

ライフサイエンス・ イノベーション ～生まれ変わる日本の大学像～

文部科学省 橋渡し研究支援推進プログラム
平成23年度成果報告会

抄 録 集

発行 〒650-0047 神戸市中央区港島南町1丁目5番地4
財団法人 先端医療振興財団
橋渡し研究支援拠点サポート室
URL： <http://www.tr.mext.go.jp/>

無断転載を禁ず。

平成24年 **3月2日(金)・3日(土)**
会場：ベルサール汐留

東京都中央区銀座8-21-1住友不動産汐留浜離宮ビル

目 次

3月2日（金）

平成23年度成果報告会の開催にあたって	1
橋渡し研究支援推進プログラム プログラムディレクター 猿田 享男	

■ アカデミアの臨床開発基盤 創生と発展

1. 平成14年薬事法改正の TR 推進へのインパクトーアカデミアの臨床開発力への期待ー	4
一般財団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 理事長 土井 脩	
2. 橋渡し研究支援推進プログラムの歴史的使命と達成	8
橋渡し研究支援拠点サポート室 室長 先端医療振興財団 臨床研究情報センター センター長 福島 雅典	

■ 各拠点の達成と課題

1. サポート室からの報告	14
橋渡し研究支援拠点サポート室 副室長 先端医療振興財団 臨床研究情報センター 副センター長 永井 洋士	
2. オール北海道先進医学・医療拠点形成 5年間の成果と今後の課題	18
北海道公立大学法人 札幌医科大学 理事長・学長 島本 和明	
3. 医工連携を基盤としたトランスレーショナルリサーチ拠点形成ー未来医工学治療開発センター 「東北大学 達成と課題」	22
東北大学未来医工学治療開発センター センター長 東北大学副学長／東北大学病院長／東北大学大学院医学系研究科・医学部教授 里見 進	
4. 先端医療の開発支援拠点形成と実践	26
東京大学医学部附属病院（東大病院）TR センター センター長 東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻循環器内科 教授 永井 良三	
5. 京都大学5年間の成果ー創薬・新規医療開発のアカデミア拠点形成ー	30
京都大学医学部附属病院 探索医療センター 探索医療開発部 教授 清水 章	
6. TR 実践のための戦略的高機能拠点整備	34
大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座心臓血管外科学 教授 澤 芳樹	
7. 再生・細胞治療の橋渡し研究推進・支援拠点	38
先端医療振興財団 先端医療センター センター長 鍋島 陽一	
8. 革新的バイオ医薬医工学の医療技術開発拠点「九州大学の達成と課題」	42
九州大学病院 高度先端医療センター センター長 中西 洋一	
9. 総括と展望	46
橋渡し研究支援推進プログラム プログラムオフィサー 古賀 貞一郎	

■ 大学における知の創造と社会貢献

1. 持続可能な科学技術駆動型イノベーションの創出能力の強化に向けて
「～教育・科学技術・イノベーションの一体推進を担う牽引エンジンの構築を～」 50
芝浦工業大学 学長、日本工学会 会長 柘植 綾夫
2. アカデミアにおけるシーズ開発「抗 PD-1抗体によるがん治療法」 56
京都大学大学院医学研究科 免疫ゲノム医学 特任教授 本庶 佑
3. 医学研究の考え方と実践「臨床医学における知の循環」 60
東京大学大学院医学系研究科 循環器内科 教授 永井 良三
4. 産官学連携のあり方 64
日本製薬工業協会 副会長、アステラス製薬株式会社 代表取締役会長 野木森 雅郁

3月3日（土）

■ 再生医療の臨床開発戦略

1. 基調講演：「ヒト間葉系組織に存在する新たな多能性幹細胞 Muse 細胞の
再生医療への可能性」 70
東北大学大学院医学系研究科 細胞組織学分野・人体構造学分野 教授 出澤 真理
2. 再生医療臨床試験の現状と日本の競争力 74
橋渡し研究支援拠点サポート室 副室長
先端医療振興財団 臨床研究情報センター 副センター長 永井 洋士
3. 幹細胞治療における知財権の状況 「重要特許の権利化状況」 78
橋渡し研究支援拠点サポート室
先端医療振興財団 臨床研究情報センター
事業開発部 開発調査グループ グループリーダー 山中 敦夫
- 幹細胞治療における知財権の状況 「特許権侵害にどう対処するか」 82
大野総合法律事務所 パートナー・弁理士 松任谷 優子
4. 戦略的知財権の獲得と知財管理経営 86
株式会社 Medical Patent Research 代表取締役 竹田 英樹
5. 再生医療臨床開発の実際 事例紹介：（心疾患を例に）
 - ① 重症心不全治療に対する筋芽細胞シートによる心筋再生治療の臨床研究 90
大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座心臓血管外科学 教授 澤 芳樹
 - ② ヒト自己心臓由来心筋幹細胞を用いた心筋再生医療：ALCADIA trial 92
旭川医科大学心血管再生先端医療開発講座 特任講師
京都府立医科大学 循環器内科 客員講師 竹原 有史

■ 新規医療技術開発の法的・制度的枠組み

I. 医師主導治験の振興

基調講演：「日本発のシーズ実用化を進めるための

医薬品医療機器総合機構の取り組みについて」 98

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA） 理事長 近藤 達也

事例紹介：

① 医療機器シーズに対する医師主導治験及び製造承認申請へのオール北海道

3大学連携による支援経験 102

北海道大学大学院医学研究科 放射線医学分野 教授 白土 博樹

② HB-EGF を分子標的とする癌治療薬 BK-UM の医師主導治験 106

大阪大学微生物病研究所 所長、細胞機能分野 教授 目加田 英輔

II. 高度医療から保険医療へ

基調講演：「先進医療制度の概要」 110

厚生労働省保険局 企画官 迫井 正深

事例紹介：

① 新規免疫抑制療法を併用する臨床臍島移植の開発 114

福島県立医科大学医学部 臓器再生外科学講座 教授 後藤 満一

② bFGF 徐放化ゼラチンハイドロゲルによる心血管再生 118

京都大学大学院医学研究科 器官外科学講座 心臓血管外科学 教授 坂田 隆造

■ 臨床試験を支える先端理論と技術基盤

特別講演 I.

Clinical Trial Designs for Early Drug Development : Implications for Design with

Targeted Agents 124

President and CEO of Cancer Research And Biostatistics (CRAB) John Crowley

指定発言：代替エンドポイントの統計学的評価 130

京都大学医学部附属病院 探索医療センター検証部 准教授 手良向 聡

特別講演 II.

Current Status and Future Scope of CDISC standards 134

President and CEO of the Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC)

Rebecca D. Kush

指定発言：TRI での CDISC 標準適用の経緯と今後 140

先端医療振興財団 臨床研究情報センター 情報システム部 総括 城野 隆子

文部科学省 橋渡し研究支援推進プログラム 平成23年度成果報告会の開催にあたって

橋渡し研究支援推進プログラム プログラムディレクター
猿田 享男

第3期「科学技術基本計画」（平成18年8月28日の閣議決定）に基づき、総合科学技術会議が策定したライフサイエンス分野の「分野別推進戦略」において、戦略重点科学技術の1つとして「臨床研究・臨床への橋渡し研究」が挙げられた。これを受けて文部科学省では、アカデミアにおける最先端のライフサイエンス研究の実用化の遅れの改善策として、ゲノム科学や再生医療をはじめとしたライフサイエンス分野の基礎研究の成果を実際の医療に活用するための橋渡しをする研究（Translational Research：TR）を推進するため、平成19年度より「橋渡し研究支援推進プログラム」を開始することとなった。

以上のような背景の下に設定されたプログラムであることから、その目的は、医療としての実用化が見込まれる有望な基礎研究の成果を開発している研究機関を対象に、シーズの開発戦略策定や薬事法に基づく試験物製造のようなTRの支援を行う機関を重点的に整備するとともに、これらの拠点の整備状況を把握し、拠点間のネットワーク形成などを行い、各拠点のTR体制を確固たるものにすることであった。

文部科学省では、平成19年に早速公募を開始し、18の大学や研究施設からの応募があった。選考の結果、初年度に北海道臨床開発機構（札幌医大、北海道大、旭川医大の連合）、東北大学、東京大学、京都大学、大阪大学、先端医療振興財団の6拠点が選出された。これらの各拠点の整備を支援するサポート機関として、文部科学省委託事業である、TR基盤整備事業やがんTR事業を通じてTRの支援・推進に取り組み、実績のある先端医療振興財団の臨床研究情報センターの福島雅典先生、永井洋士先生を中心とするグループの方々が当たることになった。2年目からは九州大学も加わって7拠点となり、このプログラムの最終目標として5年間の終了時までには、各拠点から薬事法に基づく治験2つの開始が課せられた。

各拠点においては、シーズ評価、試験物製造、臨床試験計画体制、臨床試験実施体制およびプロジェクト管理体制がしっかり整えられ、薬事法に基づく治験が次々と開始されているところである。

5年間に亘る各拠点の皆様方の努力とサポート機関の熱心な支援に深甚なる謝意を表するとともに、皆様方の多大な努力によって、このような成果報告会を開催できますことを大変嬉しく思っています。

■ アカデミアの臨床開発基盤 創生と発展



平成14年薬事法改正の TR 推進へのインパクト －アカデミアの臨床開発力への期待－

土井 脩

一般財団法人 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団 理事長

プロフィール

1969年東京大学大学院薬学系研究科修士課程修了（薬学博士）、国立予防衛生研究所、ワシントン大学医学部を経て79年厚生省本省へ。その後、審査第一課長、新医薬品課長、安全課長、麻薬課長、大臣官房審議官（薬務担当、医薬安全担当）、医薬品医療機器総合機構理事（技監）、財団法人日本公定書協会理事長などを経て、2011年より現職。

講演概要

臨床研究は薬事法のもとで行われる治験とは異なり、法的規制の外で行われるため、その科学性と倫理性の確保のため、国が定めた臨床研究に関する倫理指針を自主的に遵守することが期待されている。臨床研究には GCP がかからない等の自由度は高いが、患者の保護、科学性・倫理性の確保等の点で問題が多いことが指摘されており、欧米諸国と同様に法的規制のもとで行うべきとの指摘もなされている。

薬事法の外で行われる臨床研究は、たとえ成果が上がったとしても直ちに新薬や新医療機器開発につながることはなく、改めて薬事法のもとで国際標準である ICH-GCP に基づき臨床試験（治験）を行う必要がある。

従来は、新薬や新医療機器を開発しようとする企業が主体となり、医療機関に依頼して行う治験（企業主導治験）しか認められていなかったが、平成14年7月の薬事法改正（平成15年4月施行）により、医師自らが主体となり ICH-GCP に基づき臨床試験を行う治験（医師主導治験）が認められた。

これにより、基礎的研究段階から得られた知見や、新規物質等について、医療の質的向上のため、新医薬品や新医療機器開発の可能性等をあきらかにするため、探索的に行う TR を医師主導治験として行う路が開けた。

その結果、基礎的研究成果が単に論文作成のためではなく、薬事法に基づく TR を通して、直接的に新薬や新医療機器開発につながる可能性が高まった。わが国発のシーズが国内で迅速に製品化され、病に苦しむ世界中の患者さんを助けるために活かされることを期待したい。



平成14年薬事法改正のTR推進へのインパクト ーアカデミアの臨床開発力への期待ー

土 井 脩
(医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団)
(Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science Society of Japan)
(2012.03.02 TR成果報告会)

臨床研究・臨床試験の科学性と倫理性の確保のために

- ・ 臨床研究と治験の違いは何か
- ・ 何故、臨床研究にも治験同様の科学性と倫理性の確保が求められるのか
- ・ 何故わが国は法規制外の臨床研究が許容されるのか
- ・ 橋渡し研究TRにおける倫理性と科学性の確保はなぜ重要か
- ・ 橋渡し研究TRにおける、倫理性と科学性を如何に確保するか
- ・ 橋渡し研究TRの成果を如何に医薬品や医療機器の開発につなげるか
- ・ わが国発のSeedsを最短距離で如何に製品化につなげるか

倫理指針のもとで行う臨床研究の科学的・倫理的問題点

- ・ 被験者の保護の観点から、倫理審査委員会は十分機能しているのか
- ・ 科学性の担保の観点から、倫理審査委員会は十分機能しているのか
- ・ 臨床研究開始前だけでなく、途中経過や終了後の科学性・倫理性の担保のための措置は十分か
- ・ 臨床研究実施中の有害事象の発生等に対する措置は十分に講じられているのか
- ・ 倫理指針から逸脱した場合、如何にして科学性・倫理性を担保するのか
- ・ 薬事法に基づく治験という枠組みがある中で、研究成果を医薬品や医療機器開発に直接つなげることができない臨床研究に被験者の参加を求める正当性はあるのか

- ・ 企業が行うことが当然であった医薬品や医療機器の開発を目指す治験（企業主導治験）の枠組みに、新たに医師が主体的に行うことができる治験（医師主導治験）の枠組みが認められた
- ・ これにより、法規制外で従来行われてきた臨床研究の問題点が明確化された
- ・ 治験は法的な規制のもとでヒトを対象とした臨床試験の科学性・倫理性を担保するための国際標準である
- ・ ICH-GCPはそのための国際的に合意された実施基準である
- ・ この国際的な基準から逸脱した、ヒトを対象とした臨床試験は存在しない
- ・ 国際的な基準から逸脱した、ヒトを対象とした臨床研究を行うためには、患者や国民に情報が公開され、国際的な基準外で行うことに対する国民的な合意が必要である

薬事法改正による新薬開発の促進

薬事法改正

臨床研究

- 輸入輸入の製剤を用いた臨床研究
(例：外国で承認された医薬品等)
- 医薬品以外の目的で製造され、入手可能な製品を使って臨床研究を行う場合
- 人から提供を受けた細胞等を医療機関で自家調製して、患者に使用する臨床研究
- 薬事法の承認申請に利用する意図を持たない医薬品の適応外使用の臨床研究

治験
(医師主導治験)
(従来の申請の範囲)

治験
(企業主導治験)

▲ 薬事法のGCP適用外

薬事法改正により、次のことが可能となった(例)

- トランスレーショナルリサーチ (TRL)に用いる細胞培養製品など、承認前の製品を医療機関の外部の企業等に製造委託
- 承認前臨床を企業から提供を受けて行う臨床試験
- 適応外使用やTR等の臨床試験データを承認申請に利用

● GCPの適用範囲

薬事法の範囲



医師主導治験

医師が主体となつて行われる臨床試験

- ①基礎的研究段階から得られた知見や、新規物質等について、医療の質的向上のため、医薬品等への開発可能性等を明らかにするため、探索的に行う臨床試験
(トランスレーショナルリサーチ)
- ②既存薬の効能追加等を目指した臨床試験

臨床研究と臨床試験

- ・ 医師が主体で行われるもの
 - ー 学術研究のみを目的とした臨床研究
申請資料不可、臨床研究倫理指針等準拠(医薬品等の企業提供可)
 - ー 基礎的研究成果等を医薬品開発等に生かすことを目指した臨床研究
(トランスレーショナルリサーチ)
申請資料不可、臨床研究倫理指針等準拠(医薬品等の企業提供可)
 - ー 基礎的研究成果等を医薬品開発等に生かすことを目指した臨床試験
(トランスレーショナルリサーチ)(医師主導治験)
申請資料可、薬事法準拠(GCP)、医薬品等の企業提供可
 - ー 既存薬の効能追加等を目指した臨床試験(医師主導治験)
申請資料可、薬事法準拠(GCP)、医薬品等の企業提供可
- ・ 企業が主体で行われるもの
 - ー 新薬の開発等を目指した臨床試験(企業主導治験)

トランスレーショナルリサーチを薬事法のもとで行うことの利点

- ・ 準拠すべき基準等
 - ① 国際的な基準であるICH-GCPに基づき治験が行われるため、治験の信頼性が確保され、得られた治験結果は国際的に適用する
 - ② 薬事法に基づき厚生労働大臣への治験届の提出が義務付けられており、安全性に係る調査が行われるため、治験の安全性確保が公的に図られる
- ・ 臨床試験に使用する医薬品等
 - ① 製薬企業等から提供を受けることが法的に可能である
 - ② 製薬企業等から、安全性に係る資料等の提供を受けることが可能である
- ・ 臨床試験から得られた成果の利用
 - ① 得られた臨床試験結果は、承認申請資料として利用可能である
 - ② トランスレーショナルリサーチの結果を、製薬企業等における医薬品開発等に繋げることが出来る



橋渡し研究支援推進プログラムの 歴史的使命と達成

福島 雅典

橋渡し研究支援拠点サポート室 室長
先端医療振興財団 臨床研究情報センター センター長

プロフィール

1948年生。

名古屋大学医学部卒。医博。京都大学大学院、浜松医大、愛知県がんセンター、京都大学を経て現在（財）先端医療振興財団 臨床研究情報センターセンター長（兼 研究事業統括）、京都大学名誉教授。過去四半世紀にわたってがんの標準治療の実践と普及に努めるとともに、インフォームドコンセント、セカンドオピニオンの確立と普及、薬害防止のための科学の確立・普及、臨床科学基盤構築整備に貢献してきた。

講演概要

文部科学省橋渡し研究支援推進プログラム（以下、本プログラム）は、トランスレーショナルリサーチの基盤を整備して、わが国アカデミアに、国際競争をリードできる R&D パイプラインを形成するという、歴史的使命をもって進められた。今日ここに、同プログラムによる達成の全貌が示される。本プログラムは、平成19年、その募集要項において各拠点に、5年間のプログラム期間内に薬事法に基づく治験2件を開始することが課せられた。各拠点は、当初はほぼ困難と見られたこの目標を次々達成して、ついに、アカデミア発シーズについて、First-in-Man 試験を薬事法に基づく治験として実施することが当然の時代となった。この科学のフロンティアは、薬事法外のいわゆる“臨床研究に関する倫理指針”による臨床研究の通用する世界ではない。それはその時点で可能な最高水準の厳密性を求める科学であり、その厳密さは法によって管理され、保証されるものである。本プログラムにおいては、基盤整備とシーズ開発事業を遂行するために、従来にはない厳格なプロジェクトマネジメントを適用した。各拠点は厳しい目標管理に応えて、たいへんな努力をもって自ら新規医療技術の開発治験を行える体制を整え、シーズ開発を進めて、わが国アカデミアに切れ目のない新規医薬品・医療機器開発のパイプラインが完成した。これからは、国として、アカデミアの R&D パイプラインを俯瞰して、最も国民利益の大きな開発に、戦略的に投資することが可能となった。すなわち、アカデミアにおける研究成果が、新規医療技術として保険適用となった場合にもたらされるわが国全体の患者の便益も、具体的に推定できるようになった。今後の課題は、マネジメントを成熟させ、ネットワークを構築して、国全体としての開発体制を完成して、国際展開するとともに、すでに現実となった高齢化社会の最大の課題、“要介護0社会の実現”に向けて、実質的な成果を出すことである。

文科省による トランスレーショナルリサーチ推進の歴史



トランスレーショナルリサーチ 3つの壁と法律

- ・ 特許 …特許法 知財権/実施権
 - ・ 製剤 …薬事法 規格、GMP/GLP
 - ・ 治験 …薬事法 ICH-GCP
 - ・ Documentation & QC
 - ・ 事業として実施する
- ⇒ マネジメント

文科省橋渡し研究支援推進プログラム

(平成19年3月) 募集要項

1. 目的

- ・ 橋渡し研究支援機関の重点的整備
- ・ サポート体制の整備

2. 事業概要と審査のポイント

- ・ 事業実施期間の5年間に、1機関あたり有望な基礎研究の成果が、2件ずつ、薬事法に基づく治験へ移行すること。
- ・ 橋渡し研究支援機関の機能強化 (知財管理経営、試験物製造、データセンター)
- ・ 橋渡し研究支援を行なうための人材の確保・登用・育成
- ・ 橋渡し研究支援機関の活動・連携の促進 (サポート機関)

目標管理と達成評価

- ・ **TR基盤**
 - 基盤整備進捗会議（各拠点2回）
 - TR基盤整備度評価スケール ⇒ **整備促進**
- ・ **シーズ**
 - シーズデータシート / ロードマップ
 - 知財権の詳細情報管理表進捗会議（年2回）⇒ **開発促進**
 - R&D **動作確認！**
 - 権利関係等詳細調査表
- ・ **拠点間の情報交換 ⇒ ネットワーク形成**
 - 拡大運営委員会（年2回） - 各種専門家連絡会（年2回）
 - 情報発信(<http://www.tr.next.go.jp/>) - 教育・研修（年1回）

最先進医療、高度医療、治験を出口とする支援シリーズ (2011年現在)

疾患分類	臨床研究段階	申請準備中／治験準備中	承認・実用中／治験者登録・承認申請(準備)中
癌	○ ◇◇ ☆☆☆	● *	● (A) (B) (C)
脳・神経系疾患	☆	*	● (A) (B) (C)
循環器疾患	○ ◇ ☆☆☆	● ● *	● ● ● (A) (B) (C)
骨・関節疾患	○ ◇ ☆☆☆	● *	● (A) (B) (C)
眼疾患	◇	● ● ● *	
皮膚疾患	○	●	● (A)
感染症	◇ ☆☆☆	● *	●
臓器病	◇		●
その他	◇ ☆☆☆	● **	● (A) (B) (C)

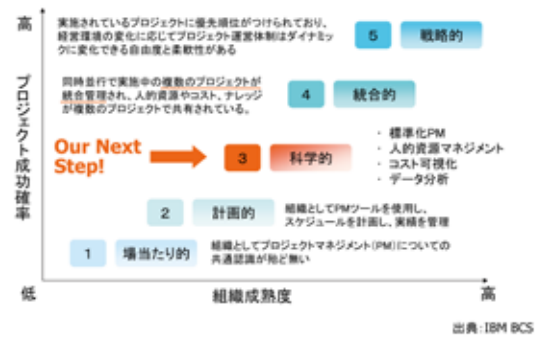
先進医療: 臨床研究段階○ 申請・準備中● 承認・実用中●
 高度医療: 臨床研究段階◇ 申請・準備中● 承認・実用中●
 治験: 臨床研究段階◇ 治験準備中★ 治験者登録・承認申請(準備)中▲

○ 医療企業支援シリーズ
 ※ がん18からの継続シリーズ

製薬企業支援事業委員会(2011)～製薬業界
 2011年12月現在



プロジェクトマネジメント組織成熟度



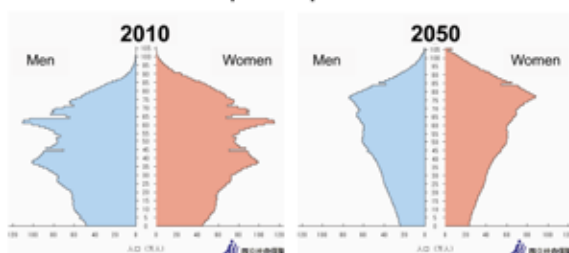
ネットワークマネジメントの課題

Seamless, Systematic, Synergy ⇒ Strategic



Aging Society of Japan

Population profile



In 2050, individuals ≥65y represent 40% of population.

■ 各拠点の達成と課題



サポート室からの報告

永井 洋士

橋渡し研究支援拠点サポート室 副室長
先端医療振興財団 臨床研究情報センター 副センター長

プロフィール

1982年 東京大学理科 I 類、1984年 東京大学薬学部～大学院、1987年 大阪大学医学部、1992年 星ヶ丘厚生年金病院 脳卒中内科、1996年 米国国立医学研究所（NIH） 招聘研究員、1998年 大阪大学医学部大学院 病態情報内科、2002年～ 先端医療振興財団 臨床研究情報センター。同センター副研究事業統括として、トランスレーショナルリサーチと臨床試験の運営・管理を専門としている。

講演概要

本橋渡し研究（TR）支援推進プログラムにおいて、当センターは全国7ヵ所の TR 支援拠点をサポートする責務を担ってきた。拠点のサポートにあたっては、アカデミアにおける R&D パイプラインの強化を目的とし、各拠点で TR が系統的に支援され、常に複数のシーズが R&D のトラックを流れている状態をゴールに設定した。このゴールに到達するため、TR 基盤整備度評価スケールや R&D データシート等の進捗管理・促進ツールを開発・利用しつつ、半年毎に各拠点を調査・訪問して基盤整備とシーズ開発を促してきた（臨床評価 2010;38:495-501）。また、各拠点の R&D を側面から支援するため、特許・薬事・競合技術にかかる国際的な情報データベースを各拠点から利用できるようにするとともに、グローバルに通用する電子的データ収集（Electronic Data Capturing）システムを導入して臨床試験での利用を促した。一方で、拠点間のネットワーク化を推進するため、8種類の専門家連絡会（知的財産、CPC、生物統計・データマネジメント、薬事、TR センター運営戦略、プロジェクトマネジメント、TR 教育、CRC）を立ち上げ、その事務局機能を担ってきた。

こうした活動を通じ、各拠点における TR 支援基盤は当初の目標どおり整備され、恒常的に複数のシーズが R&D のトラックを流れている状態が実現した。また、文部科学省から各拠点に課せられた「2 件の治験開始」という目標も順次達成されつつある。こうして、各拠点において世界標準の品質に沿った TR 支援体制が整備され、そのパイプラインに多くの革新的な治療技術が育っている。加えて、上述の専門家連絡会をコアとする拠点間ネットワークが具現化し、わが国全体の R&D 基盤の底上げを図る環境が整備されたと言える。本講演では、アカデミアに整備されたライフサイエンス R&D プラットホームの現状とそこで育つシーズの全体像を紹介する。

拠点サポート方針

ミッション

- 募集要項に沿った拠点整備の推進
- 各拠点に課せられている「2件の治験開始」の達成
⇒ **プログラムマネジメント**

ゴール

- 各拠点でTRが系統的に支援され、常に複数のシーズがR&Dのトラックを流れている状態
⇒ **R&Dパイプラインの強化**
- 国際的に通用する水準のTR支援・実施体制の構築
⇒ **国際競争力の確保**

(マインドセット)

Scientific Mind(臨床科学)、Legal Mind(GxP)、Business Mind(特許)、Management Mind(自立経営)の定着

1

拠点サポート方法

1. TR基盤の強化	2. シーズ開発の推進
拠点整備進捗会議(年2回) 基盤整備度評価スケール等	シーズ進捗会議(年2回) R&Dデータシート等
3. 国際競争力の確保	4. ネットワーク化の推進
海外シーズ開発情報 特許・競合技術・薬事DB 治験対応DMシステム	拡大運営委員会(年2回) 専門家連絡会(年2回) 各種調査票(知財、CPC、DC等)

2

基盤整備促進ツール

R&D基盤

- 基盤整備状況調査票(基盤整備度評価スケールを含む)
- PD/PO/サポート室抽出課題対応状況調査表
- 知財管理体制・CPC・データセンターに関する調査票

パイプライン強化

- 今後臨床開発可能なシーズ一覧表
- 対象疾患別・開発品目別パイプライン図
- 開発シーズポートフォリオ図

TRセンター経営

- TRセンター雇用実態・雇用継続計画調査票

教育

- 学部学生・大学院生・職員への教育状況調査票

3

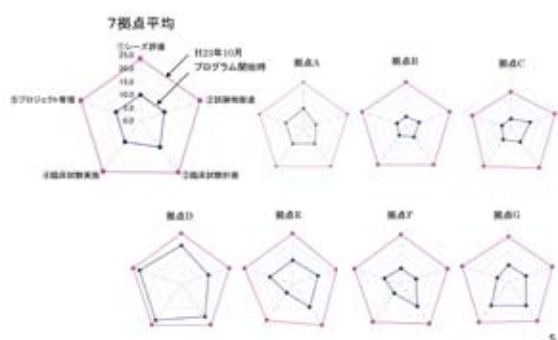
TR基盤整備度評価スケール

(5分類×5項目)

①	シーズを評価・選定する体制	シーズ管理、目利き、知財権の評価、優先順位付け、知財権の強化
②	試験物の製造を促進・管理する体制	仕様決定、製造施設、委託製造、非臨床試験、院内製剤化
③	臨床試験を準備する体制	プロトコル開発、文書化、研究倫理、標準作業手順書、規制当局対応
④	臨床試験を実施する体制	試験物管理、文書管理、データ管理、モニタリング、被験者確保
⑤	プロジェクトを管理する体制	開発戦略策定、進捗管理、出口戦略、情報集約、契約管理

➡ 潜在的な不足要素の顕在化、整備状況の半定量化・規準化

TR拠点の整備状況



シーズ開発促進ツール

シーズ全体

- 開発中のシーズ一覧表
- シーズ進捗状況一覧表
- シーズ支援内容一覧表
- 支援中止/終了シーズリスト

➡ シーズ全体の開発・支援状況の可視化
TR管理体制の強化と支援体制の実体化

個別シーズ

- R&Dデータシート
- 知財権の詳細情報管理票
- 権利関係等詳細調査票

➡ 各シーズの開発情報の整理
PM機能の強化

6

国際競争での生き残りをかけて

1. 知財権の獲得促進・適正評価の体制強化
⇒R&D情報DBの配備
2. 世界動向を睨んだ開発の方向性吟味
⇒再生医療シーズの海外動向調査
3. 臨床試験実施体制の国際標準化
⇒グローバルEDCシステムの整備

7

拡大運営委員会

(毎年2回)

- ・ 各拠点の基盤整備状況・シーズ開発状況
- ・ 直近の拠点調査結果
- ・ 知財管理体制・CPC・データセンター・雇用状況・教育状況に関する調査結果
- ・ TRセンター組織図、知財・CPC・データセンター・契約にかかる体制図
- ・ TRセンターのサステナビリティ

⇒ 拠点整備の方向性共有
情報共有による整備の加速化
適度な競争関係の維持

8

専門家連絡会

(毎年2回)

領域	開始年	主な成果物
知財	H20	TRのための知財入門(教本)
CPC	H20	たのしいGMP(教本) CPC運用基準書(雛形)
生物統計・DM	H20	DM標準テンプレート(5種)(雛形)
薬事	H20	アカデミアにおける臨床研究・治験に関する薬事の基礎と実例(教本)
TRセンター運営戦略	H22	TRセンターの自立化に向けた取り組み事例と課題検討集(事例集)
PM	H23	実施報告書
教育	H23	実施報告書
CRC	H23	実施報告書

⇒ ARO協議会の設立準備中

9



オール北海道先進医学・医療拠点形成 5年間の成果と今後の課題

島本 和明

北海道公立大学法人 札幌医科大学 理事長・学長

プロフィール

1971年 札幌医科大学医学部卒業。1972年 札幌医科大学第二内科入局。1973年－75年 東京大学医学部第三内科へ国内留学、1978年－80年 米国 South Carolina 医大へ留学、1980年 札幌医科大学第二内科講師、1984年 札幌医科大学第二内科助教授、1996年 札幌医科大学第二内科教授、2004年－2008年 札幌医科大学附属病院長、2010年－ 札幌医科大学学長・理事長。医学博士。
専門分野：第二内科（循環器、腎臓病、糖尿病、内分泌代謝、高血圧）

講演概要

平成19年9月に札幌医科大学を責任機関とし、北海道大学、旭川医科大学の3医育大学により「北海道臨床開発機構（HTR）」を設立した。機構の事務局を北海道大学内に置いて、基礎から臨床までの橋渡し研究（TR）を支援することを目的に基盤整備、組織構築を3大学連携して実施し、医師主導治験2件を開始した。

1. 組織：体制強化・拡充のため、平成22年4月に「TR企画部」「HTR ネット推進部」「臨床情報管理部」の3部体制に改組し、現在に至っている。「TR企画部」は、新規シーズ発掘、シーズ研究の推進・評価・優先順位化、知財情報管理、非臨床試験評価等を、「HTR ネット推進部」は北海道内情報ネットワーク構築・管理、広報・渉外等を、「臨床情報管理部」は医師主導治験・臨床研究の立案・準備・実施の支援・データマネジメント・統計解析、薬事規制対応の支援を行っている。
2. 人材面：TR支援を行うための人材を企業や大学から登用したり、大学内で育成したHTRの専任スタッフ19名、3大学からの兼任スタッフ30名、計49名で構成している。専任スタッフは目利き、知財、統計、薬事、データマネジメント、品質、安全性評価、ネット形成等の担当から構成されている。
3. 成果：各シーズに対してPMを置き、シーズの推進管理を行い、シーズの進捗に寄与した。大きな成果として医師主導治験開始2件、ライセンスアウト4件、製造承認申請2件（本2件は平成23年度内に承認予定）がある。HTRが特に強化する特性の1つとして道内医療機関とのネットワーク構築を進め、治験等の患者リクルートに寄与している。
4. 課題：基盤整備は出来たが、優秀な人材の確保のための収入を獲得する事である。

文部科学省 橋渡し研究支援推進プログラム
平成23年度成果報告会

オール北海道先進医学・医療拠点形成
5年間の成果と今後の課題

 北海道臨床開発機構 (HTR)

研究代表者 島本和明
機構長 佐伯 浩
副機構長 安田和則
TR統括部長 白土博樹

HTRの目標達成

1. 橋渡し研究 (TR) 支援体制の強化・発展 — インフラ整備
 - 3大学と他機関のTR支援
 - サステナブルなTR支援組織
2. 橋渡し研究支援を行うための人材の確保・登用・育成
 - インフラ整備
 - 企業等からの登用
 - 大学で育成し登用
3. 橋渡し研究支援成果
 - 医師主導治験 2件開始 (① H21. 10月 ② H23. 7月)
 - 薬事法承認申請関連 2件 (H23年度中)
 - 薬事法承認取得関連 2件 (申請済み)
 - 道外の大学への支援 3件
 - ライセンスアウト 4件
4. 拠点内外の連携推進・ネットワーク構築

橋渡し研究支援チームとしての体制

平成22年度 北海道臨床開発機構の改組に伴う新組織体制図



橋渡し研究支援チームとしての体制

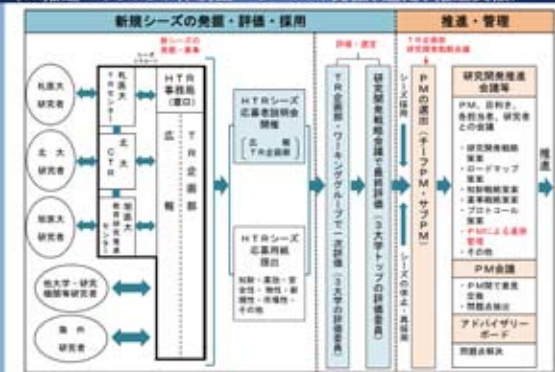
平成24年4月1日予定

HTRと3大学のTRセンター



橋渡し研究支援体制

(TR推進マネジメント体制図ーシーズの発掘、選定、推進支援)



人材育成（3大学）ー学生・大学院生及び職員への教育

●教育体制の構築、人材の確保

1) 北海道大学

- 「北海道大学臨床開発教育センター」の設置（023年4月1日稼働）
 - 今後の北海道を網羅する教育活動およびHTRによる人材育成の中心
 - 教員の派遣（各大学へ、一部署派遣）
- 医学研究科先端医学研究推進センターの設置（023年1月）
 - 優れた人材を教員として採用
- 北海道大学病院高度先端医療支援センターとの連携（023年教育）
- 医学部（学士）教育カリキュラムの改訂（TR教育の必修化、平成26年度開講）（023年1月）
- 大学院（修士・博士）教育におけるTR教育の充実（教育課程内容の質の向上）

2) 札幌医科大学・旭川医科大学

- 「札幌医科大学TRセンター」の設置（023年4月1日稼働）
- 「旭川医科大学教育研究推進センター」の設置（023年4月1日稼働）
- 大学院（修士・博士）教育の充実（教育課程内容の質の向上）
- 医学部（学士）教育におけるTR教育の充実（023年度以降修訂）

■H23年度 教育実績

区分	札幌医科大学	北海道大学	旭川医科大学
知財・イノベーション	5.4単位+1コマ	5単位	2単位+2コマ
臨床試験	6.5単位	4単位+6コマ	6単位
産学	0.5単位	2コマ	2単位
合計	12.4単位+1コマ	9単位+8コマ	10単位+2コマ

3) 人材育成プログラムに参加した大学院生2人をHTRに活用

シーズ開発 (2) 開発支援の概要



シーズ開発 (3) プロジェクトマネージャー一覧

シーズID	プロジェクトテーマ	プロジェクト責任者	チーフプロジェクトマネージャー (G-PM)	サブプロジェクトマネージャー (S-PM)
札幌大TR01	脳梗塞・骨髄腫関係新薬	本望 博	小野寺理恵	石笠正雄、伊藤隆一
札幌大TR02	エビジェネティクスマーカー	鈴木 拓	永井優一	石笠正雄、小林洋介
札幌大TR04	癌ワクチン	佐藤真志	永井優一	林 宏定、石笠正雄
札幌大TR05	GvHD診断	小海康夫	石笠正雄	伊藤隆一、永井優一
北大TR03	人工手関節	岩崎倫俊	稲毛富士郎	村上淳子
北大TR04	糖質分子イメージング	玉木良良	永井優一	松本裕生、小林洋介
北大TR06	金メーカ製入キット・動体運動装置	白土博樹	稲毛富士郎	村上淳子
北大TR08	高機能高分子ゲル(DWゲル)	安田和則	永井優一	松本裕生、小林洋介
旭医大TR01	人工股関節	松野丈夫	林 宏定	西條泰明
旭医大TR02	エキノコクス症	伊藤 亮	西條泰明	永井優一、松本裕生
旭医大TR03	内臓腫瘍手術ナビゲーション・立体内視鏡	山本清二	西本尚樹	伊藤隆一、永井優一
東京理科大	放射線増感剤	堀口謙吾	松本裕生	永井優一、小林洋介
北大	癌ワクチン	西村孝司	松本裕生	永井優一

今後臨床開発可能なシーズ (2)

新規支援シーズ募集企画および募集説明会

1. 説明会開催

(1) 新規シーズの説明会開催

- HTRの組織、業務内容、シーズに対する支援内容、支援対象の説明を行う。
- 研究者からの主なニーズ：
 - ①研究開発戦略策定、②ロードマップ作成、③問題点抽出、④プロトコル作成支援、⑤研究費獲得支援、⑥企業紹介

説明会日程 (全7回)

北大:10/14、11/7、11/17、11/22、12/21 旭医大:10/25 札幌大:10/28

(2) シーズ研究者とのヒアリング実施

(3) 『シーズ希望調査票』『シーズ応募に関する支援申請書』記入依頼

2. 評価、採用 (平成23年12月～24年3月)



医工連携を基盤としたトランスレーショナルリサーチ拠点形成 -未来医工学治療開発センター 「東北大学 達成と課題」

里見 進

東北大学未来医工学治療開発センター センター長
東北大学副学長／東北大学病院長／東北大学大学院医学系研究科・医学部教授

プロフィール

略 歴：東北大学医学部卒業（昭和49年）、東北大学医学部第二外科入局（昭和52年）、北大学医学部第二外科 教授（平成7年）、東北大学病院 病院長（平成16年）、東北大学副学長（平成17年）

専門領域：臓器移植（肝、膵、腎）、消化器外科、再生医学、外科代謝栄養学など

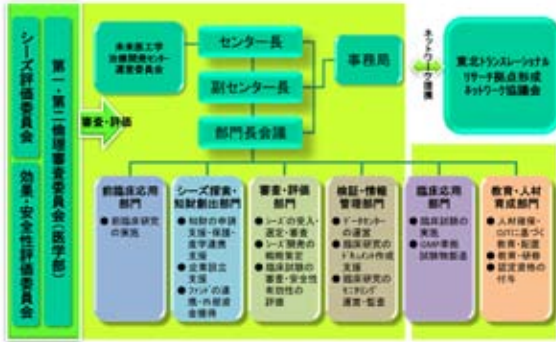
講演概要

東北大学未来医工学治療開発センター（以降 TR センター）は、東北大学における橋渡し研究を支援する組織としてH19年に発足。橋渡しに関しては、全くゼロからの出発であったが、最終年度を迎えている。TR センターは、シーズの評価・臨床試験計画・臨床試験の実施・プロジェクト管理を実施する多くの専門人材により臨床研究がすすめられている。人材育成は医学統計学や、医学データ解析など大学院修士や博士課程などの学生に対し、ユニークなカリキュラムで進められ、専門人材の育成が盛んに行われている。

東北6県をカバーするネットワークの活動は、CRC などの人材教育のサポートや、開発コンサルテーション、データセンターの支援など多岐に渡り、地元根付いた活動を展開している。橋渡し研究の目標である2件の治験は達成され、さらに、先進医療や追加で2件の治験が開始されようとしており、橋渡し拠点として大きな成果を上げている。

H24年度から、治験センターと TR センターが統合され、全臨床試験の窓口が一本化される。さらに関野臨床薬理クリニックとの提携により、フェーズワンユニットを導入。一貫した治験実施体制を確立、他施設との差別化を図る。レギュラトリーサイエンスを中心に、専門人材の育成は急務であり人材育成の強化と、組織全体でキャリアパスの導入などモチベーションな環境を整える。国際共同治験を視野に、ネットワークを利用したデータベースを構築、新しい開発シーズの供出と共にネットワークを強化する。第1次橋渡し研究で築いたTR基盤を基に、人材育成やネットワーク事業など、さらなる拡充に向け活動を継続して行く。

TRセンター 組織図



教育プログラム

部門	講座名	対象	内容
知能・ ライセンシング	1st特設Ⅰ	大学院博士	「誰でも出来る臨床特許講座」 ・医学系特許講座
	1st特設Ⅱ	大学院博士	「CPCの臨床利用」
	臨床試験	大学院博士	「医薬品プロトコラウアーの役割とこれから学んだこと」 「臨床研究等におけるCRCの役割」 「がん臨床における試験の現状」 「基本的なCRC業務、臨床試験の倫理について」 「COI(Master of clinical science)コースとの共有」
	1st特設Ⅲ	大学院博士	「臨床試験の計画と報告の基礎」
	1st特設Ⅳ	大学院博士	「臨床試験の基め方」
	1stトレーニングⅠ (基礎)	大学院博士	臨床試験におけるプロトコル作成を実施に行う
	1stトレーニングⅡ	大学院博士	「薬分研サイズに基づく臨床研究における研究プロ トコル作成について」
	医学統計学入門 医療経済学・規制科学 医療倫理学 応用医薬品科学 医学データ解析入門	大学院修士 大学院博士 大学院博士 大学院博士 大学院博士	「医学統計学の基礎Ⅰ(5分)」 「レギュラトリーサイエンスⅡ(30分)」 「医療倫理の基礎Ⅰ(5分)」 「医療倫理の応用Ⅰ(5分)」 「医学データの解析法概観Ⅰ(5分)」
	薬学制度総合講義	医学部4年生	「医薬品・医療機器開発における統計学の役割」
	新卒者科講義	医学部6年生	「医薬品・医療機器の開発と統計学」
専攻	第一回めもくCRC研究会	職員	「基本的なCRC業務、臨床試験の倫理について」
	1st特設Ⅴ	大学院博士	「医療機器の不具合報告と医療安全」

東北トランスレーショナルリサーチ拠点形成ネット



データセンターで支援している研究一覧

臨床試験・臨床研究名	対象疾患
角膜上皮細胞癌発症に対する自己培養口腔粘膜上皮細胞シート移植の臨床試験	角膜上皮細胞癌発症
重症低血酸素作を合併するインスリン依存性糖尿病に対する心停止ブザーからの 緊急移植	1型糖尿病
ゲムシタビンによる血管壁の障害程度・程度と溶解度の関係についての 多施設二重盲検薬物動態試験	非小細胞がん、膵がん、胆道がん
急性期内臓動脈系アテローム血栓症様態におけるEGF-EGFR系の効果に関する 臨床比較試験	急性期内臓動脈系、アテローム血栓症
高齢者末梢神経障害/IV期小細胞がん症例に対するニトログリスリドセリキセル の単剤薬物試験	非小細胞がん
JABTS乳癌経管注薬フローチャートの有用性に関する多施設共同研究 (JABTSBDC-01)	乳癌経管注薬進行症例
子宮平滑筋肉腫に対するDocetaxelとGemcitabine併用化学療法 第Ⅱ相臨床試験	子宮平滑筋肉腫
T-CORE 0702切除不能結腸・直腸癌に対する FOLFIRI+bevacizumab併用療法の安全性確認試験	切除不能結腸・直腸癌1次、2次化学療法症例を対象
右心不全合併不全の急性期治療開始時期における心臓機能ペプチド治療に 対するPhosphodiesterase 3 inhibitorの有用性を検討するための 薬物動態比較試験	右心不全
EGFR陽性・KRAS遺伝子野生型の結腸・直腸癌肝転移例における 治療効果不均衡に対するCetuximab併用療法の検討(FOCAL trial)	EGFR陽性・KRAS遺伝子野生型の 結腸・直腸癌肝転移例における 治療効果不均衡
既治療非小細胞肺癌患者に対する3-アミノ化学療法としての 塩酸アムルビシン・ニトログリスリド併用療法(DOXPL00191)	既治療非小細胞肺癌
遠方方向「設計数」によるアルツハイマー病BPSD軽減効果の検討	アルツハイマー病

治験又は先進医療移行シーズ

治験届が受理された医師主導治験

TR-18: 線取り空胞を伴う遠位型ミオパチー患者におけるN-アセチルノイラ
ミン酸の安全性及び薬物動態の検討

治験届が受理された企業主導治験

TR-09: 筋萎縮性側索硬化症(ALS)に対する肝細胞増殖因子(HGF)を用い
た新規治療

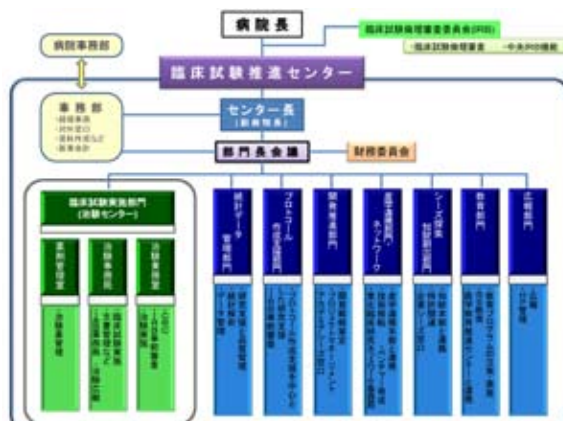
先進医療

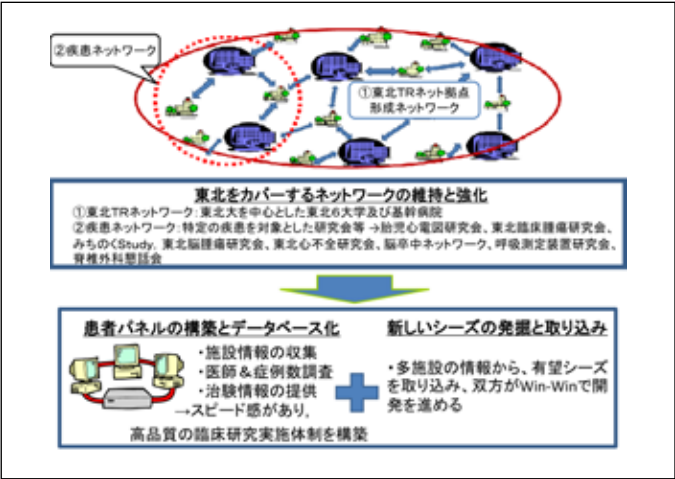
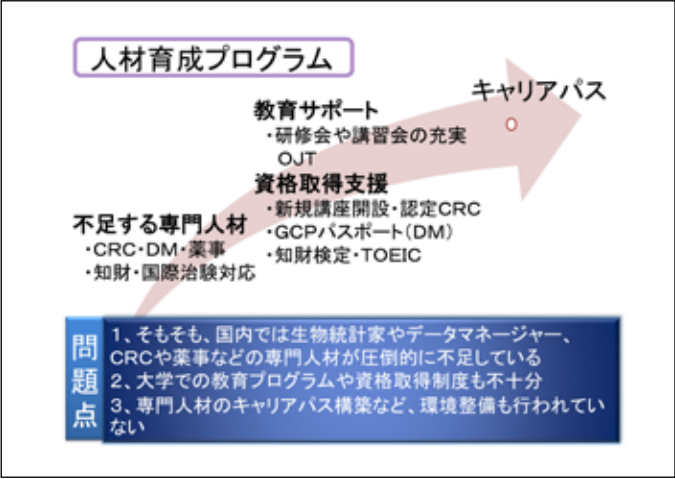
TR-02: 重症糖尿病におけるメディカルインバージョン: 医工学の融合に基づ
く独創的新プロトコルの確立による膵島移植のブレークスルー

平成23年度中に治験届を提出する企業主導治験

TR-08: 非接触広域型高感度電極法による胎児心電図の治験・臨床応用
の確立

TR-16: 吸収性人工心臓補綴材の臨床応用試験







先端医療の開発支援拠点形成と実践

永井 良三

東京大学医学部附属病院（東大病院）TR センター センター長
東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻循環器内科 教授

プロフィール

1974年 東京大学医学部医学科卒業
1977年 東大病院 第三内科 医員
1983年 米国 バーモント大学留学
1993年 東大病院 第三内科 助教授
1995年 群馬大学医学部 第二内科 教授
1998年 東京医科歯科大学難治疾患研究所 客員教授
1999年 東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻 循環器内科 教授
2003年 東大病院 病院長
2009年 東大病院 TR センター センター長

講演概要

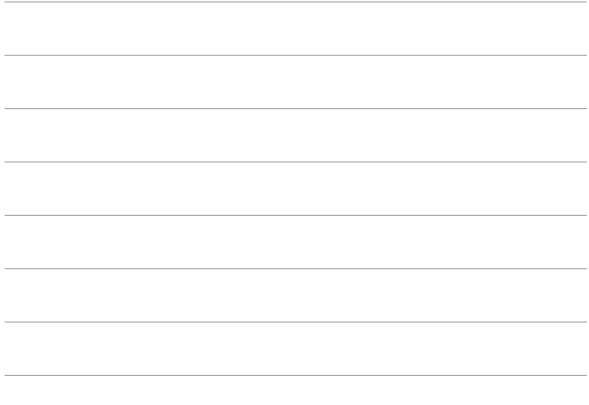
東京大学は総長室総括委員会のもとに設置された TR イニシアティブ機構に、組織の管理運営を行うための審議機関として運営委員会を設置し、その任務を円滑に行うために必要な実務を行う実務担当委員会を設置した。

産学連携本部や株式会社東京大学 TLO と情報の共有化を図り知的財産の一元管理を行い、また医学部附属病院と医科学研究所附属病院の連携を強化し、各種手順書の整備、データセンター業務、生物統計解析等、TR や臨床試験の実施支援を実践する体制を整えた。細胞・組織製品等の製造については cGMP に準拠した細胞調製施設（CPC）の運用を行い、TR 検証室で試験物の品質試験を実施できる体制を整備した。

シーズ開発支援については全学組織として TR 推進センターを設置し、5つの部門（情報・教育、試験物製造、安全性評価、臨床実施、シーズ開発）による効率的な TR 支援基盤の整備を進めた。TR 支援基盤は TR を実践する過程で経験と実績を基に形成されるため、シーズ開発を実施しながらノウハウを蓄積し、専任教員が開発シーズのプロジェクトマネージャー（PM）又はサブPMを担い、進捗管理を密にしてシーズ開発の迅速化を図っている。

シーズの進捗状況としては、支援を実施した21シーズ中、治験届（企業治験）受理が2件、企業へのライセンスアウトが3件、市販（準備）が1件、CPCでの臨床試験用製品の製造が3件である。遺伝子治療臨床研究指針に1件、ヒト幹細胞臨床研究指針に2件適合が確認され臨床研究を実施しているほか、医師主導治験（治験届準備中）が1件、申請（準備）中の高度医療が2件ある。また、5件の学外シーズの開発を積極的に支援した。

平成24年度以降は、形成された TR 支援体制のなかで実施予定の治験等を継続的に支援するほか、より多くの学内外のシーズを支援することによりシーズの実用化の経験を積み、様々な支援を提供できる体制を強化する。

[illegible]

橋渡し研究プログラムによる成果(人材育成)

TR教育

例) 臨床研究者育成プログラム 対象:学部学生から前・後期研修医まで幅広い層を対象
(学外の学生参加も歓迎)

- ・大人数を対象とした講義形式のレクチャーシリーズと、5～10名程度を対象としたゼミ・実習形式の少人数コースの2つから構成

例) 「非臨床系大学院学生に対する医学・生命倫理講義と病院実習」(年間受講者 約50名)

- ・大学院新領域創成科学研究科メディカルゲノム専攻の非臨床系大学院学生の病院実習(毎日6時間の実習を1週間)
- ・医学、生命倫理に関する実習前教育(90分12コマ)

その他

- ・トランスレーショナル看護学入門(2週間)
- ・臨床試験方法論セミナー(全2回、延べ受講者 約50名)
- ・TRIにおける非臨床試験とGLP(実地見学会及びセミナー:参加者10名)
- ・知的財産入門セミナー(全3回、延べ受講者 約80名)

4

橋渡し研究プログラム成果(シーズ開発状況)

	開発状況	件数	該当シーズ
治験	治験種が受理された医師主導治験の数	1 *	①
	治験種が受理された企業主導治験の数	2	②③
	計	3	
治験外	企業へライセンスアウトされた試験薬/機器の数	3	③④⑤
	先進医療として承認された試験薬/機器の数	2 *	⑥⑦
	市販(準備)された試験薬/機器の数	1	⑧
	計	6	

*:申請(準備)中

	試験薬/機器名	対象疾患	予後改善効果
①	補助人工心臓	小児期重症心不全	心臓移植適応
②	膵臓性不整脈治療薬	心臓低下例における膵臓性不整脈	不整脈のコントロール
③	トレハロース	術後癒着	術後癒着防止
④	自己骨髄由来増殖因子細胞移植	骨移植が必要な歯科インプラント治療	インプラント義歯治療
⑤	ナノミセル	がん	腫瘍縮小、延命
⑥	ウイルス療法	がん	腫瘍縮小、延命
⑦	遠赤外線式等温療法	慢性心不全	心室性期外収縮の減少
⑧	12誘導心電図計	右心不全	肺高血圧の早期診断

5

橋渡し研究の普及・啓発活動

◎外部シーズの受入体制

医科学研究所に窓口整備し、東大病院では随時受入れ

実績:名古屋大学、大阪医科大学:「自己骨髄を用いた血友病重症例の治療開発」、「新規血管新生療法」
理化学研究所:人工アジュバントペプチド細胞の開発
鹿児島大学:和温療法器の臨床開発

◎試験物製造

治療ベクター開発室(医科研):学内他部門のシーズ開発支援実績有り、他大学シーズの受入体制も整備済み
東大医科研細胞リソースセンター:学内シーズの試験物製造
東大病院CPC:学内シーズの試験物製造、外部プロジェクトの試験物製造
新規シーズ発掘:ホームページの活用、シンポジウムで支援内容の紹介

◎被験者リクルート

特定疾患の専門家ネットワークの利用
(特定疾患の困られた状態の患者が被験者対象となることが多いため)

◎他の橋渡し拠点との協働支援

オール北海道支援シーズ
「脳梗塞患者に対する自家培養骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与による細胞療法」

6

今後に残された課題

課題1:開発の優先順位付

- TR推進センター運営委員会でプロジェクトの進捗度合や発展性、科学性、倫理性、社会への貢献度などを考慮しながら合議により優先順位付けをする

課題2:プロジェクトマネジメント体制

- ・プロジェクト数に対して十分な数のプロジェクトマネージャーを配置できていない

対応策:

- ・アドミニストレーターを任用した
- ・各シーズにプロジェクトマネージャーを補佐するため、サブマネージャーを配置した
- アドミニストレーター及びプロジェクトマネージャーにより、プロジェクトマネジメント体制を強化

課題3:教育プログラム

- ・臨床研究者育成を目的としたTR教育は行っているが、学部生対象の必修教育プログラムが確立できていない

- ・例1)臨床研究者育成プログラム
例2)トランスレーショナルリサーチ看護学入門

対応策:

- 選択科目として実施されているプログラムの必修化を目指す

形成された基盤と今後の開発支援能力

基盤1:学内の各部門との連携

- ・eGMP準拠のCPCによる臨床試験用製品製造支援
- ・TR検証室における試験物の品質試験実施
- ・臨床試験データ管理学講座、疫学・予防保健学講座などとの連携によるデータマネジメント、生物統計の支援
- ・臨床研究支援センターとの連携による臨床試験実施支援
- ・国内外での医薬品等の審査経験を持つ教員による薬事支援
- ・アドミニストレーター、プロジェクトマネージャーによるプロジェクトマネジメント体制
- ・産学連携本部、株式会社東京大学TLOとの連携による戦略的知財管理の支援 等
- ⇒学内の有望なシーズの臨床使用実現に向けた全学的な開発支援が可能

基盤2:学外シーズの受け入れ・ネットワーク構築による支援

- ・医学部附属病院、医科学研究所における複数の外部シーズの受け入れ実績
- ・薬事、知財戦略、データセンター機能、生物統計等のTR支援実績
- ・ネットワーク構築実績
- ⇒学内・学外を問わずシーズを受け入れ、部分的または全体的な開発支援が可能
- ⇒他施設共同研究においては、ネットワークを構築しての開発支援が可能



京都大学5年間の成果 ー創薬・新規医療開発のアカデミア拠点形成ー

清水 章

京都大学医学部附属病院 探索医療センター 探索医療開発部 教授

プロフィール

【略歴】 1979年東京大学医学部医学科卒業、1983年大阪大学大学院医学研究科（生理系専攻遺伝学）博士課程修了、医学博士（大阪大学）、1984年京都大学医学部助手（医化学教室）、1986年 Harvard Medical School 研究員を経て、1992年京都大学遺伝子実験施設教授（ヒト・ゲノム解析分野）、2001年10月より現職（教授）。

【専門領域】 医療開発企画、分子生物学、分子免疫学

講演概要

本拠点における支援体制は、探索医療開発部、探索医療検証部、探索医療臨床部の3部よりなる探索医療センターを中心とし、分子細胞治療センター、薬剤部及び医療開発管理部より構成される。この体制によりシーズ探索から臨床展開そして出口戦略までを一貫して支援している。

京都大学は、この5年間で橋渡し研究が円滑に実施されるように基盤を整備した。具体的には、①産官学連携本部、大学本部と連携し、知財に関する情報を共有する体制、②cGMP for phase 1 IND ガイダンスに準拠するCPC及び治験薬GMP基準の製造施設による円滑な試験物の供給体制、③プロトコル開発から研究倫理に至るまでの試験準備体制、④データ管理や被験者リクルートなどの試験実施体制、⑤進捗管理、出口戦略、契約などの管理体制が重点的に整備された。またこれらの整備の過程から、シーズのリクルーティング戦略とプロジェクト管理を確立した。

以上の整備の結実として、この5年間に3件（国内外未承認薬2件、国内外未承認機器・医療材料1件）の医師主導治験を実施できた。また、総括報告書も本センターが当プログラムに採択される以前から支援していた2件を含めて計3件を滞りなく完成させた。更に5件の先進医療・高度医療、2件の幹細胞の臨床研究を実施した。企業へのライセンスアウトは3件あった。

京都大学は、橋渡し研究と医師主導治験を本学内の資源だけで遂行できる体制を整備した。今後も、アカデミアならではのシーズ探索・発掘・展開並びに人材育成を行っていく。大学発の早期探索研究を迅速に実施し、新規医療・細胞治療・再生医療の分野に推進していきたい。

平成23年度 文部科学省機渡し研究支援推進プログラム 成果報告会
 日時：2012年3月2日、3日
 場所：ベルサール汐留

京都大学 5年間の成果 -創業・新規医療開発のアカデミア拠点形成-



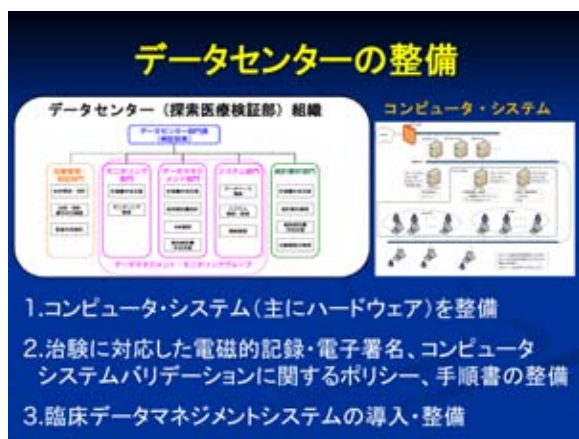
京都大学医学部附属病院探索医療センター
 探索医療開発部 教授 清水 章

本拠点における支援組織体制



基盤整備度評価スケール





製剤部門責任者

- 治験薬製造部門
- 治験薬品質部門
- バイオセーフティ/パフォーマンス責任者
- 造薬管理責任者
- 包装管理責任者
- ...

**TR02 コラーゲン系非薬物質などによる
新規DDSを用いた治療法の開発**

**TR05: 新規アシルセベザド、グレ
リンの臨床応用に関する疫学研究**

GMPが要求される人員配置

通常業務と独立した無菌室設置

GMPが要求される手順書及び記録書制定

治験薬製造管理手冊書
治験薬品質管理手冊書
製造管理手冊書
包装管理手冊書
バイオセーフティ/パフォーマンス手冊書
主要管理手冊書
品質管理手冊書
品質管理に関する規格及び品質管理手冊書
治験薬製造手冊書
治験薬品質管理手冊書
製造管理手冊書
包装管理手冊書
治験薬製造管理手冊書
治験薬品質管理手冊書
製造管理手冊書
包装管理手冊書
治験薬製造管理手冊書
治験薬品質管理手冊書
製造管理手冊書
包装管理手冊書

・支援シーズなどの橋渡し研究の一元管理と推進

- 資料作成(プロトコル、説明文書、概要書、対面調査資料、治験届資料など)
- 臨床試験支援(DM、モニタリング、統計解析、安全情報管理、CRC、PM、試験物製造など)
- 外部との折衝(診療科、院内部署、治験保険会社、試験物提供企業など)

医師主導治験 3件

国内外未承認器械(医療材料) 1件、国内外未承認薬 2件

対象領域 皮膚潰瘍、再発悪性腫瘍、希少疾患・内分泌・代謝難病

先進医療・高度医療 5件

対象疾患 下肢末梢性血管疾患、腎細胞癌、糖尿病など

臨床試験 7件(2件のヒト幹細胞を用いた臨床研究を含む)

対象疾患 大腿骨頭/月状骨塊死疾患、腰椎変性疾患、感音難聴

ライセンスアウト 3件

希少疾病医薬品 1件、人工材料 2件

産業連携の推進

学内外シーズ教育・適正評価の強化

整備されたCPCや治験薬製造施設による製造

医師主導治験や臨床試験の円滑な実施

国際連携の推進

基礎研究

臨床応用

一般医療

安定的なTFR資金調達

臨床研究の学内向けの教育

臨床研究に精通した人材育成・輩出

人員の雇用



TR 実践のための 戦略的高機能拠点整備

澤 芳樹

大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座心臓血管外科学 教授

プロフィール

さわ・よしき……昭和55年大阪大学医学部卒業。医学博士（大阪大学）。平成元年、フンボルト財団奨学生としてドイツ Max-Planck 研究所心臓生理学部門、心臓外科部門に留学。その後大阪大学医学部第一外科講師、助教授等を経て現職。大阪大学医学部附属病院ハートセンターセンター長、京都大学 iPS 細胞研究センター客員教授、内閣官房 医療イノベーション推進室次長等を併任。

講演概要

大阪大学では、医学部附属病院未来医療センターを中心に、同臨床試験部、薬剤部、医学系研究科や産学連携本部等の協力により、TR 拠点としての体制整備を進めてきた。再生医療研究の支援を目的として、細胞製剤の安全性評価・担保のための GLP 準拠非臨床試験の実施体制、GMP 準拠で細胞製剤や院内製剤を製造するシステムの整備を行った。また、プロジェクトマネジメントを導入して開発を推進すると共に、知的財産部医学バイオ分室を設置し、知財管理、ライセンス契約等の支援も行っている。臨床研究の実施支援としては、ヒト幹細胞臨床研究、高度医療、医師主導治験に対応したプロトコル、SOP などの文書作成やこれらの試験実施を支援する体制、自主モニタリング体制、データセンターを設置し独立してデータ管理をする体制も構築した。TR 拠点としてこれらの機能・活動を維持するため、人材教育の体制や各種業務実施に対する課金システムの構築を進めるとともに、現在、健常者対象の早期試験を実施する体制を整備している。

これらの支援体制のもと、17シーズの開発支援を行い、本プログラム期間内に2件の企業治験が開始となったほか、1件の企業治験、2件の医師主導治験を準備中で有り、まもなく治験届が提出される予定である。また、これらの治験などに関連して4シーズで企業へのライセンスアウトが行われた。規制対応としては、高度医療1件、先進医療1件、ヒト幹細胞臨床研究5件が厚生労働大臣の承認を取得した。平成22年からは橋渡し研究のネットワーク作りを通じて、他大学のシーズに基づく多施設共同研究や民間病院の再生医療研究を支援するなど、活発に橋渡し研究を推進している。

これらの活動を通じて経験を重ね、早期シーズを含めて的確なマネジメントを実施して成功例を創出し、大学や地域にとって不可欠な組織として成熟して行くことが、今後の目標である。

1. 産業化を目指す多角的臨床研究・治験体制の確立

▶ 未来医療センター細胞培養調製施設 CPC

— 安全で高品質な細胞製剤製造のためのシステム

細胞調製室(4ユニット) 入退室管理・インターロックシステム
空気清浄度(室内 / キューブ): クラス 10,000 / 100

閉鎖系無菌細胞培養システム
セルプロセッシングディバイス、2台。

環境・機器モニタリングシステム

工程管理システム
センサーと共同開発
タッチパネル式のPCで作業工程を確認しながら作業可能。
全ての作業ログ、環境・機器モニタリングのデータを自動記録
大学、企業等、全国23のCPCで活用中

タイムラプス顕微鏡(CPCインキュベータ内)
CPCの外から培養状況を確認できる。

標準化に向けた、施設・
人員基準づくりが必要

▶ 薬剤部院内調剤室のGMP対応化

- 調剤室にアインレータを導入
- 試験薬、CPC使用薬品等の院内製剤等のGMP準拠製造

1. 産業化を目指す多角的臨床研究・治験体制の確立

▶ 探索的臨床研究・医師主導治験実施体制

探索的臨床研究支援体制の確立

- ・ 探索的臨床研究のプロトコル、試験物(治験薬)概要書、SOP作成全面支援
- ・ ヒト幹細胞指針、遺伝子治療指針、高度医療などの大臣確認等支援体制
- ・ PMDA、厚生労働省などとの相談補助
- ・ 自主モニタリング体制
- ・ 総括報告書作成全面支援

医師主導治験実施体制の確立と支援実施



- 乳癌に対するBK-UMプロトコル委員会の実施
- マラリアワクチンBK-SE36/cpG-CONプロトコル委員会、PMDA薬事戦略相談
- このほか3件の多施設共同治験の分担施設として実施支援

2. 産学官連携体制の強化

▶ 産学連携本部知的財産部 医学バイオ分室設置

- ・ 治験相談 68件、うち特許出願27件

▶ プロジェクトマネジメントを導入

- ・ シーズを吟味、選定して知的財産を確保、プロジェクト化して開発マネジメント実施
- 産業化へ向けた橋渡しプロジェクトの推進体制を強化
- ⇒ 8名のPMでTRシーズ16件ほか、14件をマネジメント

▶ 新規医療実用化スタートアッププログラム策定

- ・ 橋渡し機能の提供やシーズ実用化バリューチェーンの活用、資金調達や起業の支援などを通じて、他学部、他学のシーズ開発を支援するプログラムを策定
- ⇒ 橋渡し研究推進合同事業募集と合わせて20件の新シーズ発案につながった



▶ 大阪大学と製薬企業の包括的産学連携事業

第1弾: 田辺三菱 MEETプロジェクト — Medical Evolution Expedited Tackle

- ・ 「阪大医学部に顕在・潜在する研究シーズ」を抽出、醸成し、創薬シーズとして企業の新薬創製研究へと展開

3. GLP準拠非臨床試験施設の整備

▶ GLPを目指した前臨床研究実施体制の構築

～22年度準備

信頼性基準レベルでの前臨床研究実施のため

体制整備 実施体制

使用機器整備

文書整備 GLP文書の作成

コールドラン

実務者の教育

主要機器の充実とのGCP作成・

バリデーション実施

23年度受注

造種毒性試験の実施

重度免疫不全(NOG)マウスを用いた培養胚芽細胞の造種毒性試験の実施と報告書作成

今後、iPS細胞の評価に展開

▶ iPS細胞臨床研究センター

3つの診療科でプロジェクト進行中

大阪大学iPS細胞臨床研究シンポジウム ― iPS細胞研究の情報交換、活性化



4. TRエキスパートの人材育成とTR支援組織のサステナビリティ

▶ TRエキスパートの人材育成

大阪大学医学系研究科
医学部・医学部附属病院

連携

臨床医工学融合研究教育
(MEI)センター

臨床工学・情報学4M-PiP講座
タニカワ・ワート・アソシエーツコース
社会人向け本邦集中講座

研究者
育成

臨床研究専門家
・生物統計家
・iPS細胞研究

専門家
育成

データマネージャ
・CPC管理・培養・品質管理
・薬事・GMP・メディカルライティング

学内教育

学部・大学院教育
臨床研究実務向けセミナー
TRエキスパート養成セミナー・教材開発

学外教育
啓発活動

社会人向け教育セミナー
他学学生プレプロフェッショナルコース
企業実務セミナー・市民向けシンポジウム

▶ TR拠点のサステナビリティのための運用基盤の整備

- 臨床試験部/未来医療センターの統合・組織改編による合理化
⇒ 先端医療開発部(仮称)の設置
- 臨床試験部・未来医療センター・データセンターの利用料金規程の設定
- 製薬企業との包括的・共同研究契約の締結

橋渡し研究ネットワーク構築事業

▶ ACT westによる西日本橋渡し研究連携基盤構築





再生・細胞治療の橋渡し 研究推進・支援拠点

鍋島 陽一

先端医療振興財団 先端医療センター センター長

プロフィール

1972年 新潟大学医学部卒業、1976年 新潟大学院医学研究科博士課程修了、医学博士。癌研究会癌研究所主任研究員、国立・精神神経センター神経研究所遺伝子工学研究部長、大阪大学細胞生体工学センター教授等を歴任し、1998年～2010年3月 京都大学大学院医学研究科教授。2010年4月より（財）先端医療振興財団先端医療センター長、京都大学名誉教授。専門領域は分子病態学。

講演概要

先端医療振興財団では、再生・細胞治療を実医療化するための体制整備を進めてきた。その結果、研究戦略の策定から医師主導治験の実施、企業への引渡しを含め、R&D を包括的に支援・推進する体制が完成した。

- ① シーズ評価・選定：特許・競合技術にかかる国際的なデータベースを最大限利用しつつ、臨床研究情報センター（TRI）や細胞療法開発事業に蓄積した情報に照らしてシーズを評価・選定する体制が整備された。
- ② 試験物製造：GMP に対応した CPC をいち早く立上げ、高度な品質管理下に細胞調整が行なわれている。また、関連業務として、細胞の安全性試験等の受託を開始した。
- ③ 臨床試験準備：先端医療センターで行われる R&D について、GCP に準拠して臨床試験を立上げ、それを管理する環境が整備された。また、TRI は標準化されたプロトコルテンプレートを有し、全国レベルで多数のプロトコル開発を支援してきた。
- ④ 臨床試験実施：先端医療センターでは、血管再生にかかる医師主導治験の経験を通じて GCP 下の実施体制が完成した。一方、TRI では、GCP や ER/ES 指針等の規制要件に沿ったデータ管理システムも利用可能であり、CDISC 標準への対応を開始した。
- ⑤ プロジェクト管理：分散していた関連業務を統合し、機関内の全 R&D を総括・管理する組織として、ICR（Integrative Celerity Research）推進室が稼働し始めた。同室でシーズの導入・導出を判断するとともに、進行中の R&D にかかる戦略策定とリソース管理の責務を担う。

個々の組織工学技術や細胞製剤については、薬事承認・保険医療化に向けた R&D が進行中である。とりわけ、全国に先駆けて開始した血管再生医師主導治験の総括報告書が完成し、企業によるピボタル治験が準備されている。また、膝関節軟骨再生について、規制当局による試験物の品質確認が得られたため、医師主導治験届を提出する。

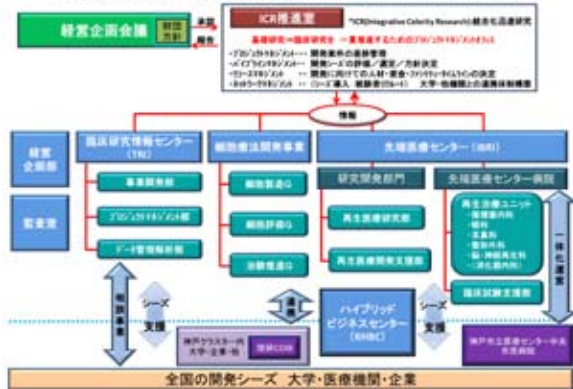
橋渡し研究支援推進プログラム

平成23年度 成果報告会

財団法人先端医療振興財団
「再生・細胞治療の橋渡し研究推進・支援拠点」



先端医療振興財団 再生・細胞治療TR推進マネジメント(提出日1月23日時点)



細胞製剤製造拠点としての体制整備

TR3&13: 変形性膝関節症と外傷性膝軟骨損傷
治療用培養自家軟骨細胞含有マトリックス
TR8: 難治性骨折治療用自家CD34陽性細胞
TR9: 角膜治療用培養自家口腔粘膜上皮シート
TR10: 骨髄損傷治療用自家骨髄細胞

製造・品質管理
臨床・品質管理

医師主導治療用CPC整備
【臨床応用】

臨床研究用CPC整備



先端医療センター
研究棟4F CPC

先端医療センター
研究棟5F CPC

人員・雇用継続計画

・現時点では、計画通りの職員が雇用されている。

経営の自立化を目指した事業計画

IBRI 先端医療センター

開発事業譲渡・ライセンスアウト
細胞検査・細胞評価業務
CPCコンサル業務
(施設管理・CPC文書作成支援)

FTE (Full Time Equivalent) 18.0

先端医療振興財団 IBRI
先端医療センター

TRI 臨床研究情報センター

開発コンサル・支援業務
(開発調査、プロジェクト管理等)
データセンター業務
(DM、解析、マイカライティング、IT)

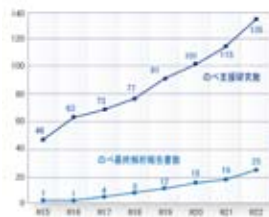
FTE 68.0

先端医療振興財団 TRI
臨床情報研究センター

4

DM センター業務の実施 (臨床研究情報センター)

TRIで支援した研究件数(実績)



TRI で管理・推進中の臨床研究

	2011.3.31
Phase I、I-II	11
Phase II	15
Phase III	16
Outcomes	18
STAT	2
Total	62

5

臨床研究相談の実績 (臨床研究情報センター)

平成21年度より研究相談窓口を開設
平成23年5月10日現在までに60件の相談案件に対応

研究相談

平成23年5月10日現在

総件数	60
相談者種別	
アカデミア	46
企業	14
研究分野	
治験	12
治験外臨床試験	25
前向き観察研究	7
調査	2
その他	13
相談分野 (複数回答)	
標的し/臨床研究の進め方	28
臨床研究実施計画書の内容	7
登録・割付	6
データマネジメント	6
統計解析	6
有害事象対応	3
その他	26

6

開発支援シーズ一覧

シーズ番号 (研究責任者)	シーズ内容	本報連、プログラムに おける臨床試験の到達 点	TR後の方針	備考
TR1 (木下 龍彦)	腎臓再生用細胞材料の開発	医師主導治験未実施	企業方針に依 り一時中断中	非臨床データを確認し、支援終了 (ライセンスアウト済)
TR2 (川本 寛彦)	下肢血管再生治療のための 医療機器の開発	医師主導治験終了	企業治験	全症例の治療・経過観察終了。 新症例も受付中
TR3 (藤田 良祐)	培養自己幹細胞による 関節性関節炎の再生治療	自己幹細胞臨床研究 事前承認済	企業治験	センターFPOにおける 試験物製造
TR7 (高橋 達)	自己幹細胞を用いた パーキンソン病治療	非臨床試験終了	臨床研究	サルモゲルを用いた試験のプロトコ ル作成支援
TR8 (高橋 良祐)	自己幹細胞由来CD34陽性細胞 移植による難治性骨髄の治療	自己幹細胞臨床研究 実施中	高度医療	7例組み入れ済み(目標症例17例)
TR9 (木下 達)	再生医学的手法を用いた 角膜再生治療	自己幹細胞臨床研究 審査終了(7例)	高度医療	センターFPOにおける 試験物製造
TR10 (藤田 良祐)	自家骨髄間葉細胞移植による 関節性関節炎の治療	臨床研究終了	高度医療	3症例確認し、支援終了
TR11 (藤田 良祐)	骨髄由来stem repair cell 臨床試験の開発	非臨床試験実施中	臨床研究	合同シーズ(山口大学) バイオウェルに移行
TR12 (松原 弘明)	自家心臓幹細胞移植を用いた 心筋再生治療	自己幹細胞臨床研究 実施中	高度医療	合同シーズ (京都府立医大)
TR13 (藤田 良祐)	自己幹細胞による関節性 関節炎を誘発の再生治療	高度医療治験終了・後 継生体治療開始予定	企業治験	TR12と同一製品 適応症が異なる
TR14 (金丸 廣一)	シロリチンとセララニルを用いた 肥満関連疾患	臨床研究 実施中	企業治験	新規追加シーズ

※ TR4～6の自己幹細胞については、開発・研究支援推進プログラム実施期間として定めた支援中止基準に該当中

TR2 下肢血管再生治療のための医療機器 (CD34陽性細胞磁気分離装置)の治験

- ・プロジェクト責任者：浅原 孝之(川本 寛彦)先端医療振興財団
- ・試験物の名称：Baxter Isolex 300i version 2.5 CD34陽性細胞磁気分離装置
- ・対象疾患：慢性重症下肢虚血
- ・開発の最終目標：医療機器として薬事承認
- ・プロジェクトの「出口」：医師主導治験の実施

現在までに実施した主な開発業務内容

- ・医療行政・規制当局対応(当局交渉含む)
 - ①2008年2月27日 対面助言(PMDA)
 - ②2008年6月18日 治験計画届書(治験届)提出(PMDA)
- ・医師主導治験に必要な各種手順書(SOP)の作成
- ・治験実施計画書、同意・説明文書等の作成
- ・医師主導治験に向けた体制作り
- ・中間解析、並びに中間解析報告書作成



開発の現状

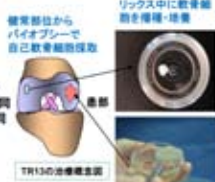
- ・11例の治験組み入れ終了。症例報告書作成中(今年度中に完了予定)
- ・Baxter社の企業治験実施に向け最終調整実施中。

TR13 自己軟骨細胞による外傷性膝軟骨損傷の再生治療

- プロジェクト責任者：黒田 良祐(先端医療振興財団と神戸大学)
- 試験物の名称：自己膝関節軟骨細胞含有コラーゲンマトリックス
- 対象疾患：外傷性膝軟骨損傷
- 開発の最終目標：医療機器として薬事承認
- プロジェクトの「出口」：医師主導治験の実施

現在までに実施した主な開発業務内容

- ・CPC立ち上げとアースロ社からの技術移転(GMP準備)
- ・確立申請に向けた非臨床試験の実施
 - ※製造・品質バリデーション、特性解析(長期培養実験等)
 - ※非臨床安全性試験(遺伝毒性試験)：ボラリス社と共同
 - ※非臨床有効性試験(ラットOAモデル)：神戸大学と共同
 - ※同等性・同質性試験(アースロ社CPCと財団CPC)



プログラムとしての成果

- ・医師主導治験に向けた薬事戦略相談でPMDAと合意。
- ・医師主導治験に続く、企業治験の実施要件について(引き受け予定)企業と折衝。



革新的バイオ医薬医工学の医療技術 開発拠点 「九州大学の達成と課題」

中西 洋一

九州大学病院 高度先端医療センター センター長

プロフィール

略歴

1980年 九州大学医学部卒業
1982年 九州大学医学部附属病院 医員
1984年 佐賀医科大学 助手
1985年 米国国立癌研究所
1987年 佐賀医科大学 助手
1990年 九州大学医学部 助手
1994年 九州大学病院 講師
1999年 九州大学医学部 助教授
2003年 同教授・九州大学病院臨床研究センター（現高度先端医療センター）長
2009年 九州大学 主幹教授

所属（役職）

九州大学病院高度先端医療センター（センター長）
九州大学胸部疾患研究施設（教授・施設長）

専門領域

呼吸器内科学
臨床腫瘍学
臨床試験

講演概要

「ウイルス遺伝子組換え技術を基盤とした純国産バイオ医薬、及び工学技術を基盤とした情報型先進治療システムを中心に独創的、かつ画期的な国産医療技術の迅速な実用化・産業化を目指した、日本西域における橋渡し研究拠点の形成を目指すこと」が本プロジェクトの目的である。そこで、①TR室の設置、②試験物製造ユニットの整備、③安全性検証ユニットの設置、④TR支援室の設置、⑤生体情報解析ユニットの設置、⑥非臨床試験ユニットの設置を行った。

その上で、TRの知財戦略と開発戦略を策定し、非臨床試験と臨床試験の支援を開始し、計15のシーズについてTR支援を行った。なかでも、「高性能国産新規RNAウイルスベクターによる虚血肢治療製剤の開発」、「血管内皮細胞選択的ナノDDS技術開発を基盤とする革新的低侵襲治療の血管新生療法」、「BBG250による内境界膜染色・剥離術」は間もなく医師主導治験開始段階に到達し、それ以外に4つのTRが臨床試験を開始または年内に開始できる段階に至った。円滑かつ迅速な推進を目的としたTRネットワーク構築を行った。シーズ開発のネットワークとしては、「下肢虚血性疾患効能評価コアネットワーク」を米国コロラド大学を含む日米4大学間で構築した。地域ネットワークとしては、九州・西日本を中心とした12大学とTR開発連携体制構築の協議を開始し、加えて、九州全域の大学病院をコアメンバーとする一般社団法人九州臨床研究支援センターや福岡県内4大学病院をコアメンバーとするNPO治験ネットワーク福岡等を通じて、後期開発における効率的な連携体制を構築した。学内においては、あらたに設置された先端医療イノベーションセンターとの連携の下に積極的にTRと早期・探索型治験を開始する予定である。

今後は、これらの連携の下に、大学や企業のシーズ開発を積極的かつシームレスに推進する自立した組織（ARO）を設置することが目標である。

[illegible][illegible]

治験移行シーズの状況 (TR08)



臨床フェーズ到達シーズの状況 (TR10)



今後の方向性

- 1) 学内外の有望なシーズの発掘
 - ・開発企画の立案・遂行・企業対応
 - ・学内プロジェクトとの連携
(先端融合レッドクスナビ研究拠点、化合物ライブラリー、先端医療イノベーションセンター)
 - ・九州地区他大学へのvisit、開発助言
- 2) 有望なシーズに関する知的財産権の確保
 - ・知財本部との連携継続と拡大
- 3) シーズ開発に際しての、企業との連携体制
 - ・知財本部との連携・組織間知財連携制度の有効活用
 - ・企業等との定期的なシーズ開発に関する懇談会・マッチング
- 4) 研究者が安心して臨床開発を行う環境の整備
 - ・学内業績評価への働きかけ
 - ・本プロジェクトに特化した学内ポストの獲得
 - ・外部資金導入によるポストの増加
- 5) 質の良い臨床研究ができるような環境の整備と人材育成
 - ・学部及び大学院教育との連携、医師主導治験・臨床研究の支援人材の確保
(生物統計家・薬事専門家・規制科学専門家・CRC・DM)



総括と展望

古賀 貞一郎

橋渡し研究支援推進プログラム プログラムオフィサー

プロフィール

第一三共株式会社 主査、工学博士

1984年：京都大学大学院工学研究科修士課程修了。三共（株）入社（生物研究所）。97年：米国 UC Berkeley 留学（Human Genome Center:Edward Rubin 教授）。99年：三共（株）BM 研究所（主任研究員・室長）、03年、プロジェクト推進部（主席部員）、05-07年：Sankyo Pharma Research Inc.（Senior Director）（米国、サンディエゴ市）

講演概要

平成19年度にスタートした橋渡し研究支援推進プログラムは、ライフサイエンス分野におけるわが国の国際競争力を確保すべく、世界に通用する水準の橋渡し研究（TR）が各拠点で系統的に支援・実施され、常に複数のシーズが研究開発のトラックを流れている状態を目指してきました。

その実現のため、各拠点には研究開発活動の根幹とも言える、臨床科学の推進、薬事法下での研究開発と品質の確保、知財権の獲得促進と適正評価の体制作りをお願いしてきました。また、拠点のサステナビリティ確立のために、自立経営の定着等のマインドセットを促してきました。本プログラムの終了を迎える今、各拠点の努力によって本プログラムが大きな柱として掲げていた TR 拠点形成はほぼ完成したと言えます。また、個々の拠点は、所期の目標であった「2件の治験開始」を順次達成しつつあります。こうして、本プログラムに参加する7つの拠点では、世界のルールに沿った本格的なシーズ開発が可能になったと言えます。

一方で、今後の課題として、国際競争力の強化と各拠点におけるマネジメントの強化の重要性が認識されています。本プログラムの終了にあたり、プログラムを通じて見えてきた3つの課題（国際競争、マネジメント、投資効率）と、それを踏まえて次のステップで達成すべき事柄について考察してみます。

■ 大学における知の創造と社会貢献



持続可能な科学技術駆動型イノベーションの 創出能力の強化に向けて

「～教育・科学技術・イノベーションの一体推進を
担う牽引エンジンの構築を～」

柘植 綾夫

芝浦工業大学 学長
日本工学会 会長

プロフィール

1973年東京大学工学系大学院博士修了（工学博士）。三菱重工業（株）代表取締役・常務取締役技術本部長、内閣府総合科学技術会議常勤議員を経て現在、芝浦工業大学学長。学術活動として、現在、日本工学会会長、日本学術会議連携会員（元同会員）、日本工学アカデミー副会長、文部科学省科学技術・学術審議会委員（同人材委員会委員長、産学官連携推進委員会委員）を勤める。

専門分野はエネルギー変換、熱工学、原子力発電、技術経営。最近の著書：① Beyond Innovation（共著）、丸善プラネット社、②イノベーター日本（共著、監修）、オーム社、③学術とイノベーション、学術の動向、日本学術会議、平成18年12月号。

講演概要

日本は今、経済・財政・社会保障の面において、さらに、イノベーションの創出の源である教育においても“負のスパイラル構造”に陥っており、科学技術駆動型イノベーション創出能力の強化が焦眉の課題である。

まず日本の産業構造を社会インフラ、次世代エネルギー、文化産業、医療介護健康サービス、ロボット・宇宙等の先端分野の戦略5分野において強化せねばならない。

一方、トップランナー型と言うべき21世紀のイノベーションは巨大複雑化し、その確実なる創出には個別の先端科学技術の創造と、社会価値化に向けた統合化の両面における能力と多様な人材が不可欠であるが、現在の細分化された教育と研究においては不十分である。

さらに、政府による研究開発投資構造の日米比較では、日本は基礎研究による学術的知の創造が社会経済的価値の創造（イノベーション）にまで結びつきにくい構造にある。持続可能なイノベーションパイプライン・ネットワークの構築に向けて、様々な価値とそれを創造する人材のフローとインターフェースを促す制度的強化が必要である。

平成23年8月に閣議決定された第4期科学技術基本計画は、「震災から復興、再生を遂げ、将来にわたり持続的な成長と社会の発展を実現する国」等を目指すべき国の姿として掲げ、「科学技術イノベーション政策の一体的展開」を打ち出した。また、科学技術を担う多様な場で活躍できる科学人材、技術人材、次代を担う人材の育成方針を打ち出した。

その実行における課題として、①これまで十分には実践できなかった「科学技術とイノベーションの一体推進」を如何に実現するか？ ②初中等・高等教育にまたがる多様な科学技術関連教育を、現在のように科学技術行政と教育行政とが分かれた行政形態のままで実現が可能か？が指摘される。今のスタート段階で行政は教育界・産業界と協働してフロントローディングして、必要な組織・制度改革を急ぐ必要がある。

以上の社会ニーズと危機認識に立って、「橋渡し研究支援推進プログラム」は第3期科学技術基本計画の一環として5年間にわたり推進され、基礎研究と社会技術化開発の相互協働の成果を挙げつつある。まさに学術的知の創造と社会経済的価値創造を相互に結びつける非線形かつ確率的性格を持つ「イノベーションパイプライン・ネットワーク」の実践をした好事例（ロールモデル）として、学術・教育界、行政、産業界に広く啓発することが望まれる。

持続可能な科学技術駆動型イノベーションの 創出能力の強化に向けて ～教育・科学技術・イノベーションの一体推進を担う 牽引エンジンの構築を～

柘植綾夫
芝浦工業大学学長
日本工学会会長
元総合科学技術会議議員

1

I. 我が国の危機的様相

1. 産業の収益力低下と雇用問題、確実に予測される
少子高齢化と労働人口の急減＝**脆弱な社会経済体質**
2. 教育面：科学技術分野の人材育成が初等・中等と
高等教育全体にわたり**劣化＝負のスパイラル構造！**
3. 1000兆円を超える公財政赤字の健全化に向け
たイノベーション政策が弱い・・・新成長戦略を実効
あるものにする**持続可能なイノベーション牽引エンジ
ン設計が不備！**
4. 世界の各国・地域のナショナル・イノベーショ
ンの強化戦略、科学技術駆動型イノベーションの猛
烈な進展＝競争と協調の両輪の下で**科学技術駆動型
イノベーション創出能力の強化が焦眉の課題**

2

5. 日本のイノベーション創出人材の弱体化：

「従来の縦割り型学術ディシプリン」の枠にはめら
れた教育と研究に重きを置く余り、科学技術的知を
活用し、社会的・経済的価値を創造する、**イノベー
ション創出の視点からの人材育成に向けた教育が決
定的に欠けている。**

極めて憂慮すべき事態は、知の創造を社会経済価値
創造に具現化するイノベーションプロセスに不可欠
な、**統合型能力人材（Σ型）の育成のメカニズムが教
育・研究の現場で崩壊していること。**

文科省「橋渡し研究支援推進プログラム」は、この危機感
に基づき5年の活動を行い所期の成果を挙げた。
その成果を一般化し、他分野の「教育・研究・イノベーシ
ョン」の現場で活用されることを期待！

3

6 急速に後退する日本の産業力

◆国際的に日本の経済的地位は急速に低下！

一人当たりGDPの世界ランキング推移 世界GDPに占めるシェアの推移

2000年	2008年	1990年	2008年
3位	23位	14.3%	8.9%

IMD World Economic Outlook Database

IMD World Economic Outlook Database

IMD国際競争力順位の変遷

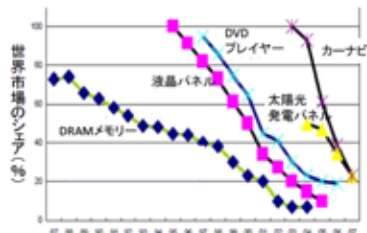
1990年	2010年
1位	27位

IMD World Competitiveness Yearbook

※スウェーデンのIMD国際競争力研究所により毎年発表されるランキング。経済状況、政府効率性、インフラ整備状況など競争力に寄与する諸因子を組み、アン
ワーク率を基礎に各国を順位付け。

4

◆世界市場では、従来強みを誇った製品分野で シェア縮小が加速的に進行！ (特に電子・電機分野)



5

目指すべき産業構造の転換

◆自動車・エレクトロニクス「一本足構造」から、複数の 戦略産業分野による「八ヶ岳構造」へ！

経済産業省は、平成22年6月3日公表の「産業構造ビジョン2010」において、
「アジア市場の拡大」、「環境問題への対応」、「我が国技術力の強み」の観
点から
以下の**5分野**を今後の戦略産業分野として提唱。

- (1)インフラ関連産業(原子力、水、鉄道等)
- (2)次世代エネルギーソリューション(環境都市、次世代自動車等)
- (3)文化産業立国(ファッション、コンテンツ、食、観光等)
- (4)医療・介護・健康・子育てサービス
- (5)先端分野(ロボット、宇宙等)

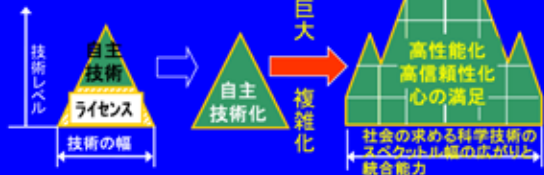
科学技術駆動型イ
ノベーション創出能力の
強化が勝負！

6

II. 21世紀のイノベーション創出の難しさ

21世紀：フロントランナー型

20世紀：キャッチアップ型



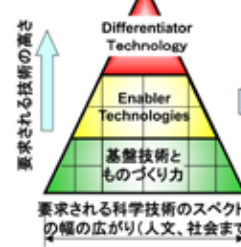
フロントランナー型イノベーション創出＝「個別先端科学技術創出（知の創出）」と、その「統合化能力（社会経済価値創出）」の両方の能力と人材が不可欠

III. フロントランナー型イノベーション創出に必要な人材

科学技術駆動型イノベーション構造

注典：稲垣隆夫、イノベーター日本、オーム社

育成すべきイノベーション人材像



Type-D：Differentiator科学技術創造人材

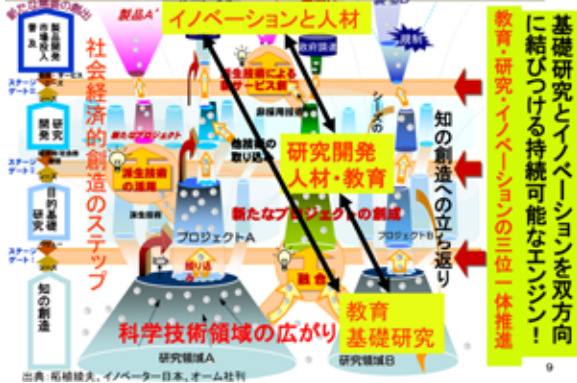
Type-E：Enabler技術創造人材

Type-B：幅広い基礎技術と基礎技術・技能を有する人材

Type-Σ：イノベーション構造の縦・横統合による社会経済的価値創出人材…高付加価値創造型イノベーション構造に必須！

科学技術駆動型イノベーション創出能力の強化には、Σ型統合能力人材を含めた多様な人材を育成せねばならない！

IV 知の創造と社会経済価値の創造とを結ぶイノベーション・パイプライン・ネットワークの重要性



出典：稲垣隆夫、イノベーター日本、オーム社刊

イノベーション創出人材の育成と役割の概念図



10

イノベーション人材育成の現状分析と課題

現状、科学技術政策の重点化によって、Type-D Type-E型人材育成に重点を置く傾向

問題1. Type-B：技術者・技能者教育が崩壊している！

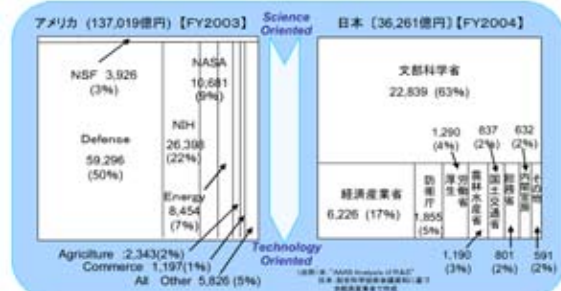
問題2. Type-Σ能力を初中・高等教育で出来ていない！

Type-B、Type-Σ型人材の育成には、
教育と研究とイノベーションの
三位一体的な推進が必須！

この実効ある推進が産学官（独法）連携の深化の道…橋渡し研究支援プログラムは好事例！

11

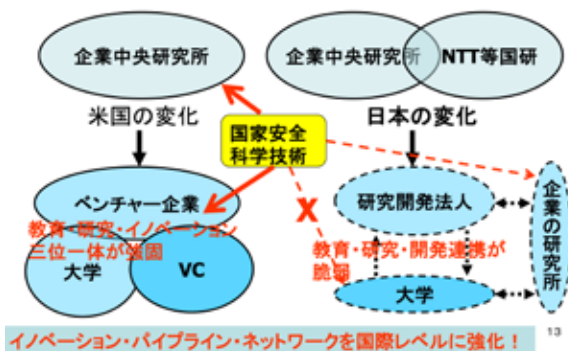
日米の政府研究開発投資に係る行政構造の対比



知の創造が社会経済価値創造に結びつきにくい日本の構造

12

日本のイノベーション牽引構造の脆弱性



持続可能なイノベーション牽引構造強化策



V. 第4期科学技術基本計画の新機軸と課題

平成23年8月19日閣議決定

基本認識

(1) 目指すべき国の姿

- ① 震災から復興、再生を遂げ、将来にわたる持続的な成長と社会の発展を実現する国
- ② 安全かつ豊かで質の高い国民生活を実現する国
- ③ 大規模自然災害など地球規模の問題解決に先導的に取り組む国
- ④ 国家存立の基盤となる科学技術を保持する国
- ⑤ 「知」の資産を創出し続け、科学技術を文化として育む国

(2) 科学技術政策の基本方針

- ① 「科学技術イノベーション政策」の一体的展開
- ② 「人材とそれを支える組織の役割」の一層の重視
- ③ 「社会とともに創り進める政策」の実現

基礎研究および人材育成の強化

1. 基礎研究の抜本的強化

2. 科学技術を担う人材の育成

- (1) 多様な場で活躍できる人材の育成
 - ① 大学院教育の抜本的強化
 - ② 博士課程における進学支援及びキャリアパスの多様化
 - ③ 技術者の養成及び能力開発
- (2) 独創的で優れた研究者の養成
- (3) 次代を担う人材の育成

3. 国際水準の研究環境及び基盤の形成

- (1) 研究開発環境整備
- (2) 知的基盤の整備
- (3) 研究情報基盤の整備

第4期科学技術基本計画

社会とともに創り進める政策の展開

1. 社会と科学技術イノベーションとの関係深化
2. 実効性のある科学技術イノベーション政策の推進
3. 研究開発投資の充実
 - (1) 官民合わせた研究開発投資の対GDP比4%以上
 - (2) 政府投資の対GDP比1%、5年間総額約25兆円

課題：① これまで実践ができなかった「科学技術とイノベーションの一体推進」を如何に実現するか？
② 「教育」は「人材育成」に置き換えるだけで実効ある教育改革まで結びつくか？

論点と課題の整理

論点Ⅰ. 我が国の危機的様相

- ・「強い経済・強い財政・強い社会保障」の三位一体的構築と大震災からの復興・新生に向け、第三の国創りが喫緊の課題！
- ・第三の国創りを担うイノベーション人材、特にΣ型統合能力人材が不足
- ・世界は日本を尻目に、「教育・科学技術・イノベーションの三位一体的推進」の大きな潮流にある。

論点Ⅱ. 激変する日本の産業構造の変化と課題

- ・日本の製品が持っていた世界における競争力が急速に低下している。しかも、その低下の速度が近年加速している。
- ・20世紀の日本の輸出を支えてきた「輸送、電機、鉄鋼、一般機械」だけでは、もはや日本は生きてはいけない。
- ・自動車・エレクトロニクスの「一本足構造」から、複数の戦略産業分野による「ハケ岳構造」への構造改革を。

新経済成長戦略の実現の壁！

2009年 輸出 54兆円 うちグローバル4 業種65% 輸入52兆円 うち資源・燃料3 4%	2020年(2010年目 論見)戦略分野による 輸出拡大+41兆円、 投資リターン5兆円、 エネルギー自給率向 上等により資源輸入 量の減少	2011.3以降(東日 本大震災・福島#1 原発事故) ・原子力依存度の 低減によるエネル ギー輸入量の増 大！
---	--	--

19

論点Ⅲ. 21世紀に日本が実現せねばならないイノベーション構造と難しさ

- ・フロントランナー型イノベーション創出＝「個別先端科学技術創造(知の創造)」と、その「統合化能力(社会経済価値創造)」の両方の能力が不可欠……………イノベーション創出の牽引エンジン構築の重要性！

・「教育・研究・イノベーションの三位一体的イノベーション・パイプライン・ネットワーク構築」が、真の産学官連携の意義

20

論点Ⅳ. フロントランナー型イノベーション創出に必須な人材とリーダー人材像

- ・科学技術駆動型イノベーション創出能力の強化には、Σ型統合能力人材を含めた多様な人材を育成せねばならない！ Σ型統合能力人材の育成策の強化を！

・「橋渡し研究支援プログラム」はΣ型統合能力人材育成の場として最適！

21

論点Ⅴ. 危機的な状況の日本の新生に向けて

- ・強い経済・強い財政・強い社会保障のスパイラルアップさせるイノベーション牽引エンジンの構築を
- ・教育と科学技術とイノベーションの三位一体振興が不可欠：「産学官連携」の深化を

・米国等の諸外国と比較して、日本のイノベーション牽引エンジン構造は脆弱…「産学官の連携の脆弱性」

・日本のナショナル・イノベーション・パイプライン・ネットワークを国際レベルに強化！

22

論点Ⅵ. 第4期科学技術基本計画の新機軸と課題

- ・国家戦略として目指すべき国の姿を描いた
- ・科学技術政策とイノベーション政策の一体的推進をコミットした

・課題

- ①今までできなかった科学技術とイノベーションの一体推進を如何に実践するか？
- ②教育も一体推進が必要
- ③科学技術・イノベーション・教育の三位一体推進の司令塔の機能の強化を…総合科学技術会議の発展的改組の提案

23

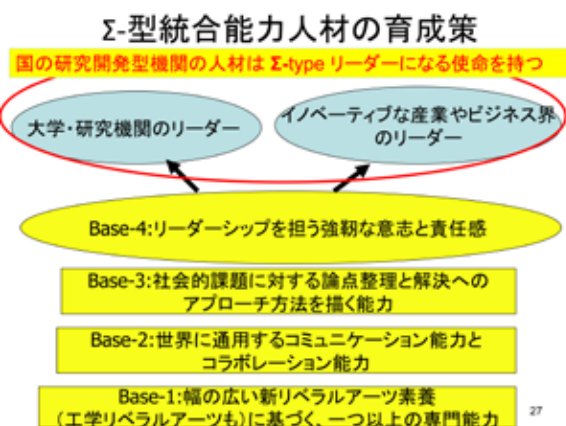
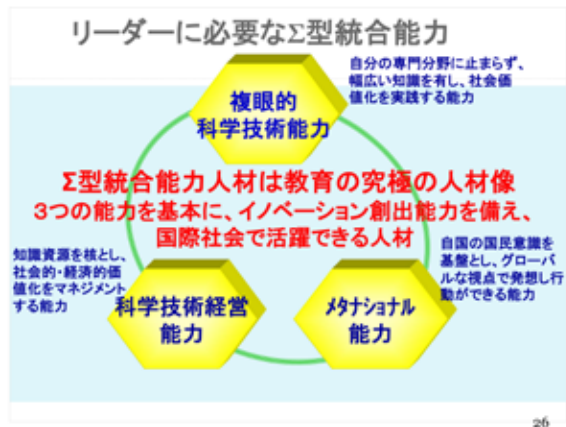
結び: 国を挙げた持続可能なイノベーション創出能力の強化が日本の喫緊の課題

1. 産業構造の変化への対応能力強化とイノベーションに大学も参加を＝活きた教育と研究の実践のチャンス
2. 21世紀のイノベーション創出の難しさを知り、その創出に必要な多様な人材と一緒に同時並行で育成しよう
3. 教育・科学技術・イノベーションの三位一体的推進体制に向けた、ナショナル・イノベーション・パイプライン・ネットワーク構築が産学官(独法)連携の深化の道
4. 価値のフローとインターフェースを支える人材の重要性

橋渡し研究支援プログラムは、以上の課題の実践をしたロールモデルとして、学術・教育界、行政、産業に広く啓発することが望まれる。

24

補足資料





アカデミアにおけるシーズ開発 「抗 PD-1抗体によるがん治療法」

本席 佑

京都大学大学院医学研究科 免疫ゲノム医学 特任教授

プロフィール

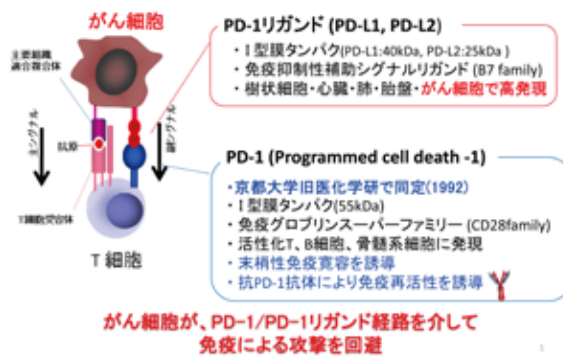
1942年生。医学博士。京大医学研究科博士課程終了後、米国のカーネギー研究所、NIH で客員研究員。1974年帰国、東大医学部助手、阪大医学部教授等を経て、1984年京大医学部教授。以降、京大遺伝子実験施設長、京大医学研究科長、医学部長に就任。2005年退官。現在、京大医学研究科特任教授。その他、高等教育局科学官、日本学術振興会学術システム研究センター所長、内閣府総合科学技術会議議員を歴任。日本学士院会員。2000年度文化功労者。

講演概要

京都大学大学院医学研究科 免疫ゲノム医学 特任教授 本席 佑、助教 竹馬 俊介
京都大学医学部附属病院 産科婦人科 講師 万代 昌紀、助教 濱西 潤三

PD-1は1992年石田らが胸腺における細胞死の際に誘導される cDNA をサブトラクションハイブリダイゼーション法で単離したときに偶然発見された細胞膜受容体分子である。その後西村らの PD-1遺伝子ノックアウトマウスの解析から PD-1が免疫反応の抑制分子であることを明らかにした。さらに岩井らは PD-1シグナルを阻害するモノクローナル抗体によって、免疫系が賦活化され、ウイルス感染症やがんの治療に効果があることを発見した。さらに我々は京都大学産婦人科学教室との共同研究で卵巣がんの予後とがんにおける PD-1リガンドの発現との間に見事な相関関係があることが明らかとなった。すなわち、PD-1リガンドを発現しているがん腫は予後が悪く、キラー T 細胞からの攻撃を避ける能力があるのではないかと想定された。これらの知見をもとに私はヒト型モノクローナル抗体を用いたがん治療法の開発を提案し、製薬企業を説得した。こうして、ヒト型抗体作製技術を利用したヒト型抗 PD-1モノクローナル抗体の開発が進められた。この抗体を用いた治験（第一相）が、米国、日本で行なわれた。その結果、多くのがん腫症例において忍容性及び有効性が認められた。この知見に基づき、京都大学探索医療センターにおいて卵巣がんの特化した第2相治験が2011年冬から開始された。現在、すでに少数の患者への投与が始まり、これから本格的なヒト型抗 PD-1抗体を用いた臨床治験が開始されるところである。本講演ではこの研究の歴史的経緯と学術的背景、そして今後のアカデミアから発信する臨床研究、治験の実施方針について解説する。

PD-1/PD-1リガンド経路



研究の出発点

新規分子PD-1の同定(1992年)

ヒトPD-1の同定(1994年)

ヒト、マウスPD-1のDNA、タンパク質、PD-1に対する抗体、PD-1と結合する各種薬剤に関する基本特許

PD-1のリガンドを同定(2000, 2001年)

PD-1による免疫抑制機構を解明(2001年)

免疫寛容におけるPD-1の機能を解明(1999, 2005年)

1. PD-1を介する免疫抑制作用を増強することにより、自己免疫疾患の治療に用いる用途特許
2. 心筋症の診断・治療に関する特許
3. PD-1欠損マウスの利用に関する特許

研究の出発点

PD-1阻害剤の腫瘍退縮作用をマウスで証明(2003年)

PD-1阻害剤のがん転移抑止作用をマウスで証明(2005年)

PD-1を介する免疫抑制作用を阻害することにより、免疫応答を賦活し、腫瘍や感染症の治療を行う用途特許

完全ヒト型抗PD-1抗体

ヒト免疫グロブリン遺伝子発現マウス(ゼノマウス)を用いて作製。

クローン名: 5C4-IgG4S41P

$EC_{50} = 6.805 \text{ nM}$

MLR(リンパ球混合培養反応)等における増強活性を確認している。
IgG1型を変異型IgG4(S241P)に改変することにより、ADCC活性を減弱させてある。

サルを用いた実験が終了し、IND (Investigation New Drug) 申請が米国FDAにより承認された(2006年8月1日)。

国内外の企業治験状況



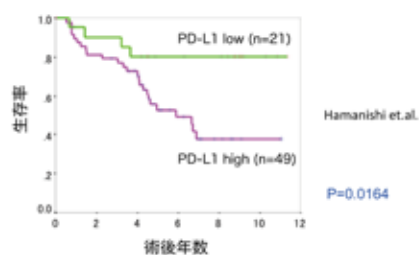
卵巣癌

- 卵巣癌の半数以上が進行癌(stage III、IV期)
- 進行卵巣癌の再発率は約80%と高く、いずれ化学療法抵抗性となり、予後不良
 - 5年生存率は約30%
 - 10年生存率は約10%
- 薬剤感受性に考慮した化学療法
 - 第1選択薬は、プラチナ製剤とタキサン製剤の併用療法
 - 第2選択薬は、単剤あるいは併用トポイソメラーゼ阻害薬、アルキル化剤、抗癌性抗生物質など
 - 第3選択薬以降には有効な治療法がない



新しい治療戦略が求められている

卵巣がん患者の生存率とPD-L1の発現



		1年生存率	3年生存率	5年生存率	生存期間(年) mean ± SE (95%CI)
PD-L1	low	95.2 ± 4.6 %	90.2 ± 6.6 %	80.2 ± 8.9 %	9.56 ± 0.82 (7.96~11.16)
	high	89.6 ± 4.4 %	79.2 ± 5.9 %	52.6 ± 7.7 %	6.48 ± 0.62 (5.27~7.69)

本プロジェクトの経過

2008年 11月 スーパー特区(先端医療開発特区)に採択

2009年 9月 流動プロジェクト採択

2010年

7月 プロトコル委員会発足

12月 PMDAへの事前面談

2011年

2月 プロトコル委員会承認

3月 倫理委員会申請

4月 PMDAへの対面助言

6月 IRB本申請/治験届提出

9月 スタートアップ会議

9月30日 治験登録開始

2006年 婦人科、免疫ゲノム
医学の共同研究開始

2007年 卵巣癌とPD-L1発現で
論文発表

本医師主導治験

プラチナ抵抗性の再発・進行卵巣癌患者を対象に
抗PD-1抗体を用いた治療法の有効性及び安全性を評価することを目的とする

主要エンドポイント: 奏効(最良総合効果: 完全奏効/部分奏効)

副次エンドポイント: 有害事象および副作用、

無増悪生存期間、

全生存期間、

疾患制御(最良総合効果: 完全奏効/部分奏効/安定)

【治験期間】

登録期間: 2011年9月30日~2013年8月31日

治験期間: 2011年9月30日~2014年8月31日



医学研究の考え方と実践 「臨床医学における知の循環」

永井 良三

東京大学大学院医学系研究科 循環器内科 教授

プロフィール

昭和49年	東京大学医学部卒業
昭和58年	米国バーモント大学留学
平成5年	東京大学医学部第三内科助教授
平成7年	群馬大学医学部第二内科教授
平成11年5月	東京大学大学院医学系研究科内科学専攻循環器内科教授
平成15年4月 －19年3月	東京大学医学部附属病院長
平成21年7月	東京大学TR機構長
日本内科学会（監事）、日本循環器学会（理事）、日本心臓病学会（理事） 日本動脈硬化学会（理事）	

講演概要

わが国は戦後、欧米に比べて臨床試験や臨床研究に大きく立ち遅れた。一つの要因は、GCP、GMP、IRBなどの制定が20-30年も遅れたためである。これは単なる行政の問題ではなく、日本の研究者の考え方、とくに近代科学や近代医学の受け入れの問題としてとらえる必要がある。

欧米の近代科学は自然を機械としてとらえ、現象の因果論を中心に展開してきた。その背景に「神は聖書だけでなく、自然というもう一つの書物を書いた」とする思想がある。一方、人間の営みは、長い間、科学の対象とされなかったが、運不運に左右される現象にも神の自由意志が働いていると考えられるようになり、統計学が誕生した。統計学は20世紀に入ると、集団の背景やばらつきを制御し、変動要因を超えて作用する因子を見出す推測統計学として発達した。これは科学的認識と近代人の行動の基盤となった。

科学研究の成果を人間に適用することは、倫理的問題をはらんでいる。そのため、近年は、治療薬や機器の安全性を評価し、社会の監視のもとに臨床開発を進める橋渡し研究や、薬事行政のあり方を研究するレギュラトリーサイエンスの重要性が認識されるようになった。また、市販後の薬剤や機器は、重大なイベントを指標とする大規模臨床試験によって検証されるようになった。これにより新たな研究課題が提起され、基礎研究が進められる。このように臨床医学は、基礎研究、橋渡し研究、臨床現場での実践、EBM、そして基礎研究へという循環を描いて発展する。わが国では、こうした臨床医学の知の循環の重要性が、これまで認識されてこなかった。

臨床医学は人を対象として知識を得るために、恩恵とリスクがある。研究者は研究に内在する二面性を認識し、倫理を遵守しつつ研究を進めること、またその成果をもとに社会のあり方を考えるという協働関係を構築することが、臨床医学だけでなく、これからの科学の発展に重要である。

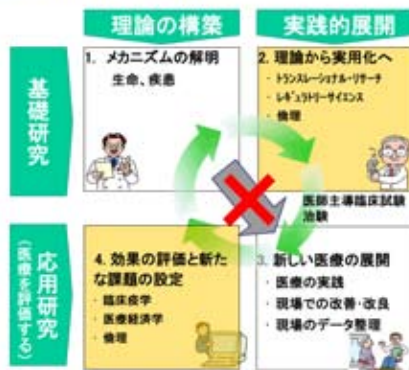
	米国	日本
GMP	1962	1974通知、1980公布
GLP	1979	1982
旧GCP	1974	1989
	(国家研究法)	(法的拘束力なし)
新GCP	1997	1997
IRB	1966	1989
個人情報保護法	1996	2003



薬事法、薬剤師法の変遷



医学における「知の循環」





産官学連携のあり方

野木森 雅郁

日本製薬工業協会 副会長
アステラス製薬株式会社 代表取締役会長

プロフィール

1970年 藤沢薬品工業株式会社入社。1990年4月 医薬事業本部企画室課長、
1993年2月フジサワユーエスエーインク出向 国際企画室付、1997年6月 取締役統括企画部長、1998年7月 フジサワゲーエムベーハー社長、2001年6月 常務執行役員経営戦略本部長、
2004年6月 取締役兼専務執行役員、2005年4月 アステラス製薬株式会社
代表取締役副社長、2006年6月 同社代表取締役社長 CEO、2011年6月 代表取締役会長
(現職)。

講演概要

研究開発指向型の製薬企業の使命は、新薬の継続的な研究開発と安定的な供給を通して世界の医療と人々の健康に貢献し、「患者参加型医療の実現」に寄与することです。これはわが国の経済成長につながるとともに科学技術の発展をもたらします。

革新的な新薬の創出には、医学・薬学等の基礎研究、臨床研究等が必要であり、製薬企業と大学等の研究機関や医療機関との連携は不可欠です。さらに、医学研究を進めるにあたっては患者さんや一般の人々の理解と協力を得ることが欠かせないことは言うまでもありません。従って、適正な研究を実施していくためには、各種の規制を順守するとともに社会に対して説明責任を果たしていくことが重要となります。また、利益相反の適切な管理も必要です。

これまでも産官学の連携は行われてきましたが、最近、オープン・イノベーションと呼ばれる新しい形の連携が注目されてきました。産からニーズを示して、これまでよりも早い段階から緊密な連携を図るものです。産官学の連携を進めるにあたっては解決すべき種々の課題がありますが、それぞれの強みを生かした役割分担が必要ではないかと考えます。

学には疾患のメカニズムの解明、疾病原因分子の同定、生理学等の企業ができないイノベーションにつながる基礎研究を分担していただき、創薬標的が見つかった後のスクリーニングや化合物の合成展開などの応用研究は産が分担する等、役割分担を明確にすることで創薬の効率化や成功確率の向上がはかれるのではないかと期待します。また、学には創薬に役立つ革新的な研究基盤技術、リサーチツール等の研究開発にも一層注力していただくことを希望します。

加えて、学で見出した新規創薬標的やツール、特許等をタイムリーに企業に紹介するシステム、効率的なマッチングシステムの構築が重要であると考えます。

今回、産官学連携の例を紹介し、産官学連携のあり方について考察したいと思います。



文部科学省 橋渡し研究支援推進プログラム
平成23年度成果報告会
大学における知の創造と社会貢献

産官学連携のあり方

2012年3月2日
日本製薬工業協会 副会長
アステラス製薬(株) 代表取締役会長
野木森雅郁



本日のアジェンダ

1. 製薬産業の役割
2. 最近の産官学連携の例
3. 産官学連携のあり方
 - 説明責任
 - 透明性
 - ビジネスマインド

2



1. 製薬産業の役割

製薬産業の3つの貢献

- ①革新的な新薬の創出による健康で安心な社会の実現
- ②研究開発活動がもたらす科学技術の発展
- ③高付加価値産業としての経済成長



3

2. 最近の産官学連携の例

産学連携オープン・イノベーション

より早い段階からの
緊密なコミュニケーション

1. 拠点型

- 北海道大学
 - 塩野義創薬イノベーションセンター (塩野義製薬)
- 京都大学
 - AKプロジェクト (アステラス製薬)
 - TKプロジェクト (武田薬品工業)
 - DSKプロジェクト (大日本住友製薬)
 - TMKプロジェクト (田辺三菱製薬) 等

2. 大学内共同研究講座

- 大阪大学
 - がん免疫学共同研究講座 (大塚製薬)
 - 脳神経制御外科学共同研究部門 (帝人ファーマ) 等

公募型オープン・イノベーション

- 協和醗酵キリン(株)
 - ケミカルシーズコンテスト

多様性への期待
企業の一歩の発信

- 塩野義製薬(株)
 - 創薬イノベーションコンペFINDS
- 第一三共(株)
 - TaNeDS (タネデス)
- アステラス製薬(株)
 - a3 (エーキューブ)

説明責任

- 社会の理解と協力を得て、産学連携による医学研究をより一層推進するため、研究の必要性、正当性、重要性を説明

- インフォームド・コンセント
 - 被験者の保護
 - 被験者の尊厳および人権を尊重

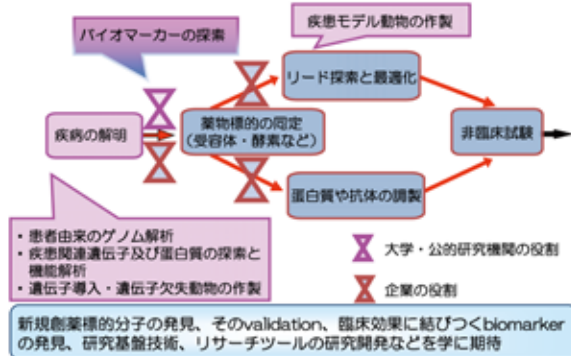
- 倫理審査委員会/IRB
 - 科学的、倫理的に適正な実施

透明性

- 産官学連携活動を適切に推進するためには利益相反 (conflict of interest: COI) の適切な管理が必要
 - 被験者の人権や安全
 - 公正・適正な研究の実施、データの解析、結果の解釈、公正な評価、結果の発表、成果の普及・啓発活動

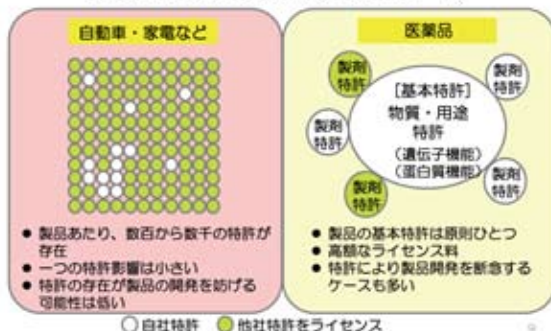
7

創薬プロセスにおける産官学の役割分担



医薬品特許の特徴

製品における知的財産権の違い (イメージ)



■ 再生医療の臨床開発戦略



基調講演：

「ヒト間葉系組織に存在する新たな多能性幹細胞 Muse 細胞の再生医療への可能性」

出澤 真理

東北大学大学院医学系研究科 細胞組織学分野・人体構造学分野 教授

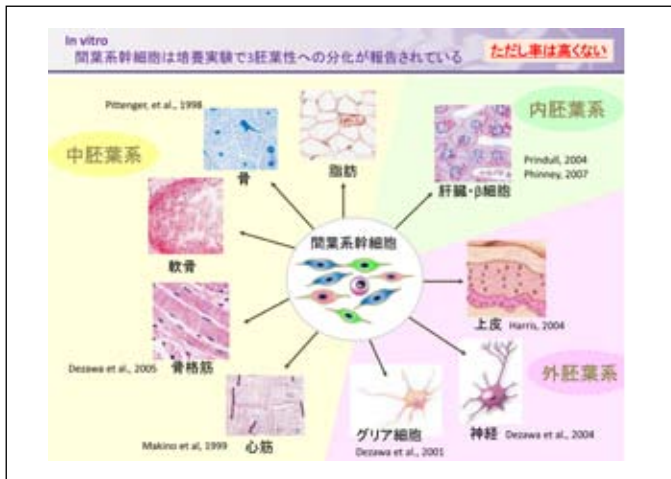
プロフィール

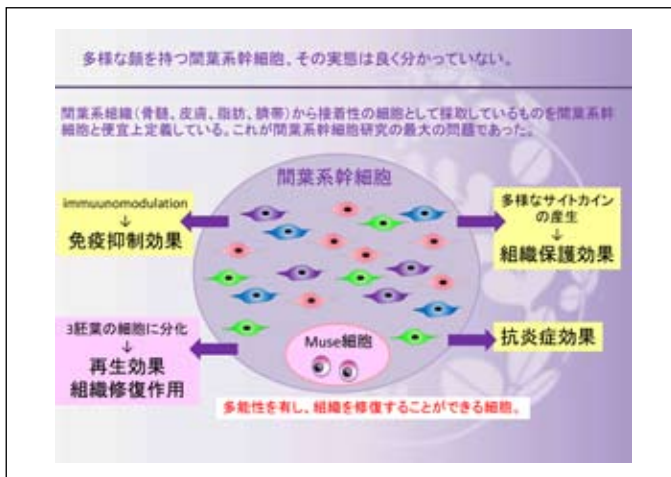
H1年 千葉大学医学部卒業。H7年 千葉大学大学院博士課程修了。医学博士。H12年 横浜市立大学医学部解剖学講師、H15年 京都大学医学研究科・機能微細形態学助教授を経てH20年より東北大学大学院医学系研究科・教授。日本再生医療学会の理事・編集委員、米国解剖学会機関誌 Anatomical Record, Asian Associate Editor 等を務める。平成23年文部科学大臣賞受賞。専門は再生医学、間葉系幹細胞。

講演概要

間葉系幹細胞は胚葉を超えて3胚葉性の多様な細胞に分化すること、また生体に投与すると一部の細胞は傷害部位に生着し、組織に応じて様々な細胞へ分化し修復に寄与することが報告されている。このような特異な性質を示す間葉系幹細胞の真の姿というのは長い間不明であったが、その理由の一つとして、複数種の細胞から構成されているために少ない割合で存在する特定の細胞の同定が困難であったことがある。我々は間葉系幹細胞の見せる多様な分化を説明する Muse 細胞を見出した。この細胞は成人ヒト間葉系組織である皮膚、骨髄、脂肪組織などに存在し、腫瘍性を示さない新たな多能性幹細胞である。自己複製能と一細胞から3胚葉性の細胞への分化能を有し、間葉系マーカー (CD105) と多能性マーカー (SSEA-3) のダブル陽性細胞として市販の間葉系培養細胞や骨髄液・生検皮膚などの生体組織から直接分離可能である。生体に投与すると Muse 細胞は損傷組織に遊走・生着し、組織に応じた分化をして修復に寄与することが劇症肝炎、脊髄損傷、皮膚損傷、筋変性等で確認されている。一方、Muse 細胞を除いた間葉系幹細胞にはこのような作用が無いことから、間葉系幹細胞で見られて来た胚葉を超えた分化や生体内での再生効果は Muse 細胞によって説明される。

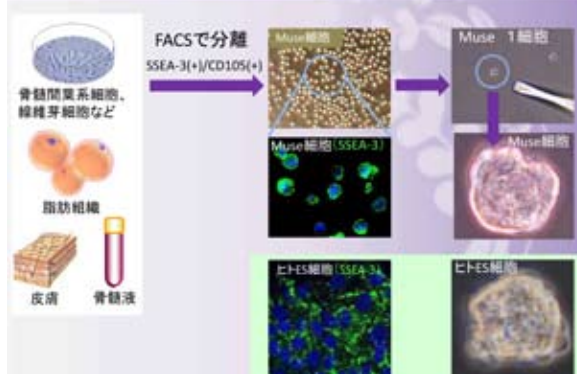
Muse 細胞は骨髄内にあるとともに、様々な臓器の結合組織・間葉組織にも散在性に存在する。組織修復機能を有することから生体内の Muse 細胞の担う機能として「生体内多能性幹細胞ネットワークによる組織恒常性維持」が想定される。すなわち骨髄から各臓器への Muse 細胞の供給によって Regenerative homeostasis が保たれ、組織の恒常的な維持が行われるということである。Muse 細胞の発見は単に幹細胞治療、再生医療への応用にとどまらず、様々な病態機構の解明や疾患予後の予測、幹細胞の動態を制御する新たな創薬、新たな疾患概念の提示にも展開されていくと思われる。



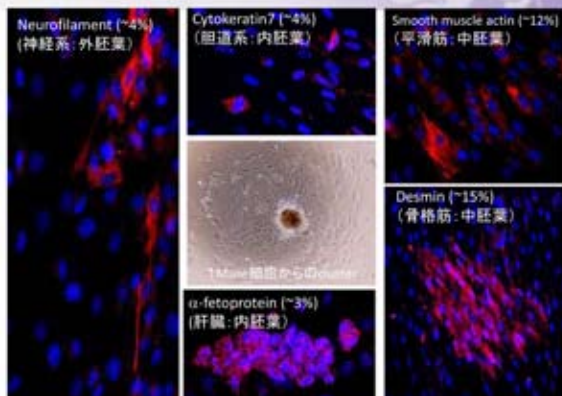




SSEA-3/CD105 を用いて Muse 細胞をヒト組織、ヒト培養細胞から分離可能



クラスターをゲラチン上で培養すると、自発的に3胚葉性の細胞に分化する



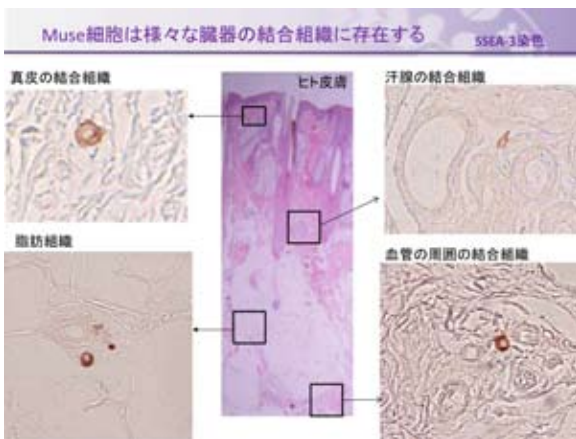
Muse細胞は腫瘍を形成しない

マウス精巣への細胞移植:

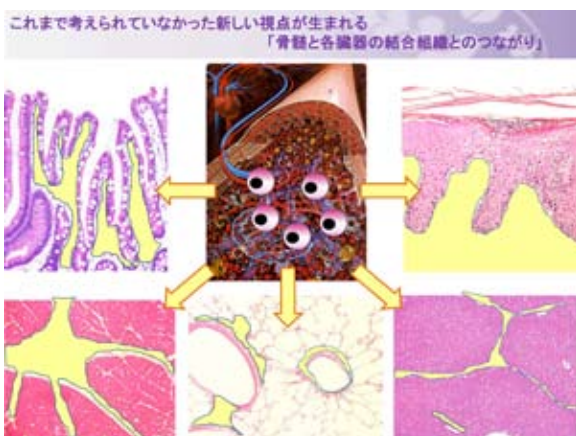
ES細胞、iPS細胞
→8~12週で奇形腫形成

Muse細胞
→半年でも奇形腫形成なし











再生医療臨床試験の現状と 日本の競争力

永井 洋士

橋渡し研究支援拠点サポート室 副室長
先端医療振興財団 臨床研究情報センター 副センター長

プロフィール

1982年 東京大学理科 I 類、1984年 東京大学薬学部～大学院、1987年 大阪大学医学部、1992年 星ヶ丘厚生年金病院 脳卒中内科、1996年 米国国立医学研究所（NIH）招聘研究員、1998年 大阪大学医学部大学院 病態情報内科、2002年～ 先端医療振興財団 臨床研究情報センター。同センター副研究事業統括として、トランスレーショナルリサーチと臨床試験の運営・管理を専門としている。

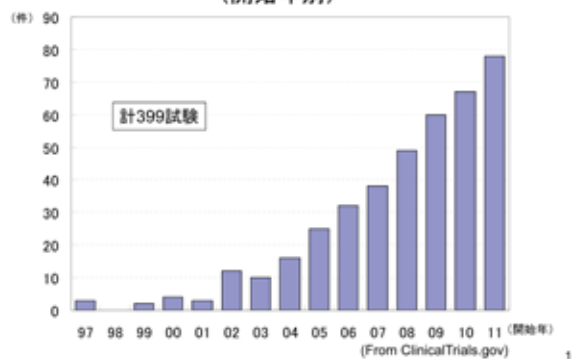
講演概要

難治性または現時点で治療不能な疾患に対する革新的な治療法の実現を目指し、再生医療技術の開発競争が激しさを増している。なかでも、幹細胞はその実用化に中心的な役割を担うものであり、臨床試験を通じて多様な細胞の評価が進められている。実際、幹細胞臨床試験の数はここ数年で急増し、世界的な臨床試験データベースを検索すると、平成23年12月時点で少なくとも400件が同定される。そうした臨床試験の多くは、骨髄や臍帯、脂肪組織から採取した体性幹細胞（単核球、CD34陽性細胞、間葉系幹細胞等）を利用しており、胚性幹細胞（ES細胞）の利用は非常にまれである。また、約3分の2の臨床試験では自己由来の幹細胞が用いられており、対象とされる臓器・疾患も多岐にわたっている。多くの臨床試験は第1相または第2相の段階にあるものの、心血管領域を中心に第3相試験も進んでおり、実医療化は間近である。加えて、幹細胞臨床試験が盛んな国々では他家由来の細胞製剤の開発も進んでおり、最近になって薬事承認を取得した製剤も出始めた。一方、わが国では幹細胞治療技術の開発はアカデミアを中心に進んでおり、開発が自己由来細胞に限られている点が危惧される。また、多くの幹細胞臨床試験が薬事規制外で行われており、世界的な品質標準（GxP）を満たしていない点に重大な懸念がある。

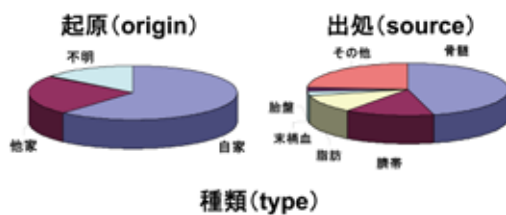
こうした状況にあって、幹細胞治療を実医療化するために解決すべき課題も見えてきた。第一に、合理的かつ十分な非臨床試験によって投与する細胞とその調整法を規格化せねばならない。また、最適化した投与方法の下、臨床試験によって治療効果と安全性を証明する必要がある。加えて、実医療化に向けた環境整備として、CPCのビジネスモデルを構築するとともに、保険医療化へのロードマップが必要であろう。

本講演では再生医療臨床試験の現状と課題を概観するとともに、それに照らして日本の競争力について考察する。

世界の幹細胞臨床試験 (開始年別)



臨床試験で評価中の幹細胞 (2007-2011年)



(From 292 trials in ClinicalTrials.gov DB)

幹細胞臨床試験のステージ (2007-2011年)

	P1	P1/2	P2	P2/3	P3	不明	総計
虚血性心疾患	23	23	43	12	10	18	129
下肢虚血	10	18	8	2	3	9	50
糖尿病	2	15	5	0	0	2	24
肝硬変	7	10	3	0	0	2	22
脳卒中	5	6	7	0	0		18
脊髄損傷	3	6	0	1	0		10
.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.

(From ClinicalTrials.gov DB)

幹細胞臨床試験(国・細胞起源別) (2007-2011年)

実施国	自家細胞	他家細胞	不明	合計
米国	48	28	11	87
中国	13	16*	7	36
スペイン	25	3	2	30
韓国	8	6	2	16
インド	7	5		12
メキシコ	11	0	0	11
ドイツ	8	1	2	11
英国	9	1	0	10
.	.	.	.	.
日本	5	0	0	5
.	.	.	.	.

*自家・他家細胞の併用を1件を含む

(From ClinicalTrials.gov DB)

4

臨床試験中の他家幹細胞

(As of 2012/01/23)

起源	細胞種	企業名	所在国	臨床試験の対象
骨髄	MSC (Chondrogen)	Osirio	米国	OA, etc
骨髄	MSC (Prochymal)	Osirio	米国	GVHD
骨髄	MSC	Stemedica Cell Technologies	米国	Stroke
骨髄	MSC (SB623)	SanBio	米国	Stroke
骨髄	MSC	Stempeutics Research	インド	MI, CLI, etc
骨髄	MSC (Homeo-GH)	HomeoTherapy	韓国	GVHD
骨髄	MSC (Revascor)	Mesoblast	豪州	心不全、狭心症
骨髄	MSC (NeoFuse)	Mesoblast	豪州	骨疾患、軟骨疾患
胎盤	MSC (PLX-PAD)	Pluristem	イスラエル	CLI
胎盤	胎盤由来細胞 (PDA001)	Celgene	米国	RA
臍帯	MSC (Cartistem)	Medipost	韓国	OA, AD, etc
臍帯	臍帯血幹細胞 (ALD-601)	Aldagen	米国	リンパ腫・骨髄症
胎児大脳	神経幹細胞 (ReN-001)	ReNeuron	英国	Stroke
胎児脊髄	神経幹細胞 (NSI-566RSC)	Neuralstem	米国	ALS
脂肪	MSC (AlloStem)	AlloSource	米国	OA, etc
受精卵/初期胚	ES細胞 (MA09-HRPE)	Advanced Cell Technology	米国	黄斑変性症

5

解決を要する問題

- 由 来: 1. 骨髄 vs. 脂肪組織
2. 自己 vs. 他家
- 調整法: 3. 培養 vs. 非培養
4. クルード(混合) vs. 精製
5. 単独 vs. 併用 / +成長因子
- 投与法: 6. 静注 vs. 局注
7. 単回 vs. 反復
- 病 期: 8. 急性期、亜急性期、慢性期、再発時

6

幹細胞治療にかかる最近のトピック

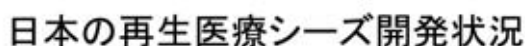
2011年5月24日：自由診療下に3,500人以上に幹細胞治療を行っていた独X-Cell Centerが、破産申請

2011年 9月22日: **米ACT社**が、黄斑変性症を対象に**ES細胞**臨床試験の**実施許可**を取得

2011年11月14日：米Geron社が、脊損に対するES細胞臨床試験から撤退

2012年 1月19日: 韓国Medipost社が、OAを対象に他家MSC(臍帯血由来)の薬事承認を取得

7



見えてきた実用化への課題

- ◆ 細胞とその調整法の規格化
 - 起源/出处、種類、調整法
- ◆ 臨床試験による評価
 - 効果と安全性の証明
 - 作用機序の解明(POC取得)
- ◆ 普及に向けた環境整備
 - ビジネスモデルの開発
 - 保険医療化への道程

9



幹細胞治療における知財権の状況 「重要特許の権利化状況」

山中 敦夫

橋渡し研究支援拠点サポート室
先端医療振興財団 臨床研究情報センター 事業開発部 開発調査グループ
グループリーダー

プロフィール

【略 歴】 1980年岐阜薬科大学卒業後、京都大学大学院薬学研究科修士課程終了。1982年藤沢薬品工業（株）（現アステラス製薬）入社。3年間の研究所勤務を経て2007年まで約20年間知財関連業務に従事。2007年10月より現職。

【専門分野】 知的財産管理、有機合成化学

【実績】 2003年日本プロセス化学会優秀賞受賞「抗心不全薬 FK664の工業化研究」2007年度日本知的財産協会 関東化学第二・商社部会 担当理事

講演概要

幹細胞治療の実用化が進んでいる。実用化の目処が立ち、企業との連携による治療の普及が視野に入ってくると、特許保護の有無、抵触を懸念すべき第三者特許の有無、競合技術の存在などが普及の鍵となることに気づかされる。しかしながら、実用化の目処が立ってから気づいたのでは後の祭りである。研究開発の初期から、研究開発の各段階に応じた特許戦略、第三者特許の抵触回避調査、さらに競合技術調査が必要とされる。

今回、細胞治療の核となる幹細胞に関して、重要特許といわれる発明の日本での権利化状況を調査した。一般的に「パイオニア発明」あるいは「基本特許」などとして認識されてきた基盤技術に関する重要な発明について、日本で特許成立したものは存在していなかった。成立しなかった特許の中には、特許戦略のミスが原因で拒絶査定となったものや当初から日本に特許出願しなかったものも見受けられるが、審査の結果拒絶されたものも多い。

そのような状況下、体性幹細胞を用いた細胞治療の実用化において注目すべき特許が成立した。特許第4748855号（出願人：MCP ハーネマン大学）である。

本講演では、今回の調査結果を通じて読み取れた以下の3つのポイントの重要性を中心に述べてみたい。

- ・ 特許戦略
- ・ 第三者特許の抵触回避調査
- ・ 競合技術調査。

WO1992/022584 Osiris 社 骨髓由来間葉系幹細胞の基本特許
(特許ファミリーは以下のとおり)



WO1996/038482 Osiris 社 骨髓由来間葉系幹細胞の単離方法
(特許ファミリーは以下のとおり)



WO2000/053795 カリフォルニア大 脂肪由来幹細胞の基本特許 (ADSC)
(特許ファミリーは以下のとおり)



WO2003/022988 カリフォルニア大 脂肪由来幹細胞の基本特許の米国CIPに対応
(特許ファミリーは以下のとおり)



WO1996/022362 Wisconsin大 ヒトES細胞の基本特許
(特許ファミリーは以下のとおり)



WO2007/069666 京都大学 iPS細胞の基本特許
(特許ファミリーは以下のとおり)



WO2008/118820 Wisconsin大 体細胞の再プログラム化
(特許ファミリーは以下のとおり)



WO1999/043286 MCPハーネマン大学 の特許
(特許ファミリーは以下のとおり)



MCPハーネマン特許第4748855号

・【特許請求の範囲】

- 【請求項1】
中枢神経系の疾病、疾患または病気にかかっているヒト患者の処置用の医療製剤であって、該疾病、疾患または病気が神経変性疾患、脳卒中または中枢神経系の組織または細胞に対する外傷であり、かつ、ヒトドナー由来の骨髓サンプルから単離されたストロマ細胞を有効成分として含んでなる、前記医療製剤。
- 【請求項2】
ヒトドナーが中枢神経系の疾病、疾患または病気を受けておらず、かつ、該ヒトドナーが該患者と同一遺伝子型 (synergentic) である、請求項1記載の医療製剤。
- 【請求項3】
ヒトドナーがヒト患者である、請求項1記載の医療製剤。



幹細胞治療における知財権の状況 「特許権侵害にどう対処するか」

松任谷 優子

大野総合法律事務所 パートナー・弁理士

プロフィール

略歴：東京大学薬学部及び同大学院（免疫学教室）修士課程卒業。メーカーでの医薬ライセンス、知財管理業務への従事を経て、現職。

所属・役職：大野総合法律事務所 パートナー・弁理士、東北大学特任教授

専門分野：医薬・バイオテクノロジー分野の特許訴訟、鑑定、出願

講演概要

人間を手術、治療又は診断する方法は特許対象ではありません。しかし、手術、治療又は診断に使用されるモノ（医薬、医療機器、細胞製剤など）や、生体外での方法（細胞の調製方法、血液や尿などの単離された試料の分析方法など）は、特許の対象となります。医療も産業である以上、こうした特許権に関わる技術を実施すると、特許権侵害が成立します。

実際、初期の幹細胞関連特許は、対象疾患と細胞名だけで特定されたような広いクレームで特許が成立しています。例えば：

【特許第4748855号】

出願人：MCPハーネマン大学

【請求項1】 中枢神経系の疾病、疾患または病気にかかっているヒト患者の処置用の医療製剤であって、該疾病、疾患または病気が神経変性疾患、脳卒中または中枢神経系の組織または細胞に対する外傷であり、かつ、ヒトドナー由来の骨髄サンプルから単離されたストロマ細胞を有効成分として含んでなる、前記医療製剤。

【特許第4562816号】

出願人：オシリス社

【請求項1】 心筋細胞の産生を必要とする個体の心臓に心筋細胞を産生するための医薬組成物であって、心筋細胞を産生するのに有効な量の間葉幹細胞を含むことを特徴とする医薬組成物。

そこで、今回のプレゼンテーションでは、幹細胞関連特許の解釈、及び特許権侵害の成否判断等について、具体的に成立している特許（特許第4748855号等）を例に挙げて検討したいと思います。



幹細胞治療における知財権の状況 ー特許権侵害にどう対処するかー

大野総合法律事務所
パートナー・弁護士 松任谷 優子



1. 幹細胞関連特許の特徴
2. 成立している特許をどのように解釈するか
3. 医療も産業である(特許権侵害の対象となる)
4. 特許権侵害の成否判断
5. 事例検討
6. まとめ



OHNO & PARTNERS 3

幹細胞関連特許の特徴



OHNO & PARTNERS

1. 幹細胞関連特許の特徴

(1) 特定の困難性

- 不均一な細胞集団
- 細胞は姿を変える
場所、ステージにより、機能やマーカーが変化する
- 言葉で正確に表現されない

Ex. 異なる細胞群が同じ名称で表現される
「XX前駆細胞」「X × 幹細胞」は、「XXに分化する」という点では共通しているが、細胞群としては全く異なる場合がある。
Ex. 同様又は類似の細胞群が異なる名称で表現される
「〇〇細胞」「XX前駆細胞」「---(マーカー、由来、機能等)---」を特徴とする細胞」と表現されていても、細胞群としては同様又は類似の場合がある。

OHNO & PARTNERS

1. 幹細胞関連特許の特徴

(2) 審査プラクティスが確立していない

- 先行技術のサーチ能力、審査能力(不十分)
- 初期の特許は広範な権利範囲で成立する可能性
⇒ 権利範囲、有効性をどう解釈すべきか?
- 細胞製剤に医薬発明の審査基準がどこまで適用されるか未確定
⇒ 用途、用法・用量の違いは相違点になるか?
⇒ 特許期間延長の可否
- 3極の審査プラクティスが統一されていない
⇒ 各国毎・各案件毎の対応、成立する権利も区々

OHNO & PARTNERS

成立している特許を
どのように解釈するか

OHNO & PARTNERS

2. 成立している特許をどのように解釈するか

【特許第4562816号】

Osiris社

【請求項1】

心筋細胞の産生を必要とする**個体の心臓に心筋細胞を産生するための医薬組成物**であって、心筋細胞を産生するのに有効な量の**間葉幹細胞**を含むことを特徴とする医薬組成物。

初期の特許は広範な権利範囲で成立している

- ◆ すべての間葉系幹細胞を包含するのか？
- ◆ 間葉系幹細胞の意味を正しく理解して審査はなされたのか？



OHNO & PARTNERS

2. 成立している特許をどのように解釈するか

【特許第4748855号】

ハーネマン大学

【請求項1】

中枢神経系の疾病、疾患または病気にかかっている**ヒト患者の処置用の医療製剤**であって、該疾病、疾患または病気が**神経変性疾患、脳卒中または中枢神経系の組織または細胞に対する外傷**であり、かつ、**ヒトドナ一由来の骨髓サンプルから単離されたストロマ細胞**を有効成分として含んでなる、前記医療製剤。

初期の特許は広範な権利範囲で成立している

- ◆ 自家細胞移植を含むのか？ 単離したままの細胞を用いるのか？



OHNO & PARTNERS

2. 成立している特許をどのように解釈するか

(1) クレーム(特許請求の範囲)解釈

- 特許請求の範囲の記載
⇒ 発明の構成要件を把握する
- 明細書の記載
- 出願経過(意見書、補正書)
- 出願時の技術水準

- ◆ 発明の本質は何か？
- ◆ **各構成要件(用語)の意味**はどう解釈すべきか？
- ◆ 権利範囲から意識的に除外された事項はないか？

OHNO & PARTNERS



戦略的知財権の獲得と知財管理経営

竹田 英樹

株式会社 Medical Patent Research 代表取締役

プロフィール

略歴：1983年大阪大学大学院理学研究科修士課程修了。藤沢薬品工業株式会社知的財産部、2005年より財団法人先端医療振興財団を経て現職。2005年より日本知的財産協会研修会講師（バイオ関連調査）も務める。

所属・役職：株式会社 Medical Patent Research 代表取締役

専門分野：バイオ・メディカル分野の知的財産戦略に係るコンサルティング業務。

講演概要

現代の経済社会において、利益の源泉は知的財産といわれている。したがって、知的財産を戦略的に保護し、どのように使っていくかが非常に重要となる。それぞれの知的財産の特徴を理解した上で、特許戦略を含めたビジネスモデルを構築していくことが必要である。

医薬品ビジネスにおいては、医薬品そのもの、つまり活性成分の化合物を実施例に含む特許が、最も重要である。この特許は、権利行使が容易な強い特許であるとともに、最大5年間の特許期間延長の対象にもなり得る。そして、この特許は、狭くてもよく、医薬品そのものだけの権利範囲であってもよい。それは、よく似た構造を持つ医薬品は、優れた点がない限り医薬承認を受けられないことに起因する。また医薬品は、薬事行政によっても独占性を確保できる点で、一般的な製品と大きな違いがある。つまり、ジェネリック医薬品を販売するためには、再審査期間の経過が必要であため、通常、この特許と再審査期間のどちらか長い方が、実質的な医薬品の独占期間となる。

次に重要な特許は、開発医薬品そのものの開示はないものの、その医薬品を概念的に含む特許である。本特許を開発者以外が取得した場合、開発者は実施できない可能性はあるが、逆にライセンスを受けることができれば、本特許で開発品の特許の保護を受けることができる可能性がある。通常、ライバル会社が該特許を取得していない限りライセンスは可能と考えられる。たとえライバル会社が特許取得していたとしても、開発製品がライバル会社より優れている場合は、ライバル会社がビジネスライクに判断するなら、ライセンスを受けることができる可能性が高い。

再生医療の場合、ビジネスモデルがまだはっきりしておらず、薬事法等の規制についても不透明な部分が多いため難しい部分が多いが、上記の例を再生医療の知財戦略に当てはめ検討したい。

再生医療の臨床開発戦略

4. 戦略的知財権の獲得と知財管理経営



平成24年3月3日(土) 会場: ベルサール汐留
株式会社 Medical Patent Research
竹田 英樹

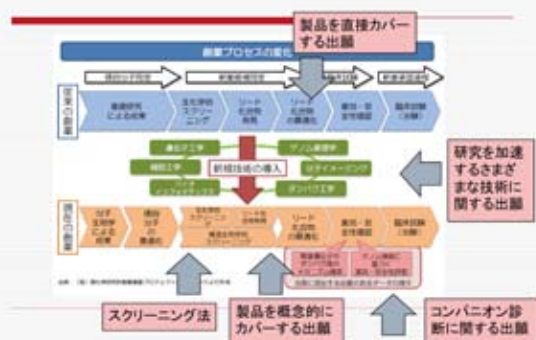


知的財産が利益を生み出す どのように保護しどう使うかが重要

それぞれの知的財産の特徴を理解し、
ビジネスモデルを構築していく



知財によりその役割が異なる



医薬品そのものをカバーする知的財産
独占販売期間を出来るだけ長くする



医薬品ビジネスにおける
もっとも重要な知的財産

特許権による医薬品の保護

特許権者または実施権者以外は、
特許を実施(製造・販売)できない。

化合物A

抗体B

核酸C



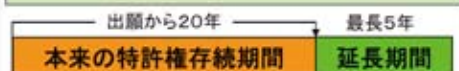
特許期間
延長制度

臨床試験
は非侵害

特許権の存続期間延長制度

安全性の確保等のための法規制にも続く許認可に長期間
を有するため特許権の利益を享受し得ない期間がある

実施することができない期間(5年を限度)が延長される



特許権存続期間延長制度のある国

日本、米国、EU、韓国、英国、ドイツ、フランス、
スイス、ロシア、オーストラリア等

医薬品の再審査制度



- 先発医薬品が再審査期間中にある場合は、ジェネリック医薬品の承認申請はできません。



後発品発売のためには

先発医薬品の特許期間と再審査期間の両方が満了していることが必要

Market(data) Exclusivity(米国)



データ保護期間(EU)



製品を概念的に含む出願 特許戦略

製品化合物を概念的に含む出願



必ずしも全世界に特許権がなくてもよい(米国だけでも良い)

早期に特許できれば、自由に戦略が構築

特許が成立しなくても(成立しない出願でも)他者をけん制

特許が、不成立の可能性があっても開示は、慎重に

スクリーニング方法の知財について 特許戦略

スクリーニング方法



必ずしも特許権がなくてもよい

早期に特許が成立しても、権利行使は難しい

イノベーションを加速するために、オープン戦略もありうる

最も重要な部分は、ノウハウとして秘密にすることも必要



再生医療臨床開発の実際 事例紹介：(心疾患を例に) ①重症心不全治療に対する筋芽細胞 シートによる心筋再生治療の臨床研究

澤 芳樹

大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座心臓血管外科学 教授

プロフィール

さわ・よしき……昭和55年大阪大学医学部卒業。医学博士（大阪大学）。平成元年、フンボルト財団奨学生としてドイツ Max-Planck 研究所心臓生理学部門、心臓外科部門に留学。その後大阪大学医学部第一外科講師、助教授等を経て現職。大阪大学医学部附属病院ハートセンターセンター長、京都大学 iPS 細胞研究センター客員教授、内閣官房 医療イノベーション推進室次長等を併任。

講演概要

最近、重症臓器不全治療の解決策として新しい再生型治療法の展開が不可欠と考えられる。特に、最近、幹細胞学研究が画期的に進歩し、各臓器における遺伝子治療や細胞移植は臓器機能を改善する事が報告され、その臨床応用が開始されている。

我々は心筋再生として最近自己筋芽細胞シートによる心筋再生に取り組んでいる。広範囲の心筋再生治療法を開発するため、温度感応性培養皿を用いて自己筋芽細胞シートを作成し、心筋症ハムスターの不全心に移植したところ、均一構造をとって生着し、心機能の改善、生存率の向上がみられた。さらに、自己骨格筋細胞によるシートの有効性を、豚心筋梗塞モデルおよび拡張型心筋症モデルである高速ペーシングによる犬心不全モデルを用いた前臨床試験で良好な結果を得たので、倫理委員会の承認を経て、DCM に対する臨床試験を開始し、第一例目は補助人工心臓の離脱するほどに、心機能が回復した。以後3例の人工心臓装着下の DCM に本治療を施行し、いずれの症例においても、筋芽細胞シートの機序がパラクライン効果と考えられる限りにおいては、心機能回復効果は患者の viability の残存程度によると思われた。一方、ヒト幹細胞指針に沿って人工心臓未装着の心筋症患者の自己筋芽細胞シート治療も8例に施行し、各症例において症状改善が観察されている。本治療法の適応を考える上で、不全心における Viability の残存程度の評価が重要であるが、今後、症例を重ねつつで安全性および有効性を検討するとともに、技術移転のもとに企業治験を年内に開始する予定である。

このように、重症臓器不全に対し、新たな外科治療戦略として、外科治療や臓器移植、人工臓器とともに、筋芽細胞シートを用いた再生治療が新たな治療法として有効性が証明されていけば、外科領域における臓器不全に対する外科治療体系が確立されと考えている。



再生医療臨床開発の実際 事例紹介：(心疾患を例に) ②ヒト自己心臓由来心筋幹細胞を 用いた心筋再生医療：ALCADIA trial

竹原 有史

旭川医科大学心血管再生先端医療開発講座 特任講師
京都府立医科大学 客員講師

プロフィール

略 歴：平成5年 自治医科大学 卒業
平成5年 旭川医科大学第一内科入局
平成5～12年 市立旭川病院、市立稚内病院、利尻島国保中央病院
平成13～17年 旭川医科大学循環器内科
平成18～20年 京都大学付属病院 探索医療センター（助手）
平成20年～ 現職
専門領域：循環器内科学、心不全治療、心筋再生

講演概要

本研究は橋渡し拠点活用研究Aとして平成21年度より5カ年の計画で開始された。本研究の目的は患者自己心筋幹細胞移植を用いた重症心不全患者に対する心筋再生医療を臨床研究として開始し多施設共同型第Ⅱ相治験（臨床試験）を通じて標準治療化すること、及び心筋幹細胞の細胞製剤化事業の国際ビジネス化である。先端医療振興財団を拠点、京都府立医科大学を中核機関とし、参画機関を旭川医科大学、東京大学、国立循環器病センターとする多施設共同研究である。第一の目標である自己心筋幹細胞移植治療の実現化については、冠動脈バイパス術適応虚血性心不全患者に対する第1相試験を目標症例数6例として平成22年度より開始、現在最終症例の治療実施の段階まで進捗している。治療終了した5症例においては有害事象の発生報告なく既に社会生活に復帰されている。治療後6ヶ月の時点で全例で心不全症状の改善を、また平均11.5%（22.6%→34.1%）の左室駆出率改善を認めた。この機能改善は細胞移植部位の壁運動改善、梗塞重量の著明な減少を伴い、心臓バイパス術単独治療をはるかに上回る臨床効果が実現されていると考えられる。今後全症例の経過追跡をとりまとめ、次相試験に向けて更なる進捗（国際発表・高度医療申請）を推進する予定である。また、人工心臓装着患者に対する心筋再生医療の実現化は、埋め込み型人工心臓の保険償還を受けて推進が加速しており京都府立医科大学において、現在施設認定とともに体外型人工心臓と自家心筋幹細胞移植の臨床試験プロトコルの作成、当局申請を今年度に予定している。更に第二の目標である心筋幹細胞の製剤化事業であるが、臨床試験実施により治験薬 GMP に準拠した CPC における細胞調整化技術が確立されたことにより、CPC の中央集約化、細胞培養の自動化等、事業展開・国際展開を含めた研究を推進しており、更なる研究の加速・実現が期待されている。

橋渡し研究支援推進プログラム・橋渡し加速研究
 ヒト自己心臓由来心筋幹細胞を用いた心筋再生医療:
 ALCADIA trial

平成23年度 成果報告会

中核機関 京都府立医科大学
 参画機関 先端医療振興財団
 東京大学
 旭川医科大学

開発スケジュール



ヒト自己心臓由来心筋幹細胞を用いた
 心筋再生医療
 AutoLogous human CArdiac-
 Derived stem cell to treat Ischemic
 cArdiomyopathy (ALCADIA)

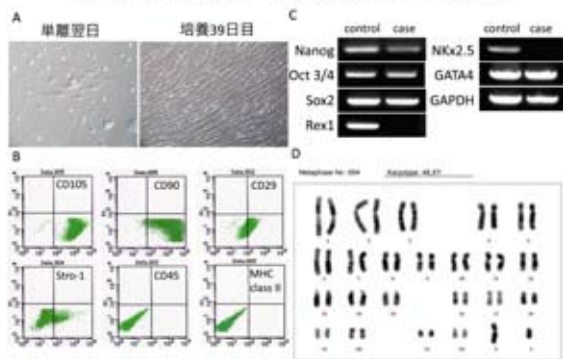


対象疾患	外科手術(冠動脈バイパス術)の必要な 慢性虚血性心不全患者
安全性評価項目	心臓関連死、心室性不整脈の発生 心不全再発による再入院 新薬使用の急性冠症候群 心外膜炎、心タンポナーゼ
有効性評価項目	NYHA分類に基づく臨床症状の改善 心エコー図法に基づく左室収縮率 心MRIに基づく局所壁運動評価・梗塞部重量比の改善
研究期間	登録期間: 承認後、初回症例登録後から2年 試験期間: 登録開始～最終症例の登録後1年
目標症例数	第1相試験 5症例 第2相試験 30症例

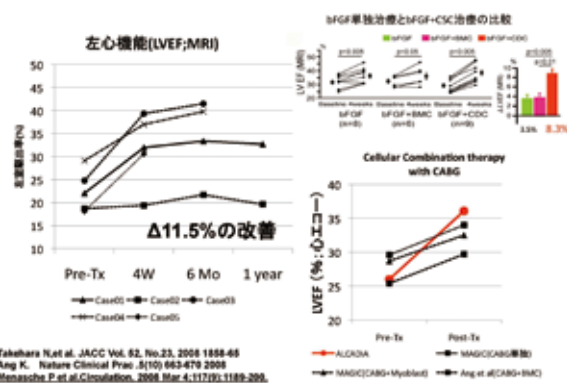
患者心臓幹細胞の移植（心臓バイパス併用）第1相臨床試験 Autologous human Cardiac-Derived stem cell to treat Ischemic cardiomyopathy (ALCADA)



虚血性心筋症患者 心室中隔由来心筋幹細胞



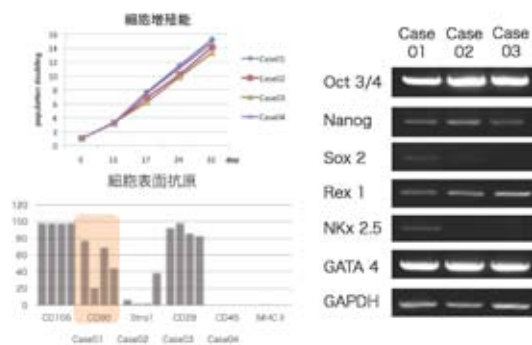
自家心筋幹細胞移植による治療効果



ヒト心筋幹細胞治療の展開

		
対象疾患	外科手術（冠動脈バイパス術）の必要な慢性虚血性心不全患者	人工心臓の装着が予期される末期心不全患者（含む：15歳未満小児及び心臓移植適応外の60歳以上成人）
適格基準	20歳～80歳 左室駆出率15%～35% 心不全分類ステージD 心不全重症度分類III度及びIV度	0歳～80歳 左室駆出率が25%以下で、生命維持に補助人工心臓装置が必要とされる患者心不全分類ステージD 心不全重症度分類IV度
安全性評価項目	心臓関連死亡、心室性不整脈の発生、心不全再発による再入院 新規発症の急性冠症候群、心外膜炎、心タンポナーゼ	
有効性評価項目	NYHA分類に基づく臨床症状の改善、人工心臓からの離脱 心エコー図法に基づく左室駆出率、心MRIに基づく局所壁運動評価・梗塞部重量比の改善	
研究期間	登録期間：承認後、初回症例登録後から2年 試験期間：登録開始～最終症例の移植後1年	
目標症例数	第1相試験 6症例 第2相試験 40症例	第1相試験 4症例 第2相試験 20症例

虚血性心筋症患者 心室中隔由来心筋幹細胞



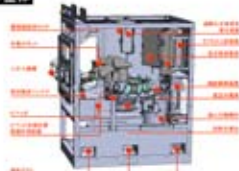
細胞自動培養装置 R-CPX

Robotized-Cell Processing eXpert system



- 細胞調製施設(CPC)を代替し、設置環境は空気清浄度がグレードD。
(非作業時、またはISOクラス8)
- 臨床研究でのプロトコルの実装が容易。
- 過酸化水素蒸気(H₂O₂)による除染機能を有し、多患者対応を実現。GMP対応。
- 自動化に不適な操作はグローブボックスを活用し、クリーンロボットとの最適な役割分担を実現。

中置体



右置体



■ 新規医療技術開発の法的・制度的枠組み

I. 医師主導治験の振興



基調講演：「日本発のシーズ実用化を進めるための医薬品医療機器総合機構の取り組みについて」

近藤 達也

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA） 理事長

プロフィール

略 歴：昭和43年東京大学医学部医学科卒業。同大脳神経外科教室入局、マックス・プランク研究所（脳研究所／西ドイツ）留学、国立国際医療センター手術部長などを経て、平成15年より同センター病院長。平成20年4月よりPMDA理事長。

専門領域：日本脳神経外科学会専門医 第634号（昭和50年8月3日）

日本脊髄外科学会認定医 第079号（平成17年6月8日）

講演概要

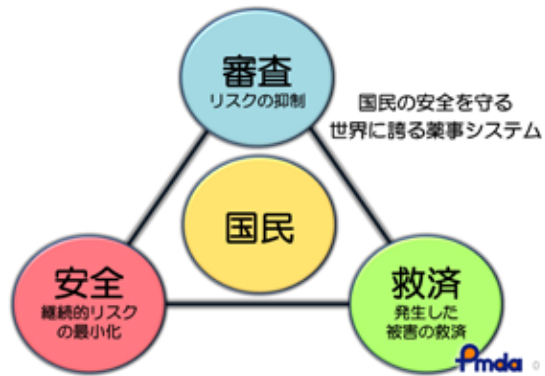
独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）は「健康被害救済」・「審査」・「安全対策」の3つの業務を行っている。これは、医薬品や医療機器などの開発から使用までの全般に関わるセイフティ・トライアングルという日本独自の素晴らしい仕組みである。この仕組みの下、より有効でより安全な医薬品等を待ち望む患者のために、PMDAは、その使命を対外的に伝えとともに、職員が心を一つにして目標に向かって日々邁進する誓いとして理念を定め、日々その業務に取り組んでいる。

科学的な判断を基調として業務を推進していくため、PMDAは、レギュラトリー・サイエンスの推進にも力を入れて取り組んでいる。レギュラトリー・サイエンスとは社会の調和のための学問であり、アカデミックサイエンスを実社会に適応させることで、社会に貢献する学問でもある。PMDAは、審査業務等だけの組織に留まらず、研究・教育の場にもなり得ることから、まさにレギュラトリー・サイエンスの実践の場であると自負している。また、レギュラトリー・サイエンスには大学、医療現場、産業界などと幅広く連携し、人材交流を進めていく必要があることから、PMDAは連携大学院の拡充にも取り組んでいる。

医療上必要な医薬品等を患者へ迅速に提供するために、日本発のシーズを実用化につなげていくことも、産学官国民が協力して取り組むべき課題と考えている。国内において有望なシーズを有する大学・研究機関、ベンチャー企業が研究開発を進めている革新的新薬等のシーズについて、承認申請に結びつけられるように、PMDAでは、平成23年7月から、開発初期段階から必要な試験等について相談を行う「薬事戦略相談」という新たな事業にも取り組み始めた。

当講演では、PMDAにおける各種取り組みと今後の方向性について紹介したい。

PMDAのセイフティ・トライアングル



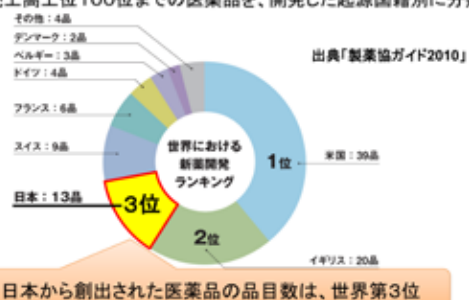
レギュラトリーサイエンスの3つの柱

科学技術進歩のメリットとデメリットを、予測・評価する方法を研究し、調和する



医薬品の創出①

世界の売上高上位100位までの医薬品を、開発した起源国籍別に分類



創薬・創医療機器

● バイオマーカーの収集

- 患者さんからの検体試料の提供を受け、バンクを作る
- 患者さんにその意義と将来の発展の可能性の合意
- 利用法は公的なルールのもとで

● 合理的医療機器の創意工夫

- 従来の機器の模倣をしてはならない
- 応用は可
- 素材の利用はあくまでも目的次第であり、逆は不可

● AROの創立: 治験の独立・活性化



医薬品・医療機器薬事戦略相談

日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出に向け、有望なシーズを持つ大学・研究機関、ベンチャー企業を主な対象として、開発初期から必要な試験・治験に関する指導・助言を実施するものとして、平成23年7月1日より開始した。

○相談区分

- 医薬品戦略相談
- 医療機器戦略相談

○相談対象

- 開発初期からPOC試験程度までの承認申請に向けて必要な試験について、有望なシーズを有する大学・研究機関、ベンチャー企業を主な対象とする。
- また、「再生医療における制度的枠組みに関する検討会」において、平成11年より導入された再生・細胞医療製品に係る確認申請制度は廃止し、薬事戦略相談に代替することが適当であるとされたことから、従来、確認申請制度で対応してきた人又は動物由来の細胞・組織を加工した治療薬又は治療機器については、それらに係る開発初期段階からの品質及び安全性に係る相談も、薬事戦略相談において受付ける。

○相談手数料

- 一定の要件に該当する大学・研究機関・ベンチャー企業は、低額の手数料を適用。



健康長寿社会実現のためのライフ・イノベーションプロジェクト (医療情報データベース基盤の整備事業)

医療情報データベースの活用による医薬品等の安全対策の向上

キャッチフレーズ「1,000万人規模の電子的医療情報を収集し、安心・安全な医療の提供を目指す」

背景

医薬品等の安全性情報の迅速・正確な収集と提供は、国民の健康と生命を守るために「医薬品医療法」及び「医薬品医療法施行令」において、医薬品等の安全性に関する電子的データベースの活用が求められ、政府の施策（平成23年度）において、データベースの活用について策定されている。

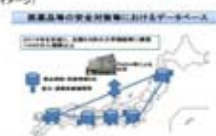
概要

全国の大学病院等から約1,000万人規模のデータを収集する「医療情報データベース」を構築するとともに、医薬品等の安全性に関する電子的データベースを構築する。データベースの活用により、医薬品等の安全性に関する情報を迅速・正確に収集し、国民の健康と生命を守るために活用される。

効果

医薬品等の安全性対策の向上と、国民の健康と生命を守るために、従来の企業からの報告情報だけでなく、国民からの報告情報も収集し、国民の健康と生命を守るために活用される。

(事業イメージ)



<参画の機関>

○本事業の推進に協力する関係機関（平成23年度）
国立大学病院、千葉大学医学部附属病院、東京大学医学部附属病院、北海道大学医学部附属病院、香川県立中央病院、九州大学病院、愛媛大学医学部附属病院、北見大学、北見大学附属病院（グループ）、NTT病院（グループ）、愛媛県（グループ）

○協力医療機関（fmda）の事業の推進に協力する関係機関（fmda）（平成23年度）
fmda（fmda）



MIHARI PROJECT

Medical Information for Risk Assessment Initiative

電子診療情報の安全対策への活用事業

(平成21年度より開始)



【検討概要】

- レセプトデータ等の電子診療情報データベースへのアクセス方法検討
- 電子診療情報を用いた薬剤疫学的解析等による副作用の発現リスク等を定量的に評価する方策の検討
- 副作用情報の電子化、データベース構築の要件検討

等

新たな安全性評価方法の検討
自発報告以外の情報源による安全性評価

- レセプトデータ、病院情報システム(HIS)データ等電子診療情報の二次利用
- 一定集団における評価
 - 定量的評価
 - 迅速・簡便(調査票による調査と比較して)
 - 評価可能な副作用はデータ特性に依存



薬事とは

・究極の医療倫理



安全性の確保

- ・ 不利な点
- ・ 不得意な点
- ・ 難しい問題

Openに

いかにして乗り越えるか
方法・手段の工夫を

新しい発明・発見につながる





事例紹介：

①医療機器シーズに対する医師主導治験及び製造承認申請へのオール北海道3大学連携による支援経験

白土 博樹

北海道大学大学院医学研究科 放射線医学分野 教授

プロフィール

■略 歴■ 1981年4月 北海道大学医学部医学科卒業、同放射線科入局、1987 -88年 カナダ・ブリティッシュコロンビア大学、1988-89年 イギリス・マンチェスター・クリステイ病院、2006年 北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野教授、2007年4月 -2009年3月・2011年4月 - 同研究科副研究科長、2010年4月 - 北海道臨床開発機構 T R 統括部長。2011年4月 - 北海道大学探索医療教育研究センター副センター長。医学博士。専門分野：放射線治療学。

講演概要

【新規人工手関節の開発と臨床応用】

国内および国外ともに臨床現場において一定の評価が得られてない人工手関節について、北海道大学三浪明男教授らは、平成16年～18年の基礎研究データを基に不具合が少なく長期安定性が期待できる新規人工手関節を開発した。薬事規制に適合した製造管理・品質管理体制は確立し、承認申請に必要な非臨床データも得られているが、医療機器としての薬事承認取得には、有効性・安全性を担保する臨床データが必須である。本プロジェクトでは、その臨床データを収集するため、北海道臨床開発機構が主導して、北海道大学病院、北海道整形外科記念病院、ナカシマメディカル株式会社等を組織化し、医師主導治験を起ち上げた。PMDA 対面助言実施、治験プロトコール策定、治験機器概要書、同意説明文書及び症例報告書様式、標準業務手順書等の作成・整備を進め、治験審査委員会承認を経て2009年10月29日に治験届を提出、治験開始に至った。2012年1月末現在、18症例への埋植手術が行われ、目標20症例到達目前である。

【画像融合放射線治療技術の開発】

本プロジェクトでは、北海道大学白土博樹教授を中心とする産学連携の下、がんの放射線治療において標的部位への線量分布を最適化することにより、治療効果の向上とともに正常組織の障害低減を実現する、金マーカ刺入キットおよび放射線資料装置用動体追跡装置の開発を行ってきた。両品目とも、非臨床のみの申請データデータパッケージで承認取得を目指すとの薬事戦略に沿って、北海道臨床開発機構が要となってアカデミア、共同開発企業および規制当局（PMDA、スーパー特区対応部門）の連携を密にとり、製造販売承認申請に向けた作業を推進した。金マーカ刺入キットについては、申請前相談（2010年3月）の結果を受け、非臨床データのみでの承認申請を行った（2010年12月）結果、承認取得間近の見通し（2011年度中）である。動体追跡装置については、申請前相談（2011年12月）の結果、非臨床データのみでの申請が可能となり、2011年度中に申請予定である。

医師主導治験 北大TR02 岩崎倫政 准教授 北海道大学大学院医学研究科 機能再生医学講座 整形外科科学分野 新規人工手関節の開発と臨床応用 プロジェクマージャー 稲毛富士郎 (HTR)

概要

開発試験物	全人工手関節
対象患者	手関節全固定術の適応 対象となるリウマチ患者
対象疾患	関節リウマチ



■動画(49秒)

北大TR02 医師主導治験の概要 ①

術式の確立
人工手関節に関する基礎研究データ
を基に、手術手技及び関連手術器
械の改良・開発を行い、人工関節置
換術の術式を確立

プロトコル作成
統計学的に必要な症例数を設定し、規
制当局側の助言も取り込み、有用性
や安全性に関する評価項目、術後
経過観察期間等を中心としたプロト
コルを作成

医師主導治験の開始
IRB審査を経て、治験計画書を規
制当局に提出し、2施設共同で医師
主導治験を開始

調達法	国内企業に製造委託
品質	GMP
医師主導治験 の開始	治験届及び受理 (2009年10月29日)
試験の段階	First-in-man
試験デザイン	単群オープン試験
目標症例	20例
観察期間	18ヶ月
実施医療機関	2施設(北大病院、北海道整 形外科記念病院)
治験実施予定 期間	2009年10月 ～2014年6月末
治験の 進捗状況 (症例登録)	18例 (2012年1月末現在) ・北大病院 9例 ・北海道整形外科記念 病院 9例

北大TR02 医師主導治験の概要 ②

プロトコルコンセプト	ヒトにおける有効性(性能)と安全性の確認 製造販売承認申請に使用する臨床データの収集
開発の最終目標	医療機器として市販化
当該プロジェクトの出口	薬事承認申請に向けた医師主導治験の実施
出口へ至る主なハードル	●臨床的有用性と安全性の検証 ●実施症例数の確保
出口へ至る現時点での 到達点	2009年10月から2医療機関共同での医師主導治 験を開始した。
画期性と市場における 位置付け (他家／他機器との比較)	●関節リウマチを主な疾患ターゲットとする人工手 関節は、現在、国内および国外ともに一定の評価 が得られている機種はない。 ●したがって、本プロジェクトにより新規人工手関 節の臨床での有用性および安全性が証明されると、 臨床の場において本機種が広く使用されることが 期待される。



北大TR02 HTRの支援概要

4

- 開発戦略策定
- ロードマップ作成
- 治験調整事務局業務
 - 「自ら治験を実施する者」が行うべき諸業務の支援・代行
- ◆ 重要文書作成支援
 - 治験実施計画書、同意説明文書、治験機器概要書、症例報告書の見本、手順書・マニュアル等
- ◆ 文書管理支援
 - 文書版管理、保管
- ◆ IRB対応支援
 - 審査資料作成、IRB事務局との連絡・調整、IRBでの説明補助
- ◆ 関係者間の連絡・調整
 - 定期連絡会事務局
 - 症例検討会事務局
- 特許侵害可能性評価など知財権に関わる支援の実施
- 症例登録事務局
- データマネジメント、統計解析
- GCP教育
- PMDA対面助言の支援、治験届、重要な有害事象報告の窓口及び代行
- HTRネットを活用した患者リカール情報の医師への提供

その他の支援■広報支援

- NHK札幌放送局による報道取材で
- ニュース2回(6/20, 8/19)
- 報道特集(8/19, 30分)



北大TR02 治験の進捗状況

5

2009年
7月

PMDA対面助言
(医療機器治験相談)

10月

IRB審査、治験計画届提出・受理

2010年
3月

1症例目エントリー

2012年
1月
3月

18症例まで進行
目標20症例到達見込み

承認申請

北大TR06 白土博樹 教授

北海道大学大学院医学研究科 病態情報学講座 放射線医学分野

画像融合放射線治療技術の開発

6

プロジェクトマネージャー 堀毛富士郎(HTR)

開発試験物	画像融合放射線治療システム(金マーカー注入キット、動体追跡装置)	PMDA対面助言
対象疾患	癌など放射線治療対象 疾患全般(動体追跡装置) 前立腺癌、肝癌(金マーカー注入 キット)	【金マーカー注入キット】 ●共同開発企業と協働で相談内容の検討、相談資料の作成を行い、4回の事前面談を経て、平成22年3月3日に申請前相談を行った。 ●その結果、改良医療機器、臨床データなしで申請可能となった。 【動体追跡装置】 ●共同開発企業と協働で相談内容の検討、相談資料の作成を行い、2回の事前面談を経て平成23年12月22日に申請前相談を行った。 ●その結果、改良医療機器、臨床データなしで申請可能となった。



北大TR06 承認申請の概要

7

開発の最終目標	医療機器として市販化
当該プロジェクトの出口	医療機器としての製造販売承認取得
出口へ至る主なハードル	医療機器の製作、承認申請準備作業の人的パワー 医療機器への市場の反応の把握 類似機器メーカーとの競合
出口へ至る現時点での到達点	【金マーカ刺入キット】 ●PMDA対面助言(申請前相談)の結果、臨床データを含まないデータパッケージで承認申請可能であることを確認し、共同研究企業と協働で申請資料作成を進め、平成22年12月に承認申請した。 ●現在PMDAにおける審査が終了し、早ければ平成23年度内の承認取得見込み。 【動体追跡装置】 ●PMDA対面助言(申請前相談)の結果、臨床データを含まないデータパッケージで承認申請可能であることを確認した。 ●共同研究企業と協働で申請準備を進め、平成23年度内の承認申請を予定。

北大TR06 知財権の確保状況

8

①出願中／権利成立済のもの

権利成立済:

- ・動体追跡照射装置(日本及び米国)
- ・放射線治療装置、動体追跡装置、動体追跡照射方法及びプログラム(日本)

②上記特許についての特許戦略／今後の特許出願計画

今後の研究開発により生み出される改良技術、関連技術について、周辺技術として特許出願を検討する。

③他者特許への侵害状況

- ・金マーカ:調査済み(金マーカ刺入キット中核技術のみ)で問題なし
- ・動体追跡装置:問題なし



北大TR06 HTRの支援概要

9

- 開発方針・問題点検討
- ロードマップ作成支援
- 知財調査
- スーパー特区対応部門との協議
- 企業との折衝
- PMDA対面助言
- 承認申請及び照会事項対応支援

その他の支援 ■広報支援

協働企業・鳥津製作所との共同記者会見(H23年11月26日 京都)

- 海外ニュース、新聞社9社、テレビ局4社、ネットニュース他で記事が紹介される





事例紹介：② HB-EGF を分子標的とする癌治療薬 BK-UM の医師主導治験

目加田 英輔

大阪大学微生物病研究所 所長、細胞機能分野 教授

プロフィール

専門領域：細胞生物学、腫瘍生物学

略 歴：

生年月日 昭和27年 1 月20日

最終学歴 山形大学 理学部 生物学科 昭和49年卒

学 位 医学博士（大阪大学 第5552号、昭和57年）

研究歴 昭和49年 4 月 大阪大学微生物病研究所 研究生

昭和54年 11月 大阪大学微生物病研究所 助手

昭和57年 4 月 大阪大学細胞工学センター 助手

昭和63年 4 月 大阪大学細胞工学センター 助教授

昭和63年 9 月 久留米大学（分子生命科学研究所設立準備担当）教授

平成元年 4 月 久留米大学分子生命科学研究所 教授

平成12年 1 月 大阪大学微生物病研究所 教授

講演概要

EGF ファミリーの増殖因子は、癌細胞の増殖・浸潤・転移・抗癌剤抵抗性に深く関わっている。卵巣癌では EGF ファミリー増殖因子の中でもとりわけ HB-EGF が強く発現し、HB-EGF が卵巣癌細胞の増殖、癌の進行に重要な役割をしている。ジフテリア毒素の変異タンパク質である CRM197 は、HB-EGF に結合し HB-EGF が EGF 受容体に結合する過程を阻害することで、HB-EGF の細胞増殖活性を抑制する。我々は、癌分子標的としての HB-EGF の重要性を実証すると同時に新たな分子標的薬を開発するために、CRM197 を有効成分とする癌治療薬 BK-UM の臨床開発を行ってきた。文科省がんトランスレーショナル事業、橋渡し研究支援推進プログラムのサポートを得て、BK-UM の開発に着手、BK-UM の GMP 製造、ハムスターとカニクイサルを用いた GLP 毒性試験、マウス癌モデルでの薬効試験、薬物代謝試験等の非臨床試験を経て、BK-UM の第 I 相臨床試験を医師主導治験として実施した。本講演では BK-UM の第 I 相臨床試験成績と今後の展望についてお話ししたい。

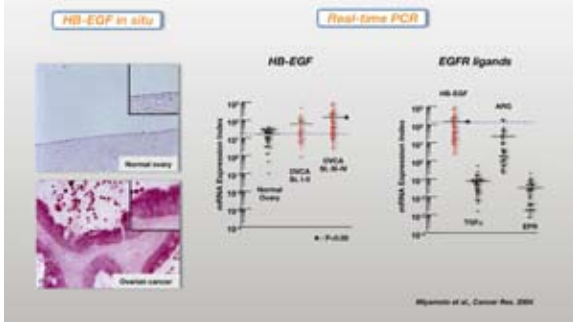
HB-EGFを分子標的とする癌治療薬BK-UMの医師主導治験

研究目的：
HB-EGF抑制タンパク質CRM197を有効成分とする新薬癌治療薬BK-UMの臨床開発を進め、HB-EGFを分子標的とする癌治療薬の有効性を示すと同時に、新規癌治療薬の実用化を目指す。

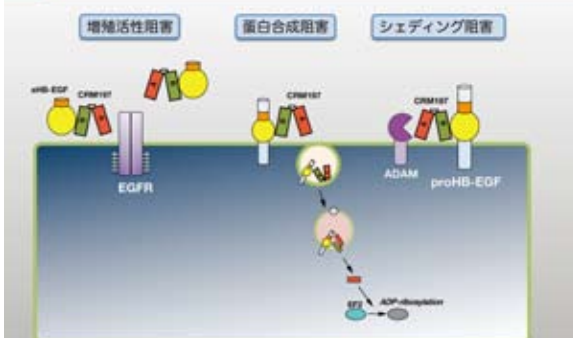
Eisuke Mekada (RIMD, Osaka University)

目加田英輔 (阪大・微研)

ヒト卵巣癌におけるHB-EGFの高発現



CRM197による3種類の抑制作用



BK-UM第I相臨床試験

UMN00001002

【名称】 治癒不能進行・再発卵巢癌を対象としたHB-EGF特異的抑制剤BK-UMの第I相臨床試験

【目的】 BK-UMの安全性の検討から次相での推奨用量を決定する。

【対象】 腹水中に高レベルのHB-EGFが認められる進行・再発卵巢癌患者

【評価項目】

主要評価項目：安全性（DLTの検討）・推奨投与量

副次的評価項目：

- 1) 治療効果の観察
- 2) 治療効果を予測するマーカーの探索
 - (a) 腹水中および血中HB-EGF濃度の変化
 - (b) 腹水中および血中CA125あるいはCA19-9、CEA濃度の変化
- 3) CRM197血中薬物動態

投与スケジュールと投与量

Treatment schedule



Dose escalation

level	BK-UM dose (mg/m ²)	number of cases
Level 1	1.0	3-6
Level 2	2.0	3-6
Level 3	3.3	3-6
Level 4	5.0	3-6

観察された有害事象

懸念された副作用（心臓、神経、腎）や
開発の障害となる有害事象は認められなかった

咽頭痛、痒痒感、体重減少、体重増加、膀胱炎、色素沈着、口内炎、低ナトリウム血症、心悸亢進、感覚性神経障害、リンパ浮腫、食欲不振、吐気、嘔吐、全身倦怠感、下痢、便秘、頭痛、腹痛、発熱、腰痛、下腹部痛、皮膚の発赤、貧血、低アルブミン血症、呼吸困難感、腸閉塞、腹部膨満、アレルギー反応他

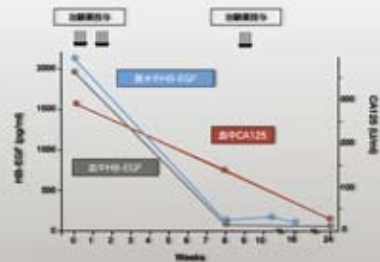


同一用量でDLTが2例観察 → POC 立証（推奨用量が設定）

DLT : Dose-Limiting Toxicity

POC : Proof Of Concept

BK-UM投与後のバイオマーカーの推移（症例1）



観察された試験期間中の臨床効果

臨床効果	件数
腹水中および血中HB-EGF値の減少	5例
血中CA125の減少	2例
標的病変の縮小	1例
腹水の減少	多数
血清腹水の改善	多数
全身倦怠感の改善	多数

（対象者：8例）

BK-UM第1相試験のまとめ

1. 卵巣癌を対象にBK-UMの第1相試験を医師主導試験として実施した。
2. 開発の障害となる有害事象は認められず、推奨用量が決定された。
3. BK-UM投与によって腹水中HB-EGF値、血中HB-EGF値、腫瘍マーカーCA125の減少、標的病変の縮小が認められた。
4. HB-EGFを標的分子とする抗癌剤の有効性が示唆された。

基調講演：「先進医療制度の概要」

迫井 正深

厚生労働省 保険局 企画官

プロフィール

平成元年、東京大学医学部医学科卒業、東大病院、虎の門病院等での外科臨床を経て、平成4年、厚生省入省。

厚生省保険局医療課、同大臣官房国際課、同厚生科学課、環境庁環境保健部、労働省安全衛生部等に配属。この間、平成7～9年、米国ハーバード大学公衆衛生大学院留学（MPH取得）。

平成18年、広島県福祉保健部長を経て、平成21年10月から現職（厚生労働省保険局企画官）。

講演概要

先進医療制度は、平成16年12月の関係閣僚基本的合意に基づき、国民の安全性を確保し、患者負担の増大を防止するといった観点も踏まえつつ、国民の選択肢を拡げ、利便性を向上するという観点から、保険診療との併用を認める制度である。

具体的には、健康保険法において、「厚生労働大臣が定める高度の医療技術を用いた療養その他の療養であって、保険給付の対象とすべきものであるか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うことが必要な療養」として定める「評価療養」の1つとされ、有効性及び安全性を確保する観点から、医療技術ごとに一定の施設基準を設定し、施設基準に該当する保険医療機関は届出により保険診療との併用ができることとされている。

また、これらの先進医療は将来的な保険導入のための評価を行うものとして、保険診療との併用を認めたものであり、実施している保険医療機関から定期的な報告が求められている。

一方、制度施行からの運用実績を踏まえ、先進医療に該当するような技術のうち、特に有効性の評価が確立していない段階の技術については評価体制を充実すべき（適切な実績評価を行うための手順の明確化や高度医療のような施設個別承認制の導入等）といった意見や、先進医療として保険併用が認められた技術についても一定期間の実績に基づく評価を徹底すべき（漫然と保険併用を継続すべきでない）、あるいは技術審査を担当する会議（先進医療専門家会議と高度医療評価会議）の連携を強化すべき、といった指摘がなされているところであり、より手続きが柔軟かつ迅速な新たな仕組みを検討や、一定の施設要件を満たす医療機関において実施する場合には、その安全性・有効性の評価を厚生労働省の外部の機関において行う等の見直しと併せて、この具体化に向けた検討作業が進められている。

先進医療の医療保険制度上の位置付け

健康保険法 第63条第2項第3号

「厚生労働大臣が定める高度の医療技術を用いた療養その他の療養であって、前項の給付の対象とすべきものであるか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うことが必要な療養として厚生労働大臣が定めるもの（以下「評価療養」という。）」（保険併用が可能な療養）

評価療養の種類（告示 厚生労働大臣の定める評価療養及び選定療養）

A. 先進医療

- B 医薬品の治験に係る診療
- C 医療機器の治験に係る診療
- D 薬価基準収載前の承認医薬品の投与
- E 保険収載前の承認医療機器の使用
- F 医薬品の適応外使用（公知申請されたもの）
- G 医療機器の適応外使用（公知申請されたもの）

（参考）保険外併用療養費について

保険診療との併用が認められている療養

評価療養・・・保険導入のための評価を行うもの
選定療養・・・保険導入を前提としないもの

○評価療養（7種類）

- ・ 先進医療（高度医療を含む）
- ・ 医薬品の治験に係る診療
- ・ 医療機器の治験に係る診療
- ・ 薬価基準収載前で保険収載前の医薬品の使用
- ・ 薬価基準収載前で保険収載前の医療機器の使用
- ・ 適応外の医薬品の使用（公知申請されたもの）
- ・ 適応外の医療機器の使用（公知申請されたもの）

○選定療養（10種類）

- ・ 特別の療養環境（差額ベッド）
- ・ 薬剤の安全室等
- ・ 全麻床前看護
- ・ 手術診療
- ・ 時間外診療
- ・ 大病院の初診
- ・ 小児3歳未満の看護管理
- ・ 大病院の夜間
- ・ 180日以上以上の入院
- ・ 制震設備を有する医療行為

保険外併用療養費の仕組み [先進医療の場合]



※ 保険外併用療養費においては、患者から料金徴収する取の要件（料金の提示等）を明確に定めている。

先進医療の基本的考え方

先進医療の基本的考え方

（通知 厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて）

未だ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術について、安全性、有効性等を確保するために一定の施設基準を設定し、保険診療との併用を認める

〔考慮するポイント〕

- ・ 国民の選択肢の拡大
- ・ 利便性の向上
- ・ 国民の安全性の確保
- ・ 患者負担増大の防止

先進医療の概要

先進医療（告示 厚生労働大臣の定める評価療養及び認定療養）

- 先進医療ごとに別に厚生労働大臣が定める施設基準に適合する病院又は診療所において行われるものに限定

先進医療（第2項先進医療）

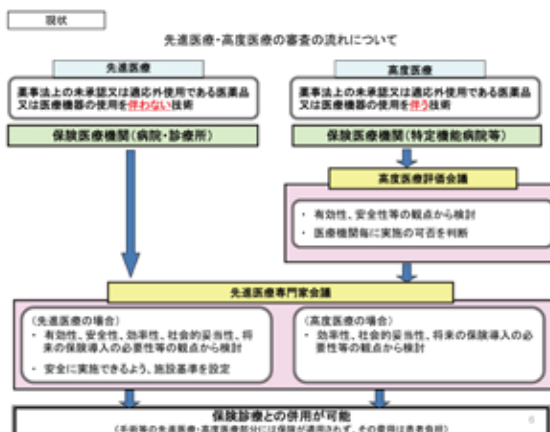
- 薬事法上未承認・適応外の医薬品・医療機器を用いた医療技術の場合は高度医療にて取り扱うこととする
- 先進医療ごとに設定された施設基準に該当する保険医療機関の届出により施行可能

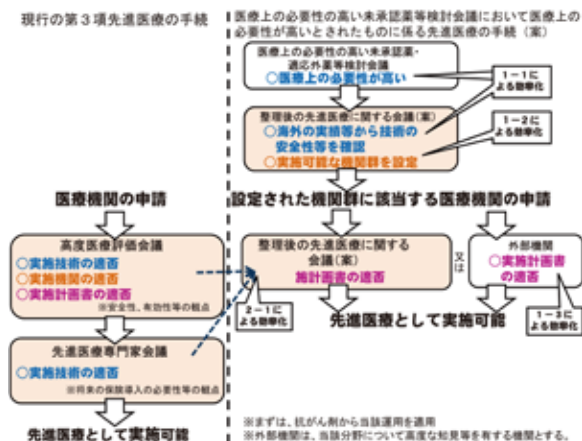
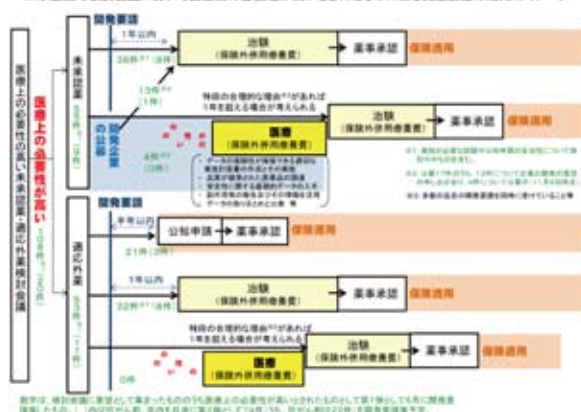
高度医療（第3項先進医療）

- 薬事法上未承認・適応外の医薬品・医療機器を用いた医療技術
- 薬事法による申請等に繋がる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的とし、高度医療評価会議にて医療機関が設定した試験計画（予定の試験期間及び症例数、モニタリング体制及び実施方法等）を評価
- 適切に実施できる体制を整えているものとして保険医療機関が厚生労働大臣に個別に認められることにより施行可能

先進医療と高度医療の比較

	先進医療 (第2項先進医療)	高度医療 (第3項先進医療)
実施要件	施設基準を満たせば届出にて施行可能	個別に認められることにより施行可能
薬事法上、未承認・適応外使用の医薬品・医療機器の使用	×	○ (治験や薬事承認につながる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を目的)
高度医療評価会議での評価	—	○ (試験計画(予定の試験期間及び症例数、モニタリング体制及び実施方法等)、安全性、有効性等)







事例紹介：①新規免疫抑制療法を併用する臨床膵島移植の開発

後藤 満一

福島県立医科大学医学部 臓器再生外科学講座 教授

プロフィール

現職：福島県立医科大学医学部臓器再生外科学講座 教授

専門：消化器外科（特に肝・胆・膵）、臓器移植（肝・膵臓・膵島）、移植免疫

昭和51年 大阪大学医学部卒業

昭和58年 大阪大学医学部外科学第二講座助手

昭和59年 ハーバード大学研究員

平成2年 大阪大学医学部バイオメディカル教育研究センター臓器制御部門助教授

平成10年 福島県立医科大学医学部外科学第一講座（現 臓器再生外科学講座）教授

講演概要

近年、臓器不全に対する組織細胞移植療法の開発が進められているが、膵β細胞不全であるインスリン依存状態糖尿病に対する先進的低侵襲治療法として臨床開発が進められてきた膵島移植は、多くの課題に取り組みながら一般医療化への整備がなされようとしている。膵島移植は、わが国では2004年から臨床研究として実施され、細胞生物学や医療工学的アプローチを加えつつ成績の改善がなされてきた。これまで34回18症例に実施された移植成績から、①長期生着を可能とする免疫抑制法の導入、②膵島分離・移植に対する財政的基盤の確立、③膵島移植の一般医療化へのロードマップの作成、といった課題が汲みあげられた。これらの課題に対し、欧米で長期的にも良好なインスリン離脱率を達成している、thymoglobulin および TNF α レセプター製剤を導入時に用いるプロトコルを採用し、適用外使用となるこれらの薬剤の財政的基盤を得るため、高度医療評価制度のもとで実施する体制を整備した。さらに、橋渡し研究支援推進プログラムを含めた多施設共同臨床試験体制のもと、薬事法上の申請等につながりうるデータ収集を図るという一般医療化へのロードマップを作成し、臨床試験が開始されようとしている。これまでの経過とともに、その内容についてご紹介する。

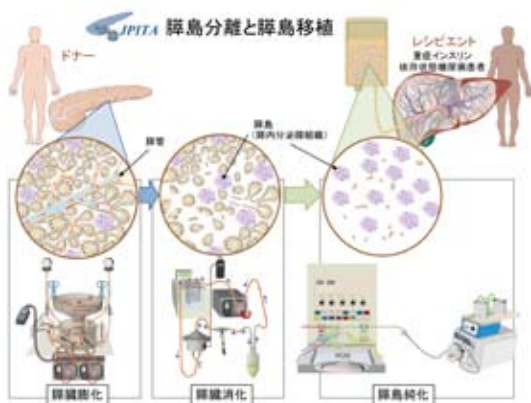
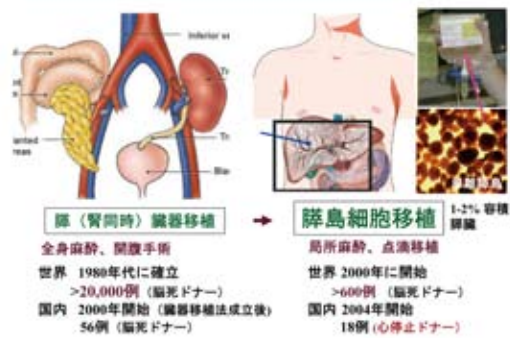
文部科学省 橋渡し研究支援推進プログラム
平成23年度成果報告会

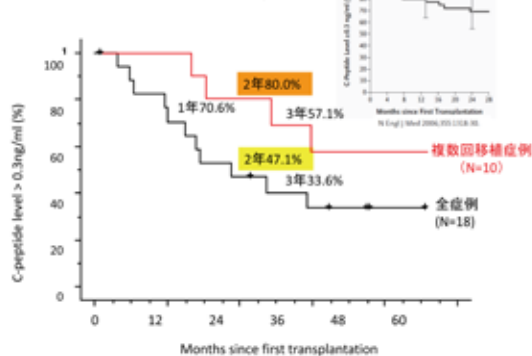
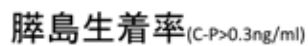
新規免疫抑制療法を併用する 臨床膵島移植の開発

福島県立医科大学臓器再生外科学講座
後藤 満一

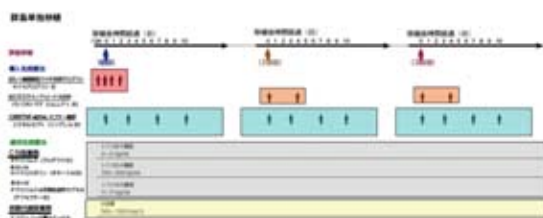
平成24年3月3日
ベルサール汐留

インスリン依存糖尿病に対する移植医療





膝島移植再開時の新規プロトコール



抗リンパ球血清に抗TNF α レセプター製剤を使用

薬事承認申請までのロードマップ



I. 心停止ドナー臓器移植の標準医療化



1) 探索医療のツールの導入によるPOC取得の確保

- ・プロトコール作成
- ・モニタリング
- ・データマネージメントの活用

2) 迅速かつ包括的な研究の推進

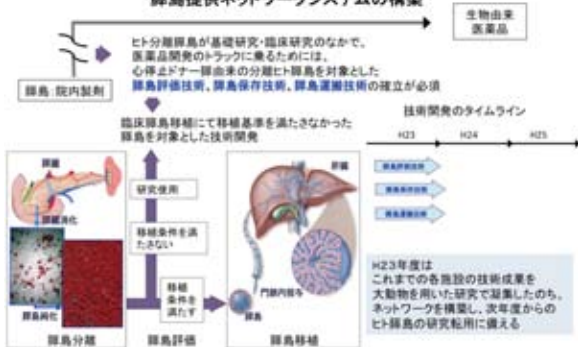
- ・プロジェクト・マネージャー配置

3) 心停止ドナー臓器移植医療における課題の抽出と対策

- ・臓器移植医療の科学的評価
- ・臓器移植における技術開発



糖尿病基礎・臨床研究推進のための 臓器提供ネットワークシステムの構築





事例紹介：② bFGF 徐放化ゼラチン ハイドロゲルによる心血管再生

坂田 隆造

京都大学大学院医学研究科 器官外科学講座 心臓血管外科学 教授

プロフィール

昭和50年3月 京都大学医学部卒業、6月 京都大学医学部第二外科入局
昭和51年3月 健康保険 滋賀病院 外科
昭和52年1月 社会保険 小倉記念病院 心臓血管外科
昭和57年7月 Institut Mediteraneen de Cardiologie, Unite de Chirurgie Cardiovasculaire, Clinique de la Residence du Parc (France)
昭和59年4月 Centre Medico-chirurgical de la Porte de Choisy Unite de Chirurgie Cardiovasculaire (France)
昭和60年6月 社会保険 小倉記念病院 心臓血管外科 医長
昭和63年6月 国家公務員等共済組合連合会 熊本中央病院 心臓血管外科 医長
平成12年1月 鹿児島大学医学部外科学第二講座 教授
平成15年9月 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 先進治療学専攻 循環器・呼吸器病学講座 循環器・呼吸器・消化器疾患制御学 教授
平成20年8月 京都大学大学院医学研究科 器官外科学講座 心臓血管外科学 教授
平成23年4月 京都大学医学部附属病院 副院長

講演概要

動脈硬化を原因とする下肢虚血性疾患である閉塞性動脈硬化症や、自己免疫による重症下肢虚血を呈するバージャー病には、従来の内科的・外科的治療のみでは下肢切断を余儀なくされる症例が多数存在している。そのような重症例に対して遺伝子治療や細胞移植治療などによる「血管新生療法」が近年注目を浴びているが、安全性・有効性・免疫反応・コストなど多くの課題が残されている。

そこで我々は新たなアプローチとして遺伝材料や移植細胞を用いず、かつ血管新生因子を十分かつ必要期間作用させる生体吸収性材料「ゼラチンハイドロゲル」によるドラッグデリバリーシステムDDSを開発し、すぐれた血管新生因子である塩基性線維芽細胞増殖因子 bFGF の徐放化により数多くの動物実験で有効性を確認した。それらの結果を踏まえて7例の重症下肢虚血症例に対して第 I/II 相臨床試験を行ったところ潰瘍の消失・縮小、歩行距離改善・疼痛の緩和・経皮的酸素分圧 (TcO₂) の改善など臨床効果を確認した。

将来的な治験を見据えゼラチンハイドロゲルの製剤は京大病院薬剤部で治験薬 GMP 基準に準拠して製造し、安全性・有効性をより高い制度で評価するため、第三項先進医療（高度医療評価制度）に臨んだ、その試験計画性が評価され2010年7月に高度医療として承認され、2010年9月より臨床試験を開始した。2011年末の時点で目標10症例のうち9例が登録を完了し、そのうち5例が治療後24週の観察期間を終了している。現時点では治療に関連すると考えられる有害事象は認めていない。出来るだけ早い時期に薬事承認を受けるべく、現在企業による治験薬 GMP による製剤などの治験に向けた準備を進めており、医師主導型治験や国際共同治験などの可能性を模索しながら、将来的な薬事承認や保険診療化を目指している。

血管新生療法の課題

タンパク治療

- きわめて短い半減期
- 全身・反復・大量投与による副作用
 - 腫瘍増殖
 - 網膜増殖
 - 動脈硬化促進

遺伝子治療

- 遺伝子発現のコントロール
- 免疫・炎症反応
- 長期的な安全性

細胞移植治療

- 細胞種の適否
- 細胞の確保(全身麻酔・G-CSF)
- 複雑な手技
- 免疫反応
- 高コスト

生体吸収性ゼラチンハイドロゲルによるタンパク徐放

安全性

- 生体吸収性材料 → 遺伝材料に対する優位性
- 局所・少量徐放が可能 → 全身副作用の回避

DDSにおける応用性

- 徐放期間を自由にコントロール可能
- 低分子ペプチド・タンパク質など様々な薬に応用可能
- 粒子・シート・ディスクなどあらゆる形に成型可能

臨床への実現可能性

- 遺伝子治療・細胞移植治療に比べて手技が簡便で低コスト
- タンパク(bFGF)は医薬品、ゼラチンハイドロゲルは医療材料を用いるため臨床応用へのハードルがかなり克服されている。

先行臨床試験

(Marui A, et al. Circulation J. 2007;71:1181-86)

【対象】 従来の内科、外科治療では下肢切断の可能性が高い重症下肢虚血患者(閉塞性動脈硬化症3名 バージャー病4名)

【製剤】 bFGF含有ゼラチンハイドロゲル200 μ g(非GMP基準)

【投与方法】 腰椎麻酔下に虚血下肢に40箇所筋肉内投与

【観察期間】 24週

主項目判定スコア

症例	疼痛改善 スコア(a)	歩行距離改善 スコア(b)	ABI改善 スコア(c)	改善度判定 スコア(a+b+c)
①	2	2	1	5(著効)
②	0	0	0	0(不変)
③	2	1	0	3(有効)
④	2	2	2	6(著効)
⑤	2	2	0	4(著効)
⑥	(-)	(-)	(-)	(離脱)
⑦	2	2	0	4(著効)

※ 合計点が4点以上を著効、2点以上を有効、1点から－1点を不変、－2以下を増悪

第三項先進医療の概要

【目的】 bFGF徐放化ゼラチンハイドロゲルによる血管新生療法により、従来下肢切断が不可避であった重症虚血下肢の患者を救済すること

【対象】 閉塞性動脈硬化症・バジュー病による重症下肢虚血患者10名

【製剤】 bFGF含有ゼラチンハイドロゲル200 μ g単一用量（治験薬GMP基準にて作製）

【エンドポイント】

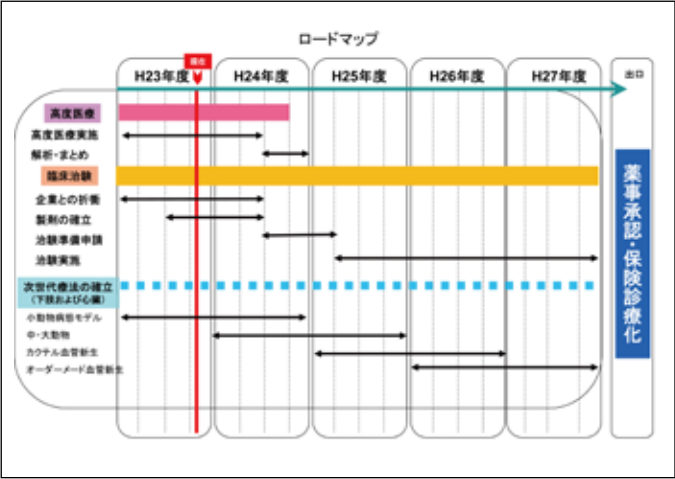
主要エンドポイント: 安全性およびTcO₂

副次エンドポイント: 潰瘍、疼痛、歩行距離、ABI, TPI

【試験期間】 2010年9月～2012年12月

進行状況

- 患者エントリー・臨床経過
 - － 目標10例中9例登録完了(2011年12月)
 - － うち5例が治療後24週の観察期間を終了
 - － 治療に関連すると思われる有害事象は認めず
 - － 先行試験と同様な臨床効果
- 治験に向けて
 - － 企業による治験薬GMP製剤を準備中
 - － 医師主導型治験や国際共同治験などの可能性を模索
 - － 将来的な薬事承認や保険診療化を目指す



■ 臨床試験を支える先端理論と技術基盤



Clinical Trial Designs for Early Drug Development: Implications for Design with Targeted Agents

John Crowley

President and CEO of Cancer Research And Biostatistics (CRAB)

Short Biography

Short Biography

John Crowley, PhD, brings four decades of experience in Biostatistics to his role as President and CEO of Cancer Research And Biostatistics (CRAB). Dr. Crowley is the Director of the Statistical Center for the SWOG, co-located at CRAB and the Fred Hutchinson Cancer Research Center. Building on that expertise, under Dr. Crowley's lead CRAB also serves as the Statistical Center for the Myeloma Institute for Research and Therapy at the University of Arkansas for Medical Sciences, the Stand Up to Cancer Pancreatic dream team; CRAB also works intimately with the Pancreatic Cancer Research Team, the International Association for the Study of Lung Cancer, the International Myeloma Foundation and Sarcoma Alliance Research Through Collaboration.

To serve these groups, Dr. Crowley oversees the study design, protocol development, data management, quality control, data analysis, and statistical research of more than 130 active multi-site clinical cancer trials. Dr. Crowley manages a staff of 85 high-level statisticians, data coordinators application developers and other professionals dedicated to conquering cancer through large-scale clinical trials.

Dr. Crowley's own research interests focus on the design and analysis of cancer clinical and translation trials. His more recent research focuses on analytical methods for utilizing microarray data to determine predictive and prognostic groups; the design of targeted therapy trials; and methods for describing staging systems for lung cancer and myeloma. His longstanding interest in developing exploratory tools for survival data has produced widely used statistical applications in these areas. Dr. Crowley also educates cancer clinicians and biostatisticians here and abroad in the principles and pitfalls of cancer clinical trials.

Since Dr. Crowley's research career began in 1974, he has had numerous significant accomplishments. He served as Head of the Biostatistics Program at the Fred Hutchinson Cancer Research Center from 1983 until 1993, during which time he was honored with a Mortimer Spiegelman Award, given every year by the American Public Health Association to an outstanding young biostatistician. Dr. Crowley's credentials also include prestigious fellowships from the American Statistical Association and the American Association for the Advancement of Science. To date he has authored over 350 professional papers and books.

Dr. Crowley received his master's and doctorate degrees (in 1970 and 1973, respectively) in Biomathematics from the University of Washington. He served as a Postdoctoral Fellow at Stanford University and then moved on to an Assistant Professorship in 1974, followed by an Associate Professorship in 1979, at the University of Wisconsin Departments of Human Oncology and Statistics. In 1982 Dr. Crowley accepted an appointment as Associate Member at the Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC) along with an Associate Professorship in Biostatistics at the University of Washington. He was subsequently promoted to Full Professor at the University and Full Member at FHCRC in 1984. His academic base is now at CRAB, and he holds a joint appointment at the Full Member level at FHCRC.

Clinical Trial Designs for Early Drug Development: Implications for Design with Targeted Agents

John Crowley

The emergence of agents that attack targets and pathways that are more specific to cancer cells, as opposed to traditional cytotoxic agents that kill dividing cells, holds great promise for the cure of many cancers. At the same time this development calls for a rethinking of how we design cancer clinical trials.

The traditional paradigm for phase I trials in oncology relies on the assumption that both toxicity and efficacy increase monotonically with increasing dose. With newer targeted agents this may no longer be true, and traditional designs may result in underestimation of the best dose, or even a good dose. We recommend that phase I trials be supplemented with additional exploration of several dose levels, above and below the traditional maximum tolerated dose (MTD), and demonstrate that this results in better decisions about the dose to move forward in phase II trials than does the usual expansion of a cohort at the MTD.

Traditional approaches to drug development in phase II oncology trials include lumping patients with different tumor genetics in one trial and ignoring the heterogeneity, or doing separate phase II trials in multiple genetic subsets. We recommend doing a single trial in such cases, but with a design and analysis strategy which recognizes the heterogeneity by imposing some structure on the problem. We demonstrate that this approach arrives at more correct efficacy decisions with fewer patients than doing a single unstructured trial, or doing separate trials.

For randomized comparative trials with targeted agents, several classes of designs are possible, including the traditional all comers design, an enrichment design involving only patients expressing a marker for the target, or a strategy design in which a standard therapy is compared to a strategy of assigning patients based on marker levels. We compare the properties of these designs under various assumptions on the relationship of marker level to treatment effect, and make recommendations on when to use which class of design.

Clinical Trial Designs for Early Drug Development: Implications for Design with Targeted Agents

John Crowley



Redefining Cancer Research & Clinical Trials

Targeted Agents

- Cytotoxics
 - Target Dividing Cells
- Targeted Agents (Cytostatic?)
 - More Selective Targets
 - Collateral Damage (Toxicity)
 - Collateral Benefit (Unplanned Targets)

Targeted Therapies: What is Different in Phase I?

Mechanism of action is not straightforward

- Unknown dose-efficacy curves
 - Monotone non decreasing
 - Quadratic
 - Increasing with a plateau
- Dose-toxicity relation may not be monotonic

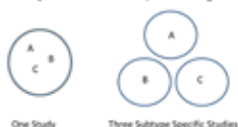
Finding a Good Dose for Cytostatic Agents Based on Phase I/II Trial

- ❖ Use a traditional Phase I trial design (such as 3+3 or CRM) to determine MTD.
 - ❖ Clinical Investigators participate hands-on in Phase I trials and are familiar and comfortable with these type designs.
 - ❖ Clinicians typically want to test a new agent for toxicity first even if the agent is presumed not to be toxic.
- ❖ Test 2 or 3 different dose levels (MTD and dose level immediately below or above) in a Phase II selection design.
 - ❖ Gain information on efficacy and toxicity on a larger cohort (~15 patients). 3 to 6 patients is often too small a sample size to determine efficacy and toxicity of a dose.
 - ❖ Patient population of Phase I and Phase II trials is typically different; this design allows for a more general patient population for the Phase I part and a patient population with a specific tumor type (for which the agent is designed to target) in the Phase II part.

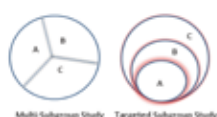
Phase II Trials with Multiple Subgroups

- Due to patient or tumor heterogeneity, patients within a traditional Phase II study may not respond equally to a new treatment
- Potential subgroups of patients include different histologies or genetically defined subgroups

Single Study versus Multiple Subgroup Phase II Studies

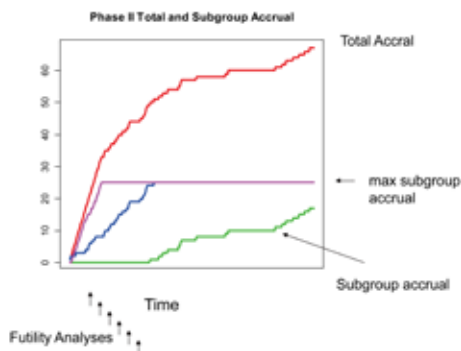


Two Classes of Multi-Strata Phase II Studies



Basic Idea: Extend Simple Two Stage Phase II

- Consider each subgroup and stop if insufficient activity in that subgroup
- Also stop the entire study if minimal overall activity
- Target alternative response rate will be larger for a given subgroup than the overall study
- Look at data after every 5-10 patients for the entire study, after some minimum subgroup sizes have been met



Questions to be addressed for Targeted Agents in Ph III Clinical Trials

- ❖ Should all patients of a particular tumor type be treated with a targeted agent or should only those patients who are positive for the target (or marker) be so treated?
 - ❖ Targeted agents can have collateral benefit.
 - ❖ E.g. There is evidence that Trastuzumab has some effect on Her-2 negative breast cancer patients.
 - ❖ E.g. Imatinib, developed to target CML, also destroys tumor cells that are c-kit positive (GI stromal tumors)
- ❖ Is there a (genetic) subgroup where such treatments are effective (or more effective) and how should study design be modified where feasible?



What is the most appropriate trial design to validate tumor markers and to determine the subgroup of patients with good prognosis and the group of patients most likely to benefit from a new therapy?



指定発言： 代替エンドポイントの統計学的評価

手良向 聡

京都大学医学部附属病院 探索医療センター検証部 准教授

プロフィール

略歴：1985年 神戸大学理学部数学科卒業、1985年 三共株式会社、1998年 アムジェン株式会社、2002年4月 京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部・助手、2006年12月 同・准教授、兼務：先端医療振興財団臨床研究情報センター・顧問、統計数理研究所リスク解析戦略センター・客員准教授、学位：博士（医学）、専門分野：臨床統計学、臨床研究方法論

講演概要

臨床試験において、目的に応じた適切なエンドポイントの選択はデザインの中核をなす。エンドポイントとは、「臨床試験の目的に関連する仮説を検証する上で臨床的に意味があり、客観的に評価できる観察・検査項目、またはそれらの合成指標」と定義される。良いエンドポイントの条件として、測定が容易であること、感度が良いこと、臨床的に適切であることの3つが挙げられる。しかしながら、測定の簡便性と臨床的な適切性はトレードオフの関係にあることが多く、これら3条件のすべてを満たすエンドポイントの選択が難しい状況が存在する。そこで、新医療技術を低コストかつ短期間で評価するために、測定の簡便性や感度を臨床的な適切性よりも優先するエンドポイントとして、代替エンドポイントという概念が提唱され、議論されてきた。

本講演では、臨床開発における代替エンドポイントの役割、特に探索的臨床試験において新医療技術をスクリーニングするための適切な中間エンドポイント開発の基本的な考え方について、事例（文献2）を用いて述べる。

文献：

1. 田中司朗、大庭幸治、吉村健一、手良向聡. 代替エンドポイントの評価のための統計的基準とその適用事例. 計量生物学 2010;31:23-48.
2. Teramukai S, Nishiyama H, Matsui Y, Ogawa O, Fukushima M. Evaluation for surrogacy of end points by using data from observational studies: Tumor down-staging for evaluating neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer. Clinical Cancer Research 2006;12:139-143.

Biomarker

- Biological marker (Biomarker)
 - A characteristics that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention

正常な生物学的プロセス、病態形成プロセス、あるいは治療的介入に対する薬理反応の指標として客観的に測定および評価されるある特性



Personalized Medicine
(Classification)

Surrogate Endpoints
(Correlation)

Biomarkers Definitions Working Group. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2001;69:89-95. ¹

Clinical and surrogate endpoint

- Clinical endpoint
 - A characteristics or variable that reflects how a patient feels, functions or survives.
- Surrogate endpoint (SE)
 - A biomarker that is intended to substitute for a clinical endpoint.
 - A surrogate endpoint is expected to predict clinical benefit (or harm or lack of benefit or harm) based on epidemiologic, therapeutic, pathophysiologic, or other scientific evidence.

臨床エンドポイントの代わりになることが意図されたバイオマーカーであり、疫学、治療学、病態生理学または他の科学的根拠に基づき、臨床上の便益あるいは害を予測すると期待されるもの

Biomarkers Definitions Working Group. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2001;69:89-95. ²

Examples of biomarker/SE

Therapeutic class	Biomarker/SE	Clinical endpoint
Physiologic markers		
Antihypertensive drugs	↓ Blood pressure	↓ Stroke
Drugs for glaucoma	↓ Intraocular pressure	Preservation of vision
Drugs for osteoporosis	↑ Bone density	↓ Fracture rate
Antiarrhythmic drugs	↓ Arrhythmias	↑ Survival
Laboratory markers		
Antibiotics	Negative culture	Clinical cure
Antiretroviral drugs	↑ CD4 count, ↓ viral RNA	↑ Survival
Antidiabetic drugs	↓ Blood glucose	↓ Morbidity
Lipid-lowering drugs	↓ Cholesterol	↓ Coronary artery disease
Drugs for prostate cancer	↓ Prostate-specific antigen	Tumor response

Lesko LJ and Atkinson Jr. AJ. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 2001;41:347-366. ³

Roles of SE in clinical development

- Primary role
 - To screen promising interventions
 - In early-phase trials
 - Based on potential SE
 - Development of appropriate intermediate endpoints
- Secondary role
 - To use for accelerated approval
 - In late-phase trials
 - Based on validated SE
 - Statistical validation of SE

4

Statistical approaches for validating SE

- Prentice criteria
 - Prentice RL (Statistics in Medicine, 1989)
- Meta-analysis approach
 - Buyse M, et al. (Biostatistics, 2000)
- Causal inference approach
 - Frangakis CE, et al. (Biometrics, 2002)
- Information-theoretic approach
 - Alonso A, et al. (Biometrics, 2007)

Retrospective evaluation
using data from multiple randomized clinical trials

5

Imaging, Diagnosis, Prognosis

Evaluation for Surrogacy of End Points by Using Data from
Observational Studies: Tumor Downstaging for Evaluating
Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Bladder Cancer

Satochi Tomimatsu,¹ Hiroyuki Nohiyama,² Yoshiyuki Matsui,³
Osamu Ogawa,² and Masanori Fukuhara²

Clinical Cancer Research 2006;12:139-143

- Design: Observational study (historical cohort study)
- Subjects: 586 patients (from 32 Japanese hospitals) who underwent radical cystectomy for invasive bladder cancer (cT2-4, N0, M0) between 1990-2000.



6

Tumor downstaging effect

	Good	Intermediate	Poor
Hazard ratios:	1	1.9	5.0
(95%CI)		(1.0-3.7)	(2.6-9.8)

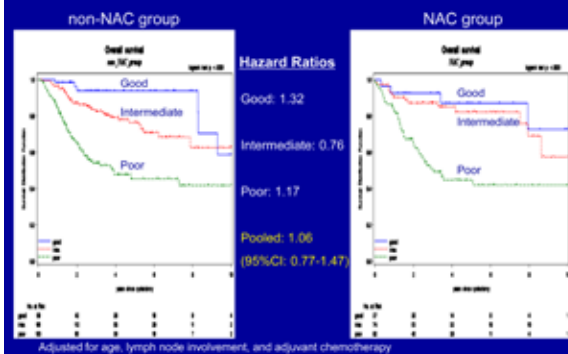
Adjusted hazard ratios by clinical stage and pathological stage

Clinical stage	Pathological stage				
	P0/1	P2a	P2b	P3	P4
T2	1	1.9 (0.9-4.1)	2.4 (0.9-6.1)	4.3 (1.8-10.3)	11.1 (4.2-29.5)
T3/4	1.5 (0.6-3.6)	2.2 (0.9-5.5)	4.6 (2.2-9.7)	5.3 (2.6-10.7)	5.3 (2.5-11.6)

Adjusted for age, lymph node involvement, and adjuvant chemotherapy

7

Conditional independency



Conclusions

- Primary role of surrogate endpoints is to screen promising interventions
- Data from observational studies are useful for evaluating potential surrogate endpoints
- Any interventions should be evaluated using clinical endpoints based on patients benefits

9



Current Status and Future Scope of CDISC standards

Rebecca D. Kush

President and CEO of the Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC)

Short Biography

Rebecca Daniels Kush, Ph.D. is Founder, President and CEO of the Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC), a non-profit standards developing organization (SDO) with a mission to develop and support global, platform-independent standards that enable information system interoperability to improve medical research and related areas of healthcare and a vision of *“Informing patient care and safety through higher quality medical research”* .

Dr. Kush has over 25 years of experience in the area of clinical research, including positions with the U.S. National Institutes of Health, academia, a global CRO and biopharmaceutical companies in the U.S. and Japan. She earned her doctorate in Physiology and Pharmacology from the University of California San Diego (UCSD) School of Medicine. She is lead author on the book: *eClinical Trials: Planning and Implementation* and has authored numerous publications for journals including *New England Journal of Medicine* and *Science Translational Medicine*. She has developed a Prescription Education Program for elementary and middle schools and was named in *PharmaVoice* in 2008 as one of the 100 most inspiring individuals in the life-sciences industry.

Dr. Kush has served on the Board of Directors for the U.S. Health Information Technology Standards Panel (HITSP), Drug Information Association (DIA) and currently Health Level 7 (HL7) and was a member of the advisory committee for the WHO International Clinical Trials Registry Platform. In 2010, Dr. Kush served on the appointed Planning Committee for the HHS/ONC-sponsored Workshop Series on the “Digital Infrastructure for the Learning Health System” for the National Academy of Sciences Institute of Medicine and was also requested to provide expert input to the President’s Council of Advisors on Science and Technology (PCAST) for their Report to the President “Realizing the Full Potential of Health Information Technology to Improve Healthcare for Americans: The Path Forward” . She is a member of the Board of Scientific Advisors caBIG Oversight Ad Hoc Subcommittee for the National Cancer Institute and was recently invited to represent research as an appointed member of the U.S. Health Information Technology (HIT) Standards Committee.

Summary

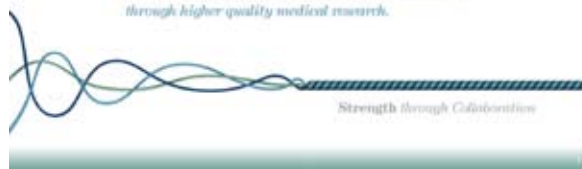
CDISC is a global, multidisciplinary standards developing organization (SDO) with a vision *to inform patient care and safety through higher quality medical research*. Initiated in 1997, CDISC has now developed a full suite of standards to facilitate research from protocol development through analysis and reporting. The CDISC mission is to develop and support global, platform-independent data standards that enable information system interoperability to improve medical research and related areas of healthcare.

The positive benefits of the CDISC standards (to increase quality and decrease time and cost) are the greatest when the standards are implemented from the beginning of the clinical research process. The current suite focuses on information that is common across all research studies; however, development on standards focused on particular therapeutic areas and other special areas (e.g. devices, imaging, pharmacogenomics) is ongoing and is a strategic aim of CDISC for the future. There are four additional CDISC strategic aims for 2012-2015. This presentation will cover the CDISC approach and current status; the strategic aims of CDISC; and, the mechanisms around key CDISC collaborations, including but not limited to those with regulatory authorities, the Innovative Medicines Initiative, the Critical Path Institute, government agencies and academic institutions.



CLINICAL DATA INTERCHANGE STANDARDS CONSORTIUM

*The CDISC vision is to inform patient care & safety
through higher quality medical research.*

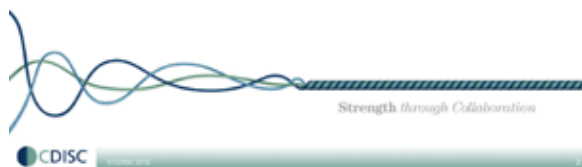


Strength through Collaboration

Life Sciences Innovation: The Growing Role of Academia in Japan

Current Status and Future Scope of CDISC

Rebecca D. Kush, PhD
President and CEO, CDISC



© 2014 CDISC

Healthcare

- Quality healthcare
- Informed decisions
- Personalized medicine
- Patient safety and privacy
- Public health
- Improved therapies
- Efficiencies/reduced costs



Research findings
to inform
healthcare
decisions

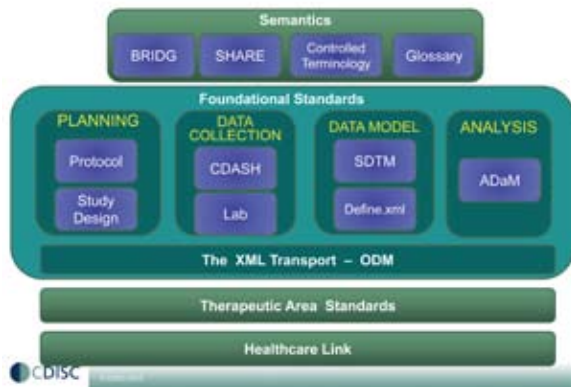
Research

- Discovery of new therapies
- Understanding diseases
- Assessing efficacy
- Monitoring safety
- Public health/quality evaluations
- Understanding responses (genomics, biomarkers)
- Testing/comparing therapies (CER)
- Post-marketing surveillance

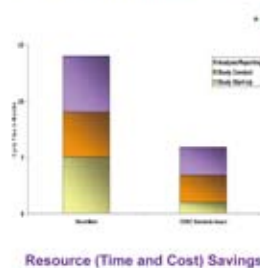


© 2014 CDISC

CDISC Global Standards for Protocol-Driven Research



Gartner-PhRMA-CDISC: Business Case

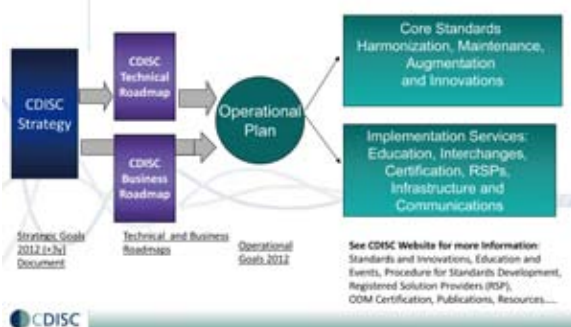


Summary

- Using CDISC standards can save significant time and cost, especially when implemented in the early stages of the study
- Opportunities for an additional impact on clinical research
 - Increase data quality
 - Enable data integration; enhance re-usability
 - Facilitate data exchange with partners
 - Enable software tools
 - Improve team communication
 - Facilitate regulatory reviews and audits

CDISC

CDISC Strategy to Delivery/Services



CDISC Strategic Aims 2012-2015

- Achieve significant progress in the use of CDISC standards to allow scientifically sound **data aggregation** and support secondary uses of research data for the purposes of scientific investigation and comparative effectiveness.
- Achieve significant progress in enabling **interoperability between clinical care and clinical research**, and explore expansion from bench to bedside (translational research); accelerate the cycle through which healthcare informs research and research informs clinical decisions.
- Expedite the development and rollout of new **therapeutic-area or specialty standards**, while continuing to refine, support and educate on existing/foundational standards, to ensure consistency in data capture and analysis related to efficacy in addition to patient safety.



© 2012 CDISC

CDISC Strategic Aims 2012-2015

- Develop CDISC SHARE (Shared Health And Research Electronic Library), a global, accessible, electronic library for CDISC content/**semantics** that will enable precise and standardized data element definitions and richer metadata that can be reused within applications and across studies to improve biomedical research and its link with healthcare.
- Leverage our global, nonprofit, vendor neutral, independent status to forge productive **collaborations** with and provide **value** to key stakeholder communities.

The CDISC mission is to develop and support global, platform-independent data standards that enable information system interoperability to improve medical research and related areas of healthcare



© 2012 CDISC

Quality Improvement

Enablers

**CDISC is more than
Standards!**

Speed

Process Redesign

Workflow Integration

Resource Savings

Standards-inspired Innovation



© 2012 CDISC

指定発言：TRI での CDISC 標準適用の経緯と今後

城野 隆子

先端医療振興財団 臨床研究情報センター 情報システム部 総括

プロフィール

立命館大学 文学部 英米文学科卒

システムエンジニアとして約15年間システム開発に携わったのち臨床試験データマネージャーとなる。

現在、臨床研究情報センター（TRI）の情報システム部 総括として IT インフラ・システム開発・臨床試験 EDC 開発を統括する。

講演概要

現在、TRI では臨床試験における CDISC 実装を行っている。その理由として CDISC は単なるデータフォーマットではなく、臨床試験実施する上でのマニュアルであり、標準化の優れたツールであるからである。

TRI は難病、がん、再生治療等の試験を主に扱っており、今までデータの標準化は困難であった。しかし、今後の国際共同治験や試験の効率化、データの共有化を考え、CDISC を TRI のデータ標準化ツールとして採用することとした。

現在、TRI における CDISC 実装マニュアルや CRF 作成マニュアル等を整備した。さらに、標準化する上でプロトコル（上流工程）から標準化を意識しなければならない為、プロトコル作成段階から収集項目の再利用可能とする EDC を開発した。

今後、TRI はシステムと臨床試験とレギュラトリー対応の三位一体のサービスを展開していく。



CDISC Activities in TRI

3/3/2012
Foundation for Biomedical Research and Innovation
Translational Research Informatics Center
Takako Jyono

1



What's your impression of CDISC?

- CDISC is not necessary if we don't submit to FDA.
- We can exchange CRF data for SDTM format at the moment of submitting.
- CDISC is only the structure of database.

2



TRI CDISC Activities

- CDASH approach
- SDTM approach
- TRI CDISC Implementation Guide
- TRI CDISC Variables Administration table
- CRF Development Guide

3



The background of eClinical Base(ECB) development

- We have accumulated experience of EDC
(We have set up 43 EDC studies)
- We felt much stress at setting other EDCs
- Cost-cut
- We need EDC which is suitable for
standardization

4



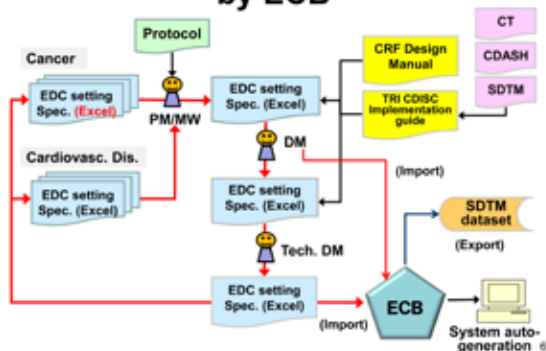
Good point of eClinical Base(ECB)

- TRI have completed CSV
- Setting up is very simple and easy
- All managed by TRI
- TRI plan to extend functions furthermore
- EDC made by the Japanese user(TRI)
- **standardize tool**

5



Streamline clinical study model by ECB





TRI Development Plan



