拠点名

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

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

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

中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) とトリカプリン療法 一1日でも早くこの難病を克服する一

エリスロマイシンによる筋強直性ジストロフィー治療

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)

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

α-gal 膵臓がんワクチンの開発

❤大阪大学

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

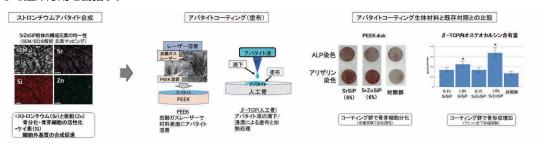
プロジェクト 責 任 者 名 奈良県立医科大学 整形外科学教室

助教 稲垣 有佐

●試験物、開発技術の概要

本研究では、2種類の生体材料(Polyetheretherketone: PEEKと β -tricalcium phosphate: β -TCP)を用い、我々が開発した骨形成促進ストロンチウムアパタイト(ケイ酸ストロンチウムアパタイト: SrSiPと亜鉛置換ケイ酸ストロンチウムアパタイト: SrZnSiP)の生体内における骨形成促進作用を評価する。ストロンチウムや亜鉛は骨髄間葉系幹細胞の骨分化促進作用が期待でき、ケイ素は I 型コラーゲンなど骨細胞外基質産生促進作用が期待できる。PEEKには炭酸ガスレーザーでアパタイトを溶着、 β -TCPにはアパタイト溶液に浸漬・滴下後、加熱処理しコーティングする。

PEEKとβ-TCPなどの生体材料は既に医療機器として整形外科手術で使用されているが、これらの既存製品を使用することで、その特徴を残しつつ、表面性状の修飾を通して、生体材料周囲の骨誘導能・骨伝導能を向上した改良医療機器として臨床応用を目指す。



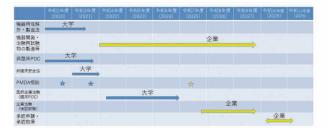
●対象疾患

PEEK: 腰椎変性すべり症、腰部脊柱菅狭窄症、変性後弯症、後縦靭帯骨化症、頸椎椎間板ヘルニアなど β -TCP: 変形性関節症、骨腫瘍、骨髄炎、骨折など

●知財権の確保状況

特許第6579516号「プラスチック基材にアパタイトをコーティングする方法及びインプラントの製造方法」 2019年9月6日登録 2019年9月25日発行 その他審査請求予定

●開発のロードマップ(承認や認証、保険医療化までの見通し)



- ●試験物製造、非臨床試験、臨床試験の進捗状況
- 今後実施計画中
- ●治療学的ポジショニングや競合製品と比べた優位性

PEEKは脊椎固定術で頻用されているが、母床骨への親和性に乏しく、表面にチタンなどをコーティングした複合材料がすでに臨床応用されている。しかしながら、同法ではPEEKの生体骨との力学的近似性や、術後画像評価の容易さなどの利点が損なわれてしまう。本法は表面性状の修飾のみであり、上記問題を解決可能である。一方、β-TCPはPEEKに比し、良好な骨伝導能を有し、人工関節置換術や骨切り術時における骨補填剤として頻用されているが、骨誘導能の付与などさらなる改善が望まれる。

●希望する企業連携(共同研究、ライセンスアウトなど)

すでに上記生体材料を製造販売中または今後検討されている企業様との共同研究募集中

問い合わせ先

奈良県立医科大学 整形外科学教室 稲垣有佐 0744-22-3051 yinagaki@naramed-u.ac.jp

今大阪大学

革新的医療技術 創出拠点プロジェクト

↑ PN21-Ab:ペリオスチン21抗体投与

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

プロジェクト 責任者名

ペリオセラピア株式会社 臨床遺伝子治療学(兼任)

谷山 代表取締役社長 招聘教授(兼任)

試験物、開発技術の概要

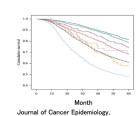
ペリオスチンは様々な組織において、骨組織・筋組織の修復、創傷治療など、組織が再構成(リモデリング)される際 に発現が顕著に亢進される。また近年、各種慢性炎症疾患との関連性についても多くの報告が見られ、心不全を含む繊 維性増殖組織の形成、がんの治療抵抗性獲得(浸潤・転移)、肥満細胞を介し気管支喘息などのアレルギー疾患にも関与 していることが明らかにされつつある。我々はベリオスチンスプライシングアイソフォームをターゲットに、治療抵抗性乳がん、特にトリプルネガティブ乳がん(TNBC)に対する選択性・安全性の高い治療法の確立をめざしている。 右図の化学療法抵抗性モデルの結果が示すように、乳癌の化学療法 (パクリタキセル: PTX) 1クールではTNBC は抑制されるが、その後再増殖し2クール目では効果がない。(赤線) 下段に示すように FACSの評価では PTX によ ってCD44^{Nith} CD24^{Nith} の開葉系乳癌細胞が増殖している(上皮間葉転換)が、この時、病的ベリオスチン・バリアントの特異的上昇があり、中和抗体を併用することによって間葉系乳癌細胞の出現が抑制し、再増殖を抑制する。 (紫線) このように抗ペリオスチン21抗体は、既存の化学療法抵抗性を抑制し悪性化を抑制する。

・対象疾患

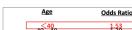
✓ 乳がん治療は、ホルモン受容体[®]及び、HER2 受容体の陽性・陰性によって治療が異なり、 3つ全ての受容体で陰性のものがTNBC(トリブルネガティブ乳がん)

✓ TNBCは、乳がんの中で最も生存率が低い

- ✓ TNBCは、若年層が罹患するため、大きな社会的損失につながる



FACSの評価ではPTXによってCD44high CD24howの間葉系乳癌細胞(乳癌 幹細胞など)が増殖(上皮間葉転換)するが、PN抗体の併用で抑制される。 TNBCの世代別リスク



ffffff

PTX + PN21-Ab

(Scientific Reports, 2018)

Lisa A. Newman, M.D., Breast Care Center University of Michigan

※60-69歳を1に規格化した時のリスク。 40歳以下では1.5倍。

知財権の確保状況

右票のように、大阪大学との共同出願によって国際特許を取得済みである。 今回の研究ではexon21抗体を使用している。

上記の受容体 を有さない

多くの場合、化学療法に対し、治療抵抗性となって再発/転移するため、治療効果が低。疾患である。 我々はアンメットニーズが



①抗ベリオスチン抗体等を含有するベリオスチンが関与する疾患の予防または治療(PCT/ JP2006/326280)

②ベリオスチンのExon17部位由来の抗体を含む癌治療剤(特願2007-169494号) ③ベリオスチンのExon21部位由来の抗体及び抗体を含む炎症関連疾患の予防又は治療医 薬組成物(PCT/JP2014/055861)

・開発のロードマップ及び進捗状況

我々は、臨床試験を準備することを目的に2017年10月にペリオセラピア株式会社を創業した。そこ で、はじめのシリーズAを開始しマイルストーンとしてペリオスチン中和抗体のヒト化への改変を 行い最終的に1つの抗体を選定することに成功した。(2019年)

2020年からは、シリーズBが開始される予定である。シリーズBでのマイルストーンは臨床用抗 体を作成するための細胞株の樹立(master cell bank: MCB)とGMP基準での抗体の大量生産 である。また、血清ペリオスチンを測定するキットを完成させて将来的なコンパニオン診断薬に育

さらに、シリーズCではMCBを用いたGMP基準での抗体の安全性試験、抗体の特性試験などを予

最終のシリーズDでは、TNBC再発症例へのPhase I/II試験を予定している。

上記の研究と並行して、TNBC以外の疾患へのパイプラインの拡張を予定している。 (好転移性悪性腫瘍、糖尿病性網膜症、心筋梗塞後心不全、ステロイド抵抗性アトピー性皮膚炎、ス テロイド抵抗性喘息など)

基本方針 ①TNBC治療新薬:前臨床、早期臨床(PhI/IIa)を自社実施、PhIIで導出を想定 ②治療薬と並んで必須な「コンパニオン診断薬」の早期開発を進める ③ペリオスチンを創薬ターゲットとした複数のパイプライン拡充に備える



・治療学的ポジショニングや競合製品と比べた優位性

再発したTNBCは本質的に有効な治療方法がないために、 -次化学療法から対象となる

TNBCの再発症例は、右図に示すように1次~3次まで治療ラインがあるが数か月の延命が望まれるのみで決定的な治療薬がない。 競合薬はVGEF抗体とPD-L1抗体である。 両薬剤ともPTXと併用 した使用のみが承認されており、我々が懸念している化学療法による上皮間葉転換に伴う治療抵抗性が予想される。そこで、ベリオスチン中和抗体を既存の治療に併用することにより間葉系乳癌細 胞が抑制されれば治療効果が十分期待できる。



・希望する企業連携

Phase I/II試験終了し、安全性と一定の効果が認められた後に既存の製薬メーカーと連携してPhase IIIに進みたいと考えている。

問い合わせ先

ペリオセラピア株式会社 経営企画部 神崎泰郎 06-6816-8406 FAX06-6210-8346 kouzaki@periotherapia.co.jp

今大阪大学

革新的医療技術 創出拠点プロジェクト

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

プロジェクト 責任者名 大阪大学大学院生命機能研究科 特別研究推進講座

中江 特任教授(常勤)

開発技術の概要

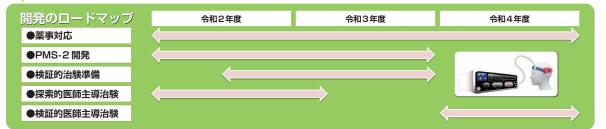
- 痛みを客観的に自動判定できる方法はなく、多くの患者が手術後の痛みに苦しんでいる。75%は中等度以上の痛みを経験し、 39%は1回の鎮痛薬投与後も中等度以上の痛みの持続を訴えている。術後に使用する鎮痛薬の過量投与は1,000人に1人の割合 で起こっており、悲惨な合併症の発症を防ぎ良好な痛みのコントロールを行うため、痛みの有効な評価システムの開発が望まれて
- 延べ5万の痛みを感じている脳波データを収集し、人工知能を用いたアプローチで痛みの客観的評価に取り組み、脳波だけで 83%の正答率を出せるアルゴリズムの開発に世界に先駆けて成功した。
- 検証的医師主導治験で術後痛に対する有用性を証明し、治験届の提出を目指す。

対象疾患

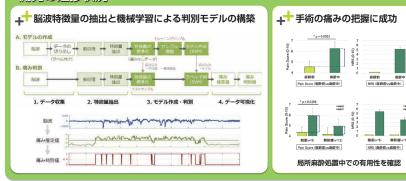
全身麻酔で手術を受ける患者(国内300万例/年;厚生労働省医療施設調査)。

知財取得状況

- 脳波特徴量、判別モデル決定、痛みの可視化に関する特許出願8件(うち特許取得済み4件)。
- PCT/JP2016/052145
- 痛み測定装置および痛み測定システム(特許第6249432号,特許第6445634号) PCT/JP2017/029991
- 痛みの推定装置及び痛み推定方法並びに痛みの分類(特許第6621538号)
- 3. PCT/JP2018/028491
- 4. PCT/JP2018/026489
- スパースモデリングを利用した痛みの分類および瞬間痛の判別
- 快不快の判別(**特許第6664715**号)
- 6. PCT/JP2018/025769
- トレンド分析を利用した痛みの判別、機械学習、経済的判別モデルおよびIoTを応用した医療装置、テイラーメイド機械学習、および新規疼痛判別用脳波特徴量
- 特願2019-85779 リファレンス刺激
- 特願2019-85782
 - 機械学習に用いられる教師データを増幅するためのシステム、方法、プログラム



開発の進捗状況





①医療資源の適切な分配、②鎮痛薬の適切な 量の投与、③依存症の回避を目指す

問い合わせ先

大阪大学大学院生命機能研究科 痛みのサイエンスイノベーション共同研究講座 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-3 生命システム棟6階E601号室 Tel & Fax: 06-6105-5244

❤大阪大学

革新的医療技術 創出拠点プロジェクト

中性脂肪蓄積心筋血管症とトリカプリン療法

プロジェクト 責 任 者 名

循環器内科

助教 平野腎一

中性脂肪蓄積心筋血管症

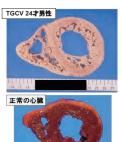
(Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy, TGCV)

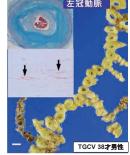
2008年、わが国の重症心不全症例から発見した新規疾患概念で、細胞内中性脂肪(TG)分解障害に基づき、心筋及び血管平滑筋細胞に中性脂肪が蓄積し、心不全とTG蓄積型型動脈硬化症を来す。既存の治療法に難治性を示す心不全、心筋症(拡張型、肥大型)、狭心症の中に存在する。



Orphanet登録 (ORPHA code:565612)

(Hirano K, et al. N Engl J Med. 2008, Eur Heart J. 2014, 2015, Int J Cardiol. 2015, 日本内科学会雑誌2017, Diabetes Care 2019, Orphanet J Rare Dis. 2019)





Scale bar, 1cm

(Orphanet J Rare Dis 2019, Pathol Int 2019)

図1 TGCVの心筋と冠動脈(未診断死亡例)

項目	臨床所見					
大項目 (2点)	BMIPPシンチにおけるWORの低下(WOR<10%)、或いは心筋におけるTG 蓄積(CTやMR spectroscopy、心筋生検(1)) びまん性冠動脈硬化 (心臓CT、MRI、CAG)(2) おもれば、これには、これには、これには、これには、これには、これには、これには、これには					
<u>小項目</u> <u>(1点)</u>	1. Jordans 異常(末梢血 多形核白血球に大きさ約 1μm の空胞を認める)(3) 2. 糖尿病を有する(4)					
判定	4点以上 確診例。 ATGL遺伝子変異を認めない場合、特発性TGCVとする(5)。 3点 疑診例。					
(1) 組織内の中性脂肪はパラフィン切片ではなく、凍結切片やオスミウム処理で脂質の溶出を 防止する必要がある。 (2) 有意狭率の有無は考慮しない。 (3) 判定困難な場合は、末梢血メイギムザ標本スライドを研究班で判定する。 (4) 日本糖尿病学会 糖尿病診断並準による。 (5) ATGi.遺伝子解析の機会がない場合は、研究班にて臨床所見等を踏まえて判断する。 (注) 多核白血球のATGI.活性、冠動脈定量的CTA法、ATGI.遺伝子解析は研究班で実施可能である。						

表1 TGCVの診断基準(第4版:平成28年9月10日)



図2 TGCV患者の分布

試験物(治験薬コード: CNT-01)の概要

- ① 画期性と市場における位置付け
 - ・トリカプリン(C10:0TG)99%
 - ・プロドラッグであり有効成分はカプリン酸(C10:0)
 - •TGCVのみならず、他の希少難病やcommon disease へ応用が期待できる

② 調達法

・大阪大学医学部附属病院・薬剤部で原薬を製造し、 外注、カプセル化し、大阪大学医学部附属病院・薬 剤部で包装を行う



•大阪大学医学部附属病院•薬剤部



図3 治験薬形状見本

4 品質

·治験薬GMP

知的財産権 用途特許:優先日 2011.8.26, PCT/JP2012/071594 発明者:代表研究者、分担研究者ら 日本、米国、欧州で権利化

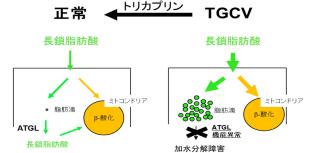


図4 トリカプリン投与による心臓脂肪分解改善の作用機序



表2 TGCV患者数・死亡数(累積)の推移

結語

- ・我が国の心臓移植待機症例から新規難病TGCVを発見した。
- ・疾患概念を確立、診断法・治療法開発を行った。
- ・医師主導の臨床研究・治験を推進して、第1相、第I/IIa相、第II相試験を順調に終え、トリカプリン療法のPOCを得た。
- ・令和2年2月17日国内製薬企業に導出した。

問い合わせ先

大阪大学 平野賢一研究室(http://www.cnt-osaka.com/) TEL/FAX: 06-6872-8215, E-mail: tgrc@cnt-osaka.com

今大阪大学

革新的医療技術 創出拠点プロジェクト

エリスロマイシンによる筋強直性ジストロフィー治療

プロジェクト 責任者名

大阪大学 医学系研究科 神経内科学

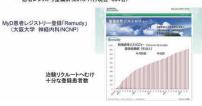
助教 中森雅之

筋強直性ジストロフィー (MyD)

- 成人で<u>最も多い筋疾患</u>(本邦で1.5万人以上の患者数)
- 筋強直、進行性筋萎縮のほか、心伝導障害、耐糖能異常、白内障 など多彩な全身症状を呈する
- ・ 進行に伴い慢性臥床状態となり、呼吸・嚥下障害で死亡
- 根治療法はない

エリスロマイシンによる筋強直性ジストロフィー(MyD)治療

- すでに他疾患(COPD)患者に投与されている用量(500mg/day)で有効性が期待 (非臨床POC)
- ・ 経口投与による治療で負担が少なく、かつ安価(薬価38円/日)
- 患者レジストリ整備済(2019.11月現在 954名)



医師主導治験の内容

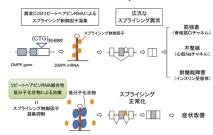
対象:筋強直性ジストロフィー患者 30例 (20-55歳、遺伝子診断確定例、心伝導障害や認知機能低下がない患者)

用法用量:治験薬を1日2回(エリスロマイシンとして1日0 mg又は500mg又は800mg)を朝夕食後30分以内に経口投与する。投与期間は24週間とする。

評価項目: 有書事象の有無、種類、重症度、免現期間、因果関係等の評価 有効性評価項目: 筋生線における特格筋でのスプライシング異常の改善度 射体電配検査に対するホトコスプライシングス関係 筋力能による筋力評価に比較、下肢、足関筋背風筋 分間歩行(6MV)におけるサデ圧酸による下肢機能 神経筋疾患患者の20(エアナート(NQeL) 臨床全般印象度(CC) プレアチンネナーセゼ(CK) ※他動態に明本なる原本のよの事業を物理。

臨床を般印象度(CG) クレアチンキナーゼ(CK) 薬物動態に関する評価項目:血中薬物濃度 (治験薬初回投与時の治験薬投与開始後0時間、0.5時間、1.5時間の3回)

筋強直性ジストロフィー(MyD)の分子病態



橋渡し研究加速ネットワークプログラム・大阪大学拠点シーズ



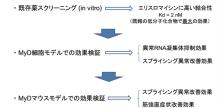
多施設共同プラセボ対照二重盲検無作為化並行群間比較試験(第11相)



治験実施医療機関:大阪大学医学部附属病院、NHO青森病院、NHO大阪刀根山医療センター ARO: 大阪大学未来医療開発部、国立精神・神経医療研究センタ・ 治験薬無償提供:マイランEPD合同会社

MyD治療薬としてのエリスロマイシン(EM)開発の経緯

ドラッグリポジショニング戦略



治験の趣旨: 治療薬のないMvDに対して、疾患登録レジストリを利用した 医師主導治験によりエリスロマイシンの有効性・安全性を検証し、 企業への導出(検証試験)をへて早期の薬事承認申請をめざす。

効能・効果:筋強直性ジストロフィーの筋強直の改善及び諸症状の改善 医師主導治験 sasibility& POC試験) 企業治験(Pivotal試験) または国際共同治験 デザイン:二重盲検比較試験

ン・多施設共同プラセボ対照二重盲 検無作為化並行罪間比較試験 対象: 議改議性シストロフィー 予定信頼数: 143回(の力) 投与規則: 243回(の力) 財産資間: 243回(の力) 対産資配: 243回(の力) ・変之性、変化性、環境、重症を、 ・変化性、対比・対したフライン・グリ の地質に、ボナーニアスコア、等力 低した。大変、変形を変形を が、対したアスコア、等力 低した。大変、変形を行いている。 *:本試験の結果を踏まえて サンブルサイズを買出予定

ロードマップ 治験届提出(2019.10) 倫理審査委員会 (主医療機関) 医師主導治験(Ⅱ相)実施(データ解析・総 括報告書作成) First Patient In (2019.11)

エリスロマイシン (EM)

- ・ マクロライド系抗生物質として幅広く利用
- 高い忍容性、安全性
- ・ 抗菌薬としてのほか、COPD、DPBに対し長期低用量内服療法が確立

医師主導治験の目的

① 安全性証価

 COPDでの臨床使用経験から重篤な有害事象発生のリスクは高くないと考えられるが、 MyDへのEM長期投与はこれまでないため、本疾患に対する安全性を評価する。

② 有効性評価

- 次相の<u>検証試験をデザインする根拠</u>(主要評価項目の決定及びサンブルサイズ設計に 必要となる効果量の推定など)<u>となるデータを得ることを目的</u>に、治療反応性を示す
- ・ 重症度、CTGリピート数等を共変量とした解析を実施し、有効性評価に与える影響も検討。
- ・ 侵襲性の高い筋生検(スプライシングバイオマーカーの測定)については、半数の 症例で実施する。

③ 薬物動態評価



問い合わせ先

大阪大学 医学系研究科 神経内科学 06-6879-3571 担当:中森雅之 email: mnakamor@neurol.med.osaka-u.ac.jp

今大阪大学

革新的医療技術 創出拠点プロジェクト

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)

プロジェクト 責任者名 独立行政法人国立病院機構近畿中央呼吸器センター 臨床研究センター

客員研究員 岡田 全司

試験物、開発技術の概要

試験物: KCMC-001 (HVJ-エンベロープ/HSP65DNA+IL-12DNAワクチン) 開発技術の概要:

【研究の目的、必要性】

- り、結核は世界三大感染症の一つで、毎年1000万人発症し、160万人/年死亡。特に、多剤耐性結核は極めて難治性で毎年約50万人発症、40%が死亡。新規治療ワクチン開発が切望。その治療に莫大な医療費が必要。BCGに代わる新ワクチンの開発は欧米でも成功していない。
- ② (a)マウスの系で、多剤耐性結核治療効果。(b)サルで、HVJ-E/pVAX-HSP65 DNA+IL-12 DNAワクチン
- (本ワクチン)は結核治療効果示唆。 したがって、多剤耐性肺結核患者に下記の本ワクチンの第 I 相医師主導治験を目的。 第 I 相医師主導治験計画の適切性 (PMDA対面助言):治験実施計画書が承認(2018年10月)、大 阪大学医学部附属病院治験審査委員会(中央IRB)にて2019年2月承認。治験へ進むことを了解い ただいた。

【特色・独創的な点】

世界で最初に多剤耐性結核に対する治療DNAワクチンを開発したことが極めて独創的である。 理系で最初に多利制性結核に対する治療DNAパッケンを開発したことが機のて報酬的である。 (A)マウスの系では、pDNA3.12年間・多利耐性結核被動数減少、超多利耐性結核(DR-78) 感染モデ ルで、生存率を改善。 (b)カニクイザルの結核感染モデル(ヒト結核に最も近い)で、本ワクチン投与 群では、生存率と血次の改善示唆、「細胞増殖反応増強、世界でも類例のない独創的ワクチン。(平 成24年日本結核病学会賞受賞、米国微生物学会招へい特別公演) 非臨床安全性試験(PMDA対面助言)と品質試験(PMDA対面助言)。PMDAより承認を得た(2017)。

非臨床安全性飢疾して、サルでGIPルベアの最新版(MDA対面即言)。 MDAはり市路を待に(2017)。 非臨床安全性飢疾して、サルでGIPルベアの復復を書権試験、単回役与毒性、局所刺激性、血 漿中IL-12 TK、安全性薬理試験を実施し、重篤な有害事象は認めず。 大阪大学未来医療センター構選し研究支援拠点にすでに平29年8月にシーズ(B)、12月に研究シー ズ(C-45)として認定を受けたこと。(2017年9月から阪大未来医療センターに本ワクチン治験事務局が 設置され、月1回定例会議が施行。)PM2名斎藤勝久上級オフィサー、山内朋子特任研究員。 2019年2月28日PMDAに治験届を提出し承認。したがって2019年4月より治験開始。 「社会の社会」

本ワクチンは、抗結核免疫を誘導するためのプラスミドDNA(pVAX1/HSP65 DNA+ヒトIL-12 DNA)と、ア ネーノアンは、別時間を充安とあます。もにめのソストではの代かればいちない。 ジュバント成分の付いとに任命環境は明確的では、自然のようには、自然のようには、自然のは、結構菌由来の上ト結核免疫(キラー和胞と 1型ペルパー 一細胞と 意も強く誘導する抗原蛋白質の一つである。 NSP65 (Heat Shock Protein 65)蛋白、及び抗結核 和胞免疫の誘導に重要なトートなり。 1-12蛋白の2種類の蛋白質を発現するベクターであり、プラスミドのNAをベクターとする遺伝子治療薬

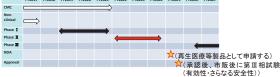
対象疾患

知財権の確保状況

多削耐性肺結核

HVI-Fは特許取得済み

開発のロードマップ(承認や認証、保険医療化までの見通し)



本邦でも外国人結核が急増、外国(タイ、フィリピン等)と共同研究

試験物製造、非臨床試験、臨床試験の進捗状況

- 第Ⅰ相医師主導治験がすでに開始され、FPIで入院した患者に多剤耐性結核治療ワクチンを投与
- いたこと 幸なわち、世界で最初に、多利耐性結核に対する遺伝子治療を行ったことが独創的である。市立 室蘭総合病院の多利耐性結核患者に2019年11月にHSP65 DNA+IL-12 DNA7クチン909kgとHVJ-E 909mNAUを筋肉内投与した。投与時の重態な有害事象は認められなかったこと。発熱もなく、他 の有害事象も投与後1日後、6日後(2回目投与)、12日後(3回目投与)及び42日後において全く窓 められず。投与部位の疼痛・発赤もなく、血圧や脈拍、呼吸状態正常。体重減少も認めず。T細胞

た及、名が祖代国政府だ下。 さらに、第2例目として、他の病院の患者の強い可能性が出現。3例目は適格基準検討中。

治療学的ポジショニングや競合製品と比べた優位性

- 超薬剤耐性結核菌に対しても本治療ワクチンは有効であり、優位性を示している。
- ② 化学療法剤を用いた結核の治療期間は、結核菌数陰性化後18ヵ月と長期間必要である。これに
- にして地へはたがく、中国などのは、が同じない。 対し、本ワクチン治療は、より返現間である可能性が強い。 ごく最近、新しい抗結核剤(ベダキリン、デラマニド)が開発されているが、すでに耐性菌が出現している。これに対して、本ワクチンは抗結核効果に重要なキラー「細胞及びヘルバー「細胞分化 誘導を介した増強が作用機序であり、耐性菌が出現しない。したがって、本ワクチンの方が極め

希望する企業連携(共同研究、ライセンスアウトなど)

[謝辞]新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「多剤耐性結核に対する新規 治療用DNAワクチンの開発」(2016年度~2019年度) (JP18R0108006) の支援

治験の名称: 化学療法剤INHとRFPに耐性の結核菌(多剤耐性結核菌)による肺結核患者を対象としたKOMC-001の筋肉内投与による安全性/忍容性及び予備的な有効性検討のた めのオープンラベル試験(第1相)



多剤耐性結核患者に対する第 I 相

方 法

- 第 I 相医師主導治験の4実施施設 ① 国立病院機構近畿中央呼吸器 センター(岡田、露口、井上)
- ② 国立病院機構茨城東病院(齋藤)
- 源) ③ 国立病院機構東京病院(山根) ④ 市立室蘭総合病院(渡部)

共同研究者 大阪大学教授朝野、副学長金田、 ハルハナザルスガルド、町子 大玉 山、 ジェノミディア中島、結核予防会大阪 病院松本、大阪フォー 大田、国立国際医療研究セニト

期待される効果 ヒト臨床応用

- 新しい結核治療ワクチン 世界で毎年50万人、本邦で毎年55人の多剤耐性 結核患者を治療・救命
- ② 毎年160万人の結核死亡者を治療・救命③ 医療費節減。国際貢献。

第 I 相臨床治験評価

20 喀痰 喀痰中の 結核治療 結核治療 ワクチン 筋内投与 結核菌培養 多剤耐性結核排菌陰性化

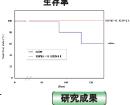
マウス<mark>多剤耐性結核感染モデ</mark>で、ワクチン投与群では肺・肝

臓・脾臓の結核菌数が減少 (Vaccine 2009, Human Vaccine 2011.2013)

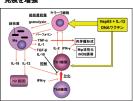


特色・独創的な点 有効性の実証 カニクイザルの結核感染モデルで、ワクチン投与群では、

生存率



本DNAワクチンはキラーTとヘルパーT



PMDA対面助言(非臨床安全性薬理試験)

- 平成29年3月27日承認 品質試験に関するPMDA対面助言 平成29 年3月30日承認
- 大阪大学未来医療センター
 1. 橋渡し研究シーズ(C-45)に選ばれる
 2. 治験事務局を設置
- 第 I 相医師主導治験計画の適切性 平成
- 30年10月30日PMDA対面助言で承認 大阪大学IRB承認 平成31年2月12日承認 治験届提出 平成31年2月28日
- WII. FPIとしての患者に本ワクチンを投与し、治験 を開始した。

第Ⅰ相医師主導治験計画の概要

主要目的:安全性/忍容性の評価 多利耐性肺結核患者を対象としたKCMC-001の筋肉内投与による安全性/ 忍容性を評価することにより、第11相臨床試験以降の用量用法設定を検討。

2) 副次的目的: 予備的な有効性の評価 多剤副性肺結核患者を対象としたKCMC-001の筋肉内投与による有効性を 予備的に評価する。

多利耐性肺結核患者のうち、複数の化学療法剤による治療が奏効しない者又は 化学療法の継続ができない者 (多剤耐性結核8例) 対象



問い合わせ先

独立行政法人国立病院機構近畿中央呼吸器センター 臨床研究センター 岡田全司

〒591-8555 大阪府堺市北区長曽根町1180

TEL: 072-252-3021 FAX: 072-251-2153 E-mail: okada.masaji.dv@mail.hosp.go.jp

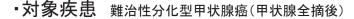
難治性甲状腺がんに対する新規アルファ線治療薬アスタチン 医師主導治験による POC 取得に向けて

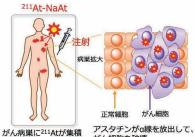
プロジェクト 責任者名 大阪大学大学院 医学系研究科 核医学

渡部直史(WatabeTadashi) 助教

試験物、開発技術の概要

近年、アルファ線核種を用いたがん治療が注目を集めており、従来のベータ線核種では 増悪傾向であった進行がんの治療において、良好な治療効果が報告されている。 現在、分化型甲状腺癌の治療においては、放射性ヨウ素(-131)を用いた治療が行われて いるが、治療効果が十分でないケースがあり、また専用病室への隔離的入院が必要と なっている。一方、アルファ線は飛程が短く、周囲への放射線の影響がほとんどないことか ら、外来通院での治療が可能である。今回、ヨウ素と同じ機序で甲状腺がんに取り込まれ るアルファ線核種のアスタチン(At-211)を用いて医師主導治験を行い、患者・医療機関の 両者にとって負担の少ない核医学治療の臨床POC取得を目指す。





- 知財権の確保状況

①出願特許:特願2017-255109(PCT/JP2018/048442) 発明の名称:アスタチン溶液およびその製造方法 出願日:2017年12月29日(PCT出願日:2018年12月28日) 発明者:白神宜史, 畑澤順, 下瀬川恵久, 渡部直史, 篠原厚, 兼

出願人:国立大学法人大阪大学 出願等の状況:国際予備審査請求中

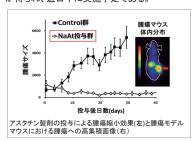
②出願特許:特願2017-235141 (PCT/JP2018/045068) 発明の名称:アスタチンの製造方法 出願日:2017年12月09日 (PCT出願日:2018年12月07日) 毎明者:徳原同:豊崎厚史,吉村崇,神田晃充 出願人:国立大学法人大阪大学

出願等の状況:国際調査機関の見解書にて特許性ありの見 ③出願特許·特願2018-048560 (PCT/IP2019/008043)

③出臘特許:特顯2018-048560 [PCT/IP2019/008043] 参明の名称: 放射性核種製造ンステ人、放射性核種製造プログ ラム、放射性核種製造方法。及び端末装置 地麗日 2:018年03月15日 [PCT出麗日 2:019年03月14日) 奈明者: 篠原厚、豊嶋厚史, 孫子見, 神田晃充, 市村聡一朗 出願人: 国立大学法人大阪大学 出顧祭の状況: 外国(PCT)出願済み

・非臨床試験の進捗状況

非臨床試験での有効性は既に示されている。 治験開始までに必要な非臨床安全性試験につい ては、PMDA対面助言(2019年10月8日)にて合意 が得られ、近日中に実施予定である。



開発のロードマップ



- 競合製品と比べた優位性

	ョウ素(131)	アスタチン(²¹¹ At)
放射線の種類	ベータ線	アルファ線
生物学的効果比	1	5
治療効果	Δ~0	◎(推定)
飛程	短い	極めて短い
γ線の放出	多い	少ない
投与量(MBq)	多い	少ない
周囲への被ばく	比較的多い	極めて少ない
半減期	約8日	7.2時間
副作用	軽度	軽度(推定)
専用治療病室への入院*	必要	なし
外来治療*	×	0

希望する企業連携(共同研究、ライセンスアウトなど)

アスタチンの製造については中型サイクロトロンを必要とするため、まずは国内のアカデミアの加速器を利用する形での共同研究の形 から進めていき、ライセンスアウト等の可能性を相談していきたい。

問い合わせ先

大阪大学大学院 医学系研究科 核医学 渡部直史 watabe@tracer.med.osaka-u.ac.jp Tel 06-6879-3461

今大阪大学

革新的医療技術 創出拠点プロジェクト

α-gal 膵臓がんワクチンの開発

プロジェクト 責任者名 代表者:**深瀬浩一**(大阪大学大学院理学研究科·教授)

分担者: **三善英知**(大阪大学大学院医学系研究科·教授)

種村匡弘(大阪大学大学院医学系研究科・招へい教授、りんくう総合医療セン

ター・外科統括部長兼消化器外科部長)

直鍋良幸(大阪大学大学院理学研究科·助教)

Introduction> 膵臓がん

<膵臓がん>

- ・日本におけるがん死亡原因の第5位.
- 切除可能な症例は30%程度.

⇒ 新規治療法が切望.

・5 年生存率は 10%前後で、予後が圧倒的に悪い

<がん免疫(ワクチン)療法>

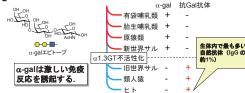
有意な臨床的効果が得られない場合が多い.

原因:腫瘍関連抗原の抗原性が低い. がん患者の免疫が著しく低下している.

腫瘍関連抗原の 抗原性向上がカギ.

<目的> 切除不可能な膵臓がん(転移がんを含む)の効率的な免疫(ワクチン)療法を開発.

α-galエピトープが引き起こす免疫応答



<例:異種職器移植のおける超急性拒絶反応>





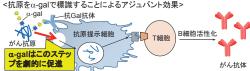


Concept and Previous reports > α-galのアジュバント作用

<抗原の抗原提示細胞への取り込みと抗体産生>

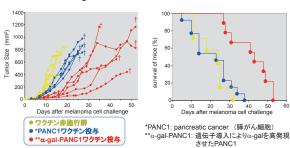


<抗原をα-galで標識することによるアジュバント効果>



抗原を α -galで標識することで α -gal-抗Gal抗体との相互作 用を介して抗原提示細胞への取り込みが促進できる

遺伝子導入によりa-galを発現させた細胞のワクチンとしての利用



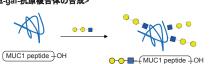
α-gal は高いアジュバント効果を示す.

<本研究: α-gal のアジュバント効果を利用した実用的ながんワクチンの開発> α-gal-MUC1を用いたin vivo実験 α-gal導入がんワクチンの調製戦略

化学合成:α-galを化学合成,様々ながん抗原に導入可能 ⇒ 均一ワクチンの提供、品質管理の向上、スケールアップ

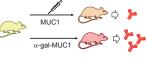
連続合成プロセスによる効率合成を達成





種々のがん抗原を選択可能 タンパク質、ペプチド、糖鎖

OH (MUC1 peptide)OH 均一なα-gal標識抗原を調整



<血清を用いたWestern Blotting> lane1: ワクチン非投与マウスの血清, lane2: MUC1投与マウスの血清 lane3: α-gal-MUC1投与マウスの血清

特願 2014 - 263056

抗原のq-qal標識により抗体の産生量が増加した。

化学合成したα-galがアジュバントとして機能. ⇒ 均一なα-gal標識ワクチンの調製.

今後の展望,ロードマップ

1. α-galワクチンの設計指針の確立(2020-2022年)

- ・抗原(MUC1, Mesothelinなど)の検討. (MUC1に関しては糖導入の重要性を確認済み)
- 高分子量化と多価効果の利用.(予備実験により、大幅に効果が向上) ・その他の免疫制御因子(自然免疫リガンド, T細胞エピトープなど)の複合化
- 2. α-galワクチンの製造法の確立(2021-2022年)
 - ・GMP基準に準拠した合成工程での合成プロセスを確立

3. サルを用いた安全性評価(2022年) 4. First in Human試験(2023年)

製薬企業との連携 製薬企業への導出を希望

問い合わせ先

Tel: 06-6850-5388 E-mail: koichi@chem.sci.osaka-u.ac.jp



拠点名

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

岡山大学病院における生体試料管理と研究支援

中国四国TR連絡会の運営について

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

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~

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

神経難病GM2ガングリオシドーシスの遺伝子治療法開発

炭酸脱水酵素I(CAI)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

難治性皮膚潰瘍に対する細胞混合シート治療の開発

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

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

岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 岡山大学 大学院ヘルスシステム統合科学研究科 岡山大学病院 ゲノム医療総合推進センター

岡山大学は革新的医療技術創出拠点として これからも健康長寿社会実現に向けて貢献します

All Japan研究開発体制における拠点大学として、様々な領域のシーズ実用化を推進

アカデミア発シーズの臨床 POC (Proof of concept) 確立のため医師主導治験を 推進します。

革新的医療機器のみならず、 看護、介護、歯科領域など 健康寿命の延伸を目指した 医療機器開発を促進します。 学内外を問わず研究開発に 携わる人材育成や、 臨床試験支援人材の育成を 行います。

医師主導 治験

臨床試験

人材育成

医療機器 開発

橋渡し研究 支援

規制当局 対応

中央西日本臨床研究コンソ ーシアムの58医療機関と 連携し、臨床試験の効率的 な運用を行います。

中国四国地区を中心とした アカデミアシーズの実用化 に向けて橋渡し研究を支援 します。

薬事承認申請に関するご相 談についてPMDA経験者、 薬事開発経験者によるサポ ートを行います。



岡山大学

岡山大学病院 新医療研究開発センター

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1 Tel: 086-235-6504 Fax: 086-235-6505 E-mail: ouh-csnw@adm.okayama-u.ac.jp URL: http://shin-iryo.hospital.okayama-u.ac.jp/

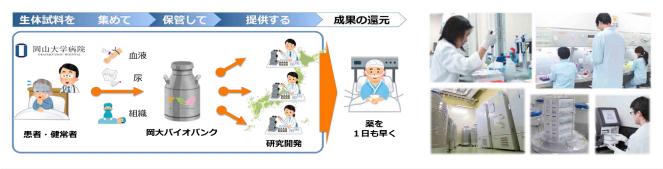
革新的医療技術創出拠点プロジェクト

岡山大学病院における生体試料管理と研究支援

岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 岡山大学 大学院ヘルスシステム統合科学研究科 岡山大学病院 平沢 晃 / 豊岡 伸一 森田 瑞樹 松原 岳大 / 冨田 秀太 / 山本 英喜

1. 岡大バイオバンクの概要

岡山大学拠点では2015年より「岡山大学病院バイオバンク」(通称:岡大バイオバンク)を稼働しており、生体試料(血液、組織、尿など)と臨床情報を収集・保管し、学内外の様々な研究への提供を行っています。また、遺伝子やタンパク質を解析するための機器を多数保有し、それらを用いた実験のサポートも行っています。こうしたバイオバンクの機能は、疾患の原因の究明やバイオマーカーの探索・評価などに利用されています。バイオバンクの支援によってより多くの研究成果が生み出され、新規の治療開発につながることを目指し、常に体制の整備・強化を図っています。



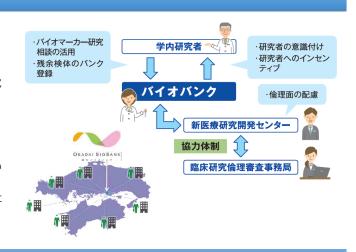
2. 岡大バイオバンクによる研究の支援

バイオバンクとAROの連携

バイオバンクとARO (新医療研究開発センター) が連携をすることで、より 充実した支援となるよう努めています。臨床研究の支援依頼に対して生体試料の付随研究の提案をしたり、逆に、生体試料の保管の依頼に対して研究計画立案の支援を紹介したりと、広がりと深みのある研究になるように、また研究者の負担をより軽減できるように、研究者に提案を行っています。

多施設共同研究の支援

多施設共同研究での生体試料の収集・保管の支援を昨年度より開始しています。岡山大学病院では特に中四国の施設を中心とした多施設共同研究を数多く実施しており、そうした研究における生体試料の収集・保管を担うことができるようになりました。たとえば、敗血症やIgA腎症などの体外診断薬の実用化に向けた研究開発を支援しています。



3. 岡大バイオバンクの試料保存方法と実績





岡山大学病院 バイオバンク

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1 E-mail: biobank@okayama-u.ac.jp

Tel: 086-235-6029

URL: http://biobank.ccsv.okayama-u.ac.jp

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

中国四国TR連絡会の運営について

岡山大学病院 新医療研究開発センター 神川 邦久 / 丹 浩伸 / 住田 能弘 / 嵯峨山 和美 / 和田 一葉 / 菊池 崇 / 岩根 理 / 杉元 理恵 / 櫻井 淳 / 堀田 勝幸 / 渡部 昌実 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 大塚 愛二

背景•目的/参加施設

<u>目的</u>:中国・四国地区のアカデミアにおけるシーズの発掘、育成、出口戦略の強化、及び各大学の実務担当者による情報交換を通じてシーズ 支援の協力体制を構築するため,AMED「橋渡し研究戦略的推進プログラム」岡山大学拠点中国・四国TR連絡会を設置する。 参加機関:

岡山大学、鳥取大学、島根大学、広島大学、山口大学、徳島大学、香川大学、愛媛大学、高知大学、川崎医科大学、川崎医療福祉大学、 四国TLO

運営状況

2019年12月4日開催連絡会

出席者: 47名 <学外21名> 〈学内26名〉 下記項目の情報交換が行われ、今後のNWの進め方について意見交換を行った 結果を下表にまとめた。

- ① サイトビジット・橋渡し中間評価結果・公募状況報告 ② 情報共有HPについて
- ③ サイトライン、企業マッチング、各アカデミアにおける応募状況把握方法 情報提供

- ② 学外シーズの拠点からの臨床試験面サポート状況 ③ 各アカデミアからの状況報告、問題点、解決策、TR連絡会への要望、提案

◆ シーズ掘起し・育成の具体的方策

■シーズ抽出 (研究者からの相談、学内講演) と医療ニーズの募集 ■研究シーズの聞き取りのみ ■学内の体制整備(組織、専門教員、URA)が必要 現状 ■企業への紹介、説明会、研究者プレゼン■戦略策定会議に知財担当不在、情報共有不充分 ■実用化の道筋が明確な案件、パートナーがある案件に絞る ■実用化に根差したシーズによる特許出願が必要 ■シーズの選定と注力、戦略策定 これからの ■橋渡し拠点機能の活用(計画策定時)と連携 方向性 ■URAの経験値、人材、海外・企業との連携、スタートアップ、企業 ■産学連携知的財産アドバイザー制度、学内組織有機的結合

■知財担当者が支援機能部門に駐在し、情報共有

◆ 橋渡し案件の企業マッチング、知財について

現状	 ■拠点の橋渡し機能は医療技術開発を専門とする人材がいない大学には重要 シーズAからBへのステージアップには企業の参画が必要→企業マッチングは必須 ■現状は、企業から情報だけ取られて終わり ■医療技術分野における産学ギャップは大きい ■上層部との情報共有のため意思決定が速い ■科研情報の閲覧と素早い対応
これからの 方向性 (問題点)	■リスク要因になりそうな情報の早めの入手 ■創薬支援者が少数のため時間が割けず、ステージを網羅できない ■外国出願が困難 ■未活用特許の活用促進が見当たらない
拠点への要望	■特許出願後のTR連絡会内での産学連携企業とのマッチング会、バイオジャパン、ウイッシュリスト、拠点独自の情報、知財支援GAPファンド、ギャップを埋める立案支援

今後の連携の進め方

これまで、シーズ掘起し、育成、出口戦略に関し、知財、ライセンスアウト、 臨床試験の実施体制等について、様々な議論を行い、それらの問題点に ついて協議し、洗い出しを行ってきた。2020年度は、取り上げるべき問題 点を明確にし、その解決策を検討するためにWGを設置し、検討を進めて いく。また、各参加拠点の役割を明確にし、業務分担について検討し、有 機的に機能し得るNW体制構築を目指す。



■ 企業とのマッチング会の積極的開催・NW連携





■ 企業wish list、AMED公募情報の共有

Okadai Connect Board 岡 大 コ ネ ク ト ボ ー ド





岡山大学病院 喬渡し研究支援室HP 内

https://seeds.hsc.okayama-u.ac.jp/ocb/

- <u>各製薬企業の Open Innovation情報:</u>
 - > 製薬企業各社のオープンイノベーショ ン(共同研究)情報
- 各製薬企業のWish List/Needs List:
 - ▶ 個々企業の興味領域、モダリティ等の
- AMEDの公募情報収集:
- https://www.amed.go.jp/koubo/ koubo index.html
 - AMED公募情報を収集,吟味,まとめ

橋渡し研究支援 情報発信サイト





岡山大学病院 新医療研究開発センター

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1 Tel: 086-235-6504 Fax: 086-235-6505 E-mail: ouh-csnw@adm.okayama-u.ac.jp URL: http://shin-iryo.hospital.okayama-u.ac.jp/

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

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

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 岡山大学病院 新医療研究開発センタ 岡山大学病院 研究推進課

前田 嘉信

堀田 勝幸 / 黒田 智 / 神川 邦久 / 岩根 理 / 村上 由実子 三枝 豊 / 飯田 裕一

CMA-Okayama治験・臨床研究ネットワークの概要

岡山医療連携推進協議会

CMA-Okayama (Council for Medical Alliance, Okayama)

(設立日時) 平成29年6月28日(水)

(協議会の目的) 同山医療側における健康寿命の延伸と健康格差の縮小に 同けた、良養で安定的な医療提供体制の機械的整備に向け、 その根幹となる医療人材育成及び治験・臨床研究の発展的連携を 推進すること

- 推進すること (協議会の構成団体) ≪50音順≫ 1. 周山市 2. 国立大学法人岡山大学 3. 社会報社法、県駅村団弄生会 4. 独立行政法人軍立邦院機構 5. 独立行政法人受働者健康安全機構 6. 日本赤十学社

(協議会の活動内容) 協議会は上記目的を達成するため次の各号に掲げる事項を協議する

- 1. 医療人材育成連携に関する事項 ①各医療職及び多職種連携教育プログラムの企画・実施・評価等に 関すること
- 関すること。 ②医療人材育成に関する指導者育成やプログラム作成・評価方法に 関する講習会等の開催に関すること。 関すの利益なサイル地である。 20分数・臨床研究・選携に関する事項 (2分数・臨床研究・ステム構築と治鉄・臨床研究人材育成に関する 各種類、自会等の企画、実施に関すること。 会各医機関の対象・臨床研究実施における課題の抽出及び解決に 向けた連携に関すること。
- その他の事項 その他、本協議会において検討・実施が必要と考えられる事項

病院長会議 連携・協働 -ク登録医療機関:6施設

総病床数:3275床 実現性ある"メガホスピタル"運用

CMA-Okayama治験ネットワーク構想

治験人材育成

CMA治験NW

Dr.マップ、疾患マップ、 治験・臨床研究を推進する上での 治験実績、共適SMO³¹¹サポート 系統的な倫理講習や教育セミナー

治験事業連携

- 医師・CRCなどの教育を効率化し、 治験の品質向上につなげる。
- 2. 企業にとって魅力的な治験受託体制を 構築し、治験の受託増を目指す。
- 治験の受託を通じて、市民の健康向上 並びに公共の福祉の向上に資する。
- 連携医療機関内での意見聴取、協議を 続けながら、CMA-Okayama治験 NWの 方向性を探っていく。



※1 SMO=治験施設支援機関 (Site Manager ※2 SOP=標準業務手順書 (Standard Operating F

CMA-Okayama治験ネットワークの特長

●CMA-Okayama治験NWの特長

実現性ある"メガホスピタル"運用

- ◆ NW事務局の設置による業務・情報の集約化
- ◆ セントラルIRBによる審査
- ◆ 各医療機関ごとの窓口担当者による迅速対応
- ◆ プロジェクトリーダーによるNW全体の進捗管理・推進
- ◆ "目標症例数達成"のためのContingency planを設定
- NW全体及び各医療機関におけるSMOとの連携による 業務の効率・迅速化
- ◆ SMOとの連携による治験依頼者との関係強化
- ◆ワーキンググループによる特定疾患領域への対応強化
- ●疾患別WGによる対応強化

疾患別ワーキンググループ

- ◆ 各領域の専門医師同士の連携により、NW内の治験を活性化 させることを目的に設置。 ◆領域毎、施設毎に異なる治験事情を考慮した上で、実施体
- 制・戦略を協議し提案する。 ◆WGメンバーからプロジェクトリーダーを選出。

プロジェク<u>トリーダ</u>ー

- ◆ 当該疾患領域の専門医。豊富な治験経験を有する。 ◆ Contingency planやサポート体制の構築を行い、症例数達成を
- 目指し、指揮を取る。

現在、「膠原病WG」「血液疾患WG」が稼働中。「消化器疾患WG」の立ち上げ準備中

●案件の進捗状況 集計期間:2019年1月~12月

領域	件数	検討中	受託数
膠原病・リウマチ科	2		2
血液内科	3	2	1
整形外科	2		
泌尿器科	2	1	
耳鼻咽喉科	2	1	
消化器内科・外科	2	2	
乳腺外科	1		
脳神経外科	1		
小児神経科	1		
合計	16	6	3

※ネットワーク全体としての 案件のみカウント。 ネットワーク登録医療機関の 個別の治験件数はカウントし ていない。

NW事務局がサポ

対応疾患領域(疾患マップ)

ター	ゲット領域	岡山大学 病院	岡山済生会 病院	岡山赤十字 病院	岡山医療 センター	岡山市立 病院	岡山労災 病院
神経系疾患	多発性硬化症	0			0	0	
	パーキンソン病	0			0	0	
	てんかん	0			0	0	
	強直性脊椎炎			0	0	0	
眼科系疾患	糖尿病性網膜症	0	0		0		
	加齢黄斑変性	0	0	0	0		0
循環器系疾患	肺高血圧症	0			0		
	心不全		0	0	0	0	0
消化器系疾患	クローン病	0	0	0			
	潰瘍性大腸炎	0	0				
	NASH	0	0	0		0	
筋骨格系疾患	脊柱管狭窄症	0		0	0	0	
	関節リウマチ	0	0	0		0	
	変形性膝関節症	0	0	0	0		0
内分泌性疾患	1型糖尿病	0	0		0		
	2型糖尿病	0	0	0	0	0	0
腎・尿路系 疾患	ネフローゼ症候群	0	0				
	慢性腎臓病	0	0	0	0	0	
女性生殖器系 疾患	子宮内膜症	0	0	0			

疾患別患者数を集計した疾患マップを作成中:2020年3月末頃完成予定

2020年度以降の方向性

情報の統合・集約、施設	·
事前調査	データベースからのスクリーニング
疾患・ドクターマップ	リアルタイムデータに基づくマップ
実施施設	ネットワーク内で施設体制決定
業務の効率・集約化	
セントラルIRB	コストベネフィット、効率的運用
事務局業務	手続き業務の集約
契約手続き	契約手続きの一本化/集約
治験費用	費用体系の一本化
治験管理・推進	
プロジェクトリーダー	プロジェクトリーダー ・疾患ワーキンググループWGによる管理促進
症例達成	ネットワークで受託例数をコミット



CMA-Okayama 治験・臨床研究ネットワーク事務局(岡山大学病院内)

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1 Tel: 086-235-7867 Fax: 086-235-7868 E-mail: cma-chikennw@okayama-u.ac.jp URL: https://www.cma-o.jp/

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

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~

【研究開発代表者】 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 研究教授 平木 隆夫

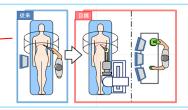
緒言・概要 など

本研究の背景と目的

CTガイド下IVR (画像下治療)とは・・・CT画像を見ながらがんに針を穿刺して行うがんの低侵襲治療

本研究の目的 遠隔操作可能なロボットで術者被ばくゼロを実現

2012年から岡山大学の医工連携にてロボットの開発を開始



これまでの成果と今後の展望

臨床用ロボット (Zerobot®)

AMED「医療機器開発推進研究事業」として開発(委託製造元:メディカルネット岡山)

医療機器の規格に準拠

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





ロボット本体(右)と操作インタフェース(左)

IVR(画像下治療)専用のCT装置に設置して使用

ロボットは6自由度の動作が可能で、操作インタフェースを使っての遠隔操作が可能なため、術者被ばくはゼロ

2018年 First-in-Human試験(特定臨床研究)実施

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



			(#Svi imm) Det., Left #thore Published				
1	辩	0	98	4	29	明細胞がん	
2	Bti	0	70	2	41	19:05	
3	節	0	39	1	27	仮骨性筋炎	
4	50	0	55	1	25	明細胞がん	10個公園云出出
5	腎	0	98	3	24	明細胞がん	10例全例で成功!
6	861	0	65	23	53	孤立性線維性腫瘍	
7	86	0	54	4	25	19:05	
В	総器	0	36	0	17	FIG. 10	
9	55	0	72	1	26	明細胞がん	Eur Radiol 2020;30:927-933.
10	副幣	0	98	2	19	転移性がん	
ш	SACTAL	0 - 100	1 D#	ットで計操作			
NI.	n	MARKET II	MACCINETY OF	和の銀件製の	-		
6				(2011) (20X	100	in the second	R c
W		U C	0	7	143		CT
		- Se	abi A		1	400	17.木层济新园
1000		The same of	4	The second	11/2		O)



今後のロードマップ

2019~21年度 AMED「革新的がん医療実用化研究事業」にて医師主導治験を実施



- CTとシステム融合し手技を自動化
- ・AIを搭載し深層学習により更に安全で精度の高い手技
- ・5 G時代における遠隔医療への応用

もたらされる効果 ・手技時間短縮

- ・患者被ばく軽減
- 手技の成績向上
- ・術者間における手技技術の均等化。
- ・僻地における高度先進医療の実施



患者さんにも多くのメリットをもたらすロボットを実現し、 世界初日本発の革新的医療機器として製品化へ

共同研究先企業として、キヤノンメディカルシステムズ株式会社の協力を得て開発を進めています。



研究シーズ: 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 放射線医学 平木降夫

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1 E-mail: hiraki-t@cc.okayama-u.ac.ip

Tel: 086-235-7313 Fax: 086-235-7316 URL: https://ivr.sys.okayama-u.ac.jp:8081/WordPress/

点:岡山大学病院 新医療研究開発センター

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1 Tel: 086-235-6504

Fax: 086-235-6505 E-mail: ouh-csnw@adm.okayama-u.ac.jp URL: http://shin-iryo.hospital.okayama-u.ac.jp/

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

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

【研究開発代表者】 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 教授 皆木 省吾

1. 緒言

咀嚼能力の低下は、老化あるいは脳血管障害後遺症などにおいて高頻度で認められる状態である。咀嚼能力が低下した場合には、キザミ食、ミキサー食等の食レベルが用いられるが、この食レベル設定の科学的根拠確立が喫緊の課題である。本装置は個人が実際に食べている食材を用いて、嚥下に適した状態にまで咀嚼できているかどうかを直接的に評価することを可能とするものである。

2. システムの概要

咀嚼能力を評価する方法は、過去に複数報告されている。しかし、いずれも咀嚼能力を比較することを目的としているものであり、例えば食用グミを咀嚼させ、グルコース溶出量を指標として、あるいは破砕程度を指標として、各個人の咀嚼能力を客観的に評価するものであった。確かに、これらの方法で、その個人の咀嚼能力を客観的に計測することは可能であるが、例えばある個人が特定の食事(ごはん、おかず等)を食べられるかどうかの評価には必ずしも適していない。

本システムは、右図1に示すように、日常的に食べている (あるいは食べようとする) 食事を実際に咀嚼して、その食塊 に含まれる粒子を解析することを可能にしている。

すなわち、十分に小さく咀嚼に適した状態にまで粉砕されたかどうかを、容易に、しかも短時間で客観的に計測することができる。また、これまでの研究で、図2に示すように、正常な咀嚼での粒子特性が明らかになっているので、食レベルを決定するための指標とすることができる。

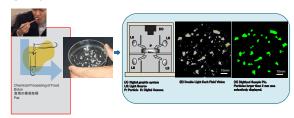
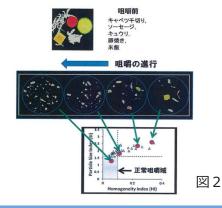


図 1



3. 臨床応用

これまで、摂食嚥下障害を有する患者の食形態をステップ アップするために用い得る客観的指標は少なく、臨床的な食 形態アップは試行錯誤的な側面を有しており、リスクを伴うもの であった。

本システムを応用することによって、例えば図3に示すアルゴリズム(案)を応用することによって、根拠のある食形態改善が可能となる。

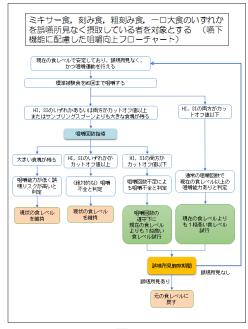


図3

本発表において、開示すべき利益相反関係にある企業等はありません。



研究シーズ: 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 咬合・有床義歯補綴学分野

〒700-8525 岡山市北区鹿田町2-5-1 Tel: 086-235-6687 Fax: 086-235-6689

E-mail: minagi@md.okayama-u.ac.jp (代表:皆木省吾) URL: http://www.cc.okayama-u.ac.jp/~2hotetsu/

点: 岡山大学病院 新医療研究開発センター 〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1 Tel: 086-235-6504 Fax: 086-235-6505 E-mail: ouh-csnw@adm.okayama-u.ac.jp URL: http://shin-iryo.hospital.okayama-u.ac.jp/

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

神経難病GM2ガングリオシドーシスの遺伝子治療法開発

【研究開発代表者】 徳島大学 大学院医歯薬学研究部 伊藤

緒言・目的

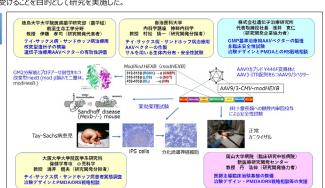
テイ・サックス病(TSD)とサンドホッフ病(SD)は、各々β-ヘキソサミニダーゼ(Hex)α鎖(HEXA)とβ鎖(HEXB)遺伝子の劣性変異が原因で、HexA(αβ二星体)の欠損とGM2ガングリオシド (GM2)の脳内過剰蓄積を伴って発症する遺伝性ライソゾーム病(神経難病)である。各発生頻度は、1人/36万及び1人/31万出生児で、TSDはユダヤ人で頻度が高いが、最近の国内患者数は27 名で、SDは3名である。しかしこれまで国内外で、これらの疾患に対して臨床応用されている根本治療法はない。

名で、SDI33名である。UniCCItはで国内外で、CIOの疾患に対して臨床応用されている体本治療法はない。 本シーズBプログラムでは、徳島大・伊藤(代表者)が発明した、ヒトHexβ鎖のアミノ酸9残基をa鎖型に置換した、GM2分解能をもつ改変型HexB(改変β鎖ホモ二量体)を発現する改変HEXB (modHEXB) 単一遺伝子を、アテノ随伴ウイルス(AAV)、ベタター(AAV9/3、自治医科大・村松開発)に搭載したAAV9/3-modHEXB(AAV-GTX)を用い、乳幼児患者の髄腔内に単回投与する遺伝子治療(IT-GT)の治験を目指す。自治医科大・村松、(株)遺伝子治療研究所・浅井及び大阪大・酒井と連携し、2019年度内に、非臨床安全性試験に関するPMDAの対面助言と、小規模製造したAAV-GTXのGLP安全性予備試験を実施する。また品質及び治験計画に関する各対面助言を受けることを目的として研究を実施した。

研究開発概要

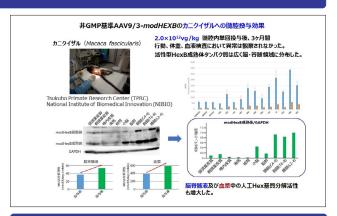
AAV9/3-modHEXBの特徴

- 改変型ヒトHexβ鎖 (modHEXB) 単一遺伝子の発現産物である改変型ヒトHexB (改変型β鎖二量体, modHexB) は、in vitro及びin vivoでGM2ガングリオシド (GM2) 分解能を有する。
- ●生体内安定性(熱安定性及びプロテアーゼ抵抗性)に優れたヒトmodHexBは、発現網胞から分泌された後、その末端マンノース6-リン酸(MBP)含有付加糖鎖と、網胞表面のレセプターとの結合を介して周囲の患者組織網胞内に取り込まれ、補充効果(クロスコレクション効果)を示す。
- ●ヒトmodHexBは、正常HexB(9アミノ酸残基のみ異なる)が分子母体となっているため、生来、正 常HexBをもつテイ-サックス病患者に対しては、免疫原性が低いと期待される。
- AVV9/3ベクターは、神経系細胞への指向性が高く、また静脈内から血液脳関門を透過して、脳実質 内に移行することが示されている。 AVV9/3modHEXBを髄腔(脳脊髄液)内または静脈内投与すると、 脳実質内に移行し、遺伝子導入された神経系細胞と中枢神経症状に対する治療効果が発揮される。

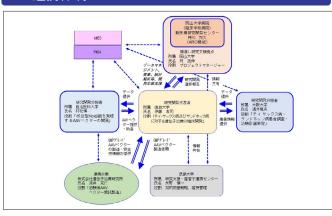


薬効薬理試験成績

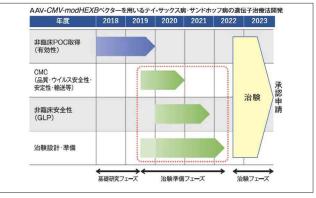
AAV9/3-CMV-modHEXBのSandhoff病マウス脳室内単回投与効果 発症前8週齢時に3.0×10¹³vg/kg 体重でicv投与 modHEXB発現産物(改変型HexB)の人工基質分解活性は広く脳・脊髄領域に分布した。 脳切片に対するin situ Hex酵素活性染 あ SD 改変型HexBの脳内発現により蓄積GM2が減少し、運動機能の維持と寿命が1年以上延長した。 *****



連携体制



開発ロードマッフ



本発表において、開示すべき利益相反関係にある企業等はありません。



研究シーズ:徳島大学大学院医歯薬学研究部(薬学域)

〒700-8558 徳島市庄町1-78-1 E-mail: kitoh@tokushima-u.ac.ip Tel: 088-633-7290 Fax: 088-633-7290

URL: https://www.tokushima-u.ac.jp/ph/faculty/labo/btc/

点:岡山大学病院 新医療研究開発センター

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1 Tel: 086-235-6504 Fax: 086-235-6505 E-mail: ouh-csnw@adm.okayama-u.ac.jp URL: http://shin-iryo.hospital.okayama-u.ac.jp/

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

炭酸脱水酵素 I (C A 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

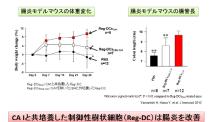
【研究開発代表者】 愛媛大学 大学院医学系研究科 教授 日浅

研究•技術概要

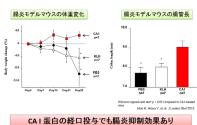
炎症性腸疾患の患者数は本邦では約17万人であり、年々増加している。既存の治療法は免疫を抑制する作用機序のみであり、副作用の少ない新規治療薬の開発が期待されている

我々のグループは、炎症性腸疾患の原因となる盲腸細菌抗原 (CBA) において、炭酸脱水酵素 I (CA I) が主要蛋白質であることを同定した。また、炎症性腸疾患モデルマウス、潰瘍性大腸炎患者 の大腸組織ではCA Iの発現が低下していることから、CA I は潰瘍性大腸炎の標的抗原となり得ると考え、これまで研究を行ってきた。

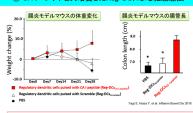
① CA Iと共培養したReg-DCによる細胞療法



② CA I蛋白の経口投与による腸炎抑制



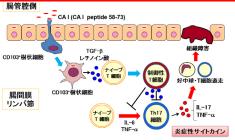
③ CA Iペプチドと共培養したReg-DCによる細胞療法



CAIのT細胞エピトープペプチドを同定し 同ペプチドと共培養した制御性樹状細胞が腸炎を抑制

口これまでに得られた成績

- ① CA I抗原と共培養した免疫寛容誘導性樹状細胞がUCマウスモデルの腸炎を抑制することから、CA Iが治療標的抗原であることを証明した。
- ②腸炎モデルマウスにCA I抗原を経口投与すると、制御性T細胞の活性化や炎症性サイトカイン低下により経口免疫寛容が誘導され腸炎が改善することを証明した。
- ③マウスCA Iペプチド抗原配列を同定し、同ペプチドと共培養した免疫寛容誘導性樹状細胞は腸炎マウスモデルの炎症を抑制することを証明した。



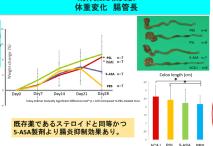
CA I (CA I peptide)を獲得したCD103+樹状細 胞は腸間膜リンパ節に遊走し、TGF-β1、IL-10を産 生することで制御性T細胞への分化を促進し、Th17細 胞など活性化T細胞への分化を抑制する。さらにはCA Iのアミノ酸配列におけるエピトープ領域を同定し、CA peptideをパルスした制御性樹状細胞を用いた細胞療 法が腸炎抑制に有用であることを我々は同定した。 現在、ヒト化蛋白(hCA I or hCA I peptide)を用 いた基礎実験を行っている。

腸炎誘発後dav28の腸管組織においては、炎症細胞浸潤が みられず、goblet cellsもPAS染色で顕著に保たれていた。

CA Iが腸管で枯渇することで、制御性樹状細胞の分化が抑制され、腸管の恒常性が失われる可能性がある。 腸炎時不足したCA Iを経口的に補充することは、破綻した免疫の恒常性を再建することにつながる。

新たに同定した内容と、想定される応用分野・展望

hCAIによる経口免疫實容療法の腸炎発症抑制効果 体重変化 腸管長



既存薬比較実験

既存薬・治療方法との比較した長所、差別化点

既存の炎症性腸疾患の治療

抗原非特異的な免疫抑制療法

ステロイド、免疫調整薬、 免疫抑制剂, 抗体療法

感染症、薬物依存などの副作用、繰り 返し治療、自己抗体の発現などによる 治療効果の滅弱が問題となる。 専門医による治療、厳重な管理が必要 である。

CA I (peptide)を用いた治療 抗原特異的な免疫抑制療法

経口免疫實容療法

簡便性:治療標的抗原の内服のみ で治療効果、寛解維持が得られる

安全性: CAIは健常人大腸内の主要蛋白質であることから、安全性に問題ないと考えられる。抗原特異的治療で副作用が少なく、依存性も考えにくく治療管理も容易である。

有効性:5-ASAよりも強い効果 ステロイドと同等

hCAIによる経口免疫寛容療法が、腸炎モデルマウスにおいて有効であり、既存薬との比較実験において、5-ASA製剤を上回り、 ステロイドと同等の腸炎抑制効果を示すことを同定した。

今後の展望

口新たに得られた成績

腸炎マウスモデルに対して、hCAIの 経口免疫寛容療法は腸炎抑制効果をもつ

—кін n=7 -hCAI

hCAI全蛋白の製剤化においてはコスト面で問題がある。マウスCA Iの治療標的エピトープ領域を参考にして、ヒトCA Iのエピトープ領域を新たに同定し、 最終的には腸溶剤を介してhCA I peptideを潰瘍性大腸炎患者に投与する新規免疫治療法の確立を目指す。

Carbonic anhydrase I serving as novel antigen to be used for treatment of autoimmune diseases Ehime University Oct. 7, 2010 Peptide fragment for treatment of the autoimmune disease Hiasa Y. et al. Ehime University
 PCT/JP2016/071224
 Jul. 20, 2016

 本発表において、開示すべき利益相反関係にある企業等はありません



研究シーズ:愛媛大学大学院 消化器・内分泌・代謝内科学

〒791-0295 愛媛県東温市志津川

Tel: 089-960-5308 Fax: 089-960-5310

URL: https://www.m.ehime-u.ac.jp/school/int.med3/

E-mail: hiasa@m.ehime-u.ac.jp <u>点</u>: 岡山大学病院 新医療研究開発センタ 〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

Tel: 086-235-6504 Fax: 086-235-6505 E-mail: ouh-csnw@adm.okayama-u.ac.jp URL: http://shin-irvo.hospital.okavama-u.ac.ip/

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

難治性皮膚潰瘍に対する細胞混合シート治療の開発

大学院医学系研究科 【研究開発代表者】 山口大学 濱野

緒言・概要

我々が開発した細胞混合シートの対象疾患は難治性皮膚潰瘍であり、その原疾患には静脈不全、褥瘡、糖尿 病性血管障害、閉塞性動脈硬化、膠原病、血管炎、外傷などが挙げられます。難治性皮膚潰瘍には様々な原 因が存在することから、発症年齢はまちまちですが、寝たきりや糖尿病との関連性から高齢者に比較的多く、患者 数は約130万人と言われています。

難治性皮膚潰瘍の多くが血流障害に起因しており、これまで我々が進めてきた虚血性循環器疾患に対する細 胞移植治療法の経験上、生着期間が長い方が虚血組織での高い血管新生能と組織再生能を発揮することがわかっていた為、成長因子を分泌することで高い血管新生能を有する"末梢血単核球"と創治癒に必須であるコラー

ゲンを分泌する"線維芽細胞"が混在する"難治性皮膚潰瘍治療用細胞混合シート"の開発に至りました。 この細胞混合シートを、患部へ貼付することで皮膚潰瘍に対する高い治癒効果が発揮されます。また移植した細 配シートは治癒した組織には残存しないため、悪化の危険性は低く、体表への貼付という用法の為に有害事象時の対応も迅速に行うことが出来ることから、治療材料として安全性が非常に高いと言えます。さらに、末梢血単核球および線維芽細胞は静脈血および口腔粘膜組織から単離・培養することから、再生医療としては細胞調整が容

易であり、再生医療等製品として事業化するには適していると考えられます。 我々は、2018年から山口大学医学部附属病院において、静脈性皮膚潰瘍に対する細胞混合シート移植に 関する第 I 相の臨床試験を開始し、現在、3例に細胞混合シートを移植しました。

細胞混合シート vs bFGF製剤(フィブラストスプレー)の比較 細胞混合シート 図3 細胞混合シートとbFGF製剤で治療したマウス皮下組織比較

対象疾患・臨床研究

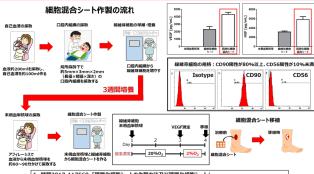
再生医療の名称: 難治性皮膚潰瘍に対する培養とト自己細胞混合シートを用いた移植治療に関する臨床試験(第 I 相試験)

【対象患者】 発症から6ヵ月以上経過しても治癒しない静脈不全による皮膚潰瘍患者6名

【選択基進】

- 18日代報学 J 1. 同意取得時において20歳以上85歳以下の患者。 2. 手術(ストリバングや血管内族が術など)、外用薬(フィブラストスプレー®など)、圧迫など従来治療のみでは治療が困難であると、山 ロ大学大学院医学研究科 都官所級が科学 (第一外科) の心臓血管外科医を含む複数の膨胀医によって行われる症例カンプレンス で認められた患者。 3. 創作単数の場合、皮膚満瘍の長径が5cm以内である患者。または、創の数に係わらず、創面積が培養とト自己細胞混合シート8枚分 (23.04cm²⁾を超えない皮膚素瘤がある患者。 (CEAウ労働においてCEのおる者。

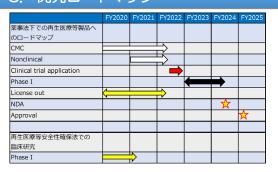
- 4. LEAF/プカ州においてしてのるが高く5. 本臨床研究の参加におたり十分な説明を受けた後、本臨床研究について十分に理解でき、文書による同意の取得が可能な患者。6. 下記のいずれかを満たす静脈不全であると判断できた患者



1. 特額2017-117568、「積層化機能シートの作数方法及び積層化機能シート」 2. 特許第6583830号、「末梢血単核率又は末梢血単核率より分泌される因子を伴う線維芽機能を含む機能シート」 3. 特許第654656号、「低速等数率より機能活化化を機能シートの製造方法」

細胞シート移植当日 シート貼付前 シート貼付後 細胞シート移植31日後 患者1例目 60代女性 細胞シート移植により 難治性皮膚潰瘍が治癒し 患者2例目 40代男性 10年前より静脈不全による左下腿潰瘍の 細胞シート移植により 再発・治癒を繰り返していた 細胞シート移植4か月後 細胞シート移植3日前 8年前より静脈不全による左下肢の皮膚潰瘍の再発・治癒を繰り返していた -部が上皮化し、潰瘍が縮小している

開発ロードマップ



連帯体制



本発表において、開示すべき利益相反関係にある企業等はありません。



研究シーズ:山口大学 大学院医学系研究科 器官病態外科学講座

〒755-0034 山口県宇部市南小串1-1-1

E-mail: surg-1@vamaguchi-u.ac.ip

<u>点</u>:岡山大学病院 新医療研究開発センタ

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

E-mail: ouh-csnw@adm.okayama-u.ac.jp

Tel: 086-235-6504 Fax: 086-235-6505 URL: http://shin-iryo.hospital.okayama-u.ac.jp/

120

Tel: 0836-22-2261 Fax: 0836-22-2423

URL: http://ds.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~surg-1/

拠点名

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 一産in学での新しい橋渡し研究推進一

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

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

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

GAIA-102: a new class NK cell-like phenotype manufactured in accordance with GMP/ GCTP that can eliminate solid tumors

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

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

低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療

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

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 ー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―

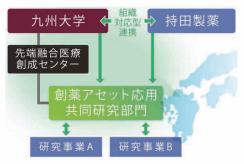


九州大学AROと連携した創薬アセット応用共同研究部門 - 産in学での新しい橋渡し研究推進—

五十嵐順悦¹⁾、伊藤文雄²⁾、馬場英司³⁾、杉山大介¹⁾ 1)九州大学先端融合医療創成センター、2)持田製薬株式会社、3)九州大学大学院医学研究院

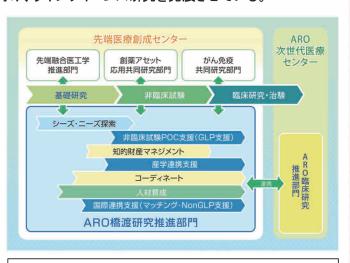
緒言

九州大学と持田製薬は先端融合医療創成センター内に創薬アセット応用共同研究部門を設置し、 九州大学病院ARO次世代医療センターと連携し、基礎研究の成果を医療の実用化につなげる 橋渡し研究の共同研究事業を開始した(2018年6月1日)。九州大学と持田製薬は、本共同研究部門を 産学連携および学術的研究活動の拠点と位置付け、ライフサイエンス研究を発展させている。



西日本アカデミア橋渡し研究ネットワーク(WAT-NeW)





創薬アセット応用共同研究部門の任務

医薬品開発の研究推進

- 1. 「産」in「学」による共同研究推進と成果創出
- 2. 適応疾患探索研究の研究マネジメント
- 3. 橋渡し研究による創薬アセットのPOC取得
- 4. 新薬創出に向けた臨床開発の準備

研究開発基盤の構築

- 1. アカデミア情報収集の拠点
- 2. 産学連携の推進拠点
- 3. 公的資金・新制度を活用する研究企画提案

結語

九州大学から持田製薬に対して3か月ごとの進捗報告書および年度ごとの実績報告書を提出した。また、6か月ごとに関係者が一堂に会する連携協議会を設け、これまでに4回開催した。このように、共同研究部門の関係者がお互いに密接に関与しつつ情報共有し、共同研究を推進している。本共同研究は、関係者の貢献のもと、当初計画通りに研究成果を積み重ねて順調に進捗している。また、本共同研究部門は、九州大学および西日本アカデミアネットワークを介して創薬シーズを発掘し、持田製薬を含めた参画企業へ情報提供し、新たな産学共同研究の開始を目指している。

九州大学病院 ARO次世代医療センター



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

川上純

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 リウマチ・膠原病内科

課題概要



遺伝性周期熱症候群である家族性地中海熱(FMF)の第一選択薬はコルヒチンであるが、コントロールが不十分(無効あるいは副作用による不耐)な患者も10-15%存在する。私たちはFMFにおいてIL-6がきわめて有用なバイオマーカーであり(特願 2015-185703)、また、IL-6シグナルを特異的に阻害するトシリズマブ(TCZ)がコルヒチン無効あるいは不耐のFMF患者に奏功することを世界に先駆けて症例報告した。それらの知見をもとに本研究は、コルヒチン無効あるいは不耐のFMFの患者を対象とし、TCZ162 mg/1週あるいはプラセボを用いた24週の二重盲検並行群間比較試験にて、TCZ06有効性および安全性の検討を行う医師主導治験である。二重盲検並行群間比較試験を完遂した患者では承認取得までのTCZ実薬投与の継続試験も計画した。長崎大学、九州大学、京都大学、福島県立医科大学、干葉大学、横浜市立大学、金沢大学、信州大学、北海道大学の計9大学が参加し、治験調整事務局は、長崎大学病院臨床研究センターが担当している。目標症例数は24である。治験適格患者を仮登録し(仮登録期間は12週)、発熱発作の確認後に治験薬を投与する(治験薬投与期間は24週)プロトコールを作成した。本研究(医師主導治験)の登録センター開設は2018年3月3日である。本登録期間は2019年8月2日で終了し、関連する各学会、AMED/厚生労働省政策研究班、患者ネットワークを駆使し、同意取得総症例数は50、本登録症例数は23、本登録前脱落症例数は27(3ヶ月以内の発熱発作なし、等)となり、目標症例数の96%を達成した。このうち、二重自検並行群間比較試験完遂症例数は22、継続試験移行症例数は21である。

実施状況



被験者登録推進活動

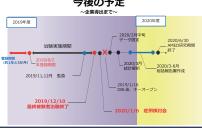
- ・レジストリを活用した紹介→131施設+61施設へ 電話・メール連絡
 - 品・スール建品 →4症例の紹介・IC取得、北海道大学病院を 参加施設として追加
- ・学会への広報(学会員への周知依頼、パンフレット設置)
- ・難病医学財団ホームページへの治験募集の掲載 (2019/2/28-5/31)
- : 閲覧数 約3200 (のべ) (FMF以外に2試験 あり)
- ・難病情報センターホームページへの治験募集の 掲載(2019/4/12-5/31)
- : 閲覧数 約31000 (のべ) (全ての治験情報)→横浜市大に1名受診 (仮登録脱落)
- ・臨床試験推進会議事務局による 国公立大学へのフィージビリティ調査 (2019/2/27-3/22)
- (2019/2/27-3/22): 医師主導試験の被験者リクルート目的で初の利用 →患者の都合により同意取得には至らなかった ものの、2例の候補患者があがった。

8875	MONTH L			10.65	l .	353913	日数	\ 94 \ 481801
001	01-01	長崎大学病院	終了	51	2018/03/13	2018/03/30	17	2018/09/14
002	01-03	長崎大学病院	H7	42	2018/03/27	2018/04/20	24	2018/10/05
003	01-02	長崎大学病院	HT.	30	2018/03/19	2018/05/09	51	2018/10/25
004	07-02	尼州大学医学部附属病院	終了	32	2018/06/05	2018/06/14	9	2018/11/29
005	01-05	医硝大学病院	付了	30	2018/05/22	2018/06/29	38	2018/12/14
006	07-01	组州大学医学部附属病院	HT.	49	2018/05/08	2018/07/02	55	2018/12/19
007	03-02	福島東立医科大学附貫病院	終了	32	2018/06/13	2018/07/17	34	2019/01/04
008	02-02	干草大学医学部附属病院	付了	40	2018/08/20	2018/08/22	2	2019/02/04
009	01-06	長崎大学病院	RT.	25	2018/07/10	2018/08/30	51	2019/02/13
010	08-01	裁兵市立大学附属病院	終了	44	2018/07/26	2018/09/03	39	2019/02/19
011	06-01	会尺大学附属病院	2007	37	2018/08/08	2018/09/12	35	2019/02/27
012	01-07	長崎大学病院	RT.	55	2018/09/04	2018/09/13	9	2019/03/01
013	02-03	干菜大学医学部附属病院	終了	50	2018/10/02	2018/10/09	7	2019/03/27
014	03-05	组制用立医科大学附属病院	2007	43	2018/09/03	2018/10/10	37	2019/03/26
015	01-08	医硝大学病院	ランダム化登録後 役与後中止	67	2018/09/28			2018/11/29
016	02-05	干旱大学医学部附属病院	付了	71		2018/11/05	17	2019/04/22
017	09-05	国立大学法人北海道大学核院	終了	21	2019/02/07	2019/02/13	- 6	2019/08/01
018	02-06	干草大学医学部附属病院	終了	32	2018/12/19	2019/02/18	61	2019/8/5
019	01-10	長崎大学病院	付了 一	54	2019/04/23	2019/04/24	1	2019/10/9
020	02-10	千葉大学医学想阻異病院	終了	23	2019/04/22	2019/05/08	16	2019/10/23
021	03-07	福島東立医科大学附属病院	47	49	2019/05/13	2019/05/14	1	2019/10/30
022	09-08	国立大学法人北海道大学病院	HT.	36	2019/05/07	2019/06/24	48	2019/12/11
023	04-01	九州大学病院	終了	51	2019/05/16	2019/06/26	41	2019/12/11

F7 51 2019/

		継糸	克試験移行状法	兄	
同意取得 数	接験者 識別コード	医療機関名	规模試験修行日	經續試験実施過 数	國考
1	01-01	長崎大学病院	2018/09/14	65	
2		長崎大学病院	2018/10/05	62	
3	01-02	長崎大学病院	2018/10/25	59	
	07-02	但州大学医学部附属病院	2018/11/29		挙児希望のため継続試験移行せず
4	01-05	長崎大学病院	2018/12/14	52	
5	07-01	但州大学医学部附属病院	2018/12/19	52	
6	03-02	福島県立医科大学附属病院	2019/01/04	49	
7		干某大学医学部附属病院	2019/02/04	41	察疾患の悪化のため中止
8	01-06	長崎大学病院	2019/02/13	34	可敷機回のため中止
9	08-01	模浜市立大学附属病院	2019/02/19	43	
10	06-01	企沢大学附属病院	2019/02/27	42	
11	01-07	長崎大学病院	2019/03/01	41	
12	02-03	干葉大学医学部附属病院	2019/4/3	37	
13		福島県立医科大学附属病院	2019/03/26	33	可敷物回のため中止
	01-08	長崎大学病院	2018/11/29		継続試験移行不可(先行試験中に中止
14	02-05	干葉大学医学部附属病院	2019/04/22	34	
15	09-05	国立大学法人北海道大学病院	2019/08/01	19	
16	02-06	干葉大学医学部附属病院	2019/8/5	19	
17		長崎大学病院	2019/10/9	6	
18	02-10	干葉大学医学部附属病院	2019/10/23	8	
19	03-07	福島県立医科大学附属病院	2019/10/30	7	
20	09-08	国立大学法人北海道大学病院	2019/12/11	4	
21	04-01	九州北京建設	2019/12/11	4	

今後の予定



症例について

- ·同意取得時年齡:平均 41.9歳(21~71歳)
- ·罹病期間:平均 1549日(4.2年)
- ・仮登録からランダム化までの日数
 - : 平均 26.6日(1~61日)

実施状況について

- ·24週完了例:20, 投与後中止例:1
- ・SAE件数:5
- ・逸脱件数:30 (うち重大な逸脱 12)
- ※重大な逸脱:選択基準・除外基準に関するもの、 主要評価項目に影響をおよぼすもの
- ・先行試験のみで終了した症例:1例
 - した症物: 11が →挙児希望のため
- ・継続移行症例数:21例
- 実施中:17例(最長 65W経過)
- 中止:4例
- →中止理由:原疾患の悪化(随伴症状)等、AE
- ・発熱発作状況
- : 試験期間中に発作が認められた症例は3例
- ・治験薬投与状況:3例でQ2W → AEのため
- ・SAE件数:7
- ・逸脱件数:15 (うち重大な逸脱:2)

連絡先:

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 先進予防医学共同専攻 リウマチ・膠原病内科学分野 川上 純(atsushik@nagasaki-u.ac.jp)

九州大学病院 ARO次世代医療センター



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

柏戸佑介、三苫弘喜

九州大学病院 免疫・膠原病・感染症内科

概要

- 重症全身性硬化症は皮膚硬化と多彩な臓器合併症を特徴とする予後不良な難治性疾患である。
- 自己末梢血幹細胞移植療法は、欧米を中心に有効性が報告されており、本邦を含めた各国のガイドラインでもすでに記載されているが、本邦における保険適応はない。
- 本邦での重症全身性硬化症に対する移植療法の保険収載を目的として、先進医療B「シクロホスファミド静脈内投与及び自家末梢血幹細胞移植術の併用療法」を実施している。

重症全身性硬化症について

- 重症全身性硬化症は、免疫異常を背景として皮膚硬化や間質性肺炎といった全身の線維化や血管障害を起こす疾患である。
- 四肢の拘縮や内臓病変からの機能障害のほか、重症例の5年生存率は50~60%と生命予後も不良である。

自己抗体の産生 自己反応性リンパ球による組織障害





皮膚潰瘍 壊疽 肺高血圧症 強皮症腎

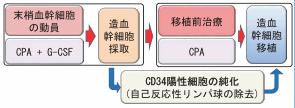






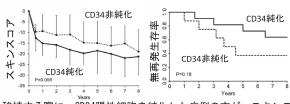
自己末梢血幹細胞移植療法について

- 強力な移植前治療(シクロホスファミド(CPA)大量投与)によって、 骨髄破壊的に免疫システムをリセットする。
- 予め採取していた自己末梢血幹細胞を投与することによって、 骨髄を再構築し、正常な免疫を回復する。



- 欧州第Ⅲ相試験、米国第Ⅱ相試験等において、既存療法 (CPA 間欠静注療法:IVCY)と比較して、5年生存率の有意な改善を認 めている。
- 本邦皮膚科学会(2016年)、欧州リウマチ学会(2017年)、米国造血幹細胞移植学会(2018年)のガイドラインにおいて、高いエビデンスレベルで記載されている。

先行研究における結果(九州大学病院)



移植する際に、CD34陽性細胞を純化した症例の方が、スキンスコアの改善や無再発生存率などが良好な結果だった。

Avano M. et al. Arthritis Res Ther. 2019

先進医療B:シクロホスファミド静脈内投与及び 自家末梢血幹細胞移植術の併用療法

対象: <u>びまん進行性の皮膚硬化</u>および<u>重要臓器病変</u>もしくは <u>全身性の炎症</u>を伴うかつ<u>発症4年以内</u>の症例

試験デザイン:単群・非対照・非盲検試験

目標症例数:12例

試験期間:2017年8月~2022年7月

主要評価項目:治療開始12ヶ月後の皮膚硬化の変化量

開発のロードマップ

2002年 ~ 2012年

先行研究:難治性自己免疫疾患に対する自己末梢血 幹細胞移植 臨床I/I相試験(九州大学病院)に おいて、全身性硬化症症例に対する一定の安全性・ 有効性を確認。

2013年 ~ 2017年 試験実施計画の作成 PMDAの事前面談で開発の方針を相談 再生医療届提出

再生医療届提出 先進医療B告示

2018年 ~ 2020年 15例: 同意取得 6例: 腫瘍等でスクリーニングアウト

9例:被験者登録実施(済)

2021年

被験者登録完了(予定)

2023年

観察期間終了(予定)、総括報告書作成(予定) ミルテニーバイオテク社よりCD34陽性細胞純化装置

(CliniMACS) の適応追加

問い合わせ先:九州大学病院 免疫膠原病感染症内科 三苫 弘喜 (mitoma@intmed1.med.Kyushu-u.ac.jp)

九州大学病院 ARO次世代医療センター



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

藤井敬之、山﨑亮、宮地佑希野、飯沼今日子、吉良潤一 九州大学大学院医学研究院 神経内科学

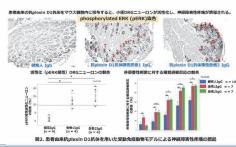
課題概要

本研究課題で対象とする神経障害性疼痛は、本邦に約600万人の患者が存在すると推定されるが、機序が多様であるため正確な病因診断が困難であり、難治性で経過し、QOLに大きな影響を与える。研究代表者らは、神経障害性疼痛患者血清中に、痛覚ニューロンに結合し神経障害性疼痛を誘導する抗plexin D1抗体を世界で初めて発見した。本研究では、抗plexin D1抗体の測定キットを開発し、薬事承認申請を行うための臨床性能試験の準備を完了することを目指す。

抗plexin D1抗体関連神経障害性疼痛

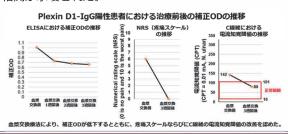
- ・抗plexin D1抗体は、神経障害性疼痛患者の10%の血清中に存在し、痛覚伝導路である後根神経節(DRG)の小径DRGニューロンと脊髄後角に特異的に結合する(Fujii T, et al. Ann Neurol 2018)。
- ・抗plexin D1抗体陽性神経障害性疼痛患者は、灼熱痛などの特徴的な疼痛を呈するとともに、ステロイド療法や血漿交換療法といった免疫治療により疼痛の改善が得られた。
- ・患者由来の抗plexin D1抗体をマウス髄腔内に投与することにより、小径DRGニューロンが活性化し、神経障害性疼痛が誘導されたことから、抗plexin D1抗体が神経障害性疼痛の新たな原因の一つと考えられた。





抗plexin D1抗体測定ELISA

- ・私たちはリコンビナントヒトplexin D1を用いた 抗plexin D1抗体測定用のELISAを開発した。
- ・治療前後で抗plexin D1抗体の抗体価(補正optical density)を評価できた症例において、抗体価が低下するとともに、疼痛スケールとC線維の感覚障害の改善が確認され、臨床症状と抗plexin D1抗体の抗体価の相関が示唆された。



今後の方針

- ・私たちは、抗plexin D1抗体の測定法(組織染色法、 WB法、ELISA法)を2018年4月11日に特許出願した (PCT/JP2018/015200)。
- ・現在、私たち以外にワシントン大学がWB法で 抗plexin D1抗体を測定しているが、国内外で市販されて いる測定系はない。そこで本研究では神経障害性疼痛患者 血清中の抗plexin D1抗体測定キットを体外診断用医薬品 として開発することを目的とする。
- ・私たちで開発した抗plexin D1抗体測定用のELISAを プロトタイプとして、民間企業との共同研究により仕様・ 製造・品質管理を確立し、薬事承認申請を行うための臨床 性能試験の準備を完了することを目指す。

問い合わせ先:九州大学大学院医学研究院神経内科学 藤井敬之(takayuki@neuro.med.kyushu-u.ac.jp)

九州大学病院 ARO次世代医療センター



GAIA-102: a new class NK-like cells manufactured in accordance with GMP/GCTP that can eliminate solid tumors

Yui Harada and Yoshikazu Yonemitsu

R&D Laboratory for Innovative Biotherapeutics, Kyushu University Graduate School of Pharmaceutical Sciences

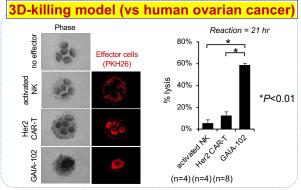
Background -

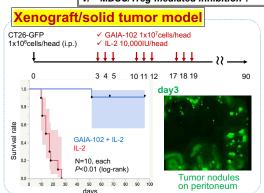
Cancer immunotherapy has been established as a new therapeutic category since the recent success of immune checkpoint inhibitors and a type of adoptive immunotherapy, namely chimeric antigen receptor-modified T cells (CAR-T). Although CAR-T demonstrated impressive clinical results, serious adverse effects (cytokine storm and on-target off-tumor toxicity) and undefined efficacy on solid tumors are important issues to be solved. We've developed a cutting-edge, simple, and feeder-free method to generate highly activated and expanded human NK-like cells from peripheral blood (Saito S, et al. Hum Gene Ther 2013), and have been conducting further investigation why our new type of NK-like cells, named as GAIA-102, are so effective to kill malignant cells.

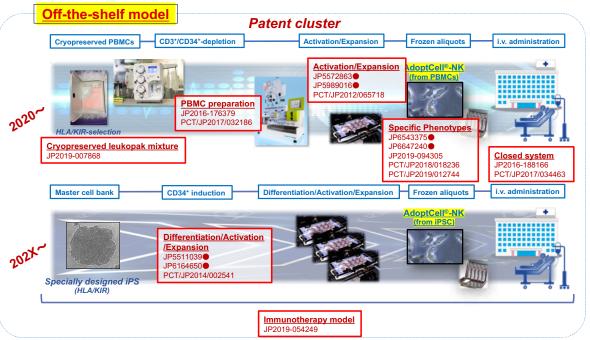
Methods and Results -

an 'upward compatible' modality over CAR-T therapy

Cryopreserved PBMCs purchased from U.S. were processed by using LOVO and CliniMACS® Prodigy (automated/clo случи-взентей гранись рагилизации 0.5. were processed by using LOVO and ClinIMACS® Prodigy (automated/closed systems). CD3* and CD34* cells were depleted by CliniIMACS® beads, and the cells were cultured at a concentration of 1 x 10⁶ cells/ml with high concentration of hIL-2 and 5% UltraGRO® for 14 days in our original closed cultivation system. Then, we confirmed the expression of surface markers, CD107a mobilization and cell-mediated cytotoxicity against various tumor cells and normal cells with or without monoclonal antibloody drugs in vitro and antitumor effects against various solid tumor models in vivo (potency and safety). PMDA have approved our GLP pre-clinical test protocols. Off-the-shelf ? Gene modification ? Solid tumor elimination ? On-target off-tumor toxicity ? MDSC/Treg-mediated inhibition ? Yes No No







- Conclusion and Discussion We now just started GMP/GCTP production of this new and powerful NK like cells and first-in-man clinical trials in use of GAIA-102 will be initiated on 2020.

問合せ先: 九州大学大学院薬学研究院 革新的バイオ医薬創成学 原田 結 (092-642-6337, rkfraile@med.kyushu-u.ac.jp)



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

福田憲

高知大学医学部眼科学講座

1. 研究の背景

感染症治療の歴史と問題点

- ◆ 抗菌薬による治療
- ペニシリンの発見以降、様々な抗菌薬が開発
- 常在細菌叢も破壊

対象疾患 ◆ 細菌感染性眼表面疾患

結膜炎

角膜潰瘍

- 薬剤耐性菌が世界的に増加
- ◆ 薬剤耐性 (AMR) への対策
- 2014年:WHOの警告
- 感染症に対する抗微生物薬とは異なる非伝統的な治療法(<u>ファージ療法</u>など)の研究開発の推進
- 2016年:国家行動計画の策定(日本)

バクテリオファージ (ファージ)

- ◆ 殺菌ウイルス
- 自然界(河川、土壌、動物の体内)に広く存在
- 細菌特異的に感染し、細菌内で増殖し溶菌
- 動物細胞には感染性なし
- 菌特異性が高く、特定の病原菌にのみを除菌
- ◆ 薬剤耐性菌に対しても有効
- 抗菌薬とは溶菌メカニズムが異なる
- AMR対策の切り札となる可能性



感染

| 海田田本

細菌

溶菌サイクル

30分で約200倍

治験薬

- ◆ バクテリオファージ
- ◆ ファージ由来溶菌酵素 を含む点眼薬

ファージ点眼療法の利点

- 安全:動物細胞には感染せず
- 病巣で増殖するため投与回数が少ない
- 常在細菌叢に影響しない

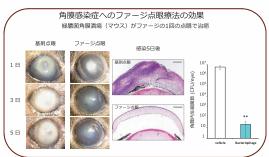
若年者はコンタクトレンズ装用者の緑膿菌が多い治癒しても瘢痕化すると角膜移植が必要となる

高齢者はMRSAが多い

- ◆ 細菌感染症(他臓器)への応用 中耳炎・外耳炎
- 鼻腔感染症

- コストが低い:自然界に存在
- 抗菌薬よりも即効性がある
- 薬剤耐性菌も有効

ファージ療法の眼感染症への応用



Fukuda K, et al. PLoS One. 2012

眼内炎へのファージ硝子体投与療法の効果 バンコマイシン耐性腸球菌性眼内炎(マウス)がファージの硝子体投与で除菌効果、網膜機能が維持 ファージのVRE除菌効果

Kishimoto T, Ishida W, Fukuda K, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2019

症例報告

ルエアリキなロー バンコマイシン耐性ブドウ球菌(VRSA)による角膜炎がファージ療法(点眼、点鼻、静注)により治癒 Fadallah A, Chelala E, Legeais JM. Corneal Infection Therapy with Topical Bacteriophage Admin Open Ophthalmol J. 2015

まとめ

- ◆ 細菌感染性眼疾患に対するファージ治療薬の開発
- 点眼薬・眼軟膏薬
 - 緑膿菌ファージ

 - ブドウ球菌ファージおよび溶菌酵素
- 硝子体注射薬
 - ・腸球菌ファージおよび溶菌酵素
 - ブドウ球菌ファージおよび溶菌酵素

点眼薬は点耳薬・点鼻薬としても応用可能 眼軟膏は皮膚疾患治療に応用可能

多臓器への注射薬としても応用可能



眼感染症のファージ療法

- ① 病単へ直接投与可能
- ③ 迅速な除菌効果により組織障害を最小化 (視機能の維持)
- ⑤ 他臓器の感染症治療にも応用可能

連絡先:高知大学医学部眼科学講座 福田 〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮

TEL: 088-880-2391, FAX: 088-880-2392, E-mail: k.fukuda@kochi-u.ac.jp

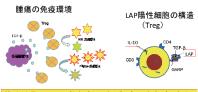


敗血症およびがんの治療を目的とする LAP陽性免疫抑制細胞吸着材カラムの開発

寺本和雄

滋賀医科大学病理学講座疾患制御病態学

腫瘍周囲に存在する免疫抑制性細胞が キラー細胞の攻撃を阻害している



体外循環でTregの数を減らせれば、癌の治療ができる。

体外循環条件





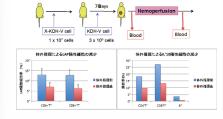
カラム (2 mL): 0.25 g の 吸着材 血流速度: 2 mL/min 体外循環時間: 30 min.

敗血症における免疫麻痺



Otto et al. Critical Care 2011, 15:R183

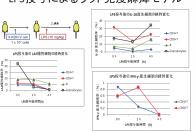
カラムによる 末梢血Tregの減少



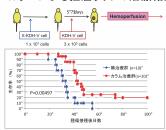
カラム治療の特徴

- がんの種類に関係なく、効果がある。
- 2. 病原菌に関係なく効果がある。薬剤耐性菌にも効果がある。
- 3. 繰り返し使用しても、効果がある。
- 4. 骨髄、肝臓、腎臓への傷害は無い。

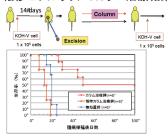
LPS投与によるラット免疫麻痺モデル



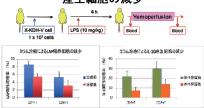
カラムによる担癌ラットの治療結果



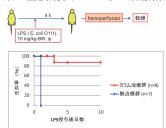
転移モデルラットのカラム治療結果



カラムによるLAP 陽性細胞およびIL-10 産生細胞の減少



敗血症後期ラットのカラム治療結果



AMED事業名:革新的医療技術創出拠点プロジェクト (拠点名: 九州大学)

滋賀医科大学病理学講座疾患制御病態学

問い合わせ先:

滋賀医科大学 病理学講座 疾患制御病態学 (担当)寺本和雄 電話:077-548-2174 FaX:077-548-2423

E-mail: kazteram@belle.shiga-med.ac.jp



低酸素性虚血性脳症に対する自己臍帯血幹細胞治療



新宅治夫 ^{大阪市立大学大学院医学研究科}



概要

脳性麻痺の予防に自己臍帯血幹細胞を用いた再生医療が導入されています。脳性麻痺の主たる原因である新生児低酸素性虚血性脳症(HIE)の治療に低体温療法と同時に自己臍帯血幹細胞を投与し後遺症としての脳性麻痺を予防しようというものです。米国で始められたこの治療法により、HIEが原因で脳性麻痺になる患児が半減したと報告されています。私たちは平成26年度より同様のHIEに対する自己臍帯血幹細胞治療を始め、平成29年度に第1相試験を終了しその安全性を確認しています。平成31年度はこの治療法の実現可能性と効果について、多くの施設に参加を求め企業と協力して自己臍帯血幹細胞治療を実施する計画をすすめています。

【代表研究者】「 大阪市立大学 大学院医学研究科 特任教授 新宅治夫



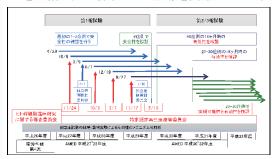
低酸素性虚血性脳症に対する低体温療法の指針に基づき、家族に説明と同意を得て臍帯血を採取します。臍帯血は通常分娩後捨てられてしまう胎盤と臍帯に残った胎児血液で、臍帯を穿刺して無菌的に採取することができます。



臍帯血(40ml~200ml)は、分離剤の入ったパックで採取しせハックスを用いて無菌的に臍帯血幹細胞を分離することができます。分離した臍帯血幹細胞を3回に分け脳低体温療法をしながら3日間経静脈的に投与します。

成果と今後の展望について

仮死で生まれた赤ちゃんの胎盤は産後すぐに捨てられてしまいますが、その本人の胎盤から臍帯血を採取し再生能力のある幹細胞を取り出し濃縮してその赤ちゃんに戻すこの治療法は、これまで効果が充分でなかった脳障害の予防を目的に開発された新しい治療法です。直前まで赤ちゃんの体内を流れていたこれらの細胞は取り出して赤ちゃんに投与しても安全に治療できるため、実際にどれくらい効果があるのか、また日本中いつでもどこでもこの治療が受けられるようにできるのかを確認する必要があります。そのため仮死で生まれた赤ちゃんの臍帯血が採れた時に企業(ステムセル研究所)に連絡するだけで臍帯血を輸送し臍帯血幹細胞を取り出し濃縮して再生医療等製品として元の病院に届けてくれるシステムを整備し、24時間以内に治療を開始できるように関東圏の主な病院と協力して臨床研究を始めます。



第1相試験で自己臍帯血幹細胞治療の安全性が確認されましたので、第2相試験では協力病院を増やし企業(ステムセル研究所)と協力してその実現可能性と有効性を検証します。



赤ちゃんが仮死で生まれると臍帯血を採取し、ステムセル研究所で再生医療等製品として元の病院に輸送し、24時間以内に自己臍帯血幹細胞治療を開始できるように、関東圏の主な病院と協力して臨床研究を始めます。

問合せ先:大阪市立大学大学院医学研究科 障がい医学・再生医学寄附講座 新宅治夫(shintakuh@med.osaka-cu.ac.jp)

九州大学病院 ARO次世代医療センター



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

新井文用

九州大学大学院 医学研究院 応用幹細胞医科学部門 幹細胞再生修復医学分野





クの複合体)

3. 想定疾患

○ 加齢による機能低下の克服

自家造血幹細胞移植の対象疾患

大量化学療法後の移植による造血機能の回復 高齢者の自家移植

) 培養による機能低下の克服

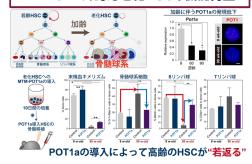
造血幹細胞の機能低下を伴う難治性血液疾患

遺伝子治療を必要とする先天性免疫不全症 ADA欠損症: 先天性免疫不全症(約5万人に1人)の中の約15% (国立成育医療 センターHP参照)

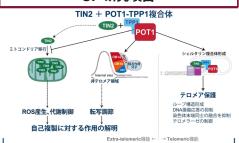
再生不良性貧血: 2004年~2012年の罹患数は約9,500 (年間約1,000人)、罹患率8.2

骨髄異形成症候群:日本における有病率は10万人あたり2.7人で増加傾向(骨髄異 形成症候群診療の参照ガイド平成28年度改訂版参照)

4. POT1aによる老化HSCの機能再生



5. 研究項目



造血幹細胞の機能回復と体外増幅に向けた技術基盤の確立



POT1の転写調節機 標的分子の特定	構、	シェルタリン因子による ROS産生抑制、HSC増幅				
・POT1a導入HSC、Pot1a KO H たRNA-Seq解析	ISCを用い	・TIN2変異体、POT1a-TPP1複合体の細胞 膜透過性タンパクの準備				
W -POT1a導入EML細胞を用いた解析POT1aの非テロメア領域におり	ChIP-Seq	HSC に導入 代謝解析 (メタボローム解析) 骨髄移植実験				
ON POT1aの非テロメア領域におい位と標的分子を明らかにする	ける結合部	TIN2の細胞内局在の変化がHSCの機能 に及ぼす作用を明らかにする				
・超高解像度イメージング解析 降によるPOT1a、標的分子の結		・POT1a-TPP1複合体によるTIN2の局在 制御と代謝変動の解析				
・POT1a標的分子の導入による 生、代謝変動の解析 ↓	ROS産	• Pot1a KO HSCにおけるTIN2の発現、細胞内局在の解析				
NOSの産生抑制機構の触		• Pot1a KO HSCの代謝解析				
シェルタリン因子による ROS産生抑制、HSC増幅		ェルタリン因子によるHSCの 機能再生				
・Pot1a KO HSCの代謝解析	・POT1at パクの作	票的分子、相互作用分子、ヒト型MTMタン 製				
POT1 が TIN2 の細胞内局在を 制御するのか明らかにする	+	HSCに導入 HSCの増幅に向けた性質・機能評価系確立				
・POT1a、TPP1導入HSCのROS		骨髄移植実験 機械学習モデル:人工神経回路網 (ANN) を用いた解析				
産生、代謝変動の解析 ・POT1a、TPP1導入HSCのBMT	POT1	ウスHSCの培養、骨髄移植実験、ANN解析 a-TPP1、POT1a標的分子、TIN2[K62A/K64A]の導入 E用いた老化HSCの"若返り"の評価系確立				
tho/	44	レフウフUSCの増修同復を達成する				

7. 達成目標

・ヒトHSCの培養、骨髄再構築能の解析、増幅達成

ヒトHSCの増幅を達成する 法および品質・規格作成

1. 造血幹細胞制御におけるシェルタリン因子の機能実体 を明らかにする

造血幹細胞の機能低下を伴う疾患の治療法開発に貢献できる

2. 造血幹細胞の機能回復を可能にするシェルタリン因子 の組み合わせと培養法を確立する

培養によるストレス、加齢によるストレスを克服する 有効性、安全性を確認する

3. 研究成果の特許化

シェルタリン因子の組合せ、培養法など

問合世先:九州大学大学院医学研究院 応用幹細胞医科学部門 幹細胞再生修復医学分野 新井文用(farai@scr.med.kyushu-u.ac.jp)



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 バーチャルファインディングによる創薬共同研究公募事業ー

大脇敏之1)、武内真奈美1)、馬場英司2)、杉山大介1)

- 1) 九州大学 先端融合医療創生センター 2) 九州大学病院 ARO次世代医療センター

九州大学ARO(九大ARO)では、製薬関連会社と連携して、企業との創薬共同研究を目的とした新たな研究グラントの公募事業を立ち上げた。本事業では、各参画企業が 提供可能な共同研究予算額を提示し、その総額をバーチャルな資金として研究予算とすることが特徴である。九大AROはこの資金額を取り纏めて、九大AROの持つアカデミアネット ワーク(WAT-NeW)を通じて幅広くアルデミア研究者に公募をかける。その後、儿大AROは研究者から応募された研究提案をシーズ情報として開示可能な資料へ加工の後、参 画企業に提供する。参画企業はそれらを書面、対面方式により審査の後、最終的に共同研究の成約に至るスキームである。このマッチングは共同研究に至って初めて実際の研究予 算が動く、つまり共同研究に至らない場合は、その予算を他の事業にも転用できることから、開発投資側にとってはそのリスクを低減できる。オープンイノベーションの一環としてのこの新 しい試みは、有望なシーズの掘り起し、産学共同研究数の増加、そしてアカデミア研究者の臨床開発マインドの涵養にこれまでにはない効果を発揮するものと期待している。

九大ARO独自の医療シーズ発掘と開発推進の取り組み

- 1、新しい産学連携制度を活用したシーズ開発の推進 学内に企業の開発部署を誘致する「産」in「学」体制を構築することで、両組織の垣根を取り外し、R&Dの迅速化、強化を図る。 基礎研究パート:持田製薬、非臨床パート:新日本科学
- 2、製薬関連企業 アカデミア研究者間の橋渡し研究の促進活動(創薬共同研究グラント公募事業と研究者の開発マインドの啓蒙) アカラミア研究者から最新の研究知見を積極的に収集、参画企業へ提供し、これまで以上の産学共同研究の件数増加を目指す。 加えて、ライフサイエンス系研究者の創薬開発マインドに基づいた研究活動を促す。



方法

対象課題:特許出願、非臨床POC取得を目指す創薬シーズ全般。DDSなどの基盤技術も

対象者:主にWAT-NeW加盟大学に所属する研究者。

公募時期:年2回

参画関連企業:現在、12社が参画、4社が調整中

共同研究費:第1回は総額46百万円、第2回は総額51百万円、

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

図1. 創薬共同研究グラント公募概要



図2. 創薬共同研究グラント公募事業の流れ

結果

表1. 応募期間とシーズ応募状況

	応募期間	参画企業	応募数
第1回	2018年11月1日—12月10日	11	84
第2回	2019年7月12日-9月17日	12	39



シーズ別の開示可能資料をリクエストされた企業数

表2. 参画企業からの開示可能資料のリクエスト数

		シーズ数	リクエストされた シーズ数	リクエスト 率	シーズリクエスト 総数	リクエスト 数の平均
	第1回	84	66	79%	133	12.09
	第2回	39	32	82%	75	6.25



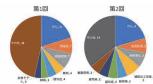
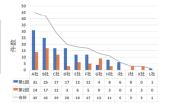


図5. 応募シーズの研究領域



参画企業別の開示可能資料のリクエスト数 表3. 参画企業からのシーズ評価

	シーズ数	1次審査 (書面)	2次審査 (対面)	共同研究 成約数
第1回	84	133	8*	1
第2回	39	75	6	-**

結語

- 1、昨年度より創薬共同研究グラント公募事業を立ち上げ、過去2回の公募を行った。 2、参画企業から多くのアカデミアシーズが評価され、そのうち共同研究が成約された。 3、開示可能資料のリクエスト数の多さや、想定以上に企業や研究者とのやりとりが発生したことから、 今後は効率的な業務を進めていく工夫が必要 4、今回、見送られたシーズについて、次回以降の共同研究成約につながるよう応募された研究提案のブラシュアップを支援し続けることが重要である。 今後は効率的な業務を進めていく工夫が必要である。



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 京都大学 臨床統計家育成コースでの教育カリキュラム

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

○木村 流星1)

1) 東京大学大学院 学際情報学府 生物統計情報学コース 第一期生

生物統計情報学コース概要

平成30年4月1日 東京大学大学院学際情報学府に生物統計情報学コースが新設

第一期生10名(女性2名、男性8名)は多様なバックグラウンドを持ち、社会人経験者も数名在籍

生物統計学に関する42科目と東大病院およびナショナルセンターと連携した実地研修による座学と実務の両面から学ぶことが特徴





事業成果

第一期生の就職先

国立大学医学部付属病院:4名 国立人子区子部内属病院・4名 私立大学医学部付属病院:2名 私立大学医学部付属病院:2名 地方の大学病院も複数 ナショナルセンター : 2名

在学中の資格取得

統計検定1級 : 2名 統計検定準1級: 1名 **実務上も重要である数理統計学 については自発的な学習**

学生アンケート

令和2年1月27日から31日にかけて実施した、当コースのM1・M2計16名が回答

質問1 「当コースに入学して、1年あるいは2年間勉強して良かったこと」

- ✓専門的な座学カリキュラムに加え、東大病院やがんセンターでの実習が定期的に開催され、実務を身近に感じて勉強することができた。
- √数理統計学の側面と生物統計家としての実務的な側面との両面から体系的に学ぶことができたのは、他の教育機関や独学では到底得られない 経験だと思う。
- ∨実地研修で生物統計家の業務を間近で見て、体験したりすることができた。色んな生物統計家に実際にお会いする機会もたくさんあり、大変 勉強になった。
- ∨実地研修の機会が多くあり、座学で学んだことが現場でどのように応用されているか、実務上の問題などを知ることができた。
- ✓他大学やコースに比べて、学生数に対し教員の人数が多く、その分サポートを受けることができた。
- ✓将来的にアカデミアで研究をしていきたいと思っていたので、そのような進路が奨励されることは良かった。

質問2 「当コースについて改善した方がよいと思われること」

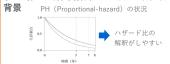
- √東大SPHおよび京都大学の牛物統計コースなど他のコースと一緒に参加する機会が増えたら視野が広がると思う。
- √数理やコンピュータ等、統計学や数理計算の理解の基盤となる部分の教育をより充実させること。
- ✓M1の講義「研究倫理」と「研究倫理とガイドライン」は内容に重複があったので、時期をずらして開催した方がより定着に繋がると思う。

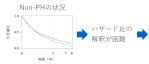
事業成果の総括と感想

当コース一番の特色である座学と実習の両面から体系的に学ぶことができるカリキュラムは非常に良かったという意見が多く、またほとんどの - 期生がAROに就職することが出来たことから、修士レベルのアカデミックな統計家の輩出に成功しつつあるといえる。

修士2年生からは座学が少なくなり、研究に集中できる環境であったため、1年生のときに当コースで培った経験を研究に活かすことが出来たと 思う。実務統計家には業務だけでなく研究という側面も求められると思うが、ひとまず実務に携わりながら、研究のネタ探しをしつつ、博士課程 に進学して今後も研究を続けていこうと思う。

私の修士研究紹介 題目:制限付平均生存時間の推定手法間の性能比較 指導教官:松山裕教授





代替要約指標の一つ

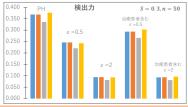
制限付平均生存時間(Restricted Mean Survival Time, 以下RMST)に着目

RMSTの推定手法は複数あり、どれを使用すべきかコンセンサスが得られていない状況

目的:既存のRMST推定手法間の性能比較を行い、性能差を示すこと

- ✓ 登録3年 追跡5年 境界時間 r = 7年 time-to-event型2群比較臨床試験を想定したシミュレーション実験
 ✓ 定例数 期待イベント発生割合を複数設定のもと、PHの状況およびNon-PHの状況を想定
 ✓ KM積分, Pseudo Observation, IPCW, Flexible parametric modeling(FPM)の計4手法を使用 パイアス・検出力・標準誤差などを比較







S:試験群の期待5 年生存割合 n:各群の症例数 ε:効果発現時間 (ハザードが大きく なる時点) 治癒患者:将来イベントを発症する可能 性がない患者のこと

結果の一部を紹介

マイベントがある程度発生するシナリオの場合 FPMのバイアスは他手法と比較してわずかに大きいが、標準誤差が小さく、検出 力が高い τ 付近のリスク集合が少ないとき、IPCWの標準誤差は他手法と比較して大きく、

検出力が低い √イベントが極端に少ないシナリオの場合

FPMに限りシミュレーションエラーが多発したシナリオが存在するため、FPMはイベントが極端に少ない場合にはモデル選択を慎重に行う必要がある 結語

RMST推定手法間の性能差をシミュレーション実験により示した

京都大学 臨床統計家育成コースでの教育カリキュラム

★ 新しい人材育成の必要性

医薬品や治療法の臨床試験では、 医学、薬学などの専門家のほか、 統計学の専門家の参加も不可欠です。 日本では臨床の現場で働く統計家が 極端に不足しており、人材供給が 急務とされています。

本コースは国立研究開発法人日本 医療研究開発機構「生物統計家育成 支援事業」として実施しています。 京都大学と東京大学が臨床統計家の 育成拠点として選ばれました。

京都大学では、医療統計学・臨床 統計学のスタッフが中心となり、 医療や数理のバックグラウンドを問 わず、学生の募集、教育、キャリア 形成に向けた支援を行っております。

★ コース概要

医学研究科社会健康医学系専攻に 設置された修士課程相当の2年制専門 職学位課程です。

京都大学の「社会健康医学系専攻」 は日本初の高度専門職業人養成の公衆 衛生専門大学院として2000年に開校 しました。

2018年の臨床統計家育成コース 開講に合わせ、医療系学生のための 医療統計学教育に加え「臨床統計家」 の育成により焦点を当てた教育カリ キュラム開発に取り組んでいます。

★ コースの運営体制

京都大学大学院医学研究科 医療統計学・臨床統計学

実地研修提供

京都大学医学部付属病院 国立循環器病研究センター 北海道大学病院

神戸大学医学部付属病院

講義協力

統計数理研究所 大阪大学 医療統計学 岩手医科大学

教養教育センター情報科学科

★ カリキュラム

臨床統計家育成コースのカリキュラム です。学生の多彩なバックグラウンドを 想定して作られています。 が公衆衛 が統計学に関連す 生学関連の科目、 る科目です。

1年目前期

1十口的为									
	月	火	水	木	金				
1限		行動科学	医学基礎		疫学Ⅱ				
2限		医療統計学		産業・ 環境衛生学					
3限	臨床統計家 の 実務スキル	医療統計学実習			疫学l				
4限				統計的推測 の基礎	統計家の 行動基準				
5限			臨床試験	基礎医療 倫理学					

1年目後期



2年目前期



★ 実地研修

京大病院・国立循環器病研究センターにて、 臨床統計家の実務を学ぶための実地研修を 受けます。座学の知識を現場でどのように 活かすかを考えることができます。コミュニ ケーションスキルや倫理的な考えかたの重要 性を知ることができます。





★ 学生のバックグラウンド

学部卒 社会人経験者

· 予防医学 · 医師 ・大学教員

・数学 ・看護師・製薬メーカー

・統計学 ・ARO勤務

· 経済学 医用システム

・生物学 ・その他一般企業

★ 1期生の課題研究タイトル

- ・競合リスクを考慮したランダム化臨床試験 のサンプルサイズ設計
- ・交差デザイン統合法を用いた臨床試験結果 の一般化可能性
- ・経時測定データを利用した生存時間解析に おける同時モデルの性能評価
- ・中間解析においてヒストリカルデータを 利用する臨床試験デザインの提案
- ・最適な動的治療レジメン推定における モデル評価指標の比較 etc.



★ 学生の声

様々な講義を通して、臨床統計学の理論的な 知識やプログラミングの知識、臨床統計家 としての心構えなど、専門家としての土台を 作ることができたと思います。

実際に働いている医師などを交えて、お互い の専門分野を生かして協力して課題をこなす といった、統計に詳しい人だけではなし得な い経験をすることができた。

先生方のサポートが手厚く、不安なく 勉学に取り組むことが出来た。医療系、 数理系、様々なバックグラウンドを持つ 先生方がいらっしゃったので、相談が しやすかった。

実際にアカデミアで働いている統計家の 先生方が、どのように業務を進めているか、 どんなことで苦労しているか、を直接聞けた のは、将来を考える上でとても有意義だった。







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

東北大学/東北大学病院

筑波大学

国立がん研究センター東病院

千葉大学医学部附属病院

東京大学/東京大学医学部附属病院

慶應義塾大学/慶應義塾大学病院

国立がん研究センター中央病院

名古屋大学/名古屋大学医学部附属病院

京都大学/京都大学医学部附属病院

大阪大学/大阪大学医学部附属病院

岡山大学/岡山大学病院

九州大学/九州大学病院

▮北海道大学 拠点紹介①

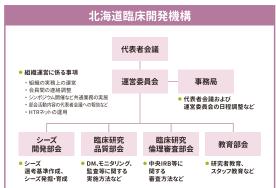
実施体制と支援機能



北海道大学(代表機関)と札幌医科大学、旭川医科大学(分担機関)の体制と各大学の特徴



本事業は、北海道大学を代表機関、 札幌医科大学、旭川医科大学を分担機関として、 代表機関、分担機関それぞれの特色ある取り組みを 明確化し、3大学の協調の下に推進している。



北海道大学

- 代表機関として各種ARO機能を整備し北海道大学病院臨床研究開発センターが運営を担当している。
- 臨床研究開発センターが中心となり同一法人内の知財管理・産学連携部門やURAステーションと連携し、新規医療技術開発を目指す 北海道大学内の各部局、拠点内の分担機関、および拠点外の種々の機関・部局とも連携している。
- 北海道大学病院は、臨床研究中核病院として承認され、橋渡し研究支援機能と臨床研究中核病院としての両支援機能を提供している。

札幌医科大学

アカデミア知財の企業導出に向けた推進活動を行うとともに、AMED知財部と連携して、拠点内外での知財戦略、知財教育サポート 活動を展開している。

旭川医科大学

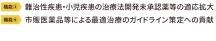
病院間医療情報ICT技術(Information and Communication Technology)に基づく『シーズ開発』と『臨床試験』を加速させるための 機能整備を担当している。

支援機能

新規医薬品・医療機器の開発から 最適治療の確立まで

非臨床試験から臨床研究まで

- 一貫した支援を通じて明日の医療を創出します
- 機能 大学発の有望な基礎研究成果の臨床研究・治験への橋渡し
- 機能② 新規医薬品・医療機器開発再生医療・細胞治療の推進
- 機能® 市販医薬品等による最適治療のガイドライン策定への貢献





【提供可能な施設】



Bio Bank



Cell Processing Center



• Phase I unit

【ベンチャー支援】

北海道大学病院

医療系ベンチャー支援

- 医療系ベンチャーへの研究開発支援、開発薬事支援
- 医療系ベンチャー創業に関する相談・支援 ジャパンヘルスケアベンチャーサミットを初めとする
- 学会・イベントへの出展による広報活動



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 拠点紹介②





平成23~令和元年度 薬事承認実績

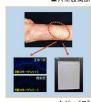
管理番号	プロジェクトテーマ名 試験物/技術名(名称)	薬事承認日
C05	低侵襲手術支援システムの実用化開発と臨床研究(浜松医大と連携) 内視鏡手術ナビゲーター(NH-Y100)	H24.3.5 承認
北大 TR06	画像融合放射線治療技術の開発 金マーカ刺入キット(iGold)	H24.4.26 承認 H31.4.3 一変
	画像融合放射線治療技術の開発 X線治療装置用動体追跡装置(SyncTraX)	H25.3.22 承認
604	動体追跡陽子線治療の先進医療認可取得 動体追跡陽子線治療装置(PROBEAT-RT)	H26.8.14 承認
C04	動体追跡陽子線治療の先進医療認可取得 コーンビームCT拡張機能	H27.3.30 承認
B28	空中超音波ドブラシステムを用いた新規尿流測定装置の実用化 尿流測定装置(ドッピー) ▲ドッピー	H27.7.16 届出
C04	動体追跡陽子線治療の先進医療認可取得 動体追跡用飛程補償アタッチメント(短飛程治療用器具)	H27.9.17 承認
C03	新規人工手関節の開発と臨床応用 人工手関節(DARTS) ▲DARTS	H28.10.25 承認
C05	早期薬事承認取得に向けたゆるむ事のない新規人工股関節医師主導治験の加速化 人工股関節(AMU001)	H29.5.30 承認
C04	動体追跡陽子線治療システム Real Time Gating System for Proton Beam Therapy System (Real Time Gating System for Proton Beam Therapy System) 展開	FDA Approved 510(k) H29.12.26
C51	高適合・短時間施術を実現する、3Dモデリング及び3D積層造形を応用した カスタムメイド脊柱変形矯正用インブラントの開発・事業化 CVSスパイナルシステム	H30.12.19 承認
C37	復帰変異モザイク(Revertant mosaicism)を応用した先天性難治性皮膚疾患に対する自家培養表皮シート療法 ジェイス [®]	H30.12.28 承認
C43	脊髄損傷患者に対する自家培養骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与による細胞療法の薬事承認申請 ステミラック [®] 注	H30.12.28 承認
C55	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 SCOLIOMAP脊柱側弯モニタ	R1.9.4 承認



▲陽子線治療装置



▲人工股関節



▲ジェイス



▲ステミラック®注



▲SCOLIOMAP

人材育成

● 厚生労働省 臨床研究総合促進事業臨床研究・治験従事者等に対する研修プログラム

時間:2019年9月7日(土)/会場:北海道大学病院 臨床研究棟1F 大会議室 臨床研究・治験従事者に対する研修

● 北海道大学シーズ● 札幌医科大学シーズ● 旭川医科大学シーズ

時間:2019年10月26日(土)·27日(日)開催/会場:北海道大学病院 臨床研究棟1F 大会議室 上級者臨床研究コーディネーター養成研修

時間:2019年11月15日(金)開催/会場:北海道大学病院 臨床研究棟1F 大会議室 治験•倫理審査委員会委員研修

時間:2019年11月29日(金)·30日(土)開催/会場:北海道大学病院 臨床研究棟1F 大会議室 初級データマネージャー養成研修

時間:2020年2月19日(水)開催/会場:北海道大学学術交流会館 小講堂 第2回 TSMTP (Translational Science and Medicine Training Program) Symposium in Sapporo





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〉





東北大学病院臨床研究推進センター

一 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 一



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 CRIETOの役割 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

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 ● 「出口戦略」を視野に入れた開発支援 対応し、必要に応じて開発支援を実施しています。

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



● 開発プロセスにおけるトータルサポート



● ビジョン

- ・我が国随一の医療機器開発拠点
- 橋渡し研究ネットワーク東北地区中核拠点

強化のポイント ● シーズ育成機能の全国展開 ● 開発人材の育成・輩出 ● 治験推進と国際展開 ● 産学連携

4つの機能をもった実用化プラットフォームを構築

<u>東北トランスレーショナル・リサーチ・プラットフォーム(TTRP)</u>



オールジャパンでの橋渡し研究を牽引!





お問い合わせ

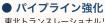
開発推進部門 | TEL: 022-717-7136 |

Email: review@crieto.hosp.tohoku.ac.jp



東北大学病院臨床研究推進センター

一 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 一





東北大学メディカルサイエンス実用化推進委員会



● 人材育成

- 橋渡し拠点間ネットワークモ
- ニタリングの取組との連携 PMDAとの包括連携協定
- 医療機器開発人材育成講座



● 臨床研究推進

● データセンターの取り組み

- ・ 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



ISO:9001取得に

ISO9001:2015認証 ※研究毎QMS体制構築

<現在までの実績>

データセンター内組織 状況分析〜手順書・マ ニュアル等の整備 特定臨床研究におけるQMP 制定及び文書変更管理シー の運用

· 特定臨床研究: 1件

支援 🕲 臨床研究推進センター

11部門 / 2ユニット

医師主導治験:1件

ISO9001:2015規格、2018年9月認証取得

申中IRR事業

soau velm -甌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

● 臨床研究監理センター(ACTO)の取り組み

● 東北大学病院における臨床研究に対する支援・管理体制

管理 臨床研究監理センター

- 臨床研究品質管理部門
- 被験者保護部門 保険外療養評価管理部門 教育部門

東北大学採択事業 2事業 (全5事業)

分野等、公募事業課題	東北大学の研究開発課題名	
多施設共同研究における事務局業務 支援システム仕様に関する検討	CRB事務局業務支援システムの検証と多施設共同研究への対応に関する研究	他、1課題 国立がん研究センター
非介入研究におけるセントラル倫理 委員会への基盤整備	非介入研究ガイドラインの普及を目指した検証と中 央IRBの基盤整備および運用に関する研究	他、2課題 東京大学・大阪大学

● オープン・イノベーション

東京分室が提供する具体的なサービス 東京分室では、国際部門、開発推進部門、臨床試験データセンター所属の専門家が常駐し、 医薬品・医療機器開発に関する疑問を解決に導きます。

コンサルテーション 企業が抱える品目や開発に関する悩みを自由に相談

開発ロードマップ相談 開発の最終段階である承認までを見据えた研究を進めるための相談

開発案件に対する目利き 企業が持っているアイデアや製品の実用性や市場価値の見込みなど

アーリーフィージピリティスタディ 開発初期段階での製品の有効性、安全性などの点から実行可能性を探る調査

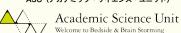
データセンター業務支援相談 最適なデザイン・統計手段・品質管理方法等のご提案

シーズ紹介 希望シーズを企業に紹介

その他、メディカルライティング、PMDA提出資料の作成支援、確認などは別途ご相談の上、承ります。

医工連携事業化推進事業/医療機器ベンチャー教育事業 ● ベンチャー企業人材への教育セミナーの実施 ● 医療機器ベンチャー支援事業の採択企業への開発支援

ASU(アカデミック・サイエンス・ユニット)



医療・健康現場「ほしかった」と言われる価値を創り出す

企業の方々が直接医療現場に入り、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きます。











	薬事産	₹認 実績		
	No.	研究題目	研究者	承認日 認証日
件	C-01	IVRによる高血圧根治術 – 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 –	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
件	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



お問い合わせ

開発推進部門 | TEL: 022-717-7136 | Email: review@crieto.hosp.tohoku.ac.jp |

筑波大学つくば臨床医学研究開発機構 (T-CReDO)

T-CReDOは、約300の研究機関が集積するつくば地区の世界的研究拠点のシーズを支援

筑波大学は、「橋渡し研究戦略的推進 プログラム」拠点として2017年に採択

B

Osaka Univ.



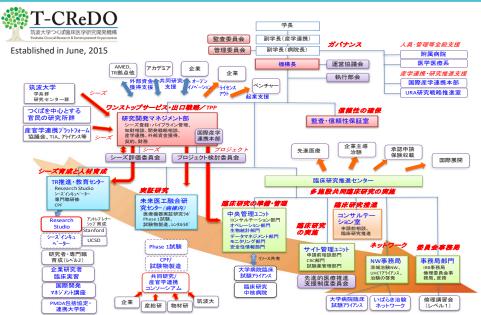
(2020.2.19) 出口戦略 基本は、シーズごとに国内外の臨床ニーズを踏まえたTarget Product Profile (TPP) を 策定し、オープンイノベーションの推進により早期技術移転を目指すことである。 探索研究 知財 基礎研究 (幾見) 先端医療(HAL, BNCT, 遺伝子治療、再生医療), 企業 基礎研究 医療シーズに関する 一ズに関する 創薬ベンチャー起業 新たな 出口戦略

海外展開の推進

知財・研究戦略相談から臨床開発・出口戦略までの充実した支援体制

医療機器会社R&D: 1

厚労省•PMDA: 5



創薬ベンチャー起業

- スタートアップの起業支援を強化。
- ベンチャーキャピタルから資金導入 し、筑波大学との共同研究を活性し、 「死の谷」を克服するための起業支援、 資金調達を実施。

パイプライン

- パイプライン(2020年2月現在)
 - 医薬品・医療機器・再生医療
 - 総シーズ登録数: <u>176</u> in A (探索研究): 112 in B (非臨床POC): 40 in C (臨床POC): 24

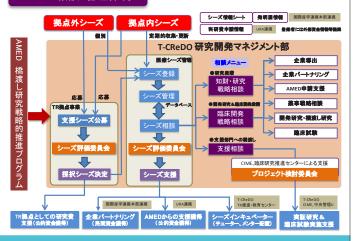
オープンイノベーションの推進

- 企業担当者との合同によるつくば「先端医療シーズ」パートナリング会議
- JST新技術説明会、バイオジャパン等での企業マッチング
- その他、個別企業等との組織的な連携体制構築に向けた協議 など

人材育成・イノベーションエコシステムの構築

- 医療版アクセラレーションプログラム「Research Studio」
- 大学院生から社会人まで幅広い層を対象にマネジメント人材を育成する 「グローバル医薬品・医療機器開発マネジメント講座」
- 薬事担当者を育成する「医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス講座」

シーズ相談・管理体制





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



Research Studio 2019 powered by SPARK





筑波大学













- 新薬は米国を起源とする製品が圧倒的に多く、<u>アカデミア</u> シーズとスタートアップが新薬開発の推進力となっている。
- 医薬品を始めとする医療製品は事業企画段階から世界市場を 視野に開発する必要がある。
- 起業チームの核となる**医療アントレプレナーが不足**しており、**。** 組織的な人材育成が急務である。

- 国内初となる医療に特化した11週間(+海外1週間)のアクセラレーションプ ログラム。
- るメンターを多数起用し、グループワークを通じて**製品<u>、事業</u>開発の要素を徹**
- Stanford大学SPARKプログラムやCalifornia大学San Diego校 (UCSD)と国際 展開を視野に連携。

主なメンターと講師陣







John York lobal ntrepreneur (IGE), Jacobs ngineering, UC San Diego

松本正

Kevin Grimes つくば臨床医学研究開発機構 (T-CReDO) の専門員 所薬開発 所導際経典 レギュラトリーサイエンス 臨床薬原学 循環器内科 額神経外科 警形外

Y. Jane Tseng
Director, SPARK Talwan, Science and To Jean-Jacques Yarmoff 森田裕 大野総会法律事務所 弁理士/博士(医学) **片田江舞子** 東京大学エッジェルン・ 津田真吾

中田雅之 会開会社で作品と一つ代表社員 長谷川宏之 野口昌克 安田研一

I-ザイ株式会社 取り **昌子久仁子** 三濹裕 井上智子 稲葉太郎 渕上欣司 山田雅信

山本信行 和氣泉



●アントレプレナーに必要な開発戦略・知 財戦略・ビジネスモデルなどの講義



●経験豊富な ●経験豊富なメンター、講師とともに ネスモデルを週1回ハンズオンにて構築

メンタリング・グループワーク



研究者の保有

する医療シーズ

メンタリング・グループワーク



標的製品 プロファイルの策定

rå 🌃 知財戦略

非臨床POC 保険償還 開発戦略 価値提案

国際展開

ビジネスモデル の構築 A III

ビジネスモデル 出口戦略

海外展開 資金調達

ピッチトレーニング



SPARK AT STANFORD

UC San Diego

■ 国内プログラム 2019年6月~12月の6ヶ月(筑波大学・慶應義塾大学)







STEP 2 メンタリング グループワー

STEP 3 ー ピッチ (英語)



● 海外プログラム 2020年2月 1週間 (UCSD)

●事業評価に耐えうるピッチ ●国際的ネットワークの形成 ●出口戦略を見据えた実践的計画 Research Studio 2019 Grand Prize

Research Studio 2018 Grand Prize

■ METCELA (筑波大学と共同研究)

-ズ:重症心不全に対するデバイス治療の限界



3Dマッピングを利用した 低侵襲心臟再生医療

すでに非臨床POCを達成し 資金調達開始



プログラムの成果

- 細胞投与技術の特許戦略 臨床開発デザインの具体化
- 国際展開ポートフォリオ

(筑波大学)

ニーズ:車椅子ユーザーの) 生活制限と、座位視線の 心理的な課題





起立動作支援とハンズフリ

プログラムの成果

顧客セグメントの明確化と米国市場でのポ テンシャル、ビジネスモデルの見直し。



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

University of Tsukuba 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





国立がん研究センター東病院の医師主導治験支援体制







安全情報システムNSADR



Office 365



DDWORKSを元に安全性情報を電子 的に取り扱うシステムを構築・導入

業務系システムをクラウドに移行

EDCはMedidata社 RAVE®を使用

医師主導治験に関する新たな取り組み

規制対応レジストリの有効活用:SCRUM-Japanレジストリ PMDAレジストリデータ活用相談開始(2019/04)

-- 9000第 大津モ

HH HER2大腸がん医師主導治験結果での薬事申請(2020年度予定) にレ ジストリデータを活用予定(おそらく本邦第一号となる見込み)

BUTTON KARD

医原主収出版 不依如第29

1ノでのコントロールデータ収集を協議中 • SCRUM-Japan RWDを新規FDA申請の参 考資料として企業側に提供

MEGA ME



Risk Based Monitoring



RBMに基づくモニタリング計 画書のDraft作成し検討中 RBMに対応したEDCモジュー ル(Raveの追加機能)を 検討中

→対象となる試験を選定したの ち手順書整備を実施予定

医師主導治験の実績

											赤字:アカテミア発シーズ
No	EPOC	薬剤	対象	phase	資金	研究代表者診療科	開始日	Status	学会・論文	IF	備考
21	1602	Tmab+Permab	大腸癌(HER2)	- II	AMED研究費	消化管内科	01/2018	登録中	ESMO 2019		
22	1702	Atezolizumab	肺癌(NSCLC)	II.	企業資金	呼吸器内科	01/2018	登録終了	ESMO 2019		本剤承認済み
23	1603	Rego+Nivo	固形癌	lb	企業資金	先端医療科	03/2018	登録終了	ASCO 2019 (pd), ESMO-GI 2019(ora I), JSMO 2019(ora I)		グローバルRCTへ
24	1701	Eriblin	大腸癌(V600E)	- II	AMED研究費	消化管内科	03/2018	登録中	ESMO 2018 (poster), ESMO open		
25	1703	Bini+Enc+Cmab	大腸癌(non-V)	II .	AMED研究費	消化管内科	05/2018	登録中	ESMO 2018 (poster) 、ESMO open		
26	1704	TAS116+Nivo	固形癌	1	企業資金	先端医療科	06/2018	登録中			
27	1705	Nivolumab	消化器TMB-H	II .	企業資金	消化管内科	09/2018	登録中	ASCO GI 2019		
28	1706	Pembr+lenva	固形癌	- 1	企業資金	先端医療科	10/2018	登録終了	ASCO GI 2020		
29	1707	Nivolumab	血液腫瘍	II	企業資金	血液腫瘍科	10/2018	登録中			CROへ外注
30	1802	Atez+CRT	食道癌	- II	AMED研究費	消化管内科	11/2018	登録中	ASCO 2019(poster)		CROへ外注
31	1710	Pembro+ram	肺癌(adj)	- 11	企業資金	呼吸器外科	07/2019	準備中			CROへ外注、治験届け済み
32	1711	Nivolumab	職業性胆道癌	- II	企業資金	肝胆膵内科	04/2019	登録中			CROへ外注
33	1803	FCAR-CD20	リンパ腫	I (FIH)	AMED研究費	血液腫瘍科	05/2019	登録中			
34	1708	Cabozantinib	大腸癌(MET)	- II	企業資金	消化管内科	05/2019	登録中		П	
35	1804	Tocilizumab	膵癌	- 1	AMED研究費	肝胆膵内科	05/2019	登録中			GAPFREE1 治験届け済み(DMは外注)
36	-	Nivo+Lenvatinib	甲状腺癌	lb	企業資金	頭頭部內科	04/2019	登録中			他ARO(支援部門の支援なし)
37	1709	PIT	食道癌	П	企業資金	消化管内视鏡科	06/2019	登録中			PIT先駆け指定 治験届け済み(モニター、監査は外注)
38	1805	TAS-120	固形癌(FGFR)	П	AMED研究費	消化管内科	06/2019	登録中	ASCO 2019 (poster)		
39	-	Brigatinib	圖形癌	П	AMED研究費	呼吸器内科	07/2019	登録中			CROへ外注(支援部門の支援なし)
40	1806	DS8201a	固形癌(HER2)	- II	AMED研究費	消化管内科	08/2019	登録中	ESMO 2019		
41	1901	Nivo+PIT	食道・胃癌	lb	企業資金	消化管内科	10/2019	登録中			CROへ外注
42	-	Darolutamide	唾液腺癌	П	企業資金	頭頭部內科	11/2019	登録中			CROへ外注(支援部門の支援なし)

2018年度開始(治験届数) 10試験(青)、2019年度8試験(緑)

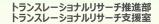
国立がん研究センター東病院 トランスレーショナルリサーチ支援体制

研究監査室

臨床研究支援部門 トランスレーショナルリサーチ推進部 トランスレーショナルリサーチ支援室

病院長





トランスレーショナルリサーチ推進部 部長:土原一哉

トランスレーショナルリサーチ支援室

室長:谷口浩也

トランスレーショナルリサーチ支援:15名

• Research Manager: 6名 • Data Manager: 6名 研究試料の管理支援:3名

基礎研究からの臨床応用、あるいは臨床的な疑問を解決するための基 礎研究の実施については、トランスレーショナルリサーチ(TR)研究が 不可欠です。がん個別化治療(Precision Medicine)や網羅的ゲ ノム解析の急速な進歩とともに、TR研究の重要性は高まっています。

倫理審査事務室 産学連携支援室 臨床研究支援部門 研究企画室 研究計画推進部 薬事管理室 研究推進室 一夕管理室 生物統計室 安全管理室 システム管理室 TR推進部 TR支援室 機器開発推進部 機器開発推准室 研究実施管理部 CRC室 治験事務室

研究制物の管理支援

人試料を用いたTR研究においては、「質の高い」検体が解析結果の信頼性 および臨床応用への鍵を握っています。国立がん研究センター東病院および 先端医療開発センター(EPOC)柏キャンパスでは、検体試料管理支援 チームが研究者による試料や個人情報の適切な管理を支援しています。



令和2年3月より、新しい研究試料管理システムが稼働し、試料の利用目的に応じた採取・管理レベルを設定し、高い品質が求められる検体には、採 取・処理・保管について中央管理を導入しました。

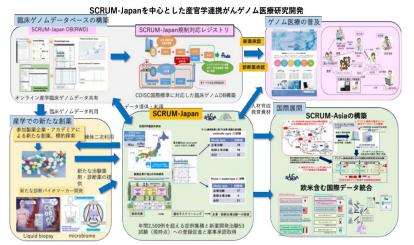
本TR支援室では、主に多施設共同臨床研究を中心に、緊密な基礎 - 臨床医学の連携、産学連携が可能となるような研究支援を行っています。また、信頼性の高い研究結果を臨床現場に届けるために、臨床データや検体の管理、網羅的解析による莫大なデータのマネジメントを行っています。

R研究支援

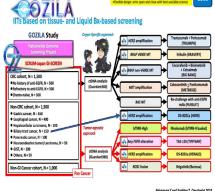
産学連携全国がんゲノムスクリーニング事業「SCRUM-Japan」は、国立がん研究センターと全国約200の医療機関および10数社の製薬企業との共同研究により、がんの遺伝子異常に合った治療薬

座子座房主国かんプロスクリーニング事業「SCRUM-Japan Id、国立かん研究とグラーと当動り2000世級機関のよび10数柱の製業企業との共同研究により、かんの地位子業界に合うた治療業 や診断薬の開発をアカデミア/臨床現場/産業界が一体となって目指すプロシェクトです。 SCRUM-Japanで収集し、データベース化したがんゲノム情報と臨床情報は、参加医療機関や参加企業に制限共有されており、開発治験の登録促進のために活用されているほか、各々の機関において がん医療の研究・開発のために利用されています。現在では、腫瘍組織検体によるNGS解析に加えて新規導入したctDNA解析(リキッドバイオプシー)によるスクリーニングが本プロジェクトの主体とな りつつあり、リキッドバイオプシーの結果に基づ、治験も数多く実施しています。

また、希少がん・希少フラクションにおける既存治療の効果や生存に関するレジストリデータを承認申請資料の治験対照群として活用できるものにすることで、対象患者が少なく比較試験の実施が困難な 集団に対する医薬品開発の促進につなげることを目指しています。



リキッドバイオプシーの導入:2017年12月~



現在、TR支援室では13試験を支援中で、毎月の症例登録数は約500例にのぼります。 本年度は、SCRUM-Japan第3期が開始となり、呼吸器グループ(LC-SCRUM)では特に1st lineでの治 療開発を目指した新しい試験が開始となり、国際展開の一環として台湾からも症例登録があります。 消化器グループは、臓器横断的な展開に対応するため対象臓器を固形がん全体に拡大し、リキッドバイオプシ・ メタゲノ人解析のモータリングを中心としたMONSTAR-SCRFFN研究が開始となりました さらにリキットバイオブシーによるがんの早期発見や術後モニタリングを目的としたCOSMOS試験、 CIRCULATE-Japan研究など新たな試験の試験も開始となります。

登録状況(2月末時点) 1 SCRUM LC-SCRUM (Sq&NSq) 454/450例 2019/5/23登録終了 MONSTAR SCREEN 265/2000例 登録中 LC-SCRUM 1566/2500例 201 登録中 LC-SCRUM Small 1011/1000@ 19 要線中 LC-SCRUM IBIS研究 1017/1000例 LC SCRUM リキッドバイオブシー研究 SCRUM-Japan 疾患レジストリ研究 593/2000例 登録中 SCRUM-Japan 免疫関連遺伝子発現のプロファイリング研究 解析中 消化器癌リキッドバイオプシー研究 (GOZILA) 2621/4000例 登録中 大腸癌HER2スクリーニング研究 HM-SCREEN 01研究 GI SCREEN 付随研究 01 83/200例(検査数:72) 12 14 COSMOS-CRC-01 Study 22 2020/1/20登録開始

また、当室での本年度の新たな取り組みとして、SCRUM-Japan研究に対する 患者・市民参画(Patient Public Involvement)活動を開始しました。



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ー

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

革新的医療技術創出への取り組み(1)

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

拠点の方向性

拠点のミッション

新たな治療法の確立をめざすことを理念とし、科学的、 倫理的配慮に基づいて臨床試験を円滑に実施することを 目標に掲げる。

複数の医師主導治験を同時に遂行する体制を整備し実施 すること、若手人材の育成に 注力し、臨床試験の成果を 社会へ還元することを目指す。



■ 千葉大学ARO拠点としての方向性

■ しっかりとした根拠データに基づく

リポジショニング

- ✓ 現行テーマの開発を推進(G-CSF、シクロスポリンA、メトホルミン
- ✓ 研究活性化のため、競争原理と研究費支援策の充業
- ✓ Device-DDSの視点で新発想のリポジショニング
- ■ネットワーク、連携を強化

3. 革新的医療機器・医療技術

- ✓ 現行テーマの開発を推進

(重粒子線、経皮膚電気刺激装置、IPS-NKT、新規アルキル化剤) ✓ メドテック・リンクセンターを核にベンチャーから大企業が医療現場で協働 ✓ 異業種間交流で、全く新しい着想から開発シーズを創生

■ 多様な支援経験を活かす

2. 再生医療

- ✓ 現行テーマの開発を推進(NKT、LCAT、IMSUT-CORD) 薬事エキスパートを招聘し、薬事相談を充実
- ✓ 薬事エキスパートの養成・輩出
- ■得られた成果を医学・医療の発展に

4. エビデンスに基づいた提言

✓ 得られた成果を "ガイドライン" として発信 ✓ そのための人材をPMDAなどとの交流で養成し 全国に輩出

難治性疾患をはじめ未だ医療満足度の低い領域に対してあらゆる手法をもって挑み、 内外の研究機関、企業などから関係者が集まり英知を集積させる「場」を形成することで、 患者さんに対して新しい治療法を着実に発信していく。

病院理念

人間の尊厳と先進医療の調和を目指し、臨床医学の発展と次世代を担う医療人の育成に努める

明日を担う人材の育成

当院では、次世代を担う人材を育成するため2012 年より理系修士新卒者の雇用を開始し、 積極的な リクルートにより継続的に採用してきている。

新卒入職者は、初年度の1年間を研修期間とし、 2年目に正式配属となる。初年度の研修カリキュラム は、1ヵ月の座学研修と約3ヵ月間毎のローテート OJT研修(計4ヵ所)で構成される。OJTを実施する 部署は主に、企画調整室、モニタリング室、データ マネジメント室、IRB事務局、CRC室である。

2019年度は、臨床試験部在籍の理系修士新卒者は 20名程度である。医師主導治験の支援業務に あたっている。

近年は新卒で入職した先輩職員が若手の指導に あたるというサイクルが確立し、「教えー教えられる 風土」が定着しつつある。

■ 屋根瓦方式の教育・研修

● 2012年



臨床試験部は40名程度。企業出身者が多 い。1つのプロジェクトに殆ど全員が関与 していた。新卒者の直接指導を40~60代

● 2015年



新卒者の雇用開始から3年経過し、2015 年度には3本の医師主導治験を開始した。 新卒者の採用を毎年実施した。企業へ転 職する者も出たため新しいキャリアプラン 策定を行った。

● 2019年



2019年4月時点で臨床試験部は約100 名。うち新卒入職の職員は20名程度。 2019年度は約10治験の実施・準備を行っ ている。医療技術専門職(新規職位)として これまで7名が昇格した。3~7年日の理系 修十新卒者が1年目を直接指導するとと もに、メンターとしての役割も担う。

キャリアパスとして、医療技術専門職(医療職1)への昇格が可能である。 附属病院臨床試験部は医学研究院での講座を持ち、大学院での学位取得が可能(取得者5名、 うち臨床試験部スタッフ2名)である。



千葉大学医学部附属病院

問い合わせ先

加賀山 祐樹 TEL.043-226-2737 E-mail kagayama@chiba-u.jp



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

革新的医療技術創出への取り組み(2)

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

組織力を活かした支援

人材の充実により組織力が高まり、複数の治験を同時にマネジメントする体制が強化された。

その一例として、治験の準備段階において極めて重要なステップとなるプロトコル策定手順をリスク管理の観点に照らして整流化し、運用している(右図参照)。

各"Step"では、関係各部門より専門的視点からチェックをおこない、Step会議を実施してより良いプロトコルに仕上げていくフローとなっている。

修士新卒者(3年〜7年目)のスタディ・マネージャーを中心とし、現在約10治験を並行して進めている。

■ プロトコル作成の手順

骨子の検討・確定 ロードマップの確認



✓ 各STEPにおいて、「プロトコル検討会議」を開催する。

Step2

- ✓ ARO各部門から事前に疑義を収集し、プロトコル記載変更は合議にて決定する。
- ✓ 収集した疑義をQ&Aシートにまとめ、変更対照表として保管する。



適切に版管理がなされ、申請後の調査等への対応がスムーズになる。

Step3

背景、適格基準、 治験スケジュール

等の検討

「事前の疑義収集⇒合議による決定」のサイクルを回すことにより、議論の戻りを防ぐとともに 透明性が保たれる。

Step会議においてプロトコル変更案が議論されるため、チーム全体で情報が共有される。

医師主導治験

■ 千葉大学AROで支援している医師主導治験

						, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	
区分	2014年度	2015年度	2016年度	2017年度	2018年度	2019年度	2020年度
薬							\rightarrow
薬							\rightarrow
薬							\rightarrow
薬							\rightarrow
機器					1		
薬							
再生							\rightarrow
機器							\rightarrow
機器							\rightarrow
薬							\longrightarrow
薬							\longrightarrow
再生							(,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,
再生							
機器							(mmm)
	葉 葉 葉 機器 葉 म生 機器 葉 葉 再生 機器	菜 菜 菜 株器 菜 門生 機器 機器 菜 菜 再生 再生	菜 菜 菜 機器 機器 機器 機器 乘 再生 再生 再生	菜 菜 機器 機器 機器 機器 標路 標路 標路 標路 標路 東 葉 東 東 東 東 東 東 東 東 東 東 東 東 東 東 東 東 東	菜 菜 機器 機器 機器 機器 票 票 年 集	菜 菜 機器 機器 機器 葉 菜 再生 再生 再生	 菜 菜 機器 機器 機器 業 菜 再生 再生 再生

★ ARO機能提供シーズ

《多様な試験内容、支援形態に対応》

- ✓ 近年では医療機器、再生医療等製品の開発シーズも増加している。
- ✓ AROとしての実績を積み、拠点外から包括的支援の依頼が増加している。



千葉大学医学部附属病院

問い合わせ先

加賀山 祐樹 TEL.043-226-2737 E-mail kagayama@chiba-u.jp

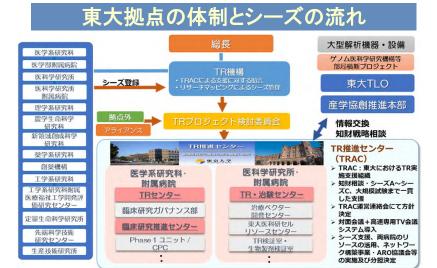


2020.1.20現在



東京大学拠点 支援シーズ紹介

2019年度橋渡し研究戦略的推進プログラム



医学部附属病院と医科学研究所が共同 でTR推進センター(TRAC)を設置

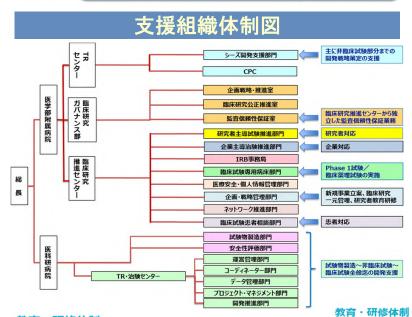
両機関においてシーズ開発を支援する 組織、設備を整備し様々な業務の支援 を実施

支援の実績(累積)

医師主導試験:17件 製造販売承認:4件 保険償還:3件 その他製品化:3件

2019年度支援シーズ: 121 (拠点外シーズ: 35)





教育・研修体制

- 臨床研究者における研究倫理や利益相反の知識不足
- 臨床研究の研究者教育不足 統合倫理指針・臨床研究法への対応
- 医療法上の臨床研究中核病院への対応
- 研究倫理セミナー(含利益相反)の内容の充実と機会の増加

- 医学生と一般職員の教育 個人情報等e-learningの強化 各種職種に適合させた複合学習を学習管理システムCREDITSを構築して運用 倫理申請システムとCREDITSの倫理教育歴自動データ連携⇒認定証
- 一名前教育>
 不終講覧金融研究・必修化 ・経講覧金融ビクーグルーカルクラーケノップ・必修化(デキスト作成) ・協味研究者育成プログラム(臨床度学刊):医学生・研修を用に関連

- <対面指導> ・臨床研究者対面招導(ガイダンス・コンワルテーション) ブロトコール作跡、説明可変文書等 ・臨床研究音楽員会委員招導 ・臨床研究指導質説明会
- <選演> ・臨床研究推進しクチャーンリーズ(東大主義:甲億越アライアンス加 ・東大貞院臨床試験セミナー等 シンポジウム

お問い合わせ先:

東京大学医学部附属病院 TRセンター:

Tel: 03-5800-9070 / E-mail: trc@h.u-tokyo.ac.jp

東京大学医科学研究所附属病院 TR・治験センター: Tel: 03-5449-5462 / E-mail: dctsm@ims.u-tokyo.ac.jp



複合学習システム「CREDITS」による教育研修歴一元管理²

必修内容



hd

- 臨床研究者や教職員の研究倫理や利益相反・研究の知識・理解の充実 ICT教育(e-ラニングやビデオライブラリー)で他施設からの受講可能へ臨床研究の実施に関する知識の向上で質と信頼性を確保
 - ⇒研究レベル(観察研究・特定臨床研究)・専門性で履修必須範囲を分けている
- · CREDITS全体使用者 5904名
- 東大全体:3609名(東大病院:3524名、東大医科研:59名、その他:26名) 2019.01時点

東京大学医学部附属病院 臨床研究推進センター: Tel: 03-5800-8743 / URL: https://www.ut-crescent.jp/

臨床試験を実施するための施設:臨床試験専用病床(P1ユニット)



【実施可能な試験】

第1相試験、患者での臨床薬理試験

【主な実績】

企業治験(生物学的同等性試験) 医師主導治験(単回投与·反復投与)

自主臨床試験(医療機器)

企業治験(ベンチャー企業のFIH試験)

(臨床研究専用MRIを用いた安全性評価有)

企業治験(製造販売後臨床試験)

企業治験(臨床薬理試験)

医師主導治験(食事の影響試験)

医師主導治験(FIH試験)

企業治験(第 I 相試験)

医師主導治験(薬物動態試験)

企業治験(第Ⅲ相試験)

自主臨床試験(医療機器)

試験物を製造するための施設





分子ライフイノベーション棟:事業化を促進する産官学民協働拠点



国内外の企業等との共同研究の推進

産学連携研究の創出 外部資金獲得 大規模先端装置の共用化 研究に係る信頼性の確保

メディア発信・広報活動 海外研究機関等との交流

研究の加速化 開発期間の大幅な短縮







大村光代*1、伊東かおり*1、稲垣悦子*1、松嶋由紀子*1、中川敦夫*1、 神山圭介*1、和田道彦*1、三浦公嗣*1、副島研造*1、佐谷秀行*1

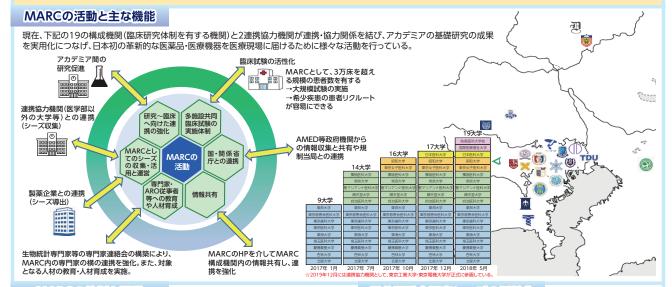
*1廖應義塾大学病院 臨床研究推進センタ

首都圏ARコンソーシアム

(MARC: Metropolitan Academic Research Consortium)の取り組み

要約

現在、医学部を擁する大学は全国に81大学あり、私立医科大学の大半は首都圏に集中している。国立研究開発法人、公立大学、歯学系大学等をはじ めとする臨床研究機関や、薬学・理工学系大学、並びに薬学部や理工学部を有する医療系基礎研究を実施している大学も首都圏に集積しているが、 機関間や研究者間で数多くの協力・連携が行われてきたものの、経験やノウハウの蓄積、情報共有を図る包括的な仕組みがなかったため、研究成果 の実用化に向けた臨床試験・治験の加速や効率化に繋げることが出来ていない。この状況を鑑み、首都圏に集積するアカデミアの優れた研究成果を もとに革新的な医療技術や医薬品・医療機器を効率的かつ持続的に創出する体制構築を実現するため、各大学が有する機能を活用した非臨床・臨 床一体型の橋渡し研究支援体制を構築し、人材育成、情報共有等を目的とする首都圏ARコンソーシアム(MARC)を発足した。(2017年1月設立)



MARCの体制と運営

年1回の総会、四半期ごとに開催の運営会議に加え、4つのワーキンググループにより具 体的な課題に関する調査や連携推進の議論を行っている。

WG1:体制整備WG

構成機関が有する機能(臨床研究推進・支援部門の有無、 PM、DM、CRC等の有無等)につき調査を行い、MARC内で補完、支援、協力が可能であるかについて検討する。

WG2:シーズ発掘WG

各構成機関がどのようなシステムで基礎研究(シーズ)把握をし、大学としてどのような支援をしているか調査・情報共有し、優秀な基礎研究成果が臨床向けて速やかに推進できる ような仕組みの提案を行う。

WG3:教育·人材交流WG

各構成機関における、「基礎研究の重要性、基礎研究から医 電子の表現である。 電子の表現である。 電子の表現である。 電子の表現である。 電子の表現である。 電子の表現である。 での人材育成、人材交流の可能性について検討、提案を行う。

WG4:臨床研究WG

各構成機関における臨床試験の計画立案、多施設共同治験 を含む臨床試験の実施協力体制の構築などに関して検討、

■ コンソーシアムの最高議決機関● 事業報告と事業計画の決定 ●構成機関および連携機関の参加承認 原則、年1回開催 事業計画の企画・運営ワーキンググループおよび分科会の 設置・廃止 事務局 ___ ンググル (WG) 特定の課題について 調査・計画推進をする。 特定分野において 専門的な議論を行う

シーズ発掘と企業連携

1.橋渡し研究シーズの発掘

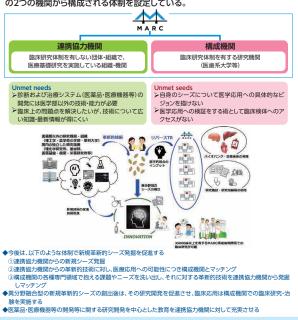


2. MARCとしてのシーズ発掘・収集と企業連携

- ◆企業連携を希望するシーズの発掘に着手 (薬機法に基づく医薬 ▼止失地球や布温学 シマースの北地にはす (MR放広に歌う)と医験 品・医療機器等だけでなく、新規製剤や新規技術等含む)現在、約 40課題が登録済 ◆企業連携希望シーズリストの配布 ◆各製蒸足業の研究内容(Wish list)をもとにシーズとのマッチン
- グの機会を創出する MARC 製萃企業等

異分野融合研究シーズの活性化

MARCは設立時より、構成機関(臨床研究体制を有する研究機関(医歯系大 学))と連携協力機関(理工学・薬学・農学等の大学・組織、独立した研究機関等) の2つの機関から構成される体制を設定している。



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:首都圏ARコンソーシアム (MARC) 事務局 (E-mail:marc-jim@adst.keio.ac.jp, TEL: 03-5363-3961)

慶應義塾大学における異分野融合型研究開発の取組み

要約

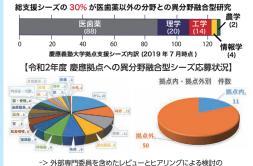
首都圏ARコンソーシアム(MARC)を活用した異分野融合型シーズの発掘及び開発支援を行うとともに、様々な教育・人材育成プログラムを実施す ーニーー ることで研究者や各施設のURAの医薬品・医療機器等の医療用製品の開発(支援)能力を底上げし、さらに慶應義塾大学拠点の異分野融合型研究開 発支援体制を強化する

これまでにない革新的医療シーズの創出を実現することを目指す。

慶應義塾大学の異分野融合型研究プラットフォーム



異分野融合型シーズの育成状況



結果、拠点内4課題、拠点外20課題を採択

2. 異分野融合型研究開発を加速するための教育

首都圏ARコンソーシアム (MARC) を活用した異分野融合型研究開発の推進

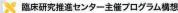


国際共同研究・臨床試験

・IMESでのTRサポートシステムの情報収拾 ・コラボレーションについての議論開始

2019年10月 - 2020年3月 2020年4月 - 2021年3月

IMESより東京に講師を 招聘してワークショップ開催



- 1. 各種教育セミナー(年4回程度) 知財·薬事·臨床研究·医薬品医療機器開発概要
- 2. 異分野融合シンポジウム(年1回) 異分野融合型開発の先行事例紹介による -ススタディ含む総合シンポジウム
- ーズマッチング会 (年2回) シーズの利用価値創出・ニーズの理角 異分野チーム形成・ネットワーキング
- 4. 短期集中講座 (1回) 研究〜開発〜ビジネス化の理解(事業化経験者による 全体像学習、薬事戦略、保険償還戦略、事業化戦略等)
- 5. 臨床現場観察など (必要に応じて) 現場(ニーズ)の理解

研究者のみならず各施設の URA も啓発し、 URA の医療シーズ支援能力開発も支援する

MARCを活用したプログラム構想

- 1. シーズ発掘ワーキンググループ 構成機関と連携協力機関の間の定期的な情報交換やマッチングの機会を創出し、新規シーズ創出の機会を提供
- ・MCA おい 新規シーズに関しては、慶應拠点で研究開発を推進し、 企業との連携も含めた支援を行っていく。臨床ステージ まで行ったものに関しては臨床研究WGが中心となり、
- 医師主導治験等の実施を進める。 ・教育・人物文派ルー・インフルーン 現在年1回の「臨床研究合同研修会」や年2回の「トビッ ク講演」に加え、連携協力機関を対象に、臨床研究開発、 薬事、PMDA相談等に関する教育の機会を提供し、構

成機関との交流の機会を創出していく。

4. 新規ワーキンググループ設立 構成機関(臨床現場)のニーズや課題に関するセミナー 等により連携協力機関に新たな情報提供の機会を創出

3. 異分野融合型研究開発の支援体制強化



ポストン(IMES) 訪問もしくは東京(慶應) 訪問・コラボレーション促進のためのミーティング

2021年4月 - 2022年3月

国際共同研究・臨床試験

IMESより講師を招聘して シンポジウム開催

慶應TR部門ボストン(IMES)視察 (2020/1/26-1/31)



NIH アメリカ American Heart Association 大部語RM框 IPTAVE One brave idea 7500万千元 Massachusetts Institute of Technology HARVARD MEDICAL SCHOOL MEDRC MIT 人材教育 医療機器開発 医工学/臨床研究 ビジネス/起業支援

Harvard/MIT IMES

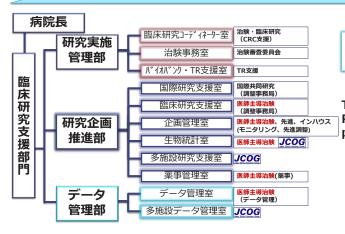
慶應義塾大学病院臨床研究推進センター Keio University Hospital Clinical and Translational Research Center (CTR) 問い合わせ先: TEL 03-5363-3474 (内線 63744) / Mail: info-tr@ctr.hosp.keio.ac.jp



国立がん研究センター中央病院

臨床研究支援体制

国がん中央 臨床研究支援部門



総勢約124名体制 からなる支援体制

TR研究~Phase I (FIH) ~ Phase IIIへ至る、あらゆる phaseの臨床研究に対応

国がん中央の特色

- ●TR研究~Phase I (FIH) ~III における一貫した開発体制と実績
- ▶FIH, Global FIH実施件数増加
- ▶アカデミアシーズFIH導入
- >研究所と中央病院が共同でTsukiji TR-boardを開催。TR研究・POC取得体制の充実

35

25

20

15

10



●ゲノム情報に基づく治療開発推進

> フロントラインNCCオンコパネルの先進医療

ストリ研究+バスケット医師主導治験 ▶受け皿試験:患者申出療養による、複数企業、

➤ MASTER KEYプロジェクト:希少がんのレジ

複数薬剤(適応外)のプラットフォーム試験

Total no. of FIH trials

●医師主導治験の支援体制と豊富な実績

- ▶ 現在医師主導治験20試験を支援中
- 支援内 支援外 臨床研究中核病院承認 7 1 $\overline{1}$ 早期・探索的臨床記 験拠点事業採択 3 2 0 1111
- ●日本最大の臨床試験グループである 日本臨床腫瘍研究グループ

(JCOG) の中央支援機構を担う

JCOG 基盤的研究費+監視 JCOG管理会議 国立がん研究センター 中央病院 臨床研究支援部門 + NPO-CORE 計548 運営委員会 中央支援機構 病理、葉事・保険 R、臨床研究専門闘 患者参画、PRO/QOL、ゲノム医 体 16 専門領域別グループ 188 参加医療機関 83試験 登録中 47 追跡中 28 準備中 11 707 施設 (診療科)

● 他機関向けコンサルテーション

各種コンサルテーション

国立がん研究センター中央病院臨床研究支援部門は、国際
共同研究
共同研究に関するコンサルテーションや先進医療の申請を予
先進医療
デャー企業を対象としたコンサルテーションを行っております

◆ 国際総体研究・ソールテーションを行っております

◆ 国際総体研究・ソールテーションを行っております

- ◆ 国際臨床研究コンサルテーション ◆ 先進医療コンサルテーション ◆ 医療系ベンチャーコンサルテーション
- 国立がん研究センタ 中央病院 National Cancer Center Hospital



国立がん研究センター中央病院

際共同研究の推進

国際共同医師主導治験 ~アジア各国における薬事承認を目指す~

Case1:アジア4カ国での国際共同医師主導治験(PATHWAY) GCP準拠のregistration-directed clinical trial(医師主導治験) ~アジア地域に多い閉経前乳がん患者に対する治療開発~

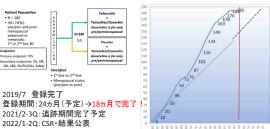
ClinicalTrials.gov Number: NCT03423199

- ◆ プラセボ対照ランダム化二重盲検試験(第Ⅲ相試験)
- ◆ 予定登録数: 180例
- ▼ 7/上 2 (8) (以 10077)参 参加国:日本、韓国、台湾、シンガポール◆ 製薬企業より治験薬・ブラセボ・研究費の支援を受ける
- ◆ NCCHの役割:試験全体のsponsor

Case2:アジア3カ国での国際共同医師主導治験(準備中) GCP準拠のregistration-directed clinical trial (医師主導治験) ~アジア地域に多いXがん患者に対する治療開発~

- ◆ 単群・非盲検試験(第 II 相試験)
 ◆ 予定登録数: 30例(バイオマーカースクリーニング: 450例)
 ◆ 参加国: 日本、マレーシア、ベトナム
 Xがんはアジアを含む特に低~中所得水準の国や地域の患者数が多い

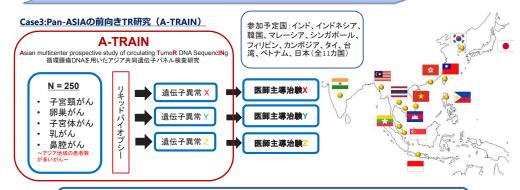
◆ 製薬企業より治験薬・研究費の支援を受ける ◆ NCCHの役割:試験全体のsponsor



. マレーシア、ベトナムと連携予 定 上 Xがんが多い 研究者/支援組織とネット リーク構築済み 治験コストが比較的安価 国として治験基盤整備に力 を入れている 結果がよければ医師主導 or 企業主導の第III相試験へ

参加国全ての国における、適応拡大申請を目指す 日本 118 韓国 31, 台湾 25, シンガポール 11 ★ □ ★ 国別の症例登録数;

アジアにおける国際共同研究戦略構想



薬事承認を目指した国際共同医師主導治験の実施につなげる

- -カー(遺伝子異常、蛋白発現、等)に基づいた試験を実施
- 治験基盤が成熟した国を中心に徐々にネットワークを拡大し、アジア全体で迅速な患者登録を目指す

アジア圏での企業治験 (Early Phase) 参画推進

Asian Oncology Early Phase 1 Consortium



PMDA-ACT (PMDAアジア医薬品・医療機器薬事トレー ニングセンター) への協力

PMDAとの連携

タイFDAにおけるSAKIGAKEセミナーでの講演(2018/7) ンマーFDAにおけるSAKIGAKEセミナーでの講演

(2018/10) PMDA国際共同治験セミナーでの海外規制当局職員の病院訪 問の受入れ(2019/1, 2020/1)









各国のPhase 1センターの連携により、 アジア発の開発や、欧米・アジア同時開発が 恒常的に行われる基盤を構築

CUHK, NCCH, NCCS CUHK, NCCI Japan, Talwan



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



Real World Evidence創出のための取組み

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 センター長 安藤



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

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

全12施設での議論の開始

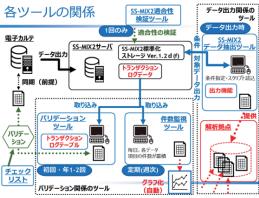
SWG1 → 具体的な想定研究課題を設定

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

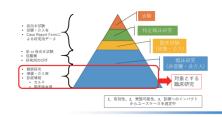
各施設のデータベース等の仕組みを画一化するのではなく、 - 定以上の品質のデータが集約出来るようにすることを目指す

SWG1の取り組み状況と各PJの構成と活動





臨床研究の分類と対象とするデータ



医療情報部門とAROをつなぎ成果を出す人材の育成



MID-NETの手法を活かした品質管理



名古屋大学における計画



SWG2の取り組み状況について

SWG2で取り扱う議案

・ 人材育成(キャリアパス含む)必要性についての議論
・ 具体的な教育方法・内容の議論

確認事項 SWG2の2つの課題について、以下の2つに分けて議論を進めることを確認

SWG2-A ・本事業で進めるべき人材育成の範囲 ・具体的な教育方法・内容の検討(教材、OJT、セミナー、見字会)

・人材育成方針(キャリアバス含む)について協議し、各病院において本事業で必要とする人材が継続的に確保できる仕組みの構築へ繋げる

SWG2-Bのこれまでのまとめ









異分野融合型シーズの発掘と育成

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター

異分野 (医歯薬以外)

KURI ÎACT

● 京都大学

- ・工学研究科 ·情報学研究科
- ・農学研究科 ・理学研究科
- ・化学研究所 · 生命科学研究科
- ・防災研究所 ·iPS細胞研究所
- ・ウィルス・再生医科学研究所
- ・白眉センタ-

● 医学部を持たない大学

- ·福井県立大学 ·静岡県立大学
- · 奈良先端科学技術大学院大学
- ・同志社大学
- · 京都工芸繊維大学 ・京都府立大学
- ・立命館大学
 - ・龍谷大学
- · 滋賀県立大学
- 関西大学

● 医学部を持つ総合大学

- ・大阪市立大学 ・福井大学
- 三重大学 ・金沢大学
- ・長崎大学 ・岐阜大学
- ・鳥取大学 ・富山大学

応募・採択結果

● 拠点内外の応募・採択数



申請区分別の応募・採択数



育成

パラレルキャリア プログラム

採択された研究者を対象とした マネジメント+ワークショップ

個別面談

- ・2019/12/4~12/11で実施
- ・各研究課題に対して1時間~2時間
- ・フォーマットに沿って研究内容を説明
- ・PM+コンサルタントでディスカッション

ミニ講義+ワークショップ

期待される効果

- ・医療応用を検討中の新たな研究者を誘引
- ・共同チームによる競争的資金の獲得
- ・企業への早期導出

	医薬品 🛞	医療機器 🔊
メンター	製薬企業出身者、KURA、iACT	HiDEP講師、KUMBL
第1回	異分野連携・融合を基盤とする 医薬品研究開 (12/20)	医療機器の事業化 (12/6)
第2回	産学連携と知的財産 (1/17)	医療機器の知財 (1/24)
第3回	京都質量分析研究会	医療機器の薬事 (2/3)

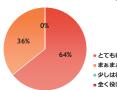


マッチング

- ・工学研究科/立命館大学→外科
- ・奈良先端科学技術大学院大学→専門医
- ・交流会 (工学研究科/情報学研究科/臨床医)

研究者からのフィードバック

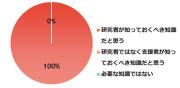
● 講義とワークショップはあなたの



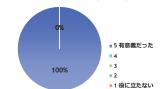
- ご研究に役に立ちますか?(n=14)
- とても役に立つ ■ まぁまぁ役に立つ ■少しは役に立つ ■ 全く役に立たない
- 個別面談の機会はどの程度が 好ましいですか?(n=13)



● 講義内容は、医薬品・医療機器開発に 必要な知識?(n=14)



● 個別面談のディスカッションは 有意義でしたか?(n=13)



<課題>

- ✓ 最新の治療や診断に関する情報が不十分
- ✓ 医療応用先 (ニーズ) の模索
- ✓診療科医師が異分野からの研究にどこまで関与できるか?
- ✓診断薬の開発で疾患との関連性が不明

くご意見など>

- ✓ 自分で勉強するよりも簡便に有用なコメントが得られる
- ✓ 製薬会社の方の本音が聞けて良かった
- ✓ 産学連携を今まで行ったことが無く、非常に参考になった
- ✓ 具体例の提示等、難しい内容が多いと感じた

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/

INCT



シーズ・ニーズマッチング

京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター

医療機器開発企業

- ・自社開発製品に対する医療現場での医療従事者に よる使用に関する調査
- ・製品に関するニーズ調査

ベンチャー企業

- ・臨床ニーズ調査
- ・製品に関するニーズ調査

異分野からの研究者

- ・特に小児において、XX治療のニーズがあるのか、 また、現在の問題点は何なのか?
- ・ヒトのXX治療における自然免疫系のかかわりの実 情(分子生物学的メカニズム)
- ・自身が持つ技術をXX治療に活用したいが、ニーズ があるか?

アカデミアとの医療開発を目指す企業・研究者



-ズ

最先端の医療・研究を実施する医師







新たな視点を導入し成果を最大化

● 連携先の探索

- ・臨床ニーズからの情報
- URAを通じた紹介
- ・研究者データベース
- ・科研費データベース
- ・登録シーズからの情報

● 研究者間の共同研究

レベル1	意見を述べる ・ニーズに関するアイデア ・実臨床での治療・診断に関する情報
レベル2	基礎研究に協力 ・細胞や動物を使用した実験
レベル3	ビト検体を提供 ・診断薬 ・ニーズの選択や確認
レベル4	公的研究費を分担/代表で申請する

● 交流会・マッチング会

HIDEP ● INNOVATION HUB KYO *** 交え会 ミナー in イノベーションハブ京都 INNOVATION HUB KYOTO システムの落性化に向け ンテンツを公表しました。 2017年: 3回 2018年 : 14回 2019年 : 22回

● 学術指導・臨床現場見学

・要望に基づき、各診療科と調整

見積・契約締結

・見学前手続き

・見学・学術指導

報告書

ÎNCT

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

次世代医療機器 連携拠点整備等事業

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/

❤大阪大学

ARO拠点としての成熟と、 ネットワーク化による機能拡大

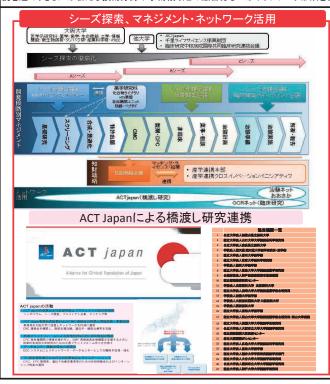
革新的医療技術 創出拠点プロジェクト



大阪大学医学部附属病院未来医療開発部未来医療センター

Medical Center for Translational Research, Department of Medical Innovation, Osaka University Hospital

未来医療センターは、「未来医療の技術と人を創り育む」という理念のもと、社会より求められるアカデミア創薬(または医療技術開発)振興にかかる「使命」を認識し、多分野多領域に渡る研究シーズの医療分野における実用化を目指す「橋渡し研究」支援を行なっています。広く国民や世界の人々に「より良い医療」を迅速かつ効率的に届けることができるよう、基礎研究から非臨床研究、臨床研究、産業化を含めた実用化まで一貫してサポートを行い、さらにこれに携わる人材の育成を進めています。また、これらの研究開発支援を通じ、止まる事のない社会の変化や科学技術の発展により有為転変たる「未来の医療のカタチ」を見出し、国内外の研究開発機関との連携を進め、さらには新たな技術分野や学術領域との融合あるいはネットワーク形成を自己創出的に進めたいと考えています。



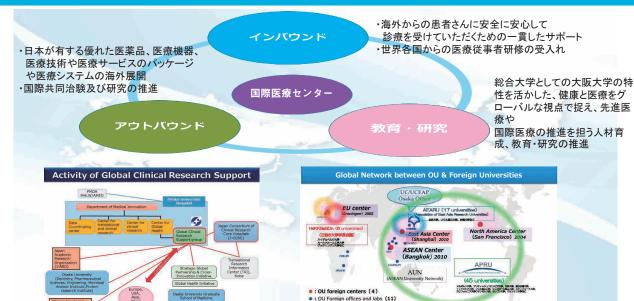






国際医療センター

Center for Global Health of Osaka University Hospital





ARO拠点としての成熟と、 ネットワーク化による機能拡大

革新的医療技術 創出拠点プロジェクト



臨床研究センター

Academic Clinical Research Center of Osaka University Hospital

「臨床研究センター」は、4グループで構成され、それぞれがシームレスに連携をとって高品質な治験・臨床研究の支援を実現しています。 いかなる研究も「被験者保護」を最優先とする、平成30年春に施行された「臨床研究法」等、進化する規制に準拠した「高度な研究実施体制」を構築する、その両輪の 基盤の上で、多くの治験・臨床研究が実施され、研究結果がいち早く患者さんに還元されるよう支援を行っています。

また、臨床研究中核病院として中心的役割を担い、他の医療機関と連携して国際水準の臨床研究等の実施を推進し、臨床研究に携わる人材の教育、育成、e-learning (CROCO)の関発等に取り組んでいます。

臨床試験管理 グループ

臨床試験管理グループは、臨床研究の円滑な実施 のため、治験・自主臨床研究・再生医療に関する倫 理審査委員会の申請手続きの窓口として、事務局 業務を行っています。

電量支援ない、は、18、18と20日として、 原大病院の実績は、治験・臨床研究ともに日本で トップクラスであり、令和元年度の新規治験契約件 数は企業治験及び医師主導治験含めは69件(うち 医節主導7件)によります。

新規治験件数の推移



また、審査体制の強化、学外施設で実施する研究 の審査を行うセントラルIRB運営、大阪府内の治験 活性化、リモートSDVなどのモニタリング作業の効 率化推進、委員会資料の電子化等、様々な取り組 みを行っています。

2

CRCグループ

CRC(臨床研究コーディネーター)グループは、企 素・医師主導治験、臨床研究へのCRC業務支援を、 SMO(治験施設支援機関)所属のCRCと協力して 実施しています。CRCは協力いただいている被験 者に寄り添い、安全に安心して治験・臨床研究に参 加できるようにサポートしています。「臨床研究法」 の施行に伴い、臨床研究に対してより充実、拡大し たCRC支援が求められています。





また、次世代への啓発として、大阪大学や近隣大学 の薬学生に対し、学生研修を実施し、初級者・上級 者CPC向けCRC養成研修など、CRC教育に積極 的に取り組んでいます。

臨床研究やCRC業務等に対して、一般の人々には まだまだ認知度が低いという現実から、新聞記事へ の取材協力、CRCの公式PR動画の作成、治験 キャンペーンなど、外部に向けての広報、啓発活動、 情報発信の取り組みをはじめました。



モニタリング グループ

モニタリンググループでは、学内外の研究者に対する研究支援として、確かな品質のモニタリングを提 供しています。医師主導治後、再生医療等臨床研究、先進医療B、患者申出療養、研究者主導臨床 研究等で求められる品質管理を、専門性の高います。 タリング教育を受けたモニターが実施しています。

モニタリング体制



また、学内外でモニタリング講習会を積極的に 開催、e-learning講習のシステムを構築して幅 広い研修環境を研究者に提供し、臨床研究の 品質の向上に貢献しています。



CTU管理グループ

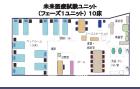
CTU(Clinical Trial Unit)管理グループは、健康人 被験者の安全性を確保し、精度の高い早期・探索 的臨床試験を実施するための「未来医療試験ユ ニット(フェーズ I ユニット)」10床を運営管理してい ます。

2013年度よりユニットを稼働し、First in Human 試験等の「スクリーニング~入院~治験薬投与~ 事後観察まで」、一貫したサポートを行っています。



令和元年度は、企業治験1件、特定臨床研究3件 を実施し、症例数は(見込み含め)220例に上って います。

また、研究者の試験立案時から、ユニットを利用した試験の実施に向けて、相談対応を行っています。





データセンター

Data Coordinating Center of Osaka University Hospital

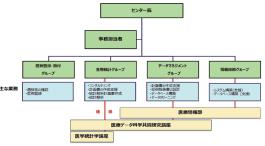
1.未来医療開発部データセンターのご紹介

未来医療開発部データセンターは、**業務・研究・教育**の3本の柱を持つ、「アカデミアのデータセンター」としての強み・特色を生かして、以下の活動を積極的に推進しています。

・ 革新的新規医療技術の実用化開発支援を行いTRを推進

DATATRAK

- 臨床研究中核病院のデータセンターとして、他医療機関との連携を 一層強化するための、EDCを用いた多施設共同試験の支援の推進
- 研究活動の一環として、臨床研究データの品質確保及び統計解析に 関する新しい方法論の確立と実践及び臨床研究データを活用した研 究者との共同研究の推進
- 教育・人材育成の一環として、学内外を問わず生物統計家やデータマネージャーの育成支援や学部学生の教育への取り組みの推進



未来医療開発部データセンターの組織図

臨床研究の特徴や要求品質レベル、研究者の先生方のニーズに応じて、3種類のEDCシステムから最適なシステムを選択可能な体制を構築しています。

DATATRAKONEは、米国DATATRAK社が開発したEDCシステムで、CSVが実施されGCPに準拠したシステムです。

2.ご提供しているEDCシステム

3 REDCap

CDCSは、大阪大学医学部附属病院医療情報部が開発したEDCシステムで、電子カルテと連携し、研究者が電子症例報告書の作成を半自動で行うことができるシステムです。

REDCapは、研究者自らが比較的容易に構築できる、米国Vanderbilt大学が開発したEDCシステムです。

3.支援実績 (令和元年度)



無料コンサルテーションの内訳 (2019年04月~12月)

	試験デザイン/プロトコル作成	10 件
**=! +==#	解析手法などの相談	14 件
統計相談	論文作成・リバイスなど	3 件
	その他(グラント申請など)	23 件
DM相談	DMに関する相談	12 件
DM伯談	REDCapに関する相談	3件

Total 65 #



特定臨床研究と'特定臨床研究コンシェルジュ'

岡山大学病院 新医療研究開発センター

加藤有加、岩本高行、内田大輔、大野彩、黒﨑陽子、難波志穂子、 丸山貴之、三橋利晴、神川邦久、櫻井淳、堀田勝幸、四方賢一

背景

- 厚生労働省のホームページには、医薬品等の有効性及び安全性を明らかにする臨床研究を法律の対象とするために「臨床研究法」を施行した目的が以下のように記載されている。
 - 1. 臨床研究の対象者をはじめとする国民の臨床研究に対する信頼の確保を図ること。
 - 2. 上記1.を通じて、臨床研究の実施を推進すること。
 - 3. 上記2.の結果として、保健衛生の向上に寄与すること。
- 臨床研究法が2018年4月1日に施行され、約2年経過するが、特定臨床研究数の増加は十分とは言えず、各アカデミアの早急かつ効果的な研究推進の対策が求められている。

目的

- 臨床研究法下に行う特定臨床研究について、その実施を支援する者を 「特定臨床研究コンシェルジュ(以下、コンシェルジュ)」として認定 する。
- コンシェルジュ制度は、特定臨床研究を円滑に実施することを目的としている。



<イメージ図)

方法

◆AROに所属しているトレーニングを受けた医師、歯科医師、CRC、プロジェクトマネージャー(PM)などが「コンシェルジュ」として、特定臨床研究の道案内を、CRB事務局業務とは独立して行っている。

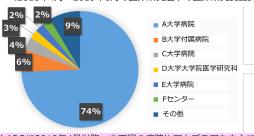


<コンシェルジュ支援の内容>

- / 申請書類やCRB手続きの案内
- ✓ 書類の記載方法の案内
 - グプロトコールや説明同意文書が臨床研究 法に沿った記載になっているかの確認
- ✓ 臨床研究保険手続きの案内
- ✓ 研究デザインに関するアドバイス
- ✓ 企業との契約に関する支援
- モニタリング/監査等について、必要に 応じてARO支援を案内
 - ・・など、多岐にわたる。
- 週に1回の会議で情報共有

結果 (実際の支援)

<2018年4月~2019年6月の臨床研究法下の臨床研究支援実績>



◆AROに2018年4月以降、中四国の病院やアカデミアを中心に 81件の支援を行い、実績を重ねてきている。

<岡山大学病院主管の新規特定臨床研究の数> (~2019年12月現在) +5件(申請中)

◆実際の特定臨床研究数は伸び悩んでいるものの、コンシェルジュ制度を見直したことで申請件数は増加傾向である。

(件)

考察

- ➤ コンシェルジュ制度を設けることで、特定臨床研究数が伸び始めている。➤ しかし、未だ特定臨床研究数は十分とは言えない。理由は以下である。
- 1. 特定臨床研究に対する、研究者、事務職員、CRB委員、ARO職員それ ぞれの不慣れさ。
- 2. コンシェルジュ制度の周知不足。
- 3. 研究者、事務職員、ARO職員の連携不足。

結語 (今後の進め方)

- ▶特定臨床研究数の増加率を改善するために、研究者への再教育・周知徹底及び事務職員との連携を密にし、コンシェルジュ制度をよりシステマティックに改変し、充実を図りたい。
- ▶ 今後の課題として、CRB承認後の様々な手続き、研究の適切な実施への 支援対策が必要と考える。



岡山大学病院 新医療研究開発センター

于700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1 Tel: 086-235-6504 Fax: 086-235-6505 E-mail: ouh-csnw@adm.okayama-u.ac.jp URL: http://shin-iryo.hospital.okayama-u.ac.jp/







Bench to

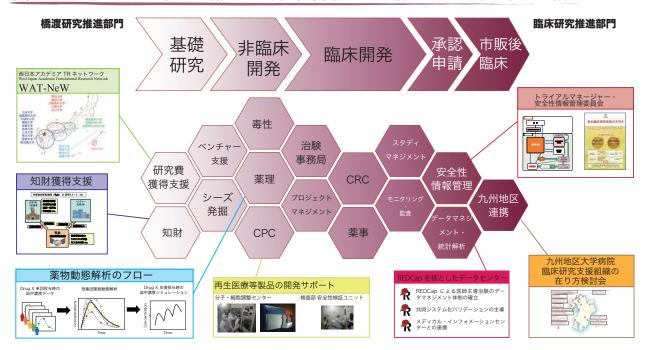
州【大】学】

Bedside



すべては新しい治療法を必要とする患者さんのために

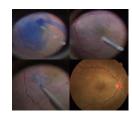
特徴 1. シーズから実用化まで着実に:専門家集団による連携した一気通貫の開発支援



特徴 2. 海外導出の実績





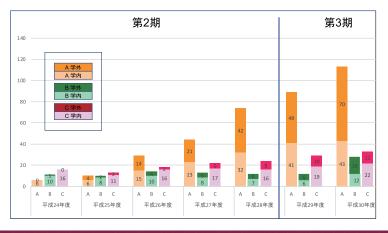


眼科手術の際に使用する手術補助薬(ブリリアントブルー G250:BBG) の開発において、ARO 次世代医療センターが早期よ り開発支援を行いました。本剤はすでに九州大学より企業ヘライセ ンスアウトされ、2010 年より ILM BLUE® として Class IIA の医 療機器の認可をうけ、EU ですでに上市されており、世界 75 カ国 で発売され広く用いられています。

また 2020 年に米国 FDA でも承認されています。

特徴 3. 学外支援の重視

西日本を中心に多くの学外シーズの開発支援を行っています。



開発相談・支援ご希望の方へ

お名前、ご所属、及びホームページから研究開発相談シートをダウンロード の上記入し、ご連絡ください。

- *プロトコル作成支援
- *統計解析相談

- *データマネジメント *モニタリング・監査 *非臨床試験に関する相談
- *施設・設備利用
- *知財相談

tr-info@med.kyushu-u.ac.jp

学外、ベンチャー、企業からのご相談 もお気楽にご連絡ください。

ARO 医療系ベンチャー支援室 venture@med.kyushu-u.ac.jp



九州大学ARO次世代医療センター



九大病院における臨床研究・治験従事者等に対する研修の取組

井上博之1)、河原直人1)、杉山大介2)、戸高浩司1)、馬場英司1)

- 1) 九州大学病院 ARO次世代医療センター
- 2) 九州大学 先端融合医療創成センター



TRに必要な医療統計学の基礎知識:医学専攻博士課程対象、1単位、1コマ TR 推進体制の構築:医学専攻博士課程対象、1単位、1コマ

倫理審査委員会委員等向け研修

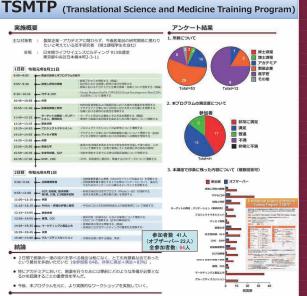


【学内倫理審査委員会等における委員向け講習】

- 以下の学内設置の委員会委員及び事務従事者向け研修を実施。
- 九州大学病院臨床研究審査委員会(臨床研究法対応 CRB)年3回東施。 九州大学病院特定認定再生医療等委員会(再生医療等安全性確保法対応)※本年度は振行規則改正に伴う経過指置の説明を含めて3回東施。
- 九州大学病院臨床試験倫理審查委員会(医学系研究倫理指針 介入研究対応)年1回実施。
- 九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会(医学系研究倫理指針 観察研究対応)年1回実施 九州大学医系地区部局ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会(ゲノム指針対応)年1回実施

本研修を遂行するにあたり、ご尽力頂きました以下の先生方に深謝致します 船越公太先生、二井骨暢先生、権村宗則先生、浅野滋啓先生、内山麻希子先生、稲田実枝子先生、海老原かおり先生、岸本淳司先生

九州大学病院 ARO次世代医療センター





H3



国立研究開発法人日本医療研究開発機構

Japan Agency for Medical Research and Development

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

発行: 〒100-0004 東京都千代田区大手町1-7-1 読売新聞ビル21階

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 臨床研究・治験基盤事業部 臨床研究課

HP: https://www.amed.go.jp/