

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

令和元年度

# 成果報告会

イノベーション創出、その先へ

成果集



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構  
Japan Agency for Medical Research and Development



# 令和元年度 成果報告会

## イノベーション創出、その先へ

### 目次

#### 挨拶 ..... 1

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 岩崎 甫

#### 来賓挨拶・講演

#### 橋渡し研究支援事業の今後について ..... 2

文部科学省研究振興局ライフサイエンス課 課長 仙波 秀志

#### 臨床研究・治験の推進に関する方向性について ..... 4

厚生労働省医政局研究開発振興課 課長 伯野 春彦

#### 革新的医療技術創出拠点の成果①

#### 超音波を用いた革新的非侵襲性血管新生療法の開発 ..... 8

東北大学病院 臨床研究推進センター センター長 下川 宏明

#### 日本初の遺伝子治療薬開発の道程と先進医療Bの役割 ..... 12

大阪大学大学院医学系研究科 老年・総合内科学 教授 樂木 宏実

#### 小児疾患領域への挑戦:重症川崎病に対するCAL抑制を目的とした Cyclosporine Aの医師主導治験 ..... 16

ちば県民保健予防財団・調査研究センター長／千葉大学予防医学センター特任教授／  
千葉大学名誉教授・グランドフェロー 羽田 明

#### 酸素飽和度イメージング内視鏡 ..... 20

国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科 科長 矢野 友規

#### 成人発症Still病に対するTocilizumabの医師主導治験と適応拡大 ..... 24

慶應義塾大学医学部 リウマチ・膠原病内科 准教授 金子 祐子

#### 脊髄損傷患者に対する自家培養骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与による細胞療法 ..... 28

札幌医科大学医学部フロンティア医学研究所神経再生医療学部門 教授 本望 修

#### 拠点の機能強化を進める各種取組み

#### 本邦AROのリソースと成果の関連分析 ～AMED ARO機能評価事業～ ..... 36

九州大学病院 ARO次世代医療センター 副センター長・教授 戸高 浩司

#### 中央IRB促進に向けた基盤整備 ..... 41

国立がん研究センター東病院 呼吸器外科 科長 坪井 正博

国立がん研究センター中央病院における アカデミア主導の国際共同医師主導治験の取り組み	45
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 部長 中村 健一	
Real World Evidence創出のための取り組み	49
名古屋大学医学部附属病院 病院長補佐・メディカルITセンター長 白鳥 義宗	
Real World Evidence創出のための九大病院の取り組み	53
九州大学病院 メディカル・インフォメーションセンター 助教 山下 貴範	
Real World Evidence創出のための阪大病院の取り組み	58
大阪大学大学院医学系研究科 医学専攻 統合情報医学講座 医療情報学 教授 松村 泰志	

### 拠点と企業の理想的な連携をめざして

臨床研究中核病院と医療系ベンチャー理想的な連携を目指して	64
慶應義塾大学病院臨床研究推進センター 教授・副センター長・TR部門長 副島 研造	
京都大学における企業支援の取り組み ～ベンチャーとの理想的な連携をめざして～	67
京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター 医療開発戦略部 開発戦略室 副室長・特定助教 服部 華代	
バイオ3Dプリンタを用いた再生医療等製品の開発 ～産学連携の取り組み～	70
株式会社サイフューズ 代表取締役 秋枝 静香	
医療技術の実用化に果たすベンチャーの役割と産学連携	74
株式会社ファストトラックイニシアティブ 取締役・マネージングパートナー 安西 智宏	

### 革新的医療技術創出拠点の成果②

T細胞リンパ腫の診断技術の開発とその後の展開	78
筑波大学医学医療系 血液内科 教授 千葉 滋	
男性腹圧性尿失禁に対する低侵襲再生治療のための、 自己ヒト皮下脂肪組織由来再生(幹)細胞分離用医療機器の開発研究	81
名古屋大学大学院医学系研究科 泌尿器科学 教授 後藤 百万	
岡山大学医工連携プロジェクト:CTガイド下IVR用針穿刺ロボット(Zerobot®)の開発 ～First-in-Human臨床試験を終えて～	84
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科放射線医学分野 准教授(研究教授) 平木 隆夫	
国立がん研究センター中央病院におけるゲノム医療実装の取り組み (TOP-GEAR, NCCオンコパネル, 受け皿試験)	89
国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科 医員 下井 辰徳	

難治性角結膜疾患に対する培養自家口腔粘膜上皮シート移植 .....	93
京都府立医科大学大学院医学研究科 視覚機能再生外科学 教授 外園 千恵	
デバイスを用いた経カテーテル人工弁周囲逆流閉鎖術の有効性と安全性の検討 .....	96
九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 特任准教授 有田 武史	
遺伝子組換えヘルペスウイルスを用いたがんのウイルス療法の臨床開発 .....	100
東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 先端がん治療分野 教授 藤堂 具紀	

## 革新的医療技術の創出を支える人材とは

ジャパンバイオデザインによる人材育成	
～医療機器イノベーションエコシステム構築に向けた取り組み～ .....	104
大阪大学 大学院医学系研究科 招へい准教授 八木 雅和	
大阪大学 大学院医学系研究科 心臓血管外科 医員 榊田 浩禎	
シスメックス株式会社 技術戦略本部 R&D戦略部 二松 史哉	
Research Studio powered by SPARKが提供する事業化プラットフォーム .....	112
筑波大学 医学医療系 教授／つくば臨床医学研究開発機構 TR推進・教育センター長 小柳 智義	
Research Studio powered by SPARKからの成果 .....	115
株式会社メトセラ 経営企画部 マネージャー 菅 愛子	
拠点間ネットワーク・監査に係る取組の活動と成果 .....	118
東京大学医学部附属病院 臨床研究ガバナンス部 部長 宇井 英明	
AMED橋渡し研究戦略的推進プログラムにおけるアカデミア所属モニター教育 .....	126
慶應義塾大学病院臨床研究推進センター企画推進部門企画推進ユニット長 松嶋 由紀子	
九州大学病院ARO次世代医療センター臨床研究推進部門 モニタリング担当 稲田 実枝子	

## イノベーションを支える知財戦略

革新的医療技術の創出と実用化を支える知的財産戦略 .....	134
国立研究開発法人日本医療研究開発機構 知的財産部 主幹／弁理士 新村 悟	
札幌医大の知財戦略とステミラック <sup>®</sup> 注 .....	137
札幌医科大学医学部 先端医療知財学 教授 石埜 正穂	
マグマ特許の育成シナリオをどう描くか .....	142
岡山大学 研究推進機構 准教授 嵯峨山 和美	
戦略的思考に基づく知財戦略の活かし方 .....	146
デロイトトーマツグループ 有限責任監査法人トーマツ ライフサイエンス シニアマネジャー 小夫 聡卓	



# はじめに

## 岩崎 甫

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



AMED 革新的医療技術創出拠点プロジェクトは平成 27 年の AMED 発足時より、ライフサイエンス領域における大学や研究所、またナショナルセンターなどのアカデミアから創出された優れた基礎研究の成果の早期の実用化を推進することを目的として、それまでの文部科学省における橋渡し研究事業と厚生労働省における早期探索的臨床試験拠点整備事業や臨床研究中核病院整備事業等を統合して AMED の事業の中の一つとして開始されました。本プロジェクトでは、その目的を達成するために様々な施策を講じて、アカデミアによるシーズの発掘・育成に留まらず、臨床研究や医師主導治験を始めとする治験を推進する Academic Research Organization (ARO) など質の高い臨床試験を実施する体制の整備を進めて、アカデミアにおけるイノベーション創出を加速する環境の充実に努めてきました。発足以来 5 年を経過した現在、拠点が支援する拠点内外のアカデミアにおける新規な医療技術のシーズの総数は 1500 を超え、薬事承認に至る事例も多く認められてきております。

そこで新しい時代となった令和元年度では「イノベーション創出、その先へ」をテーマとして掲げ、本プロジェクトのこれらの成果を報告する会を開催する予定でございました。ただ、残念ながら令和 2 年初頭からの COVID-19 感染症の影響により報告会は中止を余儀なくされる結果となりました。しかしながら、5 年目の節目を迎えた本プ

ロジェクトの令和元年度の活動の成果は、本プロジェクトに携わった多くの方々の努力によるものであり、これをより多くの方々に知って頂くことは有意義なことと考え、支援してきたアカデミアシーズの現段階の到達点や ARO 機能強化などの創出拠点の成果を始めとして、本事業の更なる展開を図るための各種事業への取り組み、および実用化の一層の促進のための企業との連携のあり方、ならびに創出事業を担う人材の育成及び知財戦略に関して、それぞれ担当する方々から報告をして頂き、それらを纏めて例年と同様に本プロジェクトの令和元年度の成果集を作成することといたしました。

ご承知のように、最近の新規医薬品や再生医療および医療機器などの革新的な医療技術の創出には世界的にアカデミアが大きな役割を担っております。本邦からはライフサイエンスの領域において数多くの優れた基礎研究の成果が示されていることから日本のアカデミアは画期的な医療技術を創出する大きな可能性を有しており、本プロジェクトは日本におけるその推進役の一端を担っているものと考えられ、近年ますますその役割は重要となってきています。その意味から、本成果集は革新的な新規医療技術の創出にかかわる多くの方々にとって有意義な情報を提供できるものと信じております。

ご一読賜れば幸いです。よろしく願い申し上げます。

# 橋渡し研究支援事業の今後について



仙波 秀志

文部科学省研究振興局ライフサイエンス課 課長

### 略歴

1994年、東京大学大学院理学系研究科修了後、総理府科学技術庁入庁。再編後の文部科学省とあわせて、宇宙利用や、技術移転、広報、人材育成、国際交流、核融合等の政策実施に携わる。またその間、通商産業省、内閣府原子力安全委員会事務局、独立行政法人理化学研究所横浜研究所、外務省欧州連合日本政府代表部（ベルギー）、国立大学法人東京農工大学先端産学連携研究推進センターでも経験を積み、2018年7月より現職。

### 概要

文部科学省では橋渡し研究支援事業として、平成19年度より計2期10年の支援を経て、平成29年度から第3期事業として橋渡し研究戦略的推進プログラム（本プログラム）を実施している。第3期事業では、橋渡し研究支援拠点の自立化及び拠点外シーズに対する支援強化を掲げ、大学等の革新的な基礎研究の成果を一貫して実用化に繋ぐ橋渡し研究支援拠点を持続可能なものとすることを目標としている。令和2年度からの第2期「健康・医療戦略」におけるシーズ開発・研究基盤プロジェクトにおいても、引き続き、厚生労働省の臨床研究中核病院と密に連携しつつ、本プログラムを推進していく。

令和元年度は本プログラムの3年目にあたり、中間評価を実施し、進捗、必要性、有効性、

効率性ともに高く、継続すべきとの評価を受けた。一方で、本プログラムも令和3年度をもって終了予定となっており、在り方検討すなわち橋渡し研究支援総合戦略において、拠点の認定化についてさらなる検討が必要と意見を受けた。整備されてきた拠点の今後の利活用及び限られた予算を有効利用するための研究費の配分の在り方の課題も明らかとなった。これを受け、文部科学省では橋渡し研究戦略作業部会を設置し、令和元年12月には第1回を開催したところである。本作業部会をもとに、文部科学省としては本プログラムの終了後を見据え、今後さらに我が国の橋渡し研究を充実させるべく検討してまいりたい。

# 橋渡し研究戦略的推進プログラム

## 背景・課題

健康・医療戦略（平成26年7月閣議決定）及び医療分野研究開発推進計画（平成26年7月健康・医療戦略推進本部決定）等に基づき、全国に橋渡し研究拠点を整備し、アカデミア等の基礎研究の成果を一貫して実用化に繋ぐ体制を構築する。

## 概要

- 第2期事業に引き続き、医療実用化が期待されるアカデミア発の優れた研究（以下「シーズ」といふ）を規制・特許・産連等で、基礎研究段階から臨床試験段階まで一貫通費で支援（以下「プロジェクトマネジメント」といふ）し、革新的な医薬品・医療機器等の創出を目指す橋渡し研究支援拠点（以下「拠点」といふ）を全国の大学等に整備する。
- 第3期事業においては、拠点の自立化を目指すとともに、拠点外の大学等（以下「拠点外」といふ。）の積極的支援及び拠点と拠点外とのネットワーク構築を推進。

**1 基盤整備費**

**2 ネットワーク事業費**

**3 シーズ研究費**

**<拠点体制の構築>**

- ・拠点のプロジェクトマネジメントの体制を構築
- ・事業期間中の自立化を目指す

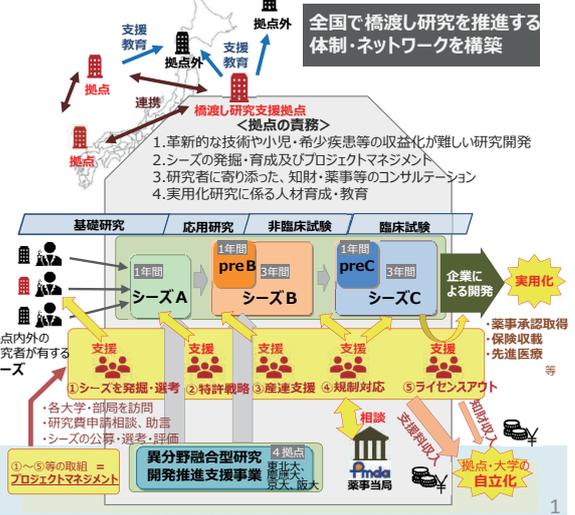
北海道大学（分担：札幌医科大学、旭川医科大学）、東北大学、筑波大学、東京大学、慶應義塾大学、名古屋大学、京都大学、大阪大学、岡山大学、九州大学

**<ネットワークの強化>**

- ・更なる拠点と拠点外とのネットワーク構築のため、橋渡し研究支援の中核な支援機能である、プロジェクトマネジメントのネットワーク化の推進
- ・研究者のアントレプレナーシップ教育プログラムの実施
- ・拠点間のシーズ管理情報を一元的に集約し分析

**<シーズの育成>**

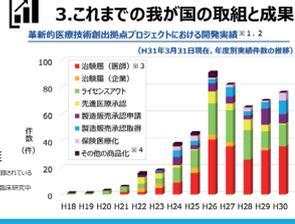
- ・開発段階に応じた3つの研究費（シーズA（応用段階）、シーズB（非臨床試験段階）、シーズC（臨床試験段階））によりシーズ開発を加速
- ・シーズB/シーズC内に preB/preC を設け円滑なシーズ開発を促進
- ・異分野融合型研究開発推進支援事業において、シーズの掘り起こし、異分野融合シーズの創出を推進



# 概要 「橋渡し研究支援総合戦略」 (令和元年8月6日橋渡し研究戦略的推進プログラム中間評価委員会)

## 現状・これまでの成果

- 1. 医療分野の研究開発環境**
  - ・ 技術的課題や規制等のため、医療分野の研究開発は研究開発期間が他の分野と比べて極めて長く、また、実用化に対する成功確率も著しく低い。
  - ・ 米国の製薬業界では、自社研究からアカデミア・ベンチャー企業が介したオープンイノベーションによる開発ヘンツトしたが、我が国はまだ十分にシフトしていない。
- 2. 国際的な動向等**
  - ・ 米国、英国、ドイツ等の主要国においても、政府による大型投資により橋渡し研究を推進する拠点整備を継続的に支援。



アカデミア発の優れた基礎研究を円滑に実用化につなぐ、革新的医療技術を患者に届けることを目的に、平成19年度より全国の大学等に橋渡し研究支援拠点（令和元年8月現在10拠点）を整備。

・ 拠点における支援シーズは着実に増加し、H30年度末までに、医師主導治験137件、ライセンスアウト142件、先進医療承認29件、製造販売承認33件、保険医療化18件の著しい成果が既に得られている。

・ アカデミア発シーズの実用化への意識は醸成され、拠点の基盤整備はほぼ完了したものの、拠点機能の専門化・高度化、拠点運営の自立化、産学連携の推進、実用化研究における人材育成、基礎研究の強化にはいくつ課題も残されている。

## 今後の方向性

- 橋渡し研究支援の意義**
- ・ 教育基本法、学校教育法で、「大学は研究成果を広く社会に提供し、社会の発展に寄与しなければならない」と定められていること、現在のイノベーションはアカデミアが中心であることから、橋渡し研究を推進・支援することはアカデミアの責務となっている。
  - ・ 橋渡し研究によって、動物試験、臨床試験を段階的に実施する過程で、思いもよらない科学的に重要な発見に至ることがあり、そこから新たな基礎研究が創出される場合がある。
- 橋渡し研究をアカデミアで行うことで、①医療ニーズに起因するシーズの創出と育成が加速し、また②実用化への支援を研究者の身近な環境で行うことで研究者の実用化への理解が進む。**
- ・ 企業がまだ事業化できていないほど革新性が極めて高い再生医療等のシーズや、小児分野・希少疾患等の収益を上回る領域の研究開発が進み、革新的な医薬品・医療機器が患者に提供されることで、社会にインパクトを与えることができる。

### 「橋渡し研究支援」を支える3つの柱

**1. 体制整備**

**1. 拠点が担うべき機能を4つに整理**

- 小児・希少疾患等の研究開発
- シーズ発掘・育成プロジェクトマネジメント
- 研究者へのコンサルティング機能
- 実用化研究に係る人材育成・教育

**2. 拠点外・臨床研究中核病院と連携強化**

- 拠点外での実用化研究の文化醸成が不十分
- 拠点が人事交流等により支援

**3. 収益力の強化**

- 外部人材活用により開発力強化
- 支援料収入の更なる強化
- 中核病院等と連携し機能強化
- 知財機能強化による知財収入増

**4. 将来的な拠点の規模**

- 第3期終了後も現在の規模を維持するべきか、今後慎重に検討すべき
- 拠点間の連携・機能の分担等を確認の上、十分な議論を今後行う

**5. 拠点の認定制度創設**

- 「拠点のブランディング」や「拠点機能の見える化」、さらに事業終了後も橋渡し拠点の体制を維持・管理するため、**拠点の認定制度を創設すべき**

**2. シーズ研究**

**1. 縦の産学連携から横の産学連携へ転換**

- 開発フェーズ
- ある時点で開発をアカデミアから企業に開発を引き渡すのではなく、産連の早期から実用化まで、互いの役割を認識しつつ連携することが必要

**2. 知財の「数」から「質」へ転換**

- アカデミアで知財教育が浸透しつつあることを鑑み、KPIを知財取得数から知識の質をみる指標への転換が不可欠
- 高度な知財管理能力に関しては各拠点に求めるのではなく、数力に集約化すべき

**3. 支援すべきフェーズ**

- 大学の基礎研究の成果を革新的な医療技術として患者に届けるには、応用研究段階から臨床試験段階まで一貫通費の支援が必要
- シーズAとシーズB、シーズBとシーズCの間に小さな死の谷が存在し、これを克服するための少額・単年度のgap fundを設けるべき

**4. 拠点機能を活用したファンディング**

- シーズ選考・評価機能の強化
- 産連を前倒しした研究員の導入
- 拠点の支援の対価を研究員に反映
- 拠点が複数社と連携しシーズ育成

**3. 人材育成・教育**

**1. 拠点を備えるべき支援者（臨床試験段階は除く）**

- プロジェクトマネージャー（PM）
- 知財・産連担当
- 薬事担当
- テクニカルスタッフ

**2. 支援者への教育**

- 企業出身の支援者であっても、産学間の文化・協働が異なるため、支援者育成・教育が重要
- PM等の多くの支援人材は明確な資格がなく、また教材やカリキュラムが整備されていない
- PMは拠点の根幹なので自立化のために育成が急務

**3. 研究者への教育**

- 産学だけでなく、QITの教育が重要
- 継続性が重要なため、教育プログラムも自立化を見据えた運営が必要
- 教育機能付研究費を捻出すべき

**4. 学生への教育**

- 実用化研究の文化を根付かせるために、学生への段階的かつ断続的な教育も重要

**5. キャリアパス・雇用環境**

- 支援者の待遇・キャリアパスの改善が必要
- 改善のためには、支援者の適切な評価が必要
- 同時に、実用化研究に取り組む研究者に対しても、論文に頼らない評価が必要

# 臨床研究・治験の推進に関する 方向性について



伯野 春彦

厚生労働省医政局研究開発振興課 課長

### 略歴

慶應義塾大学医学部卒業

- 2005年 厚生労働省入省 健康局結核感染症課 配属  
厚生労働省 健康局疾病対策課、医薬食品局血液対策課等に勤務  
(途中、広島県庁、国立がん研究センター、岡山県庁へ出向)
- 2014年 厚生労働省医政局地域医療計画課 医師確保等地域医療対策室長
- 2017年 厚生労働省大臣官房厚生科学課 医療イノベーション企画官
- 2018年7月 厚生労働省医政局研究開発振興課 課長  
現在に至る

## 概要

臨床研究・治験の推進に関する今後の方向性については、厚生科学審議会臨床研究部会において基本的考え方や今後の対応等について整理を行い、令和元年12月6日に「2019年版とりまとめ」として公表したところである。その中で、臨床研究・治験の推進に係る基本的考え方を、

- I. 「新薬・新医療機器等の開発」と「診療の最適化のための研究」のバランス
- II. 人材育成の強化と財政的リソースの効率化
- III. リアルワールドデータの利活用促進
- IV. 小児疾病・難病等の研究開発が進みにくい領域の取組み

V. 国民・患者の理解や参画促進の五つに整理した。

また、我が国の臨床研究の拠点については、臨床研究中核病院を平成27年4月に医療法上に位置付け、その体制整備等を進めているところであるが、臨床研究を取り巻く環境の変化や臨床研究・治験の推進に係る前述の基本的考え方を踏まえ、臨床研究中核病院の役割の整理及び求める機能、それを踏まえた承認要件の見直し等について議論したことから、それらのとりまとめの状況を共有する。

その他、次年度の厚生労働省実施の予算事業や臨床研究法の施行状況等にかかる情報提供を行う。

## 臨床研究・治験の推進に係る基本的考え方

### 【「新薬・新医療機器等の開発」と「治療の最適化のための研究」のバランス】

- I. 疾病の予防、早期診断、早期治療に対する国民の期待は高く、革新的な医薬品、医療機器等の研究開発の推進が引き続き必要。また、質の高い医療の提供には、市販された医薬品同士を比較し診療ガイドラインの改善につなげることや、医薬品を用いない手術・手技に係る研究など、診療の最適化に係る臨床研究も重要。こうした「新薬・新医療機器等の開発」と「診療の最適化のための研究」をバランス良く進めることが重要。

### 【人材育成の強化と財政的リソースの効率化】

- II. 研究開発の高度化等に伴い、研究実施に加え、研究開発を支える人材育成を強化するとともに、人材等のリソースを、より一層効率的に活用する必要がある。我が国全体で必要とされる臨床研究・治験数も踏まえ、臨床研究中核病院とその支援先機関に求められる役割や体制を整理するとともに、研究者及び研究支援人材の資質向上も含め、研究開発の効率性を高める必要がある。

### 【リアルワールドデータの利活用促進】

- III. 質の高い診療・研究の実現や、特に高い資源投入が要求される開発後期の臨床試験規模の適正化等を図るため、欧米と同様、薬事分野をはじめとして、リアルワールドデータの利活用の促進が重要。

### 【小児疾病・難病等の研究開発が進みにくい疾病領域の取組】

- IV. 既存の臨床研究中核病院や製薬企業等による取組の下では、必要とされる研究開発がなかなか進まない疾病領域、すなわち小児疾病や難病等の重要な疾病領域の臨床研究・治験に関しては、国として、領域を特定した取組が必要。

### 【国民・患者の理解や参画促進】

- V. 国民・患者の臨床研究・治験への理解や参画が十分でないことも臨床研究・治験を進める上で課題となっているとの指摘がある。国民・患者に臨床研究・治験の周知を行うとともに、理解や参画を促す取組が必要。

1

## 臨床研究中核病院のあり方

### 【臨床研究中核病院に求める役割】

- 臨床研究中核病院は、日本発の革新的医薬品・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役割を担う病院として医療法上に位置付けられているが、昨今の臨床研究を取り巻く環境の変化等を踏まえ、中心的に担うべき具体的な役割を改めて整理し、以下の方向性に基づき更なる整備を求めていく。

#### <自施設で行う臨床研究の推進・多施設共同研究の推進>

- ・自施設で行う臨床研究・治験については、多施設共同研究・多施設共同治験を含め、一層の推進を図っていくことが求められる。
- ・既存の取組みの下では、研究開発が進まない領域の臨床研究・治験に関しては、これまでの臨床研究中核病院の取組みのみならず、そのような領域の臨床研究を主として行う拠点についても臨床研究中核病院として整備を進め、そのような機関を中心とした多施設共同研究を推進していく必要がある。

#### <他施設で行う臨床研究の支援の推進>

- ・他施設で行う臨床研究の支援については、更に実効的な支援が発展していくよう、推進していく必要がある。
- ・リソースの問題等があることから、学術性・専門性が高く、集約的に実施することで我が国全体としての研究の質の確保に資する支援業務については、臨床研究中核病院の役割として重点的に評価するなど、支援機能の分類を進めていくべきと考えられる。

#### <多施設共同治験・臨床研究事務局等の研究の連携支援>

- ・既存の取組みの下では、研究開発が進まない領域の臨床研究を主として行う臨床研究中核病院においては、治験・臨床研究に係るネットワーク形成等を通じ、当該領域に係る全国の研究者を支える仕組み作りを求めていく必要がある。

#### <先進医療の相談窓口、患者申出療養の申請対応に関する体制>

- ・他の施設と連携して行う臨床研究に関連して、患者申出療養の申請機関の役割や先進医療の相談に係る役割など、研究の実施及び支援が適切に行えることを前提としたこれらの基盤についても、適切に位置づけていくべき。

- また、リアルワールドデータの収集体制の整備など、今後の研究開発及び医療における実用化等において重要となる取組みに関して、試行的取組みを行う機関として、臨床研究中核病院を活用していくべきという意見があった。

➡ これらの役割及び I. ～ V. の内容を踏まえ、臨床研究中核病院の承認要件の見直しを実施

2



## 革新的医療技術 創出拠点の成果①

超音波を用いた革新的非侵襲性血管新生療法の開発

日本初の遺伝子治療薬開発の道程と先進医療Bの役割

小児疾患領域への挑戦:重症川崎病に対するCAL抑制を  
目的としたCyclosporine Aの医師主導治験

酸素飽和度イメージング内視鏡

成人発症Still病に対するTocilizumabの  
医師主導治験と適応拡大

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

# 超音波を用いた革新的非侵襲性血管新生療法の開発



下川 宏明

東北大学病院 臨床研究推進センター センター長

### 略歴

- 1979年 九州大学医学部医学科卒業
- 1985年 米国Mayo Clinic, Research Fellow
- 1991年 九州大学医学部附属病院助手
- 1995年 九州大学医学部助教授
- 2005年 東北大学大学院医学系研究科教授
- 2012年 東北大学医師会長
- 2013年 東北大学病院臨床研究推進センター長
- 2017年 東北大学ビッグデータメディシンセンター長

専門領域：循環器内科全般、虚血性心臓病、心不全、動脈硬化、肺高血圧症、血管生物学

### 概要

世界的な人口の高齢化に伴い、重症の虚血性心臓病の患者が増加している。これらの患者は、冠動脈インターベンションや冠動脈バイパス術の適応がなく、極めて予後が悪く、効率的で低（非）侵襲性の新たな血管新生療法が開発が待たれている。我々は、過去20年間、音波の有する血管新生効果に着目して、先端医療の開発を行ってきた。まず、低出力（結石破碎治療の出力の10%）の体外衝撃波に効率的な血管新生作用があることを見出し、心臓病専用の治療機器を開発し、2010年に先進医療の承認を得た。この低出力体外衝撃波治療は、現在、重症の狭心症患者を対象に世界で広く使用されている。次に、特殊な条件の低出力パルス波超音波（low-intensity pulsed ultrasound, LIPUS）に低出力衝撃波と同等の血管新生作

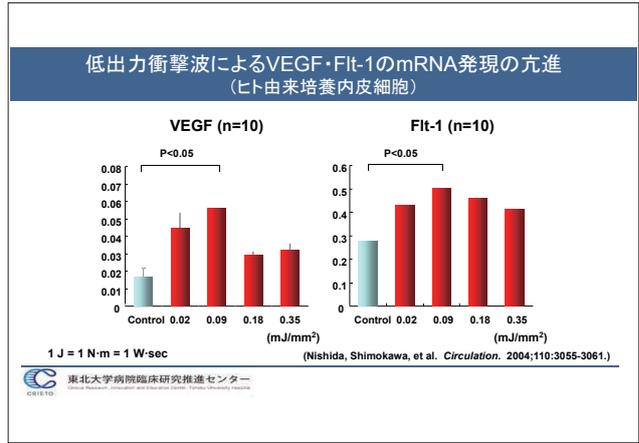
用があることを発見し、パルス波超音波治療を開発した。動物実験での有効性・安全性の確認の後、現在、全国10大学病院で医師主導治験（プラセボ対照二重盲検比較試験）を実施中であり、症例登録は既に終了し、今年秋に追跡終了予定である。作用機序として、興味あることに、低出力衝撃波もパルス波超音波も、血管内皮の細胞膜カベオラに存在する beta1-integrin / Caveolin-1 複合体が音波による物理的刺激を化学シグナルに変換して（mechano-transduction）、最終的に一酸化窒素合成酵素（eNOS）や血管内皮増殖因子（VEGF）の発現が亢進することを確認している。パルス波超音波治療は、重症狭心症患者に対する新たな非侵襲性血管新生療法として期待される。

### 超音波を用いた革新的非侵襲性血管新生療法の開発

東北大学病院 臨床研究推進センター  
センター長 下川宏明

東北大学病院臨床研究推進センター  
Clinical Research, Innovation and Education Center, Tohoku University Hospital

1



2

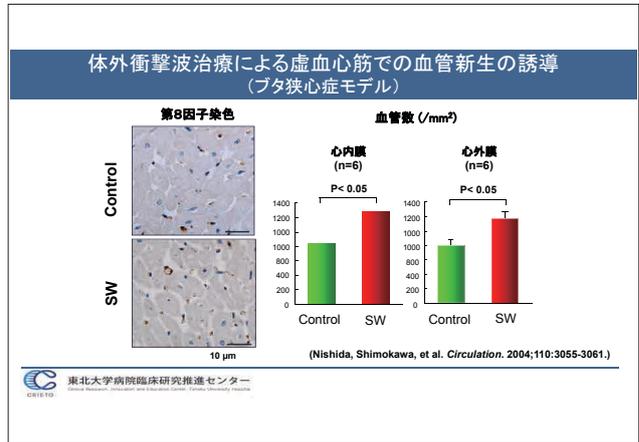
### 低出力体外衝撃波を用いた心臓血管新生療法

心臓病専用治療装置の開発 (スイス Storz Medical社)

本治療法のイメージ

東北大学病院臨床研究推進センター  
Clinical Research, Innovation and Education Center, Tohoku University Hospital

3



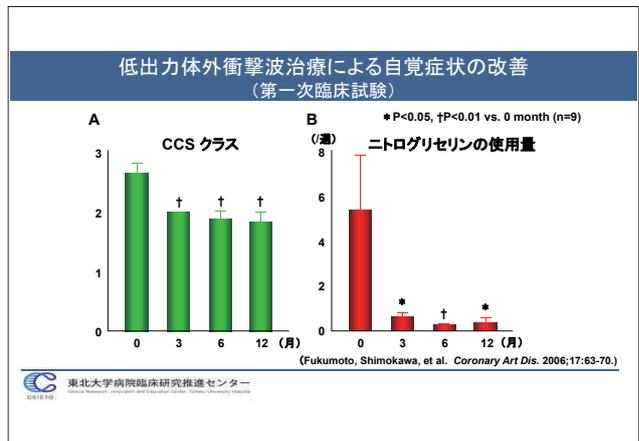
4

### 重症狭心症に対する低出力体外衝撃波治療

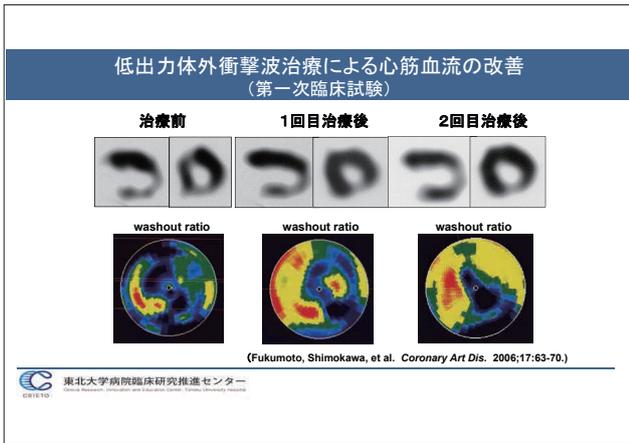
(Fukumoto, Shimokawa, et al. *Coronary Art Dis.* 2006;17:63-70.)

東北大学病院臨床研究推進センター  
Clinical Research, Innovation and Education Center, Tohoku University Hospital

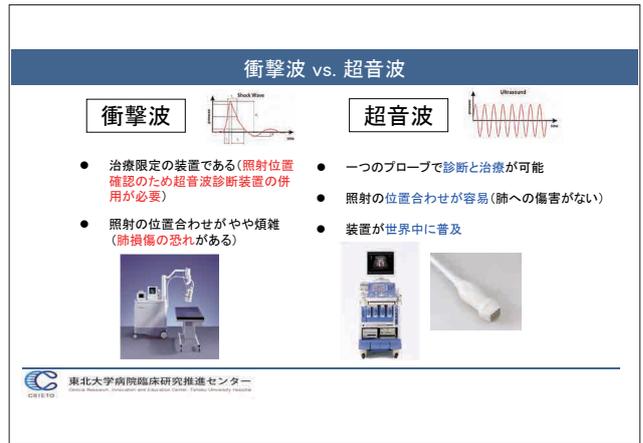
5



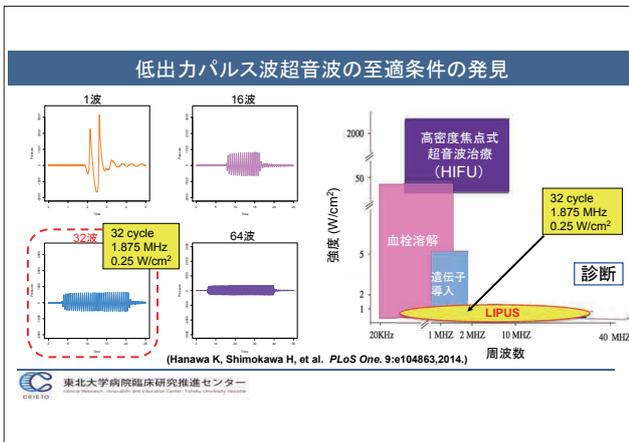
6



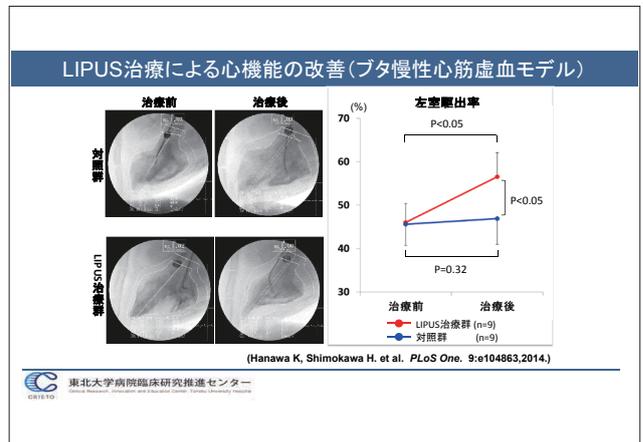
7



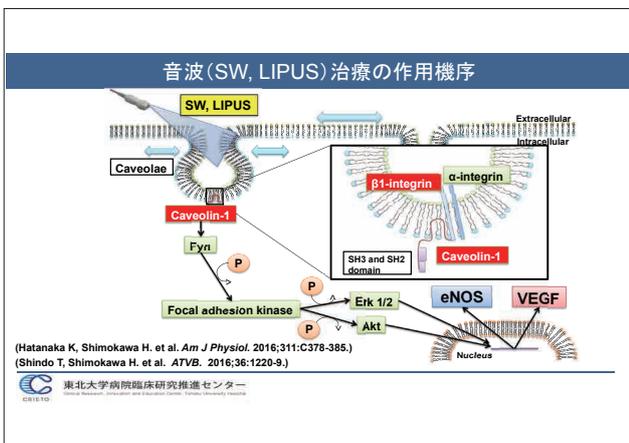
8



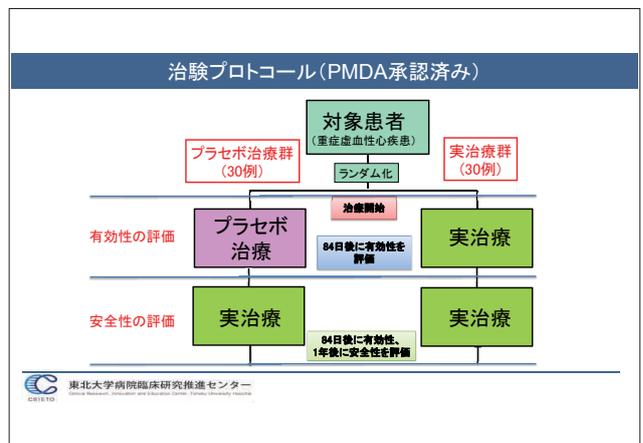
9



10



11



12

### 治療方法・症例登録

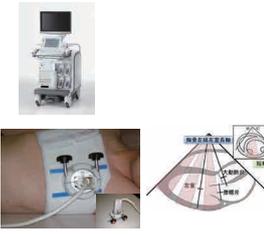
**【治験機器】**  
 (株)日立製作所  
 超音波血管新生療法装置T-75  
 (超音波診断装置F-75に改良を加えた機器)

**【治療手順】**

- ・固定具でプローブを固定する(右図)。
- ・1断面につき20分の照射を合計3断面行う。
- ・隔日に合計3回実施。
- ・プラセボ群では超音波照射なし。

**【症例登録】**

- ・全国10大学病院が参加。
- ・2019年10月で目標症例数の登録達成。2020年10月終了予定。



東北大学病院臨床研究推進センター  
TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL CLINICAL RESEARCH PROMOTION CENTER

13

### これまでのロードマップ・拠点による支援

治験準備期間					治験実施期間						
★ PMDA準備面談	★ NCI治験相談	★ 研究費採択	★ IRB審査	★ 治験届提出	★ 一割目登録	★ 追加治験実施施設	★ PMDAフォローアップ相談	★ 最終症例登録	★ 2020年9月 最終観望終了 (予定)	★ 症例検討会 統計解析予定	
<b>【拠点による支援】</b> PMDA相談資料作成・相談同席					IRB対応・治験届作成		PMDA相談資料作成・相談同席		症例検討会資料準備 統計解析確認		
研究費獲得支援			参加施設スタートアップミーティング								
プロトコル、同意説明文書、機器概要書 各種手順書作成					調整事務局業務(参加施設、IRB対応、SAE対応 治験機器搬入・回収・各種契約・全体ミーティング設定等)						

東北大学病院臨床研究推進センター  
TOHOKU UNIVERSITY HOSPITAL CLINICAL RESEARCH PROMOTION CENTER

14

# 日本初の遺伝子治療薬開発の道程と 先進医療 B の役割



樂木 宏実

大阪大学大学院医学系研究科 老年・総合内科学 教授

### 略歴

1984年	大阪大学医学部卒業
1989～1991年	米国留学(ハーバード大学、スタンフォード大学)
1993年	大阪大学医学部 助手
2002年	大阪大学大学院医学系研究科 講師
2004年	同上 助教授
2007年	同上 教授
2015～2019年	日本老年医学会理事長
専門領域: 老年医学、高血圧学	

## 概要

慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びビュルガー病）は、下肢の血流不全の結果、歩行時痛、安静時疼痛、さらには潰瘍形成、壊疽をきたす疾患である。血管拡張薬やカテーテル治療、血行再建術などの治療法があるが、疼痛緩和が得られなかったり潰瘍を繰り返したりして最終的に下肢切断を余儀なくされることもある。新規の血管新生療法として、アンジェス社により肝細胞増殖因子（HGF）の遺伝子治療薬の開発が進められたが、有効性の検証が不十分であるという当局の指摘があり 2010 年に国内承認申請は取り下げられていた。2014 年 11 月に遺伝子治療用製品を含む再生医療等製品のための早期承認制度が施行され、有効性の推定があれば条

件・期限付きで市販が認められるようになった。先進医療 B を適用し、特定機能病院でありかつ臨床研究中核病院として臨床研究のノウハウを備えた大阪大学医学部附属病院を中心とした多施設で臨床試験を実施した。重症下肢虚血患者 6 例に対して HGF プラスミド（AMG0001）の筋肉内投与による遺伝子治療を実施した。2019 年 3 月に厚生労働省再生医療等製品・生物由来技術部会で条件・期限付き承認され、9 月に発売に至った。本製品は、日本初の遺伝子治療製品、日米欧初の循環器領域での遺伝子治療製品・プラスミド遺伝子治療製品・血管再生遺伝子治療製品という位置づけにあり、日本の遺伝子治療薬開発に大きく貢献したと考える。

革新的医療技術創出拠点プロジェクト  
令和元年度成果報告会  
2020年3月5日



## 日本初の遺伝子治療薬開発の道程と先進医療Bの役割

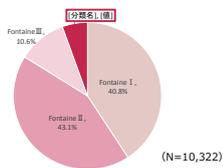
大阪大学大学院医学系研究科  
老年・総合内科学  
樂木 宏実

1

### 閉塞性動脈硬化症患者の重症度分布

Fontaine分類	症状
I	無症状
II a	軽度の跛行
II b	中等度の跛行
III	虚血性安静時疼痛
IV	潰瘍化または壊疽

ASO患者の重症度分布 (SEASON registry<sup>®</sup>)<sup>1)</sup>



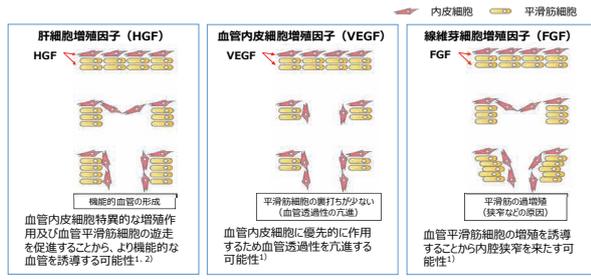
※SEASON registry<sup>®</sup>について<sup>2)</sup>

- SEASONとは、抗血小板療法を受けているASO患者を対象に、心、脳およびその他を含む血管イベントとASO症状を2年間に亘り観察、調査した前向き疫学調査である。
- 国内1,745施設から、11,375例が登録され、うち10,322例が解析対象とされた。
- 登録時のFontaineIV度の割合は、5.5%(570例/10,322例)であった。
- 血管イベントの発現は、10,322例の実臨床集団において100人・年あたり0.28であった。登録時のFontaine分類がIV度であることやABIが0.4未満であることが、血管イベントの強いリスク因子であることが示唆された。

1) Higashi Y, et al. Circ J. 2016;80:712-721. 2) Higashi Y, et al. Sci Rep. 2017 Jul 21;7(1):6095.

2

### HGF、VEGF、FGFによる血管新生メカニズムのイメージ



1) Kaga T, et al.: Vascul Pharmacol. 2012;57:3-9.  
2) Morishita R, Circ J. 2002; 66 : 1077-1086.

3

### コラデジエン®4mg筋注用はヒト肝細胞増殖因子を発現するプラスミドDNAを主成分とする再生医療等製品である

コラデジエン®：ペルミノゲン ヘルプラスミド

コラデジエン® 4mg筋注用は、一般名ペルミノゲン ヘルプラスミドを主成分とした再生医療等製品である。ペルミノゲン ヘルプラスミドは、ヒト肝細胞増殖因子 (HGF: Hepatocyte Growth Factor) を発現するプラスミドDNAである。

ペルミノゲン ヘルプラスミドの構造



CMV promoter: サイトメガロウイルス由来のプロモーター。HGF蛋白質の発現を向上させる。

human HGF cDNA: ヒトHGF遺伝子のcDNA。ヒトHGF遺伝子はヒト染色体7q21に位置している。

BGH poly(A): ユニ成長因子遺伝子由来のポリA付加シグナル。HGF mRNAの転写終結とポリAの付加を促進する事により転写効率を向上させ、HGF蛋白質の発現を向上させる。

kanamycin<sup>r</sup>: カマシン耐性遺伝子。宿主E. coliにおけるプラスミドの選択マーカー。

pUC ori: pUCベクター由来複製開始点。

4

### HGF遺伝子治療に関して先行する臨床研究

Study	Disease	Study Design	Safety Follow-Up (Months)
臨床研究 (TR) - 大阪大	IC/CLI & TAO	Open label	27
フェーズIII(国内)	CLI	DBPC	36 for HGF; 3 for Placebo
フェーズIII(国内)	TAO	Open label	36
フェーズII(米国)	CLI	DBPC dose-response	12
フェーズII (米国)	CLI	DBPC	12

IC: 間欠性跛行, CLI: 重症下肢虚血, TAO: 閉塞性血栓性血管炎, DBPC: 二重盲検プラセボ対照比較試験

Morishita R et al. *Hypertension* 2004;44:203-209 & *ATV B* 2011;31:713-720.  
Makino H et al. *ATV B* 2012;32:2503-9. Shigematsu H et al. *Gene Ther* 2010;17:1152-61.  
Powell RJ et al. *Circulation* 2008;118:58-65, & *J Vasc Surg* 2010;52:1525-1530

5

### Fontaine IV度での潰瘍の大きさの改善率

#### 閉塞性動脈硬化症 (ASO) 患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験

潰瘍の大きさの改善率 (投与12週後又は中止時) (主要評価項目)<sup>\*</sup>

Fontaine IV度での潰瘍の改善は、コラデジエン®11例全例、プラセボ群5例中2例にみられ、潰瘍の大きさの改善率について、プラセボに対するコラデジエンの優越性が検証された。

\*: 試験でFontaine IV度での安静時疼痛の改善率を併合した改善率で評価したが、1例は、効果又は性能に準拠して潰瘍の評価のみ記載し

	改善の有無		改善率の95%信頼区間	改善率の差 (%)	改善率の差の95%信頼区間	Fisherの正確確率検定
	なし	あり				
コラデジエン群 n=11	0	11	71.5 ~ 100.0	60.0	17.1 ~ 100.0	p = 0.018
プラセボ群 n=5	3	2	5.3 ~ 85.3			

潰瘍の大きさの変化率 (副次評価項目)

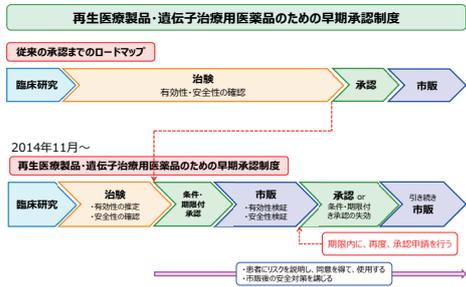
Fontaine IV度での潰瘍の大きさは、コラデジエン®群で投与前平均値9.68±6.36mmから、12週後または中止時において6.93±6.32mmと8.32%の改善がみられ、潰瘍の消失は11例中4例であった。一方、プラセボ群においては、投与前平均値9.30±4.51mmから、12週後または中止時において6.97±34.64%大きくなり、潰瘍の消失は5例中1例であった。

	投与前平均値 (mm)		潰瘍の大きさの変化率 (%)		潰瘍の消失 (例数)
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
コラデジエン群 n=11	9.68±6.36		-60.53 ± 18.32		4/11
プラセボ群 n=5	9.30±4.51		+ 6.97 ± 34.64		1/5

コラデジエン株式会社、社外資料 (閉塞性動脈硬化症に対するコラデジエン®臨床試験結果) 承認時評価資料

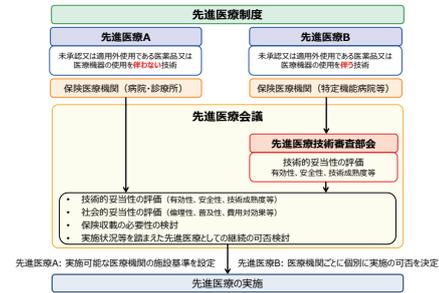
6

### 条件・期限付き承認による早期承認制度の概略



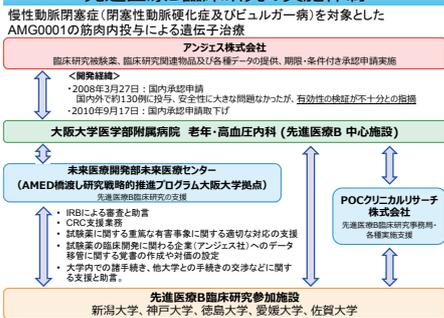
7

### 先進医療B制度の概略



8

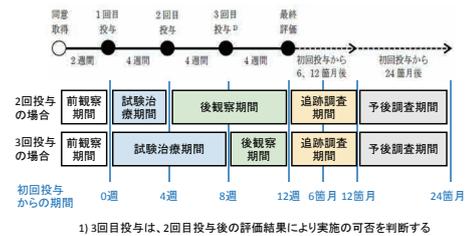
### 先進医療B臨床研究の実施体制



9

### 慢性動脈閉塞症を対象としたAMG0001の筋肉内投与による遺伝子治療

#### 試験の概要



大阪大学医学部附属病院  
Osaka University Hospital

AMG0001 臨床研究

10

### 慢性動脈閉塞症を対象としたAMG0001の筋肉内投与による遺伝子治療

#### 有効性の評価(主要評価項目)

##### 主要評価項目

「後観察期間12週後(又は中止時)の安静時疼痛(VAS)又は潰瘍の大きさ(√長径×短径)」の改善率

「後観察期間12週後(又は中止時)の安静時疼痛(VAS)又は潰瘍の大きさ(√長径×短径)」の改善率は75.0%であり、投与した4例中3例で改善が認められた。

項目	改善の有無		改善率の95%信頼区間
	なし	あり	
Fontaine分類III度の被験者における安静時疼痛(VAS)又はFontaine分類IV度の被験者における潰瘍の大きさ	1(25.0)	3(75.0)	(19.4~99.4)

※ 括弧内は百分率

大阪大学医学部附属病院  
Osaka University Hospital

AMG0001 臨床研究

11

### 慢性動脈閉塞症を対象としたAMG0001の筋肉内投与による遺伝子治療

#### 全体的結論

AMG0001は代替治療が困難な慢性動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症又はバージャー病)患者の虚血肢の筋肉内に局所投与することで安静時疼痛(Fontaine分類III度)や潰瘍(Fontaine分類IV度)を改善する可能性があり、当該患者に対する新しい治療法になりうることを示唆されたものの、本臨床研究の症例数が6例と少ないことから、今後、更に症例数を拡大し、「標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症及びバージャー病)」の症状改善に係る有効性及び安全性のデータを収集し、評価することが必要と考える。

大阪大学医学部附属病院  
Osaka University Hospital

AMG0001 臨床研究

12

先進医療B臨床研究を経て条件・期限付き承認、市販へ

2019年3月26日  
厚労省部会で再生医療製品として条件及び期限付き承認  
2019年9月10日  
発売開始（発売元：田辺三菱製薬。薬価1バイアル：611,478円）



**効能、効果又は性能**：標準的な薬物治療の効果が不十分で血行再建術の施行が困難な慢性動脈閉塞症（閉塞性動脈硬化症及びバージャー病）における潰瘍の改善  
← **全く新規の製品**

**治療学的ポジショニング**

- ・ 日本初の遺伝子治療製品
- ・ 米国・欧州においても以下の点で初
  - ・ 循環器領域での遺伝子治療製品
  - ・ プラスミド遺伝子治療製品
  - ・ 血管再生遺伝子治療製品

13

コラジェン® 市販後の新たな展開

条件および期限付き承認を得た「潰瘍」の本承認に向けて、3～5年で200の症例数の第Ⅲ相臨床試験を開始

コラジェン筋注用4mg承認条件評価の使用成績比較調査  
『保存治療の重症下肢虚血における特定使用成績調査』

コラジェン筋注用4mg承認条件評価の使用成績比較調査  
『コラジェン投与における長期観察の特定使用成績調査』

薬効拡大となる「安静時疼痛」の本承認に向けて、約2年で約40の症例数の第Ⅲ相臨床試験を開始（2019年10月7日発表）

慢性動脈閉塞症の安静時疼痛を有する患者を対象にした第Ⅲ相臨床試験

アンジェス株式会社ホームページ情報などから作成

14

# 小児疾患領域への挑戦：重症川崎病に対する CAL 抑制を目的とした Cyclosporine A の医師主導治験

羽田 明

ちば県民保健予防財団 調査研究センター長  
千葉大学予防医学センター特任教授  
千葉大学名誉教授 グランドフェロー



### 略歴

- 1978年 熊本大学医学部卒業
- 1988年 熊本大学大学院医学研究科修了 医学博士
- 1989年 ハワードヒューズ医学研究所(ユタ大学) (Research Associate)
- 1991年 名古屋市立大学医学部講師(生化学第二講座)
- 1993年 北海道大学医学部助教授(公衆衛生学講座)
- 1998年 旭川医科大学教授(公衆衛生学講座)
- 2002年 千葉大学大学院医学研究院教授(環境健康科学講座公衆衛生学)
- 2019年 現職

専門領域:公衆衛生学, 人類遺伝学

## 概要

川崎病 (KD) は1歳前後に発症のピークがある全身の中小血管炎を伴う急性熱性疾患である。急性期症状は自然治癒するが、その経過中におこる冠動脈病変 (coronary arterial lesions: CAL) が最も重大な合併症である。無治療では約25%にCALを合併する。疾患原因が特定されていないため特異的な治療はないが、IVIG単回投与 (2g/kg × 1日) (IVIG) + アスピリン併用療法が現在の標準治療であり、有効群ではCAL合併も少ない。しかし不応群ではCAL発症のリスクが高いため、最大の臨床課題は不応群に対する治療法開発である。我々は、Cyclosporine A (CsA) は、①ゲノム研究により発症や重症化への

関与が示唆されたCa-NFAT系を抑制すること、②安全性と有用性が示唆されていること、③経口薬も開発され治療薬として選択しやすいこと、④ネフローゼ症候群、移植などで小児において長期処方の実績があることから不応群に対する治療薬として有望と考えた。病初期からの投与がCAL合併を抑制できるとの仮説に基づき、重症化が予測される群におけるCsAの有効性及び安全性の検討を目的に全国の小児循環器専門医の協力を得て治験を計画・実施した。解析の結果、介入群において有意にCALの発生を抑えることを示すことができ、2019年3月、承認申請、2020年2月に承認された。

KAICA Trial 千葉大学病院

### 小児疾患領域への挑戦：重症川崎病に対するCAL抑制を目的としたCyclosporine Aの医師主導治験

ちば県民保健予防財団・調査研究センター長  
千葉大学予防医学センター特任教授  
千葉大学名誉教授・グランドフェロー  
羽田 明

1 Copyright by Chiba University Hospital

1

KAICA Trial 千葉大学病院

### 川崎病の急性期症状

頸部リンパ節腫脹  
眼球結膜の充血  
口唇の紅潮、亀裂  
毒舌  
不定形発疹  
手足の硬性浮腫  
手掌、足底の紅斑  
指先からの膜様落屑

2 Copyright by Chiba University Hospital

2

KAICA Trial 千葉大学病院

### 冠動脈巨大瘤の乳児突然死例

2度の免疫グロブリン治療不応例→発症後2年で突然死  
巨大瘤内の血栓閉塞

血栓  
巨大瘤

3 Copyright by Chiba University Hospital

3

KAICA Trial 千葉大学病院

### 標準治療不応群について

- 標準治療：免疫グロブリン超大量静注（IVIG）  
→冠動脈病変発生率が20-25%から5%弱に急減
- しかし19.7%がIVIG不応群であり、冠動脈病変のハイリスク群である。
- 標準治療不応群を「重症川崎病」と定義する
- 重症川崎病の治療法確立が最大の課題

第25回川崎病全国調査成績(2019)

4 Copyright by Chiba University Hospital

4

KAICA Trial 千葉大学病院

### ゲノムワイド研究から明らかとなった遺伝要因のオーバーラップ

自己免疫性疾患 (RA, SLE, MS etc.) 炎症性腸疾患(CD, UC)

HLA  
CD40  
BLK  
FCGR2A  
ITPKC  
CASP3  
川崎病

ITPKC and CASP3 の遺伝子多型はこれまで多く実施されたGWAS研究で一度も他の疾患と関連が見出されず。→川崎病に特異性が高い

5 Copyright by Chiba University Hospital

5

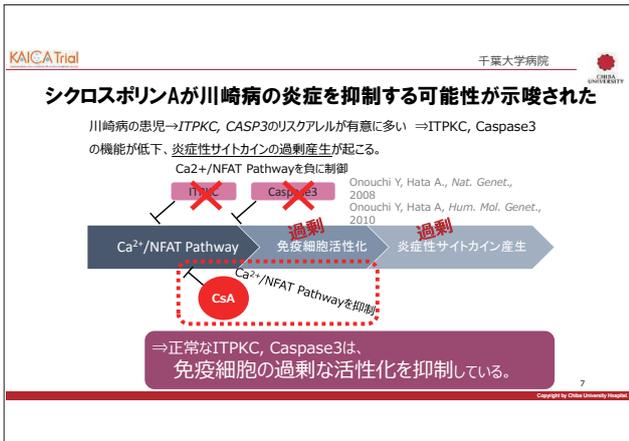
KAICA Trial 千葉大学病院

### Ca<sup>2+</sup>/NFAT パスウェイとITPKC

ORAI1  
Ca<sup>2+</sup>  
NFAT  
ITPKC  
CASP3

6 Copyright by Chiba University Hospital

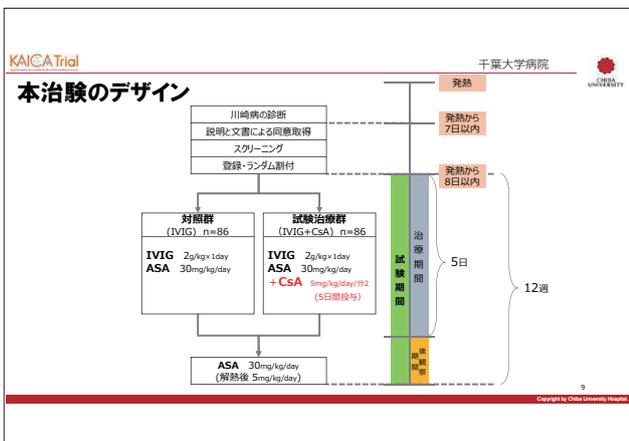
6



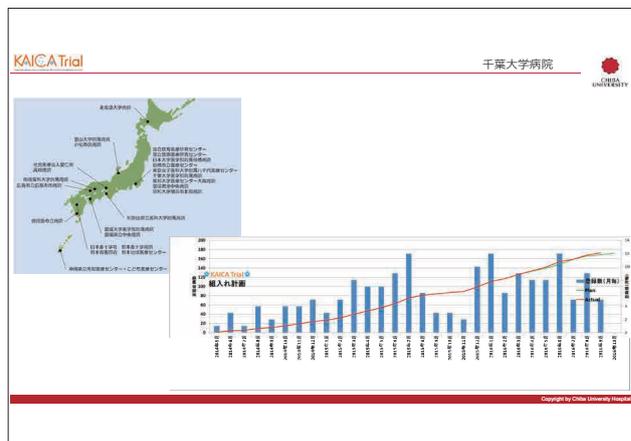
7



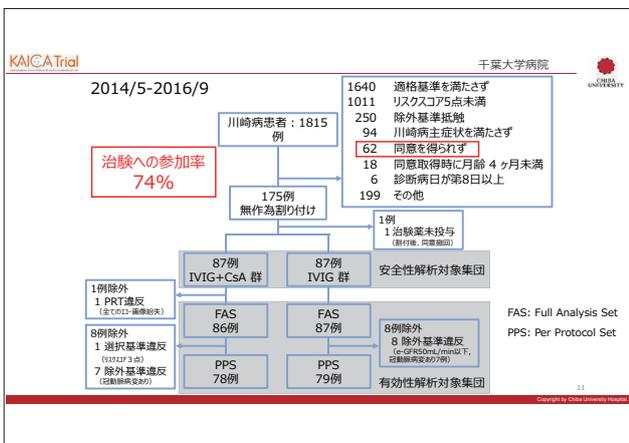
8



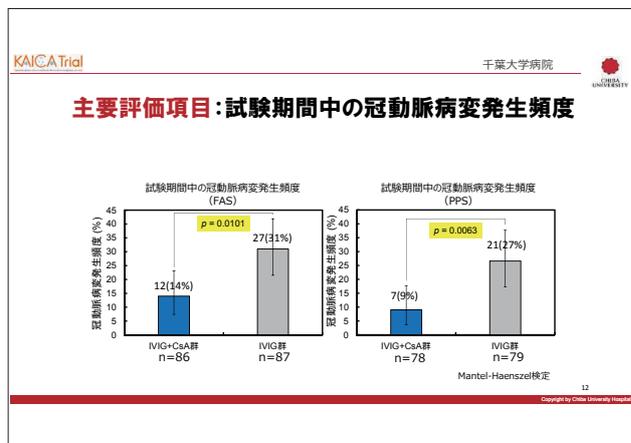
9



10



11

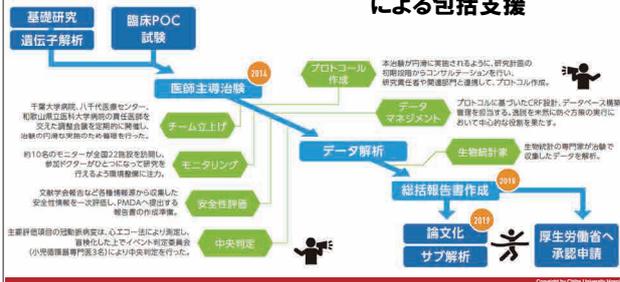


12

### 対象疾患・治療学的ポジショニングや競合品と比べた優位性

- 川崎病の病因は未だ明らかにされていないが、川崎病罹患感受性遺伝子による発症への関与が示唆されている。川崎病罹患感受性遺伝子は、抗原提示を受けた免疫細胞においてCa<sup>2+</sup>/活性化T細胞核内因子 (NFAT) 経路の細胞内シグナルを真に制御する役割を有することから、川崎病病態形成に関与していると考えられるCa<sup>2+</sup>/NFAT系の活性化を抑制する「クロスボリン (CsA)」と IVIG との併用療法は川崎病の病態に基づく新たな治療法として注目される。
- 川崎病治療の保険適応を受けている、「IVIG再投与」「ステロイドパルス療法」「抗TNF-α製剤」では川崎病治療の上で課題となっている巨大瘤の発症を抑えきれない。本治療法は川崎病による巨大瘤の発症を抑える可能性がある新たな治療法である。
- CsAを小児に投与した際の安全性に関しては、すでに小児ネフローゼ症候群患者に投与され、臨床医から認知されている。小児ネフローゼ症候群と比べて、川崎病急性期の新たな患者に対しても、特段発現リスクが高い副作用や発現傾向が高くなる事象は認められていないため、小児臨床薬にとって新たに「注意喚起」を知らせる必要のない治療法である。

### Academic Research Organization (ARO) による包括支援



## 酸素飽和度イメージング内視鏡



### 矢野 友規

国立がん研究センター東病院  
消化管内視鏡科 科長  
内視鏡センター センター長  
NEXT 医療機器開発センター内視鏡機器開発室 室長

#### 略歴

1997年 関西医科大学卒業  
1997年 総合病院国保旭中央病院 内科研修医  
2000年 国立がん研究センター東病院 内視鏡部消化器内科レジデント、がん専門修練医  
2010年 同院 消化管内視鏡科 医長  
2016年～現職

専門領域:消化器内科 臨床腫瘍学 医療機器開発

#### 概要

酸素飽和度イメージング内視鏡は、富士フイルム株式会社と国立がん研究センター東病院が共同開発した非侵襲的に消化管粘膜表面の酸素飽和度を可視化できる医療機器である。本医療機器は、光源から2種類のレーザーを発振し、波長毎の酸化・還元ヘモグロビンの吸収係数の違いを利用したイメージング技術である。当院では、この医療機器を用いて、血管ファントムモデルから大型動物実験まで基礎研究を行い、酸素飽和度を可視化できることを確認した。これまでに、早期がん患者を対象に行った臨床研究や少数例の進行がん患者を対象に行われた探索的な研究を行い、体内でリアルタイムに酸素飽和度の違いを可

視化できることは明らかになった。酸素飽和度イメージング内視鏡は、これらの研究結果をもとに、2017年に薬事承認が得られた。我々は、現在、本医療機器の臨床的意義を明らかにする目的で、放射線治療または抗がん剤治療予定の咽頭、食道、胃、大腸がん患者を対象に治療効果予測における有用性を評価する診療試験を実施している。また、酸素飽和度イメージング画像の分子生物学的背景を明らかにするための生検検体を用いたトランスレーショナルリサーチや人工知能を含む画像解析技術を用いた画像表示の最適化に取り組んでいる。

## 酸素飽和度イメージング内視鏡

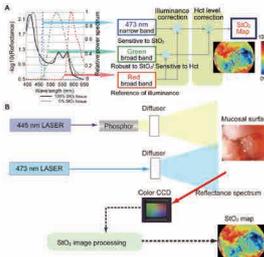


**矢野 友規**  
 国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科

2020年3月5日  
 令和元年度報告会  
 「革新的医療技術創出拠点の成果」

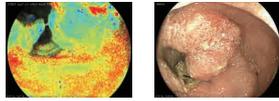
1

## 酸素飽和度イメージング内視鏡



**2017年 薬事承認**

**低酸素状態の「がん」  
 抗がん治療への抵抗性**



**酸素飽和度をリアルタイムに可視化  
 「治療効果予測への可能性」**

**FUJIFILM**  
 Value from Innovation

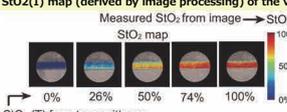
国立がん研究センター  
 東病院  
 National Cancer Center Hospital East

2

### 酸素飽和度を画像化できることを証明

**血管ファントムを用いた酸素飽和度測定実験**

StO<sub>2</sub>(I) map (derived by image processing) of the vessel.  
 Measured SiO<sub>2</sub> from image → SiO<sub>2</sub>(I)  
 SiO<sub>2</sub> map



0% 26% 50% 74% 100%

SiO<sub>2</sub>(T) from transmittance

**ブタを用いた生体内胃血流遮断実験**

White light imaging Hypoxia imaging Hypoxia imaging  
 White light imaging Hypoxia imaging Hypoxia imaging  
 White light imaging Hypoxia imaging Hypoxia imaging

dark pink area is shutdown of arterial blood flow

**ヌードマウス皮下腫瘍移植実験**

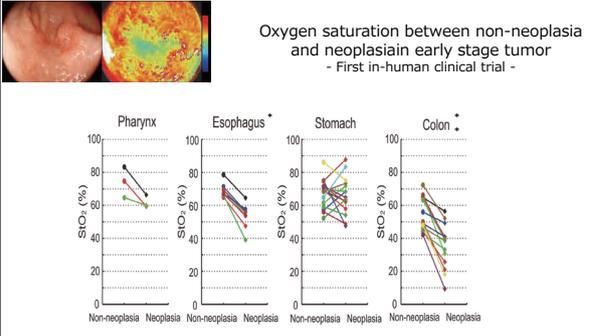
11days

Transplantation of cancer cells

Kaneko K, et al. PLoS One 2014.

3

### Oxygen saturation between non-neoplasia and neoplasia in early stage tumor - First in-human clinical trial -

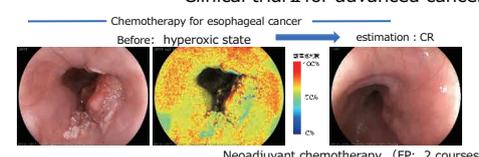


Kaneko K, et al. PLoS One 2014.

4

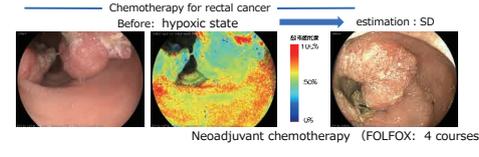
### Clinical trial II for advanced cancer

Chemotherapy for esophageal cancer  
 Before: hyperoxic state → estimation: CR



Neoadjuvant chemotherapy (FP: 2 courses)

Chemotherapy for rectal cancer  
 Before: hypoxic state → estimation: SD



Neoadjuvant chemotherapy (FOLFOX: 4 courses)

Kaneko K, et al.  
 UEGW 2015

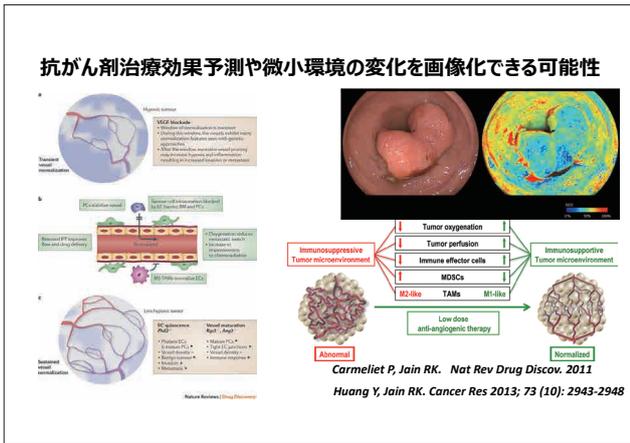
5

### 機器開発から薬事承認までの道のり

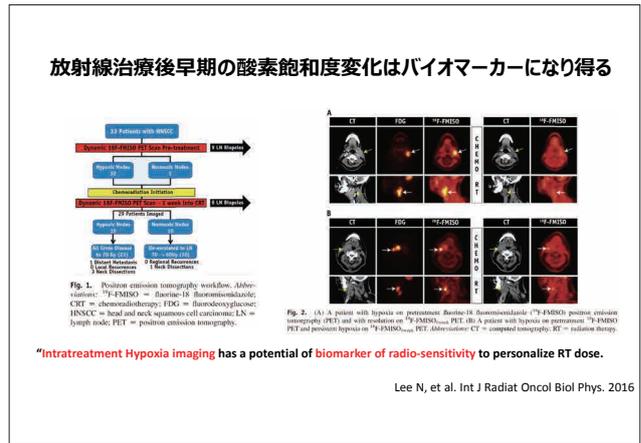
H24年度	H25年度	H26年度	H27年度	H28年度	H29年度
機器開発	非臨床試験	臨床試験	First in Human試験	POC試験	臨床試験の解析
			低酸素イメージング内視鏡の開発	申請資料作成	薬事申請
			非臨床試験の完了	対面助産	薬事承認

H24年度成果	・試作機作製
H25年度成果	・first-in-human試験の実施
H26年度成果	・POC臨床試験の実施と登録終了
H27年度成果	・臨床試験の結果解析 ・非臨床試験の終了 ・準備面談の実施
H28年度	・Prmds対面助産の実施 ・1.を踏まえた薬事申請準備の完了 ・薬事申請

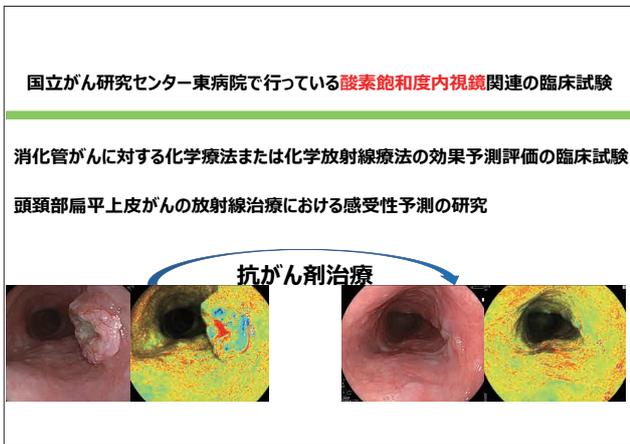
6



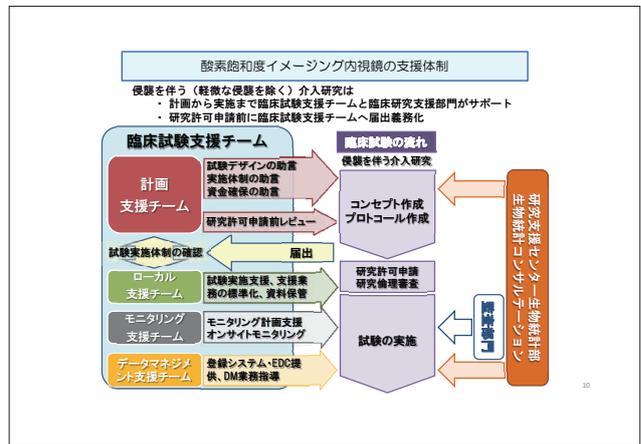
7



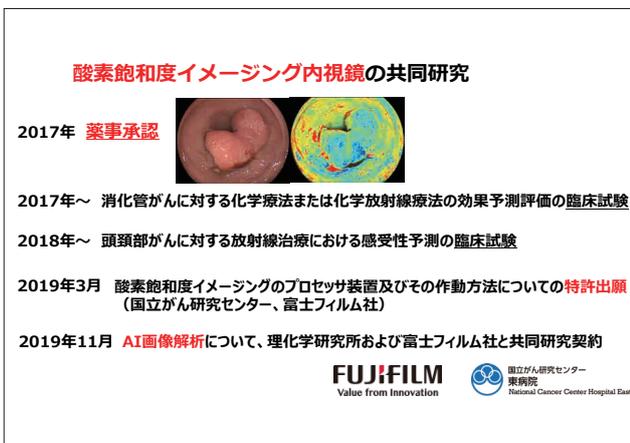
8



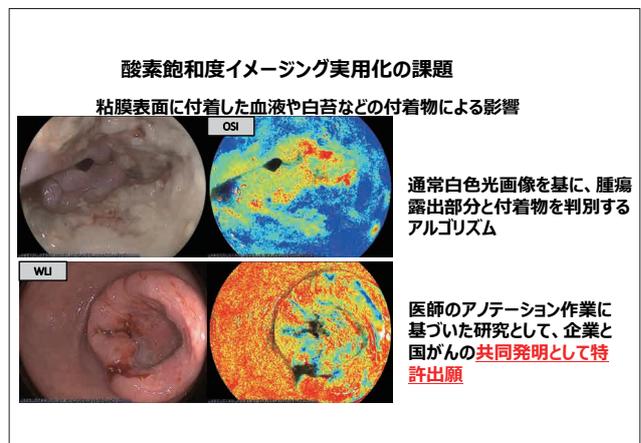
9



10



11



12

**酸素飽和度イメージング内視鏡 今後の開発計画**

- **臨床試験の多施設化**  
(抗がん剤治療や放射線治療効果予測を目的とした臨床研究)
- **酸素飽和度情報を付加した画像解析による新しい内視鏡診断の構築**
- **酸素飽和度イメージガイド下内視鏡生検検体を用いたTR研究の活性化**

## 成人発症 Still 病に対する Tocilizumab の 医師主導治験と適応拡大



金子 祐子

慶應義塾大学 リウマチ・膠原病内科 准教授

略歴

- 1997年 慶應義塾大学医学部卒業
  - 2003年 慶應義塾大学病院リウマチ内科
  - 2006年 慶應義塾大学臨床リサーチセンター特別研究助教
  - 2012年 オックスフォード大学フェロー
  - 2014年 慶應義塾大学医学部リウマチ内科講師
  - 2019年 慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科准教授
- 専門領域: リウマチ・膠原病学

### 概要

成人発症 Still 病は、発熱、関節炎、皮疹を特徴とする希少な全身性炎症性疾患で、しばしばステロイド抵抗性あるいはステロイド減量に伴って再燃を反復する免疫難病である。これまではステロイドが治療の主体であったが、疾患および長期ステロイドの副作用によって患者 QOL に大きな影響があった。様々な研究の中で、成人発症 Still 病の病態に炎症性サイトカインが強く関連することが判明し、小児 Still 病に画期的有用性を示す抗インターロイキン 6 受容体モノクローナル抗体であるトシリズマブが、病態の酷似する

成人発症 Still 病に対しても有効性が期待されることから、世界に先駆けて承認されることを目的に医師主導治験を計画した。2012 年から本治験の臨床試験概要策定、PMDA における事前面談、対面助言を経て、2014 年 1 月からプラセボ対照二重盲検無作為化並行群間比較試験を開始した。患者組み入れに予定より時間を要したため、全国多施設試験への拡大と組み入れ期間 6 ヶ月延長を行い、2017 年 7 月に終了した。2018 年に 5 月に適応拡大申請を行い、2019 年 5 月に承認された。

## 成人発症Still病に対するTocilizumabの 医師主導治験と適応拡大

慶應義塾大学リウマチ・膠原病内科  
金子祐子

1

## 成人発症Still病

- Still's disease  
1897年にDr George Still が発熱・皮疹を伴う  
小児の関節炎患者を報告  
→ 現在の全身性若年性特発性関節炎 (sJIA)
- Adult onset Still's disease  
1971年にDr Eric Bywaters がStill's diseaseに  
類似した成人例  
→ 成人発症Still病 (AOSD)

2

## 成人発症Still病

➤ 三大主徴

発熱

皮疹

関節炎

(Tanimoto Rheum Int. 2012)

- 咽頭痛
- 漿膜炎
- 筋肉痛
- リンパ節腫脹
- 肝脾腫

3

## 成人発症Still病

特徴	2010年調査	1988年調査
有病者数	4760	1100
女性	72.0%	66.7%
発熱	91.6%	78.9%
関節痛	83.1%	100%
関節炎	50.7%	72.1%
定型皮疹	62.2%	86.7%
咽頭痛	59.3%	69.9%
リンパ節腫脹	44.7%	68.6%
脾腫	32.3%	65.1%
心外膜炎	3.1%	10.3%
胸膜炎	3.7%	12.4%
間質性肺炎	2.5%	NA
筋肉痛	25.9%	56.2%

4

## 現行のASD治療

**ステロイド  
抵抗性**

プレドニン換算  
0.5-1.0mg/kg/日  
2-4週間  
→ 減量  
→ 6-7割再燃  
→ ステロイド増量  
→ 減量中に再々燃  
→ ステロイド増量  
→ 免疫抑制剤

**ステロイド  
副作用**

**NSAIDs**  
軽症例のみ

**ステロイド**  
中心的治療薬

**免疫抑制剤**  
メトトレキサート  
カルシニューリン阻害薬

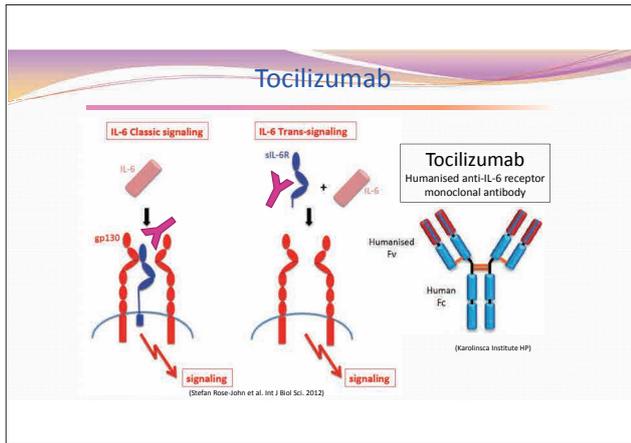
**抗サイトカイン阻害**  
IL-1阻害, IL-6阻害

5

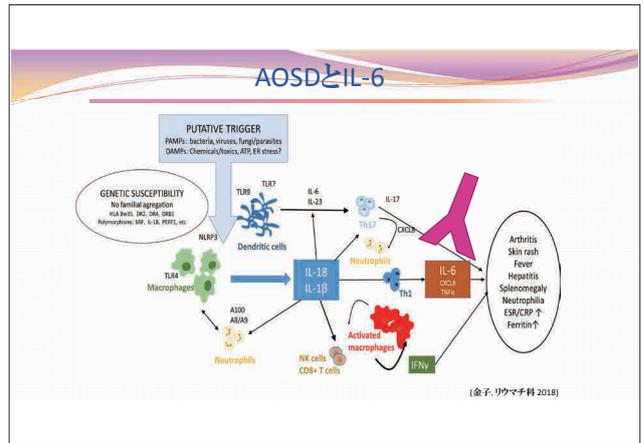
## Interleukin-6

Cancer Immunology Research: Masters of Immunology © 2014 American Association for Cancer Research (Tanaka, Kishimoto. Cancer Immunology Research. 2014)

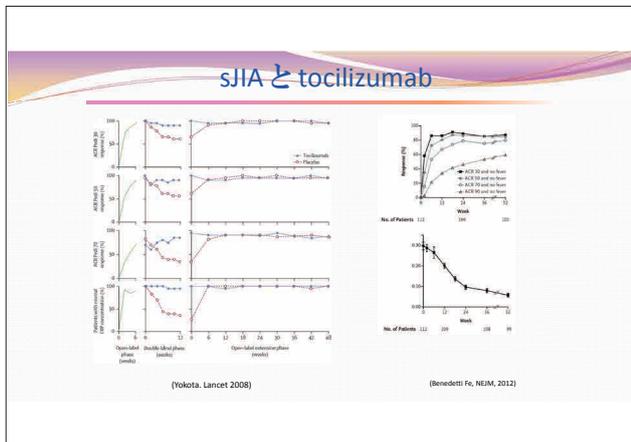
6



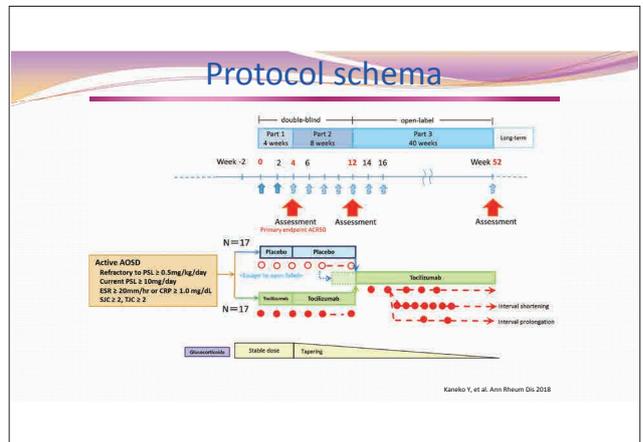
7



8



9



10

### 組入れ基準とアウトカム

**Patients**

- 山口基準でAOSD
- PSL 30mg/日に抵抗性
- 現PSL ≥ 10mg/day
- CRP ≥ 1.0 mg/dL または ESR ≥ 20mm/h
- 腫脹関節数 ≥ 2, 圧痛関節数 ≥ 2

**Outcomes**

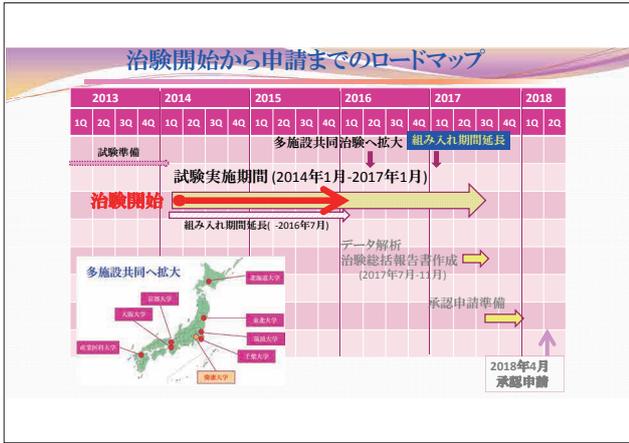
- 主要評価項目: 4&12週時ACR50
- 他の評価項目:
  - ACR20/50/70
  - ステロイド量
  - Systemic feature score

Kaneko Y, et al. Ann Rheum Dis 2018;0:1-10

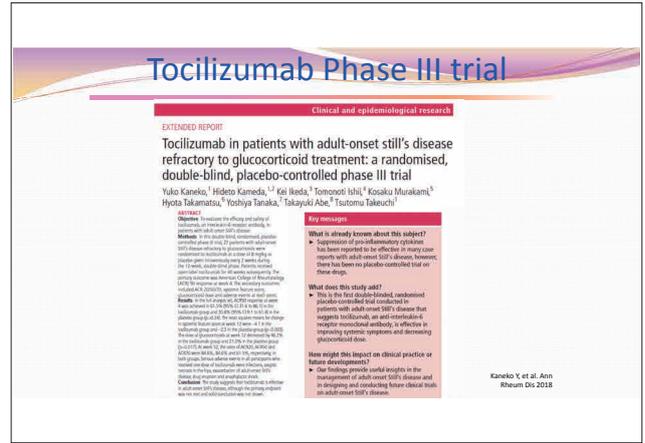
11



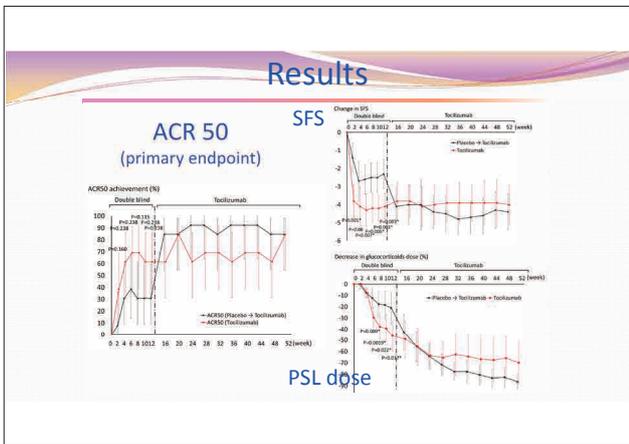
12



13



14



15

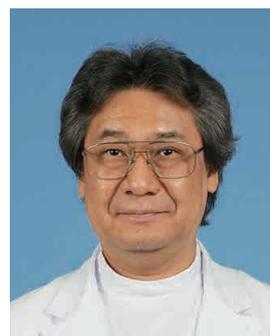


16



17

# 脊髄損傷患者に対する自家培養骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与による細胞療法



本望 修

札幌医科大学医学部フロンティア医学研究所神経再生医療学部門 教授

### 略歴

- 1989年 札幌医科大学脳神経外科
- 1991年 米国ニューヨーク大学メディカルセンター脳神経外科・研究員
- 1992年 米国エール大神経再生研究所・研究員
- 1995年 米国エール大神経再生研究所・講師
- 2000年 札幌医科大学脳神経外科学・講師
- 2011年 現職

専門領域: 脳神経外科学、脳卒中、神経再生

## 概要

我々は1990年代初頭より、脊髄損傷の動物モデルに対して各種幹細胞をドナーとした移植実験を繰り返し行ってきた。その中でも1990年代後半から、骨髄間葉系幹細胞を有用なドナー細胞として注目し、経静脈的に投与することで著明な治療効果が認められるという基礎研究結果を多数報告してきた。

自己培養骨髄間葉系幹細胞を薬機法下で一般医療化すべく、治験薬として医師主導治験を実施し、医薬品（細胞生物製剤）として実用化することを試みた。本治験薬の品質および安全性については、PMDAと相談しながら前臨床試験（GLP, non-GLP）を実施し、また、札幌医科大学のCPC（細胞プロセッ

シング施設）でGMP製造した。治験薬の成分は“自家骨髄間葉系幹細胞（剤型コード：注射剤 C1）”、製造方法は“培養（患者本人から採取した骨髄液中の間葉系幹細胞を、自己血清を用いて培養したもの）”。

2013年10月に治験届を提出し、医師主導治験を実施した。2016年2月には厚生労働省の再生医療等製品の先駆け審査指定制度の対象品目の指定を受け、2018年12月に薬事承認を受け、2019年2月に保険収載された。2019年5月より保険診療を開始している。  
<https://web.sapmed.ac.jp/hospital/topics/news/stemirac.html>

**プロジェクト名：脊髄損傷患者に対する  
自家培養骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与**

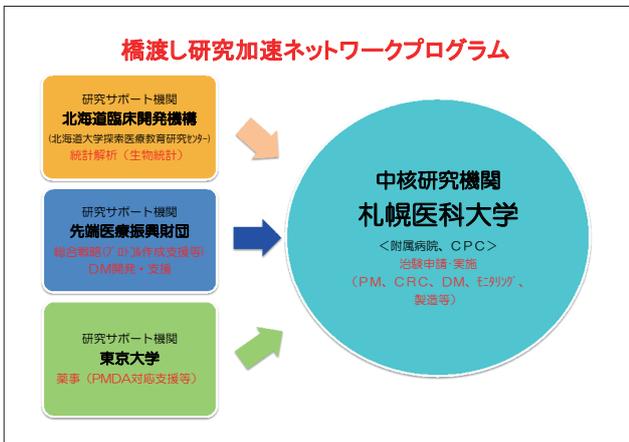
**札幌医科大学 神経再生医療科  
本望 修**

1

**試験物・開発技術の概要**

基本情報・試験物の名称	
R&Dプロジェクトのテーマ	脊髄損傷患者に対する自家培養骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与による細胞療法の検討
支援内容	シーズB (H24年度) シーズC (H25-27年度)
プロジェクト責任者名	山下 敏彦
試験物の名称	STR-01
対象疾患	脊髄損傷
その他	
開発トラック	医師主導治験 (→ 先駆け審査指定制度で薬事承認)
優位性	世界初

2



3

**治験薬の概要**  
自家骨髄間葉系幹細胞 (STR01)

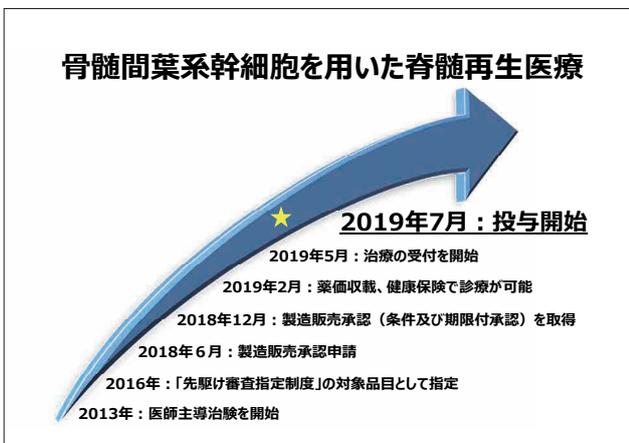
- ①患者の腸骨から局所麻酔下で骨髄液を採取
- ②これを細胞培養施設 (CPC) にて目的の細胞を分離し、約2週間にて約1万倍に培養
- ③約1億個の細胞を40mlのバッグに封入し細胞製剤を製造
- ④この細胞製剤を30分～1時間かけて静脈内投与により移植

**【治療法のアドバンテージ】**

- ・骨髄液の採取は10～15分間ででき、**患者の負担が少ない。**
- ・脊髄の病変であるにもかかわらず、**静脈内投与で効果がある。**
- ・発症してから時間が経過していても治療効果が見込める。

**【イメージ図】**

4



5

**承認申請 (2018.6.29.)**

**PRESS RELEASE**

札幌医科大学 神経再生医療科

2018年6月29日

自家培養骨髄間葉系幹細胞の製造販売承認申請のお知らせ

札幌医科大学 神経再生医療科（本部長 本望 修）は、神経再生医療の分野において「自家培養骨髄間葉系幹細胞を用いた脊髄再生医療」の臨床試験に必要となる自家培養骨髄間葉系幹細胞の製造販売承認申請（条件及び期限付承認）を、厚生労働省に提出し、2018年6月29日（金）に製造販売承認申請書の提出が完了いたしました。

本医科大学は、神経再生医療の分野において、自家培養骨髄間葉系幹細胞を用いた脊髄再生医療の研究開発を進めており、2013年に医師主導治験を開始し、2018年6月に製造販売承認申請（条件及び期限付承認）を提出いたしました。

製造販売承認申請書は、2018年6月29日（金）に厚生労働省に提出いたしました。2019年2月に製造販売承認（条件及び期限付承認）を取得し、2019年7月に投与を開始いたします。

【治療法のアドバンテージ】

- ・骨髄液の採取は10～15分間ででき、患者の負担が少ない。
- ・脊髄の病変であるにもかかわらず、静脈内投与で効果がある。
- ・発症してから時間が経過していても治療効果が見込める。

【お問い合わせ先】

神経再生医療科 本望 修 先生  
〒060-0815 札幌市北区北15条5丁目1-1 札幌医科大学 神経再生医療科  
TEL: 011-831-2111 FAX: 011-831-2110

6

厚生労働省薬事食品衛生審議会が承認(2018年11月22日)



7

自分の細胞が、薬となりました



細胞製剤  
(再生医療等製品)

8

添付文書



**【効能、効果又は性能】**  
脊髄損傷に伴う神経症状及び機能障害の改善。  
ただし、**外傷性脊髄損傷で、ASIA機能障害尺度がA、B又はCの患者に限る。**

**【用法及び用量又は使用方法】**  
脊髄液の採取は、患者の全身状態等を考慮した上で、**脊髄損傷受傷後31日以内を目安に実施する。**

標準的な採取スケジュール及び標準採取量	実施内容	実施時期の目安
末梢血採取 1回	受傷後2週間後～4週間後	
末梢血採取 2回	受傷後31日以内を目安に実施	
脊髄液採取	受傷後31日以内を目安に実施	
末梢血採取 3回目	受傷後4週間後～6週間後	
末梢血採取 4回目	受傷後4週間後～6週間後	

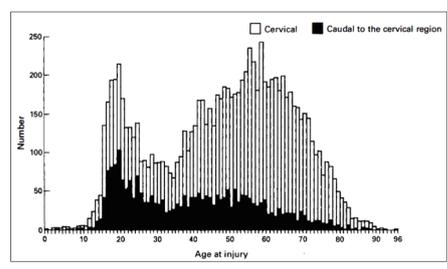
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/ctp/0001.html>

9



10

年齢分布



A scientific bibliographical survey of spinal cord injuries in Japan from January 1986 to December 1982. (Source: Japanese Spinal Cord Society)

11

最適使用推進ガイドライン



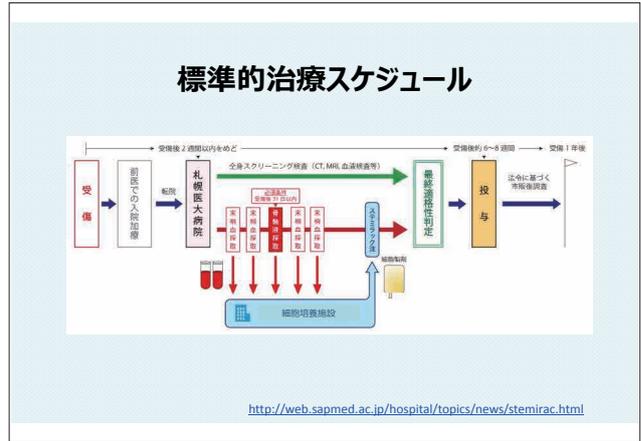
**【概要】**  
ヒト（自己）脊髄由来間葉系幹細胞について、**外傷性脊髄損傷に伴う神経症状及び機能障害**に対して使用する際の留意事項をとりまとめた。

- （掲載内容）**
- 本品の特徴、作用機序
  - 臨床成績
  - **施設について**
  - 投与対象となる患者
  - 投与に際して留意すべき事項

12

【施設について】	
施設要件	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 骨髄液及び末梢血の採取が可能である。</li> <li>● 悪性腫瘍の検査が実施施設又は連携施設において実施可能である。</li> <li>● 脊髄損傷患者の全身管理が可能なICU等を有する。</li> <li>● 標準的リハビリテーションが実施可能な体制が整備されている。(a~cを全て満たすこと)               <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 特定集中治療室管理科に属する早期離床・リハビリテーション加算又は一般病棟入院基本料に係るADL維持向上等体制加算</li> <li>b. 脳血管疾患等リハビリテーション科 (I)</li> <li>c. 運動器リハビリテーション科 (I)</li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 回復期リハビリテーション病棟入院料1を有する施設との連携が整備されている。</li> <li>● 「使用成績比較調査」を実施することが可能である。</li> <li>● 「患者登録システム (レジストリ)」への患者登録が可能である。</li> <li>● 血液内科医及び輸血責任医師との連携が整備されている。</li> <li>● 再生医療等製品に関する情報管理体制が整備されている。</li> <li>● 不具合・副作用に対する管理体制が整備されている。</li> </ul>
責任医師要件	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 医師免許取得後、脊髄領域を含む整形外科または脳神経外科に関する10年以上の修練を行い、脊髄損傷に関する十分な臨床経験 (計30件以上) を有し、AIS評価が適切に行える。</li> <li>● 医師免許取得後、脊髄損傷患者を含むリハビリテーションに関する8年以上の修練を行い、脊髄損傷 (非外傷性を含む) 患者に対するリハビリテーションに関する十分な診療経験 (計50件以上) を有し、AIS評価が適切に行える。</li> </ul>

13



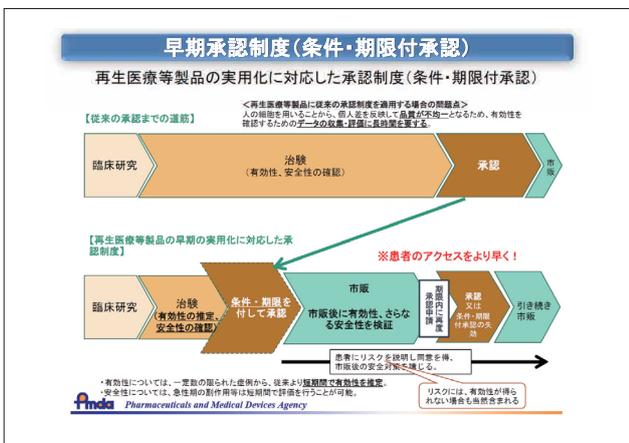
14



15



16



17



18

平成29年10月26日付け厚生労働省発通知文書(関係部分抜粋)

薬生発1026第10号  
平成29年10月26日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局長  
(公 印 省 略)

医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令等の一部を改正する省令の公布について(再生医療等製品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令関係)

2. 改正の内容

(1) 定義 (GPSP省令第2条関係)

③ 特定の再生医療等製品を使用する患者の情報と当該再生医療等製品を使用しない患者の情報を比較して行う使用成績調査が想定されることから、こうした調査を明確にするため、「使用成績比較調査」として規定するものであること(第1項第1号ハ)。併せて、特定使用成績調査及び使用成績比較調査以外の使用成績調査について、「一般使用成績調査」と規定するものであること(第1項号イ)。

19

### 製造販売後承認条件評価

医療機関から取付した情報を用いて、診療において、医薬品の副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認のために行う調査

- 使用成績調査**
  - 一般使用成績調査** 医薬品等を使用する者の条件を定めることを行う調査
  - 特定使用成績調査** 小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害又は肝機能障害を有する者、医薬品を長期に使用する者その他医薬品を使用する者の条件を定める調査
  - 使用成績比較調査** 特定の医薬品を使用する者の情報と当該医薬品を使用しない者の情報とを比較することによって行う調査
    - \* 投与群
    - \* 対照群

20

## 再生医療等製品患者登録システム

21

### 再生医療等製品患者登録システム

厚生労働省 医薬部 長 官 告 白  
平成29年10月26日

再生医療等製品患者登録システム(以下「登録システム」という。)の運用に関する事項を定めることにより、当該登録システムの運用を円滑にするため、必要な事項を定めることとする。

**【患者登録システム】**  
再生医療等製品の市販後の使用状況や患者予後等のデータを収集し、迅速な安全対策や新たな製品開発等を進めて、医療の向上に役立てることを目的とする。

**【患者登録システムの対象】**  
患者登録システムの登録対象範囲は、**原則、再生医療等製品が使用された全患者**。  
※ただし、患者登録システム参加の患者同意が得られなかった場合等は除く。

**【データの閲覧権限および範囲】**  
患者登録システムに登録されたデータについては、原則、医療機関は施設患者のデータを、製造販売業者は自社製品を使用するPMS対象患者のデータを閲覧できることになる。ただし、既存の学会レシストリ等を活用する場合においては、学会レシストリ等の閲覧権限および範囲を考慮し、各品目もしくは診療領域に関連する学会、製造販売業者等で検討する。

22

### 患者登録システムの構築・運用・活用

「使用成績比較調査」の結果をデータベース化し、医療機関から取付した情報を用いて、診療において、医薬品の副作用による疾病等の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認のため調査を行う必要がある。

使用成績比較調査 → データベース化 → データベース調査 → データの提供 → 学会等

医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の主導する検討会の下、分科会として、製造販売業者と**関係学会等**が協力してデータベースを構築・運用

23

### 【再生医療等製品患者登録システムに関する検討会】

医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

再生医療等製品患者登録システムに関する検討会

製品A分科会 ... 製品Z分科会

**【検討会】**  
再生医療等製品患者登録システムの運営全体に関する事項、およびPMDA構築DBIに関する検討を行う。

**【分科会】**  
製品あるいは診療領域毎の具体的な運用方針についての検討を行う。

24



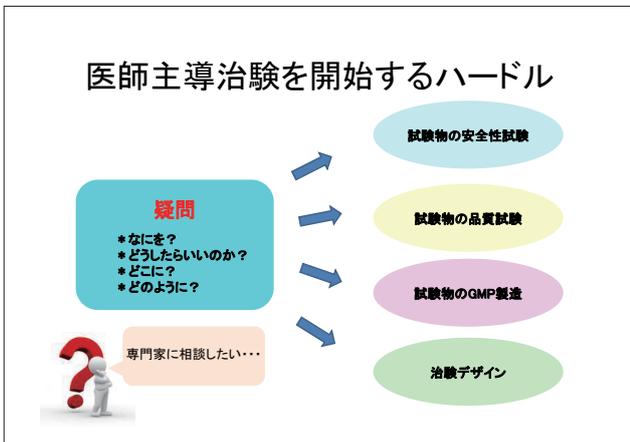
25

### PMDAの薬事戦略相談

対象: 優先分野に該当し、かつ、有望性が期待できるもの  
↓  
再生医療(細胞・組織加工製品)分野の製品等

相談対象:  
- 開発初期段階~治験計画の届出までの細胞・組織加工製品の品質及び安全性に係る相談  
- Phase IIまでの治験プロトコル等の相談

26



27

### 医師主導治験を開始

脊髄損傷に対する再生医療の治験に参加していただける方を募集しています

治験の概要

- 研究目的: 脊髄損傷に対する再生医療の有効性及び安全性の検証
- 対象者: 脊髄損傷患者
- 実施期間: 2019年11月~2020年12月
- 実施場所: 札幌医科大学
- 問い合わせ先: 0120-265-016

28

### 厚労省「先駆け審査指定制度」で再生医療等製品の指定品目として指定

＜先駆け審査指定制度とは？＞

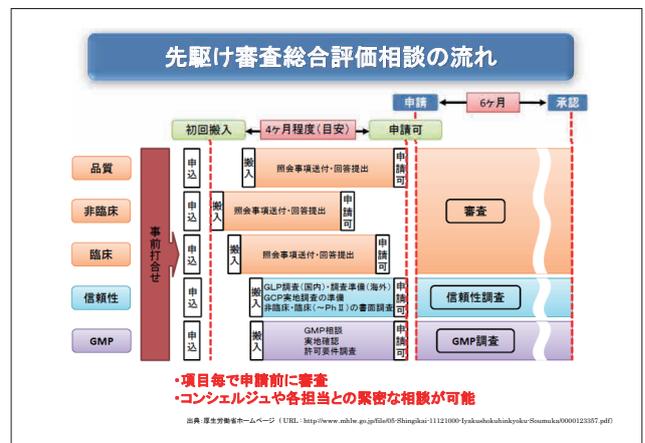
- 平成27年より始まった画期的な制度
- 国内で開発された革新的な品目を指定
- 優先審査(通常申請から12ヶ月→6ヶ月で認可)

平成28年2月10日付け

札幌大学の医療製品指定

No.	再生医療等製品の名称	品目概要
1	STRC1(自家脊髄間葉系幹細胞)	脊髄損傷に伴う神経線維や機能障害の改善を目的とした、患者自身の脊髄から採取した脊髄液から分離・培養した間葉系幹細胞であり、札幌医科大学・医学部附属フロンティア医学研究所・神経再生医学部門・本室 専任教授のシズを元へ、本大学と共同でプロトタイプが開発
2	G470	慢性脳虚血(神経障害)への適応を目的とした、制御増殖型遺伝子増殖系細胞ヘルペスウイルス1型であり、東京大学・医科学研究所・先端がん治療分野・藤室 真紀専任教授のシズを元へ、専任教授と共同で第一共(株)が開発
3	自家心臓内幹細胞	小児先天性心疾患(機能的単心室症)患者に実施する外科的修復術後の心機能改善を目的とした、患者自身の心臓から採取した細胞から分離・培養した心臓幹細胞増殖液であり、岡山大学病院・新医療研究開発センター再生医療部・主 美正教授のシズを元へ、(株)日本再生医療が開発

29



30

ご清聴ありがとうございました

31

## 拠点の機能強化を 進める各種取組み

本邦AROのリソースと成果の関連分析  
～AMED ARO機能評価事業～

中央IRB促進に向けた基盤整備

国立がん研究センター中央病院における  
アカデミア主導の国際共同医師主導治験の取組み

Real World Evidence創出のための取組み

Real World Evidence創出のための九大病院の取組み

Real World Evidence創出のための阪大病院の取組み

# 本邦 ARO のリソースと成果の関連分析 ～ AMED ARO 機能評価事業～



戸高 浩司

九州大学病院 ARO 次世代医療センター 教授

### 略歴

- 1985年 九州大学医学部卒業 循環器内科入局
- 1987年 九州大学医学部研究生(循環器内科学)
- 1993年 コロンビア大学医学部 内科循環生理部留学
- 1998年 国立病院九州医療センター、済生会福岡総合病院、国立循環器病センター
- 2002年 厚生労働省 国立衛研 医薬品医療機器審査センター 臨床医学審査官
- 2004年 九州大学病院 循環器内科助手、講師、特任准教授
- 2012年 同 ARO次世代医療センター 准教授
- 2019年 現職

専門領域:循環器内科学、規制科学、医薬品・医療機器開発

## 概要

本調査研究では、ARO 機能の類型化・評価指標創出を主目的とし、ポジショニング分析および経験則分析を以下のように実施した。13の革新的医療技術創出拠点のみならず ARO 機能を有すると考えられる特定機能病院等に対し、機能に係るリソース(インプット)、成果(アウトプット)について、調査票形式による調査を実施した。ARO の運営に詳しい有識者計7名からなる有識者委員会の議論を経て、重要なリソース項目、成果項目を絞り込み、調査専門の日経リサーチ社とともに調査票を作成した。15の橋渡し・臨床研究中核病院、上記以外の71の特定機能病院、日本病院会会員のうち、400床以上で「臨床研究センター」などを有する286施設の合計374施設に調査票を配布し、約1ヶ月半の回答期間を設けて109(29%)の機関から有効な回答を得た。延べ数千におよぶ細目

をリソース50項目、成果20項目程度に縮約したのち、PLS(偏最小二乗)回帰により、合成変数「リソース」から「成果」への係数が最大となるよう回帰分析を行なった(スライド5)。全般的リソース量を表すリソース第1変数をX軸に、全般的成果量を表す成果第1因子をY軸にとると正の相関関係があった(スライド6、7)。ばらつきがあるものの、概してリソースが大であるほど、成果も大の傾向があった。AMED 予算等を用いて整備されてきた拠点 ARO がリソースも成果も大きいのはもちろんであるが、特定機能病院の中には拠点と同等、あるいは上回るような成果を示した施設も見られた。

第1成分で説明されない残余に対して回帰した第2成分はスライド8のように臨床試験以外のリソース・成果が実用化に関連するとして正方向に選ばれている。臨床試験関連は

逆に実用化に繋がらないとして負方向に取られている。従ってスライド9のように実用化を目指すか臨床試験でエビデンスを目指すかの施設指向性が区別される。

更に第3成分ではコスト要求が高いリソース・成果が選ばれており、CPC/再生医療や人材教育・派遣人員といったコスト要求の高い事項の容認度を表していると判断される(スライド10、11)。

各施設の特徴を明らかにするため、個別のリソース、成果項目を第2成分対第3成分でプロットし、それぞれの施設ごとのスコアと並べると(スライド12、13)臨床試験関連以外の支援人材(プロジェクトマネージャ、非臨床担当等)が臨床試験以外の成果(特許やベンチャー設立)などに関連し、ひいてはライセンスアウトなどの早期の実用化に繋がっている(実用化指向:第2成分で右方向)と推察された。他方、臨床試験支援人材(CRC、データマネージャ等)は臨床試験成果(患者申出、医師主導治験等)に関連するものの、総合的には実用化成果に逆方向(エビデンス指向:第2成分で左方向)に作用している。臨床試験の実施が承認等の実用化に繋がるとは限らないため(スライド14)、本横断的調査(2019年3月末時点までの3年間の状況)ではリソースの成果への寄与度が低くなったと解釈された。更に第3成分で示されるコスト要求の高いリソースの中でも再生医療関係であれば実用化成果に繋がるが資

格等は成果に繋がりにくく不利となる(スライド12、13)。

この点は重回帰分析を用いても同様の結果が得られており(スライド15)、用いた分析の手法によらないと考えられた。

以上のように、全体的にはリソースの量と成果の量が正の相関関係を示すが、臨床試験関連以外のリソースが実用化を主眼とした成果を上振れさせるとの結果が得られた。これは総合成績の優劣ではなく、早い時点でライセンスアウトをしてでも実用化を優先するのか、知財が確保できていなくても医師主導治験などを実施してエビデンスを出すことを優先するのかと言った元々のAROの目的・指向性の違い、それによったりリソース配分の違いによると考えられた。従って評価にあたってはそれぞれの目的に合わせる必要性がある。

拠点を中心とした特徴あるAROはスライド13のように実用化/エビデンス指向性、コスト要求性で4類型に分けられるが、それぞれに担う役割が異なる。全ての拠点AROが実用化に代表される総合成果の優劣を競うのではなく、例えば一〜三次救急、地域医療連携が診療現場で行われているように、拠点外のAROも含めて本邦全体として必要なARO機能が広く整備され、拡大しつつある需要を地域性を含めて満たすような施策を今後は行うべきではないかと考えられる。

# 本邦AROのリソースと成果の 関連分析 ～AMED ARO機能評価事業～ セッションタイトル「拠点の機能強化を進める各種取組み」

九州大学病院  
ARO次世代医療センター  
戸高浩司

1

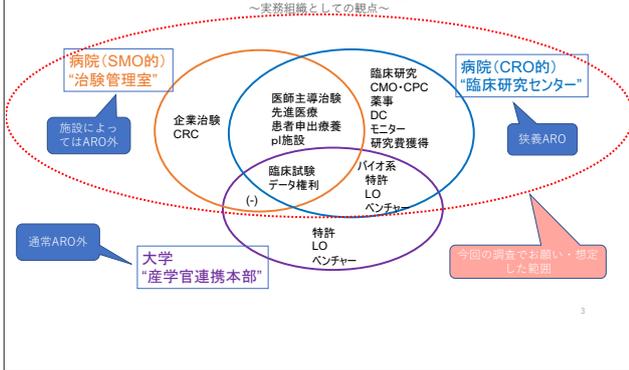
## 調査対象

- 15の橋渡し・臨床研究中核病院
- 有効回答14 (回答率93%)
- 42 (59%)
- 53 (19%)
- 109 (29%)
- 上記以外の71(=86-15)の特定機能病院
- 日本病院会会員のうち上記を除き、400床以上で「臨床研究センター」などを有する286施設
- 合計374施設
  - 臨床研究中核病院と同じく“病院”単位



2

## ARO (広義) の典型的組織と分担タスク



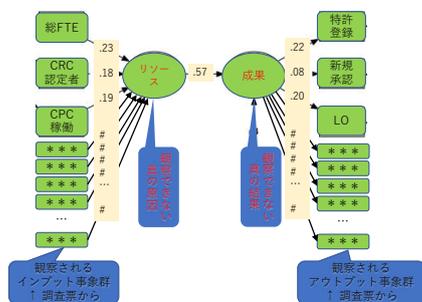
3

## 調査方法、調査票

- お出本学で原案を作成し、項目について有識者会議で合意
  - 日経リサーチ社にて6月末配布、8月初旬バッチ
  - 2019年3月末時点の状況で回答
  - 著名で回答し日経リサーチでクリーニング後匿名化
- 主な項目
  - リソース
    - モト (支援人員種・数・質…)
    - モブ (CPC等の設備)
    - カネ (雇・資金源の多様性)
  - 成果
    - 実用化製品・ライセンスアウト
    - 特許
    - 医師主導治験等

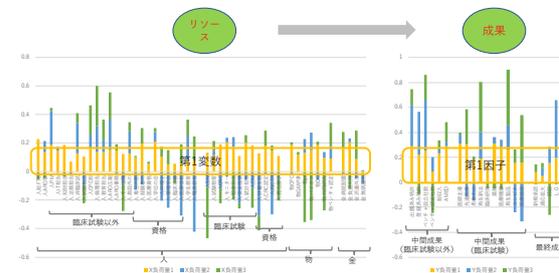
4

## PLS (偏最小二乗) 回帰

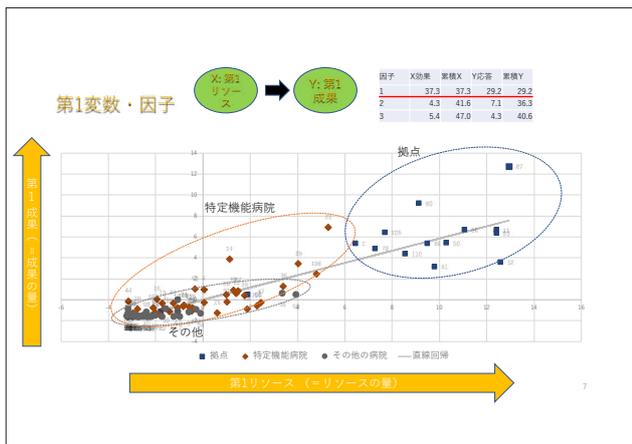


5

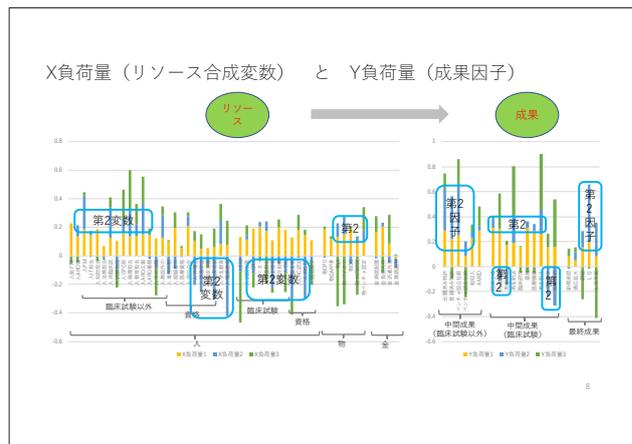
## X負荷量 (リソース合成変数) と Y負荷量 (成果因子)



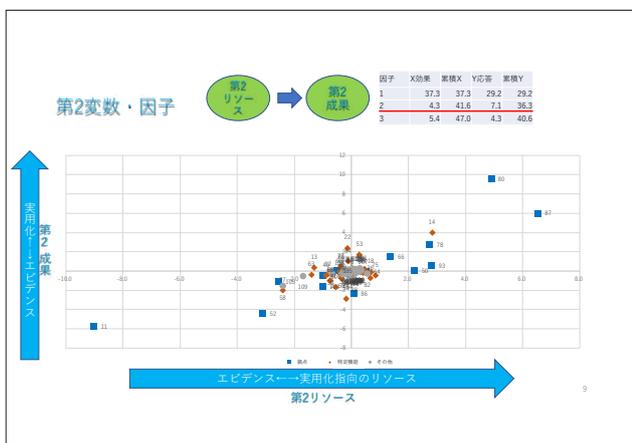
6



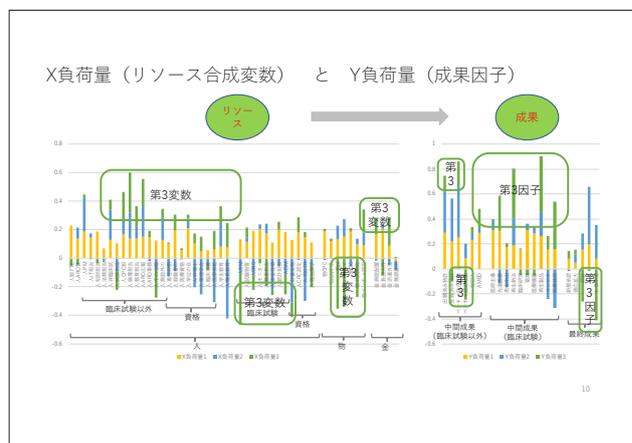
7



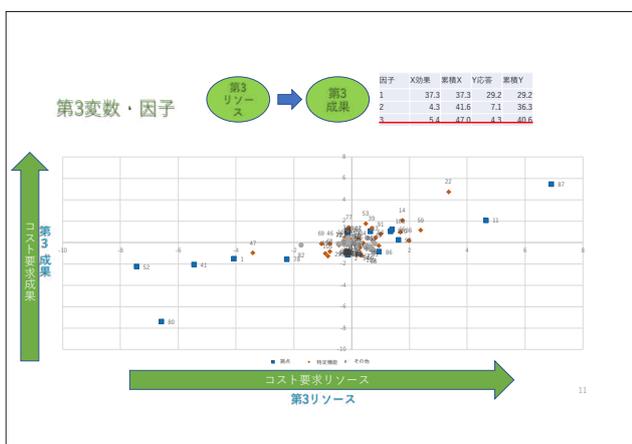
8



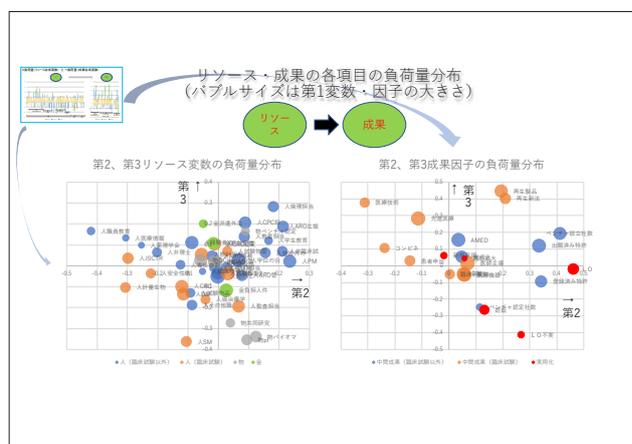
9



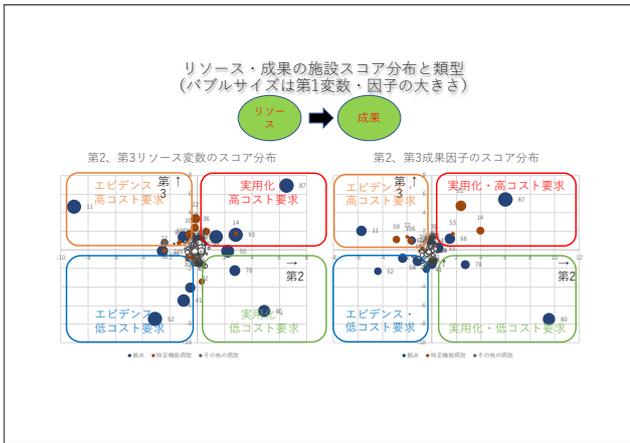
10



11



12

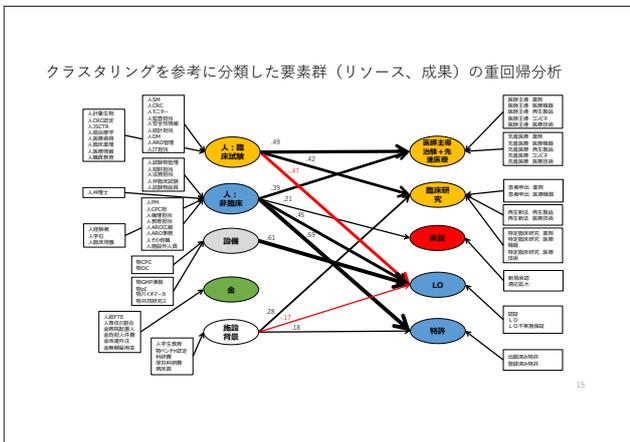


13

成果（10分類）同士の相関係数行列

	医師主導治験	先進医療	患者中出	再生医療新法	臨床研究法	承認	LO	特許	ベンチャー	AMED予算獲得
医師主導治験	1.00	0.41	0.08	0.17	0.09	0.13	0.27	0.42	0.48	0.56
先進医療		1.00	-0.16	0.38	0.32	0.10	0.14	0.36	0.28	0.44
患者中出			1.00	0.09	-0.07	0.02	0.11	0.21	0.01	0.20
再生医療新法				1.00	0.25	0.07	0.13	0.52	0.35	0.40
臨床研究法					1.00	-0.04	0.35	0.33	0.13	0.35
承認						1.00	0.00	0.14	0.13	0.16
LO							1.00	0.55	0.29	0.29
特許								1.00	0.68	0.56
ベンチャー									1.00	0.47
AMED予算獲得										1.00

14



15

まとめ

- 第1：リソース及び成果の量
  - リソースの多いAROが成果全般の量も多くなる傾向
- 第2：実用化かエビデンスか
  - 企業導出、特許など実用化指向か、臨床試験実施等エビデンス重視か
- 第3：コスト要求性
  - CPC/再生医療や人材教育・派遣といったコスト要求度の高い事項への取り組み

基本的に第1成分は量・規模を反映しており解釈が容易。  
残りの変動を示す第2、第3成分に、実用化指向性や教育等にかかるコストの容認度といった各AROの特徴が現れている。

16

## 中央 IRB 促進に向けた基盤整備



坪井 正博

国立がん研究センター東病院 呼吸器外科 科長

### 略歴

- 1987年 東京医科大学医学部卒業
  - 1987年 東京医科大学外科第一講座
  - 1991年 国立がんセンター中央病院 外科レジデント・がん専門修練医
  - 1996年 東京医科大学外科第一講座・助手、講師、准教授
  - 2008年 神奈川県がんセンター呼吸器外科・医長
  - 2012年 横浜市立大学附属市民総合医療センター 呼吸器病センター外科／  
化学療法・緩和ケア部・准教授・担当部長
  - 2014年 現職
- 専門領域：呼吸器外科・肺がん（呼吸器悪性腫瘍）・外科腫瘍学

### 概要

2016年度AMED中央治験審査委員会・中央倫理審査委員会基盤整備モデル事業、2017年度AMED中央治験審査委員会・中央倫理審査委員会基盤整備事業として、倫理審査委託に関する研究機関要件確認書、倫理審査集約化に関するガイドライン及び審査委受託契約書の作成等の基盤整備が進められてきたものの、中央IRBの活用が進んでいなかった。

そのような中、2018年4月に施行された臨床研究法において、特定臨床研究は厚生労働大臣が認定した認定臨床研究審査委員会（以下、「CRB」）での審査が義務づけられ、2019年12月16日時点のCRB数は97（jRCT認定臨床研究審査委員会申請・情報公開システム）、2019年10月29日時点でjRCTに公表されている特定臨床研究数は1,342（第16

回臨床研究部会、参考資料3、2019年11月13日）であり、中央IRBによる審査が急速に進んでいる。

このように、臨床研究法の施行に伴う急速な中央IRB化や、CRBの運用や審査の視点にバラツキが生じる可能性が想定されたため、2018年度AMED中央治験審査委員会・中央倫理審査委員会基盤整備事業、2019年度中央IRB促進事業として、CRB設置機関が参加する協議会を設置し、課題の抽出と解決策を検討することで、審査する研究の質の担保を図る等の取り組み等が行われてきた。国立がん研究センター東病院は、このCRB協議会事務局として採択されており、最近の取り組み内容等を中心に報告したい。

2019年度\_AMED革新的医療技術創出拠点プロジェクト成果報告会

中央IRB促進に向けた基盤整備

国立がん研究センター東病院  
呼吸器外科  
坪井 正博



2019年3月5日

1

中央IRB促進事業までの変遷



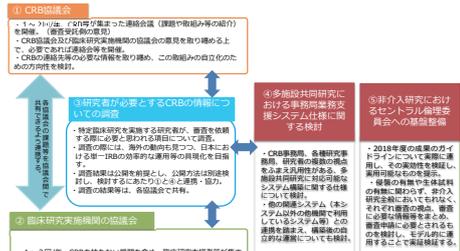
2

2018年度CRB協議会

2018年度第1回CRB協議会	2018年度第2回CRB協議会
<p>日時: 2018年10月30日(火) 13:30~16:30</p> <p>場所: ベルサール東日本館</p> <p>参加CRB数: 79</p> <p>総参加者数: 185名</p>	<p>日時: 2019年3月26日(火) 13:00~16:30</p> <p>場所: TKP 東京駅日本橋カンパレンスタ</p> <p>参加CRB数: 86</p> <p>総参加者数: 194名</p>
<ol style="list-style-type: none"> <li>開会挨拶</li> <li>中央治験審査委員会・中央倫理審査委員会 基盤整備事業について</li> <li>AMED 臨床研究・前線基盤事業部 臨床研究推進</li> <li>各ワーキンググループ取りまとめ機関からの報告</li> <li>ワーキンググループ①大阪大学医学部附属病院内診</li> <li>ワーキンググループ②東北大学病院</li> <li>ワーキンググループ③名古屋大学医学部附属病院</li> <li>ワーキンググループ④岡山大学病院</li> <li>総合討論</li> <li>厚生労働省からのご案内</li> <li>厚生労働省 医政局 研究開発企画課</li> <li>閉会挨拶</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>開会挨拶</li> <li>各ワーキンググループ取りまとめ機関からの報告</li> <li>ワーキンググループ①大阪大学医学部附属病院</li> <li>ワーキンググループ②東北大学病院</li> <li>ワーキンググループ③名古屋大学医学部附属病院</li> <li>ワーキンググループ④岡山大学病院</li> <li>CRB 事務局へのアンケート結果の報告</li> <li>国立がん研究センター東病院</li> <li>臨床研究審査委員会審査能力向上促進事業の実況説明について</li> <li>株式会社EP 総合</li> <li>厚生労働省 AMED からの情報提供</li> <li>厚生労働省 AMED</li> <li>閉会挨拶</li> </ol>

3

2019年度中央IRB促進事業



4

2019年度CRB協議会

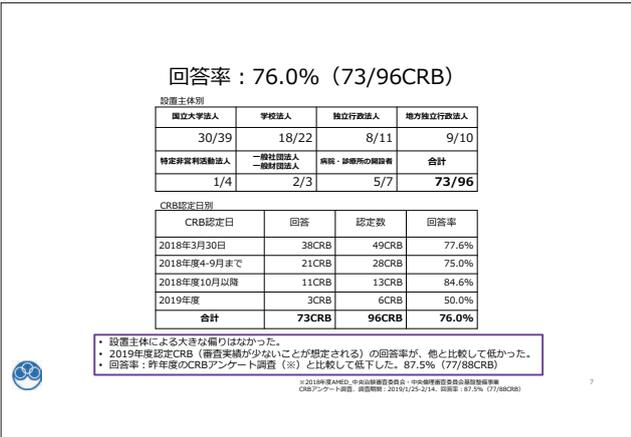
2019年度第1回CRB協議会	2019年度第2回CRB・臨床研究実施機関 会協議会
<p>日時: 2019年10月30日(火) 13:00~16:25</p> <p>場所: TKP ワーデンシティ PREMIUM京橋</p> <p>参加CRB数: 80</p> <p>総参加者数: 197名</p>	<p>日時: 2020年3月3日(火) 13:00~17:00</p> <p>場所: ベルサール秋葉原 2階ホール</p> <p>参加CRB数: 79</p> <p>総参加者数: 197名</p>
<ol style="list-style-type: none"> <li>開会挨拶</li> <li>中央IRB促進事業 各採択課題機関からの報告</li> <li>中央IRB促進事業紹介: 国立研究開発法人日本医務研究推進機構</li> <li>課題①: 国立がん研究センター東病院</li> <li>課題②: 公益社団法人日本医師会</li> <li>課題③: 東京医科大学</li> <li>課題④: 国立がん研究センター中央病院</li> <li>課題⑤: 東北大学</li> <li>基盤整備</li> <li>現場から見た臨床研究法適用上の課題点と改善策</li> <li>演者: 中村 健一先生 (国立がん研究センター中央病院臨床研究推進部門 研究企画推進部/COG運営事務局)</li> <li>総合討論</li> <li>進行: 田代 志門先生 (東北大学大学院文学研究科)</li> <li>厚生労働省事業について</li> <li>株式会社EP 総合</li> <li>閉会挨拶</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>開会挨拶</li> <li>中央IRB促進事業報告 1</li> <li>課題 1: 国立がん研究センター東病院</li> <li>課題 2: 日本医師会</li> <li>課題 3: 東京医科大学</li> <li>課題 4-1: 国立がん研究センター中央病院</li> <li>課題 4-2: 東北大学</li> <li>臨床研究推進機関 (支援者) 側と CRB 事務局担当との意見交換会 (会) の報告</li> <li>産長: 東北大学 田代志門先生 / 国立がん研究センター 鈴木啓介先生</li> <li>臨床研究推進委員会審査能力向上促進事業の実況説明について</li> <li>課題 5: 新介入研究におけるセントラル倫理委員会への審査依頼</li> <li>課題 6: 新介入研究におけるセントラル倫理委員会への審査依頼</li> <li>閉会挨拶</li> </ol>

5

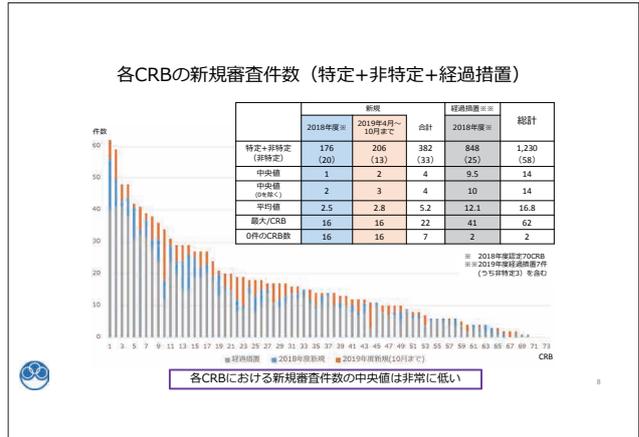
CRB協議会事務局として実施した  
CRBアンケート調査

- 目的: CRBの実態を把握することにより、課題を抽出し、CRBにおいて審査する研究の質の担保と共に研究の促進を図っていくこと
  - 調査対象: 96CRB (2019/11/22時点のCRB)
  - 調査期間: 2019/11/22-12/13
  - 調査項目: 審査実績、技術専門員の関与状況、業務規程の整備状況、CRB事務局業務、審査料収入・支出状況、CRB認定更新予定、電子申請システム導入状況、申請者を募集するための取り組み等
- 調査項目設定に際して、以下の点を反映
- 2019年度第1回CRB協議会にて全CRBに対して情報収集した「アンケート項目に含めて欲しい事項」として寄せられた内容
  - 課題4「多施設共同臨床試験グループのネットワークを活かした研究代表医師業務支援システムの仕様の構築」と協議し、CRBが要求する文書の標準化を検討し、CRBにおける申請書類の受付可否等に関する項目

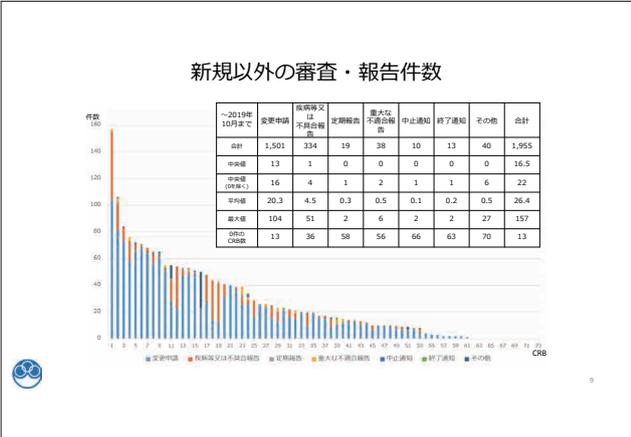
6



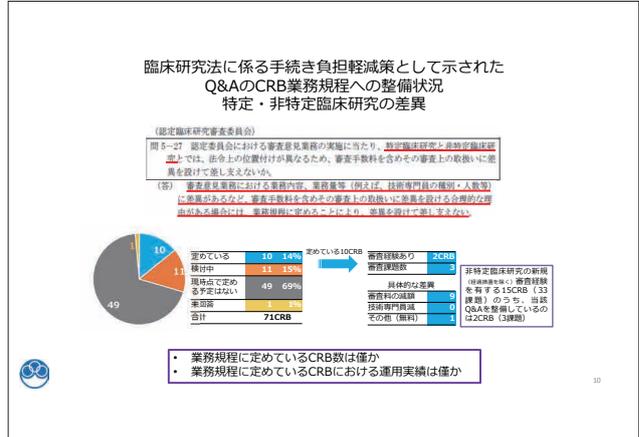
7



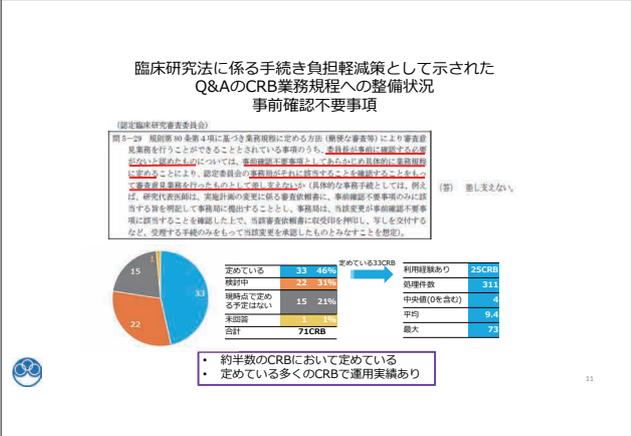
8



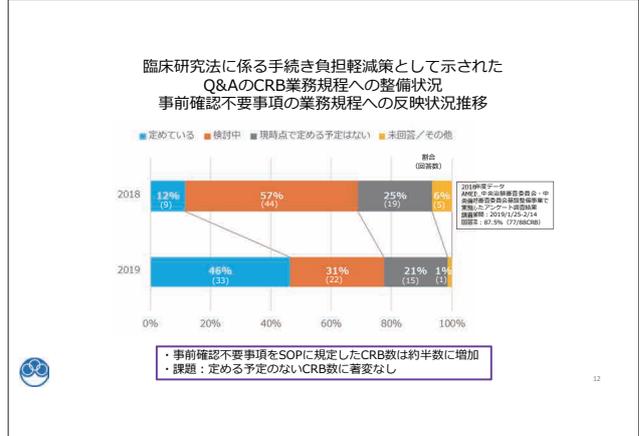
9



10

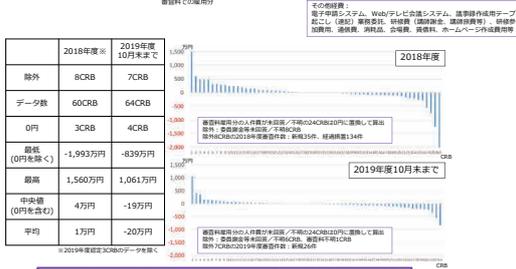


11



12

審査手数料収入 - (人件費+委員謝金・旅費+その他経費)

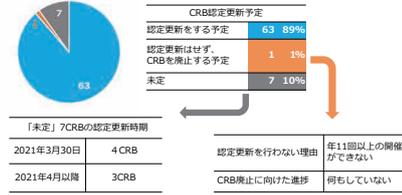


- CRBの収支に関する議論を行う上で、CRBとして考慮すべき収支項目（例：人件費、旅費経費等）の精査が必要。
- 併せて、研究費明として課ましい審査料の支払方法（例、一括支払い、分割支払い等）についても議論を重ねる必要がある。

13

CRB認定更新予定

臨床研究法第二十六条第二項：認定の有効期間は、当該認定の日から起算して三年とする。  
臨床研究法施行規則第六十六条第四項：有効期間の更新を受ける場合によっては、審査意見業務を行ったため、年一回以上開催していること。



- 「未定」のCRBは、更新時期の3-6か月前に決定予定
- 課題：CRB廃止時の当該CRBにおける審査課題の引継ぎ等

14

# 国立がん研究センター中央病院における アカデミア主導の国際共同医師主導治験の 取組み



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 部長

### 略歴

1999年3月	京都大学医学部 卒業
1999年5月～2006年3月	京都大学医学部附属病院および関連病院で消化器外科医として研鑽を積む
2006年4月	国立がんセンター JCOGデータセンター リサーチレジデント
2008年4月	国立がん研究センターがん対策情報センター企画管理室長
2015年4月	同中央病院 臨床研究支援室長
2017年2月	同中央病院 研究企画推進部長

専門領域: 臨床試験方法論

## 概要

国立がん研究センター中央病院は、2016年度より AMED 国際共同臨床研究実施推進事業の拠点として選定され、アカデミア主導の国際共同試験の推進に取り組んできた。重点施策はアジア地域でのがん領域での早期臨床試験ネットワークの拡充である。この取組みの中核となったのがアジア4か国（日本、韓国、台湾、シンガポール）でのアカデミア主導の国際共同医師主導治験であり、完全 ICH-GCP 下で参加国での適応拡大の申請データとすることを意図した試験である。この試験は、2018年1月より登録を開始し、全参加国から活発な患者登録が得られ、予定より6か月早く登録を完遂した。現在、同様のスキームで2番目のアジア地域での国際共同医師主導治験を準備中であり、この試験ではマレーシアやベトナムといった ASEAN

諸国との共同試験を予定している。今後は当院が主導する国際共同試験の参加施設のネットワーク化を図り、恒常的なアカデミア主導の早期臨床試験ネットワークを構築すると同時に、国際共同試験を通じた OJT と、PMDA アジアトレーニングセンターと連携した教育機会の提供により、ASEAN 諸国の臨床試験実施基盤の底上げを図る。その他本事業では、欧州最大の臨床試験グループである EORTC へ複数の若手研究者をフェローとして派遣し、EORTC と JCOG との国際共同試験を実現した。さらに国際的なアカデミア主導試験推進の枠組みである CRIGH の Project Chair として世界各国の研究倫理に関する情報を収集し、CRIGH としての初の論文文化を行った。

## 国立がん研究センター中央病院における アカデミア主導の 国際共同医師主導治験の取り組み

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  
中村 健一



1

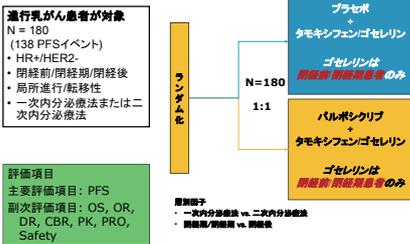


2

## 日本主導の国際共同医師主導治験

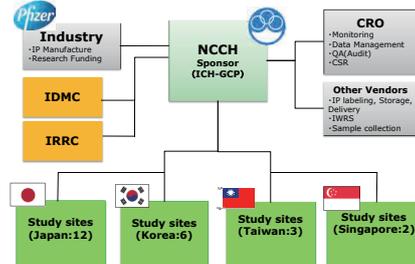
PATHWAY/NCCH1607

アジア共同、国際、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験



3

## 治験実施体制(PATHWAY trial)



4

## PATHWAY試験の特徴

- 完全GCP準拠で参加国での薬事承認を目指す
  - 日本では医師主導治験、海外ではICH-GCP準拠のregistration-directed trial
  - 海外では医師主導治験の概念がなく、ほぼ企業治験と同じ手順で対応
- 企業ではなく国がん中央がStudy Sponsor
  - 国がん中央が試験全体のマネジメントについて全責任を持つ
    - 試験計画、モニタリング、データ管理、試験薬配送、進捗マネジメント、安全性報告、記録の保管、監査、総括報告書 etc.
- プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験
  - がん領域では、医師主導でプラセボを用いる機会ほとんどなし
  - ランダム割付、治験薬/プラセボの割当て、薬剤在庫管理、治験薬搬送の整合性を取るシステムの確立、運用が必要に

5

## 症例登録状況

2019/7 登録完了  
登録期間: 24ヵ月(予定)→18ヵ月で登録完了!



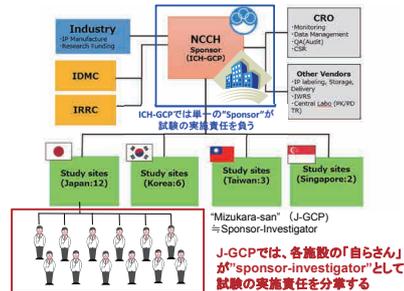
6

### アジア国際共同治験 問題と工夫

- 日本以外では保険外併用療養費制度が存在しない
  - 韓国・台湾・シンガポールでは薬事承認目的の試験の場合、併用薬・治験に関わる検査の費用をすべてsponsorが負担する必要あり
    - 日本以外では研究者主導の「治験」という概念がなく、企業治験と同様の対応が求められる
    - プロトコル治療は「増悪まで継続」のため、治療期間が長期化すると予算が厳しくなる
- 産学「共同研究」での医師主導治験という新たな枠組み
  - 企業治験のアイデアとして提案していたが、priorityの問題で企業治験としては実施せず、アカデミア/企業の「共同研究」として実施
    - 従来は、企業は資金提供するが、試験実施に関与しない形が基本
  - 「共同研究」型では、企業もコラボレーターとして試験実施に関与
    - 研究費(約25億円)と治験薬を提供
    - 薬事申請がゴールであるため、試験実施手順を企業が細かくレビュー
  - 企業の薬剤開発戦略と、ベッドサイドのアンメットニーズのギャップを埋める仕組み

7

### ICH-GCPとJ-GCPの責任体制の違い



8

### 計画中の国際共同医師主導治験

バイオマーカークラスターに異なるYがんに対する治療薬Zの  
アジア共同・多施設共同・単群・非盲検・第II相医師主導試験

PATHWAY試験で構築した国際共同試験支援基盤を活かし  
アジアで多いYがんに対するtargeted therapyの  
国際共同の医師主導試験(第II相)を実施

- ✓ Primary endpoint: 奏効割合
- ✓ 予定登録数: 30例(スクリーニング450例)
- ✓ 予定試験期間: 4年(準備期間含む)
- ✓ 試験実施体制
  - ・ 国がん中央がStudy Sponsorの役割
  - ・ 日本: 国がん中央が研究計画、データマネジメント、日本施設へのモニタリング等を実施
  - ・ 海外: モニタリングはCROへ委託し、国がん中央が結果をレビュー

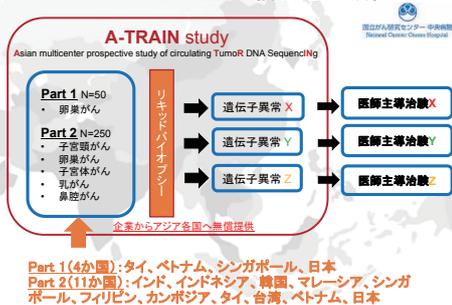
**マレーシア、ベトナムと連携予定**

- ・ Yがんが多い
- ・ 研究費/支援組織とネットワーク構築済み
- ・ 治験コストが比較的安価
- ・ 国として治験基盤整備に力を入れている

✓ 日本、韓国、台湾、香港、シンガポールに続く、アジア早期薬物開発ネットワークの拡大  
✓ 同様のスキームで、他がん種でも製薬企業と交渉中

9

### A-TRAIN: Pan-ASIAの前向きTR研究



10

### PMDA-ACT (PMDAアジア医薬品・医療機器薬事トレーニングセンター) との連携

- タイFDAIにおけるSAKIGAKEセミナーでの講演 (Jul/2018)
- ミャンマーFDAIにおけるSAKIGAKEセミナーでの講演 (Oct/2018)
- PMDA国際共同治験セミナーでの海外規制要件職員の施設訪問の受入れ (Jan/2019, Jan/2020)



11

11

### 欧州EORTCとの連携

- 5つの共同研究を実施中
  - DREAM試験(大腸がん画像診断; EORTC1527/JCOG1609INT)
  - 4つのQOL研究(THY-4, COMU-26, STO-22, SISAQOL)
    - さらに胃がん、骨軟部腫瘍で共同研究の計画中
- 研究者の交流の活発化
  - EORTCのグループミーティングへ日本から参加
  - JCOG-EORTCシンポジウムを毎年開催(計3回)
  - 試験ごとの定期的なテレカンファレンス
- JCOG-EORTC fellowship program
  - これまで4人の若手研究者が、EORTC clinical fellow(2年間)として、EORTC HQ@Brusselsへ勤務
  - 多くの若手がMCCR workshop(EORTC/AACR主催の臨床試験方法論の夏季集中セミナー)へ参加



12

12

## CRIGH project

- OECD Global Science Forumによるアカデミア主導国際共同試験推進のための2つの勧告が出されている
  - Facilitating International Cooperation in Non-Commercial Clinical Trials (2011)
  - OECD Recommendation on the Governance of Clinical Trials (2012)
- Clinical Research Initiative for Global Health (CRIGH)
  - 上記2つの勧告に基づく、アカデミア主導の国際共同研究を推進する多国籍プロジェクト(2017年1月～)
    - 新薬の治験ではなく、適応拡大、既承認薬併用などのacademic non-commercial trialsが主たるターゲット
    - フランスECRIN、アメリカNIHが主導し、世界各国から現在20の団体(規制当局、政府機関、研究機関)が正式メンバーとして参加
    - ECRIN, NIH, 国がん中央, 大阪大, ARO協議会, F-CRIN, HECRIN, HRB-CRCI, ISS, Flocruz, TRFMN, MRCT, ACTO, DHHS-Australia, LIH, MRCSA, HRINZ, NDH, NIPH, KCE

13

13

## CRIGH～6つのメインプロジェクト

Projects	Planned Initiatives
1 Infrastructure and funding	国内、域内、国際のネットワークを有する研究開発支援基金と、国際共同研究への資金提供促進
2 Global core competencies	研究者や研究支援スタッフへの教育プログラムの標準化
3 Research ethics	各国の倫理審査システムのマッピング 倫理審査委員への教育ツールの標準化 患者説明文書の短縮・標準化
4 Patient & Public involvement	患者の臨床試験への関与・研究の優先順位付け、アウトカム最適化、研究デザイン
5 Comparative effectiveness research	CERに関する方法論の整理と、CERから生み出されるエビデンスの評価
6 Clinical Data Management	データシェアリング、データ標準化、データセンター認証

国がん中央は"Research Ethics"のCo-Chairとしてプロジェクトを主導

14

14

## CRIGH Project 3として倫理審査に関する recommendationを发出

LETTER TO THE EDITOR

Nakada, Hasthorpe, IJsselmuide, et al.  
Developing World Bioeth 2019;19:192-5

Recommendations for promoting international multi-site clinical trials—from a viewpoint of ethics review

**Recommendations**

1. Countries should strive to adopt "single opinion" for multi-site clinical trials
2. National laws or guidelines should require **training and continuing education** in research ethics for IRB/RECs members
3. National regulation or guidelines should establish an adequate **timeframe** for the completion of the ethics review process
4. **Technological innovations** such as web-based ethics review management and expert decision support platforms can support national and regional harmonization

✓ NCCHが主導して、CRIGHとして初めて成果物を論文化

15

15

## 国際共同研究コンサルテーション

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

中央病院について | 診療科案内 | 受診・相談案内

[国際共同研究](#) > [国際共同研究](#) > [国際共同研究](#) > [国際共同研究](#)

国際研究支援室

[https://www.ncc.go.jp/tech/division/crinal\\_research\\_support/research\\_management/international\\_tifal\\_management/index.html](https://www.ncc.go.jp/tech/division/crinal_research_support/research_management/international_tifal_management/index.html)

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 国際研究支援室  
 東京都中央区築地5-1-1  
 電話番号: 03-3542-2511 内線5627  
 Eメール: NCCH\_CTMml.res.ncc.go.jp

- ✓ 3年間で17件コンサルテーションを実施
- ✓ 数件は継続相談中

16

16

## Real World Evidence 創出のための取組み



白鳥 義宗

名古屋大学医学部附属病院 病院長補佐・メディカル IT センター長

略歴

- 1986年 岐阜大学医学部 卒業
- 1992年 岐阜大学大学院医学研究科 修了、米国コロンビア大学医学部 留学
- 1999年 岐阜大学医学部内科学第1講座 助手
- 2002年 岐阜大学医学部附属病院医療情報部 助手
- 2005年 同 助教授
- 2006年 岐阜大学医学部附属病院 病院長補佐併任
- 2014年 現職

専門領域: 医療情報学、消化器内科学

### 概要

日本では医療 Real World Data (RWD) の利活用が十分に行われているとは言い難く、先行する国々に遅れを取っている感がある。そのため、臨床研究中核病院では2018年度よりAMED事業「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」の中で、RWDの利活用に関する取組みを前向きに推進することを目的として行っている。

現在「クリニカルクエストをはじめとする広範な課題に Real World Evidence として回答できる持続可能な臨床研究基盤の構築を通じ最適な医療の実現に貢献する」というビジョンと1) 高い品質を確保するデータ管理、2) 将来的な拡大を見据えたシステム設

計、3) 基盤を維持する自立的なエコシステムの検討・整備、4) これらを支える人材育成の実施というミッションの下、有効なユースケースや必要な人材の育成についての議論が進められている。

RWDを利活用して日本の臨床研究をさらに推進して行くためには、まずは具体的な取組みからその有用性を明らかにしていく必要がある。またそれを行う際の課題やその対策を明示することにより、より多くの施設においてRWDの利活用が推進されるのではないかと期待される。先駆的な12施設による本研究事業の取組みがその一助となれば幸甚である。

## 医療技術実用化総合促進事業 Real World Evidence創出のための 取組み

名古屋大学医学部附属病院  
白鳥 義宗

1

1

## 医療技術実用化総合促進事業 Real World Evidence創出のための取組み

### VISION

クリニカルクエスチョンをはじめとする広範な課題に  
Real World Evidenceとして回答できる  
持続可能な臨床研究基盤の構築を通じ  
最適な医療の実現に貢献する。

### MISSION

- 高い品質を確保するデータ管理
- 将来的な拡大を見据えたシステム設計
- 基盤を維持する自立的なエコシステムの検討・整備
- これらを支える人材育成の実施

2

2

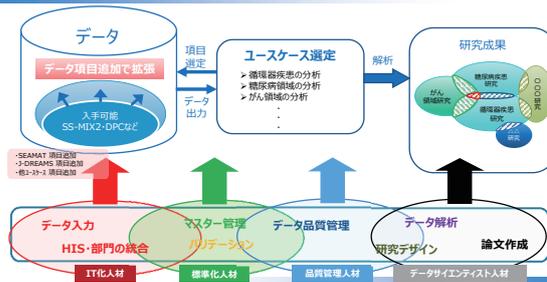
## Real World Dataを研究で利用するために

1. データ統合によるデータベース化  
→実際に使える形で集約
2. データの質の担保  
→質の向上を図るための体制と人材が不可欠

3

3

## 医療情報部門とAROをつなぎ成果を出す人材の育成



4

4

## 全12施設での議論の開始

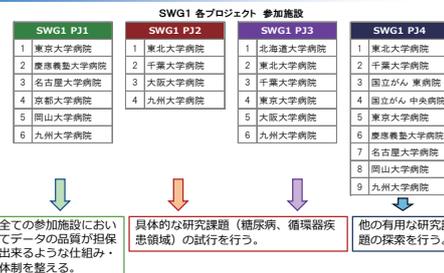
- SWG1 → 具体的な想定研究課題を設定  
→ 必要なデータ項目の決定  
(拡張の枠組みは別に議論)
- SWG2 → 人材育成方針を検討 (キャリアパスも含め)  
→ 具体的な教育方法・内容の議論

各施設のデータベース等の仕組みを画一化するのではなく、  
一定以上の品質のデータが集約出来るようにすることを目指す

5

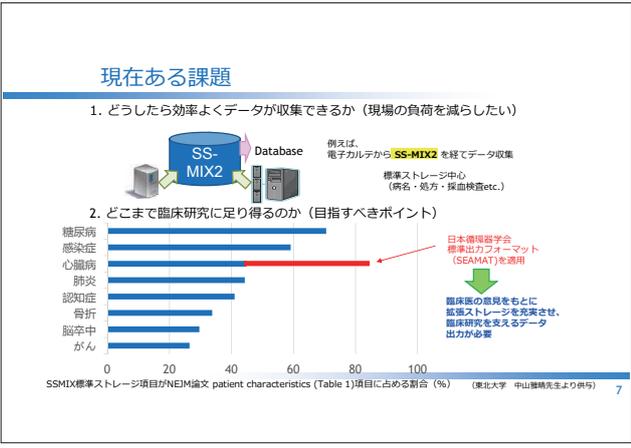
5

## SWG1の取り組み状況と各PJの構成と活動

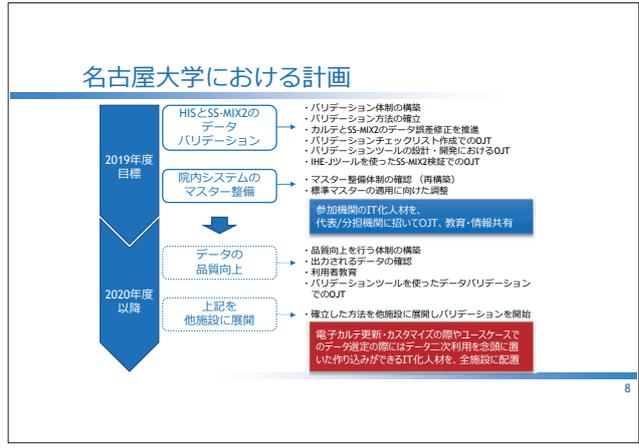


6

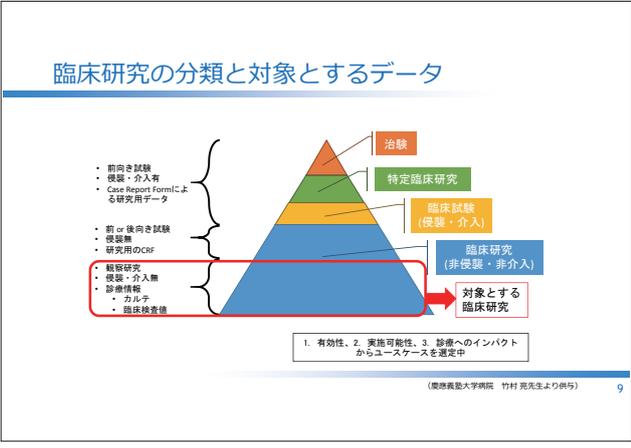
6



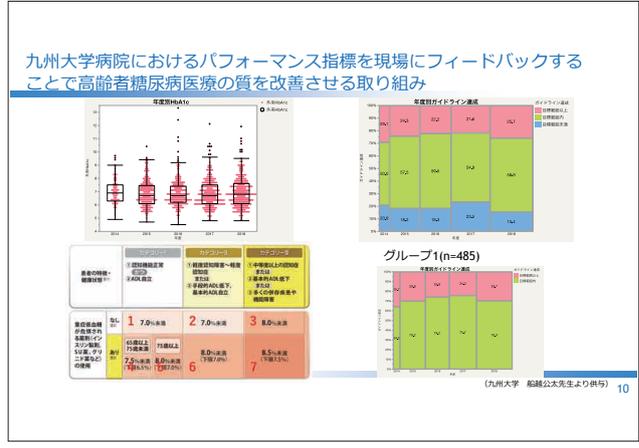
7



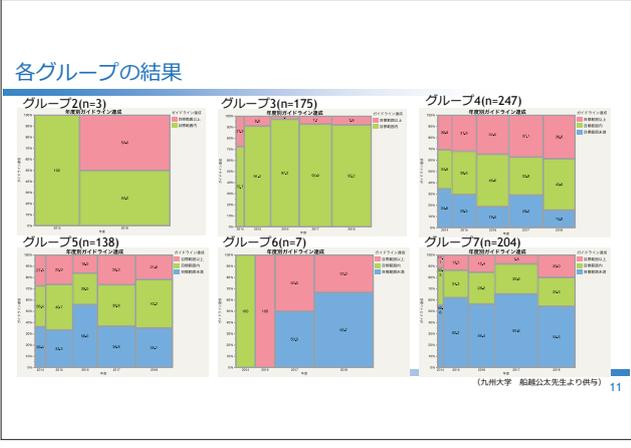
8



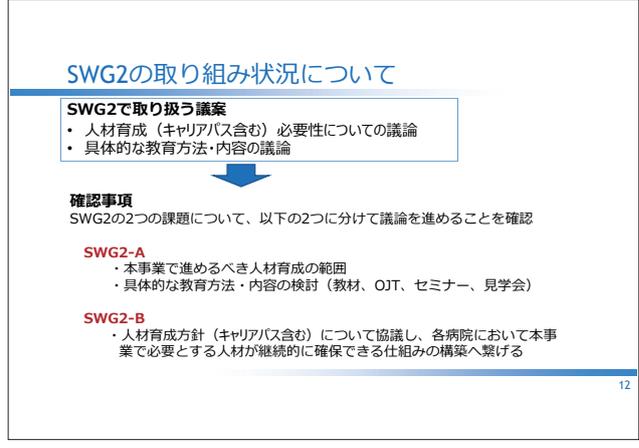
9



10



11



12



## Real World Evidence 創出のための 九大病院の取組み



山下 貴範

九州大学病院 メディカル・インフォメーションセンター 助教

略歴

- 2009年 九州大学病院 医療情報部(現メディカル・インフォメーションセンター)入職
- 2017年 九州大学大学院システム情報科学府博士課程修了
- 2018年 現職

専門領域:医療情報学、情報科学、データサイエンス

### 概要

九州大学病院では、平成30年度から「医療技術実用化総合促進事業 Real World Evidence 創出のための取組み（通称：臨中ネット）」の拠点機関として、医療情報部門（メディカル・インフォメーションセンター）と ARO が連携して、リアルワールドデータ（RWD）を研究目的に利活用するための体制整備と基盤整備に取り組んでいる。

これまで10年間にわたり、九州大学病院臨床観察研究支援事業（COS3）では、前向きの多施設共同観察研究の高いエビデンスを保証するために、適切なデザイン、正確なデータ入力、適切な統計解析を行う臨床観察研究を支援しており、データの品質向上、品質維持におけるノウハウを蓄積してきた。また、

「医薬品等の安全対策」という高度な信頼性を求められる厚生労働省・PMDAによる MID-NET のシステムの構築時には、RWD 活用の難しさが表出した。医療現場で創出され蓄積される RWD は、様々な目的に2次利用されることを想定していないためである。そのために MID-NET では、平成30年度の稼働までに7年間の歳月をかけ、多大な努力の上で高度なデータ品質管理の経験を得た。

本発表では、RWD を利活用したデータ駆動型事業や前向き臨床観察研究で経験した成果や課題解決法と、臨中ネットにおける高品質なデータベース基盤の構築と、その品質を維持できる人材育成の取組みについて紹介する。

# Real World Evidence創出のための 九大病院の取組み

九州大学病院  
メディカル・インフォメーションセンター

山下 貴範



1

診療に伴うデータは医療リアルワールドデータと呼ばれ、その利活用は薬の副作用検知・予防、創薬の開発などに期待されている。

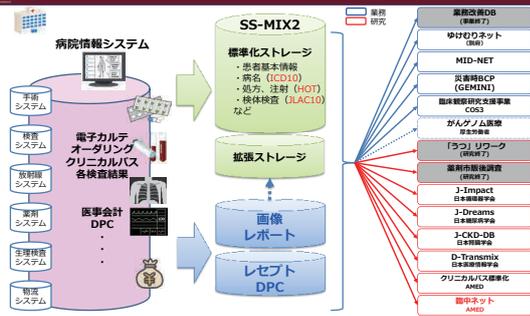
リアルワールドデータ（RWD）は、蓄積して様々な目的に利活用されることを想定されているわけではない。

信頼のある解析結果のために、正確にデータ抽出し、品質を管理する必要がある。

データ駆動型の臨床研究事業などの経験や対策を、臨中ネットでの取り組みに役立てた。

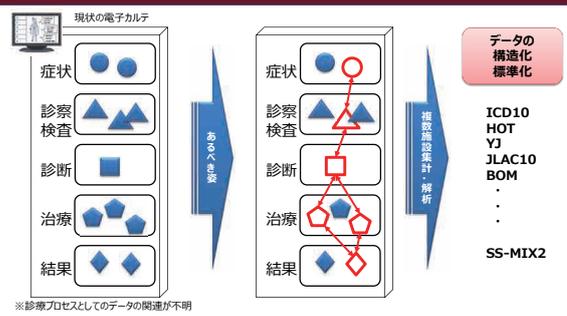
2

## 九州大学病院におけるリアルワールドデータと各研究・事業の連携



3

## 病院情報システムのあるべき姿

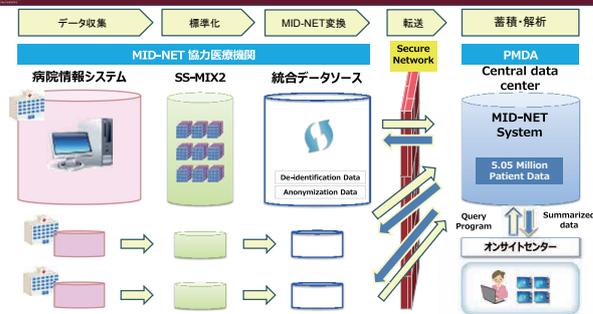


4

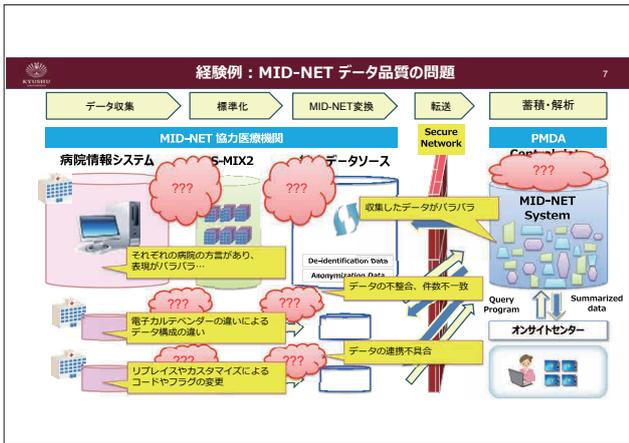
## MID-NETにおけるデータ品質管理の経験

5

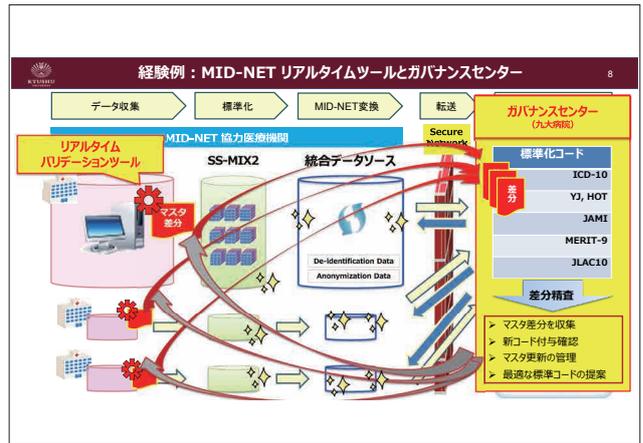
## 経験例：MID-NET システム概要



6



7



8

### 前向き臨床観察研究の経験

9

### 経験例：九州大学病院 臨床観察研究支援事業 (COS3)

九州大学病院 臨床観察研究支援事業

COS3 Clinical Observational Study Support System

観察研究の質向上のための活動

<http://cos3.med.kyushu-u.ac.jp>

**背景**

臨床疫学を初めとする臨床観察研究は、医学のエビデンスを創出する上で重要性が増しており、疾患登録は臨床疫学の基礎となるデータを提供する研究方法として注目されている。

臨床疫学研究の基礎となり得るデータベースを構築するためには、正確に入力された良質のデータが安全に収集でき、症例の追跡率を高める実施体制が整備される必要がある。

構築されたデータベースからエビデンスを創出するためには質の高い統計解析が要求される。

**目的**

臨床観察研究の支援体制を強化する目的で「臨床観察研究支援事業」(Clinical Observational Study Support System, COS3)を2010年に立ち上げ(当時文部科学省事業)、2016年度からは自立的に有償でサービス提供している。本事業を通じ、臨床観察研究を支援し、質を高め、より高度なエビデンスを創出する。

**人的支援**

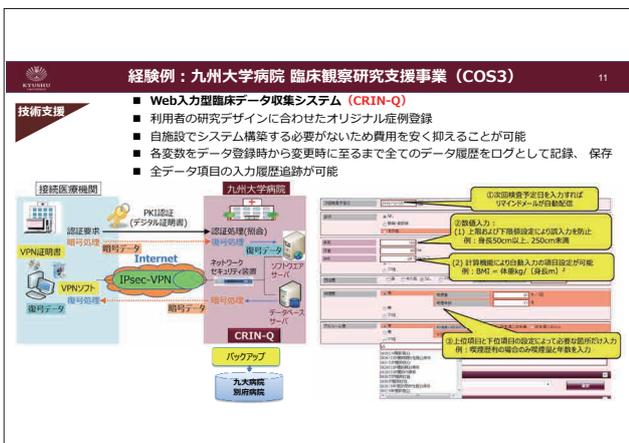
研究コンセプトの構想・研究計画作成の段階から論文作成に至るまで、研究デザイナー・生物統計家・疫学専門家、ITシステム専門家を含むCOS3メンバーが総合的に観察研究を支援

- 研究デザイン検討支援
- 症例登録、データマネジメント支援
- 統計解析支援(オプション)
- 事務局機能補助支援(一部、期間限定)

**教育活動**

- 年間3回程度、シンポジウムを開催

10



11

### REAL WORLD EVIDENCE創出のための取組み

12

拠点の機能強化を進める各種取組み

Real World Evidence創出のための取組み (臨中ネット) 13

### 臨中ネットにおける九州大学病院の主な項目

**SWG1 PJ1** データ品質管理  
**SWG1 PJ2** 高齢者糖尿病医療の質を改善させる 枠組みの構築 (MOUSQUETAIRE研究)  
**SWG2A** 人材育成

“医療情報部門の経験・対策+AROとの連携”を基に 臨中ネットの各項目を推進

(医療情報部門) RWDデータベース駆動型事業  
 MID-NET 患者様ICP (GENIX) 3-Dreams 日本糖尿病学会 3-Impact 日本糖尿病学会 D-Transmix 日本糖尿病学会 臨床改訂DB (事業終了) 「うつ」リワーク (研究終了) クリニカルパス標準化 AMED

(ARO) 臨床介入研究  
 ユースケース立案  
 プロトコル作成  
 CRF開発  
 データ管理  
 統計  
 倫理審査  
 etc...

13

Real World Evidence創出のための取組み (臨中ネット) 14

### 臨中ネットにおける九州大学病院の主な項目

**SWG1 PJ1** データ品質管理  
**SWG1 PJ2** 高齢者糖尿病医療の質を改善させる 枠組みの構築 (MOUSQUETAIRE研究)  
**SWG2A** 人材育成

電子カルテ  
 SS-MIX2サーバ  
 SS-MIX2標準化スクリプト Ver.1.2 d(f)  
 トランザクションロケータ

医療情報部門 (MI) とAROをつなぐ人材の育成

14

データ品質管理 (SWG1 PJ1) 15

### データ品質に関する定義

- 電子カルテデータとSS-MIX2データの整合性の確認
- SS-MIX2データへの標準コードの適切な付与
- イベントと項目名との妥当性の確認
- 不整合のある、または不正なSS-MIX2データの修正

電子カルテ ↔ SS-MIX2 または 二次利用DB

(1) データ整合性  
 (2) 標準コード付与  
 (3) 対象イベント  
 入院、副作用、死亡、他、...  
 (4) 不正データの修正

病名	ICD-10
糖尿病	Y1, H0T
腎臓病	30ME
脳卒中	MERT-9
呼吸器病	3LAC10

15

データ品質管理 (SWG1 PJ1) 16

### データ品質管理のためのツール

電子カルテ → データ出力 → SS-MIX2サーバ → SS-MIX2標準化スクリプト Ver.1.2 d(f) → トランザクションロケータ → SS-MIX2データ抽出ツール → データ出力時

SS-MIX2適合性検証ツール (適合性の検証)  
 件数監視ツール (毎日、各データ項目の件数が蓄積)  
 パリデーションツール (トランザクションテーブル)  
 グラフ化 (自動)

解析拠点

16

高齢者糖尿病医療の質を改善させる枠組みの構築 (SWG1 PJ2) 17

### MOUSQUETAIRE研究

2017年高齢者糖尿病ガイドライン (日本糖尿病学会)

プロトコル概要

入院(急性期) → 外来(慢性期)

電子カルテ → DPC 様式1 → DPC EF

血糖値	7.0%未満	7.0%未満	8.0%未満
達成率	73.0%	73.0%	73.0%

17

高齢者糖尿病医療の質を改善させる枠組みの構築 (SWG1 PJ2) 18

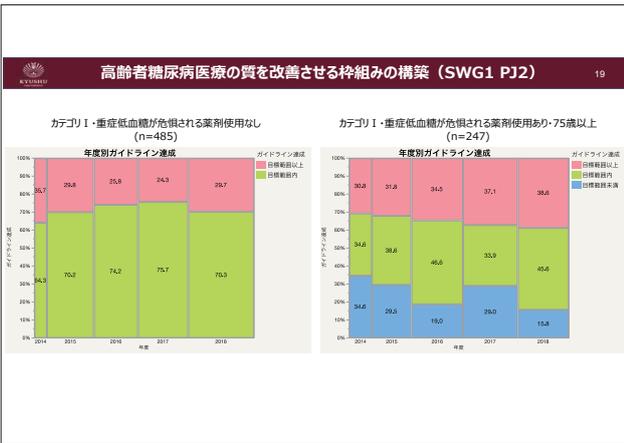
### 年度別HbA1c

年度別ガイドライン達成 (n=1259)

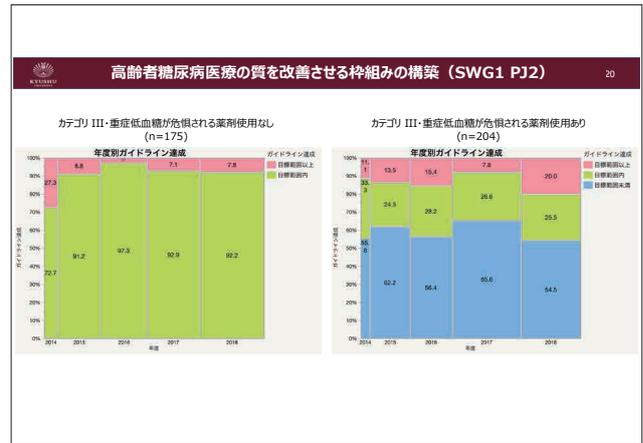
ガイドライン達成  
 目標範囲内  
 目標範囲未満

年	達成率 (%)
2014	20.1
2015	24.3
2016	22.0
2017	21.6
2018	26.7

18



19



20

### 人材育成 (SWG2A)

21

#### どのような人材像か

病院情報システムを用いてデータ駆動型臨床研究をデータサイエンティストと臨床研究者が実施するために、適正なデータ入出力、標準化、および品質管理を行い高品質の2次利用データを得るための人材

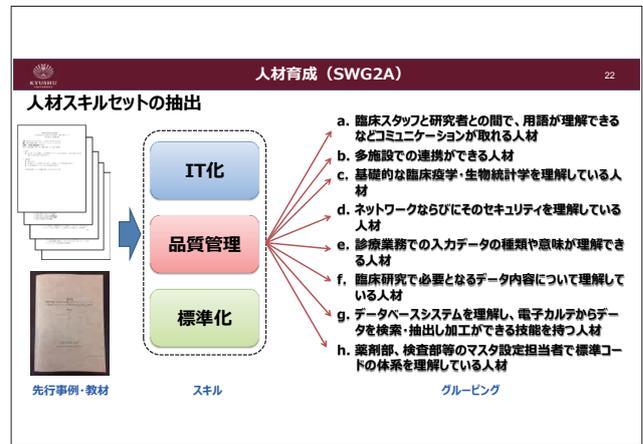
#### どのような分野スキルが必要か

- データ入力に関するスキル
- 1次利用システムから2次利用システムへのデータ移行に関するスキル
- データ出力に関するスキル
- 標準コードへのマッピングに関するスキル
- など

↓

#### 先行事例の課題から人材スキルセットの抽出 データ抽出・データ品質管理におけるOJTの実施

21



22

### 人材育成 (SWG2A)

23

#### OJT (九大病院)

1) 目的: 臨中ネットのSWG2A人材育成活動の一環  
2) 内容: 臨中ネットのユースケースとしてSWG1のもとで行っている糖尿病のガイドライン遵守に関するMOUSQUETAIRE研究、AMED事業として九州大学病院検査部・鹿児島大学で行っている、MD-NETにおける標準コードマッピング管理のガバナンスセンター作業の詳細説明および実習等。  
3) 日時: 2020年2月25日・26日 10時30分～17時00分

日	時間	内容
2月25日	AM [説明]	10:30 九大病院メディカル・インフォメーションセンター・AROデータセンター見学・説明 11:00 MOUSQUETAIRE プロトコル概要説明
	PM [実習]	13:00 MOUSQUETAIRE データ出力・加工説明・実習 15:00 JMPを使用した解析実習 16:00 ディスカッション
		AM [説明]
2月26日	AM [説明]	10:30 九大ガバナンスセンターの概要説明 ・PMDAにおけるMD-NETマスタガバナンスについて ・マスタ標準化の取組み(総合マスタ) ・標準化について(医薬品・検体検査(JLAC10))
	PM [実習]	13:00 九大ガバナンスセンターのマッピング作業実習 16:00 ディスカッション

※2日間で計10施設、22名の参加(Web参加含む)。

23

### Real World Evidence創出へ！！

24

- ▶ 持続可能な臨床研究基盤構築に向けた、データ品質管理手法の開発
- ▶ リアルワールドデータを対象にした臨床研究を開始 (プロトコル作成～データ抽出～解析)
- ▶ OJT、先行事例を元に、IT化・標準化・品質管理の人材育成を推進中

複数施設から研究テーマに沿った高品質なデータ収集  
高品質データで高度な解析によるエビデンス創出  
次世代電子カルテへの発展  
などへ期待!!

24

拠点の機能強化を進める各種取り組み

## Real World Evidence 創出のための 阪大病院の取組み



松村 泰志

大阪大学大学院医学系研究科 医学専攻 統合情報医学講座 医療情報学 教授

略歴

- 1985年 大阪大学医学部卒業
- 1986年 大阪警察病院循環器内科医員
- 1992年 大阪大学医学部附属病院助手
- 1999年 大阪大学医学部附属病院助教授
- 2010年 大阪大学大学院医学系研究科医療情報学教授 現在に至る

専門領域: 医療情報学、循環器内科学

### 概要

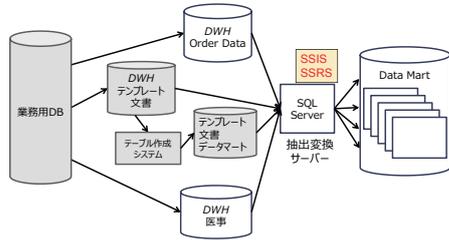
大阪大学医学部附属病院では、病院情報システムに入力されるデータを、研究や臨床活動評価に利用可能とするために、1995年より Data Warehouse (DWH) に診療データの蓄積を開始した。ペーパーレス電子カルテ化に伴い、現在は、ほぼ全ての診療データを DWH に保存している。DWH は約 300 テーブルで構成され、現在、1日 60 万レコードが追加され、これまでに 28 億レコードが蓄積された。医療情報部ではデータ抽出依頼を受けており、2018 年度は 795 件のデータ抽出を実施し、日々更新される指定項目のデータテーブル (Data Mart) を 358 個作成した。検体検査結果、処方・注射、手術、病名に加え、データ二次活用の範囲を広げるために、構造化データ登録を推進し、入力テンプレートを約 2200 個設定し、9 種のアプリケーション

ンから利用できるようにしている。また、部門系システムも含め、全文書を PDF 形式で収集し、この文書に含まれる重要項目データを所定の XML に記録して収集し DWH に保存している。また、画像レポートを対象として、自然言語処理技術による構造化にも取り組んでいる。

他の臨床研究中核病院と循環器領域、糖尿病領域のデータを共有するために、心電図の計測・診断データ、超音波検査、心臓カテテル検査のデータを SEAMAT の XML 形式に変換し、SS-MIX 2 拡張ストレージに保存する準備を進めている。また、糖尿病領域のデータ収集を目的に、DWH から必要項目データを抽出して標準コード、標準単位に変換して提出する予定である。



### SQL ServerによるData Martの作成



- DWHは、オーダーデータ、医事データ、テンプレートや文書等の電子カルテ本体のデータで構成される。
- SQL ServerのSSIS、SRSの機能を使うことで、研究者が指定した項目のテーブルが作成でき、DWHからデータを抽出し日々更新される。このテーブルをData Martと呼ぶ。

7

### Data Mart作成数



Data Martの作成件数は年々増加し、現在358個のテーブルが使われている。

- 台帳機能
- 手術台帳

- 前向きデータ収集
- 経過記録のテンプレート
- 患者間診票

8

### Data Martの事例 手術台帳

- Data Martで手術台帳が自動的に作成される。
- 手術に対して手術記録作成進捗を管理

9

### Data Martの事例 臨床研究用の経過記録テンプレートのData Mart

- 手術実施
- 血液検査
- 有害事象

経過記録でテンプレートに入力したデータをData Martで出力できる

10

### Data Martの事例 整形外科問診票

- 紙の問診票をスキャンすると、チェックされたところを読み取り、データ化することができる。
- 読み取ったデータをData Martとしている。

18種類運用

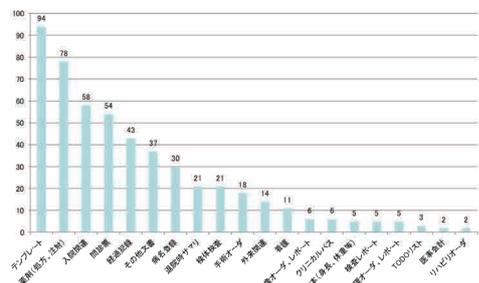
11

### Data Martの事例 心臓超音波レポート

- 心臓超音波レポートはテンプレートを利用して作成している。
- テンプレートに入力されたデータは、Data Martで取り出すことができる。
- Data Mart上の1行は1レポート

12

### Data Martで利用されるデータテーブルの種類と利用頻度



13

### 診療記録データの構造化

診療記録内のデータの多くがフリーテキストで記載され、疾患の重症度評価、治療の有効性評価、安全性評価に関わるデータの多くがこの中に埋没している。

フリーテキストデータは、文字検索しかできず、臨床研究での利用は困難である。診療記録データは、構造化して初めて臨床研究で利用可能となる。

阪大病院では、診療記録の構造化に以下の3つの方法で取り組んでいる。

- ① 入力テンプレートを多用できるようにし、検索集計の対象となるデータはテンプレートで入力するように誘導
- ② 各種文書内に含まれる重要な項目データを、所定のXMLで取り出し、共有データベース及びDWHに収集
- ③ 自然言語処理で、画像レポートデータの構造化を試みている

14

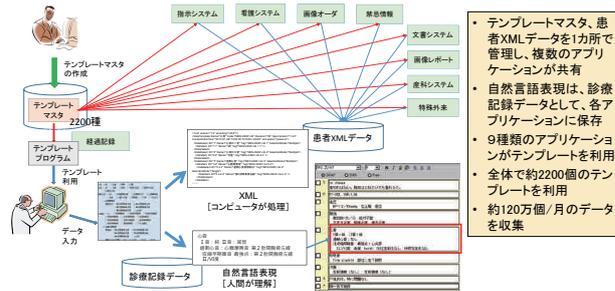
### ダイナミックテンプレートによる構造化

心雑音で収縮期雑音が選択されると、下位の項目を表示

- 階層構造を持たせることにより、入力が誘導されて入力しやすく、細部まで構造化が可能となる。
- 患者データは、XMLで構造化されるが、同時に、構造化データを自然な表現に変換する機能を有しており、各種アプリケーションには、フリーテキストで記載されたように表示する。
- テンプレートのコンテンツを制御するマスタはXMLで表現されており、外部から供給が可能。従って、同じテンプレートを、複数に医療機関で利用することが可能。

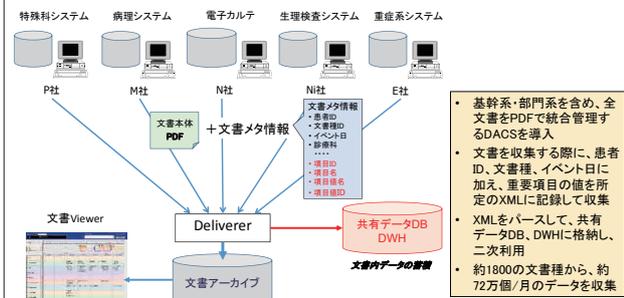
15

### テンプレートサービスにより多種のアプリケーションでテンプレートを利用



16

### 部門系を含む各種文書システムからのデータ収集



17

### 自然言語処理によるフリーテキストデータの構造化

フリーテキスト文

右肺S6に15mmの不整な結節影を認める。  
前回と比較して著変なく、炎症後変化を疑う。

各Entityの抽出

Entity名称	変事例
Anatomical entity	右肺S6
Imaging observation	結節影
Clinical finding	炎症後変化
Certainty descriptor	認める、疑う
Characteristics descriptor	不整な
Size descriptor	15mm
Change descriptor	前回と比較して著変なく

**研究プロジェクト**

- 画像レポートはフリーテキストで記載
- 表現は統制されており、自然言語処理に向いている
- Named Entity Recognitionにより、Entityを定義し、そのEntityに該当する単語を学習させると、テキスト文の単語にEntity種を配す。
- BI-LSTM-CRF モデルを適用し、F1 Score 0.95の精度
- レポート内の単語間の構造化を解析し、抽出単語のシーラスを作成して代替用語に置き換えることで、構造化する。

18

## 臨中ネットSWG1プロジェクト

臨床研究中核病院間で循環器領域、糖尿病領域のデータの共有を目的に阪大病院内で準備

### 循環器領域

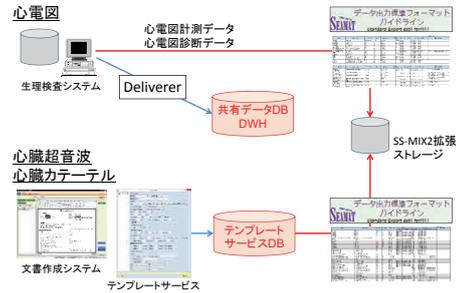
心電図の計測・診断データ、超音波検査、心臓カテーテル検査のデータをSEAMATのXML形式に変換し、SS-MIX2拡張ストレージに保存

### 糖尿病領域

DWHから糖尿病の予め定めた項目データを抽出して標準コード、標準単位に変換して提出

19

## 循環器領域のデータ収集(SEAMAT)



20

## 糖尿病領域のデータ収集(12 MOUSQUETAIRE-1)



### 取得予定のデータ

#### 入院期間中

- データ属性 性別、生年月日
- 入院情報 入/退院年月日、予定・救急医療入院、退院(転科)先、退院時転院、入院から24時間以内の死亡の有無、
- 診断情報 主傷病名、入院の契機となった傷病名、医療資源を最も投入した傷病名、入院時並存症、入院後発症疾患
- 診療情報 入院時身長、入院時体重、喫煙指数、退院時のADLスコア(Barthel index)、生活自立度判定基準(2014年度以降)、FIM(2018年度以降)
- 診療明細情報 入院診療科、入院時の持参薬、入院期間中の処方薬(内服薬、注射薬)

#### 外来期間中

- 外来情報 外来受診日、診療科
- 採血 CBC (WBC, Hb, Ht, Plt), TP, Alb, TB, BUN, Cr, eGFR, Na, K, Cl, HbA1c, glucose, TG, LDL-C, HDL-C, AST, ALT, LDH, ALP, γ-GTP
- 検尿 尿タンパク、糖尿

21

# 拠点と企業の理想的な 連携をめざして

臨床研究中核病院と医療系ベンチャー  
理想的な連携を目指して

京都大学における企業支援の取組み  
～ベンチャーとの理想的な連携をめざして～

バイオ3Dプリンタを用いた再生医療等製品の開発  
～産学連携の取組み～

医療技術の実用化に果たすベンチャーの役割と産学連携

## 臨床研究中核病院と医療系ベンチャー 理想的な連携を目指して



副島 研造

慶應義塾大学病院臨床研究推進センター 教授・副センター長・TR 部門長

略歴

- 1989年 慶應義塾大学医学部卒業
- 1993年 慶應義塾大学医学部呼吸器内科助手
- 1997年 ハーバード大学ダナ・ファーバーがん研究所研究員
- 2007年 慶應義塾大学医学部呼吸器内科専任講師
- 2013年 慶應義塾大学医学部呼吸器内科准教授
- 2015年 現職

専門領域: 内科学、呼吸器内科学、腫瘍学

### 概要

厚生労働省が2016年に取りまとめた医療系ベンチャー（医薬品、医療機器及び再生医療等製品分野のベンチャー）育成のための懇談会の報告書に基づき、医療系ベンチャーの体制整備等の措置や各種取り組みがなされている。

2015年4月に医療法で定められた「臨床研究中核病院」は、日本初の革新的医薬品・医療機器等の開発を推進するため、国際水準の臨床研究等の中心的役割を担う病院としての使命を持ち、医療系ベンチャーが有するシーズの迅速な研究開発を促し、実用化を目指すことの一助も担うことが求められている。12の臨床研究中核病院は、これまでに医療系ベンチャー窓口の設置等を行い、医療系ベンチャーの開発シーズの医学的評価（ク

リニカルニーズ、臨床実態を踏まえた助言等）やARO機能のサービス提供（シーズ価値を最大化するためのプロトコル作成支援、治験実施に係る種々の協力等）等の支援を行っている。更に2018年よりジャパン・ヘルスケアベンチャー・サミットへの参加を通じて、臨床研究中核病院としての医療系ベンチャーへの支援内容の紹介を開始し、2019年度は12の臨床研究中核病院が定期的な連絡会を開催し、様々な議論を行ってきた。

橋渡し研究支援拠点並びに臨床研究中核病院として行ってきた本学での取り組みに加え、医療系ベンチャー育成支援に関する臨床研究中核病院の取りまとめ機関としての活動を通して、これまでの活動報告や今後の展望について紹介する。

令和元年度革新的医療技術創出拠点プロジェクト  
成果報告会



## 臨床研究中核病院と 医療系ベンチャーの 理想的な連携を目指して

慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター  
副センター長・教授  
**副島 研造**

2020.3.5

1

### 厚生労働省による医療系ベンチャー育成支援の背景とこれまでの振興方策

- 2015年12月より、医療系ベンチャーを育てる好循環（ベンチャーのエコシステム）の確立に向け「医療のイノベーションを担うベンチャー企業の振興に関する懇親会」が厚生労働省により開催され、2016年7月にはその報告書が取りまとめられた。
- 上記報告書における提言内容を実施するため、厚生労働省にて体制の整備や予算などの措置を行い、医療系ベンチャーを支援するため以下のような各種の取り組みを推進している。
  - エコシステムを醸成する制度づくり
  - エコシステムを構成する人材育成と交流の場づくり
  - 「オール厚生労働省」でのベンチャー支援体制の構築
- ベンチャー等支援戦略室の設置  
厚生労働省経済課にてベンチャー等支援戦略室が設置。ベンチャー企業やアカデミア等が抱える業事や保険等の様々な相談の総合窓口として機能するものである。PMDAイノベーション実用化支援組織とも連携している。
- 医療系ベンチャー・トータルサポート事業の構築  
医療系ベンチャーの相談対応窓口となるオフィスを日本橋に開設。専用のポータルサイト「MEDISO (Medical Innovation Support Office)」を構築し、以下のようなサポートを行っている。
  - \*実用化に向けた課題を抱えたい医療系ベンチャー企業、アカデミア等と、その解決のためのアドバイスを行う専門家（サポーター）をマッチングし、研究開発の段階から、臨床現場での実用・保険適用、グローバル市場への進出・普及までを総合的・俯瞰的に見据えた上で、各段階に応じたきめ細やかな相談・支援を行う。そのために、法規制対応、マーケティング、事業計画、資金調達、経営戦略、知財戦略、国際展開などの各分野のサポーターを置いている。
  - \*支援対象は、薬機法の対象となる医薬品・医療機器・再生医療等製品、新たな創薬技術や医療用マテリアル等。

2

### 臨床研究中核病院の概要と医療系ベンチャー育成支援

全ての臨床研究中核病院にベンチャー支援窓口が設置されている。



- 日本初の革新的医薬品・医療機器等の開発を推進するため、国際水準の臨床研究等の中心的役割を担う病院を「臨床研究中核病院」として医療法上に位置づけ（2015年4月施行）
- 医療法に基づく臨床研究中核病院になることで期待されること：「臨床研究中核病院」の名称を掲げることで、国際水準の臨床研究等の中心的役割を担う病院として認知され、より質の高い最先端の臨床研究・治験が実施できるため、
  - 臨床研究・治験に参加したい**被験者が集まり、症例が集積**される
  - 臨床研究・治験を実施するための**優れた研究者等の人材が集まってくる**
  - 他の施設からの相談や研究の依頼が集まってくる**等の効果が期待される。
- 医療技術実用化促進事業（AMED）  
臨床研究中核病院が備える**臨床研究支援基盤**を、日本全体の臨床研究基盤へと押し上げるために、これまで実施してきた事業を**臨床研究中核病院等に集約化**し、他の医療機関の模範となり得る体制の構築を行う。  
→全ての臨床研究中核病院にベンチャー支援部門を設置

出典：「医療技術実用化促進事業」資料（AMED）（改訂）

3

### 臨床研究中核病院に求められる医療系ベンチャー育成支援

#### 医療系ベンチャー育成支援プログラム

すべての臨床研究中核病院にベンチャー支援部門を設置し、ベンチャー企業に対する研究開発の支援や共同研究を実施。



医学的評価（クリニカルニーズ、臨床実態を踏まえた助言等）  
臨床研究支援機能の提供（プロトコル作成支援、業事に関する相談、治験実施に係る協力等）等

#### 臨床研究中核病院における支援の特徴（例）

- ◆東北6県に所在する7大学の共同ネットワークを活用した、革新的な医薬品や医療機器の開発支援
- ◆首都圏の私立医科大学を中心とする学外ネットワークを活用した、臨床試験の促進
- ◆がん領域の豊富な開発実績を踏まえた、基礎研究から臨床研究・治験に至るあらゆるフェーズの研究開発支援
- ◆健康・医療の産学連携・クロスイノベーションイニシアティブの設置による、ベンチャー設立と運営の支援
- ◆健康寿命の延伸を目指した次世代医療の実現のため、歯科領域に力を入れた全国的なシーズ収集と開発支援

→ 知の集積によるベンチャー・アカデミア・臨床研究中核病院の協業

4

### 臨床研究中核病院による医療系ベンチャー育成支援のこれまでの実績

- 2018年10月、ジャパンヘルスケアベンチャーサミットに出席（臨床研究中核病院6拠点：北海道大学病院、東北大学病院、慶應義塾大学病院、国立がん研究センター中央病院、大阪大学医学部附属病院、岡山大学病院）  
サミット期間中はポスター発表（3日間）及び2回の口頭発表（各拠点のベンチャー支援に関する取り組み紹介）
- 2018年11月、臨床研究中核病院12拠点が集まり「医療系ベンチャー育成支援」に関する意見交換を実施。
- 2019年度は、12の臨床研究中核病院全拠点参加による連絡会を計5回開催  
5月：前年度の振り返りと今年度のジャパンヘルスケアベンチャーサミットへの出席に関する協議、臨床研究中核病院としてのベンチャー支援のあり方に関する議論  
7月：ジャパンヘルスケアベンチャーサミット出席に関する具体的な打ち合わせ、臨床研究中核病院としてのベンチャー支援のあり方や次年度以降の展開に関する議論  
10月：臨床研究中核病院としてのベンチャー支援に関するフューディスカッション  
11月：ジャパンヘルスケアベンチャーサミット出席の振り返り、ベンチャー支援のあり方と次年度以降の展開に関する議論  
1月：次年度の具体的な支援に関する議論と計画
- 2019年10月9～11日、ジャパンヘルスケアベンチャーサミットに出席（臨床研究中核病院全12拠点参加）ポスター発表（3日間）、シンポジウム（最終日）開催。
- ベンチャー支援のあり方等に関しては複数回わたるアンケートや議論を行い、さまざまな意見・コメントを収集し共有。



→ 臨床研究中核病院として何をすべきか（医学的評価・臨床研究支援機能の提供）が明確になってきた。  
定期的な連絡会の開催により、臨床研究中核病院12拠点の基本的な連携体制が整った。

5

### 次年度以降の臨床研究中核病院による医療系ベンチャー育成支援のあり方について

#### 2020年度の課題・目標

- 臨床研究中核病院としての医療系ベンチャー企業への主な支援内容
  - 医学的評価（クリニカルニーズ、臨床実態を踏まえた助言等）
  - 臨床研究支援機能の提供（プロトコル作成支援、業事に関する相談、治験実施に係る協力等）
- 臨床研究中核病院として実施する活動
  - \* 現行のベンチャー相談窓口業務
  - \* MEDISOとの連携
    - 1) MEDISOから紹介のあったベンチャー（拠点外大学発ベンチャー等）からの相談を受ける窓口を整備
    - 2) 臨床研究中核病院からMEDISOへの窓口紹介
  - \* ジャパンヘルスケアベンチャーサミット等への参加
- 各拠点の裁量により実施する活動・タスク
  - \* 自拠点（大学・病院）発ベンチャーの支援
  - \* 拠点外（大学発等）ベンチャーの支援
  - \* 各拠点の特色、強み等を明確にしていく
- 臨床研究中核病院のベンチャー支援に関する取り組みについて  
その広報活動・啓発活動を検討する（MEDISOとの連携もその一環）



6

拠点と企業の理想的な連携をめざして

**慶應義塾大学病院における医療系ベンチャー支援窓口対応**

**ベンチャー支援の流れ**

**窓口受付** 相談窓口：慶應義塾大学病院臨床研究推進センター  
 ☎<https://www.ctr.hosp.keio.ac.jp/forms/015.html>  
 TEL: +81-3-5363-3474

**初回ヒアリングと支援計画策定** 学内外からの問い合わせ・相談は、原則上記相談窓口を通じて受けることとし、相談内容確認の上で拠点内の専門家（基礎研究～臨床研究開発の企業経験者等）により助言や可能なアクションの提案を行う

**支援開始** 支援内容に基づき、ARO専門家等による支援は、拠点内外サイズと同様に料金表に基づき支援内容を確認して支援を実施する。（PMDA相談、知財関連、臨床研究開発、企業連携等）

7

**慶應義塾大学病院における医療系ベンチャー支援の取り組み (1)** **ベンチャー支援の特徴**

**1. 私立総合大学の強みを生かした学内連携機能**

**2. 各分野のプロフェッショナルな人材活用**

1. 医専系ベンチャー支援のシーズは、医学部だけでなく、理工学部、薬学部、先端生命研究所など複数の拠点から生み出される可能性があるため、学内連携は必須

2. 大学本部組織としてベンチャー支援を行う体制が既に確立（研究推進推進本部）

3. 大学本部組織として知的財産や契約等に対する専門員の支援が可能

4. 基礎から臨床のシームレスな研究開発の支援と連携が可能

5. KII (Keio Innovation Initiative)と連携した初期投資と支援を実施

6. ベンチャー経営経験者による助言、企業連携経験者による機運しに関する支援・助言が可能

8

**慶應義塾大学病院における医療系ベンチャー支援の取り組み (2)** **ベンチャー支援の特徴**

**3. 首都圏ARコンソーシアムの活用**

2017年1月に設立した首都圏ARコンソーシアムは、現在19の構成機関（私立医科大学等）と2つの連携協力機関（非医学部組織）からなる組織となり、種々の連携を行っている。このコンソーシアム所属機関からベンチャーが設立されその支援依頼のあった場合には、慶應拠点を通じて速やかな対応を行う。

MARC構成機関病院では、約36000床を有しており、臨床研究・治療の対応が可能である。

**4. ユニークなベンチャー支援展開**

**【慶應義塾大学医学部内ベンチャー】**  
 慶應義塾大学医学部発ベンチャー協議会の設立（2019年5月）により、医療系ベンチャーへの連携強化を行う

**【国内外ベンチャー支援の新たな取り組み】**  
 海外ベンチャーが日本で治療を実施したいという場合の支援の可能性について検討を開始

**【教育】**  
 Research Studioへの参画により、ベンチャー育成教育を強化

**【その他】**  
 ベンチャー大賞等の開催により、若い研究者や学生からベンチャー育成を支援する

9

## 京都大学における企業支援の取組み ～ベンチャーとの理想的な連携をめざして～



服部 華代

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター 医療開発戦略部  
開発戦略室副室長・特定助教

略歴

- 2004年 北海道大学大学院農学研究科修士課程修了
  - 2005年 (株)ノエビア 研究開発部 研究員
  - 2009年 立命館大学 研究部 リサーチオフィス(BKC)テクノプロデューサー
  - 2014年 京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター 特定研究員
  - 2015年 京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター 特定助教
- 専門領域:知的財産、産学連携、トランスレーショナル・リサーチ

### 概要

京都大学では2017年度の橋渡し研究戦略的推進プログラムより、拠点の新たな取組として研究開発戦略推進委員会を設置し、本委員会の下に技術移転連絡会（ライフサイエンス系の本学技術移転部門を集約）を組織化することで、開発ステージ相応の部門横断的な技術移転活動を実施している。また近年、共同開発および技術移転先としてベンチャー企業が増加していることから、医療系ベンチャーに対する様々な支援を強化している。本年度、臨床研究中核病院として出展を行ったジャパン・ヘルスケアベンチャー・サミットでは、①資金調達と②臨床ニーズ把握（医師によるコンサルティング）について要望が高いことが明らかとなった。当拠点では①の要望に応えるべく、UCSDに開設した本学オ

ンサイトラボを主体にベンチャーと米国投資家とのマッチングイベントを2020年2月に開催し、ベンチャーの資金調達・海外展開の支援を実施した。また②の要望に対しても、AMED次世代医療機器連携拠点等整備事業（2019年度採択）との連動により、企業（含ベンチャー、VC）がAROを通して33診療科へアクセスできる仕組を構築し、医療従事者による医学的学術指導（臨床現場見学を含む）を受けることができる体制を敷き、満足度の高い声を頂いている。

今後、これらの取組を更に深化させ、資金調達支援およびシーズニーズマッチングの両面から、医療系ベンチャー育成を兼ねたアカデミア発シーズの導出活動を活性化していきたい。

革新的医療技術創出拠点プロジェクト 令和元年度成果報告会

## 京都大学における企業支援の取組み ～ベンチャーとの理想的な連携をめざして～



京都大学医学部附属病院  
臨床研究総合センター (iACT)  
医療開発戦略部 開発戦略室  
服部 華代

1

1

### 研究開発戦略推進委員会体制図 ～技術移転戦略連絡会の設置～

事務局

**研究開発戦略推進委員会**  
委員長: 病院長  
委員: 研究担当病院長、iACTセンター長、iACTセンター長、iACT医療開発戦略部長、CRiMedセンター長、CRiMed支援部長、医学研究科長、KUMBL部長、URA部長、CIRA副部長、その他病院院長が認めらる者

・目的  
① 精選し研究の一元管理と推進  
② 京大医学領域の研究開発・実用化戦略化  
・対象  
実用化を目指す非臨床シーズ

体制	シーズ発掘/選定/評価			研究開発・実用化支援		
	シーズ発掘	シーズ選定	シーズ評価	知的財産戦略	技術移転戦略	研究開発/体外診断
業務	・シーズ発掘 ・精選し公募 ・シーズ発掘 ・シーズ発掘 ・シーズ発掘	シーズの選定	シーズの評価 ・支援継続 ・支援継続 ・支援継続 ・ステータスアップ	知財出願 ・知財出願 ・知財出願 ・知財出願	知財出願 ・知財出願 ・知財出願 ・知財出願	研究開発/体外診断 ・研究開発/体外診断 ・研究開発/体外診断 ・研究開発/体外診断
委員会等	発掘委員会	選定委員会	評価委員会	知財戦略 戦略連絡会	技術移転 戦略連絡会	研究開発 戦略連絡会
委員長	臨床研究総合センター センター長			臨床研究総合センター センター長		
委員	URA 副部長 KUMBL iACT 4診療科	iACTが審査対象 選定委員会 ・選定委員	iACTが審査対象 評価委員会 ・評価委員	医学研究科 外部連絡部 部長 副部長 iACT iACT	医学研究科 外部連絡部 部長 副部長 iACT iACT	工学研究科 CRiMed iACT iACT iACT iACT

開発ステージに相応の部門横断的な技術移転活動を実施

2

2

### 医療系ベンチャーへの支援体制

- ✓ 臨床研究総合センター (iACT) に「医療系ベンチャー相談窓口」  
<https://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~iact/venture/> を設置し、専任の窓口担当者を1名配置。
- ✓ 相談内容によって、医学研究科「医学領域」産学連携推進機構や京都大学イノベーションキャピタル㈱と協力のうえ対応。

```

graph TD
    VC[ベンチャー企業] --> PK[公的機関(京都市・ASTEM)]
    VC --> IACT[医療系ベンチャー相談窓口  
臨床研究総合センター (iACT)  
※専任の窓口担当者1名]
    IACT --> MR[医学研究科  
「医学領域」産学連携推進機構  
(KUMBL)]
    IACT --> IACT_C[医学部附属病院  
臨床研究総合センター (iACT)]
    IACT --> UC[京都大学  
イノベーションキャピタル㈱  
(KUCAP)  
※役員等の相談がある場合のみ]
  
```

3

3

### 医療系ベンチャーへの支援内容と実績

2019年9月9-11日  
JHUS BioJapan 2019

ジャパンヘルスケア・ベンチャーサミットにて、1,2の中核病院と共にブース出展を行い、ベンチャーへヒアリングを行った。

支援項目	2019年度実績
①相談対応	
・研究者および診療科の紹介	1件
・開発(知財・薬事)戦略	3件
・プロトコル立案	
・統計	
・臨床研究支援	5件
・医療従事者による医学的学術指導 (ニーズ探索・検証、臨床現場見学を含む)	体制整備を完了 受入れ中
②セミナー・交流会の実施	
・イノベーションハブ京都交流会	
・各種セミナー(知財・薬事・開発)	17回
③人材育成プログラムの提供	
・医療ヘルスケア領域における起業家 人材育成プログラム (HiDEP)	20名
④投資家とのマッチング	
・UCSDIにおけるショーケース	7社を選定 2020/2/28実施

1. 医療従事者による医学的学術指導  
→次世代医療機器連携拠点整備等事業と連動し、早期に体制整備を実施。33診療科及び看護部の医師、コメディカルより指導を受けることができる体制を構築。

2. 資金調達  
→UCSDIにおいてショーケースを開催し、ベンチャーの資金調達・海外展開の支援を実施。

4

4

### 1. 医療従事者による医学的学術指導 (臨床現場見学含む)

<企業からの要望>

- ・ 医療現場にどのようなニーズがあるのか見聞きして、自社開発に活かしたい。
- ・ 社内教育や開発のため、特定の診療科との意見交換を行いたい。
- ・ 自社開発品について、現場でニーズがあるか検証したい。

これらの企業要望をもとに、医療現場のニーズを発掘できる体制を構築。iACTによるコーディネートのもと、各企業の希望に沿った形で、全診療科+看護部から医療現場ニーズをヒアリング可能。

ヒアリング方法は以下の2通り。

**1. 学術指導**

- ✓ 希望する診療科の医師やコメディカルとの意見交換、具体的な助言や指導を受けることができる。
- ✓ 業務時間内に院内で実施。

**2. 臨床現場見学**

- ✓ 目的に応じて希望する診療科の見学が可能。(手術室や病棟を含む)
- ✓ 希望する診療科の医師やコメディカルより説明、助言及び指導を受けることができる。
- ✓ 業務時間内に院内で実施。

医療現場では、医師やコメディカルスタッフのほか、iACTがニーズ発掘および開発戦略に関する相談に応じる。

5

5

### 1. 医療従事者による医学的学術指導のプロセス (臨床現場見学含む)

全体

目安2～3週間

目安1カ月

```

graph TD
    G[全体] --> R[相談]
    G --> CN[コーディネート]
    G --> P[提案]
    G --> A[申込書]
    G --> R2[研究機関  
による  
受入れ]
    G --> S[契約]
    G --> H[見学前  
手続]
    G --> V[見学・  
学術指導]
    G --> R3[完了  
報告]
    
    E[企業  
△ンセセ] --> R
    E --> CN
    E --> P
    E --> A
    
    IACT[臨床研究総合センター (iACT)] --> R
    IACT --> CN
    IACT --> P
    IACT --> A
    IACT --> R2
    IACT --> S
    IACT --> H
    IACT --> V
    IACT --> R3
    
    CL[診療科] --> R
    CL --> CN
    CL --> P
    CL --> A
    CL --> R2
    CL --> S
    CL --> H
    CL --> V
    CL --> R3
    
    F[外部資金掛] --> R
    F --> CN
    F --> P
    F --> A
    F --> R2
    F --> S
    F --> H
    F --> V
    F --> R3
    
    H[病院総務課] --> R
    H --> CN
    H --> P
    H --> A
    H --> R2
    H --> S
    H --> H
    H --> V
    H --> R3
  
```

6

6

## 2.ベンチャー・投資家マッチング 〈イベント開催〉

目的：ベンチャーの資金調達は本邦では容易ではない。そのため、UCSDに開設した京都大学 onsite labo を主体にベンチャーと米国投資家とのマッチングイベントを開催し、ベンチャーの資金獲得を支援する。

日時： 2020年2月28日  
場所： Sanford Consortium/San Diego

事前セミナー（2月27日午前）：以下の通り。

氏名	所属機関	講義タイトル
David Snyder	Partner, Pillsbury Winthrop	Business entity establishment in US and visa matters
Lee Durant	Partner, BDO	Venture auditing and tax system
Naoyuki Kametani, MD, PhD	StaGen	System differences in US and Japan
Kiyoshi Tachikawa, PhD	Arcturus Therapeutics	Experience with venture start-up
Kaori Sakurai, PhD	Tanabe Research Lab USA	Experience of IND filing in US
【調整中】	LA office of JETRO	Technology transfer in US

ベンチャー見学（2月27日午後）： TBD

**Kyoto University Life Science Showcase February 28, 2020**  
Roth Auditorium at Sanford Consortium for Regenerative Medicine 2020 1000 Pkwy. Santa Clara, CA 92093

A showcase event introducing KYOTO startups  
This event will showcase novel technologies and seeds in the life science fields including pharmaceuticals, regenerative medicine, medical devices, and diagnostics stemming from Kyoto University, one of Japan's premier research universities. This event aims to provide Japanese startup companies an opportunity to network with US investors, to start the Japanese startups can successfully expand their businesses to US and global markets.

Schedule:  
9:00 am Registration  
10:00 am Showcase presentations, and discussions (4 companies)  
11:00 am Lunch  
12:00 pm Showcase presentations, and discussions (8 companies)  
1:00 pm Reception (Networking)  
5:00 pm Adjourn

Reserve your seat at our event site  
https://kyls.showcase-2020.eventbrite.com

7

## 2.ベンチャー・投資家マッチング 〈拠点支援の概要〉

参加希望社の公募（11月） → 審査審査（京都大学） → 支援社決定（7社）（12月） → プレゼン指導 [Prof. Kiyozumi (投資家/UCSD教授)]（1~2月） → 事前セミナー [現地講師（現地講師） 前席参加]（2月27日） → Showcase

投資家への案内（12月~）  
投資家・VC企業に案内資料送付  
日系・米系製薬企業に案内  
BIOCOM参加者のメール  
UCSD産連・起業支援関係者にメール案内

Showcase参加者：  
京都のHP（日・英）  
AMEDのHP（日）  
LINK-JのHP（日・英）  
BIOCOMのHP  
米国製薬工業協会（PIPA）  
米国大使館

会社・チーム名	氏名	所属機関	バックグラウンド
1 株式会社acerRNA	Daria Mochly-Rosen, PhD	Stanford SPARK	Translational science
2 医学研究科呼吸器疾患創薬講座	Dr. Jay Kunin	Tech Coast Angels	Angel investor
3 株式会社キノファーマ	Charles E Prussak, PhD	Director of the Cell Therapy Translational Laboratory (CTTL), UCSD	Serial Entrepreneur
4 株式会社オリゴジェン	Lada Rasochova, PhD, MBA	California Institute for Innovation and Development (CIID), Rady School of Management, UCSD	Rady business school
5 株式会社サイフェーズ	YBD		
6 株式会社セラバイオファーマ			Pharma, Bio-venture
7 クアドリテイクス株式会社			

8

## 今後の企業・ベンチャー支援

- 積極的な臨床ニーズの開示、マッチングイベントの実施
- 臨床現場見学受入れ、医療従事者による医学的学術指導の実施と対象部門の拡充（薬剤部、リハビリテーション部等）
- 学術指導契約に基づく医療機器開発支援の実施
- 新規人材育成プログラム（医療機器開発）の提供
- ベンチャーの資金獲得に向けたマッチングイベント等の実施
- 医師主導治験から企業治験へ移行する際のノウハウ提供

臨床ニーズ開示、人材育成、開発支援、ノウハウ提供といった幅広い支援を行うことで、ニーズ発掘から新たな医療シーズの創出、共同開発シーズの研究開発、そして事業化を推進する。

9

## 問合せ先

京都大学医学部附属病院  
臨床研究総合センター（iACT） 医療開発戦略部  
先端医療研究開発機構（新iACT） 医療開発部（2020年4月より名称変更）  
techintl@kuhp.kyoto-u.ac.jp

10

拠点と企業の理想的な連携をめざして

## バイオ 3D プリンタを用いた 再生医療等製品の開発 ～産学連携の取り組み～



秋枝 静香

株式会社サイフューズ 代表取締役

### 略歴

九州大学大学院を経て、九州大学病院においてがん分野及び軟骨再生の研究に従事。その後、九州大学病院において JST 事業化プロジェクトに採択されたことを機に 2010 年九州大学発ベンチャーとして、株式会社サイフューズを設立。AMED、NEDO プロジェクトをはじめとする公的機関の各プロジェクトに参画し、バイオ 3D プリンタを用いた三次元細胞製品の開発に取り組む。大学発ベンチャー表彰、産学官連携功労者表彰、JAPAN VENTURE AWARDS 等、数々受賞。

### 概要

株式会社サイフューズは、中山功一教授(佐賀大学医学部附属再生医学研究センター)が九州大学整形外科在籍時に発明した「細胞だけで立体的な組織・臓器を作製する技術」をもとに 2010 年に設立した九州大学発の再生医療ベンチャーである。現在、我々は細胞のみからなる三次元組織・細胞製品を開発しており、再生医療分野や創薬分野での実用化を目指している。

三次元細胞製品の開発においては、足場材(スキャフォールド)を用いずに、細胞のみで立体的な組織・臓器を作製することが可能な三次元積層技術並びにバイオ 3D プリンタを開発しており、細胞版の 3D プリンタ(バイオ 3D プリンタ)として「Regenova(レジェ

ノバ)」及び「S-PIKE(スパイク)」を開発・販売している。開発したバイオ 3D プリンタは、ほとんどの細胞種が元来持つ細胞凝集現象を利用した細胞凝集塊(スフェロイド)を用いるもので、その特性から様々な組織構築への応用が可能であり、現在、国内外の共同研究先と共に多数の三次元組織開発に取り組んでいる。

本講演では、現在、AMED から支援を受け京都大学医学部附属病院・池口良輔准教授らと共に開発を進めている「バイオ 3D プリンタにより作製した三次元神経導管(Bio 3D Conduit)を用いた革新的末梢神経再生法の開発」の臨床開発事例を中心に産学連携での取り組みについて紹介する。

**革新的医療技術創出拠点プロジェクト**  
令和元年度成果報告会「拠点と企業の理想的な連携をめざして」

細胞から、希望をつくる。

**バイオ3Dプリンタを用いた再生医療等製品の開発  
～産学連携の取り組み～**

reg@nova

株式会社サイフーズ  
秋枝 静香

Cyfuse Biomedical

1

**サイフーズとは**

「革新的な三次元細胞積層技術で医療の飛躍的な進歩に貢献する」ことを経営理念とし、病气やケガで機能不全になった組織・臓器等を再生させ、多くの患者さまに貢献することを目指した再生医療ベンチャーです。

細胞 → 開発している細胞版3Dプリンタ及び3Dプリンティング技術 → 再生医療 → 創薬支援

細胞のみから成る立体的な細胞製品を開発し、患者様へ

Cyfuse Biomedical

2

**サイフーズのプラットフォーム技術**

**Step 1 細胞準備**  
MSC  
iPS cells  
ES cells  
tumor cells  
etc..

**Step 2 スフェロイド（細胞塊）作製**  
約0.5mm  
48h  
細胞のみでスフェロイドを作製  
1種又は数種類の細胞を混合  
1スフェロイドあたり数万個の細胞

**Step 3 当社の独自基盤技術\***  
スフェロイドを斜面に積層することで3次元組織を作製  
積層 融合 斜面除去  
3次元組織（細胞100%）  
\*特許取得済

細胞凝集現象を利用  
All processes are automated.

Cyfuse Biomedical

3

**CYFUSE 会社概要**

◆2010年に設立した九州大学発の再生医療ベンチャー

事業	◆再生医療等製品・立体組織製品の開発、製造受託 ◆創薬支援用組織の開発、製造受託 ◆バイオ3Dプリンタの開発と販売
設立	2010年8月11日
所在地	本社ラボ：文京区本郷 東京大学アントレプレナープラザ 福岡ラボ：九州大学病院キャンパス コラボステーション
2010年	株式会社サイフーズ設立 経産省NEDO検査推進事業に九州大学と共同で採択
2012年12月	バイオ3Dプリンタ(レジェノバ)販売開始
2013年5月	ベンチャーキャピタル等より資金調達実施(シリーズA)
2014年4月	経産省NEDO事業/AMED委託事業「立体造形による機能的な生体組織製造技術の開発」に採択 (佐賀大学・京都府立医科大学と共同研究実施)
2015年2月	事業会社及びベンチャーキャピタルから資金調達実施 (シリーズB)
2017年7月	AMED委託事業「バイオ3Dプリンタにより作製した三次元神経導管を用いた革新的末梢神経再生法の臨床開発」に採択 (京都大学と共同研究実施)
2017年8月	JST大学発ベンチャー公募にて「科学技術振興機構理事長賞」授賞 第15回産学連携功労者選奨にて「日本産学協会会長賞」授賞
2018年8月	事業会社及びベンチャーキャピタルから資金調達実施 (シリーズC)
2018年9月	NEDO事業「研究開発型ベンチャー支援事業/企業間連携スタートアップ」に対する事業化支援」に採択
2019年2月	バイオ3Dプリンタ「S-PIKE」販売開始 JAPAN VENTURE AWARDS 2019にて「中小機構理事賞」受賞

九州大学コラボステーション  
東京大学アントレプレナープラザ

Cyfuse Biomedical

4

**事業内容**

**Mission: 三次元組織再生技術の実用化を通じて医療の進歩に貢献**

**再生医療** 革新的な三次元構造再生医療等製品の開発  
骨軟骨 血管再生 神経再生

**創薬支援** 画期的な創薬スクリーニングツールの開発  
毒性評価 薬効評価

**装置開発** バイオ3Dプリンタ及び培養周辺機器の開発・販売  
研究用/臨床用 培養周辺機器

Cyfuse Biomedical

5

**再生医療: 主要開発パイプライン**

サイフーズの目指す医療 → 真の「再生」医療

骨軟骨再生 血管再生 末梢神経再生

細胞のみ (Scaffold free)の立体的な組織を開発

Cyfuse Biomedical

6

拠点と企業の理想的な連携をめざして

## 創薬支援

In-house research ongoing to improve functionality

Functional 3D liver spheroid for in vitro short-term toxicity screening

Spheroids

regenova

Our platform technology

Functional 3D liver tissue for in vitro long-term toxicity evaluation

薬物代謝機能を保持した新規肝臓スフェロイドの作製

薬物代謝機能を長期間持続可能な3D肝臓構造体の作製

ヒト肝細胞3D構造体を毒性評価ツールとして使用

Cyfuse Biomedical 7

7

## デバイス事業

regenova

S-PIKE

国内外にバイオ3Dプリンタを販売中!

Cyfuse Biomedical 8

8

再生医療

細胞製品

デバイス

細胞のみで立体的な組織、臓器を作製するプラットフォーム技術

細胞から、希望をつくる。

Cyfuse Biomedical 9

9

## 本シーズ開発品：Bio 3D Conduit

### 三次元神経導管 (Bio 3D Conduit)の製造方法概略

組織3Dデータ

細胞塊

regenova

Bio 3D Printer

3Dプリンティング

熟成

Bio 3D Conduit

「細胞だけで」「立体的な」三次元神経導管を作製することが可能

Cyfuse Biomedical 10

10

## ラットを用いた移植試験を実施

Bio 3D Conduit

Control

ヒト線維芽細胞から成る三次元神経導管 (Bio 3D Conduit)をラットに移植

人工神経と比較して、  
優位な結果を得た

Hirofumi Yurie et al., PLOS One 2017

Cyfuse Biomedical 11

11

## これまでの研究実施内容～今後

京都大学臨床研究総合センターの支援を受け、

1. 非臨床有効性試験を完了
2. 非臨床安全性試験を完了
3. 製造工程の確立、製造拠点整備
4. 治験体制の構築
5. PMDA相談

京都大学臨床研究総合センター

京都大学医学部附属病院 整形外科

池口良輔 (主任医師)

研究開発、試験実施

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター

京都大学大学院医学研究科 再生医療

サイフーズ

・細胞加工技術  
・製造  
・製品化

京都大学医学部附属病院 分子細胞医学センター 細胞培養

2020年度、医師主導治験を開始予定

Cyfuse Biomedical 12

12

**CYFUSE サイフーズの事業ビジョン**

**当社のミッション**  
 私達は革新的な3D組織再生技術の実用化を通じて医療の飛躍的な進歩に貢献します

日本発のバイオ3Dプリンティング技術を国内外に普及させ、**産学連携**で様々な再生医療シーズを生み出し、**細胞製品の実用化**を目指します。

**「学」との連携**

移植

細胞ソース

周辺領域

大量培養

分化・精製

品質管理

加工

3D細胞製品の開発

regisnova

当社のコア技術領域

**患者様にとってより良い製品を開発**

Cyfuse Biomedical 13

13

**JST 第5回大学発ベンチャー表彰 「科学技術振興機構 理事長賞」**

JST事業での開発・事業化が評価され受賞

**第15回産学連携功労者表彰 「日本学術会議会長賞」**

「細胞製人工血管の臨床開発」が評価され受賞

**「第5回Rise Up Festa」最優秀賞受賞**

**JAPAN VENTURE AWARDS 2019 「中小機構理事長賞」**

Cyfuse Biomedical 14

14

**CYFUSE**

**革新的技術**

**医療の進歩**

**人々の健康**

**バイオ3Dプリンタが切り拓く世界！**

**医療を支える人のために、回復を願う人のために。**

Cyfuse Biomedical 15

15

**CYFUSE**

**ご清聴ありがとうございました。**

**細胞から、希望をつくる。**

不可能とされていた病気やケガからの回復に、新たな道をひらく医療を実現するために。

株式会社サイフーズ  
 info@cyfusebm.com

Cyfuse Biomedical 16

16

拠点と企業の理想的な連携をめざして

## 医療技術の実用化に果たすベンチャーの役割と産学連携



安西 智宏

株式会社ファストトラックイニシアティブ 取締役・マネージングパートナー

略歴

- 1999年 東京大学理学部生物学科 卒業
- 2004年 東京大学大学院新領域創成科学研究科 修了(博士(生命科学))
- 2004年 アーサー・D・リトル(ジャパン)株式会社 アナリスト
- 2006年 株式会社ファストトラックイニシアティブ 入社(現任)
- 2011年 東京大学トランスレーショナル・リサーチ・イニシアティブ 特任准教授
- 2011年 京都大学 物質-細胞統合システム拠点(iCeMS) 客員准教授
- 2012年 内閣官房医療イノベーション推進室 室員(非常勤)

専門領域: 大学発ベンチャー支援、産官学連携、イノベーションマネジメント

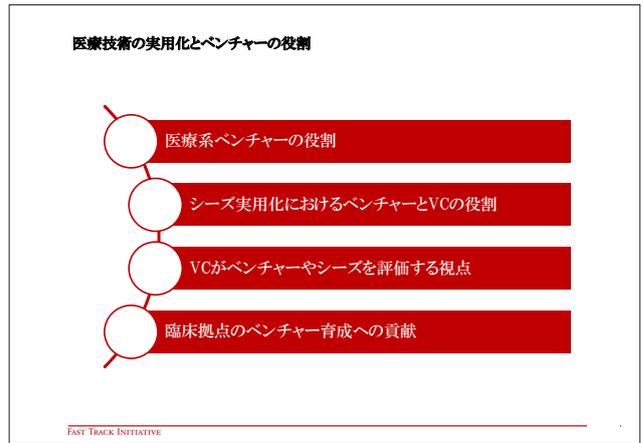
### 概要

我が国発の革新的医療技術を実用化していくためには、研究開発でイニシアティブを発揮するアカデミアや医療機関の役割に加え、最終的な承認申請や事業化を担う企業の役割が重要であることは論をまたない。多くの革新的製品が上市する米国では、臨床開発のリスクを積極的に負い、大手企業への橋渡しだけでなく、時には自社で販売までを行なう「ベンチャー企業」が、実用化に中心的な役割を果たしている。我が国でも産学連携に関する基盤整備やベンチャーへの支援施策もあり、医療技術を大学発ベンチャーを介して実用化する事例も多くなってきた。

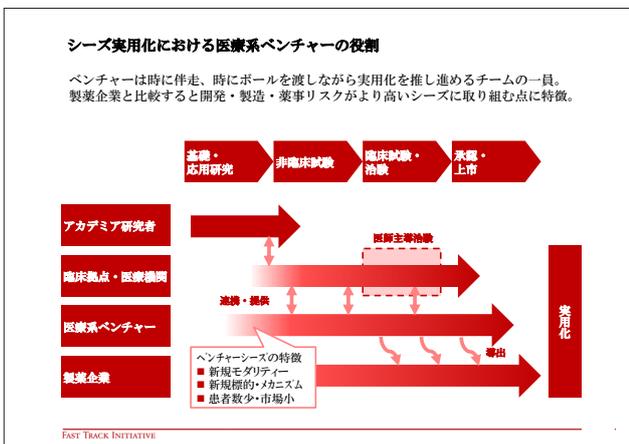
本講演では、国内ベンチャー市場の現状や実力と共に、当該企業への投資を行なう「ベンチャーキャピタル (VC)」がベンチャー育成に果たす役割について解説する。一部のVCは単に資金提供を行なうだけでなく、事業化経験や人的ネットワークに基づき、ベンチャーの立ち上げ、研究者支援、知財支援、人的支援を含む手厚い経営サポートを行っている。ここではVCが主導した大学発ベンチャーの設立事例や企業への橋渡し事例を提示し、ベンチャーがアカデミアや医療機関、そして大手企業と共に伴走しながらシーズ育成に当たっていく必要性を論じる予定である。



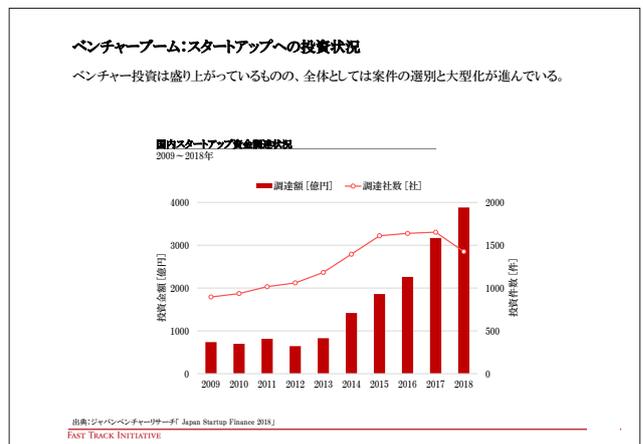
1



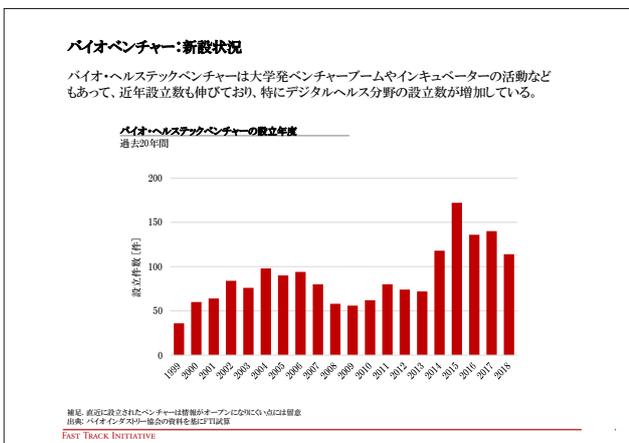
2



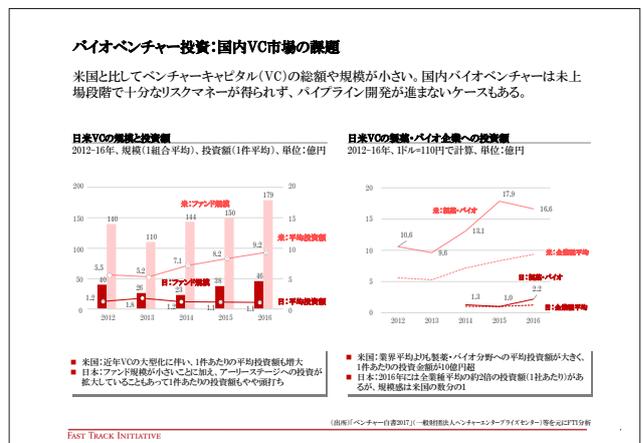
3



4



5

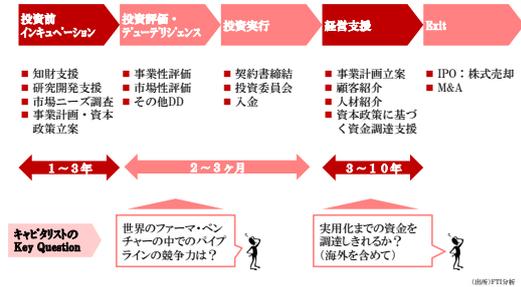


6

拠点と企業の理想的な連携をめざして

### ベンチャーキャピタルの研究開発に果たす機能

VCは投資判断だけでなく、ベンチャー設立前から研究者とタッグを組んで知財・研究開発戦略を立案し、投資後も臨床を進めるだけの大型の資金調達をリードするような、長期的且つ積極的な役割を担うこともある。



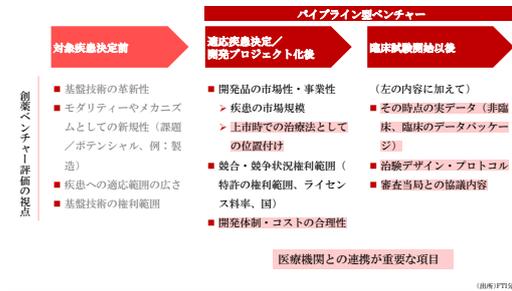
FAST TRACK INITIATIVE

(図表)FTI9号

7

### VCからの評価の視点と臨床拠点の果たしうる役割

パイプラインの評価ポイントの多くは、臨床拠点との密接な連携により明確化され、製薬企業や外部投資家からの更なる資金を誘引する原動力となる。



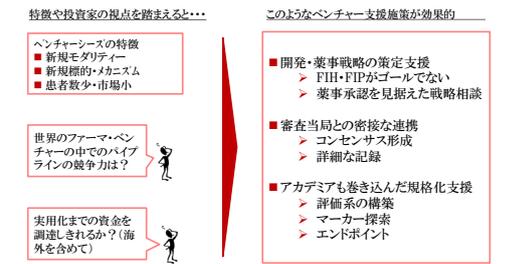
FAST TRACK INITIATIVE

(図表)FTI9号

8

### 投資を集めるベンチャーと臨床拠点への期待

シーズ特性からそもそも経験者が少なく、サイエンスでもまだUnknownなことが多い。臨床拠点が質の高い臨床データを取り、審査当局・アカデミアと密接に連携した支援を行なうことは、国内の医療系ベンチャー発展の大きな起爆剤になる。



FAST TRACK INITIATIVE

(図表)FTI9号

9

# 革新的医療技術 創出拠点の成果②

T細胞リンパ腫の診断技術の開発とその後の展開

男性腹圧性尿失禁に対する低侵襲再生治療のための、  
自己ヒト皮下脂肪組織由来再生(幹)細胞分離用  
医療機器の開発研究

岡山大学医工連携プロジェクト:CTガイド  
下IVR用針穿刺ロボット(Zerobot®)の開発  
～First-in-Human臨床試験を終えて～

国立がん研究センター中央病院に  
おけるゲノム医療実装の取り組み  
(TOP GEAR, NCCオンコパネル, 受け皿試験)

難治性角結膜疾患に対する  
培養自家口腔粘膜上皮シート移植

デバイスを用いた経カテーテル人工弁周囲逆流閉鎖術の  
有効性と安全性の検討

遺伝子組換えヘルペスウイルスを用いたがんの  
ウイルス療法の臨床開発

# T細胞リンパ腫の診断技術の開発とその後の展開



千葉 滋

国立大学法人筑波大学 教授

### 略歴

- 1984年 筑波大学医学専門学群卒業
- 2001年 東京大学医学部講師(血液・腫瘍内科)
- 2003年 東京大学医学部助教授(無菌治療部)
- 2008年 筑波大学大学院人間総合科学研究科教授
- 2012年 筑波大学医学医療系血液内科教授(組織再編による)

専門領域:血液内科学

### 概要

T細胞リンパ腫の一つである血管免疫芽球形T細胞リンパ腫(AITL)において、高頻度かつAITL特異的に*RHOA*遺伝子にホットスポット変異(G17V変異)が生じていることを報告者らは見出し、この同定法を知財化した。本知財はLSIメディエンスが国内独占使用権を取得し、検査商品化している。その後、G17V変異*RHOA*がVAV1蛋白質に結合してそのチロシンリン酸化を亢進し、T細胞受容体(TCR)シグナルを増強することを見出し、さらにAMEDシーズAにより、これらが市販のBCR-ABLチロシンキナーゼ阻害剤であるダサチニブにより完全に阻害されることを明らかにした。一方、AITLの60-70%のケースで*RHOA*(G17V)

変異に加え*TET2*遺伝子に機能喪失変異が認められる。両遺伝子変異を模倣することでAITLモデルマウスを開発した。本モデルを用い、腫瘍細胞内でVAV1のチロシンリン酸化、ダサチニブによるその阻害、さらに腫瘍発症抑制効果が検証された(ダサチニブの用途特許申請)。そこで、再発・治療抵抗性AITL患者を対象とする単施設第I相臨床試験を行い、安全性を検証した。本試験では予定通り5例登録され、うち4例において部分寛解が得られた。こうした結果に基づき、AMEDシーズC研究としてAITLおよび類縁疾患を対象とする医師主導治験を開始している。

精選研究戦略的推進プロジェクト  
令和元年度成果報告会  
2020年3月6日 (金)

## T細胞リンパ腫の診断技術開発とその後の展開

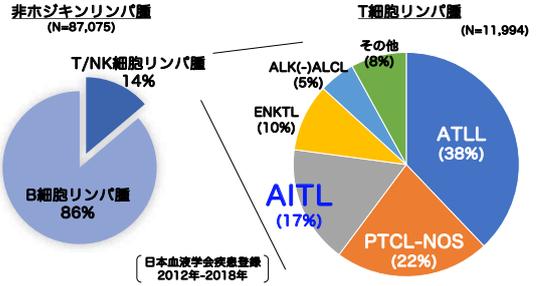


筑波大学医学医療系  
千葉 滋



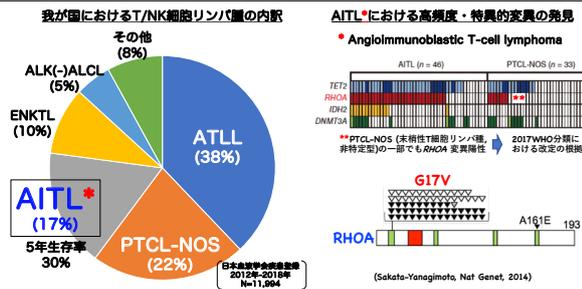
1

## 我が国における非ホジキンリンパ腫の内訳



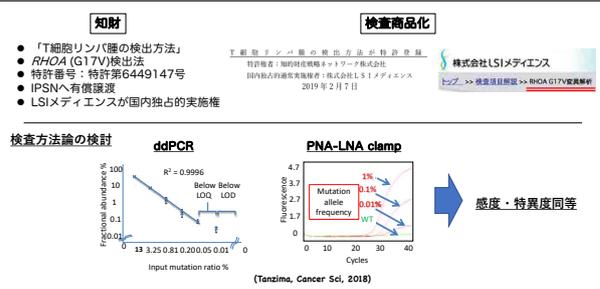
2

## 血管免疫芽球形T細胞リンパ腫における遺伝子変異同定



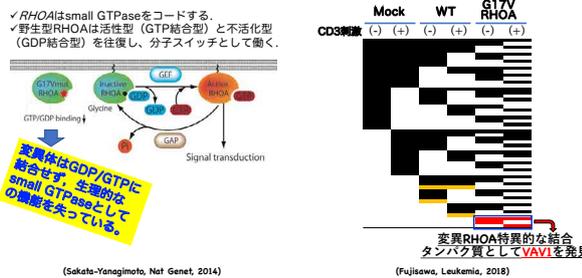
3

## 診断法の開発と商品化



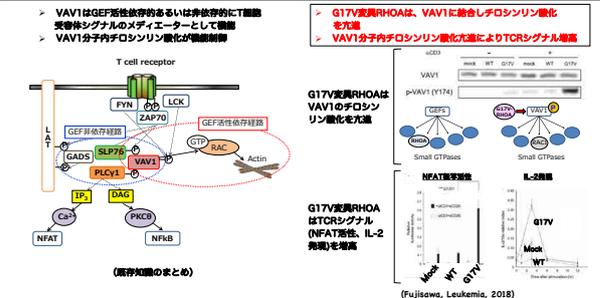
4

## RHOA (G17V)変異によるリンパ腫発症メカニズム解明にむけたスクリーニング



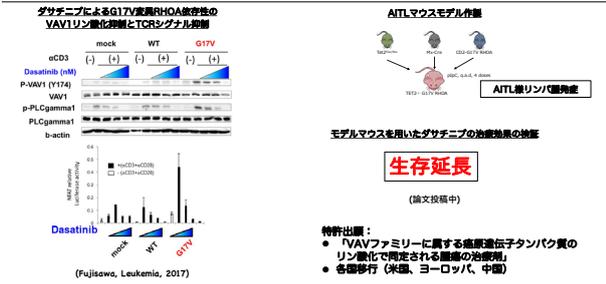
5

## RHOA (G17V)変異によるリンパ腫発症メカニズムの解明



6

**市販multi-kinase阻害剤ダサチニブ：G17V変異RHOA依存性のVAV1リン酸化抑制，AITLモデルにおける治療効果**



7

**ダサチニブによる第I相臨床試験終了；第II相臨床試験実施**

血管免疫芽球性T細胞リンパ腫の再発・難治例に対するダサチニブの安全性を検証する第I相試験（単剤投）：  
ダサチニブ100 mg 1日1回投与を最大90日投与

2019年度橋渡し研究戦略的推進プログラム（シースC）  
「血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）及びその他の濾胞性ヘルパーT細胞リンパ腫（TFHリンパ腫）に対するダサチニブの多施設第II相臨床前主導試験」：16例を組み入れ予定

**終了**

**登録開始**

- 安全性を検証
- 効果を観察

- バイオマーカー探索研究を実施

(Nguyen, et al. Cancer Res., doi:10.1158/0008-5472.CCR-19-2787)

8

# 男性腹圧性尿失禁に対する低侵襲再生治療のための、自己ヒト皮下脂肪組織由来再生(幹)細胞分離用医療機器の開発研究



後藤 百万

名古屋大学大学院医学系研究科泌尿器科学 教授

### 略歴

- 1980年 三重大学医学部卒業
- 1984年 名古屋大学大学院医学研究課程修了
- 1984年 マクギル大学(カナダ)留学
- 1986年 名古屋大学医学部泌尿器科 助手
- 1988年 碧南市民病院泌尿器科 部長
- 1998年 名古屋大学医学部附属病院 講師
- 2006年 名古屋大学大学院医学系研究科泌尿器科学 教授

専門領域:泌尿器科学

### 概要

男性の腹圧性尿失禁は、前立腺への手術後の尿道括約筋障害により引き起こされる。腹圧性尿失禁は QOL を著しく障害する疾患であるが、男性の腹圧性尿失禁に対する有効な薬物治療及び低侵襲の外科的治療はないため、治療開発は重要かつ喫緊の課題である。我々は脂肪由来幹細胞を用いた腹圧性尿失禁治療に着目し、ラット、ブタでの基礎研究に続き、2011年3月にヒト幹臨床研究審査の承認を得て、腹圧性尿失禁に対する非培養自己皮下脂肪由来再生細胞(ADRCs)の傍尿道注入治療の臨床研究を開始した。吸引採取した腹部脂肪組織から Celution™ システムを用いて ADRCs を抽出し、経尿道的に尿道括約筋部に注入する治療である。自己組織由来細胞を用いること、体外での培養操作を必要とせず、脂肪吸引・細胞抽出・尿道注入ま

でを概ね3時間以内の一連の操作で実施できることから、低侵襲で有望な治療法と考えられる。当該先行臨床研究での良好な成績に基づき、2014年にPMDAとの対面助言を行った上で、2015年から多施設共同で医師主導治験を行い、2018年に45例の登録を終了、2019年にデータ固定・総括報告書を完成し、同年12月に製造販売承認申請を行った。

当該治験の主要評価項目である投与52週後/最終評価時の尿失禁量の減少率が50%以上であった患者(レスポナー)の割合は37.2%で、事前に設定された閾値レスポナー割合の10%を上回った。また、ADRCs、機器の使用開始から投与するまでの手技、Celution™ システムに因果関係のある重篤な有害事象は認められなかった。

## 開発コンセプト

臨床応用実現可能な再生治療開発の戦略

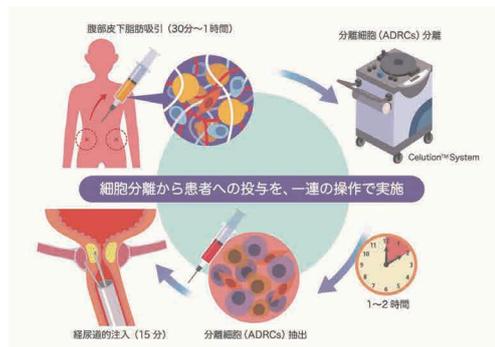
- 非培養
- 十分な細胞量が確保可能
- 自己由来幹細胞



非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来再生（幹）細胞（ADRCs）を用いた尿道括約筋再生治療

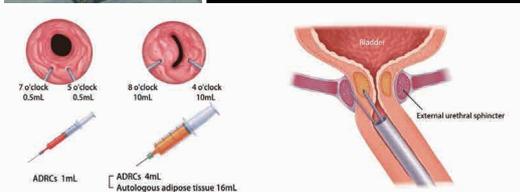
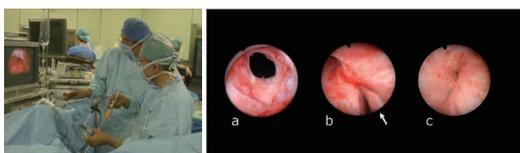
1

## 非培養自己ヒトADRCsの経尿道的傍尿道注入



2

## 非培養自己ヒトADRCsの経尿道的傍尿道注入



3

## ヒトにおける先行臨床研究 (First-in-human)

- 名古屋大学医学部倫理委員会承認
- 厚生労働省審議会承認 (2011年3月7日) (ヒト幹臨床研究審査委員会)
- 特定認定再生医療等委員会 (2015年11月)



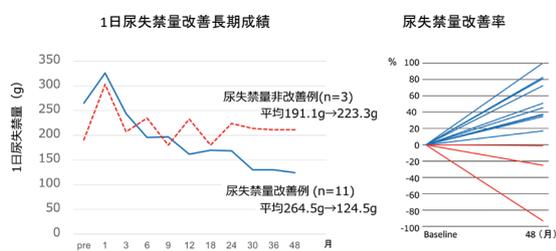
前立腺摘除術後の男性腹圧性尿失禁および女性腹圧性尿失禁に対する臨床研究

男性：14例・女性4例

4

## 先行臨床研究における有効性

尿失禁量長期成績 (男性14例)



Gotoh M. et al. Int J Urol. 2019; 26(3):400-405.

5

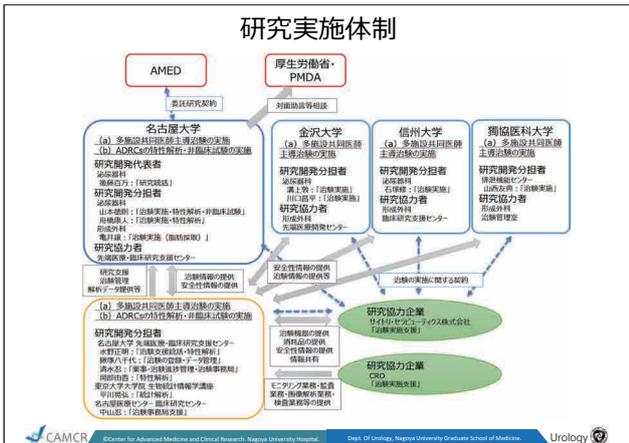
## 臨床研究から医師主導治験へ

- 厚生労働省事前相談
- 平成25年4月9日：医政局研究開発振興課担当官
- 平成25年6月7日：医政局研究開発振興課及び医薬食品局審査管理担当官

→腹圧性尿失禁における先進医療Bとしての臨床試験の実施について相談したところ、本細胞分離装置 (Celution®800/CRS; Cytori Therapeutics, Inc.) について、製造販売承認を取得するためには、**治験を実施することが必要**であるとの指導

- 医師主導型治験実施について
- 平成25年11月12日：PMDA薬事戦略相談 (事前面談)
- 平成26年3月25日：PMDA薬事戦略相談 (事前面談)
- 平成26年5月21日：PMDA薬事戦略相談 (事前面談)
- 平成26年7月10日：PMDA薬事戦略相談 (非臨床・対面助言) → **医師主導型治験実施を了承**
- 平成26年11月25日：PMDA薬事戦略相談 (治験相談・対面助言)
- 平成27年4月：治験届
- 平成27年9月：治験開始

6



7

### 医師主導治験の実施

男性腹圧性尿失禁に対する非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来再生（幹）細胞の膀胱道注入治療の有効性及び安全性を検討する  
多施設共同非盲検非対照試験 Shimizu S. et al. BMC Urol. 2017; 17: 89.

AMED 厚生労働省・PMDA

UMIN-CTR : UMIN 000017901 Clinical Trials. gov : NCT02529865

### 研究プロトコル 多施設共同非盲検非対照試験

対象患者（組み入れ基準）

行動療法及び薬物療法が無効又は効果不十分、あるいは薬物療法が実施困難で、かつ、以下のいずれかの基準を満たす術後1年以上継続する腹圧性尿失禁に罹患している男性患者

- ① 限局性前立腺癌（グリソスコア以下）に対して根治的術前全摘除術後（全摘除後の切除断端が陰性）に腹圧性尿失禁を生じ、術後1年以上再発・転移がなく、かつ術後1年以上前立腺特異抗原（PSA）が0.1ng/mL以下の患者
- ② 前立腺癌に対する経尿道的前立腺切除術後又はレーザー切除術後に腹圧性尿失禁を生じ、かつ術後1年以上PSAが4.0ng/mL以下の患者

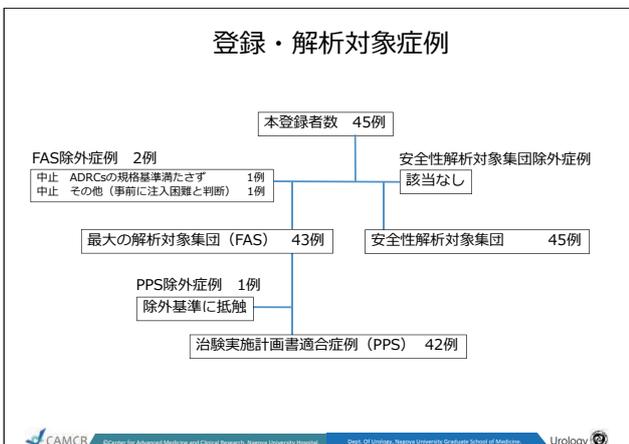
主要評価項目

ベースラインから投与52週後の24時間パッドテストによる尿失禁量の減少率が50%以上であった患者（レスポナー）の割合

進捗

平成30年3月 45例登録終了 → 平成31年3月 データ固定 → 令和1年11月 総括報告書完成

8



9

### 結果概要

主要評価項目

投与52週後の尿失禁量の減少率が50%以上であった患者（レスポナー）の割合（FAS）

**16例/43例（FAS） 37.2%、95%CI：23.0～53.3%**

閾値レスポナー割合の10%を上回った

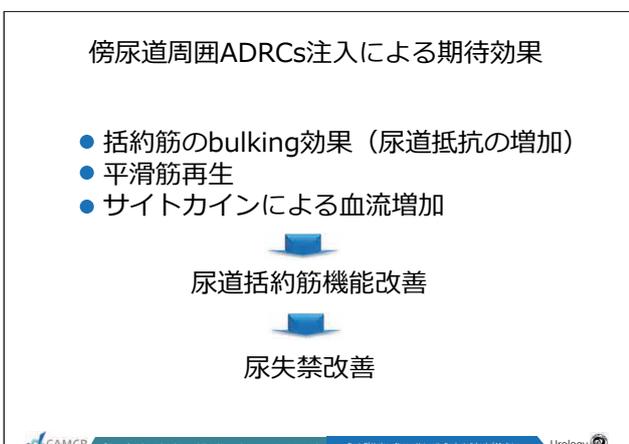
有害事象 45例314件（100%）

重篤な有害事象：6例7件（13.3%） ADRCs・治験機器・手技との因果関係は否定

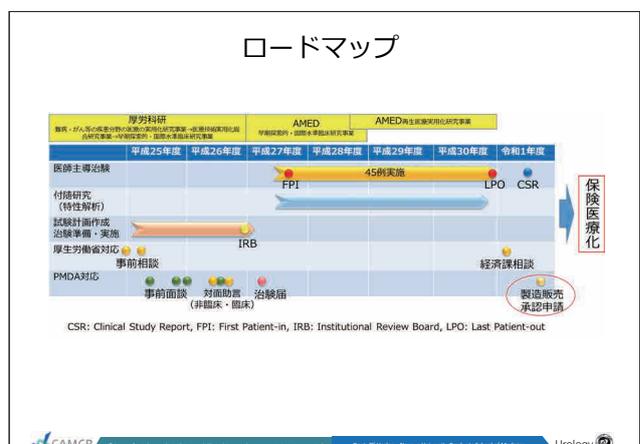
重症度別

- ・高度 6例8件（13.3%） ADRCs、治験機器、手技との因果関係は否定
- ・中等度 8例11件（17.8%） ADRCs、治験機器、手技との因果関係は否定
- ・軽度 45例295件（100%） 114件は因果関係否定できず

10



11



12

革新的医療技術創出拠点の成果②

## 革新的医療技術創出拠点の成果②

# 岡山大学医工連携プロジェクト：CTガイド下 IVR 用針穿刺ロボット (Zerobot®) の開発 ～ First-in-Human 臨床試験を終えて～



平木 隆夫

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科放射線医学分野 准教授（研究教授）

### 略歴

- 1995年 岡山大学医学部卒業
- 2001年 岡山大学大学院医学研究科修了
- 2002年 米国Dotter Interventional Instituteリサーチフェロー
- 2004年 岡山大学医学部・歯学部附属病院医員
- 2017年 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科准教授
- 2018年 岡山大学研究教授

専門領域：放射線医学、IVR

## 概要

CTガイド下に行うIVR（日本語名：画像下治療）には、がんの治療であるアブレーションや生検など様々な手技がある。病変に針を穿刺するのみで実施可能であるため低侵襲であり、超高齢化社会におけるがん医療として需要が高い。しかし、CT装置の近くで手技を行う術者は被曝するという欠点がある。私は、岡山大学での医工連携により2012年からCTガイド下IVR用の針穿刺ロボット (Zerobot®) を開発している。2014～16年度には日本医療研究開発機構（AMED）委託事業「医療機器開発推進研究事業」として研究開発をすすめ、2015年度末には臨床応用可能なロボットを完成させた。ロボットは

インタフェースを用いて遠隔操作できるため、術者は被曝しない。2016年以降、電気安全性試験や電磁両立性試験を含む約50個の非臨床試験を実施し、ロボットの性能および安全性を評価した。その後、2018年には、初めての臨床試験（First-in-Human試験）を特定臨床研究として実施した。10例の被験者において腎、肺、副腎、縦隔、筋など様々な部位でロボットを用いた生検を行い、全例で成功した。2019年にはAMED「革新的がん医療実用化研究事業」に採択され、3年間の事業期間内に医師主導治験を実施する予定となっている。

2020.3/6@東京

AMED 令和元年度革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会

岡山大学医工連携プロジェクト：  
CTガイド下IVR用針穿刺ロボット (Zerobot®) の開発



岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 放射線医学  
プロジェクト責任者：平木 隆夫




1

研究の背景

CTガイド下IVR (画像下治療) とは

CT画像をリアルタイムに見ながら病変に針を刺入して行う治療や検査



- アブレーション
- 生検
- 術前マーカー留置
- 膿瘍ドレナージ



腎がん穿刺療法  
(H23年6月保険適用)

利点：低侵襲・短時間・安価

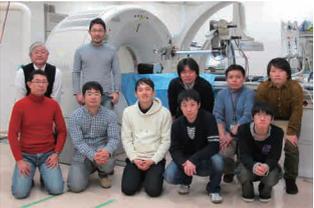
欠点：術者はCT装置付近で手技を行うため、被曝する




2

2012年1月 研究開発開始

岡山大学内の医工連携、岡山の民間企業との産学連携  
岡山大学研究推進機構のサポートによりプロジェクトチーム結成





3

第3世代臨床用ロボット(Zerobot®)

AMED委託事業「医療機器開発推進研究事業」にて開発

メディカルネット岡山にて委託製造

ロボットはインタフェースにて遠隔操作可能





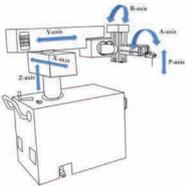
知的財産権

- 特許第6440177号 (US 2018/0206926)
- PCT/JP2018/013938
- 特願2019-068038




4

6自由度ロボット  
4直動軸+2回転軸









5

対象手技・対象疾患

アブレーション  
肝、腎、肺、骨軟部などの四肢・体幹部のがん

生検  
肝、腎、肺、骨軟部など四肢・体幹部の腫瘍性病変

ドレナージ  
腹腔内膿瘍や肝膿瘍など体幹部の膿瘍

マーカー留置  
肺、肝などがんに対する手術・放射線治療前



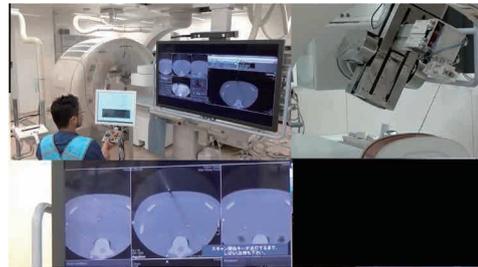

6

### 競合ロボット



7

### Zerobot®によるCTガイド下針穿刺



8

### ファントム試験

	ロボット 平均 ± 標準偏差	人の手 平均 ± 標準偏差	P値
穿刺経路長 (mm)	91.4 ± 6.4	90.0 ± 7.2	0.53
穿刺精度 (mm)	1.5 ± 0.9	1.3 ± 0.5	0.39
穿刺時間 (s)	57.1 ± 11.8	57.2 ± 16.9	0.97
術者被曝 (μSv)	0 ± 0	5.7 ± 3.8	<0.001

Radiology 2017; 285(2):454-461.

術者被曝ゼロで人の手と同等の精度と時間で穿刺可能であることを実証



9

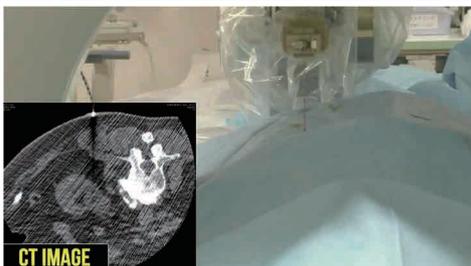
### 2018年 First-in-Human試験（特定臨床研究）実施

ロボット(Zerobot®)を用いたCT透視ガイド下生検  
単施設単群非盲検前向き実行性確認試験



10

### Case 1 (62歳・女性)：腎腫瘍



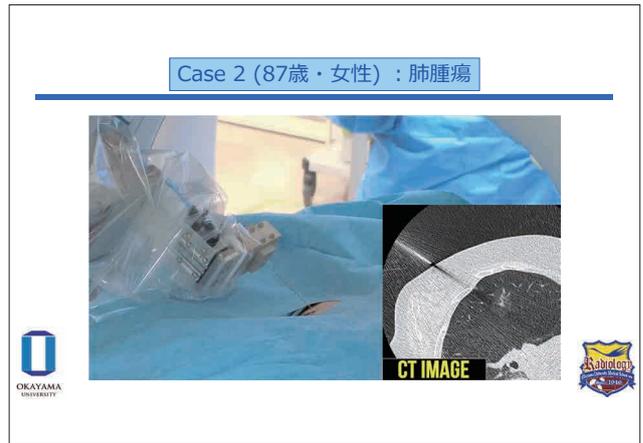
11



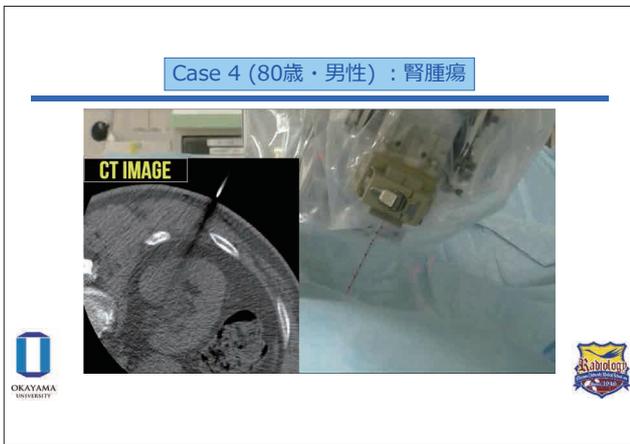
12



13



14



15

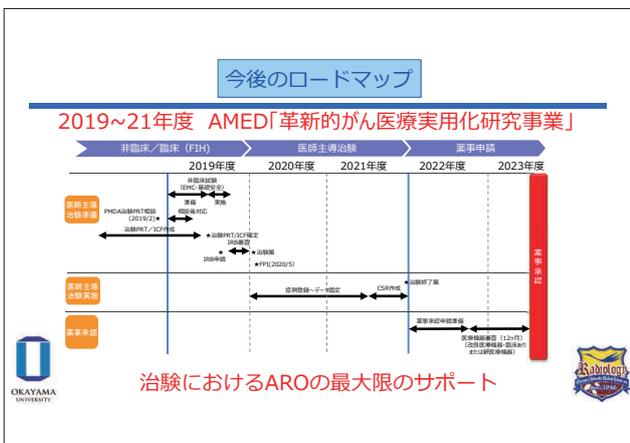
FIH試験結果概要

症例	部位	術者被曝 (μSv)	穿刺経路長 (mm)	手技時間 (分)	ロボット手技	手技全体	病理組織結果
1	腎	0	98	4	29		明細胞がん
2	肺	0	70	2	41		腺がん
3	筋	0	39	1	27		仮骨性筋炎
4	腎	0	55	1	25		明細胞がん
5	腎	0	98	3	24		明細胞がん
6	肺	0	65	23	53		孤立性線維性腫瘍
7	肺	0	54	4	25		腺がん
8	縦隔	0	36	0	17		胸腺腫
9	腎	0	72	1	26		明細胞がん
10	副腎	0	98	2	19		転移性がん

Eur Radiol 2020;30:927-933.

ロボットを用いた針穿刺は全例で成功

16



17

医師主導治験プロトコル骨子

目的	CT透視ガイド下の経皮的生検及びアブレーションにおいて、人と比較した場合のロボットの有効性及び安全性を評価する。
デザイン	単施設前向き非盲検仮説検証試験 1) 生検 (コホート1) 人による生検を対照とした無作為化比較試験 2) アブレーション (コホート2) 非対照試験
開発フェーズ	仮説検証フェーズ
被験者数	コホート1 : 22例 (各群11例) コホート2 : 5例
対象疾患	コホート1 : 経皮的CT透視ガイド下生検の適応となる四肢・体幹部病変 コホート2 : 経皮的CT透視ガイド下アブレーションの適応となる肝悪性腫瘍
実施機関	岡山大学病院 (単施設)
期間	治験期間 : 2020年5月1日~2021年9月30日 登録期間 : 2020年4月1日~2021年3月31日

18

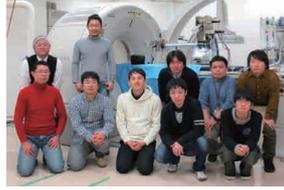
ご清聴ありがとうございました

**CTガイド下IVR用射線ロボット-Zerobot**  
(Projected by Okayama University)

Project Lead: [Name], Project Members: [Names]

**About Project**

このプロジェクトは、がん治療の精度を向上させるために、CTガイド下で放射線治療を行うためのロボットを開発することです。このロボットは、患者の動きに合わせて自動的に調整され、正確な位置に照射を行うことができます。



<https://ivr.sys.okayama-u.ac.jp:8081/WordPress/>



# 国立がん研究センター中央病院におけるゲノム医療実装の取り組み（TOP-GEAR, NCC オンコパネル, 受け皿試験）



下井 辰徳

国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科 医員

### 略歴

- 2007年 岐阜大学医学部卒業
- 2007年 がん・感染症センター都立駒込病院 初期研修医
- 2009年 がん・感染症センター都立駒込病院 シニアレジデント
- 2013年 国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科 がん専門修練医
- 2015年 国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科 医員
- 2017年 厚生労働省 保険局 医療課 課長補佐
- 2018年 順天堂大学院医学研究科卒業
- 2019年 国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科 医員

専門領域:臨床腫瘍学

### 概要

第3期がん対策推進基本計画ではがんゲノム医療の推進が挙げられている。がん組織内の数百の遺伝子異常を一括で検査できるがん遺伝子パネル検査は、OncoGuide NCC オンコパネルシステム（NCC オンコパネル）を含む2種類の検査が2019年6月1日より保険適用となった。我々は将来的なゲノム医療時代を見据え、2013年よりクリニカルシーケンス（TOP-GEAR）プロジェクトにおいてNCC オンコパネルの開発を行い、先進医療で実績を積んだ上で薬事承認を得るなど、本邦に適したゲノム医療実装化のモデルケースとしての有用性の検証・課題の抽出を行ってきた。第2期TOP-GEARプロジェクトの結果、NCC オンコパネルを実施した187例のうち111例（59%）で治療と関連す

る遺伝子異常が見つかるが、実際に治療に結び付いた割合は25例（13%）であったと報告した。がん遺伝子パネル検査後の患者に対しては、治療薬開発促進及び治療機会提供が課題と考えられた。この対応策の一つとして、我々は、がん遺伝子プロファイル検査の結果、適応外薬が対象となる患者に対して、適応外薬の有効性及び安全性を検討するバスケット型試験を複数同時に実施する本邦初のプラットフォーム型の研究（受け皿試験）を計画した。この研究は、一部賛同を得た企業からの支援を受け、患者申出療養制度のもとで実施する特定臨床研究として厚生労働省より承認され、2019年10月1日より開始した。今回、我々のゲノム医療実装に向けたこれまでの取り組みについて説明する。

国立がん研究センター中央病院における  
ゲノム医療実装の取り組み  
(TOP-GEAR, NCCオンコパネル, 受け皿試験)  
プロジェクト責任者：山本昇

国立がん研究センター中央病院  
下井辰徳、中村健一、山本昇

2020年3月6日

1

1

がんゲノム医療の推進

- がんゲノム医療フォーラム2016(2016.12.27開催)における総理メッセージ  
「がんに立ち向かう国民の命(いのち)を守るため、がんゲノム医療の計画的な推進を実施」
- 未来投資会議(2017.4.14開催) 厚生労働大臣提出資料  
「一人ひとりに最適な最先端のがん治療を、医療保険で受けられるようにする。解析したゲノム情報や臨床情報を集約・管理・活用する体制を構築し、革新的な医薬品・治療法等の開発を推進」

経済財政運営と改革の基本方針2018(平成30年6月15日)

認知症、がんゲノム医療等の社会的課題解決に資する研究開発や実装に向けて、既存施策との整合性を図りつつ、政府において優先順位を付け、それを基に予算を重点的に配分するとともに中長期的事業規模を明らかにして推進する。

第3期がん対策推進基本計画(平成30年3月9日閣議決定)

がんゲノム医療 取り組みべき施策(抜粋・一部改変)

- ①がんゲノム医療提供体制の整備
  - ・がんゲノム医療中核拠点病院の整備
  - ・がん診療連携拠点病院等を活用したがんゲノム医療提供体制の段階的な構築
- ②ゲノム情報を集約・活用する体制の整備
  - ・がんゲノム情報管理センターの整備

2

2

TOP-GEARプロジェクト

院内品質保証下臨床シークエンスによる治療方針決定



- 対象：上記以上  
医師がん  
担当医が患者と  
相談した患者
- 遺伝子プロファイリング結果の活用法
1. 治療効果が期待される医薬品(薬承認後の適応・未承認がん種への使用)の選択
  2. 投与を予定する医薬品の副作用リスクの予測
  3. 免疫チェックポイント阻害剤による治療効果の予測
  4. がん種の診断
  5. 予後に係る情報の入手
  6. 医療不審がんのがん種の特長
  7. 再発がんの診断
  8. 重複がんの診断
  9. 薬剤耐性獲得がんの治療法の選択  
(EGFRに異常を有する体質に基づく治療法の選択)
- 薬剤選択  
予後判断

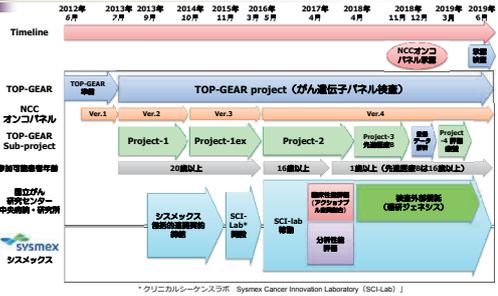
本邦に適したゲノム医療実装のモデルケースとして有用性の検証・課題の抽出を行う

(国立がん研究センター研究所 河野隆志先生のスライドを引用)

3

3

TOP-GEARプロジェクトの歴史



\* クリニカルシークエンスラボ Syntex Cancer Innovation Laboratory (SCI-Lab) J

4

4

TOP-GEARプロジェクトの歴史

- 第1期 (2013-)
  - 目的：臨床的有用性の評価
  - 研究所での臨床シークエンス
  - 結果は医師のみに返却
  - 一部の患者は結果に基づき第1相試験に組み入れ
- 第2期 (2016-)
  - 目的：日常診療への導入を見据えた「実施可能性」の評価
  - 品質保証されたラボでの臨床シークエンス
  - 結果は医師と患者の双方に返却
  - 日本人に適したがん多遺伝子パネルの開発 (NCCオンコパネル)
- 第3期 (2018-)
  - 薬事承認・保険導入を目指したNCCオンコパネルを先進医療Bとしての実施



5

5

TOP-GEAR project  
NCCオンコパネル  
遺伝子プロファイリング

1. 院内品質保証ラボで遺伝子解析
2. 腫瘍組織と正常組織のペア解析
3. 対象年齢を1歳以上の患者
4. 希望により結果を患者に開示する方針
5. 非発癌性を重んじて、アーカイブ試料を優先

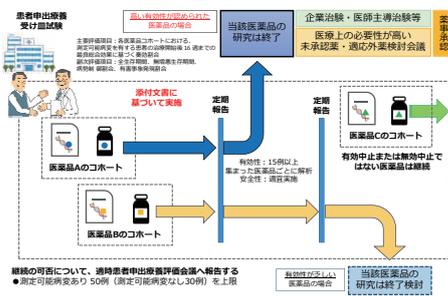
114 mutation + amplification (whole exon)		12 fusion genes			
ABL1	CBL	IGH2	TF1	BAC2	AUX
ACTN1	CREBBP	IGFB2	NR2F2/NF2	RAB31C	ATX2
AKT1	CTNNS1/b-Catenin	IGF2	NOTCH1	RAF1/CRAF	BRAF
ARX2	CUL3	IL3R	NOTCH2	RET	FUSB4
ARX3	DMR2	JAK1	NOTCH3	RET	FGFR2
ALK	EGFR	JAK2	NRAS	NRAS	FGFR3
APC	ENOS1	JAK3	NRG1	NRG1	NRG1
ARAF	EP300	KDM6A/UTX	NTRK1	SETBP1	NTRK1
ARID1A	ERBB2/HER2	KEAP1	NTRK2	SETD2	NTRK2
ARID2	ERBB3	KIF	NTRK3	SMAD4	PCGFRA
ATM	ERBB4	KIF5A	NRXN2	SMARCA4/BRG1	RET
AXIN1	ESL1/ER	KIF5B	NTRK3	PALB2	SMARCB1
AXIN2	ESR2	MAP2K2/MEK1	NRXN3	SMARCB1	ROS1
BAP1	FBXW7	MAP2K4	POGFR	STAT3	
BARD1	FGFR1	MAP2K3/MEK2	PRDM1	STR11/VR1	
BCL11L/BIM	FGFR2	MAP3K4	PHXCA	TP53	
BRAF	FGFR3	MDM2	PKR1	TSC1	
BRE1	FGFR4	MDM4	PKR2	VHL	
BRCA2	FLT3	MET	POLD1		
CCND1	GNA11	MKI67	PRK2		
CD274/PO-11	GNAQ	MTOR	PRKQ		
CDKN2A	GNAO1	MSH2	PTEN		
CDKN2A	HRAS	MYC	PTEN		
CDKN2A	IDH1	MTCN	RAC1		

6

6



### 研究計画：将来的な薬事承認に向けた方向性



13

13

まとめ：TOP-GEARプロジェクトと患者申出療養制度下の受け皿試験

- TOP-GEARプロジェクト
  - 先進医療Bを活用してNCCオンコパネルの実績を積んだ
  - パネル検査の薬事承認、保険償還まで完遂した
- 患者申出療養制度下のプラットフォーム試験
  - がんゲノム難民を減らすための新たなスキーム

14

14

## 難治性角結膜疾患に対する 培養自家口腔粘膜上皮シート移植



外園 千恵

京都府立医科大学大学院医学研究科 視覚機能再生外科学 教授

略歴

- 1986年 京都府立医科大学医学部医学科卒業
  - 1995年 京都府立医科大学眼科 助手
  - 1999年 京都府立医科大学眼科 講師
  - 2016年 京都府立医科大学眼科(大学院医学研究科 視覚機能再生外科学) 教授
- 専門領域: 難治性角結膜疾患、重症薬疹眼障害、眼感染症

### 概要

難治性角結膜疾患と呼ばれる疾患群は角膜上皮ステムセルの疲弊により重篤な視力障害を招くが従来型の角膜移植では効果を得られず、視力改善に有効な治療法がなかった。研究代表者らは新規治療法として培養自家口腔粘膜上皮シート移植を開発、2002年初回からの全72例を対象としたレトロスペクティブ調査を行い、難治性角結膜疾患の中でも最重症の三疾患（重症熱・化学外傷、Stevens-Johnson 症候群、眼類天疱瘡）に有用であることを明らかとした。次に先進医療 B として前向き臨床試験を 22 例に実施した。本研究の目的は、異所性かつ自己の体細胞由来の再生医療製品である培養自家口腔粘膜上皮シートについて規制対応（IRB 申請・治験届・

PMDA 対応）を行い、医師主導治験を実施して薬事申請に繋げることである。初年度（2017 年度）に治験計画を作成し、PMDA 事前面談を実施、2018 年 1 月の対面助言で症例数、観察期間、評価項目等の合意に至った。2018 年 7 月に治験届、9 月より症例登録を開始、11 月に第 1 例の手術を実施、2019 年 4 月までに全 7 例の上皮シート移植を実施した。全例で 24 週の経過観察を終了し、独立評価委員の評価をもとにデータ解析を終了した。神戸医療産業都市推進機構では本品製造工程を確定し、品質特性データを取得、非臨床安全性試験（GLP 準拠）として毒性試験、刺激性試験等を実施した。現在は薬事申請に向けた協議を行っている。

## 難治性角結膜疾患に対する 培養自家口腔粘膜上皮シート移植

橋渡し研究戦略の推進プログラム  
(京都大学 シーズC)

京都府立医科大学大学院医学研究科 視覚機能再生外科学  
教授 外園千恵

1

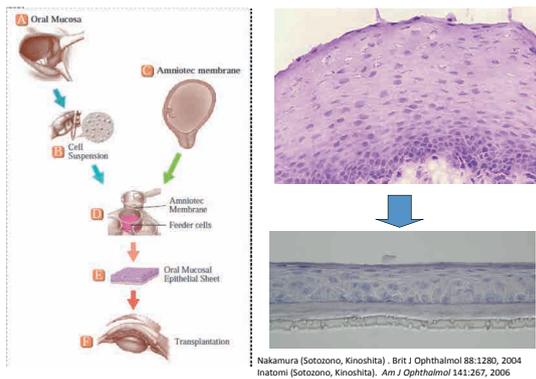
## 難治性角結膜疾患



- 角膜上皮ステムセル疲弊
- 高度ドライアイ
- 失明に至る

2

## 自家培養口腔粘膜上皮シート移植術 (COMET)



3

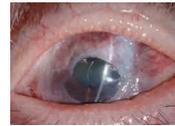
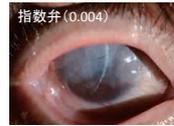
## 先進医療B

平成26年9月-29年3月31日 22例に実施  
・ ヒト幹指針のもとに11例に移植を実施  
・ 再生医療新法下に11例に移植を実施

視力回復目標

上皮修復目標

癒着解除目標



4

## Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation (COMET)



5

## 治験概要:

【目的】培養自家口腔粘膜上皮シートの粘膜上皮供給としての有効性及び安全性を検証する

【対象】**難治性角結膜疾患** すなわち原疾患がSJS、眼類天疱瘡、重症熱・化学腐食であり、眼表面に高度癒着を伴うもの

Stevens-Johnson症候群

眼類天疱瘡

化学外傷・熱傷



多くが医薬品副作用で発症  
小児・若年で重症化

自己免疫疾患(免疫異常)  
高齢・要介護

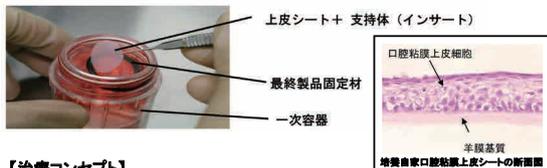
実験や工事中等に発症  
青壮年期の事故

6

## 治験製品概要:

### 【治験製品（再生医療等製品）】

ヒト羊膜上に患者の自家口腔粘膜上皮細胞を重層化させて製造する  
 識別記号: IBRI-TR9  
 名称: 培養自家口腔粘膜上皮シート



### 【治療コンセプト】

角膜及び結膜上皮のステムセルが疲弊して癒着が進行した眼表面に治験製品を移植することにより、その眼表面を再建する。

7

## 治療コンセプト

- ・眼表面の粘膜障害 → 癒着をきたす
- ・改善させる方法はない → 本品で再建、改善

### 主要評価項目:

移植後24週における移植前からの癒着スコアの変化量

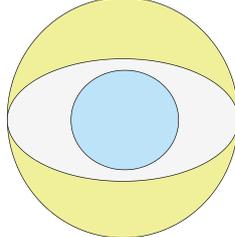
### 副次評価項目:

- 移植前から移植後24週の視力の変化
- 移植前から移植後24週の眼表面スコアの変化
- 移植前から移植後24週の自覚症状(VFQ-25)の変化

8

## 癒着スコア

合計スコア 0-9



Ophthalmol 2007  
 Ophthalmol 2013  
 Acta Ophthalmologica 2015



9

## 治験デザイン:

非対照・単群の検証的治験(医師主導治験)

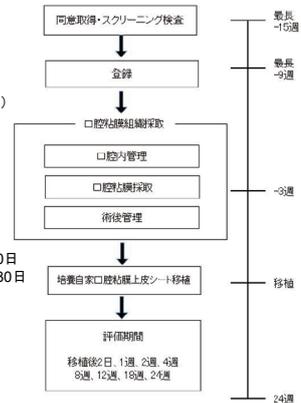
【参加施設】  
 京都府立医大、長寿医療研究センター

【目標被験者数】  
 7例

【治験期間】  
 治験期間: 2018年9月1日 ~ 2019年9月30日  
 登録期間: 2018年9月1日 ~ 2019年11月30日

【治験製品製造】  
 (公財)神戸医療産業都市推進機構  
 再生医療製品開発室

【支援機関】  
 京都大学 (AMED橋渡し拠点シズC)



10

## ロードマップ

	2017				2018				2019				2020			
	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q			
治験準備	■															
当院IRB審議				■												
当院治験届				■												
First Patient In #1				■												
Last Patient In				■												
Last Patient Last Visit				■												
Clinical Summary Report				■												
他院IRB審議				■												
他院治験届				■												
First Patient In #2				■												
PMDA相談				■												
薬事申請提出				■												

F.P.I.: 2018年 9月  
 L.P.I.: 2019年 2月

2019年6月AMEDヒアリング資料

11

## まとめ

- ・培養自家口腔粘膜上皮シート移植の医師主導治験 (Phase 3)を実施した。
- ・難治性角結膜疾患の新規治療として薬事申請を行う予定である。

12

# デバイスを用いた経カテーテル人工弁 周囲逆流閉鎖術の有効性と安全性の検討



有田 武史

九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 特任准教授

### 略歴

1997年 九州大学医学部卒業  
2004年 米国Emory 大学留学  
2006年 社会保険病院 小倉記念病院 循環器科  
2014年 九州大学病院 血液・腫瘍・心血管内科 助教  
2019年 同 特任准教授  
社会医療法人財団 池友会 福岡和白病院 内科循環器科統括部長

専門領域:循環器内科学、構造的な心疾患に対するインターベンション

## 概要

### (背景)

人工弁周囲逆流 (PVL) は弁置換術後合併症の一つである。今回我々は経カテーテル PVL 閉鎖術の有効性と安全性を検討する医師主導治験 (RESEAL 試験) を行った。

### (方法)

心不全症状あるいは溶血性貧血があり、再手術はハイリスクである患者を組み入れ基準とした。PVL の重症度は 3 次元経食道心エコー画像解析にて判定した。画像所見よりデバイスのサイズを決定し、症例に応じて経心尖部、経大腿動脈、経心房中隔経由のいずれかのアプローチでデバイスを留置した。主要評価項目として、安全性評価として 30 日あるいは院内死亡率、有効性評価としてデバイスが人工弁に干渉することなく病変に固定され、手術前後で PVL 重症度が 1 基準以上改善した割合を評価した。副次評価項目で心不全の改善具合および溶血性貧血の改善具合を評価した。

### (結果)

登録症例は 30 例であり、最終 29 例に対して治療をおこなった。

デバイス留置については、成功例が 19 例 (65.5%) であった。安全性については、術後 30 日死亡及び院内死亡が 29 例中 1 例 (3.4%) 認められた。副次評価項目として、溶血性貧血の評価では、LDH 値など一部の項目において有意な低下が認められた。心不全の重症度については、NYHA 分類では有意な改善が認められた。6 分間歩行距離では、有意な変化は認められなかったが、QOL 評価では 24 週後に有意な改善が認められた。

### (考察)

本治験機器による経カテーテル人工弁周囲逆流閉鎖術の安全性及び有効性が確認できた。



## 経カテーテルPVL治療 (RESEAL試験)

有田 武史<sup>1</sup>、原英彦<sup>2</sup>、森野 禎浩<sup>3</sup>、岩淵成志<sup>4</sup>、  
片岡 明久<sup>5</sup>、小林 順二郎<sup>6</sup>

1九州大学/福岡和白病院, 2東邦大学医療センター大橋病院, 3岩手医科大学  
4琉球大学, 5帝京大学/カルディオコア, 6国立循環器病研究センター

1

## 背景

- 人工弁置換術後(経カテーテル人工弁を含む)の合併症の一つとして人工弁周囲逆流(PVL)があり、数%の患者は溶血性貧血あるいは難治性心不全の原因となる。
- これらの症候性PVLに対しては従来再手術が勧められてきたが、高い術後死亡率・合併症率が問題である。
- 海外においてはデバイスを用いた経カテーテルPVL閉鎖が以前より行われており欧米のガイドラインでもクラス2として推奨されている。

2

## Occlutech® PLD: 多様な形状でより確実にPVLを閉鎖できる



3

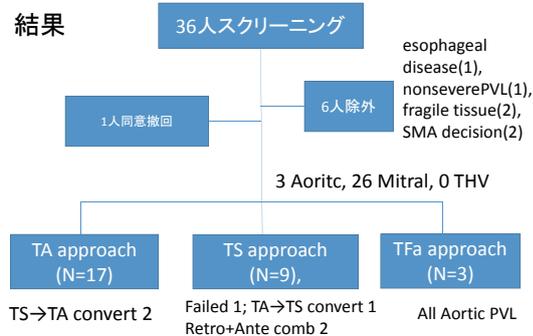
## RESEAL: tRanscathEter cloSurE of pAravalvular Leaks

- 単群, 非盲検, 探索的試験, N=30, Sites=5
- 適応基準:
  - ✓溶血性貧血または薬物抵抗性心不全
  - ✓再手術がハイリスクである
- 主要評価項目: PVL閉鎖の成功率, 30日あるいは院内死亡
- 使用デバイス: Occlutech PLDデバイス
- アプローチ: Transapical(TA)/Transseptal(TS)/TransAortic(TFa)
- 副次評価項目: 心不全および溶血性貧血の改善度
- コアラボによる経食道エコー画像の評価を行う



4

## 結果



5

## 結果: 患者背景

男性	10/29(34.4%)	クレアチニン値	1.46±1.0 mg/dl
年齢	72±8.8	心房細動	3/30 (10%)
体表面積	1.43±0.22	左室駆出率	64.1±11.8% (EF<50: 3/29)
NYHAクラス I / II / III / IV	1/6/22/0	肺高血圧	22/29 (75.8%)
6分間歩行距離	314.2±97.5m	溶血性貧血	20/30
QOL	49.7±21.5	心不全	29/30
STS	8.92±4.9%	Aortic PVL	3 (1 Mechanical, 2 Bioprosthesis)
Logistic Euroscore	25.6±13.5%	Mitral PVL	26 (23 Mechanical, 3 Bioprosthesis)

6

結果:手技関連

手技時間	3.78±1.48 hr
デバイスと人工弁との干渉	1/29
術中合併症	2/29 ( Device embolization, Cardiac tamponade)
緊急開胸手術	0/29
術中輸血	24/29 (ave 4.1±1.9U)
造影剤量	24.9±32.8 cc
透視時間	80.6±56.7 min,
透視線量 (Gy)	1876.3±1437.11 mGy (285-5880)

7

主要評価項目:安全性

**30day or in-hospital 3.5%(1/28)**

All-cause Mortality during F/U period: 7.14%(2/28)  
CV related mortality during F/U period: 3.5% (1/28)

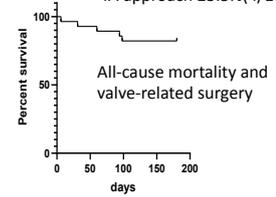
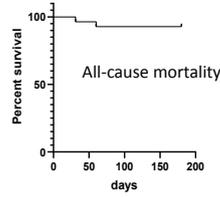
Death and Valve surgery: 17.8%

Aortic PVL 0% (3/3)

Mitral PVL 20%(5/25)

TS approach 11%(1/9)

TA approach 23.5%(4/17)



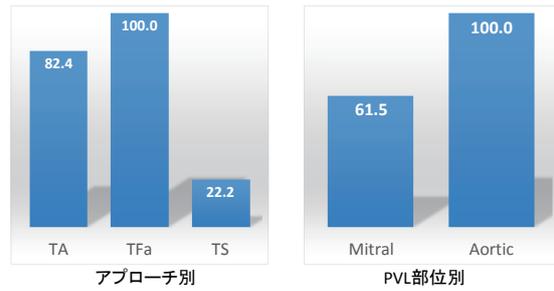
8

主要評価項目-有効性:  
施設評価とコアラボ評価



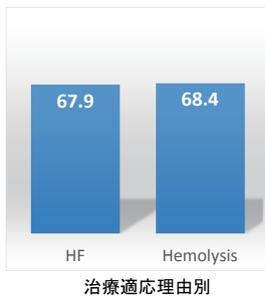
9

有効性評価procedural success(コアラボ評価)



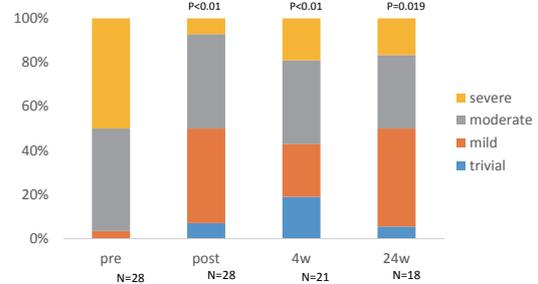
10

有効性評価procedural success(コアラボ評価)



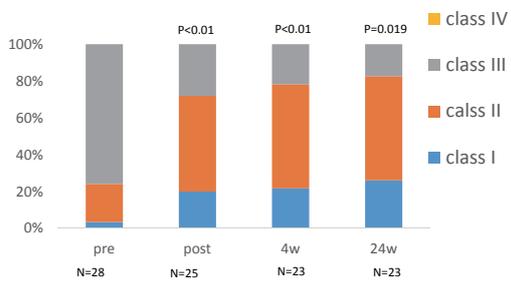
11

副次評価項目:経食道心エコーによるPVL評価  
(コアラボ解析)



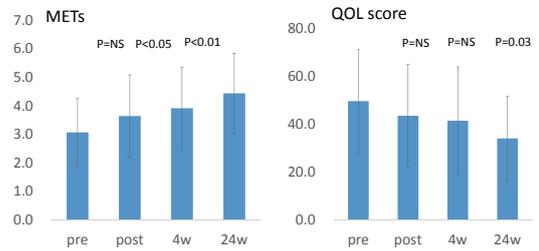
12

副次評価項目:NYHA心不全クラス



13

副次評価項目:  
METsスコア & QOLスコア



14

まとめ

- Occultech PLD デバイスを用いた経カテーテルPVL閉鎖術は技術的に可能であり、有意にPVL重症度を減少することができた。
- 心不全ならびに溶血性貧血の改善が認められた。
- 経心尖部アプローチのほうがやや高い有効性を示した。

15

# 遺伝子組換えヘルペスウイルスを用いたがんのウイルス療法の臨床開発



藤堂 具紀

東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 先端がん治療分野 教授

### 略歴

- 1985年 東京大学医学部医学科卒業
- 1990年 独エアランゲン・ニュルンベルグ大学研究員
- 1995年 米ジョージタウン大学研究員 1998年 同助教授
- 2000年 米ハーバード大学マサチューセッツ総合病院助教授
- 2003年 東京大学医学部講師 2008年 同特任教授
- 2011年 東京大学医科学研究所教授

専門領域: 脳神経腫瘍学、ウイルス療法、トランスレーショナルリサーチ

## 概要

がん細胞特異的に複製し破壊するウイルスを使った「ウイルス療法」は、放射線治療や化学療法が効かないがん幹細胞をも根絶しうる革新的ながん治療法である。単純ヘルペスウイルス I 型 (HSV-1) はがん治療に有利な特徴を多く有し、特に研究開発代表者が開発した第 3 世代 HSV-1 (G47 Δ) は、人為的三重変異によって高い安全性と強力な抗腫瘍作用を実現した。G47 Δ は、がん細胞に限局して高いウイルス複製能を呈するように改良されて直接的な殺細胞作用が増強しただけでなく、特異的な抗腫瘍免疫を強力に惹起するように設計されたため、免疫を介して遠隔の病巣にも抗腫瘍効果を発揮する。本研究は、G47 Δ の臨床開発をアカデミア主導で完

遂し、ウイルス療法をがん治療の選択肢として普及させることを目指した。目標達成に向け、膠芽腫を対象とした G47 Δ の可及的短期間での再生医療等製品承認の戦略を探る一方で、全固形がんへの適応拡大を図るために、固形がんに対する腫瘍内投与の安全性 POC 取得を目的とした前立腺癌、嗅神経芽細胞腫の臨床試験を継続するとともに、播種病変に対する胸腔内・腹腔内投与の安全性 POC の確立を目的とした悪性胸膜中皮腫に対する臨床試験を開始した。さらに、G47 Δ の製造販売承認および適応拡大を見据えて、ウイルス療法を「創薬」として発展させる技術開発を図った。

## 遺伝子組換えヘルペスウイルスを用いた がんのウイルス療法の臨床開発

東京大学 医科学研究所 先端医療研究センター  
先端がん治療分野  
藤堂 具紀

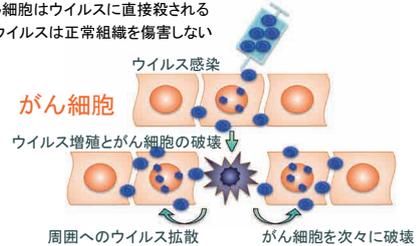
令和元年度革新的医療技術創出拠点プロジェクト成果報告会 2020.3.6

1

1

## がんのウイルス療法

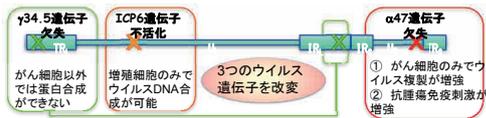
- 増殖するウイルスを用いたがんの新しい治療法
- ウイルスの遺伝子を操作して、がん細胞のみで増殖するウイルスを人工的に作って治療に用いる
- 感染したがん細胞はウイルスに直接殺される
- がん治療用ウイルスは正常組織を傷害しない



2

2

## 第三世代がん治療用ヘルペスウイルス G47Δの構造



### G47Δの臨床開発

2016年2月 先駆け審査指定品目に選定

対象疾患	投与方法	開始・終了	試験種	治験/非治験
膠芽腫 (悪性脳腫瘍)	定位脳手術による腫瘍内投与 2週間以内(2回)	2009年11月 2014年11月終了	I-IIa	非治験 (終了)
膠芽腫 (悪性脳腫瘍)	定位脳手術による腫瘍内投与 4週間毎に繰り返し投与(最大6回)	2016年5月 2018年7月登録終了	II	治験(国際主導)
ホルモン療法抵抗性の再発前立腺癌	経陰道的に前立腺内投与 2週間毎で2~4回	2013年5月 2016年10月終了	I	非治験 (終了)
再発嗅神経芽細胞腫	内視鏡下に経鼻的に腫瘍内投与 4週間毎に繰り返し投与	2013年9月	I	非治験
悪性胸腺中皮腫	胸腔内投与 4週間毎に繰り返し投与(最大6回)	2018年11月	I	非治験

3

3

## 再発膠芽腫患者に対するG47Δの臨床試験

### First-in-human臨床試験

- 対象疾患 : 手術・放射線治療・化学療法後の再発膠芽腫
- 試験デザイン: 第 I - II a 相。段階的用量増加。
- 投与方法 : 定位脳手術による腫瘍内投与。2週間以内に同症標に2回投与。
- 用量増加方法 : 3例ずつ用量を増加し安全な用量を設定。  
設定用量で更に症例追加。

- 主目的 : 安全性の評価。
- 評価期間 : 投与後3ヶ月間。

G47Δ(1 x 10<sup>9</sup> pfu x 2回)  
の脳腫瘍内投与は  
安全

2009年5月	厚生労働大臣の承認
2009年11月	東大病院での被験者登録開始
2012年3月	研究チームが東大医科研に移転
2013年3月22日	実施計画の承認(厚労大臣)
2013年5月13日	カルタヘナ法第一種使用規程の承認(厚労大臣・環境大臣)
2014年1月	東大医科研での被験者登録開始
2014年11月	被験者登録終了

4

4

## G47ΔのFIH臨床試験で判ったこと(効果)

### 短期効果(数日~2週間以内)

- MR画像上、ウイルス投与後短期にウイルス投与領域の造影効果が消失する
- MR画像上、ウイルス投与直後から造影領域(腫瘍全体)が拡大する

### 長期効果

- 画像上、抗腫瘍免疫を介した腫瘍の縮小が4~5ヶ月後より見られ、CR(完全消失)を来すこともある

5

5

## 去勢抵抗性前立腺癌に対するG47Δの第 I 相臨床試験

- 対象疾患 : 再発前立腺癌  
前立腺摘出術を受けていない、ホルモン療法後に再燃した前立腺癌。
- 試験デザイン: 第 I 相。非治験。段階的用量増加(投与回数増加)。
- 投与方法 : 経直腸超音波ガイド下 経陰的(経皮的)前立腺内投与(2カ所)。
- 用量増加 : 3例ずつ投与回数を増加し安全な用量を設定。  
2回投与→3回投与→4回投与(計9例)

- 主目的 : 安全性の評価。
- 評価期間 : 投与後6ヶ月間。

2012年8月7日	厚労・環境大臣の承認
2013年5月	第一コホート開始
2013年12月	第二コホート開始
2014年9月	第三コホート開始
2016年3月	全被験者治療終了
2016年9月	独立データモニタリング委員会
2018年3月	2年間の生存追跡終了→ 終了報告書作成

コホート	投与回数	総投与量	被験者数
第1コホート	2回	6 x 10 <sup>9</sup> pfu	3
第2コホート	3回	9 x 10 <sup>9</sup> pfu	3
第3コホート	4回	1.2 x 10 <sup>10</sup> pfu	3

### 有害事象

G47Δに起因する可能性が高い  
ウイルス投与翌日のリンパ球減少

G47Δの前立腺内への4回繰り返し  
返し投与の安全性POCを確認

6

6

### 嗅神経芽細胞腫に対するG47Δの臨床試験

対象疾患：再発嗅神経芽細胞腫患者

試験デザイン：第Ⅰ相。非治験。

投与方法：腫瘍内投与(2力以上)。内視鏡下 経鼻。

主目的：安全性の評価。

評価期間：最終投与後3ヶ月間。

2013年5月31日 東大医科研遺伝子治療臨床研究審査委員会承認

2013年6月28日 臨床研究実施計画 厚労大臣承認

2013年8月22日 カルタヘナ法第一種使用規程 厚労大臣・環境大臣承認

2013年9月 被験者登録開始

協力施設：自治医科大学耳鼻咽喉科(西野宏教授)

12回の腫瘍内反復投与が可能

嗅節に発生する希少がん  
頭蓋内・眼窩内に進展する  
治療：摘出術→放射線治療  
再発後に有効な治療法なし

ウイラス、尿のがん検出

東大再発患者群の臨床研究

日本経済新聞 朝刊  
平成25年10月8日

7

### 悪性胸膜中皮腫に対するG47Δの臨床試験

対象疾患：進行性の悪性胸膜中皮腫患者

試験デザイン：第Ⅰ相。非治験。

投与方法：胸腔内投与

用量：一定

主目的：安全性の評価

評価期間：最終投与後3ヶ月間

被験者数：6例

4週間おきに投与を反復(最大6回)

協力施設：東京医科大学呼吸器外科(池田徳彦教授)

2016年12月 東大医科研遺伝子治療臨床研究審査委員会申請

2017年5月 遺伝子治療臨床研究審査委員会承認

2017年9月 厚生労働省に実施計画書およびカルタヘナ法第一種使用規程申請

2018年3月28日 厚生労働省の承認

2018年8月 被験者リクルート開始

2018年11月 第一例の被験者登録

G47Δの胸腔内投与の安全性POC

8

### 医師主導治験 膠芽腫を対象としたG47Δの第Ⅱ相臨床試験

対象疾患：残存・再発膠芽腫

試験デザイン：第Ⅱ相。対照群のないオープンラベル

治療薬：G47Δ

投与方法：定位脳手術による腫瘍内投与。投与量は一定

4週間間隔で毎回異なる座標に反復投与。最大6回

主要評価項目：1年生存割合

被験者数：30名(予定) 標準治療にウイラス療法を上乗せして生存期間の延長を検討

2014年7月30日 治験届提出

2014年11月5日 カルタヘナ法第一種使用規程承認

2014年12月 被験者リクルート開始

2015年5月 第一例の被験者登録

2016年2月 厚労省 先駆け審査品目に指定

2017年7月 希少疾病用製品に指定

2018年7月 中間解析 → 高い治療成績

G47Δの膠芽腫に対する有効性POC

第Ⅱ相からの治験スタート

9

### 医師主導治験 膠芽腫を対象としたG47Δの第Ⅱ相臨床試験

中間解析の結果

1年生存割合 (n=13)

92%

⇕

予め設定されたメタ解析に基づく対照値 15%

統計的有意水準が有効中止基準を上回る → 早期の治験終了

10

### 膠芽腫を対象とした第Ⅱ相臨床試験結果を踏まえたG47Δの次のステップ

- 悪性神経膠腫を適応対象として、まもなく製造販売承認申請を行う予定
- 先駆け審査指定品目であるため、申請後6ヶ月を目指して承認される見込み
- G47Δは日本発かつ日本初の増殖型遺伝子組換えウイルス製品
- G47Δは世界初の第三世代がん治療用HSV-1
- G47Δは世界初の悪性脳腫瘍に対するウイルス療法製品
- ウイルス療法の実用化は、がんの治療アプローチを根本的に変える可能性がある

11

### G47Δの今後の展開

全ての固形がんへの適応拡大  
前例のない開発品→制度がない

G47Δの開発は、制度上前例のないことだらけ

- 遺伝子組換えウイルス
- 体内で増えるウイルス
- アカデミア単独で発明・非臨床・製造・治験完了
- 局所投与のがん治療薬
- 局所療法が免疫を介して全身に治療効果
- すべての固形がんにも有効

G47Δの開発の跡に道(制度)ができる

今後もアカデミア主導で前例なき道を開拓し続けることが重要  
→ 一日でも早く全てのがん患者・国民にG47Δを届ける

12

# 革新的医療技術の創出を 支える人材とは

ジャパンバイオデザインによる人材育成  
～医療機器イノベーションエコシステム構築に  
向けた取り組み～

Research Studio powered by SPARKが提供する  
事業化プラットフォーム

Research Studio powered by SPARKからの成果

拠点間ネットワーク・監査に係る取組の活動と成果

AMED橋渡し研究戦略的推進プログラムにおける  
アカデミア所属モニター教育

# ジャパンバイオデザインによる人材育成 ～医療機器イノベーションエコシステム構築に向けた 取り組み～

### 概要

2015年より、東京大学、東北大学、大阪大学が連携し、ジャパンバイオデザインフェローシッププログラムをはじめとした、さまざまな教育プログラムを開発・運営し、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してきた。そして、起業、企業への導出等の成果をあげてきた。また、国際展開の観点から、日米医療機器イノベーションフォーラム、BME-IDEA APACを通じた海外組織との国際連携に関する検討を進めてきた。

2019年度より、新たに筑波大学、名古屋大学、岡山大学、九州大学をはじめとする他大学、地方自治体、産業界等との連携を進

め、これまでに得られた成果を本格的に浸透させるためのフェーズへの移行を目指し、日本バイオデザイン学会を設立した。本講演では、本取組みの概要と将来展望について紹介する。

また、我々の人材育成活動の主たる成果の1つとなるフェローシッププログラム修了生2名（第II期、第IV期大阪フェローアルumnナイ）から、医師・アントレプレナー・ファカルティ（教える側）の視点、エンジニア・産業界への浸透への視点で、彼らが何を思い、どのようなことを学んだのか、現在どのようなことに取り組んでいるのか、について講演を行う。

# 八木 雅和

大阪大学 大学院医学系研究科 招へい准教授



## 略歴

- 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 プログラムディレクター
- 2017年 大阪大学大学院医学系研究科 特任准教授 (常勤)
- 2020年～ 現職

専門領域: 医用工学

大阪大学 八木 雅和

1

実践  
フェロースhipプログラム (10か月)

体験  
専門コース (3か月程度)

理解  
入門コース (1日程度)

2

成果概要

コース 3,111  
特許出願 5+  
起業数 5  
VC投資 3  
進出 1  
スピンオフ企業数 2

支援企業・団体 27  
寄附総額 98百万円

868名 (うち、産業界 712名、医師 67名)

フェロー (15 MDs, 20 Industries, 6 Others) 41名  
専門コース他 121名  
入門コース他 706名

産業界  
医師  
アカデミア

【2020.1.10時点】

3

国際展開に向けた連携

BME-IDEA APAC 2020 @Osaka in July

Toyohashi Live Demonstration Course @Tohohashi in May

JAPAN-US KORE HIF2020 @Kyoto, in Nov

Academia Frugal Industry

4

革新的医療技術の創出を支える人材とは

## 日本バイオデザイン学会設立(2019年11月)



・**バイオデザイン学**(日本版バイオデザイン)の確立とその浸透・普及を、産官学医が連携して進めていくための「プラットフォーム」として学会を組織する。

- 産官学だけでなく、病院・医療従事者を含めた「**産官学医**」
- 「ニーズに根差した医療機器開発のプラットフォームを**日本で確立**すること。

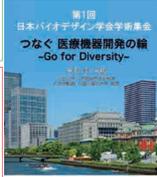
・**アカデミアと産業界**にとっての各々の「意義」と「役割」

➢**アカデミア・バイオデザイン学**(日本版バイオデザイン)の確立

- ① 大学発Start-upの実現(継続的にStart-upを生み出していくこと)
- ② 人材育成(1):講師・指導者の養成
- ③ 人材育成(2):イノベーション人材(実施・管理)の輩出

➢**産業界・イノベーション創出の土壌を醸成(医療機器開発に於ける5S)**

- ① 短中期的には、企業内の「人材育成」
- ② 中長期的には、医療機器開発の「基本思想」として根付かせること。
- ③ 上記①②を進めていくことで、具体的な医療機器開発の実績を生み出す。



# 梶田 浩禎

大阪大学 大学院医学系研究科 心臓血管外科 医員



## 略歴

- 2016年～ 大阪大学大学院 医学系研究科 入学  
ジャパンバイオデザイン 第II期大阪フェロー
- 2017年 大阪大学大学院 医学系研究科  
バイオデザイン学共同研究講座 特任研究員
- 2019年 Stanford Biodesign GFIT 修了
- 2020年～ 現職

専門領域:心臓血管外科学、医療機器開発、人工知能

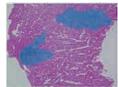
## 梶田浩禎 Hirotsuda MASUDA



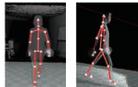
35歳  
大阪大学 心臓血管外科医



- ・ 2009年～ 初期臨床研修開始
- ・ 2015年 日本外科学会専門医取得
- ・ 2020年 心臓血管外科専門医取得
- ・ 研究テーマ 循環器領域における人工知能の活用



心臓移植後の病理検査



フレイルの定量評価

1

## Japan Biodesignと出会う前後の変化



心臓血管外科領域で革新的な治療を行えるデバイスをもっと発信したい!!



医師の知識と経験が加わらなければ医療機器開発チームは成立しない!!

- ・ デザイン思考のことは知らず
- ・ 医療機器開発の手順も知らず
- ・ 特許戦略やビジネスモデルのことも知らず
- ・ 日本の医療機器開発の問題点も知らず

1年後

- ・ デザイン思考はものづくりで必須だと知った
- ・ 医療機器独特の難関ポイントを知った
- ・ ビジネスには特許とビジネスモデルが重要であり、いかに医者が無知で世間知らずか知った
- ・ 他職種の方達と共通認識を築くには言語や文化の違いがあるのでかなり大変である

2

## 私の周辺にいる医師の話

- ・ 日本で医療機器開発しようと思ってもどこに話をもっていけばいいかわからない
- ・ アイデアを思いついたことはあるけど誰も相手にしてくれなかった
- ・ 日本でデバイスを作るよりは、良くできた海外製品を使って上手な使い方を世界に披露する方が日本人には向いている

医療機器開発の方法を教えられる医師になって医師の世界観を変えていきたい!!



Global Facultyの道へ進む

3

## Global Faculty In Training (GFIT)



Biodesign methodを教えるために必要な知識と技術を習得

4

## Facultyになった後…

### 1. アカデミアへのBiodesign methodのセミナー



### 2. 企業とのBiodesign methodを用いた医療機器開発

- ・医療系企業 1社
- ・非医療系企業 4社

### 3. 自治体・医師会へのBiodesign methodのセミナー

- ・沖縄県
- ・日本医師会

© 2019 Japan Biodesign Osaka

5

## 心不全検出デバイスの開発

- ・ Japan Biodesign 2期フェロー時代の製品開発を大手メーカー2社と共に開発中
- ・ 活動量・末梢冷感・心雑音を検出するシステムで特許出願済み
- ・ 次年度から実際の患者でfeasibility study (臨床研究)を開始予定

© 2019 Japan Biodesign Osaka

6

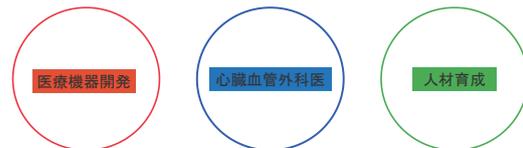
## 臨床医としての価値

- ・ 外科医としての根源は無くさない (目の前の患者さんも重要!!)
- ・ 心臓血管外科の手術にも携わることで最先端の医療現場のニーズを常に更新
- ・ 医療現場のスタッフとの繋がりを持ち、ニーズ検証をいつでも行える環境を維持する
- ・ 企業の医療現場観察の際に自分がアテンドする
- ・ 自分たちが開発した製品をいつでも使える環境を維持する

© 2019 Japan Biodesign Osaka

7

## 10年後は…



この全てを行える外科医の新しいキャリアパスを創っていききたい

© 2019 Japan Biodesign Osaka

8

## 二松 史哉

シスメックス株式会社 技術戦略本部 R&D 戦略部



### 略歴

- 2010年 大阪大学大学院工学研究科 応用物理学コース 修了
- 2010年 シスメックス株式会社入社(中央研究所)
- 2018年 ジャパンバイオデザイン 第IV期大阪フェロー
- 2019年～ 現職

専門領域: 光物理学、デジタル医療

1

2

3

4

革新的医療技術の創出を支える人材とは

### フェローシッププログラム活動

Nov. 2018 Jan. 2019 Feb. 2019 Mar. 2019 May 2019 June 2019 July 2019

Need Identify Solution Invention Business Implementation

Needs finding & discussion Brainstorming for solution concepts

Prototyping with 3D printer, & feedbacks from MDs

Start-up Company Launched !!

Quattro 株式会社クアトロメディカルデバイス

代表取締役(CEO): 藤井 豊彦 PhD 取締役(CMO): 坂下 佳二 MD

5

### 2019/2 シリコンバレー・スタンフォード大学での経験

Highlights from HEMSS 2019

Wearable and IoT Devices

PRODUCT DEVELOPMENT

Mentoring w/ Stanford Univ. faculties

Design thinking lecture

Startup & VC visiting

2 week externship @ Voler Systems

6

### バイオデザイン フェローシッププログラムから学んだこと

- ✓ **Need-pull approach**  
解決すべき課題の価値に徹底的にフォーカス
- ✓ **Due diligence at early stage**  
取り掛かる前に、プロジェクトの本質を見極める  
各プロジェクトの事業面のリスクを定量的に比較
- ✓ **Networking - Open innovation**  
プロジェクト加速のため、社内だけでなく社外も

7

### 帰社後の取り組み / 現在地

①知る/教わる ~2019/7

②教える 2019/8~

③実践する

バイオデザイン手法の社内への浸透

- ✓ ニーズ主導の医療機器開発マインドの醸成
- ✓ 社内研究開発者と外部(特に医師/医療従事者)との接点の構築
- ✓ (教えることによる)自身へのバイオデザイン手法のより深い定着

8

### 社内研究開発部門への、バイオデザイン手法の浸透

シスメックス社内 1Dayワークショップ

- ✓ 大阪大学 八木先生・坂下先生をお招きし、社内 R&D 担当者を対象とした1Dayワークショップを開催

メンタリングセッションの企画・開催

- ✓ 社内プロジェクトの事業面・社会実装面の課題に対して、バイオデザインの観点からメンタリング
- ✓ 大阪大学のファカルティ陣と二松が講師として参加

**2019年度実績**  
ワークショップ参加者 16名  
バイオデザインの浸透・動機付け

**2019年度実績**  
4件のメンタリングセッションを実施  
内2件は継続してバイオデザイン相談会を実施中  
「バイオデザイン発」として、社内プロジェクトの起案準備中

9

研究開発と事業化のキャップを埋める人材になるべく、今後も精進いたします  
ご指導・ご鞭撻の程、よろしく申し上げます

10

Lighting the way *with* diagnostics

11

# Research Studio powered by SPARK が提供する事業化プラットフォーム



小柳 智義

筑波大学 医学医療系 教授  
つくば臨床医学研究開発機構 TR 推進・教育センター長

### 略歴

- 1996年 大阪大学工学部応用生物工学科卒業
  - 2001年 大阪大学大学院理学研究科博士後期課程修了  
産業科学研究所所属 博士(理学)取得
  - 2001年 理化学研究所播磨研究所(日本学術振興会特別研究員)
  - 2002年 Postdoctoral Fellow, Stanford University School of Medicine
  - 2008年 大阪大学スーパー産官学連携機構 国際産官学連携アドバイザー
  - 2008年 カルナバイオサイエンス株式会社 事業開発部 マネージャー
  - 2010年 ライフテクノロジーズジャパン株式会社 ビジネスディベロップメントマネージャー
  - 2013年 株式会社サイフューズ 研究開発担当シニアマネージャー
  - 2014年 京都大学 学術研究支援室 リサーチ・アドミニストレーター
  - 2014年 京都大学大学院医学研究科「医学領域」産学連携推進機構 特定准教授
  - 2018年 現職
- 専門領域: ライフサイエンス分野におけるスタートアップ企業創出

### 概要

ボストン、シリコンバレー、サンディエゴなどの地域の主要な大学、病院ではスタートアップをこれまでよりさらに活用した効率的な技術移転の仕組みを構築し、エコシステムを構築している。筑波大学ではこれらの地域の大学やインキュベーターと連携し、日本国内でのエコシステム構築に向けて活動を行ってきた。2018年度からは慶應義塾大学とともにトランスレーショナルリサーチのトレーニングプログラムである Research Studio powered by SPARK を実施している。本プログラムは2019年にはさらに4大学を加え、3日間のブートキャンプ、10回のワークショップ、2回の英語ピッチを行っている。

製品開発、ビジネスモデル、対外的な情報発信の能力を身に付け、さらに世界市場環境を想定した事業開発モデルを構築することで、最初からグローバル企業として事業創出を行うプラットフォームを構築した。既に9チームの支援を実施しており、資金調達成功例も出てきた。最近では他大学やベンチャーキャピタルから資金調達を目指すプロジェクトのトレーニングの依頼もある。本講演では同プログラムの紹介とともに、日本で医療系の製品開発を加速し、継続的にイノベーションを創出するエコシステム構築に向け、Research Studioの有意性と発展に向けた課題を述べる。

# Research Studio 2020

powered by SPARK

医療に特化した国内初のアクセラレーションプログラム

March, 2020  
Tsukuba Clinical Research and Development Organization (T-CReDO)  
University of Tsukuba

1



## Research Studio powered by SPARKって何？

- ・ トランスレーショナルリサーチのための**アクセラレーションプログラム**であり、Bootcampと10回のグループワークを経て、**起業のための事業計画**を作ります。
- ・ 筑波、慶應義塾、京都、大阪、岡山、九州の6大学が拠点として実施しています。
- ・ **研究成果を、ベンチャー起業を通じて実用化を目指す研究者**を対象としており、CEO候補者、臨床開発の専門家（医療者を含む）も参加可能です。
- ・ その他、つくば、東京、各地での講演活動を行っています。

IMAGINE THE FUTURE.

2



## 対象とする受講者

1. 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**医療シーズ\***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. **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(ただし、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)。
3. 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**。

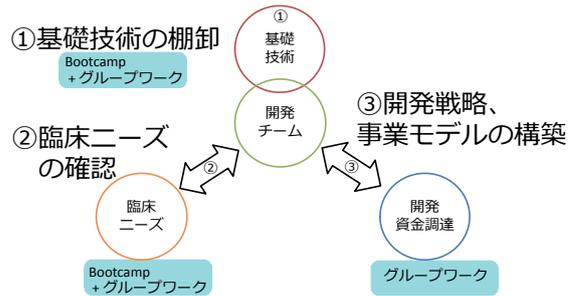
\*アカデミアの研究成果を活用した医薬品・医療機器・再生医療等製品等の革新的医療シーズであり、AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム拠点の機能を利用することを想定します。  
\*\*科学技術振興機構 大学発新産業創出プログラム(START)の事業プロモーターなど。

IMAGINE THE FUTURE.

3



## Research Studioで行うこと



IMAGINE THE FUTURE.

4



## Research Studio2020の構成



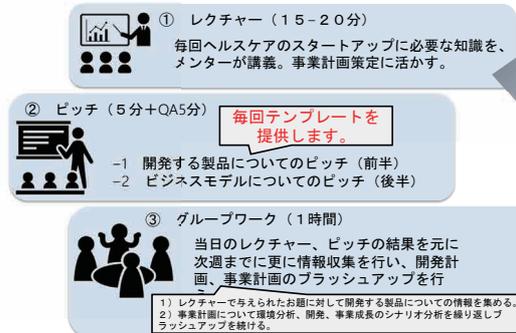
事務局より国内外での事業発表の機会を数多く紹介します。  
優秀チームは米国でのトレーニング、ピッチイベントに派遣

IMAGINE THE FUTURE.

5



## 毎週のグループワークのイメージ



IMAGINE THE FUTURE.

6

## 手厚いメンターサポートと、プロフェッショナルによるチーム構成



- 臨床現場の情報、
  - 規制の実務経験者、
  - 知財専門家、
  - 投資家
- との密接な議論を通じて、開発計画、事業計画をブラッシュアップ！

IMAGINE THE FUTURE.

7

## UCSD研修

### 目的

- 米国での臨床ニーズ/マーケットの検証（顧客ヒアリング含む）。
- 米国での開発環境の調査とパートナー探索。
- シリアルアントレプレナーなど高度なメンターから事業アドバイスを得る。
- 運営ノウハウの蓄積（日本側スタッフ）

### 効果

- UCのシステムで治験を行う場合を仮定し、実際の米国での治験について具体的なプランを議論し、必要となる資金量が見えた。
- 類似の治験の例から、米国での標準治療、治療現場の日米の違い、エンドポイント、症例の登録、除外基準などの議論が進んだ。
- アドバイザー候補と出会えた。
- メンターから高く評価され、積極的に事業化に向けたあらゆる手立てを尽くして検討してくれた状況を見ると、日本の技術が世界で通用することがわかった。
- 反面、資金、人材など、日本のビジネス環境に課題が多いことが浮き彫りにされた。

IMAGINE THE FUTURE.

8

9

## Research Studio powered by SPARK からの成果



菅 愛子

株式会社メトセラ 経営企画部 マネージャー

略歴

2007年3月 千葉大学薬学部 総合薬品科学科 卒業(薬剤師免許取得)

2007年3月 千葉大学大学院 医学薬学府 総合薬品科学科 修了

2007年4月～ 2018年3月 中外製薬株式会社

2017年3月 慶應義塾大学大学院 経営管理研究科 修了

2018年4月～ 株式会社メトセラ

専門領域:薬学、有機化学、経営学

### 概要

“Revolutionizing the Way We Treat Heart Failure”- 心不全治療に、革命を起こす

メトセラは細胞医薬品 VCF により慢性心不全に新規治療法を提供するため研究開発を行っています。これまで、VCF は優れた心組織再生効果を示し、動物試験において心機能改善が確認されています。現在は、治験実施に向け計画を最終化している段階です。

Research Studio 2018 powered by SPARK への参加目的は、研究・臨床応用・事業化を包括的に議論し戦略を精密化していくことでした。筑波大学における半年のプログラムで

は、講師やチューター、臨床医との議論を通し、VCF 上市に至る臨床計画・事業戦略をメトセラの経営計画へと反映することができました。また米国サンディエゴでの研修・実地調査では、米国における臨床応用や事業環境について学び、今後の海外展開における道筋を検討することができました。Research Studio 2018 powered by SPARK で得た国内外の人的ネットワークは、プログラムが終了した現在でも事業の推進に活かされており、今後も更なる取り組みを図る中で活用していきたいものと考えています。



1



2

リサーチスタジオ参加にあたっての課題感

**メトセラの課題**

- 臨床医がチーム内にいない研究開発型ベンチャーのため、臨床医のメンタリングが今後の事業開発のキーに
- 海外展開を見据えてチームも構成しているものの、海外でのアドバイザー獲得やフットプリント確立が課題

ベンチャーが弱点にしている部分を、アクセラレーションプログラムを通じて補完

事業化加速

メトセラの弱点

臨床・兼事 海外展開

技術・事業化

3

実施概要

Research Studio @筑波大学での検討項目

市場環境	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床ニーズ</li> <li>業規制</li> <li>保険償還</li> </ul>
技術ポジション	<ul style="list-style-type: none"> <li>競合状況</li> <li>特許戦略</li> </ul>
事業環境	<ul style="list-style-type: none"> <li>バイオベンチャーへの投資環境</li> <li>投資家のニーズ</li> <li>ビジネス規制</li> </ul>

Research Studio @UCSDでの成果

海外展開戦略	<ul style="list-style-type: none"> <li>開発国と市場国の整理</li> <li>海外投資家とのコミュニケーション</li> <li>Global KOL獲得の重要性</li> </ul>
--------	--

4

メンタリングの振り返り

**支援プロセスの概要**

- 定期的なメンターとミーティングを行い、ビジネスモデル・ファイナンス・臨床開発計画等の幅広い観点からメンタリングを実施
- 全体の進め方のファシリテーションが入っているため、開始当初よりアウトプットのイメージ(=投資家向けピッチ)を持ちながら進めることが可能

**得られた成果**

- 継続的にメトセラの技術内容について知って頂きながら、より深い支援を受けることができた
- 事前検討をベースに、サンディエゴプログラムでの学びを深めることができた
- 次のファイナンス実施に向けて、海外の臨床医からもアドバイスを得ながら進めることができる意義は大きい

5

チーム

多様なバックグラウンド・経験を有する経営企画・事業開発チーム  
～あらゆる物事に自律的に取り組む～

日泰来で研究  
↓  
インターン中

韓米日で研究  
(Ph.D.)  
↓  
バイオベンチャー  
↓  
留学中

薬剤師  
↓  
製薬会社  
研究/事業性評価  
↓  
留学

投資銀行  
↓  
留学  
↓  
創業

6



7

## 拠点間ネットワーク・監査に係る取組の活動と成果



宇井 英明

東京大学医学部附属病院 臨床研究ガバナンス部 部長

略歴

- |             |  |
|-------------|--|
| 1996年       | 慶應義塾大学大学院理工学研究科博士課程修了                                    |
| 1996年～2008年 | 北里研究所、北里大学薬学部、北里生命科学研究所／<br>北里大学大学院感染制御科学府 (研究員、助手、専任講師) |
| 2008年～2018年 | PMDA信頼性保証部・国際部   |
| 2016年       | ICH-E6(R2)専門家部会  |
| 2018年～現在    | 東京大学大学院医学系研究科特任教授／<br>東京大学医学部附属病院臨床研究ガバナンス部長             |

### 概要

拠点間ネットワーク・監査に係る取組は、2017年度より開始され、各拠点に一部協力機関を加えたメンバーにより活動を行ってきた。本取組は、監査の質と費用対効果の向上を目指すことで、研究開発の品質向上・効率化に資することを目的とする。

本取組では、監査担当者育成と監査における課題解決を二本柱とし、前者では、研修の

実施とともに、その研修の質向上に向けた検討、後者では、監査における懸案事項の検討や監査のあり方に関する検討を行った。

本報告会においては、その経緯とともに、主な成果として、研究者向け啓発資料「監査とは」の発行、監査における課題Q&Aの公開、監査担当者養成研修カリキュラムの作成について、紹介する。

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 補助事業  
橋渡し研究戦略的推進プログラム  
拠点間NW(監査に係る取組)

## 拠点間ネットワーク・監査に係る取組の活動と成果

東京大学医学部附属病院  
臨床研究ガバナンス部  
宇井英明

1

## 報告内容

1. 事業概要・実施計画  
(1) 事業概要の要点  
(2) 実施計画の要点【2017～2022年度】
2. 主な実施状況【2017～2019年度】  
(1) 監査担当者研修  
(2) WGによる検討
3. WGによる検討の主な成果  
(1) 研究者向け啓発資料「監査とは」  
(2) 監査における課題Q&A  
(3) 監査担当者養成研修カリキュラム

2

## 事業概要の要点(1)

### I. 目的

- 研究開発の品質の向上、効率化
- 拠点内外の監査(特に医師主導治験・臨床研究)の質、費用対効果の向上を目指す。

### II. 全体計画

- ① 専任の監査業務を行う人材(以下、監査担当者)を確保し、均質、かつ質の高い監査が可能になるよう、拠点間ネットワークを利用し、当該人材に対して教育を施す。
- ② 各拠点担当者(1～2名程度)から構成されるWGを定期的に開催し、事例の報告、懸案事項等に関する検討を行う。

3

## 事業概要の要点(2)

### III. 実施内容

#### (1) 人材の雇用及び教育、活用

- ① 各拠点は専任の監査担当者を1名程度確保する。
- ② WGは、医師主導治験等において一定の品質を担保できるように確保人員に対して標準化された教育計画を策定し、教材を作成する。
- ③ 策定した計画にしたがい、教育を実施する(年1回以上)
- ④ 教育の実施後、実際に治験等の監査業務に従事する

#### (2) WGの開催、報告

- ① 拠点担当者によるWGを定期的に開催し、事例の報告、懸案事項等に関する検討を行う。
- ② 適宜、拠点に対し、また拠点調査会議や成果報告書等において報告を行う。

4

## 報告内容

### 1. 事業概要・実施計画

- (1) 事業概要の要点
- (2) 実施計画の要点【2017～2022年度】

### 2. 主な実施状況【2017～2019年度】

- (1) 監査担当者研修
- (2) WGによる検討

### 3. WGによる検討の主な成果

- (1) 研究者向け啓発資料「監査とは」
- (2) 監査における課題Q&A
- (3) 監査担当者養成研修カリキュラム

5

## 実施計画の要点【2017～2022年度】(1)

### 1. 教育(監査担当者育成)

- (1) WGで検討した教育計画に従って、監査担当者研修を実施する
  - ◎ 導入研修・継続研修、初級研修・中級研修等について計画、実施する。
  - ◎ 講義、ワークショップ・事例検討、ロールプレイ等により行う。可能であればOJTも検討する。
- (2) 教育実施後に教育効果を評価し、教育計画・カリキュラムの改善を行う。

6

## 実施計画の要点【2017～2022年度】(2)

### 2. WGIによる検討

#### (1) 監査担当者の要件、教育内容・教育計画の検討

- ◎ 各拠点の監査担当者の経歴・経験・スキル等を把握し、監査担当者として必要なスキル・コンピテンシー、要件等を検討する。
- ◎ アカデミアの監査担当者に必要な教育カリキュラム・教育計画を作成する。

#### (2) 監査や信頼性に係る懸案事項、事例の収集と検討

- ◎ 各拠点から懸案や事例を収集し、対応を検討する。
- ◎ 検討結果を集積し、監査の標準的な判断の参考となるよう、データベース化、Q&A等を作成する。拠点の監査担当者間で共有し、将来的にHPで公開する。

7

## 実施計画の要点【2017～2022年度】(3)

### 2. WGIによる検討

#### (3) 監査のあり方の検討

- ◎ QMSの重要な機能として監査をとらえ、品質管理(モニタリング、データマネジメント等)と品質保証としての監査のあり方を検討する。
- ◎ その為に、各拠点のQMS体制、品質管理体制、監査体制、監査実施状況等の実態を分析し、今後のあり方を検討する。
- ◎ ICH-E6(R2)GCPの改訂内容や、臨床研究法の実施省令等への対応も含めて、監査のあり方を検討する。
- ◎ 共同監査体制の可能性についても検討する。

8

## 実施計画の要点【2017～2022年度】(4)

### 3. その他(他の組織との連携)

#### (1) モニタリングWGとの連携

- ◎ 情報交換、連携
- ◎ 必要に応じて品質管理・品質保証に関する活動の方向性、品質等に関する事例について共同検討

#### (2) 海外アカデミアのQM、QA部門等との連携

- ◎ 欧米(例: Duke大学)のアカデミアのQMS・監査機能等の実態の情報を収集し、可能ならば、QM、QA部門の監査部門等による研修等の機会を設定

#### (3) 拠点以外アカデミアとの連携

- ◎ 監査や信頼性に係る事例や懸案情報を収集・検討

9

## 報告内容

### 1. 事業概要・実施計画

- (1) 事業概要の要点
- (2) 実施計画の要点【2017～2022年度】

### 2. 主な実施状況【2017～2019年度】

- (1) 監査担当者研修
- (2) WGIによる検討

### 3. WGIによる検討の主な成果

- (1) 研究者向け啓発資料「監査とは」
- (2) 監査における課題Q&A
- (3) 監査担当者養成研修カリキュラム

10

## 実施状況概要【2017～2019年度】(1) 研修-1

### 第1回

■開催: 2018年3月14日 9:30～17:00

■受講者数: 24名(橋渡し拠点・臨床研究中核病院より)

■研修内容: 初級者養成(導入研修)として、講義、理解度テスト

- 医薬品の臨床試験の監査の考え方と手法の要点を理解することを目的
- 「監査」の意味を理解、「試験の監査」「システム監査」を理解し、研修の最後に、システム監査の考え方を応用してベンダー監査についても言及
- 受講によって、以下の習得を目指す

- ・ 監査の手順と流れの理解 [全体の流れ]
- ・ 監査対象に応じたチェックリストの作成と使用方法の習得 [実施]
- ・ 監査計画書、監査報告書、監査証明書の記載の理解 [計画・報告]

11

11

## 実施状況概要【2017～2019年度】(1) 研修-2

### 第2回

■開催: 2019年3月5日 9:30～17:00

■受講者数: 22名(7拠点とその他を含む10施設)

■研修内容: 初級者養成(継続研修)として、講義、事例演習

- 1) 講義・説明 ・2017年度研修(監査概論講義)の振り返り  
・品質保証(QA)と品質管理(QC)の違い
- 2) 事例演習(グループ、経験者による初級者の誘導=双方向)
  - ・ 医師主導治験の模擬監査
  - ・ 課題: ① 教育記録、② 同意取得、③ 治験薬管理
  - ・ 資料確認、問題・逸脱・不遵守の検討、報告書文案の作成
- 3) 発表、質疑応答、解説

12

12

### 実施状況概要【2017～2019年度】(1)研修－3

#### 第3回

- 開催: 2019年6月25日 9:30～17:00
- 参加: 21名(8拠点とその他を含む12施設)
- 研修内容: 初級者養成(継続研修)として、講義、事例演習
  - 1) 講義・説明: 監査における留意点(インタビュー含む)
  - 2) 事例演習(グループ、経験者による初級者の誘導=双方向)
    - ・医師主導治験の模擬監査(模擬インタビュー含む)
    - ・課題: ① IRB審査資料、② 治験薬管理
    - ・資料確認、問題・逸脱・不遵守の検討、報告書文案の作成
  - 3) 発表、質疑応答、解説

13

### 実施状況概要【2017～2019年度】(1)研修－4

#### 第4回

- 開催: 2020年3月5日(13:00～17:00)、6日(9:30～16:00)
- 参加: 13名(7拠点とその他を含む8施設)予定  
→新型コロナの影響により、東大内の新任者1名を対象として実施
- 研修内容: 初級者養成、講義、実演、事例演習  
=第1～3回の構成を統合・改善し、単回の初級者養成研修とした
  - 1) 講義・説明: 監査とは、監査の流れ、データの流れ、監査の確認事項
    - ✓ 監査の基礎知識・流れを理解するとともに、事例演習に必要な具体的な知識を網羅

14

### 実施状況概要【2017～2019年度】(1)研修－5

#### 第4回(つづき)

- 研修内容(つづき):
  - 2) 実演: 監査当日の流れ、監査報告書作成(事例演習との組合せ)
    - ✓ 初級者養成研修として演習の対象とならない部分を実演
  - 3) 事例演習(グループ):
    - ・医師主導治験の監査証拠確認～インタビュー～所見まとめ
    - ・課題: 治験薬管理
    - ✓ 初級者(主任者の指示を受けて実施・報告する者)として担当することが想定される部分を演習
  - 4) 発表、質疑応答、解説

15

### 報告内容

1. 事業概要・実施計画
  - (1) 事業概要の要点
  - (2) 実施計画の要点【2017～2022年度】
2. 主な実施状況【2017～2019年度】
  - (1) 監査担当者研修
  - (2) WGによる検討
3. WGによる検討の主な成果
  - (1) 研究者向け啓発資料「監査とは」
  - (2) 監査における課題Q&A
  - (3) 監査担当者養成研修カリキュラム

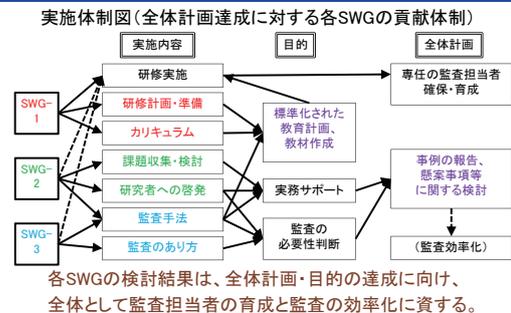
16

### 実施状況概要【2017～2019年度】(2)WG全体－1

- > 全体計画: 人材育成、懸案事項検討
- > 計画達成に向け、SWG活動にて、以下を検討
  - ① SWG-1 監査担当者研修
    - ✓ 標準化された教育計画策定(研修カリキュラム・研修実施計画策定)
  - ② SWG-2 課題抽出と検討
    - ✓ 監査に係る事例・懸案事項を収集し、対処法を検討
    - ✓ 監査に対する研究者の理解不足を懸案の一つと認識し、啓発資料(パンフレット)を作成
  - ③ SWG-3 監査のあり方について
    - ✓ 監査要否の判断基準例の作成(「必要に応じて」とは?)
    - ✓ QMSにおける監査の役割を検討

17

### 実施状況概要【2017～2019年度】(2)WG全体－2



18

### 実施状況概要【2017～2019年度】(2) SWG-1

#### SWG-1の活動(監査担当者研修)

※ 標準化された教育計画策定(研修カリキュラム・研修実施計画策定)



- 研修カリキュラム策定
  - ✓ 監査担当者の要件を設定し、それを満足する研修項目を検討。
  - ✓ 臨床研究関係者に共通する項目と監査担当者特有の研修項目に分け、特に後者に焦点を当てて検討。
- 研修実施計画策定
  - ✓ 初級者研修計画を策定し、2019年6月に実施するとともに、今後の研修に活用。

19

### 実施状況概要【2017～2019年度】(2) SWG-2

#### SWG-2の活動(課題抽出と検討)

※ 監査に係る事例・懸案事項を収集し、対処法を検討  
 ※ 監査に対する研究者の理解不足を懸案の一つと認識し、啓発資料を作成



- 事例・懸案事項収集・対処検討
  - ✓ 監査WG内で事例・懸案事項を収集し、対処法をWG内で共有するとともに、「臨床研究法が適用される試験の監査手法に関するQ & A」をWeb公開【2020年2月】
- 啓発資料(パンフレット)作成
  - ✓ Web公開し【2019年6月】、学会・研修会等で配布。
  - ✓ ARO協議会第7回学術集会【2019年9月】にて、資料作成の経緯等について発表。

20

### 実施状況概要【2017～2019年度】(2) SWG-3

#### SWG-3の活動(課題抽出と検討)

※ 監査要否の判断基準例の作成  
 ※ QMSにおける監査の役割を検討



- 監査要否の判断基準例の作成
  - ✓ 監査要否の判断ポイント(規制上明確化が困難)→試験の意義、デザイン、実施体制等の観点から検討。
  - ✓ 日本語版の仮報告書を作成し、英語論文を投稿中。
- QMSにおける監査の役割を検討
  - ✓ リソースの有効活用を懸案の一つと認識→QMSにおいて監査が果たすべき役割を明確化し、効率的な実施に資する。

21

### 報告内容

1. 事業概要・実施計画
  - (1) 事業概要の要点
  - (2) 実施計画の要点【2017～2022年度】
2. 主な実施状況【2017～2019年度】
  - (1) 監査担当者研修
  - (2) WGIによる検討
3. WGIによる検討の主な成果
  - (1) 研究者向け啓発資料「監査とは」
  - (2) 監査における課題Q&A
  - (3) 監査担当者養成研修カリキュラム

22

### 検討内容・結果(1)-1

#### ① パンフレットの構成

パンフレットは以下の8項目で構成し、研究者が監査を計画して実施させることができるように、監査に関する理解を深められる内容とした。

1. 監査の目的
2. 監査を行う治験・臨床研究
3. 研究責任者の責務
4. 監査担当者の役割
5. 監査とモニタリングの違い
6. 監査の種類
7. 監査の流れと研究者等が行うべきこと
8. 監査で指摘される事例

23

### 検討内容・結果(1)-2

#### ② パンフレットを作成する際に留意した点

##### 1) パンフレットで用いる略語及び用語の定義

治験・臨床研究では、同様の意味を持つ複数の用語が使用されており、全ての用語を記載すると煩雑になるため、用語の定義をあらかじめ規定した。

また、併せて略語も規定する事で、見やすいパンフレットにした。

本パンフレットで用いる法規制等の略語及び用語の定義	
薬機法	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律
Q2安全	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
Q2ガイダンス	「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて
臨床研究法	臨床研究法
再生医療等安全性等法	再生医療等の安全性の確保等に関する法律
人医学系指針	人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
研究責任者	治験実施指針(第2版)第10条(研究責任者)、研究責任者(再生医療等安全性等法)、研究責任者(人医学系指針)
機関の長	再生医療等安全性等法(第27条)、再生医療等安全性等法(第28条)、研究機関の長(人医学系指針)
研究対象者	被験者(治験)、臨床研究の対象者(臨床研究法)、再生医療等安全性等法(第29条)、再生医療等安全性等法(第30条)、研究対象者(人医学系指針)
プロトコル	治験実施計画書(治験)、研究計画書(臨床研究法、再生医療等安全性等法)
試験薬	治験薬・治験薬(治験)、試験薬(臨床研究法、再生医療等安全性等法)、試験薬(試験薬)(人医学系指針)

24



検討内容・結果(1)－9

④ ARO協議会ポスター発表

学会名: ARO協議会第7回学術集会

日時: 2019年9月27(金) 14:50~  
(発表3分、質疑2分)

場所: 東北大学 星陵オーデトリウム  
エントランスホール

発表者: 早坂幸子

・ポスターの下にパンフレットを設置し、参加者が持ち帰れるようにした。



31

報告内容

1. 事業概要・実施計画
  - (1) 事業概要の要点
  - (2) 実施計画の要点【2017~2022年度】
2. 主な実施状況【2017~2019年度】
  - (1) 監査担当者研修
  - (2) WGIによる検討
3. WGIによる検討の主な成果
  - (1) 研究者向け啓発資料「監査とは」
  - (2) 監査における課題Q&A
  - (3) 監査担当者養成研修カリキュラム

32

検討内容・結果(2)－1

1. 収集事例の定義

- ・種別A「監査手法(手順)」: 公開する。
- ・種別I「監査での発見事項(Observation/Finding)」: 公開を前提としない。

2. 収集事例の振り分け: 全24例 (SWG2及びWGから 19例、SWG2で追加5例)

- ・種別A 10事例
- ・種別I 3事例
- ・削除事例 11事例

3. 成果物の作成と公開

- ・【臨床研究法が適用される試験の監査手法に関するQ&A】:  
10事例。監査WGのウェブサイトで公開。
- ・【臨床研究法が適用される試験の監査における判断に関するQ&A】:  
3事例。監査WGメンバーだけで共有。

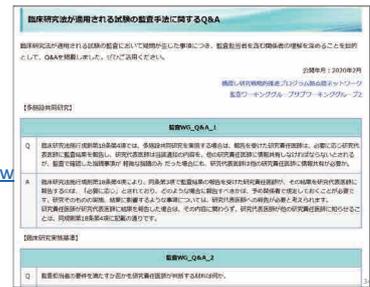
33

検討内容・結果(2)－2

【臨床研究法が適用される試験の監査手法に関するQ&A】

10個の事例Q&Aを  
監査WGのウェブサイト  
で公開

公開日: 2020年2月27日  
URL:  
<https://plaza.umin.ac.jp/qaw/g/achievement.html>

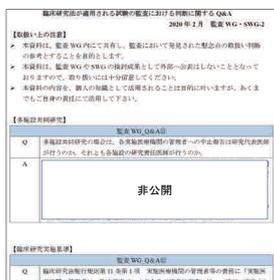


34

検討内容・結果(2)－3

【臨床研究法が適用される試験の監査における判断に関するQ&A】

3個の事例Q&Aを  
監査WGメンバーに共有



35

報告内容

1. 事業概要・実施計画
  - (1) 事業概要の要点
  - (2) 実施計画の要点【2017~2022年度】
2. 主な実施状況【2017~2019年度】
  - (1) 監査担当者研修
  - (2) WGIによる検討
3. WGIによる検討の主な成果
  - (1) 研究者向け啓発資料「監査とは」
  - (2) 監査における課題Q&A
  - (3) 監査担当者養成研修カリキュラム

36



## AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラムにおける アカデミア所属モニター教育

### 松嶋 由紀子

慶應義塾大学病院臨床研究推進センター企画推進部門企画推進ユニット長



#### 略歴

1997年 金沢大学大学院薬学研究科修了  
1997～1999年 製薬企業  
2000年 金沢大学医学部附属病院臨床試験管理センター  
2010年 金沢大学附属病院臨床試験管理センター副センター長  
2015年 慶應義塾大学病院臨床研究推進センター特任講師  
2019年8月より現職

専門領域:臨床試験管理、モニタリング等

### 稲田 実枝子

九州大学病院 ARO 次世代医療センター臨床研究推進部門 モニタリング担当



#### 略歴

1993年 九州大学医療技術短期大学部看護学科卒業  
1993年 九州大学病院 看護部(2002年- 治験管理センター  
(現ARO次世代医療センター) 配属 専属CRC)  
2009年 瀧口病院、福岡脳卒中データベース研究  
2011年 九州大学先端医療イノベーションセンター臨床試験部門  
2013年4月より現職

専門領域:臨床試験管理、モニタリング、監査

### 概要

アカデミア所属モニター（以下 ARO モニター）に対する教育は、2013年より第2期橋渡し研究加速ネットワークプログラム・ネットワーク構築事業・相互モニタリング体制の構築ワーキンググループにて橋渡し拠点所属モニターを対象に開始された後、第3期橋渡し研究戦略的推進プログラムにて拠点間ネットワーク・モニタリングに係る取組に継続され、対象を橋渡し拠点外機関所属モニターにも拡大し実施されてきた。

ARO モニターが担当する医師主導治験をはじめとする研究者主導臨床研究では、限られたリソースの有効活用が必須であることから、ARO モニターには、モニターの基本技能である SDR/SDV に加え、プロトコル作成段階か

らデータ収集・解析までを含めた臨床研究の品質管理全般に関する教育が必要となる。

近年の職能教育手法はコンピテンシー重視型に変化していることから、2015年以降は ARO モニターのコンピテンシーを特定し、それに基づき初級モニター・中上級モニター研修を企画・実施した。これまでの研修修了者は初級モニター研修のべ 207 名、中・上級モニター研修のべ 284 名（ただし重複あり）にのぼる。今年度はこれまでの受講者を対象とした追跡調査を実施した。また、ICH-GCP 改訂や臨床研究法の施行等、臨床研究の実施環境が大きく変化したことから以前特定したコンピテンシーの見直しも行ったため、研修内容とともに報告する。

# AMED橋渡し研究戦略的推進プログラムにおけるアカデミア所属モニター教育

慶應義塾大学病院臨床研究推進センター  
松嶋 由紀子  
九州大学病院 ARO次世代医療センター  
稲田 実枝子

2019年度AMED成果報告会

1

## AMED橋渡し研究戦略的推進プログラム拠点間ネットワークモニタリングに係る取組モニター教育検討グループの活動目的

\* 医師主導治験のモニタリングを担当するモニターに必要なコンピテンシー\*を明確化し、コンピテンシーに基づく、初級者、中級者向けの教育・研修計画を立案・実施する。

\*コンピテンシー:

単なる知識や能力だけではなく、技能や態度をも含む様々な心理的・社会的なリソースを活用して、特定の文脈の中で複雑な要求(課題)に対応することができる力(文部科学省 ホームページより)。

医学教育コアカリキュラム、薬学教育コアカリキュラム等に反映

2019年度AMED成果報告会

2

## モニター研修レベルのイメージ



2019年度AMED成果報告会

3

## レベルの定義

レベル	定義
初心者	言われたことを理解して確実に実行できる
初級	自ら考える力を付ける
初中級	担当する臨床研究の真の目的を把握し、自ら考えて行動できる
中級	担当する臨床研究の将来のゴールを理解し、ゴールへの到達を大前提に、常に臨床研究の実態を把握し、研究計画の見直しを考え、提言対応できる
中上級	適格な最終形を見据えた判断力で、リスクを事前に察知し、研究者にリスク回避のポイントを指示でき調整できる

2019年度AMED成果報告会

4

## 橋渡しプログラムでのモニタリング関連事業の歩み

年度	取組	教育研修	成果物
H24年度 (2012)	橋渡し研究推進ネットワーク構築事業	研修内容検討	
H25年度 (2013)		初級研修会(講義1回)	
H26年度 (2014)		初級研修会(講義9回)集中研修会(2クール)	
H27年度 (2015)		コンピテンシー調査、それに基づく初級研修会の開催(講義/演習6回)集中研修会(3クール)	パンフレット①(モニタリングの流れ、基本)モニタリングポリシー、手順書、計画書・報告書
H28年度 (2016)	橋渡し研究推進ネットワーク構築事業	初級研修会(講義/演習4回)、中級研修会(講義/演習4回)、集中研修会(3クール)、コミュニケーション研修(2回)、DM/モニターコラボレーション研修(2回)、監査担当者研修会(2回)	
H29年度 (2017)		初級研修会(講義、演習3か所)中上級研修会(2回)	パンフレット②(研究者向け)
H30年度 (2018)		初級研修会(講義、演習2か所)中上級研修会(4回)	
R1年度 (2019)		初級研修会(講義、演習2か所)中上級研修会(4回)コンピテンシーの見直し、研修受講者進捗調査	パンフレット③(臨床研究法対応)手順書見直し(臨床研究法、再生医療対応)

2019年度AMED成果報告会

5

## 2015年度コンピテンシー調査と研修立案

【方法】

① 各種資料\*とサブWGメンバーが担当している業務内容を参考に、医師主導治験におけるモニタリング業務と各業務を単独遂行するために必要な知識・技能を洗い出し、コンピテンシーとして特定

\*ACRP CCRA® PATHWAY, ACRP CCRA® Detailed Content Outline, The CRA's Guide to Monitoring Clinical Research 業務内容と教育プログラム、モニタリング2.0検討会 CRC/CRA相互評価表

② ①に基づきコンピテンシー確認票を作成

確認票を用いて、サブWGメンバー・オブザーバーの所属施設モニターの評価実施

③ 評価結果に基づき、SBOを明確化し、研修計画立案

2019年度AMED成果報告会

6

## 特定したコンピテンシー

分類	業務数	各業務を実施する上で必要な知識・技能の項目数
1. 開発計画・各種準備への参画	10	124
2. 要件調査	6	94
3. 手続き関連	5	39
4. 安全性情報関連	1	18
5. プロトコル遵守(オンサイトモニタリング)	16	317
6. 必須関連文書	1	19
7. CRF・クエリー対応・管理	2	35
8. 監査	1	21
合計	42	667

2019年度AMED成果報告会

7

7

## コンピテンシー調査結果

\* モニタリングの実務に直結する「原資料と症例報告書の照合」「DMのクエリー対応」に関するものに加え、「モニタリング関連SOP作成」「治験実施計画書・IB等の熟知」「逸脱再発防止策の提案と確認」の知識・技能が不足という評価が多く、これらの業務遂行には共通して「生物統計学」と「品質マネジメント」に関する知識・技能の強化が必要であった。

2019年度AMED成果報告会

8

8

## 初級モニター研修会実施状況

### ＜プログラム開始時の目標＞

- \* 各拠点(1拠点または複数拠点合同可)の専任モニターを中心に初級研修を計画・立案・実施する(拠点内外向けに1回以上)
- \* 事務局では講師選定の調整等、事前準備、研修会当日の支援を行う。

### ＜実施状況＞

- \* 2017年度 講義1回、演習3会場  
修了生 91名(拠点外73名)
- \* 2018年度 入門編講義1回、初級編講義1回、演習2会場  
修了生 59名(拠点外48名)
- \* 2019年度 講義1回、演習1会場 ※COVID-19の影響により、演習1回中止  
修了生 23名(拠点外18名)  
申込者 59名(拠点外47名)

2019年度AMED成果報告会

9

9

時間	初級者モニター研修(座学)講義内容・講師
9:00 ~ 9:05	開会挨拶 山口拓洋(本WG代表/東北大学病院臨床試験データセンター / 東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野)
9:05 ~ 10:30	モニタリング概要(監査の準備含む) 小居秀紀(国立精神・神経医療研究センター/日本臨床試験学会)
10:30 ~ 10:40	(休憩)
10:40 ~ 11:40	統計解析・データの取扱いの基礎 山口拓洋(本WG代表/東北大学病院臨床試験データセンター / 東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野)
11:40 ~ 12:30	(昼食)
12:30 ~ 13:30	安全性情報の取扱い 小宮山晴(ファイザー-R&D合同会社)(2018年度を除く) 古川 晃(一般財団法人医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団)(2018年度)
13:30 ~ 13:40	(休憩)
13:40 ~ 15:10	臨床試験の品質管理①(CAPA、リスクの最小化) 岩崎幸司(大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部/日本臨床試験学会)
15:10 ~ 15:20	(休憩)
15:20 ~ 16:50	臨床試験の品質管理②(モニタリングによる品質管理) 吉田浩輔(株式会社リニカル/日本臨床試験学会)
16:50 ~ 17:00	(休憩)
17:00 ~ 17:30	ドキュメントモニタリング 松嶋由紀子(慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター)
17:30 ~ 17:40	アンケート、演習の説明

2019年度AMED成果報告会

10

10

### 初級者モニター演習研修内容(1日目)

時間	初級者モニター演習研修内容(1日目)
13:00 ~ 13:05	開会挨拶 山口拓洋(本WG代表/東北大学病院臨床試験データセンター / 東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野)
	演習の説明 松嶋由紀子(モニタリングに係る取組 モニター教育検討グループリーダー / 慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター)
13:05 ~ 14:05	治験開始前のモニタリング(講義) 2016~2018年度 川影 美千代 (国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター) 2019年度 川合 祥子 (大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 臨床研究センター)
14:05 ~ 16:30	治験開始前のモニタリング(演習・発表) チューター:モニタリングに係る取組 モニター教育検討グループメンバー
16:30 ~ 17:00	まとめ アンケート

2019年度AMED成果報告会

11

11

### 演習研修内容(2日目)

時間	演習研修内容(2日目)
9:00 ~ 10:00	治験実施中のモニタリング(講義) 田中佑美(東京大学医学部附属病院 臨床研究推進センター) 田村 奈津子(2016~2018年度 名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部 データセンター 2019年度 広島大学病院 総合医療研究推進センター)
10:00 ~ 12:00	治験実施中のモニタリング(演習) チューター:モニタリングに係る取組 モニター教育検討グループメンバー
12:00 ~ 13:00	(休憩)
13:00 ~ 13:30	治験実施中のモニタリング(発表)
13:30 ~ 14:00	まとめ
14:00 ~ 14:10	(休憩)
14:10 ~ 15:10	ドキュメントモニタリング(治験開始前~中~終了時)(講義) 松嶋 由紀子(慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター) 稲田 実枝子(九州大学病院 ARO次世代医療センター)
15:10 ~ 16:40	ドキュメントモニタリング(治験開始前~中~終了時)(演習・発表) チューター:モニタリングに係る取組 モニター教育検討グループメンバー
16:40 ~ 17:30	まとめ アンケート 閉会挨拶、修了証授与 山口拓洋

2019年度AMED成果報告会

12

12



## コンピテンシー再調査 調査結果例

### 8. 被験者保護の福祉、研究及びデータの信頼性を保証する計画の遵守 ①

1. 実施医療機関の能力に合わせた教育、持続的コミュニケーション、関連研究ツールを用意することができる	26	44.1%
2. 実施医療機関が被験者保護の福祉、研究の信頼性を保証する計画を遵守できるよう支援することができる	32	54.2%
3. 問題を上司に報告し、不遵守を文書化してシステムに記録し、必要に応じて倫理委員会への報告を確認できる	40	67.8%
4. (必要に応じて) 現場担当者を再教育できる	27	45.8%
5. (該当する場合) 試験の盲検性維持を確認できる	36	61.0%
6. 遵守状況を明確化するために、タイムリーなフォローアップを行う事ができる	33	55.9%
7. 発生した問題について是正措置を実施する事ができる	38	64.4%
8. 傾向分析を実施し、必要に応じて上司に報告できる	27	45.8%
9. 経験の浅いCRAが不遵守が発生した施設に対応する際に指導できる	32	54.2%
10. 試験に必要な備品や装置等設備の精度管理がなされているかどうか確認できる	40	67.8%

2019年度AMED成果報告会

19

19

## まとめ1

▶ 本事業により、医師主導治験におけるAROモニターのコンピテンシーの特定を行い、モニター対象研修の立案・企画・実施体制を構築した。

▶ 本事業により、約200名のAROモニターに研修の機会を提供した。

▶ 今後は、昨今の臨床研究の実施環境の変化を踏まえ、本事業の成果をたたき台に、AROモニター全般に対する体系的な教育プログラムを検討する必要がある。

2019年度AMED成果報告会

20

20

## モニター研修会受講後の追跡調査

対象者：2016年度～2018年度のモニター研修会受講生

実施時期：2020年1月20日～1月31日

アンケート送付件数：178件(宛先不明等除く)  
完全回答数：75件 回答率：42%

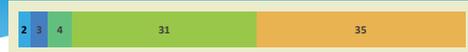


2019年度AMED成果報告会

21

21

## 現在の業務を行う中で、研修が役に立っていると感じますか



- 役に立っていない
- どちらかといえば役に立っていない
- どちらともいえない
- どちらかと言えば役に立っている
- 役に立っている

役に立っていないと感じている具体的な理由

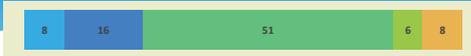
- ・臨床研究に関わっていないため
- ・内容が私にとって難しかった上に、同じグループの皆さんがハイスペックな方ばかりで委縮してしまい、苦手意識が強くなってしまったため
- ・院内の研究の実施状況が何も変わらないため、CRC・DM的な業務と事務局業務があふれているから
- ・モニタリングの一般的な知識の概略の研修であり、スキルを深めたりする研修内容ではないため

2019年度AMED成果報告会

22

22

## 同様のモニター研修会が開催された場合、参加したいと思いますか \*複数回答可



- もう一度、基本的な内容(入門編)のモニター研修会に参加したい
  - もう一度、初級のモニター研修会に参加したい
  - より上級のモニター研修会(中級・上級)に参加したい
  - 参加したいと思わない
  - その他
- その他・要望等(抜粋)
- ・実務的なトレーニング研修がほしい
  - ・他部門との連携を主軸においた、プロトコル作成の研修があると嬉しい
  - ・モニタリング業務を実施するわけではないが、多職種が参加しても良い研修会があれば参加したい
  - ・臨床研究法の理解にとても役立ちましたので機会があれば研修に参加したい
  - ・実際の研究モニタリングの経験談(問題点)、失敗事例の共有など
  - ・試験の最終的なデータ品質を上げるため、効率的に進めるためのDM・モニターの連携や、効率的な役割分担などに関する内容
  - ・研究立案時の基礎
  - ・施設に行ってトレーニングできるような場があれば嬉しい

2019年度AMED成果報告会

23

23

## まとめ2

▶ モニター研修受講後の追跡調査を実施した。

▶ 受講生の約3割が、受講後モニタリング業務を実施していないことがわかった。

▶ 現在モニタリング業務を実施している者のうち、約3分の2が兼任であることがわかった。

▶ モニター研修会が実務に役立っていることを確認した。

▶ 現在、受講前後の変化を調査した項目について、受講者の背景等をもとに層別解析を行っているため、さらなる検討が必要である。

▶ また、モニター研修会に対する要望・意見が多く寄せられており、今後のモニター研修会の検討に役立てると共に、継続的なモニター教育の実施が求められている。

※なお、コンピテンシー調査と追跡調査の結果については詳細を現在解析中である

2019年度AMED成果報告会

24

24

## モニター教育検討グループメンバー

所属	氏名
慶應義塾大学病院臨床研究推進センター	松嶋 由紀子 (リーダー)
九州大学病院ARO次世代医療センター	稲田 実枝子 (サブリーダー)
東北大学病院臨床試験データセンター	嶋田 南 (メンバー)
筑波大学附属病院臨床研究推進センター	濱崎 奈々子 (メンバー)
東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター	田中 佑美 (メンバー)
名古屋大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究支援センター (~2019年8月)	田村 奈津子 (メンバー:2019年8月まで、 オブザーバー:2019年9月~)
広島大学病院総合医療研究推進センター(2019年9月~)	オブザーバー:2019年9月~)
京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター(~2018年度)	鏡 和隆 (メンバー:2018年度まで)
大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部	川合 祥子 (メンバー)
岡山大学病院 新医療研究開発センター	近藤 直美 (メンバー)
国立長寿医療研究センター治験・臨床研究推進センター	川影 美千代 (オブザーバー)
高知大学医学部附属病院 次世代医療創造センター	田井 麻美 (オブザーバー)
株式会社EP総合/聖路加国際大学大学院公衆衛生学研究科	矢野 紳 (オブザーバー)
国立循環器病研究センター臨床研究推進センター	平瀬 佳苗 (オブザーバー)

2019年度AMED成果報告会

25

25



# イノベーションを 支える知財戦略

革新的医療技術の創出と実用化を支える知的財産戦略

札幌医大の知財戦略とステミラック®注

マグマ特許の育成シナリオをどう描くか

戦略的思考に基づく知財戦略の活かし方

# 革新的医療技術の創出と実用化を支える 知的財産戦略



新村 悟

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 知的財産部 主幹／弁理士

### 略歴

- 1980年 中央大学工学部電気工学科卒業。
  - 1980年 東京光学機械株式会社(現 株式会社トプコン)入社
  - 1990年 弁理士登録
  - 1995年～1996年 米国Foley&Lardner法律事務所海外研修
  - 2004年 特定侵害訴訟代理業務付記
  - 2014年 公立大学法人首都大学東京  
産学公連携センター 知的財産マネジャー
  - 2018年より現職
- 専門領域:知的財産、光学、電気工学

### 概要

一般的な知的財産戦略の意義を概説し、医療技術分野の 카테고리である医薬品分野、医療機器分野および再生医療分野における知的財産の特殊性を説明する。

そして、その特殊性に応じた各カテゴリーごとの知財戦略のポイントについて説明を行う。

# 革新的医療技術の 実用化を支える知的財産戦略

国立研究開発法人日本医療研究開発機構  
知的財産部  
主幹 弁理士 新村 悟

1

## 目次

1. 医療技術開発の目的とは
2. 知的財産戦略とは
3. 医療技術の分野について
4. 医療技術分野の知的財産の特殊性
5. 各分野別の知財戦略
6. 留意点
7. まとめ

2

### 1. 医療技術開発の目的とは



3

### 2. 知的財産戦略とは

何のための知的財産？

✗ 特許を取ること

○ **事業を成功に導くツール**  
(参入障壁形成、模倣防止に役立つ知的財産が必要)

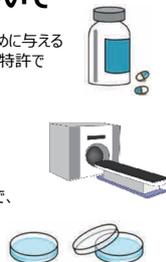


- 知的財産権の取得が目的ではなく、知的財産は、**事業を成功に導く「ツール」**
- 特許をとっても活用しなければ単なる「コスト」
- 「**事業戦略**」があって、初めて**知的財産戦略（知財戦略）**が生まれる

4

### 3. 医療技術の分野について

- ・ 医薬品分野：ヒトや動物の疾病の診断・治療・予防を行うために与える薬品に関するもので、低分子医薬では、物質特許など数少ない特許で保護できる分野（物質特許、用途特許、製剤特許）
- ・ 医療機器分野：電気・機械・ソフトなどの数多くの発明から成り立つ技術分野
- ・ 再生医療分野：幹細胞治療や細胞免疫治療に関するもので、上記2つの分野の性格をミックスした分野



5

### 4. 医療技術各分野の知的財産の特殊性

- 医薬品分野においては、事業に使える1件の物質特許が成立していないと、企業は投資の回収が困難（すでに公開された技術は、後に特許化できない※。） ※）特許法第30条による例外あり
- 医療機器は、多数の特許で構成されIT機械分野と類似している。

分野	製品に含まれる特許数	1件の特許の奪取度	製品の開発期間	製品の開発費
医薬品	1件の物質特許+α	きわめて大	15年程度	新薬 千億円以上
医療機器	数十から万単位	コア特許や標準必須特許を除いて小	数年程度	数億～数百億円
再生医療	上記より少ないが多数	コア特許や標準必須特許を除いて小	数年程度	医薬品ほどではないが高額

6

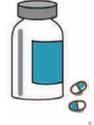
## 5. 各分野別の知財戦略

分野	知財戦略の概要
医薬品	<ul style="list-style-type: none"> <li>物質特許、用途特許等の取得</li> <li>早い段階で企業とのマッチングを行い事業戦略にあった知財戦略 ⇒AMEDぶらっと®の積極活用</li> <li>上市のタイミングを考慮した出願戦略の立案など</li> </ul>
医療機器	<ul style="list-style-type: none"> <li>事業戦略に応じた知財戦略の立案と遂行</li> <li>特許、意匠及び商標出願だけでなく、発明の秘匿も考慮</li> <li>ものづくり企業、製販企業、アカデミアなどのコンソーシアムを円滑に運営（知財合意書活用）</li> </ul>
再生医療	<ul style="list-style-type: none"> <li>1つの物質特許での製品保護が難しく、多くの周辺特許で包囲</li> <li>事業化に際しては十分なFTO（Freedom to operate）調査</li> <li>基盤技術のオープン化と、個別シーズに関するアライアンスの構築</li> </ul>

7

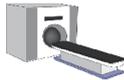
## 1) 医薬品分野（主に低分子）の知財戦略

- アカデミアにおいて、**物質特許、用途特許**などを取得。  
**（従来の方針）**
- 早い段階で企業とのマッチングを行い**、共同研究などを通じて、事業戦略にあった知財戦略の立案、遂行を行う。  
実用化に向けた研究費の確保が可能となる。  
⇒**AMEDぶらっと®の積極的活用**
- 上市のタイミングを考慮した出願戦略の立案 など



8

## 2) 医療機器分野の知財戦略



- 知財戦略は、**事業に即したものとす**べきで、知的財産権の取得（公開前提）だけではなく、場合によっては、**発明の秘匿**も考慮する。
- 発明者の認定と医療ニーズ評価による**適切なインセンティブの配慮**
- プレイヤー（医師-企業間、コンソーシアム）の相互理解により、早期に各機関の専門家を交え、**WIN-WINの関係**を築くことが重要。  
⇒**知財合意書の積極的活用**

9

## 3) 再生医療分野の知財戦略



- 医薬品分野のように少ない特許で保護することは難しく、**多くの周辺特許を取得**することで、再生医療等製品を保護。
- 研究成果の実用化を目指す際には、**アカデミアにおいても、実施予定の技術に関するFTO（Freedom to operate）**の状況の把握が重要。
- 実用化に必須となる基盤技術のオープン化と、個別シーズ（個々の再生医療等製品に関する技術等）に関する**アライアンスの構築**。

平成28年度 再生医療分野における知的財産戦略に関する調査 調査報告書（AMED）

10

## 6. 留意点

- 事業を成功させる価値観の共有不足：  
企業は、事業戦略や事業計画(株式上場、事業売却)をアカデミアと要共有  
アカデミアは、事業に直接関与しないため、事業戦略や事業計画は他人事で、事業推進の阻害となりがねない自己の立場の主張となりがち。
- 各分野の特殊性への対応できる人材不足：  
アカデミアにおいて、特に各分野の特殊性を知悉し、各分野ごとに異なる知財戦略に応じた対応ができるスーパーマン的人材は希有の存在。  
外部の専門家の活用を要検討。
- ミスマッチングに留意：  
ある分野の知財専門家は、必ずしも他分野における知財専門家にあらず。  
得意分野の常識に引きずられ、不適切な対応となることもある。  
医薬品分野の知財専門家⇒医療機器分野の知財戦略  
医療機器分野の専門家⇒医薬品分野の知財戦略

11

## 7. まとめ

- 事業戦略に立脚した知財戦略の立案、共有
- 事業を成功させる価値観の共有：知財戦略は、事業戦略と連携。Win-Winの関係を構築、維持。
- 各分野の特殊性に対応するための配慮：人材面、仕事の分担、適性を考慮

12

# 札幌医大の知財戦略とステミラック<sup>®</sup>注



石埜 正穂

札幌医科大学医学部 先端医療知財学 教授

### 略歴

- 1988年 札幌医科大学大学院 博士課程修了
- 1988年 セントルイス大学分子ウイルス学研究所 博士研究員
- 1991年 札幌医科大学医学部附属がん研究所生化学 助手／講師
- 2002年 札幌医科大学医学部衛生学 講師／准教授
- 2003年 弁理士資格取得
- 2005年 (兼務) 札幌医科大学附属産学・地域連携センター副所長／開発部門長
- 2011年 現職

専門領域: 分子・細胞生物学、知的財産 (医療分野)

## 概要

札幌医大は北大拠点に分担機関として関わっているが、学内の橋渡し支援業務はコンパクトで機動的な産学連携組織が担っている。知財戦略の特徴としては、論文と特許の両方を見据えた研究の推進を目指し、早期から研究者の相談に応じて研究戦略を練り、研究者と一緒に特許を作り上げている。そのためには、知財部門の専門性の担保はもちろん、研究者の知財リテラシー向上も重要である。大学では医学部学生のための導入講義から大学院生向けの専門講義まで充実した知財教育を行っている。

今回ステミラック<sup>®</sup>注が上市されたが、その開発の歴史においては、実用化の出口の見えない状態が延々と続いていた。そこで、まずは技術の高度さに着目し、戦略的に特許の

確保を行った。しかしそれだけでは技術移転は進まなかった。転機は橋渡し研究事業の開始で、札幌医大がHTRの一員として拠点事業に参加できたことは大きかった。医師主導治験を開始すると、それまで培養機材の製作をお願いしていたニプロ社が開発に名乗りを挙げた。その後、困難はあったものの、見違えるようなスピードでステミラック<sup>®</sup>注の上市に至った。

先端的な技術は、いくら潜在性が高くても社会実装が困難である。アカデミアによる特許取得に消極的な意見もあるが、賛成できない。アカデミア独自の知財戦略に基づく質の高い特許の取得が、橋渡し研究の推進とともに、先端医療の実現に欠かせないものと確信している。

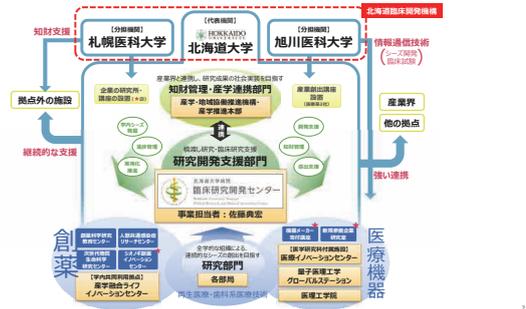
【革新的医療技術創出拠点プロジェクト】令和元年度 成果報告会  
イノベーションを支える知財戦略

札幌医大の知財戦略とステミラック®注

札幌医大医学部 先端医療知財学 教授  
札幌医大附属産学・地域連携センター 開発部門長  
石埜正穂

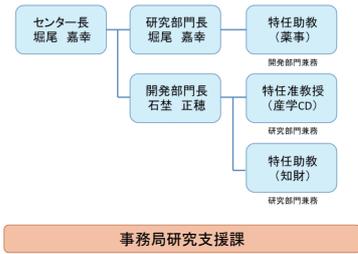
1

HTR 拠点機能の全体図



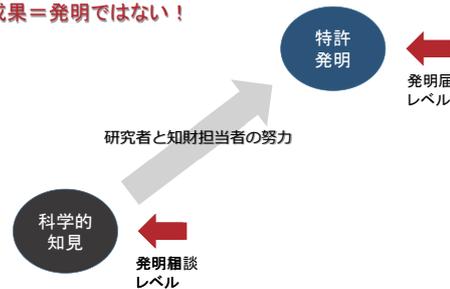
2

札幌医大附属産学・地域連携センター



3

研究成果 = 発明ではない！



4

特許出願までの流れ (札幌医科大学)

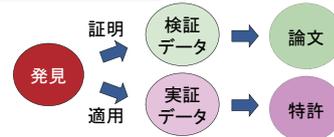


5

特許と論文の立ち位置の違い



論文戦略と特許戦略の並立



6

**アカデミアの研究戦略は論文戦略**

・論文は自分で書くのに、なぜ特許は弁理士任せ??

革新的な研究成果について効果的な特許権を確保するためには、医学と特許の両方について高度な専門性が必要

・論文を読んだり書いたりできることは科学者の最低条件。  
 ・医学研究の出口が論文と特許であるなら、当然、特許明細書についても読んだり書いたりできることがベスト。

**しかしながら特許は法律文書**

・研究者としては、一定の知財リテラシーを身に付けてうえで、医学研究に明るい知財専門家と相談しつつ知財戦略をすすめることが望ましい

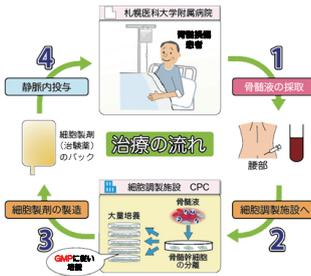


7

**札幌医科大学 医学部/医学研究科 知財関連講義 (2019年度)**

- ・医学入門セミナー「明日の医療の実現に向けて」(医療開発と知的財産)
- ・医学部1年生(必修); 30分; 担当石荏
- ・基礎配属オリエンテーション「医学研究成果を新しい医療に繋げるために」
- ・医学部3年生(必修); 30分; 担当石荏
- ・応用医療情報科学「知的財産について」(知的財産の基礎)
- ・医学部4年生(必修); 90分; 担当石荏
- ・大学院修士課程「知的財産の知識」(知的財産の基礎)
- ・大学院修士課程(必修); 90分; 担当石荏
- ・大学院医学研究入門セミナー「医学研究と知的財産」
- ・大学院博士過程・MD-PhDコース学生(選択); 90分; 担当石荏
- ・医学研究科前期研修プログラム「医学研究と社会」(研究と倫理・法律)
- ・大学院生(必修); 30分; 担当石荏
- ・知的財産教育講義(啓発講義: 現代的教育GPの名残として継続)
- ・大学院・MD-PhDコース・学内研究者(選択); 90分×2回; 専門家招聘

8



9

**ステミラック®注**

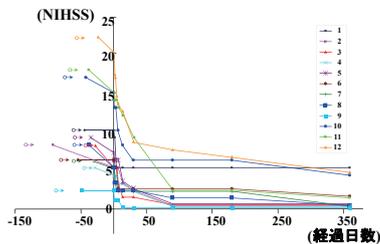
◎開発に至る経緯

- 1990年代から本望らを中心に骨髄間葉系の幹細胞による神経再生治療の実現を目指した研究を実施
- ・省庁や財団の様々な競争的資金を活用して、基礎研究、動物等による非臨床研究や、ヒト臨床研究を展開
- 高い治療成績を期待させる成果が得られた(脳梗塞)
- しかし出口の見えない状況が続く(従来の保険診療下では例のない新規な医療技術)

※「ステミラック」はニプロ株式会社の登録商標です。

10

**脳梗塞12例の臨床研究データ**



Honmou O et al., Brain 2011;134:1790-1807.

11

**ステミラック®注**

**本望教授の技術のポイント**

→高性能な間葉系幹細胞の調製技術

**剤として使用する細胞の特長**

・幹細胞本来の機能の維持

・高い増殖能

**技術の特長**

・優れた治療効果

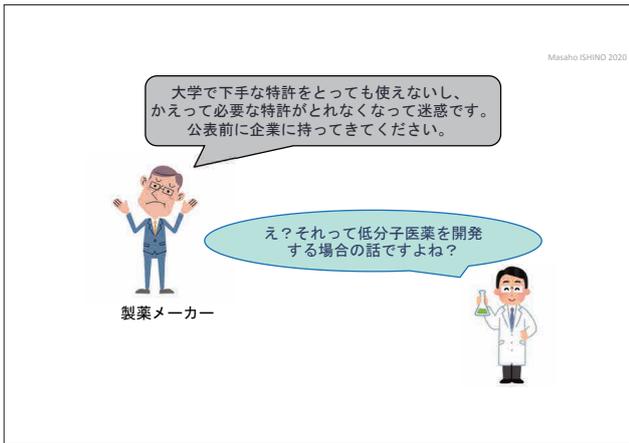
・高い安全性(自己血清/静脈注射)

\*細胞の高い性能が静脈投与による治療を可能に

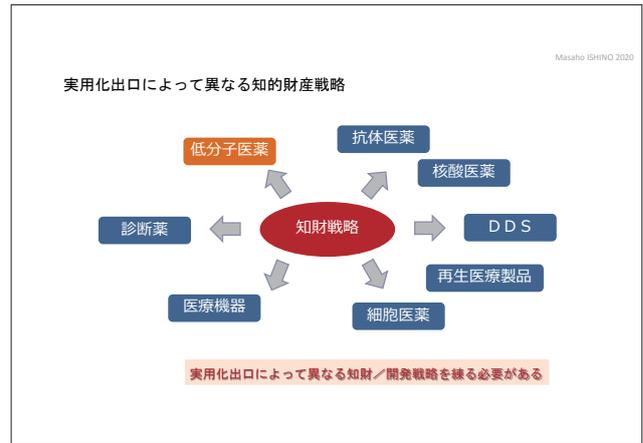
高い効果の裏には創意工夫(知的財産)が隠れている

12





19



20

Masaho ISHINO 2020

**アカデミアの知財戦略**

アカデミアが得意とする特許の例

- ・新規治療標的に係る抗体・核酸  
概念特許、最終製品の核心部分(CDR、核酸配列)の特許
- ・細胞医薬  
細胞の必須マーカー、培養法等の特許
- ・新規医療機器  
コンセプトの特許

アカデミアでも質の良い特許の確保が必要。  
では、アカデミアは知財戦略を企業にならうべき？ →NO！！

アカデミアは、

- ・あくまでも基礎研究がベース  
(企業は製品開発がベース)
- ・自ら製造販売しない  
(製品を守る特許ではなく技術を守る特許がポイント)
- ・研究成果を社会還元することが主目標  
(企業は利益追求が主目標)

21

# マグマ特許の育成シナリオをどう描くか



## 嵯峨山 和美

国立大学法人岡山大学 研究推進機構 准教授  
博士 (薬科学)

### 略歴

- 1990年 大塚化学株式会社 農薬研究開発部 鳴門研究所 生物研究室 研究員
- 2007年 徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部 特任助教
- 2010年 徳島大学 産学官連携推進部 知的財産本部 技術移転アシエイト
- 2016年 岡山大学 研究推進産学官連携機構 知的財産本部 准教授
- 2019年 現職

専門領域:天然物化学、創薬学、技術移転

## 概要

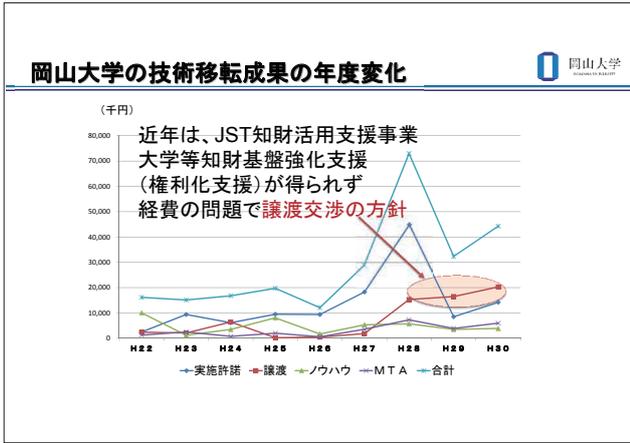
医薬品につながる大学の研究と企業の研究とでは、目標が同じ「人類の未来と幸福のため」であっても、その役割やマインドは異なる。国立大学法人化以降、大学の研究でも特許の取得が推奨されたが、大学単独で取得される特許が、直接医薬品となり、産業上有益に活用されることはごく稀である。ここでは、欧米で技術移転の研修を受けた経験を活かし、岡山大学の医薬品開発のための知財戦略について紹介する。

岡山大学では、大学の研究者による「基礎現象」など原理原則を解明した技術を「マグマ技術」、それに関連する特許を「マグマ特許」と呼ぶ。このマグマ技術は、思いがけず様々な産業や目的で活用される。よって、大学の知財担当者として最も期待されることは、将

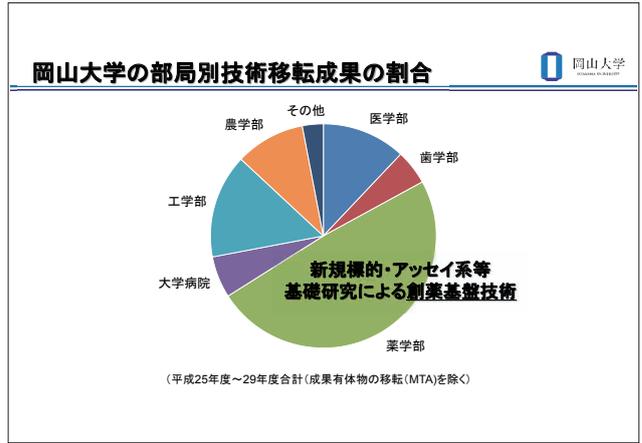
来、どのような社会の変化や産業への変革であろうとも包含させられる「請求の範囲」を決定することであり、新しい Value の創成・普及のために、マグマ技術の価値を最大化するためのシナリオをどう描くかである。

今後は、医薬品開発の支援に注力しながらも、異分野融合の観点から創薬以外の分野(新規医療機器・医療技術、ヘルスケアでの開発)に積極的に進出していく方針である。臨床現場のニーズ解決が極めて重要であることから、特許権だけではなく、意匠権、実用新案権、著作権等、総合的な知的財産権の保護に努める。これらアイデアを発出した実用化への情熱を持った研究者との協働を知財戦略の要としたい。





7



8

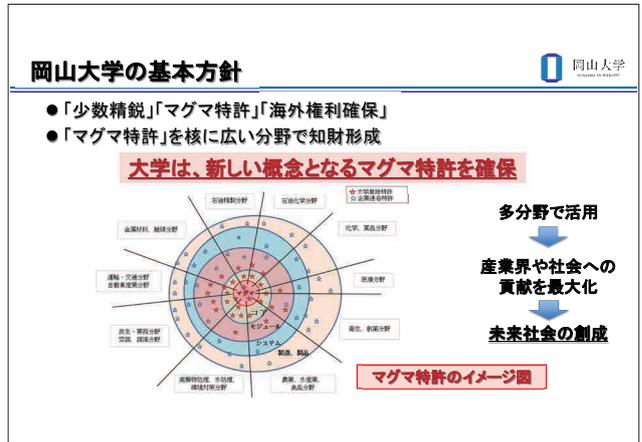
### 岡山大学の医薬品関連の技術移転状況

出願日	契約の種類	契約締結日	項目	対価(円)
2008.2.26, 11.4, 2012.2.28, 10.9, 2016.3.31	オプション	2015.6.30, 7.22, 9.25		5,500,000
2011.7.12	オプション	2015.7.22		1,600,000
2011.2.22	実施許諾	2015.10.13	一時金	3,000,000
2011.4.28	実施許諾	2015.8.7		641,000
2009.10.29	オプション	2015.9.14		200,000
2008.2.26, 11.4, 2012.2.28, 10.9, 2016.3.31, 6.29, 9.9, 12.1, 9.30 (9件)	実施許諾	2016.4.1	一時金	30,000,000
2006.10.12, 2007.3.30	譲渡	2016.12.26		4 × 10,800,000
2011.4.28	譲渡	2016.12.28		1,080,000
	出願前譲渡	2017.2.27		540,000
2015.9.3	譲渡	2017.11.06		1,620,000
2018.11.28	FCI出願前譲渡	2018.10.22		500,000
2016.2.9	オプション	2018.11.15	一時金	2,000,000
2008.3.4	実施許諾	2019.1.4		1,000,000
2013.5.28 (分割2件)	オプション	2019.2.1		3,000,000
2010.2.12	不実施権限	2019.2.26		3,000,000
2017.11.24	実施許諾・譲渡	2019.4.9		2,000,000

● 出願日と各契約締結日は、かなりのタイムラグがある。  
● 複数の特許をバンドリングして導出する。

【参考】  
近年は譲渡重視の方針

9



10

### 岡山大学の医薬品開発戦略

研究成果の価値を最大化するために共同研究を実施し、さらに大きくする

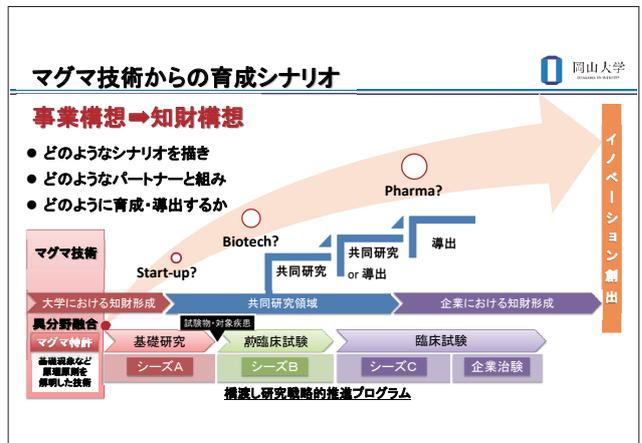
新規標的のスクリーニング特許

- A企業: 医薬品開発, X疾患領域, 共同研究契約
- B企業: 医薬品開発, X疾患領域, 使用実施許諾契約
- C企業: 医薬品開発, Y疾患領域, 共同研究契約
- D企業: 薬理安全性・毒性評価, 共同研究契約
- E企業: 診断薬開発, X疾患対象, 共同研究契約
- F企業: サプリメント開発, 共同研究契約

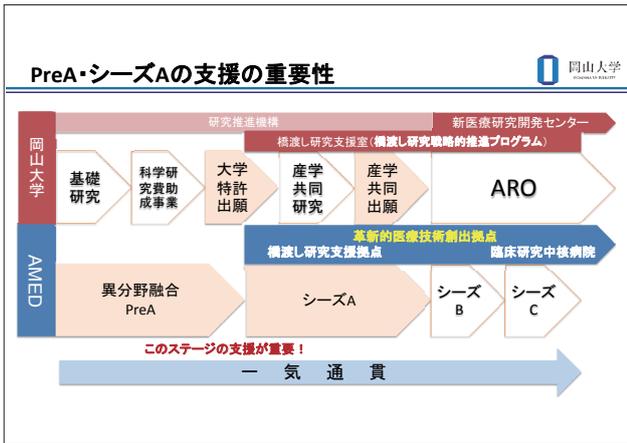
- 開発目的は?
- 対象疾患領域は?
- 契約形態は?

複数の案件で  
1つの新規標的のスクリーニング特許  
に対し、複数の企業と連携している。

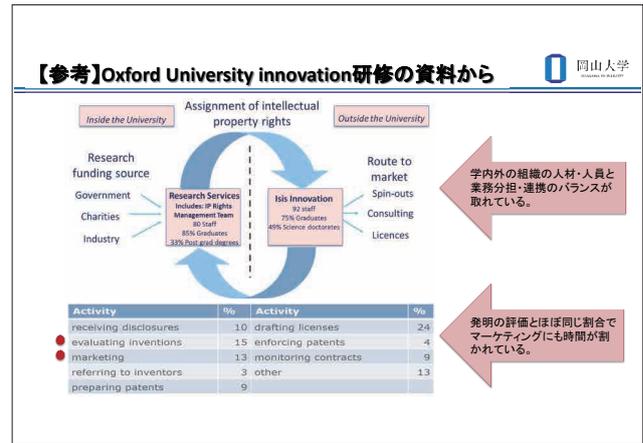
11



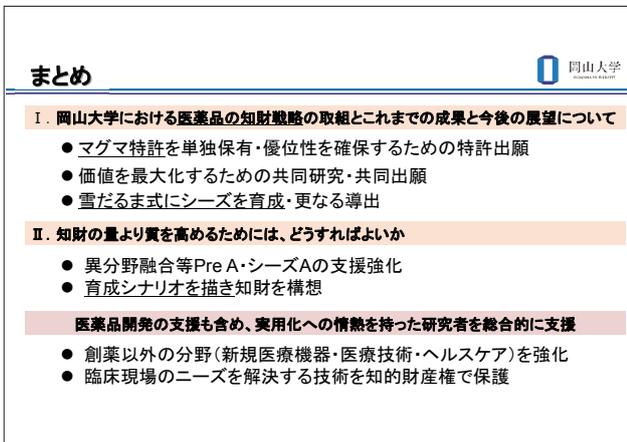
12



13



14



15

# 戦略的思考に基づく知財戦略の活かし方



小夫 聡卓

デロイトトーマツグループ  
有限責任監査法人トーマツ ライフサイエンス シニアマネジャー

### 略歴

立命館大学大学院経営学研究科博士前期課程修了、20年以上にわたりライフサイエンス業界に特化した経営コンサルタント業務に従事する。

現在は産学官連携業務に注力し、革新的技術を核に、環境的要因の考慮と戦略的思考を用いて、新技術を世に送り出すことをライフワークとしている。

また、東京工業大学では「事業創出マネジメント」の集中講義で教鞭を執るなど、次世代の経営リーダーの育成にも力を入れている。

専門領域：事業戦略、マーケティング戦略、新規事業創出など

## 概要

今までの「橋渡し研究戦略的推進プログラム」の成果活用支援機関の活動を通じ、研究者一人一人が知恵を結集し、希少疾患を中心とした疾患克服への歩みをより現実のものにされている不断努力に感服している。

他方、革新性が高い医療シーズの実用化を目指せば目指すほど、専門力を深めるだけでは不十分であり、専門力と同時に連動力が求められると考えている。つまり、各専門領域との接点や融合が革新性を生み出す創造力の基礎となり、大きな変革を起こす原動力になるのである。

本セッションのテーマである「知財戦略」に置き換えて考えた場合、拠点シーズの中には知的財産権の取得が目的となってしまう、本来の目的である「事業を成功に導く戦略的ツール」の認識が乏しく、結果的に知財自体がコスト化してしまうケースが散見される。

本発表では、当社の今までの成果活用支援機関の活動を振り返り、知財戦略の構築には練達された事業戦略が必要であり、その実現には連動力が必要であることを、拠点の好事例とともに報告する。

革新的医療技術創出拠点プロジェクト(成果報告会)



イノベーションを支える知財戦略

戦略的思考に基づく知財戦略の活かし方  
有限責任監査法人トーマツ リスクアドバイザー事業本部 ライフサイエンス 小夫 聡卓  
令和2年3月6日

1

本講演について

\*本文中の意見や見解に関わる部分は私見であることをお断りする。

2

2

特許は、ビジネスシーンにおいて最大の“攻撃防御手段”である

グローバル製品の特許満了翌年の売上高・前年比率(単位:百万ドル) 単位:百万ドル

製品名	一般名	企業名	特許満了年	特許満了翌年	前年比
Depakote	Valproic acid	Abbott	1,364	425	-68.8%
Imigran	Sumatriptan	GSK	1,271	415	-67.3%
Lipitor	Atorvastatin	Pfizer	9,577	3,948	-58.8%
Lamictal	Lamotrigine	GSK	1,713	780	-54.5%
Casadex	Bicalutamide	AstraZeneca	1,258	844	-32.9%

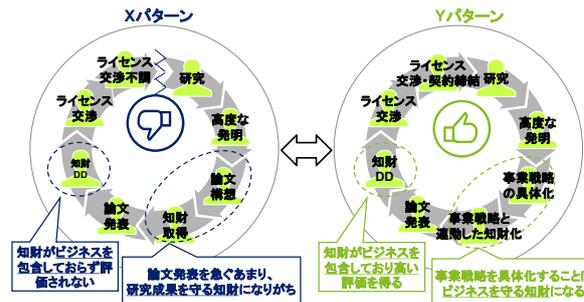
出所:各社決算資料をもとに作成

3 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会

3

Yパターンは、事業戦略を具体化し、ビジネスを包含した知財戦略の構築により、知財DDの好評価につなげています

研究からライセンス交渉までにサイクル比較(Xパターン/Yパターン比較)



4 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会

4

ホワイトヘッド研究所は、要素技術を権利化することにより、ビジネスを守る知財戦略の構築を展開している

(事例紹介)ホワイトヘッド研究所の特許事例と権利化の方法

研究所名  
・ ホワイトヘッド研究所

設立  
・ 1982年(マサチューセッツ工科大学内)

概要  
・ マサチューセッツ大学の外部の研究施設であり、ハーバード大学やマサチューセッツ工科大学とともに共同研究を行っており、生物学の教授が研究員を兼ねており、世界の遺伝子研究の先端的存在である

Claims

1. A composition comprising an isolated primary somatic cell that comprises an exogenously introduced nucleic acid encoding an Oct4 protein operably linked to at least one regulatory sequence.

Oct4遺伝子発現初代体細胞に対して、さらに加重的に発現させる因子を挿入するものであり、発見された因子はOct4遺伝子と一緒に初代体細胞に発現させる

Oct4  
Sox2  
Klf4  
Nanog

初代体細胞

Oct4発現細胞を権利化する必要のない文書使用になるという構成

[https://www.uspto.gov/patent/us\\_8071369\\_02](https://www.uspto.gov/patent/us_8071369_02)をもとに作成

完成した発明を分解し単純化する

低くても効果をもたらす最終要素を特定する

最小要素による発明の特許性を評価する

研究者と知財担当者が垣根を作らずに議論できる環境が重要

5 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会

5

【参考】高性能な技術開発を一般化することにより広い権利を作ることが可能となる

【参考】発明の効果と権利の広さとの関係

【研究成果を守る知財】 高い効果を狙った権利=狭い権利	【ビジネスを守る知財】 低い(一般的な)効果を狙った権利=広い権利
■ 発明の達成条件が厳しく発明が狭くなりやすい	■ 発明の達成条件が緩く発明が広くなりやすい
■ 発明が複雑なので意図的に採用しようと思わなければ実施されない	■ 発明が単純なので知らずに実施されやすい
■ 特許を回避できないとき以外は回避される	■ 結果的に特許を回避されにくい
■ 特許化は簡単である	■ 特許化には高度な実務力が必要である
■ 権利の活用性が限定的である	■ 権利の活用性に富む

6 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会

6

## 本日の口頭発表のまとめは以下の通りです

### 本日のまとめ

1

<ビジネスに適合した特許戦略>  
ビジネスを具体化することにより、どのように特許を取得すべきかが見えてくる

2

<発明の一般化>  
要素技術を権利化することにより、広い権利をつくることが可能となる

3

<塩根を作らない対等な議論>  
研究者と知財担当者が塩根を作らずに議論できる環境が重要である

有利な条件での知財DD(資金調達/技術導出/M&A)につながります

7 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 成果報告会

7





国立研究開発法人 日本医療研究開発機構  
Japan Agency for Medical Research and Development

※本成果集は、新型コロナウイルス(COVID-19)感染症対応のため、開催を中止した革新的医療技術創出拠点プロジェクト令和元年度成果報告会(令和2年3月5日、6日開催予定)で予定していた講演内容を、演者の先生方のご協力の元、冊子としてまとめたものとなります。