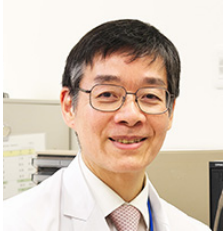


■ 東北大学／東北大学病院

タイトル	発表者	ページ数
東北大学拠点に関する特色、取組み、成果のご紹介	青木 正志	2
医療技術実用化総合促進事業の活動や取組みのご紹介	青木 正志	3
進行がんを制圧する分子進化型人工サイトカイン医薬の開発	田中 伸幸	4
パーキンソン病認知症およびレビー小体型認知症による神経変性の根本治療薬開発	川畑 伊知郎	10
GNEミオパチー患者を対象としたアセノイラミン酸の治療開発	青木 正志	18
小児静脈栄養関連胆汁うっ滞（腸管不全関連肝障害）に対する魚油由来静注用脂肪乳剤の有効性と安全性に関する医師主導治験（第Ⅲ相オープン検証試験）	和田 基	27
非侵襲熱物性計測による皮膚腫瘍の早期診断手法の開発	藤村 卓	35
在宅医療における新規口腔プラーク除去機器の開発	日原 大貴	44
下肢動脈バイパス用人工血管(バイオチューブ) 作製用鋳型の開発	宮本 伸二	53
高い生体密着性と電気刺激能力を両立する非磁性頭蓋内電極の開発	大沢 伸一郎	60

東北大学拠点に関する特色・取り組み、成果のご紹介



センター長 青木正志

Mission

アカデミアの知を結集して、より多くの新しい医療を患者さんに届けることにより世界中の人の健康と医療の向上に貢献する



CRIETOの役割

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

開発早期段階から実用化までをトータルサポートできる支援体制

- 出口戦略を視野に入れた開発支援 (実績：2012年4月～2023年10月)
- 実用化に向けた最短距離を伴走

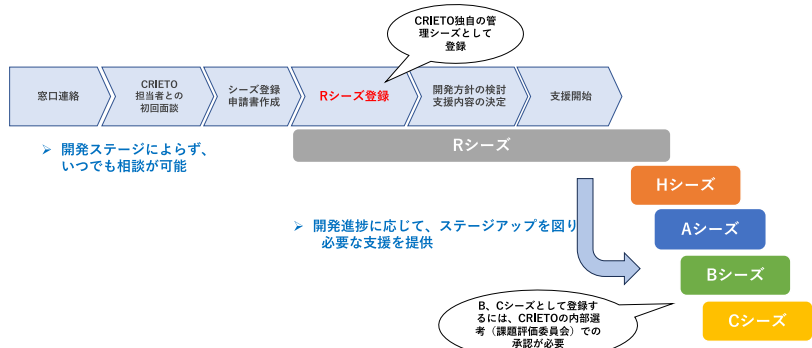


お問い合わせ先

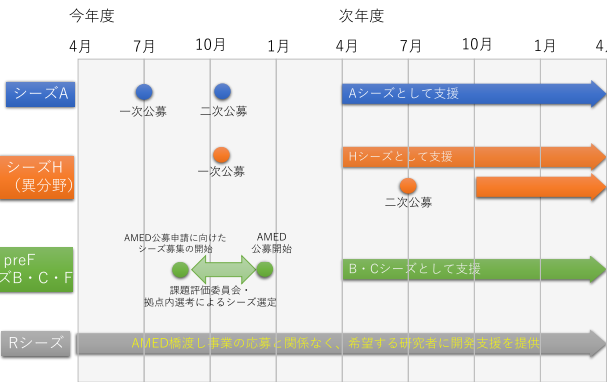


下記の各種お問合せは、左のQRコードからアクセスしてください。
シーズ公募、開発支援
医療系ベンチャー企業支援
治験、製造販売後調査
統計に関するコンサルテーション
ASU (アカデミック・サイエンス・ユニット)
その他

支援相談から支援開始までの流れ



シーズ公募の内容 (年間スケジュール)



承認(認証)取得事例

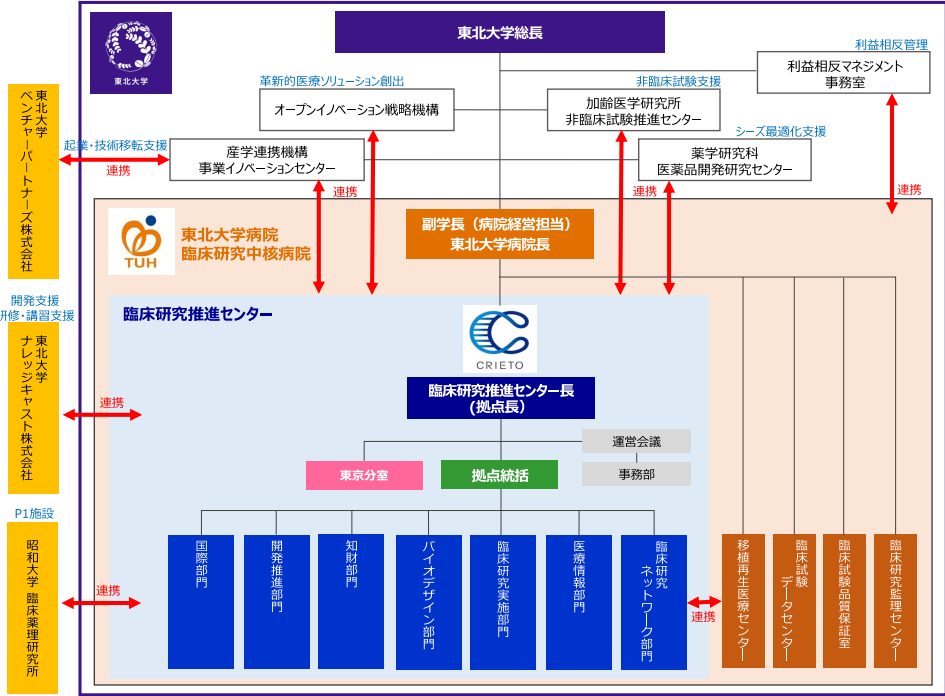
胎児モニタリング装置「アイリスモニタ」
シーズ番号: C-07
H29/2/23承認(認証)

骨再生誘導材「ボナーク」
シーズ番号: C-24
R1/5/29承認(認証)

難治性耳管開放症患者に対する世界初の治療機器「耳管ピン」
シーズ番号: C-31
R2/5/29承認(認証)

強皮症に伴う難治性潰瘍治療機器「デュオリスSD1ウルトラ」
シーズ番号: C-13
R4/12/22承認(認証)

拠点体制図



トピックス!

未来の医療のための病棟「先端治療ユニット」を開設

治験に特化した病棟を開設

2023年6月1日 26床オープン・9月から本格稼働

- 治験をはじめとする先端的治療をより安全に実施・提供する環境を整備
- 各疾患や治験に関する専門的な知識と経験を備えた医療チームが先端的治療を安全かつ円滑に実施できる
- 治験に特化した病床設置は東北地方では初の試み



- 難しい対応が必要とされる治験患者を1か所に集め、治験に特化したスタッフを配置することで、専門性の高い治験を効率的かつ安全に実施する。
- 先端治療ユニットの稼働により、製薬企業から当院に依頼される治験の更なる増加が期待される。
- 今後、First in humanとなる薬剤など、アカデミア主導の治療法に対する第一相試験など、早期臨床試験を安全に行う病棟としての役割に対応することを準備中である。

支援シーズ紹介

※詳細はモニターにてご説明します。

シーズ番号	発表タイトル	研究代表者	開発状況	薬事分類
B-97	進行がんを制圧する分子進化型人工サイトカイン医薬の開発	田中 伸幸	令和5年度橋渡しpreFに採択	医薬品
B-85	パーキンソン病認知症およびレビー小体型認知症による神経変性の根本治療薬開発	川畑 伊知郎	令和4年度橋渡しシーズBに採択、第1相試験準備中	医薬品
C-43	非侵襲熱物性計測による皮膚腫瘍の早期診断手法の開発	藤村 卓	令和6年度より治験開始予定	医療機器
C-20	小児静脈栄養関連胆汁うっ滞(腸管不全関連肝障害)に対する魚油由来静注用脂肪乳剤の有効性と安全性に関する医師主導治験(第III相オープン検証試験)	和田 基	令和5年度臨床研究・治験推進事業に採択、医師主導治験を開始	医薬品
C-65	下肢動脈バイパス用人工血管(バイオチューブ)作製用鋳型の開発	宮本 伸二	令和4年度橋渡しシーズCに採択、医師主導治験実施中	医療機器
C-69	高い生体密着性と電気刺激能力を両立する非磁性頭蓋内電極の開発	大沢 伸一郎	医師主導治験終了、申請準備中	医療機器
C-46	在宅医療における新規口腔ブラック除去機器の開発	日原 大貴	承認申請予定	医療機器
C-05	GNEミオパチー患者を対象としたアセノイラミン酸の治療開発	青木 正志	承認申請中	医薬品

連携企業探索中

承認実績

承認(認証) 取得件数: 11課題
承認申請中件数: 3課題
※令和5年度までの実績

※医師主導治験を実施したものは青字

シーズ番号	承認(認証) 取得日	課題名	製品名(製販企業)
C-07	H29/2/23	国際展開を目指したAll Japan 研究体制確立による胎児心電図POC試験	アイリスモニタ (アトムメディカル株式会社)
B-57	H30/4/6	NUDT15-R139C遺伝子多型によるチオプリン製剤不耐性予測検査キットの開発	MEBRIGHT™ NUDT15 キット (株式会社医学生物研究所)
C-45	H30/6/14	補助循環用金属コネクタの実用化	メラ金属コネクタ (泉工医科工業株式会社)
C-24	R1/5/29	リン酸オクタカルシウム(OCF)・コラーゲン複合体による骨再生治療	ボナーク® (東洋紡株式会社)
C-01	R2/1/28	IVRによる高血圧根治術ー副腎静脈サンプリング技術に応用した原発性アルドステロン症の低侵襲治療ー	バイポーラRFAシステムCelonPOWER (オリンパス株式会社)
C-31	R2/5/29	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	耳管ピン (富士システムズ株式会社)
C-40	R4/9/5	慢性疼痛の原因である根管内側枝の検出と治療法の確立	ジャスティV (藤栄電気株式会社)
C-04	R5/7/11	低侵襲・高効率な歯周病治療実現のための局所制御型ラジカル殺菌治療器の開発	ブルーラジカル P-01 (L u k e株式会社)
C-13	R4/12/22	難治性潰瘍を伴う強皮症、混合性結合組織病、全身性エリマトーデスに対する低出力体外衝撃波治療法	デュオリスSD1 ウルトラ (カールストルツ・エンドスコーピー・ジャパン株式会社)
C-53	R4/12/21	極細径ポータブルディスポ内視鏡の開発	経カテーテル腹腔鏡 PD VIEW (ファイバテック株式会社)
C-05	申請中	GNEミオパチー患者を対象としたNPC-09の開発	
B-04	申請中	骨再生促進能および安全性を具備した人工合成材料OCFによる骨再生療法の開発	
B-47	申請中	DNAメチル化ステータスによる抗EGFR抗体薬の治療効果予測キットの開発	

 CRIETO
東北大学病院臨床研究推進センター
革新的医療技術創出拠点

2022年9月に沖山翔先生(アイリス株式会社)の講演と意見交換会を開催
2023年3月に有識者とネットワーキング意見交換会(座談会)を開催
・2022年度の採択ベンチャー企業より5名が参加
・「有識者も交え少人数で開発の困りごとについての意見交換ができて良かった」
「VC側、ベンチャー側の双方から議論ができて良かった」等の意見を頂いた

進行がんを制圧する分子進化型 人工サイトカイン医薬の開発

発表者：田中伸幸（宮城県立がんセンター研究所）

AMED事業名：橋渡し研究プログラム preF（令和5年度～）

支援拠点：東北大学病院臨床研究推進センター

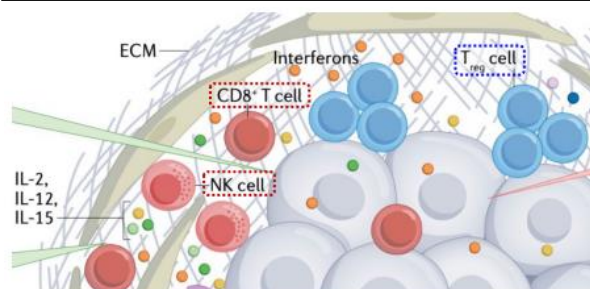
試験物・開発技術の概要・目的

進行がん 非小細胞肺癌、大腸がん、乳がん、悪性黒色腫など
グローバル市場ニーズ：約1,000万人/年

- 免疫チェックポイント阻害剤による**がん免疫療法が治療成績を改善**
- 進行がんの**奏効率は20%程度**にとどまる

より有効性の高いがん免疫療法の確立が急務である。

がん免疫微小環境を制御する免疫細胞
およびサイトカイン

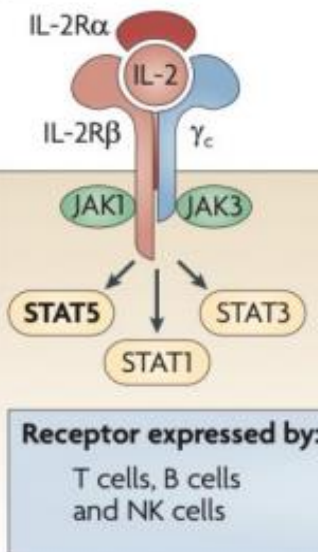


腫瘍免疫微小環境に着目した
抗腫瘍効果のメカニズム

- ① エフェクター細胞
(CD8+T 細胞・NK 細胞) の活性化
- ② 制御性 T 細胞 (Treg) の抑制

IL-2 : エフェクター細胞(CD8+T 細胞・NK 細胞) を
活性化するサイトカイン

Cytokine produced by:
IL-2: T cells
and DCs



既存の IL-2 製剤：**Aldesleukin**

- FDA 認可済み
- 難治性進行がん（転移性悪性黒色腫、腎細胞がん）に対し、約 10% の奏効率

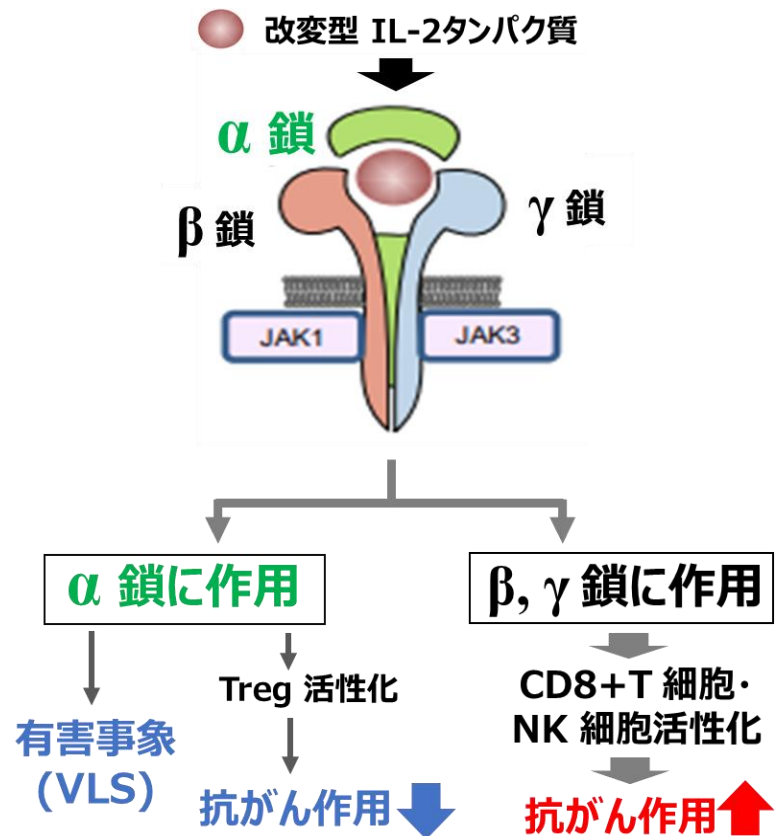
既存の IL-2 製剤の**問題点**

- Treg が優先的に活性化される
⇒**薬効の減弱**
- 有害事象**（血管漏出症候群：VLS）
が高頻度で発生する
- 生体内半減期**が短い
- 腫瘍集積性**が低い

競合製品に対する優位性

本研究課題の目的：既存 IL-2 製剤の問題点を克服した新規 IL-2 製剤の開発

IL-2 受容体活性化による生理活性



本開発品の特徴

- IL-2 受容体 α 鎖への結合を消失
⇒薬効を示す用量での有害事象発生を低減
- アルブミンを融合
⇒血中半減期の長いヒト血清アルブミンとの融合により、腫瘍集積性が向上

	既存の IL-2 製剤	本開発品 (期待)
VLS 発症頻度	高い	IL-2 受容体 α 鎖への親和性欠損により 低い
Treg 活性化による免疫抑制	強い	IL-2 受容体 α 鎖への親和性欠損により 弱い
生体内半減期	短い	アルブミン融合により 長い
腫瘍集積性	低い	アルブミン融合により 高い

対象疾患

- ① 既承認のIL-2製剤が適応されている進行がん（腎がん、メラノーマ等）
- ② その他の癌種の進行がん（大腸がん、乳がん等）

⇒ 約1,000万人/年のグローバル市場ニーズに対するアンメットメディカルニーズを満たす。

- ③ 肉腫をはじめとする難治性希少がん

⇒ 有効な治療法が存在しない疾患に対する革新的な医薬品となりうる。

- ④ 免疫チェックポイント阻害剤が適応されるがん種
（非小細胞肺癌、腎細胞がん、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫、胃がん）

⇒ 免疫チェックポイント阻害剤が有効な癌種においてさらなる治療効果の向上が期待できる。

開発ロードマップと拠点の支援

開発項目	R4 年度	R5 年度	R6 年度	R7 年度	R8 年度	R9 年度	R10 年度	R11 年度	R15 年度
製造法検討	←→	←→	←	←	←	←	←	←	←
非臨床試験 (薬効薬理)	←→	←→	←	←	←	←	←	←	←
非臨床試験 (安全性試験)	←	←	←→	←→	←	←	←	←	←
企業交渉	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←
第Ⅰ・Ⅱa 相試験	←	←	←	←	←	←→	←→	←	←
PMDA 相談	←	←	◆	←	◆	←	←	←	←
第Ⅱb・Ⅲ相試験	←	←	←	←	←	←	←	←→	←→
薬事承認	←	←	←	←	←	←	←	←	★

【拠点の支援】

- ✓ 本シーズはシーズ A 段階から当拠点で継続的に支援しており、R5 年度より preF シーズに採択された。
- ✓ 月に 1 回程度の定例会議により研究進捗管理を行うと共に、ロードマップの作成・競合品情報の調査・リスクマネジメント項目の抽出・製造委託企業の探索等の支援を実施している。
- ✓ R7 年度より、シーズ B またはシーズ F として、非臨床安全性試験の実施を目指している。R6 年度中に非臨床試験パッケージについて PMDA との合意を目指すため、PMDA 相談に向けた支援を行う予定である。

【現在の開発状況】

- ✓ 月に 1 回程度定例会議を実施し、研究進捗や各種調査内容等について関係者間で情報共有して、計画通りに開発を進められるよう対応している。
- ✓ 製造法について検討を進めており、今後スケールアップや GMP バルク製造に向けた検討を行うため、委託先企業の調査等を行っている。また実用化に向けて重要となる競合品との優位性を示すデータの取得を進めている。

＜お問い合わせ＞

東北大学病院臨床研究推進センター
開発推進部門

TEL : 022-717-7136

E-mail : review@crieto.hosp.tohoku.ac.jp

パーキンソン病認知症および レビー小体型認知症による神経変性の 根本治療薬開発

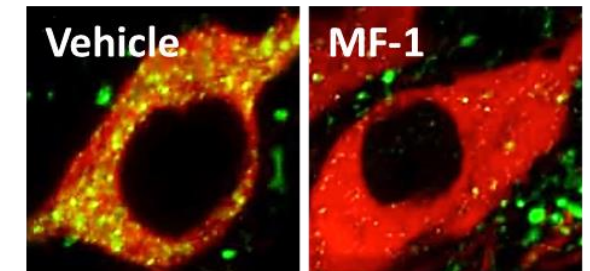
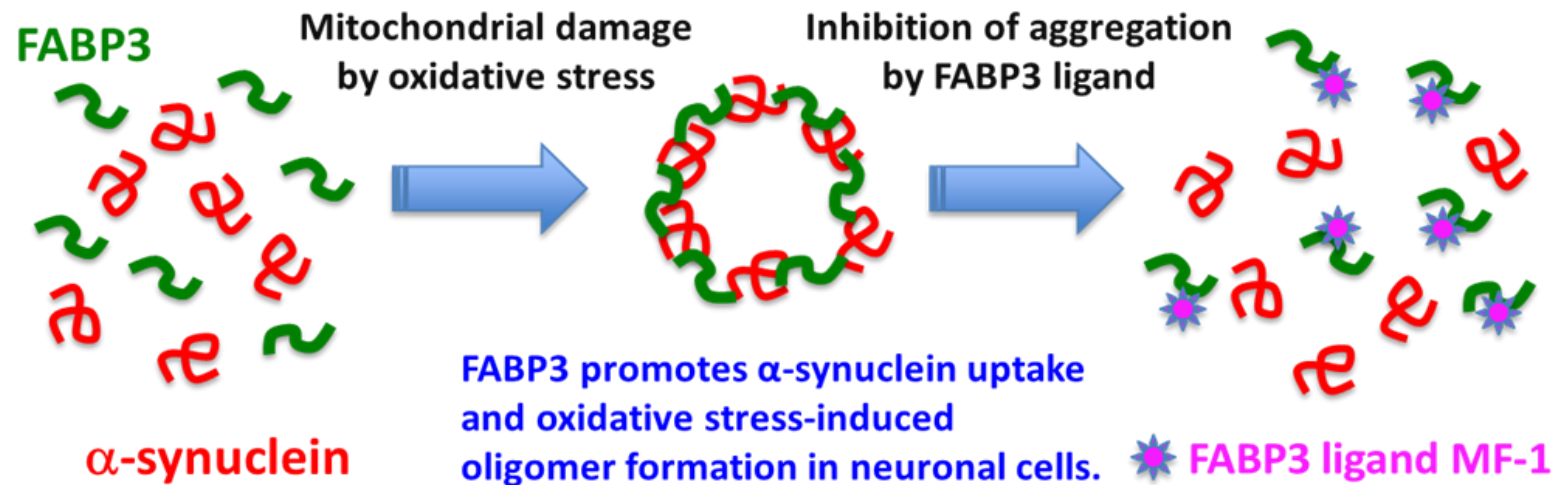
発表者：川畑 伊知郎（東北大学大学院薬学研究科薬理学分野、
福島県立医科大学附属生体情報伝達研究所）

AMED事業名：

- 橋渡し研究プログラムシーズB（令和4年度～）
- 脳科学研究戦略推進プログラム（平成28年度～令和2年度）

支援拠点：東北大学病院臨床研究推進センター

- ・ 3型脂肪酸結合タンパク質（FABP3）ノックアウトマウスではパーキンソン病、レビー小体型認知症の病態が発症しない。
- ・ FABP3選択的阻害薬MF-1を創出し、シヌクレイノパチーの治療薬開発と前臨床試験、対象患者の鑑別技術確立を達成する。



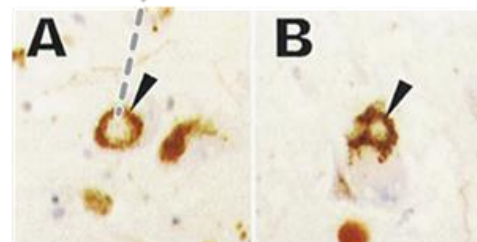
MF-1 inhibits α -synuclein uptake and oligomer formation in PD mouse DA neurons
 α -synuclein / TH, scale 10 μ m

対象疾患

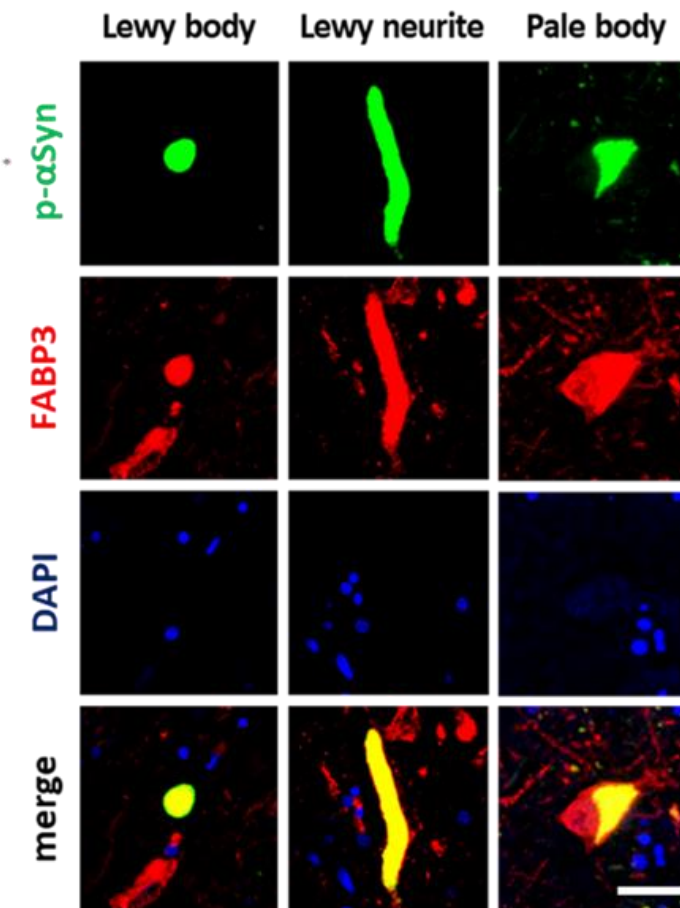
対象疾患は α シヌクレインを原因とするシヌクレイノパチー

- パーキンソン病
- パーキンソン病認知症
- レビー小体型認知症

⇒ マウスモデルにおいて
運動障害と記憶学習障害を
予防し治療可能である



Lewy body is pathological hallmark of Lewy body diseases



- シヌクレイノパチーの根本的治療薬は現在承認されていない
- シヌクレイノパチーの発症を予測し層別化可能な技術はない
- 2025年には認知症の患者数は700万人になる。死後脳研究では20%がレビー小体型認知症（DLB）、パーキンソン病認知症(PDD)を含むシヌクレイノパチーと考えられる。
- MF-1の開発によりパーキンソン病、パーキンソン病認知症、レビー小体型認知症を**根本的に予防・治療可能**となる。
- MF-1対象患者の層別化技術の開発により、パーキンソン病、パーキンソン病認知症、レビー小体型認知症を**予測・鑑別し、早期治療介入が実現化可能**である。

競合製品に対する優位性

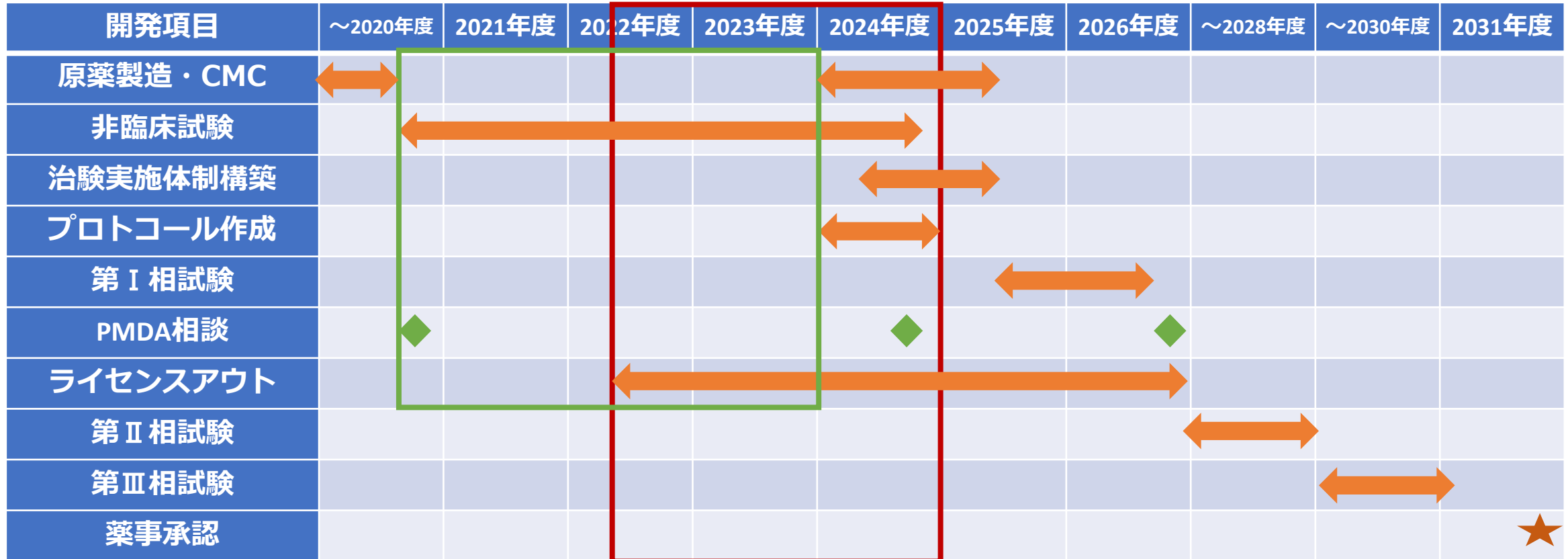
- MF-1は α シヌクレインの取込み凝集に必須であるFABP3に選択的かつ直接作用する低分子化合物 ➡ **高選択性・低コスト・高い治療効果**

競合する開発品

Drug candidate	MOA	Targets	Company	Phase	Completion
Prasinezumab (PRX002)	Anti- α Synuclein (C-terminal)	Parkinson's disease	Hoffmann-La Roche, Prothena	Phase 2	2024
E2027	PDE-9 inhibitor	Probable DLB	Eisai	Phase 2 /3	July 2025
Bosutinib	Tyrosine kinase inhibitor	Mild to moderate DLB	Georgetown University	Phase 2	Aug 2021
K0706	Tyrosine kinase inhibitor	DLB with fluctuation and hallucination or RBD	GenGeorgetown University, Sun Pharma	Phase 2	Oct 2023
Nilotinib	Tyrosine kinase inhibitor	DLB with fluctuation and hallucination or RBD	GenGeorgetown University, NIH	Phase 2	May 2023
Neflamapimod (VX-745)	p38MAPK inhibitor	Mild to moderate DLB	EIP Pharma	Phase 2/3	Nov 2021

開発ロードマップと拠点の支援

橋渡し研究プログラムシーズB採択期間

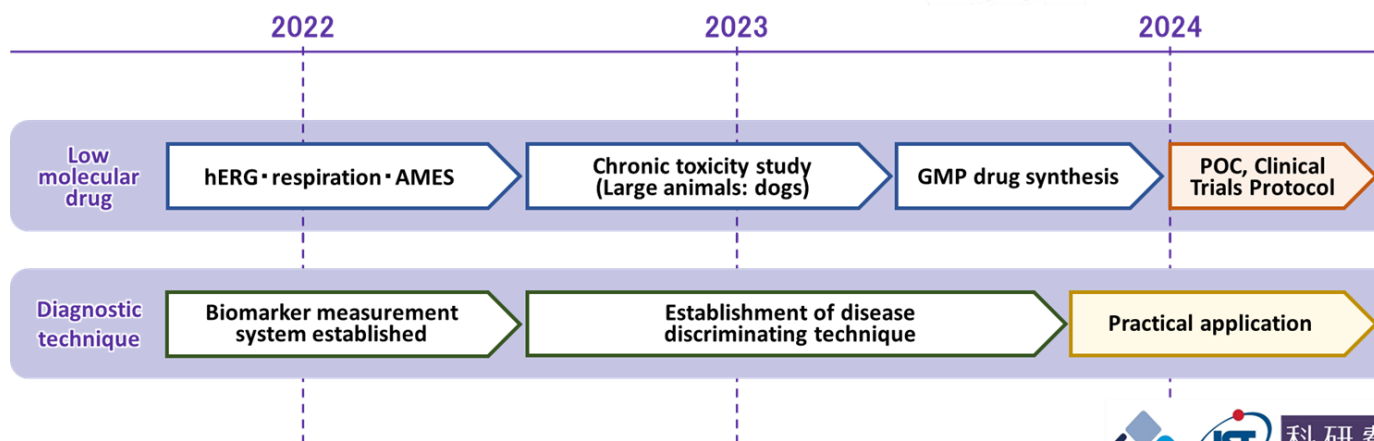
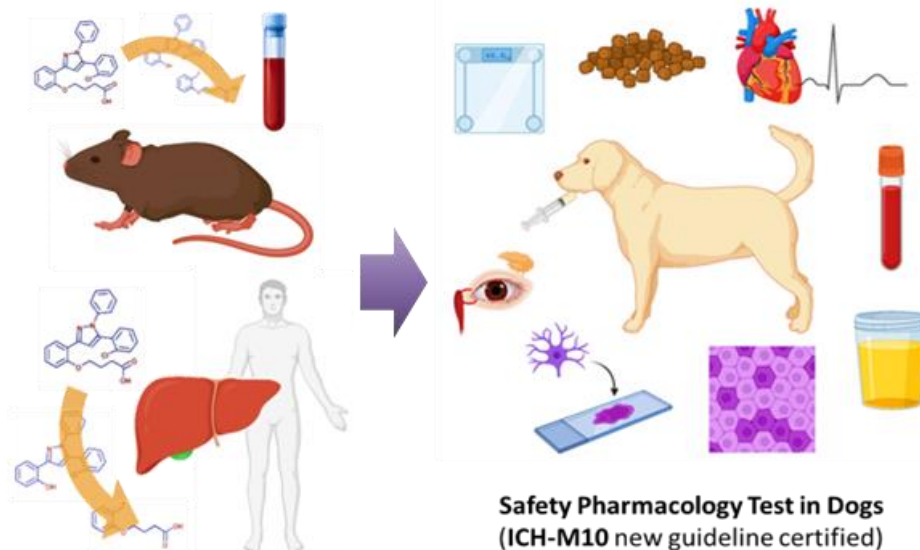


現在までの
拠点の支援範囲

プロジェクトマネジメント業務、開発戦略立案支援、非臨床試験支援、薬事対応支援、ライセンスアウト支援

現在の開発状況と成果

Stability/Uniformity	Pass
Validation	Pass
Genetic Toxicity	
Chromosome Aberration Tests in Mammalian Cells	Pass
Ames Test in Bacteria	Pass
Safety Pharmacology Study	
hERG toxicity assessment	Pass
Effects on respiratory system	Pass
Metabolism Test	
Human liver microsomes	>99.7% Stability
ADME Toxicity Test in Human Hepatocyte	Pass



- 2024年に前臨床試験および臨床プロトコル確立が完了
- 臨床試験確実化のため大手製薬企業との連携が不可欠

＜お問い合わせ＞

東北大学病院臨床研究推進センター
開発推進部門

TEL : 022-717-7136

E-mail : review@crieto.hosp.tohoku.ac.jp

GNEミオパチー患者を対象とした アセノイラミン酸の治療開発

発 表 者：青木 正志（東北大学病院脳神経内科）

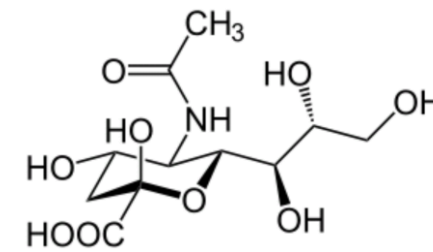
AMED事業名：難治性疾患実用化研究事業（平成27年～令和1年度）

支 援 拠 点：東北大学病院臨床研究推進センター

試験物・開発技術の概要・目的

- 試験物：アセノイラミン酸

- 代表的なシアル酸であり、糖タンパク質、糖脂質の構成成分として、自然界に広く分布している。
- シアル酸を含む糖鎖部位が、細胞接着、情報伝達に関与する。



分子式：C₁₁H₁₉NO₉
分子量：309.273

- モデルマウスにおける検討で、生存率の向上、筋重量や筋収縮力の低下抑制等、シアル酸補充療法の予防効果が確認された。
- GNEミオパチー患者を対象として、アセノイラミン酸錠の有効性、安全性を検討することを目的として、複数の医師主導治験を実施した。

対象疾患 ～GNEミオパチー～

・ GNEミオパチー（縁取り空砲を伴う遠位型ミオパチー）：指定難病

■原因

- ・ 常染色体劣性遺伝で、シアル酸の合成に関係する酵素の遺伝子（GNE遺伝子）に変異がある。

■症状

- ・ 好発年齢は10歳代後半～30歳代。
- ・ 前脛骨筋が最初に侵され、やがて下腿（膝下）全体の筋肉が侵され、上肢は手指から進行し、握力が極端に低下していく。心筋や呼吸筋は侵されにくいとされているが、重症患者は寝たきりになる。
- ・ 発症後、平均10～15年で車椅子生活となる。

■患者数：日本では推定400人程度

■当該疾患に対する治療薬

- ・ 有効な治療法なし（対症療法が行われているのみ）
- ・ 対症療法としては、歩行リハビリテーションとしてHAL医療用下肢タイプによる「歩行運動処置」が保険適用である

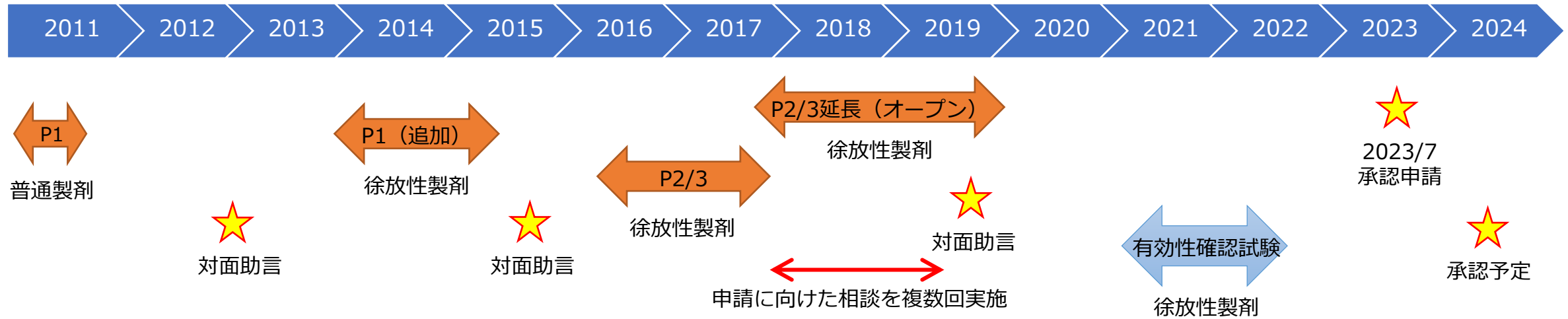
臨床的意義・臨床的位置づけ

- 前述のとおり、本邦では現在治療法がなく対症療法がおこなわれているのみで、治療薬の開発が求められている状況である。
- 本開発品が承認されれば、唯一のGMEミオパチー治療薬となることから、本薬は対象疾患における第一選択薬となる。

競合製品に対する優位性

- 本邦においては既存の治療薬はなく対症療法が行われているのみのため、競合製品は存在しない。
- 現在臨床開発が行われている化合物（海外含む）
 - N-アセチルマンノサミン（第II相試験、米国）

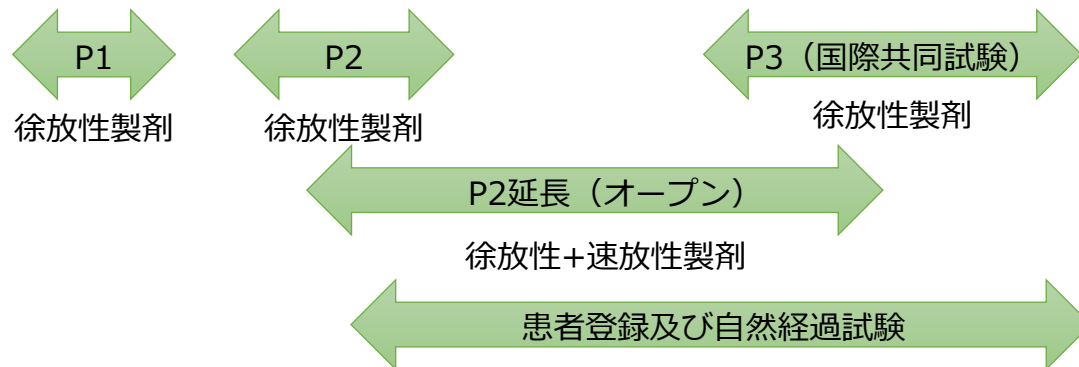
開発ロードマップと拠点の支援



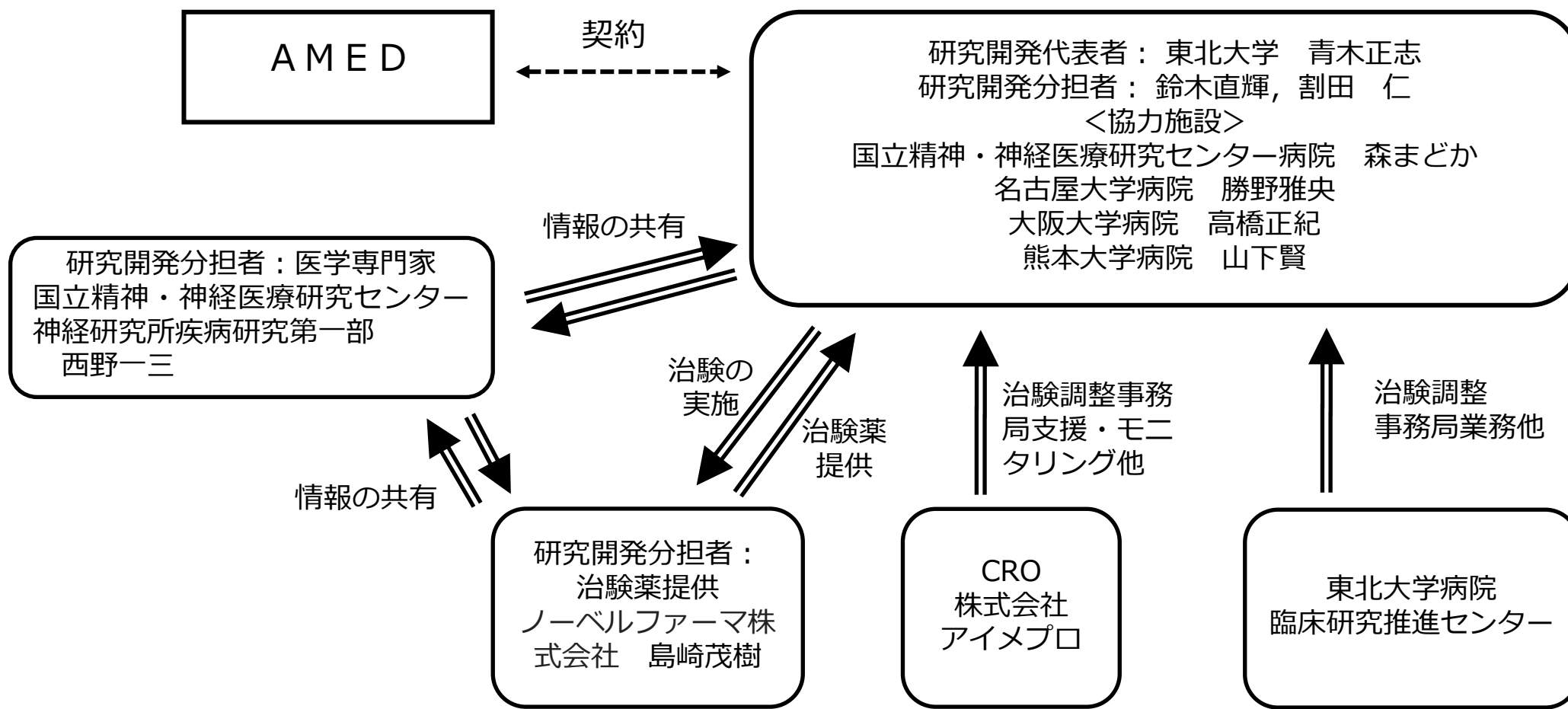
拠点の支援として、治験調整事務局業務やPMDA相談対応等を実施した

現在承認に向けて
製販企業が
準備を進めている

海外での開発は
海外試験の結果を踏まえ
中止されている



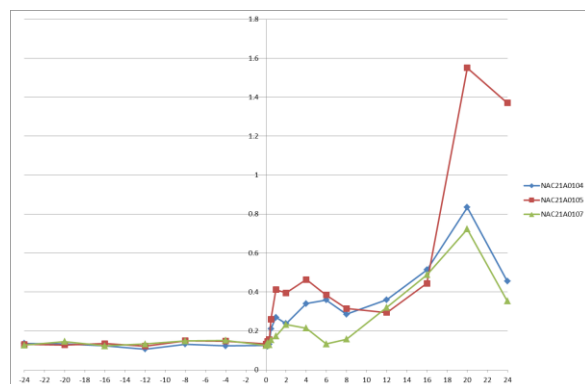
研究体制



現在の開発状況と成果

2011~

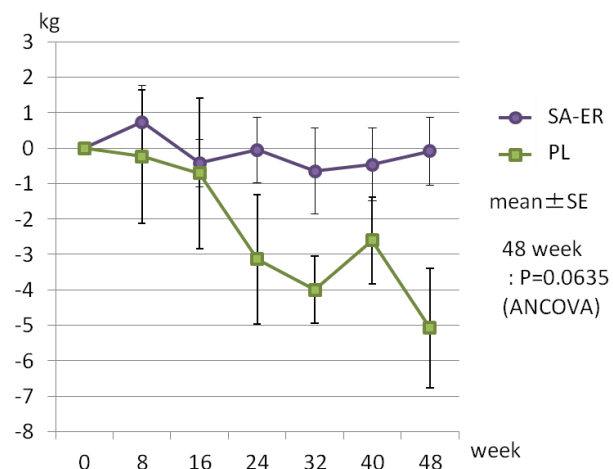
First-in-human Phase I trial



Suzuki N, et al. *Trans Med Commun* 2018

2016

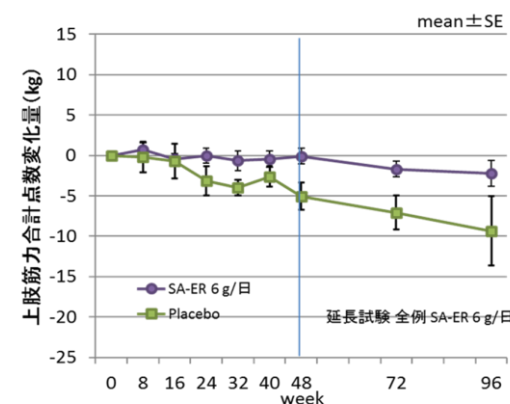
Phase II/III



Suzuki N, et al. *J Neuromus Dis* 2023

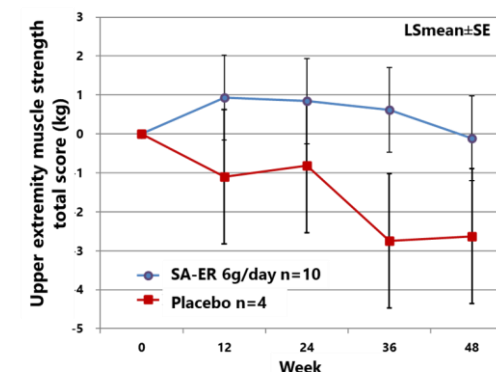
2018

Phase II/III
Extension Study



2022

Confirmation Study



Mori-Yoshimura M, et al. *OJRD* 2023

2011 ~ 2023 第II/III相臨床試験・延長試験・有効性確認試験を経て、2024年に臨床応用へ

＜お問い合わせ＞

東北大学病院臨床研究推進センター
開発推進部門

TEL : 022-717-7136

E-mail : review@crieto.hosp.tohoku.ac.jp

小児静脈栄養関連胆汁うっ滞（腸管不全関連肝障害） に対する魚油由来静注用脂肪乳剤の 有効性と安全性に関する医師主導治験 （第Ⅱ相オープン検証試験）

発 表 者：和田 基（東北大学病院 小児外科）

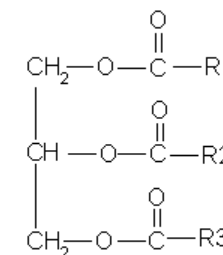
AMED事業名：臨床研究・治験推進研究事業（令和5年度～）

支 援 拠 点：東北大学病院臨床研究推進センター

試験物・開発技術の概要・目的

本試験では、静脈栄養に必要なPNAC（IFALD）を対象とし、栄養（必須脂肪酸、エネルギー）補給における魚油由来静注用脂肪乳剤Omegavenの有効性と安全性を検証することを目的とする。

治験薬は10 g/100 mL (0.1 g/mL)の精製された魚油であり、右の化学構造で示されるトリグリセリドの混合物からなる。Rはグリセロールと結合する脂肪酸を示す。高度に精製された魚油は、n-3系脂肪酸が豊富なトリグリセリド、特にC20:5（EPA）、C22:6（DHA）を豊富に含有する。



本剤は1998年にドイツで承認されてから、欧州を中心に世界35カ国で承認されている。一方で、静脈栄養におけるn-3系長鎖系脂肪酸の補給の適応においては小児に対する適応を有せず、4週間以内という投与期間制限もある。

米国において本剤は未承認であったが、医師主導臨床試験により承認申請を行い、2008年2月27日にオーファン医薬品としての指定を受け、2018年7月に小児PNAC（静脈栄養関連胆汁うっ滞）における栄養補給を効能・効果としてFDAの承認を得た。



Omegaven（治験成分記号：FLE-Omega）

日本では2012年の第2回医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬要望募集に対し、日本外科学会より厚生労働省に本剤の要望が提出され、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の結果、開発要請が出された。これを受けて、フレゼニウス カービ ジャパン株式会社（以下、FKJ社）は本剤をIFALD（腸管不全関連肝障害）に対する治療薬として2012年7月に希少疾病用医薬品指定申請を行ったが、当時は海外においてもIFALDに対する本剤の適応は未承認であることなどから開発は難航していた。その後、2018年のFDA承認を受け、ふたたび医療上必要性の高い未承認薬・適応外薬として本剤を要望し、FKJ社による医師主導治験への協力の目途もたったため、厚生労働省、PMDA、FKJ社とも協議の上、医師主導治験を計画・実施し、本邦における薬事承認を目指すこととなった。

腸管不全とは、腸管の切除や機能的腸管不全、その他の疾患により、生命の維持、小児の場合には成長に必要な栄養を腸管から摂取することができず、静脈栄養に依存している状態と定義される。腸管不全の患者は、腸管不全や静脈栄養による合併症を来することが知られているが、なかでも腸管不全関連肝障害（以下、IFALD）は腸管不全に合併する最も重篤な合併症の一つである。

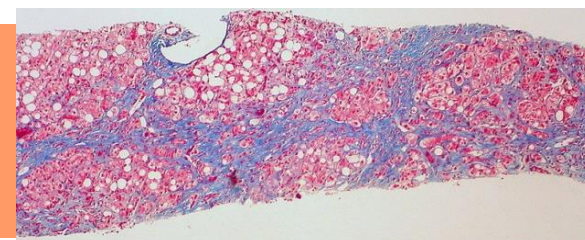
IFALDは、長期間の静脈栄養を要する腸管不全において、他に明らかな要因なく、肝硬変への進展、脂肪肝炎などを合併し、胆汁うっ滞を含むさまざまな肝臓病変の総称とされ、このうち、静脈栄養に関連した要因で起こるものは静脈栄養関連肝障害に分類され、特に小児で胆汁鬱滞を伴うものが静脈栄養関連胆汁うっ滞（以下、PNAC）と呼ばれる。特に1歳未満の乳児でこのような病態をきたすことが多いが、小児のIFALDやPNACが進行した場合、全身状態の悪化を招き、救命が困難となることもある。

▶ PN（静脈栄養）関連因子

- ▶ 特定の栄養素、成分の不足
- ▶ Transsulfuration経路（コリン、メチオニン、タウリン等）の欠乏
- ▶ 特定の栄養素、成分の過剰
- ▶ 肝毒性

- ▶ 腸管の未熟性、早期低体重出生
- ▶ 腸管の栄養吸収以外の機能（代謝、内分泌など）の低下、欠損
- ▶ 胆汁酸循環
- ▶ 繰り返す（カテーテル関連）感染
- ▶ 腸内細菌叢の異常

Liver disease
(胆汁鬱滞、脂肪肝炎)
→ 線維化、肝硬変、肝不全

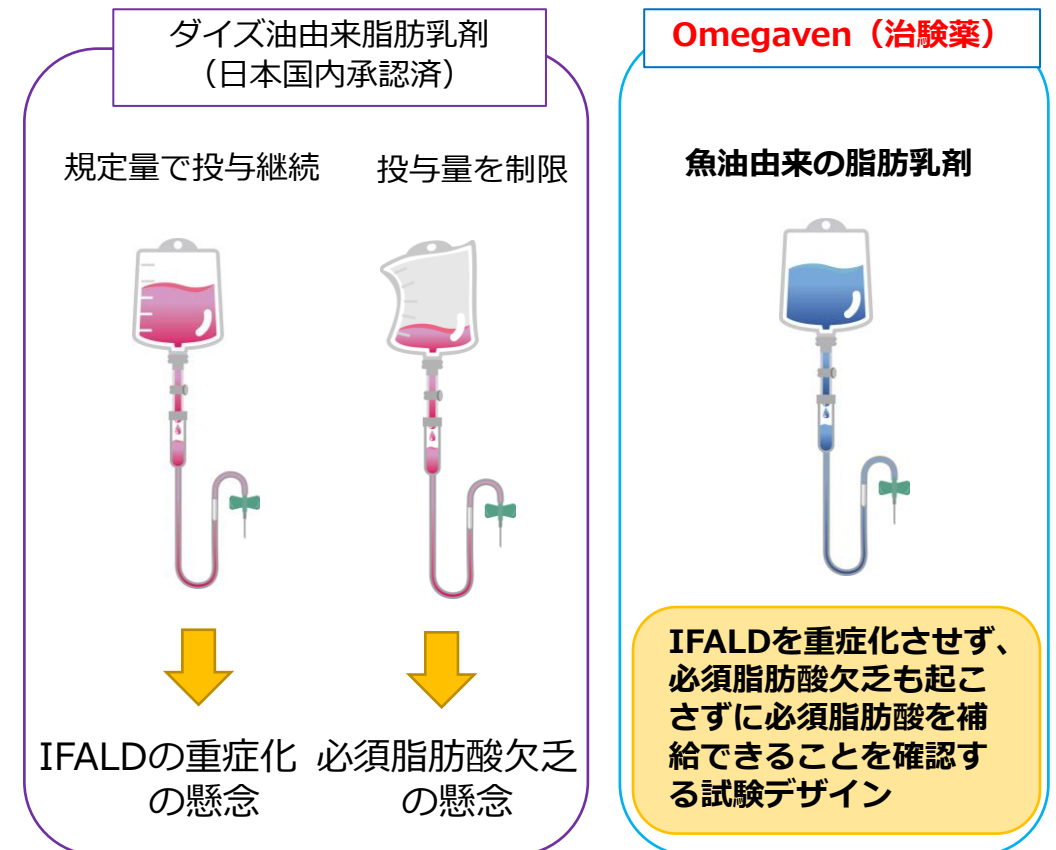


臨床的意義・臨床的位置づけ

IFALDを起こす要因として、静脈栄養による治療における長期間の大豆油を中心とした脂肪乳剤の投与が指摘されている。これは、大豆油に含まれるn-6系脂肪酸の炎症作用や植物ステロール（phytosterol）の肝毒性がその病因と考えられている。

本邦で承認されている静注用脂肪乳剤は大豆油由来の製剤のみであることから、小児腸管不全の患者に対しては、必須脂肪酸欠乏を予防するために脂肪補給が必要であるものの、IFALDの発症と重症化のリスクを避けるために静注用脂肪乳剤の投与を制限しなければならない状況である。

大豆油由来静注用脂肪乳剤の主成分はリノール酸を主体としたn-6系不飽和脂肪酸および飽和脂肪酸である。一方でn-3系脂肪酸を豊富に含む魚油由来静注用脂肪乳剤である本治験薬（以下、本剤）は、n-6系必須脂肪酸の一つであるアラキドン酸も含むことから、本剤の単独投与でもn-6系必須脂肪酸欠乏を起こしにくいことが知られている。そのため、静脈栄養に依存しIFALDの発症リスクの高い小児腸管不全症例において、IFALDを発症または悪化させることなく十分な脂肪酸補給が可能と期待されている。



競合製品に対する優位性

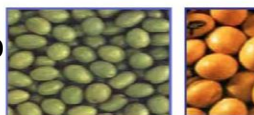
静脈注射用脂肪乳剤の特徴の比較

SO, soy beans oil
MCT, middle chain triglyceride
OO, olive oil
FO, fish oil

大豆 100%



OO 80%+SO 20%



魚油 100%



SO 30%+OO 30%
+FO 15%+MCT 20%

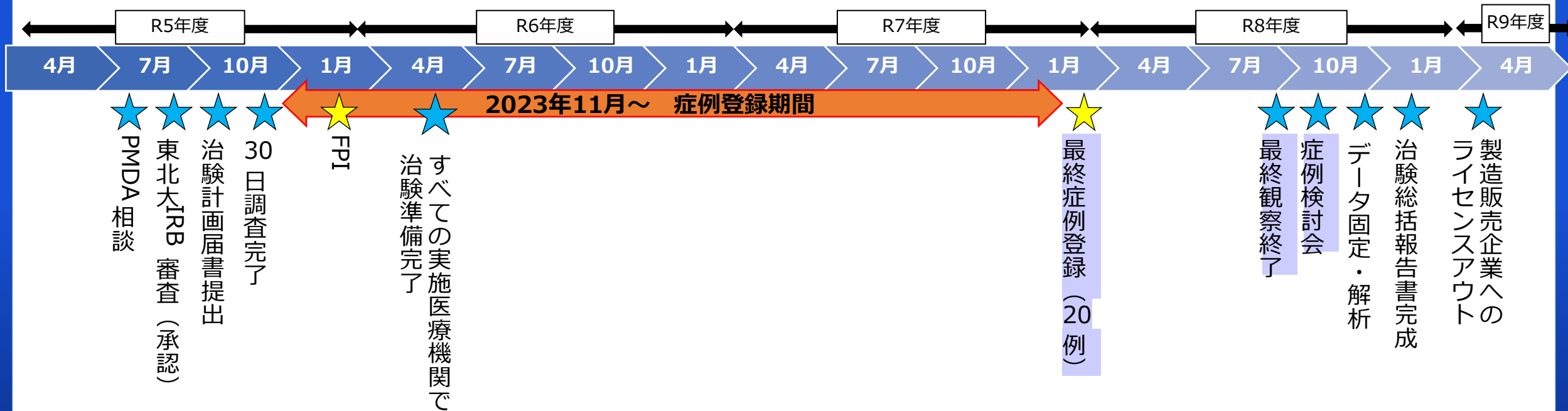


	n-6/n-3	α -tocopherol ($\mu\text{mol/L}$)	phytosterols
Intralipid 20%	7:1	87	$348 \pm 43 \text{ mg/L}$
Clinoleic 20%	9:1	75	$237 \pm 8 \text{ mg/L}$
Omegaven 20%	1:8	505	0
SMOF	2.5:1	500	47.6 mg/L

本邦で承認されている大豆脂肪乳剤はn-6系脂肪酸を主体として、フィトステロールを含む。
これらの物質は肝障害の悪化やPNACの要因と考えられている。

魚油由来のOmegavenは、n-3系脂肪酸や抗酸化作用を有するアルファトコフェロールを豊富に含み、フィトステロールを含まない

開発ロードマップと拠点の支援



R5年に採択

AMED臨床研究・治験推進事業 事業実施期間 (R5～R8年度の4年間)

拠点の支援内容：全事業期間を通し、プロトコルの策定から企業へのライセンスアウトまで、包括的な支援を実施する。

現在の開発状況と成果

2023年 6月 2日 : キックオフミーティング実施
2023年 9月 6日 : PMDAと治験実施計画内容について合意
2023年 9月 29日 : 治験届提出
2023年10月 29日 : 30日調査完了
2024年 1月 15日 : FPI
2024年 1月 17日 : 2例目同意取得
2024年 1月中 : 3例目候補症例のスクリーニング予定

初回IRB承認済み実施機医療関数：全19施設中8施設
(2023年度内に全19施設中15施設がI初回IRBを終える予定)

当局報告：治験副作用等報告 合計4件
(海外措置報告2件、海外症例報告2件)

＜お問い合わせ＞

東北大学病院臨床研究推進センター
開発推進部門

TEL : 022-717-7136

E-mail : review@crieto.hosp.tohoku.ac.jp

非侵襲熱物性計測による 皮膚腫瘍の早期診断手法の開発

発表者：藤村 卓

（東北大学医学系研究科 神経・感覚器病態学講座 皮膚科学分野）

AMED事業名：

- 橋渡し研究戦略的推進プログラム（平成30年度）
- 医療機器開発推進研究事業（令和5年度～）

支援拠点：東北大学病院臨床研究推進センター

試験物・開発技術の概要・目的

- 精密な温度計測が可能なサーミスタを搭載したペン型熱センサ（図1）を腫瘍表面及び隣接する健常組織に一定の圧力で接触させる（図2）。
- ロングパルス波（深部の熱伝導率測定に適する）及びショートパルス波（浅部の熱伝導率測定に適する）を用いて熱伝導率を非侵襲的に計測し（図3）、腫瘍と健常組織の熱伝導率の差を数値化することで、**良性腫瘍、表皮内悪性腫瘍、真皮浸潤悪性腫瘍の別を判定**する。

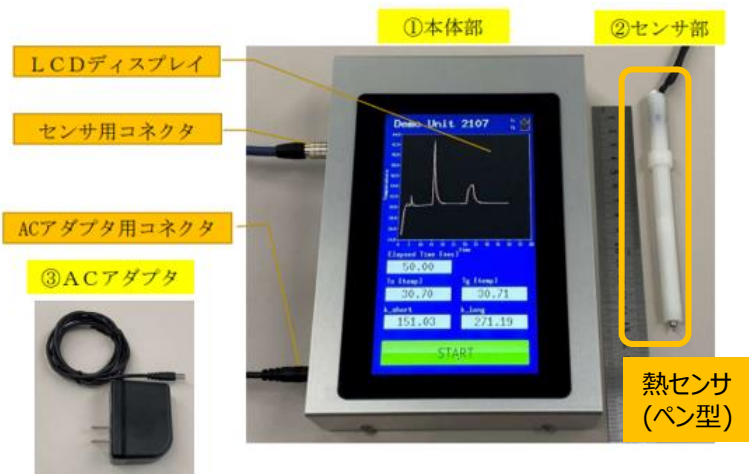


図1：治験機器の外観写真

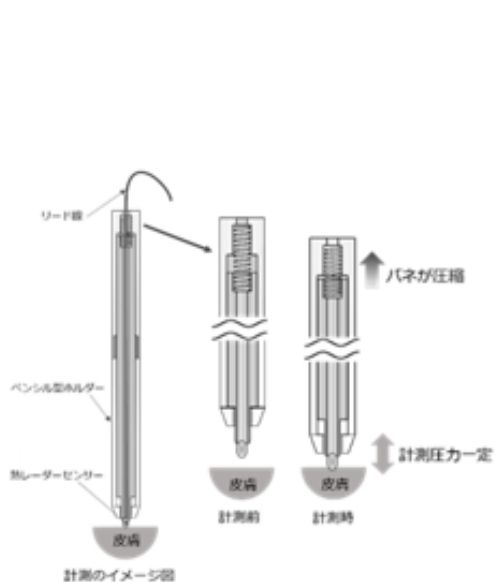


図2：計測圧力を一定にするための機構

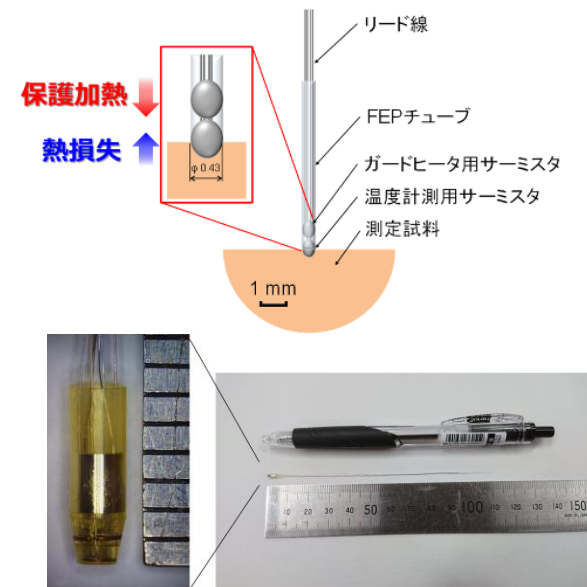
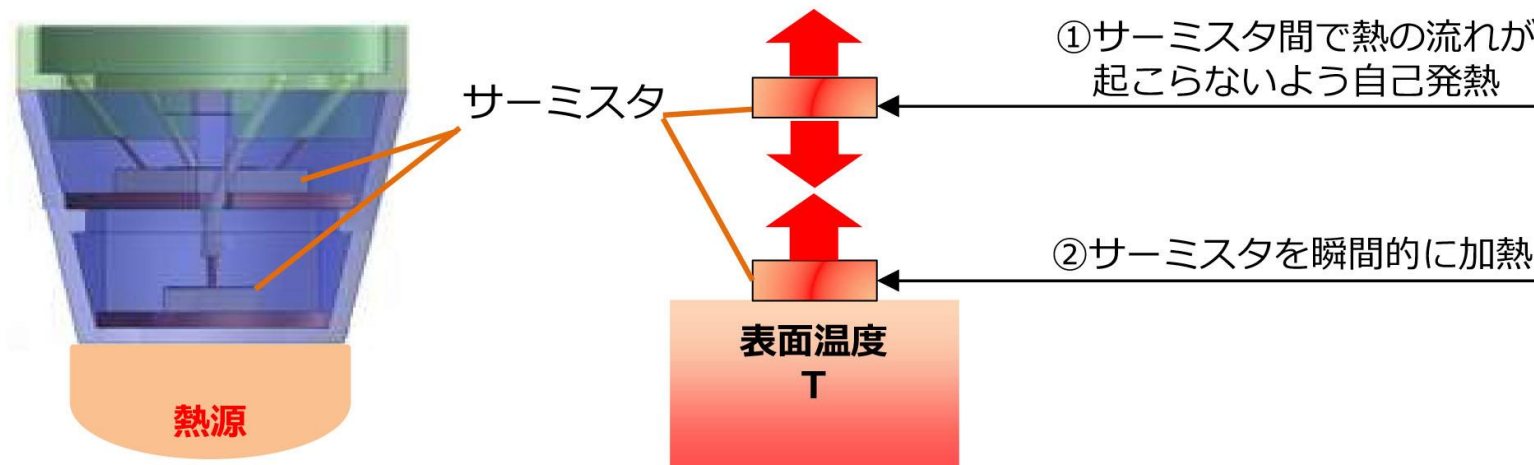


図3：開発機器センサー原理

■ 動作原理



温度に俊敏に反応する薄膜サーミスタ（FTシリーズ）を複数個使用し、

- ①薄膜サーミスタを能動的に発熱（自己発熱）させることにより、極めて短い時間で被測定物との平衡状態が達成されるため、表面温度の高速かつ正確な温度測定が可能となります。
- ②被測定物側の薄膜サーミスタを瞬間的に加熱させ、その後の熱拡散をモニターすることで被測定体の物性値（内部の状態）を推定することができます。

対象疾患

対象疾患：悪性黒色腫（メラノーマ）

- 本邦におけるメラノーマ罹患率1.12人/10万人・年
- 表皮内に留まる早期病変の5年生存率は90%以上*
 - 早期病変であれば外科治療による治癒が期待できる
- 真皮浸潤により遠隔転移した場合の5年生存率は約10%*
 - 進行した真皮浸潤に対しては外科治療の他、薬物療法や放射線治療など集学的治療が必要

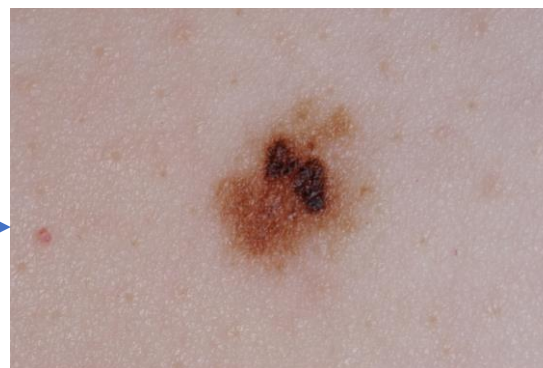


進行期メラノーマ

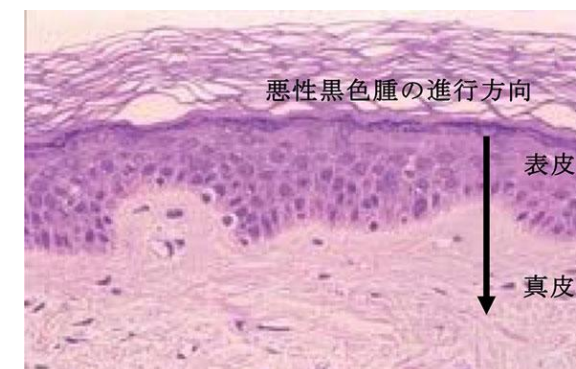
* Fujisawa Y, et al. J Dermatol Sci 2019 ;94: 284-289.



早期メラノーマ（真皮内浸潤あり）



ダーモスコープ拡大



メラノーマの組織像

ダーモスコープで良性悪性の判断はつくが、真皮内浸潤まで判定は困難

臨床的意義・臨床的位置づけ

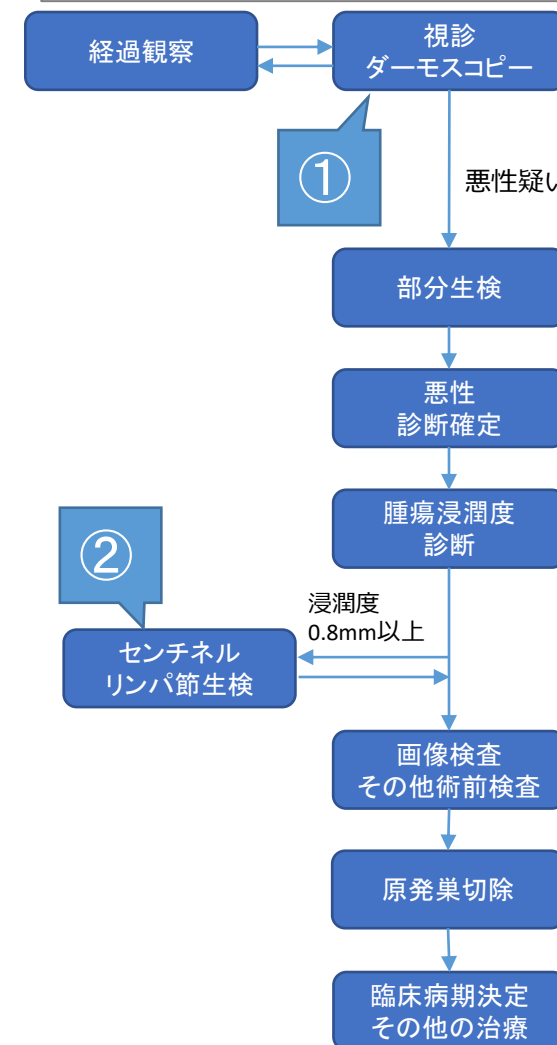
対象疾患における現在の診断法とその課題、現場のニーズ

- 悪性黒色腫の診断は、視診とダーモスコピー検査により皮膚腫瘍の性状を定性的に評価し、悪性疑いがある場合に**部分生検**を実施し、良/悪性の確定診断及び腫瘍浸潤度を診断する。さらに**浸潤がんの場合にはセンチネルリンパ節生検を実施**し、転移の有無を確認する。
- 現状の診断には以下の課題がある。
 - ① 表皮観察による定性的情報に基づくダーモスコピー検査は専門医でも良/悪性の診断に難渋する症例がある。
 - ② 部分生検の結果が浸潤度0.8mmを超えない場合でも、腫瘍全体では0.8mmを超えるものも多く、実臨床では必要以上にセンチネルリンパ節生検が行われている。
- 以上より、**医療の負担軽減の観点から、「客観的な指標による悪性黒色腫の早期診断及び正確な腫瘍浸潤度の診断」に資する医療技術が望まれている。**



当該医療技術の実現のため、**従来の表皮観察では得られない浸潤度に係る客観的情報を得ることと、非侵襲的にそれらの情報を得ることの両立**が求められる。

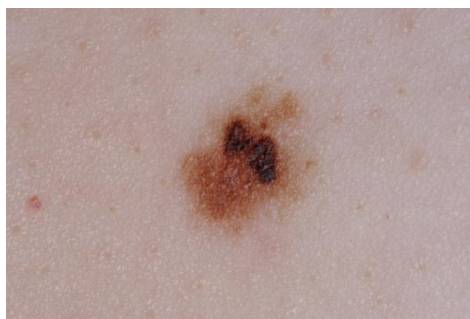
メラノーマの既存診療フロー及び課題



臨床的意義・臨床的位置づけ

本品の開発コンセプト及び臨床上的位置づけ

- 本研究では、従来の表皮観察では得られない浸潤度に係る客観的情報を得ることと、非侵襲的にそれらの情報を得ることを両立するため、**悪性黒色腫と健常皮膚の熱伝導率の差**に着目し、**腫瘍の良/悪性及び腫瘍浸潤度の診断を非侵襲的に支援する機器**（本品）を開発する。
- 本品の実用化により、悪性腫瘍の疑いがある患者に対し、非侵襲的に腫瘍の良/悪性及び真皮浸潤の有無を早期に診断することで、**不要な腫瘍の生検及びセンチネルリンパ節生検を削減し、患者に対する不要な侵襲の回避及び診療ステップの短縮を実現**する。

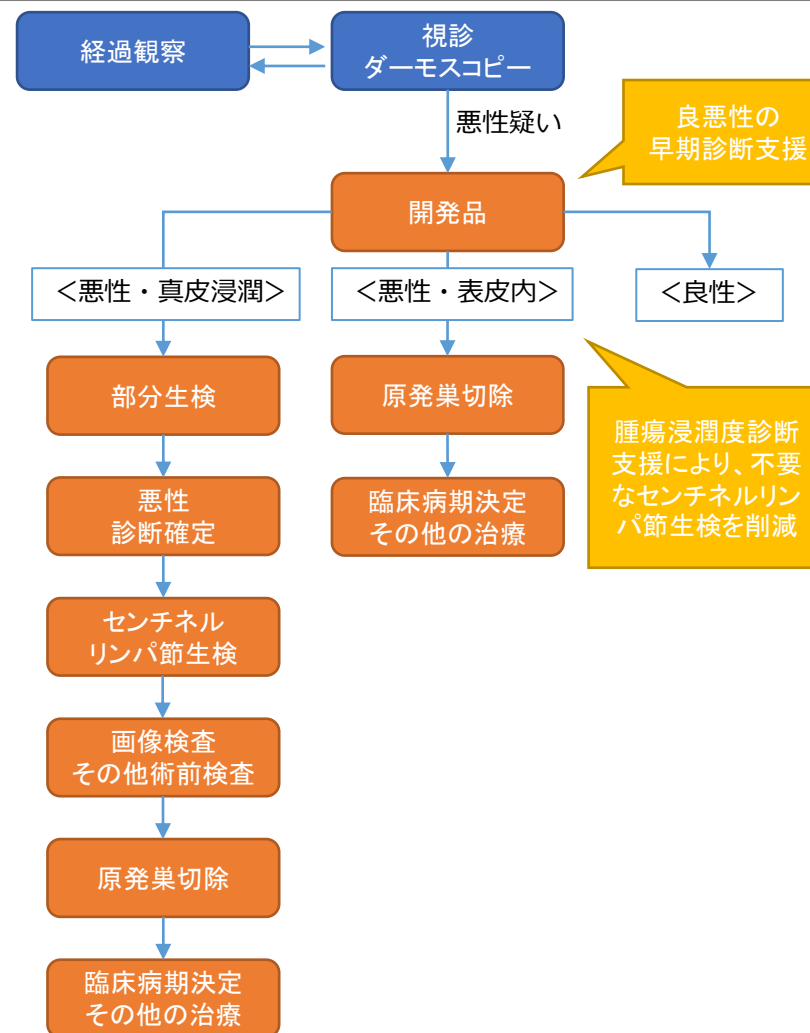


ダーモスコピーで迷う良性悪性の判断にも使用可能

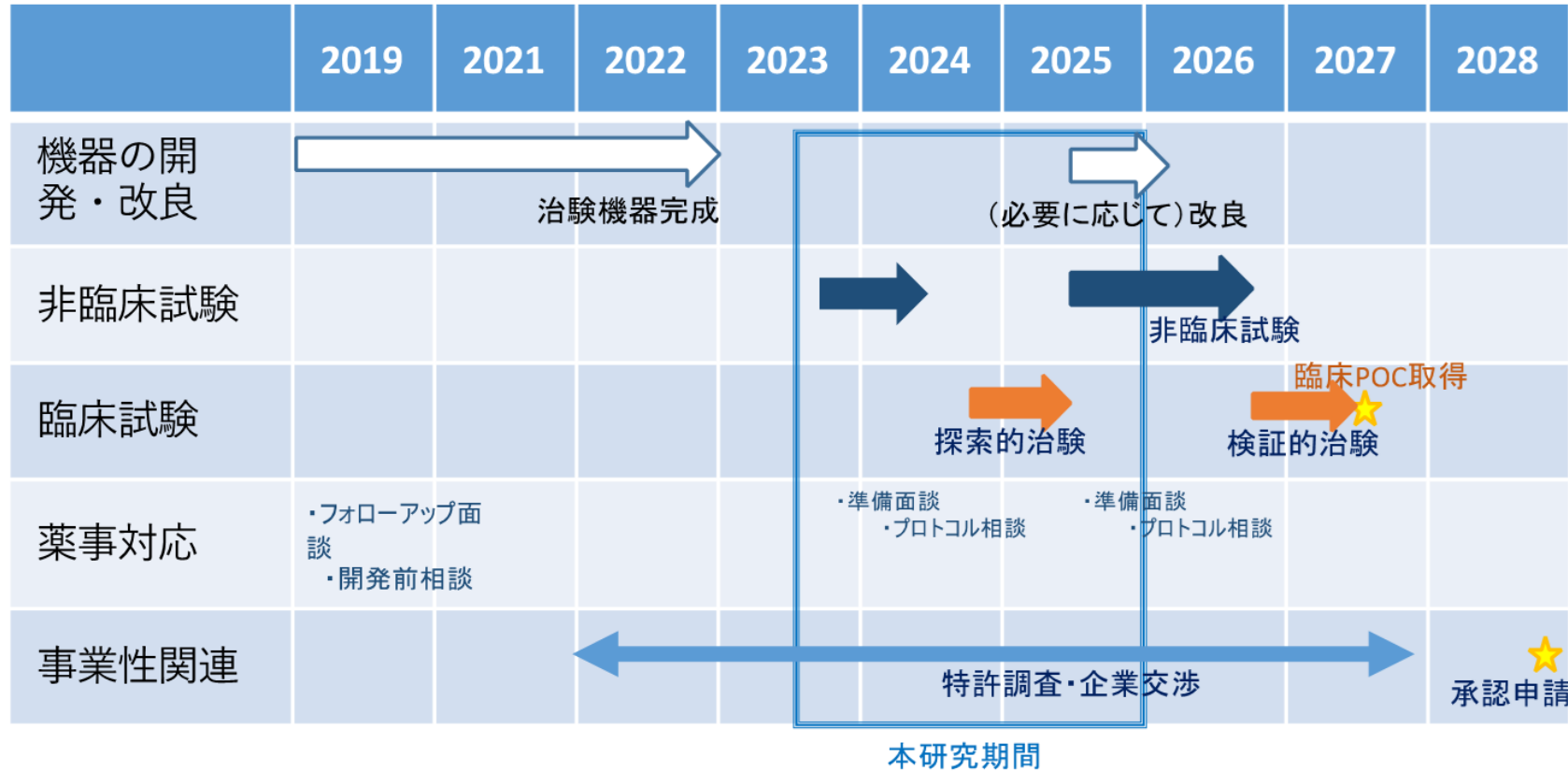
競合製品

- 非侵襲的な浸潤度の鑑別という点や生検を省略できるという点において、競合品はない。

開発品の実用化後の診療フローと開発品の意義



開発ロードマップと拠点の支援



拠点の
支援

プロジェクトマネジメント、規制全体コンサルティング※（2015～）

研究進捗管理、契約締結業務、各種文書作成支援等

治験調整事務局業務

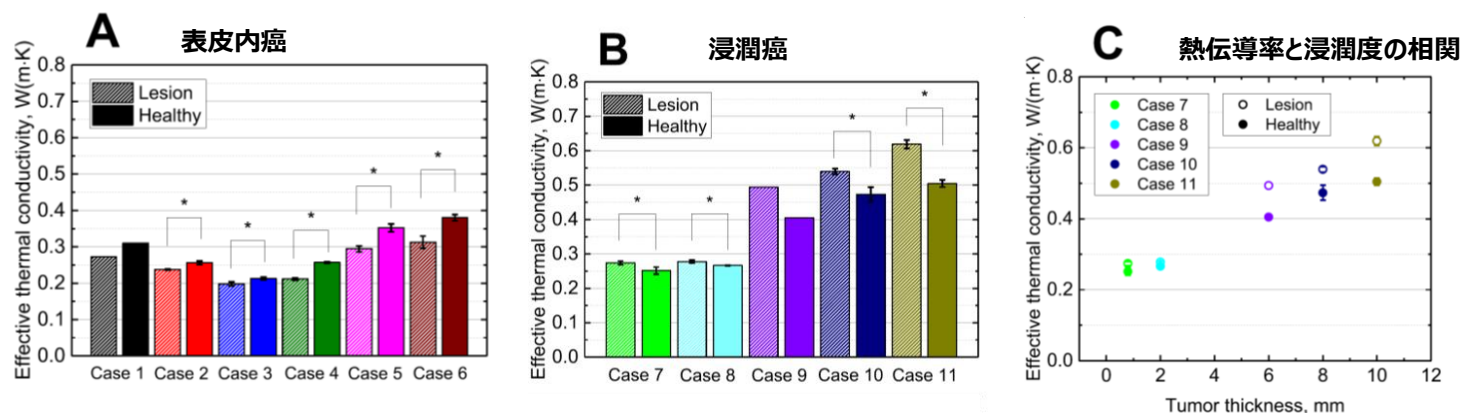
※規制全体コンサルティング
＜支援実績＞

2015年：全般相談
2016年：準備面談、開発前相談
2019年：開発前相談フォローアップ面談、開発前相談
2024年：全般相談

現在の開発状況と成果

開発状況と成果

- 2017年～2018年に、ロングパルス機器にてFirst in human臨床研究を実施。
 - ロングパルス波のみを計測対象とする機器を用いて悪性黒色腫患者を対象に測定された熱伝導率より、表皮内悪性腫瘍と真皮浸潤悪性腫瘍を判定できる。（健常組織と熱伝導率に差がある；図A、B*）
 - ロングパルス機器にて測定された熱伝導率と腫瘍浸潤度が相関する。（図C*）
- ⇒開発品の原理により腫瘍浸潤度を判定できることが明らかになった



表皮内癌
健常部 > 腫瘍部
浸潤癌
健常部 < 腫瘍部

*Okabe T, et al. Sci Rep 2019

- 改良後のダブルパルス機器にて探索的治験を2025年～2026年に実施予定。

連携企業

製造販売業・製造業を担う企業を探索中。

＜お問い合わせ＞

東北大学病院臨床研究推進センター
開発推進部門

TEL : 022-717-7136

E-mail : review@crieto.hosp.tohoku.ac.jp

在宅医療における 新規口腔プラーク除去機器の開発

発表者：日原 大貴（東北大学大学院歯学研究科）

AMED事業名：

- 医療機器開発推進研究事業（平成26～28年度）
- 医工連携事業化推進事業（平成29～31年度）

支援拠点：東北大学病院臨床研究推進センター

試験物・開発技術の概要・目的

デンタルバイオフィーム（口腔プラーク）

口腔内常在菌が多糖体等を産生し、歯表面や舌・頬粘膜上に強固に付着した細菌塊

- ・う蝕や歯周病の原因
- ・誤嚥性肺炎・心内膜炎などの全身的疾患や熱発の感染源
- ・周術期における感染症・合併症に関与
→入院期間の延長

口腔ケアが重要

現状



要介護高齢者や周術期入院患者等の口腔内状態：口腔ケアが徹底せず、多量の口腔プラークが付着

現状でのプラーク除去法と課題：

1. 歯ブラシによる刷掃
術者の熟練・労力が必要、特に粘膜上のプラーク除去は難しい。
2. ウォータージェット（高圧水流）による洗浄
高圧：粘膜損傷の可能性・除去効果が低い
大量の水：誤嚥の危険性－咽頭からの吸引：熟練が必要



新たな機器の開発が必要

試験物・開発技術の概要・目的

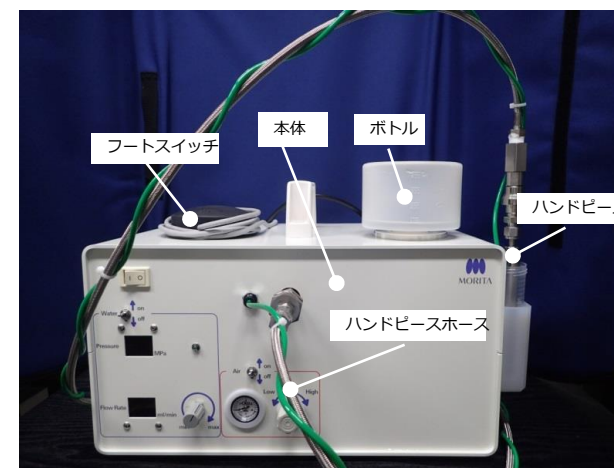
マイクロスケールミストユニット (MSM-UNIT) : モリタ・モリタ製作所

- ・ハンドピース部分と、高圧ポンプを含む本体から構成される。
- ・水道水をボトルに給水し、ハンドピースからミストを高速で噴射して歯面および粘膜のプラークを除去する。



【ハンドピース】

寸法(mm)	: L=100×φ16
水ノズル径	: φ0.05mm
エアノズル径	: φ0.7mm



【本体】

寸法(mm)	: 420(W)×280(H)×320(T)
重量	: 13.8kg

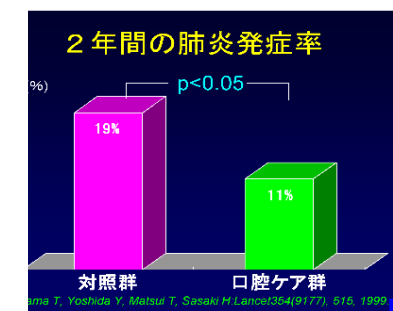
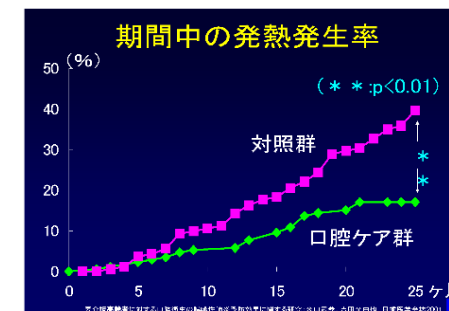
- ・ 流体力学的に設計された高運動エネルギー状態のミスト（粒径：約20μm）
：既存品とは**異なる原理による除去機構**
個々の水粒子は極く低質量，総エネルギー量が少，生体への傷害・痛みがない
- ・ 水道水のみを用いるため**人体、環境への悪影響**を与えない

対象疾患

要介護者・在宅患者（自身での口腔ケアが困難な者）
入院患者（周術期口腔ケアが必要な者）

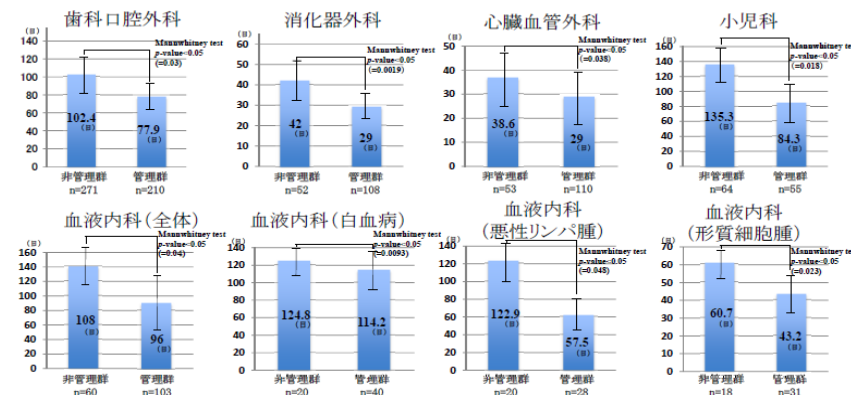


1. 要介護高齢者の**熱発・誤嚥性肺炎の発症抑制**（米山ら1999,2001）
2. 周術期入院患者の**在院期間の短縮**（H25/11/25 中医協資料より）



口腔ケア介入による熱発・肺炎発症の抑制（米山ら1999,2001）

口腔機能の管理による在院日数に対する削減効果

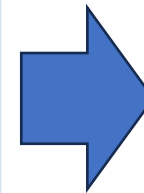


H25/11/25中医協 専門委員(千葉大学丹沢教授)提出資料

臨床的意義・臨床的位置づけ

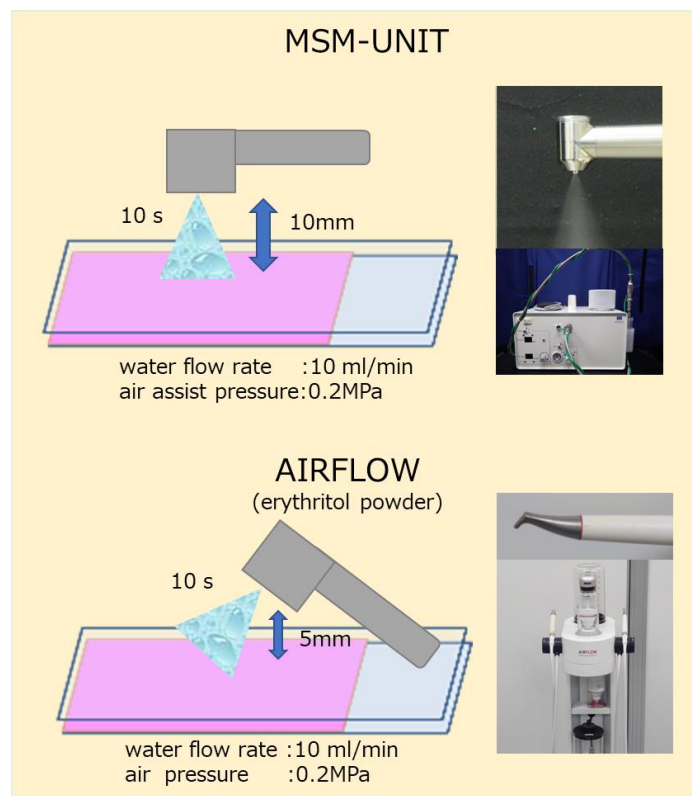
口腔粘膜を含む全顎的なプラーク除去が可能 → ①QOLの向上, 医療費の抑制

②医療者の負担軽減



競合製品に対する優位性

疑似粘膜における比較



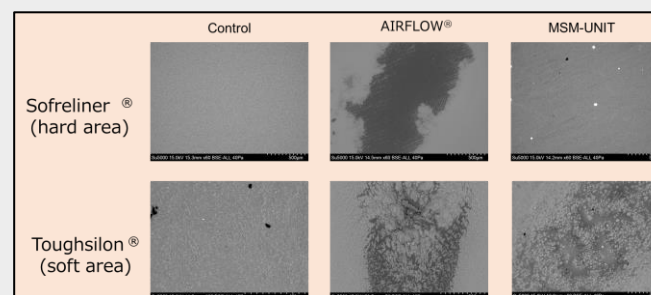
AIRFLOW：電動式歯面清掃用装置。歯とその周囲の歯肉のみ使用可能

有効性（二値化で除去面積比較）

treatment binarization	Sofreliner® (hard area)			
	AIRFLOW®		MSM-UNIT	
	Before	After	Before	After
Before				
After				

treatment binarization	Toughsilon® (soft area)			
	AIRFLOW®		MSM-UNIT	
	Before	After	Before	After
Before				
After				

安全性評価（SEM像）

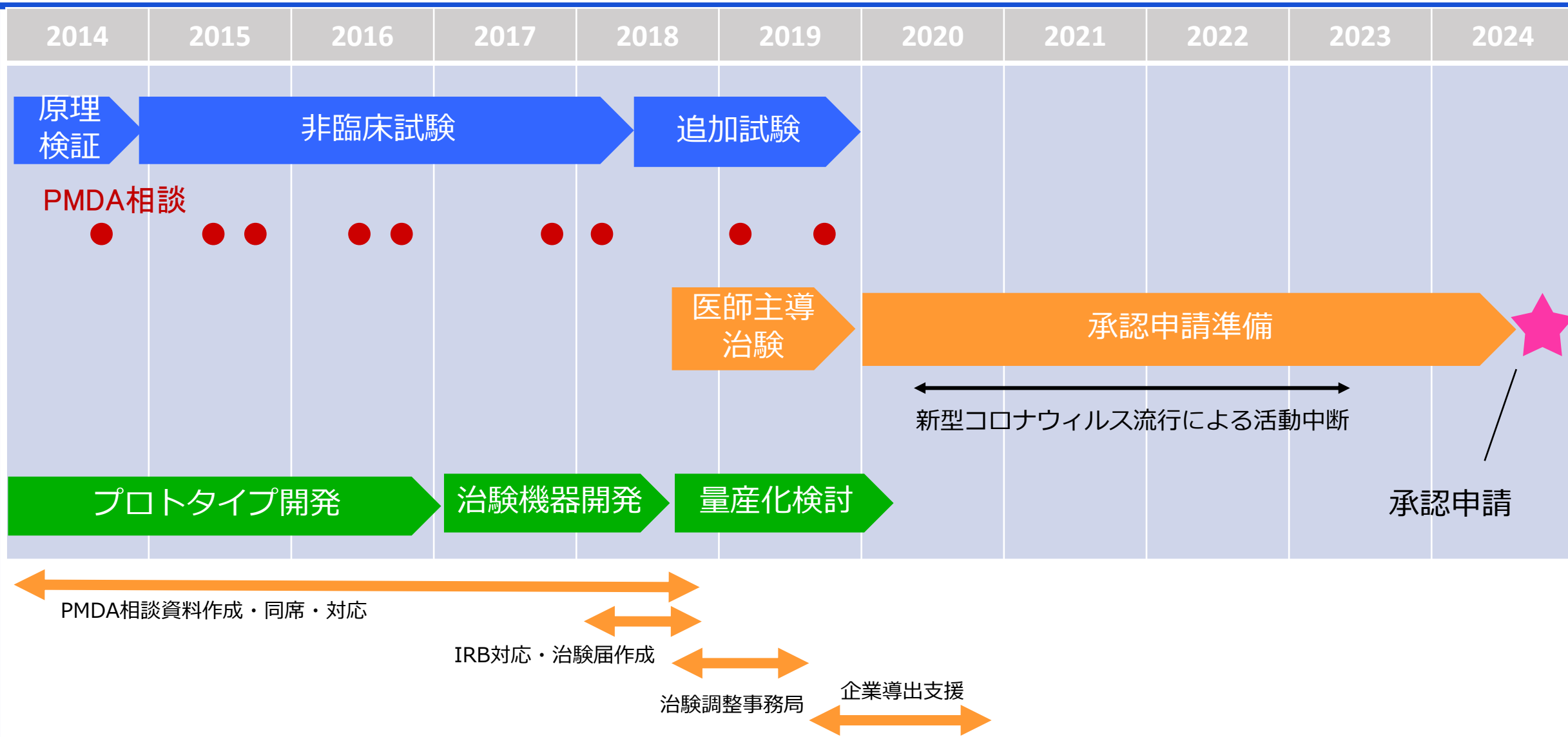


	Surface roughness(Ra) (μm)	
	Sofreliner	Toughsilon
Control	58.7 ± 0.7	65.5 ± 0.9
AIRFLOW	66.2 ± 7.3	90.2 ± 23.5*
MSM-UNIT	57.0 ± 8.1	66.2 ± 8.1

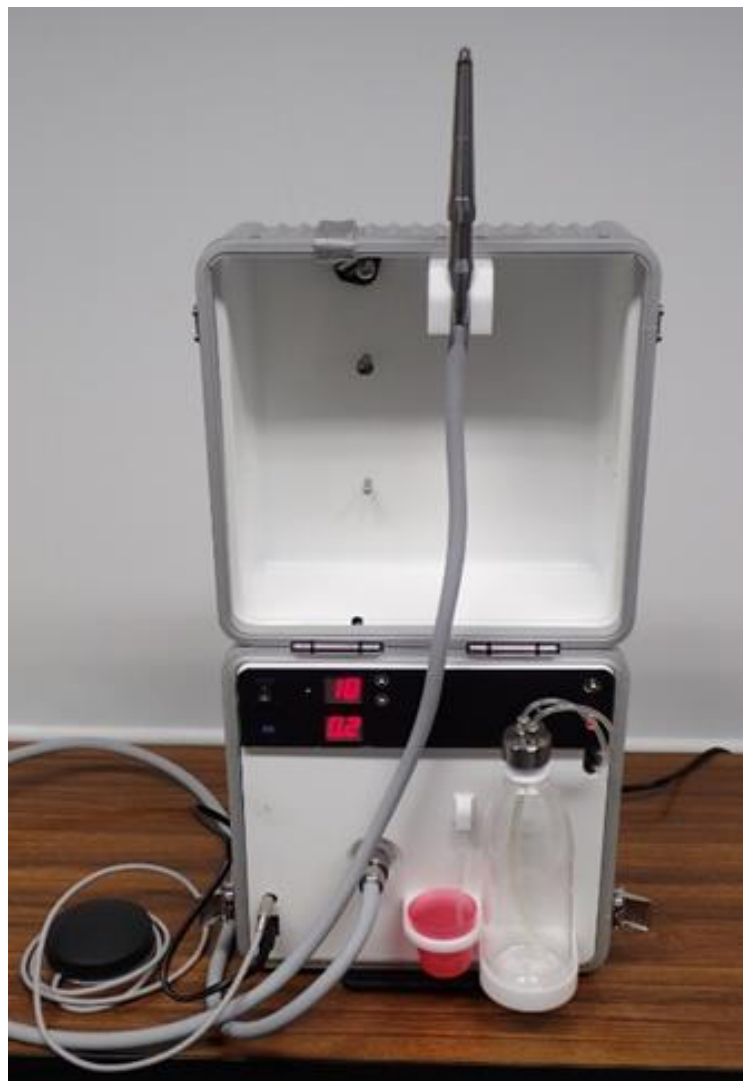
Hihara et al. BMC oral health.2021

疑似粘膜においてMSM-UNITの方が安全かつより有効的にプラークを除去

開発ロードマップと拠点の支援



現在の開発状況と成果



本体サイズ：W298×H293×T263mm
重量：約7.5kgまで小型化
→ポータブルサイズに
2020年～2023年中ごろまで
新型コロナウイルス流行による活動中断期間
(部品不足、エアロゾルの問題等)



近日中に薬事承認申請予定

＜お問い合わせ＞

東北大学病院臨床研究推進センター
開発推進部門

TEL : 022-717-7136

E-mail : review@crieto.hosp.tohoku.ac.jp

下肢動脈バイパス用人工血管 (バイオチューブ) 作製用鋳型の開発

発表者：宮本伸二（大分大学医学部心臓血管外科）

AMED事業名：橋渡し研究プログラム シーズC（令和4年度～）

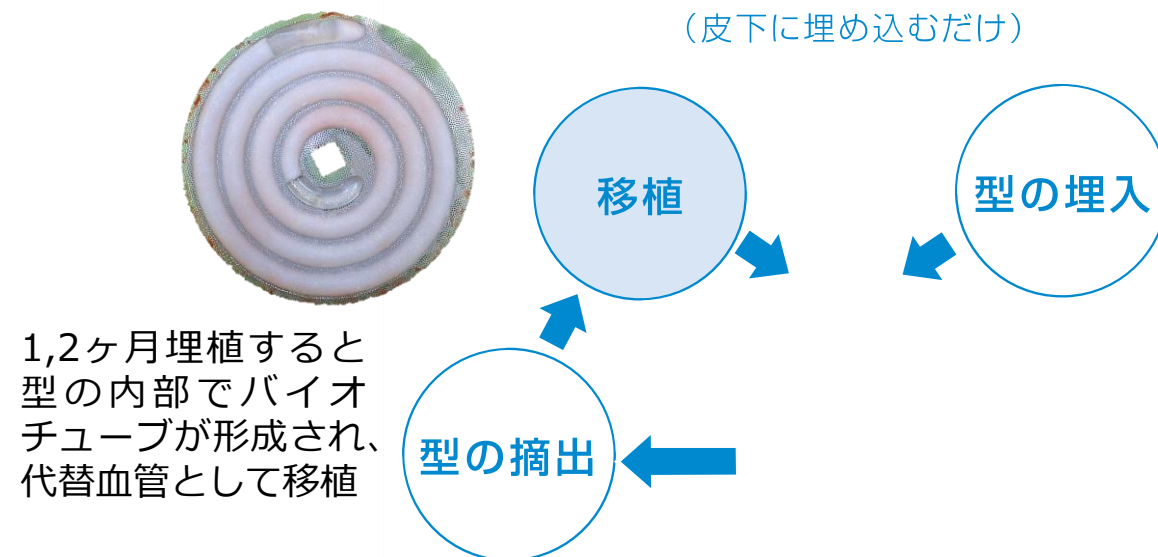
支援拠点：東北大学病院臨床研究推進センター

試験物・開発技術の概要

試験物は、小口径代替血管となる自己管状組織体
(バイオチューブ)を患者体内で作成するための器具
(先駆け審査指定品)



生体内組織形成術による再生医療
(皮下に埋め込むだけ)



人手不要



施設不要



経済的

本研究の目的

本研究で実施している医師主導治験においては、バイパス術に使用可能な至適な自家静脈が存在しない重症下肢虚血患者を対象とし、本品を用いて患者皮下で作製したバイオチューブを用いて膝下の下腿動脈あるいは足部動脈へのバイパス術を施行することで、その安全性と有効性を評価することを目的としている。

現在、探索的治験を実施中であり、主要評価項目としてバイオチューブの形成能を評価する。本品の埋植が安全に行えるか、どのような条件であればバイオチューブの形成を問題なく行えるのか等を明らかにし、本品の実用化に向けて、今後の開発に生かせる情報を幅広く収集する。

対象疾患：重症下肢虚血



重症下肢虚血疾患の患者数は約10万人であり、血管が詰まって足が壊死する。



現在の医療では治療手段が無い（血管内治療でも対応できない重症例）

膝下のバイパスに使える**細く長い人工血管**は医療現場に存在しない

→ 足が壊死し、切断となる症例は**年間約1万人**おり、代替となる革新的な医療機器が求められている。

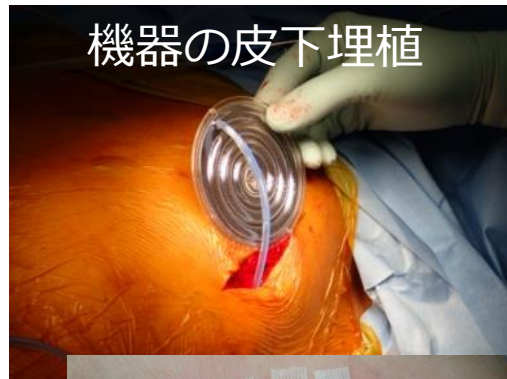
社会的意義と緊急性

足を切断した場合、社会活動が大幅に制限され、介護負担が強いられるだけでなく、

1年後の死亡率は25%、対足切断率は25%と、生命予後が非常に悪い

→ 厚生労働省の**先駆け審査指定**によって、迅速な患者救済が急務とされている。

医師主導治験 実施例



開発状況とロードマップ

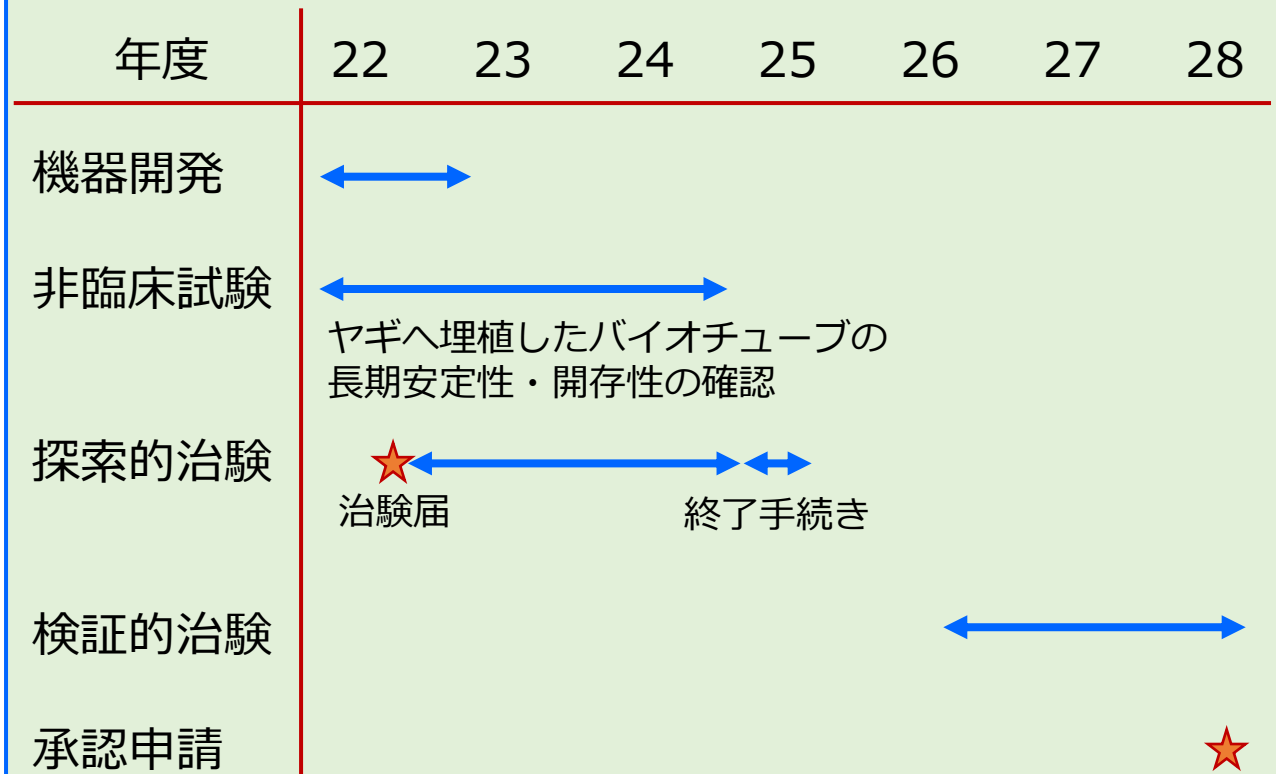
【現在までの開発状況】 2022年9月末に1例目の患者に埋植した治験機器を11月末に摘出し、形成されたバイオチューブを用いてバイパス術を行った。術後1ヶ月経過した時点で、効果安全性評価委員会にて安全性と効果が確認され、治験継続が判断された。本患者は治験観察期間が終了しており、現在は臨床研究にて長期開存性など経過観察中である。

その後症例の組み入れが難航しているものの、治験実施施設の追加、選択除外基準の解釈についてPMDA相談を実施し、広く候補患者を探索し治験実施中である。

【今後の予定】 2024年度での治験完遂を目指し、本治験で得られた知見を元に、次相治験を計画する。

【拠点の支援】 本研究の開発目標達成に向けて、進捗管理の支援を実施している。（月に2回程度の定例会議への参加、PMDA相談への同席、研究計画の変更に伴う各種対応など）

【開発ロードマップ】



＜お問い合わせ＞

東北大学病院臨床研究推進センター
開発推進部門

TEL : 022-717-7136

E-mail : review@crieto.hosp.tohoku.ac.jp

高い生体密着性と電気刺激能力を両立する 非磁性頭蓋内電極の開発

発 表 者 : 大沢 伸一郎 (東北大学病院 脳神経外科)

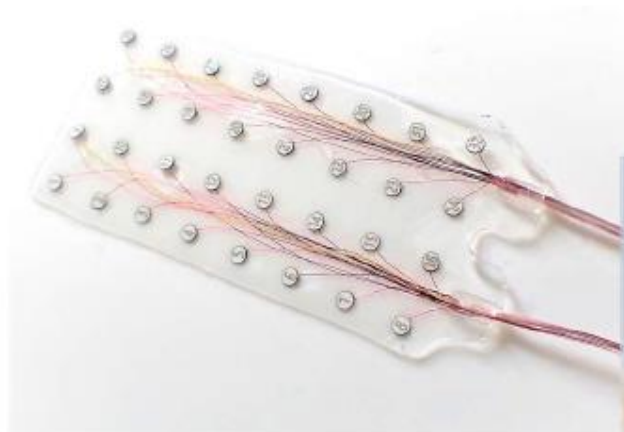
AMED事業名 :

- 先端計測分析技術・機器開発プログラム (平成30~31年度)
- 医工連携イノベーション推進事業 (令和2~4年度)

支 援 拠 点 : 東北大学病院臨床研究推進センター

開発品の概要

一次試作品

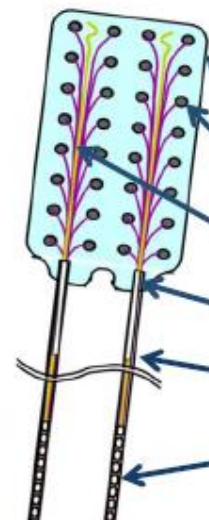


従来品との密着比較



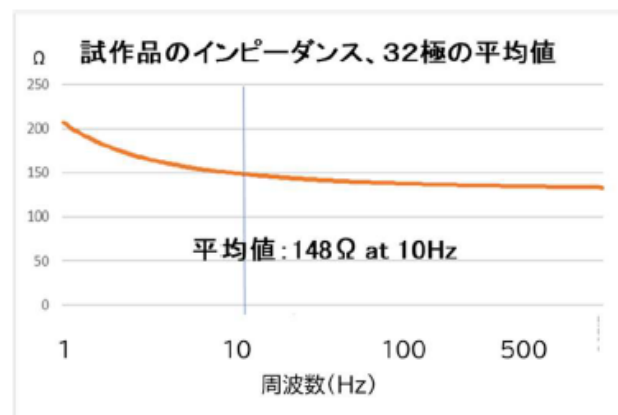
電極を構成する原材料

- 基材：PVA(ポリビニールアルコール)ハイドロゲル
- 電極素子：カーボンペーパー＋導電性ポリマー
- リード線：ポリウレタン被覆白金線
- 補強材（黄）：ケブラー糸、PTFE、
- ケーブル：シリコンゴム
- コネクタ端子：ステンレス



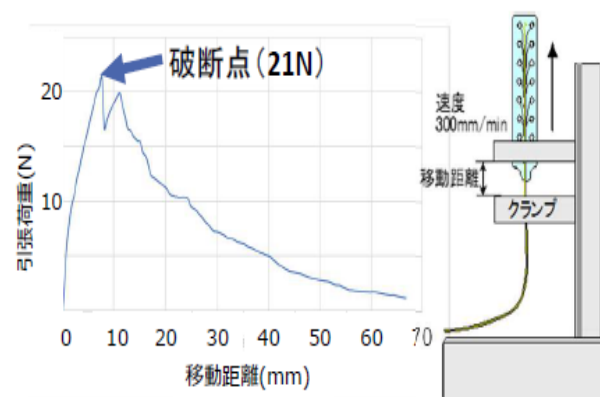
1. 電気的特性の評価

予備試験を元に算出した基準値：300Ω以下を満たした。【参考：従来品の基準値2kΩ以下】



2. 強度の評価

電極－ケーブル間の接続強度は、引用規格(硬膜外麻酔用カテーテル基準)の基準：5N以上を満たした。



3. 柔軟性

純曲げ試験機で測定しており、曲げ強度が従来品より約1/2の結果を得ている。(曲げ強度低い＝より柔軟である)

ハイドロゲル電極



従来品



背景：頭蓋内電極

- 背景

術中モニタリングやてんかん外科などで用いられる電極はシリコンゴムに白金、ステンレススチールなどの金属電極をマウントした製品が広く使われている。

同素材は柔軟性に乏しく、その硬度や三次元的な曲げ応力に制限があり、さらにMRI撮像時のリスクやアーチファクト原因となるなど、複数の解決すべき問題がある。

- 対象疾患

薬剤抵抗性てんかん

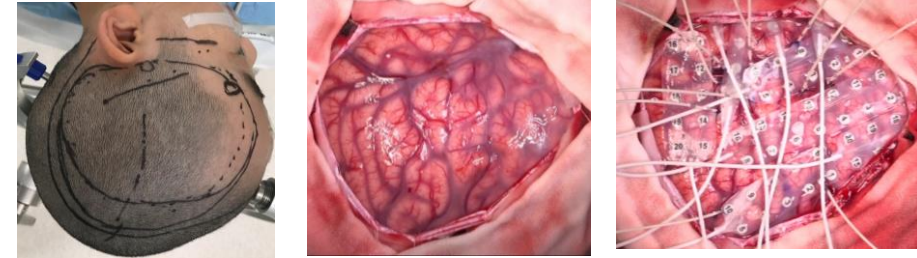
- 機能

- 精密脳波測定
- 脳表電気刺激

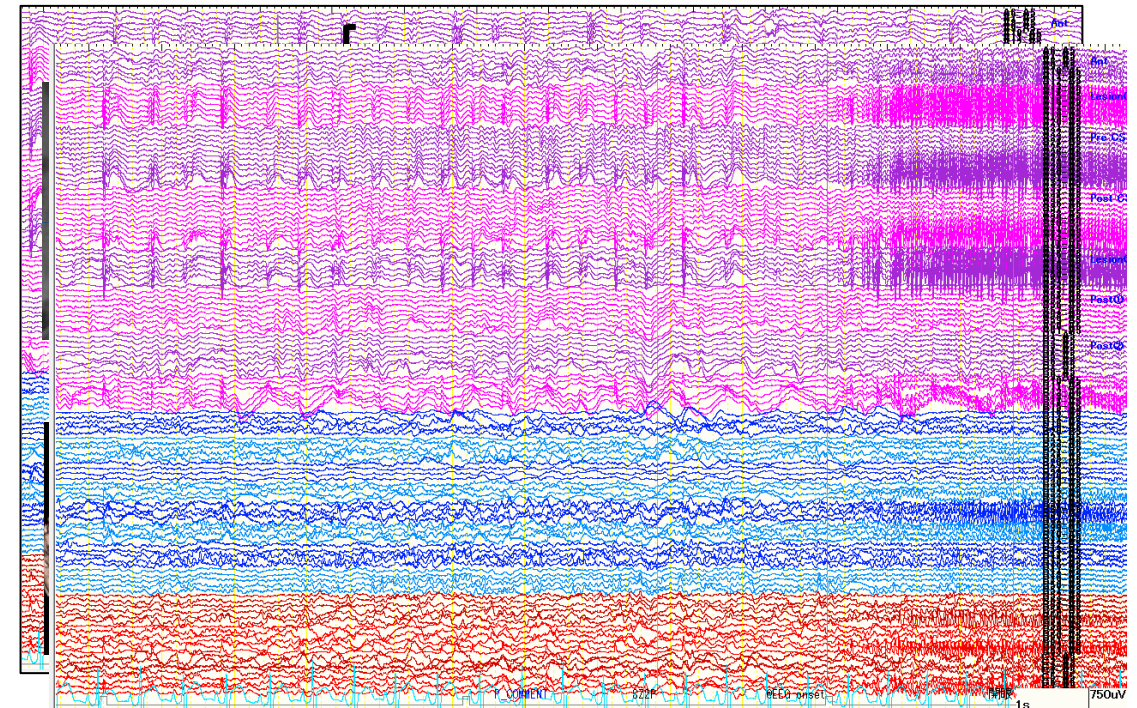
- 目的

- てんかん焦点検索
- 機能マッピング

開頭術による電極留置



頭蓋内脳波記録（てんかん焦点同定）



頭蓋内電極の問題点

- 臨床における不具合

※Web アンケートフォームで調査 (2021/10/21-11/8)
対象：てんかん外科学会会員 (回答 59件)

- 基材が固い (8)
- 脳から浮く/密着性の問題 (5)
- 脳への圧迫 (4)
- 血腫はしやすい (2)
- 電極が厚い (3)
- MRI未対応 (2)
- 症例に合わせたオーダーメイド必要
- 接続ケーブルの断線
- しなやかさに欠ける

脳への密着不良 → 電極感度低下

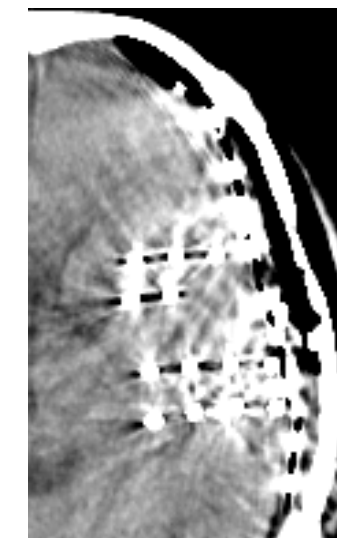
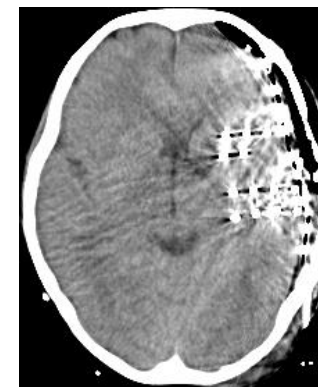
硬さ → 脳圧迫・変形



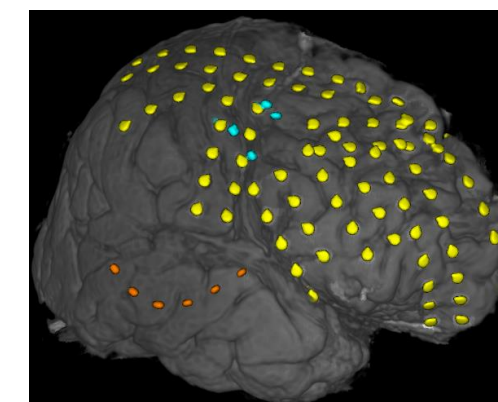
実臨床の対処

・・・その場の工夫・注意
「シリコンに切れ目」
「人工硬膜で硬膜形成」
「頭蓋骨内板を削除」

アーチファクト

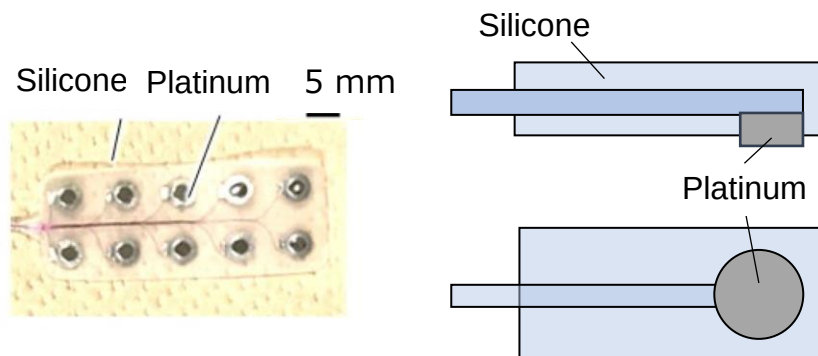


MRI-CT 融合画像

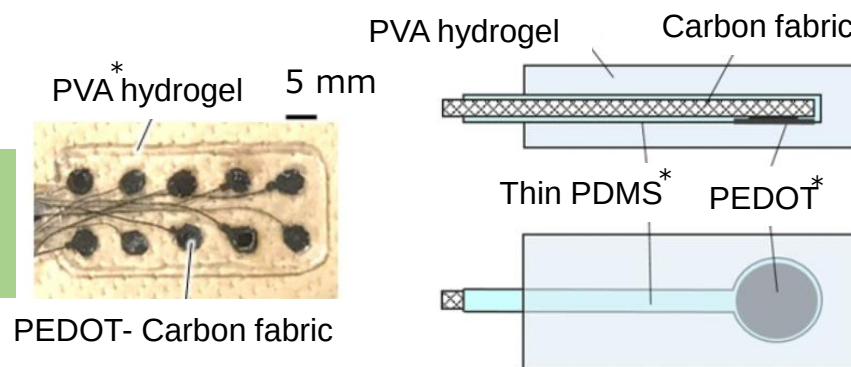


電極構成と柔らかさ

シリコン電極 (従来品)



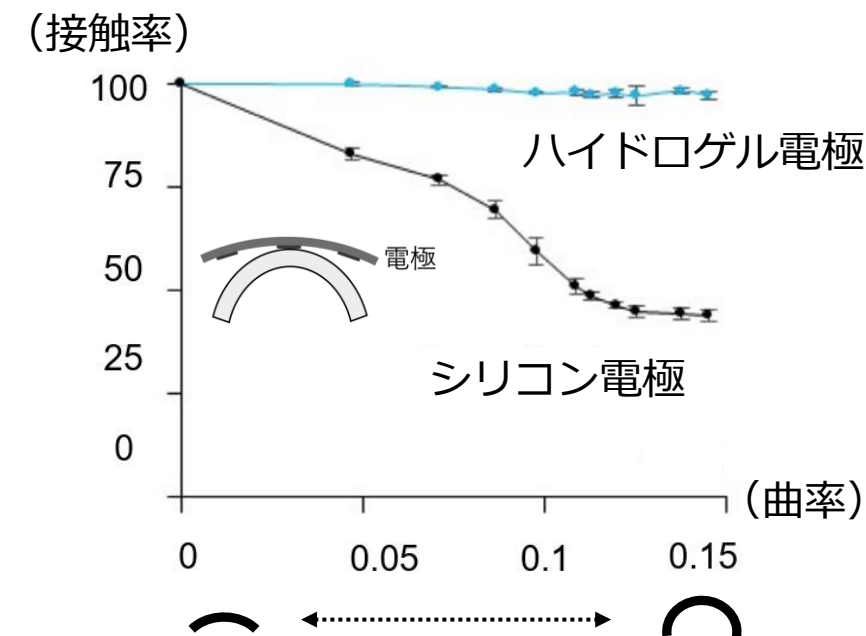
ハイドロゲル電極 (開発品)



- ハイドロゲル中に炭素電極を埋入
- 三次元的な可撓性

*PVA: polyvinyl alcohol
*PEDOT: poly(3,4ethylenedioxythiophene)
*PDMS: Poly(dimethylpolysiloxane)

曲げ応力試験



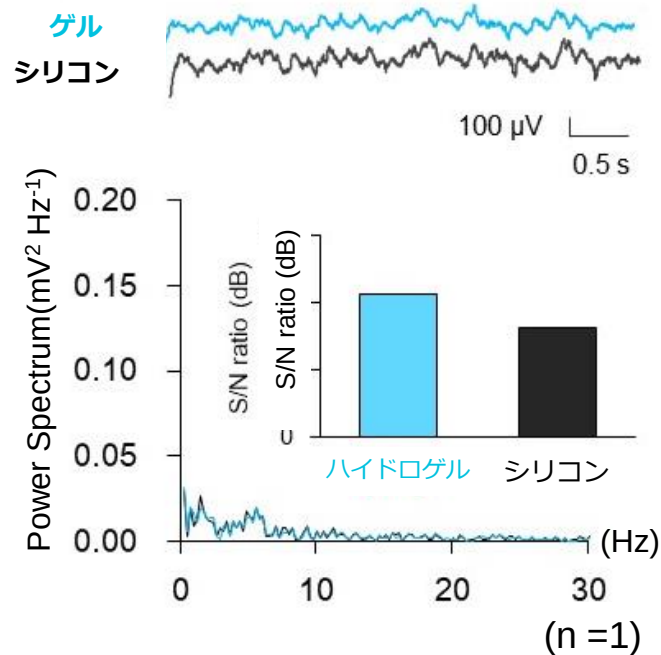
Nishizawa M, et al. *J Am Chem Soc* 132: 13174, 2010

Nishizawa M, et al. *Adv Healthc Mater* 3: 1919, 2014

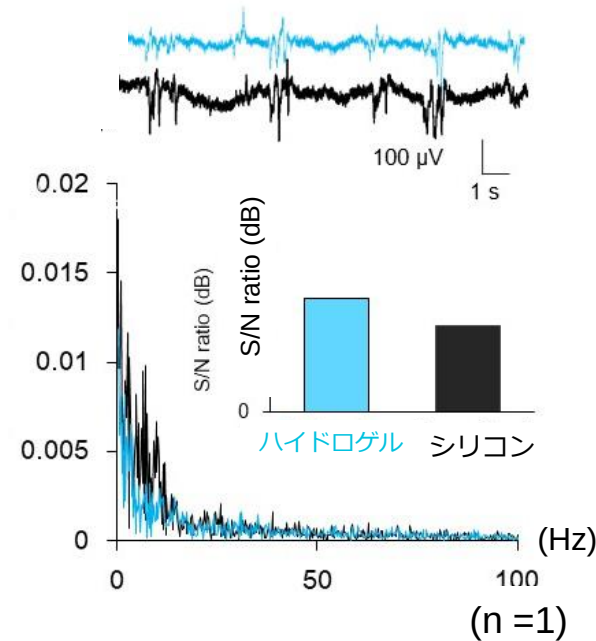
Oribe S, Osawa S, et al. *Sci Rep.* 2019

Oribe S. *Sci Rep.* 2019

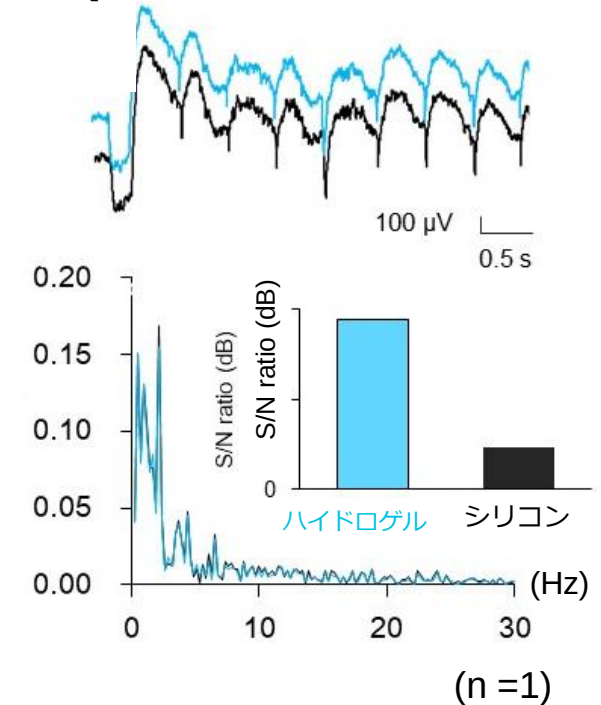
ラット



ブタ



(ラット 発作誘発:PTZ)

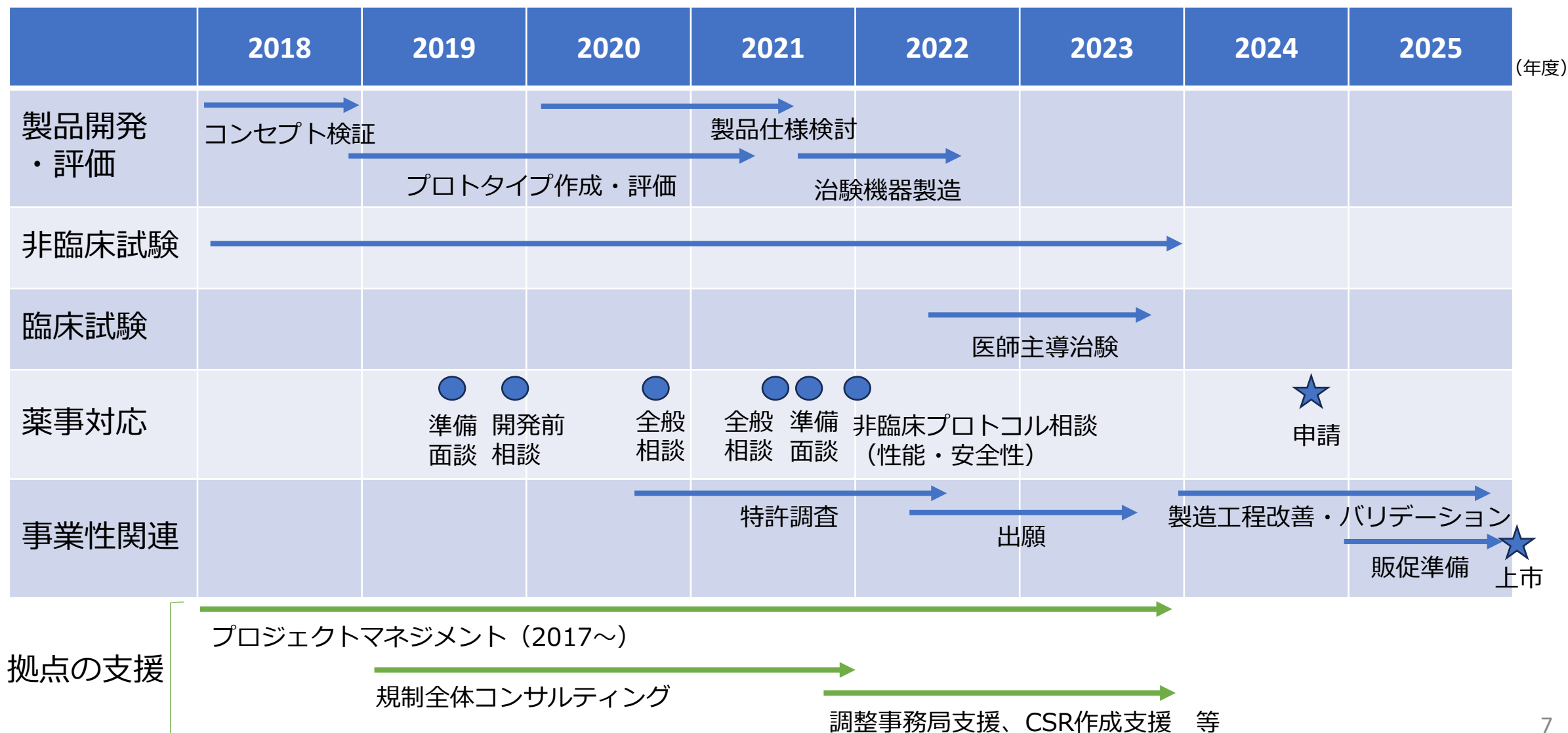


$\text{S/N[dB]} = 10 \log (\mu^2/\sigma^2)$, μ : mean, σ : standard deviation of the waves

ゲル : ハイドロゲル電極 (開発品)
シリコン : シリコン電極 (従来品)

- 脳波測定可能
- S/N ratio : 従来品と同等 or 優越性

開発ロードマップと拠点の支援



現在の開発状況と成果

● 東北大学病院にて医師主導治験を実施（治験実施期間：2022年8月～2023年10月）

◆ 目的：

ハイドロゲル電極について、頭蓋内電極としての有効性と安全性を評価

● 苦悩点：

有効性評価項目の決定：検査機器であり、しかも検査結果が波形であるため、臨床的有效性を定量化しづらい。

→ ①官能評価 ②盲検評価による、発作/非発作時脳波の鑑別

症例の組み入れ：単一施設であること、てんかん外科は長期の手術待機予定となることが多いことなどから、症例数が少ない。

対象となる頭蓋内電極留置症例は当院で4-10/年と不規則である。

◆ 結果：

有効性評価：①施術者使用感調査より、操作性は既存品と比較して良いと評価された。②治験機器で得られた脳波に関して、既存品と同様に脳波識別が可能であることが確認された。

安全性評価：治験機器との因果関係が否定できない軽微な有害事象が複数件、既知・重篤な有害事象（術後創部感染）が発現したもの、いずれも一時的な治療により軽快し、追加の外科治療もしくは永続的な合併症はなかった。

電極留置・抜去による安全性は既存品と同程度であることが示された。

不具合：MRI検査等に関連する不具合等も含め、不具合は確認されなかった。

→本治験機器は頭蓋内脳波検査で使用される硬膜下電極として有用であることが示された。

● 2024年12月頃に承認申請予定

＜お問い合わせ＞

東北大学病院臨床研究推進センター
開発推進部門

TEL : 022-717-7136

E-mail : review@crieto.hosp.tohoku.ac.jp