

■ 国立がん研究センター／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

タイトル	発表者	ページ数
国立がん研究センター橋渡し研究推進センターの紹介	土原 一哉	2
排便機能障害に対する再生医療の確立ー低侵襲な QOL 改善の実現に向けてー	西澤 祐吏	3
がん治療用抗原提示細胞プラットフォームの開発	植村 靖史	4
挿管操作を補助する医療機器の開発研究	橋本 学	19
腫瘍微小環境の代謝システムを制御する次世代代謝阻害剤の開発	大澤 毅	40
核酸医療を加速する次世代の Drug Delivery System	山本 浩文	54
国立がんセンター東病院における医療機器開発支援	富岡 穰	65
拠点紹介 国立がん研究センター東病院	佐藤 暁洋	91
リアルワールドエビデンス創出に資するデータベース構築を目指して	坂東 英明	92
スーパーコンピューター KASHIWARP における 大規模リファレンスデータベースの構築	中村 能章	108
AI 画像認識による内視鏡手術支援システムの開発	竹下 修由	118
National Cancer Center Venture Incubation Program(NCC VIP)	佐藤 暁洋	134
国立がん研究センター中央病院の臨床研究実施体制と 当院主導の医師主導治験による薬事承認実績	中村 健一	147
小児・AYA がんに対する遺伝子パネル検査結果に基づく 複数の分子標的治療に関する患者申出療養	小川 千登世	161
医師主導治験、企業治験における DCT 導入の現状と課題	伊藤 久裕	162
アジア地域と連携した 国際共同研究の実績と方向性 (ATLAS プロジェクト)	秦 友美	178
人工知能によるコンピュータ検出支援を用いた大腸内視鏡検査の 大腸がん検診における有効性評価：アジア多施設共同ランダム化比較試験	関口 正宇	194
再発 / 治療抵抗性二次性中枢神経リンパ腫に対するチラブルチニブ単剤療法の 有効性と安全性を評価する第Ⅱ相医師主導治験	棟方 理	208
臨床的に遠隔転移のない膵がん患者に対する 診断用放射性薬剤 ⁶⁴ Cu-NCAB001の推奨用量を決定する第Ⅰ相医師主導治験	肱岡 範	220

国立がん研究センター橋渡し研究推進センターの紹介

土原 一哉 国立がん研究センター 橋渡し研究推進センター

【お問い合わせ先】
国立がん研究センター 橋渡し研究推進センター
● Email: cpot_office@ml.res.ncc.go.jp
● URL: <https://cpot.ncc.go.jp/>

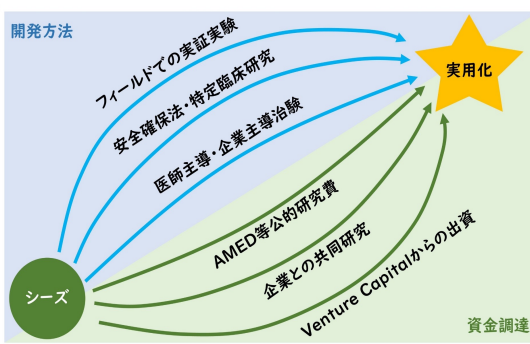


国立がん研究センター（NCC）の特色

【横断的支援体制】
・基礎研究（研究所）
・非臨床（FIOC・EPOC）
・臨床（両臨床研究中核病院）

【豊富な開発経験】
・アカデミア発FIH
・グローバル開発PI
・企業開発コンサルKOL

【各開発プラットフォーム】
・再生医療プラットフォーム
・ゲノム医療プラットフォーム
・医療機器開発拠点



【プロジェクト管理支援】
・プロジェクトマネージャー（CPOT）
・スタディマネージャー（両臨床研究中核病院）

【資金調達支援】
・産学連携室（企業）
・NCC-VIP（VC連携）
・企業アライアンス

【地域・コミュニティ連携】
・Greater Tokyo Biocommunity
・柏の葉ライフサイエンス協議会

各シーズに最適な開発戦略・研究資金獲得など、
個別化支援を提供

橋渡し研究推進センター（CPOT）について

- 2021年7月1日に発足
- 同年12月20日 国立がん研究センターが文部科学省橋渡し研究支援機関※としての認定（全国11機関）を受け、CPOTは「橋渡し研究支援を実施する拠点」となる。

※大学等の優れた基礎研究の成果を革新的な医薬品・医療機器等として実用化する橋渡し研究を支援するために、文部科学省が認定する機関

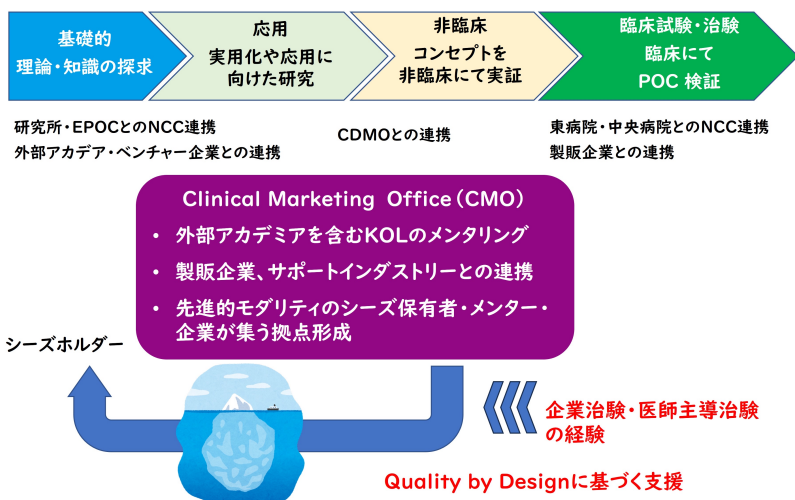


キャンパス（築地・柏）・部局横断的な運営体制
専門人材を活かした支援

（アカデミア、PMDA、企業での基礎～臨床～承認申請の豊富な経験）

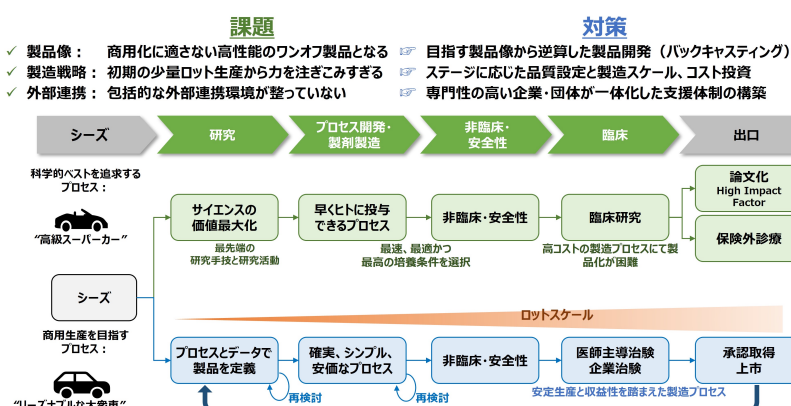
CPOTの橋渡し支援

【シームレスな橋渡しのためのシームレスな支援】



WHAT RESEARCHERS DON'T SEE?

【CPOTの開発方針：再生医療等製品の開発を例にして】



科学的コンセプトに基づき目指す商用製品プロファイルを立案し
研究開発・製造プロセスを計画する
（バックカスティング/クオリティ・バイ・デザイン）

シーズの発掘

【令和5年度 募集実績】

①8/4-9/11:
AMED橋渡し研究プログラム

preF, シーズF, B, C

②9/29-10/30:
AMED橋渡し研究プログラム

シーズA

【外部シーズ開発相談】

CPOT特設HP (<https://cpot.ncc.go.jp/>) にて、通年で受付

【CPOTが求めるシーズ】

- 独自性・新規性の高いシーズ（新しい技術・新しいモダリティ）
- 他がん種・非がん疾患へ横展開可能なプラットフォーム型シーズ（再生細胞治療・放射線内用療法・抗体薬物複合体など）

シーズの育成

【Project Manager (PM) による伴走：対話による当事者としての支援】

悩める孤独な研究者の
客観的で前向きな伴走者であれ



当事者 >>> 批評家

<当事者としての CPOT PM>

全体を俯瞰しつつも批評家にならず、当事者として
担当課題を支援する。

<コミュニケーション HUB として CPOT PM>

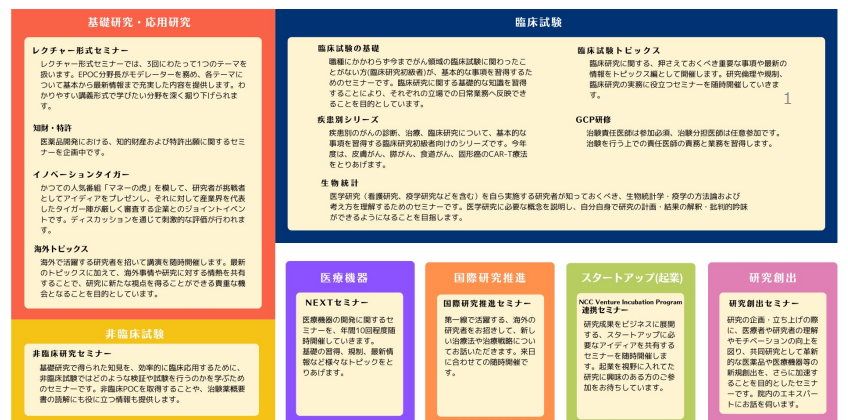
基礎研究者はもとより、国内外企業や行政
（PMDA など）出身者も多く、個人・組織の
ネットワークを活用して外部環境に繋がり・広げる。

<PM の役割>

- 対話を通じた進捗管理・リスクマネジメント
課題に関する情報収集および分析
- 課題横断的な拠点内外、国内外の研究機関や企業とのネットワーク構築
- 戦略的コミュニケーション（相手に応じた「刺さる」ストーリーテリング）

人材の育成

セミナーマップ 2023年度 セミナー概要



セミナー情報は、CPOT特設HP (<https://cpot.ncc.go.jp/>) にて公開

シーズ開発シンポジウム

国立がん研究センター
National Cancer Center Japan

バックキャスト型 シーズ開発の挑戦

令和6(2024)年
3.7(木) 会場 野村コンファレンスプラザ日本橋
14:00-17:00 ハイブリッド開催 事前登録制

開会の言葉
第1部 拠点活動報告
第2部 シーズ成果報告
第3部 パネルディスカッション
出口指向の橋渡し研究支援機関
ネットワーク

第1回
シーズ開発
シンポジウム

橋渡し研究支援機関
国立がん研究センター

排便機能障害に対する再生医療の確立 ―低侵襲なQOL改善の実現に向けて―

国立がん研究センター 東病院 大腸外科・クオリティマネジメント室

室長：西澤 祐吏

国立がん研究センター 橋渡し研究推進センター（CPOT）

プロジェクトマネージャー：太田 大地



令和5年度 橋渡し研究プログラム シーズA：22-A-46

背景および目的

- 直腸癌の罹患数は国内で6位と多い。
- 肛門温存直腸癌手術の術後排便機能障害の割合は**80-90%**である。
- 年々増え続けているこれらの患者に対する治療法は、有効な結果が得られない場合は永久人工肛門の造設である。
- 肛門機能に対する再生療法の確立は、人工肛門の回避に繋がるため、
 - 人工肛門造設による物理的・心的負担を取り除くことができる。
 - 排便機能障害の改善はQOLの大幅な改善に繋がる。

➡ 再生医療を臨床で普及させることが目標である

新規性・優位性

- 最終的な解決策としては人工肛門を造設する以外に有用な治療法が存在しないことから、ニーズに対する本研究の優位性は高い。
- 加齢に伴う便失禁（本邦では65歳以上の男性8.7%、女性6.6%と多い）も本治療の対象となり得る。
- 脂肪組織由来幹細胞（ASCs）は、
 - 採取が容易で低侵襲である。
 - 増殖能が高いため移植するのに十分な量の細胞を確保できる。
 - 凍結保存に対する耐久性も強いいため、複数回移植することが可能である。

現在までの研究概要

【想定する薬効メカニズム】

自家脂肪組織由来幹細胞（ASCs）を肛門周囲へ移植することで、一部が平滑筋に分化すると共に、ASCsが分泌するサイトカインの作用により括約筋内の筋芽細胞の活性化を促すことで、便禁制効果を高める。

【2020年 国立がん研究センターがん研究開発費：シーズ番号2020-S-4にて実施】

- 便失禁モデルとして、LOXL1-KO ラット（※）にASCsを移植（単回）し、組織再生検証を実施した(図2)。肛門閉鎖圧を測定した（図3）。
- 肛門周囲へのASCsの移植は便禁制効果を高めることが明らかになった（図4）。

【2022年 国立がん研究センター萌芽的研究課題（preAに相当）：シーズ番号2022-S-4にて実施】

- 機械的肛門括約筋損傷モデルラット（急性期モデル）に、足場として自己脂肪組織を同時に移植することでASCs単独よりも高い生着効率を得られることを明らかにした。
- ASCs+脂肪組織を2回移植することで、単回移植群よりも肛門閉鎖圧が2週後の早期から改善された（図5）。

preAからシーズAへステージアップ

【令和5年度 橋渡し研究プログラムシーズA：シーズ番号23-A-46にて実施】

- 初回投与時の脂肪組織量を倍にすることで、ASCsの複数回移植の効果が高まる傾向が認められている。
- 足場となる脂肪組織の移植量が多い群が、便禁制効果が高まる可能性が示唆されている。

令和6年度 橋渡し研究プログラム preFに応募

CPOT Project Managerによる伴走支援

＜対話によるタイムリーな支援ニーズの把握および対応＞

研究者とPMの対話

悩める孤独な研究者の客観的で前向きな伴走者であれ

2023												2024		
3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	4月	5月
PM指名														

＜キックオフ会議と進捗会議の実施＞
3月にキックオフ会議を実施し、研究の進め方を共有した。また、7月に進捗会議を実施し、研究の方向性を整理した。

＜R6年度橋渡し研究プログラムpreFへの応募＞
拠点内選考、及びAMEDへの応募に向けて提案書の作成を支援した。

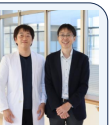
＜マッチングイベントへの参加＞
BioJapan（10月）、関西バイオビジネスマッチング（12～2月）への参加を支援し、製販企業と面談を実施した。

＜次年度の伴走予定＞

非臨床薬効POCを取得するとともに、非臨床安全性試験および品質管理試験に向けたデータを取得するために、計画の策定等を支援する。また、導出先となり得る製販企業との連携構築を目指す。

＜支援バディの感想＞

研究者：基礎研究フェーズにおいて、研究者は孤独です。中小企業の社長のように、ひとりでも何でもやらないといけません。そんな私の前にCPOT PMの太田さんは突然現れて、少し前を伴走してくれています。研究背景も理解してくださり、感謝です。



CPOT PM：本シーズは、臨床的ニーズが非常に高く、実用化した際には、多くの患者さんを救えると思っています。したがって、実用化できるように、精一杯サポートしたいと考えています！

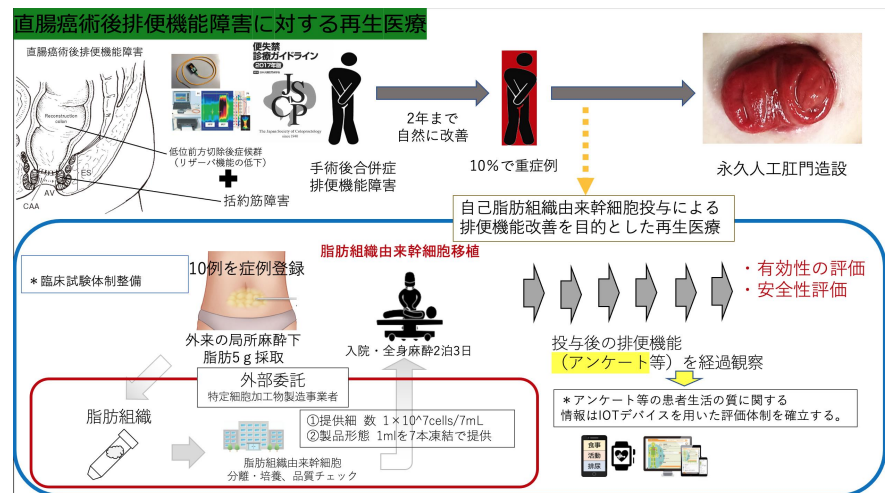


図1. 研究概要

実用化までのロードマップ

FY	FY2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
基礎研究	←→											
薬効評価（KOラット試験）	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→
特許申請				←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→
ラット便失禁モデルでの薬効評価					←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→
ラット便失禁モデルにおける投与量・投与回数決定						←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→
大動物（イヌ）による薬効評価							←→	←→	←→	←→	←→	←→
試験薬の製造体制整備								←→	←→	←→	←→	←→
PMDA RS戦略相談								←→	←→	←→	←→	←→
非臨床安全性試験（GLP）								←→	←→	←→	←→	←→
品質試験（GLP）								←→	←→	←→	←→	←→
試験薬の製造								←→	←→	←→	←→	←→
製販企業との連携/協議								←→	←→	←→	←→	←→
試験薬提出								←→	←→	←→	←→	←→
探索的試験								←→	←→	←→	←→	←→
検証的試験								←→	←→	←→	←→	←→
薬事承認/認証申請								←→	←→	←→	←→	←→
保険適用								←→	←→	←→	←→	←→

2023年度は橋渡し研究プログラム シーズA課題として実施。

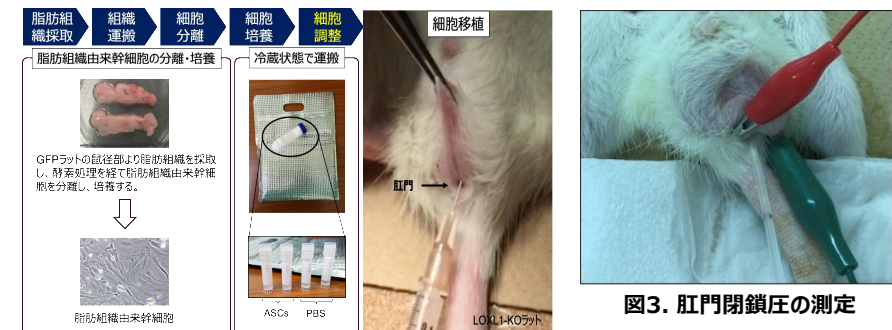


図2. ASCsの移植

※ LOXL1 (Lysyl oxidase like-1) knockout -KO ラット：
生体内組織の弾性線維の主成分であるエラスチンの重合が阻害されており、骨盤臓器脱の評価が容易

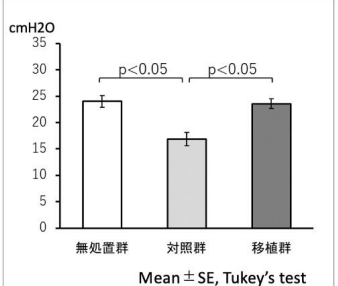


図3. 肛門閉鎖圧の測定

図4. ASCsの移植による 肛門閉鎖圧の変化

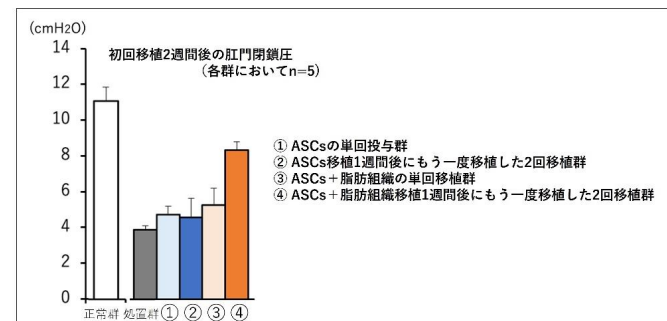


図5. ASCsと脂肪組織の移植後による肛門閉鎖圧の変化

◆ 出願特許：特願 20221006
発明の名称：組織再生用組成物の製造方法および製造装置
出願日：2023年2月17日
出願人：国立研究開発法人国立がん研究センター

革新的医療技術創出拠点 令和5年度 成果報告会
橋渡し拠点：国立がん研究センター

CPOT# 21-preF-02 がん治療用抗原提示細胞 プラットフォームの開発

- 研究開発代表者：植村 靖史 /
国立がん研究センター 先端医療開発センター 免疫療法開発分野
- 研究開発分担者：金子 新 /
京都大学 iPS細胞研究所 増殖分化機構研究部門
- CPOT PM：太田大地 /
国立がん研究センター 橋渡し研究推進センター

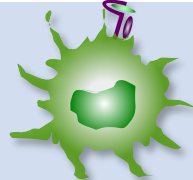
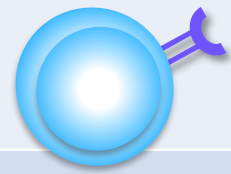
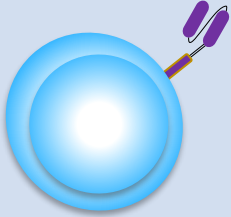


2024年2月15日～3月13日
ポスター Web 掲載



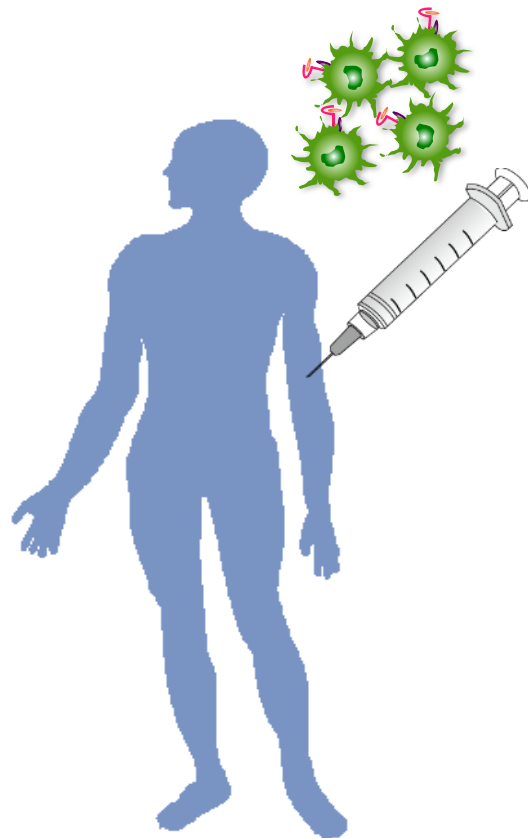
国立がん研究センター
橋渡し研究推進センター
National Cancer Center
Center for Promotion of Translational Research

iPS細胞から他家投与を基本とする樹状細胞様の がん治療用抗原提示細胞を開発

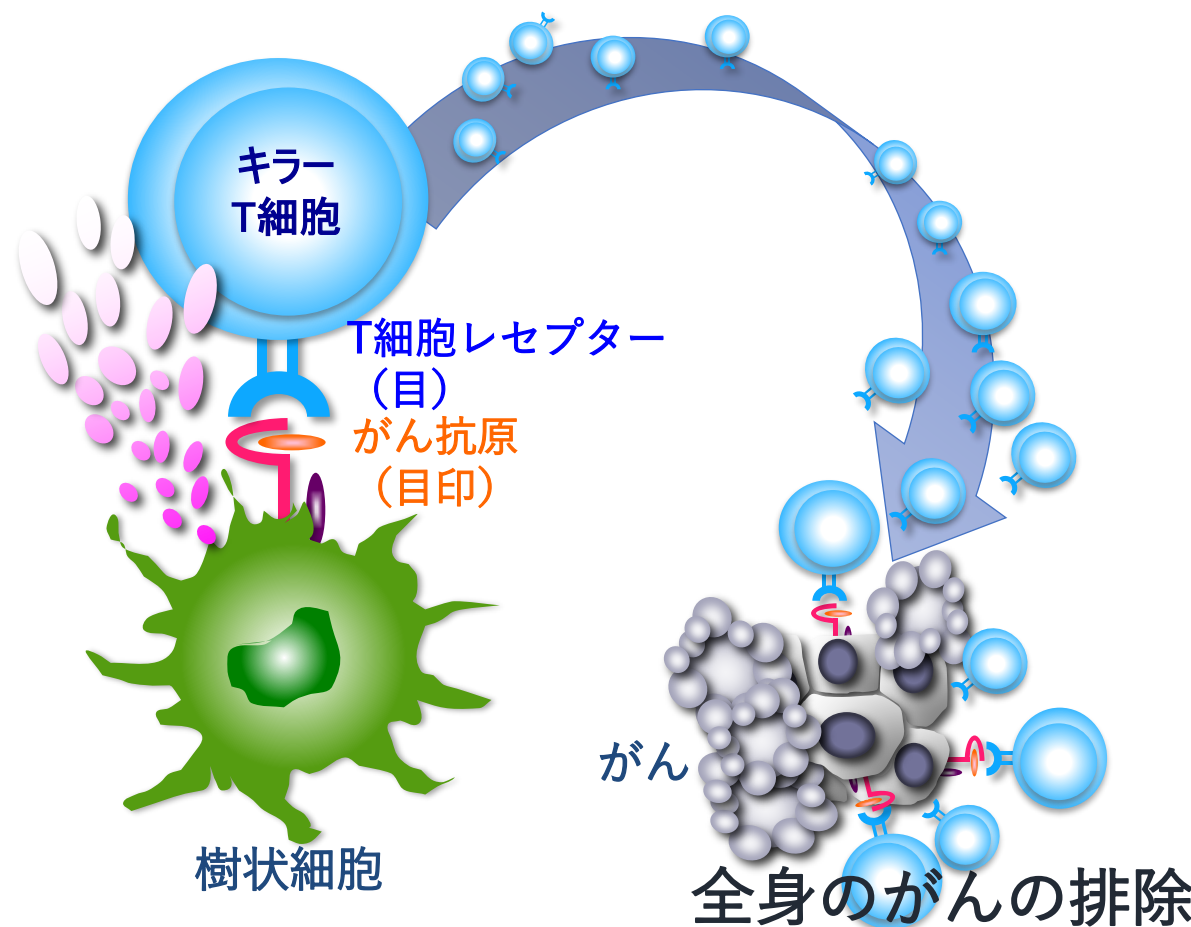
がん免疫療法	治療薬の例
抗体療法	抗HER2受容体抗体など エンハーツ  
免疫チェックポイント阻害剤	抗PD-1抗体など  
開発のターゲット 樹状細胞（DC）療法	自家樹状細胞 プロベンジ（デンドレオン）  
TCR-T細胞療法	自家T細胞 未承認 
CAR-T細胞療法	自家T細胞 キムリア（ノバルティスファーマ） イエスカルタ（カイト/ギリアド） ブレヤンジ（セルジーン/BMS） アベクマ（BMS）  

樹状細胞（DC）にがん抗原を負荷して投与する細胞療法 ～優れた効果が期待されるがん免疫療法の1つ～

DCにがん抗原を負荷して投与



体内のがん反応性キラーT細胞を活性化・増殖させる



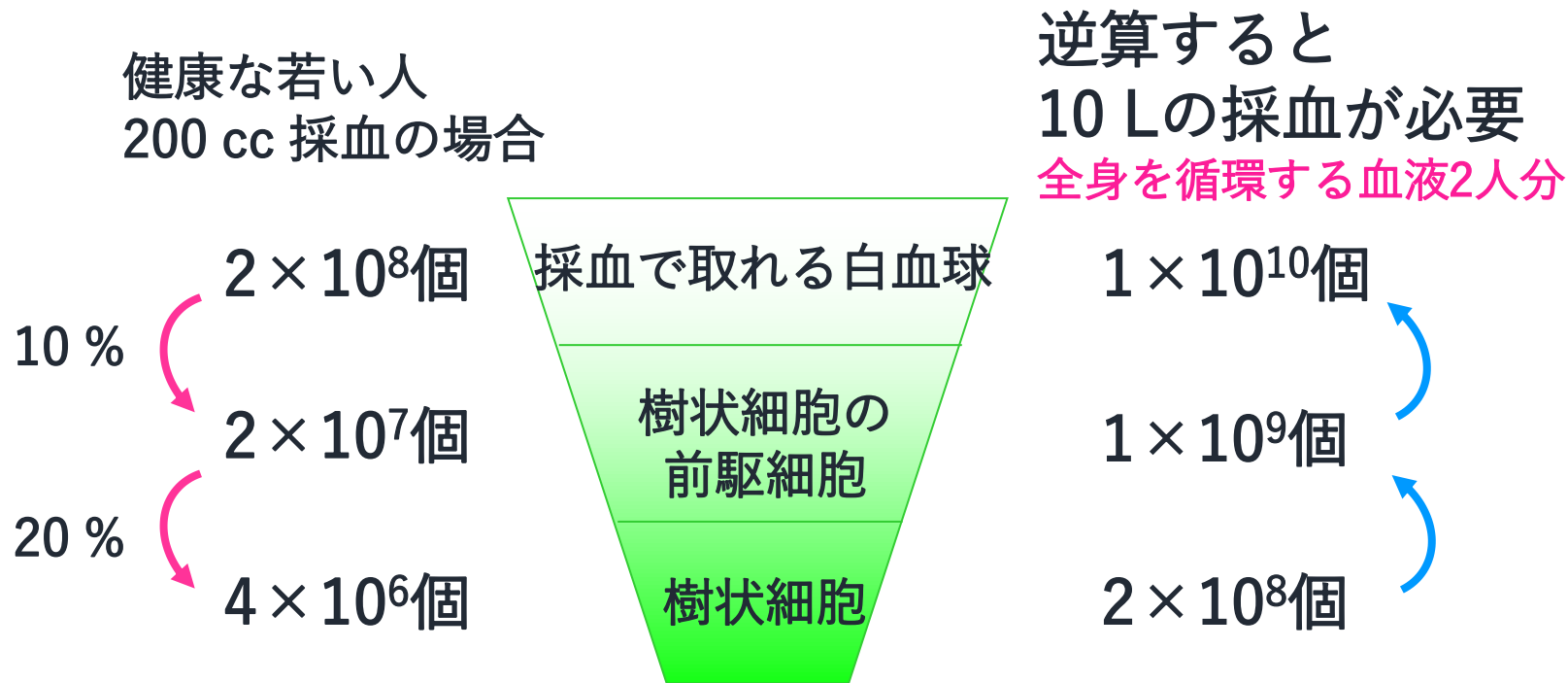
DC療法：免疫チェックポイント阻害剤との併用効果が期待され、 欧米で盛んに臨床試験が実施されている

Condition	NCT number	Intervention	Phase	Status
Melanoma	NCT03092453	Anti-PD-1 (Pembrolizumab) + autologous DC vaccine	I	Recruiting
Solid neoplasm	NCT02775292	Anti-PD-1 (Nivolumab) + NY-ESO-1 reactive TCR retroviral vector transduced autologous peripheral blood lymphocytes + NY-ESO-1 peptide-pulsed autologous DC vaccine	I	Recruiting
Colorectal carcinoma	NCT03152565	Anti-PDL1 (Avelumab) + autologous DC vaccine	I	Not yet recruiting
Advanced gastric cancer	NCT03393416	Anti-PD-1 + multiple-antigen-specific cell therapy	I	Not yet recruiting
Non-Hodgkin lymphoma	NCT03035331	Anti-PD-1 (Pembrolizumab) + autologous DC vaccine + pneumococcal 13-valent conjugate vaccine	I/II	Recruiting
Melanoma	NCT03325101	Anti-PD-1 (Pembrolizumab) + autologous DC vaccine	I/II	Recruiting
Follicular lymphoma	NCT02677155	Anti-PD-1 (Pembrolizumab) + anti-CD20 (Rituximab) + autologous DCs	II	Recruiting
Glioblastoma	NCT03014804	Anti-PD-1 (Nivolumab) + autologous DCs pulsed with tumour lysate	II	Not yet recruiting
Prostate cancer	NCT02423928	Anti-CTLA4 (Ipilimumab) + DC-based cryoimmunotherapy	I	Recruiting
Solid tumour	NCT02070406	Anti-CTLA4 (Ipilimumab) + DC vaccine + gene-modified T cells	I	Recruiting
Metastatic melanoma	NCT02678741	Standard-of-care checkpoint inhibitor + autologous DCs loaded with tumour lysate + yeast cell wall particle	I/II	Recruiting
Advanced non-small-cell lung cancer	NCT03360630	Anti-PD-1 + autologous DC-CIK	I/II	Recruiting
Advanced solid tumour	NCT03190811	Anti-PD-1 + autologous DCCIK	I/II	Recruiting
Small cell lung cancer	NCT03406715	Anti-PD-1 (Nivolumab) + Anti-CTLA4 (Ipilimumab) + autologous DC-based p53 vaccine	II	Not yet recruiting
Acute myelogenous leukemia	NCT03059485	Anti-PD-L1 (Durvalumab) + autologous DC/AML fusion vaccine	II	Recruiting



～採血で得られる樹状細胞数には限界がある～ 実際の臨床投与数は必要数の1/100程度

抗腫瘍効果を発揮するには、25gのマウスで 1×10^5 個の樹状細胞が必要
50kgのヒトでは体重換算で2000倍なので、単純計算で 2×10^8 個の樹状細胞が必要

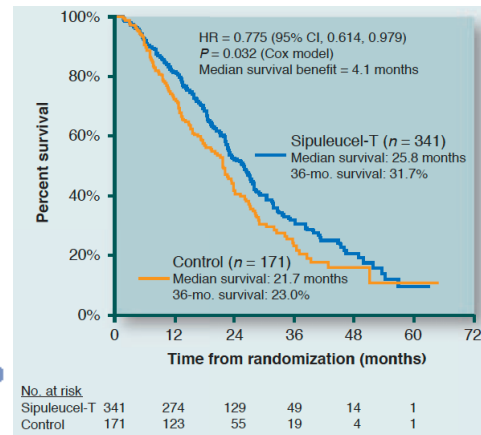
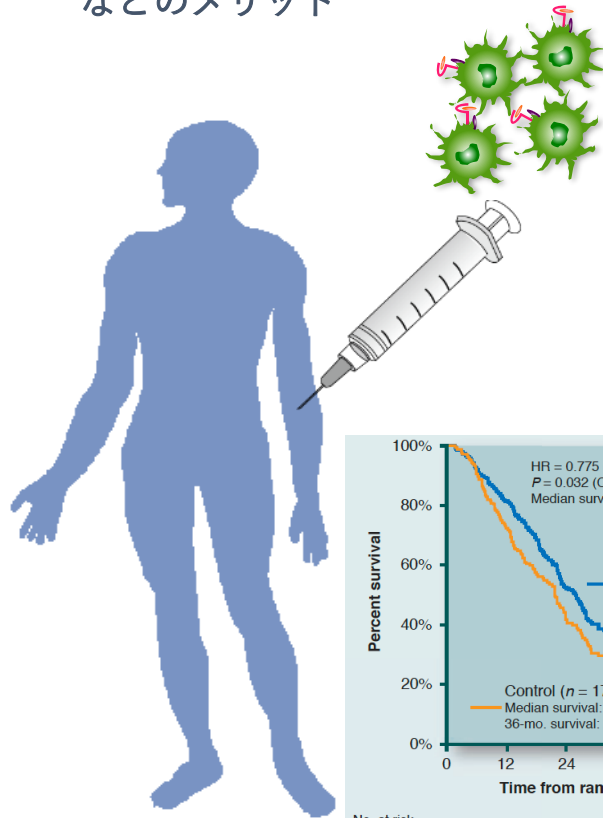


実際にヒトに投与されている自家樹状細胞の数は 10^6 オーダーと極めて少ない

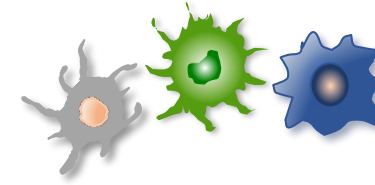
十分な臨床効果に繋がっていないのが現状

2010年FDA承認された前立腺癌治療薬 プロベンジ 採血によって得られたDCを基本とする免疫細胞製剤

1. 生存期間の延長 (4.1ヶ月)
2. 副作用が少ない (悪寒・発熱・倦怠感のみ)などのメリット



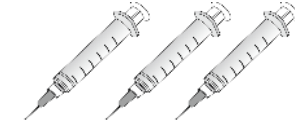
- 患者個別対応による不安定な品質
- 純度不良



安定した効果が得られない

患者採血の負担が大きい

高額である
(3回投与で約1000万円)



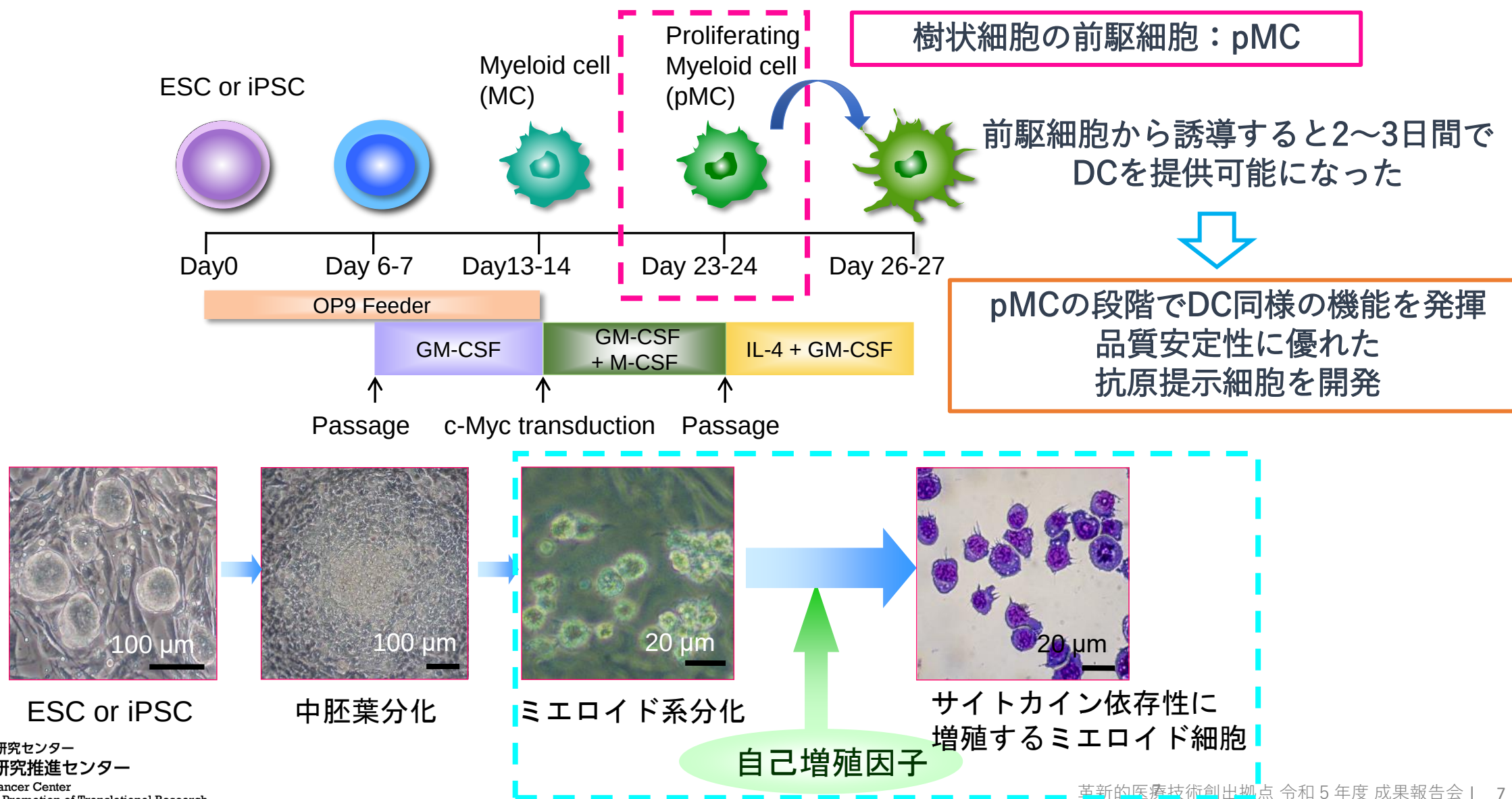
・・・などの問題を抱えている

	プロベンジ	プラセボ
症例数 (人)	341	171
生存期間中央値 (月)	25.8	21.7

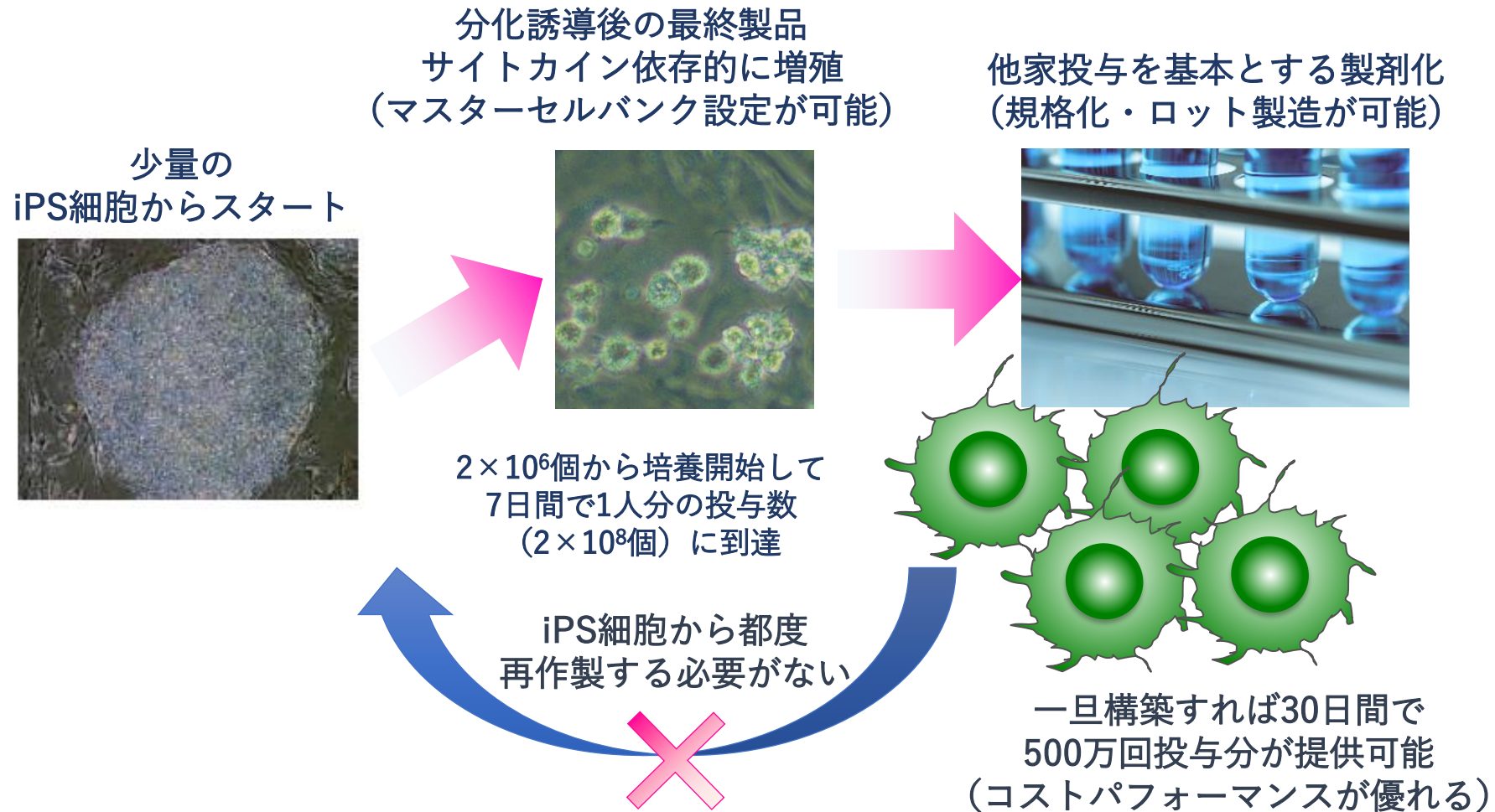
N. Engl. J. Med. 363: 411-22, 2010.

新たなDC療法の開発が期待されている

iPS細胞からDCを誘導する過程で遺伝子改変 ～DCになる1つ前段階の細胞で無限に増殖させる技術を開発～

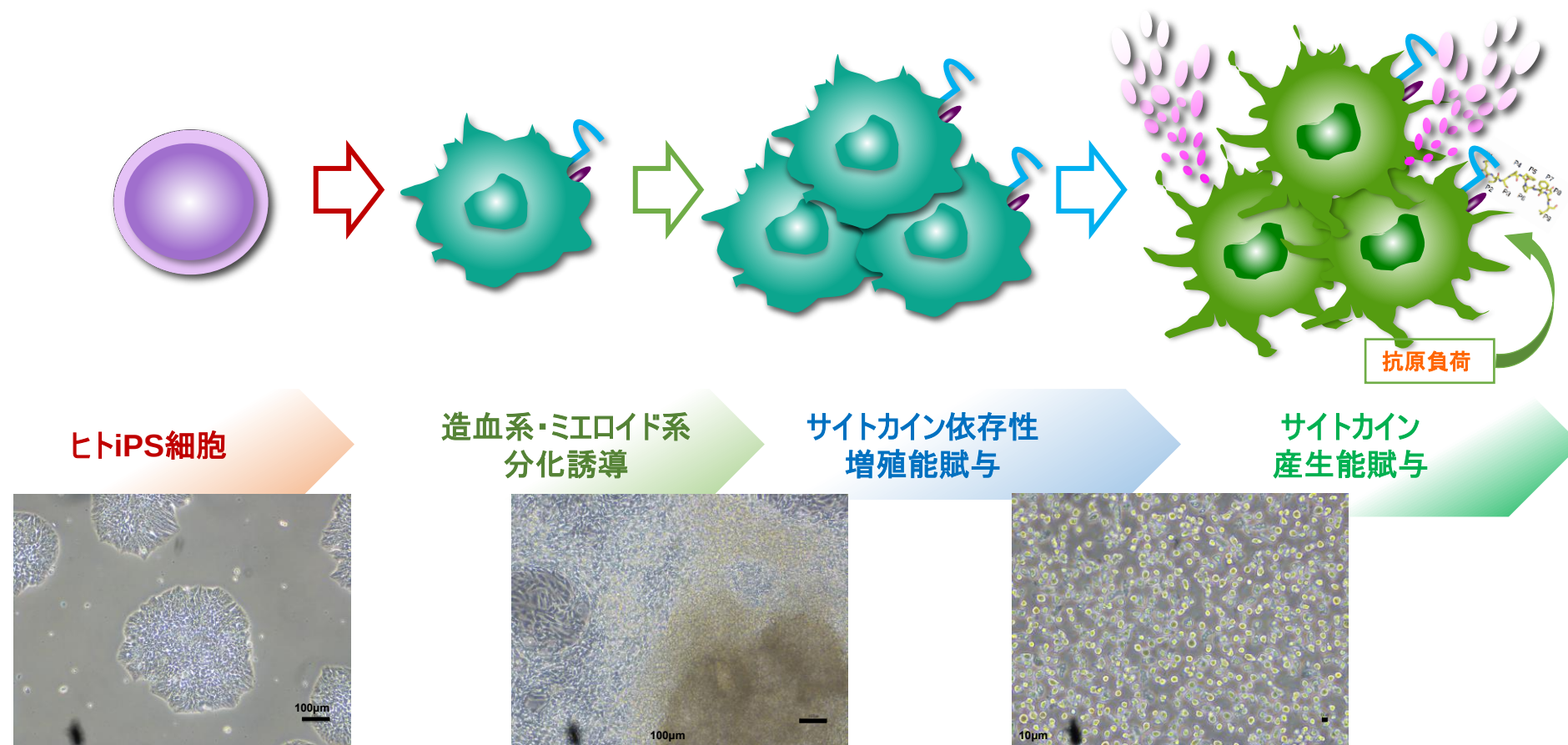


iPS細胞に由来する抗原提示細胞（再生医療等製品） ～サイトカイン依存的に増殖する為に大量生産が可能～



他の類似製品と比較して品質・製造・コストの各方面で国際競争優位性

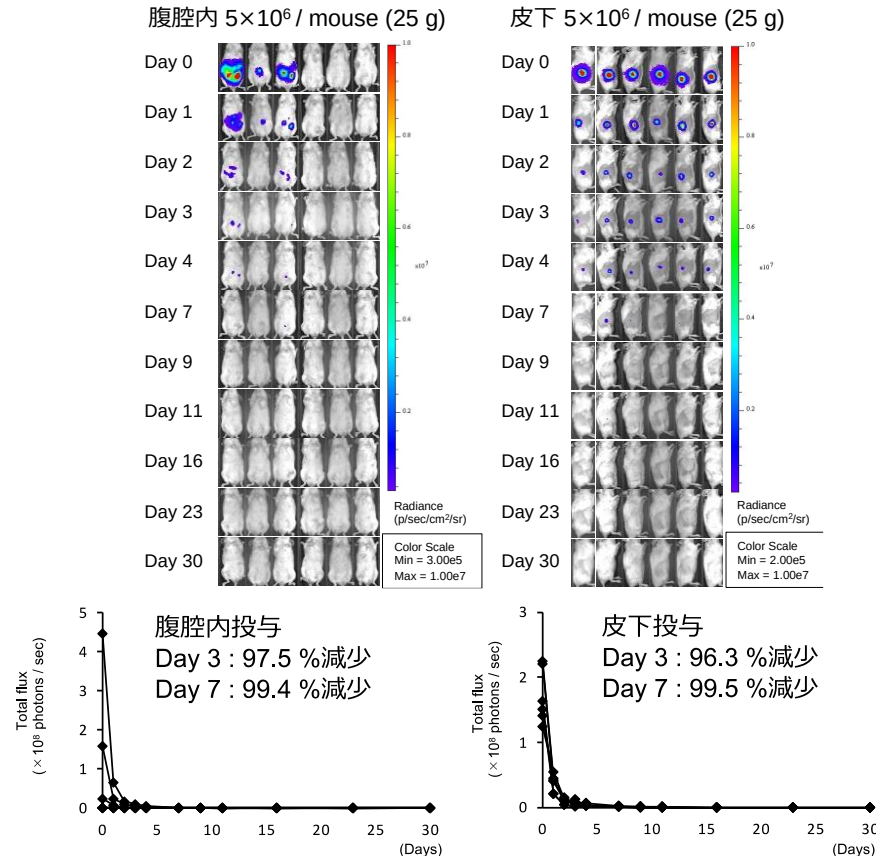
がん治療用抗原提示細胞プラットフォーム 非臨床試験パッケージを策定



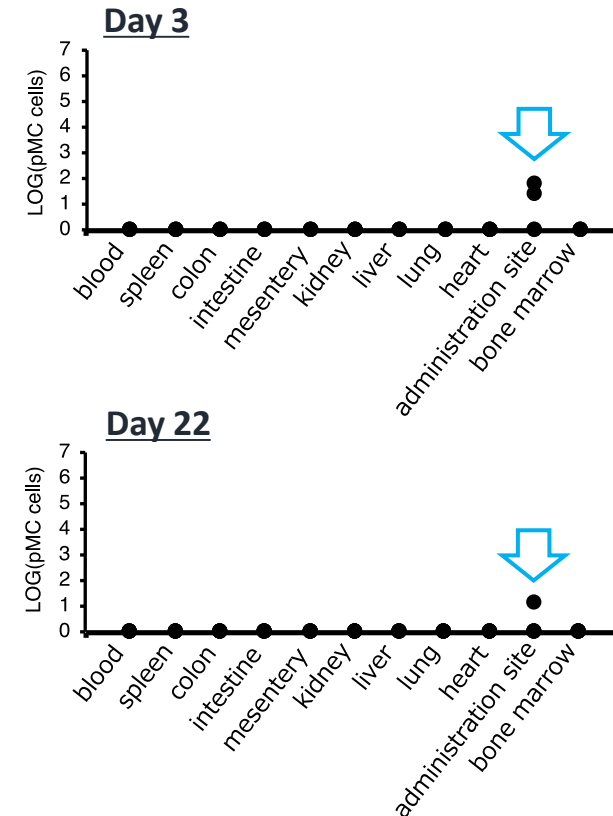
生物由来原料基準に対応した試薬を用いて非臨床製造同等の試作品を作製
各分化段階に発現して、工程内管理項目・品質管理項目に設定可能な分化マーカーを同定

安全性評価（腫瘍性増殖, 遺伝子構造異常の有無・体内動態）

造腫瘍性評価



体内動態（皮下投与 Radなし）

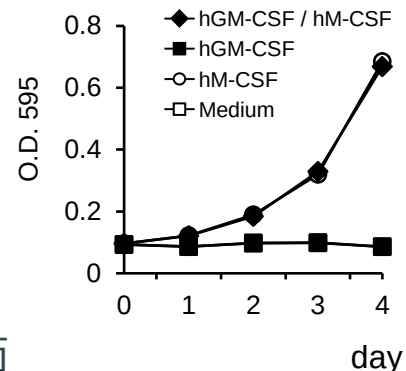


第一相試験実施にあたり必要な非臨床安全性試験の充足性についてPMDA対面助言を完了

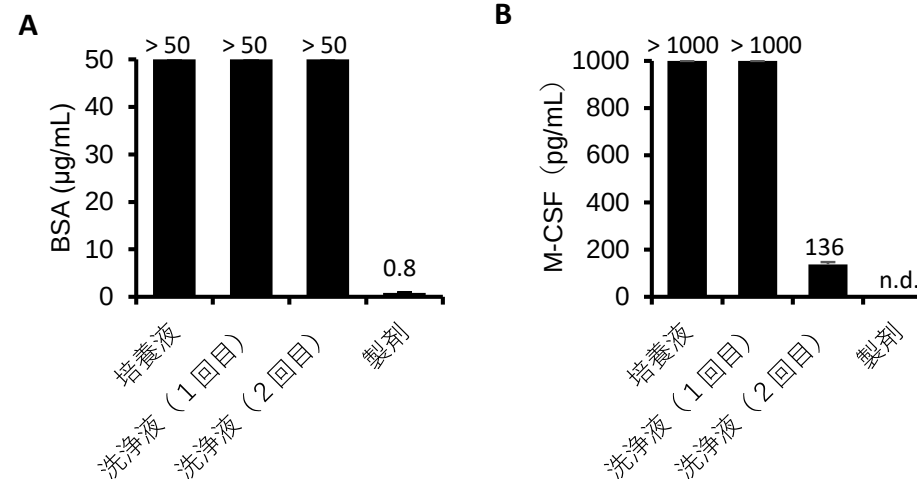


製造プロトコル・品質規格設定に向けた検討

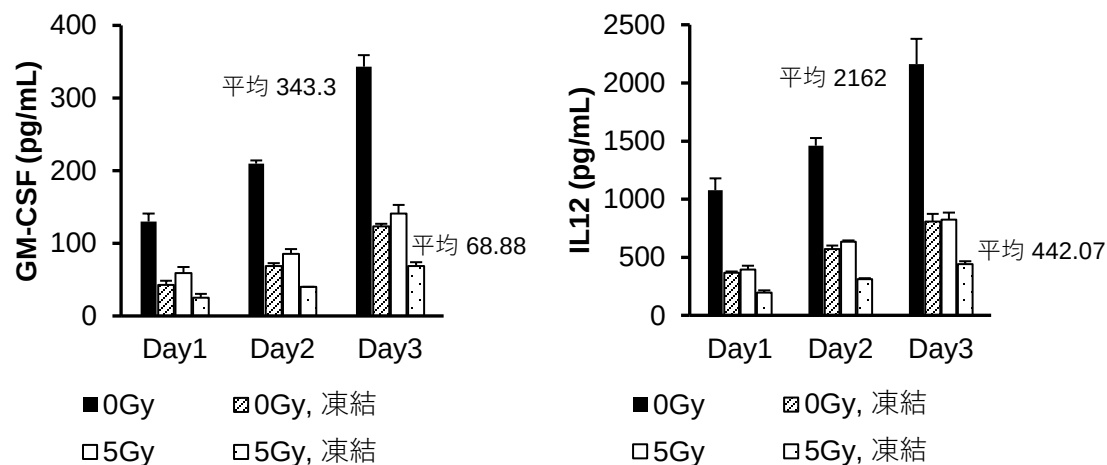
サイトカイン依存的増殖能



最終製品に混入する工程内不純物を定量 (ウシ血清アルブミン・他添加物)



凍結融解時の細胞機能評価



工程内不純物
ICH-M7ガイドラインで定める毒性学的懸念の閾値
(1.5 µg/日) を下回ることを確認

生物由来原料基準への対応・製造・品質・安定性に関するPMDA事前面談を実施



まとめ

- 「がん治療用抗原提示細胞」の非臨床製造同等の試作品を作製した。
- 試作品を用いて、安全性（造腫瘍性・遺伝子構造異常・体内動態）に関する検討を行い、非臨床安全性試験パッケージを決定した。
- 特性解析により工程内管理項目・品質管理項目に設定可能な各種マーカーを同定した。
- 製造工程を確定して品質規格設定に向けたデータ取得を行った。



今後の展望

- 試験製造施設で製造した試験品を用いて品質規格、安定性試験計画を設定
- 製造・品質に関する対面助言
- 非臨床製造
- 非臨床安全性試験（一般毒性試験・造腫瘍性試験・薬物動態試験）
- 治験薬概要書作成
- 第1相試験計画に関する対面助言
- 治験製造
- 第1相試験
- 企業連携の確立に向けた活動の継続



成果発表・アウトリーチ活動など

- シンポジウム「魅惑的iPS細胞の世界」
植村靖史
「iPS細胞由来ミエロイド細胞を用いたがん免疫療法」
第19回日本免疫治療学会学術集会 2022年5月22日 東京 TFTビル
- レクチャー「がんワクチン、遺伝子改変・再生免疫細胞療法の開発」
植村靖史
「iPSC由来ミエロイド系細胞を用いたがん免疫療法」
EPOC/CPOTセミナー 2023年6月28日 Web
- Fukushima S, Miyashita A, Kuriyama H, Kimura T, Mizuhashi S, Kubo Y, Nakahara S, Kanemaru H, Tsuchiya N, Mashima H, Zhang R, Uemura Y.
Future prospects for cancer immunotherapy using induced pluripotent stem cell-derived dendritic cells or macrophages
Exp Dermatol. 2023 Mar;32(3):290-296.



CPOT Project Manager による伴走支援



悩める孤独な研究者の
客観的で前向きな伴走者であれ

<対話によるタイムリーな支援ニーズの把握および対応>

 研究者とPMの対話

2023										2024		
3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
PM指名												

具体的な 支援例

<研究開発計画書の作成>

(支援内容と成果)

研究計画の調整と書類作成を支援した。

研究計画が最適化され、年度の研究活動が開始された。

<マッチングイベントへの参加>

(支援内容と成果)

DSANJ、BioJapanへの参加を支援し、11社の製販企業と面談を実施した。現在、1社が連携の在り方について、社内で検討中である。

<マッチングイベントへの参加>

(支援予定内容)

関西バイオビジネスマッチングへの参加を支援し、製販企業（3社）とCDMO（2社）との面談を実施した。

<次年度の伴走予定>

非臨床試験の実施に向けた準備等を支援するとともに、導出先となり得る製販企業との連携を構築するために、パートナーリング活動における支援を継続する。

<支援バディの感想>

研究者：

シーズの長所を熟知して熱心にご協力してくださったPMに感謝しています。有り難うございました。

CPOT PM：

再生医療を用いた新規治療法として、実用化の可能性が高く、また汎用性も高いシーズだと思います。今後も精一杯サポートしたいと考えています！



革新的医療技術創出拠点 令和 5 年度 成果報告会

橋渡し拠点：国立がん研究センター

CPOT# 21-A-31

挿管操作を補助する医療機器 の開発研究

研究開発代表者：橋本 学 / 国立がん研究センター東病院・麻酔科

分担研究者：高松 利寛 / 国立がん研究センター先端医療開発センター

分担研究者：関口 亮 / 国立がん研究センター東病院・看護部

分担研究者：富岡 穰 / 国立がん研究センター東病院・医療機器開発推進部門

CPOT PM：石井 琢也、田中 浩貴 / 国立がん研究センター橋渡し研究推進センター



2024 年 2 月 15 日～3 月 13 日

ポスター Web 掲載



国立がん研究センター
橋渡し研究推進センター
National Cancer Center
Center for Promotion of Translational Research

研究開発の目的

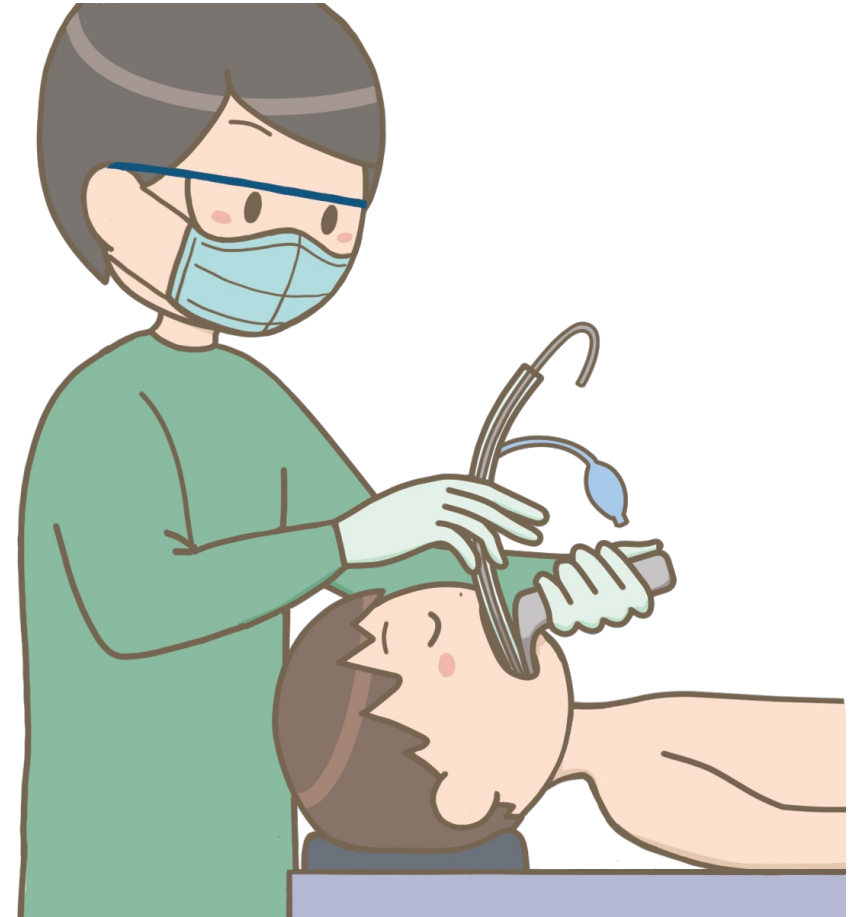
- 最終達成目標

気管挿管操作を補助する医療機器の
開発と薬事承認・市場展開



気管挿管とは

- 口や鼻から管を挿入し気管まで到達させる操作
- この手技は全身麻酔時の呼吸管理や、全身状態が不安定な患者に対する救命処置や集中治療領域でも広く行われる。
- 安全性の高い気管挿管手技を習得するには、数年の経験を積む必要がある。
(麻酔科機構専門医研修は4年間)



気管挿管とは

- 使用するデバイス
喉頭鏡
ビデオ喉頭鏡
気管支鏡



ニーズ

- 感染症対策

患者の口腔、鼻腔と密接な距離での手技

呼吸や咳で放出される

体液、飛沫、エアロゾルを介する感染リスク高！

医療者の感染リスクを低減、院内感染リスクの低減

- 麻酔科専門医不足対策

地方：十分な研修を受けていない医師が気管挿管

都市部：麻酔科医師が過重労働で疲弊

麻酔科機構専門医の研修期間は4年間＝改善は困難！

機械学習で長期の研修のいらない人工知能（AI）でより安全な挿管

挿管のストレスから麻酔科医を解放して過重労働の軽減



ニーズ

- 感染症対策

患者の口腔、鼻腔から密接な距離での手技



ニーズ

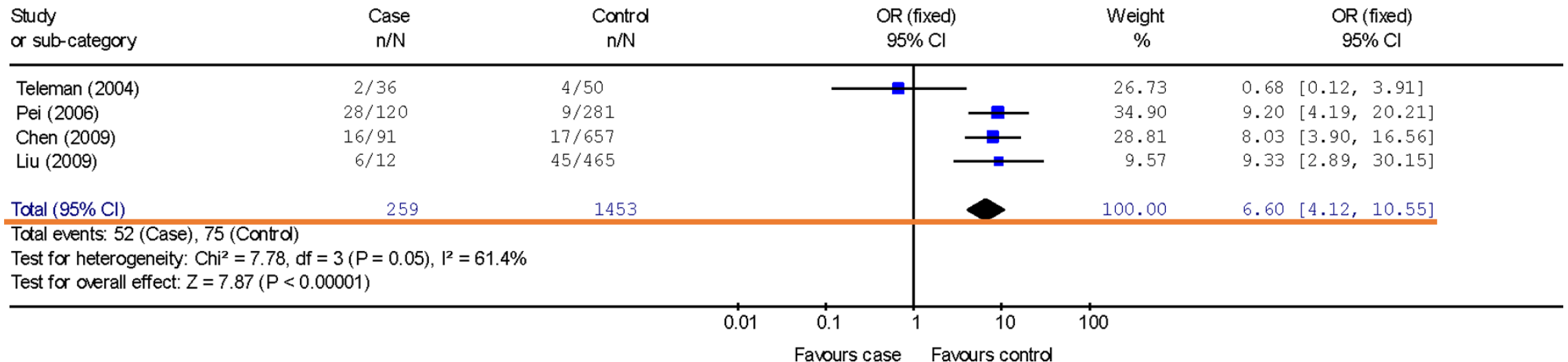
- 感染症対策

患者の口腔、鼻腔と密接な距離での手技

呼気や咳で放出される体液、飛沫、エアロゾルを介する感染リスク高！

挿管によりSARSに感染するリスク

Review: Aerosol Generating Procedures
Comparison: 02 Tracheal intubation
Outcome: 02 Cases versus controls



ニーズ

- 感染症対策

患者の口腔、鼻腔と密接な距離での手技

呼吸や咳で放出される体液、飛沫、エアロゾルを介する感染リスク高！

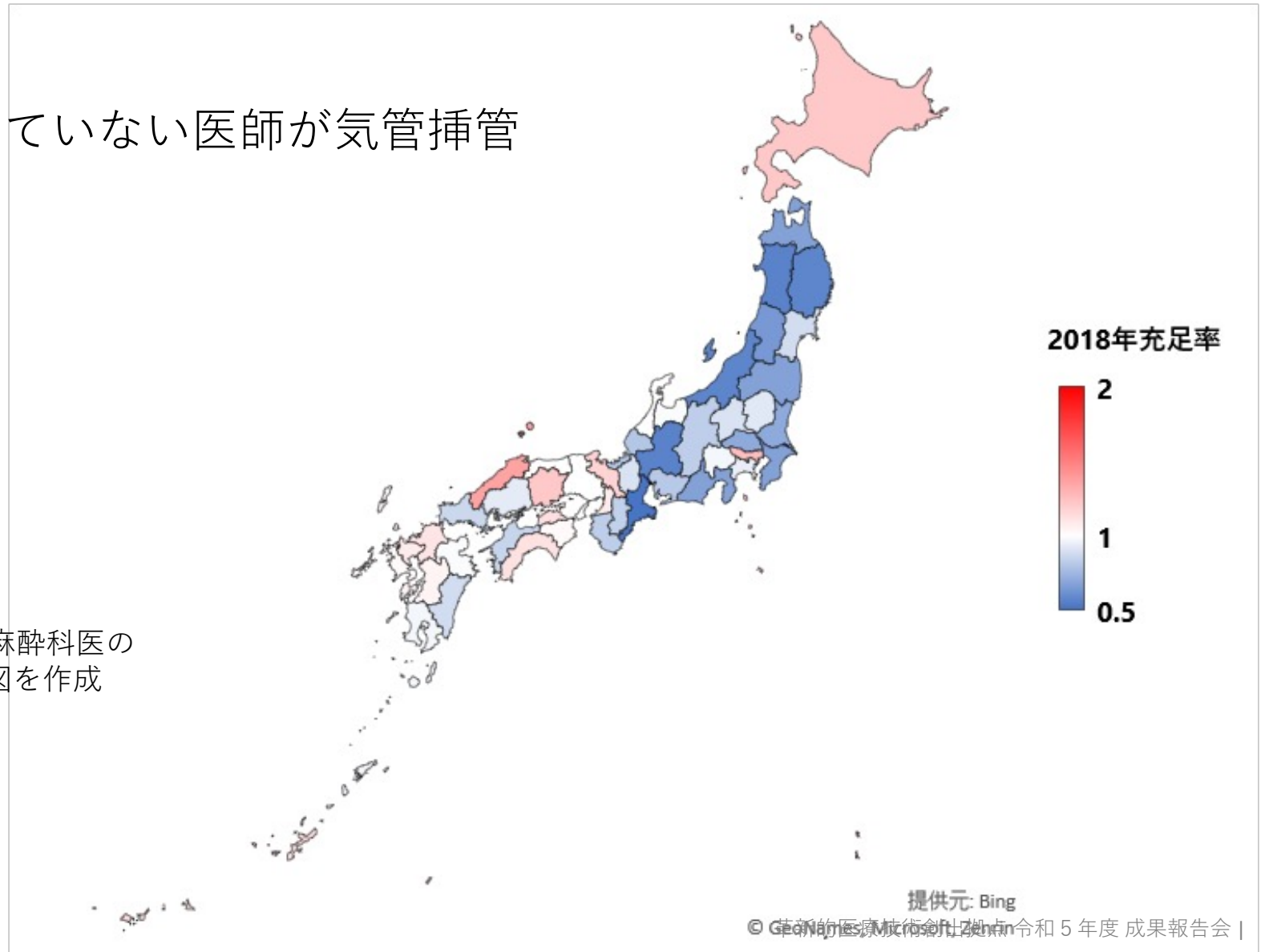
医療者の感染リスクを低減、院内感染リスクの低減



ニーズ

- 麻酔科専門医不足対策
地方：十分な研修を受けていない医師が気管挿管

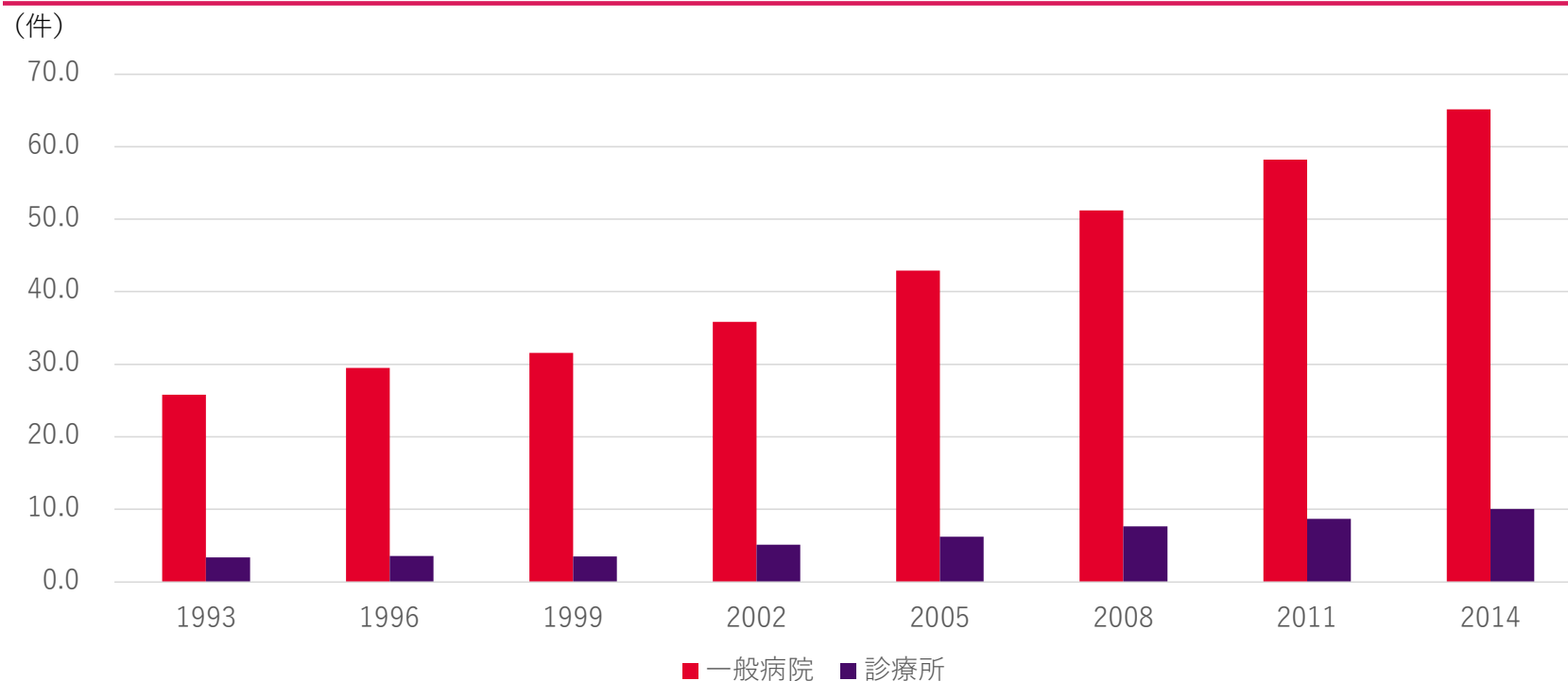
日本専門医機構HPより麻酔科医の
2018年充足率値を基に図を作成



ニーズ

- 麻酔科専門医不足対策
都市部：麻酔科医師が過重労働で疲弊

施設規模別全身麻酔の件数推移（9月単月）



ニーズ

- 麻酔科専門医不足対策

地方：十分な研修を受けていない医師が気管挿管

都市部：麻酔科医師が過重労働で疲弊

麻酔科機構専門医の研修期間は4年間＝改善は困難！

機械学習で長期の研修のいらない人工知能（AI）でより安全な挿管
挿管のストレスから麻酔科医を解放して過重労働の軽減



ニーズ

- 感染症対策

患者の口腔、鼻腔と密接な距離での手技

呼吸や咳で放出される

体液、飛沫、エアロゾルを介する感染リスク高！

医療者の感染リスクを低減、院内感染リスクの低減

- 麻酔科専門医不足対策

地方：十分な研修を受けていない医師が気管挿管

都市部：麻酔科医師が過重労働で疲弊

麻酔科機構専門医の研修期間は4年間＝改善は困難！

機械学習で長期の研修のいらない人工知能（AI）でより安全な挿管

挿管のストレスから麻酔科医を解放して過重労働の軽減



目的

開発物の概念

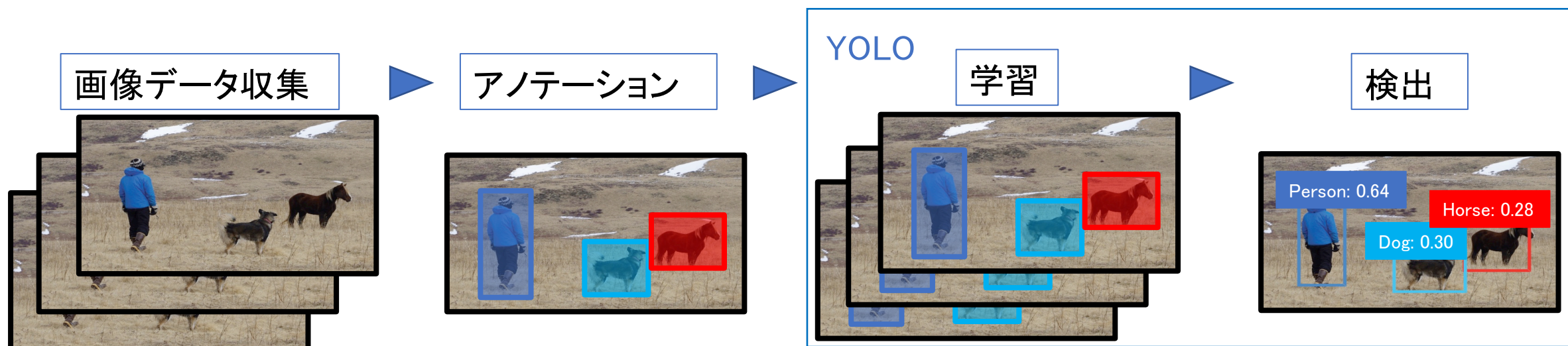
- 患者の安全のために
確実に気道を認識する >> 挿管操作を補助する「目」が必要
- 医療者の安全のために
患者からの距離を取る >> 挿管操作を補助する「手」が必要



挿管操作を補助する「目」の開発

- 気道認識ソフトの開発

本開発において深層学習を基にしたAI技術として物体検出手法YOLO(You Only Look Once)を用いた。YOLOは、画像中の物体を種類(クラス)を判別して、その領域をボックス型の図形(バウンディングボックス)で検出する。



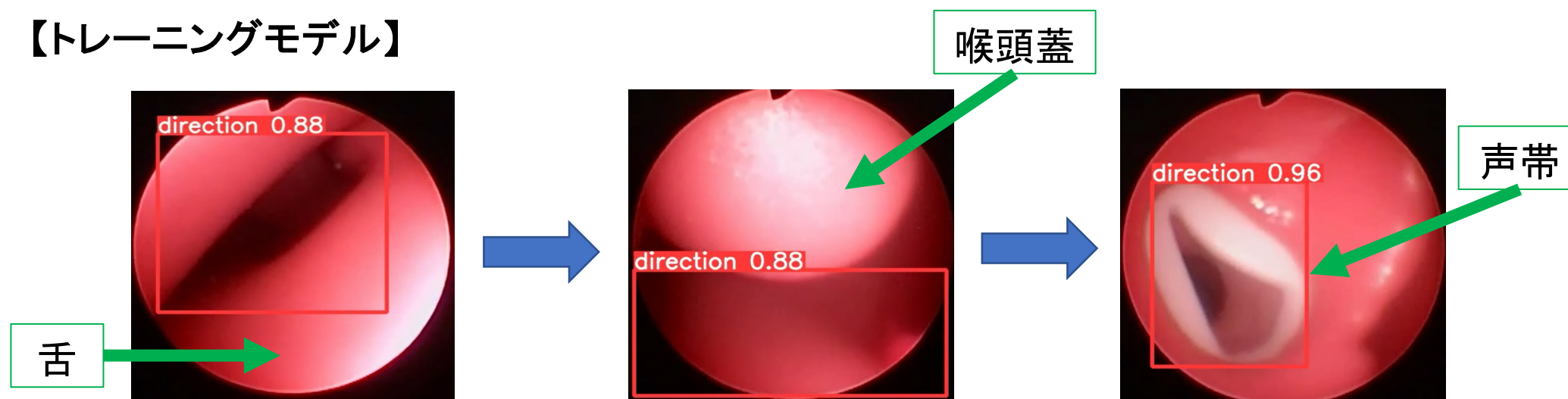
※アノテーション: 画像の中の物体に対して、領域を選択して意味のあるタグ付けを行うこと

挿管操作を補助する「目」の開発

- 気道認識ソフトの開発

気管支鏡下挿管シミュレータトレーニングモデル
(MW19DAM気管支内視鏡モデル、京都科学)での検証

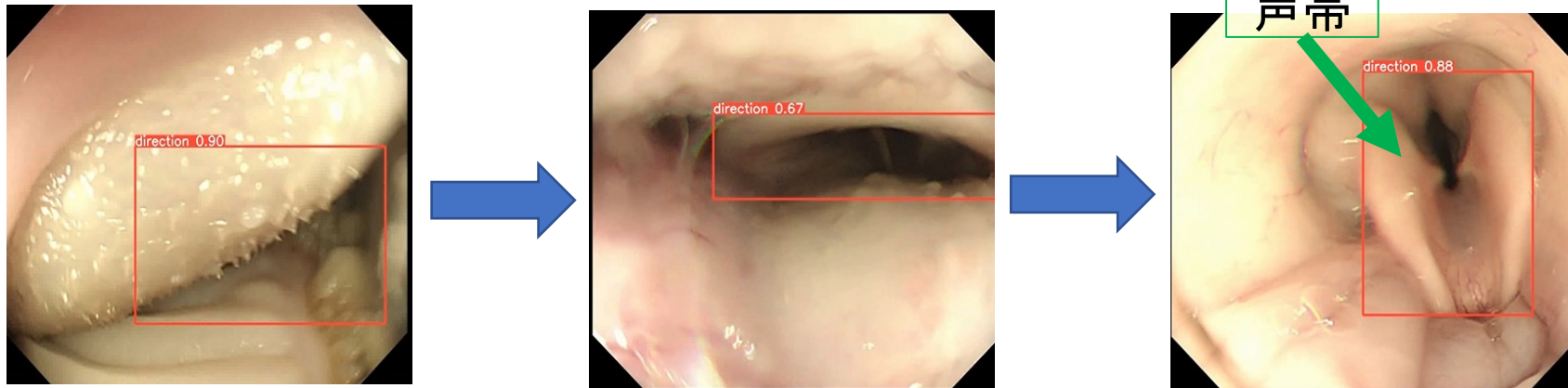
【トレーニングモデル】



挿管操作を補助する「目」の開発

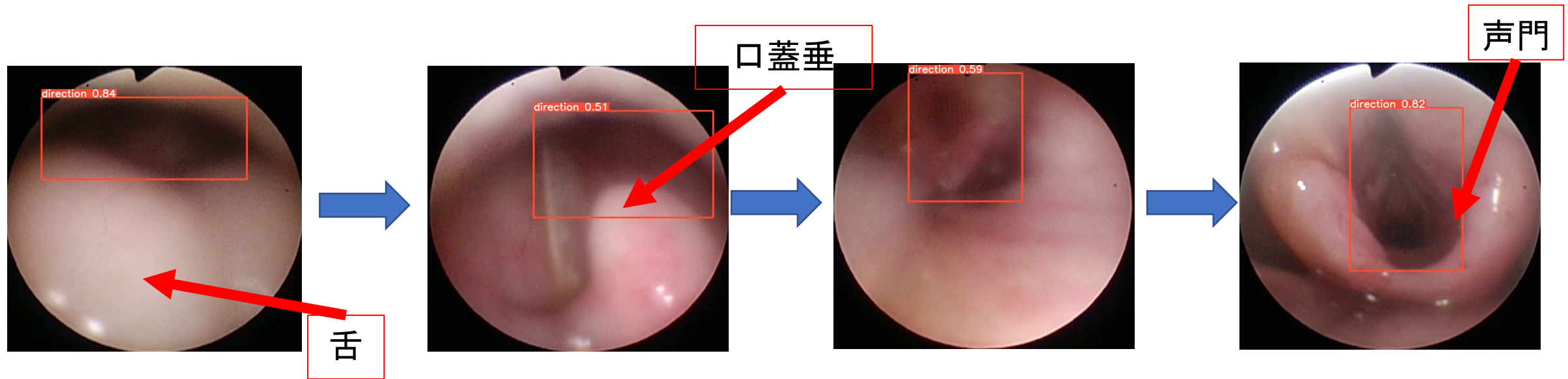
- ・ 気道認識ソフトの開発
ブタの気道での検証

【ブタ】



挿管操作を補助する「目」の開発

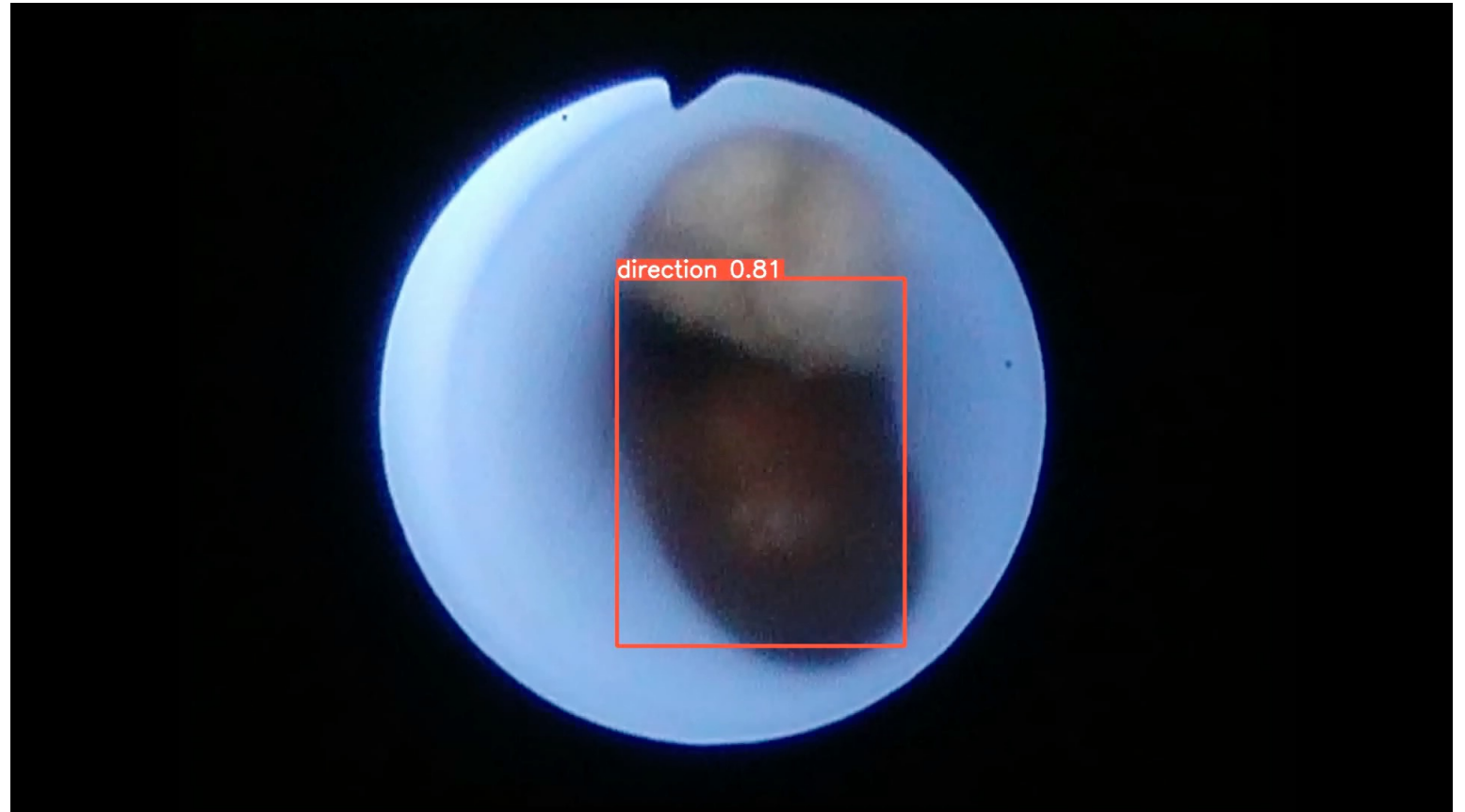
- 気道認識ソフトの開発
実臨床画像での検証



挿管操作を補助する「目」の開発

- 気道認識ソフトの開発

実際の臨床画像での検証動画



追加支援

- 知財相談
特許事務所へのコンサルト
- ニーズ調査
現場の医療者（医師、看護師、救急救命士）へのアンケート調査
- 市場調査
全身麻酔件数や気道関連デバイス使用量の動向調査
- 出願前調査
PMDAとの相談



シーズアクセラレーション支援

- パートナー企業の探索
- 協働に向けた提案の準備

現在進行中



CPOT Project Manager による伴走支援



悩める孤独な研究者の
客観的で前向きな伴走者であれ

<対話によるタイムリーな支援ニーズの把握および対応>

研究者とPMの対話

FY2022	2023										2024		
-3月	3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
	PM指名												

具体的な支援例

追加支援

- ・ 知財相談
- ・ ニーズ調査
- ・ 市場調査
- ・ 出願前調査

Kick of meeting

センター長・拠点統括・PM Leadと、FY2022の進捗を基に、FY2023の研究計画の確認、実用化の課題とスピード感についてを議論した

中間レビュー

CPOTセンター長・拠点統括・PM Leadと、研究進捗の確認と優位性・他者参入障壁についてを議論した。

シーズアクセラレーション支援 (AMED)

社会実装に向けて、製造販売業を担当するパートナー企業の探索と協働に向けた提案の準備を実施中

その他支援

- ・ マッチングイベント (Biojapan, 10月)
- ・ 知財相談(9月)
- ・ PMDA全般相談(8月, 1月)

<次年度の伴走予定>

- ・ 国立がん研究センター東病院医療機器開発推進部門と連携した医療機器開発支援（薬事・知財・事業化・研究資金調達の支援等）
- ・ 公的資金情報の紹介
- ・ 企業とのマッチングイベントの紹介

<支援バディの感想>

研究者： 臨床現場でのニーズに気がついていても、実際に形にすることは困難です。また、日常臨床に流される臨床医の研究は、二足の草鞋で滞りかねませんが、支援サポートで確実に進めることができました。金の草鞋を履かせてもらっているようで、とても心強いです。

CPOT PM： (石井) 国立がん研究センター東病院ならではの、熱意ある医工連携・医療機器開発だと思います。PMではありますが、今後もCPOTの支援をご活用いただき、医療機器開発を進めましょう！



国立がん研究センター
橋渡し研究推進センター
National Cancer Center
Center for Promotion of Translational Research

革新的医療技術創出拠点 令和5年度 成果報告会

橋渡し拠点：国立がん研究センター

CPOT# 22-A-08

腫瘍微小環境の代謝システムを制御 する次世代代謝阻害剤の開発

研究開発代表者：大澤 毅/ 東京大学先端科学技術研究センター

分担研究者：相川光介 / 東京大学工学系研究科

分担研究者：高橋和弘 / 福島県立医科大学

CPOT PM：石井琢也/ 国立がんセンター



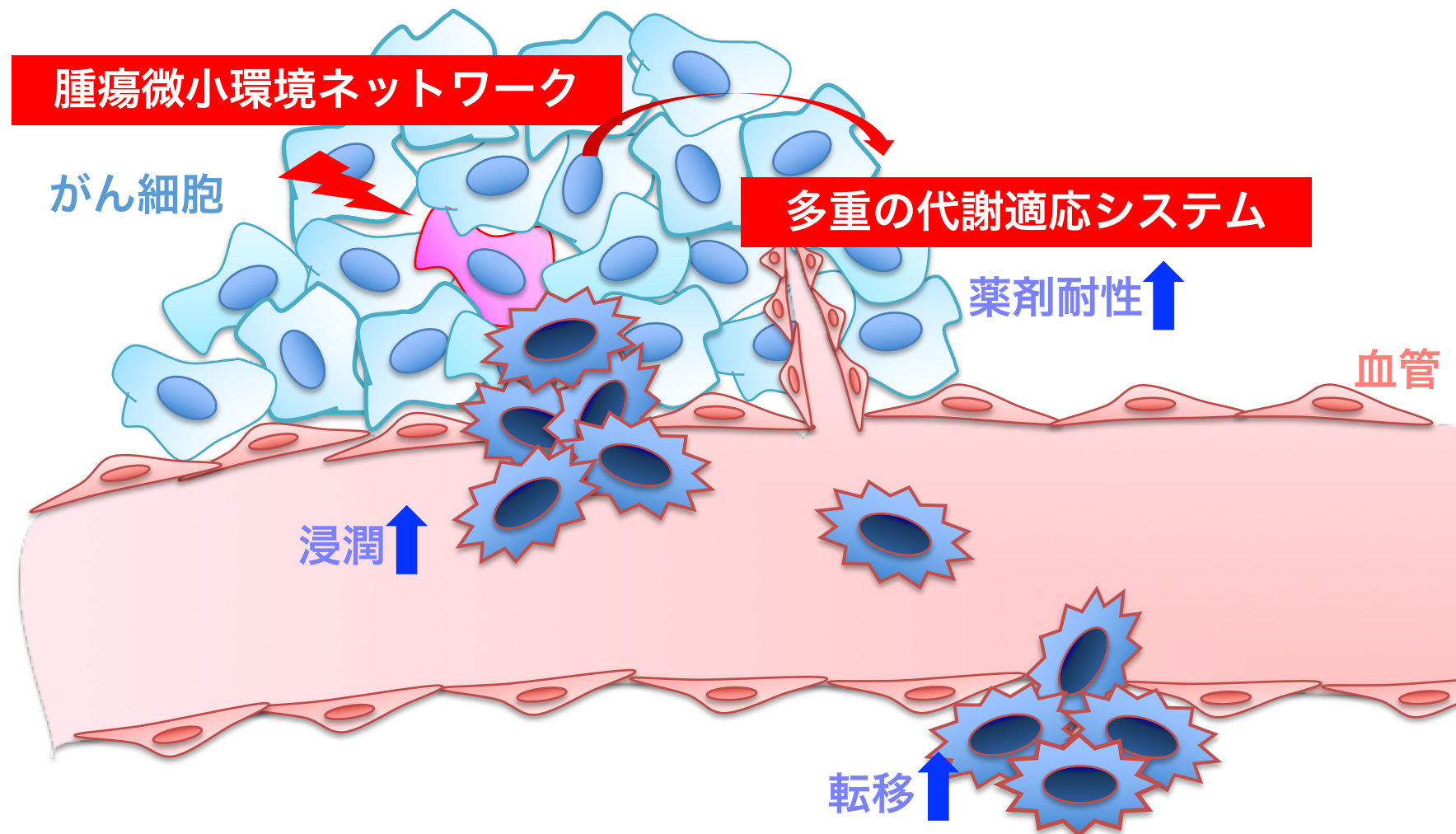
2024 年 2 月 15 日～3 月 13 日

ポスター Web 掲載



国立がん研究センター
橋渡し研究推進センター
National Cancer Center
Center for Promotion of Translational Research

がん悪性化には多重の代謝適応システムが関与する



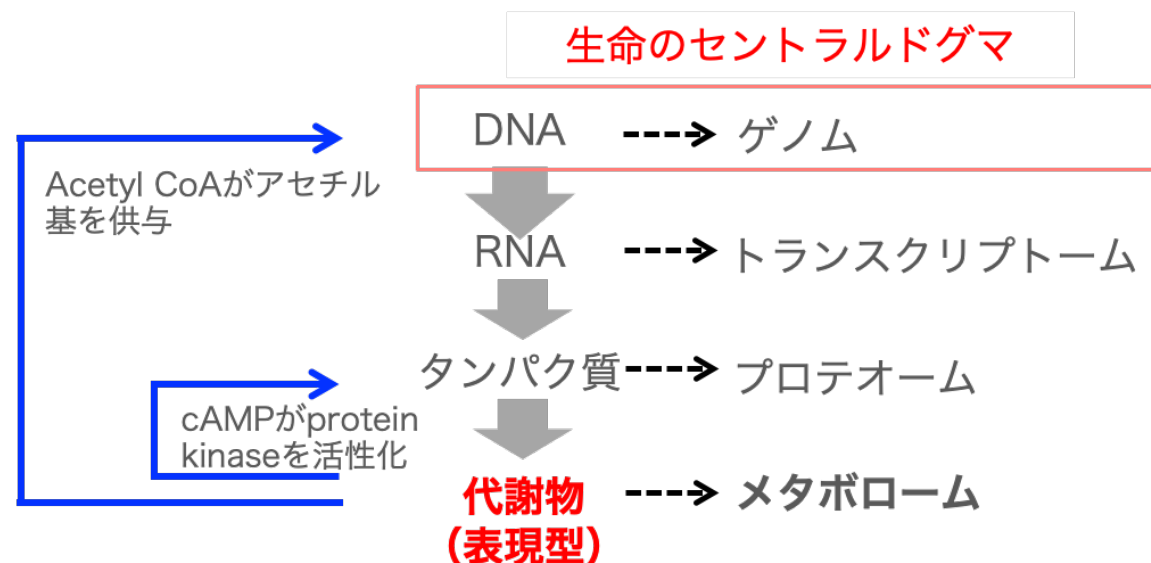
がんの代謝適応システムを制御する技術は未だ存在しない



がんの病態解明にはデータ駆動型研究が必須となりつつある

質量分析機器の技術革新から網羅的な代謝物の測定が可能となり
がん代謝研究が急速に進展している

なぜ、がん代謝適応システムを制御するのか？

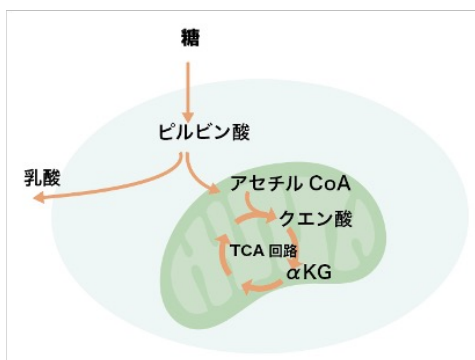


上流の階層を制御することが明らかとなってきたため

申請者は多重のがん代謝適応システムを解明してきた

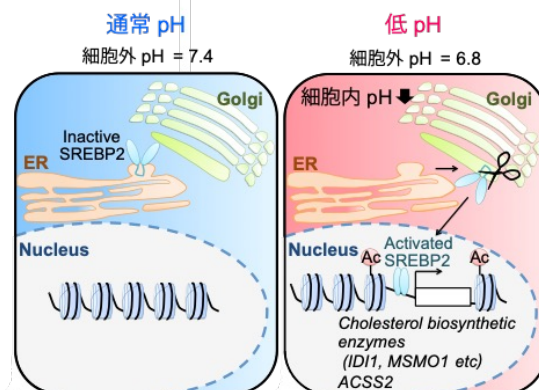
糖

ワーブルグ効果



Osawa *et al.* **Cancer Sci** 2009
Osawa *et al.* **BJC** 2011
Osawa *et al.* **PNAS** 2011
Osawa *et al.* **Cancer Res** 2013

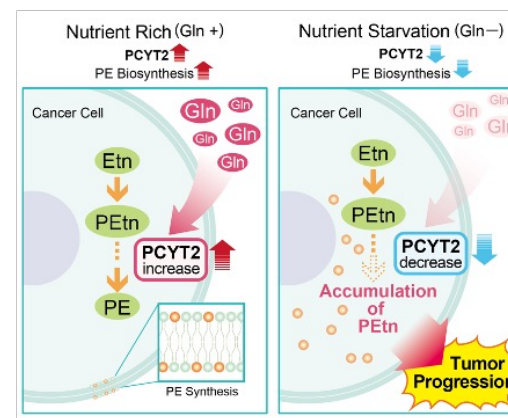
脂質



がん生存・進展

Kondo *et al.* **Cell Rep** 2017

アミノ酸

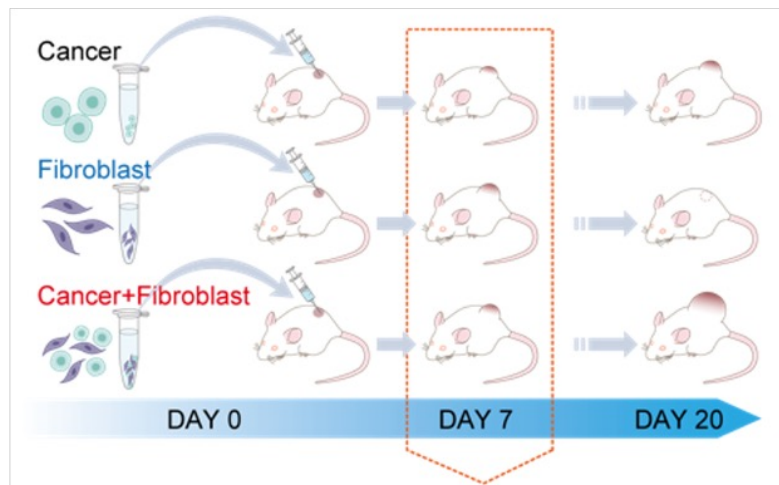


がん細胞のリン脂質合成やタンパク質合成にグルタミンが鍵となることを報告した

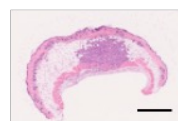
Osawa *et al.* **Cell Rep** 2019
Pan *et al.* **Nat Commun** 2022

膵癌・肝内胆管癌の悪性化には分岐鎖アミノ酸経路が鍵となる

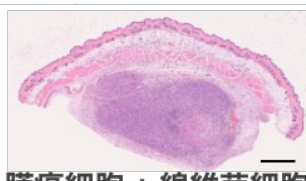
膵癌で線維芽細胞由来の分岐鎖アミノ酸 (BCAA)が腫瘍増殖に寄与する



移植後
7日目



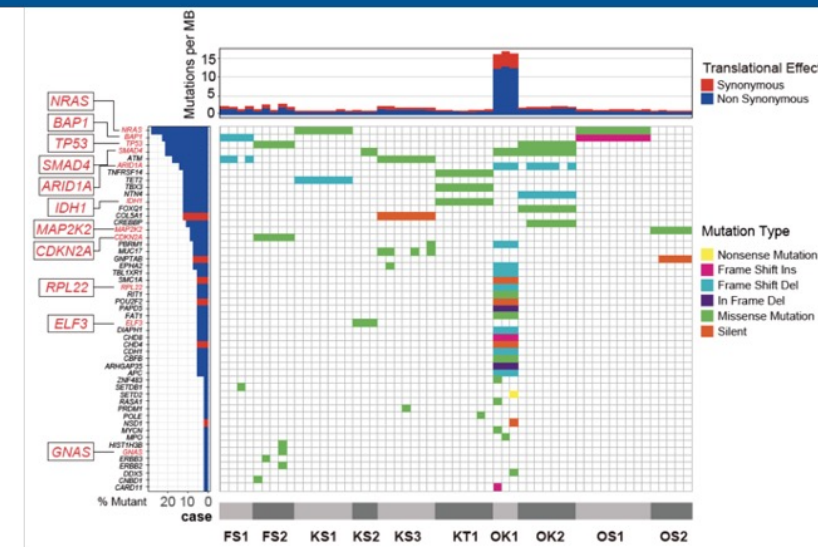
膵癌細胞
移植腫瘍



膵癌細胞 + 線維芽細胞
移植腫瘍

Unpublished data

肝内胆管癌の分岐鎖アミノ酸 (BCAA)代謝はゲノム多様性を凌駕する



メタボローム解析により、肝内胆管癌はゲノム多様性に関わらず、**分岐鎖アミノ酸代謝経路** (BCAT1/2) に依存する

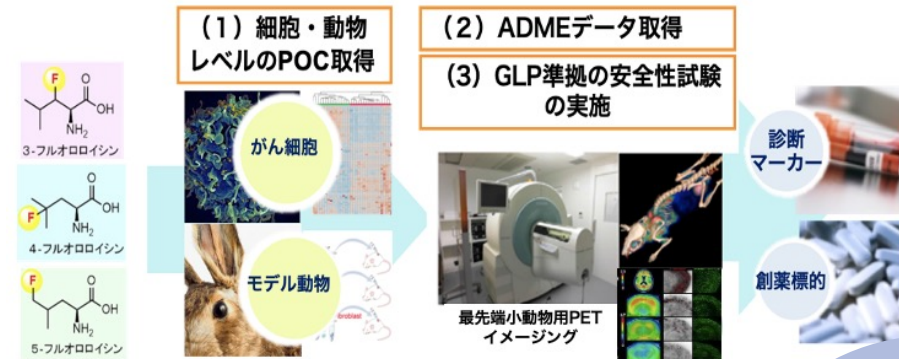
Kitagawa & Osawa et al. *BJC* 2023

分岐鎖アミノ酸経路を制御することが新規がん治療法に繋がる



異分野融合から多重の代謝適応システムを制御する 新規診断・治療法の開発を目指す

研究開発項目1 膵癌・肝内胆管癌における鍵代謝経路の探索と検証

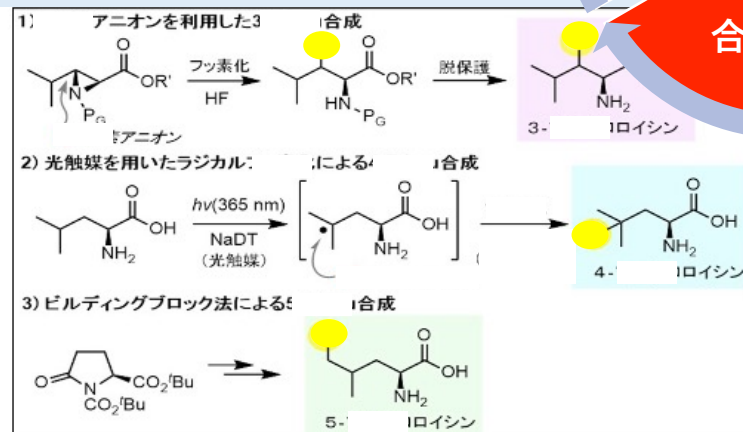


東京大学：大澤

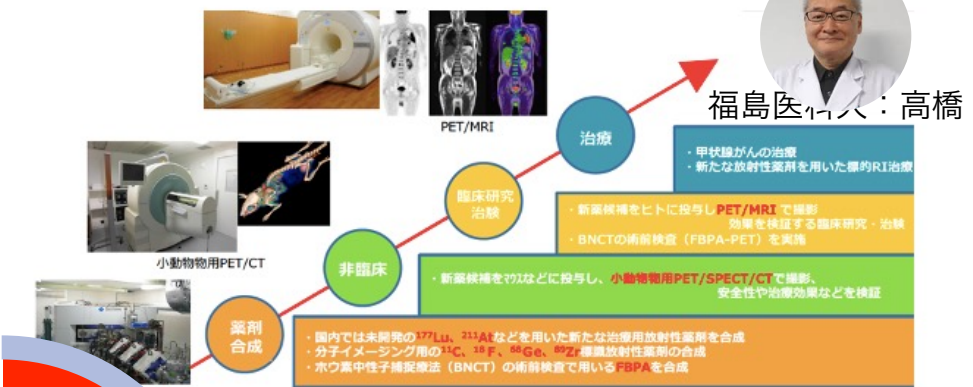
研究開発項目2 化学修飾アミノ酸合成法による次世代代謝阻害薬の開発



東京大学
相川



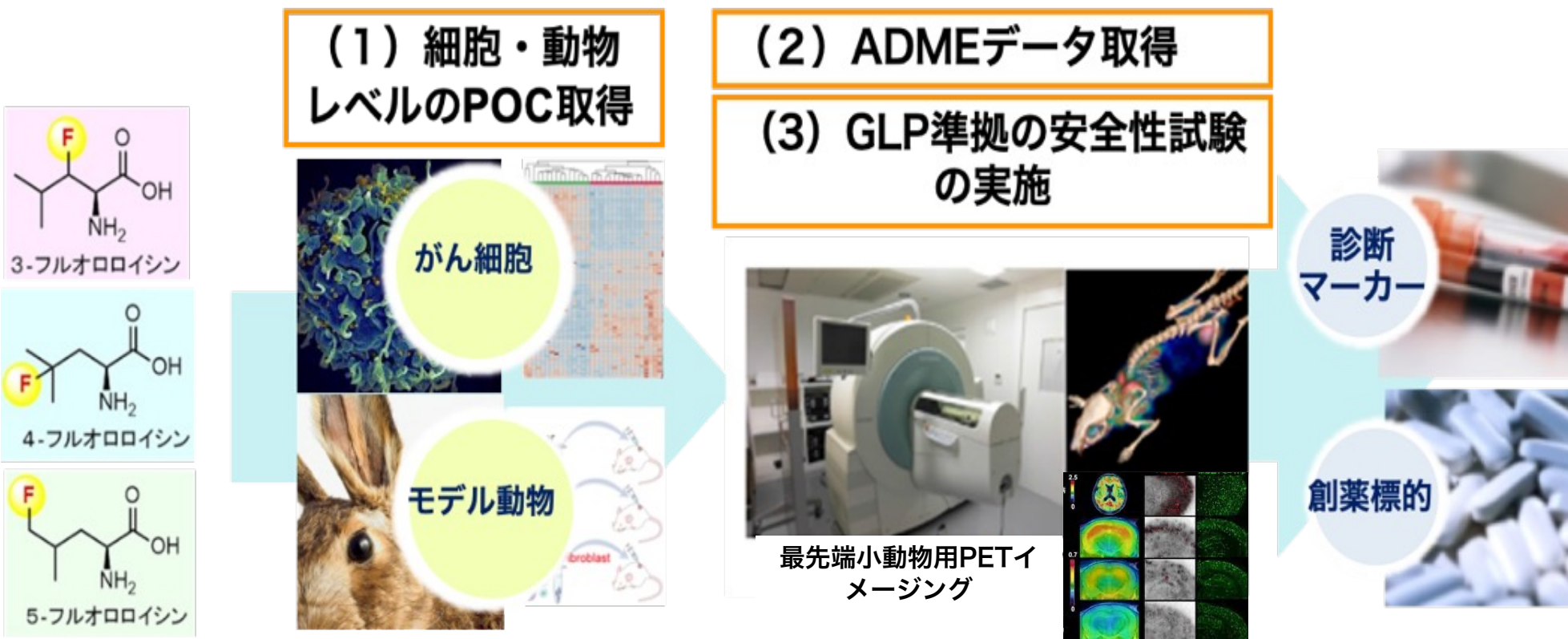
研究開発項目3 放射性化学修飾アミノ酸可視化と体内薬物動態の検討



研究開発項目 1

膵癌・肝内胆管癌における鍵代謝経路の探索と検証

膵癌・肝内胆管癌の鍵代謝経路を探索し、細胞・動物レベルのPOCを取得し
薬物動態や安全性試験に移行することを目的とする

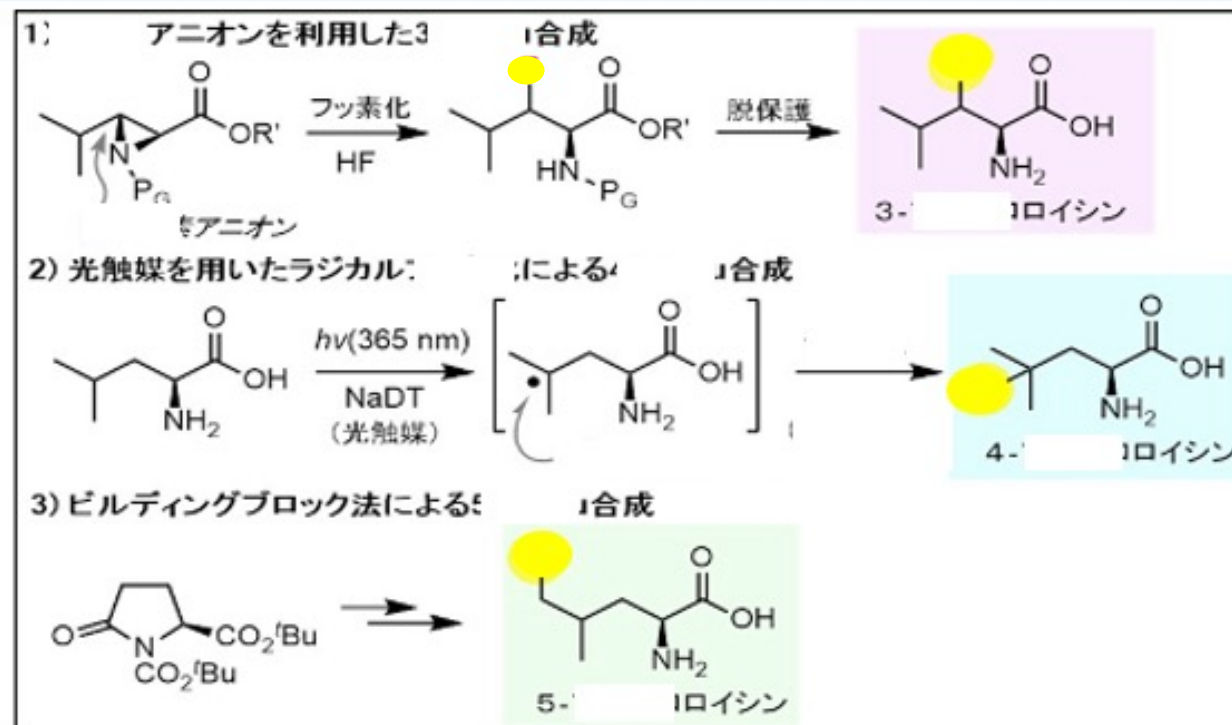


研究開発項目2

化学修飾アミノ酸合成法による次世代代謝阻害剤の開発

新規化学修飾アミノ酸合成法を確立し
放射性化学修飾アミノ酸の迅速合成法の確立を目的とする

放射性化合物は半減期が短いため、迅速な合成法の確立が必須



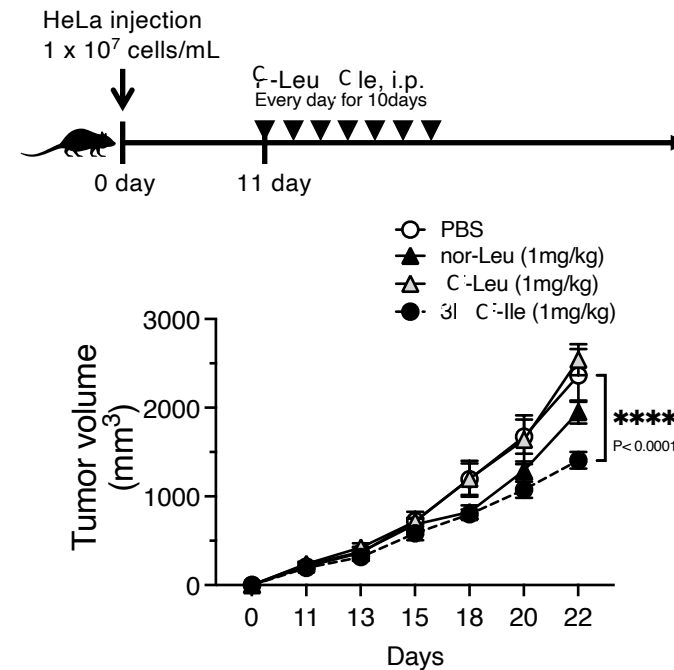
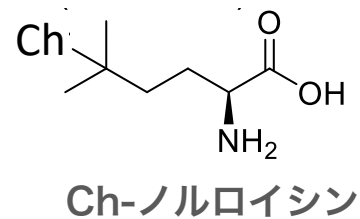
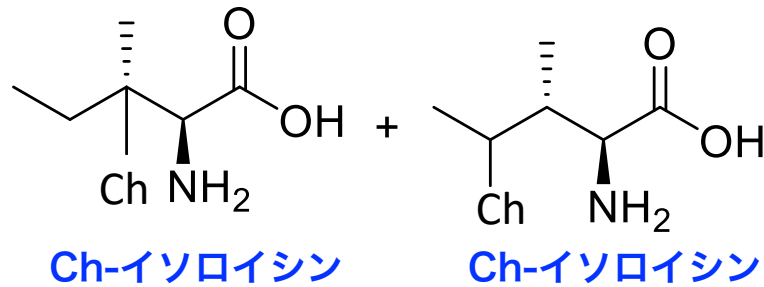
研究開発項目2

化学修飾アミノ酸合成法による次世代代謝阻害剤の開発

新規化学修飾分岐鎖アミノ酸 **Ch-イソロイシン** は
腫瘍の増殖を抑制する

PETに応用可能な新規 Ch-イソロイシンの迅速合成法を確立した

迅速合成した Ch-イソロイシンは腫瘍増殖を抑制した



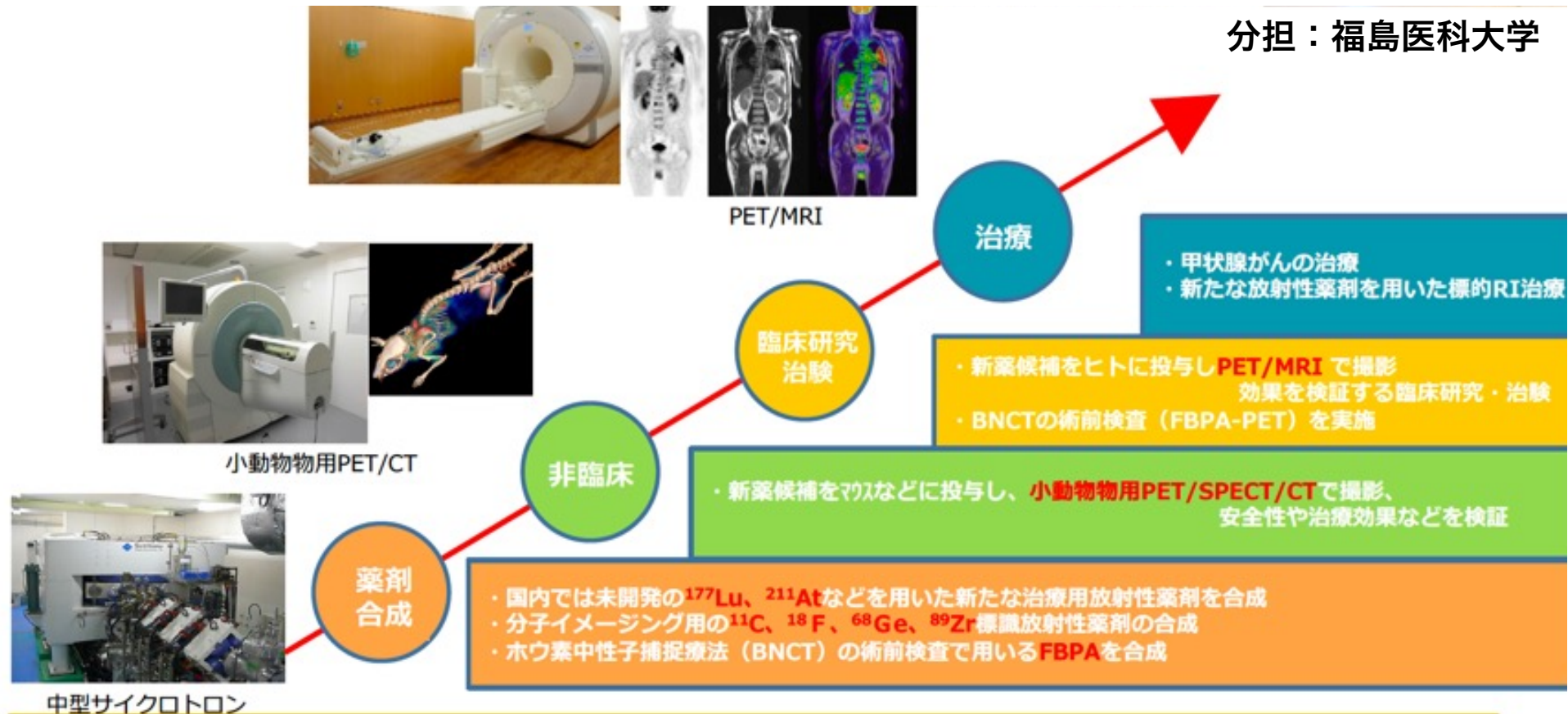
「化学修飾アミノ酸」特許出願済



研究開発項目3

放射性化学修飾アミノ酸可視化と体内薬物動態の検討

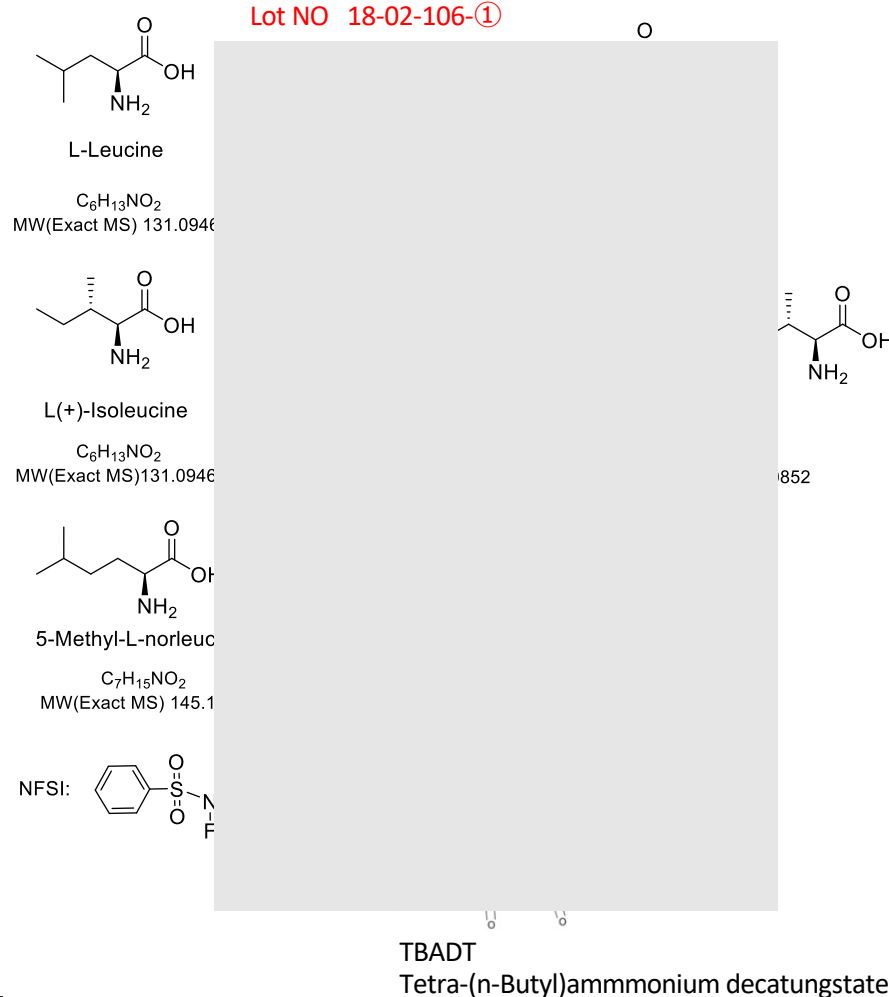
放射性化学修飾アミノ酸可視化技術を確立し
PETイメージング技術から体内薬物動態の検討を目的とする



研究開発項目3

放射性化学修飾アミノ酸可視化と体内薬物動態の検討

PET評価用の新規化学修飾アミノ酸類の合成法を確立している



プロセスフロー (PETを見据えた短縮プロセス)

化学修飾反応
(365nm Black light照射)

固相抽出
(陽イオン交換樹脂)

陽イオン交換樹脂にアミノ酸を担持させた状態で不純物を除去後に塩基性溶出液 (150mM 重曹水) で目的物を溶出させる

そのまま凍結乾燥

PET試験の際は凍結乾燥も省略予定

試験サンプル



本研究の展望：創薬コンセプト

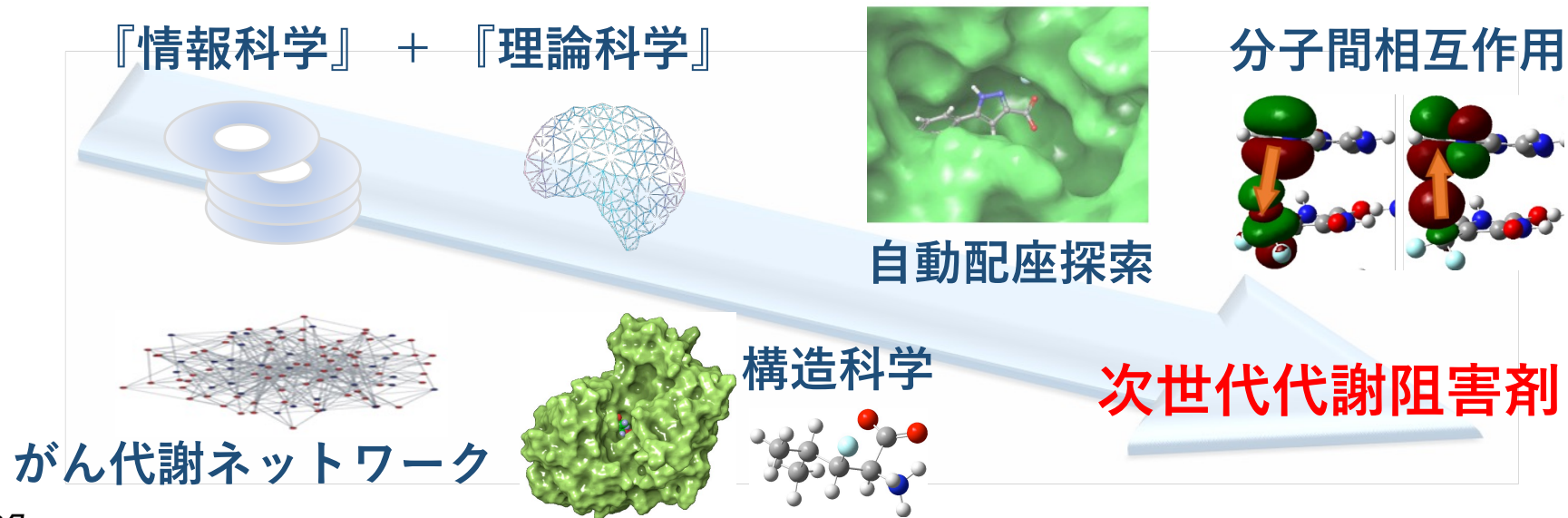
多階層オミクス

合成化学

核医学

臨床検体

- (1) 膵癌・肝内胆管癌における鍵代謝経路の探索と検証
- (2) 化学修飾アミノ酸合成法による次世代代謝阻害剤の開発
- (3) 放射性化学修飾アミノ酸可視化と体内薬物動態の検討



CPOT Project Manager による伴走支援



悩める孤独な研究者の
客観的で前向きな伴走者であれ

<対話によるタイムリーな支援ニーズの把握および対応>

 研究者とPMの対話

2023										2024		
3 月	4 月	5 月	6 月	7 月	8 月	9 月	10 月	11 月	12 月	1 月	2 月	3 月
PM指名												

具体的な 支援例

Kick off meeting

- CPOTセンター長・拠点統括・PM Leadと、研究開発期間内の研究計画と出口戦略の確認した。
- 医薬品開発の視点からのコメントを受けた。

中間レビュー

- CPOTセンター長・拠点統括・PM Leadと、研究進捗の確認とステージアップの方向性を議論した。
- 臨床上の位置づけについての整理し、preFに挑戦する方向性で準備することとなった。

ステージアップのサポート

- これまでの研究成果と将来的な開発品の位置づけを整理し、preFに挑戦することとなった。
- PM Leadと、医薬品開発の視点で開発のストーリーラインを整理した。

<次年度の伴走予定>

- AMED 橋渡し研究プログラム preF 採択後のプロジェクトマネジメント
- 公的資金情報の紹介
- 企業とのマッチングイベントの紹介

<支援バディの感想>

研究者： 研究開始から、1～2ヶ月に1度の面談で、マイルストーン達成に向けて的確なアドバイスやステージアップや実用化に向けて様々な支援を頂くことができて大変ありがたかった。

CPOT PM： 充実した基礎研究の成果を基に、開発に向かう最初のフェーズで一緒できたことは、PMとして大変うれしく思います。今後もCPOTの熱意ある支援をご活用いただき、実用化を目指しましょう！



革新的医療技術創出拠点 令和5年度 成果報告会

橋渡し拠点：国立がん研究センター

CPOT# 22-A-20

核酸医療を加速化する次世代の

Drug Delivery System

研究開発代表者：山本 浩文 / 大阪大学大学院 医学系研究科 分子病理

分担研究者：柴田 理志 / 大阪大学大学院 医学系研究科 分子病理

横山 雄起 / 大阪大学大学院 医学系研究科 分子病理

下村 有紀 / 大阪大学大学院 医学系研究科 分子病理

森 正樹 / 東海大学 医学部長

CPOT PM：野村 久祥 / 国立がん研究センターCPOT



2024 年 2 月 15 日～3 月 13 日

ポスター Web 掲載



国立がん研究センター
橋渡し研究推進センター

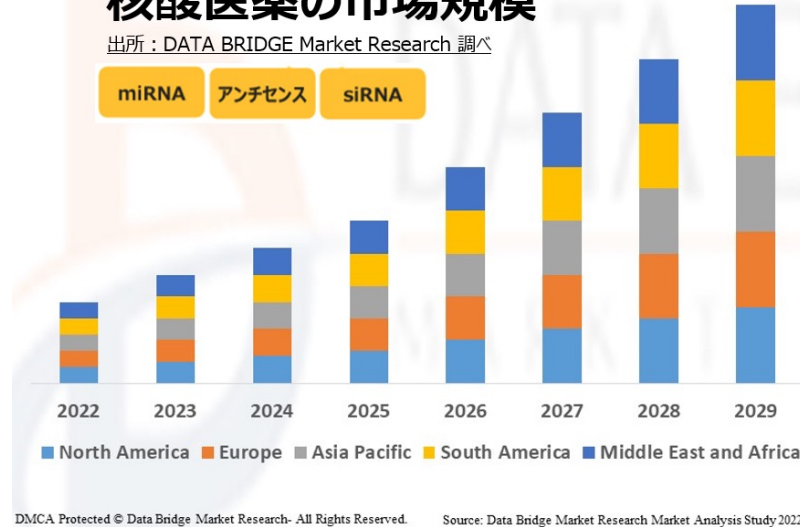
National Cancer Center
Center for Promotion of Translational Research

核酸医薬品開発の意義

核酸医薬の市場規模

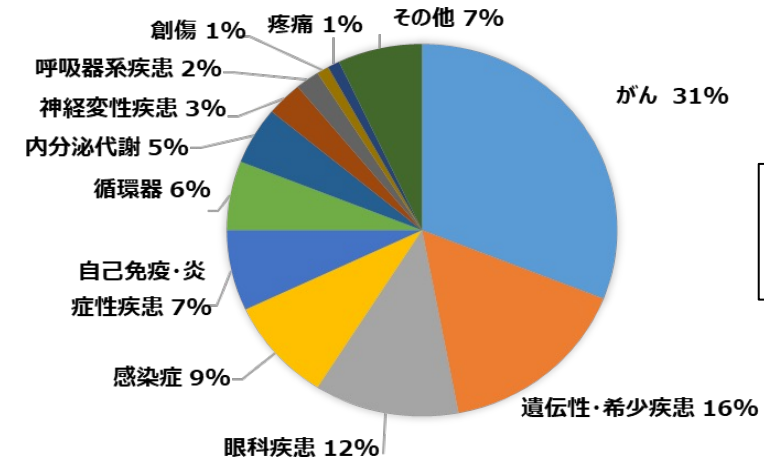
出所：DATA BRIDGE Market Research 調べ

miRNA アンチセンス siRNA



核酸医薬品の世界市場は、2028年には **2兆円以上** に急成長

研究開発状況



がんに対する開発が最多

技術開発支援の候補となるモダリティ

モダリティ	①市場成長性		②国内プレイヤーのプレゼンス		③要素技術の市場拡大へのインパクト
	世界市場規模 (\$m, 28年)	CAGR (21-28年)	世界開発品数 (前臨床以降)	国内企業開発品数シェア*1	市場拡大に寄与する要素技術
核酸医薬	23,220	32%	559	11%	DDSによりモダリティの対象組織を拡大可能

DDSにより市場は拡大する

出所：Evaluate Pharma（検索月：2022年10月）よりアーサー・ディ・リトル作成

これまでに承認された核酸医薬
がんに対するものは皆無

アンチセンスを用いたがんに関する臨床試験

名称(商品名)	種類	適応
Vitravene	アンチセンス	CMV性網膜炎
Macugen	アプタマー	加齢黄斑変性症
Kynamro	アンチセンス	ホモ接合型高コレステロール血症
Exondys 51	アンチセンス	筋ジストロフィー
Spinraza	アンチセンス	脊髄性筋萎縮症
HEPLISAV-B	CpGオリゴ	B型肝炎(ワクチン)
Tegsedi	アンチセンス	トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー
Onpatro	siRNA	トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー
Waylivra	アンチセンス	家族性高カリモミクロン血症
Givlaari	siRNA	急性肝性ポルフィリン症
Vyondys 53	アンチセンス	筋ジストロフィー
ビルテプソ Viltepso	アンチセンス	筋ジストロフィー
Oxlumio	siRNA	原発性高シュウ酸尿症1型(PH1)
Leqvio	siRNA	家族性高コレステロール血症
Amondys 45	アンチセンス	筋ジストロフィー
Amvuttra	siRNA	トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー
Qalsody	アンチセンス	筋萎縮性側索硬化症(ALS)
Izervay	アプタマー	加齢黄斑変性症
Cyfundus	CpGオリゴ	炭疽菌(ワクチン)
Rivfloza	siRNA	原発性高シュウ酸尿症1型(PH1)

DDS



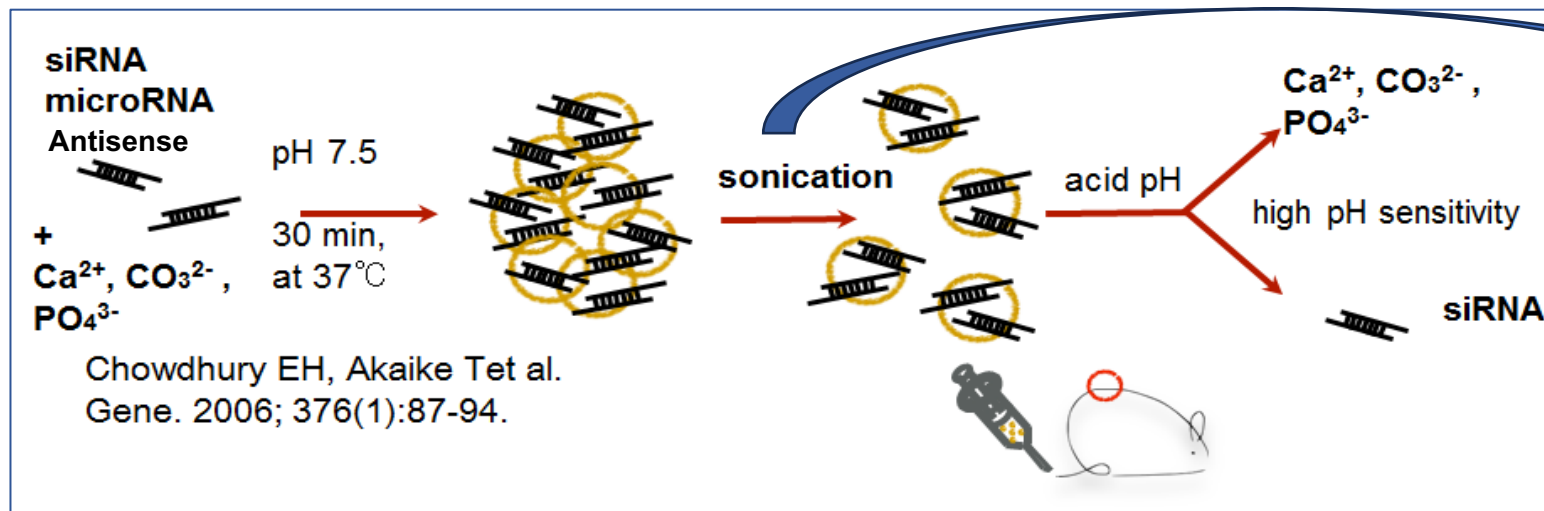
開発名	DDS	標的分子	適応疾患	開発ステータス	開発企業/大学など	コメント
AEG35156	—	XIAP	急性骨髄性白血病、非小細胞性肺癌	フェーズ I/II	Aegera Therapeuticsなど	アポトーシス阻害因子 XIAP遺伝子に対するASO。抗がん剤併用したP11試験で有効性を見せず、2012年までに複数試験が中止/完了。
AZD4785 / IONIS-KRAS-2.5Rx	—	KRAS	進行性固形がん/非小細胞性肺癌	フェーズ I	AstraZeneca	K-RAS遺伝子の3'-UTRに対するASO。2019年に完了。開発を中止。
AZD5312 / IONIS-AR-2.5RX / ARRx	—	アンドロゲン受容体 (AR) exon 4	去勢抵抗性前立腺がん	フェーズ I/II	University of Michigan Rogel Cancer Center	2023年開発中止。
BP1001 / Prexigebersen	リボノーム	GRB-2	がん	フェーズ I/II	Bio-Path Holdings	EGFシグナル伝達経路に関与するGrb2遺伝子のmRNAを標的とする。抗がん剤併用で血液腫瘍に対するP1/2試験は中止となった。固形がんについて対象者リクルート中。
BP1002	—	Bcl-2	進行性悪性リンパ腫	フェーズ I	Bio-Path Holdings	Bcl-2はミトコンドリアに結合するアポトーシス促進タンパク質を阻害する。対象者リクルート中。
G3139 / Oblimersen / Genasense®	—	Bcl-2	がん/メラノーマ/白血病/リンパ腫/骨髄腫	フェーズ I~III	Genta Incorporated, NCIなど	2010年までに完了。開発中止。
SPC2996	—	Bcl-2	慢性リンパ性白血病	フェーズ I/II	Santaris Pharma A/S	2007年に完了。その後の進展は無い。
EL625 / Cenersen / Aezoa®	—	p53	骨髄異形成症候群 / 白血病 / 悪性リンパ腫	フェーズ II	Beos Inc., H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute	Ara-C/Idarubicin併用で治療抵抗性急性骨髄性白血病を対象にP2試験が実施されたが、2015年に資金不足のため中止。
EZN-2968 / Anti-HIF-1a / LNA AS ODN	—	HIF-1a	固形がん、転移性肝がん、リンパ腫	フェーズ I	National Cancer Institute (NCI), Enzon Pharmaceuticals, Inc.	固形がん、リンパ腫、肝がんを対象にP1試験が行われ、2011年、2013年に完了。開発中止。
RO7070179	—	HIF-1a	肝臓がん	フェーズ I	Hoffmann-La Roche	2018年にP1完了。
EZN-4176	—	AR exon 4	前立腺がん	フェーズ I	Enzon Pharmaceuticals	2013年に完了。
G4460 / C-MYB asODN	—	c-Myb	慢性骨髄性白血病	フェーズ II	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania, NCI	c-mybのコードン2から9に対するASO。P1試験は完了。化学療法との併用でP2試験が実施され2002年に完了。
GRN163L / Imetelstat®	脂質コンジュゲート	テロメラーゼの病型特異的阻害	固形がん/血液腫瘍/骨髄腫	フェーズ I~III	Geron Corporation	骨髄異形成症候群を対象にP2/3試験が進行中、一部は治療完了。対象者リクルート中の試験有。
GTI-2040	—	リボスクレオチド還元酵素 R2サブユニット	がん	フェーズ I/II	Aptose Biosciences, Wake Forest University, University of Chicago	抗がん剤併用で大腸がん、固形がんを対象としたP2試験が2004年に完了。
IGV-001	拡散チャパー	IGF-1受容体	脳芽腫	フェーズ II	Imvax	対象者リクルート中。

IONIS-STAT3RX / AZD9150 / Danvatirsen	—	STAT3	進行がん/卵巣がん/消化器腫瘍/リンパ腫等	フェーズ I/II	Ionis Pharmaceuticals, NCI, AstraZeneca	転移性膵臓癌扁平上皮癌で免疫チェックポイント阻害剤であるデュルバルマブとの併用試験(P1/2)が実施。2016年に完了/中止。
ISIS 5132 / CGP69846A	—	C-Raf-1	卵巣がん / 乳がん	フェーズ II	Eastem Cooperative Oncology Group, NIH	2004年に完了。その後の進展は無い。
LErafAON-ETU	—	C-Raf-1	進行がん	フェーズ I	INSYS Therapeutics	2004年に完了。その後の進展は無い。
LY900003 / ISIS 3521	—	PKC-α	固形がん	フェーズ II~III	Ionis Pharmaceuticals, Eli Lillyなど	非小細胞性肺癌を対象に白金系抗がん剤や/クリタキセル、グムシタキセルを併用するP3試験が行われた。2004年までに完了。
OGX-011 / Custirsen	—	Clusterin	がん(乳、前立腺等)	フェーズ I~III	NCIC Clinical Trials Group, Canadian Cancer Trials Group, Achieve Life Sciences	クラスタリンはHSPファミリーと相溶性を有し、発がんおよび腫瘍増殖に関与。前立腺がんを対象にドセタキセルや/クリタキセルとの併用下P3試験が進行中である。2013年までに完了/中止。
OGX-427 / Apatorsen	—	HSP27	がん(肺、膀胱、前立腺、尿管)	フェーズ II	British Columbia Cancer Agency, Achieve Life Sciences	Hsp27はミトコンドリアにおけるアポトーシス経路を抑制。化学療法との併用によるP2試験が2018年までに完了。
VEGF-AS / Veglin TM	—	VEGF	悪性中皮腫	フェーズ I/II	University of Southern California	ベメレキセドとシスプラチンとの併用でP1/2試験が進められたが、2011年開発中止(スポンサー撤退)。
CDK-004	エキソソーム	STAT6	肝細胞がん、胃・大腸がん、肝転移	フェーズ I	Codiak BioSciences	合成脂質タグ付きASOを搭載した細胞由来のエキソソーム製剤。M2マクロファージをM1化するのを狙う。現在、治療進行中。
WGI-0301	LNP	AKT-1	進行固形がん	フェーズ I	Zhejiang Haichang Biotech Co., Ltd.	AKT-1のASOであるArchevin/RX-0201を脂質ナノ製剤化。対象者リクルート中。
AZD8701	—	FOXP3	胃がん/肺がん/消化器がん/TNBC/膵臓がん/メラノーマ/子宮頸がんなど	フェーズ I	AstraZeneca	制御性T細胞(Treg)の発生と機能に重要な転写因子Foxp3のmRNAが標的。現在、治療進行中。
TASO-001	—	TGF-beta 2	進行固形がん	フェーズ I	Autotetbio	細胞免疫因子IL-2 (Aldesleukin)との併用。対象者リクルート中。

Ref. 谷口、名取、西原、今井. 腫瘍内科 2023 第32巻第4号

終了した試験

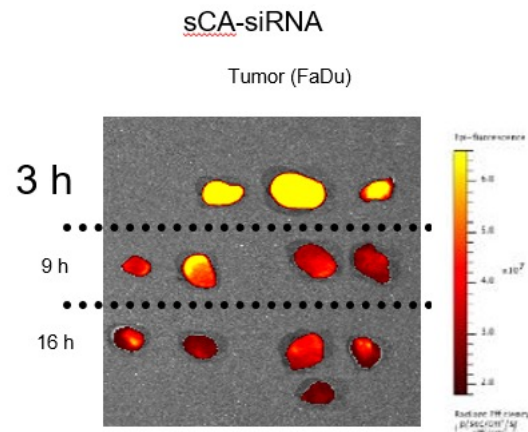
Super Carbonate Apatite (sCA) Drug Delivery



予想外の生体作動性がある

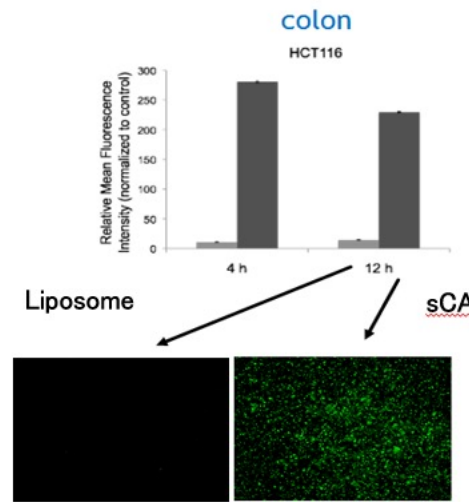
Japan, US
Patent certificated

Quick accumulation



静注後1-2時間で
腫瘍部に集積

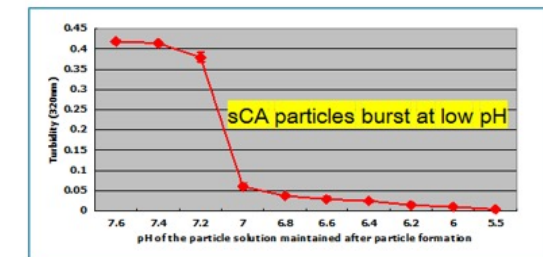
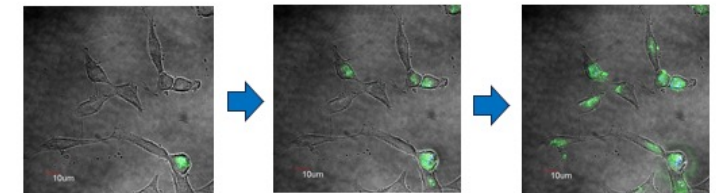
High transfection efficiency



細胞への核酸
導入効率が高い

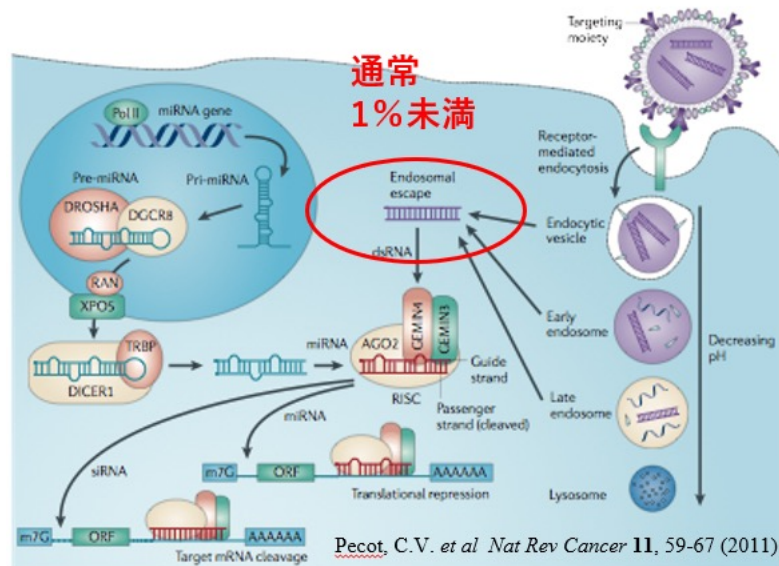
★ Successful endosomal escape

HCT116



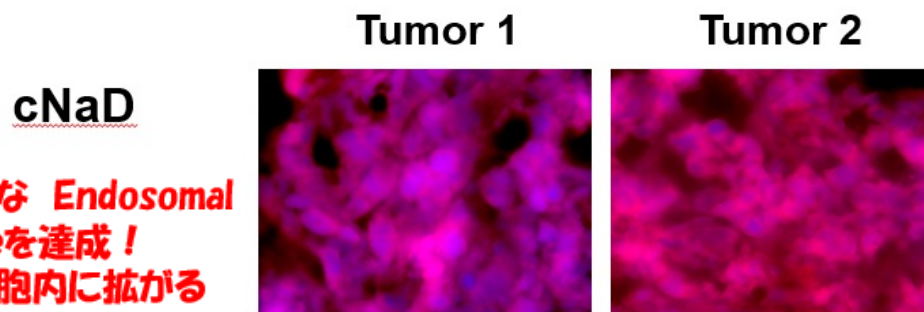
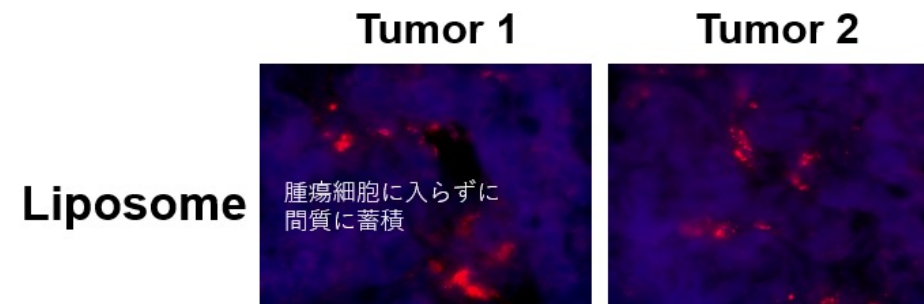
核酸が細胞質に充満

★ 次世代のDDS では核酸がエンドソームから脱出できる



細胞内に
侵入した核酸は
Endosomeにtrap
されてlysosome
で
分解される。

マウス腫瘍への核酸の取り込み (尾静脈注射後2時間)

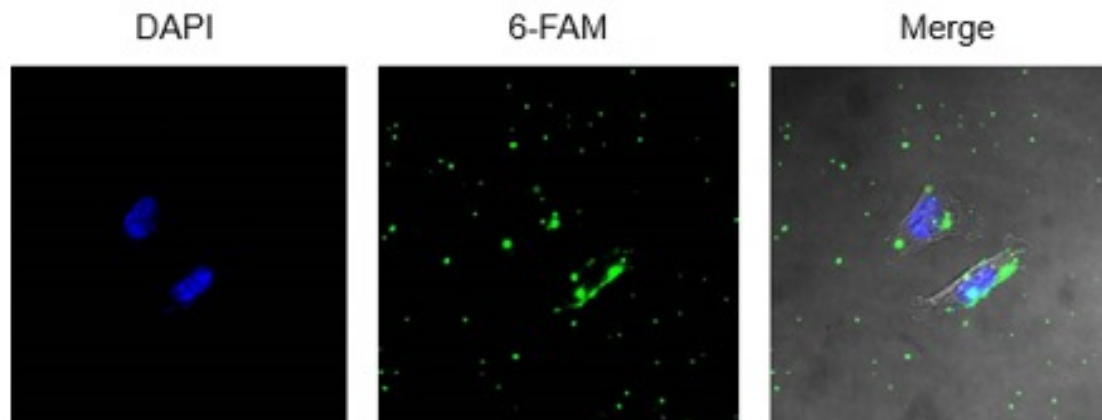


siRNAを Alexa750 (赤色蛍光) で標識

HCT116

Liposome

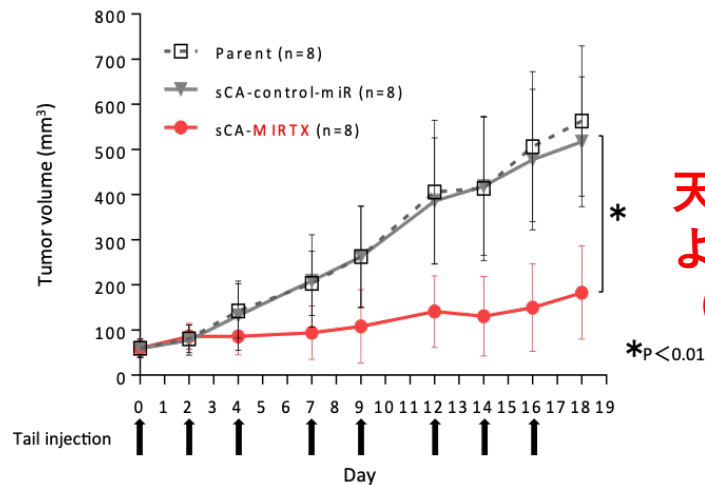
エンドソームに
trapされている



A miR-29b Byproduct Sequence Exhibits Potent Tumor-Suppressive Activities via Inhibition of NF- κ B Signaling in *KRAS*-Mutant Colon Cancer Cells

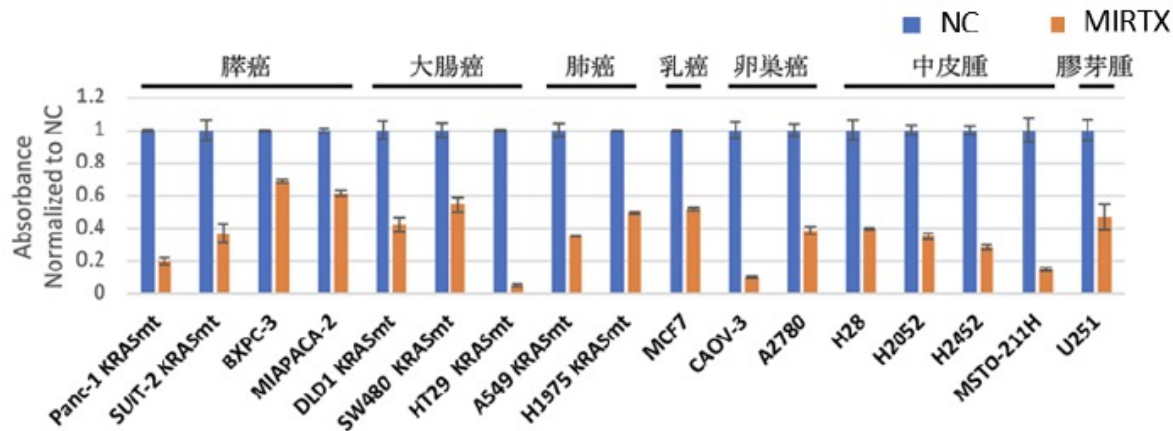
日欧米 特許取得済み

In vivo anti-tumor effects of sCA-MIRTX

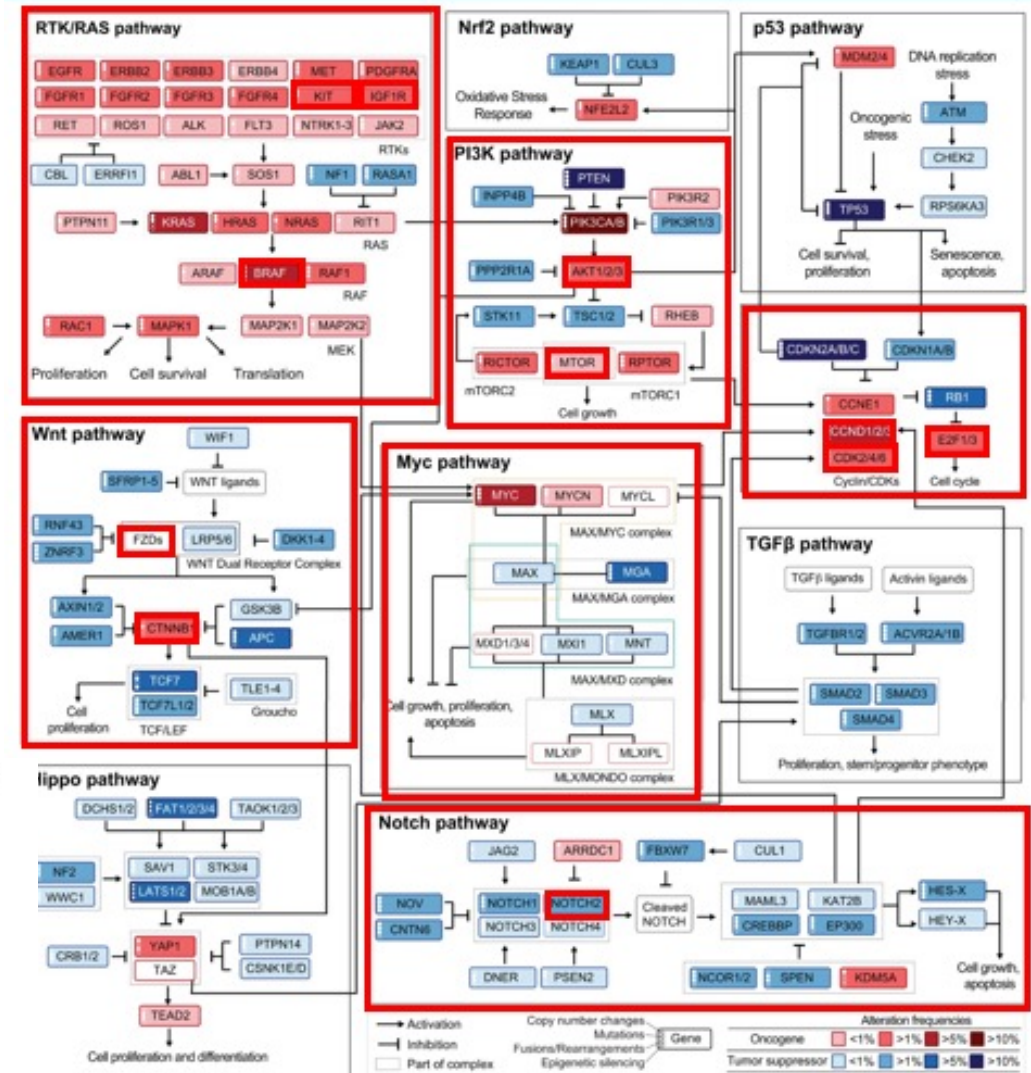


天然型でも静注でよく効く
(40 μ g/shot)

* $p < 0.01$



ヒトがんのシグナル伝達経路は10 個に収束する。
(Sanchez-Vega F, et al. Cell 2018)



MIRTXは
6 個の経路を
同時に阻害する

- RAS
- PI3K
- Wnt
- Myc
- Cell Cycle
- Notch

化学修飾⇒実用化

Publications of sCA (Super Carbonate Apatite)

In vivo (tumor) therapy by siRNA and microRNA (Colorectal Cancer, Pancreatic Cancer)

- Survivin-siRNA (PlosOne 2015)
- PTBP1-siRNA (Mol Cancer Ther 2015)
- miR340 (Mol Cancer Ther 2015)
- Reprogramming miR302/369/200c (PlosOne 2015)
- KRAS-inhibiting miR4689 (Mol Therapy NA 2015)
- KRAS/NFkB-inhibiting MIRTX (Mol Cancer Ther 2018)
- miR-4711 targeting cancer stem cells (Brit J Cancer 2020)
- Improved delivery (J Pers Med 2021)
- miR-1291 targeting cancer stem cells (Int J Oncol 2022)

Other option

- miR-29a,b : DSS (dextran sodium sulfate) induced colitis (Mol Therapy NA 2018)
- miR-497a-5p :DSS (dextran sodium sulfate) induced colitis (Pharmaceuticals 2023)
- CpG adjuvant for Vaccination of influenza (Frontiers in Immunology 2018)
- Photodynamic Therapy Using Indocyanine Green (Mol Cancer Ther 2018)

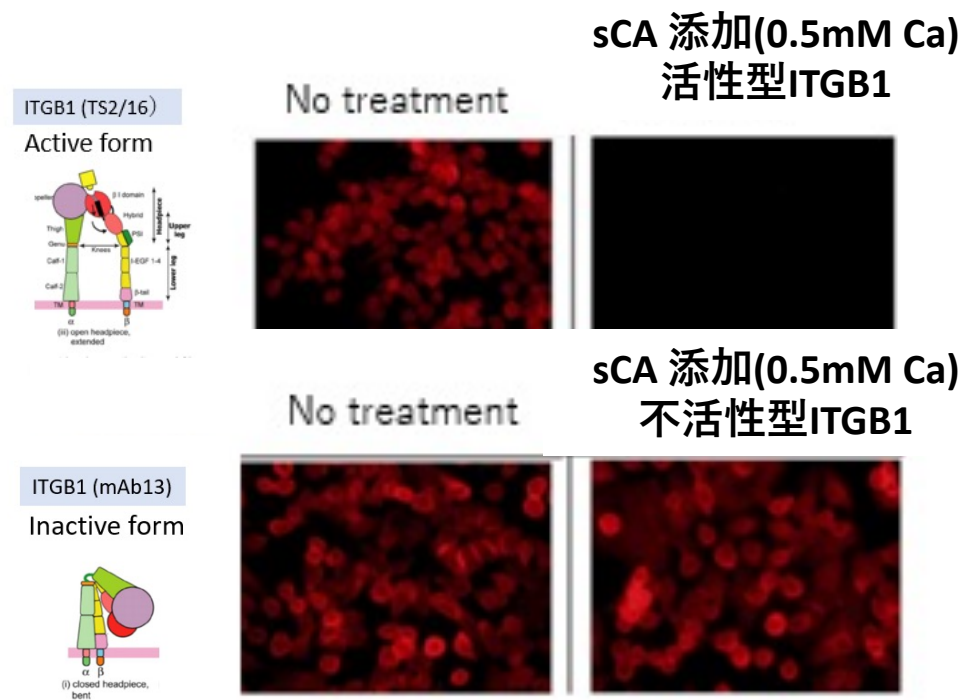
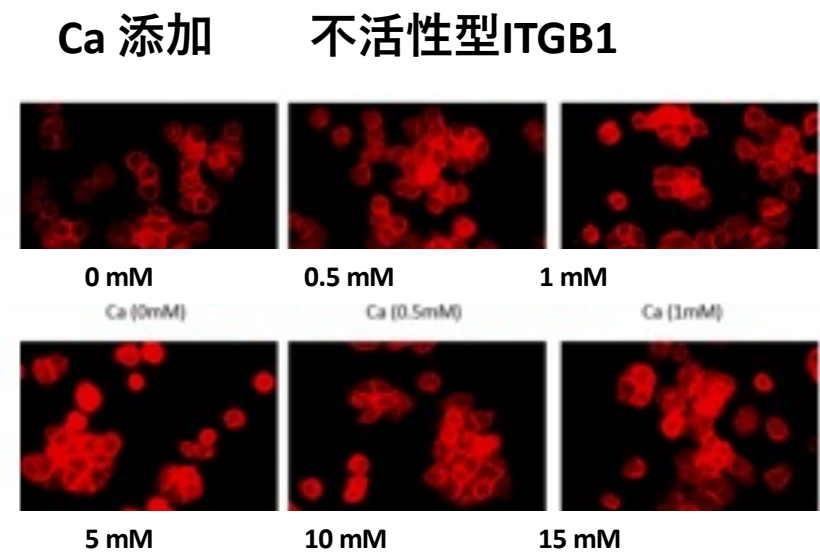
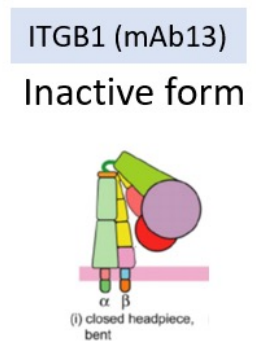
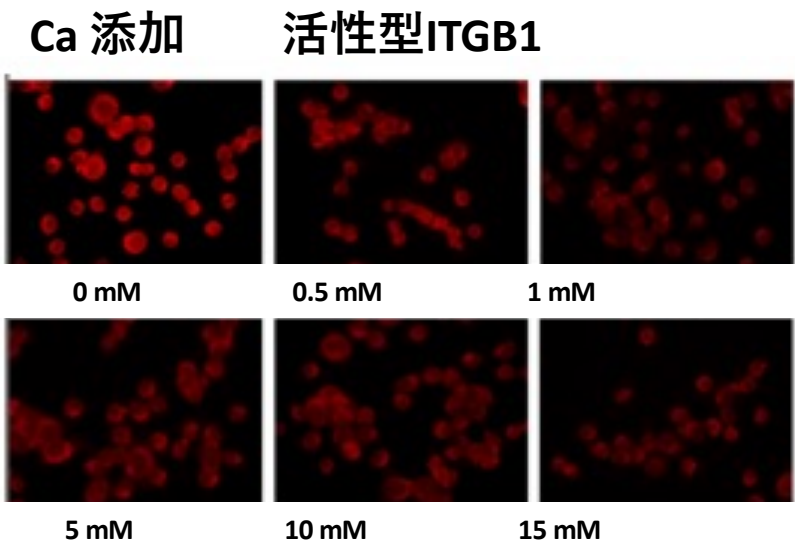
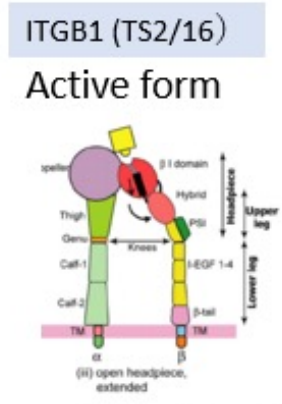
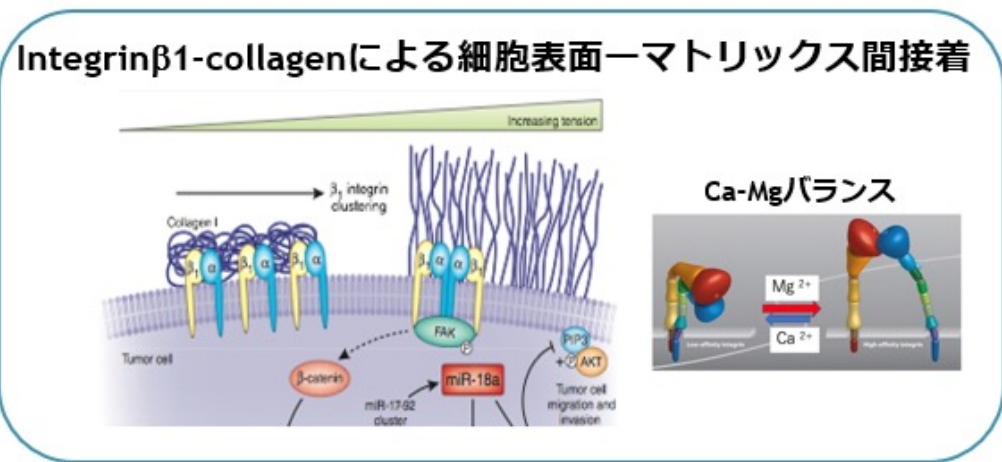
2015-2021: 12 papers and 13 patent application

Reviews from other investigators

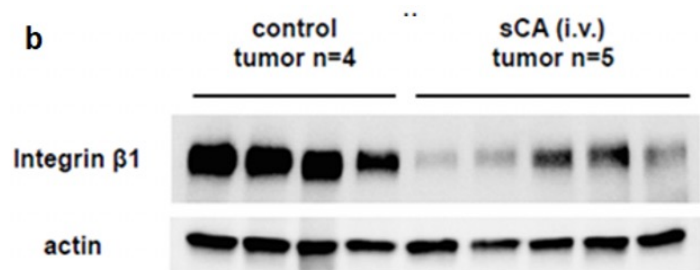
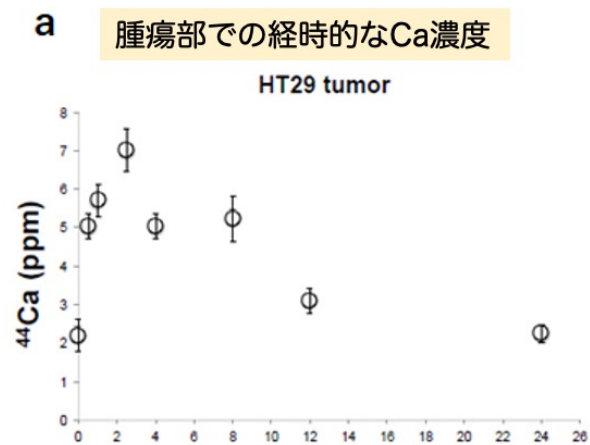
- Cancers 2020; J Oncol 2020; Cancer Sci 2019; Pharmacol 2016
Reported as one of the most notable non-viral delivery.



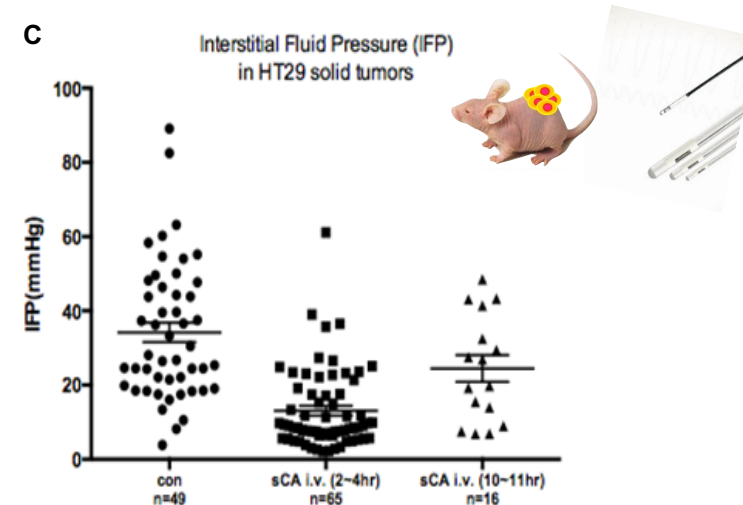
sCAのメカニズムの解明 in vitro ① 細胞実験 **Caによる Integrin $\beta 1$ の不活性化**



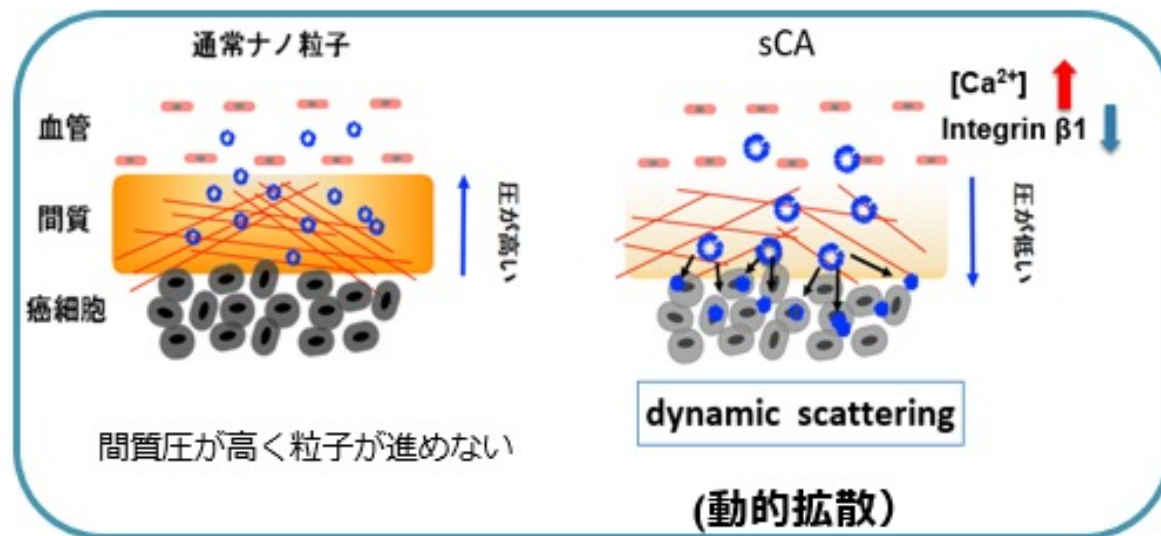
sCAのメカニズムの解明 in vivo ② マウスでの検証 **Caによる Integrin $\beta 1$ の不活性化**



ウエスタンブロットでは腫瘍部の
活性型Integrin $\beta 1$ の発現が低下(4時間後)



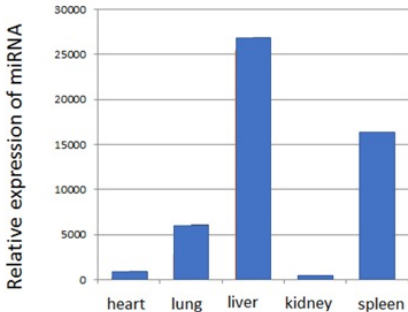
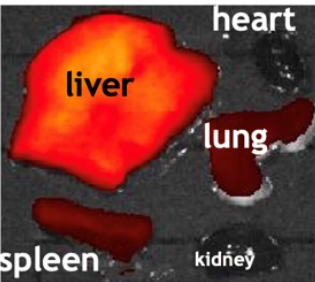
**sCAは腫瘍間質を容易にすりぬけることができる
～ 腫瘍微小環境を整備する**



微細センサーで腫瘍内の圧をモニターすると
sCA静注後2-4時間で間質液圧が低下

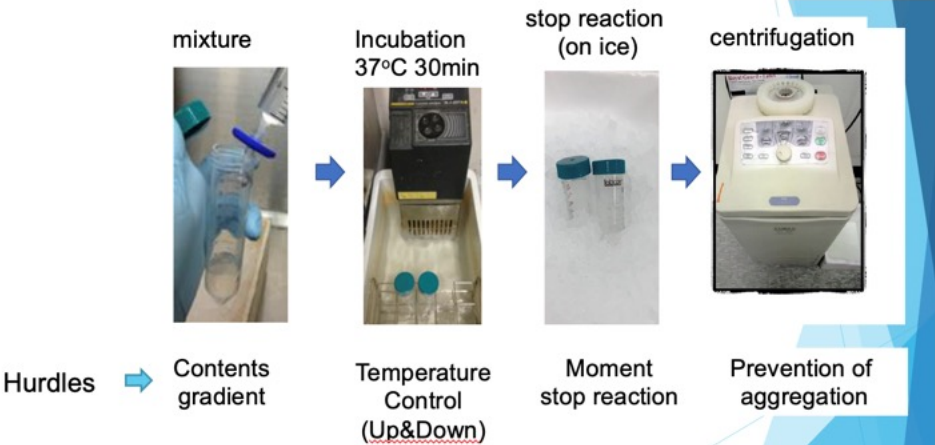
sCAの問題点

Accumulation in normal organs



解決

Difficulty in scale up Ca-P solution

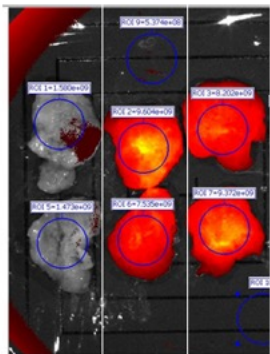


解決

cNaD system 基盤A 2018-2020、2021 – 2023

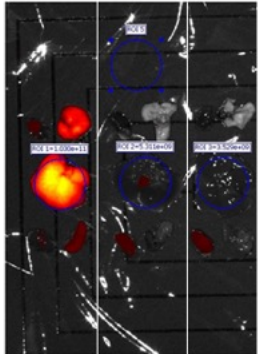
Mouse tumors (PDX)

sCA cNaD1 cNaD2



Normal organs

sCA cNaD1 cNaD2



Rat safety test

IV admin	fold	outcome
Low dose	x10	clear
Middle dose	x50	clear
High dose	x100	clear
super high dose	x150	clear

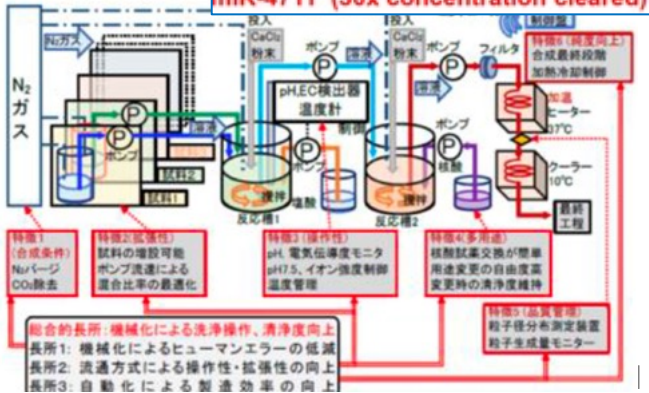
心、肺
肝臓

腎、脾

経産省サポイン事業（2019 – 2021）



Scale up from 25ml to 30000 ml (>1000 times)



CPOT Project Manager による伴走支援



悩める孤独な研究者の
客観的で前向きな伴走者であれ

<対話によるタイムリーな支援ニーズの把握および対応>

 研究者とPMの対話

2023										2024		
3月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
PM指名												

具体的な 支援例

キックオフMTG（対面）

- CPOTセンター長・拠点統括・PM Leadと、研究計画、スケジュール、ゴール設定などの確認を行った。
- 本シーズの優位性を確認し、連携企業の希望を検討

BioJapan2023で発表

- 製薬企業やCDMOに対して、30社以上の面談を依頼。BioJapan会場において、数社の製薬企業と面談を行う
- 会場にてプレゼンを行い、橋渡しPGのPOを含めた、多くの研究者と意見交換を行う。



成果報告会MTGと次年度計画（対面）

- 進捗確認と今年度の着地点の確認
- 知財戦略相談
- 次年度の研究計画相談
- 次年度終了後の企業導出戦略

<次年度の伴走予定>

- 研究の継続的な進捗管理と本研究課題に対する企業連携の推進
- 本シーズ（DDS）を用いることのできる核酸医薬品シーズ（研究者）の紹介
- 経産省関係の公募情報の紹介

<支援バディの感想>

研究者：1年間 継続して心のこもった支援を頂き、心より感謝しています。単に課題の結果や進捗状況のチェックだけでなく、シーズの完遂にむけた幅広い情報の提供や、道標を示して頂き色々な面で助かっていると感じています。力強い支援に報いるためにも一刻も早く私達のDDSを世界のがん患者に届けたいと思います。

CPOT PM： 毎月のMTGでは、和やかな雰囲気の中、先生のDDS開発に対する熱い思いが伝わるMTGでした。先生の技術をいち早く実用化し、有効なシーズを届けることに困っている研究者の救世主となることを期待しています。さらに大きなグラントが獲れるよう、CPOTも継続的に支援したいと思います。



国立がん研究センター東病院における 医療機器開発支援

富岡 穰、竹下修由、吉田泰之、春木慶洸、中村康司、関口 亮、浜頭孝成、
石井琢也、田中浩貴、古澤悠貴、伊藤雅昭



医療機器開発推進部門



国立がん研究センター
東病院

National Cancer Center Hospital East

国立がん研究センター東病院 NEXT医療機器開発センター



N E X T

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



医療機器開発推進部門

Mission 「世界最高のがん医療の提供」と「世界レベルの新しいがん医療の創出」

35の診療科、25の専門部署
多方面から患者様をサポート

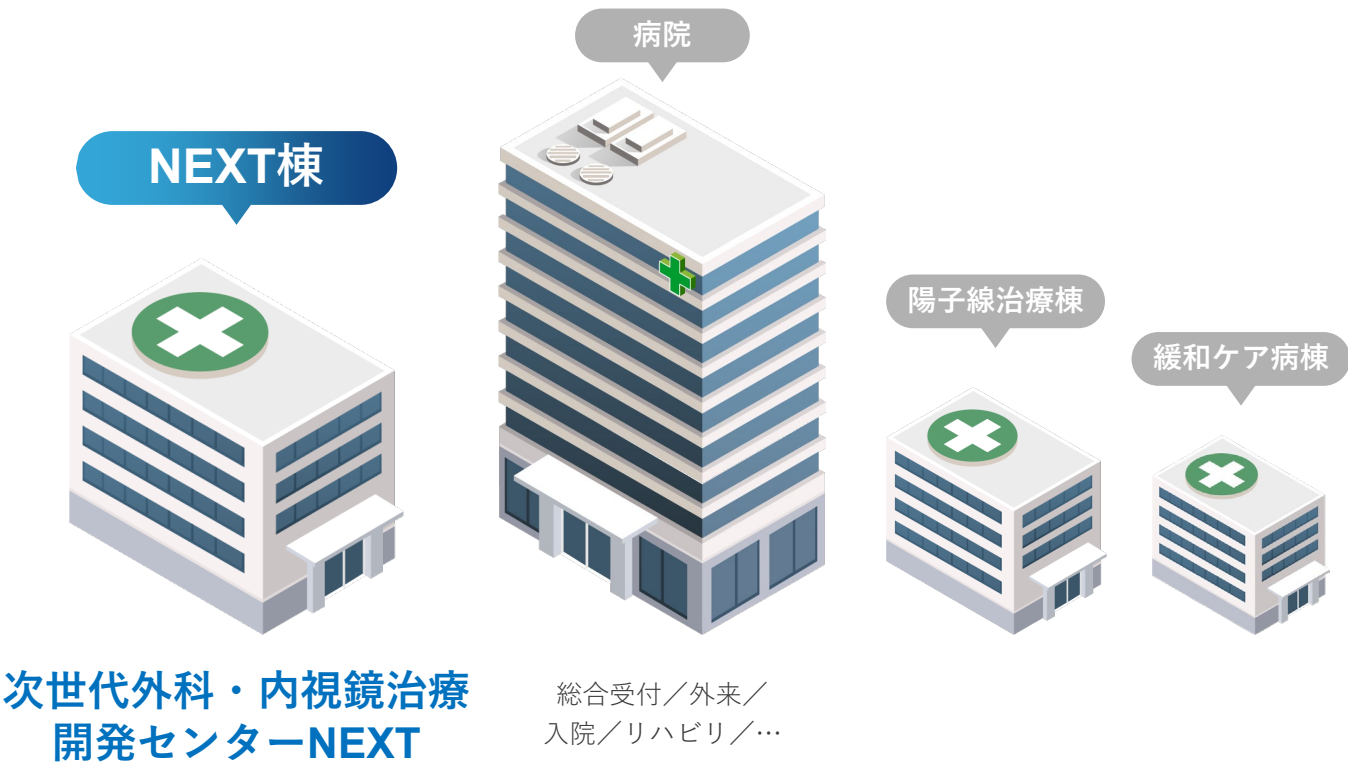
医師	看護師	薬剤師
栄養士	ソーシャル ワーカー	社労士

他 多数

医薬品・医療機器開発の
中心拠点としての認定

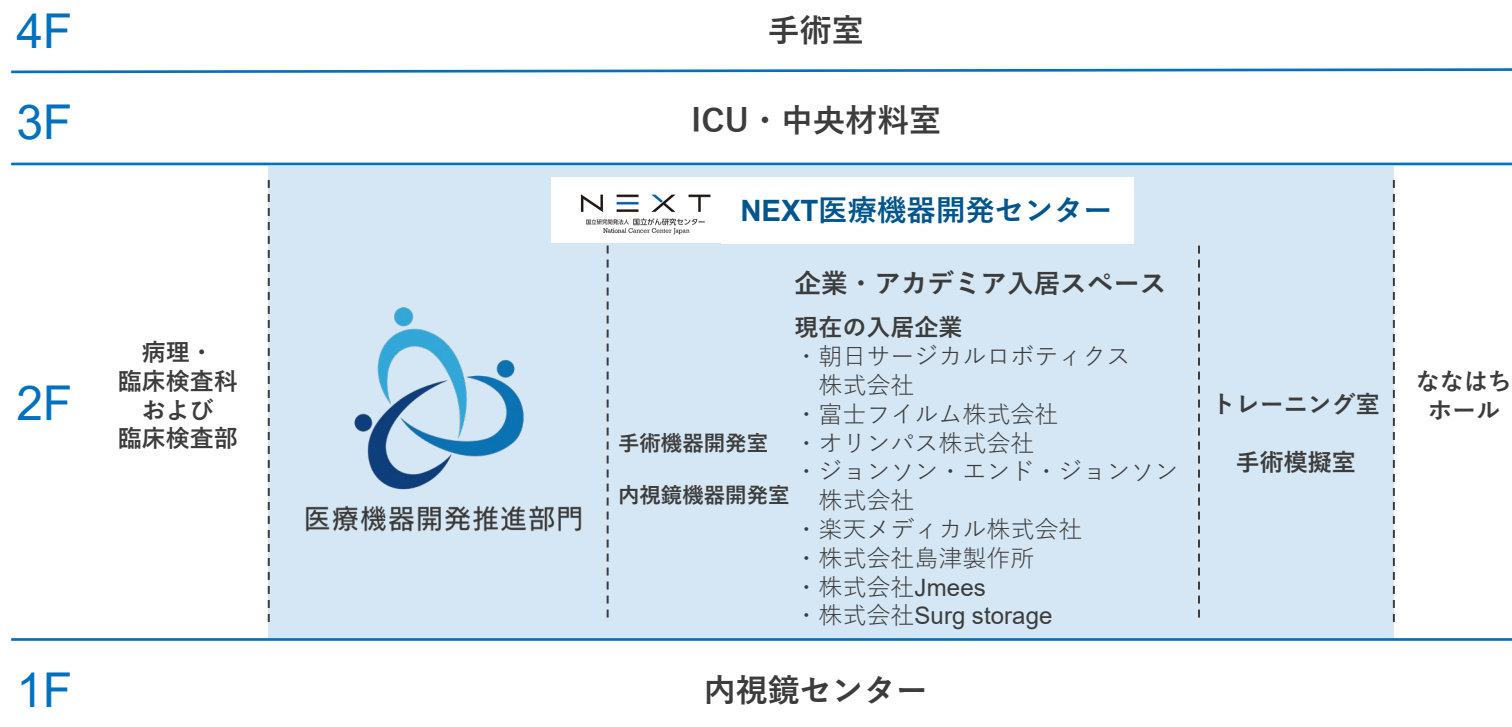
特定機能病院	国立高度専門 医療研究センター
臨床研究中核病院	がんゲノム医療 中核拠点病院

● 各棟案内



NEXT棟 次世代外科・内視鏡治療開発センターNEXT

既存のがん治療の枠組みを超えた次世代型治療の実現を目指す



産学連携拠点として複数の企業やアカデミアが入居
臨床現場と機器開発現場が近く、プロジェクト進行に最適な環境を整備

医療機器開発推進部門 組織と開発支援体制



Mission

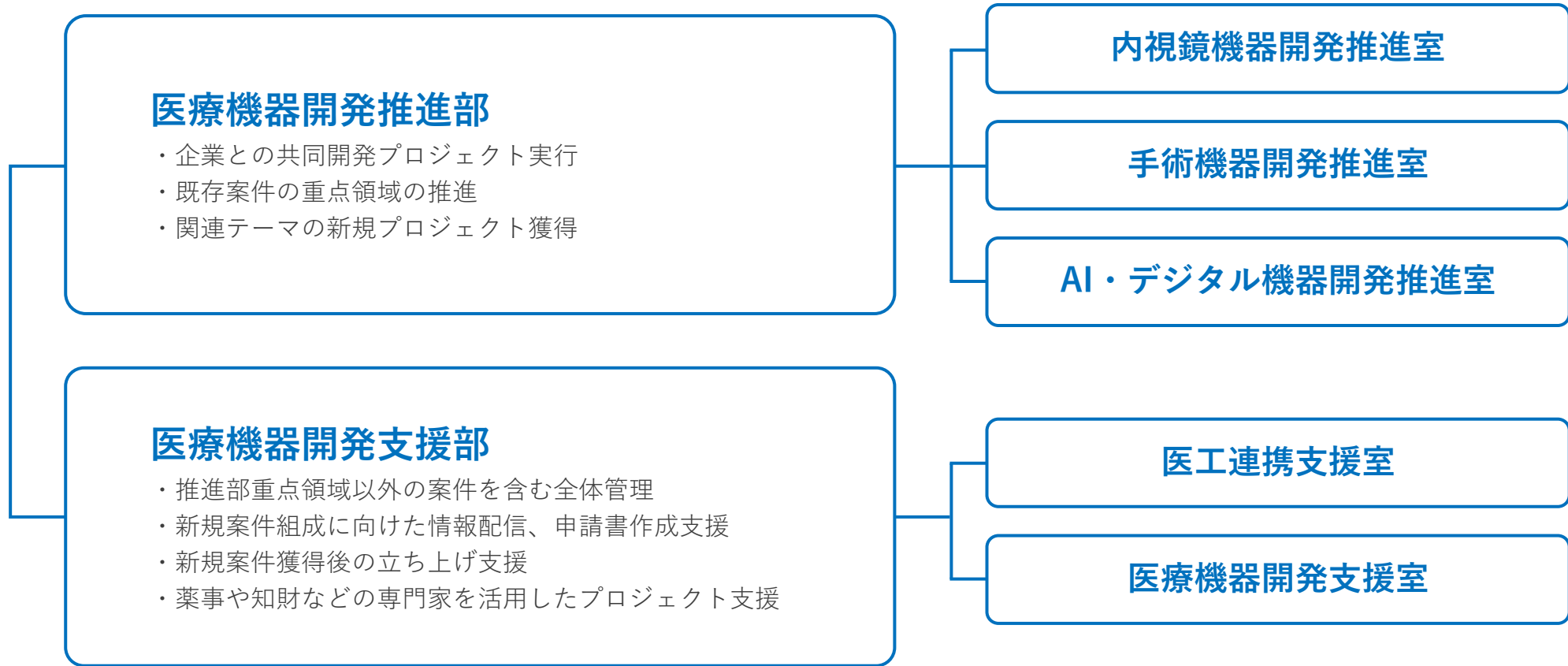
To change the world with the Medical Device Innovation

医療機器で世界を変える

Vision

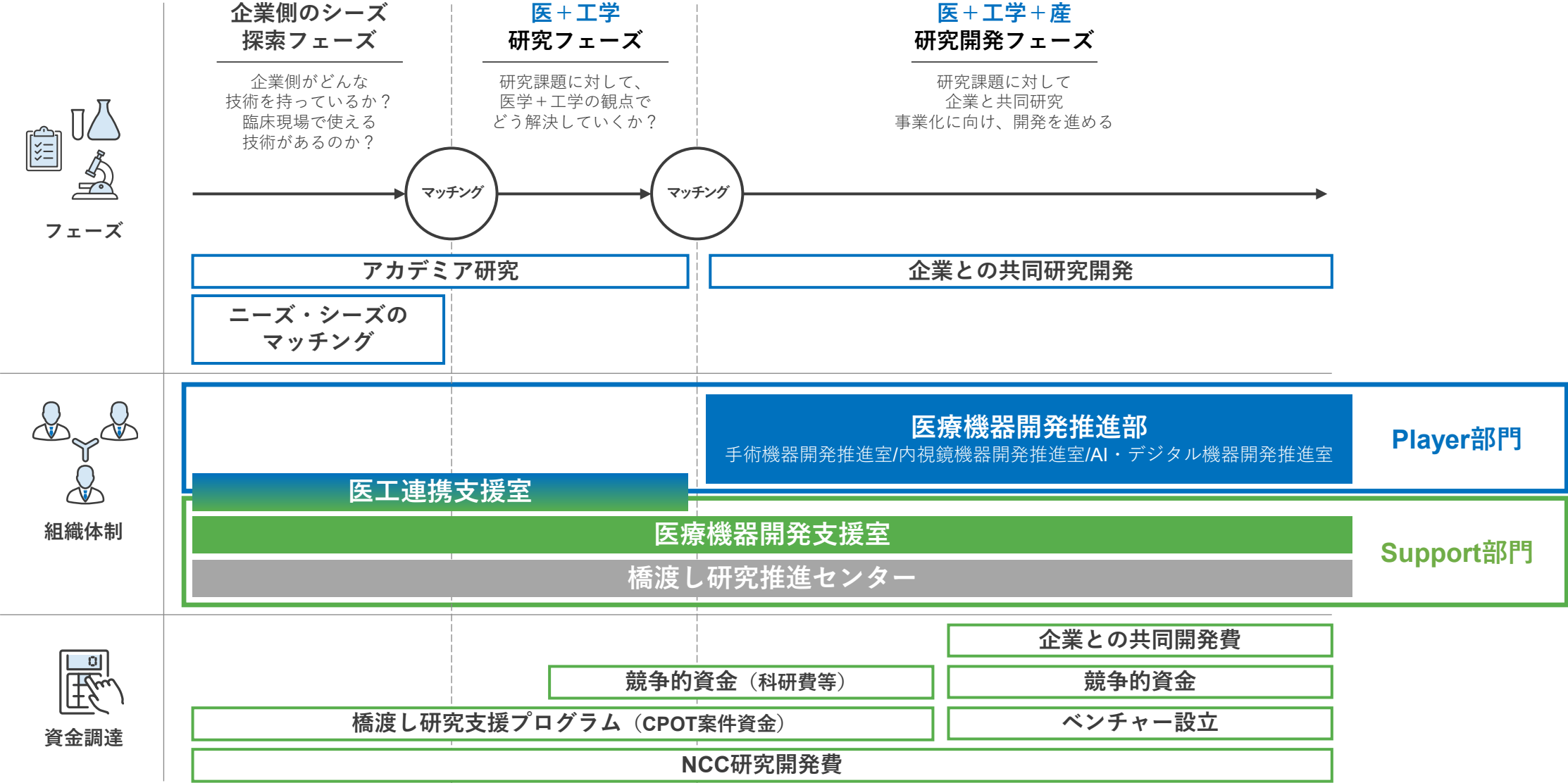
- ✓ がんの生存率を上げる 医療機器開発
- ✓ 診療環境を改善する 医療機器開発
- ✓ 合併症をゼロに近づける 医療機器開発
- ✓ 患者QOLや機能の向上をもたらす 医療機器開発





**NEXT医療機器開発センターをメイン拠点とし
産学官・医工連携で臨床ニーズに基づいた次世代に望まれる革新的医療機器を開発**

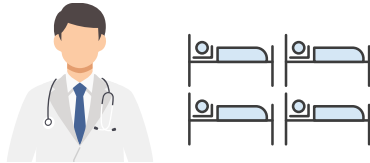
医療機器開発フェーズと開発推進体制



医療機器開発における強み



臨床現場から 医療ニーズの発掘



外部のアカデミアや企業 との連携によるシーズ探索



非臨床試験

模擬手術室での評価
動物実験実施施設での評価



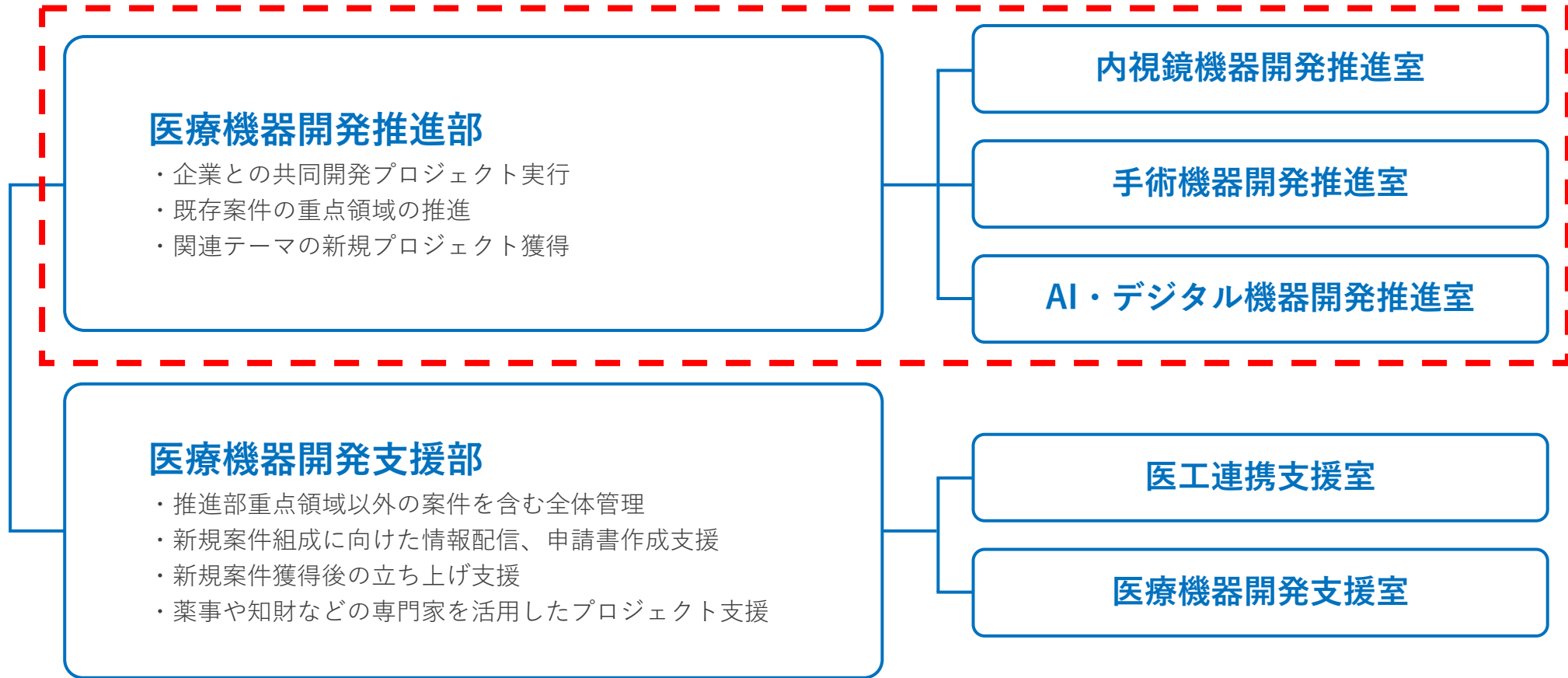
臨床試験

治験
特定臨床研究



臨床研究中核病院
国立高度専門医療研究センター

臨床ニーズと産学シーズのマッチングから臨床導入まで
環境を最大限活かし、革新的な医療機器のスピーディな開発を実現



**NEXT医療機器開発センターをメイン拠点とし
産学官・医工連携で臨床ニーズに基づいた次世代に望まれる革新的医療機器を開発**

手術に使用する器具、設備や、診断ツール、トレーニングカリキュラムの開発など
より良い手術を受けられる未来の実現に向けた手術機器開発を行う



● 主な開発機器の例

デバイス

ロボット

手術器具

トレーニング機器

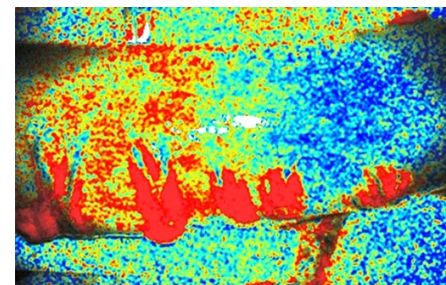
診断ツール

etc...

- 代表的なプロジェクト

血流を可視化し、術後合併症の低減 酸素飽和度イメージングの臨床応用

共同研究先：富士フイルム株式会社



酸素飽和度イメージングを用いた
腸管血流評価に関するパイロット試験

プレスリリースはこちら
<https://www.fujifilm.com/jp/ja/news/list/7252>



医療機器スタートアップ成功事例の創出

- 国立がん研究センター東病院発のベンチャー企業が開発した国産手術支援ロボット
- 2023年に薬事承認を取得し、臨床使用を開始



ANSURサージカルユニット



2015.8 A-Traction 創業 

2021.7 朝日インテックにより完全子会社化
朝日サージカルロボティクス



2023.2 医療機器製造販売承認
承認番号 30500BZX00025000
販売名 ANSURサージカルユニット

2023.11 臨床使用開始



NCC press release → 右のQRコードからアクセスできます

https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2023/0323/index.html

All rights reserved | National Cancer Center Hospital East



● 代表的なプロジェクト

超リアルなトレーニングモデルで外科医のスキル向上を支援
手術工程を網羅するトレーニングモデルの製品化

共同研究先：イービーエム株式会社



日本経済新聞 朝刊・夕刊 LIVE Myニュース 日経金社情報 人事ウォッチ NIKKEI Prime お申込み ログイン

トップ 速報 オピニオン 経済 政治 ビジネス 金融 マーケット マネーのまなび テック 国際 ...

イービーエム、福島で大腸がん手術の訓練用器具を開発

福島 [+フォローする](#)
2024年1月12日 19:01

保存 印刷 共有

医療関連機器開発のイービーエム（東京・大田）は福島市の研究拠点で、大腸がん手術の訓練シミュレーターを、国立がん研究センターと共同開発した。周辺の臓器や血管を含めて人体の構造を忠実に再現し、実際の手術の感覚に近づけた。若手医師の技能習得用として、医療機器メーカーなどを通じ国内外で販売する。

内視鏡手術用に開発されたシミュレーター（中央下）

シミュレーターは「コロマスター」。内視鏡を使う手術で比較的症例の多い結腸の右側を切除する訓練を想定した。ポリエステルなどで大腸や十二指腸、膀胱（すいぞう）、血管を再現し、切除部位の周辺にある臓器を傷つけない手術する技術を習得できる。

「リアルな手術の感覚を妥協せずに再現した」（がん研究センター東病院の伊藤雅昭副院長）という。臓器の間をつなぐ結合組織の始まりは化粧品などの材料を配合してつくり出した。

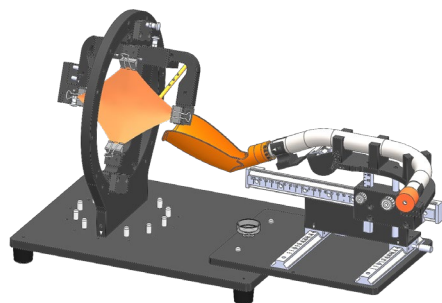
イービーエム株式会社 press release

<https://ebmc.jp/news/1230> →右のQRコードからアクセスできます

● 代表的なプロジェクト

胃の内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）における トレーニング装置の開発

分野：診断
診療科：消化管内視鏡科
共同研究先：KOTOBUKI Medical 株式会社



植物由来粘膜シート ▶ 汚染がない

セッティングフレーム ▶ 部位の再現

限りなく実際の治療時に近い環境でトレーニング

● その他のプロジェクト事例

内視鏡治療中の鎮静状態の モニタリング研究

分野：治療
診療科：消化管内視鏡科
共同研究先：VIE STYLE株式会社



プレスリリースはこちら
(<https://prtimes.jp/main/html/rd/p/0000000012.000067474.html>)

光免疫療法治療システムの 臨床対応の開発

分野：治療
診療科：消化管内視鏡科
共同研究先：株式会社島津製作所



プレスリリースはこちら
(https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2020/0416/index.html)

Software as a Medical Device; SaMDの位置づけ

Digital Health

デジタル技術を応用した健康・医療関連全般のソリューション

Digital Medicine

疾病に罹患する前の予防的な介入を行うソフトウェア／ハードウェア

Software as a Medical Device; SaMD

疾病を対象とする診断・治療を行うソフトウェア
製造販売のために規制当局による承認・認証などが必要

Computer-Aided Detection/Diagnosis; CAD

画像診断、病理診断、内視鏡手術、などにおいて、医師の目と判断を補助する目的で使用され、診断／治療をサポートするソフトウェア
人工知能技術などを用いた開発が盛んな領域

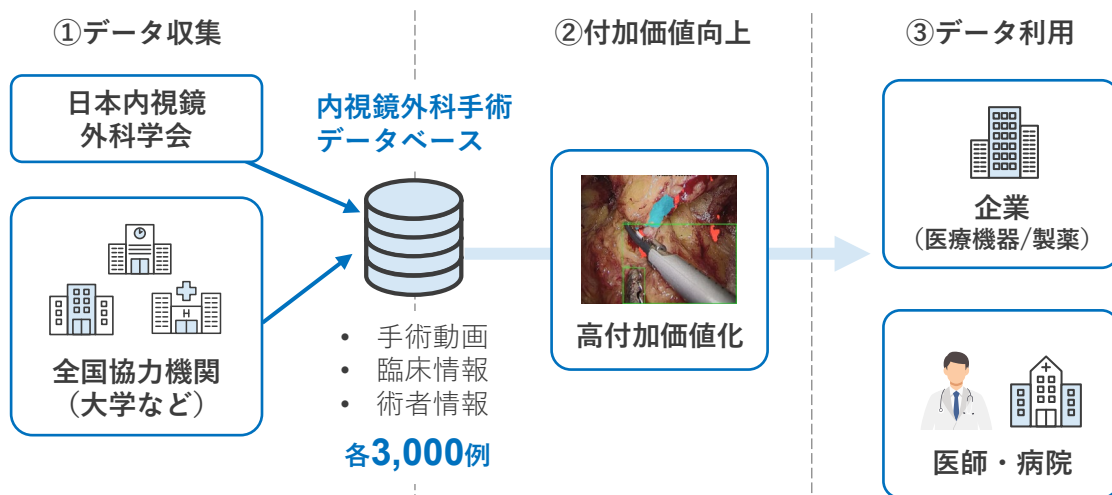
Digital Therapeutics; DTx

行動変容等を促し、
疾病の治療に用いるソフトウェア
いわゆる治療用アプリなど

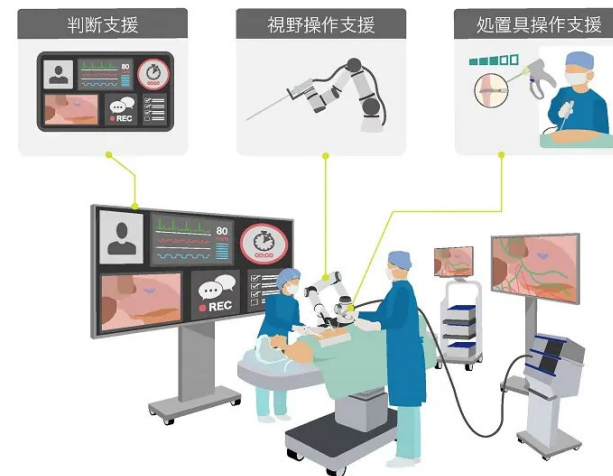
●代表的なプロジェクト

手術動画データベース事業
(Surg. Strage スピンアウト)

全国から**3,000症例**の手術動画を集めたデータベースを構築
持続可能な産業利用のデータ利活用

情報支援内視鏡外科手術システム
(オリンパスと共同開発)

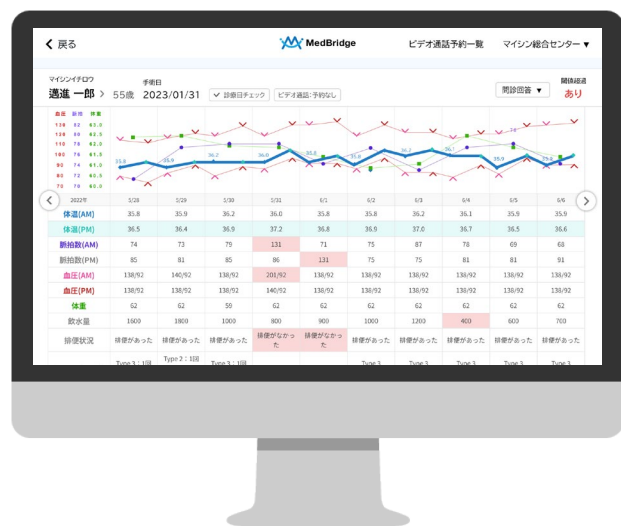
内視鏡外科手術の均質化・安全性・効率性に向け、**リアルタイムナビゲーション**や**スコピストの自動化**を目指した製品を開発中

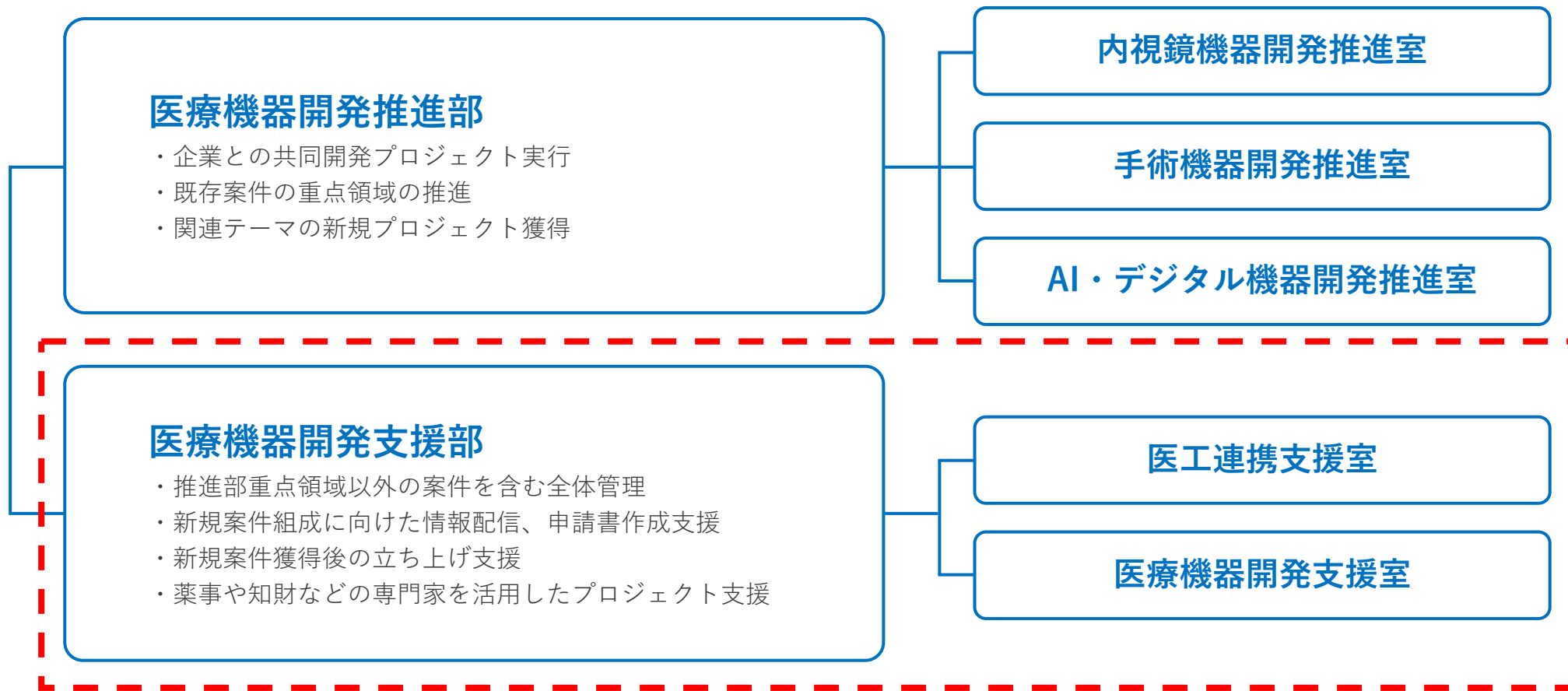


● 代表的なプロジェクト

周術期における患者フォローアップアプリの開発 (MICINとの共同開発)

※開発品のイメージ
左：患者アプリ 右：医師画面

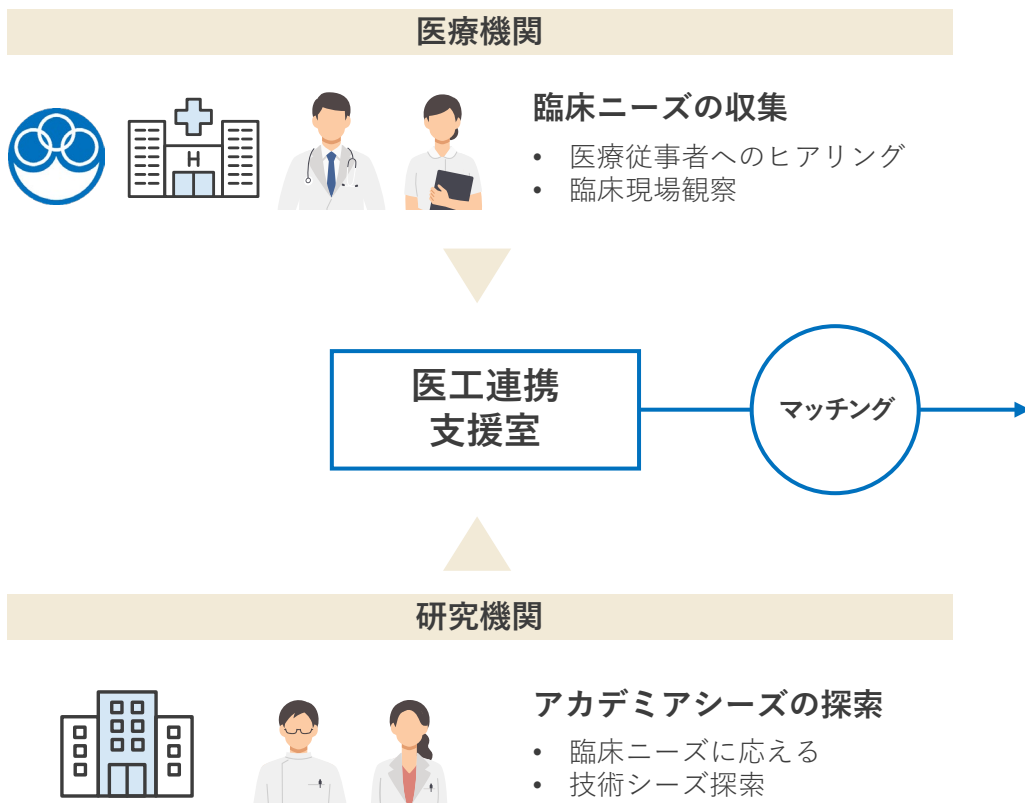




NEXT医療機器開発センターをメイン拠点とし
産学官・医工連携で臨床ニーズに基づいた次世代に望まれる革新的医療機器を開発

● 主な機能

アカデミアシーズと臨床ニーズのマッチング



マッチング後の支援



共同研究契約

競争的資金
の獲得

知財創出

研究開発の
進行支援

事業化

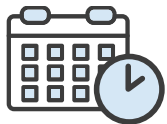
● 主な機能

**プロジェクト立ち上げ支援**

医師から出される医療ニーズに基づき、プロジェクト立ち上げを支援
連携企業が決まっていない場合は、企業との連携を支援

**契約締結支援**

守秘義務契約（NDA）、共同研究契約、特許共同出願契約などの締結を支援

**プロジェクトマネジメント**

各推進室と連携し、個別プロジェクトの進捗を支援

**知財戦略支援**

特許庁の審査経験者、製薬企業の知財部門出身者による特許調査や知財に関するアドバイス

**PMDA相談支援/薬事戦略支援**

PMDAの業務経験者によるPMDAとの相談の支援
各種承認申請用の試験プロトコル立案の支援
承認取得戦略の立案支援
承認申請後のPMDAからの照会に対する対応支援

令和元年度から AMED「次世代医療機器連携拠点整備事業」 14拠点の1つに採択



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



国立大学法人広島大学

国立大学法人北海道大学

国立大学法人鳥取大学

国立大学法人岡山大学

国立大学法人信州大学

国立大学法人京都大学

国立大学法人神戸大学医学部附属病院

学校法人東京女子医科大学

国立大学法人東北大学

国立大学法人筑波大学

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター

国立研究開発法人国立がん研究センター

国立大学法人大阪大学医学部附属病院

国立大学法人大分大学

栗栖 薫 国際競争力を飛躍的に高める普遍的医療機器開発を目指した拠点整備事業

佐藤 典宏 国内唯一：カダバーラボで医療機器開発が可能な拠点

原田 省 「山陰から全国へ」地域密着型医療機器開発拠点の展開プログラム

金澤 右 オープンイノベーションと事業化推進を目指した医療機器開発中核拠点整備

杉原 伸宏 地域のステークホルダーと連携して一貫型支援を行う信州型医療機器開発拠点

松田 秀一 医療・福祉等ニーズ起点で次世代医療機器開発を担える起業家精神を持つ人材の育成拠点

永井 洋士 医療機器開発における“日本型エコシステム”推進を目指した拠点整備事業

村垣 善浩 世界産品創出のために医工融合Finisherを練成する新結合拠点整備事業

富永 悌二 拠点を基点とし、地域と世界をつなぐhub and spoke形成型拠点整備事業

原 晃 国際展開を視野に次世代医療機器を研究開発できる人材の育成拠点整備事業

金村 米博 全医療職ニーズ/シーズ収集をワンストップで実現する次世代医療機器連携拠点

伊藤 雅昭 がんの診断・治療・緩和におけるアウトカム向上に帰する医療機器創出を目指した拠点整備事業

中島 清一 熱意ある企業に熱意ある臨床医が寄り添う医療機器開発拠点整備事業

穴井 博文 地域に密着した医療現場の開放と医療機器開発情報ネットワーク拠点形成

次世代医療機器連携拠点整備事業

平成31年（令和元年）度

「次世代医療機器連携拠点整備等事業」に採択

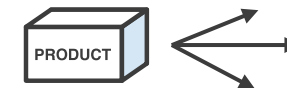
（課題名：がんの診断・治療・緩和におけるアウトカム向上に
帰する医療機器創出を目指した拠点整備事業）採択された14拠点のひとつとして、
目的にアプローチするためのAxLプロジェクトを発足

次世代医療機器連携拠点整備事業

【目的】

医療機器を開発する企業の人材育成拠点を増やし、
更に各医療機関ならではの特色を活かした、
医療機器産業の振興につながる
魅力あふれる拠点を整備する

AxLプロジェクト

設備の整った環境、医療従事者と密な連携が可能な体制、様々なバックグラウンドを持つ人材による支援を活かし
次世代の開発人材の育成、成果の創出につなげる“高度がん診療拠点”における
臨床現場観察を通じた人材育成動物実験、試作品評価等による
POC取得支援企業等からの相談に応じた
薬事・事業化に向けた出口戦略

● 専門性の高いメンバー

医療機器開発支援部長

竹下 修由



医療機器開発支援室長

富岡 穰



医工連携室長

古澤 悠貴



研究員（知財・契約担当）

中村 康司



研究員（研究進捗マネジメント）

吉田 泰之



研究員（研究進捗マネジメント）

春木 慶洸



研究員（医工連携支援）

石井 琢也



研究員（医工連携支援）

田中 浩貴



看護師（臨床現場観察担当）

関口 亮



診療放射線技師（臨床連携）

浜頭 孝成



医療機器開発
コーディネーター
久保木 克己



- 起業を目指す**医師**、**エンジニア**、**ビジネスパーソン**の人材育成プログラム
- 3年間で延べ113名（医師72名、エンジニア33名、ビジネスパーソン8名）参加



**起業を目指す
医師の人材育成
プログラム**
イノベーションの虎
～NO CHALLENGE, NO INNOVATION～

プログラムの特徴

- 医師とエンジニアがチームを組む人材育成
- 起業に必要な知識を幅広く学ぶ講義
- ベンチャーキャピタルとの連携と支援
- メンタリングやビジネスの実践
- NEXT医療機器開発センターによるサポート

プログラムについて

期間：2021年8月～2022年3月
実施場所：府県庁舎内
応募資格：医師・エンジニア・学生
応募人数：10人（医師を含むチーム）
目的：製品・サービスの事業計画、医療機器、デジタルヘルス等

※ プログラム詳細や申し込みは以下のWeb siteまたは、右下のQRコードでお願いします。
<https://aist-ncc.go.jp/innovation/>

国立がん研究センター 東京院 NEXT医療機器開発センター
電話：04-7130-0199 E-mail: NEXT_Ast@ncc.go.jp
※ 協力機関、AMED（国立がん研究センター）の協賛を受けています。

**起業を目指す
医師とエンジニアの
人材育成プログラム**
イノベーションの虎 2022
～NO CHALLENGE, NO INNOVATION～

プログラムの特徴

- 医師とエンジニアがチームを組む人材育成
- 起業に必要な知識を幅広く学ぶ講義
- ベンチャーキャピタルとの連携と支援
- メンタリングやビジネスの実践
- NEXT医療機器開発センターによるサポート

プログラムの概要

期間：2022年7月～2023年3月
実施場所：府県庁舎内
応募資格：医師・エンジニア・学生
応募人数：医師・エンジニア 各10人程度（チーム参加OK）
目的：製品・サービスの事業計画、医療機器、デジタルヘルス等

※ プログラム詳細や申し込みは以下のWeb siteまたは、右下のQRコードでお願いします。
講演等、プログラムの詳細は必ずWeb siteで確認をお願いします。
<https://aist-ncc.go.jp/innovation/>

国立がん研究センター 東京院 NEXT医療機器開発センター
電話：04-7130-0199 E-mail: NEXT_Ast@ncc.go.jp
※ 協力機関、AMED（国立がん研究センター）の協賛を受けています。

**起業を目指す
医師とエンジニア
とビジネスパーソンの
人材育成プログラム**
イノベーションの虎
～NO CHALLENGE, NO INNOVATION～

プログラムの概要

期間：2023年7月～2024年3月
実施場所：府県庁舎内（最寄りの施設イベントも開催予定）
応募資格：医師・エンジニア・学生
応募人数：医師・エンジニア・ビジネスパーソン 各10名程度（チーム参加OK）
目的：製品・サービスの事業計画、医療機器、デジタルヘルス、DX、プログラム（AI）等

プログラムの特徴

- 医師とエンジニアがチームを組む人材育成
- 起業に必要な知識を幅広く学ぶ講義
- ベンチャーキャピタルとの連携と支援
- メンタリングやビジネスの実践
- NEXT医療機器開発センターによるサポート

※ プログラム詳細や申し込みは以下のWeb siteまたは、右下のQRコードでお願いします。
講演等、プログラムの詳細は必ずWeb siteで確認をお願いします。
<https://aist-ncc.go.jp/innovation/>

国立がん研究センター 東京院 NEXT医療機器開発センター
電話：04-7130-0199 E-mail: NEXT_Ast@ncc.go.jp
※ 協力機関、AMED（国立がん研究センター）の協賛を受けています。

<プログラム参加者の活動状況>

- チームA：新規プロジェクトの立ち上げ、研究費の獲得に向け申請中、某国立大学工学部教授との共同研究を開始
- チームB：新規プロジェクトの立ち上げ、研究費の獲得に向け申請
- チームC：新規プロジェクトの立ち上げ、研究費の獲得に向け申請
- D・E医師：リハビリ領域の周術期管理アプリの新規プロジェクト立ち上げ（ベンチャーとの共同研究締結準備中）
- Eエンジニア：AIベンチャーインターンで国際医療画像コンペ世界一の精度達成

- ✓ 医師とエンジニア間で3つのチームアップに成功
- ✓ 起業2件に貢献



ご清聴ありがとうございました

All Japanの医療機器開発体制の構築へのご協力をお願い申し上げます



医療機器開発推進部門

All rights reserved | National Cancer Center Hospital East

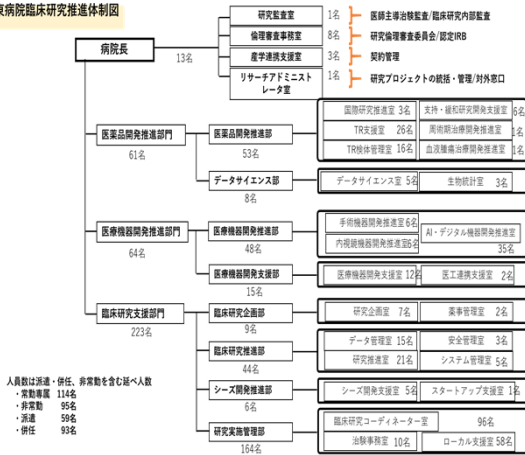


拠点紹介 国立がん研究センター東病院

拠点の概要と臨床研究中核病院としての実績



東病院臨床研究推進体制図



人員数は派遣・併任、非常勤を含む延べ人数

- ・常勤専属 114名
- ・非常勤 95名
- ・派遣 59名
- ・併任 93名

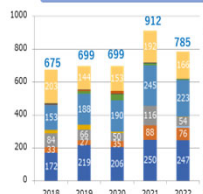
□ 東病院特定臨床研究筆頭著者論文数と平均IF
(臨床研究中核病院実績報告書掲載論文)



□ NCC柏キャンパスでのトップジャーナル筆頭著者論文数
(5年平均IF ≥ 20 : 2016年度以降)

ジャーナル名	IF (5年平均)	論文数
Lancet	118.1	4
NEJM	115.7	3
Nature Rev Clin Oncol	82.7	1
JAMA	81.4	1
Nature Rev Cancer	80.1	1
Nature Med	69.4	4
Nature Rev Gastr Hepatol	67.5	1
Nature	60.9	2
Lancet Resp Med	52.5	1
Lancet Oncol	46.1	8
Cancer Cell	43.9	1
J Clin Oncol	37.6	10
Immunology	36.3	1
Ann Oncol	32.4	4
JAMA Oncol	29.9	3
Nature Immunol	29.6	1
Science Immunol	22.0	2
合計		48

2018	2019	2020	2021	2022
投与症例数				



東病院主導医師主導治療（新規）



□ 臨床研究支援関連部門でのISO9001認証取得

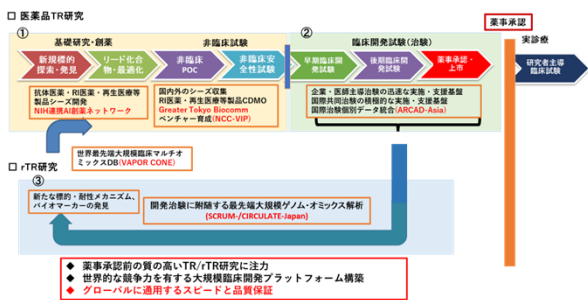


□ 検体検査のCAP認定取得（国内医療機関では初）



国立がん研究センター東病院の特色

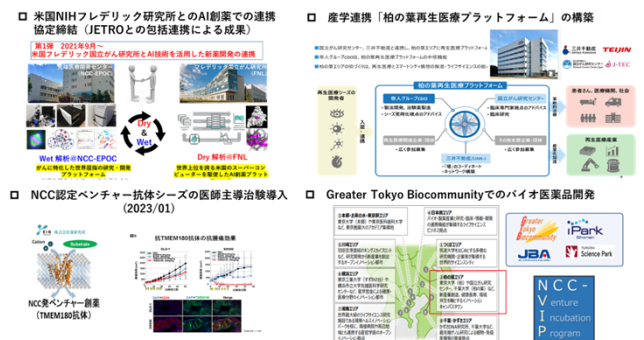
基礎研究から臨床研究まで一貫した循環型研究実施・支援基盤構築：国がん東病院・先端医療開発センター



大規模rTR基盤：産学連携大規模ゲノム医療開発プラットフォーム (SCRUM-Japan)

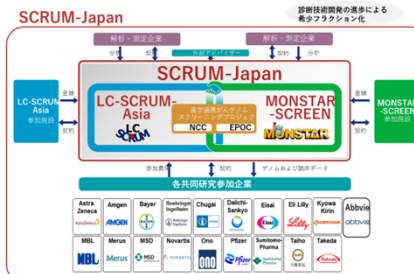
有効新薬をいち早く患者さんに届けるために

基礎研究から非臨床開発研究実施・支援基盤：国がん柏キャンパス



医療機器開発推進・支援体制：東病院NEXT医療機器開発センター

検体収集 → 遺伝子スクリーニング → 企業・医師主導治験への登録 → 薬事承認のサポート



- 共同研究参加企業 **19社**
- 参加施設 のべ270以上
- 登録症例：約**4万例**
組織パネル 約3万例
リキッドバイオプシー約1万例
- 登録治験数：104（企業75、医師主導29）
- 適合治験登録症例：1,400例超
- 新薬19剤（24通店）、診断薬（キット・**PCR**）21件で薬事承認取得済
- オンコリンDB産学共有アクセス：**10万件**
- 公表論文**80**超編（筆頭著者：20施設）



新たな取組み

- The infographic is divided into several main sections:

 - SCRCM-Japan レジストリ (SCRCM-Japan Registry):** Shows the process of registering clinical trials. It includes a table of trial types and their corresponding endpoints. The table lists various trial types (e.g., Phase I, Phase II, Phase III) and their associated endpoints (e.g., Overall survival, Progression-free survival, etc.).
 - VAPOR CONE:** A section titled 'VAPOR CONE: 次世代医療・個別化治療開発に向けた『虚データ共有基盤構築』 (VAPOR CONE: Building a 'Virtual Data' Shared Infrastructure for Next-Generation Medicine and Personalized Treatment Development)'. It describes the infrastructure for sharing virtual data across different clinical trials and research institutions.
 - SCRCM-Japan VAPOR CONE:** A section titled 'SCRCM-Japan VAPOR CONE: 産学共同最先端・高品質RWE創出研究支援基盤' (SCRCM-Japan VAPOR CONE: Research Support Infrastructure for Creating Cutting-Edge, High-Quality Real-World Evidence through Industry-Academia Collaboration). It shows the infrastructure for creating high-quality real-world evidence (RWE) through collaboration between industry and academia.



リアルワールドエビデンス創出に資するデータベース 構築を目指して



国立がん研究センター東病院 医薬品開発推進部
坂東 英明



- **稀少なmolecular subtypeに対する適応拡大**

比較試験の実施が困難な対象である。

米国では、ガイドラインへの記載、保険会社の判断で適応が決まる部分である（企業は薬事承認を求めない）が、本邦では、適応拡大による薬事承認が必要。

- **主要な癌種（大腸癌、乳がんなど）に対する初回承認**

現状の開発は国際共同治験で行われている。

ICH E6ガイドラインの改訂によってRWD/RWEの利活用の範囲が定まる。

SCRUM-Japan関連研究とSCRUM-Japan Registryの関係



長期観察研究

SCRUM-Japan 関連研究

GI-SCREEN NonCRC



GI-SCREEN CRC

MONSTAR SCREEN



GOZILA Study



LC-SCRUM

LC-SCRUM-Asia



LC-SCRUM-Liquid

HER2スクリーニング

HERB preSCR

データセンター業務

- データ収集
(背景情報、臨床情報)
- データクリーニング
- データ提供
- etc

同意取得 登録

——— 特異的な変異が見られた症例

レジストリ

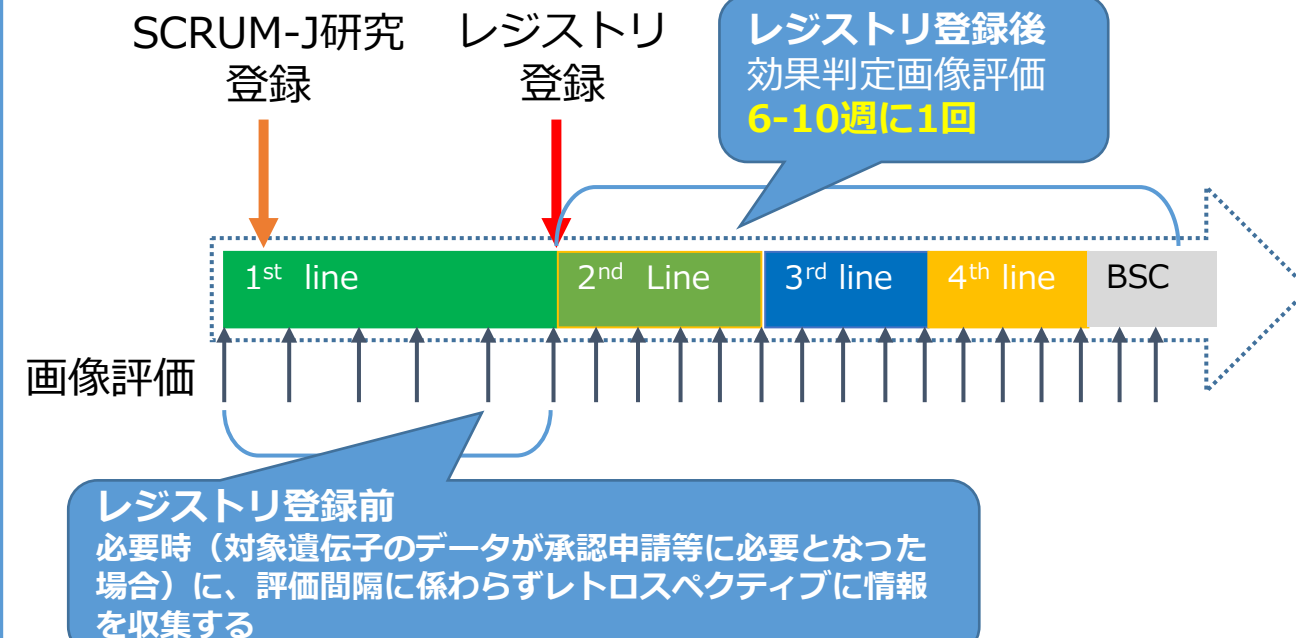
SCRUM-Japan Registry

データセンター業務

- 追加情報収集
(化学療法歴詳細、画像情報)
- データクリーニング
- モニタリング・監査
- データ提供
- etc

SCRUM-Japan Registry

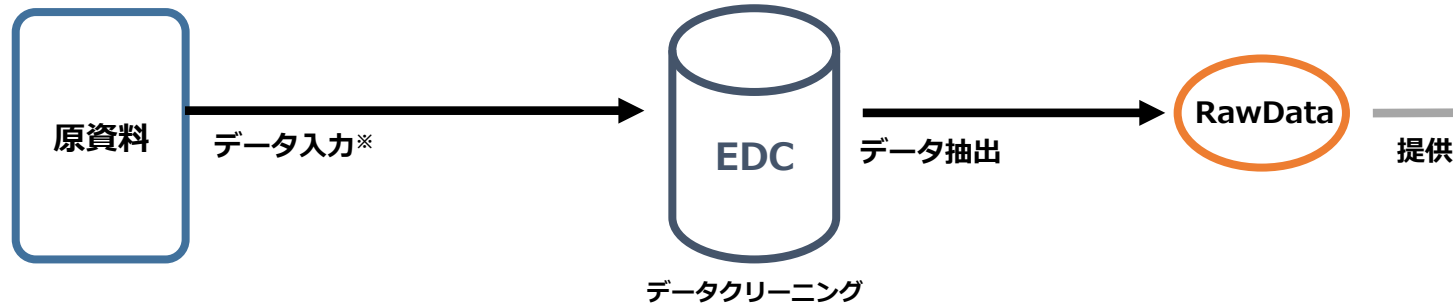
レジストリにおける画像評価のイメージ



SCRUM-Japan RegistryはSCRUM-Japan関連研究のデータを二次利用すると共に不足データを追加収集を行っている。申請資料として求められる品質にするために、モニタリング・監査を実施

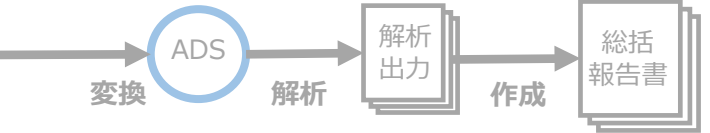


SCRUM-Japan Registry研究



利用者（企業、自ら治験を実施する者）

利用者が実施する治験

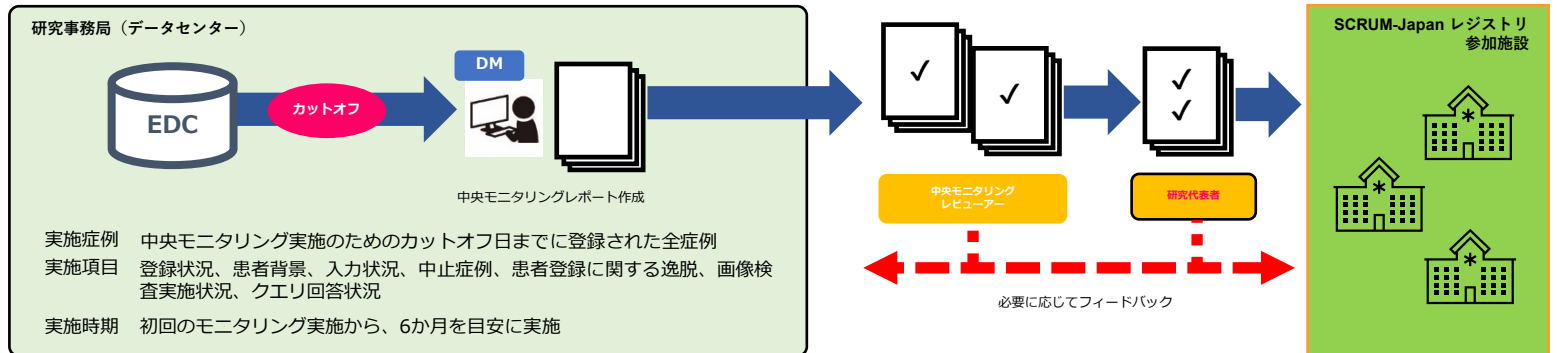


ADS作成以降の作業は利用者が実施する治験の解析担当者が実施
→SCRUM-Japan Registry研究の信頼性保証システムの対象外

- ・ オンサイトモニタリングに基づきモニターが保証

- ・ データクリーニングの実施
- ・ 監査の実施
- ・ 中央モニタリングの実施

実施時期	中央モニタリング実施より3ヵ月以内
実施症例	オンサイトモニタリング対象施設においては可能な限り全症例
実施項目	IRB、研究実施体制、同意、症例データと原資料との整合性、記録の保存、画像検査、逸脱、トレーニング状況等



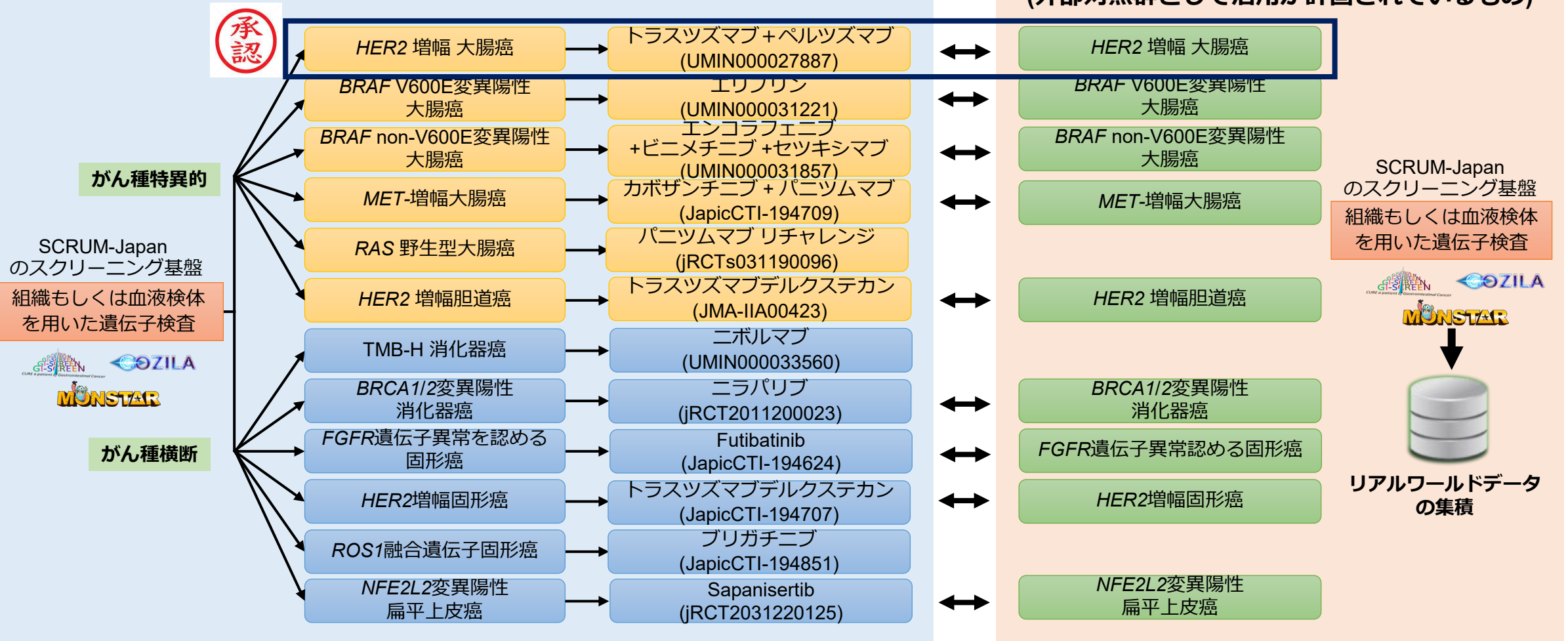
オンサイト（SDV）、中央モニタリング、監査による治験と同等の品質を実現

SCRUM-Japanの基盤を使った医師主導治験と SCRUM Japan Registry



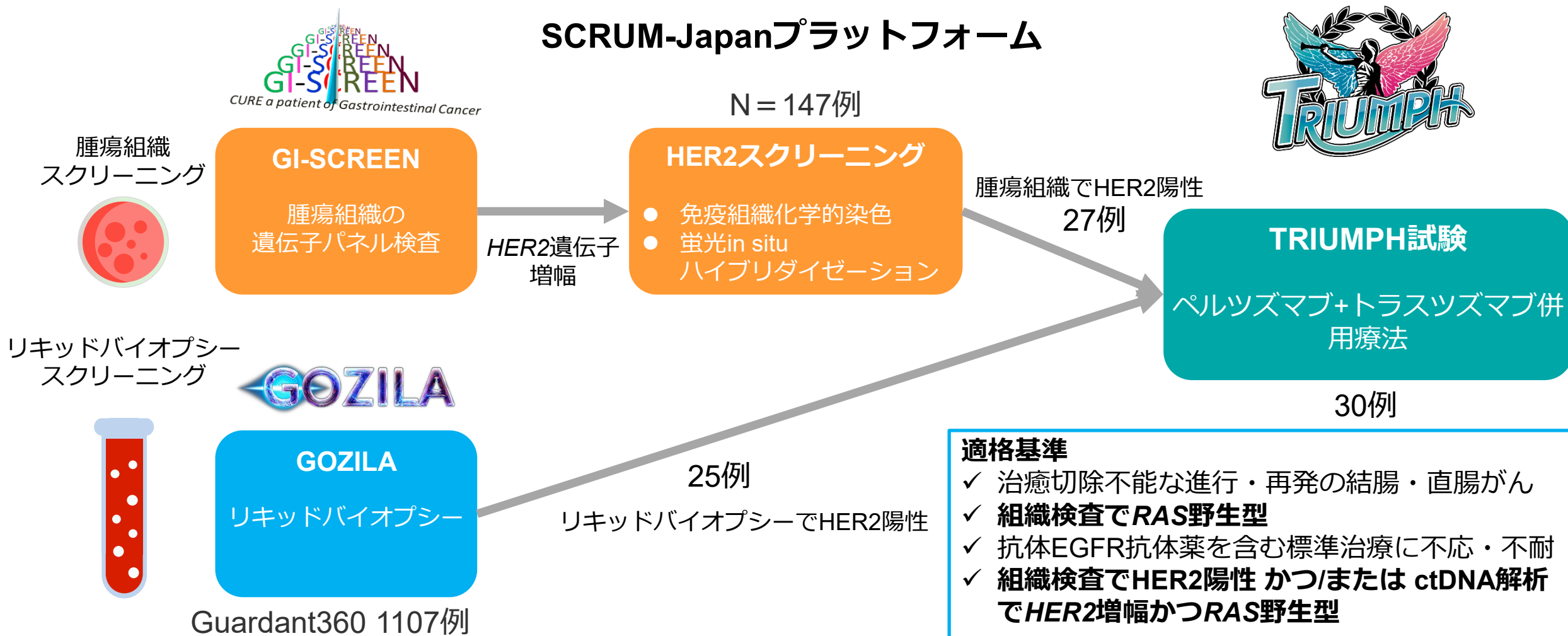
SCRUM-Japanの基盤を使った希少な遺伝子異常を対象とした単群の第II相試験

SCRUM Japan Registry (外部対照群として活用が計画されているもの)



抗がん剤における本邦初のレジストリデータを用いた承認、世界初の大腸癌における抗HER療法の承認を達成

TRIUMPH試験



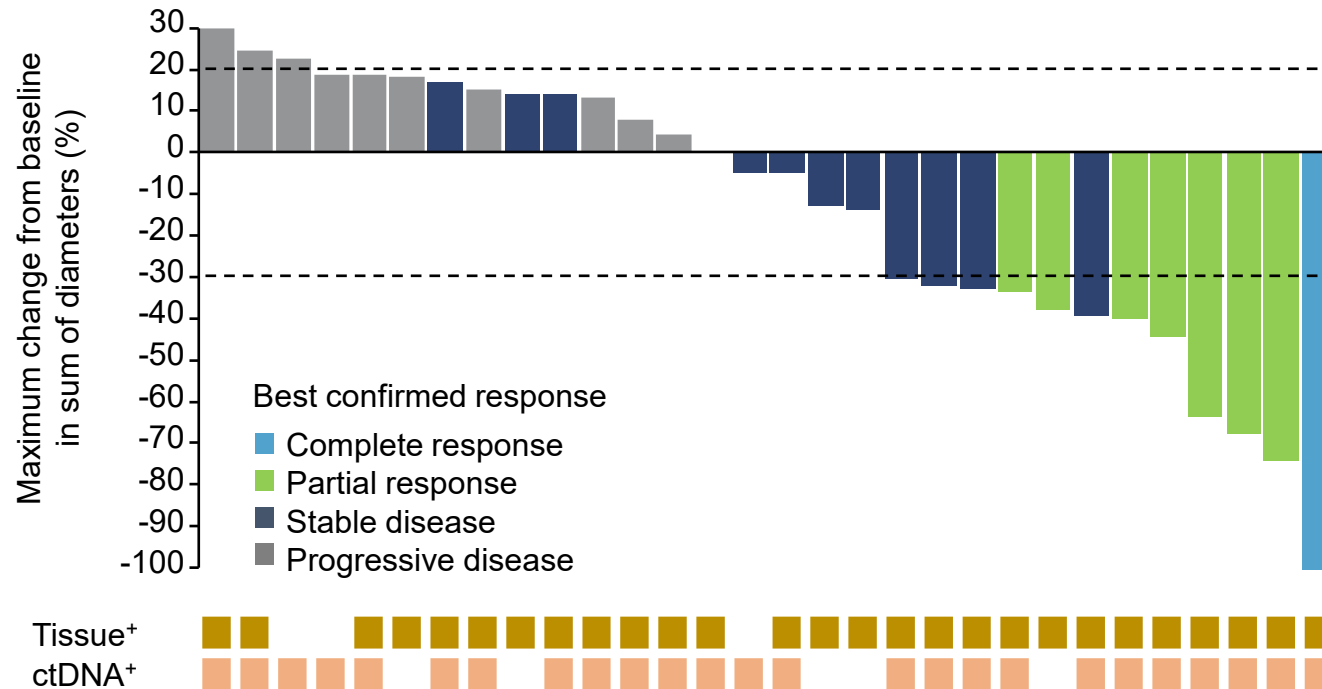
目的：化学療法歴のあるHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がんに対するパージェタ+ハーセプチン併用療法の有効性及び安全性を評価する。

対象：化学療法歴のあるHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん患者30例

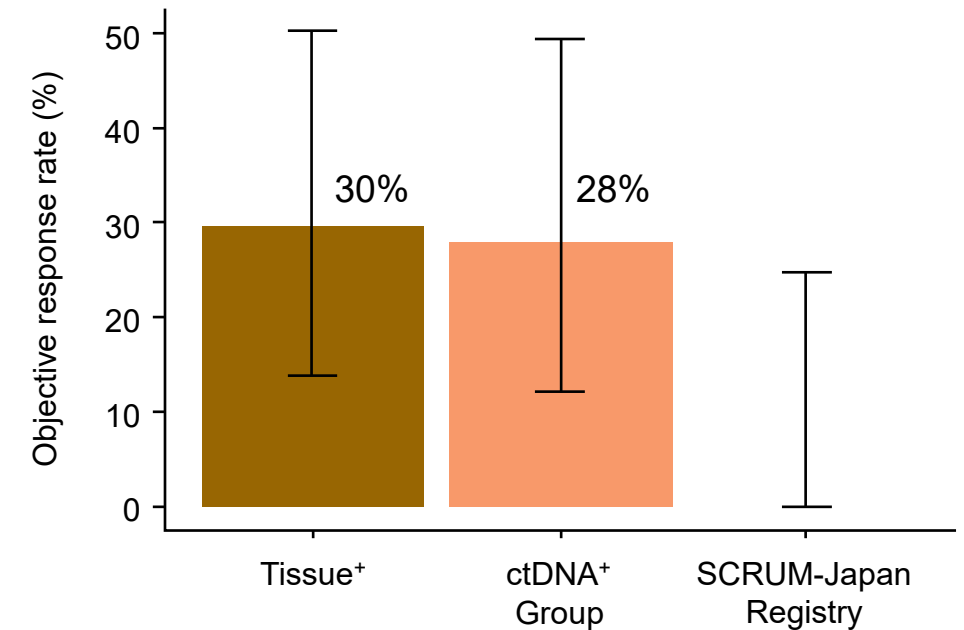
腫瘍縮小率, 奏効率



Waterfall plot showing the change in the sum of the longest diameters of lesions from the baseline to the best post-baseline investigator assessment.



ORR in tissue⁺ ($n=27$), ctDNA⁺ ($n=25$) and SCRUM-Japan Registry ($n=13$) patients.



ペルツズマブ+トラスツズマブ併用療法で良好な奏効割合

レジストリデータを用いた薬事承認の実現



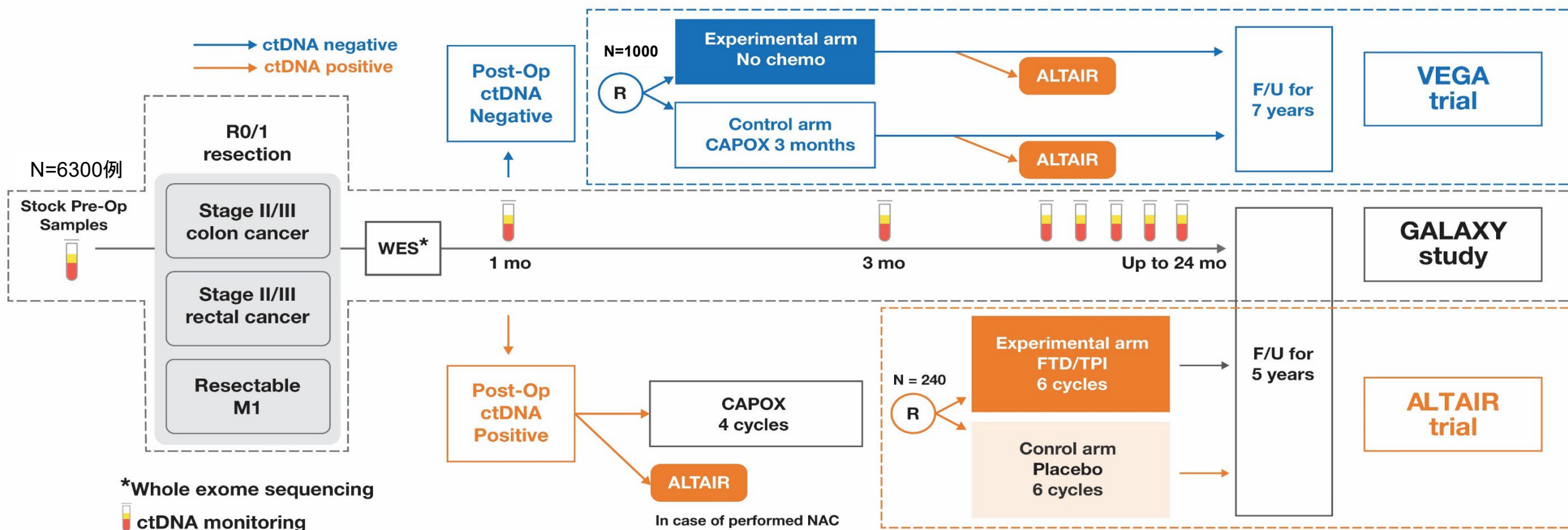
資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法用量の概略	主な評価項目
評価資料	国内	TRIUMPH	II	化学療法歴のあるHER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者	トラスツズマブ/ペルツズマブ (TRA/PER) 投与群 (N=30)	TRA及びPERを3週毎に静脈内投与	安全性 有効性
					SCRUM-Japan 規制対応レジストリ群 (評価資料) (N=6)	主治医により選択された治療	
参考資料					SCRUM-Japan 規制対応レジストリ群 (参考資料) (N=14)		
	海外	PER001JP	非介入	化学療法歴のあるHER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 ①MyPathway 試験に登録され、TRA/PER 投与を受けた患者 ② Flatiron 社及びFoundation Medicine 社のリアルワールドがんゲノム情報データベースに登録され、主治医により選択された治療を受けた患者	合計 N=75 ① N=57 ② N=18	①TRA及びPERを3週毎に静脈内投与 ②主治医により選択された治療	有効性
		SG42530	非介入	Flatiron 社及びFoundation Medicine社のリアルワールドがんゲノム情報データベースに登録され、主治医により選択された治療を受けた、化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者 ①HER2 陽性の患者 ②HER2 陰性の患者	合計 N=576 ① N=63 ② N=513	主治医により選択された治療	有効性

抗がん剤における本邦初のレジストリデータを用いた承認、世界初の大腸癌における抗HER療法の承認
評価資料として扱われたのは、治験データとSCRUM-Japan Registryのデータのみ

CIRCULATE-Japan



規制対応レジストリであるGALAXY試験を活用した治験対照群データの作成

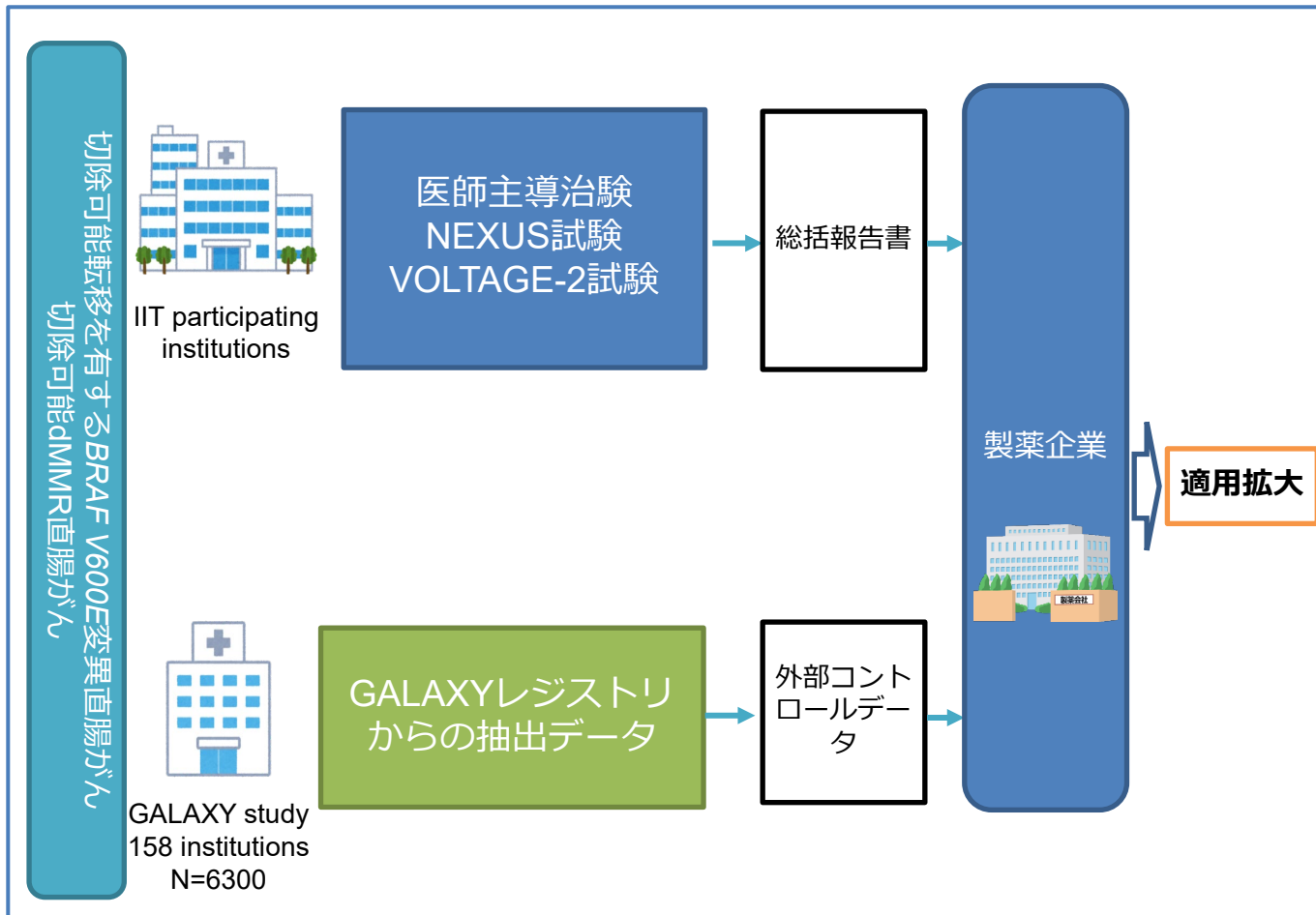


CIRCULATE-Japanのレジストリ研究であるGALAXY試験から
切除可能転移を有するBRAF V600E変異大腸がんおよび切除可能dMMR直腸がん
の臨床データを抽出して擬似的な対照群を作成

NEXUS試験・VOLTAGE-2試験における、薬事承認戦略の概要

NEXUS試験：切除可能転移を有するBRAF V600E変異大腸がんに対するエンコラフェニブ、ビニメチニブ、セツキシマブの有効性、安全性を見る医師主導治験

VOLTAGE-2試験：切除可能dMMR直腸がんに対するニボルマブの有効性、手術回避、安全性を見る医師主導治験



- 2021年4月13日 レジストリ活用相談 (UPR5)
- 2021年7月20日 医薬品後期第II相試験開始前相談 (P6502)
- 2021年9月13日 事後相談 (後669号)
- 2021年12月8日 事後相談 (後706号)
- 2022年1月19日 事後相談 (後724号)
(さらに事後相談記録あり 後731号)
 - レジストリの使用計画について合意
 - PMDA信頼性保証部と医薬品レジストリ信頼性調査相談を行うことを勧められた。
- 2022年5月27日 医薬品レジストリ信頼性調査相談 (信 RP8)



GALAXYレジストリ

コホートA

臨床病期stage II, IIIの結腸癌

コホートB

臨床病期stage II, IIIの直腸癌

コホートC

臨床病期stage IVもしくは再発（M1）の結腸・直腸癌

現在のSDVの対象

- ・ コホートAのVEGA試験（術後補助化学療法の別試験）に登録された症例（3例程度）
- ・ 上記以外、年度毎に同数程度の症例（2例程度）

SDVの対象項目（有効性データのSDVは実施なし）

適格性の確認、登録コホートの確認、ctDNAの検査結果

レジストリ改修内容



コホートB、コホートC症例の有効性データにSDVを追加

- ・ 手順書の改定・新規作成、モニタリング体制の整備
- ・ 中央モニタリングの強化
- ・ コホートBよりVOLTAGE-2試験の外部対照群、コホートCよりNEXUS試験の外部対象群の候補症例をそれぞれ抽出
- ・ リスクベースのオンサイトモニタリング・SDVの実施

医薬品医療機器総合機構（PMDA）

レジストリ活用相談
レジストリ信頼性調査相談
にてレジストリの品質を確保するため
に必要な事項について助言を取得

改修により期待される成果

- ・ GALAXYレジストリデータの信頼性向上
- ・ NEXUS試験およびVOLTAGE-2試験の承認申請の際に外部対照群として利活用可能な品質への改善
- ・ 今後行われる稀少サブタイプを対象とした周術期臨床開発への利活用



- **稀少なmolecular subtypeに対する適応拡大**

比較試験の実施が困難な対象である。

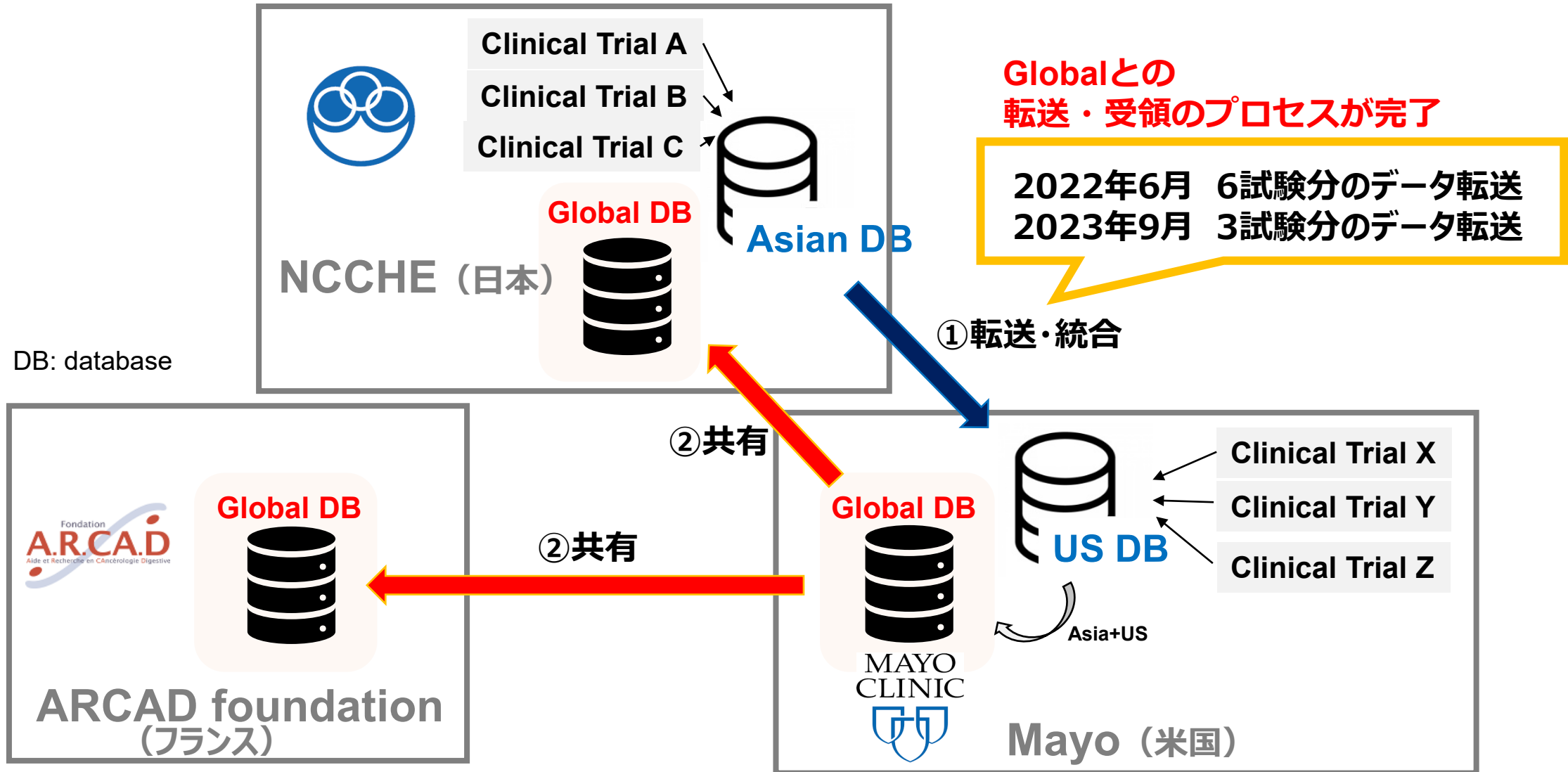
米国では、ガイドラインへの記載、保険会社の判断で適応が決まる部分である（企業は薬事承認を求めない）が、本邦では、適応拡大による薬事承認が必要。

- **主要な癌種（大腸癌、乳がんなど）に対する初回承認**

現状の開発は国際共同治験で行われている。

ICH E6ガイドラインの改訂によってRWD/RWEの利活用の範囲が定まる。

ARCAD Globalデータベースプロジェクト

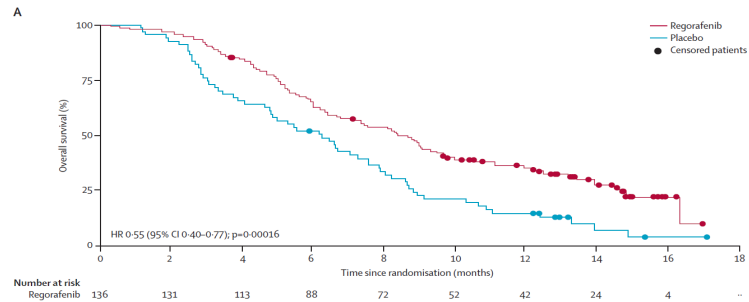


63試験約45,225例の治験・臨床試験データを共有

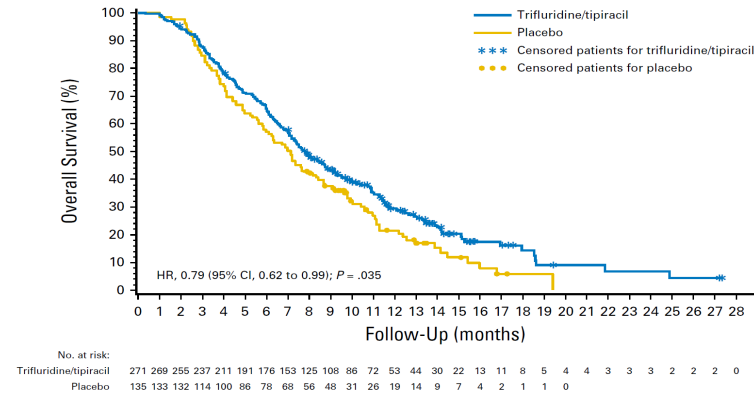
ARCADにおけるプラセボデータ



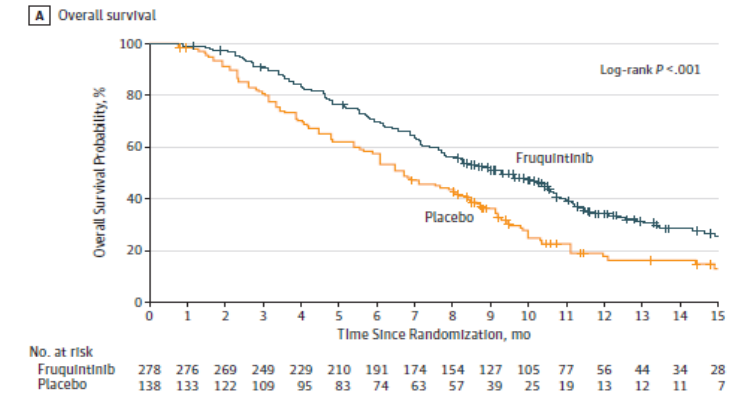
CONCUR (Regorafenib)



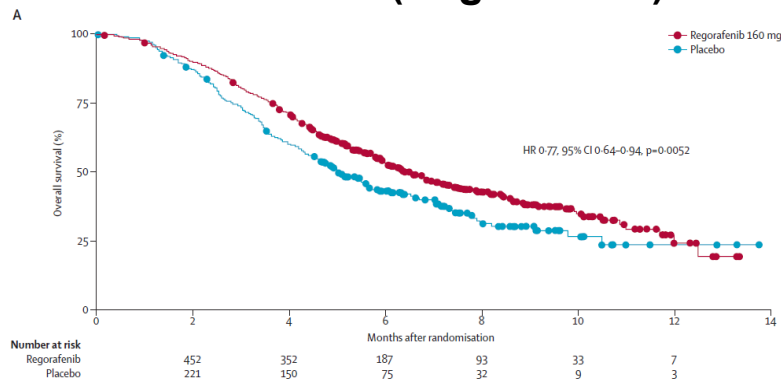
TERRA (TAS-102)



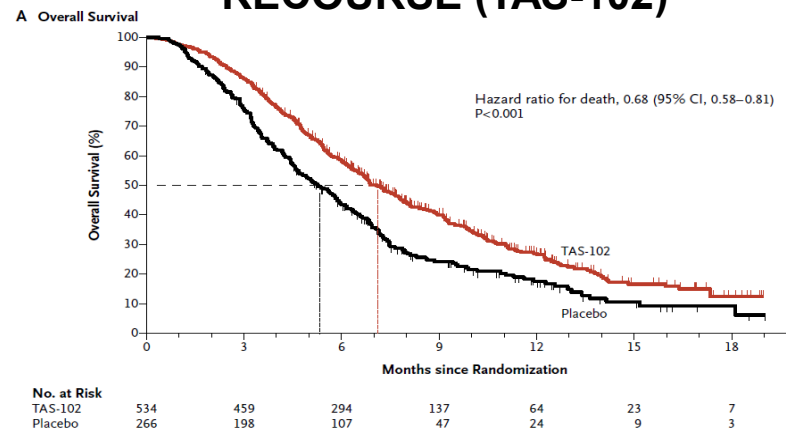
FRESCO (Fruquintinib)



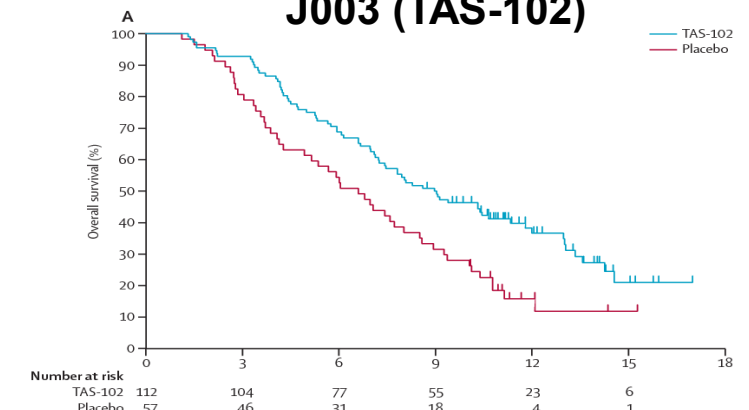
CORRECT (Regorafenib)



RECOURSE (TAS-102)



J003 (TAS-102)



Li J *et al.*, Lancet Oncol 2015; Xu J *et al.*, JCO 2017; Li J *et al.*, JAMA 2018;
Grothey A *et al.*, Lancet 2013; Mayer RJ *et al.*, N Engl J Med 2015; Yoshino T *et al.*, Lancet Oncol 2012.

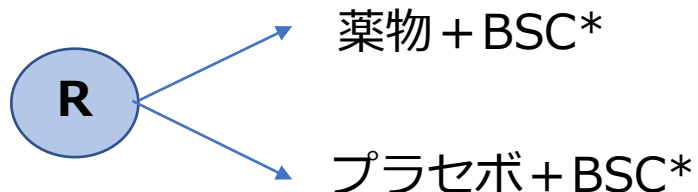
プラセボ群の生存曲線は試験間で類似している⇒外部対照群としての利活用



‘No Placebo’ Initiative

■ 従来の方法

1:1または2:1



主要評価項目； OS

*BSC; Best Supportive Care

プラセボを使用するメリットとデメリット（FDAガイダンスより）

メリット

- ・ 有効性を客観的に評価可能
- ・ 確実にな有効性と安全性を測定可能
- ・ 効率性が高い
- ・ 被験者と治験責任医師のバイアスを最小化

デメリット

- ・ 倫理的配慮
- ・ 患者および医師の実務上の懸念事項
- ・ 一般化可能性
- ・ 比較情報なし

■ No Placebo Initiativeのスキーム

ARCADプロジェクトにおける
プラセボ症例データ



Asian DB

格納予定
約400例+α



Global DB

現在保有+格納予定
約1,000例+α

約1,600例
プラセボデータ



常に更新される
大腸がん
ヒストリカルコントロール

Globalとの連携により
ARCADポリシーペーパーを作成

- ・ 各パラメーター※の閾値を設定
- ・ 国際的有名学術誌等での掲載

協調

FDA・EMA（海外規制当局）
ASCO・ESMO（国際学会）

※奏効率、病勢制御割合、奏効期間、
全生存期間、無増悪生存期間など

背景マッチングを行い
抽出したデータ

製薬企業

新薬
単群試験

- ・ ARCADグループによる分析、承認申請活用
- ・ さらなる適応拡大を行う場合はランダム化試験を実施

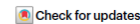
提案する方法論について



Correspondence

<https://doi.org/10.1038/s41591-023-02488-0>

A synthetic control arm for refractory metastatic colorectal cancer: the no placebo initiative



Randomized placebo-controlled trials are the preferred design for clinical development. For trials of refractory cancers without any treatment options, all patients usually receive best supportive care – with one standard arm receiving a placebo and the experimental arm receiving a new treatment (single or combination drugs). Randomized clinical trials provide the best evidence for the effects of a new treatment as randomization reduces bias and provides a rigorous tool to examine cause-and-effect relationships between interventions and outcomes. This is commonly required for drug approval by regulatory agencies. However, in the field of oncology, use of a placebo may present practical and ethical concerns for both enrolled patients and the treating physicians, such as the difficulty for physicians to obtain informed consent for a patient to spend time without treatment with active drugs. For the sponsors, the inclusion of a placebo group adds extra costs and requires more participants, leading to longer enrollment periods¹.

The analysis and research in metastatic colorectal cancer (mCRC) of the ARCAD (Aide et Recherche en Cancérologie Digestive) Foundation is an international collaboration of CRC specialists. The CRC ARCAD global database

project has been developed as a historical individual participant data database, including data from more than 43,488 patients and 59 studies worldwide, and is still growing. These trials were sponsored by industry, governments or academic groups with high-quality clinical data and will allow use of individual participant data from 1,673 patients treated with placebo plus best supportive care in a salvage-line setting for refractory mCRC. This can be used as a synthetic control arm, from pooled placebo data, for clinical trials.

Past randomized placebo-controlled clinical trials in refractory mCRC have indicated consistent estimates of overall survival (OS), progression-free survival, overall response rate and disease control rate of 5–7 months, 1–2 months, 0% and 10–20%, respectively, in patients who received a placebo^{2–10} (Table 1). Although these trials were carried out at different times and by different groups, the similar results are largely due to the late stage of disease in all enrolled patients. This consistency supports the use of synthetic control arms to be compared with the efficacies of single-arm clinical trials. Removal of the placebo group would benefit patients with mCRC as all study participants could benefit from a new treatment. In addition, the proposed design may reduce the costs for drug development in

this disease due to the reduced sample size and enrollment period and likely accelerated regulatory approval.

The synthetic control arm will need proper adjustment for underlying confounding factors and standardizing analysis methodology, such as a propensity score-based analysis. The number of participants with rare genomic alterations are expected to be small, leading to the difficulty of sufficient sample size for randomized clinical trials. For microsatellite instability-high mCRC, the first indications of immune checkpoint inhibitors were obtained from single-arm trials. It may be possible to provide further efficacy evaluation by comparing outcomes in patients that are enrolled in these new single-arm trials to synthetic control arms from pooled placebo data.

We are now planning a three-step analysis for a no-placebo initiative, where a synthetic control arm will be used in clinical trials of patients with refractory mCRC. As a first step, participants enrolled in trials with placebo arms will be selected from the ARCAD database based on the compatibility of patient demographics, as well as key clinical and pathological characteristics, compared to the new trial. These data will form the overall synthetic control arm. In the second step, patients in the top percentile for OS will be extracted from

Table 1 | Efficacy for placebo arms in the salvage-line setting across refractory mCRC trials

Trial	Drug	Registration period	No. of placebo patients	Median OS (months; 95% CI)	Median PFS: local (months; 95% CI)	Median PFS: central (months; 95% CI)	ORR (%)	DCR (%)
CORRECT ²	Regorafenib	30/04/2010–22/05/2011	255	5.0; 4.5–6.0	1.7; 1.7–1.8	ND	0.4	15
RECOURSE ³	TAS-102	17/06/2012–08/10/2013	265	5.3; 4.6–6.0	1.7; 1.7–1.8	ND	0.4	16
LUME-Colon 1 ⁴	Nintedanib	14/10/2014–18/01/2016	382	6.0; 5.2–7.0	1.4; 1.4–1.4	1.4; 1.4–1.4	0	11
NCIC CO.23 ⁵	Napabucasin	15/04/2013–23/05/2014	144	4.8; 4.0–5.3	1.8; 1.7–1.8	ND	0	14
FRESCO ⁶	Fruquintinib	12/2014–05/2016	138	6.6; 5.9–8.1	1.8; 1.8–1.8	ND	0	12.3
TERRA ⁷	TAS-102	16/10/2013–15/06/2015	135	7.1; 5.9–8.2	1.8; 1.7–1.8	ND	0	14.6
CONCUR ⁸	Regorafenib	29/04/2012–06/02/2013	68	6.3; 4.8–7.6	1.7; 1.6–1.8	ND	0	7
JO03 ⁹	TAS-102	25/04/2009–12/04/2010	57	6.6; 4.9–8.0	1.0; 1.0–1.0	1.0; 1.0–1.0	0	14
FRESCO-2 ¹⁰	Fruquintinib	09/2020–12/2022	230	4.8; 4.0–5.8	1.8; 1.8–1.9	ND	0	16.1

CI, confidence interval; DCR, disease control rate; ND, not determined; ORR, overall response rate; PFS, progression-free survival.

nature medicine

nature medicine



Title

A synthetic control arm for refractory metastatic colorectal cancer: the no placebo initiative

Journal

Nature Medicine

DOI

10.1038/s41591-023-02488-0

[View and download PDF](#)

Please don't share this link with others, as the number of downloads is limited.



Nature Medicine CorrespondenceにPublicationされました！



スーパーコンピューターKASHIWARPにおける 大規模リファレンスデータベースの構築

中村 能章

国立がん研究センター東病院 国際研究推進室室長・トランスレーショナルリサーチ支援室・消化管内科

希少フラクションに対する承認申請にも資する十分数かつ質の高い外部対照群の設定を可能とする 大規模リファレンスデータベースの構築

すでに保有
国内外データベース



- ・ マルチオミックス 2 万例以上
- ・ 欧米データ 4 万例以上

マルチオミックスデータストレージ・解析
可能な大規模データ処理システム（NCC内）



マルチオミックス
+ AI 解析

調整費での追加範囲



必要十分な症例数
背景が揃った外部対照との解析



TAS-120
単群試験
（本課題）

① 規制対応可能な外部
対照群データの構築

② 臨床マルチオミックスデータによる
創薬・個別化治療開発

承認申請

スーパーコンピューター（KASHIWARP）概要



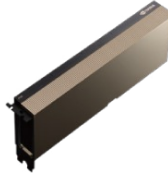
GPUも備えたメニーコアHPCクラスタ： KASHIWARP（2023年3月国立がん研究センター東病院敷地内設置）

◆計算ノード

通常ノード：12台

大容量メモリ搭載ノード：2台 @ 4TB

GPU搭載ノード：3台 @ NVIDIA A100x8



◆Lustre 高速ストレージ（100Gpbs接続）

◆大容量LTO9テープアーカイブ

◆100Gpbs InfiniBandにてMPI計算が可能

◆基本環境

OS：Rocky Linux 8.7

JOBスケジューラ：OpenPBS

コンテナ環境：Singularity

◆利用方法

IPsec VPN/sshによる接続、または、httpsによるwebサーバー利用





KASHIWARP

大規模データ処理基盤システム

ジョブ管理 : OpenPBS
OS : Rocky Linux



KASHIEARP ログインノード

- GIGABYTE Server×1
 - CPU:AMD EPYC 7262 (3.2/8C) ×1
 - Mem: 64GB (32GB, DDR4-3200×2)
 - SSD: 480GB SATA SSD×2
 - NW: 100G EDR ×2
10G Base-T×2
1G Base-T×2
- sshユーザログイン

InfiniBand EDR 100Gbps

High Speed Ethernet 10Gbps

Management Ethernet 1Gbps

テープアーカイブ

- GIGABYTE Server×1
 - CPU :AMD EPYC 73F3(3.5GHz/ 16C)×1
 - Mem : 128GB (32GB DDR4-3200×4)
 - SSD : 1.92TB SATA / 2.5"×2
 - HDD :18TB SATA / 3.5"×12
※RAID6 実行容量 162TB
 - NIC : 100G EDR×2
10G Base-T×2
1G Base-T×2
16G Port Fiber Channel ×2
 - NFSサーバ
- Spectra Logic Spectra Stack LTO9 2ドライブ
※搭載テープ容量 7.02PB

高速ストレージ装置

- DDN EXAScaler (Lustre MDS/OSS) x1
 - CPU : Intel Xeon 5318Y (2.1GHz/24C) ×4
 - Mem : 512GB M.2 SSD (RAID1)
 - 32GB (Battery-Backup) DIMM Type
- Lustre File System
 - 1.92TB NVMe ×11
 - 20TB HDD×446
※ 実効容量 6.55PB
 - NW:HDR 200GbE ports × 8

計算ノード 16ノード

- GIGABYTE Server×4 2U4ノード構成
1ノード当たり
 - CPU : AMD 7713 (2.0GHz/64C) ×1
 - Mem: 1,024GB (128GB DDR-3200×8)
 - SSD: 1.92TB NVMe×1
 - NW: 100G EDR ×2
10G Base-T×2
1G Base-T×2

大容量メモリ計算ノード 2ノード

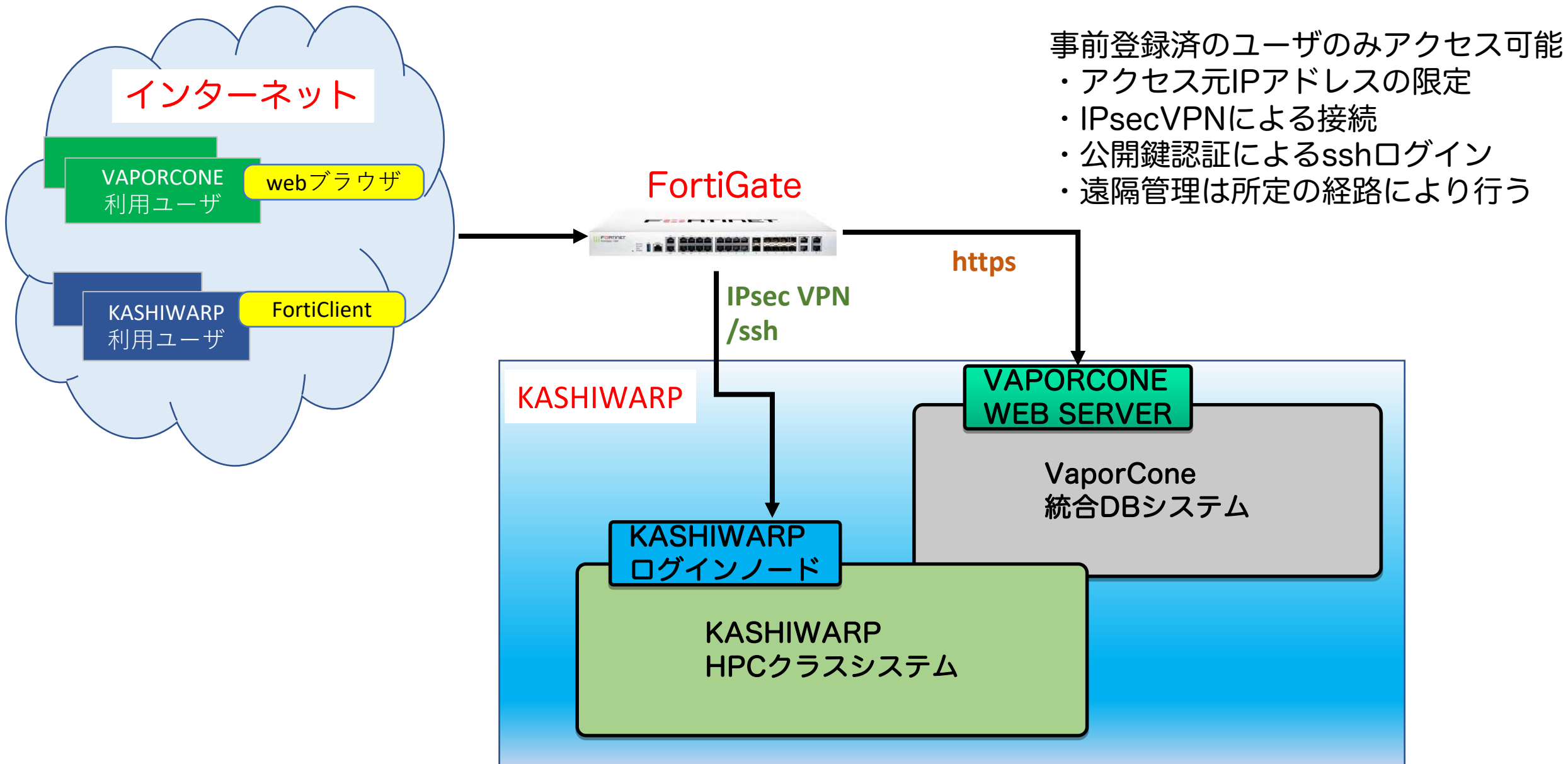
- GIGABYTE Server×2
 - CPU:AMD 7713 (2.0GHz/64C)×2
 - Mem: 4,096GB
(128GB DDR4-3200 × 32)
 - SSD:1.92TB SATA x 2 (RAID1)
 - NW: 100G EDR ×2
10G Base-T×2
1G Base-T×2

**GPGPUアクセラレーションサーバ
(GPU搭載計算ノード) 3ノード**

- GIGABYTE Server×3
 - CPU: Intel Xeon 8358 (2.6GHz / 32C)×2
 - Mem: 512GB (64GB DDR4-3200×8)
 - GPU: NVIDIA A100 (80G) ×8
 - SSD: 1.92TB SATA × 2 (RAID1)
 - NW: 100G EDR ×2
10G Base-T×2

**VAPORCONE
用ノード**

KASHIWARPネットワーク接続



SCRUM-Japan MONSTAR統合DB VAPORCONE



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

SCRUM-Japan

LC-SCRUM-
Asia
参加施設

登録

契約

外部アドバイザー

解析・測定企業

分析

契約

LC-SCRUM-
Asia



産学連携がんゲノム
スクリーニングプロジェクト

NCC

EPOC

MONSTAR
-SCREEN



登録

契約

MONSTAR
-SCREEN
参加施設



国内初

ハイパフォーマンス
コンピューティング
(HPC) 搭載の
統合データ基盤
(VAPORCONE) ※
を構築

参加費用

契約

ゲノムおよび臨床データ

共同研究参加企業

※「VAPORCONE」はSCRUM-MONSTAR系列研究成果を動的統合するデータ基盤であり、RWEサービスを提供するプラットフォームであります。

□ 世界最大規模のがんゲノムスクリーニング事業

- 遺伝子解析結果や治療経過を含むデータを、セキュアな環境のもとで全国の医療機関や製薬企業と共有することにより、**医薬品・診断薬等の研究開発を促進し薬事承認申請に貢献**

診断技術開発の進捗による希少フラクション化

検体収集

遺伝子スクリーニング

治験への登録

薬事承認申請サポート

- 共同研究参加企業 20社
- 参加施設 270+ 施設
- 実施臨床試験数 100+ 試験
- 事業参加患者数 40,000+ 人
- 治験参加患者数 1,400+ 人
- 関連論文成果 80+ 本
Nature, Nature Medなど
- 19剤（24適応）の薬事承認に貢献
- 22診断薬承認

VAPORCONE -良質なRWE創出-

New RWE circulation



VAPORCONE

SCRUM-MONSTAR Cyber Space

日常診療によるデータ統合
データ利活用ためのデータ分類



画像記録



検査結果



薬の
処方記録



ゲノム
データ



問診情報



検査結果



手術記録

融合

アカデミア・
アセンブリ（集合知）

- ・全国のがんゲノム医療
中核拠点病院・拠点
病院のEP代表者で構成
- ・治験/臨床試験情報の
リアルタイムな共有
- ・治験/臨床試験登録推進



AIによる結果を担当医が判断

放射線療法

化学療法

手術療法

免疫療法

診断

PHR



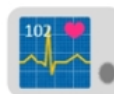
診療



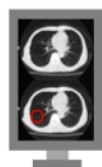
検査



モニタリング



診断



治療



診療



VAPORCONE

SCRUM-MONSTAR Cyber Space

生成AI技術により
補助診断支援

読影
レポート作成
診断アドバイス
さらに

研究開発

新AIモデル作成
ゲノム分析による創薬等



AI研究支援

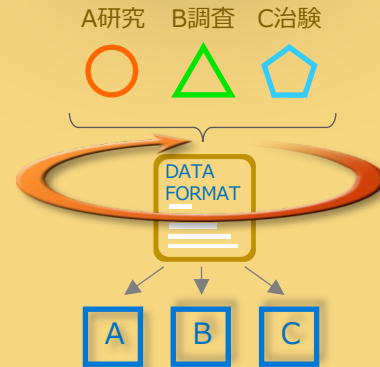
VAPORCONE -All in One RWEソリューション-

全種類データ収集



- 構造化・非構造化データにおける全種類データ収集・管理標準対応
- リッチデータのPDF、CSV、XML、Excel、医療画像、ゲノム検査におけるBAM、VCFの標準対応
- 音声、動画などその他の形式カスタマイズ可能

統一データ規格



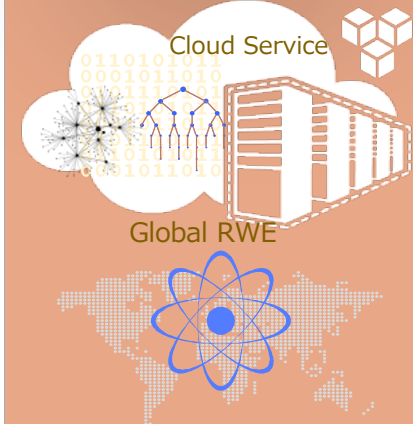
- 異なる研究・調査・治験の統一データ規格統合
- 統合データの多様なデータ出力
- 個別運用のデータから統合データへの加工

CDISC対応



- 統合データのCDISC (SDTM) 標準対応
- 高精度なデータ収集・処理・管理
 - ・ CDASHに準拠したデータ収集
 - ・ CDISC標準に準拠したデータセット作成 (ADaM形式)
 - ・ SDTM変換

国際連携 グローバルRWE



RWE & full trail management

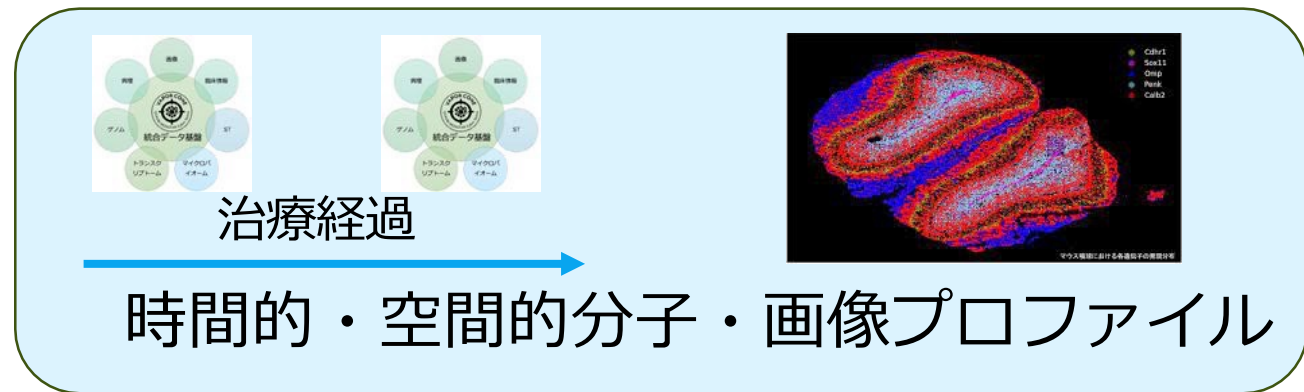
- 国内外のデータベースとの連携によりRWEの国際規格構築活動参加
- 国内外のデータベースとのクロスパミッションによりグローバルRWE創出
- グローバルRWEの互換的利活用仕組み構築

VAPORCONE

SCRUM-MONSTAR Cyber Space - All in One RWE Solution-

All in One RWE Solution = SCRUM-MONSTAR Cyber Space

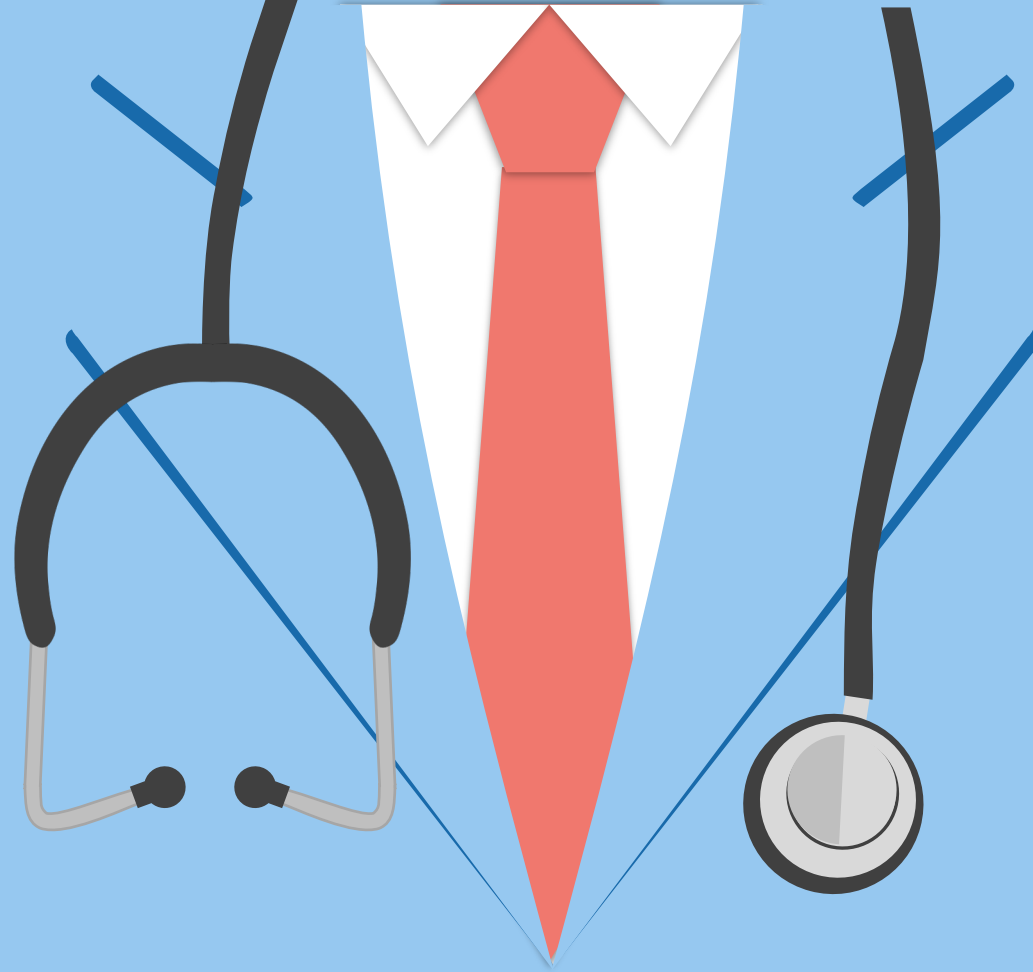
VAPORCONE -ゲノムデータ統合解析-



×



- ・新たなバイオマーカーの創出
- ・治療効果、耐性変異の予測
- ・最適な治療の提案



THANK YOU FOR YOUR KIND ATTENTION!

AI画像認識による 内視鏡手術支援システムの開発

国立がん研究センター東病院
大腸外科/医療機器開発支援部
竹下 修由



医療機器開発推進部門

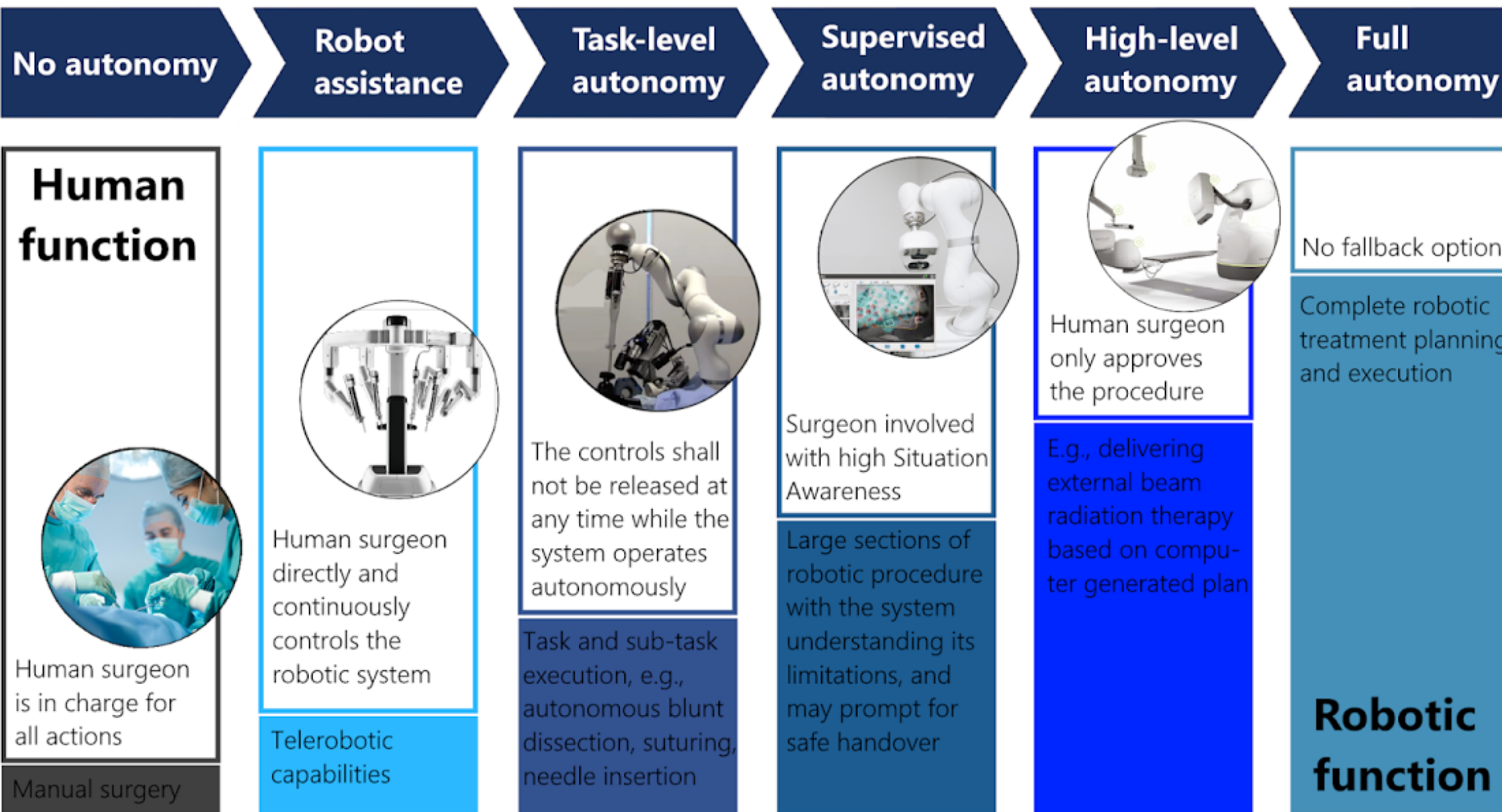


国立がん研究センター
東病院

National Cancer Center Hospital East

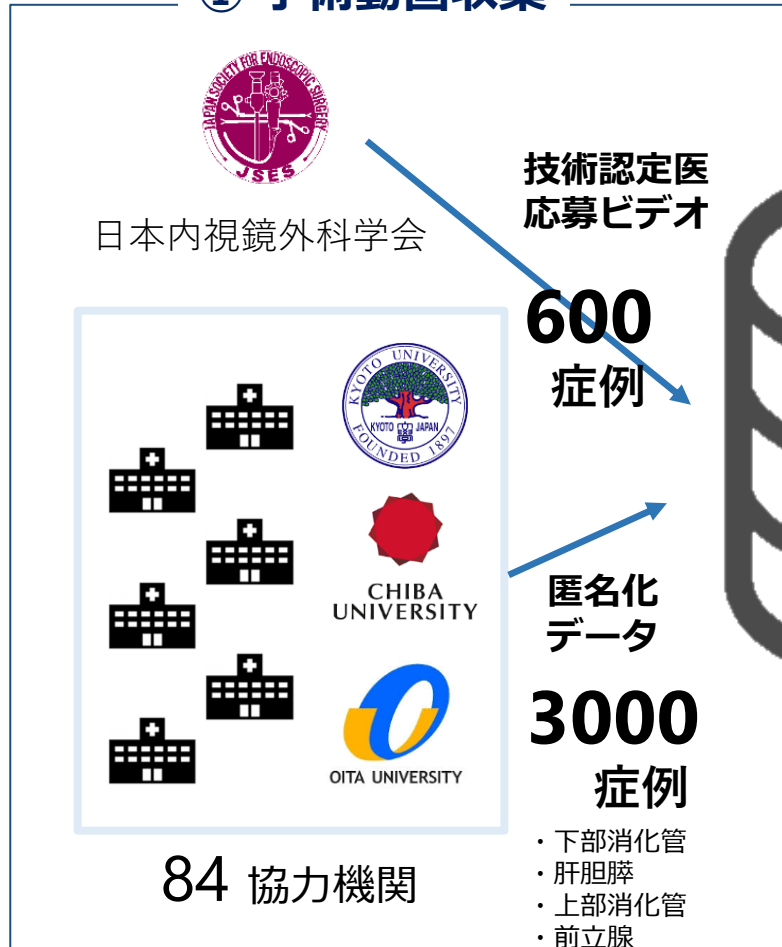
手術の自動化

Capability to
Generate • Select • Execute • Monitor



S-access JAPAN プロジェクト全体像

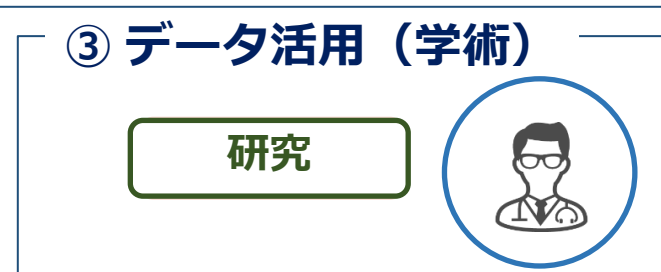
① 手術動画収集



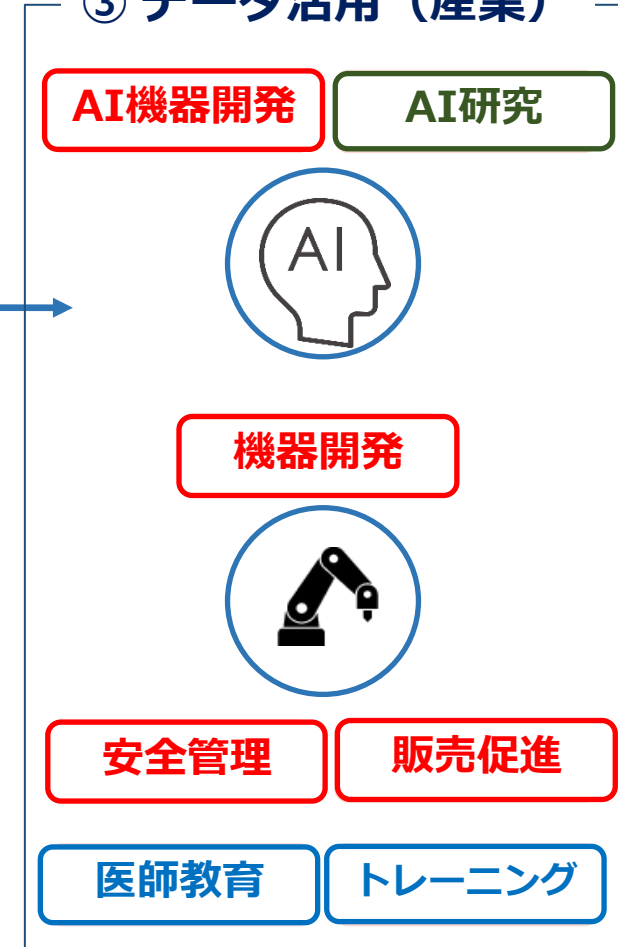
② データベース構築



③ データ活用（学術）



③ データ活用（産業）



データ収集 ～ご協力施設～

国立がん研究センター東病院
国立病院機構長崎医療センター
済生会宇都宮病院
堺市立総合医療センター
埼玉県立がんセンター
四谷メディカルキューブ
滋賀県立総合病院
自治医科大学
自治医科大学附属さいたま医療センター
鹿児島大学病院
順天堂大学
順天堂大学医学部附属浦安病院
昭和大学
上尾中央病院
新潟県立がんセンター新潟病院
新東京病院
神戸市立医療センター中央市民病院
神戸市立西神戸医療センター
神奈川県立がんセンター
水戸赤十字病院
成田赤十字病院
聖路加国際病院
静岡がんセンター
石川県立中央病院
千葉県がんセンター
名古屋大学医学部附属病院
香川大学医学部附属病院

千葉西総合病院
千葉大学
船橋市立医療センター
大阪医科大学
大阪急性期・総合医療センター
大阪国際がんセンター
大阪赤十字病院
大阪大学
大分大学医学部
中津市民病院
中頭病院
天理よろづ相談所病院
東海大学医学部付属病院
東京医科歯科大学
東京女子医科大学
東大宮メディカルセンター
東邦大学医療センター大橋病院
東北大学
東北労災病院
藤田医科大学
八尾市立病院
福岡大学医学部
兵庫医科大学
北海道大学
北野病院
北里大学
高知大学医学部附属病院
国保旭中央病院

JCHO大阪病院
JCHO東京新宿メディカルセンター
がん研有明
ベルランド総合病院
メディカルトピア草加病院
愛媛県立中央病院
杏雲堂病院
横須賀共済病院
横浜市立大学附属市民総合医療センター
横浜新緑総合病院
横浜労災病院
岡山大学
我孫子東邦病院
関西医科大学
関西労災病院
岩手医科大学
京都医療センター
京都桂病院
京都大学医学部附属病院
近畿大学
君津中央病院
慶應義塾大学医学部
虎の門病院
厚生連高岡病院
広島市立安佐市民病院
広島大学
弘前大学
行田総合病院



29 大学

84 施設



データ収集 ～データベース格納データ～

診療科	術式	病院数	収集数	当初予定
胃	LDG	Max.22	274	300
	LTG		56	100
	RDG		142	100
			472	500

診療科	術式	病院数	収集数	当初予定
肝胆膵	LC	Max.23	716	700
	肝部分切除		211	200
	膵体尾部切除		144	100
			1,071	1,000

診療科	術式	病院数	収集数	当初予定
大腸	Lap.S	Max.43	588	300
	Lap.HAR		154	200
	Lap.LAR,IS R,APR		296	150
	Robot.LAR		154	100
	ICR/RHC		281	150
	TaTME		260	100
			1,733	1,000

診療科	術式	病院数	収集数	当初予定
泌尿器	RARP	19	509	500

それ以外の新たな取り組み：
Esophagectomy, Hysterectomy, Lateral/Pelvic lymphadenectomy

合計 3,785例

これまでに報告されている内視鏡外科手術動画データベース構築

Name	Year	Procedure type	No. of videos
S-access database	2022	Cholecystectomy, Colectomy, LAR, Hepatectomy, Gastrectomy, Pancreatectomy, RARP	3000
SurgAI	2020	Hysterectomy	8
AJUset	2020	Cholecystectomy	20
LapSig300	2020	Sigmoid colectomy	300
SleeveNet	2019	Sleeve Gastrectomy	88
Bypass170	2019	Gastric bypass	170
Lapgyn4	2018	Gynecological	522
EndoVis 2017	2017	Colorectal/Urology	30
SurgicalActions 160	2017	Gynecological	160
Cholec80	2016	Cholecystectomy	80
M2CAI16	2016	Cholecystectomy	56
EndoVis 2015	2015	Cholecystectomy	7

AMEDメディカルアーツ研究事業

2023年 秋の調整費

内視鏡手術画像認識モデルの
多国籍手術動画に対する適合性を検証する研究



米国、カナダ、イギリス、ドイツ、フランス
韓国、台湾、シンガポール、タイ、オーストラリア
ブラジル、ケニア

からのデータ収集による

グローバル手術動画DB構築!!

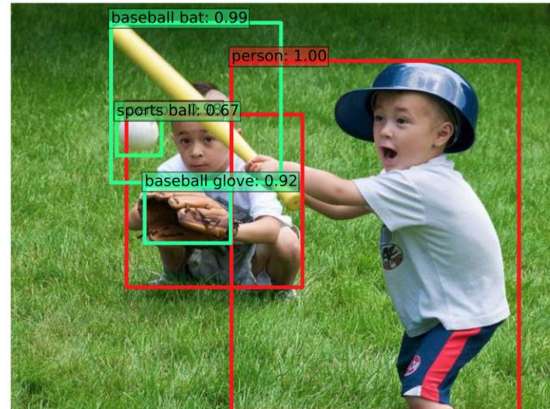
Classification



>> Cat

Existence

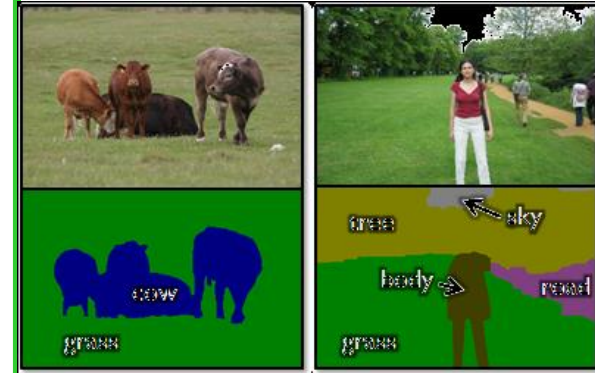
Detection



Liu, Wei, et al. "SSD: Single Shot MultiBox Detector." arXiv preprint arXiv:1512.02325 (2015).

Location

Semantic Segmentation

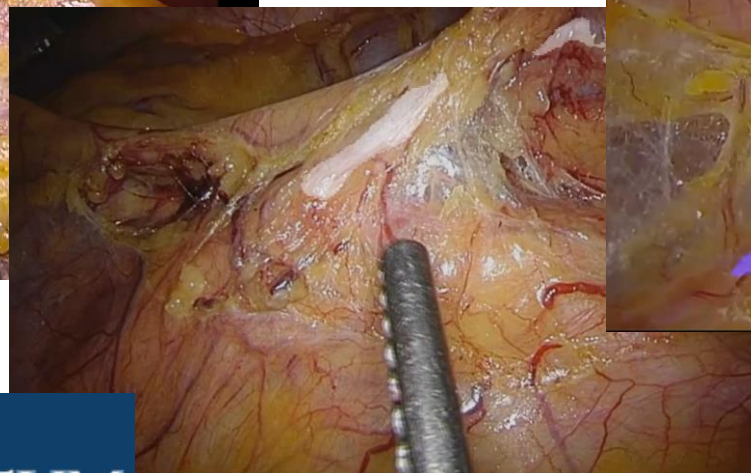
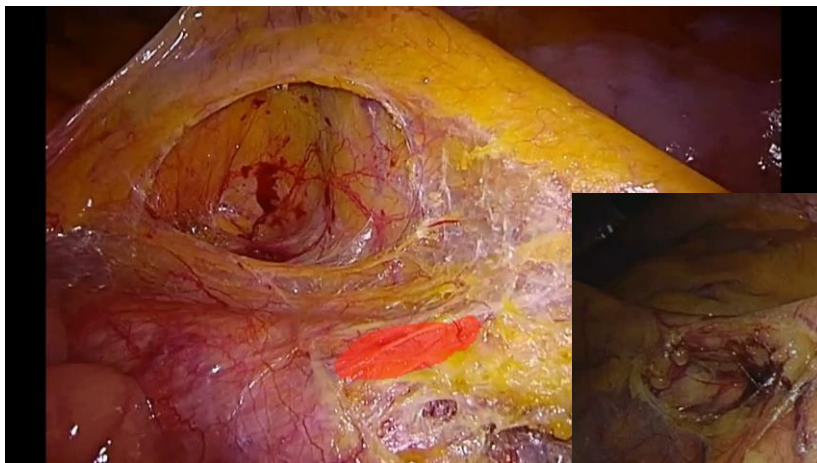


<http://jamie.shotton.org/work/research.html>

Region

AIによる術中臓器認識支援

AI臓器認識による手術支援



DISEASES OF THE
COLON & RECTUM

Artificial Intelligence-Based Total Mesorectal Excision Plane Navigation in Laparoscopic Colorectal Surgery

Takahiro Igaki, M.D.^{1,2,3} • Daichi Kitaguchi, M.D.^{1,2} • Shigehiro Kojima, M.D., Ph.D.¹
Hiro Hasegawa, M.D., Ph.D.^{1,2} • Nobuyoshi Takeshita, M.D., Ph.D.¹
Kensaku Mori, Ph.D.⁴ • Yusuke Kinugasa, M.D., Ph.D.³ • Masaaki Ito, M.D., Ph.D.^{1,2}

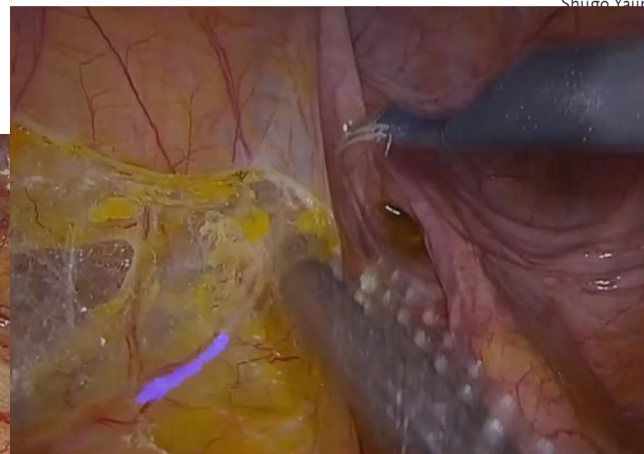


医療機器開発推進部門



Deep Learning-Based Seminal Vesicle and Vas Deferens Recognition in the Posterior Approach of Robot-Assisted Radical Prostatectomy

Nobushige Takeshita^{a, b, c}, Shinichi Sakamoto^b, Daichi Kitaguchi^a, Nobuyoshi Takeshita^a,
Shugo Yajima^c, Tatsuki Koike^a, Yuto Ishikawa^a, Hiroki Matsuzaki^a, Kensaku Mori^d,
Tada^c, Tomohiko Ichikawa^b, Masaaki Ito^a [P](#) [E](#)



JAMA
Network | **Open**

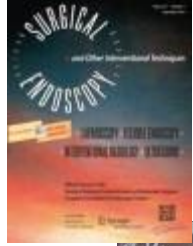
Original Investigation | Surgery

Development and Validation of a Model for Laparoscopic Colorectal Surgical Instrument Recognition Using Convolutional Neural Network-Based Instance Segmentation and Videos of Laparoscopic Procedures

Daichi Kitaguchi, MD; Younae Lee, MS; Kazuyuki Hayashi, MS; Kei Nakajima, MD; Shigehiro Kojima, MD, PhD; Hiro Hasegawa, MD, PhD; Nobuyoshi Takeshita, MD, PhD;
Kensaku Mori, PhD; Masaaki Ito, MD, PhD

AIによる術中臓器認識支援

AI臓器認識による手術支援

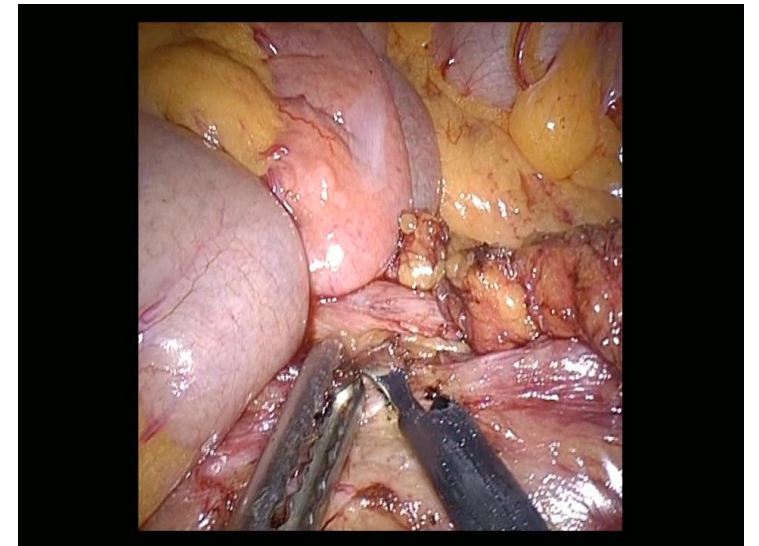
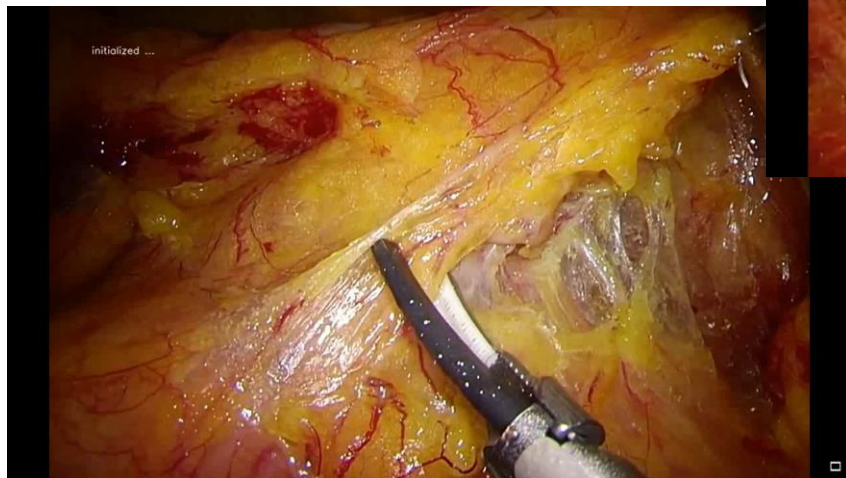
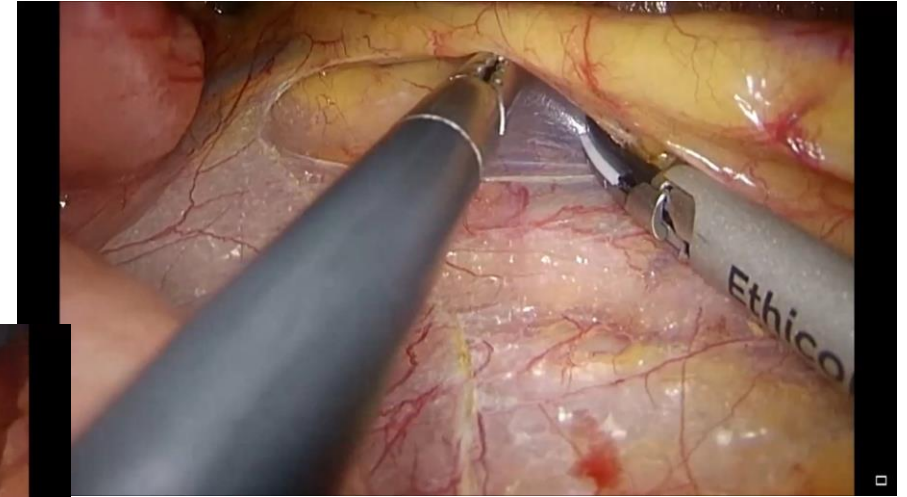
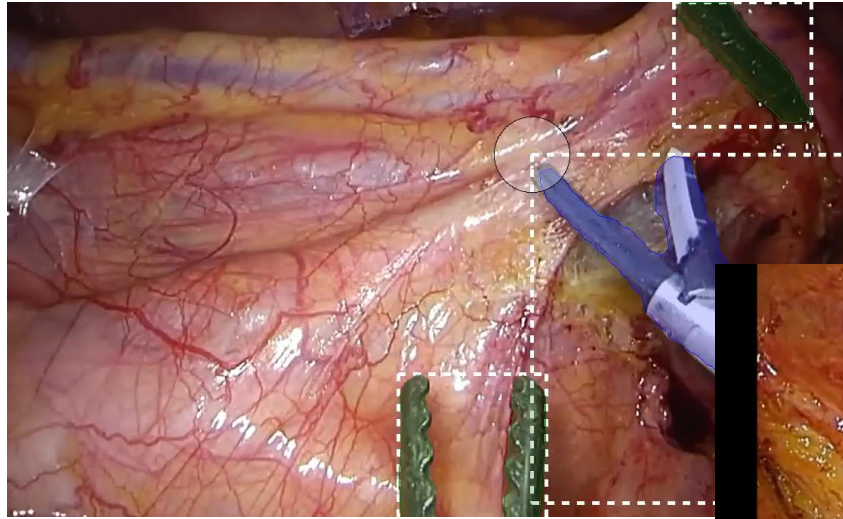


Computer-assisted real-time automatic prostate segmentation during TaTME: a single-center feasibility study

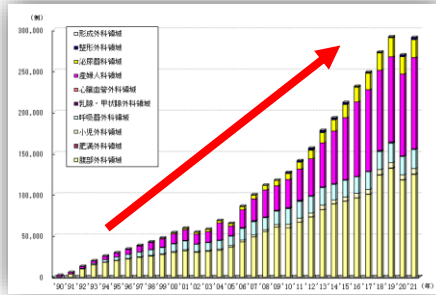
Daichi Kitaguchi^{1,2,3} · Nobuyoshi Takeshita^{1,2} · Hiroki Matsuzaki¹ · Hiro Hasegawa^{1,2} · Ryoya Honda² · Koichi Teramura² · Tatsuya Oda³ · Masaaki Ito^{1,2}



深層学習による術中のパフォーマンス認識



① 手術数増加と外科医不足



年々増加する
内視鏡外科手術件数

日本内視鏡外科学会雑誌 第16回アンケート調査



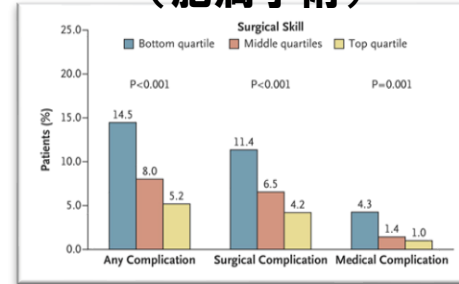
年々減少する
外科医師数の割合

<https://news.yahoo.co.jp/byline/fuwaraizo/20220324-00287403>

高いクオリティの手術を、数少ない外科医で行う必要性

② 手術技能評価の重要性の高まり

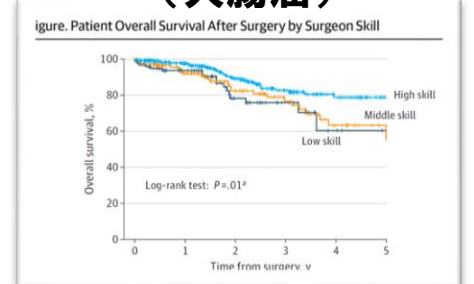
(肥満手術)



スキルの違いで
合併症率が異なる

N Engl J Med . 2013 Oct 10;369(15):1434-42.

(大腸癌)



スキルの違いと
全生存率の関連

JAMA Oncology January 2021 Volume 7, Number 1

手術技能評価は臨床アウトカムと関連する

効率的に外科医を育成する手段の一つが「手術技能評価」

課題

・主観性の不可避・評価のばらつき・多大な労務

解決方法

人工知能による要素技術を導入して、客観的な手術技能評価システムを構築

AMEDメディカルアーツ研究事業（2020-2022）プロジェクト概要図

Step 1

評価項目決定

評価ツール探索

JSES
OSATS
GOALS
LAPCO
...

Tissue
handling
Psychomotor
skill
Dissection
Exposure
Efficiency



項目	評価項目	評価項目	評価項目	評価項目	評価項目
1	Dissection	Exposure	Efficiency	Psychomotor skill	Tissue handling
2	Dissection	Exposure	Efficiency	Psychomotor skill	Tissue handling
3	Dissection	Exposure	Efficiency	Psychomotor skill	Tissue handling
4	Dissection	Exposure	Efficiency	Psychomotor skill	Tissue handling
5	Dissection	Exposure	Efficiency	Psychomotor skill	Tissue handling
6	Dissection	Exposure	Efficiency	Psychomotor skill	Tissue handling
7	Dissection	Exposure	Efficiency	Psychomotor skill	Tissue handling
8	Dissection	Exposure	Efficiency	Psychomotor skill	Tissue handling
9	Dissection	Exposure	Efficiency	Psychomotor skill	Tissue handling
10	Dissection	Exposure	Efficiency	Psychomotor skill	Tissue handling

JSES基準

Parameter 決定

Parameter 探索

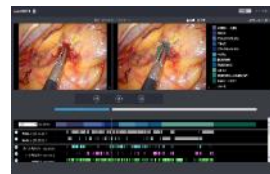
パラメーターの探索 (実臨床、AI、評価項目)

熱損傷した回数
挫滅損傷した回数
出血回数・面積
理想的な剥離層と一致度
適切な剥離の回数
無効時間
工程移動回数
鉗子先端の軌跡
Grasping missの回数
鉗子の展開と一致度
助手鉗子の有効操作
術野のテンション

機械・深層学習

アノテーション

D/E ratio
鉗子
工程認識等



Step 2

動画の収集 Score化

採点結果

Score化



2016-2020年
JSES技術認定医試験

計1684例

手術動画

Score化



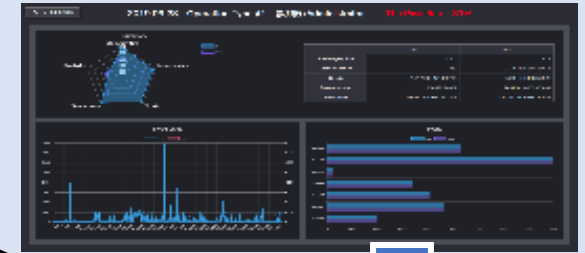
国家公務員共済組合連合会
虎の門病院
TORANOMON HOSPITAL

AI自動技術評価 システム構築

技術評価項目スコアの算出イメージ

- 「手術の進行」= 手術時間 × 係数A + 工程移動回数 × 係数B + 工程の確からしさ × 係数C...
- 「組織の取り回し」= 出血量 × 係数D + RGB値 × 係数E + Error Score × 係数F...

図1. 技術評価項目スコアの算出イメージ



統計解析
パラメータの
重み付け

1684例
技術評価項目
Score

1684例
パラメータ
Score

Step 3

臨床への導入

【臨床研究】
AI技術評価システムの
バリデーション評価

2021年
JSES試験
計405例

1st スクリーニング
等での活用

外科医への
客観的なフィードバック



国家公務員共済組合連合会
虎の門病院
TORANOMON HOSPITAL

AIによる外科医の技術評価

柏 太郎先生の手術診断結果

柏 太郎先生
申込日時 00/00/00 00:00:00
結果表示期間 00/00/00 - 00/00/00
動画時間 x時間xx分xx秒

合格率
73%

総評

AI診断による得点は57点、合格率は73%でした。
xx工程でのooの扱いを気をつけると得点が伸びるでしょう。
Psychomotor skillはどのパラメーターも高評価でした。

手術工程時間 2時間43分

今回の結果

合格者平均 2時間25分

1h 2h

工程 1: TME(right/posterior side)

1: TME (right/posterior side)
2: Mesorectal

あなたの得点 57 /100

詳細 得点

Tissue Handling	10 (13) /20
Bleeding	5 (6) /10
Injury	5 (7) /10
Psychomotor skill	18 (11) /20
Bimanual tracking	9 (6) /10
Grasping	9 (5) /10
Dissection	8 (11) /20
Dissection plane	2 (6) /10
Traction power	3 (2) / 5
Dissection ability	3 (3) / 5
Efficiency	10 (12) /20
Each step time	6 (6) /10
D/E ratio	2 (3) / 5
Effective/invalid ratio	2 (3) / 5
Exposure	11 (11) /20
Exposure confidential	5 (6) /10
Assistants movement	6 (5) /10

ランキング 9,555 /20,000

全体の分布と成績位置

コメント

AI診断による得点は57点、合格率は73%でした。
xx工程でのooの扱いを気をつけると得点が伸びるでしょう。
Psychomotor skillはどのパラメーターも高評価でした。
Dissectionは特にxxxxに気をつけましょう。

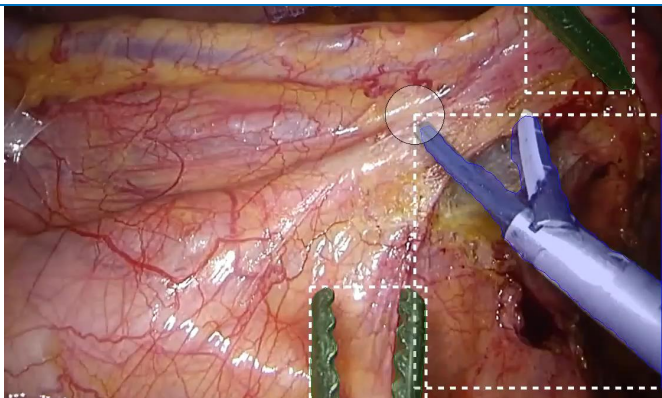
Automatic Surgical Skill Assessment System based on Concordance with a Standardized Surgical Field Development using Artificial Intelligence



術野展開が典型的であるほど確信度は高い

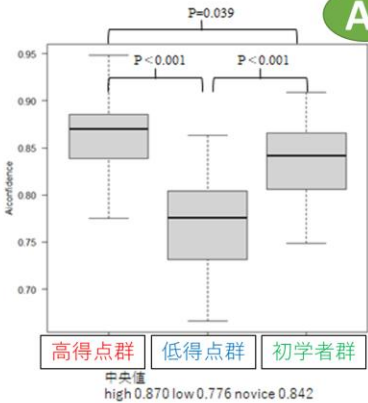
確信度によって「術野展開の質」を評価

手術技能が高い人ほどAIの確信度は高い



JAMA Surgery IF:16.69

Igaki T, Takeshita N, Ito M et al. JAMA Surg. 2023

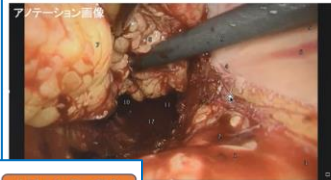


AI

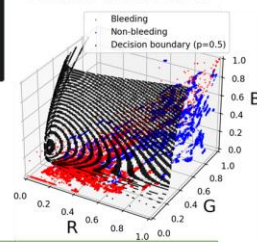
> Ann Surg (IF: 12.97; Q1). 2022 Oct 17. doi: 10.1097/SLA.0000000000005731. Online ahead of print.

Machine learning-based Automatic Evaluation of Tissue Handling Skills in Laparoscopic Colorectal Surgery: A Retrospective Experimental Study

Shoma Sasaki¹, Daichi Kitaguchi^{1, 2}, Shin Takenaka², Kei Nakajima², Kimimasa Sasaki², Tateo Ogane², Nobuyoshi Takeshita^{1, 2}, Naoto Gotohda³, Masaaki Ito^{1, 2}



- 1-3: 明らかな出血
- 4-6: 出血ではないが赤い領域
- 7-9: 明らかに出血でない領域
- 10-12: 出血部分だが暗い領域



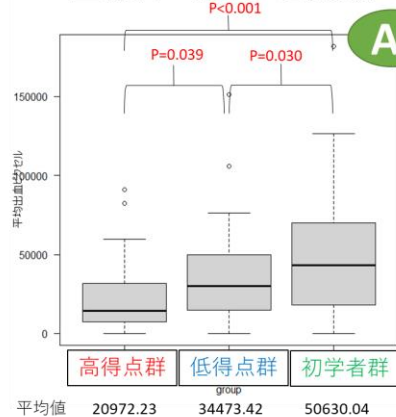
ック回帰で
液を判断する
描出

高い人ほど出血ピクセル数は少ない

ANNALS
OF
SURGERY

IF:12.97

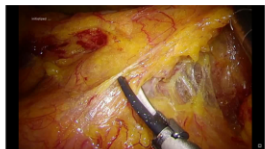
血液平均ピクセル数



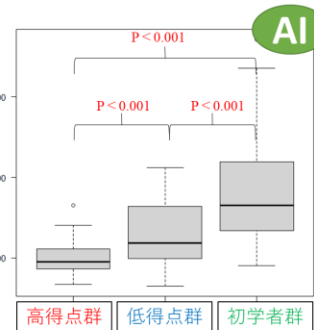
AI

工程

- 手術開始～工程開始
- 工程1: 内側アプローチ (睪角より尾側)
- 工程2: 内側アプローチ (睪角より頭側)
- 工程3: IMA処理
- 工程4: 内側アプローチ (IMA処理後)
- 工程5: 外側アプローチ (SDJより頭側)
- 工程6: 外側アプローチ (SDJより尾側)
- 工程7: 直腸間膜処理
- 工程8: 直腸切離、吻合
- 工程9: IMV・LCAの切離

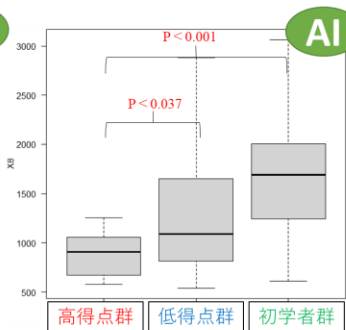


Scene1- 9 時間



79.2min 98.8min 138.0min 中央値

Scene8 時間



手術技能が高い人ほど各手術工程の時間は短い

「AI手術技能評価システム」とは・・・

2020年度から2022年度まで進めたAMEDメディカルアーツ研究事業での当院の研究結果
腹腔鏡下S状結腸切除術を対象に、手術技能の評価カテゴリ・パラメータを定義し、
総合的な技術評価を行うAI手術技能評価システムのプロトタイプを構築した

多領域・他術式への拡張

前研究では大腸領域を対象としたが、本研究では胆嚢・胃・食道・肝臓・泌尿器・婦人科などの領域へ拡張する。

臨床的価値の検証

AI手術技能評価システムによる評価結果と外科医の技術習熟レベルおよび臨床アウトカムとの相関の有無を検証する。

多領域横断的でかつ臨床的価値が検証されたAI手術技能評価システムの構築

柏 太郎先生の手術診断結果

柏 太郎先生
申込日時 00/00/00 00:00:00
結果表示期間 00/00/00 ~ 00/00/00
動画時間 x時間xx分xx秒

合格率
73%

総評

AI診断による得点は57点、合格率は73%でした。
xx工程でのooの扱いを気をつけると得点が伸びるでしょう。
Psychomotor skillはどのパラメータも高評価でした。
Dissectionは特にxxxxに気を付けましょう。



あなたの得点 57 /100

Tissue Handling	10 /10 (100%)
Bleeding	5 /10 (50%)
Injury	5 /10 (50%)
Psychomotor skill	10 /10 (100%)
Bimanual tracking	9 /10 (90%)
Grasping	9 /10 (90%)
Dissection	8 /10 (80%)
Dissection plane	2 /5 (40%)
Traction power	3 /5 (60%)
Dissection ability	3 /5 (60%)
Efficiency	10 /10 (100%)
Each step time	6 /10 (60%)
D/E ratio	2 /5 (40%)
Effective/invalid ratio	2 /5 (40%)
Exposure	11 /10 (110%)
Exposure confidential	5 /10 (50%)
Assistants movement	6 /10 (60%)

詳細 得点

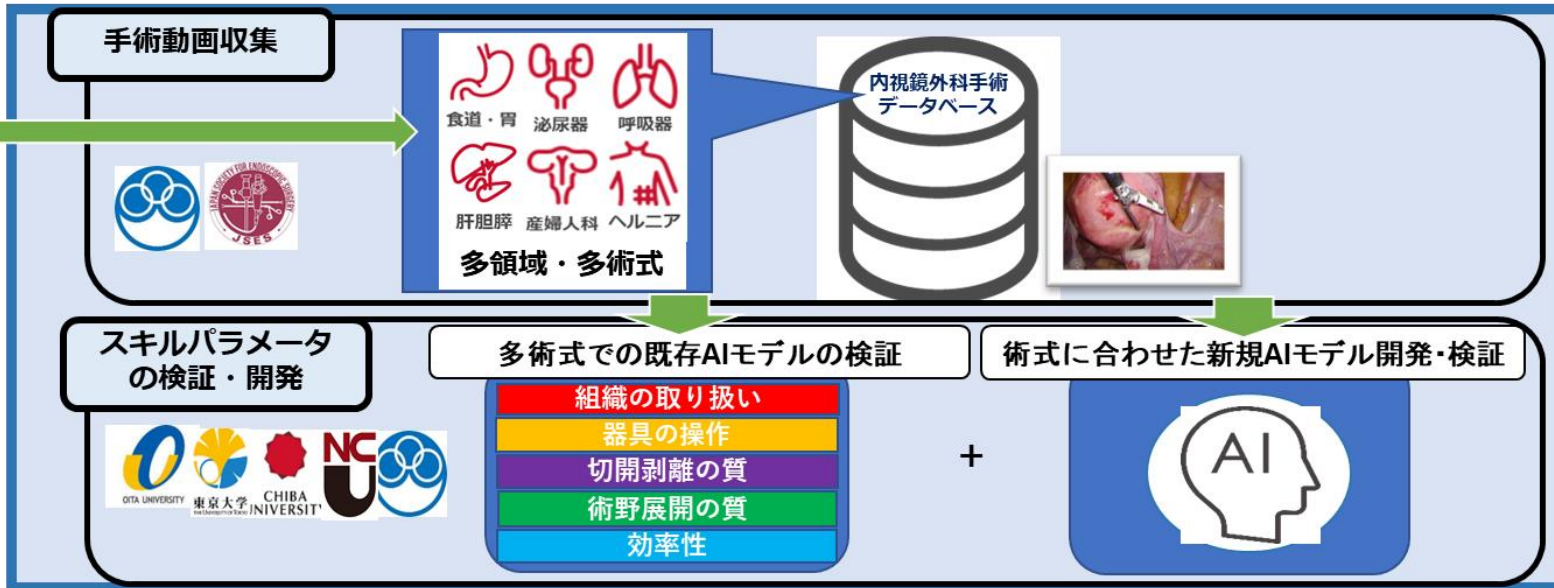


コメント
AI診断による得点は57点、合格率は73%でした。
xx工程でのooの扱いを気をつけると得点が伸びるでしょう。
Psychomotor skillはどのパラメータも高評価でした。
Dissectionは特にxxxxに気を付けましょう。

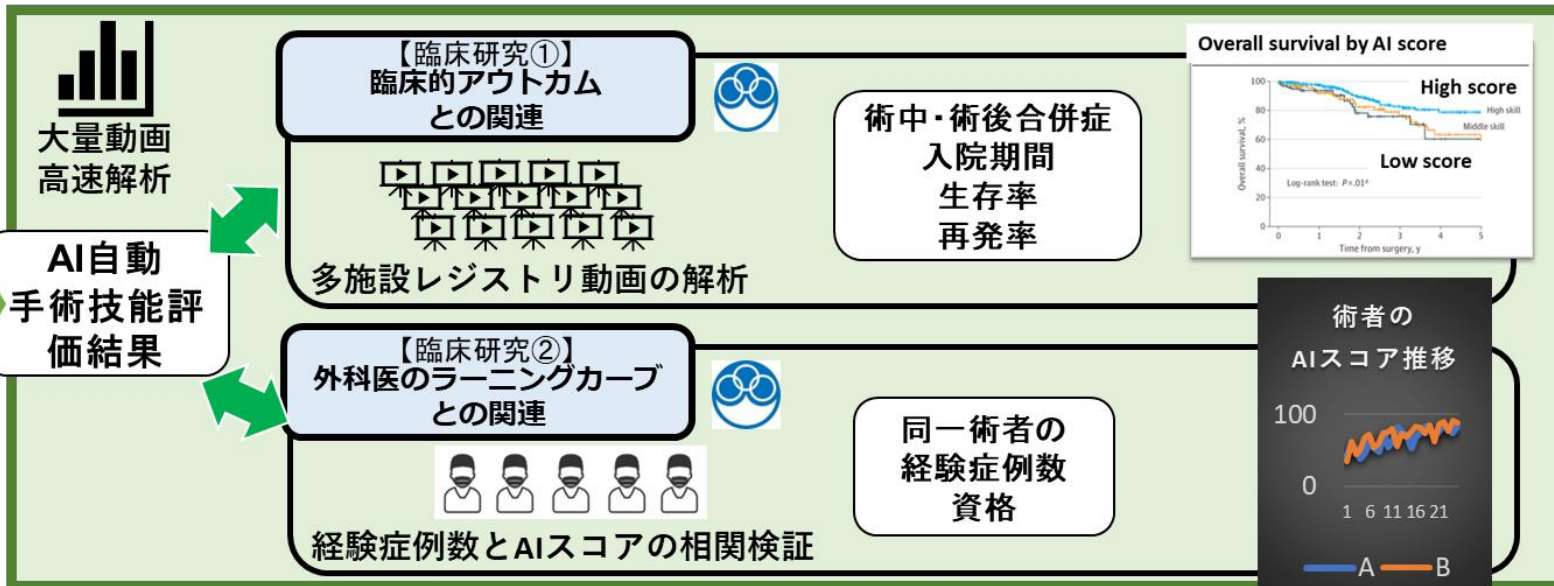
AI手術技能評価



多領域の術式へ応用



臨床有用性評価





国立がん研究センター
東病院

National Cancer Center Hospital East

ありがとうございました

National Cancer Center Venture Incubation Program(NCC VIP)

国立がん研究センター東病院
臨床研究支援部門 部門長
佐藤暁洋



[NCCトップページ](#) [ENGLISH](#) [交通案内](#)

[文字サイズ](#) [背景色](#) [サイト内検索](#)

[NCC VIPとは](#) [インタビュー](#) [プロジェクト成果](#) [採択チーム](#) [応募方法](#) [よくあるご質問](#) [お問い合わせ](#)

スタートアップ企業とともに、 がんの革新的医療技術の実用化を目指す

NCC VIPは、国立がん研究センターが保有する研究資源、支援機能をスタートアップ企業に提供し、革新的医療技術の実用化を促進する事業です。

[NCC VIPとは](#)

お知らせ

— Information

[お知らせ一覧](#)

2023年10月6日 [第III期中間報告会を開催します（10/27）](#)



目的 対象

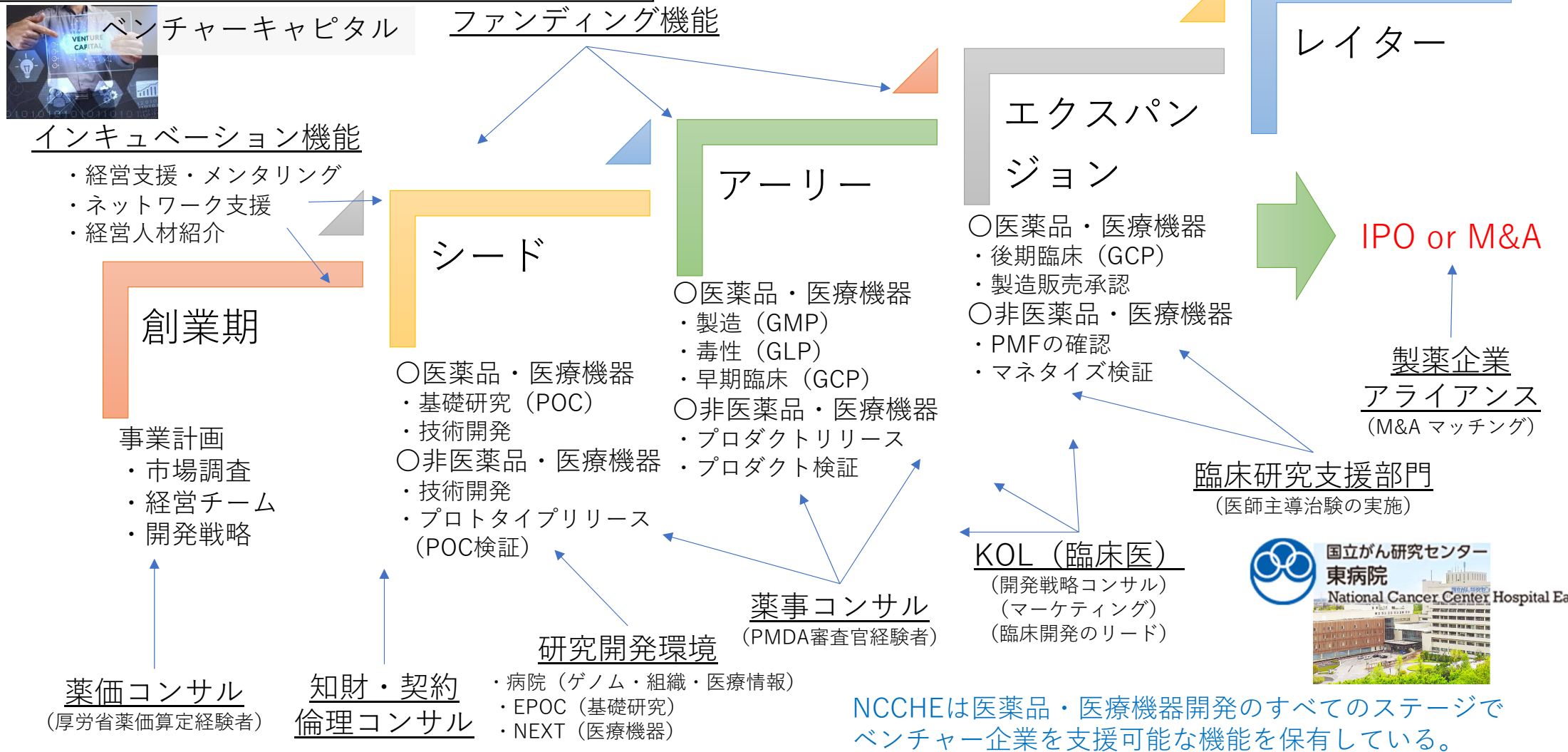
NCCが保有する研究資源、支援機能をスタートアップ企業に提供し、革新的医療技術の実用化を促進する

NCCの支援機能に加え、VCの持つ経営支援機能を補完的に組み合わせることで、がんの革新的医療技術の実用化を目指すスタートアップの成功確率を上げる。

対象はNCC内部・外部を問わず応募が可能

がんの治療開発に関係すれば、医薬・医療機器・メドテックまで広く対象とする

NCC Venture Incubation Programのイメージ



提供価値：ベンチャーキャピタルとNCCが協働することで、バイオベンチャーの成功確率を上げる！！

育成プログラムのイメージ



リードVC (1-数社)

UTEC・BNV+三井不動産がプログラムに参加

リードVC+協賛VC (複数) + 企業

- ・ 経営支援/メンタリング
- ・ アントレプレナーシップ教育
- ・ 出資
- ・ 出資はVCが独自に判断
- ・ プログラム参加VC以外からも資金調達可能

- ・ 出資、買収
- ・ ピッチイベントでは広く交渉の機会を提供

ベンチャー企業の募集/紹介

選定イベント

- ・ 育成対象ベンチャーを選定 (NCCHE,VC共同)
- ・ 選定時点ではVCからの投資は確約しない
- ・ 5-10社/年程度を選定



育成対象ベンチャー

- ・ NCCとVCが共同で進捗管理・支援
- ・ VCの判断で随時投資を行う (1-2社)
- ・ 教育プログラム
- ・ レンタルオフィス (レジデントタイプ) を利用可能



ピッチイベント (マッチング)

- ・ プログラム開始後半年~1年で実施
- ・ 他のVCからの資金調達
- ・ 製薬・医療機器など企業とのマッチング



202〇期といった年間単位での育成プログラムとして策定

- ・ 各種コンサル提供
- ・ がん領域の教育プログラム (既存を活用)
- ・ NCCHEベンチャー育成対象に採択



アライアンス契約



コンサル テーション

- **薬事**

内容：製造販売承認に向けての薬事戦略に関するコンサル

担当：2名（PMDAでの審査官経験者 抗がん剤、医療機器）

- **開発戦略**

内容：臨床的有用性、適応疾患、開発戦略の相談

担当：東病院内の臨床医（Key Opinion Leader）

+ 必要に応じて、KOLを通じて院外KOLへアクセス

- **その他（知財、倫理など）**

知財戦略・研究倫理についてもNCC内でコンサル可能

NCC側担当者を通じて、プログラム参加者に提供

特に回数制限・料金などは現時点で設定しない。

教育 プログラム

(NCCのオリジナルコンテンツ)

• 臨床研究セミナー

- 内容：がんに関する知識、薬事規制、臨床試験の方法論
- 頻度：1回/月 Web開催

• 医療機器関連セミナー（NEXTセミナー）

- 内容：医療機器開発、薬事規制など
- 頻度：不定期開催

(本プログラムで実施するコンテンツ)

• UTEC提供プログラム

- 内容：資本政策、VCからの調達などスタートアップ業務関連
- 頻度：数回を予定

- その他、後援企業などからも教育プログラムを提供してもらう予定。

NCC VIP 第I期～第III期

3月12日
スタートアップシンポ（公募開始）



国立がん研究センター
National Cancer Center



UPEC



LINK-J

National Cancer Center Venture Incubation Program

AROVCVCで創る新たなエコシステム



加藤 洋



加藤 太



加藤 真



加藤 洋



加藤 太



加藤 真

312 金 13:00 - 16:30

イベント概要

National Cancer Center Venture Incubation Program スターアップシンポジウム AROVCVCで創る新たなエコシステム

【概要】
 加藤三兄弟が中心となる事業部は、がん研究開発ベンチャー（がん・生命科学ベンチャー）に特有の知見、Advanced Research Organization（ARO）の中心として活動し、事業創出、企業育成、人材育成の取り組みを通じてエコシステム構築を推進しています。また、公益財団法人「LINK-J」や「NCC」のサポートにより、NCCの施設を有効に活用しながら、新規創薬開発、がん予防・診断・治療、がん検出、がん予防・診断・治療の分野でスタートアップ企業に、様々な支援を行っています。

【講演者】
 加藤 洋 National Cancer Center Venture Incubation Program 代表取締役社長
 加藤 太 National Cancer Center Venture Incubation Program 代表取締役副社長
 加藤 真 National Cancer Center Venture Incubation Program 代表取締役副社長
 加藤 洋 National Cancer Center Venture Incubation Program 代表取締役副社長
 加藤 太 National Cancer Center Venture Incubation Program 代表取締役副社長
 加藤 真 National Cancer Center Venture Incubation Program 代表取締役副社長

【講演テーマ】
 AROVCVCで創る新たなエコシステム

【講演内容】
 加藤 洋 National Cancer Center Venture Incubation Program 代表取締役社長
 加藤 太 National Cancer Center Venture Incubation Program 代表取締役副社長
 加藤 真 National Cancer Center Venture Incubation Program 代表取締役副社長
 加藤 洋 National Cancer Center Venture Incubation Program 代表取締役副社長
 加藤 太 National Cancer Center Venture Incubation Program 代表取締役副社長
 加藤 真 National Cancer Center Venture Incubation Program 代表取締役副社長

【講演時間】
 2024年10月12日（金） 13:00-16:30

【プログラム】
 13:00-13:30 開会式
 13:30-14:00 講演1
 14:00-14:30 講演2
 14:30-15:00 講演3
 15:00-15:30 講演4
 15:30-16:00 講演5
 16:00-16:30 閉会式

【講演者】
 加藤 洋 National Cancer Center Venture Incubation Program 代表取締役社長
 加藤 太 National Cancer Center Venture Incubation Program 代表取締役副社長
 加藤 真 National Cancer Center Venture Incubation Program 代表取締役副社長
 加藤 洋 National Cancer Center Venture Incubation Program 代表取締役副社長
 加藤 太 National Cancer Center Venture Incubation Program 代表取締役副社長
 加藤 真 National Cancer Center Venture Incubation Program 代表取締役副社長

【講演テーマ】
 AROVCVCで創る新たなエコシステム

【講演内容】
 加藤 洋 National Cancer Center Venture Incubation Program 代表取締役社長
 加藤 太 National Cancer Center Venture Incubation Program 代表取締役副社長
 加藤 真 National Cancer Center Venture Incubation Program 代表取締役副社長
 加藤 洋 National Cancer Center Venture Incubation Program 代表取締役副社長
 加藤 太 National Cancer Center Venture Incubation Program 代表取締役副社長
 加藤 真 National Cancer Center Venture Incubation Program 代表取締役副社長

【講演時間】
 2024年10月12日（金） 13:00-16:30

【プログラム】
 13:00-13:30 開会式
 13:30-14:00 講演1
 14:00-14:30 講演2
 14:30-15:00 講演3
 15:00-15:30 講演4
 15:30-16:00 講演5
 16:00-16:30 閉会式

3月29日～4月27日まで第Ⅲ期公募

[illegible]

5-6月
書面→対面での選定

応募 12チーム
(内訳)

医薬品	4チーム
再生医療	3チーム
医療機器	2チーム
ITその他	3チーム

*8チームがAMED/NEDO獲得済み



書類選考
上位 **8チーム** ヒアリング

5月 書面→対面での選定

応募 11チーム
(内訳)
医薬品 4チーム
医療機器 3チーム
医療IT 3チーム
その他 1チーム

*3チームが何らかの公的資金を獲得
3チームが申請中

↓

書類選考
上位 **8チーム** ヒアリング

↓

6チーム を採択

6月末～
6チームに対して支援開始

**国立がん研究センターと株式会社東京大エッジキャピタルパートナーズ
ベンチャー支援プログラム「NCC Venture Incubation
Program」2021年度支援チームを決定**

2021年7月1日

国立がん研究センター（国研）が、研究センターと東京大エッジキャピタルパートナーズは、革新的な医薬品開発の実用化を目指すベンチャー企業を支援するプログラム「National Cancer Center（NCC）Venture Incubation Program（このページでナショナル・キャンサー・ベンチャー・インキュベーション・プログラム）」を2021年4月に開始しました。また、この、2021年度支援チームが決定しましたのをご紹介します。

応募総数12チーム（医薬品4、再生医療3、医療機器2、ITその他3）から書類選考にて上位8チームがヒアリングに進み、ヒアリングの結果により各チームが採択されました。

チーム名	課題名	紹介スライド
ブレッドセラピューティクス株式会社	1. 造血幹細胞増殖技術を用いた再生医療等製品の開発	PDF(556KB)
サイラス株式会社	抗ウイルスCAR免疫手術不顕性治療・後遺症低発現腫瘍増進剤を対象とした自己細胞の細胞由来抗ウイルスCARによる自然キラー細胞活性（ICAR-ILC/NK）の安全性、有効性、薬物動態、有効性を検証する臨床試験の実施とその成果の事業化	-
STAND Therapeutics株式会社	細胞外小体STAND Technologyを用いた難治性がん治療薬の開発	PDF(1.3MB)
株式会社PURMX Therapeutics	分子シナジーを用いた、核膜癌の治療の開発	PDF(6.4MB)
国立がん研究センター東京理科大学連携 超ミクロ波Sung storage	組織深部の可視化によるがん診断手法を自社のために施設特許取得しバイオセンサーデバイスイメージングデバイスの事業化	PDF(4.4MB)
株式会社Sung storage / 国立がん研究センター東京西府	外科手術の手術ナビゲーション基盤データベース「S-connected Database(DB)」の産業利用拡大に向けた事業展開	PDF(669KB)

7月（予定）採択チーム・公表・支援開始

チーム名	課題名
東京大学	1 塩基変異を特異的に抑制する SNPD-siRNA 核酸医薬開発
国立がん研究センター 先端医療開発センター	がんの低侵襲治療における治療効果向上と合併症低減を目指した生体親和性ポリマーに関する研究
吉林大学医学部付属南 院形成外科	新しい代用音声デバイスの開発
株式会社セラバイオフ アーマ	難治性がんに対するプロドラッグ型治療薬 TBP1901（グルクロン結合型クルクミン・ ナトリウム塩）の開発研究
株式会社 DealLive	『抗がん剤副作用予測と症状管理/栄養摂取 のオンライン個別サポートによる外来化学療 法期間中の体重減少および QOL 改善』
長崎大学先端創薬イ ノベーションセンター	腫瘍抗原特異的アーリーメモリーT 細胞を標 的とした新規がん免疫療法の開発と実用化

3月29日 第I期成果報告会+第II期公募説明会
～4月15日まで第II期公募



National Cancer Center Venture Incubation Program

第1期 公募説明会 / 第1期 公募説明会

～AROVVCで創る新たなエコシステム 第2章始動!～

















































第1期 公募説明会 / 第1期 公募説明会

～AROVVCで創る新たなエコシステム 第2章始動!～

















































第I期から応募チームが倍増！ →Digital Therapyなど新たなモダリティを開発するチームが多く応募

5月 書面→対面での選定

応募 21チーム

(内訳)

医薬品	5チーム
再生医療	1チーム
診断機器	1チーム
治療機器	3チーム
Digital Therapy	4チーム
診断補助	1チーム
医療IT	3チーム
Webサービス	3チーム

* 9 チームが何らかの公的資金を獲得

書類選考

上位 13チーム ヒアリング

7チーム を採択

7月 採択チームの決定・公表・支援開始

国立がん研究センター・株式会社東京大学エッジキャピタルパートナーズ・Beyond Next Ventures ベンチャー支援プログラム「NCC Venture Incubation Program」2022年度支援チームを決定			
2022年7月4日			
国立がん研究センター国立がん研究センターと東京大学エッジキャピタルパートナーズ、Beyond Next Ventures、東京大学医科研究所の共同出資ベンチャー企業を支援するプログラム「National Cancer Center (NCC) Venture Incubation Program」(エディター・エンキュベーション・プログラム)の第1期は、2022年度より開始しました。この度、第1期10年度支援チーム(決定)を発表したところでありました。			
応募資格21チーム(医薬系、再生医療、医療機器、Digital Therapy 4、ITその他)から書類選考で上位13チームがプリリングに進み、ヒアリングの結果以上のチームが採択されました。			
チーム名	課題名	リンク先	紹介ノイード
株式会社イーダーム	がん治療より外科治療の本質的理解による革新的治療の健康保険費まで		-
リベロセラ株式会社	がん患者の痛みや小腸癌に高発するGPCRターゲットとこの新薬ががん治療の発展		PDF(429KB)
チーム超早	特殊抗体マウス遺伝子材料による血中循環腫瘍細胞(CTC)の診断的分離、認知技術		PDF(108KB)
ARNAXクワンプロジェクト	非炎症の免疫アジutant・ARNAXの開発		PDF(608KB)
産業技術総合研究所	がん患者の腫瘍免疫細胞を維持・改善するバイオフィードバック制御のためのアラザシニロソット「リロ」(PARO)の治験と実用化		PDF(237KB)
株式会社BSIPEE	反すう症をターゲットとした、うつ病に対するVRリハビリテーションの開発		PDF(405KB)
DELISUET	急性期前後の患者医療費削減するせん妄対応支援プログラムに関する研究開発		PDF(198KB)
既に各チームへの支援を開始しており、その成果については2022年度末に発表を希望予定です。			

NCC VIPの主な成果

- 支援開始時点で未起業7チーム中5チームが起業
- 全19チーム中 10チームが新規資金調達（VC5,企業1, 公的4）
- 期間終了後も 9/13チームがNCCとの共同研究等を継続
- 1チームが米国進出＋米国でのシリーズA達成（他 1チームは検討中）
- 2チームが治験（First in Human）を開始

**京大と国がん、iPS細胞由来NK細胞による
医師主導治験の1例目を報告**

1pt 4分
2021.11.12 野村和博

シェア シェア 送る 送る

この記事を印刷する

京都大学iPS細胞研究所（CiRA）の金子新教授と国立がん研究センター東病院の土井俊彦副院長らは、CiRAのiPS細胞から分化誘導したNK細胞に抗GPC3-CAR遺伝子を発現させた「iCAR-ILC-N101」の第1例目の投与を、2021年9月に実施したと発表した。医師主導治験として行って



PR Newswire News Products Contact

News in Focus Business & Money Science & Tech Lifestyle & Health Policy & Public Interest People & Culture

**Shinobi Therapeutics Launches
with Completion of \$51M
Series A to Advance
Hypoimmune iPS-T Cell
Therapy Platform**

**SHINOBI
THERAPEUTICS**

NEWS PROVIDED BY
Shinobi Therapeutics →
12 Dec, 2023, 08:30 ET

SHARE THIS ARTICLE

f x in p e w

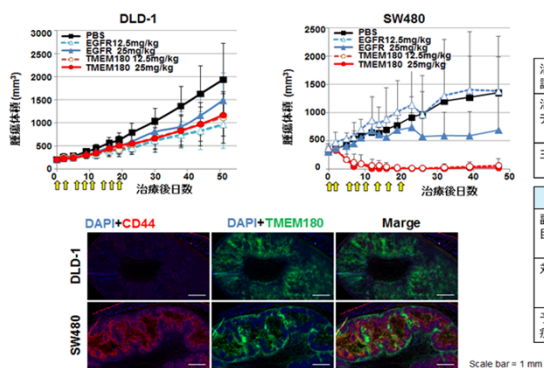


国立がん研究センター発ベンチャー (現時点で6社認定済み)

□ (株) 凜研究所 大腸がん抗体薬のFIH試験導入

□ 医療機器関連ベンチャーNEXT関連とM&A達成 (A-Traction)

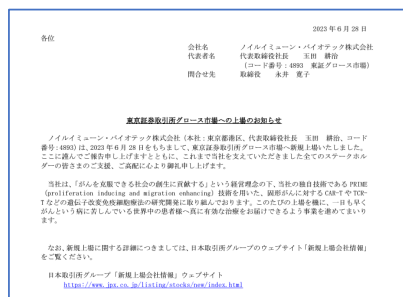
図5 抗TMEM180抗体の抗腫瘍効果



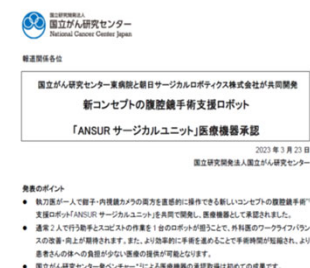
試験課題名	固形がん患者を対象としたRN-1101の第I相試験
試験デザイン	第I相 (First In Human) 非盲検、非対照、多施設共同*、反復投与、用量漸増試験 *用量漸増コホートは、単施設で実施
主目的	標準治療に抵抗性あるいは忍容不能であるか、又は標準治療がない固形がん患者を対象に、RN-1101の安全性と忍容性を検討し、次相の推奨用量を検討する
副次目的	用量漸増コホート: RN-1101の有効性、薬物動態を検討する 拡大コホート: RN-1101の推奨用法・用量における安全性、有効性、薬物動態及びRN-1101に対する抗薬物抗体 (ADA) の発現頻度を検討する
対象	標準治療に抵抗性あるいは忍容不能であるか、又は標準治療がない固形がん患者
予定症例数	最大48例

NCCベンチャー企業治験としてFIH試験開始(23/01)

□ ノイルイミュン・バイオテックのIPO達成



NCCベンチャー発手術支援ロボット薬事承認: 2023年2月

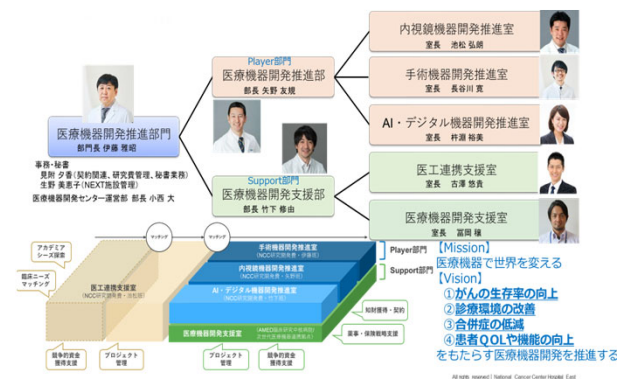


革新的医療技術を開発するスタートアップを支援するNCCの基盤

■ 基礎～非臨床段階の支援：
基盤的臨床開発研究コアセンター



□ 医療機器開発（NEXT：医療機器開発センター）

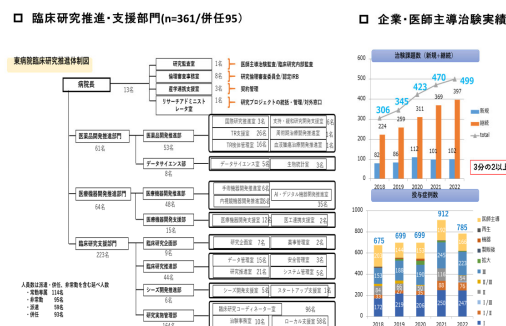


□ 非臨床～早期臨床段階の支援

○先端医療開発センター ○東病院・中央病院



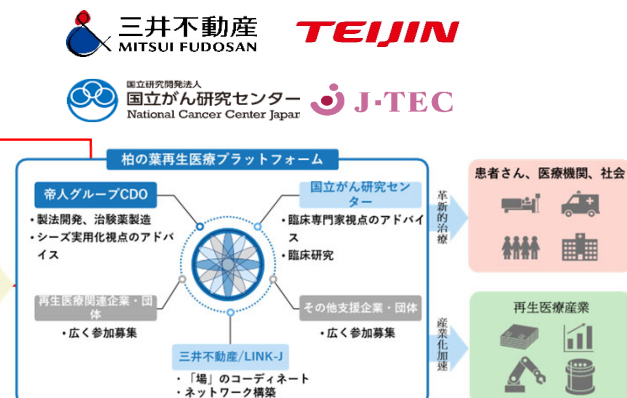
② 臨床開発試験実施・支援基盤：国がん東病院



□ 地域連携コミュニティー
 ○Greater Tokyo Biocommunity



○柏の葉再生医療プラットフォーム



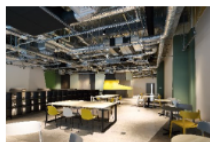
スタートアップを支援するイノベーションエコシステムの構築

OLINK-Lab 柏の葉



シーズ近接型・オープンイノベーション創出ラボ

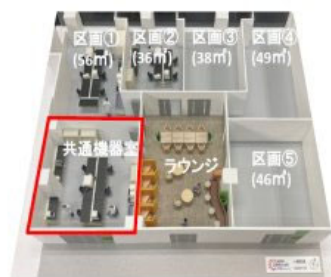
1. **アカデミア、研究施設、先端医療施設等の近接地における賃貸戸建て建設**
2. **充実した研究環境**
BSL2のウェットラボ併設。其間隙には食糧室、カフェ、コミュニケーションラウンジを整備。
約100㎡+の広さ確保によりより多様なプランをご用意。一部、40㎡程度の小規模区画も整備可能。
3. **入居企業 2023(4/1時点)**
22年4月：P5 CREATION（東京大学大学院）が移転
23年4月：JFS創生（日本食料品流通グループ）が移転
24年1月：中村人生株式会社が移転予定
4. **今後、隣接施設にウェットラボ建設予定あり**



ベンチャー区画

リンクラボ・ベンチャー向け区画の開設

- ・研究開発を行うスタートアップ向けに約40㎡の小型ラボを提供（通常区画は約110㎡）
共用利用が可能な実験機器を備えた**共通機器室**を新規設置。
⇒ 研究開発系スタートアップの課題である**初期投資やランニングコストを抑え、スタートアップ集積を促す。**
- ・2023年秋 開業予定
- ・区画③について、NCCがベンチャー等と連携可能な区画を提供する等ラボ内で新たな取組みを検討中

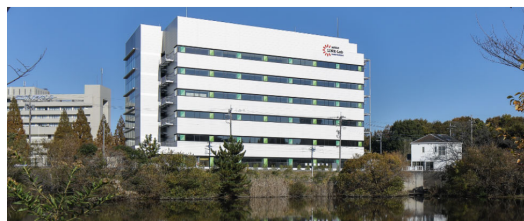


ベンチャー向け区画 模型

- ※選取中のベンチャー企業例（いずれも営業中で現時点未契約）
- ・M社（在つくば）
 - ・N社（腸内細菌を使ったマイクロバイオームの研究開発）
 - ・Y社（再生医療系受託ベンチャー）
 - ・I社（加齢疾患予防 再生医療）
 - ・R社（米国 医薬品製造自動化）
 - ・S社（再生医療）
- ※新築で40㎡程度の小割区画は都内合めて営業中の案件がないため、複数ベンチャーから引き合いあり。

製薬企業オープンイノベーション拠点の入居

TME iLab (柏の葉)



最先端の空間バイオロジーを駆使した
がん微小環境研究のオープンイノベーション拠点

国立がん研究センターをはじめ、日本を代表する多数の先端医療施設やアカデミアに近接した柏の葉エリアにおいて、メリットを最大限に活かしたコラボレーションを進め、難治性がんにおいて課題となるがん微小環境に関する新たな「獲得ならびにそれをもとにしたイノベーション」の創出を目指しています。

CDMO(帝人・J-TEC)の入居

【共创事例】国立がん研究センター・帝人・J-TEC・HUグループ・三井不動産が仕掛ける柏の葉再生医療プラットフォーム～国立がん研究センター・先端医療開発センター センター長土井先生/J-TEC 嶋社長



国立研究開発法人 国立がん研究センター 一般社団法人UDCKタウンマネジメント 三井不動産株式会社 H.U.グループホールディングス株式会社
株式会社ジャパン・ディッシュエン지니어リング 個人株式会社



日本の医薬品産業の柱の一つとして期待される再生細胞等製品。これまでの低分子医薬品や抗体薬などのバイオ医薬品とは違った製品開発のノウハウが求められます。特に肝臓病などのヒトの組織を採取するところから製品作りが始まり、疾患や個々の患者ごとに性質の違う細胞を導くため、レギュレーションを熟知したうえで、製造に高度なノウハウが求められます。

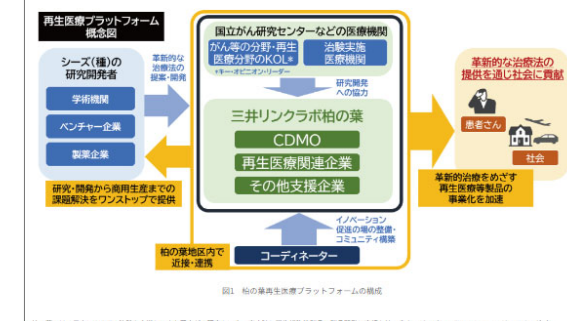
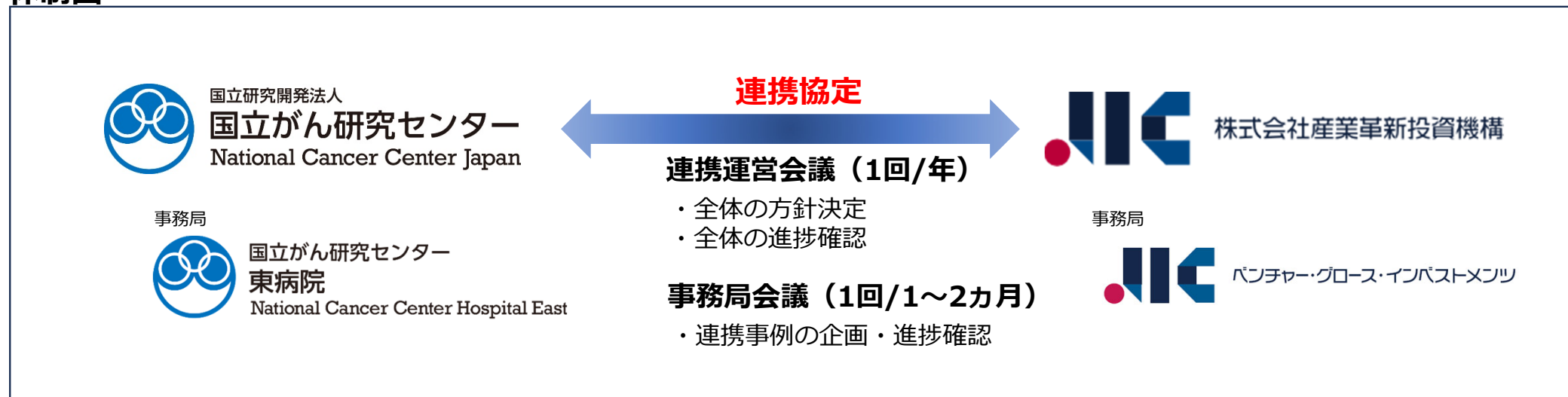


図1 粒の発生生産度プロットフォームの

医療分野の研究開発成果実用化及び次世代産業創出に向けた連携協定

体制図



連携内容

【スタートアップ支援】

- ・ NCC VIPに参加するスタートアップへの資本政策等に関するアドバイス
- ・ NCCによるがん研究を始めとしたライフサイエンス分野における臨床結果や最先端技術の動向に係る情報提供・アドバイス
- ・ NCC研究者による助言、NCCとつながりのある高度専門医療等のライフサイエンス専門家の紹介
- ・ JIC関連スタートアップへの支援協力（NCCとの共同研究・知見の協力、関連領域専門家によるアドバイス等）

【人材育成】

- ・ NCC職員へのスタートアップ支援関連レクチャー
- ・ JICグループ職員へ臨床開発セミナー等の教育プログラム・開発戦略等のレクチャー

【ライフサイエンススタートアップ育成エコシステムへの貢献】

- ・ 共同での普及啓発イベント
- ・ 共同でのスタートアップ支援プログラムの企画

等

AMED革新的医療技術創出拠点 令和5年度成果報告会

国立がん研究センター中央病院臨床研究実施体制と 当院主導の医師主導治験による薬事承認実績



国立がん研究センター中央病院
中村 健一

組織図（中央病院）

2023年4月1日時点



臨床研究支援部門の体制

総勢： **162名** (昨年153名)
+9

臨床研究支援部門長
(研究担当副院長)
山本 昇 (医) 兼任

1

研究品質マネジメント室
中濱 洋子 (看) 専従

1

(医) 医師
(看) 看護師
(薬) 薬剤師
(検) 臨床検査技師

臨床研究支援責任者
中村 健一 (医) 専従

1

データ管理責任者
福田 治彦 (医) 専従

研究実施管理部
上野 秀樹 (医) 兼任

81名 +6

医師 2名
CRC室
CRC (看) 26名 (薬) 7名 (検) 10名
CRCアシスタント 14名、事務 2名
治験事務室 (看) 1名 (薬) 2名
(その他) 9名
BB・TR室 RC (看) 2名
(検) 1名 (その他) 5名

研究企画推進部
沖田 南都子 (医) 専従

56名 +1

医師 13名 (専従 13名)
生物統計家 18名 (専従 8名)
(看) 3名 (検) 4名 (薬) 8名
(その他) 10名

データ管理部
福田 治彦 (医) 専従

22名 +2

医師 1名
DM (看) 3名 (薬) 4名 (検) 2名
(その他) 9名 事務 3名



臨床開発推進部門の設置 (2023.04~)

医薬品開発推進部

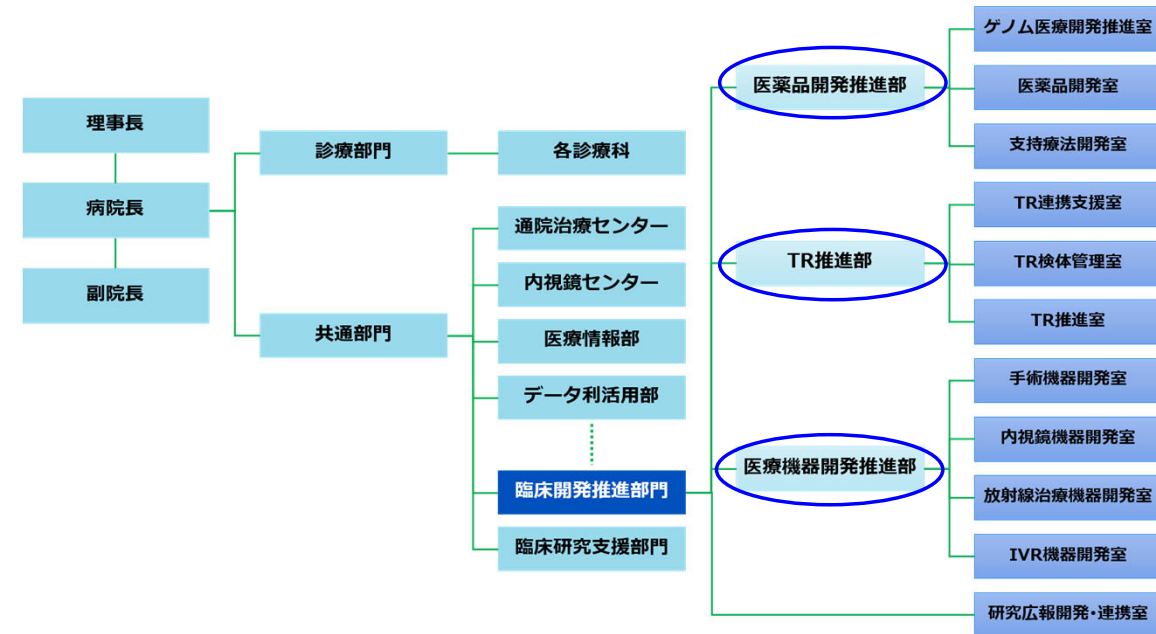
- 診療科横断型の薬剤開発の推進（希少がん・小児がんを含む）
- 全ゲノム解析をはじめとするゲノム医療の促進
- 支持療法開発

TR推進部

- 臨床試験と連動したTR／rTR研究
- 外部との連携（研究所，FIOC，アカデミア、製薬企業など）
- 若手研究者（レジデントなど）の参画と教育

医療機器開発推進部

- MIRAI projectを基盤にした医療機器開発



診療科横断的な開発にフォーカス

- 各診療科単独では実施が難しい研究、開発を担当
- TR研究共通プラットフォームを作ることによる作業の効率化/能率化
- 企業からのオンデマンドなTR研究のコーディネートと実施

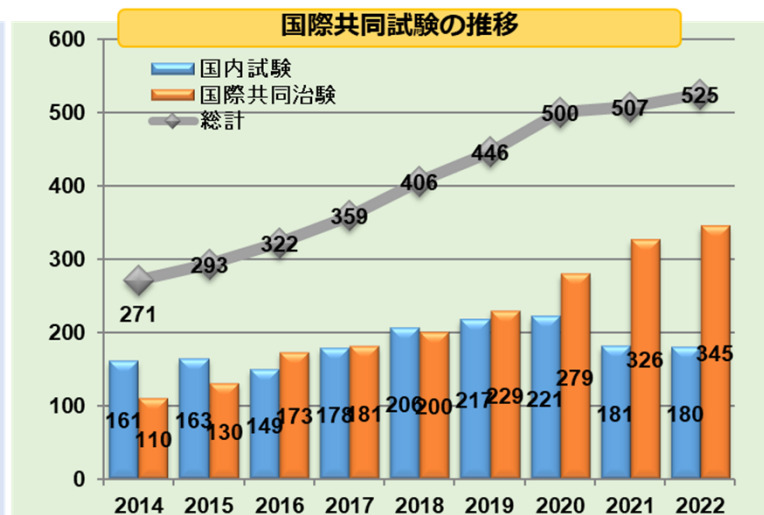
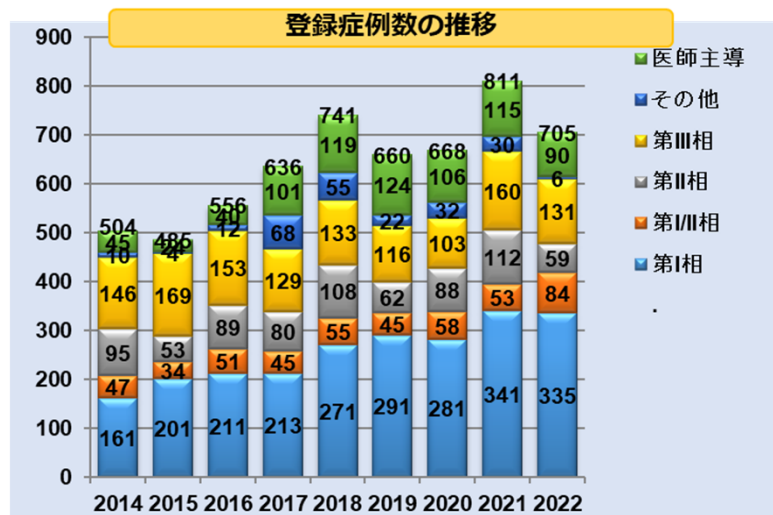
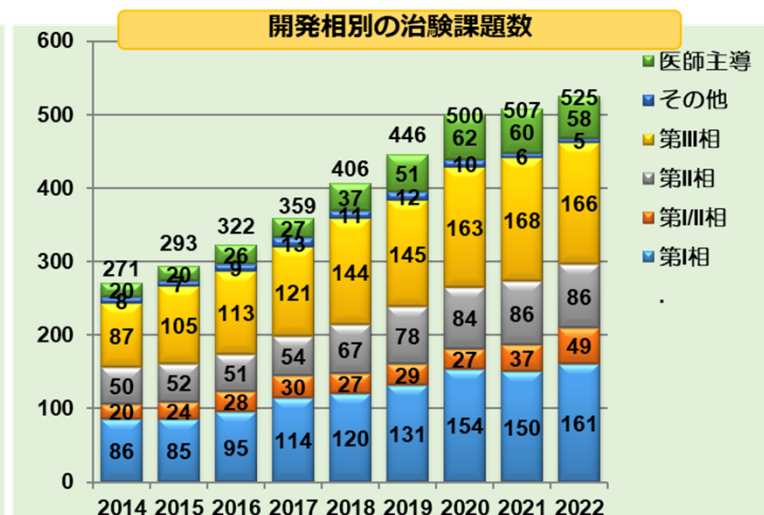
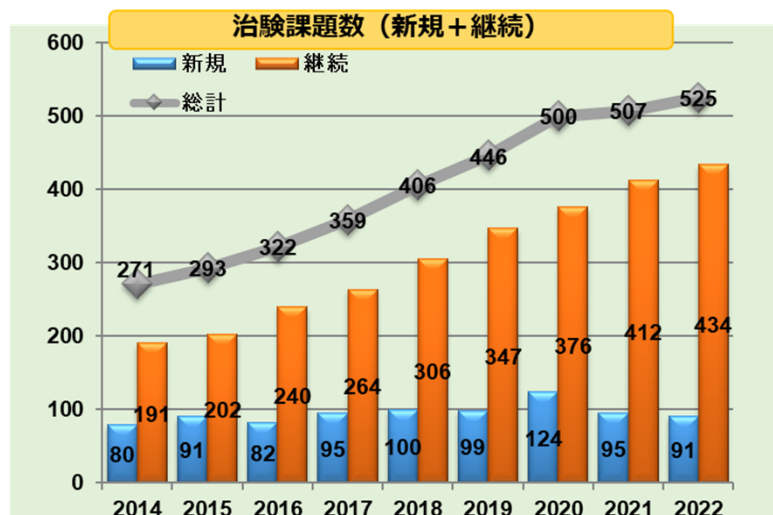
次世代リーダーのアサインによる各プロジェクトの推進

- アイデアから開発開始までの加速



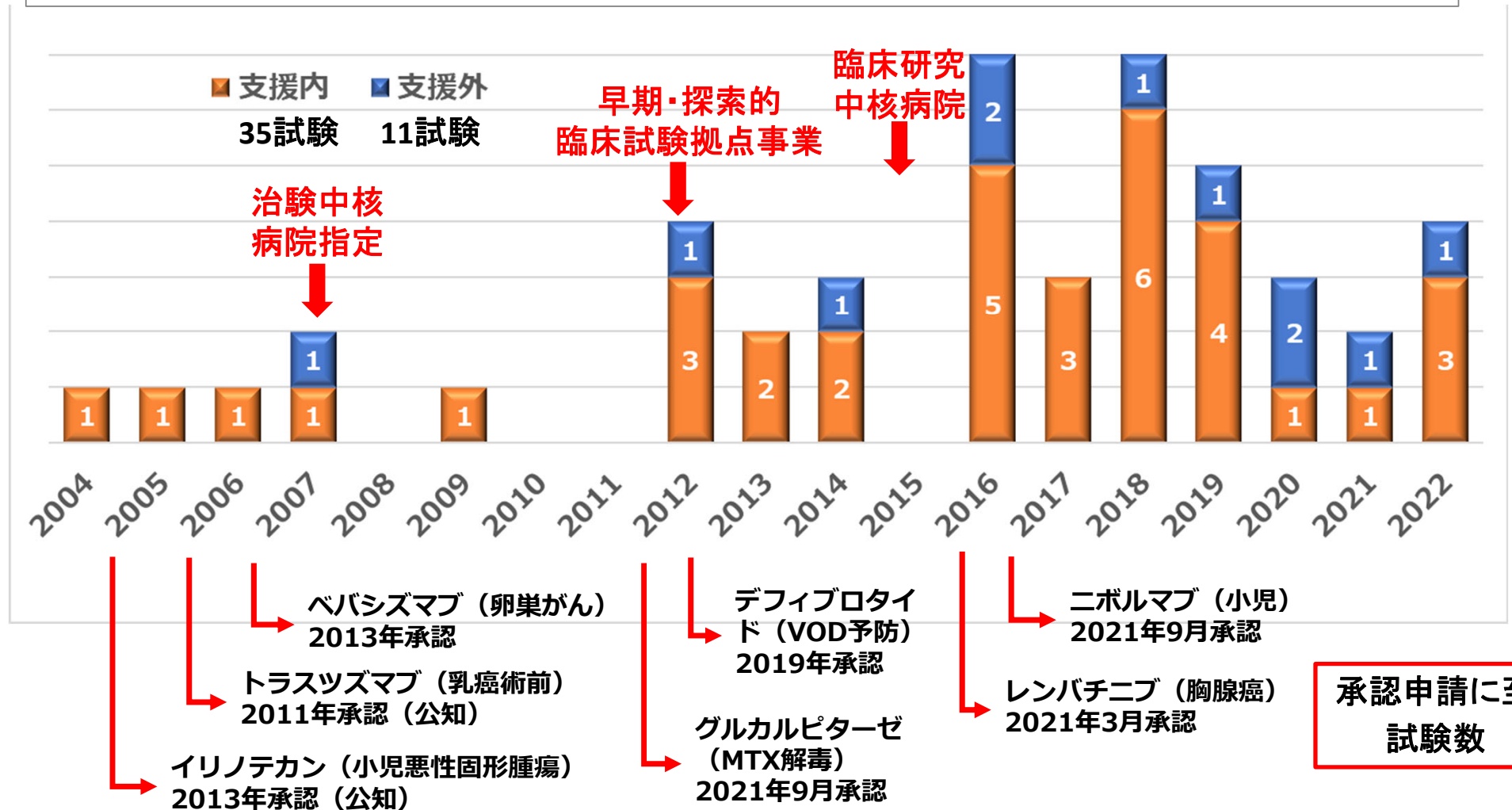
治験の実績（企業治験・医師主導治験数）

◆ 治験課題数は右肩上がりに増加、国際共同治験の比率が急激に増加



当院主導の医師主導治験数（新規開始）

◆ 臨床研究中核病院指定後は、年平均4.4試験を新規に開始



試験数は初回治験届出日を記載日として各年度に開始した新規治験数

未承認薬・適応外薬検討会議を通じた公知申請

- ハーセプチン乳がん術前審査報告書（抜粋）
 - 本邦では、申請者によるHER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法に関する開発は行われていないが、（略）
 - 厚生労働省の「第7回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、以下の内容から本薬のHER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法に対する有用性は医学薬学上公知と判断可能とされ、
・（略）
・ 本邦では、**医師主導治験**（NCC-IDC-003試験）（J Clin Oncol（Meeting Abstracts）2009; 27: 565）や他の臨床試験・研究において、**本薬のHER2陽性乳癌に対する本薬1週間1回投与 及び3週間1回投与による術前補助化学療法における一定の有効性が示されていること。**

平成23年10月19日医薬品医療機器総合機構「ハーセプチン60、同150」審査報告書



医師主導治験を直接活用した承認（適応拡大）

・レンバチニブ胸腺がん

- ・多施設共同医師主導治験（8施設）
- ・主要評価項目：奏効割合
- ・評価症例数42例

Lenvatinib in patients with advanced or metastatic thymic carcinoma (REMORA): a multicentre, phase 2 trial

Jun Sato, Miyako Satochi, Shoichi Itoh, Yusuke Okuma, Seiji Niho, Hidenori Mizogaki, Haruyasu Murakami, Yasuhito Fujisaka, Toshiyuki Kazuki, Kenichi Nakamura, Yukari Nagasaka, Mamiko Kawasaki, Tomoki Yamada, Ryunosuke Machida, Aya Kuchiba, Yuichiro Ohe, Noboru Yamamoto

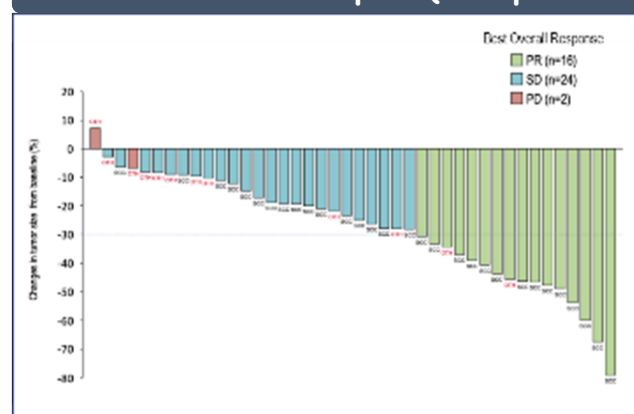
Summary

Background Thymic carcinoma is a rare malignant disease and standard treatment for advanced or metastatic thymic carcinoma previously treated with platinum-based chemotherapy has not been established. Lenvatinib is a novel multi-targeted inhibitor of VEGFR, FGFR, RET, c-Kit, and other kinases. The aim of this trial was to assess the activity and safety of lenvatinib as a second-line treatment in thymic carcinoma.

Lancet Oncol 2020; 21: 843-50
See Comment page 745
Department of Experimental Therapeutics (J Sato MD), National Cancer Center, Chiba, Japan

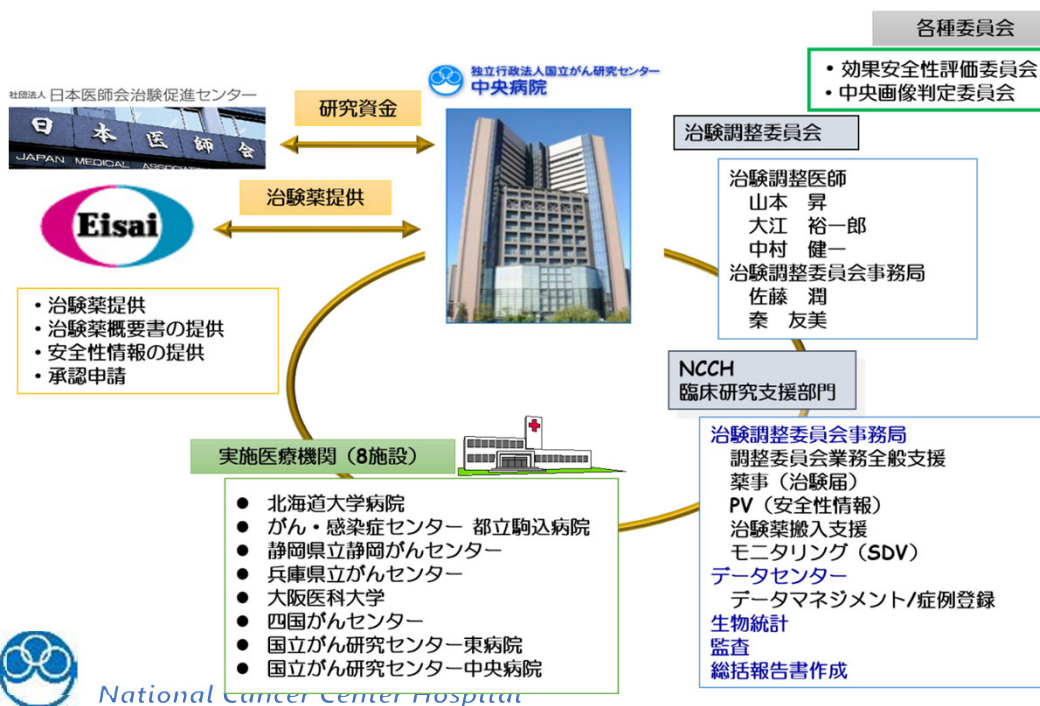
Sato J, et al. **Lancet Oncol** 2020; 21: 843-50.

Waterfall plot (Independent radiological review)



	n=42
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

ORR; objective response rate, DCR; disease control rate, CI; confidence interval



National Cancer Center Hospital

医師主導治験を直接活用した承認（適応拡大）（続き）

- レンバチニブ胸腺がん審査報告書（抜粋）
 - 希少疾病用医薬品（再審査期間10年）
 - 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある切除不能な胸腺癌患者における真のエンドポイントであるOSと奏効率との関係は明らかではなく、REMORA試験の主要評価項目とされた奏効率の結果に基づき、当該患者における本薬の延命効果に関して評価することは困難である。しかしながら、本薬の有効性に関する上記の申請者の説明は理解可能であり、REMORA試験の奏効率の結果等から、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある切除不能な胸腺癌患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した
 - 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した

令和3年3月3日医薬品医療機器総合機構「レンビマカプセル」審査報告書



医師主導治験を直接活用した承認（小児用法用量拡大）

• ニボルマブ ホジキンリンパ腫

- 1歳以上の難治性ホジキンリンパ腫の小児患者および難治性の小児悪性固形腫瘍患者を対象としたPhase I（NCCH1606）試験
- 3mg/kg Q2W
- コホート1（DLT評価）：6例
- コホート2：20例
- ホジキンリンパ腫登録1例CR
- PK実施



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

報道関係各位

小児がんを対象としたニボルマブの医師主導治験結果を基に
古典的ホジキンリンパ腫の小児用法・用量が国内初承認

2021年9月27日

国立研究開発法人国立がん研究センター

発表のポイント

- 国立がん研究センター中央病院で実施した小児がん患者を対象とした医師主導治験（第I相試験）の結果を基に、成人では承認済みの「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」に対するニボルマブ（オプジーボ®点滴静注）の小児用法・用量が日本で初めて承認されました。
- 小児がんは、患者数が少なく、臨床開発が困難であることから、企業による治験が進みにくいとされており、アカデミアが安全性・有効性を評価する治験を主導することで、アンメットメディカルニーズを満たした成功例です。



National Cancer Center Hospital

医師主導治験を直接活用した承認（小児用法用量拡大）（続き）

- ニボルマブ審査報告書（抜粋）

- 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫（cHL）の小児患者に対する本薬の有効性について、1606 試験に組み入れられた cHL患者数は極めて限られており、本薬の有効性の評価には限界があるものの、上記の申請者の説明に加え、下記の点等も考慮すると、再発又は難治性の cHL の小児患者に対する本薬 3 mg/kg Q2W 投与の有効性は期待でき、当該投与は治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

- 小児患者と成人患者との間で、再発又は難治性の cHL の病態及び診断・治療体系に明確な差異は認められないこと。
- 小児患者と成人患者との間で、本薬 3 mg/kg Q2W 投与時の PK に明確な差異は認められなかったこと（6.R.1 参照）。

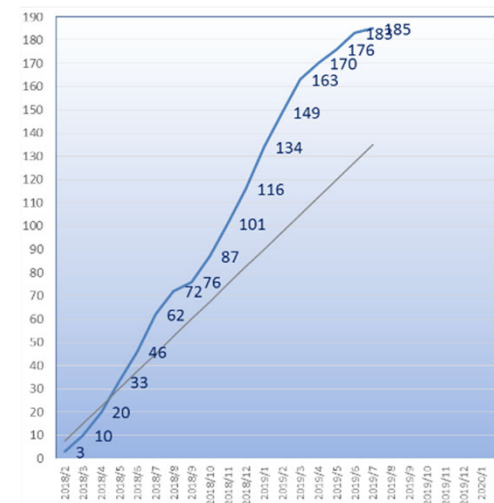
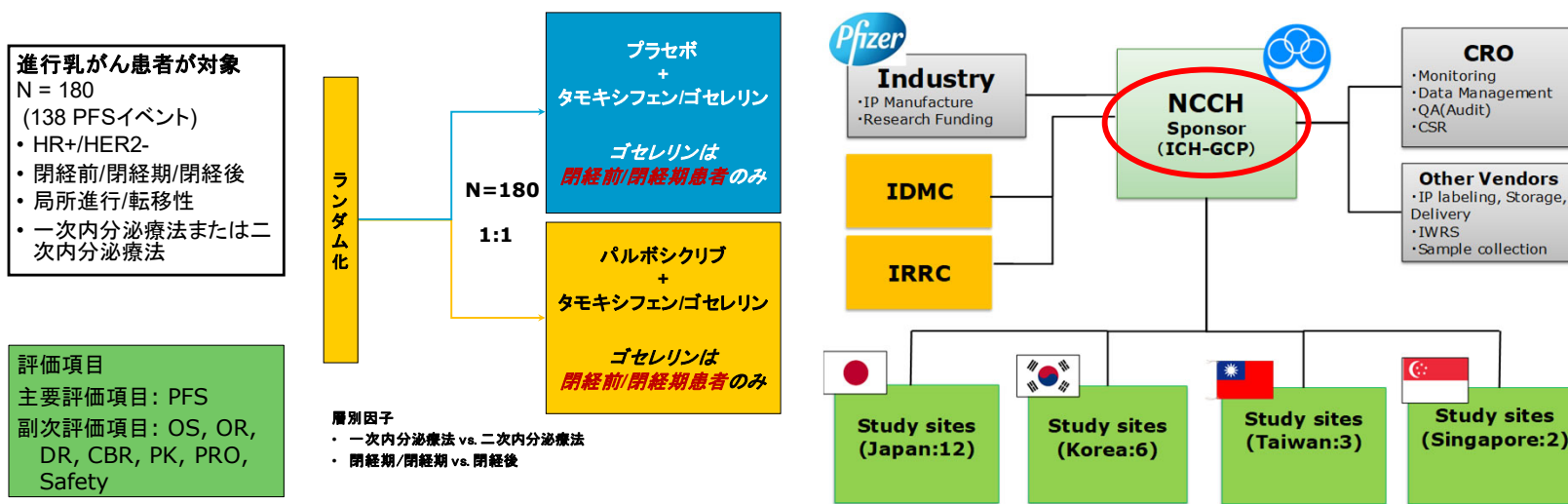
（※古典的ホジキンリンパ腫成人用法・用量既承認）

令和3年9月10日医薬品医療機器総合機構「オブジーボ」審査報告書



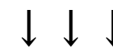
アジア共同の医師主導治験 (PATHWAY)

進行乳がんに対するパルボシクリブのアジア共同医師主導治験



- ✓ 日本主導、完全GCP準拠、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化第III相試験 (国際共同試験としては最も難易度が高い)
- ✓ 日本(12)、韓国(6)、台湾(3)、シンガポール(2)が参加
- ✓ 参加国で適応拡大のための同時薬事申請を目指す
- ✓ 国がん中央がGCP上のSponsorとして、全体をとりまとめ (国がん中央は2016年にAMED国際共同臨床研究実施推進拠点到指定)
- ✓ 製薬企業(ファイザー社)から治験薬と約25億円の研究資金を提供

予定登録期間: 24か月



18か月で登録完了!!

国別の症例登録数

日本 118
韓国 31
台湾 25
シンガポール 11

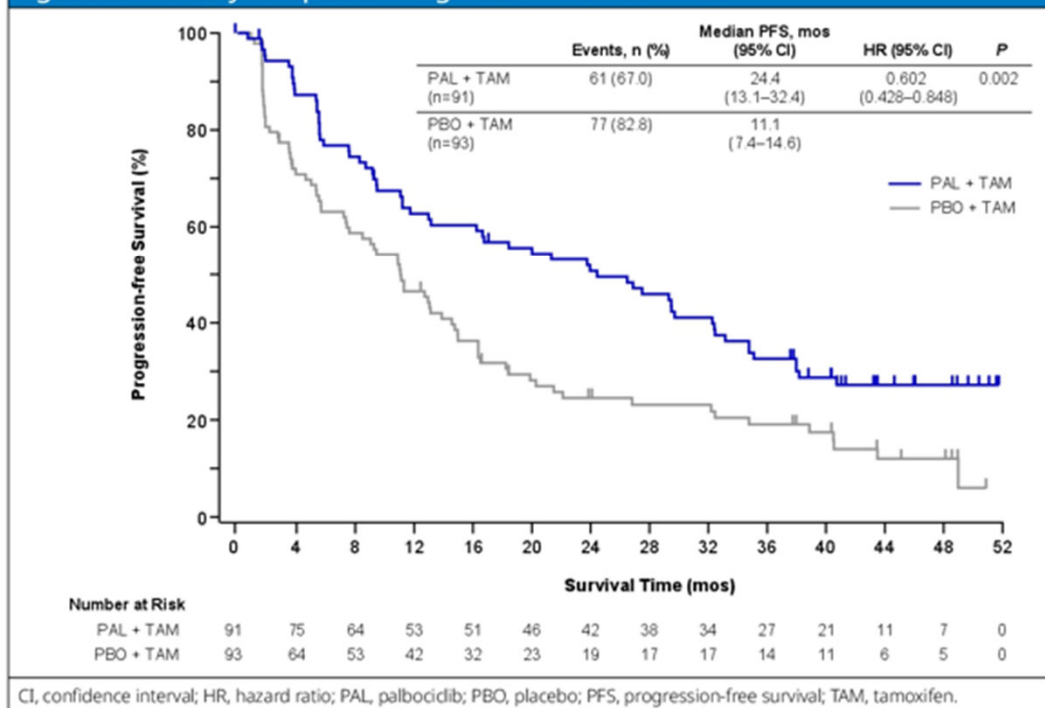


National Cancer Center Hospital

PATHWAY : 主たる結果がpositive!

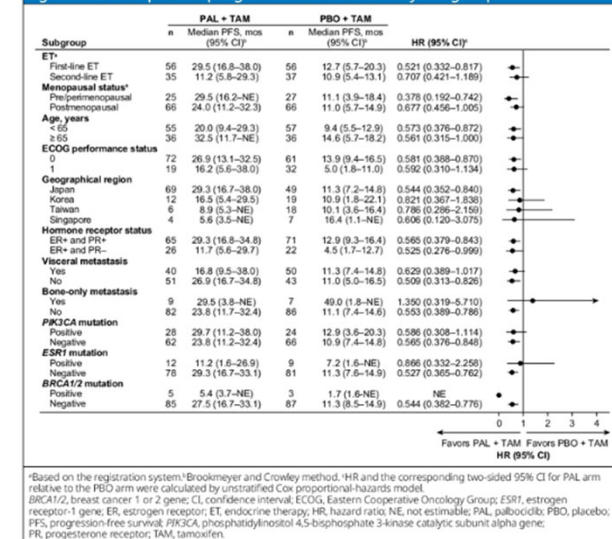
- Women treated with PAL + TAM had a significantly prolonged median PFS (24.4 months; 95% confidence interval [CI] 13.1–32.4) compared with PBO + TAM (11.1 months; 95% CI 7.4–14.6), equating to a 40% reduction in risk of disease progression or death (hazard ratio [HR] 0.602; 95% CI 0.428–0.848; 1 sided *P*-value from stratified log-rank test: 0.002; **Figure 2**).

Figure 2. Primary endpoint: Progression-free survival



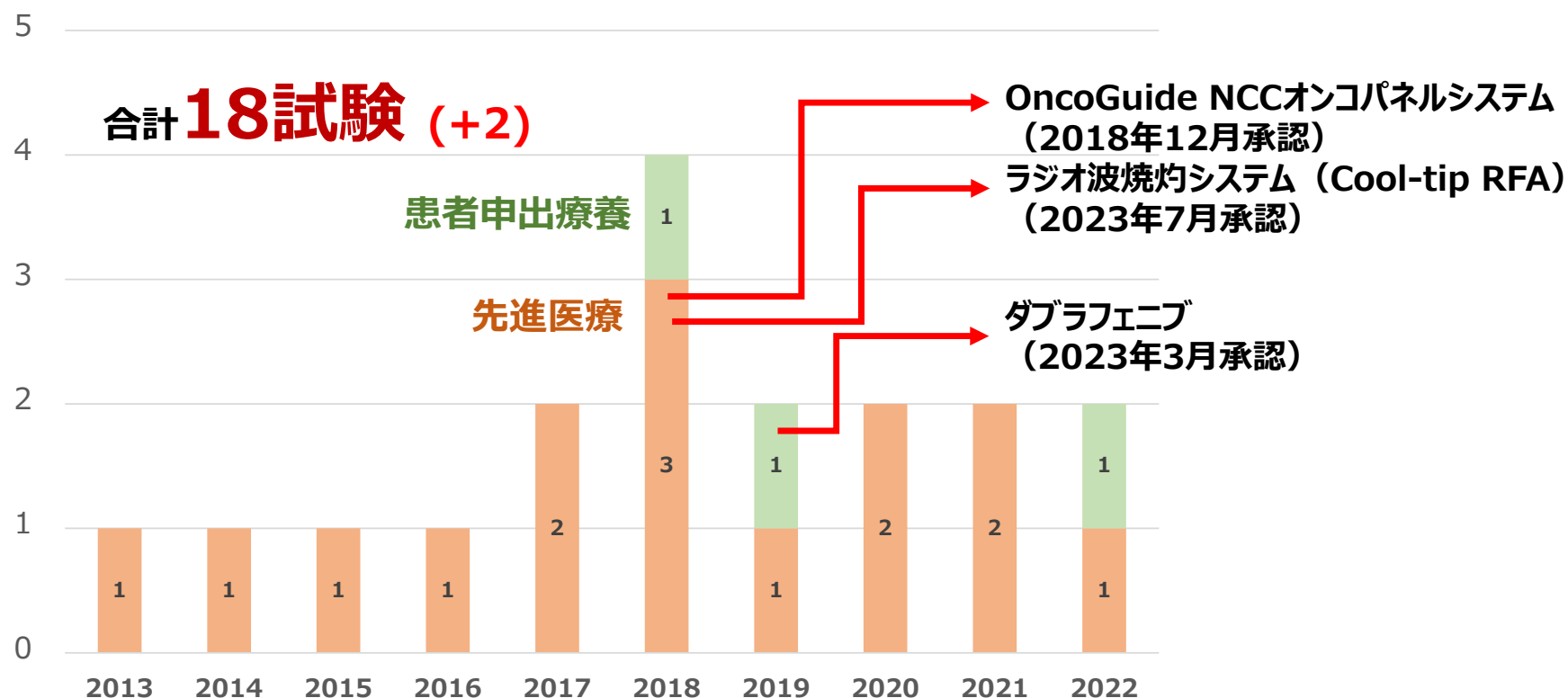
- ◆ PATHWAY試験において、**primary endpointの無増悪生存期間(PFS)が有意に延長した**ことをASCO2023で発表
- ◆ PalbociclibのTamoxifenとの併用による使用法の**適応拡大が承認(2024年1月)**
- ◆ 日本以外での国での申請も検討中

Figure 4. Forest plot for progression-free survival by subgroup



当院主導の先進医療・患者申出療養 試験数（新規開始）

◆ 臨床研究中核病院として最多の先進医療・患者申出療養を実施



※ 申請医療機関/調整医療機関として新規に開始した試験数



小児・AYAがんに対する遺伝子パネル検査結果等に基づく複数の分子標的薬に関する患者申出療養 NCCH2220試験（PARTNER試験）

国立がん研究センター中央病院 小児腫瘍科 小川千登世

● 小児がんへの薬剤開発の現状

- 小児がんは子どもの病死原因の第一位であり、その治癒率向上は喫緊の課題である。
- 小児・AYAがんのうち、特に再発例では治療選択肢が少なく、治癒が極めて困難である。
- 一方で、薬剤開発の対象となる各々のがん種の再発患者は少なく、製薬企業による開発が行われにくい。
- 必要な薬剤全てに医師主導治験を立案・実施するのは、困難かつ非効率である。
- 遺伝子プロファイリング検査を行い治療薬候補が見つかったも、承認薬がない、または参加可能な臨床試験・治験がないため、治療薬にアクセスできない。

なぜ日本では使えないの？

個人輸入したけど使い方が分からず不安だった...

個人輸入したけど使うことができなかった...

患者申出療養に申請したけれど間に合わなかった...

- 「未承認薬・適応外薬は医師の管理下で安心して使いたい」
- 「使いたい薬を使えなかった自分の子どもの経験を、他の子どもたちのために役立ててほしい」



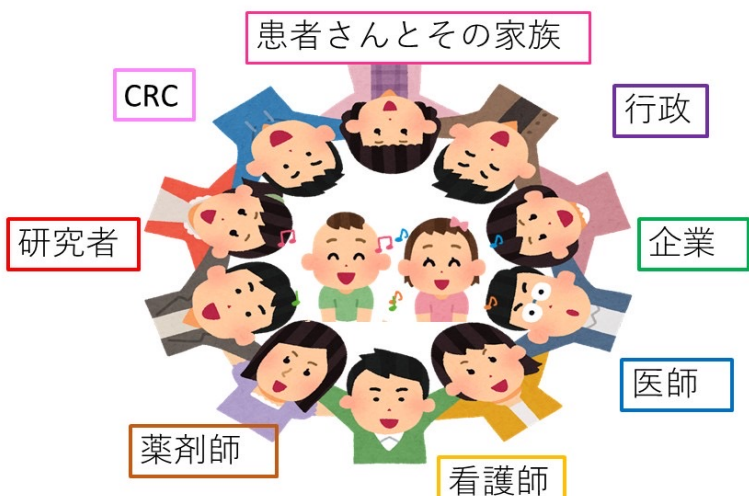
- 2022年10月に厚生労働大臣へ、薬剤開発に関する要望書が提出。
- 3万9000人の署名。

高いニーズに応えるため、ドラッグアクセスの問題を克服する試験を立案した

● NCCH2220試験（PARTNER試験）

小児・AYAがんに対する遺伝子パネル検査結果等に基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養

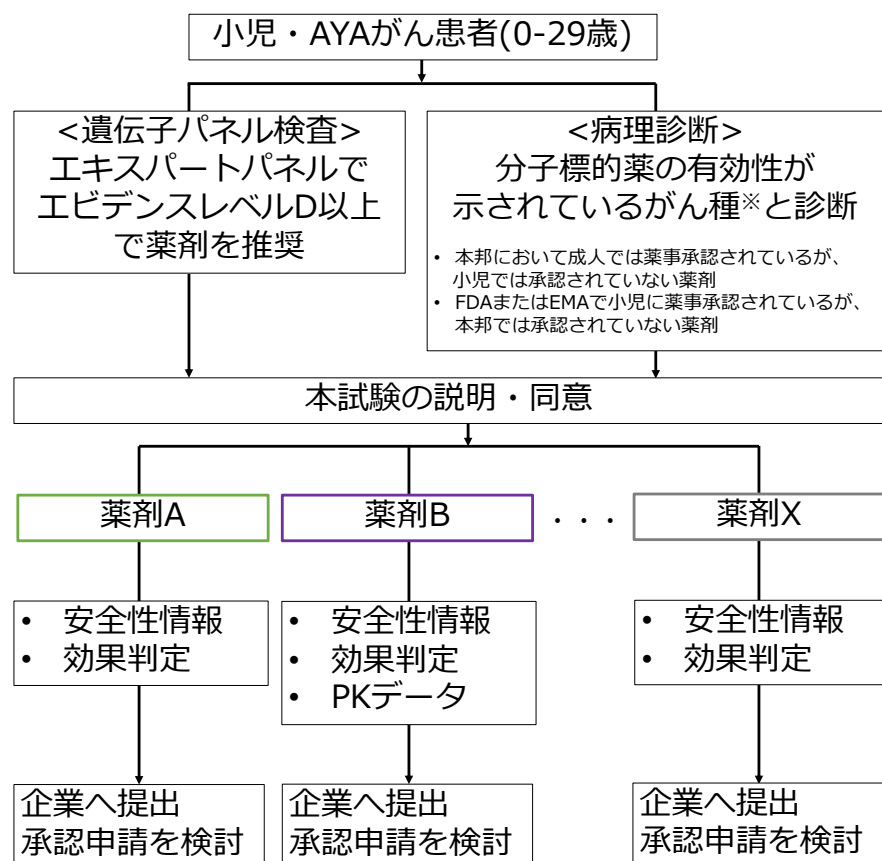
The trial of Patient-Requested Targeted Novel therapy for children, adolescents, and young adults: predictive response based on the molecular alterations and Expert panel Recommendation



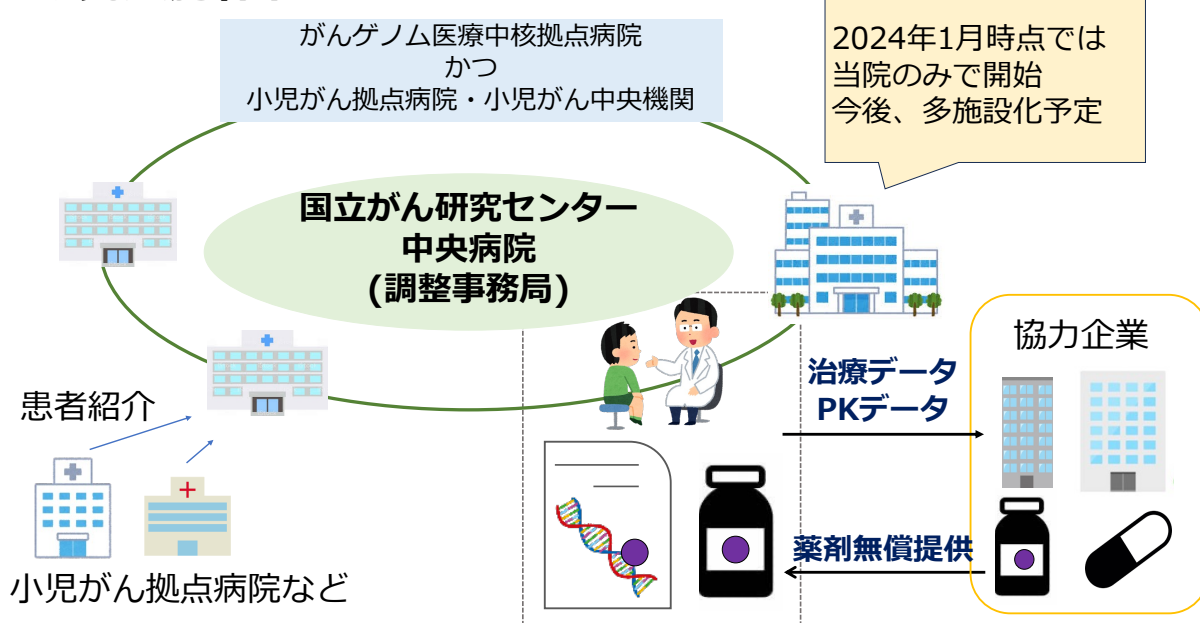
CRC：臨床研究コーディネーター

本試験は令和5年度 臨床研究・治験推進研究事業より資金提供を受けている

● 試験の概要



● 研究実施体制



- 2024年1月現在、ノバルティスファーマ株式会社よりイマチニブ、パゾパニブ、ルキシソリチニブ、トラメチニブ(本邦未承認の薬剤を含む)、中外製薬株式会社よりアテゾリズマブの5薬剤の無償提供を受けている。今後も薬剤を追加予定である。

- 2024年1月18日に登録を開始した。

● 試験の目的

- 小児に対して一定の安全性情報があり有効性が期待される適応外薬あるいは未承認薬を投与する。
- 適応拡大に利活用可能な形で安全性・有効性を評価する。

● 薬事承認までのロードマップ

技術名：小児・AYAがんに対する遺伝子パネル検査結果等に基づく複数の分子標的治療に関する患者申出療養（PARTNER試験）

【患者申出療養】NCCH2220

「特定臨床研究で得られた試験成績を医薬品の承認申請に利用する場合の留意点・考え方※」に沿って品質を確保している

対象：標準治療がない、または標準治療に不応・不耐で、以下のいずれかを満たす0-29歳の小児・AYAがん患者

①遺伝子パネル検査でエビデンスレベルD以上と判定されたactionableな遺伝子異常を有する。

②本邦または海外(FDAまたはEMA)において薬事承認された分子標的薬の適応がん種と病理学的に診断されている。

目的：小児に対して一定の安全性情報があり有効性が期待される適応外薬あるいは未承認薬の安全性および有効性を評価する。必要な場合にはPKデータを収集し薬物動態を評価する。

評価項目：医薬品コホート毎の用量制限毒性相当の有害事象発現割合、奏効割合(施設判定)、病勢制御割合(施設判定)、無増悪生存期間、全生存期間、薬物動態パラメータ

予定登録症例数：医薬品コホートごとに最大30例(6例で中間解析)

予定試験期間：登録期間3年 追跡期間：登録終了後1年間

実施医療機関：国立がん研究センター中央病院、その後施設(がんゲノム医療中核拠点病院、および小児がん中央機関もしくは小児がん拠点病院)追加予定

※ 令和5年3月31日事務連絡(医薬・生活衛生局医薬品審査管理課)

各医薬品ごとの国内外での臨床試験(各医薬品ごとに異なる)

関連学会からの要望

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

関連学会からの要望

製薬企業へデータ提供

企業治験 医師主導治験 告知申請等

特定臨床研究結果の承認申請への利活用

海外での小児への承認状況(各医薬品ごとに異なる)

継続が不適切と考えられた場合

患者申出療養のうち当該コホートの中止

薬事承認

本研究への参加により、小児がん患者のドラッグアクセスが改善することを期待する



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

医師主導治験、企業治験における DCT導入の現状と課題

国立がん研究センター中央病院
臨床研究支援部門 研究企画推進部
DCTワーキンググループ
伊藤久裕

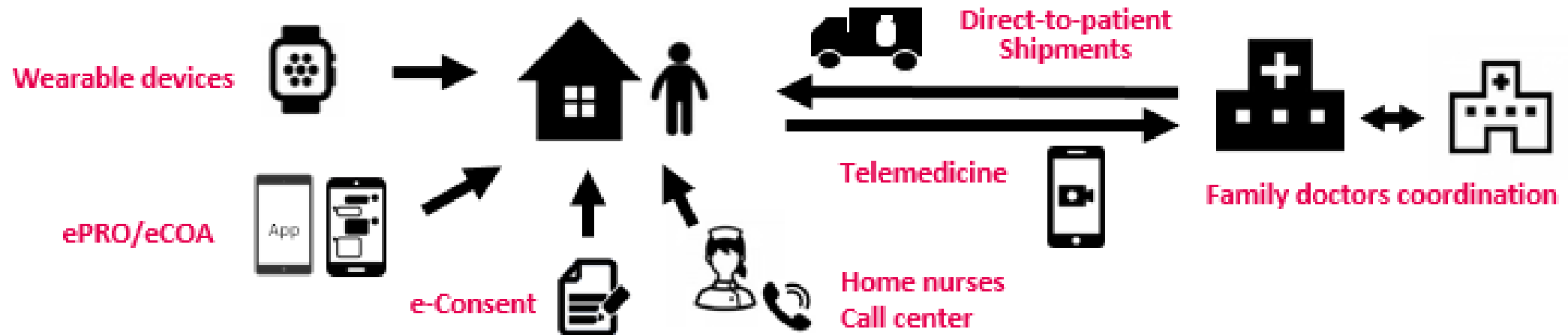
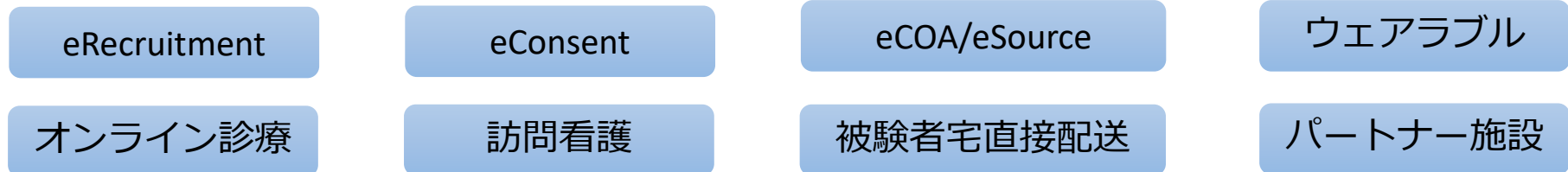


Decentralized Clinical Trial (DCT) とは？

DTRAによる定義

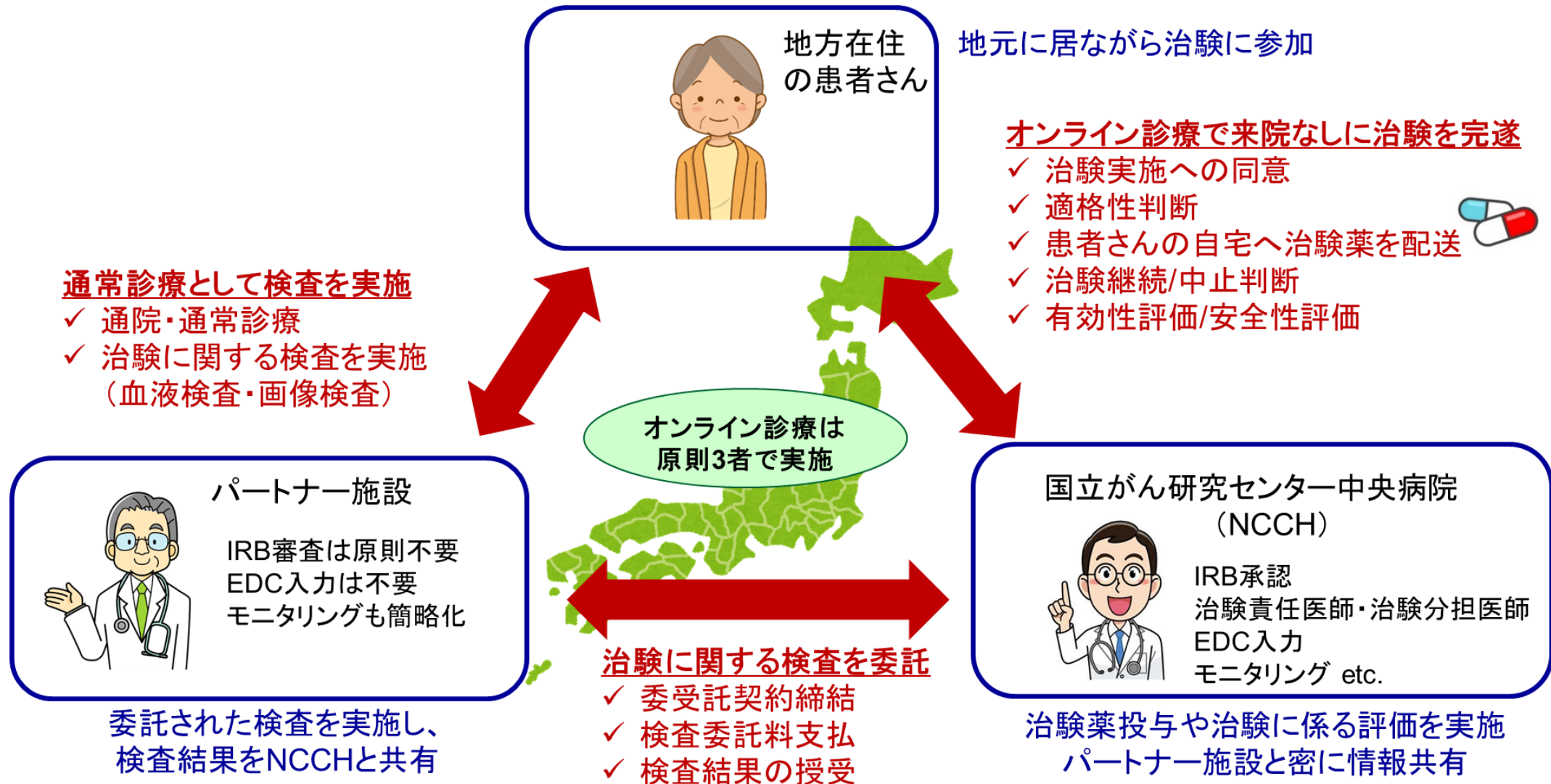
A clinical trial utilizing technology, processes, and/or services that create the opportunity to reduce or eliminate the need for participants to physically visit a traditional research site.

各DCT要素



Transform Research with DCT element

DCTの概要



なぜ医師主導治験へDCT導入を行うのか？



pixta.jp - 30451560

■ なぜOncology領域にDCT？

- 保険診療でパネル検査を受けた患者のうち、エキスパートパネルで提示された治療薬を投与した患者は9.4%のみ (第4回がんゲノム医療中核拠点等の指定に関する検討会 資料1)
 - ✓ 地方の患者は治験参加のチャンスが圧倒的に少ない
 - ✓ 治験のために東京まで定期的に受診する患者も
- 希少がん・希少フラクションの治験は特に都市部の病院に集中
 - ✓ 患者は全国に存在するが、アクセス面でのペインが強い
 - ✓ 患者団体からも地方在住患者の治験へのアクセス改善の要望が強い

DCTと（希少）がんの親和性は高い

＝患者側 Benefit 大きい（来院のハードル↓、**治験参加機会の増加**）



NCCHが目指したDCT

■ 希少がんを対象とした医師主導治験2試験から開始

- いずれも既承認の経口剤を用いる医師主導試験（2023年6月にプレスリリース）
- 現在、複数の治験実施施設のうち、**当院のみDCTを併用**

■ 実施体制

- **フルリモートでのDCT**（今後の国内拡大、海外展開も視野に）
- DCT要素を可能な限り活用（汎用性の高いDCTプラットフォームの構築）

■ 進捗状況

- **パートナー施設（3施設）**、治験薬提供企業、院内関係者との調整
- **DCTプラットフォーム構築**（eConsent、オンライン診療、治験薬配送etc.）
- 1試験目のRecruitment開始



DCT導入開始時に特に意識した点①

■ 被験者の安全性の確保

- 既承認で安全性が確立している経口薬の医師主導治験から開始
- 適切なパートナー施設の選定
 - ✓ がん診療連携拠点病院レベルに限定、事前のFeasibility調査を実施
 - ✓ タイムリーな情報共有（緊急時の対応も）

■ データ信頼性確保

- 信頼性の高いDCTプラットフォームを構築
- オペレーション手順の標準化（なるべく複雑化を避ける）

■ 当局対応、ガイダンスとのHarmonization

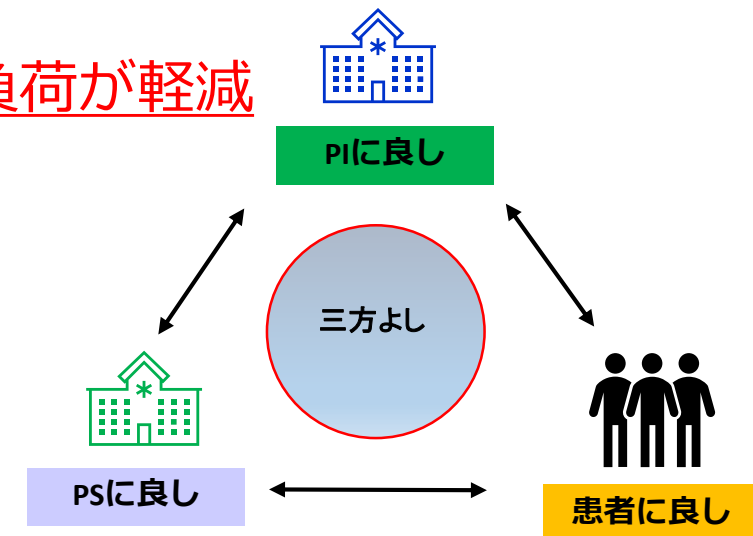
- 医薬品審査管理課が発出予定の「オンライン治験におけるデータの信頼性の確保等に関するガイダンス」を参照しながら各手順を整備
- PMDA相談の実施



DCT導入開始時に特に意識した点②

■ 各Stake holderとの関係は、全方良し

- 治験参加機会の増大
 - ✓ 地方からの参加の手間が大幅に軽減
 - ✓ 治験へのアクセス改善を求める患者の声に応えられる
- 患者登録の大幅な迅速化、効率化
 - ✓ 希少がん、希少フラクションとの親和性が高い
 - ✓ 治験実施施設で必要な手続き、モニタリング等の負荷が軽減
- 結果的にはトータル治験コストの圧縮も見込める
 - ✓ DCTツールの導入、ランニングコストは増える？
 - ✓ 登録期間短縮、モニタリングコストの低減



現在DCTを実装している試験

■ 医師主導治験

- 局所進行・再発類上皮肉腫に対する経口薬の第Ⅱ相医師主導治験
(2023年6月にプレスリリース)
- 経口製剤の分子標的薬の第Ⅱ相試験

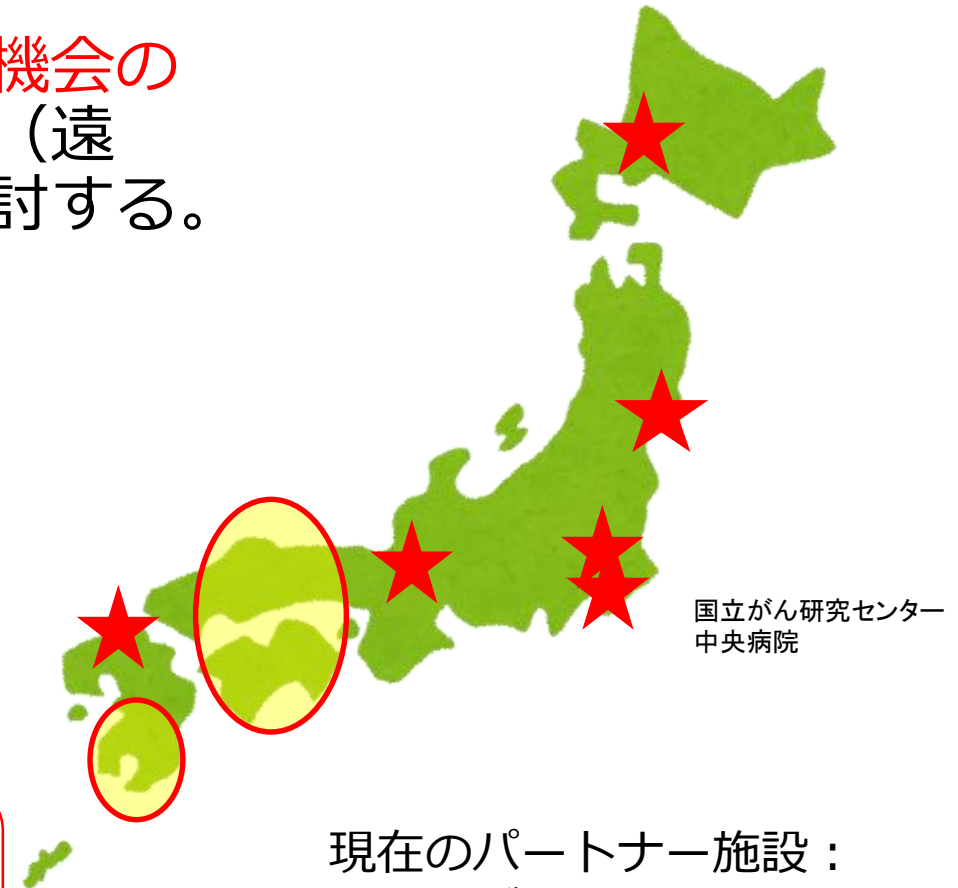
■ 企業治験

- 注射製剤の免疫チェックポイント阻害薬の第Ⅰ相試験



パートナー施設のエリア選択

希少がん等治療薬開発における、治験参加機会の増大と効率化を考え、治験実施施設がない（遠い）エリアへのパートナー施設の設置を検討する。今後は全国のブランクエリアに展開予定。



<Challenge!!>

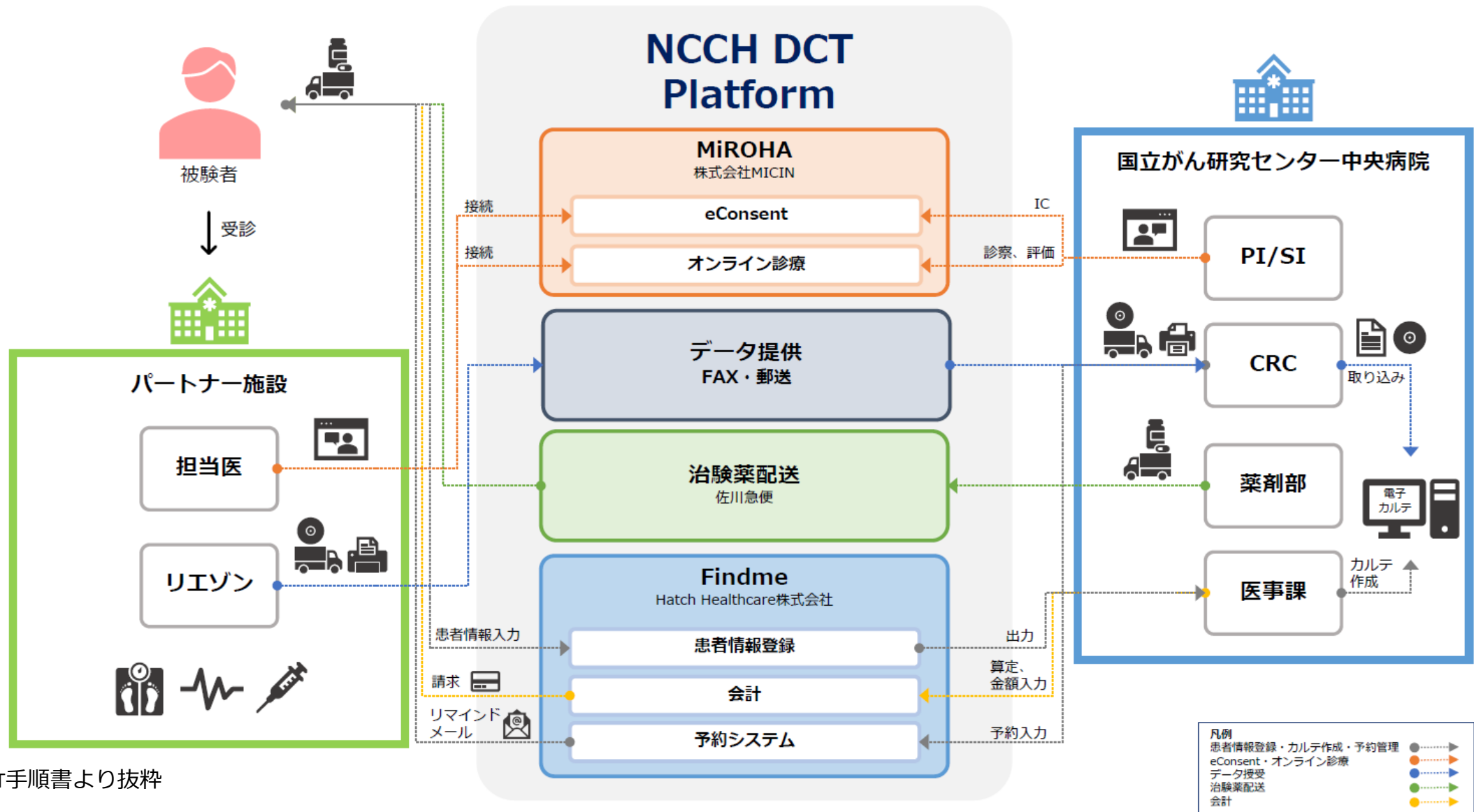
候補患者が見つかり次第、委受託契約等を締結し、治験へ迅速に参加できる体制の構築中

現在のパートナー施設：
四国がんセンター
島根大学医学部附属病院
大阪医科薬科大学病院
他 1 施設



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

DCT運用上のKey Point (DCTプラットフォーム)



eConsent及びオンライン診療の実際

患者自宅近くのパートナー施設



患者(P)

主治医(D)

国立がん研究センター中央病院



治験責任医師(D)

- ✓ 必ずパートナー施設の主治医同席のもとでオンライン診療(D to P with D)
- ✓ パートナー施設へはオンライン治験システムがインストールされたタブレットを貸与
- ✓ オンラインで治験の説明を行い、患者はタブレット上でデジタルサイン(eConsent)
- ✓ 治験薬(内服)は国がん中央から患者宅へ直接配送
- ✓ パートナー施設での検査結果を、システム上で国がん中央へ共有(eSource)・・・医療情報のガイドラインに準拠するため最初はFAX、CD-Rで開始

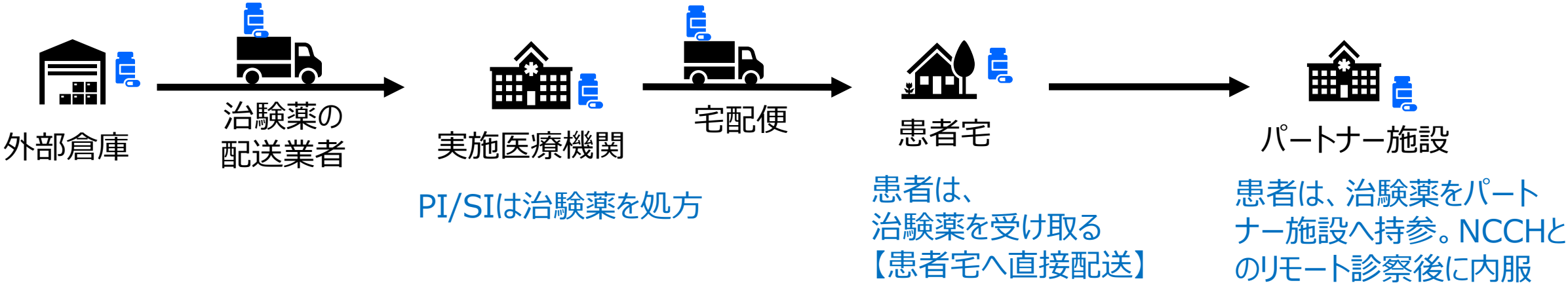


患者自宅までの治験薬の発送と返却

発送

治験の登録後

C1D1



返却

C2D1

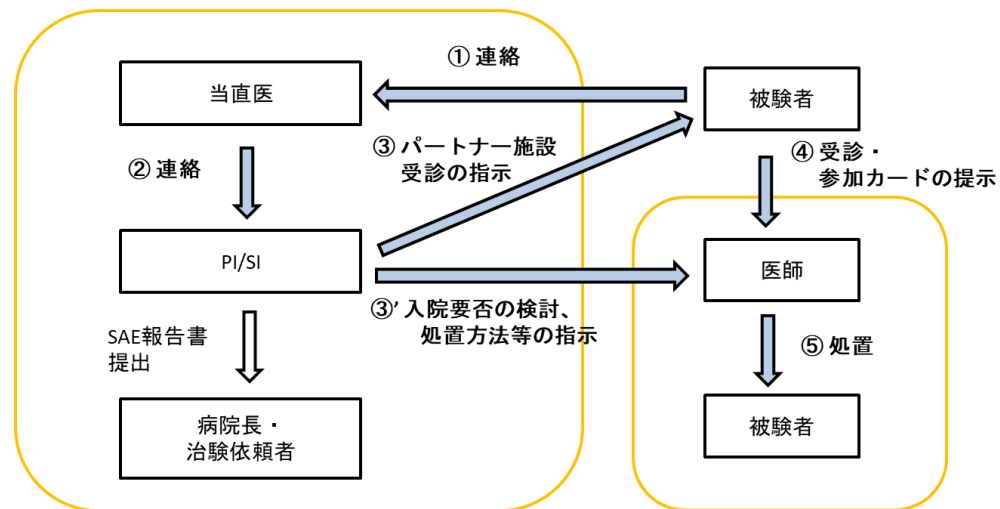


患者の安全性確保、緊急時対応

- 患者からのFirst contactはNCCH
- 可能な限り規定外visitでもオンライン診療を行う（入院した場合は電話連絡で経過を確認）
- SAE報告書はPI/SIが知りえてからが起点

患者がNCCH連絡した場合の SAEの指示系統【通常ルート】

- ✓ 患者は、PI/SIの連絡をうけてパートナー施設に受診する

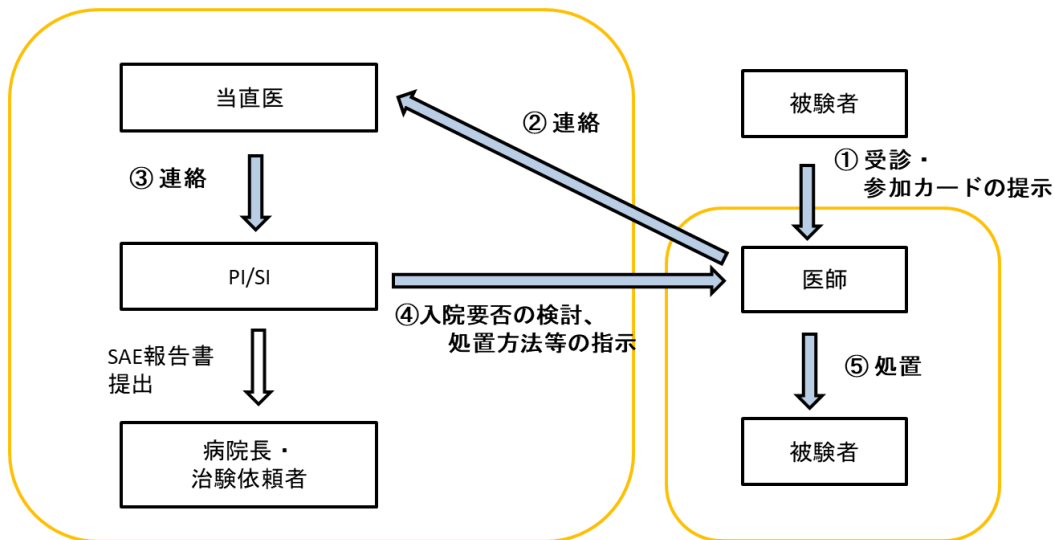


NCCH（治験実施機関）

パートナー施設

患者がパートナー施設へ連絡した場合の SAEの指示系統

- ✓ パートナー施設の医師は、PI/SIの指示をうけて処置をする



NCCH（治験実施機関）

パートナー施設



見えてきた課題

■ DCTプラットフォーム

- IntegratedされたDCTプラットフォームが少ない
- 医療情報取り扱い（クラウドを用いたデータ授受のハードルが高い）

■ シンプルなOperationが必要

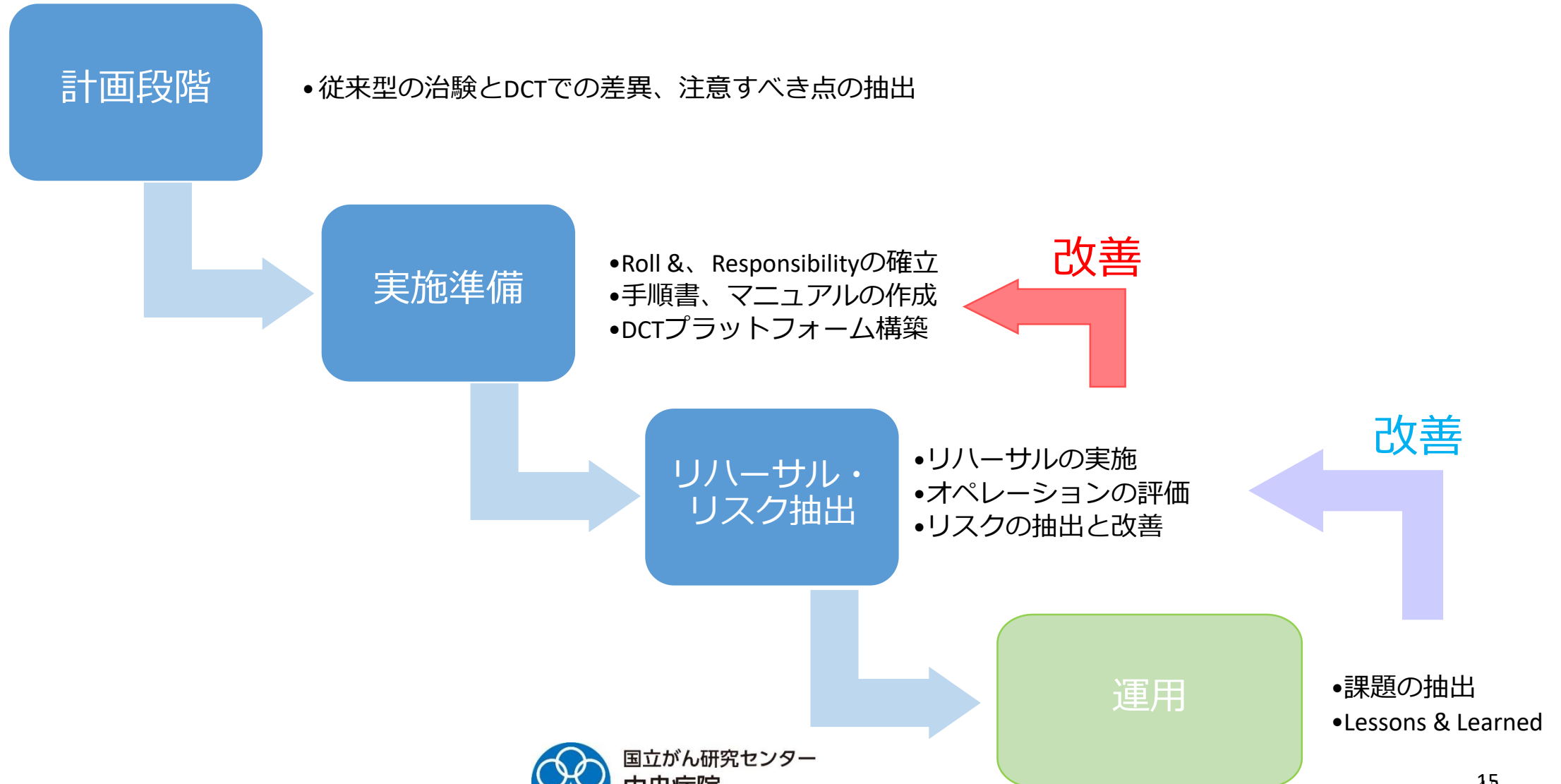
- パートナー施設を含めたOperationが複雑化する
- 手順が複雑化したことによる初期負担増

■ 今後検討が必要となる項目

- 各試験（目的、種類等）との親和性評価
- メトリクス（効率化、コスト）、KPIの重要性



DCTの実装と改善



まとめ

- DCTを医師主導治験、企業治験に導入
- DCT要素は、eConsent 、オンライン診療、治験薬配送を実装
- 実装が目的ではなく、患者の治験参加アクセスの改善が目的
- Operationは極力シンプルに（各Stake Holderの負担軽減）
- 導入段階、運用後の課題抽出、改善も重要





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

アジア地域と連携した 国際共同研究の実績と方向性 ATLASプロジェクト (Asian clinical Trials network for cAnceRS)

国立がん研究センター中央病院
臨床研究支援部門 研究企画推進部 国際研究支援室
秦 友美



ATLASの目的

- 日本のアカデミア主導で多数のアジア国際共同研究を実施し、アジア全体で早期薬剤開発を推進する
 - ハード面での整備（海外拠点の治験実施基盤の整備とネットワーク化）
 - ソフト面での整備（教育資材の整備や実際の教育研修）
 - 国内の国際研究支援機能の強化
 - アジア諸国での薬事承認を目指した国際共同試験や、ゲノム医療の導入を目指した国際共同研究の実施



ATLAS: Asian clinical Trials network for cAncerS

先進国中心の既存ネットワーク
(韓国、台湾、シンガポール、香港)



成長著しいASEAN諸国へネットワーク拡大
マレーシア、ベトナム、
タイ、フィリピン、インドネシア
から15拠点以上が参加



国立がん研究
中央病院
National Cancer Center Hospital

令和2年度、令和3年度、令和4年度、令和5-7年度
AMED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

アジアの強み

- 人口増加、経済発展、高齢化
→高度ながん治療のニーズが増大
- リーズナブルな治験コスト
- 人種差が小さい、アジア特有のがん



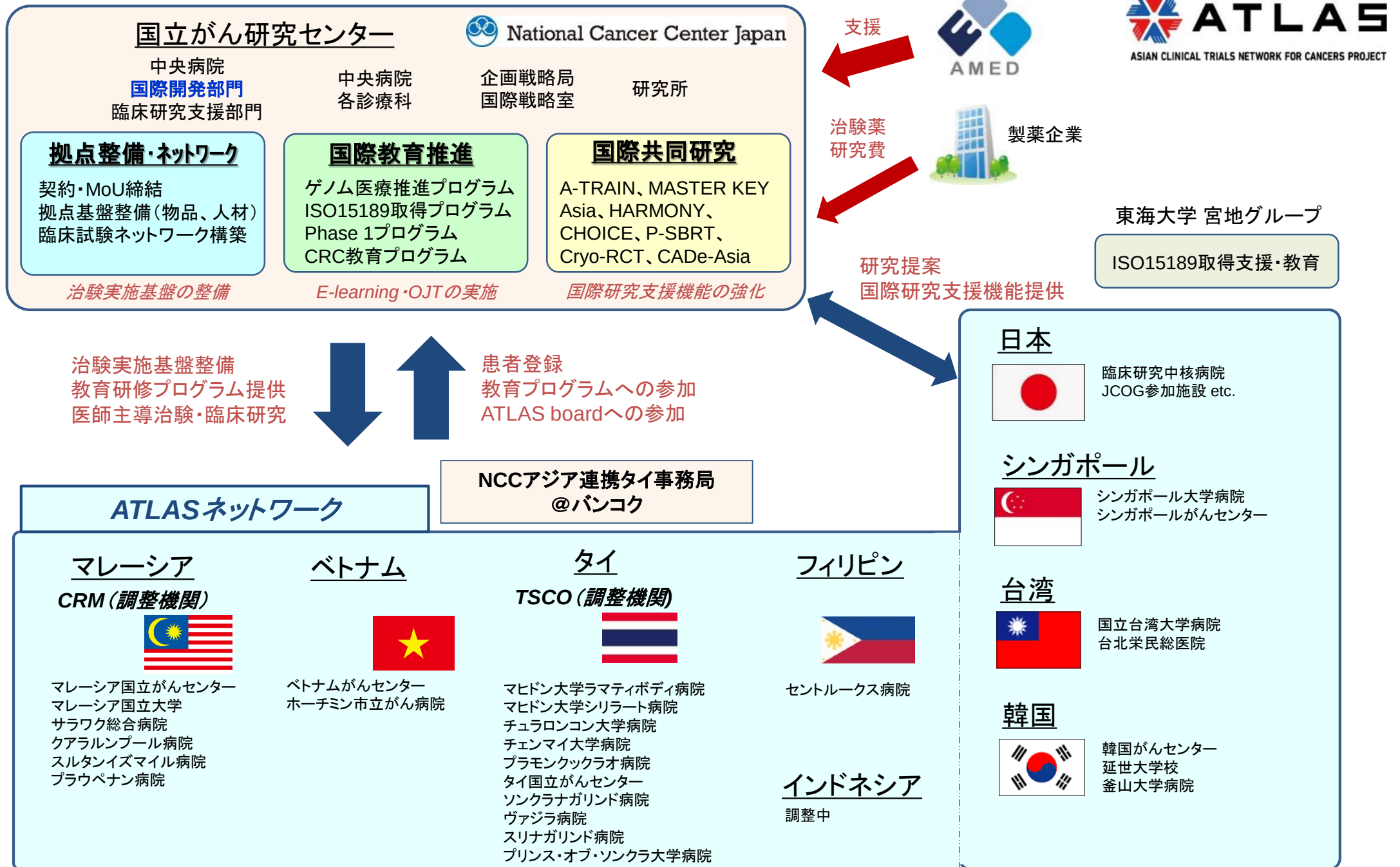
ATLASでの取り組み

- 治験基盤強化 (機材購入、支援人材強化)
- 治験教育プログラム提供 (CRC、ゲノム、第I相)
- 複数の国際共同試験実施 (医師主導/企業主導)
- MASTER KEYプロジェクト外のアジアへの拡大



ATLASのゴール

- 薬剤開発ネットワーク確立
 - アジア全体の規制調和
 - アジア全体でのゲノム医療推進
- } PMDAと連携し
アジア同時薬事承認



拠点整備の進捗

■ FY2023：3か国9施設と継続中



● マレーシア、フィリピン、ベトナム

- FY2023は研究支援人材の雇用のみ（新規機器購入はなし、人件費予算も減額）
- FY2024以降も人材雇用のみ継続予定
 - ・ 個別研究の症例登録費で実績に応じた研究費を配分する方針

● 各拠点での実績等の確認

- タイ事務所のスタッフが全9施設にsite visitを行い、購入機器や人材雇用の実態について監査を実施
 - ・ ベトナムがんセンター:人件費の適切な運用確認の為、各雇用人材の業務内容を調査し、実績を明確化
- インドネシアPersahabatan病院:生体試料の海外輸送の実現に向けてMoUを締結（2023年12月）
 - ・ FY2024以降、生体試料の海外輸送が実現すれば拠点整備の対象となり得る



拠点整備の実例 (Hospital Kuala Lumpur, Malaysia)



Infrastructure Program: HKL

Clinical Trial Unit

- Infusion pump and set
- Suction machine
- Vital signs monitor & trolley
- Digital column scale
- Diagnostic set
- Convective patient warming system
- Medical exam light
- Vein viewing device
- Dressing trolley (2 units)
- Haemodialysis chair (2 units)
- ECG machine

Cabin

- For storage of clinical trial materials

Administrative

- Laser printer

research.my

ネットワーク：ATLAS boardの設置

■ ATLAS board

- 恒常的な臨床試験ネットワークとしての意思決定機構
- 日本が事務局として主導し、presidentは各国で持ち回り
- アジア8か国から2名ずつ代表が参加し、3か月に1回board meetingを開催
 - 2023年6月21日（オンライン）
 - ・ ベトナムからの研究提案、Bylawsの検討、EORTCとのコラボレーション
 - 2023年9月27日（オンライン）
 - ・ 韓国企業からの研究提案、新規national PIの紹介、競争的資金への応募
 - 2023年12月2日（シンガポール+オンライン）
 - ・ 韓国企業からの研究提案（継続）、登録トップ5施設のboard memberへの招待、TCOGとの連携
 - 2024年2月24日（名古屋+オンライン）
- ✓ 海外企業からATLASネットワークを利用した提案が複数あり、各国の研究者から多面的に企業への働きかけを継続
- ✓ 頭頸部がん委員会構築の提案が海外研究者からあり、臓器別委員会の設立を検討



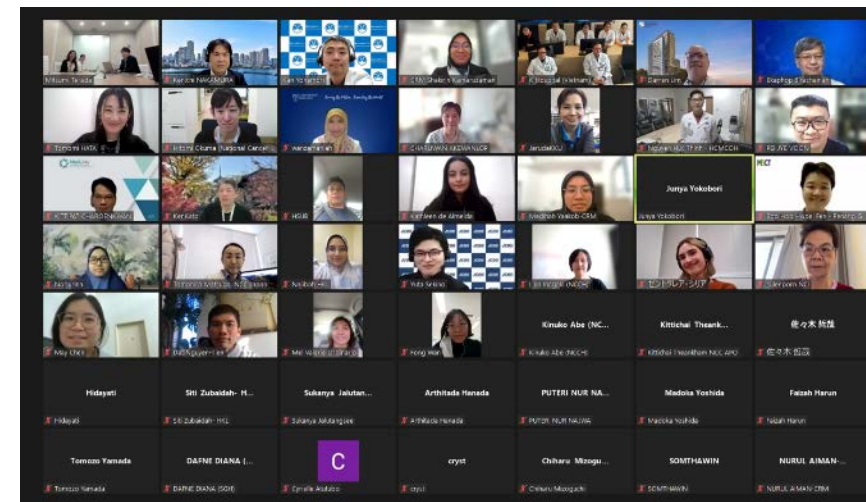
ATLAS semi-annual meeting

■ Semi-annual meeting

- ATLASに関与するすべての研究者、研究支援者を対象とした年2回の会議
 - 2023年6月26日
 - 2023年12月22日
 - ・ 回を追うごとに参加者が増加（特にマレーシア、タイからの参加が多い）

■ Agenda

- ATLAS全体の進捗
- 患者登録中の試験の進捗
- 新たな試験の紹介
- 教育研修プログラムの紹介、参加者からの報告
- Board meetingでの決定事項の報告



✓ 年2回の開催を継続し、ATLASとしての求心力の向上を図る



ICRweb英語版の進捗

- ユーザーインターフェースを大幅に改善（2023年11月）
 - Certificateの無料発行→改修版でも継続
 - アジアのみならず、世界中で利用可能なコンテンツへの発展
 - 英語版へアクセスした外国人ユーザー：149人
 - 公開中講座：73講義の英語コンテンツを公開中
 - がんゲノム医療（Essential Course）（10）
 - がんゲノム医療（Practice in Japan）（8）
 - CRCトレーニング（10）
 - Phase I trial（4）
 - ISO15189取得支援（6）
 - がん臨床研究の基礎（6）
 - ATLASシンポジウム（2022/4）（25）
 - タイSiriraj Hospitalでのphase I seminar（2022/7）（4）
- ✓ 新たな講座を準備中
- ✓ 海外ユーザー数の伸び悩みが課題

From Beginner to Expert
ICRweb

The online learning platform for clinical research professionals.

Education corresponding to Clinical Research Act.
The Clinical Research Act has been enforced since April 2018 in Japan. Researchers, medical institutions, pharmaceutical companies are required to follow this act. Please refer to the Ministry of Health, Labour and Welfare website for the latest information.

Click here
[Introduction to Clinical Research \(ICRweb.jp\)](#)

The "ICRweb.com" is designed for physicians, CRCs, DMs, biostatisticians, EC members, other clinical research professionals, to learn about clinical trials

Content
ICRweb.com contains three program courses specialized in oncology clinical trials. More is under production.

- 1 Cancer Genomic Medicine
- 2 ISO 15189 Accreditation Support Course
- 3 Clinical Research Coordinator

ATLAS: <https://atlas.ncc.go.jp/>
NCH: <https://www.ncc.go.jp/en/nch/ATLAS/index.html>
nccn: nccn_office@ncc.ncc.go.jp



NCCHでの実地研修の受入れ

[CRCコース (2023/11/27-12/1)]

■ ATLAS関連施設に対して3コースを公募

- 医師向けがん第I相試験 (4名)
2024年2月13日(火)～19日(月)
- CRC向けがん臨床試験 (4名)
①2023年11月27日(月)～12月1日(金)
②2024年1月22日(月)～27日(金)
- ISO15189 (4名)
2024年2月26日(月)～3月1日(金)

■ 応募状況

	医師	CRC	ISO	Total
Philippines	2	2	0	4
Thailand	6	4	2	12
Vietnam	4	4	2	10
Malaysia	5	6	1	12
Total	17	16	5	28

✓ FY2024以降も実地研修の受け入れを継続



国立がん研究
中央病院
National Cancer Center Hospital

Schedule

Day 1 27 th November (Mon)		
Time	Topics	
9:00 - 12:00	Orientation Overview of NCC and oncology clinical trials Introduction of ATLAS project, meet the ATLAS team	
13:00 - 14:00	Review of the training schedule Introduction of Clinical Research Coordinators	
14:00 - 15:00	Lecture on Phase1 oncology clinical trials	
15:00 - 16:00	Facility tour	
16:00 - 17:00	Participation in Phase1 Team Conference	
18:30 - 20:30	Welcome party (Location: TBD)	
Day 2 28 th November (Tue)		
Time	Topics	
9:00 - 12:00	Shadow CRC, discuss clinical trials for cancer	
13:00 - 14:00	Observe IRB office	
14:00 - 15:00	Observe and discuss at the Department of Clinical Research	
15:00 - 16:00	Observe and discuss at Diagnostic Radiology	
Day 3 29 th November (Wed)		
Time	Topics	Location
9:00 - 12:00	Shadow CRC, discuss Phase I trials for anticancer drug	NCCH Japan (Tokyo)
13:00 - 15:00	Shadow CRC, discuss Phase I trials for anticancer drug	
15:00 - 16:00	Observe and discuss at the Pharmacy Department	
Day 4 30 th November (Thu)		
Time	Topics	
9:00 - 12:00	Shadow CRC, discuss Phase I trials for anticancer drug	
13:00 - 15:00	Shadow CRC, discuss Phase I trials for anticancer drug	
15:00 - 16:00	Observe Clinical Trial Involvement at the Interventional Radiology	
Day 5 1 st December (Fri)		
Time	Topics	
9:00 - 12:00	Observe Phase1 outpatient consultations	
13:00 - 14:00	Wrap-up	
15:30 - 16:30	Workshop - Non-oncology facility (The University of Tokyo Hospital) Lecture on non-oncology Phase 1 clinical trial operations	 The University of Tokyo Hospital (Tokyo)



↑非がんのPhase1の研修として東京大学のPhase1センターの見学

TSCO-ATLAS胆道癌シンポジウム@バンコク

■ TSCO共催で胆道がんを対象とした教育シンポジウムを開催

- 会場：Chulalongkorn大学
- 9月16日（土）11時00分–16時30分（日本時間 13時00分–18時30分）
- 日本、タイ双方から演者を選定
- ハイブリット形式で開催（現地参加：38名、オンライン参加：91名）
- CHOICE試験の登録促進、参加施設追加、研究者間の交流の活性化に貢献
- 疫学分野でもKhon Kaen地方の胆道がん登録と共同研究が進行中



アジア共同試験の進捗

国際共同研究

	Study	Cancer type	Japan	Korea	Taiwan	Singapore	Thai	Malaysia	Philippines	Vietnam	China	Indonesia	India
Active	<u>PATHWAY</u>	Breast	◎	◎	◎	◎							
	MASTER KEY Asia	Rare	◎	◎	◎		◎	◎	◎	◎		△	△
	A-TRAIN	6 cancers	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎			
	HARMONY	Breast	◎						◎				
	CHOICE	Biliary	◎		◎		◎	◎	◎				
	<u>Project CAD</u> NEW!!	Colorectal	◎	○	○	○	○				○		
Preparing	<u>Cryo-RCT</u>	Lung	○		△	△		△					
	<u>P-SBRT</u>	Pancreas	○	○	○								
Planning	<u>Study A</u>	Sarcoma	△	△	△	△	△	△					
	Study B	Breast	△		△	△	△	△	△	△			

※ interventional study

◎ : activated, ○ : under preparation, △ : under planning

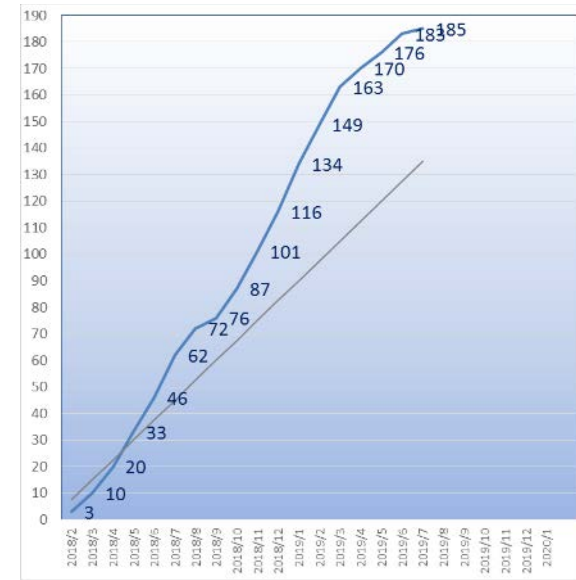
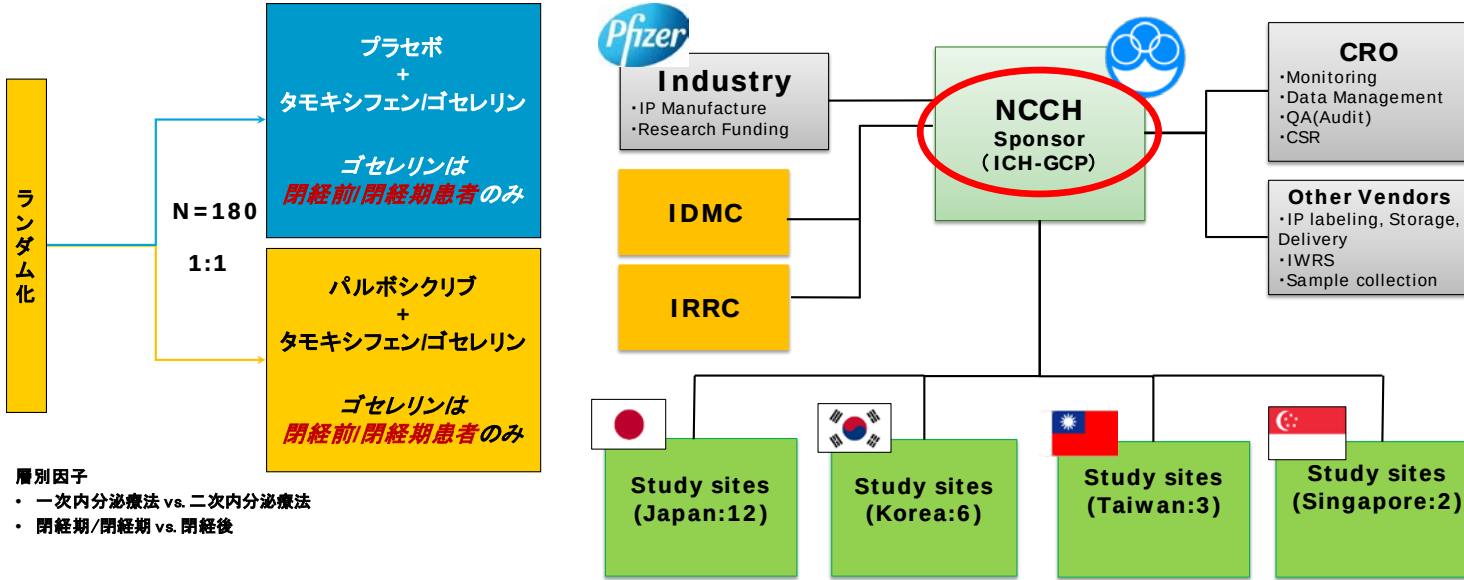


PATHWAY国際共同医師主導治験

進行乳がんに対するパルボシクリブのアジア共同医師主導治験

進行乳がん患者が対象
N = 180
(138 PFSイベント)
• HR+/HER2-
• 閉経前/閉経期/閉経後
• 局所進行/転移性
• 一次内分泌療法または二次内分泌療法

評価項目
主要評価項目: PFS
副次評価項目: OS, OR, DR, CBR, PK, PRO, Safety



- ✓ 日本主導、完全GCP準拠、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化第III相試験 (国際共同試験としては最も難易度が高い)
- ✓ 日本(12)、韓国(6)、台湾(3)、シンガポール(2)が参加
- ✓ 参加国で適応拡大のための同時薬事申請を目指す
- ✓ 国がん中央がGCP上のSponsorとして、全体をとりまとめ (国がん中央は2016年にAMED国際共同臨床研究実施推進拠点に指定)
- ✓ 製薬企業(ファイザー社)から治験薬と約25億円の研究資金を提供

予定登録期間:24か月



18か月で登録完了！！

国別の症例登録数

日本 118
韓国 31
台湾 25
シンガポール 11

PATHWAY：主たる解析がpositive！

- PATHWAY試験において、primary endpointの無増悪生存期間（PFS）が有意に延長したことをASCO2023で発表
- PalbociclibのTamoxifenとの併用が可能に→2024年1月15日付改訂添付文書発出
- 日本以外での国での一変申請の検討中

- Women treated with PAL + TAM had a significantly prolonged median PFS (24.4 months; 95% confidence interval [CI] 13.1–32.4) compared with PBO + TAM (11.1 months; 95% CI 7.4–14.6), equating to a 40% reduction in risk of disease progression or death (hazard ratio [HR] 0.602; 95% CI 0.428–0.848; 1 sided *P*-value from stratified log-rank test: 0.002; **Figure 2**).

Figure 2. Primary endpoint: Progression-free survival

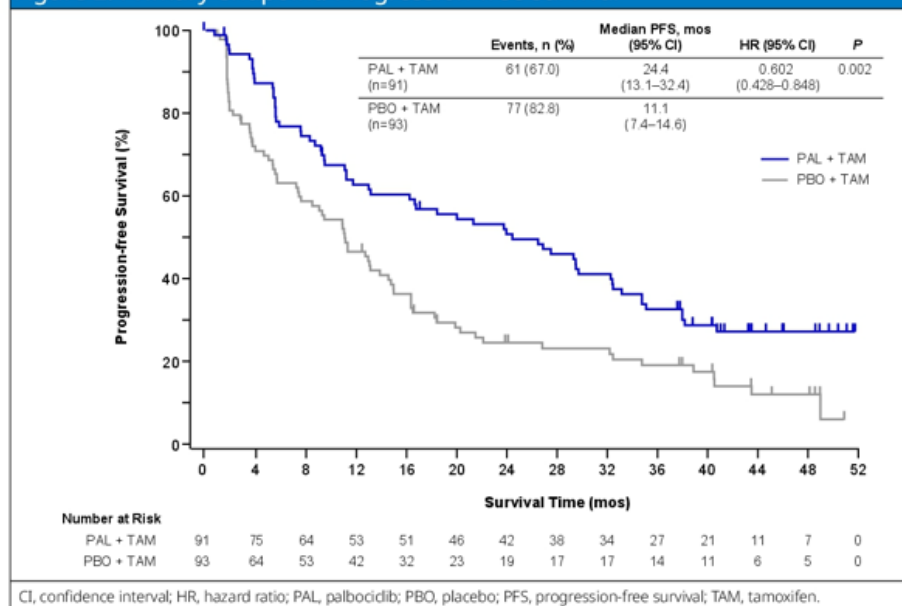
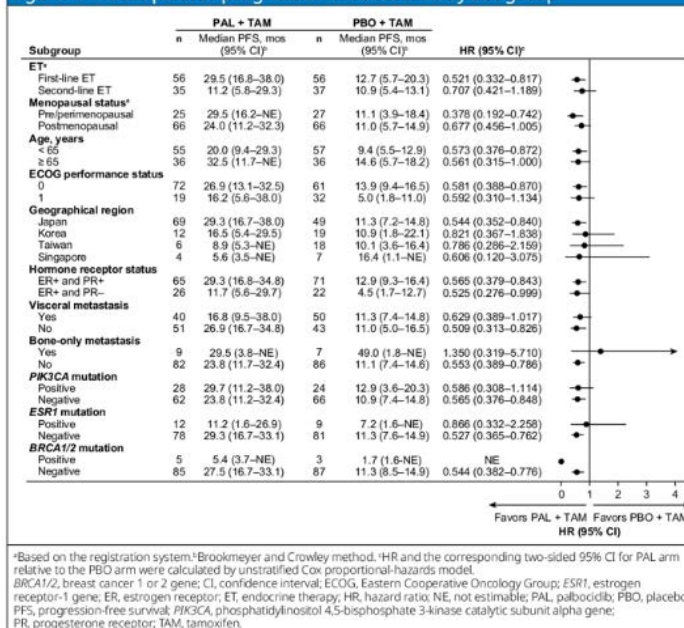


Figure 4. Forest plot for progression-free survival by subgroup



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

国立がん研究センターについて | 診療 | 研究 | 国立がん研究センター | 教育

国立がん研究センター
National Cancer Center Japan

トップページ > 広報活動 > プレスリリース > 日本主導の国際共同医師主導治験の結果に基づき、バルボシクリブとタモキシフェン併用の新たな治療選択肢を乳がん患者さんに提供

日本主導の国際共同医師主導治験の結果に基づき、バルボシクリブとタモキシフェン併用の新たな治療選択肢を乳がん患者さんに提供

～添付文書改訂によりホルモン受容体陽性/HER2陰性進行乳がん患者さんに貢献～

2024年1月15日
国立研究開発法人国立がん研究センター
[In English](#)

発表のポイント

- 国立がん研究センター中央病院主導のもと、アジア地域で実施した国際共同医師主導治験の結果により、新たな治療選択肢をホルモン受容体陽性/HER2陰性進行乳がん患者さんに提供

会社案内 | 患者さん・一般の皆さま | 医師関係の皆さま | 医薬品開発 | 報道関係の皆さま | Q | お問い合わせ | JP

国際共同医師主導治験の結果に基づき

バルボシクリブ（製品名：イブランス®）とタモキシフェン併用の新たな治療選択肢を乳がん患者さんに提供

～添付文書改訂によりホルモン受容体陽性/HER2陰性進行乳がん患者さんに貢献～

報道関係各位

2024年1月15日
ファイザー株式会社

ファイザー株式会社（本社：東京都港区、代表取締役社長：原田 久、以下、ファイザー）は本日、ホルモン受容体（HR）陽性/HER2陰性の進行または転移性乳がん患者を対象としたバルボシクリブ（製品名：イブランス®）とタモキシフェンの併用療法を検討した第3相臨床試験（PATHWAY試験）の結果に基づき、イブランスとバルボシクリブ併用の添付文書を改訂しました。これにより、バルボシクリブとタモキシフェンの併用療法が

MASTER KEY ASIA

2. 試料搬送

1. データ入力



medidata

FedEx Express

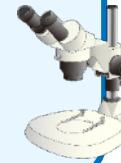


- ✓ 希少がんの臨床ゲノムデータベースの構築
- ✓ アジアにおけるがんゲノム医療の実装を推進
- ✓ レジストリがアジア共同試験のゲートウェイに



National Cancer Center Japan

3. 病理中央判定

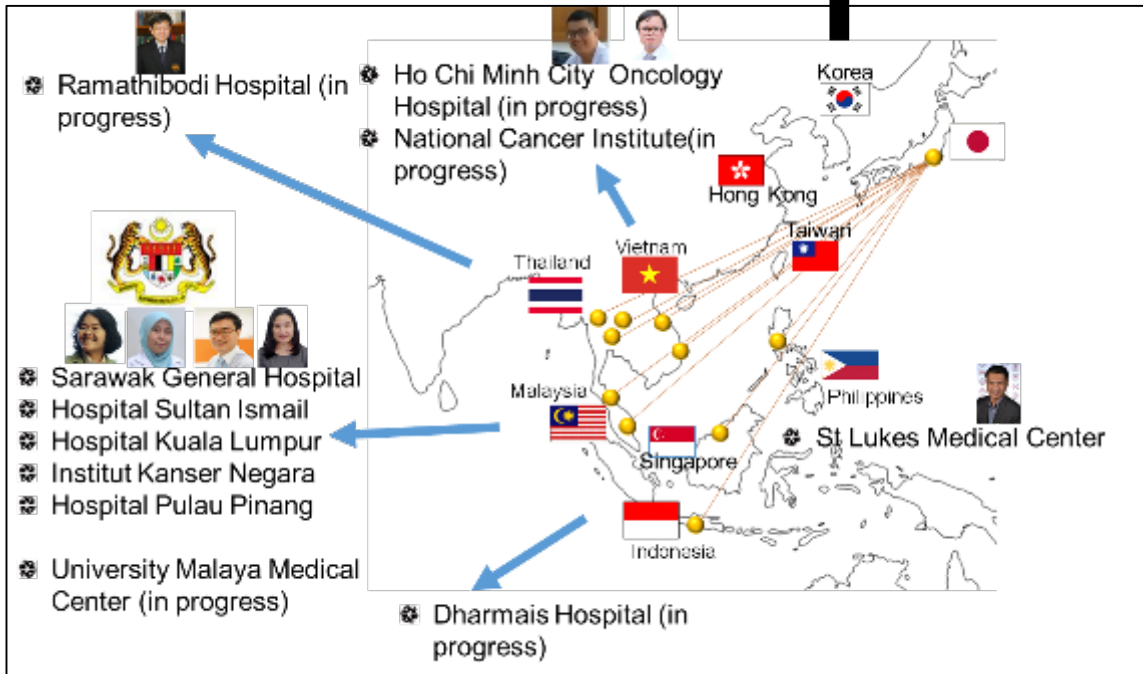


4. NGS解析



5. レポートニング

ATLAS Report



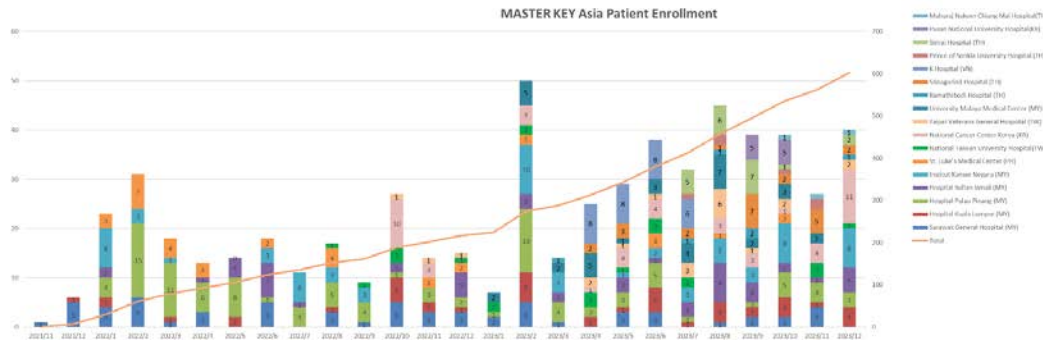
6. 臨床試験への登録

box

MASTER KEY Asiaの進捗

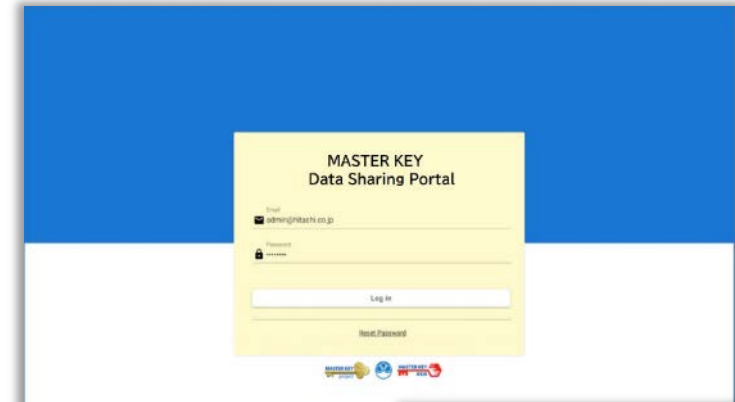
2023年12月末で602例が登録

- 今年度ベトナム1、タイ3、韓国1施設の登録が開始され、6か国17施設から登録あり
- 年間200例ペースから300例ペースへ
- 385例分にATLASレポートを返却済み（検体の質も改善）
- 中央病理診断のバーチャルスライドをデータベース化し、臨床情報との統合を検討中
- MASTER KEY Asiaとしての全体ミーティングを初めて開催



MASTER KEY Portalの構築

- 臨床情報とバイオマーカーの統合情報検索システム
- 参加企業、参加施設から個別症例データの検索・閲覧が可能
 - 開発方針や研究アイデアの創出につながることを期待
- 今後、病理診断のデジタルスライドDBとの統合を目指す



<



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

人工知能によるコンピュータ検出支援を用いた 大腸内視鏡検査の大腸がん検診における有効性評価 : アジア多施設共同ランダム化比較試験

国立がん研究センター中央病院
内視鏡科／検診部門 関口 正宇
内視鏡科 斎藤 豊



試験シエーマ

アジア多国間多施設共同ランダム化比較試験

日本, 韓国, 台湾, 香港, シンガポール, タイ

対象: 大腸内視鏡検査を受けるアジアの大腸がん検診受診者 (50-79歳)

登録・ランダム化

割付調整因子: 受診者年齢、性別、検診法 (便潜血/直接内視鏡)、
内視鏡術者経験数、国 (施設)

標準戦略
: 通常大腸内視鏡

試験戦略
: CAdE大腸内視鏡

サンプルサイズ
両群1400例 (片群700例)

試験デザイン:
優越性
2群
検証的

Primary Endpoint: ADR

判断規準: 試験戦略の標準戦略に対する優越性が証明
されれば、CAdEを用いた大腸内視鏡がアジアの大腸
がん検診における内視鏡検査のスタンダードとなる。



参加施設・研究体制

【実施医療機関】

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
東京慈恵会医科大学附属病院
東邦大学医療センター大森病院

National Cancer Center (South Korea)
Yonsei University Wonju College of Medicine
National Taiwan University (Taiwan)
Fu Jen University Hospital (Taiwan)
National University of Singapore (Singapore)
Singapore General Hospital (Singapore)
The Chinese University of Hong Kong (Hong Kong)
CUHK Medical Centre (Hong Kong)
Chulalongkorn University (Thailand)

【データマネジメント担当／調整事務局】

データマネジメント担当

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門
データ管理部 データ管理室

調整事務局

国立がん研究センター中央病院 国際開発部門/臨床研究支援部門

責任者：中村 健一

大熊 ひとみ/ 宮田 彩子/ 山田 智三
/セントクレア・シリア



【資金提供・機器貸出】

・オリンパス ・富士フイルム ・NEC



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

試験の背景

- ✓ 大腸がん検診にて検診・精検モダリティーとして活用される大腸内視鏡には、大腸腫瘍発見・診断・治療を通じて大腸がん罹患・死亡率を抑制する効果が期待される。
- ✓ 大腸内視鏡の効果を最大化するには、内視鏡検査の高い質の担保が必須である。しかし、現実には、検査の質が、術者等の因子によりばらついていることが知られている。大腸内視鏡検査の質の指標の中でその意義が最も確立している大腸腺腫検出割合（ADR:大腸内視鏡検査のうちで、大腸腺腫性病変が発見された検査の割合）についても、術者によって大きく異なることが報告されている。
- ✓ 質の低い大腸内視鏡検査後には、病変見逃しに起因する大腸がんが後日見つかる問題がある。病変見逃しのない**質の高い大腸内視鏡検査法の確立は喫緊の検討課題**である。

Ref) 斎藤 豊, 関口 正宇, 他: 日本消化器内視鏡学会. 大腸内視鏡スクリーニングとサーベイランスガイドライン. 2020. etc.



試験の背景

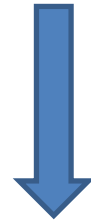
- ✓ 近年、人工知能を用いたコンピュータ検出支援(CADe)が、大腸内視鏡検査における病変発見向上に役立つツールとして注目されている。CADeは内視鏡モニター上で病変の存在と位置を表示することで、術者に病変発見支援を行う。
- ✓ CADe研究の報告は2000年代に入り散見されるようになり、2010年代後半からディープラーニングの普及に伴い良好な精度が報告されるようになった。現在、日本を含むアジア諸国にて、複数のCADeが性能評価試験を経て薬機承認のうえ市販されている。
- ✓ ここ数年、人を対象としたCADeを用いた大腸内視鏡の有用性に関する複数の臨床試験の結果が報告されはじめているが、多くの研究は様々な理由で大腸内視鏡を受けている人を対象としており、大腸がん検診におけるCADeの有用性を示すものではない。
CADeは大腸がん検診受診者における大腸内視鏡検査においても、より高い病変発見能をもたらすことが期待されるが、まだ証明されていない。

- Ref) • Wang P et al. Effect of a deep-learning computer-aided detection system on adenoma detection during colonoscopy (CADe-DB trial): a double-blind randomized study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020; 5: 343-351.
- Repici A et al. Efficacy of Real-Time Computer-Aided Detection of Colorectal Neoplasia in a Randomized Trial. Gastroenterology. 2020; 159: 512-520.e7. etc.



試験のClinical Question

「大腸がん検診における大腸内視鏡検査の標準法は
CAdEを用いない通常内視鏡検査法であるが、
CAdEを用いることで病変発見能が向上するのではないか」



「大腸がん検診受診者において、CAdEを用いる検査法が、
通常検査法に比べて病変発見能の点で優れていること
(優越性)が証明されれば、CAdEの使用が大腸がん検診に
おける内視鏡検査のスタンダードとなる」



試験目的

試験検査法であるCAdEを用いた大腸内視鏡検査が、
標準検査法の通常内視鏡検査に比べ、
大腸がん検診受診者において高い病変発見能を呈するか、
その優越性を検証する。



試験対象

アジアにおける「大腸がん検診受診者」

【適格規準】

1. ①, ②のいずれかの理由で全大腸内視鏡検査を受ける。
 - ① 大腸がん検診目的に最初から大腸内視鏡検査を受ける。
 - ② 便潜血検査を最初に行う大腸がん検診において、便潜血陽性となり、大腸内視鏡検査を受ける。
2. 登録時の年齢が50歳以上79歳以下である。
3. Performance status はECOGの規準で0または1である。
4. 試験参加について参加者本人から文書で同意が得られている。



試験対象

アジアにおける「大腸がん検診受診者」

【除外規準】

- 1) コントロール不良の合併症(不安定狭心症、急性心筋梗塞後、心不全、慢性呼吸器疾患、出血傾向を含む)を有し、安全に大腸内視鏡検査を施行するのが困難な場合
- 2) 抗血栓薬を内服中で休薬できない等の理由により、大腸病変の組織診断が不可能な場合
- 3) 血便や腹痛など、臨床的に大腸癌を疑う症状を有する場合
- 4) 大腸癌の治療歴がある場合
- 5) 結腸・直腸の腸管切除を伴う大腸手術歴がある場合(虫垂炎に対する虫垂切除歴等の結腸・直腸の腸管切除を伴わない手術歴はあってもよい)
- 6) 遺伝性大腸癌の家系である場合
- 7) 炎症性腸疾患の既往もしくは合併がある場合
- 8) 大腸ポリポースを有している場合
- 9) 登録日前5年以内に大腸内視鏡検査を受けたことがある場合
- 10) その他、担当医が不適切と判断した場合



試験検査法と標準検査法

【標準検査法】CAdEを使用しない通常大腸内視鏡検査

【試験検査法】CAdEを用いた大腸内視鏡検査

本試験で用いる主なCAdE機器

製造販売業者 (製造販売元)	販売名	日本での承認番号 (備考)	各国の使用予定医療機器					
			日本	韓国	台湾	シンガポール	タイ	香港
サイバネットシステム株式会社 (オリンパス株式会社)	内視鏡画像診断支援プログラム EndoBRAIN-EYE	30200BZX00208000	○	○	○	—	○	—
オリンパス株式会社	Endoscopy CAD system	— (日本では未承認。欧州・アジア一部地域で発売されている大腸内視鏡用のAI診断支援アプリケーションを搭載した内視鏡 CADプラットフォーム「ENDO-AID」。)	—	—	—	○	—	○
富士フイルム株式会社	内視鏡検査支援プログラム EW10-EC02(CAD EYE)	30200BZX00288000	○	—	○	○	○	—
日本電気株式会社	WISE VISION 内視鏡画像解析 AI	30200BZX00382000	○	—	—	—	—	—



試験検査法と標準検査法

評価項目	試験検査法(CADe使用) vs. 標準検査法(通常内視鏡検査)
腺腫発見割合	向上が期待される
腺腫発見数	向上が期待される
その他の腫瘍発見割合・数	向上が期待される
検査時間	長くなるリスクの考慮が必要
非腫瘍切除割合・数	増えるリスクの考慮が必要



試験評価項目

【Primary endpoint】

大腸腺腫検出割合(ADR)

【Secondary endpoints】

- ✓ Total number of adenomas per colonoscopy (APC: 検査1件当たりの大腸腺腫性病変発見数)
- ✓ 腺腫以外の大腸腫瘍性病変(大腸癌, 大腸鋸歯状病変等)の発見割合・個数
- ✓ 平坦・陥凹型腫瘍発見割合・個数
- ✓ 内視鏡検査時間(スコープ挿入時間, 抜去時間)
- ✓ 有害事象
- ✓ 鎮静・鎮痛剤使用割合
- ✓ 大腸非腫瘍性病変の発見割合・数 など



試験の意義

試験検査法であるCAdEを用いた大腸内視鏡検査が、
標準検査の通常内視鏡検査に比べて、
大腸がん検診受診者において
高い病変発見能を呈することが示されれば、
アジアの大腸がん検診における大腸内視鏡検査にて
CAdEを使用することが新たなスタンダードとなる。



試験の進捗・予定

【予定登録数】1400 例

【予定研究期間】3年（登録期間約2年，解析期間約1年）



2023年12月より登録開始。
現在，積極的に症例登録を行っている。





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

再発/治療抵抗性二次性中枢神経系リンパ腫に対する チラブルチニブ単剤の有効性と安全性を評価する 第II相医師主導治験 (CRYSTAL/NCCH2201)

国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科
棟方 理

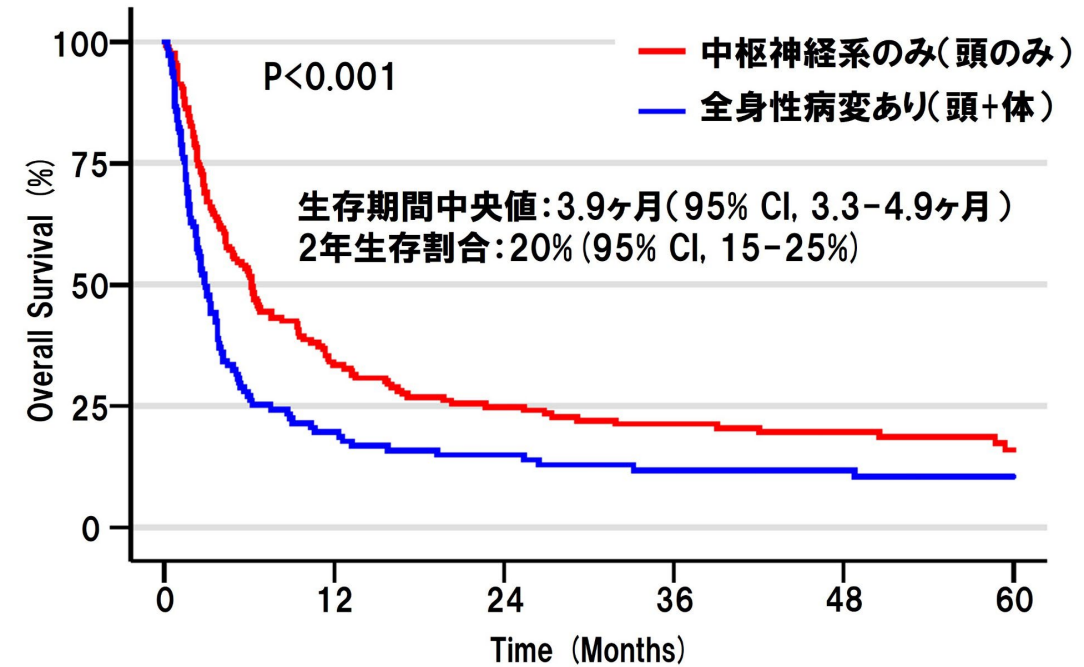


**本研究は、小野薬品工業株式会社より治験薬
および研究資金の提供を受けて実施。**



二次性中枢神経系リンパ腫とは

- 二次性中枢神経系リンパ腫(SCNSL: Secondary Central Nervous System Lymphoma)とは、中枢神経系外に発生した悪性リンパ腫で中枢神経系(脳・脊髄・脳脊髄液)に病変を有する病態。
- 全悪性リンパ腫の2.3-10%と、頻度は低い病態であるが、予後は極めて不良。
- 大量メトトレキサート療法・大量シタラビン療法以外には、有効な薬物療法はない。
- 病理組織学的には、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma)が、最多を占める(65-84%)。

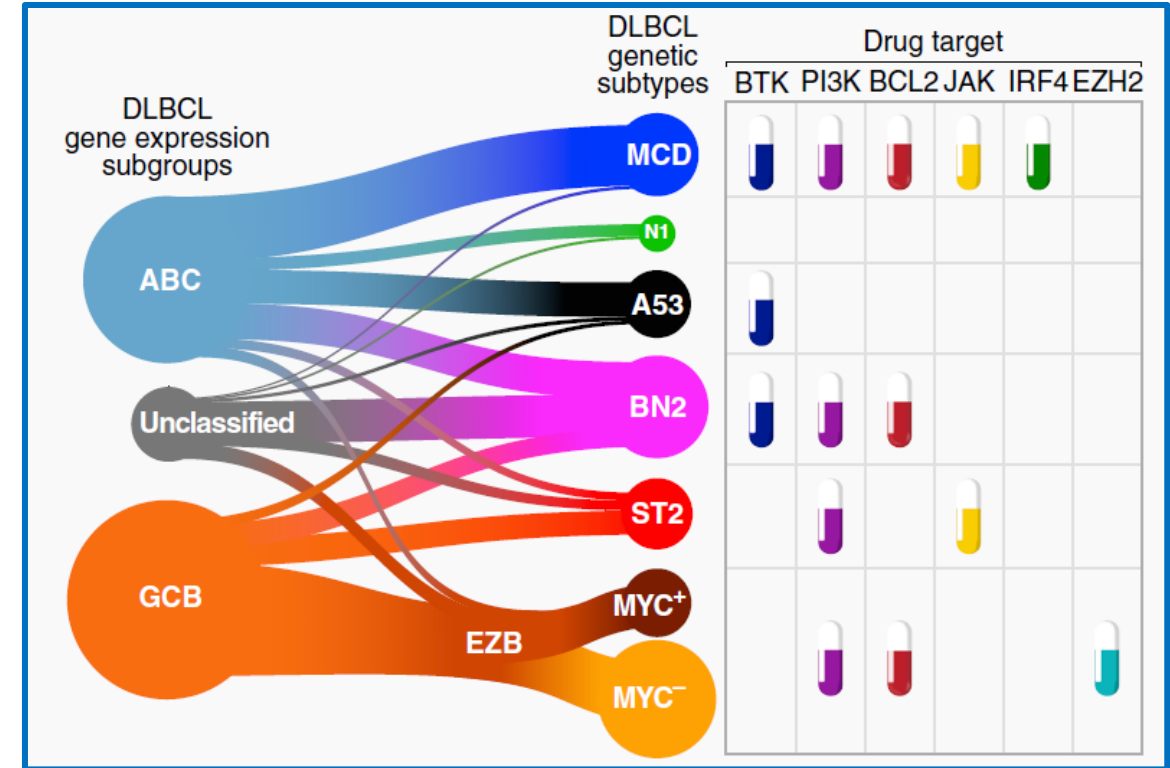
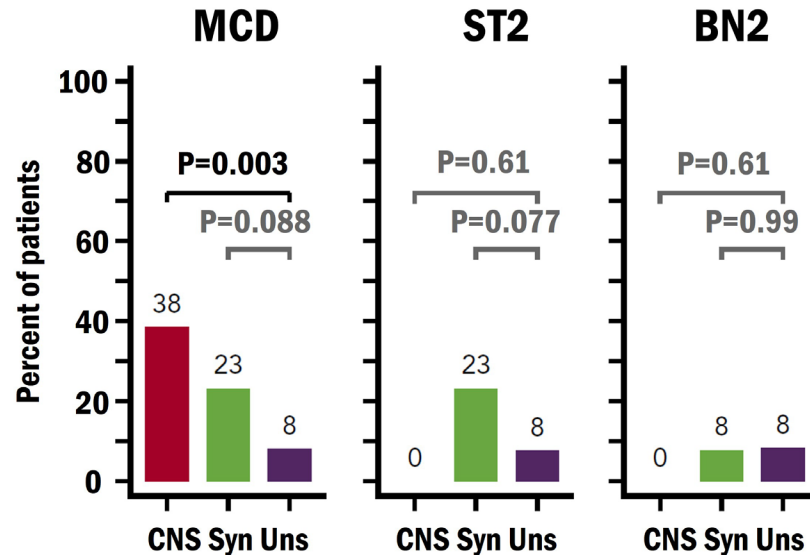


El-Galaly TC, et al.: Eur J Cancer 2018;93:57.
Simard J, et al.: Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2022;22:709.



SCNSLはBTK阻害剤の有効性が期待される

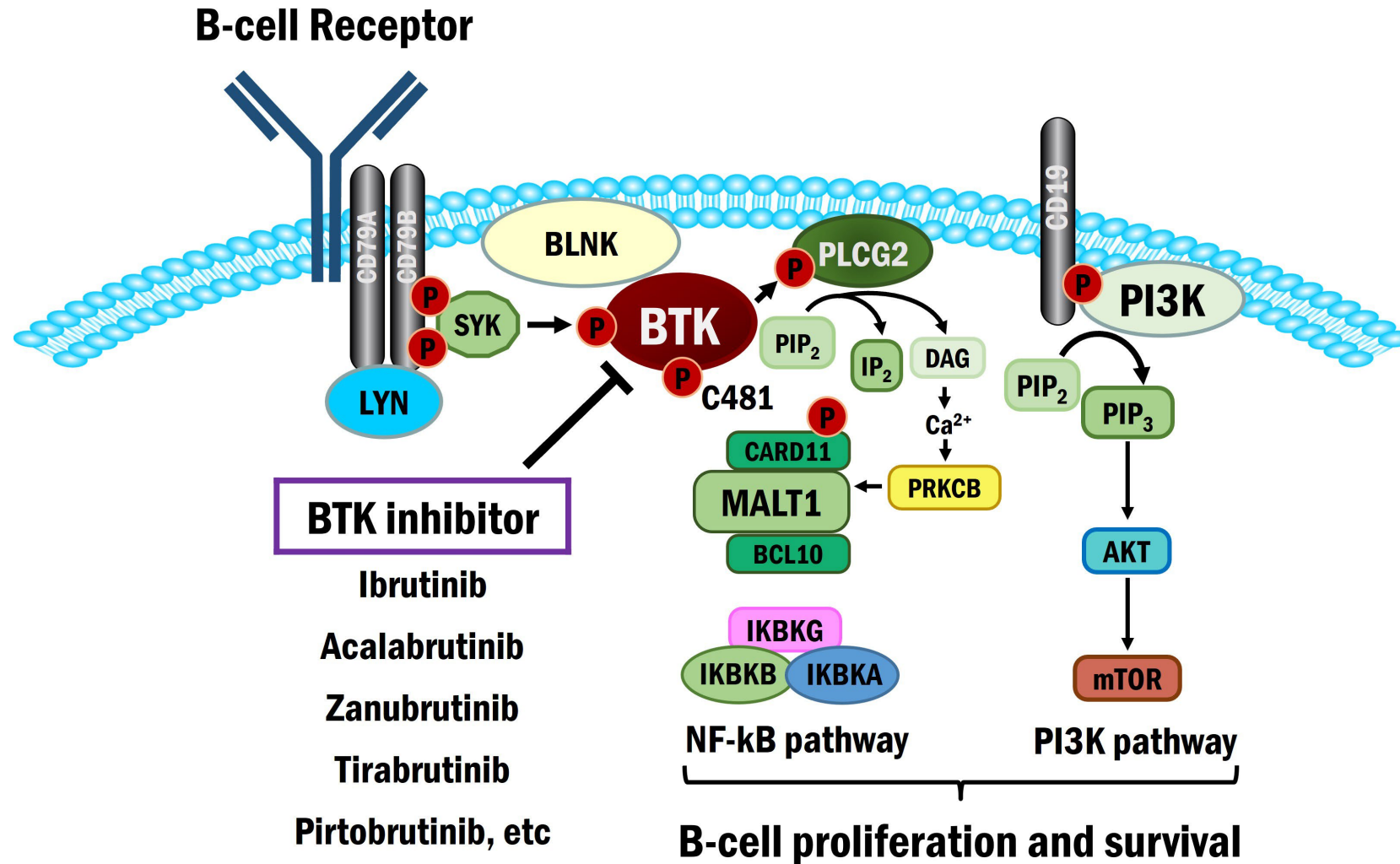
- *MYD88* および *CD79B* 遺伝子変異により特徴づけられるMCD型 DLBCLが、SCNSL患者において有意に多い。
- MCD型DLBCLにおいてBTK阻害剤の有効性が期待される。



Ollila TA, et al.: *Blood* 2021;137:1120.
Wright GW, et al.: *Cancer Cell* 2020;37:551.



B細胞腫瘍におけるB細胞シグナル伝達阻害



中枢神経系リンパ腫に対するBTK阻害剤

□ Ibrutinib単剤療法の中枢神経系リンパ腫に対する第II相試験

- 原発性中枢神経系リンパ腫：奏効割合 81% (22/27, 95% CI 62–93%)
- 二次性中枢神経系リンパ腫：奏効割合 69% (9/13, 95% CI 38–91%)

Grommes C, et al.: Cancer Discov 2017;31:731.

Grommes C, et al.: Blood 2018;132 (Suppl.1):2965.

□ Ibrutinibを含む治療の中枢神経系リンパ腫に対する後方視的研究

- MDアンダーソンがんセンター・オーストラリアのリンパ腫研究グループからの後方視的研究
- 二次性中枢神経系リンパ腫：奏効割合 60% (6/10, 95% CI 26–88%)

Lewis KL, et al.: Br J Haematol 2021;192:1049.

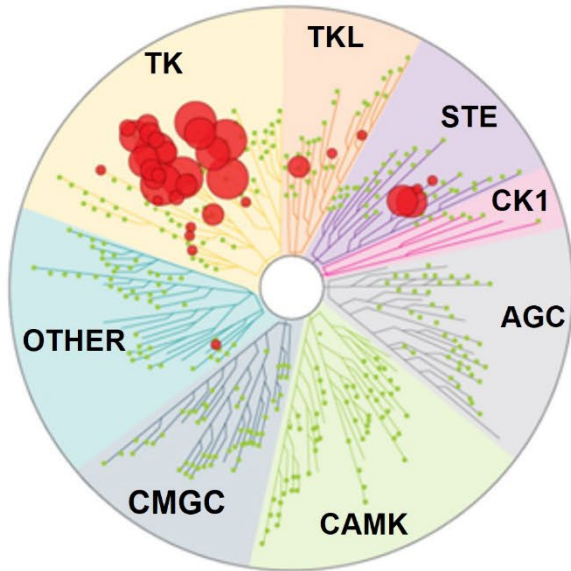
二次性中枢神経系リンパ腫に対するBTK阻害剤のデータは少ない。



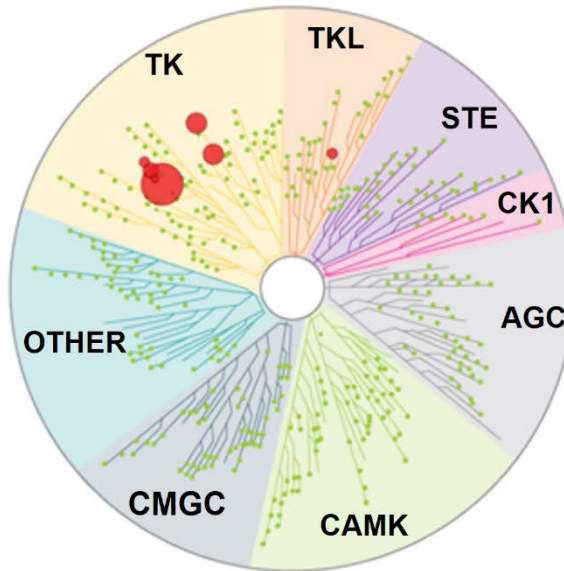
チラブルチニブ：第二世代BTK阻害剤

第一世代 ←|→ 第二世代

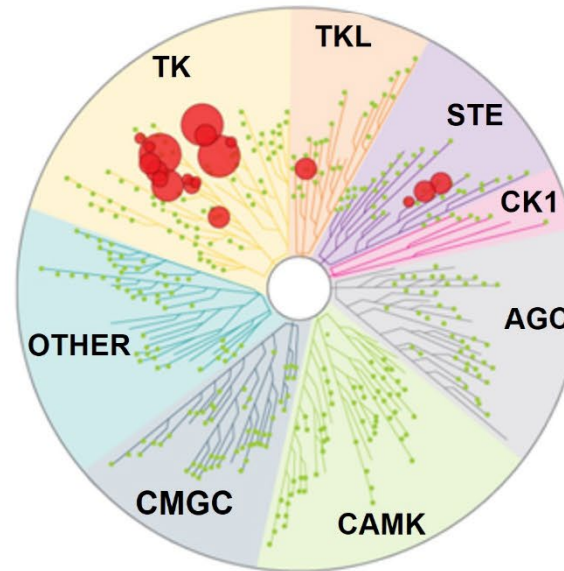
■ Ibrutinib



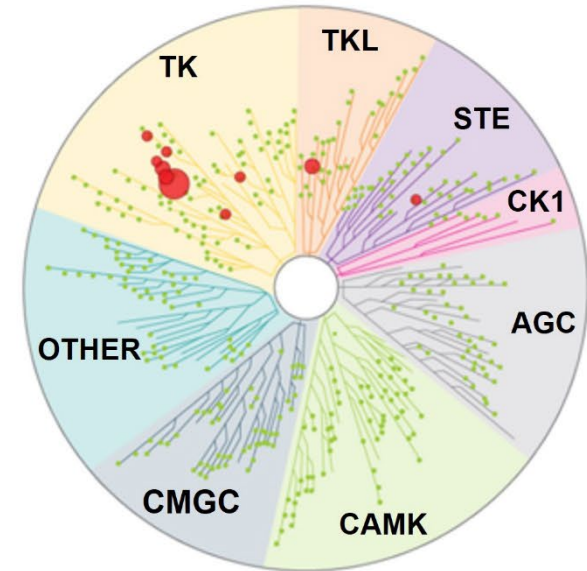
■ Acalabrutinib



■ Zanubrutinib



■ Tirabrutinib



チラブルチニブは、強力かつ選択性の高いBTK阻害剤

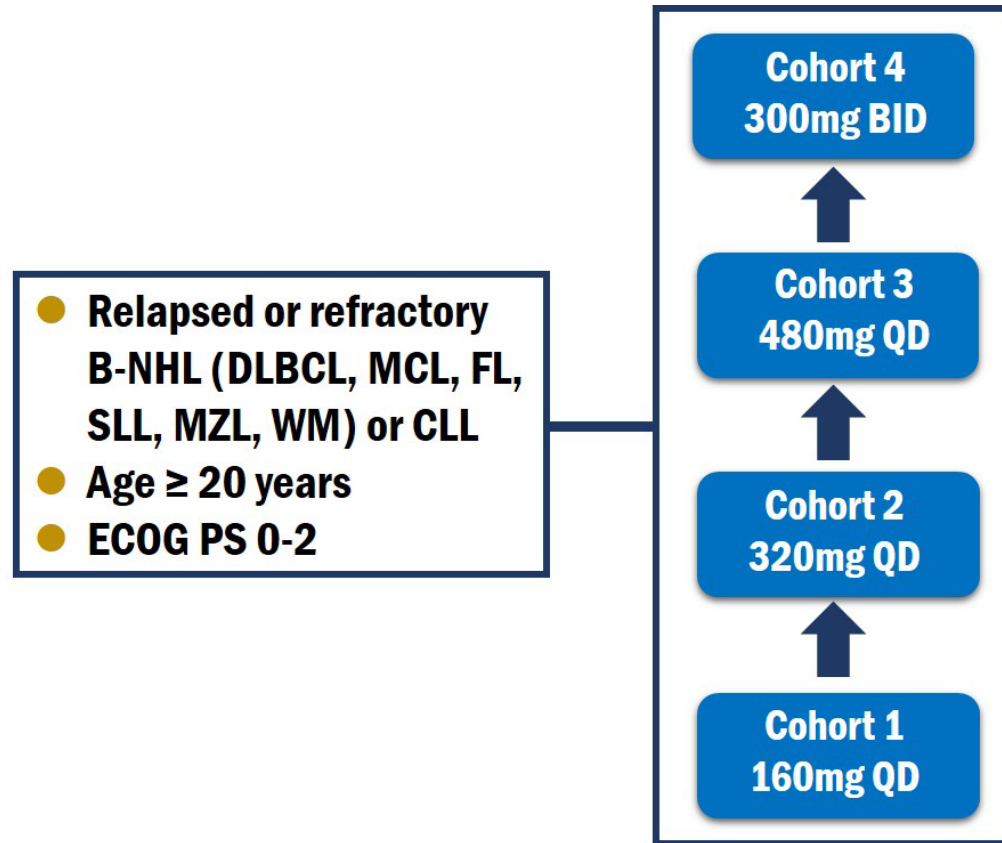
Kaptein A, et al.: Blood 2018;134:1871.



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

チラブルチニブのB細胞腫瘍に対する国内第1相試験

□ 多施設共同・用量漸増・第1相試験



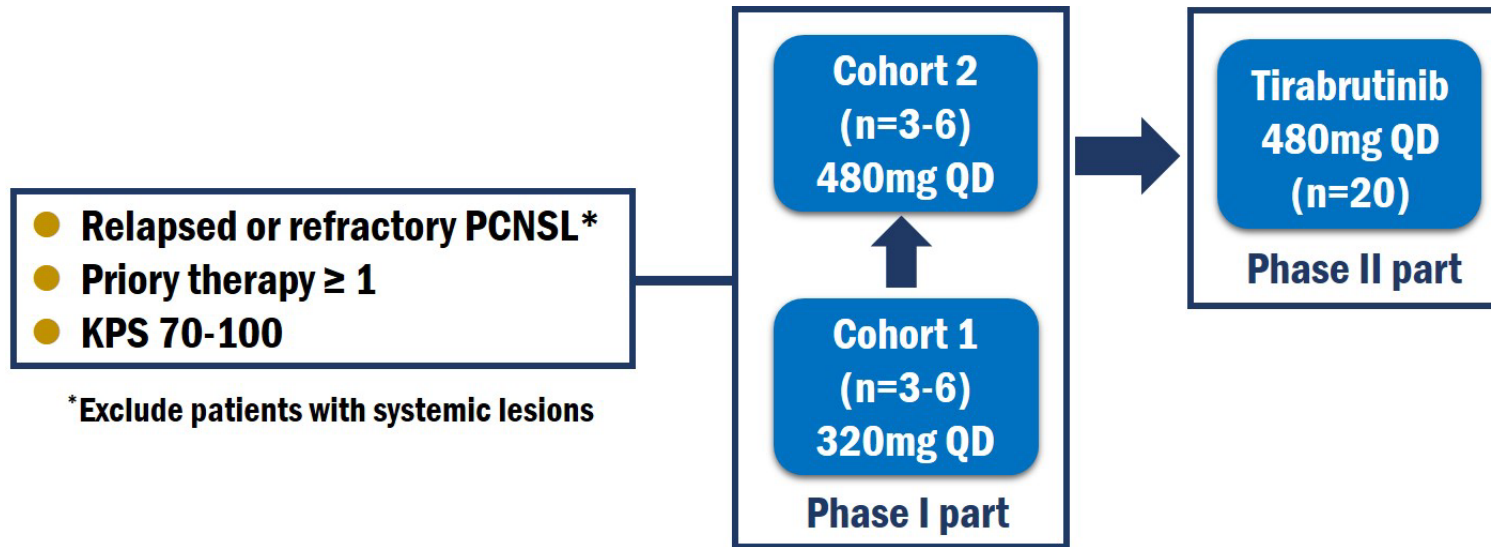
病型	奏効割合 (%)
DLBCL	80% (4/5)
マントル細胞リンパ腫	100% (4/4)
濾胞性リンパ腫	40% (2/5)
原発性マクログロブリン血症	100% (2/2)
慢性リンパ性白血病	100% (1/1)

- 奏効割合: 76.5% (13/17)
- 奏効持続期間: 26.7 ヶ月 (1.0-33.2ヶ月以上)
- 心房細動の出現なし



原発性中枢神経系リンパ腫に対するチラブルチニブの臨床開発

□ 再発・治療抵抗性の原発性中枢神経系リンパ腫に対する国内第1/2相試験



- 主要評価項目: 奏効割合
- 副次的評価項目: 全生存期間・無増悪生存期間など

有効性

全44名

奏効割合

63.6% (28/44)

完全奏効割合

34.1% (15/44)

無増悪生存期間
中央値

2.9 ヶ月

2020年3月、本邦において“原発性”中枢神経系リンパ腫に対し承認



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

Narita Y, et al.: Neuro Oncol 2021;23:122.

試験デザイン -CRYSTAL試験-

□ 再発・治療抵抗性SCNSLに対する多施設共同・第2相試験

主な適格規準

- B細胞非ホジキンリンパ腫^{#1}
- 中枢神経系浸潤(脳・脊髄・脳脊髄液)
- 中枢神経系以外の病変を有さない
- 大量メトレキサート後、もしくは大量メトレキサート不耐用^{#2}
- 18歳以上
- ECOG PS 0-2

(予定登録数 20例) ^{#3}



チラブルチニブ
480 mg/day

1サイクル28日間、病勢進行・許容できない毒性が出現するまで継続

^{#1} リンパ芽球性リンパ腫・バーキットリンパ腫・高悪性度B細胞リンパ腫は除外

^{#2} 年齢 ≥ 75歳, CCr 50mL/min または Cr >1.5 mg/dL

^{#3} 期待奏効割合: 40%, 閾値奏効割合: 10%, 片側 $\alpha=0.025$, $\beta=0.2$ (検出力80%)

主要評価項目: 中央判定による奏効割合(IPCG規準)

副次的評価項目: 研究者判定による奏効割合、無増悪生存期間、完全奏効割合など



実施医療機関・試験期間

□ 実施医療機関

- 国内6医療機関



□ 試験期間

- 登録期間: 約2年 (2022年12月 ~ 2024年11月)
- 追跡期間: 登録終了後1年
- 試験期間: 約3年 (2022年11月 ~ 2025年10月)

□ 附随研究としてバイオマーカー解析を実施



サマリー

- 二次性中枢神経系リンパ腫は、まれであるが極めて予後不良な病態である。一方、治療選択肢は限定されており、アンメットメディカルニーズが存在する。
- 二次性中枢神経系リンパ腫は、病理組織学的には、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の頻度が高く、特にBTK阻害剤の有効性が期待される遺伝学的特徴を有する場合が多い。
- 二次性中枢神経系リンパ腫に対する科学的根拠に基づく新たな治療法確立を目的として、チラブルチニブの医師主導治験が進行中である。





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

**臨床的に遠隔転移のない膵がん患者に対する
診断用放射性薬剤⁶⁴Cu-NCAB001の
推奨用量を決定する第I相医師主導治験
(Protocol No. NCCH2212)
(PRIME-64 : Pancreatic cancer R IMaging Early
diagnosis with copper-64)**

国立がん研究センター中央病院
肝胆膵内科 肱岡範

★
★
★
★
★
★
★
★
★
★
**WORLD'S BEST
SPECIALIZED
HOSPITALS**

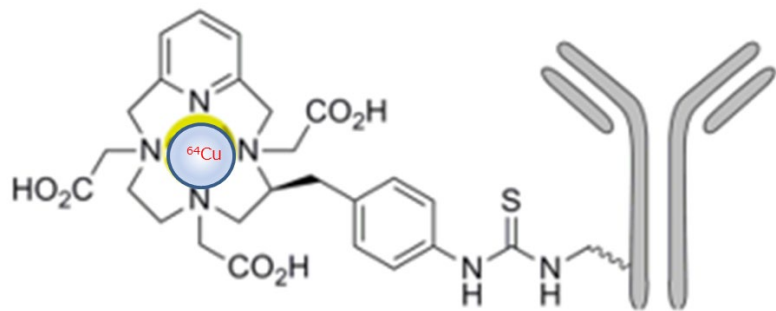
2024
Newsweek
POWERED BY
statista

NATIONAL CANCER CENTER HOSPITAL

研究の基本構想

背景： 膵がんは、5年相対生存率が8%と極めて低い予後不良ながん
血液バイオマーカー検査が膵がん患者の有望なスクリーニング法として注目される
課題： 現状の画像診断法では1 cm未満の微小膵がんの検出感度は低く、
膵がんの早期画像診断法の開発が急務である

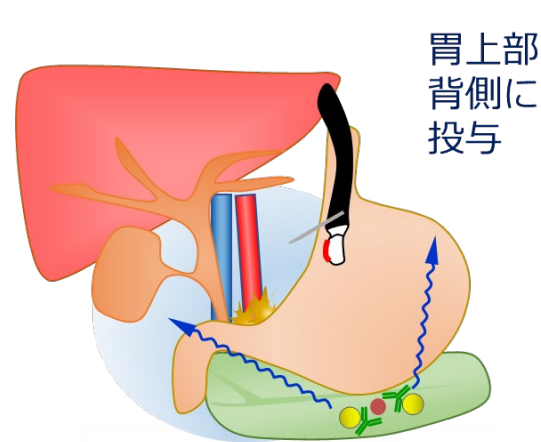
新規放射性抗体医薬 (^{64}Cu -NCAB001) 腹腔投与の微小膵がんPET診断



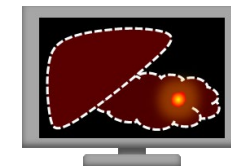
- 安定化処方確立済
- 先行低分子薬 (^{64}Cu -ATSM) で国内治験実施の実績
- PMDA対面助言：薬剤規格、非臨床試験充足性、臨床試験計画につき確認

超音波内視鏡(EUS)
ガイド下腹腔投与

高感度精細
半導体PET



胃上部
背側に
投与



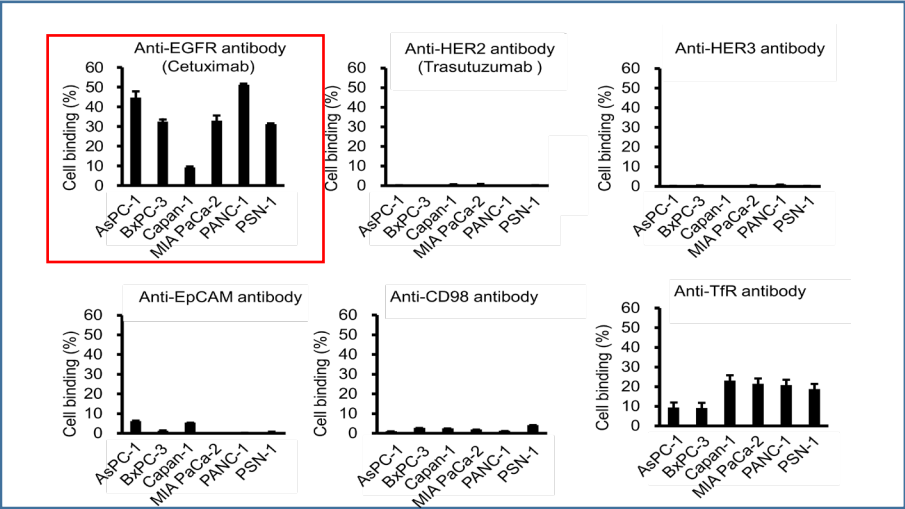
3mm~の早期膵がんや微小転移病変の画像化



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

膵がん早期診断の標的としてのEGFR

多数の候補から抗EGFR抗体を選択し⁶⁴Cu標識

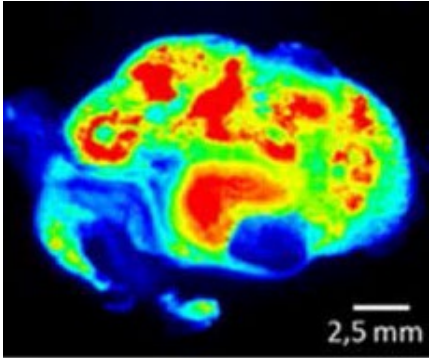
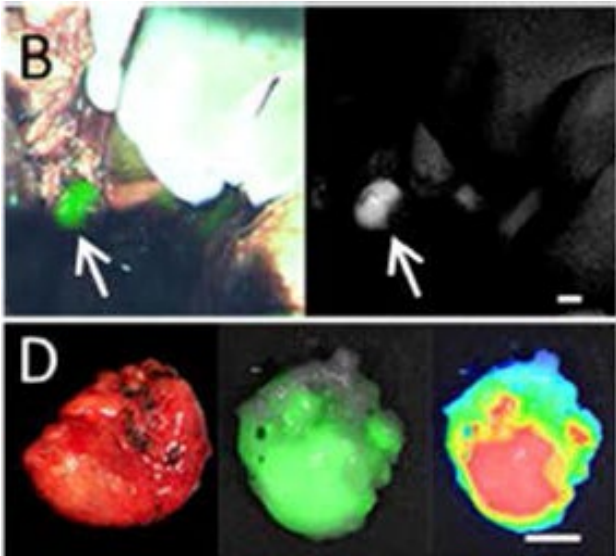


Hihara F., Yoshii Y. et al. Int. J. Mol. Sci. 2022
AMED次世代がん（2016年～2017年）

病理学的研究
膵がん検体＞90%が
EGFR陽性

膵管がん	n	EGFR陽性
Grade 1	30	28
Grade 2	31	30
Grade 3	19	18
計	80	76

蛍光標識抗EGFR抗体Cetuximab（静脈投与）で
感度96.1% で患者膵がん組織を術中検出



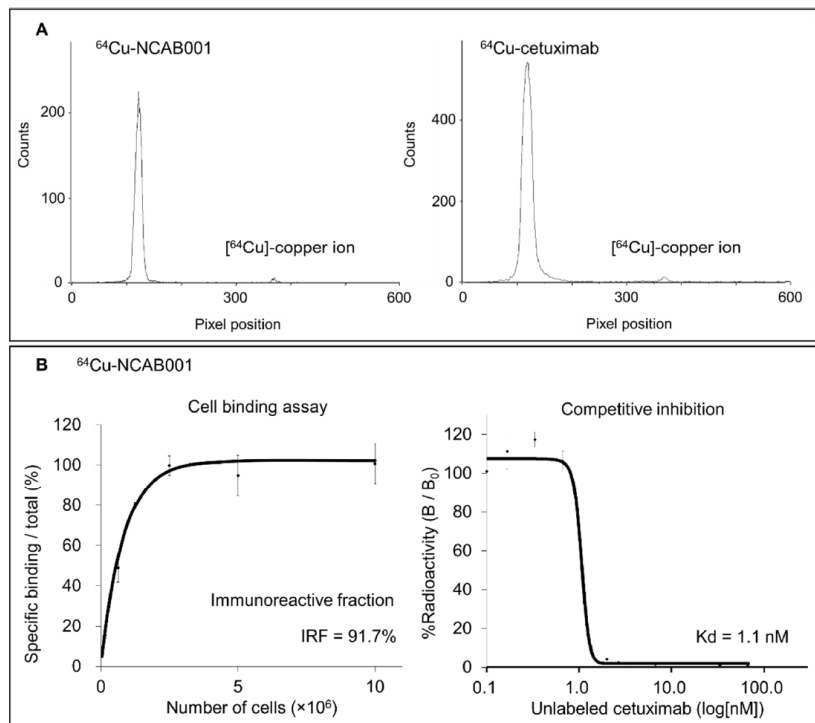
Tummers et al.
Ann Surg Oncol 2018

Lemoine J Pathol 1992

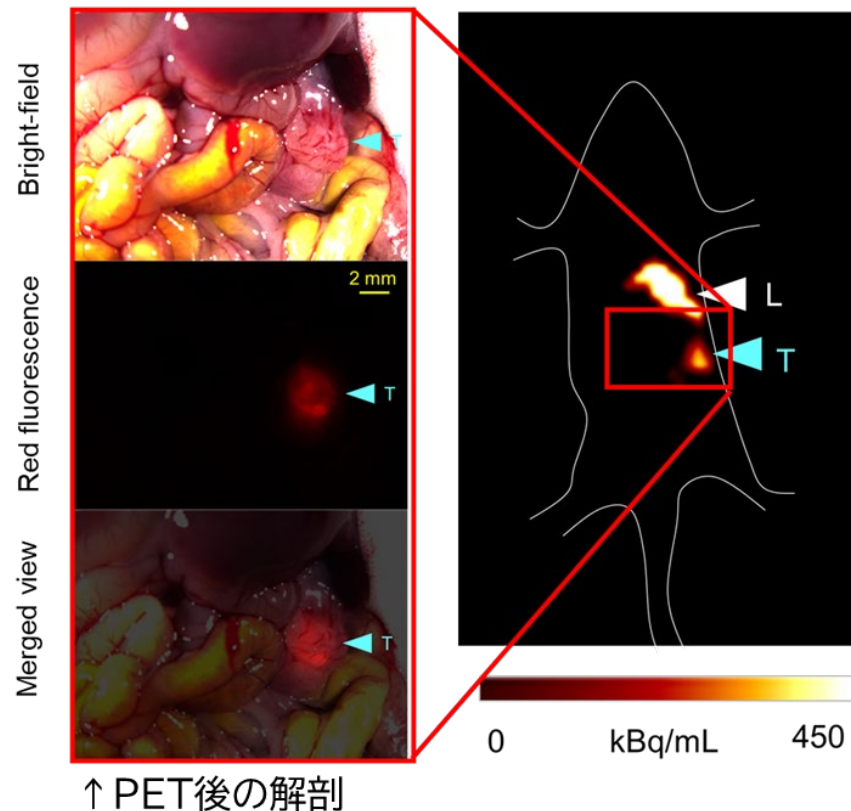
非臨床POC： ^{64}Cu -NCAB001腹腔内投与による早期膵がんへの集積性

抗ヒトEGFR抗体としてcetuximabと同じアミノ酸配列を有するモノクローナル抗体NCAB001を独自に開発

ヒト膵がん移植同所移植マウスモデルへの腹腔内投与で3mmの早期膵がんへの集積を確認



Mouse with an orthotopic pancreatic tumor xenograft



- ✓ ^{64}Cu -標識体の放射化学的純度、EGFRへの結合活性ともNCAB001はcetuximabと同等
- ✓ NCAB001はCHO細胞で得られるため、Sp2/Oを使用するcetuximabよりも高収率で得られる

Matsumoto H., Yoshii Y. et al. Pharmaceuticals 2021
同紙のFeature Paperに選出



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

^{64}Cu -NCAB001腹腔投与の非臨床安全性評価

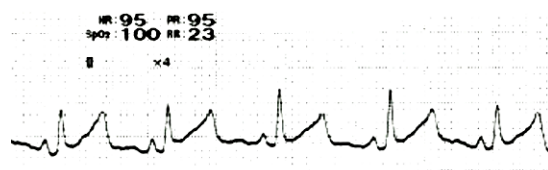
1. サル腹腔内投与後の局所刺激性、心循環器への影響、臓器への分布、吸収線量を評価

心電図に変化なし

腹腔投与に起因する所見なし

ヒト推定実効線量は0.0174mSv/MBq

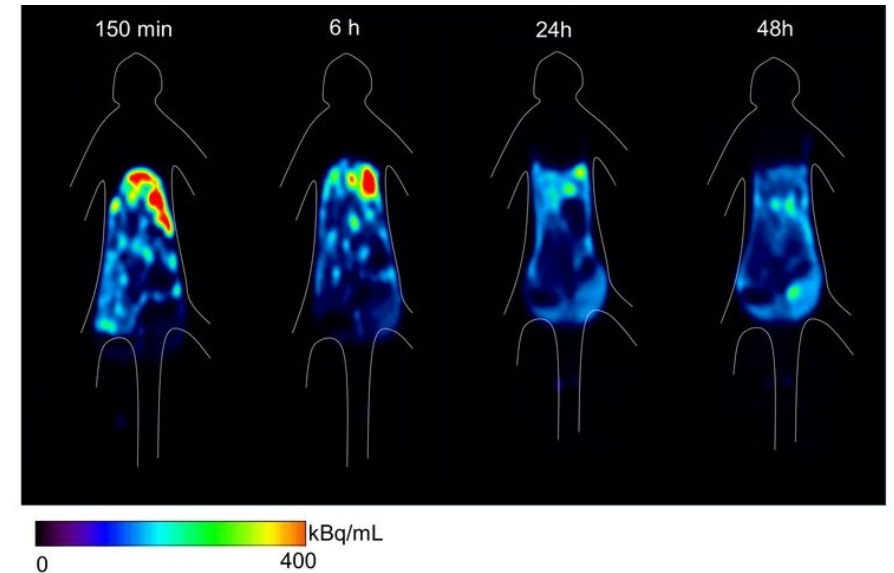
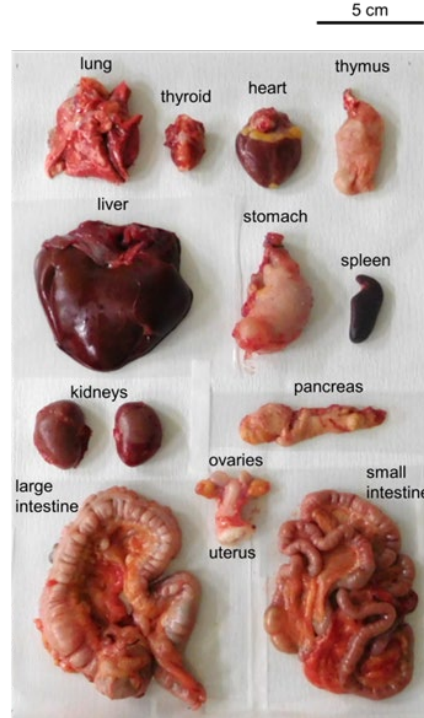
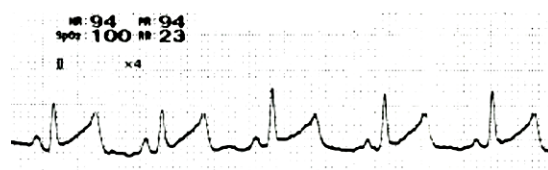
Pre-administration



During-administration



Post-administration



Feature
paper

[Matsumoto H. et al.
Pharmaceutics 2021, 14, 950](#)

2. マウス腹腔内投与拡張型単回投与毒性試験を実施 = 無影響量は625 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、臨床予定投与量の1,000倍以上

[Matsumoto H. et al., Pharmaceutics 2022, 14, 1928](#)

AMED次世代がん2020年～2022年



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

PRIME-64 (NCCH2212) 試験概要-1

目 的： 臨床的に転移がないと診断される膵がん患者を対象に、 ^{64}Cu -NCAB001 注射液の第Ⅱ相試験以降の推奨用量を決定する。また、 ^{64}Cu -NCAB001 注射液を用いるPETの画像収集の手法並びに画像評価基準を検討する。

主要評価項目： 用量制限毒性（DLT）発現割合^{*1}

副次評価項目： 有害事象発現割合^{*1*2}

被験薬に起因する有害反応発現割合^{*1}

EUSに起因する有害反応発現割合^{*1*2}

EUS-FNAに起因する有害反応発現割合^{*1*2}

腹腔内投与に起因する有害反応発現割合^{*1*2}

被験薬の異常集積の有無

各用量における実効線量、各臓器の吸収線量

薬物動態パラメータ

－ 有害事象の評価には^{*1}CTCAE v5.0-JCOG及び^{*2}Lexicon分類を用いる



PRIME-64 (NCCH2212) 試験概要-2

探索的評価項目：被験薬投与後の各PET測定時点における病変への集積性

被験薬集積部位とEGFR発現部位との一致性

FDGを用いたPETと被験薬を用いたPETとの一致性

観察期間終了後の腹腔鏡検査または摘出手術で得られた病理組織と
被験薬集積部位との一致性

予定登録数： 7～18例

登録期間： 約2年（2023年6月～2025年5月予定）

追跡期間： 最終登録患者の観察期間終了時検査終了後120日まで

試験期間： 約2.3年（2023年6月～2025年9月予定）



PRIME-64 (NCCH2212) 適格基準-1

1. 造影CT で低吸収域を伴う膵腫瘤・尾側膵管の拡張などの典型的な画像所見を認め、かつ画像診断の結果、遠隔転移を認めず、腫瘍マーカー（CA19-9）の上昇などにより臨床的に膵がんが強く疑われる。ただし、原発巣周辺の局所リンパ節転移を有し切除可能または切除可能境界膵がんと診断された場合、適格とする
2. 超音波内視鏡下の細胞診あるいは組織診が予定されている
3. 登録時の年齢が18 歳以上80 歳以下
4. Performance Status（ECOG）が0 または1 である
5. 膵がんまたは消化器がんに対する外科的切除術・化学療法・放射線治療（ガンマナイフ、サイバーナイフを含む）の前治療歴がない



PRIME-64 (NCCH2212) 適格基準-2

6. 登録日前14日以内に実施した臨床検査が以下の①～⑧を満たす。ただし、採血日前14日以内に輸血を受けていないこと

- ① 白血球数 $\geq 3500/\text{mm}^3$
- ② ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$
- ③ 血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
- ④ アルブミン $\geq 3.0 \text{ g/dL}$
- ⑤ aspartate aminotransferase (AST) $\leq 100 \text{ U/L}$ かつalanine aminotransferase (ALT) $\leq 100 \text{ U/L}$ (胆管ドレナージありの場合は $\leq 150 \text{ U/L}$)
- ⑥ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$ (胆管ドレナージありの場合は $\leq 3.0 \text{ mg/dL}$)
- ⑦ クレアチニン $\leq 1.2 \text{ mg/dL}$
- ⑧ PT-INR ≤ 1.5

7. 授乳中の患者の場合、被験薬投与開始から少なくとも4か月授乳しないことに同意している。男性の場合、被験薬投与開始から少なくとも4か月の避妊*に同意している。

*：避妊法：コンドーム、ペッサリー、経口避妊薬、子宮内避妊用具の使用などのいずれか2つによる二重避妊。ただし、埋め込み型避妊具、殺精子剤付きペッサリー、殺精子剤付き子宮頸管キャップ、避妊用スポンジ（殺精子剤が含まれる）は日本国内で承認または認証されていないため使用できない。

8. 本試験の参加に関して、患者本人から文書で同意が得られている



PRIME-64 (NCCH2212) 除外基準-1

1. 臨床的に臍がんが強く疑われるが、登録日前14日以内に実施した造影CT検査にて切除不能（局所進行または遠隔転移を有する）と判断される
2. 活動性の重複がんを有する（ただし、次の①～③は除外しない：①完全切除された以下のがん：基底細胞癌、stage Iの有棘細胞癌、上皮内癌、粘膜内癌、表在性膀胱癌、②ESDやEMRで治癒切除された消化管癌、③5年間以上再発が認められない他のがん）
3. 全身的治療を必要とする感染症を有する
4. CT造影剤、セツキシマブ（遺伝子組換え）又は被験薬の成分に対し重篤な*過敏症、アレルギーの既往がある
5. 画像所見または臨床所見により診断された間質性肺炎または肺線維症の合併または既往を有する
6. 生理的範囲を超える腹水、胸水を有する

*重篤な＝「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」のグレード3



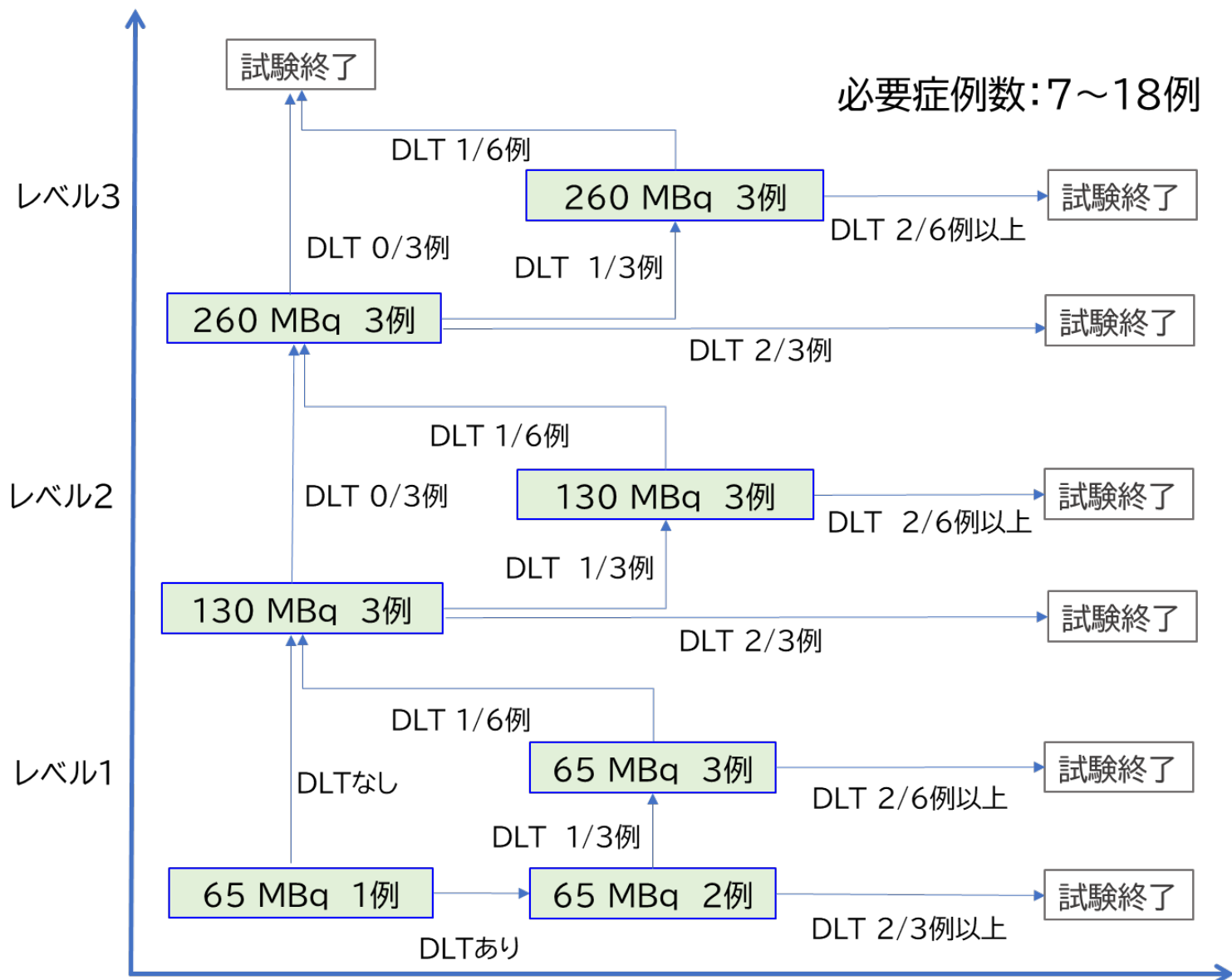
PRIME-64 (NCCH2212) 除外基準-2

7. コントロール不良の糖尿病、重篤な*心疾患、狭心症、登録日前3か月以内の心筋梗塞の既往、重篤な*肝障害、重篤な*精神疾患を有する
8. 妊娠中または今後妊娠する可能性がある女性：不妊手術（子宮摘出術または両側卵巣摘出術）を受けておらず、閉経していない女性とする。閉経とは、薬剤投与などの別の医学的理由を伴わずに月経の無い状態が 12か月以上にわたる場合と定義する。
9. その他、医学的、心理学的または他の要因により治験責任医師または治験分担医師により本試験の対象として不適当と判断される

*重篤な = 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」のグレード3



用量漸増方法



用量制限毒性（DLT）の定義

被験薬投与によるDLT の評価にはCTCAE v5.0-JCOG を用いる

1) 血液毒性

- ① 被験薬投与との因果関係が否定できないGrade 3以上の白血球減少、好中球数減少、リンパ球数減少
- ② 発熱性好中球減少症
- ③ 出血傾向を伴う、または血小板輸血を要する血小板減少症
- ④ 赤血球輸血を要する貧血

2) 非血液毒性

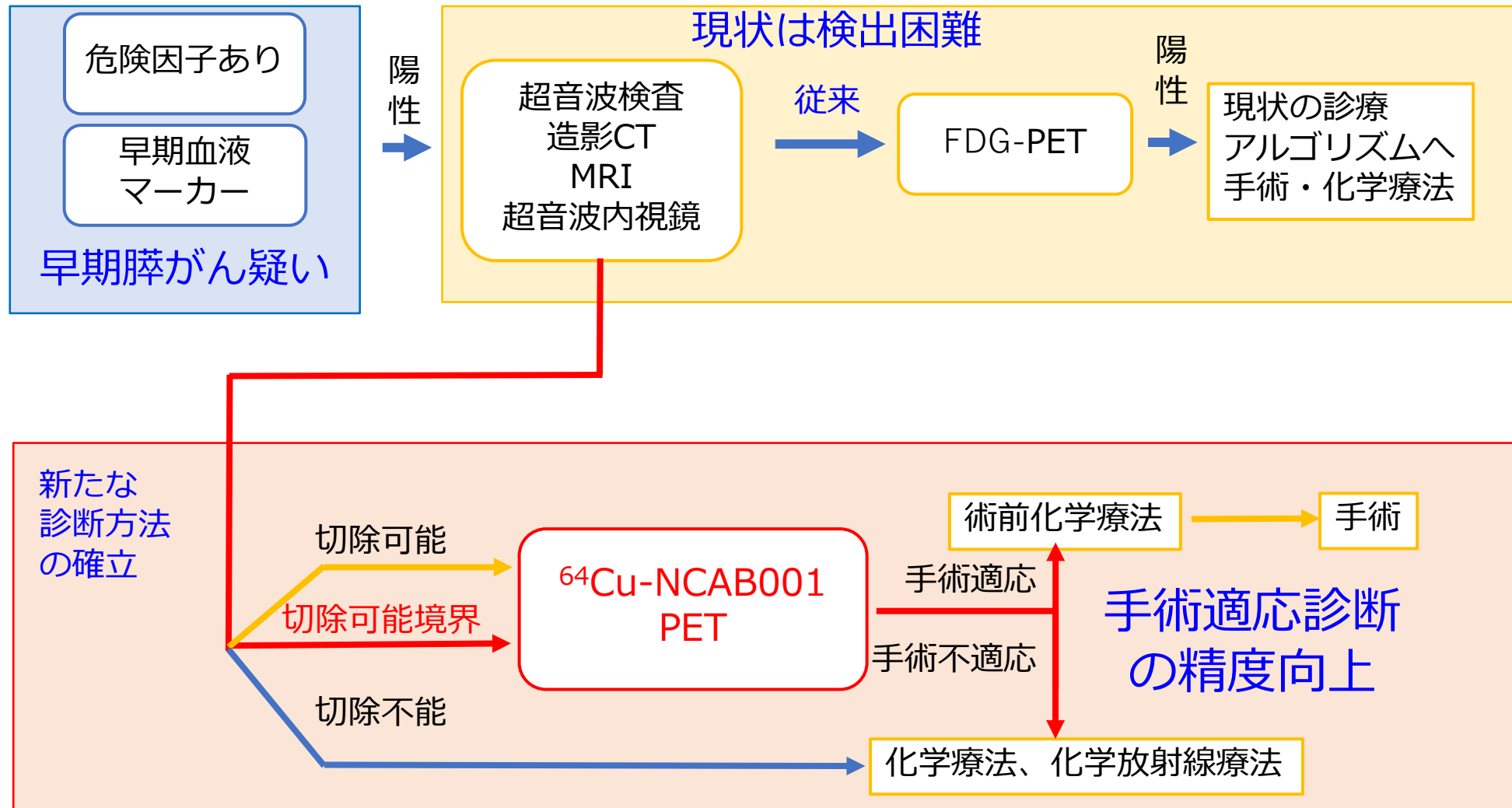
- ① Grade 4 の事象（臨床的に意義のない臨床検査値異常を除く）
- ② 対症療法によって軽快せず原疾患の増悪によらない、被験薬投与による因果関係が否定できないGrade 3 以上の非血液毒性（臨床的に意義のない臨床検査値異常と管理可能な高血圧を除く）

臨床的に意義のない臨床検査値異常

CTCAE v5.0	AE Term
臨床検査	アルカリホスファターゼ増加、コレステロール高値、GGT 増加、リパーゼ増加、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高血糖、低血糖



^{64}Cu -NCAB001 PETの科学的・臨床的意義



^{64}Cu -NCAB001 治験薬受注製造出荷体制

治験薬発注

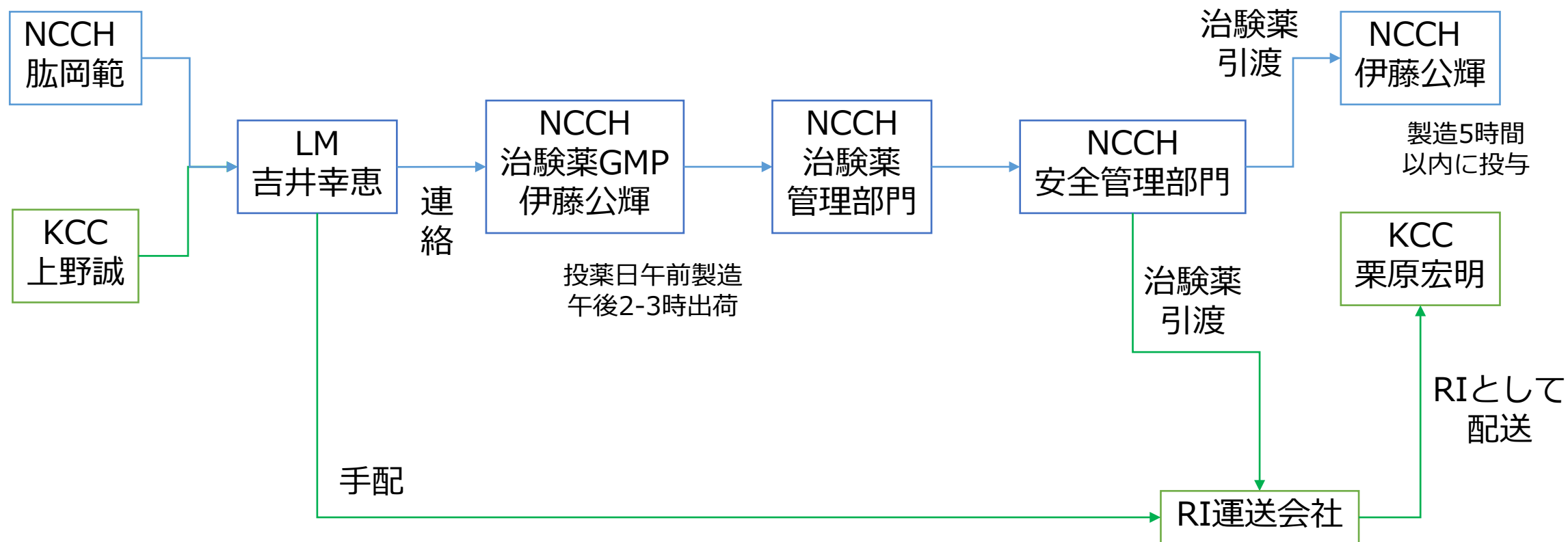
治験薬受注

治験薬製造

出荷判定

RI出荷

治験薬受入



NCCH：国立がん研究センター中央病院
KCC：神奈川県立がんセンター
LM：リンクメッド株式会社



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

実施体制

【治験調整委員会】

肱岡 範（代表）	国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科
上野 誠	神奈川県立がんセンター 消化器内科
奥坂 拓志	国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科
沖田 南都子	国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門

【治験調整事務局】

伊藤 公輝	国立がん研究センター中央病院 放射線診断科
小倉 隼人	国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門
川崎 真実子	国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門

【治験薬提供者】

伊藤 公輝	国立がん研究センター中央病院 放射線診断科（被験薬製造者）
吉井幸恵	リンクメッド株式会社（被験薬提供調整者）

AMED臨床研究・治験推進研究事業（23lk0201159h0002）

研究代表者： 上野誠（神奈川県立がんセンター）

臨床研究等提出・公開システム（jCRT）

<https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031230311>



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