

第6回  
オール北海道先進医学・  
医療拠点形成シンポジウム

# 報告書

2013年1月31日(木)

Hokkaido Organization for Translational Research

第6回オール北海道先進医学・医療拠点形成  
シンポジウム報告書

発行日 2013年(平成25年)3月29日(金)  
発行 北海道臨床開発機構  
住所 〒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  
Tel:011-706-6899 Fax:011-706-5025  
<http://www.htr.ctr.hokudai.ac.jp/>

# 目次 2013年1月31日(木)

開会挨拶 佐伯 浩 北海道臨床開発機構 機構長／北海道大学総長

3

## 橋渡し研究の活動報告

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24年度のHTRのシーズ育成の概要(基盤整備から研究加速へ)」

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 TR企画管理部門 教授

4

## シーズ研究の進捗報告

座 長／吉田 晃敏 旭川医科大学長

### 1) 「炭素11標識メチオニンによるPET診断」

玉木 長良 北海道大学大学院医学研究科長／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

10

### 2) 「ヒト癌ワクチン実用化の臨床研究」

鳥越 俊彦 札幌医科大学医学部 病理学第一講座 准教授

14

### 3) 「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」

谷野 弘昌 旭川医科大学 人工関節講座 特任講師

18

## 特別講演

座 長／島本 和明 札幌医科大学長

## 「レギュラトリーサイエンスが橋渡し研究において果たす役割」

荒戸 照世 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 教授

22

## 懇談会

総司会／伊藤 陽一 北海道臨床開発機構 臨床試験管理部長／北海道大学大学院医学研究科先端医学講座 臨床統計学分野 准教授

32

2013年  
**1月31日** 木  
15:15~17:15

会場  
ホテル札幌ガーデンパレス 2階 孔雀・白鳥  
札幌市中央区北1条西6丁目

参加費  
無料

開催プログラム

総司会 伊藤 陽一  
北海道臨床開発機構 臨床試験管理部長 /  
北海道大学大学院医学研究科先端医学講座 臨床統計学分野 准教授

15:15→15:20  
挨拶 佐伯 浩 北海道臨床開発機構 機構長 / 北海道大学総長

15:20→15:40  
橋渡し研究の活動報告  
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24年度のHTRのシーズ育成の概要  
(基盤整備から研究加速へ)」  
杉田 修  
北海道臨床開発機構 TR企画管理部長 /  
北海道大学探案医療教育研究センター TR企画管理部門 教授

15:40→16:30  
シーズ研究の進捗報告  
座長 吉田 晃敏 旭川医科大学長

- 「炭素11標識メチオニンによるPET診断」  
玉木 長良  
北海道大学大学院医学研究科長 /  
北海道大学大学院医学研究科病態情報学講座臨床医学分野 教授
- 「ヒト癌ワクチン実用化の臨床研究」  
鳥越 俊彦  
札幌医科大学薬学部 薬理学第一講座 准教授
- 「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」  
谷野 弘昌  
旭川医科大学 人工関節講座 特任講師

16:30→17:15  
特別講演  
「レギュラトリーサイエンスが  
橋渡し研究において  
果たす役割」  
座長 島本 和明 札幌医科大学長  
荒戸 照世  
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 教授

北海道臨床開発機構  
Hokkaido Organization for Translational Research  
事務局 / 北海道大学大学院医学研究科内  
TEL: 011-706-6899 FAX: 011-706-6025  
Mail: trjmu@med.hokudai.ac.jp URL: http://otr.hokudai.ac.jp

開  
会  
挨拶

佐伯 浩

北海道臨床開発機構 機構長 / 北海道大学総長

北海道大学の佐伯でございます。オール北海道の研究代表であり、北海道臨床開発機構の機構長を務めさせていただいております。今回の第6回シンポジウムの開催に当たり、主催者を代表しましてご挨拶をさせていただきます。

文部科学省が進めてきましたこの橋渡し研究、基盤整備事業の第一期の5年間で無事終わり、昨年4月から第二期の橋渡し研究加速ネットワークプログラムが始まりました。北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学が中心となるオール北海道におきましても、引き続き事業を継続しております。第二期事業で取り組むべき主な課題としては、これまで整備してきた北海道臨床開発機構を基盤として、さらなるマネジメントの強化、R&Dパイプラインの整備、シーズの育成機能の強化、国際競争力の強化、ネットワークの構築、そして投資効率を考えた自立化への前進という、より具体的な事業を推進するための方策、また医師主導治験に向けた支援を第二期5年間で3件以上行うというミッションが新たに掲げられております。

今回のシンポジウムは、オール北海道が行ってまいりました第二期の最初の活動報告です。北海道臨床開発機構のTR企画管理部の杉田部長から、今年度のHTRの事業概要報告を兼ねたシーズ育成の概要報告をいただき、その後北海道大学の玉木先生、札幌医科大学の鳥越先生、そして旭川医科大学の谷野先生から、それぞれシーズ研究の進捗状況を報告していただきます。

そして、特別講演は、前医薬品医療機器総合機構、PMDA、レギュラトリーサイエンス推進部研修課長をお務めになられ、昨年10月から北海道大学大学院医学研究科に着任されておられます荒戸照世先生にお願いしております。荒戸先生にはこれまで培ってこられました、前職でのノウハウを今後のHTRで思う存分発揮していただくことになっております。

このように第二期の事業を引き続き盤石なものにしていくための取り組みが着々と進んでおりますが、改めてこれまで多大なご支援等をいただきました文部科学省、特にライフサイエンス課の方々、猿田プログラムディレクター、プログラムオフィサーの方々、さらにはサポート機関であります先端医療振興財団臨床研究情報センターの福島先生、永井先生はじめ、北海道の産学官の関係者の皆様、道内の医療機関関係者の方々にこの場を借りて、厚く御礼を申し上げます。

引き続き道内の優れた研究の実用化に取り組み、社会に送り出していけるよう、一層努力したいと思っております。皆様のご理解と暖かいご支援を賜りますようお願いいたしますとともに、ますますのご発展、ご健勝を心からご祈念申し上げまして挨拶とさせていただきます。これからも機構をよろしく願います。

## 橋渡し研究の活動報告

## 平成24年度のHTRのシーズ育成の概要 (基盤整備から研究加速へ)

### 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 TR企画管理部門 教授



■1981年東京大学大学院薬学研究科修了(薬学博士)。サントリー(株)医薬事業部入社(探索研究)、1984～1987年米国Rockefeller大学(薬物代謝)。帰国後1988年薬劑・製劑部門に異動。2002年アスピオファーマ(株)に転籍(2005-総括製造販売責任者)。2010年アストラゼネカ(株)入社(総括製造販売責任者)、2011年より現職(北海道大学探索医療教育研究センター教授)。

日本の「橋渡し研究(Translational Research :TR)」は、アカデミア主導(研究者・医師等)による支援体制のもと、ライフサイエンス分野の基礎研究を実用化にむけて促進するために、文部科学省のプログラムとして第1期(平成19年度より5年間)の事業が開始されました。本プログラムでは現在全国で7拠点が採択されており、その1つとして北海道内の3医大(北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学)が協働して取り組む「オール北海道先進医学・医療拠点形成」プロジェクトがあります。本プロジェクトを推進するにあたりアカデミアの優秀な研究成果を社会に迅速に還元し、日本はもとより世界中の人びとに最先端の医薬品や医療機器などの支援を進める「オール北海道の拠点」として「北海道臨床開発機構(HTR)」が設立され活動を続けてきました。

第1期プログラムの最終年度である平成23年度までには、当期の重要なミッションであった2件の医師主導型治験の開始、並びにライセンスアウト4件、専事承認申請3件(うち2件は承認取得)という成果を上げ、HTRの基盤構築を果たすとともに、TRを北海道に根付かせる第1段階目を成功裡に完遂することができました。

平成24年度からTR事業は「文部科学省橋渡し研究加速ネットワークプログラム」として第2期目のプログラムがスタートし、本プロジェクトも継続採択されました。本年度は、HTRならびに平成23年度から立ち上げた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および旭川医科大学教育研究推進センターが連携して、シーズ支援の加速化を促すためパッケージ制度が導入されるなど、新たなミッションである「シーズ育成能力の強化と自立化」並びに3件以上の医師主導型治験開始などの新目標に向けてスタートを切ったところです。第2期のシーズも北海道以外からのシーズを含め医薬品、医療機器、体外診断薬、細胞治療など広範かつ新規性に富んだ分野に及んでいます。またPMDAよりレギュラトリーサイエンス分野の専門家がHTRに着任し、今後はこれらの支援を進めながらアカデミアとHTRおよび関係者の方々と強い連携を基にマネジメントの強化、国際競争力の強化などをかりながら北海道のTR活動を進めて行くつもりです。

本シンポジウムでは現在までの活動報告並びに今後の活動について報告します。

### ■第一期の成果と第二期の事業の概要 シーズの支援組織体制は充実へ

TR企画管理部の杉田です。本日は橋渡し研究の活動報告として、平成24年度のHTRのシーズ育成の概要をご報告させていただきます。日本における橋渡し研究は平成19年、文部科学省の主導で当初7研究拠点がつくり、スタートしました。北の拠点としては北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学の3大学から構成される北海道臨床開発機構が設立され、北海道での橋渡し研究が開始されました。第一期目の5年間は、基盤整備に主眼が置かれました。昨年4月に第二期目の研究加速テーマに採択され、現在継続して活動している状況です。本日はこのような背景を踏まえ、第二期目の最初の年となる今年度の活動を中心にご報告させていただきます。

本日は、まず第一期の事業の成果の概要並びに第二期の事業の概要をお話しします。次に幾つかシーズパッケージの説明をした後、その事例を紹介します。これは基本的には第二期目のプログラムの採用シーズの分類、設定目標、シーズの採択の事業等の紹介で全体の概観をさせていただく予定です。

最初に、第一期目の事業の成果の概要についてです。オール北海道の基盤整備はほぼ完了したという結論をいただき、結果としてGCP、GMPに準拠した支援体制、設備が構築され、TRに必要な専門性の高い人材、例えば生物統計の専門家、CRC、データマネージャー等が育成されました。また、この最初の5年間の研究期間に2件の研究シーズを治験段階まで移行することができました。うち1件は第二期にもまたがりましてので、ここでは2件とさせていただきますが、過日の評価会議で第一期目の成果とすることとされましたので、第一期の医師主導治験を3件として、カウントさせていただきます。そのほかにライセンスアウトを4件、製造承認取得を2件したということで、最終的にHTRが国策としてTR支援事業における北の拠点として認められたという結果を得て、第一期目を終わることができました。(PPT1)

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



続いて第二期の事業についてご説明いたします。実施事業名は「文部科学省橋渡し研究加速ネットワークプログラム」。課題名は第一期と同じ「オール北海道先進医学・医療拠点形成」。代表機関は北海道大学、分担機関として札幌医科大学、旭川医科大学が含まれています。研究代表者として佐伯先生。事業期間は平成24年4月1日から平成29年3月31日まで、実施機関は北海道臨床開発機構、HTRです。事業の概要としては、アカデミア主導の臨床研究、即ちシーズ研究を知財、試験計画、生物統計等の各方面から総合的に支援して、実用化、即ち出口をつなぐためのサポートを行う。これらの取り組みを通じて、基礎研究の成果を社会に結びつける基盤整備事業として位置づけられています。(PPT2)

橋渡し研究加速ネットワークプログラムの目的は、恒常的な橋渡しの研究支援拠点の確立、拠点のシーズ育成能力の強化、自己収入等の増加、拠点の自立化。第一期と違い、第二期に関しましては、私たちの活動の完成と成長が求められております。具体的な目標設定としては、アカデミアから企業へのライセンスアウトをさらに加速すること、各拠点における自己収入を確保するめどを立てること、5年以内に3件以上の医師主導治験を開始すること。そのほかライセンスアウト、先進医療の承認等も含まれています。また、一つの大きな挑戦的なテーマとして国際共同研究、海外の治験の開始等が目標として掲げられています。期間は5年間ということと事業がスタートしています。(PPT3)

第二期の一つの大きな事業の目玉としては、シーズパッケージ制度が導入されたことにあります。これは後でも出ますが、シーズをA、B、Cの開発ステージ、3段階に分けます。(PPT4)これらの3段階がどういうステージに相当するかというと、医薬品、医療機器の開発は創薬レベル、非常に初期の研究段階。それから非臨床の研究をする段階、そして臨床試験をする段階。概ねこの3段階に分かれた中で、創薬のアーリーステージのものをA、非臨床試験を重点的に行うステージのところを

B、臨床試験のところをCと位置づけております。

TR研究では、ステージAの創薬研究をこれから市場に出すに当たり、特許の取得を目指します。やはり知財として自分たちの活動を確保することが要求事項です。ステージBと名付けられた非臨床試験に関しましては、非臨床でのPOC、要するにこれが目的どおり効果が出ることの検証です。そして治験届けの提出を目指すというテーマが設定されています。Cに関しましては、人のPOC、人でちゃんと奏功することを検証するために、第一相試験、ないしは第二相試験という臨床試験を3年以内にスタートさせて検証するよう、パッケージが導入されています。私たちはこれからA、B、Cの中のランクでシーズを区別していくことになります。

もう一つ、このようなシーズの導入とともに、私ども北海道臨床開発機構の組織の体制も徐々に変えてきました。基本的には変わりませんが、今年は拠点連携推進室を設けて3校間、周囲との連携を強化すること、もう一つ最近北海道大学大学院医学研究科にレギュラトリーサイエンスの部門が新設されました。そこにPMDAから荒戸先生が着任されて、荒戸先生をTR統括副部長として位置づけることにより、私たちが進めているシーズの支援に関して、レギュラトリーサイエンスの側面からも常に助言他、相談を受けられる状態でシーズの支援を行えるようになりました。これは、私たちにとっては非常にありがたく、支援を加速する最も強い環境が整ったのではないかと考えています。以上が、私たちの現在の支援の組織体制です。(PPT5)

これは、HTRの研究ステージによる支援体制ということで、基本的に私たちは大学の先生方が実施されている基礎研究からシーズをいただき、HTRの支援体制という枠組みの中で支援をします。これは最終的に企業への出口であり、企業から企業治験をし、保険医療化に結びつける方法。またここから医療機器等は薬事承認を得て保険医療化をしていく。この二つのルートを主に担当しています。(PPT6)

先ほど申しましたAシーズでは基礎研究の先生方と

研究と知財の確保を中心とした支援をしています。それからBシーズは治験を目指した非臨床試験が大きなカテゴリーです。Cシーズになりますと治験を目指しますので、非臨床も行いながら、最終的には保険医療化ないしは企業への出口を探るという方向で支援をしています。

もう一つ臨床試験を進める上で、患者さんのリクルート、出口のいろいろな情報、企業の情報を収集しなくてはなりません。そのためにはネットワーク管理部のデータベースが非常に役立ちます。これは医療機関と医師のデータベースを構築、実運用を目指し、現在構築しているところです。構築だけでなく、研究支援として実際22年度には臨床研究が2件、企業の臨床研究が1件、企業の治験が2件、既にネットワークの協力を得て進んでおります。現在北海道内ですが、登録医療機関数は年次ごとに増えています。これも私たち独自の非常に強いツールではないかと思っています。



#### ■コミュニケーションと連携の中で 知財・研究戦略の強化と5つの事例の概略

また、私たちは北海道だけを支援地域としているわけではなく、日本中の視野を持ち、岩手医科大学、浜松医科大学、島根医科大学、そのほか東京周辺、関西圏にもいろいろシーズの支援をしています。先端医療振

興財団等からはいろいろご支援いただき、ご相談もしております。TR拠点は、現在全国に7拠点ありますが、HTRを含めてそれぞれにコミュニケーションがとれるようになっています。さらにもう一つ、北海道の産学官のネットワークとして、北大リサーチ&ビジネスパークとの連携もあります。

次は、現在私たちが支援をしているシーズパッケージの中の幾つかのプログラムについてです。A、B、Cのカテゴリーに対して、現在HTRが支援をしているシーズ数をそれぞれ、医薬品、医療機器、細胞治療、体外診断薬、それから幾つかのものが合わさった複合と区別をしてカウントしたものです。区分Aに関してはトータル10件、区分Bに関しては14件。臨床をしているという最後の区分Cに関しては8件あり、トータル32件です。(PPT7)

品目別に見てみますと、医薬品が8件、医療機器が12件、細胞治療が8件、体外診断薬が3件、複合が1件ということでこの数を見れば、医療機器に私どものシーズが比較的多くあることが一つの特徴かもしれませんが医療機器に限らず、医薬品、細胞治療、体外診断薬を含めて最先端の幾つかのシーズも支援しております。

続いて、設定目標と今年1年間の進捗状況について

です。課題としては知財・研究戦略の強化、支援水準の国際化、医師主導治験の促進、薬事承認の促進、保険医療化の促進という切り口から私たちの過去からの支援の結果、それから今年度の支援の結果を当てはめたものがこの表です。(PPT8)まず、知財・研究戦略の強化という意味では、関連特許の出願という切り口で既にAとBのシーズを1件ずつ出願しました。年度内にAシーズ2件の特許出願する予定です。

さらに、国際化という意味ではGLP、GMP、GCPなど、幾つかの基礎試験、ものづくり、臨床試験をやはり国際的に通用する基準で実施しようという一つのルールですが、これに則った支援に関してはC1・C25と、2件行っています。これら二つとも第一期からの継続です。そのほか治験の開始は1～2件。これは平成24年10月31日に目標の症例数を達成しています。第二期のプログラムの中では昨年7月に治験届けを出しております。さらに、薬事承認は既に3件終わっています。保険医療化は今年度、2件達成しております。次に、個別の事例について概略をご説明します。シーズのCで、白土先生の「動体追跡陽子線治療の先進医療認可の取得」というテーマです。これは現在、先進医療の承認を





目指し、いろいろな観点から研究者と一緒に開発を進めているところです。特にこのテーマを題材に国際展開も考えていることも含め、非常に挑戦的なシーズととらえています。

次が「炭素11標識メチオニンによるPET診断」。北大の玉木先生のシーズです。これに関してはキックオフを済ませて、今現在ブレイクダウンしているところです。私たちには初めての経験となりますが、大阪大学との連携を組みながら臨床試験を進めていくというスキームで進めています。

3番目は、「ヒト癌ワクチン実用化の臨床研究」という、札幌医科大学の佐藤先生のシーズです。現在医師主導型の第一相試験が既にスタートして順調に進んでいます。

4番目は、「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治療の検討」というテーマで、札幌医科大学の本望先生のシーズです。これは、第一期からずっと研究を続けてこれ、近々

Phase1に入るというところで、全ての力をPhase1の開始に向けて注ぎ込んでいるところです。平成28年3月に治験終了を目指し、現在動いています。

事例の最後になります。これは「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」ということで、旭川医科大学の伊藤先生のシーズです。幾つかのコンポーネントがあり、それを変形性の股関節症や大腿骨頭壊死等に使うということです。既に30例の症例を達成しており、平成26年2月に治験終了の予定です。

以上が現在、私どもが第一期から第二期に向けて支援を続けているところの概要です。現在、研究者の先生方から医薬品・医療機器・細胞治療等、非常に広く先鋭的なシーズをいただいております。今後私たちはこれまで培った3大学間の強い連携に加え、レギュラトリーサイエンスの専門家の参画など、新しい体制で臨む所存です。今後とも皆様のご理解とご支援をよろしくお願いいたします。



**【1】第一期事業概要**  
オール北海道(HTR) 第一期プログラムの総括

- オール北海道(HTR)の基盤整備がほぼ完了
- GCP・GMP基準に準拠した支援体制・設備が構築された
- TRIに必要な専門性の高い人材(生物統計専門家、CRC、データマネージャー等)が育成された
- 2件の研究シーズを治験段階まで移行

**■成果**  
医師主導治験 3件 ●  
ライセンスアウト 4件 ●  
製造承認申請 2件 ●

HTRが国策としてのTR支援事業における「北の拠点」として認められた

PPT1

**【1】第二期事業概要**  
オール北海道先進医学・医療拠点形成 第二期 事業概要

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」  
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 ● 佐伯 浩(北海道大学総長)  
事業期間 ● 平成24年4月1日～平成29年3月31日  
実施機関 ● 北海道臨床開発機構(HTR)  
事業概要 ●  
アカデミア主導の臨床研究＝シーズ研究を、知財、試験計画、生物統計等の各方面から総合的に支援し、出口(実用化)へとつなぐためのサポートを行う。これらの取組を通して、基礎研究の成果を社会へ結びつける基盤整備事業。

PPT2

**【1】第二期事業概要** 文部科学省  
橋渡し研究加速ネットワークプログラム(第二期)

**【目的】**  
・恒常的な橋渡し研究支援拠点の確立  
・拠点のシーズ育成能力の強化・自己収入等の増加  
・拠点の自立化

**【具体的な目標設定】**  
・アカデミアから企業へライセンスアウトを更に加速  
・各拠点における自己収入の確保  
・5年以内に3件以上の医師主導治験(ライセンスアウト、先進医療承認、等)  
・国際共同研究、海外治験開始 他

**【事業期間】** 5年

PPT3

**【1】第二期事業概要**  
シーズパッケージ制度の導入

- 拠点のシーズ育成能力の強化を目的とした制度導入
- 支援するシーズを、研究の進捗毎にシーズA～Cに振り分け
- シーズパッケージ(様々な研究開発段階にあるシーズの組合せ)として文部科学省に申請

**シーズA、B、Cの開発ステージ**

| 創薬                               | 非臨床試験 (GLP)                        | 臨床試験 (GCP)              |
|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| ・標的分子等の探索<br>・最適化<br>・開発候補物質の決定等 | ・薬効実験<br>・薬物動態<br>・安全性薬理<br>・毒性試験等 | ・第1相試験<br>・第2相試験        |
| シーズA<br>関連特許取得<br>を目指す           | シーズB<br>非臨床POC及び<br>治験届け提出を目指す     | シーズC<br>ヒトPOC取得<br>を目指す |

PPT4

**【1】第二期事業概要**  
北海道臨床開発機構の組織体制

PPT5

**【1】第二期事業概要**  
HTRの研究ステージによる支援体制

橋渡し研究(Translational Research:TR) 基礎研究の成果を臨床に用いることを目指して、実用化の見通しがたつまでの精選した、アカデミアが主導して行う研究支援体制

※橋渡し支援はどの段階からでも受け付けています。

PPT6

**【2】シーズパッケージ 事例紹介**  
第二期プログラム採用シーズの分類

| 区分 | 医薬品* | 医療機器 | 細胞治療 | 体内診断薬 | 複合 | 合計 |
|----|------|------|------|-------|----|----|
| A  | 3    | 1    | 3    | 3     |    | 10 |
| B  | 4    | 6    | 3    |       | 1  | 14 |
| C  | 1    | 5    | 2    |       |    | 8  |
| 合計 | 8    | 12   | 8    | 3     | 1  | 32 |

\*: 細胞治療・製品、体内診断薬を含む

PPT7

**【2】シーズパッケージ 事例紹介**  
設定目標の進捗状況

| 項目         | 達成内容     | 達成状況(%) (注)  |
|------------|----------|--|
| 創薬・研究開発の強化 | 創薬特許の出願  | ・創薬 23件 (A3, B12)<br>・特許出願件数(注1) 18件 (B12)                                       |
| 関連事業の展開    | CMF事業の完了 | ・CMF 1件(創薬) 1件(創薬) 1件(創薬) 1件(創薬)<br>・CMF 1件(創薬) 1件(創薬) 1件(創薬) 1件(創薬)             |
| 医師主導治験の促進  | 治験開始     | ・第1相治験(創薬) 1件(創薬) 1件(創薬)<br>・第2相治験(創薬) 1件(創薬) 1件(創薬)<br>・第3相治験(創薬) 1件(創薬) 1件(創薬) |
| 企業連携の促進    | 企業連携開始   | ・企業連携開始 1件(創薬) 1件(創薬)<br>・企業連携開始 1件(創薬) 1件(創薬)<br>・企業連携開始 1件(創薬) 1件(創薬)          |
| 臨床開発の促進    | 臨床開発開始   | ・臨床開発開始 1件(創薬) 1件(創薬)<br>・臨床開発開始 1件(創薬) 1件(創薬)<br>・臨床開発開始 1件(創薬) 1件(創薬)          |

PPT8

## シーズ研究の進捗報告

## 炭素11標識メチオニンによるPET診断

## 玉木 長良

北海道大学大学院医学研究科長／  
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

■1978年京都大学医学部卒業、1984年京都大学大学院医学研究科修了、同年米国ハーバード大学医学部留学、1986年京都大学医学部助手、1991年同講師、1995年北海道大学医学部核医学講座教授、2003年北海道大学アイソトープ総合センター長、2007年北海道大学病院副病院長、2011年北海道大学大学院医学研究科長、医学部長、1998年米国核医学会 George de Hevesy Nuclear Medicine Pioneer Award受賞



PETは生体内構成元素を標識して分子細胞機能を映像化できる新しい検査法である。特にブドウ糖代謝を映像化できるフッ素-18標識フロデオキシグルコース(FDG)は、悪性腫瘍親和性が高いため、腫瘍の診断評価に広く用いられている。ただ脳の検索には脳細胞への生理的集積が高く、脳腫瘍の診断評価には限界があった。ここに紹介する炭素-11標識メチオニンは脳への生理的集積が少なく、かつ細胞のアミノ酸代謝やタンパク合成を反映するため、脳腫瘍の診断評価、とりわけ脳腫瘍の治療後の再発診断に役立つことが我が国を中心に報告されてきている。

この橋渡し研究では、これまでの探索的試験の結果を受けて、プロトコルを構築し、脳腫瘍の診断評価について、次の3つの観点において炭素-11標識メチオニンによるPET診断の有効性を検証すること、またあわせて薬剤、合成装置の安全性を確認すること、そして炭素-11標識メチオニンの自動合成装置の薬事承認申請をする。これにより欧米に先駆けて新しいPET検査法の確立を目指す。

放射線壊死と再発の鑑別  
非腫瘍病変と神経膠腫との鑑別  
脳腫瘍の浸潤範囲の決定

なお実施体制としては、北海道臨床開発機構の支援を受けつつ、住友重機械工業の炭素-11標識メチオニン専用合成装置を用いて、北海道大学と大阪大学の2か所で開催する予定である。炭素-11標識メチオニンの合成や撮像・読影プロトコルはGMPに準拠した日本核医学会の新しいガイドラインに基づき、各大学と中央でのモニタリングを行うことで、高いデータの信頼性を担保する。すでに厚労省、PMDAと合わせて5回におよぶ事前相談を進め、先進医療としての実施に向けた準備を整えている。この研究によって薬事申請などに耐えられるような信頼性の高い成果が得られることを期待している。

我が国にあるPETセンターのうち、約半数が院内サイクロトロンを有しており、C-11メチオニンの合成が可能である。この有効性が証明され、薬事承認が得られれば、多くの放射線科医、脳神経外科医の診療のレベルアップが図られ、患者に優しい診断法として確立されるものと期待される。

■脳腫瘍の診断にメチオニン  
研究が進む、その応用と方法

今回は、「炭素11標識メチオニンによるPET診断」についてご紹介させていただきます。最初に、PETを簡単にご説明します。PETとは今、画像診断法として急速に発展しているもので、ポジトロンというものを使います。ポジトロンは陽電子で、非常に不安定な物質であり、体の中にこのようなものがあると、180度方向に光子を出して消滅してしまいます。PETとはこれをうまく利用し、体の周りに並べたこのような検出器で画像を撮っていくという新しい画像診断法です。私は実30数年ずっとこの研究を続けておりますが、今ここにきてようやく、がんの診断で脚光を浴びるようになりました。というのも、このようにがんが集積する、あるいはいろいろな体の細胞分子機能をあらわすような薬剤がいろいろ開発されており、目的とする臓器、受容体、いろいろなものの薬剤に集積する物質を使って画像診断ができます。とりわけ、炭素11、窒素13、酸素15などはポジトロンを放出する生体構成元素です。こういった物質で標識して体の中の生理的、生化学的な情報をとることができるのが大きな特徴です。

例えばO15標識でみますと、炭酸ガスを吸ってもらって血流を見たり、一酸化炭素ガスを吸って血流量をみたり、酸素そのものを標識して酸素代謝をみたり、あるいは炭素であればメチオニン・タンパク合成をみたり、頭の中の受容体のいろいろな働きをみたり、心臓や腫瘍のいろいろな働きをみるような薬剤がたくさん開発されています。その中で大変注目されているのがブドウ糖です。脳細胞、心臓の細胞、これはブドウ糖を使います。特に悪性腫瘍細胞はブドウ糖が大好きで、ブドウ糖をたくさん使います。正常な細胞に比べて非常にたくさんブドウ糖を使いますので、もし、このブドウ糖を画像化することができれば、がんの診断評価に使えるのではないかと大変注目されていました。そこでFDGを使ったブドウ糖のPETの検査が急速に普及してきたわけです。ただ、脳の細胞はブドウ糖をたくさん使いますので、

脳の悪性腫瘍の診断には全く使うことができません。それが非常に大きな課題でした。そこで、脳のところの画像診断に何とか使えないかということで開発、注目されましたのが炭素11のメチオニンです。ブドウ糖はのように脳細胞にたくさんとり込まれるため、その中にあるがんが見えてきません。しかし炭素11のメチオニンを使いますと、生理的な脳の集積がありませんので、脳腫瘍の細胞だけ非常に明瞭に描出させることができます。このようなかたちで脳腫瘍の診断にこのメチオニンが利用されています。これは日本から世界に向けて発信された薬剤の一つです。臨床的な役割をしっかりと極めていくというのが、今回のこのシーズCの研究です。特に脳腫瘍の後、放射線治療をした後に再発しているかどうかの鑑別診断に応用しようというものです。

方法は、住友重機械工業株式会社から出ております炭素11標識のメチオニン専用の合成装置を用いて検討し、この薬事承認をとろうとしています。例えばこの図は2人の脳腫瘍の患者さんで放射線治療を行いました。再発があるかどうかかわからないということで、通常MRIの画像を撮ります。この上の患者さんの場合にはここに造影剤が入るものがあり、再発が疑われますが、メチオニンは全く集積がありません。これは最終的に放射線壊死という良性的な病気で、再発はありませんでした。ところがこの下の患者さんはこのMRIで見ますと、上の患者さんと同じように造影効果があり、やはり再発が疑われます。この患者さんはこの部位に一致してメチオニンの集積があり、最終的にこれは腫瘍が再発したことがわかりました。このようなかたちでPETを使って、炭素11のメチオニンを使うことによって脳腫瘍の領域を同定することができ、特に放射線治療後の再発があるのかどうか、あるいは放射線壊死かという区別に使っていくというのがこの研究の趣旨です。(PPT1)

臨床的なブルー・オブ・コンセプトを取得しようということで、この合成装置を使って、一つは放射線壊死と再発の鑑別診断・非腫瘍性病変と神経膠腫、脳腫瘍との鑑別、脳腫瘍がある患者さんの浸潤範囲の決定、

座長／吉田 晃敏

旭川医科大学長



という三つのテーマについて有用性の検討をするともに、メチオニンの合成装置の安全性についても確認を目指す研究です。(PPT2)実は北海道大学病院では既に900例に及ぶ症例について多くの検討がありますが、これはあくまでも探索的な研究です。臨床的な有用性についてはそれなりの検討を行っていますが、やはり薬事承認をするためにはこれでは不十分であり、さらに検証的な検討をこれから進めていく必要があるということで、これから約3年間、約200例程度の症例を前向き試験で、本当に有用性があるかどうかを検討していこうと考えています。

これについては日本核医学会が非常に強い要望書を出しています。学会が出しているガイドラインに沿って検討していこうということがはっきり決められておりますし、同時に脳外科をはじめ臨床のサイドから強い要望があり、臨床ニーズの高い医療機器として早期導入の対象機器としても認められています。このようなかたちで先進医療を行うことによって、薬事承認にもっていこうという薬剤です。

この方法としては、北海道大学と同じ自動合成装置を持っている大阪大学が連携をして、高度医療の申請を行い、このメチオニンの合成装置を使って北海道臨床開発機構の援助を得て、審査に耐えるようなデータをしっかりとっていき、そして臨床効果の評価・検討を全員で行い、最終的に薬事承認にもっていこうというものです。

二つの大学それぞれに検討を行い、ローカルモニタリングの担当者およびセントラルモニタリングの担当者も決め、最終的に有効性・安全性についてしっかり検討していく体制をつくり、最終的に薬事承認にもっていこうというものです。(PPT3)

■メチオニンの合成装置によるPET診断  
その三つのテーマについて

メチオニンの合成装置によるPET診断について三つテーマがあるとお話しました。それについて簡単に触れさせていただきます。

脳腫瘍があって、放射線治療をした後、3カ月後の検討を行って、再発が疑われる症例に対してメチオニンを行い、集積のない放射線壊死の状態なのか、これはもう全く再発がない状態なのか、あるいは集積があるような再発の状態治療を要するような状態なのか、を鑑別していこうというものです。この有効性を検討することについて既に報告がありますが、これが本当に妥当かどうかということを前向き試験で約60例について検討しようというのが一つのテーマです。



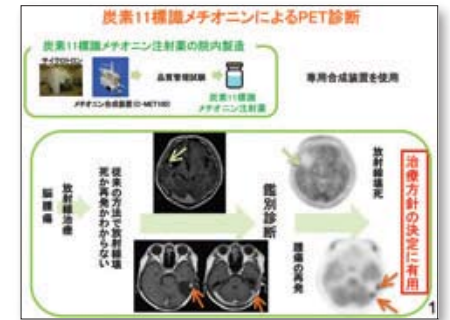
2番目のテーマは既にごん、脳腫瘍がある症例で、腫瘍があるかどうかということMR等で疑われる症例についてPETの検査を行い、最終的に病理学的な組織診断と対比することによってPETの所見が果たして正しいかどうかについて検討していこうというものです。これについても文献があります。妥当かどうかについては病理診断が必要ですので、100数十例について検討を行っていこうというのが2番目のテーマです。

3番目のテーマです。既に脳腫瘍があることが確認さ

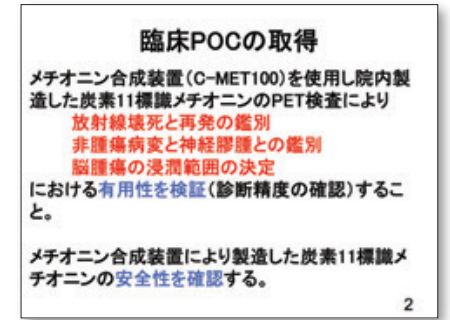
れている場合、どこまで病気が広がっているかわからないような症例にPETの検査を行って、同部位に浸潤があるということがわかれば、領域に放射線を当てることができる。従来の検討でははっきりとした数値はありませんが、MRIに比べて優れているという報告がありました。これが本当に妥当かどうかを、まだ数は少ないですが、10数例について病理学的な所見と比べる検討を行い、その報告が本当に正しいかどうかを前向きに検討します。以上の三つのテーマについて検討を進めています。

このようにきちんと体制を整え、北海道大学病院の自動合成装置の中にクオリティーの高いGMP対応の合成装置をつくり、連携しながらこのメチオニンのPETの検査の役割についてしっかり検討していこうというものです。

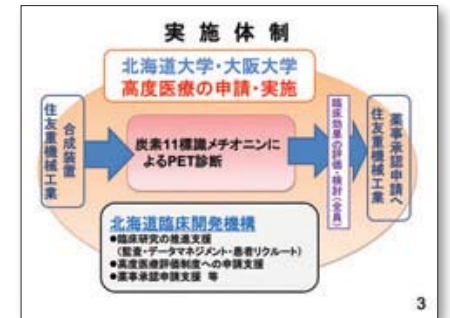
私もは先進医療を行いながらしっかりとしたプルーフ・オブ・コンセプトをとっていきたいと考えており、検討を進めているところですが、今年から臨床が始まると思っています。特に私が強調したいのは、これは今まで日本から世界に向けて発信して、役割があるということについて報告をしてきましたが、これからもしっかり前向きの治験を行って、最終的に臨床応用にもっていきたいと考えています。以上メチオニンについてご紹介させていただきました。ご清聴ありがとうございました。



PPT1



PPT2



PPT3



## シーズ研究の進捗報告

## ヒト癌ワクチン実用化の臨床研究

## 鳥越 俊彦

札幌医科大学医学部 病理学第一講座 准教授

■1984年防衛医科大学校卒業、1994年札幌医科大学大学院医学研究科修了。1990-1992年ペンシルバニア大学病理検査医学、1992-1993年ラホーヤ癌研究所、1997年札幌医科大学医学部助手、1999年札幌医科大学医学部講師、2001年札幌医科大学医学部助教授、2004年より現職。



札幌医科大学病理学教室は1950年の札幌医科大学創設時より開設され（1964年に第一病理学講座と第二病理学講座へ分離）、長い歴史の中でウイルス性疾患の病理、免疫病理、腫瘍病理、腫瘍免疫等の研究を進めてきました。

その中でも、がんだけに特異的に発現する分子（ヒトがん抗原の同定）、ヒト免疫応答の分子機構解明、ヒト固形腫瘍のがん幹細胞抗原の同定等の研究を精力的に進めており、サバイビン2Bが発見されました。

サバイビン2Bは、がん抗原タンパク質を小さく断片化した分子（ペプチド）の一種です。サバイビンはがん細胞において強く発現しており、サバイビン2Bを皮下注射することで、このペプチドが患者さんの体内でリンパ球を刺激して増加、活性化させ、がん細胞を識別、攻撃して死滅させると考えられています。これまで、札幌医科大学附属病院等で実施してきた臨床研究では、約10~33%の症例で腫瘍の増大を抑制する効果が確認されています。

2012年8月より、札幌医科大学附属病院第1外科において、有効な治療法のない消化器がんを対象とした第I相試験（医師主導治験）を開始しました。現在のところ、14名の方にサバイビン2Bを投与し、安全性の確認を進めているところです。

治験の実施にあたっては、北海道臨床開発機構からは実施計画書作成及び薬事等のアドバイス、クリニカルサポートコーポレーションからは治験コーディネイト、SOAピリカからは治験モニタリング等、道内の組織・企業から多大なるご支援をいただいております。感謝いたします。

2013年度からは、有効な治療法のない進行臓器がんを対象とした前期第II相試験の開始を予定しています。

■夢は、免疫力で癌を予防・治療へ  
ヒトがんワクチンの可能性

札幌医科大学の鳥越です。今日はこのような機会を与えていただきまして、ありがとうございます。私たちはヒト癌ワクチンを実用化するための臨床研究をこのHTRのシーズの一つとして実行させていただいています。私たちの夢は、例えば天然痘がワクチンによって根絶されたように、この憎きがんも免疫の力で治療できる、あるいは予防できるようになったらどんなにすばらしいことか。このような夢に向かって進んでおります。私たちのシーズを語る上では、北海道におけるがん免疫の研究の歴史というものを語らずにはいられません。といいますのは1950年代、北海道大学の著名な病理学者である武田勝男先生の教室が結核免疫の研究をされており、結核に感染した患者さんなぜかがんになりにくい傾向があるのだということで、結核免疫とがん免疫をリンクさせ、ヒトがん免疫の研究に発展しました。この門下で、前学長でいらっしゃる菊池浩吉先生が札幌医科大学で病理学教室教授となられ、そしてヒトがん免疫の基礎研究を進められました。そして現在佐藤昇志教授が主宰する札幌医科大学第一病理学を中心としてヒトがん免疫の基礎研究を今度は臨床研究に展開し、実際にワクチン薬として患者さんに投与する臨床研究を行っています。これらの50年以上にわたる歴史の中で、延べ200名以上の基礎研究者、あるいは臨床医がこの研究に携わり、今日こうして私が代表として研究者の血と汗と涙の研究成果をお話しさせていただきます。

さて、がんワクチンとは何かということです。スライドに示すのは乳がんの組織においてがん抗原タンパクと呼ばれる、がん細胞だけがたくさん発現している正常組織にはほとんど発現していないような特殊なタンパク質、それを茶色に染めたものです。このようにがん細胞は茶色に染まりますが、正常組織はほとんど染まりません。このようながん抗原タンパク質というものががん細胞の中には発現しています。免疫細胞はこのがん抗原タンパク質を識別することができるのです。

がん細胞の中で、この茶色に染まったがん抗原タンパク質が分解されて、ペプチド断片となります。この分解されたペプチド断片はHLAというお皿のような分子に乗って細胞表面に出されます。実は免疫細胞の中でも標的細胞を殺す力のあるT細胞、細胞障害性T細胞といいますが、このT細胞はこのお皿の分子の上に乗ったペプチドを認識して、がん細胞かどうかを識別して、がんだと認識すればこのT細胞は標的細胞を障害します。私たちが患者さんにご覧いただきたくて使っているのは、まさにこのお皿の上に乗ったアミノ酸のつながったペプチド断片であるわけです。

■臨床研究、医師主導型治験を推進  
企業からの支援・サポートにも感謝

もう少し詳しくご説明しましょう。HLAと呼ばれるお皿の分子、この上にご覧いただきたくて使っているのは、わずかに9個のアミノ酸が連なったペプチド断片がお皿に乗って、がん細胞の細胞表面に提示されています。リンパ球T細胞はこの構造を見分け、この細胞ががんかがんでないかを識別しているわけです。しかし、がんはいろいろな手段を用いてこの免疫から雲隠れしています。したがって我々は、強力にこの抗原情報を患者さんにワクチンとして伝え、患者さんの体の中でがん細胞を障害する力を持ったT細胞を増やして活性化させ、癌細胞を見分けて障害する。このような効果を期待して、このお皿の上に乗ったペプチドをワクチンとして患者さんに投与するという臨床試験を始めました。

さらに、ペプチド断片を免疫するだけでは免疫力が弱いということは免疫学の常識で予測されておりましたので、私たちはこのT細胞の教育係の細胞である樹状細胞、これを活性化させるインターフェロンという免疫増強物質と一緒に使って、教育係の細胞も活性化させた状況の中で、このペプチドワクチンを免疫するという治療法を現在進めています。（PPT1）

臨床研究で行ってこられたインターフェロンとペプチドワクチンを併用した試験のプロトコルですが、科学技術振興機構イノベーションプラザ北海道の育成研究で

専長 / 吉田 晃敏

旭川医科大学長





2004年から2007年まで助成金をいただいて、この中で臨床試験を行うことができました。実際に患者さんにインターフェロンをまず投与して、同じ部位にペプチドワクチンを注射します。そうすると投与した部位で炎症反応が起こって、硬結とか発赤が起こります。発熱等も起こります。局所で免疫反応が起こるわけです。そしてこれがどのような効果をもたらすかといいますと、このスライドは口の中のがんが頸部リンパ節に転移して、放射線療法も抗がん剤も効かないということでワクチンに回った患者さんですが、6回ワクチンを投与した後、腫瘍が小さくなって、非常に患者さんから喜ばれたという、劇的に効いた症例です。

また、このスライドはステージIVBの進行すい臓がんの患者さんで、手術で取り切れなかったがんが再発してしまいましたが、抗がん剤が使えなくて、ワクチンに回りました。ワクチンの投与を重ね、それとともに腫瘍マーカーは正常化し、なんとこの患者さんは7年たった現在もなお外来に通ってワクチンを受け続けていらっしゃいます。免疫モニタリングをしますと、ワクチンに反応するT細胞がワクチンの投与とともに増えているということもわかります。

このスライドは自主臨床研究の結果をまとめたものです。ペプチドワクチン単独では効果は2割程度ですが、インターフェロンと併用することによって5割程度まで腫瘍抑制効果が上がりました。症例数は少ないのですが、これらの臨床研究のデータをもとに現在、医師主導型治験を進めています。現在HTRのサポートのもとに行われております臨床治験は、インターフェロン併用サバイビン2Bペプチドワクチン、これを医薬品として製剤化することが目標で、現在Phase1を行っており、2013年度にはPhase2を開始する予定です。

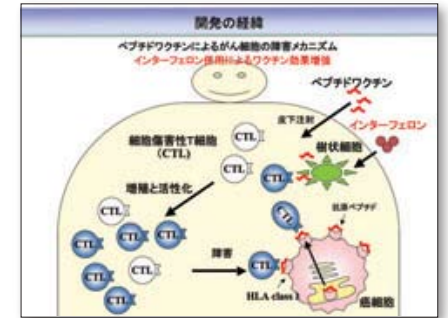
2011年度から2013年度にかけて難治性がんに対するがん幹細胞標的ペプチドワクチン療法の開発ということで、医師主導型の治験を行います。Phase1は目標症例15例、安全性と有効性を確認する試験として現在進めています。



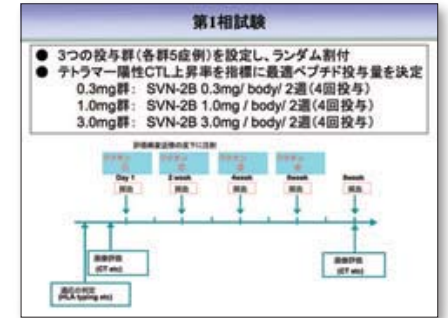
臨床試験のプロトコルですが、第I相試験ではインターフェロンは使わないで、ペプチドワクチン単独の安全性と有効性をみるという試験を現在行っております。(PPT2)患者さんを3群にランダムに割りつけて、目標15例のうち現在ここに示す12例がエントリーしており、うち5例で投与を終了しています。投与を終了した4例についてみてみますと、このように腫瘍の増大を抑えた例が1例ありました。免疫学的な効果もモニタリングによって確認されます。この次、2013年度には前期第II相試験を実施する予定です、インターフェロンを併用して、有効性を検証する試験を行います。このサバイビン2B医師主導治験の実施体制については、札幌医科大学の第一外科の先生が治験責任医師となって現在進めています。北海道臨床開発機構には治験薬の製

造、治験薬安全性、品質管理の指導、治験実施計画書の作成、PMDA対応、プロジェクトマネジャー、治験調整事務局、登録事務局、データマネジメント、統計解析、さらにはPhase3に向けての製薬企業への橋渡しに至るまで、細かに幅広くサポート・ご支援いただいております。この場を借りて御礼申し上げます。 (PPT3)

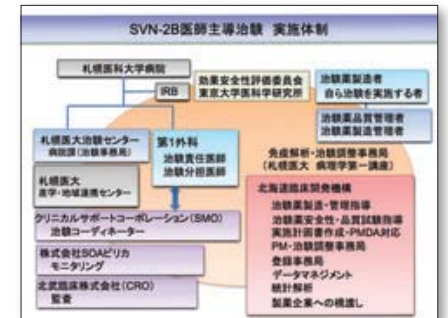
最後ですが、私たちはこの夢のがん治療を実用化させるために、今後とも皆様のご支援、ご指導をいただきながら研究、そして臨床試験を遂行してゆきたいと思っております。副作用の少ない、体に優しい、再発、転移を予防できる、そして世界中の誰もが受けられる安価で簡便なワクチンを目指しております。ご清聴ありがとうございました。



PPT1



PPT2



PPT3



## シーズ研究の進捗報告

# 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

## 谷野 弘昌

旭川医科大学 人工関節講座 特任講師

■1996年旭川医科大学医学部医学科卒業、1997～2001年北海道大学工学研究科生体物理学分野、2001年旭川医科大学医学研究科修了、2003～2005年Good Samaritan Medical Center・University of Florida、2006年旭川医科大学人工関節講座特任助教、2008年～現在 旭川医科大学人工関節講座特任講師



人工股関節置換術は変形性股関節症、大腿骨頭壊死、関節リウマチ、大腿骨頸部骨折などに対して行われその臨床成績は高齢者では安定している。しかし平均寿命の延長、若年者への適応増加に伴い更なる臨床成績の向上が望まれている。人工関節は産業規模が約1,000億円と大きいとその8割以上は輸入されている。我々は橋渡し研究支援推進プログラムのシーズとして新たなチタン合金(Ti-15Zr-4Nb-4Ta)、粉末積層造形、GRAPE Technologyという3つの新しい技術を取り入れた新たな人工股関節(AMU001)を文部科学省、旭川医科大学、北海道臨床開発機構の支援のもと開発した。この人工股関節は新たな技術の導入により生体為害性の低下、金属表面多孔質を精密に作製しながら多孔質表面の剥離のリスクを低減させ、人工関節インプラントと骨の固着を早期からより強固に行うことが可能となった。北海道臨床開発機構、ナカシマメディカル、旭川医科大学の3者において試験を行うことを前提に安全性試験(GLP試験)などの非臨床試験を行い、平成23年7月にPMDAへ試験届を提出し医師主導型試験を開始した。試験は2施設で計30例、主要評価項目は術前の日本整形外科学会股関節スコア(JOAスコア)と術後12か月のJOAスコアの差で、副次評価項目はX線学的評価、不具合、有害事象、臨床検査値、患者満足度であり観察期間は12か月である。平成23年11月に1例目の登録が行われ平成24年11月に全例の登録が終了した。現在観察期間は平均7.3か月であり6名で12か月の経過観察を終了している。中間評価として、主要評価項目であるJOAスコアは術前平均40点であったのが3か月で78点、6か月で87点、12か月で89点と順調に改善している。安全性は手術後の貧血・低蛋白血症・手術部位疼痛などの有害事象が認められているが副作用は1件も認められていない。今後の予定としては臨床評価を平成26年2月までに終了し平成27年1月までに承認申請し、平成27年度に上市したいと考えている。

## ■さらなる耐久性が望まれる人工股関節 その市場規模と治験例

本日は「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」という旭川医科大学整形外科のシーズについて発表いたします。人工股関節置換術は末期変形性股関節症などに行われ、そのインプラントはカップ、ライナー、骨頭、ステムより成っています。

自験例の人工股関節臨床成績を示します。二次性股関節症100股関節、90人にハイブリッド型人工股関節を行い、平均10.6年の経過観察でカップが2例再置換、ステムの再置換はありませんでした。本報告は手術時平均年齢が62歳で10年の良好な成績といえますが、平均寿命の延長、若年者への適用増加を考えると、さらなる耐久性の向上が望まれています。

人工関節の市場規模を示します。2010年度において人工股関節が600億円余り、人工膝関節が300億円余りであり、トータル962億円とされており、現在人工関節は1,000億円を超える医療産業といえます。年間症例数をみますと、人工関節の手術件数は年々増加しており、15年間で股関節は2倍に、膝関節は3倍の症例数になっています。

人工関節のメーカー別シェアを示します。外国メーカーが80%以上のシェアを占めています。人工股関節置換術はその固定方法によって、骨セメントで固定するセメント人工股関節と骨セメントを用いないセメントレス人工股関節に分かれます。セメントレス人工股関節はその表面に多孔質を持っています。多孔質表面はメッシュ、ビーズなど数種類臨床で用いられていますが、いずれにしてもセメントレス人工股関節は多孔質に骨が入り込む、すなわちボーングロースすることによって固定されます。自験例において摘出した人工股関節をみますと、ボーンイングロースが多孔質部の一部にしかみられていないという問題があります。再度多孔質表面をみますと、多孔質表面は金属母材に接合されており、多孔質剥離のリスクがあります。

座長/吉田 晃敏

旭川医科大学長



自験例では、術後4年のレントゲンでは特に問題はありませんが、術後7.5年で患者は右股関節痛を訴え、レントゲンでは多孔質剥離が示唆されます。手術中写真を確認すると、カップ及びライナーを抜去すると、白蓋部が真っ黒になっており、この中に剥離した多孔質がみられました。摘出したカップでは多孔質が剥離した部分があり、金属母材が見えています。これらの問題点を解決すべく「橋渡し研究支援推進プログラムシーズ」として、新たなセメントレス人工股関節AMU001を開発しました。

## ■進歩する技術とテクノロジー 試験と臨床試験の概要

本人工股関節は三つの新たな技術が導入されています。一つ目はTi-15Zr-4Nb-4Ta(チタン合金)という新たなチタン合金の導入。二つ目は粉末積層造形という多孔質をつくる技術、三つ目はGRAPEテクノロジーというインプラントと骨を固着させる技術です。(PPT1)これらを導入することによって生体為害性の低下、多孔質表面剥離リスクの低減、インプラントと骨の固着力向上が図られています。それぞれの技術につきご紹介します。

従来人工股関節のチタン合金としてはTi-6Al-4Vが使われてきましたが、アルミとバナジウムの生体毒性が懸念されてきました。Ti-6Al-4VとTi-15Zr-4Nb-4Taの金属イオン溶出試験、すなわち耐腐食性の結果ではTi-6Al-4Vと比べてTi-15Zr-4Nb-4Taでは、全ての金属イオンの溶出が減少しています。即ちTi-15Zr-4Nb-4TaはTi-6Al-4Vに比べて、アルミニウムとバナジウムを含まないだけでなく、チタンを含めた金属イオン全体の溶出が少なく、生体毒性、耐腐食性の向上が図られています。Ti-15Zr-4Nb-4Taの機械特性として、疲労強度はほかの生体用金属合金と同程度でした。

粉末積層造形ですが、これは3次元CADで設計したデザインを、積層造形装置を用い金属粉末に電子ビームを照射し層を積み上げていきますが、この方法を用いると、CADで設計した精密な多孔質表面を金属

母材と一体で作製することが可能となり、多孔質表面剥離のリスクを減少させることができます。

次いでGRAPEテクノロジーです。これは空間を設け熱酸化するだけで、擬似体液中でアパタイトを析出するという新しい技術です。Ti-15Zr-4Nb-4Taに溝をつけ、熱酸化したものを擬似体液中につけておくと、骨の無機質の主成分であるアパタイトが析出していきます。アパタイトが析出することによって、インプラントが骨とより早く、より強固に固着することが可能となります。GRAPE テクノロジーの有効性を動物実験で評価しました。溝と熱酸化、すなわちGRAPE テクノロジーありの試験片と溝及びGRAPE テクノロジーなしの試験片をウサギ大腿骨に挿入しました。挿入後2週の摘出標本をみますと、GRAPEテクノロジーあり、GRAPEテクノロジーなしでは、早期からGRAPEテクノロジーにより骨が誘導されているのがわかります。試験片と骨の接触率を示します。横軸が摘出までの週数で縦軸が試験片と骨の接触率をみますと、GRAPEテクノロジーありのほうが、GRAPEテクノロジーなしに比べて接触率が大幅に改善しているのがわかります。

治験について説明します。試験物はAMU001で、これはGMPに準拠し、ナカシマメディカルにおいて作製、提供されます。開発目標は平成27年1月の承認申請です。開発目標に至る主なハードルは当初研究費の獲得でしたが、文部科学省、旭川医科大学、北海道臨床開発機構のご協力によりハードルをクリアすることができました。平成24年3月時点での達成事項は治験への準備を終了し、平成23年7月28日に治験計画書を提出・受付し、9月12日にスタートアップミーティングを行いました。治験開始に当たり行った非臨床試験は物理的・化学的・性能の試験、生物学的安全性、機械的安全性、安全性及び耐久性の試験を行いました。

知財権の確保状況ですが、GRAPEテクノロジーについて、ナカシマプロペラと岡山大学が国内特許及びアメリカ合衆国特許を取得しています。本治験を実施するに当たり、旭川医科大学研究協力係を治験調整

事務局とし、旭川医科大学治験支援センター、教育研究支援センター、北海道臨床開発機構、恵庭病院、ナカシマメディカルなどにご協力、ご指導をいただき、治験実施体制を整備しました。(PPT2)



次に臨床試験の概要です。対象疾患は初回の人工股関節全置換術を予定している変形性股関節症、大腿骨頭壊死、関節リウマチによる股関節機能不全患者であり、旭川医科大学病院と恵庭病院の2施設で30例、主要評価項目は術前の日本整形医科学会股関節スコア、JOAスコアと術後12カ月のJOAスコアの差です。副次評価項目として、X線学的評価、不具合、有害事象、臨床検査値、患者満足度です。観察期間中は12カ月です。

登録症例数を示します。1例目手術は平成23年11月15日に旭川医科大学病院で行われ、平成24年11月21日に30例目の最終例の手術が行われました。被験者の背景は男性3名、女性27名、年齢は平均59.8歳、変形性股関節症が28例、大腿骨頭壊死が2例でした。主要評価項目であるJOAスコアの中間評価を示します。術前平均40.4点、術後3カ月平均78.1点、術後6カ月平均86.8点、術後12カ月平均89.2点でした。JOAスコアの比で示すには、JOAスコアが術前に比べて40

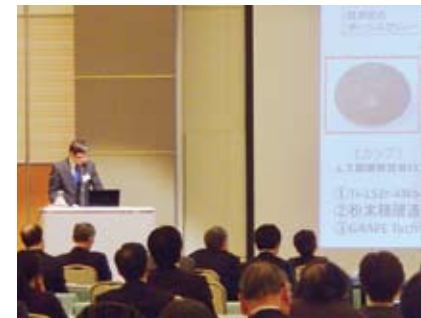
点以上の回復が必要であり、中間評価では順調に改善していると言えます。6例において12カ月の経過観察を終了しています。(PPT3)

安全性ですが、平均観察期間は7.3カ月で重篤な有害事象は1例で無症候性肺塞栓が発生しましたが、因果関係は認められませんでした。全例で手術に伴う貧血、低蛋白血症、手術部位疼痛などの有害事象が認められていますが、副作用は認められていません。

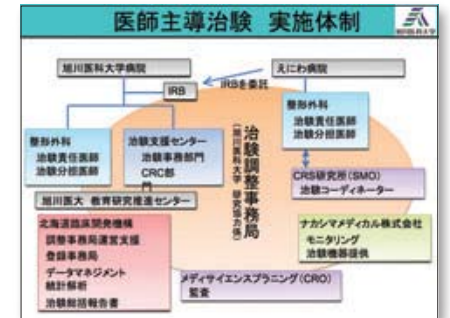
今後の予定ですが、2014年2月までに臨床評価を行い、2014年11月までに統括報告書を提出し、2015年1月までに承認申請を出したいと考えています。

国際展開は連携企業であるナカシマメディカルと東南アジアでの展開を検討中で、利益相反は旭川医科大学利益相反審査委員会に申告を行い、規定に従い対応しています。製品化後には、日本製人工股関節のシェア増加を図りたいと考えています。

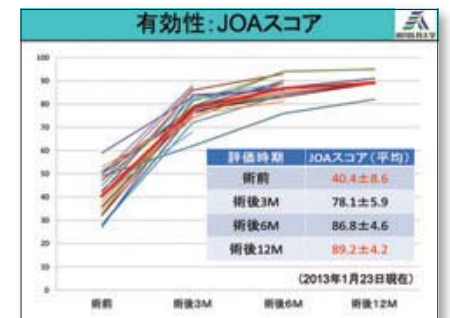
文部科学省、北海道臨床開発機構、旭川医科大学のご指導、ご支援のもとAMU001の医師主導型治験を開始、全例の手術を終了することができました。中間評価では主要評価項目であるJOAスコアは順調に回復しており、安全性でも副作用は発生していません。平成26年2月臨床評価終了、平成27年承認申請を達成できるよう、引き続き皆様のご支援、ご指導をよろしくお願いいたします。ご聴取ありがとうございました。



PPT1



PPT2



PPT3



## レギュラトリーサイエンスが 橋渡し研究において果たす役割

### 荒戸 照世

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 教授



■1984年北海道大学薬学部卒業、1998年学位取得(博士(医学)、東京大学)。大学卒業後、札幌医科大学付属がん研究所、杏林大学医学部等を経て、1999年より国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター(PMDAの前身)、2004年より独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)勤務。2012年10月より現職。

レギュラトリーサイエンスの確実な概念は必ずしも明確とは言えないが、平成23年8月に閣議決定された科学技術基本計画では「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づき的確な予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会とも調査の上で最も望ましい姿に調整するための科学」と定義されている。また、同計画において、ライフサイエンスの推進方法として「国はレギュラトリーサイエンスを充実、強化し、医薬品、医療機器の安全性、有効性、品質評価をはじめ、科学的合理性と社会的正当性に関する根拠に基づいた審査指針や基準策定等につなげる」ことが示されている。すなわち、レギュラトリーサイエンスは、規制のあり方を考える科学であり、医薬品、医療機器の開発・評価に用いるための科学と位置づけられるのではないかと考えている。

したがって、Translational Researchを含めた医薬品・医療機器の開発にあたり、レギュラトリーサイエンスの実践・適用面とも見える「規制」の考え方を理解し、どのように医薬品・医療機器の承認審査がなされたかを把握することが有用である。そこで、国内で医薬品及び医療機器の規制の一端を担っている医薬品医療機器総合機構(PMDA)における承認審査のプロセスについて概説するとともに、医薬品・医療機器開発に関わるガイドラインや審査報告書について、それらを参照するときの考え方も含め説明したい。

医薬品・医療機器の開発において、非臨床で有効性が示されたことは入り口に過ぎず、薬事承認を取得するには、品質確保の方策や非臨床安全性の検討をした上で臨床上有効で安全性に問題がないことを示す必要がある。速やかな臨床試験の開始、すなわちTranslational Researchの加速化のために留意すべき点(資料の信頼性や品質確保の考え方、非臨床試験等)についても、事例を踏まえ、レギュラトリーサイエンスの観点にたつて言及したい。

### ■レギュラトリーサイエンスとは何か その位置づけと日本における役割

ご紹介にあずかりました荒戸でございます。私は今まで規制の仕事に長くたずさわらせていただいております。新たな発見や新たなものづくりは行っておりませんでした。しかし、逆に規制を知っていることが自分の持ち味で、それが医薬品開発等に役立てればと考えております。今日はそのような観点からお話をさせていただきたいと思います。

本日のアジェンダですが、まずレギュラトリーサイエンスとは何かについてお話します。次にレギュラトリーサイエンスを実践し、医薬品・医療機器の規制の一端を担っておりますPMDAについてご紹介させていただきたいと思います。また、速やかな臨床試験の開始のために留意すべき点について代表的な事例をご紹介させていただければと考えています。

レギュラトリーサイエンス部門が北海道大学にでき、よく何を行っているところかと聞かれます。実は明確な定義は今のところないのかもしれないと思っています。これは2010年の臨床評価に齊尾先生が書かれた「レギュラトリーサイエンス・ウォーズ」という記事です。この中でレギュラトリーサイエンスの定義がいろいろであることが紹介されています。中には金儲けの学問であるとか、いわゆる科学で説明できないことを説明するための科学だということを言っている人もいるようですが、それ以外の人は大体考えているところは同じではないかと思っています。もっとも医薬品・医療機器の領域においてよく使われている定義は、1987年に当時の国立衛生試験所、今の国立医薬品食品衛生研究所の副所長でいらっしやいました内山先生がいった、「レギュラトリーサイエンスとは科学技術の進歩の所産のメリットとデメリットを予測し、評価する方法を研究して社会生活との調和の上で最も望ましい形に調整するものである」で、これが長く日本の中では使われてきました。後ほど内山先生はある対談の中で、「国立衛試は単に依頼された研究を行っているだけではなく、科学的に社会に対して働き

かけがある仕事を行っているのだということをわかって欲しかった」と仰っています。最近、先生はご発表の中でキーワードは「予測と評価と判断の科学」とおっしゃっています。(PPT1)

また、レギュラトリーサイエンスの位置づけとして、いわゆる基礎科学が作用機序や法則性を解明し、実証をもとに新規性を求める側面を有し、また応用化学が今までできなかったことができるようになるための技術や産物を創出するのに対し、レギュラトリーサイエンスは的確な判断や評価をするための科学だと説明されています。その意味で、薬品や医療機器を開発するためには、この全てが相まって進んで行く必要があるのではないかと考えております。

また、内山先生はレギュラトリーサイエンスには、有効な根拠を選択し的確な予測をするための最善の方法論を開発する側面と、行政のルールづくり等、科学と「人と社会」との調和を果たす側面があると説明されています。

そもそも規制は何のためにあるのでしょうか。京都大学名誉教授で医療倫理がご専門の加藤先生はJ.Sミルの他者危害原則を引用して、他者に危害を与えないのならば規制の対象とはならないと仰っています。医薬品の場合は副作用が危害ということになるかと思いますが、医薬品や医療機器はリスクとベネフィットの両方の判断が必要かもしれません。(PPT2)

私個人としてとても印象的だったのは、私がこの規制の世界に入った当初、研修で「製薬会社が完璧なデータを出してくれたら、審査官は仕事をしなくてよくなるのではないかと」言っている講師の方がいました。これは、今考えると一つの課題だったのだと思いますが、やはり有効性、安全性の評価は本当に可能なのか、情報提供する方法は本当に個別対応で問題ないのかということを考えました。そういつたところにレギュレーションの意味があるのかもしれない。また、規制という厳しいとか、開発をインビットするものという印象があるかと思いますが、最近、FDAのマーガレット・ハンブルグ長官

座長 / 島本 和明

札幌医科大学長





は「適正な規制は障害ではなく、真のイノベーションを達成するための現実的な道である」と仰っています。ある意味これは内山先生の言葉と同じでないかと思えます。

FDA、アメリカの医薬品食品庁はレギュラトリーサイエンスに関してホームページを作成し、その意味を語っています。対象をFDAレギュレテッドプロダクツに限定した書き方をしているのが、いかにもFDAらしいと思えます。実際にストラテジックプランなども作成されており、かなり具体的にエリアが示されています。EMAもレギュラトリーサイエンスについて、レギュラトリーデジションメイキングに使うものだと言っています。

では、我が国ではどうなっているのでしょうか。日本では平成23年8月に閣議決定された科学技術基本計画におきまして、「レギュラトリーサイエンスは科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づき、的確な予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい形に調整するための科学」と定義されています。また、ライフイノベーションの推進方法として「レギュラトリーサイエンスを充実、強化し、医薬品、医療機器の安全性、有効性、品質評価をはじめ科学的合理性と社会的正当性に関する根拠に基づいた審査指針や基準策定につなげる」ことが挙げられています。(PPT3)それがまさにレギュラトリーサイエンスの果たす役割ではないかと思えます。我が国の規制当局であるPMDAはその文言をレギュラトリーサイエンスのホームページで謳っています。

ではPMDAはどのようにレギュラトリーサイエンスを認識しているのでしょうか。PMDAのホームページに載っている役職員の発表原稿には、「規制に導入する評価基準は、科学的に設定されるべきであり、これがレギュラトリーサイエンス」と言っています。例えばこちらにワクチンの審査の考え方を示しましたが、臨床の有効性について、抗体価だけで十分か、抗体価の測定時期、測定方法、有効とされる陽転率等を評価することになっています。また安全性に関して有害事象の収集基準や因果関係の判定は妥当かということの評価することにして

おり、それを踏まえ評価できるベネフィットや想定されるリスクが何かということを考えています。これは内山先生が仰っていたメリットとデメリットを予測評価することに当たっているのではないのでしょうか。さらに、リスクへの対応方法として注意喚起をしたり、製造販売後調査で情報収集したりしていますが、これは、社会生活との調和の中で最も望ましい形に調整するということではないかと思えます。

### ■レギュラトリーサイエンスの特徴と PMDAにおける承認審査について

ではなぜ今、レギュラトリーサイエンスの推進なのでしょう。それは、根拠のある判断であることを共有することが求められるような時代となり、そのような中で規制の方向性や体系化をすることが必要とされてきたのではないかと考えています。それは振り返ってみれば、内山先生が仰っていた有効な根拠の選択、それを踏まえたとき最適な判断や行政のルールづくりということではないかと思えます。

レギュラトリーサイエンスの特徴ですが、あるシーズを中心に考えると、基礎研究であれば有効性の評価だけで十分ですが、レギュラトリーサイエンスでは品質確保、安全性の確認といった多面的な方向からアプローチをする必要があります。また、個々の事象の蓄積からある領域に共通した問題点や注意すべき事象を見出す。ある意味機能的なアプローチをするもので、それがガイドラインの策定とか規制につながるものだと考えています。また、より客観的な評価や、位置づけの明確化が必要とされるという側面があるかと思えます。また、アプローチの仕方などの方法論を組み立てていくといった面もあろうかと最近考えているところです。

具体的にどういふことがあるかという、以前、PMDAの新任社員研修で、遺伝子組み換えたんぱく質の製造工程を取り上げました。プラスミドに必要な遺伝子を搭載して、それを細胞に入れ、セルバンクを作っておき、培養して、それを各種のクロマトグラフィーによって精製して、必要なたんぱく質を収集します。そのときに、「ウイ

ルスのほうが発現効率がよいのに、なぜウイルスを使わないのか」と言った新入社員がいました。もちろん将来的にどうなるかはわかりませんが、ウイルスよりも少々効率が悪くてもプラスミドを用いて、安全なものをつくるというスタンスがレギュラトリーサイエンスの考え方ではないかと思えます。

また総合的に考えるという側面があることについて、セツキシマブというモノクローナル抗体製剤の事例をお示します。この抗体はほかの抗体製剤と違いFab部分のところに糖鎖結合部位があります。ここに非ヒト型糖鎖が結合するので、これに対するIgE抗体が76例中18例に発現し、発現した例ほとんどで過敏症が起こったという報告が『The New England Journal of Medicine』に発表されました。しかしながら、抗体が出たからだめというわけではなく、臨床試験における抗体の発現率やそれが与える影響、あるいは有効性を総合的に判断して、この製剤は承認され、現在多くの患者さんに使われています。

次に、レギュラトリーサイエンスを実践しているPMDAにおける承認審査について、簡単にお話をさせていただきます。先生方が開発されているシーズが実用化されるためにはPMDAでの審査をクリアする必要がありますので、どのような審査を行っているかをぜひ知っていただければと思います。PMDAは医薬品の承認審査

のみならず、市販後までを見通した安全対策と医薬品の副作用被害救済業務を行っています。審査に関しては薬事法で承認のための審査や調査を行わせるということが規定されています。

PMDAのホームページで得られる情報は開発に大変役立ちます。ぜひご覧いただきたいと思えます。PMDAは、先ほどお話させていただいた三つの業務を行うためにこのような組織になっており、治験相談の際には審査部の方が対応してくれるわけです。承認審査のプロセスはこちらに示しました。(PPT4)資料が提出されますと担当するチームで審査をし、審査報告(1)をつくり、問題点について、機構以外の外部専門家にご意見をお聞きしながら、最終的には審査報告書をまとめます。それを厚生労働省に上げ、薬事食品衛生会で審議した上で、厚生労働大臣の名前で承認されます。

医薬品・医療機器の審査をPMDAが行うということは薬事法で決められているのですが、どのような過程を経るかご説明します。まず、申請者がデータを提出し、審査側が資料の信頼性をチェックします。これがGCPやGLP基準への適合性調査です。それから審査側が資料の内容を評価します。それはどのようなことかという、承認拒否事由に該当しないかということで、平たく言えば一つ目は効いていないとき、二つ目は効いているけれども副作用が強過ぎるとき、三つ目は不適当として



厚生労働省令で定める場合に該当するときに承認拒否になります。それ以外に効能・効果や用法・用量、使用上の注意の妥当性、あるいは承認に条件が必要かといった点について審査が行われます。これも薬事法上で定められていることです。

まず資料ですが、これも薬事法施行規則の中で決まっており、医薬品に関しては品質・非臨床・臨床の資料が必要とされています。これをもっと詳しくみてみますと、例えば新しい有効成分を含有する医薬品を開発する場合、普通大学で実施する試験は効果を裏づける試験が主になりますが、非臨床に関しても安全性を含めこんなに検討が必要になってきますし、品質確保の観点からもこのような資料が必要になってきます。こちらが医療機器に必要とされる資料で、耐久性とか、性能に関する資料が含まれているところが医療機器らしい点です。



次に資料の信頼性のチェックということで、GLP、GCP、それ以外に申請資料の信頼性基準があります。これは、申請資料がもともなった原資料を正確に反映していることを確認する。つまり、原資料を持ってきていただき、それとの整合性を確認するとか、こうした資料をきちり保管管理しているとかといったところを確認します。

審査に関してですが、PMDAでは、審査員の意識や基準を統一するために審査基準を明確化しております。医薬品に関してですが、審査の留意事項が示されています。これは裏返せば、そのような資料が必要であると言っているわけです。ホームページから入手できますので、ぜひ一度この留意事項をお読みいただければと思います。(PPT5) 具体的にいきますと、もう既にお話しした資料の信頼性が担保されていること、臨床試験結果からちゃんと臨床の有効性があり、臨床的意義が明確で、リスクが許容可能だということを確認します。それ



に加えて、品質確保の観点から一定の有効性、安全性を有する医薬品を供給可能であることも重要です。5番目については後ほど具体的な事例等もお示します。

規制に関して、審査基準を知ったほうがいいというのが1点目で、2点目は先ほどの承認審査プロセスの中で出てきた審査報告書で、これはWeb上で公開されています。医薬品に関してはこちら、医療機器に関してはこちらです。(PPT6) ぜひこれをお読みいただきたいと思っています。それから審査報告書以外に製薬会社がPMDAに提出した申請資料の概要も入手できます。審査報告書が大体1品目100ページぐらいで、申請資料全部はこれが1品目分になります。公開されているのは申請資料の概略ですが、これがドッチファイル2~3冊分ぐらいで、その情報は入手することが可能です。

審査報告書は先ほどのスライドにもありましたが、提出された資料の概略と機構における審査の概略が、品質、非臨床、臨床について書かれています。品質に関しては申請者が出した資料は全てマスキングされていますので、審査報告書でしか資料の概略を知ることができません。海外の審査機関でもレポートを出していますが、品質に関して言えば、日本はかなり詳しく書いているので、ここから得られる品質情報はかなり有益かと思えます。また、機構の考え方はこのような審査の概略の中から読み解くことができるかと思えます。

特に、開発しているシーズの類薬の審査報告書は規制側が何を要求しているか、即ち品質、有効性、安全性を説明するためにどのような資料が必要かを知る上で参考になります。ただし、気をつけていただきたいのは、薬理試験などに関しては実際に承認された時点よりも10年以上前に実施されていますので、それが今のレベルにそぐわないこともあります。その点は現在のレベルで必要な試験をお考えいただく必要があるかと思えます。こちらは臨床の有効性や安全性に関する審査の概略の中味です。これはまさにレギュラトリーサイエンスで言っている有効性、安全性を評価し、それをどのような効能・効果、用法・用量、注意喚起して承認していく

かということになり、シーズを開発していく上で将来的に検討していかなければならない事項になります。とはいえ、どんなものがあるかわからないとおっしゃる方もあるかと思えます。例えば再生医療製品、遺伝子治療用医薬品の臨床試験の実施状況や、承認状況は国立衛生研究所のホームページにリストがありますのでご覧ください。(PPT7) 特に、日本でまだまだ開発が行われていないものは、欧米の情報も有用です。レビューレポートが欧州医薬品庁やFDAのホームページで入手可能ですので、それらを参考にされるといいかと思えます。

さらに規制のことで知っていただきたい3点目は、ガイドラインです。日本で医薬品への実用化に関するガイドラインとして、ICHのガイドラインと国内ガイドラインがあり、いずれも通知として発出されています。例え、臨床研究を行う場合でも、将来的に実用化を考えるとすれば、医薬品開発に何が必要なのかを知っておくことは大事です。これらは厚生労働省のデータベースで検索することができます。それから、ICH(日米EU医薬品規制調和国际会議)ですが、日米欧の医薬品規制当局と各産業界の人たちから構成されていて、品質、有効性、安全性のガイドラインを作ったり、情報を共有したりする会議です。ICHガイドラインも日本の医薬品開発において非常に役立ちます。PMDAのホームページから入手が可能です。

それ以外、特に医療機器や再生医療製品に関しては、非常に規制が複雑ですが、これもPMDAのホームページにある承認審査というところを開くと、再生医療、医療機器に関係した非常に詳細で参考になる情報がありますので、ご覧いただきたいと思っています。規制側方が何を考えているのかを知ることは大事です。

ただ、ガイドラインを適用するときの注意点があります。ガイドラインは有識者や行政担当官が作成したもので、それなりに考えられておりますので、準拠していただく必要があります。ただし、個別の品目に対応したものではありませんので、それぞれの製品に応じて必要な試験を実施しているか確認する必要があります。必ずしも



全ての項目を実施する必要はありませんが、実施しない場合はその科学的理由を説明する必要があります。それから今は行っていませんが、今後実施予定の試験に関しましては、試験の内容と実施のタイミングを考慮しておく必要があります。先ほど発表なさった3人の先生方は、開発のフローチャートを提示されておりましたが、開発の大体のイメージを持つことも大切だと思います。また、ガイドラインといっても解釈が困難な場合もあります。そういうときは要求の範囲をお互いに確認し合うことが大切だと思います。

欧州はいろいろな国の連合体であることから、EMAでは非常にガイドラインの作成がスムーズで、また頻繁に見直しを行っています。これはバイオシミラー(いわゆるバイオの後発品)のガイドライン改訂のコンセプトペーパーですが、「最初にガイドラインを作ったときには、開発経験が少なかったのですが、いろいろな経験を経た今、見直しが必要になってきました」ということを言っています。これはやはりレギュラトリーサイエンティストとしてあるべき姿勢だと思います。また一方で先生方の開発経験が、めぐりめぐってより適切な規制に繋がるという面もあろうかと思っています。

#### ■臨床試験開始における留意点 適切な方法で適切に行う重要性

最後に速やかな臨床試験の開始のために留意すべき点についてお話しします。先生方は今、大学にいらして臨床研究を行うか、医師主導治験を進めるかして、最終的には実用化への道をお考えになっていると思います。臨床研究に対して規制当局はGCP調査をいたしませんので、実際にGCPが守られているかという第三者的な担保はありません。一方、医師主導治験をしていただくと、その資料はGCP調査対象になり、添付資料になります。とはいえ、最終的に承認申請をするのは企業ですので、その企業へのスムーズな橋渡しがあってこそ実用化ということになります。

そのために大事なものが品質と非臨床です。こちらは品質担保の考え方を示したものです。(PPT8)品質担

保の観点から絵をつくっておりますので、非常に非臨床、臨床のところが少ないとなっておりますが、非臨床・臨床試験に用いた製剤は有効性と安全性が確認されているので、それと同じ製剤をつくるために、製造工程などを考慮して、規格・試験方法を設定しようという考え方になります。大学だと実際につくってみて、薬理試験を行うことがスタートになるかと思いますが、最終的にはこれら全てを網羅して品質を担保する必要があります。非臨床・臨床に用いた製剤のデータも踏まえて規格設定せよという、治験に入る前にはまだ規格設定ができないじゃないかとおっしゃる方もいるかと思いますが、非臨床試験に用いた製剤のデータとか製造の経験を踏まえて、規格設定をしてから治験に入る必要があります。そうしないと、やはり患者さんへの安全性の確保が問題になってくるからです。それから、再生医療製品ではなぜ品質にこだわるかという、品質特性と有効性、安全性の関係が必ずしも明確でなかったり、製造工程の微妙な差が影響を与える可能性が不明瞭だったりするからで、そういった意味でも原材料の管理を含めて品質評価が必要です。また、感染因子混入のリスク、不純物のコントロールなどの観点からの対応も必要になります。

品質を担保するために、実際には製造工程や規格・試験方法を定めています。これはモノクローナル抗体の製造工程と規格・試験方法を審査報告書から抜き出したものですが、論文のメソッド・アンド・マテリアルズに書いてある比ではないくらい詳細な製法を示す必要があります。これは審査報告書に書ける程度、つまり公開可能な骨子で、これ以上に詳しい製法が定められており、それが将来、承認申請の際には要求されることとなります。また規格試験、いわゆる出荷試験に関しましても、審査報告書上では5行ぐらいですが、各試験に関して試験方法やバリデーション、ロット分析結果を示す必要があります。

これらを怠るとどんなことが起こるか。これはジェノロピンのバイオシミラーの事例ですが、開発するに当たり、

バイオですので臨床試験が必要で、第Ⅲ相試験を行いました。ジェノロピン群では、成長ホルモンに対する抗体も、不純物である宿主細胞由来たんぱく質に対する抗体も上がりませんでした。一方、開発しようとしていた製剤は宿主細胞由来たんぱく質に対する抗体が100%になり、アジュバント効果でしょうが、それによって成長ホルモンに対する抗体価も上がりました。そこで途中で規格・試験方法を見直し、製造方法を改良したところ、抗成長ホルモン抗体の発現率が激減し、それにより何とかこのデータをもって承認されたわけです。

何が問題だったのかと申しますと、既にいろいろな経験から一定以上の酵母や大腸菌由来たんぱく質の残存があると、免疫が誘導されることは知られておりました。結果論としてはそれが多過ぎたにもかかわらず検出できていなかったのです。暫定的な規格試験は決められていましたが、実際に臨床試験を行ってみると、その規格がいけないことがわかり、試験方法を大幅に見直



しました。そうするとやはり、不純物がたくさん入っていることがわかりましたので、製造工程を見直し、工程をワンステップ追加し、最終的に不純物を低減して安全な製剤になったからこそ、承認されたわけです。

大学からみると、そんなに細かいことが必要なのかと思われるかもしれませんが、それだけやってもいろいろなことが起ります。これはファブラザイムという、ライソゾーム酵素の一つである $\alpha$ -ガラクトシダーゼの欠損症に補充療法として用いるお薬の事例です。ある会社の培養機の中にウイルスがコンタミネーションしていて、培養がうまくいかなくなり、ウイルス除去のために工場の操業を一時停止しました。この製剤は類薬がもう1社しかなく、2社で賄っていたので供給問題が出て、結局全部の患者さんに行き渡らなくなり、用量を下げる旨のガイドランスをつくりました。そのように投与してみると、低用量では有害事象が増加してしまいました。規制側はそのような経験をもっているのです。一定の品質のものがきちんと製造できるかかなり厳しい審査をするわけです。

また、規制側が気にするのは、生物由来の原料を用いることによる感染因子の混入のリスクです。先生方が使わないでつくるのは無理ですが、実際にどのようなものが使われているかを適切に把握して、それからそれが生物由来原料基準に適合していることを説明する必要があります。後で適合していなかったからといって原材料を変えたら、変えたことによってうまくいけなとか、細胞株をつくり直さなければいけないとか、いろいろ差し障りが出るので、早めの対応が重要です。生物由来原材料の使用状況については実際に治験を開始するに当たって、初回治験届けを提出した際にも必ず問われます。

実際にトランスレーショナル・リサーチを行って、B大学で開発した再生医療製品をA社で薬事法下で医薬品として開発し、承認に至る。ここまで行けば成功ということになると思います。そのときの大学で収集されたデータの位置づけですが、実際に信頼性が担保できて、大学と企業で製造した製品が同じものであると





ことが説明できれば申請に使えますが、製造方法が異なって、同等性が言えないと非臨床、臨床試験のやり直しが必要になります。したがって、B大学で製造方法を(試験方法も含めて)きっちり確立し、それをドキュメントとして保存しておく、つまり手順書をつくらせたり、製造したときのデータを保存しておく必要があります。場合によっては、最終的にA社でさらに製造方法の改良を行うことも想定されますが、B大学との違いがドキュメント上きっちり確認できるということは非常に大切になります。また、確立された方法で製造された製品で、非臨床、臨床試験を実施する必要があることは言うまでもありません。

これは日本で初めて承認された細胞治療用医薬品、ジェイスの例です。治験用機器と販売用品の製造方法に変更があって、「品質の検計からは大丈夫でしょうけれども、販売予定品の臨床使用経験はないじゃないですか」ということで、承認してあげられなくても、販売予定品の安全性、有効性に関する情報を早急に収集してください」ということが審査報告書に書かれています。製造方法を変更するとそういう問題が生じます。また、「私たちはちゃんと同じように製造しています。スケールアップしただけですから、製造方法は一緒です」という方がいるかもしれませんが、スケールアップも製造方法

変更の一部で、これで品質特性が変わることもあります。これはマイオザイムというポンペ病に対する薬の事例です。単にスケールアップをしたのですが、それによってシアル酸の含量が変わり、それが生体内の分布等に影響があるのではないかとということで、FDAは前とは違うものですよと言って、ルミザイムという別の販売名で承認しました。そのときにはプラセボ対照の臨床試験まで実施しています。実は日本とEUはスケールアップしても同じようにマイオザイムという名前でも承認しているのですが、スケールアップも要注意です。

非臨床についてですが、先生方もご存じのとおり、非臨床の安全性試験はGLP準拠が原則です。治験開始時には必ずしもGLP準拠を問われるわけではありませんが、最終的に必要であればGLPに準拠して実施しておくことと重複して試験を行う必要がなくなります。また、必ずしも治験実施前に全ての非臨床安全性試験をする必要はありません。実施の時期などはICH M3ガイドラインに書いてありますので、参照して下さい。

今後とも何かございましたらご協力等させていただきたいと思いますので、ご遠慮なくこちらにメール等をいただきますと、いろいろお話をさせていただきたいと思います。ありがとうございました。



最近の内山先生のご発表から・・・

キーワードは  
○真に人と社会に役立つ「予選、評価、判断の科学」

レギュラトリーサイエンスの位置づけ

- 基礎科学: 疑問に答え、構構・本質と法則性を解明  
実証をもとに、新法則を学べる→正しい理論・構構
- 応用科学: 疑問を究明し、技術と産物を創出  
不可知を可能にし、社会に求める→新技術、新物質

レギュラトリーサイエンス:  
科学技術を、人間と社会に最適化  
正しい疑問による正しい予選・判断→適正な評価

北海道大学

PPT1

そもそも規制は何のためにあるのか?

QJ.S.M.R「他者危害原則」  
他人に危害を与えないならば規制の対象とならない

※ 医薬品の場合は副作用? 検計することは、それだけでよい(付与スケールアップ)?

- 医薬品の品質(製品)としての特殊性
  - 個人(可能性を含む)に依られる
  - 効果・副作用には個人差がある
  - 効果・副作用の予測はあまりできない
  - 時に効果・副作用が本人には判らない
- 自動車やエレベーターに比べて、品質や性能(効果・副作用)が判り難いので客観的検証と信頼できる保証が必要

北海道大学

PPT2

科学技術基本計画(H23.8.19閣議決定)において・・・

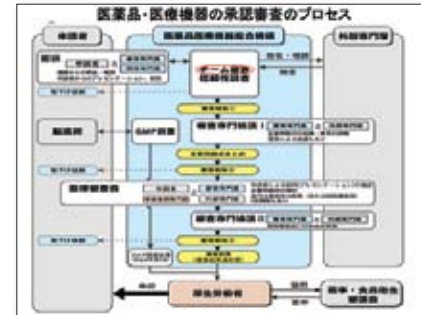
『科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づいた科学的予選、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい形に調整するための科学』

Ⅱ. 将来にわたる特長的な成長と社会の発展の実現  
4. ライフサイエンスの推進  
(3) ライフサイエンス推進のためのシステム改革<推進方法>

- 国は、レギュラトリーサイエンスを支援、強化し、医薬品、医療機器の安全性、有効性、品質評価をはじめ、科学的合理性と社会的正当性に資する根拠に基づいた審査指針や基準策定等につなげる。
- 国は、医薬品及び医療機器の承認審査を迅速かつ効率的に行うため、審査機関におけるレギュラトリーサイエンスの研究機能の充実、これらに精通した人材の育成及び確保を推進する。

北海道大学

PPT3



PPT4

新医薬品承認審査実施にかかわる審査員のための留意事項

| 審査項目 | 審査員  | 審査内容 | 審査結果 | 審査コメント |
|------|------|------|------|--------|
| 品質管理 | 品質管理 | 品質管理 | 品質管理 | 品質管理   |
| 臨床試験 | 臨床試験 | 臨床試験 | 臨床試験 | 臨床試験   |
| 安全性  | 安全性  | 安全性  | 安全性  | 安全性    |
| 有効性  | 有効性  | 有効性  | 有効性  | 有効性    |
| 品質   | 品質   | 品質   | 品質   | 品質     |

北海道大学

PPT5

審査報告書

申請資料として提出された主要な資料の要点  
審査における主要な議論(質問と回答のスタイル)  
が書かれたレポートのような文書であって、  
承認後やかにウェブ上に必要される。  
審査資料概要も適ってウェブ上に公表される。  
第三者が審査内容を点検できるようにしている!

医薬品関連情報>承認情報(医薬品-医薬品部)  
<http://www.info.amed.go.jp/info/ycinr/index.html>  
(その中の「医療用医薬品の承認審査情報(検索ページ)」)  
<http://www.info.amed.go.jp/apprval/scrch/Pharmacy/scrch.html>  
(その中の「医療用医薬品の承認審査情報(平成11年度～平成12年度分)」)  
[http://www.info.amed.go.jp/info/yakuho/kyokushoku\\_genshou\\_index.html](http://www.info.amed.go.jp/info/yakuho/kyokushoku_genshou_index.html)

医療機器関連情報>承認情報(医療機器)  
<http://www.info.amed.go.jp/apprval/scrch/MedicalDevice/scrch.html>

北海道大学

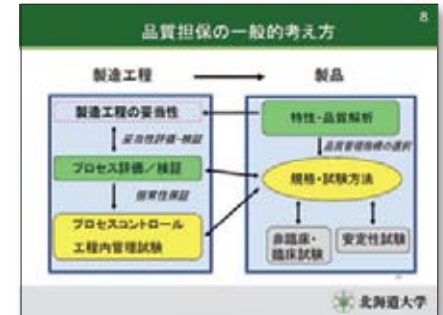
PPT6

例えば、再生医療製品の治験の実施状況や承認状況について、  
国立医研のHPにリスト掲載されています

<http://www.nih.go.jp/igpp/igpp/scrch/igppsch.html>

北海道大学

PPT7



PPT8

# 懇談会次第 17:30~19:00 ※敬称略

懇談会開会 司会 林 宏至 北海道臨床開発機構 TR企画管理部 / 北海道大学 探索医療教育研究センター 特任講師

1. 挨拶 佐伯 浩 北海道臨床開発機構 機構長 / 北海道大学総長

2. 乾杯 吉田 晃敏 旭川医科大学長

3. スピーチ 島本 和明 札幌医科大学長  
玉木 長良 北海道大学大学院医学研究科長 / 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  
珠玖 洋 三重大学大学院医学系研究科 教授

4. 乾杯 安田 和則 北海道臨床開発機構 副機構長 / 北海道大学探索医療教育研究センター長

5. 閉会

