



北海道臨床開発機構
Hokkaido Organization for Translational Research

Annual Report
Hokkaido Organization for Translational Research



2014

北海道臨床開発機構

年次報告

2014 Annual Report Hokkaido Organization for Translational Research

目 次

はじめに・事業概要	1
組織概要	2
活動のまとめ・各部報告	
▶TR企画管理部	3
▶臨床試験管理部	6
▶ネットワーク管理部	8
▶拠点連携推進室	9
支援シーズ報告	10
業 績	
▶教育活動・新規シーズ募集説明会・メディア掲載情報・論文等	22
資 料	
▶シンポジウム開催報告	24
▶2014年度行事一覧	25

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 26 年度は、非臨床 POC 獲得を目指すシーズ B には 3 シーズ、ヒト POC 獲得を目指すシーズ C には 4 シーズが新たに文部科学省 橋渡し研究加速ネットワークプログラム、研究開発委託費交付シーズとして採択され、現在 12 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。

今年度はこれまでの支援を大きな成果へ結びつけることができた一年となりました。まず、平成 26 年 8 月に動体追跡照射技術を適用した「陽子線治療システム PROBEAT-RT」が、薬事法に基づく医療機器の製造販売承認を取得致しました。また、平成 26 年 9 月には全人工股関節（AMU001）の医療機器の製造販売承認申請を行っております。さらに、「炭素 11 標識メチオニンによる PET 診断」については、平成 26 年 11 月に先進医療 B として承認されました。

また、平成 25 年 10 月に開始された「ヒト癌ワクチン実用化の臨床研究」第Ⅱ相臨床試験、平成 25 年 3 月および 11 月に開始された 2 件の再生医療の治験、計 3 件の医師主導治験についても引き続き円滑に実施しております。

第二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 3 件および保険医療化 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 27 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

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 26 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

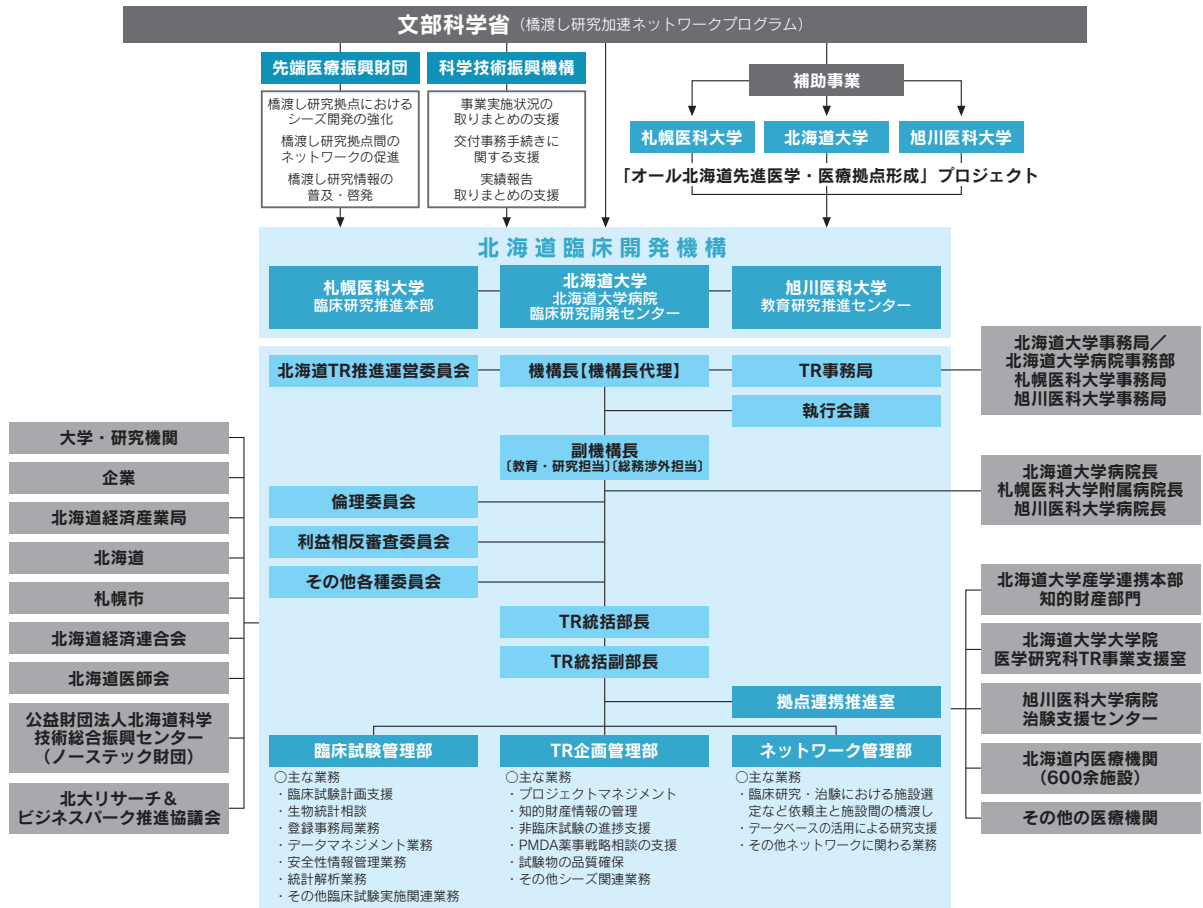


3. 組織概要

主要構成員

- 組織名 北海道臨床開発機構
- 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 (北海道大学病院臨床研究開発センター 事業統括マネージャー/教授)
- 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 (北海道大学病院臨床研究開発センター 教授)
- 臨床試験管理部長 佐藤 典宏 (北海道大学病院臨床研究開発センター 事業統括マネージャー/教授)
- ネットワーク管理部長 中村 宏治 (北海道大学病院臨床研究開発センター 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)

組織図



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、第二期目の「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、マネジメントの強化、国際競争力の強化、投資効率を考えた自立化への前進などの課題のもと事業を開始し、今年度で3年が経過した。今年度実施された文部科学省による中間評価においては、HTRのシーズ育成機能は、体制・実績ともに充実していると高い評価を受けた。昨年度に引き続き、3医大（北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学）に加え、他大学から医薬品、医療機器をはじめ再生・細胞治療などの広範な分野のシーズがR & Dパイプラインに採択され、非臨床POC獲得を目指すシーズBに3件、ヒトPOC獲得を目指すシーズCに4件が新規に採択され、それらを含め計12シーズについて資金援助を受けながら事業を進めた。

第一期より継続して支援を行っている「人工股関節（AMU001）」の医師主導治験は、総括報告書が完成し、9月には開発企業からの製造販売承認申請に至った。「炭素11標識メチオニンによるPET診断」は、平成26年11月に先進医療Bとして承認された。その後、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得て、平成27年1月からの試験開始に至った。このように、今年度は多くのシーズにおいてこれまでの支援を具体的な実績に結びつけることができた。「動体追跡陽子線治療装置」は、製造販売承認が取得され、平成26年度内の臨床試験開始に向け、実施体制の構築支援に努めた。また、本シーズについては、国際展開として米国での販売認可取得（510K）に向け、平成26年3月に米国規制当局（FDA）とPre-Submission Meetingを実施し、非臨床試験の充足性について確認した。今年度はFDAからの助言を踏まえた内容で非臨床試験を実施し、シーズの国際展開について積極的に支援を行った。

表1. 平成26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
先進医療として承認された試験機器	C24 (北大TR22)	炭素11標識メチオニンによるPET診断	C-MET100
先進医療として承認された試験機器	C4 (北大TR21)	動体追跡陽子線治療の先進医療認可取得	PROBEAT-RT
製造販売承認を申請した試験機器	C6 (旭医大TR01)	早期事業承認取得に向けたゆるむ事のない新規人工股関節医師主導治験の加速化	AMU001
製造販売承認が取得された試験機器	C4 (北大TR21)	動体追跡陽子線治療の先進医療認可取得	PROBEAT-RT

■ TR企画管理部運営

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求められる支援の内容は変化するため、担当PMが中心となってTR企画管理部内で協議し、迅速な問題解決に向け対応できるような体制を心がけた。また、多くのシーズを効率的に管理するため、定期的にシーズ検討会議を開催し、進捗や問題点について検討を加える機会を設けるなど、積極的な運営を行った。

■ 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、最適な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研究課題：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。今年度は、「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シーズBに3件、シーズCに4件が新たに採択され、計12シーズで当該補助金を獲得した（表2）。今後もシーズ支援の一環として医薬品・医療機器などに関する研究費獲得にかかわる業務にも注力する。

表2. 平成26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
B16 大崎先生	カラー蛍光診断システムの開発と応用	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	空中超音波ドブラス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
B30 坂本先生	羊膜由来間葉系幹細胞を用いた肝硬変の治療法の開発	製造法の確定、PMDA薬事戦略相談の実施
B31 鈴木先生	脳内新規ペプチドを用いたアルツハイマー病治療薬の開発	PMDA薬事戦略相談の実施
C1 本望先生	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	統計関連業務
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
C28 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	GMP製造・管理、医師主導臨床研究プロトコル作成支援
C30 山原先生	羊膜由来間葉系幹細胞の再生医療製品化と急性GVHDに対する治療応用	PMDA薬事戦略相談の実施、治験実施戦略策定
C31 山本先生	インテリジェント内視鏡手術ナビゲーションシステムの実用化開発と臨床研究	ロードマップの策定、プロジェクト推進支援

■ シーズ育成

平成26年度はHTRとして49シーズ（平成27年2月1日現在）について支援を行った（表3）。

表3. 平成26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	10件	2件	1件	6件	19件
B	6件	5件	1件	4件	16件
C	1件	7件	3件	3件	14件
合計	17件	14件	5件	13件	49件

治験薬などが初めてヒトへ投与されるまでには、科学的かつ規制要件に則った十分なデータが必要となる。そのため、非臨床試験（安全性試験）から臨床試験への移行はシーズ育成の重要な段階の一つである。非臨床から臨床試験への移行に関するHTRの支援について以下にまとめる。

(1) B3：新規ピリミジン誘導体製造法を用いる核医学分子イメージング薬剤の開発

HTRでは今年度まで、腫瘍に特異的に発現する酵素であるTP(チ

ミジンホスホリラーゼ)の活性を体外から高感度で検出・画像化する分子プローブとして、TP阻害活性をもつ放射性標識ウラシル誘導体 [¹²⁵I] IIMUを新規に設計・合成し、動物における有効性・安全性の評価(非臨床研究)を支援してきた。その成果を踏まえ、本シーズは北海道大学病院臨床研究中核病院整備事業へ移行された。平成26年6月には [¹²⁵I] IIMU注射薬の安全性を確認する臨床研究が北海道大学病院自主臨床研究審査委員会にて承認され、健康人を対象としたFirst-in-human試験の実施につなげた。

(2) C28：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

平成24年度は試験物のGMP準拠での製造体制を確立した。非臨床安全性評価に関して、平成25年度に実施した遺伝毒性試験(Ames試験)およびマーマセツトにおける2週間静脈内反復投与試験に加え、今年度はラットにおける2週間静脈内反復投与毒性試験を実施した。今後、安全性薬理コアバッテリー試験が終了すれば第I相臨床試験(治験)移行に必要な非臨床安全性評価が完了することとなる。すでに医師主導臨床研究を実施しながら、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行っている。また、第I相医師主導型臨床試験(治験)用製剤の製造体制の整備を進めるなど試験開始に向けた準備を開始している。

■ 薬事対応業務

採択シーズに対する主たる薬事対応業務の一つとして、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)薬事相談支援がある。相談者側の窓口として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・資料の取りまとめおよびレビューなどを行うとともに、CMC(品質管理)、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のとおりであった(今年度内の実施予定を含む)。レギュラトリーサイエンス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などの充実が図られた。

表4. 平成26年度PMDA相談の実績

PMDA相談の種別		回数			
		医療機器	医薬品	再生医療	計
薬事戦略相談	対面助言	3回	3回	3回	9回
	事前面談	2回	3回	4回	9回
訪問確認		1回			1回

*TR企画管理部が係ったPMDA相談全てについて記載。

■ 臨床開発関連業務 総括

今年度は、第一期に着手した医師主導治験、即ち、「人工股関節(AMU001)」、「癌ペプチドワクチン(SVN2B)」第I相試験および「人工手関節(NM002)」の3件の治験総括報告書の作成など、治験の完了に向けた作業を積極的に進めた。また、下記に示す通り「羊膜由来間葉系幹細胞を用いた再生医療」や「炭素11標識メチオニンによるPET診断」など、第二期より支援を開始したシーズについて、臨床試験開始に向けた体制整備や当局対応など精力的に取り組んだ。

(1) 空中超音波ドブラシステムを用いた新規尿量測定装置の実用化

下部尿路機能障害の診断や治療法の選択に、尿流測定は非常に簡易で非侵襲な必要不可欠な検査であるが、従来型(現行型)尿流測定装置は、医療機関内の特殊な環境下で測定センサーを備えた「ト

イレのような物」に排尿することで計測する装置で、従来型での計測は普段の自然な排尿を反映しているとは言い難い。本研究は、より自然な排尿を、何時でも何処でも患者自身で自律的、日常的に的確に収集し、自動的に診断する空中超音波ドブラを援用した新規尿流測定装置の開発、および製品化を目的としている。

- プレクリニカルテストの支援を行い、ボランティアを中心に本装置と従来型を同時測定し、定性的に同等との結果を得た。
- 平成25年11月に薬事戦略相談の申込を行い、平成25年12月にPMDAからの回答を得て、Class Iの【改良医療機器】での申請区分に該当することを確認し、最終版製品装置での臨床研究を実施することで方向づけた。
- 平成25年12月に症例検討会を行い、平成26年度の申請に向け準備を進めた。
- 本装置の定量化の道筋を付け、製造ならびに製造販売企業との個々の特許の出願、審査対応や本装置の改善、改良への助言をした。

(2) 羊膜由来間葉系幹細胞を用いた再生医療—急性GVHD、肝硬変への応用—

胎児付随物を使用する羊膜MSCは、侵襲性がなく大量のMSCを得られる。また、純国産で且つ低コストで製剤化が可能であり、胎児由来細胞のため、細胞老化も少ないという特徴を有する。本研究では羊膜を用いた次世代MSC製剤を開発し、急性GVHD、肝硬変に対する再生医療を目指す。

1) GMP準拠羊膜MSC製剤の作成

国立循環器病研究センターから北大CPCへの技術移転、および製造体制を整備に関し支援を行った。羊膜MSC製剤のGMPに準拠した製造方法の確定に寄与した。

2) 毒性・安全性薬理・造腫瘍性試験データの収集

PMDA薬事戦略相談を経て羊膜MSC製剤の非臨床研究内容の確定を支援し、GLP試験および薬効薬理試験の実施に結び付けた。

3) 治験実施戦略策定

平成27年度以降の開発ロードマップの立案、治験薬概要書・治験実施計画書の初版を完成させ、臨床試験実施体制の整備に寄与した。

(3) 炭素11標識メチオニンによるPET診断

炭素11標識メチオニンを使用したPET画像診断法は、従来のも(MRIやCT)と比較し、脳腫瘍の広がり診断・放射線壊死と再発の鑑別診断などに有利な特徴を有する。本研究では、先進医療に則った臨床試験によりその有用性を検証し、炭素11標識メチオニン自動合成装置の医療機器としての薬事承認取得を目指す。

1) 臨床試験①「放射線治療後の再発の検出」

今年度は先進医療Bへの申請および先進医療会議技術審査部会からの指摘事項への対応支援を行った。結果、平成26年11月17日に先進医療として承認された。並行して標準業務手順書の作成等の臨床試験準備作業を主導的に進めた結果、平成27年1月の臨床試験開始に至った。

2) 臨床試験②「神経膠腫を疑われた患者における有用性」

平成25年度のPMDA薬事戦略相談結果を踏まえ、プロトコルを全面的に見直し、再度PMDAとの相談を行った。その結果を踏まえプロトコルを確定し、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会での審議を経て先進医療Bへの申請準備中である。

(4) がんペプチドワクチン(SVN-2B)の医師主導治験

SVN-2Bは札幌医科大学が開発したがんペプチドワクチンであ

り、SVN-2Bを臨床応用するため、平成24年から実施していた第I相試験を完了させ、平成25年より、進行肺癌を対象に多施設二重盲検比較第II相試験を実施中である。

1) 第I相試験

➤ 平成24年7月に治験を開始した第I相試験について、追加解析等を行い、平成26年7月に総括報告書を完成させ、最終の監査対応を行った。

2) 第II相試験

- 第II相試験を平成25年10月から開始し、目標症例数71例に対し、平成27年1月現在43例に投与が行われた。
- 当初、札幌医科大学附属病院と東京大学医科学研究所附属病院の2施設で実施していたが、症例登録の加速を図るべく、神奈川県立がんセンターが平成26年8月より加わった。
- 平成26年から医師主導治験において義務付けられた安全性最新報告(DSUR)を作成し、提出した。

■ 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ガイダンスの周知など)を行った。

■ 国際化への取り組み

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(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)を平成25年3月に実施した。海外導出のために必要な非臨床試験データを確認し、追加の非臨床試験を行った。今年度の主な実績を以下に示す。

1) Pre-Submission Meeting 後のFDA 対応

FDAに指示された内容への対応として、510K取得に必要な非臨床試験の抽出および試験計画書の作成を支援した。非臨床試験が期限内に完遂するよう進捗を管理した。

2) FDA 申請に向けたロードマップの策定

平成27年度に再度FDAとPre-Submission Meetingを行い、日立製作所がFDAへの販売認可申請を行っていく予定である。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。

■ 知的財産業務

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

1) シーズ遂行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、各シーズの研究報告を受けながら、知的財産となり得る切り口について研究者との議論をするなどの活動を行った。また、産学連携本部の専門家との情報交換を継続的に実施し、特許出願の是非、出願タイミングなどの視点での意見交換および調整を行い、迅速かつ適切な出願に向けた対応に留意した。

また、HTR内の3大学での特許出願率の向上を図るべく、各大学の産学連携本部と連携して、HTR支援シーズに係る特許出願状況を定期的に集計し、それらをフィードバックする過程で、主にシーズA関連テーマに関する特許出願を促した。その結果、今年度のHTRのシーズAにおいては、4分の3以上のシーズで

年度内出願を達成見込みとなった。

2) 次年度のシーズA候補採択に係る支援強化

次年度のシーズA探索に向けた活動に関しては、年間を通して、様々な研究者の方々へのヒヤリングを実施し、原則1年間以内での特許出願の可能性について精査、討議した。平成26年4月から同年12月までの間に、約40件を上回るシーズA候補研究課題に関して情報収集および先行技術調査等を行い、次年度のシーズ採択について提言した。

■ シーズ探索

今年度は恒常的なR&Dパイプラインの確立に向けて新たな試みを実施した。

北海道大学におけるこれまでのシーズ探索は、主に医学研究科や病院、薬学研究院の研究者を対象にしていた。今年度は総合大学としての利点を活かし、シーズの探索を広範かつ継続的に行うことを目的として、北大理系全部局の研究者を対象とした新たなシーズ探索システムの構築を試みた。

北大理系全教員に対してシーズ募集説明会(9月8日、9月25日、計2回)およびシーズ募集案内のメール配信を実施した。また、北大理系教員の研究概要に関する公開情報を収集し、簡易データベースを作成して、シーズ候補の研究者の探索を試みた。その結果、理系全部局から合計168名が候補者として選抜された。本リストをもとに今年度は40名の研究者に打診し、うち23名との個別面談に至った。また、上記リスト以外の研究者との接触も積極的に行い、今年度は計45件の新規シーズに関する個別面談を実施した。

また、札幌医科大学、旭川医科大学においても新規シーズ説明会などを開催し、北見工業大学との情報交換も行い、シーズ説明会の実施も予定されている。道外では相談案件のあった秋田大学を訪問し、トランスレーショナルリサーチの概略を説明するなど今後も相談を受けられる関係を構築した。

■ まとめ

シーズ研究内容の発展に伴って、求められる支援の内容が多岐に渡り、より高度で専門的な支援が要求された。次年度もこれらのシーズを効果的に支援するため、これまで培ってきたノウハウを継承しつつ、事業規制面の理解をより一層深めるとともに最先端の科学知識を習得し続け、今後も本部が一体となって対応していく必要がある。

■ 総括

平成26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報告書の固定および総括報告書の作成支援を実施した。研究者に対する生物統計相談は、88件（平成25年度）から81件（平成26年度：平成27年1月31日まで）とほぼ同程度の件数であった。

データマネジメントでは、人工関節の2件の医師主導治験については、総括報告書の作成支援を行った。また、4つの先進医療の開始準備を実施し、システム監査を受けた。

スタッフの教育として、組織内部でのGCP勉強会を行った他、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

臨床試験管理部にて支援を行っている医師主導治験「新規人工手関節（NM002）治験」は、前年度に予定症例の登録および観察は完了しており、今年度はデータの固定および解析の実施を行い、解析報告書の固定および総括報告書の作成を行った。

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」に関しても、前年度に予定症例30例の登録が完了しており、平成26年1月に最終症例の観察期間が終了している。平成26年3月に症例検討会を行いデータ固定を行い、本年度に解析を実施、解析報告書の固定を行い、総括報告書を作成した。

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、前年度にデータ固定および解析を実施しており、本年度にデータマネジメント報告書および解析報告書の作成を行った。また、6月にデータセンターの監査を実施している。

医師主導治験の支援業務では、データマネジメントによる品質管理を行うとともに、各計画書および報告書を作成することで、その結果を成果物として作成提出した。

これまで3件の医師主導治験の支援業務では、症例報告書などは用紙による運用としており、電子データ取得による標準化を意識するまでには至っていない。平成26年6月にはPMDAから「臨床試験データ利用に関する検討・準備状況に関する説明会」が開催され、今後の臨床試験データの標準化を促進するCDISCの利用に関して説明がなされており、今後の対応の必要性が考えられた。

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とゲムシタビン併用療法の第II相臨床試験」では、モニタリング業務を実施している。北海道大学病院で登録された1例に関して、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。

■ 先進医療の支援

これまで計画・運用面での支援を行っていた先進医療シーズに関して、データマネジメントにおける支援業務を実施した。先進医療B「炭素11標識メチオニンによるPET診断—放射線治療後の再発の検出—」および先進医療B「肝癌に対する動体追跡陽子線治療に関する臨床研究」「肺癌に対する動体追跡陽子線治療に関する臨床

研究」に関しては、データマネジメントを行う観点からEDC（Electronic Data Capturing）システムへの実装支援を行い、各試験のデータマネジメント計画書および登録計画書の作成を行った。先進医療B「炭素11標識メチオニンによるPET診断—神経膠腫を疑われた患者における有用性—」に関しては、研究の計画段階の支援においてEDCシステムへの実装支援およびデータ定義仕様書の作成支援を行った。

■ 自主臨床試験の支援

臨床試験管理部で支援している自主臨床試験は、3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例を達成している。平成26年7月時点でデータの中間とりまとめを行い、学会発表を行っている。

「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、症例集積が進んでおり、データの入力および確認によるデータマネジメント業務を行っている。

「非小細胞肺癌に対する定位放射線治療後の放射線肺臓炎発症に関する遺伝子多型の研究」については、本年度に176件のデータ登録が行われ、データの確認およびクエリの発行による支援業務を実施している。

■ 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）」については、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・固定を行うことで、プロトコルの作成から解析報告まで一連の流れを支援することができた。その他、「新規人工手関節（NM002）治験」および「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」の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流れを把握することができた。

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25年度の88件から、平成26年度は平成27年1月末日時点で81件の相談案件に応じており、ほぼ前年と同様の件数であった。生物統計相談の件数は長期休暇の時期を除けば毎月10件程度の依頼があり、研究者にその必要性が認識され有効に活用されているものと考えられた。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るなど、施設全体の質の向上に資する業務も実施している。

■ データマネジメント研究について

臨床試験管理部では、登録事務局業務の他、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の支援を実施している。

臨床試験管理部では、症例報告書および試験データの散逸・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するシステムを構築し運用している。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るなどの工夫を行い、そのシステムの維持管理を行っている。また、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、試験の登録や IRB の通過状況に加えて安全性情報を研究者間で共有できるよう支援している。

臨床試験管理部では、上記に加えて症例報告書の督促など、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・維持管理を行っている。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および生物統計の各担当者と協力し支援業務を行っている。また、基礎的な臨床医学の知識も求められる場合もあり、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変更を伴うことになる。こうした事案にも対応できるよう、臨床研究に精通した臨床担当者の協力も得ながら業務に当たっている。

■ スタッフの教育について

現在、臨床試験管理部は、生物統計専門家、医師を含む臨床実務家、CRC 経験者、看護師経験者など他職種の実務経験者により組織されており、各職員の専門性を生かした協力体制のもとに業務が行われている。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、データマネジメントの品質向上が得られていると考えられる。治験ガイドラインである GCP に関する教育は、臨床試験管理部内での教育のほか、DIA (Drug Information Association)、日本臨床試験研究会、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などにおいて、継続して情報収集および研修を行っている。

初期導入研修としては、大橋靖雄著「臨床試験の進め方」を基に、各分野の専門家が必要に応じ講義を実施するなど、臨床試験の実務だけではなく、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すようにしている。

平成 25 年度に引き続いて平成 26 年度も、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手法を導入することが紹介されており、データマネジメント業務に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。アカデミアにおいてこうした業務を行うには、単に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、研究的な視点を取り入れ、その成果を発表していく必要があると考える。また、モニタリング業務に関しても Risk-based Monitoring の考え方が議論されるようになってきており、今後はモニタリング分野にも統計的手法が取り入れられていくものと考えられ、アカデミアにおける臨床研究支援業務での先進的な取り組みが重要と考えられ、職員間でこうした情報の共有を行うようにしている。

■ まとめ

平成 25 年度にデータの固定を終えた 3 件の医師主導治験に対し、平成 26 年度に解析結果の固定および総括報告書の作成を行った。治験実施計画書の作成から、解析、結果の報告までの一連の業務を行う流れの中で、支援業務実施における知識が徐々に蓄積されている。こうした知識・経験を生かしながら、スタッフ間の連携を深め各専門職の協力体制を有効に活用しながら、業務の遂行に取り組んでいる。

自主臨床試験については、IT 関連技術を活用しつつ業務を支援

する仕組みを構築することにより、効率化を図り、またそのシステムの維持管理も行っている。今後こうしたノウハウを別の研究に生かすことを検討していきたい。

生物統計相談については、毎月 10 件程度の件数があり、北海道臨床開発機構が業務を受託する中で、生物統計の領域は今後も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て来たものと考えられる。

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。また、専門的な知識を統合して検討する必要も多いことから、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ていくのかといったことも含め、実務・教育・研究を 3 本の柱として、支援の向上に努めたい。

■ 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・実体化を目的として活動している。

「HTR ネット」の活動を支えているのが医療機関データベース（以下、DB）や医師 DB、企業 DB などであり、それらをより充実させるべく活動している。

当該 DB を活用しながら、「HTR ネット」の機能を活かし、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 27 年 2 月 28 日現在)

- ① 登録医療機関：374 院
- ② 新規訪問医療機関：366 院
- ③ 延べ訪問医療機関：256 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」の情報ならびに個々の医療機関に関する情報を最新の情報に更新した。

■ データベース

各 DB は、「HTR ネット」に関する情報管理、各研究支援等、ネットワーク管理部の活動全般を行う上で不可欠かつ最重要ツールである。これらは全て SSL-VPN 接続でのサーバ管理により信頼ある管理体制を実現している。

各 DB は、有機的に存在し、活用されることが将来的に求められると考えている。

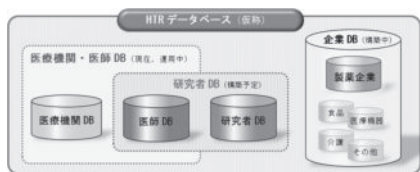


Fig.1 将来的に目指す DB の姿

(1) 医療機関・医師 DB

平成 21 年度に構築を開始して以来、安全面や効率面を考慮し、DB 構造自体の改良を何度も重ねている。

また、格納している情報は、常に新しく、信頼性が高いものである必要があるため、情報の更新は常に行っている。

今年度は、医療機関 DB および医師 DB の大幅な改良を図った。これまで①施設に関する情報（病院およびクリニック）と②個人に関する情報（医師、医師以外、名刺等）は、正しくリンクしていなかったため、検索や管理などに限界を感じていた。

それを改良するために施設の情報と個人の情報を紐付ける DB 構造にし（Fig.2）、データクレンジングを行った。「完成」をどのレベルに設定するかにもよるが、本 DB の構築を開始して以来、「完成」をイメージできる姿に近づいたと考えられる。

● 医療機関 DB の格納情報

医療機関の基本情報（Fig.3）、概要、「HTR ネット」担当者の連絡先、登録医療機関への連絡記録、所有設備、診療科目、施設認定、治験の得意分野や現状、面会・研究記録（Fig.4）、名刺情報（Fig.5）、他

● 医師 DB の格納情報

医師の基本情報、専門科目、出身大学、所属医局・研究会、面会記録、名刺情報、他（Fig.6）



Fig.2 MENU 画面



Fig.3 医療機関の基本情報の一部

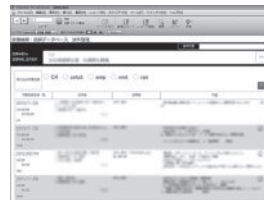


Fig.4 面会・研究等に関する記録



Fig.5 名刺管理画面

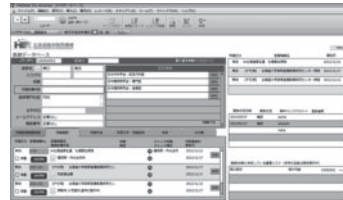


Fig.6 医師 DB

■ 文部科学省被験者リクルート促進事業関連

(1) 拠点間ネットワーク事業

①大阪大学医学部附属病院の自主臨床研究「卵巣癌レジストリの構築」は、平成 26 年 7 月に自主臨床研究事務局に研究計画を提出し、平成 27 年 1 月 9 日に承認された。

その後、阪大や北大病院の研究者と連絡を取り合い今後の取り組み方法について準備している。準備ができ次第、開始となる。

②東大シーズと東北大学シーズは連絡が来ていないため、現時点では特に対応はしていない。

③旭川医科大学シーズは、来年度シーズとして平成 27 年 1 月に申請し、採択された。

(2) 拠点内ネットワーク事業

①北海道大学 C4「動体追跡陽子線治療の先進医療認可取得」における被験者リクルートについては、被験者リクルートを再開する必要がある。実施方法に関しては、研究者との打ち合わせを行い、研究者の希望に沿った方法で実施することを考えている。

②北海道大学 C24「炭素 11 標識メチオニンによる PET 診断」における被験者リクルートについては、来年度春以降、被験者リクルートを開始する必要があり、準備を開始した。

(3) その他

札幌医科大学 C1「脳梗塞患者に対する自家骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与二重盲検無作為比較試験（検証的試験）」については、ネットワーク管理部に依頼のあった「HTR ネット」登録医療機関の全てに対して情報提供を目的とした資料送付を平成 26 年 4 月末に行った。

■ 企業主導の臨床試験や治験への支援活動

これまで構築してきた「HTR ネット」が効果的に活用できるかを確認する目的で平成 23 年度から 3 社の支援を行ってきた。具体的な目的は、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った。今年度が最終年度であり、下記の通り、終了した。

(1) 製薬企業 A 社／臨床研究の支援

共同研究期間は今年度末までであり、特段の問題等が起きることなく無事に終了することができた。

(2) 製薬企業 B 社／治験の支援

受託研究期間は今年度 7 月末までであり、順調に終了した。

(3) 製薬企業 C 社／治験の支援

研究期間は今年度末であったが、4 月時点で治験自体の実施が中止となったため、その後は終了に向けた活動を行い、終了となった。

■ 「HTR ネット」利用に関する受入れ手順と受託費規定の策定

札幌医科大学・旭川医科大学・北海道大学の 3 大学共有機能としての「HTR ネット」を活用しやすくするために、「HTR ネット」を利用する際の手順書や受託費の規定を策定することが決まった。来年度に向けて準備を開始する。これにより、より利用しやすい「HTR ネット」を目指し、大学の研究者のみならず企業等にも活用していただきたいと考えている。

■ まとめ

ネットワーク管理部は、大学の研究シーズ支援に関する活動に本格的に取り組み始めた。今後は、「HTR ネット」をより活用しやすくなるための取り組みを活発に行っていくたい。

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、北海道大学、札幌医科大学、東京大学である。

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。

平成 26 年	4 月 7 日(月)	18:00～19:00
	4 月 21 日(月)	18:00～19:00
	5 月 12 日(月)	18:00～19:00
	5 月 26 日(月)	18:00～19:00
	6 月 16 日(月)	18:00～19:00
	7 月 14 日(月)	18:00～19:00
	9 月 2 日(火)	18:00～19:00
	9 月 8 日(月)	18:00～19:00
	9 月 29 日(月)	18:00～19:00
	10 月 27 日(月)	18:00～19:00
	11 月 25 日(火)	18:00～19:00
平成 27 年	1 月 5 日(月)	18:00～19:00
	2 月 16 日(月)	18:00～19:00
	3 月 16 日(月)	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。

平成 26 年 10 月 6 日 (月) 17:30～18:45	荒戸 照世 「First in Human 試験に必要なとされる要件 ～レギュラトリーサイエンスの観点から～」
平成 26 年 12 月 1 日 (月) 17:30～18:45	伊藤 陽一 「治験プロトコル作成について」

■ 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 臨床研究開発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. 支援シーズ紹介

■北海道大学

- 炭素 11 標識メチオニンによる PET 診断 11
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
- 動物追跡陽子線治療の先進医療認可取得 12
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
- 脳内新規ペプチドを用いたアルツハイマー病治療薬の開発 13
北海道大学大学院薬学研究院 教授 鈴木 利治
- 羊膜由来間葉系幹細胞を用いた肝硬変の治療法の開発 14
北海道大学大学院医学研究科 内科学講座消化器内科学分野 教授 坂本 直哉

■札幌医科大学

- 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 15
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
- 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 16
札幌医科大学医学部 整形外科学講座 教授 山下 敏彦

■旭川医科大学

- 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 17
旭川医科大学医学部 腎泌尿器外科学講座 講師 松本 成史
- カラー蛍光診断システムの開発と応用 18
旭川医科大学病院 呼吸器センター 教授 大崎 能伸

■岩手医科大学

- 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 19
岩手医科大学 医歯薬総合研究所 教授 佐々木 真理

■浜松医科大学

- インテリジェント内視鏡手術ナビゲーションシステムの実用化と臨床研究 20
浜松医科大学 メディカルフォトンクス研究センター 教授 山本 清二

■国立循環器病研究センター

- 羊膜由来間葉系幹細胞の再生医療製品化と急性 GVHD に対する治療応用 21
国立循環器病研究センター 再生医療部 室長 山原 研一

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

サイクロト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できる。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

● 炭素 11 標識メチオニン注射薬の院内製造

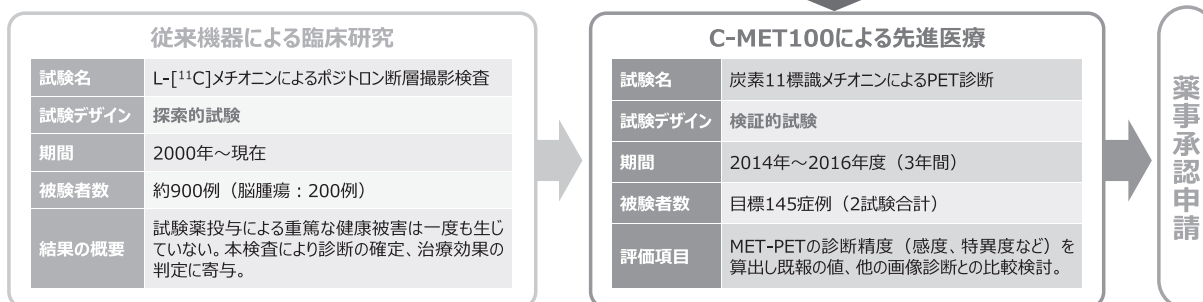
● 炭素-11 メチオニンの腫瘍集積機構



画期性	<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 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。 ● 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MRIよりも優れる。
将来性	<ul style="list-style-type: none"> ● 我が国のPETセンター300施設の内、半数が院内サイクロトロンを有し、メチオニンPET検査が可能となる。 ● 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。
最新の進捗状況	<ul style="list-style-type: none"> ● 2つの臨床試験の実施計画確定 (PMDA相談済) : ①放射線治療後の再発の検出 ②神経膠腫を疑われた患者における有用性 ● 臨床試験①については、先進医療Bの承認を取得し(2014年11月)、2015年1月に試験を開始した。 ● 臨床試験②については、2015年度中の先進医療Bの承認取得および試験開始を目指す。

薬事承認申請までのロードマップ

- 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



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・コンビーム CT (CBCT) 拡張機能・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、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ニング法の特徴を利用することで、従来法と比較しさらに体内の標的体積に一致させた3次元線量分布の形成が可能である。これにより、高精度な病巣への高線量投与と周囲正常組織の線量低減が実現可能である。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療率が高まり、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。



開発計画

動体追跡陽子線治療装置の薬事承認を平成26年8月に取得し、先進医療を平成27年2月より開始した。CBCT拡張機能に関する薬事申請を平成26年10月に行い、短飛程治療用器具に関する薬事申請を平成27年3月に目指している。また、同装置のFDA販売認可取得を目指すため、平成26年3月にPre-Submission Meetingを行い、FDAから求められた追加の非臨床試験を実施し、平成27年度のFDAへの申請を目指している。

	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	F																			
陽子線治療装置本体 (薬事法) 製造販売承認	F																			
陽子線治療装置本体	F																			
先進医療申請のための臨床試験開始	F																			
動体追跡陽子線治療装置	F																			
開発 (組み合わせ)	F																			
陽子線治療装置 + 動体追跡 <薬事法> 製造販売承認	F																			
陽子線治療装置 + 動体追跡 先進医療承認	C																			
CBCT・短飛程治療用器具 非臨床POC取得用研究	C																			
CBCT・短飛程治療用器具 非臨床安全性評価	C																			
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 先進医療承認	C																			
陽子線治療装置 + 動体追跡 + 短飛程治療 先進医療承認	C																			
陽子線治療装置 + 動体追跡 <FDA> 申請	C																			

※F：最先端研究開発支援プログラム C：C4

First in Class アルツハイマー病治療薬

研究の背景・目的

我が国で患者数 462 万人と言われる認知症の最大疾患は、患者の 7 割を占めるアルツハイマー病 (AD) である。AD では、前駆体膜タンパク質 APP からプロテアーゼ切断によって生成する「アミロイド β ($A\beta$) ペプチド」が、「可溶性 $A\beta$ オリゴマー」を形成し、神経毒性を現すと理解されているが、根本的な治療薬は実用化に至っていない。AD に有効な治療薬の開発と臨床適用は喫緊の課題であり、世界で 4400 万人と言われる認知症の 70% を占める AD 患者に対する治療薬の開発を推進する。

開発試験物

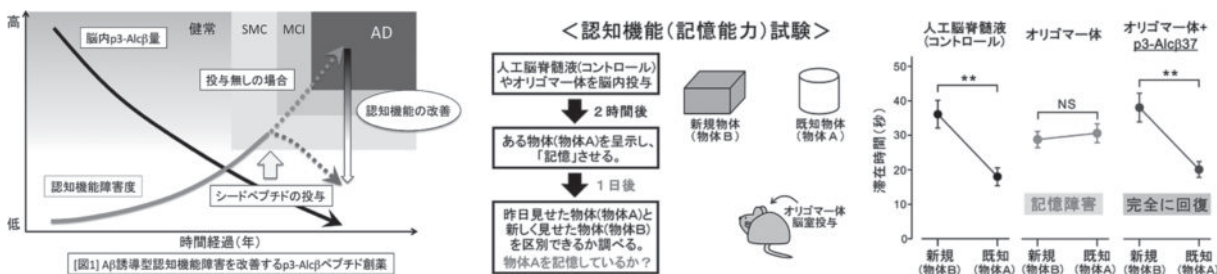
新規ペプチド

対象疾患

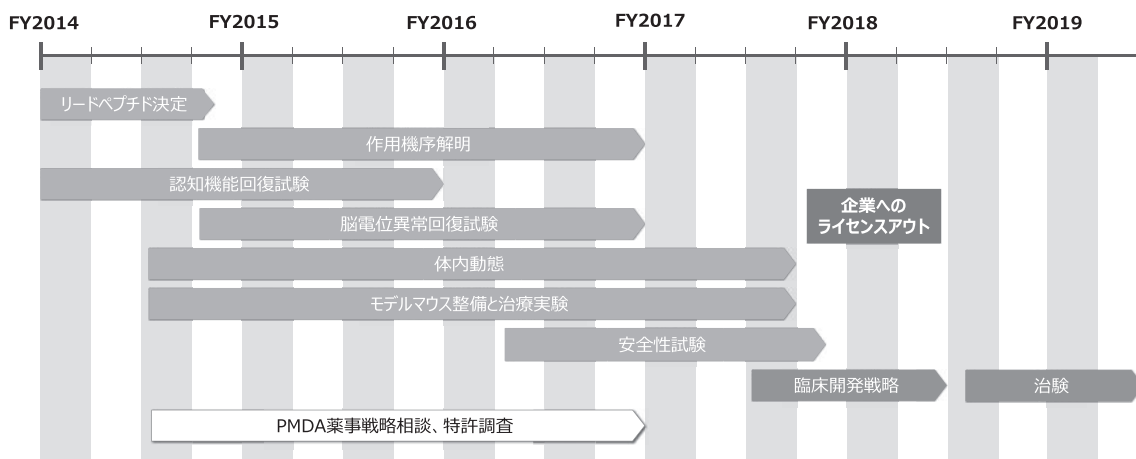
アルツハイマー病

特徴

脳内 $A\beta$ の PET 解析により、AD と脳内 $A\beta$ 蓄積の相関性が指摘され、 $A\beta$ の蓄積は認知機能障害が現れる前より進行する事が明らかになっている。 $A\beta$ の蓄積は認知障害が顕著になる 10 年以上前からすでに検出できる。しかしながら、PET 診断の成果を生かせる治療薬は実用化されていない。本シードは $A\beta$ オリゴマー誘導性の認知障害を劇的に改善することから、認知障害が極めて軽度でも、PIB による PET 診断で陽性の患者 (pre-clinical subjects) に対し、画期的な治療薬の提供が可能となり、 $A\beta$ による神経傷害からの保護が期待される。



開発計画



肝硬変の新規治療法

研究の背景・目的

肝硬変は進行すると肝不全となり死にいたる予後不良の疾患である。進行した肝硬変の治療法は肝移植しかなく、国内では肝移植適応患者は約 2,200 人と推定され、年間約 500 例の肝移植が行われている。脳死ドナー不足の問題から生体肝移植が主に行われてきたが、ドナーとなる家族の侵襲や負担が大きいと、肝硬変の新規治療法の開発が望まれている。これまでに、間葉系幹細胞（MSC）が線維化抑制作用を有することを基礎的検討で明らかにしてきた。本研究では羊膜を用いた MSC 製剤の開発を行い肝硬変の新規治療法の開発を目指す。

開発試験物

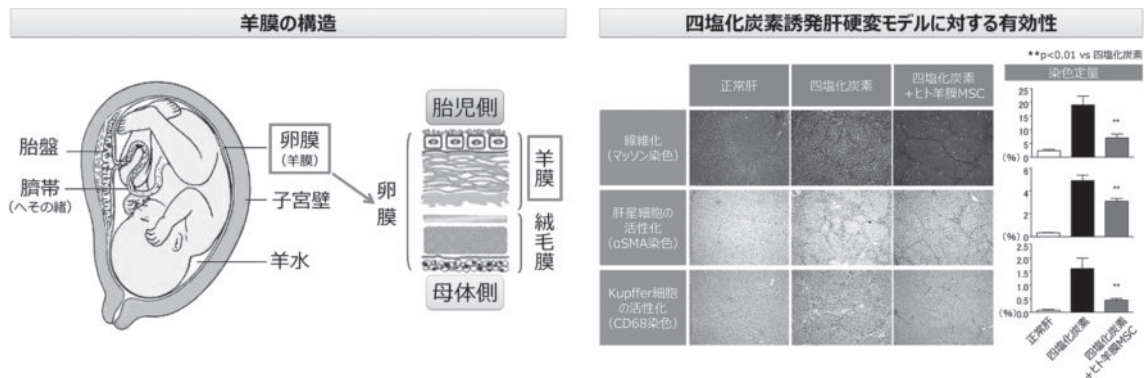
羊膜由来間葉系幹細胞

対象疾患

肝硬変

特徴

現在肝硬変に対して自己骨髄あるいは他家骨髄や自己脂肪組織由来 MSC を投与する臨床試験が国内外で進められているが、骨髄採取には侵襲性を伴い、米国から輸入品であることより高コストであり、その安全性に関しても懸念がある。羊膜 MSC は、医療廃棄物がソースであり含有する MSC が非常に多く、免疫抑制能が高い、といった利点が挙げられる。また、胎児由来細胞であるため細胞老化も少なく、原材料を国産試薬とすることで安全性で低コストで多くの細胞数を得ることが可能であり、経過の長い慢性疾患に対して有利である。



開発計画

北海道大学病院産科で帝王切開時に卵膜を採取し、国立循環器病研究センターで確立された羊膜由来 MSC の製造法に準じて、GMP グレードの細胞製剤を北海道大学病院 CPC で作製する。

また、北海道大学大学院医学研究科において非臨床試験を行い、非臨床 POC を取得する。

更に、第 1 相臨床試験のプロトコルを作成し、倫理委員会の承認を得て北海道大学病院で第 1 相臨床試験として医師主導治験の開始を目指す。

目標	H26年度	H27年度	H28年度	H29年度
品質関連事項	羊膜MSCの製造法の決定			
	羊膜MSCの特性解析			
	羊膜MSCの製造・品質管理			
非臨床試験関連事項	薬効・薬理試験			
	安全性試験			
臨床試験関連事項	治験実施戦略策定			
	プロトコル作成			
規制当局対応事項	治験相談/治験届提出			
	治験審査委員会			
事業性関連事項	特許調査			
	企業交渉			
プロジェクトマネジメント				

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（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 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（STR01）

対象疾患

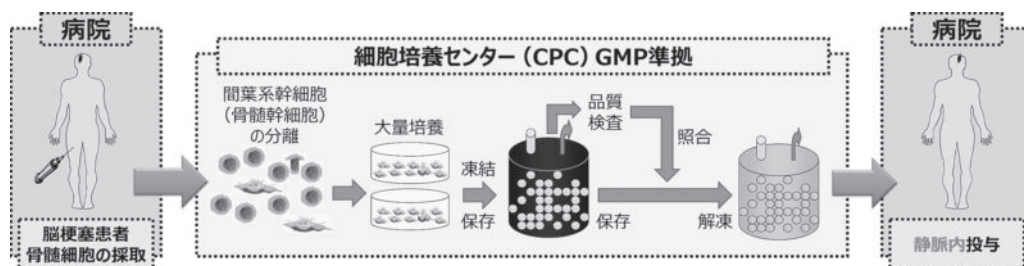
- ラクナ梗塞を除く脳梗塞患者
- modified Rankin ScaleがGrade4もしくは5

対象年齢

- 年齢が20歳以上80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 639”
 - (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脳梗塞患者の腸骨から局所麻酔下で骨髓液を採取
 - ②細胞調製施設（CPC）にて骨髓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 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					★

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

対象年齢

年齢が20歳以上70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 639”
 - (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
- ③GMP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 済			Phase III用	Phase III		
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							★

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、何処でも測定できる！

研究の背景・目的

尿流測定は非常に簡易な検査であるが、医療機関内での特殊な環境下で「便器のような物にセンサー式を装備」された装置で測定されており、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」できることを目的に、「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

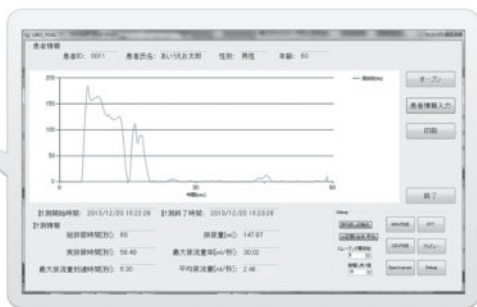
空中超音波連続波ドプラシステムを用いた新規尿流測定装置

対象疾患

排尿障害（下部尿路機能障害）を呈する全疾患
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



データ保存器、指輪型センサの各部名称

●データ保存器の各部名称



〔LEDの点灯状態と保存器の状態〕

LED色	点灯状態	保存器の状態
なし	消灯	電源OFF
緑	点灯	待機状態
緑	点滅	測定準備中
青	点灯	尿流測定中
青	点滅	データ転送状態

●指輪型センサの各部名称



開発計画・現状

医療機器として市販化を開発計画の最終目標として継続してきた。当該プロジェクトの「出口」である製品としての最終仕様を確定し、定性・定量をフォントムやボランティアのデータ等を使用し、その精度を新規医療機器として十分に対応できるレベルに達した。

現在、PMDA 承認申請を得るための各種資料を作成中である。

旭川医科大学病院 呼吸器センター 教授 大崎 能伸

世界初のハイビジョン型フルカラー蛍光システムの開発

高性能蛍光観察で内視鏡検査の常識が変わる

研究の背景・目的

臓器から発生する微弱な蛍光をカラーで観察する蛍光内視鏡システムを開発して、医療機器として臨床への導入をめざす。蛍光をカラーで観察する内視鏡診断が、白色光による従来の内視鏡診断よりも早期気管支がんの診断に優れることを確認する。カラー蛍光内視鏡システムの優れた特性を応用した新しい内視鏡診断法を開発する。

開発試験物

- カラー蛍光内視鏡診断システム
- 蛍光診断

対象疾患

- 肺がん・胸膜腫瘍

特徴

1. カラー蛍光診断システムを用いた蛍光診断の利点と可能性

- ◆蛍光診断はがん診断での感度が高まる
- ◆蛍光の色調：血液が見える、病変の特徴、蛍光診断薬や抗体の局在が観察できる可能性をもつ
- ◆消化器内視鏡、胸腔鏡や腹腔鏡に使用できる可能性をもつ
- ◆世界に向かって展開できる可能性をもつ

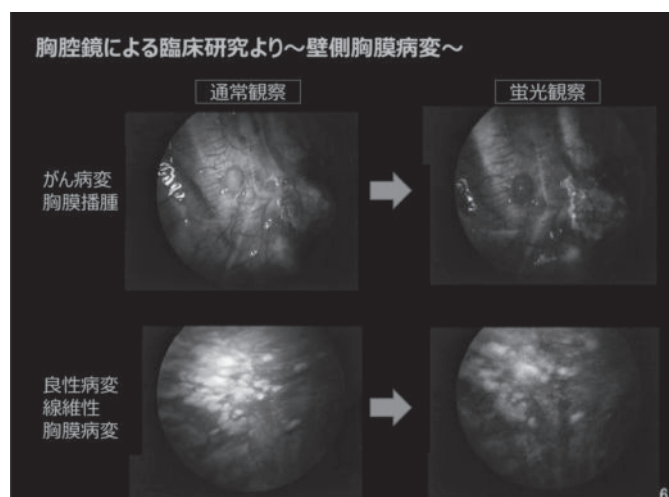
2. 人体での微弱な蛍光のカラー観察装置の特徴 — 2000年から旭川医科大学で開発中

- 高感度カラーカメラ：冷却 CCD、電気的高感度化、ノイズ対策、小型軽量化
- 解像度の向上：高画素化、ハイビジョン化、モアレ対策
- 高性能励起光源：LED 化励起光源、LED 化白色光源（CCS 社）
- 早期がん病変の発見率が高まる：第 1 世代試作機による臨床研究の成果
- 薬事承認と発売

開発計画

平成 27 年度にむけて、蛍光診断システムの優れた特性を生かした、2つの臨床研究を準備をしている。難治性疾患で、今後の患者数の増加が予想される中皮腫を対象にする。

1. 中皮腫が疑われる患者の胸腔鏡検査時に、5-アミノレブリン酸を蛍光診断薬に用いて、診断精度を高めるための臨床研究
2. 中皮腫切除時に、5-アミノレブリン酸を蛍光診断薬に用いて蛍光診断システムで取り残し病変を観察して、切除率を高めるための臨床研究



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。脳血流検査には様々な手法があるが、現状の検査法ではそれぞれに欠点がある。精度が高いとされている PET や SPECT 検査は慢性期で頻用されているが、放射線被曝があることや装置の普及率が低いことから急性期診療には適していない。一方、CT や MRI 検査は装置の普及率が高いため急性期診療に用いられているが、精度が十分ではなく造影剤アレルギーや腎機能障害などの副作用がある。そのため、急性期から慢性期まで普遍的に使用可能で、安全で非侵襲的・高精度な脳血流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

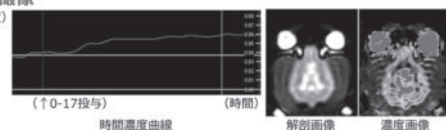
脳血流検査法の比較	精度	普及率	解像度	被曝	注射・副作用	検査時間
PET	○	×	×	×	×	×
SPECT	○	△	×	×	×	×
CT	△	○	○	×	×	○
MRI	×	○	○	○	×	○
本研究	○	○	○	○	○	○

→ 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

(O-17濃度)



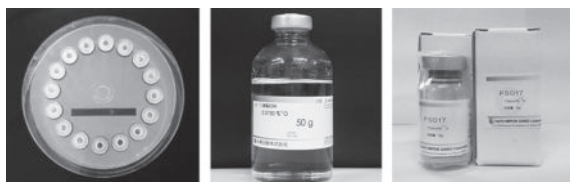
開発計画

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、平成 24 年度には試験物の GMP 準拠での製造体制を確立した。

ラットやコモンマー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 1 相臨床試験（治験）用の MRI 撮像法・画像解析ソフトの開発を行っている。また、第 1 相医師主導型臨床試験（治験）用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 1 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。

	目標	H26年度	H27年度	H28年度	H29年度
品質関連事項	試験薬のGMPでの製造・管理	[進捗バー]			
非臨床試験関連事項	非臨床安全性試験プロトコル作成	[進捗バー]			
	GLPでの安全性試験	[進捗バー]			
臨床試験関連事項	MRI撮像法開発・改良	[進捗バー]			
	医師主導臨床研究プロトコル作成	[進捗バー]			
	医師主導臨床研究実施	[進捗バー]			
	画像解析ソフトの開発・改良	[進捗バー]			
	第1相医師主導臨床試験（治験）実施	[進捗バー]			
規制当局対応事項	PMDA薬事戦略相談（治験）	[進捗バー]			
事業性関連事項	企業交渉	[進捗バー]			
プロジェクトマネジメント		[進捗バー]			



浜松医科大学 メディカルフォトニクス研究センター 教授 山本 清二

術者の意図を感知する高機能手術ナビゲーションシステム

研究の背景・目的

内視鏡手術は低侵襲で狭い術野でも手術ができるなど利点は多い一方で、外部から見えない部位を内視鏡画面を見て操作するため医療過誤も多く手術支援が急務である。我々は安全・確実な内視鏡手術法を確立したいという願いから、これまで「患者の動きに追従し手術器具の先端位置を示す内視鏡手術ナビゲーター」を開発し薬事承認を取得、高機能版として「内視鏡観察画面の中心位置を示す内視鏡手術ナビゲーター」を開発してきた。本研究では、医療ニーズに対応しこれまで明らかとなった課題の解決のため新たな方式の3次元形状計測装置による新しい概念・原理に基づいたインテリジェント内視鏡手術ナビゲーションシステムを試作開発し医療機器認可取得へとつなげる。

開発試験物

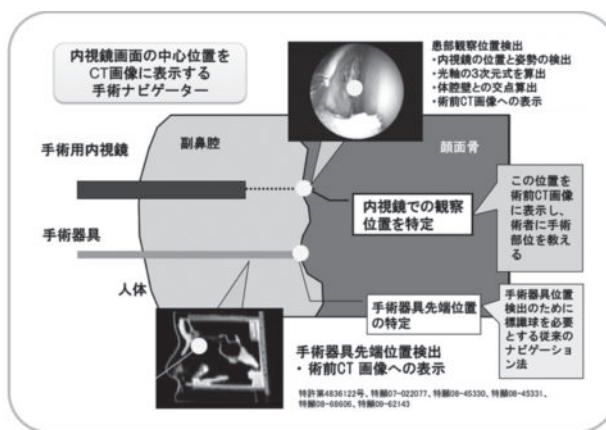
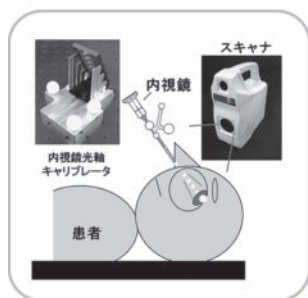
手術ナビゲーションユニット

対象疾患

頭頸部内視鏡手術を要する疾患

特徴

- ①患者の動きに追従し術者の意図を感知して、内視鏡で観察している画面の中心位置を示す
- ②内視鏡画面と同じ画像（位置、方向）でCTを立体表示（仮想内視鏡画面として表示）しナビゲーションする
- ③手術操作（削除・切除など）に伴う変化をCTに反映する



開発計画

- 新しい小型3次元形状計測装置開発
- インテリジェントナビソフト開発
- インテリジェントナビシステム化開発

既承認装置の高機能版として
薬事承認取得

これまでの進捗状況と今後の予定

実験室レベルの試作機を完成し、当初意図した機能の達成度と今後に向けた改良点を確認した。実験室レベルの試作機を基に、臨床現場で使用可能なシステムを製作する。実臨床での試用によりデータを収集し実用機完成を目指す。

	目標	H26年度	H27年度	H28年度	H29年度
ナビゲーションシステム開発・試作	3次元形状計測装置開発・改良				
	ナビゲーションソフトウェア開発・改良				
	システム全体装置開発・改良				
非臨床試験関連事項	精密モデルによる非臨床研究・模擬手術				
	精度・電気安全性・EMC検討				
治験外臨床研究関連事項	臨床研究戦略策定・プロトコル作成				
	医の倫理委員会申請承認				
規制当局対応事項	臨床研究（手術症例適用）				● POC取得
	薬事戦略相談				
事業性関連事項	研究成果発表（学会展示）での調査				
	薬事申請相談・申請資料作成				
プロジェクトマネジメント					

特許第4836122号、特願07-022077、特願08-05330、特願08-43331、特願09-06026、特願09-42143

日本発の次世代 MSC 製剤

研究の背景・目的

間葉系幹細胞 (MSC) は細胞治療の有望な候補シーズとして注目されている。近年骨髄 MSC を中心とした臨床試験が数多く行われ、特にその免疫抑制作用から、急性移植片対宿主病 (GVHD) に対する治療を踏まえ、一部の国では骨髄 MSC 製剤が承認されている。しかし、骨髄採取は侵襲性を伴うこと、我が国では骨髄は輸入となり高コストであるなど、問題点が多い。一方、羊膜 MSC は、羊膜が胎児付属物であり侵襲性がなく、また、含有する MSC が多く大量培養に適しており、純国産で調製可能且つ低コストで製剤化可能である。また、胎児由来細胞であり細胞老化も少ないという特徴を有する。そこで、本研究では羊膜を用いた次世代 MSC 製剤の開発を行い再生医療製品化を目指す。

開発試験物

羊膜由来間葉系幹細胞

対象疾患

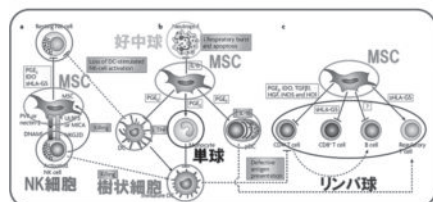
急性移植片対宿主病 (GVHD)

特徴

羊膜 MSC の特徴として、医療廃棄物がソースであり含有する MSC が非常に多く、免疫抑制能が高い、といった利点が挙げられる。また、胎児由来細胞であるため細胞老化も少なく、原材料を国産試薬とすることで安全性で低コストで多くの細胞数を得ることが可能である。

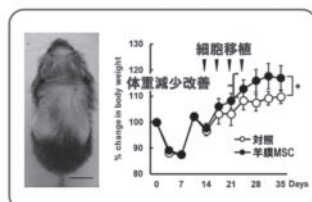
免疫抑制効果の高い羊膜 MSC を用いた細胞治療の難治性免疫関連疾患に対する臨床応用を目指し、北海道大学、兵庫医科大学、先端医療振興財団との共同研究を行っている。

MSCによる免疫細胞抑制



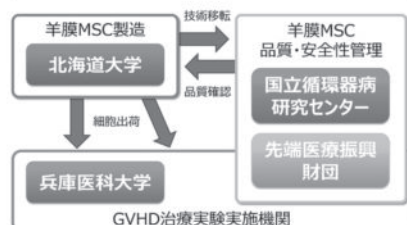
Nat Rev Immunol. 2008;8(9):726-36

急性GVHDモデルでの有効性



PLOS ONE 2014;9(2):e88319

羊膜MSC製剤化に向けた連携体制



GVHD治療実験実施機関

開発計画

これまでの前臨床研究から、免疫抑制効果の高い羊膜 MSC を用いた細胞治療の、難治性免疫関連疾患に対する臨床応用を目指し、①共同研究体制の構築、②製剤化プロトコル作成と CPC での製造、③ GVHD 治療に関する臨床研究の倫理委員会承認、④製剤化に関する品質・安全にかかわる確認を PMDA 薬事戦略相談を施行してきた。今後、①北海道大学病院 CPC での羊膜 MSC の製造法の確立、②羊膜 MSC 製剤の非臨床試験のデータ収集、③治療プロトコルの作成とそのマネジメント、④ PMDA との協議を行い、医師主導試験を開始する。

目標	H26年度	H27年度	H28年度	H29年度
品質関連事項	羊膜MSCの製造法の決定	■		
	羊膜MSCの特性解析	■		
	羊膜MSCの製造・品質管理	■	■	■
非臨床試験関連事項	薬効・薬理試験	■		
	安全性試験	■		
臨床試験関連事項	治療実施戦略策定	■		
	プロトコル作成	■	■	■
	治療実施		■	■
規制当局対応事項	治療相談/治療届提出	■		
	治療審査委員会	■	■	■
事業性関連事項	特許調査	■		
	企業交渉	■	■	■
プロジェクトマネジメント	■	■	■	■

6. 業 績

■教育活動

●医薬品評価科学 特別講義

2014年開催

10/ 9(木)	「医薬品の開発と審査のしくみ」	荒戸 照世
10/16(木)	「品質の確保と非臨床試験(薬理、薬物動態)」	荒戸 照世
10/30(木)	「臨床研究と治験(GCP)」	佐藤 典宏
11/ 6(木)	「非臨床安全性(毒性)の評価(GLP)」	稲毛富士郎
11/13(木)	「資料の信頼性」	杉田 修
11/20(木)	「医薬品開発における特許戦略」	内田 丈士
12/25(木)	「バイオ医薬品(含 再生医療製品)の規制」	荒戸 照世

2015年開催

1/ 8(木)	「抗がん剤の開発戦略」	磯江 敏幸
1/15(木)	「レギュラトリーサイエンスに関する 最近の話題から(研究不正など)」	荒戸 照世
1/29(木)	「まとめ」	荒戸 照世

●講 義

1. 「医療機器開発の信頼性保証について」 杉田修
平成 26 年度橋渡し研究セミナー (岩手医科大学) 2014.4.25
2. 「大学における基礎研究の事業化(橋渡し研究と特許)」 杉田修
平成 26 年度 北海道大学大学院理工系専門基礎科目
北海道大学生命科学集中講義(北海道大学理学部) 2014.7.4
3. 「医薬品開発の視点からみた研究開発の信頼性について」 杉田修
平成 26 年度 第 2 回 知的財産教育講義(札幌医科大学) 2015.2.6

■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
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

●先進医療

1. HTC-MET-01 《先進医療：炭素 11 標識メチオニンによる PET 診断》— 神経腫瘍を疑われた患者における有用性—
2. HTC-MET-02 《先進医療：炭素 11 標識メチオニンによる PET 診断》— 放射線治療後の再発の検出—
3. HTC-MET-03 《先進医療：炭素 11 標識メチオニンによる PET 診断》— 非腫瘍病変と神経腫瘍との鑑別—
4. HTC001-01 前立腺癌に対する動体追跡陽子線治療に関する臨床研究
5. HTC001-02 肺癌に対する動体追跡陽子線治療に関する臨床研究
6. HTC001-03 肝癌に対する動体追跡陽子線治療に関する臨床研究

●自主臨床研究

1. 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
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

●生物統計相談

1. 指の切断を伴う悪性黒色腫は予後が良いか。
2. 照射中の精度に関する研究
3. 陽子線治療装置を用いた放射線治療の安定性試験
・ベースメーカー症例データベース化ガイドライン作成(日本医学放射線学会班研究)
4. IMRT と陽子線の比較・検討
5. 肺サルコイドーシスにおける心サルコイドーシスの有病率
6. アミノ酸と肥満又はインスリン抵抗性
7. 脳腫瘍における MRI を用いた血流・血管透過性・酸素代謝の評価
8. 偏心性寛骨臼回転骨切り術による大腿骨頭の遠位化と内方化
9. 3 次元気道解析
10. Contrast-enhanced ultrasound of canine pancreatic disease.
11. 3DCT 解析
12. Autoantibody's against tryptophan hydroxylase and AIE-75 are useful differential diagnosis of APECED and IPEX syndrome.
13. COPD コホート研究における QOL 変化の解析
14. TAPP Education Project

■シーズ探索

●新規支援シーズ募集説明会

2014年開催

9/ 8(月)	北海道大学
9/25(木)	北海道大学
11/19(水)	秋田大学
12/ 8(月)	札幌医科大学

2015年開催

2/13(金)	北見工業大学
---------	--------

■メディア掲載情報

●北海道医療新聞 2014年10月24日(金)

臨床研究開発センター発足

北大病院 統合で体制強化

北大病院高度先進医療支援センターと北大探索医療教育研究センターが統合し、新たに北大病院臨床研究開発センターが十月発足した。臨床研究体制のさらなる強化を図っていく。

北大病院のセンターは厚生労働省事業、北大のセンターは文部科学省事業に基づいて運営されている。役割や機能が重複する部分があるとともに、二十七年度から両省事業が一体化して革新的な医療技術を創出していく方向にあるため、学内で発展的に統合した。

新たな組織のセンター長に寶金清博院長、事業統括マネージャーに佐藤典宏教授が就任。十部門、スタッフおよそ百人体制で、臨床研究や医師主導治験を支援し事業承認や先進医療を経て、医薬品や医療機器を世界に発信していく。

同病院は厚生労働省から臨床研究中核病院に二十四年度指定。組織や設備の整備費、研究費として五年間でおよそ三十億円が交付され、同病院管理棟に細胞プロセッシング室や生体飼料管理室などを順次設けている。

企業は約年間四十～五十件を新規で受け入れ、常時百件ほど実施。臨床研究の新規件数は年間四百五十～五百件で、実施件数は千件～千五百件に上る。

15. 1H-MR Spectroscopy を用いた肝腫瘍の評価
16. 北海道 COPD コホート研究における QOL の解析
17. TAPP Education Project
18. ベイズ補正標準化死亡比と医療資源の関連性
19. Nepalese undergraduate nursing student's perception of clinical placement: a questionnaire survey.
20. 難治性喘息コホート研究
21. 環境と子どもの健康に関する北海道研究
22. 1H-MR Spectroscopy を用いた肝腫瘍の評価
23. Effects and safety of 131I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) radiotherapy in malignant neuroendocrine tumors-Results from a multicenter observational registry MIBG 治療多施設共同研究
24. 心筋血流量の評価
25. 123IDAT Scan/99mTcECD 2 核種同時収集の評価の検討
26. JACC Study
27. 肺癌肝転移微小環境の解析
28. 胸水貯留を伴う進行、再発卵巣がんに対するパクリタキセル胸腔投与についての非対照試験
29. Expression of PD and ALDHI in Oral leukoplakia.
30. Expression of ALDHI and podoplanin in Oral leukoplakia.
31. 院外心停止に対する治療効果の研究
32. Expression of ALDHI and podoplanin in Oral leukoplakia.
33. Nepalese undergraduate nursing student's perception of clinical placement: a questionnaire survey.
34. Nepalese undergraduate nursing student's perception of clinical placement: a questionnaire survey.
35. Nepalese undergraduate nursing student's perception of clinical placement: a questionnaire survey.
36. Nepalese undergraduate nursing student's perception of clinical placement: a questionnaire survey.
37. Nepalese undergraduate nursing student's perception of clinical placement: a questionnaire survey.
38. 右房と肺高血圧の関係
39. Nepalese undergraduate nursing student's perception of clinical placement: a questionnaire survey.
40. 指に発生する MM の予後の検討
41. 清拭における湿タオルの短時間貼用の有効性の検証
42. Nepalese undergraduate nursing student's perception of clinical placement: a questionnaire survey.
43. 運動疫学プログラム
44. Comprehensive assessment of impaired Peripheral and coronary artery endothelial function in smokers using brachial artery Ultrasound and Oxygen-15 labeled Water PET
45. Nepalese undergraduate nursing student's perception of clinical

placement: a questionnaire survey.

46. 放射線治療における動きと線量分布の関係
47. COPD の臨床終点に関する検討
48. Olfactory neuroblastoma に関する研究
49. 新規抗糖尿病薬イブラグリフロジンと高用量メトホルミンの有効性の比較検討
50. 北海道民の食と運動に関する抽出調査
51. 椎間板変性と局所麻酔薬投与の関係についての研究
52. 糖鎖構造由来の変形性関節症モデルの作成
53. 女性医療人の健康と働きがいに関する調査
54. 亜全胃温存膵頭十二指腸切除術の胃空腸端側吻合と側側吻合の再建法の違いによる術後胃内容排出遅延の発症頻度のランダム化比較試験
55. 大腸癌における COX 発現の病理学的解析
56. To assess the effects of perfluorinated chemicals and genetic polymorphisms on birth outcomes of next generation.
57. MGM の運動機能改善に関する研究
58. 女性医療人の健康と働きがいに関する調査
59. 北海道民の食と運動に関する抽出調査
60. 乳房温存療法後局所再発症例の病理学的・分子学的検討
61. 頭部外傷による高次能機能障害の就労と神経心理学的検査成績
能外傷と低酸素脳症による高次能機能障害の神経心理学的検査の比較
62. Expression perhaps of cancer stem cell markers ALDH1 and PD in oral leukoplakia and he risk of malignant transformation.
63. 2D/4D と臍帯血中ホルモン
64. 院外心肺停止患者に対する病院前エピネフリン投与の検討
65. 北海道スタディ
66. 北海道民の食と運動に関する抽出調査
67. NISSIN Project
68. 発達途上国で簡便に使用可能な早期低栄養児スクリーニング法の開発
69. 肺内金マーカーの移動振幅の比較 (動物追跡装置と PETCT の比較)
70. 脊椎炎による痛みと脳糖代謝の関係性の検討
71. 職域プロジェクト
72. Effects of per fluorinated PFC exposure and genetic genetic Polymorphisms on maternal lipids.
73. To assess the association between prenatal PFOS levels and genetic polymorphisms on lipid profile during pregnancy.
74. 痛みと脳糖代謝の関係 脳腫瘍の低酸素糖代謝と予後の関係
75. 新生児死亡率と施設機能の関係
76. FMISO-PET と再発の関係
77. How to estimate Gene × Environment interaction by JMP software.
78. 腹部骨盤部に対する X 線治療計画と陽子線治療計画の線量分布の比較検討研究
79. CT 解析
80. 北海道スタディ
81. Effects of OFCs and fluorinated PFC Polymorphisms on lipid profile.
82. 公衆衛生学輪読会
83. 神経膠芽腫の予後決定因子の探索
84. 反復測定データの解析について
85. 公衆衛生学輪読会
86. To assess the Gene × Environment interaction.

●査読論文

1. Yamaguchi S, Terasaka S, Kobayashi H, Asaoka K, Motegi H, Nishihara H, Kanno H, Onimaru R, Ito YM, Shirato H, Houkin K. Prognostic factors for survival in patients with high-grade meningioma and recurrence-risk stratification for application of radiotherapy. *PLoS One*. 2014 May 12; 9(5): e97108.
2. Iguchi Y, Ito YM, Kataoka F, Nomura H, Tanaka H, Chiyoda T, Hashimoto S, Nishimura S, Takano M, Yamagami W, Susumu N, Aoki D, Tsuda H. Simultaneous analysis of the gene expression profiles of cancer and stromal cells in endometrial cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 2014 May 10. doi: 10.1002/gcc.22182. [Epub ahead of print]
3. Konno S, Hizawa N, Makita H, Shimizu K, Sakamoto T, Kokubu F, Saito T, Endo T, Ninomiya H, Iijima H, Kaneko N, Ito YM, Nishimura M; J-Blossom Study Group. The effects of a Gly16Arg ADRB2 polymorphism on responses to salmeterol or montelukast in Japanese patients with mild persistent asthma. *Pharmacogenet Genomics*. 2014 May; 24(5): 246-55.
4. Yoshinaga K, Ohira H, Tsujino I, Oyama-Manabe N, Mielniczuk L, Beanlands RS, Katoh C, Kasai K, Manabe O, Sato T, Fujii S, Ito YM, Tomiyama Y, Nishimura M, Tamaki N. Attenuated right ventricular energetics evaluated using (11)C-acetate PET in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jun; 41(6): 1240-50.
5. Nishioka K, Shimizu S, Shinohara N, Ito YM, Abe T, Maruyama S, Kinoshita R, Harada K, Nishikawa N, Miyamoto N, Onimaru R, Shirato H. Prospective phase II study of image-guided local boost using a real-time tumor-tracking radiotherapy (TRT) system for locally advanced bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2014 Jan; 44(1): 28-35.

6. Suzuki M, Makita H, Ito YM, Nagai K, Konno S, Nishimura M; Hokkaido COPD Cohort Study Investigators. Clinical features and determinants of COPD exacerbation in the Hokkaido COPD cohort study. *Eur Respir J*. 2014 May; 43(5): 1289-97.

●論文・口頭発表

1. 本間 理央, 田口 純, 天野 虎次, 清水 康, 木下 一郎, 秋田 弘俊. 当科における悪性軟部腫瘍に対する分子標的薬パゾパニブの治療経験. 腫瘍内科 (1881-6568) 13 巻 6 号 Page824-829
2. Fukino Satomi, Hiroaki Shima, Toru Mizuguchi, Toshihiko Torigoe, Goro Kutomi, Yasutoshi Kimura, Yoshihiko Hirohashi, Yasuaki Tamura, Tomohide Tsukahara, Takayuki Kanaseki, Akari Takahashi, Hiroko Asanuma, Yoichi M. Ito, Hiroshi Hayashi, Osamu Sugita, Noriyuki Sato and Koichi Hirata. Phase I Clinical Study of Survivin-Derived Peptide Vaccine for Patients with Advanced Gastrointestinal Cancers. *International Journal of Cancer and Clinical Research*. 2015, 2:1.
3. Toru Mizuguchi · Toshihiko Torigoe · Fukino Satomi · Hiroaki Shima · Goro Kutomi · Shigenori Ota · Masayuki Ishii · Hiroshi Hayashi · Sumiyo Asakura · Yoshihiko Hirohashi · Makoto Meguro · Yasutoshi Kimura · Toshihiko Nishidate · Kenji Okita · Masahiro Ishino · Atsushi Miyamoto · Masamitsu Hatakenaka · Noriyuki Sato · Koichi Hirata. Trials of vaccines for pancreatic ductal adenocarcinoma: Is there any hope of an improved prognosis?2015, *Surg Today* doi 10.1007/s00595-015-1120-8.

●著書

1. 伊藤 陽一. 医療経済評価の具体的な活用法 第6章 事業性評価、開発部門における薬剤経済学の利用 第3節 患者 QOL 調査の実施法. (株)技術情報協会. 2014.
2. 豊島 聡, 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 真弓, 松田 勉. 医薬品のレギュラトリーサイエンス. 南山堂. 2014 年 2 月 11 日. 1 版 1 刷

●学会・セミナー発表

1. 門間 太輔, 船越 忠直, 瓜田 淳, 天野 虎次, 岩崎 倫政. 上腕骨小頭離断性骨軟骨炎に対する超音波定量評価の信頼性. 第6回日本関節・膝・スポーツ整形外科学会 (広島) 2014.07.
2. 田口 純, 木下 一郎, 福田 直樹, 有賀 伸, 合田 智宏, 本間 理央, 天野 虎次, 竹内 啓, 清水 康, 秋田 弘俊. Retrospective Analysis of Chemotherapy for Extrapulmonary Neuroendocrine Carcinomas (EPNEC) / 当院で化学療法を施行した肺外原発神経内分泌腫瘍のレトロスペクティブな検討. 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会 (福岡) 2014.07.
3. 有賀 伸, 木下 一郎, 山口 浩明, 清水 康, 天野 虎次, 本間 理央, 田口 純, 山田 武宏, 井関 健, 秋田 弘俊. DCF 療法 (ドセタキセル, シスプラチン, 5-FU 併用療法) における各抗がん薬の血中濃度解析. 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会 (福岡) 2014.07.
4. Jun Taguchi, Ichiro Kinoshita, Naoki Fukuda, Shin Ariga, Tomohiro Goda, Rio Honma, Toraji Amano, Satoshi Takeuchi, Yasushi Shimizu, Hirotohi Akita. Retrospective Analysis of Chemotherapy for Extrapulmonary Neuroendocrine Carcinomas (EPNEC). 2014 European Society for Medical Oncology (Madrid, Spain) 2014.09.
5. Susumu Sogabe, Satoshi Yuki, Hiraku Fukushima, Norihiko Takahashi, Toshiaki Shichinohe, Takaya Kusumi, Fumitaka Nakamura, Ichiro Iwanaga, Kazuteru Hatanaka, Kencho Miyashita, Jun Konno, Kazuhito Uemura, Masaaki Nenohi, Masaya Kina, Naoya Sakamoto, Akinobu Taketomi, Satoshi Hirano, Toraji Amano, Yoichi M Ito, Yoshito Komatsu. Safety analysis of FOLFOX as adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer in phase II study (NORTH/HGCSG1003): Detailed analysis of peripheral sensory neuropathy. 2015 American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium. (San Francisco, California) 2015.01.
6. Ito YM, and Izumi S. Comparison of sampling schemes for a case-cohort design in Hokkaido cohort study when some outcome of interests are known to be missing. The XXVIIth International Biometric Conference (IBC2014), Florence, 2014/7/6-11.

●ポスター発表

1. 「北海道大学における新規シース探索システム構築の試み」安住 薫, 内田 丈士, 磯江敏幸, 杉田修, 佐藤典之 ARO 協議会第2回学術集会 (北海道) 2014.9.24
2. 「アカデミアにおける医師主導治験・臨床試験のプロジェクトマネジメント」杉田修, 林宏至, 池田浩治, 鈴木草史, 鈴木友人, 柄澤麻紀子, 清水忍, 藤原忠美, 遠藤佳代子, 笠井宏委, 村山敏典, 須崎友紀, 斎藤勝久, 松山琴音, 千葉仁, 内山麻希子, 末吉愛, 清水章 ARO 協議会第2回学術集会 (北海道) 2014.9.24
3. 「再生医療等の臨床研究の開始に必要な要件とは何か〜ヒト幹細胞臨床研究審査委員会の意見に関する調査〜」高嶋泰之, 寺元剛, 佐藤典宏, 荒戸照世 第35回 日本臨床薬理学会学術総会 (愛媛) 2014.12.4-6
4. 「再生医療等製品の臨床試験開始に必要な要件とは何か〜ヒト幹細胞臨床研究審査委員会の意見の差異〜」高嶋泰之, 寺元剛, 佐藤典宏, 荒戸照世 第14回 日本再生医療学会総会 (神奈川) 2015.3.19-21

7. 資料

シンポジウム開催報告

第 8 回

オール北海道先進医学・医療拠点形成シンポジウム
橋渡し研究がつなぐ未来の医療～オール北海道が果たす役割～

日 時

2015年2月4日(水)
15:00～17:40

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)



15:00～15:05

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)



15:05～15:20

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/
北海道大学病院臨床研究開発センター
事業統括マネージャー)



平成 26 年度 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/
北海道大学病院臨床研究開発センター 教授)



15:20～16:05

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/
北海道大学病院臨床研究開発センター
事業統括マネージャー)



1.
羊膜由来間葉系幹細胞を用いた再生医療
—肝硬変、重症クローン病、
急性 GVHD への応用—

坂本 直哉
(北海道大学大学院医学研究科
内科学講座消化器内科学分野 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
細胞治療法の検討

山下 敏彦
(札幌医科大学医学部 整形外科学講座 教授)



3.
カラー蛍光診断システムの開発と応用

大崎 能伸
(旭川医科大学病院呼吸器センター 教授)



16:10～16:55

特別講演 1

座長 吉田 晃敏 (旭川医科大学長)

オール日本の創薬支援—創薬支援ネットワークの今後の展開

樽林 陽一 (独立行政法人医薬基盤研究所 理事)



16:55～17:40

特別講演 2

座長 島本 和明 (札幌医科大学長)

医療分野の新たな研究開発体制について

菱山 豊 (内閣官房健康・医療戦略室 次長)



2014 (平成26) 年度 行事一覧

月	月 日	事 項
平成 26年 4月	4月 10日 (木)	平成 25 年度分 橋渡し研究補助金実績報告書・事業結果説明書・収支決算書・取得財産等一覧表の提出
	4月 14日 (月)	平成 26 年度 新規採択課題(シーズ B、C)分の経費等内訳書の提出
	4月 18日 (金)	TRI と R&D パイプライン管理システムに係る Web 会議
5月	5月 13日 (火)	第 1 回部長会議(北海道大学医学研究科)
	5月 21日 (水)	橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズ B および C の追加採択ヒアリング通知
	5月 29日 (木)	平成 25 年度分 橋渡し研究補助金帳簿、参加者・協力者リストの提出 橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズ B および C の追加採択ヒアリング審査
6月	6月 12日 (木)	橋渡し研究加速ネットワークプログラム 中間評価・事後評価 成果報告票(拠点・個別課題)の提出
	6月 16日 (月)	橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズ B および C 追加採択 審査結果通知 新 R&D パイプライン管理システム リリースに伴う説明会(先端医療振興財団)
	6月 20日 (金)	第 1 回執行会議(3 大学 Web 会議)
	6月 23日 (月)	調整費による追加配分、新規採択に関する変更承認申請書類の提出
		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 7 回相互モニタリング WG 会議(東京)
	6月 26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(相互モニタリング) 第 1 回モニター研修(東京) 橋渡し研究加速ネットワークプログラム 中間評価・事後評価 出席者一覧およびプレゼンテーション資料の提出
7月	7月 1日 (火)	第 1 回機構長・副機構長会議(北海道大学総長室)
	7月 3日 (木)	第 5 回北海道 TR 推進運営委員会(会議・研修施設[ACU])
	7月 4日 (金)	橋渡し研究加速ネットワークプログラム 中間評価・事後評価ヒアリング
	7月17日(木)~18日(金)	文部科学省・JST 平成 25 年度 額の確定調査(経理/北海道大学)(北海道大学)
8月	8月 27日 (水)	第 2 回部長会議(北海道大学医学研究科)
	8月 28日 (木)	文部科学省・厚生労働省 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 第 1 回合同会議(東京・全国都市会館)
9月	9月 8日 (月)	第 1 回平成 27 年度新規シーズ募集説明会(北海道大学)
	9月 17日 (水)	平成 26 年度 広報委員会(北海道大学医学研究科)
	9月23日(火)~24日(水)	ARO 協議会 第 2 回学術集会(セミナー・学術集会)(北海道大学医学研究科)
	9月 25日 (木)	第 2 回執行会議(3 大学 Web 会議)
		第 2 回平成 27 年度新規シーズ募集説明会(北海道大学)
	9月 29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 11 回オンラインカタログ整備会議(福岡)
		第 2 回機構長・副機構長会議(北海道大学総長室)
9月 30日 (火)	文部科学省・JST 平成 25 年度 オール北海道 額の確定調査(技術/北海道大学)(北海道大学) 文部科学省・JST 平成 25 年度 オール北海道 額の確定調査(技術/札幌医科大学)(札幌医科大学) 文部科学省・JST 平成 25 年度 オール北海道 額の確定調査(技術/旭川医科大学)(旭川医科大学)	
10月	10月 1日 (水)	「北海道大学探索医療教育研究センター」と「北海道大学病院高度先進医療支援センター」が統合 「北海道大学病院臨床研究開発センター」設置
		「札幌医科大学トランスレーショナルリサーチセンター」と「札幌医科大学附属病院治験センター」とを統括管理し、 臨床応用(実用化)までの円滑な推進を図るため、「札幌医科大学臨床研究推進本部(本部長: 病院長)」を設置 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成 26 年度拠点調査(シーズ開発・臨床試験進捗会議/拠点機能強化会議) (「ACU」アスティ45)
11月	11月 21日 (金)	橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズ A、設備整備、シーズ BC 追加交付通知
	11月 25日 (火)	シーズ B・C「継続審査」「事後評価(平成 24 年度採択課題)」 申請書類等の提出
	11月 28日 (金)	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(相互モニタリング) 第 5 回モニター研修(東京) シーズ A、設備整備、シーズ BC 追加交付に関する変更承認申請書類の提出
12月	12月 12日 (金)	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 8 回被験者リクルート促進 WG 会議(東京)
	12月 18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 12 回オンラインカタログ整備会議(東京)
	12月 26日 (金)	橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズ B・C「継続審査」「事後評価(平成 24 年度採択課題)」 「事後評価(平成 26 年度単年度課題)」ヒアリング(文部科学省)
平成 27年 1月	1月 6日 (火)	第 3 回部長会議(北海道大学医学研究科)
	1月 21日 (水)	シーズ B・C「継続審査」「事後評価」プレゼンテーション資料の提出 第 3 回執行会議(3 大学 Web 会議)
2月	2月 2日 (月)	第 3 回機構長・副機構長会議(北海道大学総長室)
	2月 4日 (水)	第 6 回北海道 TR 推進運営委員会(ホテル札幌ガーデンパレス) 第 8 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)
3月	3月 4日 (水)	文部科学省・厚生労働省 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 第 2 回合同会議(東京)
	3月 5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 第 2 回海外 TR センターワークショップ(東京コンベンションホール)
	3月5日(木)~6日(金)	平成 26 年度成果報告会(東京コンベンションホール)



北海道臨床開発機構
Hokkaido Organization for Translational Research



〒060-8648 札幌市北区北14条西5丁目 北海道大学病院内
TEL: 011-706-6899 FAX: 011-706-5025
URL: <http://htr.ctr.hokudai.ac.jp/>