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

ポスター集

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

H1

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

ポスター集

ポスター一覧

目次

CONTENT

北海道大学（分担機関：札幌医科大学、旭川医科大学）／北海道大学病院

脳移行性経皮吸収ペプチドを用いたアルツハイマー病治療薬の前臨床試験 …… 2
動体追跡技術を発展させ、がん標的の3次元的形状と位置の時間的変化を把握する実体適合陽子線治療（Real-world Adaptive Proton Beam Therapy）システムの非臨床POC取得 …… 3
HER2陽性再発転移の唾液腺癌に対するトラスツズマブ及びドセタキセルの併用薬物療法第Ⅱ相試験 … 4
非侵襲3D対称性自動認識技術による小児脊柱側弯症診断補助医療機器の開発と臨床評価…… 5
非小細胞肺癌手術適応症例に対する周術期ONO-1101投与の多施設共同ランダム化比較試験 …… 6
酸素の安定同位体O-17を用いた次世代MRI検査法の開発 …… 7
慢性難治性腸炎に対する臍帯由来間葉系幹細胞を用いた新規細胞治療法の確立を目指した研究 …… 8
従来の抗菌薬開発法にとらわれない、新たな細菌感染症治療薬のスクリーニングに関する研究開発 …… 9
血圧調節機能をモニターするイヤーカフ型ウェアラブルデバイスの開発 …… 10
備蓄・緊急投与が可能な人工赤血球製剤の臨床への橋渡し研究 …… 11

東北大学／東北大学病院

CRIETOの役割と実績 …… 14
開発支援シーズの概要 …… 15
臨床試験終了後から承認取得までのシーズ（1） …… 16
臨床試験終了後から承認取得までのシーズ（2） …… 17
マッチング希望シーズ（1） …… 18
マッチング希望シーズ（2） …… 19
オープン・イノベーションに向けた取り組み …… 20
臨床研究ネットワーク部門・臨床試験データセンターの取り組み …… 21
拠点間ネットワークでの東北大学拠点の取り組みと成果 …… 22

筑波大学

耐圧強度・組織追従性に優れた生体親和性呼吸器外科用接着剤の開発 …… 24
新規臨界ハイドロゲルを用いた人工硝子体の開発 …… 25
ポスト抗体医薬としての癌細胞糖鎖標的レクチン創薬：rBC2レクチン-Drug融合体による膵がん治療の前臨床試験…… 26
糖タンパク質を標的とした膵がん早期診断・治療効果判定技術の開発 …… 27
表情画像の解析による自動鎮静・鎮痛評価システムの構築 …… 28
グランザイムBを標的としたペプチド創薬による移植片対宿主病・ループスエリテマトーデスの皮膚病変制御法開発 …… 29
アデノシンA2A受容体のシグナル伝達強化による新たな不眠症治療 …… 30
自家口腔内間葉細胞由来神経系細胞による脳梗塞急性期の細胞治療法の開発 …… 31

国立がん研究センター東病院

医療機器開発体制 …… 34
臨床研究法に基づく臨床試験の支援体制 …… 35
臨床研究法に基づく認定臨床研究審査委員会 …… 36
シーズ支援体制 …… 37
外部連携支援体制 …… 38

千葉大学医学部附属病院

重症川崎病に対するシクロスポリンの医師主導治験（適応拡大） …… 40
重症川崎病に対するシクロスポリンの医師主導治験（適応拡大） …… 41
急性脊髄損傷に対するG-CFSを用いた試験 …… 42
重粒子治療：局所進行膵癌、直腸癌術後再発、高リスク前立腺癌 …… 43
iPS-NKT細胞を用いたがん免疫療法 …… 44
子宮内膜異型増殖症・子宮体癌に対するメドロキシプロゲステロンとメトホルミンの
併用妊孕性温存療法の用量反応性試験 …… 45
続発性（二次性）リンパ浮腫患者を対象としたICG蛍光リンパ管造影によるリンパ浮腫診断・治療の
有効性及び安全性を評価する単群オープン試験 …… 46
網膜および視神経疾患患者に対する経皮膚電気刺激治療の実用化研究 …… 47
医師主導治験プロトコル作成におけるStep制導入の効果 …… 48

東京大学／東京大学医学部附属病院

パーキンソン病患者の歩行障害を改善する拡張現実表示パターンの探索 …… 50
内視鏡的粘膜下層剥離術に用いる食道狭窄防止材料の開発 …… 51
血管内治療用ステントやコイルのイメージング材料の開発 …… 52
並列セルソーティングと１細胞解析の組み合わせによる高速・高精度Liquid biopsyの実現 …… 53
尿を溜めないで塩分摂取量・深部体温もわかる尿流計 …… 54
受容体結合因子ATRAPの新たな機能を足がかりとした腎性老化の機序解明と制御治療 …… 55
ナノゲル型経鼻肺炎球菌ワクチンの開発 …… 56
気密環境下製造粘膜上皮シートの実用化 …… 57
第二世代遺伝子改変腫瘍溶解性コクサッキーウイルス療法の実用化に向けた研究 …… 58
難病への治療応用を目指した臍帯および臍帯血由来細胞の系統的資源化とその応用 …… 59

慶應義塾大学／慶應義塾大学病院

再生組織の強度制御法を用いた臍帯由来人工血管の開発 …… 62
Pendred症候群/DFNB4に対するシロリムス少量療法の単施設二重盲検並行群間比較
第I／IIa相医師主導治験 …… 63
腸管上皮再生作用を特長とする『インジゴ潰瘍性大腸炎カプセル』の治験開始に向けた研究開発 …… 64
レーザー共振周波数解析を用いた、脊椎、人工関節インプラント設置強度評価法の開発 …… 65
SERS imaging技術を駆使した薬剤耐性がん診断システムの開発 …… 66
X線視認性を有する肝臓がん治療用の新規生分解性マイクロビーズ開発 …… 67
放射線医学・材料工学・免疫学が融合した抗腫瘍免疫活性の増強手法に基づく、
がんの新規複合免疫療法の開発 …… 68
慶應義塾大学病院における臨床研究に関する新たな支援体制の構築～よろず相談始めました～ …… 69
臨床研究監理センターの設置とその機能 …… 70
慶應義塾大学拠点における再生医療等支援部門の新設と細胞培養加工施設による支援 …… 71

国立がん研究センター中央病院

NCCオンコパネルの開発と先進医療-Next Step-（Upfront NCCオンコパネルプロジェクト） …… 74
遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する
患者申出療養 …… 75
希少がんに対するMASTER KEY Project …… 76
JCOGの活動実績　Japan Clinical Oncology Group 日本臨床腫瘍研究グループ …… 77
切除不能／再発胸腺癌に対するレンバチニブの多施設共同第II相医師主導治験 …… 78
HER2陽性の切除不能または再発胆道癌に対するDS-8201aの医師主導治験（HERB trial）
JMA-IIA00423 …… 79

CONTENT

名古屋大学／名古屋大学医学部附属病院

次世代音声障害診断システムの開発と実用化 …… 82
骨腫瘍切除後の再建のためのカスタムメイドインプラントの研究開発
―上腕骨インプラント開発の現状と今後の展望― …… 83
自閉スペクトラム症治療薬としての長期作用型オキシトシン誘導体化合物の前臨床試験 …… 84
患者がん移植ゼブラフィッシュモデル(PDXZ)によるコンパニオン診断と創薬スクリーニング …… 85
新規生分解性マグネシウムステープルを使用した自動吻合器の開発 …… 86
尿中代謝物を用いた小児がん及び難治性がんの早期診断、治療効果予測を実現する診断法の開発 …… 87
Muse細胞を用いた胎児発育不全における神経発達障害に対する新規治療法の開発 …… 88
Muse細胞を用いた周産期脳障害の新規治療法開発～探索的臨床試験(医師主導治験)～ …… 89
重症心不全患者に対するテイラーメイド方式心臓サポートネットの安全性・有効性に関する研究
(多施設共同の臨床研究・医師主導治験) …… 90

京都大学／京都大学医学部附属病院

実用化されたシーズおよび支援の実績-1 …… 92
実用化されたシーズおよび支援の実績-2 …… 93
世界初のプロジェクションマッピング技術を応用した手術ガイドシステム
「-Medical Imaging Projection System- MIPS(ミップス)」 …… 94
近距離無線技術を用いた微小肺がん術中標識デバイスの開発と上市 …… 95
直径１ミリ程度の超早期がん・神経変性などの生体微細病変のリアルタイム光バイオプシを
可能とする、生体染色とレーザー顕微内視鏡を用いた迅速画像診断技術の開発 …… 96
次世代の腫瘍溶解性ウイルス・免疫遺伝子治療の実用化への非臨床・臨床開発 …… 97
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 …… 98
偽エクソン化抑制化合物による心ファブリー病の根治・予防を可能とする治療薬の創製 …… 99

大阪大学／大阪大学医学部附属病院

生体材料に骨形成促進作用を付与する技術の創出を目指した研究 …… 102
化学療法抵抗性のトリプルネガティブ乳癌への新規治療法の開発 …… 103
手術後の痛みに対する鎮痛薬の薬効を客観的にモニタリングする方法の開発 …… 104
中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)とトリカプリン療法 ―１日でも早くこの難病を克服する― …… 105
エリスロマイシンによる筋強直性ジストロフィー治療 …… 106
多剤耐性結核に対する新規治療用DNAワクチンの開発(第Ｉ相医師主導治験) …… 107
難治性甲状腺がんに対する新規アルファ線治療薬アスタチン:医師主導治験による
POC取得に向けて …… 108
α-gal 膵臓がんワクチンの開発 …… 109

岡山大学／岡山大学病院

健康寿命の延伸を目指す岡山大学の革新的医療技術研究開発体制 …… 112
岡山大学病院における生体試料管理と研究支援 …… 113
中国四国TR連絡会の運営について …… 114
岡山医療連携推進協議会治験ネットワークの運営状況について …… 115
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～ …… 116
高齢者に提供する食事レベルを決定する食塊粒度解析システム …… 117
神経難病GM2ガングリオシドーシスの遺伝子治療法開発 …… 118
炭酸脱水酵素Ⅰ（CA Ⅰ）のペプチド抗原を経口投与する潰瘍性大腸炎に対する新規免疫治療法の開発 … 119
難治性皮膚潰瘍に対する細胞混合シート治療の開発 …… 120

九州大学／九州大学病院

九州大学AROと連携した創薬アセット応用共同研究部門 ―産in学での新しい橋渡し研究推進― …… 122
シーズ探索研究から発展する家族性地中海熱(FMF)に対するトシリズマブの医師主導治験 …… 123
重症全身性硬化症に対する自己末梢血幹細胞移植療法の開発 …… 124
神経障害性疼痛患者血清中の抗plexin D1抗体測定キットの開発 …… 125
GAIA-102: a new class NK cell-like phenotype manufactured in accordance with GMP/GCTP that can eliminate solid tumors …… 126
細菌感染性眼疾患に対するバクテリオファージ点眼療法の開発 …… 127
敗血症およびがんの治療を目的とするLAP陽性免疫抑制細胞吸着材カラムの開発 …… 128
低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療 …… 129
シェルタリン因子を用いた造血幹細胞の機能再生と体外増幅系の確立 …… 130
九州大学AROの創薬開発を促進させる新たなオープンイノベーション戦略
―バーチャルファンディングによる創薬共同研究公募事業― …… 131

日本医療研究開発機構(生物統計家人材育成支援事業)

生物統計情報学コースの修了生による成果報告と研究内容の紹介 …… 134
京都大学　臨床統計家育成コースでの教育カリキュラム …… 135

拠点紹介

北海道大学(分担機関:札幌医科大学、旭川医科大学)／北海道大学病院 …… 138
東北大学／東北大学病院 …… 140
筑波大学 …… 142
国立がん研究センター東病院 …… 144
千葉大学医学部附属病院 …… 146
東京大学／東京大学医学部附属病院 …… 148
慶應義塾大学／慶應義塾大学病院 …… 150
国立がん研究センター中央病院 …… 152
名古屋大学／名古屋大学医学部附属病院 …… 155
京都大学／京都大学医学部附属病院 …… 156
大阪大学／大阪大学医学部附属病院 …… 158
岡山大学／岡山大学病院 …… 161
九州大学／九州大学病院 …… 162

拠点名

北海道大学

（分担機関：札幌医科大学、旭川医科大学）

北海道大学病院

脳移行性経皮吸収ペプチドを用いた
アルツハイマー病治療薬の前臨床試験

動体追跡技術を発展させ、がん標的の3次元的形状と
位置の時間的変化を把握する実体適合陽子線治療
（Real-world Adaptive Proton Beam Therapy）
システムの非臨床POC取得

HER2陽性再発転移の唾液腺癌に対する
トラスツズマブ及びドセタキセルの併用薬物療法第Ⅱ相試験

非侵襲3D対称性自動認識技術による
小児脊柱側弯症診断補助医療機器の開発と臨床評価

非小細胞肺癌手術適応症例に対する
周術期ONO-1101投与の多施設共同ランダム化比較試験

酸素の安定同位体O-17を用いた次世代MRI検査法の開発

慢性難治性腸炎に対する臍帯由来間葉系幹細胞を用いた
新規細胞治療法の確立を目指した研究

従来の抗菌薬開発法にとらわれない、
新たな細菌感染症治療薬のスクリーニングに関する研究開発

血圧調節機能をモニターする
イヤーカフ型ウェアラブルデバイスの開発

備蓄・緊急投与が可能な人工赤血球製剤の臨床への橋渡し研究

PassPort TECHNOLOGIES

脳移行性経皮吸収ペプチドを用いたアルツハイマー病治療薬の前臨床試験

尾内 康臣（国立大学法人浜松医科大学 光尖端医学教育研究センター）

北海道大学 HOKKAIDO UNIVERSITY

アカデミア発脳内新規ペプチドと米国企業の独自製剤技術を融合した新規アルツハイマー型認知症治療薬の開発

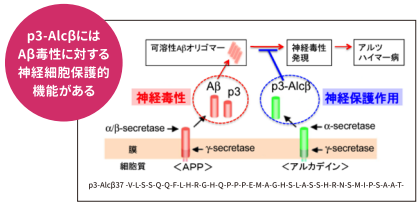
ー 症状改善・予防を目指して ー

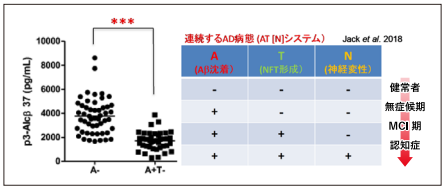
研究の背景・目的

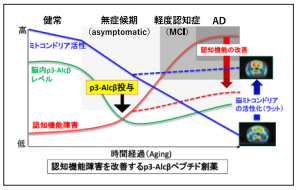
現在国内で承認されているアルツハイマー型認知症治療薬は、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬もしくはNMDA受容体阻害薬で、その作用はいずれも認知症症状進行抑制にとどまる

近年、アミロイドβ（Aβ）の蓄積が認知症の原因であることが知られ、抗体医薬を含むAβをターゲットとする新薬開発が盛んにおこなわれてきたがいずれも承認に至っていない

本シーズは、Aβ毒性に対して神経細胞保護作用をもつ新規p3-Alcβ由来ペプチドを、新たな技術に基づく経皮吸収製剤として開発することを目的とする



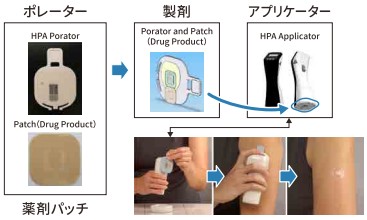




治験製品・対象疾患

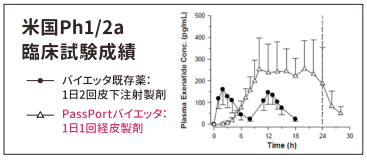
治験製品 **p3-Alcβ由来ペプチド含有経皮吸収製剤**　対象疾患 **アルツハイマー型認知症**

米国PassPort Technology社が開発したPassPortシステムは、皮膚表面に微細な孔をあけるマイクロポレーション技術と、微細孔を介した薬物吸収を制御するパッチ組成技術を組み合わせた無針・無痛の新しい薬物経皮デリバリーシステムであり米国で5000例以上の臨床試験実績がある。本システムはペプチド医薬、核酸医薬など中分子医薬品の画期的な投与方法を提供する。本研究ではp3-Alcβ由来ペプチド徐放製剤を開発し、有効性・安全性だけでなく、利便性およびコンプライアンスに優れた新規アルツハイマー治療医薬品開発を目指す。



PassPortシステムの特徴（他剤の例）

市販済み糖尿病医薬品バイエッタ（39アミノ酸残基のペプチド医薬。一般名：Exenatide。製造販売：アストラゼネカ）の1日1回経皮投与製剤の臨床実験成績（Ph1/2a）
PassPortシステムの安全性、経皮投与能力は臨床で検証済み。



開発スケジュール

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
特許	★出願					★成立												
基礎研究		作用機序・薬理作用																
非臨床研究						安全性試験（ラット、サル）												
製剤化						剤型検討	薬物動態試験											
臨床試験							コホート準備			P-I（医師主導）	P-IIa（医師主導）	P-IIb（企業主導）			P-III（企業主導）			
薬事対応		★事前面談					★対面助言	★対面助言	★治験届									★申請承認★

お問合せ　北海道大学病院 臨床研究開発センター 臨床開発推進部門　上正原 勝　〒060-8648 北海道札幌市北区北14条西5丁目　Tel.011-706-5992

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〉

北海道大学病院 臨床研究開発センター

動体追跡技術を発展させ、がん標的の3次元的形状と位置の時間的変化を把握する
実体適合陽子線治療（Real-world Adaptive Proton Beam Therapy）ｼｽﾃﾑの非臨床POC取得

清水 伸一（北海道大学 大学院医学研究院 放射線医理工学教室 教授）

北海道大学 HOKKAIDO UNIVERSITY

腫瘍の形状・動きを捉えた高精度の陽子線治療システムの構築と薬事承認取得

研究の背景・目的

- 本研究の目的は陽子線治療の線量分布の高精度化、がん治療の安全性の向上、治療効果の向上を目指した新規陽子線治療システムの開発と薬事承認取得である。
- 目標　① 陽子線治療装置に同時設置した2軸Cone-Beam CT（CBCT）装置と動体追跡技術を融合した撮像技術 Marker-based Four-dimensional Reconstruction（M4R）の薬事承認取得
  ② M4Rを利用してその日の腫瘍および組織の実体に適合した照射を行う実体適合陽子線治療選択支援ソフトウェアの開発

開発対象機器

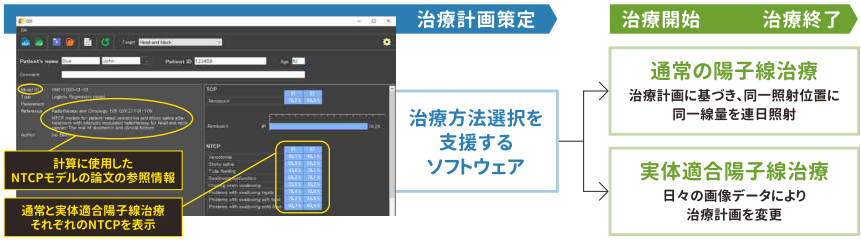
マーカーに基づく四次元画像再構成を可能とする
マルチエネルギー2軸CBCT搭載陽子線治療装置と
実体適合陽子線治療選択支援ソフトウェア

対象疾患

陽子線治療患者
（頭頸部腫瘍、肺がん、膵臓がん、前立腺がんなど）

特徴

- 単軸ではなく2軸CBCTを装着し、さらにマーカーに基づく四次元画像を再構成（M4R）することで、高精度な治療が可能となる陽子線治療装置
- 正常組織有害反応発生率（NTCP）を算出することで、実体適合陽子線治療選択の判断を支援し、患者のメリットを最適化するソフトウェア



▲2019年度製造販売承認申請（一部変更）予定

開発スケジュール

	2018	2019	2020	2021	2022
M4Rの製造販売承認（一部変更）	画像鮮明度性能評価	電気安全性試験★	臨床実用準備		
	対面助言★	製造販売承認申請★			
実体適合陽子線治療システム		シミュレーション研究		臨床試験（必要の場合）	
			RS戦略相談★		製造販売承認申請★

お問合せ　北海道大学病院 臨床研究開発センター 臨床開発推進部門　上正原 勝　〒060-8648 北海道札幌市北区北14条西5丁目　Tel.011-706-5992

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〉
北海道大学病院 臨床研究開発センター

HER2陽性再発転移の唾液腺癌に対する
トラスツズマブ及びドセタキセルの併用薬物療法第II相試験

秋田 弘俊（北海道大学病院腫瘍内科 教授）

北海道大学
HOKKAIDO UNIVERSITY

HER2陽性再発転移の唾液腺癌に対する個別化治療の開発

研究の背景・目的

本治験では、トラスツズマブ及びHER2 CDx薬の適応拡大を目的に、HER2陽性再発転移の唾液腺癌患者を対象として、トラスツズマブとドセタキセルの併用療法の有効性と安全性を多施設共同非対照オープンラベル試験で検証する。
本医師主導治験で設定した選択基準をすべて満たし、除外基準いずれにも抵触しない被験者を対象に、トラスツズマブ（初回8mg/kg、2回目以降6mg/kg）及びドセタキセル（70mg/m^2）を3週毎に最大8コース投与して、本医師主導治験の評価を行う。

治験製品

トラスツズマブ

ヒトIgG1に由来するフレーム構造領域及びマウスモノクローナル抗HER2抗体の相補的抗原認識領域を含むヒト化モノクローナル抗体組換えDNA の導入により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される糖タンパク質。

対象疾患

HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の唾液腺癌

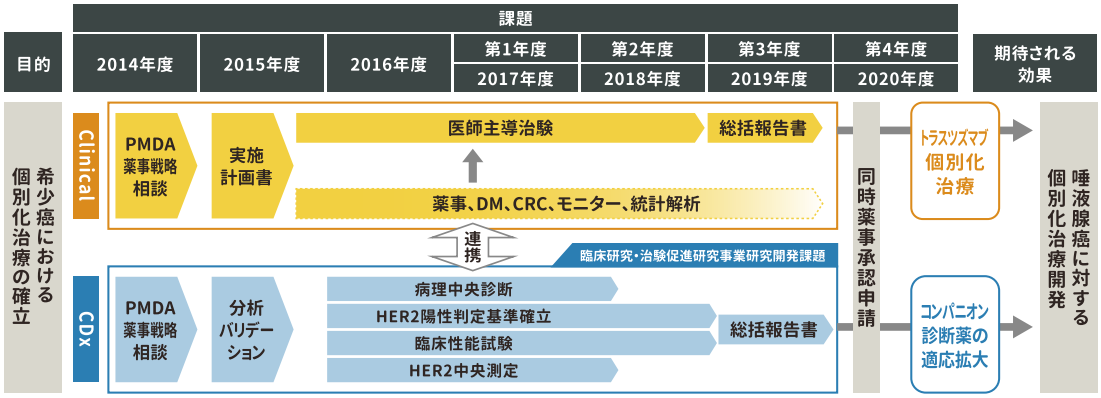
HER2はHERスーパーファミリーに属する膜貫通型チロシンキナーゼで、PI3K/AKT及びRAS/MAPK経路を通じてシグナル伝達を開始する。一部の癌で過剰発現する。

特徴

唾液腺癌は頭頸部癌の約5%を占め、頭頸部癌罹患率が10万人当たり8人（1998年地域癌登録より推定）であることから、唾液腺癌の罹患率は10万人当たり0.4人と推定され、希少癌である。唾液腺癌の大部分は高悪性度で有効な化学療法がない。再発・転移例の標準治療はなく、新規治療薬の開発が切望されている。
本治験は、HER2陽性再発転移の唾液腺癌患者を対象として、トラスツズマブとドセタキセルの併用療法の有効性と安全性を多施設共同非対照オープンラベル試験で検証した。

主要評価項目 奏効率　副次評価項目 無増悪生存期間、全生存期間、病勢制御率、安全性

研究のロードマップ



お問合せ　北海道大学病院 臨床研究開発センター 臨床開発推進部門　小林 恵子　〒060-8648 北海道札幌市北区北14条西5丁目　Tel.011-706-7735

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〉

北海道大学病院
臨床研究開発センター

非侵襲3D対称性自動認識技術による小児脊柱側弯症診断補助医療機器の開発と臨床評価

須藤 英毅（北海道大学大学院医学研究院専門医系部門 機能再生医学分野 整形外科学教室 特任准教授）

北海道大学 HOKKAIDO UNIVERSITY

はじめての自動測定脊柱側湾症モニター 3Dスキャナによる無被ばく測定

研究の背景・目的

3Dスキャナで計測された背表面の3次元計測点群をもとに、その計測点群で表される背表面形状が、理想的な平面対称形状（脊柱を理想対称面とした際に左右形状が完全に一致する状態）からどの程度の偏差を持つかを全自動で定量化し、その偏差分布を即座に3次元表示することで、目視では発見しづらい側弯症の初期兆候を検出可能とする。本研究課題は、日本医療研究開発機構「医工連携事業化推進事業（平成28～30年度）」における産学官連携による実用化成果である。

製品

SCOLIOMAP®

- クラスII承認医療機器（管理医療機器）
- 承認番号：30100BZX00133000
- 2019年3月申請、同年9月承認

対象疾患

思春期特発性側弯症

「特発性側弯症」は思春期女児に多くみられ，発症頻度が100 人に2～3 人と非常に高い。側弯角の進行度合により装具をつけることが進行予防に有効とされているため、早期発見がとても重要といえる。

特徴

1．はじめての自動測定側湾症モニター
2．無被ばく測定
3．側弯コブ角の自動推定
4．独自の測定アルゴリズムによる高い推定制度

お問合せ
北海道大学病院 臨床研究開発センター 臨床開発推進部門　〒060-8648 北海道札幌市北区北14条西5丁目　Tel.011-706-6898
株式会社ロバートリード商会 マーケティング部　〒112-0002 東京都文京区小石川4-22-2故椎川4丁目ビル　Tel.03-3830-7375

非小細胞肺癌手術適応症例に対する
周術期ONO-1101投与の多施設共同ランダム化比較試験

樋田 泰浩（北海道大学病院 循環器・呼吸器外科 准教授）

北海道大学
HOKKAIDO UNIVERSITY

周術期投与にて非小細胞肺癌の再発抑制を目指す

～適応拡大を多施設共同医師主導治験・製薬企業のBudgetにて開発～

研究の背景・目的

ランジオロール塩酸塩は短時間作用型β1遮断薬であり、周術期や心機能低下例における頻脈性不整脈、並びに心室細動、血行動態不安定な心室頻拍の治療薬として承認されている。非小細胞肺癌の周術期投与による再発抑制について製薬企業の研究費・治験薬提供を基に医師主導治験にて適応拡大・承認を目指す。

治験製品

ランジオロール塩酸塩

- 小野薬品工業株式会社にて製造販売
- 短時間作用型β1遮断薬
  （消失半減期約4分）

対象疾患

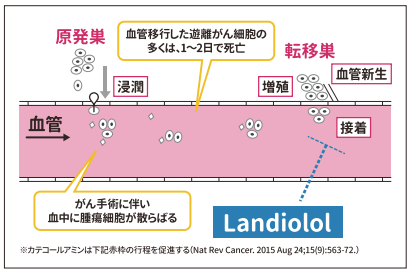
非小細胞肺癌

- 本邦における新規肺癌患者数は年間8万人余り、今後肺癌死亡数は増加し続けると考えられている。
- 非小細胞肺癌は遠隔転移・切除不能なリンパ節転移がない場合、外科的切除が最も確実性が高い治療法であるが、根治手術の約半数以上に術後再発を認める。

特徴

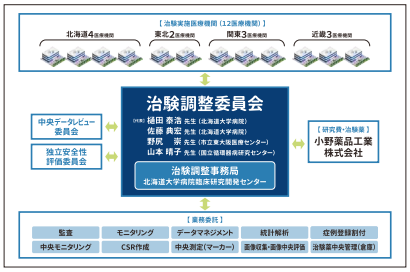
β遮断薬を肺がん手術の周術期に投与することで、がん再発の要因となるがん細胞の浸潤や血管新生に関与する交感神経の亢進を抑制できる知見を得たことから、非小細胞肺癌患者を対象とした医師主導治験を計画した。医師主導治験にて本剤の再発抑制を検証し薬事承認を目的とする。

▼ランジオロール塩酸塩の作用機序（仮説）

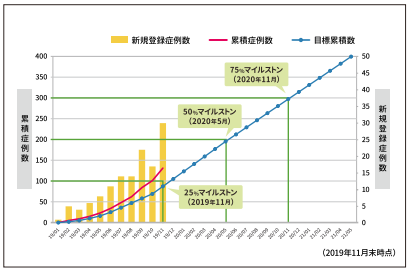


※カテコールアミンは下記赤枠の行程を促進する（Nat Rev Cancer. 2015 Aug 24;15(9):563-72.）

▼治験実施体制



▼治験の進捗



治験のデザイン・進捗

- **実施区分**：医師主導治験
- **治験の相**：検証的
- **実施施設**：多施設共同（12医療機関にて実施）
- **盲検のレベル**：非盲検
- **対照の種類**：2群（治験薬併用群、手術単独群）
- **目標症例数**：400例（各群200例）うち174例登録（2020年1月末時点）

開発スケジュール

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
医師主導治験	治験準備		医師主導治験					
	対面助言★					総括報告書作成		
支援								

お問合せ　北海道大学病院 臨床研究開発センター 臨床開発推進部門　磯江 敏幸、堀江 奈穂　〒060-8648 北海道札幌市北区北14条西5丁目　Tel.011-706-7735

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〉

北海道大学病院
臨床研究開発センター

酸素の安定同位体O-17を用いた次世代MRI検査法の開発

工藤 與亮（北海道大学大学院医学研究院 放射線科学分野 画像診断学教室）

北海道大学 HOKKAIDO UNIVERSITY

革新的な国産MRI造影剤の創出 薬事承認へ

研究の背景・目的

脳血流検査には様々な手法があるが、PETやSPECTは定量性が高いため脳血流検査のgold standardとして用いられているが、放射線被曝や長い検査時間という欠点があり、急性期診療に用いるのは困難である。X線CTやMRIは、装置の普及率は非常に高いが、定量性が不十分で精度に問題があり、ヨード造影剤やGd造影剤を用いるため造影剤アレルギーや腎機能障害のある患者には用いることができない。そのため、放射線被曝がなく安全で非侵襲的、かつ高精度で簡便な次世代の脳血流MRI検査法の開発が望まれている。

治験製品

O-17標識生理食塩液（PSO17）

- **品　質**：GMP準拠
- **規　格**：注射用生理食塩液として10 mol%濃度にて製剤化
- **調達法**：国内企業に製造委託（大陽日酸株式会社）

対象疾患

- **脳血流検査**：急性期脳梗塞・慢性期脳虚血・モヤモヤ病の治療戦略決定、てんかんの焦点診断
- **血管透過性検査**：脳腫瘍の悪性度診断、多発性硬化症/視神経脊髄炎の活動性診断
- **水動態検査**：水頭症、AQP機能、認知症に関連する脳内リンパ系(Glymphatic System)の解明

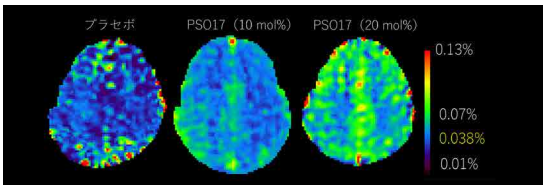
特徴 ：酸素の安定同位体O-17水分子をMRI用造影剤として用いて脳血流・血管透過性・水動態検査を実現

- O-17は安定同位体であり放射線被曝がなく、副作用などが皆無
- 小児でも理論的に安全に繰り返し検査可能
- 血管透過性亢進を水トレーサーとして評価が可能

脳血流検査	精度	装置普及率	解像度	放射線被曝	副作用	検査時間
PET	◎	×	×	×	×	×
SPECT	○	△	×	×	×	×
CT	△	◎	○	×	×	○
MRI	×	○	○	◎	×	○
PSO17	◎	○	○	◎	○	○

第Ⅰ相 医師主導治験の概要

- 有害事象の発現を認めず、バイタルサイン、臨床検査値に大きな変動はなかった
- PSO17の用量依存的に信号強度が変化した



開発スケジュール

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Phase1	医師主導治験		ライセンスアウト★							
Phase2 てんかん焦点診断				特定臨床研究①		特定臨床研究②		医師主導治験		承認申請
							対面助言★			
Phase2 脳脊髄液動態解析				特定臨床研究			医師主導治験		承認申請	
						対面助言★				
支援										

お問合せ　北海道大学病院 臨床研究開発センター 臨床開発推進部門　野川 敏史　〒060-8648 北海道札幌市北区北14条西5丁目　Tel.011-706-7923

事業名：革新的医療技術創出拠点プロジェクト　拠点名：国立大学法人北海道大学

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY　北海道公立大学法人 札幌医科大学

慢性難治性腸炎に対する臍帯由来間葉系幹細胞を用いた新規細胞治療法の確立を目指した研究

札幌医科大学　医学部解剖学第二講座　准教授　永石　歓和

背　景

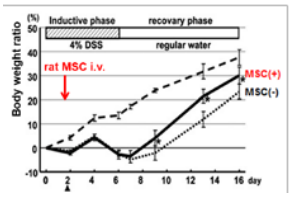
✔ 炎症性腸疾患とは

炎症性腸疾患は、消化管粘膜に慢性難治性のびらんや潰瘍を形成する慢性難治性疾患で、世界的に増加の一途である。国内患者数は、潰瘍性大腸炎が約16万人、クローン病が約4.2万人で(2016年)、若年者に多く、炎症関連発癌のリスクも高い。既存治療は、ステロイド剤や生物学的製剤等による免疫担当細胞の制御が中心であるが、不応例や再燃寛解を繰り返す難治例も多く、根本的な新規治療法が求められる。

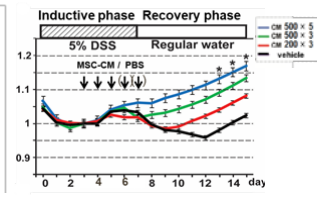
✔ 間葉系幹細胞を用いた細胞治療

間葉系幹細胞(Mesenchymal stem cells, 以下MSC)は、液性因子やエクソソームの分泌や細胞補完等を介して免疫制御能、組織修復・再生能を発揮する。これまでの検討で、骨髄由来MSCおよびMSCの培養上清(MSC-conditioned medium, 以下MSC-CM)の経静脈的投与により、腸炎モデルの回復期における炎症回復促進効果が得られた(下図)。しかし、経静脈的投与ではMSCの多くが肺に集積し、急性期の制御効果や腸上皮の機能的修復を伴う効果的な治療には至らなかったことから、実用化には未だ課題がある。

DSS腸炎モデルに対するMSCおよびMSC培養上清(MSC-CM)の治療効果



(Tanaka H, *et al.* J Gastroenterol. 2011)



(Watanabe S, *et al.* J Gastroenterol. 2014)

MSC投与群では腸炎の回復が促進され、またMSC-CMの投与容量依存性に効果が増強した。

技 術 概 要

✔ MSCによる局所細胞治療のための新技術

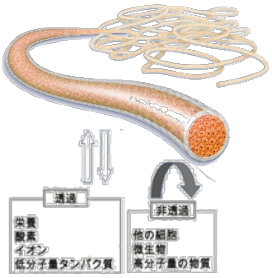
臍帯由来間葉系幹細胞(Umbilical cord-derived MSC, 以下UC-MSC) は強い免疫制御能と組織修復能を有し、骨髄MSCに比較して継代培養を重ねても細胞形態、増殖能等の低下・劣化が比較的少ないことから、細胞治療の細胞源とした。

MSCの治療効率を向上するために、腸管病変に対する**局所細胞治療法**を着想した。一方、MSCを用いた局所治療においては、腸内細菌や活性化免疫担当細胞等の生体内環境がMSCに及ぼす影響を考慮する必要がある。そこで、UC-MSC由来の液性因子による**パラクライン効果**に注目した、**新しい細胞ファイバ技術**（セルファイバ社）との組み合わせによる**「MSCファイバ」**の開発研究を進めている。

(**永石歓和**, 他. 消化器病サイエンス 2019)

✔ MSCファイバの新規性・優位性

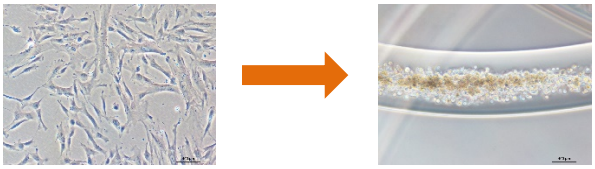
・MSCをハイドロゲルの薄い層で覆い、ひも状の形状を作製。
・ファイバ内で細胞を長期間維持することができる。
・細胞からの分泌因子はゲルを透過して放出される一方、細胞を外部の免疫細胞や細菌等の攻撃から保護する効果がある。



(セルファイバ社資料より)

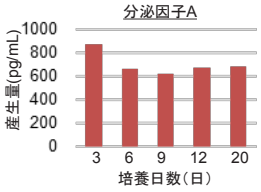
研　究　成　果

1. MSCファイバの作製



2D培養したUC-MSCを回収して、細いハイドロゲルのチューブに封入し、MSCファイバを作製した。細胞は一部凝集するもののファイバ内でほぼ均一に散在し、ファイバ内で3週間以上生存した。

2. MSCファイバの分泌因子の解析



MSCファイバの培養上清中に各種の組織再生・修復関連因子が検出された。これらの一部の因子の濃度は、約3週間ほぼ不変であった。

3. MSCファイバによる腸炎の治療効果

複数の腸炎モデルマウスに対して、MSCファイバを用いた細胞治療を行った結果、治療早期からの腸炎の改善傾向を認めた。

✔ 実用化に向けた課題

・MSCファイバの最適化
ハイドロゲルの組成、細胞充填率、培養期間等の条件検討による、MSCファイバの最適化が必要。

・細胞のロット間差を超えた安定的なファイバの作製
細胞の特性に依存するファイバの形状や分泌因子の産生量を解析・検討し、細胞製剤としての規格化の指標を探索する。

・生体への適合性と最適な投与法の検討
ひも状の形態とハイドロゲルの性状を生かした生体適合性と、体内でのファイバおよび細胞の安定性を維持できる構造および投与法の検討。

✔ 研究開発計画

これらの課題解決をはかり、実用化の可能性を探索することを目的に、細胞ファイバ作製の技術を有する企業と共同研究を実施予定。

札幌医科大学 ⇔ CellFiber

≪お問合せ≫　札幌医科大学 附属産学・地域連携センター
TEL:011-611-2111 (内線21570)　e-mail:hahi-g@sapmed.ac.jp

事業名：革新的医療技術創出拠点プロジェクト　　拠点名：国立大学法人北海道大学

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY　　北海道公立大学法人 札幌医科大学

従来の抗菌薬開発法にとらわれない、新たな細菌感染症治療薬のスクリーニングに関する研究開発

札幌医科大学　医学部微生物学講座　講師　佐藤　豊孝

従来の抗菌薬開発での課題

<耐性菌制御の問題点>
1. 既存抗菌薬 の性質＝病原菌・常在菌/ 感染部位・非感染部位 問わず選択圧
2. 新規標的因子が未発見 ＝ 多剤耐性菌へのアプローチの困難さ
3. 新規抗菌薬開発の減少 ＝ 新系統の開発はほぼない

<ブレークスルーへの鍵>

① 病原菌/感染部位だけをターゲット

既成概念にとらわれない新たな視点での抗菌薬開発の必要性

② 多剤耐性菌にも有効となる新たな標的因子

③ 新系統の抗菌性物質の発見

図1. 耐性菌制御への問題点とブレークスルーへの鍵

使用による選択圧を病原体・感染部位に限定し、多剤耐性菌にも有効な新系統の抗菌薬開発の必要性

*vivo*EF阻害剤と『感染部位特異的治療』の可能性

<Bacterial factor of interest>

一般的な培養法では菌の発育に影響を与えないが、感染部位などの特定の生体内で菌の発育・生存に必須となる細菌因子

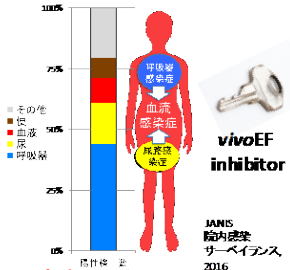
Grow *in vitro* but Not grow *in vivo*

→*in vivo* bacterial Essential Factor = *vivo*EF

例) 血液内での*vivo*EFの阻害
→敗血症への新規治療薬

現在実施中の研究
*vivo*EFと*vivo*EF阻害剤をセットで網羅的に同定

<国内外での動向>
・先行化合物は未同定



*vivo*EFとその阻害物質(*vivo*EF阻害剤)の組み合わせにより、課題①-③を克服可能に。

*vivo*EF阻害剤のスクリーニング

特開2019-71853

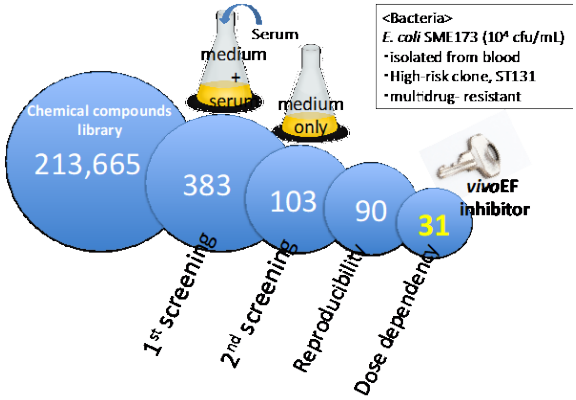
adding *in vivo* components in medium
= adding serum (blood components) in medium

Compound	Antibcateriosidal effect		*vivo*EF inhibitors
	Serum (1st screening)	without serum (2nd screening)	
Compound A	-	-	×
Compound B	+	+	×
Compound C	+	-	○

Compound A : Not antimicrobials
Compound B : General antimicrobials
(= general antimicrobial screening so far)
Compound C : Antimicrobials only in the blood
(= *vivo*EF inhibitors in blood stream infections)

*vivo*EF阻害剤のスクリーニング結果

Screening of *vivo*EF inhibitors



生体内成分存在下**でのみ**抗菌活性を示すものを対象　＝　従来の抗菌活性物質の検索では検出できないものを対象

*vivo*EF阻害剤の特徴

① 生体内成分存在下でのみ抗菌活性を示す ＝ 選択圧がかかる部位が感染部位に限定

② 既存抗菌薬とは異なる細菌因子を標的 ＝ 多剤耐性菌にも有効

③ 既存抗菌薬とは異なる化学構造 ＝ 新規系統の抗菌薬となり得る可能性

*vivo*EF inhibitor

≪お問合せ≫　札幌医科大学 附属産学・地域連携センター
TEL:011-611-2111 (内線21570)　e-mail:hahi-g@sapmed.ac.jp

本研究開発は、
国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）
令和元年度～令和3年度「創薬基盤推進研究事業」
の支援を受け実施中である。

事業名：革新的医療技術創出拠点プロジェクト　　拠点名：国立大学法人北海道大学

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY　　北海道公立大学法人 札幌医科大学

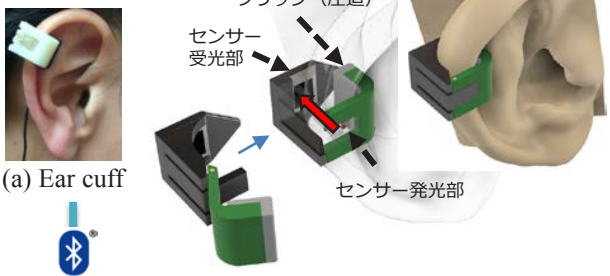
血圧調節機能をモニターするイヤーカフ型ウェアラブルデバイスの開発

札幌医科大学　医療人育成センター　講師　加藤　有一

圧反射による血圧調整機能は，我々の日常生活において，絶えず変動する血圧を一定に保つ役割を担う．
従って，この機能の破綻は，**高血圧症**ないし**起立性低血圧の生起要因**と提案されている．
本研究は，①「**イヤーカフ型ウェアラブルデバイス**」で負担・行動制約なく測定される**規準化脈波容積**から，
②「**心臓・血管圧反射機能を簡易測定する技術**」を使った非侵襲モニタリングシステムを提案する．

【特許】(1) 加藤有一：日本国特許第6297539号、米国特許US 9,826,909, 欧州公開EP 2979632A1 (03.02.2016)
(2) 加藤有一：日本国特許公開 WO/2018/181851, 国際出願番号: PCT/JP2018/013525
(3) 加藤有一 ： 生体情報測定装置．　日本国特許出願 （2018-064067）

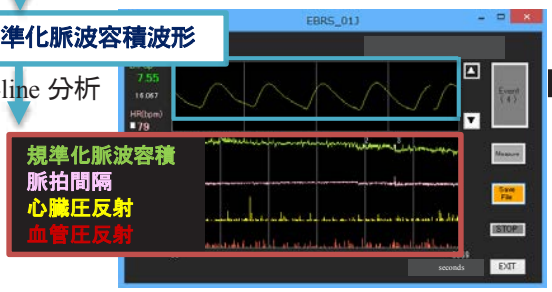
イヤーカフ型ウェアラブルデバイス



(a) Ear cuff

規準化脈波容積波形

On-line 分析



(b) On-line Application

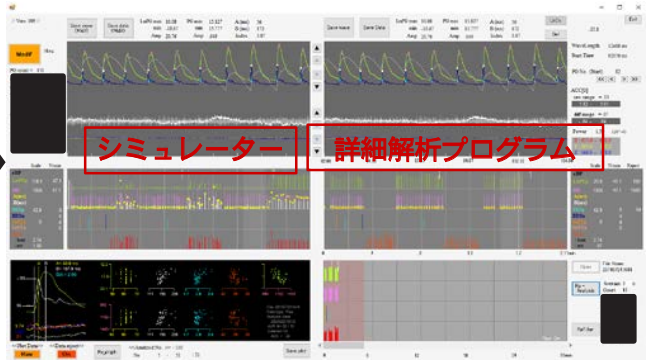
光センサー端末

光センサーの耳介測定箇所と装着部が異なる構造を両立

- 透過式センサーと測定動脈部のゼロ近似圧測定（＝規準化脈波容積の測定前提）
- 心身への低負担・自由行動

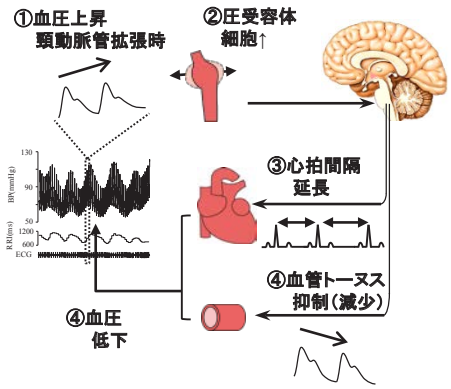
脈波解析の新技術

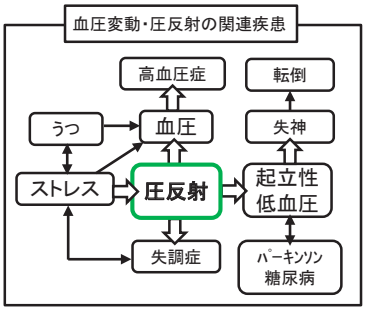
- 医学的意味のある生体情報（圧反射機能）の測定
- 血圧・血圧変動の推定



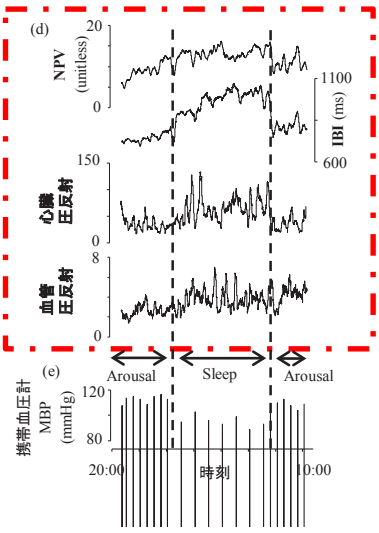
(c) Off-line Application

血圧調節機能（圧反射）





日常時測定例（破線内）



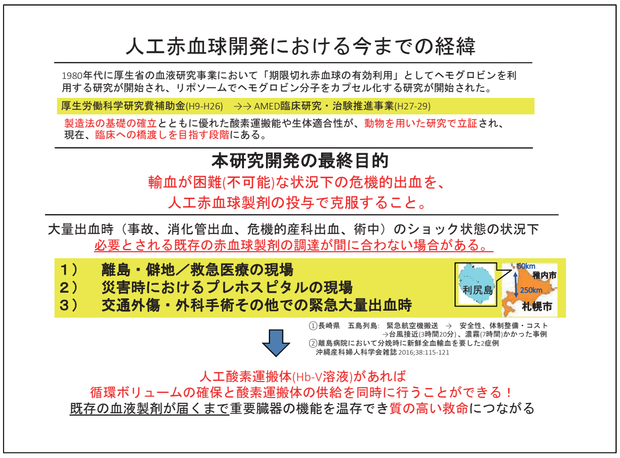
≪お問合せ≫　札幌医科大学 附属産学・地域連携センター
TEL:011-611-2111 (内線21560)　e-mail:hahi-g@sapmed.ac.jp

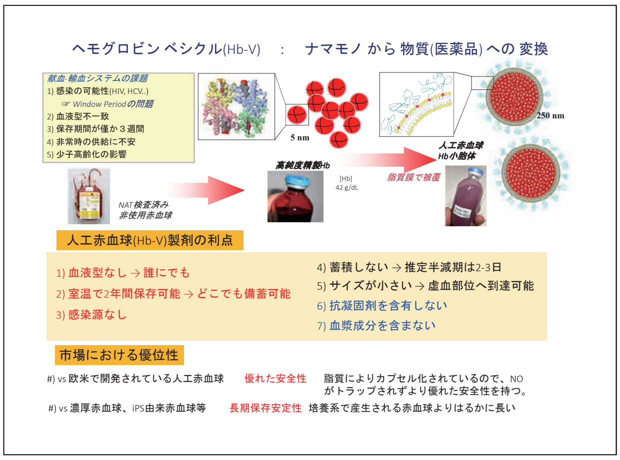
AMED　令和元年度「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」関連シーズ
革新的医療シーズ実用化研究事業・ARO機能活用

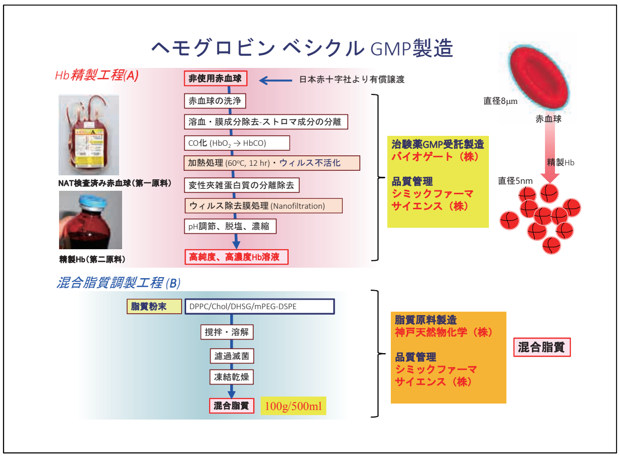
課題名：備蓄・緊急投与が可能な人工赤血球製剤の臨床への橋渡し研究

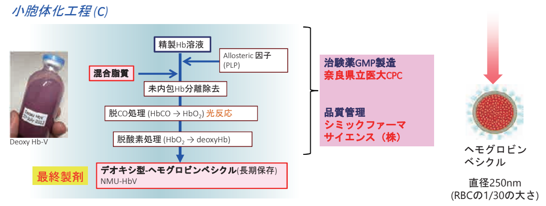
研究代表者：東　　寛（旭川医科大学）

連携する臨床研究中核病院：北海道大学病院









試験項目	規格値 (nonGMP暫定値)	測定法
性状	暗赤色の懸濁液	目視
Hb濃度	8.5~11.6 g/dL	比色分析(SLS-ヘモグロビン法の変法) (体外診断用医薬品を使用)
脂質濃度	7.4 – 14.5 g/dL	比色分析 (コリンオキシダーゼ・DAOS法の変法) (体外診断用医薬品を使用)
遊離Hb率	5.9%以下	比色分析 (Soret帯)
pH	4.5 – 8.0 (生理食塩水分散)	電極法
平均粒子径	225 – 285 nm	光散乱法
無菌試験	菌の発育を認めない	直接法 (1回植え継ぎ)
エンドトキシン	0.5 EU/mL以下	LAL法

人工赤血球　第１相臨床試験(First-in-human)プロトコル

- P-I　安全性試験
- 対象　健常成人　　性別　男性に限る　　単回投与

Phase 1

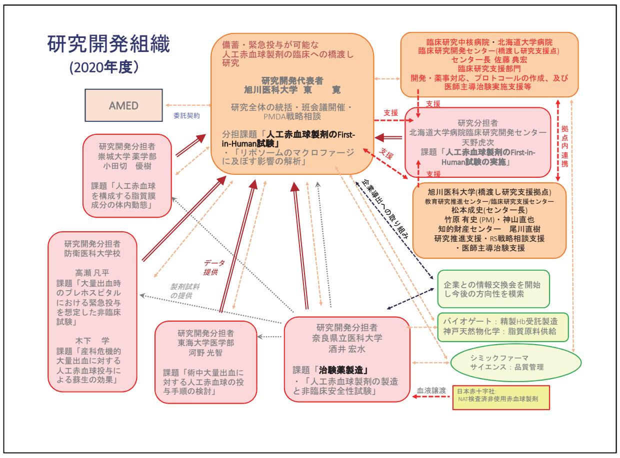
投与量	体重あたりの投与量(体重50kg)	被験者数	循環血液量に対する比率	投与時間	最大投与速度	推定されるHb値の上昇(ΔHb)
10 mL	0.20 mL/kg	4	0.29%	10 min	1 mL/min	-
50 mL	1.0 mL/kg	4	1.43%	25 min	2.5 mL/min	0.143g/dL
100 mL	2.0 mL/kg	4	2.86%	45 min	2.5 mL/min	0.286 g/dL

治験事務局
代表：東　寛(旭川医科大学)
北海道大学病院臨床研究開発センター
旭川医科大学病院臨床研究支援センター
治験薬提供者
奈良県立医科大学　細井　裕司

治験実施施設
北海道大学病院臨床研究開発センター
Phase I ユニット
治験責任医師：天野　虎次

1) 2019年度までに非臨床試験、品質、プロトコルについてPMDA対面助言を終えている。
2) 2020年度は第1相安全性試験の治験届を提出して治験を実施し、観察まで完了する予定

企業導出：ヒトでの投与実績(P-I試験）を元に企業への導出を



発表論文（2018年以降）

東寛、酒井宏水. 備蓄・緊急投与が可能な人工赤血球製剤の臨床への橋渡し研究. *臨床血液.* 60(9) 1084-1091 (2019)
R. Hashimoto, M. Kohno, K. Oiwa, H. Onozawa, M. Watanabe, H. Horinouchi, H. Sakai, K. Kobayashi, M. Iwazaki. Immediate effects of systemic administration of normal and high O_2-affinity hemoglobin vesicles as a transfusion alternative in a rat pneumonectomy model. *BMJ Open Respiratory Res* (in press)
T. Shonaka, N. Matsuno, H. Obara, R. Yoshikawa, Y. Nishikawa, Y. Ishihara, H. Bochimoto, M. Gochi, M. Otahi, H. Kanazawa, H. Azuma, H. Sakai, H. Fukuhara. Impact of human-derived hemoglobin based oxygen vesicles as a machine perfusion solution for liver donation after cardiac death in a pig model. *PLOS ONE* 14(12): e0226183
K. Hagisawa, M. Kinoshita, M. Takikawa, S. Takeoka, D. Saitoh, S. Seki, H. Sakai. Combination therapy using fibrinogen g-chain peptide-coated, adenosine-5'-diphosphate-encapsulated liposomes and hemoglobin vesicles for trauma-induced massive hemorrhage in thrombocytopenic rabbits. *Transfusion* 59(10), 3186-3196 (2019)
B. Takase, Y. Higashimura, K. Hashimaito, H. Asahina, Y. Tanaka, M. Ishihara, H. Sakai. Myocardial Electrical Remodeling and Arrhythmogenic Substrate in Hemorrhagic Shock-Induced Heart: Anti-Arrhythmogenic Effect of Liposome-Encapsulated Hemoglobin (HbV) on Myocardium. *Shock* 52(3), 378-386 (2019)
H. Sakai, C. Leong. Prolonged Functional Life Span of Artificial Red Cells in Blood Circulation by Repeated Methylene Blue Injections. *Artif. Cells, Nanomed. Biotechnol.* 47(1), 3123-3128 (2019)
K. Hagisawa, M. Kinoshita, B. Takase, K. Hashimoto, D. Saitoh, S. Seki, Y. Nishida, H. Sakai. Efficacy of resuscitative transfusion with hemoglobin vesicles in the treatment of massive hemorrhage in rabbits with thrombocytopenic coagulopathy and its effect on hemostasis by platelet transfusion. *Shock* 50(3), 324-330 (2018)
N. Rikihisa, M. Tominaga, S. Watanabe, N. Mitsukawa, Y. Saito, H. Sakai. Intravenous injection of artificial red cells and subsequent dye laser irradiation causes deep vessel impairment in an animal model of port-wine stain. *Lasers Med. Sci.* 33(6), 1287-1293 (2018)

【お問い合わせ先】　旭川医科大学　小児科学講座　東　寛
E-mail：azuma5p@asahikawa-med.ac.jp

拠点名

東北大学
東北大学病院

CRIETOの役割と実績

開発支援シーズの概要

臨床試験終了後から承認取得までのシーズ(1)

臨床試験終了後から承認取得までのシーズ(2)

マッチング希望シーズ(1)

マッチング希望シーズ(2)

オープン・イノベーションに向けた取り組み

臨床研究ネットワーク部門・臨床試験データセンターの取り組み

拠点間ネットワークでの東北大学拠点の取り組みと成果

東北大学病院臨床研究推進センター
― 革新的医療技術創出拠点プロジェクト ―

CRIETO

東北発、世界へ。
新しい医療技術の創造と発信を。

センター長
下川 宏明

東北大学大学院医学系研究科
循環器内科学分野 教授
東北大学病院循環器内科 科長

CRIETOは、学内外のアカデミア発医療系シーズの研究開発において、基礎研究を臨床応用へ繋げるために必要な開発支援を行い、研究成果の実用化を目指します。
医療系ベンチャーを含む、企業からの相談（開発戦略立案等）にも積極的に対応し、必要に応じて開発支援を実施しています。

CRIETOの役割

- 医工連携拠点におけるニーズ主導の開発
- 高い技術力・特性を生かした製品開発
- 「出口戦略」を視野に入れた開発支援
- 知財管理・技術移転に対する支援
- 大規模市販後研究、国際共同研究の実施支援
- 治験体制、倫理性・信頼性の確保
- 治験実施体制の普及・教育

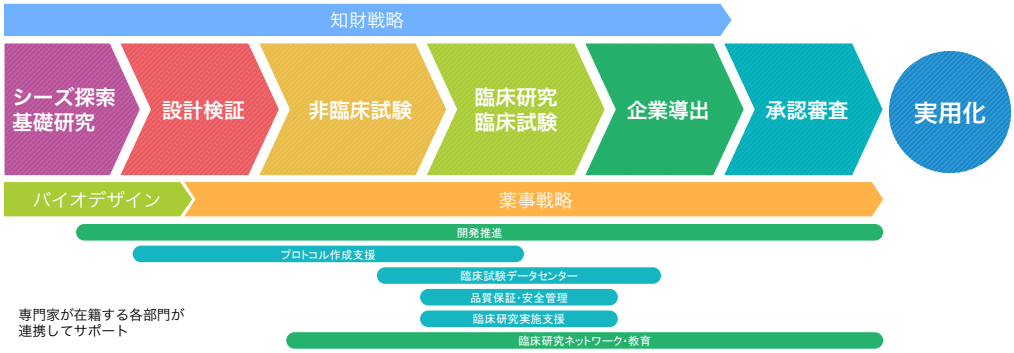
History

2003年～2007年度	東北大学先進医工学研究機構（TUBERO）
2007年～2011年度	東北大学未来医工学治療開発センター（INBEC）
2012年度	東北大学未来医工学治療開発センター（INBEC）と東北大学病院治験センターを統合。 東北大学病院臨床試験推進センター（CRIETO）を設置
2013年度	東北大学病院が臨床研究中核病院整備事業に選定され名称を東北大学病院臨床研究推進センター（CRIETO）と変更
2017年度	東京分室を設置

開発プロセスにおけるトータルサポート

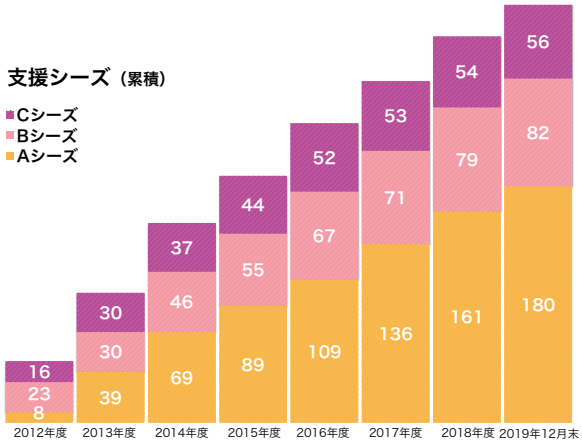
どの段階でもご相談に応じます

出口戦略を視野に入れた開発支援
実用化に向けた最短距離を伴走



専門家が在籍する各部門が
連携してサポート

これまでの実績



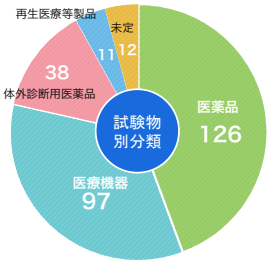
Aシーズ：関連特許出願を目指す基礎研究開発シーズ
Bシーズ：非臨床POC取得及び治験届提出を目指す医薬品医療機器等のシーズ
Cシーズ：臨床POC取得や承認・認証を目指す医薬品医療機器等のシーズ

開発支援シーズ（累積） 2019年12月末
318シーズ

PMDA（医薬品医療機器総合機構）相談実績 2018年度

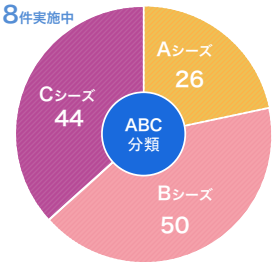
事前面談 31件 ＋ 本相談 9件 **40件**

2019年度 開発支援中シーズ 2019年12月末時点
120シーズ



※コンビネーションプロダクトの場合は
1シーズで複数分類に該当します

医師主導治験
8件実施中



※Aシーズについては知財部門で特許の支援を行っており、Bシーズ、Cシーズについてはセンター全体としての支援を行っています。

拠点外の支援中シーズ

医薬品 16シーズ
医療機器 11シーズ
体外診断用医薬品 11シーズ
その他 2シーズ

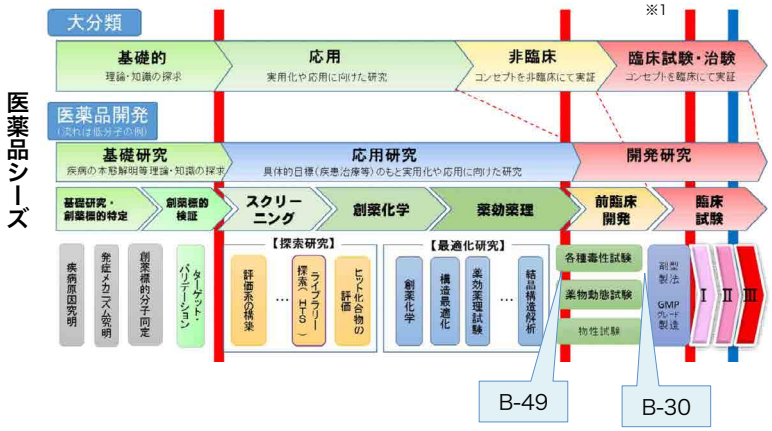
40シーズ

東北大学 お問い合わせ | 開発推進部門 | TEL：022-717-7136 | Email：review@crieto.hosp.tohoku.ac.jp |

開発支援シーズの概要

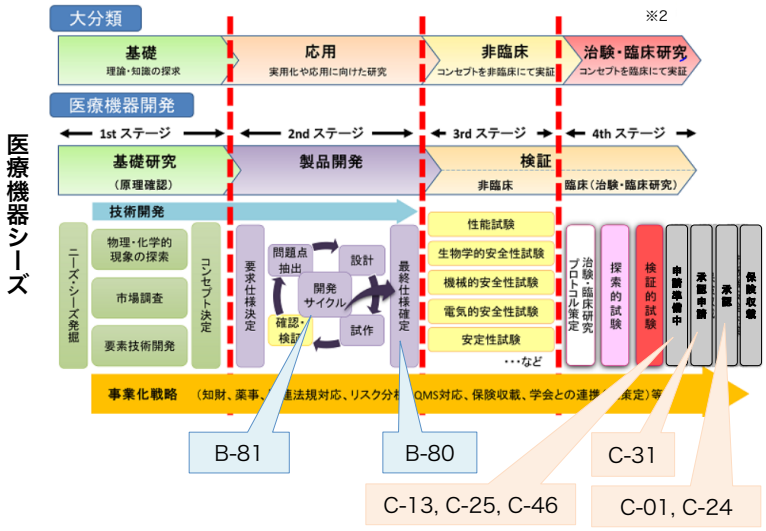
東北大学病院臨床研究推進センター
― 革新的医療技術創出拠点プロジェクト ―
CRIETO

開発支援シーズの位置づけ



シーズ番号	課題名
B-30	核酸誘導体1-(2-Deoxy-2-fluoro-4-thio-b-D-arabinofuranosyl)thymine (S-FMAU)は選択的にEBV感染細胞を細胞死に導く
B-49	膵がんに対するVasohibin-2を標的とした革新的治療法の開発

※1 AMED
「研究マネジメントに関してのチェック項目（医薬品）について」より引用



シーズ番号	課題名
B-80	下肢動脈バイパス用人工血管（バイオチューブ）作製用鋳型の開発
B-81	胆嚢炎の新たな標準治療を可能にするアンカー器具の開発
C-01	IVRによる高血圧根治術 ー副腎静脈サンプリング技術を応用した原発性アルドステロン症の低侵襲治療ー
C-13	難治性潰瘍を伴う強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスに対する低出力体外衝撃波治療法
C-24	リン酸オクタカルシウム(OCP)・コラーゲン複合体による骨再生治療
C-25	ハイドロキシアパタイト厚膜形成による新規歯科治療システムの開発と臨床応用
C-31	難治性耳管開放症に対するシリコン製耳管ピンの薬事承認・保険医療化
C-46	在宅医療における新規口腔プラーク除去機器の開発

※2 AMED
「医療機器開発マネジメントにおけるチェック項目」より引用、一部改変

臨床試験終了後から承認取得までのシーズ

IVRによる高血圧根治術
ー副腎静脈サンプリング技術を応用した原発性アルドステロン症の低侵襲治療ー

東北大学大学院医学系研究科
放射線診断学分野 教授 高瀬 圭

試験物・開発技術の概要

高周波電源より発生したラジオ波をバイポーラ電極より組織に通電し、患部付近の組織を凝固させる装置。原発性アルドステロン症は全高血圧症の10%程度を占め、アルドステロンの血圧上昇作用、臓器の直接障害作用のために通常の高血圧症に比べ4-12倍もの合併症発症率を有する最も頻度の高い2次性高血圧症である。わが国では腹腔鏡下副腎摘除術が良性副腎腫瘍に対する標準術式となっている。しかし、本邦の潜在的な患者数を考慮すると、全身麻酔腹腔鏡下の副腎摘出術による全国の年間手術例数600件のみでは対応困難と考えられ、また良性腫瘍であるために、より低侵襲の治療法が望まれる。

治療学的ポジショニングや既存手技と比べた優位性

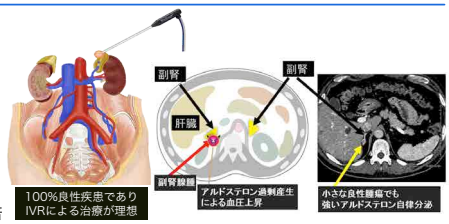
原発性アルドステロン症患者への低侵襲治療を実現可能にする。

本法は、インターベンショナルラディオロジー（IVR）の技術を用いて、RFA（ラジオ波アブレーション）システムによる治療である。標準治療である腹腔鏡下副腎摘除術と比較して、低侵襲治療を実現可能とする。副腎を全摘出しないために、反対側の副腎が活性化し過剰分泌された時の追加治療の余地を残す。　医師主導治験にて実施した探索的治験および検証的治験の結果は、製造販売企業にライセンスアウト済みであり、2020年1月28日付けで薬機承認された。

アルドステロン産生腺腫を、CTガイド下にラジオ波焼灼針にて穿刺し、熱凝固させることで、非手術的にホルモンを正常化させる。

対象疾患

原発性アルドステロン症
我が国の高血圧患者
（4000万人）の10%
働き盛りの年代に多い
本態性高血圧に比し
臓器障害が多い
- 脳梗塞・出血　4.2倍
- 心筋梗塞　6.5倍
- 心房細動　12.1倍



これまでの経緯とロードマップ

東北大学　お問い合わせ　|　開発推進部門　|　TEL：022-717-7136　|　Email：review@crieto.hosp.tohokubac.jp　|

臨床試験終了後から承認取得までのシーズ

東北大学病院臨床研究推進センター
― 革新的医療技術創出拠点プロジェクト ―
CRIETO

リン酸オクタカルシウム（OCP）・コラーゲン複合体の開発
－OCP/Collagenによる骨再生治療－

東北大学大学院医工学系研究科
骨再生医工学分野 教授 鎌倉慎治

試験物・開発技術の概要

リン酸オクタカルシウム（OCP）・コラーゲン複合体の開発

本材料は、リン酸オクタカルシウム(OCP)合成物とブタ皮膚由来アテロコラーゲン（Col）との複合材料(OCP/Col：特許5046511号)であり、スポンジ状のディスクに加工した医療機器である。
2015年～17年に多施設共同治験を実施し、骨再生が必要なインプラント症例や嚢胞腔（のうほうくう）を対象にした治験に加え、唇顎口蓋裂患者の顎裂（がくれつ）部を対象とした初めての治験において骨再生の有効性と安全性を確認した。東洋紡株式会社は2019年5月29日に『ボナーク®（承認番号：30100BZX00025000）』として製造販売承認を取得した。

コラーゲン使用人工骨
ボナーク®

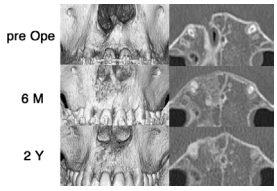
治療学的ポジショニングや競合製品と比べた優位性

歯科用インプラント埋入を前提とした骨再生治療

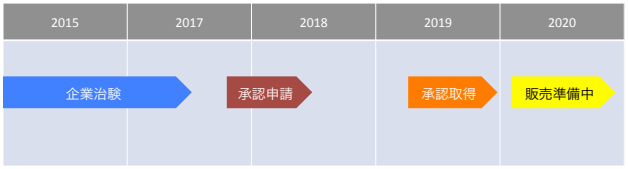
歯科・口腔外科では多くの骨欠損を伴う疾患があるが、これまでの人工骨では生理的な骨置換が難しく、インプラント治療を前提とした「骨再生」には使用できない。そのため欠損した骨を再生する治療法は、患者自身の健常な骨を採取して移植する「自家骨移植」が一般的であった。「ボナーク®」は、歯科用インプラント体埋入を前提とした骨造成（上顎洞底拳上術、抜歯窩温存術）や顎裂部への有用性を検証する治験を行い、その適用を取得した。

対象疾患

歯科用インプラント植立を前提とした骨再生
唇顎口蓋裂、嚢胞摘出後の骨欠損部への骨再生



これまでの経緯とロードマップ



難治性耳管開放症に対するシリコン製耳管ピンの薬事承認・保険医療化

医療法人寶樹会 仙塩利府病院
耳科手術センター長　小林 俊光

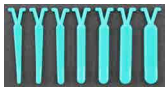
試験物・開発技術の概要

耳管開放症は、通常閉鎖している耳管が常時あるいは長時間開放したことに由来する、自声強聴、自己呼吸音聴取、耳閉感を主症状として呈する疾患である。人口の5%程度が発症すると言われる。
軽度～中等度の耳管開放症は、生理食塩水点鼻療法等の保存的治療を実施して症状のコントロールを行っている。しかしながら、保存的治療でもコントロールが困難な難治性耳管開放症が、年間300例程度存在する。
シリコン製耳管ピン（本品）は、難治性耳管開放症例を対象として、経鼓膜的に耳管内腔に挿入し、耳管の隙間を埋めることにより、耳管開放症の症状を改善することを目的として開発され、医師主導治験を実施した。

治療学的ポジショニングや競合製品と比べた優位性

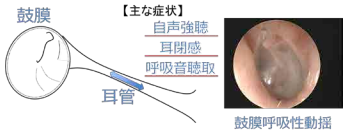
治療法が存在しない難治性耳管開放症に対して、有益な新規治療法を提案する

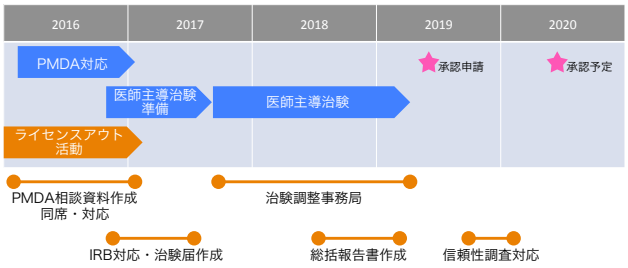
本品は、確立した治療法が存在しない耳管開放症難治例の患者に対して、新たな治療法を提示する画期的な医療機器である。
2017年6月より、多施設共同医師主導治験を開始し、2019年1月に治験終了届を提出した。
医師主導治験の結果、80%以上の被験者に対して有効性を示したことから、非常に有益な治療方法として上市されると考えられる。



対象疾患

耳管開放症難治例





難治性潰瘍を伴う強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスに対する低出力体外衝撃波治療法

東北大学大学院医学系研究科
血液免疫学分野 特任教授 石井 智徳

試験物・開発技術の概要

全身性強皮症における指尖の皮膚潰瘍は、微小血管障害を基盤に、レイノー現象と関連して50%程度の患者におこる高頻度合併症である。こうした皮膚潰瘍は免疫抑制剤に不応で、しばしば、血管拡張剤、または抗凝固剤による治療によっても十分な効果がえられない難治性病態であり、患者の日常生活を大きく損なう。
低出力体外衝撃波治療（ESWT）は、血管内皮細胞におけるVEGFなどの液性因子の産生を誘導し新しい血管の形成を促す。この作用を介して難治性狭心症など虚血を伴う、いくつかの疾患に応用されているが、各種、難治性皮膚潰瘍の治療としても有効であることが示されている。

治療学的ポジショニングや競合製品と比べた優位性

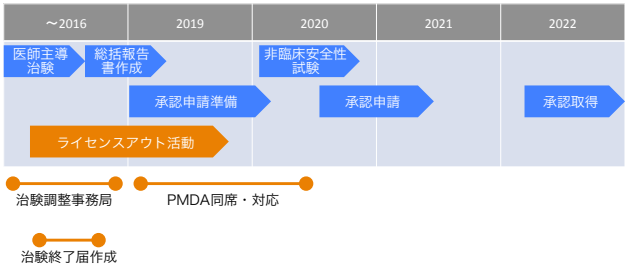
ESWTによる治療法

強皮症（SSC）、混合性結合組織病（MCTD）、全身性エリテマトーデス（SLE）における血管炎と関連しない皮膚潰瘍に対するステロイドを中心とした免疫抑制療法の効果は限定的で、血管拡張薬、抗凝固薬、抗血症板薬を中心とした加療が行われているが十分な効果が得られていない。これらの病態に対する新規治療法として確立することを目指し、2013年～15年に多施設共同医師主導治験が実施され、低出力衝撃波療法は、臨床上、難治で現在事実上治療法がない全身性強皮症の皮膚潰瘍に対して強い有効性が示された。
治験結果は契約締結した製販企業に提供済みである。製品化されれば、創傷治癒と再上皮化のなどの潰瘍治癒に対する効果や潰瘍再発の抑制，来院頻度の軽減が期待される。

対象疾患

難治性潰瘍を伴う強皮症、
混合性結合組織病、全身性エリテマトーデス
における血管炎と関連しない皮膚科潰瘍

これまでの経緯とロードマップ



東北大学　お問い合わせ　|　開発推進部門　|　TEL：022-717-7136　|　Email：review@crieto.hosp.tohoku.ac.jp　|

臨床試験終了後から承認取得までのシーズ

東北大学病院臨床研究推進センター
CRIETO
― 革新的医療技術創出拠点プロジェクト ―

歯科用パウダージェットデポジション(PJD)治療
ー先端的噴射加工技術を応用した、世界的に例を見ない革新的な歯科治療法ー

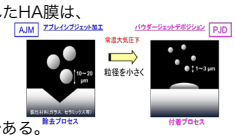
東北大学大学院歯学研究科
口腔システム補綴学分野
教授 佐々木　啓一

試験物・開発技術の概要

歯の主成分であるハイドロキシアパタイト(HA)の微細粒子を歯質表面に高速噴射し、HAからなる強固な人工エナメル質を生成する歯科用パウダージェットデポジション(PJD)治療機器開発と実用化本法により歯質上に生成されたHA膜は、

- エナメル質と同等の硬度
- 歯質への強固な接着性
- 象牙細管の高い封鎖性
- 歯髄安全性と高い口腔内耐久性

を具備する。PDJ治療はこれらを実現する革新的技術である。

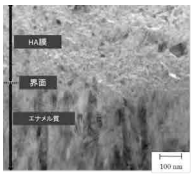


治療学的ポジショニングや競合製品と比べた優位性

高機能インターフェイス創成　～新たな歯科治療法、新たな市場の創出～

本法は、歯質と同様の材料で歯の修復治療を行うことのできる技術であり、高機能インターフェイス創成は世界的に例を見ない新たな歯科治療法、市場を創出する。

治験結果は共同研究企業である株式会社サンギに導出済みである。現在、サンギが日本最大の歯科企業である株式会社GCと連携し、製造・販売体制を整備中であり、2020年度中に承認申請が行われる予定である。

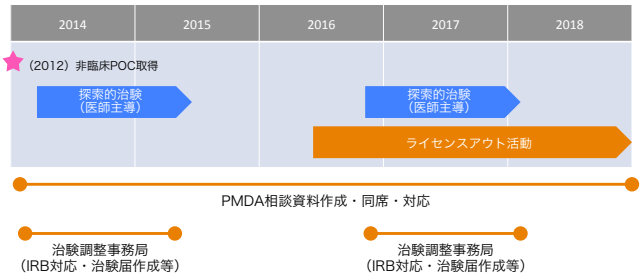


HA膜：HA紛体の微細化により均一かつギャップレスの界面

対象疾患

知覚過敏
（変色歯のホワイトニング、う蝕治療にも適応拡大予定）

これまでの経緯とロードマップ



在宅医療における新規口腔プラーク除去機器の開発
ー流体力学的に設計されたマイクロ径のミストを応用ー

東北大学大学院歯学研究科
口腔システム補綴学分野
教授 佐々木　啓一

試験物・開発技術の概要

新規口腔プラーク除去機器（本品）は、水道水に高圧をかけることで平均 30 μ 径の小さな水滴とし、高速で歯、口腔粘膜に噴射することでデンタルバイオフィルムを除去する機器である。水滴一つ一つは大変に小さなエネルギーしか持たず、歯の表面や口腔粘膜を傷つけることも痛みを伴うこともないと期待されている。処置に使用する水は少量であり、処置時に歯を削る時のような不快な音も出ない。
本品は、本体とハンドピース部分から構成され、在宅訪問診療に際して、容易に移動可能な大きさに小型化されている。

治療学的ポジショニングや競合製品と比べた優位性

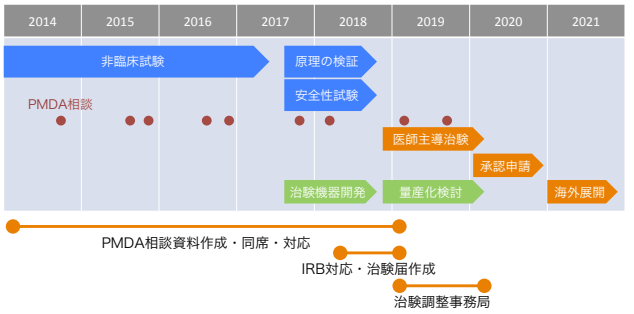
舌、口蓋および歯に付着したプラークの除去を可能にする。

本品は、舌、口蓋といった口腔粘膜および歯面に付着したプラークを除去する機器である。
唾液の分泌が少なく、自身での十分な口腔ケアが難しい要介護高齢者や周術期入院患者の場合、粘膜に付着したプラークの除去が特に困難である。現状は、歯ブラシや高圧水流による除去が行われているが、術者の熟練が必要な上、安全性面でも課題が多かった。
本品はこれらの課題を解決するものであり、本邦において類似既存品は存在しない。

対象疾患

要介護者、周術期患者など

これまでの経緯とロードマップ



支援実績

薬事承認 実績

No.	研究題目	研究者	承認日 認証日
C-01	IVRによる高血圧根治術ー副腎静脈サンプリング技術を応用した原発性アルドステロン症の低侵襲治療ー	高瀬　圭	2020/1/28
C-07	国際展開を目指したAll Japan 研究体制確立による胎児心電図POC試験	木村 芳孝	2017/2/23
C-24	リン酸オクタカルシウム(OCP)・コラーゲン複合体による骨再生治療	鎌倉　慎治	2019/5/29
C-45	補助循環用金属コネクタの実用化	齋木 佳克	2018/6/14
B-25	多数歯補綴適用性CAD/CAM加工用レジン材料の開発	佐々木 啓一	2015/2/27
B-57	NUDT15-R139C遺伝子多型によるチオプリン製剤不耐性予測検査キットの開発	角田 洋一	2018/4/6

企業導出 実績

2019年12月末時点

医薬品 21 件
医療機器 21 件
体外診断用医薬品 3 件
その他 4 件

49 件

次世代胎児モニタリング装置
アイリスモニタ®

共同研究開発：アトムメディカル株式会社
研究代表者：
東北大学大学院医学系研究科 融合医工学分野
木村芳孝 教授

東北大学
お問い合わせ
開発推進部門 | TEL：022-717-7136 | Email：review@crieto.hosp.tohoku.ac.jp

マッチング希望シーズ（1）

東北大学病院臨床研究推進センター
― 革新的医療技術創出拠点プロジェクト ―
CRIETO

核酸誘導体1-(2-Deoxy-2-fluoro-4-thio-β-D-arabinofuranosyl) thymine S-FMAUは選択的にEBV感染細胞を細胞死に導く

東北大学災害科学国際研究所
災害感染症学分野 教授 児玉 栄一

試験物・開発技術の概要

慢性活動性EBV感染症(CAEBV)は遷延あるいは再発する伝染性単核症様症状を示し、末梢血および病変組織でEBV感染T/NK細胞がモノクローナルあるいはオリゴクローナルに増殖し、数年から十数年の経過で、ほぼ全例が臓器(心や肝)不全や悪性リンパ腫、白血病、血球貪食症候群、日和見感染などで死に至る予後不良の疾患である。EBウイルスに感染し増殖したTリンパ球、NK細胞を根絶しない限り治療は期待できないリンパ増殖性疾患に分類される。S-FMAUはEpstain-Barr Virus (EBV) 由来の酵素 thymidine kinase によって特異的にリン酸化され、宿主DNA合成を阻害する。EBV感染細胞で活性化されるプロドラッグであり、慢性活動性EBV感染症 (CAEBV) に伴う難治性白血病の治療薬候補である。

対象疾患

CAEBV関連白血病（リンパ腫を含む）
EBV慢性感染を原因とするリンパ増殖性疾患で東アジアに多い。
規模患者数：年間約100例、総数は国内で1000例程度

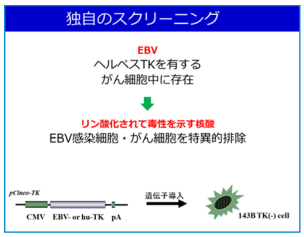
知財権の確保状況

出願特許：日本 5326173号
中国 201309260019632O
発明の名称：エプスタイン・バールウイルス関連疾患に対する薬剤およびそのスクリーニング法
出願日：2008年9月8日

治療学的ポジショニングや競合製品と比べた優位性

初めてのCAEBV関連白血病の治療薬

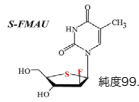
アシクロビル、ガンシクロビルなどの抗ウイルス薬、インターフェロン、インターロイキン-2、免疫グロブリン静注などの免疫賦活療法、ステロイド、サイクロスポリンAなどによる免疫抑制療法、エトポシドなどによる化学療法が試されてきたが、これらによる完治例はほとんどない。現在のところ造血幹細胞移植が唯一完治の可能性がある治療法である。



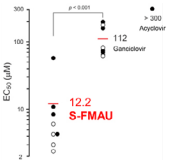
開発計画

進捗状況

A） 原薬の取得

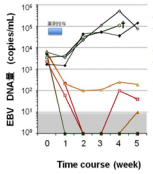


B） In vitro POC



CAEBV患者から樹立した白血病細胞(●：NK細胞、○：T細胞)のin vitro増殖に対する50%抑制値(EC_{50})を5日間培養したのちにMTT法で検討した。
既存の抗ヘルペス剤と比較してS-FMAUは強力な抗ガン活性を示している。

C） S-FMAUはCAEBVマウスモデルで効果を示す

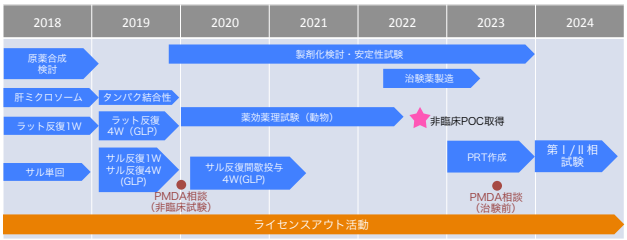


CAEBV患者由来の白血病細胞を移植したマウスにS-FMAUを1日1回5日間静脈内連続投与した。
CAEBVの代表的細胞株、NK、$CD4^+$-T、$CD8^+$- Tのすべてにおいて腫瘍細胞が減少した。
※左図はNK細胞での効果

前臨床試験

D） ラット4W反復投与（GLP）
E） サル1W反復投与
F） 遺伝毒性試験_染色体異常（GLP）
G） 遺伝毒性試験_AMES（GLP）
H） in vitro 肝ミクロソーム試験
I） in vitro 血漿タンパク結合性試験
J） サル4W反復投与（GLP）
K） サル４W反復間歇投与（GLP）
※2020年度実施予定

ロードマップ



希望する企業連携

ライセンスアウト

難治がんに対するVasohibin-2を標的とした革新的治療法の開発

東北大学未来科学技術共同研究センター
教授 佐藤 靖史

試験物・開発技術の概要

ヒトVASH2抗体誘導型ワクチン。
研究開発責任者は血管新生抑制因子Vasohibin-1(VASH1)と、そのホモログで拮抗的に作用するVasohibin-2(VASH2)を発見しており、特にVASH2は、膵がんを含むさまざまながん細胞が発現し、腫瘍血管新生の促進だけではなく、がん随伴線維芽細胞の増勢、骨髄由来免疫抑制細胞の浸潤によるがん免疫回避やがん細胞の遊走・浸潤を促進してがんの進展を促進することを明らかにした。本研究開発では、膵がんを初めとする難治がんを対象に、ヒトVASH2を分子標的とした抗体誘導型ワクチンの実用化を目指す。

対象疾患

膵がんを初めとする難治がん

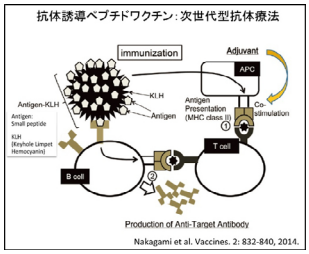
知財権の確保状況

ワクチン組成物に関する特許出願を完了している

治療学的ポジショニングや競合製品と比べた優位性

抗体産生を誘導する免疫療法により、膵がんを初めとする難治がんに対する転移・再発の抑制が期待される

抗体医薬の有用性は確立し、広く臨床で使用されているが、高薬価の抗体薬を頻回投与することによる医療費の高騰が社会問題となっている。
抗体誘導型ペプチドワクチンとは、患者自身に標的とする分子に対する抗体を産生させることで治療効果を発揮するもので、抗体価が維持される限り有効性を持続的に発揮し、従来の抗体医薬の問題を回避する画期的な治療法であり、細胞障害性T細胞を活性化するがんワクチンと異なる基盤技術である。



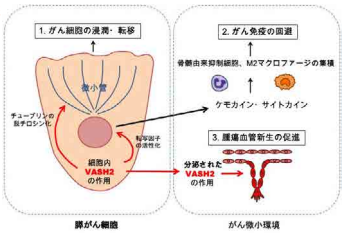
本法は、上記技術を用いた抗体産生を誘導する免疫療法という特徴、VASH2というオリジナルな分子をがん転移に対する治療標的とするという独創性を有しており、VASH2を高発現する膵臓がんを初めとする難治がんに対して転移・再発を制御する効果が期待される。

開発計画

進捗状況

(1) VASH2発現によるがん進展への影響

VASH2は、膵がん細胞に高発現し、がん細胞の転移を直接的に促進すると共に、がん免疫を回避し、腫瘍血管新生を促進してがん進展を促進することを明らかにした。

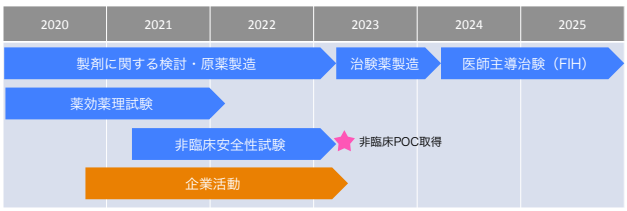


Cancer Sci. 2019

(2) VASH2に対する抗体誘導ワクチンの作成

ヒトとマウスに共通のVASH2ペプチドワクチンを作成し、マウス転移実験において、VASH2抗体の上昇によって肺がん細胞や膵がん細胞遠隔転移を顕著に抑制することを証明して特許出願を完了した。

ロードマップ



希望する企業連携

製造販売企業

東北大学 お問い合わせ | 開発推進部門 | TEL：022-717-7136 | Email：review@crieto.hosp.tohoku.ac.jp |

マッチングシーズ（2）

東北大学病院臨床研究推進センター
― 革新的医療技術創出拠点プロジェクト ―
CRIETO

下肢動脈バイパス用人工血管（バイオチューブ）作製用鋳型の開発

大分大学医学部附属病院
心臓血管外科
教授 宮本 伸二

バイオチューブ株式会社
代表取締役 中山 泰秀

試験物・開発技術の概要

患者の体内で下肢動脈バイパス用の人工血管（バイオチューブ）を作製する医療機器（鋳型）の開発
本品（鋳型）は、下肢動脈バイパス術に利用可能な人工血管（バイオチューブ）を作製するために使用される医療機器である。本品を患者の胸部あるいは腹部の皮下に、1～2カ月埋め込むことにより、バイオチューブを得ることができる（生体内組織形成術）。本品は、重症下肢虚血患者に対する、外科的な再建による膝下血行不全病態の改善及び自己血管再生による長期開存が期待されるとして、平成31年度に厚生労働省の先駆け審査指定制度の対象品目に指定されている。

対象疾患

重症下肢虚血疾患：
虚血性安静時疼痛、壊疽等を呈し、自家静脈が使えず血行再建ができなければ、下肢の切断に至る。

知財権の確保状況

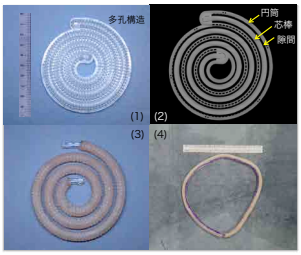
特許番号6033979「組織体形成装置」
特願2016-169567「組織体の形成方法」
特願2016-559116「結合組織体形成基材及び取出具」

治療学的ポジショニングや競合製品と比べた優位性

自家静脈の採取を必要としない下肢動脈バイパス術を可能にする

本品から作製されるバイオチューブを下肢動脈バイパス術の人工血管に利用することで、自家静脈の採取を必要としない治療が可能になる。自家静脈を使用する従来の手技に比べ、以下のメリットが期待される。

1. 自己静脈を温存可能
2. 自己静脈が使用できない場合も治療可能
3. 低侵襲な手術が可能
4. 自己血管組織の再生により、長期開存が期待



(1) 下肢動脈バイパス用人工血管作製用鋳型の外観
(2) 下肢動脈バイパス用人工血管作製用鋳型のCT断面像
(3) 鋳型内に形成されたバイオチューブ（芯棒あり）
(4) 芯棒を抜いたバイオチューブ

開発計画

進捗状況

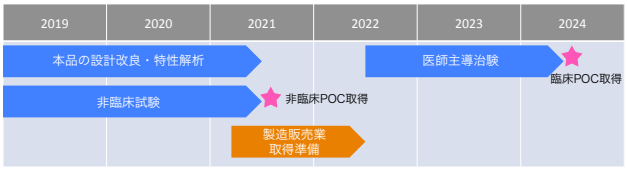
（1）バイオチューブの性能（動物実験）

バイオチューブが、移植後数ヶ月で自己血管化して、その後成長することを動物実験で実証した。また、世界最小径（ラット，0.6mm）や世界最長（ヤギ，50 cm）の再生人工血管の開発にも成功した。

（2）透析患者へのFirst in Human試験

2名の透析患者に対して、バイオチューブの作製ならびに、得られた自家バイオチューブを用いて自家シャント血管の狭窄部位のバイパス術を行った。うち１名では、十分な透析血流が確保されており、３年経過時もバルーン拡張を必要としていない（右図参照）。

ロードマップ



希望する企業連携

出口販売企業

胆嚢炎の新たな標準治療を可能にするアンカー器具の開発

東北大学大学院工学研究科
電子工学専攻
准教授 宮本 浩一郎

試験物・開発技術の概要

急性胆嚢炎において、内視鏡的ドレナージを新たな標準治療とする。
胆嚢バイパスキット（アンカー器具、ドレナージチューブ、およびそれらのデリバリーシステム）の開発・実用化を目指す。
新規開発のアンカー器具により、胆嚢と十二指腸（あるいは胃）を密着させることで、ドレナージチューブを容易に挿入できるようになる。
従来の経皮的ドレナージと比較して、**低侵襲・簡便で入院期間も短い**ため、患者・医師・病院それぞれにとって利点がある。

対象疾患

急性胆嚢炎

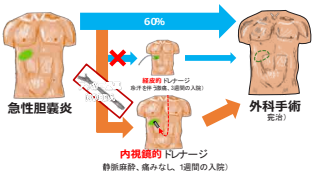
知財権の確保状況

- 中核となる機構の特許出願を完了。
- PCT出願作業中（EU、アメリカ、インドへの各国移行による世界展開を検討）。

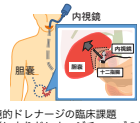
治療学的ポジショニングや競合製品と比べた優位性

急性胆嚢炎に対して患者負担の少ない新たな治療法を提示

急性胆嚢炎における治療の第一選択は胆嚢摘出術であるが、手術不適応の症例では、保存的治療として経皮的あるいは内視鏡的ドレナージが選択される。
しかし、経皮的ドレナージは疼痛を伴い、内視鏡的ドレナージは専用の器具が無く、高難度治療である。
本バイパスキットは、臓器壁同士を密着固定した上でドレナージチューブを挿入できるため、手技が容易になり、偶発症リスクも大きく低減できる期待される。



新規開発のアンカー器具を基盤として、内視鏡的ドレナージ(EUS-GBD)を簡便・安全に行うことを目指す



従来の内視鏡的ドレナージの臨床課題
（胆嚢の変形によりドレナージチューブの挿入が困難）

開発計画

進捗状況

（1）プロトタイプキットの開発

- 模擬臓器や実験動物を用いて検証を重ね、アンカー器具の形状、デリバリーシステムの構成を改良
- プロトタイプキットはほぼ完成。

（2）動物を用いた有効性の確認

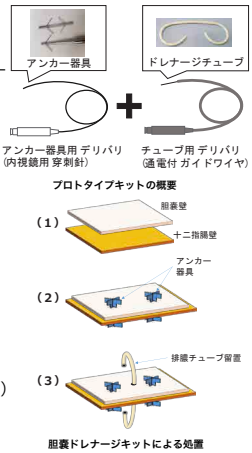
ブタを用いた試験において、以下の点を確認した。

- アンカー器具がデリバリー可能
- 内臓壁同士を固定する動作が可能
- ドレナージチューブの挿入が容易になる
- 30日間の安定性、安全性
- 内視鏡により抜去可能

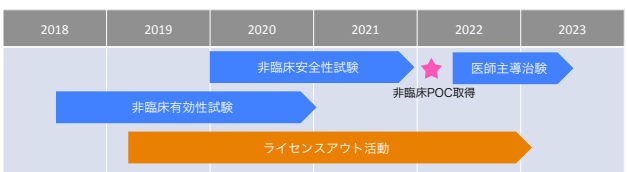
（3）非臨床試験の開始

臨床試験に向けて、以下の生物学的安定試験に着手

- 皮内反応試験、全身毒性試験、発熱性物質試験（その他の安全性試験を2020年度前期に終了予定）



ロードマップ



希望する企業連携

デリバリー器具試作協力・治験協力・ライセンスアウト

東北大学 お問い合わせ | 開発推進部門 | TEL：022-717-7136 | Email：review@crieto.hosp.tohoku.ac.jp |

オープン・イノベーションに向けた取り組み

東北大学病院臨床研究推進センター
― 革新的医療技術創出拠点プロジェクト ―

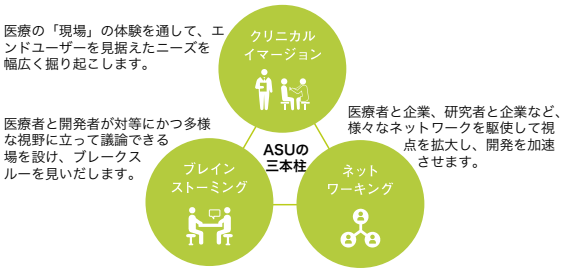
アカデミック・サイエンス・ユニット(ASU)

医療・健康分野で「ほしかった」と言われる価値を創り出す

Academic Science Unit
Welcome to Bedside & Brain Storming

アカデミック・サイエンス・ユニット(ASU)は、企業の方々に直接医療現場に入っていただき、現場観察を通して多くのニーズを探索し、絞込みを行い、新たな医療機器や医薬品・システム・サービスなどの製品化・事業化を目指していただくプログラムです。

- **コトづくりは使う場所での「共感」から**
- **はじめから「ゴール」を見据えた開発を**
- **「新しい出会い」により開発を加速**



2020年度第III期(10月開始)を公募中
(5月末に締切予定)

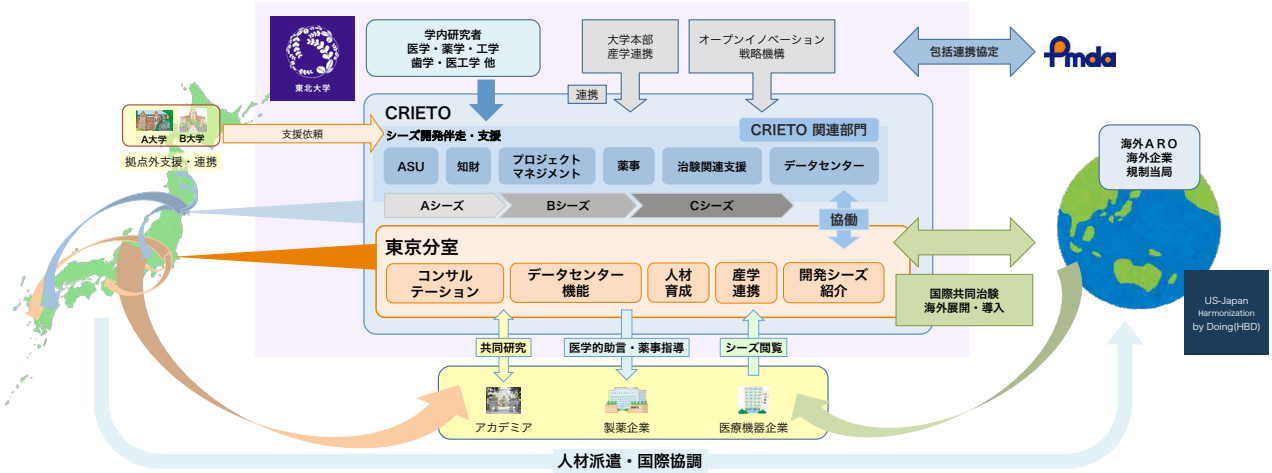
受け入れ企業（2020年1月末時点）

新規 45社　　継続 22社

製品化の一例

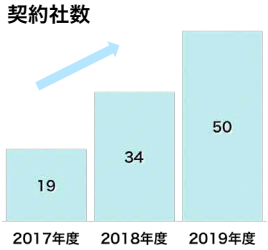
医療器具用高清浄洗浄剤
ケディクリーン
共同研究開発：株式会社ケディカ

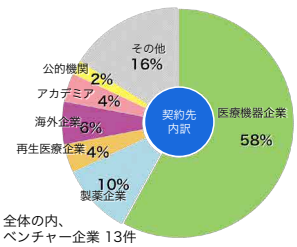
HUBとしての東京分室の役割



実績

契約社数





全体の内、
ベンチャー企業 13件

その他活動

- 国際活動
  - HBD活動 ：CRTへの参加、テレカンへの参加
  - ISO活動 ：TC194に参加
  - 海外ARO、海外コンサルタントとの連携
    - 海外ARO関係者による講演の実施
    - 海外コンサルタント会社と連携し、海外企業を支援
    - スタンフォード大学 CARE(Center for Asian Health Research and Education)とMOUを締結
- シーズ紹介 ：製薬企業等へのシーズ紹介
- AMED医工連携／ベンチャー教育事業において、4社のベンチャー支援を開始
- 中小、ベンチャー企業に対する公的支援機関との連携

東北大学　お問い合わせ　|　開発推進部門　|　TEL：022-717-7136　|　Email：review@crieto.hosp.tohoku.ac.jp　|

臨床研究ネットワーク部門・臨床試験データセンター

東北大学病院臨床研究推進センター
― 革新的医療技術創出拠点プロジェクト ―
CRIETO

臨床研究ネットワーク部門の取り組み

ネットワーク網の構築

東北地区

TTN 東北トランスレーショナル リサーチ拠点形成 ネットワーク

- 参加医療機関数：7医系大学、13病院、あきた治験ネットワーク(17病院)
  病床数：16,485床

Our Goal

東北7大学が中心となり、高品質でスピード感ある臨床研究や治験を実施するため、症例集積性の向上や、専門人材の教育環境を整備し、東北地域全体の臨床研究や治験の活性化を推進する。

Action Plan

- 東北地方全体を1UNITとする**ネットワーク網の構築**
- 共同ＩＲＢを設置し迅速な審査体制の構築(ACTIVATO)
- ＣＲＣ等の専門人材を育成する**教育体制の整備**

東北の力を合わせ、東北発の先端医療を発信

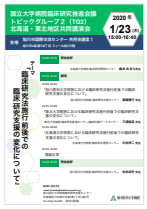
第1期（平成19～23年度）	第2期（平成24～28年度）	第3期（平成29～ ）
●臨床研究・治験活性化5カ年計画、臨床研究中核病院事業選定条件であるネットワークを構築 →目標達成	●ネットワーク網の構築 ●共同IRBの設置 ●教育活動の支援 ●臨床研究支援 ●疾患レジストリの構築 →共同IRBの利活用 臨床研究支援に課題が残る	●治験ネットワークの見直し ●共同IRBの機能改善拡大 ●教育活動の支援と効果・目標設定の共有 ●臨床研究支援 ●研究リソースの充実 ●疾患レジストリの構築 →7大学の連携を強化 新たな取り組みへ

教育の支援

- TTN施設への教育の支援・情報発信　教育部門/開発推進部門との連携
- 全国のアカデミアへのモニタリング教育 橋渡し拠点間ネットワーク事業

全国

- 橋渡し研究戦略的推進プログラムとの連携
  ・拠点間ネットワーク事業と連携
  活動例：モニタリングに係る取組での初級モニター研修会の企画開催、東北地区の受講者募集
- 国立大学附属病院 臨床研究推進会議との連携
  （全国国立大学附属病院42大学45病院で構成）
  ・TG2【ネットワーク】、北海道/東北グループとの連携
  活動例：臨床試験や臨床研究のフィージビリティ調査、施設毎の得意分野（診療科）調査



臨床研究の支援・疾患登録（レジストリ）の構築

症例集積性向上を目指した疾患レジストリ

- 対象疾患：国が指定する特定疾患　全身性エリトマトーデスなど18疾患※1
  ※1 全身性エリテマトーデス、全身性強皮症、皮膚筋炎／多発性筋炎、顕微鏡的多発血管炎、結節性多発動脈炎、高安動脈炎、悪性関節リウマチ、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、混合性結合組織病、再発性多発軟骨炎、シェーグレン症候群、成人スチル病、特発性血小板減少性紫斑病、肺動脈性肺高血圧症、自己免疫性溶血性貧血、IgG4関連疾患、巨細胞性動脈炎
- 調査期間・方法：2016年より前向きに臨床調査個人票のデータを登録
  登録先：CRIETO内の臨床研究支援システム　HOPE eACReSS
- 参加施設：7施設
  弘前大学医学部附属病院、青森県立中央病院、秋田大学医学部附属病院、東北大学病院、東北医科薬科大学病院、山形大学医学部附属病院、福島県立医科大学附属病院
- 登録状況
  全疾患及び主な疾患 eAcress登録数（2019年12月現在）
  同一人の年度毎の更新もカウント

全疾患	全身性エリテマトーデス	全身性強皮症	皮膚筋炎/多発性筋炎
4263	2515	552	361

臨床試験データセンターの取り組み

医師主導治験から臨床試験、観察研究まで幅広く支援を実施しています

センター長
山口 拓洋
東北大学大学院医学系研究科
医学統計学分野 教授

モニタリンググループ(3)　統計解析グループ(3)　データマネジメントグループ(6)
医療情報管理グループ(2)　事務(2)
5グループの専門スタッフが対応します
( )内は人数

現在支援中研究数：20

・治験(医師主導)	4
・CDISC対応	4
・自主臨床試験	14
・観察研究	2

2019年12月末時点

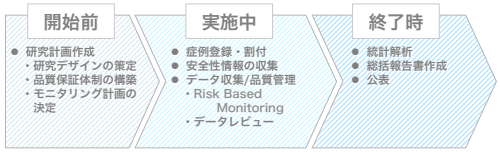
ISO9001：2015規格、2018年9月認証取得

認証の範囲：
臨床研究におけるデータマネジメント、モニタリング、統計解析、医療情報管理
Quality Management Systemを構築しており、適切なリソースを効率的に配分しています

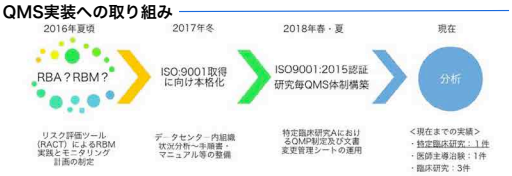
- 大学病院のデータセンターとしては初
- 2018年9月27日にBSIジャパンよりISO9001:2015の認証を取得し取得後も年1回の審査を受けて認証継続中

データセンター支援業務の範囲

- 臨床試験の企画段階から研究の終了まで適切にご支援します
- 被験者の安全性と研究の品質を担保した上で、効率的な研究の実施をご提案します



QMS実装への取り組み



2018年～2019年に行った特定臨床研究Aについて、
個々の治験・臨床研究におけるQMS実装の経験を分析し、効率的かつ具体的な作業手順を明確化

QPMの位置づけ

CDISC標準の実装経験と取り組み

PMDA Pilotに参加するまでの経緯

2013年	情報収集
2014年	内部勉強会 CRF標準化（CDASH）の検討 SDTM・ADaM作成（医師主導治験、標準化していない既存のDB）
2015年	PMDAパイロット参加

CDISC標準の工程について、Begin to Endで連携しています。

受託させていただく際には、作業範囲・成果物・スケジュール等々ご相談させていただきます。

新規知見の創出Collaboration

実学としての臨床研究支援業務

- 東北大学大学院医学統計学分野
  高度臨床研究支援者・管理者育成コース
  （修士・博士課程）
- 主任教授は臨床試験データセンター長が兼務
  国内外の製薬企業・CRO等からの
  社会人学生が履修中

TUH 東北大学病院 ⇔ 臨床研究支援ツールの評価と開発 ⇔ 東北大学 東北大学大学院医学統計学分野

臨床研究の支援で生じた疑問を科学的思考で解決するシンクタンクとして

東北大学 お問い合わせ | 臨床試験データセンター | TEL：022-717-7137 | Email：consultation@crieto.hosp.tohoku.ac.jp

拠点間ネットワークでの東北大学拠点の取り組み

東北大学病院臨床研究推進センター
― 革新的医療技術創出拠点プロジェクト ―
CRIETO

はじめに

日本医療研究開発機構（AMED）革新的医療技術創出拠点プロジェクトにおいて、文部科学省が推進する橋渡し研究プログラムは、我が国のアカデミアにおける基礎研究の成果の実用化を目的とし、全国10大学の拠点を整備し、各拠点はアカデミア発シーズの実用化支援やその支援人材の育成等AROとしての機能強化を行っている。第3期橋渡しプログラムである「橋渡し研究戦略的推進プログラム」において、「拠点間ネットワーク」として５つの事業が実施されており、その中で「モニタリングに係る取組」と「拠点リソースの公開に係る取組」においては東北大学が事務局として両事業の運営等を行った。本発表ではモニタリングに係る取組を中心として、その成果を紹介する。

体制

モニタリングに係る取組 ワーキンググループ（WG）

代　表　　山口 拓洋
東北大学病院 臨床試験データセンター長
東北大学大学院医学系研究科 医学統計学分野 教授

事務局　　東北大学ネットワーク事務局
（東北大学病院 臨床研究推進センター内に設置）
事務局長1名、事務担当2名

活動実績

初級モニター研修会

専任モニター及び教育担当WGメンバー等が講師やファシリテーターとなり、全国の拠点内外施設を対象とした初級モニター研修会を開催

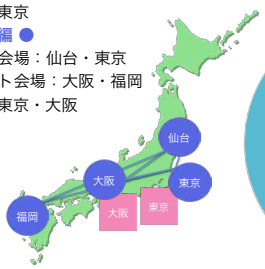
講義　日時：2019年11月9日(土)　　会場：東京、仙台、大阪、福岡
演習　日時：2020年1月25日(土) 26日(日)　　会場：東京
　　日時：2020年2月22日(土) 23日(日)　　会場：大阪（中止）

受講者数

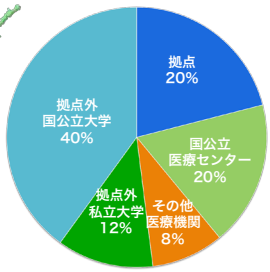
	入門編※1（講義）	初級編※2（講義）	演習
2019年度	e-Training受講	79名	57名
2018年度	49名	79名	60名
2017年度	-	123名	91名

※ 1：事務職等臨床研究に関する経験の乏しい受講者を対象として、2018年は入門編講義を追加で実施、2019年は日本医師会治験促進センターのe-Training（セルフアセスメント）の受講を条件とした。
※ 2：日本臨床試験学会モニタリング講習会受講者（2018, 19年度）及び講義のみ聴講者含む

拠点内外のモニター等 人材の教育
2019年度初級モニター研修会開催地
- 入門編：東京
- 講義初級編 ●
  講師公演会場：仙台・東京
  サテライト会場：大阪・福岡
- 演習■：東京・大阪

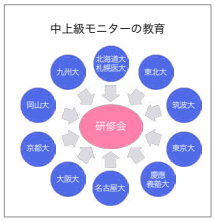


2019年度初級モニター研修会
所属機関別受講者割合



中上級モニター研修会

外部講師を招聘し、講演及び演習を実施
対象は拠点所属モニター
（第1回、第2回の講演はデータマネージャー等
モニター以外の支援職も聴講）



第1回・第2回
日時：2019年8月2日(金)
会場：東京　参加者：50名
　　（拠点モニター、データマネージャー含む）

第1回	講演：「臨床研究法の概要及び施行状況について」 講師：厚生労働省医政局研究開発振興課 主任 西川 玄希 先生
第2回	講演：「再生医療等安全性確保法施行規則の改正と再生医療等データ登録システムについて」 講師：国立医薬品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 部長 佐藤 陽治 先生

日時：2019年10月18日（金）　　会場：東京
参加者：18名

第3回	講義：「モニタリングプラン」 講師：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 岩崎 幸司 先生 グループワーク：①リスク評価のすり合わせ　②モニタリング計画書への落し込み

日時：2020年 3月19日（木）　　会場：東京（講義のみ実施）

第4回	講義・演習 講義：「必須文書について」（予定）

事業概要

プログラム名	橋渡し研究戦略的推進プログラム
期　間	2017年度から2019年度（来年度より厚生労働省臨床研究総合促進事業の臨床研究・治験従事者養成研修プログラムに移管）
参加拠点	北海道大学（分担機関：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
事 業 名	拠点間ネットワーク
WG 名	モニタリングに係る取組
目　的	拠点内外のモニタリングの質、費用対効果の向上を目指す

事務局としての活動内容・実績

- 中上級モニター研修会を企画・開催
  4回開催予定、各種事務局業務※を実施
- 拠点内外向け初級モニター研修会の企画・開催
  入門編講義、初級編講義、初級編演習（2会場、各2日間）開催
  各種事務局業務※を実施
  ※事務局業務：会場準備、日程調整、参加者への連絡、講師依頼手続き、配布資料準備、研修会運営、貸し会議室業者・撮影業者との交渉等
- 成果物作成支援
  パンフレットの印刷・配布、学会ポスターなどの作成支援
- WG会議の開催
  ３回開催予定
  会場手配、メンバーの日程調整、配布資料準備、会議運営
- 成果報告の作成、報告
  中間評価での成果報告作成。日本臨床試験学会学術集会総会において展示発表。
  AMED成果報告会でポスター発表。AMEDに報告。

研修会や会議の様子

広報活動（成果物・パンフレット）

- 2020年2月臨床研究法対応のモニタリングパンフレットを新規作成。
  臨床研究法及び再生医療対応モニタリング手順書テンプレートも公開。

URL　http://www.mextnw.hosp.tohoku.ac.jp/handouts/002/wp/

各拠点のWGメンバー 一覧

拠点名	所属	氏名
北海道大学	北海道大学病院 臨床研究開発センター 札幌医科大学 附属産学・地域連携センター	小林 恵子 中江 寛
東北大学	東北大学病院 臨床試験データセンター	山口 拓洋 遠藤 千代、髙田 宗典
筑波大学	筑波大学 つくば臨床医学研究開発機構 臨床研究推進センター	岩元 俊朗
東京大学	東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター 東京大学医科学研究所附属病院 TR・治験センター	岡崎 愛 野島 正寛
慶應義塾大学	慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター	松嶋 由紀子
名古屋大学	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	安藤 昌彦 (田村 奈津子 R1.7月まで)
京都大学	京都大学医学部附属病院　臨床研究総合センター	多田 春江
大阪大学	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	川合 祥子 (渡邊 寿恵 R1.9月まで)
岡山大学	岡山大学病院　新医療研究開発センター	加藤 有加 近藤 直美
九州大学	九州大学病院 ARO次世代医療センター	稲田 実枝子

<謝辞>　本事務局業務を進めるにあたり、WGの先生方に多大なご協力をいただきました。ここに深く感謝いたします。

【参考】拠点リソース公開に係る取組
Aコンシェル　URL　https://www.trnet-oc.jp

東北大学　お問い合わせ　|　東北大学ネットワーク事務局　|　TEL：022-274-0390　|　Email：trnw-office@crieto.hosp.tohoku.ac.jp　|

拠点名

筑波大学

耐圧強度・組織追従性に優れた
生体親和性呼吸器外科用接着剤の開発

新規臨界ハイドロゲルを用いた人工硝子体の開発

ポスト抗体医薬としての癌細胞糖鎖標的レクチン創薬：
rBC2レクチン-Drug融合体による膵がん治療の前臨床試験

糖タンパク質を標的とした
膵がん早期診断・治療効果判定技術の開発

表情画像の解析による自動鎮静・鎮痛評価システムの構築

グランザイムBを標的としたペプチド創薬による
移植片対宿主病・ループスエリテマトーデスの
皮膚病変制御法開発

アデノシンA2A受容体のシグナル伝達強化による
新たな不眠症治療

自家口腔内間葉細胞由来神経系細胞による
脳梗塞急性期の細胞治療法の開発

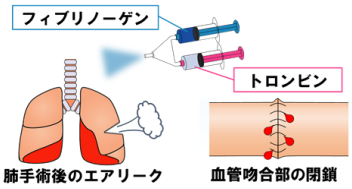
B15-12

耐圧強度・組織追従性に優れた生体親和性呼吸器外科用接着剤の開発

物質・材料研究機構　田口哲志／筑波大学呼吸器外科　佐藤幸夫

背景

既存の外科用接着剤の特徴および課題



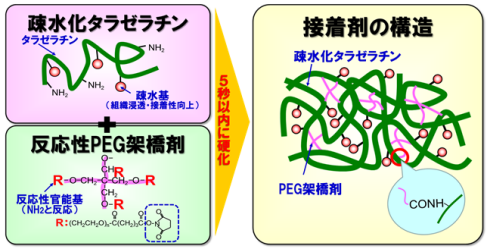
縫合を代替・補強する接合材料
空気漏れ防止（シーリング材）として使用
血液の漏れ防止（止血剤）として使用

種　類	接着メカニズム	接着強度	生体親和性
シアノアクリレート系	水によるシアノアクリレートモノマーの重合	高い	低い 分解生成物（ホルムアルデヒド）による毒性
生体高分子−アルデヒド系	アルデヒド化合物による生体高分子の架橋	高い	低い 残存するアルデヒド化合物による毒性
フィブリン系	フィブリノーゲン−トロンビンによる血液凝固反応を利用	低い	高い

接着強度と生体親和性の両立が課題

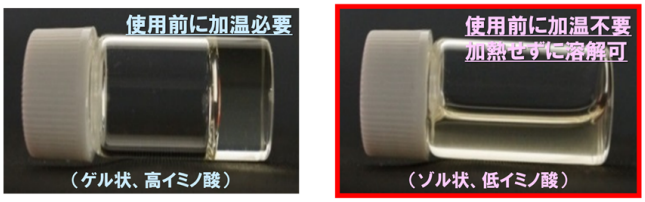
目的

タラゼラチンを用いた外科用接着剤を開発する
生体親和性・強度・組織追従性を評価する



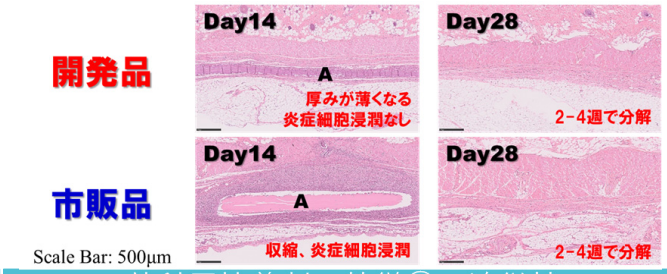
外科用接着剤の特徴①：主成分

主成分：スケソウダラゼラチン
タラゼラチンは低イミノ酸含量のため、常温流動性を示す。



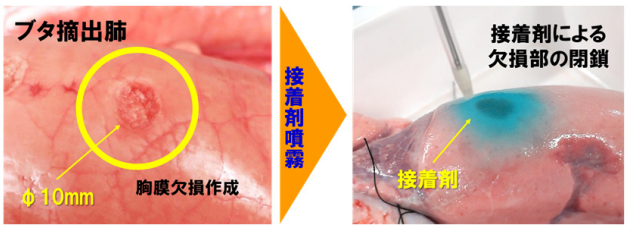
外科用接着剤の特徴②：生体親和性（ラット皮下）

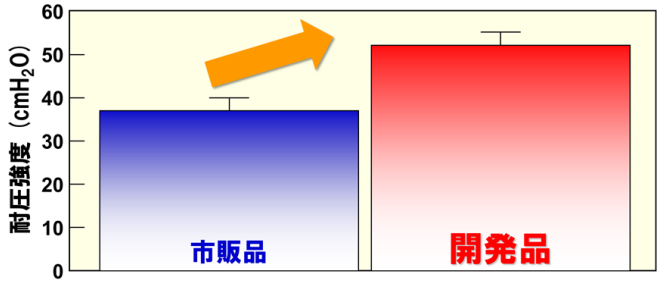
2−4週で分解・吸収され、生体親和性を示す。



外科用接着剤の特徴③：耐圧強度

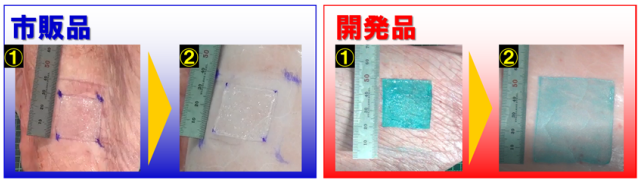
市販品（フィブリン系）と比較して高い耐圧強度を示す。



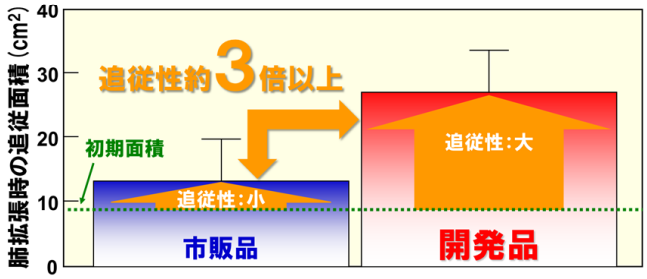


外科用接着剤の特徴④：追従性

市販品（フィブリン系）と比較して高い追従性を示す。



① 虚脱した肺に接着剤噴霧（3×3mm＝9cm²）
② 1cmH2O/secのスピードで膨張後、ズレが生じた面積を測定



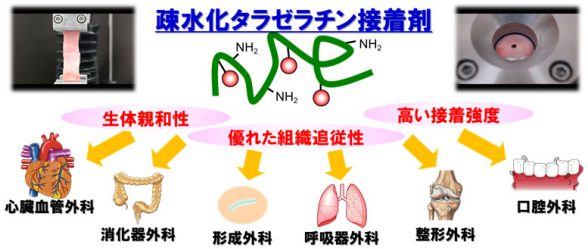
外科用接着剤の特徴④：製剤化

市販品と同様の製剤化が可能であることを実証

バイアル①
疎水化タラゼラチン凍乾品
バイアル②
疎水化タラゼラチン溶解液
バイアル③
反応性PEG架橋剤粉末
バイアル④
反応性PEG架橋剤粉末溶解液

使用法が市販品と同様であるため、臨床医に受け入れられやすい。

今後の展開



非臨床POC取得／臨床治験／様々な診療科への適用拡大

筑波大学 University of Tsukuba
事　業　名：橋渡し研究戦略的推進プログラム
拠　点　名：国立大学法人筑波大学
問い合せ先：つくば臨床医学研究開発機構研究開発マネジメント部029-853-5625
T-CReDO 筑波大学つくば臨床医学研究開発機構 Tsukuba Clinical Research & Development Organization

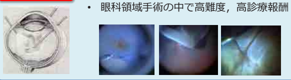
B16-25　　新規臨界ハイドロゲルを用いた人工硝子体の開発

筑波大学　医学医療系眼科　講師　岡本史樹

背景

硝子体手術

- 国内で年間10万件（世界で100万件以上）
- 眼科領域手術の中で高難度，高診療報酬 (4-7万点)



眼内タンポナーデ

- 一般的に硝子体を切除して眼内タンポナーデ物質で置換
- 空気，滞留型ガス，シリコンオイル，パーフルオロカーボン
- 網膜の物理的圧迫による網膜疾患の治療
- 術後合併症（網膜剥離，出血）の予防目的

眼内タンポナーデの欠点

- 空気，滞留型ガス → １ヶ月以内に効果の消失
- その他→ 網膜毒性あり，１～２ヶ月で抜去手術必要
- 術後１週間のうつぶせ，患者は安静を強いられる
- 高い合併症（10%）による再手術

→ 新タンポナーデ = 人工硝子体が必要

人工硝子体の素材について

人工硝子体としてのハイドロゲル

- 90%以上の高い含水率
- 生体適合性が良い

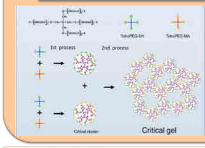
有望な素材　　創傷被覆材　CL

ハイドロゲルの欠点

- 膨張性
- 炎症

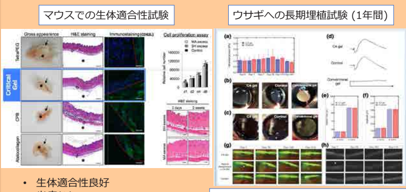
Pitchard, et al. Acta Biomaterialia. 2011
Crafoord, et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2011

臨界クラスターからなる新しい分子設計のハイドロゲルの開発



- 既存のハイドロゲルの欠点を解消
- 物質特許（東大）出願（PCT出願）
- 眼科治療用ゲル材料としての用途特許（筑波，東大）出願（PCT出願）

マウスでの生体適合性試験　　**ウサギへの長期埋植試験（1年間）**



- 生体適合性良好
- 炎症なし
- 眼圧上昇なし（膨張なし）
- 網膜毒性なし
- 網膜剥離を治癒させた

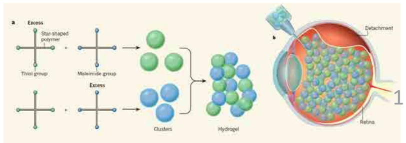
Nature Biomedical Engineering 2017
Nature 2017
Nature Reviews Material 2017

目的

人工硝子体の使用目的、効能・効果

標的分類	医療用品（04）整形用品　高度管理医療機器 硝子体手術後の人工補綴材
使用目的、効能・効果	●増殖糖尿病網膜症，黄斑疾患に対する網膜硝子体手術時における術後出血と剥離の予防 ●網膜裂孔に伴う網膜剥離における網膜復位

人工硝子体ハイドロゲルの基本コンセプト



Nature. 543, 319–320 doi:10.1038/nature21898

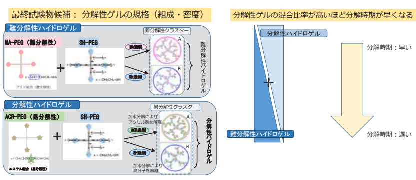
方法と結果

人工硝子体 最終候補物決定までの道のり

2016年～	難分解性ゲル（論文）
	PMDAからの助言により分解性を持つゲルの開発に取り組む
2017年1,3,4,8,10月	低濃度分解性ゲル（複数）
2018年5,7,8月	低濃度分解性ゲル（分解時期）
2019年2月～	分解性ゲル（納豆型）
2019年4月～	分解性ゲル（まりも型）
2019年11月～	分解性ゲル（11.5g/Lゲル）

低濃度分解性ゲルのイメージ

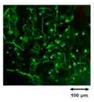
- 分解性ゲルと難分解ゲルの組成を調整することで、1-3ヶ月程度で分解する人工硝子体の開発が可能



低濃度分解性ゲル埋植試験 2017~2018年

ゲル情報

難分解性：分解性
0.42 : 0.58
0.46 : 0.54
0.48 : 0.52
0.50 : 0.50

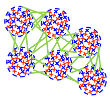


眼圧：埋植から1か月後まで眼圧上昇なし，
術後３ヶ月より上昇→ゲルのファイバー化が原因か
硝子体，ゲル：術後３ヶ月よりやや混濁

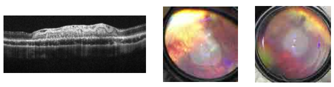
納豆型ゲル埋植試験 2019年2月~

ゲル情報

- ポリマー濃度は**3%**
- ゲルの硬さは硝子体と同等
- 想定分解時期は**1週間以内**



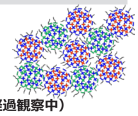
眼圧：埋植から2か月後まで眼圧上昇なし
→ 分解物による房水排出機構の詰まりなし
硝子体，ゲル：透明性を維持
眼底：翌日～限局的な網膜白色変性と皺



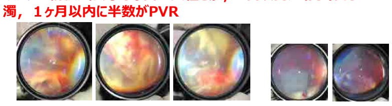
まりも型ゲル埋植試験 2019年4月~

ゲル情報

- ポリマー濃度は**2.5%**（N型より低い）
- N型よりわずかに弾性力高い
- 想定分解時期が**1か月と3か月**の２通り



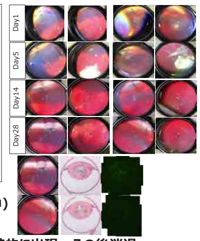
眼圧：埋植から1か月後まで眼圧上昇なし（経過観察中）
→ 分解物による房水排出機構の詰まりなし
硝子体，ゲル：透明性を維持
眼底： 網膜に限局的な白色変性と皺，7日以内に硝子体混濁，1ヶ月以内に半数がPVR



改良型11.5 g/L ゲル埋植試験 2019年11月~

ゲル情報

組成	[illegible]
Tetra-PEG 分子量：20K	[illegible]
最終pH	pH5.8
最終バッファ濃度	5.88 mM
ゲル化時間	±50秒
最終貯蔵弾性率	29.3 Pa
重量膨潤度	1.78



眼圧：眼圧上昇なし（経過観察中）
硝子体，ゲル：透明性を維持
眼底： 網膜剥離なし，白斑は一時的に出現，その後消退

→ 最終候補物の決定

結果

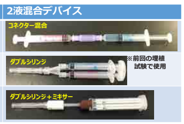
サル眼埋植試験(2020/2/13~), その他の試験

- カニクイザル（新規動物）６匹
- 硝子体切除，空気置換したのちにゲル注入
- 術後一週間の抗生物質，ステロイドの点眼
- 飼育期間は1ヶ月

	Pre	1週	2週	4週
前眼部	○	○	○	○
眼圧	○	○	○	○
眼底	○	○	○	○
OCT（網膜構造）	○	○	○	○
ERG（網膜機能）	○			○
病理				○

- 網膜剥離モデル手術（ウサギ埋植）（～2020年3月）
- 墨汁法による加速分解試験
- 混合デバイスの検討
- 凍結乾燥での保存法の検討

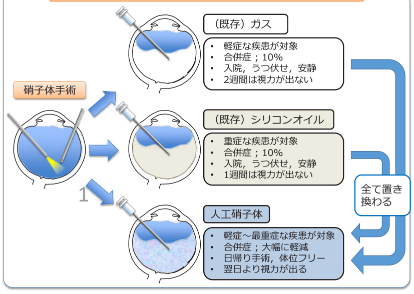
No.	2液混合デバイス
1	コネクター混合
2	ダブルシリンジ
3	ダブルシリンジ＋ミキサー



考察

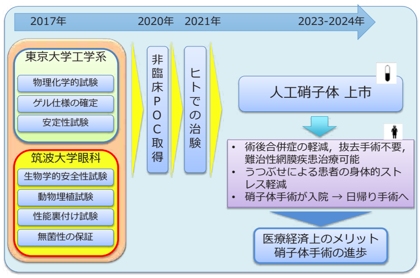
- PMDAでの助言により，生体内で安全性の高い分解性人工硝子体の規格設定ができた.
- 本ハイドロゲルは既存のタンポナーデ物質の欠点を解消した画期的な医療材料であり，患者のQOLを向上させ，日帰り手術を可能とさせる優位性がある.

既存物質と比較した本ハイドロゲルの優位性



今後の展開

- RS戦略相談：FIH試験までに必要な品質及び非臨床安全性に関する試験項目を確定
- 連携企業への技術移転
- ヒトでの臨床治験
- 人工硝子体の製品化



B16-37　ポスト抗体医薬としての癌細胞糖鎖標的レクチン創薬：rBC2レクチン-Drug融合体による膵がん治療の前臨床試験

筑波大学・消化器外科・小田 竜也，産業技術総合研究所・舘野 浩章

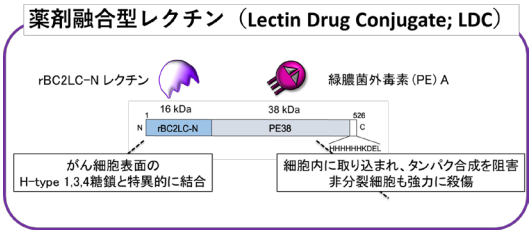
研究の目的と背景

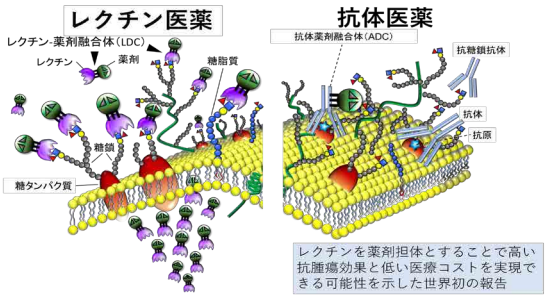
膵癌はこの20年、ほとんど治療成績が変わっていない難治がんで、全く新しい概念に基づく新規治療法の開発が熱望されている。本提案では、膵癌細胞の最外層を取り巻く糖鎖を標的するという、これまで誰も試みた事の無い新規がん治療の具現化を目指す。その為に、今まで生体に投与する事が出来ないと思われてきたレクチン（糖結合タンパク）を薬剤キャリアーとして応用する革新的なアプローチを導入する。膵癌以外にも胃癌、大腸癌、肺腺癌、子宮癌、卵巣癌等のがん患者が治療対象になる可能性が高い。

目的：LDC（薬剤融合レクチン）の生体における安全性を評価する。

1）LDC（GLPグレード）でも同程度の抗腫瘍効果があるか
2）First in humanで想定される投与法で、げっ歯類、非げっ歯類での安全性が担保されるか
3）異種タンパクであるLDCがどの程度の免疫毒性をもたらすか

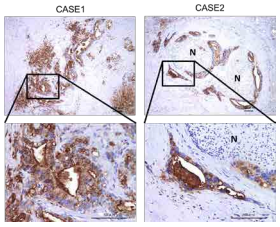
薬剤融合型レクチン（Lectin Drug Conjugate; LDC）





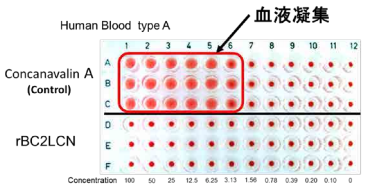
参考文献：Shimomura et al. Mol Cancer Ther. 2018

図１レクチンの臨床膵癌への反応性



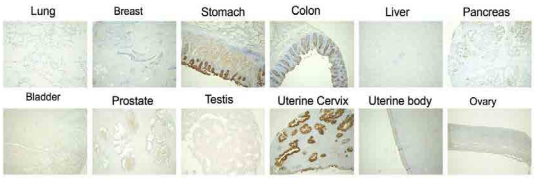
70/70症例、全ての膵癌細胞に陽性

図3 ヒト赤血球に対する血液凝集試験



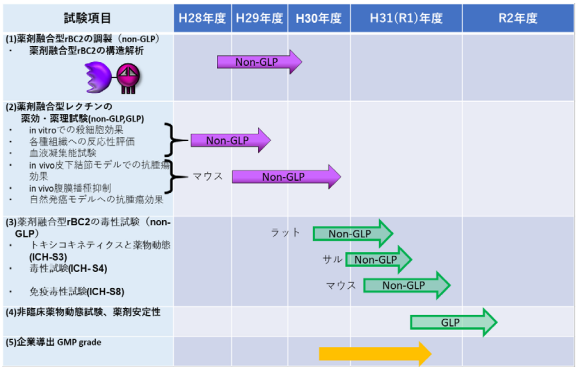
全ての血液型のヒト赤血球に対してレクチン特有の凝集効果が無いことを確認。（コントロールのConcanavalinAレクチンが凝集を起こしているのに対し、rBC2LCNレクチンは凝集効果を持たない。）

図2 ヒト正常組織へのレクチンの反応性評価



レクチン免疫組織染色では、消化管粘膜（分泌液）や子宮頸腺上皮に反応性を有する

LDCレクチン抗がん医薬　開発の流れ



担癌マウスにおける抗腫瘍作用、延命作用

図4　薬剤融合型レクチンが膵癌腹膜播種を強力に制御

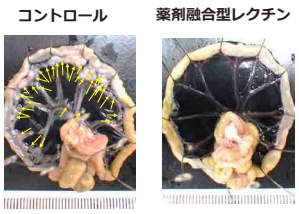
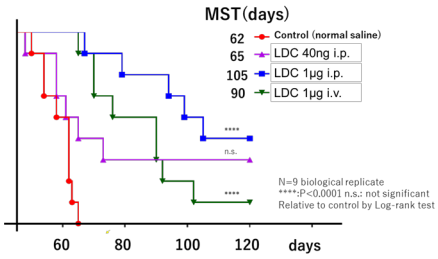


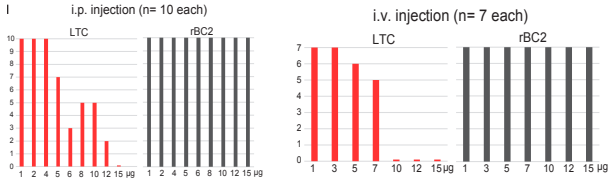
図5　膵がん腹膜播種モデルに対する予後延長効果



腹膜播種モデルにおいて、LDC4回投与で有意な生存期間の改善を確認

非臨床毒性試験（non-GLP）

図6　マウスにおける急性毒性試験



治療効果投与量➡ 1μg/mouse (20g) =50 μg/kg

LDC(non-GLP)の腹腔投与、血中投与ともに半数致死量LD50= 約 7μg/mouseで、レクチン単独では一切マウスの死亡は確認されなかった。

- Non-GLP試験において毒性プロファイルを確認
  （マウス急性毒性試験、ラット単回投与毒性試験、
  ラット反復投与毒性試験、サル単回投与毒性試験）
- PK/TK用のELISA測定法を開発済み

今後の展開

- 製薬企業との連携（共同研究、技術移転）を進め、前臨床開発（原薬製造及びGLP毒性試験）を行う

国立大学法人 筑波大学 消化器外科　小田竜也　tatoda@md.tsukuba.ac.jp
国立研究開発法人 産業技術総合研究所　舘野浩章　h-tateno@aist.go.jp

筑波大学 University of Tsukuba
事　業　名：橋渡し研究戦略的推進プログラム
拠　点　名：国立大学法人筑波大学
問い合せ先：つくば臨床医学研究開発機構研究開発マネジメント部029-853-5625
産総研 国立研究開発法人 産業技術総合研究所 NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY (AIST)
T-CReDO 筑波大学つくば臨床医学研究開発機構 Tsukuba Clinical Research & Development Organization

A17-52

糖タンパク質を標的とした膵がん早期診断・治療効果判定技術の開発

国立研究開発法人 産業技術総合研究所・舘野浩章

背景

難治がんの代表である膵管がん（以下、膵がん）の５年生存率は未だ10%未満であり、新たな治療・診断法の開発が強く切望されている。

我々はレクチンマイクロアレイを用いて膵がん細胞株、膵がんゼノグラフトモデル、臨床膵がんの網羅的グライコーム解析を行った。その結果、膵がんに発現する糖鎖構造を明らかにするとともに、膵がんに特異的に反応するレクチンを発見した（Mol Cancer Ther 2018）。

69例の膵がん患者全例に強い反応性を示し、抗がん剤投与後に残存する抗がん剤耐性の膵がん細胞に対して反応性が増強された。そのため、レクチンが反応性を示す糖タンパク質が膵がんから血中に分泌されているのではないかと考えられた。

対象

試験物の名称：
膵がん血液診断技術

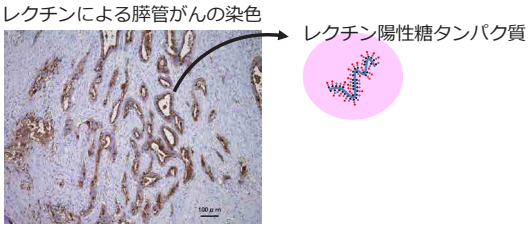
対象疾患（患者数）：
膵管がん
（国内3.1万人、世界100万人）

既存薬に対する優位性：
膵がんの早期診断薬・既存薬では早期診断が難しく、偽陽性もあり、また日本人の10%は陰性である等の問題点がある。本診断薬は早期診断に活用できることが期待できる。

目的

本研究では、膵がんの網羅的グライコーム解析の結果見出したレクチンを用いて、膵がんを高感度且つ高精度に血液診断するための技術を構築、最適化し、比較検証することで、次のステップである臨床研究に展開することを目的とする。

これまでの研究では全ての膵がん患者で反応性を示したことから、本研究が成功すれば、高精度な膵がんの早期診断を実現でき、膵がんの治療成績の向上に大きく貢献することが期待される。



方法

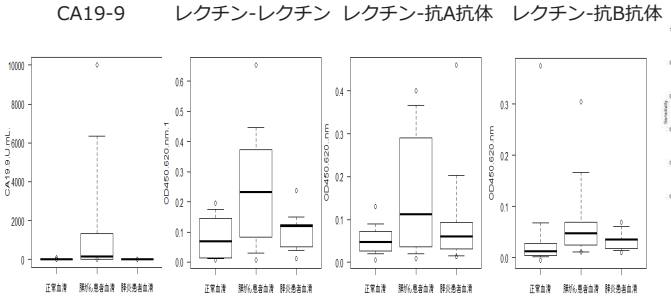
1、プロテオミクス及び免疫沈降とレクチンブロット法でレクチンの標的糖タンパク質を同定する。

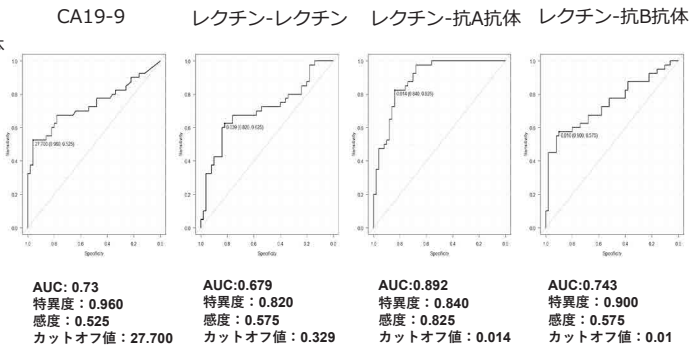
2、レクチンと標的糖タンパク質に対する抗体を用いたサンドイッチアッセイを構築する。

3、構築したサンドイッチアッセイを用いて健常者、及び膵がん患者血清の解析を行い、既存薬（CA19-9）と比較する。

結果

２種の有望な糖タンパク質を同定し、レクチン-レクチン、レクチン-糖タンパク質A抗体、レクチン-糖タンパク質B抗体の3種のサンドイッチアッセイを構築した。レクチン-糖タンパク質A抗体は既存薬（CA19-9）と比べ、高いAUC値を示した。





今後の展開

レクチン-レクチン、レクチン-糖タンパク質A抗体、レクチン-糖タンパク質B抗体の3種のサンドイッチアッセイの更なる検証を進める。

筑波大学 University of Tsukuba
事　業　名：橋渡し研究戦略的推進プログラム
拠　点　名：国立大学法人筑波大学
問い合せ先：つくば臨床医学研究開発機構研究開発マネジメント部029-853-5625
T-CReDO 筑波大学つくば臨床医学研究開発機構 Tsukuba Clinical Research & Development Organization

A17-107　表情画像の解析による自動鎮静・鎮痛評価システムの構築

公立大学法人 横浜市立大学附属病院 集中治療部　高木 俊介

背景

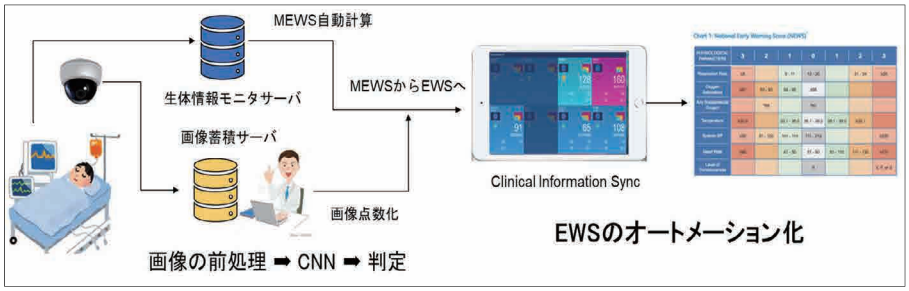
近年、Rapid Response Systemにより院内急変患者を未然に防ぐ取り組みが行われている。院内に設けたRapid Response Team（RRT）が患者の急変を未然に防いで対応する事で予後改善を認めている。しかし、急変前の患者をトリアージして、RRTを起動させるのは医療従事者の役割である。急性期患者のトリアージには早期警報スコア：Early Warning Score（EWS）が世界的に使われている。これは、バイタルサイン（血圧・心拍・呼吸数・酸素飽和度・体温）、酸素投与有無、意識レベルの7項目から計算される。生体情報モニタから取得できるバイタルサインに関しては、自動的にデータ取得及び計算が可能である。しかし、意識レベルと酸素投与有無に関しては、マニュアルでの評価が一般的である。また、生体情報モニタのデータに比べて、意識レベルや酸素投与有無の情報はマニュアルでの測定となるなため、連続的な測定が困難である。今後、医療需給バランスが崩れていく中で、自動的に患者の全身状態を判定するシステムが必要である。

対象

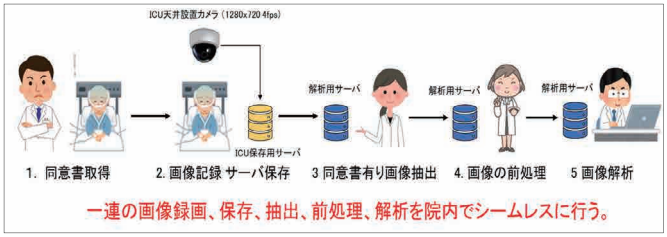
横浜市立大学附属病院集中治療部に入室した18歳以上の患者の中で画像解析に対して同意された方を対象とする。集中治療室の天井にカメラが設置されており、患者の上半身が撮影されるようになっている。顔画像がしっかりと撮影されている患者を本研究の対象とする。

目的

本研究では、従来マニュアルで測定せざる得なかった意識レベルと酸素投与有無に関して集中治療室に入室中の画像を用いて画像解析を行い、早期警報スコアに用いられている全て項目を自動的に判定できるシステムを構築する事である。画像解析により、患者の眼の開閉の有無、酸素投与の有無を自動的に判定して、スコア化する事を目的とする。



方法



① 同意書を取得出来ている患者において、顔画像が取得出来ている対象者を選定する。
② 撮影した画像データ（100万ピクセル/4fps）をjpeg形式で取得する。
② 画像データを平滑化・クラスタリングによる前処理
③ 取得した画像から、ランダムに選出した患者1人あたり1枚の画像を抽出してテスト用画像とする。
④ マニュアルで教師データ作成。（酸素投与デバイス有無・眼の開閉有無）
⑤ 画像認識処理 haar cascade、Multi-task Cascaded Convolutional Networks（MTCNN）,Single Shot detection（SSD）の3種類の顔検出モデルを適用。
⑥ モデル構築・精度検証

結果

ランダムに選択した患者14人の画像を用いて教師データを作成し、25人の患者で精度を3つの解析にて検証した。顔検知、眼の検知のどちらも、SSDの解析において、患者状態判定の精度が高く得られた.（顔検知 84%(21人/25人)，眼検知48%(12人／25人)）

	1. 顔を正しく囲う	2. 別の場所を囲う	3. どこも囲わない	計
haar cascade	4	4	17	25
MTCNN	10	1	14	25
SSD	21	0	4	25

	1. 目を正しく囲う	2. 別の場所を囲う	3. どこも囲わない	計
haar cascade	1	19	5	25
MTCNN	9	2	14	25
SSD	12	0	13	25

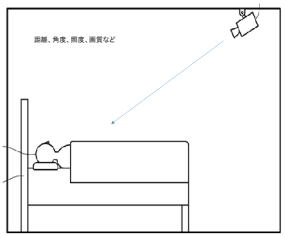
SSDの利点として、解像度の低い画像の検出における処理速度および精度が従来型よりも良い、R-CNN等の従来の同じくDeep Learning basedのモデルを大きく上回る精度と判別速度を持つことなどによると思われる。集中治療室の入室中の患者は特徴的な画像であるため、通常の画像解析と同程度の精度を出すには教師データが重要と思われる。

本要素技術の重症度判定を盛り込んだ患者管理システム

院内ネットワーク上でリアルタイムに画像解析が行われており、眼の開閉、酸素投与の有無の確率が表示される

考察

救急患者の予後予測に3つのスコアを比較した研究によると、病院死亡率はCritical Illness Prediciton（CIP）:0.79，MEWS:0.71，NEWS:0.78であり、2日以内の死亡は CIP:0.85，MEWS:0.80，NEWS:0.85であった。いずれもNEWSがMEWSより予測精度が高かったと報告している。(Prehosp Emerg Care. 2019 Jul 15:1-9.）バイタルサインのみより、患者の意識状態や酸素の有無の情報は判定に重要と思われる。本研究開発では、条件が良く撮影されたチャンピオンケースにおいて、SSDの解析方法で精度が高い検出力が得られた。本研究開発におけるリミテーションとして、患者のサンプル数不足が挙げられる。画像解析に同意を頂いた患者数は200名、画像枚数は1億5千万枚が集積されているが、解析に利用できているのは30名、2000枚程度であり、かつチャンピオンケースを用いている。画像の教師データ作成に多大な時間を要するため、効率的な教師データ作成の方法を検討する必要がある。

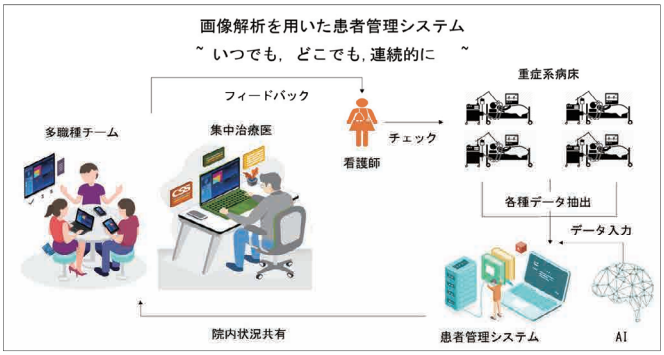


患者を撮影する画像の角度、距離、照度、患者体位などにより精度が変化してくる。今後は様々な条件での撮影をシミュレーションして、検出精度（検出確率、誤検出確率、未検出確率など）を上げていく予定である。また、酸素投与デバイスが外れているデータが不足しており、本来酸素投与指示があるにも関わらずデバイスが外れているデータもシミュレーション環境で取得していく。

今後の展開

CROSS SYNC

株式会社 CROSS SYNCを設立し、大学発ベンチャー認定の申請中申請承認後、ラインセンスアウトを検討し事業化を推進していく。医療現場でのAIを用いたデジタルトランスフォーメーションを手掛けるスタートアップとして、本要素技術を製品化する役割を担っていく。院内全体を見守るシステム開発（下図参照）を世界に向けた発信するために、現在PCT出願の準備中である。



筑波大学 University of Tsukuba
事　業　名：橋渡し研究戦略的推進プログラム
拠　点　名：国立大学法人筑波大学
問い合せ先：つくば臨床医学研究開発機構研究開発マネジメント部029-853-5625
T-CReDO 筑波大学つくば臨床医学研究開発機構 Tsukuba Clinical Research & Development Organization

A18-13 グランザイムBを標的としたペプチド創薬による 移植片対宿主病・ループスエリテマトーデスの皮膚病変制御法開発

筑波大学医学医療系・沖山奈緒子

対象疾患の現状

移植片対宿主病（graft-versus-host disease: GVHD）

- 血液悪性腫瘍患者に治療として行われる同種異系骨髄移植に伴い、ドナー骨髄細胞がレシピエント臓器を異物として認識、攻撃する疾患で、人為的な自己免疫疾患：3徴は皮膚炎・肝炎・腸炎
- 年間推定4500人発症
- 急性移植片対宿主病は致死的で、慢性移植片対宿主病は、持続する自己免疫疾患

ループスエリテマトーデス (lupus erythematosus: LE)

- 全身性エリテマトーデス(systemic LE: SLE)は、代表的な膠原病で、蝶形様皮膚炎を多彩に認め、血球減少などのほか、腎や肺など、内臓病変を種々の程度で発症する、慢性の難病
- SLE有病者61,528人だが、皮膚症状のみの皮膚ループスエリテマトーデス(cutaneous LE: CLE)の症例も存在する

＜従来の治療法＞

主要な既存薬は非特異的免疫抑制薬

：高用量内服ステロイド、カルシニューリン阻害薬（タクロリムス、シクロスポリン）、ミコフェノール酸モフェチル

：これらの免疫抑制薬は、自然免疫系も獲得免疫系も広範に抑制するため、易感染性による死亡の危険とのバランスを鑑みた治療を行わざるを得ない

- ➢ 治療効果は限定的
- ➢ 特に2疾患においては、内臓病変は軽微でも皮膚症状が重篤である症例も多く存在し、社会復帰を困難にしている

他、

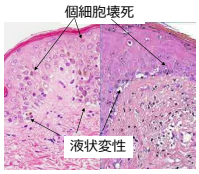
全身性エリテマトーデスに対しては、抗マラリア薬ヒドロキシクロロキンやB細胞活性化分子であるBAFFの阻害抗体製剤ベリムマブが認可された

＝効果は限定的で、 免疫調整薬の範囲にとどまる

対象疾患の病態

- 自己免疫疾患である
- 特に皮膚症状については、免疫系のうちでも細胞傷害性CD8 T細胞が病原性細胞であり、表皮角化細胞死（病理組織学的には個細胞壊死、液状変性といった所見）を誘導し、苔癬反応と呼ばれる特徴的組織像を呈する（Sontheimer RD. J Invest Dermatol.

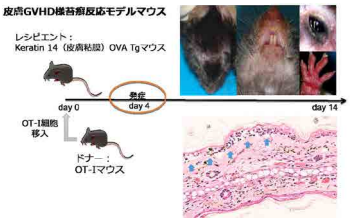
皮膚生検検体における苔癬反応

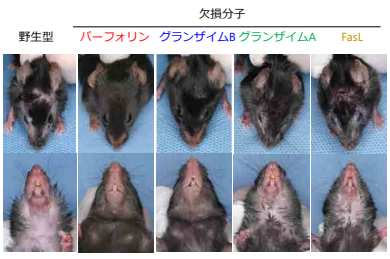


GVHD　　SLE

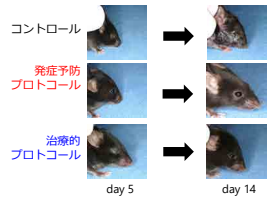
- CD8 T細胞が産生するグランザイムBが、同様にCD8 T細胞より産生されたパーフォリンにより破られた標的細胞膜から細胞内に入り、セリンープロテアーゼ系を介して、細胞死を誘導する（Shi L, et al. J Exp Med. 1997）
- グランザイムB-パーフォリン経路が自己に向かうこと、すなわち、皮膚においては表皮角化細胞に向かうことで、苔癬反応を惹起することを、申請者らが明らかにしている（Saito A, Okiyama N, et al. J Invest Dermatol. 2018）

苔癬反応マウスモデル

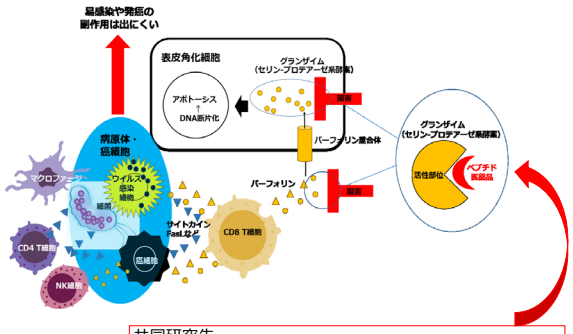




Serpina3n（内因性グランザイムB活性阻害分子）治療効果



治療薬開発コンセプト



共同研究先

第一三共株式会社モダリティ研究所

：独自のペプチド創薬技術

- ・アミノ酸2～50残基の中分子医薬品
- ・蛋白製剤より低分子で抗原性がなく、細胞膜も通過
- ・阻害標的特異性が高い
- ・全身投与薬、局所外用薬の双方向

2020年度の進捗

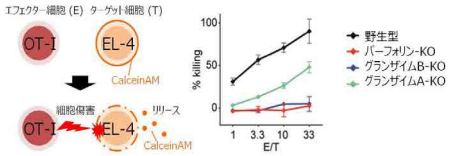
リード化合物探索：第一三共株式会社モダリティ研究所

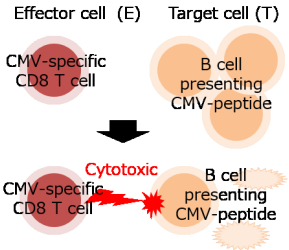
- ➢ 結合対象であるヒトグランザイムBリコンビナント蛋白精製
- ➢ 候補化合物の導出（最終段階）

スクリーニング系の確立：筑波大学

***in vitro*スクリーニング系（CD8 T細胞の細胞障害能アッセイ）**

①マウス細胞：特許出願　　②ヒト細胞





***in vivo*スクリーニング系（GVHD様苔癬反応モデル）**

①マウス細胞

：上述のマウスモデル

皮膚角化細胞特異的抗原導入マウスへ抗原特異的CD8 T細胞養子移入して惹起

②ヒト細胞

ヒト正常皮膚検体

免疫不全マウスへ移植

→HLAミスマッチ末梢血単核球移入して惹起

今後の展開

- リード化合物を、in vitro, in vivoスクリーニングし、薬剤候補ペプチドを同定、特許出願を行って、臨床試験へ結びつける
- グランザイムBは、マウスとヒトの相動性が高いが、スクリーニングに当たっては、in vitro, in vivoともに、マウス細胞系・ヒト細胞兵の双方にて効果を確認する

筑波大学 University of Tsukuba
事　業　名：橋渡し研究戦略的推進プログラム
拠　点　名：国立大学法人筑波大学
問い合せ先：つくば臨床医学研究開発機構研究開発マネジメント部029-853-5625
T-CReDO 筑波大学つくば臨床医学研究開発機構 Tsukuba Clinical Research & Development Organization

A18-22　アデノシンA2A受容体のシグナル伝達強化による新たな不眠症治療

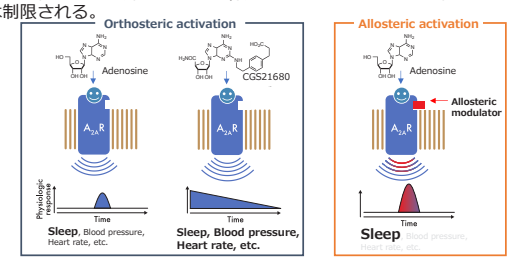
筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS)　Michael Lazarus, 斉藤毅, 長瀬博

標的疾患（不眠症）とその治療薬

- 我が国における成人の不眠症罹患率は6~10%であり、また潜在的な患者も含めると**国民の30%以上が不眠症に罹患**しているとされる。
- 不眠は多様な精神・身体症状を伴い、日本の不眠による**経済的損失は15兆円**にも上ると試算され、不眠症治療への期待は増加し続けている。
- 現行の薬物治療はGABA$_A$受容体を標的とする正のアロステリック調節薬 (ベンゾ、非ベンゾ) の使用が主流であり、長期服用、高容量、多剤併用などによる薬物依存や認知機能障害などの副作用リスクは依然として課題となっている。
- メラトニン受容体作動薬は効果が弱く、メラトニン量の低い高齢者には効果が出ずらいなどの問題がある。
- オレキシン受容体拮抗薬は、覚醒を維持するシグナル伝達を阻害するため、全く新しいタイプの睡眠薬であるが、翌朝の眠気や筋力低下、奇妙な夢、睡眠中の歩行、その他の夜間の行動、自殺念慮の兆候を伴う。また、オレキシン受容体拮抗薬の長期的な投薬は、ナルコレプシーに罹患していない人にカタプレキシーを引き起こす懸念がある (Mochizuki T, Scammell TE, et al. *Sleep*, **2019**)。

アデノシンと睡眠

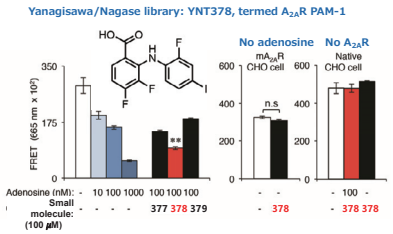
- アデノシンは内因性の睡眠物質であり、側坐核のアデノシンA$_{2A}$受容体 (A$_{2A}$R) 発現神経の活性化を介してノンレム睡眠を誘発する。
  (Oishi Y., Lazarus M, et al. *Nat. Commun*, **2017**)
- A$_{2A}$Rを活性化する薬物は、生理的な機序の睡眠薬として期待できる。
  しかし、既存のA$_{2A}$R作動薬は睡眠を惹起するものの、中枢移行性がなく、また末梢投与では低血圧、徐脈といった副作用を示すことから、睡眠薬としての臨床的可能性は制限される。



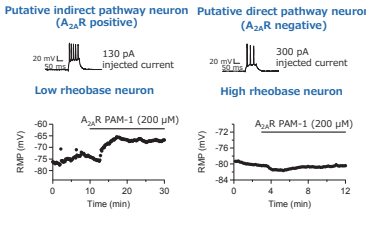
Ijzerman AP, et al., *Purinergic Signal*, **2009**

A$_{2A}$Rシグナル伝達の増強は, 循環系への影響なく睡眠を誘発する

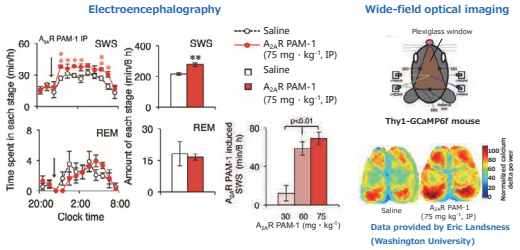
化合物378は正のA$_{2A}$Rアロステリック調節薬である



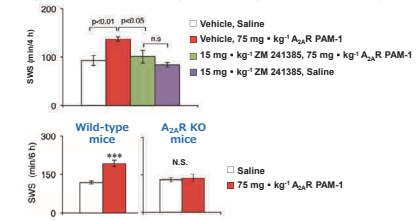
A$_{2A}$R PAM-1はA$_{2A}$R神経の膜電位を上昇させる



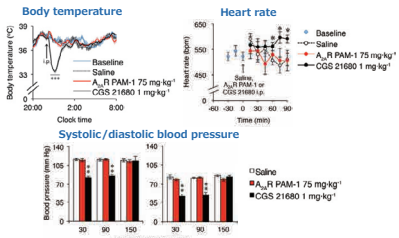
A$_{2A}$R PAM-1は徐波睡眠を誘発する



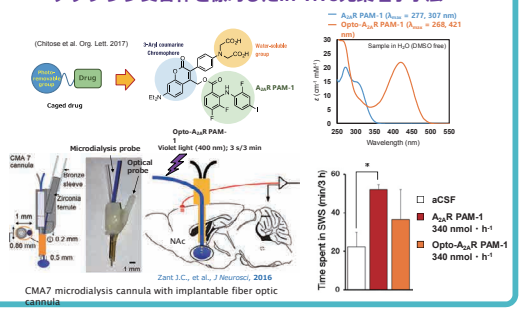
A$_{2A}$R PAM-1はA$_{2A}$R拮抗薬により効果を消失する



A$_{2A}$R PAM-1は体温および心血管機能に影響しない



アデノシン受容体を標的したin vivo光薬理学手法

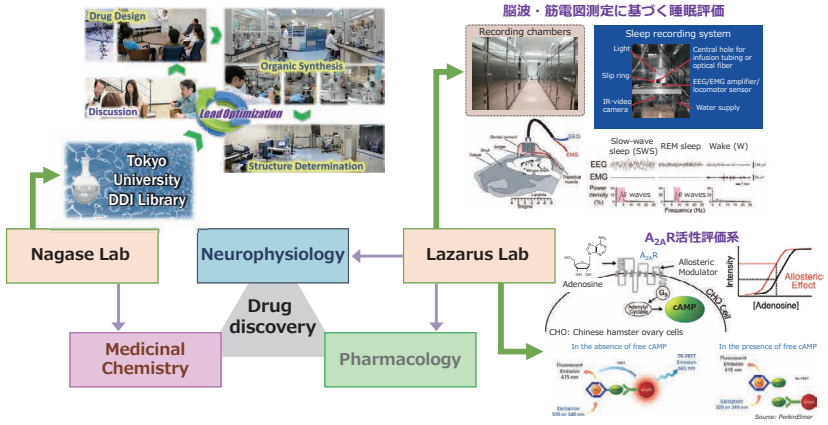


Zant J.C., et al., *J Neurosci*, **2016**

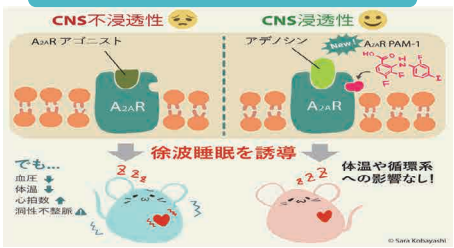
CMA7 microdialysis cannula with implantable fiber optic cannula

Korkutata M., et al., *Neuropharmacology*, **2019**; Lazarus M., et al., **JP 2017-202225**; Nagase H., et al., **JP 2019-076477**

研究環境



まとめと今後の展望



統合失調症の幻覚や妄想は、睡眠障害を伴うことが多いが、中脳辺縁系ドーパミンの活動亢進が原因である (Kasai H, et al., *Nature*, **2020**)。

A$_{2A}$R PAM-1は精神病状態を改善する可能性がある。

今後２年以内で、 A$_{2A}$Rを発現する評価系を用いたスクリーニング評価及び最適化を目指す。

筑波大学 University of Tsukuba
事　業　名：橋渡し研究戦略的推進プログラム
拠　点　名：国立大学法人筑波大学
問い合せ先：つくば臨床医学研究開発機構研究開発マネジメント部029-853-5625
T-CReDO 筑波大学つくば臨床医学研究開発機構 Tsukuba Clinical Research & Development Organization

A18-36　自家口腔内間葉細胞由来神経系細胞による脳梗塞急性期の細胞治療法の開発

筑波大学医学医療系　脳神経外科　　丸島愛樹

背景①:脳梗塞治療の現状

- 脳卒中→死因：第3位　要介護5:第1位
  平成28年国民生活基礎調査,平成29年人口動態統計　厚生労働省
- 脳梗塞は脳卒中の約75%
- 血栓溶解薬tPAの使用や、カテーテルによる急性期血栓回収療法は有効だが、半数程度は後遺症の為、介護が必要
- 発症から8時間～24時間以上経過しているとtPAやカテーテル治療をうけられない
- Therapeutic time windowの長い治療として幹細胞治療が注目

背景②:脳梗塞の細胞治療

＜自家移植＞
　○ 感染や倫理的問題が少ない
　× 急性期移植が困難
＜他家移植＞
　○ 急性期に移植可能
　× 神経保護のみに留まる

背景③:歯髄

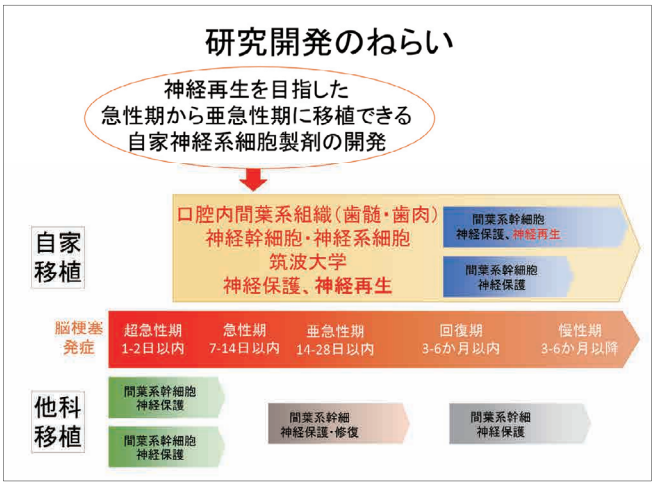
- 歯髄：神経堤由来の口腔内組織
- 抜歯などで容易に採取可能
- 躯体部の間葉系幹細胞よりも神経系細胞に分化誘導が容易

目的

体性幹細胞の移植ではなく、ニューロンやグリアへ分化誘導した自家口腔内間葉細胞由来神経系細胞を、瘢痕化等の損傷が未完成な脳梗塞急性期に直接移植

→ **急性期からの神経保護 + 神経再生**の両方を目指す新たな治療法の開発

研究開発のねらい

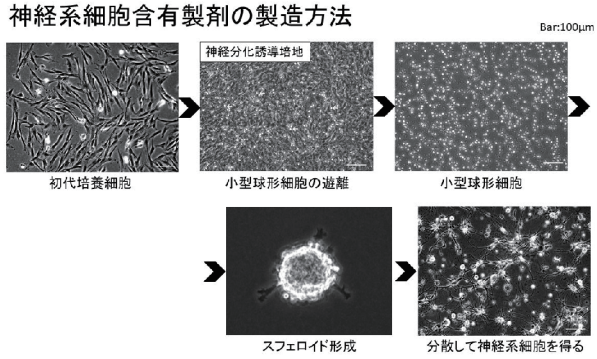


本技術の適応範囲

- 新規脳梗塞発症数：約186,000 件/year
  Takashima et al. Circulation Journal 2017; 81: 1636-1646
- 主幹動脈閉塞：約89,000 件/year

本技術

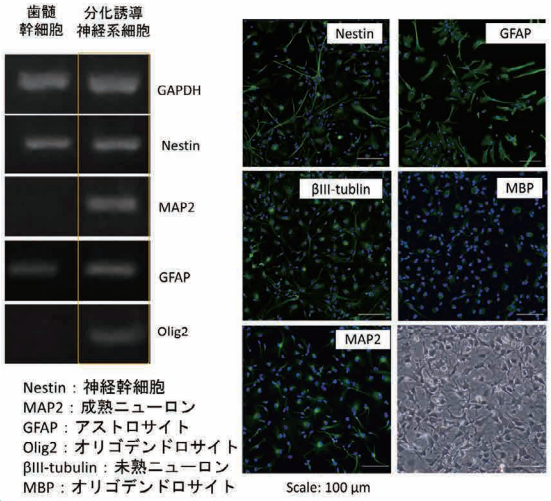
神経系細胞含有製剤の製造方法



組織採取から分化誘導するまでの期間を
大幅に(4週間以上)短縮

結果:細胞の性質

脳を構成するニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトの存在を分化誘導細胞で確認



今後

- 細胞の更なる詳細な性質評価(シナプス形成・電気的活動・網羅的遺伝子解析)
- 免疫不全脳梗塞モデルマウスへの移植実験(神経症状の評価、組織学的検討)

実績

神経系細胞含有製剤の製造方法(特願2019-91625)
人工血島(組織内在血管網)(特願2018-046519)
血管網内在神経束の作製(特許出願準備中)

筑波大学 University of Tsukuba
事　業　名:橋渡し研究戦略的推進プログラム
拠　点　名:国立大学法人筑波大学
問い合せ先:つくば臨床医学研究開発機構研究開発マネジメント部029-853-5625
T-CReDO 筑波大学つくば臨床医学研究開発機構 Tsukuba Clinical Research & Development Organization

拠点名

国立がん研究センター東病院

- 医療機器開発体制
- 臨床研究法に基づく臨床試験の支援体制
- 臨床研究法に基づく認定臨床研究審査委員会
- シーズ支援体制
- 外部連携支援体制

国立がん研究センター東病院の医療機器開発体制

医療機器開発の支援体制

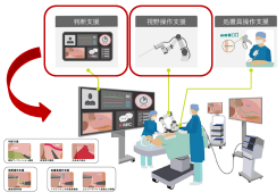
医療機器開発の実例

国立がん研究センター東病院とオリンパス株式会社 日本医療研究開発機構における共同研究開発「外科手術のデジタルトランスフォーメーション」

■ 国立がん研究センター東病院はオリンパス株式会社と、内視鏡外科手術に関する熟練医師の暗黙知をAI解析することによりデータ化し、安全で均質な手術に必要な情報を提供する情報支援内視鏡外科手術システムを開発しています。

＜研究開発内容＞

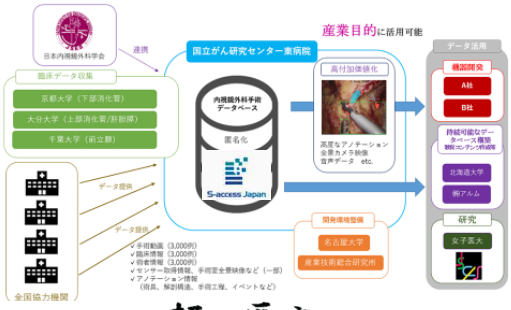
1. 情報支援内視鏡外科手術プラットフォーム（Information Rich Platform）：判断支援
2. 自立制御内視鏡システム（Autonomous View Control：視野操作支援：



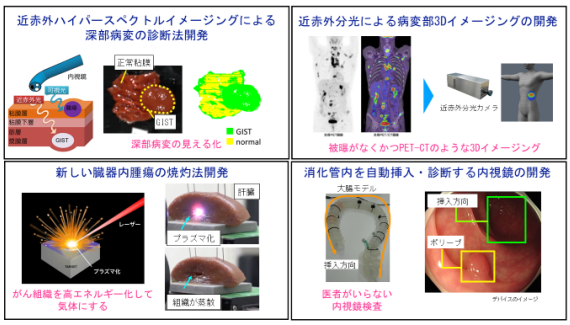
（出所）オリンパス株式会社HP掲載プレスリリースより抜粋

産業利用可能な内視鏡手術動画のデータベース構築に向けたプロジェクト「S-access Japan」

－人工知能を用いた手術支援システム開発をオールジャパンで目指す－



超人医療プロジェクト



臨床研究支援部門が支援している医療機器の臨床試験の実績

既存治療で根治が期待できない食道がん患者を対象とした光免疫療法

試験の種類	医師主導治験（多施設共同）
ステータス	治験実施中
Phase	第Ib/II相
資金	企業資金
試験の目的	ASP-1929を用いた光免疫療法（PIT）の安全性・有効性を検討
責任研究者	矢野友規
機器提供企業	Rakuten Medical, Inc.
備考	本試験は、Rakuten Medical, Inc.社より治験の運用資金、治験薬および医療機器の無償提供を受けています。

RTまたはCRT後の遺残再発食道がん患者を対象とした光線力学治療

試験の種類	医師主導治験（多施設共同）
ステータス	製造販売承認取得済
Phase	第II相
資金	厚生労働省科学研究費 など
試験の目的	レザフィリン®とPDレーザを用いた光線力学治療（PDT）の有効性・安全性を確認
責任研究者	矢野友規
機器提供企業	パナソニックヘルスケア(株)
備考	厚生労働省科学研究費（主任研究者：武藤学先生（京都大学））などにより実施された。

食道がんまたは胃がん治療後の食道狭窄患者を対象とした生分解性ステント

試験の種類	企業主導治験（多施設共同）
ステータス	治験終了／承認申請前
Phase	第III相
資金	企業資金
試験の目的	BDステントの有効性・安全性の検証
責任研究者	矢野友規
機器提供企業	株式会社バイオラックスメディカルデバイス
備考	先進医療（多施設共同試験）実施後に治験が実施された。

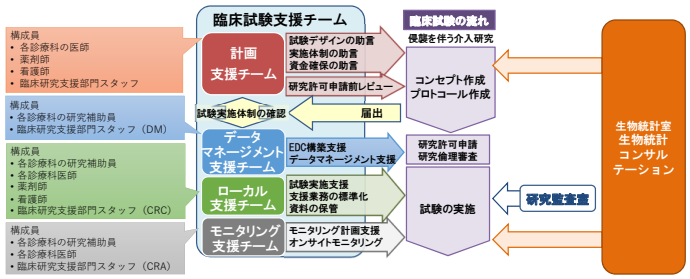
直腸がん患者を対象とした術後縫合不全予防のための経肛門ドレーン

試験の種類	製造販売後企業主導臨床試験
ステータス	製造販売承認取得済
Phase	第II相
資金	企業資金
試験の目的	経肛門ドレーン（WING drain）の安全性・有効性の確認
責任研究者	伊藤雅昭（大腸外科）
承認取得企業	村中医療器(株)
備考	

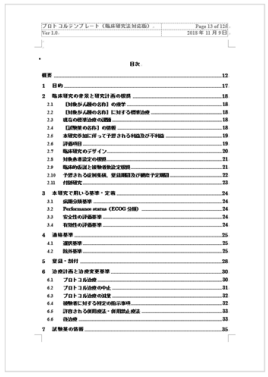
国立がん研究センター東病院
臨床研究法に基づく臨床試験の支援体制

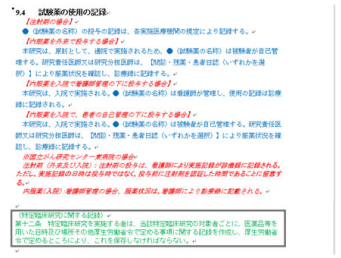
新規特定臨床研究の計画支援

東病院における臨床試験（治験を除く）支援体制



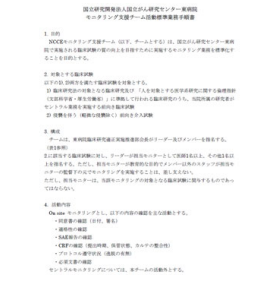
計画支援チーム：プロトコルテンプレート





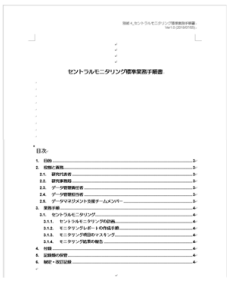
黒字：記載例
青字：記載例（研究ごとに検討が必要なもの）
赤字：説明
緑字：根拠となる法、施行規則、通知等

モニタリング支援チーム：
モニタリング手順書(1)　－オンサイトモニタリングを行う場合－



オンサイトモニタリングを行う体制を構築済み

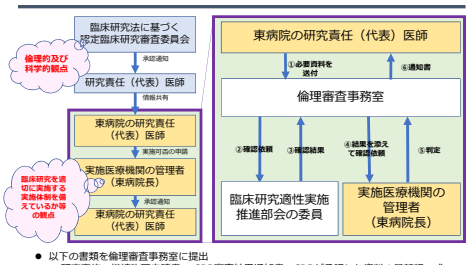
データマネジメント支援チーム：
モニタリング手順書(2)　－中央モニタリングを行う場合－



中央モニタリングの手順書ひな形を作成済み

病院長の許可手順

病院長の許可手順

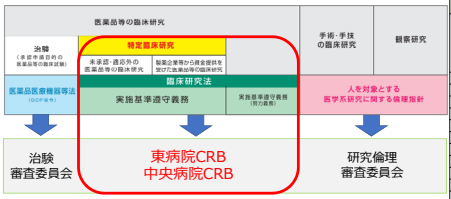


- 以下の書類を倫理審査事務室に提出
  - 研究実施・継続許可申請書、CRB審査結果通知書、CRBが承認した資料の最新版一式、東病院版ICX書など。
- 東病院長の承認通知発出までの目安は申請から1～2週間

国立がん研究センター東病院
臨床研究法に基づく認定臨床研究審査委員会

認定臨床研究審査委員会（CRB）の現状

国立がん研究センターにおける 人を対象とした研究倫理審査委員会



厚生労働省　臨床研究法HP　臨床研究法リーフレットを改変

2018年度の審査実績-国がん東CRB-

※単位：件（継続審査判定による再審査件数を含む）

回数	開催日	新規	新規（経過措置）	変更	変更報告	定期報告	定期報告（経過措置）	疾病等	疾病等報告（不該当報告）	疾病等報告（経過措置）	不該当報告	経過措置	経過措置（経過措置）	計	新規	継続措置	変更	疾病等不該当報告	不該当報告	計	新規	継続措置	変更	疾病等不該当報告	不該当報告	計	総計
1	H30.7.5	1												1													1
2	H30.8.9		1											1													1
3	H30.9.13											3		3	1					1							4
4	H30.10.12	1										4		5													5
5	H30.11.8											3	1	4		1				1							5
6	H30.12.6			1								7	1	9		1				1							10
7	H30.12.17											3		3		1				1							4
8	H31.1.10											3	1	4	4	1				5							9
9	H31.1.29			4								2		6	1	1				2							8
10	H31.2.7	2		1								2		5	1					1							6
11	H31.3.14	1	1	6				3				5		16	1	1				2							18
	計	5	2	12	0	0	0	3	0	0	0	32	3	57	2	10	2	0	0	14	71						

新規37件（経過措置含む）の1回目の判定　　承認：22件
継続審査（合議審査）：3件
継続審査（簡便審査）：12件

2019年度の審査実績-国がん東CRB-

※単位：件（継続審査判定による再審査件数を含む）

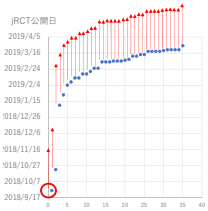
回数	開催日	新規	新規（経過措置）	変更	変更報告	定期報告	定期報告（経過措置）	疾病等	疾病等報告（不該当報告）	疾病等報告（経過措置）	不該当報告	経過措置	経過措置（経過措置）	計	新規	継続措置	変更	疾病等不該当報告	不該当報告	計	新規	継続措置	変更	疾病等不該当報告	不該当報告	計	総計
1	2019.04.11			6				4						10													10
2	2019.05.09			3				7						10			2			2				1	3	13
3	2019.06.13			9				16		1				26			3			3				1	4	30
4	2019.07.11			4				3						7			4			4				3	7	14
5	2019.08.08			7				6	1					14			6			6				2	8	22
6	2019.09.05	1		7				1	1	1				11			7			7				1	8	19
7	2019.10.10	1		8				11						20	1		3			5	9	29				
8	2019.11.05			2	1			3		3				9			7			7				1	8	17
	計	2	0	46	0	1	0	51	1	5	1	0	0	107	1	0	32	0	0	14	47	154				

新規2件の1回目の判定　　承認：2件

- 新規申請が少ない
- 変更、疾病等報告が多い

2019年度後半は定期報告多数

CRBへの定期報告：原則として、実施計画を厚生労働大臣に提出した日（QA4-20よりjRCT公表日）から起算して、一年ごとに、当該期間満了後二月以内に行わなければならない。



（2018年度）

承認課題	37
jRCT公開課題（2019040時点）	35（新規2課題未公開）
jRCT公開日　9月～1月	4
2月	9
3月	22

- 今年度末～来年度5月頃に多数の定期報告が想定される

申請者の内外割合-国がん東CRB-

2018年度
新規5件、経過措置32件の内訳

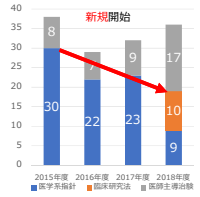
	代表医師（内外）	割合
自施設	17	46%
他施設	20	54%
総計	37	

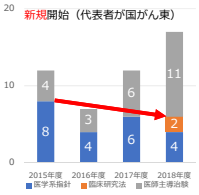
2019年度（4～11月まで）
新規2件の内訳

	代表医師（内外）	割合
自施設	1	50%
他施設	1	50%
総計	2	

- 内外割合は、ほぼ半々
- 新規申請が少ないが、今後に期待できるか？？

国がん東の臨床試験数（侵襲・介入あり）





CRBの審査手数料設定

- 求められていること：
  - 「手数料」の額は、委員への報酬の支払等、CRBの健全な運営に必要な経費を賄うために必要な範囲内とすること。
  - 審査を依頼する者に関わらず、公平なものとなるよう定めること。
- 国がんでの検討：
  - 委員の審査時間・事務局の対応時間等から積み上げ。公的研究費からの支払い可能性、実績払い、請求事務など
- 国がんCRBの審査料（試験開始から終了まで）：
  - 新規申請時、機関外100万円、機関内50万円の1回のみ
- 全国各CRBの審査料（開始から終了まで）：
  - 厚労省委託事業による試験開始から終了までの審査料シミュレーション＜2019年2月時点（10年間、200施設を想定）＞
    ：CRBへの支払総額（開始～終了）：9万円～1億円越え…??

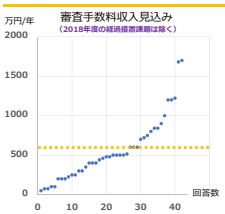
2018年度CRBアンケート調査

CRB協議会におけるアンケート調査
期間：2019/1/25（金）～2/14（木）
対象：88CRB（調査開始2019/1/25時点）
回答率：87.5%（77CRB）

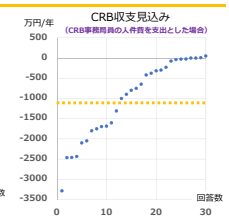
CRB運営収支（万円／年）
- 審査料収入（2018年度の経過措置課題は除く）
- 人件費（CRB事務局員の雇用）
- 委員謝金・交通費
- その他（申請システム、TV会議システム、速記録）

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年度以降に想定される審査手数料収入



平均561万円
（50万円～1,700万円）



平均－1,016万円
（－3,284万円～50万円）

- CRB事務局4名の人件費1,500万円程度とすれば当然
- 事務局人件費は、審査手数料で賄うもの？

コストの課題

CRB運営（審査料設定）の難しさ
- □100近いCRBが認定される一方で、新規申請件数の見通しが不透明
- □CRB認定更新要件である、年11回以上の開催が満たせず、更新できないCRBも発生すると思われる（申請数の増加につながる？）

研究者の運営資金
- □公的研究費の限界（支払可能額・支払可能期間）
- □変更申請で審査料を徴収するCRBも多い（支払総額の想定が困難に）

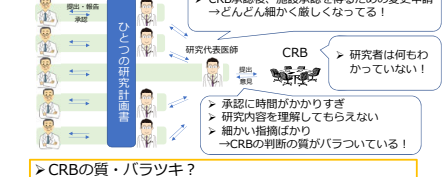
- CRB収支を明確にし、審査料への適切な反映が必要

今後の課題

- CRBの安定的な運営（申請件数の確保）
  - 自施設内での研究者支援
  - 申請者を募集する取り組み・工夫
  - CRBの特色化
  - 料金体系の工夫
  - 事務手続の効率化（事前確認不要事項の利用）
    などなど

- CRBの認定を更新できなかった場合の対応
  - 引継ぎ先CRBで（再）審査はしない？
  - 引継ぎ先CRBに、審査記録の提供はない？
  - 引継ぎ先CRBへの審査手数料は？？

- このICFの書き方では承認できない！（ex: 補償、COI）
- プロトコルの記載が不十分では？（ex: 適応外の記載になっていない）
  →CRBの質は大丈夫？



- CRBの質・バラツキ？
- 施設独自のこだわり？研究者の理解は足りている？
  →事例共有と双方のギャップを埋めていく必要がある

国立がん研究センター東病院 シーズ支援体制

臨床研究支援部門　シーズ開発支援室

国立研究開発法人
国立がん研究センター東病院

トランスレーショナルリサーチ推進部
シーズ開発支援室

国立がん研究センター発のシーズをスムーズにステージアップさせるため、様々なサポートを行うと同時に、センター外シーズに対する協力体制も構築しています。また新しい視点から研究者のテクノロジーを見直し、センター内アセットの価値最大化を目指します。

トランスレーショナルリサーチ推進部部長：土原一哉
シーズ開発支援室　室長：合川勝二

シーズ選定委員会

萌芽的研究をNCC全体でサポート

フォローアップ

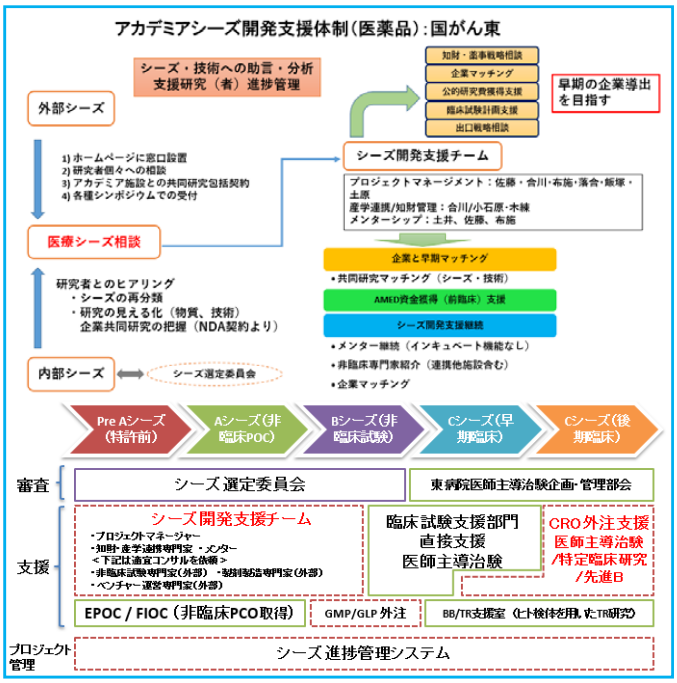
マッチングイベント
シンポジウム

予算
（~300万円）

シーズ選定委員会でのサポート

1. 予算
   - 年間200万円～300万円程度の予算を提供する。
2. 採択ポイントの明確化
   - 新規性、優位性、計画妥当性
3. **フィードバック＝研究者のエンパワーメント**
   - ① **公募の書類審査、ヒアリングに対する委員（14名）からのコメントをすべて研究者にフィードバック（採択/不採択に関わらず全課題）**
   - ② **中間面談（10月）において、F2Fミーティング（1時間）＋委員からのフィードバック**
     - **サイエンスだけではなく、優先順位を明確にする→セルフマネージメント目線の導入**
   - ③ **事後評価会（1月）においても、委員からのコメントをフィードバック**
4. マッチングイベント＝出口戦略を明確にする
   - 外部との共同研究を模索するタイミングで、NCC及びAMED主催マッチングイベントの機会を提供します

フィードバックの手厚さが成功要因の一つ
- **ここまでサポートしているアカデミア組織は無い**



成果報告（2015-2018、32課題）

① 獲得資金 3億6000万円（提供資金 9000万）

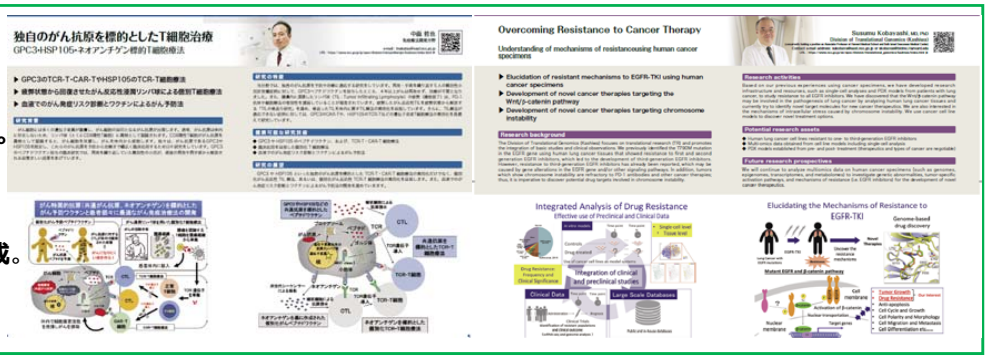
1. 公的資金　2億7500万（18件）
2. 企業資金　7500万（7件）
3. 財団　1000万（7件）

② Go/No Go decision

1. 継続18課題
   - 資金獲得による進展　14課題
2. 中止14課題
   - **Goだけではなく、No Go decisionも遅滞なく行われている。**

EPOC研究者カタログ

- **企業研究経験を有するアドミニストレーターが、各分野長にインタビュー。**
- **企業から見て最も魅力的な部分にフォーカスを当てて編集。**
- **日/英両バージョンを作成。**



国立がん研究センター東病院　外部連携支援体制

柏の葉エリアにおける次世代医療技術・ヘルスケアサービス開発のための連携・協力体制

国立研究開発法人 国立がん研究センター National Cancer Center Japan　三井不動産 MITSUI FUDOSAN　Miraca

報道関係者各位

2019年6月24日
国立研究開発法人国立がん研究センター
三井不動産株式会社
みらかホールディングス株式会社

柏の葉エリアにおける次世代医療技術・ヘルスケアサービス開発のための連携・協力に向けた基本協定書を締結
～がんの「治癒」と「克服」を目指したライフサイエンス拠点の形成～

● 連携・協力内容

- "3C"を目指した研究・技術開発のインキュベーション機能やインフラ整備
- アカデミア・民間企業に対するコンサルテーションのワンストップ化
- 様々なアカデミア機関や民間企業との連携の構築

● NCC・三井不動産・みらか HD の役割

NCC

柏の葉キャンパスにある東病院、先端医療開発センターでは、「(仮称)三井リンクラボ柏の葉」に集積するアカデミア・企業等に対して、必要に応じて、医療現場におけるニーズの伝達や新規技術の評価などのコンサルテーションを行うとともに、研究支援のためのアドミニストレーターの役割を担います。

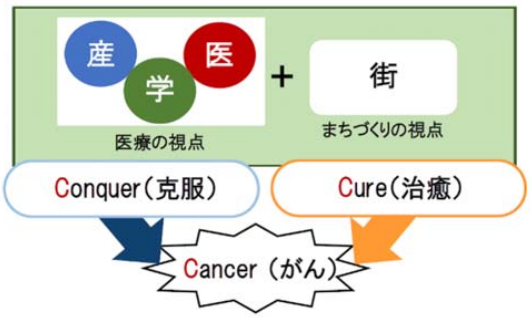
三井不動産

最先端の研究が可能なウェットラボやクリエイティブオフィスなど、新産業を創出する"場"の整備を行います。また、LINK-J※2 や 31Ventures※3 等のコミュニティーネットワークを活かしたイノベーション促進、ベンチャー支援を行います。

みらかHD

各種の検査を含む医療関連サービスの開発・提供とその標準化を行うとともに、シーズの産業化に向けたシーズマッチング機会を提供します。

※2 LINK-Jとは、ライフサイエンス領域のイノベーション創出に向けた産学官の交流支援を行う「一般社団法人ライフサイエンス・イノベーション・ネットワーク・ジャパン」の略称です
※3 31Venturesは、三井不動産が提供するベンチャー企業の成長を「コミュニティ」「支援」「資金」を核に総合的に支えるプラットフォームです



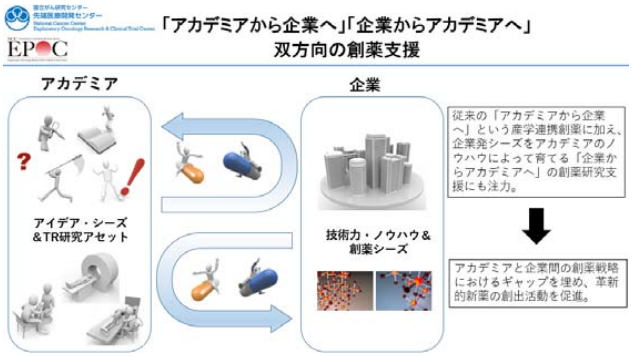
建設予定地

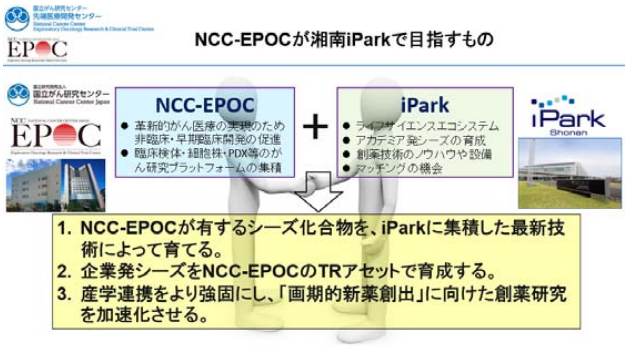
イメージパース

※本計画は今後変更になる可能性があります

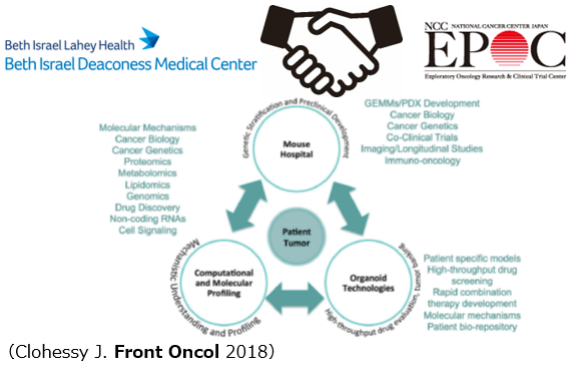
住所：　千葉県柏市柏の葉6丁目6番1他
敷地面積：約18,000㎡
入居時期：2021年(予定)
アクセス：　首都圏新都市鉄道つくばエクスプレス　柏の葉キャンパス駅西口　バス約6分

先端医療開発センター（EPOC）と湘南ヘルスイノベーションパーク（湘南iPark）の連携

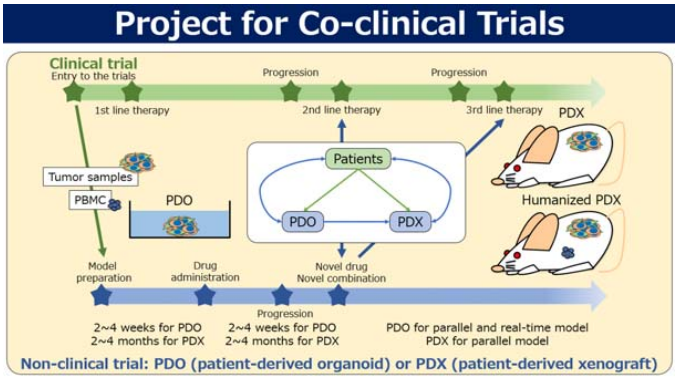




Beth Israel Deaconess Medical Center（BIDMC, Boston）との連携



（Clohessy J. **Front Oncol** 2018）



拠点名

千葉大学医学部附属病院

重症川崎病に対するシクロスポリンの医師主導治験（適応拡大）

重症川崎病に対するシクロスポリンの医師主導治験（適応拡大）

急性脊髄損傷に対するG-CFSを用いた試験

重粒子治療：局所進行膵癌、直腸癌術後再発、高リスク前立腺癌

iPS-NKT細胞を用いたがん免疫療法

子宮内膜異型増殖症・子宮体癌に対する
メドロキシプロゲステロンとメトホルミンの
併用妊孕性温存療法の用量反応性試験

続発性（二次性）リンパ浮腫患者を対象とした
ICG蛍光リンパ管造影によるリンパ浮腫診断・治療の有効性及び
安全性を評価する単群オープン試験

網膜および視神経疾患患者に対する経皮膚電気刺激治療の
実用化研究

医師主導治験プロトコル作成におけるStep制導入の効果

医師主導治験

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

WISDOM PROJECT

難病の新しい治療法を千葉から世界へ——

Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

重症川崎病に対するシクロスポリンの医師主導治験（適応拡大）

プロジェクト責任者／羽田　明　千葉大学医学部附属病院　公衆衛生学　教授

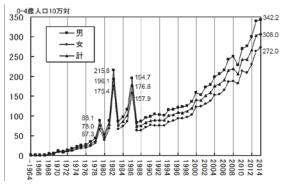
疾患概要

■ 川崎病の急性期症状

■ 川崎病罹患者は年々増加している

●2013年　15,696人（男:9,044人　女:6,652人）
●2014年　15,979人（男:9,097人　女:6,882人）

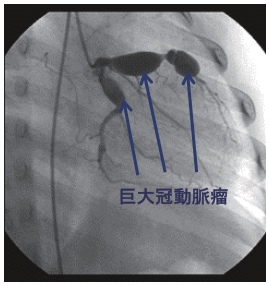
0-4歳人口10万対308.5（史上第1位）



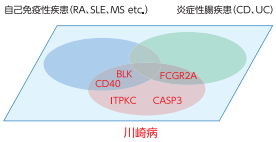
第23回川崎病全国調査成績（2015）

■ 先行臨床試験成績（自験データ）

巨大冠動脈瘤（直径8mm以上の瘤）は、ここ10年で毎年30-50名の発生があり減少していない。
毎年数名の死亡例がいる状況である。



■ 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

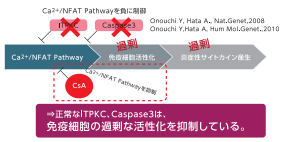


ITPKC and CASP3の遺伝子多型はこれまで多く実施されたGWAS研究で一度も他の疾患と関連が見出されず
→川崎病に特異性が高い

試験概要

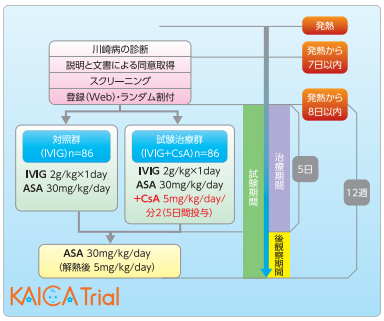
■ シクロスポリンAが川崎病の炎症を抑制する可能性が示唆された

川崎病の患児→ITPKC、CASP3のリスクアレルが有意に多い⇒ITPKC、Caspase3の機能が低下、炎症性サイトカインの過剰産生が起こる。



■ 重症（小林リスクスコア5点以上）川崎病患児に対する初期治療として

■ 本治験のデザイン



■ 選択基準

1）川崎病診断基準改訂第5版に準拠する患児
下記6主要症状のうち5症状を満たすものを川崎病と診断する。
●5日以上続く発熱（ただし、治療により5日未満で解熱した場合も含む）
●両側眼球結膜の充血
●口唇、口腔所見：口唇の紅潮、いちご舌、口腔咽頭粘膜のびまん性発赤
●不定形発疹
●四肢末端の変化：(急性期) 手足の硬性浮腫、掌underないしは指趾先端の紅斑、(回復期) 指先からの膜様落屑
●急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹
ただし、6主要症状のうち4つの症状しか認められなくても、参考条項などにより川崎病と診断できるものも疑いとして治療対象とする。

2）リスクスコア5点以上の重症川崎病患児
小林らの作成したリスクスコア（5項目の血液検査結果、2項目の被験者背景）の各項目の総和をリスクスコアの点数とする。なお、リスクスコアは文献[16]に従い、血液検査値は許容範囲内の最悪値を採用する。
リスクスコア[16]（小林スコア）

項　目	閾　値	点数
Na	133mmol/L以下	2点
AST	100IU/L以上	2点
治療開始(診断)病日	4病日以前	2点
好中球%	80%以上	2点

項　目	閾　値	点数
CRP	10mg/dL以上	1点
月齢	12ヶ月以下	1点
血小板数	30万/mm³以下	1点

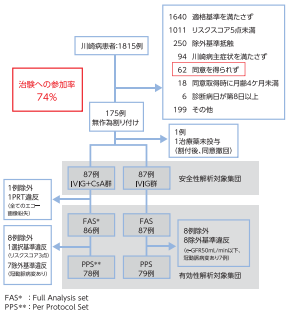
3）同意取得時に月齢4ヶ月以上の患児
4）診断病日が第7病日以内の患児（第1病日は発熱した日）
5）本人又は代諾者から文書による同意が得られている患児

進捗状況

■ 実施医療機関

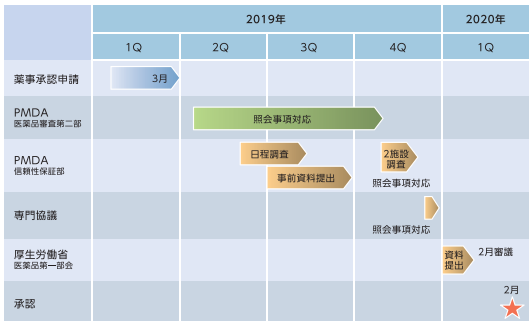
■ 被験者の内訳図

試験期間：2014/5～2016/9



FAS*：Full Analysis set
PPS**：Per Protocol Set

■ 薬事承認申請後プロセス



CHIBA UNIVERSITY
千葉大学医学部附属病院

問い合わせ先
担当PL　藤原　TEL.043-202-5730　FAX.043-202-5731
E-mail　t-fujiwara@chiba-u.jp

CCRC

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

WISDOM PROJECT

難病の新しい治療法を千葉から世界へ――

Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

重症川崎病に対するシクロスポリンの医師主導治験（適応拡大）

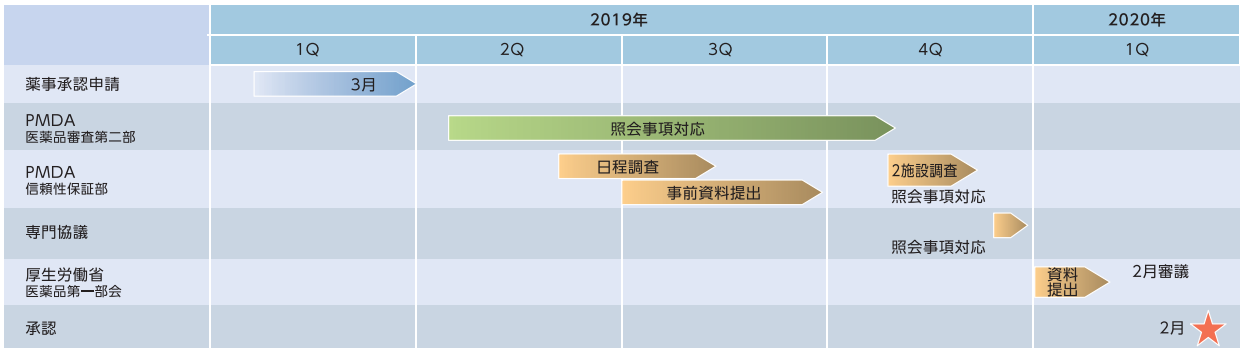
プロジェクト責任者／羽田　明　千葉大学医学部附属病院　公衆衛生学　教授

支援内容

企業の薬事承認申請前	**総括報告書の提供** 企業の要望で総括報告書（原本）は英語で作成し、その補遺として日本語訳版を企業へ提供した。
企業の薬事承認申請後	**PMDA照会事項回答作成支援** 治験成績について、有効性及び安全性に関する照会事項がPMDAより出され、その回答作成について治験調整医師と協議を行った上で回答を作成し、企業へ提供した。
PMDA信頼性保証調査部調査	**GCP実地調査・適合性書面調査の実施前の協力（日程調整、事前資料提出など）** 調査予定の2施設の関係者と調整を図り実施希望候補日を企業へ伝え、PMDAの調査日が決定された。PMDAへの事前提出資料として、資料原本の写しを入れたファイルを作成し、ファイル内容のQCを実施した上でPMDAへ提出した。治験薬提供企業へは、治験薬GMP関連資料の説明用資料の準備を要請した。
GCP実地調査・適合性書面調査	**実施当日** 2日間の調査のため、調査資料閲覧用に会議室の用意及び調査員用の控室を提供した。1日目は、治験事務局保管資料、電子カルテ閲覧等に関係者がPMDA調査員の質疑応答等を含め対応を行った。2日目は、GCP関連資料調査のため、調査対象の資料ファイルをリスト化したものを調査員へ調査時に提供し、調査資料の確認と質疑応答等を効率よく行えるよう資料説明者を複数人資料ファイルの前に配置し調査に協力した。
GCP実地調査・適合性書面調査後	**照会事項回答作成支援** 調査後に発見された疑義に対する回答を作成し、PMDAへ提出した。
専門協議実施後	**照会事項回答作成支援** 専門協議からは臨床結果に関連する照会事項が出され、治験調整医師と協議した上で回答を作成し企業へ提供した。
医薬品第一部会前	**事前提出資料作成支援** 専門協議からの照会事項回答提出後、更に臨床関連の照会事項がPMDAより出され治験調整医師と協議し回答を作成し企業へ提供した。

進捗状況

■ 薬事承認申請後プロセス



CHIBA UNIVERSITY 千葉大学医学部附属病院

問い合わせ先　担当PL　藤原　TEL.043-202-5730　FAX.043-202-5731
E-mail　t-fujiwara@chiba-u.jp

CCRC

医師主導治験

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

WISDOM PROJECT

難病の新しい治療法を千葉から世界へ――

Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

急性脊髄損傷に対するG-CSFを用いた試験

G-SPIRIT G-CSF-mediated SPInal cord injury Recovery Induction Trial

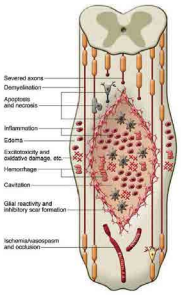
プロジェクト責任者／大鳥精司　千葉大学医学部附属病院　整形外科　教授

疾患概要

■ 脊髄損傷の病態

- 急性期（受傷～2-3日以内程度）
  - 物理的破壊
  - 生体反応による組織障害拡大（出血・浮腫・虚血・炎症性細胞浸潤・炎症性サイトカイン上昇・神経細胞死）
- 亜急性期（～2週程度）
  - 空洞形成
- 慢性期
  - 瘢痕形成

治療介入
組織障害の拡大を防止
＝神経保護療法

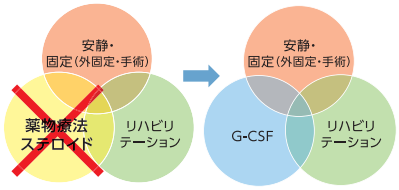


Mothe, J Clin Invest, 2012

メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
- 現在、唯一臨床使用されている薬剤
- 近年、その効果を疑問視する報告が多数
  (Hurlbert, J Neurosurg, 2000)
  (Pointilart, Spinal Cord, 2000)
  (Polland, Spine, 2003)
- 呼吸器、消化器系の副作用が高率に発生
  (Matsumoto, Spine, 2001)

米国神経外科学会ガイドライン(2013)
「使用を推奨しない」

■ 脊髄損傷の治療法

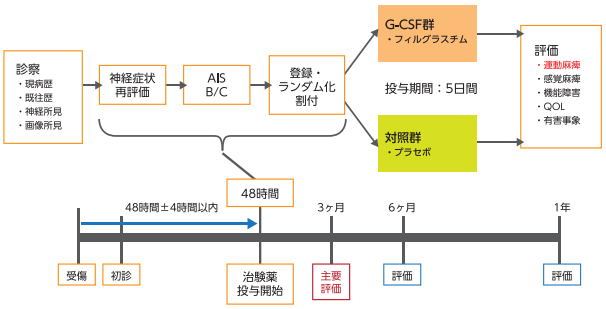


製品化（標準治療化）イメージ

試験概要

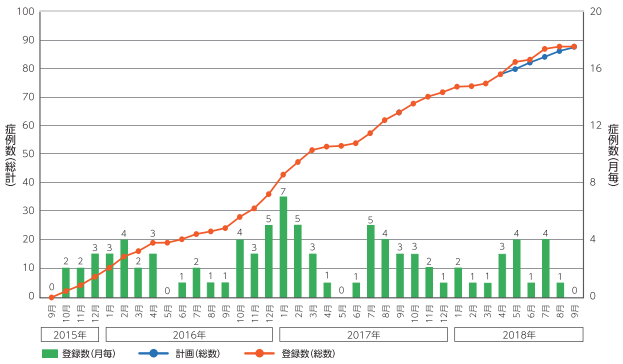
目　　的	急性脊髄損傷に対するG-CSFを用いた神経保護療法を確立する
試験デザイン	ランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験
対　　象	頚髄損傷患者（重度不全麻痺）
治　験　薬	フィルグラスチム（遺伝子組換え）
主要エンドポイント	投与後3ヶ月のASIA運動score変化量
副次エンドポイント	①投与後6ヶ月間および12ヶ月時点でのASIA 運動scoreの変化量 ②投与後3ヶ月、6ヶ月および12ヶ月時点でのASIA 痛覚scoreの変化量 ③投与後3ヶ月、6ヶ月および12ヶ月時点の機能障害をAIS分類5段階で評価 ④レスポンダーの割合 ⑤神経学的損傷高位 (neurological level of injury: NLI) ⑥Spinal cord independence measure (SCIM) ⑦EQ-5D ⑧有害事象

■ 試験デザイン

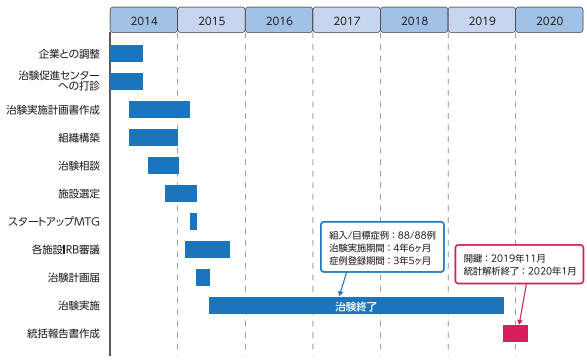


進捗状況

■ 登録状況　2018年9月30日に症例登録が終了しました。(88/88例)



■ 開発スケジュール（ロードマップ）



CHIBA UNIVERSITY 千葉大学医学部附属病院

問い合わせ先　調整事務局　藤原　TEL.043-202-5730　FAX.043-202-5731
E-mail　t-fujiwara@chiba-u.jp

CCRC

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

WISDOM PROJECT

難病の新しい治療法を千葉から世界へ――

Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

重粒子治療:局所進行膵癌、直腸癌術後再発、高リスク前立腺癌

プロジェクト責任者／辻 比呂志／山田 滋　量研機構QST病院

疾患概要

■ 膵癌

治癒切除の対象となる切除可能膵癌は全体の10-20%にすぎず、多くは隣接する大血管、膵外神経叢、他臓器に浸潤し、あるいは遠隔転移を有することから切除不能として診断される。切除不能膵癌のうち、遠隔転移のない局所進行膵癌に対しては化学療法あるいは化学放射線治療が行われるが、確実な効果を有するものはなく、その予後は極めて不良である。
本試験では、局所進行膵癌に対するGEM併用療法について、2年生存割合について多施設共同でその治療効果および安全性の評価を目指すものである。

■ 直腸癌術後再発

直腸癌の局所再発率は、術式や手術操作の改良により近年低下してきているが、現在でも手術後約10-33%に再発は見られている。
直腸癌局所再発に対しては外科治療が第一選択であるが、適応になる症例は少なく、放射線治療が選択されることが多い。放射線治療の成績は未だ満足されるものではなく、副作用が軽微で局所制御効果の高い治療が望まれた。
本試験では、直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療について、3年生存率について多施設共同でその治療効果および安全性の評価を目指すものである。

■ 前立腺癌

前立腺癌は重粒子線や陽子線といった荷電粒子線治療の対象疾患の中でも最も多くの症例数が治療されてきた疾患である。高リスク前立腺癌に対する標準治療としては前立腺全摘術、ホルモン療法併用X線治療、ホルモン療法併用X線治療+小線源療法などがある。いずれも広く適応されており、治療成績にも明らかな優劣はない。
本試験では、多施設共同で前向きの臨床試験を実施し、特に非再発生存率において、他の放射線治療の成績を統計学的に優位なレベルで上回ることを明らかにするための臨床試験である。

試験概要

■ 膵癌(先進医療B)

試験概要・目的	局所進行膵癌症例を対象に、GEM併用重粒子治療の有効性安全性の他施設共同試験を行い、安全性と有効性を評価する
主要評価項目	2年生存率
試験治療方法	1日1回4.6Gy (RBE)、総線量55.2Gy(RBE)を照射する。ゲムシタビンは1回1000mg/m2を週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。
目標症例数	82例
試験実施期間	2016/10/1から7年(登録期間5年間)

■ 直腸癌術後再発(先進医療B)

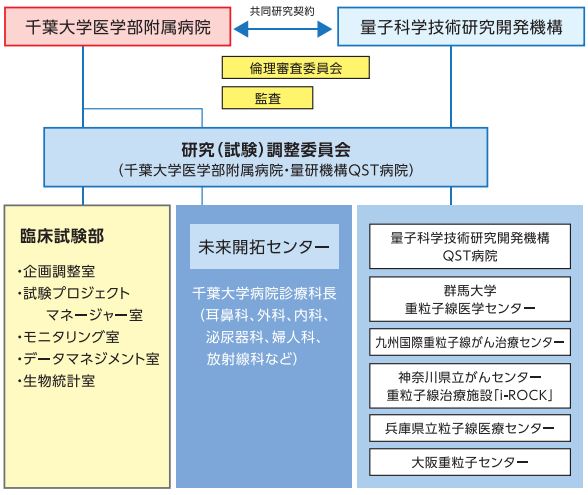
試験概要・目的	直腸癌術後骨盤内再発に対する重粒子線治療の有効性と安全性を評価する
主要評価項目	3年生存率
試験治療方法	1日1回4.6Gy (RBE)、2週間で6-8回を原則とし、合計16回、総線量73.6Gy (RBE)の重粒子線治療を施行する
目標症例数	32例
試験実施期間	2018/6/1から5年(登録期間2年間)

登録状況 (2019/1/7現在)	実施施設数	進捗概要
膵癌：31例	4施設	先進医療Bとして実施中(臨床研究法対応(努力義務)に移行)
直腸癌再発：21例	6施設	先進医療Bとして実施中(臨床研究法対応(努力義務)に移行)
前立腺癌：156例	4施設	2018年4月に保険収載となり、臨床研究(臨床研究法外)として実施中

■ 前立腺癌

試験概要・目的	局所限局性前立腺癌高リスク症例に対する重粒子線治療の有効性を評価する
主要評価項目	5年生化学的無再発生存率
試験治療方法	1日1回4.3Gy(RBE)で合計12回、総線量51.6Gy(RBE)の重粒子線治療を施行す
目標症例数	156例
試験実施期間	2017/1/1から7年6ヶ月(登録期間2年6ヶ月間)

■ 実施体制



CHIBA UNIVERSITY 千葉大学医学部附属病院

問い合わせ先　担当PL　樋掛民樹　TEL.043-222-1206　FAX.043-221-0005
E-mail　thikake@chiba-u.jp

CCRC

医師主導治験

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

WISDOM PROJECT

難病の新しい治療法を千葉から世界へ――

Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

iPS-NKT細胞を用いたがん免疫療法

プロジェクト責任者／古関 明彦　理化学研究所 統合生命医科学研究センター 免疫器官形成研究グループ ディレクター

疾患概要

■ 頭頸部癌

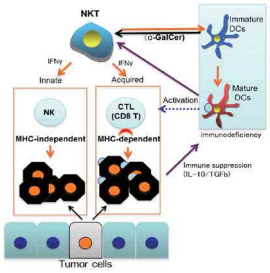
- 進行期の頭頸部扁平上皮癌に対する標準治療は、放射線・抗癌剤・手術療法の3者併用療法である。
- 各治療法の進歩により局所制御率は大きく改善したが、治療後の機能や形態の保持が困難な症例も多く、患者のQOLは治療により大きく低下する。
- 局所制御率は改善する一方で遠隔転移の制御は困難であり、予後の改善を妨げている。

■ 原発性肺癌

- 全がん死亡の中で死亡者数第1位：77,500人（2018年予測値）
- 小細胞肺癌を除いた非小細胞肺癌は肺癌全体の8割以上を占め、多様な組織型（腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌等）を有するが、治療方針は共通
- 根治切除不能な進行期（臨床病期 IIIA～IV期）では化学療法が中心
- 切除不能進行期肺癌の予後は極めて不良：生存期間中央値（MST）1～1.5年
- 切除不能進行期肺癌に対する2次治療後のMST：6～12ヶ月

■ NKT細胞

- 全てのヒトに共通のT細胞受容体を発現し、抗原提示細胞のCD1d分子を認識
- CD1dには多型がないため、HLA拘束性がないNKT細胞活性化により、自然免疫系及び獲得免疫系共に活性化するアジュバント活性を介して強い抗腫瘍活性を発揮
- 担癌状態ではNKT細胞数減少及び機能不全を認め、高機能のNKT細胞を補充することが重要

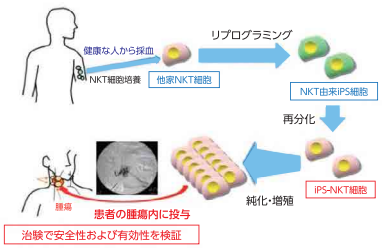


試験概要

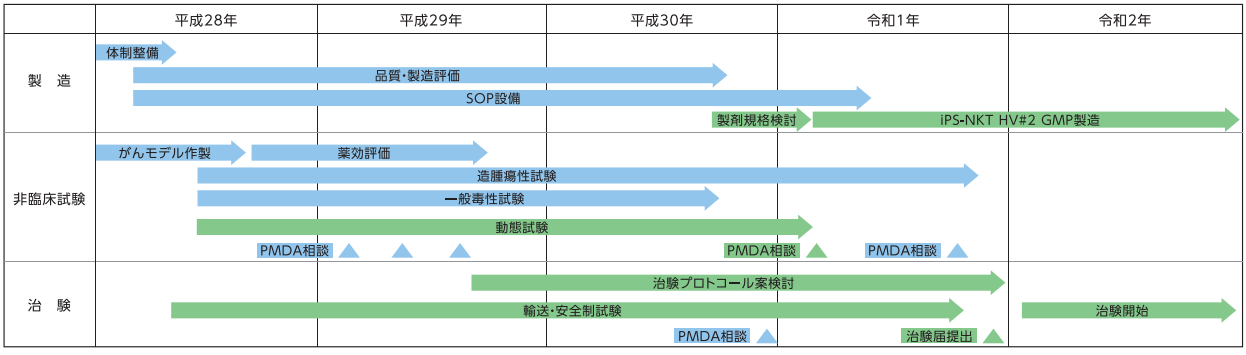
■ 頭頸部扁平上皮癌に対するiPS細胞由来NKT細胞を用いた免疫細胞療法

開発試験物	ヒト他家iPS細胞由来NKT細胞
対象疾患	進行期頭頸部扁平上皮癌（将来的には進行期非小細胞肺癌）
開発の最終目標	薬事承認
プロジェクトの出口	Phase I 試験を終了し、他家iPS-NKT細胞投与の安全性を確認する
現時点での到達点	GLP非臨床試験：単回投与毒性試験 終了、造腫瘍性試験 終了、動態試験 終了 臨床用iPS取得のための採血を終了（生物由来原料基準適合）し、マスターセルバンク樹立 iPS-NKT細胞 Phase I 試験（医師主導治験）のPMDA再生医療等製品戦略相談 対面助言を終了
作用機序	活性化NKT細胞による直接の抗腫瘍効果 活性化NKT細胞によるインターフェロンγ産生
市場での位置づけ	進行期頭頸部扁平上皮癌標準治療後の追加治療

■ iPS-NKT細胞による頭頸部がん治療法開発



進捗状況



CHIBA UNIVERSITY 千葉大学医学部附属病院

問い合わせ先　担当PL　藤原　TEL.043-202-5730　FAX.043-202-5731
E-mail　t-fujiwara@chiba-u.jp

CCRC

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

WISDOM PROJECT

難病の新しい治療法を千葉から世界へ――

Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

子宮内膜異型増殖症・子宮体癌に対するメドロキシプロゲステロンとメトホルミンの併用妊孕性温存療法の用量反応性試験

プロジェクト責任者／三橋暁　千葉大学医学部附属病院婦人科　准教授

疾患概要

■ 子宮体癌と妊孕性温存療法

子宮体癌の患者数はここ20年間で約5倍に増加し、それに伴い妊娠を希望し子宮温存を望む患者も増加している。子宮体癌のリスク因子は肥満、糖尿病、インスリン抵抗性とされ、特に若年層患者では過半数にインスリン抵抗性・耐糖能異常を認める。標準治療は外科手術による子宮摘出術であるが、妊娠希望の場合はプロゲスチン療法が行われる。本邦ではプロゲスチン療法としてはMPAのみ保険適応がある。MPA療法による寛解率は高いものの、高頻度に再発を認め、長期寛解を維持できるのは45%に過ぎないことが問題である。

■ メトホルミンの有用性・臨床的意義

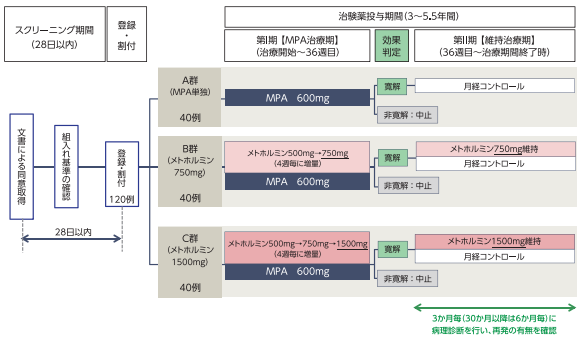
メトホルミンは、肝臓・筋でのインスリン抵抗性改善により血糖・インスリン値降下作用を発揮する2型糖尿病の治療薬である。近年、様々な癌でメトホルミンの発癌予防効果・MAPK/mTOR経路抑制を介した細胞増殖抑制作用などが報告され、子宮体癌患者に対する有用性を認めている。子宮温存を希望する場合、MPA療法による寛解後に再発を認めると子宮摘除以外の選択肢がない。そのため、メトホルミンによる再発防止は非常に臨床的意義が大きい。そこで、安価・安全なメトホルミンの抗悪性腫瘍薬としての効果に着目し、新たな治療法確立を目指す。

試験概要

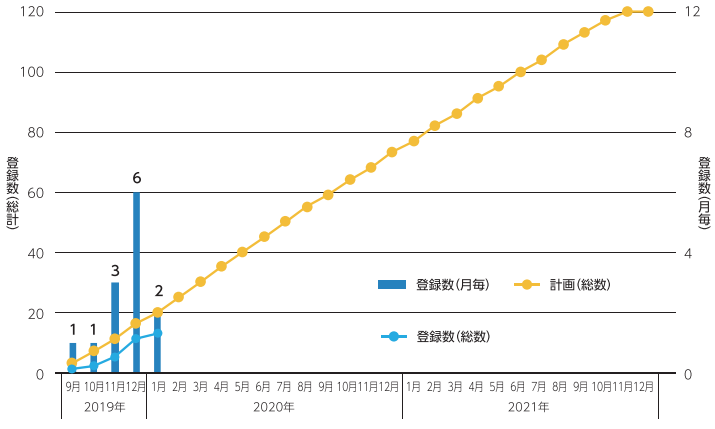
■ 治験の概要

治験課題名	子宮内膜異型増殖症・子宮体癌に対するメドロキシプロゲステロンとメトホルミンの併用妊孕性温存療法の用量反応性試験
目的	子宮内膜異型増殖症及び子宮体癌に対する妊孕性温存療法として、標準治療であるメドロキシプロゲステロン療法にメトホルミンを併用するという新規治療法において、メトホルミンの適切な用量を検討する。副次的に、メトホルミン併用療法の長期有効性・安全性を検討する。
デザイン	多施設共同、3用量群、ランダム化比較試験
フェーズ	第IIb相試験+長期有効性・安全性試験
治験薬	メトホルミン塩酸塩（商品名：グリコラン錠）
主要評価項目	3年無再発生存割合
副次的評価項目	完全奏効割合、無再発生存期間、インスリン抵抗性・BMI改善割合、有害事象の発生頻度
目標症例数	120例（各群40例）
治験実施期間	症例登録期間　2019年7月1日～2021年12月31日（2.5年） 治験実施期間　2019年7月1日～2024年12月31日（5.5年）
治験施設数	15施設

■ 治験アウトライン



開発ロードマップ



※2020年1月15日時点

CHIBA UNIVERSITY
千葉大学医学部附属病院

問い合わせ先
担当　樋掛 民樹　TEL.043-222-1206　FAX.043-221-0005
E-Mail　FELICIA@chiba-u.jp

CCRC

医師主導治験

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

WISDOM PROJECT

難病の新しい治療法を千葉から世界へ――

Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

続発性（二次性）リンパ浮腫患者を対象としたICG蛍光リンパ管造影によるリンパ浮腫診断・治療の有効性及び安全性を評価する単群オープン試験

プロジェクト責任者／三川信之　千葉大学医学部附属病院　形成外科　教授

疾患概要

■ リンパ浮腫の現状と標準治療について

四肢続発性リンパ浮腫は、癌手術や放射線治療後に発症する四肢におけるリンパ液の貯留である。リンパ貯留による四肢の増大は、運動機能を低下させ、また蜂窩織炎も頻発し生活の質を大きく低下させる。特に癌治療が進化し癌サバイバーが増加した現在では、治療に次ぐ大きな問題となっている。リンパ浮腫の原因はリンパ機能の低下と考えられており、治療は困難を極める。対処療法としてリンパドレナージ、圧迫療法、複合療法がおこなわれてきたが、依然難治性であり、新たな根本的治療法が求められてきた。

■ 治療課題と本治験について

続発性リンパ浮腫に対する治療法として、本邦を中心にスーパーマイクロサージャリーのテクニックを使用したリンパ管静脈吻合術が広く行われ、インドシアニングリーン（ICG）がリンパ管の蛍光造影に使用されているが、保険適応となっていない。そこで、ICG蛍光造影によるリンパ浮腫の診断及びリンパ管静脈吻合手術の薬事承認を目指し、本治験を計画した。

リンパ管-静脈吻合手術例

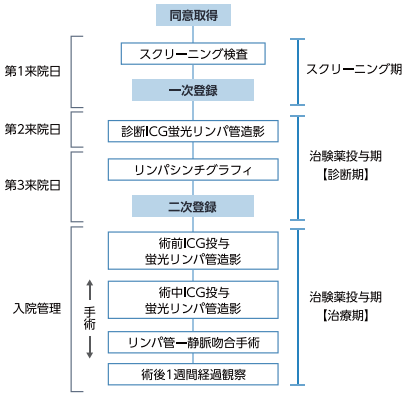
手術前　　手術後

試験概要

■ 本治験の概要

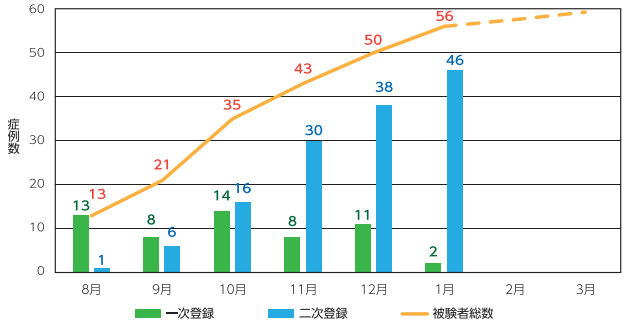
対象疾患	続発性（二次性）リンパ浮腫（国際リンパ学会の定めるところのステージI～IIのリンパ浮腫患者）
デザイン	多施設共同、オープン、エンドポイント盲検化
フェーズ	臨床第III相試験
被験薬	インドシアニングリーン（商品名:ジアニノグリーン/第一三共株式会社）
医療機器	pde-neo赤外観察カメラシステム（浜松ホトニクス株式会社）
主要評価項目	蛍光リンパ管造影検査に基づき切開した部位でのリンパ管の同定率 ※リンパ管同定における陽性的中率を算定し、画像検査試薬としての有用性を検討する（90%以上の陽性的中率を有用性の目安とする）。
副次的評価項目	◆主要評価項目 蛍光リンパ管造影検査に基づき切開した部位でのリンパ管の同定率 ※リンパ管同定における陽性的中率を算定し、画像検査試薬としての有用性を検討する（90%以上の陽性的中率を有用性の目安とする）。 ◆副次評価項目 【有効性の副次評価項目】 ①リンパシンチグラフィを基準検査とした際のICG蛍光リンパ管造影法のリンパ浮腫診断の感度、特異度 ②同定されたリンパ管の外径、複数本が重なり合っていた場合はその本数ならびにそれぞれの外径。皮膚面からリンパ管までの距離 ③リンパ管静脈吻合術の吻合部の開存の有無を調べる際のICG蛍光リンパ管造影法の有用性 【安全性の副次評価項目】 ICG蛍光リンパ管造影法の安全性
目標症例数	50例
実施期間	2019年3月～2020年6月（被験者登録期間:12ヵ月（2019年3月～2020年3月）
施設数	4施設（千葉大*、横浜市大、岡山大、浜松医大）*千葉大が代表施設

■ 治験アウトライン

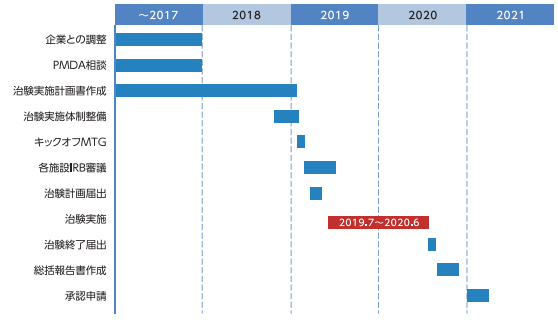


進捗状況

■ HAMAMATSU STUDY 症例登録状況（2020/02/03時点）



■ 開発スケジュール（ロードマップ）



CHIBA UNIVERSITY
千葉大学医学部附属病院

問い合わせ先
治験事務局　藤原、堀　TEL.043-202-5730／043-226-2737
E-mail: t-fujiwara@chiba-u.jp／makotohori@chiba-u.jp

CCRC

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

難病の新しい治療法を千葉から世界へ――

Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

網膜および視神経疾患患者に対する経皮膚電気刺激治療の実用化研究

プロジェクト責任者／山本修一　千葉大学大学院医学研究院　眼科学　教授

疾患概要

網膜外層疾患

網膜色素変性症（RP）

夜盲で始まる進行性の遺伝性眼底疾患

人口10万人に18.7人(約26,000人)、治療法はない

網膜内層疾患

網膜中心動脈閉塞症（CRAO）

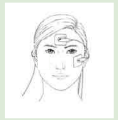
10万人に対し1.9人年間発症、治療法はない

非動脈炎性虚血性視神経症（NAION）

10万人に対して2～10人年間発症、治療法はない

経皮膚電気刺激治療

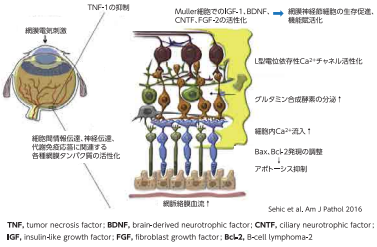
両眼治療



片眼治療

経皮膚電気刺激装置
本体重量:約300g
有限会社メイヨーとの共同開発

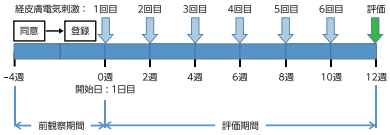
網膜神経節細胞に対して神経保護効果



TNF, tumor necrosis factor; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; CNTF, ciliary neurotrophic factor; IGF, insulin-like growth factor; FGF, fibroblast growth factor; Bcl-2, B-cell lymphoma-2

試験概要

RPIに対する第II相医師主導治験
（2018年3月終了）
単施設、単群、非盲検、10例20眼



刺激条件（フォスフェン確認）

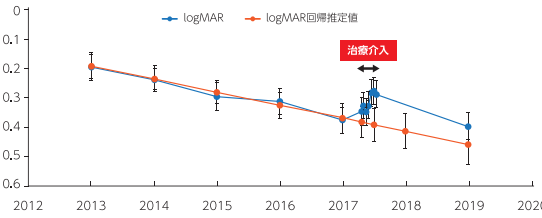
- 電流強度：1.0 mA
- パルス幅：10 ms/相双極性
- 刺激頻度：20 Hz
- 刺激時間：30分

治験成績

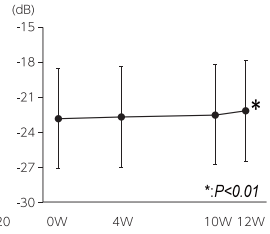
安全性：重篤な有害事象、関連性有の有害事象及び不具合はなかった。

有効性：視力の改善及び視野の改善傾向が認められた。

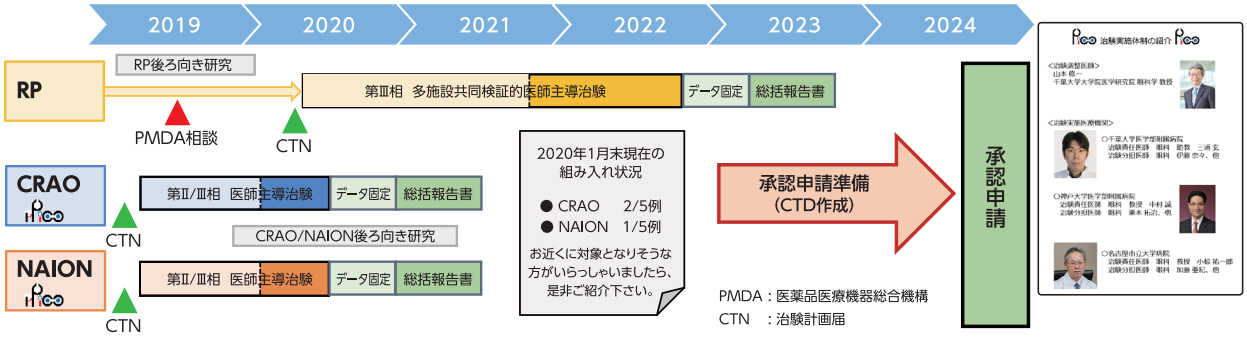
logMAR視力の推移 vs. 線形回帰モデルによるlogMAR視力の推定値



ハンフリー視野計 10-2 MD値



進捗状況



2020年1月末現在の組み入れ状況

- CRAO　2/5例
- NAION　1/5例

お近くに対象となりそうな方がいらっしゃいましたら、是非ご紹介下さい。

承認申請準備（CTD作成）

承認申請

PMDA：医薬品医療機器総合機構
CTN　：治験計画届

千葉大学医学部附属病院

問い合わせ先　治験事務局　岩瀬、山口　Tel.043-202-5730/043-556-2737
E-mail　iwase-talka@chiba-u.jp／m_yamaguchi@chiba-u.jp

CCRC

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

WISDOM PROJECT

難病の新しい治療法を千葉から世界へ――

Wing of Innovation and Science for the Development of new Medical care

医師主導治験プロトコル作成におけるStep制導入の効果

プロジェクト責任者／花岡英紀　千葉大学医学部附属病院　臨床試験部　部長／教授

実施背景

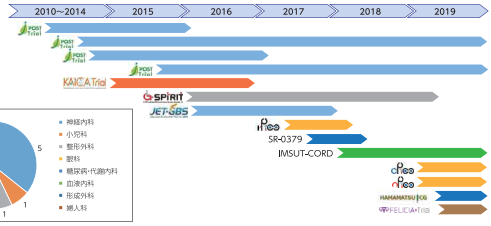
■ 背景1

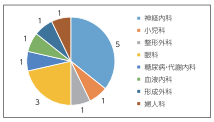
- 千葉大学医学部附属病院は、2010年度より医師主導治験を開始し、現在までに難病を対象に臨床開発支援を行ってきた。
- プロトコル作成支援業務では、共通した作成手順は無く、試験毎に作成を行っていた。
- ドラフト作成過程における改訂経緯・版管理が試験によって異なっていた。
- 各支援部門の意見の調整をプロジェクトマネージャーが行っていた。
- このため、意見の統一がなされていない状態でプロトコル作成作業が行われていた。

■ 背景2

- 新規に2018年10月に、各試験で共通したプロトコル作成手順を定めた。
  - ✓自ら治験を行う者と各支援部門の担当者が集まるプロトコル検討会議を設置した。
  - ✓会議はStep制としStep毎で検討する目標を定めた。
  - ✓Step毎に質問事項を収集し、会議で討議の上、回答を共有することとした。

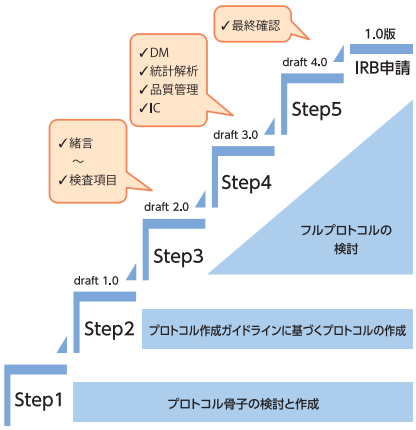
■ 医師主導治験の実績





実施概要

■ Step制によるプロトコル作成フロー



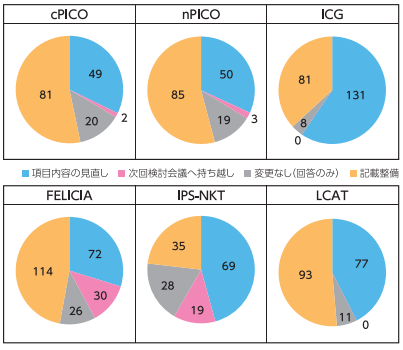
◆ プロトコル目次毎の質問数

項目別	cPICO	nPICO	ICG	FELICIA	iPS-NKT	LCAT
1. 表紙	1	1	4	1	14	0
2. 略語表	2	3	1	2	4	0
3. 概要	6	5	17	24	8	33
4. 緒言	24	21	9	1	6	3
5. 目的と必要性	4	3	1	1	1	0
6. 対象患者	17	20	12	4	22	16
7. 同意	3	3	7	4	3	4
8. 治験方法	18	22	54	85	25	28
9. 治験薬・治験機器・治験製品	3	3	15	11	3	2
10. スケジュール	42	42	43	75	51	31
11. 有害事象	19	20	29	11	8	25
12. 評価方法	4	5	7	4	3	7
13. 統計学的事項	3	3	6	6	2	20
14. 遵守・逸脱	0	0	0	0	0	0
15. 変更	0	0	2	0	0	0
16. 中止、中断、終了	0	0	1	0	0	2
17. データマネジメント	0	0	2	0	0	2
18. 記録の保存	0	0	1	3	0	0
19. 原資料の直接閲覧	0	0	1	0	0	0
20. 品質管理・品質保証	0	0	0	0	0	0
21. 倫理・GCP	0	0	2	1	0	0
22. 治験審査委員会	0	0	0	1	0	0
23. 健康被害補償・保険	3	3	4	4	0	4
24. 費用負担	1	1	0	1	0	4
25. 研究資金・利益相反	0	0	1	2	0	0
26. データベース登録	0	0	0	0	0	0
27. 実施体制	2	2	0	1	1	0
28. 参考文献	0	0	1	0	0	0
合計数	152	157	220	242	151	181

■ Step毎の質問数

Step別		cPICO	nPICO	ICG	FELICIA	iPS-NKT	LCAT	合計数
Step3	①	57	59	59	63	22	99	**359**
	②	–	–	26	66	28	32	**152**
	③	–	–	75	–	17	–	**92**
	④	–	–	14	–	55	–	**69**
	⑤	–	–	–	–	29	–	**29**
Step4		61	61	24	96	–	50	**292**
Step5		34	37	22	17	–	–	**110**

■ 質問による主なプロトコル改訂理由



■ まとめ

- 6試験の全Stepにおいて、各支援部門より多数の質問事項が挙げられ会議の場で情報共有が図られた。このうち3割から6割の質問がプロトコルの内容の見直しに繋がるものであった。
- 質問事項の数はStepを重ねるごとに減少する傾向にあった。
- Step3では、試験の背景から各visitの観察項目までを確認することを目的としており、会議の開催頻度が最も多かった（議論すべきことが多かった）。
- 6試験において共通して多かった質問事項は、「治験の方法（デザイン、登録、併用薬等）」と「スケジュール（観察・検査・評価項目、方法及び実施期間）」の項目であり、Step3とStep4で変化が必ずしも大きくなかった。
- 「緒言」や「対象患者」について、難病等の2試験ではよく検討されていたが、他の試験では質問事項の数が少なくなっていた。
- 本プログラムは、円滑な試験開始に向けた組織体制を構築する上で重要と考えられた。
- Step3はプロトコルの方向性を決めるために重要なプロセスであり、複数回に分けて議論することが必要であると考えられた。
- Step毎に質問事項の数が減少傾向にあったことから、Step毎にプロトコルを検討する方法は適切であると考えられた。
- Step制に則ると、Step3迄とStep4以降で質問事項の内容に変化が見られるはずであった。これについては、Step制の理解不足や品質管理・品質保証の観点からの指摘や確認事項がStep3にも及んだことが一つの要因であると考えられた。このため、品質管理や品質保証の観点から、Step4では再度試験の具体的な手順や登録、併用薬の確認が必要だと考えられた。
- 疾病や治療方法等、幅広い知識を有し議論を行うことにより一層レベルの高いプロトコル作成が可能となると考えられた。

CHIBA UNIVERSITY 千葉大学医学部附属病院

問い合わせ先　花岡 英紀　TEL.043-226-2734
E-mail　hanaoka.hideki@faculty.chiba-u.jp

CCRC

拠点名

東京大学
東京大学医学部附属病院

パーキンソン病患者の歩行障害を改善する
拡張現実表示パターンの探索

内視鏡的粘膜下層剥離術に用いる食道狭窄防止材料の開発

血管内治療用ステントやコイルのイメージング材料の開発

並列セルソーティングと１細胞解析の組み合わせによる
高速・高精度Liquid biopsyの実現

尿を溜めないで塩分摂取量・深部体温もわかる尿流計

受容体結合因子ATRAPの新たな機能を足がかりとした
腎性老化の機序解明と制御治療

ナノゲル型経鼻肺炎球菌ワクチンの開発

気密環境下製造粘膜上皮シートの実用化

第二世代遺伝子改変腫瘍溶解性コクサッキーウイルス療法の
実用化に向けた研究

難病への治療応用を目指した臍帯および臍帯血由来細胞の
系統的資源化とその応用

東京大学 THE UNIVERSITY OF TOKYO

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

東京大学拠点　支援シーズ紹介

2020年度橋渡し研究戦略的推進プログラム

A-146：パーキンソン病患者の歩行障害を改善する拡張現実表示パターンの探索

プロジェクト責任者：　東京大学神経内科　長島　優

パーキンソン病とは…

・神経変性疾患の一つ
・根治的治療法のない難病
・日本人罹患率は1～1.5人 / 千人

すくみ足と奇異性歩行

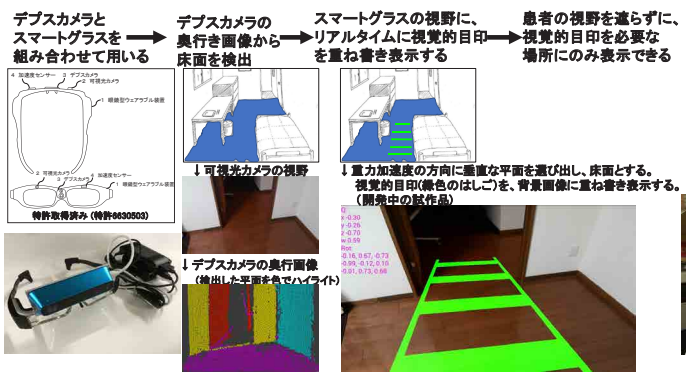
・すくみ足は、歩き始めの一歩が出ない症状
・すくみ足は、転倒・骨折の原因となる
・すくみ足には、薬物療法が効きにくい

すくみ足があると、第一歩が踏み出せない

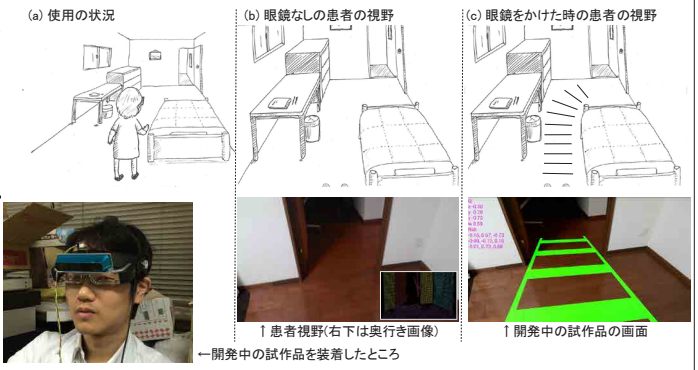
地面に視覚的目印があると、不思議なことに歩ける!!
（この現象を“奇異性歩行“と呼ぶ）

奇異性歩行を誘発する既存のデバイス

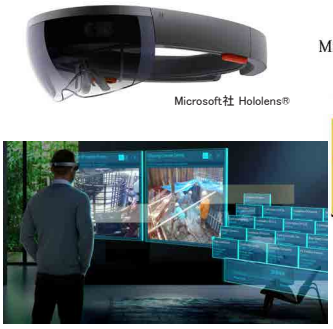
本シーズの動作原理

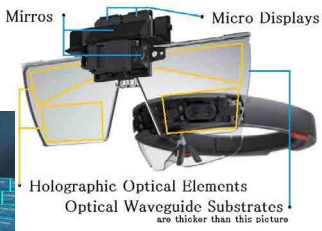


使用時の状況

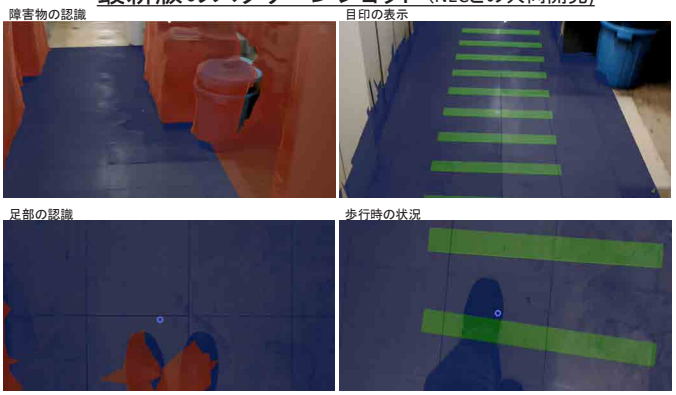


Mixed reality capability of Hololens®



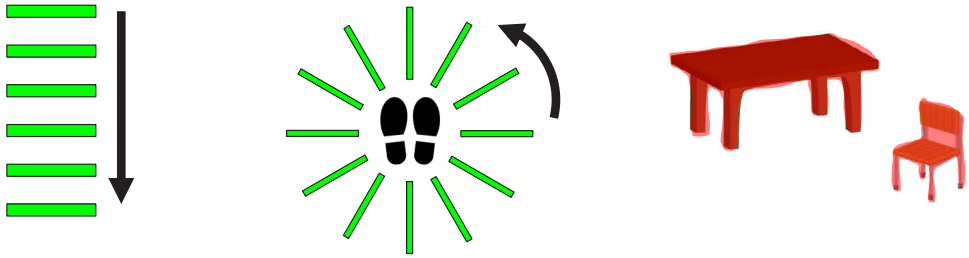


最新版のスクリーンショット（NECとの共同開発）



拡張現実表示により初めて可能になる目印の提示方法

アニメーション表示　　歩行中の臨機応変な方向転換のサポート　　障害物のハイライト表示



→探索的な臨床研究による患者歩行改善効果の評価

問い合わせ先：
東京大学医学部附属病院
神経内科
長島　優
nagashima-tky@umin.ac.jp
tel: 03-5800-8672

東京大学拠点　支援シーズ紹介

2020年度橋渡し研究戦略的推進プログラム

シーズA79：内視鏡的粘膜下層剥離術に用いる食道狭窄防止材料の開発

プロジェクト責任者：東京大学大学院 医学系研究科 伊藤大知 准教授

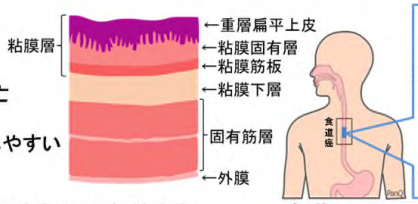
背景＆目的

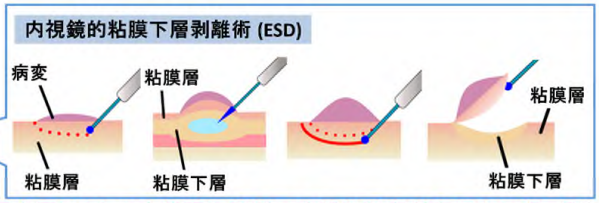
食道がん

- 年間1万人以上死亡
- 発見、治療が困難
- 進行、転移、再発しやすい

治療法

手術、化学療法、放射線療法、内視鏡治療

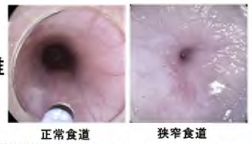




食道3/4周（亜全周）以上の広範囲切除例では術後狭窄が高頻度に起こる[1)]

食道狭窄

- ESD後約1ヶ月に狭窄発生
- 創傷部の治癒過程で肉芽組織が線維化し瘢痕となり、収縮により食道の一部が狭くなり、食物が通過障害[2)]



狭窄治療の問題点

- ステロイド局注術：　複数回施術、遅発性穿孔[3)]
- バルーン拡張術(EBD)：　複数回施術、痛み、穿孔[4)]
- ステント留置術：　痛み、炎症、ステント脱落[5)]

内視鏡的粘膜下層剥離術後の食道狭窄の予防が必要

狭窄予防材料の開発

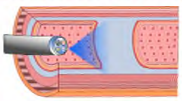
- コラーゲンビトリゲルパッチ[6)]
- ポリグリコール酸（PGA）シートとフィブリン糊[7-10)]

✓ シート状材料の内視鏡でのデリバリーは難しい
✓ シートをクリップで止めても脱落しやすい

シート材料クリップ止め[6)]

材料の固着が難点

- 食道蠕動　・食物の通過
- 唾液呑込み　・粘膜接着性



内視鏡の鉗子孔通じて投与可能で、ESD後の創面に2~3週間固着し、4週間まで残ることが望ましい

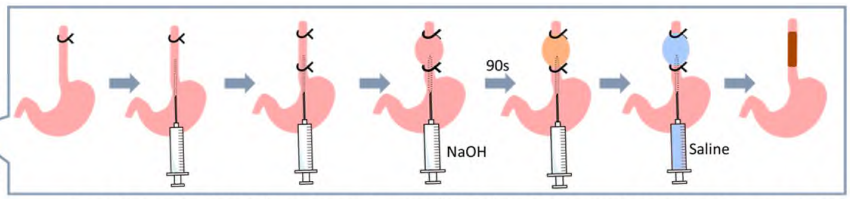
1) 山口ら, 食道亜全周・全周 ESD 後の狭窄予防, 2013　2) 小澤ら, 臨床食道学, 2015　3) Hashimoto et al. Gastrointestinal Endoscopy, 2011　4) Sato et al. Gastrointestinal Endoscopy, 2013　5) H.Y. Song et al. Radiology, 2000
6) Aoki et al. Gastrointestinal Endoscopy, 2016　7) Ono et al. Endoscopy, 2014　8) Sakaguchi et al. Endoscopy, 2015　9) Iizuka et al. Endoscopy, 2015　10) Nagami et al. Endoscopy International Open, 2016

実験＆結果

既往の小型動物食道狭窄モデル

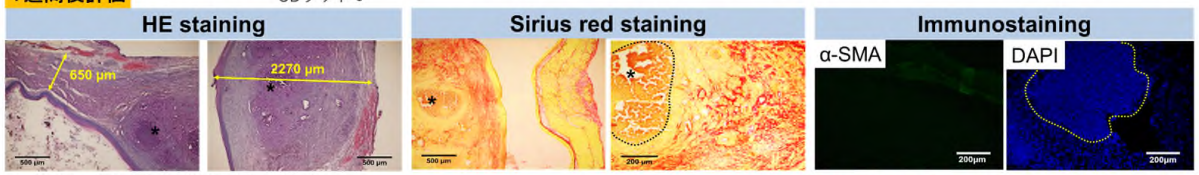
ラット食道粘膜層をNaOHで焼きとる方法[11-14)]

筋層も損傷，腐食も起こり，適切なモデルでない



1)Gunel et al. Pediatr Surg Int, 2002　2)Cheng et al. World J Gastroenterol, 2003　3)Arbell et al. Laryngoscope, 2005　4)Temir et al. Surgery Today, 2005

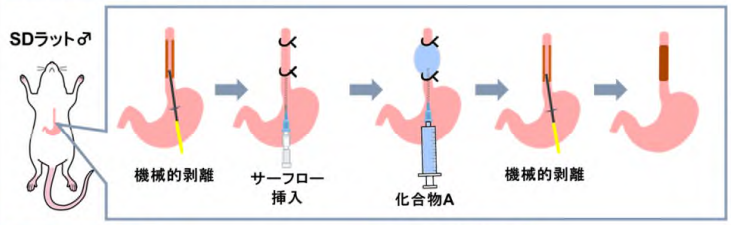
1週間後評価



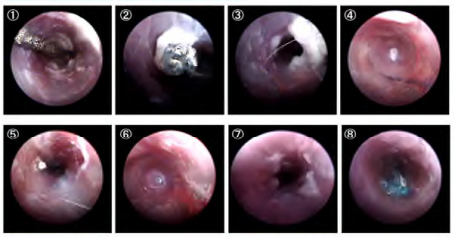
- 狭窄の原因は食道壁厚みの増加
- 細胞ネクローシスを引き起こし、筋層までのダメージが大きい

小型動物のESD様食道狭窄モデルを世界で初めて確立

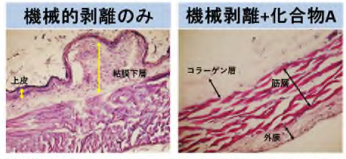
食道粘膜下層剥離モデルの開発



小動物用内視鏡での観察

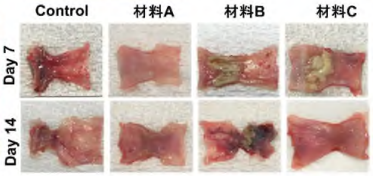


粘膜剥離の評価

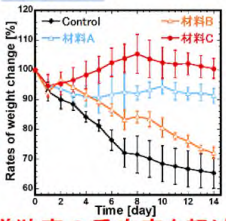


粘膜筋板がまだ存在　粘膜下層剥離に成功

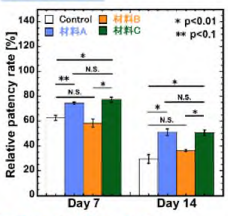
採材時の食道写真



体重変化率



食道開通率



ラット食道粘膜剥離モデルに材料Cを投与することによって、食道狭窄の重症度を軽減することができた

問い合わせ先：伊藤大知 taichi@m.u-tokyo.ac.jp　03-5841-1425　／東大TLO　岡本 知之　okamoto@todaitlo.jp

東京大学 THE UNIVERSITY OF TOKYO

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

東京大学拠点　支援シーズ紹介

2020年度橋渡し研究戦略的推進プログラム

A96：血管内治療用ステントやコイルのイメージング材料の開発

プロジェクト責任者：東京大学大学院工学系研究科　寺村裕治

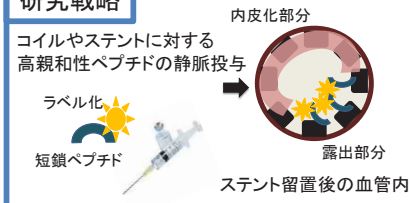
背景

近年、脳動脈瘤や虚血性心疾患の治療として、開頭または開胸手術よりも低侵襲なステントやコイルを用いるインターベンション治療が行われるようになってきた。しかし、金属製のステントやコイルは生体適合性に乏しいため、留置後の再狭窄やステント血栓症などが問題となっている。

薬剤溶出性ステント（Drug eluting stent）の開発により再狭窄率は低下したが、遅発性ステント血栓症が報告されるようになった。そのため、依然として光血小板薬の服用を継続的に、少なくともステントが内皮細胞に被覆されるまでは行う必要性が残っている。しかしながら、金属表面が内皮細胞に被覆される時期について明確なコンセンサスは得られておらず、金属の表面が覆われたことを調べる方法も存在していない。

そこで本研究では、内皮細胞に被覆されていない金属表面を検出するペプチド材料の開発を目的とした。

研究戦略



血管内皮細胞で被覆されていない場合はMRIシグナルが検出
→ 内皮化度の定量

ファージディスプレイ法で獲得した金属結合ペプチドを用いることで、ステントやコイルのイメージングが可能

実験には、
(1) 蛍光ラベル化ペプチド
(2) 磁気ナノ粒子結合ペプチド
を用いた

表1. NiTiステント結合ペプチド

Peptide	Sequence
NiTiBP01	MKAHHSQLYPRHGGGC
NiTiBP02	HRPYLQSHHAKMGGGC
NiTiBP03	SGHFFMKDHWDVGGGC
NiTiBP04	VDWHDKMFFHGSGGGC
NiTiBP05	HAPDTIKRSLAMGGGC
NiTiBP06	DKDVTHFLERTRGGGC
NiTiBP07	NHHMMPAWNVKHGGGC
NiTiBP08	NLGAEPGTPYLVGGGC
NiTiBP09	YQPAREHRVPAGGGGC
NiTiBP10	TNNNTPSQMGLSGGGC

表2. PtWコイル結合ペプチド

Peptide	Sequence
PtWBP01	AHNHTPIKQKYLGGGC
PtWBP03	LTPHKHHKHLHAGGGC
PtWBP05	SAVQWFELNTHAGGGC

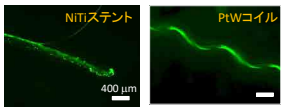
表3. CoCrステント結合ペプチド

Peptide	Sequence
CoCrBP01	HSQSAEHHTSWPGGGC
CoCrBP02	TLLPKNFGHRPLGGGC
CoCrBP03	TFLNSVPTYSYWGGGC
CoCrBP04	TSCFGDSRCQPPGGGC
CoCrBP05	LTKTNLDPMEFKGGGC
CoCrBP06	TICWTYPKCTEDGGGC
CoCrBP07	TSNLWRYDRLTMGGGC
CoCrBP08	STVSSLARILTGGGGC

ファージディスプレイの結果

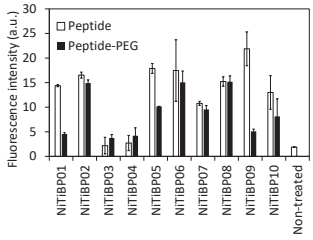
実験結果

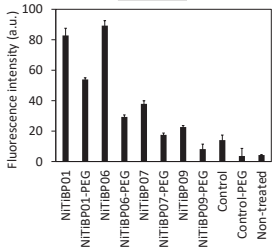
1. 蛍光ラベル化ペプチドまたはPEG結合ペプチドでステントを処理し、蛍光強度を観察



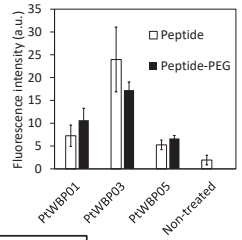
ペプチドによって結合量が異なることがわかった

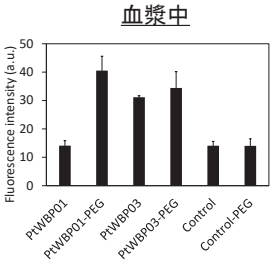
NiTiステント



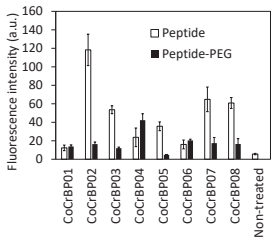


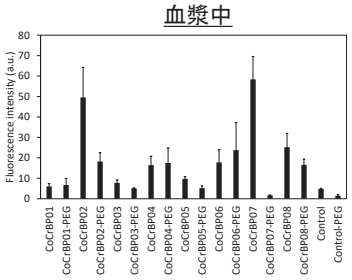
PtWコイル





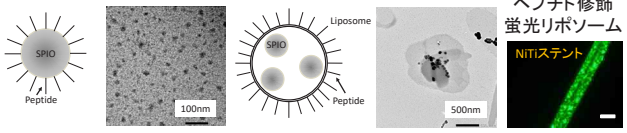
CoCrステント



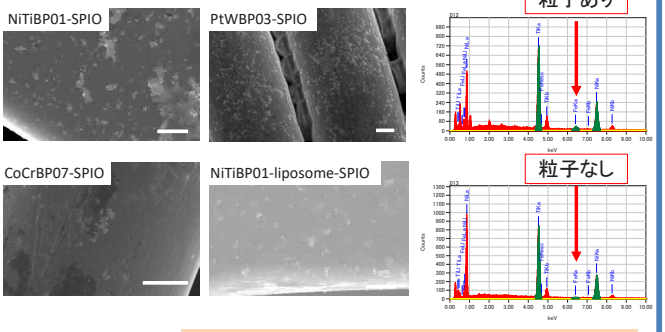


2. (a)ペプチド結合磁気ナノ粒子（Super Paramagnetic Iron Oxide: SPIO）または(b)磁気ナノ粒子含有ペプチド修飾リポソームでステントを処理し、SEMおよびMRIで観察

(a) Peptide-SPIO　　(b) Peptide-liposome with SPIO

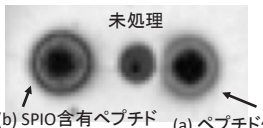


SEMでの表面観察・元素分析



磁気ナノ粒子がステント・コイル表面に吸着

MRIでの検出



アガロースゲル中にSPIO処理したステントを封入後、MRIを実施

磁気ナノ粒子で処理したステントにおけるアーティファクト増強を確認

謝辞

本研究の一部は、文部科学省委託事業ナノテクノロジープラットフォームに参画する東京大学微細構造解析プラットフォームの支援を受けて実施されました。この場を借りて深く感謝申し上げます。

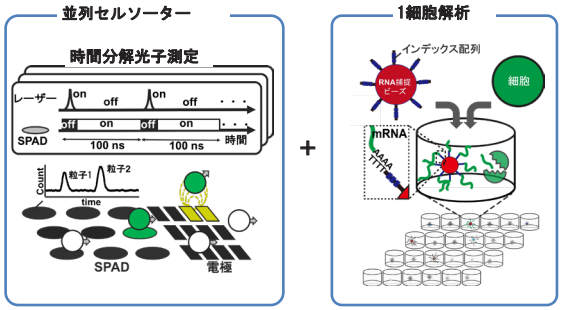
ACS Appl. Mater. Interfaces 2020, 12, 24623,
Tel: 03-5841-1174 E-mail: teramura@bioeng.t.u-tokyo.ac.jp

A106：並列セルソーティングと1細胞解析の組み合わせによる高速・高精度Liquid biopsyの実現

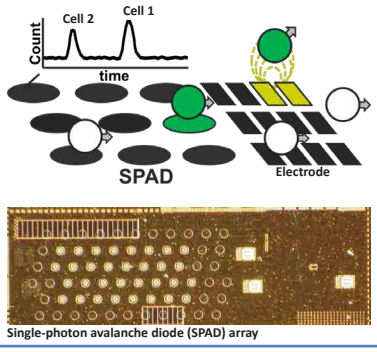
金秀炫：東京大学生産技術研究所、JSTさきがけ

体液中のがん細胞を高速・高精度で検出・解析することが可能なliquid biopsyシステムの構築

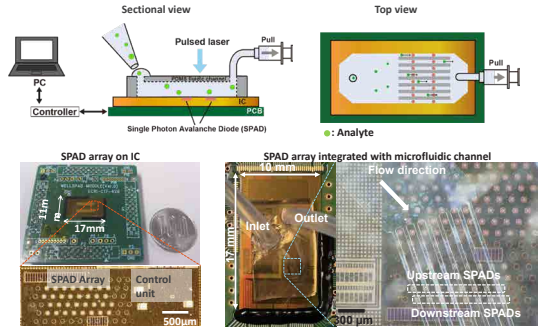
並列セルソーティングと１細胞解析の組み合わせ



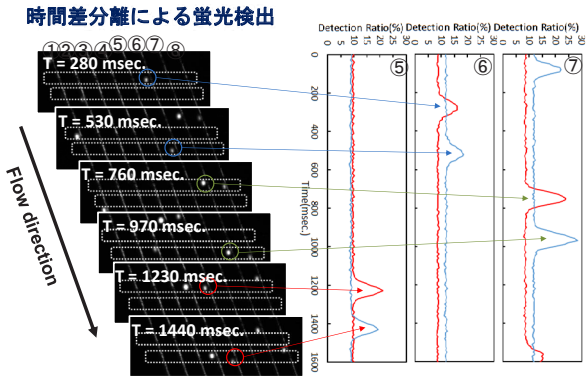
CMOS chip + microfluidics



並列セルソーター

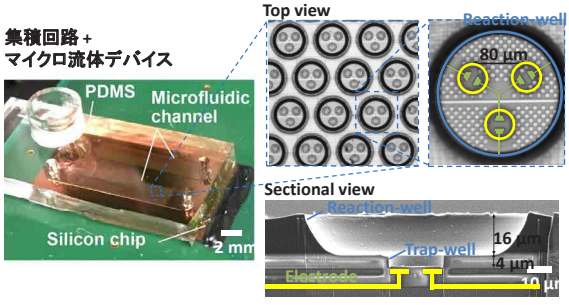


時間差分離による蛍光検出

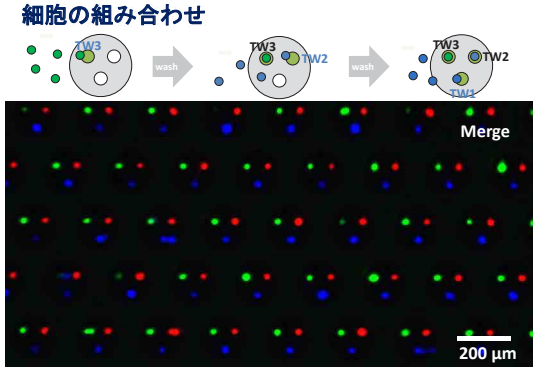


１細胞解析デバイス

集積回路で製作した addressable electroactive microwells



細胞の組み合わせ



Combination efficiency: 90%

高速・高精度liquid biopsyの実現

マイクロ流体技術と半導体技術の組み合わせによる並列セルソーターの開発

患者さんの個別化医療に向けた新たな医療機器の実用化が期待できる

Contact: shkim@iis.u-tokyo.ac.jp

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

東京大学拠点　支援シーズ紹介

2020年度橋渡し研究戦略的推進プログラム

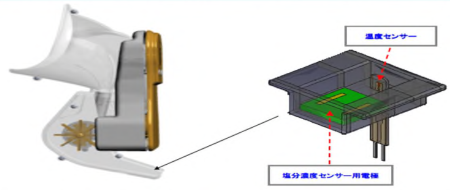
A-115：尿を溜めないで塩分摂取量・深部体温もわかる尿流計

山末耕太郎　　横浜市立大学医学研究科健康社会医学

研究背景

- 尿流計は排尿状態の診断に、主として泌尿器科部門で使用されているが、病院内に設置された固定型のものが多く、院内の測定では正確な判断が難しい。
- 近年、家庭でも測定可能な携帯型尿流計が開発されたが、尿を溜めて測定するもので、取扱い難く、ほとんど使用されていない。尿を溜めないで、簡易に測定できる携帯型尿流計が求められてきた。
- 塩分摂取量の管理は高血圧、腎障害、胃がんなどの予防、治療に関与し、塩分摂取量の簡易な測定法が求められてきた。
- 深部体温は感染症などの早期発見に有効で、簡易測定法が求められてきた。

尿を溜めない新尿流計に塩分・温度センサ組込み



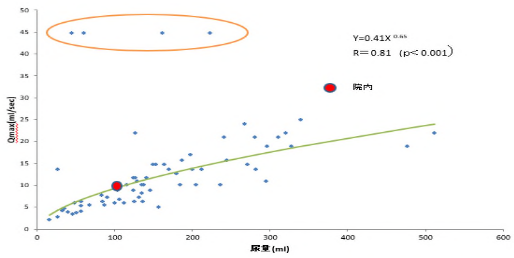
羽根車の回転数の検知から、尿流量特性を測定。末端部に浅い小型セルを設け、塩分センサ、温度センサを設置。
測定データはBluetooth 通信でPC、印刷機、タブレットに送信。

尿流量計の比較

	提案機器	競合機器1	競合機器2
メーカー/商品名	ゼオシステム Freeflow R	村中医療機器 P-flowdiary	TOTO Skyflow
原理	羽根車回転パルス検出	ロードセル重量測定	便器内水位上昇測定
型式	ポータブル型	ポータブル型	据置き型
特徴	尿をためない 測定精度±5%	コップに溜める 測定精度±5%	測定精度±10%
操作性 安全性	軽くて、小型で操作簡単 尿の飛散少ない。 無線で測定値表示	尿採集、廃棄要 カップ大きく、重く感じる。 尿の飛散 メモリーカード記録後、PC表示	操作性はよいが、高価、持ち運び不可
価格	60万円	58万円	150万円
国内市場	昨年11月より販売開始	2016年より上市 実績少ない	2000台(シエアー70%） 200台/年

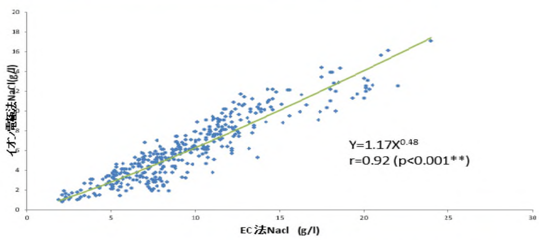
前立腺肥大症を中心とする尿排出障害、過活動膀胱を中心とする尿失禁・尿道切迫等の蓄尿障害の診断、治療に使用。提案機器は家庭で、測定できる。

在宅での尿量とQmax (81歳男性例）



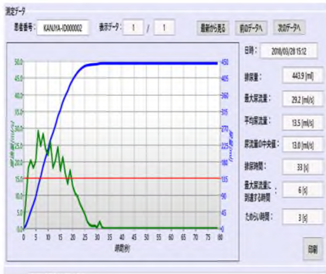
院内の１回の測定ではわからない情報多い。

尿中塩分濃度測定方式の違い



EC(電導度）法は他の電解質の影響受けるがイオン法との相関係数は高いので、関数式で補正すれば使月可能

尿流量曲線と測定結果



日付、排尿時刻
排尿量（ml)
最大排尿速度(ml/sec)
平均排尿速度(ml/sec)
排尿時間(sec)
塩分排泄量(g)
深部体温(℃）

1回ごとの塩分量を積算して1日の塩分排泄量を表示。(摂取量の約90%)塩分センサーがイオン電極法の場合は精度100%に近い。電導度法の場合は,イオン分析との相関係数0.91, 6g基点の感度94.4%,特異度82.9%
温度精度：±0.1℃

特許・関連文献

	発明の名称	出願番号・特許番号	発明者	出願人	出願日 または公開、公告日
Patent	液量測定装置及び尿検査装置	特許3712396	河野英一 栃久保修 山末耕太郎	河野エムイー研究所	2005—5-26
	尿流量	特許 6540795	下川三郎 宇田川浩 原智巳 倉金力男	㈱ゼオシステム	2019-0.6-21
	Urine Flow Meter	WO-2016-152847	下川三郎 宇田川浩 原智巳 倉金力男	㈱ゼオシステム	2016—9-29
	マドリットプロトコル国際商標出願Freeflow	商標 2016-048405	下川三郎 宇田川浩 原智巳 倉金力男	㈱ゼオシステム	2016—11--17
	複合型尿流計 (Unpublished)	特願 2018—238060	山末耕太郎 下川三郎 原智巳 倉金力男 河野英一	横浜市立大学 ㈱ゼオシオステム	2018-12-20

1.Yamasue K et al. Self-monitoring of home blood pressure with estimation of daily salt intake using a new electrical device. J Hum Hypertens. 2006. 20. 8. 593-598
2.Kato S, et al. Evaluation of home and office uroflowmetry using the newly developed portable uroflowmeter FreeflowTM．日本排尿機能学会誌　2019 (Submitted)
3. http://geo-system.co.jp/nyoryukei/nyoryukei.html

まとめ

- 羽根車回転数検知法により、尿を溜めないで尿流量特性を測定できる携帯型尿流計を開発した。
- この尿流計の末端部に浅い小型セルを設け、塩分センサ、温度センサを設置し、塩分摂取量、深部体温を測定できる装置を完成し、特許出願を行った。
- 本装置の活用は、高血圧、心疾患、腎障害、感染症などの予防、治療に有効で、胃がんなどの予防につながる。院内の診断現場、病棟、家庭で使用可能である。泌尿器科にとどまらず循環器内科、腎臓、糖尿病内科、神経内科、産婦人科、小児科、総合医などが活用でき、医療費削減、健康社会の確立に有効である。

➢ 横浜市金沢区福浦3-9 Tel:045-787-2610
➢ E-mail:yamasuek@yokohama-cu.ac.jp

2018-2019年度橋渡し研究戦略的推進プログラム

A116：受容体結合因子ATRAPの新たな機能を足がかりとした腎性老化の機序解明と制御治療

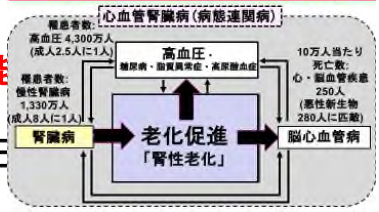
プロジェクト責任者：横浜市立大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科学　田村功一
共同研究者：鈴木　徹、山地孝拡、涌井広道、山下暁朗

背景　健康寿命の延伸にとっての課題は、密接に連関し共通の病態基盤を有する高血圧、心血管病、腎臓病であり、“心血管腎臓病(病態連関病)”として捉えるべき

成果　我々は“心血管腎臓病(病態連関病)”の克服の足掛かりとして、ATRAP（AT1受容体結合因子）を世界で初めて単離・同定し、ATRAP-KOマウスを作成して、腎臓病治療薬等の開発に有用な寿命短縮化モデル非ヒト哺乳動物を発明

ATRAPを標的とした診断・治療を行うことにより、“心血管腎臓病(病態連関病)”を包括的・本質的に制御し健康長寿を向上できる可能性

図１：慢性腎臓病は高血圧、脳心血管病と相まって、健康寿命延伸にとり大きな障害（「腎性老化」克服の重要性）



【受容体結合因子ATRAPの機能】

- **第１の機能：病的刺激下での受容体結合性機能選択的制御機能**
  （心血管系保護作用、血圧調節作用、メタボ抑制作用）
  → 比較的若齢のATRAP-KOマウスでは、病的刺激時の高血圧
  心肥大・動脈硬化・インスリン抵抗性が増悪
- **第２の機能：病的刺激非存在下での受容体結合非依存的新規機能**
  （腎臓繊維化抑制作用、抗加齢制御作用）
  → 高齢のATRAP-KOマウスでは、通常飼育でも腎臓特異的に老化が進行(尿細管ミトコンドリア異常、長寿遺伝子発現抑制、線維化亢進、腎機能低下)

図２：不可逆的な慢性腎臓病の治療開発は、「腎性老化」抑制による抗加齢制御を可能とする新規治療法実現につながる可能性

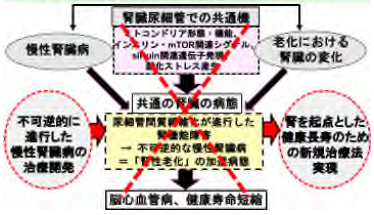


図３：アンメット・メディカル・ニーズ：不可逆的に進行した慢性腎臓病を直接改善する治療法がない！

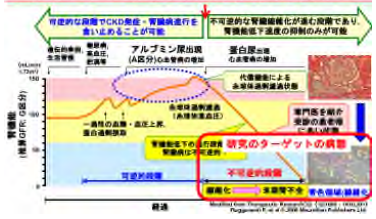


図４：着目した分子：AT1受容体への新規結合蛋白(ATRAP)の単離・同定と作業仮説

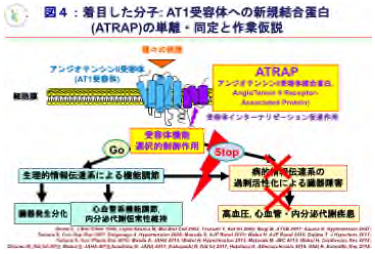


図５：健常人では腎臓でのATRAP発現が最も多いが、慢性腎臓病(CKD)では腎尿細管ATRAPは減少

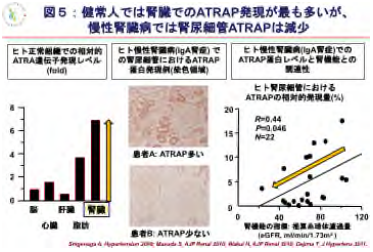


図６：ATRAP-KOマウス(KO)では、対照マウス(WT)に比べて、「腎性老化」が亢進

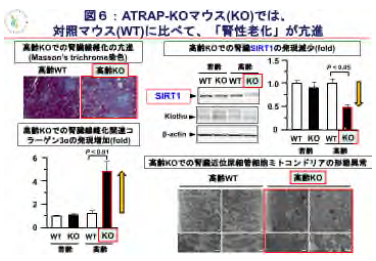


図７：ATRAP-KOマウスでは、対照マウス(WT)に比べて、個体寿命が18.4%短縮

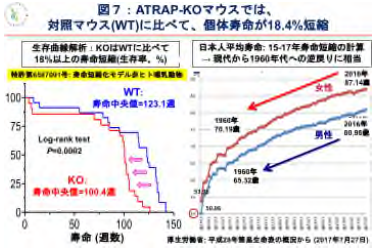
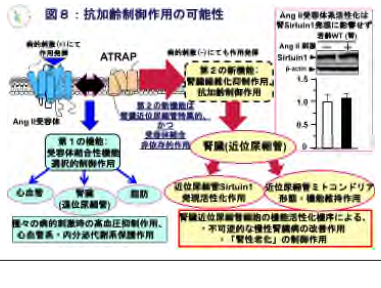


図８：抗加齢制御作用の可能性



・応用/適応分野：医薬品/創薬；研究開発ステージ：基礎/探索研究
・知的財産情報：特許第6587091号
（寿命短縮化モデル非ヒト哺乳動物）

お問い合わせ先：
横浜市立大学 循環器・腎臓・高血圧内科学　主任教授　田村功一
TEL：045－787－2635，　E-mail：tamukou@med.yokohama-cu.ac.jp

東京大学 THE UNIVERSITY OF TOKYO

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

東京大学拠点　支援シーズ紹介

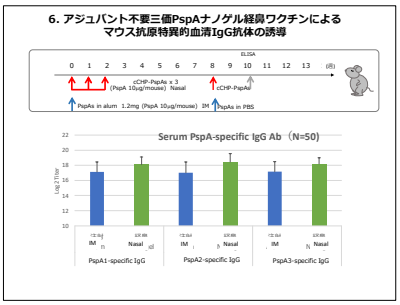
2020年度橋渡し研究戦略的推進プログラム

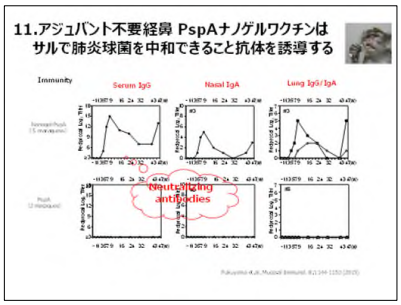
B28：ナノゲル型肺炎球菌経鼻ワクチンの開発

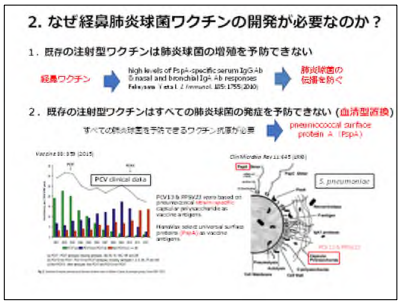
プロジェクト責任者：　東京大学医科学研究所　特任教授　清野　宏

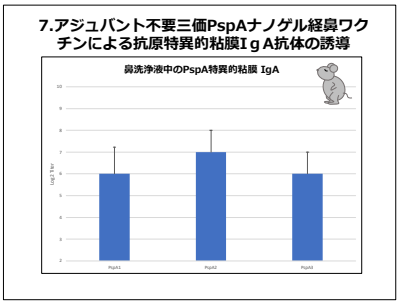
1．要旨

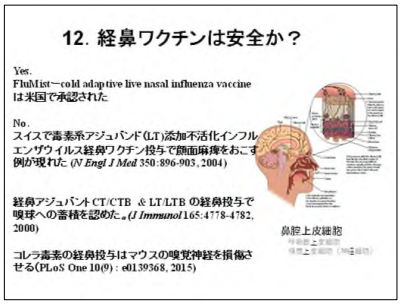
肺炎球菌はインフルエンザウイルスと並んで臨床上重要な上気道感染症病原体であり、中耳炎から肺炎、敗血症、髄膜炎といった重篤な疾病を発症させ、特に小児や高齢者では死に至る症例も少なくない。超高齢社会の我が国において、肺炎球菌感染は大きな社会的問題である。現行の23価多糖体ワクチン(ニューモバックス)ならびに13価結合ワクチン(プレベナー)は注射型ワクチンであり、現在流行している主要な血清型肺炎球菌に対応しているが、全ての血清型をカバーしておらず、また菌自体の上気道粘膜面での増殖・拡散・侵入を防御できない。そこで、本課題では、多くの血清型に対する交叉免疫を誘導し、かつ上気道粘膜での肺炎球菌増殖を抑制するために、交叉反応性分泌型IgA抗体を誘導可能な肺炎球菌表面蛋白抗原(PspA)を用いた経鼻ワクチンの開発を提案する。当該ワクチンでは、交叉性の高い肺炎球菌特異的血清IgG抗体と、侵入経路である上気道粘膜面での肺炎球菌侵入・増殖阻止を司る抗原特異的分泌型IgAという二段構えの防御が可能となる革新的な次世代型経鼻ワクチンである。我々はカチオン性コレステロール多糖プルランを用いたナノサイズワクチンデリバリーによるアジュバントフリー経鼻ワクチンシステム（カチオン化ナノゲル）を開発した（Nature Material, 9:572, 2010）。本課題の過去の支援で、全血清型の肺炎球菌に完全に対応する防御免疫応答を誘導する為に、3種類の融合PspAからなる遺伝子組み換え型肺炎球菌ワクチン抗原を新たに設計し、高発現・高純度に精製できる方法も開発した。加えてPspAを用いたナノゲル経鼻ワクチンによりマウス及びサルでアジュバントを用いることなく、抗原特異的免疫応答を誘導でき、全てのクレードの肺炎球菌に対する防御効果も確認できた。また、医薬品添加物であるナノゲルの工業的製造法を樹立し、製剤化試験を実施した。これにより、2022-23年度にて東京大学医科学研究所付属病院でナノゲル型PspA経鼻ワクチンの医師主導治験を実施することを予定している。なお、治験薬製剤は研究代表者らが設立したベンチャーHanaVax社が供給する予定である。

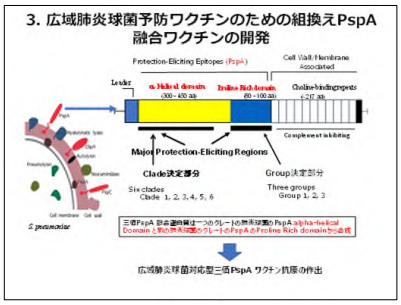


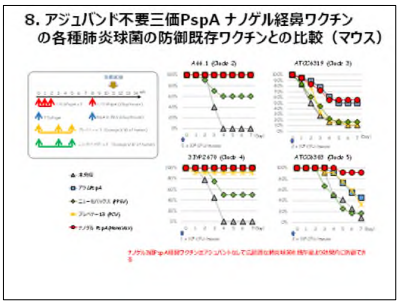


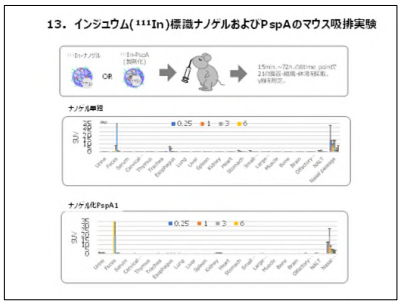


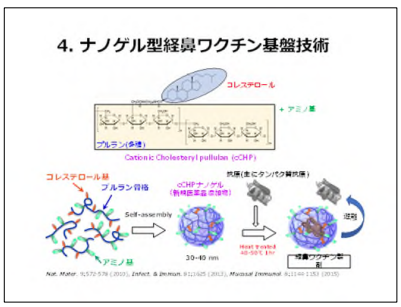


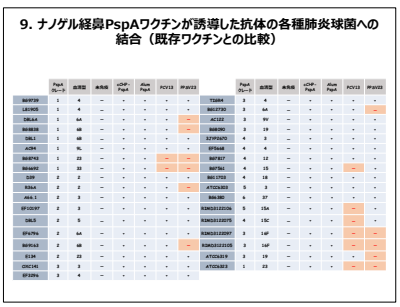


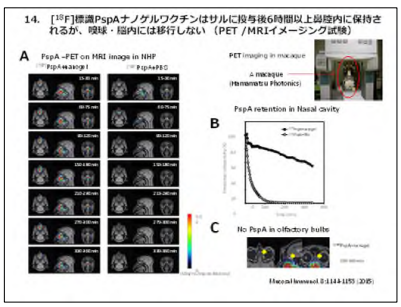


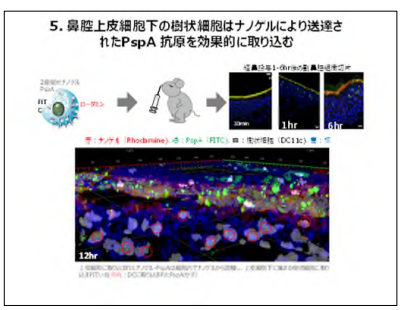


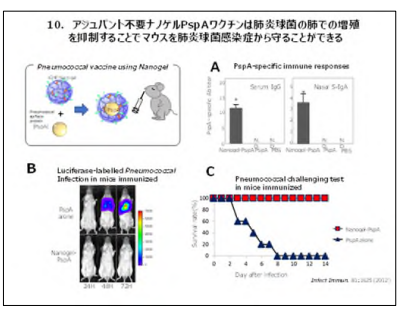


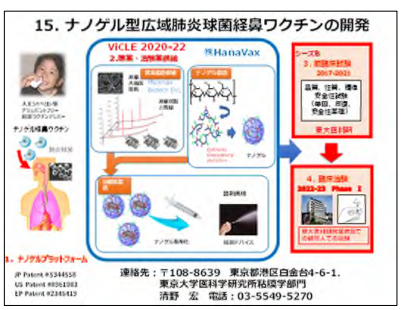












2020年度橋渡し研究戦略的推進プログラム

B47：気密環境下製造粘膜上皮シートの実用化

プロジェクト責任者：京都府立医科大学　眼科学教室　横尾　誠一
E-mail : syokoo-tky@umin.ac.jp

再生医療の期待　：　拒絶反応と臓器不足の解消と課題

再生医療の製造施設は個別化・小ロット生産を考慮していない製薬基準が適用

再生医療のコストを劇的に下げるイノベーションを提案

外部汚染リスクの無い密封環境で1工程による細胞シート調整が可能

再生医療用シングルユースシステム

培地交換不要
製造施設を安価な使い捨て製品に置き換え可能

- 数億円の整備費用
- 数百万円/年の運用費用
- 複雑な製造工程
- 高度な専門性
- 別途輸送システム要

- 安価な消耗品
- 運用費用なし
- 単一製造工程で機械化不要
- 誰でも扱える
- 輸送容器を兼ねる

数十万円程度の製造コストで実施可能性

バイオ医薬品の治験物は同等性の担保必要
製造施設・工程が違えば
品質、非臨床の試験と最低限の臨床試験が必要

同等性の担保が必要！
治験やり直し

シンプルな製造システムであるシングルユースシステム

同等性の担保が容易に

大量生産できない自家再生医療を、安価に提供

横尾　誠一　e-mail : syokoo-tky@umin.ac.jp

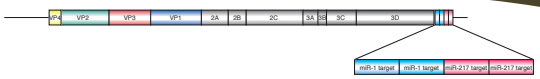
B72：第二世代遺伝子改変腫瘍溶解性コクサッキーウイルス療法の実用化に向けた研究

プロジェクト責任者：東京大学医科学研究所　ALA先端医療学社会連携研究部門
谷　憲三朗

研究概要

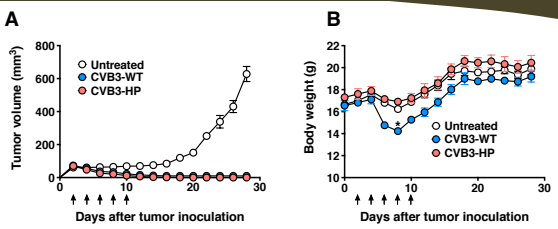
難治性悪性腫瘍に対する新規治療法の開発は喫緊の課題である。近年、腫瘍溶解性ウイルス(OV)療法が注目されているが、欧米で承認されている単純ヘルペスウイルス(HSV)製剤 T-VECの奏功率は約25%に過ぎず、より有効性の高い新規OV療法の開発が望まれている。
我々はこれまでに、コクサッキーウイルスB群3型(CVB3)のOVとしての有用性を発見し、ウイルス増殖による細胞傷害に加え抗腫瘍免疫活性化により抗腫瘍効果が持続する事を明らかにした（Miyamoto S. et al. Cancer Res. 2012）。しかし、投与マウスで臓器障害が認められたため、正常細胞でのウイルス増殖抑制を目的に遺伝子改変を行なった。正常細胞特異的なmicro RNA(miR-1および217)の相補配列を野生型CVB3(CVB3-WT)に搭載し、第一世代遺伝子改変CVB3(CVB3-HP)を作製した。次いで、CVB3-HPを用いた非臨床試験を医薬品医療機器総合機構(PMDA)での対面助言後に、平成26、27年度橋渡し研究加速ネットワークプログラムのシーズBで実施した。重篤な有害事象の発生は無かったものの高用量群で軽度の有害事象が観察されたため、一層の安全性向上を図ることにした。正常細胞全般で発現しているmiR-34aの相補配列挿入によりCVB3の毒性は著減したため、miR-34aおよび217相補配列を搭載した第二世代遺伝子改変CVB3(CVB3-BHP)を作製した。CVB3-BHPの抗腫瘍効果は肺癌、乳癌および悪性中皮腫細胞に対してCVB-WTおよびHPと同等である一方、正常細胞傷害や臓器障害を誘導しなかった。
CVB3-BHPは安全性の飛躍的向上により、臨床応用可能なOV療法と考えられたため、現在は臨床試験実施に向けたCVB3-BHPの製造法を開発中であり、より高力価・高純度のウイルス製剤を作製中である。

Fig. 1　miRNA標的配列搭載第一世代遺伝子改変CVB3（CVB3-HP）の模式図



我々は筋肉に高発現しているmiR-1、膵臓に高発現しているmiR-217に着目した。CVB3ゲノムの3'UTRに、これらmiRNAの標的配列を2つずつ計4つ挿入したCVB3-HPの作製に成功した。

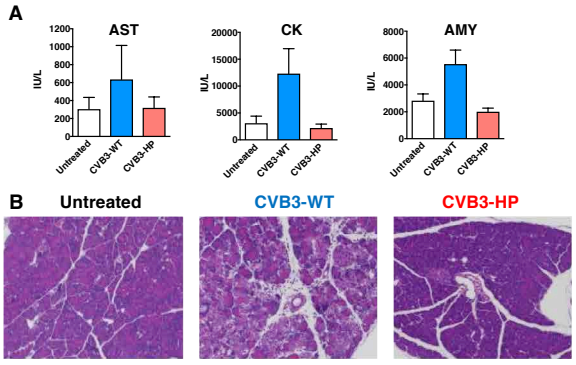
Fig. 2　CVB3-HPは担癌マウスモデルにおいて強力な抗腫瘍効果を示した



（A）野生型CVB3およびCVB3-HPを担癌ヌードマウスの腫瘍内に投与して、その抗腫瘍効果を比較したところ、CVB3-HPは腫瘍の完全退縮を認めた。

（B）CVB3-HPを用いて治療したマウスは野生型CVB3で認められる体重減少を示さなかった。

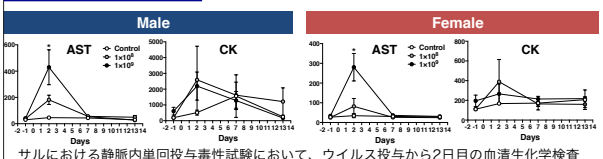
Fig. 3　CVB3-HPは野生型CVB3が誘発する副作用を抑制した



（A）血清生化学検査においてCVB3-HP治療は、野生型CVB3が誘発するAST、CKおよびAMYの上昇を顕著に抑制した。

（B）組織学的検査において、CVB3-HP治療マウスは野生型CVB3投与によって引き起こされる膵臓の外分泌腺の破壊が認められなかった。

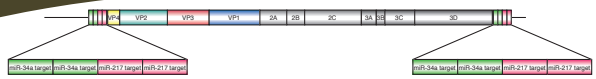
Fig. 4　サル単回投与毒性試験において急性毒性はなく、一過性の血清生化学検査異常が認められた



サルにおける静脈内単回投与毒性試験において、ウイルス投与から2日目の血清生化学検査で一過性のAST、CKの上昇が認められた。

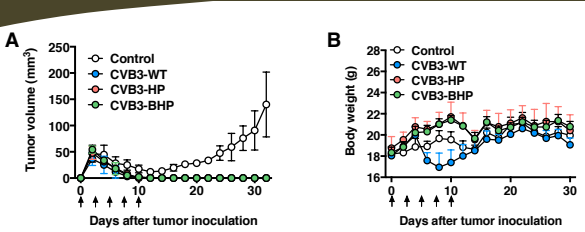
マウスにおける静脈内および皮下単回投与毒性試験と、サルにおける静脈内および皮下単回投与毒性試験の全体を通して、致死性の毒性は認められず、いずれの試験においても一過性の副作用もしくはほとんど副作用が認められなかった。

Fig. 5　第二世代遺伝子改変CVB3（CVB3-BHP）の模式図



一過性の副作用の消失のため、CVB3-HPに更に遺伝子改変を施し、安全性を向上させた新規遺伝子改変腫瘍溶解性CVB3を開発した。正常細胞全般に高発現しているmiR-34aと膵臓に高発現しているmiR-217の標的配列2つずつを、CVB3ゲノムの5'および3'UTRの両方に挿入したCVB3-BHPを開発した。

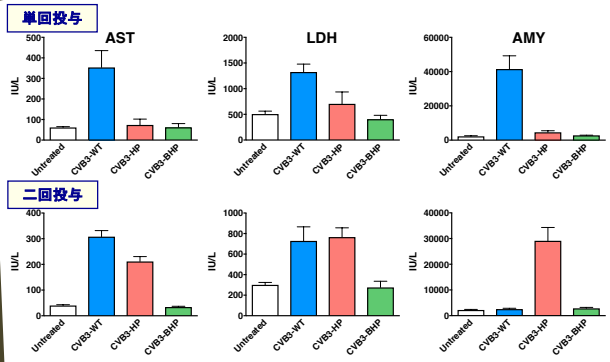
Fig. 6　CVB3-BHPは担癌マウスモデルにおいてCVB3-HPと同等の強力な抗腫瘍効果を示した



（A）各CVB3を担癌ヌードマウスの腫瘍内に投与して、その抗腫瘍効果を比較したところ、CVB3-BHPはその他のウイルスと同様に腫瘍の完全退縮を認めた。

（B）CVB3-BHPを用いて治療したマウスは野生型CVB3で認められる体重減少を示さなかった。

Fig. 7　CVB3-BHPは高用量投与においても野生型CVB3の副作用を顕著に抑制した



単回投与においてCVB3-HPおよびCVB3-BHPを投与した群では、野生型CVB3が誘発するAST、CKおよびAMYの上昇を顕著に抑制した。

さらに、二回投与においてはCVB3-BHPを投与した群のみ、 AST、CKおよびAMYの上昇を顕著に抑制した。

まとめ

・臓器特異的miRNAの標的配列を搭載した新規遺伝子改変CVB3-HPの作製に成功した。

・CVB3-HPは野生型CVB3と同等の抗腫瘍効果を保持したまま、副作用を顕著に減弱させた。

・血清生化学検査においてCVB3-HPおよびCVB3-BHPの単回投与は、野生型CVB3が誘発するAST、CKおよびAMYの上昇を顕著に抑制した。

・サルにおける静脈内単回投与毒性試験において、ウイルス投与から2日目の血清生化学検査で一過性のAST、CKの上昇が認められた。

・一過性の副作用の消失のため、さらにCVB3-HPに遺伝子改変を施し、安全性を向上させた新規遺伝子改変腫瘍溶解性CVB3-BHPを開発した。

・CVB3-BHPは野生型CVB3と同等の抗腫瘍効果を保持したまま、CVB3-HPの高用量投与で認められた一過性の血清生化学検査異常も消失させた。

・CVB3-BHPは、CVB3-HPと比較してより安全な腫瘍溶解性ウイルスとして臨床応用できる可能性が示唆された。

お問い合わせ　東京大学　医科学研究所　ALA先端医療学社会連携研究部門
谷　憲三朗
E-mail: k-tani@ims.u-tokyo.ac.jp
Tel: 03-6409-2140

2020年度橋渡し研究戦略的推進プログラム

C25 :難病への治療応用を目指した臍帯および臍帯血由来細胞の系統的資源化とその応用

プロジェクト責任者： 東京大学医科学研究所附属病院　セルプロセッシング・輸血部/臍帯血・臍帯バンク
長村登紀子

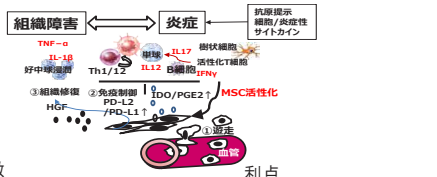
概要

➢ お問い合わせはこちら→　tokikoni@ims.u-Tokyo.ac.jp

出産のときに母児を結ぶへその緒（臍帯）や臍帯血は、免疫療法や再生医療に用いる新しい医療の原料として期待されています。私たちは、臍帯血及び臍帯及び臍帯由来細胞等（以下、「臍帯血・臍帯試料」という）を系統的に資源化（バンキング）し、臨床用の細胞治療や創薬等のソースとして、また研究用細胞等のソースとして安定的に顧客（患者、医療機関や製薬企業、並びに研究機関の研究者）に提供できる体制を構築することを目的とし、東京大学医科学研究所附属病院臍帯血・臍帯バンク（東大医科研臍帯血・臍帯バンク）を設置しました。供給にあたり、倫理性や品質・安全性を担保し、公共性を維持しながら企業へ提供するための提供基準とその審査体制を確立し、利用状況の情報公開による透明性を担保していきます。特に臍帯由来間葉系細胞(MSC)は、炎症や組織傷害部位に集まり、炎症を抑えたり、組織を修復したりする作用を発揮します。海外では、血液疾患、膠原病や神経疾患等に対して臨床試験が進められ、国内でも、私どもが主導する造血幹細胞移植後の重症急性移植片対宿主病(GVHD)に対する医師主導治験が始まっています。

成果と今後の展望

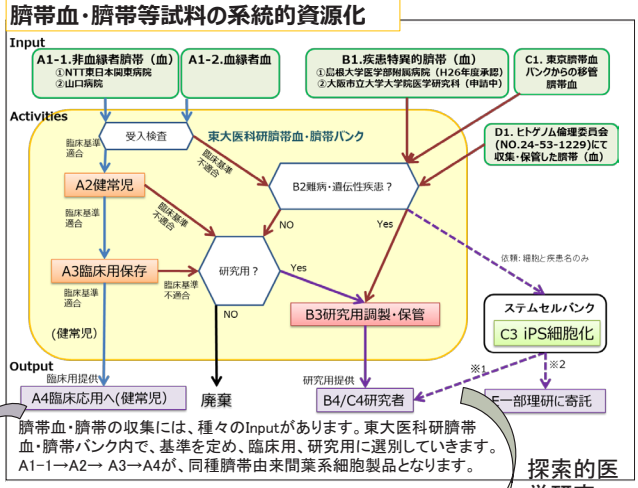
臍帯由来ＭＳＣの特徴と利点



特徴	利点
①採取が容易。 ②ドナーへの身体的負担無し。 ③トレーサビリティー 確保可能。 ④増殖能が高い。 ⑤免疫抑制能と低抗原性(HLA-DRがIFN-γ存在下でも陰性)。 ⑥組織修復能。 ⑦臍帯組織凍結可能	①国産安定供給実現。 ②倫理的障壁低い。 ③安全性向上。 ④低価格実現へ。 ⑤免疫疾患への応用。 ⑥組織障害疾患応用 ⑦適合ユニットのみ製品化→低価格化へ

臍帯由来MSCは、炎症や組織障害部位へ遊走して、抗炎症効果や組織修復能を発揮する病態に応じた多角的機能を持っています。また、①から⑦に掲げるような特徴と利点があります。

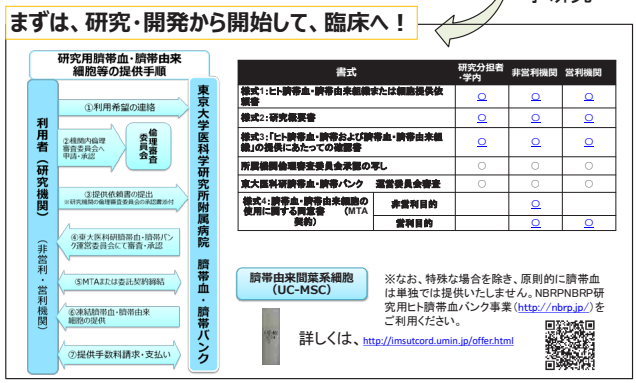
臍帯血・臍帯等試料の系統的資源化



臍帯血・臍帯の収集には、種々のInputがあります。東大医科研臍帯血・臍帯バンク内で、基準を定め、臨床用、研究用に選別していきます。A1-1→A2→ A3→A4が、同種臍帯由来間葉系細胞製品となります。

探索的医学研究へ

まずは、研究・開発から開始して、臨床へ！



書式	研究分担者・学内	非営利機関	営利機関
様式1：ヒト臍帯血・臍帯由来細胞または細胞提供依頼書	○	○	○
様式2：研究概要書	○	○	○
様式3：「ヒト臍帯血・臍帯および臍帯血・臍帯由来細胞」の提供にあたっての確認書	○	○	○
所属機関倫理審査委員会承認の写し	○	○	○
東大医科研臍帯血・臍帯バンク　運営委員会審査	○	○	○
様式4：臍帯血・臍帯由来細胞の使用に関する同意書（MTA契約） 非営利目的		○	
様式4：臍帯血・臍帯由来細胞の使用に関する同意書（MTA契約） 営利目的		○	○

臍帯由来間葉系細胞（UC-MSC）

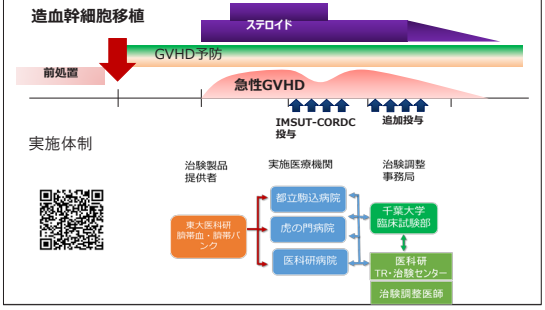
※なお、特殊な場合を除き、原則的に臍帯血は単独では提供いたしません。NBRPNBRP研究用ヒト臍帯血バンク事業（http://nbrp.jp/）をご利用ください。

詳しくは、http://imsutcord.umin.jp/offer.html

本製品の採取から提供まで

臨床展開

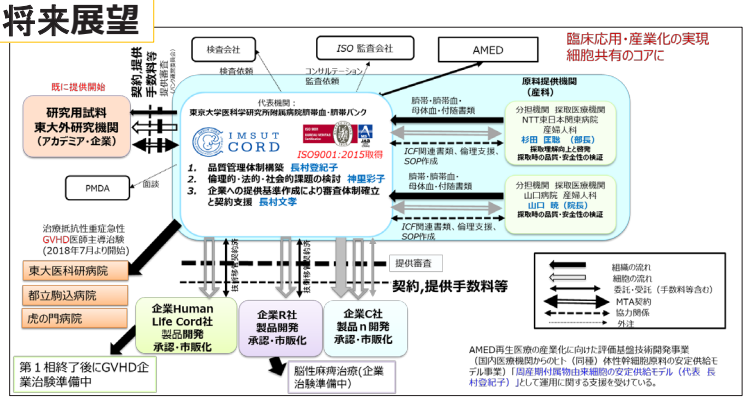
治療抵抗性重症急性GVHDに対する臍帯由来間葉系細胞を用いた医師主導治験概要



造血幹細胞移植後にステロイド治療に抵抗性のGVHD（皮疹、黄疸、下痢等）が発生した時に、IMSUT-CORDを週2回静脈内投与します。主要評価項目は、安全性、副次評価項目は有効性で、投与後11週間観察します。臨床試験内容はUMIN-CTR(UMIN000032819)で検索できます。

AMED再生医療実用化研究事業企業の協力を得ながらプロトコールを組む医師主導治験「同種臍帯由来間葉系細胞を用いた重症急性移植片対宿主病に対する医師主導治験を目指した研究（代表　長村登紀子）」として支援を受けている。

将来展望



AMED再生医療の産業化に向けた評価基盤技術開発事業（国内医療機関からの ヒト（同種）体性幹細胞原料の安定供給モデル事業）「臨床期付属物由来細胞の安定供給モデル（代表　長村登紀子）」として運用に関する支援を受けている。

拠点名

慶應義塾大学
慶應義塾大学病院

再生組織の強度制御法を用いた臍帯由来人工血管の開発

Pendred症候群/DFNB4に対するシロリムス少量療法の
単施設二重盲検並行群間比較第Ⅰ／Ⅱa相医師主導治験

腸管上皮再生作用を特長とする
『インジゴ潰瘍性大腸炎カプセル』の治験開始に向けた研究開発

レーザー共振周波数解析を用いた、
脊椎、人工関節インプラント設置強度評価法の開発

SERS imaging技術を駆使した薬剤耐性がん診断システムの開発

X線視認性を有する肝臓がん治療用の
新規生分解性マイクロビーズ開発

放射線医学・材料工学・免疫学が融合した抗腫瘍免疫活性の
増強手法に基づく、がんの新規複合免疫療法の開発

慶應義塾大学病院における臨床研究に関する新たな支援体制の構築
～よろず相談始めました～

臨床研究監理センターの設置とその機能

慶應義塾大学拠点における再生医療等支援部門の新設と
細胞培養加工施設による支援

慶應義塾大学
Keio University

石川義弘*1、横山詩子*3、宮城悦子*2、須郷慶信*2、倉澤健太郎*2

*1横浜市立大学循環制御医学
*2横浜市立大学生殖生育病態医学
*3東京医科大学細胞生理学

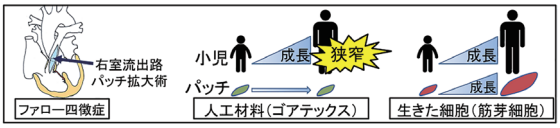
再生組織の強度制御法を用いた臍帯由来人工血管の開発

要約

本研究ではヒト臍帯から強度と弾性を持つ人工血管を作製し、先天性心疾患の患児に提供する。患児は生後数ヵ月で大血管修復手術を必要とし、人工材料を用いた血管パッチが使用される。しかしながら、人工素材が成長しないため、手術後に患児の成長とともに再狭窄が出現する。我々は細胞播種と周期加圧を交互に繰り返すことにより、人工材料を使わずに生きた細胞のみで、弾性と剛性を有する人工血管を作成する技術を開発した。本研究では、この人工血管作製（周期加圧）技術を、患児の臍帯より分離した臍帯血管平滑筋細胞に適用する。患児自身の臍帯を使用するため、免疫拒絶を回避することができ、患児の発育と共に成長することが期待され、再手術が不要になると考えられる。

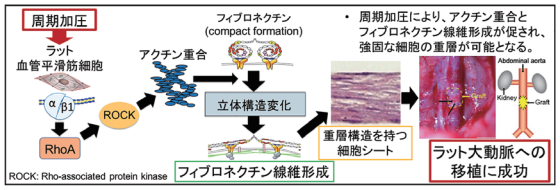
背景

ファロー四徴症を含む先天性心疾患の手術では、小児の成長に伴う人工材料の狭窄が問題となる。



我々は、培養細胞に周期加圧を行うことで、細胞のみで血管グラフトを作製する技術を開発した。

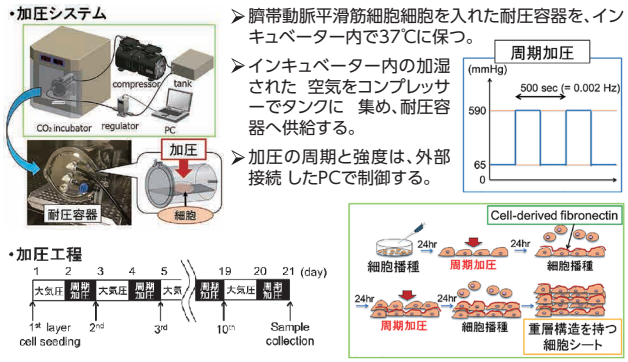
(Yokoyama U, et al. Scientific Report, 2017)



目的

患児の臍帯に周期加圧を応用し、生きた細胞のみから血管グラフトを作製する。

方法



結果

図1.周期加圧により、10層のヒト臍帯由来血管グラフトを作製できた

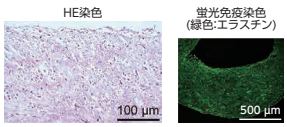


図2.周期加圧中の培地中酸素分圧の測定に成功

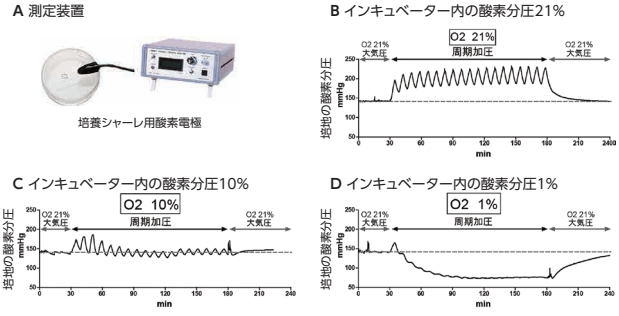


図3.周期加圧と低酸素培養の併用により強度が高い血管グラフトを作製した

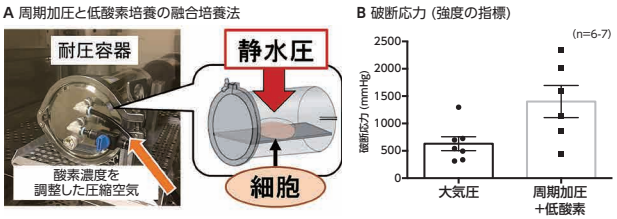
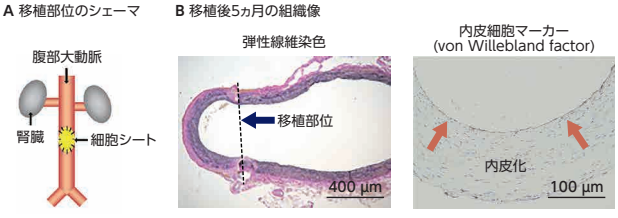


図4.周期加圧と低酸素培養の併用により作製した血管グラフトはラット大動脈に移植可能であった



結語

- 臍帯より血管グラフトを作製できた。
- 周期加圧中の酸素分圧の測定方法を開発した。
- 周期加圧と低酸素により強度の強い血管グラフトの作製に成功し、ラットの大動脈に移植可能であった

慶應義塾大学病院臨床研究推進センター Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR)
問い合わせ先：横浜市立大学循環制御医学 TEL：045-787-2575、e-mail：junseiri@yokohama-cu.ac.jp

慶應義塾大学
Keio University

研究代表者：小川郁、治験責任者：藤岡正人
慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科学教室

Pendred症候群/DFNB4に対するシロリムス少量療法の単施設二重盲検並行群間比較第Ⅰ/Ⅱa相医師主導治験

要約

本邦4,000人の稀少疾患であるPendred症候群/DFNB4（以下PDS）は、①頻発するめまい発作，②変動しながら進行する難聴，③甲状腺腫を3徴候とする治療法不在の難治性疾患で、その内耳障害はQOLを著しく低下させる。動物モデル不在の本疾患に対し、我々はiPS細胞創薬のアプローチで、「凝集体形成による蝸牛変性疾患」という新規病態概念を発見し、治療薬候補とその標的を同定し、推定最小有効濃度を決定することで、本疾患の難聴・めまいに対するシロリムス少量療法の可能性を見出し、現在、医師主導治験を行っている。
本発表ではこの日本発・世界初のiPS細胞創薬による難聴治療法導出研究の現況を報告する。

治験開始までの開発背景

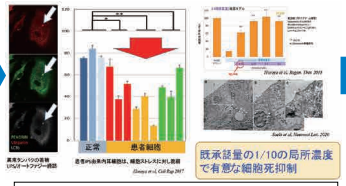
Pendred症候群/DFNB4（*SLC26A4*関連疾患）

原因遺伝子が陰イオン交換輸送体
→チャネル病と考えられていた

※マウスモデルは胎生期のチャネル異常による内耳奇形から生じる難聴
※ただしヒト変異を導入したマウスでは難聴が再現されない（種差の存在を示唆）

2013～

AMED 疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究・慶應義塾大学拠点



既承認量の1/10の局所濃度で有意な細胞死抑制

変異タンパクの細胞内凝集体形成を伴うストレス脆弱性→「蝸牛変性疾患」の提唱

※霊長類コモンマーモセットの蝸牛では本遺伝子産物は膜上に移行しない

2018～

難聴の治療としては世界初のiPS細胞創薬

医師主導治験：
Pendred症候群の内耳障害（めまい・難聴）に対する少量シロリムス療法

単施設二重盲検Phase I/IIa医師主導治験
慶應義塾大学病院で実施（耳鼻咽喉科・小児科、臨床研究推進センター）
※私大唯一の臨床研究中核病院
7歳～50歳
16例（うち4例がプラセボ）
トラフ値を測定。、血中濃度を調整

- 対象：*SLC26A4*遺伝子検査でPDSと診断され、変動する内耳障害を有する外来患者
- 主要評価項目：安全性及び忍容性
- 副次評価
  聴力およびめまい症状への有効性を探索

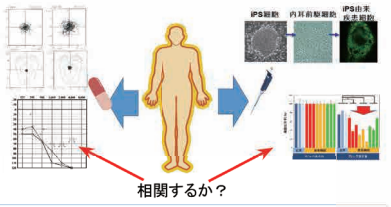
本臨床試験の特徴とこれまでの成果（PENDLRA試験）

出口企業：ノーベルファーマ株式会社
（実薬，偽薬を含む治験薬の無償提供）

遺伝学的検査（保険診療）に紐付いた疾患レジストリからの症例リクルート

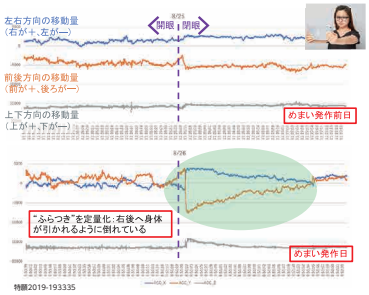
変動する症候に対するIoT技術を駆使した自宅連日データ測定（バーチャル治験）

iPS細胞由来内耳細胞での薬効と症例における臨床的効果の比較

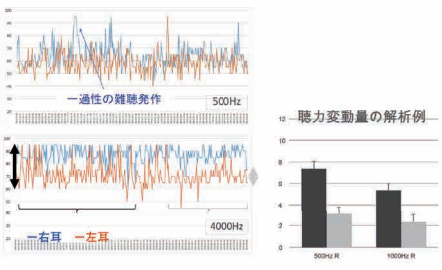


①疾患iPS技術による治療効果予測：コンパニオン診断への応用
各症例からiPS細胞を経て内耳細胞を作成し、in vitroで事前薬効判定が可能か？
②iPS創薬研究でのin vitro研究の意義そのものの検証：
内耳変性疾患における疾患iPS創薬でのin vitro薬効評価が非臨床POCとして妥当か？

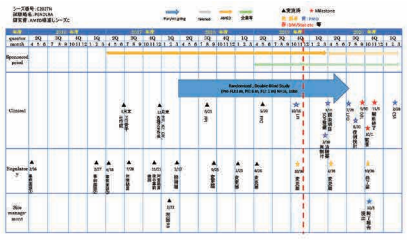
IoTデバイスにより“ふらつき”を生体量として定量化し自宅で測定



連日測定生体量から得られるビッグデータを用い，症状の変動を評価



治験開始～CSR作成までのスケジュール



日本発のiPS細胞技術を，難聴領域の創薬に応用した萌芽的かつ挑戦的な研究を行っている。
本技術の創薬領域への応用の裾野は広く，本研究においてもこれまでに ①病態解明 ②薬剤スクリーニング ③推定最小有効濃度決定 へと適用し，さらに④コンパニオン診断薬 への応用を検討中である。

慶應義塾大学病院臨床研究推進センター Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR)
問い合わせ先：藤岡正人 (mtfuji@keio.jp)、藤木勇人(yfujiki2@keio.jp)

慶應義塾大学
Keio University

吉松裕介*1、寺谷俊昭*1、川上宏智*2、西村秀雄*3、
杉本真也*1、三上洋平*1、筋野智久*1、長沼誠*1、金井隆典*1

*1慶應義塾大学医学部内科学（消化器） *2森下仁丹株式会社 *3神戸医療産業都市推進機構

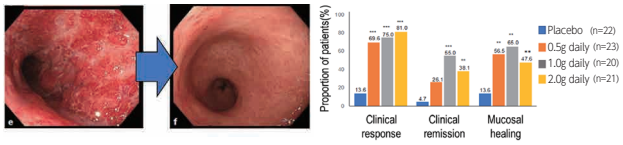
腸管上皮再生作用を特長とする『インジゴ潰瘍性大腸炎カプセル』の治験開始に向けた開発研究

要約

生薬『青黛』の潰瘍性大腸炎（UC）に対する高い有効性が示された。青黛は管理されない食品として用いられており、肺動脈性肺高血圧症をはじめとする有害事象が問題となっている。しかるに、本邦規制上で医薬品としての承認は困難である。そこで、有害事象を軽減した有効な創薬を目指し、青黛の有効成分であるインジゴを主薬とし、大腸のみにデリバリーするように設計されたインジゴ潰瘍性大腸炎カプセル（IndUC）を開発することとした。UCは対象患者が多く、有用で安価な本剤の早期上市は急務であり、FIHを目指して本研究を進めている。

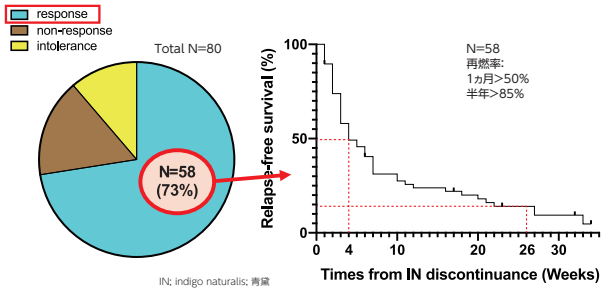
研究背景

①UC治療における寛解導入療法として青黛の高い有効性



Naganuma M, et al. Gastroenterology 2018

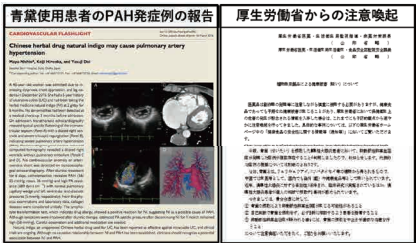
②青黛投与中止後のUC患者の予後（継続治療の必要性）



IN; indigo naturalis; 青黛

Unpublished data

③青黛の長期投与に対する安全性の懸念（安全な治療薬開発の必要性）



✓医師主導のもと実施したRCTではPAH発症報告なし。

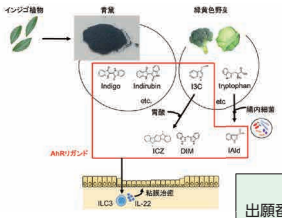
✓ほとんどのPAH発症例において青黛は半年以上の長期投与であった。

✓青黛が原因とされるPAHは可逆的である可能性が示された。

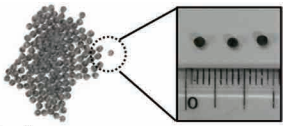
（平成29年度青黛有害事象実態調査班）

IndUCの開発

①有効成分を純化したドラッグデリバリーシステム（IndUC）の開発



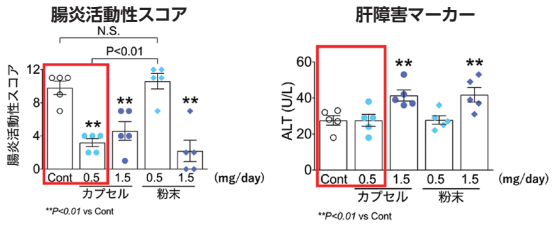
Sugimoto S et al, J Gastroenterol 2016



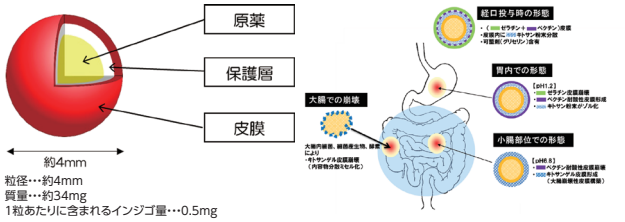
粒径…約1.9mm
質量…約3.9mg
1粒あたりに含まれるインジゴ量…100μg

【特許権等知的財産権の取得】
出願番号:PCT/JP2019/001002
出願日:2019年1月16日（優先日 2018年1月16日）
出願人:学校法人慶應義塾、公益財団法人神戸医療産業都市推進機構、森下仁丹株式会社

②非臨床POCの取得



③FIHに向けたIndUCの改良



粒径…約4mm
質量…約34mg
1粒あたりに含まれるインジゴ量…0.5mg

企業導出に向けた開発推進

①PMDA事前面談（2019.6.21）

✓治験薬の品質・製剤規格面については、特に懸念事項がなく、対面助言は不要との見解を得た。

✓非臨床安全性試験については、詳細を含めた相談の結果、今後の工程が明確になった。

✓薬物動態試験成績が得られた段階で、第1相試験（単回投与試験）の計画の妥当性について対面助言が必要であり、2020年10月を目安に対面助言が実施できるよう計画を組む。

②企業との連携状況

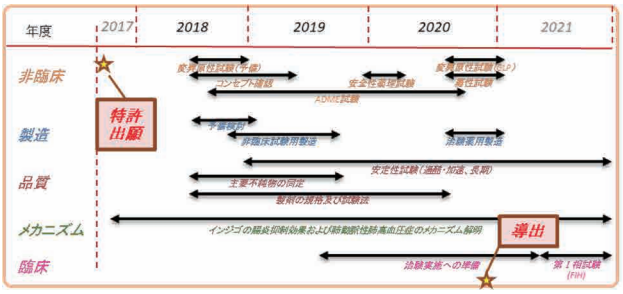
導出予定企業とは、本研究開発の進行状況について本学より随時報告の上で情報提供しており、治験届が受理された段階で開発継承の交渉を開始する。

③臨床研究中核病院におけるARO機能の活用状況

✓PMDA事前面談の支援:PMDAの提出書類準備、事前協議（4回の照会事項対応）を実施し、対面助言に近い相談を実現した。（治験薬の品質・規格については対面助言が不要となる）

✓原薬製造、ADME試験の委託支援:委託企業と、内容の検討、契約対応、業務管理を担っている。

✓その他、開発戦略、スケジュール管理、定期面談、報告書作成支援を行い、順調に研究開発が進められるよう適宜対応している。



ARO機能 → EAPharma

【FIHのプロトコル骨子】
a) 対象:健康成人（入院）
b) 投与量:1mg、3mg、10mg、20mg、40mg
c) 投与経路:経口（単回）
d) 被験者数:40名（1群 6名+プラセボ 2名×5群）
e) 評価:安全性及び薬物動態学的パラメータ

慶應義塾大学病院臨床研究推進センター Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR)
問い合わせ先：慶應義塾大学医学部内科学（消化器） 吉松 裕介 (e-mail：yyyy1y8yyyy@keio.jp TEL：03-5363-3790)

慶應義塾大学
Keio University

中島大輔*1、菊池駿介*1、三上勝大*2、名倉武雄*1
1慶應義塾大学医学部整形外科学教室、
2近畿大学生物理工学部 医用工学科

レーザー共振周波数解析を用いた、脊椎、人工関節インプラント設置強度評価法の開発

要約

・整形外科インプラント手術は昨増加傾向にあるが、執刀医の手感覚のみで手術が行われ確固たる設置強度評価法が無い。
今回我々は上記問題解決のため定量的設置強度評価法であるレーザー共振周波数解析法(Laser resonance frequency analysis: Laser-RFA)を開発した。

**Laser-RFAは非侵襲的、非接触かつ反復性、再現性に優れ、
L-RFAの開発により新規インプラント開発や術中dicision makingの一助となる可能性がある。**

Introduction / Pain

✓整形外科インプラント手術は昨増加傾向にあるが、**執刀医の手感覚のみ**で手術が行われ**確固たる設置強度評価法が無い。**

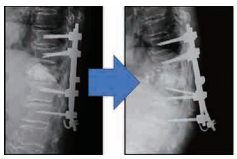
-Kwok et al. Spine 1996 -Battura et al. Clin Biomechanics 2006

✓術中初期固定強度の定量評価が出来ず、**適切な固定強度や緩み発生のリスク研究が進展しない**現状がある。

-Lonstein, J et al. JBJS 1999 -Patel, V et al. JOR 2003

脊椎インプラント手術

術後破綻率:10～20% *-Kwok et al. Spine 1996 -Battura et al. Clin Biomechanics 2006*　再手術率:40% @US *-Yagi et al. Spine 2018*


椎体骨折手術破たん例

スクリュー緩み例

Solution / Technology

無侵襲、再現性に優れる定量的設置強度評価法:レーザー共振周波数解析法(Laser resonance frequency analysis: Laser-RFA)を開発!

Laser RFA

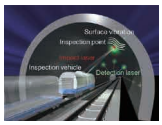
共振周波数解析とは…

何らかの方法で対象に外力を与え振動を惹起させ音などで振動を発生させる。

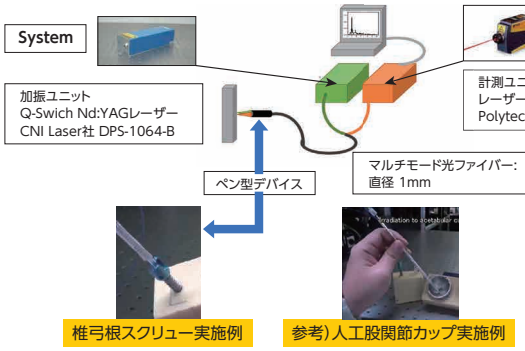
共振する周波数を取得する。

打音法

レーザー使用例) **トンネル壁健全性評価**



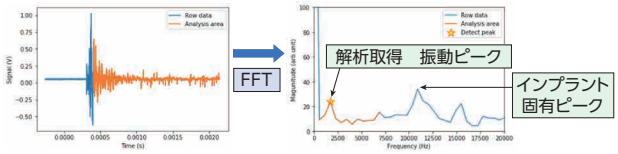
-S. Kurahashi et al. J Rem Sens 2018
-K. Mikami et al. J App Physics 2017



RFA demo movies

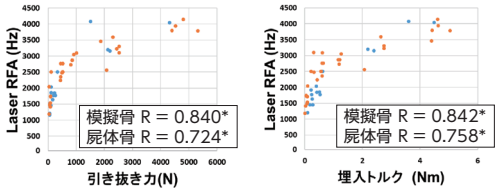
椎弓根スクリュー　人工股関節カップ

波形データ:振動時間減衰波形を取得



約11000Hzの帯域にてインプラント固有のピークを確認した。 → 1000-10000Hzの範囲での最も強い強度の周波数を**共振周波数**と定義した。

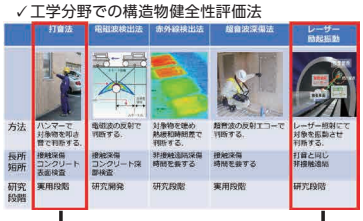
試験力間の検討



従来法:引き抜き力/埋入トルクともに、模擬骨、屍体骨両者においてLaser-RFAと高い相関を示した。 → Laser-RFAは椎弓根スクリュー設置強度を測定しえた。

Discussion

✓工学分野での構造物健全性評価法



唯一実用: 外力を用手的に与え音で固定強度を診断 → 進化 → 外力をレーザーで与え振動周波数をレーザーにて診断

✓各手法の特徴

	侵襲性	反復性	再現性	接触性
引き抜き力 [N]	×	×	×	×
埋入トルク [Nm]	○	×	×	×
磁力RFA [ISQ]	○	○	○	×
Laser-RFA [Hz]	○	○	○	○

✓今回**ペン型デバイス**でのLaser伝送を可能としたため、ユーザビリティにも優れた手法となった。

✓Laser-RFAは非侵襲的、非接触かつ反復性、再現性に優れ、L-RFAの開発により**新規インプラント開発や術中decision making**の一助となる可能性がある。

事業開発戦略

Step1
- **設置強度評価診断システムの認証取得と臨床現場への導入**
  - QMS準拠システムデザインの完成とプロトタイピングの熟成: 臨床試験の準備
  - 臨床試験の完了と薬事認証取得
  - 臨床現場への導入と整形外科インプラント設置強度評価・診断機器としてのデファクト化

Step2
- **インプラントメーカとの協業の実現**
  - Augmentation screwとコンパニオン診断技術L-RFAによる臨床試験と認証取得
  - インプラントメーカーとの協業の実現

Step3
- **L-RFAを基盤にした技術製品基盤の拡大と新製品事業**
  - 術後の設置強度測定診断手法の開発
  - L-RFA測定に合致した新しいインプラント製品の開発

慶應義塾大学病院臨床研究推進センター Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR)
問い合わせ先: 慶應義塾大学医学部整形外科学教室　中島大輔 nakashima@keio.jp 03-5363-3812 (62733)

慶應義塾大学
Keio University

菱木貴子*1、平岡伸介*2
*1慶應義塾大学病院　臨床研究推進センター
*2国立がん研究センター中央病院

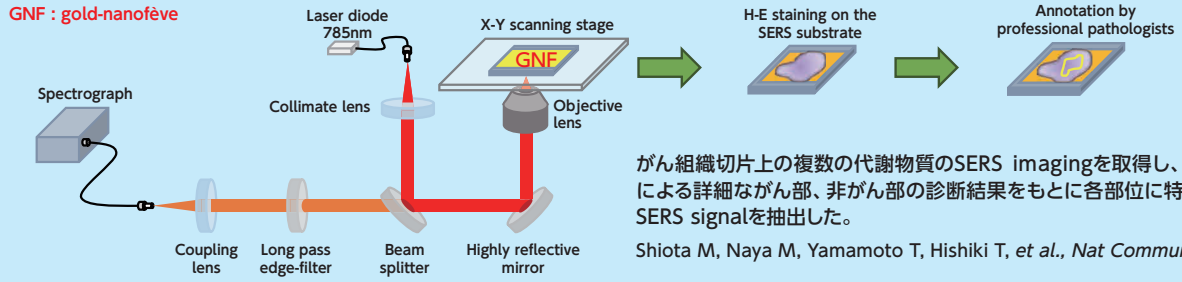
SERS imaging技術を駆使した薬剤耐性がん診断システムの開発

要約

シスプラチン等の白金製剤は抗がん剤化学療法の中心的薬剤であるが、多くの患者で耐性が確認されておりその効果にはばらつきがある。本研究では、白金製剤に対する薬剤耐性機構の解明と耐性マーカー分子の同定を目指し、表面増強ラマンイメージング（SERS imaging）技術を駆使した代謝物質解析により検討を行う。

表面増強ラマンイメージング（SERS imaging）

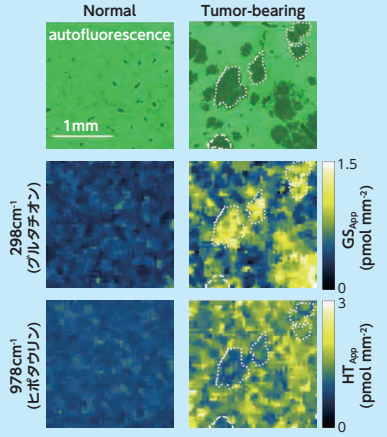
金ナノ粒子造形技術を駆使した近赤外レーザー励起による表面増強ラマンイメージング



がん組織切片上の複数の代謝物質のSERS imagingを取得し、病理医による詳細ながん部、非がん部の診断結果をもとに各部位に特異的なSERS signalを抽出した。

Shiota M, Naya M, Yamamoto T, Hishiki T, *et al., Nat Commun,* 2018

ヒト大腸がん細胞株HCT116の免疫不全NOGマウスへの異種細胞移植モデルにおけるSERS imaging



グルタチオンはがん部（白破線内）、ヒポタウリンはがん周辺部に多い

ヒト大腸がん細胞株を免疫不全マウスの脾臓に移植してできる異種移植肝転移モデルのがん部を含む組織切片のSERS imagingより、抗酸化物質の一つである還元型グルタチオン（GS）由来の波数を示す298cm^{-1}、同じく抗酸化物質であるヒポタウリン（HT）を反映する978cm^{-1}のSERS imagingを抽出した 。

画像上で行ったがんの診断所見（白破線内ががん部）と照らし合わせた結果、大腸がん肝転移モデルではがん部にグルタチオンが豊富に検出できる一方、ヒポタウリンはがんの外側の肝臓実質に存在することが示された。

Shiota M, Naya M, Yamamoto T, Hishiki T, *et al., Nat Commun,* 2018

薬剤耐性マーカーの探索を目的としたヒト卵巣がん術後凍結組織検体を用いたSERS imaging

「薬剤耐性卵巣がんである明細胞腺がん」と「薬剤効果が高い漿液性がん」のSERS imagingの比較から薬剤耐性マーカー分子を探索した。

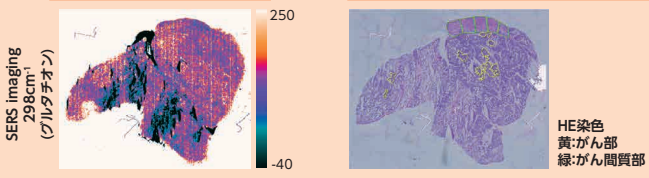
国立がん研究センターバイオバンクのヒト卵巣がん術後凍結組織検体の中から、「薬剤耐性卵巣がんである明細胞腺がん」15症例と「薬剤効果が高い漿液性がん」16症例の検体を抽出。

→ SERS imaging技術を駆使し、明細胞腺がん、漿液性がんそれぞれに特異的なSERS signalを抽出。

→ SERS imaging後の基板をHE染色し、研究協力者である病理専門医の平岡伸介によるがん部とがん間質部の診断を詳細に実施。各部位ごとに特異的なシグナルを検証。

→ 薬剤耐性マーカー分子を同定。（2019年9月特許出願済み）

→ 薬剤耐性マーカー分子による耐性のメカニズム解明を目指し研究継続中。



慶應義塾大学病院臨床研究推進センター　Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR)
問い合わせ先：臨床研究推進センター　菱木貴子 (htakako@keio.jp)

慶應義塾大学
Keio University

長谷部光泉*1,*2,*3、岡本穣*2、尾藤健太*2、松本知博*1,*2、堀田篤*2
*1東海大学医学部専門診療学系画像診断学、*2慶應義塾大学理工学部機械工学科、*3慶應義塾大学医学部

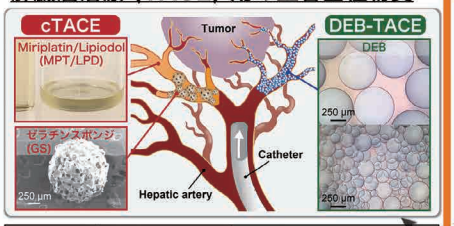
X線視認性を有する肝臓がん治療用の新規生分解性マイクロビーズ開発

要約

肝動脈化学塞栓療法 (TACE) では，肝動脈に塞栓物質を注入することで血流を止め，腫瘍を壊死させる．本研究では，日本発祥のcTACEと欧米で発展したDEB-TACEの利点を融合させ，X線視認性と生分解性を有する血管塞栓マイクロビーズを作製した．これにより，体内に残存せず，術中・術後の塞栓状況がX線により視認でき，より安全なTACEが可能となる．

Introduction

肝臓癌治療 (TACE) 用の血管塞栓物質



MPT/LPD	GS	DEB
–	✕ (1～2 mm) 粒子径	○ (～500 μm)
近位部での塞栓によって，**正常組織の虚血や合併症**につながる．		腫瘍内血管のみを選択的に塞栓可能．
○ (6500 HU)	✕ (～100 HU) X 線視認性	✕ (～100 HU)
LPD の塞栓箇所は把握できるが，GS は視認性がなく**塞栓の制御が困難**．	カテーテル LPD 意図しない流入	意図しない血管に流入した際に生じる**合併症が予測できない**．
–	○ (30 日程度) 生分解性	✕ (永久塞栓)
治療後に血流回復することで合併症の重篤化が防がれる．	血流の回復	永久塞栓 意図しない血管に流入した場合，**致死的な合併症**を生じる．

適切な粒子径，X 線視認性，生分解性を持つ塞栓物質は存在しない．

Concept

cTACE と DEB-TACE を融合した低侵襲血管塞栓ビーズの開発

均一な粒子径　X 線視認性　生分解性

MPT/LPD/PCL 材料

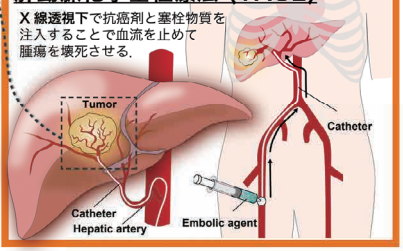
Miriplatin 溶出性油性造影剤　＋　生分解性ポリマー

Miriplatin/Lipiodol (MPT/LPD)　Polycaprolactone (PCL)

Application

肝動脈化学塞栓療法 (TACE)

X 線透視下で抗癌剤と塞栓物質を注入することで血流を止めて腫瘍を壊死させる．



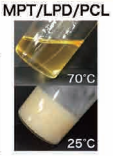
Experiments

MPT/LPD/PCL ビーズの作製

1. MPT/LPD/PCL 材料の作製

Sample name	MPT/LPD : PCL (w : w)	PCL morecular weight M_n (g/mol)
50-10k	50 : 50	10,000
50-45k	50 : 50	45,000
30-45k	70 : 30	45,000

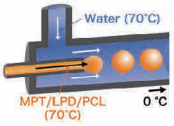
MPT/LPD/PCL



2. マイクロビーズの作製

同軸型マイクロ流体デバイスにより MPT/LPD/PCL をビーズ状に成形した．

MPT/LPD/PCL : Q_d	0.1 mL/min
水 : Q_c	150, 200, 250, 300 mL/min
Q_c/Q_d	1500, 2000, 2500, 3000



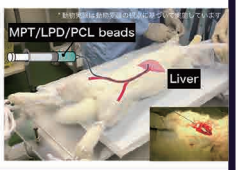
In vitro 評価

- X 線視認性評価 →CT 値測定
- 生分解性評価 →重量減少率測定
- 薬剤溶出性評価 →MPT 溶出率測定

In vivo 評価

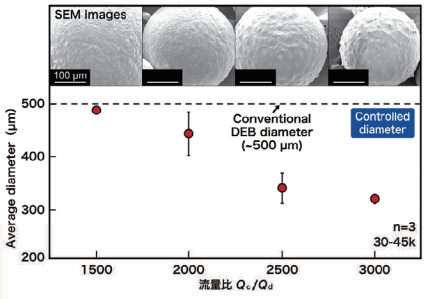
日本白色ウサギの肝動脈を塞栓

- X線視認性評価 →塞栓後の CT 画像撮像
- 生体内分解性評価 →塞栓箇所への造影剤の注入

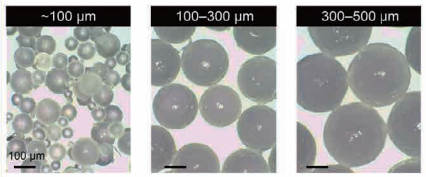


Results and Discussion

形状観察・粒径測定



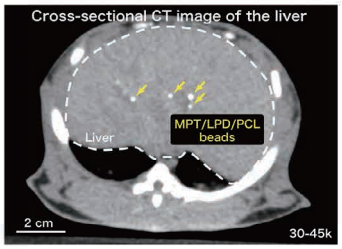
Q_c/Q_d の増加に伴い，粒径が 490 μm から 320 μm に減少し，**500 μm 以下**での粒径制御に成功した．



MPT/LPD/PCL ビーズは粒径ごとに容易にふるい分けることができた．

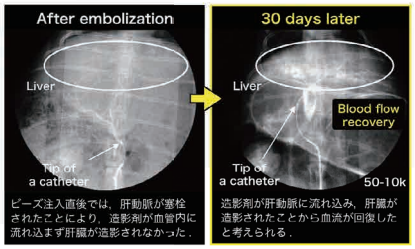
MPT/LPD/PCL マイクロビーズの作製に成功した．

肝動脈塞栓後の CT スキャン



ウサギ体内でも CT 画像を撮像することで塞栓箇所の把握が可能であった．

肝動脈塞栓後の血管造影

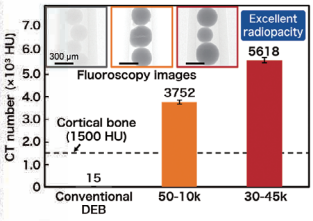


ビーズ注入直後では，肝動脈が塞栓されたことにより，造影剤が血管内に流れ込まず肝臓が造影されなかった．

造影剤が肝動脈に流れ込み，肝臓が造影されたことから血流が回復したと考えられる．

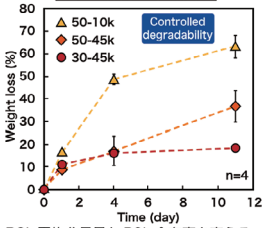
塞栓から **30 日以内で血流が回復**したことから，50-10k は **30 日以内で分解**したことが示唆された．

X 線 CT 値測定



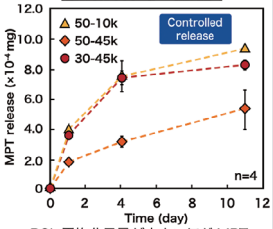
CT 値は人体で最も高い皮質骨 (1500 HU) を上回り，**優れた X 線視認性**を示した．

重量減少率測定



PCL 平均分子量と PCL 含有率を変えることで**分解速度を制御**することができた．

薬剤溶出量測定



PCL 平均分子量が小さいほど MPT 溶出速度が速かった．

***In vitro*，*in vivo* で MPT/LPD/PCL マイクロビーズの X 線視認性と生分解性が確認できた．**

Conclusion

X 線視認性と生分解性を有する MPT/LPD/PCL ビーズは肝臓癌治療用の低侵襲な新規 DEB としての応用が期待される．

慶應義塾大学病院臨床研究推進センター Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR)
問い合わせ先：東海大学医学部専門診療学系画像診断学・教授 長谷部光泉　hasebe@tokai-u.jp

慶應義塾大学 Keio University
産総研
孫略*1、王秀鵬*1、十河友*1、辻典子*2、伊藤敦夫*1
*1産業技術総合研究所生命工学領域健康医工学研究部門生体材料研究グループ
*2産業技術総合研究所生命工学領域バイオメディカル研究部門

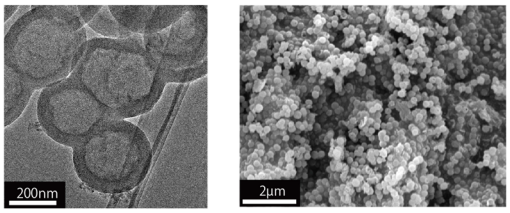
放射線医学・材料工学・免疫学が融合した抗腫瘍免疫活性の増強手法に基づく、がんの新規複合免疫療法の開発

要約

- チェックポイント阻害剤(ICI)など、がん免疫治療に注目が集まっているが、ICI単剤の奏効率は20～30%にとどまっており、複合免疫治療の重要性が指摘されている。
- 我々は、様々ながん治療法と組み合わせ可能な、**がん免疫刺激アジュバント「中空メソポーラスシリカナノ粒子」(Hollow Mesoporous silica nano-particle; HMS)** を合成した(Xiupeng Wang, et al. Angew. Chem. Int. Ed.2016; 55: 1899 –1903)。
- 放射線治療、がん抗原とHMSを組み合わせることで、単独治療より抗腫瘍免疫が活性化し、より高い治療効果が期待できる。

1. 中空メソポーラスシリカナノ粒子(HMS)とは

◆当研究室が開発した中空メソポーラスシリカ粒子(HMS)



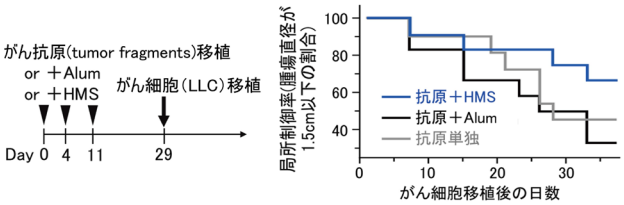
◆HMSの特徴

数nmのメソ孔を有し、比表面積が大きい(1gでテニスコート4面分の面積)
→抗原やDAMPsを吸着する
直径200nmの球体で、均一なサイズ、形状を有する
→抗原提示細胞に効率的に取り込まれる
} 免疫賦活能
成分の99.9%が二酸化ケイ素(SiO_2)で、有機成分のコンタミが無い
→高い生体適合性(低毒性)

2. HMS × がん抗原

◆がんワクチン療法の「アジュバント」としてのHMSの有用性の検証

Xiupeng Wang, et al. Angew. Chem. Int. Ed.2016; 55: 1899 –1903



➤「がん抗原+HMS」ワクチンは、「がん抗原+Alum」や「がん抗原単独」より腫瘍増大を抑制

3. HMS × 放射線治療

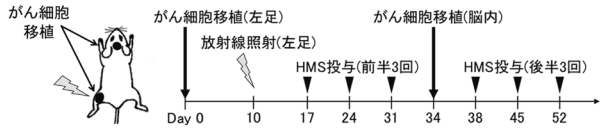
◆なぜ放射線治療と組み合わせるのか

- 放射線により免疫原性細胞死(immunogenic cell death)が誘導され、抗原やダメージ関連分子パターン(DAMPs)が放出される。
- 放射線治療の副作用が小さい(免疫機能にダメージがない)

➤ 放射線治療後の腫瘍局所にHMSを投与すれば、HMSが抗原やDAMPsを吸着し、これらが効率的に抗原提示細胞に取り込まれ、抗腫瘍免疫の活性化につながる

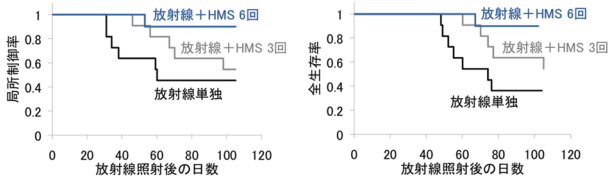
◆マウス脳腫瘍GL261を用いた実験 (筑波大学との共同研究)

左足の腫瘍に放射線を照射後、HMSを3～6回局注した。また、免疫の賦活化により遠方での腫瘍生着が抑制されるか検討するため、脳内に腫瘍を移植した。



【局所制御期間】
左足の腫瘍が0.5cm³を超えるまでの期間

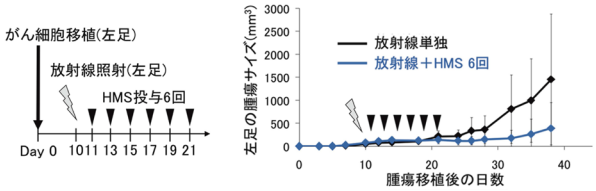
【全生存期間】
マウス死亡までの期間:脳内腫瘍増大が原因



➤ 放射線+HMSの併用は、局所腫瘍の増大を抑制&離れた部位での腫瘍の生着も抑制

◆マウス大腸がんCT26を用いた実験

左足に腫瘍を移植し、放射線を照射後、HMSを6回局注した。



➤ 放射線+HMSの併用は放射線単独より、腫瘍の増大を抑制

◆今後の予定

- 治療プロトコルの確立
- 免疫活性化メカニズムの解明
- 安全性試験
- 医師主導臨床研究

} 非臨床POCの取得

【知財】

- 王秀鵬等 特許 5999639 免疫刺激因子担持微粒子 2013/07
- 王秀鵬等 特開 2017-048180 メソポーラスシリカ粒子(審査中) 2015/03

慶應義塾大学病院臨床研究推進センター Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR)
問い合わせ先: 孫 略 (産業技術総合研究所健康医工学研究部門) lue.sun[at]aist.go.jp
王秀鵬 (産業技術総合研究所健康医工学研究部門) xp-wang[at]aist.go.jp

慶應義塾大学
Keio University

長井祐志、萩村一人、林珠季、田中英雅、光永明弘、水野好崇、
松嶋由紀子、三浦公嗣、副島研造、佐谷秀行

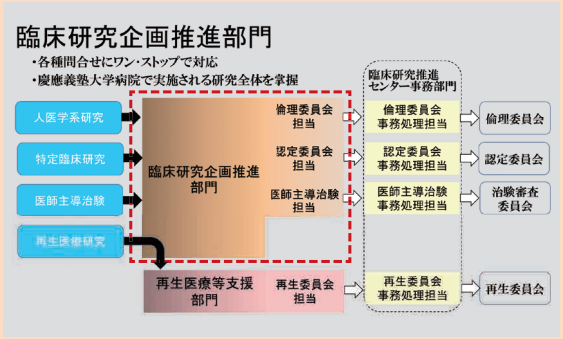
慶應義塾大学病院　臨床研究推進センター

慶應義塾大学病院における臨床研究に関する新たな支援体制の構築
～よろず相談始めました～

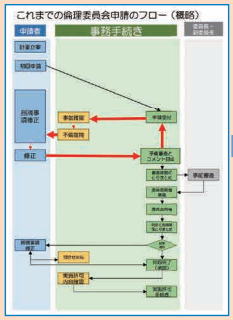
要約

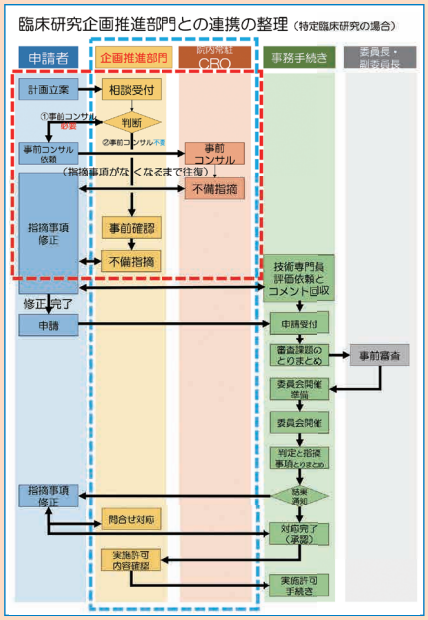
臨床研究の実施に際し、研究者は様々な問題を解決しなければならないが、これまで当院では問題の種類ごとに対応する窓口が異なっていた。また臨床研究法の施行に伴い、益々手続きが煩雑になっていることなどから研究者の様々な相談に応じ、研究者および窓口担当者の負担軽減と、速やかな研究実施につなげることを目的に、2019年7月に「**臨床研究企画推進部門**」を新設した。本ポスターでは相談体制や運用フロー、これまでの対応状況について紹介する。

【相談体制の「これまで」と「現在」】
これまで、研究者からの相談には“人を対象とする医学系研究”、“特定臨床研究”、“再生医療研究”および“医師主導治験”に係る各審査委員会が窓口となりそれぞれ回答していた。これを、専門家がOneStopで相談に応じる体制(「よろず相談」)に変更した。　よろず相談枠

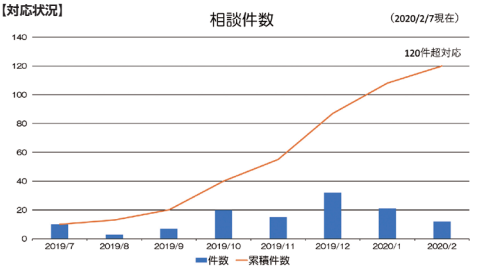


【各種委員会　申請・承認までのフローの変遷(例)】

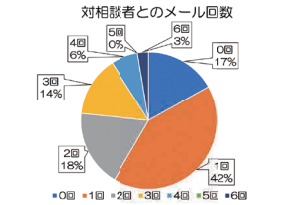




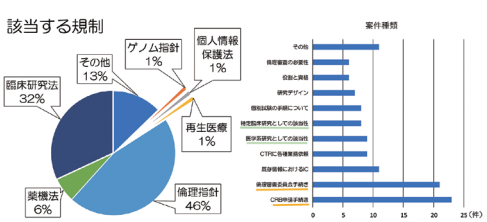
【対応状況】



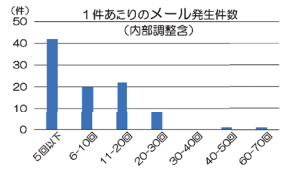
・2020年2月初時点で合計120件、月平均20件、最大32件/月
・月内の相談件数はほぼ一定
・なお年度末は定期報告による相談が増加することを予想



・最大6回のやり取りで終了した。
・「1回」の回答で解決された相談の多くは手続きに関することであった。
・「0回」の相談内容は具体的な業務依頼であったことから企画推進部門では対応せず、該当部門に回答を委ねたものである。(相談内容に応じた振り分けも行っている)



・対象となる規制について、研究立案時あるいは付随研究、データの二次利用等を行う場合には、主な規制のほかに複数の規制を見据えた検討が必要となっている。
・案件種類としては、対象となる規制に応じた「手続き」に関することが最も多くを占めている。さらに特徴的なデータとしては対象となる規制の判断「該当性」についても多くの相談がある。



・相談者に対してのメールは多くても6回となっているが、回答を準備するために内部関係者間の調整する時間が必要となった。
・メール回答とともに18件は面談でも相談にも応じた。
・多くの案件が3日以内で解決され、2週間以内にはほぼ解決される。その一方でかなりの日数をかけて相談を進めているものも少ないながらある。(7件:治験、特定臨床研究の一部)

【相談体制】
・スタッフの構成：5名(全員兼任)
・兼任部門：モニタリング部門、DM部門、IT部門

【実際の運用】
・基本、メールでの相談対応、電話相談は不可
・内容に応じて、センター内の各部門担当者に転送
・メール相談の結果、必要に応じて面会
・原則、相談は無料(プロジェクトの具体的運用については有料を検討中)
・相談内容と結果は一覧にしてまとめ、部門内で共有

【研究者からの評価】
・「よろず相談を有効に利用させていただいている」との声が届いている。
・繰り返し相談される方も徐々に増えてきている。

【各委員会事務部門からの評価】
・研究デザインや妥当性などについて、事務部門において判断が難しい点をよろず相談が対応されることで分担が明確になり、負担が軽減されてきている。

【結語】
・兼任担当者のみで20件/月の相談対応は厳しい状況であることから、まずは1・2回のメール対応で解決される問題を問合せなく解決されるような仕組みが必要である。
・委員会申請時の手続きなどの相談には、FAQやWebサイトを設ける等により周知する方法を検討している。
・現時点では医師主導治験や特定臨床研究(先進B・患者申出)などの複雑な案件は7件であったが、その対応にはかなりの時間と検討が必要になっている。
・面談を行った案件は18件(15%)と少なかったが、案件として複雑かつ様々な側面からの回答が必要な状況であり、我々自身のスキルアップも求められていると感じた。
・相談内容から推測すると臨床研究法の施行などにより手続きや規制の該当性の判断に慣れていない現状を反映したものと思われる。
・複雑な案件を支援するために新設された“臨床研究企画推進部門”『よろず相談』が今後とも活用されるよう、体制整備および強化が急務と考えている。

慶應義塾大学病院臨床研究推進センター　Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR)
問い合わせ先：臨床研究企画推進部門　crp-consultation@ctr.hosp.keio.ac.jp

慶應義塾大学
Keio University

神山圭介*1、中川敦夫*1,*2、工藤由夏*1、青森泰子*1、林珠季*1,*2、
佐藤友佳*1,*2、小田桐沙耶歌*1,*2、長谷川奉延*1

*1慶應義塾病院臨床研究監理センター、*2同・臨床研究推進センター

臨床研究監理センターの設置とその機能

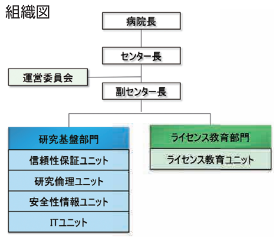
要約

慶應義塾大学病院は2019年8月、当院の理念および臨床研究実施方針に基づく臨床研究・治験のより適正な実施のため、関係法令・倫理指針等において病院長の責務と定められた各種業務の補佐を目的に、新たに「臨床研究監理センター」を設置した。
同センターは、当院臨床研究推進センターにおかれていた監査、研究倫理、安全性情報管理等の機能の移管を受け、被験者保護、信頼性確保および法令・諸規則の遵守体制をより確実なものとすることをミッションとして活動している。

https://www.crea.hosp.keio.ac.jp

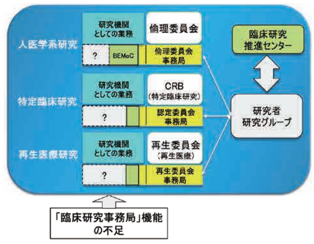
臨床研究監理センターの業務(内規第3条)
1.臨床研究に係る倫理等の教育研修計画の策定および教育・研修の実施
2.臨床研究の信頼性保証に係る監査等の実施
3.臨床研究に係る有害事象・疾病等の安全性情報への対応
4.臨床研究に係る法令および倫理指針等への適合に必要な業務
5.その他、病院長の指示する業務

組織図



当院における従来の臨床系研究の状況

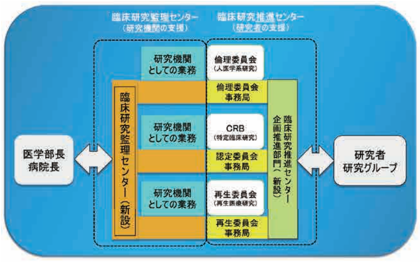
研究機関(医学部・病院)



臨床研究監理センター(CReA)の新設

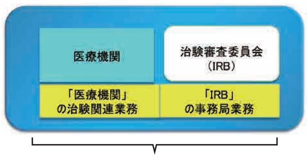
および臨床研究推進センター(CTR)との連携

研究機関(医学部・病院)



【参考】治験の場合

治験実施医療機関

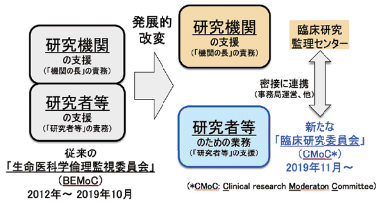


両者を治験事務局が兼務

「医療機関」としての治験関連業務
- 治験依頼者からのヒアリング実施
- 病院長の「治験審査結果報告書」に基づく指示・決定通知書の作成、治験依頼者・治験責任医師への交付
- 契約や治験実施の合意等(医師主導治験)の事務手続
- 治験に関連する病院費用の算出、治験依頼者への請求
- 治験依頼者および自ら治験を実施する者(医師主導治験)が指名した者によるモニタリング及び監査への対応
- 治験審査委員会または国内外の規制当局による調査への対応
- 治験等の進捗状況の確認
- 治験依頼者及び治験責任医師からの通知・報告書の処理
  - SAE対応,新たな安全性情報の受付,当院における状況確認及び病院長並びに治験審査委員会への報告等
- 治験関連の標準業務手順書(SOP)案の作成および改訂
- 治験関連の記録の保管・管理
- その他治験実施の円滑化を図るために必要な事務及び支援

「IRB」の事務局業務
- 治験審査委員会の手順書,委員名簿および会議の記録の概要の公表
- IRB審査の申請受付
- IRB審査資料の事前確認
- IRB委員への事前資料回覧
- IRB委員の指名・委嘱に関する業務
- IRB委員名簿の作成
- IRBの運営
- 「治験審査結果報告書」の発行

生命医科学倫理監視委員会(BEMoC)から臨床研究委員会(CMoC)へ



(*CMoC: Clinical research Moderaton Committee)

設置部門・ユニット

- 研究基盤部門
  - 信頼性保証ユニット
    - 個別監査、システム監査の実施
    - 「法・倫理指針適合性監査」の実施
    - 学内・院内のQMS構築支援
  - 研究倫理ユニット
    - 機関として行う法・倫理指針対応の実務
      - □倫理指針改訂対応
      - □臨床研究法施行対応
      - □再生医療安確法施行規則改訂対応
    - 各委員会事務局への対応支援、事案対応支援
    - 研究者向け相談対応
  - 安全性情報ユニット
    - 機関として行うSAE・疾病等・不具合報告対応
    - 当局報告対応
  - ITユニット
    - 部門内ITリソース管理
- ライセンス教育研修部門
  - 「臨床研究ライセンス制度」に関わる教育研修の企画・実施
  - ライセンス認定試験の検討、実施

センターの担う役割

- 「臨床研究事務局」の機能
  - 機関の長向け各種報告書の一次確認
    - 定期報告
    - 逸脱、不適合、重大不適合報告
    - SAE、疾病等、不具合報告報告
  - (準備中)各種実施許可対応
    - (特定)臨床研究
    - 再生医療等提供計画
    - 人医学系指針・ゲノム指針統合後対応
  - 倫理審査委員会への付議支援
  - 病院長補佐委員会(病院臨床研究ガバナンス委員会)への報告
- 「臨床研究委員会(CMoC)」の運営
  - 事務局業務
  - 運営委員会(月次)の開催
  - 全体会議(年2回)の企画、開催
  - 運営委員(リサーチマネージャー)の委嘱、交代管理
- その他、機関の長の責務として規定されている事項の実施支援

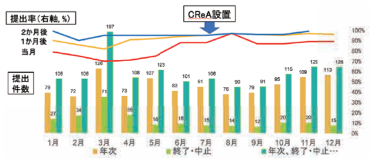
臨床研究ライセンス制度

		分担者	責任者	
		法・倫理指針に基づく研究すべて ・人医学系研究(研究分担者) ・ゲノム研究(研究分担者) ・特定臨床研究(研究分担医師) ・再生医療等研究(実施分担者) ・治験(治験分担医師)	倫理指針に基づく研究の責任者 ・人医学系研究 ・ゲノム研究 (研究責任者、実務責任者	法に基づく研究の責任者 ・特定臨床研究(研究責任医師) ・再生医療等研究(実施責任者) ・治験(治験責任医師)
【S】ライセンス	Sライセンス研修の受講と認定試験合格			● (有効期限3年)
【A】ライセンス	Aライセンス研修の受講と認定試験合格		● (有効期限3年)	
【B】ライセンス	Bライセンス研修【a】 臨床研究推進センター「臨床研究講習会」の修了	●		
	Bライセンス研修【b】 臨床研究推進センター「臨床研究eラーニング(GCP概説)」の修了	●		
	Bライセンス研修【c】(申告) ICR臨床研究入門(ICRweb)「臨床研究の基礎知識講座(旧 臨床研究入門初級編)」の修了	●		
	Bライセンス研修【d】(申告) [治験]TransCelerate(TC)認証コースの修了とBライセンス認定試験の合格	●		
研究者共通教育	研究コンプライアンス研修(申告) 研究倫理・コンプライアンス教育 eラーニング教材(eAPRIN/旧CITI)「慶應義塾研究者コース」の修了	● (有効期限4年経過後の年度末)	● (有効期限4年経過後の年度末)	● (有効期限4年経過後の年度末)

各種報告書 取扱件数 (2019年)

報告書種別	1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	累計
年次	79	72	126	73	107	83	91	76	79	95	109	113	1103
終了・中止	27	34	71	35	16	18	15	14	12	20	20	15	297
中断	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
再開	0	1	3	0	0	0	2	0	0	0	0	0	6
臨時	7	1	2	1	3	2	1	2	5	1	1	1	27
SAE	38	25	11	6	8	3	6	9	2	6	1	10	125
総計	151	133	214	115	134	106	115	102	98	122	131	144	1565

年次・終了・中止報告の提出動向 (人医学系研究、2019年)



ライセンス取得状況 (2019/12/31現在)

	S	A	B	計
暫定ライセンス(2019/9/1時点で付与)	94	369	1107	1570
新規ライセンス(2019/9/1以降に取得)	10	24	172	206

慶應義塾大学病院臨床研究推進センター Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR)
問い合わせ先:(Web) https://www.crea.hosp.keio.ac.jp/inquiry/contact.html

許斐健二*1、伊藤経夫*1、坂本鮎菜*1、田野崎隆二*1、松下夏奈*1、
田村友子*1、神山圭介*1、榛村重人*1、
副島研造*1 、佐谷秀行*1
*1慶應義塾大学病院臨床研究推進センター

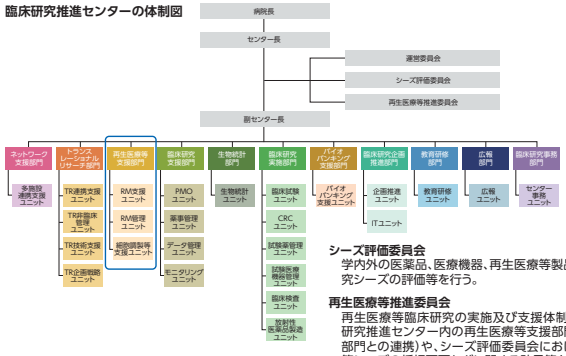
慶應義塾大学拠点における再生医療等支援部門の新設と細胞培養加工施設による支援

要約

臨床研究推進センターでは、主に橋渡し支援シーズ等の臨床研究開発支援は、シーズの開発状況（ステージ）によって担当する部門が移る体制で実施していた。再生医療等製品を含む細胞加工物をシーズとする研究開発については、開発初期から後期まで一部門で支援し、その経験や知識を効率よく蓄積できるよう、今年度から新たに設置された再生医療等支援部門が担当することになった。これに伴い、これまでトランスレーショナル（TR）部門に属していた、細胞培養加工施設（CPC）部門は、再生医療等支援部門下の細胞調製等支援ユニット内に再編成された。
また、新病院棟内に新設された細胞培養加工施設（KHCPC）で製造することは、原料となる細胞採取場所に近く、手術室にも隣接していることから、最終産物の製造後、患者への投与までの輸送時間や方法等について、外部の施設で製造する場合よりメリットが多い。これらにより、質の高い細胞治療の臨床試験等を加速させ、一気通貫した再生医療等の開発支援が可能となった。

臨床研究推進センターにおける再生医療等支援部門（RM部門）の新設

臨床研究推進センターの体制図



シーズ評価委員会
学内外の医薬品、医療機器、再生医療等製品等の先端研究シーズの評価等を行う。

再生医療等推進委員会
再生医療等臨床研究の実施及び支援体制の整備（臨床研究推進センター内の再生医療等支援部門を含めた各部門との連携）や、シーズ評価委員会における再生医療等シーズの採択可否などに関する助言等を行う。

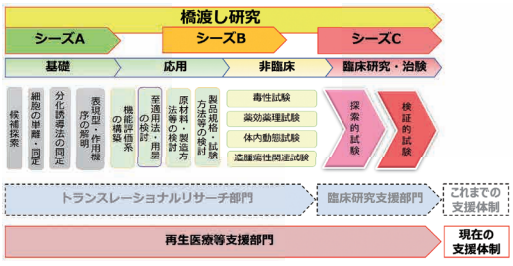
再生医療等支援部門
再生医療等支援部門では、再生医療等による医療を迅速に患者さんに届けられるよう、再生医療等を提供するために必要となる基礎研究から臨床研究・治験までの研究開発を、学内だけでなく他大学や学外の医療機関も含めて支援する。

○RM支援ユニット
研究シーズ等の各開発段階における研究費申請等のサポートから、人に投与するまでの流れの中で様々なニーズに対応した支援を実施する。

○RM管理ユニット
法令等の規制に対する適切な助言や、各種資料作成の支援及び管理を行うことで研究開発を効率化し、規制当局と研究開発者との相互理解を促進させる。

○細胞調製等支援ユニット
細胞培養加工等、人に投与する細胞加工物を製造する施設の提供や、製造に関する業務の支援を実施する。

再生医療等シーズの支援体制



○これまでの支援体制（図2 青矢印）
開発状況に合わせて、シーズBからシーズCに移行する際にトランスレーショナル（TR）部門から臨床研究支援部門に支援部門が移行。

○再生医療等シーズに関する支援体制（図2 赤矢印）
再生医療等シーズにおいては、シーズの開発状況と関係なく、一気通貫で支援する体制

RM部門の新設に伴う利点及び課題

利点
○一部門体制とすることで、開発シーズの進捗状況、問題点等が把握しやすく、支援業務の明確化と円滑な運営が可能。
○細胞調製等支援ユニットがRM部門下に移ったことにより、細胞培養加工等に関する支援も、部門内で一元的に可能。
○再生医療等に特化した支援について、一部門で実施することが可能。

課題
○開発初期から後期まで支援が可能な、再生医療等を含めて幅広い知識を持つ人材の確保が必要になる。
○新部門のため、標準作業手順書（SOP）などを含めた体制整備を行う必要がある。

細胞培養加工施設での支援

慶応義塾大学病院　細胞培養加工施設（Keio University Hospital Cell Processing Center：KHCPC）
KHCPCは、慶應義塾大学病院1号館5階に2018年5月に設置された。面積は約200m²あり、グレードの異なる3つの細胞調製室を備えている。臨床研究推進センターの支援を受けながら病院内の細胞治療を担う輸血・細胞療法センターが主体となって運営・管理を実施している。自己血・細胞採取室、手術センター、内視鏡センターに隣接した環境にあり、細胞採取から治療にいたるまでの一連の作業をシームレスに行うことが可能である。

<特徴・活動状況>

1.原料細胞の採取から最終産物の投与まで円滑に実施できる体制

【実施中】
・NKT細胞療法（理化学研究所）：医師主導治験進行中、成分採血➡外部CPC➡凍結保存タンク搬入➡細胞の解凍・輸注までを共同研究として支援
・慢性虚血肢症に対するCD34陽性細胞輸注療法：企業治験、成分採血➡外部CPC➡手術室に搬入し術中投与
・ARDS、脳梗塞に対する間葉系幹細胞（MSC）輸注：企業治験、凍結保存タンク➡解凍投与
・キムリア®（再生医療等製品）：成分採血➡凍結保存➡外部CPC➡製品搬入・輸注
・この他、テムセル®（再生医療等製品）、造血幹細胞採取・処理・凍結保存

【準備中・予定】
・子宮頸がんに対するTIL療法：成分採血➡外部CPC➡細胞搬入・投与
・iPS由来神経細胞：試験製造開始、KHCPC➡細胞調製➡手術室で投与
・脂肪細胞由来血小板、iPS由来角膜細胞、iPS由来心筋細胞
・毛包再生：血漿採血支援、臨床試験を学内で実施予定

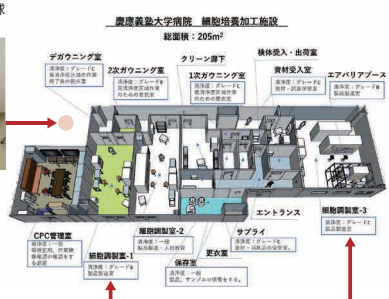
2.品質管理部門（試験検査室）の立ち上げ（進行中）：病院臨床検査科（ISO15189認証取得）と連携し、院内で試験検査を実施することにより、迅速かつ低コストで化を推進する。

3.院内一元管理体制：細胞療法適正化委員会を立ち上げ、輸血部門システムに登録し、担当医からの電子カルテによる依頼に基づき、バーコード照合をすることにより取り違いを予防し、また30年以上の投与記録保管によるトレーサビリティの確保を可能とした。これにより、試験薬製造を外部に依頼する場合にも個人情報を安全に匿名化を可能とした。

4.エアバリアブース（ABB、ダイダン社）を用いた大型CPFの共同研究：ABBにより空気清浄度グレードをCからBにすることにより、低コスト化を図ることの検討中。

5.教学への利用：医学部臨床実習、薬学部学生の体験学習に利用。

自己血・成分採血室
アフェレーシスや自己血採血により原料細胞（白血球等）を確保できる。



慶應義塾大学病院臨床研究推進センター　Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR)
問い合わせ先：輸血・細胞療法センター（田野崎隆二：rtanosak@keio.jp）、再生医療等支援部門（許斐健二：konomi-kenji@keio.jp）

拠点名

国立がん研究センター中央病院

NCCオンコパネルの開発と先進医療-Next Step-
（Upfront NCCオンコパネルプロジェクト）

遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく
複数の分子標的治療に関する患者申出療養

希少がんに対するMASTER KEY Project

JCOGの活動実績　Japan Clinical Oncology Group
日本臨床腫瘍研究グループ

切除不能／再発胸腺癌に対するレンバチニブの
多施設共同第II相医師主導治験

HER2陽性の切除不能または再発胆道癌に対する
DS-8201aの医師主導治験（HERB trial）JMA-IIA00423

NCCオンコパネルの開発と先進医療-Next Step-

(Upfront NCCオンコパネルプロジェクト)

First Step
(TOP-GEAR project)

TOP-GEARプロジェクト
クリニカルシークエンシングによる治療方針決定

対象：
1歳以上
固形がん
担当医が有益と判断した患者

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(既承認薬の適応・未適応がん種への使用)の選択
2. 治験を予定する未承認医薬品の治療効果予測
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. 原発不明がんのがん種の特定
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
(10.遺伝性腫瘍の診療手法の選択)

薬剤選択
診断
予後判断

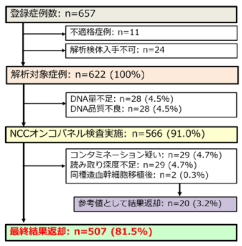
本邦に適したゲノム医療実装化のモデルケースとして
有用性の検証・課題の抽出を行う

NCCオンコパネル 搭載遺伝子

変異・増幅対象遺伝子(114遺伝子)					融合対象遺伝子(12遺伝子)
ABL1	CRKL	IDH2	NF1	RAC2	ALK
ACTN4	CREBBP	IGF1R	NFE2L2/Nrf2	RAD51C	AKT2
AKT1	CTNNB1/b-catenin	IGF2	NOTCH1	RAF1/CRAF	BRAF
AKT2	CUL3	IL7R	NOTCH2	RB1	ERBB4
AKT3	DDR2	JAK1	NOTCH3	RET	FGFR2
ALK	EGFR	JAK2	NRAS	RHOA	FGFR3
APC	ENO1	JAK3	NRG1	ROS1	NRG1
ARAF	EP300	KDM6A/UTX	NTRK1	SETBP1	NTRK1
ARID1A	ERBB2/HER2	KEAP1	NTRK2	SETD2	NTRK2
ARID2	ERBB3	KIT	NTRK3	SMAD4	PDGFRA
ATM	ERBB4	KRAS	NT5C2	SMARCA4/BRG1	RET
AXIN1	ESR1/ER	MAP2K1/MEK1	PALB2	SMARCB1	ROS1
AXL	EZH2	MAP2K2/MEK2	PBRM1	SMO	
BAP1	FBXW7	MAP2K4	PDGFRA	STAT3	
BARD1	FGFR1	MAP3K1	PDGFRB	STK11/LKB1	
BCL2L11/BIM	FGFR2	MAP3K4	PIK3CA	TP53	
BRAF	FGFR3	MDM2	PIK3R1	TSC1	
BRCA1	FGFR4	MDM4	PIK3R2	VHL	
BRCA2	FLT3	MET	POLD1		
CCND1	GNA11	MLH1	POLE		
CD274/PD-L1	GNAQ	MTOR	PRKCI		
CDK4	GNAS	MSH2	PTCH1		
CDKN2A	HRAS	MYC	PTEN		
CHEK2	IDH1	MYCN	RAC1		

TOP-GEARプロジェクトでの解析成功率

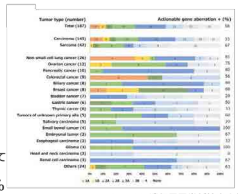
2016.5-2018.3



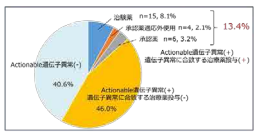
NCCオンコパネルとしての成功率
527/566=93.1%
(参考値含む)
507/566=89.6%

Actionable遺伝子異常検出割合

2016.5 - 2017.5の187例（標準治療終了後）について



- 1つ以上の遺伝子異常検出： 156例（83.4%）
- 3学会ガイダンスで3A以上： 111例（59.4%）
- 遺伝子変異数 10/Mb ＜： 17例（9.1%）
- 遺伝子異常に合った治療薬投与： 25例（13.4%）

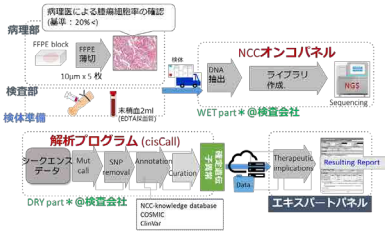


Actionable遺伝子異常が検出された87例のうち、全身状態が不良で標的治療ができなかった症例が9例（10.3%）存在

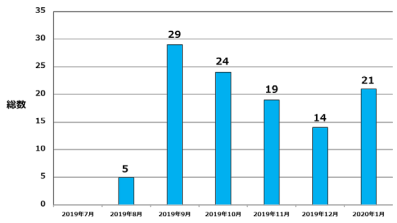
(Sunami K et al. Cancer Sci. 2019)

NCCオンコパネルシステム
（2019年6月 保険適用）

OncoGuide™ NCCオンコパネルシステムのワークフロー概要



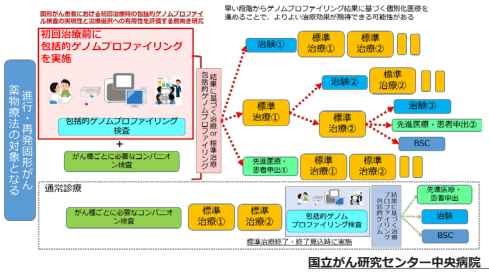
中央病院　エキスパートパネルでの検討症例数推移数
（NCCオンコパネルシステム）



「標準治療がない、または局所進行もしくは転移が認められ
標準治療が終了となった固形がん患者(終了が見込まれる者も含む)」が保険適用の対象

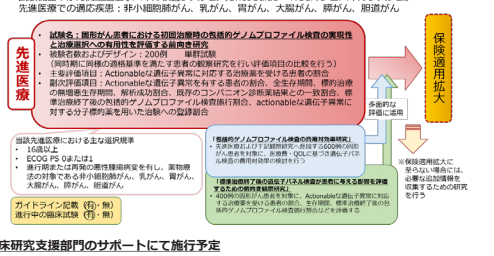
Next Step
（初回治療時の臨床的有用性の検討）

初回治療時にNCCオンコパネルを



先進医療による初回治療時の臨床的有用性の検討（計画中）

試験機器：がん関連遺伝子パネル検査システム（OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム）
先進医療での適応疾患：非小細胞肺がん、乳がん、胃がん、大腸がん、膵がん、胆道がん



国立がん研究センター中央病院　臨床研究支援部門のサポートにて施行予定

国立研究開発法人
国立がん研究センター
National Cancer Center Japan

遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養

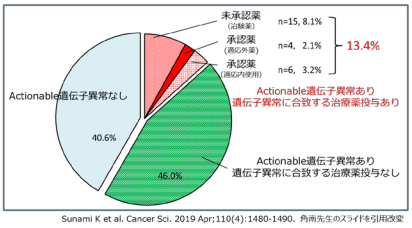
jRCTs031190104

はじめに

- 2019年6月、わが国において、2種類のがん遺伝子パネル検査が保険適用となった.
- しかし、がん遺伝子パネル検査結果に基づき、遺伝子異常に合った抗がん剤治療を受けることのできた患者は、国内、海外データともに10%前後であり、検査結果が患者にとって期待した通りの成果をもたらす可能性は高くない.
- この解決には、抗がん剤の開発を促進することが最も効果的であるが、その他、適応外使用を可能とする治験や先進医療等の臨床研究が必要になる.
- そこで、患者申出療養の枠組みの中で、がん遺伝子パネル検査の結果に基づき、適応外薬を投与する臨床研究が、国立がん研究センター中央病院が主導して開始された.

NCCオンコパネル187例の検査結果と治療選択

- 3学会ガイダンスで3A以上： 111/187例（59.3%）
  （治療につながりうる遺伝子異常＝Actionableな遺伝子異常）
- 遺伝子異常に合致した治療薬投与： 25/187例 （13.4%）



Sunami K et al. Cancer Sci. 2019 Apr;110(4):1480-1490. 角南先生のスライドを引用改変

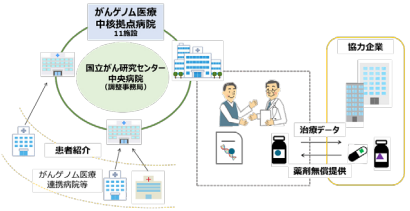
研究概要

目的：遺伝子パネル検査後の**治療選択肢を増やす**

がん遺伝子パネル検査結果によりアクショナブルな遺伝子異常を有する患者を対象に、それぞれの遺伝子異常に対応する適応外薬を添付文書に基づいて投与し、治療経過についてのデータを収集する.

- ✓ 2019年10月1日から開始.
- ✓ 複数の分子標的薬をひとつのプロトコール内で行うマスタープロトコール.
- ✓ 治療効果の散逸を避け、有効性と安全性の情報を蓄積する.
- ✓ 本試験結果を参考に、治験"立案"につながることが期待される.

研究実施体制



- 国立がん研究センター中央病院が全体の調整事務局となり、**がんゲノム医療中核拠点病院11施設で行う多施設共同研究**
- 賛同が得られた**企業から薬剤無償提供**を受け、患者の負担軽減をはかる

対象（主な適格規準）

- 16歳以上 ※今後小児への拡大を検討
- 固形腫瘍
- 保険適用または評価療養として実施されたがん遺伝子パネル検査の結果、エキスパートパネル※で適応外薬が推奨された場合（エビデンスレベルD以上）
  ※ がんゲノム医療中核拠点病院/拠点病院のエキスパートパネル
- 実施中の治験または先進医療の対象でない

【対象となるがん遺伝子パネル検査】

（保険適用/評価療養）	OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム
	FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル
（先進医療）	NCCオンコパネル
	TodaiOncoPanel
	Oncomine™ Dx Target Test マルチCDxシステム

試験組み入れ方法

- **エキスパートパネルの判断**（がんゲノム医療中核拠点病院/拠点病院）
  分子標的薬がエビデンスレベルD以上で推奨される
  （C-CATレポートに本試験が記載されていても、
  エキスパートパネルで推奨されなければ対象とはならない）

- **研究責任医師/分担医師の判断**（がんゲノム医療中核拠点病院）

治験や先進医療への参加が優先される
実施中の治験または先進医療の対象がどうか？
がん種横断的な第1相試験などを含め、治療選択肢が検索される

- 本試験への参加

- ✓ プロトコール治療：用法用量は**添付文書の記載に従う**
- ✓ 主要評価項目：16週までの奏効割合
- ✓ 各医薬品コホート：80例（測定可能病変あり 50例／なし 30例）

医薬品リスト

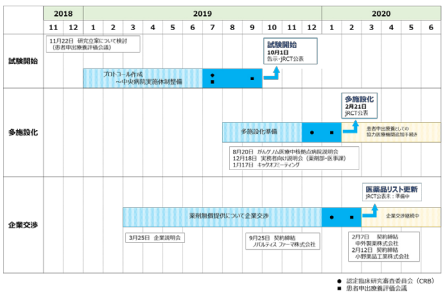
2020年2月13日時点
青枠内：JCTだ公開情報（処方可）
青枠外：準備中

	分類	一般名	販売名	製造販売業者等	薬剤費
1	ALK阻害薬	セリチニブ	ジカディアカプセル/錠	ノバルティス ファーマ株式会社	無償提供
2	BCR/ABL阻害薬	イマチニブメシル酸塩	グリベック錠	ノバルティス ファーマ株式会社	無償提供
3	mTOR阻害薬	エベロリムス	アフィニトール錠 アフィニトール分散錠	ノバルティス ファーマ株式会社	無償提供
4	BRAF阻害薬	ダブラフェニブメシル酸塩	タフィンラーカプセル	ノバルティス ファーマ株式会社	無償提供
5	MEK阻害剤	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	メキニスト錠	ノバルティス ファーマ株式会社	無償提供
6	BRAF/MEK併用療法	ダブラフェニブメシル酸塩 トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	タフィンラーカプセル メキニスト錠	ノバルティス ファーマ株式会社	無償提供
7	マルチキナーゼ阻害薬	パゾパニブ塩酸塩	ヴォトリエント錠	ノバルティス ファーマ株式会社	無償提供
8	マルチキナーゼ阻害薬	ニロチニブ塩酸塩水和物	タシグナカプセル	ノバルティス ファーマ株式会社	無償提供
9	JAK阻害剤	ルキソリチニブリン酸塩	ジャカビ錠	ノバルティス ファーマ株式会社	無償提供
10	ALK阻害薬	アレクチニブ塩酸塩	アレセンサカプセル	中外製薬株式会社	無償提供
11	抗HER2ヒト化モノクローナル抗体	トラスツズマブ （遺伝子組み換え）	ハーセプチン注射用	中外製薬株式会社	無償提供
12	PD-L1 ヒト化モノクローナル抗体	アテゾリズマブ （遺伝子組み換え）	テセントリク点滴静注	中外製薬株式会社	無償提供
13	ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体	ニボルマブ （遺伝子組み換え）	オプジーボ点滴静注	小野薬品工業株式会社	無償提供

4週間分の薬価（2019年10月1日付）：約25万円～約160万円相当

ロードマップ

2020年2月26日時点



国立研究開発法人
国立がん研究センター
National Cancer Center Japan

希少がんに対する MASTER KEY Project

研究背景：希少がんのアンメットメディカルニーズと個別化診療の推進

◆ 希少がんやcommon cancerの希少組織亜型は、common cancerと比較して治療可能な施設および治療開発の場が限られている。
◆ 近年の次世代シークエンシング（NGS）の普及とともにがん診療は目まぐるしく発展している。そんな中で希少がんの治療開発は遅れており、希少がんに対する標準治療の確立は今なおアンメットメディカルニーズの一つとして位置づけられる。
◆ 「マスタープロトコール」を用いた次世代型の臨床試験デザインが世界中で広まる中、国内のがん患者も臨床試験の新たな潮流に乗り、希少がんに対する治療開発の遅れを取り戻す必要がある。
◆ 国立がん研究センター中釜斉理事長は、がん戦略の中で今後特に重点的に取り組むべき課題として、以下を掲げている（平成28年度）。
- アンメットメディカルニーズの課題解決のための研究・臨床体制の強化
- ゲノム情報に基づく個々人に最適化された医療・先制医療提供体制の整備と政策提言

◆ 国立がん研究センターでは2014年に希少がんセンターを立ち上げ、希少がん患者に対して適切な診療機会を提供するための工夫・対策が始まっている。専門的な治療を提供すると同時に、希少がんの臨床試験を効率よく展開していくことを目的に、 MASTER KEY プロジェクトを立ち上げた。

MASTER KEYプロジェクト概要

Marker Assisted Selective ThErapy in Rare cancers: Knowledge database Establishing registrY Project
● 希少がんのレジストリ登録とバイオマーカーに基づく治療開発の基盤整備
希少がん患者のレジストリ登録とバイオマーカに基づく治験への割り当てを包括的に行う研究

レジストリ研究の概要

◆目的
✓ 希少がんの大規模で信頼性の高いデータベース構築
– 希少がんの特性・予後の解明
– 薬事申請の資料としての活用
✓ バイオマーカー情報に基づく臨床試験への登録
– 将来の研究の基礎となる参照データの確立

◆予定登録数： （固形）1000例以上/5年
（血液）100例以上/5年

◆登録期間：5年以上（2017年5月～）

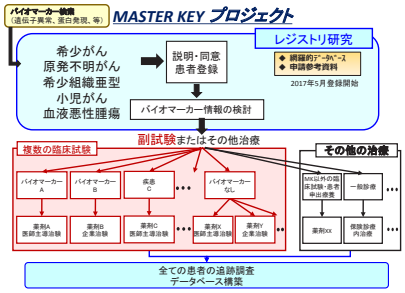
◆ レジストリ研究対象患者
✓ 1歳以上
✓ 以下のいずれかの悪性腫瘍と診断されている
– **希少がん**（年間発生数が人口10万人あたり6例未満）
– **原発不明がん**
– **Common cancer（胃がん、大腸がん、肺がん、乳がん、肝臓がん、等）の希少組織亜型**
– **血液悪性腫瘍**
✓ 再発または根治不能の進行がん
✓ バイオマーカー情報を有している、又は今後検査実施予定

臨床試験の概要

◆臨床試験　設定の原則
✓ 医師主導治験または企業治験
◆臨床試験の種類
✓ バイオマーカーあり試験
– がん種を限定せずバイオマーカーごとに試験の対象を設定
– バイオマーカーに特異的に効果を発揮する治療薬を用いる
✓ バイオマーカーなし試験
– より広い対象に効果が期待できる薬剤を用いる

主なバイオマーカー検査

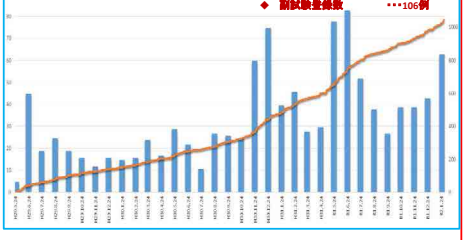
①NGS
NCC Oncopanel
FoundationOne
Guardant360
② NGS以外の DNA/RNA
③免疫染色
④FISH



プロジェクト進捗

レジストリ研究登録数

2020年1月末日現在： 1045 例
◆ 固形疾患レジストリ ・・・960例
◆ 血液疾患レジストリ ・・・85例
◆ 副試験登録数 ・・・106例



実施中臨床試験

XX. 非公開情報

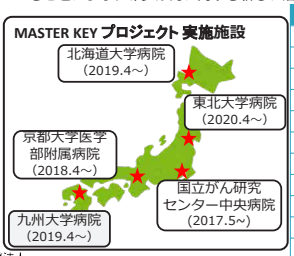
No.	対象	対象バイオマーカー・疾患	試験薬	進捗	登録済例数/目標例数	登録開始	試験登録ID
1	企業治験	BRAF V600E	Dabrafenib + Trametinib	Active, not recruiting	206/135（本プロジェクト内5例登録）	2017/11	JapicCTI-173743 NCT02034110
2	医師主導治験 NCCH1709	dMMR/MSI-high	Nivolumab	Ongoing	8/15	2018/4	JMA-IIA00344
3	医師主導治験 NCCH1710	All rare cancers	Nivolumab	Active, not recruiting	54/54	2018/4	JMA-IIA00345
4	医師主導治験 NCCH1815	HER2 Carcinosarcoma	DS-8201a	Ongoing	28/35	2018/1	UMIN000029506
5	医師主導治験 NCCH1712	ALK	Alectinib	Ongoing	7/15	2018/7	JMA-IIA00364
6	企業治験	Malignant mesothelioma	Ad-SGE-REIC	Ongoing	XX/XX	2018/8	JapicCTI-184040
7	企業治験	Adenoid cystic carcinoma	Liposomal Eribulin	Active, not recruiting	11/10（本プロジェクト内3例登録）	2018/8	JapicCTI-173649
8	医師主導治験 NCCH1808	Intimal Sarcoma (MDM2)	DS-3032b	Ongoing	8/10	2018/12	JMA-IIA00402
9	企業治験	NTRK fusion pediatric	Larotrectinib	Ongoing	XX/XX	2019/10	JapicCTI-194842
10	医師主導治験 NCCH1903	NK/T-cell lymphoma, nasal	Atezolizumab	Ongoing	X/20	2020/1	JRCT2031190177
11	企業治験	FGFR alteration solid cancers	TAS-120 + Pembrolizumab	Ongoing	XX/XX	2020/1	JapicCTI-195063
12	医師主導治験 NCCH1904	Pediatric solid tumor	DS-3201b	Ongoing	X/30	2020/3	
13	医師主導治験	Disease A	Drug A	In preperation			—

研究デザインと統計学的事項

◆ **国立がん研究センター生物統計部による統計学的デザイン**
◆ **マスタープロトコール**
本研究では、複数のがん種に対していくつかのバイオマーカーとその標的治療の組み合わせを評価する臨床試験を同時並行で実施し、それらを一元管理できる「マスタープロトコール」の方法論を利用。
◆ **バスケット試験およびアンブレラ試験の特性**
本研究は、対象である希少がん・希少組織亜型を一つのがん種と見なせば、アンブレラ試験の特性を部分的に有する。また、関心のあるバイオマーカー等の別に複数がん種を対象とした単群試験を複数実施するマスタープロトコール試験であることから、多くの副試験はバスケット試験として行われる。
◆ **ベイズ流臨床試験デザイン**
臨床試験部分で実施される個々の試験の症例集積は、対象疾患の希少性より、きわめて困難である。そのため、一定期間内に登録可能な最小症例数と最大症例数を事前に指定し、その範囲で一定数の奏効例が認められれば、奏効率に対する統計的評価が可能となるベイズ流デザインを採用している。

産学連携・多施設共同

国立がん研究センターが有する先端的な研究開発のノウハウと研究支援機能、および製薬企業が有するシーズと開発戦略がコラボレーションすることにより、希少がんに対する新しい治療開発基盤の構築を目指す。



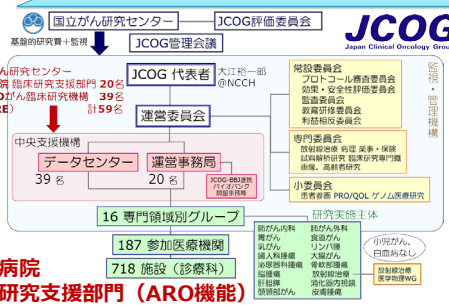
2019年度協力企業名
アステラス製薬株式会社
エーザイ株式会社
大塚製薬株式会社
小野薬品工業株式会社
杏林製薬株式会社
第一三共株式会社
大鵬薬品工業株式会社
武田薬品工業株式会社
中外製薬株式会社
ノバルティス ファーマ株式会社
バイエル薬品株式会社
ファイザー株式会社
ブリストルマイヤーズスクイブ株式会社

国立研究開発法人
国立がん研究センター
National Cancer Center Japan

JCOGの活動実績

Japan Clinical Oncology Group
日本臨床腫瘍研究グループ

組織図/ミッション



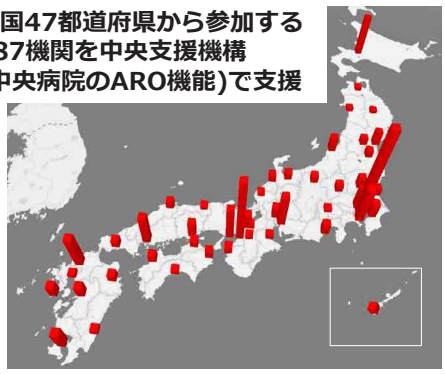
中央病院
臨床研究支援部門（ARO機能）
が支援する研究班の集合体

Mission Statement

- ◆新しい治療法の開発や検証的試験の実施を通じて、科学的証拠に基づいて患者に第一選択として推奨すべき治療である標準治療や診断方法等の最善の医療を確立することを目的として研究活動を行う。
- ◆国立がん研究センター研究開発費、日本医療研究開発機構研究費などの公的研究費が主な財源
- ◆2018年より企業からの資金提供を受ける形での研究も可能に
- ◆医師主導治験の支援基盤を強化するとともに、試験実施プロセスの迅速化を図っている

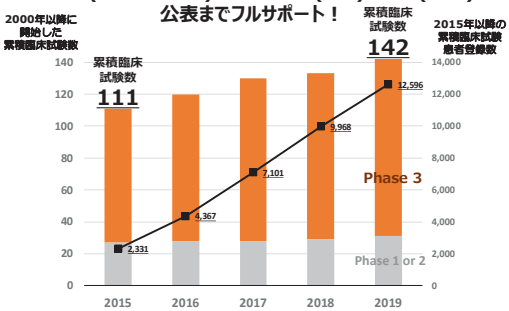
参加医療機関

全国47都道府県から参加する
187機関を中央支援機構
(中央病院のARO機能)で支援



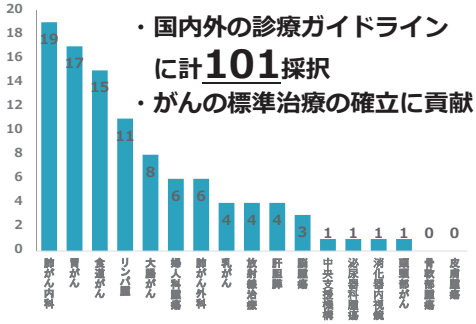
患者登録と臨床試験

中央病院のAROが99%の臨床試験を研究計画(MD)、立ち上げ(指針・法対応)、データ管理(DM)、解析(統計)、公表までフルサポート！



平均2500例/年の患者登録と常時10程度の新規臨床試験の立ち上げ

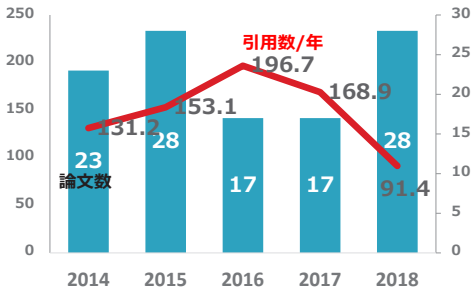
ガイドライン採択数



- ・国内外の診療ガイドラインに計**101**採択
- ・がんの標準治療の確立に貢献

論文数と引用数

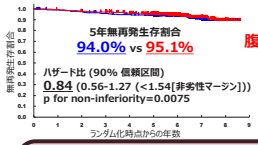
引用数も多く注目される研究結果をコンスタントに発表！



2019年度の代表的な臨床試験結果

Stage I の早期胃がん患者に腹腔鏡下胃切除術は開腹胃切除術と比較して有用か？ (JCOG0912)

33参加施設による多施設共同大規模ランダム化比較試験



5年無再発生存割合
94.0% vs 95.1%
ハザード比 (90% 信頼区間)
0.84 (0.56-1.27 (<1.54[非劣性マージン]))
p for non-inferiority=0.0075

結論
腹腔鏡下胃切除術は開腹胃切除術に対して非劣性である

既に胃癌学会ガイドライン速報版に掲載！

2018年以降のトップジャーナル掲載

First author (施設)	Study ID	Journal	IF
Kayama (山形大)	JCOG0504	J Clin Oncol	26.3
Okamoto (九大)	JCOG1210	JAMA Onc	22.4
Minashi (千葉がん)	JCOG0508	Gastroenterology	20.9
Yokomizo (原三信)	JCOG0401	European Urol	17.6
Morizane (国がん中央)	JCOG1113	Ann Oncol	14.2
Katai (国がん中央)	JCOG0912	Lancet G&H	12.9
Yamada (浜松医科)	JCOG1013	Lancet G&H	12.9
Yoshikawa (国がん中央)	JCOG1104	Lancet G&H	12.9
Hamaguchi (埼玉医科国際)	JCOG0910	Lancet G&H	12.9
Kurokawa (大阪大)	JCOG1001	Lancet G&H	12.9
Watanabe (三重大)	JCOG0203	Lancet Hematol	12.0

国立がん研究センター中央病院HPより引用
https://www.ncc.go.jp/jp/ncch/clinic/gastric_surgery/020/index.html
Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Feb;5(2):142-151.
胃癌学会ガイドライン速報版
http://www.jgca.jp/pdf/news20200205.pdf

国立研究開発法人
国立がん研究センター
National Cancer Center Japan

切除不能/再発胸腺癌に対するレンバチニブの多施設共同第II相医師主導治験

Durable anti-tumor activity of the multi-targeted inhibitor lenvatinib in patients with advanced or metastatic thymic carcinoma; Preliminary results from a multicenter phase II (REMORA) trial.

Introduction

- Thymic carcinoma is a rare malignant disease, presenting about 0.02 per 100,000 person-years.
- Platinum-based chemotherapy are recommended for 1st line chemotherapy in advanced or metastatic thymic carcinoma patients.

Agents	Phase	No. of Patients	ORR (%)	MST (months)	mPFS (months)
CBDCA+AMR [1]	II	14	14	NA	NA
AMR [2]	II	19	11	18	9
TS-1 [3]	II	26	30.8	23.4 [12.8 - NR]	4.3 [2.3 - 7.6]
Everolimus [4]	II	15	15.8	14.7 [3.5 - 24.0]	5.6 [2.6 – 8.5]
Sunitinib [5]	II	23	26	NR	7.2 [3.4 – 15.2]
Pembrolizumab [6]	II	41	22.5	24.9 [15.5 –NR]	4.2 [2.9 – 10.3]

*NR; not reached, NA; not applicable, ORR; Objective response rate, MST; median survival time, PFS; progression free survival

IC_{50} (nM)	Lenvatinib	Sunitinib	Sorafenib
VEGFR 1/Flt-1	4.7	Not available	21
VEGFR 2/KDR	3.0	4	21
VEGFR 3/Flt-4	2.3	Not available	16

- Lenvatinib is a novel multi-targeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), fibroblast growth factor receptor (FGFR), RET, c-Kit etc.
- VEGFR is activated in thymic carcinoma and several trials suggested the efficacy of multi-targeted inhibitors mainly targeting VEGFR for thymic carcinoma[2].
- Lenvatinib has higher inhibitory activity compared to sunitinib in preclinical studies[4-6].

[Reference] (1) N Engl J Med. 2015;372:621-30. (2) J Clin Oncol. 2011;29:4820-7. (3) Lancet Oncol. 2015;16:177-86. (4) Clin Cancer Res. 2008;14:5459-65. (5) Clin Cancer Res. 2003;9:327-37. (6) Cancer Res. 2004 Oct 1;64:7099-109.

Study Design

- An open-label, single-arm, multi-center (8 centers) phase II trial.

Patients with advanced or metastatic thymic carcinoma (Any histology; n=42) → Lenvatinib 24 mg QD → Until PD, unacceptable toxicity or loss of clinical benefit

Inclusion Criteria
- Pathologically confirmed thymic carcinoma
- Measurable disease per RECIST v1.1
- ECOG PS of 0 or 1
- Disease progression after at least one previous line of platinum-based chemotherapy

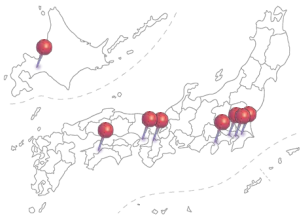
Exclusion Criteria
- Uncontrolled hypertension
- Treatment history of TKIs targeted for VEGFR
- Active brain metastases requiring treatment

Primary endpoint
- Objective response rate (ORR)

Secondary endpoints
- Efficacy: Progression-free survival (PFS), Over all survival (OS) and disease control rate (DCR)
- Safety: Treatment-related adverse events

Sample size consideration
- As per the SWOG two-stage design, the sample size of 40 had 80% power with one-sided alpha error of 5%; threshold ORR, 10%; and expected ORR, 25%

∗ Institutional statisticians engaged in study design.



•National Cancer Center Hospital •Hyogo Cancer Center
•National Cancer Center Hospital East •Hokkaido University Hospital
•Shizuoka Cancer Center •Osaka Medical College Hospital
•Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital
•National Hospital Organization Shikoku Cancer Center

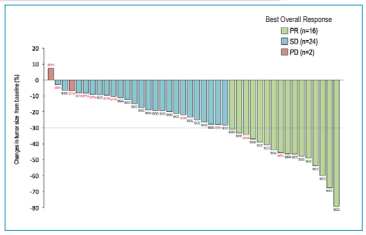
Patient Characteristics

Characteristics	No. of Patients (%)
Median age [range] *	55.5 [33–74]
Sex	
Men	29 (69%)
Women	13 (31%)
ECOG performance status	
0	13 (31%)
1	29 (69%)
Histological type	
Squamous cell carcinoma	30 (71.4%)
Adenocarcinoma	5 (11.9%)
Undifferentiated carcinoma	4 (9.5%)
Other rare carcinoma	3 (7.1%)

Characteristics	No. of Patients (%)
Weight (kg)	
Median [range]	63.8 [34.9-95.3]
1st line systemic treatment	
CBDCA+PTX**	30 (71.4%)
ADOC***	5 (11.9%)
Others	7 (16.7%)
Stage at diagnosis (Masaoka)	
I - IIIA	4 (9.5%)
IIIb	3 (7.1%)
IVa	13 (31.0%)
IVb	22 (52.4%)

*Patients were enrolled between Apr 2017 and Feb 2018 ** Carboplatin, Paclitaxel ***Cisplatin, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine

Response Rate



	n=42
Best overall response	
Partial response	16 (38.1%)
Stable disease	24 (57.1%)
Progressive disease	2 (4.8%)

ORR (%)	38.1
90% CI	25.6 - 52.0
DCR (%)	95.2
95%CI	83.8 - 99.4

ORR; Objective response rate, DCR; Disease control rate

TRAEs

Characteristics	Grade 1-2*	Grade 3	Grade 4	Total
Hypertension	10 (23.8%)	27 (64.3%)	0 (0.0%)	37 (88.1%)
Hand-foot syndrome	26 (61.9%)	3 (7.1%)	0 (0.0%)	29 (69.0%)
Proteinuria	28 (66.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	28 (66.7%)
Hypothyroidism	27 (64.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	27 (64.3%)
Platelet count decreased	20 (47.6%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)	22 (52.4%)
Diarrhoea	19 (45.2%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)	21 (50.0%)
Stomatitis	14 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14 (33.3%)
Malaise	14 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14 (33.3%)
AST increased	12 (28.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	12 (28.6%)
ALT increased	11 (26.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	11 (26.2%)
Nausea	10 (23.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	10 (23.8%)
Neutrophil count decreased	6 (14.3%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)	8 (19.0%)
Pneumonitis	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)

The highest grade per event per patient is shown. * Only grades 1 and 2 treatment-related adverse events that occurred in 10% of patients or more are shown. [TRAEs: Treatment-related adverse events]

- No patient died because of treatment-related adverse events.
- 20 (47.6%) patients terminated study drug due to PD and 7 (16.7%) patients due to treatment-related adverse events.
- The adverse events that led to study termination were arthralgia (Gr3), Intestine perforation (Gr3), left ventricular dysfunction (Gr3), pneumonitis (Gr3), pneumothorax (Gr3).

Conclusion

- Lenvatinib has shown the clinical efficacy in patients with advanced or metastatic thymic carcinoma.
- Lenvatinib could become one of the standard treatment options in patients with advanced or metastatic thymic carcinoma previously treated with platinum-based chemotherapy.

国立研究開発法人
国立がん研究センター
National Cancer Center Japan

HER2陽性の切除不能または再発胆道癌に対するDS-8201aの医師主導治験（HERB trial）JMA-IIA00423

背景

胆道癌

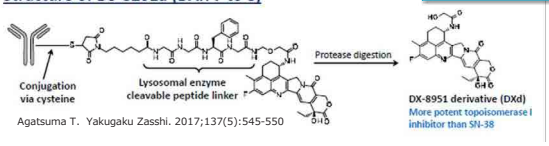
- 複数の疾患（肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌、ファーター膨大部癌）の総称
- 予後不良
- 日本での罹患率が高い

胆道癌とHER2

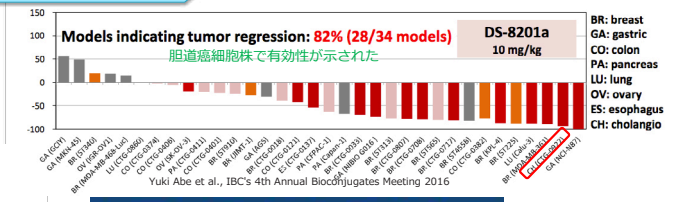
- 陽性率：胆嚢がんの16%でHER2陽性　Yoshida et al. Virchows Arch. 2016 Apr;468(4):431-9
- 前臨床データ: TrastuzumabとPertuzumabでHER2+,HER3+腫瘍細胞の増殖抑制　Kawamoto T et al. J Gastroenterol 2015;50:467.
- 臨床データ:
  NCT00478140：Trastuzumab, n=3, CR1, PR1
  MyPathway：Trastuzumab+Pertuzumab, 奏効率37.5%(3/8), mPFS:4.2カ月, mOS:12.3カ月　Milind M. Javle at 2017 GI-ASCO

DS-8201a
Trastuzumab deruxtecan

Structure of DS-8201a (DAR 7 to 8)

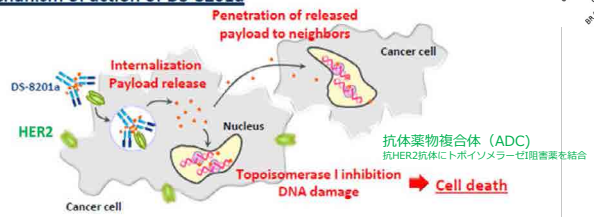


Agatsuma T. Yakugaku Zasshi. 2017;137(5):545-550

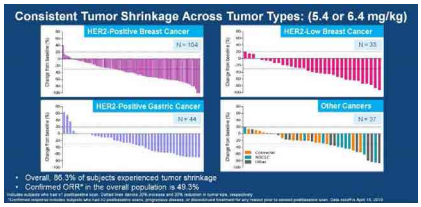


Yuki Abe et al., IBC's 4th Annual Biocon̄jugates Meeting 2016

Mechanism of action of DS-8201a



Nakada T, et al. Chem Pharm Bull. 2019;67(3):173-185

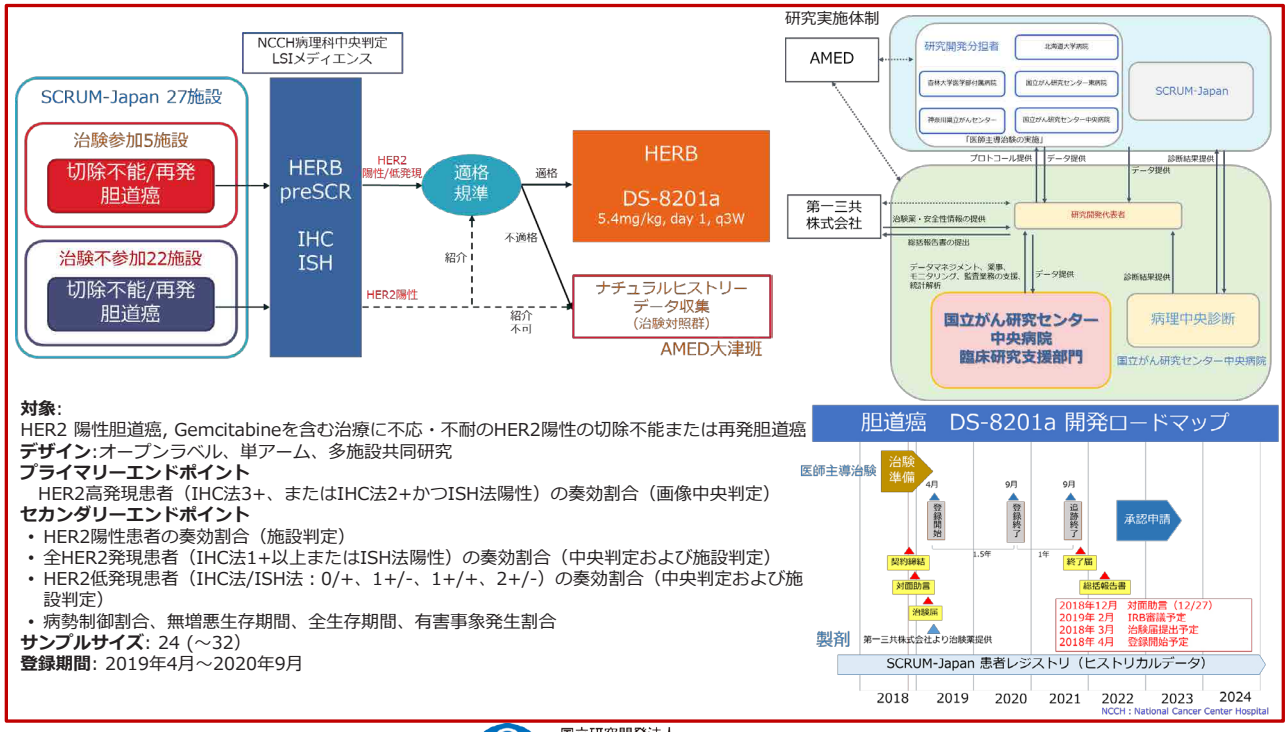


- ✓ 乳癌
- ✓ 胃がん
- ✓ HER2低発現乳癌
- ✓ 他癌腫

→ 有効

Presented By Hiroji Iwata at 2018 ASCO Annual Meeting

「HER2陽性の切除不能または再発胆道癌に対するDS-8201aの医師主導治験」を計画



対象:
HER2 陽性胆道癌, Gemcitabineを含む治療に不応・不耐のHER2陽性の切除不能または再発胆道癌
デザイン:オープンラベル、単アーム、多施設共同研究
プライマリーエンドポイント
　HER2高発現患者（IHC法3+、またはIHC法2+かつISH法陽性）の奏効割合（画像中央判定）
セカンダリーエンドポイント
- HER2陽性患者の奏効割合（施設判定）
- 全HER2発現患者（IHC法1+以上またはISH法陽性）の奏効割合（中央判定および施設判定）
- HER2低発現患者（IHC法/ISH法：0/+、1+/-、1+/+、2+/-）の奏効割合（中央判定および施設判定）
- 病勢制御割合、無増悪生存期間、全生存期間、有害事象発生割合

サンプルサイズ: 24 (～32)
登録期間: 2019年4月～2020年9月

胆道癌　DS-8201a 開発ロードマップ

国立研究開発法人
国立がん研究センター
National Cancer Center Japan

拠点名

名古屋大学
名古屋大学医学部附属病院

次世代音声障害診断システムの開発と実用化

骨腫瘍切除後の再建のための
カスタムメイドインプラントの研究開発
―上腕骨インプラント開発の現状と今後の展望―

自閉スペクトラム症治療薬としての
長期作用型オキシトシン誘導体化合物の前臨床試験

患者がん移植ゼブラフィッシュモデル(PDXZ)による
コンパニオン診断と創薬スクリーニング

新規生分解性マグネシウムステープルを使用した
自動吻合器の開発

尿中代謝物を用いた小児がん及び
難治性がんの早期診断、治療効果予測を実現する診断法の開発

Muse細胞を用いた胎児発育不全における神経発達障害に対する
新規治療法の開発

Muse細胞を用いた周産期脳障害の新規治療法開発
～探索的臨床試験(医師主導治験)～

重症心不全患者に対するテイラーメイド方式
心臓サポートネットの安全性・有効性に関する研究
(多施設共同の臨床研究・医師主導治験)

国立研究開発法人
日本医療研究開発機構（AMED）橋渡し研究戦略的推進プログラム

拠点名：名古屋大学

次世代音声障害診断システムの開発と実用化

Development of a novel real-time artificial intelligence evaluation system for voice disorders

【研究開発代表者】名古屋市立大学大学院 医学研究科 耳鼻咽喉頭頸部外科　讃岐 徹治

概要

痙攣性発声障害を国内外で的確に診断し、日本発の当該革新医療を普及するため
熟練者と同等の聴覚印象評価が可能で術中の音声変化を知らせるリアルタイム音声障害診断システムの開発を行う。

痙攣性発声障害(Spasmodic Dysphonia)

声を出すために重要な内喉頭筋（声帯の筋肉）の不随意収縮により発話中に音声の異常をきたす原因不明で根本治療のない稀少難治性疾患である。内転型、外転型及び混合型に分類され、内転型が多数を占める。いずれの型においても仕事や日常生活において会話が円滑に行えず、社会生活で大きな支障をきたす。

- ●原因不明（喉頭ジストニア）　●声帯に病巣、麻痺が無い　●女性に多い
- ●推定患者数／人口10万人あたり3.5～7人（4200～8400人）
- ●音声治療、心理療法が無効
- ●内転、外転、混合型に分類される（内転型が約93%）

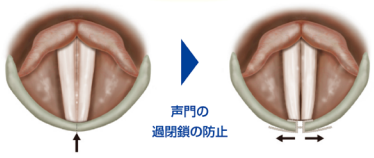
革新的医療機器・医療技術開発

医師主導治験（AMED難治性疾患実用化）を経て
痙攣性発声障害の医療機器「チタンブリッジ」が薬事承認
（先駆け指定制度薬事承認第一号）を取得
（2017年12月15日）

チタンブリッジ

チタンから作製され、甲状軟骨の声帯付着部を起点として甲状軟骨を左右に開大して保持する蝶番型の構造を有している

本邦で開発された
音声改善手術



研究開発の背景

臨床における音声評価の問題点

●評価法として、嗄声を感覚的に評価する聴覚心理的評価法（GRBAS 尺度）がスタンダードとされている。

●GRBASは、Gを嗄声の重症度、RBASを嗄声の性状／R（粗糙性）・B（気息性）・A（無力性）・S（努力性）で評定する方法で、重症度と性状を表す項目を定量的に評価し、聴覚心理的という主観的な感覚を可能な限り客観的で再現性のあるものとした評価法である。

●検査機器を必要とせず、短時間で評点できるが、会得するためにはトレーニングを必要とすることや、主観的評価であることによる曖昧性や不安定性が避けられない問題がある。

チタンブリッジ手術の現状

術中に術者（音声障害のエキスパート）が
局所麻酔下に主観的に患者の音声が改善したことを確認し手術

術者の勘と経験
- ●術者の技量
- ●術中（特殊な環境）での評価
- ●聴覚印象評価にトレーニングが必要

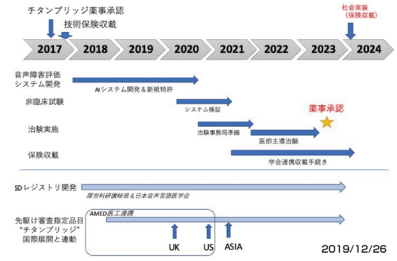
▶

確実な手術効果
匠の手術

限られた施設しか施術できないため、受診を諦めたり、治療待機期間が長い

匠の技を「見える化」したシステムの構築が必要

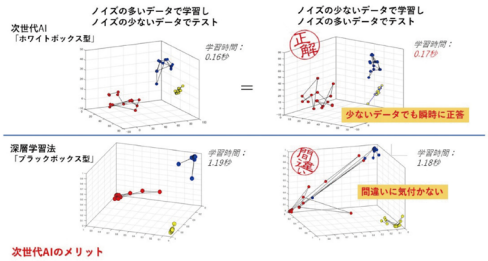
ロードマップ



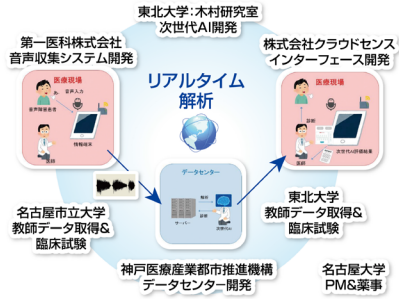
シーズおよび新規性（独創性）

次世代AI技術を応用し、患者音声を聴覚心理的評価可能なシステムの開発を目指している。嗄声の状態識別を行い、GRBAS尺度を計算するアルゴリズムを搭載するAIである。現在様々な分野で導入が盛んに行われている機械学習などで利用されるAIは膨大な教師データが必要であり、得られた結果がなぜそうなったのかの検証が困難である「ブラックボックス型」であるのに対し、本事業のAIは少数の教師データをもとに自己学習を行いながら高い精度の結果を導くことが可能で、かつ判定プロセスが検証可能な「ホワイトボックス型」AIである。

- ●特許名：
  信号処理方法、信号処理装置および信号処理プログラム、木村芳孝
- ●出願日：2019年1月25日　●出願人：東北大学
- ●出願番号：PCT/JP2019/2572　●出願国：国際出願



研究開発体制



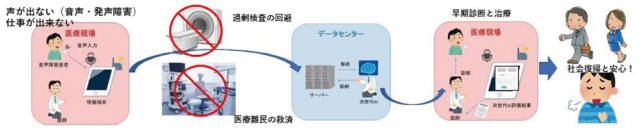
実用化に向けたイメージ

想定する効能・効果 使用目的	痙攣性発声障害の診断及び術中音声評価（チタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術2型）の補助
想定する用法 使用方法等 診療上での使われ方	情報端末に音声を入力することで、ICTを介して次世代AI技術を要するデータセンターへ情報が集積され、疾患特異的な音声の変化をリアルタイムに評価する。
臨床上の 位置づけについて 既存治療に対する 優位性	既存治療の有無／○有　●無 発声器官の器質病変や関連する疾患の診断は、内視鏡検査や画像診断装置を用い専門医によって行われてきたが、診断基準を標準化するための、診断支援システム（外来での利用）となる。また、チタンブリッジを用いた手術における術中モニタリングを支援するシステム（例えばナビゲーションシステム）となる。

本研究提案において期待する結果及びその後の方針

●本研究開発では、リアルタイム音声障害評価システムのプロトタイプを完成させることを目標として、それによってRS戦略相談実施が可能となり、実用化に向けて性能／非臨床試験の計画・方針を早期に決定することができる。

●システムに関しては新規特許出願し、企業からの支援交渉もしくは、新規事業への公募申請によって実用化研究を継続する。



連携を希望する企業の問い合わせ先　名古屋市立大学大学院 医学研究科 耳鼻咽喉頭頸部外科　讃岐 徹治（Tetsuji Sanuki MD, PhD）【TEL】052-853-8256　【E-mail】otostl@gmail.com

公立大学法人 名古屋市立大学 Nagoya City University
名古屋大学 NAGOYA UNIVERSITY
C-CAM 中部先端医療開発円環コンソーシアム Chubu Regional Consoortium for Advanced Medicine
CAMCR 名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部 先端医療・臨床研究支援センター Center for Advanced Medicine and Clinical Research Department of Advanced Medicine Nagoya University Hospital

国立研究開発法人
日本医療研究開発機構（AMED）橋渡し研究戦略的推進プログラム

拠点名：名古屋大学

骨腫瘍切除後の再建のためのカスタムメイドインプラントの研究開発 ― 上腕骨インプラント開発の現状と今後の展望 ―

【研究開発代表者】富山大学 附属病院 整形外科　安田 剛敏

開発物の概要

●原発性悪性骨腫瘍や転移性骨腫瘍の手術では、骨腫瘍切除後に骨欠損部の再建が必要となる。再建のためのカスタムメイドインプラントとして、大腿骨骨幹部の骨腫瘍に対してのみ使用可能な既存品があるが、供給まで3-4 週間を要し、医療現場では必ずしも実用的でない。

●現在、原発性あるいは転移性上腕骨腫瘍に対して使用可能なカスタムメイドインプラントはないことから、上肢機能を温存し、十分な強度を有する再建インプラントを迅速に供給できる製品の開発が急務である。

●本研究の目的は、上腕骨骨腫瘍切除後の再建のため、電子ビーム方式3次元積層造形（3Dプリンター）を用い作製するカスタムメイドインプラントの開発と実用化である。

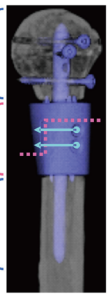
有意性
1. 多様な骨腫瘍に対応できる。
2. 医療現場への供給が迅速である。
3. 良好な四肢機能を温存できる。
4. 手術の低侵襲化が可能である。

カスタムメイドインプラントの構造

PI部
残存する近位正常骨と内固定を行う部分

A部
中央で凹凸状に連結し、スクリューで固定する部分

DI部
残存する遠位正常骨と内固定を行う部分

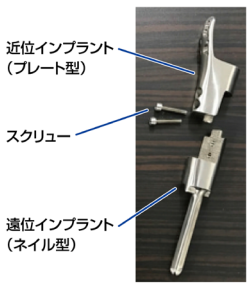


インプラントはチタン合金の粉末を材料とし、3Dプリンターで作製する。その結果、鍛造並みの強度特性を有するインプラントの高速造形が可能となる。

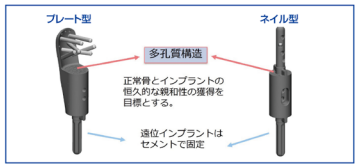
構造は、骨欠損部を補填する部分（A部）と正常骨と固定する内固定部分（I部）より成る。

A部とPI部又はDI部が一体化した2つのパーツを、A部の中央で連結しスクリューで固定することにより、再建に必要な補填と固定を同時に行うことが可能である。

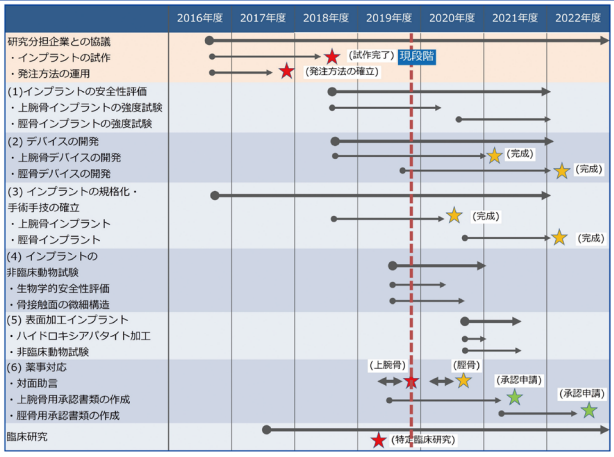
上腕骨インプラントの構造



近位インプラントは欠損部が肩から遠い場合はネイル型になる



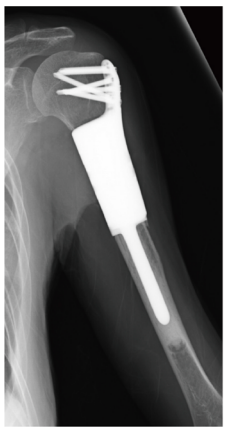
ロードマップ



現在までの成果

- 2016年10月27日
  共同研究企業との共同研究契約の締結
- 2017年08月28日
  臨床研究の学内承認
- 2017年09月07日
  臨床1例目 施行
- 2019年04月01日
  シーズB 採択
- 2019年04月24日
  PMDA事前面談 実施
- 2019年08月22日
  PMDA対面助言 実施

取得特許
特許番号：第 6450996
2018年12月21日　特許登録
特許番号：第 6573263
2019年08月23日　特許登録

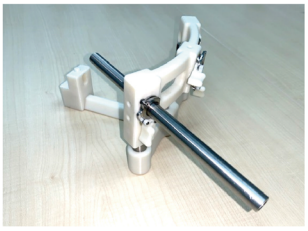


今後の開発研究

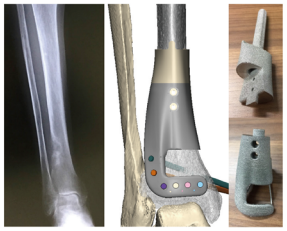
対面助言の結果、本インプラントは改良医療機器として位置づけされ、承認申請に臨床データは必須ではないこと、また、新たな安全性評価と非臨床動物試験が必要であることが明確になった。
今後、上腕骨インプラントの安全性評価と非臨床動物試験を追加し、申請及び実用化を加速させる。さらに、上腕骨インプラントの開発で培った経験と知識を基に、脛骨インプラントの開発も進める。並行して、インプラントに生体親和性を付与するための微細構造や表面加工の有効性を確認する。
インプラントの実用化により、手術の低侵襲化、患肢機能の温存及び医療費削減効果が期待される。

進行中の研究開発

上腕骨用デバイス



脛骨インプラント



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

富山大学　名古屋大学 NAGOYA UNIVERSITY　中部先端医療開発円環コンソーシアム Chubu Regional Consoortium for Advanced Medicine　CAMCR 先端医療・臨床研究支援センター

国立研究開発法人
日本医療研究開発機構（AMED）橋渡し研究戦略的推進プログラム

拠点名：名古屋大学

自閉スペクトラム症治療薬としての長期作用型オキシトシン誘導体化合物の前臨床試験

【研究開発代表者】金沢大学 子どものこころの発達研究センター　横山 茂

はじめに

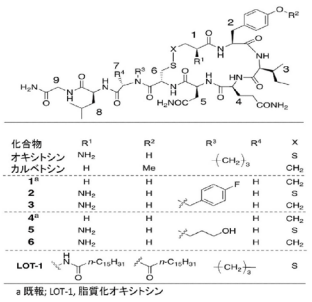
自閉スペクトラム症（Autism Spectrum Disorders;ASD）は人口の1.4～2%の人が罹患する精神神経疾患である。ASDの中核症状である社会性障害に有効な治療薬は未だ皆無であり、一部の抗精神病薬が興奮などの異常行動に対して拡大適応で使用されているだけである。

これまでの研究で、我々は内在性の神経内分泌物質オキシトシン（OT）が社会性障害を改善することを、遺伝子改変マウスを用いて示した（文献1）。また最近、OT投与による、健常人の社会性行動の増加、ASD者の社会交流性行動の改善例の報告も相次ぎ、我々も含め、多くの施設が医師主導臨床試験を行ってきた。しかしながら、OTの中核症状改善効果が明確な統計学的有意差をもって示されたわけではない（文献2, 3）。

現在臨床試験が行われている天然型OTは、薬剤としては作用時間が短く、脳内移行率が低いという欠点を有している（文献4）。そこで我々は、Sentilhesらが報告した方法（文献5）に基づいて、フッ素ベンゼン化やヒドロキシプロピル化した新たなOT類似体6つを合成した（文献6）。

図1. OTとOT類似体の化学構造

類似体化合物（1-6）におけるR1-R4とXの置換基を示す。これらの化合物の薬理学的性質を調べ作用時間の長く、効果量が大きい化合物2（Fluorobenzyl oxytocin; **FBOT**）と作用時間の長い化合物5（Hydroxypropyl oxytocin; **HPOT**）を選び出した（文献6；特願2018-246141）。



化合物	R^1	R^2	R^3	R^4	X
オキシトシン	NH_2	H	$-(CH_2)_3-$		S
カルベトシン	H	Me			CH_2
1[a]	H	H		H	CH_2
2	NH_2	H		H	S
3	NH_2	H		H	CH_2
4[a]	H	H		H	CH_2
5	NH_2	H		H	S
6	NH_2	H		H	CH_2
LOT-1					S

a 既報; LOT-1, 脂質化オキシトシン

図2. ヒトOT受容体に結合する[^{3}H]OTを置換する能力から見た各化合物の結合親和性

化合物2（**FBOT**）は天然型OTと同等の親和性、化合物5（**HPOT**）は天然型OTよりも少し低い親和性を示すが、いずれも高い結合親和性を示す。Ki 値は、**FBOT**、天然型OT、**HPOT**、カルベトシン、バソプレシンの順に、0.51（0.44–0.72）、0.58（0.42–0.80）、1.4（0.92–2.10）、1.8（1.17–2.80）、2.0（1.42–2.86）nM（括弧内は95%信頼区間）であった。

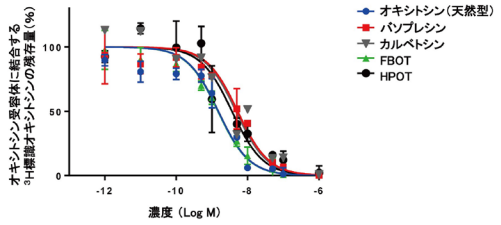


図3. 細胞内カルシウム濃度変化で見た各化合物のOT作動薬としての効果検証

A）化合物2（**FBOT**）のOTR、V_{1A}型バソプレシン受容体（$V_{1A}R$）とV_{1B}型バソプレシンサブタイプ受容体（$V_{1B}R$）への効果。OTR選択性が高いことが分かる。

B）化合物5（**HPOT**）のOTR、$V_{1A}R$および$V_{1B}R$への効果。化合物2（**FBOT**）の活性化よりも低く、部分的OTR作動薬であることが分かる。

C）OTRに対する4つの作動薬の効果の比較。化合物2（**FBOT**）が天然型OTよりも効果が高いことが分かる。

D）$V_{1A}R$に対する各化合物の効果。バソプレシン作用は弱い。

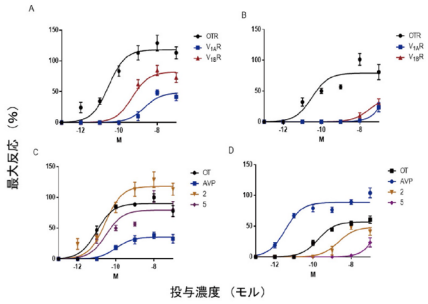
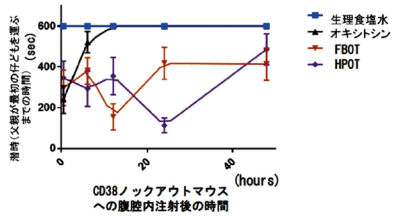


図4. 父親が子育てをするまでの潜時の投与後の時間経過

潜時は、CD38ノックアウトマウスが子育て行動を示すまでの待機時間であり、600秒（10分）は子育てをしないことを示す。天然型OTを投与した場合には子育て行動が6時間程度持続し、化合物2（**FBOT**）を投与した場合には16時間程度持続する。化合物5（**HPOT**）を投与した場合は24時間以上持続することが分かる。



今後の展望

作用強度と持続時間の両者を考慮すると、**FBOT**が**HPOT**に比べて優れていると考えられる。そこで今回、開発化合物としての**FBOT**の非臨床試験のうち、薬理効果の持続を確認し優位性を明確にするために、**FBOT**の脳内移行性とその持続の確認を主目的とする研究を実施する。これに併せて、原薬製造法の確立と安定性評価、並びに経鼻スプレーを製剤として想定するので、予備的な製剤化検討を実施する。またオキシトシン作動薬としての作用の確認のため、複数種の社会性障害モデルで薬理作用の特徴を把握する。以上により、その後の非臨床試験項目（製剤化検討、毒性試験）の実施の目途を立てる。

文 献
1. Jin D et al., CD38 is critical for social behavior by regulating oxytocin secretion. Nature 446: 41-45, 2007
2. Munesue T, Oxytocin for male subjects with autism spectrum disorder and comorbid intellectual disabilities: a randomized pilot study. Front Psychiatry. 7: e2, 2016
3. Kosaka H et al., Oxytocin efficacy is modulated by dosage and oxytocin receptor genotype in young adults with high-functioning autism: a 24-week randomized clinical trial. Transl Psychiatry. 6: e872, 2016
4. Cherepanov SM et al., Structure-specific effects of lipidated oxytocin analogs on intracellular calcium levels, parental behavior, and oxytocin concentrations in the plasma and cerebrospinal fluid in mice. Pharmacol Res Perspect. 5: e00290, 2017
5. Sentilhes L, et al., Tranexamic acid for the prevention of blood loss after vaginal delivery. N Engl J Med. 379: 731-742, 2018
6. Ichinose W, et al., Development of a highly potent analogue and a long-acting analogue of oxytocin for the treatment of social impairment-like behaviors. J Med Chem. 62: 3297-3310, 2019

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究機構（AMED）橋渡し研究戦略的推進プログラムのシーズAにおける橋渡し研究支援拠点（名古屋大学）による支援を受けた。

連携を希望する企業の問い合わせ先　金沢大学 子どものこころの発達研究センター　横山 茂　【E-mail】shigeruy@med.kanazawa-u.ac.jp

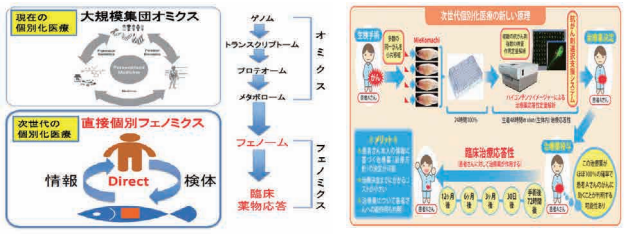
国立研究開発法人
日本医療研究開発機構（AMED）橋渡し研究戦略的推進プログラム

拠点名：名古屋大学

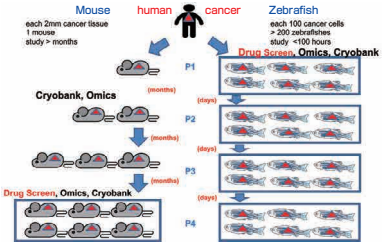
患者がん移植ゼブラフィッシュモデル(PDXZ)による コンパニオン診断と創薬スクリーニング

【研究開発代表者】三重大学大学院医学系研究科システムズ 薬理学 田中 利男

患者がん細胞移植ゼブラフィッシュモデルによる次世代個別化医療原理とプロトコル



Patient-Derived Xenograft (PDX) Model of Mouse and Zebrafish



Zebrafish and Mouse in Xenotransplantation

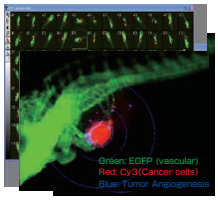
Engraftment ~100%

Human Cancer Cells

40~95%

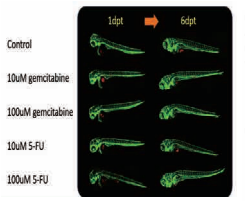
Zebrafish(<36hpf)
Engraftment:24hours
Engraftment:100Cells
→>200 zebrafishes
Tumor Size:Quantitative
Tumor Angiogenesis:Quantitative
Tumor Metastasis : Quantitative

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



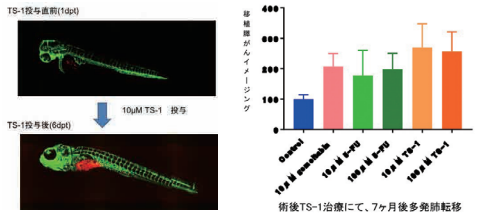
Methods in Molecular Biology, 2014, 1165: 223-238

患者膵がん移植ゼブラフィッシュモデルと臨床治療応答性におけるリスポンダー



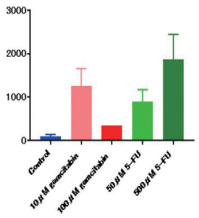
病理結果はリンパ節転移が認められた症例である。
【病理診断】
T3N1aM0 Stage IIB
術後、5-FU系の抗がん剤であるS1により皮疹があり、gemcitabine単独治療にて、1年8ヶ月間再発無し

患者膵がん移植ゼブラフィッシュモデルと臨床治療応答性におけるノンリスポンダー



術後TS-1治療にて、7ヶ月後多発肺転移

患者膵がん移植ゼブラフィッシュモデル 治療薬感受性無と臨床経過



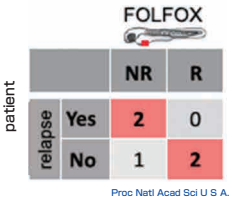
術後1ヶ月弱で播種再発、

術後2ヶ月目で多発肝転移出現
→S1を約2週間内服

術後5ヶ月目に肝転移増悪あり
mFOLFIRINOXを2回するも
増大・腹性腹膜炎

術後8ヶ月で他界

患者大腸がん移植ゼブラフィッシュ



Proc Natl Acad Sci U S A.
2017 Sep 26;114(39):E8234-E8243.

ヒト臨床がん個別化医療実現のための治療薬感受性解析システム研究開発

肝・膵がんは、がん死亡率順位が上位であり、治療薬応答性が極めて低く予後が悪い固形がんである。現在、術後補つかの抗癌剤の併用療法がガイドラインに記載されているが、充分な予後改善やオミクス個別化医療は、実現していないのが現状である。ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム などのオミクスは、近年解析技術の著しい発展に伴い個別化医療への応用が試みられてきたが、その治療薬応答性予測能を向上させるためには、多数の症例による大規模臨床研究の統計的解析が不可欠である。一方、個々の患者肝・膵がん検体の ex vivo フェノミクス（肝・膵がん治療薬感受性）解析情報は、臨床治療薬応答性との関連がより直接的であり、術後その患者の治療薬と用量の決定支援となり、多数の他症例における情報は不要である。しかしながら、現在までの高度免疫不全マウスによる臨床がん移植は技術的に10万個のがん細胞や解析に数週間が必要で、高コスト（米国1症例$25,500）からフェノミクス個別化医療は実現してこなかった。

1）患者がん細胞移植ゼブラフィッシュモデル

（1）免疫学的に未成熟な受精後36時間以内の正常ゼブラフィッシュに移植
（2）移植後約24時間で、ほぼ全てのゼブラフィッシュに生着、移植後48時間で抗がん剤薬効定量（細胞増殖、転移、腫瘍血管新生）が可能。
　手術後約100時間後には、患者がん細胞の ex vivo 治療薬感受性定量情報を、主治医への報告が実現している。
（3）1匹のゼブラフィッシュに約100個の患者がん細胞を移植するため、手術検体から約10,000個の細胞を回収できれば、複数治療薬の複数濃度の治療薬感受性を、n=4以上での定量解析が実現している。

2）患者がん細胞移植マウスモデル

（1）高度免疫不全マウス（NOG,MSG,NOJマウスなど）が不可欠
（2）生着率は、60−120日にて40−95%、少なくとも180日までは、観察する。1匹の高度免疫不全マウスに約100,000個の患者がん細胞を移植するため、
　少ない手術検体では、移植が困難となる。
（3）抗がん剤薬効解析は、多くの場合移植マウス4代目（F3）で実施するため、約1年間を要する。
（4）1人の患者に対するコストは、2012年米国で$25,500とされている。

3）患者がん細胞スフェロイド培養モデル

現在、純度の高い患者由来がん細胞塊を高効率に得る培養法であるCTOS（Cancer Tissue-Originated Spheroid）法などでは、
少なくとも培養時間として7−14日間が必要である。

研究開発計画提案

（1）患者由来がん細胞移植ゼブラフィッシュによる定量的治療薬感受性解析
　実施に必要な申請書を三重大学臨床研究倫理審査委員会などに提出
（2）臨床がん細胞調製法プロトコルの最適化試験
（3）移植宿主ゼブラフィッシュの品質最適化プロトコルの強化
（4）臨床がん細胞移植システムの最適化試験
（5）臨床がん治療薬感受性解析システムの至適化試験などを実施、その結果、定量性を確立し、
　治療薬投与時期、治療期間、濃度設定、イメージング定量法などを、各ガイドライン
　治療薬別に検討し、プロトコルを至適化し、臨床治療薬応答性との相関を解析し、患者由来
　がん細胞移植ゼブラフィッシュによる定量的治療薬感受性解析の有効性を確立する。

共同研究開発希望

（1）First in Human臨床試験前における候補治療薬と
　これまでの治療薬関連情報の提供
（2）治療薬とコンパニオン体外診断薬関連情報と
　薬効バイオマーカー開発関連情報の提供
（3）分子創薬ターゲットが確立していない標的がんの
　前臨床ex vivoスクリーニングツールとして標的がん患者由来がん
　細胞移植ゼブラフィッシュモデルに使用する治療薬を提供

Comparison of Functional Precision Medicine Methods

Patient-Derived Xenotransplantation Zebrafish Model

Nature Medicine 23, 1028-1035 (2017)

1）Goal and its plan for research and development

（1）First in Human臨床試験前における候補治療薬の ex vivo 定量的薬効試験による最適化プロセスとして、標的がん患者由来がん細胞移植ゼブラフィッシュモデルを、活用する。（2）新規治療薬に対する標的がん患者由来がん細胞移植ゼブラフィッシュモデルをコンパニオン体外診断薬として個別化臨床試験や薬効バイオマーカー開発に活用する。（3）分子創薬ターゲットが確立していない標的がんの前臨床ex vivoスクリーニングとして標的がん患者由来がん細胞移植ゼブラフィッシュモデルを、活用する。

Zebrafish and Mouse in Xenotransplantation

現時点では、膵がんと肝細胞がんの臨床がん患者由来がん細胞移植ゼブラフィッシュによる定量的治療薬感受性解析プロトコル及び臨床治療薬応答性相関はほぼ確立している。しかしながら、これら以外の治療標的がんについては、（1）臨床がん細胞調製法プロトコルの最適化試験、（2）移植宿主ゼブラフィッシュの品質最適化プロトコルの強化、（3）臨床がん細胞移植システムの最適化試験、（4）臨床がん治療薬感受性解析システムの至適化試験などが、必要である。

1）Patents

小魚類イメージング装置用の小魚類配列装置/特許登録6180134
がん細胞阻害薬、がん幹細胞検出用プローブ/特許登録6384821
がん細胞阻害薬、がん幹細胞検出用プローブ/特許登録6327431
異種細胞移植モデル動物の作製方法/特許登録5875010

2）Key papers

1）In vivo selective imaging and inhibition of leukemia stem-like cells using the fluorescent carbocyanine derivative, DiOC5 (3) ,Biomaterials. 2015,52:14-25. 2015　2）Novel immunologic tolerance of human cancer cell xenotransplants in zebrafish.Transl Res. 2016 Apr;170:89-98.e1-3.　3）Zebrafish xenotransplantation model for cancer stem-like cell study and high-throughput screening of inhibitors. Tumour Biol.　35(12):11861-9. 2014　4）Zebrafish-based systems pharmacology of cancer metastasis. Methods Mol Biol. 1165:223-38. 2014　5）Quantitative phenotyping-based in vivo chemical screening in a zebrafish model of leukemia stem cell xenotransplantation. PLoS One.　9(1):e85439 2014

連携を希望する企業の問い合わせ先　三重大学大学院医学系研究科システムズ薬理学　【TEL】059-231-9239　【E-mail】spharmacology@doc.medic.mie-u.ac.jp　【HP】http://zqsp-mie-u.org

三重大学 Mie University　名古屋大学 NAGOYA UNIVERSITY　中部先端医療開発円環コンソーシアム Chubu Regional Consortium for Advanced Medicine　CAMCR 先端医療・臨床研究支援センター

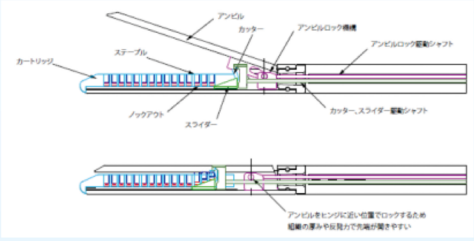
国立研究開発法人
日本医療研究開発機構（AMED）橋渡し研究戦略的推進プログラム

拠点名：名古屋大学

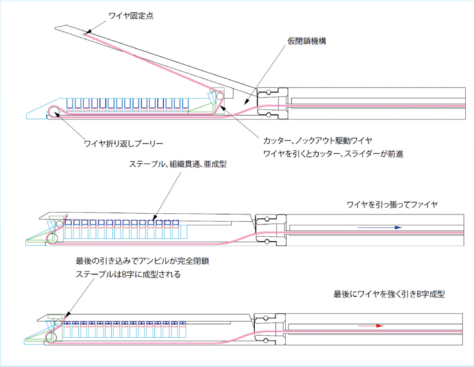
新規生分解性マグネシウムステープルを使用した自動吻合器の開発

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

課題名	マグネシウム合金ステープルに特化した鏡視下手術用ステープラーの開発
学術的背景	小児の外科手術では低侵襲手術が重要である。外科手術では自動縫合器が頻用されるが、臨床で使われているステープルは非吸収性のチタン製のため体内残存異物となり合併症を起こすことがあり、小児では残存異物とならない生分解性ステープルの開発が望まれている。そこで生体吸収性金属であるマグネシウムに着目し、生体吸収性ステープルを用いた低侵襲な自動縫合器の開発に着手した。
着想に至った経緯	消化器外科手術では、血管止血用クリップや消化管吻合用ステープルなどの外科手術用デバイスが頻用され、その多くが非生分解性金属であるチタン製である。 しかしチタン製のデバイスには以下のような問題点が挙げられる。 ・体内残存異物となりアレルギー反応や癒着、感染を起こす ・デバイスの摘出、癒着剥離、再吻合などの再手術を要し、患者のQOLが著しく低下する ・追加の治療に伴う医療費や医療従事者の業務負担が増大する ・手術後のCTやMRIによる画像診断の際にアーチファクトを生じるため、病変部の精細な評価が困難になる 従来、生分解性素材といえばポリ乳酸等の高分子材料が主流であったが、これらよりも優れた加工性と高い力学的特性を併せ持つマグネシウム合金に着目した。
関連する研究動向と本研究の位置付け	国内での生分解性医療機器開発は諸外国に比べ遅れているが、生分解性マグネシウムの臨床応用においては特許出願しており、 既に、産業技術総合研究所において確立したマグネシウム合金デバイスの製造技術を協力企業であるメルフロンティア株式会社に技術移管し体制も整備している。本製品が実用化されれば、 ステープルが残存異物とならずにさまざまな手術が可能となるため、患者のQOLが向上するだけでなく、残存異物による合併症に対する追加治療費を回避できる。



一般的な自動縫合機

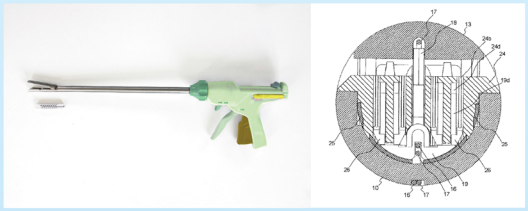


ワイヤーロックシステム

ワイヤーが、一端をアンビル部に接続固定され、あご部を貫通して配置され、カッターがあご部およびアンビル部の長手方向の所定の位置より先に位置するときにあご部およびアンビル部の把持力を増加させる。把持力をワイヤーにより増加させることができ、あご部およびアンビル部の長手方向において把持力を均一に保つ。海外製の既存ステープラーは既存の金属板でカッター押して駆動するため、板を曲げられる横方向にしか首を振れないが、本システムでは駆動がワイヤーになるので上下に首振り、または回転が可能で実現すればアドバンテージになる。

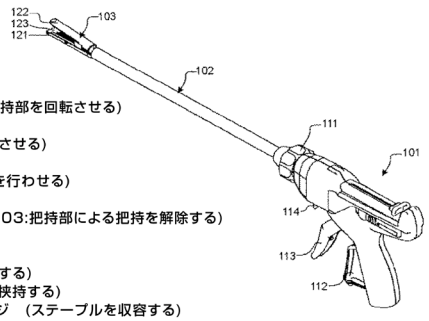
開発中のステープラーの元となる特許の概要

一般的な縫合器は「アンビル閉鎖→ロック→スライダー前進→ノックアウト上昇→ステープル射出→組織貫通→B字成形」による縫合（カッター部省略）であるが、これを「アンビル仮閉鎖→スライダー前進→ノックアウト上昇→ステープル射出→組織貫通→アンビル閉鎖→アンビルロック→B字成形」と手順を変えることによりノックアウトとアンビルロック機構の役割が一般的な自動縫合器とは違ったものになる。



マグネシウム合金の性質に適したステープラーのプロトタイプ

開発中のステープラーの斜視図



101:ハハンドル部
111:回転ダイヤル
（102:シャフト部と103:把持部を回転させる）
112:クランプハンドル
（103:把持部に内臓を把持させる）
113:ファイヤハンドル
（103:把持部に縫合・切断を行わせる）
114:リリースハンドル
（113:ファイヤハンドルと103:把持部による把持を解除する）
102:シャフト部
103:把持部
121:あご部　（内臓を挟持する）
122:アンビル部　（内臓を挟持する）
123:ステープルカートリッジ　（ステープルを収容する）

▲動物実験による生体適合性の実証

臨床使用に最適なマグネシウム合金ステープルを用いた新規吸収性自動縫合器の動物実験を行う。
豚（n=30）を対象に腸管切除・縫合術を施行
①全身及び手術部位の視診・体重測定・超音波検査
②定期的な血液生化学検査（マグネシウム濃度を含む）
③ステープル周囲の組織学的検査（吻合腸管の強度・炎症の　評価）・主要臓器の組織学的検査
④残存ステープルの重量測定，電子顕微鏡的形態観察・強度測定
を行う．飼育期間は1週間、2週間、1ヶ月、3か月、6ヶ月、1年とする。

名古屋大学大学院医学系研究科小児外科
教授 内田 広夫
課題「新規生分解性マグネシウムステープルを使用した自動吻合器の開発」

研究開発項目
・試作したステープル及びステープラーの評価
・生物学的安全性評価
・動物実験

試作品の提供　↑　↓　試作品の評価

産業技術総合研究所 研究開発代表者
機能造形研究グループ 花田 幸太郎

研究開発項目
・生分解性マグネシウム合金ステープルの改良

連携を希望する企業の問い合わせ先
名古屋大学大学院医学系研究科　小児外科学　教授　内田 広夫 【TEL】(052)744-2959 【E-mail】hiro2013@med.nagoya-u.ac.jp
希少性・難治性がん解析研究講座　特任教授　檜 顕成 【TEL】(052)744-2959 【E-mail】hinoki@med.nagoya-u.ac.jp

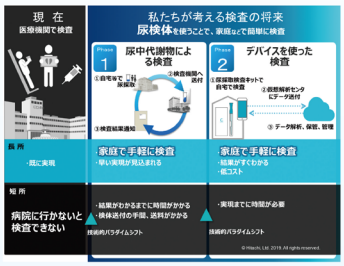
名古屋大学 NAGOYA UNIVERSITY
中部先端医療開発円環コンソーシアム Chubu Regional Consoortium for Advanced Medicine
CAMCR 名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部 先端医療・臨床研究支援センター Center for Advanced Medicine and Clinical Research Department of Advanced Medicine Nagoya University Hospital

国立研究開発法人
日本医療研究開発機構（AMED）橋渡し研究戦略的推進プログラム

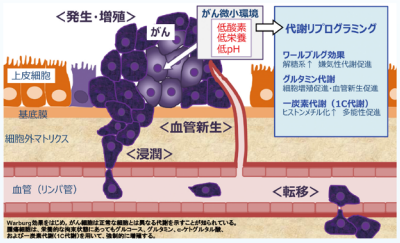
拠点名：名古屋大学

尿中代謝物を用いた小児がん及び難治性がんの早期診断、治療効果予測を実現する診断法の開発

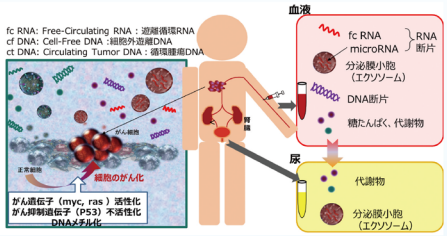
【研究開発代表者】名古屋大学大学院医学系研究科　小児外科学　教授　内田 広夫



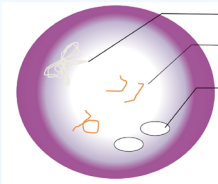
▼悪化する環境に適応するため生存、増殖に最適な環境へと、自身を変化させる



▼細胞からの分泌物には、多様ながん細胞由来の物質が含まれている



▼尿中代謝物を測定対象とする場合、測定対象は数千種類存在する

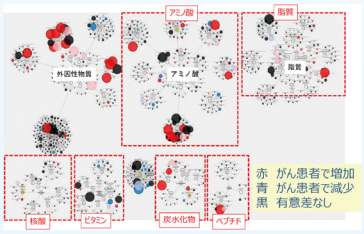


約31億塩基対、約5,360万SNPs
約18.5万プロモーター（RNA）
約2万ORF
その他約16.5万（ncRNA）
約8万タンパク質

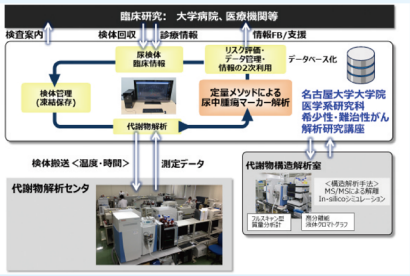
全内性代謝物質	29,329種
血液中代謝物質	4,514種
尿中代謝物質	3,981種
食品中代謝物質	32,517種

注）ヒューマンメタボロームテクノロジーズ社の資料をもとに、日立製作所で作成

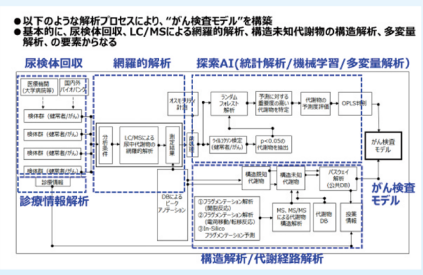
尿中代謝物　2000種類
↓
がんで有意に変動している代謝物　200種類
↓
特に重要な代謝物　30種類
↓
がんに特異的なバイオマーカーを数種類特定
↓
がん検査モデル（尿中腫瘍マーカー数種類）を構築



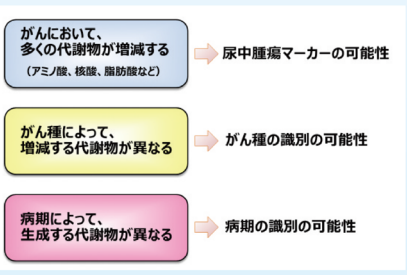
尿中代謝物によるがん検査の可能性（乳がん）



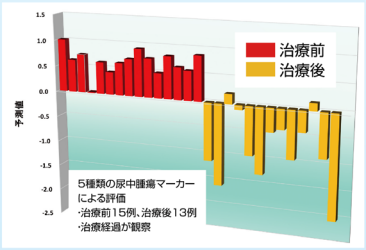
尿中代謝物によるがん検査の可能性（大腸がん）



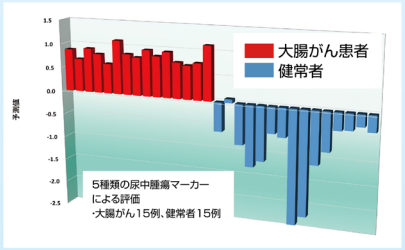
尿中代謝物によるがん検査の可能性（小児がん）



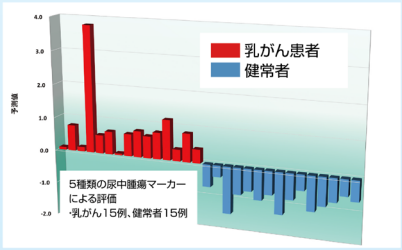
がん検査モデルによる解析例（胆道がん）



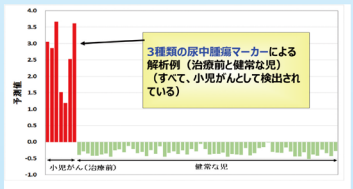
尿検体回収/診療情報（大腸がん）



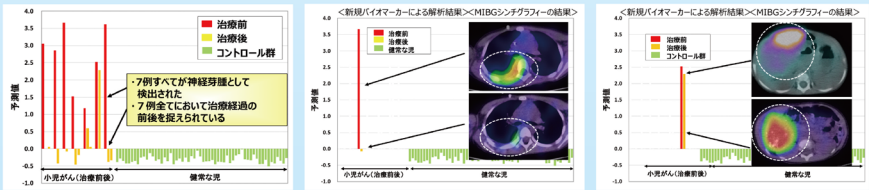
尿検体回収/診療情報（乳がん）



今回見出した腫瘍マーカーによる解析（小児がん神経芽腫）



治療前後における腫瘍マーカーによる解析（小児がん神経芽腫）



連携を希望する企業の問い合わせ先
名古屋大学大学院医学系研究科　小児外科学　教授　内田 広夫　【TEL】(052)744-2959　【E-mail】hiro2013@med.nagoya-u.ac.jp
希少性・難治性がん解析研究講座　特任教授　檜 顕成　【TEL】(052)744-2959　【E-mail】hinoki@med.nagoya-u.ac.jp

名古屋大学 NAGOYA UNIVERSITY
中部先端医療開発円環コンソーシアム Chubu Regional Consoortium for Advanced Medicine
CAMCR 名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部 先端医療・臨床研究支援センター Center for Advanced Medicine and Clinical Research Department of Advanced Medicine Nagoya University Hospital

国立研究開発法人
日本医療研究開発機構（AMED）橋渡し研究戦略的推進プログラム

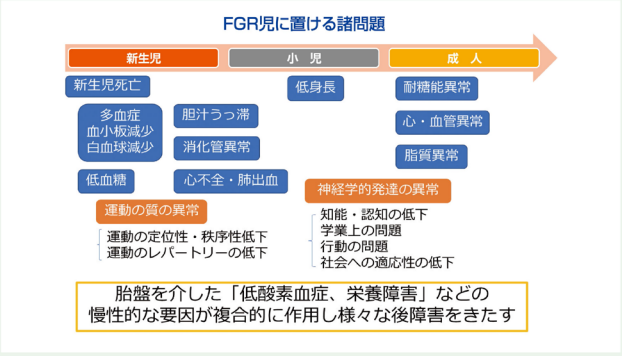
拠点名：名古屋大学

Muse細胞を用いた胎児発育不全における神経発達障害に対する新規治療法の開発

【研究開発代表者】名古屋大学 総合周産期母子医療センター　早川 昌弘

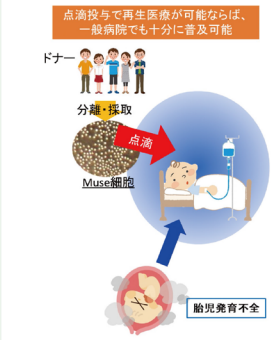
胎児発育不全（Fetal growth restriction: FGR）

- 胎児推定体重の－1.5SD以下と定義され、全妊娠の5-7%に認められる。
- 様々な胎児、母体要因がFGRに関係するが、多くは胎児期に慢性的な子宮への虚血/低酸素、低栄養が起こることによる。
- 重度FGRに伴う神経学的障害に対する治療法はない。



Muse細胞（Multilineage-differentiating stress enduring cells）

- 骨髄、血液、臓器の結合組織などの間葉系組織に内在する。
- 間葉系幹細胞では数パーセント含まれる。
- 多能性を有し、体中の様々なタイプの細胞に分化が可能である。



1）腫瘍性を持たない
生体由来の幹細胞であり、腫瘍化のリスクが低い。

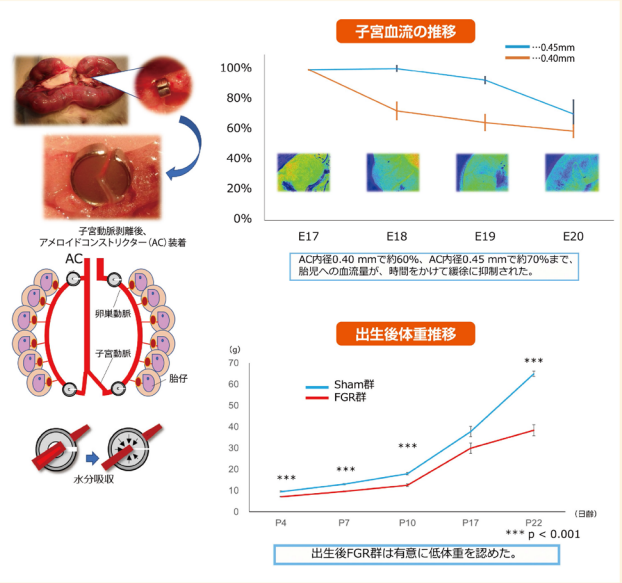
2）血管内投与で傷害組織に遊走できる
Muse細胞はSOSシグナルに対する受容体を持ち傷害臓器に遊走・集積できる。

3）生着後「場の論理」に従った分化をする
心筋梗塞、脳梗塞、肝障害、腎不全、大動脈瘤、糖尿病性皮膚潰瘍モデルでそれぞれの組織の細胞に分化したことが示されている。

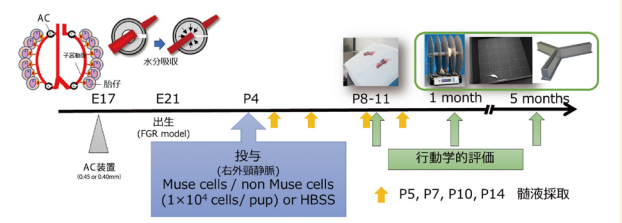
4）他家細胞が使用可能である（製品化が可能）
胎盤に類似した免疫調整機能を有するのでHLA適合や免疫抑制剤を必要とせずにドナーMuse細胞をそのまま点滴で投与することで修復可能。

5）遺伝子導入による多能性の獲得や、投与前の分化誘導操作を必要としない
コストがかかりハードルの高い再生医療を一般医療へ普及させることが可能。

①FGRモデル



②FGRモデルを用いたMuse細胞の有効性確認



行動学的評価（投与後5ヵ月）

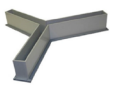
負の走地性試験（Negative geotaxis）

- 30度の斜面に頭部を下にして静置し、180度回転するまでの時間を測定
- 前庭の受容体→中枢の知覚機能→運動機能の成熟を評価

Rotation time (sec)
No reaction　0 point
60 seconds>　1 point
45 seconds>　2 points
30 seconds>　3 points
15 seconds>　4 points
0 seconds>　5 points

Y-maze試験

- 同じ大きさで間の角度が120度のarmを自発的に行動させる
- 探索行動で自発的に異なるarmに入る回数を測定→空間記憶を評価

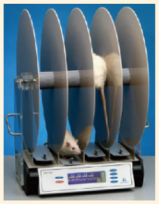


Open Field試験

- 新奇環境下での自発的な活動性を測定する
- 新奇環境における自発的活動性や不安様行動などを評価

Rotarod tredmill試験

- 回転する棒の上にラットを載せ、落下するまでの時間を計測
- 運動機能の協調性と平衡感覚、運動学習を評価



Muse細胞は学習障害・運動障害・行動異常を成体（5ヶ月）にわたって改善

髄液中タンパク質の変化

脳脊髄液を採取し、タンパク質を網羅的解析した。FGRにて変動するタンパク質を同定し、Muse細胞（あるいはnon Muse細胞）投与にてどのように変化するか検討した（特許出願準備中）。

Muse細胞は、FGRにより変動する髄液中タンパク質を正常化させた。

連携を希望する企業の問い合わせ先　早川 昌弘　【TEL】052-744-2294　【E-mail】masahaya@med.nagoya-u.ac.jp

名古屋大学 NAGOYA UNIVERSITY
中部先端医療開発円環コンソーシアム Chubu Regional Consoortium for Advanced Medicine
CAMCR 先端医療・臨床研究支援センター Center for Advanced Medicine and Clinical Research

国立研究開発法人
日本医療研究開発機構（AMED）橋渡し研究戦略的推進プログラム

拠点名：名古屋大学

Muse細胞を用いた周産期脳障害の新規治療法開発 ～探索的臨床試験（医師主導治験）～

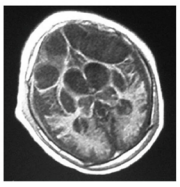
【研究開発代表者】名古屋大学 総合周産期母子医療センター　佐藤 義朗

周産期低酸素性虚血性脳症（HIE）

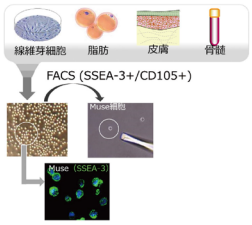
- 周産期HIEは脳性麻痺の主たる原因
- 出生前後に脳への血流遮断が起こり、脳に低酸素・虚血がもたらされ、不可逆的な神経細胞障害をきたす
- 意識障害や痙攣など様々な神経症状を引き起こす
- 発症頻度は1.3～1.7例/1,000出生
- 脳性麻痺は生涯続く
- ひとりあたりの経済的費用は約1億円
- 患者本人と支える家族に大きな負担
- 有効な薬剤治療はなく、低体温療法が唯一の治療になるが効果は限定的

（18か月後の死亡もしくは重度の神経学的後遺症を減少させるNNT*：9）

*Number needed to treat：ある治療を行った場合、1人に効果が現れるまでに何人に治療する必要があるのかを示す数字。上記では、9人に低体温療法を行って一人効果が期待できる



Muse細胞（Multilineage-differentiating stress enduring cells）



1）腫瘍性を持たない
生体由来の幹細胞であり、腫瘍化のリスクが低い。

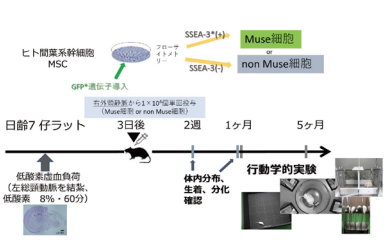
2）患者がん細胞移植マウスモデル
Muse細胞はSOSシグナルに対する受容体を持ち傷害臓器に遊走・集積できる。

3）生着後「場の論理」に従った分化をする
生着後「場の論理」に従った分化をするら筋梗塞、脳梗塞、肝障害、腎不全、大動脈瘤、糖尿病性皮膚潰瘍モデルでそれぞれの組織の細胞に分化したことが示されている。

4）他家細胞が使用可能である（製品化が可能）
胎盤に類似した免疫調整機能を有するのでHLA適合や免疫抑制剤を必要とせずにドナーMuse細胞をそのまま点滴で投与することで修復可能。

5）遺伝子導入による多能性の獲得や、投与前の分化誘導操作を必要としない
コストがかかりハードルの高い再生医療を一般医療へ普及させることが可能。

有効性の確認（他の間葉系幹細胞（non Muse細胞）との比較）

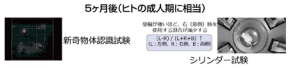


ヒトゲノムに特異的なAlu配列の定量的PCRでヒト細胞を検出した。
→ Muse細胞は静脈投与で受傷部位に集積したが、non Muse細胞にはそのような作用は認められなかった。

投与4週後

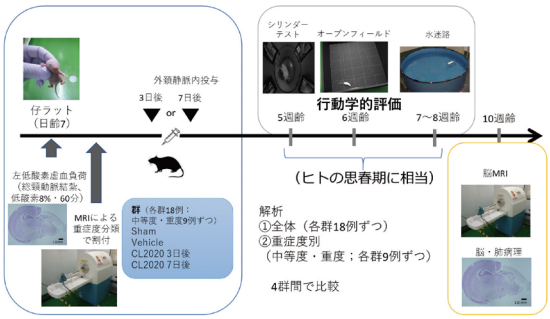
多くのGFP/NeuN 2重陽性細胞を認めた。
→生着したMuse細胞は神経細胞に分化していた。

5ヶ月後（ヒトの成人期に相当）



いずれの行動学的試験においてもMuse細胞では効果を認めたが、non Muse細胞では乏しかった。

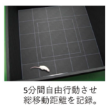
有効性の検討（CL2020：Muse細胞製品、（株）生命科学インスティテュートより提供



シリンダー試験（5週齢）

受傷が強いほど、右（患側）肢を使用する割合が減少する

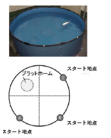
オープンフィールド試験（6週齢）



5分間自由行動させ総移動距離を記録。

右前足の障害がMuse細胞製（CL2020）投与により軽快した。

水迷路試験（7～8週齢）



1日3施行、連続5日間施行し、平均遊泳距離等を測定した。

多動がMuse細胞製品（CL2020）投与により軽快した。

学習障害がMuse細胞製品（CL2020）投与により軽快する傾向を認めた。

肺の病理組織学的検査

いずれの群においても特記すべき組織学的変化は認められなかった。

↓

これまでの安全性情報も踏まえ、治験に移行するための安全性情報は十分と判断

1）低体温療法を実施した新生児低酸素性虚血脳症に対するCL2020の安全性及び忍容性を検討する用量漸増臨床試験

The Evaluation of Safety and Tolerability of CL2020 in Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy Patients with Therapeutic Hypothermia in the Dose Escalation Clinical Trial（SHIELD試験）

治験責任医師
佐藤 義朗

2020年1月21日に医師主導治験として治験届を提出
CL2020は（株）生命科学インスティテュートより提供

研究デザイン 単施設非盲検非対照用量漸増試験　**介入方法** Muse細胞製品（CL2020）の細胞を1.5×10⁶個又は1.5×10⁷個を緩徐に単回静脈内投与する。

評価項目
1.主要評価項目
・投与12週後までの有害事象
2.副次評価項目
・投与12週後、26週後、38週後、52週後、78週後時点の複合エンドポイントの発生割合
①死亡　②持続的呼吸管理の継続　③持続的昇圧剤又は肺血管拡張剤の使用
・投与78週後までに死亡が認められた患児の割合、全生存期間
・持続的呼吸管理の継続、並びに持続的昇圧剤又は肺血管拡張剤の使用継続期間
・投与78週後における対面式乳幼児発達検査（Bayley式発達検査第3版及び新版K式検査）スコア
・各時点における下記事項が認められた患児の割合
投与26、38、52週後：定頸、寝返り、座位、はいはい
投与52、78週後：独歩、有意語
・投与12、26、38、52、78週後に痙性が認められた患児の割合
・投与78週後までにてんかんが認められた患児の割合
・投与前、投与2週後及び78週後のMRI画像による評価
・投与78週後の粗大運動能力分類システムによる評価
3.安全性評価項目
・有害事象
・バイタルサイン・臨床検査値

研究期間
－治験全体の実施期間：2020年2月～2023年9月
－症例登録期間：2020年2月～2021年9月
－被験者の治験期間：治験製品投与から78週間（約1.5年）

選択基準
1.在胎36週以上で出生し、少なくとも以下の一つを満たす
・Apgarスコア10分値が5点以下
・10分以上の持続的な新生児蘇生が必要
・生後60分以内の血液ガスでpHが7.0未満
・生後60分以内の血液ガスでbase deficitが16mmol/L以上
2.Sarnat分類で2度以上に相当する中等症から重症の脳症3.生後6時間以内に低体温療法を開始し、7.2時間程度の冷却を実施
4.出生体重が1,800g以上
5.脈拍（心拍）数が100/分以上、かつSpO₂が90%以上
6.代諾者の自由意思による文書同意

除外基準
1.重篤な先天的異常や染色体異常が認められている又は疑われる
2.切開を伴う手術や放射線療法が予定されている
3.全身作用を目的とする副腎皮質ステロイドによる治療を連続で5日以上継続することが予定されている
4.臍時血糖値200mg/dL以上
5.他の臨床試験へ参加中（観察研究は除く）
6.活動性のある重篤な感染症を有している又は疑われる
7.HBs抗原、HCV抗体、HIV抗体、HTLV-1抗体又は梅毒血清反応のいずれかが陽性
8.重篤な過敏症又はアナフィラキシー反応の既往歴がある
9.重篤な合併症を有する
10.その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断

連携を希望する企業の問い合わせ先　佐藤 義朗 【TEL】:052-744-2294　【E-mail】yoshiaki@med.nagoya-u.ac.jp

名古屋大学 NAGOYA UNIVERSITY
中部先端医療開発円環コンソーシアム Chubu Regional Consortium for Advanced Medicine
CAMCR 名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部 先端医療・臨床研究支援センター Center for Advanced Medicine and Clinical Research Department of Advanced Medicine Nagoya University Hospital

国立研究開発法人
日本医療研究開発機構（AMED）橋渡し研究戦略的推進プログラム

拠点名：名古屋大学

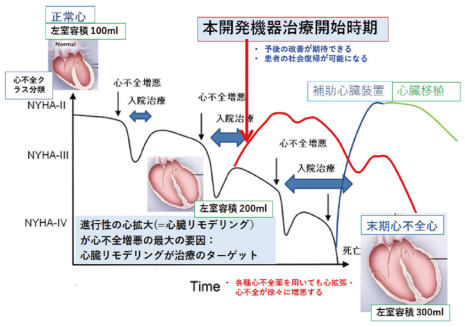
重症心不全患者に対するテイラーメイド方式心臓サポートネットの安全性・有効性に関する研究（多施設共同の臨床研究・医師主導治験）

【研究開発代表者】名古屋大学 附属病院 心臓外科 特任教授　秋田利明

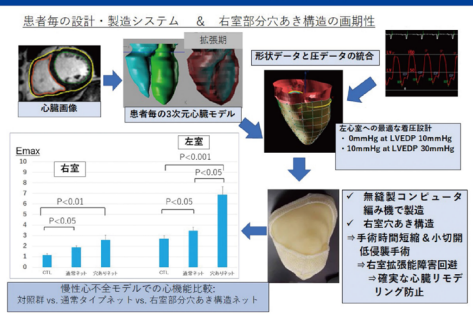
重症心不全患者に対するテイラーメイド方式心臓サポートネット開発

対象疾患 用途・ 想定適応症	❶ 特発性拡張型心筋症 ❷ 二次性拡張型心筋症 進行性心拡大(=心臓リモデリング)を防止し心不全を改善
研究概要 要旨	重症心不全患者に対して 心臓リモデリングを防止するテイラーメイド方式心臓サポートネットの多施設共同の臨床研究を行い、安全性・有効性を確認する。
差別化 長所	●あらかじめ患者の心臓画像から最適設計された心臓サポートネットなので、従来品(Acorn CorCap)に比べ、術中の調整が不要で右室の拡張障害を回避でき有効性・安全性が担保される。●左心補助装置のような重篤な合併症(脳合併症、出血、感染)がなく、安価で広く適応できる。●高度な心臓シミュレーション技術(UT-Heart研究所)で術前後の心機能を予測
特許情報	❶ 心臓ネット基本概念／特許化済 ❷ 型紙作成方法／PCT→US・EP各国・CN・JP特許化 ❸ 右室拘束軽減／PCT→US・CN・JP特許化・EP再審査中 ❹ 意匠／日本2件・中国1件・US2件・EP1件登録済み
市場概況	●拡張型心筋症(約3万人)のうちNYHA-IIIの心不全患者 ●日本1000～2000例／年　世界 10000～20000例／年 500億円の市場規模
研究開発 ステージ	●R1年　多施設共同の臨床研究(feasibility study 安全性確認) ●R2年　多施設共同の医師主導治験(pivotal study 有効性確認) 先駆け審査指定制度申請中 課題／患者リクルート・安全性・有効性POC・心臓シミュレーション技術の検証

心不全の経過と心臓サポート治療介入時期



キーテクノロジー：テイラーメイド方式心臓サポートネット



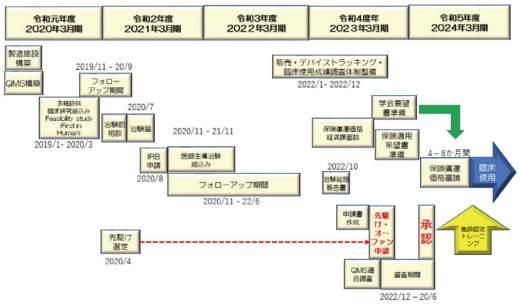
拡張型心筋症に対するテイラーメイド方式心臓形状矯正ネット第一例目

65歳 男性／
拡張型心筋症(左室緻密化障害)

NYHA-III, Intermacs Profile 7	RV 35/8 mmHg
2018/5/18 CRT/D植込	PA 50/22//m32
UCG LVDd/Ds=73.3/68.9mm	PAWP 21mmmHg
EF 13.1% MR 3+	CI 1.6L/min/m²
LV 112/EDP 21mmHg	BNP 200.1pg/ml
	6分間歩行距離(6MWT) 576m

術後経過	
●2019/X/X 胸部正中切開、胸骨縦切開で心臓形状矯正ネット装着 (手術時間120分) ●POD1 ICU退室	●POD2 ドレーン抜け歩行リハビリ開始 ●POD2W 経過順調にて退院 ●POD3M 術後UCG&6MWT (611mに改善)

市場導入(事業化)までのロードマップ



臨床第一例目　新エコー検査まとめ

%		LVEDV(ml)	LVESV(ml)	EF(%)	SV(ml)	MR	E/E' (IVS)
術前	A2C	253	180	28.7	72.7	3+	9.2
	Biplane	236.5	191.3	19.1	45.2		
術後2W	A2C	214.1	151	29.5	63.1	2+	7.5
	Biplane	194.1	153.5	21	40.6		
	%changeBiP	82.1%	80.2%	109.9%	89.8%		
術後4W	A2C	204.5	139.5	31.8	65	3+	8.46
	Biplane	198.9	154.9	22.1	44		
	%changeBiP	84.1%	81.0%	115.7%	97.3%		

●左室拡張末期容積(LVEDV)・収縮末期容積(LVESV)は低下　●僧帽弁閉鎖不全(MR)は術後2週目に中等度より軽度に低下
●一回拍出量(SV)2週目に低下(MR軽減の影響?)4週目に術前値となる。　●左室拡張能指標(E/E')の悪化はなかった

知財権の確保状況	H26	H27	H28	H29	H30
❶基本特許 JP登録	権利期間 ～2026				
❷右室拘束軽減ネット JP成立／US・EP・CN補正案提出	PCT	各国移行 JP・US・EP・CN			
❸型紙作成方法 JP・US・EP・CN成立／各国移行済み	PCT	各国移行済 JP・US・EP・CN			
❹意匠 JP・US・EP・CN登録	権利期間 ～2034(JP)・～2029(US) ～2038(EP)・～2023(CN)				

連携を希望する企業の問い合わせ先　名古屋大学心臓外科　秋田 利明　【TEL】052-744-2376　【E-mail】takia@med.nagoya-u.ac.jp,

名古屋大学 NAGOYA UNIVERSITY
中部先端医療開発円環コンソーシアム Chubu Regional Consoortium for Advanced Medicine
CAMCR 先端医療・臨床研究支援センター

拠点名

京都大学
京都大学医学部附属病院

実用化されたシーズおよび支援の実績-1

実用化されたシーズおよび支援の実績-2

世界初のプロジェクションマッピング技術を応用した
手術ガイドシステム
「-Medical Imaging Projection System- MIPS（ミップス）」

近距離無線技術を用いた微小肺がん術中標識デバイスの開発と上市

直径１ミリ程度の超早期がん・神経変性などの
生体微細病変のリアルタイム光バイオプシを可能とする、
生体染色とレーザー顕微内視鏡を用いた迅速画像診断技術の開発

次世代の腫瘍溶解性ウイルス・免疫遺伝子治療の実用化への
非臨床・臨床開発

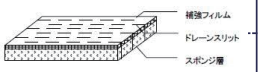
バイオ3Dプリンタにより作製した三次元神経導管を用いた
革新的末梢神経再生法の臨床開発

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

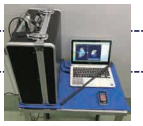
実用化されたシーズおよび支援の実績

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター

シーズ番号	TR-6
研究課題名	全身性脂肪萎縮症に対するレプチン補償療法の開発
開発責任者	中尾 一和　教授 (現：名誉教授) 京都大学医学部附属病院　内分泌・代謝内科
一般的名称	注射用メトレレプチン (遺伝子組換え)
販売名	メトレレプチン 皮下注用11.25mg「シオノギ」
開発企業	塩野義製薬株式会社
対象疾患	脂肪萎縮症
承認日	2013年3月
拠点の支援	プロジェクトマネジメント、開発・薬事戦略、文書作成支援、 症例登録、データマネジメント、統計解析、モニタリング、CRC、治験薬管理、GCP適応性調査対応、等

シーズ番号	TR-11
研究課題名	難治性潰瘍を対象とした新規医療基材と線維芽細胞増殖因子との併用による創傷治療の安全性及び有効性に関する探索的臨床試験
開発責任者	鈴木 茂彦　教授 京都大学医学部附属病院　形成外科 (現：京都大学名誉教授、浜松労災病院　院長)
一般的名称	コラーゲン使用人工皮膚
販売名	ペルナック Gプラス® 
クラス分類	クラスⅢ
開発企業	グンゼ株式会社
対象疾患	全層皮膚欠損創
承認日	2018年4月
拠点の支援	プロジェクトマネジメント、開発・薬事戦略、文書作成支援、症例登録、データマネジメント、統計解析、モニタリング、CRC、治験機器管理、GCP適応性調査対応、等

シーズ番号	TR-10
研究課題名	生体活性チタン材料を用いた新規運動器再建デバイスの開発
開発責任者	藤林 俊介　助教 (現：特定教授) 京都大学医学部附属病院　整形外科
一般的名称	脊椎ケージ
販売名	X-TAL アルカリポーラススペーサー
クラス分類	クラスⅢ
開発企業	大阪冶金興業株式会社
対象疾患	腰椎 (L1～L5) の前方側方からの固定術の適用が必要な患者
承認日	2018年3月
拠点の支援	プロジェクトマネジメント、開発・薬事戦略、文書作成支援、症例登録、データマネジメント、統計解析、試験機器管理、等

シーズ番号	B-16
研究課題名	RFIDマイクロチップを用いた微小がん標識・手術ナビゲーションシステムの開発
開発責任者	佐藤 寿彦　准教授 京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター (現：福岡大学医学部　呼吸器外科　准教授)
一般的名称	埋め込み型病変識別マーカ
販売名	シュアファインド
クラス分類	クラスⅢ
開発企業	株式会社ホギメディカル
対象疾患	肺がん 
承認日	2018年12月
拠点の支援	プロジェクトマネジメント、 開発・薬事戦略、等

シーズ番号	B-26
研究課題名	近赤外発光を用いたリアルタイム臓器投影システムの構築
開発責任者	瀬尾 智　助教 京都大学医学部附属病院肝　胆膵・移植外科
一般的名称	ICG蛍光観察装置
販売名	MIPS手術支援装置
クラス分類	クラスⅡ
開発企業	三鷹光器株式会社
対象疾患	消化器疾患における外科手術 (肝切除など)、センチネルリンパ節の同定
承認日	2019年11月
拠点の支援	プロジェクトマネジメント、開発・薬事戦略、等

京都大学医学部附属病院　臨床研究総合センター
E-mail:trans@kuhp.kyoto-u.ac.jp　URL:www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~iact/

実用化されたシーズおよび支援の実績

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター

シーズ番号	C-2
研究課題名	食道がん化学放射線療法後の局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム及び半導体レーザを用いた光線力学的療法の多施設型医師主導治験
開発責任者	武藤 学　教授 京都大学大学院医学研究科　医学専攻内科学講座　腫瘍薬物治療学

一般的名称	注射用タラポルフィンナトリウム	単回使用PDT半導体レーザ用プローブ	PDT半導体レーザ
販売名	注射用レザフィリン®100mg	EC-PDTプローブ	PDレーザ
クラス分類	–	クラスⅢ	
開発企業	Meji Seika ファルマ株式会社	Meji Seika ファルマ株式会社 ／ パナソニック ヘルスケア株式会社	
対象疾患	化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌		
承認日	2015年5月		
拠点の支援	プロジェクトマネジメント、開発・薬事戦略、スタディマネジメント、文書作成支援、症例登録、データマネジメント、統計解析、モニタリング、CRC、治験薬・治験機器管理、GCP適応性調査対応、等		

シーズ番号	C-4
研究課題名	咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術の安全性・有効性に関する多施設臨床試験
開発責任者	伊藤 壽一　教授 京都大学大学院医学研究科　耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 (現：京都大学名誉教授、滋賀県立総合病院研究所　所長) 楯谷 一郎　講師 京都大学大学院医学研究科　耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 (現：藤田医科大学病院　耳鼻咽喉科・気管食道科　教授)

一般的名称	手術用ロボット手術ユニット
販売名	① da Vinci サージカルシステム　/　② da Vinci Si サージカルシステム
クラス分類	クラスⅢ
開発企業	インテュイティブサージカル合同会社
対象疾患	咽喉頭癌
承認日	2018年8月
拠点の支援	プロジェクトマネジメント、開発・薬事戦略、スタディマネジメント、文書作成支援、症例登録、データマネジメント、統計解析、モニタリング、試験機器管理、等

シーズ番号	C-5
研究課題名	重症多形滲出性紅斑の眼後遺症に対する輪部支持型ハードコンタクトレンズCS-100の臨床試験
開発責任者	外園 千恵　教授 京都府立医科大学　眼科学教室

一般的名称	輪部支持型角膜形状異常眼用コンタクトレンズ
販売名	サンコンKyoto-CS
クラス分類	クラスⅢ
開発企業	株式会社サンコンタクトレンズ
対象疾患	スティーヴンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症
承認日	2016年2月
拠点の支援	開発・薬事戦略、スタディマネジメント、文書作成支援、CRC、GCP適応性調査対応、等

シーズ番号	C-11
研究課題名	HER2陽性乳癌におけるペルツズマブとトラスツズマブエムタンシンを用いた術前療法の検討 (ランダム化第Ⅱ相試験)
開発責任者	戸井 雅和　教授 京都大学大学院医学研究科 医学専攻外科学講座　乳腺外科学

一般的名称	ペルツズマブ (遺伝子組換え)
販売名	パージェタ点滴静注 420mg/14mL
開発企業	中外製薬株式会社
対象疾患	HER2陽性の早期乳癌
承認日	2018年10月
拠点の支援	スタディマネジメント、文書作成支援、統計解析、CRC、治験薬管理、GCP適応性調査対応、等

京都大学医学部附属病院　臨床研究総合センター
E-mail:trans@kuhp.kyoto-u.ac.jp　URL:www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~iact/

革新的医療技術創出拠点プロジェクト 橋渡し研究戦略的推進プログラム

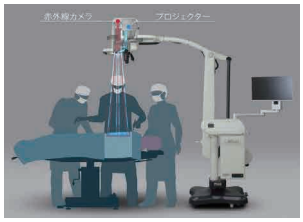
世界初のプロジェクションマッピング技術を応用した手術ガイドシステム

「-Medical Imaging Projection System- MIPS (ミップス)」

京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科
助教　瀬尾 智

研究の概要

近年、近赤外蛍光イメージングは簡便性と低侵襲性から外科領域において臨床応用が広まっている。しかし、最大の欠点の一つは、外科医が近赤外蛍光画像を術野ではなく外付けのモニターでしか確認できないことであり、術中診断機器として操作性と持続使用に課題があった。我々は蛍光色素インドシアニングリーンを用いた蛍光ガイド手術にプロジェクションマッピングの技術を組み合わせた新システム「Medical Imaging Projection System (MIPS)」をパナソニック株式会社、三鷹光器株式会社と共に産学共同研究プロジェクトで開発した。これまで肝切除は肝表面の境界線以外に殆ど目印のない中で手術を行ってきたが、本機器により切除域と温存域の境界線が肝表面だけでなく肝実質切離中も持続的に投影され、その境界線に沿って切離することで正確な切離面が開始から終了までガイドされた状態で手術を完遂しえる可能性が示された。肝切除におけるリアルタイムナビゲーションがより安全で正確な肝切除を実現し、肝がんの予後向上が期待される。



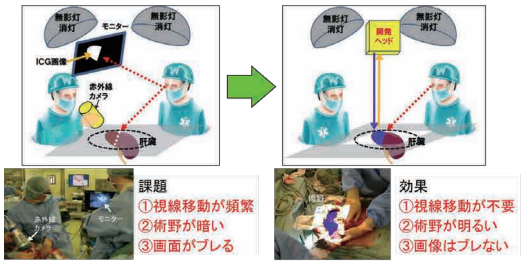
MIPSの外観

MIPSを使用した肝切除の手術風景

MIPSは2019年11月20日に「一般名称：ICG蛍光観察装置」としてクラスⅡ医療機器製造販売承認を取得
（承認番号:30100BZX00214000）

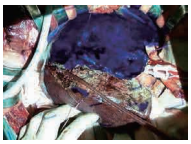
開発の背景／優位性

近赤外蛍光イメージングは有用とされるが、ハンドヘルド型カメラの従来法では、①モニターに映る蛍光画像を見るために術野とモニターの間で頻回の視線移動が必要である点、②ハンドヘルドカメラ使用時の手ブレ、ならびに撮影者の配置を要する点、③無影灯に含まれる白色光の干渉除去のために、観察時の無影灯の消灯が必要である点という、大きく3 つの問題点があった。
本機器は既存のカメラで撮像した画像をプロジェクションマッピング技術によって直接患者の臓器に投影するシステムである（プロジェクションマッピングの投影遅延時間は0.2秒以内、投影のズレは±2㎜以下）。
本機器により上記の問題点が解決され、これまで間欠的な使用しかできなかった近赤外蛍光イメージングの持続的な使用が可能となり、継続して蛍光画像を呈示することで正確な手術を実現できる。



臨床応用①

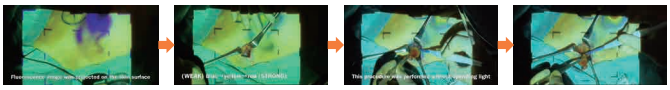
担癌グリソン領域を切除する系統的肝切除は肝細胞癌の根治的な術式として推奨されており、また腫瘍の位置や個数によっては転移性肝腫瘍においても系統的肝切除が選択される。系統的肝切除を行う際に新規医療機器MIPSを用いることで、切除域と温存域の境界線が肝表面だけでなく肝実質切離中も持続的に投影され、その境界線に沿って切離することが可能となる。


MIPS により投影された蛍光画像が示す切除側と温存側の境界線

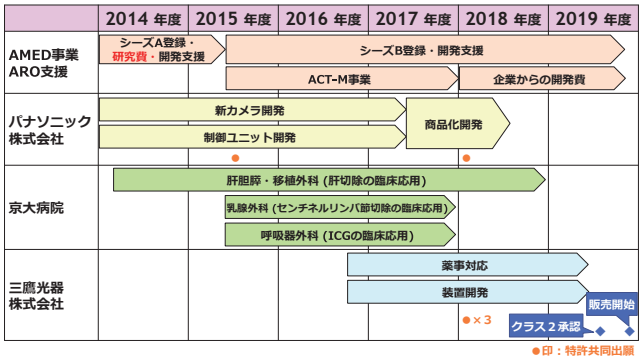
臨床応用②

乳がんセンチネルリンパ節生検 (SLNB) におけるMIPSの有用性を探索する臨床試験を実施した。

- 2016年3月～2017年11月
- 59手技 (56症例)
- 同定率：100% (95% CI: 94–100%)
- 全例無影灯消灯下でSLNB施行可能であった
- SLN摘出個数：3 (range 1–7)
- 術前化学療法後のSLN摘出個数：3 (range 2–6)



開発のロードマップ



特許出願

- WO2016/157260
- WO2019/194171
- WO2019/194173
- WO2019/194174
- 特開2019-184707

波及効果・今後の予定

近年、ICGなどの蛍光ガイド技術は国内外の学会・研究会で多くの注目を集めており、学術論文の掲載数も急激に伸びている。
更に国内では2018年7月にICGの臨床適応範囲が拡大され、ICG蛍光法を用いた蛍光ガイド手術法は今後様々な診療科において応用が期待されており、より安全で正確な手術を実現することで、がんの予後改善への貢献が期待されている。
MIPSは2019年11月20日に「一般名称：ICG蛍光観察装置」としてクラスⅡ医療機器製造販売承認を取得した。
患者の体表や臓器にリアルタイムに直接手術ガイド情報をプロジェクションマッピングする新システム「MIPS (ミップス)」として、2020年2月末から三鷹光器株式会社 (本社：東京都三鷹市) より販売を開始。

京都大学医学部附属病院　臨床研究総合センター
E-mail:kucnslt@kuhp.kyoto-u.ac.jp　URL:www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~iact/

革新的医療技術創出拠点プロジェクト 橋渡し研究戦略的推進プログラム

近距離無線技術を用いた微小肺癌術中標識デバイスの開発と上市

福岡大学呼吸器・乳腺内分泌・小児外科 准教授　佐藤 寿彦
京都大学呼吸器外科 教授　伊達 洋至、助教　豊 洋次郎

研究の概要

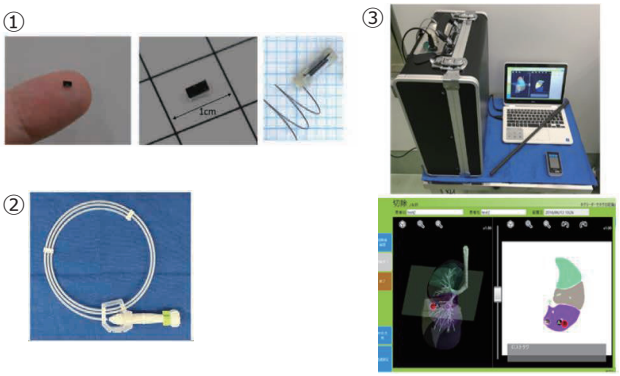
胃や大腸の早期癌は内視鏡的粘膜切除術で根治が期待でき、標準治療となっている。肺の微小かつ低悪性度の肺癌に対しても限局的な部分切除で根治が期待できることが示されているが、手術中に大きく変形する肺は正確に病変の位置を特定することが困難である。われわれは手術前に**近距離無線技術（RFID）を応用したデバイス（以下RFIDタグ）**をもちいて肺の微小癌を標識、手術中に正確な切除を可能とするシステムの開発に取り組んできた。2018年7月に国内承認、2019年9月上市・臨床使用を開始している。

対象疾患

手術中に部位の特定が困難である微小な早期肺癌

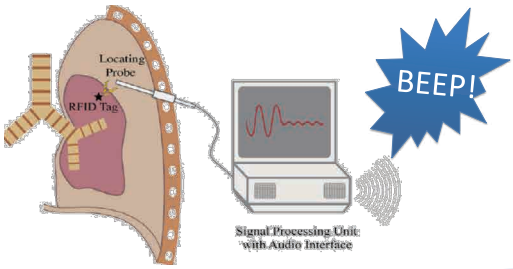
開発体制

システム構成



- 手術前にRFIDタグ①をデリバリーシステム②をもちいて、経気管支的に目標病変近傍へ留置する
- 手術中にアンテナ③を胸腔内へ挿入し目標へ近づけると、音および画像でタグの位置が確認できる④

④



研究成果

■論文発表

- Kojima F. Sato T. et al. A novel surgical marking system for small peripheral lung nodules based on radio frequency identification technology: Feasibility study in a canine model. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Apr;147(4):1384-9.[IF 4.446]
- Kojima F. Sato T. et al. Development of a novel marking system for laparoscopic gastrectomy using endoclips with radio frequency identification tags: feasibility study in a canine model. Surg Endosc. 2014 Sep;28(9):2752-9.[IF 3.747]
- Yutaka Y. Sato T. et al. Localizing small lung lesions in video-assisted thoracoscopic surgery via radiofrequency identification marking. Surg Endosc. 2017 Aug;31(8):3353-3362[IF 3.747]
- Yutaka Y. Sato T. et al. Three-dimensional Navigation for Thoracoscopic Sublobar Resection Using a Novel Wireless Marking System. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2018;30(2):230-237
- Takahata H. Kojima F. et al. Thoracoscopic surgery support system using passive RFID marker. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2012;2012:183-6
- Takahata Hiromi, Minoru Okada, et al. RFID tag system for specifying locations of tumors inside a body, The 50th Annual Conference of Japanese Society for Medical and Biological Engineering, p2-1-6 p.i-61, 2011
- Takahata Hiromi, Minoru Okada, et al. RFID tag system for endoscope navigation, Proceedings of The 26th Symposium on Biological and Physiological Engineering 2011
- 高畑裕美，小島史嗣，杉浦忠男，岡田実，佐藤寿彦，角田茂，中村達雄，伊達洋至，大城理．RFIDを用いた消化管用クリップの位置特定～イヌ食道における検討～日本コンピュータ外科学会誌 2014;15(4):329-337

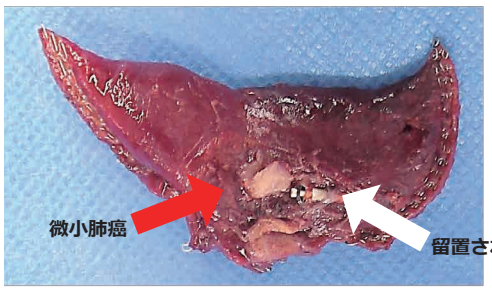
■関連知財

- 既 出 願 特 許：2件
- 新規出願特許：読み取り装置のアンテナ（特願2016-181789）

承認・市販

2018年 12月　高度管理医療機器として薬事承認
2019年　9月　京都大学医学部附属病院にて臨床使用を開始
2019年 10月　発売

臨床使用



京都大学医学部附属病院　臨床研究総合センター
E-mail:kucnslt@kuhp.kyoto-u.ac.jp　URL:www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~iact/

革新的医療技術創出拠点プロジェクト　橋渡し研究戦略的推進プログラム

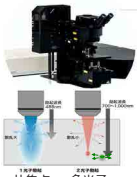
直径１ミリ程度の超早期がん・神経変性などの生体微細病変のリアルタイム光バイオプシを可能とする、生体染色とレーザー顕微内視鏡を用いた迅速画像診断技術の開発

三重大学大学院医学系研究科　個別化がん免疫治療学　教授　溝口　明

研究の概要

現在我が国では、国民の2人に1人ががんになり、3人に1人ががんで亡くなっている。がんの根治率の向上には、がんの早期発見が鍵とされているが、現行の内視鏡検査でヒトの目で探索する場合、直径1センチの早期がんを見つけるのが限界であり、実際には直径2センチ以上の進行がんで見つかることも多い。そこで私共は、クルクミン、赤色106号などの可食性色素による粘膜細胞の生体染色とレーザー顕微内視鏡による生体内部の細胞構造の断層画像化を統合し、直径1ミリ程度の超早期がんの網羅的検出・病理診断・排除を可能とする次世代レーザー内視鏡技術を開発している。この方法では、ソフトウエア・AIと連携すれば、全消化管粘膜細胞構造のデジタルパノラマ画像化による陰窩構造の分布規則性解析に基づき、超早期がんの網羅的自動探索・検出が可能となる。現在、生体染色剤のGMP製造・医療診断薬化とレーザー顕微内視鏡の開発を行っており、10年以内に消化管のがんで人々が死なない社会の実現を目指している。さらに最近、本技術で、アウエルバッハ神経叢、味覚、嗅覚、視覚の感覚受容神経細胞や膵ランゲルハンス島の内分泌細胞、リンパ節の免疫細胞および、骨格筋細胞など全身の主要臓器のin vivoイメージングが可能となり、病変の光バイオプシ診断が可能となった。

方法：レーザー顕微鏡と可食性色素による生体染色



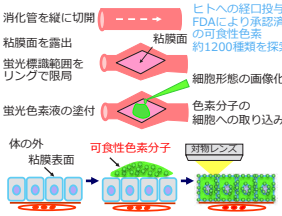
- 共焦点レーザー：表面から 50μm内部まで
- 多光子レーザー：表面から500μm内部まで

生体内の細胞の形態と動きを生きたままの状態で観察できるので、
解剖学→生理学→病理学→外科学・内科学をつなぐ顕微鏡。

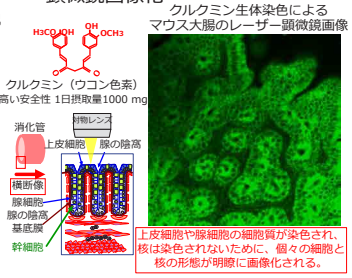
患者様の細胞を、如何にして安全に蛍光標識するか？

可食性色素の局所塗布による生体染色法を開発

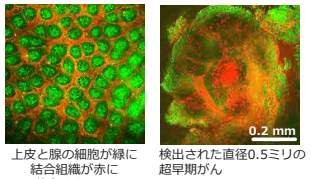
- レーザー顕微鏡によるリアルタイム光バイオプシを可能とする可食性色素による生体染色



- クルクミン生体染色とレーザー顕微鏡画像化



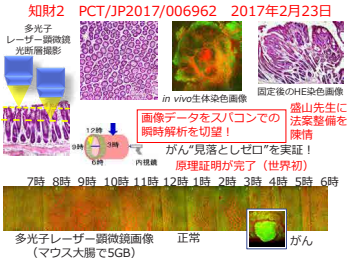
- 多重生体染色とレーザー顕微鏡を用いた消化管構造の総デジタル画像化と超早期がんの網羅的検出



粘膜内壁細胞構造の網羅的自動撮影、がんの自動検出を目指す

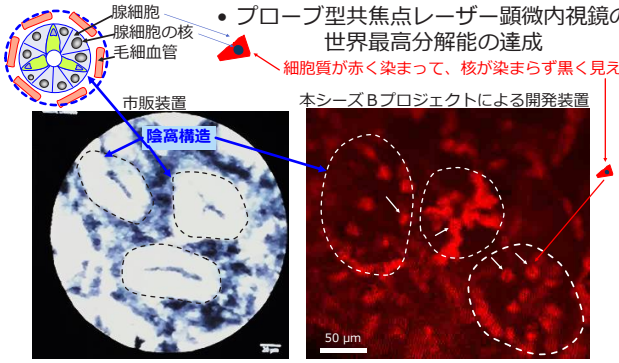
- 生体内消化管粘膜細胞・組織構造の総デジタルパノラママッピング再構築と超早期がんの網羅的検出

知財2　PCT/JP2017/006962　2017年2月23日



世界最高分解能の共焦点レーザー顕微内視鏡の作製

当初計画のガラス製の光ファイバーに加え、シリカ製の光ファイバーの検討も行ない、先端対物レンズとして色収差補正機能つきの小型レンズ（倍率2倍と5倍）を入手して上記の光ファイバー束と先端対物レンズを微細加工で最適化した。その結果、分解能0.7-1.6ミクロンの世界最高分解能のプローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡を完成できた。これにより、世界初、マウス大腸の生体染色で個々の細胞と核の形態が可視化できた。



- プローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡の世界最高分解能の達成

細胞質が赤く染まって、核が染まらず黒く見える

レーザー顕微内視鏡による病理診断と各種迅速病理診断法の比較

画像例	機種の名称	可視化範囲	がん検出能	病理診断	がん自動探索
	通常HE染色光学顕微鏡	粘膜表面から深さ約20ミリ	直径0.2 ミリ以上	可能	不可能
	通常内視鏡	粘膜表面	直径10ミリ以上	不可能	不可能
	拡大内視鏡・NBI	粘膜表面 核可視化用メチレンブルー染色、光を当てると危険。	直径10ミリ以上	最表面の病変のみ可能	不可能
	マウナケア社共焦点レーザー顕微内視鏡	粘膜表面～約50 μm内部（蛍光剤静注）	細胞核はクリアに見えない静止画像が撮影できない	細胞異形の判断は不可能	不可能
	三重大共焦点レーザー顕微内視鏡（軟性鏡完成）	粘膜表面～約50 μm内部（可食性染色剤の局所塗布）	直径0.5 ミリ以上粘膜表面～約50 μm内部の細胞核が見える	最表面の病変のみ可能	可能性小　本提案
	三重大多光子レーザー顕微内視鏡（硬性鏡完成）	粘膜表面～約500 μm内部（可食性染色剤の局所塗布）	直径0.2 ミリ以上粘膜表面～約500 μm内部の細胞が見える	表面から0.5ミリ内部まで可能	可能性大　レーザー蒸散による治療も可能性大

知財と展開

①リアルタイム光バイオプシ用の生体染色法の開発　**オリジナル**
知財1：現行1センチvs直径1ミリのがん検出・病理診断可能
PCT/JP2014/59351　2014年3月28日 → 2018年1月　日本で成立

<臨床応用に向けた展開>

②見落としなく、がんが見つけられる
知財2：デジタル・パノラマ化
PCT/JP2017/006962　2017年2月23日

③個々のがん関連遺伝子情報が判る。内視鏡的分子イメージング
知財3：がん関連遺伝子発現パターンが解析可能
PCT/JP2017/018755　2017年5月18日

④外科の夢：手術中に、切る前に、切りたい場所の組織像可視化
知財4：生体染色・レーザー顕微鏡による術中迅速画像化支援
特願：2017-228477　2017年11月28日

⑤がん組織と正常組織の境界面の可視化、網膜の神経と血管の同時可視化
知財5として特許申請完了　特願2019-098860　2019年5月27日

共同研究者の皆様に感謝します

京都大学医学部附属病院　臨床研究総合センター
E-mail：kucnslt@kuhp.kyoto-u.ac.jp　URL：www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~iact/

革新的医療技術創出拠点プロジェクト 橋渡し研究戦略的推進プログラム

次世代の腫瘍溶解性ウイルス・免疫遺伝子治療の実用化への非臨床・臨床開発

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 遺伝子治療・再生医学分野
教授　小戝 健一郎

研究の概要

欧米承認で世界的に開発・実用化が期待される**腫瘍溶解性ウイルス（OV）**の分野で、我々はまず**次世代OV**を効率的に開発できる**プラットフォーム技術（多因子制御の増殖型アデノウイルス：m-CRA）**を独自開発した。第一弾医薬として開発した**Survivin反応性m-CRA (Surv.m-CRA-1)**は、競合・従来技術に対して種々の優位性を示した。グローバル承認も視野に入れたGMP製造、非臨床試験、規制対応を行い、標準治療無効の骨軟部肉腫への**First-In-Humanの医師主導治験**で、**ヒトでも有望な結果**（安全性と競合技術を凌駕する治療効果）を確認し、承認申請への次相治験を早期開始予定である。さらに**局所治療で全身性抗腫瘍免疫を効率よく誘導して転移がんも治療**でき、安全性と治療効果で競合技術を凌駕する、**免疫遺伝子搭載のSurv.m-CRA-2**の**製剤製造**と**非臨床試験**も実施中である。独自開発のプラットフォームm-CRA技術に加え、治験までのノウハウを兼ね備える我々は、競合OVだけでなく、免疫チェックポイント阻害剤を凌ぐ革新的ながん免疫遺伝子・ウイルス治療を、本邦で次々と開発から実用化まで進めることが可能である。

試験物

■**再生医療等製品（遺伝子治療製品）**
- **Surv.m-CRA-1**: 腫瘍溶解性ウイルス
- **Surv.m-CRA-2**: 免疫遺伝子搭載の腫瘍溶解性ウイルス
- その他に複数の次世代OV（腫瘍溶解性・免疫治療）：
  独自の**m-CRAプラットフォーム技術**で研究開発、特許取得

研究成果

独自開発のm-CRAプラットフォーム技術で、候補OVのハイスループット作製・解析（本研究者のみ可能）で、最高性能を示したSurv.m-CRAを同定・開発

➡ よって基礎研究の成果が臨床試験でも再現！

➡ **Best-in-Class（本分野で最高性能の）医薬品**へ

優位性

■**既存技術（治療法・薬）への優位性**
1) 標準治療無効例を含む全がん種へ強力な治療効果（既存治療無効のがん幹細胞も強力に治療）
2) 浸潤・転移性がんも治療
3) 極めて高い安全性（Surv.m-CRA-1はヒトでも実証）

■**競合技術（他のOV、革新がん治療薬一般）への優位性**
1) 強力な治療効果：基礎研究での「競合技術を凌ぐ性能」がヒトの治験でも実証
2) 極めて高いがん特異性・安全性：ヒト治験で重篤な有害事象無し
3) 次世代・高性能OVを、ハイスループット開発する唯一のm-CRAプラットフォーム技術で、医薬品開発：
   ①Best-in-Class医薬品
   ②優れた医薬品を効率的かつ継続的に開発可能（高い将来性）
4) 免疫チェックポイント阻害剤との高い相乗効果

開発のロードマップ

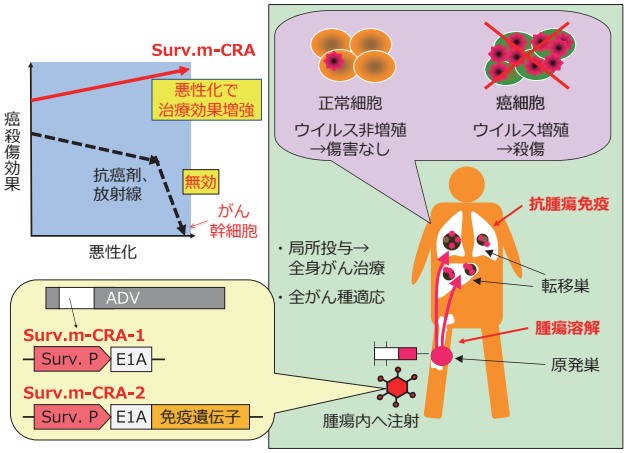
■**Surv.m-CRA-1**
骨軟部肉腫等へ医師主導治験第Ⅰ相を**終了直前**（投与完了し、**有望な結果**）
①**肉腫**への**早期承認**（再生医療等製品）を目指したII治験を早期(令和2年度Q1) 開始予定
②**膵癌**への医師主導治験I/II相を開始直前

■**Surv.m-CRA-2**
非臨床開発中（→治験へ）

■**新規m-CRA**
革新的なm-CRAシーズを次々と研究開発し、知財確保

対象疾患（用途・適応症）

■**全癌種**
難治性あるいは転移性がんの治療（安全な局所投与で「**全身**」に治療効果）
- **Surv.m-CRA-1**：標準治療無効の難治性がんの消失（**安全性**が極めて高い）
- **Surv.m-CRA-2**：予後不良がんの**転移・浸潤巣**を効果的に治療



関連知財・論文

■**特許：**
1) 特許第5574284号、US 8,142,770 B2、US 8,709,812
2) 特許第4478775号、US 8,034,589 B2、EP 1662004
*その他にも複数の特許有り　＊特許調査済み

■**文献：**
・**プラットフォーム技術**
1) Gene Ther 12:1385-1393, 2005
・**Surv.m-CRA医薬品の性能等**
2) Cancer Res 65:5284-5291, 2005
3) Cancer Gene Ther 18 (10):724-33, 2011
4) J Transl Med 12:27.doi:10.1186/1479-5876-12-27, 2014
5) Mol Ther Methods Clin Dev. 2, 15026; doi:10.1038, 2015 (Featured article)
6) BMC Cancer 19:516, 2019

企業連携

以下の企業を募集中
・製薬会社：技術導出（あるいは共同開発）
・VC：創薬ベンチャー起業化への投資

京都大学医学部附属病院　臨床研究総合センター
E-mail:kucnslt@kuhp.kyoto-u.ac.jp　URL:www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~iact/

革新的医療技術創出拠点プロジェクト 橋渡し研究戦略的推進プログラム

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

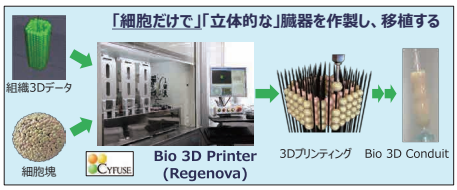
京都大学医学部附属病院 リハビリテーション科
准教授　池口 良輔

研究の概要

自分の意志で手を動かすことができず、しびれや痛みで苦痛を抱えている末梢神経損傷患者は世界で数千万人以上存在している。手指先端部に末梢神経損傷を受傷する患者は、交通事故に遭遇する患者の約5分の１、工場勤務の作業員など職業災害の受傷例に多く見られ職業復帰できない受傷例が、国内外では年間数～数十万症例発生している。現時点でのスタンダード療法は「自家神経移植」であるが、健常な神経が犠牲となり神経採取部の知覚障害を残すことや、採取できる長さに限度があるため、必ずしも最良の治療法とはいえない。この問題を回避するために人工神経の開発も進んでいるが、人工材料の導管構造では神経再生の回復率は低く、実用化は進んでいない。我々は、細胞のみから構成される三次元神経導管をラット及びイヌの神経損傷部位に移植することで良好な神経再生が得られることを見出し、その臨床応用に向けて取り組んでいる。

試験物

サイフューズ社が開発した「立体組織製造装置（Bio 3D Printer: Regenova（特許第5931310号））」の技術を用いて、細胞のみから成る三次元神経導管（Bio 3D conduit）を作製する。



非臨床POC

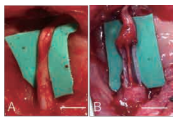
- **非臨床有効性試験**
  ビーグル犬の尺骨神経欠損モデルに対して、自家皮膚由来線維芽細胞を用いて三次元神経導管を作製し、自家移植を実施した。この結果組織学的検討、神経伝導速度、感覚神経評価テストにおいて良好な結果を得た。
- **非臨床安全性試験**
  機構との合意により、非臨床安全性試験を実施し、高い安全性が確認された。

優位性

本製品の特徴は

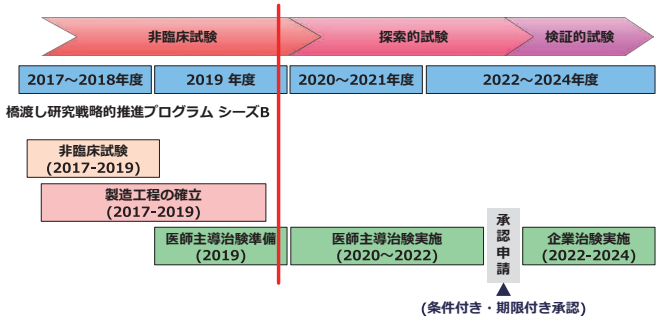
1）Scaffoldや生体材料を使用せず高い安全性を有する点
2）細胞のみで立体的な組織を作製出来る点
3）従来の人工神経よりもはるかに高い再生能力を有する点

である。
これまでにも小動物中動物であるラットの坐骨神経欠損モデル（文献①）、イヌを用いた神経欠損モデル（文献②）においても、有効性、安全性を担保できる結果を得ている。



Bio 3D Conduit群　Silicone群

開発のロードマップ



対象疾患

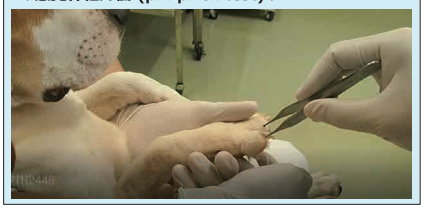
直接の縫合ができない手関節遠位の末梢神経損傷
＜選択基準＞

- 外傷等による末梢神経断裂・欠損部位が手関節遠位にあるもの
- 断裂した末梢神経の支配領域において感覚機能検査の結果が全て「不良」であるもの
- 受傷日より6か月以内であるもの
- 人工神経移植、および自家神経移植を希望しないもの
- 同意取得時の年齢が20歳以上60歳以下の男女
- 本治験への参加について、被験者本人から文書により同意が得られているもの

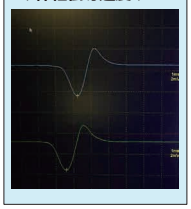
研究成果

非臨床有効性試験・非臨床安全性試験にて良好な結果を得て、非臨床POCを取得した。

＜感覚神経評価（pin prick test）＞



＜神経伝導速度＞



品質評価項目確定、製造作業手順書、実施体制、設備整備を行い、医師主導治験実施に向けてのプロトコル作製を行った。

関連知財・論文

①Yurie H, Ikeguchi R, Aoyama T, Kaizawa Y, Tajino J, Ito A, Ohta S, Oda H, Takeuchi H, Akieda S, Tsuji M, Nakayama K, Matsuda S. The efficacy of a scaffold-free Bio 3D conduit developed from human fibroblasts on peripheral nerve regeneration in a rat sciatic nerve model. PLOS ONE. 2017;12(2):e0171448
②Mitsuzawa S, Ikeguchi R, Aoyama T, Takeuchi H, Yurie H, Oda H, Ohta S, Ushimaru M, Ito T, Tanaka M, Kunitomi Y, Tsuji M, Akieda S, Nakayama K, Matsuda S. The efficacy of a scaffold-free Bio 3D conduit developed from autologous dermal fibroblasts on peripheral nerve regeneration in a canine ulnar nerve injury model: A preclinical proof-of-concept study. Cell Transplant. 2019;28(9-10):1231-1241.

企業連携

株式会社サイフューズ
CYFUSE

京都大学医学部附属病院　臨床研究総合センター
E-mail:kucnslt@kuhp.kyoto-u.ac.jp　URL:www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~iact/

革新的医療技術創出拠点プロジェクト 橋渡し研究戦略的推進プログラム

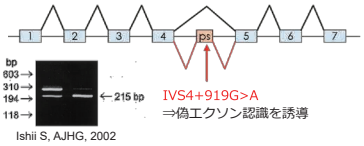
偽エクソン化抑制化合物による心ファブリー病の根治・予防を可能とする治療薬の創製

京都大学大学院医学研究科 形態形成機構学
教授　萩原 正敏

研究の概要

ファブリー病は細胞内リソソーム酵素のひとつであるα-ガラクトシダーゼ（GLA）の活性が欠損・もしくは低下して生じる糖脂質代謝異常症であり、基質であるglobotriaosylceramide（Gb3）のリソソーム内の蓄積が原因となり腎臓や心臓に機能障害をはじめとする様々な症状が現れる疾患である。台湾や九州南部で見られる成人発症型のファブリー病患者では、GLA遺伝子第４イントロンの一塩基変異によるスプライシング異常が主な原因として知られる。当グループではGLAのスプライシング異常を抑制するための化合物スクリーニングを行い、候補化合物の同定及び評価を進めている。

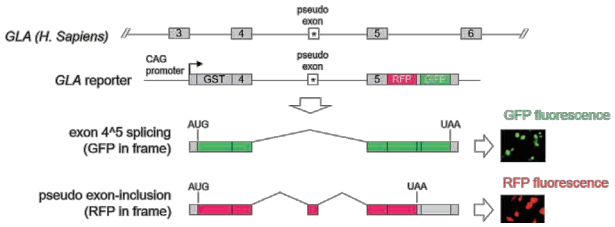
GLA遺伝子mRNA前駆体



Ishii S, AJHG, 2002

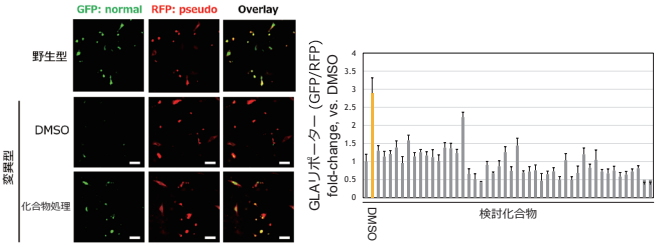
GLAスプライシングリポーター

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



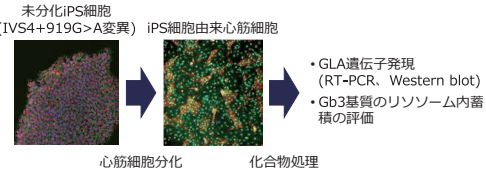
化合物スクリーニング評価

GLAスプライシングリポーターを用いて化合物ライブラリー評価を実施。それにより候補化合物を複数同定している（下図はスクリーニング評価の一例）。

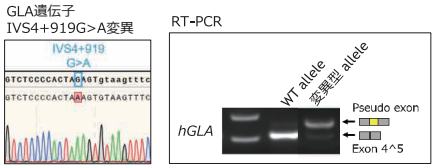


iPS細胞を用いた偽エクソン型ファブリー病細胞モデルによる薬効評価

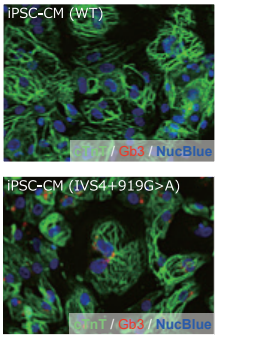
国内ファブリー病患者末梢血からiPS細胞を樹立し、組織特異的な効果を検討するため樹立したiPS細胞の心筋誘導条件を検討した。それにより、症状が主に表れる心筋に対する薬効評価系を樹立した。



心筋分化誘導iPS細胞 (iPSC-CM) におけるスプライシング異常



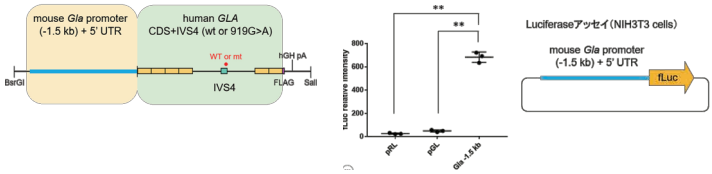
iPSC-CMにおけるGb3基質の蓄積



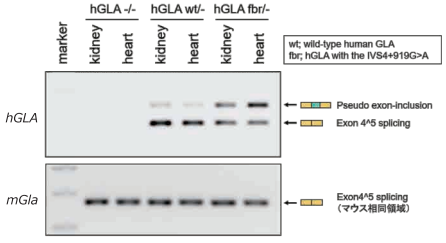
トランスジェニックマウスの樹立化合物

ヒトhGLA (WT/mutant) を導入したトランスジェニックマウスを樹立し、患者細胞におけるスプライシング異常が再現されることを確認、個体レベルにおける薬効評価ツールとして利用可能である。

ヒトGLA遺伝子IVS4+919G>A変異トランスジェニックマウス



ヒトGLA遺伝子IVS4+919G>A変異トランスジェニックマウスの腎臓、心臓におけるhGLA



開発のロードマップ

項目	平成30年度	令和元年度	令和二年度
心ファブリー病モデル iPS細胞による薬効薬理試験 ①病態モデル確立 ②薬効確認			
心ファブリー病モデル動物における薬効薬理試験 ①モデルマウスの樹立 ②薬効確認			
薬物動態・毒性試験等非臨床試験 ①安全性試験 ②薬物動態試験			
製造製剤研究 ①最適化合物決定 ②製造工程・規格 ③GMP原薬製造 ④原薬安定性確認 ⑤最終製剤決定 ⑥GMP製剤製造			
臨床試験準備 ①関連偽エクソン疾患の予備調査 ②医師主導第1相試験プロトコル作成 ③RS総合相談 ④治験届（NDA提出）			

京都大学医学部附属病院　臨床研究総合センター
E-mail:trans@kuhp.kyoto-u.ac.jp　URL:www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~iact/