国立研究開発法人日本医療研究開発機構
革新的医療技術創出拠点

令和二年度 成果報告会

5年間のあゆみ、そしてその先へ

講演録

開催日 2021年3月4日(木)13:00～18:00
2021年3月5日(金)10:00～17:00

開催形式 WEB開催

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
AMED

革新的医療技術創出拠点プロジェクト

令和二年度 成果報告会

5年間のあゆみ、そしてその先へ

目次

開会挨拶 ……1

シーズ開発・研究基盤プロジェクト プログラムディレクター　清水 孝雄

AMED挨拶 ……2

日本医療研究開発機構（AMED）理事長　三島 良直

来賓挨拶・講演

臨床研究・治験に係る環境整備の最近の動向について ……3

厚生労働省 医政局 研究開発振興課 治験推進室 室長　野村 由美子

橋渡し研究支援事業の今後について …… 14

文部科学省 研究振興局 ライフサイエンス課 課長　武田 憲昌

革新的医療技術創出拠点からの報告1

切除不能膵癌を対象とした腫瘍溶解性ウイルスSurv.m-CRA-1の第I/II 相臨床試験…… 23

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学・教授　井戸 章雄

がん認識抗体と CAR-T 細胞による難治性 B 細胞性悪性リンパ腫を対象とした第 I 相医師主導臨床試験 …… 29

国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科 医長　湯田 淳一朗

ナチュラルキラー T 細胞活性化による慢性炎症制御に基づく新たな心筋症治療の実用化 … 41

九州大学大学院医学研究院 循環器内科学・教授　筒井 裕之

革新的医療技術創出拠点からの報告2

新規糖タンパク質マーカーを標的とした膵がん早期診断技術の開発 …… 51

国立研究開発法人産業技術総合研究所・多細胞システム制御研究グループ・研究グループ長　舘野 浩章

SATIC法によるCOVID-19簡易検査システムの構築 …… 65

日本大学・文理学部化学科・教授　栗原 正靖

招待講演：若手研究者からの研究報告　起業―これまでとこれから―

IoT で実現する在宅で行うオンライン型心臓リハビリシステムの開発 …… 75

大阪大学国際医工情報センター　谷口 達典

ジャパン・バイオデザインプログラムからの起業事例（㈱ Alivas）…… 88

株式会社 Alivas 代表取締役社長　田島 知幸

1日目総括 …… 98

橋渡し研究戦略的推進プログラム プログラムスーパーバイザー　中西 洋一

特別講演

脂質研究の魅力 …… 101
国立国際医療研究センター 脂質シグナリングプロジェクト長　清水 孝雄

革新的医療技術創出拠点からの報告3

静脈麻酔薬自動調節ソフトウェアの開発
ープロポフォール、レミフェンタニル及びロクロニウムを使用して全身麻酔を受ける患者を対象とした静脈麻酔薬自動調節ソフトウェア (ROP-CT) と手動との非劣性無作為化比較試験ー …… 121
福井大学学術研究院医学系部門医学領域器官制御医学講座 麻酔・蘇生学分野 教授　重見 研司

動く腫瘍の形を正確にとらえて治療が可能な陽子線治療システムの開発と薬事承認取得 … 130
北海道大学大学院医学研究院放射線医理工学教室・教授　清水 伸一

難治性耳管開放症に対するシリコン製耳管ピンの薬事承認・保険医療化 …… 139
東北大学病院 鼻咽喉・頭頸部外科・講師 仙塩利府病院耳科手術センター・副センター長　池田 怜吉

革新的医療技術創出拠点からの報告4

子宮体癌及び子宮内膜異型増殖症に対するメトホルミンの適応拡大に向けた多施設共同医師主導治験 …… 147
千葉大学大学院医学研究院 生殖医学 特任教授・獨協医科大学医学部 産科婦人科 主任教授　三橋 暁
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 部長・教授　花岡 英紀

切除不能または再発胸腺癌に対するレンバチニブの多施設共同医師主導治験 …… 156
国立がん研究センター中央病院 研究担当副院長　臨床研究支援部門長 先端医療科 科長　山本 昇

難治性急性骨髄性白血病に対する WT1 発現人工アジュバントベクター細胞の臨床治験 (First-in-Human trial) …… 167
国立研究開発法人 理化学研究所 生命医科学研究センター 免疫細胞治療研究チーム チームリーダー
科技ハブ産連本部、創薬・医療技術基盤プログラム 副プログラムディレクター　藤井 眞一郎

革新的医療技術創出拠点からの報告5

大腸菌発現系由来 rhBMP-2 含有β-TCP 製人工骨を用いた顎骨再生療法 …… 177
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 インプラント再生補綴学分野 教授　窪木 拓男
岡山大学病院 新医療研究開発センター 講師
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 インプラント再生補綴学分野　大野 彩

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植法の開発 …… 186
大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学(眼科学) 教授　西田 幸二

パネルディスカッション

産学連携･企業導出に向けて革新的医療技術創出拠点に期待すること

産学連携･企業導出に向けて～課題と製薬業界からの期待～ …… 195
日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 委員長　日吉 裕展

産学連携･企業導出に向けて革新的医療技術創出拠点に期待すること
－医療機器産業界の立場から－ …… 202
日本医療機器産業連合会 常任理事　久芳 明

アカデミアとの連携による再生医療の早期事業化に向けて
―FIRM の立場から― …… 209
一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム理事 /
株式会社セルシード 代表取締役社長　橋本 せつ子

ベンチャー企業が成功する土台作りにおける VC の役割 …… 216
MedVenture Partners 株式会社 シニアマネージャー　桑木 織葉

総合討論

産学連携･企業導出に向けて革新的医療技術創出拠点に期待すること …… 223

座　　長	橋渡し研究戦略的推進プログラム プログラムスーパーバイザー	中西 洋一
	橋渡し研究戦略的推進プログラム プログラムオフィサー	稲垣 治
パネリスト	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 委員長	日吉 裕展
	日本医療機器産業連合会 常任理事	久芳 明
	一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム理事/ 株式会社セルシード 代表取締役社長	橋本 せつ子
	MedVenture Partners 株式会社 シニアマネージャー	桑木 織葉

閉会挨拶

…… 228

シーズ開発･研究基盤プロジェクト プログラムディレクター　清水 孝雄

開会挨拶

清水 孝雄
シーズ開発・研究基盤プロジェクト プログラムディレクター

皆さま、こんにちは。昨年の5月より、旧知の三島理事長の命を受けまして、シーズ開発・研究基盤プロジェクトのプログラムディレクターを拝命しております清水と申します。私は明日の午前中に少し自分の自己紹介をいたしますが、基礎医学の研究者でこのような臨床研究、あるいは医療技術の開発ということに関しては、ほとんど素人でありますが、私なりに勉強をさせていただいております。この革新的医療技術創出拠点は臨床研究中核病院と橋渡し拠点を中心に、また一緒にチームをつくりまして5年間続いてきたもので、多くの成果が出ていると思います。

今回は各拠点からその内容を1つずつ発表していただくということと同時に、この拠点の目標のもう1つは若手の研究者を育成するということでありますので、そういう若手の研究者の方のお話も聞くチャンスがあります。さらに医療技術を本格的に進めていくには、産業界との協働というものが必須でございますので、そういった産業界の方も含めたパネルディスカッションというものを準備しております。

私は昨年のサイトビジット、各拠点への応募の際にも繰り返し申し上げましたが、各拠点がそれぞれお互いに競走しながら進めているという時代ではなく、日本を代表する拠点が協働して1つのプログラムでいくということで初めて欧米に対抗できるような、そして新しい日本発の医療技術ができてくるというふうに、強く信じております。そういう意味ではこの1日半を皆さまが有効に活用されるよう、切に希望いたします。

AMED 挨拶

三島 良直
日本医療研究開発機構（AMED） 理事長

AMED 理事長の三島でございます。本日はお忙しい中「革新的医療技術創出拠点令和二年度成果報告会」にご参加いただきまして、誠にありがとうございます。会を始めるに当たりまして、一言ごあいさつを申し上げたいと思います。

皆さまもご存じのとおり、革新的医療技術創出拠点では日本におけるアカデミア発の優れた基礎研究の成果を実用化まで一貫した支援を行うことを目的としてございます。AMED 設立前の平成 24 年度より、文部科学省では、主に大学を対象として橋渡し加速ネットワークプログラムが、また厚生労働省では主に医療機関を対象として臨床研究品質確保体制整備事業等がそれぞれ進められておりました。

平成 27 年度の AMED 設立に伴い、革新的医療技術創出拠点プロジェクトとして、大学と医療機関を一体的な運営をすることでアカデミア初のシーズが、シームレスに実用化につながるように推進しているところでございます。皆さまのご尽力の結果、実用化につなぐ一体的な体制の構築がされるとともに、質の高い臨床研究・治験を実施する体制も整備されてまいりました。

本年度から第2期となります AMED では6つのモダリティを軸にした統合プロジェクトにおいて開発された新たな医療技術等をさまざまな疾患へ効果的に展開していきます。また現在および将来のわが国において社会問題となる疾患分野に関連した研究開発は、6つの統合プロジェクトを横断する形で、統合プロジェクトのプログラムディレクター、PD と疾患領域のコーディネーター、DC による執行管理の下で推進してございます。

また三島イニシアティブとして世界最高水準の医療の提供に資するデータ利活用基盤の構築を掲げ、特に3大バイオバンクを中心としたバイオバンク連携の推進、そして大規模ゲノム解析基盤の整備、さらに AMED データ利活用体制の構築により、日本におけるゲノム医療の実現のため、革新的医療技術創出拠点を含むシーズ開発・研究基盤プロジェクトをはじめ、全プロジェクトで着実に推進をしてまいりたいと思っております。

そこで本年度の成果報告会におきましては「5 年間のあゆみ、そしてその先へ」をテーマといたしまして、平成 27 年度の AMED 設立以来の革新的医療技術創出拠点が支援してきたアカデミア発のシーズの成果、そして人材育成プログラムを経て活躍する若手研究者を紹介するとともに、企業導出を目指す上で各業界団体が革新的医療技術創出拠点に期待する点などについてご報告をいただくことで、よりいっそう実用化が推進されればと考えております。

私ども AMED も尽力してまいりますので、皆さまにとってこの2日間が未来につながる有意義な時間になることを祈念いたしまして、私からのごあいさつとさせていただきます。ご清聴ありがとうございました。

来賓挨拶・講演

臨床研究・治験に係る環境整備の最近の動向について

野村 由美子
厚生労働省 医政局 研究開発振興課 治験推進室 室長

略歴

1992 年 4 月　厚生省（当時）入省
2016 年 8 月～ PMDA　審査マネジメント部長
2018 年 8 月～環境省大臣官房環境保健部環境保健企画管理課保険業務室長
2020 年 8 月～厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室　室長　現在に至る

講演概要

平成 27 年に臨床研究中核病院を医療法（昭和 23 年法律第 205 号）に位置付ける等の臨床研究・治験を取り巻く環境の変化を背景に、昨年度に厚生科学審議会臨床研究部会において「臨床研究・治験の推進に関する今後の方向性について　2019 年版とりまとめ」が公表され、今後の臨床研究・治験活性化施策について 5 つの基本的考え方がとりまとめられた。

また、臨床研究に対する信頼性を確保するために、臨床試験に関する種々の手続きや情報の公開等を定めた臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）が平成 30 年 4 月 1 日から施行され、3 年が経過した。当該法律では附則第 2 条第 2 項に基づき、法律の施行の状況、臨床研究を取り巻く状況の変化等を勘案し、施行後 5 年までに検討し、その結果に基づき所要の措置を講じることとされている。こうした背景を踏まえ、令和 3 年 1 月から厚生科学審議会臨床研究部会において、臨床研究法や運用の見直しの必要性等を含めた議論を開始した。

さらに、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号）と「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）が見直され、新たに「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」として発出されることになっている。

これらの臨床研究・治験に関する最近の動向について情報提供を行う。

議事概要

ただ今ご紹介をいただきました、厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室室長の野村でございます。今回はこのような機会をいただきまして誠にありがとうございます。また本日は、革新的医療技術創出拠点の令和二年度成果報告会、大変立派な報告会が開かれるということで、この会の運営にご尽力をいただきました三島理事長をはじめ、AMED 関係者の方々に敬意を表します。また、これまで大きな成果を上げ、また研究の進捗管理を行っていただいた PD の清水先生をはじめ、有識者、そして研究者の先生の方々にも、あらためてこの場をお借りしましてお礼を申し上げる次第です。それでは私のほうから「臨床研究・治験に係る環境整備の最近の動向について」ということで、最近のトピックについてご紹介をさせていただきます。

本日の話題です。まず臨床研究・治験の実施状況についてご説明をいたします。こちらは昨年末になりますが、私どもで管理をしております特定臨床研究などを公開している jRCT における、各試験の登録状況となっております。特定臨床研究につきましては、施行当初は新規の登録が少のうございましたが、現在、年間およそ 400 余りの研究が登録をされているという状況でございます。また、昨年の9月から治験につきましても新規の届け出を jRCT に出していただくということになりましたので、数が増えているという状況であります。

続きまして、治験の計画の届出数の推移ということになります。平成8年当時には多かった治験届が、平成9年の新 GCP の導入に伴いまして、一定期間、治験の停滞がございましたが、その後、3回にわたる治験活性化計画の策定と実行により、平成 30 年度には、平成8年と同じ程度まで治験の実施数が持ち直してきております。

そして、治験活性化計画の後継ということで、2019 年 12 月になりますが、厚生科学審議会臨床研究部会におきまして、「2019 年版とりまとめ」の策定をいただきました。この中では、ここに掲げます5つの基本的な考え方を示しておりまして、これらの課題について対応していくことにより、さらに臨床研究・治験を促進してまいりたいと考えております。

幾つか、この「とりまとめ」に基づく施策についてご紹介をしたいと思います。まず臨床研究中核病院、日本の臨床研究・治験をリードしていただく存在として、現在、13 の医療機関が指定されておりますが、この臨床研究中核病院で実施をいただく事業についてです。ここにございますように、先進医療を補助するプログラム、それから特に IRB・CRB で、一般の立場からご参画をする方の研修を進めております。

続きまして、医療技術実用化促進事業でございます。こちらにつきましては国際共同研究を進めるための国内基盤やノウハウの提供、それからベンチャー企業の支援、そして未承認医薬品等臨床研究安全性確保支援プログラム、こちらにつきましては医療データを活用して、安全対策を推進していく取り組みとさせていただいております。

続きまして人材育成に関してです。生物統計家育成事業、こちらにつきましては製薬企業からも寄付金を賜りまして、国の研究資金とマッチングをすることで、産官学一体となった育成事業となっております。東京大学、京都大学におきましてプログラムを進めておりまして、この中では実地の研修であるとか、非常に充実をした教育内容がございまして、すでにアカデミアにも就職をして活躍されているという状況でございます。

また基盤整備の一環ということで、アジアの臨床研究・治験の拠点を整備するという事業を今年度実施させていただきました。アジアにつきましては、人種的にも日本人に近いということで、今後、日本が主導する国際共同研究を実施していく上で大事な拠点となってまいります。こういったところについて、体制整備を進めております。

また、小さな取り組みではございますが、国民、それから患者さん方の治験、あるいは臨床研究への理解を進めるということで、今年度から、治験・

臨床研究参画コーディネートモデル事業を開始いたしました。先ほどご紹介をしたjRCTの情報を利用しまして、患者さんからのお問い合わせに応じて、その方に合った臨床研究・治験をご紹介するということで、今後拡大を進めていきたいと考えております。

続きまして、これまでの取り組みになります。ここでは、アカデミアと企業のギャップを埋める仕組みということで、これまで実施をしてきた創薬支援ネットワーク、それから創薬基盤促進研究事業について記載をしております。創薬支援ネットワークにつきましても、ここにございますような実用化も進んでおりまして、産官学、協力しての実用化事業が進んでいるところでございます。

続きまして、先ほどもご紹介をした医療系ベンチャーの支援のための仕組みでございます。私どもの、臨床研究中核病院の取り組みに加えまして、MEDISOという支援団体をつくりまして、かなりきめの細かい伴走体制を敷いているところでございます。

続きまして、リアルワールドのデータの活用の一環ということで、クリニカル・イノベーション・ネットワークのご紹介を示しております。レジストリは、医薬品の開発の、臨床研究、あるいは臨床試験の部分を効率化する上で、かなりすでに実用化も一部されておりますし、活用の最先端を走っている部分だと思います。この事業におきましては、レジストリを構築するとともに、それを使った臨床研究・治験を実施する体制、それからレギュラトリーサイエンスということで、利用に当たってのガイドラインの策定などを実施して、実用化につなげているところです。

続きまして、このクリニカル・イノベーション・ネットワークの成果についてご紹介をします。2つございまして、MASTER KEY プロジェクトはがん分野になりますが、この、MASTER KEY プロジェクトの成果をもちまして、さまざまな臨床研究が進められているという状況でございます。それから右のRemudyでございますが、実際に、このレジストリを使って試験の、被験者のリクルートであるとか、市販後の調査に活用するということで、すでに実用化が進んでいる状況になっております。

続きまして、生物統計家の育成につきましては、先ほどもご紹介をいたしましたので割愛をさせていただきます。

治験や臨床研究を実施する上での人材につきましては、育成をするとともに、定着をして、アカデミアで活躍をしていただくことが重要になります。臨床研究中核病院におきましては、承認の要件に、人員の要件を定めておりまして、生物統計家、CRCをはじめとして、臨床研究・治験を支える人材を、常に置いていただくことを条件としておりまして、こういったことも含めて今後、定着に向けた取り組みをさらに進めてまいりたいと考えております。

このような形で、医薬品の研究開発に関する環境整備を進めておりまして、希少疾病についても応用から臨床開発に向けてさまざまな取り組みがありますが、臨床研究の実施なども含めて、引き続き支援が必要な分野と考えております。

今後の取り組みについてご紹介をしたいと思います。1つは、医薬品の開発に関する協議会のご紹介になります。ご案内のとおり、健康・医療推進戦略、今回第2期目の、5年計画の初年度ということになりますが、これまでと異なり、医薬品・医療機器・再生医療等製品と、モダリティごとの対応をするということで、医薬品に関して開発の協議会を開催しております。

これは健康・医療戦略室と、私ども厚生労働省のほうで事務局を担っておりますが、今後、この2期の5年間に、どのような形で臨床研究を進めていくかという観点について、専門家、有識者の方々のご意見を賜っているところでございます。

この医薬品協議会で現在検討されている中身でございます。まさに基礎研究から臨床開発、実用化のところまでを検討を進めておりまして、特に当面、優先して議論をする項目というのが4つほど挙げております。

先ほども少し取り組みについて紹介をいたしましたが、アカデミアと企業のギャップを埋める仕組み、それから新たなテクノロジーや開発手法を活用した研究の推進体制、それから新しいモダリティ等をどういうふうに取り扱っていくか。承認申請まで視野に入れた、レギュラトリーサイエンス研究、そして人材育成が挙げられております。各モダリティにつきましても、やはり基盤となる人材であるとか臨床研究・治験を実施していく体制が重要になっておりますので、こういったところからもさまざまなご意見をいただいて進めていきたいと考えております。

続きまして、臨床研究法の見直しについてご紹介をいたします。こちらにつきましては、厚生科学審議会臨床研究部会におきまして、今年の1月13日から見直しの検討に着手したものでございます。臨床研究法につきましては、法の附則におきまして、5年以内の見直しというのが求められておりまして、現在、今年度になりますが、特別研究班を置きまして、研究をされる方々からのご意見、あるいは患者さん方からのご意見なども含めて、課題を洗い出すとともに、その対応について検討をお願いしているという状況になっております。

臨床研究部会におきましては、この、特別研究班で洗い出された課題を、まずはご紹介するともに、今後引き続いて、方策などの検討を進めていくこととしております。

ここにございます幾つかの論点について、内容を簡単にご紹介させていただきます。まず事務手続きの負担の軽減でございます。特に法律に定める特定臨床研究につきましては、届出事項に変更があった場合、認定臨床研究審査委員会、いわゆるCRBへの審査とともに、厚生労働省への届け出が必要になっておりますが、CRBの審査については有料であること、また一定の時間が掛かるということから、届け出、あるいは変更の範囲については、研究の本質に関わる重大な事項のみにするということが求められております。研究班におきましては、軽微な届け出の範囲を拡大するとか、あるいは実施計画、届け出とデータベースへの登録事項の分離などについてご提案をいただいております。

続きまして、引き続き事務手続き負担の軽減ということで、利益相反確認の手続きです。利益相反の確認そのものは非常に大事でございまして、まさにこの法律ができる契機となったものでございますので、引き続き透明性の確保を図ることは、非常に重要になっておりますが、実務的に、この利益相反、研究費などの受領の状況を、どのように的確かつ、合理的に確認をすることができるのか、手順について今後検討を進めてまいりたいと思います。

続きまして、この法律の適応範囲の問題です。医薬品については、適応外というのが、承認された用法・用量、効能・効果の範囲外のものということになっておりますが、実際の現場ではガイドラインに記載をされている使い方、あるいは承認された用法・用量よりも低容量で、明らかに低リスクであるものなど、患者さんのご負担からすると、低リスクなものというのが一定程度存在しますが、そういったものをどのように取り扱うのかという点について、今後議論が必要とされております。

また、研究の方法として、臨床研究におきまして、メインの対象範囲は、介入を行う臨床試験となっておりますが、観察研究というのも現場では、研究として進められておりまして、これをどのように取り扱うかについて議論をしております。

現在は観察研究のうちでも、研究のための観察、検査などについて、侵襲が小さくないものについて対象としておりますが、なかなかこの範囲が明確ではないというようなご指摘もいただいておりまして、今後検討を進めることとしております。

続きまして、国際的規制との整合性に必要なスポンサー概念ということで、これは試験の体制、試験の実施の体制に関する論点になります。国際的な臨床試験の実施の基準であるICH-GCPにおきまして、多施設共同で試験をする場合には、スポンサー、あるいは研究代表者といった方を置きまして、試験の全体の取りまとめをしていただいている

わけですが、今の臨床研究法では、それぞれの実施施設が主体となって、研究を進めていくという立て付けになっております。

例えば有害事象の因果関係の判断などについては、試験の中で、統一的に取り扱うことが望ましいといったご意見もありますので、この ICH-GCP の体制をどのように取り入れていくのか、そういった点についても、検討を進めてまいります。

先ほどは医薬品についての範囲のお話をいたしましたが、医療機器についても同様の問題があります。医療機器につきましては、医薬品に増して、非常に多種多様なものがあります。こういったものの中で、改善・改良を進めていくということで、すでに承認をされているものと大きく性能が異ならないものを常に良くしていく中で、こういった研究の必要性が生じています。このようなものについてリスクの観点から、実際に特定臨床研究として規制をするのは、どの範囲が適切なのかといったところについて、医療機器の特性を踏まえた議論を進めていく必要があると指摘されています。

疾病等報告の範囲についてです。特定臨床研究の中で起こってきた副作用などについて、一定範囲のものを厚生労働大臣に報告をいただいていますし、また、CRB への報告も求めているところです。先ほど申し上げましたように、多施設共同治験で実施する際の因果関係の判断をどうするか、また、報告記述について、一部不整合なところがございますので、今後、副作用、疾病等報告の在り方について、議論を進めてまいります。

そして、CRB 認定に関する見直しということになります。臨床研究審査委員会ということで、特定臨床研究の審査を行っていただく審査委員会につきましては、一定の要件を満たしたところについて、厚生労働大臣が認可をするということになっておりますが、現在、100 余りの委員会が認定をされているところでございます。この審査委員会の中で、審査の内容などについて差があるというようなご指摘もございますので、今後、全体の質を上げていくとともに、平準化をしていくにはどうするのか、また、この数が適切なのかどうか、法律のみならず、事業なども含めて、CRB をどのように良くしていくのか、そういった議論をしていきたいと考えております。

最後、その他ということで、指針の見直しについてご紹介をさせていただきます。ゲノム指針、それから医学系指針について、今般、5年ごとの見直しの中で、統一的にこの指針をまとめて取り扱うことといたしました。現在、告示の準備を進めておりまして、追って正式版をご提示できるかというふうに考えております。

統合指針におけるポイントになりますが、先ほど申し上げたように2つの指針を統合しておりまして、生命科学・医学系研究を対象とした指針となっております。その中では、インフォームド・コンセントについて、電磁的な方法を用いることについて可能であるということを明記させていただきました。

また、研究計画に対する手続きについて、従来は医療機関の長などが行っていたものを、それを研究者が実施するということもできております。また、結果の取り扱いや、倫理審査委員会の役割、責務などについても明らかにいたしました。

このようなことで、私ども、いろいろな観点から臨床研究・治験についての推進を進めております。また、研究者の先生方のご意見もいただきながら、さらに良いものにしていきたいと思いますので、今後ともよろしくお願いいたします。ご清聴、ありがとうございました。

講演資料

令和２年度　成果報告会

臨床研究・治験に係る環境整備の最近の動向について

厚生労働省 医政局 研究開発振興課 治験推進室
野村　由美子

1

本日の話題

1．臨床研究・治験の実施環境
2．これまでの取組
3．今後の取組
4．その他

2

jRCT登録データの公表状況について

第19回 臨床研究部会 参考資料２
令和３年１月13日

令和2年12月１日時点

	H30.4.1(施行日) – H31.3.31	H31.4.1 – R2.3.31	R2.4.1 – 現在	合計（うち、終了件数）
特定臨床研究	経過措置対象※1 905 / 新規 192	新規 424	新規 281	1802 (135)
非特定臨床研究	経過措置対象※1 21 / 新規 19	新規 63	新規 51	154 (7)

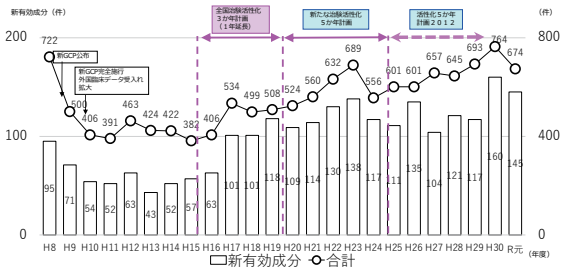
	H30.4.1(施行日) – H31.3.31	H31.4.1 – R2.3.31	R2.4.1 – 現在	合計
企業治験	0	8	82※2	90
医師主導治験	12	59	42※2	113

	H30.4.1(施行日) – H31.3.31	H31.4.1 – R2.3.31	R2.4.1 – 現在	合計
その他※3	0	13	27	40

※１：人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき、法施行前から実施されていた、医薬品、医療機器又は再生医療等製品を用いた侵襲及び介入を伴う臨床研究で、法施行に伴い、jRCTへの登録が必要となったものを指す。
※２：治験の実施に関するデータベース登録はJAPIC、JMACCT、jRCTに分散していたが、令和２年８月31日付けの薬機法施行規則改正に伴って発出された施行通知により、新規に開始する治験の登録先はjRCTに一本化された。
※３：臨床研究法に規定する臨床研究及び治験以外のもの（観察研究、製造販売後臨床試験、使用成績調査、手術・手技等）を指す。

3

薬物の治験計画届出数の推移



4

「臨床研究・治験の推進に関する今後の方向性について　2019年版とりまとめ」の内容
（2019年12月6日とりまとめ）

<背景>
平成27年に臨床研究中核病院を医療法（昭和23 年法律第205 号）に位置付ける等の臨床研究・治験を取り巻く環境の変化
<対応>
厚生科学審議会臨床研究部会において、今後の臨床研究・治験活性化施策について議論し、以下の通り、臨床研究・治験の推進に係る五つの基本的考え方をまとめた。

Ⅰ「新薬・新医療機器等の開発」と「診療の最適化のための研究」のバランス
- 革新的な医薬品、医療機器等の研究開発の推進
- 質の高い医療の提供には、市販された医薬品同士を比較し診療ガイドラインの改善につなげるとや、医薬品を用いない手術・手技に係る研究など、診療の最適化に係る臨床研究も行うこと

Ⅱ 人材育成の強化と財政的リソースの効率化
- 研究実施に加え、研究開発を支える人材育成を強化するとともに、人材等のリソースをより一層効率的に活用すること
- 臨床研究中核病院とその支援先機関に求められる役割や体制を整理するとともに、研究者及び研究支援人材の質向上も含め、研究開発の効率性を高めること

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

Ⅳ 小児疾病・難病等の研究開発が進みにくい領域の取組
- 既存の臨床研究中核病院や製薬企業等による取組のみでは、必要とされる研究開発がなかなか進まない疾病領域、すなわち小児疾病や難病等の重要な領域の臨床研究・治験に関して、国として、領域を特定した取組を行うこと

Ⅴ 国民・患者の理解や参画促進
- 国民・患者の臨床研究・治験への理解や参画が十分でないことも臨床研究・治験を進める上で課題となっているとの指摘
- 国民・患者の臨床研究・治験に関する理解や参画を促す取組を行うこと

○その他
- 臨床研究法の運用改善
- 認定臨床研究審査委員会の質の平準化
- 一般の立場から意見を述べる委員及び意見集約を行う委員長向けの研修
- 特定臨床研究の薬事活用
- 国際共同臨床試験の体制整備など

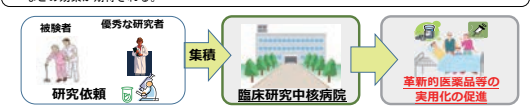
5

医療法に基づく臨床研究中核病院

○日本発の革新的医薬品・医療機器等の開発を推進するため、国際水準の臨床研究等の中心的役割を担う病院を**「臨床研究中核病院」**として医療法上に位置づけ（平成27年４月施行）。

○一定の基準を満たした病院について、厚生労働大臣が社会保障審議会の意見を聴いた上で、臨床研究中核病院として承認する。
※令和２年４月現在で、下記の13病院承認
- **国立がん研究センター中央病院**
- **国立がん研究センター東病院**
- **北海道大学病院**
- **東北大学病院**
- **千葉大学医学部附属病院**
- **東京大学医学部附属病院**
- **順天堂大学医学部附属順天堂医院**
- **名古屋大学医学部附属病院**
- **京都大学医学部附属病院**
- **大阪大学医学部附属病院**
- **岡山大学病院**
- **九州大学病院**
- **慶應義塾大学病院**

<医療法に基づく臨床研究中核病院になることで期待されること>
○「臨床研究中核病院」の名称を掲げることで、国際水準の臨床研究等の中心的役割を担う病院として認知され、より質の高い最先端の臨床研究・治験が実施できるため、
①臨床研究・治験に参加したい**被験者が集まり、症例が集積**される
②臨床研究・治験を実施するための**優れた研究者等の人材が集まってくる**
③**他の施設からの相談や研究の依頼が集まってくる**
などの効果が期待される。



6

臨床研究総合促進事業

④臨床研究・治験従事者研修プログラム

- 医療法に基づく臨床研究中核病院を中心に、研究者が多施設共同臨床研究・治験を円滑に実施するための体制構築や、他施設の臨床研究従事者等の養成を行うことで、国内における臨床研究環境の更なる向上を目指す。
- 臨床研究中核病院等が備える臨床研究支援基盤を、日本全体の臨床研究基盤へと押し上げるために、座学だけではなく研究現場における実習も受け入れることで、質の高い臨床研究実施のための知識やノウハウを共有する。
- 臨床研究法の施行に伴い、今後さらに評価療養での臨床研究実施を求めて先進医療の増加が見込まれており、臨床研究中核病院における先進医療の事前相談の対応及び当該事前相談を行う者のために作成した人材育成プログラムを活用した教育を行う。

臨床研究中核病院

日本全体の臨床研究基盤を支え、自施設のみならず日本の医療機関を総合的に支援するプラットフォーム

- 相互に先進医療等に関する意見交換や教育等を行い、さらなる機能強化に繋げる
- 研究者（医師）、CRC、DM、臨床研究/倫理/治験審査委員を対象とした各研修において、講師やオブザーバーとして相互に参加することや、研究者の実習受け入れをすることでノウハウを共有する
- すでに一般の立場としてIRBの委員を担っている者、これから委員になる可能性があるような者を教育することで、審査の質の向上を図る

研究者

- 臨床研究中核病院の研究基盤の利活用
- 質の高い臨床研究実施のための知識やノウハウを獲得
- 臨床研究中核病院による研究の最適な支援
- 多くの臨床研究を評価療養で実施可能

①先進医療技術実用化促進プログラム

- 事前相談窓口の設置や、先進医療の実施の適正性、プロトコルの内容、申請書類の記載方法等の事前相談を受付
- 事前相談を適切に行える者の人材育成を念頭に、作成した育成プログラムを活用した教育を行う

②臨床研究・治験従事者研修プログラム

- 臨床研究法に基づく質の高い臨床研究・治験を実施すべく、臨床研究従事者等の養成研修を実施
- 座学だけでなく、研究現場への実習受け入れることで、研究の進め方を含め現実に即した教育を実施
- すでに一般の立場として IRBの委員を担っている者、これから委員になる可能性があるような者を対象に研究審査に必要な知識を教育

7

医療技術実用化総合促進事業

①医療系ベンチャー育成支援
②リアルワールドデータの活用
⑤国際共同臨床試験の体制整備

○ 医療法に基づき承認される臨床研究中核病院は、臨床研究・治験を自ら積極的に実施する高い能力を持つのみならず、他の医療機関が治験・臨床研究を行う際の多角的な支援を行うものとして、日本全体の研究開発基盤としての役割が求められている。
○ これを踏まえ本事業においては、文部科学省の橋渡し研究支援拠点とも連携し、研究者が国際共同臨床研究・治験を円滑に実施するための体制構築や、研究支援体制を活用した情報収集等による臨床研究環境の更なる向上、リアルワールドデータを用いた臨床研究の推進を進めるための体制整備、臨床研究中核病院のＡＲＯ機能等を生かした企業等との連携による医療技術の実用化促進及びそのエコシステムを担う人材の養成などを行ってきた。
○ 他方、既存の臨床研究中核病院の役割は、領域横断的に上記を含めた体制整備を行い、他施設への支援を行うものである一方で、臨床研究・治験が進まない領域については、それらの領域に特化した拠点の整備を進めることが必要であるとの厚生科学審議会臨床研究部会の意見を踏まえ、臨床研究中核病院についても重点領域に特化した病院の制度設計を進める見通しである。
○ これらの特定領域型の拠点には、これまでの本事業における領域横断的な支援基盤を推進するプログラムとは別に、その領域の特性を踏まえた推進プログラムを実施することで、本邦における拠点として必要な整備を進める。

橋渡し研究支援拠点 シーズの探索・発掘～インキュベーション
臨床研究中核病院 シーズの実用化
特定領域型の拠点 臨床研究・治験が進みにくい領域の活性化
一気通貫型の研究開発基盤整備へ
医療技術の実用化スキームの効率化、迅速化、標準化

臨床研究中核病院：日本全体の臨床研究基盤を支え、自施設のみならず日本の医療機関を総合的に支援するプラットフォーム

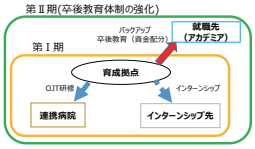
国際共同臨床研究実施推進プログラム	医療系ベンチャー育成支援プログラム	未承認医薬品等臨床研究安全性確保支援プログラム	特定領域型拠点研究開発支援プログラム
海外対応可能な人材の育成や、国際共同治験を実施する者に対する様々な支援（研究計画の立案・作成や企業折衝、コンサルテーション等を実施する。これまで採択してきた2拠点を中心に、全拠点へのノウハウ展開の拡大をはかる。	臨床研究中核病院に設置されたベンチャー支援部門を利活用し、アカデミアに対しては、企業導出戦略等の立案を、企業に対しては、中核病院の資源を生かした共同研究等の提案を行える産学連携の中心となるような人材の配置と育成を行い、プログラムの充実を図る。	CRCやDM等の雇用や、海外からの関連情報収集等のほか、自施設内の診療情報の標準化及びその運用体制の整備、ノウハウの蓄積を行い、自施設内のHISから統合解析のための出力までの適切なコード化までの整備を進めることで、自施設内で実施される臨床研究の安全性向上の一層の推進を図るとともに、各中核病院の医療情報の連結を進める。	小児、希少疾病等の開発が進みづらい特定領域に特化した臨床研究中核病院が承認されることを踏まえ、それらの病院を対象に、これまでの臨床研究中核病院事業により得られたノウハウの移植を行うほか、特定臨床研究におけるCRB委員や技術専門員の当該領域に係る固有の課題の抽出や対応策の提案の作成を含め、領域特有の研究基盤を整備する。

8

臨床研究・治験推進研究事業（生物統計家育成支援）

③生物統計家人材育成

- 製薬企業からの寄附金と国の研究資金を基とし、産学官が一体となった環境整備事業
- 生物統計に係る修士号を付与できる大学院から、東京大学と京都大学を育成拠点として選定
- 座学に加えて病院のOJTカリキュラムの追加を必須とし、また就職先候補も兼ねインターンシップ機関とも連携
- R3年度以降（第Ⅱ期）から取り組む課題
  ①卒後教育体制の強化
  ②社会人入試（Uターン人材の確保）



大学院（座学）	東京大学大学院	京都大学大学院
連携病院（実地研修）	東京大学医学部附属病院 国立がん研究センター	京都大学医学部附属病院 国立循環器病研究センター
インターンシップ機関	東京大学病院、国立がん研究センター、北海道大学、新潟大学、東邦大学、順天堂大学、岡山大学、聖路加国際大学、国立国際医療研究センター、九州大学	京都大学病院、国立循環器病研究センター、北海道大学、神戸大学
学位の種類・分野	修士（学際情報学）	社会健康医学修士（専門職）

9

9

医薬品の研究開発に関する環境整備②

第1回協議会におけるご指摘

日本を起点とするような国際共同治験の枠組み等の臨床試験を実施する仕組みの構築

アジア地域における臨床研究・治験ネットワークの構築事業

○アジア諸国における国際的な技術水準を確保する治験実施拠点整備の必要性については、「アジア医薬品・医療機器規制調和グランドデザイン」（令和元年６月20日健康・医療戦略推進本部決定）においても言及されてきたところであるが、今般のＣＯＶＩＤ－１９拡大に伴い、迅速かつ質の高い、グローバルな臨床研究・治験体制構築の必要性が改めて明らかになった。
○これを受け、日本主導の国際共同治験の強化へつなげ、治療薬等の開発・供給の加速を目指すため、アジア地域における臨床研究・治験ネットワークの構築を進めているところ（アジア地域における臨床研究・治験ネットワークの構築事業（臨床研究・治験推進研究事業））。
○当該事業において、ソフト面（現地教育研修）及びハード面（現地拠点構築）の整備を行っているが、安定的に臨床研究・治験が実施可能な基盤の構築に当たっては、持続性や実施体制の拡大が必要となる。
○本事業においては、これらの背景を踏まえ、**整備した基盤の継続性の確保及び更なる拠点の整備を推進**し、日本主導の国際共同臨床研究・治験の強化を図る。

アジア地域の臨床研究・治験体制整備の推進
↓
日本主導の国際共同治験の強化
↓
治療薬等の開発・供給の加速

補助事業課題名	代表機関
感染症分野における日本とアジア諸国の国際研究開発協力を促進する臨床研究・治験プラットフォーム形成と実証事業	国立研究開発法人国立国際医療研究センター
アジアがん臨床試験ネットワーク構築に関する事業	国立研究開発法人国立がん研究センター
アジアオンライン創薬ネットワークに関する事業	国立大学法人京都大学

10

10

治験・臨床研究参画コーディネートモデル事業

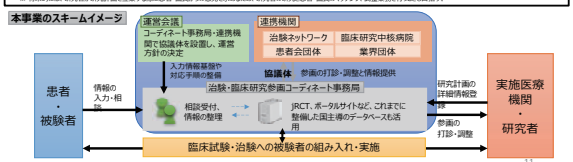
背景

○ 治験・臨床研究に関しては、これまでの臨床研究・治験活性化に係る取組として、治験ネットワークの整備など治験を実施する側の環境整備のほか、治験・臨床研究ポータルサイトの整備、臨床研究法施行に伴うJRCTの整備など、データベースの整備による情報収集性の向上等に取組み、被験者のリクルートに関する対応を行ってきた。
○ 一方、米国においては、患者が自らの情報を登録し申請すると、候補治験の提示や実施施設との調整・支援を行うサービス（※）が存在しており、患者・国民側からの積極的な治験・臨床研究へのアクセスの推進に寄与している。厚生科学審議会臨床研究部会においても、このような海外の事例を踏まえ、患者・国民の治験・臨床研究へのアクセス向上による、一層の参画推進が必要ではないかという意見が出されている。
※ ResearchMatch.org：NIHの支援のもと、患者や被験者と実施医療施設との間の情報共有促進や、実施医療機関との調整支援等を実施するNPO組織。
○ 臨床研究中核病院には、患者問合せ窓口が整備され、年1500件程度の相談実績があるなどニーズがあるが、小児・希少疾患等を含めた情報の網羅性や情報の公平性の観点から、治験・臨床研究への国民参画を国レベルで一元的に支援する体制が必要である。

令和２年度実施内容と期待する成果

○ 国民主体的な治験・臨床研究へのアクセスを向上することを目的に、患者情報を登録し、治験・臨床研究への参加調整を行う事業を実施する。この際、**jRCTやポータルサイトなどの情報を活用**し、登録されている全ての治験・臨床研究を対象に、調整業務を行う。具体的には、運営会議による入力情報基盤や対応手順の整備と運営方針の決定を行い、事務局におけるHP、入力システム構築等の必要な体制整備を実施する。
○ 本事業は試行的取組（モデル事業）として実施し、問い合わせ内容及び対応の実績を蓄積し、それらを踏まえてスキームの改善を行う。また、関係省への周知や役割の整理を進め、継続的な運用が可能な形で日本型の国民主体の治験・臨床研究参画スキームを確立することを目指す。
※ 将来的には、研究者が研究計画書を立案する際に患者・国民からの意見を求めるため、研究者の研究と患者・国民のマッチング、調整業務を行うことも目指す。

本事業のスキームイメージ



11

11

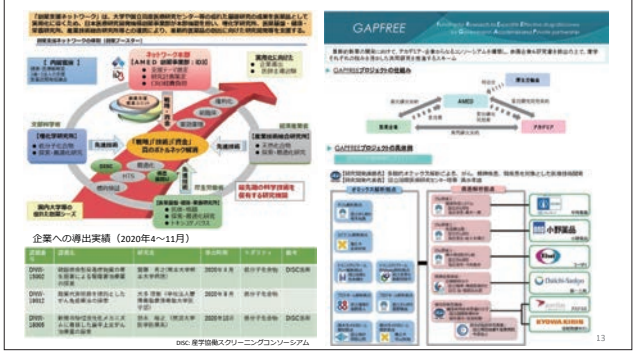
本日の話題

1．臨床研究・治験の実施環境
2．これまでの取組
3．今後の取組
4．その他

12

12

アカデミアと企業のギャップを埋める仕組み①　～革新的シーズの実用化～

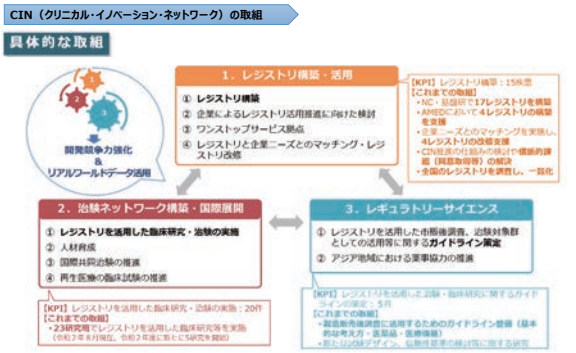


13

アカデミアと企業のギャップを埋める仕組み②　～ベンチャー支援～

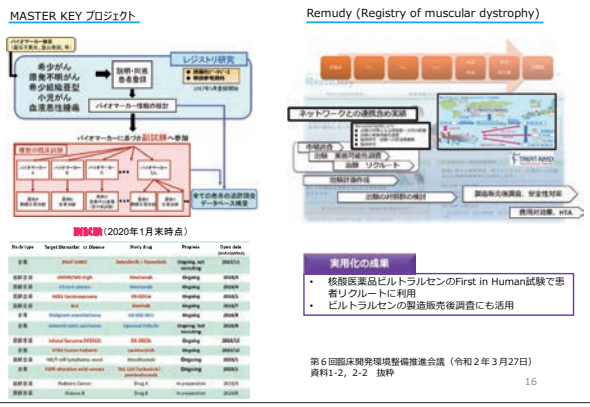
14

新たなテクノロジーや開発手法を活用した研究の推進体制



15

CIN（クリニカル・イノベーション・ネットワーク）の成果（例）



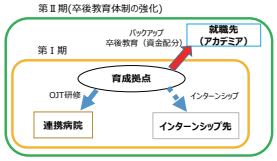
16

人材育成①　～生物統計家の育成～

生物統計家は種々の取組にもかかわらず依然として不足

生物統計家育成支援（臨床研究・治験推進研究事業）

- 製薬企業からの寄附金と国の研究資金を基とし、産学官が一体となった環境整備事業
- 生物統計に係る修士号を付与できる大学院から、東京大学と京都大学を育成拠点として選定
- 座学に加えて病院のOJTカリキュラムの追加を必須とし、また就職先候補も兼ねインターンシップ機関とも連携
- R3年度以降（第Ⅱ期）から取り組む課題
  ①卒後教育体制の強化
  ②社会人入試（Uターン人材の確保）



大学院（座学）	東京大学大学院	京都大学大学院
連携病院（実地研修）	東京大学医学部附属病院 国立がん研究センター	京都大学医学部附属病院 国立循環器病研究センター
インターンシップ機関	東京大学病院、国立がん研究センター、北海道大学、新潟大学、東邦大学、順天堂大学、岡山大学、聖路加国際大学、国立国際医療研究センター、九州大学	京都大学病院、国立循環器病研究センター、北海道大学、神戸大学
学位の種類・分野	修士（学際情報学）	社会健康医学修士（専門職）
第Ⅰ期生の修了人数	１０人	１０人
第Ⅰ期生のアカデミア就職人数	８人	７人

17

人材育成②　～治験等人材の定着の仕組み～

臨床研究中核病院制度

○日本発の革新的医薬品・医療機器等の開発を推進するため、国際水準の臨床研究等の中心的役割を担う病院を「臨床研究中核病院」として医療法上に位置づけ（平成27年４月施行）。

○一定の基準を満たした病院について、厚生労働大臣が社会保障審議会の意見を聴いた上で、臨床研究中核病院として承認する。※令和２年４月現在で、13病院を承認

令和2年4月からの臨床研究中核病院の承認要件（令和2年4月から　抜粋）

人員要件

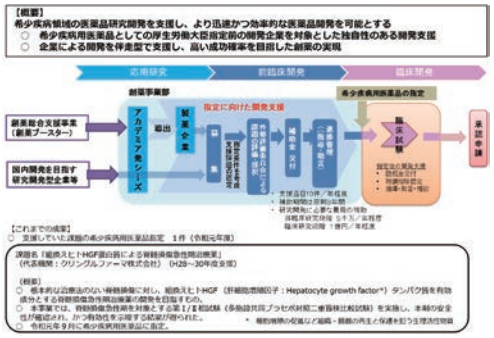
○臨床研究に携わる人員数（臨床研究支援・管理部門等に所属する人員数）

- 医師・歯科医師　５人
- 薬剤師　５人
- 看護師　１０人
- 臨床研究の実施支援者　専従２４人
  臨床研究コーディネーター(CRC) / モニター/ プロジェクトマネージャー（スタディーマネージャー）/ 治験・臨床研究調整業務担当者/ 研究倫理相談員/ 臨床検査技術・品質管理者/ 研究監査担当者/ メディカルライター
- データマネージャー　専従３人
- 生物統計家　専任２人
  常勤換算でエフォート合計２人
- 薬事承認審査機関経験者　専従１人

18

医薬品の研究開発に関する環境整備①

希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業



19

19

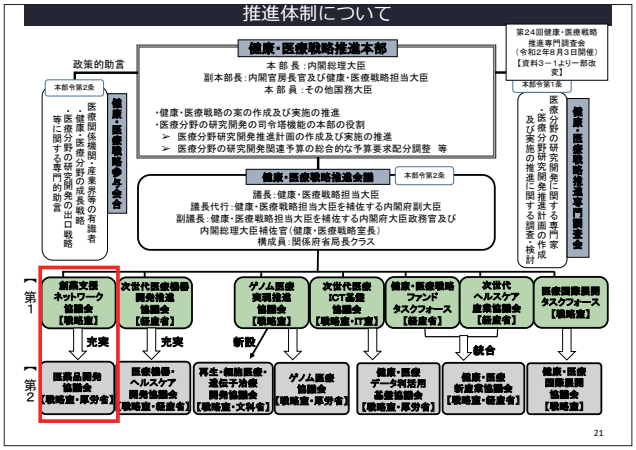
本日の話題

1．臨床研究・治験の実施環境
2．これまでの取組
3．今後の取組
4．その他

20

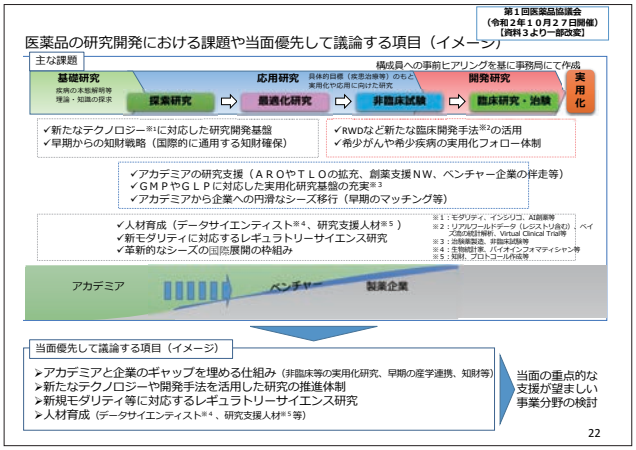
20

推進体制について



21

21



22

22

臨床研究法の見直しについて

本年1月13日より臨床研究部会にて検討開始

背　景

臨床研究法においては、法附則第２条第２項に基づき、この法律の施行の状況、臨床研究を取り巻く状況の変化等を勘案し、施行後５年までに検討し、その結果に基づき所要の措置を講じることとされている。

（参考）　臨床研究法附則第二条第二項
この法律の施行後五年以内に、この法律の施行の状況、臨床研究を取り巻く状況の変化等を勘案し、この法律の規定に検討を加え、必要があると認めるときは、その結果に基づいて所要の措置を講ずるものとする。

特別研究班における検討

○　令和２年度、厚生労働科学特別研究を実施中。
研究課題名：臨床研究を取り巻く状況を勘案した臨床研究法の法改正も含めた対応策の検討（厚生労働科学特別研究事業）
研究代表者：国立病院機構名古屋医療センター　名誉院長　堀田 知光

（研究目的（概要））
本研究では、日本医学会連合からの要望書等や現場の臨床研究者からの指摘にある、ICHなどの国際的な規制との整合性や、「疾病等」と有害事象のような用語の概念の不合致、適応外・未承認品の取扱いなどの事項を踏まえつつ、法改正の要否や運用上の改善事項について整理・対応策の検討を行い、厚生科学審議会臨床研究部会に提供することで、上記の臨床現場からの要望事項や今後の国際的な規制の整合を測たせるよう、臨床研究部会における臨床研究法の見直しに向けた、議論の基礎となる考え方を明らかにすることを目指す。

課題として挙げられている論点（例）※

○　事務手続き負担の軽減（届け出・変更に伴う事務量軽減、COI管理の施設負担軽減）
○　がん、小児の分野で大きな問題となっている「適応外」の問題
○　臨床研究法における観察研究の位置づけ
○　国際的規制との整合性に必要な「スポンサー」概念の導入
○　医療機器に関する臨床研究の適用範囲
○　疾病等報告の範囲に関する論点
○　CRB認定要件に関する見直し

※ いずれも、特別研究班において議論論点の詳細は次頁以降参照

23

23

「事務手続き負担の軽減（届出・変更に伴う事務量軽減）」

課題として挙げられている論点

研究の本質にかかわらない、煩雑な手続やCRBの頻回審査（費用増の要因）を見直すべきか

背景

認定臨床研究審査委員会（CRB）審査回数の低減と届出の見直し

➢ 特定臨床研究では、実施計画の新規提出時に加え変更する場合にも、事前にCRBの意見を聴いた上で、厚生労働大臣（地方厚生局）への届出が必要

➢ 「軽微な変更」に該当する場合には、変更後10日以内に、CRBへの通知と厚生労働大臣への届出を行えばよいが、対象は「研究者の氏名の変更」及び「住所変更」のみに限定

➢ 病院管理者の変更等、研究の本質とは異なる部分の変更も含め、変更が生じる度に、何度もCRBの意見を聴取する必要が生じており、結果として、CRB審査に要する時間と費用の肥大化に繋がっているとの意見がある

➢ 一般への情報公開を適切に行うことは重要であるが、厚生労働大臣に提出する実施計画に記載がなくても、公開DBであるjRCTに掲載すれば、一般への情報公開を担保できるとの指摘がある

研究班における議論（例）

研究の本質にかかわらない変更の取扱を見直すべきではないか。

- 「軽微な変更」の範囲を拡大してはどうか。
- 「実施計画（＝厚労省への届出項目）」と「jRCTへの掲載項目」を分離してはどうか。
- 紙による届出を廃止し、公開DBであるjRCTへの入力（オンライン入力）をもって届け出たことにできないか。

24

24

「事務手続き負担の軽減（COI管理の施設負担軽減）」

課題として挙げられている論点

研究の本質にかかわらない、煩雑な手続やCRBの頻回審査（費用増の要因）を見直すべきか

背景

利益相反（COI）管理の合理化

- COIに関する現行の手続は、概ね以下のとおり：
  - 研究責任医師（多施設共同研究では研究代表医師）は、自ら利益相反管理基準を定め、各施設の研究責任医師が、当該基準に基づきCOIに関する書類を作成
  - 当該書類に基づき実施医療機関の管理者又は所属機関の長が事実関係を確認し、報告書を研究責任医師に提出
  - 研究責任医師（研究代表医師）は、研究全体のCOIの状況をまとめた「利益相反管理計画」を作成し、この管理計画と管理基準をCRBに審査申請
- 医療機関は必ずしも所属医師の全ての収入を把握しておらず自己申告によらざるを得ない場合があり、医療機関によっては実質的な確認が困難となるなど、医療機関毎に事実確認の程度が異なるとの指摘や、医療機関の管理者等による確認の意義を問う指摘がある
- 個人情報の問題を解決した上で、製薬企業等が公開する資金提供情報を活用した合理的な確認の仕組みを構築できないかとの意見がある

研究班における議論（例）

COIについて透明性を確保した上で手続きを合理化できないか。

◆あくまで研究者が自己責任で管理すべきであり、実施医療機関等の確認は不要とした上で、虚偽申告等した場合の個人の罰則を強化してはどうか。

◆「COIあり」の場合の管理は継続した上で、「COIなし」と申告された場合には、確認に手間を要する一方で「ない」ことの確認は非常に困難であることから、「COIなし」として管理（申告後の確認に係る手続は省略）してはどうか。

◆研究者のCOI開示の体制を整えた上で、製薬企業等により公開された資金提供情報が活用可能な場合には、実施医療機関等の確認を不要とできるのではないか。

25

25

「がん、小児の分野で大きな問題となっている「適応外」の問題」

課題として挙げられている論点

「適応外」等の範囲を見直し、低リスクの臨床研究を特定臨床研究から除外すべきか

背景

- 現行の法運用では、臨床研究における医薬品等の使用法が、承認された用法、用量、効能及び効果と少しでも異なる場合には全て特定臨床研究と定義され、例えば、学会の診療ガイドラインに掲載されている使用法、保険診療で使用経験がある使用法、承認された用法・用量よりも少量を投与する使用法（減量プロトコル）であっても、一律に特定臨床研究の対象となる
- 実施しようとする研究が特定臨床研究に該当すると、CRBの審査等が義務づけられることとなり、該当しない場合（＝努力義務）と比べて、経済的及び物理的な負担が極めて大きいとの意見がある
- 特にがん領域と小児領域においてこのような研究が多く、医療上必要な臨床研究の実施や医療の向上を阻害しているとの意見がある

研究班における議論（例）

適用外や用法用量外であっても、我が国において一定の使用経験がある場合や、減量プロトコルなど承認内容と比較してもリスクの低いことが明確な場合は、特定臨床研究から除外すべきではないか。

<具体的な要望例>

- 例えば、効能・効果が同じで、かつ、再審査の終了した医薬品を対象外としてはどうか。
- 保険診療で使用経験がある等一定の基準をクリアした、がんや小児の臨床研究は、特定臨床研究とは見做さないこととしてはどうか。

26

26

「臨床研究法における観察研究の位置づけについて」

課題として挙げられている論点

「臨床研究」の定義を見直し、すべての「いわゆる観察研究」を法の対象から明示的に除外すべきか

背景

- 法の対象としての臨床研究から、いわゆる観察研究として、「研究の目的で検査、投薬、その他の診断又は治療のための医療行為の有無及び程度を制御することなく、患者のために最も適切な医療を提供した結果としての診療情報又は試料を利用する研究」を除外
- 一方、いわゆる「観察研究」に明確な定義はなく、研究者が「観察研究」だと考えているものが、上記の規定に基づくと、必ずしも除外されないケースが発生している
- 具体的には、研究のために追加の来院、測定項目の追加、少量の追加採血を行ったりする行為が「患者のために最も適切な医療」でないと判断され、CRBにおいて特定臨床研究に該当すると判断されるケースがある

【臨床研究法の対象範囲】（Q&Aにより示されている考え方）

医薬品等※の使用（※医薬品、医療機器、再生医療等製品）	検査等	臨床研究法の対象になるか否か
1．あらかじめ作成した研究計画に従って、患者に対し医薬品等を使用	（内容問わず）	対象
2．個々の患者の病状に応じて、当該患者にとって適切な医療として、医薬品等を使用	下記以外	対象
	患者への傷害・負担が小さい研究目的の検査等を診療に追加して行う場合	対象外＊1
3．個々の患者の病状に応じて、当該患者にとって適切な医療として、医薬品等を使用	診療に必要な範囲の検査等のみ（研究目的の検査等は行わない）	対象外＊2

→ 対象外とすべきか（研究班における議論（例））

厳しく判断するCRB対応方法の対象と判断する範囲

研究者が研究の対象外と規定して厳しい範囲

＊1 診療の一環として医薬品等を使用された患者に対して、研究の目的で採血等の追加の検査や来院等を行う場合に、患者の身体及び精神に生じる侵害及び負担が小さいものであれば、法が対象とする臨床研究に該当しない。

＊2 研究の目的で検査、投薬その他の診断又は治療のための医療行為の有無及び程度を制御することなく、患者のために最も適切な医療を提供した結果としての診療情報又は試料を利用する研究（いわゆる観察研究）は法が対象とする臨床研究に該当しない。

27

27

「国際的規制との整合性に必要な「スポンサー」概念の導入」

課題として挙げられている論点

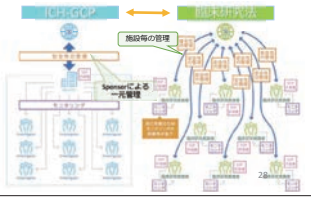
ICH-GCPの考え方を踏まえ、臨床研究法の体系に「スポンサー」の概念を導入すべきか

背景

- 多施設共同で実施する特定臨床研究では、参加医療機関毎に置かれた「研究責任医師」により諸手続が行われる（「研究代表医師」は、研究責任医師の中から選任されて設置）ため、以下のような指摘がある。
  - 特定臨床研究に課されている多くの手続き（例えば、監査、モニタリング、疾病等報告）が医療機関毎に分散され、煩雑
  - 同一研究内でも医療機関毎にこれらの手続きの取扱に差異が認められる
- 一方、ICH-GCPにおいては、試験を計画・運営する"sponsor"と、各施設での研究行為の実施責任を負う"investigator"がそれぞれ独立して存在しており、国際共同研究を円滑に実施する観点から、特定臨床研究にも、同様の「スポンサー」概念を導入するべきとの指摘がある。
- また、現在、臨床研究を実施する者としては（自然人たる）医師のみが想定されているが、法人としても実施できるようにすべきとの指摘があるほか、再審査期間終了後に製造販売業者において行われる臨床試験が薬機法にも臨床研究法にも位置づけられないことから、医療に資するエビデンス（真のエンドポイント）情報の取得が我が国では困難となっているとの指摘がある。

研究班における議論（例）

- 現在の規定では、多施設共同研究の場合、全ての施設の研究責任者が責任を分掌する形式となっているが、「スポンサー」概念を導入し、研究計画書、モニタリング、疾病等報告等の一元管理をすることとしてはどうか。
- 医薬品等の製造販売業者が行う臨床試験（製販後臨床試験を除く）を適切に位置づける観点から、「スポンサー」を設置した場合、（アカデミアに係る）個人や法人に加え、製造販売業者等の企業を含めることはできないか。



28

28

医療機器に関する臨床研究の適用範囲

課題として挙げられている論点

リスクの低い医療機器を特定臨床研究から除外すべきか

背景

- 医療機器については、医薬品とは異なり非侵襲・低侵襲なものが存在するが、これらを特定臨床研究の対象とするのは過剰な規制ではないか。
- 薬機法や医療機器規制国際整合化会合（GHTF）においては、リスクに応じたクラス分類に基づき規制の内容を変えており、臨床研究法においても医療機器毎のリスクに基づき取り扱うべきではないか。
- 既存の製品の改良・改善を臨床現場で評価する場合でも、未承認医療機器と判断され特定臨床研究に該当すると判断されると、手続きの負担や資金の観点から実施が困難となる場合がある。
- 特に工学系研究者に対して特定臨床研究の範囲等に関するルールの周知が不十分なため、本来不要なものまで特定臨床研究とされているのではないか。
- 必ずしも全てのAROやCRBが医療機器の開発に詳しいわけではないことから、特定臨床研究の判断が過大になされているケースがあるのではないか。

研究班における議論（案）

医療機器開発の特徴を踏まえ、介入や侵襲の低い試験や機器の性能を見るような試験は除外できないか

<具体的な提案>

- 薬事の取扱が届け出・認証レベルの低侵襲医療機器は特定臨床研究の対象から外すべきではないか。
- 既存の医療機器を一部改変した改良医療機器等、現行の医療機器と性能上大きな違いのない医療機器について、薬事申請において臨床評価が不要とされているものは、特定臨床研究の対象から外すべきではないか。
- 臨床研究の該当性のうち「医行為」の規定について、専門性等の観点から医師の治療介入行為に限る趣旨であることを明確に示せないか。

29

29

疾病等報告の範囲に関する論点

課題として挙げられている論点

疾病等報告の範囲等について見直すべきか

背景

① 疾病等報告の主体について

- 臨床研究法の疾病等報告の対象は「臨床研究の実施に起因するものと疑われる疾病等」とされ、多施設共同研究でも各研究機関の研究責任医師により因果関係が判断される。
- ICH-GCPにおいては、スポンサーが、因果関係を問わず全ての有害事象を把握した上で、因果関係があり予測できないと判断した有害事象について規制当局に報告することとなっている（因果関係の有無の判断はスポンサー に集約されている）。

②疾病等の報告期日について

- ✓ 臨床研究法における疾病等報告における報告期日は、医薬品医療機器等法を参照としている。
- ✓ 『既知かつ重篤な有害事象』におけるCRBへの報告期日
  - ・未承認・適応外医薬品等 ： 定期
  - ・既承認医薬品等 ： 30日

研究班における議論（案）

①疾病等報告の主体について

臨床研究法における規定では、各研究機関の研究責任医師が因果関係の判断を行うことになっているため、各研究責任医師によって判断にバラつきが生じている可能性があるため、ICH-GCPにおけるスポンサーのように、疾病等が発生した場合には研究を代表する者が一律に判断できるような仕組みとしてはどうか。

②疾病等の報告期日について

既知かつ重篤な有害事象におけるCRBへの報告期日について、報告日が異なっていることに不都合はないか。

30

30

CRB認定要件に関する見直し

課題として挙げられている論点

臨床研究審査委員会（CRB）の認定要件について見直すべきか

背景

○ **CRBの認定及び更新に係る現行の法制度**
- 臨床研究審査委員会は、法に規定する体制、業務規程や委員構成等の体制を整備することで認定を受けることができる。
- 認定の有効期間は3年とされており、更新要件は認定要件に加えて年11回以上の開催実績のみとなっている。（施行規則第66条）

○ **現在のCRBの状況**
- ✓ CRB設置機関の特定臨床研究は自施設内のCRBで審査されていることが多く、特定臨床研究の実施数に比して多数のCRBが設置されており、年11回の開催が困難なCRBがある。
- ✓ 認定の要件が外形的なものが多く、審査基準・審査能力・審査手数料にばらつきがあり、必ずしも適切な審査がなされていない場合があるとの指摘がある。

研究班における議論（案）

- □ 年間開催件数ではなく、CRB設置の趣旨に基づき、機能などを評価できるよう認定要件を見直す必要があるのではないか。
- □ 認定要件で、CRBの審査能力や質を評価するのは困難であり、専門委員会による評価や模擬審査、CRB間のピアレビュー等の事業により、質の向上を図る取組が必要ではないか。

31

31

本日の話題

1．臨床研究・治験の実施環境
2．これまでの取組
3．今後の取組
4．その他

32

32

ゲノム指針及び医学系指針の見直しに関する背景

- **ゲノム指針**※1は、施行後５年を目途として見直しを行うものとされている。
- 平成29年２月の個人情報保護法等の改正に伴うゲノム指針及び**医学系指針**※2の見直しを行った合同会議※3における意見のうち、個人情報保護法等の改正に直接関連しない事項（指針間整合に関するもの等）については、中長期の検討課題として整理され、必要に応じて指針の見直しを行うこととされた。
- 以上のことから合同会議において、医学系指針及びゲノム指針見直しの方向性を整理し、両指針の整合性について検討を行った結果、両指針において共通して規定されている項目については、医学系指針の規定内容に合わせた形でゲノム指針の記載内容を統一することで結論を得た。

※1 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成25年４月施行）
※2 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成27年４月施行）
※3 文部科学省、厚生労働省及び経済産業省による「医学研究等における個人情報の取扱い等に関する合同会議」

新たに制定する統合指針は、**「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」**という名称とした。

33

33

統合指針におけるポイント

◆ 用語の定義
- ➢人を対象とする生命科学・医学系研究
- ➢研究協力機関
- ➢多機関共同研究
- ➢研究代表者　など

◆ インフォームド・コンセント等
電磁的方法を用いることが可能である旨を明記し、その際に留意すべき事項について記載した。

◆ 研究計画に関する手続
- ・研究計画の倫理審査委員会への付議やその他の研究実施に係る手続が、「研究機関の長」から「研究責任者」が主体となって行われるよう変更した。
- ・多機関共同研究を実施する際には、倫理審査に係る手続の効率化を図るため、一括審査を原則とした

◆ 研究により得られた結果等の取扱い
ゲノム指針「第３の８ 遺伝情報の開示」「第３の９ 遺伝カウンセリング」の規定を改訂し、遺伝情報を取り扱う研究のみならず、医学系研究を実施する上でも留意すべき事項であることに留意し、研究により得られた結果等を研究対象者に説明する上で必要な概念や手続を規定した。

◆ 倫理審査員会の役割・責務等
研究計画書の軽微な変更に関する迅速審査の中で、倫理審査委員会への報告事項として取り扱うことができるものを新たに規定した。

34

34

来賓挨拶・講演

橋渡し研究支援事業の今後について

武田 憲昌
文部科学省 研究振興局 ライフサイエンス課 課長

略歴

1997 年 3 月　京都大学理学部生物学科卒業
1997 年 4 月　科学技術庁（現：文部科学省）入庁
2010 年 7 月　外務省在フランス日本国大使館一等書記官
2017 年 1 月　内閣府政策統括官（科学技術・イノベーション担当）付企画官
2019 年 1 月　文部科学省大臣官房人事課人事企画官
2020 年 8 月　現職

講演概要

文部科学省ではアカデミア発の優れた基礎研究成果を円滑に実用化につなげ、革新的な医薬品・医療機器等を創出することを目的に、平成 19 年度より橋渡し研究支援事業を開始した。平成 29 年度から第 3 期事業として橋渡し研究戦略的推進プログラムを実施しており、令和 2 年度からの第 2 期健康・医療戦略におけるシーズ開発・研究基盤プロジェクトにおいて、引き続き、厚生労働省の臨床研究中核病院と密に連携していくこととしている。

橋渡し研究戦略的推進プログラムは令和 3 年度で終了予定であるため、文部科学省では橋渡し研究戦略作業部会を設置し、今後の在り方を議論してきた。令和 3 年度からはシーズ研究費に特化した橋渡し研究プログラムを一部先行実施し、令和 4 年度からは橋渡し研究支援機関認定制度を創設する予定である。認定制度においては、橋渡し研究支援に関する機能を①拠点内で備えるべき機能、②機関が連携により備えればよい機能、③特色化・専門化した機関として評価される機能に分類し、それぞれ体制、シーズ育成、人材育成の観点から必要な要件を定めることとしている。文部科学省が認める質の高い橋渡し研究支援機能を有する機関を活用し、今後さらに我が国の医療分野の研究開発を支援してまいりたい。

議事概要

ご紹介いただきました文部科学省のライフサイエンス課で課長を務めております武田と申します。本日はよろしくお願いいたします。また、革新的医療技術創出拠点令和二年度成果報告会という会でご説明の機会をいただきましたことに感謝をあらためて申し上げたいと思います。

表題のとおり「橋渡し研究支援事業の今後について」ということで本日ご説明をさせていただきたいと思います。全体として、まずこの事業の歴史を振り返って、併せて現状を見ていただき、そして、現在、検討を進めております改革についてお話しをさせていただきたいと思います。最後に、橋渡し研究支援機関の認定制度の検討状況についても少し触れたいと思っております。

スライド2は、これまでの橋渡し研究に関する事業の歴史になります。2003 年から始まっておりますが、そこから見れば約 20 年というような時間が経過しており、橋渡しという名前を冠した事業だけを見ても 2007 年から始まっておりまして、約 15 年が経過しているということになります。

具体的には 2007 年の第1期ということで、橋渡し研究支援推進プログラムというものから始まり、現在は第3期、橋渡し研究戦略的推進プログラムということで、こちらが来年度（2021 年度）で終わるということになっております。2014 年に AMED が設立されまして、革新的医療技術創出拠点プロジェクトというのが立ち上がりまして、弊省だけの事業だけではなくて、厚生労働省の事業との連携をしっかりやりながら進めるということで立ち上がっているということでございます。ぜひ今後とも、革新的医療技術創出拠点の一役を担いつつ事業を進めていきたいと思っております。

具体的に橋渡し研究支援事業の変遷をご覧いただきたいと思いまして、スライド3をご用意させていただきました。第1期のところを見ていただきますと、まず立ち上げということもありまして、機関の機能の強化ですとか人材の確保という非常に初期らしい事業内容になっております。第2期を見ていただくと、そこから5年が経過して各拠点が立ち上がってきたということもありまして、シーズの育成の機能の強化ですとか拠点の自立化、また、拠点間のネットワークも順次進めていただきたいということで、このような内容になっております。

現在の第3期ですが、見ていただくと、また新たな視点が加わっておりまして。拠点だけではなく、拠点外のシーズの育成ということを強調する内容になっており、また、より明確に事業期間内の自立的な運営ということで目標が掲げられているところでございます。このように各拠点の成長の過程に、フェーズに合わせて内容が変化しているというのが見て取っていただけるのではないかと思います。これについては、まさに各拠点の皆さまのご努力があってこそであり、本当に感謝を申し上げたいと思います。

事業の達成目標を見ていただくと、第1期が、2件の治験開始ということになってございますが、第2期になりますと医師主導治験というキーワードが入ってまいりますし、数値も3件以上ということで件数も増えております。第3期にいくと、この件数が6件ということになりますし、先ほど申し上げましたように新たな視点としての拠点外シーズということで、こちらの達成目標にもついているということでございます。

加えて、他の3拠点以上と協力して実施する医師主導治験の開始ですとか、企業へのライセンスアウトという、より出口を見据えたような目標というのもどんどん出てきているということでございまして、まさに一番右側の矢印の向かう先にあります恒久的な拠点の形成ですとか、革新的な医薬品・医療機器等の安定的な創出というところに結び付いてきているということになっているのではないかと手前どもとしては考えております。

スライド4のグラフは、革新的医療技術創出拠点における開発実績ということでございますが、橋渡し研究支援事業が始まりました 2007 年度を見ていただくと、ベースラインに張り付いたような状況で

したが、ここから各拠点の皆さまのご努力によって、この実績がどんどん伸びてきており、第2期に向けて非常に角度高く増加の一途をたどっております。第2期の中ごろからだいたい 80 件前後の成果を常時出していただいているということでございますので、これを見ても拠点の皆さま方のたゆまぬ努力というのが見て取れるのではないかと思いますし、先ほどから申し上げていますように、ぜひこの成果を誇っていただければいいのではないかと思っております。

スライド5は、橋渡し研究支援事業の事業成果でございます。下の矢印の部分を見ていただけるように、研究開発から実用化に向けてどう成果を出していただくかというのが非常に大きなポイントになろうかと思っています。その中で、やはり基礎研究、治験、薬事承認等の取得ということで、実用化に向けて進んでいくというところで、上の表にありますように医師主導治験、企業へのライセンスアウト、先進医療承認、製造販売承認、保険医療化と多くのものが成果として上がってきております。これも第2期以降ということでございますので、今後ともこのような成果が順次上がってきていただきたいと思います。

スライド6は、橋渡し研究支援事業が含まれる第2期健康・医療戦略における成果目標、KPI について抜粋したものでございます。橋渡し研究支援事業自体はこのシーズ開発・研究基盤プロジェクトに入っております。その中でも特に赤字になっている部分が非常に関係の深いところではないかと思いますが、アウトプットといたしましては、医師主導治験届の提出件数が 170 件、アウトカムにつきましては、企業への導出件数が 125 件、研究基盤に関する指標として医薬品等の薬事承認申請の件数が 30 件ということで、これの指数をぜひこの橋渡し研究支援事業で達成していただきたいと思いますし、このような成果が出るような貢献を制度全体として健康・医療戦略の中で期待しておりますので、ご理解をいただければと思います。

スライド7は先ほど見ていただいたスライドと同じですが、今までの歴史と今の成果の現状を見ていただきました。先ほど申し上げましたとおり、第3期の最終年度が 2021 年度ということでございますので、残り1年強となります。まさに今、成果を取りまとめ、ラップアップしていただく段階になっているのかと思います。

こういう段階でございますので、内閣官房の健康・医療戦略室や厚生労働省と議論を進めながら、次をどういうふうにしていくかと議論を進めてきたところです。ご存じの方も多いかと思いますが、あらためてその点についてご紹介をしたいと思います。

スライド8の革新的医療技術創出拠点に係る事業再編についてですが、ご存じのように橋渡し研究支援拠点の整備というのを文部科学省が実施してまいりましたが、厚生労働省がその対になるような事業として臨床研究中核病院関連事業というのを実施していらっしゃいます。その上で、より事業の性格を見て整理をするということです。

端的に申し上げると、一番右側の令和4年度の部分を見ていただければと思いますが、文部科学省については主にシーズ研究費を担うということでございまして、これまで橋渡し研究支援拠点の拠点整備ですとか、そういうところに充てていた部分というのを厚生労働省の事業のほうにお任せをし、文部科学省としては研究開発のシーズを生み出す部分に特化をした取組にするべきではないかというご指摘、整備をしていただきましたので、令和4年度以降はそういう形にしたいとに思っております。

このあと少しご紹介をさせていただきますが、令和3年度については、よくご存じかもしれませんが、シーズB・Cという複数年度にわたって支援を行う制度もございました関係から、この令和4年度から始まる事業を一部、先行的に開始しますので、この点はあとでご紹介をしたいと思います。

スライド9は、先ほど申し上げました橋渡し研究支援事業の再編を踏まえまして、文部科学省としてどういう形を今後追求するかということをご説明す

るのに端的に図に表したものでございます。左側を見ていただくと、令和3年度までは橋渡しの第3期のプログラムとして、拠点に整備費、ネットワーク費含めてお渡しをするとともに、シーズ開発費の予算というのを配分していたと、こういうAMED事業になっておりました。これを、拠点の整備事業については厚生労働省にお任せをするということでございますので、令和4年度からは、この研究費等の予算に特化するというAMED事業ができるということになります。

ただ、その研究費の払い分先、拠点を、どこでもいいかということは当然ないと我々は思っていまして、橋渡し研究支援機関としての能力を備えていただいているところに、しっかり我々としては支援をしたいということで、認定制度を新たにつくりたいということで、これまで拠点の皆さまですとか、ほかの有識者の先生方のご意見を踏まえながら、この認定制度の創設に向けた議論を進めてきたという状況になっております。

その議論を踏まえまして、令和3年度の予算案についてご説明を申し上げたいと思います。スライド10になりますが、現在の第3期の橋渡し研究支援事業の終期が令和3年度ですので、一部、第3期のものが残っているのと、次の新規事業の一部を先行的に開始している部分があるということで、少し見づらくなっている部分もありますが、その点はあらかじめご容赦いただければと思います。左側に丸が3つ並んでいると思いますが、拠点の体制の構築ということで1億円、2つ目のほうがネットワークの強化ということで2億円強ということで、この2つはまさに拠点の皆さまの活動をサポートするようなものとして、これまで10大学の皆さまを中心に配分をしていたということでございますが、これにつきましては令和3年度で終了となるという部分でございます。

最後の丸、シーズの育成というところで、約50億円弱、47億円の資金については、シーズの育成ということで、その右にあります基礎研究から臨床研究、治験に至るまでの研究、それぞれのフェーズに合わせてシーズA、シーズB、シーズC、加えてpreB、preCとフェーズを分けたそれぞれの枠を設けて研究費を配分するということで、このような予算要求をさせていただいております。

先ほど申し上げましたように前倒しで新規事業を進めているという部分につきましては、このシーズ育成の部分の、複数年にわたって支援を行うものということで、シーズB、シーズCがそれに当たりますので、令和3年度で公募をし、応募された方が1年で支援が終わるということではなく、これまでどおり複数年の支援が受けられるという体制を現在追求しているということでございますので、その点はご理解を賜ればと思います。

スライド11は最後のスライドになりますが、橋渡し研究支援機関の認定制度についてです。拠点の基盤整備については今回、文部科学省の事業からはなくなるということではございますが、この橋渡し研究のシーズの開発の支援を、どの機関に我々としてはやっていただきたいかという、そのメルクマールの1つとしてこの認定制度を創設したいと思っております。

概要の部分にありますように、一定の要件を満たす機能を有する機関を橋渡し研究支援機関として文部科学大臣が認定するということにしたいと思っております。認定制度のポイントにつきましては、皆さまはすでにご承知かとは思いますが、文部科学省の下にありますライフサイエンス委員会、その下の部会で検討をこれまで進めてきておりまして、拠点の皆さまにも先ほど申し上げましたように、データをお出しいただくなど、いろいろな協力を賜っているというところでございますので、あらためて御礼を申し上げたいと思います。

具体的な検討の中身ですが、1にありますように、橋渡し研究支援機能というのはどういうものがあるのかというのをまず整理をした上で、それを3つに分類しています。詳細は割愛いたしますが、まず橋渡し拠点として備えていただきたい機能というのが

①。②については臨床研究中核病院を含めまして、ほかの組織や機関と連携して備えてよい部分というものが②というように整理をしていきたいというふうに思っていますし、認定要件については3つの分類ということで、2にありますように体制ですとか、シーズの育成がどうなっているのかとか、人材育成をちゃんとやっていただけるかというようなことで考えております。

3にありますように、この認定された機関を対象として、令和4年度からは橋渡し研究プログラムに参加していただくという形をつくってまいりたいに思っております。具体的には、このあとのスケジュール的なものですが、できれば今月末ごろまでには実施要綱などを公表したいと思っておりますし、4月からは説明会の実施などをしていきたいと思っております。

認定制度ということですので、公募自体は夏ごろに1カ月程度の期間を設けて実施したいと思っておりますので、その後、年度中には認定を行っていくというような、そういう段取りで進めていきたいと思いますので、各拠点の皆さま方におかれましても、ぜひご検討のほどをよろしくお願いしたいと思います。私からは以上でございます。ご清聴ありがとうございました。

講演資料

令和３年３月４日
令和２年度　革新的医療技術創出拠点成果報告会

橋渡し研究支援事業の今後について

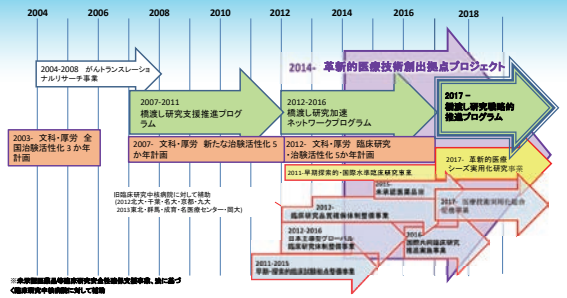
文部科学省 研究振興局 ライフサイエンス課
武田　憲昌

文部科学省

1

1

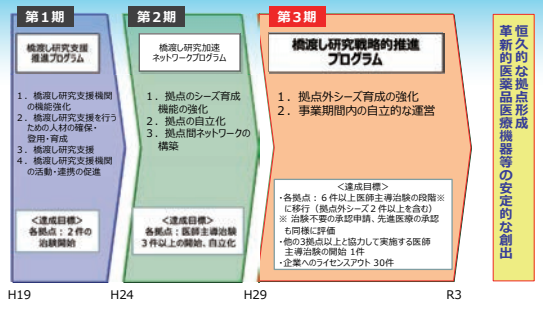
文部科学省・厚生労働省のこれまでの取組（年表）



2

2

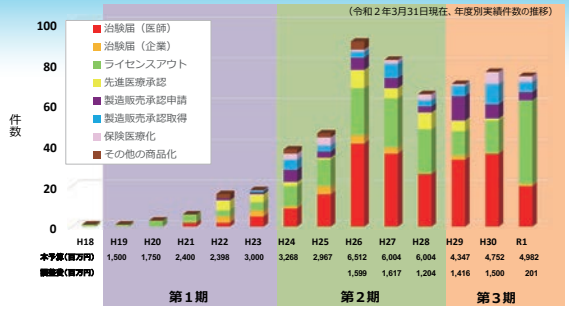
橋渡し研究支援事業の変遷（H19～）



3

3

革新的医療技術創出拠点における開発実績

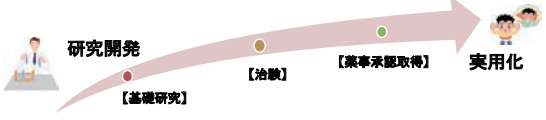


4

4

橋渡し研究支援事業　事業成果

第2期橋渡し研究支援事業以降の実績（H24年4月-R2年3月）	計
医師主導治験	145
企業へのライセンスアウト	161
先進医療承認	21
製造販売承認	36
保険医療化	20



5

5

第２期健康・医療戦略における成果目標（KPI）　令和２年度～令和６年度末

⑥ シーズ開発・研究基盤プロジェクト

<アウトプット>

○ シーズ研究に関する指標
・ 研究成果の科学誌（インパクトファクター５以上）への論文掲載件数 550件

○ 研究基盤に関する指標
・ 医師主導治験届の提出件数（体外診断用医薬品については臨床性能試験の申請件数） 170件

（その他管理指標）

○ シーズ研究に関する指標
・ 研究成果の科学誌（インパクトファクター５未満等の他の科学誌）への論文掲載状況

<アウトカム>

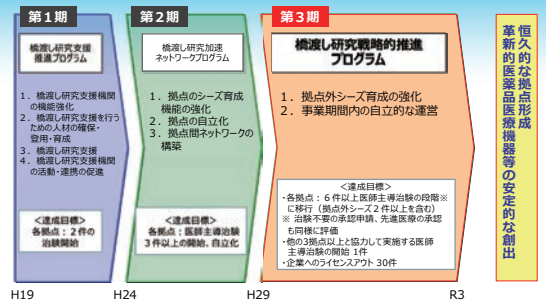
○ シーズ研究に関する指標
・ シーズの他の統合プロジェクトや企業等への導出件数 125件

○ 研究基盤に関する指標
・ 医薬品等の薬事承認申請の件数 30件

6

6

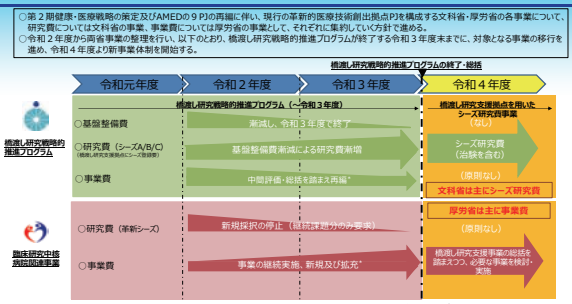
橋渡し研究支援事業の変遷（H19～）



7

7

「革新的医療技術創出拠点」に係る事業再編について



8

8

橋渡し研究支援機関の認定制度について

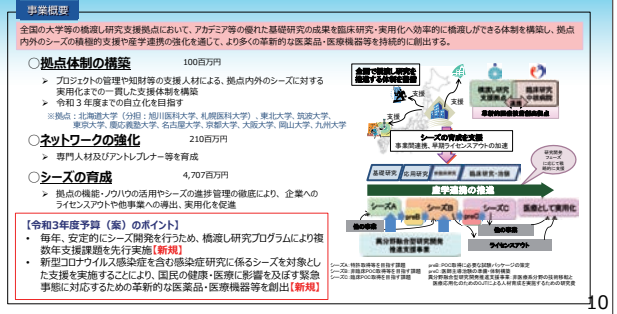
※複数年支援課題については、R3年度より先行実施予定。

9

9

橋渡し研究プログラム（橋渡し研究戦略的推進プログラムを含む）

令和３年度予算額（案）：5,223百万円
（前年度予算額：4,982百万円）



10

10

橋渡し研究支援機関認定制度について（案）

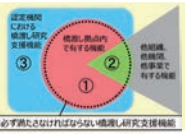
概要

大学等が有する橋渡し研究支援機能のうち、一定の要件を満たす機能を有する機関を「橋渡し研究支援機関」として文部科学大臣が認定し、大学等の優れた基礎研究の成果を革新的な医薬品・医療機器等として国民に提供することを目指す。

認定制度のポイント

１．橋渡し研究支援機能を３つに分類

① 橋渡し研究支援における特有の機能として橋渡し拠点内で備えるべき機能
② 臨床研究中核病院を含む他組織や他機関、他事業との連携により備えればよい機能
③ 特色化・専門化した機関として評価される機能



<イメージ図>

認定要件においてあず満たさなければならない橋渡し研究支援機能

２．認定要件を３つに分類

① **体制**（Ⅰ組織体制、Ⅱ人員体制）
② **シーズ育成**
③ **人材育成**

３．橋渡し研究プログラムへの参画

令和４年度より本格実施するAMEDによる橋渡し研究プログラムは、認定機関を対象に実施予定。

11

11

革新的医療技術創出拠点からの報告 1

切除不能膵癌を対象とした
腫瘍溶解性ウイルスSurv.m-CRA-1の
第I/II相臨床試験

がん認識抗体と CAR-T 細胞による
難治性 B 細胞性悪性リンパ腫を対象とした
第 I 相医師主導臨床試験

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

革新的医療技術創出拠点からの報告 1

切除不能膵癌を対象とした腫瘍溶解性ウイルス Surv.m-CRA-1 の第 I/II 相臨床試験

井戸 章雄

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学・教授

略歴

1984 年　長崎大学医学部卒業、同年、長崎大学医学部第一内科 入局
1990 年　カルガリー大学医生化学教室 研究員
1996 年　宮崎医科大学第二内科 助手
2002 年　京都大学医学部附属病院探索医療センター HGF 肝再生医療プロジェクト 助教授
2007 年　鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学 准教授
2014 年　同　上　教授
専門領域：消化器病学

講演概要

膵癌は癌死亡数の第 4 位、5 年生存率 7.9% と予後不良の難治癌である。早期診断が困難で、膵癌の 7 割が診断時に切除不能であり、最新の化学療法でも全生存期間は 8.5 ~ 13.5 ヶ月に過ぎず、新規治療法の開発は急務である。

2015 年末に欧米承認された腫瘍溶解性ウイルス（OV: 腫瘍細胞で選択的にウイルス増殖・細胞死誘導）は革新的な癌治療薬と期待されているが、膵癌では未開発で、本邦では実用化できる独自開発も乏しい。小戝研究開発分担者は従来 OV を凌ぐサバイビン反応性多因子制御型増殖型アデノウイルス（Surv.m-CRA-1）を独自開発し、京都大学と共同で骨軟部肉腫への First in human 医師主導治験にも成功した。

そこで、本研究では切除不能膵癌に対して、超音波内視鏡を用いて Surv.m-CRA-1 を腫瘍局所に投与し、その安全性及び有効性を検証する医師主導治験を計画した。2019 年度に PMDA 事前面談（6 月 25 日、9 月 30 日）および対面助言（10 月 31 日、12 月 16 日）を行い、令和 2 年 3 月 2 日に治験届を提出、同年 6 月 23 日から「切除不能膵癌を対象とした腫瘍溶解性ウイルスの腫瘍ない局所投与の臨床第 I/II 相試験」を医師主導治験の枠組みで開始した。同年 9 月には第 I 相試験（3 例）を終了し、その後、効果安全性評価委員会の承認を経て、同年 10 月 12 日から第 II 相試験を開始している。

議事概要

まず最初に研究体制について説明します。本治験は橋渡し拠点である京都大学の支援を受け、鹿児島大学遺 伝子治療・再生医学分野の研究分担者・小戝教授から治験薬の提供を受けて進めていいます 。このロードマップは申請当初のものですが、2019 年度に拠点の支援を受け、本治験の準備を行いました。4 回の PMDA 面談を行い、2020 年 3 月に治験届を提出、今年度から本治験、膵がん対象の第 I/II 相治験を医師主導治験の枠組みで実施しています。 現在は、2020 年度の第 4 四半期末であり、このプロジェ クトにおいては、本治験終了後に企業導出、そして薬事承認を目指したいと考えています。

さて 、この第 I/II 相試験が対象とする膵臓がんですが、このスライドの手術率が示す通り、診断時に外科的に切除手術可能な膵がんは大変少なく、従って、5 年生存率は 10% と極めて難治性のがんです 。 仮に外科に切除できても 、術後再発高率で、予後不良の一因となっています。

切除不能がんで診断されることが多い膵がんですが、現在、進行膵がんに対する一次化学療法として FOLFIRINOX あるいは GEM+nabPTX というたレジメンがあります。しかし、これらの一次化学療法における全生存期間は 1 年前後と、満足できる成績ではなく、グレード 3、グレード 4 といった有害事象が大変高率に発現します。さらに、一次化学療法が無効となった場合、次の二次化学療法には、未だ有効性のエビデンスのある治療法は確立されていません。

今回の治験における治験薬、腫瘍溶解性ウイルス Surv.m-CRA-1 は、Survivin の転写調節領域の制御下で、Survivin 高発現のがん細胞でのみウイルスが増殖して細胞を溶解する、すなわちがん細胞特異的に殺細胞効果が誘導される組換えアデノウイルスです。先行する骨軟部腫瘍の第 1 相試験でも良好な治療成績を示しており、さらに、この腫瘍溶解性ウイルスによる殺細胞効果は抗腫瘍疫も活性化するということが報告されています。

今回の治験では、この腫瘍溶解性ウイルスを膵臓がんそのものに局注しますが、それには超音波内視鏡下穿刺吸引法といった技術を応用します。この方法は膵がんの病理診断のために膵臓の組織を採取する必須の検査法となっており、すでに確立された手法となっています。 通常は外来で施行するほどの 低侵襲の検査法です。 今回はこの方法を応用して、胃あるいは十二指腸から、超音波内視鏡で膵 が ん の 腫瘍そのものを描出し、針を刺入して、腫瘍ウイルスを局注します。 体外エコーで、膵臓がんを描出すると大変小さく描出されますが、経十二指腸的、あるいは経胃的に描すると、1~2 センチの小さな腫瘍も 大きく描出されますし、また、視覚下に穿刺 できるため確実に治験薬を注入できる方法 です。

これが治験のプロトコルの概要ですが、この治験は鹿児島大学病院単施設で行う第 I 相、早期第 II 相の治験です。 対象は標準一次化学療法不応の切除不能の膵がん症例で、治験薬 1 × 1011 ウイルス粒子 を投与します。 このプロトコルでは治験薬を、週 1 回、計 3 回投与します。第 I 相では 3 例を予定 し、4 週間の観察期間、第 II 相では 21 例を予定し、12 週間の観察期間で、主要評価項目は第 I 相が有害事象、第 II 相が奏効割合としています。

研究開発ロードマップです。 令和元年度には事前面談を 2 回、対面助言を 2 回行い、3 月 2 日に治験届を提出しました。鹿児島大学病院の IRB、そして治験薬搬入を待って、6 月 21 日から第 I 相試験を開始しました。6 月 30 日には記者発表も行い、第 1 例は慎重に選択し、8 月 17 日に第 1 症例を採用してプロトコル治療を開始しました。1 カ月半で第 I 相試験を終了し、10 月初旬に効果安全性評価委員会を開催して、その後すぐに第 II 相試験を開始したところです。

第 I 相試験における有害事象はスライドに示すとおりです。発熱、リンパ球減少、急性膵炎等が認められましたが、いずれも非重篤で、効果安全性

評価委員会で第 II 相試験への移行が承認されました。 このスライドはアデノウイルスの排泄を解析したものです。3 例とも尿中への排泄は認められませんでした。 血中アデノウイルスは第 2 症例の投与後 8 日 目、投与 3 時間後に検出されたのみで、他の 2 例では検出されませんでした。 一方、唾液中アデノウイルスは投与直後、第 3 例目では 1 回目投与の翌日に検出されましたが、その以外の測定ポイントでは検出されていません。このような経過も踏まえ、カルタヘナ法にかかる制限の緩和も行っています。

このスライドは被験者リクルートの状況です。当初見込みは当院の診療実績から月約 2 例の組み入れ、そして県内の紹介を入れて月 3、4 例の組み入れが可能と考えていましたが、2 月 19 日時点で 42 件 の問い合わせを頂きました。半数以上が県外からの問い合わせ。そのうち適格基準を満たし、同意を得た症例が 7 例、うち県外 3 例です。第 I 相試験は先にお示しした 3 例、そして第 II 相試験でプロトコル治療を終了したのが 4 例です。さらに一昨日、第 II 相試験の第 5 例目を、プ ロトコル治療を開始しているところです。 今回は県外の症例が大変多く、中間報告ではもう少し早く治験が進むと考えていましたが、少し被験者リクルートが遅れています。 理由は 2 つあります。1 つは、年末年始にかかり、当初のプロトコルでは 1 カ月間の入院を要し、その間、コロナ禍で面会ができませんので、限られた期間の中で治験に参加される膵臓がんの患者さんにとりまして、やはり入院することが負担になるということで、12 月の被験者リクルートはほとんど進みませんでした。もう 1 つは、やはりコロナの影響で県外からの受診、あるいは入院が控えられたということです。これ治験実施施設である鹿児島大学の制約もありますが、むしろ、かかりつけの医療機関の制約、すなわち、鹿児島大学を一旦受診すると、地元に帰った際にこれまでのかかりつけ医療機関を受診できないという状況もあり、被験者の組み入れに苦慮したケースがありました。

適格基準外の理由が明らかなものは 11 例です。3 例は選択基準外、ステージ 4 あるいは腹膜播種症例 5 例は膵臓がんが進行しており、治験に参加することが不利益になるという治験分担医師が判断した症例です。また、実際に受診して超音波内視鏡まで施行したものの、血管や位置的に穿刺が困難な症例が 3 例ありました。

第 2 相試験はまだ進行中でますので確定されなデータではありませんが、治験に採用した 7 例のステージはさまざまで、平均腫瘍径も、当初、私たちが想定しましたのは約 3 センチですが、腫瘍径 5 センチ前後の症例が 4 例です。局注部位の膵臓がんに対する効果は、PD が 3 例、SD が 3 例で、第 II 相試験では局所投与した腫瘍自体の効果に関しては少し手応えを感じているところですが、転移巣に関してはこれから評価が必要です。 また、現時点では重篤な有害事象は認めていません。中間報告では、治験予定よりも第 1 四半期前倒しで進ももものと想定して おりましたが、現時点で 8 例の採用ですので、年度内に 10 例にいくか いかないかというところです。しかし、今年度の第 3 四半期、第 4 四半期、実質 5 カ月で 10 例を採用しておりますので、遅くとも令和 3 年度の第 2 四半期までには治験を終了できるものと考えており、とにかく早期終了を目指して鋭意、被験者リクルートに努めているところです。

本日のまとめです。治験届を提出して、6 月 22 日から第 I 相試験を開始しました。第 I 相試験、3 例はすでに終了し、重篤な有害事象は認められなかったことから、10 月 12 日から第 II 相試験を開始しています。 年末年始、また、コロナの影響もあり、被験者リクルートが少し遅れている状況ですが、この 5 カ月間のリクルート状況から遅くとも 9 月までには第 II 相試験を終了できるものと見込んでいるところです。以上です。ありがとうございました。

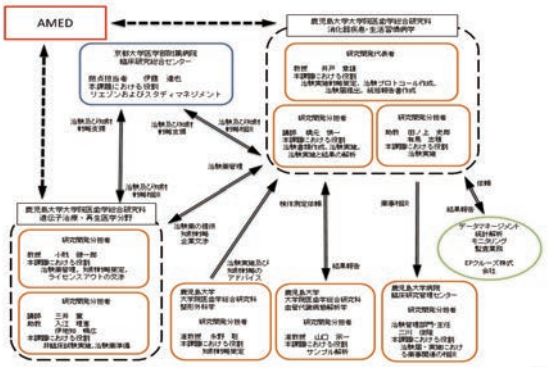
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
革新的医療技術創出拠点　令和二年度 成果報告会

非切除膵癌を対象とした腫瘍溶解性ウイルスの腫瘍内局所投与の臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学分野　井戸章雄*、橋元慎一
遺伝子治療・再生医学分野　小戝健一郎
京都大学附属病院 先端医療研究開発機構　伊藤達也
*研究代表者

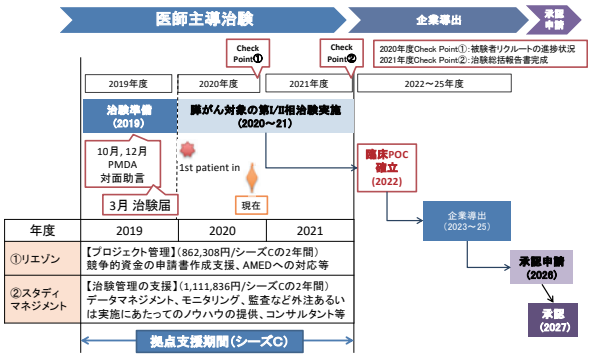
1

研究体制



2

研究開発のロードマップ



3

切除可能な膵癌は少なく、切除例の多くは再発する

各種がんの5年生存率と手術率

部位	全症例 5年生存率 (%)	手術率 (%)
胃	71.1	80.8
大腸	72.9	88.3
肺	40.0	41.9
前立腺(男性)	98.4	38.7
乳房(女性)	92.7	90.5
肝臓	39.6	21.9
膵臓	10.0	27.2

がん臨床連携拠点病院　院内がん登録　報告書より引用改変

切除膵癌例における術後再発部位

	Gemcitabine (n=190)	S1 (n=187)	p value
術後再発例	149(78%)	123(66%)	<0.0001
再発部位：局所	49(26%)	36(19%)	0.0055
肝臓	56(29%)	35(19%)	0.0016
腹腔内リンパ節	30(16%)	22(12%)	0.0426
腹膜	30(16%)	23(12%)	0.0585
肺	16(8%)	23(12%)	0.8506

Uesaka, et al. Lancet 388; 248-257, 2016

4

切除不能膵癌に対する化学療法

切除不能
(局所進行、遠隔転移)

1次化学療法
・FOLFILINOX
・ゲムシタビン
＋ナブパクリタキセル

2次化学療法
・Evidenceなし
多くの症例で S-1

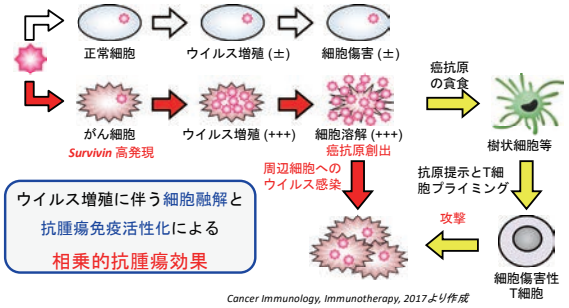
膵癌診療ガイドライン2016年版より引用改変

Trial	ACCORD11	FFX 国内PII	MPACT	GEM+nabPTX 国内PII
regimen	FOLFIRINOX	FOLFIRINOX	GEM+nabPTX	GEM+nabPTX
奏効率 (%)	31.6	38.9	23	58.8
無増悪生存期間 (月)	6.4	5.6	5.5	6.5
全生存期間 (月)	11.1	10.7	8.5	13.5
有害事象 Grade 3/4 (%)	92.2	86.1	50	85.3
好中球減少 (%)	45.7	77.8	38	70.6

Conroy T, et al. N Engl J Med; 364: 1817-1825. 2011
Okusaka, et al. Cancer Sci.; 105: 1321-1326. 2014
Von Hoff DD, et al. N Engl J Med.; 369: 1691-1703. 2013
Ueno H, et al. Cancer Chemother Pharmacol.; 77: 595-603. 2016

5

腫瘍溶解性ウイルス Surv.m-CRA-1の治療メカニズム

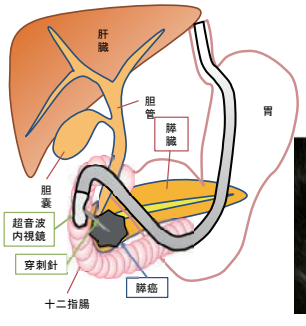


Cancer Immunology, Immunotherapy, 2017より作成

● 先行する骨軟部腫瘍の試験でも良好な治療成績

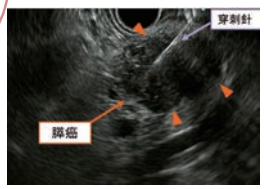
6

超音波内視鏡下穿刺吸引法（EUS-FNA）



超音波内視鏡（EUS）を用いて
経消化管（胃・十二指腸）的に
膵腫瘍（膵癌）を穿刺

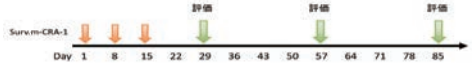
➔ 細胞診/組織診



7

切除不能膵癌を対象とした腫瘍溶解性ウイルスの腫瘍内局所投与の臨床第Ⅰ/Ⅱ相試験

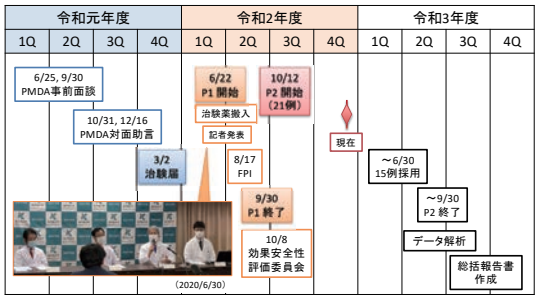
試験デザイン	単施設（鹿児島大学病院） 第Ⅰ/Ⅱa相治験
対象	標準1次化学療法不応の切除不膵癌症例
治験薬（用量）	Surv.m-CRA-1（1×10^{11} vp/body）
プロトコル治療	超音波内視鏡下に治験薬を週1回、計3回腫瘍内に局所注入する



観察期間	第Ⅰ相：4週間	第Ⅱ相：12週間
症例数	第Ⅰ相：3名	第Ⅱ相：21名 （計24名）
主要評価項目	第Ⅰ相：有害事象	第Ⅱ相：奏功割合
副次評価項目	第Ⅰ相：血中Adenovirus（AdV）測定、AdV排泄、AdV抗体価、サイトカイン 第Ⅱ相：腫瘍長径短縮率、組織学的評価、無増悪生存期間、全生存期間、有害事象、血中AdV測定、AdV排泄、AdV抗体価、サイトカイン	

8

研究開発ロードマップ



9

第1相試験_有害事象のまとめ

年齢/性	有害事象	発現時期（日）	Grade
64/M	発熱	4	1（非重篤）
71/F	リンパ球減少 リンパ球減少	3～8 9～29	3（非重篤） 4（非重篤）
66/M	急性膵炎*	1～4	3（非重篤）

*プロトコル通りに2回目、3回目の治験薬を投与し、膵炎の発症はなかった

令和2年10月8日 効果安全性評価委員会を開催

➔ 第2相試験への移行が承認された

10

第1相試験_AdV排泄のまとめ

	Day	0	1* 3h	2	3	8	8* 3h	9	10	15	15* 3h	16	17	22
#1	血液	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	尿	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	唾液	–	–	–	–	–	+	–	–	–	+	–	–	–
#2	血液	–	–	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–
	尿	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	唾液	–	–	–	–	–	+	–	–	–	+	–	–	–
#3	血液	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	尿	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	唾液	–	+	+	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–

*投与後

11

被験者リクルートの状況

＊ 当院の診療実績による 適格基準を満たす膵癌例： 約 2例/月

➔ 他院からの紹介を入れて、3～4例/月 の組み入れが可能

・問い合せ件数	42件 （県外 25件）
・適格基準を満たす症例	7例 （県外 3例）
➔ 第1相試験	3例 （県外 1例）
➔ 第2相試験	4例 （県外 2例）

（2020年2月19日時点）

適格基準外の主な理由

・ステージ4（転移例）	4例
・無治療（選択基準外）	3例
・腫瘍穿刺困難（投与困難）	3例
・術後腹膜播種治療中	1例

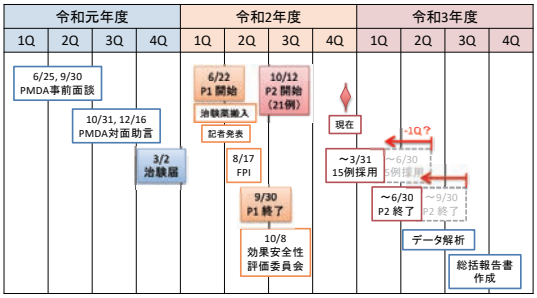
12

被験者7例のまとめ

年齢/性	P	Stage	膵癌（原発巣）		転移巣		有害事象 (Grade)
			(mm)	評価	部位	評価	
64/M	I	ⅡB	43x36	PD(4w)	リンパ節	-	発熱(1)*
71/F	I	Ⅳ	52x35	PD(4w)	肝	PD(4w)	リンパ球減少(3)* 発熱(1)*
66/M	I	Ⅳ	21x11	PD(4w)	骨	SD(4w)	急性膵炎(3)*
48/M	II	Ⅳ	60x23	SD (4W)	肝	PD(4W)	なし
71/F	II	Ⅳ	46x32	SD(4W)	リンパ節	SD(4w)	発熱(1)* リンパ球減少(3)*
69/M	II	Ⅲ	26x24	SD (12W)	なし		発熱(1)*
62/F	II	Ⅳ	34x30		肝		発熱(1)*

*非重篤

研究開発ロードマップ



まとめ

1. 治験届を 2020年3月2日に提出した。
2. 第1相試験を 2020年6月22日より開始した。
   - 3例を採用し、同年9月30日に終了した。
   - 重篤な有害事象はみられなかった。
3. 効果安全性評価委員会を 2020年10月8日に開催し、10月12日より第2相試験を開始した。
4. 新型コロナウイルス感染対策の影響を受けているが、被験者リクルートを推進して、第2相試験の早期終了を目指している。

革新的医療技術創出拠点からの報告 1

がん認識抗体と CAR-T 細胞による難治性 B 細胞性悪性リンパ腫を対象とした第 I 相医師主導臨床試験

湯田 淳一朗
国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科 医長

略歴

22008 年　山形大学医学部卒業
2008 年　山形県立中央病院　血液内科
2011 年　九州大学医学部第一内科（病態修復内科）
2016 年　九州大学 医学系学府医学専攻 博士課程修了　医学博士
2017 年　国立がん研究センター東病院血液腫瘍科　医員
2019 年　国立がん研究センター東病院血液腫瘍科　医長
・専門領域：血液学、臨床腫瘍学、造血幹細胞移植

講演概要

CAR-T 細胞療法は、がん細胞を認識するキメラ抗原受容体（Chimeric antigen receptor：CAR）を導入した T 細胞を用いる免疫細胞療法である。近年、複数の臨床試験により、CD19 を標的とした CAR-T 細胞療法が急性リンパ性白血病や悪性リンパ腫に対して優れた臨床効果を発揮することが示され、本邦では tisagenlecleucel（キムリア ®）が保険承認された。一方で、CAR-T 細胞治療が普及するにつれて、臨床上の課題点（サイトカイン放出症候群などの重篤な有害事象の発症、標的抗原を欠失したがん細胞による再発）が認識されている。

研究代表者である玉田耕治氏（山口大学）が開発した「FITC を標的とした CAR-T 細胞」と「FITC 標識抗体」とを組み合わせた、新規の CAR-T 細胞システムは、「FITC 標識抗体」の存在下でのみ CAR-T 細胞が作動し、標的抗原を欠失したがん細胞が出現した場合に別の標的抗原に対する「FITC 標識抗体」を投与することで抗腫瘍効果が期待できる。既存のシステムと比較して、安全性・有効性の面で優れた画期的な治療法である。

この治療法を実用化するために、悪性リンパ腫を対象として、FITC 標識リツキシマブ（CD20 モノクローナル抗体）と FITC 認識 CAR-T 細胞の first in human 医師主導治験を実施中である。現在までに 3 例に投与しており、用量制限毒性 (DLT）は出現していない。

議事概要

国立がん研究センター東病院の湯田淳一朗と申します。本日はこのような機会を与えていただきまして大変感謝申し上げます。私といたしましては「がん認識抗体とCAR-T 細胞による難治性B細胞性悪性リンパ腫を対象とした第I相医師主導臨床試験」ということで話をさせていただきます。

まずCAR-T細胞療法の概要をご説明いたします。CAR-T細胞療法は患者さんからTのリンパ球を取ってきまして、そちらにがんに対する抗体、一本鎖抗体をCAR構造発現遺伝子等に乗せまして拡大培養し、患者さんに戻してあげるような治療になっております。現在、日本で承認間近なものは2製剤ございまして、1つは左側にお示ししておりますキムリア、ノバルティス社が販売しているものになりますが、BのAYA世代の急性リンパ性白血病、DLBCLに適応が通ってございます。ギリアド社、第一三共がイエスカルタというものを、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫に承認申請を行っているところでございます。

また、日本国内で開発が進んでいるものをここに列記させていただきましたが、標的分子はやはり血液系が多くございまして、CD19、急性リンパ性白血病やリンパ腫、BCMAというのは多発性骨髄腫という形質細胞ががん化する病気なのですが、そちらに出ている標的タンパクになります。また、グリピカン3という固形腫瘍のものも1つ試験が走っている状況でございます。

CAR-T療法、非常に有効性は高いのですが、幾つかチャレンジングなところもありまして、その有害事象についてお示しいたします。Tリンパ球を改変しておりますので非常に、活性化しアクティベートすることで、IL-6やTNF-αなどが過剰産生されまして、バイタルが乱れて、血圧が下がったりするようなことがございます。これは重症化すると命に関わるような有害事象が起こる場合もあります。発症のピークは投与後1週間以内が多いのですが、収束する症例もございます。リウマチの治療薬でございますIL-6の抗体薬が治療に用いられています。

これまでの臨床試験では、先ほどのノバルティス社のキムリアの治験ではALLを対象とした試験で77%、DLBCLを対象としたものは58%で認められております。また、神経毒性といいまして、脳血液関門の破綻や血管透過性の亢進などにより、急にけいれんを起こしたりとか脳浮腫を起こすようなこと、こういった神経毒性を起こすようなこともございます。少し頻度は少ないのですが、やはり10%から20%で、見逃せない副作用になっております。

また、こちらはキムリア試験のデータになりますが、病勢がアグレッシブなのでCAR-Tが作れなかったりとか、多くの抗がん剤が入っていることでリンパ球が疲弊してCAR-T自体が作れなかったりするproduct failureがございます。また、右側のほうをご覧いただきたいのですが、CAR-Tを治療、投与したにもかかわらず、半数以上の方が再発してしまうというような状況でございます。

その再発の機序でございますが、まずCAR-Tが疲弊してしまうということが1ついわれております。また、CD19というのはB細胞の悪性腫瘍に出ているマーカーになりますが、このマーカーが欠失してしまってCAR-T自体が腫瘍にアタックできないような状況もございます。

ここに解決すべき課題点がありますが、左側から、まずCARが作れないproduct failureだったりとか、抗原ができなくて、抗原が消えてしまってCAR-Tが作動しない。また、サイトカイン放出症候群や神経毒性が起きる、また、固形腫瘍はなかなか微小環境の問題で、まだ開発がこれからという段階でございます。

ただ一方で、このCAR-Tや二重特異性抗体、これも免疫療法の1つなのですが、造血器腫瘍から固形腫瘍に開発が進んでおります。CAR-Tも2世代のものが、今、コマーシャルベースに使えるのですが、サイトカインを使ったり、過剰な免疫応答が起きたときに自殺するような遺伝子を入れたり、または免疫チェックポイントなどを分泌しながら増えるようなCAR-Tというのがどんどん開発されて

いっています。

こちらに、今のまとめを見ますと、がんに特異的な抗体、この赤い抗体がありますが、こちらの一本鎖抗体を使って、こちらのT細胞活性化シグナル伝達領域をつくって、CAR の構造物をT細胞に遺伝子導入して戻した治療でございます。リンパ性白血病は悪性リンパ腫に対して優れた臨床効果を示す。また、世界中で多くの臨床試験が進行中で、CAR-T 細胞療法の開発が期待されています。

一方で、単一の標的分子の発現量に臨床効果が依存しておりますので、その抗原が欠失してしまうと抗腫瘍効果というものが落ちてしまうことが知られております。また、異なるがん抗原ごとに一本鎖抗体、CAR 構造を樹立、作成し、その有効性、安全性を見る必要がありますので汎用性が低く、また、キムリアの薬価が 3,349 万ということから非常に高い開発費コストを要します。

私たちは山口大学の玉田先生が開発されました、この FITC 標識抗腫瘍抗体と FITC 認識 CAR-T を使いまして、新しい CAR-T のシステムを開発し、first in human 試験を行っております。こちらは、CAR-T 自体はこの FITC という、この緑の色素に反応するような CAR-T になってございまして、このがんに対する抗体、黄色、青、赤がありますが、この後ろ側に FITC の色素が付いています。ここの色素に対して CAR-T が反応するようになっておりますので、この抗体を変えれば1つのがん細胞、もしくは多がん種に対して作動するような CAR-T のシステムを構築するという、非常に汎用性の高い CAR-T になってございます。ポイントとしましては、この FITC 標識抗体があることで作動する、抗腫瘍効果を発揮するというのがポイントになってございます。

この新規の FITC 認識 CAR-T システムの利点になりますが、抗体依存性に CAR-T が作動するため有害事象を抑制できます。それで抗体がウォッシュアウトされれば、CRS が起きたとしてもウォッシュアウトされて CAR-T が作動しませんので、過剰な免疫応答というのが起きにくくなります。また、標的抗原を欠失したがん細胞の出現に対して別の標的抗原に対する FITC 標識抗体を投与することで、FITC 認識 CAR-T 細胞が抗腫瘍効果を示すことができます。これは antigen loss を起こしたがん細胞に対しましても作動する可能性があるということを示唆しております。また、固形がんのようにダイバーシティが高いがんに関しましては、普通の抗原をカクテル投与することで抗腫瘍効果というのを高められる可能性があります。

ここで玉田先生たちのプレクリニカルなデータをお示しいたします。少しデータ量も多いですので割愛してお話しさせてもらいますが、まずAですが、これは CAR-T の proliferation を見ておりますが、FITC 認識抗 EGFR 抗体の存在がするところだけで増殖活性を認めております。この黒のところを見ていただきたいのですが、こちらはコントロールのTセルになっていますが、この抗体、FITC 標識の抗体がないとまったく増えないというのが分かっております。またBのところを見ていただきますと、こちらも FITC を標識した抗 EGFR 抗体が存在するところだけで CAR-T が抗腫瘍効果を出したことが分かっています。また、Cのほうを見ていただきたいのですが、こちらも膵がんの細胞株を使っておりますが、FITC 標識が、EGFR 抗体があるということだけで lysis、抗腫瘍効果が得られております。

また、特記すべき点としまして、このDのところを見ていただきたいのですが、非常にこの FITC 標識、HER2 抗体になりますが、濃度が低いところでも CAR-T はしっかり作動し、抗腫瘍効果を出していることが分かります。

また、こちらは免疫不全マウスでの検討になりますが、FITC 標識の抗 EGFR 抗体と、FITC の担がんマウスに輸注しておりますが、FITC 標識したものだけ非常に効果が高くて、サバイバルも延びているというのが分かります。一方で、この青いところに書いてありますが、FITC が標識されてない抗体ではまったく抗腫瘍効果は得られなかったとい

うことが示されています。

また、こちらはこの CAR のシステムを使ってサイトカインがしっかり産生されるかというところを見ておりますが、左側を見ていただくと黒のバーが FITC 標識のリツキサンを使っているという、こういった多種多様なサイトカインの産生が増加しております。また、右側も CD20 に対する、この FITC の CAR システムを使っておりますが、FITC 標識のものだけで非常に lysis が見られる。また、こちらも HER2 のがん細胞を使っておりますが、同じように FITC を標識したものだけで、この CAR-T の抗腫瘍効果が誘導されていることが分かります。また、これは immunocompetent マウスでの検討になりますが、同じように FITC 標識抗体、先ほどまでは NSC マウスを使っていましたが、こちらの免疫能が正常なマウスで使っても同様の効果を得ていることがプレクリニカルのデータで示されております。

ここからが first in human、Phase I試験の概要になります。目的としましては難治性の CD20 陽性の B の非ホジキンリンパ腫を FITC 認識 CAR-T 細胞と FITC 標識抗 CD20 抗体を組み合わせて単回投与しまして、安全性、認容性を評価し、副次的に薬物動態や有効性を評価しました。また、主要評価項目は DLT を含む有害事象発生割合になります。副次評価項目としましては FITC 標識抗 CD20 抗体と、FITC 認識 CAR-T 細胞の薬物動態プロファイル。また、薬力学的な作用。また、有効性を見ております。探索的には免疫学的なモニタリングを見ていっている試験になってございます。

現在の進捗状況、ロードマップになりますが、非臨床のところは田村先生たちがしっかりデータを出されまして、私どものところでは 2020 年から投与を開始しておりまして、今は3例目が、ちょうど DLT 比較が終わったところでございます。また、来年度もまた3例投与して、今後、企業導出を実現していくというところに差し掛かってございます。

治験デザインになりますが、この FITC のシステムを使って、まず3例ずつ見ていきまして、DLT を評価するということでございます。スケジュールに関しましては、アフェレーシスを行って、タカラバイオのほうで CAR を製造し、プルシーワイの前処置を行い、患者さんに FITC 標識リツキサンを投与し、その翌日に CART001 を投与するというような立て付けになってございます。

ここから症例のデータをお示しいたします。1例目の臨床経過になります。再発難治性のびまん性大細胞型のリンパ腫になってございます。標準治療である R-CHOP のあとに再発されまして、もう1ライン抗がん剤を追加しました。そこで治験にエントリーされてございます。

こちらに画像所見をお示しいたしますが、ベースラインで見られた腹腔内の腫瘤に関しましては day21、day60 ということで、CT で CR を達成してございます。この赤いラインが腫瘍マーカーになりますが、投与後、緩やかに正常域まで低下いたしまして、現在1年を経過しておりますが、CR を維持してございます。

また、これは CAR-T のプロウイルスコピー数と、FITC 標識リツキサンの PK のデータになりますが、通常の CAR-T では輸注後、どーんと増殖してコピー数が増えるのですが、この CAR-T は非常に緩やかに作用を発揮し減っていくというような経過を示しております。この経過から CRS やニューロトキシンのような重篤な有害事象は起きがたいということが示唆されております。

また、2例目を提示いたします。再発難治性のびまん性大細胞型リンパ腫の方で、こちらにお示ししているように非常にたくさんの抗がん剤が入っている患者さんでございます。また、こちらはまだ治験データとして解析できておりませんが、PR 以上の治療奏効を得ております。また、DLT は発現してございません。

こちらは3例目になります。こちらもアグレッシブな DLBCL の再発になってございます。2ライン、

抗がん剤が入っておりまして、治験に入ってございますが、この方もDLT評価期間も終わりまして、DLTに該当する事象は発現しておりません。ここには書いていないのですが、やはりPET-CTではCRを達成してございます。

ここから今後の企業導出に向けた方針についてお話しさせていただきます。まず付随研究といたしまして、詳細なTR研究を行うことでMode of actionを解明したり、POCを確保するということで、企業導出への活性化を目指してございます。治験の中で行っているような、こういったPKやプロウイルスコピー数に加えまして、抗体を介在しておりますので、中和抗体は出ていないかとか、サイトカインの測定、TCRレパトア、あとは病理学的な評価や、ここの下2つが非常に観察的にやっている動きではあるのですが、血清のプロテオーム解析や腫瘍組織のシングルセルのRNAシーケンスを行ってございます。

こちらはCAR-Tのモニタリングの技術の確立になってございます。まず1つはPCRを使うことでコピー数は追えるのですが、やはり迅速に結果が返ってこなかったりとかということがありますので、フローサイトメトリーで、そのポピュレーションを同定するような検査を中面先生の研究室で行っております。1つ、上は、抗体、デキストランをかませまして検出するようなシステムになっております。また、下はビオチン化した抗体を使っていますが、抗体を1つ挟むことでよりマイナーなポピュレーションも検出できるようなシステムになってございます。こういった抗体を使うことでCAR-T自体のプロファイリングをフローサイトなどで見ることができるというふうに考えております。これはもう末血でも検出できるような検査でございます。

また一方で局所側、リンパ節側、リンパ腫側の微小環境はどうなっているかということを見ております。こちらは腫瘍細胞をダイジェスチョンしまして、10xで処理してシングルセル解析を行っております。左側はCITE-seqの技術を用いまして、抗体由来タグを用いまして各血球細胞のリネージ、もしくはCAR-Tを、抗体を使って識別し、さらにそのタグの部分を検出することで解析するような経路を立ち上げてございます。

また、右側はFCARに特異的な配列をシーケンスで読むことによって、どのぐらい局所にCAR-Tが浸潤しているかというのを解析しております。ここに、IGVのビューワーになりますが、マッピングされておりまして、このマッピングされた量をグラフ化すると、この右のようになっておりまして、輸注してからリンパ節において増えていることが分かると思います。

また、CAR-Tの投与前後でリンパ節内の免疫環境がどう変わったかというのを見ておりますが、こちらPre、Post、Postということで、この患者さんは体表のリンパ節が腫れてございましたので、同じ場所を、切開ではなく針で生検しまして、より侵襲が少ないような状態で微量の検体で解析を行っております。

そうするとこの赤で囲ったところがCAR-Tなのですが、CAR-Tもしっかりでは同定できておりまして、そのGene expression profileを見ますと、PostD8とPostD57のところではグランザイムBやパーフォリンを高発現しております。また、Bcl6-/Blimp1+、CCR7-、ここにあるようなフェノタイプでCAR-Tがエクスパンドしていることが分かります。エフェクターのフェノタイプを示しておりました。

また、本シーズは非常に安全性も高く、有効性も、まだ少数ではありますが見られているということで、企業導出へ向けて働き掛けを行ってございます。抗体介在型のCAR-Tもありますので、2つの側面から考えてございます。再生医療等製品としましては既存のCAR-T細胞製品には有効性、安全性の面から改良の余地がありまして、今後、本シーズのような新しい技術のCAR-Tの製品にリプレイスされる可能性があります。再生医療等製品の開発経験がある企業、また、経済的にも余力のある

ような企業との連携を今、模索しております。一方で抗体医薬品としての側面もございますので、抗体医薬品の開発経験があるような企業、もしくはこの再生医療等製品と抗体医薬品としての開発経験があるような企業とのコラボレーションというか、導出を検討してございます。

まとめになります。本シーズの独創性としましては、抗体介在型の新規 CAR-T システムになっておりまして、非常に有効性、安全性が期待できるようなシステムになってございます。3例のデータにはなりますが、CRS や ICANS などの DLT の発現は認められませんでした。また、FITC 標識抗体の標的を変えることで antigen loss した、これは血液腫瘍でも同様と思います。また、他がん種、固形腫瘍でカクテル投与を行いまして、治療の応用が利くのではないかというふうに期待しております。

また、免疫モニタリング法に関しましては非常に針生検の微量な検体で CAR-T をバイスタンダード　T、もしくはリンパ腫などを解析するような経路を立ち上げておりまして、局所と末梢血におけるプロテオミクスやゲノム解析等も行って企業導出を活性化していこうというふうに考えております。今後の開発予定は、繰り返しになりますが、企業導出に向けて交渉を進めてございます。

謝辞になります。全て AMED からのサポートによって行った研究、治験になります。山口大学の玉田先生、がんセンターでは大津先生と土井先生、治験調整医師の先生、もしくは支援グループの方、タカラバイオでは CAR-T の製造、EirGenix では FITC 標識リツキサンなどを作っていただいています。また、患者さんや病棟スタッフ、この再生医療等製品の治験に関しましては、もう病院の総力といいますか、試されてるところでありますので、みんなで進めていることでございます。ご清聴ありがとうございました。

講演資料

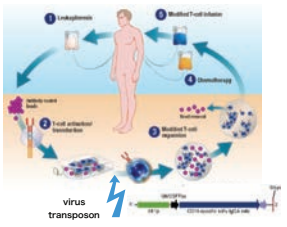
AMED　革新的医療技術創出拠点　令和２年度成果報告会（令和３年３月４日）

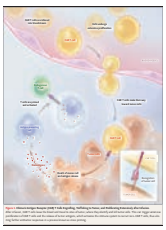
がん認識抗体とCAR-T 細胞による 難治性B細胞性悪性リンパ腫を対象とした 第Ⅰ相医師主導臨床試験

研究代表者：山口大学　玉田　耕治
研究分担者・治験調整医師：国立がん研究センター東病院　湯田　淳一朗

1

CAR-T細胞療法とは





標的能を有するキメラ抗原受容体（CAR）を発現させた
患者由来のT細胞を拡大培養し、患者体内に戻す治療

June CH, et al. N Engl J Med. 2018.

2

日本で承認済みCAR-T細胞製品

製品名（会社）	Kymriah (Novartis)	Yescarta (Gilead/第一三共)
一般名（開発名）	Tisagenlecleucel (CTL019)	Axicabtagene ciloleucel (KTE-C19)
キメラ抗原受容体の構造	4-1BB CD3	CD28 CD3
標的 (scFv)	CD19 (FMC63)	CD19 (FMC63)
共刺激シグナル	4-1BB	CD28
患者細胞の輸送	凍結（-150℃）	新鮮（4℃）
適応	B細胞性急性リンパ芽球性白血病 びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	大細胞型B細胞性リンパ腫
承認	米国 (2017)　欧州 (2018)　日本 (2019)	米国 (2017)　欧州 (2018)　日本（2021）

3

日本で開発されているCAR-T細胞製品

開発コード	標的分子	対象疾患	Sponsor
TBI-1501	CD19	ALL	Takara Bio
S68587/UCART19	CD19	ALL	日本セルヴィエ
JCAR017	CD19	Indolent B-NHL Aggressive B-NHL	Celgene
bb2121	BCMA	Multiple myeloma	Celgene
JNJ-68284528	BCMA	Multiple myeloma	Janssen
TAK-102	GPC3	Solid Tumors	武田薬品

BCMA: B-cell maturation antigen
GPC3: Glypican-3

4

CAR-T細胞療法で注意すべき副作用

サイトカイン放出症候群（Cytokine Release Syndrome: CRS）

- ✓ CAR-T細胞の活性化や細胞傷害作用の結果、サイトカイン（IL-6やTNF-α等）が過剰に放出され、発熱・頻脈・低血圧・低酸素血症を呈する。
- ✓ 重篤化すると生命を脅かす可能性がある。
- ✓ 発症のピークは、投与後7～14日であり、2～3週間で収束する。
- ✓ 抗IL-6抗体薬であるトシリズマブが治療に用いられる。
- ✓ キムリアの治験では、ALLを対象とした試験で77%、DLBCLを対象とした試験で58%の被験者に認められた。

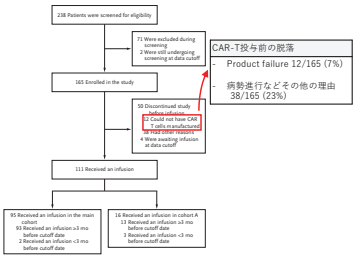
神経毒性（Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome: ICANS）

- ✓ CAR-T細胞の活性化や細胞傷害作用により引き起こされる中枢神経への毒性。
- ✓ 進行的で失語、認知機能の低下、意識障害、運動障害、痙攣、脳浮腫が見られる。
- ✓ 重篤化すると生命を脅かす可能性がある。
- ✓ キムリアの治験では、ALLを対象とした試験で21%、DLBCLを対象とした試験で12%の被験者に認められた。

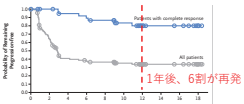
5

キムリア治験（JULIET Trial: びまん性大細胞型B細胞リンパ腫）

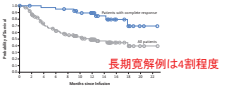
試験の概要



無増悪生存率



全生存率



N Engl J Med 2019;380:45-56

6

CAR-T細胞治療で奏効した後の再発

- ➢早期の再発：CD19陽性の再発（CAR-T細胞の疲弊等）
- ➢後期の再発：<u>CD19陰性</u>の再発（標的の欠失）

Table 1 | **Summary of antigen loss or modulation detected in published clinical trials of CAR T cell therapy**

Target antigen	Publication	Number of patients treated	Number of CRs (%)	Number of patients with antigen modulation (%)	Median time to antigen loss or modulation (months)	Comments
CD19	Lee et al.[1]	21	14 (67)	2 (14)	~6	10 of 12 patients who were MRD-negative after CAR T cell therapy subsequently underwent HSCT
	Maude et al.[4]	30	27 (90)	4 (15)	~3	None
	Gardner et al.[3]	43	40 (93)	7 (18)	~3	11 of 40 subsequently underwent HSCT
	Park et al.[5]	53	44 (83)	4 (9)	Unknown	None
	Maude et al.[10]	75	61 (81)	15 (25)	Unknown	None
CD22	Fry et al.[11]	21	12 (57)	7 (58)	~3	None

CAR, chimeric antigen receptor; CRs, complete responses; HSCT, haematopoietic stem cell transplantation; MRD, minimal residual disease.

Shah NN. Nature reviews clinical oncology. 2019.

7

CAR-T細胞療法の解決すべき課題

Shah NN. Nature reviews clinical oncology. 2019.

8

新規がん免疫療法の開発動向

新規二重特異性抗体

第4世代 CAR-T

ClinicalTrials.gov identification	Trial description
"Armored" CAR	サイトカイン分泌CAR-T
NCT03089203	CAR T cells targeting PSMA for castration-resistant prostate cancer with dominant negative TGF-β receptor
NCT02937844	Pilot study of autologous chimeric switch receptor modified T cells in recurrent glioblastoma multiforme
NCT02930967	Chimeric switch receptor with PD-1+ recurrent or metastatic malignant tumors
Suicide genes	Suicide gene導入CAR-T
NCT00730613	CAR T against IL-13Rα2 in glioblastoma with Hy/TK suicide switch
NCT02992210	4SCAR-GD2 targeting CAR with iCaspase9 domain in refractory solid tumors
NCT02414269	Malignant pleural disease treated with Meso-CAR T cells, modified with iCasp9/M28ζ
NCT01822652	GD-2-CAR T (28-Ox40ζ) and iCaspase9 Suicide safety switch for Neuroblastoma
NCT03185468	4SCAR-GS2 with iCaspase9 domain in advanced/metastatic urothelial carcinoma
Antibody-producing CAR T cells	CTLA-4/PD-1抗体産生CAR-T
NCT03179007	CTLA-4/PD-1 antibody expressing MUC-1 CAR T for MUC1+ advanced solid tumors
NCT03182803	CTLA-4/PD-1 antibody expressing mesothelin-CAR T for Meso+ advanced solid tumors
NCT03182816	CTLA-4/PD-1 antibody expressing EGFR-CAR T for EGFR+ advanced solid tumors
NCT02862028	PD-1 antibody expressing CAR T cells for EGFR family member positive advanced solid tumor (liver, lung, stomach)
NCT02873390	PD-1 antibody expressing CAR T cells for EGFR family member positive advanced solid tumor
NCT03030001	PD-1 antibody expressing mesothelin-specific CAR T cells for meso+ malignant tumors (recurrent or refractory)
NCT03170141	4SCAR-IgT against EGFRvIII on glioblastoma multiforme, producing PD-1 and PD-L1 antibodies

既存のCAR-T療法の耐性機序の克服
造血器腫瘍から固形腫瘍への展開

Frontier in immunology. 2018.
Nat Rev Drug Discov. 2019.

9

CAR-T療法の現状と課題

CAR-T細胞によるがん免疫療法

CAR-T細胞療法の現状：利点と問題点

1. CD19標的CAR-T細胞療法が急性リンパ性白血病や悪性リンパ腫に対して優れた臨床効果を示す
2. 世界中で数多くの臨床試験が進行中であり、新規CAR-T細胞療法の開発が期待されている
3. 単一の標的分子の発現量に臨床効果が依存し、標的分子を欠損したがん細胞では効果が消失する
4. 異なるがん抗原ごとに一本鎖抗体/CAR構造を樹立作成し、有効性・安全性を確認する必要がある
   →汎用性が低く、高い開発コストを要する（キムリア薬価は3349万円）

10

新規CAR-T細胞療法「FITC標識抗腫瘍抗体とFITC認識CAR-T細胞」

ポイント: FITC標識抗体の存在下で、FITC認識CAR-Tが抗腫瘍効果を発揮する

11

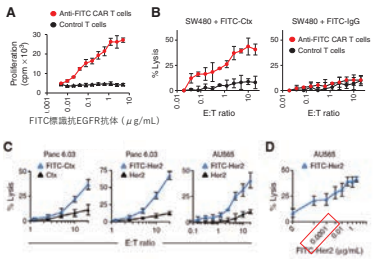
新規FITC 認識 CAR-Tシステムの利点

- 抗体依存性にCAR-T細胞が作動するため有害事象を抑制できる（**高い安全性**）
- 標的抗原を欠損したがん細胞の出現に対して、別の標的抗原に対するFITC標識抗体を投与することで、FITC認識CAR-T細胞が抗腫瘍効果を示す（**CAR-T耐性の克服**）
- 固形癌などの多様性が高いがんに対しては、複数の抗原に対する抗体をカクテルで投与することで、効果を高められる可能性がある**(高い汎用性)**

12

新規FITC認識CAR-Tシステム（非臨床データ）

FITC認識CAR-T増殖能と細胞障害活性（In vitroモデル）



A: **FITC標識抗EGFR抗体の存在下で、**FITC認識CAR-T(CART001)の**増殖活性が示された**

B: **FITC標識抗EGFR抗体の存在下で、**CART001のEGFR陽性大腸癌細胞株に対する**細胞傷害活性が示された**

C: **FITC標識抗EGFR抗体存在下で、**CART001のEGFR 陽性膵癌細胞株に対する**細胞傷害活性が示された**

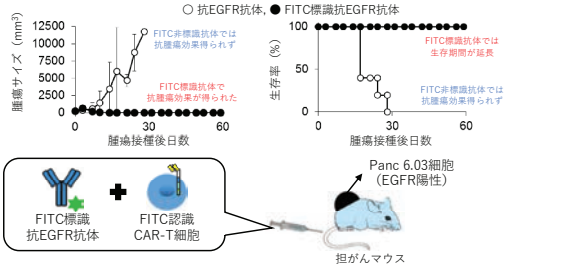
D: **低濃度のFITC標識抗Her2抗体の（0.0001μg/mL）の存在下**でCART001のHer2陽性乳癌細胞株に対する**細胞傷害活性が示された**

Tamada K, et al. Clin Cancer Res. 18(23):6436-45, 2012

13

新規FITC認識CAR-Tシステム（非臨床データ）

免疫不全マウスでのの検討（in vivo モデル）

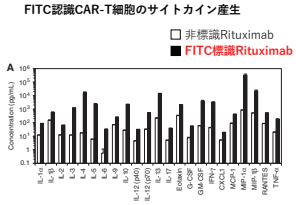


Tamada K, et al. Clin Cancer Res. 18(23):6436-45, 2012

14

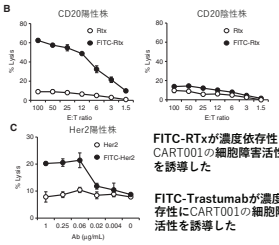
新規FITC認識CAR-Tシステム（非臨床データ）

FITC認識CAR-T細胞のサイトカイン産生



FITC標識Rituximab群では、サイトカイン産生が増加した

肥満細胞腫（P815-TGL）細胞株に対するFITC認識CARの細胞障害活性



FITC-RTxが濃度依存性にCART001の**細胞障害活性を誘導した**

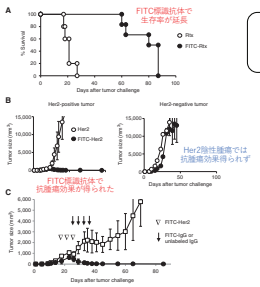
FITC-Trastumabが濃度依存性にCART001の**細胞障害活性を誘導した**

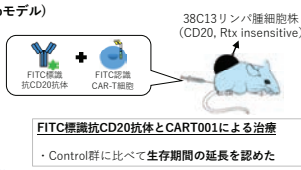
Tamada K, et al. Clin Cancer Res. 18(23):6436-45, 2012

15

新規FITC認識CAR-Tシステム（非臨床データ）

Immune competent mouseでの検討（in vivoモデル）





FITC標識抗CD20抗体とCART001による治療

・Control群に比べて**生存期間の延長を認めた**

FITC標識抗Her2抗体とCART001による治療

- **Her2陽性**E0771/E2乳癌細胞担癌マウスにおいて**抗腫瘍効果を認めた**
- **Her2陰性**E0771細胞乳癌細胞担癌マウスにおいて**抗腫瘍効果を認めなかった**

Tamada K, et al. Clin Cancer Res. 18(23):6436-45, 2012

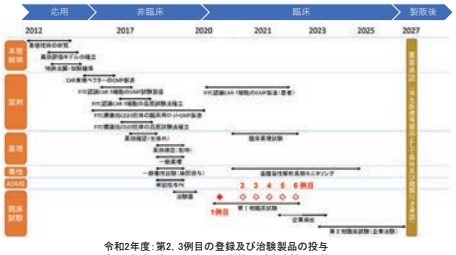
16

FCAR-CD20治験のプロトコール概要（医師主導第Ⅰ相臨床試験）

目的	• 難治性のCD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫を対象にして、FITC認識CAR-T細胞（CART001）とFITC標識抗CD20抗体（FY001）の組み合わせ静脈内単回投与治療法（FCAR-CD20療法）の安全性および忍容性を評価し、また副次的に薬物動態や有効性を評価する。
主要評価項目	• 用量制限毒性（DLT）を含む有害事象発生割合
副次評価項目	• FITC標識抗CD20抗体とFITC認識CAR-T細胞の薬物動態プロファイル • 薬力学的作用（CD20陽性B細胞除去効果） • 有効性（客観的奏効割合、病勢制御割合、無増悪生存期間）
探索的評価項目	• 免疫学的モニタリング

17

FCAR-CD20医師主導治験のロードマップ

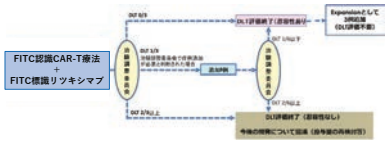


令和2年度：第2，3例目の登録及び治験製品の投与
令和3年度：第4，5，6例目の登録及び治験製品の投与
令和4年度：モニタリング、付随研究の完了、治験総括報告書の作成

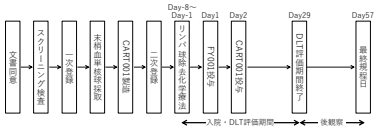
18

FCAR-CD20 first in human医師主導治験

治験デザイン



治験スケジュール



19

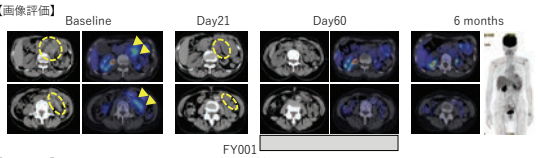
第１例目の臨床経過

症例	60歳代、女性
診断	Relapse Refractory DLBCL（transformed follicular lymphoma）
現病歴	
経過	2020/1/XX: 単核球採取 2020/3/XX: リンパ球除去療法 2020/3/XX: FY001（FICT標識リツキシマブ）投与 2020/3/XX: CART001輸注 2020/4/XX: DLT評価期間終了（DLTに該当する事象は発現せず）

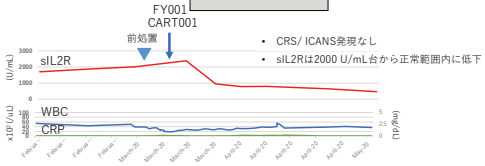
20

第１例目の臨床経過

【画像評価】



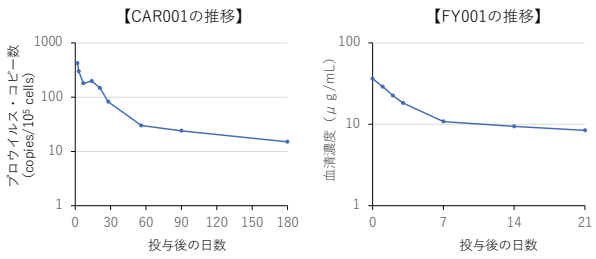
【臨床経過】



- CRS/ ICANS発現なし
- sIL2Rは2000 U/mL台から正常範囲内に低下

21

第１例目のCART001及びFY001の推移



CART001/FY001共に投与後、緩やかに減少していく

22

第２例目の臨床経過

症例	70歳代、男性
診断	Relapse Refractory DLBCL（transformed follicular lymphoma）
現病歴	
経過	2020/9/XX ：治験登録 2020/9/XX ：単核球採取 2020/11/XX: リンパ球除去療法 2020/11/XX: FY001（FICT標識リツキシマブ）投与 2020/11/XX: CART001輸注 2020/12/XX: DLT評価期間終了（DLTに該当する事象は発現せず）

23

第３例目の臨床経過

症例	60歳代、女性
診断	DLBCL R-Chemo後、FLでの再発
現病歴	
経過	2020/11/XX ：治験登録 2020/11/XX：単核球採取 2021/1/XX: リンパ球除去療法開始 2021/1/XX: FY001（FICT標識リツキシマブ）投与 2021/1/XX: CART001輸注 2021/2/XX: DLT評価期間終了（DLTに該当する事象は発現せず）

24

企業導出に向けた今後の開発　付随研究

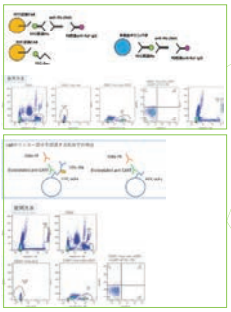
➢ 薬物動態/薬力学的評価
- FITC標識リツキシマブの血中濃度
- FITC認識CAR-T細胞のプロウイルスコピー数
- リンパ球サブセット解析

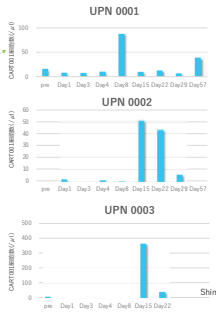
➢ 付随研究
- ADA（抗FITC抗体、抗リツキシマブ抗体、抗CAR-T細胞抗体）の評価
- 末梢血B細胞の解析
- 血中サイトカイン測定
- TCRレパトア解析
- 腫瘍組織の病理学的解析（腫瘍組織の生検が可能な場合）
- FITC認識CAR-T細胞のプロウイルスコピー数のリアルタイム解析
- 血清プロテオーム解析（300種類程度）
- 腫瘍組織のRNA発現の空間的解析（NanoString/10X Visium/scRNAseq）

詳細なTR研究によるMOA解明、POCの確保⇒ 企業導出の促進、活性化

25

CART001の新規モニタリング技術の確立



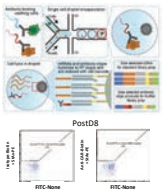


Shimomura M, Suzuki T, Nakatsura T.

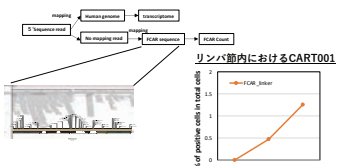
26

scRNA-seqを用いた免疫プロファイリング解析

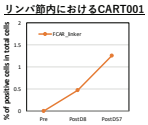
抗体由来タグを用いたCART001の検出（CITE-seq）



FCAR特異的配列同定によるCART001の検出



リンパ節内におけるCART001

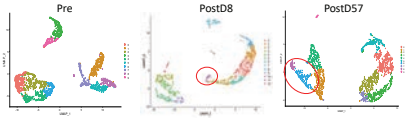


Shimomura M, Suzuki T, Nakatsura T.

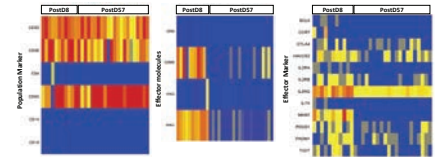
27

scRNA-seqを用いた免疫プロファイリング解析

CAR-T細胞投与前後での、リンパ節内の免疫環境の変化（UMAP plots）



リンパ節内のCAR-T細胞のGene expression profile



- GZMB, Perforinを高発現
- Effector phenotype
  Bcl6-/Blimp1+, CCR7-,
  IL7R-/IL2RB+, TIM-3+, TIGIT+

Shimomura M, Suzuki T, Nakatsura T.

28

企業導出に向けた今後の開発　企業への働きかけ

➢ 再生医療等製品として
- 既存のCAR-T細胞製品には、有効性・安全性の面から、改良の余地があり、今後本シーズの様な新技術のCAR-T細胞製品にreplaceされる可能性がある。
- 再生医療等製品の開発経験がある企業との連携を検討している

➢ 抗体医薬品として
- 抗体と組み合わせて用いるCAR-T細胞製品であるため、抗体医薬品の開発経験がある企業との連携を検討している。

有効性・安全性のデータを解釈しながら、
国内・海外で開発を展開できる企業への導出を目指す

29

FCAR-CD20第Ⅰ相試験のまとめ

本シーズの独創性

✓ 抗体介在型の新規CAR-Tシステム
✓ CRSやICANSなどの用量制限毒性(DLT)の発現がない(3例のデータ)
✓ FITC標識抗体の標的を変えることで、抗原消失例・他癌腫への応用が期待される

免疫モニタリング技術の開発

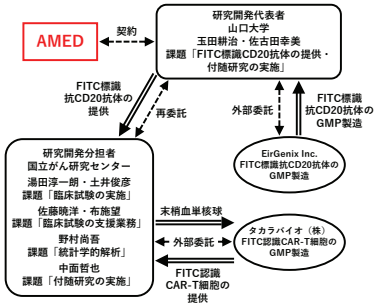
✓ CAR-T細胞を検出する特異的抗体
✓ 局所および末梢血におけるオミクス解析

今後の開発予定

✓ 企業導出に関して交渉を進めている

30

実施体制・謝辞（敬称略）



山口大学
・玉田耕治
・佐古田幸美
国立がん研究センター
・大津敦　・飯田しのぶ
・土井俊彦　・福谷美紀
・久保木恭利　・鈴木宙利
・佐藤暁洋　・下村真奈美
・中面哲也
・山内寛彦
・布施望
・野村尚吾
タカラバイオ株式会社
EirGenix Inc.

治験にご参加頂いた患者様
病棟スタッフ、関連部署の皆様

31

ご清聴ありがとうございました

32

革新的医療技術創出拠点からの報告 1

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

筒井 裕之
九州大学大学院医学研究院 循環器内科学 教授

略歴

1982 年　九州大学医学部卒業
1982 年　九州大学医学部循環器内科
1990 年　米国サウスカロライナ医科大学留学
2000 年　九州大学医学部循環器内科講師
2004 年　北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学　教授
2016 年　九州大学大学院医学研究院循環器内科学　教授
　　北海道大学産学・地域協働推進機構　客員教授
専門領域：循環器内科学、心不全、心筋症

講演概要

拡張型心筋症は、原因不明の心筋疾患で、循環器領域における最も重大な難病である。薬物・非薬物療法の進歩にもかかわらず、多くの患者は症状のため生活の質は障害され、増悪による入退院を反復し死亡率も高く予後は極めて不良である。最重症例は心臓移植しか治療手段がないが、ドナー不足は深刻であり、多くの患者を救命できていない。したがって心筋症の新たな治療法の開発が強く求められている。

本研究は、樹状細胞を担体としたαガラクトシルセラミド（α -GalCer/DC）によるナチュラルキラー T（NKT）細胞の活性化が心筋リモデリング・心不全を抑制するという我々自身の基礎研究の成果をふまえたものである。心筋症が原因となる心不全に対する薬物・非薬物治療の開発は精力的に行われているが、本研究と類似した研究は海外も含め皆無であり極めて独創的である。

拡張型心筋症を対象として医師主導治験により本治療の有効性・安全性を検証し、企業への導出により新規の心筋症治療法として臨床応用・実用化を目指している。安全性の検証を目的とした医師主導治験（第 I/IIa 相）において 5 例に本治療を実施し問題となる有害事象はみとめなかった。この結果を踏まえ、さらに有効性を検証する医師主導治験（第 IIb 相）の実施に向け準備を進めている。

本研究を通じて、心筋症の病態解明に貢献するとともに、画期的な治療法として難病の克服に直接貢献することが期待される。

議事概要

ご紹介いただきました九州大学循環器内科の筒井と申します。このたびは令和2年度の成果発表報告会に発表の機会を与えていただきまして、どうもありがとうございます。私どもの研究開発課題はNKT 細胞活性化による慢性炎症制御に基づく新たな心筋症治療の実用化というものでございます。対象としております疾患は拡張型心筋症という疾患です。

この疾患は原因不明の特定疾患ですが、今こちらに超音波でお示ししていますように心臓が拡大し、収縮機能が低下します。心不全による呼吸困難や疲労感のため活動が制限され、生命予後が不良で、重症例は心臓移植が必要という心臓病の中でも最も重大な難病です。現在、薬物治療、非薬物治療は進歩しておりますが、多くの患者さんは症状のため、日常生活が制限され、心不全増悪により入院を反復し、生命予後も極めて不良です。従いまして現在の標準治療を上回る有効性を有する新規治療法の開発が求められております。

この研究の特徴はナチュラルキラーT細胞、NKT 細胞を活性化することによりまして、心筋の慢性炎症を制御することにより、症状、予後を改善するというわれわれ独自のコンセプトに基づいて新規の心筋症治療法を開発し、実用化しようとするものです。用いておりますのは樹状細胞を担体としたα - ガラクトシルセラミド。α -GalCer/DC と略しますが、心筋症における安全性、有効性を医師主導治験により検証し、新規治療として確立しようというのが目的です。

研究の概要を示します。心筋障害から心ポンプ機能不全、心筋の慢性炎症が、心筋のリモデリングであります心筋細胞肥大やアポトーシス、間質の線維化を来すというのがこの疾患の病態、メカニズムです。そこに NKT 細胞による炎症制御機構の破綻が関与しているというのが基礎的な POC でありまして、α -GalCer/DC を投与することによってこの病態を改善する、新たな心筋症治療として開発しようというものです。α -GalCer/DC は、具体的には下に示しておりますようにアフェレーシスによりまして患者さんの末梢血から単核球を分離し、CPC で細胞を調整し、樹状細胞を培養し、α -GalCer/DC を添加した樹状細胞を、また患者さんの体内に戻すという治療です。

現在までの研究のロードマップですが、九州大学の革新的医療技術創出拠点として支援をいただいておりますし。また難治性疾患実用化研究事業のステップ1、ステップ2としても支援をいただきまして、今まで成果を積み重ねてくることができました。非臨床試験、さらに製剤の製造体制の確立、医師主導治験の準備を行いまして、この3年間で、この治療の安全性を検証する探索的医師主導治験を実施することができました。現在その有効性を検証するための医師主導治験の準備を行っているところです。

非臨床試験の有効性のデータをお示しします。これは梗塞後の心不全モデルマウス、さらにトロポニン遺伝子変異による拡張型心筋症のモデルマウスにおいてα -GalCer/DC を投与しますと生存率が改善する、心不全が抑制されることが確認されたというデータです。さらに安全性に関する非臨床試験におきましては、2013 年以降、医師主導治験の実施のために必要な非臨床試験を PMDA に確認をしながら予定どおり完了したところです。いずれの試験におきましてもα -GalCer/DC の安全性に問題は認められませんでした。

さらに、一貫して PMDA の RS 戦略相談を行いながら開発を進めております。品質試験、非臨床試験、臨床試験、さらに CPC の相談等を経まして、Ⅰ・Ⅱａ相の医師主導治験を、5例の患者さんを対象として 24 週後まで安全性を主要評価項目として行いました。治療前後の心血管イベントも含め、有効性も総合的に評価し、副次評価項目として設定をいたしました。

第Ⅰ・Ⅱa相の医師主導治験のプロトコルを示しております。対象としております拡張型心筋症の患者さんに対しまして、CPC で製造した治験製品、α

-GalCer/DC を静脈内に投与し、その安全性および有効性を評価することを目的として、この治験を行いました。患者さんは5例でありまして、左室駆出率という心臓の機能が 40%未満と低下し、心不全のバイオマーカーでございます BNP が 100pg/ml 以上と上昇し、NYHA 心機能分類Ⅱ度以上という症状を有し、慢性心不全の治療ガイドラインに基づいて適切な薬物治療を行っている患者さんに、この治療を上乗せして行ったというものです。

1回当たり2× 10^8/㎡の治験製品を1週間間隔で2回、点滴静注をしました。投与期間は2回ですが、観察期間はその後6カ月です。主要評価項目は有害事象、安全性ですが、副次的評価項目としまして NYHA 心機能分類、心機能、BNP、QOL、運動耐容能など、心不全の指標を有効性の指標として評価をしました。

実際の被験者のフローですが、治験製品投与後に感冒を契機として BNP の変動があり、逸脱した症例が1例ございましたが、5例に治験製品の投与を行うことができ、全例 24 時間の観察を完了することができました。アフェレーシスを行いますので、アフェレーシスを行ったものも安全性の解析対象集団とし、最終的な観察を完了した症例5例を有効性解析対象集団として結果をまとめました。

実際の結果をご報告させていただきます。これが被験者の背景です。年齢は 60 代から 70 代、NYHA 分類は心不全の症状の重症度を表したもので、Ⅱ度が労作で症状が生じる、Ⅲ度は軽労作でも症状が生じるということで、より重症ということであります。より軽症な患者さんを最初、3例登録しまして、残り2例は、より重症な患者さんということです。左室駆出率、さらに血漿 BNP が心不全の重症度のマーカーですが、NYHA 分類Ⅱ度の患者さんは BNP が 40 から 50 程度ということですが、NYHA 分類Ⅲ度より重症な患者さんでは BNP が 500 から 800 とかなり上昇している患者さんでした。

主要評価項目は安全性ですので、MedDRA の有害事象の発現事象、重篤な有害事象の発現事象を全てまとめて表でお示ししておりますが、死亡および治験中止に至った有害事象は認められませんでした。重篤な有害事象。そして1例、1件、急性虫垂炎を認めました。入院のため重篤と判断されましたが、投与後 12 週目の発現であり、合理的な因果関係はないと判断されました。実際に症状としても中等度で転帰は回復でした。臨床検査時に関する有害事象は認められませんでした。この治験におきまして、心不全の患者さんに対する治験製品の安全性につきましては、アフェレーシスの実施、治験製品の製造の実施可能性を含め問題ないことが確認されたと結論をいたしました。

次に幾つかの有効性の指標ですが、まず心エコーによる左室駆出率です。これにつきましてはバイアスを排除するために独立画像評価委員会を設定し、そちらのコアラボで測定したデータです。40%以下は明らかに低下しますが、正常は 60%程度です。従いまして、この5人の患者さん、いずれも心臓の機能としては低下しておられますが、ご覧いただきますように5例全体としては統計学的に有意な変化はございませんでした。悪化もございませんでしたが、こちらにご覧いただけますように、この紫の患者さん、赤の患者さん、そして緑の患者さん、若干ではありますが、この左室駆出率、心臓の機能が、改善傾向が認められました。一方で、青の患者さんのように若干低下する患者さんや、だいだい色は、ほぼ普遍という患者さんでした。

患者さんの QOL の指標も評価しております。Minnesota Living with Heart Failure は、スコアが低いほど QOL が良い。一方、KCCQ はスコアが高いほど QOL がいいという指標です。ご覧いただけますように、この Minnesota Living with Heart Failure につきましてはオレンジ、赤の患者さんでは改善傾向。紫の患者さんもそうです。一方、青と緑色の患者さんは、改善傾向はないということでした。KCCQ につきましても長期的には全ての患者さんで、わずかでありますが改善傾向が認められました。

さらに客観的な指標として、運動耐容能についても5例の患者さんで検討しております。6分間にどれぐらい歩けるかという6分間歩行距離、さらに最大酸素摂取量、いずれも運動耐容能の指標ですが、ご覧いただけますように紫、緑、青の患者さんで6分間歩行距離が伸びる、すなわち運動耐容能が改善する傾向が認められました。赤の患者さんはごくわずかで、オレンジの患者さんはほとんど変わらないということでした。より客観的な指標であります最大酸素摂取量につきましては、この紫の患者さんで改善が認められ、オレンジの患者さんでも改善が認められましたが、残りの3人の患者さんではほぼ変わらないということでした。

5例の医師主導治験、フェーズI・IIa相のまとめです。心筋症による慢性心不全患者5例を対象に治験製品の安全性、有効性を検証しました。安全性はアフェレーシスの実施、治験製品の製造の実施可能性を含め、問題がないことが確認されました。有効性はQOLと運動耐容能で若干の改善傾向を認めました。全般的には24週後も悪化することなく維持されました。従いまして、この全般的結論としましては、治験製品が慢性心不全患者に対して実施可能かつ安全であること、状態が悪化することなく維持されることが確認され、今後さらに有効性を検証する必要があるということをもって、治験として無事に終了することができました。

今後の展望といたしまして有効性を検証する医師主導治験を実施するということで現在準備を進めているところです。今後はこの治験製品を投与する群と標準治療を行う群と2群を設定して、36例で有効性、安全性を検証する試験を予定しております。選択基準は先ほどとほぼ同様ですが、製品の投与細胞数を 2.5×10^8 の4倍の、1×10^9 に増加します。さらに2回目のアフェレーシスから28日後に、さらに投与するということです。観察期間は6カ月ですが、心エコーによる左室駆出率の24週までの変化量を主要評価項目、有効性の指標として検討することにしております。それ以外に心機能、運動耐容能、心不全増悪のイベント等も安全性、有効性含めて検証します。

実際には、同意取得後スクリーニングを行い、無作為化しアーリースタート群とディレイドスタート群の2群に分けて、アーリースタート群では先ほどご紹介したように2回α-GalCer/DCを投与し、観察を6カ月行います。この治療群と標準治療群との2群を並行し、さらに標準治療を行った患者さんの群については6カ月後にこのアーリースタート群と同じ治療を行うということです。基本的には全ての患者さんに細胞治療を受けていただく試験デザインを組んでおります。

この医師主導治験のプロトコルについて昨年の9月、11月に事前面談、そして今年の2月に対面助言を行ったところです。基本的にはこの主要評価項目、副次評価項目、対象患者数、さらに試験デザインについてPMDAの対面助言を得ながら、最終的にこの治験を実施の方向に向けて準備を進めています。今回IIb相では九州大学以外に、こちらにございますような5施設を加えまして、多施設共同医師主導治験として実施することを考えております。この細胞製品の製造につきましては協力企業でありますメディネットで細胞製造を行っていただき、全国の施設に細胞製品を提供していただく体制を予定しております。

ロードマップですが、2021年以降中央製造体制の整備や準備を進めておりますので、医師主導治験に着手して3年計画でこの有効性、安全性を、さらに検証し、企業等への導出、薬事承認等々の目標に向かって試験を進めていきたいと思っております。知財につきましても現在、PCT出願等が終了しています。企業との連携につきましても、今ご紹介しましたように共同研究契約を締結し、本細胞製品の製造ラインの確立、提供等につきまして合意が進んでいます。

最後にこの革新的医療技術創出拠点、九州大学病院からの支援内容を1枚のスライドにまとめております。製造体制の構築、医師主導治験の準備、

管理、現在準備を進めておりますⅡb相の医師主導治験のプロトコル、PMDAとの相談、プロトコルの最終化等につきまして、一貫して九州大学病院の革新的医療技術創出拠点にご支援をいただいております。この支援がなければ、ここまで治験を進めてくることはできませんでした。今後もこのような治験体制を支援いただいて、今回ご紹介したⅠ・Ⅱa相からⅡb相の治験の推進に向けて、さらに加速していきたいと思っています。ご報告は以上です。どうもありがとうございました。

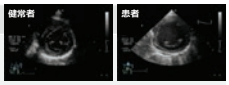
革新的医療技術創出拠点　令和2年度成果報告会
「革新的医療技術創出拠点からの成果報告」

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

九州大学大学院　循環器内科学
筒井裕之

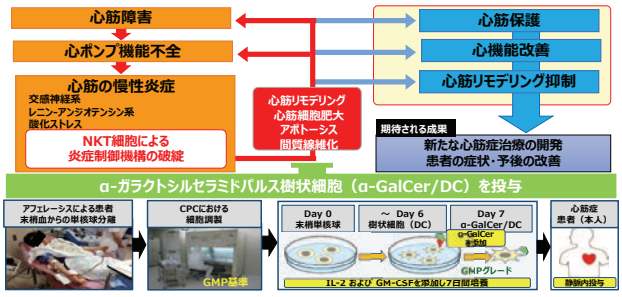
1

対象疾患・背景・目的

対象疾患	拡張型心筋症 
	●原因不明の厚生労働省特定疾患 ●心臓が拡大し収縮機能が低下する ●心不全による呼吸困難や疲労感のため活動が制限される ●生命予後が不良で重症例は心臓移植が必要である　心臓病の中で最も重大な難病
研究の背景	疾患の現状：薬物治療・非薬物治療の進歩にもかかわらず、多くの患者は症状のため日常生活が制限され、心不全増悪による入院を反復し、生命予後も極めて不良である 研究の必要性：現在の標準治療を上回る有効性を有する新規治療法の開発が求められている 研究の特徴：ナチュラルキラーT細胞活性化により心筋慢性炎症を制御することにより症状・予後を改善するという我々独自のコンセプトに基づいて、新規の心筋症治療法を開発し実用化する
研究の目的	樹状細胞を担体としたα-ガラクトシルセラミド　(α-GalCer/DC) の心筋症における安全性・有効性を医師主導治験により検証し、新規治療法として確立する

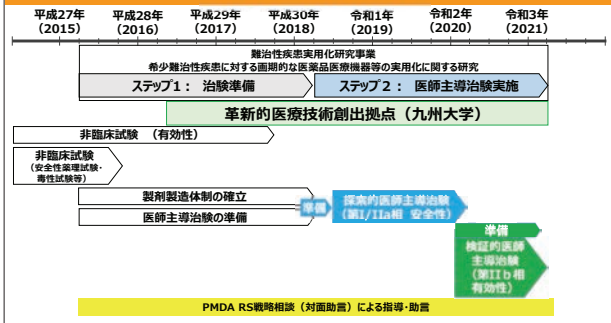
2

研究の概要



3

研究成果：ロードマップ

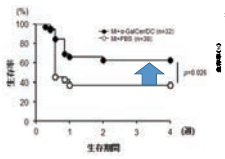


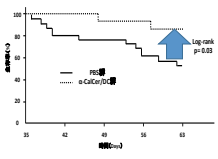
4

研究成果：非臨床試験 有効性

梗塞後心不全モデルマウスおよびトロポニン遺伝子変異による拡張型心筋症モデルマウスにおいてα-GalCer/DC投与が生存率を改善・心機能低下を抑制することが確認され、その有効性が実証された。

梗塞後心不全モデルマウス　　拡張型心筋症モデルマウス





α-GalCer/DC投与により生存率が有意に改善した

Ikeda et al.　論文投稿中

5

研究成果：非臨床試験（安全性）

医師主導治験の実施のために必要な非臨床試験をPMDAに確認し、当初の予定通り完了した。
いずれの試験においてもα-GalCer/DCの安全性に問題は認められなかった。

非臨床試験（安全性）の内容	実施期間
薬効薬理試験	2013年1月～2013年12月
マウスを用いた反復投与毒性試験（トキシコキネティックス試験）	2015年1月～2015年3月
安全性薬理試験（コアバッテリー試験；循環器系・中枢神経系）	2015年1月～2015年3月
造腫瘍性評価試験（核型分析試験・軟寒天コロニー形成試験）	2015年1月～2015年3月
造腫瘍性評価試験（過培養確認試験）	2015年12月～2015年12月
最終製品のα-GalCer残留物試験	2015年12月～2016年2月

6

研究成果：PMDA　RS戦略相談

・品質試験：　2013/11/27対面助言
・非臨床試験：　2014/03/24対面助言
・臨床試験：　2015/02/23対面助言
・フォローアップ：　2015/11/30対面助言①、2016/03/03 対面助言②、2016/08/18 対面助言③
・CPC相談：　2015/04/23対面助言

医師主導治験（第Ⅰ/Ⅱa相臨床試験）
対象患者：5例
主要評価項目：投与24週後までの安全性
副次的評価項目：治療前後の心血管イベントも含め有効性を総合的に評価

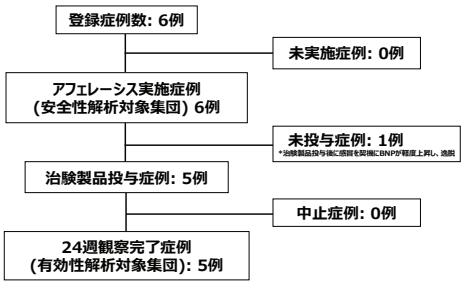
7

研究成果：医師主導治験（第I/IIa相）プロトコール

①目的	拡張型心筋症患者(NYHAクラスⅡ以上)に対し、CPCにて製造した治験製品（α-GalCer/DC）を静脈内投与し、その安全性および有効性を評価する
②対象患者	拡張型心筋症患者　5例
③主な選択基準	1.20歳以上80歳以下の男女の患者 2.左室駆出率(LVEF)が40%未満の患者 3.BNP100pg/mL以上の患者（NYHA IIの患者はこの限りではない） 4.NYHA心機能分類Ⅱ度以上かつ4週間以上変化のない患者 5.慢性心不全治療ガイドラインに準じて適切な標準治療を十分に行っている患者
④主な除外基準	1.急性非代償性心不全患者 2.心臓移植待機または既往患者
⑤試験方法	＜投与方法＞　培養後7日目の治験製品の点滴静注を行う ○1回あたり2.5×10^8/m²の治験製品を1週間間隔で2回点滴静注 ○回数：計2回/ 1症例 ○間隔：2回投与は初回投与6日後に行う
⑥投与期間	2回投与（反復投与）、観察期間6カ月
⑦評価項目	＜主要評価項目＞　有害事象（安全性） ＜副次的評価項目＞　NYHA心機能分類・心機能・BNP・QOL・運動耐容能（有効性）

8

研究成果：医師主導治験（第I/IIa相）被験者フロー



9

研究成果：医師主導治験（第I/IIa相）被験者背景

	診断名	年齢(歳)	性別	NYHA	左室駆出率(%)	血漿BNP(pg/mL)
02	高血圧性心臓病	69	男	II	38	53.8
03	拡張型心筋症	67	男	II	36	42.4
04	拡張型心筋症	64	男	II	19	59.3
05	拡張型心筋症	77	女	III	19	851.8
06	拡張相肥大型心筋症	60	女	III	31	504.1

10

研究成果：医師主導治験（第I/IIa相）安全性

有害事象発現状況

解析対象例数	6	
有害事象発現例数（発現割合）	3	(50.0%)
有害事象発現件数	8	
血液およびリンパ系障害		
貧血	1	(16.7%)
胃腸障害		
齲歯	1	(16.7%)
下痢	1	(16.7%)
嘔吐	1	(16.7%)
感染症および寄生虫症		
虫垂炎	1	(16.7%)
膀胱炎	1	(16.7%)
上咽頭炎	1	(16.7%)
代謝および栄養障害		
脱水	1	(16.7%)

(MedDRA/J v22.1)

重篤な有害事象

解析対象例数	6	
有害事象発現例数（発現割合）	1	(16.7%)
有害事象発現件数	1	
感染症および寄生虫症		
虫垂炎	1	(16.7%)

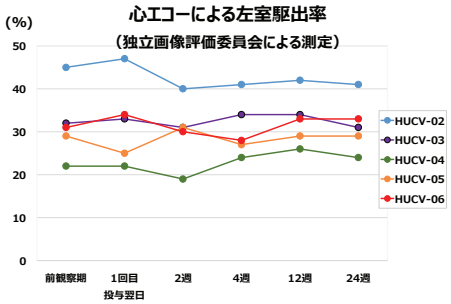
(MedDRA/J v22.1)

●死亡及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。
●重篤な有害事象を1例1件（急性虫垂炎）認めた。入院のため重篤と判断されたが、投与完了12週目の発現であり合理的因果関係はないと判断された。中等度で転帰は回復であった。
●臨床検査に関する有害事象は認めなかった。

心不全患者に対する治験製品の安全性は、アフェレーシスの実施、治験製品の製造の実施可能性を含め問題ないことが確認された。

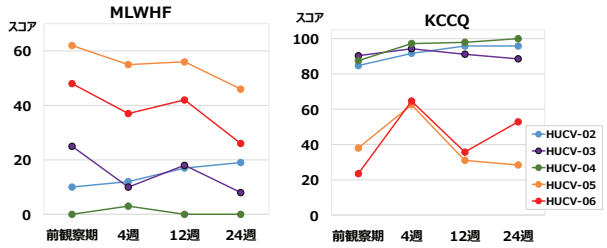
11

研究成果：医師主導治験（第I/IIa相）有効性－1



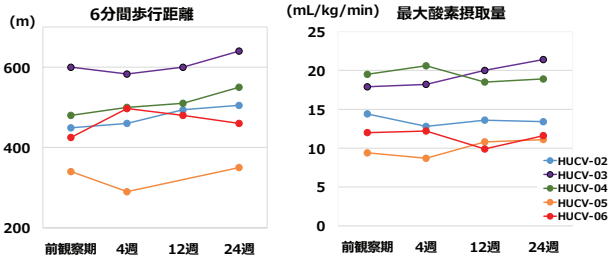
12

研究成果：医師主導治験（第I/IIa相）有効性－2



13

研究成果：医師主導治験（第I/IIa相）有効性－3



14

研究成果：医師主導治験（第I/IIa相）まとめ･結論

- ✓ 心筋症による慢性心不全患者5例を対象に、治験製品（α-GalCer/DC）の安全性･有効性を検証した。
- ✓ 安全性は、アフェレーシスの実施、治験製品の製造の実施可能性を含め問題ないことが確認された。
- ✓ 有効性は、QOLと運動耐容能で若干の改善傾向を認めた。全般的には24週後も悪化することなく維持された。

全般的結論：
治験製品が慢性心不全患者に対して実施可能かつ安全であること、状態が悪化することなく維持されることが確認された。
今後、有効性を検証する必要がある。

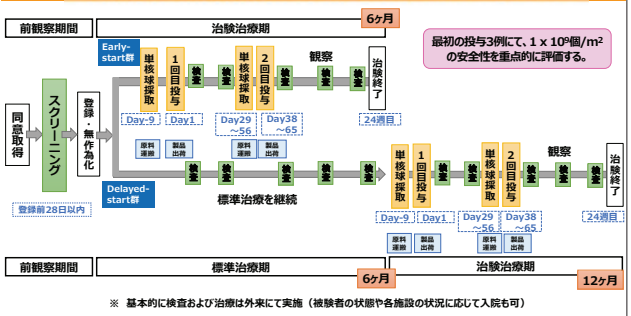
15

今後の展望：医師主導治験（第IIb相） 概要

①目的	慢性心不全患者を対象として、治験製品の有効性及び安全性を検証する。
②対象患者	慢性心不全患者 36例（本品群18例 標準治療群18例）
③主な選択基準	1.20歳以上90歳以下の男女の患者 2.左室駆出率(LVEF)が40%未満の患者 3.NYHA心機能分類Ⅱ度以上かつ4週間以上変化のない患者 4.BNP 100pg/mL以上の患者 5.内科的な標準治療に不応で現状以上の効果を認めない患者
④主な除外基準	1.急性非代償性心不全患者 2.心臓移植待機または既往患者
⑤試験方法	<投与方法> 培養後7日目の治験製品の点滴静注を行う ○1回あたり$1.0\times10^9/m^2$の治験製品を点滴静注する。 ○回数：計2回/ 1症例 ○間隔：2回目のアフェレーシスは初回投与日から28日後に実施
⑥投与期間	2回投与（反復投与）、観察期間：初回投与後6ヵ月
⑦評価項目	<主要評価項目> 心エコー法によるLVEFの24週までの変化量（有効性） <副次的評価項目> 心機能、運動耐容能、心不全増悪イベント（安全性及び有効性）

16

今後の展望：医師主導治験（第IIb相）の試験デザイン



※ 基本的に検査および治療は外来にて実施（被験者の状態や各施設の状況に応じて入院も可）

17

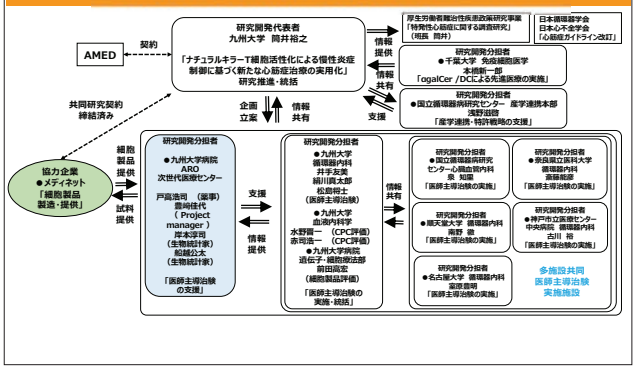
今後の展望：医師主導治験（第IIb相） PMDA RS戦略相談

・医師主導治験（第IIｂ相）：
2020/9/2 事前面談①
2020/11/17 事前面談②
2021/2/26 対面助言

医師主導治験（第IIb相臨床試験）
対象患者 36例（本品群18例 標準治療群18例）
主要評価項目：投与24週後まで左室駆出率の変化量
副次的評価項目： BNP、運動耐容能、QOL、心血管イベント

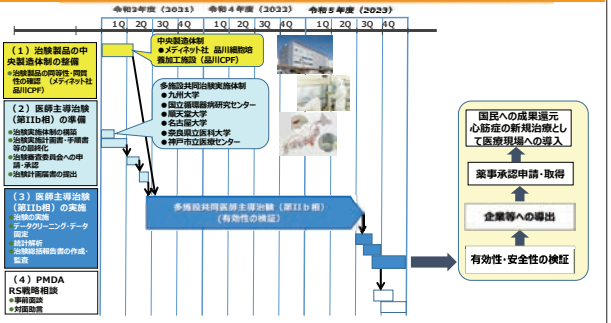
18

今後の展望：医師主導治験（第IIb相）研究体制



19

今後の展望：医師主導治験（第IIb相）ロードマップ



20

研究成果：知的財産管理

- 2015年2月26日
  PCT出願「樹状細胞を含有する医薬およびその製造方法 」
  （用途特許; PCT/JP2015/055547）
  特許抵触調査において抵触案件は存在しないことを確認
- 2016年8月　各国移行手続き
  日本（特願2016-505286号）
  米国（US 15/121557）
  欧州（EP15754438.8）
  韓国（KR 10-2016-7025967）

- 2020年7月12日
  PCT出願「心筋収縮改善治療法および心筋細胞死抑制法の開発」
  （用途特許；PCT/JP2020/027115）

21

研究成果：企業との連携

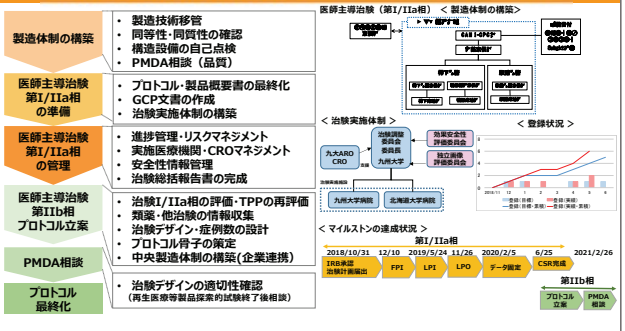
（株）メディネット

2019年11月5日
共同研究契約を締結
本細胞製品の製造ラインの確立および提供

2020年12月2日
書面合意
臨床POCが取得できた場合を前提に承認申請を担当

22

革新的医療技術創出拠点　九州大学病院からの支援内容



23

革新的医療技術創出拠点からの報告 2

新規糖タンパク質マーカーを標的とした
膵がん早期診断技術の開発

SATIC法によるCOVID-19簡易検査システムの構築

革新的医療技術創出拠点からの報告 2

新規糖タンパク質マーカーを標的とした膵がん早期診断技術の開発

舘野 浩章
国立研究開発法人産業技術総合研究所
多細胞システム制御研究グループ・研究グループ長

略歴

2002 年　東北大学大学院農学研究科博士課程修了
2006 年　国立研究開発法人産業技術総合研究所　研究員
2012 年　国立研究開発法人産業技術総合研究所　主任研究員
2017 年　国立研究開発法人産業技術総合研究所　上級主任研究員
2020 年　国立研究開発法人産業技術総合研究所　研究グループ長
専門領域：糖鎖生物学

講演概要

難治性がんの代表である膵がんを治療する唯一の方法は膵がんを早期発見し、外科的に切除することである。しかし現在臨床で用いられている診断薬は早期膵がんの検出率が低いという課題があった。我々はレクチンアレイを用いて膵がんに発現する糖鎖の網羅解析を行った結果、膵がんに高発現する新しい糖鎖エピトープ（H タイプ 3）と、特異的に結合するレクチン（rBC2LCN）を発見した（Mol Cancer Ther 2018、Biochem Biophys Res Commun 2020）。そして rBC2LCN 陽性糖タンパク質が膵がん患者血清で増加していることを突き止めた。LCMS/MS 解析で膵がん患者血清中の rBC2LCN 陽性糖タンパク質（GP1）を同定、rBC2LCNGP1 抗体サンドイッチアッセイを構築し、各種血清を解析した。その結果、本アッセイは健常者、慢性膵炎、大腸がんと比べ、膵がんに顕著に高い反応性を示すことがわかった。膵がん識別能は既存の膵がんマーカー CA19-9 と同等であった。驚いたことに、rBC2LCN-GP1 抗体の早期ステージ膵がん（Ia-IIa）の識別能と検出率は、CA19-9 と比べて圧倒的に高い値を示した。そのため rBC2LCN-GP1 抗体は切除可能な早期膵がんも検出可能な新たな膵がん診断薬として期待され、現在、実用化に向けての検討を進めている。

議事概要

よろしくお願いします。産総研の舘野と申します。ではスライドのほうを共有させていただきます。それでは発表のほうを始めさせていただきます。「新規糖タンパク質マーカーを標的とした膵がん早期診断技術の開発」という内容で発表させていただきます。

まず橋渡し研究の流れからご説明させていただきます。こちらは橋渡し研究の筑波大拠点からシーズAの支援を2017年から2020年の間、受けまして、その間に2019年に特許出願を行いました。2020年には企業にライセンシングを果たしまして、現在実用化に向けて共同研究を実施しております。2020年10月にはPCT出願を行いまして、2021年以降、橋渡し研究のpreBに応募を予定しております。

研究体制図になりますが、産総研、それから筑波大学の消化器外科、それから筑波大のT-CReDOで連携をして研究を進めてまいりました。現在は企業さんへのライセンシング、独占ライセンシングも行いまして、企業さまと共に実用化に向けての研究を進めているという段階になります。

本日の研究内容になります。まず初めに膵がんの早期診断技術開発の重要性についてご説明させていただきます。2つ目に、膵がんに発現している新しい糖鎖エピトープ、Hタイプ3の開発についてご説明させていただきます。3つ目にHタイプ3糖鎖を標的とする治療薬の開発ということで、こちらは別のプロジェクトの研究成果になりますが、参考までにご紹介させていただきます。4つ目に、本題になりますが、Hタイプ3糖鎖を標的とする膵がんの早期診断技術の開発。で、最後にまとめと考察という流れで発表させていただきます。

まず1つ目の内容になります。膵管がん、略して膵がんになりますが、膵臓の膵管の上皮の部分に発生するがんになります。国内の膵がん患者さんは約3万5,000人いらっしゃる。膵がん全体の5年生存は10%未満と、がんの中でも最低の生存率になりまして、最も治すことが難しいがんになります。

一方で切除可能な早期膵がん、ステージI・Ⅱですと、5年生存率は比較的高いということになりますが、一方でこのステージI・Ⅱの患者さんというのは全体の2割にとどまっているということで、早期に発見することができればより治療成績を向上させることができるというふうに考えられています。

こちらが膵がん診断の流れになりますが、膵がんが疑われる場合にはエコー検査、CT検査、MRI検査が行われます。しかし早期膵がんは腫瘍サイズが小さい、または症状がないことが多く、そのために検出が難しいという課題があります。こうした中で画像診断の補助として腫瘍マーカーが併用されます。

腫瘍マーカーとして世界的に臨床で使用されている膵がんマーカーは1つありまして、それがCA19-9と呼ばれているものです。こちらの膵がんの陽性率は70から80%といわれておりますが、こちらの下の表にありますとおり、膵がんだけではなくて胆道がんや胃がん、大腸がん、卵巣がん、進行肺がんといったほかのがんでも上昇する。また良性疾患でも上昇するということが知られています。さらにこのCA19-9のエピトープになりますシアリルLewis Aを合成できない方というのもいらっしゃいまして、日本人では10%程度の方が合成することができない。そのためがんになっても上昇しないために、このCA19-9というマーカーが適用できないということも分かっております。さらに2センチメートル以下の膵がんの陽性率は50%程度と、低いということが知られておりまして、CA19-9は早期膵がんの検出には適用できないというふうに考えられております。

そのため、社会的には早期膵がんを検出できる、高感度または高精度に検出できる新たな膵がん診断薬の開発が世界中で切望されています。

こうした中でわれわれは膵がん表面の糖鎖に着目して研究を進めてきました。全ての細胞の表面は糖鎖でこのように覆われております。膜タンパク質や分泌タンパク質の多くは糖鎖で修飾されておりま

して、その糖鎖の構造はがん化によって大きく変化することが知られています。そのため腫瘍マーカーとしても活用されておりまして、先ほどの CA19-9 ですとか、肝がんのマーカーである AFP-L3 というのは糖鎖がターゲットになっております。

こちらに一般的な糖タンパク質上の糖鎖の構造解析についてまとめてございます。一般的には3つの方法がありまして、1つは糖ペプチドを醸成して、LC-MS/MS で解析をするという方法。それから2つ目の方法としては、糖タンパク質から糖鎖を切り出しまして、蛍光標識して液体クロマトグラフィー、質量分析、キャピラリー電気泳動で解析するという方法。それから3つ目には、遊離した糖鎖を完全メチル化しまして、MS/MS 解析をするという方法がございます。しかしこれらの方法ですと比較的多量の生体試料が解析に必要になるという課題もあります。

こうした中でわれわれは複数の糖結合タンパク質、レクチンを使って糖鎖をプロファイリングするという技術の開発を進めてまいりました。それを具現化したものが、このレクチンマイクロアレイというものになります。このスライドグラス上に複数のレクチンが固定化されているアレイになりまして、特殊な検出計としてエバネッセント波励起蛍光型スキャナーというものを開発しています。このスライドグラス上に固定化された複数のレクチンとの反応パターンからサンプル中の糖鎖のプロファイルを取得するという方法になりまして、特徴としては非常に高感度でかつ簡便に解析ができるということになります。

こちらの技術を使いまして、各種の膵臓がんの細胞株の糖鎖の解析を行いました。こちらは各種膵がん細胞株をマウスに移植した際に形成されてくる膵がんの形態を示していますが、この Capan-1 という膵がん細胞株はこのように腺管構造を形成するということで、高分化型のがんの形成能を持っています。これらの細胞からタンパク質を抽出しまして蛍光標識し、レクチンアレイと反応させてスキャンしまして得られた数値で統計解析を行うという流れで解析を行いました。

その結果、rBC2LCN というレクチンがありまして、そのレクチンは多能性幹細胞に反応するレクチンとしてもともとわれわれが発見していたものだったんですが、このレクチンが膵がん細胞株にも反応すると、さらにその中でも高分化型の膵がん細胞株により高い反応性を示すということが分かりました。このレクチンが認識する糖鎖というのがこちらにお示ししておりますフコースが付いた3糖構造であります、Hタイプ3という糖鎖構造になります。

このレクチンを使いまして膵がん患者さんの腫瘍組織を染色しますと、こちらにお示ししておりますとおり、腺管構造のがん部の部分が非常に特異的かつ強く染色されるということが分かりまして、69 例の患者さん全例でこの腫瘍部分が強く染色されるということが分かりました。さらにこのがん部の部分を液体クロマトグラフィーと MALDI-TOF MS で糖鎖構造を決定しますと、確かにこのレクチンが認識するHタイプ3というものが膵がんで発現しているということが分かりました。

そこでこのHタイプ3というのが膵がんの新たな創薬標的候補になるのではないかというふうに考えまして、膵がんの治療薬への応用、それから膵がん診断薬への応用の研究を進めてまいりました。

まずHタイプ3糖鎖を標的とする治療薬の開発について参考までにご説明させていただきます。こちらのレクチンは膵がん細胞の表面に初めに結合するわけですが、24 時間後には細胞の中に内在化されます。48 時間後にはさらに多くのレクチンが内在化されるということが分かりました。そこでこのレクチンに緑膿菌由来毒素の 38 キロダルトンドメイン、PE38 というものを融合させたレクチン - 薬剤複合体というものを開発しました。この毒素は細胞内に取り込まれますと、タンパク質合成を阻害する機能を持っているものになります。

まず In vitro において、膵がん細胞株への殺傷効果を調べてみますと、0.02pM（ピコモーラー）という、非常に低い濃度で膵がん細胞株に対して殺傷効果を示すということが分かりました。さらに

In vivo ではどうかということで、こちらに腹膜播種モデルへの抗腫瘍効果の例をご紹介しますが、膵がん細胞株を腹腔内に投与して2週間後にこちらのレクチン - 薬剤複合体を腹腔内に投与しますと、コントロール群、投与していない群ではこのように多数のがん結節が認められるわけですが、投与群ではこのようにすっかりとがんがなくなっているという、そういう結果を得るということができました。

さらに腹膜播種モデルの生存期間への影響について調べてみました。コントロール群では 60 日後にはマウスがほぼ全滅するわけですが、腹腔内もしくは静脈内にこのレクチン - 薬剤複合体を投与しますと、顕著に生存期間を延長できるということが分かりました。そこで現在はレクチンというのはこれまでヒトの体内に投与されたことのない新しいモダリティになりますので、新しい新たなモダリティとして膵がんの治療薬への応用ができないかということで First-In-Human に向けた研究を製薬企業と共同で進めているところになります。

本題の早期診断技術の開発についてお伝えさせていただきます。このように膵がん組織のがん部の部分がこのレクチンによって強く染色されるということが分かりましたので、このがん部からこのレクチン陽性の糖タンパク質が血液中に分泌されているのではないかというふうに考えました。

そこでこのレクチンを捕捉と検出の両方に使ったレクチン - レクチン・サンドイッチ・アッセイというものを構築しまして、こちらで健常者と膵がんの血清を約 10 例ずつ解析をしたところ、健常者と比べて膵がん患者血清で有意に高い反応性を示すということが分かりました。そのためこのレクチン陽性の糖タンパク質が膵がん患者血清で増加するということになります。

さらにこのレクチン陽性糖タンパク質候補の同定を試みました。レクチンで免疫沈降しましてレクチンブロックしますと、膵がん患者血清では反応性が認められませんが、膵がん血清で 100kDa（キロダルトン）付近に強い反応性が認められる。この 100 kDa 付近のバンドを切り出しまして、LC-MS/MS 解析を行いまして、健常者と比べて膵がんでより多くのペプチドが検出された 40 種の糖タンパク質を同定できました。

さらにこのレクチン沈降とウェスタンブロットによって1種類の糖タンパク質が健常者には存在しないものの、膵がんで検出されるということが分かりました。この糖タンパク質を GP というふうにここでは呼ばせていただきます。このレクチンで免疫沈降をしまして、GP 抗体でブロックしますと、健常者ではまったく反応性が認められないものの、膵がんでは強い反応性が認められる。一方で GP 抗体で免疫沈降をしまして、GP 抗体でさらにブロットをしますと健常者、膵がん、いずれにおいても同程度の反応性が認められるということですので、GP というタンパクは正常組織からも発現されている。一方で、このレクチン陽性の GP というものは膵がん血清のみに存在しているということになります。

この GP が膵がんで確かに発現しているのかということを調べるために免疫染色を行ったところ、確かにこの GP というのは正常の膵管では反応性が認められないのですが、膵がんでは反応性が認められるということが分かってきました。そのためこの rBC2LCN というレクチン陽性の GP は膵がんから分泌されているだろうというふうに考えられました。

そこでこのレクチンと GP 抗体のレクチン - 抗体サンドイッチ・アッセイを構築しまして、各種の血清の解析を行ったところ、健常者や慢性膵炎と比べて膵がん患者血清に対して有意に高い反応性を示すということが分かりました。CA19-9 も同様に膵がんに対して高い反応性を示しているとことが分かります。さらに術前・術後においては、CA19-9 も術後3カ月後には反応性が有意に低下していますが、このレクチン -GP 抗体のサンドイッチ・アッセイも有意に反応性が低下することが分かりました。

ではステージとの相関について調べてみますと、CA19-9 ではステージⅢ、ステージⅣといった後期ステージで反応性が顕著に増加する。一方でこの

レクチン -GP 抗体のサンドイッチ・アッセイですと、ステージ間の有意な違いがないということが傾向として分かってきました。

そこで健常者と膵がん全ステージの ROC 解析を行いました。こちらの AUC の数値が1に近いほど膵がんに対する感度と特異性が高いということを示しますが、CA19-9 が AUC 0.79 であるのに対し、レクチン、rBC2LCN-GP 抗体のサンドイッチ・アッセイは 0.822 と若干高い値を示しまして、しかしこちらに有意差はないということですので、このサンドイッチ・アッセイは CA19-9 と同等の膵がん識別能を全ステージに対しては示すということが分かってきました。

非常に面白いことに、早期膵がん、ステージIAからⅡAの ROC 解析においては、CA19-9 の AUC が 0.754 であるのに対して、レクチン - 抗体サンドイッチ・アッセイですと 0.899 と顕著に高い値を示す。で、P値も 0.05 以下ですので、有意にこのレクチン - 抗体サンドイッチ・アッセイは CA19-9 よりも早期膵がんに対して高い診断能を示すということがこの結果から明らかとなりました。さらに検出率を見てみますと、早期膵がんステージIAからⅡAの検出率は CA19-9 が 60%程度であるのに対して、レクチン - 抗体サンドイッチ・アッセイは 90%と非常に高い値を示すということが分かってきました。

このレクチン - 抗体サンドイッチ・アッセイと CA19-9 の相関性を見ていきますと、その相関性はほとんど認められないということが分かりまして、異なる機構で膵がんを検出しているだろうというふうに考えられました。

最後にまとめと考察についてご説明させていただきます。今回の研究によってこのレクチン陽性の糖タンパク質が膵がん患者血清で増加していることが分かりまして、さらにこのレクチン陽性の糖タンパク質、膵がん患者血清で増加しているものを1種類同定しました。で、レクチンと抗体のサンドイッチ・アッセイを構築しまして、各種血清の解析を行いまして、健常者や慢性膵炎、大腸がんと比べて膵がんに顕著に高い反応性を示すということが分かりました。

膵がんの全ステージに対してはこのレクチン - 抗体サンドイッチ・アッセイは CA19-9 と同等の識別能を示しました。一方でステージIAからⅡAの早期膵がんに対してはレクチン - 抗体サンドイッチ・アッセイは既存の膵がんマーカーである CA19-9 よりも顕著に高い識別能と検出率を示すということが分かりました。これらの結果を得まして、国内外に特許出願を行いまして、診断薬メーカーへのライセンシングを完了いたしました。

考察になります。このレクチンは高分化型の膵がんで早期膵がんの組織型は高分化型の膵がん、高分化型を示しますが、こちらに対して強い反応性を示す。膵管の、膵がん、がん化によって GP という分泌型のタンパクが発現誘導されて、血液中に分泌されていきます。そうしますと膵がんからこのレクチン陽性の GP が血液中に分泌されてくるということになります。

一方でこの GP というのは正常組織からも血液中に分泌されているため、GP のみを検出した場合というのは膵がんを識別できません。このレクチン陽性の GP を検出することで膵がんを特異的に検出できるということになります。従って、通常の健常者ではこのような糖鎖を持った GP が血中に存在しているわけですが、その糖鎖構造が変化した GP というのが膵がん患者さんの血清で膵がんから発現されてくるということになります。これを捉えることで膵がんを高感度かつ特異的に検出できるということになります。

今後の計画ですが、来年度に向けて今、準備を進めておりまして、来年度の preB に応募を予定しております。その中においてキット作製、品質規格設定、対面助言、臨床性能試験計画策定を行う予定を立てております。その後さらにシーズBにおいて臨床性能試験を実施しまして、体外診断用医薬品申請データを取得しまして、2025 年に薬事申請予定を考えております。さらに 2026 年に製造

販売を開始するとともに、2027 年に保険適用を予定ということで、現在計画を立てて研究を進めているということになります。

最後に謝辞になりますが、産総研、筑波大消化器外科、筑波大 T-CReDO との協力の下で本研究を進めてまいりました。また、AMED から支援をいただきまして研究をさせていただきました。ご清聴ありがとうございました。

講演資料

革新的医療技術創出拠点
令和二年度成果報告会

日時：2020年3月4日(木) 15:35~16:00
場所：Web開催

新規糖タンパク質マーカーを標的とした膵がん早期診断技術の開発

国立研究開発法人産業技術総合研究所
細胞分子工学研究部門
舘野浩章

1

1

橋渡し研究の流れ

＜知財・ライセンシング＞

2019年10月11日：特許出願（特願2019-187197）

2020年10月9日：特許出願（PCT/JP2020/38200）

2020年4月14日：企業にライセンシングし、実用化を目指して共同研究を実施中

＜橋渡し研究支援＞

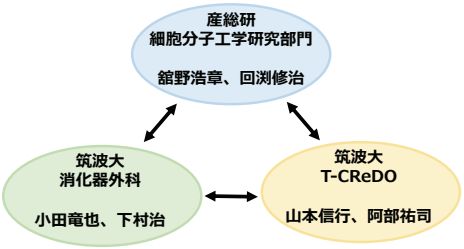
2017年10月-2020年3月：橋渡し研究戦略的推進プログラム（筑波大学拠点）シーズAの支援

2021年～：橋渡し研究戦略的推進プログラム（preB）に応募予定

2

2

研究体制図



3

3

内容

1. 膵がんの早期診断技術開発の重要性
2. 膵がんに発現する新規糖鎖エピトープ（Hタイプ3）の開発
3. Hタイプ3糖鎖を標的とする治療薬の開発状況（参考）
4. Hタイプ3糖鎖を標的とする早期診断法の確立
5. まとめと考察

4

4

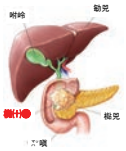
内容

1. 膵がんの早期診断技術開発の重要性
2. 膵がんに発現する新規糖鎖エピトープ（Hタイプ3）の開発
3. Hタイプ3糖鎖を標的とする治療薬の開発状況（参考）
4. Hタイプ3糖鎖を標的とする早期診断法の確立
5. まとめと考察

5

5

膵管がん（膵がん）



1. 国内の膵がん罹患者数は約3万5千人
2. 膵がん全体の5年生存率は10%未満（がんの中で最低）
3. 切除可能な早期膵がん（I、II）５年生存率は比較的高い
4. 切除可能膵がん（I、II）患者は全体の2割にとどまる

表3 膵臓がんの病期別5年相対生存率（対象:2006～2008年に診断を受けた患者さん）

病期	症例数(件)	5年相対生存率(%)
I	234	41.2
II	789	18.3
III	751	6.1
IV	1,941	1.4
全症例	3,820	9.2

膵がん患者の２割

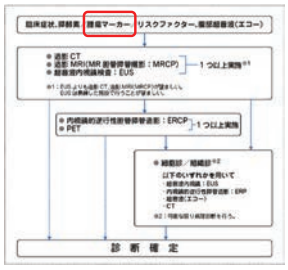
全国がん（成人病）センター協議会の生存率共同調査 KapWeb(2017年5月集計)による

早期発見できれば膵がんの治療成績を大きく向上できる

6

6

膵がん診断の流れ



膵がんが疑われる場合には腹部超音波（エコー）検査、CT検査、MRI検査が行われるが、早期膵がんは腫瘍サイズが小さく、症状がないことが多く、検出が難しい。

こうした中、画像診断の補助として腫瘍マーカーも併用される。

https://ganjoho.jp/public/cancer/pancreas/diagnosis.html 7

7

CA19-9
世界的に臨床で使用される膵がんマーカー

1. 70-80%の陽性率
2. 膵がんだけでなく他のがんや良性疾患でも上昇
3. 日本人の10%程度は陰性（適用できない）
4. 2 cm以下の膵がんの陽性率は50%程度と低い

8

社会ニーズ

切除可能な早期膵がんを検出できる新たな膵がんマーカーの開発が世界中で切望されている

9

9

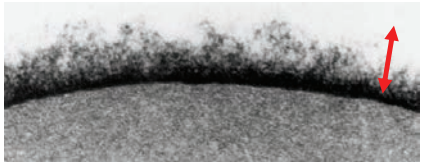
内容

1. 膵がんの早期診断技術開発の重要性
2. 膵がんに発現する新規糖鎖エピトープ（Hタイプ3）の開発
3. Hタイプ3糖鎖を標的とする治療薬の開発状況（参考）
4. Hタイプ3糖鎖を標的とする早期診断法の確立
5. まとめと考察

10

10

膵がんに発現する糖鎖に着目

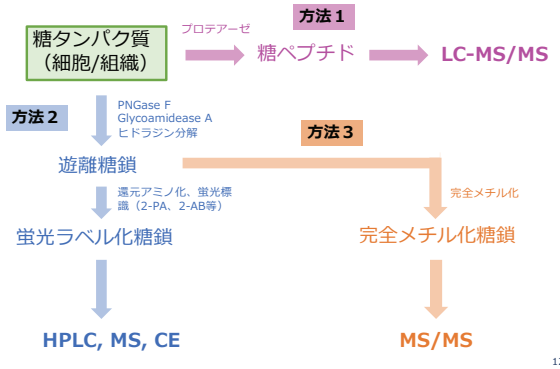


- 全ての細胞の最外層に突出
- 多くの膜タンパク質や分泌タンパク質は糖タンパク質
- がん化により大きく構造が変化
- 腫瘍マーカーの多くが糖鎖・糖タンパク質（CA19-9、AFP-L3等）

11

11

一般的な糖タンパク質糖鎖の構造解析

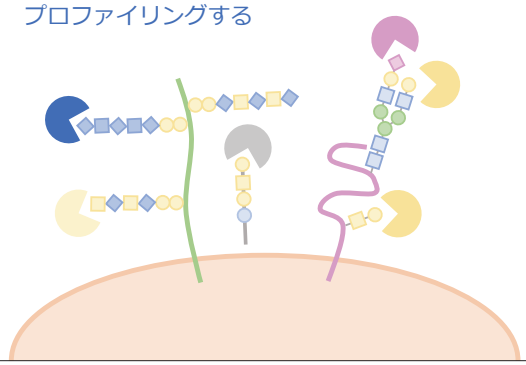


12

12

コンセプト：レクチン^n

複数の糖結合タンパク質（レクチン）で糖鎖をプロファイリングする

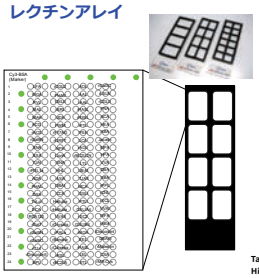


13

13

レクチンマイクロアレイ

レクチンアレイ



エバネッセント波励起蛍光型スキャナー

GlycoStation Reader 1200 (GlycoTechnica)

Bio-REX Scan 200 (Rexxam)

Tateno et al. J Biol Chem 2011
Hirabayashi et al. Chem Soc Rev 2013

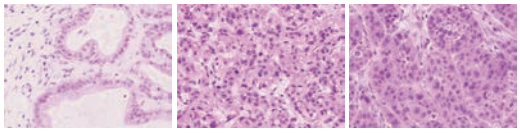
スライドグラス上に固定化された複数のレクチンとの反応パターンから、サンプル中の糖鎖の全体像（プロファイル）を取得する技術

14

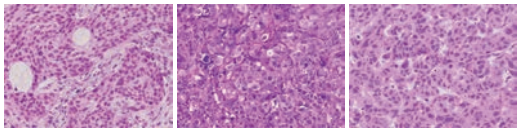
14

各種膵がん細胞株

Capan-1　BxPC-3　AsPC-1



MiaPaca-2　Panc-1　Suit-2



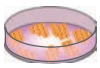
Capan-1は高分化型がんの形成能を持つ

15

15

解析のあらまし

細胞
~10 million cells



タンパク質の抽出

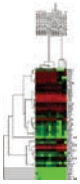
蛍光標識

50 ng = ~10^3 cells

レクチンアレイと反応

スキャン

統計解析

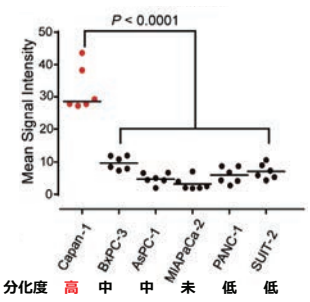


16

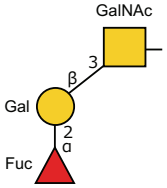
16

rBC2LCNレクチンは高分化型の膵がん細胞株に強く反応する

rBC2LCN



H タイプ3



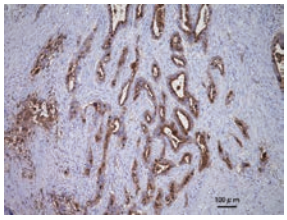
Shimomura et al.
Mol Can Therapeutics 2018

17

17

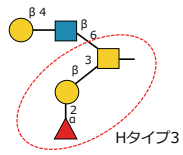
rBC2LCNレクチンは69例の膵がん患者腫瘍組織全例に強く反応

rBC2LCNによる膵がん組織染色



HPLC/
MALDI-MS

rBC2LCNの糖鎖リガンド
Hタイプ3がCore2に存在することを確認



Hasehira et al. Biochem Biophys Res Commun 2021

18

18

Hタイプ3は膵がんの新たな創薬標的候補である

1. 膵がん治療薬（別PJで実施中）
2. 膵がん診断薬（橋渡し研究成果）

19

19

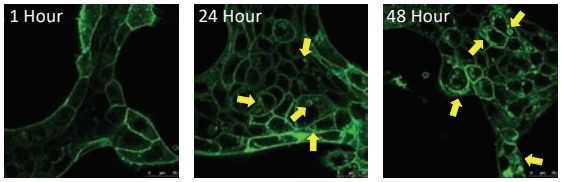
内容

1. 膵がんの早期診断技術開発の重要性
2. 膵がんに発現する新規糖鎖エピトープ（Hタイプ3）の開発
3. Hタイプ3糖鎖を標的とする治療薬の開発状況（参考）
4. Hタイプ3糖鎖を標的とする早期診断法の確立
5. まとめと考察

20

20

rBC2LCNは膵がん細胞株Capan-1に内在化される



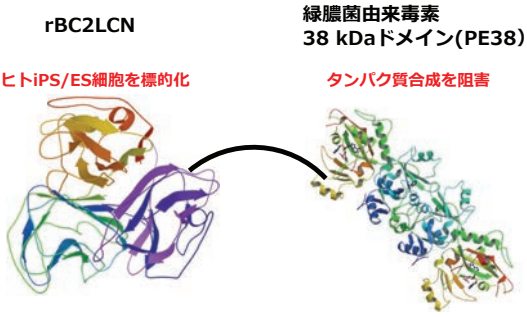
レクチンは細胞表面に結合　レクチンは内在化される　内在化されるレクチンが増加

Shimomura et al. Mol Can Ther 2018

21

21

レクチン-薬剤複合体(rBC2LCN-PE38)の開発

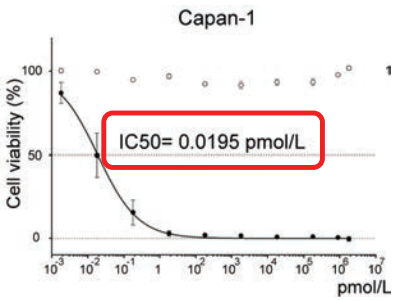


Tateno et al. Stem Cel Rep 2015
Tateno et al. Molecules 2017

22

22

rBC2LCN-PE38はCapan1を強力に殺傷する

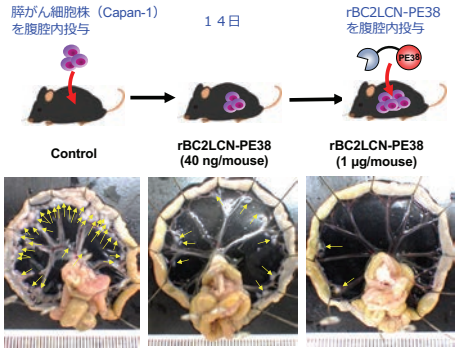


Shimomura et al. Mol Can Ther 2018

23

23

腹膜播種モデルへの抗腫瘍効果

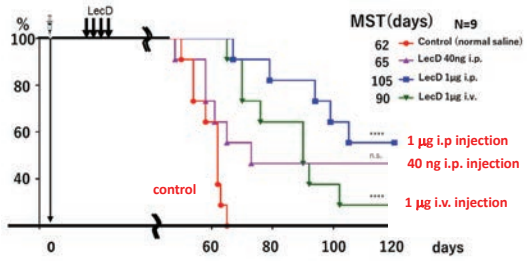


Shimomura et al. Mol Can Ther 2018

24

24

生存期間への影響



レクチン-薬剤複合体（rBC2LCN-PE38）
のFirst-In-Humanに向けて研究を遂行中

Shimomura et al. Mol Can Ther 2018

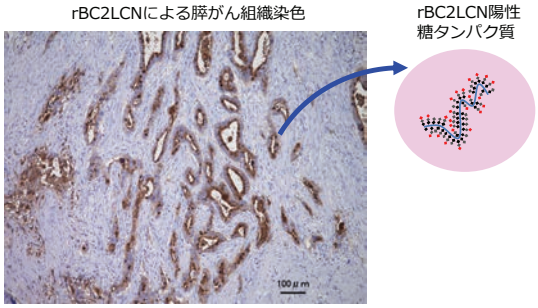
25

内容

1. 膵がんの早期診断技術開発の重要性
2. 膵がんに発現する新規糖鎖エピトープ（Hタイプ3）の開発
3. Hタイプ3糖鎖を標的とする治療薬の開発状況（参考）
4. Hタイプ3糖鎖を標的とする早期診断法の確立
5. まとめと考察

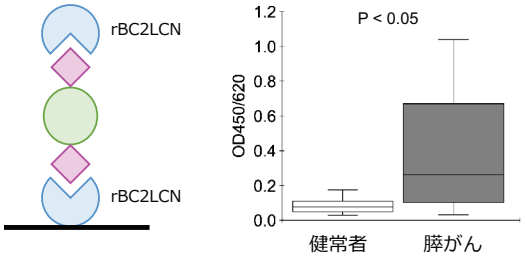
26

rBC2LCN陽性糖タンパク質が膵がんから血液中に分泌されているのではないか？



27

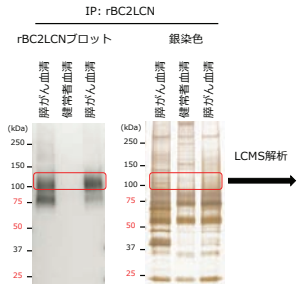
rBC2LCN-rBC2LCNサンドイッチアッセイ



rBC2LCN陽性糖タンパク質が膵がん患者血清で増加している

28

rBC2LCN陽性糖タンパク質候補の同定

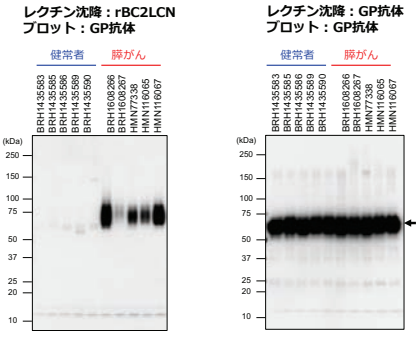


健常者 < 膵がん
を示す
40種の糖タンパク
質を同定

rBC2LCN陽性糖タンパク質候補40種を同定

29

膵がんで増加するrBC2LCN陽性糖タンパク質を同定

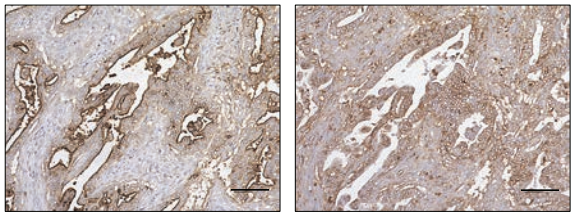


健常者と比べ膵がん患者血清で出現するrBC2LCN陽性GPを同定

30

GPは膵がん組織に発現

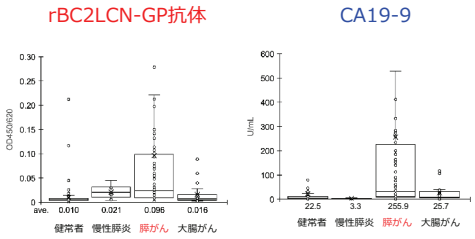
rBC2LCN　　GP抗体



31

31

各種血清の解析

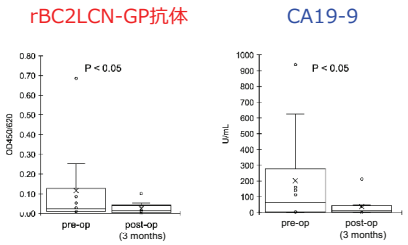


rBC2LCN-GP抗体は膵がん患者血清に高い反応性を示す

32

32

術前術後

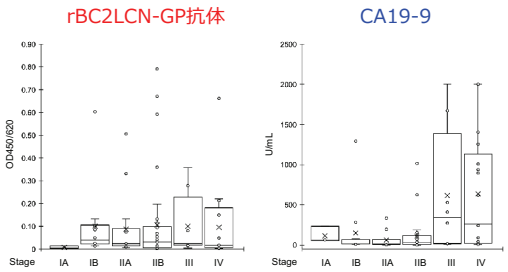


rBC2LCN-GP抗体は術前と比べ術後に顕著に低下する

33

33

ステージとの相関

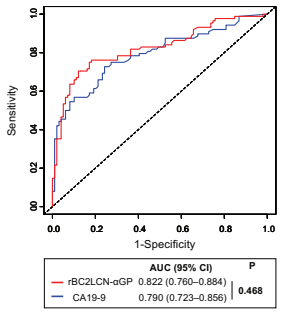


rBC2LCN-GP抗体はステージ間で有意な違いがない

34

34

膵がん全ステージのROC解析

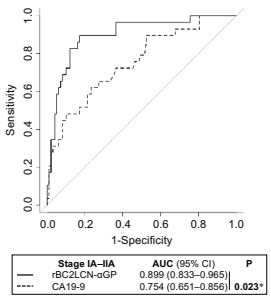


膵がん（全ステージ）に対してrBC2LCN-GP抗体はCA19-9と同等の識別能を示す

35

35

早期膵がん（Ia-IIa）のROC解析

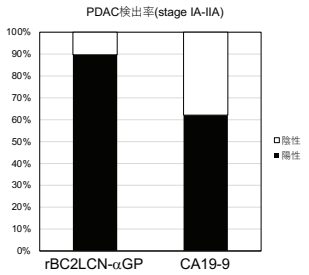


早期膵がん（Ia-IIa）においてrBC2LCN-GP抗体はCA19-9よりも有意に高い識別能を示す

36

36

早期膵がん（Ia-IIa）の検出率

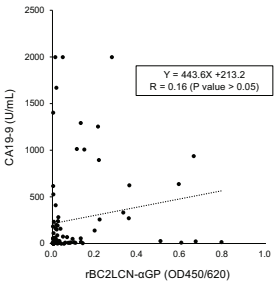


早期膵がん（Ia-IIa）においてrBC2LCN-GP抗体はCA19-9よりも高い検出率を示す

37

37

rBC2LCN-GP抗体とCA19-9の相関性



rBC2LCN-GP抗体とCA19-9は異なる機構で膵がんを検出

38

38

内容

1. 膵がんの早期診断技術開発の重要性
2. 膵がんに発現する新規糖鎖エピトープ（Hタイプ3）の開発
3. Hタイプ3糖鎖を標的とする治療薬の開発状況（参考）
4. Hタイプ3糖鎖を標的とする早期診断法の確立
5. まとめと考察

39

39

まとめ

・rBC2LCN陽性糖タンパク質は膵がん患者血清で増加

・膵がん患者血清で増加するrBC2LCN陽性糖タンパク質を同定

・rBC2LCN-GP抗体は健常者、慢性膵炎、大腸がんと比べて膵がんに高い反応を示す

・膵がん（全ステージ）に対し、rBC2LCN-GP抗体はCA19-9と同等の識別能を示す

・早期膵がん（IA-IIA）に対し、 rBC2LCN-GP抗体はCA19-9よりも高い識別能と検出率を示す

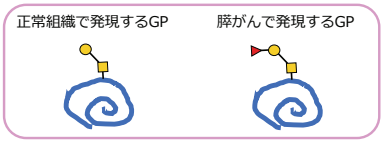
国内外に特許出願、企業へのライセンシング完了

40

40

考察

1. rBC2LCNは高分化型膵がん（早期膵がんの組織型）に強く反応
2. 膵管のがん化によりGPが発現誘導
3. （早期）膵がんからrBC2LCN陽性GPが血中に多く分泌される。
4. しかしGPは正常組織からも血中に分泌されるため、GPのみでは膵がんを識別できない。rBC2LCN陽性GPを検出することで膵がんを特異的に検出可能となった。



タンパク質は同じだが、がん化により糖鎖修飾が変化

41

41

今後の目標

産総研、筑波大、企業の３者共同で、CA19-9等の他の膵がん診断薬の成績や画像診断情報と組合せて、膵がんの新たな診断薬としての実用化を目指す

42

42

謝辞

産総研
比江森恵子、回渕修治、清井佳代

筑波大消化器外科
小田竜也、下村治、栗盛洸、古田智章

筑波大T-CReDO
山本信行、阿部祐司

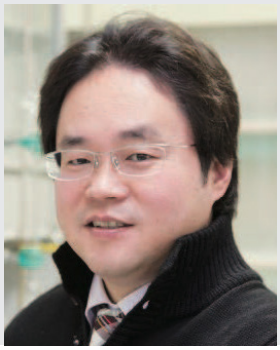
AMED

43

43

革新的医療技術創出拠点からの報告 2

SATIC 法による COVID-19 簡易検査システムの構築



栄原 正靖

日本大学・文理学部化学科 教授

略歴

1994 年　岡山大学工学部卒業
1999 年　同大学大学院自然科学研究科修了　博士（学術）取得
1999 年　同大学工学部・非常勤講師
2000 年　米国バージニア大学・博士研究員
2001 年　群馬大学工学部　助手
2007 年　同大学大学院　助教
2009 年　同大学大学院　准教授
2018 年　日本大学文理学部　教授
2004 年～ 2008 年 JST 戦略的創造研究推進事業（さきがけ）さきがけ研究者（兼任）
専門領域：バイオ分析化学，核酸科学

講演概要

検査サンプルと試薬を混ぜて 37℃で静置しておくだけで、ゲノム DNA（二重鎖 DNA）やメッセンジャー RNA（mRNA）、マイクロ RNA（miRNA）およびそれらの変異など種々のバイオマーカー（標的）を簡便に検出できる三者開始複合体形成によるシグナル増幅（SATIC:Signal Amplification by Ternary Initiation Complex）法をこれまでに開発してきた。本法のしくみは、標的があればローリングサークル増幅反応の開始複合体が形成され、最終的にグアニン四重鎖を多数含む伸長鎖が生成し、これにチオフラビンT誘導体が特異的に結合することで、蛍光を発するというものである。また、開始複合体の構成因子に核酸アプタマーを用いれば、核酸標的だけでなくタンパク質や代謝物（低分子）も標的とすることが可能である。最近、本法を基にナノ粒子を用いることで蛍光発光ではなく凝集の生成で標的の有無を高感度で検出するシステムを開発した。本講演では、SATIC 法のしくみや COVID-19 検出への応用について詳述する。

議事概要

よろしくお願いします。AMED 慶應拠点でお世話になっております栗原です。今日はこのようなタイトルでご報告させていただきたいと思います。

皆さんご存じのように、現在、新型コロナウイルスが世界的に猛威を振るっておりまして、昨日までのところですが、感染者は世界で1億人を超えており、死者も 250 万人となっています。このウイルスは唾液から容易に感染すると。そして感染者の40%が無症状感染者から感染するといわれております。よって、感染を抑制するのに大変苦労されているというところです。そういうわけで、現在、検査の拡充が、このパンデミックが起こって以来、課題の1つとなっております。

その中でわれわれは東京医科大学の河島先生と共同しまして、昨年5月ですが、SATIC 法による新型コロナウイルスの検出についてプレスリリースをさせて頂きました。この方法は、まずこの専用の前処理液ですが、これに唾液を1対9の割合で混ぜ、95℃で2分間加熱処理します。そうすることによってウイルスの殻から中身の RNA ゲノムを取り出すということができます。その溶液から、前処理液から一部取り出して、この試薬液に加えます。こちらのように陰性対照液を入れたもの、陽性対照液を入れたもの、そしてサンプルを入れたものというものを、37℃で 20 分ほどインキュベーションさせます。そうしますと、このサンプルの検体の中に新型コロナウイルスがありますと、このように凝集塊ができるというシステムです。これは目で見て判定するだけなので非常に簡便であると言えます。

こちらはプレスリリース当時に公開しました動画です。まず唾液の前処理についてですが、こちらは研究員の唾液です。健康な人の唾液で、一応デモンストレーションとして使います。こちらに前処理液 10 μL(マイクロリットル)が入っていますが、これに、マジックで印を付けたスポイトで 90 μL ほど取り出した唾液を入れます。続いて、95℃にセットしてありますこのインキュベーターに入れ、2分間静置します。

早送りしますが、2分間たったところでこちらの冷やしたアルミブロックに置きます。これをそのまますぐに検査する場合は必ずしも氷冷する必要はないですが、しばらく時間を置く場合は氷冷して保存します。

続いて検査の工程ですが、こちらに凍らせてあるプレミックスを3つ用意してあります。一番左側のチューブにはネガティブコントロールとして水を入れます。次のチューブにはウイルスに感染した培養細胞から採ったウイルスの全長 RNA ゲノムを精製したもの 10 コピーを入れます。最後に、これは患者さんから取り出した唾液のサンプルですが、これは前処理済みの不活化したものを入れます。その上でふたをし、今度はこちらの 37℃のインキュベーターで 20 分間、振とうしながら反応させます。

これも早送りをしますが、このようにして振とうをしながら反応を掛け、20 分たったところで、この検査液を確認します。順に、一番左側がネガティブコントロール、次いでポジティブコントロール、そしてテストサンプルが入っているものです。見やすいように後ろに白紙を置いて観察しますと、このように標的が入っているものは凝集塊が見られます。このように、凝集の有無によって、ウイルスに感染しているかどうかというのを判定するというわけです。

この方法ですが、まずゴールドスタンダードになっております PCR 法である TaqMan プローブ法との一致率を見るために、まず、河島先生からいただいた検体AからNについて、PCR でだいたいこのコピー数を見ました。このうち検体Kだけは RNA ゲノムが検出されませんでした。

このサンプルについて SATIC 法で同様に検討したところ、検体Kは陽性対照と同じ懸濁液のままですが、そのほかのものについてはこのように凝集塊が得られました。このように PCR との一致率は非常に良いものであるということが確認されています。

こちらは PCR 法、SATIC 法、抗原検査と並べて比較した表ですが、この赤字の部分が売りのパンデミック即応性という点です。これは配列が分

かればすぐに試薬が設計できますということです。もう1つは、変異の検出についてです。PCR でもプライマー設計すれば変異は設計できるのですが、いくらかの試行錯誤を要すると聞いていますが、SATIC 法は比較的に容易に設計ができると考えています。一方、抗原検査は高品質の抗体を作成するのに数カ月掛かるというところで、パンデミック即応性に問題があり、変異の検出ついては、変異にもよりますが、非常に難しいと考えられます。

この SATIC 法ですが、現在のところ9件の特許出願があり、JST より国際出願という支援を受けています。このうちの一部はすでに製薬会社にライセンシングを行い、製品開発に取り掛かっているということです。

SATIC 法は、この RCA 法とよばれる等温遺伝子増幅法の仲間でありまして、現在、国内で認可されている新型コロナの検査薬としては、LAMP 法によるもの、SmartAmp 法によるものというのがよく知られていますが、SATIC 法というのはいずれでもなく、RCA 法に基づく方法です。

RCA 法では、鋳型鎖が環状ですが、ここに何かプライマーが結合すると、ここから複製反応が開始されます。この方法で1塩基変異を検出するには、こちらの Padlock 法というものがよく知られています。また、RCA 法をさらに増幅する方法として HRCA 法というのが知られています。しかし、問題はターゲットが 3' 末端を持つ断片でなければ増幅反応が始まらないことです。要するに、RCA 法をなかなか応用できないという欠点がありました。

一方、我々の方法では、例えば新型コロナの RNA ゲノムのように長い RNA 鎖が環状テンプレートにハイブリすると、初めてプライマー1がそこにハイブリできるようになり、三者複合体が形成され、そこから RCA による増幅が始まるという仕組みです。これ、1回目の増幅で増えたものに2つ目の環状 DNA がハイブリして、そこからまた三者複合体ができ2回目の増幅が起きます。2回目の増幅の産物にはグアニン四重鎖という特殊な構造を持つ DNA があり、ここに我々が独自に開発した蛍光プローブが、結合し蛍光を発します。つまりサンプルの中に標的物質があれば混ぜて置いておくだけで光るという仕組みです。

先程の事例では、ターゲットは長鎖の RNA でしたが、二重鎖 DNA やマイクロ RNA、それから非核酸標的であるタンパク質とか小分子もターゲットとすることができます。

このようにサンプルDだけにターゲットがある場合、混ぜて置いておくと数分で光っているのが見えてきます。一番右側のチューブDだけがこのように光って見えます。

SATIC 法のもう1つのメリットは、1塩基の変異でも検出できることです。こちらはウイルスの変異で、抗ウイルス薬が効きにくくなる変異ですが、ワイルドタイプはこの部位はCですが、変異型はUになっています。それぞれのプライマーを設計してやりますと、ワイルドタイプだけを検出したり、変異型だけを検出したりすることができます。

こちらの動画がその事例です。上側の段はワイルドタイプ検出用のプライマー、下側は変異検出用のプライマーですが、このようにワイルドタイプのプライマーを使いますとワイルドタイプだけが、変異型のプライマーを使いますと変異型だけがうまく検出できます。

このほかにも核酸アプタマーというものを用いれば、このように非核酸標的でも検出することができます。この場合、キャプチャーストランドというものを使うのですが、この末端にアプタマーと呼ばれる抗体のように特異的に分子を認識するような核酸の断片を担持させます。また、プライマーの末端側にもアプタマーの片割れを連結させます。大文字で書いてあるのは DNA ですが、こちらの小文字で書いてあるのは RNA です。これは、DNA と RNA のキメラですが、このように試薬設計してやりますと低分子でも検出できるます。この場合は三者ではなく四者複合体ですが、複合体が形成された後の増幅の過程は一緒です。

結果はこちらのとおりで、キャプチャーストランドがなければターゲットがあっても光りませんが、キャプチャーストランドがあって、かつ、ターゲット、今回はトロンビンですが、それがあればこのように特異的に光ります。このように夾雑物が入っていてもターゲットのトロンビンがあれば光るということを確認しています。低分子のターゲットに対しても同じような結果が得られています。こちらは定量検出の結果ですが、広い濃度レンジでターゲットの定量検出ができることを確認しています。

先ほどの RNA ゲノムの検出なのですが、溶液系では感度がだいたい 1 チューブあたり 107 コピーから 108 コピー程度です。今現在 PCR で見られる感度というのは 1 チューブあたり数コピーであり、1 チューブあたりだいたい 50 コピーのものを検出できなければならないということになっていますが、そういう意味で、感度向上を目的として、SATIC 反応を Magnetic Beads 上で行うということを考えました。そうすることによって、最終産物のグアニン四重鎖から空間的に濃縮して密に見られるとともに、SATIC 反応をビーズ表面上で行うことによって反応効率が上がると考えました。その結果、このように 1 チューブあたり 12 コピーでもこのようにビーズが光って見えることが確認できました。一方、ターゲットがない場合は光って見えないことも確認されました。

これは磁気ビーズなので、V底プレートの底のほうに磁石をあて集めますと、このようにもっと見やすくなります。コピー数に応じて蛍光の強度が大きくなるというのも見て取れます。

最後にこの系でリアルタイム検出を行った結果をご紹介します。これは 60 分間測定したものですが、10 の3乗コピーでも、きれいに見ることができます。こちらは 30 分間の結果ですが、機械的にちゃんと検出できるということが確認されます。

こちらはリアルタイム検出ですが、600 倍速です。これは1ウェル中 10 の3乗コピーですが、このようにはっきり分かります。こちらは 60 分後の画像がこれですが、画像の立ち上がり、即ち、蛍光の立ち上がりを捉えれば、10 分程度で新型コロナが検出できるのではなかろうかと考えております。

もう1度再生しますが、かなり最初のうちから光り始めています。もうこの辺から光っているのが分かると思いますが、このように 10 分ぐらいで見られるのではなかろうか考えています。

以上をまとめますと、本研究では、この SATIC 法を利用した COVID-19 のその場検査というのを目指しています。これは空港検疫や水際対策に使えたり、スタジアムとかイベント会場、学校などでマスギャザリング対策に使えたりするのではないかと考えています。そのためには途切れのない連続的な測定が可能な大規模検査システム、つまり、PCR というのはストップ・アンド・フローですが、ベルトコンベヤー式に大量に測れるシステムというのが組めるのではないかと考えています。

さらに、病院や訪問診療、ホテル、ネットカフェ、老人ホーム、こども園など、その場検査に利用できるのではないかと考えています。この場合は前述のものとは対照的に、誰もが使える小型検査機器というのを製作するということになろうかと思います。

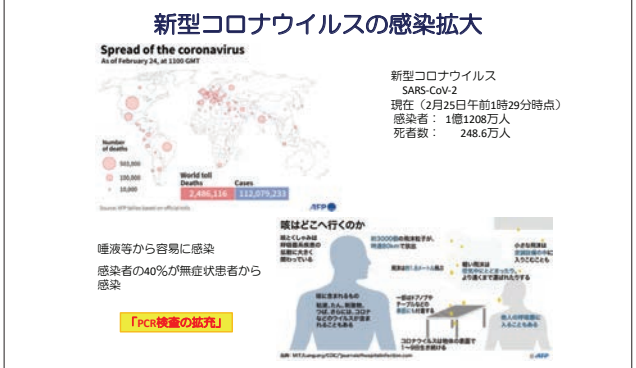
そのほかに SATIC 法は原理的にいろいろなものが測定できますので、コロナの検査以外にもほかの感染症との同時検査、あるいは術中の迅速診断とか、慢性疾患のモニタリング、さらには、農業等、家畜や果樹の伝染病、食品工場や給食センター、公衆浴場などの衛生管理などにも応用できるのではないかと期待しています。

本研究を進めるにあたり慶應拠点シーズAよりご支援を頂きました。以上です。ご清聴ありがとうございました。

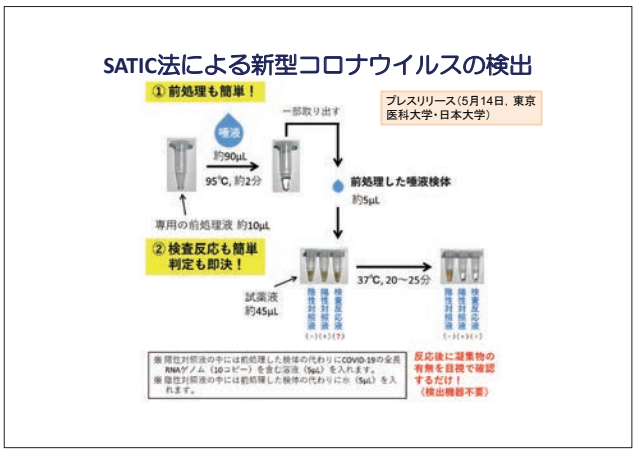
講演資料

SATIC法によるCOVID-19簡易検査システムの構築
日本大学文理学部化学科
教授　栗原正靖
Masayasu Kuwahara
【革新的医療技術創出拠点】
令和二年度成果報告会
2021年3月4日
オンライン（イイノホール）

1


新型コロナウイルスの感染拡大
Spread of the coronavirus
新型コロナウイルス
SARS-CoV-2
現在（2月25日午前1時29分時点）
感染者：　1億1208万人
死者数：　248.6万人
唾液等から容易に感染
感染者の40%が無症状患者から感染
「PCR検査の拡充」
咳はどこへ行くのか

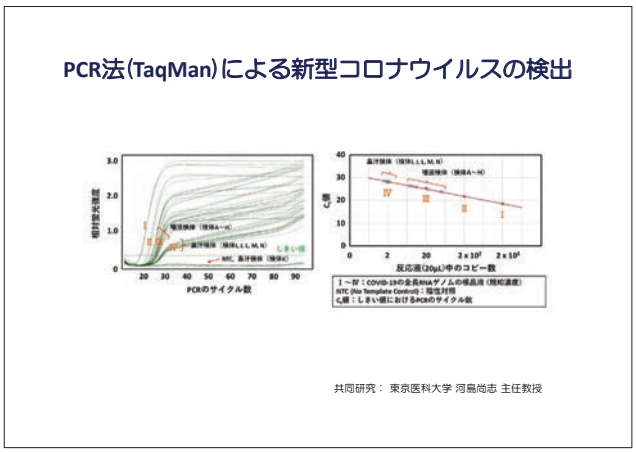
2


SATIC法による新型コロナウイルスの検出
① 前処理も簡単！
プレスリリース（5月14日，東京医科大学・日本大学）
唾液
約90μL
95℃, 約2分
一部取り出す
前処理した唾液検体
約5μL
専用の前処理液 約10μL
② 検査反応も簡単
判定も即決！
試薬液
約45μL
37℃, 20～25分
反応後に凝集物の有無を目視で確認するだけ！
（検出機器不要）

3

PCR 法に代わる革新的核酸増幅法を用いた
COVID-19 の迅速診断法の開発
東京医科大学・日本大学

4


PCR法(TaqMan)による新型コロナウイルスの検出
PCRのサイクル数
反応液(20μL)中のコピー数
共同研究：　東京医科大学 河島尚志 主任教授

5

SATIC法による新型コロナウイルスの検出
唾液検体
鼻汁検体
（結果）陰性は鼻汁検体Kのみであり、PCR法の結果と一致した。
（反応液中のウイルスRNA量はPCR法のものと同じ）
共同研究：　東京医科大学 河島尚志 主任教授

6

COVID-19に係る検査手法比較

	PCR		SATIC	抗原検査
検体種類	鼻咽頭ぬぐい液	唾液	鼻咽頭ぬぐい液、唾液	鼻咽頭ぬぐい液、唾液
検体採取	医師等が採取	本人も可	唾液は本人も可	唾液は本人も可
採取時のリスク	感染の恐れ、PPE必要	感染の恐れなし	唾液は感染の恐れなし	唾液は感染の恐れなし
検出精度 (必要なウイルス数)	高精度	ウイルス数が多いのは発症～9日間	PCRと精度は同じ	精度向上が必要 陽性確定は不可
検査時間・手順含 (採取時間を除く)	4～4.5時間 検体搬送、サーマルサイクルが必要 訓練を受けた技師等の操作が必要 ※ LAMP法は2～2.5時間（溶液調製等が別途）		30分（95℃1分の前処理と37℃20分の検査反応） 技師等の操作は必要でない	30分（前処理を除く） 技師等の操作は必要でない
必要機器等	サーマルサイクラー、検出器が必要		加温機能が必要 自宅可（検出器不要） 将来的に大規模検査可能（自動化）の可能性あり	反応カセットを使用 低コピー数の検出にはリーダー（検出器）が必要
パンデミック即応性	遺伝子配列が分かれば即応可		遺伝子配列が分かれば即応可	高品質の抗体作製に数か月を要する
変異検出	プライマー設計等に試行錯誤を要する		容易	困難

注）
唾液による検査について、発症前は唾液中のウイルスウイルス含量が少ないため、水際対策としての発症前感染者（潜伏期）の探索には不適との指摘。発症前感染者の唾液中ウイルス含有量に関し今後検証予定。

7

関連特許

- ① 特願2020-122057，日本大学　一部ライセンシング
- ② 特願2020-102479，日本大学
- COVID-19 ③ 特願2020-083024，東京医科大学，日本大学
- JST出願支援 ④ 特願2019-080312・PCT/JP2020/016793，日本大学
- JST出願支援 ⑤ 特願2017-050620・PCT/JP2018/009874 (WO2018/168895)，群馬大学
- ⑥ 特願2017-050523，群馬大学
- JST出願支援 ⑦ 特願2016-145839・PCT/JP2017/020485 (WO2018/020831)，群馬大学
- JST出願支援 ⑧ 特願2015-061654・PCT/JP2016/059262 (WO2016/152936)，群馬大学 US10597719
- ⑨ 特願2014-212645・特許第6498412号，群馬大学

8

定量PCR法

等温遺伝子増幅法

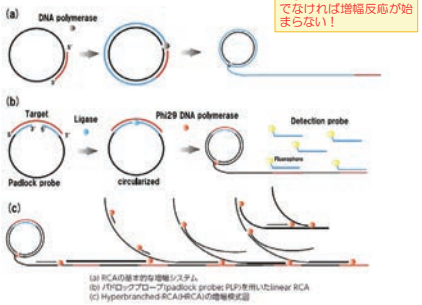
- LAMP法（Loop-mediated isothermal amplification）
- SmartAmp法
- RCA法（Rolling circle amplification）
  - ➡ SATIC法

9

等温遺伝子増幅法（RCA法）

・RCA法（Rolling circle amplification）

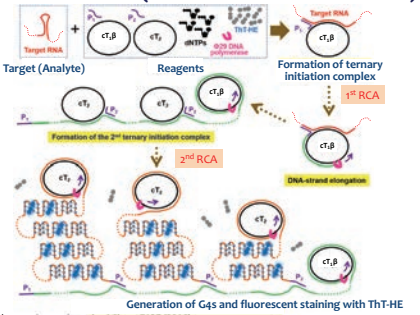
Targetが3'末端をもつ断片でなければ増幅反応が始まらない！



(a) RCAの基本的な増幅システム
(b) パドロックプローブ(padlock probe; PLP)を用いたlinear RCA
(c) Hyperbranched RCA(HRCA)の増幅模式図

10

SATIC法のしくみ(mRNAの特異的検出の場合)

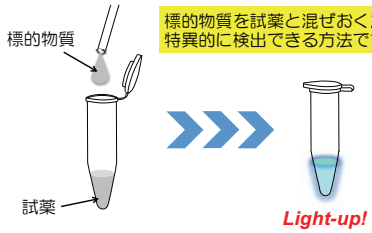


M. Kuwahara and coworkers, *Anal Chem.* 7137 (2016).

11

SATIC法とは?

標的物質を試薬と混ぜおくだけで特異的に検出できる方法です。



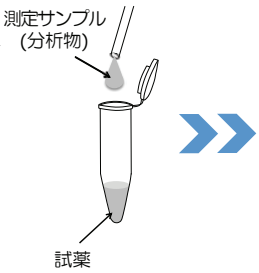
等温下で種々のバイオマーカーを簡便検査できる1チューブ1ステップ・リアルタイム定量検出技術：SATIC (Signal Amplification by Ternary Initiation Complexes) 法

三者開始複合体形成によるシグナル増幅法

12

SATIC法で検出できるものは？

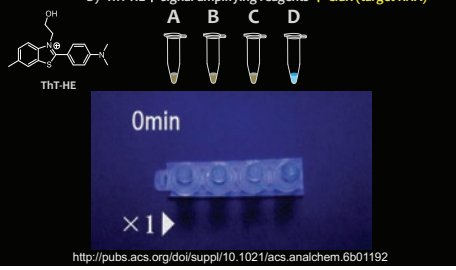
さまざまなバイオマーカーの特異的検出が可能
例えば…
- ゲノムDNA (二重鎖DNA)
- 転写物 (mRNA)
- 短鎖RNA (miRNA etc.)
  およびその変異
- タンパク質
- 小分子 (代謝物等)



13

SATIC法による標的mRNAのリアルタイム検出

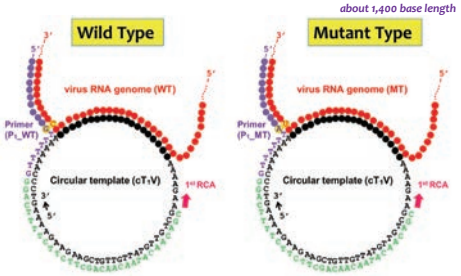
A) ThT-HE
B) ThT-HE＋signal-amplifying reagents
C) ThT-HE＋signal-amplifying reagents＋ArfR (non-target RNA)
D) ThT-HE＋signal-amplifying reagents＋CidR (target RNA)



http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/acs.analchem.6b01192

14

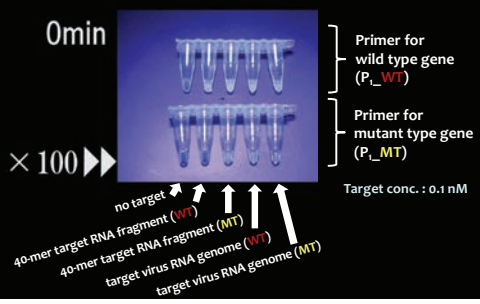
SATIC法によるウイルスRNAゲノム中の1塩基変異特異的検出



共同研究： 東京医科大学 河島尚志 主任教授

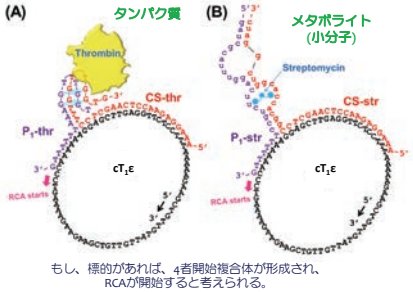
15

SATIC法によるウイルスRNAゲノム中の1塩基変異特異的検出



16

SATIC法による非核酸標的の検出

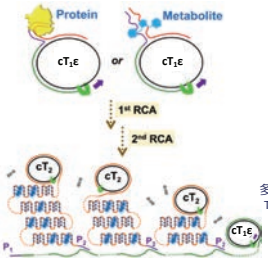


もし、標的があれば、4者開始複合体が形成され、
RCAが開始すると考えられる。

Kuwahara M. and coworkers, *Sci Rep.* 15191 (2017).

17

SATIC法による非核酸標的の検出



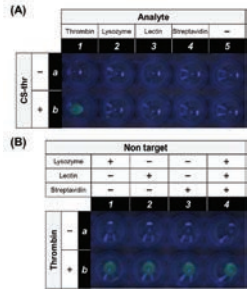
4者開始複合体の形成と、
RCAの開始

One-tube-one-step
isothermal amplification

多数のグアニン四重鎖の生成と、
ThT誘導体によるグアニン四重鎖の特異的蛍光染色

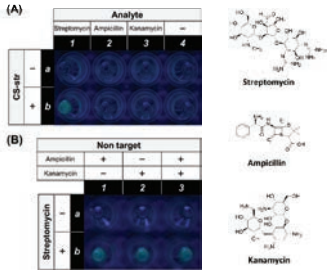
18

SATIC法によるヒトトロンビンの検出



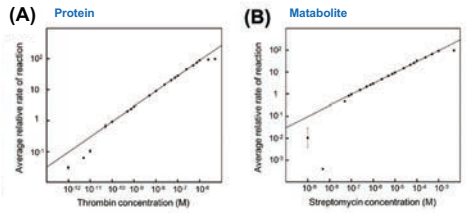
19

SATIC法によるメタボライトの検出



20

SATIC法による非核酸標的の定量分析



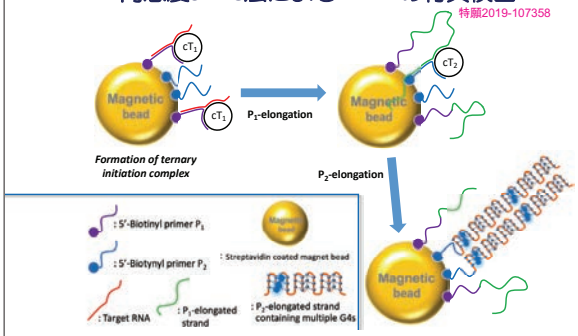
50 pM – 1 μM (R^2 = 0.9998)　　75 nM – 1 mM (R^2 = 0.9997)

38

21

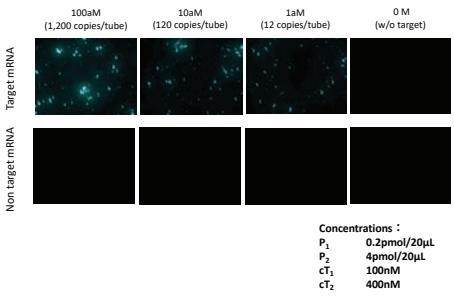
高感度SATIC法によるmRNAの特異検出

特願2019-107358



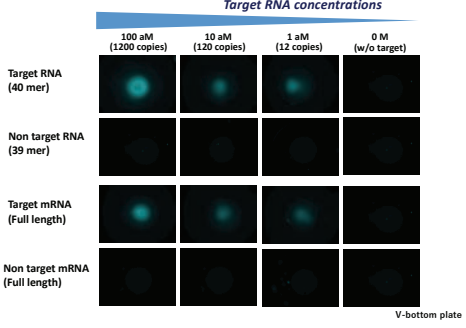
22

磁性ナノ粒子を用いる方法で感度が大幅Up！



23

磁性ナノ粒子を用いる方法で感度が大幅Up！

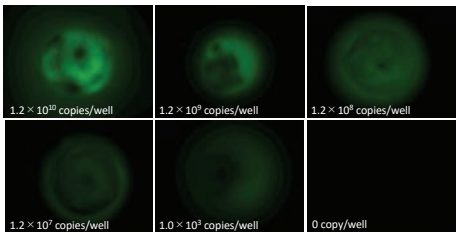


24

SARS-Cov2の検出（ビーズ洗浄あり）

反応時間：60分
蛍光色素：SYBR-Gold（反応液中に添加）
Wash回数：3回

蛍光顕微鏡を用いた検出

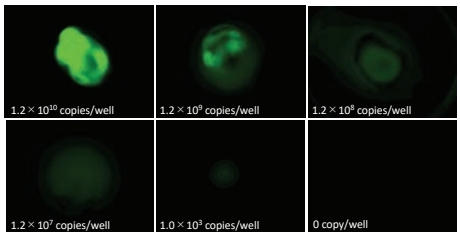


25

SARS-Cov2の検出（ビーズ洗浄あり）

反応時間：30分
蛍光色素：SYBR-Gold（反応液中に添加）
Wash回数：3回

蛍光顕微鏡を用いた検出



26

SARS-Cov2のリアルタイム検出

蛍光顕微鏡を用いたタイムラプス
0〜60分 (600倍速)

27

まとめ

(1) SATIC法の利用したCOVID-19の“その場検査”
- 空港検疫など水際対策 (14万人/day)
- マスギャザリングにおける対策 (スタジアムやイベント会場，学校など)

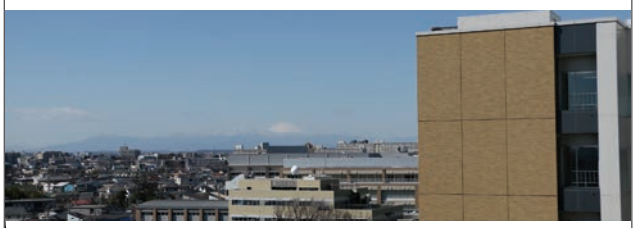
➡ 途切れのない連続的な測定が可能な大規模検査システム (PCR法では困難)

- 医療従事者への感染リスク低減対策 (救急外来，緊急オペ，お産，歯科治療など)
- 訪問診療 (ホテル，ネットカフェ，老人ホーム，こども園，災害避難所，飲食店，個人宅など)

➡ 誰もが手軽に使える小型検査器

(2) SATIC法の利用した “その場検査” (COVID-19以外)
- 他の感染症との同時検査，術中迅速診断 (腫瘍の悪性・良性判定)，コンパニオン診断，慢性疾患のモニタリングなど
- 家畜や果樹など伝染病 (口蹄疫，豚コレラ，鳥インフル，ウメ輪紋病など)
- 食品工場や給食センター，公衆浴場などの衛生管理など

28



Funds:

Basic Science and Platform Technology Program for Innovative Biological Medicine from the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED).

Translational Research Program from the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED)

Nihon University Multidisciplinary Research Grant for 2019.

ご清聴ありがとうございました。

29

招待講演：
若手研究者からの研究報告
起業―これまでとこれから―

IoTで実現する在宅で行うオンライン型
心臓リハビリシステムの開発

ジャパン・バイオデザインプログラムからの
起業事例（㈱Alivas）

IoT で実現する在宅で行うオンライン型心臓リハビリシステムの開発

谷口 達典
大阪大学国際医工情報センター 特任研究員

略歴

2006 年 3 月 31 日　大阪大学医学部医学科卒業
2017 年 3 月 31 日　大阪大学大学院医学系研究科医学専攻博士課程修了
2006 年 4 月 1 日　大阪厚生年金病院 臨床研修部　初期研修医
2008 年 4 月 1 日　国立病院機構大阪医療センター 循環器内科　後期研修医
2011 年 4 月 1 日　大阪大学医学部附属病院 循環器内科学　医員
2015 年 7 月 31 日　ジャパン・バイオデザインプログラム（第 1 期）fellowship 修了
2017 年 3 月 10 日　株式会社リモハブ　代表取締役
2017 年 4 月 1 日　大阪大学大学院医学系研究科 バイオデザイン学共同研究講座
特任研究員（非常勤）
2020 年 1 月 1 日　大阪大学 国際医工情報センター 特任研究員（非常勤）
専門領域：循環器内科学、心不全、心臓リハビリテーション、医工学

講演概要

心臓リハビリは、適切に実施することにより予後や QOL の改善が期待される。しかし、外来におけるその心臓リハビリの実施継続率は 10% 未満にとどまっており、この大きな要因として、患者側の医療機関へのアクセスの問題がある。心臓リハビリにおいて十分な効果を得るには週 3 回以上の運動療法が望まれるが、高齢患者やその家族にとって頻回の通院は困難であったり、在宅運動療法についてもこれまで状態把握・管理はできなかった。また、現在このコロナ禍においては、感染リスク忌避のため、外来通院での心臓リハビリの実施率がさらに低下している。一方、近年 ICT（Information and Communication Technology）の発展、インフラの拡充は目覚ましいものが見られる。現在我々は、ウェアラブルセンサー、IoT 運動機器、そしてそれらを統合するアプリを用いた遠隔心臓リハビリテーションシステムの研究開発し、在宅における心臓リハビリを試みている。本システムを用いることにより、運動療法のみならず在宅における包括的な疾病管理が可能となることが期待される。本セッションでは、ICT を活用した次世代の心臓リハビリについて経験を交えて議論したい。

議事概要

楠岡先生、ご紹介どうもありがとうございます。大阪大学の谷口と申します。本日はこのような発表の機会をいただきまして、誠にありがとうございます。今回は私が現在行っておりますオンライン型心臓リハビリシステムの研究・開発についてお話をさせていただきたいと思います。もともと私は大阪大学で循環器内科の医師をしております。5年ほど前にジャパン・バイオデザインという医療機器開発の人材育成プログラムに参加しまして、現在は株式会社リモハブというスタートアップ企業を立ち上げ、このシステムの事業化を行っておりますので、こちらに関してお話をさせていただければと思います。

私は循環器内科医をしておりますが、その循環器領域で治療として使っているデバイスとしまして、例えば植込型の人工心臓、そしてカテーテルのステント、または不整脈を治療するアブレーションカテーテル、そしてペースメーカー、などを使いながら、患者さんの医療、治療を行います。しかし、こういったもののほとんどが海外から生まれたデバイスでして、日本でつくられていないという現状があります。例えばアメリカのシリコンバレーには、医療機器開発のエコシステムというものがございます。現在、日本の医療で使われております TAVI とか、僧帽弁の治療を行う MitraClip、このようなデバイスに関しては、もともと大企業がつくっているのではなくて、小さいベンチャー企業が立ち上がって、そこにエンジェル投資家の投資だったり、ベンチャーキャピタルの投資だったり、そして機器開発を促進させるインキュベーター、このような存在がいて、最終的には大企業にこのスタートアップ企業が M&A をされ、この大企業が自分たちの全世界の販売チャネルを持って広げていきます。そして、大企業に M&A をされた起業家たちは、シリアルアントレプレナーとしてまた新しいスタートアップ企業をつくって、次のデバイスを開発していくというものがあります。

一方で日本の医療機器産業に関しては、少し前のデータですが、約 8,000 億円の輸入赤字といわれています。アメリカには 2001 年から始まっている「Biodesign」というプログラムがあります。こちらの左上の方が創設者の Dr.Paul Yock といいまして、彼も循環器内科の医師をしておりました。

彼はカテーテルの治療をしているときに、そのデバイスが使いにくいということで、そのカテーテルの仕組みを変える発明をしました。また、血管の中をより詳しく見るために、血管の中を超音波で見るというデバイスも開発しました。そして現在では、この「Biodesign」という人材育成プログラムを行っているのですが、彼の信念は、イノベーションは教育することができるということです。

この「Biodesign」の真骨頂は、医療現場のニーズをきっちり同定することです。そしてもちろん開発もきちんとするのですが、事業化も重要です。患者さんにサステナブルにこのシステムというものを提供するためには、この事業化もきっちりしないといけないという想いの下に、人材育成を行っております。

ちょうど 2015 年、安倍前首相がスタンフォード大学に講演に行かれて、そこでヒトの「架け橋」プロジェクトということで、この「Biodesign」をジャパン・バイオデザインプログラムとして日本に持ってきました。AMED の「橋渡し研究戦略的推進プログラム」拠点間ネットワークでも現在、支援を受けておりますが、東京大学、東北大学、そして大阪大学、この3大学で始まることとなったわけです。

私はこちらに参加しまして、医師である私、そして企業から派遣された3名のエンジニアと一緒にこのプログラムを進めました。当時はコロナ禍ということもありませんでしたので、シリコンバレーからメンターの先生が来て直接指導をしていただき、ときにはこのような tele の形でメンタリングを受けるという形で、10 カ月のインテンシブなコースを第1期生として受けることができました。

私がもともと循環器内科の中でも心不全という領域を専門としていることもありまして、心不全の課題を解決できるような医療機器を開発できたらと考

えていました。

この心不全については、現在コロナ禍ということもあって、パンデミックという言葉、ともすれば使うことがはばかられるような言葉になってしまいましたが、心不全パンデミックが来るということも、ここ数年来いわれております。日本では患者さんが 120 万人以上いるといわれており、中でも特に高齢者、75 歳以上に多いといわれているのですが、80 歳以上の 10 人に1人が心不全ではないかともいわれております。

この心不全における最大の問題に、再入院率の高さというものがあります。日本では 35%、すなわち約5人に2人の方が再入院されて、一度入院すると、例えば2週間、3週間、病院に滞在しないといけなくなります。また、1回の入院費用も 100 万を超え、医療経済的にも大きな負担となっています。

これまで全世界のさまざまな学会で、どうしたらこの心不全の再入院を減らすことができるか議論されてきているわけなのですが、その1つの有効な解決策が心臓リハビリだと考えられます。この、心臓リハビリというのは、後ろに少し写真で見えておりますとおり、医師や看護師が心電波形などをモニタリングしながら、患者さんは安全に適切な負荷でリハビリを行うことができます。そしてこの心臓リハビリを行うことで、再入院率が約4割減少するということが過去のメタアナリシスで報告をされております。

実際この心臓リハビリは、各国におけるガイドラインにおいてクラスI、そしてエビデンスレベルもAとなっており、すなわち、「必ず実施すべき医療」という形で位置づけられております。この心不全における心臓リハビリは、どのようなタイミングで行われるかといいますと、まず入院して点滴治療をし、病態が安定してきたら入院下において心臓リハビリを行います。この期間が前期回復期です。そして退院してから外来に移ってからも、通院をしてもらいながらトータル 150 日間の心臓リハビリを行います。そしてそこからは維持期として、在宅でご自身で運動をするという形で在宅運動療法に移行していくわけです。心臓リハビリには、この 150 日間という保険点数上の縛りがあるわけなのですが、入院期間でのリハビリは2週間ぐらいに限られておりますので、ほぼほぼ後期回復期、すなわち外来通院でのリハビリとなります。

こちらは 2019 年に北里大学の神谷先生らが発表されました、AMED での全国の心不全患者さんにおける心臓リハビリの状況を調査した研究です。約5万人の急性心不全患者さんにおいて、入院での心臓リハビリの実施・非実施、外来での心臓リハビリの実施・非実施を調査しています。こちらの入院・外来、共にしていない方が6割いるということもゆゆしきことなのですが、入院のみでしている患者さんが3分の1、そして入院・外来、共にできている患者さんというのは7%しかいないということが分かりました。

こちらの内訳をさらに掘り下げていきます。退院してから外来心臓リハビリに移る人たちが7%しかいないということなのですが、心臓リハビリはガイドライン上週3回以上、12 週間以上継続した場合に最も安定した効果が得られるとうたわれております。

では、実際に外来に来ている患者さんたちのうち、どれぐらいの患者さんたちが週3回できているのかといいますと、はっきりとしたデータはありませんが、9割方が週1回までしか通院できていませんということが言われております。場合によっては2週に1回の時もあります。すなわち、実質1%以下の患者さんしかガイドラインのクラスI・エビデンスレベルAの治療を受けられていないという状況です。なぜこの心臓リハビリの実施率がここまで低いのかということについては、さまざまな理由があります。それには、施設側の理由、患者さん側の理由とあり、施設側の理由としては、管理スタッフがなかなか足りなかったり、設備がない、施設基準を取得していないというところがあったりします。一方で患者さん側の理由としましては、やはり冒頭でお話ししましたように高齢の方が多いので、通院距離・手段の問題、あとは高齢・身体的理由というところが大

きな課題として挙がっております。

こちらは2019年に『Circulation』に掲載されたものですが、Home-Based Cardiac Rehabilitation、というステートメントが出ました。アブストラクトを非常に短く要約しますと、心臓リハビリは心疾患の2次予防に有用ですが、アメリカでは少数の適応患者さんしか受けられていないとのことです。また、この在宅の心臓リハビリというものは1つの有効な解決策なのではないかということがいわれております。

では今度は、この在宅の心臓リハビリというものが施設に通って行う心臓リハビリと効果がどう違うのかというところが気になります。こちらもメタアナリシスがありまして、死亡、再梗塞、血行再建、心由来 再入院、運動耐容能などの指標において両群に有意差がありません。また、QOL、医療費、LDL コレステロール低下率、血圧低下率などの指標に関しても差がないというメタアナリシスがあります。

では、心臓リハビリを通院ではなく在宅で行うことができればいいのではないかということで、海外では幾つかこのような ICT を用いた心臓リハビリというものが研究されています。こちらは120名の急性心筋梗塞の患者さんを、従来の施設型の心臓リハビリとスマホを使用した在宅のリハビリ群にランダム化割り付けしています。介入群のスマートフォンを使ったリハビリテーション群に関しては、歩数計を計測したり、健康手帳を付けてもらったりします。また、電話もしくはビデオ通話でメンターと話をする機能、またはテキストメッセージを送ってメンターから指導を受けられる機能、疾患に関して学ぶことができるｅラーニング機能、そして極めつけは、こういった患者さんがリラックスすることができるようにオーディオで音楽を流す機能を使い、かなり至れり尽くせりな心臓リハビリを行っております。

結果ですが、6分間歩行距離に関しては、通所型、在宅リハビリ、どちらに関しても改善が認められております。LDL、HDL コステロールに関しては、有意な差が認められませんでしたが、QOL をあらわす指標である EQ5D-index に関しては、在宅リハビリ群において、6週間の時点で改善が認められており、またメンタルスコアである Kessler 10 に関しましても、在宅群において、6週間、6カ月で改善が得られています。

こちらはウエアラブルの心電計を用いた心臓リハビリを PCI もしくは CABG を行った中等度リスクの安定狭心症の患者さん 28 例に対して行った研究です。週3回の通院型の心臓リハビリと、週1回の通院に、Nuubo という心電計を使った在宅のリハビリテーションを最低週2回行うというハイブリッド型の心臓リハビリを行っていますが、運動時間や最大 METs に差はなし、有害事象も特に差がありませんでした。また、QOL のスコアに関しては、この心電計を使った在宅リハビリ群に関して有効であると結果が出ています。

こちらは心不全の患者さん約 50 名に関してビデオ会議システムを用いた心臓リハビリの効果の検証をされていますが、こちらは週2回の通院心臓リハビリと、週2回のビデオ会議システムを使った在宅心臓リハビリで、6分間歩行距離の改善距離に関しては両群で有意差はなく、参加率はむしろ在宅型のほうが高かったということが分かりました。

現在、私は日本の状況に合わせたオンライン管理型心臓リハビリシステムを開発しています。こちらは医療用のアプリ、医療機器のスマートバイクそして、医療機器の心電計というものをコンポートネントとして、在宅から血圧、脈拍、心電波形といった生体データを病院に送信します。病院からは、リアルタイムで患者さんの問診・指導を行うことができます。心臓リハビリ室をそのまま在宅に届けるというようなコンセプトで、開発を行っております。

まず初めに、このコンセプトの検証をするパイロットスタディを行いました。高齢の心不全患者さん10例を対象にして、週3回、3カ月間というリアルワールドでは難しいようなプロトコルで遠隔在宅リハビリの介入を行いました。主要評価項目としては、

実施可能性、安全性、実施継続率、そして副次評価項目として、6分間歩行距離を見ました。

結果ですが、下は 70 代、上は 90 代の患者さんが参加されました。1名、もともと運動をしていたということで、同意後に撤回されましたが、残りの 10 名に関しましては先ほどのアプリを使って運動することができ、実施率に関しても、90%を超えるという驚異的な結果が得られました。また有害事象に関しては、心臓リハビリに関連した重篤な有害事象は見られず、1名、風邪をひいた程度でした。

そして、6分間歩行距離に関しても、約 380m から 50m 有意に改善するという結果が得られまして、現在この結果に関しては、『Journal of Cardiology』誌にインプレスで 掲載を予定されています。

こちらの結果をもちまして、現在は AMED の「医療機器開発推進研究事業」に採択を受け、大阪大学を中心とした医師主導治験を進めて、薬事承認を目指しております。治験の概要としましては、こちらのスライドのとおりとなっておりまして、オンライン心臓リハビリシステム RH-01 の有効性および安全性を検証する多施設共同無作為化並行群間比較試験というものを組んでおります。

今回の治験では、従来の通院リハビリテーション群を対象として、オンライン心臓リハビリテーションシステム RH-01 を用いて行った遠隔リハビリテーションの有効性および安全性が非劣性であるというところを検証します。実施施設に関しましては、全国の有数の施設、特に日本心臓リハビリテーション学会の優良プログラム認定施設に登録されている施設にも多く参加いただいております。

今回の治験の目標症例数は、128 症例としています。主なグループである心不全は 108 例、通院リハビリ群 54 名、そして遠隔群 54 例という形で無作為化割り付けします。そして、狭心症、開心術後、大血管 疾患、末梢動脈閉塞性疾患に関しましては、5例ずつ 20 例としました。

主要評価項目としましては、心臓リハビリ開始時から試験終了時までの6分間歩行距離の変化量を検証します。安全性は、心臓リハビリ開始時から試験終了時までの有害事象の件数、そして治療機器の不具合の発生件数および例数です。

治験のデザインについてです。心不全患者さんは、心不全で入院をされてきた後、一度急性期の治療を終えて、集団の心臓リハビリに移っていきます。その時点で、6分間歩行距離を検査して、無作為化割り付けを行います。その後、通院群、遠隔群に対して、それぞれ3カ月間リハビリテーションの介入を行い、最終的に6分間歩行距離を再度計測します。そしてこの終了時の6分間歩行距離と開始時6分間歩行距離の変化量がどのように違うかというところを見ます。一方で、この狭心症、開心術後、大血管疾患、末梢動脈閉塞性疾患に関しては、主に有害事象、不具合を評価するというプロトコルとなっております。

このシステムは研究だけではなくて、事業化を見据え、薬事承認のみならず、保険収載、そして、全国に広げていき、事業化していきたいと考えております。その導出先企業としましては、私がジャパン・バイオデザインを経て立ち上げました株式会社リモハブで事業化を行ってまいります。こちらは大阪大学医学部発のベンチャー企業で、ジャパン・バイオデザイン発の起業第1号。現在、複数のベンチャーキャピタルさまから4億円の資金調達も実施しております。

リモハブ社は、J-Startup KANSAI の1社として選出をしていただき、また、経産省のジャパン・ヘルスケアビジネスコンテストでも優秀賞や、EOY 2020 Japan、関西地区 Challenging Spirit 部門というところで大賞をいただいたりとご評価もして頂いております。

最終的にはこのオンライン管理型の心臓リハビリシステムのみではなくて、日本版の医療機器エコシステムをつくっていくことができればと思います。例えば、私たちのような大学発のスタートアップ企業が立ち上がってきて、エンジェル投資、ベンチャー

キャピタル投資、インキュベーター、こういったところがさまざまに絡み合いながら、大企業に M&A や、もちろん IPO という形もあるかもしれないですが、こういったエコシステムをつくっていくことができれば、日本発の医療機器というものをさらにつくっていけるのではないかと考えております。

最後になりますが、こちら、現在の COVID-19 の第1波のときに心臓リハビリテーション学会がアンケートを採ったものです。全国の施設に関して外来通院しながらの心臓リハビリを実施しているかどうかというところで、7割の施設において、泣く泣く中止しているというアンケート結果になっております。本システムは現在治験を進めておりますが、最終的にはこういった感染の状況下においてもクオリティー、医療の質を落とさずに、患者さんに有効な医療というものを提供できるシステムに発展させていけたらなと考えております。ご清聴、どうもありがとうございました。

講演資料

国立研究開発法人日本医療研究開発機構
革新的医療技術創出拠点
令和二年度 成果報告会

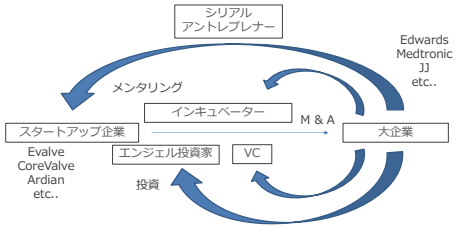
IoTで実現する在宅で行う オンライン型心臓リハビリシステムの開発

大阪大学国際医工情報センター
谷口 達典

1

2

シリコンバレーにおける医療機器開発エコシステム

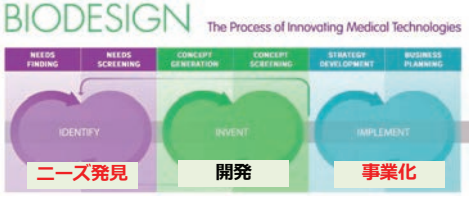


3

日本の医療機器産業は輸入赤字

4

“Innovation is a discipline that can be taught!”



5

ジャパン・バイオデザイン

Ex-PM Abe's Speech@ Stanford Univ. (2015/4/30)

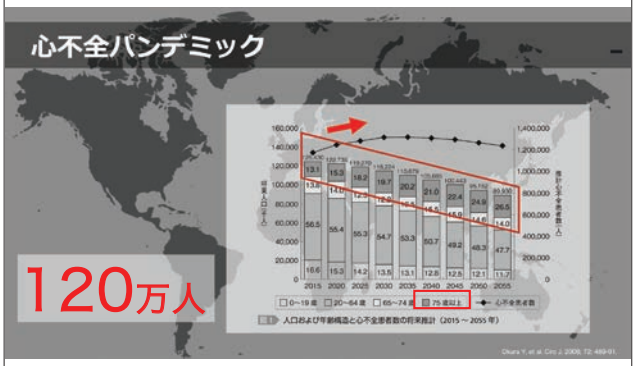
Press Briefing @Osaka (2015/6/29)

6

ジャパン・バイオデザイン

7

心不全パンデミック

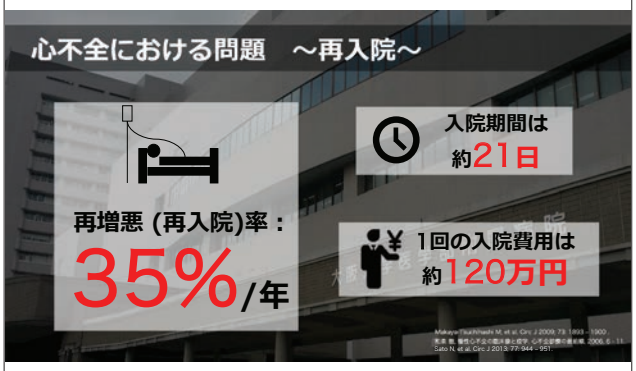


8

心不全は高齢者に多い

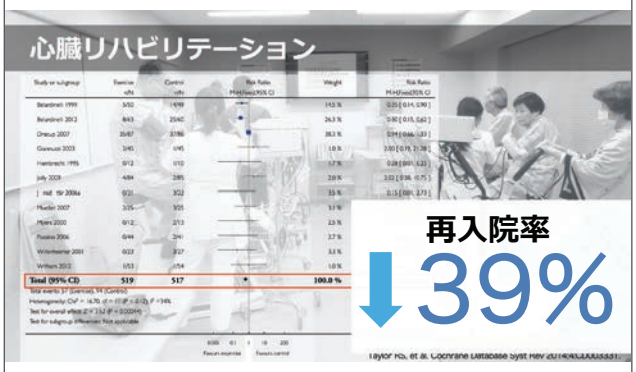
9

心不全における問題　～再入院～



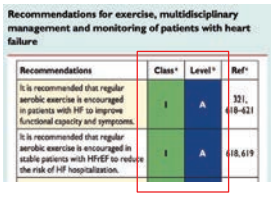
10

心臓リハビリテーション

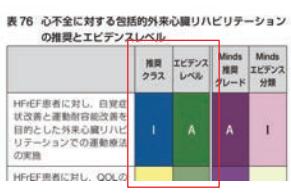


11

心リハは心疾患におけるクラス１治療



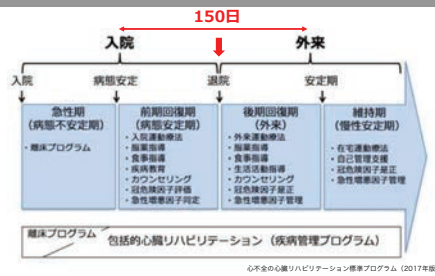
ヨーロッパ心臓病学会
ガイドライン（2016年改訂版）



急性・慢性心不全診療
ガイドライン（2017年改訂版）

12

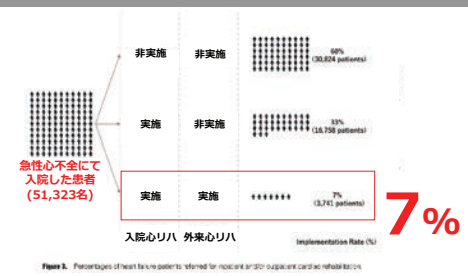
入院から外来にかけてのフロー



心不全の心臓リハビリテーション標準プログラム（2017年版）

13

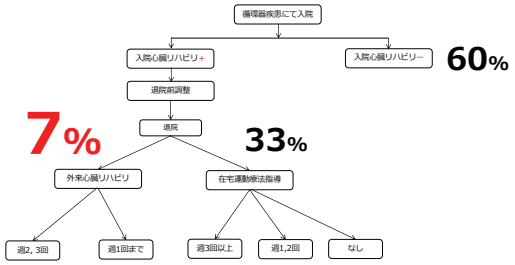
心臓リハビリ実施率



Kamiya K et al. Circ J 2019 Epub ahead of print

14

心臓リハビリ実施率



15

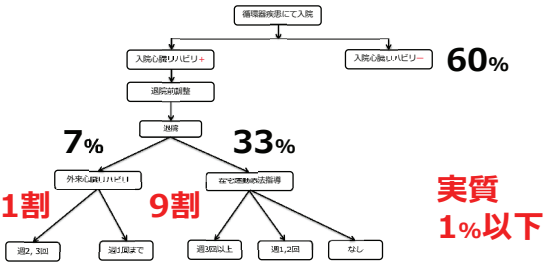
運動療法は週に3回以上行うことが望ましい

身体的効果

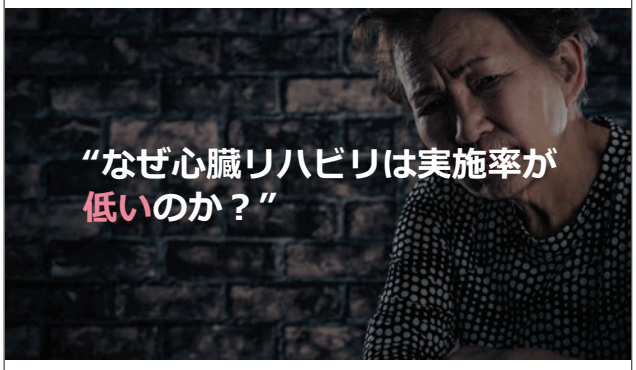
最高酸素摂取量(peak oxygen uptake: peak VO2)の40 ~ 85%あるいは最高心拍数の50 ~ 90%の運動強度が用いられてきた。この強度の有酸素運動を1日20~40分間行い，**週3回以上**の頻度で**12週間以上継続**した場合に最も安定した効果が得られる.

16

心不全における心リハのフロー



17



18

外来心臓リハ普及率が低い理由

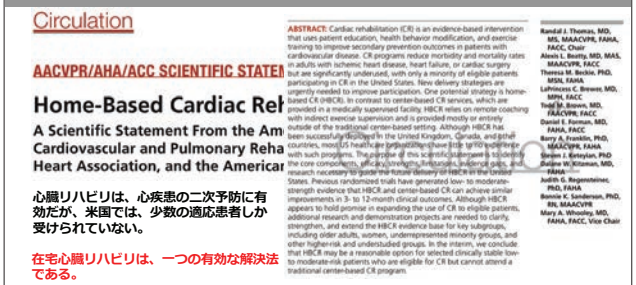
★外来心リハ非実施理由（施設側）
- スタッフ不足
- 設備がない
- 施設基準を取得していない
- 医療従事者の心臓リハへの理解不足
- わが国におけるエビデンスの不十分さ
- 心臓リハへの経済的インセンティブ不足

★外来心リハ非実施理由（患者側）
- 仕事
- **通院距離・手段の問題**
- **高齢・身体的理由**
- 自宅・運動施設で施行
- 希望せず

後藤葉一, Journal of Clinical Rehabilitation 2008;17:942-950

19

在宅心臓リハビリ


Circulation

AACVPR/AHA/ACC SCIENTIFIC STATEI

Home-Based Cardiac Reh

A Scientific Statement From the Am
Cardiovascular and Pulmonary Reha
Heart Association, and the Americar

ABSTRACT: Cardiac rehabilitation (CR) is an evidence-based intervention that uses patient education, health behavior modification, and exercise training to improve secondary prevention outcomes in patients with cardiovascular disease. CR programs reduce morbidity and mortality rates in adults with ischemic heart disease, heart failure, or cardiac surgery but are significantly underused, with only a minority of eligible patients participating in CR in the United States. New delivery strategies are urgently needed to improve participation. One potential strategy is home-based CR (HBCR). In contrast to center-based CR services, which are provided in a medically supervised facility, HBCR relies on remote coaching with indirect exercise supervision and is provided mostly or entirely outside of the traditional center-based setting. Although HBCR has been successfully deployed in the United Kingdom, Canada, and other countries, most US health care organizations have little to no experience with such programs. The purpose of this scientific statement is to identify the core components, efficacy, strengths, limitations, evidence gaps, and research necessary to guide the future delivery of HBCR in the United States. Previous randomized trials have generated low- to moderate-strength evidence that HBCR and center-based CR can achieve similar improvements in 3- to 12-month clinical outcomes. Although HBCR appears to hold promise in expanding the use of CR to eligible patients, additional research and demonstration projects are needed to clarify, strengthen, and extend the HBCR evidence base for key subgroups, including older adults, women, underrepresented minority groups, and other higher-risk and understudied groups. In the interim, we conclude that HBCR may be a reasonable option for selected clinically stable low- to moderate-risk patients who are eligible for CR but cannot attend a traditional center-based CR program.

Randal J. Thomas, MD, MS, MAACVPR, FAHA, FACC, Chair
Alexis L. Beatty, MD, MAS, MAACVPR, FACC
Theresa M. Beckie, PhD, MSN, FAHA
LaPrincess C. Brewer, MD, MPH, FACC
Todd M. Brown, MD, FAACVPR, FACC
Daniel E. Forman, MD, FAHA, FACC
Barry A. Franklin, PhD, MAACVPR, FAHA
Gordon J. Ketelhuth, PhD
Andrew W. Kitzman, MD, FAHA
Judith G. Regensteiner, PhD, FAHA
Bonnie K. Sanderson, PhD, RN, MAACVPR
Mary A. Whooley, MD, FAHA, FACC, Vice Chair

心臓リハビリは、心疾患の二次予防に有効だが、米国では、少数の適応患者しか受けられていない。

在宅心臓リハビリは、一つの有効な解決法である。

Thomas RJ, et al. Circulation 2019;140:e69-e89.

20

在宅心リハ　vs　施設通所型心リハ

在宅心臓リハビリと施設通所型心臓リハビリを比較した12の研究（1,938人）メタアナリシスにおいて、**死亡、再梗塞、血行再建、心由来再入院、運動耐容能**に両群で有意差なし。

Taylor RS, et al. Cochrane Database Syst Rev 2014;4:CD003331.

在宅心臓リハビリと施設通所型心臓リハビリを比較した17の研究（2,172人）のメタアナリシスにおいて、**QOL, 医療費, LDLコレステロール低下率, 血圧低下率**に両群で有意差なし。

Buckingham SA, et al. Open Heart. 2016;3:e000463.

21

海外におけるICTを用いた研究

22

スマートフォンを活用した心臓リハビリ

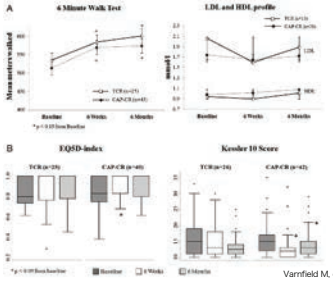
120名の急性心筋梗塞患者を従来の施設型心臓リハビリテーション群 60名とスマートフォンを使用した在宅リハビリテーション群にランダム化。

介入群には、血圧、体重などの健康情報や運動履歴を記録する日記アプリ、内蔵された加速度計を使った歩数計、週に一度の指導士との面談、教育コンテンツ用のビデオクリップ、リラックス用の音楽を提供した。

Varnfield M, et al. Heart 2014;100:1770-1779.

23

スマートフォンを活用した心臓リハビリ

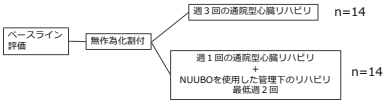


TCR: 通所型リハビリ
CAP-CR: 在宅リハビリ

Varnfield M, et al. Heart 2014;100:1770-1779.

24

ウェアラブルセンサーを用いた心臓リハビリ



対象：PCIもしくはCABGを行った中等度リスクの安定狭心症 28例

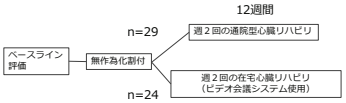
運動時間や最大METSに差はなし。
心臓に関する有害事象はなし。

QOLスコアはNUUBO群で良好
SF36 score 10.93 [95%CI: 17.251, 3.334, p = 0.007] vs −4.314 [95%CI: −11.414, 2.787; p = 0.206

Bravo-Escobar R et al. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17:66. doi: 10.1186/s12872-0170499-0.

25

ビデオ会議システムを活用した心臓リハビリ



対象患者: 慢性心不全患者53名（在宅=24, コントロール=29）
平均67歳, 男性40名
介入: リアルタイム管理型運動療法、12週間
主要評価項目: 6分間歩行距離 （非劣性マージン：28m）

Δ6分間歩行の改善距離に有意差なし
参加率は在宅型の方が高かった。

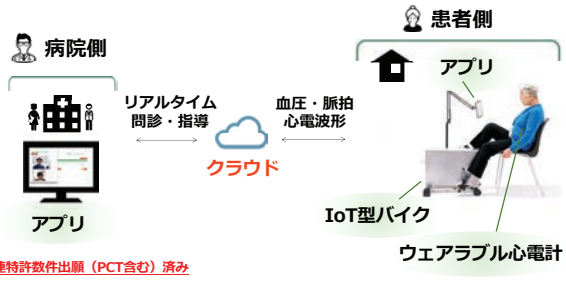
Hwang R et al. J Physiother. 2017; http://dx.doi.org/10.1016/j.jphys.2017.02.017

26

“オンライン管理型心臓リハビリシステム”の開発

27

遠隔心臓リハビリシステム「リモハブ」



関連特許数件出願（PCT含む）済み

28

パイロットスタディ

試験名：高齢心不全患者における遠隔管理型運動システムを用いた在宅運動療法の継続性の検討

試験デザイン：多施設前向き介入研究

対象：在宅運動療法を必要とする高齢心不全患者

症例数：n=10

介入：週3回、3ヶ月間の遠隔在宅リハビリ

主要評価項目：実施可能性、安全性、実施継続率

副次評価項目：6分間歩行距離（運動耐容能）

参加施設：

大阪大学医学部附属病院

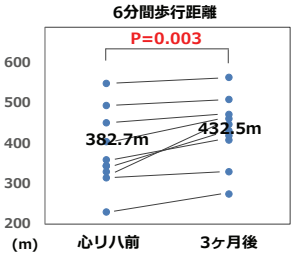
大阪急性期総合医療センター

Kikuchi A, Taniguchi T et al. J Cardiol. in press.

29

フィージビリティ・スタディ（結果）

患者	年齢、性別	実施回数	実施率	有害事象
01	70代, M	35/36	97%	なし
02	70代, M	–	–	なし
03	80代, F	36/36	100%	なし
04	80代, F	32/36	89%	感冒
05	90代, M	35/36	97%	なし
06	70代, M	35/36	97%	なし
07	70代, M	36/36	100%	なし
08	70代, F	31/36	86%	なし
09	70代, F	32/36	89%	なし
10	70代, M	35/36	97%	なし
11	70代, M	33/36	92%	なし
平均		34/36	94.4%	



約50mの改善

Kikuchi A, Taniguchi T et al. J Cardiol. in press.

30

AMED 平成31年度「医療機器開発推進研究事業」採択

3. 高齢者向けまたは在宅医療の推進に資する革新的医療機器の医師主導治験・臨床研究

研究開発課題名	代表機関	研究開発代表者
未梢型肺がんに対する光線力学的治療に関する医師主導治験	学校法人日本医科大学 日本医科大学	臼田 実男
革新的オンライン管理型心臓リハビリテーションシステムの医師主導治験	国立大学法人 大阪大学	坂田 泰史
脳卒中患者の歩行障害改善に寄与するNIRSニューロリハシステムの研究開発	学校法人川崎学園 川崎医科大学	三原 雅史

31

治験の概要

治験の名称：心臓リハビリテーションの適応となる心疾患患者を対象としたRH-01の有効性及び安全性を検証する多施設共同無作為化並行群間比較試験

責任研究者：坂田泰史
（大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学 教授）

実施機関　：全国8施設

32

治験の目的

心臓リハビリテーションの適応となる心疾患患者を対象とし、オンライン心大血管リハビリテーションシステムRH-01の有効性及び安全性について、通院リハビリテーション群を対照として12週間の介入を多施設共同無作為化群間比較試験にて行い、RH-01群による介入が通院リハビリテーション群に対して**非劣性**であることを検証する

33

治験実施施設

大阪大学（治験代表施設）
国立循環器病研究センター
北里大学
昭和大学
大阪急性期・総合医療センター
徳島大学
神戸市立医療センター中央市民病院
聖マリアンナ医科大学病院

34

治験の対象

全体目標症例数：128症例

・心不全 108症例
（通院リハビリ群：54例、RH-01群：54例）

・狭心症、開心術後、大血管疾患、末梢動脈閉塞性疾患、20例

35

主要評価項目

心臓リハビリ開始時から試験終了時までの**6分間歩行距離の変化量**

＊ 狭心症、開心術後、大血管疾患、末梢動脈閉塞性疾患患者については、主に安全性を評価する。

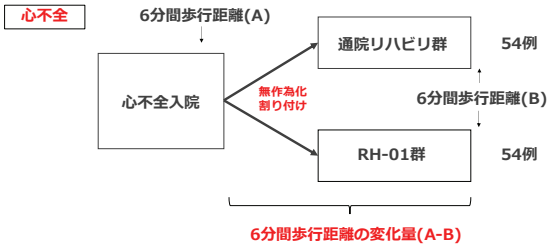
36

安全性

1. 心臓リハビリ開始時から試験終了時までの**有害事象の件数**
2. 治験機器の**不具合の発生件数および例数**

37

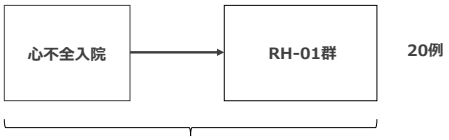
治験のデザイン



38

治験のデザイン

狭心症、開心術後、大血管疾患、末梢動脈閉塞性疾患



主に、有害事象、不具合を評価

39

導出先企業

Remohab
株式会社リモハブ

- ✓ 2017年3月10日設立
- ✓ 資本金100,000,000円
- ✓ **大阪大学医学部発** ベンチャー企業
- ✓ ジャパン・バイオデザイン発 **起業第一号**
- ✓ 複数VCより**4億円**の資金調達実施済み

J-Startup KANSAI
J-Startup KANSAI 選出

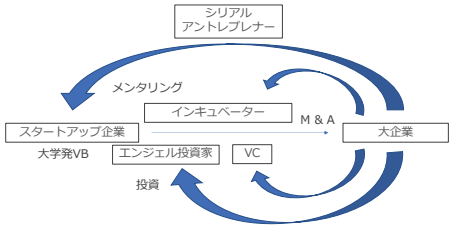
経産省ジャパンヘルスケアビジネスコンテスト2019 優秀賞

EY Building a better working world
EOY 2020 Japan 関西地区 Challenging Spirit部門 大賞

受賞歴、助成金
- 大阪大学Innovation Bridge Grant
- ビジコン大阪2017 ベンチャー大賞
- 平成29年度 総務省 情報通信技術の研究開発に関する委託事業 採択
- ジャパンヘルスケアビジネスコンテスト2019 優秀賞 ...etc

40

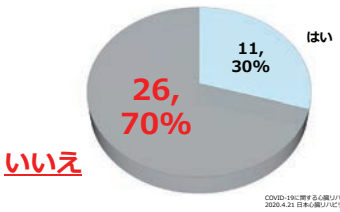
日本版医療機器エコシステムへ



41

COVID-19による心臓リハビリへの影響

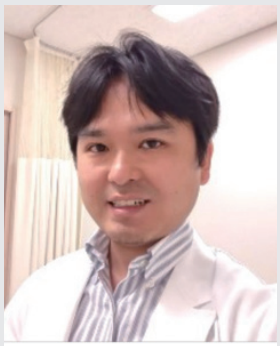
外来通院型集団心臓リハビリテーションを実施/継続していますか？



COVID-19に関する心臓リハビリテーションの現状(2020.4.13時点)調査報告書より
2020.4.21 日本心臓リハビリテーション学会応援委員会

42

ジャパン・バイオデザインプログラムからの起業事例（㈱ Alivas）



田島 知幸
株式会社 Alivas 代表取締役社長

略歴

2007 年　東京大学医学部卒業
2009 年　日本赤十字社医療センター循環器内科
2012 年　東京大学医学部附属病院循環器内科
2015 年　ジャパン・バイオデザイン 東京フェロー
2016 年　東京大学大学院 博士課程修了　博士（医学）
2017 年　現職
専門領域：循環器内科学、医療機器開発

講演概要

慢性便秘は、一般人口の 14-17% が罹患していると言われる。致命的な疾患ではないため軽視されがちだが、生活の質（QOL）や、労働生産性への悪影響は非常に大きいことが知られている。

現在の便秘の治療法は下剤内服が基本であるが、特に難治性便秘患者にとってその効果は十分とは言えず、75-90% もの患者が下剤内服治療に不満を持っているとされる。

薬剤以外の治療法として腹腔鏡を用いた結腸全摘術があるが、便秘の治療法としては侵襲が大きく、術後は逆に水様便しか出なくなるなど QOL の改善も不十分であるため、普及していない。

したがって、特に難治性便秘の患者さんにとっては有効な治療の選択肢が存在せず、症状に苦しみながら下剤内服を続ける生活を強いられており、巨大な未解決医療ニーズとなっているのが現状である。

本プロジェクトは、東京大学ジャパン・バイオデザインのフェローシップ中に生まれた。消化器疾患に対し血管内治療によるアプローチで介入を行う、ややクレイジーと言われてしまうコンセプトである。

循環器内科医と消化器外科医によるブレインストーミングから着想されたものであるが、臨床現場では「仕方がない」と諦められがちな患者のペインに真っ向から立ち向かうものである。

プログラム終了後、様々な困難に直面しながらも、便秘治療に単回完結型の低侵襲治療という第 3 の選択肢を提供すべく、世界初となる便秘の血管内治療用医療機器の開発に取り組んでいる。

議事概要

株式会社 Alivas の田島と申します。「ジャパン・バイオデザインプログラムからの起業事例」という形でお話させていただきます。先ほど、今、僕の前にお話しされていた谷口先生も実はジャパン・バイオデザインプログラムからの事例で、リモハブが確かジャパンバイオデザインの1号の事例なのですが、Alivas は2号の事例になります。いま、どういったことをやっているのかということと、バイオデザインプログラムのご紹介という内容でお話させていただきたいと考えております。よろしくお願いします。

今、バイオデザインというふうに申し上げましたが、これ、最近は結構いろんなところで名前の露出がありますが、われわれが参加したときはまったく無名のプログラムでした。もともとアメリカのスタンフォード大学で今から 20 年ぐらい前に始められた、新しい医療機器をつくっていこうではないかという、医療機器をつくるための教育プログラムです。

新しい医療機器というのは、アメリカ、もしくはヨーロッパとかイスラエルであったりとか、そういったところから出てくることが多く、日本発の新規の医療機器というのはなかなか出てこないという課題はみんなが持っているところだと思うのですが、それを人材育成という点から解決しようというアプローチで始まったものかと思います。スタンフォード大学のプログラムを日本に輸入するという形で、2015 年から東大と大阪大学と東北大学の3大学共同で、ジャパンバイオデザインというプログラムが始まりました。

バイオデザインについて、簡単にご紹介させていただくと、米国ではすでに 20 年ぐらいの歴史があるので、実際に上市されて製品として出ているものがたくさんあります。この写真に出したのがその一部なのですが、テンポラリーペースメーカーのような機器であったり、ICU で使うこうした機器であったり、ポータブルの人工呼吸器であったり、はたまた iPhone と組み合わせて使ったり、家庭で使うようなヘルスケアデバイスであったりとか、いろんなものが実際、市場に出ています。日本はまだ、2015 年から始まって、ようやく企業が、今何社か立ち上がったところなので、まだ製品化されているものはありません。

次に、私の自己紹介を少しさせていただきますと、私はもともと循環器内科医で、心カテですとか ICU 管理とか、カテーテル治療をメインにやっておりました。また、その前に東大の学部学生の時代には、ちょうど IT バブルと呼ばれるような時代で、東大の中でもいろんなベンチャー企業が存在していたのですが、その中の1つの会社の創立にメンバーとして関わったことがありました。そのときは医療とは関係なく純粋に IT 系だったですが、会社を自分たちでつくっていくというところも学生時代に少し触れたというところがあり、少し親しみがあったというところです。また、医療機器と私とのつながりは、このバイオデザインプログラムが最初でした。

私がちょうど臨床を一旦離れ、大学院に在籍していたときに、大学の教務課から東大バイオデザインというのが始まりますというメールの連絡をいただきました。普段そういった一斉メールに詳細に目を通すことはないのですが、そのときはどういうことだろうと思って目を通したのを覚えていますが、ここに書いてある Paul Yock 先生というバイオデザイン創始者の方が、インターネットで調べるといろいろ出てくるのですが、イノベーションというのはスキルであってトレーニングできるのだということをおっしゃっていて、なんとなく自分の中では、イノベーションとかというのは、一部の天才的な発明家とかがするものであって、誰でもできるものではないのものというイメージがあったのですが、そうではないのだというふうに言っているのを見て、あ、そうなのだと非常に感銘を受けたのを覚えています。

当時、私は知らなかったのですが、Paul Yock 先生は心カテで必ず使うラピッドエクスチェンジという仕組みを考案された方で、今考えてみるとシンプルな仕組みではあるのですが、ほとんど全てのカテーテルに採用されている非常に基本的な仕組みを考えられた方が始められたコースだというところ

です。

このバイオデザインというのは始めてみると、3つのフェーズから成っているというふうによくいわれています。この3つのフェーズをidentify、invent、implementの3つから成っているということでTriple Iと呼んでいます。identifyフェーズが最初になるのですが、まず取り組むべき臨床ニーズを見つけるというフェーズになります。その次がinventでニーズに対して、その解決策を考えるフェーズ。最後のImplementというのは、その解決策を実装し、市場に出すと。医療機器の場合ですと、開発を行って、必要であれば非臨床試験、臨床試験を行って、実際、上市するということになるかと思うのですが、そういったことまでをやっていくという仕組みになっています。

このプログラムの特徴だと思うのですが、最後のimplementの部分も、自分でやるということになっていて、私はただの医師だったのであまり医療機器を開発するというイメージがなかったのですが、これは自分たちでベンチャー企業をつくって必要な資金を集め、製品として出すのだというところで、非常に驚いたというのを覚えております。

特にこの図はよくバイオデザインの中には出てくるのですが、発散と収束を繰り返すバイオデザインのプロセスをよく表しています。ベンチャー企業を立ち上げるまではいかなくても、例えば自分の大学院の論文のテーマとして何を選ぶかというような、経済的・人的コストをかけて取り組むべきものを選択するという機会は結構たくさんあって、そういったときにどうやって選ぶかという方法論は日本ではあまり教えられていないと思います。私だけかもしれませんが、どうしても自分の能力でどういったことができるか、先輩がこういうことをやっていた、この研究室にはこういう機械があってこういうことができるんだとか、そういったところから、どういった成果を出せそうかという点でテーマを決めてしまいがちであると思います。

一方でバイオデザインのやり方はそうではなくて、実際に病院に行って数え切れないほどのいろんなニーズを探してきて、どのニーズが一番、解決するとインパクトが大きいか、一番困っている患者さんがたくさんいるか、コストが掛けられているか、未解決の部分がたくさんあるかどうかという観点から、ニーズのスクリーニングをします。もちろんがらくたのような、比較的レベルの低いニーズがたくさん見つかるのですが、200個、300個、そういったニーズを見つけて、機械的にスクリーニングをしていくと真に取り組む価値のあるニーズがそれなりに絞られてきます。そうやって見つけた間違いのないニーズに対して、0から解決策を考えていくというプロセスになります。

ニーズから開始してその後で解決策を考えますので、何に取り組むかが決まっても、自分たちがソリューションを提供できるかどうか定かではないところがあるというのが弱点かなとは思いますが、それに必要なリソースのうち自分たちが持っていないものは外部からどんどん集めて、なんとかするという、ちょっと日本でよくやられている問題解決の手法とは真逆のアプローチなのかなというふうに思い、非常に興味深かったです。これこそ日本では欠けがちな視点なのではないかなというふうに新鮮に思ったのを覚えております。

実際、私も、クリニカルイマージョンというのですが、病院に行ってニーズ探索をしてということを行いました。私はそれまで臨床医をやっていたわけなので、いまさら病院に行く必要があるかなと当時は思っていたのですが、やはり医療従事者として業務として病院に行くことと、医療従事者としてではなく医療機器のネタを探しに行くのとは、ちょっとまた違った点がありました。また、やはり医療に親しみのない開発者、エンジニアと一緒に病院に行って、彼らの疑問に答えたりとか、そういったこともニーズの本質を掴むために非常に大事なことなのかなというふうに認識をしたのを覚えています。

そもそも医療機器というのは非常に特殊な工業製品であります。普通、工業製品、例えばよくい

う革新的な工業製品としてiPhoneをはじめとするスマートフォンなんかがあると思うのですが。例えばiPhoneの場合でいうと、開発した方というのは実際には知らないですが、おそらくアメリカのシリコンバレーとかでかなりマニアックな、おたく的なユーザーの方がつくっているのではないかなというふうに想像いたします。実際、スマートフォンであったりコンピューターであったりは、コアユーザー＝開発者なわけですね。ですので、非常にその業界とかその製品に関するニーズとかをよく知っている状態で開発というのがスタートするのが一般向けの工業製品です。また、車とかであっても実際、開発者が車に乗るということは当たり前のようにあると思います。

一方で医療機器の特殊性は、ユーザーは医師でありますが、開発者というのは医療資格を持っていないことが多いので、開発者は自分がつくっている製品を使わない、使用することができないという断絶があるというのが、新しい医療機器というのがなかなかできない土壌なのかなというふうに思います。

この点、新しい医療機器が次々と作られているアメリカに行ってみると実際、医師が起業していて、自分のニーズに基づいて新しい医療機器をつくっている、そういう方が結構たくさんいらっしゃって、そういったところが日米の違いなのかな、というふうに感じました。ですので、医療機器に関しては医師とエンジニアがともに医療現場に行き、実際使っているところを見てニーズを突き詰めるというプロセスは、非常に重要なのだというふうに思います。

で、実際にニーズを探すクリニカルイマージョンというのをやりまして、このときは260ぐらいのニーズというのを見つけてきました。医療現場というのはニーズがたくさんありますので、それこそいくらでも、レベルの低いものから、とうてい解決できそうにないものまで、たくさんのニーズが見つかるのですが、その中で、「質より量」、とにかくたくさんの候補をあげて、それをスクリーニングしていくというのが大事であるということを学びました。

どんなにセンスがいい人でも、狙いを付けてこのニーズがいいなというのを一発で見つけるのはなかなか難しくて、とにかく数をたくさん見つけてきて、その中からふるいにかけていくという手法が有効なのだというのが、バイオデザインのやり方でもあり、バイオデザインの源流であるデザイン思考の考え方だというふうに思います。

そんな中、本当に大小さまざまな未解決ニーズを260程度見つけまして、ここから、複数回のスクリーニングをしていき、最終的にここにあるような4つのニーズに絞ったというようなことを行いました。

最終的に人工肛門に関するもの、それから縫合不全に関するもの、消化管出血に関するもの、難治性の便秘に関するものという４つのニーズが残ったのですが、その中で最終的に難治性の慢性便秘を医療機器で治療することができるのではないかというコンセプトに至りまして、それをインプリメンテーション、医療機器として開発するということを今やらせていただいています。まだ開発中ということがあって、そんなに詳しい内容をこういう場でご紹介できないのは申し訳ないのですが、どういったテーマに取り組んでいるのかということを中心にちょっとご紹介させていただければと思っております。

慢性便秘というのはご存じのとおり非常に一般的な疾患で、私も研修医になって一番最初に便秘の対処法というのを先輩に教えていただいたのをよく覚えておりますが、非常に患者さんが多い疾病であると思います。統計的には先進国では一般人口の14から17%ぐらいが慢性便秘を持っているといわれております。ほとんどの方は軽症なので特に受診はされていない方が多いのですが、そんな中で3分の1ぐらいは定期的に処方薬の内服が必要であり、さらにその中の一部の方は、処方薬を複数種類内服しても十分なコントロールが得られていない、難治性といわれる方です。もともとの罹患数が非常に多いですので、難治性といっても結構たくさんいらっしゃるというのが特徴で、これもバイオデザインのスクリーニングプロセスの中でこのテーマが最

後まで残ってきた1つの理由なのかなというふうに思います。

便秘が生命に関わることは非常に少ないのですが、その一方で慢性的な腹部症状が QOL をかなり阻害するというのはいわれておりまして、うつ状態になってしまったり、睡眠障害を合併したり、生産年齢で結構起きますので、労働生産性が低下するとかいわれていますし、特にアメリカとかで QOL を定量化して疾患間で比較するということが盛んに研究としてやられていますが、そういったランキングによると関節リウマチと同じぐらい QOL が低下していると指摘されていたりもします。患者さんも多いので、経済損失も大きいというふうにいわれています。

現状の便秘治療というと何があるかといいますと、基本的には生活習慣指導と内服薬治療、基本的には薬の治療が主体というか全てだと思います。ただ、処方薬をもってしても十分な改善が得られないという方はそれなりにいらっしゃるということと、排便回数が正常化していても、患者さんはあまり満足していないというのが特徴で、治療に対する不満度というのが非常に高いというのも、この慢性疾患の特徴です。

私も含め、医師としては下剤を処方して便の回数が増えると良くなったね、というふうに判断しがちかなと思うのですが、患者さんは排便回数が少ないこと自体というよりは、腹部の不快感であったり、おなかの重い感じ、トイレでの苦しい時間とか、そういったことが症状の中心であるので、たとえ排便回数が薬で正常化しても、不満は解消されていないということがあるようです。

その一部には非常に重症な方がいらっしゃって、毎回、苦しい思いをしているということがあります。ではほかの治療法として、どのような代替の治療があるかというと、教科書的には一応、結腸全摘もしくは亜全摘という外科治療があることにはなっていますが、これは便秘の治療としてはかなり過大な侵襲の手術ですので、現実には行われることはほとんどありません。

また、術後、便秘は一応治ることが多いのですが、かなりの確率で下痢になってしまうということもあり、必ずしも便秘の状態から QOL がすごく改善するかというと、そうとも言い切れないというところもあります。

ですので、便秘の治療としては、基本的には内科治療のみになります。外科治療は存在するが重症の方であってもなかなか選択されることはないというのが現状です。私たちはそこに第3の選択肢として血管内治療という低侵襲治療が一部成立しうるのではないかというふうに考えています。これは腹部神経に関するカテーテルデナベーションという治療を導入して、慢性便秘で特に難治性の方の治療の選択肢となりうるのではないかということを考えております。

実際に今、慢性疾患に対してデナベーション、神経のモジュレーションを行うことで治療をしようという概念がいろいろ検討されているところでして、一番有名で、かつ、先行しているのは、腎デナベーションであるかなというふうに思います。日本も含めて今、国際共同治験をちょうど行ったところかなというふうに思いますが、結果もそろそろ出ていて、近いうちに国内でも薬事承認されるだろうというようなスケジュールかなと思います。

それ以外にもベンチャー企業に目を向けると、2型糖尿病に対する固有肝動脈のデナベーションの治療を行うという試みがされていたりですとか。これは血管内ではなくて気管支鏡経由にはなりますが、COPD または気管支喘息に対して、気管支デナベーションを行って、気管支拡張薬の代わりの効果を得ようというような試みがされていたりとか。こういった慢性疾患に対するインターベンションというものが試みられつつあり、そのような背景のなか、われわれは慢性難治性便秘に対して挑戦したいというふうには思ってやっております。

とはいっても、先ほどのバイオデザインのアプローチをアメリカではなく、日本でやる場合の弱点

かなというふうには思うのですが、まだあまり医療機器のベンチャーをやるとかという周辺環境があまり整っているわけではないということがあります。会社をつくりましたといっても、お金もないし、人もいないし、もっと言うとオフィスもないというような状態で、2017 年の8月に会社を立ち上げて、しばらく何もない状態が続きました。

そんな中でいろんな方から助けていただいたりですとか、いろんな助成金をいただいたりですとか、そういったご支援を受けて、創業して 1 年後くらいの 2018 年から東京大学の中に拠点を設けることができまして、ようやく医療機器の開発となんとか呼べるようなことができるようになりました。そこからだんだん試作品なんかをつくって、動物実験をやってフィージビリティを確認したりといったようなところを経て、最近は医療機器分野への投資を専門とするようなベンチャーキャピタルから、3億円弱の資金をご提供いただくことができて、それが昨年になりますが、ようやく製販企業とも連携し、本格的な開発体制を整えることができたかなという段階に来ております。

Alivas は私と消化器外科医の竹下という共同創業者が2人で始めたのですが、いまはほかの医療機器のメーカーから参加してくれるエンジニアも増えてきて、ちょうど常勤5人ぐらいの体制で進めています。もちろん上市までを考えるとまだまだで、今年に一部、非臨床試験をすることができればという段階ではあるのですが、少しバイオデザインという、何もないところからニーズのみで始めたプロジェクトが様々な方面からの支援をいただいて動き始めたところで、ぜひ支援いただいた方々のご期待に応えられれば、と考えています。以上、ご清聴ありがとうございました。

講演資料

CONFIDENTIAL

ジャパン・バイオデザインプログラムからの
起業事例（㈱Alivas）

株式会社Alivas 代表取締役社長・医師　　田島 知幸

ALIVAS

1

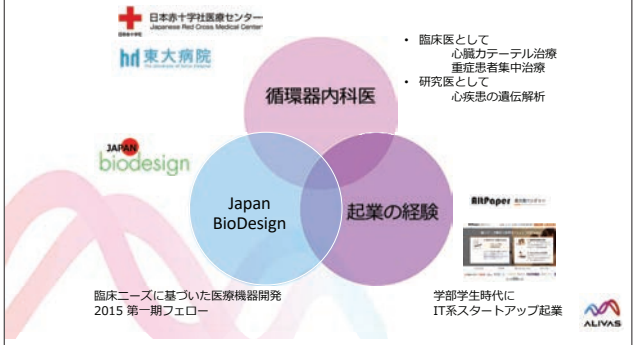
CONFIDENTIAL

Stanford Biodesignはデザイン思考をベースに、
医療ニーズ主導型医療機器開発を目指す少人数教育プログラム

日本でも2015年から東京大学・大阪大学・東北大学の3大学でジャパンバイオデザイン・フェローシップを開始

ALIVAS

2



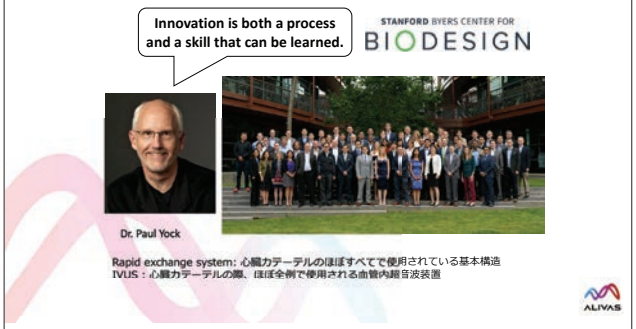
- 臨床医として
  心臓カテーテル治療
  重症患者集中治療
- 研究医として
  心疾患の遺伝解析

臨床ニーズに基づいた医療機器開発
2015 第一期フェロー

学部学生時代に
IT系スタートアップ起業

ALIVAS

3



Rapid exchange system: 心臓カテーテルのほぼすべてで使用されている基本構造
IVUS：心臓カテーテルの際、ほぼ全例で使用される血管内超音波装置

ALIVAS

4

Triple “I”s of Biodesign

自ら社会に実装する
＝医療機器企業の起業

IDENTIFY　INVENT　IMPLEMENT

- 臨床現場での観察に基づく未解決ニーズの特定・選定
- ニーズを解決するコンセプトの創出
- ビジネスとしての実装可能性検討

ALIVAS

5

クリニカルイマージョンによるニーズ探索

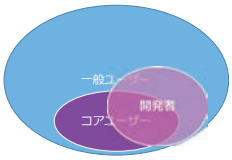
ALIVAS

6

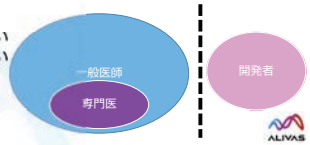
CONFIDENTIAL

なぜ現場観察が必要なのか、医療（機器）の特殊性

- 一般向け工業製品
  - 開発者もまたユーザーである
  - むしろコアユーザよりであることが多い



- 医療機器
  - 開発者は製品を実使用したことがない
  - 使われるフローも経験したことがない



7

ニーズのスクリーニングプロセス

Round 1
- Team passionate
- Patient impact

Round 3
- Market size
- Provider's value

263 → 4

①人工肛門
②縫合不全
③消化管出血
④難治性便秘

Round 2
- Patient population
- Treatment landscape
- Understanding of disease state

Round 4
- Technical feasibility
- Expert opinion

8

最終的に選択した
ニーズは・・・

9

ALIVAS

難治性便秘を
医療機器で治療する

株式会社Alivas

Originated from JAPAN biodesign

10

11

内服薬治療

＋生活習慣指導

30%　改善なし
75-90%　治療に不満

12

結腸全摘手術
（または部分摘出）
体の負担が大きい
便秘は治るが100%下痢
（QOL改善も不十分）

13

内科治療は
満足度低い
希望する患者は
非常に少ない

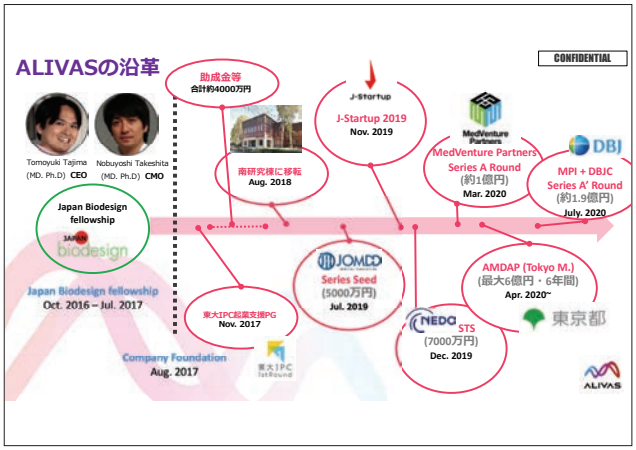
14

内科治療は
満足度低い
外科治療は
侵襲度高すぎる
ALIVAS
第３の選択肢＝血管内治療
・腹部神経に対するデナベーション治療

15

慢性疾患に対する新規デナベーション治療の展望
• 難治性高血圧に対する腎デナベーション治療（RDN）
米ベンチャーArdianが開発し、現在はMedtronicが主導、腎動脈でのアブレーション
デナベーション治療としては最も先行している。
RCTが終了、降圧効果が示され、来年にも日米等で薬事承認予定
• 2型糖尿病に対する固有肝動脈デナベーション治療（CHADN）
米ベンチャーMetaventionが主導、固有肝動脈でのアブレーション
FIHが終了し、single armの臨床研究（n=15, DeLIVER study）を開始している
• COPD/気管支喘息に対する選択的気管支デナベーション治療（TLD）
米ベンチャーNuvairaが主導、血管内治療ではなく気管支鏡による治療。
治験（RCT, n=400, AIRFLOW3 study）を開始している
THE LANCET

16


ALIVASの沿革
CONFIDENTIAL
助成金等
合計約4000万円
J-Startup
J-Startup 2019
Nov. 2019
MedVenture Partners
Series A Round
(約1億円)
Mar. 2020
DBJ
MPI + DBJC
Series A' Round
(約1.9億円)
July. 2020
南研究棟に移転
Aug. 2018
Tomoyuki Tajima
(MD. Ph.D) CEO
Nobuyoshi Takeshita
(MD. Ph.D) CMO
Japan Biodesign
fellowship
biodesign
Japan Biodesign fellowship
Oct. 2016 – Jul. 2017
JOMED
Series Seed
(5000万円)
Jul. 2019
AMDAP (Tokyo M.)
(最大6億円・6年間)
Apr. 2020~
東京都
NEDO
STS
(7000万円)
Dec. 2019
東大IPC起業支援PG
Nov. 2017
Company Foundation
Aug. 2017
ALIVAS

17

1日目総括

中西 洋一
橋渡し研究戦略的推進プログラム プログラムスーパーバイザー

参加者の皆さま、それから視聴者の皆さま、ご苦労さまでした。第1日目の総括をしたいと思います。本日は省庁から最新の、あるいは今後の情報について、ご報告いただきました。また、続いて3件の非常に画期的な、先進的な治療モダリティについてのご発表、そして今すぐにでも実用化が欲しい領域についての診断法についてのご発表を2件、そして最後に、おそらく近未来にすぐそばにあって私たちが活用したいもの、すなわちIoT、そしてベンチャー企業、これにつきまして若い先生方からのご発表をいただきました。厚生労働省からは、臨床研究、治験にかかる動向について、また、文部科学省からは橋渡し研究支援事業の今後について、ご報告いただきました。

思い返しますと2007年に第1期の橋渡しの拠点事業が始まりました。それから14年。事業が始まってすぐのころは、アカデミアにそういったシーズ開発をする能力があるのか、実用化に持っていくなど夢の夢ではないのかというようなご批判もいただいたようです。実際そのとおりでして、当時アカデミアにはそういったシーズ開発、ましてやシーズを実用化に至らしめるための知識・経験・人材など、何もなかったというのが現実であります。しかしながら、省庁等からの強力なご支援の下で、重要な業務にポイント、ポイントがつくられてまいりました。その事業が進むにつれて、次第に線としてつながってきました。現状においては、文部科学省からご発表がありましたように、145件のアカデミア発シーズの医師主導治験が現在実施されており、34件が薬事承認を取るところまで来ており、これは当初の見込みからしますと、驚くべき数字であろうと思っています。

ただ、これでもって私たちは満足すべきかというと、決してそうではありません。というのも、やっと線がつながったところでありますが、真の意味でのイノベーションを達成するためのシステム、体制というのは、まだ整備が必要です。例えば現状においても、今年度、あるいは次年度に実施されようとしている国際化の問題、あるいはベンチャーの支援、それから人材育成においても、生物統計家ですとかプロジェクトマネジャーの養成、そして研究開発の裾野を広げるための異分野融合事業等々、まだまだやるべきことはあると思っています。各拠点におかれては、毎年、毎年、違うことをやらされて非常につらいという悲鳴はよく聞こえています。私自身も拠点に在籍しているときは、無体なことばかり要求されると思っていましたが、これはやはり拠点に課せられた重要な使命ではないかと思っています。1つ1つのことは確かに未経験のことかもしれませんが、そういったものを積み重ねることで最終的に全てのシステムが完成する。私たちはまさにまだ発展途上にある。しかしながら完成はけっして夢ではないし、そう遠いわけでもないと思っています。

今後は、これをさらにどう進化させるかということが問われています。そんななか、厚生労働省からのご発表で印象に残ったのは、臨床研究法の見直しの話ではないでしょうか。ついにきたかと、あるいはやっときたかというような気持ちを持っており

ます。

この見直しを通じて、臨床研究の質と信頼性は担保しつつも、これまで私たちを苦しめた過重なタスクは軽減されることが期待されますし、さらにはICH-GCPとの連携ということも視野に入れてあります。この点についても各拠点、あるいは臨床研究に携わる方々からできるだけ多くのご意見をいただきたいと思っています。最終的な目標というのは、臨床研究法と薬機法のフュージョンであろうと思っておりますし、そこに至るためには、まだまだ私たちは努力が必要だと思っています。

また、文部科学省のほうからは最後に少し触れていただきましたが、拠点の認定化、これは各拠点の皆さまにとっては最も大きな関心事ではないかと思っております。まだこれは現在検討中でありますが、これは拠点を切り捨てるための事業ではなく、オールジャパン体制を構築するためのものであるということはぜひご認識いただきたい。そして、その方向に向かって各拠点はご努力いただきたいと思っております。

研究発表につきましては3つの治療モダリティ、すなわち腫瘍溶解性ウイルス、新規のCAR-T療法、そしてNKT療法ですね。いずれもようやくメガファームが目を向け始めたような新規性の高いものですが、まだまだアカデミアの知識、技術、あるいはその研究が重要だろうと思っています。

こういった新しいモダリティについて、非常に重要なことは、そのバックグラウンドのサイエンスがしっかりしていることです。その上で、今日ご発表いただいた3題は、いずれも臨床フェーズまで来ているということです。ようやくこれが臨床フェーズに来た。そしてこれに続くものが続々と臨床フェーズに入ろうとしております。そうは言いましても、こういったものが早期の臨床フェーズからさらに検証的な試験へ、そして企業との連携の下に実用化というためには、まだ難関、あるいは私たちが解決すべき課題があるかと思っておりますが、一刻も早く、こういった素晴らしい医療技術が世の中に出ることを期待しております。

また、診断につきましても膵がんの早期発見。現状ではきわめて困難。もう1つがCOVID-19。いずれも一刻も早く現場に出していただきたいシーズと思います。すでに知財等も押さえられて企業連携も進んでいるということですが、この研究がさらに進捗して私たちの手元に届くことを祈念したいところです。

最後にIoTならびにベンチャーに関するご発表を、若い先生方からいただきました。若手がこういった新しい領域にチャレンジしておられることを非常に素晴らしいと思っております。実はIoTにしてもベンチャーにしても欧米に後れを取っている、あるいは一部のものはアジアのほかの国にも後れを取っているといわれています。しかしながら、後塵を拝しているから、このままずるずると追い抜かれるわけではないと思っています。むしろ新たに入ってきた私たちにとっては、先人たちの失敗例がちゃんとありますので、無駄なくそれにキャッチアップし、追い抜くことはできると思っております。ぜひそういう方向につながっていけば幸いと思っています。

今日はまさにフロントラインで頑張っておられる先生方のご発表でしたが、これが本当に現場に届くことが1日も早く訪れること、そしてこれに続く研究が、追いつき、追い越すことを祈念し、そして最終的には医療イノベーションが真の意味で達成されることをお祈りしたいと思います。このことを申し上げて私の本日の総括とさせていただきます。今日はどうもお疲れさまでした。

特別講演

脂質研究の魅力

特別講演

脂質研究の魅力

清水 孝雄
国立国際医療研究センター 脂質シグナリングプロジェクト長

略歴

1973 年　東大医卒、附属病院内科研修医
1975 年　京大医化学研究員
1979 年　同助手
1982 年　カロリンスカ研究所化学客員研究員
1984 年　東大医助教授
1991 年　同教授
2003 年　東大評議員、疾患生命工学センター長
2007 年　東大医学部長・医学系研究科長
2011 年　東大理事・副学長
2013 年～　国立国際医療研究センター理事、研究所長
2003 年　武田医学賞、2004 年上原賞、2009 年日本学士院賞、2020 年瑞宝中綬章叙勲

講演概要

脂質は水に溶けにくい。このため、遺伝子やタンパクと比べて取扱いが難しく、研究は遅れていた。しかし、脂質は生体膜の主要な構成成分であり、効率の良いエネルギー源であり、また、炎症や免疫、血圧調節などの多彩な生理活性も持っている。脂質は生命の源であり、制御が乱れるとがんや動脈硬化など様々な病態を引き起こす。

演者は、プロスタグランディン、ロイコトリエン、PAF などの生理活性脂質の生合成の経路（酵素）とその作用機序（受容体）を解明し、その一次構造や 3D 構造から、作用の仕組みを明らかにすると共に、拮抗薬や作動薬の開発を進めた。さらに、近年は生体膜リン脂質の多様性や非対称性に注目し、多様な生体膜を作る鍵を握る遺伝子群を発見した。これらの遺伝子の改変マウスの解析から、アラキドン酸やドコサヘキサエン酸などの多価不飽和脂肪酸は、リポタンパクの輸送、網膜形成、精子の成熟などに重要な働きを示すことを明らかにした。生命活動の本質的原理の解明と共に、酵素阻害剤や活性化剤のスクリーニングを通して、新しい概念の脂質創薬を目指している。脂質研究の魅力とリスクについても触れる。

参考文献

1. Shimizu, T. (2009) Lipid mediators in health and disease. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 49, 123-150.
2. Yokomizo, T., Nakamura, M., and Shimizu, T. (2018) Leukotriene receptors as potential therapeutic targets. J. Clin. Invest. 128, 2691-2701
3. Harayama, T., and Shimizu, T. (2020) Roles of polyunsaturated fatty acids, from mediators to membrane. J. Lipid Res. 61, 1150-1160
4. 脂質解析ハンドブック（新井、清水、横山編）、羊土社、実験医学別冊（2019）

議事概要

どうもありがとうございました。このような機会に発表させていただくのは大変貴重な経験だと思っております。私自身が歩んできた道、自己紹介も兼ねて研究の歴史というものを説明してまいりたいと思います。

小野薬品、そのほか多くの企業から研究費を受けております。東大は島津製作所の寄付講座ですし、また、NCGM グラントのほか、JSPS や AMED のグラント等をいただいて研究を進めております（2）。私の研究室のメンバーというのはここに出ていますが、国立国際医療研究センターと東大で約 20 名くらいで、半数は女性の研究者で、4名の大学院生がおります（4）。

少し自己紹介もしろということなので、趣味ということを書いていますが、もちろん研究と教育ですが、体を動かすことが好きなので、首都圏の医師テニス大会は毎年のように出ておりますし、毎年夏は北アルプスの涸沢診療所でボランティアの診療をしておりますし、年に一度は富士のスピードウェイでも走るというような生活を。体を動かすことが非常に好きということです。

今、私は研究場所が3つほどありまして、国立国際医療研究センターが研究の中心で、ここでいろいろな動物実験をしております（3）。東大の講座のほうはリピドミクス、あるいは臨床オミクスの研究をしておりますし、微生物化学研究所というのが五反田にございまして、ここでは天然物化学、あるいは薬物動態と、こういうような研究をしております。8割は国立国際医療研究センターでの仕事ということになります。

この IMC、微生物化学研究所のことについて少しご説明しておきますと、有名な梅澤濱夫先生がカナマイシンをおつくりになり、その後ブレオマイシンとかカスガマイシン、ジョサマイシンとか、かなり多くの抗生物質を放線菌から見つけて、その特許収入で財団ができております。こういうお薬だけではなく、皆さんお使いだと思うのですが、ロイペプチンとかペプスタチンとか、プロテアーゼの阻害剤などは現在も販売しています（5、6）。

本日の私の話は、最初に脂質に関する全般的な紹介をしたのちに、脂質の中でも生理活性脂質（Lipid mediators）の研究、それから次に、膜のリン脂質の話と、こういう順番でお話ししたいと思います（7,8）。

脂質が生体内でいろんな役割をしているというのはよく知られていることですが、まず膜を構成している重要な成分であると。それからもちろんエネルギー源として脂質は非常に重要であるということがありますし、さらにプロスタグランジンをはじめとするさまざまな生理活性を持ったものでホルモンのような働きをしているという、これを脂質の三大機能と申します（9）。

こういう意味で、この脂質に関連したお薬というのは結構出ておりまして、アスピリン、セレコキシブなどは有名ですが、プロスタグランジン製剤そのものは陣痛誘発などに使われていますし、ロイコトリエンの拮抗薬は気管支ぜんそく等に使われているし、EPA、DHA などは血中のトリグリセリドの低下をするのに活躍していますし、スタチン、コレステロール低下剤を内服されている方もたくさんいらっしゃると思いますが。フィンゴリモド、これは冬虫夏草から見つかったお薬ですが、多発性硬化症あるいは自己免疫疾患のお薬として使われており、これらのかなり多くは日本で開発されたということがあります。

私自身は大学を卒業したあとに京都大学に移りまして、早石修先生のところで勉強いたしました。早石先生のお考えというのは自然を観察しろと。で、自分自身の実験結果あるいは臨床の経験から見つかったものというのは非常にオリジナルなものであって、文献を読むのも重要だけども本当のオリジナリティーというのはそういう自分自身の経験の中にあるということを非常に強調されていた先生です（10）。

で、カロリンスカ研究所で師事したサミュエルソン博士は、プロスタグランジンやロイコトリエンの構

造同定でノーベル賞をもらった方ですけども、新しいテクニックがないと新しいディスカバリーはないというのをずっと言われていた方です。

早石先生は今から5年ほど前に 95 歳でお亡くなりになりましたが、京都大学の成宮先生と山本先生と私と3人で追悼文を 2016 年の雑誌に出しております（11）。これには日本の戦後の歴史と、特に生化学の歴史というのがよく書かれていますので機会があったらお読みいただければというふうに思います。

早石先生以外にも糖脂質、あるいはリン脂質、それから肺のサーファクタントに関する研究、あるいはスタチンの遠藤先生とか、先ほどのSphingolipid、FTY720 という多発性硬化症のお薬は、藤多先生、台糖、吉富の、このF、T、Yからできたものですが、こういうお仕事もありますし、西塚先生とか竹縄先生のようなホスファチジルイノシトールの代謝改善に関するパイオニア的なお仕事がたくさんございます（12）。

その中で私が特に強調したいのは、岩手医科大学の小児科の、のちに教授になられたのですが、藤原哲郎先生が秋田大学の小児科の助教授であったころに、1979 年に、低出生体重児に対してサーファクタントを補充するという治療を世界で初めて行った御仕事です。ウシのサーファクタント脂質を使って行ったわけです。これによって今、世界中で 30 万人以上のいわゆる未熟児あるいは低出生体重児というものが救われているということを、意外と知られていないことですので強調しておきたいと思います（13）。

こういうような脂質全般の歴史あるいは研究というものがございますが、脂質メディエーターに関する研究について最初にお話ししますと、脂質メディエーターというのは脂肪酸に由来するプロスタグランジン、ロイコトリエンというようなもの、またはリン脂質性の 2- アラキドノイルグリセロールと、これはカンナビノイドの内因性リガンドですが、あとは血小板活性化因子とか、リゾホスファチジン酸、それからスフィンゴシン 1- リン酸であるとか、胆汁酸、オキシコレステロールと、こういった構造によって幾つかのものに分類することができます（15）。

それでこれらは膜のリン脂質が前駆体となっていろいろつくられるもので、全部で 200 種類ぐらいのものがあるというふうにいわれています。私たち自身がだいたい 150 ぐらいの脂質メディエーターを 40 分間程度で一斉定量するというシステムを開発いたしまして、これは現在、日本あるいは世界でも使われている方法です（16，17）。

脂質メディエーターの性質というのは今申しましたように 200 種類以上存在すると。酵素によって産生され、膜にいる不活性のプリカーサーからつくられると、用事に調整されること。そして多くはGタンパク質共役型受容体に作用し、作用が終わるとあっという間に不活性化されという性質を持っています。半減期が短い点でホルモンとは異なります（18）。

こういった脂質性のメディエーターがどのように細胞膜の受容体に作用するかというのは、これは謎だったのですが、もうこれはだいぶ前ですが、私たちが 1991 年に最初に血小板活性化因子受容体 Platelet-activating factor receptor を、アフリカツメガエルの卵母細胞の発現系とを使うことによってクローニングしました。それでやはり脂質のメディエーターもアミンとかペプチドと同じように、7 回膜貫通する受容体であるということを明らかにしたというのは、これが生理活性脂質受容体の世界で最初の報告になります（19）。

私どもはまたロイコトリエンの受容体もクローニングいたしまして、HL-60 という細胞にレチノイン酸を掛けると細胞が分化していきますけど、そのとき上がってくるm RNA があるわけです。で、ロイコトリエンの受容体もこれによって発現が増えてくるということが分かっていましたので、レチノイン酸を掛けないライブラリーとレチノイン酸で刺激した HL-60 のライブラリーで、この間の差のメッセンジャーを取っていくという方法で PCR でクローニン

グしてロイコトリエンの受容体をクローニングした。これ、cDNA サブトラクションと申しますけど、このような方法でクローニングしてきたということがございます（20）。

現在、この赤丸で描いたように、だいたい 20 種類を超える Lipid の GPCR というのが同定されていまして、私どもが同定したのはこの矢印で描いたものですし、京都大学の成宮先生はプロスタノイドの受容体をクローニングされ、東北大学の青木先生もリゾリン脂質の受容体を単離されました。日本人研究者の貢献が大きい分野です（21）

このように分子が取れると最初に何をやるかというと、まずトランスジェニックマウスの作製です。野生型と比べて、気管支が強く収縮しているというのがお分かりになると思いますし、皮膚にこのような色素沈着が起こると、これは野生型でこちらがトランスジェニックですが、これを放置しておくと、このようにメラノーマ様の腫瘍になるということを見つけました。これは 97 年の報告ですが、最近ヒトにおいても色素沈着あるいはその一部がメラノーマになっていく過程にこの血小板活性化因子が関与しているということで注目、見直しされているということがございます（22）。

それからもう1つの方法は、PAF の受容体をノックアウトしてみると、○が野生型ですが、このように気道の過敏性というものがノックアウトでは●の様に著明に減弱します。野生型ではこのように気道が収縮して全体に肥厚しているのも見えるわけですが、ノックアウトではこれが軽微であるというようなことが分かってきたわけであります（23）。PAF 受容体の欠損マウスを解析しますと、アレルギーとかアナフィラキシー反応から守られている、それから誤嚥性肺炎による ARDS から守られるとか、あるいは Bacterial infection からそれを防御する作用があるとか、骨粗鬆症を守るというような、これはあくまでマウスの実験ですが、このようなことが分かってまいりました（24）。

で、大変うれしいことなのですが、私どもは8つ以上の国内外の研究所に私たちの取ったクローンを配布し、受容体を発現した細胞を配るということでスクリーニングのシステムを提供しました。スペインの会社と日本の会社が共同で新たな PAF 受容体拮抗薬を開発されまして、これは現在、抗アレルギー薬として世界 80 以上の国で使用されています。特定の企業と組んだわけではないのですが、いろいろな企業と協力してこのようなものが出るというのは、結果的に非常にうれしいことであります。

最近、中国人研究者により、PAF 受容体の結晶構造が明らかにされました。この受容体というのは、これは膜の中に受容体が埋まっているところですが、PAF のような脂溶性リガンドというのは膜の中に溶け込んで、その横の穴から入っていくと推定されています。高次構造が分かったということで、さらに良い拮抗薬が作られることを期待しています（25）。

私どもはロイコトリエンの受容体も高次構造を、これは理研のグループと協力しまして、インバースアゴニストと結合した状態という構造を解明することができました（25、26）。これによって今後、このロイコトリエンの拮抗剤というものができていくのではないかというふうに期待しているわけです。

今まで話したのは、こういった脂質メディエーターの話なのですが、この脂質メディエーター合成のきっかけはホスホリパーゼ A2 という酵素です（27、28）。シクロオキシゲナーゼを抑えるのが NSAIDs であって、アラキドン酸からリポキシゲナーゼ、ロイコトリエンを抑える薬の一つが抗喘息薬となっています。ホスホリパーゼ A2 を抑えることができれば、いろいろなメディエーターを全て抑えることができるのではないか。

つまり、アラキドン酸が出るというのを、根元で抑えるというのがよいのではないかというふうに次に考えまして、そのホスホリパーゼ A2 を欠損したマウスをつくってみました。酵素の構造については（29）、今日は省略しますが、この欠損マウスを解析しますと、ぜんそくが軽減するとか、ARDS が

軽いであるとか、肺の線維化が防げるであるとか、あるいは血栓から守られます。それから関節リウマチのモデルが非常に軽減するであるとか、骨吸収、さまざまなフェノタイプが出まして、アレルギー反応も抑えられることがマウスの実験から分かりました（30）。

これらは、多くはこのホスホリパーゼ A2 の下流にある、リピッドメディエーターができないことによるものであるということが分かりましたので、cPLA2αという酵素の阻害剤のスクリーニングを、企業と一緒に進めました。残念ながら 12 年間、共同研究をしたのですが、うまくいきませんでした。

非常に良い PK と PD を持ち、経口薬、関節リウマチとか気管支ぜんそく、骨粗鬆症、こういうものを対象にフェーズ2~3までいったのですが、残念ながら非劣性というものを示すことができなかったということであります。しかし、これは副作用も少ないお薬ですので、今、SARS-CoV に関連した ARDS とか、あるいは血栓に使えないかという検討を開始しているところであります。

最後に膜のリン脂質のお話をもう少しさせていただきます（31、32）。今日はメディエーターの話をして、ホスホリパーゼ A2 の話をしたのですが、その前に、膜にこのようにアラキドン酸は、リン脂質に組み込まれているわけです。2003 年っていうのは、私が東大を退職するちょうど 10 年前なのですが、また、同時にヒューマンゲノムが明らかになった年ですが、これからの研究で何をするか、残りの 10 年間、何の研究をするのかというのを考えたときに、アラキドン酸がなんで、この膜の、グリセロールの第2位に存在するのかと、根本的なことが実は分かっていないということに気付きまして、膜の多様性というのはどのようにできるのかという研究を開始したわけです（33）。

それには同時にリピドミクス、こういった技術が必要ですので、小野薬品と島津製作所に協力いたしまして、アジアで最初のメタボローム講座というのを東大につくりまして、スタートしたわけです。

簡単に申しますと、膜というのは両親媒性を持つリン脂質からできておりまして、水溶性の、このピンクの部分が外側にあり、脂溶性の部分が内側にあって、これがミセルという状態で、これを少し置いておきますとリポソームという形になり、外側と内側が水溶性で、中がこのように、脂肪酸による疎水結合がなっているという、こういう脂質の二重膜ができるわけです。このリポソームっていうのは考えてみると細胞の原形なわけで、私が脂質は生命の源であると常に言っているのはこういった理由なわけです（34）。

ところが、この1つのグリセロリン脂質というものを取ってみますと、グリセロールの骨格の1位は飽和脂肪酸ですね。固い脂肪酸、あるいは二重結合が1個のこういったものだけども、2位にはアラキドン酸とか DHA とかいう多価不飽和脂肪酸があるって、こういう非対称性を持っているわけです（35）。実際、質量分析で調べますと、このように多数のリン脂質が存在するということが分かります。

どのようにして、このような膜の多様性と非対称性ができるのかと。それが How でありまして、だからなんなのだと。つまりその生物学的な意味は何なのかという研究に入っていったわけです（37）。

これを話すとかなり時間が掛かりますが、Kennedy という方が最初に経路を見つけまして（38）、そのあと、Lands という人が一度できた膜のリン脂質は Lands Cycle というサイクルを通して、任意に不飽和脂肪酸がどんどん蓄積されていくのだということを 1960 年に提唱されたんですね（39）。しかし、その分子実態というのはごく最近まで明らかになっておりませんでした。私どもが 2003 年に、そういう方針転換の決意をしてから、この 10 年ちょっと、全部で約 10 個の遺伝子、膜の多様性をつくるのに重要な遺伝子というものを見つけることができました（40）。

この中で3つだけお話ししたいと思うのですが、LPCAT1 という酵素は、パルミチン酸などの飽和脂肪酸を入れるもので、これは肺のサーファクタン

トをつくるのに重要でありますし、網膜の生成に必要ですし、最近、腫瘍形成に重要であるということが分かってまいりました。これを単離したときは想像もしていなかったことです。

LPCAT3というのは、アラキドン酸膜をつくるのに重要な酵素です。それからこのLPAAT3、この細かい言葉はあとでゆっくり見ていただきたいと思うのですが、DHAを含む膜をつくるのに必要であると。それぞれ、これらの酵素をノックアウトすればどうなるか。

LPCAT1というのは、さっき言いましたように、2型肺胞上皮細胞に多くあって、肺のサーファクタントを、この肺胞内に放出するのに非常に重要な働きをしているわけです（45）。しかし、まったく意外なことに、このLPCAT1というのが、これががんの組織で非常に多く発現していると。これは各種のがんで同じようにLPCAT1というのは最も多く発現している遺伝子であって、例えば肺がんで見てみますと、LPCAT1の発現が弱い人と強い人とを見ると生存期間というのは明らかに違う。これは肺だけではなく、それ以外のがんでも同様です。それは膜の固さというものが膜の増殖にすごく重要である。飽和脂肪酸の多い膜というのは固くて、それは細胞の増殖にとっては非常に有利であるという考えによるわけです（47）。

非常にびっくりしたことに、この最近の3年間で100を越える論文がLPCAT1と、がんの関係で出ております。私たちはサーファクタントをつくるものとして見つけたものなのですが、これがこのように別の人たちによって発展してきているというのは大変うれしいことでありまして、LPCAT1の阻害剤というものは、今いろんなところで開発が進められ、私どもも開発を進めているところです（46-48）。

LPCAT3というのは、アラキドン酸を含む膜のリン脂質をつくるのに重要であると。これは、LPCAT3を欠損したマウスをつくりますと、ほとんどが新生仔で死亡しまうことが分かりました。生まれた直後は普通なのですが、2日ぐらいすると、もうこのように脱水というか栄養不良で小さくなっている。血中のグルコースを調べますと、このようにノックアウトは低いのですが、インスリンも低い。つまりインスリンが高いためではなくて栄養不良であると考えられます。実際、小腸の組織を見てみますと、野生型と比べてノックアウトはこのように変性が起きているのが見えていると思います（50，51）。

これをオイルレッドOで染色しますと、トリグリセリドが大量にたまっています。これは電子顕微鏡でも確認されて、トリグリセリドが脂肪球としてこのようにたくさんたまりますと、ミトコンドリア障害も起こしまして、ATPとかGTPができないと。絨毛というものが、これは正常組織ですが、ノックアウトではできなくなって、栄養不良で死んでいってしまうことが分かりました（52，53）。

このとき、プロスタグランジンの産生にはまったく影響がないということが分かりました（54）。つまり、まったく私どもは予想していなかったのですが、アラキドン酸を含む膜というのは、リポタンパクの合成に必要であると。これは、それまで生理活性脂質を研究していたことでは分からない発見でありました。

最後に、ほんのちょっとDHAの話をしますが、時間が押していますので実際のスライドは簡単に流したいと思うのですが。網膜に異常が見られまして、また、精子の形も明らかな異常が見られております。

DHAというのは、精子形成にとって非常に重要であると。それから視細胞の成熟にも重要である。また、データは示しませんが、脳発達にも重要であることが分かりました。こういう予想外のことが分かってきたということであります（57-61）。

最後にまとめますと、私の場合は、まず分子を見つけて、その分子をノックアウトして、そのフェノタイプからインヒビターとか、あるいはアクティベーターを探していくと。そのとき、Highthroughputなアッセイを探したり、3Dの構造の情報を参考にしていくということで薬を探していくという、こういう方法であります（62，63）。

そういうような自分の好奇心で、分子に基づい

て進めていった研究（TR）が私の研究ですが、逆に患者さん、あるいはヒトからスタートするリバーストランスレーショナルなリサーチというものがありますと。代表的なものは、ドラッグのリポジショニング。もともとはチフス患者の治療に使うサルファ剤が低血糖を起こすということをきっかけに、SU 剤が糖尿病の薬になったということもありますし、これは渡邉裕司先生などが関与していますが、もともとは狭心症のお薬としてつくられたものが、ED の治療とか、あるいは肺高血圧症の治療に使われるということがありますし、sGLT2 inhibitors の仕事などは私がわざわざご説明するまでもないと思います（64）。

また、私が AMED の支援を受けて進めておりました、GAPFREE というプロジェクトは（65）、まず患者さんの、さまざまなマルチオミクスからターゲットを絞っていく、あるいは薬を見つけていくという逆のアプローチでありまして、これは中外製薬、小野、エーザイ、第一三共、AstellasPharma、協和キリンと、ナショナルセンターがパートナーを組みまして、Omics Center で解析するという、産学官の垣根をなくすというマッチングファンドで生んだ例でございます。

これが最後にスライドになりますが、臨床研究については、私はほんの一部しか知らなくて、ターゲットを見つけて、そこから阻害剤を見つけるというようなことで患者に向かっていくという方法を進めていますが、患者さんを観察する中から新たな薬の薬効を見つけたり、あるいはメカニズムを見つけていくと。ターゲットにいって、また新たな薬を見つけるとrTR も重要と思います。臨床研究というのは、このように常に循環しているものであるというふうに考えております（66）。

最後に私どもの研究室以外に、いろいろご指導いただいた諸先生方に御礼を申し上げます（68）。皆さまのご清聴に感謝いたします。どうもありがとうございました。

2021/3/4-5 革新的医療技術創出拠点成果報告会

脂質研究の魅力
―基礎研究から創薬へ―

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

Takao Shimizu, MD, Ph.D
National Center for Global Health and Medicine
The University of Tokyo
Institute of Microbial Chemistry

1

COI and Grants

- NCGM
  Ono Pharm., Maruha-Nichiro, Hisamitsu, Eisai
- U-Tokyo
  Shimadzu Co. Ltd.
- Government; NCGM-Grant, AMED-Gapfree (TS), AMED-CREST, P-CREAT (HS), and
  AMED Prime (KY), Kakenhi from JSPS

2

NCGM

IMC

天然物、有機合成、構造生物、薬物動態

U-Tokyo

リピドミクス
臨床オミクス

3

Labo members

2017.4

Lipidomics at U-Tokyo

National Center for Global Health and Medicine

4

Products of IMC

	物質	用途	発見	発売	生産菌、製法
1.	カナマイシン	抗菌化学療法剤	1957	1958	*Streptomyces kanamyceticus*
2.	ベカナマイシン	抗菌化学療法剤	1957	1969	*Streptomyces kanamyceticus*
3.	ブレオマイシン	制がん化学療法剤	1965	1969	*Streptomyces verticillus*
4.	カスガマイシン	抗いもち病農薬	1965	1970	*Streptomyces kasugaensis* M-338
5	ジョサマイシン	抗菌化学療法剤	1967	1970	*Streptomyces narbonensis* var. josamyceticus A204-P/2
6.	ジベカシン	抗菌化学療法剤	1971	1975	Bekanamycinより化学合成
7.	ペプレオマイシン	制がん化学療法剤	1978	1981	前駆体添加により*Streptomyces verticillus* が生産
8.	アクラシノマイシン	制がん化学療法剤	1975	1982	*Streptomyces galilaeus*
9.	ウベニミクス	制がん化学療法剤	1976	1987	*Streptomyces oliboreticuli* MD976-C7
10.	ピラルビシン	制がん化学療法剤	1979	1988	Daunorubicinより化学合成
11.	アイブロシン	抗菌化学療法剤	1979	1988	Tylosinより化学合成
12.	アルベカシン	抗菌化学療法剤	1973	1990	Bekanamycinより化学合成
13.	グスペリムス	免疫抑制剤	1982	1990	*Bacillus laterosporus*
14.	チルジピロシン	抗菌動物薬	2005	2011	Tylosinより化学合成

2014.4. 現在

Hamao Umezawa

5

	物質	用途	発見
1.	ロイペプチン	セリン-システインプロテアー阻害剤	1957
2.	ペプスタチン	アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤	1957
3.	キモスタチン	セリン-システインプロテアー阻害剤	1965
4.	アンチパイン	セリン-システインプロテアー阻害剤	1965
5	フォスフォラミドン	金属プロテアーゼ阻害剤	1967
6.	エラスタチナール	セリン-システインプロテアー阻害剤	1971
7.	アマスタチン	アミノペプチダーゼ阻害剤	1978
8.	エベラクトン	アミノペプチダーゼ阻害剤	1975
9.	アルファメニン	アミノペプチダーゼ阻害剤	1976
10.	ジプロチン	ジペプチジルアミノペプチダーゼ阻害剤	1979
11.	アクチノニン	アミノペプチダーゼ阻害剤	1979
12.	フォロキシミチン	ジペプチジルアミノペプチダーゼ阻害剤	1973
13.	ロイヒスチン	アミノペプチダーゼ阻害剤	1982
14.	ヘリキノマイシン	DNA ヘリカーゼ阻害剤	1996
15.	サイトスタチン	PP2A阻害剤	1994
16.	ルブラトキシン A	PP2A阻害剤	2010 (活性発見)

2014.4. 現在

6

Agenda of my talk

- General Introduction
- Bioactive lipids (Lipid mediators)
- Membrane lipids

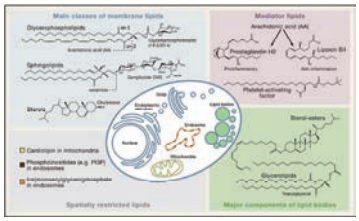
7

Agenda of my talk

- General Introduction
- Bioactive lipids (Lipid mediators)
- Membrane lipids

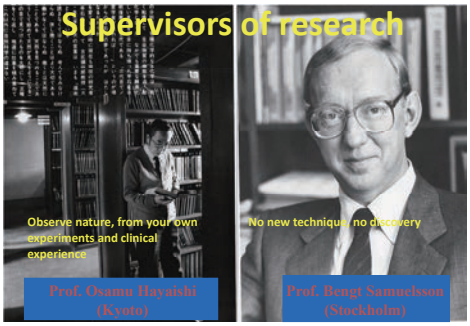
8

Three major functions of lipids



From Wenk, MR *Cell*, 2010

9



10

Journal Lipid Res. April, 2016

tribute

In Memoriam: Osamu Hayaishi (1920-2015)

11

Japanese pioneers in lipid research

- Membrane lipids : Glycolipids (Yamakawa, Hakomori); Phospholipids (Nojima, Inoue, Numa)
- Bioactive lipids : Prostaglandins (Hayaishi, Yamamoto, Ono Pharmaceutical.)
- Pulmonary surfactant : Replacement therapy for low body-weight babies (Fujiwara)
- Cholesterol : Statin（Endo, Sankyo Pharmaceutical)
- Sphingolipid: FTY-720 (Fujita, Taito, Yoshitomi)
- PI turnover : PKC（Nishizuka); PIP (Takenawa)

12

300,000 low birth-weight infants are rescued by surfactant replenishment world-wide every year

Prof. Tetsuo Fujiwara
Dept. Pediatrics,
Iwate Medical School

First clinical trial in 1979 at
Akita Medical University

13

Agenda of my talk

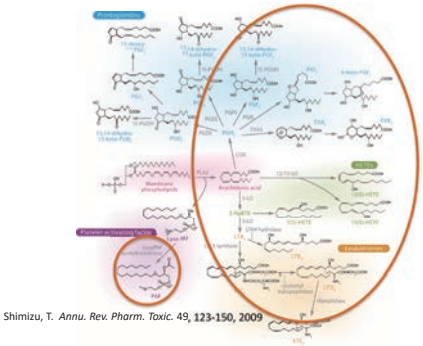
- General Introduction
- Bioactive lipids (Lipid mediators)
- Membrane lipids

14

Classification of lipid mediators

- **Fatty acids**; Prostaglandins, leukotrienes, resolvine epoxy-fatty acids
- **Phospholipids**; 2-arachidonoylglycerol, platelet activating factor (PAF), lysophosphatidic acid (LPA)
- **Sphingolipids**; sphingosine 1-phosphate (S1P)
  ceramide derivatives
- **Cholesterol**; bile acid, oxy-cholesterol

15

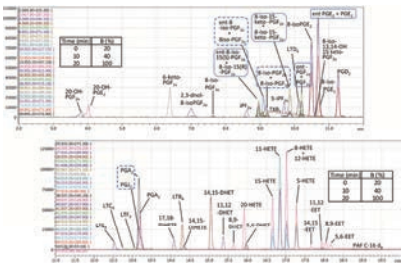


Shimizu, T. *Annu. Rev. Pharm. Toxic.* 49, 123-150, 2009

16

Over 150 eicosanoids measured in 40 min

Yamada et al. *J. Chromatogr.* 995, 74-84, 2015



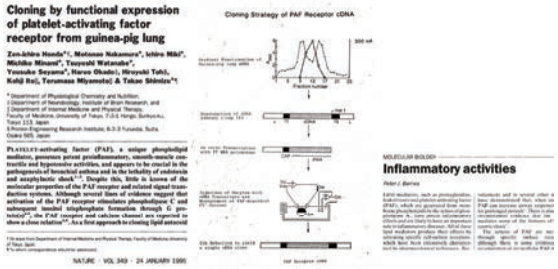
17

General properties of lipid mediators

- More than 200 lipid mediators reported
- Produced enzymically, from precursor lipids stored in membrane.
- Act on G-protein coupled receptors (GPCRs)
- Metabolized rapidly by enzyme reaction (T1/2 about sec to min)

18

Expression cloning of PAF receptor
the 1st example of lipid GPCRs


Cloning by functional expression of platelet-activating factor receptor from guinea-pig lung

Cloning Strategy of PAF Receptor cDNA

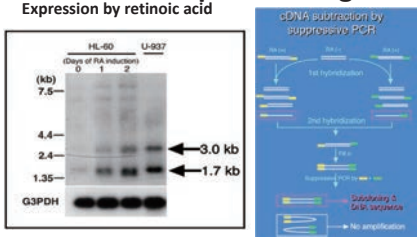
Inflammatory activities

NATURE · VOL 349 · 24 JANUARY 1991

19

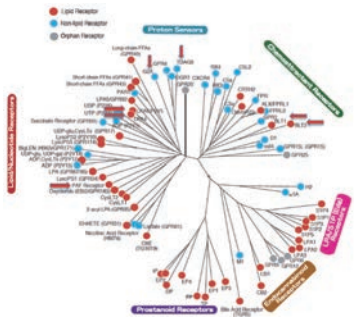
cDNA subtraction for leukotriene receptor cloning

Expression by retinoic acid



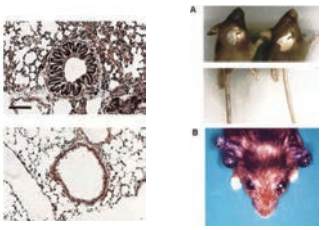
Yokomizo et al., ***Nature*** 1997, ***J. Exp. Med***. 2000, 2003

20



21

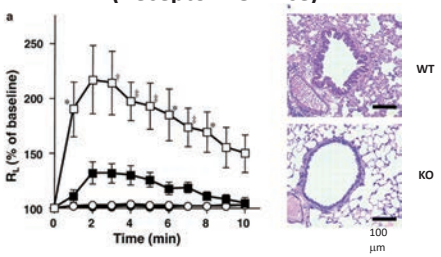
PAF receptor transgenic mice showed bronchial hyperreactivity and melanocytic tumors



Ishii, S. et al. EMBO J. 1997

22

Roles of PAF and PAFR in bronchial asthma (Receptor KO mice)



Ishii, S. et al. *J. Exp. Med.*, 1998; Nagase et al. *J. Clin. Invest*. 2004

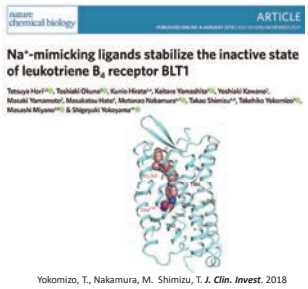
23

Phenotype of PAFR deficient mice

- Impaired allergic and anaphylactic response (***J. Exp. Med,*** 1998***, J. Immunol.*** 2005***; Immunity,*** 2007***; J. Clin. Invest***. 2011***)***
- Protection of ARDS induced by HCl (***J. Clin. Invest***, 1999)
- Improved protection against bacterial infection. (***Amer. J. Physiol***. 2002; ***J. Infect. Dis***. 2004)
- Protection from menopausal osteoporosis.(***J. Clin. Invest***. 2005)

24

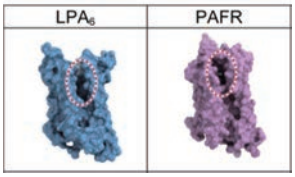
Recent hot topics on GPCRs



Yokomizo, T., Nakamura, M. Shimizu, T. ***J. Clin. Invest***. 2018

25

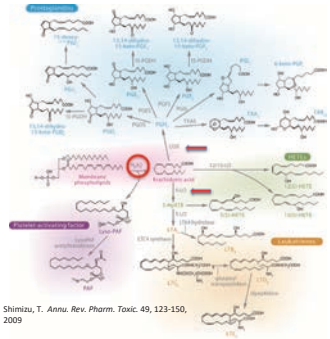
Gap structure between TM4 and 5, suggesting lateral movement for ligands



Taniguchi, R. Et al. *Nature*, 2017 Cao, C et al. *Nature SMB*.2018

Taniguchi, R Archiv. Protein Sci, 2019

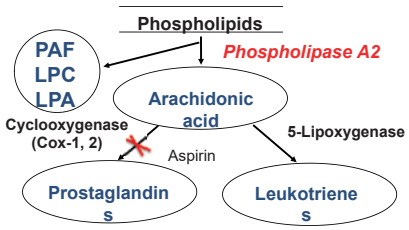
26



Shimizu, T. *Annu. Rev. Pharm. Toxic.* 49, 123-150, 2009

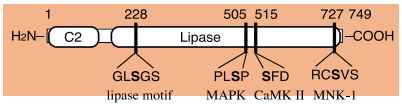
27

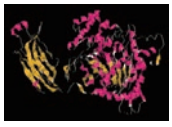
Phospholipase A_2 is a key molecule to produce lipid mediators



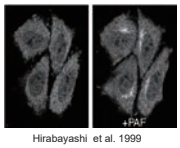
28

Structure and redistribution of cytosolic PLA2α (cPLA2α) by Ca increase





Dessen et al. 1999



Hirabayashi et al. 1999

29

Phenotypes of cPLA$_2$α (-/-) mice

1. Reduced symptom of bronchial asthma (*Nature*,1997).
2. Decreased mortality & symptoms of ARDS (*Nature Immunol*, 2000).
3. Milder symptoms in bleomycin-induced fibrosis (*Nature Med*, 2002)
4. Reduced mortality due to thromboembolism (*J. Exp. Med*, 2002, *Blood* 2009)
5. Marked reduction of collagen-induced arthritis (*J. Exp. Med*, 2003).
6. Milder symptoms in inflammatory bone resorption (*J. Exp. Med*, 2003)
7. Milder symptoms in allergic encephalomyelitis (*J. Exp. Med* 2005, *PNAS*, 2010)
8. Prevention from atherosclerosis (*Amer. J. Physiol*. 2012)
9. Impairment of synaptic plasticity (*PNAS*, 2010)
10. Mast cell activation and allergic response (*Nature Immunol*, 2013)

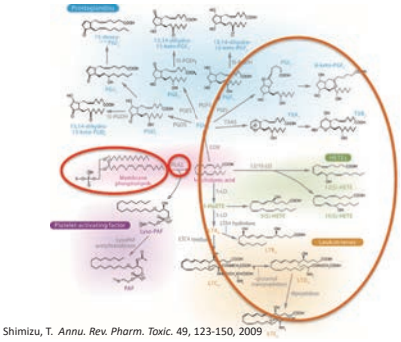
Most of phenotypes are explained by the deficiency of downstream lipid mediators

30

Agenda of my talk

- General Introduction
- Bioactive lipids (Lipid mediators)
- Membrane lipids

31



Shimizu, T. *Annu. Rev. Pharm. Toxic.* 49, 123-150, 2009

32

Turning point in 2003

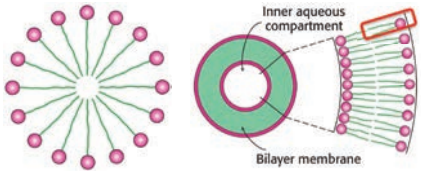
a year of whole human genome was sequenced,
10 years before my retirement

- How C20:4 (arachidonic acid) is located at *sn*-2 position, and how membrane diversity is made?

- Need development of lipidomics of lipid mediators and phospholipids (Ono Pharmaceutical and Shimadzu established metabolome department at U-Tokyo.)

33

Amphipathic properties of glycerophospholipids useful for lipid bilayer

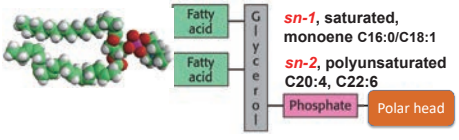


Micelle Liposome

Essential for cell structure in aqueous environments

34

Fatty acyl diversity and asymmetry of glycerophospholipids

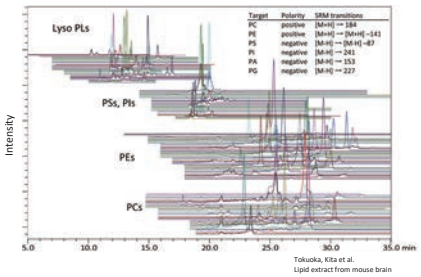


sn-1, saturated, monoene C16:0/C18:1

sn-2, polyunsaturated C20:4, C22:6

35

A typical SRM of brain phospholipids



Tokuoka, Kita et al.
Lipid extract from mouse brain

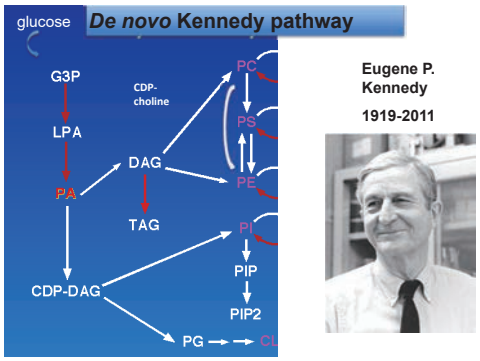
36

Questions

Membrane diversity

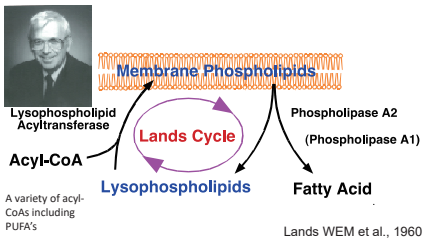
- ***How? Biochemical mechanisms***
- ***So what? Biological consequence***

37



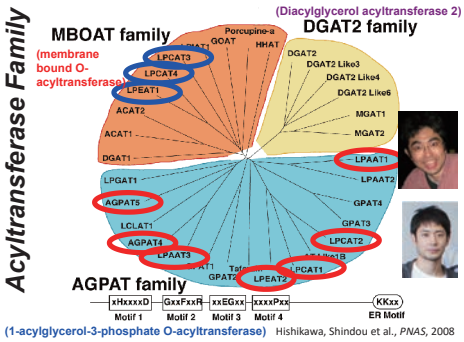
38

Remodeling pathway to make mature membrane



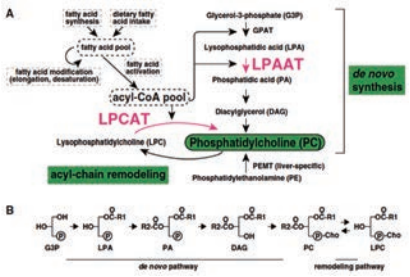
Lands WEM et al., 1960

39



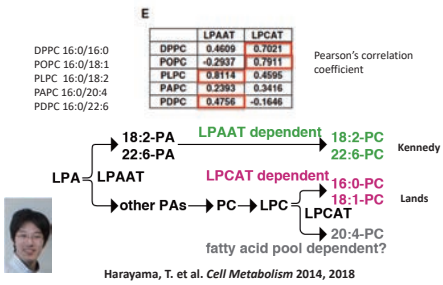
40

2 Steps to determine fatty acid at sn-2 position



41

Correlation constants between PL compositions and enzymes in de novo and remodeling pathways



Harayama, T. et al. *Cell Metabolism* 2014, 2018

42

Properties of each enzyme

- **LPCAT1 produces di-saturated phospholipids**
  for pulmonary surfactant, retina and tumorigenesis
- **LPCAT3 produces arachidonate-rich phospholipids.**
  for triglyceride transport and lipoprotein production
- **LPAAT3 produces DHA-rich phospholipids**
  for maturation of sperm, and retina, and brain functions

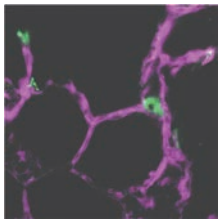
43

Properties of each enzyme

- **LPCAT1 produces di-saturated phospholipids**
  for pulmonary surfactant, retina and tumorigenesis
- **LPCAT3 produces arachidonate-rich phospholipids.**
  for triglyceride transport and lipoprotein production
- **LPAAT3 produces DHA-rich phospholipids**
  for maturation of sperm, and retina, and brain functions

44

Localization of LPCAT1 in alveolar type II cells

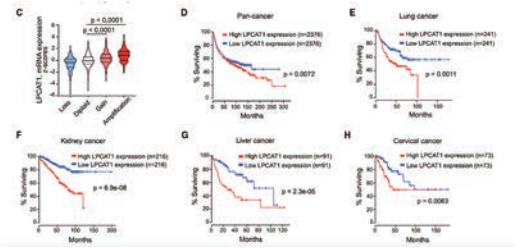


Green: LPCAT1
Magenta: T1alpha

Harayama et al. ***Cell Metabolism***, 2014

45

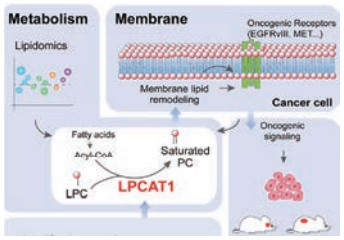
LPCAT1 expression and patient survival



https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.06.014

46

Saturated PL membrane promotes tumor growth



47

LPCAT1 and cancer

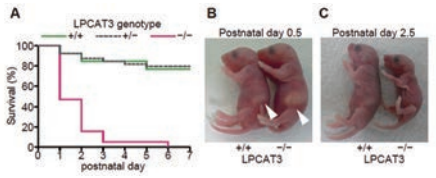
48

Properties of each enzyme

- **LPCAT1 produces di-saturated phospholipids**
  for pulmonary surfactant, retina and tumorigenesis
- **LPCAT3 produces arachidonate-rich phospholipids.**
  for triglyceride transport and lipoprotein production
- **LPAAT3 produces DHA-rich phospholipids**
  for maturation of sperm, and retina, and brain functions

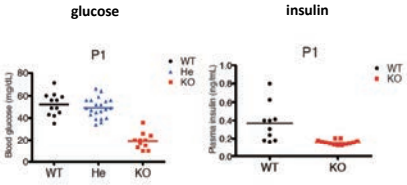
49

LPCAT3 KO mice are neonatally lethal



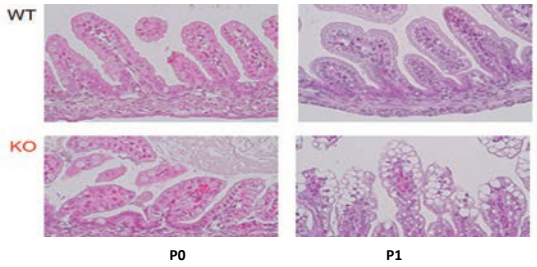
50

Plasma glucose and insulin level



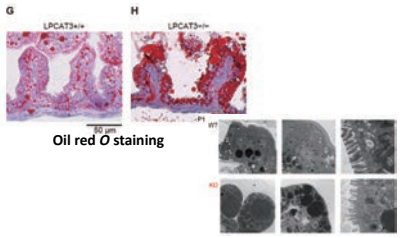
51

Fatty degeneration in intestinal epithelium



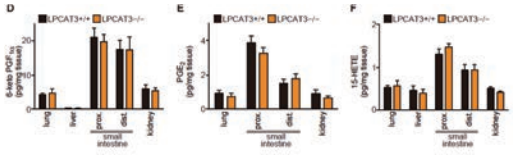
52

Accumulation of TG in KO intestine



53

No change in arachidonate-derived eicosanoid levels in LPCAT3 KO mice

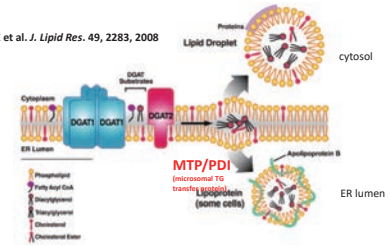


Hashidate et al. ***eLife,*** 2015

54

TG transport from ER membrane

Yen, C-L.E et al. *J. Lipid Res*. 49, 2283, 2008



Ref. Raabe et al. *PNAS*, 1998

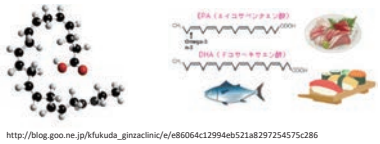
55

Properties of each enzyme

- **LPCAT1 produces di-saturated phospholipids**
  for pulmonary surfactant, retina and tumorigenesis
- **LPCAT3 produces arachidonate-rich phospholipids.**
  for triglyceride transport and lipoprotein production
- **LPAAT3 produces DHA-rich phospholipids**
  for maturation of sperm, and retina, and brain functions

56

DHA=docosahexaenoic acid C22:6

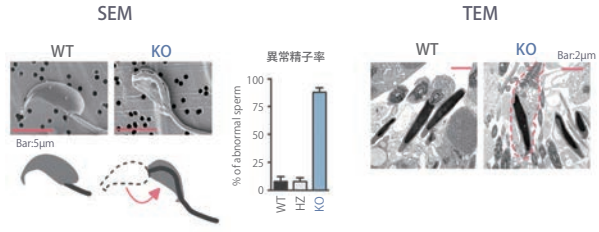


http://blog.goo.ne.jp/kfukuda_ginzaclinic/e/e86064c12994eb521a829725457 5c286

ω3 essential fatty acid, rich in testis, brain, retina, heart, muscle
About 60% Japanese have lower FADS1 (Δ5-desaturase) activity (Nakayama et al. ***Human Genet,*** 2010)

57

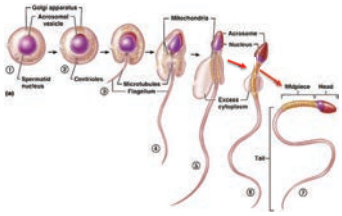
AGPAT3欠損マウスの表現型（精巣）



Iizuka-Hishikawa et al. (2017) J. Biol. Chem.

58

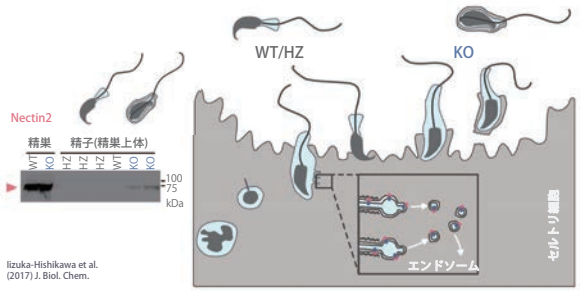
Spermiogenesis



Normal development of sperm, except for the final step of spermiogenesis; efficient removal of cytoplasm (from step 5 to 7)

59

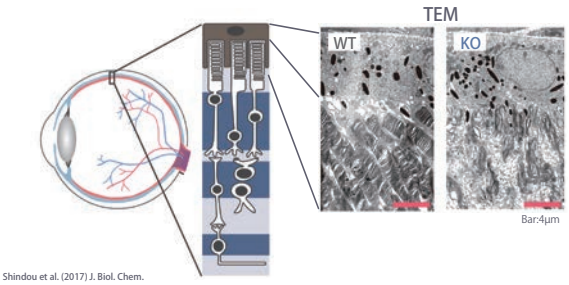
AGPAT3欠損マウスの表現型（精巣）



Iizuka-Hishikawa et al. (2017) J. Biol. Chem.

60

AGPAT3欠損マウスの表現型（網膜）



Shindou et al. (2017) J. Biol. Chem.

61

A strategy for drug development (TS case)

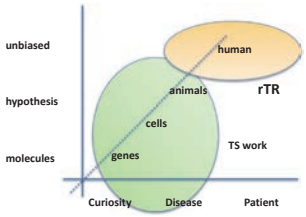
Discovery of molecule
KO or TG mouse analyses
Inhibitor/activator screening

High throughput assay

3D structure information

62

Multi-dimensions of medical researches



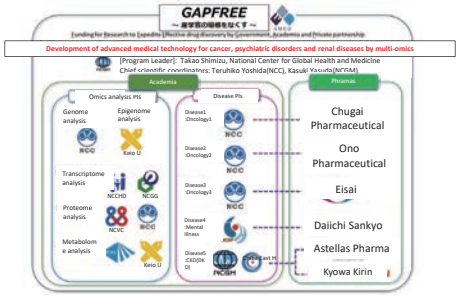
63

Drug repositioning, an example of rTR

- *Sildenafil*: Originally developed for angina pectoris, but currently used for ED treatment (Careful observation of adverse or unexpected effects of drug used for human)
- *sGlut2 inhibitors*: effective not only for diabetes, but chronic kidney disease
- *Sulfonyl urea*, originally used for typhoid fever, but many worriers suffered from hypoglycemia-induced syncope

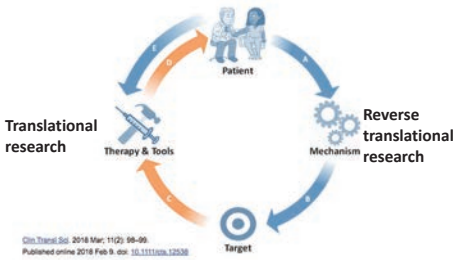
64

Multiomics for drug discovery



65

Clinical researches in circulation



66

Blockbusters originated from lipid biology

- **Aspirin**; pain reliefer, anti-fever, anti-inflammation
  Phenotypic screening, target identified later
- **Celecoxib**; anti-inflammatory with less GI ulcers
  Molecule oriented, selectivity between Cox-1 and 2
- **Statin**; lowering LDL cholesterol levels
  Phenotypic screening, target identified later
- **Fingolimod**; for multiple sclerosis and autoimmune disorders, molecule oriented

67

Acknowledgment

- **M. Mishina (Ritsumeikan U.)**
- **K. Sakimura (Niigata U.)**
- **T. Sasaki, J. Sasaki, H. Nakanishi (Akita U.)**
- **H. Koso and S. Watanabe (IMSUT)**
- **K. Takubo, H. Okamura, M. Goto (NCGM)**

68

革新的医療技術
創出拠点からの報告３

静脈麻酔薬自動調節ソフトウェアの開発
－プロポフォール、レミフェンタニル及びロクロニウムを
使用して全身麻酔を受ける患者を対象とした
静脈麻酔薬自動調節ソフトウェア(ROP-CT) と
手動との非劣性無作為化比較試験－

動く腫瘍の形を正確にとらえて治療が可能な
陽子線治療システムの開発と薬事承認取得

難治性耳管開放症に対するシリコン製耳管ピンの
薬事承認･保険医療化

革新的医療技術創出拠点からの報告３

静脈麻酔薬自動調節ソフトウェアの開発 －プロポフォール、レミフェンタニル及びロクロニウムを使用して全身麻酔を受ける患者を対象とした静脈麻酔薬自動調節ソフトウェア（ROP-CT）と手動との非劣性無作為化比較試験－

重見 研司
福井大学学術研究院医学系部門医学領域器官制御医学講座麻酔蘇生学分野 教授

略歴

1984 年　京都府立医大卒業
1988 年　京都府立医大大学院修了
1988 年　京都府立与謝の海病院麻酔科
1990 年　米国ジョンズ・ホプキンス大医学部生体医用工学
1993 年　京都府立医大助教
1996 年　京都府立医大講師
1998 年　愛知県心身障害者コロニー中央病院麻酔科
2006 年　福井大学医学部教授
専門領域：麻酔科学

講演概要

ロボット麻酔システムは、フィードバック機構を用い、脳波から得られるバイスペクトラルインデックス（BIS 値）と、筋弛緩モニタから得られる単収縮高（%T1）または四連反応数（TOFC）を一定に保つ医療機器である。具体的には、プロポフォール、レミフェンタニル、ロクロニウムを、パソコンで制御されたシリンジポンプで自動投与する。鎮痛薬の投与量は、BIS 値を 45 に保つための鎮静薬濃度が安定するようなバランスに基づいて時々刻々と設定される。麻酔管理目標と機器の特性を熟知した麻酔科医が、自動血圧計や人工呼吸器を活用するように、予め定められた麻酔状態を保つ動作を代行する。今回、多施設において、120 症例を無作為に麻酔科医による麻酔と本システムによる麻酔の 2 群に割り付け、このシステムの非劣勢を示す臨床試験を終了し、このシステムが臨床的に有用であることが示された。今後、これをもとに、このシステムが広く一般的に普及するように製品化する予定である。このシステムを利用することで、麻酔薬の投与において、過不足のない薬剤の適正使用が促進され、麻酔科医は、長時間の単純な繰り返しや常に緊張した看視業務から解放され、複雑・繊細な手技に集中でき、重症症例や特別な配慮が必要な症例への対応にも時間を充分に割け、何より総じてヒューマンエラーが予防されることから、麻酔の安全性も麻酔科医の業務効率も向上することが期待できる。

議事概要

福井大学の麻酔科の重見でございます。この度はAMEDの医療機器開発推進研究事業に採択されたロボット麻酔システムの研究開発の成果を発表する機会をいただき、誠にありがとうございます。2018年度に採択され、3年計画で研究開発を進めてまいりました。昨年、治験を済ませ、この3月に報告書を提出いたします。今回その成果を報告いたしたいと思います。

ロボット麻酔システムといいますと、人の形をしたロボットが麻酔科医の代わりに麻酔をするイメージをお持ちかもしれませんが、このロボット麻酔システムとは静脈麻酔薬を自動的に投与する装置です。ですから、静脈麻酔薬自動調節ソフトウェアの開発でございます。

副題といたしまして「プロポフォール、レミフェンタニル及びロクロニウムを使用して全身麻酔を受ける患者を対象とした静脈麻酔薬自動調節ソフトウェア（ROP-CT）と手動との非劣性無作為化比較試験」です。福井大学と国立国際医療研究センター病院、麻酔科の長田理先生、それから日本光電とで共同研究いたしました。

一般的な手術の際に麻酔科医が行っている業務内容を時間を追って表示いたしました。手術室に患者さんが入室されますと、モニタリングや投薬の準備をした上で麻酔の導入をいたします。その後、気管挿管をして人工呼吸管理とし、またさまざまなチューブ類を挿入して外科医の執刀開始を待ちます。

実際に執刀が開始されたあとは、患者さんの循環動態ができるだけ安定するように輸液や循環作動薬を調節して行ってまいります。この間、絶え間なく患者さんの状態をモニターして、実際に自分の目で見るということで不測の事態に備えます。手術終了後、覚醒、抜管、そして患者さんの退室と続いてまいります。

長時間にわたる手術中のこれらの業務をミスなく行っていくために、麻酔科医は継続的に高度な緊張状態を保つことを強いられ、うっかりすることやヒューマンエラーを起こさないように常に緊張しております。今回、開発するロボット麻酔システムによって鎮静薬、鎮痛薬、筋弛緩薬の導入と維持が自動化されます。それによって患者さんの全身状態の監視に注意力を注ぐことができるようになって、麻酔科医の省力化だけでなく麻酔全体の安全性に寄与することが可能となります。

このロボット麻酔システムの臨床的意義ですが、今申し上げましたように医療安全性が向上して、麻酔科医の業務負担、これが軽減されます。そして適正量の薬が使用されますから医療経済へも貢献しますし、全身麻酔、どこでも同じように麻酔ができるようになる均霑化が進められるということでございます。

医療安全の向上ということをもう少し詳しく説明申し上げますと、ヒューマンエラーが少なくなるということで、ついうっかり思い違いをしたり、思い込みをしたり、聞き間違いをしたり見間違いをするといったようなことがなくなります。つまりコミュニケーションの行き違いをなくしますし、機械ですから、常に迅速に反応するということが確保されます。その際に投与量は間違わないし、計算も間違いません。そして長時間にわたって食事やトイレ、休憩は要りませんし、その日が休日だとか、夜間だとかいうようなことも関係なく麻酔をすることができるようになります。

麻酔科医の業務負担の軽減に関しましては、今申し上げましたように長時間、単調で緊張が必要な作業をこの機械が代行してくれます。そして麻酔科医は人でなくてはできないこと、これをより多くの時間、力を注ぐことができるようになります。そして適切な、過不足のない薬剤量で麻酔をすることができますし、全身麻酔の均霑化、どこでも適切に薬剤を使用していつでも麻酔ができるようになります。

機器の概要をお示しいたしました。麻酔器に装備されている生体情報モニター、これに加えてロボット麻酔システムとしまして、パソコンに制御されたシリンジポンプを3台、これを装備して行います。

データの流れと制御経路をお示しします。患者さんから得られた鎮静度や筋弛緩状態、これをモニターしまして、その状態をパソコンに送ります。そしてパソコンはそれを基に適切な量の鎮静剤、鎮痛薬、それから筋弛緩薬の量を計算し、シリンジポンプを制御します。

シリンジポンプは薬を患者さんに投与し、それに反応した患者さんの状態をまたモニターでフィードバックすることによって、麻酔薬を至適濃度に自動的に調節します。そのシリンジポンプの稼働状況も常にパソコンで監視していますから、添付文書、薬剤にあります添付文書の範囲を超える、そういったことも気を付けて行うことができるようになります。

これが実際にロボット麻酔システムが稼働している状況をお示ししたスライドです。このパソコンの画面をご覧いただきますと、左の上の黄色いグラフ、これは脳波から得られる BIS 値の値が一定に保たれている、45 付近に保たれているのを示しています。黄色のグラフはプロポフォールの血中濃度を計算して示したものです。その下のピンクのグラフは血圧を示したもの、緑のグラフは心拍数を示しています。その下の水色のグラフはレミフェンタニルの血中濃度を予測して計算して示したものです。その下の赤い色の、茶色の色のグラフ、これは筋弛緩薬の血中濃度を示したものです。左下の esTEC と書いてあるS字状のグラフ、これはプロポフォールの濃度と脳波の BIS 値の関係を示す、ドーズ・レスポンス・カーブをS字状で近似して、これがプロポフォールを至適投与量を計算するアルゴリズムの基になっています。その横にあります esMIC と書いてありますのは、レミフェンタニルを投与するためのアルゴリズムの基になっているグラフで、レミフェンタニルとプロポフォールの相互関係を示すグラフでございます。このようにシリンジポンプの示している数値をそのままここに示すと同時に、一番右のカラムには時々刻々と今現在ロボット麻酔システムが稼働している状況を示している様子でございます。

このシステムを利用いたしまして、治験いたしました。その治験の体制といたしましてはこの治験器具提供は日本光電工業株式会社でございます。治験調整医師は福井大学の私と、国立国際医療研究センター病院の長田理先生、2人で行いました。治験の実施機関としましては、福井大学と国立国際医療研究センターに加えまして川崎医科大学、中塚先生。琉球大学、垣花先生。東京慈恵医大、上園先生のご協力を得て治験を行いました。調整事務局としては株式会社の CTD と、それから福井大学の研究支援センターの渡邉先生のお力添えをいただきました。モニタリングやデータマネジメント、統計解析、それから監査に関しましては名古屋大学の大きなお力添えをいただきました。総括報告書作成に関しましてはアクセライズさんのご協力を得ております。

3年間を掛けて、この研究開発を進めてまいりましたが、初年度にはリスクマネジメントやアルゴリズムの精査、システム開発、それから倫理申請やそれから臨床研究を行って、治験のための体制を整えたのが初年度でございました。2年目には、探索的な臨床研究を行ってシステムの概要を決定し、治験用のシステムを実装、つくり上げてということを2年目に行いました。

3年目、最終年度、今年、今年度ですが治験。ちょうどコロナと重なって大変でしたが、自動群と手動群の 60 例ずつ、合計 120 例の治験を行う計画を立てて、それを完了して、統計解析が終了しました。現在、報告書を作成しているところでございます。その治験を行いました 120 例ですが、当初は福井大学、川崎医大さん、琉球大学さん、慈恵医大さん、それぞれ 30 例ずつ、合計 120 例を予定していましたが、コロナがはやりまして、なかなか進めることができませんでした。そこで福井大学で症例を多めに。川崎医科大学さんは予定どおり進めることができましたが、琉球大学には機器の搬入もなかなかできず、やっと6例、実施することができました。

東京の慈恵医大さんもなかなか始めることができ

ませんでしたが、いったん始まると非常に早いスピードで行っていただきまして、17 例やっていただきました。なかなか始まらなかったということで、もう1施設、国立国際医療研究センター、長田先生、もう1人の統括責任者の先生の施設のところもやっていただいてということで、結局 123 例を行うことができました。そのうちの中止症例に関しましては、4例ありました。そのうちの2例は患者さん自身が被験者とすることを中止を希望されました。それから1例に関しましては登録したあと、筋弛緩薬を術中、使用しないでほしいということが明らかになって、この治験の症例から除外いたしました。

それから術中観察期間の中止が1例ありまして、これは自動群であった症例ですが、シリンジポンプにレミフェンタニルとロクロニウムを逆に搭載したということがありまして、これにつきましてはすぐに間違いに気が付いて、被験者、患者さんには健康被害はなかったのですが、これも中止症例としました。

これは人間が、人がシリンジポンプにシリンジを搭載しますので、これをしっかりと搭載しなければ機械としては動かないわけで、正常な働きをしないわけですが、治験機器に起因した中止ではないというふうに評価しております。解析対象症例といたしましては、結局 123 例で 63 例、60 例。安全性の解析対象といたしましては 60 例、60 例。FAS としては 59、60。PPS としては 59、57 という数になっております。

有効性の評価の解析結果でございますが、3要素。鎮静状態、鎮痛状態、それから筋弛緩の状態。これが適正な範囲に収まっていた時間の割合。手術時間に対する適正な状態が保たれた状況が自動調節群では 87.2%。手動群では 65%ということで自動群の非劣性が示されております。この統計のP値に関しましては非劣性マージン5%として、非劣性検定の結果をこのP値に示しております。

それから2要素、鎮静と鎮痛の2要素、これが適正な範囲に保たれた時間の割合。自動群では96%、手動群では 89.9%が両方とも鎮静と鎮痛、両方とも適正な範囲に保たれた時間の割合です。鎮静と筋弛緩状態、これが適正に保たれた時間の割合は自動調節群では 87.5%。手動群が 65%というわけで、これに関しましても自動群は手動群に対して非劣性でございました。

次にそれぞれ鎮静のみ、鎮痛のみ、筋弛緩のみ、これが適正な範囲に保たれた時間の割合についてカウントしてみますと、鎮静のみでは自動調節群が96.4%、手動群は 89.9%でした。鎮痛に関しては自動群が 99.5%、手動群が 99.9%、これに関しては手動群のほうが数値としては大きな値になっておりますが、統計学上、自動群は非劣性であったという結果でございます。筋弛緩の保たれた範囲、時間ですが、これは自動調節群が 90%、手動群は 72%というわけで、自動群の手動群に対する非劣性がこれも示されたというわけでございます。

以上のように、まとめますと、治験症例数、コロナがあって大変でしたが、計画どおりに完遂しました。それから治験実施施設には、当初予定にはありませんでしたが、国立国際医療センター病院を追加して計画どおりに数を達成することができました。

3番目、自動調節群と手動群、これの患者背景については有意差はありませんでした。今回ここで示すことはできていませんが、計画書には細かく全て記載されておりますので、そちらをご参照いただければと思います。有効性の評価につきましては、自動調節群の非劣性が示されました。今回概要だけしか示しておりませんが、細かい統計学上の処理した数値、これは報告書に細かく記載しております。安全性評価につきましても、有害事象がどんなことが生じたかということ、今回、事細かくお示しすることができませんでしたが、概して一般的な麻酔のあとに認められる悪心・嘔吐というのが有名ですが、そういうことはありましたが、特にこの機械を使ったからそれが生じたということは認められませんでした。それも報告書に事細かく記載しました。

今後の予定ですが、シリンジポンプに薬液を搭載する、これは人が行いますから、これがヒューマ

ンエラーを起こさないようにする方策を何か考えなくてはいけないと思います。それから機械はフィードバックシステムで動きますので、人が麻酔をするように先取り麻酔ができません。突然の強い侵襲刺激があったときの対策を考えなくてはいけないと思います。

それから今回の治験は硬膜外麻酔や局所麻酔を併用している麻酔は治験しておりません。実際の麻酔ではそれを併用することも多々ありますから、これを併用した場合のこの機械の、どのように使うかということは今後課題となっております。それからこのシステムを操作する麻酔科医のための良いマニュアルをつくらないといけないと思っております。

以上のようにこの機械は鎮痛、鎮静、筋弛緩のみの調節をしておりまして、血圧、脈拍、輸液量、これについてはなお麻酔科医の関与が必要になっております。これについては、自動化できるところからまたしていきたいなと思っておりますが、これは私の夢ということで、今後の検討ということでございます。

以上、今回の AMED からお力添えをいただいた研究開発についてのご報告、終わりたいと思います。ありがとうございました。

UNIVERSITY OF FUKUI

静脈麻酔薬自動調節ソフトウェアの開発

プロポフォール、レミフェンタニル及びロクロニウムを使用して
全身麻酔を受ける患者を対象とした
静脈麻酔薬自動調節ソフトウェア(ROP-CT)と手動との
非劣性無作為化比較試験

福井大学　重見 研司
国立国際医療研究センター　長田 理

1

ロボット麻酔システムにより期待できるワークフローの変化

患者入室	麻酔導入	麻酔維持	手術終了	覚醒	抜管	退室
✓ 生体モニター装着	・鎮痛薬初回投与	✓ 血圧・脈拍の評価	✓ 麻酔薬の投与終了		✓ 気管・口腔内を吸引	
✓ 静脈カテ挿入	・鎮静薬初回投与	・昇圧薬の投与	✓ 筋弛緩拮抗薬の投与		✓ 気管チューブの抜去	
✓ 全身麻酔の導入	・筋弛緩薬初回投与	・降圧薬の投与	✓ 補助鎮痛薬の投与		✓ 術後状態の看視	
		・鎮痛薬の投与調節			✓ 呼吸状態の評価	
✓ 気管挿管		✓ 鎮静度（脳波）の評価			・再挿管	
✓ 動脈カテ挿入		・鎮静薬の投与調節			✓ 鎮痛状態の評価	
✓ 胃管挿入		✓ 筋弛緩必要性の評価			・鎮痛薬追加投与	
✓ 尿道カテ挿入		・筋弛緩薬の投与調節				
✓ 全身状態の看視		✓ 輸液管理				
		✓ 全身状態の看視				

本システムにより麻酔科医の省力化ができる部分

患者の全身状態の看視に注力できるようになる

2021/2/16　2

2

ロボット麻酔の臨床的意義

1. 医療安全性の向上
2. 麻酔科医の業務負担の軽減
3. 医療経済への貢献
4. 全身麻酔の均霑化

3

ロボット麻酔の臨床的意義

1. 医療安全性の向上（ヒューマンエラーが少ない）

うっかり　思いちがい　思いこみ　聞きまちがい　見まちがい

1）コミュニケーションの齟齬をなくす。
2）常に迅速な反応が確保される。
3）投与量の間違いがない。
4）計算の間違いがない。
5）食事やトイレなど休憩や休日がいらない。

4

ロボット麻酔の臨床的意義

2. 麻酔科医の業務負担の軽減

長時間の単調で緊張が必要な作業を代行する。
麻酔科医は、ヒトでなくてはできない作業ができる。

3. 医療経済への貢献

適切な過不足のない薬剤投与量で麻酔する。

4. 全身麻酔の均霑化

いつでも、どこでも、だれにでも、適切に麻酔する。

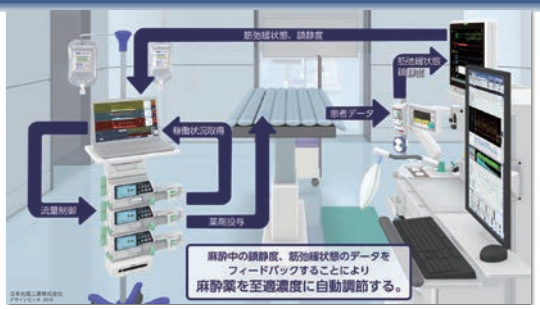
5

機器の概要

6

6

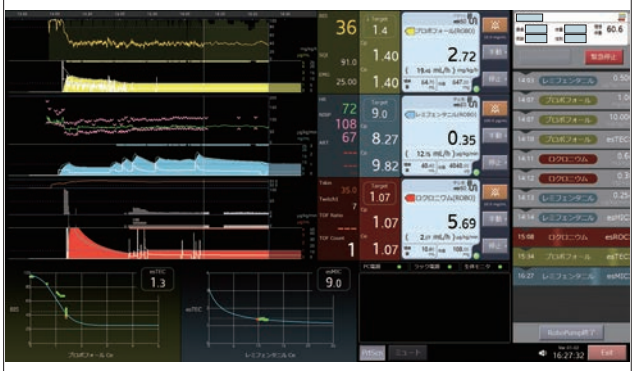
データ・制御経路



2021/2/16 7

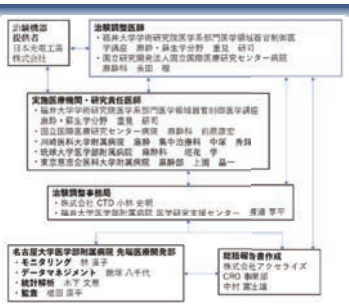
7

8



9

治験実施体制



10

10

成果 (2018年度)

1. 臨床研究の実施

2018年度目標は全項目達成

①リスクマネジメント
- 医療従事者と検討を行い、リスクマネジメントファイルを作成 — 完了

②アルゴリズムの精査
- これまでの研究成果より自動化アルゴリズムを精査し、リスクマネジメントファイルに基づいたシステム仕様書を作成 — 完了

③システム開発
- 仕様書に基づき実装後、安全性検証を行い、安全なソフトウェアを臨床研究に提供 — 完了

④倫理審査申請
- 臨床研究法に則った認定臨床研究審査委員会に申請・承認 — 完了

⑤臨床研究
- 各施設で患者データを一件以上取得 — 完了

11

成果 (2019年度)

1. 臨床研究の実施

2019年度目標は全項目達成

- 各30例の患者データ収集を完了させる
- 収集したデータの解析等を実施し、報告書を作成する

完了

2. 治験システム開発
- 臨床研究により得られたデータからアルゴリズムの精査を行い、実際に治験に用いるシステム概要を決定する。その結果，より安全で効率的な手法を考案し，システム仕様書を作成する．
- 上記により考案されたシステム仕様により，治験用システムの実装を行い完成したソフトウェアを提供する．

完了

3. 治験準備・実施

PMDAとの相談のもと，治験プロトコルを決定し，治験実施施設のIRBの承認を受けて，第一被験者の登録を開始する．

完了

12

成果 (2020年度)

本年度目標は全項目達成の見込み

1. 治験のデータ収集
   - 症例登録を終え，患者データの取得を完了
   - 症例数各60症例　合計120症例　→　123症例登録

2020年9月 完了

2. 治験実施実績
   - 取得したデータの解析完了

2021年2月予定 完了

3. 治験統括報告書の作成
   - 治験結果をまとめた治験統括報告書を作成し，日本光電に移管

2021年3月予定

13

成果(2020年度) ～ 治験結果 ～

実施医療機関名	登録症例数		中止症例
	当初計画	実績	
福井大学医学部附属病院	30	50	1
川崎医科大学附属病院	30	30	2
琉球大学病院	30	6	0
東京慈恵会医科大学附属病院	30	17	0
国立国際医療研究センター病院	-	20	1
合計	120	123	4

14

中止症例（4例）の 詳細

術中観察期間前の中止（3例）
2症例：被験者が中止を希望した。
1症例：除外基準（筋弛緩薬を使用できない）に抵触。

術中観察期間中の中止（1例）
1症例（自動調節群）：
シリンジポンプにレミフェンタニルとロクロニウムが逆に搭載された。
⇒すぐに間違いに気付き、被験者に健康被害はなかった。

治験機器に起因した中止はなかった。

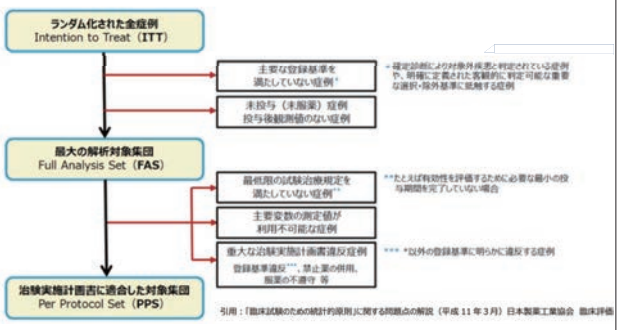
2021/2/16 15

15

解析対象

	自動投与群	手動群
登録割付	63	60
安全性解析対象	60	60
FAS	59	60
PPS	59	54

16



17

解析結果（有効性評価）

適切に維持された時間の割合（%）		自動調節群 (FAS, n=59)	手動群 (FAS, n=60)	P 値
3 要素（鎮静・鎮痛・筋弛緩）		87.21 ± 12.79	65.19 ± 20.19	<.001
2 要素	鎮静と鎮痛	96.05 ± 4.73	89.87 ± 13.95	<.001
	鎮静と筋弛緩	87.53 ± 12.81	65.26 ± 20.19	<.001
1 要素	鎮静のみ	96.39 ± 4.49	89.94 ± 13.98	<.001
	鎮痛のみ	99.56 ± 1.86	99.93 ± 0.41	<.001
	筋弛緩のみ	90.84 ± 12.60	72.34 ± 20.03	<.001

（非劣性マージンを 5% とした非劣性検定の結果を P値 に示す。）

2021/2/16 18

18

ま と め

1. 治験症例数は、計画通り完遂しました。
2. 治験実施施設に、国立国際医療センター病院を追加しました。
3. 自動調節群と手動群の患者背景に、有意差はありませんでした。
4. 有効性評価において、自動調節群の非劣性が示されました。
5. 安全性評価において、安全性が示されました。

19

今後の予定

1. シリンジポンプに薬液を誤搭載することを防ぐ方策を施す。
2. 突然の強い侵襲刺激への対策を施す。
3. 硬膜外麻酔や局所麻酔などの併用麻酔へ対応する。
4. システムを操作する麻酔科医のためのマニュアルを整備する。
5. 血圧や脈拍、輸液量の調節方法について検討する。

20

動く腫瘍の形を正確にとらえて治療が可能な陽子線治療システムの開発と薬事承認取得

清水 伸一
北海道大学大学院医学研究院放射線医理工学教室 教授

略歴

2007 年　北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野　助教
2014 年　北海道大学大学院医学研究科放射線治療医学分野　准教授
2016 年　北海道大学大学院医学研究科放射線治療医学教室　教授
（放射線医理工学教室に改称）
2017 年　北海道大学大学院医理工学院　副学院長
専門領域：放射線治療医学、放射線科学

講演概要

北海道大学は、（株）日立製作所と協働し、陽子線治療の高度化により危険臓器（放射線に弱い臓器）への放射線照射を大幅に抑制することが可能な陽子線治療装置の開発を行ってきた。呼吸による動きが大きい場所にある腫瘍や腫瘍の近くに金歯などの金属がある場合でも腫瘍の形状を明瞭にとらえることができる in room コーンビーム CT 撮影技術を開発した。この技術の薬機申請に必要な検証データを日立製作所と北海道大学で整え、2020 年 3 月に一部変更製造販売承認申請し、2020 年 9 月 10 日承認を得た。

また、2 軸 CBCT 撮像によってシミュレーションにより金属アーチファクトを低減する方法を開発し性能評価を行った。本技術に関し、2019 年 5 月に特許出願し、2020 年 5 月には米国出願済みである。

日々腫瘍の位置や形状を鮮明に把握することができる陽子線治療では、治療計画における照射マージンを狭小化できる可能性がある。過去の臨床データを基にシミュレーションによる評価を行い、非臨床 POC を取得した。また、個別患者ごとに期待される副作用発生確率の低減効果を NTCP（Normal Tissue Complication Probability、正常組織有害事象発生確率）モデルにより評価するソフトウェアを開発した。

これらの技術により、陽子線治療および重粒子線治療において、より多くの患者さんに最適な治療を提供可能になると期待される。

議事概要

北海道大学の清水です。よろしくお願いいたします。掲題、「動体追跡技術を発展させ、がん標的の3次元的形状と位置の時間的変化を把握する実体適合陽子線治療」というタイトルで研究を進めさせていただいております、よろしくお願いいたします。

本研究の狙いでございますが、陽子線治療、放射線治療、基本的に治療前に取得いたしましたCTや臨床画像を用いて一連の治療期間中の計画を立てております。そこで起きることは何かと申しますと、治療を行っている最中というのは基本的に治療前に行った情報で治療をしているということでありまして、その瞬間、瞬間、直前にデータを取得しているわけではございませんので、ここにはどうしても不確実さというのがあります。その内包される不確実さというものをどれだけ少なくできるかというのが治療の技術を精密、精細化するときの鍵となっております。

さらに腫瘍の大きさ等は時間的に変わっていくものではあるのですが、当然人間の体というのは呼吸をしたり、それから腸の蠕動という人間、生物が活動していると必ず起きるものというのがありますので、こういったものによる動きとか変形というものもありますし、また体の中には写真を撮ったりするときに像を不鮮明にする要素、例えば入れ歯であったりとか、手術のときに使うクリップだとか、そういうものによる画像が不鮮明になる、そういった要素があります。これらを全部できる限り情報として取り込んで精密な治療を合理的に行おうというのが今回の研究であります。

まず2軸4次元コーンビームCTの撮像の実現と、それから薬機の取得というところに取り組ませていただきました。これはどういうことかと申しますと、図の左側。これはここに患者さんが寝て治療を行う陽子線治療の治療室の様子なのですが、患者さんが寝た状態で、ここがぐるっと1回転回って、X線の観測装置でデータを取得しますと、コーンビームCTという絵を撮ることができます。これは世界の基準で患者さんの周りを回転するものは1分間に1回転よりも早くしてはならないという、そういう縛りがございまして、動いている間、360度回転するのであれば1分間以上を要するというようなことになっています。

北海道大学で今までに開発してきました動体追跡装置という動きに対応したシステムを装備しているものに関しましては、こちらのように2軸、2つの軸のX線観察装置がございますので、これを用いて撮像の時間を短くする、それから、動きに対応した像を取得するというのが開発の項目となっております。また、2つの軸を使うことでそれぞれのX線のエネルギーを変えることができます。これを用いることで金属のアーティファクトをさらに減らすという試みも行ってまいりました。

まずこの理論ですが、通常1分間息止めをするというのはよほど条件が整わないと難しいので、患者さんというのは息をした状態で撮像を行います。このように1分間掛けていきますと、いろんな息の状態での元データというのが得られまして、それを基に再構成しますと、このようにちょっとぼやけた絵ができてしまいます。なので皆さんが検査するときには息を吸って止めてくださいといって止めた状態で絵を撮っていると思いますが、放射線治療を行う時間というのは、さすがに止めている時間では済ませることができませんので、自由に息をしている状態で行うと、このような問題が生じてしまうわけです。

これを動体追跡放射線治療という治療を行うときには、腫瘍の位置を見るために、金属のマーカーが体の中に入っていますので、これを同時に観察することで金のマーカーが適切にあるときだけの、その絵を基にして画像を再構成することで、鮮明な位置、腫瘍の像が再構築できるようになります。

また、金属のマーカーがある場合、いろいろな位置にありますと、かなりあちこちのスライス面に腫瘍のアーティファクト、金属のマーカーのアーティファクトが出てくるのですが、これもそういう適切なソースイメージを持ってくるということを行うことで、ある一部分だけに金属マーカーのアーティファクト

を限定するということが可能になりました。

この技術、特許を取得していますけれども、ファントム、既存のもの、市販のもの、北海道大学で開発したもの、それぞれを用いて、この非臨床POCを取得、強化ということを行ってまいりました。金マーカーを入れた治療自体は肝臓がん、肺がん、膵臓がん等に日々行っていますので、それらの患者さんの治療時に得られたデータ、体の中の動きのデータを基にコンピューターのシミュレーションを行いまして、それを今のファントムに転送して、実際に患者さんの体の動きに合わせた状態でも、このように鮮明な画像が取得できるということを実証いたしました。

これらをもとに機器の実装を進めまして、表にございますようにPMDA対面助言、申請、承認までのプロセスを行わせていただき、令和2年9月10日に無事、薬機の取得が、これは陽子線治療装置、一連のものの中の一部分の機能についての更新ということで、一変の承認をいただきました。

2つの機能からなっております。2つの軸を使うことで、回転角度を少なくすることで、例えば頭頸部等での撮像時間の短縮、それから動くもの、呼吸等で動くものに関してより鮮明な像を得ることができる、こういう機能を追加するという機能の一変でございました。おかげさまで北海道大学、日立製作所とでのプレスリリースを行わせていただきましたところ、日本経済新聞をはじめとして幾つかの多くのメディアに取り上げていただくことができました。

次にこの2軸のCBCTデュアルエナジー、2つのエネルギーを用いて金属アーティファクトを物理的に減らそうという取り組みであります。これは左上にございますように歯の中の金属ですね。こういったものがありますと、特に頭頸部では鮮明な絵を得ることが非常に難しくなってまいります。これを減らすというのは長年の課題であったわけなのですが、これについて、この2つの軸があって、同時に2つのエネルギーで演算のもとの画像が撮れるということから、このような計算式をもとにアーティファクトの低減が実際に可能かどうかということを取り組んでまいりました。

まずは通常の診断用のCTを用いて、エネルギーを変えた画像を取得して、先ほどの演算式をもとに、この演算式というのは背景には工学的ないろいろな手法を用いたものの結果として式が得られているわけなのですが、その演算式を用いると、ご覧のようにアーティファクトが減らせるであろうという感触を得ました。このようにオメガという介在変数をどのように策定するのがよいかというのを、診断用のCTで探索的に実験を行いまして、最終的に陽子線治療装置に実装されたものでアーティファクトが減らせるということを確認いたしました。

最後にこのCTを用いて、さらにそれからアーティファクトを少なくすること、動きの影響を少なくすることによって今まで陽子線治療、放射線治療の際には少しでも腫瘍を撃ち逃すことがないように、よく見えない場合には安全のための広げた領域を設定して放射線を掛けるということを行ってきたわけなのですが、これを少しでも実際に合わせて狭い範囲に絞り込むことができれば、当然、放射線治療で腫瘍が治り、余裕を持って放射線を掛けると腫瘍でないところに放射線が掛かってしまいますので、それは副作用の発生につながります。その副作用を減らすということをどんなふうに定量的に示せるかというのも今後の取り組みの中で行わせていただきました。

ここにございますのは、これ、ある患者さん1人1人にとってみますと副作用が起きるか起きないかというのは、ある意味、ちょっと乱暴ではありますが、白か黒かといったところがあります。このドーズというのは放射線の量なのですが、放射線の量が少なければ副作用は発生しないのですが、いっぱい掛けると副作用が多く出てくる方が増えてくる。副作用がない方はこっちの丸、副作用があった方はこっちの丸ということで、線量が増えてくると副作用が出てくる方が増えてくる。これを線で表すことができまして、われわれこういうのをNTCPの曲線と

言っております。これが例えば下痢であるとか粘膜炎であるとか肝臓障害だとか肺炎だとか、病気ごとに、それから対象にしている期間、臓器ごとにこういう線が今までいろんな研究者によって発表されてきたわけです。ここにあるのは一例でございますが、こういう曲線というものが数々の過去の治験によって提案をされてきているわけです。

これをどう使うかといいますと、例えばマージンというのは安全域です。余裕を持った領域が大きい場合と小さい場合とでは、副作用の出方というのは当然変わってくるわけであります。またX線治療、陽子線治療、使う放射線の量によっても副作用の出方というのは変わってまいります。こういったものをこの線で表せているのを読み解くというのは結構専門的であって大変なのですが、これを、この差分、デルタ NTCP というもので数値的に表して、いっぱいこの差分が大きければ患者さんにとってはマージンを少なくすること、X線治療から陽子線治療を使うことにメリットがありますよということを示せるようにしようというふうに考えて、この関係評価等を行ってまいりました。

このデルタ NTCP という指標群は、外国、特にオランダ等では国を挙げてどちらの治療が適切であるか、よりコスト的に見合うものであるかというものを使って評価して、どちらを採用することが社会的に是であるかということを決めて運用が行われておりますが、日本ではまだまだその途上にありまして、そういった取り組みを広く皆さまにこういう考え方がより適切であると思われますとか、コスト的に見合ったものであるという提案が可能ですとかいうことをこれからも行ってまいりたいと考えております。

これは肝臓がんで行った演算でありますけれども、例えばマージン、この安全域を少なくすればするほど、このデルタ NTCP は広がっていって患者さんにとってメリットがある。あまり大きくし過ぎますと特に差分はなくなってくるので、より安全域を小さくできる治療法というものが患者さんの副作用を減らすという点では非常にメリットがあるということが示されておりますが、このモデル自体が非常にまだコンセンサス、このモデルを使えばみんなが納得するというところにまでは学会の中では至っていなくて、研究の途上であります。

最後にですが、まとめです。2軸 CBCT 機能の一変を取得いたしました。金属アーティファクトの低減法に関して、実際に適応可能であるという実証を行いました。それから客観的な指標群について、より皆さまに適切なものであるということをお示しできるような取り組みを行ってまいりました。

最後に謝辞でございます。AMED の皆さま、それから取得に関しましてご尽力いただきました日立製作所の皆さま、研究分担者の皆さまに心より感謝申し上げます。ありがとうございました。

北海道大学

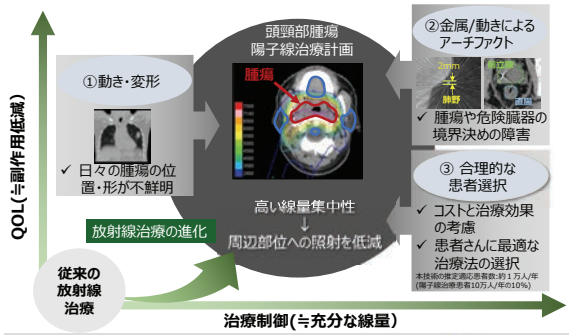
B76：動体追跡技術を発展させ、がん標的の3次元的形状と位置の時間的変化を把握する実体適合陽子線治療
(Real-world Adaptive Proton Beam Therapy)システムの非臨床POC取得

研究開発代表者：
北海道大学医学研究院放射線医理工学教室　教授
清水　伸一

拠点：
北海道大学

1

本研究の狙い：不確実さの排除･合理的な判断



北海道大学

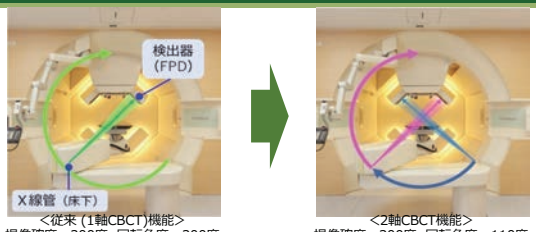
2

2軸4次元コーンビーム(CB）CT撮像（M4R)の実現と2軸CBCTの承認取得

北海道大学

3

2軸コーンビーム(CB)CTの特徴



<従来（1軸CBCT)機能>
撮像確度：200度、回転角度：200度

<2軸CBCT機能>
撮像確度：200度、回転角度：110度

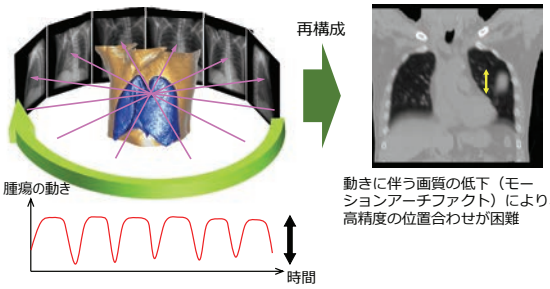
2軸CBCT装置(世界初)の特徴

- ✓ 回転角度の減少→撮像時間の半減
- ✓ 2軸によるCBCT撮像→動く腫瘍を明瞭に撮像
- ↓
- ✓ 2種エネルギーX線→金属アーチファクト低減の可能性

北海道大学

4

2軸4次元CBCT撮像（M4R)による動く標的の位置合わせの実現 4
<通常のCBCT撮像>



動きに伴う画質の低下（モーションアーチファクト）により、高精度の位置合わせが困難

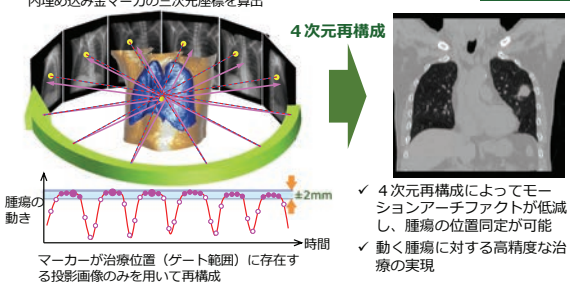
北海道大学

5

2軸4次元CBCT撮像（M4R)による動く標的の位置合わせの実現 5
<通常のCBCT撮像>

二方向からの同時撮影により投影画像から体内埋め込み金マーカの三次元座標を算出

特願2013-162656
(登録 H29.7.28)



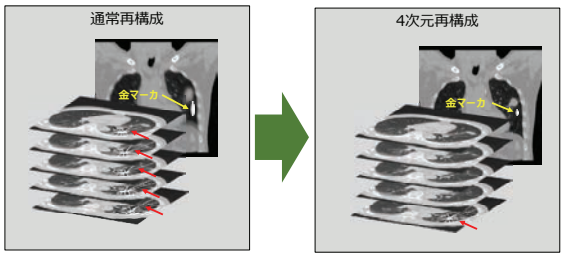
マーカーが治療位置（ゲート範囲）に存在する投影画像のみを用いて再構成

- ✓ 4次元再構成によってモーションアーチファクトが低減し、腫瘍の位置同定が可能
- ✓ 動く腫瘍に対する高精度な治療の実現

北海道大学

6

2軸4次元CBCT撮像（M4R)による動く標的の位置合わせの実現 6
<通常のCBCT撮像>



4次元再構成により、金属アーチファクトの体軸方向発生範囲低減が可能となる

北海道大学

7

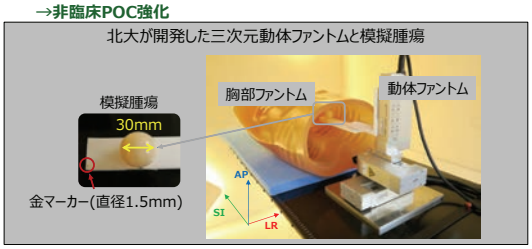
M4Rの臨床的有効性を示すための模擬性能試験の実施 7

■ 市販動体ファントムによるM4R撮像・再構成試験

→非臨床POC取得

■ 北大開発三次元動体ファントムM4R撮像・再構成試験

→非臨床POC強化



北海道大学

8

三次元動体ファントムと模擬腫瘍を用いたM4R撮像・再構成試験 8

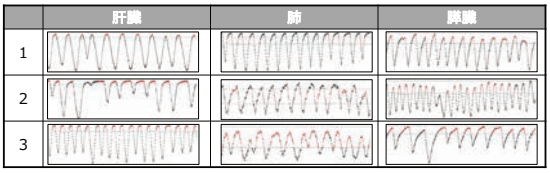
■ 実験環境

✓ 北大開発の三次元動体ファントム(肝臓・肺・膵臓)および人体ファントム・模擬腫瘍を用いて構築

■ 患者データ

✓ 肝臓・肺・膵臓（3種類×3例）

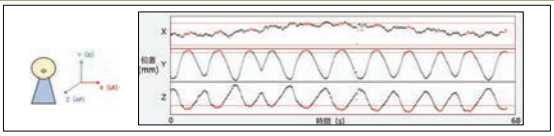
■ 結果

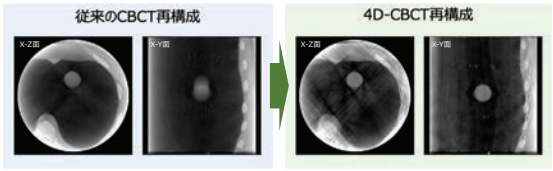


北海道大学

9

三次元動体ファントムと模擬腫瘍を用いたM4R撮像・再構成試験 (肝臓) 9





✓ M4Rによる腫瘍位置同定精度の改善を確認

北海道大学

10

2軸CBCTの承認取得(一変)までのプロセス 10

	2018年度	2019年度	2020年度
AMED支援	橋渡し研究戦略的推進ﾌﾟﾛｸﾞﾗﾑ(ｼｰｽﾞB)		
M4Rの性能評価	非臨床POC取得★	ﾌｧﾝﾄﾑ実測による性能評価 (非臨床POC強化)	
申請準備		電気安全試験 (追加)	
薬事	PMDA対面助言★	申請(3/19)★	承認(9/10)★

北海道大学

11

2軸CBCTの承認取得(一変)内容 11

■ 既承認機器の陽子線治療システム（PROBEAT-RT）に下記の機能を追加

項目	内容	
2軸画像再構成機能	機能	2軸CBCTで撮像した画像を3次元画像に再構成
	目的	粒子線治療装置患者位置決め用3次元画像使用
	利点	撮像時間の短縮による画像のぶれの最小限化 ガントリ回転角度の減少による回転角度制限に対応
四次元画像再構成機能	機能	特定の位相（ゲーティング）画像を用いた3次元画像再構成
	目的	移動性のある腫瘍位置決め用3次元画像として使用
	利点	1軸CBCTではぼやける呼吸性移動等のある腫瘍の位置が判別

北海道大学

12

プレスリリースと報道

12

- ✓ 日本経済新聞
- ✓ 日刊工業新聞
- ✓ 日経クロステック
- ✓ JCN NEWSWIRE
- ✓ テック・アイ生命科学
- ✓ RadFan ONLINE
- ✓ 月刊新医療
- ✓ DZ Net Japan

北海道大学

13

2軸CBCTデュアルエナジーによる金属アーチファクトの低減の可能性

13

北海道大学

14

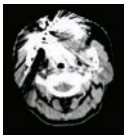
2軸CBCTによる金属アーチファクトの低減手法の開発

14

- ■ 陽子線治療における金属アーチファクトの問題
  - ✓ 金属アーチファクトによる金属近傍の不鮮明化
  - ✓ 輪郭の抽出や線量分布の計算が困難

↓

- ■ 金マーカを用いた2軸CBCT撮像において、金マーカによる金属アーチファクトの低減が求められる



治療計画CTで生じた歯の金属によるアーチファクト（頭頸部）

- ■ 2軸CBCTでは効率よく2種エネルギー(Dual-Energy)CTを取得することが可能

↓

- ■ 2軸CBを活用したDual-Energy CTで金属アーチファクト低減手法を開発

北海道大学

15

2軸CBCTによる金属アーチファクトの低減手法の開発 <シミュレーションによる金属等アーチファクト低減効果の予測>

15

- ■ 仮想単色CT画像
  - ✓ 連続スペクトルのエネルギーのX線を用いる通常のCT画像に対し、仮想的に単色X線CT画像を計算する
  - ✓ 計算が単純でありながら金属アーチファクト低減効果が大きい
- ■ 仮想単色CTの計算式*

$$CT_{\mathrm{mono}} = \omega CT_{\mathrm{L}} + (1-\omega) CT_{\mathrm{H}}$$

仮想単色CT画像のCT値 / 低エネルギーCT画像のCT値 / 高いエネルギーCT画像のCT値

ω: 重み
重みによって様々なエネルギーの単色CT画像を仮想的に作成することが可能

* Yu L, et al, Med. Phys. **38**, 6371-6379 (2011)

北海道大学

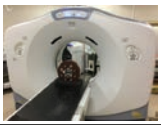
16

2軸CBCTによる金属アーチファクトの低減手法の開発 <シミュレーションによる金属等アーチファクト低減効果の予測>

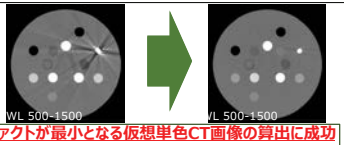
16

- ■ 付属のCBCTと比べて画質の良い治療計画CT装置により仮想単色CT画像を取得

治療計画用CT装置



重み付けによる低エネルギーと高エネルギーCT画像のCT値



従来の120-kV CT画像

最適仮想単色CT画像 (ω = -0.40)

- ■ **金属アーチファクトが最小となる仮想単色CT画像の算出に成功**

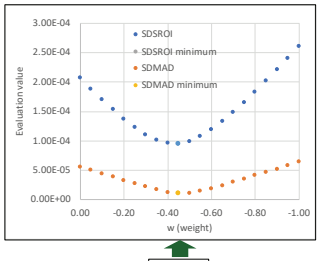
北海道大学

17

2軸CBCTによる金属アーチファクトの低減手法の開発 <ファントム実測による金属アーチファクト低減効果の評価>

17

- ■ 仮想単色CT計算と、最適仮想単色CT画像の算出



最適値

- ■ 仮想単色計算の重みに対する金属アーチファクト評価値

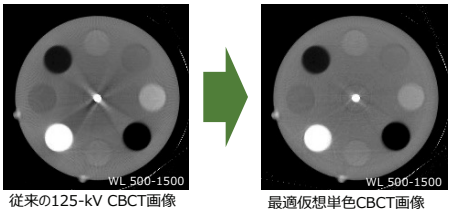
北海道大学

18

2軸CBCTによる金属アーチファクトの低減手法の開発 ファントム実測によるCBCT画像の比較

18

■ 従来のCBCT画像と得られた最適仮想単色CBCT画像の比較



従来の125-kV CBCT画像

最適仮想単色CBCT画像
(ω = -0.45)

↓

■ 金属アーチファクトを低減したCBCT仮想単色CT画像の取得に成功

北海道大学

19

19

NTCPにもとづく最適治療計画の選択

北海道大学

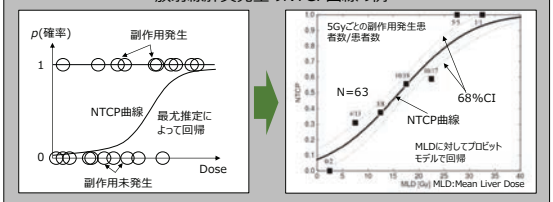
20

NTCP(Normal Tissue Complication Probability、正常組織副反応発生確率)とは？

20

■ NTCP：複数の患者における、正常組織に対する放射線照射線量とその組織における特定の放射線障害(副作用)発生結果から、回帰曲線として求められる定量的な指標

放射線肝炎発生のNTCP曲線の例*



*Prayongrat, Kobashi, Katoh, Shirato, Shimizu, et al., Radiotherapy and Oncology 2019

北海道大学

21

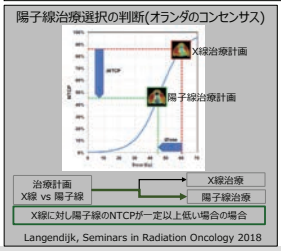
21

NTCPの意義

21

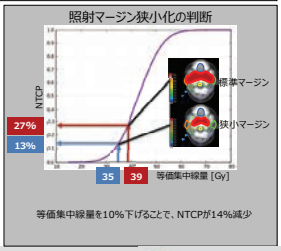
■ 治療計画の選択の客観的な判断
- ✓ 複数の治療計画におけるNTCPを比較
- ✓ 正常組織障害が低い治療計画の選択

陽子線治療選択の判断(オランダのコンセンサス)



Langendijk, Seminars in Radiation Oncology 2018

照射マージン狭小化の判断



等価集中線量を10%下げることで、NTCPが14%減少

北海道大学

22

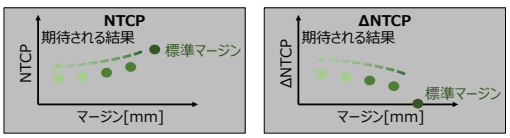
22

2軸CBCTを用いたM4R撮像画像を用いた照射マージンとNTCPの関係評価

22

■ 目的
- ✓ 治療計画時のマージン狭小化とNTCPの低減効果の関係を評価する

■ 方法
- ✓ 陽子線治療対象肝臓がん患者(16例)の治療計画時のデータを用いて、照射マージンを狭小化した場合のグレード2以上の放射線肝炎のNTCPを算出
- ✓ 照射マージンを実際の治療計画から１mmづつ減らした計画を作成し、照射マージンの大きさとNTCPの減少量(ΔNTCP)を解析



北海道大学

23

23

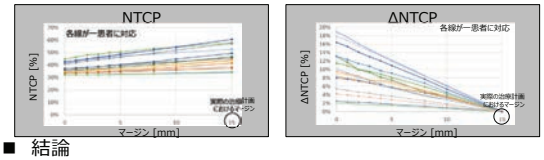
2軸CBCTを用いたM4R撮像画像を用いた照射マージンとNTCPの関係評価 <肝臓がん実施例>

23

■ 対象患者
- ➢ 肝炎ウイルス非キャリアChild-Pugh分類Aの肝臓がん患者(16例)

■ NTCPモデル*
- ➢ LKBモデル(放射線肝炎グレード2以上)

■ 結果



■ 結論
- ■ 一部の患者では照射マージンの狭小化によるNTCP(グレード2以上の放射線肝炎発症率)が減少する可能性が示唆された

*Prayongrat, Kobashi, Katoh, Shirato, Shimizu, et al., Radiotherapy and Oncology 2019

北海道大学

24

24

24

最後に

北海道大学

25

本研究の成果と今後の展開

25

① 腫瘍の動き・変形への対応
- 2軸四次元CBCT撮像により高精度な画像再構成を実現
  ↓
  ✓ **2軸CBCTの承認(一変)取得**

② 金属アーチファクトの低減
- 2軸CBCTを用いたデュアルエナジーにより最適仮想単色画像の取得に成功
  ↓
  ✓ **実臨床での応用に期待**

③ 合理的な患者選択
- 2軸CBCTを用いた高精度な撮像により、NTCPを指標とした照射マージン最小化の可能性
  ↓
  ✓ **日本人データ蓄積によるコンセンサスの形成とNTCP計算ソフトウェアの承認取得への展開→ 2軸四次元CBCT撮像対象患者の適切な選択**

北海道大学

26

謝辞

26

本研究開発を推進するにあたり、多大なご支援をいただきました日本医療研究開発機構様、電気安全性試験の追加実施を含めて承認取得のためにご尽力いただきました日立製作所様、また、研究開発分担者・協力者はじめ学内外の研究関係者の皆様に心より感謝申し上げます。

北海道大学

27

革新的医療技術創出拠点からの報告３

難治性耳管開放症に対するシリコン製耳管ピンの薬事承認・保険医療化

池田 怜吉
東北大学病院　耳鼻咽喉・頭頸部外科 講師
仙塩利府病院耳科手術センター 副センター長

略歴

2004 年　東北大学医学部卒業
2007 年　東北大学耳鼻咽喉・頭頸部外科入局
2012 年　東北大学医学部博士課程修了
2012 年　カルフォルニア大学サンディエゴ校
2014 年　仙塩利府病院　耳科手術センター・副センター長
2020 年　東北大学耳鼻咽喉・頭頸部外科・講師
専門領域：耳科学

講演概要

耳管開放症は、従来の保存的治療法にて改善しえない難治例が一定数存在し、十分に有効な手術治療法はないため新たな治療法が求められている。我々は従来、臨床研究として、シリコン製耳管ピン手術を施行し、その有効性・安全性を報告してきた。平成 29 年より、薬事承認・保険医療化を目的として、耳管開放症難治例を対象としたシリコン製耳管ピンの多施設共同臨床試験を全国 4 施設の医療機関と共同して医師主導治験として開始した。平成 31 年 1 月に治験が終了し、令和 2 年 5 月に製造販売承認を取得、12 月から医療保険適応となった。

議事概要

私からは「難治性耳管開放症に対するシリコン製耳管ピンの薬事承認・保険医療化」についてお話をさせていただきます。まず対象疾患の耳管開放症についてでございますが、通常、耳管は嚥下等で一過性に開くというものが正常の耳管の機能でございます。対しまして、耳管開放症の方の場合には耳管が常時、あるいは長時間開いたままになることによって自分の声が響く自声強聴、耳が詰まる耳閉感、あるいは自分の呼吸の音が耳に響く呼吸音聴取といったような症状を呈する疾患でございます。特に自分の声が響く自声強聴によって、しゃべることが多い職業の方でありますと、なかなか仕事にならないということで休職や転職を余儀なくされることがある疾患でございます。特徴的な所見といたしましては、このように深呼吸をいたしますと耳管を介して鼓膜が動揺する鼓膜呼吸性制動揺といったような所見を呈することが特徴的な所見でございます。

こういった耳管開放症でございますが、通常は薬物であったりとか耳管の処置といったような保存的治療法で改善する方が大多数でございます。ただし、中には従来の保存的治療法で改善し得ない耳管開放症難治例といった方もございます。そういった方に対しましてわれわれは従来、臨床研究として図のようなシリコン製の耳管ピンを経鼓膜的に、鼓膜を切開いたしまして耳管に挿入するといった治療法を行ってまいりました。過去に経験した252耳の検討では、有効性は83%と報告をしております。

こういった耳管ピンでございますが、歴史的な背景を簡単にご説明いたします。最初に、1981年にBluestoneらが、カテーテルの先端をこのように切りまして、中に接着剤を注入しまして、このように鼓膜をめくり上げて挿入したというのが本手術の最初の報告でございます。その後1991年には、鼓膜を持ち上げるのではなく、耳管ピンと同じような、鼓膜を切開してカテーテルを挿入するような手術方法も報告をされております。その後、最近では韓国から同様の、このようなカテーテルを用いて挿入する方法、従来の方法でありますとか、あるいは軟骨をトリミングいたしまして挿入するような方法もありますが、いずれも症例報告レベルということで、製品化されたような商品はこれまでないといったことが現状でございます。

われわれは1990年代から、左のような最初のタイプから徐々に改良を加えまして、最終的にはこのように先端の幅、厚みを変えた8タイプのピンを考案しております。この耳管ピンの治療学的ポジショニングでございますが、従来の保存的治療法の成績といたしましては、これは軽症の方も含みますが、生理食塩水の点鼻療法で63%という有効率を示しております。このような保存的治療法が、改善しない、難治例に対しましては、このようなさまざまなタイプの手術治療が考案されております。われわれの今回の耳管ピンというものは鼓膜からアプローチするPlug surgeryというものに大きく分けると分類されますが、他の治療法と比べて高い有効性をシステマティックレビューでも示しております。

実際の耳管ピンの挿入術についてビデオで供覧させていただきます。まず鼓膜切開を行いますので、鼓膜の前方を明視下に置きます。で、このような鼓膜切開刀で鼓膜の前方を、切開を行います。その後、内視鏡下に耳管鼓室口という耳管の中耳側の入り口の観察を行います。これ、観察をする理由といたしましては、このように骨の突起とか蜂巣の発育があったりしますので、挿入の際には必ず確認するということを行っております。また、鼓室内に液体を入れて、さらに麻酔液を入れることによって、疼痛のコントロールを図っております。その後、これが耳管ピンでございますが、耳管ピンを、鉗子にて把持をして挿入するといったことでございます。で、切開部から耳管ピンをこのように挿入いたします。

挿入の注意点でございますが、耳管は鼓膜に沿った方向にありますので、このように鼓膜に沿わせて挿入するといったことがポイントの1つでございます。また、抵抗があるときに無理に挿入をいたし

ますとピンがあらぬ方向に移動して、ほかの中耳の構造に傷害を加えるといった危険性もございますので、このようにかなりゆっくり、抵抗があったら1回止めると。で、さらにゆっくり挿入するといったような慎重な挿入を行っております。ある程度挿入をいたしましたら、最後のつばの部分は1本ずつ鼓室内へゆっくりと挿入するといったことを行っております。

これで全てのピンが入ったということでございますので、さらに先ほど使用した内視鏡で耳管ピンの挿入方向、あるいは位置を確認するといったことを行います。きちんと耳管の方向に入っておりますが、位置といたしましては多少まだ浅い位置にあるということが分かりましたので、さらに鉗子で微調整ということで、より深く耳管ピンを押し込むといった操作を追加しているところでございます。再び内視鏡でピンの深さが適切になったかを再度確認を行っているところでございます。その後、挿入が終了いたしましたら、先ほど麻酔液を鼓室内に注入しておりますので、麻酔液を除去するために生理食塩水で鼓室内を洗浄いたします。洗浄が終了いたしましたら鼓膜切開部を、閉鎖を促すためにキチン膜を、このように切開部に被覆をして手術を終了いたします。

このような耳管ピン手術でございますが、われわれは保険適用を目指しまして、医師主導治験として行わせていただきました。目的といたしましては、耳管開放症難治例を対象といたしまして耳管ピンの有効性および安全性について検討するということでございまして、治験デザインといたしましては多施設の共同単群の非盲検試験で被験者内の前後の比較を行っております。治験期間は 2017 年の6月から 2019 年の1月まででございまして、このような治験デザイン図を設定いたしました。すなわち治験治療を行って3カ月目に有効性の評価、または半年後に安全性の評価を施行するといったことでございます。主要評価項目といたしましては、PMDAのご指導もございまして、自覚的重症度のスコアによって主要評価項目を設定いたしました。目標症例数は 30 症例、4施設で行っております。

治験の結果でございますが、先ほどお話しした自覚的重症度は 40 点満点で、上にいくほど重症ということでございますが、術前、40 点に近いような高い点数であったものが、耳管ピンによって自覚的重症度が下がるということでございます。有効性のカットオフのポイントを 16 点と今回は設定いたしましたが、そういたしますと有効性は 82.1%といった結果でございました。また、自覚的重症度だけではなく、右に示すような他覚的検査所見、耳管機能検査による所見でありますとか鼓膜所見でございますが、こういったものでも術前高い陽性率であったものが術後にはかなり改善しているということで、他覚的にも有効性を証明できたと考えております。また、合併症につきましては滲出性中耳炎や鼓膜穿孔など、これまで知られていた合併症のみでございまして、重篤な合併症はございませんでした。

これまでの経緯とロードマップ、あるいは臨床研究推進センターによるご支援の概要を示させていただきます。2016 年の3月から PMDA の準備面談をさせていただきまして、その後、研究費の採択を得まして、1例目の登録が開始されたのが 2017 年の9月でございます。先ほどお話しいたしましたように 2018 年の7月には最終観察が終了いたしまして、その後 2019 年の4月に薬事の承認申請を行っております。さらに 2020 年の5月には薬事の承認取得を得まして、さらに 2020 年の 12 月1日からは保険収載ならびに耳管ピンの販売が開始されたということでございます。この一連の保険収載までの過程におきまして東北大学の臨床研究推進センターの方々には、このようなさまざまな部分で多大なるご支援をいただいたということでございます。

さらに、この耳管ピンにつきましては厚生労働省のご指導の下、日本耳科学会から認定制度というものが作成されました。すなわち手術の実施に当たりましては日本耳科学会の認定耳管ピン手術実施医が行うということでございまして、以下に示したような取得条件がございます。さらに実施医が、実施施設においては耳管ピンの手術実施施設の登録

を行うということを行っております。現在は暫定の手術実施医のみが認定をされておりまして、この認定においては講習会等が必要でございますが、このコロナ禍において、まだ講習会のほうは予定がされておりませんので、感染が落ち着き次第、講習会の実施を施行いたしまして耳管ピンの手術実施医を今後認定していくといった予定にしております。

最後、まとめでございますが、今回、東北大学の臨床研究推進センターの多大なるご支援をいただきまして、このように耳管ピンの承認取得、あるいは保険収載まで行うことができました。非常に感謝を申し上げる次第でございまして、これをもちまして本発表を終わらせていただきます。ありがとうございました。

講演資料

国立研究開発法人日本医療研究開発機構　革新的医療技術創出拠点　令和2年度
成果報告会

難治性耳管開放症に対する
シリコン製耳管ピンの薬事承認・保険医療化

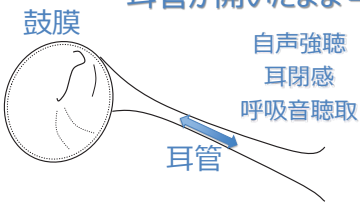
研究代表者：小林 俊光（仙塩利府病院 耳科手術センター）
発　表　者：池田 怜吉（東北大学耳鼻咽喉・頭頸部外科）
支 援 拠 点：東北大学病院臨床研究推進センター

東北大学病院臨床研究推進センター

1

対象疾患（耳管開放症）について

耳管が開いたまま＝耳管開放症

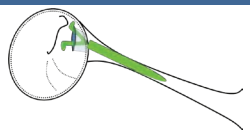


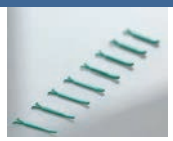
鼓膜呼吸性動揺

東北大学病院臨床研究推進センター

2

試験物・開発技術の概要





・耳管開放症難治例
（従来の保存的治療法で改善しえない）
・シリコン製
　長さ2.3mm
　幅1.0mm～4.0mm(3号～9号)

過去に経験した252耳の検討
有効率：83%

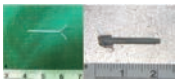
東北大学病院臨床研究推進センター

3

試験物・開発技術の概要

Bluestone CD, Cantekin EI.
Laryngoscope 1981

Dyer RK Jr, McElveen JT Jr.
Otolaryngol Head Neck Surg 1991



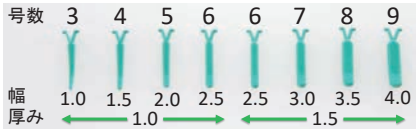
Oh SJ, Lee IW, et al.
Am J Otolaryngol 2015

Jeong J, Nam J, et al.
J Audiol Otol 2018

東北大学病院臨床研究推進センター

4

試験物・開発技術の概要



東北大学病院臨床研究推進センター

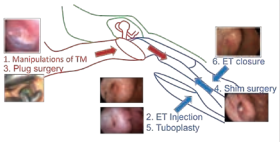
5

耳管ピンの治療学的ポジショニング（既存治療との比較）

保存的治療：生理食塩水点鼻療法　63.5% (Oshima T et.al)

(Ikeda R, Hidaka H, et al. Otol Neurotol 2020)

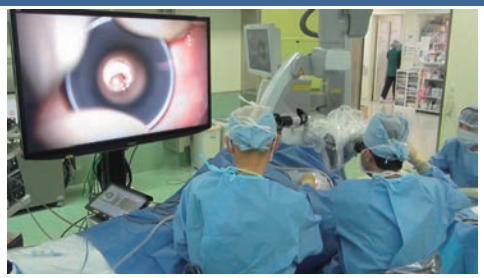
	Event rate (95% CI)
Manipulation of TM	0.561 (0.451-0.656)
Injection	0.466 (0.381-0.563)
Plug surgery	0.813 (0.771-0.849)
Shim surgery	0.618 (0.528-0.701)
Tuboplasty	0.436 (0.343-0.534)
ET closure	0.674 (0.439-0.845)



東北大学病院臨床研究推進センター

6

試験物・開発技術の概要



東北大学病院臨床研究推進センター

7

治験概要

●目的
耳管開放症難治例を対象としたPET001の有効性および安全性について検討する。

●治験デザイン
多施設共同単群非盲検試験、被験者内前後比較

●治験実施期間
2017年6月～2019年1月

●対象
6ヶ月以上の生活指導及び耳管閉塞処置などの保存的治療で改善しない難治性耳管開放症例

●主要評価項目
PHI10スコア（16点以下で有効と判定）

●目標症例数
30症例（4施設）

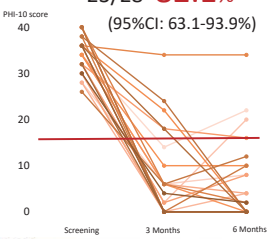
治験デザイン図：▽：来院日

東北大学病院臨床研究推進センター

8

治験結果

23/28=82.1%
(95%CI: 63.1-93.9%)



Ikeda R, Oshima T et al. Laryngoscope 2019

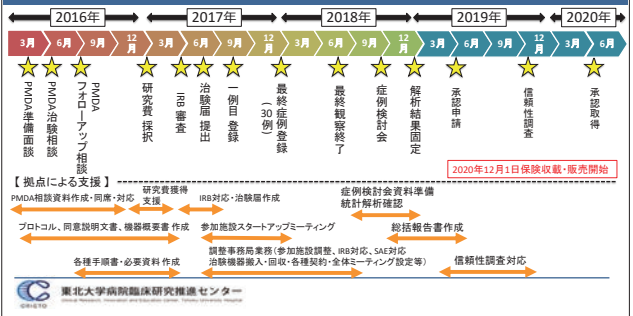
	screening	3M	6M
耳管機能検査（音響法）	75%	21.4%	0%
耳管機能検査（TTAG法）	89.3%	7.1%	12%
鼓膜呼吸性動揺	67.9%	3.6%	3.7%

合併症
滲出性中耳炎: 17.2%
鼓膜穿孔: 13.8%

東北大学病院臨床研究推進センター

9

これまでの経緯とロードマップ・拠点による支援



東北大学病院臨床研究推進センター

10

認定制度

日本耳科学会認定耳管ピン手術実施医
日本耳科学会耳管ピン手術施設登録

日本耳科学会耳管ピン手術認定医申請資格

規則第１１条に規定する認定申請資格は、以下のとおりとする。次に定める全ての資格を備えることを必要とする。
（1）耳鼻咽喉科専門医であり、専門医取得後３年以上経過していること。
（2）申請時において、引き続き3年以上本学会正会員であること。
（3）年間10例以上の耳管開放症の診療実績のあること。
（4）20例以上の鼓膜形成術または鼓室形成術の経験のあること。
（5）耳管関連の論文1編以上、または学会・研究会における発表が1回以上あること。
（6）本学会の定める講習会を受講していること。
（7）本学会の定める施設における手術見学を修了していること。

東北大学病院臨床研究推進センター

11

11

まとめ

東北大学病院臨床研究推進センター

12

12

革新的医療技術
創出拠点からの報告 4

子宮体癌及び子宮内膜異型増殖症に対する
メトホルミンの適応拡大に向けた
多施設共同医師主導治験

切除不能または再発胸腺癌に対する
レンバチニブの多施設共同医師主導治験

難治性急性骨髄性白血病に対する
WT1 発現人工アジュバントベクター細胞の臨床治験
(First-in-Human trial)

革新的医療技術創出拠点からの報告 4

子宮体癌及び子宮内膜異型増殖症に対するメトホルミンの適応拡大に向けた多施設共同医師主導治験

三橋 暁
千葉大学大学院医学研究院 生殖医学 特任教授
獨協医科大学医学部 産科婦人科 主任教授

略歴

2004 年　千葉大学医学部附属病院　婦人科　入局
2006 年　千葉大学医学部附属病院　婦人科　講師
2010 年　千葉大学医学部附属病院　婦人科　准教授
2020 年　千葉大学医学部附属病院　婦人科　特任教授
　　獨協医科大学病院　産科婦人科　主任教授
専門領域：婦人科腫瘍

花岡 英紀
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 部長・教授

略歴

1993 年　千葉大学医学部卒業 千葉大学医学部第二内科入局
2000 年　国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター
　　臨床医学審査官（現 PMDA）
2003 年　千葉大学医学部附属病院治験管理・支援センター
　　（現 臨床試験部）
2008 年　千葉大学医学部附属病院臨床試験部長
2013 年　千葉大学医学部附属病院臨床試験部教授
専門領域：医薬品評価、アレルギー

講演概要

子宮体癌の発生頻度は増加の一途を辿っており、中でも妊孕性温存の対象となる若年の患者は著しく増加している。若年子宮体癌患者は多嚢胞卵巣症候群、肥満、インスリン抵抗性、糖尿病などを有する頻度が高く、これらに対する治療は予後改善に直結すると考えられている。メトホルミンは、肝臓・筋におけるインスリン抵抗性改善により、血糖・インスリン値下降作用を有する糖尿病治療薬である。これまで当院では基礎研究、臨床研究からメトホルミンの子宮体癌の再発予防に対する有効性を示してきた。そこでメトホルミンの適応拡大を目指した多施設共同医師主導治験を2019 年より開始した。本治験は婦人科と臨床試験部が緊密な連携体制を取り、ARO 支援を受けて実施中である。

臨床試験部では、メトホルミンのみならず、医療機器、再生医療等製品を含む各分野における医師主導治験の支援を継続して行っている。現在支援中の医師主導治験は 16 件（準備中を含む）となり、それを支える人材は、8 年前から継続採用している大学院新卒者たちの若手成長群と企業経験豊富なメンバーとで構成され、若手の人材育成面においても効果が出てきている。昨年度より治験実施計画書の作成段階における STEP 制や RBA を本格的に導入し、持続的な改革による組織の成長を図っている。さらに、次代のリーダー育成を目指し組織横断的な人材育成に力を注いでいる。これにより、研究者に対する包括的な開発支援が可能となっている。

議事概要

三橋：まず本治験の背景についてお話しさせていただきます。子宮体がんの患者数を左に示しますが、90 年代に比べまして患者数が7倍ぐらいに増えています。欧米では体がんというのは非常に多いがんですので、わが国でもどんどん増えていくというふうに予想されています。そして妊孕性温存が求められている今回の治験対象である若年性子宮体がんの患者数も比率は変わりませんが5倍以上に増加しているというのが現状です。

右に子宮体がんの背景因子を示しますが、特に若年性体がんはインスリン抵抗性や肥満、肥満の方が非常に多く、耐糖能異常も多く認められます。体がん全体にこの傾向はありますが、特に若年者で肥満傾向が強いことが分かっています。

この子宮体がん、通常は手術が標準治療ですが、妊孕性温存を希望する若年者においては進行期が限られていますが、温存治療の標準治療として黄体ホルモン療法があります。この妊孕性温存療法ですが、多くの報告がありまして、ただ少数例の報告ですのでメタ解析が行われています。上段にメタ解析の結果を示しますが、子宮体がんではおおむね7~8割の奏効率、前がん病変である子宮内膜異型増殖症でも9割弱と、比較的奏効率が良い治療になっていますが、完全に寛解するわけではなくて、体がんでは 40 ~ 50%再発しますし、異型増殖症であっても3割弱再発するというのが現状です。

現在わが国でこの温存療法に用いられている薬剤は黄体ホルモンの MPA 単独でありまして、長期寛解を維持できる症例が少ないということもあって、新たな治療戦略が求められているといった現状があります。

また、今回の治験薬であるメトホルミンについての概要を示します。メトホルミンは糖尿病治療薬で保険適応のある薬剤ですが、食事・運動療法後の第1選択となっていて、血糖下降作用やインスリン抵抗性の改善が認める薬剤です。婦人科領域では多嚢胞性卵巣症候群患者の不妊治療にも適応外ですが応用されている薬剤です。

このメトホルミンですが、がんに対する報告が注目されていまして、糖尿病でメトホルミンを服用している糖尿病患者さんでは、それ以外の薬剤を用いる患者さんに比べてがんの発生が少ないといった疫学研究が 2005 年にありました。以後、多数の疫学報告があり、エビデンスとして確立してきていると思います。また、多くのがん細胞を用いた in vitro の研究で、がんの増殖抑制効果が報告されています。われわれも子宮体がんで in vitro の検討を行いまして、同様のがんの増殖抑制効果を確認しています。

そこで実際の患者さんに応用できるかといったところで、左に示しますのは実際の子宮体がんの患者さんにメトホルミンを服用していただいて、がんの増殖抑制効果を vivo で見た検討です。Ki-67、Topoisomerase II αといった増殖活性がメトホルミンの投与、術前患者ですので5から9週間の投与で活性の低下が認められました。また、細胞増殖シグナルである mTOR や MAP kinase の経路のタンパクの低下も確認できました。

また、右に示しますのは、従来の黄体ホルモンによる温存療法にメトホルミンを併用する第Ⅱ相試験を施行した結果です。従来の MPA の治療に併用してメトホルミンを服用し、寛解後も継続するといったプロトコルですが、カプランマイヤーに示しますのが、下段のほうにある MPA 単独のものは当院でのヒストリカルコントロールのものです。寛解後3~4年すると 40 ~ 50%再発するといった、メタ解析の結果と同様の再発率ですが、メトホルミンを併用した結果、再発率が抑制されることが明らかになりました。その基礎研究・臨床研究の両方の成績からメトホルミンの適応拡大を目指した本治験を計画しました。

本治験の概要です。目的は異型増殖症・子宮体がんに対する妊孕性温存療法として、現在の標準治療である MPA 療法にメトホルミンを併用する新規治療法において、メトホルミンの適切な用量を

検討するというのが目的です。副次的にメトホルミン併用療法の長期有効性と安全性を検討します。

デザインは多施設共同、3用量群、ランダム化比較試験で、フェーズはⅡｂ相試験になります。治療評価項目は3年の無再発生存割合で、副次評価項目として完全奏効割合、無再発生存期間、インスリン抵抗性、BMI の改善割合、有害事象の発生頻度を検討します。目標症例数は全体で 120 例で、3群ですので各群 40 例。治験実施期間としましては、登録が今年の 12 月 31 日までで、その後、観察期間3年をもって 2024 年の 12 月 31 日を治験実施期間と予定しております。

本治験のシェーマですが、3群ですが、A群が標準治療である MPA 単独群で、B群・C群がメトホルミンの併用群です。メトホルミンは、B群は低用量群でC群が高用量群になりますが、第1期、MPA の治療期間が8カ月、寛解したのちに、通常、月経コントロールや妊娠希望の方は妊娠を許可して観察します。B群・C群では寛解後もメトホルミンをイベント発生するまで継続するといったプロトコルで行う予定です。

現在の実施体制を示します。現在全国 18 施設で治験実施中で、当初、治験開始したときよりも参加施設を増やして実施しております。今後も登録満了に向けて施設追加を検討しております。千葉大学の臨床試験部に ARO 包括支援をしていただいて、中央病理診断、データモニタリング等を行って実施を行っています。

スライドに現在の進捗状況を示します。2019 年の9月に登録開始して、昨年の4月までは順調に登録がありましたが、非常事態宣言があった5月・6月に病院のほうでの診療体制が中止したり、登録が途絶えた時期が2カ月ほどありました。その後、登録自体は比較的順調に回復してきています。本年度末、3月までのマイルストーンとしては 80 例を予定していましたが、非常事態宣言のところのマイナスを考慮して、一応、本年度の登録を 70 例と修正しています。現在まで 71 例の登録がありますので、来月の登録を入れますと、予定どおりの登録が順調にきているというふうに考えております。

また、登録促進に向けてはホームページを作成していますが、なかなか検索の上位にヒットしないということもありまして、現在検索がよくできるようにいろいろ工夫をして修正を加えているところであります。

最後に薬事承認に向けたロードマップをお示しします。治験の実施は本年度末まで登録して、3年の観察をしたあとに論文作成をするといったものですが、研究資金は AMED の予算プラス千葉大学の経費を用いて行っています。治験薬は日本新薬から購入していまして、安全性の情報を提供いただいています。出口としては医療上の必要性の高い未承認薬検討会議への要望書を提出して、日本産婦人科学会からも承認されています。治験結果を提出して、こういった出口を目指していきたいと思います。概要については以上です。

花岡：引き続き「当院における ARO 支援体制及び本治験の支援内容」についてお示しいたします。千葉大学では「新たな治療法の確立を目指すことを理念とし、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」というミッションの下、さまざまなタイプの臨床試験の支援をしております。本研究は1番のドラッグリポジショニングに該当いたします。現在千葉大学ではドラッグリポジショニングによる医師主導治験を通して、2品目の薬事承認をいただいているところでございます。

この医師主導治験の支援体制、支援の実績でございますが、現在 2020 年までにおよそ 20 の試験を開始したところでございまして、今後、引き続き、治験については増えていく予定でございます。本治験は 2019 年に開始したところでございます。

さて、この治験の数と同時に、この組織についても持続的な成長をしていくように考えております。特に成長期においては、私ども個人の指導力による試験の実施体制から、集団での実施体制、そし

て若手育成による実施ということに突き進んでまいりました。現在では多くのところで文書化・ルール化、最適化を目指しているところでございます。

この中の1つとして、プロトコル作成の手順についても、作成において Step 制というのを導入いたしました。そして、多くの関係者とそれぞれ試験のプロトコル作成において、毎回フォーカスを決めた議論をして、そしてプロトコルを完成させるということを実施しております。

また、さらに持続的な組織の成長ということで、各専門領域の協力を、テキストを作成して業務をきちんとフロー化いたしております。これによって業務の標準化を目指すということをしております。こういう取り組みによって若手人材育成をしているところでございます。

このような人材を基に、私たちメトホルミンの医師主導治験の支援を実施しております。このメトホルミンの医師主導治験におきましては、2011 年から 2014 年の臨床研究においてデータマネジメント等のサポートをさせていただいております。その後、本試験のプロトコルの作成をはじめ、ここに掲げる幾つものことを実施してきたところでございます。実際、開始までに多くの年を経過したところでございますが、実施までかなり多くの難題がございました。これについて研究者と話し合いながら1つ1つ解決して続けていったところでございます。

特にここの中で大きな問題は企業との治験薬の交渉でございました。ご承知のようにメトホルミンはすでに薬事承認されて多くの年月がたっている薬剤でございます。そして企業にとってはすでに後発薬品がさまざまな会社から出ている状況でございまして、そこの中で先発企業があらためて新たな適用を取るということについては非常に躊躇をせざるを得ないという状況というところでございます。従ってこのような試験についてどのように企業と協業して今回の医師主導治験を実施するかということに多くの時間を費やしたところでございます。

これに当たっては厚生労働省、あるいは PMDA ともご相談をいたしましてご支援をいただいて、そして企業と話し合い、最終的に治験薬の提供、あるいは安全性情報の提供をしていただくということに至ったところでございます。そして、このような経過を経て、私どもは医師主導治験を多くの施設と実施することが可能となりました。

この千葉大学 ARO による包括支援におきましては、先ほど申し上げました、この日本新薬との調整に加えて、厚生労働省、そして PMDA ともいろいろご相談させていただきました。特に PMDA とは試験のデザインについて評価の妥当性を含めてご相談をさせていただいたところでございます。また、AMED におかれましては、今回のこういう経緯を経て予算申請をさせていただいてご承認いただいたところでございます。

現在多くの医療機関と連携して、全国の医療機関で実施しているところでございますが、各医療機関とも研究者、そしてスタディマネジャー、そしてモニター中心に研究者の先生方とアクセスして、きちんとしたコミュニケーションプランの下、先ほど三橋先生から提示していただきました計画にのっとった形での試験が進められたところでございます。

最終的には未承認薬検討会議を通した、迅速実用化スキームにのっとった承認を目指してまいりたいというふうなところでございます。このような形での包括支援をしているところでございます。以上でございます。

千葉大学病院

子宮内膜異型増殖症・子宮体癌妊孕性温存療法に対するメトホルミンの適応拡大にむけた多施設共同医師主導治験

千葉大学医学部附属病院　婦人科　　三橋　暁

千葉大学医学部附属病院　臨床試験部　　花岡　英紀

1

Copyright by Chiba University Hospital

1

千葉大学病院

1．治験概要と進捗状況

千葉大学大学院医学研究院 生殖医学　　三橋　暁

2

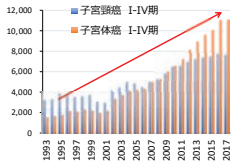
Copyright by Chiba University Hospital

2

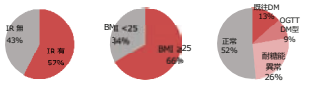
千葉大学病院

本治験の背景　1：対象疾患の疫学

【子宮体癌患者数推移】



【肥満・インスリン抵抗性・糖代謝異常の頻度】



Mitsuhashi A. Support Care Cancer. 2017; 25:1495-501

- 子宮体癌患者数は、1,599例（1993年）から11,120例（2017年）で約７倍に増加
- 妊孕性温存が強く求められる若年層患者の子宮体癌症例増加
- **若年性子宮体癌は、肥満・糖尿病・インスリン抵抗性がリスク因子**

3

Copyright by Chiba University Hospital

3

千葉大学病院

本治験の背景　2：対象疾患の標準治療と問題点

【妊孕性温存療法（黄体ホルモン療法）　メタ解析】

	症例数	奏功率	再発率	子宮温存率
子宮体がん				
Gallos (2012)	408	76%	41%	45%
Gunderson (2012)	281	78%	51%	38%
Ushijima (2007)	22	64%	57%	27%
子宮内膜異型増殖症				
Gallos (2012)	151	86%	26%	63%
Gunderson (2012)	111	86%	23%	66%
Ushijima (2007)	17	96%	23%	58%

Gallos et al. Am J Gynecol Obstet. (2012)
Gunderson et al. Gynecol Oncol. (2012)
Ushijima et al. J Clin Oncol (2007)

現在の妊孕性温存治療は・・・

- **メトロキシプログステロン（MPA）療法のみ**
- MPA投与による寛解率は高いが、**高頻度に再発**を認める
- **長期寛解を維持**できる症例は約**45%**に過ぎない

標準治療が不十分で新規治療法確立が急務 → 社会的ニーズに対応

4

Copyright by Chiba University Hospital

4

千葉大学病院

本治験の背景　3：子宮体癌と糖尿病治療薬メトホルミン

メトホルミンは・・・

- 食事・運動療法後の糖尿病治療の第一選択薬である
- 血糖下降・インスリン抵抗性改善を認める
- 多嚢胞性卵巣症候群患者の不妊治療に応用されている

メトホルミンの癌に対する報告

- 発癌予防効果
  メトホルミン服用糖尿病患者では癌の発生が少ない
  Evans et al (2005) , Wright et al (2009), Jiralerspong et al (2009), Currie et al. (2009)
- 癌増殖抑制効果
  乳癌、前立腺癌、大腸癌、膵臓癌、卵巣癌、子宮体癌
  Zakikhani et al.(2006), Dowling R et al.(2007), Sahra IB et al.(2008)

5

Copyright by Chiba University Hospital

5

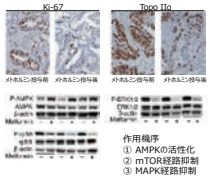
千葉大学病院

本治験の背景　4：子宮体癌に対するメトホルミンの有効性

◆ 非臨床研究（Phase0）

糖尿病治療用量のメトホルミンを子宮体癌患者術前に投与し、子宮体癌組織の増殖抑制作用を確認。

Mitsuhashi et al. Cancer .2014

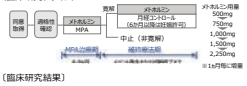


◆ 臨床研究

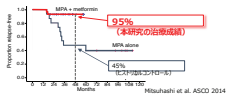
MPAを用いた妊孕性温存療法にメトホルミンを併用するⅡ相臨床試験(II相)を実施。メトホルミン併用で治療成績改善、高い再発予防効果を確認。

Mitsuhashi et al. Ann Oncol.2016

〔臨床研究デザイン〕



〔臨床研究結果〕



➢ **基礎研究、臨床研究の良好な成績から、メトホルミンの適応拡大を目指して治験を計画**

6

Copyright by Chiba University Hospital

6

千葉大学病院

本治験の概要

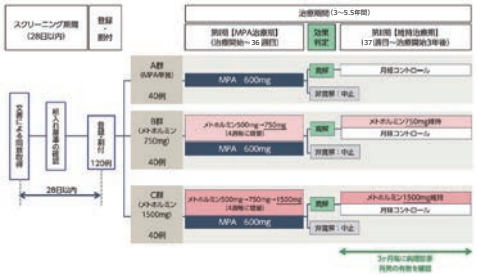
治験課題名	子宮内膜異型増殖症・子宮体癌に対するメドロキシプロゲステロンとメトホルミンの併用妊孕性温存療法の用量反応性試験
目的	子宮内膜異型増殖症及び子宮体癌に対する妊孕性温存療法として、標準治療であるメドロキシプロゲステロン療法にメトホルミンを併用するという新規治療法において、メトホルミンの適切な用量を検討する。副次的に、メトホルミン併用療法の長期有効性・安全性を検討する。
デザイン	多施設共同、3用量群、ランダム化比較試験
フェーズ	第IIb相試験＋長期有効性・安全性試験
治験薬	メトホルミン塩酸塩（商品名：グリコラン錠）
主要評価項目	3年無再発生存割合
副次的評価項目	完全奏効割合、無再発生存期間、インスリン抵抗性・BMI改善割合、有害事象の発生頻度
目標症例数	120例（各群40例）
治験実施期間	症例登録期間　2019年7月1日～2021年12月31日（2.5年） 治験実施期間　2019年7月1日～2024年12月31日（5.5年）
治験施設数	18施設

Copyright by Chiba University Hospital

7

千葉大学病院

本治験の概要　（シェーマ）

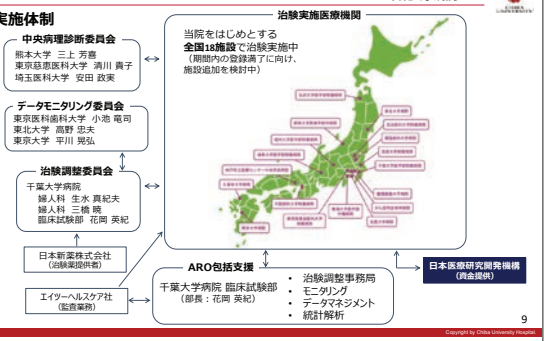


Copyright by Chiba University Hospital

8

千葉大学病院

本治験の実施体制

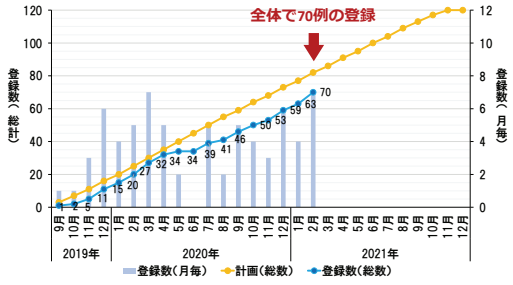


Copyright by Chiba University Hospital

9

千葉大学病院

本治験の進捗状況（2/26時点）



Copyright by Chiba University Hospital

10

千葉大学病院

症例登録促進に向けた取り組み

① Webサイト公開・ポスター掲示による情報発信

本治験のWebサイトはこちらから ➡ https://www.ho.chiba-u.ac.jp/crc/felicia_trial-pc/index.html

Copyright by Chiba University Hospital

11

千葉大学病院

薬事承認に向けたロードマップ

年度：	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
治験実施	★治験届提出(2019.6)							
	症例登録期間 2.5年(2019.7～2021.12)							
	治験実施期間　(～2024.12)							
	統計解析・総括報告書作成・論文投稿							
研究資金等 AMED研究費	臨床研究・治験推進研究事業 ★申請 臨床研究・治験推進研究事業							
研究資金等 千葉大学経費	千葉大学病院経費							
研究資金等 治験薬提供	日本新薬より治験薬・安全性情報提供							
出口 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議への要望	日本産科婦人科学会より要望書を提出済（要望番号 IVS-14）				★治験結果を提出			
出口 薬事承認申請						申請～承認		

Copyright by Chiba University Hospital

12

千葉大学病院

2. 当院におけるARO支援体制及び本治験の支援内容

千葉大学医学部附属病院　臨床試験部　　花岡　英紀

13

Copyright by Chiba University Hospital

13

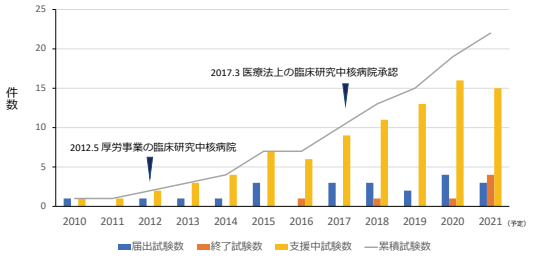
千葉大学病院

Copyright by Chiba University Hospital

14

千葉大学病院

医師主導治験届出・支援実績



Copyright by Chiba University Hospital

15

千葉大学病院

持続的な改革による組織の成長

16

Copyright by Chiba University Hospital

16

千葉大学病院

持続的な改革による組織の成長　2019~

Stage3　プロトコル作成　step 制

■ プロトコル作成の手順

17

Copyright by Chiba University Hospital

17

千葉大学病院

持続的な改革による組織の成長 2019~

Stage 4 組織横断的人材育成(CG project)
ー次世代のリーダの育成ー

CG project 1　(教育研修プラン)

(目的)
- ✓ 業務ごとの教育研修プラン作成
- ✓ 業務フローを理解し、手順・ノウハウを確立
- ✓ プラン作成を通して教育の方法論を学び、教育の実践

(アウトプット・成果物)
- ✓ 教育研修テキスト
- ✓ 専門業務ごとに、研修の「目標設定」「計画」「フロー」「個別教育要求事項の概要/目標(約50項目)」「評価」
- ✓ 対象は、新入職者(OJT研修時)～2年目

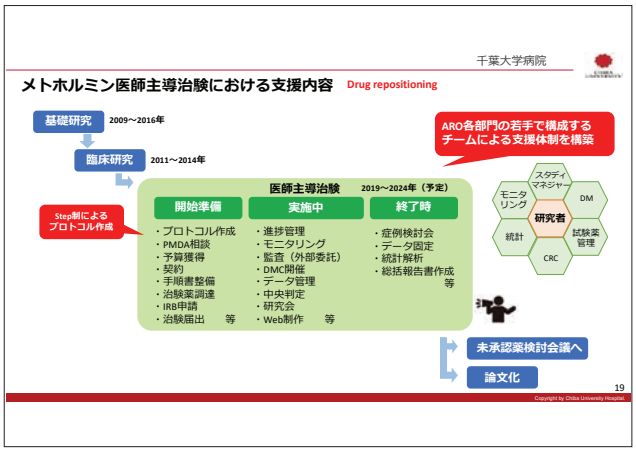
CG project 2　(情報発信)

(目的)
- ✓ ホームページをはじめとする「ツールの活用で、
  - ・拠点内外の研究支援充実
  - ・新たな支援機会を創出

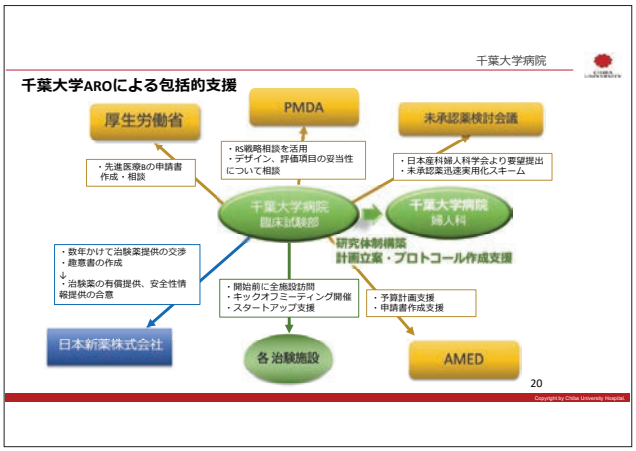
(アウトプット・成果物)
- ✓ "発信すべき情報"を踏まえた、臨床試験部ホームページの最適化
- ✓ 新たなツールを用いた情報発信の提案

Copyright by Chiba University Hospital

18


千葉大学病院
メトホルミン医師主導治験における支援内容
Drug repositioning
基礎研究
2009～2016年
臨床研究
2011～2014年
ARO各部門の若手で構成する
チームによる支援体制を構築
医師主導治験
2019～2024年（予定）
Step制による
プロトコル作成
開始準備
・プロトコル作成
・PMDA相談
・予算獲得
・契約
・手順書整備
・治験薬調達
・IRB申請
・治験届出　等
実施中
・進捗管理
・モニタリング
・監査（外部委託）
・DMC開催
・データ管理
・中央判定
・研究会
・Web制作　等
終了時
・症例検討会
・データ固定
・統計解析
・総括報告書作成
等
スタディマネジャー
DM
試験薬管理
CRC
統計
モニタリング
研究者
未承認薬検討会議へ
論文化
19
Copyright by Chiba University Hospital

19


千葉大学病院
千葉大学AROによる包括的支援
厚生労働省
PMDA
未承認薬検討会議
・先進医療Bの申請書
作成・相談
・RS戦略相談を活用
・デザイン、評価項目の妥当性
について相談
・日本産科婦人科学会より要望提出
・未承認薬迅速実用化スキーム
千葉大学病院
臨床試験部
千葉大学病院
婦人科
研究体制構築
計画立案・プロトコール作成支援
・数年かけて治験薬提供の交渉
・趣意書の作成
↓
・治験薬の有償提供、安全性情
報提供の合意
・開始前に全施設訪問
・キックオフミーティング開催
・スタートアップ支援
・予算計画支援
・申請書作成支援
日本新薬株式会社
各治験施設
AMED
20
Copyright by Chiba University Hospital

20

CHIBA UNIVERSITY
千葉大学病院
Copyright by Chiba University Hospital

21

革新的医療技術創出拠点からの報告 4

切除不能または再発胸腺癌に対するレンバチニブの多施設共同医師主導治験

山本 昇

国立がん研究センター中央病院 研究担当副院長 臨床研究支援部門長
先端医療科 科長

略歴

1991 年　広島大学医学部　卒業
1995 年　国立がんセンター中央病院　内科　レジデント
1998 年　国立がんセンター中央病院　がん専門修練医
2000 年　国立がんセンター中央病院　呼吸器内科　医員
2011 年　国立がん研究センター中央病院　呼吸器内科病棟　医長
2013 年　国立がん研究センター中央病院　先端医療科・科長（現職）
2016 年　国立がん研究センター中央病院　呼吸器内科・医長（現職）
2019 年　国立がん研究センター中央病院　臨床研究支援部門長（現職）
2019 年　国立がん研究センター中央病院　副院長（研究担当）（現職）
専門：新薬早期開発、呼吸器内科

講演概要

背景

プラチナ併用化学療法後の切除不能または再発胸腺癌の標準治療は確立しておらず、VEGFR を標的に含む分子標的薬の有効性が報告されている。レンバチニブは VEGFR、FGFR、RET 及び c-Kit などを標的とした分子標的薬であり、複数の癌腫で有効性と安全性が確認されている。

目的

プラチナ併用化学療法治療後の切除不能または再発胸腺癌患者を対象に、レンバチニブの有効性及び安全性を確認する。

方法

プラチナ併用化学療法治療後の切除不能または再発胸腺癌患者、ECOG PS:0-1、主要臓器機能が保たれている症例とし、多施設共同の単アームの臨床第 II 相試験を実施した。試験治療はレンバチニブの経口投与を病勢増悪するまで継続とした。主要評価項目は奏効割合とした。

結果

2017 年 3 月より 2018 年 2 月の期間に、国内 8 施設より 42 名の患者を登録した。追跡期間中央値 15.5 ヶ月、奏効割合 38.1%、主な治療関連有害事象は高血圧、下痢、手足症候群、蛋白尿、甲状腺機能低下症及び血小板低下であった。

結論

レンバチニブのプラチナ併用化学療法治療後の切除不能または再発胸腺癌患者における有効性及び安全性が示された。

議事概要

よろしくお願いします。がん研究センター中央病院の山本です。「胸腺がんに対する新たな治療選択の開発」ということで、「- Lenvatinib の医師主導治験 -」を発表させていただきます。

今日は胸腺がんについて、胸腺がんに対する医師主導治験、それから、レンバチニブの第Ⅱ相試験の3つについてお話しします。本当は1時間ぐらいしゃべりたいんですけど、今日はこの3つにします。

まず胸腺がんですが、ご存じ、胸腺がんは縦隔にできる悪性腫瘍でありまして、希少がんの1つです。せきが出たり、胸が痛くなることもありますが、検診で見つかったりもします。扁平上皮がんがほとんどです。手術ができたら手術しますが、進行すると放射線とか化学療法を行います。分子生物学的異常については、現時点ではドライバー遺伝子は同定されていません。

進行がんには薬物療法が行われますが、1次化学療法は併用療法が推奨されていまして、このようなレジメンが過去に報告されていますが、標準治療はありません。このため、2次化学療法も標準治療がないのですが、これまでは単剤評価でされていますが、データは少なく、スニチニブ、ペメトレキセド、エベロリムスなどが報告されています。

現状では適応承認されている抗悪性腫瘍薬は存在しないため、ガイドラインを参考に、肺がんに準じて、カルボプラチン+パクリタキセルなどをやっていますが、当院では適応外申請を行って、ほそぼそと治療しているのが現状です。

2次化学療法において目を付けましたので、簡単にデータを紹介します。殺細胞性抗がん剤は、これらの単剤を中心とした第Ⅱ相試験の報告が行われています。10～30%の奏効割合。分子標的薬、免疫療法についてはスニチニブとペムブロリズマブがⅡ相試験で 20～30 例規模で報告されていますが、奏効割合は 20%ちょっとになっています。

胸腺がんに対する医師主導治験を立ち上げましたが、まず立ち上げのお話をさせていただきます。目を付けたのはレンバチニブでございます。これはすでに甲状腺がんと、あと肝細胞がんで承認されています。カプセル製剤でありまして、VEGFR、FGFR、RET、KIT、PDGFR などを阻害するマルチターゲットインヒビターと呼ばれています。主な毒性は、高血圧、疲労、タンパク尿、下痢などでございます。

右側に甲状腺がんのピボタルトライアルの結果をお示ししますが、プラセボに対して PFS で優位な差を認めて、現在、根治切除不能な甲状腺がんで承認されています。あと、肝細胞がんに対しても、投与量は違いますが、承認されています。

いつ、このレンバチニブを考えたのかということですが、この辺からちょっとくだけた話に入っていきます。レンバチニブ、E7080 は、当院で第I相試験を行ったのですが、2006 年から 2007 年ぐらいに、私も携わっておりました。当時、開発担当のエーザイさんに、この胸腺がんに対する開発をしてほしいな、と頼んだのですが、あっさり断られました。理由は、開発の優先順にないということでございました。胸腺がんは承認薬がないので諦めるわけにはいかないということで、医師主導治験で開発したいということを考えまして、承認されたら提供してくれるという口約束をずっと覚えて、薬剤提供を狙っておりました。

どうしてレンバチニブを選んだかということですが、科学的背景と、経験的背景と、戦略的背景について申し上げます。まず科学的背景は、VEGFR に対する高い活性を持っていました。胸腺がんは、一部の腫瘍で VEGFR がその腫瘍造成に関わっているという報告がありましたので、VEGFR の活性は非常に重要と考えていました。

ほかの候補でスニチニブ、ソラフェニブなどもあり、いずれも VEGFR に対する高い阻害活性を持っていました。また副作用面で、レンバチニブは、第I相試験から携わっていましたので、主たる毒性の高血圧、疲労、タンパク尿に対して、マネジメントに私自身が慣れてしまったというのはありました。休薬・減量で対処可能ということも経験的に分かっていま

したので。これを狙うのがいいだろうと考えました。

そして経験的背景は、当時レンバチニブの第I相試験を当院でやっていたときに、ほかの第I相試験も当院で行っていました。TSU-68、AZD2171、ABT-869、XL184 などのマルチターゲットインヒビターの治験を同じ時期にやっていたのですが、そこで登録された胸腺がんの患者さんにおいて、効果があった患者さんは、マルチターゲットインヒビターによる治療を受けた方が多かったということで、やはりマルチターゲットインヒビターは胸腺がんに対して効果が期待できるだろうと考えました。

続いて戦略的背景ですが、医師主導治験で候補とした薬剤はスニチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブですが、やはり国内で承認されていましたが、胸腺がんには適応がありませんでした。日本で医師主導治験を実施するので、日本の患者さんのために治療を開発するということが基本だろうと考えました。実施において、グラント申請が必要で、日本医師会 治験促進センターへ申請を行いました。国内開発品が一番理解してもらえるだろうというふうな戦略的背景もありますし、エーザイさんも薬剤を提供してくれるだろうという期待もありました。

必要なアイテムを考えたのはここでございます。ロードマップ、薬剤提供、プロトコル、資金、研究支援体制、実施体制、症例集積体制ですが、これが当時のロードマップでございます。2015 年ごろに計画をしまして、治験準備、症例登録、追跡、申請準備、承認というところまで一応、予定を立てました。

まず薬剤提供は 2015 年の5月にエーザイさんと秘密保持契約を締結しまして、レンバチニブの医師主導治験を実施できるように、無償提供について合意をいただきました。ありがとうございました。プロトコルを作らなきゃいけないということで、当院の臨床研究支援部門と、やはり胸腺がんのことをよく分かっている若手研究者を抜擢しないと駄目だろうということで、ここに写真を勝手に、承諾を得ずに出してしまいましたが、佐藤潤先生に「うまくいったら論文のファーストオーサーをおまえにやるから、これを一緒にやろう」と誘い、参画してもらいました。

ここまでは準備がうまくいっていたのですが、想定外の大激震が起こりまして、同じ呼吸器内科グループから胸腺がんに対するニボルマブの医師主導治験というのを別の先生が計画して準備してしまいました。このニボルマブの医師主導治験は、PRIMER 試験というニックネームが付いていたのですが、当時はニボルマブの大フィーバーで、ここに患者さんがたくさん集まってくるだろうと想定されました。

レンバチニブの医師主導治験への症例登録への影響が大きいと予測しまして、このために試験をずらすか、やめるか、強硬突破するかというのを考えたのですが、冷静に考えて、さすがにニボルマブでも全員は効かないだろうと。同じ時期にちょっと先行で行われたペムブロリズマブの海外試験でも、全員は効果がないというのを、主任研究者の先生から聞いておりましたので、ニボルマブフィーバーで集まってきた症例のおこぼれを頂戴しようということで、コバンザメのように、このニボルマブの試験にくっついていこうということで、REMORA 試験というのはラテン語でコバンザメという名前のことなのですが、こういう試験の名前を付けました。

資金確保は、日本医師会 治験促進センターの臨床研究・治験推進研究事業へ申請しました。A研究、B研究、C研究と行ったのですが。エーザイさんからその後、申請に向けた準備作業の支援もやっていただきました。この日本医師会の臨床研究・治験推進研究事業というのは、治験完了までの資金しかカバーされていませんでしたので、あとの申請を行うには別途資金が必要であることがここで分かってしまいました。

当院の臨床研究支援部門、これに、去年6月1日、現在時点で 128 名を擁していますが、この全面支援を得まして、この医師主導治験を実施することができました。大変助かりました。

実施体制は、当初9施設を予定しましたが、1施

設ほど契約が進まず参加を断念、結局8施設で行うようになりました。この8施設の選定根拠は、声を掛けたわけですが、臨床研究のクオリティーや症例のマネジメントなどで信頼ができるところに声を掛けました。

症例集積体制は、おこぼれ頂戴作戦だけでは不十分と考えました。やはり希少がんなので、重要課題であります。そこで近隣の施設にお手紙をお書きしまして、胸腺がんの医師主導治験を始めるので、患者さんを紹介してくださいということを行いました。ほかの参加7施設にも同様のお願いをして、患者さんを集めようということで取り組みを行いました。

これが全体の医師主導治験実施体制であります。研究支援部門のサポートを得まして、参加は当院を除いて7医療機関で行いまして、お薬はエーザイさんから提供いただいて、あとは日本医師会から資金を得ました。

試験の結果を報告させていただきます。試験デザインは、単群の第Ⅱ相試験でございます。多施設共同第Ⅱ相試験。レンバチニブは承認された用量、24 ミリグラムを1日1回です。プライマリーエンドポイントはⅡ相試験の単群ですので奏効割合、セカンダリーエンドポイントはここに書いてあるとおりです。統計学的な設定は期待値 25%、閾値 10%で、40 例中8例以上 PR が出れば、プライマリーエンドポイントにメットするという設計でございます。

症例登録ペースをお示しします。この左から右側に1本、線が引いてあるのが予定される登録ペースですが、2年半で集積できるだろうという見込みでしたが、多くの先生方の協力により、2年半の集積予定を 11 カ月で突破することができました。

背景因子をお示ししますが、これは胸腺がんの一般的な背景因子ですが、先ほど申し上げたように扁平上皮がんが大半を占めているということ、全治療ではプラチナ製剤を含む治療が前例入っているということ、進行期の患者さんが多いということが特徴です。

プライマリーエンドポイントの奏効割合を、ウォーターフォールプロットで左側にお示しします。特徴すべき、特記すべきは、ほぼ前例でなんらかの腫瘍縮小が得られているということでございます。PR 以上は、当初8例でプライマリーエンドポイントにメットするのですが、ちょうどその2倍の 16 例が PR に到達、奏効割合は 38.1%でありました。

スパイダープロットをお示ししますが、一定の縮小が得られた症例は、その後、縮小が長く持続する、効果が持続するというのが、このフィギュアで確認することができました。実はこのレンバチニブは、参加された 42 名、全員減量が必要になりました。副作用による減量なのですが、その減量に至る属性をここにお示しします。タンパク尿、手足症候群、高血圧、疲労などですが、減量すればマネジメントは可能なのですが、全例減量が必要であったということも忘れてはならない結果として残りました。

試験の結論ですが、プライマリーエンドポイントとして設定した基準をクリアしました。PR は 16 例、8例以上が目標でしたが、16 例、奏効割合は 38.1%。毒性はすでに承認されていましたが、これまでの毒性に類似していました。全例で減量が必要でしたが、休薬・減量で継続できました。ほぼ全例で腫瘍縮小が得られまして、治療縮小は早いタイミングで発現しまして、減量後も効果が持続する傾向でした。初期投与量 24 ミリグラムというのが重要なのかな、と考えまして、現在、追加解析が行ったほうがいいかどうか検討中でございます。レンバチニブ、胸腺がんに対する新たな治療選択肢になりうるという選択肢で、胸腺がんに対して薬が承認されていないので、日本初、世界初ともいえるのですが、そうだろうと考えました。

レンバチニブの適応追加に向けて、昨年の6月にオーファンドラッグの指定を受けまして、プレスリリースを会社のほうは出していただきました。PMDA さんの GCP 実施調査をウェブで行いまして、調査結果通知を受領し、先月厚労省の第二部会を通貨しまして、おそらく3月ぐらいに承認されるのではないかなと個人的には期待しているところでございます。

この試験で得たものですが、当院の医師主導治験のベンチマークとなったと、私個人は感じております。企画・立案、実施、モニタリング、監査など、やはり研究支援部門のパワーが必要だということがよく分かりました。

医師主導治験における経費の実情が初めて分かりました。ちょっとこんなこと書いていいかどうか後悔していますが、この臨床研究・治験推進研究事業のグラントは、試験実施分までしかカバーされていませんでした。CSR 準備とか、申請に掛かる費用は別途発生することが初めてこのとき分かりまして、エーザイさんの支援をいただくことができました。これがなければ今日に至ってないと思います。本当に感謝申し上げます。軽い気持ちで医師主導治験に手を出すべきではないということも理解できました。知識、経験、戦略、勘、運、全て必要だなということを今でも思っております。

施設間の良好な関係で構築されまして、参加してくださった施設とは現在も良好な関係が続いておりまして、また医師主導治験をやるときはできるだろうなということであります。また、この参加施設以外に患者さんを紹介いただいた近隣の医療機関の先生方とも現在も良い関係が構築できているように思います。

苦労もありました。バイオマーカーの検討が行えませんでした。そこまで十分予算がなかったのと、試験開始時点で魅力的な情報がなかったということがあります。また、紹介患者さんが実は殺到しまして、全ての患者さんの希望に応えられませんでした。あともう1つ、REMORA 試験を始めたあとに開始された、レンバチニブを含む併用療法の治験（新規抗悪性腫瘍薬+レンバチニブ）を行っていたのですが、これらの治験における胸腺がんの組み入れに悩みました。すなわちレンバチニブが入っているのである程度効くだろうということで、治療として期待はできるものの、レンバチニブを含む併用試験に胸腺がんばかりが登録されるのは、この新規抗悪性腫瘍薬+レンバチニブの評価において、どうかなということを思ったものですから、組み入れの際、かなり悩みました。

今や早期開発の段階においても、どういうがん種に効果があるかを観察するのが重要な課題で、効果があると分かっている胸腺がんばかりを登録していたのでは、試験は進むのですが、開発としては不完全燃焼と考えたという。これはこの REMORA 試験とは違うお話でございます。

試験の結果が出て、ちょっと喜んだために、勢い余って『Lancet』に投稿したのですが、返事の文面を見ると COVID-19 関連の報告がちょうどそのころたくさんあったものですから、あっさりリジェクトされまして、結果的に2週間を無駄にしたということがありまして、本命と考えていた『The Lancet Oncology』には無事に採択されることになりました。最終的に現在は NCCN のガイドラインにレンバチニブも掲載いただいております。

以上です。発表を終わります。ありがとうございました。

講演資料

革新的医療技術創出拠点令和二年度成果報告会

胸腺がんに対する新たな治療選択の開発
- Lenvatinibの医師主導治験 -

国立がん研究センター中央病院
副院長（研究担当）
先端医療科／呼吸器内科
臨床研究支援部門長
山本　昇

（2021/03/05，AMED革新的医療技術創出拠点令和二年度成果報告会）

1

本日の内容

- 胸腺がんについて
- 胸腺がんに対する医師主導治験
- 胸腺がんに対するLenvatinibの第II相試験

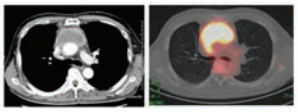
2

胸腺がんについて

3

胸腺がん：概要

- 疫学
  - 全悪性腫瘍の0.1-1.5%
  - 10万人年あたり0.17人
    - 最近、増加傾向
  - 年間手術件数: 30.6人/年（1991-2010年）
  - 好発年齢: 50～60歳
  - 性差: 男/女≒1-2.3
- 症状
  - 咳嗽、胸痛、体重減少
- 病理組織
  - 扁平上皮癌（90%）
  - その他
    - 粘膜表皮がん、類基底がん、
    - リンパ上皮腫様がん、
    - 小細胞がん、未分化がん、など



- 治療概論（Masaoka-Koga分類）
  - I期: 外科的切除
  - II-III期：外科的切除+放射線治療
  - III-IV期：化学療法±放射線治療
  - 術後再発：IV期に準じた治療
  - 化学療法の標準治療は未確立
  - 非小細胞肺癌に準じたレジメン
- 分子生物学的異常
  - Driver遺伝子は同定されていない
  - VEGFR, PDGFR, Kit活性化の報告あり

（Eur J Cancer 47:2493-511, 2011, Ann Oncol 26:838-47, 2015）
（Ann Thorac Surg 76:878-84, 2003, J Clin Oncol 29:4820-7, 2011, Clin Lung Cancer 20: 477-483, 2019）

4

胸腺がんに対する薬物療法

- 一次化学療法
  - 併用療法が推奨される
  - 奏効割合 30%前後
  - 代表的なレジメン
    - CBDCA+Paclitaxel
    - ADOC（CDDP+ADM+VCR+CPA）
    - CDDP+ETP
    - VIP（ETOP+IFOS+CDDP）
- 二次化学療法
  - 単剤評価がほとんど，十分なデータとは言い難い
  - Sunitinib
  - Pemetrexed
  - Everolimus
  - GEM +/- Capecitabine
  - S-1
  - Pembrolizumab

- 現状は？
  - 本邦で適応承認されている抗悪性腫瘍は存在しない
  - ガイドラインを参考に、肺がん治療に準じて治療を実施
    - CBDCA+Paclitaxel
    - ADOC
- 当院の現状
  - 院内規定に則り、患者毎に適応外申請手続きを行い、治療を実施
  - IC時に「適応外であること」，「保険査定を受けたら治療を中断する」ことなどを説明
    - CBDCA+Paclitaxel
    - S-1
    - Sunitinib
  - 未承認新規抗がん剤の治験参加を検討

（Cancer 68: 30-3, 1991, J Clin Oncol 14: 814-20, 1996, Cancer 91: 2010-5, 2001, J Clin Oncol 29: 2060-5, 2011, Lancet Oncol 16: 177-86, 2015）
（肺癌診療ガイドライン2019年版 - https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3）
（NCCNガイドライン：version 1. 2020-Nomvember 27, 2019）

5

胸腺がんに対する薬物療法（二次化学療法）

- 殺細胞性抗がん剤

	Phase	n	RR (%)	mPFS (m)	MST (m)	
CBDCA+AMR	II	14*	14*	-	-	J Thorac Oncol 2014
AMR	II	19	11	9	18	J Clin Oncol 2015
Pemetrexed	II	10	10	6	12.7	Lung Cancer 2015
S-1	II	26	30	-	-	Cancer Med 2020**

*：既治療例のみ，**：in press

- 分子標的治療薬／免疫療法

	Phase	n	RR (%)	mPFS(m)	MST (m)	
Sunitinib	II	23	26	7.2	NR	Lancet Oncol 2015
Pembrolizumb	II	30	24	4.2	24.9	Lancet Oncol 2018

RR = response rate; PFS = progression free survival; MST = median survival time; Cape = capecitabine; CBDCA = carboplatin; AMR = amurubicin; GEM = gemcitabine; - = not available

6

胸腺がんに対する医師主導治験

医師主導治験の立ち上げ

7

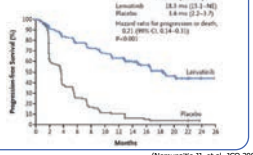
レンバチニブ（Lenvatinib, E7080）

- 経口・カプセル製剤，4 & 10mg
- 標的分子
  - VEGFR1-3，FGFR1-4，RET，KIT，PDGFRβ
  - 標的分子のチロシンキナーゼ活性を阻害

試験	投与方法	MTD	DLT
欧州	1日1回 連続投与	25 mg 1日1回	Gr.3蛋白尿（32mg/2回） Gr.3高血圧・疲労（16mg/1回） Gr.4血小板減少（12.5mg/1回） Gr.2蛋白尿（12.5mg/1回） Gr.3肺動脈性肺中枢減少（6.4mg/1回）
米国	1日2回 連続投与	10 mg 1日2回 (20mg/日)	Gr.3疲労（12mg/1回） Gr.3高血圧（12mg/1回，5mg/1回） Gr.2蛋白尿（腎臓悪液不足（12mg/1回）
日本	1日2回 2週投与 1週休薬	13 mg 1日2回 (26mg/日)	Gr.3血小板減少（20mg/2回） Gr.3 AST/ALT上昇（16mg/1回）

- 推奨用量：1日1回 24mg
- 主たる毒性
  - 高血圧，疲労，蛋白尿
  - 下痢，食欲低下，体重減少

- 本邦における効能又は効果
  - 根治切除不能な甲状腺癌
    - 1日1回24mgを経口投与
  - 切除不能な肝細胞癌
    - 体重60kg以上：1日1回12mg
    - 体重60kg未満：1日1回8mg



(Nemunaitis JJ, et al. JCO 2008)
(Yamada K, et al: Clin Cancer Res 2011)
(Schlumberger M, et al: N Engl J Med 372:621-30, 2015)

8

いつ、Lenvatinibを考えたのか？

- Lenvatinib（E7080）第I相試験（FIH試験）の実施中に発案
  - 2006～2007年頃
  - 当時、エーザイさんのE7080開発担当者に相談
    - 「胸腺がんに対する開発して欲しいなあ～！」
- あっさりと、断られました
  - 理由：開発対象癌腫の優先順位（希少がんは、企業側の開発優先順位にはない）
- でも、あきらめるわけには……
  - 医師主導治験（2003年7月から実施可能）で開発したい
  - 薬剤提供を依頼
    - 「承認されたら、提供しますよ」と、口約束のみ

(Yamada K, et al: Clin Cancer Res 2011)

9

なぜ、Lenvatinibなのか？

- 科学的背景
- 経験的背景
- 戦略的背景

10

なぜ、Lenvatinibなのか？，科学的背景

- VEGFRに対する高い活性

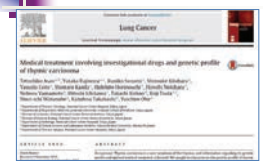
受容体型チロシンキナーゼに対するIC50値（nM）			
	Lenvatinib	Sunitinib	Sorafenib
VEGFR1/Flt-1	4.7	NA	21
VEGFR 2/KDR	3.0	4	21
VEGFR 3/Flt-4	2.3	NA	16
FGFR 1	61	880	340
KIT^{V560G}	0.74	NA	4.6
RET	6.4	NA	15
PDGFR β	160	69	27

- 副作用面でのマネジメントの慣れ・容易さ
  - 主たる毒性：高血圧，疲労，蛋白尿，下痢，食欲低下，体重減少
    - 休薬・減量で対応可能
  - 第I相試験の経験により、毒性マネジメントに慣れていた

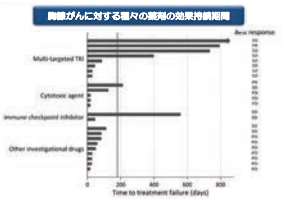
(Cancer Chemother Pharmacol 76:1153-1161, 2015, Clin Cancer Res 17:2528-2537, 2011, Lancet Oncol 21:843-850, 2020)

11

なぜ、Lenvatinibなのか？，経験的背景



- Multi-target inhibitorの第I相試験において、胸腺がんに対する効果を経験
  - TSU-68（SU6668）
  - E7080（Lenvatinib）
  - AZD-2171（Cediranib）
  - ABT-869（Linifanib）
  - XL-184（Cabozantinib）



- 実地医療でもmulti-target inhibitorによる絶小効果を数例経験
  - Sunitinib（適応外使用にて）

(Lung Cancer 93:77, 2016, Cancer Chemother Pharmacol 67:1101, 2011, Clin Cancer Res 17:2528, 2011, Cancer Chemother Pharmacol 64:1165, 2009, Cancer Chemother Pharmacol 69:1477, 2012, Clin Lung Cancer 20:e317, 2019)

12

なぜ、Lenvatinibなのか？，戦略的背景

- 医師主導治験実施において候補とした薬剤（multi-target inhibitor）
  - Sunitinib
  - Sorafenib
  - Lenvatinib

  いずれも他疾患で国内承認済み（胸腺がんには適応なし）

- 日本で医師主導治験を実施する
  - 日本の患者さんのために治療を開発する
- グラント申請が必要（運転資金が必要）
  - 日本医師会･治験促進センターの「臨床研究・治験推進研究事業」へ申請
  - 国内開発薬のLenvatinibが、一番、理解を得られやすいだろう
    - 日本の薬を、日本の患者さんへ
  - エーザイさんも薬剤を提供してくれるだろう（昔の約束を覚えていれば）

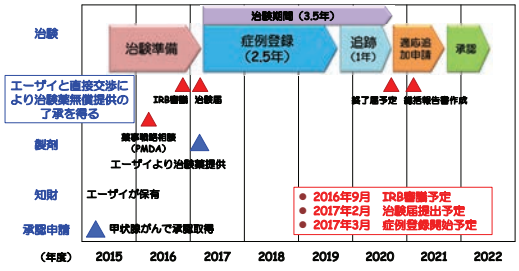
13

Lenvatinib医師主導治験：必須アイテム

- 開発戦略構築（ロードマップ）
- 薬剤提供
- プロトコール作成
- 資金確保
- 研究支援体制
- 実施体制
- 症例集積体制

14

Lenvatinib医師主導治験：ロードマップ



15

薬剤提供

- 2015年5月：エーザイと秘密保持契約締結
  - レンバチニブ（E7080）の胸腺がんへの医師主導治験の実施
- 薬剤無償提供について合意をいただきました

16

プロトコール作成

- プロトコール作成
  - 臨床研究支援部門＋若手研究者の大抜擢
  - 佐藤 潤先生に論文のfirst authorshipを約束
- 想定外の大激震（ライバル出現、しかも、同じグループ内から）
  - 胸腺がんに対するNivolumabの医師主導治験が先行計画（PRIMER試験）
    - 当時は、nivolumabフィーバー、症例登録への影響が大きいと予測
- 時期をずらす？、断念？、強行突破？
  - たとえ、nivolumabでも全例は効かないだろう
  - Pembrolizumabの海外試験でも同様の傾向（from Dr. Giaccone）
- Nivolumabフィーバーで集まってきた症例の「おこぼれを頂戴しよう」
  - コバンザメ戦法へ ⇒ REMORA（コバンザメ）試験 と命名

佐藤 潤先生を巻き込んだ

現在、PMDA出向中

（Eur J Cancer 113:78-86, 2019）

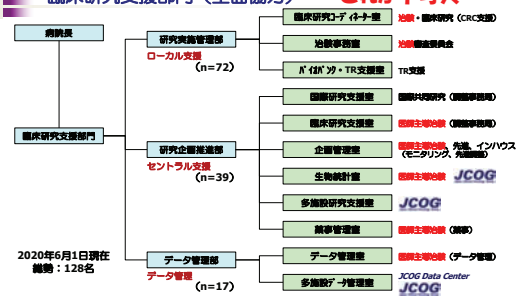
17

資金確保

- 日本医師会･治験促進センター（のちにAMEDに移行）
  - 「臨床研究・治験推進研究事業」へ申請
- A研究：プロトコール作成資金
  - 2015/08～2016/03
- B研究：試験実施の基盤資金
  - 2016/08～2020/03
- C研究：症例登録で発生する実施費用（のちにD研究に移行）
  - 2016/12～2019/03
- エーザイさんから申請に向けた準備作業の支援
  - 2019年度以降・・・・
  - 日本医師会「臨床研究・治験推進研究事業」は、治験完了までの資金しかカバーされていませんでした
  - 申請を行うには、別途、資金確保が必要であることが、ここで判明

18

国立がん研究センター中央病院
臨床研究支援部門（全面協力）‥‥これが不可欠



19

実施体制（全国9⇒8施設）

- 北海道大学病院
- がん研究会有明病院‥‥契約が進まず、参加を断念
- がん・感染症センター 都立駒込病院
- 静岡県立静岡がんセンター
- 兵庫県立がんセンター
- 大阪医科大学
- 四国がんセンター
- 国立がん研究センター東病院
- 国立がん研究センター中央病院

- 声かけの基準
  - 臨床研究の実施実績とクオリティ（悪い施設には声かけせず）
  - 症例集積の可能性
  - Lenvatinibの副作用マネジメントができる医師のいる施設

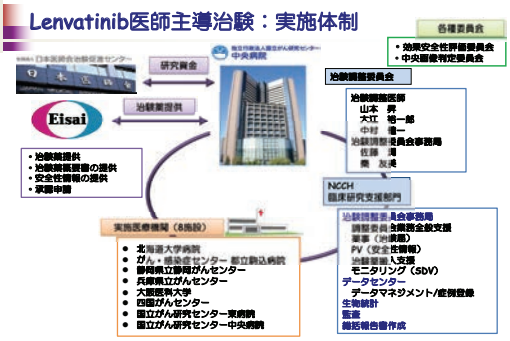
20

症例集積体制

- Nivolumabの医師主導治験の「おこぼれ頂戴」作戦では不十分
- 希少がんにて症例集積は重要課題
- 東京・千葉・埼玉などの近隣の医療機関31施設に、患者紹介依頼の「お手紙」＆「試験概要」を送付
- 他の参加7施設にも、同様の対応をお願いした
- NCC主催の希少がんセンター・患者向けセミナーでも試験を紹介していただいた

21

Lenvatinib医師主導治験：実施体制



22

胸腺がんに対する
Lenvatinibの第II相試験

REMORA試験
Phase II trial of Lenvatinib in patients
with metastatic or recurrent thymic carcinoma

23

試験デザイン

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

- おもな適格規準
  - 胸腺がんの病理診断
  - 測定可能病変あり
  - ECOG PS 0-1
  - プラチナ製剤を含む化学療法後
- おもな除外規準
  - コントロール不能な高血圧
  - VEGFR-TKIによる前治療歴
  - 治療を要する脳転移
- Primary endpoint
  - 奏効割合（中央判定）
- Secondary endpoints
  - 奏効割合（施設判定）、無増悪生存期間、
  - 全生存期間、病勢制御割合、有害事象発現割合
- 症例数設定（n=40 ⇒ n=42）
  - SWOG two-stage design
  - 閾値奏効割合10%、期待奏効割合25%
  - αエラー0.05、βエラー0.20

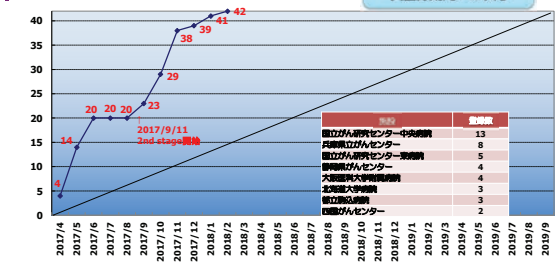
奏効割合の設定値と判断規準			
期待値	閾値	主たる解析で有効と判断する奏効例	第1ステージ（中間解析）で無効中止と判断する奏効数
25%	10%	≧5/40例	0/20例

(Lancet Oncol 21:943-850, 2020)

24

症例登録ペース

登録予定期間：2.5年
実登録期間：11ヶ月



施設	登録数
国立がん研究センター中央病院	13
大阪国立がんセンター	8
国立がん研究センター東病院	5
静岡県がんセンター	4
大阪国際大学病院病院	4
北海道大学病院	3
愛知県立病院	3
国際がんセンター	2

25

患者背景

背景因子	n（%）
年齢中央値 [範囲]	55.5 [33-74]
性別	
男	29（69%）
女	13（31%）
ECOG PS	
0	13（31%）
1	29（69%）
組織型	
扁平上皮癌	30（71.4%）
腺癌	5（11.9%）
未分化癌	4（9.5%）
その他	3（7.1%）

背景因子	n（%）
体重（kg）	
中央値 [範囲]	63.8 [34.9-95.3]
1次治療	
CBDCA+PTX*	30（71.4%）
ADOC**	5（11.9%）
その他	7（16.7%）
診断時病期（Masaoka）	
I-IIIA	4（9.5%）
IIIb	3（7.1%）
IVa	13（31.0%）
IVb	22（52.4%）

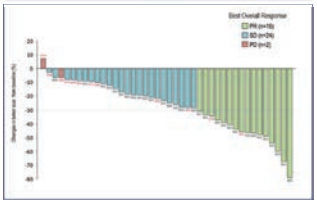
* Carboplatin, Paclitaxel, **Cisplatin, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine

（Lancet Oncol 21:843-850, 2020）

26

Primary endpoint：奏効割合

Waterfall plot (Independent radiological review)



	n=42
Best overall response	
PR	16 (38.1%)
SD	24 (57.1%)
PD	2 (4.8%)
ORR (%)	38.1
90% CI	25.6 - 52.0
DCR (%)	95.2
95%CI	83.8 - 99.4
Median DoR, month (n=16)	11.6
95% CI	5.8 - 18.0

PR; partial response, SD; stable disease, PD; progressive disease
SCC; Squamous cell carcinoma, OTH; Other types

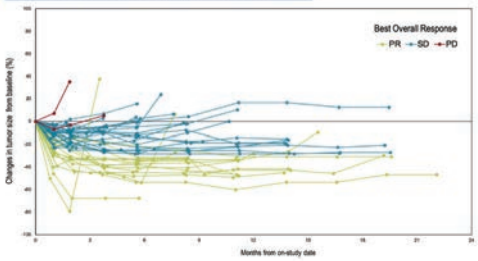
ORR; objective response rate, DCR; disease control rate, DoR; Duration of response, CI; confidence interval

（Lancet Oncol 21:843-850, 2020, revised）

27

Secondary endpoint：奏効期間

Spider plot (Independent radiological review)



（Lancet Oncol 21:843-850, 2020, revised）

28

Secondary endpoint：減量につながるAEs

Characteristics	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
蛋白尿	17 (40.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	17 (40.5%)
手足症候群	8 (19.0%)	3 (7.1%)	0 (0.0%)	11 (26.2%)
高血圧	0 (0.0%)	10 (23.8%)	0 (0.0%)	10 (23.8%)
倦怠感／疲労	6 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (14.3%)
食欲低下	5 (11.9%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	6 (14.3%)
下痢	3 (7.1%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)	5 (11.9%)
血小板数減少	0 (0.0%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)	2 (4.8%)
関節痛	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)

- No patient died because of treatment-related adverse events.
- 20 (47.6%) patients terminated study drug due to disease progression and 7 (16.7%) patients due to treatment-related adverse events.
- All of the patients had a dose reduction.
- The adverse events that led to study termination were arthralgia (Gr3), Intestine perforation (Gr3), left ventricular dysfunction (Gr3), pneumonitis (Gr3), pneumothorax (Gr3).

（Lancet Oncol 21:843-850, 2020, revised）

29

試験の結論

- Primary endpointとして設定した基準をクリア
  - PR：16例（8例以上）
  - 奏効割合：38.1%（90%CI：25.6 - 52.0%）
- 毒性はこれまでの報告に類似
  - 全例で減量が必要であったが、減量・休薬により継続可能
- ほぼ全例で腫瘍縮小が得られた
- 縮小効果は早いタイミングで発現、減量後も効果が持続する傾向
  - 初期投与量（24mg, QD）が重要かも？
- Lenvatinibは胸腺がんに対する新たな治療選択になり得る
  - 日本初です（= 世界初とも言えますが）

30

Lenvatinibの適応追加に向けて

- 2020年06月
  - 希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）の指定を受けました
- 2020年07月30日
  - プレスリリース
  - 抗がん剤「レンビマ®」　日本において切除不能な胸腺がんに係る適応追加を申請
- 2020年11月17日
  - PMDAによるGCP実地調査（Web調査）
- 2020年12月24日
  - 調査結果通知を受領･･･「適合」
- 2021年02月22日
  - 厚労省・医薬品第二部会･･･「通過」
- 2021年03月XX日
  - 胸腺がんに対する適応取得（予定）

31

REMORA試験：得たもの

- 当院の医師主導治験のベンチマークとなった
  - 企画・立案、実施、モニタリング、監査など
- 医師主導治験における経費の実情がはじめてわかった
  - 日本医師会（AMED）の「臨床研究・治験推進研究事業」のグラントは、試験実施分までしかカバーされていませんでした
  - CSR準備、申請にかかる費用は、別途、発生
    - エーザイさん、ありがとうございました。感謝です。
- 軽い気持ちで医師主導治験に手を出すべきでは無いことも理解できた
  - 知識、経験、戦略、勘、運など、すべてが必要
- 施設間の良好な関係が構築された
  - 参加8施設
  - 患者さんを紹介いただいた近隣の医療機関

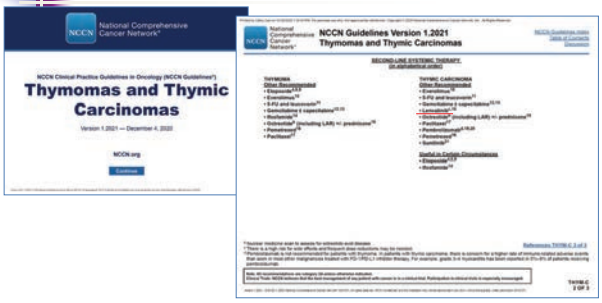
32

REMORA試験：苦労と反省点

- バイオマーカーの検討が行えなかった
  - 理由（1）：予算
  - 理由（2）：試験開始時点で、魅力的な事前情報がなかった
- 紹介患者が殺到して、すべての患者の希望に応えられなかった
- REMORA試験後に開始されたLenvatinibをきむ治験（新規抗悪性腫瘍薬＋Lenvatinib）において、胸腺がんをあえて組み入れないような戦略をとることは、心苦しかった
  - 今や、早期開発の段階においても、どのようながん腫に効果があるのかを探索するのは重要な課題
  - 効果があると分かっている胸腺がんばかりを登録していたのでは、試験は進むが、開発としては不完全燃焼（と考えた）
- 勢い余って「Lancet誌」に投稿、COVID19関連報告増加の影響でrejectされ、結果的に2週間を無駄にした
  - 本命の「Lancet Oncology」に無事に採択

33

NCCNガイドラインに掲載されました



34

おわり

35

革新的医療技術創出拠点からの報告 4

難治性急性骨髄性白血病に対する WT1 発現人工アジュバントベクター細胞の臨床治験 (First-in-Human trial)

藤井 眞一郎

国立研究開発法人 理化学研究所 生命医科学研究センター (IMS)
免疫細胞治療研究チーム チームリーダー　科技ハブ産連本部、
創薬医療技術基盤プログラム (DMP)　副プログラムディレクター

略歴

1990 年　熊本大学医学部卒業
1997 年　熊本大学医学部博士課程修了
1999 年～ピッツバーグ大学生物療法　研究員
2000 年～ロックフェラー大学細胞免疫学　研究員
2004 年～理研・RCAI 免疫細胞移植・リーダー
2013 年～理研・IMS 免疫細胞治療／ DMP・リーダー
2018 年～理研・DMP・副プログラムディレクター
千葉大学免疫制御学客員教授、癌免疫学会理事、血液免疫療法学会理事
専門領域：免疫、血液学、癌

講演概要

がんに対する免疫監視成立には、自然免疫に属する NK 細胞と獲得免疫のキラー T 細胞の確立が必須であるが、両者を同時に誘導する系は難しいことが知られている。この問題を解決するため、我々は樹状細胞標的療法のコンセプトのもとで人工アジュバントベクター細胞（以下、エーベック）を樹立した。エーベックは、細胞内にがん抗原、細胞表面に NKT リガンドと CD1d 複合体を発現させ、放射線照射した他家細胞製剤である。エーベックを投与すると、生体内の樹状細胞が活性化しがん抗原を効率よく T 細胞に提示できるように仕組まれている。その結果、NK 細胞のみならず、キラー T 細胞を賦活し、更に長期記憶免疫を確立させうる為、抗がん効果、転移・再発防御に期待が持てる。従来の細胞療法と異なるエーベック製剤の特徴は、抗原を入れ替えることで種々の癌に応用可能な “ プラットフォーム技術 ” であること、患者さんの HLA に関係なく使用できるため ” どんな患者さんにも使用できる ” こと、患者由来の細胞を必要としないため、“ いつでも使用できる off-the-shelf となるがん治療薬 ” として製剤化が可能なことである。これまで東京大学橋渡し研究拠点の支援を受け、WT1 がん抗原を発現したエーベック WT1 の開発研究を進めてきた。長年の医薬品医療機器総合機構（PMDA）との薬事戦略相談を経て、東大病院 CPC でエーベックを作製し、2017 年より東大医科研で難治性急性骨髄性白血病を対象とした第 I 相医師主導治験を実施してきた。本報告会では第 I 相試験終了を報告し、今後の展開について提示する。

議事概要

理化学研究所の藤井でございます。まず初めに発表の機会をいただきまして誠にありがとうございます。本日は私どもが行ってまいりました難治性急性骨髄性白血病に対する WT1 発現人工アジュバントベクター細胞の臨床治験、第I相試験が終了いたしましたので、First-in-Human trial ということで報告させていただきたいと思います。

初めに、がんに対する免疫系の役割を説明いたしますと、自然免疫系の中では NK 細胞、ナチュラルキラー細胞が最も重要ということがいわれていますし、獲得免疫系の中ではこのようにキラーT細胞が重要であります。NK 細胞はがんの中の HLA を欠損したがん、そういうタイプのがんを殺傷することが可能ですし、キラーT細胞は HLA を発現したがん細胞上にがん抗原が発現したものを認識して殺傷ができるわけであります。

例えばキラーT細胞が誘導されますとこのように HLA 発現がんは殺傷できるわけですが、HLA 欠損がんは殺傷できないことになり、こちらのタイプのがんが残存し増殖していくことになります。一方、NK 細胞を活性化しますと、HLA 欠損がんは殺傷できるのですが、下のタイプの HLA 発現がんは殺傷できずにこちらのがんが増えていくということになります。すなわち免疫系だけで全てのがん細胞を殺傷しようとしますと両方のシステムが重要になってくるわけですが、両方のシステムを動かすということは容易でないことは以前より知られておりました。

特に NK 細胞を増殖させて患者さんに投与すると、なかなかそれが患者さんの中で作用しないということも歴史的にいろいろ知られているわけでありまして、われわれは最初に NKT 細胞を使って NK 細胞をうまく利用して、これを抗腫瘍効果に用いる、そしてそのあとに、いかにしてこのキラーT細胞を誘導するかという研究を進めておりました。

この NKT 細胞とT細胞は大きく異なる特徴があります。例えば NKT 細胞は1種類の受容体しかありません。ヒトにおいては全ての人が同じ受容体を持っていることになります。そうしますと、リガンドも1種類で十分でありまして、糖脂質がそのリガンドになり、α-GalCer というものが右の構造式のものでありますが、よくこれを研究にもこの臨床試験をにも使用いたしました。

これらの抗原を提示する分子は CD1d でありまして、HLA はまったく無関係であります。T細胞の受容体には多様性があり、HLA 上のペプチドを認識します。HLA もまた多様性があり NKT の場合は大きく異なります。また NKT 細胞はこのα-GalCer を提示させた抗原提示細胞上のリガンドを認識し、インターフェロンγを高用量で産生することによって NK 細胞をほぼ同時に活性化できるという特徴があります。われわれだけではなくさまざまなグループがこの NKT による NK 活性化の作用の論文を報告されているものであります。

抗原提示細胞を使ってがん抗原ペプチド療法はこれまで多く行われてまいりました。先ほど申しましたように、α-GalCer をパルスした抗原提示細胞を使った抗腫瘍効果を見る臨床試験も幾つかの国々で進められてきました。

それぞれ CTL は、このペプチドを認識して殺傷するわけでありますし、NKT は、NK を活性化することによって殺傷できるわけでありますが、問題点としましては、この両方のペプチドとα-GalCer をパルスしただけで両方が誘導できるわけではなく、ここのポイントが研究上も大きな問題でありました。いろんな国の人たちが、ここにトライをしてきたものでもあります。この問題を克服するために、われわれは新しい細胞として人工アジュバントベクター細胞、artificial Adjuvant Vector Cell の頭文字を取って、aAVC と名付けて、研究を進めてまいりました。

まとめますと、がんは免疫学的に見て、HLA を発現したがん細胞と、HLA を欠損したがん細胞の2種類に分かれますが、両方を殺傷させる治療法の開発は容易ではないわけでありまして、その理由は、自然免疫と獲得免疫の両方を誘導することが難しいからであります。

この両方を誘導できるシステムをつくり上げ、さらにそのキラーのT細胞が、記憶化させることができればワクチンはうまくいくのではないかという考えに基づいて進めてまいりました。そしてもう1つは、いつでも、どんな患者さんにでも使えるような創薬を目指すというところから、ホスト側の樹状細胞に着目した研究を進めてきたものであります。

T細胞を誘導させるためには、われわれの体の中の樹状細胞を活性化させる、成熟化させるというステップが必須になってきます。さまざまなCpG、poly（I：C）などを代表とする、Toll様のリガンドがアジュバントとして、この樹状細胞活性化を促すことが知られていますが、2003年に私の論文によって、このNKT細胞を活性化すると、このホスト側の樹状細胞を、細胞と細胞のインタラクションで活性化でき、このウインドーの中で抗原を取り込むと樹状細胞はキラーT細胞を誘導できるということを報告してまいりました。

この結果を用いて、トライ・アンド・エラーを行い、最終的にこのような細胞を作ることに成功いたしました。細胞の表面上に、CD1dとGalCerの、先ほどのコンプレックスをつくらせておいて、細胞の内側にがん抗原を発現させるという細胞です。1つには、がん細胞そのものも使えるということが分かったのですが、これをわれわれの手でコントロールするために、他家細胞を使用して、こういう細胞を作ることにいたし、われわれはこれをaAVCと名付けて進めてまいりました。

このaAVCのメカニズムですが、aAVCをマウスに投与いたしますと、数時間でNKT細胞、インターフェロンγの産生によってNK細胞が活性化されます。投与したaAVC自身は、肺や肝臓、脾臓といった臓器の中で、この活性化された自然免疫系によって自らが殺傷されてしまう。そうしますと、死んだ細胞を非常によく取り込むという樹状細胞の特徴から、肺や肝臓、脾臓の中の樹状細胞が、この断片を取り込んで、キラーT細胞を誘導できるようになる。抗原提示細胞の中で樹状細胞の大きな特徴は、CD4T細胞だけでなく、キラーCD8T細胞を誘導できるということにあります。これは、クロスプレゼンテーションと呼ばれまして、樹状細胞の大きな特徴であります。

例えばaAVCをCFSEという色素でラベルしておきますと、マウスの中の脾臓の中の樹状細胞の中で、このようにグリーンの色素を取り込んだ樹状細胞が多く見つかります。これがダイレクトなメカニズムになっているわけであります。1週間、あるいは2週間でキラーのT細胞の増幅が見られ、数的には減ってまいりますが、1年後にわたっても、記憶免疫T細胞が誘導できるということを、非臨床テストで確認してまいりました。

このシステムをヒトに応用するということは、次のようなことになります。例えば患者さんの少量の腫瘍、バイオプシーなどで腫瘍の抗原をチェックすることができれば、がん抗原のRNAを、ベクター細胞に導入して、α-GalCerをパルスして、これをあらかじめ保存しておくことによって、患者さんにあとで投与できるということになります。

従来のがんワクチンや細胞療法と違うところは他家細胞のため、HLAに無関係で、患者さんごとに細胞を準備する必要はなく、細胞の製剤化が可能であること。自然免疫と獲得免疫を効率良く誘導でき、新たな治療効果を期待できるということ。そして、記憶免疫を誘導できるために再発あるいは転移の抑制が期待できるということになります。もちろんプラットフォームでありますから、がんの、この抗原を変えることは可能であります。

このような背景をもとに、われわれは抗原としてWT1抗原を選びまして、これを発現させるaAVCを作製し、造血器腫瘍に対する治験として橋渡し研究を進めてまいりました。

WT1の抗原というものは、これまで国内においても、このHLA-A24にバインドするペプチドが使われてまいりましたが、海外におきましても、さまざまなエピトープに対するペプチドを用いた治療法が進められてまいりました。一方では幾つかの論文に

おいて、タンパク質の全長の中においてはもっと多くの抗原が、CTL をインダクション、誘導できるようなエピトープが存在するということも知られております。造血器腫瘍は、骨髄腫がこのフィギュアの中にありますが、赤く染まっているのが WT1 陽性細胞でありまして、よいターゲットであります。

われわれは、WT1 を発現した白血病細胞をマウスに投与いたしまして、1週間後に aAVC の WT1 を投与いたしました。3日後の脾臓と骨髄の細胞を取ってきまして、α -GalCer で再刺激しますと、このように aAVC を投与した群は、NKT および NK の活性化、インターフェロンγの産生が認められます。これは脾臓だけではなく、骨髄の中においても認められるわけであります。

一方、1週間たって、脾臓中の CD8 のT細胞を単離いたしまして、これをペプチドで刺激いたします。そうしますと、ここにありますのは、ペプチド応答性のキラーのT細胞が誘導できることを示した図でありますが、このようにキラーのT細胞からインターフェロンγが誘導できるということが確認できたわけであります。

白血病の担がんマウスに、aAVC-WT1 を打ちまして、このサバイバルを見ますと、8割以上のマウスが生存する。この8割以上のマウスで、生存したマウスに3カ月以上たって再びこの白血病をチャレンジしても、100%のマウスが腫瘍を拒絶できるわけでありますが、まったく異なるがんを投与してあげますと、このようにマウスは死んでしまいます。すなわち、抗腫瘍効果のレベルで、このようにがん特異的な腫瘍効果を示すということが分かったわけであります。

このようなプレクリニカルなデータを基に、橋渡し研究でヒトへの臨床応用に向けて進めてまいりました。理研の中にあります、創薬 DMP のプログラムのサポートを受けながら、そして東大の拠点の先生方、TR センターの先生方、そして東大病院の CPC を使わせていただきながら、2017 年から東大医科研の血液内科の東條先生らと共に、医師主導治験を進めてきたものであります。それまでの間には、2011 年から 2017 年にわたって CMC やプレクリニカルなど、合計 17 回の、薬事戦略相談を PMDA と進めてまいりました。

さて、この医師主導型治験は、再発または治療抵抗性の急性骨髄性白血病患者を対象とした、aAVC-WT1 の安全性を検討し、第Ⅱ相の至適ドーズを決定するというものでありまして、実際には 10^6 から 10^8 個の細胞を、Dose-escalation 試験で進めてきたものであります。

特には、この患者さん。登録された患者さんには2週間以上の抗がん剤をストップさせた状態からスタートするということと、それから登録前、14 日以内に WT1 の発現量が極めて多いコピー数を持っているということを、クライテリアとしてエントリー基準にしました。こういう患者さんは、実際には非常にシビアな状態であります。60 歳以上の患者さんで、median OS、オーバーオールサバイバルは約 4.5 カ月の患者さんということになります。

コホート2の中の患者さんの免疫応答を提示いたします。このグリーンのところは治療前の状態でありまして、上の段が末梢血、下の段が骨髄のデータであります。投与して1週間、2週間、4週間。2回目を投与して1週間、2週間、4週間というふうに分かれています。このように投与しますと末梢血の中の NK 細胞が増えていくことが分かりますし、また、ブースティングがかかっていることがお分かりかと思います。骨髄の中の NK 細胞は少し変わる程度でございました。

機能的解析は非常に重要ですので、この末梢血を採ってまいりまして、先ほどのマウスと同じように、α -GalCer で、In vitro で刺激して反応性を見ますと、治療前にはほとんど反応しなかったものが、aAVC-WT1 を投与すると反応が起こるようになり、2回目を投与後にブースティング効果が認められると。マウスと同じようなデータを取ることができました。

次には、キラーT細胞の誘導能がわれわれにとっ

ても重要なテーマでありますので、この患者さんはHLA-A24が陽性でしたので、WT1のテトラマーを使うことができました。治療前に比べて、打って1週間、2週間と、徐々にキラーのT細胞のフリークエンシーがテトラマーで増大していくのが分かりますし、ピークがこの4週、あるいは2回目投与後の1週ということになります。

骨髄におきましても、徐々にT細胞の数が増えていくということが見受けることができました。これはHLAの1つのペプチドに対する応答ですが、われわれのシステムはもっと幅広いエピトープを使ったT細胞を誘導できるということでありましたので、われわれはこのさまざまなタンパクを用いたアジュバント療法を行ってきた論文を参考にしながら、WT1のペプチドライブラリーを作成しました。

例えばこれは米国で行われた試験ですが、MAGEA3プロテインにアジュバントを患者さんに投与したもので、ペプチドライブラリーを使って解析しますと、この人は前半のほうに、この方は前半と後半に応答が見られるし、この方は後ろのほうの応答が認められるというようなデータが取れるわけであります。

そこでわれわれは、このWT1全長の中からペプチドライブラリーを129個作りまして、それぞれ12、13個のグループをSubpoolと名付けて、トータル10個のSubpoolからライブラリーのグループをつくりました。トータルのペプチドライブラリーを使って評価をします。上の群がキラーのT細胞、下の群がヘルパーのT細胞であります。

このようにaAVCを投与しまして2週間後に非常に強い反応が認められ、キラーのT細胞は12カ月たっても存在することがお分かりかと思います。ヘルパーのほうは実はもうちょっと早く、7日目から応答が認められ、こちらも長く続いていることがお分かりかと思います。

さらにこの部分を、今、Subpoolを分けましたので、どのようなグループ、エピトープが反応するかということを検証するために、われわれは10個のSubpoolに分けたわけでありますが、14日目から反応するといった、このSubpool 4のところは、実は7日目に免疫の応答のスタートが見つかりまして、このSubpool 4に関しては、7日目から14日目で強い反応が起き、そして12カ月まで反応が起こる。

Subpool 8におきましては2週間目から起きて、こちらも12カ月たっても起きる。幾つかのものは途中で、この反応が起こらなくなってしまうというようなことが分かってきたものであります。

CD4のヘルパーに関しては、もう少し面白いことが分かりました。例えば、Day 7のところから強く反応が起こると申し上げましたが、これは1種類だけではなく、より早期に、幅広いSubpoolに対する免疫応答が起き、その中でも、Subpool 3は持続的に12カ月まで起こりますし、Subpool 5、あるいは7においても、6カ月以上続くと。しかしながら例えばこのSubpoolにおきましては短期間で終了していくというような、T細胞がさまざまな動きをしているということが分かったわけであります。

この免疫応答、このT細胞の応答を検証することによって、体の中の樹状細胞の働きが分かります。どういうことかといいますと、aAVCを投与しますと、先ほど申しましたように、コンセプトとしてはaAVC由来の抗原タンパクが、ファゴゾーム－細胞質経路、あるいは小胞体－ファゴゾーム経路を使ってクロスプレゼンテーション、クラス1に抗原が提示されます。マクロファージやB細胞は、クラス2には抗原提示されるが、クラス1にはいかないわけでありまして、クラス1に抗原が提示されますと、このように、キラーT細胞の誘導が起こるということになりますので、われわれは間接的に、このキラーT細胞がバラエティーを持って動くということが、樹状細胞がホスト側の中でクロスプレゼンテーションを起こしているということを意味するものであります。

実際に患者さんの中で自然免疫が動くということ、これはNKTの増幅率を見ているのですが、非常によく反応すること。NK細胞が2倍以上増え

るということ。そして獲得免疫が誘導できるということを1人の患者さんから確認することができ、この同じ患者さんの中で免疫応答の POC を得ることができたわけであります。もちろんほかの患者さんにおきましても、自然免疫、獲得免疫を検証できている患者さんが数人いらっしゃるというところであります。

実際の臨床効果におきましては、この患者さんのステージ自体がリフラクトリーで、非常に厳しい状態の患者さんでありまして、完全に治癒したという方は、実は残念ながらいらっしゃらなかったのですが、例えばこのコホート2の、先ほどの免疫がよく見られた患者さんは、がん細胞が 1.62%まで減って、完全寛解にトランジェントでもなることができましたし、複数人の方においては、少なくとも半分以上、腫瘍細胞が減少するという PR の状態になったという、トランジェントではありますが、そういうことの確認ができました。

コホート1については、3例とも PD の状態だったのですが、コホート2・3においては、トランジェントであれ、CR になった人 2 名、PR が 3 名というデータであります。今後においては、第Ⅱ相において、より治療効果の分かるような、腫瘍量の少ない患者さんをターゲットとして進めていく予定であります。

まとめますと、aAVC はプラットフォームの技術でありまして、多機能性免疫効果を誘導するシステムであります。自然免疫、獲得免疫、記憶免疫が誘導でき、東大医科研との共同プロジェクト、第I相医師主導型治験において重篤な有害事象を認めず、ヒトにおいての免疫応答、自然免疫、WT1特異的な獲得免疫の応答を得ることができました。この aAVC-WT1 は、アステラス製薬とライセンス契約を締結したものでございます。

また、第Ⅱ相の医師主導型治験は多施設共同研究として東大医科研、それから千葉大学、香川大学の血液内科とともに開始予定の状態にあります。われわれは、理研の中では独自に、まだこのあとの開発を続けていくつもりでありまして、固形腫瘍に対する aAVC としては、aAVC-HPV の準備を進めているところであります。また、新型コロナ感染症の COVID-19 に対しても、aAVC-CoV-2 を現在開発して、細胞製剤を今つくっている状況であります。

最後に、われわれのグループの中で、清水を中心に山崎、信賀、伊豫田など、みんなで協力して進めているプロジェクトでありますが、理研の創薬プログラムの中の後藤先生、吉田先生の力を借りて進めております。

また、東大の TR センター、小室先生、永井先生、西澤先生、医科研の TR センターの長村先生、野島先生らの協力を得て、われわれのプロジェクトは進んでいるものでありますし、東大の医科研の血液腫瘍内科、東條先生、川俣先生、長村先生の大きなご支援を得て治験を進めてまいりました。

最後に、われわれはこの研究プロジェクトを立ち上げるときに RNA を使う必要がありましたので、先に先行しておりますドイツのグループ、エランゲン大学の Gerold Schuler のグループから、EMA のさまざまな基準をクリアする方法等を教えてもらいながら進めてきたものであります。どうもご清聴ありがとうございました。

講演資料

日本医療研究開発機構　革新的医療技術創出拠点プロジェクト
令和2年度成果報告会

次世代がんワクチン
人工アジュバントベクター細胞の開発
（東京大学拠点　拠点外シーズ）

理化学研究所
＊生命医科学研究センター(IMS)・免疫細胞治療研究チーム・リーダー
＊＊科技ハブ連携本部、創薬・医療技術基盤プログラム(DMP)・
副プログラムディレクター

藤井　眞一郎, MD, PhD

3/5/2021

1

エーベック開発の視点

課題
・がんは免疫学的にみてHLAを発現したがん細胞(キラーT細胞に殺傷される)とHLAを欠損したがん細胞(NK細胞に殺傷される)の2種類に大別されるが、両者を活性化させる治療法開発は容易ではない。

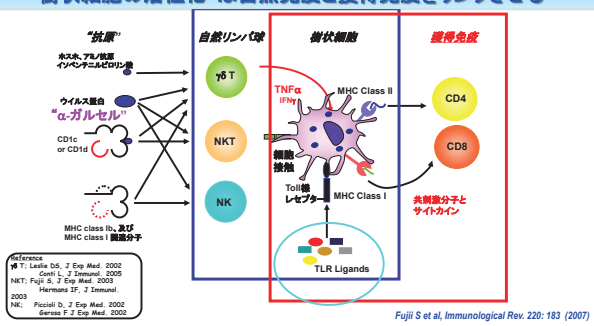
研究目標
・自然免疫と獲得免疫の両者を効率よく誘導し、更にキラーT細胞を記憶化させる細胞を開発する。
・いつでも、どんながん患者さんにでも使える新しい創薬を目指す。

開発のポイント

“樹状細胞”を利用し自然免疫と獲得免疫を誘導するシステムの開発である。

2

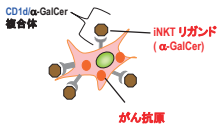
“樹状細胞の活性化”は自然免疫と獲得免疫をリンクさせる



Fujii S et al, Immunological Rev. 220: 183 (2007)

3

エーベック(人工アジュバントベクター細胞)は自然免疫と獲得免疫を誘導する

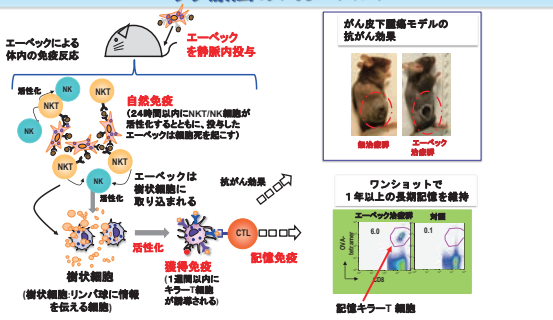


がん細胞がエーベックの細胞として使用できる(Shimizu et al, J Exp Med 2007)、
及び
がん抗原を発現させた他家細胞を使用できる(Fujii et al. Blood 2009)ことを報告

Fujii S et al. Nat Immunol (2002), J ExpMed (2003), J Exp Med (2004), PNAS (2006), Blood (2009)
Shimizu et al. J Immunol (2007), J Exp Med (2007)
[Review]; Fujii et al. Immunol Rev. (2008), Trends Immunol. (2008), Semin Immunol (2010)

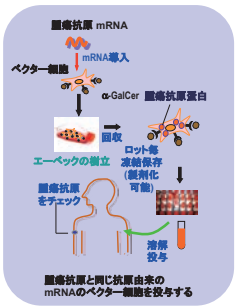
4

エーベック療法のメカニズム



5

エーベックの特徴と開発



従来のがんワクチン療法
や細胞療法との比較

① 他家細胞の為、HLAに無関係で患者さんごとに細胞を準備する必要なく、細胞製剤化が可能である。

② 自然免疫と獲得免疫を効率よく誘導する新たな治療効果を期待できる。

③ 記憶免疫を誘導するため、再発、転移の抑制を期待できる。

④ がんワクチンプラットフォームの為、がん抗原を入れ替え可能である。

現在、東大医科研・血液内科においてaAVC-WT1の第Ⅰ相治験終了

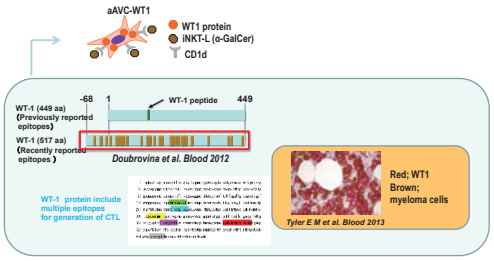
6

橋渡し研究

「WT1発現エーベック」
造血器腫瘍に対する治験

7

aAVC-WT1の橋渡し研究

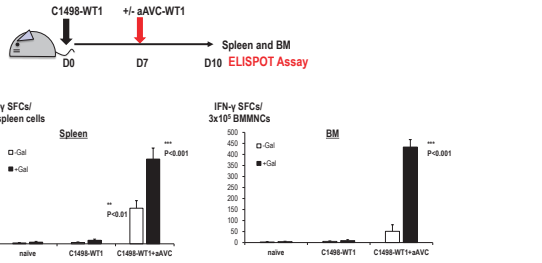


Fujii S et al, Nat Immunol (2002), J ExpMed (2003), J Exp Med (2004), PNAS (2006), J Immunol (2006), J Immunol (2007), J Exp Med (2007), Eur J Immunol (2009), Blood (2009) , Int J Hematol (2010), J Immunol (2011), J Immunol (2013), Cancer Res (2013) [Review] J Exp Med (2006), Immunol Rev. (2008), Trends Immunol. (2008), Semin Immunol (2010)

8

8

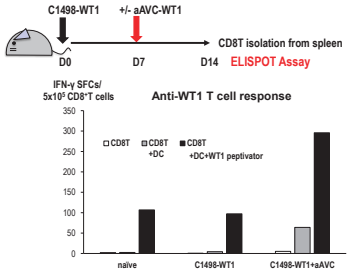
aAVC-WT1によるNKT・NK細胞の活性化



Unpublished data, do not post

9

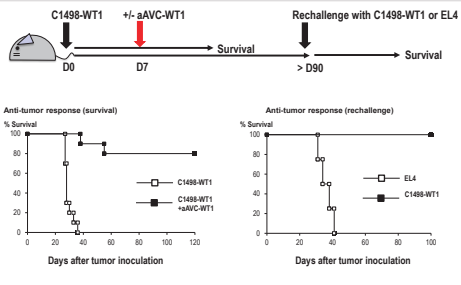
aAVC-WT1 による抗原特異的T細胞誘導



Unpublished data, do not post

10

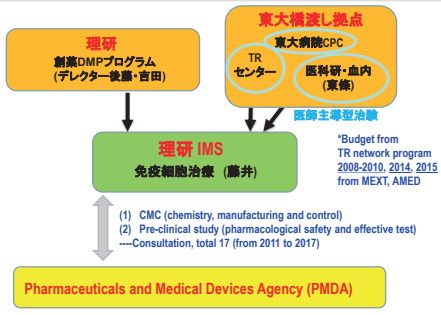
aAVC-WT1による抗腫瘍効果



Unpublished data, do not post

11

aAVC-WT1プロジェクトの橋渡し研究体制



12

第I相医師主導型治験の概要

治験製品名	aAVC-WT1(WT1発現人工アジュバントベクター細胞)
治験課題名	再発または治療抵抗性AML患者を対象としたaAVC-WT1療法の第I相試験
治験概要・目的	再発または治療抵抗性AML患者を対象としてaAVC-WT1投与時の安全性を検討し、第II相試験の至適投与量を決定する。副次的に免疫応答を検討する。
主要評価項目	安全性
副次評価項目	① 免疫学的効果（NKT細胞特異的免疫反応）②臨床的有効性
対象疾患	AMLの診断基準を満たす患者のうち、再発または治療抵抗例
投与量・投与方法	用量漸増試験として$1x10^6$ → $1x10^7$ → $1x10^8$ cells/body, 静脈内投与

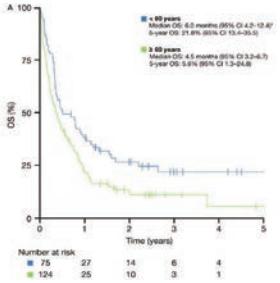
13

第I相医師主導型治験の概要

選択基準	1. 本人の自由意思により文書での同意が取得できること
	2. 同意取得時の年齢≧20歳
	3. WHO分類(2016)の定義よるAMLで再発または治療抵抗性のもの
	4. AMLであることを告知されている
	5. 登録前14日以内の末梢血WT1mRNA≧1,500 copies/μg
	6. ECOG Performance status≦2
	7. 12週間を超える生存が見込まれる
	8. スクリーニング時に保存検体または新たに採取した骨髄検体を提出可能であること

14

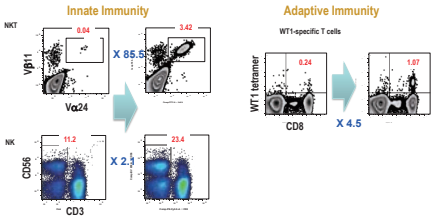
再発または治療抵抗性AML患者の予後



Brandwein JM et al. Am J Blood Res 2020

15

ヒトにおけるaAVC-WT1投与後の免疫応答



Unpublished data, do not post

16

まとめ

1. エーベックはプラットフォーム技術であり、多機能性免疫効果を誘導するシステムである。
   - ✓ 自然免疫
   - ✓ 獲得免疫
   - ✓ 記憶免疫

   ｝免疫監視機構の確立
2. 東大医科研・血液腫瘍内科との共同研究プロジェクト「aAVC-WT1 療法第Ⅰ相医師主導型治験」において、重篤な有害事象を認めず、ヒトにおける免疫応答(自然免疫応答、WT1特異的T細胞応答)のPOCを得ることができた。
3. aAVC-WT1はアステラス製薬とライセンス契約を締結
4. aAVC-WT1の第II相医師主導型治験を多施設共同(東大医科研、千葉大、香川大)で開始予定
5. 固形腫瘍に対するエーベックとして、aAVC-HPVを開発中である。

17

謝辞

理研・生命医科学研究センター
免疫細胞治療研究チーム
清水 佳奈子
山崎 哲
信賀 順
伊豫田 智典
中里 洋
三瓶 杏
植田 翔悟
川村 雅美

理研・創薬プログラム
吉田 茂美
後藤 俊男

Erlangen Univ.
Gerold Schuler
Jan Dörrie
Niels Schaft

東京大学
TR センター
小室 一成

東京大学医科学研究所
血液腫瘍内科・分子療法・輸血部
川俣 豊隆
長村 登紀子
東條 有伸

TR・治験センター
長村 文孝
野島 正寛
大和田 理代
蓑手 沙織
河野 美那子

Emory University
Madhav Dhodapkar

18

革新的医療技術
創出拠点からの報告５

大腸菌発現系由来rhBMP-2含有β-TCP製
人工骨を用いた顎骨再生療法

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔
粘膜上皮細胞シート移植法の開発

革新的医療技術創出拠点からの報告５

大腸菌発現系由来 rhBMP-2 含有β -TCP 製人工骨を用いた顎骨再生療法

窪木 拓男
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 インプラント再生補綴学分野 教授

略歴

1990 年　岡山大学大学院歯学研究科博士課程　修了
2003 年　岡山大学大学院医歯学総合研究科　教授
2009 年　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　副研究科長
2012 年　岡山大学　歯学部長
2016 年　岡山大学　副学長（研究力分析担当）
2018 年　岡山大学病院　デンタルインプラントセンター長
専門領域：口腔インプラント、再生歯学、骨代謝学

講演概要

我々は、自家骨採取によるドナーサイトの侵襲と合併症を回避でき、自家骨と同等以上の骨形成能が期待できる新規骨補填材の上市を目指し、骨形成タンパク因子である遺伝子組換えヒトBMP-2（recombinant human bone morphogenetic protein-2：rhBMP-2）を、既承認の生体吸収性セラミック製人工骨であるβ-リン酸三カルシウム（β-TCP）に用時添加する骨補填材の開発を行ってきた。すでに、本研究開発では、本コンビネーション製品が自家骨と同等以上に骨形成を誘導すること、また先行品である哺乳動物細胞発現系の rhBMP-2 骨補填材と同等の効果があることを、大型動物を用いた前臨床試験で明らかにしてきた（Ono et al., Cells TissuesOrgans, 2013, 2014）。そして、Osteopharma/Biogend 社の協力を得て、令和元年 11 月にGMP基準治験製剤を完成、令和 2 年 1 月にはPMDA対面助言を実施し、開発品の歯科領域における初回治験（医師主導第Ⅰ／Ⅱ相試験）実施に向けて、治験計画について合意した。また令和 2 年 4 月からは、AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラムシーズ PreC に採択いただき、医師主導第Ⅰ／Ⅱ相試験準備に着手し、令和 3 年 5 月の治験審査委員会申請を目指している。

議事概要

窪木：岡山大学の窪木と申します。本日は大腸菌発現系由来 Recombinant Human BMP-2 含有β-TCP 製剤を用いた顎骨再生療法についてお話を申し上げます。まず最初に、非常に雑駁ではあるのですが、歯科において現在、歯をある程度以上失っておられる方の生命予後が明らかに悪化しているということがどんどん疫学調査で分かってきておりまして、当然これはお口の機能というのは食事をする、栄養を摂取するということに非常に関係があるわけでありますので、栄養摂取がなかなかうまくいかないと、将来の生命予後に大きく影響があるということは明らかであろうと思います。

ここにカプランマイヤーのグラフがございますが、いずれも、まず左のほうは自分の歯が何本あるかということになります。この実線のグラフは 20 本以下になった方々、その中でも0本から9本しか歯がない方々ということであります。そして、20 本以上ある方々というのは、この上のライン。つまり生命予後が良いということになりますが、歯がない方々は生命予後が悪いということになります。

幸い、歯科において歯を補って差し上げると、やはり 20 本を境目にして非常に大きく改善が見込めるということがありまして、現在、補綴歯科治療を非常に強力に推進する機運が高まっているということでございます。

その中でも口腔インプラント治療というのはチタン製の人工歯根を骨内に埋植をして歯を再建する治療法であります。真ん中に図がありますが、これはレントゲン写真で、白く写っているところは骨を示しております。骨がある場合には骨の中に人工歯根を埋め、そしてそれに歯を入れて差し上げることによって再建することができます。ところが右の図にありますように骨をたくさん失われた場合には、これはもう植える場所がございませんので、まずは、ここにございますように、広範囲に健常な部分の自家骨を採取して、それを移植をして、自家骨移植をしまして、骨をつくりまして、そのつくった骨にインプラントを埋入するというようなことが、日常、毎日行われています。ただ、ご覧のよう正常な部分にメスを入れますので、患者様に取って苦痛が大きいことからわれわれはこの手術をあまり好ましくないというふうに思っております。

これが疫学調査で出たこの副作用を示しているものであります。こういう自家骨移植をいたしますと、痛みでありますとか感染、それから知覚異常、それから腰骨から取った場合には歩行の異常、関節の痛みなどが起こってまいりまして、移植をして咀嚼機能、食べる機能は良くなったとしても、その副作用のほうが大きいということで、大変問題になっております。

そういう中で、bone morphogenetic protein、骨をつくる因子の開発を進めてまいりました。この BMP に関しましては、UCLA の整形外科医、Urist という方が、脱灰した骨基質をラットの皮下に移植しまして、骨形成が誘導されるということを明らかにいたしました。つまり、骨がないところに骨をつくることができる、非常に強力につくることができる因子ということができます。

現在までに約 20 種類の BMP の遺伝子の cDNA がクローニングされておりまして、TGF-β スーパーファミリーということで理解されております。BMP-2 がその中でも最も骨形成能が高い因子であるということが知られています。

BMP-2 分子に関しましては、2つの分子がホモ二量体を形成し、このホモ二量体が BMP の1型2型のレセプターにバインドしまして、SMAD シグナルが細胞内に入りまして、骨基質の産生が高まるということわかっております。

これまで大腸菌で一生懸命つくろうと努力をしたのですが、なかなかつくることが難しかった。その原因は、つくられたタンパク質のフォールディングがうまくいかなかったということで、それを非常に高いレベルのノウハウを積み重ねることによって、高効率で正確なリフォールディングの技術が開発されて、今回やっと大腸菌でつくることができたということであります。

開発品の今回の特徴に関しましては、まず足場、担体を選択いたしました。今までは足場がコラーゲン等で少しスペースメイキングが弱かった部分がございましたので、スペースメイキングが強い無機材料でありますβ-TCPを採用いたしました。このβ-TCPに関しましては、すでにもう人体で使われている材料を歯科の条件に合わせて採用したということであります。

それに大腸菌由来のRecombinant Human BMP-2を要時に調整をして加えます。従いまして、培養細胞等を用いませんので、ウシの血清等は不必要になりますし、製造コストは低減できるということであります。

現在のBMP-2骨補填材の状況についてお話をいたします。BMP-2に関しましては、生体内の未分化間葉系幹細胞を骨芽細胞へ分化・促進する作用を有しているということが知られています。海外ではすでに骨補填材としまして2002年ごろから承認・販売されておりまして、歯科と整形外科領域で使用されております。国内ではいまだに承認されたBMP-2製品はございません。もちろん炭酸アパタイト、ハイドロキシアパタイト、リン酸オクタカルシウム製品は現在も使用できる状況にありますが、積極的な骨形成活性、先ほど申しましたように、異所性の骨誘導を示すような非常に強い積極的な骨形成活性はないということで、現状、自家骨の代替としてはまだ弱いというふうに思われております。従いまして、開発目標としましては、自家骨の代替となりうる非常に強い骨誘導能を持つ骨補填材ということになります。

現在の開発品の概要と先行品について、ここでご説明をいたします。米国のINFUSEという製品がございます。この製品はキャリアが吸収性のコラーゲンのスポンジでありまして、少しスペースメイキングが弱いという欠点はございますが、哺乳動物由来のCHO細胞でつくられておりまして、非常に強い骨形成能を持ちます。ただ、哺乳動物細胞でつくっておりますゆえに、安定した品質管理が困難で、非常に高額であるということで、日本の中ではなかなか使われていないのが現状です。世界中の研究者が大腸菌でなんとかつくることができないかということでトライをしましたが、先ほど申しましたとおり、なかなかリフォールディングがうまくいかず、つくることができませんでした。

従いまして、今回の本邦の本邦のRecombinant Human BMP-2に対しまして大変、世界中の期待が集まっているということが言えると思います。

それではここから前臨床試験、そしてこの効果に関してのご説明を差し上げます。まずウサギの尺骨のクリティカルサイズの欠損をここにお示しします。通常はこれぐらいのサイズになりますと決して骨癒合することはございませんが、β-TCPとRecombinant Human BMP-2をこういうふうに局所、補填をいたしますと、このようにきれいに長管骨が治ってまいります。

また、コントロールの設定ということもありまして、イヌの尺骨の欠損の修復例をここに示しておりますが、左側はβ-TCPのみであり、徐々にβ-TCPは吸収し、骨の形成は残念ながら認められません。それに比べましてRecombinant Human BMP-2を投与したものに関しましては、明らかに骨基質の形成が進みまして、骨の癒合が認められるということです。

それから、歯科領域で使うということもありまして、膜性骨である頭蓋骨にどれぐらい効くかということは大変重要な項目であります。メンブレンにRecombinant Human BMP-2を加えまして、そしてこのクリティカルサイズの穴を頭に開けまして、そしてそれがどれぐらい治るかということを検討しておりますが、その用量に依存して骨がたくさん形成され、そして完全にふさいでしまうということが分かっております。

それから、歯科では上顎洞という骨の中の空洞に骨をつくりまして、その部分にチタンのインプラントを固定するというような手術が日常行われております。この際にも、ちゃんと骨をつくることができる

かということを確認しております。β－ TCP のみの場合では BMP-2 の濃度に応じまして再生された骨の量が増えていく、そしてチタンとの骨の結合が十分認められた形で骨が再生しているということが分かります。

さらに、イヌの歯槽骨の欠損モデルにおきましても、このように移植なしのコントロールと、それから BMP-2 を移植しました群を比較しますと、明らかに骨の再生が行われています。そして、通常の水平的な骨の再生のみではなくて、垂直的な再建もできるということがお分かりになると思います。

開発経過とロードマップをお示ししております。2006 年ごろからドイツのヴュルツブルク大学と岡山大学と、それからオステオファーマ社で、歯科と整形外科領域の研究開発をいたしました。そして GLP、信頼性基準でつくりました Recombinant Human BMP-2 を用いまして、非臨床試験を行いまして、2019 年の4月には歯科の中で最も大きな学会であるインプラント学会、それから関連学会としても非常に強力な補綴歯科学会のロードマップに掲載していただいたのが大変良い後押しになったように思っております。

それから 2019 年の7月に AMED の革新的医療シーズ実用化研究事業に採択をいただきました。また、10 月には PMDA の事前面談を実施いたしました。そして 2019 年の 11 月に GMP 基準の治験薬の製造が完了いたしまして、2020 年の1月、PMDA の対面助言で治験計画について合意をいただいたところであります。

また、2020 年の4月から、歯科領域の第I相、第Ⅱ相試験の実施準備、プロトコルの準備を鋭意進めてまいりました。これに関してはあとでご説明しようと思っております。この目的で、AMED のシーズ preC に採択をいただいたこと、心から御礼申し上げます。そしてこれからI相、Ⅱ相試験に向かうということであります。I相、Ⅱ相試験を 2021 年、2022 年、2023 年の3年間で行う。それと同時にライセンスアウトを行いまして、第3相試験、そして承認申請に向かうというふうに考えております。

PMDA 相談、対面助言の結果でありますが、たくさんの非臨床試験を行いまして、その内容を十分ご説明を差し上げた上で助言をいただきました。その結果現時点までに相談者が実施した非臨床試験を踏まえ、本試験を実施することに異論はありませんということでご了解をいただきました。

合意をいただいた内容、第I相、第Ⅱ相試験の内容でございますが、治験デザインは非盲検・非対照・探索的試験、そして計画被験者数は治験薬投与例として8例。主要評価項目は、有害事象、不具合。主な副次評価項目は、移植材の周辺、そして移植材の部分に異常な炎症や問題がないかどうか、それから血清抗体価の測定、そして骨増生後のインプラント体埋入の初期臨床的有効性ということであります。それでは新医療研究開発センターの大野先生に続きをお願いしたいと思います。

大野：新医療研究開発センターの大野と申します。私は本シーズの研究分担者でございますが、同時に ARO に所属しておりまして、拠点の支援も実施しておりますので、そちらを説明させていただきたいと思います。

スライドに本シーズのこれまでの実施体制を示しております。研究グループに加えて拠点の ARO である新医療研究開発センターのほうで 2016 年から本シーズに携わってまいりました。当初は非臨床試験への支援、知財関連の支援、それから臨床試験に向けた PMDA 対応などの規制当局支援といったところが中心でございました。2019 年から PMDA の事前面談などを含め、臨床試験に向けた支援を開始したというところでございます。

現在、プロジェクト管理、それからデータマネジメント、生物統計、それからモニタリング・監査、研究事務局、CRC、治験薬管理といったところを全て、新医療研究開発センターで担っております。また、知財に関しては岡山大学研究推進機構のご支援をいただきまして、これまで本シーズに関する知

財、特許の申請などを支援いただいております。また、本シーズの治験薬に関しては、株式会社オステオファーマから提供を受ける予定となっております。

昨年度、治験準備を開始しましてからの進捗状況ですが、治験実施計画書、説明文書をはじめ、必須文書は全て作成が完了しております。また、治験実施体制も、先のスライドにお示ししましたとおり、全て担当者が決定し、すぐに IRB 審査に提出できる状況となっております。また、本治験では EDC を使用する予定となっていまして、EDC の構築も今月中に完了する見込みとなっております。ただ今 IRB 申請の事前準備を行っておりまして、5月に IRB 審査を受ける予定としております。

2021 年度以降の、第Ⅰ・Ⅱ相試験のスケジュールですが、5月に IRB 審査を受けまして、その後、治験届を提出しまして、30 日調査、治験薬搬入を経まして、7月にはファースト・ペーシェント・インという予定を立てております。その後、約 10 カ月、症例登録期間後、約1年の観察期間を設けまして、2023 年の初めにはラスト・ペーシェント・アウトを予定しております。その後、解析を行って、2023 年度中には試験総括報告書を PMDA に提出したいと考えております。

また、本シーズに関しては次相の試験から製販権のある企業へのライセンスアウトを目標としておりまして、来年度早期にライセンスアウトの候補先企業を探しまして、交渉、契約といったところを3年間で完了したいと考えております。

また、次相の試験、および承認申請のデータパッケージに関しても、PMDA 相談を早期に開始したいと考えておりまして、まずはⅠ・Ⅱ相試験を開始するというところですが、その後、次相試験の計画立案も ARO で支援しながら進めていきたいと考えております。

今後の課題と展望ですが、まずたちまちはⅠ・Ⅱ相試験を開始して登録を順調に進めるというところですが、その先を見据えますとやはり導出先企業の交渉と承認申請のデータパッケージについて早めに見込みを持つために計画を立てていきたいと考えているところです。

岡山大学ではイノベーション・マネージメント・コアという組織がございまして、産学連携のサポートをしていますので、ARO とも連携しながら候補企業を選定して交渉を進めていきたいと考えております。また、「AMED ぷらっと」に登録いただいていますので、そちらの活用、それからバイオジャパンなどの企業とのパートナリング、マッチング会等も積極的に参加して、情報交換を進めていきたいと考えております。

承認申請のデータパッケージに関しては、現在、生物統計家と相談しまして、次相試験の計画立案に着手しております。計画立案後、PMDA 相談を早期に実施する、そうすることで開発計画全体の見込みを持って導出交渉にも役立てることができるのではないかと考えております。また、承認申請においては、まずは歯科インプラント領域での承認申請を目指しておりますが、本治験薬の特性から、歯科・口腔外科、それから整形外科、形成外科等の領域の、骨欠損補填・再建、骨形成術といったところへの適応拡大が期待できますので、導出先の企業とも相談しながら、そのような適応拡大も目指していきたいと考えております。以上です。ご清聴ありがとうございました。

窪木：ありがとうございました。

講演資料

令和2年度橋渡し研究戦略的推進プログラム
preC（治験開始を目指す研究開発課題）

大腸菌発現系由来rhBMP-2含有β-TCP製人工骨を用いた顎骨再生療法

研究開発代表者
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
インプラント再生補綴学分野　教授　窪木拓男

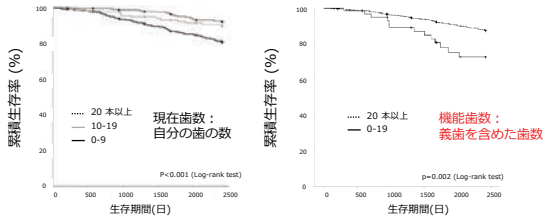
研究開発分担者：　岡山大学病院　新医療研究開発センター　講師　大野　彩
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　准教授　大野充昭
岡山大学病院　クラウンブリッジ補綴科　助教　中川晋輔
拠点担当者：　岡山大学病院　新医療研究開発センター　教授　神川邦久
准教授　櫻井　淳

革新的医療技術創出拠点 令和2年度成果報告会　2021.3.5

1

1．機能歯数と生命予後（草津研究、７年間）

歯を失って補わないと、生命予後に明らかな影響がある

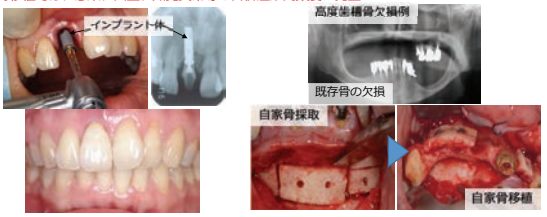


Maekawa K, et al. Number of functional teeth more strongly predicts all-cause mortality than number of present teeth in Japanese older adults. Geriatr Gerontol Int. 2020 Jun;20(6):607-614.

2

2．口腔インプラント治療

- ✓ チタン製のインプラント体を骨内に埋植し、歯を再建する治療法
- ✓ 優れた咀嚼機能回復法として、日本で年間30万件以上の口腔インプラント治療が実施されている
- ✓ 多くの方では、加齢、歯周病、外傷等によって骨量が不足しており、自家骨移植に代表される骨増生術の実施が必要
- ✓ 自家骨移植では、感染、出血、知覚異常等の合併症が高頻度に発生



3

3．副作用出現の頻度　自家骨移植 vs 成長因子

自家骨移植に多く見られた副作用

	INFUSE (184名)	自家骨移植 (91名)
痛み	21.7%	50.5%
感染	25%	42.9%
知覚異常	4.2%	16.5%
歩行異常	0%	40.7%
関節痛	4.2%	16.5%
高血糖症	6.7%	16.5%
低リン酸血症	1.7%	9.9%
浮腫	1.7%	37.4%
発疹	7.5%	37.4%
吐き気	3.3%	11%
気管支炎	0%	5.5%

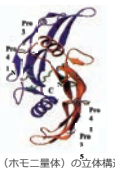
INFUSE, FDA SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA (3/9/2007) より引用

安全かつ簡便な治療法の開発が望まれる

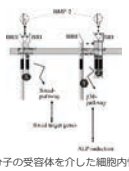
4

4．Bone Morphogenetic Protein: BMPについて

- ●1965年、UCLAの整形外科医 Uristは脱灰した骨基質をラットの皮下に移植すると異所性の骨形成が誘導されることを明らかにし、1971年にはこの活性の本体である骨基質中の蛋白性因子をBMP (Bone Morphogenetic Protein)と命名
- ●現在までに約20種類のBMPの遺伝子cDNAがクローニングされ、BMPは発生・再生の過程に深く関わるTGF-βスーパーファミリーに属することが明らかにされている
特に、BMP-2は最も骨形成能が高い因子であることが知られている



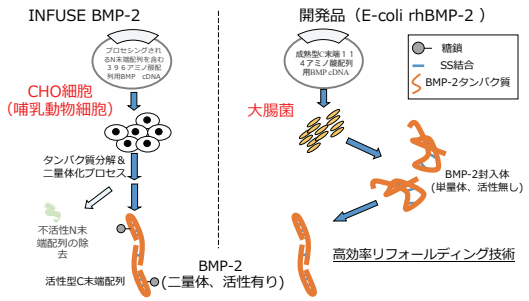
BMP-2分子（ホモ二量体）の立体構造モデル
(J. Mol. Biol. 1999; 287: 103-15)



BMP-2分子の受容体を介した細胞内情報伝達
(J. Biol. Chem. 2002; 277: 5330-5338)

5

5．困難であったrhBMP-2の大腸菌での量産化に成功



6

6．開発品の特徴

「骨再生の３つの要素」の１つである幹細胞の体外培養が不要

足場（担体）

安定供給・安全性を担保できる人工骨として承認された、無機材料
連通多孔性β-TCPを採用
→骨伝導性、生体親和性に優れる
→骨再生のスペースの確保が可能

E-rhBMP-2

高い骨誘導活性を持つ大腸菌発現系で製造したrhBMP-2を使用
→ウシ血清は不使用
→製造コストの低減

内在性幹細胞を誘引・誘導して

骨組織を再生

7

7．BMP−2骨補填材の現状

□BMP-2骨補填材の動向
- ✓ BMP-2とは、生体内の未分化間葉系幹細胞を骨芽細胞へ分化させ、骨形成を促進する作用を有するタンパク性因子
- ✓ 海外では既に骨補填材として2002年頃から承認・販売され、歯科（インプラント）・整形外科領域で使用されている

□国内の承認状況
- ✓ BMP-2製品はない
- ✓ 炭酸アパタイト、ハイドロキシアパタイト、リン酸オクタカルシウム製品があるが、骨形成活性が低く自家骨の代替としては使用できない

□開発目標
歯槽骨欠損の増生及び補填（口腔インプラント埋植のための骨増生及び補填を含む）に使用できる自家骨の代替となりうる骨補填材の開発

8

8．開発品の概要と先行品との比較

□ 骨形成活性を有する大腸菌由来遺伝子組換えヒトBMP-2（E-rhBMP-2）を既承認のβ-TCP骨補填材に用時添加するコンビネーション製品。

□ 大腸菌発現系では困難とされてきた正しい立体構造と活性を有するBMP-2の工業スケールでの製造プロトコールを初めて開発し、GMP基準での治験薬の製造に成功
→海外の先行品に比べ、安価・高品質に製造が可能

□ 海外先行品との比較

	INFUSE	Cowell BMP	開発品
製品構成	吸収性コラーゲンスポンジに含浸	β-TCPをコート凍結乾燥	β-TCPに含浸
承認状況	FDA・EMA	韓国のみ	-
骨形成能	◎	△〜○	◎
rhBMP-2の由来	CHO細胞	大腸菌	大腸菌
rhBMP-2の特徴	安定した品質管理が困難 生産コストが高く高額	生産コストが安い	安定した品質管理が可能 生産コストが安い

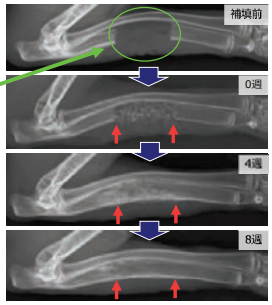
9

9．ウサギ尺骨全周性欠損修復例

ウサギ尺骨骨幹部に20mmの欠損を作製し、E-rhBMP-2＋β-TCPを補填

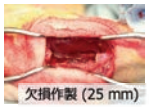
連通多孔性β-TCPのSEM像

β-TCP＋E-rhBMP-2補填の様子



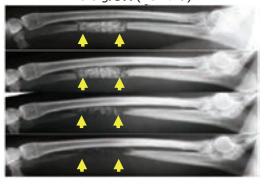
10

10．イヌ尺骨全周性欠損修復例

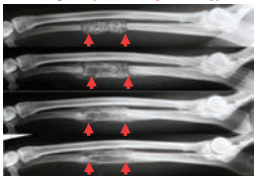


TCP：β-TCP
BMP：E-rhBMP-2

0.8 g充填 (TCPのみ)



0.8 g充填 (BMP 0.6mg / TCP 1g)

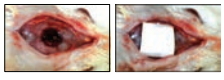


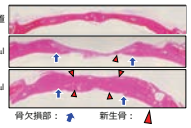
0週
4週
8週
12週

11

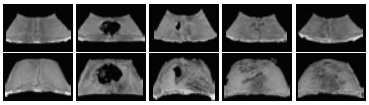
11．ラット頭蓋骨骨欠損モデルでの検討

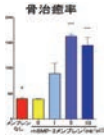
・ラット頭蓋骨に直径6.4 mmの骨全層欠損を作製
・10x10 mmのE-rhBMP-2メンブレンを欠損部が覆われるように設置





移植4ヶ月後

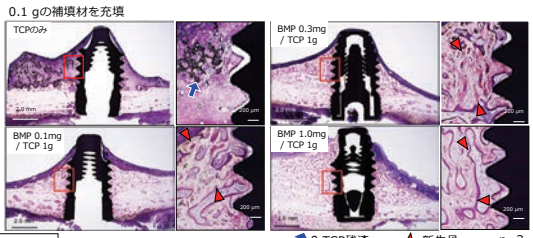




歯科用メンブレン＋E-rhBMP-2群で、濃度依存的に骨形成を強く誘導
Ono M. et al., 2013

12

12. ブタインプラント埋入モデルにおける検討

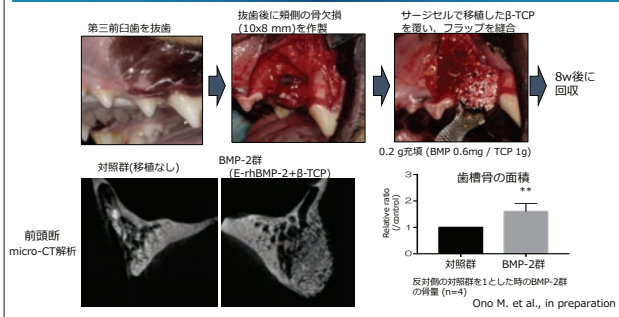


プタソケットリフトモデルにおいて、E-rhBMP-2＋β-TCP群で
インプラント体周囲にBMP-2の濃度依存的に骨形成を強く誘導

Ono M. et al., 2014

13

13. イヌ歯槽骨欠損モデルにおける検討



Ono M. et al., in preparation

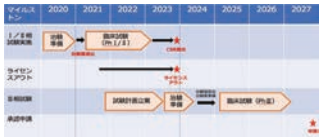
14

14. 開発経過とロードマップ

□ 開発経過

2006年	研究開発開始（歯科・整形外科領域）
2010～2013年	非臨床試験実施（GLP・信頼性基準）
2019年4月	インプラント学会、補綴歯科学会のロードマップに掲載
2019年7月	AMED 革新的医療シーズ実用化研究事業に採択 「臨床研究中核病院の機能を活用した若手研究者によるプロトコール作成研究」
2019年10月	PMDA事前面談を実施
2019年11月	GMP基準治験薬製造完了
2020年1月	PMDA対面助言を実施し、治験計画について合意
2020年4月	歯科領域第Ⅰ／Ⅱ相試験実施準備（AMED シーズPreC採択）
2021年4月	歯科領域第Ⅰ／Ⅱ相試験

□ ロードマップ



15

15. PMDA相談（対面助言）の結果

2019年10月1日：事前面談
2020年1月21日：対面助言

□主要な非臨床試験

1）薬理試験
- 動物モデルを用いた歯槽骨欠損、インプラント体同時埋入、長管骨欠損、脊椎固定における有効性確認試験
- 安全性薬理試験

2）動態試験
- 血中動態試験

3）安全性試験
- 反復投与毒性試験
- 埋植投与毒性試験

【対面助言における機構の意見】
現時点までに相談者が実施した非臨床試験を踏まえ、
本試験を実施することに異論はありません。

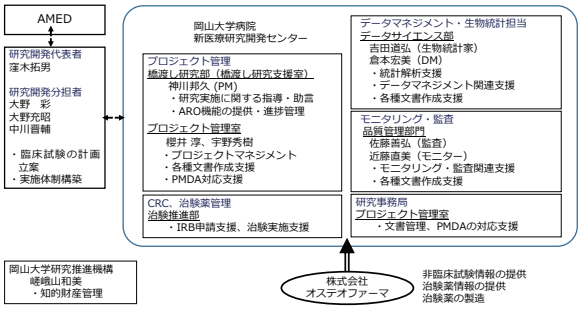
16

16. 第Ⅰ/Ⅱ相試験計画：対面助言にて合意

概　　要	
治験の目的	歯科インプラント埋入に歯槽骨増生が必要な患者を対象とし、本品による歯槽骨増生術時の安全性及び有効性を確認すること
治験デザイン	非盲検・非対照・探索的試験
対象	1）歯科インプラント体埋入のための歯槽骨量が不足しており、自家骨を用いた垂直的もしくは水平的骨増生手術が必要と判断された患者 2）術前のCT検査にて骨移植必要量が5.3 cc以下と想定された患者
計画被験者数	治験薬投与例として8例
主要評価項目	有害事象・不具合
主な副次評価項目	・OIF／KX移植部とその周囲の異常の有無 ・血中抗OIF抗体濃度の測定 ・骨増生後のインプラント体埋入の初期臨床的有効性 - 上部構造装着後のインプラント体の回転の有無 - 上部構造装着後のインプラント体の動揺の有無

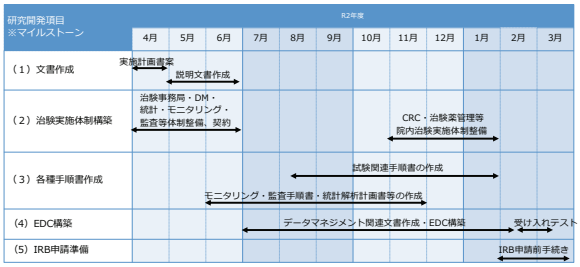
17

17. 実施体制



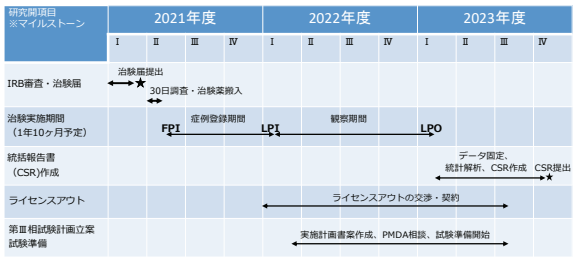
18

18. 2020年度の進捗状況（AMEDシーズ PreC採択）



19

19. 2021年度以降のスケジュール（予定）



20

20. 今後の課題と展望

【課題】

□ 導出先企業との交渉

- ✓ 岡山大学「イノベーションマネージメントコア（IMaC）」と連携することにより、早期に候補企業を選定し、交渉を進めて行く。
- ✓ AMEDぶらっとの活用、バイオジャパンなど企業とのパートナリング、マッチング会等に積極的に参加し、導出先企業候補と情報交換を進めて行く。

□ 承認申請データパッケージ

- ✓ 現在、次相試験の計画立案に着手。
- ✓ 検証的試験および承認申請データパッケージについてPMDA相談を早期に実施する。
  →開発計画の見込みを立てることで導出交渉に役立てる。

【展望】

□ 歯科インプラント領域での承認申請

□ 歯科・口腔外科・整形外科・形成外科等の領域のあらゆる部位の骨欠損の補填・再建や骨形成術への適応拡大

21

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植法の開発

西田 幸二
大阪大学大学院医学系研究科 脳神経感覚器外科学（眼科学）主任教授

略歴

1988 年　大阪大学医学部卒業
1992 年　京都府立医科大学助手
1998 年　ソーク研究所（米国）研究員
2000 年　大阪大学大学院医学系研究科　助手
2001 年　大阪大学大学院医学系研究科　講師
2004 年　大阪大学大学院医学系研究科　助教授
2006 年　東北大学大学院医学系研究科　主任教授
2010 年　大阪大学大学院医学系研究科　主任教授
専門領域：眼科学、再生医学

講演概要

角膜上皮幹細胞疲弊症（LSCD）は、角膜輪部に存在する角膜上皮幹細胞が消失することで発症し、角膜上に血管や混濁を伴った結膜上皮が侵入することで視力低下を起こす。原因として熱傷や化学傷、スティーブンス・ジョンソン症候群などがあげられる。治療法として他家角膜輪部移植が施行されてきたが、拒絶反応や感染性角膜炎などの術後合併症により長期的成績が不良であることが知られており、世界中で深刻なドナー不足も問題となっている。我々はこれらの問題を解決するために、両眼 LSCD 患者に対する治療として自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植を開発してきた。その有効性及び安全性を検証するために大阪大学医学部附属病院、東北大学病院、東京大学病院の 3 施設において LSCD 患者 6 例 6 眼を対象とする自家培養角膜上皮細胞シート移植の医師主導多施設共同治験を行った。主要評価項目である角膜上皮再建は 6 眼中 6 眼で成功し、上皮再建成功率は 100%であった。矯正視力は術後 1 年 2 年共に 3 眼（50%）で有意に改善した。臨床上問題となる有害事象も認めなかった。この治験結果をもとに現在ジャパン・ティシュ・エンジニアリング社から培養上皮細胞シートの承認申請を行っている。

本講演では治験での治療成績、本治療の今後の展望などについて述べる。

議事概要

大阪大学の西田です。私どものシーズ「角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植法の開発」についてお話しいたします。本シーズについては長い間、阪大拠点でご支援いただきまして 2020 年、ちょうど昨年度、製造販売の承認申請という段階に至ったシーズであります。

まず背景についてお話ししたいと思います。われわれが対象としている組織は、眼球の最も前方に位置している角膜です。角膜は厚さ 0.5 ミリという非常に薄い組織ですが、非常に強度が強く、表面から上皮、実質、内皮という 3 層構造をしています。今回の再生の対象としては上皮の疾患ということになります。

角膜上皮は皮膚の表皮と同様に、常に細胞が入れ替わっている、ターンオーバーしている組織です。そして表面から脱落している上皮を補うために基底細胞の増殖と、周辺部からの細胞移動がおこっています。その 2 つの要素によって補われているということが 1980 年代から指摘されていました。そして 1980 年代後半になって、角膜上皮幹細胞が角膜の周辺部に存在するということが、キーペーパーで示されました。

角膜の幹細胞は角膜周辺部、つまりこの Limbal epithelium 輪部という組織の基底部に存在します。ヒトで見るとこのようにしわ状の構造がこの部位に存在していることが特徴です。

この輪部上皮層は角膜上皮よりも少し分厚い重層扁平上皮になっておりまして、基底部の一部の細胞が角膜上皮の幹細胞の役割を果たしています。そして少しずつ分裂をして、新しい細胞を角膜の中央に送り出して角膜上皮の層が維持されています。

さて、われわれが対象としている疾患、角膜上皮幹細胞疲弊症でありますが、今申しました角膜上皮の幹細胞が失われるというような疾患です。角膜上皮の幹細胞は角膜の全周性に存在します。それが外傷や炎症等によって全周性に失われますと、角膜上皮の供給源が失われるということですので、角膜上皮は消失し、代わりに白目の濁った結膜が血管を伴って侵入し、角膜混濁が生じて失明状態に至ります。これが代表的な疾患で、上がアルカリ外傷、下がスティーヴンス・ジョンソン症候群ということになります。そのほか、眼類天疱瘡といった自己免疫疾患や、無虹彩症といった先天性の要因で幹細胞疲弊が起こる疾患が起こります。

このような病態に対しては、薬剤等では元に戻りませんので、外科的な治療法が必要になります。特に幹細胞が必要であるということから、角膜上皮の幹細胞を供給する治療が必要であるというのが基本的な考え方です。

これまではアイバンクが用いた他家の角膜移植、輪部移植を行ってきました。しかしながらドナー角膜が圧倒的に不足していること、例えばアメリカではドナーが十分にありますので、角膜移植は年間 7 万 6,000 件行われるのに対して、日本では 3,000 件ぐらいしか角膜移植が行われていないような状況です。

もう 1 つは拒絶反応の問題です。角膜は比較的免疫寛容の組織といわれていますが、幹細胞疲弊症のような角膜内に血管が侵入したような病気に対する移植に対しては、術後に拒絶反応が非常に高率に起き、なかなか長い間その透明性を維持することはできません。

そこで再生医療の開発、特に自家の細胞を用いた拒絶反応の起こらない再生医療の開発が 1990 年代後半から行われてきました。まず片眼性の病気に対して自家角膜上皮細胞シート移植という治療法が開発されてきました。これはちょうど 2020 年に保険収載をされて、ネピックという名前で保険収載された製品です。これは眼科領域における国内初の再生医療等製品ということになります。

このネピックのコンセプトとしては、片眼性の病気に対して片眼の角膜輪部に存在している幹細胞を非常に少量採取をして、輪部組織を 2 ミリ径ほど採取をして、その中に含まれている幹細胞を 3T3-J2 feeder と Fibrin glue を用いて組織化をして増殖、組織化して移植をするというようなこと

が基本概念です。われわれは東京女子医大の岡野先生、大和先生らとの共同で、温度応答性培養皿を用いる技術をこれに導入をして、新しい技術としました。今回のネピックというのはこのイタリアのグループとわれわれのオリジナルの技術の融合ということで、自家培養角膜上皮、ネピックの開発に成功しました。保険収載されたということになります。ただ、これは片眼性の病気にしか適応することができません。角膜上皮幹細胞を使うということですので、両眼性の病気に対しては角膜上皮の幹細胞は、両眼から失われていますので、別の方法が必要になります。

われわれは角膜上皮の幹細胞の代わりに、口腔粘膜上皮の幹細胞を用いる方法を開発してきました。つまり、われわれの温度応答性培養皿を用いる細胞シートの移植の技術にプラス、細胞源として口腔粘膜上皮を用いる技術ということになります。

これが模式図ですが、患者さん自身の口腔粘膜の、こっちは 5 ミリ四方採取をして、そこから口腔粘膜上皮の幹細胞の培養を温度応答性培養皿で行い、シート化をするということになります。この口腔粘膜から作った細胞シートは、角膜上皮そのものというわけではなくて、角膜上皮の代替物として使用できるという考え方になります。

ビデオを初めにお見せします。口腔粘膜から作った上皮シートを温度応答性培養皿に培養して、それから回収しているところですが、今現在は温度制御の必要がなく剥がせるような技術にしています。このように、真ん中は細胞シートだけの状態になっているとお考えください。その周りに支持体があって、ご覧のような組織です。この患者さんはスティーヴンス・ジョンソン症候群の患者さんで、角膜表面が完全に結膜で覆われて、ほとんど見えない状態になっておられました。

手術については、眼科ではマイクロサージャリーで顕微鏡を用いて行います。角膜表面を覆っている結膜組織を完全に除去して、角膜実質を露出させます。その表面をきれいにするということになります。その上に口腔粘膜から作った自家の培養上皮細胞シートを張り付けて移植を行います。周辺部はキャリアとしての役割を果たしていますので、これは除去するということになります。

細胞シートがずれないように角膜周辺部のみ 10-0 ナイロンという非常に細い糸で連続縫合を行います。こういった手技になります。最後に色素で染めまして、上皮が色素をはじく、上皮がしっかりと傷つくことなく表面に移植をされているということを確認して手術を終えるということになります。

単施設の臨床研究、ファースト・イン・ヒューマンの臨床研究は、実はかなり昔に、4 例に行いまして、全てにおいて、術後観察期間は 14 カ月ですが、良好な結果を得て、2004 年に『The New England Journal of Medicine』にパブリッシュすることができました。技術を発展させたものの単施設の臨床研究を経て、次に多施設臨床試験を行いました。多施設は 4 施設、大阪大学、東北大学、東京大学、愛媛大学。計 22 例で細胞シートの輸送を含む多施設臨床研究ということになります。

対象は角膜上皮幹細胞疲弊症で、角膜全体が結膜化している最重症例を対象として、主要評価項目を有効性、有効性の指標は角膜表面が結膜化している、結膜に覆われている面積で評価するプロトコルになっています。

これは代表症例ですが、症例 1、眼類天疱瘡、術前が上皮化スコア 0 というのは一番悪い状態です。5 が一番いい状態なのですが、0 から一番いい状態に回復したということになります。術後 2 年で。矯正視力も 0.02 から 0.2。症例 2、化学腐食。上皮化スコアがこれも 0 から 5、矯正視力 0.02 から 0.4。症例 3、スティーヴンス・ジョンソン症候群。上皮化スコア 0 からこれも 5。矯正視力は 0.03、この場合は角膜実質に混濁がありましたので、上皮がきれいに再建できましたが、視力はあまり上昇しておりません。後に実質を透明化する治療が必要ということになりますが、上皮がきれいになっていればあとの治療は非常にうまくいくということも分

かっています。症例４はスティーヴンス・ジョンソン症候群が術後２年、これも上皮化に成功している症例です。

上皮化スコアは、今申しましたとおり全例で再建され、矯正視力は角膜の上皮以外の要素がございますので、改善率は１年で50％。２年で63.6％。角膜混濁については改善率が、これも50％、２年で63.6％。実質の混濁はやはり残っている例がございますので、こういう結果です。角膜の新生血管は術後改善率は、1、２年ともに63.6%ということになりました。細胞シート移植に関連した重篤な有害事象はございませんでした。

そこで、最終的にわれわれは医師主導治験を行いました。症例数が６例６眼で、これも多施設で大阪大学、東京大学、東北大学が参加しました。経過観察期間は２年間で、当初の治験１年とフォローアップ治験を１年ということになります。主要評価項目ですが、今度は国際的に重症度分類がパブリッシュされましたので、国際的な重症度分類を使っております。これは角膜表面に侵入している結膜の面積だけでなくて、角膜中央部が透明かどうかということも考慮されており、視力がどの程度いいかというのも考慮されているグレーディング、分類ということになります。最重症例がステージ３で、ステージ２がその次の段階です。ステージ２のBが、結膜化が50%から100%ということになっています。ステージ２のＡは結膜化が50%以下真ん中まで結膜が覆われているのがステージ２ということになります。副次項目はここに示されているとおり、有効性、安全性の副次項目を決め、有効性のところはQOLの評価も行いました。全て説明するのは難しいですので、一部結果についてご説明します。

代表症例をここにお示ししますが、これが特発性といわれる幹細胞疲弊症で、術前、この状態はステージ３で角膜全面が結膜に覆われており、視力が0.01です。術後１年、ステージの1Aに回復して、視力が0.3。術後２年がステージ1A、視力が0.1になりました。２番目の例は、眼類天疱瘡です。ステージ3、0.01、術前。術後１年でステージ1A、0.04。２年でステージ1A、0.03という結果になりました。

これが６例全ての成績とステージになります。ステージの判定は、客観的に行うということが極めて大事ですので、匿名化した前眼部写真をランダム化して、治験に参加していない第三者の角膜専門家３名から構成される効果判定委員会によって、客観的な重症度を判定しました。

結果として、角膜上皮再建率は、１年で100%、２年で67%、視力改善率は、1,2年とも50%という結果になりました。角膜混濁の改善率も50%、血管新生も50%ということになりました。

有害事象です。安全性については角膜感染症、眼内炎等の発症はございませんでした。認められた有害事象としては蜂窩織炎（膝）、涙嚢炎、これが非移植眼、反対の目ですね。白内障（非移植眼）を認めましたが、いずれも治験製品との因果関係は否定されました。治験製品と因果関係が否定できない有害事象は、移植眼の角膜上皮欠損が６症例、角膜血管新生が３症例、角膜混濁および点状角膜炎がそれぞれ１症例でした。重篤な不具合は発現しませんでした。

承認申請ですが、この医師主導治験の結果をジャパン・ティッシュ・エンジニアリングという企業に導出しまして、ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング社から2020年９月４日、承認申請が行われて、今審査中になっている状況です。

以上をまとめますと、自家培養口腔粘膜上皮シート移植法をわれわれは独自に開発し、有効性および安全性を検証してきました。今現在、承認申請が行われている段階です。

最後に非常に長い間、文科省、厚労省、経産省、AMEDの研究事業の支援を受けてきました。そして、特に拠点事業のご支援を長年受けて、ようやく承認申請という段階にきましたので、この場を借りて深く御礼申し上げます。誠にありがとうございました。ご清聴ありがとうございました。以上です。

講演資料

革新的医療技術創出拠点　令和二年度成果報告会

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植法の開発

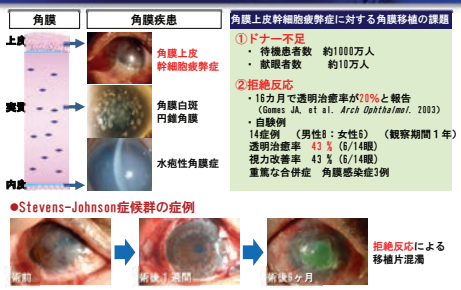
大阪大学大学院医学系研究科
眼神経感覚器外科学（眼科学）・教授
西田　幸二

Kohji Nishida, M.D., Ph.D.
Professor and Chairman
Department of Ophthalmology
Osaka University Graduate School of Medicine

1

1

角膜輪部幹細胞疲弊症に対する角膜移植の治療成績は不良



角膜上皮幹細胞疲弊症に対する角膜移植の課題

①ドナー不足
- 待機患者数　約1000万人
- 献眼者数　約10万人

②拒絶反応
- 16カ月で透明治癒率が20%と報告
（Gomes JA, et al. *Arch Ophthalmol.* 2003）
- 自験例
14症例　（男性8：女性6）　（観察期間１年）
透明治癒率　43 %（6/14眼）
視力改善率　43 %（6/14眼）
重篤な合併症　角膜感染症3例

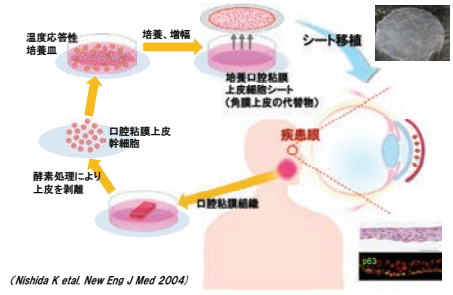
●Stevens-Johnson症候群の症例

拒絶反応による移植片混濁

2

2

角膜上皮幹細胞疲弊症に対する自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植（COMET）

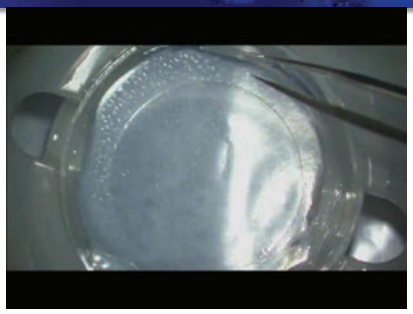


（Nishida K etal. New Eng J Med 2004）

3

3

手術動画



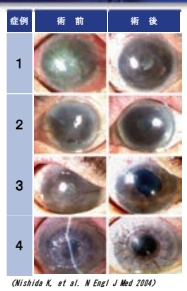
4

4

単施設臨床研究

1 単施設：自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植による角膜再生（安全性＞有効性）　（Nishida K NEJM 2004）
- 対象は重症の角膜上皮幹細胞疲弊症 4例
内訳　Stevens-Johnson 症候群　1 例
眼類天疱瘡　3例
- 観察期間 14ヶ月
- 重篤な有害事象無
- 透明治癒率100%、視力改善率100%

2 単施設：難治性角膜疾患に対する自己培養口腔粘膜上皮シート移植の臨床試験　（安全性＞有効性）
- 大阪大学未来医療センター支援
- 対象は重症の角膜上皮幹細胞疲弊症 6例
内訳　Stevens-Johnson 症候群　4 例
眼類天疱瘡　1 例、特発性 1 例
- 観察期間 6ヶ月
- 重篤な有害事象無
- 上皮化率100%、視力改善率100%



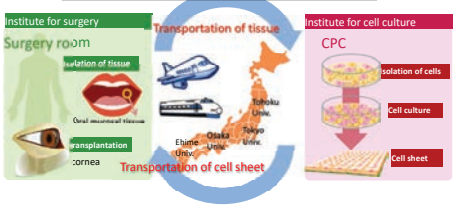
（Nishida K, et al. N Engl J Med 2004）

5

5

培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の多施設共同臨床試験

施設	Cell processing center	症例数
大阪大学	自施設	8
東北大学	自施設	6
東京大学	大阪大学	4
愛媛大学	大阪大学	4



6

6

多施設臨床研究概要

デザイン	前向き単群非ランダム化多施設臨床研究
対象疾患	角膜上皮幹細胞疲弊症
症例数	22例22眼
組み入れ規準	角膜上皮幹細胞疲弊症（角膜全体が結膜化） 妊娠もしくは妊娠の可能性がある、授乳中、感染症、重症ドライアイ、 口腔粘膜の重症瘢痕を合併した患者は除外。
経過観察期間	2年間
評価項目	主要評価項目：1年後の結膜化がなく、 かつ上皮欠損のない面積を表に示す Gradingをもちいて評価し、術後1年にお ける本治療法の有効性を判定する 副次評価項目 ・矯正視力 ・角膜混濁 ・角膜血管新生 ・予想される眼合併症 ・有害事象

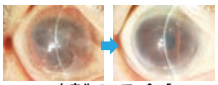
結膜化がなく、かつ、上皮欠損のない面積（x）	Grading	判定
75%≤ x ≤100%	5	Excellent
50%≤ x <75%	4	Very good
25%≤ x <50%	3	Good
10%≤ x <25%	2	Fair
0%< x <10%	1	Poor
0%	0	Bad

7

7

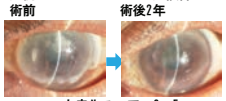
多施設臨床研究:代表症例

症例1：眼類天疱瘡
術前　術後2年



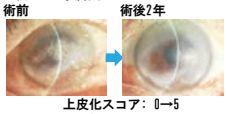
上皮化スコア：0→5
矯正視力：0.02→0.2

症例3：Stevens-Johnson症候群
術前　術後2年



上皮化スコア：0→5
矯正視力：0.03→0.03

症例2：化学腐食
術前　術後2年



上皮化スコア：0→5
矯正視力：0.02→0.4

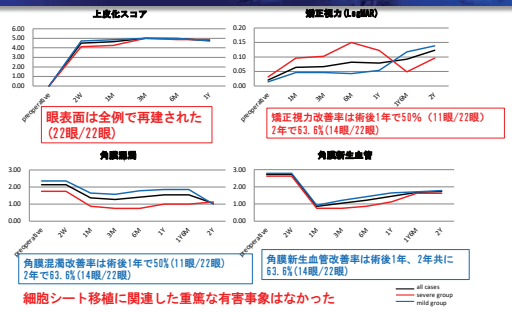
症例4：Stevens-Johnson症候群（シート輸送）
術前　術後2年

上皮化スコア：0→5
矯正視力：0.03→0.3

8

8

多施設臨床研究結果



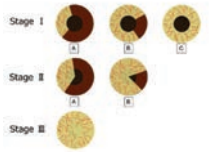
細胞シート移植に関連した重篤な有害事象はなかった

9

9

医師主導治験:概要①

デザイン	前向き単群非ランダム化多施設共同医師主導治験
対象疾患	角膜上皮幹細胞疲弊症
症例数	6例6眼
実施施設	大阪大学医学部附属病院、東京大学医学部附属病院、東北大学病院
経過観察期間	2年間　（当初治験1年＋フローアップ治験1年）
主要評価項目	移植術後52週および104週に Stage ⅠA ～ⅠC と評価された症例を角膜上皮再建成功症例と判定し、成功率を算出する。（効果判定委員会による第3者判定）



Stage Ⅰ：
角膜中心部（直径5mm）に結膜化が存在せず、かつ輪部が次の状態。
A: 結膜化 < 50%
B: 50% ≦結膜化<100%
C: 100% 結膜化

Stage Ⅱ：
角膜中心部（直径5mm）に結膜化が存在し、かつ輪部が次の状態。
A: 結膜化 < 50%
B: 50% ≦結膜化<100%

Stage Ⅲ：
角膜表面全体が結膜組織で被覆されている。

Deng SX 2019 Cornea

10

10

医師主導治験:概要②

副次評価項目

有効性評価項目
1）治験機器移植術後 52 週、104週の角膜上皮幹細胞疲弊症の重症度毎の症例数
2）自覚症状（眼痛、異物感、流涙、羞明、乾燥感、不快感）
3）矯正視力（小数視力表、ETDRS視力表）
4）QOL 評価（NEI-VFQ25）
5）角膜混濁の程度
6）角膜血管新生の程度
7）眼球癒着の程度　　Satozono C 2007 Ophthalmology
8）治験機器移植 52 週目または中止日における視力改善を目的とした追加治療適応の可否。

安全性評価項目
1）点状表層角膜症
2）角膜上皮欠損
3）角膜角化
4）結膜充血
5）角膜感染症
6）眼内炎
7）有害事象及び不具合
8）重要な不具合

11

11

医師主導治験:概要②

副次評価項目

有効性評価項目
1）治験機器移植術後 52 週、104週の角膜上皮幹細胞疲弊症の重症度毎の症例数
2）自覚症状（眼痛、異物感、流涙、羞明、乾燥感、不快感）
3）矯正視力（小数視力表、ETDRS視力表）
4）QOL 評価（NEI-VFQ25）
5）角膜混濁の程度
6）角膜血管新生の程度
7）眼球癒着の程度　　Satozono C 2007 Ophthalmology
8）治験機器移植 52 週目または中止日における視力改善を目的とした追加治療適応の可否。

安全性評価項目
1）点状表層角膜症
2）角膜上皮欠損
3）角膜角化
4）結膜充血
5）角膜感染症
6）眼内炎
7）有害事象及び不具合
8）重要な不具合

12

12

医師主導治験結果　代表症例

13

13

医師主導治験結果　LSCD重症度

症例番号	年齢 性別	原因傷病	術前	術後2週	術後4週	術後 12週	術後 24週	術後 52週	術後 104週
A-3	57/F	無虹彩症	Ⅲ	ⅠB	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠB	Ⅲ
B-1	75/M	SJS	Ⅲ	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA
C-1	28/M	SJS	Ⅲ	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅡB
C-2	80/F	OCP	Ⅲ	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠB
C-3	26/M	特発性	Ⅲ	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA
C-5	87/M	眼類天疱瘡	Ⅲ	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA	ⅠA

匿名化した前眼部写真をランダム化し、治験に参加していない第三者角膜専門家三名から構成される効果判定委員会によって客観的に重症度を決定した。

14

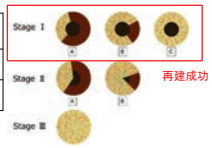
14

医師主導治験結果　有効性

	角膜上皮 再建率	視力改善率 （小数視力表）	視力改善率 （ETDRS視力表）
術後52週(1Y)	6/6 (100%)	3/6 (50%)	3/6 (50%)
術後104週(2Y)	4/6 (67%)	3/6 (50%)	3/6 (50%)

	角膜混濁改善率	角膜血管新生改善率
術後52週(1Y)	3/6 (50%)	3/6 (50%)
術後104週(2Y)	3/6 (50%)	3/6 (50%)

視力、角膜混濁の改善については角膜実質の状態に影響を受ける。
上皮再建後に実質混濁に対する治療を検討する。



Deng SX 2019 Cornea

15

15

医師主導治験結果　安全性

角膜感染症、眼内炎は発現しなかった。

有害事象として蜂巣炎（瞼）、涙嚢炎（非移植眼）、白内障（非移植眼）を認めたが、いずれも治験製品との因果関係は否定された。
治験製品との因果関係が否定できない有害事象は、移植眼の角膜上皮欠損が6症例（100%）、角膜血管新生が3症例（50%）、角膜混濁および点状角膜炎がそれぞれ1症例（16.7%）であった。

重要な不具合は発現しなかった。

16

16

承認申請

2020年9月14日に自家培養口腔粘膜上皮（開発名：COMET01）ジャパンティッシュエンジニアリング社から承認申請が行われた。

17

17

まとめ

自家培養口腔粘膜上皮細胞シート移植法を開発し、有効性及び安全性を検証した。

医師主導治験の結果をもとに承認申請が行われている段階である。

18

18

パネルディスカッション

産学連携・企業導出に向けて革新的医療技術創出拠点に期待すること

講演

産学連携･企業導出に向けて
～課題と製薬業界からの期待～

産学連携･ 企業導出に向けて
革新的医療技術創出拠点に期待すること
－医療機器産業界の立場から－

アカデミアとの連携による
再生医療の早期事業化に向けて
―FIRM の立場から―

ベンチャー企業が成功する土台作りにおける
VC の役割

総合討論

産学連携･企業導出に向けて
革新的医療技術創出拠点に期待すること

産学連携・企業導出に向けて
～課題と製薬業界からの期待～

日吉 裕展
日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 委員長
エーザイ株式会社 CGRO 付 シニアディレクター

略歴

1991 年　理学修士（熊本大学）
1991 年　エーザイ株式会社　筑波研究所　脂質代謝領域　研究員
2003 年　薬学博士（東京大学）
2003 年～ 2005 年　研究留学（ロックフェラー大学　フリードマン研究室）
2011 年　同社　フロンティア創薬ユニット　筑波探索研究部　部長
2013 年　同社　ポートフォリオ戦略・推進部　ポートフォリオ戦略グループ長
2017 年　同社　ガバメントリレーションズ部　部長
2020 年　同社　CGRO 付　シニアディレクター
日本製薬工業協会
2017 年　ICH プロジェクト委員会　委員長
2020 年　医薬品評価委員会　委員長

講演概要

近年、オミックス技術を用いた疾患解明や予測診断技術の進歩に伴い、メカニズムベースでの疾患治療が進むとともに、遺伝子治療や細胞治療等の新規医療モダリティを活用した「医療イノベーション」が加速している。医薬品の研究開発においても、臨床試験手法の多様化や、AI、デジタル技術の活用等による効率化が進められているが、創薬標的の高難度化、研究開発費用の高騰等により、革新的な医薬品開発の難易度は高まっている。企業単独での研究開発には限界があり、非競争領域での企業間の連携や産学間のオープンイノベーションへの期待も、これまで以上に高まっているといえる。海外においては、ベンチャー起業やハイリスク事業への投資環境が整備され、「死の谷」と呼ばれるシーズ実用化における大きな障壁を乗り越えるプロセスが構築されている。日本国内では、AMED の研究支援事業が 10 年以上にわたって主要な役割を果たし、一定の成果を上げてきているものの、企業に導入された国内アカデミアシーズの数はいまだ限定的であり、アカデミアと企業との考え方の違いや役割分担について、共通認識の醸成や課題解決へ向けたさらなる取り組みが求められる。

本シンポジウムでは、国内アカデミア発の医療技術をいち早く患者さんにお届けするために乗り越えるべき直接的、あるいは間接的な課題、アカデミアへの期待などについて、個人的な経験も交えつつ製薬企業の立場から議論させていただきたい。

議事概要

ご紹介ありがとうございます。日本製薬工業協会、医薬品評価委員会を担当させていただいております、エーザイ株式会社の日吉と申します。本日はこのような貴重な機会を与えていただきまして、本当にありがとうございます。実は私は数年前に心房細動のアブレーションを受けた経験がありまして、最先端の医療の恩恵を被っておる1人であります。近年の医療の進歩、本当に肌で実感しておりまして、このような革新的な医療技術の開発、改良に取り組まれております皆さまにあらためて国民の1人として感謝申し上げたいと思います。

本日の私の発表ですが、業界からの期待とさせていただいてはおりますが、私個人の見解も含んでいることをご承知置きいただければと思います。また私自身、今は開発ステージ以降の諸課題について担当する業界活動をしておりますが、20 年程度入社以来、探索研究に携わっておりましたので多少意見が基礎に偏るかもしれません。その辺りは稲垣さんにしっかりサポートいただけるかと思います。よろしくお願いいたします。

さて、皆さまはすでにご承知のことと思いますが、まず医薬品市場、研究開発の足元を確認してみたいと思います。このグラフは赤の折れ線で米国での新薬の承認数、それから棒グラフで日米の製薬企業の研究開発費の推移を示したものです。企業の研究開発投資は年々増加してきておりますが、その一方で毎年上市されています新薬の承認数というのは大局的には変化はないという状況にあります。

従いまして、1品当たりに掛かっている研究開発費が増大している、成功確度が下がっている、あるいはその両方が原因として推察されるわけですが、言い換えれば新薬の研究開発というのが非常に難しくなってきて、効率は落ちてきているというのが現状かというふうに思います。

これは世界の新薬の創出状況を示した図になります。2019 年度に世界で売り上げトップ 100 の製品、これを創出した企業の国籍別に示したものですが、左側を見ますと米国が約半数の 49 品目、日本はスイス、ドイツ、イギリス等と並んで第2集団にいるという位置、これを維持している状況にあります。

一方で右側のようにモダリティで分類しますと、すでに半数近く、45 品目が低分子以外のバイオ医薬品で構成されており、売り上げという観点では円グラフで示しておりますように過半数を占めるという現状になっていまして、バイオ医薬品の売り上げというのは 2006 年度には5兆円程度だったのですが、2019 年度にはその約4倍、約 20 兆円、それを超える規模に育ってきているというのが現状です。

そしてモダリティ別のデータを創薬企業2通り、国別に分けるとどうなるか、内訳を示したものです。日本は低分子医薬品では左側で2位という位置を維持していますが、バイオ医薬品になりますと、4位から5位グループまでに順位を落とすということになります。そしてその傾向というのは、現在開発ステージにある医薬品・候補品についても同様に見られます。

少しビジーなスライドで申し訳ありませんが、左上から低分子、抗体、核酸、下の3つは左が遺伝子治療、右が細胞治療、真ん中がその両方の技術を使った治療というモダリティを示しております。日本企業は低分子の化合物と核酸医薬品、これらについては一定の存在感を発揮しておりますが、抗体、遺伝子治療、細胞治療等のパイプラインを保有できていないという状況にあります。

一方で、バイオ医薬品の多くはスペシャリティーファーマ、あるいはバイオテクノロジーのベンチャーが開発しており、メガファーマといわれる、いわゆるグローバル企業でも核酸医薬品ですとか細胞医療などの先端医療、先進医療の多くを開発しているわけではないという現状、データもあるということです。従いまして、バイオベンチャーがバイオ医薬品と新規の医薬品治療開発に大きく寄与していると言えますし、日本におけるアカデミア、産学連携への期待がどこにあるのかというのはその一端をこのデータが明確に示しているということになるかとい

うふうに思います。

そして医薬品を開発するに当たっての環境というのも大きく変わってきております。疾患についての研究が進展しまして、疾患の細分化、それからメカニズムベースでの個別化医療というのが進展しておりますので、医薬品開発で狙う適応症も細分化してきております。また先のスライドでもお示ししましたように低分子以外のモダリティの開発が増えていて、最近ではアプリケーションが医療機器として承認されて薬価が付くというような事例も見られるようになってきております。

また医薬品開発そのものについての手法についてもデジタル技術の活用が進んでおりますし、臨床試験の手法自体が進化しているという状況にあります。左の手作りの図で申し訳ありませんが、医薬品を開発するに当たって特に重要なポイントとなるのが、適応症、モダリティ、ターゲット、これらの組み合わせになるわけですが、それぞれ適応症が細分化し、ターゲットの難易度が上がって、モダリティはますます多様化していくと。つまり以前はざっくりと大きなくくりで捉えていたところが、より狭い部分をピンポイントに狙っていく必要が出てきております。

そのような中で企業よりもアカデミアに強みがあるところ、企業が期待している部分がどこにあるかというと、個人的にはピンクでお示ししている部分、適応症とターゲットの適切、最適な組み合わせをいかに見つけていくか、そしてモダリティの多様化にどう貢献していくかというところになろうかというふうに考えております。産官学が連携することによりまして、急激な環境変化による医薬品開発の不確実性が増加している点、難易度が上がっている点、これらを打ち破っていくという期待が寄せられているのではないかというふうに考えます。

これはよく見る図であるかと思いますが、医薬品のライフサイクルに沿って産学連携の課題を示したものです。橋渡しというのを前提に考えるのであれば、やはりアカデミアの強み、それから企業の強み、それぞれをしっかり生かしていくということが重要になります。

国内におきましては、昨日からもご紹介ありましたとおり、アカデミアシーズの製品化へ向けた「死の谷」の橋渡し役、さらには実用化へ向けた取り組みとして文科省、厚労省、AMED などがさまざまな事業を展開しておって、特に近年その取り組みが加速度的に進んできていると理解しております。

一方でやはりアカデミア発のベンチャーの企業や運営の支援強化という点におきましては「死の谷」の課題解決の本筋でもあるというふうに思いますので、それらを進めることによって、革新的な機能開発製品化が進展させるということは期待されるところであります。またアカデミア企業、アカデミアから企業に引き継いでいくという点におきましては、研究目的、知的財産など、アカデミアと企業の考えが一致しない、ポジションが一致しないというケースも一部散見されているかと思います。

それではその考え方やポジションの違いというのをどう表現するかと、なかなか難しいところではあるのですが、ここにはアカデミアシーズの視点としてお示ししましたが、実際にはアカデミアシーズに対する視点というよりも、むしろ製薬業界が持っている自社プロジェクトも含めての観点になるかと思います。

まず大事な点は患者さんに接しておられる臨床現場だからこそ出せるエビデンス、ターゲットの確かさ、POC を実現できる確度、これをいかに高くしていけるか、リバーストランスレーションという表現もされるかと思いますが、その点にあります。そしてアンメットニーズにどう答えていくか、その医療技術が実臨床でもたらす価値をどう設定していけるか、高めていけるかというのが重要になります。これは臨床で有効性を示すということにこだわらず、安全性とのバランス、さらにはそのほかの観点も含めた有用性ということになるかと思います。

3点目、4点目は多少非臨床的な観点ですが、モデル動物を使って有効性がある、それ自体は素

晴らしいことですが、よくあるのは臨床での症状を反映しているところがどこまで明確かであるかとか、センシティビティーだけが高くなっているモデルになっていないかなど、実際に臨床における薬理作用、あるいは用量を外挿していくに当たっての課題が散見されます。その辺につきましては、データの質も含めて改善が必要かなというふうに感じております。

そしてシーズを最適化する必要があるのか、最適化可能なのかという点も大きな点になります。これはモダリティによっても大きな差があるかと思いますが、次に示しております知的財産権にも関わるところにあります。知的財産につきましては、まず新規性を確保できるのか、できないのか。あるいはメガパテント等に複雑な部分を押さえられていないか。あるいはさらにすでに出された特許案に課題がないか等、企業の観点から重視しなければいけないポイントとなります。

特にここにお示した4点のプロファイルから、明確なターゲット・プロダクト・プロファイル、臨床像が設定されることが非常に重要でありまして、それが設定されて初めて適切なゴーとノーゴーの判断ができるということになります。実際には1つ1つの品目を成功すると信じて取り組むということが非常に大事なわけですが、90%以上が成功しないという現実に基づいて、そのグループ、あるいはアセット、集団全体の質を高く維持していくということが重要になります。

ただ企業においても、われわれの企業のレベルのスケールではなかなか現状は難しいというのが正直なところです。1つ1つが貴重であって、代わりがない、これがなくなると仕事がなくなるという点も出てきうる話ですし、こういうことに関しましてはやはりメガファーマが規模のメリットを最大限に生かしている点ではあるかというふうに感じております。

そしてアカデミア、産学官連携への期待ということで、前のスライドをお示しした点の表現を変えた部分にもなるかもしれませんが、ご紹介させていただきたいというふうに考えております。まずは疾病理解に基づいて成功確度の向上になります。前のスライドでもお示ししましたとおりリバース・トランスレーショナル・リサーチ、トランスレーショナルリサーチ、それぞれから臨床での POC 達成をする確度の高さを示すデータ、あるいはアンメットニーズに応える有用性を示すエビデンス、これらがしっかりと創出されていること、されてくることには大きな期待が寄せられております。

そして薬事申請に使用可能なデータの取得の推進ということで、現実的にはなかなか難しいところもありますし、先ほどは軽々しく乗るべきではないという話もありましたが、可能な範囲でそれぞれの質を高めていく、GLP、GCP、GMP 等への準拠を、目的に応じた質をしっかり確保するという観点で推進していくということが重要になるかと思いますし、そのための環境整備というものも必要になってくるかというふうに考えております。

それから全ゲノム、オミクス等の情報が連携されて、連結されてくると非常にいろいろ活用できるのではないかということで、これは製薬協も取り組んでいるところですが、まだまだこれからシステムの構築からというところですが、近い将来、こういう日本人の患者さん、国民のデータがしっかりと有用に活用される環境が整備されることを期待しております。

そしてちょっと2点目、3点目、少し非臨床に偏っておりますが、新規技術・モダリティの開発、これにつきましては、特に抗体の場合には生産技術を特許で押さえられてしまったためになかなか日本企業が苦労したという点もありました。先端技術を含んで戦略的に新しい創薬技術についての基盤を確立していくということが期待されているかと思いますし、また治療だけではなくて予防等を見据えたデジタル技術の活用という点も、これはまったく新しい業種等も巻き込みながら、これからますます進んでいくものというふうに期待しております。

そして最後になりますが、非競争領域に関しまし

ては、特に基礎の部分に関して早期からの産学連携、産官学の連携ということが重要になってまいります。保有資産を共有したり、あるいは相互理解を推進する等の取り組みが推進されることを期待しております。まとまりのない話で恐縮ですが、今後医薬品開発領域で産官学の連携がますます進捗していくことを祈念しまして、私からの発表とさせていただきます。ご清聴ありがとうございました。

産学連携・企業導出に向けて
～課題と製薬業界からの期待～

日本製薬工業協会　医薬品評価委員会
エーザイ株式会社
日吉　裕展

1

1

Disclaimer

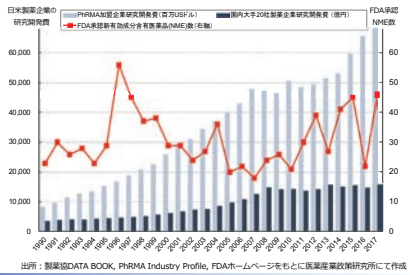
本日の発表資料ならびに発言は、演者の個人的な見解を示したものであり、必ずしも所属する企業や団体における統一見解ではないことをご了承ください。

「業界からの期待」と題しておきながら、大変申し訳ありません．．．

2

2

日米製薬企業の研究開発費とFDAにおける承認新薬数推移



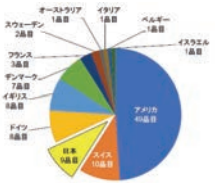
出所：製薬協DATA BOOK, PhRMA Industry Profile, FDAホームページをもとに医薬産業政策研究所にて作成

3

3

医薬品売上世界上位100品目の技術分類と創出企業

医薬品創出企業の国籍別医薬品数



出所： Copyright©2021 IQVIA. IQVIA World Review Analyst 2019, IQVIA Pipeline & New Product Intelligence, EvaluatePharma, Clarivate Analytics Cortellis Competitive Intelligence をもとに医薬産業政策研究所にて作成（無断転載禁止）

上位品目の技術分類

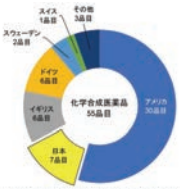
注：%は上位品目の世界売上高に占める割合
出所： Copyright© 2021 IQVIA. IQVIA World Review Analyst 2019をもとに医薬産業政策研究所にて作成（無断転載禁止）

出典：政策研ニュースNo.61（2020年11月）「世界売上高上位医薬品の創出企業の国籍　-2019年の動向-」

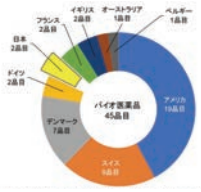
4

4

医薬品創出企業の国籍別医薬品数



出所： Copyright©2021 IQVIA. IQVIA World Review Analyst 2019, IQVIA Pipeline & New Product Intelligence, EvaluatePharma, Clarivate Analytics Cortellis Competitive Intelligence をもとに医薬産業政策研究所にて作成（無断転載禁止）



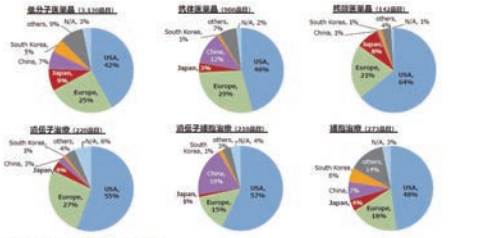
出所： Copyright©2021 IQVIA. IQVIA World Review Analyst 2019, IQVIA Pipeline & New Product Intelligence, EvaluatePharma, Clarivate Analytics Cortellis Competitive Intelligence をもとに医薬産業政策研究所にて作成（無断転載禁止）

出典：政策研ニュースNo.61（2020年11月）「世界売上高上位医薬品の創出企業の国籍　-2019年の動向-」

5

5

開発品のモダリティ別創出企業の国籍 （2020年9月時点）



注）N/Aは、originatorが特定できない品目
出所）EvaluatePharmaのデータを基に著者作成

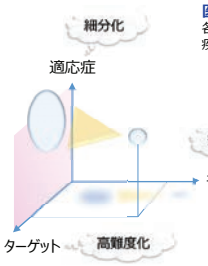
出典：政策研ニュースNo 61 （2020年11月）「創薬モダリティ別医薬品開発パイプラインから見た新規医薬品の創製企業（Originator）に関する調査」

6

6

講演資料

医薬品の研究開発における環境変化



医学研究の進展による適応疾患の細分化
各種オミックス測定の進歩や診断技術の進化により疾患研究が進展し、疾患の細分化やメカニズムベースでの個別化医療が進展しつつある。

開発モダリティの多様化
低分子、中分子、バイオロジクス、核酸、遺伝子、細胞、アプリ等、医療に用いるモダリティの多様化が進んでいる。

医薬品開発へのDX（デジタルトランスフォーメーション）の進展
デジタル技術が進展し、Big Data/AIやウエアラブル端末などが新たな医薬品開発ツールとして活用され始めている。

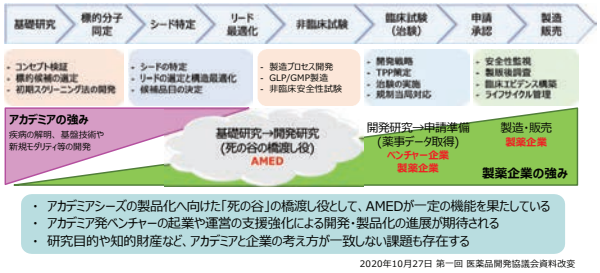
臨床試験手法の進化
マスタープロトコール、プラグマティック試験、DCT*など、臨床試験手法が進化している。

*DCT：Decentralized Clinical Trials

7

7

日本国内での産学連携の課題



- アカデミアシーズの製品化へ向けた「死の谷」の橋渡し役として、AMEDが一定の機能を果たしている
- アカデミア発ベンチャーの起業や運営の支援強化による開発・製品化の進展が期待される
- 研究目的や知的財産など、アカデミアと企業の考え方が一致しない課題も存在する

2020年10月27日 第一回 医薬品開発協議会資料改変

8

8

アカデミアシーズへの視点

企業目線で特に重要視されるポイント

- 疾患修飾・症状改善への論理性を示す臨床エビデンス
- 既存治療に対する優位性（革新性、モダリティ）
- 評価系の普遍性、再現性、データの質
- 安全性予測（オン/オフターゲット）
- シーズ最適化の要否・可否（モダリティによる大きな差）
- 知的財産権確保への見通し
  - 新規性を確保できるか
  - 知的財産権上の複雑な競合がないか
  - 既出願特許に課題がないか

明確な Target Product Profile (TPP)

適切な go/no go判断

9

9

アカデミアへの期待

- **疾病理解に基づく成功確度の向上**
  - リバーストランスレーショナルリサーチによるエビデンス創出
  - 医療上の価値を示す臨床データの創出
  - 薬事申請に使用可能なデータ取得の推進
  - 全ゲノム、オミクス、臨床情報等が連結されたデータ基盤の活用（近い将来）
- **新規技術・モダリティの開発**
  - 創薬基盤技術（生産技術を含む）の向上
  - 健康維持や予防までを見据えたデジタル技術等の活用
- **非競争領域を含む早期からの産学連携の強化**
  - アカデミア・企業間の相互理解促進
  - 保有資源の共有推進
  - 複数の企業やアカデミアが参画可能な取り組みの推進

10

10

～ご清聴ありがとうございました～

11

11

産学連携・企業導出に向けて革新的医療技術創出拠点に期待すること
－医療機器産業界の立場から－

久芳 明
一般社団法人日本医療機器産業連合会 常任理事

略歴

1979 年　名古屋大学 理学部 物理学科 卒業
1979 年　株式会社日立メディコ　入社
1999 年　X 線設計部 部長
2004 年　X R 戦略本部 本部長
2011 年　情報コミュニケーション本部　本部長
2017 年　株式会社日立製作所 ヘルスケアビジネスユニット　経営戦略室
2017 年　一般社団法人日本医療機器産業連合会　常任理事（現任）
2020 年　株式会社日立製作所 ライフ事業統括本部 経営戦略本部（現任）
所 属 学 会：日本放射線技術学会、未来医学研究会、レギュラトリーサイエンス学会（理事）
公的委員等：厚生労働省 厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会　委員
AMED 医療機関における医療機器のサイバーセキュリティに係る課題抽出等に関する研究委員

講演概要

革新的医療技術創出拠点における採択課題の状況をみると、平成 27 年度から令和 2 年度までの 6 年間で 201 件と大きな成果につながる活動になっている。この中で医療機器関連の課題は約 38 件であり、あまり多くないことがわかる。今回はその中で事業化が進んでいる例について企業の立場から紹介するとともに、このような事例をさらに増やしてしていくための検討事項について医療機器産業界の立場から論点を提示したい。

まず、医療機器は基本的な特徴として医師等が使用する道具であり、医療現場のニーズに対する改善改良を繰り返す中で革新的なシーズの社会実装につながるものであることと、医療機器の多様性について確認する必要がある。臨床現場やアカデミア発の様々な革新的シーズに対して、企業としては、自らの事業ドメインとの整合性、想定される事業の規模やグローバルな広がりなどからの採算性の評価が重要であることは言うまでもない。アカデミアの想いと企業の想いがうまくマッチするためには、人的交流を含めた情報交換ができる環境の構築が重要であると考える。

また、臨床研究中核病院における臨床研究の実施状況について、厚生科学審議会臨床研究部会資料によれば令和 2 年度報告の速報値でその設置要件の一つである 80 件 / 年を満たす施設は 1 件も無く、臨床研究の活性化に課題があるように見受けられる。特に医療機器関連では、臨床研究法の施行により実施が難しくなっているという声も聞かれる状況であり、多様な医療機器に関する臨床研究が幅広く実施され、すそ野が広がる中で革新的医療技術の社会実装につながる研究が活性化することに期待している。

議事概要

ありがとうございます。ただ今、ご紹介いただきました日本医療機器産業連合会、久芳でございます。本日はテーマでございます「産学連携・企業導出に向けて革新的医療技術創出拠点に期待すること」について、「―医療機器産業界の立場から―」意見を述べさせていただきたいと思っております。

このテーマをいただきましたので、あらためまして革新的医療技術創出拠点の事業について見させていただきましたけれども、大変多くのテーマについて採択されて、大変大きな成果につながっているということがよく分かりました。ただ一方では、医療機器に限定して見てまいりますと、必ずしも多くないのかなというような印象を持っております。その辺を含めて、今日は私の個人的な見解ということで話をさせていただきたいと思っております。所属する組織を代表したものではないということをご容赦願いたいと思います。

まず医療機器の多様性についてでございます。左側に示しておりますのが日本医療機器産業連合会（医機連）に加盟しております団体を示しております。現在 21 の工業会等が所属しておりますけれども、非常に多様だということが見て取っていただけるかなと思います。

それから右側のほうがそれぞれで扱っております製品の代表的なものについて写真を並べたものになっておりまして、約 30 万種ともいわれておりますが、見ていただきますと、それぞれの大きさですとか機能ですとか、使い方、あるいは使ったときにどういったリスクが生じるか、そういったところが、非常に多様であるということがお分かりいただけるかと思います。

医療機器の特徴についてあらためて確認させていただきます。医療機器のイノベーションというものは医療現場のニーズから、これをどうやって解決していくかというようなことから生まれていて、そのニーズに基づいて改善、改良が繰り返されていくというものでございます。

そして今見ていただきましたように多種多様で、実際に使ったときのリスクレベルにも大きな幅があるということが言えます。そして医師等の要望に応えていく段階で、人に対して使っていく、そういう場面が現れるわけですが、そのときのフィージビリティスタディをどう考えていくのか、あるいは未承認、適用外使用といったものについてもどう考えていくのかということになってまいります。

それから別の観点では、個々の事業規模という見方をしますと、やはり小さいということが事実だと思っておりまして、臨床研究そのものに多額の資金投入はもともと難しい、あるいは出来ないということだと思っております。

医療機器のイノベーションについて、先ほど、現場で生まれるというようなことを申し上げましたけれども、そのニーズに基づいて基礎研究それから応用研究、臨床研究というふうに進んでいく中で、ベンチャー企業が生まれ、産学連携という活動の中で場合によっては大手の医療機器企業がこれを買収して事業として拡大していく。そういったいわゆるエコシステムというようなものができているという場合もあるのかなというふうに思っております。

ただ医療機器を医療現場に届ける前には当然ですが、規制への対応ということで、日本で言いますと薬機法、それから米国、欧州、中国等の海外の規制に対応していく必要があるということでございまして、特にイノベーションと言えるような機器に関しましては、いわゆるこの規制対応の中でイノベーションとレギュレーションが表裏一体で動いていく必要があり、動いていくということになりますので、レギュラトリーサイエンスといった考え方が非常に大事であると思っております。

その新しい技術を医療機器の中に利用していくということの代表的な例として、AI を利用した医療機器について挙げてみたいと思います。これについては新しい技術ということでかなり長い間議論がされてきておりまして、例えば厚生労働省の人工知能分野、審査ワーキンググループ、あるいは経済産業省の開発ワーキンググループがあって、この2

つは連携した活動として議論されたという理解をしております。それぞれ2019年には評価指標、あるいは開発ガイドラインという形でまとめられていて、これは実際にAIを利用した医療機器が世の中に出回る前の段階から議論が進められたということで、レギュラトリーサイエンスの観点から非常に素晴らしい取り組みをしていただいた事例であると考えております。

それから下のほうに示しておりますのは2019年の薬機法の改正を受けて厚生労働省から説明資料として出ているものですが、AIのように恒常的に性能等が変化し続けるプログラムについては医療機器の改善改良プロセスを評価すると、これによって市販後の性能変化に対して柔軟に変更内容を審査、承認していくといったような考え方が示されております。

事前に改善・改良のプロセスを評価することで、市販後のこの性能の変化に対して、非常に短い期間で簡便な手続きで進めることができるといったことが考え方として示されております。今の段階ではこの実現、実施に向けてはまだまだ課題もあり、議論も必要だと思っておりますが、こういった考え方を示していただいているということは非常に画期的なことだと思っております。

医療機器における産学連携ということで、実際にアカデミアのシーズを企業による社会実装につなげるための課題といいますか、確認させていただきたいというふうに思っております。少し乱暴な整理になっているということをお許し願った上でになりますが、アカデミアの思いというのは独自性の追求。これは車に例えるといわゆるF1を目指すという言い方がされることがございます。一方、産業界の思いですが、これはやはりどうしても事業性の追求と。車に例えるといわゆるエコカーを目指すと、そういった言い方がされるのかなというふうに思っております。企業の立場からすると、アカデミアのシーズが、競争優位性があって、そして事業としての規模、あるいは収益性という観点、そして自社の事業ドメインとの整合性、そういったところから開発に参画していくのかといったことが判断されていくのかなと考えております。このときに、やはりアカデミアの思いと企業の思いとをつなげていくために情報共有をして意見交換をする、場合によっては人材交流を含めてやっていくということが重要だろうと思っております。

事例の紹介でございます。これは北海道大学と日立製作所で進めてきております、粒子線治療システムに関する開発のご紹介ということになります。企業としては粒子線治療で世界トップシェアを目指すといった目標が掲げられていて、競争優位性が明確な技術としてアカデミアとの協働をやっていこうと。そして長期的な視点で技術開発、あるいはアカデミアとの人材交流もしていくというような考え方で進めているということで、そういった中で共同研究、共同開発が行われて、アウトプットとしてシステムの小型化、あるいは新技術としての動体追跡といったようなものが製品化に結び付いているといった例でございます。

人材交流についてですが、産学連携という中で最先端の陽子線治療システムを開発していこうといった体制を継続していくという中で、大学院等に人を定常的に派遣していくということが続いてきております。その中で、先ほども少し触れましたが、いろいろなプロジェクトの中で動体追跡、あるいは2軸コーンビームCTといったようなものが製品化につながってきているということで、その成果の一部として下のほうに書いておりますが、幾つかの賞を受賞しているというような状況でございます。

この開発成果はいわゆる著名病院、施設を中心に国内、北米、アジア、欧州、そういったところに展開されているという状況です。

それとこちらはご参考ということですが、企業としては社会課題解決型の基礎探索研究を推進していくといった方針の中でさまざまな取り組みをしてきているわけですが、その中の1つとして先ほどの北大のラボがある。そんな位置付けになっております。

こちらは別の見方といいますか、別の観点で、厚生労働省の臨床研究部会、これは今年の1月に実施されたものから持ってきた資料でございます。臨床研究中核病院における臨床研究の実施状況ということが速報で示されております。もちろん臨床研究中核病院の承認要件は充足する見込みだということにはなっているわけですが、この中の承認要件の1つであります臨床研究の件数、これは年間80件というのが基準になっておりますが、この件数に達している施設は1軒もないというのがこの年の状況であったということです。これ自体はもちろんいろいろな要因があるというふうに思っておりますが、医療機器の立場で申し上げますと、やはり臨床研究法が施行されたあと、なかなか研究がやりにくいといった声が聞こえてきているというのも事実でございます。

そんな中で、今の臨床研究部会の中でも、臨床研究法の改正に向けての議論が始まっていると理解しておりますが、医療機器の立場で申し上げますと、この法律の目的の中にも示されておりますが、臨床研究の実施を推進すると、これを実現していくためには、やはりご説明しましたが、医療機器の特徴を踏まえた改善といったものを検討する必要があるのではないかというふうに考えております。少し具体的には下のほうに示させていただいておりますが、被験者の受けるリスクを考慮に入れた判断が必要ではないか等々の検討が必要ではないかと考えております。

最後、まとめでございます。革新的医療技術創出拠点事業は大変大きな成果につながる活動になっているということだと理解しておりますが、医療機器に関する案件は必ずしも多くないということだと思います。ただ、その中でも企業の事業ドメインやその戦略に合致すれば大きな成果につながる事例もあるということです。

それから医療機器のイノベーションは医療現場から生まれて、承認を経て医療現場に届けられるということでございますが、イノベーションとレギュレーションは表裏一体であり、レギュラトリーサイエンスといった考え方が非常に重要だという理解をしております。

それから臨床研究中核病院において臨床研究の件数そのものを拡大させていって、いわゆる裾野が広がるということが重要だと考えております。特に医療機器に関しましてはフィージビリティスタディなどが実施しやすくなるような工夫、そういったものも必要ではないかなと考えております。以上でございます。ご清聴ありがとうございました。

講演資料

AMED 革新的医療技術創出拠点令和2年度成果報告会

産学連携・企業導出に向けて
革新的医療技術創出拠点に期待すること
－医療機器産業界の立場から－

2021年3月5日

（一社）日本医療機器産業連合会
常任理事　久芳　明

医機連

1

発表者は、(一社)日本医療機器産業連合会の常任理事であり、
(株)日立製作所の社員ですが、本発表は個人的な見解を含んで
おり、所属する組織を代表したものではありません。

2

医療機器の多様性

日本医療機器産業連合会(医機連)
創設　：1984年
加盟団体　：21(企業約4,280社)
就業者　：約12万人

約30万種の医療機器

3

医療機器のイノベーション

■ イノベーションは「医療現場」で生まれ、医療機器承認を経て「医療現場」へ届けられる

- イノベーションとレギュレーションは表裏一体であり、レギュラトリーサイエンスが重要
- 産学連携からベンチャー企業が出現、大手医療機器企業等が買収し事業を拡大(エコシステム)

臨床現場
基礎研究
応用研究開発
臨床研究(治験)
承認申請
医療機器承認
保険適用
臨床評価 市販後調査
Innovation
Regulation
レギュラトリーサイエンス
人財育成
ベンチャー企業
医・工・産の融合(産学連携)
規制への対応
人財育成
・薬機法
・MDR(欧州)
・FDA(米国)
・NMPA(中国)

4

医療機器の特徴

■ イノベーションは「医療現場」で生まれ、医療機器承認を経て「医療現場」へ届けられる

［医療機器の特徴］
－医師等が使用する機械器具であり、臨床現場での使用者のニーズ
（使いやすさの向上等）に基づき改善改良が繰り返される
－多種多様であり、使用によるリスクレベルにも大きな幅
（鋼製小物・コンタクトレンズ等、粒子線治療システム等々／クラス分類Ⅰ～Ⅳ）
－医師等の要望を確認する段階で、人に対して用いられる場合がある
（フィージビリティスタディ、未承認／適用外使用）
－個々の事業規模が小さく、臨床研究に多額の資金は投入できない

5

医療機器のイノベーションとレギュレーション

◇AI（人工知能技術）を利用した医療機器の在り方について

- 次世代医療機器評価指標作成事業（厚生労働省）人工知能分野　審査WG
「人工知能技術を利用した医用画像診断支援システムに関する評価指標」（2019年5月23日）
- 医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省）開発WG
「医用画像診断支援システム（人工知能技術を利用するものを含む）開発ガイドライン2019」（2019年12月）

革新的な医療機器への迅速なアクセス確保・安全対策の充実
特に必要な医療機器の承認制度 ⇒ AIのように 恒常的に性能等が向上し続けるプログラム
■ 市販後に恒常的な性能等が変化する医療機器について、医療機器の改善・改良プロセスを評価することにより、市販後の性能変化に併せて柔軟に承認内容を変更可能とする方策を踏まえた承認審査を実現。
市販前
市販後
改善・改良プロセスの作成
改善・改良プロセスも含めた評価
改善・改良プロセスの維持管理
プロセスに基づく製品の開発、検証
申請
審査
承認
出典：厚生労働省資料「医療機器の審査関係の最近のトピックについて（2020年2月）」より抜粋

6

医療機器における産学連携

◇産学連携における課題の整理と対応方策の検討
ーアカデミアのシーズを企業による社会実装（事業化）につなげる

<アカデミアの想い>
・独自性の追求・・・いわゆる「F1」をめざす
- ✓ 困っている患者を救うための「道具」をつくる
- ✓ 誰もやったことが無い
- ✓ 世界初
- ✓ とにかく一番良いもの
- ✓ 技術的な妥協はしない

<産業界の想い>
・事業性の追求・・・いわゆる「エコカー」をめざす
- ✓ 医療現場からのニーズの確認
- ✓ 事業としての規模（国内市場・グローバル市場）
- ✓ 収益性
- ✓ 自社の事業ドメインとの整合性（既存販売チャネル）
- ✓ 事業化に必要な技術
- ✓ 競争優位性が明確か

◇アカデミアの想いと企業の想いとをつなげるための情報共有・意見交換
（人的交流を含む）が重要

7

事例紹介（北海道大学ー日立製作所）

〈日立の想い〉
- ✓「粒子線治療で世界トップシェアをめざす」との目標
- ✓ 競争優位性が明確な技術⇒アカデミアとの協働
- ✓ 長期的視点での技術開発、アカデミアとの人材交流

■ 90年代から技術開発、
2000年以降治療専用装置として確立

陽子線治療システム
（治療室の例）

出典：2019年2月28日 分子追跡放射線医療シンポジウム@北海道大学資料より抜粋、改変

8

事例紹介（北海道大学ー日立製作所）

- ■ 産学連携で最先端の陽子線治療システムを開発する体制を継続して実現(これまで6名)
- ■ うち３名が大学院 医理工学院在籍及び予定、企業研究者のキャリアパス形成
- ■ 臨床現場のニーズを吸収し出向帰任以降もキーパーソンとして活躍

	H21	H22	H23	H24	H25	H26	H27	H28	H29	H30	R1	R2	R3
	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年
事業・国プロ等	「分子追跡放射線医療専用研究部門」												
	第２期							第3期				第4期	
	内閣府 最先端研究開発支援プログラムFIRST:動体追跡												
							AMED：低侵襲PJ						
								AMED：術中PJ					
								AMED(横浜し研究):2軸CBCT					
										AMED：RA			
出向者	日立の研究部門より１～2名												

第44回日本産業技術大賞審査委員会特別賞(H27) ▲
第13回 産学官連携功労者表彰 文部科学大臣賞(H27) ▲
第6回技術経営・イノベーション賞 科学技術と経済の会会長賞(H29) ▲
全国発明表彰 恩師発明賞(H29) ▲
第４回日本医療研究開発大賞経済産業大臣賞(R2) ▲

出典：2019年2月28日 分子追跡放射線医療シンポジウム@北海道大学資料より抜粋、改変

9

事例紹介（北海道大学ー日立製作所）

■開発成果は著名病院・施設を中心に、国内だけでなく北米・アジア・欧州の施設へも展開

出典：2019年2月28日 分子追跡放射線医療シンポジウム@北海道大学資料より抜粋、改変

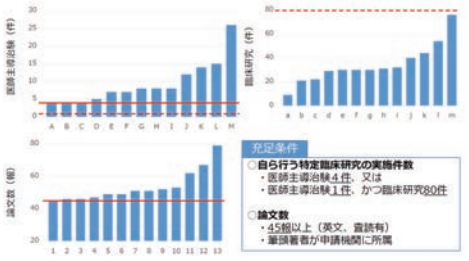
10

社会課題解決型 基礎探索研究の推進 【参考】

出典：2019年（株）日立製作所 研究開発IR資料より抜粋

11

臨床研究中核病院における臨床研究実施状況（令和2年度提出業務報告書よりの速報）



◆臨床研究実施件数は多くない

◆臨床研究中核病院承認要件は充足する見込み

出典：第19回厚生科学審議会 臨床研究部会（2021.1.13）資料

12

臨床研究法改正に向けての論点

［臨床研究法の目的］
この法律は、臨床研究の実施の手続、認定臨床研究審査委員会による審査意見業務の適切な実施のための措置、臨床研究に関する資金等の提供に関する情報の公表の制度等を定めることにより、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を通じてその実施を推進し、もって保健衛生の向上に寄与することを目的とする。

◆臨床研究の「実施の推進」を実現するため、医療機器の特徴を踏まえた改善の検討

- 被験者の受けるリスクを考慮に入れた判断をしてはどうか
  （介入・侵襲の有無、クラス分類Ⅰ～Ⅳなど）
- 透明性の確保を前提に、研究の目的や規模に応じた手続きの簡略化につながる仕組みを導入してはどうか
  - フィージビリティスタディの位置付けと実行にあたっての手続きの整理など
  - 企業からの資金提供額に応じた判断の仕組みなど（倫理審査費用程度は許容するなど）
- DX推進、運用の見直し等による効率向上が必要ではないか

13

13

まとめ（医療機器のイノベーション）

- 革新的医療技術創出拠点事業は大きな成果につながる活動になっているが、医療機器に関する案件は多くない
  - 企業の事業ドメインやその戦略に合致すれば大きな成果につながる事例有り
- 医療機器のイノベーションは医療現場から生まれ、医療機器承認を経て医療現場に届けられる
  - イノベーションとレギュレーションは表裏一体
  - レギュラトリーサイエンスが重要
- 臨床研究中核病院における臨床件数の拡大によるすそ野の広がりが重要で、特に医療機器に関するフィージビリティスタディなどを実施しやすくする工夫も必要である

14

14

医機連

15

アカデミアとの連携による再生医療の早期事業化に向けて —FIRMの立場から—

橋本 せつ子
一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム理事
株式会社セルシード 代表取締役社長

略歴

1986年　ドイツ　ハイデルベルグ大学　博士号取得
1984年　ヘキストジャパン株式会社
1991年　ファルマシアバイオテク株式会社
1998年　ビアコア株式会社
2008年　株式会社バイオビジネスブリッジ設立
2009年　スウェーデン大使館　投資部　主席投資官
2014年　株式会社セルシード
専門分野：生化学、分子生物学
バイオテクノロジー産業における30数年の実務経験と幅広い人脈を持つ

講演概要

失われた臓器や損傷、或いは機能が低下した臓器を生きた細胞の力を用いて再生しようとする再生医療が、今現実のものとなろうとしている。2014年に医薬品医療機器等法（薬機法）と再生医療等安全性確保法（安確法）が施行された。生きた細胞を治療に用いる「再生医療製品」の特徴を踏まえて、医薬品医療機器等法においては早期承認制度が導入され、再生医療等安全性確保法においては細胞培養加工の外部委託が認められた事は世界中の再生医療関連企業が注目している。2021年2月現在ですでに10品目の再生医療等製品が承認されている。

生きた細胞という新規のモダリティの開発に当たっては、医学だけでなく、工学、理学との幅広い融合研究が必要となる。アカデミアとの緊密な連携が求められている。

一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）は再生医療に関わる企業団体として、再生医療産業化の実現に向けて、課題を抽出し、提言を発信している。特にアカデミア発のシーズの開発を行った経験を基にアカデミアへのアドバイスならびに再生医療産業化の課題について議論したい。

議事概要

ご紹介ありがとうございます。株式会社セルシードの橋本と申します。本日はこのような機会をいただきまして、誠にありがとうございます。本日「革新的医療技術創出拠点に期待する」ということで、再生医療の産業を促進しているFIRMの立場から少しお話をさせていただきたいと思います。

まずこのFIRMでございますが、これは再生医療イノベーションフォーラムという名前の英語の表記を取って、通常FIRMというふうに呼んでおります。2011年に設立いたしました。設立当時はわずか14社でスタートしておりますが、今年10年を迎えます。この10年の間に現在、企業法人として259社、個人が14名という非常に大きな組織に育っております。

私どもはこの再生医療に関係する企業団体として、日本の再生医療の産業化促進のために活動しております。このFIRMの特徴としましては、業界団体ではありますが、そのFIRMを構成する企業はさまざまな産業分野を横断的にカバーしております。直接的に再生医療、あるいは医薬品の開発に携わっている会社は約20%で、それ以外に機械・装置会社、あるいは化学・材料系の会社、さらには物流・サービス、あるいは保険、こういったさまざまな業種の企業が集まっているところがこの業界団体の特徴でございます。

そしてその再生医療を実現するためのステップとして、今3つのステップを考えております。まずは再生医療製品をつくる。今、承認を得られている製品数が約10品目になっておりますが、今後まずは製品を増やすことを考えています。。次にそうすることによって、周辺の産業を含めて再生医療産業をつくろうということを目指しております。そしてその結果として、再生医療を受けた患者さまの数が増えることによって再生医療文化をつくっていこうと、こういうことを目指しております。

ところで、この日本で再生医療を実現するには、法律として大きく2つの法体系があるということをまずお話ししたいと思います。そもそも再生医療というのは生きた細胞を、いわゆる薬として使おうというところでございまして、そういう特徴から、アカデミアとの非常に緊密な連携が最初から必要となってまいります。そうしたことを制度化するために、2014年に当時の薬事法が改正されたときに、1つは医薬品医療機器等法、現在、薬機法というふうに呼ばれておりますが、こちらのプロセスと、それから再生医療等安全性確保法、安確法と呼ばれております、こういう法律が新たに制定されました。

この右側のプロセス、これはいわゆる医薬品のプロセスと同様でございまして、主には企業が治験を行って、製品として承認を得るためのプロセスです。これまですでに10品目の再生医療等製品が承認されております。

この左側のほうのプロセス、これはより早期のアカデミアでの研究もきちんとその品質、あるいは安全性を確認しようということで制定された法律でございまして、実際に現在アカデミアで行われている臨床研究、あるいは先進医療、自由診療、こうしたものがこの法律の下で規制されております。

そして薬機法が制定されたときにかなり話題になりましたが、条件付き、期限付き承認という、こういう制度も導入されました。これはこうした、非常にまだearlyな技術でございまして、まず医療行為としての評価をなるべく早い段階でやれるようにしようという考えです。そしていったんそれが承認されて使われながら、その結果をモニターしながら早期上市後の客観的第三者による評価も得ようということでこういう制度が導入されております。このときに非常に大事なのは、レジストリを活用するということです。

いずれにしましてもこの再生医療という新しい治療方法、これを開発するに当たりましてはアカデミアの先生方との非常に緊密なコラボレーションが必須となってまいります。ここにお示ししておりますのは、医薬品開発全体での治験の数を見まして、そのうち企業が主体となる治験の数を青で示しております。オレンジで示しているのが医師主導治験で

す。通常の医薬品の場合ですと、圧倒的に企業がスポンサーとなって承認を取るというケースが大半でございます。

ところがこれを再生医療に限って見てみますと、ここ数年間のデータでございますが、ほぼアカデミアと企業の数が拮抗しているぐらいのところでございます。こうしたことからもアカデミアのコラボレーションというのは非常に大事であるということが分かるかと思います。

さて私が現在おります、セルシードという会社の開発について少しご紹介しながら、私どもが経験したことについて少しご紹介したいと思います。当社は 2001 年に設立されました。温度応答性ポリマーを用いた細胞シート工学というものを事業化するために設立されております。そして 2010 年には JASDAQ に上場しております。現在、私どもは大きく分けて2つの事業を行っております。

まず1つはこの細胞シートを用いて再生医療製品を開発する事業でございます。そしてそれともう1つは再生医療支援事業といいまして、この温度応答性ポリマーを用いた培養器材の製造販売を行う事業と、それから再生医療品の製造受託サービスをする事業、こういう2つの事業を展開しながら行っております。

この左側の細胞シートを用いた再生医療に関しまして、現在、2つの品目を開発しております。いずれもアカデミア発のシーズを製品化するというものでございます。まず最初の製品は食道がんの内視鏡による治療の後に細胞シートを移植してその傷を修復することによって食道の狭窄を予防するという治療法でございます。これは最初に東京女子医科大学でこの治療法が開発され、臨床研究が女子医大、それから長崎大学、さらにはスウェーデンのカロリンスカ大学病院とのコラボで 30 例の臨床研究が行われました。この臨床研究の成果が非常に良かったということで、私どもが女子医科大学と基本合意契約を結びまして、これまでのデータを承継して、現在日本で治験を行っているところでございます。

そして同時に、このシーズにつきましては欧州でも開発の希望がございましたので、当社はセルシード スウェーデンという子会社をヨーロッパにつくりまして開発活動を続けてまいりました。さらには 2017 年には台湾の MetaTech という企業にこの食道の品目を、ライセンスアウトしております。現在、台湾でも治験が進んでいるところでございます。

2番目の品目は軟骨細胞の細胞シートの開発でございます。これは東海大学の医学部の佐藤正人教授が開発されたものでございます。佐藤教授はまずは患者さん自身の軟骨を用いた自己軟骨シートの開発をされ、臨床研究をされました。それを、その成果を持って、この自己の軟骨シートにつきましては 2020 年から先進医療Bとしての治療が始まっております。当社はこの先進医療に用いられる細胞シートの受託製造も行っております。

そして次には、今度はより多くの患者さんにこの治療が提供できるようにということで、他人の細胞をストックしておいて、そこからシートを作るという同種軟骨シートの開発研究が始められました。2017 年から始まった臨床研究は、移植がすでに終わって、現在、そのデータの取りまとめをされているところです。当社はかなり早い時期から東海大学と共同研究を進めてまいりまして、現在、自己の軟骨シートにつきましては先ほど申し上げましたように先進医療で用いられるシートの受託製造を行っております。

そして同種軟骨シート、こちらにつきまして現在 AMED の再生医療の事業の採択を受けながら開発を進めているところです。ここの中で1つ大きな課題は、企業が他人の組織を商業利用を目的に入手することに大きなハードルがありことでして、AMED のさまざまなサポートを得ながらようやく今、前に進めるめどがたったところでございます。

この自己の軟骨シートにつきましても、先ほどと同じように台湾の MetaTech 社にこれも導出しております。実は台湾でも今、再生医療に関する法

規制がずいぶん変わってまいりまして、日本の先進医療と同じような治療が提供できる法律ができましたので、現在、台湾でもこれはすでに治療が始まっております。

このように私どもはアカデミア発の製品開発をしてまいりました。そうしたところでいろいろと感じたところというのをまとめてみました。そうしますと、やはり再生医療というのはとにかく生きた細胞を製品化するということで、今までの化学物質、あるいはバイオの医薬品ともさらに違う、いろいろな難しさがございます。

そうした中でも一番大きな特徴としましては、この再生医療というのはいわゆる製品としての、「もの」としての開発をする側面と、それから特に細胞シートの場合は移植手術によって患者さんの体内にシートを移植するという、手術の医療行為という側面があり、この組み合わせのところでさまざまないろいろな課題も出てまいります。

ですから先ほどの法律で言いますと、薬機法の下での課題、それから安確法の下での課題、こうしたところの両方を見ながらやらなければいけないという、そういう今までの医薬品とは違うものであるなというのをつくづく感じております。

従いまして、アカデミアのシーズをインダストリーに橋渡しするということで、前の演者の方もお話しになったように、だんだんステージが進むにつれて、どこかの段階でインダストリーに渡すと、よくこういうリニアなモデルが示されて、ここの間に大きなギャップがあると、このギャップをどうやって橋渡しをしようかというのがよく議論されるのですが、私どもの経験から言うと、事はそう簡単ではなくて、こんな一方通行では決してなかなか実際には開発が進まないというふうに感じております。

つまり実際にアカデミアで、例えば臨床研究をしたもの、企業が引き取って、例えば製造方法をさらに改良していく。こうしたところでさらにやはり基礎的ないろいろな研究が必要になってくる場合があります。あるいは有効性の評価方法をどのような形で行うかということについては、やはりアカデミアの基礎研究がもっと必要になってくる場合もございます。

従いまして、こういう橋渡しの場合には、トランスレーショナルリサーチと、そしてリバース・トランスレーショナル・リサーチ、このサイクルを回していくことが非常に大事かなというふうに考えております。

従いまして、結論としまして、再生医療の開発をした経験からということで提言させていただくとしますと、再生医療というのは今までの医薬品とは、やはりいろんな観点で異なってまいります。特に臨床現場におけるアカデミアの臨床医の先生と、それから製品を製造したり開発するインダストリーとの共同作業が非常に必要になってきます。そのためにトランスレーショナルリサーチと、リバース・トランスレーショナル・リサーチのサイクルを回していくという、こういう発想が必要かなというふうに思っております。

そしてそのためには実は開発のかなり早い段階からアカデミアとインダストリーの緊密なコミュニケーションが必須です。よく臨床試験の、臨床研究の成果が出てから企業が評価をするというふうにいわれますが、そうしたときにすでにいろいろな形で製造方法ですとか、製品の規格が決まってしまっている。それが実際にはなかなか企業のニーズに合わない場合も出てまいりますので、やはり開発のearly な段階からコミュニケーションを始めるということも必要かなというふうに思っております。

そして最後にアカデミアとインダストリー、それぞれの強みがございます。その強みを十分に発揮するためには双方の役割分担を明確にしていくことが必要だというふうに思っております。再生医療の立場からということで提言をさせていただきました。ご清聴ありがとうございます。

講演資料

AMED　令和二年度成果報告会

「産学連携・起業導出に向けて革新的医療技術創出拠点に期待すること」

2021年3月5日

アカデミアとの連携による再生医療の早期事業化に向けて　―FIRMの立場から―

株式会社セルシード
代表取締役社長
橋本　せつ子

1

再生医療イノベーションフォーラム　FIRM

- 2011年6月17日に設立した一般社団法人（設立時会員14社）
- 日本の再生医療に関係する企業団体
- 日本の再生医療領域の産業化促進のために活動
- 2021年1月末現在、企業・法人259社、個人14名

1

2

再生医療実現のためのステップ

再生医療製品をつくる	再生医療等製品の数を増やす 再生医療等製品を開発した企業経験を増やす 再生医療等製品を審査した方々を増やす
再生医療産業をつくる	再生医療等製品を手がける企業を増やす 再生医療で利益をあげた企業を増やす 再生医療で利益をあげることができる職種を増やす
再生医療文化をつくる	再生医療を受けた患者様を増やす 再生医療を提供する医療機関を増やす 再生医療を実施する先生方を増やす

2

3

日本で再生医療を実施するには、

安全な再生医療を
迅速かつ円滑に

多くの製品を
より早く

再生医療等
安全性確保法
（安確法）

再生医療

医薬品
医療機器等法
（薬機法）

臨床研究
先進医療
自由診療

製造販売承認
これまでに10品目
承認

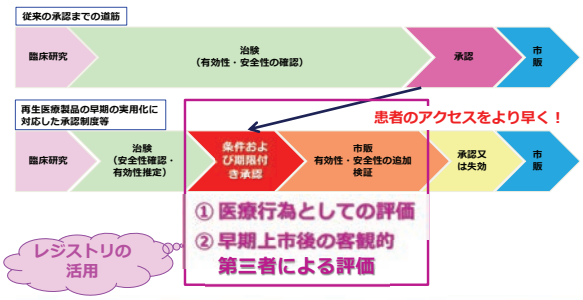
Copyright © 2020 CellSeed Inc. All Rights Reserved.

3

4

医薬品医療機器等法と早期承認制度

医薬品医療機器等法　再生医療製品の実用化に対応した承認制度

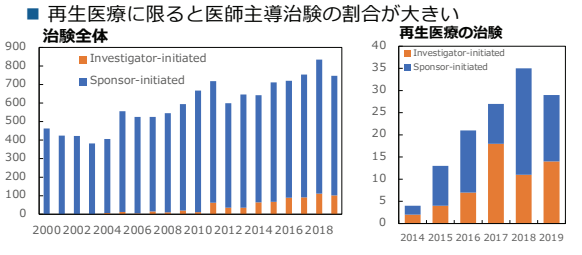


4

5

日本における治験の実施状況

- 医薬品全体では企業治験が大多数
- 再生医療に限ると医師主導治験の割合が大きい



Copyright © 2020 CellSeed Inc. All Rights Reserved.

5

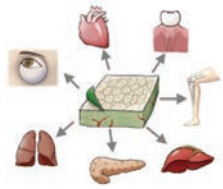
6

セルシード会社概要

設立　2001年（平成13年）5月
基盤技術　温度応答性ポリマーを用いた細胞シート工学
上場市場　東京証券取引所JASDAQグロース（7776） 2010年上場
事業内容

細胞シート再生医療事業

- 細胞シートを用いた再生医療の事業化



再生医療支援事業

- 温度応答性培養器材の開発、製造、販売

UpCell®

- 再生医療受託サービス

Copyright © 2020 CellSeed Inc. All Rights Reserved.

7

食道再生上皮シート製品化への道

◆ 大学での臨床研究　東京女子医科大学

2008年－2014年
<日本>

東京女子医科大学	10症例
長崎大学	10症例
<欧州>	
カロリンスカ大学病院	10症例

開発基本合意

◆ 企業による薬事承認にむけた開発　欧州（スウェーデン）（開発主体は台湾企業）

2017年2月に先駆け審査指定　日本 ⟷ CellSeed Regenerate the Future ⟷ 台湾　2017年４月提携
治験実施　治験準備

- 2016年 4月　治験開始
- 2019年 3月　治験終了
- 2020年 10月　追加治験届提出
- 2021年 2月　第1例目症例登録
- 2016年　欧州医薬品庁(EMA)と相談
- 2017年　台湾MetaTech社への導出
- 2018年　台湾で治験届提出
- 2020年　欧州での治験中止

Copyright © 2020 CellSeed Inc. All Rights Reserved.

8

軟骨細胞シートの開発

◆ 大学での臨床研究　東海大学

東海大学医学部 佐藤正人教授
<自己軟骨シート>
- 2010年 臨床研究開始 8症例完了
- 2020年 先進医療B開始

<同種軟骨シート>
- 2017年臨床研究開始
- 2019年10症例完了

開発基本合意

先進医療Bとして
東海大学において治療開始

◆ 企業による薬事承認にむけた開発

日本 ⟷ CellSeed Regenerate the Future ⟷ MetaTech 台湾

- <自己軟骨シート>
  先進医療向け自己軟骨細胞シートの受託製造開始
- <同種軟骨シートの開発>
  成育医療研究センターより商業利用可能な軟骨細胞の入手

- 台湾MetaTech社への導出
- 台湾の法律（日本の先進医療Bに準じた法律）をもとに自己軟骨シートの事業化開始し、10名の患者へ移植手術実施

Copyright © 2020 CellSeed Inc. All Rights Reserved.

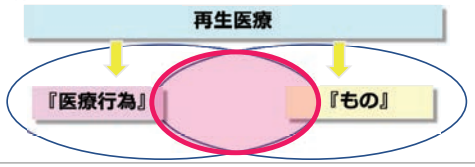
9

再生医療の多様性

自家細胞	⇔	同種細胞（他家細胞）
多能性期待	⇔	単能性期待
3次元組織	⇔	細胞懸濁液
細胞自体による組織再生	⇔	生理活性物質による効果発揮
持続性・永続性効果	⇔	一過性効果
手術（移植）による投与	⇔	注射（点滴）投与

細胞治療として欧米を中心に開発が進みつつある

再生医療のふたつの顔



Copyright © 2020 CellSeed Inc. All Rights Reserved.

10

アカデミアからインダストリーへの橋渡し

安確法　薬機法

大学での治療法の開発　企業による薬事承認にむけた開発

アカデミア（学）　インダストリー（産）

承認審査の評価項目

技術移転

- 安全性・有効性・品質
- 信頼性保証・GCTP/QMS適合性調査

Copyright © 2020 CellSeed Inc. All Rights Reserved.

11

アカデミアからインダストリーへの橋渡し

安確法　薬機法

大学での治療法の開発　トランスレーショナルリサーチ　企業による薬事承認にむけた開発

アカデミア（学）　インダストリー（産）

承認審査の評価項目

リバース・トランスレーショナルリサーチ

- 安全性
- 有効性
- 品質
- 信頼性保証
- GCTP/QMS適合性調査

Copyright © 2020 CellSeed Inc. All Rights Reserved.

12

再生医療の開発をした経験からの提言

- 再生医療≠通常の医薬品
  臨床現場におけるアカデミア（臨床医）とインダストリ（製品開発者）との共同作業が必要
  トランスレーショナルリサーチとリバース・トランスレーショナルリサーチのサイクルを回す
- 開発の初期からのアカデミアとインダストリの緊密なコミュニケーションが必須
- アカデミアとインダストリそれぞれの強味を発揮するために双方の役割分担を明確にする

Copyright © CellSeed Inc. All Rights Reserved.

13

ベンチャー企業が成功する土台作りにおける VC の役割

桑木 織葉
MedVenture Partners 株式会社 シニアマネージャー

略歴

2007 年　慶應義塾大学理工学部物理情報工学科卒業
2009 年　慶應義塾大学大学院理工学研究科総合デザイン工学専攻修士課程修了
2009 年　株式会社ボストン・コンサルティング・グループ
2012 年　ジンマー株式会社（現：ジンマー・バイオメット合同会社）
※ 2015 年に休職してジャパン・バイオデザイン第一期フェローシップ参画
2020 年　MedVenture Partners 株式会社
専門領域：ヘルスケア領域の新規事業の立ち上げ、医療機器ベンチャーの育成業務

講演概要

研究や技術が医療機器となり、多くの患者を救うに至るまでに必要なこととは何か。

一般的には技術・人材（起業家）・資金と言われているが、それと同じくらい背景にあるニーズと支援する外部環境の存在も重要であると感じている。私は以前整形外科領域を対象とする医療機器メーカーでマーケティング及び新規事業開発業務を通じて新製品の上市や新たなビジネスモデルの構築を担っていたが、その途中で参画したジャパン・バイオデザインという医療機器イノベーションを牽引する人材育成プログラムを機に、医療機器ベンチャーへの投資に特化したベンチャーキャピタル（以下 VC）に身を転じた。

現在、革新的で開発リスクの高い医療機器の創出に欠かせないベンチャー企業を支えるべく、VC という立場で資金面だけでなく、ニーズの本質の見極めと事業計画作りの側面でサポートすることに注力している。本講演では、VC から見て出資を決める際に大事にしているポイントや出資後の成長支援で心がけていること、さらには起業を目指すアカデミアの皆様へのメッセージをお伝えできればと思います。

議事概要

このたびは発表の機会を頂戴しまして、誠にありがとうございます。MedVenture Partners 株式会社の桑木と申します。本日はベンチャーキャピタルの立場から、「ベンチャー企業が成功する土台作りにおける VC の役割」という演題で発表させていただきます。

まず弊社の投資対象とする医療機器ベンチャーを取り巻くエコシステムを簡単に説明するところから始めさせていただき、発表の後半では私がベンチャーキャピタルという立場で、どのような考えと視点でベンチャー支援させていただいているかという話につなげていければと思います。

基本的な話ですが、医療機器ベンチャー企業はもともと基礎的な研究開発を行っている大学や研究機関などからスピンアウトしてベンチャー企業になり、成長したのちに大手企業への M&A、または IPO という Exit を目指しますが、その事業の成長を支援するために実に多くのサポーターが土台となってベンチャー企業を支える仕組みとなっています。

例えば助成金などの制度作りや研究開発体制の構築、および人材育成する取り組みを行う政府や政府系機関、また開発を支援する OEM や部品・素材メーカー、そしてベンチャーの企業戦略に専門的なアドバイスをする知財、薬事、保険コンサルタントなどの専門家。さらには LP 出資を受けてベンチャー企業に資金の提供やインキュベーションを担うベンチャーキャピタルがいます。私は現在、そのベンチャーキャピタルで投資や成長を支援する立場でベンチャー支援させていただいています。

ですが、実は私はもともと VC としてキャリアをスタートさせたわけではなく、理工学系の大学院を卒業してから最初に経営コンサルティングを経て、2012 年から整形外科用インプラントをつくる医療機器メーカーであるジンマー・バイオメット合同会社（当時ジンマー株式会社）の戦略マーケティング部でビジネス畑のキャリアを歩んでいました。しかし、その途中で医療機器のイノベーションプロセスについて学びたいと思い、2015 年に約1年間休職して、ジャパンバイオデザインプログラムの第1期フェローシップに参加しました。その次の年、復職してビジネスデベロップメントチームに異動して新規事業の立ち上げに携わる中で、バイオデザインの考え方を実践して、新規事業開発に生かすことができましたが、より医療機器のイノベーションを生み出す側のエコシステムに貢献したいという思いから、縁があって現在所属する VC に転職しました。

現在所属する MedVenture Partners 株式会社は、医療機器ベンチャーへの投資に特化した VC ですが、もともとは日本において医療機器開発を促進するエコシステムを構築することを目的に 2013 年に設立されました。投資方針としましては、世界中で使われる可能性がある医療機器に対して、日本および海外で治療機器を中心に投資を行っており、現在1号ファンドと2号ファンドを運用しています。また、投資はフェーズごとに複数回にわたって行うことが多く、累計投資金額は1企業当たり5億円を目安としています。

では実際に、今背景としてグローバルでどれぐらいの医療機器ベンチャーの買収が行われているのでしょうか。こちらのグラフを見ると、毎年一定数の医療機器関連企業によるベンチャー企業の買収が行われていることが分かり、昨年はコロナ禍で M&A が少なかったという声もありますが、それでもそれなりの M&A が行われ、さらに年の後半からまた M&A が増えて、直近3カ月では 20 件を超える M&A が見られて、M&A 活動が活発化しています。つまり、医療機器ベンチャーはエコシステムの中で必要な存在として認められていることが分かります。ところが、先ほど申し上げたように、国内ではまだ医療機器ベンチャーの成功事例が少ない状況です。次のスライドでその原因を少し探っていきたいと思います。

一般的にベンチャーの成功確率は 0.3%という通説があるように、日本でも先進的な技術やアイデアはあるのに、成功する医療機器ベンチャーは非常に少ないのが現状です。ベンチャー企業が目指す

Exit は早ければ臨床試験の段階、多くの場合は薬事承認前後や販売開始早期になるので、そこに至らないベンチャー企業は製品化に向けて開発と事業化デザインを行うフェーズで待ち構えるダーウィンの海を越えられずに溺れてしまう企業が多いということになります。弊社は投資という形でこの資金提供に加えて、このアーリーフェーズにおいて不足しているインキュベーション機能を担うことで、より多くの有望なベンチャーが Exit し、エコシステムの構築に向けて貢献したいと考えています。

弊社は医療機器ベンチャーの成功率を少しでも上げるべく、投資を検討する最初の段階で多角的な視点でベンチャーの成功の可能性を判断し、投資先を絞ってより成功しそうな、あるいは成功したときに世界に大きなインパクトを与えるベンチャー企業にリソースを投入するようにしています。ここからは VC として最初に投資を決める際に、特に大事にしている考え方と判断ポイントを3つほど紹介させていただきます。

最初はバイオデザイン思考です。バイオデザインという言葉はどこかで聞いたことがある方も多くいらっしゃるかと思いますが、説明させていただくと、もともとデザイン思考を基にした医療機器イノベーションの手法であり、スタンフォード大学がバイオデザインという人材育成プログラムを通じて提唱しているものです。バイオデザインのスタートは 2001 年にスタンフォード大学の Paul Yock 医師らが医療機器イノベーションを牽引する人材を育成することを目的として立ち上げており、日本でも 2015 年に東京大学、大阪大学、東北大学がスタンフォード大学とプログラム・ディベロップメント・パートナーシップを締結し、本日の成果報告会を主催してくださっている AMED の皆さまなど各方面の方々のご支援を受けて、グローバルプログラムの1つとしてジャパンバイオデザインプログラムが発足しました。私はその第1期のフェローシップに東京大学チームの一員として参画し、それがきっかけとなって今は VC という立場で医療機器ベンチャーのエコシステムをサポートすることに至りました。

それではなぜバイオデザインプロセスを踏むと医療機器のイノベーションが生まれやすいのかについて述べたいと思います。こちらの左側に示していますバイオデザインのプロセスというのは大きく3つのフェーズで構成されています。1つ目は Identify、医療現場の未解決ニーズの特定。その次は Invent、問題を解決する医療デバイスの考案。最後が Implement、事業化を通じてイノベーションを実現するという3つのフェーズになっています。このプロセスの最大の特徴は、最初に医療ニーズの特定を起点とするところにあります。バイオデザインではこのニーズの検討に最初に多くの時間と労力を掛けますが、成功する医療機器の開発には実はこれが非常に重要です。

医療機器は薬よりもかけられる開発資金も期間も限られているため、最初にどれだけ医療ニーズが強く、市場規模があるのかを精査し、かつそのニーズが本質的に抱えている課題を特定することで、どんな技術や製品がそれを解決するのかを効率的に見極めることが求められています。そのニーズの検討を最初に十分にせずにシーズ、つまり技術を起点としたテクノロジープッシュで取り組んであとからニーズを探すとなると、CT や MRI などのような一部のものを除き、いい組み合わせがなかなか見つからないまま小さい、あるいは存在しないニーズを対象とした医療機器が生まれてしまい、結果医療機器が売れずに事業が失敗となってしまいます。このことを踏まえ、バイオデザインでは特定の既存技術や分野に依存せず、医療現場における未解決ニーズを出発点として、医療初期の段階から医学、工学、ビジネス、全てを融合しながら現場で本当に求められる革新的な医療機器の創出を目指します。その中で初期段階から事業化の視点も踏まえてニーズを検証することによって、実現性の高い事業を生み出すアプローチが特徴となっています。

私は 2015 年にこのプログラムのフェローシップで、ブートキャンプから事業計画策定までのプロセ

スを経験しましたが、特にこの3番目の、ニーズを徹底的に検証するプロセスが医療機器のイノベーションを理解する上で、私に大きな気付きを与えてくれました。このフェーズでは、スコーピングという手法で多角的にニーズを掘り下げることで、特定の製品や技術などに固執せずに問題の本質が見えてきて、最初に課題だと思っていたことが本当の課題ではないことが分かるなど、医療機器で満たすべき要件が見えてきます。1960 年代の心理学者のマズローが言った、ハンマーしか持っていなければ全てがくぎのように見えるという、ニーズに対してミスマッチ、すなわち適さないニーズの製品開発に陥ってしまいがちなことを回避するのにとても有効だと感じました。

このニーズの徹底的な検証以外にも、バイオデザインでは製品開発前、あるいは早期から事業計画の詳しい検討を行うことも非常に私にとっては新鮮で、そのときにこのプロセスを踏めばもっと医療機器の開発の成功率が上がると思い、実践したいと思いました。

その後、復職して新規事業の立ち上げでバイオデザインの考え方を応用する場面は何度もありましたが、国内医療機器ベンチャーの買収や上場の成功事例が少なく、エコシステムが確立されていないと感じ、日本でのエコシステム構築に貢献するために、ベンチャー企業のサポートをしたいという思いが強くなり、VC に身を置くようになりました。現在でも投資を検討するに当たり、このバイオデザインの考え方は非常に大事にしています。

次に、投資する際の 2 つ目の判断ポイントとして事業面で何を検討しているのかについて説明いたします。事業の可能性を判断するために多くの事柄を見て判断しますが、その中でも特にこちらを見ています。例えば上からいって、市場規模は十分なのか。ニーズのインパクト、つまりこの医療機器が世に出たら助からない命が助かるのか、などのニーズの強さ。病院や患者だけではなく、各ステークホルダーにとってどんなメリット・デメリットがあるのか。この機器はその開発失敗リスクの高さから、大手医療機器メーカーは開発できないものなのか。一番肝となるアプリケーションはなんなのか。ビジネスモデルは成り立つのか。研究の権利関係は事業拡大をする上で障害にならないのか。そして競争優位性はどうなっているのか、などを見ています。

また、見ているのは事業面だけではありません。ファイナンス面も見ています。このファイナンス面は軽視されがちだとよく感じますが、ファイナンス計画は医療機器ベンチャーの成功の運命を左右する鍵となることも多いと個人的には思います。具体的には緑で書いている2つの視点を見ています。1つが Exit までのタイムラインで、投資してから何年後に Exit が見込まれるのか。また、2つ目が現在のバリュエーションの妥当性として、これまで調達した資金額、これから調達する予定の資金額、そして資金計画と売り上げ予測を基に推測される最終的な Exit 時の想定価格から逆算して、現在のバリュエーションが妥当なのかどうかというところを見ています。

成功の確率を上げるためには起業する前に資本政策を立てて、Exit 時の想定価格から逆算して開発資金を幾ら使えるかを把握することが大事だと考えます。

VC は投資家である LP の皆さまからの出資を受けてファンドを設立しているため、リターンを出すことが必須ですが、このファイナンス面の検討を十分に行うことで、VC からの出資も受けやすくなるかと思います。VC はベンチャーの成長の各段階で資金の供給とともに、インキュベーションなどの機能も担い、事業の成長を支援する、いわゆるスタートアップの伴走者のようなものであり、私もそうありたいと考えています。

最後に起業を目指すアカデミアの皆さまに向けて、私から簡単なメッセージを贈らせていただきたいと思います。医療機器ベンチャーが起業してから Exit に至るまでは長い道のりです。どんなに技術やアイデアが良くても、Exit して最終的に患者の

皆さまに届くまでに乗り越えられなければならない障壁やリスクが多く存在します。目指すはその素晴らしいシーズとニーズの最適なマッチングをして、革新的な医療機器を患者の皆さまに届けることだと思っています。なので、起業前から医学、工学、ビジネスの分野横断的な視点で事業化の可能性を検討すると同時に、Exit までたどりつけるようにファイナンス面もご検討いただければ、より高い成功率につながると思います。今後、1つでも多くの医療機器ベンチャーの成功につながるように、本日のお話、そして弊社のような VC の存在が一助となれば幸いです。

講演資料

ベンチャー企業が成功する土台作りにおけるVCの役割

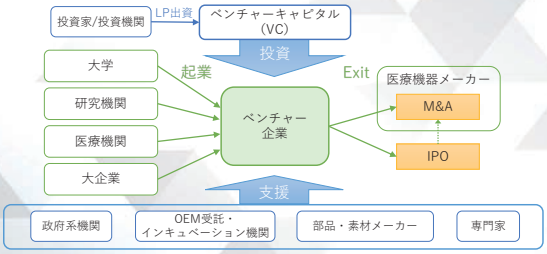
革新的医療技術創出拠点
令和二年度 成果報告会

MedVenture Partners株式会社
桑木　織葉
2021年3月5日

MedVenture Partners

1

医療機器ベンチャーを取り巻くエコシステム



2

1

医療機器ベンチャー企業への投資に特化したVC

MedVenture Partners

目的　日本において医療機器開発の有効なエコシステムを構築する

投資方針　世界中の医療現場で使われる可能性がある医療機器の開発に対して、日本及び海外で投資を行う

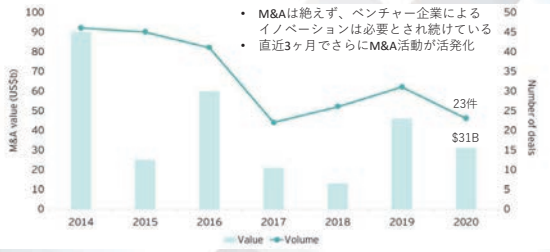
運用ファンド：
MPI-1号投資事業有限責任組合(2013年11月～)　約60億円
MPI-2号投資事業有限責任組合(2019年11月～)　約100億円

3

3

医療機器関連企業のM&A動向

- M&Aは絶えず、ベンチャー企業によるイノベーションは必要とされ続けている
- 直近3ヶ月でさらにM&A活動が活発化

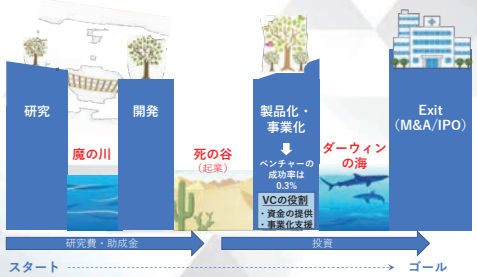


Source: EY, Capital IQ and Informa's Biomedtracker. Only deals with publicly disclosed values were included. (Excludes Teladoc's acquisition of Livongo Health)

4

4

研究段階から医療現場で医療機器が使われるようになるまで



5

5

投資を決める際に大事にしていること

VCとして最初に投資を決める際に、
特に大事にしている考え方と判断ポイント

- Biodesign思考
- 投資の視点①：事業面
- 投資の視点②：ファイナンス面

6

6

バイオデザイン思考によるイノベーションの創出

Source: BIODESIGN The Process of Innovating Medical Technologies, Yock et al.

イノベーションプロセス：

- 出発点は医療現場のニーズの特定
  → ニーズの本質を見極め、何が課題か特定する
- ニーズを満たす医療機器コンセプトの幅出し
- 事業化の検証
  （開発初期から医学、工学、ビジネスの分野横断的な視点で事業化の可能性を検証）
  - ✓ 市場分析（市場規模、既存製品/技術）
  - ✓ ステイクホルダー分析
  - ✓ 知財・薬事・保険戦略
  - ✓ ビジネスモデル　　など

7

7

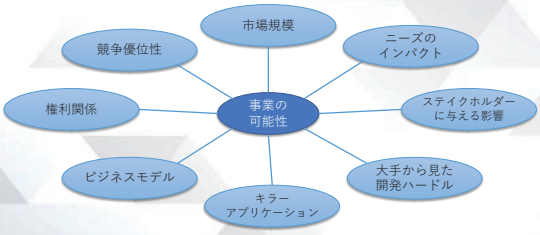
ジャパン・バイオデザイン・フェローシップ

ブートキャンプ	バイオデザイン思考とプロセスを1ヶ月間で集中的に学ぶ（講義形式）
現場観察	対象領域を定め、病院で手術や病室で見学を行いニーズを抽出する（累計1ヶ月）
ニーズ特定	スコーピング等の作業を通じてニーズを深く理解し、課題の本質を見極める
ニーズスクリーニング	疾患の発生メカニズム、既存の治療法、ステイクホルダー分析等でニーズを絞り込む
コンセプト創出	特定の技術や方法にこだわらず、ニーズを解決する製品アイディアをブレストする
コンセプト選択	プロトタイピングを通じたコンセプト検証、薬事や保険区分等の製品位置づけを検討
ビジネスデベロップメント	知財・薬事・保険戦略、ビジネスモデルを検討し、事業計画を策定

8

8

投資の視点①：事業面



9

9

投資の視点②：ファイナンス面

Exitまでのタイムライン

- ✓ 投資後、あと何回いつ資金調達を行う予定か
- ✓ 投資してから何年後にExitが見込まれるか（ファンド期限とのバランス）
- ✓ 計画が遅れるリスク要因は何か

現在のバリュエーションの妥当性

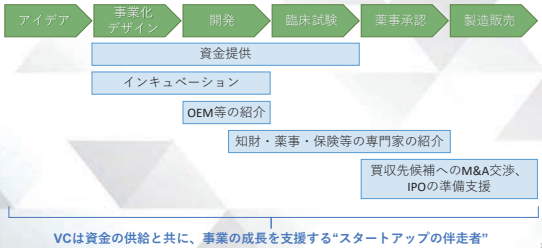
- ✓ これまでに調達した資金額
- ✓ 今後追加で調達する予定の総額
- ✓ 資金計画と売上予測の妥当性
- ✓ 売上推移から計算したExit時の想定価格（M&A/IPO）

起業する前に資本政策を立てて
Exit時の想定価格から逆算して開発資金をいくら使えるかを把握することが大事

10

10

ベンチャー企業の各事業ステージにおけるVC支援



VCは資金の供給と共に、事業の成長を支援する“スタートアップの伴走者”

11

11

～最後に～　起業はゴールではなく、一つの通過点

医療機器ベンチャーが起業してからExitに至るまでは長い道のりであり、どんなに技術やアイディアが良くても、Exitして最終的に患者の皆様に届くまでに乗り越えられなければならない障壁やリスクが多く存在する。

目指すはその素晴らしいシーズとニーズの最適なマッチングをして革新的な医療機器を患者の皆様に届けること。

そのためには、起業前から医学、工学、ビジネスの分野横断的な視点で事業化の可能性を検討すると同時に、Exitまでたどりつけるようにファイナンス面もご検討頂ければ、より高い成功率につながると思います。

今後一つでも多くの医療機器ベンチャーの成功につながるように、本日のお話、そして弊社のようなVCの存在が一助となれば幸いです。

12

12

総合討論

産学連携・企業導出に向けて
革新的医療技術創出拠点に期待すること

座長：中西 洋一
橋渡し研究戦略的推進プログラム プログラムスーパーバイザー

座長：稲垣 治
橋渡し研究戦略的推進プログラム プログラムオフィサー

パネリスト

日吉　裕展　日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 委員長
久芳　明　日本医療機器産業連合会 常任理事
橋本 せつ子　一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム理事／株式会社セルシード 代表取締役社長
桑木　織葉　MedVenture Partners 株式会社 シニアマネージャー

総合討論

中西：まずパネリストの紹介をいたします。日本製薬工業協会、医薬品評価委員会委員長、日吉裕展さま。一般社団法人再生医療イノベーションフォーラム理事、株式会社セルシード代表取締役社長、橋本せつ子さま。日本医療機器産業連合会常任理事、久芳明さま。そして MedVenture Partners 株式会社、桑木織葉さまでございます。桑木さまはお時間の関係で、本日は講演のみの参加となります。

稲垣：では、残り 15 分ぐらいですが、これからパネルディスカッションに入っていきたいと思います。皆さま、ご発表ありがとうございました。パネルディスカッションのテーマですが、「アカデミアとの連携」というところで話を進めたいと思います。連携の形という点では、今日のご発表では2つのイメージが出てきたのかなと思っています。1つがバトンタッチ型といいますか、早期はアカデミアで研究を進めていただき、あと、開発後期の研究の幅が広げるところで、うまくシーズ等を受け渡していく形。それから、もう1つは、最初から一緒になって協働して、リバース・トランスレーショナル・リサーチも含め、企業とアカデミア間でシーズが行ったり来たりしながら一緒になって開発していくというような図だったかなと思っております。

ただ、そういうような形でのシーズ等のバトンタッチ、あるいは、開発を一緒にやっていく、その相手をどうやって探せばいいのかという点、これはアカデミアのほうでもその開発したものを、最後、どこに製造承認していただくか導出先を探すところで、いろいろと工夫をされている、苦労されている可とは思いますが、アカデミアに対して、企業側も有望なシーズを持つ相手をいろいろと探しているところもあろうかと思います。そのような意味で、産学連携

でのパートナー探し、あるいはそのパートナーに対してどのような形でアプローチしているか、あるいはアプローチされたいかというような点で、ご意見を聞かせていただければなと思っております。特にどのようなタイミングで、どういうようなデータが出たところでアカデミアからお話をいただけると、社内的にも上に話を上げやすいというかという意味もあろうかと思いますので、その辺りでよろしいでしょうか。じゃあ、日吉さんからお願いできましょうか。

日吉：稲垣さん、ありがとうございます。あらためまして日吉です。なかなか答えるのが難しい質問でして、1つ、見つけるのが難しいとよく言われるのですが、確かなのは製薬企業は先ほどお示ししましたように、決して左うちわで待っているわけではないのですね。生産性、あるいは研究開発の効率が落ちてきて、難しくなっていく中で、喉から手が出るぐらいいいシーズ、いいアイデアが欲しいと思っている。その中で、もちろん、BD、Business Development の部署をそれぞれ持っていますし、ベンチャーを支援する部署を持っていたりする会社もありますし、私の経験では、10 年前にさかのぼりますが、私の部署、探索部門で公募をしたことがあります。日本全国の大学に連絡を全て入れて、こういう領域でこういうものがないかと。いわゆるこちらからのウィッシュリストを提出して、公募をして、実際に研究開発の共同研究という形でやったこともありますので、さまざまな、AMED もそうですが、さまざまな取り組みがされているのは事実ですし、それをまずフルに活用するというのが前提になるのかなと。

で、その上で、なかなか見つからないシーズがある場合には、先ほど申しましたターゲット・プロダクト・プロファイルに対して、どういう課題があるのかというところについての企業の意見ですとか、意見交換の結果を踏まえた上で、各シーズ、あるいはアイデアの質を高めていく、クオリティを高めていくという作業も一緒に重要になっていくのかなというふうに考えております。タイミングに関しましては、もちろん早いほうがいいというのが1点あるのと、企業も奪い合いですので、ほかが見つける前に見つけたいという気持ちは山のようにあるということは間違いないのかなと。すごく雑多な意見ですが、以上です。

稲垣：橋本さまはいかがでしょうか。

橋本：再生医療の分野におきましては、先ほどもご紹介しましたように、アカデミアとのかなり早期からの共同作業というのは非常に大事かなというふうに思っております。で、どうやって提携先を探すのかということで、企業の立場から言いますと、やはり学会の情報、あるいは論文情報で常日頃から探しておりますし、当社の場合もイノベーションフォーラムという Scientific なシンポジウムを開催して、そこでポスター公募をしたりして、若い研究者の方からいろいろご発表をいただくと。こういった機会もつくっております。で、さらに FIRM としましても、アカデミアとのマッチング業務というのをいろいろな形でやっておりまして、例えば 10 月に開催される再生医療 JAPAN、ここでもアカデミアの方たちとのマッチングイベントを積極的に行っております。できましたら、こういう AMED の事業との中でもさらにマッチングのイベントを積極的に展開していければというふうに考えております。

稲垣：実は AMED のこの事業の中で、各企業のウィッシュリスト等の調査を行って、それぞれ要望する研究領域をまとめたり、あるいは AMED 全体としても「AMED ぷらっと」という事業で企業側からの要望等も取り入れられるような仕組みはつくっているのですが、その情報がなかなか普及していないという課題もありまして。で、だからこそ、こういうようなパネル討議をしているわけなのですが。久芳さま、医療機器のほうでは、今のようなマッチングのところはいかがでしょうか。

久芳：ありがとうございます。大変難しいテーマだなというふうに思っておりますが、先ほどの話の中でも少し触れさせていただいたのですが、まずは医療機器のメーカーといっても、事業ドメインが非常にさまざまです。で、その中でどういう形でマッチングにという形に持っていくかということなのですが、先ほど、その AMED としても企業の情報をまとめていくようなことというようなお話も少しありましたが、その企業が現在やっている事業そのものであれば、もちろんリスト化していくということができると思うのですが、新しい分野としてこの先進的なところをぜひ取り組んでいこうというようなことは、なかなか企業から積極的に、今度はこれをやりますということを言いにくい面もあるということで、どういう形でリスト化といいますか、そういったものにつなげていくのかなというのがあるのですが、やはり、まずは企業からしますと、AMED の事業等にアンテナを高くしていろいろ情報を把握していくということから始まるのだろうなというふうに思っておりますが、アカデミアの先生方からしたときには、これもやはり日頃からの情報交換といいますか、そういったところから始めるということにやはり、結局なってしまうのかなというようなことを、今は考えております。

稲垣：ありがとうございます。なかなかタイミング等も難しいなというところはあるかと思うのですが、あと、やはり、例えば、会社の中で評価するに当たって、導入候補品等の紹介が来たとしても、それぞれの会社の、どう言いましょうか、専門領域、あるいは、その会社の目指す領域とのマッチング具合によっては、なかなか評価を進めるのが難しい場合もあろうかと思います。それぞれ、例えば、自分たちの会社としての特色、あるいは、こういったものが欲しいよという希望等の対外的なアピールについては、さきほどの日吉さんのお話では何か社外にリストを出しているという話がありましたが、そのほか、各社いろいろな活動等が行われているかと思うのですが、その辺りは何か追加するようなところはございますでしょうか。なかなか言いづらいという久芳さんの話もあったところの中で、あえて聞いてしまっているわけなのですが。

久芳：企業としてどういう情報を発信していくかということになりますと、やはり、基礎的な研究、自分たちとしてはこういう分野に興味を持って研究を進めているといったようなものを、企業としてのフォーラムのような形で発表していくというようなことはやってきているわけですが、それを直接的にマッチングにつながっていくかということになると、なかなか、確率的にはそう簡単にマッチングというふうにはならないのかなというふうに思っております。ただ、そういったことを継続的に幅広く情報発信をしていくと。そして、アンテナを高くしていくということに尽きるのかなというふうに思っております。

稲垣：実際、その辺り、なかなか確率的に難しいところで、下手な鉄砲も数打ちゃ当たる戦術にいくのか、それとも、狙いをすましてピンポイントでいくのかという選択もあろうかと思いますが、中西先生、何かご意見等、ございます?

中西：そうですね。私、この壇上にいる方々の中で唯一アカデミア側なのですが、アカデミアの立場で、今日、お伺いしたことにつきコメント申し上げたいと思います。まず、日吉さまから、製薬企業のお立場をお話しいただきました。その中でやはりアカデミアがぜひ考えねばならないことがたくさんありまして、再現性の問題、データの質、特に非臨床の領域までは、研究者はチャンピオンデータを出したがるのですね。しかしながら、再現性がなかなかないと非常に大きな問題です。

それから、ヒトへの外挿性があるか、どうか。それから、薬事申請に使用可能なデータになっているか、なっていないか。ほとんどなっていませんね。ただ、これは申し上げたいのですが、実は研究者と個別に対応しても、これはできません。ただ、今

は拠点、中核病院等には ARO ができております。ここには企業と研究者の間をつなぐ者がいますので、ぜひ、そこも一緒に入れて会話をしていただければ、ちゃんと伴走しながら、企業にとって重要な方向性とか、重要な研究データが出てくるのではないかと思いました。

それから、再生医療に関しては、これもやはり早い時期からの出会いというのが大事だと思います。ただ、これは結局チャンスの問題だと思っております。それで、今、お話をお伺いして、アカデミアのシーズをきちんと聞き届けてくださるようなチャンスがあるということでしたが、これは ARO 協議会なんかに出していただければ、橋渡しの拠点にも、臨床研究中核病院にも繋がると思いますが、そういうところに情報をいただければ、再生医療に関わる研究者が、じゃあ、そこにちょっと行って、企業さんと話をしようとなるような気がいたします。

機器に関しましては、なかなか難しいなというのは、確かに感じております。で、今日臨床研究中核病院があんまり臨床研究をしていないというお話がありましたが、あれはちょっとデータがおかしいのですよ。特定臨床研究はあんまりやっていません。それはなぜかと言うと、あれの定義の仕方が、拠点に PI がいなければ特定臨床研究を実施してないといっているのですが、実は臨床研究の多くは別に臨床研究中核病院にいなくたってできる。そして、臨床研究中核病院は結構それをサポートしています。それがまったくカウントされていません。ですから、実際には、あそこに挙げている数の、少なくとも7~8倍ぐらいはあります。

ただ、そうは言いましても、機器に関する試験はあまりありませんね。それはなぜないかと言うと、まずアカデミアの立場からすると、Scientific に重要かどうかということと、それから、クリニカルニーズについて、ある程度マスとして必要かどうかということがあります。開発段階では希少疾患に対しても頑張っていこうというふうになりますが、いったん世の中に出たものについては、やはりどれぐらいのインパクトがあるか、どうしても考えてしまう。それが1点。

もう1つはやはり資金です。で、今、医薬に関しては、特に抗がん薬等は企業さんから相当なお金が出ますので、特定臨床研究が極めて盛んです。ところが、やはり企業体力があんまりない機器の会社についてはなかなかできないと思っています。で、これは個々にお願いしないといけないと思っているのですが、ぜひ各省庁や AMED さんにはその領域にも公的資金を配分していただく。そういうことによって機器の世界がさらに大きくなり、そして、体力が付くと思います。それがアカデミアの立場から見たそれぞれの企業さまに対する、今のちょっと私の、私からの思いではないかと。以上です。

稲垣：なかなか時間がもう迫っているところなのですが、今の話も受けまして、今度は逆に産業側からアカデミアのほうに希望すること等あればということで、もし、この際言っておきたい点がありましたら、お願いしたいのですが。ございますでしょうか? お願いします。橋本さま。

橋本：先ほどもリバース・トランスレーショナル・リサーチが非常に重要であるということをお話ししたかと思います。で、現在、私どもが開発をしております2つの品目も、アカデミアで最初に研究が始まったのは、もう今から 15 年ぐらい前になるのですね。その中でアカデミアの先生もいろいろな形で研究資金をつなぎながら臨床研究をやって、なんとかここまで持ってこられた。で、今度、私どもが開発をして、その中でやはり、また基礎に戻りたいようなこともあるのですが、そのときに、残念ながらもうグラントが終わってしまって、そのグループはすでに解散をしていると。そういうことも起こり得るのですね。ですから、やはり、こうしたものを開発するのにはやはり非常に長い時間が掛かってまいりますので、AMED からの支援も少し長期的な視点に立って、で、少しずつテーマを変

えながらも、ある特定の研究を長く支援していただくような、そういう仕組みも必要かなというふうに思いました。

稲垣：ありがとうございます。日吉さま、久芳さまは何かございますでしょうか?アカデミア、あるいは AMED に対して望むことでも構いませんが。

日吉：よろしいですか。アカデミア、個々の先生方というよりも、ふかん的に見た立場で、立場にということかもしれませんが、先ほども少し申しましたように、やはりアセット全体をグループとして見たときに、その全体の質であるとか、新陳代謝であるとか、そういうものが進んでいかないとやはり駄目ではないかなと思います。毎年、アセットが変わる必要はもちろんないのですが、5年前、10 年前と比べたときに、シーズの全体像がちゃんとリフレッシュされて、空気も上がっているという状況を維持していくことが大事で、それを誰かが見ていければ、それは理想的なのかなというふうに思います。ちょっと誰かとは、今は言えませんが。

稲垣：久芳さまは何かございます？　お願いいたします。

久芳：少し視点はずれてしまうかもしれないのですが、AMED でも今研究したデータをどういうふうに扱っていくかといったことについて、議論が始まっているというふうに認識しておりますが、医療機器の分野、もちろん、医薬品もそうですが、データの扱いをどうやっていくかというのは、これはアカデミアの先生方、そして、AMED も含めて、使いやすくという、一言で言ってしまえば使いやすくなるように、特に企業として使うときに使いやすくなるような検討をぜひ、一緒にやらせていただければありがたいなというふうに思っております。

稲垣：ありがとうございます。いろいろと尽きぬ思いもあるようでございますが、ちょっと時間のほうが厳しくなっておりまして、もう終了時間になってまいりました。ということで、このパネル討議につきましては、これで締めさせていただきたいと思っております。どうも、今日、ご発表、およびパネル討議のご参加、ありがとうございました。

閉会挨拶

清水 孝雄
シーズ開発・研究基盤プロジェクト プログラムディレクター

清水でございます。2日間にわたり、非常に貴重な討論をありがとうございました。また、最後の4人の企業の方からのご意見は、非常に参考になりました。AMED 側としても考えなくてはいけないことがたくさんあると思います。

これは再生医療に限らず、ほかの分野、医療機器、あるいは化合物でもそうですが、早い時期から企業と連携し、できればプランニングまで一緒にするような形が必要ではないか感じました。

先ほど、お1人の先生から、アカデミアは F1 を目指し、企業はエコカーを目指すという、非常に興味深いお話があったのですが、アカデミアの人間がエコカーを目指すのは、ほとんど無理でありますので、その F1 をいかにエコカーにしていくかというのは、企業の知恵ではないかというふうに思います。

非常にハードな2日間でしたが、非常に中身の濃い2日間だったと思います。特に昨年度は COVID-19 という、まったく予期しない事態が起きまして、各拠点においては、病院経営も非常に大変だったと思いますし、患者のリクルートなどでも大変苦労をされたのではないかというふうに思います。

しかし、そういう中で発表をしてくださった 13 の各拠点のご発表というのは、私のような基礎研究者、基礎医学の研究者にとってどれも非常に鮮烈な印象で、診断、あるいは治療、あるいは医療デバイスの開発と、社会実装をし、さらにそれを支える学会の認定制度までつくっていくというようなところに強い印象を受けました。また、若手も育っていて、阪大、東大でのベンチャーの発表も大変勇気づけられたものであります。

今後の課題としましては、幾つかあると思いますが、私も今日、基礎研究の一部をお話しいたしましたが、それぞれの拠点の中には、私よりはるかに素晴らしい、独創的な基礎研究を進めている先生がたくさんいると思います。こういう方は臨床とのマッチングを求めていて、どこかでそれが、社会に役に立つということを望んでいるわけであります。

こういう人たちと、ぜひ交流の機会というのを多くつくっていただきたいというふうに思います。たぶん、拠点の先生方には、革新的先端研究開発支援事業のパンフレットが間もなく届くと思いますが、よくそれをご覧いただきたいというふうに思います。

それから2番目は、人材育成の問題で、厚労省では臨床研究中核病院を中心に生物統計学者をどう育てるかというプログラムを進めていますが、同時にやはり文科省のほうも、橋渡し研究では臨床研究を進める人材をどのように育てるか。これは大学院、あるいは場合によっては学部時代からの教育というものが必要であるというふうに考えています。

それから3番目は、これは繰り返しになりますが、早い時期での企業とのマッチングというのがすごく重要で、文科省のほうからお話がありましたが、ACT-M を、この橋渡しの中にどういうふうに組み込んでいくかというのが重要なことかと思います。

最後に、4番目に、やはり規模的に見ても、患者数で見ても、個々の拠点が周辺を集めているだけでは足りないので、13 の拠点が協力した、オールジャパンの体制をどうつくっていくのかということ

が非常に重要だろうというふうに感じました。

最後になりましたが、この2日間、非常に難しいハイブリッド方式の会を運営してくださったAMEDの事務局の方、またエイチ・アイ・エス株式会社のスタッフの方々に御礼申し上げたいと思いますし、また、この拠点事業をずっと指導してこられた中西先生、楠岡先生、両プログラムスーパーバイザー、また近藤先生、渡邉先生、岡田先生、稲垣先生、田代先生の、プログラムオフィサーの先生方に、心から御礼申し上げたいと思います。

本当の最後ですが、来年以降のこのような会をどうするかということも含めて、アンケートを参加者の皆さまにお願いしております。全体では登録者が700名と、非常に大きな会ですが、アンケートがまだ十分に集まっておりません。これは今後の私どもの活動、あるいは会の運営にとって非常に重要ですので、ぜひアンケートにご協力いただきたいと思います。

それでは2日間、大変ご苦労さま、お疲れさまでした。これで終わりにいたしたいと思います。

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

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　シーズ開発・研究基盤事業部　拠点研究事業課
HP：https://www.amed.go.jp/

無断転載を禁ず。