールを計画 シーズABCの選定プロセスの方針決定
選定基準	<ul style="list-style-type: none"> シーズABCの選定基準を見直し再検討する シーズABCの選定基準を確定する
選定委員、審査委員の選出	<ul style="list-style-type: none"> 選定委員の検討並びに選出、委嘱手続き 審査委員の検討並びに選出、委嘱手続き
シーズ選定	<ul style="list-style-type: none"> 申請されたシーズABCの書類などを審査委員に振り分け （シーズBC）書面審査を踏まえ、ヒアリング審査の対象となるシーズの数を決定し、研究者側に連絡 選定委員によるAMED申請のための候補シーズの順位付けの決定 （シーズA）書面審査を踏まえ、採択数と金額の決定

シーズ評価委員会の取り組み

■ 各担当部署（PM/StM）によるシーズABCの評価

責務	評価方法
シーズA	知財取得状況、企業マッチング、研究の進捗等をヒアリングシート/報告書を用いて評価する
シーズB	評価シートに従って、すべての登録シーズの当該年度の進捗評価を行う。必要に応じて、ヒアリングを実施する
シーズC	プロジェクトマネジメント計画を作成し、これに基づき達成度を評価する

■ シーズ評価委員会によるシーズABCの評価

責務	活動内容
プロセス	<ul style="list-style-type: none"> シーズABC全般の進捗 個別シーズに関するヒアリング
アウトプット	<ul style="list-style-type: none"> 支援継続・中止、ステータスに関する助言 シーズ選定等に関する基準の改善提案

知財・技術移転戦略連絡会の取り組み

早期実用化および技術移転を基軸とする知財・技術移転戦略を立案し、課題抽出やその解決を行う。

責務	活動内容
知財評価	橋渡し事業公募における知財評価基準を見直し、評価を行う
知財教育	橋渡し研究者向けの知財セミナー実施（年3回）
課題抽出と技術移転の実施	関西TLO、産官学連携本部知財部門、CiRAと定期的な情報共有会を持ち、知財/非臨床データ/臨床データのスムーズな早期技術移転を図る
企業マッチング	<ul style="list-style-type: none"> IHK交流会の実施（学内シーズ・院内ニーズ・企業ニーズのマッチング） マッチングイベントへのシーズ出展（学内シーズ・企業ニーズのマッチング）

研究開発連絡会の取り組み

シーズ開発における非臨床開発支援（安全性、品質、有効性を含む）に関する課題の解決に向けた議論を行う。

責務	活動内容
実施概要の策定	連絡会の目的、開催時期、開催方法などの見直し、実施概要の策定する
連絡会委員の選出	医薬品、医療機器、再生医療の各連絡会委員の検討並びに選出、委嘱手続き
連絡会の開催	<ul style="list-style-type: none"> 再生医療研究開発連絡会の開催（3回） H30年7月、10月、H31年1月 医療機器研究開発連絡会の開催（4回） H30年5月、8月、11月、H31年2月 医薬品研究開発連絡会の開催（2回） H30年9月、12月

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター

E-mail:trans@kuhp.kyoto-u.ac.jp URL:www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~iact/





革新的医療技術創出拠点プロジェクト 橋渡し研究戦略的推進プログラム

臨床研究・治験に関わる研究者および支援者向けの教育・研修プログラム

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター

臨床研究・治験従事者研修

◆ 趣 旨

AMED「医療技術実用化総合促進事業」の一環として、臨床・治験等に関わる医師・歯科医師を対象とした研修を開催した。質の高い研究計画書を作成し、確実に実行できる研究者を育成することを目的として技術研修を含めた研修プログラムとした。

◆ 実施内容

日 時：2018年10月28日（日）10：00～18：00

場 所：京都大学医学部附属病院 外来棟5階会議室A

対 象 者：責任医師または分担医師として、臨床研究・治験に係る業務を行っている、または今後行おうとしている医師、歯科医師

募集人数：30名

受講者数：28名
(医師：26名、歯科医師：2名)

研修費用：無料

主 催：京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター

プログラム：

I. 臨床試験総論

- ①臨床試験の概要 ②臨床研究の行動規範 ③保険制度

II. 研究デザイン <研究計画書作成の留意点>

- ①背景と目的 ②バイアスの除去 ③介入研究と観察研究
- ④研究デザイン ⑤プラセボ ⑥臨床試験の統計・解析

III. 研究実施上の留意点

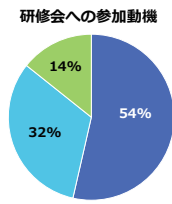
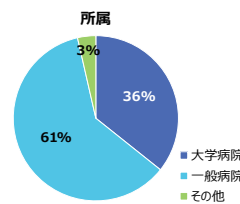
<データの信頼性・被験者保護・有害事象への対応>

- ①品質マネジメントシステム ②モニタリング・監査
- ③症例報告 ④インフォームドコンセント、インフォームドアセント
- ⑤被験者募集、組み込みと参加継続 ⑥有害事象への対応
- ⑦補償と賠償

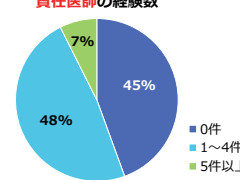
IV. 臨床研究・治験に対する法的枠組み <臨床研究法>

V. ワークショップ <リサーチクエスションの構造化>

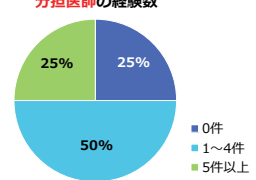
◆ アンケート結果（回答者：28名）



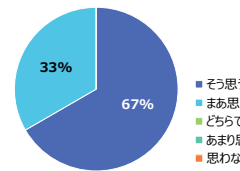
治験および臨床試験(介入研究)の責任医師の経験数



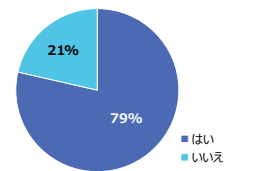
治験および臨床試験(介入研究)の分担医師の経験数



本研修の全般において満足しましたか



京大病院で今後このような研修会があれば参加を希望しますか



倫理審査委員会・治験審査委員会委員養成研修

◆ 趣 旨

臨床研究及び治験の研究計画を倫理性、科学性、信頼性の側面から適正に審査することができる人材の育成を目的として、AMED「医療技術実用化総合促進事業」の一環とした研修プログラムを実施した。

◆ 実施内容

日 時：11月25日（日）10：00～17：00

場 所：京都大学医学部 G棟セミナー室A

対 象 者：倫理・治験審査委員会の委員、若しくは倫理・治験審査委員会事務局担当者

募集人数：60名

受講者数：57名

研修費用：無料

主 催：京都大学医学部附属病院 倫理支援部

プログラム：<初級～中級コース>

I. 講演

- ①治験・臨床研究を取り巻く状況について
- ②倫理審査における留意点
- ③研究デザインと医学統計－倫理審査の観点から－

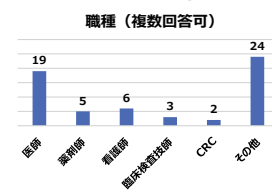
II. ワークショップ

- ①委員会当日における審査意見業務の実施
 - ・倫理委員会当日の事務局業務と議事録の作成
- ②臨床研究法適用課題の見分け方
 - ・フォーマットチェックの実施

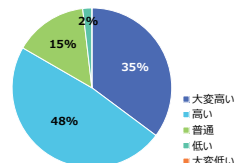
III. 演習

模擬倫理審査委員会

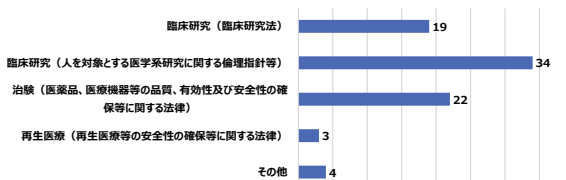
◆ アンケート結果（回答者：55名）



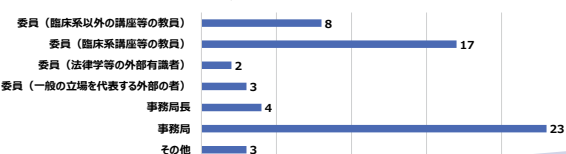
本研修の総合評価



関与する委員会（複数回答可）



委員会での役割（複数回答可）



網膜色素変性に対する Branched chain amino acids を用いた新規神経保護治療法開発



革新的医療技術創出拠点プロジェクト 橋渡し研究戦略的推進プログラム

網膜色素変性に対する Branched chain amino acids を用いた新規神経保護治療法開発

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター
准教授 池田 華子

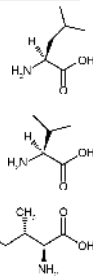
研究の概要

分岐鎖アミノ酸製剤 (Branched chain amino acids) を用いた網膜色素変性患者に対する医師主導治験 (第II相試験、プラセボ対照二重盲検比較試験) を実施する。視野や視力、網膜構造に対する治療効果を評価し、ドラッグ・リポジショニングによる臨床POC取得を目指す。

試験物

分岐鎖アミノ酸

- 枝分かれを持つアミノ酸：イソロイシン、ロイシン、バリン
- 必須アミノ酸
- 蛋白合成促進
- 筋肉や脳でエネルギーにかわる
- グルタミン酸産生 (アンモニア回収、神経伝達物質)
- アセチルCoA, スクシニルCoA産生
- TCA回路にてATP産生



分岐鎖アミノ酸製剤 (イソロイシン・ロイシン・バリン顆粒)

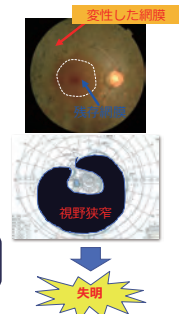
- 非代償性肝硬変低アルブミン血症の改善薬
- 1包4.15g
- 1回1包を1日3回食後経口投与



対象疾患

網膜色素変性

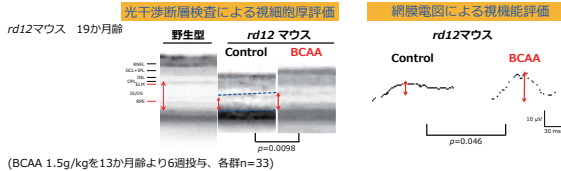
- 視野狭窄、視力低下が徐々に進行し最終的に失明に至る
- 日本における中途失明原因の3位
- 日本で3~5万人
- 遺伝子の異常により主に視細胞が変性
- 確立した治療法がない
- 唯一の承認薬アダプチノール®は、暗順応を改善するのみで病状の進行を止められない
- 指定難病90



患者QOL (生活の質) を維持するため、視野狭窄や失明を抑制・遅延する薬剤が望まれている

非臨床POC

- 小胞体ストレス下の細胞死抑制、細胞内ATP減少抑制効果を *in vitro* で確認
- 病態モデルマウス (rd10, rd12) で
 - 視細胞厚・細胞数減少の抑制
 - 網膜機能損傷抑制効果
 - 病態が進行した状態から投与開始してもそれ以降の進行を抑制



治療学的ポジショニング・優位性

- ファーストラインの治療
対象疾患である、網膜色素変性には、現在進行抑制治療法がない。本剤は、網膜の視細胞死を抑制することで、視力視野悪化抑制効果を目指すものである。想定される治療学的ポジションとしては、ファーストライン治療である。
- 自然経過データの蓄積
対照群データとして使用できる視野・視力のデータを蓄積中。(UMIN000020963)
- オーファンドラッグ
本疾患は希少疾患であり、オーファンドラッグとして、優先審査に該当する。現状有効な治療法はなく、医薬品として承認されればその影響は大きい。

治験概要

網膜色素変性に対するTK-98の有効性を検討する

二重盲検比較試験 (iACT17076)

- 治験の目的：網膜色素変性患者を対象に、分岐鎖アミノ酸製剤 (TK-98) を経口投与することの有効性及び安全性について、プラセボ群を対照に検討する
- 治験デザイン：第II相、単施設、プラセボ対照二重盲検比較試験
- 投与薬：治験成分記号：TK-98、治験薬：TK-98、プラセボ
- 用法・用量：1回1包 (4.15 g) を1日3回 食後経口投与する
- 観察期間：投与期間：78週間、観察期間：78週間
- 目標症例数：70例 (実薬群：47例、プラセボ群：23例)
- 対象：網膜色素変性
- 主要評価項目：ハンフリー視野検査による網膜感度のトータルポイントスコア

治験準備進捗状況

- 治験薬製造：外部委託 2019年 2月 完了予定
- 非臨床試験：完了 (薬事戦略相談による確認済み)
- 薬事戦略相談対面助言 2018年 7月
- 治験
 - 院内治験審査委員会審議 2019年 1月
 - 治験計画届提出 2019年 2月 予定
 - 1例目登録 2019年 3月 予定
 - 最終症例登録 2019年 6月 予定
 - 最終症例経過観察終了 2020年12月 予定

開発のロードマップ



関連知財・論文

- 眼疾患処置薬：WO2016/129626
 - 出願人：国立大学法人京都大学、EAファーマ株式会社
 - 分岐鎖アミノ酸製剤の新規用途 (網膜色素変性、緑内障、加齢黄斑変性)
- Hasegawa T, et al. Branched chain amino acids attenuate major pathologies in mouse models of retinal degeneration and glaucoma. *Heliyon* 2018, e00544

薬事承認に向けた企業連携

現在、製薬企業との共同研究契約に基づき、治験薬 (実薬) に関する安全性情報の提供を受けている。また、治験薬実薬 (原料) の提供を受けている。本治験にて、有効性が示唆され、安全性が確認されれば、製薬企業へのライセンスアウトを考える。製薬企業にて、希少疾患用医薬品申請を行い、次相試験を実施、薬事承認申請を目指す。

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター

E-mail: trans@kuhp.kyoto-u.ac.jp URL: www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~iact/



偽エクソン化抑制化合物による心ファブリー病の根治・予防を可能とする治療薬の創製



革新的医療技術創出拠点プロジェクト 橋渡し研究戦略的推進プログラム

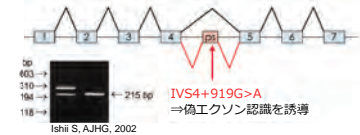
偽エクソン化抑制化合物による心ファブリー病の根治・予防を可能とする治療薬の創製

京都大学大学院医学研究科 形態形成機構学 教授 萩原 正敏

研究の概要

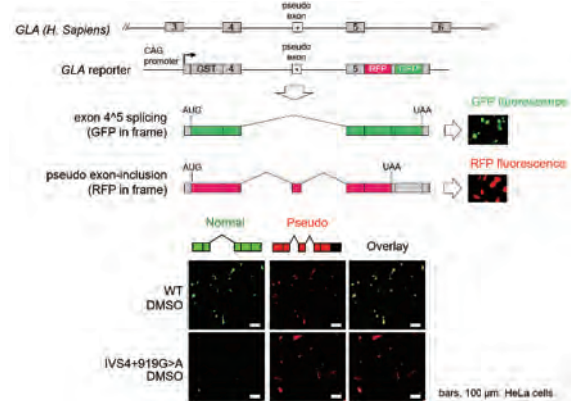
ファブリー病はα-ガラクトシダーゼ(GLA)の活性が消失・もしくは低下して生じる糖脂質代謝異常症である。台湾や九州南部に多い成人発症型はGLA遺伝子第4イントロンの1塩基変異(IVS4+919G>A変異)のために、イントロンの一部が偽エクソン化することが原因となる。当グループではGLA遺伝子の偽エクソンを対象としたスクリーニングから化合物を選定し、iPS細胞病態モデルを用いて薬効を確認した。有効な化合物については非臨床評価を進めている。本課題を通して新たな治療薬の創出を目指す。

GLA遺伝子mRNA前駆体



GLAスプライシングリポーター

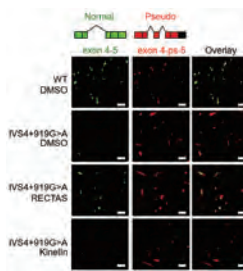
当グループでは化合物のスプライシング制御活性を検出する系を開発し(SPREADDリポーター、特願2013-146891)、GLA遺伝子の偽エクソン変異(IVS4+919G>A)に対するリポーターを構築した。



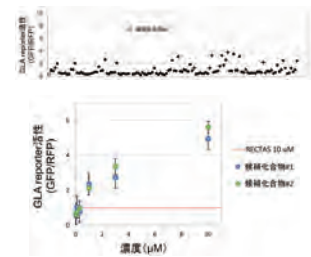
化合物スクリーニング評価

化合物ライブラリーのスクリーニングデータをもとに化合物合成展開を京都大学と第一三共株式会社の共同で実施し、その結果RECTASとは系統の異なる化合物構造の有効性を見出した。本新規化合物はリポーター評価で先行化合物RECTASの活性を上回る(A、B)。

(A) RECTASによるGLA偽エクソンの抑制効果



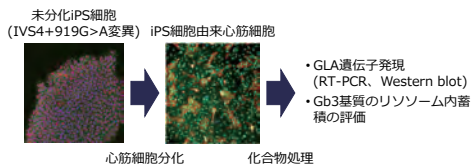
(B) 展開化合物の解析例、および候補化合物(#1、#2)の活性評価の例



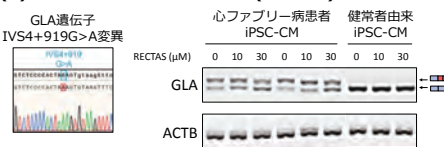
iPS細胞を用いた偽エクソン型ファブリー病細胞モデルによる薬効評価

スクリーニングで高活性を示した化合物群について心筋細胞における偽エクソン抑制作用を確認するため、ゲノム編集および患者細胞によるGLA遺伝子IVS4+919G>A変異導入iPS細胞を樹立した(A)。樹立したiPS細胞は心筋細胞へ分化誘導後(iPSC-CM)、化合物応答評価(B)、細胞病態モデル(C)として内在性GLA遺伝子に対する薬効を確認した。

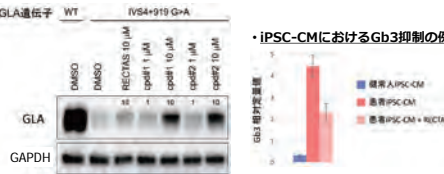
(A)



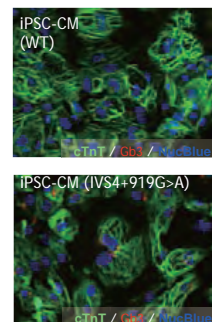
(B) GLA遺伝子偽エクソンの抑制 (RT-PCR)



・GLAタンパク質発現量 (WB)



(C) iPSC-CMにおけるGb3基質の蓄積

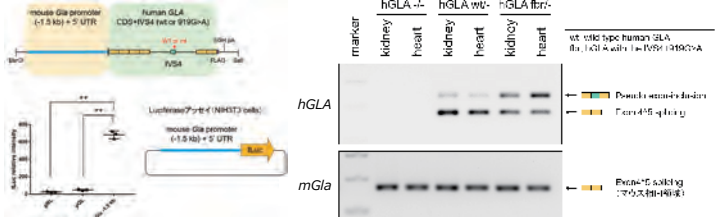


トランスジェニックマウスの樹立化合物と非臨床試験

非臨床試験について候補化合物群に対してPK解析、in vitro ADMEを中心にデータを取得。今後さらに、経口投与による遺伝毒性試験、安全性試験(単回・反復投与)等、治験に向けた非臨床データを取得する(A)。薬物送達の際の指標とするためのトランスジェニックマウスの検討を進めている(B)。GLA遺伝子の偽エクソン認識がマウス個体で再現されることを確認した。今後、病態モデルとして解析を進める。

- (A) 安全性試験 単回投与(完了)、二週間反復投与
- in vitro ADME
- 遺伝毒性試験
- PK解析、基剤検討
- (第一三共社と治験薬としての充足性を協議のもと進行中)

(B)



進行性骨化性線維異形成症に対する新規治療薬の開発



革新的医療技術創出拠点プロジェクト 橋渡し研究戦略的推進プログラム

進行性骨化性線維異形成症に対する新規治療薬の開発

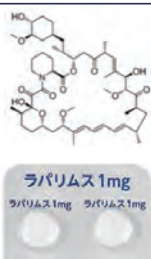
京都大学 ウイルス・再生医学研究所 / iPS細胞研究所
教授 戸口田 淳也

研究の概要

iPS細胞を活用して基礎研究から得られた成果に基づき、進行性骨化性線維異形成症患者に対するシロリムスを用いた医師主導治験（第Ⅱ/Ⅲ相試験、プラセボ対照二重盲検比較試験）を実施する。新規骨化巣の発生抑制による身体機能の維持効果を評価し、ドラッグ・リポジショニングによる臨床POC取得を目指す。

治験薬

- ▶ 一般名：シロリムス（別名：ラパマイシン）
- ▶ 強力な免疫抑制作用をもつ
- ▶ Immunophilinの一つであるFKBP12と複合体を形成し、哺乳類ラパマイシン標的蛋白(mTOR)と結合し、その活性を阻害する
- ▶ mTORは細胞周期を調整するキナーゼであり、その阻害により特定のmRNAの翻訳が抑制されるなどの影響により、細胞増殖が抑制される



シロリムス錠剤（商品名：ラパリムス）

- 1錠中にシロリムス1 mgを含有する
- 各疾患の目標トランプ濃度で投与量を決定する

対象疾患

- ▶ 進行性骨化性線維異形成症 (Fibrodysplasia Ossificans Progressiva, FOP)
- ▶ 骨格筋等の軟部組織内に異所性骨化が出現し、徐々に全身に拡大して、体幹・四肢の著しい運動機能障害をきたす
- ▶ 骨化はフレアアップと呼ばれる疼痛を伴う腫脹の後に出現する
- ▶ 骨形成因子のI型受容体(ACVR1)の異常が原因
- ▶ 骨化巣の外科的切除は再発増悪が必至であり禁忌で、確立した治療法はない
- ▶ 指定難病272



患者QOL（生活の質）を維持するため、**病態の進行を阻害する薬剤が望まれている**

非臨床POC

- ▶ FOP患者さん由来iPS細胞(FOP-iPSC)を樹立。そこから変異部位を正常に戻した変異修復iPS細胞(resFOP-iPSC)を作製
- ▶ 異所性骨化の重要なステップである未分化間質細胞から軟骨細胞への分化過程を再現
- ▶ FOP-iPSC由来間質細胞に対して特異的に軟骨分化を促進する化合物としてアクチビンAを同定
- ▶ 細胞移植モデルを用いて、アクチビンAがFOP-iPSC由来間質細胞による異所性骨化を誘導することを確認
- ▶ FOP-iPSC由来間質細胞を用いてアクチビンAの作用を抑制する化合物をスクリーニングし、シロリムスを同定
- ▶ 細胞移植モデル及びトランスジェニックマウスを用いて、シロリムスの異所性骨化阻害作用を確認

臨床上の位置づけ・優位性

- ▶ 臨床上の位置づけ
本剤は、異所性骨化の重要な因子であるアクチビンAによって活性化されるmTOR蛋白を阻害することで、新規の異所性骨形成を阻害し、患者さんの身体機能を維持することを目指している。現状、FOPに対する有効な治療法がないため、本剤がファーストライン治療としての選択肢になることが期待される。
- ▶ 優位性
FOPに対する既存治療の作用機序はあくまで抗炎症効果であり、本剤のもつ骨化過程自体を抑制する作用は有さず、医療上の必要性は非常に高い。さらに、極めて稀な疾患であるため、希少疾患用医薬品の指定対象となる。本剤が希少疾患用医薬品に指定を受け優先審査で承認されれば、新規骨化を抑制する初めての医薬品となる。

治験概要

治験課題名：進行性骨化性線維異形成症に対するシロリムスの多施設共同無作為化二重盲検比較試験及び多施設共同非盲検継続投与試験

治験の目的：進行性骨化性線維異形成症を対象に、NPC-12Tの有効性及び安全性について、多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験（二重盲検期）及び多施設共同非盲検長期投与試験（継続投与期）により検討する。

治験成分記号：NPC-12T

治験薬：NPC-12T、プラセボ
治験対象：進行性骨化性線維異形成症
用法・用量：1日1回、1~4mg。朝、食後又は空腹時に経口投与
治験期間：・二重盲検期：24週間
・継続投与期：薬事承認または開発中止まで
目標症例数：20例（最大24例まで）
主要評価項目：JHAQ（またはJCHAQ）による身体機能評価

開発のロードマップ

2017年度	2018年度	2019年度	2020年度	2021年度
治験実施（2017年～ 薬事承認（及び保険収載）まで継続投与と予定				
<ul style="list-style-type: none"> ▶ 薬事戦略相談面助言完了 ▶ 初回IRB（京都大学）承認 ▶ 治験計画届の提出 ▶ 治験開始 ▶ 1例目登録 ▶ 最終症例登録 	2016年11月7日 2017年6月30日 2017年7月13日 2017年9月7日 2017年9月21日 2018年5月24日	承認申請予定	追加データ提出予定	製造販売承認予定
				保険収載予定

関連知財・論文

- ▶ 進行性骨化性線維異形成症治療剤：WO2016/121680
 - 出願人：国立大学法人京都大学、大日本住友製薬株式会社
 - ラパマイシン等を含む化合物を有効成分として含有する進行性骨化性線維異形成症の予防または治療剤に関する
- ▶ Hino K, et al. Activin-A enhances mTOR signaling to promote aberrant chondrogenesis in fibrodysplasia ossificans progressiva. J Clin Invest, 2017

企業連携

- ▶ 治験薬提供者：ノーベルファーマ株式会社
- ▶ 治験薬提供者と医師主導治験契約を締結し、NPC-12Tおよびプラセボの提供、安全性情報の提供を受けている。
- ▶ 治験薬提供者は、本治験結果で有効性および安全性が確認されれば、希少疾患用医薬品申請および薬事承認申請を予定している。

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター

E-mail:trans@kuhp.kyoto-u.ac.jp URL:www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~iact/

