



わが国における 再生医療の臨床試験について



福島 雅典

京都大学名誉教授

公益財団法人 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

2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

1



臨床研究情報センター (TRI)

わが国アカデミア初の データセンター・解析センター

- 2002年 10月 文部科学省、神戸市により創設
文部科学省「トランスレーショナルリサーチの
基盤整備事業」を受託
- 2003年 6月 現在の臨床研究情報センタービル完成
- 2004年 8月 文部科学省「がんトランスレーショナルリサー
チ事業」を受託
- 2007年 8月 文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」
を受託し、全国のTR拠点のサポートを開始

2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

2



TRI 活動方針

- **ゴール**
 - 難治性疾患の治療成績の向上と予後改善
- **ミッション**
 - 標準治療の革新
 - 新たな診断・治療・予防法の開発の促進
- **アプローチ**
 - 第I、第II、第III相臨床試験の計画と効率的運営
 - コホート研究の計画と効率的運営



2013/10/9

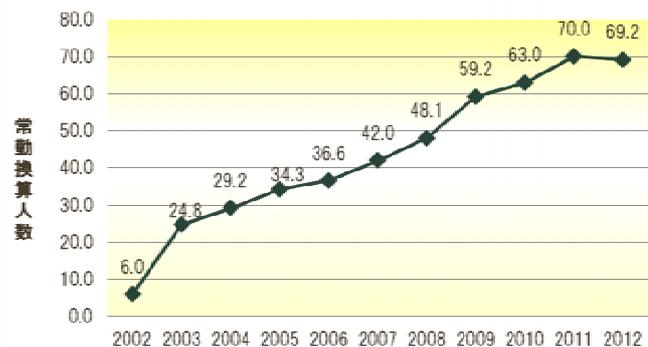
医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

3



TRI 運営体制

臨床研究情報センターでは、研究指導医、生物統計家、プロジェクトマネージャー、データマネージャー、システムエンジニア、知財専門家などがチームを結成し、包括的に研究を推進・支援しています。



2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

4



TRI の研究支援

臨床研究・臨床試験を主導するアカデミアの研究者や企業の関係者からの研究相談・支援申込みを常時受け付け、計画の策定から解析までを包括的に支援しています。

2つの窓口
をご用意



TRIでは、**技術革新**、**基盤整備**、**科学創成**の3つの観点から、支援する研究によって何が革新され、何が進化につながるかを常に意識しています。

2013/10/9

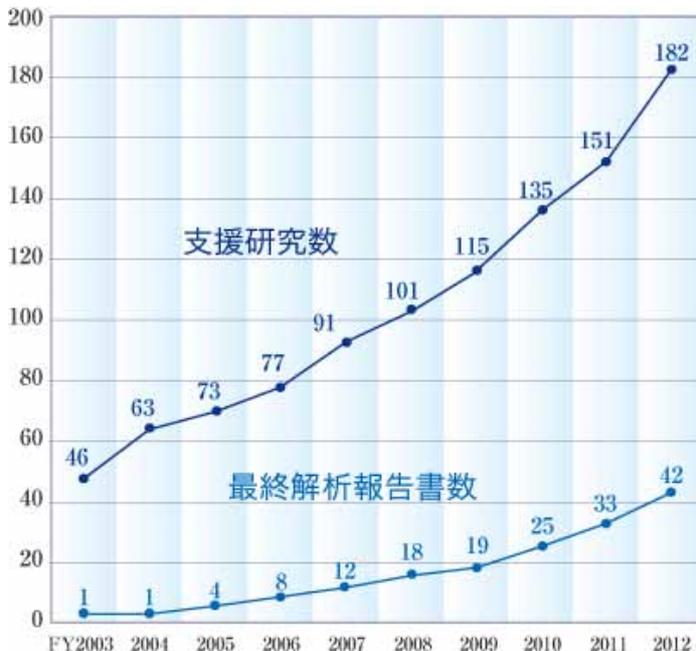
医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

5



TRI 研究支援の実績

支援研究数と解析報告書数



がん領域、脳、循環器、眼科、神経疾患、再生医療など

これらの成果は、国内外の学会、講演会や、国際誌に発表・掲載されており多くの実績をあげています。

2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

6



TRIの特徴 I ～研究開発支援～

1. アカデミア唯一の開かれたデータセンター
2. 10年間の豊富な実績とノウハウの蓄積
臨床試験・研究のスペクトラム
 - 三つのすべて {
 - ・あらゆる疾患 予防、診断、治療、健康プログラム
 - ・あらゆるフェーズ Phase I から大規模コホート
 - ・すべてのステップ プロトコル開発から論文作成
3. 必要なすべての人材を擁する
4. 完全に自立・独立した組織
5. 純国産EDC — FDA要求のPart 11、CDISC対応

2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会 **グローバル展開中**

7



国際競争・協調下の臨床試験・臨床研究

- | | | |
|----------------|---|---------------|
| 1. ICH-GCP | — | 信頼性保証 |
| 2. 臨床試験登録 | — | 国として一元管理 |
| 3. 独立したデータセンター | — | validated EDC |
| 4. 契約ベース | — | 透明性 |

医薬品・医療機器等の有効性と安全性の確認

 薬事法

2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

8



TRIの特徴Ⅱ ～研究開発支援～

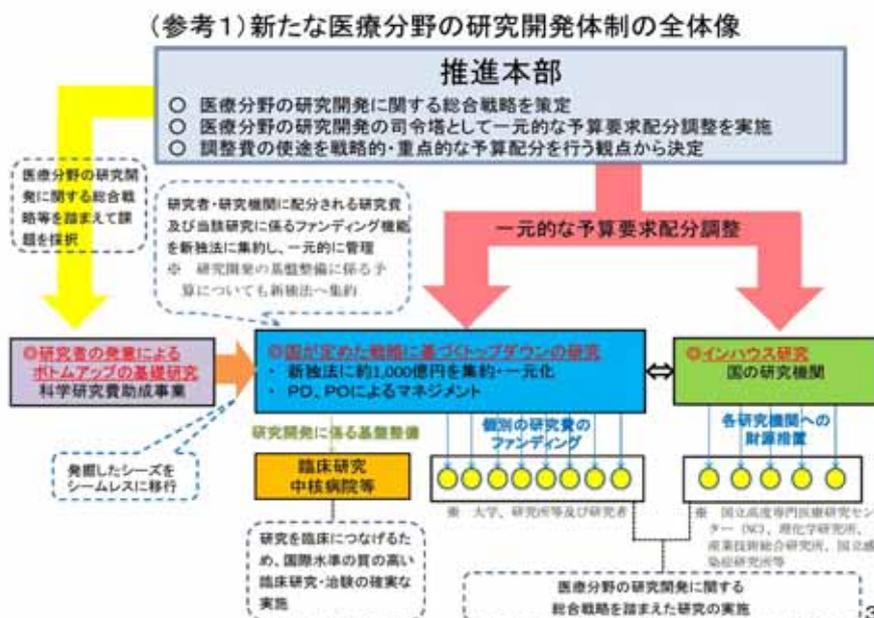
1. TR国家プロジェクトに関する唯一のプログラム／プロジェクトマネジメントオフィス
 - ・ 基盤構築ノウハウ
 - ・ シーズ開発ノウハウ
2. 10年間のオリジナルかつ豊富なR&Dマネジメント実績
3. 豊富なマネジメントツールの保有と開発能力
4. ITソリューションの作成と開発能力
5. 迅速・機能的・的確な対応力



新たな医療分野の研究開発体制について

予算の一元化と新独法の業務の制度設計
健康・医療戦略推進本部

平成25年8月8日





2. 重点化すべき研究分野

厳しい財政状況等に鑑み、「日本再興戦略」及び「健康・医療戦略」を踏まえ、戦略的・重点的な予算配分を行っていく必要がある。-----

(3) 臨床研究・治験への取組

アカデミア等における画期的な基礎研究成果を切れ目なく一貫通貫に治療法、医薬品及び医療機器の実用化に繋ぐ体制を構築するとともに質の高い臨床研究の実施体制の実現を目指す。このため、実用化が期待される基礎研究の成果を臨床へとつなげるための橋渡し研究支援拠点及び、多施設共同研究の支援を含めたいわゆるARO(Academic Research Organization)機能を併せ持ち、高度かつ先進的な臨床研究を中心となって行う拠点を一体的に整備し、更に強化する。また、臨床研究・治験の効率的・効果的な推進のための人材を育成・確保するなど、国際水準の質の高い臨床研究・治験を実施・支援する体制の整備を行う。



文科省・厚労省における ARO整備

研究機能

スポンサー機能

知財管理

薬事管理

研究開発マネジメント

CRO機能

データセンター

モニタリング・QA

SMO機能

CRC

治験病床



新たな医療分野の研究開発体制について

予算の一元化と新独法の業務の制度設計

平成25年8月8日

健康・医療戦略推進本部

(参考3)日本再興戦略(抄)

(平成25年6月14日)

○医療分野の研究開発の司令塔機能(「日本版NIH」)の創設

・革新的な医療技術の実用化を加速するため、医療分野の研究開発の司令塔機能(「日本版NIH」)を創設する。具体的には、

一 司令塔の本部として、内閣に、内閣総理大臣・担当大臣・関係閣僚からなる推進本部を設置する。

政治の強力なリーダーシップにより、①医療分野の研究開発に関する総合戦略を策定し、重点化すべき研究分野とその目標を決定するとともに、②同戦略の実施のために必要な、各省に計上されている医療分野の研究開発関連予算を一元化(調整費など)することにより、司令塔機能の発揮に必要な予算を確保し、戦略的・重点的な予算配分を行う。

一 一元的な研究管理の実務を担う独立行政法人を創設する。

総合戦略に基づき、個別の研究テーマの選定、研究の進捗管理、事後評価など、国として戦略的に行うべき実用化のための研究を基礎段階から一貫通貫で管理することとし、そのため、プログラムディレクター、プログラムオフィサー等を活用しつつ、実務レベルの中核機能を果たす独立行政法人を設置する。

一 研究を臨床につなげるため、国際水準の質の高い臨床研究・治験が確実に実施される仕組みを構築する。

臨床研究中核病院及び早期・探索的臨床試験拠点において、企業の要求水準を満たすような国際水準の質の高い臨床研究・治験が確実に実施されるよう、所要の措置を講ずる。

臨床研究・治験の実施状況(対象疾患、実施内容、進捗状況等)を適切に把握するため、知的財産の保護等に十分に留意しつつ、こうした状況を網羅的に俯瞰できるデータベースを構築する。

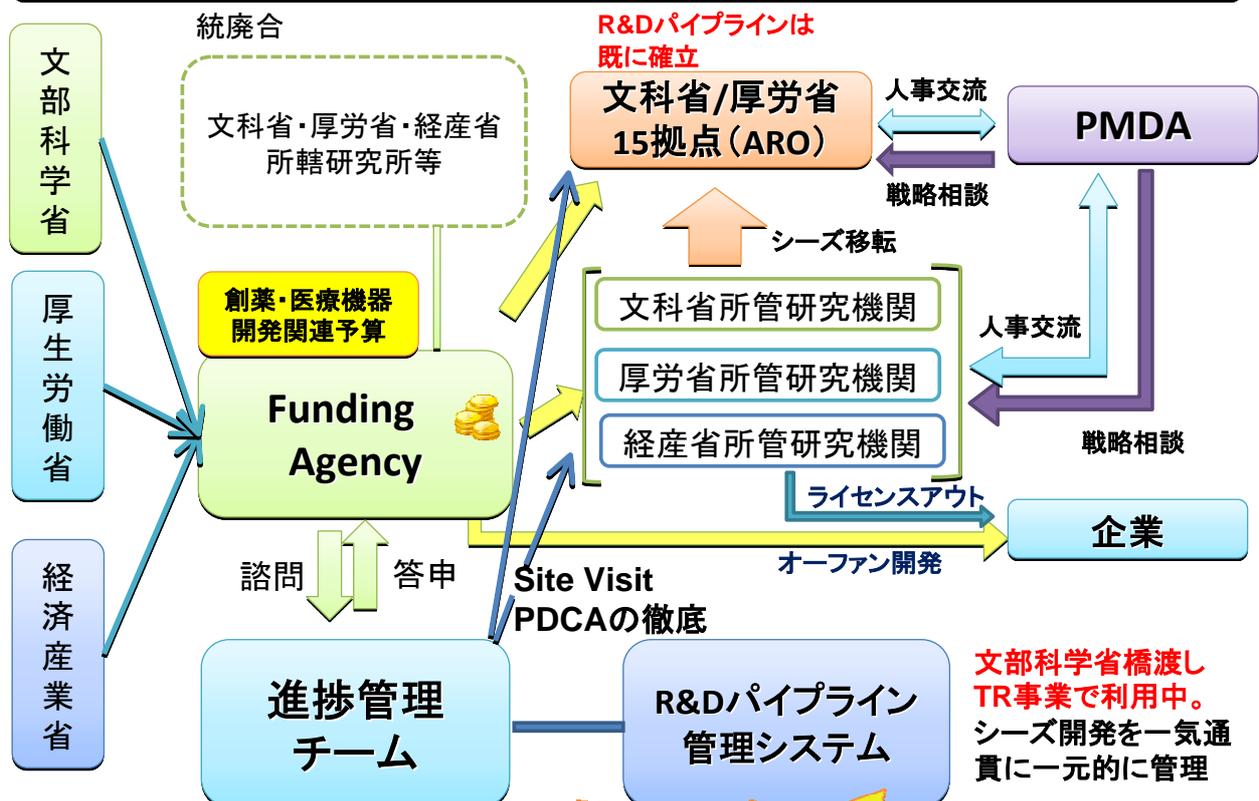
民間資金も積極的に活用し、臨床研究・治験機能を高める。

2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

13

創薬・医療機器開発の一貫通貫/一元管理による促進について [日本版NIHの現実的イメージ]



2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会



医薬品・医療機器・医療技術の**研究開発(R&D)**は、そもそも個人の関心・興味に駆動される、自由な研究ではない。市販に向けて、国際的に法律に基づいて当局からの承認取得を前提として、科学と技術を結集して行なう**事業(商品開発)かつ法的プロセス**である。

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。

 **強力なマネジメントが必須**

医療法

第1章 総則

第4条の2 病院であって、次に掲げる要件に該当するものは、厚生労働大臣の承認を得て**特定機能病院**と称することができる。

1. 高度の医療を提供する能力を有すること。
2. **高度の医療技術の開発及び評価を行う能力**を有すること。
3. 高度の医療に関する研修を行わせる能力を有すること。

⋮

第4章 病院、診療所及び助産所

第16条の3 特定機能病院の管理者は、厚生労働省令の定めるところにより、次に掲げる事項を**行わなければならない**。

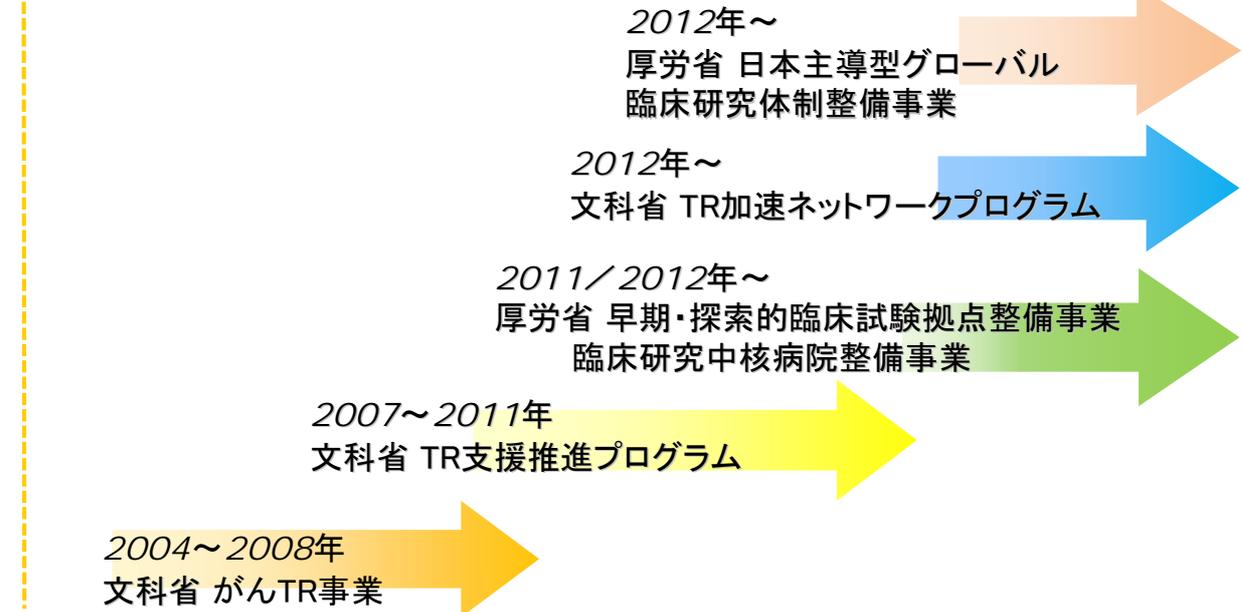
1. 高度の医療を提供すること。
2. **高度の医療技術の開発及び評価を行うこと**。
3. 高度の医療に関する研修を行わせること。
4. 第22条の2第3号及び第4号に掲げる諸記録を体系的に管理すること。

⋮



わが国アカデミアにおける イノベーション創出事業の歴史

2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012



★ 神戸市にTranslational Research Informatics Center を設置

2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

17



文科省橋渡し研究支援推進プログラム 募集要項 (平成19年3月)

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)

2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

18



Mission & Goal

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

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
⇒ プロジェクトマネジメント



プロジェクトマネジメントの適用

目標管理と達成評価

- TR基盤
 - 基盤整備進捗会議(各拠点年2回) ⇒ 整備促進
 - TR基盤整備度評価スケール
- 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
 - 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.mext.go.jp/>) - 教育・研修(年1回)

第1期・第2期プログラム登録シーズの開発実績

(H19年8月～H25年5月1日)

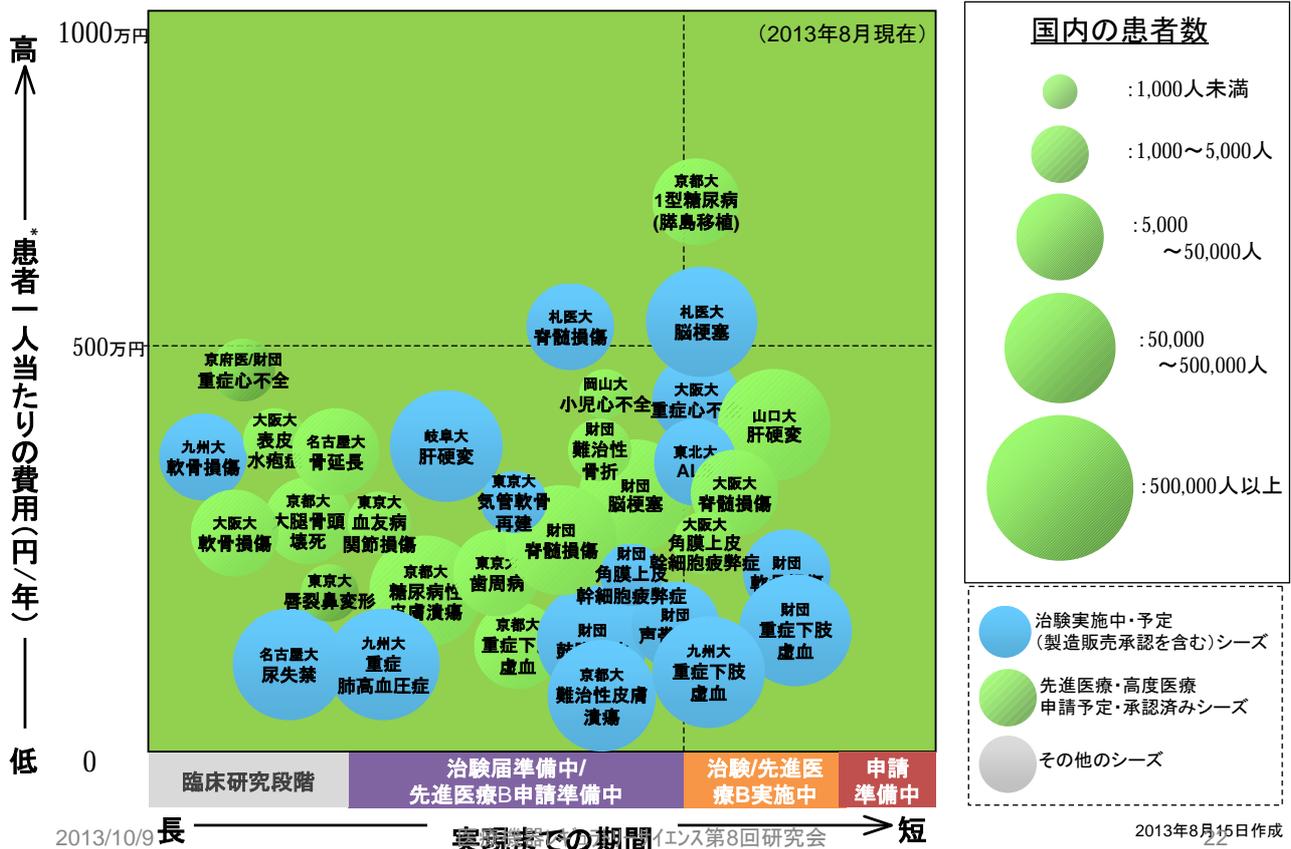
黒字: 第1期登録シーズ 青字: 第1期登録シーズかつ第2期登録シーズ 赤字: 第2期登録シーズ

平成19年度～平成23年度 文部科学省 橋渡し研究支援推進プログラム
平成24年度～ 文部科学省 橋渡し研究加速ネットワークプログラム

治験届提出 (21) (下線は医師主導治験)	ライセンスアウト (22)	先進医療承認 (8) (A、B/旧第2、3項)
人工関節	GVHD体外診断薬	膵島移植
人工股関節	金マーカ刺入キット	遠赤外線乾式均等温装置
SVN-2B ペプチドワクチン	胃癌アッセイキット	ゼラチンハイドロゲル
自家骨髄間葉系幹細胞	X線治療装置用動物追跡装置	レプチン
Nアセチルノイラミン酸	エキノコックス症イムノクロマト迅速キット	T細胞・ゾレドロン酸
HGF	Aconitate, j-methyl adenosine	エボエチン
胎児心電図装置	高弾性ステント	脊髄損傷治療技術
トレハロース	トレハロース	自家培養口腔粘膜細胞シート
頻脈治療薬	ナノミセル	製造販売承認申請 (5)
小児補助人工心臓	培養骨芽細胞様細胞	金マーカ刺入キット
人工真皮	胃癌・肺癌バイオマーカー	内視鏡手術ナビゲーター
レプチン	抗FGF2アプタマー	X線治療装置用動物追跡装置
抗体(癌領域)	レプチン	頻脈治療薬
レザフィリンP.D.レーザー	生体活性チタンデバイス	レプチン
WT1ペプチドワクチン	人工真皮	製造販売承認取得 (5)
筋芽細胞シート	WT1ペプチドワクチン	内視鏡手術ナビゲーター
マリアワクチン (BK-SE36/CpG-ODN)	BK-UM	金マーカ刺入キット
BK-UM	HVJ-E	X線治療装置用動物追跡装置
細胞分離装置	筋芽細胞シート	ベクトル表示変換心電図計
膝関節軟骨再生	ラミニン511フラグメント およびその誘導体	レプチン
PLGAナノ粒子	低侵襲子宮着床能測定装置	
保険医療化 (2)	生体吸収性GBR膜	
内視鏡手術ナビゲーター		
金マーカ刺入キット	医療機器レギュトリーサイエンス第8回研究会	21

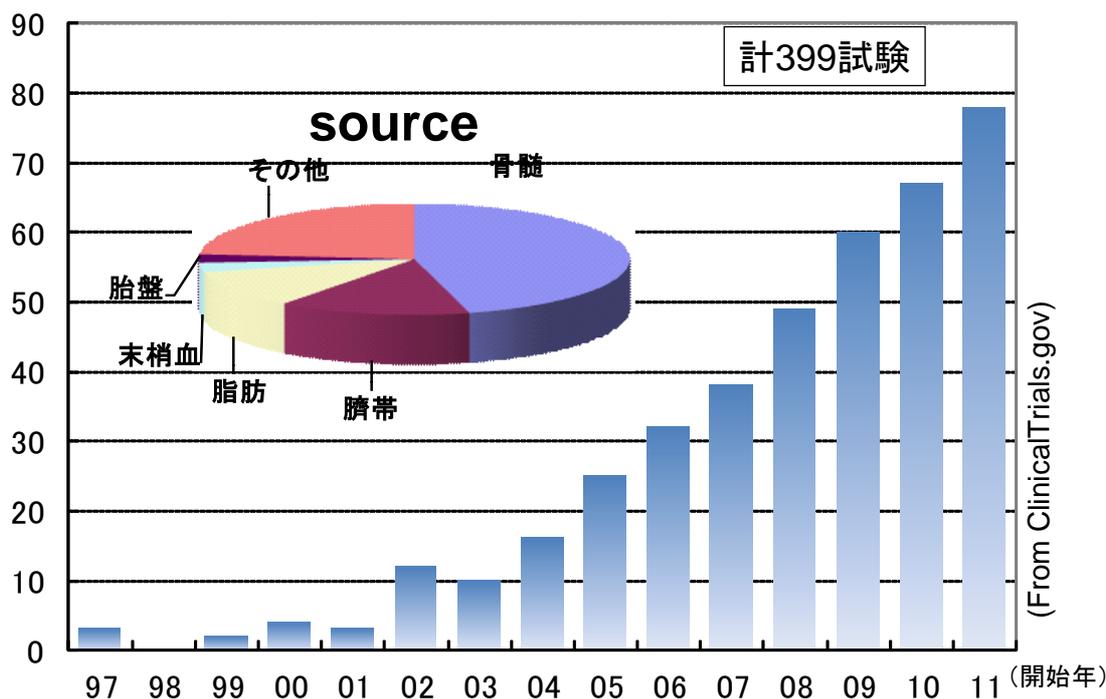


再生医療シーズ ポートフォリオ



世界の幹細胞臨床試験 (開始年別)

2012年1月現在



2013/10/9

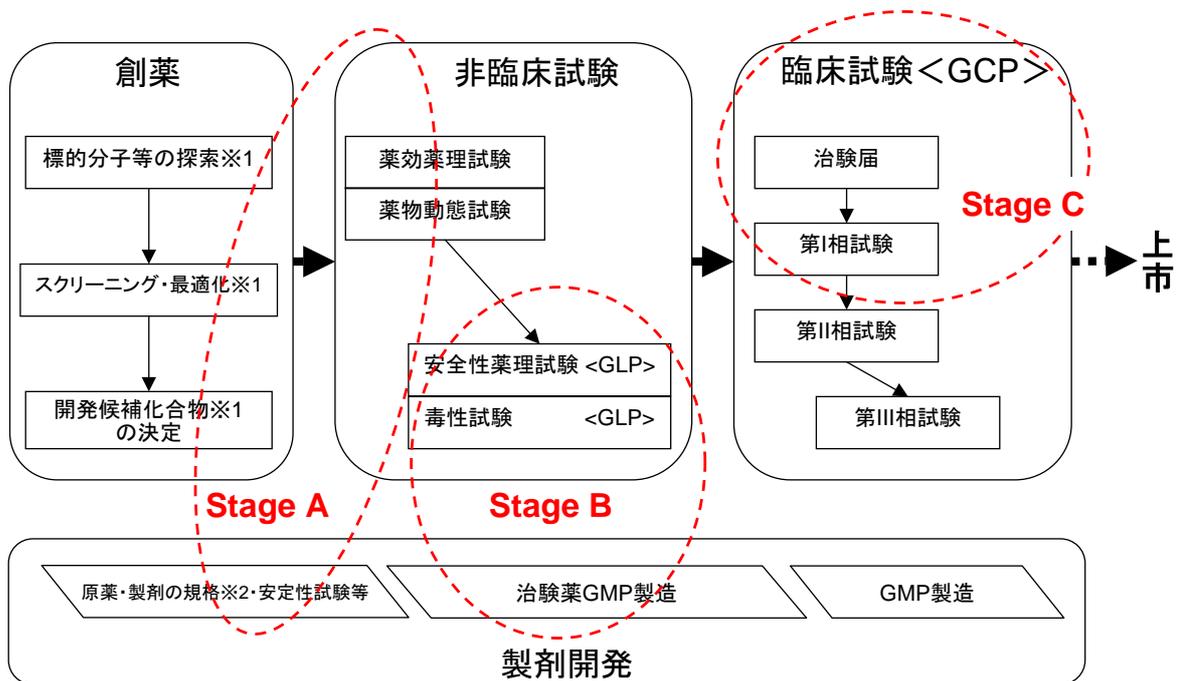
医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

23

文科省橋渡し研究支援推進プログラム (H19~)によって

- TRの拠点形成がほぼ完了し、世界のルールに沿って本格的な開発が可能になった。
- 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。
- 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。

開発ステージに応じた予算投入が必要



※1 特許出願(物質、用途等), ※2 特許出願(製法、製剤等) 2013/10/9 医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会 臨床評価, 38(3) 2010 一部改変 25

平成24年度 厚生労働科学研究費補助金公募要項

<公募研究課題>

(ア)重点研究分野

希少難治性疾患(明らかな外因性疾患、急性疾患等は除く)に対する新たな医薬品等医療技術の実用化に関する研究

...中略...本分野の研究対象は、**開発候補物の非臨床試験、医師主導治験、及びそれらに伴う製剤または製品開発**を対象とする。...中略...臨床開発の段階に応じて、以下のステップごとに公募を行う。

①ステップ1...**医師主導治験への移行を目的とした非臨床試験**(GLP)(安全性薬理試験、毒性試験、薬物動態試験等)、**製剤または製品の確保**(治験薬のGMP製造、製品のGMS製造等)、治験プロトコルの作成、治験相談の実施(公募課題番号24133401)

②ステップ2...**医師主導治験の実施**(治験届、第I相試験、第II相試験、POC(proof of concept)の取得、GMP・QMS製造等)(公募課題番号24133501)

いずれについても、研究期間内に現在のステップを完了すること、かつ次のステップを開始することが求められる。



平成24年度 難治性疾患克服研究事業採択課題

■重点研究分野

研究班名				
② 希少難治性疾患に対する新たな医薬品等医療技術の実用化に関する研究 (ステップ1)	肝細胞増殖因子による筋萎縮性側索硬化症の新規治療法開発			
	小児重症拡張型心筋症へのbridge-to-transplantation/recoveryを目指した骨格筋芽細胞シートの開発と実践			
	プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発			
	ミトコンドリア病に合併する高乳酸血症に対するピルビン酸ナトリウム治療法の開発研究—試薬からの希少疾病治療薬開発の試み—			
③ 希少難治性疾患に対する新たな医薬品等医療技術の実用化に関する研究 (ステップ2)	希少性難治性疾患—神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット(HAL-HN01)に関する医師主導治験の実施研究			
	多発性硬化症の新規免疫修飾薬を検証する医師主導治験			
	結節性硬化症の皮膚病変に対する有効で安全性の高い治療薬の開発と実用化			
	重症肺高血圧症の予後と生活の質を改善するための安心安全のナノ医療製剤(希少疾病用医薬品)の実用化臨床試験			
	リンパ脈管筋腫症に対するシロリムスの安全性確立のための医師主導治験			

2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

27



イノベーション創出につながる アカデミア研究のあり方

- 薬事法に基づいて開発すれば
企業は引き継ぐことができる
- 薬事法外臨床試験では
企業はまたやりなおさなければならない

➡ 医師主導治験によって、死の谷を越える

2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

28



イノベーション創出のための 産学連携の要諦

- ✓ ライフサイエンス・イノベーション創出の
拠り所は**薬事法**である
- ✓ イノベーションとは、新たな顧客の創造、
グローバル市場の獲得に他ならない
- ✓ いかにして企業の負荷を軽減できるか
が鍵である

2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

29



さらなる挑戦へ

I. 国際競争の視点

- 戦略的に知財権を獲得し、有効に活用する体制の確立
- 国際的に通用する品質水準(GxP)の確保
 - ・FDAに電子申請可能なデータ収集とドキュメンテーション
 - ・国際共同臨床試験の立ち上げと運営
- 特定機能病院ネットワーク、それを支えるITインフラの整備
⇒ **大学のグローバル化**

II. マネジメントの視点

- リソースを管理して開発を強力に進める体制の整備(プロジェクトマネジメント)
- 後続シーズを同定・評価・選別する仕組みの整備(パイプラインマネジメント)
- シナジー効果をもたらす拠点連携体制の整備(ネットワークマネジメント)
⇒ **戦略的マネジメント**

III. 投資効率の視点

- 投資効果が期待されるシーズ、その特定ステージへの集中
⇒ **ROIの評価(公衆衛生の向上および増進)** [日本国憲法第25条]

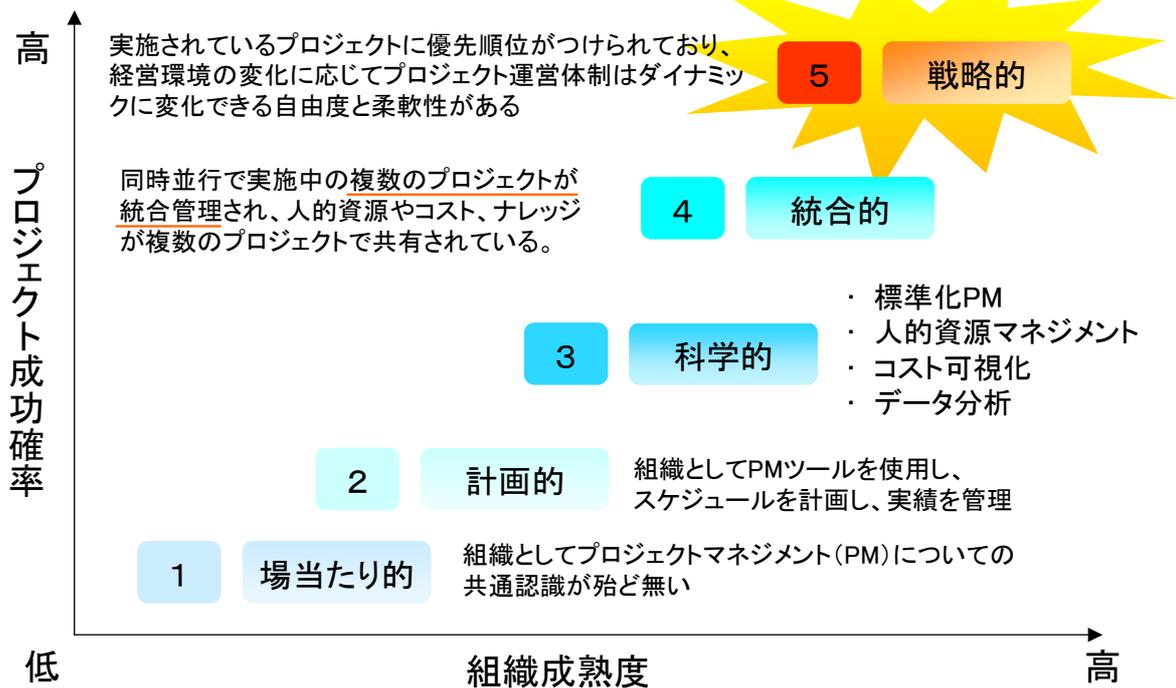
2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

30



プロジェクトマネジメント組織成熟度



2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

出典: IBM BCS

31



文科省橋渡し研究 加速ネットワークプログラム募集要領

(平成24年1月)

IV プログラムの概要

1 事業内容

本プログラムでは、拠点のシーズ育成能力を強化するとともに、拠点の自己収入の確保を促進し、恒久的な橋渡し支援拠点の確立を目的としています。

(1)「拠点」

拠点は、**自立化**に向けて・・・整備を進めるとともに、シーズ育成能力を強化するため、5年間で**1拠点あたり新規シーズ3件以上の医師主導治験の開始**を目指して(※)・・・中略・・・日本発のシーズを**国際展開**させるために、**国際的に通用する基準**で支援し、・・・中略・・・**ネットワーク**を構築することで実用化に向けさらなる加速を図ります。

2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

32

	評価項目	評価指標	達成目標
① 国際競争	知財・研究戦略の強化	関係特許出願数	20 件以上
	支援水準の国際化	完了したGxP業務の数	10 件以上
	国際共同試験の推進	国際臨床試験立上げ数	2 件以上
② シーズ育成	医師主導治験の促進	治験届け受領シーズの数	3 件以上
	薬事承認の推進	薬事承認取得シーズの数	2 件以上
	保険医療化の推進	健康保険組み入れシーズの数	2 件以上
③ パイプライン管理	シーズ探索・評価機能の強化	パッケージへの新規組み入れシーズ数	15 件以上
	シーズ導出機能の強化	LO・特許譲渡契約シーズの数	10 件以上
	開発のステージアップ	ステージアップしたシーズの数	10 件以上
④ 自立化	経済的な自立	拠点維持費に対する補助金の割合	0 %
	投資効率の向上	シーズ開発費に対する収入の割合	100 %
	スタッフの定員化	コアスタッフの定員化割合	100 %
⑤ ネットワーク化	技術移転・共同研究の促進	拠点間の技術移転・共同研究契約数	3 件以上
	リソースの相互利用	他拠点からの受託業務契約数	3 件以上
	疾患レジストリの構築	レジストリ研究の開始数	5 件以上

2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会



拠点間で競争

33

サポート機関による支援と目指すところ

目標管理と達成評価

- シーズ開発機能強化

 - 拠点機能強化会議(各拠点年2回) ⇒ **スポンサー機能強化**
 - 拠点の体制、R&Dパイプライン育成、自立化、地域連携、国際展開
 - シーズ開発進捗会議(年2回) ⇒ **自立化**
 - R&Dパイプライン管理システム**
- 知財戦略策定支援

 - 競合調査／特許調査 ⇒ **科学力強化**
 - 特許戦略教育促進
- 拠点間ネットワーク構築

 - ネットワーク三本柱**提示 ⇒ **シナジー効果**
 - 被験者リクルート促進体制・相互モニタリング体制・共有リソース活用
- 情報発信

 - <http://www.tr.mext.go.jp/>
 - 海外TRセンター等調査** ⇒ **グローバル化**

2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

34



平成24年度 厚労省 日本主導型 グローバル臨床研究体制整備事業

事業内容：国際共同臨床研究・臨床試験の 体制整備とその実施

本事業では、わが国の研究者が主導する国際共同研究の立上げと運営を支援し、先端医療振興財団臨床研究情報センターで独自に開発したEDCシステムを利用して恒常的に国際共同臨床研究・臨床試験が進行している状態を実現する。そのために以下のごとく体制整備を進める。

➡ アカデミア発シーズのグローバル開発

2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

35

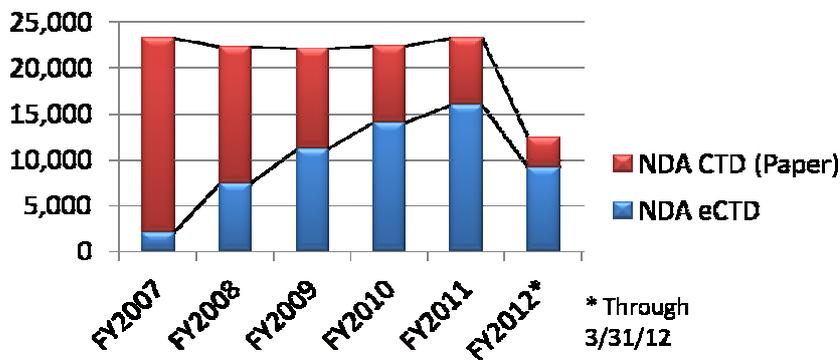


FDA-CDER電子申請の現況

FDA/CDER
SMALL BUSINESS CHRONICLES
JUNE 14, 2012



Go Green – Submit Electronically



Paper NDA



Electronic Submission
The equivalent of 50,000 pages of data

Fiscal Year	FY2007	FY2008	FY2009	FY2010	FY2011	FY2012*
NDA eCTD %	8.94%	33.22%	50.33%	62.41%	68.53%	73.61%

2013/10/9

DIA 2012 Annual Meeting June 27, 2012, Philadelphia, PA
医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

36

世界の規制要件:GCP、ER/ES指針、Part 11

参考:GCP省令 第三章、第二節、第26条の12(抜粋)

5 自ら治験を実施する者は、データの処理に電子データ処理システムを用いる場合には、次の事項を実施すること。

- (1) 電子データ処理システムが、完全性、正確性、信頼性及び意図された性能についての自ら治験を実施する者の要件を満たしていることを保証し、文書化すること(すなわちバリデーションされること。)
- (2) 当該システムを使用するための手順書を整備すること。
- (3) 当該システムが、入力済みのデータを消去することなしに修正が可能で、データ修正の記録をデータ入力者及び修正者が識別されるログとして残せる(すなわち監査証跡、データ入力証跡、修正証跡が残る)ようにデザインされていることを保証すること。
- (4) データのセキュリティ・システムを保持すること。
- (5) データのバックアップを適切に行うこと。



e-Clinical Base® (eCB)



TRiで内製したオリジナルEDCであり臨床試験システムの構築期間短縮と試験の再利用を可能とする画期的な臨床試験の効率化モデルを搭載したシステムである。さらにグローバル試験に必須である、下記の条件も対応している。

- 多言語対応
- ICH-GCP対応
- Part11対応 (GAMP5開発・CSV)
- CDISC標準

また、TRiで全て開発・運用する為、大幅なコスト削減が行える。



グローバル臨床試験実施要件

1. 国際治験にもちこめる開発シーズの同定と選別
2. 海外共同研究パートナーシップ強化
= 研究者同士の間関係構築
グローバル開発実施体制整備
3. 共通IT技術基盤、EDCシステム
4. 資金調達/企業の協力
5. 情報...競合開発品・製品、臨床試験情報の収集と評価
6. 日本側の強力な研究体制の確立
 - 特定機能病院ネットワーク
 - 疾患レジストリとアウトカム評価
 - 各関連学会の協力

もの

人

金

情報

All Japan Registry から
Global Registry へ



各国への展開状況

平成25年8月現在



国際レジストリ

日本主導型グローバル臨床研究体制基盤整備事業



International registry of neutral lipid storage disease/ triglyceride deposit cardiomyovasculopathy

イギリス・ドイツ
フランス・オーストリア
イタリア・オランダ

中国

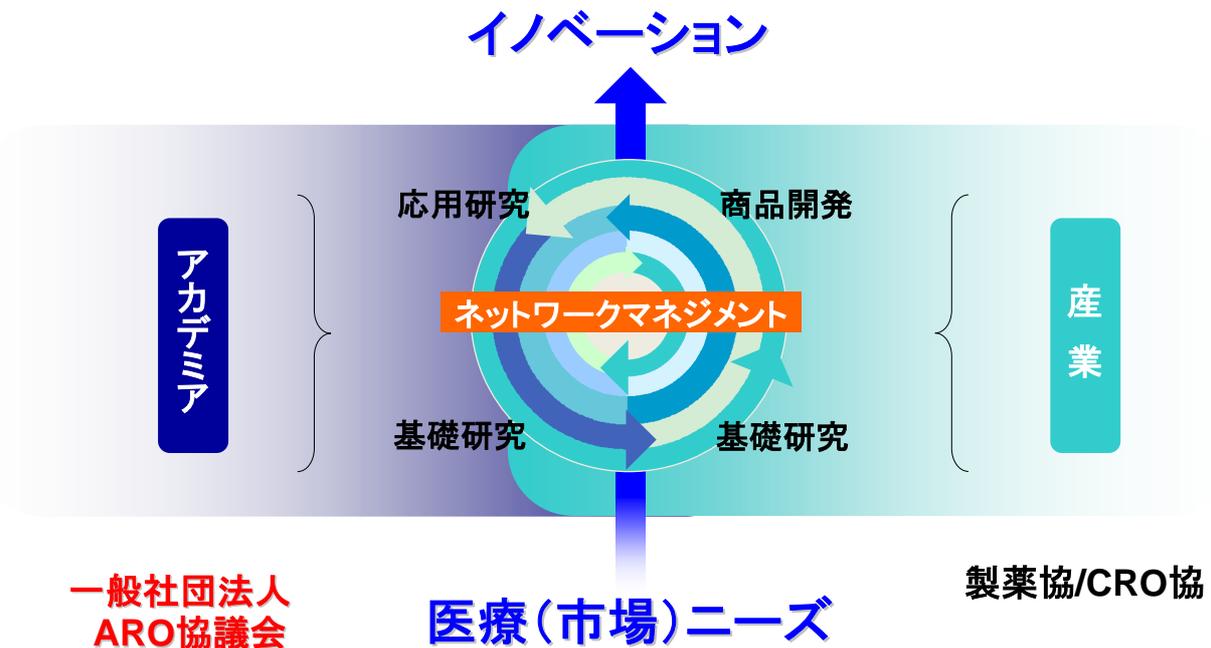
アメリカ
カナダ

主任研究者:大阪大学大学院医学系研究科 平野賢一先生
2013年4月19日:「Meeting for International Registry for Neutral Lipid Storage Disease/Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy」
国際会議を大阪にて開催。
2013年8月上旬:平野賢一先生訪欧し、施設数拡大と本試験の説明
2013年9月中旬:試験開始予定(EDCシステムオープン)

2013/10/9 医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会



グローバルネットワークマネジメントへ Seamless, Systematic, Synergy ⇒ Strategic





一般社団法人 ARO 協議会 第1回学術集会

我が国における
AROのあり方

2013年
8月19日(月)
12:30-18:00 (予定)

参加費
定員 4,000円
非定員 7,000円
要領申込不要

先着
250名

12:30 開会式
一般社団法人 ARO 協議会 第1回学術集会 挨拶
一般社団法人 ARO 協議会 幹事長 渡水 寛 (たかみず かん)

13:00 報告講演
中央倫理委員会と eIRB
一般社団法人 医療機器学術協会 主任研究員 松浦 下起子
京都府立医科大学 倫理委員会 委員 藤野 裕子
中央利益相反委員会
一般社団法人 薬事品質保証機構 理事 佐藤 博典 (sawamoto hiromichi)
東京大学大学院工学系研究科 薬品工学専攻 佐内 一彦

14:00 シューティング
14:20 招待講演
Investigator initiated clinical trials in the US and ICH-GCP Compliance
Director, Quality Assurance and Regulatory Compliance
Duke Clinical Research Institute Kaye H. Fendt

15:10 招待講演
医薬品・医療機器の実用化促進のために
～薬事とレギュラトリーサイエンス～
一般社団法人 医薬品品質保証機構 理事 近藤 達也

16:10 閉会の言葉
一般社団法人 ARO 協議会 幹事長 中西 洋一 (nakanishi yuichi)

16:40 閉会式

2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

43

イノベーション創出／大学改革 5箇条

1. **特許**なくしてイノベーションなし。
2. **薬事法**に基づかずして承認なし。
3. **マネジメント**なくして開発なし。
4. **経済的自立**なくして発展なし。
5. **グローバル化**なくして将来なし。

2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

44

大学の使命とは何か？

1. 大学は科学によって生きねばならない
科学は大学の魂である
2. 生きるとは、つまり世界と交わること
世界へと立ち向かうこと、世界の中で働き、
世界に携わることである
3. 人は、時代の高さに、なかんずく、
時代の理念の高さに生きなければ
ならない

『大学の使命』J. オルテガ・イ・ガセット, 1930年



医学革命 1. IT Solution

全症例の臨床情報の
リアルタイム・データベース化

e-pharmacovigilance

e-outcome studies



e-clinical trials

薬害防止

治療成績調査

臨床試験



医学革命 2. 再生医療・細胞療法のインパクト

自然治癒力の本体を利用する新しい医療

自己(または他家?)骨髄・脂肪組織由来幹細胞

⇒ 新しい疾患概念

再生修復ホメオスタシス障害

: 難治性疾患の大半に適応

⇒ 新しい創薬概念

2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

47



医薬品開発の歴史



今まったくあたらしい医学の扉が開かれつつある
自分自身の骨髄や脂肪組織に存在する幹細胞を用いて

2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

48



新しい創薬概念

各STEPに対応する創薬標的がありうる

1. 幹細胞自体の異常を修正する ex. glycation 阻害薬、スタチン®
2. 幹細胞動員を促進する ex. モゾビル®、アダカラム®
3. 幹細胞ホーミングを誘導する ex. 誘引物質徐放剤
4. 幹細胞の放出する種々の因子 ex. サイトカイン、類似作用薬
5. 再生を促進する場、因子 ex. Collagen scaffold



再生医療の臨床開発案件例

- | | |
|--------------|----------------|
| 1. 鼓膜穿孔 | bFGF/ゼラチンスポンジ |
| 2. 重症角膜障害 | 自己口腔粘膜細胞シート |
| 3. 非代償性肝硬変 | 自己骨髄細胞 |
| 4. 慢性重症下肢虚血 | CD34 陽性細胞 |
| 5. 下肢末梢性血管疾患 | bFGF /アテロコラーゲン |
| 6. 脊髄損傷 | 骨髄由来単核球細胞 |

And a lot more!

よりよいコミュニケーションを求めて ～bFGFとゼラチンスポンジを用いた鼓膜再生医療～

研究責任者:

金丸 真一

公益財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター病院

診療部 再生治療ユニット耳鼻咽喉科部長

公益財団法人 田附興風会医学研究所 北野病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科部長

[目的]

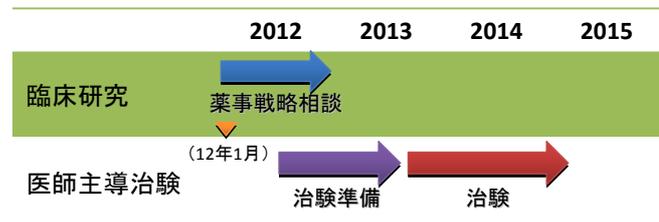
鼓膜穿孔を有する患者を対象として、再生医学的手法(ゼラチンスポンジ・bFGF)を用いた鼓膜再生治療法の有効性及び安全性の確認。

[対象疾患]

鼓膜穿孔を有する下記疾患

- ・鼓膜穿孔を有する慢性中耳炎患者
- ・陳旧性外傷性鼓膜穿孔患者
- ・滲出性中耳炎による鼓膜切開ないし鼓膜チューブ留置後に穿孔が遺残した患者

[実用化に向けたロードマップ]



2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

53

治療方法

浸潤麻酔後、鼓膜穿孔縁に傷をつけ、穿孔縁の上皮を除去する。そこへbFGFを含浸させたゼラチンスポンジを留置し、フィブリン糊で固定する。

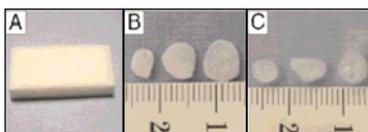
<使用薬剤>

bFGF: フィブラストスプレー®

ゼラチンスポンジ: スポンゼル®

フィブリン糊

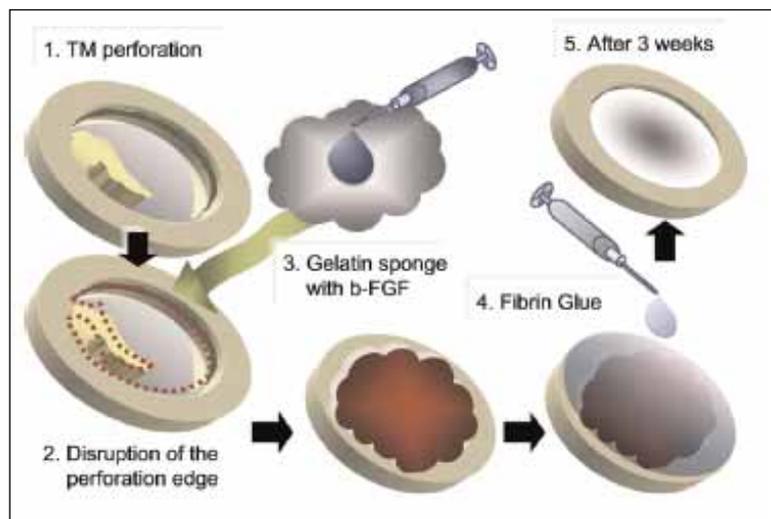
<調整>



A: ゼラチンスポンジ

B: 切り取ったスポンジ

C: bFGFに含浸したスポンジ



※TM: Tympanic Membrane (鼓膜)

Kanemaru S, Umeda H, Kitani Y, Nakamura T, Hitano S, Ito J.

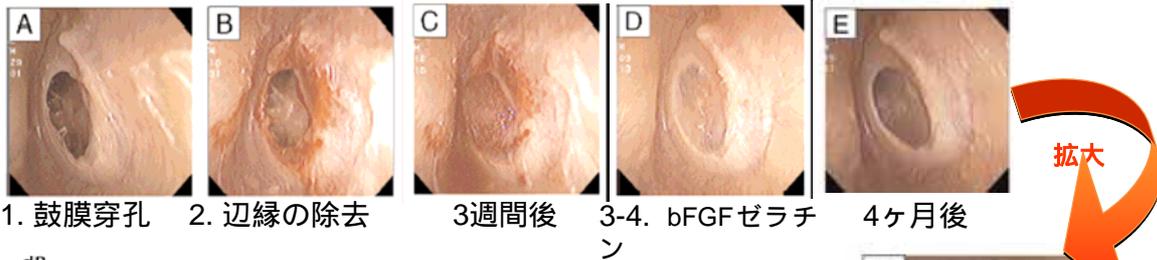
Regenerative treatment for tympanic membrane perforation. *Otol Neurotol.* 2011 Oct;32(8):1218-23.

2013/10/9

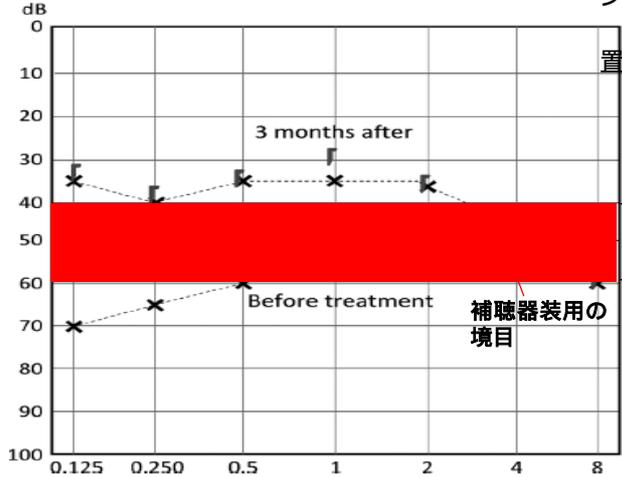
医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

54

結果



1. 鼓膜穿孔 2. 辺縁の除去 3週間後 3-4. bFGFゼラチン スポンジ留 4ヶ月後



スポンジ留

日常会話域



正常鼓膜の再生

Case 1:
A 65-year-old woman with chronic otitis m
persisting for 30 years.

Kanemaru S, Umeda H, Kitani Y, Nakamura T, Hitano S, Ito J. Regenerative treatment for tympanic membrane perforation. *Otolaryngol. 2011 Oct;32(8):1218-23.* 医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

鼓膜再生療法に関する臨床研究

(UMIN000006585)

2012/12/10

症例	耳 (左/右)	年齢	性別	原因	術前鼓膜穿孔の大きさ	再生術回数 (最終実施日)	鼓膜閉鎖 (確認日)	SAE
1	右	65	M	外傷性鼓膜穿孔	鼓膜穿孔が1/3以下	2 (2011/11/17)	閉鎖 (2011/12/15)	なし
2	右	48	F	外傷性鼓膜穿孔	鼓膜穿孔が1/3以下	2 (2011/12/15)	試験中止※ (2012/ 1/ 5)	なし
3	左	62	M	外傷性鼓膜穿孔	鼓膜穿孔が1/3以下	1 (2011/12/15)	閉鎖 (2012/ 1/ 5)	なし
4	右	76	F	慢性中耳炎	鼓膜穿孔が1/3以下	1 (2011/12/15)	閉鎖 (2012/ 1/ 5)	なし
5	右	62	F	慢性中耳炎	鼓膜穿孔が1/3以下	2 (2012/ 2/16)	閉鎖 (2012/ 3/15)	なし
6	左	21	F	外傷性鼓膜穿孔	鼓膜穿孔が1/3以下	3 (2012/ 3/15)	閉鎖 (2012/ 4/ 12)	なし
7	右	71	M	慢性中耳炎	鼓膜穿孔が1/3以下	2 (2012/ 3/15)	閉鎖 (2012/4/12)	なし
8	左	43	F	滲出性中耳炎	鼓膜穿孔が1/3以下	1 (2012/ 4/12)	閉鎖 (2012/5/17)	なし
9	右	59	F	慢性中耳炎	鼓膜穿孔が1/3~2/3	2 (2012/ 6/14)	閉鎖 (2012/7/19)	虫垂炎 (因果関係なし)
10	右	74	F	慢性中耳炎	鼓膜穿孔が1/3~2/3	4 (2012/ 8/9)	完全に閉鎖せず (2012/8/30)	なし

※ 真珠腫が判明したために試験中止

閉鎖: 8/10名

光を、もういちど

～再生医学的手法を用いた角膜疾患治療～

発明者:

木下 茂 公益財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター病院 診療部 眼科顧問
京都府立医科大学 眼科学教室 教授

[目的]

自家培養口腔粘膜上皮シート移植を用いた難治性眼表面疾患に対する結膜嚢再建術の有効性と臨床経過の検討。

[対象疾患]

- ① スティーブンス・ジョンソン症候群
- ② 眼類天疱瘡
- ③ 熱・化学腐食



[実用化に向けたロードマップ]



2013/10/9

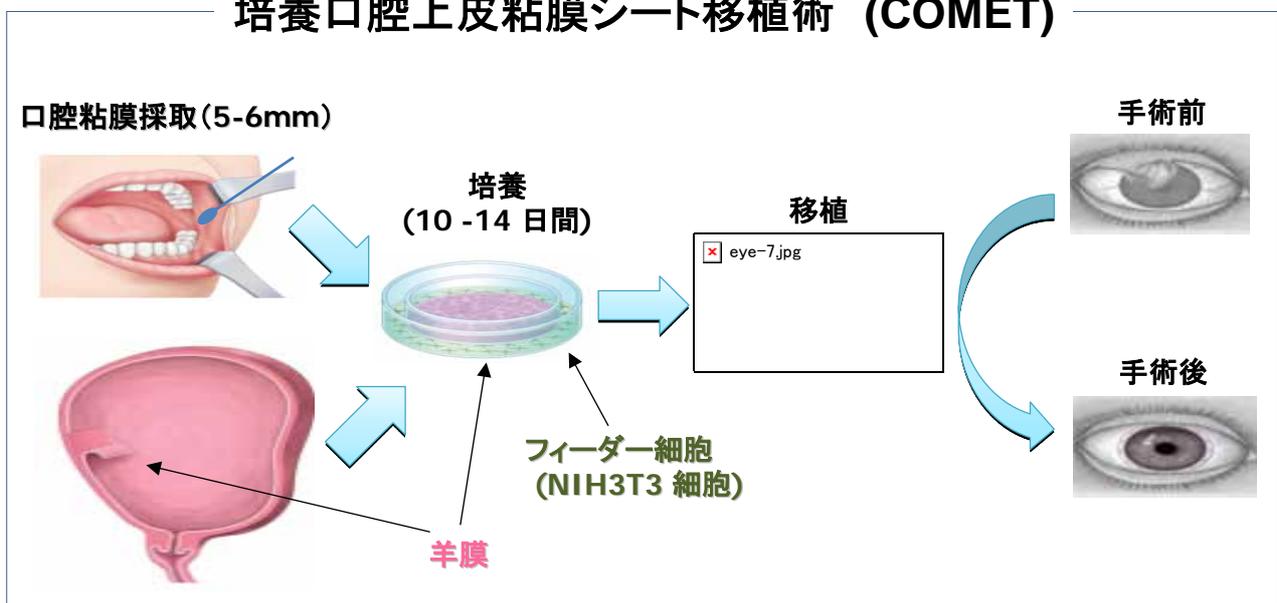
医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

57

治療方法

患者の口腔粘膜から取った細胞を培養し、培養口腔粘膜上皮シートとして、患者の角膜表面に移植する。

培養口腔上皮粘膜シート移植術 (COMET)

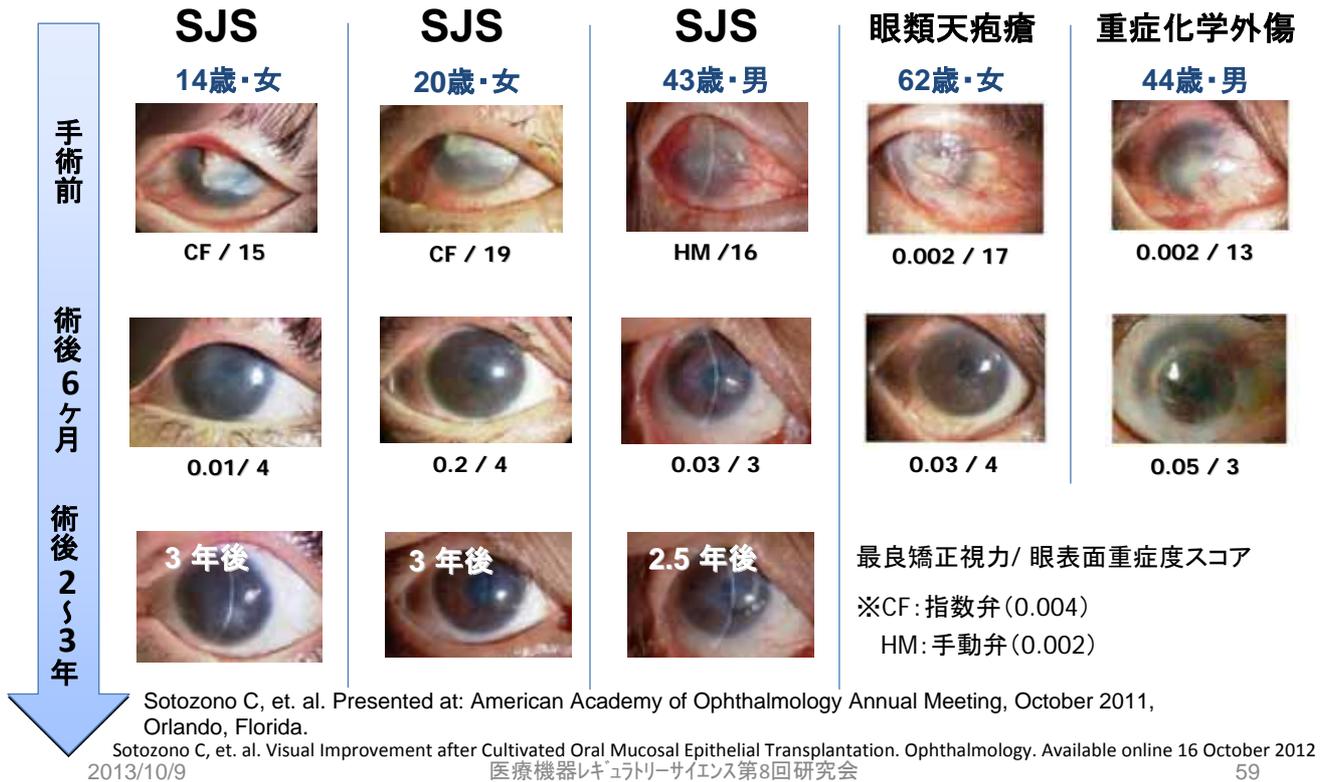


2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

58

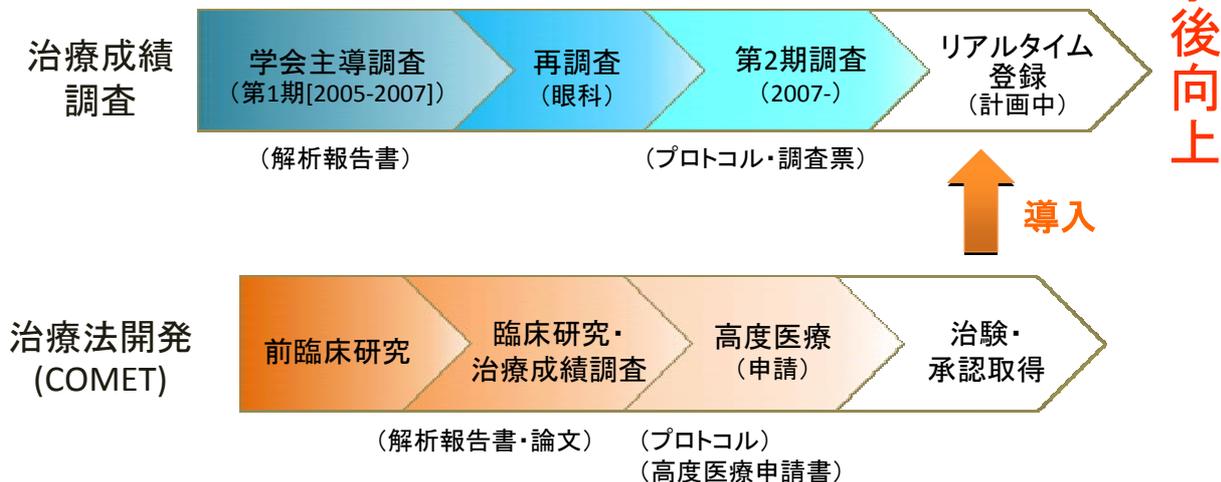
結果



SJS/TENによる角膜障害根絶へのロードマップ

対象疾患:

スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)/
中毒性表皮壊死融解症(TEN)



肝硬変症に対する 自己骨髄細胞投与療法 (ABMI療法) の開発

研究責任者：
坂井田 功 山口大学大学院医学系研究科・消化器病態内科学講座 教授

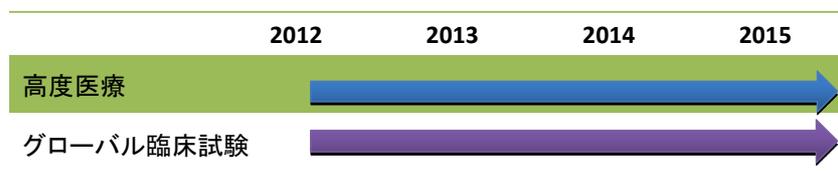
[目的]

自己骨髄細胞投与療法 (ABMI療法) を用いた肝再生治療法の有効性及び安全性を確認する。

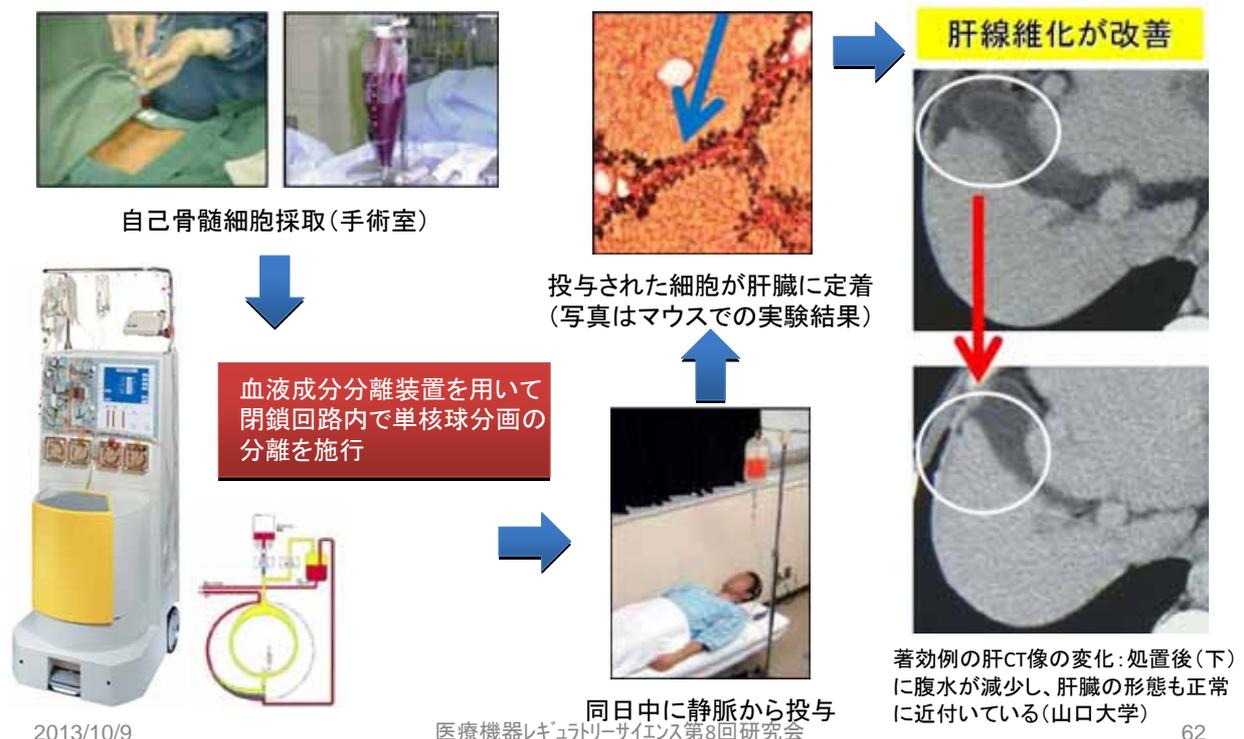
[対象疾患]

非代償性肝硬変

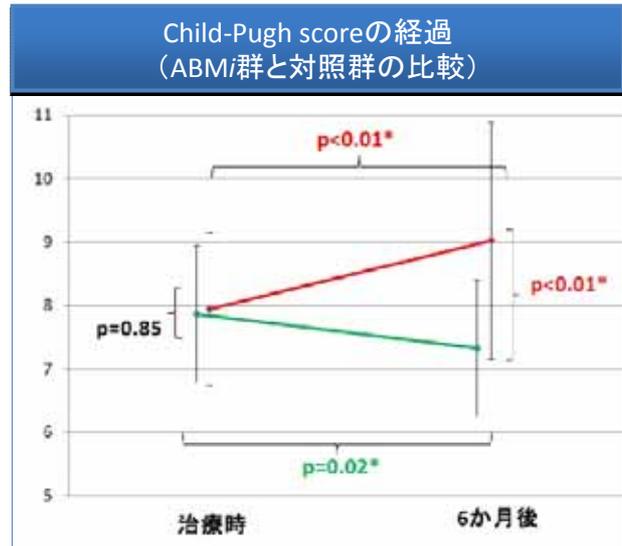
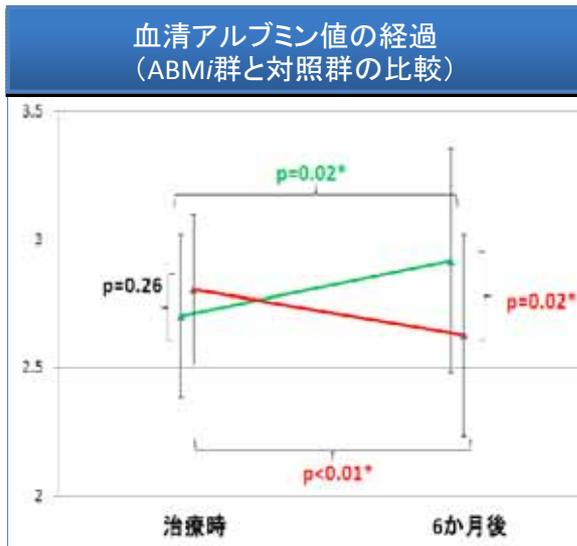
[実用化に向けたロードマップ]



C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する 自己骨髄細胞投与療法の 有効性と安全性に関する研究



結果



— ABMi群
— Control群

自分の足で歩ける喜びを ～ 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 ～

医師主導治験責任医師：

川本 篤彦 公益財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター病院
診療部再生医療治療ユニット長 兼 血管再生科部長

[目的]

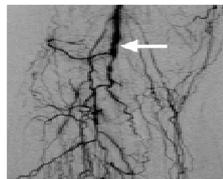
自家末梢血血管内皮前駆細胞(CD34陽性細胞)移植による慢性重症下肢虚血患者における血管再生治療を目指す。(安全性、有効性評価指標および評価時期の探索)

[対象疾患]

慢性重症下肢虚血
(閉塞性動脈硬化症、バージャー病)



総腸骨動脈閉塞



末梢中細動脈閉塞

[実用化に向けたロードマップ]

- 2008年 8月 医師主導治験開始
- 2011年 8月 全11症例のデータ固定
- 2011年10月 解析報告書入手
- 2012年 2月 総括報告書完成



2012年2月終了

治療方法

試験物

アイソレックス

Baxter Healthcare Corporation社製
Isolex 300i version 2.5
CD34陽性細胞磁気分離装置



CD34 陽性細胞の採取・分離・移植法



2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

65

第1相試験の結果

CD34陽性細胞移植による
難治性下肢潰瘍・壊死の
治癒例



CD34 陽性細胞移植直後におけるFontaine 分類の推移

先行臨床研究の結果

症例	Fontaine分類				
	治療前	4 週	12 週	24 週	1 年
1	IV	IV	IV	IV	I
2	III	II	II	II	II
3	IV	IV	I	II	II
4	III	II	II	II	II
5	IV	II	II	II	II
6	IV	IV	I	I	I
7	IV	II	I	I	I
8	III	III	II	II	II
9	IV	IV	II	II	IV
10	IV	IV	IV	IV	IV
11	IV	IV	IV	IV	II
12	IV	IV	IV	IV	II
13	IV	IV	IV	II	II
14	III	I	I	I	I
15	III	II	I	I	I
16	III	II	I	I	I
17	III	II	II	II	II
CLI 離脱率	—	47.1 %	70.6 %	76.5 %	88.2 %

一般的なcu患者の予後と比較すると、cuからの離脱率が極めて高い→治療の有効性を示唆

2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

66

出版論文

STEM CELLS
TRANSLATIONAL AND CLINICAL RESEARCH

Intramuscular Transplantation of G-CSF-Mobilized CD34⁺ Cells in Patients With Critical Limb Ischemia: A Phase I/IIa, Multicenter, Single-Blinded, Dose-Escalation Clinical Trial

AITSUEIKO KAWAMOTO,^{a,b} MINAKO KATAYAMA,^{a,c} NOBUHIRO HANDA,^a MAKOTO KINOSHITA,^a MIKI HOBBI,^a KAZUYO SAKAMOTO,^b AYUMI YOKOYAMA,^b TAKEHARU YAMANAKA,^b RIE OSOBERA,^b AKIKO KURODA,^b RIE BABA,^b YUICHIRO KANEKO,^b TOMIO TSURIE,^b YASUO KURIMOTO,^b YUKIKATSU OKADA,^d YASUKI KIHARA,^e SHIGETUMI MORIOKA,^f MASASORI FUKUSHIMA,^g TAKAYUKI ASAHARA.^{h,i}

^aDivision of Vascular Regeneration Therapy, ^bResearch Promotion, and ^cClinical Laboratory, ^dLaboratory for Stem Cell Translational Research for Developmental Biology, Kobe, Japan; ^eDepartment of Plastic Surgery, and ^fDepartment of Regenerative Medicine Science, Tokai University School of Medicine, ^gDepartment of Regenerative Medicine Science, ^hDepartment of Vascular Regeneration Research, Institute of Biomedical Sciences, Tokai University School of Medicine, ⁱDepartment of Regenerative Medicine Science, Tokai University School of Medicine, Tokai, Japan

Key Words: Angiogenesis • Adult stem cells • CD34

Kawamoto, et al. Stem Cells. 2009;27(11)

STEM CELLS
REGENERATIVE MEDICINE

Concise Review: Circulating Endothelial Progenitor Cells for Vascular Medicine

TAKAYUKI ASAHARA,^{a,b} AITSUEIKO KAWAMOTO,^b HARUCHIKA MASUDA^a

^aDepartment of Regenerative Medicine Science, ^bDepartment of Vascular Regeneration Research, Institute of Biomedical Sciences, Tokai University School of Medicine, Tokai, Japan

Key Words: Stem/progenitor cell • Cell therapy • Ischemia • Angiogenesis • Regeneration

ABSTRACT
Endothelial progenitor cells (EPCs) have been isolated and shown to be effective in animal models of ischemia, and many groups involved in clinical trials have demonstrated that EPC therapy is safe and feasible for the treatment of critical limb ischemia and cardiovascular diseases. However, many issues in the field of EPC biology, especially in regards to the proper and unambiguous molecular characterization of these cells still remain. In this review, we discuss the current status of EPC identification in terms of hematopoietic and non-hematopoietic EPCs along with the development of EPC biology research. Furthermore, we define the role of circulating EPCs in postnatal neovascularization to illustrate the future direction of EPC therapeutic applications. Next, we review on-going medical applications of EPC for cardiovascular and peripheral vascular diseases, introduce the practical example of therapeutic application of EPCs

Asahara, et al. Stem Cells. 2011 Nov;29(11):

2013/10/9

アテロコラーゲンと塩基性線維芽細胞増殖因子を用いた 下肢末梢性血管疾患(慢性閉塞性動脈硬化症, バージャー病)に 対する血管新生療法の臨床応用に関する研究の第I-II相臨床試験

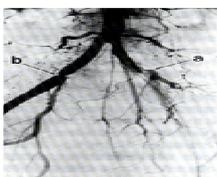
研究責任者:
松原 弘明 京都府立医科大学循環器内科 教授

[目的]

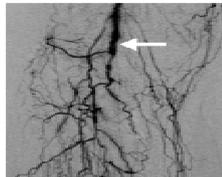
従来の方法では治療が困難で将来的に下肢切断術が免れない下肢末梢性血管疾患(慢性閉塞性動脈硬化症, バージャー病)患者を対象として, 塩基性線維芽細胞増殖因子(Basic Fibroblast Growth Factor : bFGF)含有アテロコラーゲンの安全性及び臨床効果を評価することを目的とする。

[対象疾患]

慢性重症下肢虚血
(閉塞性動脈硬化症、バージャー病)



総腸骨動脈閉塞



末梢中細動脈閉塞

[実用化に向けたロードマップ]



2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

脊髄再生療法

～骨髄由来単核球細胞を用いた脊髄損傷に対する第I-II相試験～

研究責任者:

鈴木 義久 公益財団法人 田附興風会医学研究所 北野病院 形成外科部長

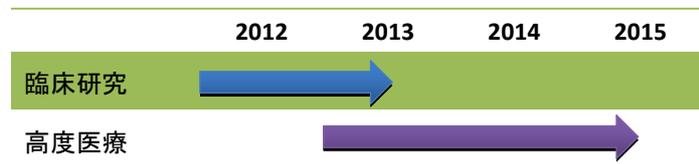
[目的]

脊髄損傷患者（SCI）を対象にした自家骨髄単核球移植による脊髄再生治療の臨床効果及び安全性を評価する（10例）。

[対象疾患]

- ASIA機能障害尺度A～Cの脊髄損傷患者
- 受傷後3週から1年の患者
- 画像診断により脊髄の部分的損傷が認められた患者
- 同意取得時の年齢が20歳以上60歳以下の患者

[実用化に向けたロードマップ]

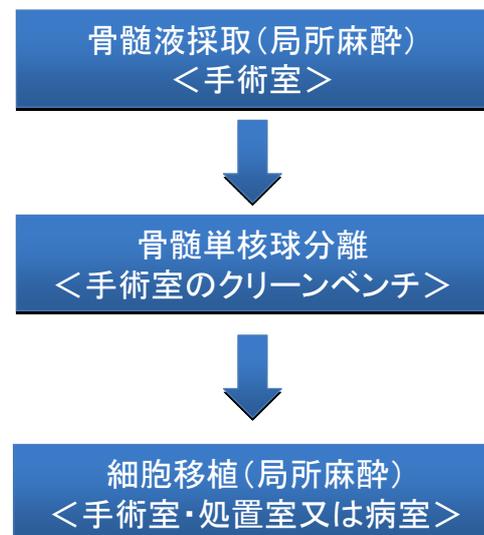
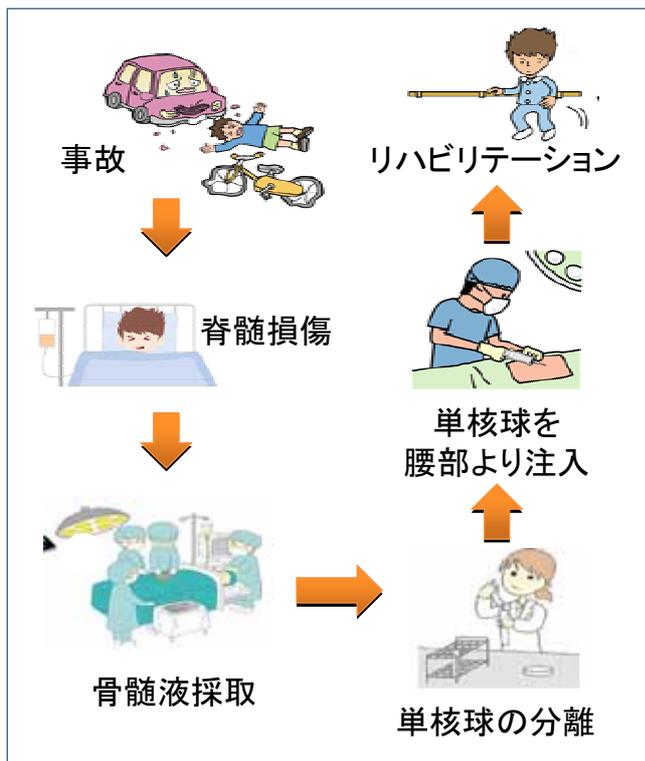


2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

71

治療方法



所要時間約5時間

2013/10/9

医療機器レギュラトリーサイエンス第8回研究会

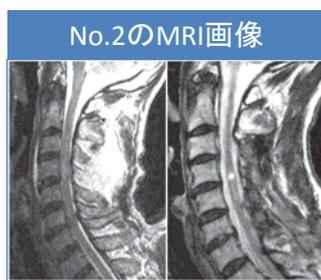
72

培養骨髄間質細胞を用いた先行臨床研究の結果

患者情報とASIA機能障害尺度と運動スコアの変化

NO	Age	Injury	Day of TX	Size of SCI(mm)		ASIA		Motor score		
				Initial	6M	Initial	6M	Initial	3M	6M
1	35	C5: DL+FX	13	62 × 8	21 × 11	A	A	6	16	17
2	59	C6: DL	8	23 × 6	5 × 5	B	D	5	59	79
3	45	C4: DL+FX	13	38 × 6	11 × 6	C	D	13	60	72
4	23	C5: DL+FX	17	ND	70 × 22	A	A	7	8	8
5	51	C4-6: DL+F	14	65 × 9	45 × 15	A	A	3	3	3

Saito F, Nakatani T, Iwase M, Maeda Y, Murao Y, Suzuki Y, Fukushima M, Ide C. Administration of cultured autologous bone marrow stromal cells into cerebrospinal fluid in spinal injury patients: a pilot study. Restor Neurol Neurosci. 2012;30(2):127-36.



2013/10/9 Initial ⇒ 6M

ASIA=American Spinal Injury Association Impairment Scale.

- A: 完全麻痺 complete S4-5 領域の運動・知覚機能の完全喪失
- B: 不全麻痺 incomplete 神経学的高位より下位の運動は完全麻痺であり、知覚はS4-5 領域を含めて残存
- C: 不全麻痺 incomplete 神経学的高位より下位に運動機能が残存し、麻痺域の主要筋群の筋力* 3以上が半数未満
- D: 不全麻痺 incomplete 神経学的高位より下位に運動機能が残存し、麻痺域の主要筋群の筋力3以上が半数以上

TX=transplantation. DL=dislocation, FX=fracture, ND=near disruption. Motor score: 100点満点

医療機器レギュレーターサイエンス第8回研究会

73

Our GOAL:

**University Hospital Alliance
for
Life Science Innovation
and
Global Network**

As the No.1 of the world!

ご清聴ありがとうございました。

2013/10/9

医療機器レギュレーターサイエンス第8回研究会

74