

北海道臨床開発機構 年次報告2013



Hokkaido Organization for Translational Research

Annual Report



〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目 北海道大学大学院医学研究科内
TR事務局 TEL: 011-706-6899 FAX: 011-706-5025
URL: <http://htr.ctr.hokudai.ac.jp/>

北海道臨床開発機構 2013年度 年次報告

1	はじめに	▶ 3
2	事業概要	▶ 4
3	組織概要	▶ 6
4	活動のまとめ・各部報告	
	TR企画管理部	▶ 8
	ネットワーク管理部	▶ 12
	臨床試験管理部	▶ 14
	拠点連携推進室	▶ 17
5	シーズ開発実績	▶ 18
6	業績	▶ 27
7	資料	
	・シンポジウム開催報告	▶ 31
	・2013年行事一覧	▶ 32



1 はじめに

平成24年度にスタートした第二期「文部科学省 橋渡し研究加速ネットワークプログラム」の事業も順調に推移し、平成25年度のシーズ募集では、非臨床POC獲得を目指すシーズBに3シーズ、ヒトPOC獲得を目指すシーズCに1シーズが新たに採択され、現時点で6シーズについて資金援助を受けながら事業を進めております。

また、平成25年度は、平成24年8月に開始した「ヒト癌ワクチン実用化の臨床研究」が第I相臨床試験を終了し、平成25年10月に第II相臨床試験に移行することができました。さらに、平成25年3月および11月には再生医療の治験も開始され、医師主導治験は3件となりました。このほかに、第2期プログラムがスタートしてからこれまでに、ライセンスアウト1件、製造販売承認の取得2件および保険医療化の承認3件と大きな成果をあげることができました。これもひとえに皆様のご指導とご支援のおかげでございます。ここに深くお礼申し上げます。

平成26年度以降も、多くのシーズ研究を支援し、患者様のもとへよりよい医療環境を提供できるように取り組んでいく所存です。今後とも北海道臨床開発機構へのご理解およびご指導、ご支援を賜りますようお願いいたします。

代表研究者・北海道大学総長 山口 佳三
札幌医科大学長 島本 和明
旭川医科大学長 吉田 晃敏

2 事業概要

文部科学省では、日本の医療水準の向上、医療産業の発展・振興等を目標として、平成19年度から「文部科学省 橋渡し研究支援推進プログラム(第1期プログラム)」(平成19年度～平成23年度)を実施してきた。

当該事業の下で日本国内の7拠点のひとつとして、北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学は、5年間の拠点整備事業に参画し、実施機関となる「北海道臨床開発機構(HTR)」の整備、およびシーズ研究の支援を行ってきた。

平成24年度より、さらなる拠点基盤の強化、シーズ育成の強化、国際化等を目的とした「文部科学省 橋渡し研究加速ネットワークプログラム(第2期プログラム)」がスタートし、これまでに整備してきた橋渡し研究支援基盤を最大限に活用できるように、基礎研究の臨床研究および治験への橋渡しをさらに加速し、医薬品・医療機器の開発等を加速して、効果的なライフイノベーションの創出につなげていくことが使命となっている。

3大学も引き続き当該事業の採択を受け、実施機関である北海道臨床開発機構では、これまで培ってきた橋渡し研究支援事業の基本枠組みを継承しつつ、シーズ管理体制の強化、ネットワーク機能の充実、サステナビリティの確立に重点を置き、さらなる事業の発展を目指していく。

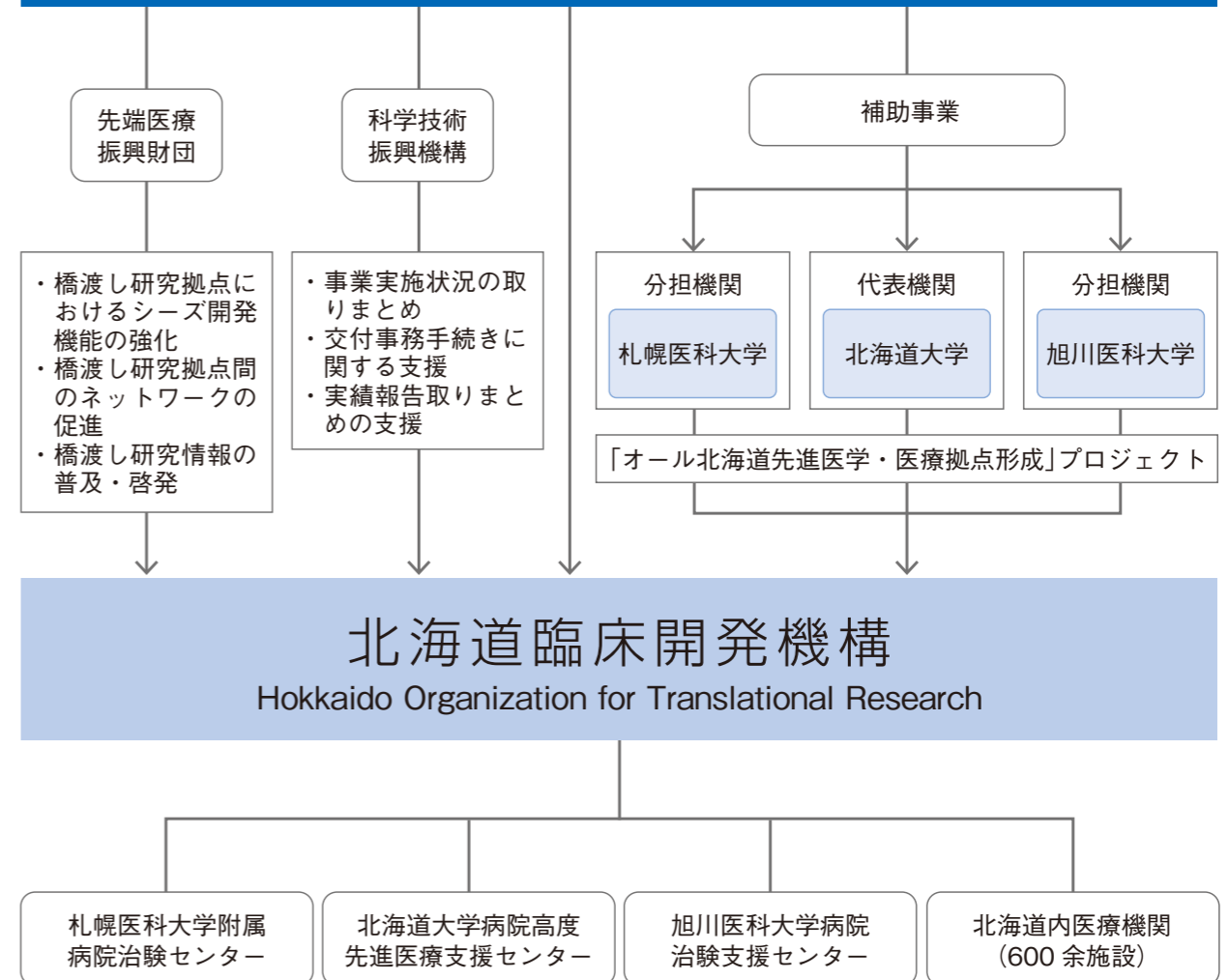
【橋渡し研究加速ネットワークプログラム実施機関】



【オール北海道先進医学・医療拠点形成】

管轄官庁	文部科学省
実施事業名	文部科学省 橋渡し研究加速ネットワークプログラム
課題名	オール北海道先進医学・医療拠点形成
補助金名	平成25年度研究開発施設共用等促進費補助金 (ライフサイエンス研究の振興)
代表機関	北海道大学
分担機関	札幌医科大学、旭川医科大学
代表研究者	山口 佳三(北海道大学総長)
事業実施期間	平成24年4月1日～平成29年3月31日

文部科学省(橋渡し研究加速ネットワークプログラム)



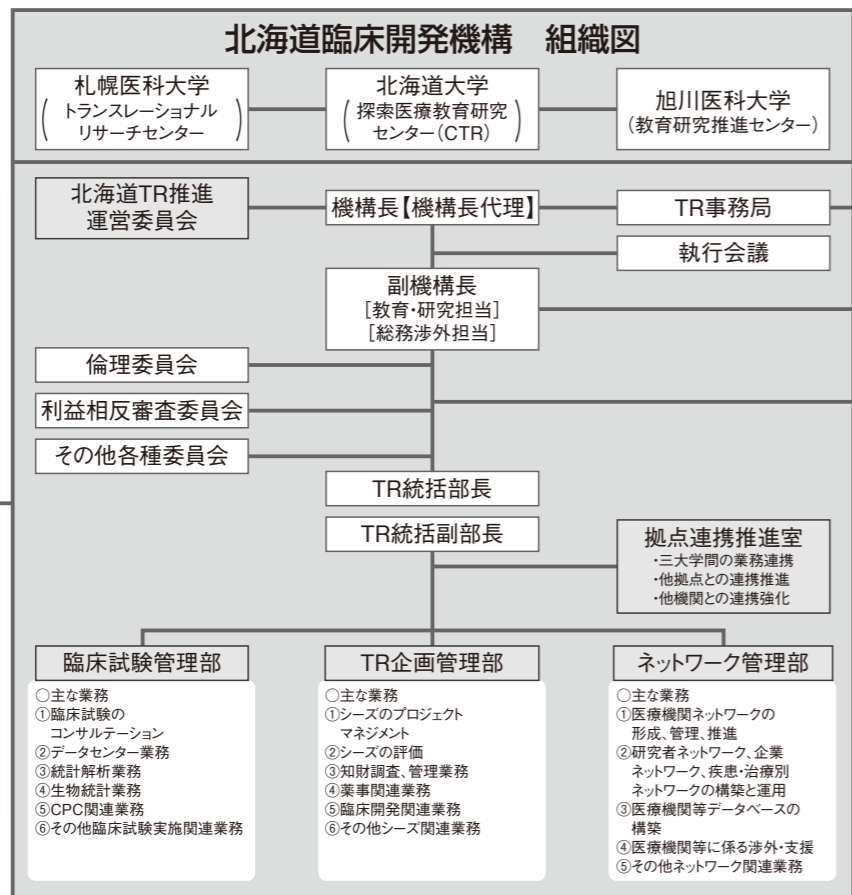
3 組織概要

北海道臨床開発機構 (HTR) は北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学の3医歯大学協働で運営され、各大学にはそれぞれ橋渡し研究を推進する拠点(北海道大学探索医療教育研究センター、札幌医科大学トランスレーショナルリサーチセンター、旭川医科大学教育研究推進センター)が設置されている。

HTRの構成員は医師や民間の製薬企業等で活躍した専門家が所属し、シーズ探索・薬事支援・知財・GCP教育・生物統計・ネットワークの構築等、研究の早期実用化を目指したサポート体制を整え、シーズ研究支援活動を推進している。

【北海道臨床開発機構】

組織名	北海道臨床開発機構(HTR)
設立年月日	平成19(2007)年9月27日
機構長	山口 佳三(北海道大学総長)
機構長代理	川端 和重(北海道大学理事・副学長)
副機構長	笠原 正典(北海道大学大学院医学研究科長) 白土 博樹(北海道大学大学院医学研究科 教授)
TR統括部長	佐藤 典宏(北海道大学病院高度先進医療支援センター長)
TR統括副部長	荒戸 照世(北海道大学大学院医学研究科 教授)
TR企画管理部長	杉田 修(北海道大学探索医療教育研究センター 教授)
臨床試験管理部長	佐藤 典宏(北海道大学病院高度先進医療支援センター長)
ネットワーク管理部長	中村 宏治(北海道大学探索医療教育研究センター 特任准教授)
拠点連携推進室	伊藤 陽一(北海道大学大学院医学研究科 准教授)



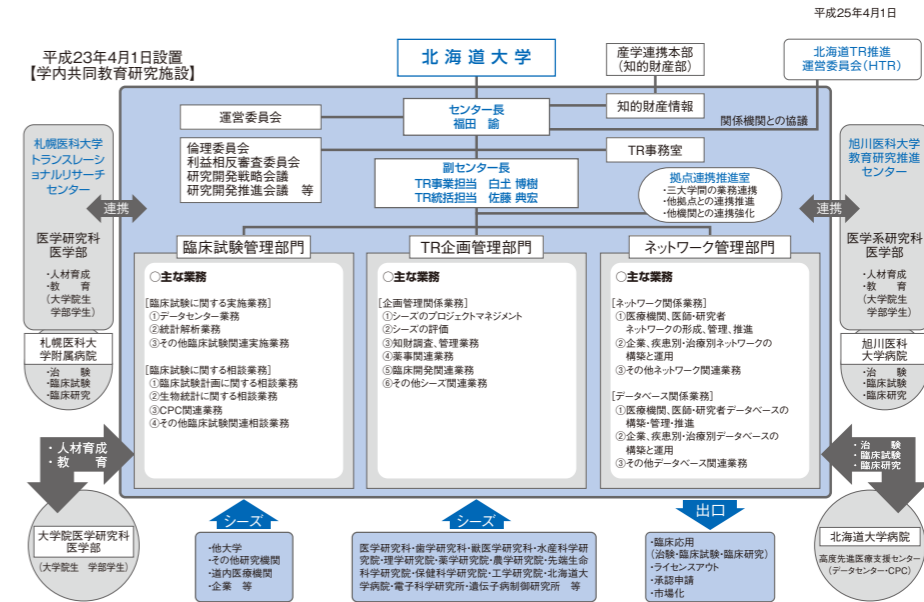
【3大学のTRセンター】

北海道大学探索医療教育研究センター

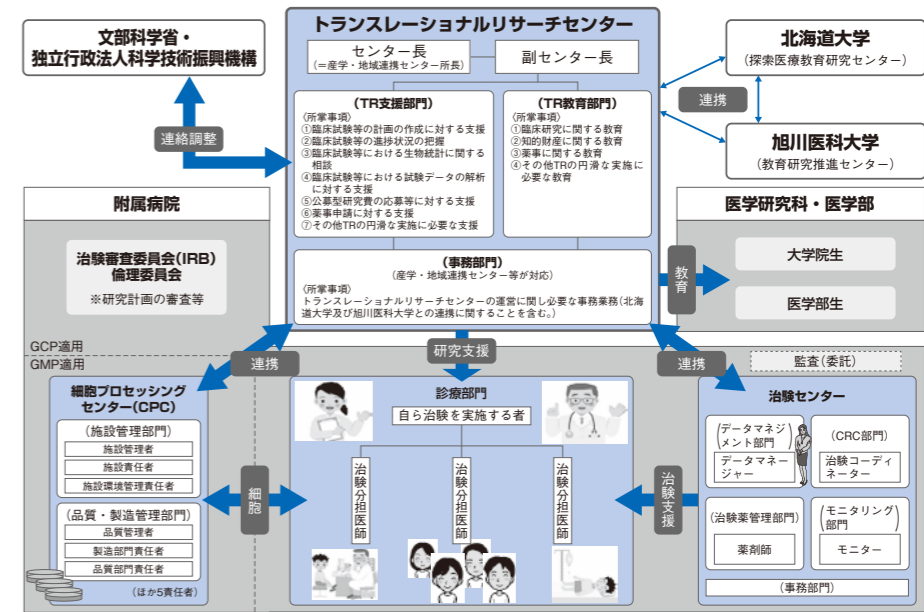
札幌医科大学トランスレーショナルリサーチセンター

旭川医科大学教育研究推進センター

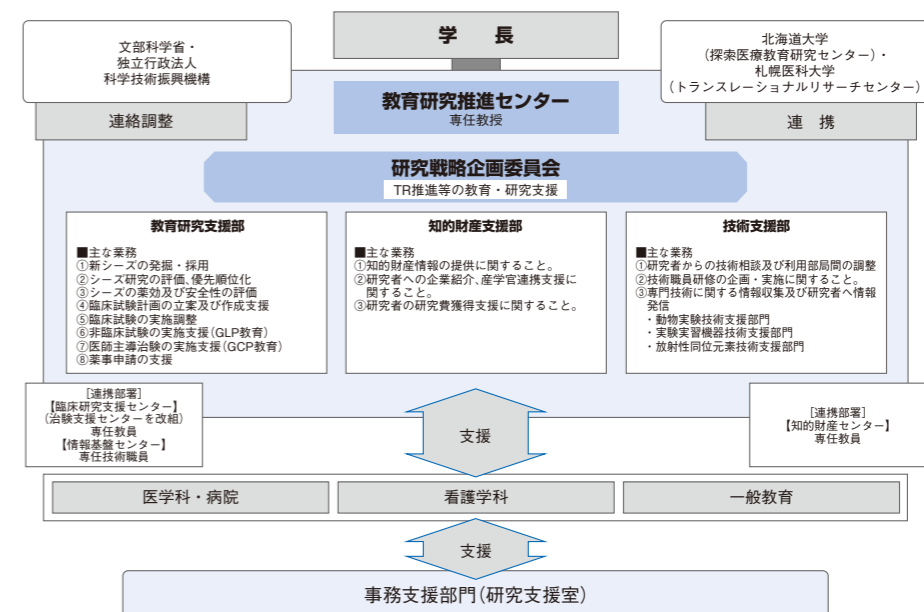
北海道大学探索医療教育研究センター 機能概念図



札幌医科大学トランスレーショナルリサーチセンター・医師主導治験推進体制図



旭川医科大学教育研究推進センター体制図



4 活動のまとめ・各部報告

TR企画管理部

■総括

北海道臨床開発機構(HTR)は、第2期目の「文部科学省橋渡し研究加速ネットワークプログラム」に採択され、シーズ育成能力の強化と自立化および3件以上の医師主導治験開始などの新たな目標を掲げスタートし、今年度で2年が経過した。HTRでは、3医大(北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学)に加え、他大学からも医薬品、医療機器、細胞治療の分野のほかに医工連携シーズを新たに採択し、支援領域を広げることが出来た。また、2013年度は、文部科学省の資金援助制度で新規にシーズB3件、シーズC1件が採択されたほか、医師主導治験届2件を提出するなど順調に推移している(表1)。第1期目に着手した3件の医師主導治験は全ての試験について最終症例の観察が終了し、総括報告書の作成段階に移行した。さらに、米国食品医薬品局(FDA)での医療機器の承認申請に向け、Pre-submission meeting(事前相談)の申請を行い、シーズの国際展開支援の具体的なスタートを切ることができた。

【表1】2013年度シーズの開発実績

実績の種類	シーズNo.	プロジェクトのテーマ	試験物の名称
治験届を提出した医師主導治験	C25 札幌大 TR04	ヒト癌ワクチン実用化の臨床研究	SVN-2B
治験届を提出した医師主導治験	C8 札幌大 TR10	脊髄損傷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の検討	STR01
保険医療化された試験機器	北大 TR06	画像融合放射線治療技術の開発	SyncTraX

■TR企画管理部運営

今年度も各シーズにプロジェクトマネージャー(PM)を1名配置し、会議開催などを含めた進捗管理、問題点の抽出・解決を図る責任者と位置付け、支援を進めた。また、シーズ開発の進捗に伴い調整案件の内容は変化するため、担当PMがTR企画管理部内で協議を開催し、迅速に問題解決を図れる体制とした。また、多くのシーズを効率的に管理するため、適宜にシーズ検討会議等を開催し、進捗や問題点を研究者とも協議する機会を設けた。

■シーズ育成

2013年度はHTRとして33シーズ(2014年1月現在)を採択し支援を行った(表2)。シーズの区分については「シーズパッケージ制度への取り組み」の項で詳述する。

【表2】2013年度支援シーズの分類

区分	医薬品	医療機器	細胞・組織	診断技術	合計
A	3件	1件	4件	0件	8件
B	6件	7件	1件	1件	15件
C	1件	5件	2件	2件	10件
合計	10件	13件	7件	3件	33件

今年度は複数のシーズで、物性評価、製剤化、製造方法の確立、規格設定、製造体制の構築と運用等のCMC(Chemistry, Manufacturing and Control)業務を支援した。昨年度から継続して支援している癌ペプチドワクチン(SVN-2B)は治験薬GMPに準拠した体制で治験を進めた。シーズB12(非放射性水分子プローブ)では臨床研究あるいは治験で使用する原薬・製剤規格の考え方を、研究者、試験薬製造委託企業と議論を深めることにより具体化した。また、シーズB27(活性物質ポリリン酸)では試験物の製造法、規格設定に関し、研究者とともに協議した。

橋渡し研究支援では将来的に多品目の治験薬の供給の対応が求められるため、技術面や製剤の品質の確保に向けて長期的な視点からの体制整備が必要になると考えられる。今後、細胞製剤、DDS製剤など特殊な治験薬を扱うケースを視野に入れてCMCの体制、要員の確保についても注意する必要がある。治験薬は規格設定や高品質の治験薬の供給体制の確立などについて長期的戦略を持つことが重要なポイントになる。

■シーズパッケージ制度への取り組み

シーズパッケージ制度とは、拠点と研究者を連携させ、拠点の判断によりそれぞれのシーズに関し、最適の資金配分を実施する仕組みを含めた橋渡し研究支援を行う制度である。本制度では、各シーズを「関連特許出願を目指す基礎研究課題：シーズA」、「非臨床POC取得および治験届提出を目指す課題：シーズB」、あるいは「3年以内に完遂を目指す第I相当の研究課題：シーズC」のいずれかに分類する。2013年度は、上記のとおり分類されたシーズから新たにシーズB3件、シーズC1件が文部科学省の「研究開発施設共用等促進費補助金」の交付対象シーズとして採択された。その結果、今年度は2012年度からの継続分を合わせて、シーズB3件、シーズC3件で当該補助金を獲得した(表3)。今後もシーズ支援の一環として研究費獲得にかかわる業務にも注力する。

【表3】2013年度文部科学省「研究開発施設共用等促進費補助金」採択シーズ

シーズNo. 研究代表者	プロジェクトのテーマ	HTRとしての主な支援内容
B12 佐々木先生	非放射性水分子プローブを用いた次世代脳血流MRI検査法の確立	PMDA薬事戦略相談の実施
B27 藤谷先生	プロバイオティクス由来の活性物質ポリリン酸を用いた新規炎症性腸疾患治療薬の開発	非臨床試験の戦略立案
B28 松本先生	空中超音波ドプラシステムを用いた新規尿流測定装置の実用化	薬事申請戦略の構築支援
C4 白土先生	動体追跡陽子線治療の先進医療認可取得	先進医療実施体制の構築、FDAとの事前相談の申請
C8 山下先生	脊髄損傷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の検討	プロトコル作成支援、統計解析計画の立案
C24 玉木先生	炭素11標識メチオニンによるPET診断	PMDA薬事戦略相談の実施、先進医療申請支援

■国際化への取り組み

2012年度に引き続き、医療機器の海外導出および国際標準の獲得を目指した活動を継続し、C4シーズ(動体追跡陽子線治療の先進医療認可取得)においてFDAとのPre-submission Meeting(事前相談)への申込みを行い、海外導出のための非臨床試験データの充足性等の確認を行った。

今年度の主な実績を以下に示す。

- ①FDA申請に向けたロードマップの策定
 - ②情報収集(講習会への参加、FDAより発行されるガイダンス(通知)の把握、類似の既承認医療機器の調査)
 - ③事前相談用資料の作成およびFDAへの申込み(2013年12月)
 - ④当該研究装置をデューク大学(米国)に紹介するためのポスター作成支援(TRIの要望)
- など、次年度も引き続きFDA対応を中心とした国際化への取り組みを継続してゆく予定である。

■薬事対応業務

採択シーズに対する今年度の主たる薬事対応業務は独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)薬事相談支援であり、相談者側の窓口対応としてPMDA側との折衝、相談者側関係者の連絡調整、相談手続き代行、相談内容・資料の取りまとめなどを行うとともに、CMC、非臨床試験および臨床試験の専門家として事前面談および対面助言への出席、説明・意見陳述を行った。相談実施の概要は表4のとおりである(今年度内の実施予定を含む)。Regulatory Scienceの専門家の参画により非臨床試験内容、薬事申請を目指した臨床試験プロトコル内容、薬事申請データパッケージ内容等の充実が図られた。

【表4】2013年度PMDA相談実施の実績

薬事戦略相談	PMDA相談の種別	
	対面助言	回数
開発前相談	事前面談	4回(医薬品2、医療機器2)
	フォローアップ面談	6回(医薬品4、医療機器2)
開発前相談	対面助言	1回(医療機器)
	対面助言	1回(医療機器)

■臨床開発関連業務 総括

第1期のプログラムで開始した医師主導治験である人工手関節(NM002)については、2013年9月に最終症例の評価を完了し、2013年12月に症例検討会を行い、2014年度の申請に向け準備を進めた。また、2011年9月から開始した人工股関節(AMU001)の医師主導治験は2013年12月に最終症例の評価を完了し、2014年3月に症例検討会を行い、2014年度の申請に向け準備を進めた。2012年7月から開始したSVN-2Bの第I相試験については、2013年5月に最終症例の評価を完了し、2013年7月に症例検討会を行い、SVN-2Bの至適用量を推定した。第2期のプログラムでは、これらの結果をもって2013年10月にインターフェロンを併用した第II相試験を開始した。

■NM002(人工手関節)の医師主導治験

NM002は北海道大学主導で開発された新規人工手関節であり、従来品に比較しゆるみ等の不具合が発生しにくいことが期待されている。2009年12月より医師主導治験を開始、2012年3月に目標20症例に到達し、2013年9月に最終症例の最終評価を完了した。さらに2013年12月に症例検討会を開催し、2014年1月に症例固定し、総括報告書作成に向けデータ解析を実施中である。

(1)医師主導治験進捗支援

- ▶ 治験実施計画書改訂2回(治験分担医師変更他)
- ▶ 治験変更届1回(治験分担医師変更他)を提出した。
- ▶ IRB審査対応6回(継続審査、治験実施計画書改訂他)
- ▶ 治験終了後、速やかに製造販売承認申請が行えるよう

に総括報告書の作成を開始した。

- ▶ 臨床試験管理部と連携し症例検討会を開催し、データ固定につなげた。

■AMU001(人工股関節)の医師主導治験

AMU001は人工関節の最大の合併症である「ゆるみ」の問題を解決するため、旭川医科大学とナカシマメディカル株式会社で共同開発された新規の人工股関節である。2011年9月より医師主導治験を開始し、2012年11月に目標症例数の登録を完了した本治験においては、2013年12月に最終症例の評価を完了し、全ての症例報告書を回収した。また、独立X線画像評価委員会を開催し、有効性および安全性について第三者によるX線学的評価を行った。

(1)医師主導治験進捗支援

- ▶ 登録された30例の評価を2013年12月に完了した。
- ▶ 治験実施計画書改訂1回(X線評価に関する事項)
- ▶ 治験変更届1回(治験責任医師変更)を提出した。
- ▶ 治験終了後、速やかに製造販売承認申請が行えるように総括報告書の作成を開始した。
- ▶ 独立X線画像評価委員会を4回開催し、客観的なX線学的評価を行った。

(2)研究開発推進会議

原則、2ヵ月に1回の頻度で、研究開発推進会議を開催し、有効性や安全性の適切な評価、製造販売承認申請に向けた準備を行った。

■癌ヘプチドワクチン(SVN-2B)の医師主導治験

SVN-2Bは札幌医科大学が開発した癌ヘプチドワクチンであり、今年度は第I相試験を終了し、第II相試験を開始した。

(1)第I相試験

- ▶ 2012年8月より被験者登録を開始し、2013年5月に最終症例の評価を完了した。解析対象となる15名の被験者を確保するため、21名の登録を行い20名に治験薬が投与された。
- ▶ 2013年7月に症例検討会を実施し、適切な評価を行った。
- ▶ 2013年9月に治験終了届を提出した。
- ▶ 2014年3月に総括報告書を完成させた。

(2)第II相試験

- ▶ 2013年7月に医薬品戦略相談を行いPMDAからの助言を受け、治験実施計画書等を最終的に完成させた。
- ▶ 2013年9月、実施医療機関のIRBで承認が得られ、10月に治験計画届書を提出した。

- ▶ 治験実施計画書等作成支援として、治験実施計画書、同意説明文書、症例報告書、治験薬概要書等の治験を実施する上で必要な資料の作成を支援し、進捗を管理した。

- ▶ 各種手順書の作成支援として、自ら治験を実施する者が作成しなければならない治験薬管理手順書、検体の処理に関する手順書、重篤な有害事象症例発生時の報告・連絡に関する手順書、非盲検モニタリング手順書等の各種手順書の作成支援を行った。

(3)治験薬製造(治験薬GMP)

治験薬は米国から輸入した原薬を札幌医科大学で小分け製造を行った。GMP基準に満たしているか監査を行った。

(4)治験実施体制の構築支援

第II相試験を行うにあたり、東京大学医科学研究所附属病院にも参加していただいた。多施設共同治験を実施するための体制をこれまでの実績を反映し、構築した。

(5)PMDAへの治験届提出

治験を開始するために必要な治験届の資料を自ら治験を実施する者と共に作成した。治験届提出後の照会事項への回答を含め、全面的に支援した。

■低侵襲手術支援システムの実用化開発と臨床研究

PMDA薬事戦略相談支援

超音波探索子(ミクロの内視鏡ナビゲータ)の医療機器戦略相談に関し、PMDA側との連絡担当として研究者、共同開発企業およびスーパー特区薬事アドバイザー等の関係者間の連絡・調整を図るとともに、相談資料作成への協力、事前面談・対面助言に出席し、本品の薬事申請に向けたデータパッケージの明確化を支援した。

■データマネジメント支援

NM002の医師主導治験について、収集を完了した20例分のデータを元に、2013年12月に症例検討会を開催し、データ固定につなげた。

■GCP教育

北海道臨床開発機構が支援する医師主導治験、臨床研究の責任者、分担者、協力者へのGCP教育(安全性情報の収集・報告など治験を実施する上で留意しなければならない事項、GCP運用通知の改訂等)を行った。

■知的財産業務

本年度は、これまでのTR企画管理部内の知財管理の業務体制の見直しを図る中で、特に下記の2点に重点を置いて活動した。

(1)産学連携本部との連携強化

個々の特許の出願、審査対応、および手続き費用・特許費用の納付などの特許事務所を活用した特許管理の実務は、各大学の産学連携本部に委ねられており、TR企画管理部の知財担当としては、むしろ、各大学の産学連携本部との連携強化に軸足を移すべく、特に、北大内では、定期的もしくは必要に応じて迅速な情報交換が可能なシステムを立ち上げた。多い時には、月に複数回、少なくとも月に1回程度は、産学連携本部の知財担当者とMeetingを持ち、迅速な情報交換に努めた。一方、各シーズ関連特許の公開・審査状況の把握に関しては、これまで同様NRIサイバーパテントのサービス等も活用しながら、公開特許の確認、審査状況の確認に努めた。

(2)シーズ遂行・シーズ探索業務における知的財産的視点での支援

特にシーズAに関しては、シーズ採択期間内での特許出願が主要命題であり、研究内容の報告を受けながら、知的財産となり得る切り口について研究者とともに議論や提案をするなどの活動を行った。

将来のシーズ探索に向けた活動は日常的に実施される必要があり、年間を通して、様々な研究者の方々の研究内容を伺い、知的財産取得の可能性について調査・議論した。本年度は、2013年5月から翌年1月までの間で約10件に関して情報収集・先行技術調査等を行い、次年度のシーズ採択に有用な情報提供を行った。

また、産学連携本部の専門家と緊密な情報交換を継続的にを行い、先行技術調査情報の提供、視点の摺合せ、迅速かつ適切な出願に向けた対応に留意した。

■シーズ探索

今年度も恒常的なR&Dパイプラインの確立に向けてHTRおよび北海道内外の医理工系大学の研究者に対してシーズ説明会等を積極的に開催(HTR:北海道大学(医学部、薬学部)、旭川医科大学、他の医理工系大学:北見工業大学、室蘭工業大学、岩手医科大学、帯広畜産大学)し、新規シーズの発掘・探索を行った。

その他、今まで情報交換をしていた個別の研究者を訪問して新シーズについて打診するなど、シーズの発掘活動を進めた。ま

た、北海道大学病院高度先進医療支援センターと各種の情報交換の機会を調整し、同センターに申し込まれたシーズの中でHTRのシーズとしての採用がふさわしいと判断された場合には再登録の機会を設け、シーズ探索の機会として活用した。

■まとめ

今年度支援したシーズは、医薬品、医療機器、細胞治療、体外診断薬など多岐に渡り、高度に専門化した支援が要求された。来年度もこれらのシーズを効果的に支援するため、薬事規制面の理解とともに最先端の科学知識を習得し続け、TR企画管理部が一体になって対応してゆく必要がある。

4 活動のまとめ・各部報告

ネットワーク管理部

■総括

北海道内の医療機関を結ぶネットワーク(以下、「HTRネット」)の拡張・充実・実体化を目的とし、医療機関訪問、各情報発信などの渉外業務を行った。

医療機関データベース(以下、DB)や医師DBの改良および格納情報の更新を行ったことにより、最新情報に基づいたより効率の良い検索ができるようになった。また、製薬企業に関する情報を収集し、企業DBの新規構築を開始した。当該DBを活用し、「HTRネット」の機能を活かした臨床研究や治験の支援などを行った。

「HTRネット」は、それぞれの取り組みにより、有機的かつ現実性のあるネットワークとしてさらに発展している。

■「HTRネット」

(1) ネットワークの拡充、活用

北海道に国内最大級の治験基盤を構築することを目的とし、「HTRネット」の構築を継続的に行っている。

(平成26年2月28日現在)

- ① 登録医療機関：356院
- ② 新規訪問医療機関：366院
- ③ 延べ訪問医療機関：613院

(2) 「登録情報」の更新作業

各登録医療機関と「HTRネット」との連絡調整役である専門的知識を有する医師等の「実務担当者」と実質的連絡窓口となる事務等の「事務担当者」の情報を最新の情報に更新した。

■データベース

(1) 医療機関DB

医療機関DBに格納している情報の大半は、各医療機関のホームページ等から収集している。それぞれの医療機関のホームページは不定期に最新の情報に更新されている。

そこで、その更新された情報を活用してネットワーク管理部が効率的な活動を行うためには、DB内の全ての医療機関の情報を常に新しいものに保つ必要がある。そのため、一つひとつの医療機関の

情報を最新のものにするための更新作業を行っている。この作業は今後も日常業務として継続していく予定である。

(2) 医師DB

医師に関する情報も多くは所属する医療機関のホームページ等から収集している。それぞれの医療機関のホームページは不定期に更新されているため、その最新情報を更新する作業を行っている。この更新作業は今後も日常業務として継続していく予定である。

(3) 企業DB

昨年度、基本的な構造を構築した。それをもとに、今年度は、各製薬企業の情報を収集し、データを蓄積することを開始した。今年度中に基本的な情報は入力し終える予定である。

今後は、製薬企業以外の医療機器メーカー、食品企業等の情報を収集し、それを格納していく予定である。

■臨床研究用データベース

平成21年度より研究を開始した当該DBを今年度は具体的に進捗させることができなかった。

来年度は、基礎的な研究から再開し、早期の構築を目指したい。

■企業委託臨床試験、治験への支援活動

これまで構築してきた「HTRネット」を効果的に活用するOJTとしての活動として、以下の(1)～(3)に取り組んできた。

この目的は、①企業と医療機関・研究者の橋渡し役としての機能および効果を確認すること、②ネットワークおよびDBの拡充をすることである。

(1) 製薬企業A社／臨床研究の支援

平成23年7月に共同研究として開始した臨床研究への支援は、今年度9月末で被験者登録期間が終了した。

当初予定していた医療機関数、症例数には多少足りなかった。しかし、A社独自では交渉できなかった医療機関を多く含むため、A社としては満足しているとのコメントを得た。

また、同時に行った眼科のサブ解析において「HTRネット」経由で確保された症例数は、全国の症例の2割を占めた。この点からもA社から高い評価を得た。

(2) 製薬企業B社／治験の支援

平成23年11月に受託研究として開始した治験の支援は現在も継続中である。

今年度は、治験の進捗が遅れがちな医療機関に対して、その原因の調査および解決への交渉などを行った。

(3) 製薬企業C社／治験の支援

平成23年12月に共同研究として開始した治験への支援は現在も継続中である。

今年度は、「HTRネット」を活かして北海道内の多数の医療機関からの患者集積を行う研究として実施しているところであり、この取り組みは来年度も継続していく。

■大学の研究者への支援

大学の研究シーズに対し、「HTRネット」を活用した支援を開始した。特に、「HTRネット」を活用し、被験者リクルートの支援をしている。

(1) 北大C4シーズ

前立腺がんに対する陽子線治療において北海道内の泌尿器科医に対して情報提供を実施し、北大病院への患者紹介を促す取り組みを行った。

(2) 北大C24シーズ

来年度からの被験者リクルートに関する準備を開始した。

(3) 札医大C1シーズ

「HTRネット」に登録されている医療機関の医師に対して情報を提供する準備を札医大の担当者とともに開始した。

(4) 北海道大学病院放射線治療科に対する支援

研究者に代わり、将来の陽子線治療に向けた「小児がんに関する全道的な調査」を実施した。さらに、学会発表に向けた資料作成などの研究者支援を行った。

■文部科学省ネットワーク構築事業／レジストリワーキンググループ

「拠点間ネットワーク構築事業」として、大阪大学、東京大学、東北大学のシーズの支援を行った。

「拠点内ネットワーク構築事業」としてHTR内のシーズを2件、研究申請を行った。

■まとめ

「HTRネット」は、疾患や領域を限定せず、あらゆるプロトコルに対応できるように構築してきた。現在、その構想のとおり、糖尿病から癌に至るまで様々なプロトコルに対応できている。

このことから、「HTRネット」が目指してきた「疾患を限定しない医療機関ネットワーク」としては概ね成功していると判断している。今後は、より高度な支援を行っていくことで「HTRネット」の存在意義を高めていきたいと考えている。

さらに、今後は「研究者ネットワーク」を充実させ、研究者への支援を確実に実施できる体制を構築したいと考えており、その準備に着手したところである。

4 活動のまとめ・各部報告

臨床試験管理部

■総括

平成25年度における生物統計・データマネジメント担当の活動としては、それぞれ以下の項目を実施した。

生物統計では、3件の医師主導治験に対する解析計画書の作成・固定、解析帳票・解析報告書の作成を実施した。研究者に対する生物統計相談は、38件(平成24年度)から76件(平成25年度)に増加した。

データマネジメントでは、癌ワクチンの医師主導治験については、症例検討会およびデータ固定を行った。人工関節の2件の医師主導治験については、執筆時点でデータ固定の作業を実施している。変数名については、将来のCDISCに準じたデータセットの提供に備えるべく、CDISC SDTM形式を指向した変数名の設定を行った。

スタッフの教育として、講義形式の初期導入研修の他、橋渡し研究のセミナーおよび学会主催のセミナー等に参加し情報収集および共有を行った。

■医師主導治験の支援

HTRデータセンターが1件目に支援した医師主導治験「新規人工関節(NM002)治験」は、予定症例数20例が登録され、平成25年9月に最終症例の観察期間が終了した。平成25年12月に症例検討会を行い、解析対象集団を決定するルールを確定した。有害事象のMedDRAコーディングを行い、解析可能な名称に統一した。平成26年3月に解析を行う予定である。

2件目に支援した医師主導治験「股関節機能不全患者に対する新規人工股関節(AMU001)の有効性及び安全性の検討」においても予定症例数30例が登録され、平成26年1月に最終症例の観察期間が終了した。平成26年3月に症例検討会を行いデータ固定を予定している。

3件目の医師主導治験「有効な治療法のない進行消化器がん患者に対するSVN-2B単独投与の第I相臨床試験(SVN-2B)」は、予定症例数15例が登録され、平成25年9月に最終症例の登録が終了し、症例検討会を経て、データ固定を実施した。解析帳票の作成に時間がかかり、当初の予定よりも作業に遅れが生じたが、解析結果を発行した。総括報告書の作成に当たり、追加解析が必

要になったため、臨床検査値のグラフなどを追加した。

それぞれの医師主導治験では、目視によるデータの確認、治験分担医師やモニターへの問合せの発行、データベースに入力されたデータの読み合わせを主とした品質管理を行った。統計解析においては、統計解析責任者と担当者が独立に解析を行い、結果を照合することを持って品質管理を行った。

これまで3件の医師主導治験を支援してきたが、すべて紙ベースの運用であるため、電子データの標準化を意識した運用にはなっていなかった。そこで、平成25年9月にPMDAから臨床試験データの標準化を促進するCDISCの利用が通知された。これを受けて、SVN-2Bにおける症例報告書の評価項目から、データベースの変数名に対してCDISCのうち、SDTM変数名の対応付けを試みた。実運用に移行するための試験的研究として、SDTM変数名の対応付けを行ったところ、以下の3点の課題が明らかになった。

- (1) SDTMに示されたドメインの変数について詳しく知っていなければならない。特に必須となっている変数名に関しては症例報告書で収集していなかったとしても必ず充足しなければいけない。
- (2) 変数がどのドメインに属するかは、変数の性質によって決まるものであり、プロトコル上の記載によって決まるものではない。
- (3) 手術に関しては、各ドメインに対する変数が決まっておらず、独自に追加する必要がある。

(1)に関しては、CDISC implementation guideがあるものの、英語版のみが公開されているため、データセンター内では定期的な勉強会を開催して、知識共有をする必要がある。(2)の課題に関しては、2013年8月にARO協議会が主催した「CDISC Workshop in KYOTO」で解決策を神戸TRIの先生方からご教示いただいた。遺伝子解析の項目など日常診療では採血とともに収集されるデータが多いため、そうした項目はすべて臨床検査値を格納するLABドメインとして格納すべきであることを学んだ。しかし、プロトコルでは、遺伝子解析の項目がどの時点で収集する評価項目であるかという視点で記述されており、背景因子に分類されていたため、当初データセンターで作成した変数は、ドメイン自体が大きく異なっており、収集されたデータの格納に苦労した。(3)については、今後のCDISCの拡張に期待したい。

3件の医師主導治験を支援することで、一連の流れをデータセンターのスタッフが把握することができ、個別に発生する問題点についても、治験責任医師・分担医師および治験協力者と協議することで解決することができた。

医師主導治験「治癒不能な進行・再発卵巣癌を対象とした、HB-EGF特異的抑制剤BK-UMとゲムシタピン併用療法の第II相臨床試験」では、モニタリング業務を支援している。北海道大学病院では、まだ症例登録は行われていないものの、データセンターのモニタリング担当者が必須文書や薬剤の保管状況などの確認などを行った。

■自主臨床試験の支援

HTRデータセンターで支援している自主臨床試験は、4件あり、そのうち2010年9月より受託している「Stage III結腸癌(直腸S状部癌を含む)R0切除後の術後補助化学療法としてのオキサリプラチン併用療法の多施設共同第II相臨床試験」は平成25年3月に273例の登録数に到達し、当初の目標である270例を達成した。3月以降は、症例報告書の回収を進めている。平成26年1月までに治療期間の症例報告書について回収を行い、副次的評価項目である安全性についての解析を行った。

「臨床的に原発性肺癌と診断された病理組織診断のつかない小型肺腫瘍に対する体幹部定位放射線治療の前向き臨床試験」については、順調に症例集積が進んでいる。

「胆道再建手術例における術前胆汁培養結果に基づいた周術期抗生剤投与の有効性に関する無作為化比較試験」は、データ固定を行い、解析結果を研究者に提出した。

【表1】HTRデータセンターで支援している自主臨床試験の一覧

HTRデータセンターで支援している自主臨床試験
・StageIII結腸癌(直腸S状部癌を含む)R0切除後の術後補助化学療法としてのオキサリプラチン併用療法の多施設共同第II相臨床試験
・臨床的に原発性肺癌と診断された病理組織診断のつかない小型肺腫瘍に対する体幹部定位放射線治療の前向き臨床試験
・肺切除術後の心房細動に対するジルチアゼムの予防的経口投与の第II相試験
・胆道再建手術症例における術前胆汁培養結果に基づいた周術期抗生剤投与の有効性に関する無作為化比較臨床試験

■生物統計学的支援

医師主導治験「有効な治療法のない進行消化器がん患者に対するSVN-2B単独投与の第I相臨床試験(SVN-2B)」について、解析計画書の作成・固定、解析帳票の作成、解析報告書の作成を行った。本治験は、プロトコルの作成から解析報告まで一連の流れを支援しており、追加解析も含めて、ダブルプログラミングにより解析結果の確認を行った。残り2件の医師主導治験に関しても、プロトコルの作成から解析報告まで一連の流れを支援しており、

解析計画書の作成・固定、解析帳票の作成、解析報告書の作成までのノウハウが蓄積されつつある。

研究者に対する生物統計学的なサポートとして生物統計相談および統計解析を実施している。生物統計相談は、平成24年度の38件から、平成25年度は執筆時点で76件に増加した。平成26年度の統計解析は3件を行った。生物統計相談の件数が約2倍に増加していることから、研究者にその必要性が徐々に認識されているものと考えられる。また、北海道大学病院における倫理審査を担当し、書面審査・予備審査・本審査において、研究デザインや症例数の設計について意見を述べた。

■データマネジメント研究について

本試験では、登録事務局の他、試験の進捗管理、データベースの構築、統計解析など一連の業務を共同研究として支援している。

本試験は、紙ベースの症例報告書の紛失を防ぐために、患者背景を含む分冊1から経過観察までを含めて、14分冊の症例報告書を治療、検査の各発生時期に電子メールで配信している。また、パスワードによる保護と暗号化を組み合わせたWebサイトを構築し、ファイル共有や進捗管理の情報共有を図っている。さらに、1-2ヶ月に一回の頻度で、研究事務局および試験参加施設の医師宛に定期モニタリングレポートを発行している。内容は、試験の登録やIRBの通過状況に加えて安全性情報を掲載している。

HTRの業務として、上記に加えて症例報告書の督促などがあり、症例273例一例ずつに対して、14分冊の症例報告書の提出にかかるリマインドを行うため、業務の効率化、ITシステムの改修を進めている。ITシステムの専門家に要求される能力は、システム設計・構築、維持管理の知識はもちろんであるが、臨床試験・治験の流れを理解していることが求められるため、データマネジメント担当者・生物統計家との協業が必要である。また、基礎的な臨床医学の知識は必須である。例えば、臨床検査値の値が明らかに高い値を示しているのに、該当する有害事象が挙げられていなければアラートの設計時点で反映されず、後に大きなシステムの改変を伴うことになる。システムやデータベースの設計に関して、in-houseで人材を養成するために、定期的な教育機会を設けたい。

■データセンタースタッフの教育について

平成25年度4月よりCRC経験者、看護師経験者を迎えた。症例報告書に記載されている臨床検査値や有害事象、併用薬の関係において臨床的な知識を基にデータの確認をすることができるようになり、データチェックの品質が向上したのと考えられる。治験ガイドラインであるGCPに関する教育は、臨床試験管理部内の教育のほか、DIA(Drug Information Association)、日本臨床試験研

研究会、橋渡し研究加速ネットワークプログラムネットワーク構築事業に基づくモニタリング研修会において、情報収集および研修を行った。

初期導入研修として大橋靖雄著「臨床試験の進め方」を基に、各分野の専門家が講義を実施した。臨床試験の実務だけでなく、臨床試験の歴史や品質管理、生物統計学の基礎的な知識の修得を促した。

平成25年度は、DIAに参加し、臨床試験に関するデータマネジメント・生物統計学の情報収集を行った。DIAでは、国際共同試験や製薬企業におけるデータマネジメント業務に統計的品質管理が議論されており、データマネジメント業務には、統計的品質管理の導入はすでに当然のこととして受け入れられている。アカデミアがこうした業務を行うには、業務を遂行するだけでは不十分で、プロセスが適切であるのか、より効率的な方法はないのかなど、研究の視点を取り入れ、その成果をアウトプットする必要があると考える。件数の多い臨床試験では、業務の負荷が大きいため、業務プロセスの計測を行うときに、何を計測指標とするか、その計測指標をどのように測るかという部分にもコスト意識が必要である。少なくとも、業務プロセスの計測には、負担の少ない方法で計測できることが望ましい。可能であれば、自動的に業務プロセスのデータが蓄積することが理想である。今後は、情報学的な手法を用いて、業務プロセスの計測、評価、業務プロセスの改善というサイクルを回していきたい。

■まとめ

平成25年度は3件の医師主導治験がデータ固定および解析を迎える。治験実施計画書の作成から、解析までの一連の流れの中で、運用上の問題点が次々に明らかになり、スタッフ間の連携と専門家の助言を持って取り組んでいる。

自主臨床試験については、業務を支援する仕組みを構築することにより、効率化を検討することが可能であった。紙ベースで運用している試験をメール等でサポートするという非常に労力のかかる試験もあるが、労力のかかるワークフローをどのように改善すべきかを考えることで、ノウハウの蓄積ができたものと考えている。

生物統計相談の件数が大きく増加していることから、今後、北海道臨床開発機構が業務を受託する中で、生物統計学は今まで以上に大きな割合を占めるものと予想される。また、研究者に対しても生物統計学の必要性が認識されつつあると認識している。

データマネジメントおよび生物統計は業務としての側面だけでなく、研究を通して方法論を蓄積する側面もある。特にデータマネジメント業務は、個々のスタッフによる工夫を知識化するプロセスが欠かせず、コミュニケーションの頻度や能力も求められる。

今後の業務には、知識の共有をいかに仕組みとして取り入れ、

スタッフの変更や組織変更があったとしても、従来と同じかそれ以上の結果を研究者に提供できるような仕組み作りが求められる。実務・教育・研究を3本の柱として、支援の向上に努めたい。

4 活動のまとめ・各部報告

拠点連携推進室

■総括

拠点連携推進室では、北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学における研究開発能力の向上を目的として、主にレギュラトリーサイエンスに関する教育活動の連携を推進している。

■レギュラトリーサイエンス勉強会

各拠点におけるスタッフ教育のための、隔週でWeb会議システムを用い、レギュラトリーサイエンスに関する勉強会を実施した。

参加拠点としては、当初、北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学、東京大学であったが、通信環境の問題から中途から旭川医科大学が不参加となっている。

勉強会の内容としては、テキストとして、内山充、豊島聡 監修、小野俊介、宇山佳明 編集、「医薬品評価概説」の輪読を中心として、北海道大学大学院医学研究科 連携研究センター レギュラトリーサイエンス部門 評価科学分野の荒戸照世教授による実例を交えた解説を行っている。

実施実績としては、下記の通りである。

6月 3日(月) 18:00-19:00

6月 17日(月) 18:00-19:00

7月 1日(月) 18:00-19:00

7月 16日(火) 19:00-20:00

8月 6日(火) 18:00-19:00

8月 20日(火) 18:00-19:00

9月 2日(月) 18:00-19:00

9月 18日(水) 18:30-19:30

10月 15日(火) 18:00-19:00

10月 28日(月) 18:00-19:00

11月 12日(火) 18:00-19:00

11月 26日(火) 18:15-19:15

12月 10日(月) 18:00-19:00

1月 6日(月) 18:00-19:00

1月 27日(月) 18:00-19:00

2月 17日(月) 18:00-19:00

3月 3日(月) 18:00-19:00

3月 25日(火) 18:00-19:00

■研究者教育講習会

旭川医科大学で実施されている研究者教育講習会において、北海道大学に所属している北海道臨床開発機構の教員が講習を行っている。

実施実績としては、以下の通りである。

8月 23日(金) 17:30-18:45 杉田 修

医薬品開発戦略-非臨床の進め方について-

10月 3日(木) 17:30-18:45 荒戸 照世

医薬品評価について-レギュラトリーサイエンスの実践-

12月 9日(月) 17:30-18:45 伊藤 陽一

治験プロトコール作成における統計的な考え方について

1月 8日(木) 17:30-18:45 佐藤 典宏

細胞治療・再生医療の進め方

(細胞プロセッシングセンターの実際)

■SAS統計手法研究部会ユーザー会

SAS社の協力の下、SAS統計手法研究部会ユーザー会を北海道大学において開催した。実施した内容は以下の通りである。

2013年6月7日(金) 13:00-18:30

(1) ODS Graphicsの使用方法(北海道大学病院 西本尚樹)

(2) Proc Glimmixの使用方法(北海道大学 伊藤陽一)

(3) バイオマーカを用いた分子疫学研究の標本数の設計
(大分大学 和泉志津恵)

(4) 調査・実験のコストと労力を節減するための新しい
臨床研究・疫学研究のデザイン
(統計数理研究所 野間久史)

■まとめ

レギュラトリーサイエンス勉強会では、メンバーとして、北海道大学病院 高度先進医療支援センターおよび北海道大学大学院 薬学研究院 創薬科学研究教育センターの教員も参加するようになっている。旭川医科大学における研究者教育講習会などと合わせ、このような教育活動の連携がスタッフ間の連携の一助になっていると思われる。今後も継続的に実施していきたいと考えている。

5 シーズ開発実績

文部科学省では、平成25年度橋渡し研究加速ネットワークプログラムにおいて、全国7か所の拠点が支援するシーズの中から、実用化に向けた更なる研究加速のためのシーズ育成費用を支援することとし、対象シーズの募集があった。外部有識者により構成される課題選考委員会の審査を経て、支援課題を決定し、北海道臨床開機構では以下のシーズが採択された。

【橋渡し研究加速ネットワークプログラム補助金採択一覧】

Bシーズ(非臨床POC取得および治験届提出を目指す課題)	
非放射性水分子プローブを用いた次世代脳血流MRI検査法の確立 岩手医科大学/佐々木 真理	
プロバイオティクス由来の活性物質ポリリン酸を用いた新規炎症性腸疾患治療薬の開発 旭川医科大学/藤谷 幹浩	
空中超音波ドブラシステムを用いた新規尿流測定装置の実用化 旭川医科大学/松本 成史	
Cシーズ(治験又は高度・先進医療等を実施し、ヒトPOC取得を目指す課題)	
脊髄損傷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の検討 札幌医科大学/山下 敏彦	
動体追跡陽子線治療の先進医療認可取得 北海道大学/白土 博樹	
炭素11標識メチオニンによるPET診断 北海道大学/玉木 長良	

【その他の補助金採択シーズ一覧】

拠点活用研究A(橋渡し研究推進合同事業)	
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の検討 札幌医科大学/本望 修	
先端医療開発特区 スーパー特区(橋渡し研究推進合同事業)	
低侵襲手術支援システムの実用化開発と臨床研究 浜松医科大学/山本 清二	

Bシーズ(非臨床POC取得および治験届提出を目指す課題)

非放射性水分子プローブを用いた次世代脳血流MRI検査法の確立

岩手医科大学医歯薬総合研究所 超高磁場MRI診断・病態研究部門 教授 佐々木 真理

非侵襲・高精度な次世代脳血流MRI検査法

【研究の背景・目的】

脳梗塞の診断・治療において局所残存脳血流を知るための脳血流検査は極めて重要である。急性期では閉塞血管を再開通させることが最も有効な治療法であり、局所線溶療法としてrt-PAの静脈内投与が認可されている。しかし、適応となるのは発症4.5時間以内の患者であり、超急性期には迅速に脳血流検査を行う必要がある。また、rt-PAの重篤合併症の1つに頭蓋内出血があり、脳血流検査を治療適応の決定に用いるには高い精度も重要である。慢性期には頸部内頸動脈剥離術やバイパス手術などの適応決定に脳血流検査が用いられているが、特に小児では繰り返し検査を行うために、安全で非侵襲的な検査法が強く望まれている。

【開発試験物】

O-17標識生理的食塩水(PSO17)

【対象疾患】

脳梗塞

【特徴】

O-17標識水分子プローブをMRI用造影剤として用い、安全で非侵襲的、高精度かつ簡便な次世代の脳血流MRI検査法を実現する。O-17は酸素の安定同位体であり放射線被曝がなく、水分子として用いるためアレルギー反応や腎機能障害などの危惧もないため、きわめて安全な診断薬として利用することができる。また、脳血流検査のgold standardであるPET検査ではO-15標識水を用いており、本研究で用いるO-17標識水も体内動態が同一であることが予想されるため高い定量性が期待できる。

脳血流検査の現状

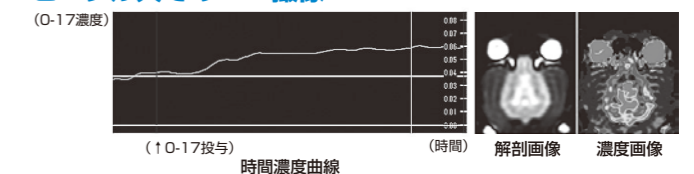
現在の脳血流検査には様々な手法があるが、それぞれに欠点がある

検査法	精度	普及率	解像度	被曝	注射・副作用	検査時間
PET	◎	×	×	×	×	×
SPECT	○	△	×	×	×	×
CT	△	◎	○	×	×	○
MRI	×	○	○	○	×	○
本研究	◎	○	○	○	○	○

→ PET・SPECTは高精度だが急性期診療には不適
→ CT・MRIは精度が低く、造影剤アレルギーや腎機能障害などの副作用あり

急性期から慢性期で普遍的に使用可能で、安全で高精度な検査法が望まれている

ビーグル犬でのMRI撮像



【開発計画】

平成21年度にビーグル犬のMRI撮像にて非臨床POCを取得し、試験物のGMP準拠での製造体制を確立した。ラット・コモンマウスでの非臨床安全性試験、および医師主導臨床研究を実施しており、ヒトでのPOCを獲得するとともに第I相臨床試験(治験)用のMRI撮像法・画像解析ソフトの開発を計画している。また、第I相医師主導型臨床試験(治験)用製剤の製造体制を確立させ試験開始へむけた準備を開始している。第I相医師主導臨床試験(治験)の平成28年度開始を目指し残されている課題解決へ向け開発を行っている。

研究開発項目	21年度	22年度	23年度	24年度	25年度	26年度	27年度	28年度	29年度
非臨床POC取得 (ビーグル犬での信号変化確認)	完了								
試験物のGMP準拠での製造体制確立			完了						
治験薬GMPでの製造体制の確立				完了					
主要特許出願(MRI撮像法)			完了						
非GLPでの非臨床安全性試験(ラット)			完了						
医師主導臨床研究 (ヒトでのPOC取得)				完了					
GLPでの非臨床安全試験(予定)					完了				
治験用プロトコル作成						完了			
第I相医師主導臨床試験(治験) (予定)							完了		



5 シーズ開発実績

Bシーズ (非臨床POC取得および治験届提出を目指す課題)

プロバイオティクス由来の活性物質ポリリン酸を用いた新規炎症性腸疾患治療薬の開発

旭川医科大学医学部医学科 臨床医学講座 内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野 准教授 藤谷 幹浩

長鎖ポリリン酸を用いた新規の炎症性腸疾患治療薬を開発する

【研究の背景・目的】

炎症性腸疾患は原因不明の難治性腸炎であり根治的治療はない。標準治療5-ASAを内服しても80%の症例で再燃する難病である。我々は、新規乳酸菌の培養上清から腸管保護活性物質ポリリン酸を同定し、動物モデルで腸管保護・抗炎症作用を証明した。本研究ではポリリン酸を用いた新規炎症性腸疾患治療薬の開発を目指す。

【開発試験物】 長鎖ポリリン酸

【対象疾患】 炎症性腸疾患

【特徴】

炎症性腸疾患の寛解維持療法に用いる新薬を開発する。

1. 製造法の確定 (乳酸菌法と酵素法で製造した原薬の薬理効果に差は無い)
2. 原薬の鎖長の絞り込み (現在までに、ほぼ鎖長を限定した。さらに狭める予定)
3. 鎖長の分析法を軸にCMC研究をすすめ、物性等を明らかにする (旭川医科大学の助成事業として構築中)
4. 規格 (原薬) 項目の設定と実測値による規格設定 (3ロット以上、分析法について旭川医科大学にて構築中)
5. 原薬の安定性試験による分解物等の評価 (旭川医科大学、外部委託)
6. 製造法のスケールアップ、製剤化研究 (安定性試験、製剤規格) (旭川医科大学、外部委託)

【出口に向けたロードマップ】

1. 品質管理事項 (旭川医科大学、サッポロビール株式会社、味の素製薬株式会社) 長鎖ポリリン酸の大量精製法の開発とクオリティーチェック (すでに開始)。
2. 非臨床試験関連事項
 - (1) 薬効薬理試験 (旭川医科大学、味の素製薬株式会社)
 - ・最適投与量の絞り込み。
 - ・長鎖ポリリン酸投与マウスの腸内細菌叢解析。
 - (2) 薬物動態試験
 - (3) CMC試験
 - (4) 安全性試験
3. 臨床試験関連事項、規制当局対応事項 (旭川医科大学、味の素製薬株式会社)

研究開発項目	H25	H26	H27
品質関連事項			
ポリリン酸合成系の構築	←→		
大量精製とクオリティーチェック	←→	←→	
非臨床試験関連事項			
薬効薬理試験	←→	←→	
薬物動態試験		←→	←→
安定性試験	←→	←→	
安全性薬理試験、毒性試験		←→	←→
臨床試験関連事項			
炎症性腸疾患治療薬の市場調査		←→	←→
治験計画書の作成		←→	←→
治験の実施			←→
規制当局対応事項			
治験相談 / 治験届け提出		←→	←→
治験審査委員会		←→	←→
事業性関連事項			
知財の獲得	←→	←→	←→

空中超音波ドプラシステムを用いた新規尿流測定装置の実用化

旭川医科大学医学部 腎泌尿器外科学講座 講師 松本 成史

より簡単に、より自然に、通常の排尿を、何時でも、何処でも測定出来る!

【研究の背景・目的】

尿流測定は非常に簡便な検査であるが、特殊な環境下で「便器のような物にセンサー式を装備」された装置で測定しており、自然な排尿を反映しているとは言い難い。「より自然な排尿を何時でも何処でも的確に診断」出来ることを目的に、「排尿を行う人体の側に独立した動作可能な非接触間接計測方式で測定」する新規装置を開発するに至った。

【開発試験物】 空中超音波連続波ドプラシステムを用いた 【対象疾患】 排尿障害 (下部尿路機能障害) を呈する全疾患代表的疾患は前立腺肥大症、神経因性膀胱、過活動膀胱など

【特徴】 指に取り付けたドプラセンサにより、外尿道口から体外に向けて放出される尿を測定する装置

空中超音波ドプラシステムを用いた尿流測定装置のコンセプト

空中超音波ドプラシステムを用いたアルゴリズムによる自動処理

新規尿流測定装置 (ほぼ完成形)

尿流測定装置の方式の違い
上段: 従来式 (現行式)、下段: 今回の方式

【出口に向けたロードマップ】

- | | |
|---|---|
| <p>〈平成25年度〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 現行の尿流測定検査 (保険認可) 装置と同等 (class I) (PMDAコメント) ● 本装置の最終仕様案を平成 25 年度内に策定 >>> 製造・販売元を決定し、製品化の目途 | <p>〈平成26年度〉</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 最終仕様での臨床データの蓄積 ● 製造販売届出企業所在地の都道府県薬務課への相談 >>> 当局へ申請 |
|---|---|

5 シーズ開発実績

Cシリーズ (治療又は高度・先進医療等を実施し、ヒトPOC取得を目指す課題)

脊髄損傷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の検討

札幌医科大学医学部 整形外科学講座 教授 山下 敏彦

脊髄再生医療～脊髄損傷患者さんの機能回復をめざして～

【研究の背景・目的】

- 本研究は、脊髄損傷に伴う神経症候や機能障害の改善を目的に、自己培養骨髄間葉系幹細胞 (STR01) を医薬品 (細胞生物製剤) として実用化することを目標に、医師主導治験 (Phase II) を実施している。
- 再生医療分野で、被験薬 (細胞製剤) を、アカデミアのCPCでGMP製造し、医薬品としての実用化を目指している。

【開発試験物】 自家骨髄間葉系幹細胞 (STR01)

【対象疾患】 対象疾患は脊髄損傷である。

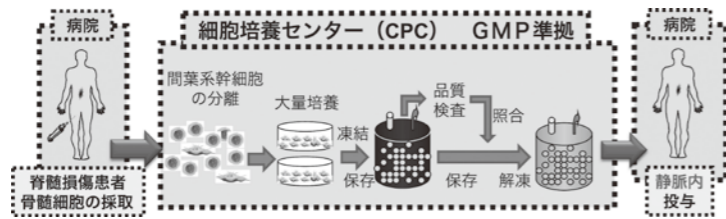
- (1) 発症から14日以内
- (2) 脊髄の主な損傷部位が頸髄
- (3) 脊髄の部分的損傷
- (4) ASIA機能障害尺度のA～C
- (5) 年齢が20歳以上65歳未満

【特徴】

- 被験薬 (自己培養骨髄間葉系幹細胞) は静脈内に投与する医薬品として開発する。
 - (1) 剤型コード：“注射剤C1”
 - (2) 薬効分類コード：“その他の生物学的製剤638”
 - (3) 投与経路コード：“静脈内注射21”
- PMDA薬事戦略相談を受け、前臨床試験 (GLP、non-GLP) を実施済。
- CPC (細胞プロセッシング施設) のGMP実地調査済。

● 製造および投与方法の概要

- ① 脊髄損傷患者の腸骨から局所麻酔下で骨髄液を採取
- ② 細胞調製施設 (CPC) にて骨髄液から目的の細胞を分離し、約2週間で約1万倍に培養
- ③ GMP管理下で約 1×10^8 個の細胞を約40mlのバッグに封入し細胞製剤を製造
- ④ この細胞製剤を30分～1時間かけて静脈内投与により移植



【出口に向けたロードマップ】

平成26年1月より、医師主導治験 (Phase II、非盲検試験、探索的試験) を実施中である。

研究開発項目	H25	H26	H27	H28	H29	H30	H31
品質関連事項 PMDAによる実地調査 細胞培養員の雇用・教育	済 (H24)	←					
非臨床試験関連事項 薬効・薬理試験 安全性試験等	済 (H24) 済 (H24)	←					
臨床試験関連事項 治験実施戦略策定 プロトコル作成 治験実施	済	←			Phase II用	←	
規制当局対応事項 治験相談 / 治験届提出 治験審査委員会等	済	←			↔		←
事業性関連事項 特許性 企業交渉等 承認申請・保険収載	←		←		←		

動体追跡陽子線治療の先進医療認可取得

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 教授 白土 博樹

腫瘍の動きを捉えた高精度のがん治療

【研究の背景・目的】

放射線治療における大きな課題は、呼吸等により体内で位置が変わる腫瘍に対して、如何に精度よく必要線量を照射できるかである。本研究で用いる装置は呼吸等で位置が変わる腫瘍に対しても高精度での陽子線照射が可能であり、本研究により同装置の治療への適用が拡大されれば、正常組織への放射線照射量を低減することが可能となる。

【開発試験物】 動体追跡陽子線治療装置
コーンビームCT (CBCT)
短飛程治療用器具

【対象疾患】 固形がん・脳腫瘍

【特徴】

陽子線治療は、シンクロトロンで加速された粒子線の一種である陽子線を腫瘍性病変に照射して治療するものである。X線治療と比較し周囲組織への線量を低減することが可能である。リスク臓器を避ける必要がある場合や正常組織の被曝量の低減が求められる治療において特にその威力が発揮される。陽子線の物理特性とスポットスキャンング法の特長を利用することで、従来法と比較しさらに体内の標的体積に一致させた3次元的線量分布の形成が可能である。これにより、病巣への高線量投与と周囲正常組織の線量低減が高度に実現可能である。限局性および局所進行悪性腫瘍の局所制御率が改善し治癒率が上がり、副作用が軽減すると共に、発生中性子量の抑制が可能なることから長期的に2次発がんの抑制が期待される。



【出口に向けたロードマップ】

動体追跡陽子線治療装置の先進医療申請を平成26年度、コーンビームCT (CBCT) 拡張機能および短飛程治療用器具に関する薬事申請を平成27年度に目指している。また、同装置のFDA販売認可取得を目指している。そのため、非臨床試験によるPOCの獲得、非臨床試験による安全性評価、CBCT拡張機能および短飛程治療用器具に関する薬事申請承認、FDA販売認可申請準備、臨床研究、先進医療を実施し、国際的・学術的評価を確立していく。

		平成24年度				平成25年度				平成26年度				平成27年度				平成28年度			
		1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q
陽子線治療装置本体	F	開発				薬事申請	承認	先進医療申請	許可取得	先進医療											
動体追跡陽子線治療装置	F					組合せ試験	薬事申請	承認			先進医療変更届	認可取得									
陽子線治療装置+動体追跡 先進医療承認	C					プロトコル・EDC・各種手順書作成	承認取得計画の立案・体制整備			患者事前登録準備	患者事前登録	データセンター業務									
陽子線治療装置+動体追跡 治療計画マニュアル作成	C					←															
陽子線治療装置+動体追跡+CBCT (薬事法)製造販売申請	C					←				CBCTに関する非臨床POC取得・安全性評価終了	製造販売申請	承認	先進医療変更届	認可取得							
陽子線治療装置+動体追跡 +短飛程治療用器具 (薬事法)製造販売申請	C					←				短飛程治療用器具に関する非臨床POC取得・安全性評価終了	製造販売申請	承認	先進医療変更届	認可取得							
陽子線治療装置+動体追跡 (FDA)申請	C					←				FDA販売認可取得に向けた検討・準備	Prb-Sub Meeting					申請	クリア				

F:最先端研究開発支援プログラム C:CM

5 シーズ開発実績

Cシリーズ(治療又は高度・先進医療等を実施し、ヒトPOC取得を目指す課題)

炭素11標識メチオニンによるPET診断

北海道大学大学院医学研究科 病態情報学講座核医学分野 教授 玉木 長良

脳腫瘍の治療戦略に極めて有用な 日本発のPET画像診断法

【研究の背景・目的】

サイクロロンおよび自動合成装置を使用して院内製造した炭素11標識メチオニンを静脈注射し、PETまたはPET-CTにて放射能分布画像を撮影することによりアミノ酸代謝を指標とする機能画像を得ることが出来る。この検査はMRI、CT、糖代謝を指標とするFDG-PET検査などの従来の画像診断と比べ、脳腫瘍の広がり診断・放射線壊死と再発の鑑別診断等に有利な特徴を有する。本研究では、放射線治療後の脳腫瘍再発の検出および脳腫瘍の浸潤範囲の決定を検証する。

【開発試験物】 メチオニン専用合成装置(C-MET100) 【対象疾患】 脳腫瘍

【特徴】



画期性

- FDG-PETが多くの悪性腫瘍診断評価に利用されているが、脳腫瘍への応用は困難である。
- C-11 メチオニンPETはアミノ酸代謝を反映し、かつ脳への生理的集積がなく、脳腫瘍の診断評価に有効である。
- 特に脳腫瘍の放射線治療後の再発と放射線壊死との鑑別診断においてMRIよりも優れることを**日本から世界に発信**してきた。

将来性

- 我が国のPETセンター300施設の内、半数が院内サイクロロンを有し、メチオニンPET検査が可能となる。
- C-11 メチオニンの有効性が証明できれば、サイクロロンを持つ施設の内、約20-30% (30-50施設)は合成装置を導入、5年後に医療機器承認されるとすると、年間6-10台の売り上げとなり、年間1-2億円の市場規模と予想される。
- 脳腫瘍の治療戦略に極めて有用で、患者・医師共に切望している画像診断法である。

【薬事承認申請までのロードマップ】

試験機器名:メチオニン専用合成装置
(識別名:C-MET100)

- 1) 日本核医学会の強い要望
- 2) 医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会にて対象機器として選定

従来機器による臨床研究(現在)

- 試験名: L-[¹¹C]メチオニンによるポジロン断層撮影検査
- 試験デザイン:探索的試験
- 期間:2000年~現在
- 被験者数:約900例(脳腫瘍:200例)
- 結果の概要:試験薬投与による重篤な健康被害は一度も生じていない。本検査により診断の確定、治療効果の判定に寄与。

C-MET100による先進医療

- 試験名:炭素11標識メチオニンによるPET診断
- 試験デザイン:検証的試験
- 期間:2014年~2016年(3年間)
- 被験者数:60数例(2試験合計)
- 評価項目:MET-PETの診断精度(感度、特異度など)を算出し既報の値、他の画像診断との比較検討。

薬事承認申請

拠点活用研究A(橋渡し研究推進合同事業)

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の検討(拠点活用研究A)

札幌医科大学医学部 附属フロンティア医学研究所神経再生医療学部門 教授 本望 修

脳梗塞再生医療~脳梗塞患者さんの機能回復をめざして~

【研究の背景・目的】

- 本研究は、脳梗塞に伴う神経症候・日常生活動作障害・機能障害の改善を目的に、自己培養骨髄間葉系幹細胞(STRO1)を医薬品(細胞生物製剤)として実用化することを目標に、医師主導治験(Phase III)を実施している。
- 再生医療分野で、被験薬(細胞製剤)を、アカデミアのCPCでGMP製造し、医薬品としての実用化を目指している日本初の試みである。

【開発試験物】 自家骨髄間葉系幹細胞(STRO1) 【対象疾患】 ●初発の天幕上アテローム血栓性脳梗塞
●modified Rankin ScaleがGrade4もしくは5
●年齢が20歳以上65歳未満

【特徴】

- 被験薬(自己培養骨髄間葉系幹細胞)は静脈内に投与する医薬品として開発する。
- 製造および投与方法の概要
 - ①脳梗塞患者の腸骨から局所麻酔下で骨髄液を採取
 - ②細胞調製施設(CPC)にて骨髄液から目的の細胞を分離し、約2週間で約1万倍に培養
 - ③GMP管理下で約1x10⁸個の細胞を約40mlのバッグに封入し細胞製剤を製造
 - ④この細胞製剤を30分~1時間かけて静脈内投与により移植
- (1)剤型コード:“注射剤C1”
- (2)薬効分類コード:“その他の生物学的製剤638”
- (3)投与経路コード:“静脈内注射21”
- PMDA薬事戦略相談を受け、前臨床試験(GLP、non-GLP)を実施済。
- CPC(細胞プロセッシング施設)のGMP実地調査済。



【出口に向けたロードマップ】

平成25年3月より、医師主導治験(Phase III、二重盲検無作為比較試験、検証的試験)を実施中である。

研究開発項目	H25	H26	H27	H28	H29
品質関連事項 PMDAによる実地調査 細胞培養員の雇用・教育	済(H24)				
非臨床試験関連事項 薬効・薬理試験 安全性試験等	済(H24) 済(H24)				
臨床試験関連事項 治験実施戦略策定 プロトコル作成 治験実施	済 済				
規制当局対応事項 治験相談/治験届提出 治験審査委員会等	済 済				
事業性関連事項 特許性 企業交渉等 承認申請・保険収載					★

5 シーズ開発実績

先端医療開発特区 スーパー特区(橋渡し研究推進合同事業)

低侵襲手術支援システムの実用化開発と臨床研究

浜松医科大学メディカルフォトンクス研究センター 応用光医学研究部門イノベーション光医学研究室 教授 山本 清二

新たな低侵襲手術支援システムの開発 手術用顕微鏡下での操作感覚で手術を可能にする日本発の機器

【研究の背景・目的】

手術用顕微鏡は多くの手術法のスタンダードであり、深部の細かい手術操作は手術用顕微鏡なくしては行えない。多くの外科医がその操作に習熟している顕微鏡手術の感覚で使用できる全く新しい手術用内視鏡ができれば、切開創が小さく安全・安心な低侵襲手術・鍵穴手術を普及させることができる。さらに、それに手術ナビゲーター機能が加われば、医師も安心してより確実な手術が行える。これらは、より安心・安全・低侵襲の外科手術を患者にもたらし、より良い医療を提供する。

【開発試験物】 低侵襲手術支援システム

【対象疾患】 頭頸部内視鏡手術対象疾患

【特徴】

内視鏡と顕微鏡の特性を併せ持った手術用立体内視鏡(外径5.5mm)は、顕微鏡接眼部のような自然な立体視ができるビューアを備え、手術用顕微鏡下での操作感覚で手術を可能にする世界で類のない製品である。そこに、内視鏡に距離計測機能などを付与することなくその観察画面の中心位置を検出して表示するという世界初の機能と、局所の骨の厚みや血管の存在の情報を示す内視鏡手術用超音波プローブによるミクロのナビ機能で、安心・安全な低侵襲手術が可能になる。さらに本事業の製品は国産でもあるためバージョンアップやメンテナンスに信頼がおけるなどメリットを持つ。



【開発計画】

事項名	H21年度	H22年度	H23年度	H24年度	H25年度
機器開発・試作 非臨床試験		← 試作、非臨床試験、装置改良 →			
非臨床研究の解析・評価		← →			
医療機器臨床評価相談		← →			
臨床研究プロトコル作成		← →			
倫理委員会承認・臨床研究登録		← →			
ヒトでの実用性検証		← →			
臨床研究評価		← →			
医療機器認可相談		← →			



【開発成果と今後の見込み】

手術器具の先端を示す内視鏡手術ナビ
内視鏡観察画面の中心位置を示す手術ナビ
顕微鏡感覚で使用できる立体内視鏡
内視鏡手術用超音波診断装置(ミクロナビ)

クラスII申請 ● — ●薬事承認、保険医療化
— ●変更承認申請
薬事戦略相談 ● — クラスIV申請 ● — ●薬事承認
薬事戦略相談 ● — クラスIII申請 ● — ●薬事承認

6 業績

■教育活動

医薬品評価科学 特別講義

- 2013年開催
 - 10/16(水)「レギュラトリーサイエンス」 荒戸 照世
 - 10/24(木)「医薬品の開発」 杉田 修
 - 10/31(木)「承認審査の実際」 荒戸 照世
 - 11/7(木)「安全性(毒性)評価」 稲毛富士郎
 - 11/14(木)「臨床研究と治験」 佐藤 典宏
- 2014年開催
 - 1/16(木)「再生医療製品とバイオ医薬品」 荒戸 照世
 - 2/6(木)「講義まとめ」 荒戸 照世



【医薬品評価科学 特別講義ポスター】

■シーズ探索

新規支援シーズ募集説明会

- 2013年開催
 - 11/5(火) 北見工業大学
 - 11/7(木) 室蘭工業大学
 - 11/12(火) 旭川医科大学
 - 11/14(木) 北海道大学医学研究科
 - 12/2(月) 帯広畜産大学
- 2014年開催
 - 1/24(金) 北海道大学薬学研究院



【新規支援シーズ募集説明会ポスター】

■メディア掲載記事

北海道医療新聞 2014年2月14日(金)
北大病院 動体追跡陽子線治療
先進医療 今秋実施が目標 HTRシンポ

医薬品や医療機器の開発をサポートする道臨床開発機構(HTR)は、第七回オール北海道先進医学・医療拠点形成シンポジウムを札幌市で開いた。開発中の動体追跡陽子線治療装置による治療について、先進医療として今秋から実施できるよう承認申請を進めるスケジュールが示された。

開発者で北大放射線医学分野の白土博樹教授が報告した。動体追跡陽子線治療装置は、北大が国際特許を有する動体追跡照射技術と、日立製作所のスポットスキャン型陽子線治療技術を組み合わせたもの。深部まで届く陽子線を腫瘍へピンポイントで照射できる点が特色で、前立腺がん、肺がん、肝がんなど呼吸で大きく動く腫瘍が対象。乳児から高齢者まで適応となる。

北大病院陽子線治療センターで四月頃から運用をスタート、先進医療申請を行い、承認されれば十一月頃から先進医療を開始する。陽子線治療にかかる費用は国内で二百三十五万円～三百十四万円であるが、白土教授は「なるべく安く設定したい」と述べた。

一方、同装置についてFDA(アメリカ食品医薬品局)販売認可を数年後に取得する計画も進めており、世界での普及を目指す考えを示した。

シーズ支援25年度33件

シンポジウムでは、HTRの二十五年度シーズ支援件数も紹介された。シーズA(特許出願を目指す)八件、同B(非臨床POC取得、治験届出を目指す)十五件、同C(治験や先進医療を実施、ヒトPOC取得を目指す)十件の計三十三件。

臨床へのゴールが最も近いCには、白土教授の「動体追跡陽子線治療の先進医療認可取得」が含まれるほか、「脊髄損傷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の検討」(札幌大整形外科学講座・山下敏彦教授)、「炭素11メチオニンによるPET診断」(北大核医学分野・玉木長良教授)などがある。

※掲載記事は新聞社の許諾を得て転載しています。無断転載を禁じます。

6 業績

■支援実務実績

医師主導治験

1. 新規人工手関節(NM002)治験
2. 股関節機能不全患者に対する新規人工股関節(AMU001)の有効性および安全性の検討
3. 治療のない進行消化器がん患者に対するSVN-2B単独投与の第I相臨床試験
4. 治癒不能な進行・再発卵巣癌を対象とした、HB-EGF特異的抑制剤BK-UMとゲムシタピン併用療法の第II相臨床試験

自主臨床研究

1. Stage III結腸癌(直腸S状部癌を含む)RO切除後の術後補助化学療法としてのオキサリプラチン併用療法の多施設共同第II相臨床試験
2. 臨床的に原発性肺癌と診断された病理組織診断のつかない小型肺腫瘍に対する体幹部定位放射線治療の前向き臨床試験
3. 肺切除後の心房細動に対するジルチアゼムの予防的経口投与の第II相試験
4. 胆道再建手術症例における術前胆汁培養結果に基づいた周術期抗生剤投与の有用性に関する無作為化比較臨床試験

生物統計相談

1. 喫煙状態と肥満の関連について
2. 近赤外分光法を用いた小児開心術における脳血流自動調節能の検討
3. Neonatal exposure to sevoflurane causes significant suppression of hippocampal long-term potentiation in post-growth rats.
4. Realtime VS-CT/MR fusion imaging併用による超音波誘導下穿刺時の標的認識向上効果に関する研究
5. Prognostic factors for survival in patients with high-grade Meningioma and recurrence-risk stratification for application of radiotherapy.
6. 喫煙状態と肥満の関連について
7. 有機フッ素化合物曝露による児の体格(北スタ)
8. 3次元気道解析
9. 難燃剤・可塑剤曝露とアレルギーへのリスク評価
10. メチオニンPET先進医療
11. IL18の間質性肺炎に対する因果関係の考察
12. COPDコホート研究におけるQOLの解析
13. Real-time VS-CT fusion imagingの有用性評価のためのdigital/simulator hybrid phantomの開発
14. 3次元気道解析
15. 大学病院における臨床実習のカリキュラム評価に関する研究
16. 長期予後に基づく脊髄硬膜動静脈瘻患者における予後因子の検討
17. C-11メチオニンPET
18. 女性医療人の健康と働きがいに関する研究
19. 女性医療人の健康と働きがいに関する研究臨床実習における学生の

学習経験に関する研究

20. 肺高血圧の予後の研究
21. 拡張型心筋症の犬における左心房機能評価
22. 女性医療人の健康と働きがいに関する研究
23. 炭素11メチオニン診断
24. 北海道の中学校教員の労働と精神健康度、睡眠についての実態調査
25. 女性医療人の健康と働きがいに関する調査
26. 女性医療人の健康と働きがいに関する研究
27. 論文投稿に際しての reviewer comment に対する統計的な内容について(研究デザイン・症例数設定について)
28. 統計手法
29. 主成分分析・因子分析の手法。対象者のクラスター化
30. 女性医療人の健康と働きがいに関する調査
31. ダスト中フタル酸エステル濃度と住環境との関連
32. ダスト中フタル酸エステル濃度と住宅環境との関連
33. 女性医療人の健康と働きがいに関する研究
34. 甲状腺癌に対する131I内用療法の予後検討
35. 肺高血圧の予後
36. 女性医療人の健康と働きがいに関する研究
37. 女性医療人の働き方と健康に関する調査研究
38. 悪性髄膜腫の予後
39. COPDコホート研究におけるQOLの解析
40. PD患者の摂食、嚥下障害と食事、受療の費用に関する調査
41. 女性医療人の働き方と健康に関する調査
42. 造影超音波検査を用いた末梢神経内微小血行動態評価の信頼性の検証
43. JACC Study
44. 医学部5年生の臨床実習における学習経験に関する研究
45. 先発医薬品と後発医薬品の使用感評価
46. ぶどう膜炎患者の血清における糖鎖の網羅的解析
47. 臨床実習における医学生の学習経験に関する研究
48. Impaired Peripheral Artery and Coronary Endothelial Function in Healthy Young Smokers using Brachial Artery Ultrasound and Oxygen-15 Labeled Water PET
49. PCOA(後交通枝)の動態調査
50. Nepalese undergraduate nursing student's perception of clinical Placement : a questionnaire survey.
51. 半夏瀉心湯を用いた同種造血幹細胞移植における治療関連口内炎予防
52. ダスト中・尿中フタル酸と児のアレルギーとの関連
53. 重症薬疹治療
54. フィラグリン変異は食物依存性運動誘発(以下FDEIA)アナフィラキシーのリスクファクターか。
55. 身体診察学習における学習者の心理的障壁解消をめざす探索的研究
56. ぶどう膜炎における糖鎖解析
57. 食道癌の根治的CRT後に見られる晩発性障害の発生頻度と治療計画

58. Glaオステオカルシンの充足がPTH投与の骨治療に必須である
59. 腰部脊柱管狭窄症に対する除圧術後の症候性不安定症発生に関与する危険因子
60. Lenticular Island flapにおける血流不全の合併症と抗凝固薬内服の有無の相関の検討
61. Lymphomaのリンパ節転移に対する画像評価
62. 脊椎後方固定術後の頸椎下病変の検討
63. 喫煙と肥満の関連について
64. 頭頸部癌の浸潤と転移
65. 医学部医学科の臨床実習における学生の学習経験に関する調査結果
66. Digital simulator Hybrid phantomの開発と、VS/CT fusion imagingのValidation
67. 生体肝移植ドナーの肝切除後早期におけるTC-99m-GSAの有用性の検討
68. "interstitial lung disease.associated with JMP."
69. 女性医療人の働き方と健康に関する研究
70. 3次元気道解析
71. RIVER-PET study
72. digital simulator hybrid phantomの開発
73. 女性医療人の健康と働きがいに関する研究
74. Over expression of Podoplanin and HUR can be useful to detect the cancer risk in oral premalignant lesion.
75. 転移性脳腫瘍に対する18F-FMISO PET画像を用いた低酸素評価の検討
76. Statistical consultation.

■査読論文

1. Kato R, Tachibana K, **Nishimoto N**, Hashimoto T, Uchida Y, Ito R, Tsuruga K, Takita K, Morimoto Y. Neonatal exposure to sevoflurane causes significant suppression of hippocampal long-term potentiation in post-growth rats. Anesthesia & Analgesia. 117(6),1429-35. 2013.12.
2. Yagahara A, Tsuji S, Fukuda A, Yokooka Y, **Nishimoto N**, Kurowarabi K, Ogasawara K. Constructing mammography examination process ontology using affinity diagram and hierarchical task analysis. Stud Health Technol Inform. 2013;192:1059.
3. Tsuji S, Fukuda A, Yagahara A, Homma K, **Nishimoto N**, Uesugi M, Ogasawara K. An ontology design for visualizing implicit knowledge of the radiotherapy risk. Stud Health Technol Inform. 2013;192:994.
4. Junji Tanaka, Heiwa Kanamori, Satoshi Nishiwaki, Kazuteru Ohashi, Shuichi Taniguchi, Tetsuya Eto, Hirohisa Nakamae, Kentaro Minagawa, Koichi Miyamura, Hisashi Sakamaki, Yasuo Morishima, Koji Kato, Ritsuro Suzuki, **Naoki Nishimoto**, Koji Oba, Nobuo Masauzi. Reduced-intensity versus myeloablative conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients aged over 45 years with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in remission: A study from the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). Bone Marrow Transplantation. 1-6. 2013.

5. Sato T, Tsujino I, Ohira H, Oyama-Manabe N, **Ito YM**, Noguchi T, Yamada A, Ikeda D, Watanabe T, Nishimura M. Paradoxical interventricular septal motion as a major determinant of late gadolinium enhancement in ventricular insertion points in pulmonary hypertension. PLoS One. 2013 Jun 24;8(6):e66724.
6. Tha KK, Terae S, Nakagawa S, Inoue T, Kitagawa N, Kako Y, Nakato Y, Akter Popy K, Fujima N, Zaitu Y, Yoshida D, **Ito YM**, Miyamoto T, Koyama T, **Shirato H**. Impaired integrity of the brain parenchyma in non-geriatric patients with major depressive disorder revealed by diffusion tensor imaging. Psychiat Res. 2013 Jun 30;212(3):208-15.
7. Manabe O, Ohira H, Yoshinaga K, Sato T, Klaietch A, Oyama-Manabe N, **Ito YM**, Tsujino I, Nishimura M, Tamaki N. Elevated (18) F-fluorodeoxyglucose uptake in the interventricular septum is associated with atrioventricular block in patients with suspected cardiac involvement sarcoidosis. Eur J Nucl Med Mol I. 2013 Oct;40(10):1558-66.
8. Tanabe S, Myojin M, Shimizu S, Fujino M, Takahashi H, **Shirato H**, **Ito YM**, Ishikawa M, Hosokawa M. Dose-volume analysis for respiratory toxicity in intrathoracic esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy using extended fields. J Radiat Res. 2013 Nov 1;54(6):1085-94.
9. Kikuchi Y, Oyama-Manabe N, Manabe O, Naya M, **Ito YM**, Hatanaka KC, Tsutsui H, Terae S, Tamaki N, **Shirato H**. Imaging characteristics of cardiac dominant diffuse large B-cell lymphoma demonstrated with MDCT and PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 Sep;40(9):1337-44.
10. Okada E, Kashino I, Matsuura H, Sasaki S, Miyashita C, Yamamoto J, Ikeno T, **Ito YM**, Matsumura T, Takakoshi A, Kishi R. Temporal trends of perfluoroalkyl acids in plasma samples of pregnant women in Hokkaido, Japan, 2003-2011. Environ Int. 2013 Sep 5;60C:89-96.
11. Sato T, Tsujino I, Oyama-Manabe N, Ohira H, **Ito YM**, Sugimori H, Yamada A, Takashina C, Watanabe T, Nishimura M. Simple prediction of right ventricular ejection fraction using tricuspid annular plane systolic excursion in pulmonary hypertension. Int J Cardiovasc Imaging. 2013 Dec;29(8):1799-805.
12. Sato T, Tsujino I, Oyama-Manabe N, Ohira H, **Ito YM**, Yamada A, Ikeda D, Watanabe T, Nishimura M. Right atrial volume and phasic function in pulmonary hypertension. Int J Cardiol. 2013 Sep 20;168(1):420-6.
13. Nouse K, Amano M, **Ito YM**, Miyahara K, Morimoto Y, Kato H, Tsutsumi K, Tomoda T, Yamamoto N, Nakamura S, Kobayashi S, Kuwaki K, Hagihara H, Onishi H, Miyake Y, Ikeda F, Shiraha H, Takaki A, Nakahara T, Nishimura SI, Yamamoto K. Clinical utility of high-throughput glycome analysis in patients with pancreatic cancer. J Gastroenterol. 2013 Oct;48(10):1171-9.
14. Nishioka K, Shimizu S, Shinohara N, **Ito YM**, Abe T, Maruyama S, Kinoshita R, Harada K, Nishikawa N, Miyamoto

7 資料

シンポジウム開催報告

第7回

オール北海道先進医学・医療拠点形成シンポジウム シーズ力の育成と向上～薬事法の改正と新たな展開～

日時

2014年2月5日(水) 15:15～17:50

会場

ホテル札幌ガーデンパレス2階
(札幌市中央区北1条西6丁目)



15:15～15:20

主催者側挨拶

山口 佳三(北海道臨床開発機構 機構長/北海道大学総長)

15:20～15:35

HTRの活動報告

座長/佐藤 典宏(北海道臨床開発機構 TR統括部長/北海道大学病院高度先進医療支援センター長)
「平成25年度のHTRのシーズ育成の概要」
杉田 修(北海道臨床開発機構 TR企画管理部長/北海道大学探索医療教育研究センター 教授)

15:35～16:20

シーズ研究の進捗報告

座長/佐藤 典宏(北海道臨床開発機構 TR統括部長/北海道大学病院高度先進医療支援センター長)
1.「動体追跡陽子線治療の先進医療認可取得」
白土 博樹(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 教授)
2.「脊髄損傷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の検討」
山下 敏彦(札幌医科大学 整形外科科学講座 教授)
本望 修(札幌医科大学 フロンティア医学研究所神経再生医学部 教授)
3.「プロバイオティクス由来の活性物質ポリリン酸を用いた新規炎症性腸疾患治療薬の開発」
藤谷 幹浩(旭川医科大学医学部内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野 准教授)

16:20～17:05

特別講演1

座長/吉田 晃敏(旭川医科大学長)
「再生医療製品に関する規制動向」
福田 英理子(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 ワクチン等審査部 審査役)

17:05～17:50

特別講演2

座長/島本 和明(札幌医科大学長)
「薬事法改正と医療機器・再生医療等製品の研究開発について」
浅沼 一成(厚生労働省医薬食品局 血液対策課長)

18:00～19:30

情報交換会

N, Onimaru R, Shirato H. Prospective Phase II Study of Image-guided Local Boost Using a Real-time Tumor-tracking Radiotherapy (RTRT) System for Locally Advanced Bladder Cancer. Jpn J Clin Oncol. 2014 Jan;44(1):28-35.

15. 南須原康行, 佐久嶋研, 伊藤陽一, 奥原芳子, 渋谷かをり, 石川誠, 宝金清博. 当院における成人用転倒・転落アセスメントシートの妥当性についての検討. 日本医療マネジメント学会雑誌(1881-2503) 14巻1号 Page31-36(2013.05)
16. 南須原康行, 佐久嶋研, 奥原芳子, 渋谷かをり, 伊藤陽一, 石川誠, 宝金清博. 7対1看護導入がインシデント報告件数に与えた影響について 新人看護職数の増加に着目して. 日本医療マネジメント学会雑誌(1881-2503) 14巻1号 Page25-30(2013.05)
17. 中村宏治, 岡村麗香, 佐藤典宏, 白土博樹, 安田和則. HTRネットの構築と現状-北海道に国内最大級の治験基盤を- Construction and Present Situation of HTR Net-Toward the Largest Clinical Trial Infrastructure in Japan within Hokkaido. 日本臨床試験研究会雑誌5.vol.41 supplement 別刷(2013.5)

■総説

1. 西本尚樹, 大場久照, 小笠原克彦, 伊藤陽一. 教育講座—放射線技術学に必要な基礎統計学 13.まとめ—データの品質と解析結果の解釈—日本放射線技術学会雑誌. 70(2). 153-162; 2014.2
2. 谷祐児, 大場久照, 西本尚樹, 小笠原克彦, 伊藤陽一. 教育講座—放射線技術学に必要な基礎統計学 12. サンプルサイズ. 日本放射線技術学会雑誌. 69(12). 1436-1443; 2013.12
3. 西本尚樹, 伊藤陽一, 小笠原克彦. 教育講座—放射線技術学に必要な基礎統計学 11. 信頼性の解析(κ係数とICC). 日本放射線技術学会雑誌. 69(11). 1320-1330; 2013.11
4. 谷川琢海, 西本尚樹, 小笠原克彦, 伊藤陽一. 教育講座—放射線技術学に必要な基礎統計学 10. 多群の比較(3)—ノンパラメトリック検定—. 日本放射線技術学会雑誌. 69(8). 885-894; 2013.8
5. 西本尚樹, 小笠原克彦, 伊藤陽一. 教育講座—放射線技術学に必要な基礎統計学 9. 多群の比較(2). 日本放射線技術学会雑誌. 69(7). 806-815; 2013.7
6. 西本尚樹, 小笠原克彦, 伊藤陽一. 教育講座—放射線技術学に必要な基礎統計学 8. 多群の比較(1). 日本放射線技術学会雑誌. 69(6). 679-688; 2013.6
7. 谷川原綾子, 西本尚樹, 小笠原克彦, 伊藤陽一. 教育講座—放射線技術学に必要な基礎統計学—7.2群の比較(4). 日本放射線技術学会雑誌. 69(5). 568-574; 2013.5
8. 大場久照, 西本尚樹, 小笠原克彦, 伊藤陽一. 教育講座—放射線技術学に必要な基礎統計学—6.2群の比較(3)—ノンパラメトリック検定—. 日本放射線技術学会雑誌. 69(4). 434-441; 2013.4
9. 西本尚樹, 小笠原克彦, 伊藤陽一. 教育講座—放射線技術学に必要な基礎統計学—5.2群の比較(2). 日本放射線技術学会雑誌. 69(2). 208-216; 2013.2
10. 横岡由姫, 西本尚樹, 小笠原克彦, 伊藤陽一. 教育講座—放射線技術学に必要な基礎統計学—4.2群の比較(1). 69(1). 114-122; 2013.1

■学会・セミナー発表

1. 西本尚樹, 伊藤陽一, 谷川原綾子, 辻真太郎, 福田晋久, 小笠原克彦.

臨床試験登録データベースを用いた試験情報の探索的解析. 第33回医療情報学連合大会(神戸). 2013.11.

2. 高橋拓也, 阿部保, 西本尚樹, 小笠原克彦. マルチレベルモデルによる遠隔健康相談システムの支払意思額への影響要因の抽出. 第33回医療情報学連合大会(神戸). 2013.11.
3. 西本尚樹. 医療技術の導入前の評価のあり方. 第33回医療情報学連合大会(神戸). 2013.11.
4. 西本尚樹. データの可視化を加速するSAS/JMPのグラフ新機能—ODS GraphicsとJMPグラフビルダー—. SASユーザー総会2013(東京). 2013.7.
5. 西本尚樹. Statistical Graphics Procedures (ODS Graphics) ODS Graphicsの使用方法. SASユーザー会北海道(札幌). 2013.6.
6. 谷川原綾子, 横岡由姫, 辻真太郎, 福田晋久, 西本尚樹, 黒藤邦夫, 小笠原克彦. マンモグラフィ撮影プロセスと画像評価に関するオントロジーの構築. 第69回日本放射線技術学会 学術大会(横浜). 2013.4.
7. 辻真太郎, 福田晋久, 谷川原綾子, 西本尚樹, 本間勝美, 上杉正人, 小笠原克彦. 放射線治療に関するリスクの可視化のためのオントロジー構築. 第69回日本放射線技術学会 学術大会(横浜). 2013.4.
8. 佐々木翔平, 辻真太郎, 西本尚樹, 谷川原綾子, 小笠原克彦. 証拠理論・相互情報量を利用した放射線治療業務におけるリスク要因のベイジアンネットワーク分析. 第69回日本放射線技術学会 学術大会(横浜). 2013.4.
9. 福田晋久, 辻真太郎, 谷川原綾子, 西本尚樹, 本間勝美, 上杉正人, 小笠原克彦. 医学・医療分野におけるオントロジーに関する文献の調査. 第69回日本放射線技術学会 学術大会(横浜). 2013.4.
10. 西本尚樹, 伊藤陽一, 谷川原綾子, 辻真太郎, 福田晋久, 谷川琢海, 小笠原克彦. 放射線技術領域における非劣性検定の症例数設計. 第69回日本放射線技術学会 学術大会(横浜). 2013.4.
11. 伊藤陽一. 欠測データに対する解析手法の概説. 2013年度日本計量生物学会年会, 2013/5/23, パルセイりざか(福島市飯坂温泉)
12. Ito YM. Some Examples of the Treatment of Missing Data in Investigator-initiated Clinical Trials. Joint Conference of the Fifth Annual International Symposium on the Evaluation of Clinical Trials (Methodologies and Applications) and the Fourth East Asia Regional Biometric Conference 2013, Beijing, 2013/7/4-7
13. 伊藤陽一, 寒水孝司, 大森崇, 森田智視. 医歯薬学分野(看護学を含む)における統計教育の参照基準に基づくカリキュラム案. 2013年度統計関連学会連合大会, 2013/9/9, 大阪大学
14. 伊藤陽一. Proc Glimmixの使用方法. SAS統計手法研究部会ユーザー会(北海道大学医学研究科). 2013/6/7, 北海道大学

■著書

1. 医薬品のレギュラトリーサイエンス; 豊島聰, 黒川達夫, 成川衛, 奥田晴宏, 三宅真二, 杉田修, 宇山佳明, 児玉庸夫, 漆原尚巳, 加山誠, 花岡英紀, 望月眞弓, 松田勉; 南山堂; 2014年2月11日; 1版1刷excursion in pulmonary hypertension. Int J Cardiovasc Imaging. 2013 Dec;29(8):1799-805.

7 資料

2013年行事一覧

月	日	事 項
平成25年		各部定例会議
4月	19日(金)	第1回研究開発戦略会議(持ち回り)
	22日(月)	橋渡し研究加速ネットワークプログラム ネットワーク構築事業 第3回相互モニタリングWG会議(東京)
	30日(火)	第1回広報委員会(北海道大学医学研究科)
5月		各部定例会議
	13日(月)	橋渡し研究加速ネットワークプログラム ネットワーク構築事業(共有リソース) 第2回オンラインカタログ整備会議(東京)
	14日(火)	第1回執行会議(3大学Web会議場)
	21日(火)	橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズB応募申請研究課題ヒアリング(文部科学省)
	23日(木)	第1回機構長・副機構長会議(北海道大学総長室)
	24日(金)	橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズC応募申請研究課題ヒアリング(文部科学省)
29日(水)	「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」オール北海道 第3回拠点調査(拠点機能強化会議、シーズ開発進捗会議)〔「ACU」アスティ45〕	
6月		各部定例会議
	19日(水)	第1回部長会議(北海道大学医学研究科)
	24日(月)	橋渡し研究加速ネットワークプログラム ネットワーク構築事業 第2回被験者リクルート促進WG会議(東京)
7月		各部定例会議
	1日(月)	ヒューマンサイエンス振興財団の北海道臨床開発機構への訪問(北海道大学医学研究科)
	9日(火)	橋渡し研究加速ネットワークプログラム ネットワーク構築事業(共有リソース) 第3回オンラインカタログ整備会議(東京)
	12日(金)	第2回執行会議(3大学Web会議場)
	22日(月)	橋渡し研究加速ネットワークプログラム ネットワーク構築事業 第4回相互モニタリングWG会議(東京)
	23日(火)	第2回機構長・副機構長会議(北海道大学総長室)
	24日(水)	第3回北海道TR推進運営委員会(北海道大学学術交流会館)
30日~31日	文部科学省・JST 平成24年度 額の確定調査(経理/北海道大学分)(北海道大学)	
8月		各部定例会議
	2日(金)	文部科学省・JST 平成24年度 額の確定調査(技術/浜松医科大学分)(浜松医科大学)
	26日(月)	橋渡し研究加速ネットワークプログラム ネットワーク構築事業 第3回被験者リクルート促進WG会議(東京)
		橋渡し研究加速ネットワークプログラム ネットワーク構築事業(共有リソース) 第4回オンラインカタログ整備会議(東京)
	29日(木)	橋渡し研究加速ネットワークプログラム 第3回運営連絡会(文部科学省) 橋渡し研究加速ネットワークプログラム PMDA薬事戦略相談室との意見交換会(文部科学省)
9月		各部定例会議
	13日(金)	第2回部長会議(北海道大学医学研究科)
	19日(木)	橋渡し研究加速ネットワークプログラム ネットワーク構築事業 第4回被験者リクルート促進WG会議(東京)
	20日(金)	橋渡し研究・臨床研究支援体制のあり方検討会(CTR会議室)
	25日(水)	第2回北海道臨床開発機構広報委員会(北海道大学医学研究科) 平成25年度 北海道臨床開発機構技術検討会議(北海道大学医学研究科) 文部科学省・JST 平成24年度 オール北海道 額の確定調査(技術/北海道大学・札幌医科大学・旭川医科大学)(北海道大学医学研究科)
10月		各部定例会議
	21日(月)	第3回執行会議(3大学Web会議)
	25日(金)	文部科学省・JST 平成24年度 額の確定調査(技術/札幌医科大学分)(札幌医科大学)
	29日(火)	第3回機構長・副機構長会議(北海道大学総長室)
	30日(水)	文部科学省・厚生労働省 合同拠点調査(平成25年度秋期)〔拠点機能強化会議、シーズ開発臨床試験進捗会議〕〔「ACU」アスティ45〕
11月		各部定例会議
	8日(金)	医師主導治験被験者リクルート(シーズC1)に関するWeb会議(3大学Web会議場)
	18日(月)	橋渡し研究・臨床研究支援体制のあり方検討会(CTR会議室)
	25日(月)	橋渡し研究加速ネットワークプログラム ネットワーク構築事業 第5回相互モニタリングWG会議(東京)
12月		各部定例会議
	10日(火)	第3回部長会議(北海道大学医学研究科) 被験者リクルート(シーズC4)に関するWeb会議(3大学Web会議場)
	17日(火)	平成25年度 橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズC 支援継続ヒアリング審査(文部科学省)
	25日(水)	平成25年度 橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズB 支援継続ヒアリング審査(文部科学省)
平成26年		各部定例会議
1月	16日(木)	橋渡し研究加速ネットワークプログラム 平成26年度事業の説明会(文部科学省)
	24日(金)	新規支援シーズ募集説明会(北海道大学薬学部)
	31日(金)	第4回執行会議(3大学Web会議)
2月		各部定例会議
	4日(火)	第4回機構長・副機構長会議(北海道大学総長室)
		第4回北海道TR推進運営委員会(ホテル札幌ガーデンパレス)
	5日(水)	第7回オール北海道先進医学・医療拠点形成シンポジウム/情報交換会(ホテル札幌ガーデンパレス)
	27日(木)	文部科学省 橋渡し研究加速ネットワークプログラム 海外TRセンターワークショップ(文部科学省)
	28日(金)	文部科学省 橋渡し研究加速ネットワークプログラム 第4回運営連絡会(文部科学省)
3月		文部科学省 橋渡し研究加速ネットワークプログラム 平成25年度成果報告会(東京)
		各部定例会議
	13日/20日	平成26年度 橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズBCヒアリング審査
	31日(月)	橋渡し研究・臨床研究支援体制のあり方検討会(CTR会議室)