

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

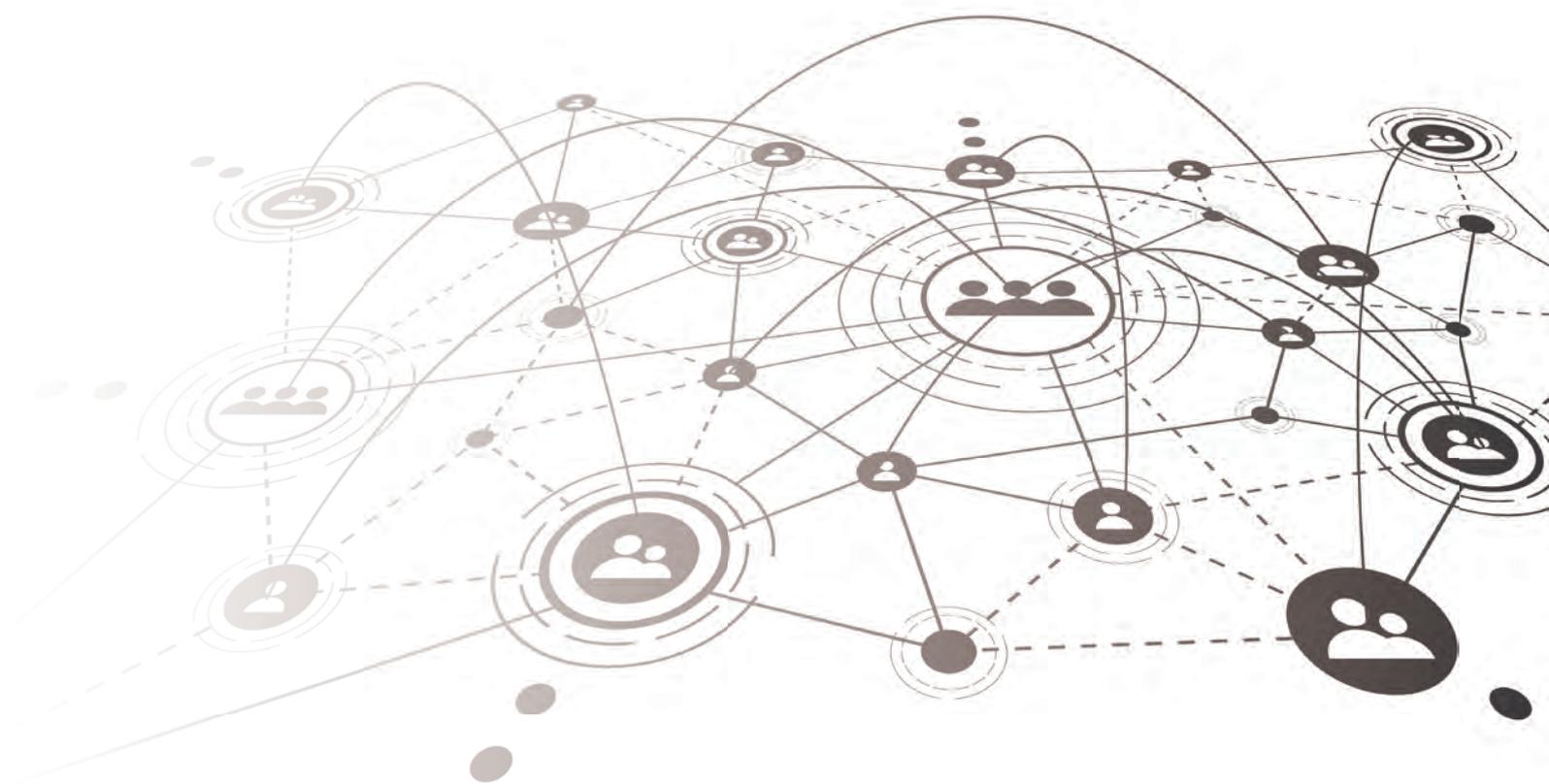
革新的医療技術創出拠点プロジェクト

# 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

九州大学 / 九州大学病院



ライセンス契約等の成約に対する貢献に基づく対価の分配  
～支援部門の自立化を目指しての一試み～

【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】



ライセンス契約等の成約に対する貢献に基づく対価の分配  
～支援部門の自立化を目指しての一試み～

ARO組織の維持/活動継続には、自立化が喫緊の課題

財源(人件費・活動経費等)を“自前で稼ぐ”仕組みが必要

1. 学内運用ルールの改正へ

(1) 本学の特許やノウハウ等の技術移転業務は、  
⇒ 学術研究・産学官連携本部が担当。  
「その全部又は一部を 外部技術移転機関に委託することができる。」  
〔九州大学知的財産取扱規則〕第30条第3項  
⇒ 実際には、ARO が工数を提供し契約締結に至る例もある。

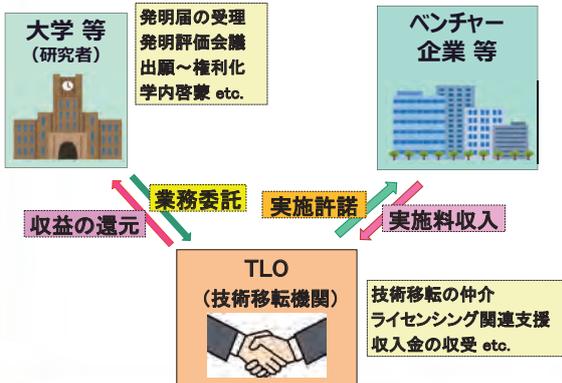
(2) 九大AROは、技術移転機能を有しているが、承認TLOなどの「外部技術移転機関」(外部TLOと略す)ではない。  
But 外部TLOが関与せず、AROが技術移転契約交渉等を行う場合、  
⇒ 九大AROは(大学内部の組織ではあるものの)外部TLOへの委託業務と“実質的に同視できる業務”を行っている と言える。

AROの寄与/貢献の結果、契約締結に至り対価を得た場合、  
(外部TLOが本学から「技術移転手数料相当額」を受けると同様)  
“AROが「技術移転手数料相当額」を受けると、学内ルール変更  
(「取扱規則実施細則」の改正)が検討可能では?と、大学当局に要望を提出。〔ルール改正の理由づけ〕

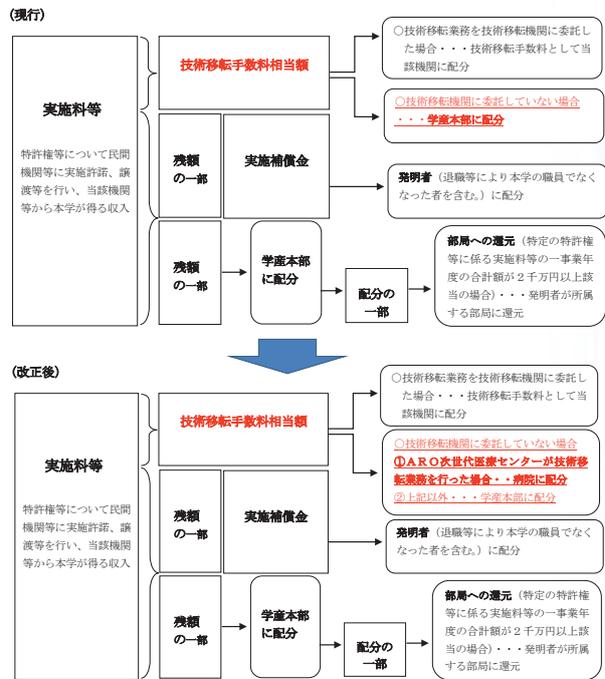
- ① 学術研究・産学連携本部・連絡調整会議(2108.6.22)
- ② 産学官連携推進会議(2018.9)にて 書面審議
- ③ 学術研究・産学連携戦略委員会(2018.10.4)にて承認
- ④ 「九州大学知的財産取扱規則実施細則」(第3条第2項)を改正(2019.2.1)

【九州大学知的財産取扱規則実施細則】第3条 から抜粋  
第3条 本学は、実施料等を得た場合は、次に掲げる手続により、当該実施料等を配分するものとする。  
(1) 実施料等から、技術移転手数料相当額として〇%を控除する。  
(2) 前号により控除した残額について、発明者及び学術研究・産学官連携本部(以下「学産本部」という。)のそれぞれに〇%を配分する。  
2 前項第1号の技術移転手数料相当額については、技術移転業務を技術移転機関に委託した場合は技術移転手数料として当該機関に配分するものとし、技術移転機関に委託していない場合は学産本部等に配分するものとする。

2. 外部TLO(技術移転機関)の業務イメージ(例)



3. 実施料等の取り扱い(九大・学内ルール)



4. 新運用ルール適用の実績

・複数の技術移転業務でAROが委託を受け、新運用ルール適用案件として遂行中(先方と契約交渉中)。  
・医師主導治験で得られた臨床試験データの民間企業への導出(使用許諾)について、学内規程を整備。研究者と病院(AROを含む)で許諾対価を分配する仕組みも構築。数件の導出交渉を遂行中。うち1件ついて契約成立。⇒ 受領対価の一部がAROに配分される。

5. まとめ(今後の課題と展望)

・運用ルール(「知的財産取扱規則実施細則」)改正により、技術移転業務の対価が報酬としてAROに配分される仕組み導入に成功。  
⇒ 自立化への一助。ARO活動へのインセンティブに。  
・ARO活動経費全てを賄うには足りない。引き続き、斬新な試み、柔軟な仕組みづくりに果敢に挑戦する必要あり。

# 眼科手術補助剤 ブリリアントブルー G の臨床開発

【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】



## 眼科手術補助剤 ブリリアントブルーGの臨床開発

江内田 寛<sup>1)</sup>, 平形 明人<sup>2)</sup>, 大路 正人<sup>3)</sup>, 西田 幸二<sup>4)</sup>, 久保田 敏昭<sup>5)</sup>, 緒方 奈保子<sup>6)</sup>

木村 和博<sup>7)</sup>, 松井 孝明<sup>8)</sup>, 内山 麻希子<sup>9)</sup>, 岸本 淳司<sup>9)</sup>, 中西 洋一<sup>9)</sup>, 石橋 達朗<sup>10)</sup>

<sup>1)</sup>佐賀大学医学部眼科学教室, <sup>2)</sup>杏林大学医学部眼科学教室, <sup>3)</sup>滋賀医科大学眼科学講座, <sup>4)</sup>大阪大学大学院医学系研究科眼科学教室

<sup>5)</sup>大分大学医学部眼科学教室, <sup>6)</sup>奈良県立医科大学眼科学教室, <sup>7)</sup>山口大学大学院医学系研究科眼科学, <sup>8)</sup>大島眼科病院

<sup>9)</sup>九州大学病院 ARO次世代医療センター, <sup>10)</sup>九州大学

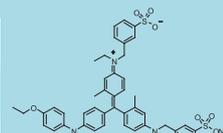
### 九州大学発の世界で使われる眼科手術用染色剤



#### Brilliant Blue G250 (BBG250)

ブリリアントブルーG250

眼科硝子体手術の内境界膜剥離時、白内障手術の水晶体前囊染色に使用する安全かつ有効な生体染色剤



#### 開発の背景

- 硝子体手術における内境界膜剥離、白内障手術における水晶体前囊切開は必須の技術
- 国内に承認薬がなく、インドシアニンググリーンのオフラベル使用やトリパンブルーの未承認使用が行われていた
- 安全かつ有効な染色剤の開発が必要

#### 九大眼科で染色剤開発に成功

- 非臨床試験、臨床研究でPOC確立
- 特許取得（眼膜染色に用いる染色組成物：特許第4200222号）

#### 知財確保

- 2005年にPCT出願し、2007年から各国移行
- 以下の国々で特許取得  
日本, US, EU, Canada, China, India, South Africa, Hong Kong, Israel

#### ベンチャー設立、ライセンスアウト

- 2005年、アキュメンバイオフィーマ（現・ヘリオス）を設立し、ライセンスアウト
- 2009年、アキュメンバイオフィーマからD.O.R.C（オランダ）へ日本以外の開発・販売権を導出

#### 海外での販売開始

- 2010年にD.O.R.Cより医療機器（CEマーク製品）として販売開始
- EU主要国をはじめとする、世界74カ国で販売中
- 眼科手術のデファクトスタンダードに

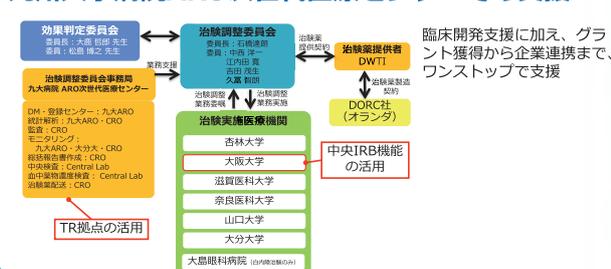
#### 本邦での臨床開発

- 2014年、内境界膜染色のPhase3医師主導治験完了
- 2018年、水晶体前囊染色のPhase3医師主導治験完了
- 2019年、製造販売承認申請予定

### 安全な眼科手術の実現



#### 九州大学病院 ARO次世代医療センターでの支援



問い合わせ先：九州大学病院 ARO次世代医療センター  
内山 麻希子 (m-uchi@med.kyushu-u.ac.jp)

九州大学病院 ARO次世代医療センター

Center for Clinical and Translational Research, Kyushu University Hospital

# C型肝炎等に対するCBP/ $\beta$ -カテニン阻害剤を用いた抗線維化治療薬の開発

【国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 革新的医療技術創出拠点プロジェクト】



## C型肝炎等に対するCBP/ $\beta$ -カテニン阻害剤を用いた抗線維化治療薬の開発

木村公則

東京都立駒込病院

### 1. 背景

国内でC型肝炎患者数は約20万人、肝硬変による肝不全死が増加傾向（約1万7千人）している。肝臓の線維化は肝細胞癌のRisk factorである。現在肝硬変に対して有効な抗線維化治療薬はない。

**抗ウイルス治療薬**

開発中	対象	企業・機関
siRNA-HSP47	肝線維化	BMS
PEG化FGF21	NASH	BMS
オペチコール酸	NASH	Interccept
	PDC	

**現在では治療不可**

ASH1阻害剤	NASH	Gilead
LOX阻害剤	NASH	Gilead
自己食糖制限	肝硬変	山口大学
疫学療法		

### 2. PRI-724(OP-724)の概要

- 日本のベンチャー企業PRISM Pharmaにより創製された
- がんの治療薬として開発されすでに米国で安全性が証明(2011年)
- 米国で胆がん、大腸がんの治療薬として臨床試験を実施
- 種々の線維症モデルで、抗線維化効果が観察された。

Wnt signaling pathway diagram showing the role of Catenin and TCF, and how PRI-724 inhibits this pathway.

### 3. 非臨床試験のまとめ

Diagram illustrating the antifibrotic mechanism of PRI-724, showing its effect on Myfibroblast activation and MMP inhibition.

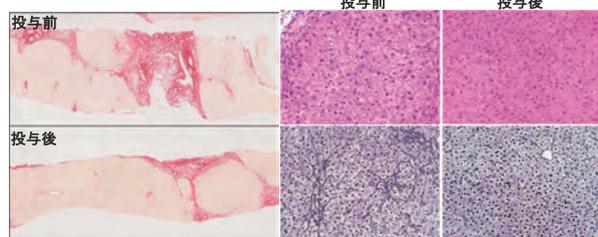
### 4. 治験プロトコル

治験名(ClinicalTrials.gov: NCT02195440)  
**C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者を対象としたPRI-724の非盲検・用量検討試験**  
 目的 C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対するPRI-724の安全性の確認  
 対象患者  
 ・C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変と診断された患者  
 ・Child-Pugh ScoreがAまたはBの状態にあり、現行の内科的な治療法では改善が見込めない患者  
 治験デザイン 単施設、持続静脈内投与、オープンラベル、用量漸増試験  
 有効性評価項目 肝生検による肝線維化スコア、バイオマーカー(線維化マーカー)、肝機能評価指標 (ALT/AST, Child-Pugh)

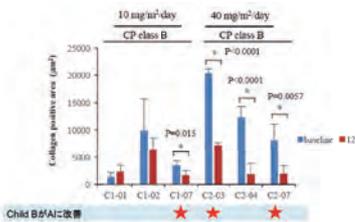
### 5. 治験中に発現した重篤な有害事象 (SAE)

14例のC型肝炎患者にPRI-724(10mg:6例, 40mg:6例, 160mg:2例)を投与し4症例で5件のSAEを認め1例は因果関係を否定できないとした。

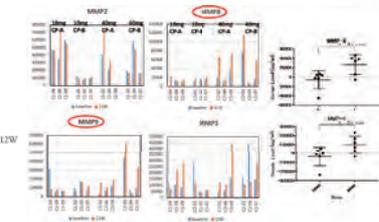
### 6. PRI-724投与前後の肝組織像(10mg投与群)



### 7. PRI-724投与後の抗線維化作用



### 8. PRI-724投与後の血清MMPsの解析



### 9. PRI-724-1101, 1102試験のまとめ

コホート	用量	群	肝臓検査	Child B/AI改善	肝硬変改善	抗ウイルス剤	抗線維化	
1	150mg/day	A	C3-04*	A	A	A	完了	有
		B	C3-08*	A	A	A	完了	有
		C	C3-09*	A	A	A	完了	有
		D	C3-01*	B	B	B	完了	有
		E	C3-02	B	C	C	完了	有
		F	C3-07*	B	B	A	完了	有
2	40mg/day	A	C3-02	A	A	(A)	完了	有
		B	C3-06	A	A	(A)	完了	有
		C	C3-08	A	A	(A)	完了	有
		D	C3-03*	B	B	(A)	完了	有
		E	C3-04*	B	B	(A)	完了	有
		F	C3-07*	B	A	A	完了	有
3	160mg/day	B	C3-03	B	C/AI	(A)	中止	有
		C	C3-03	B	-	-	中止	有

\*1: 1102試験に参加した被験者, \*2: 中止時(中止前にAI改善)

### 10. Phase 1試験の結果

- ヒトC型肝炎患者に対するPRI-724の安全性を検証する医師主導試験(Phase I)を開始し、14例に投与した。
- 治療薬による重篤な有害事象は3例で3件認められ1件は因果関係は否定できないと判断した。
- 投与例では肝予備能の改善傾向が認められ、肝組織像の所見から線維化の改善も認められる。Child B症例7例投与後4例がChild Aに改善し抗ウイルス治療を実施できた。
- 投与後の血清を用いた解析では、血清MMP-8, 9値が用量依存的に上昇していた。

### 11. 今後の治療薬開発に向けた治験計画

Flowchart detailing the clinical trial plan, including patient selection, randomization, and treatment groups.

- ヒトC型, B型肝炎患者に対するPRI-724の安全性、有効性を検証する医師主導試験(Phase I/IIa)を平成30年7月から開始した。
- 今後九州大学ARO次世代医療センターのご協力のもと、AMED橋渡し研究戦略の推進プログラム シーズCの支援にて治療を実施する予定である。
- 肝硬変を始め、肺線維症、腎硬化症などの臓器線維症は難治性であり予後不良である。本治療では現在実用化されていない抗線維化治療薬の日本発の開発であり成果が期待されるシーズと考える。
- 今後ウイルス性肝硬変のみでなく、原発性胆汁性胆管炎や非アルコール性脂肪肝炎などに起因する肝硬変に対して有効性を検証する計画である。

問い合わせ先: 東京都立駒込病院肝臓内科: 木村公則 (kkimura@cick.jp)



## 重症熱性血小板減少症候群ウイルス (SFTSV) に対する 抗ウイルス薬の開発



馬場昌範<sup>1\*</sup>, 外山政明<sup>1</sup>, 岡本実佳<sup>1</sup>, 榊原紀和<sup>2</sup>

<sup>1</sup>鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター, <sup>2</sup>徳島文理大学 香川薬学部

### 要約

アモジアキンをリード化合物として、約100種類の誘導体の合成展開を実施し、それらの抗SFTSV効果について検討したところ、抗SFTSV活性がアモジアキンよりも強いいくつかの薬剤を同定することに成功した。それらについて、抗SFTSV活性を精査したところ、その中の1つがアモジアキンよりも10倍程度高い活性を示すことが分かった。また、この薬剤は現在、抗SFTSV薬として臨床試験が行われているファビピラビルと同等かそれ以上の活性を有していた。

### 研究の背景と目的

重症熱性血小板減少症候群(SFTS)はブニヤウイルス目フレボウイルス属に属するウイルスSFTSVによるダニ媒介性感染症である。国内では西日本を中心に患者が確認され、これまでに約400人の患者が報告されている。SFTSの致死率は約20%と極めて高く、現時点で有効な治療薬が存在しないことから、一刻も早い抗ウイルス薬の同定が望まれている。そこで、本研究では新規抗SFTSV薬の同定を目的として、比較的簡便で安全な薬剤のスクリーニングアッセイ系の構築を行うとともに、それを用いて種々の薬剤の抗SFTSV効果について検討した。



SFTSVを媒介するマダニ  
(国立感染症研究所のHPより)

### 材料と方法

- **ウイルス:** 患者血清よりVero細胞にて分離したSFTSVを、ヒト肝細胞由来のHuh-7細胞を用いて継代し、その培養上清をアッセイ用のウイルス液とした。ウイルスの感染価はVero細胞を用いた免疫組織染色により、感染細胞のフォーカスを数えることにより定量した。
- **アッセイ:** Vero細胞をマイクロプレートに播種した(2 × 10<sup>4</sup> cells/well)。24時間培養後、種々の濃度の薬剤とウイルスをMOI = 0.01にて添加後、37°Cで3日間培養した。
- 薬剤の抗SFTSV効果は、細胞をPBSにて1回洗浄後、TaqMan Gene Expression Cells-to-CT™ Kit (Thermo Fisher Scientific)を用いて、real-time RT-PCRを行い、各ウェルのウイルスRNA量を定量した。
- 薬剤の細胞毒性は、種々の濃度の薬剤を非感染Vero細胞に添加し、3日間培養後に色素法を用いて、生細胞数を定量した。

### 研究結果

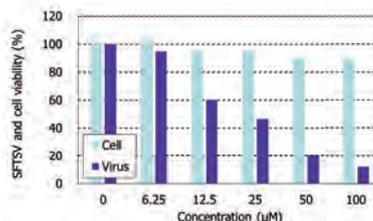


図1. アモジアキンの抗SFTSV効果

- 抗マラリア薬のアモジアキンに選択的な抗SFTSV効果を認めたため(図1)、それをリードとして約100種類の誘導体の合成展開を行い、それらの効果を調べたところ、90番目(Compound 90)に合成された誘導体に強い抗SFTSV効果を認めた(図2)。

番号(薬剤名)	化学構造	EC <sub>50</sub> (μM)	CC <sub>50</sub> (μM)
Amodiaquine		19.1 ± 5.1	> 50
Compound 89		6.7 ± 0.4	> 50
Compound 90		2.6 ± 0.6	> 50
Favipiravir		4.1 ± 0.6	> 50

図2. アモジアキンおよびその誘導体の抗SFTSV効果

### 今後の展望

現在はアモジアキン誘導体の抗SFTSV効果に関する作用機序の解析を進めている。加えて、国立感染症研究所の西條部長らのグループと、SFTS感染マウスモデルを用いたin vivoにおけるアモジアキン誘導体の抗SFTSV効果についての共同研究を実施中である。また、SFTS患者に対する臨床試験に向けたCompound 90の前臨床試験(薬物動態試験および安全性試験)を計画中である。

さらに、米国のRobert Davey教授(ボストン大学)との共同研究により、Compound 90が極めて致死率の高いエボラ出血熱の原因であるエボラウイルスに対しても強い増殖抑制効果を示すことを明らかにしている。

\* 連絡先: 〒890-8544 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1 鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター 抗ウイルス化学療法研究分野  
TEL: 099-275-5931, FAX: 099-275-5932, E-mail: m-baba@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp



# 生理活性ペプチド SL-13R による臍帯血造血幹細胞 ex vivo 増幅法

【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】



## 生理活性ペプチドSL-13Rによる臍帯血造血幹細胞ex vivo増幅法

今野 克洋<sup>1,2</sup>, 二井 偉暢<sup>1</sup>, 大脇 敏之<sup>1</sup>, 杉山 大介<sup>1</sup>

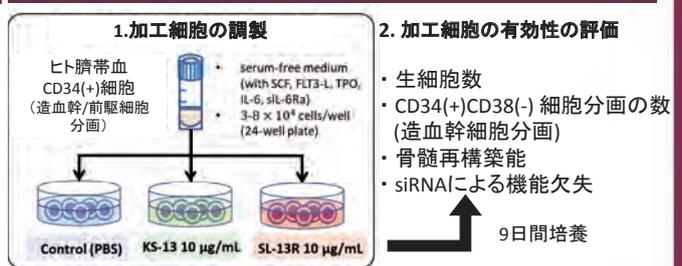
<sup>1</sup>九州大学先端融合医療創成センター <sup>2</sup>九州大学大学院医学系学府

### 背景

造血幹細胞移植は造血器疾患に対する有効な治療法として確立されてきた。臍帯血は造血幹細胞を非侵襲的に採取できるソースとして注目されており、移植後の免疫反応であるGVHDが比較的軽症であるなどの利点があるが、一方で移植を成功させるために十分な細胞を得るのが難しい。

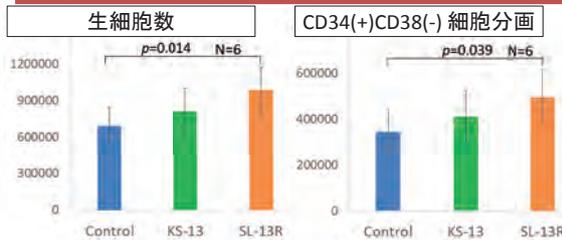
新規生理活性ペプチドKS-13: PCT/JP2010 /67011および改変型SL-13R: 2014-070968 は、臍帯血由来CD34(+)細胞に対し用いることで、ex vivoでCD34(+)細胞を増幅させることが明らかになった。

### 実験デザイン

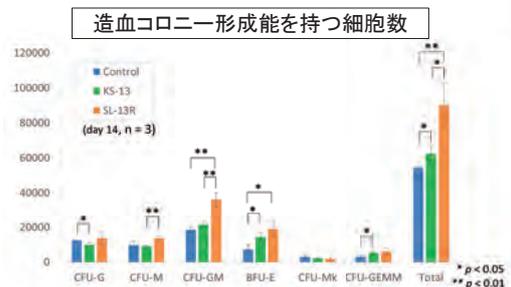


### これまでの結果

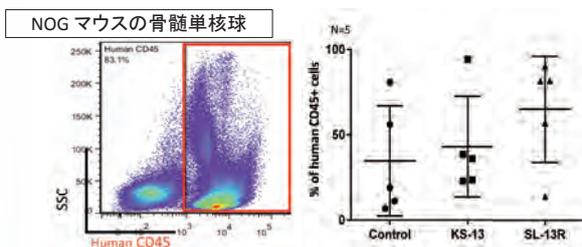
SL-13R は生細胞数と造血幹細胞分画の数を増幅させる



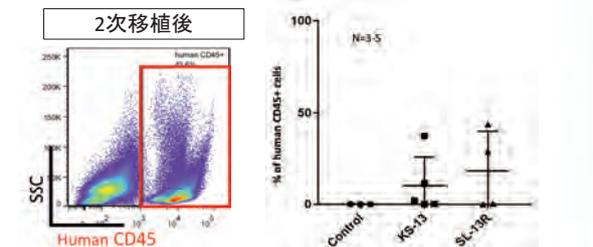
SL-13R は造血コロニー形成能を持つ細胞数を増幅させる



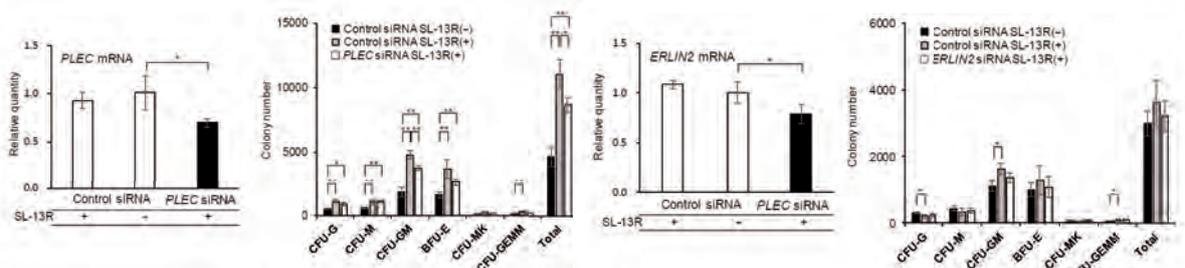
SL-13Rにより増幅させた細胞は骨髄再構築能を持つ



SL-13Rにより増幅させた細胞は自己複製能を維持する



SL-13RによってPLEC1は造血幹細胞の増幅に機能する



問い合わせ先: 九州大学 先端融合医療創成センター 今野克洋 (kkonno@med.kyushu-u.ac.jp)

九州大学病院 ARO次世代医療センター

Center for Clinical and Translational Research, Kyushu University Hospital

【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】



# 網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療 の医師主導治験

池田康博

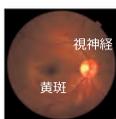
九州大学大学院医学研究院 眼科学

## 課題概要

本研究課題で対象とする網膜色素変性（RP）は、我が国の中途失明原因の第2位で、未だ有効な治療法が確立されておらず、新規治療法開発が望まれている眼科領域の難治性疾患の一つである。研究代表者らはこれまでに、RPに対する視細胞保護遺伝子治療の前臨床研究ならびに臨床研究を実施してきた。本研究では、2015年度から3年間の研究（ステップ1）で準備した医師主導治験（Phase I/IIa）をスムーズに実施し、企業への導出ならびに次相に向けた準備を整えることを目的とする。

## 対象疾患：網膜色素変性（RP）

- ・約5,000人に1人の頻度で発症する遺伝性疾患
- ・日本に約3万人、中途失明原因の第2位
- ・眼に関連する遺伝子異常により生じる単一遺伝子異常ではない（原因遺伝子は70種類以上）
- ・症状は夜盲、視野狭窄、視力低下
- ・明らかな効果を示す治療法はない



健康者の眼底写真

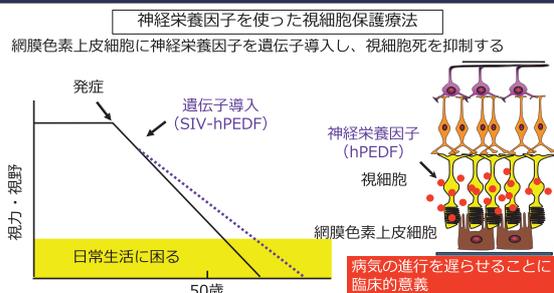


RP患者の眼底写真



RP患者の見え方

## 治療のコンセプト：視細胞保護遺伝子治療



## SIV-hPEDF（ヒト色素上皮由来因子を発現する組換えサル免疫不全ウイルスベクター）

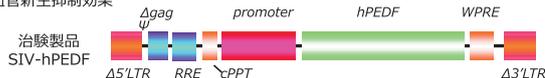
### 特徴

- ・国産のウイルスベクター
- ・長期間の安定した遺伝子発現
- ・自然宿主でも病気を発症しないウイルスが基本骨格
- ・治療遺伝子のみしか発現しないベクター構造（SIN化）
- ・幅広い細胞への感染が可能



### 色素上皮由来因子（PEDF: pigment epithelium-derived factor）

- ・ヒト胎児網膜色素上皮細胞の培養上清から精製
- ・50-kDa の糖蛋白
- ・種々の神経細胞に対し、分化・保護効果（神経栄養因子）
- ・血管新生抑制効果



## 臨床研究の結果

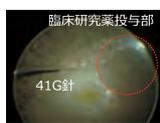
### 臨床研究の名称：

神経栄養因子（ヒト色素上皮由来因子：hPEDF）遺伝子搭載第3世代組換えアフリカミドリザル由来サル免疫不全ウイルスベクターの網膜下投与による網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療臨床研究

### 実施状況：

- 平成24年 8月 厚生労働大臣の実施承認
- 平成25年 3月 臨床研究開始（UMIN: 000010260）
- 平成28年 1月 低用量群（5例）観察完了
- 平成30年 9月 研究終了（追跡調査継続中）

安全性上の重大な問題は観察されていない



術中ビデオ（症例3）

## 本研究課題の方法

網膜色素変性に対する視細胞保護遺伝子治療の医師主導治験（Phase I/IIa）をスムーズに実施し、企業への導出ならびに次相に向けた準備を整えるために、以下のテーマを実施する。

- テーマ1. 医師主導治験の実施
- テーマ2. 治験業務準備・支援ならびにプロジェクトマネジメント
  - ・初年度に実施体制を整え、速やかに医師主導治験を開始する
  - ・プロトコルに従い、症例登録を進め、治験をスムーズに実施する
- テーマ3. 治験製品管理と臨床サンプルの解析
  - ・治験製品の品質試験を完了するとともに、臨床サンプルを解析する

## 本研究課題の成果

1. 治験プロトコルの最終化
  - 目的：治験製品（SIV-hPEDF）投与の安全性と治療効果の探索的評価
  - デザイン：前向き、オープン、並行群間、個体内比較、単施設医師主導治験
  - 症例数：12症例（低用量：4名、中用量：4名、高用量：4名）
  - 観察期間：12ヶ月
2. 治験実施体制の構築
3. UMINへ臨床試験登録（UMIN000034081）
4. 治験プロトコルのIRB審査・承認（2018年11月1日）
5. 治験製品の一貫性・同等性に関する事前面談（2019年1月）
6. 治験届提出（2019年1月15日）
7. 治験製品品質試験完了（2019年1月下旬予定）
8. 第一症例への投与（2019年3月下旬予定）

問い合わせ先：九州大学大学院医学研究院 眼病態イメージング講座  
池田康博 (ymoc@pathol.med.kyushu-u.ac.jp)

## 本研究課題のロードマップ



九州大学病院 ARO次世代医療センター

Center for Clinical and Translational Research, Kyushu University Hospital

# ナチュラルキラー T 細胞活性化による慢性炎症制御に基づく新たな心筋症治療の実用化

【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】



## ナチュラルキラー T 細胞活性化による慢性炎症制御に基づく新たな心筋症治療の実用化

筒井裕之

九州大学大学院医学研究院循環器内科学・教授

### 課題概要

拡張型心筋症は、循環器領域における最も重大な難病である。治療法の進歩にもかかわらず、多くの患者は心不全や不整脈による症状のため生活の質が障害され、死亡率も高い。本研究では、NKT細胞活性化により心不全が抑制されるという我々の基礎研究の成果をふまえ、 $\alpha$ -GalCer/DCによりTh1/Th2バランスの適正化を図り、新規の心筋症治療法として臨床応用・実用化を目指すものである。

### 背景

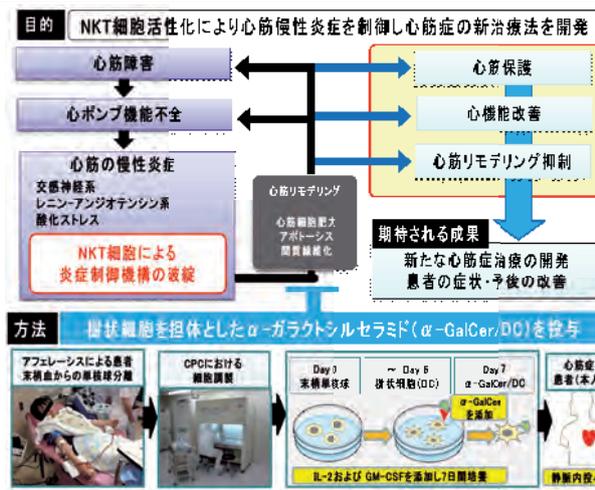
- ✓ 拡張型心筋症による心不全は、予後不良の疾患であり、最重症例は心臓移植が必要である。
- ✓ 我々は、NKT細胞の機能低下に起因する炎症の遷延・慢性化が心不全など心血管病の形成・進展に関与することを明らかにしてきた。
- ✓ NKT細胞活性化作用を有する $\alpha$ -ガラクトシルセラミド ( $\alpha$ -GalCer) が梗塞後心筋リモデリング・心不全の発症を抑制できることを世界で初めて見出した。
- ✓ 基礎研究の成果をふまえ、新規治療として実用化プロセスに乗せ、医師主導治験の実施を通じて臨床応用を目指す。

### 対象疾患/治験製品/治験の種類

拡張型心筋症 / 樹状細胞を担体とした $\alpha$ -ガラクトシルセラミド ( $\alpha$ -GalCer/DC)

/ 多施設非盲検非対照試験

### 目的および方法



### 開発の進捗状況および成果

- 治験製品製造体制の整備**  
製造体制の確保、必要な安定性試験、品質試験、製造手順の確認を九州大学および北海道大学の両施設において完了した。
- 医師主導治験 (第I/IIa相)の準備**  
・ 治験実施体制の構築  
両大学で、医師主導治験を実施するための治験実施体制の構築を行った。また、治験が適正かつ円滑に行われるために必要な治験実施計画書・手順書等を準備し、治験の実施が可能となった。  
・ 倫理審査委員会への申請・承認  
2018年10月11日九州大学病院治験審査委員会承認を得た。  
・ 治験計画届書の提出  
2018年10月31日に治験届を提出し、30日調査を経て、12月3日に全ての治験準備が完了した。
- 医師主導治験 (第I/IIa相)の実施**  
2018年12月10日に、第1例目の患者を登録し、治験製品の心不全患者における安全性の検証に着手した。5例で治験を実施予定である。
- PMDA RS戦略相談**  
これまで、計7回にわたる対面助言による指導・助言を得ながら開発をすすめている。引き続き適宜相談を行いながら治験をすすめる。

### 研究開発のこれまでの進捗と今後の予定



問い合わせ先: 九州大学循環器内科 井手友美 (tomomi\_j@cardiol.med.kyushu-u.ac.jp)

九州大学病院 ARO次世代医療センター

Center for Clinical and Translational Research, Kyushu University Hospital

アカデミア発医療の早期実用化を目指した産学一体の取り組み  
 ～効率的、効果的に育成されたアカデミア発医療をいち早く患者のもとへ届けるために～

【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】



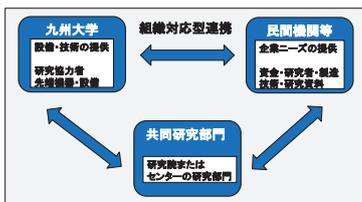
## アカデミア発医療の早期実用化を目指した産学一体の取り組み

～効率的、効果的に育成されたアカデミア発医療をいち早く患者のもとへ届けるために～

### 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。

九州大学共同研究部門制度の仕組み

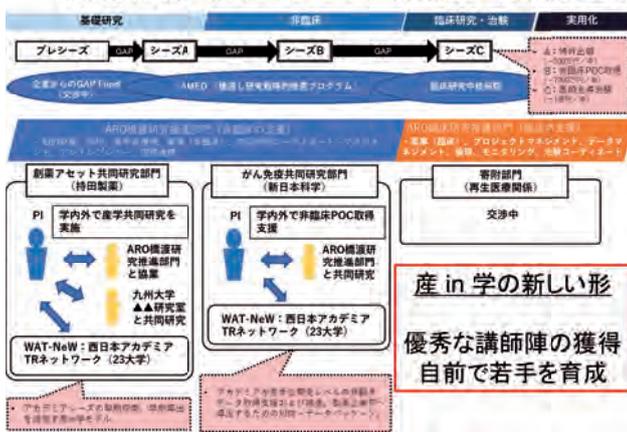


民間機関等と九州大学が協議して運営  
 民間機関等との共同研究に係る組織的・継続的研究拠点の形成

寄附研究部門と共同研究部門との違い

制度	寄附研究部門	共同研究	共同研究部門
組織	あり	なし	あり
主な活動	研究(教育)	研究	研究
専任教員	あり	なし	あり
経費	寄附金	共同研究費	共同研究費
成果物の還元	なし	あり	あり

九州大学ARO次世代医療センターによる一気通貫のシーズ開発推進体制



**産 in 学の新しい形**  
 優秀な講師陣の獲得  
 自前で若手を育成

### 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－

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。

#### 創薬共同研究グラント公募事業の概要

**対象課題:** 特許出願、非臨床POC取得を目指す創薬シーズ全般。  
 企業との共同研究を目指す提案を期待。  
 シーズA・Bに相当するシーズのみならず、DGSなどの基礎技術も対象。

**対象者:** WAT-NeW、ARDENTの連携先機関に所属する研究者。

**公募時期:** 年2回以上

**参画関連企業:** 武田薬品工業、第一三共、大正製薬、持田製薬、ヘリオス、日本ペーリンガー・インゲルハイム、他5社(5社検討中)

**共同研究費:** 総額46百万円以上、最大5百万円/件。

**申請方法:** シーズA申請書を準用。

**研究者へのメリット:** ①研究資金獲得、②企業との共同研究、③九大AROによるノンコン資料作成の支援、④不採択者に対しては、企業及びAROからの次回申請に対してのアドバイス、⑤希望者には、企業マッチング、契約も支援。

#### 創薬共同研究グラント公募事業の流れ



# 九大病院における臨床研究・治験従事者等に対する研修の取組

【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】



## 九大病院における臨床研究・治験従事者等に対する研修の取組

### 教育研修(平成30年度)

#### 【臨床研究認定講習会】

九州大学病院において臨床研究に従事するためには、臨床研究認定証を待たなくてはならない。  
→ IRBへの申請の際に認定番号が必須

- 新規認定講習会受講(4回/年間)
  - 臨床研究認定とIRBの連携
  - 生体統計学
  - GCPと治験
  - ARO次世代医療センター活用
- 認定試験
- 年度更新講習会(10回以上/年間)
  - 年1回以上受講

更新講習会 無償講習会	年数	修了者数
1	5/10	100
2	5/10	100
3	5/10	100
4	5/10	100
5	5/10	100
6	5/10	100
7	5/10	100
8	5/10	100
9	5/10	100
10	5/10	100

平成30年度(3回分)の認定・修了者数: 438人  
現在の認定者数: 5295人

#### 【PI認定講習会(臨床研究認定)上級者コース】

九州大学病院において、假名を伴う介入研究(医師主導治験も含む)を実施する研究責任者もしくは治験責任医師はPI認定証が必要。  
→ IRBへの申請の際にPI認定が原則必須

- 新規認定講習会受講(4回/年間)
  - 臨床研究とPIの責務
  - 研究倫理
  - 医師主導治験
  - PI認定試験(I)
  - プロトコル管理
  - 試験デザイン
  - データ管理/モニタリング/産生/安全性管理
  - PI認定試験(II)
- 年度更新講習会(10回以上/年間)
  - 年2回以上受講



平成30年度(3回分)の認定・修了者数:  
学内104人+学外17人=121人  
現在の認定・修了者数:  
学内596人+学外54人=650人

#### 【臨床研究更新講習会】

各認定者は、認定更新のために毎年受講が必須(臨床研究認定: 1回/年以上、PI認定: 2回/年以上)認定者以外や学外者にも広く開放。

- 平成30年度
  - 50回開催(平成30年4月~平成31年2月)
  - 参加者数: 61641名(学内11832人+学外9人)



臨床研究法更新講習会を学ぶ

更新講習会 無償講習会	年数	修了者数
1	5/10	100
2	5/10	100
3	5/10	100
4	5/10	100
5	5/10	100
6	5/10	100
7	5/10	100
8	5/10	100
9	5/10	100
10	5/10	100

#### 【臨床研究・治験従事者研修会】

(平成28年度~)

臨床研究や治験以外の医師、歯科医師を主な対象として臨床研究・治験従事者研修会を実施(九州大学病院主催)

平成30年12月16日開催  
場所:九州大学総合研究棟1階

- 臨床研究とPIの責務
- 研究倫理
- 医師主導治験
- 安全性管理
- 試験デザイン/最新創薬集団等
- データ管理/モニタリング/産生/安全性管理
- ワークショップ
- 医療機器のプロコール
- 医薬品のプロコール



ワークショップ



参加人数: 27人(オブザーバー7人)  
修了者数: 20人

#### 【臨床研究・治験に関する早期からの基礎的教育】 ＜医学科5年生を対象とした臨床実習 I (ポリクリ)＞

実習スケジュール(5日間)

時間	9:00	9:30	10:00	10:30	11:00	11:30	12:00	13:00	14:00	14:30	15:00	15:30	16:00	17:00
10/19	開講式	臨床研究の意義	研究倫理	研究デザイン	安全性管理	データ管理	モニタリング	産生	安全性管理	試験デザイン	プロトコル管理	医師主導治験	PI認定試験	修了式
10/20	臨床研究の意義	研究倫理	研究デザイン	安全性管理	データ管理	モニタリング	産生	安全性管理	試験デザイン	プロトコル管理	医師主導治験	PI認定試験	修了式	
10/21	臨床研究の意義	研究倫理	研究デザイン	安全性管理	データ管理	モニタリング	産生	安全性管理	試験デザイン	プロトコル管理	医師主導治験	PI認定試験	修了式	
10/22	臨床研究の意義	研究倫理	研究デザイン	安全性管理	データ管理	モニタリング	産生	安全性管理	試験デザイン	プロトコル管理	医師主導治験	PI認定試験	修了式	
10/23	臨床研究の意義	研究倫理	研究デザイン	安全性管理	データ管理	モニタリング	産生	安全性管理	試験デザイン	プロトコル管理	医師主導治験	PI認定試験	修了式	

実習の特徴

- 模擬的な臨床研究の提案と研究計画書等(研究計画書、説明同意書、申請書、チェックリスト)の作成
- グループ(3~4名)相互に模擬審査(教員も議論に参加)
- 研究計画書作成に則した講義による基礎知識の修得
- ARO関連施設の見学(MCPC、データセンター等)
- 実際のプレ審査の見学(予定が合致する場合)

作成した研究計画書等

模擬プレ審査

ARO関連施設見学

臨床研究法更新講習会を学ぶ

#### 【その他の学部教育】

- 基礎教育総合科目(未来を支える医系ハイパフォーマー): 全学部対象、1単位、8コマ
- 総合医学Ⅲ(医療イノベーション科目Ⅱ): 医歯薬学部4年対象、3単位の一部、8コマ
- 総合医学Ⅲ(医療イノベーション科目Ⅰ): 医歯薬学部4年対象、5単位の一部、8コマ

#### 【大学院教育】

- 臨床研究専門教育科目(知財戦略と開発戦略): 医学専攻博士課程対象、1単位、7コマ
- 臨床研究専門教育科目(医療イノベーションと国際展開): 医学専攻博士課程対象、1単位、7コマ
- 臨床研究専門教育科目(臨床試験方法論): 医学専攻博士課程対象、1単位、6コマ
- 臨床研究専門教育科目(臨床研究データの解析): 医学専攻博士課程対象、1単位、7コマ

## 倫理審査委員会委員等向け研修

#### 【倫理審査委員会・治験審査委員会委員養成研修】

期日: 平成30年10月28日(日)/会場: JR博多シティ9階・10階会議室  
臨床研究法及び人等を対象とする医学系研究に関する倫理指針への対応のあり方を含め、学内外のIRB委員長・委員、事務局担当者等を対象とした研修を実施。本年度は44人(学外: 38人、学内: 6人)が受講。



当該事業で昨年度作成したIRB研修用DVDを併用(復習/E-learning用として継続的に活用予定)

- 【講義】
  - 研究倫理: 倫理審査の概要と枠組み(COI対応を含む)
  - 試験デザインと生物統計
  - 信頼性の確保(モニタリング・監査)
  - 安全性の管理
- 【演習】
  - 模擬倫理審査委員会/課題検討
  - 小グループごとに分かれて実施
  - AHED「研究公正高度化モデル開発実務事業」による倫理審査委員会モデル教材を活用
  - 受講者から事前に寄せられた質問等をもとに臨床研究法に対する各機関の取組に関する情報共有・意見交換も実施。



#### 【学内の各倫理審査委員会等における委員向け講習】

##### ■現状の取り組み:

- 以下の委員会委員及び事務従事者向け研修を実施。
  - 九州大学病院臨床研究審査委員会(臨床研究法対応) CRB)
  - 九州大学病院特定認定再生医療等委員会(再生医療等安全性確保法対応)
  - 九州大学病院臨床試験倫理審査委員会(医学系研究倫理指針 介入研究対応)
  - 九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会(医学系研究倫理指針 観察研究対応)
  - 九州大学医系地区部局ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会(ゲノム指針対応)

##### ■実績:

臨床試験倫理審査委員会(介入研究)については年3回、その他の委員会は年1回実施。

#### 【検討事項と今後の予定】

- 臨床研究法対応のCRB委員向け教育の他、技術専門員向け教育についてもE-learningの併用をふまえた展開を検討。
- 倫理指針(介入研究)対応のIRB委員向け教育については、臨床研究法の基本事項、倫理指針との相違点等もふまえた内容を検討。
- 特定認定再生医療等委員会委員向け教育については、今般の「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則の一部を改正する省令」に係る動向を継続的に注視。
- 「遺伝子治療等臨床研究に関する指針」改正について、厚生労働省担当官による説明会を九州大学病院で実施(平成31年2月20日)。当該指針改正の動向についても関連委員会の研修に反映させていく予定。
- その他、事務従事者に対しても最新の規制等の動向をふまえ、更なる理解増進をはかっていく予定。

【謝辞】 本研修を遂行するにあたり、ご尽力頂きました以下の先生方に深謝致します。  
九州大学病院ARO次世代医療センター: 戸高浩司先生、岸本淳司先生、船越公太先生、楳村宗則先生、浅野滋浩先生、内山麻希子先生、稲田美枝子先生、海老原かおり先生 / 九州大学先端融合医療創成センター: 杉山大介先生、二井備範先生

九州大学病院 ARO次世代医療センター  
Center for Clinical and Translational Research, Kyushu University Hospital