



Annual Report
Hokkaido Organization for
Translational Research



★ 2015

北海道臨床開発機構

年次報告

2015 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・室報告	
▶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
橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズ開発の実績	20
業 績	
▶教育活動・シーズ探索・メディア掲載情報・論文等	22
資 料	
▶シンポジウム開催報告・2015年度行事一覧	25

1. はじめに

平成 27 年度は、日本医療研究開発機構 (AMED) が発足し、「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」の所掌も文部科学省から AMED に移管されるなど、我が国における研究開発の支援体制が整備された節目となる年として記憶されるのではと考えております。

平成 24 年度にスタートした第 2 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 27 年度は、非臨床 POC 獲得を目指すシーズ B に 1 シーズ、ヒト POC 獲得を目指すシーズ C には 5 シーズが、新たに本プログラムの研究シーズとして採択され、現在 10 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。

本年度も昨年度と同様に、これまでの支援を大きな成果へと結びつけることが出来た一年となりました。まず、平成 27 年 9 月に動体追跡照射技術を適用した「陽子線治療システム 短飛程治療用器具」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 27 年 6 月には「人工手関節 (NM002)」を、さらに平成 27 年 7 月には「尿流測定装置 (ドッピー)」について医療機器の製造販売承認申請を行っております。

医師主導治験では、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が順調に実施されております。さらに、平成 28 年 1 月には新たに「自家培養表皮ジェイス」についても開始されたところです。

また、開発実績としては、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 6 件、先進医療の承認 2 件、製造販売承認の取得 5 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 28 年度は、本プログラムの最終年度となりますが、さらに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 ▶ 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 ▶ 山口 佳三
(北海道大学総長 / 北海道臨床開発機構長)
- 事業実施期間 ▶ 平成 24 年 4 月 1 日～平成 29 年 3 月 31 日

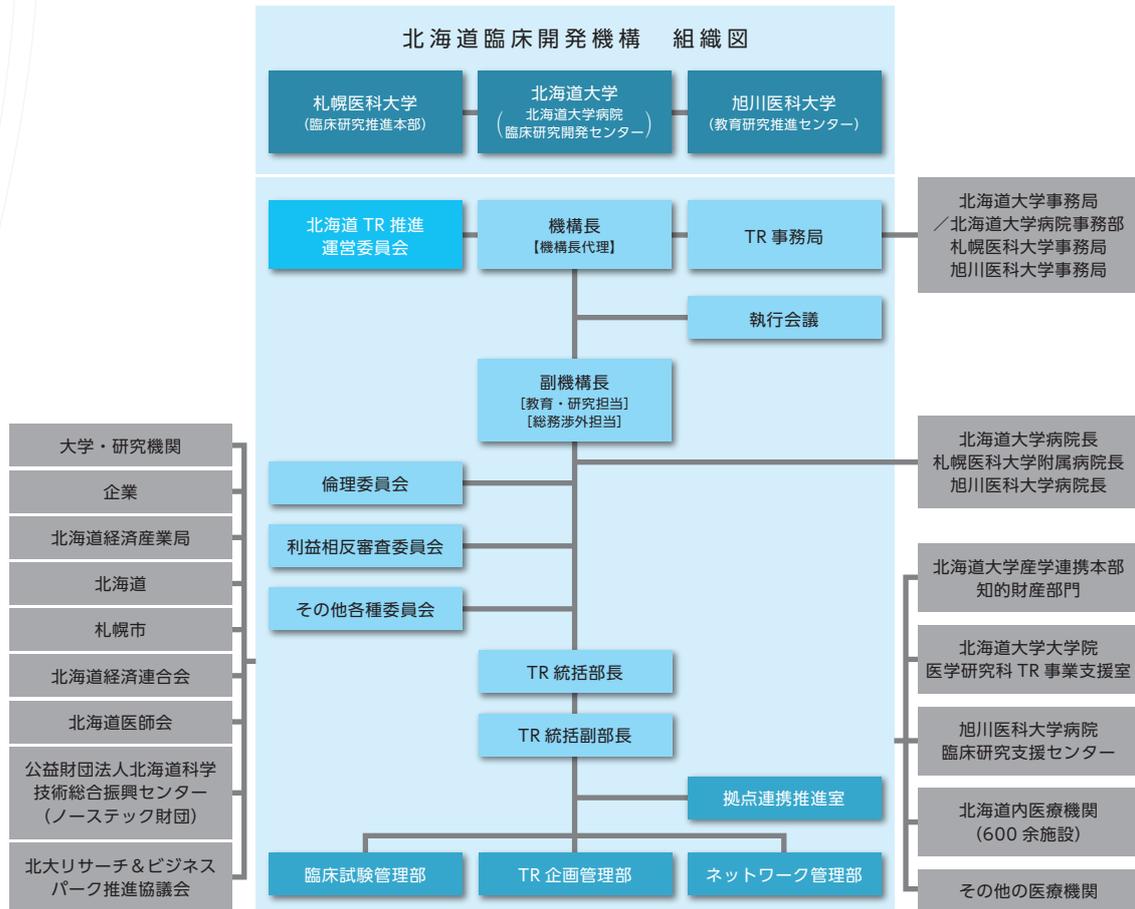


3. 組織概要

組織図

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



主要構成員

- 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 / 教授)
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 特任教授)
- 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)

4. 活動のまとめ 各部・室報告

TR 企画管理部

■ 総括

北海道臨床開発機構 (HTR) は、平成 24 年度より文部科学省の「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」の拠点として採択され、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、今年で 4 年目を迎えた。

平成 27 年度からは、本事業が文部科学省から国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) に移管され、新たに「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」として、厚生労働省の臨床研究品質確保体制整備事業と一体化されて運用されるようになった。これに伴い、アカデミア発の革新的な医薬品・医療機器等の創出に関し、基礎研究から実用化までを一貫通貫して支援する体制の整備が更に強化された。

HTR では構成校である 3 医大 (北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学) に加え、他の大学、医大・医療機関からの医薬品、医療機器をはじめ再生医療等製品などの広範な分野シーズ発掘を行い、R & D パイプラインの拡充に努めた。平成 27 年度は、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 7 シーズ、計 10 シーズについて AMED からの資金援助を受けながら事業を進めた。

今年度のシーズ支援は、平成 26 年度に製造販売承認申請を行った「人工股関節」が本年 6 月に、また本年 6 月に申請した「人工手関節」が 12 月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) において適合性書面調査を受けた。この調査は、開発に係る文書類やデータの総合的な照査であり、開発の最終段階とも位置付けられている。これら適合性調査を受け、今後も信頼性確保を意識しながら効率的かつ信頼性の高い支援を続ける意義を再確認した。

承認申請面では、空中超音波ドブラシステムを応用した、尿流測定装置 (販売名: ドッピー) は、本年 7 月にクラス I (改良医療機器) として製造販売届出をした。そのほかに治験届のライセンスアウトなど、今までの支援実績を成果の創出につなげることができた (表 1)。

表 1. 平成 27 年度シーズの開発実績 (平成 28 年 2 月 1 日現在)

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
治験届が提出された医師主導治験	C37	復帰変異モザイク (Revertant mosaicism) を応用した先天性難治性皮膚疾患に対する自家培養表皮シート療法	自家培養表皮シート (ジェイス)
治験届が提出された企業主導治験	C29	軟骨再生治療用注射剤の開発と臨床応用	硬化性ゲル
ライセンスアウト	B28	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	尿流測定装置
ライセンスアウト	C6	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	人工股関節 (AMU001)
ライセンスアウト	B20	iPS 細胞由来のヒト細胞を利用した新規診断法の開発	ヒト iPS 細胞由来免疫制御性 T 細胞を用いた分析技術
製造販売承認申請	C3	新規人工手関節の開発と臨床応用	人工手関節 (NM002)
製造販売承認申請	B28	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	尿流測定装置
製造販売承認申請取得	C4	動物追跡陽子線治療の先進医療認可取得	短飛行治療用器具
製造販売承認申請取得	B28	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	尿流測定装置

シーズの国際展開においては「動物追跡機能装置」の米国での販売許可取得 (510K) に向け、非臨床試験の充足性ならびに販売許可取得に向けた申請方針に関し、平成 28 年 3 月に米国規制当局 (FDA) と 2 回目の Pre-Submission Meeting にて協議する。

その他、企業への導出を目的とした共同研究に関しても、企業との打合せ等の機会を積極的に設けた。また、シーズの進捗に的確に対応してゆくため、HTR 主催の講演会や北海道大学病院、臨床研究開発センターなどとの共催の講演会を開催し、部員の教育機会を増やすなど支援体制の強化にも努めた。

■ 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・解決を図り、シーズ支援を進めた。また、シーズ開発の進捗に伴った適切な支援を行うため、TR 企画管理部内で迅速な問題解決や情報共有などを心がけた。さらに、多くのシーズを効率的に管理するため、定期的な会議体での的確な運用、講習会の実施など多岐に渡るテーマで企画し、部員の育成を計りながら、着実な支援を続けた。

■ 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、PM と研究者が連携して橋渡し研究支援を行う制度である。本制度では、各シーズは「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「臨床 POC 取得を目指す研究課題: シーズ C」のいずれかに分類される。平成 27 年度は、AMED 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シーズ B3 件、シーズ C7 件、計 10 件が採択された (表 2)。

表 2. 平成 27 年度 AMED 「研究開発施設共用等促進費補助金」採択シーズ (計 10 課題)

シーズ No. 研究代表者	プロジェクトのテーマ
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
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
B34 鳥越先生	Somato-Germinomics 基盤がん幹細胞ワクチン創薬の前臨床研究
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法の検討
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法の検討
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
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
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
C33 白土先生	能動的スキャンニング陽子線治療の臨床での POC の取得と陽子線治療の保険収載
C34 玉木先生	先進医療制度による炭素 11 標識メチオニン自動合成装置の薬事承認取得に向けた取組み

■ シーズ育成

平成 27 年度は HTR として 63 シーズの支援を行った (表 3)。

表 3. 平成 27 年度支援シーズの分類 (平成 28 年 2 月 1 日現在)

区分	医薬品	医療機器	再生医療等製品	体外診断用医薬品	合計
A	10 件	3 件	1 件	4 件	18 件
B	9 件	7 件	2 件	5 件	23 件
C	3 件	9 件	5 件	5 件	22 件
合計	22 件	19 件	8 件	14 件	63 件

シーズ Bにある段階の研究は、薬理、安全性、体内動態など非臨床 POC の取得、ならびに治験薬（試験物）の製造体制の構築などを目標としている。信頼性の高い非臨床試験データを取得することは、開発候補物質の有効性や安全性に関する正確なアセスメントを得ることにつながるとともに、精度の高い臨床試験計画書の作成が可能になり、シーズ C（臨床 POC の取得）へのシームレスな移行に不可欠である。そのため、シーズ B の後半からは臨床研究を見据え、研究者と多くの意見交換を行いながら迅速に臨床試験（C 段階）に移れるよう協議を進める様に運営した。

以下に、シーズ B とシーズ C の具体的な支援の例を示す。

【B31：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】

アルツハイマー病は可溶性アミロイドβオリゴマーによる神経毒性に起因すると理解されているが、根本的な治療薬はまだ開発されていない。本課題では脳内新規ペプチドを新規メカニズムに基づくアルツハイマーの新規治療薬として実用化することを目的として、シーズ B での非臨床 POC の取得を進めている。

今年度は非臨床試験における有効性・安全性の評価を進める際に、研究者を支援するとともに、ペプチド特有の物性などに由来する種々の課題の解決に向けた提言を行った。また、早期ライセンスアウトに向けて国内外の企業との交渉の立案や調整などを研究者とともに行った。また、機密保持契約下で同種同効薬の開発の経験のある企業の研究者と開発戦略や薬効の評価法など広範なテーマで議論を行い、シーズの進捗を図った。

【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】

本研究は安定同位体である O-17 標識水分子を MRI 造影剤に用い、安全かつ高精度な次世代の脳血流 MRI 検査法の開発を目的としている。平成 26 年度より開始した医師主導臨床研究では引き続き研究事務局業務を担当した。また、研究面では新規開発した MRI 撮像法を取り入れることで、以前に比べ脳全体で安定した信号変化の取得が可能となり、ヒトでの撮像法の確立に向けて大きな進展があった。また、治験開始までに必要な非臨床試験であるマーマセットを用いた安全性薬理試験のプロトコル作成から実施まで研究者を支援した。治験用製剤に関しては治験薬 GMP に準拠した製造体制の整備を進めるなど、平成 28 年度の治験開始を目指し支援を実施した。

■ 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、PMDA 薬事戦略相談支援がある。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 のとおりである（平成 27 年度内の実施予定を含む）。また、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の充実が図られた。

表 4. 平成 27 年度 PMDA 対応の実績

PMDA 対応の種別		回数				
		医療機器	医薬品	再生医療	診断技術	計
薬事戦略相談	対面助言	0回	1回	7回	0回	8回
	事前面談	0回	2回	5回	1回	8回
	事後面談	0回	0回	1回	0回	1回
適合性書面調査		2回				2回

※ TR 企画管理部が係った PMDA 対応について記載。

■ 臨床開発関連業務 総括

今年度は、「人工手関節（NM002）」の製造販売承認申請や新規尿

流測定装置（販売名：ドッピー）の製造販売届出など、出口に向けてシーズの開発が着実に進んだ。また、「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」についても順調に治験が進み、早期の製造販売承認申請を目指し当局との調整などを進めている。また、平成 28 年 1 月にはジェイス®（自家培養表皮）を使用した医師主導治験が開始された。

このように、開発の要である臨床開発もこれまでの経験を基に、医師主導治験の確実な開始に向けた体制の構築が確実に進んだ。

■ 空中超音波ドプラシステムを用いた新規尿量測定装置の実用化

尿路機能障害の診断や治療法の選択に際して、尿流の簡便かつ非侵襲な検査法の開発は不可欠である。一方、現行の尿流測定は、医療機関内の特殊な環境で測定センサーを備えた装置に排尿しながら尿流量の時間変化を計測するものである。つまり、この検査法は非日常的な環境下での検査であり、検査結果は必ずしも自然な排尿を反映したものとは言い難いと考えられる。本研究は、空中超音波ドプラ装置をセンサーに組み込み、患者自身で自然な排尿をしながら尿流量を簡便に収集する装置の開発を目指すものである。

- 事前検討を通じ、従来の尿流測定装置と本装置は同等の機能を有することを確認し、平成 25 年 11 月に薬事戦略相談に相談申請を行った。
- 平成 25 年 12 月に PMDA へ class I（改良医療機器）での申請区分に該当することを確認し、開発方針が確定した。最終の製品装置で臨床研究を実施後、平成 27 年 7 月に PMDA に製造販売届出を行った。
- HTR では、本装置の開発のスケジュール化、製造ならびに製造販売企業との特許の出願、審査対応や本装置の改善、改良への助言をした。

■ 新規人工手関節の開発と臨床応用

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。平成 21 年 12 月より医師主導治験を開始、平成 24 年 3 月に目標 20 症例に到達し、平成 25 年 9 月に最終症例の最終評価を完了した。その後、症例検討会による症例固定、データマネジメント担当による解析用データの固定、解析計画書に沿った統計解析を経て、平成 27 年 3 月に治験総括報告書を完成し、製造企業（帝人ナカシマメディカル株式会社）にその成績を提供した。同社からその成績を申請資料の一部として用いて平成 27 年 6 月 1 日に医療機器製造販売承認申請がなされ、HTR として本事業における医師主導治験を薬事申請につながった 2 件目の実績となった。さらに、申請後の PMDA による適合性書面調査にも対応し承認取得に向けて現在も支援を行っている。

- 総括報告書作成後のフォロー
 - 解析報告書、総括報告書の改訂を各 1 回行った。
- PMDA からの治験成績への照会事項対応支援
 - 治験成績に関する照会事項の PMDA との面談に陪席した（平成 27 年 11 月 17 日）。
- PMDA の適合性書面調査準備
 - 治験関連資料の充足性等について再確認・整理の実施、資料目録・調査直前提出資料の作成を行った。
- PMDA の適合性書面調査対応
 - 平成 27 年 12 月 16 日に PMDA で実施された適合性書面調査に HTR が主導して対応した。何点か確認事項があったが、GCP 違反等の重大な指摘はなかった。

■ 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

試験物は自己培養間葉系幹細胞（成分は自家骨髄間葉系幹細胞、製造方法は培養（患者本人から採取した骨髄液中の間葉系幹細胞を、自己血清を用いて培養したもの））である。脊髄損傷患者に対して自己

培養間葉系幹細胞を治験薬として医師主導治験を実施し、臨床でのPOCの取得を目指している。

1) 第Ⅱ相試験

平成27年1月より医師主導治験を開始し、これまでに治験薬を投与した全ての症例で顕著な改善がみられた。本治験薬は医療上極めて有用性が高いと考えられ、現在症例を追加すると同時に、厚生労働省とPMDAに状況を報告のうえ相談を重ね、薬事承認申請へ向けた準備を進めている。

2) 知的財産等

知的財産権については、本研究成果の実用化を見据え、「細胞増殖方法ならびに組織の修復および再生のための医薬」等について特許権を取得するなどして権利確保に努めた。また、同時に企業との連携を推進し、実用化に向けた共同研究を実施している。

■復帰変異モザイク (Revertant mosaicism) を応用した

先天性難治性皮膚疾患に対する自家培養表皮シート療法

我が国では、患者自身の皮膚組織を採取し、分離した表皮細胞を培養し、シート状に形成して患者自身に使用する自家培養表皮シート「ジェイス[®]」が再生医療製品として臨床応用され、重症熱傷に対して保険収載されている。本研究では、表皮水疱症患者の復帰変異モザイクを生じた皮膚から作成したジェイス（治験製品名：J-TEC-01）を皮膚潰瘍部に移植し、移植後24週までの有効性と安全性を検証するための医師主導治験を実施する。

- PMDA 相談（対面助言（平成27年5月22日）、事後相談（平成27年8月3日））を実施し、治験実施計画の骨子についてPMDAと合意した。
- プロジェクトマネジメントの一環として、定期会議を計40回以上実施し、治験実施体制の構築、治験開始のための支援（治験製品提供者との調整、手順書の作成等）を行った。
- 平成27年12月15日に北海道大学病院治験審査委員会での審査の結果、当該治験の実施が承認された。
- 平成28年1月6日に治験計画届けを提出し、同年1月25日より治験を開始した。

■ GCP 教育

- HTR 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、契約に関するセミナーなど）を行った。

■国際化への取り組み

平成24年度より医療機器の海外導出ならびに国際標準の獲得を目指し支援を行っている動体追跡陽子線治療装置の米国における販売許可取得に向け下記の通り支援を行った。

1) Pre-Submission Meeting (2回目) に向けた取り組み

平成26年3月のFDAでのPre-Submission Meeting (1回目)にて非臨床試験の充足性について助言を受けた。指摘事項の対応として、販売許可取得に必要な非臨床試験の抽出、試験計画書の作成支援および進捗確認を行った。その結果、計画した試験は概ね完遂され、必要な非臨床データを取得することができた。また、申請企業ならびに北大研究者と定期的に戦略会議を行い、第2回Pre-Submission Meetingの実施にむけた相談内容ならびに申請方針について協議を重ねた。協議の末、第2回目のMeetingでは、追加で行った非臨床データの充足性確認ならびに510(k)での申請方針について相談することとし、申請企業と共同で相談資料を作成した。Pre-Submission Meeting (2回目)は平成28年3月に実施する。

2) 今後の海外展開

平成28年度以降には、申請企業が動体追跡機能装置の米国販売許可取得、510(k)の申請を行い、米国における販売許可取

得を目指す予定である。また、今後はCMS（米国における保険収載）ならびに欧州での販売承認取得に向け、視野を広げた活動を継続して行う。

■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) 各プロジェクトの開発戦略に基づいた知財管理支援

HTRでは、文部科学省、第1期「橋渡し研究支援推進プログラム」（平成19年9月開始）も含めると、既に関連特許の出願件数が100件を超えており、適切適宜、知財管理を行うことが求められる。具体的には、PCT出願準備、国内移行準備および審査請求、もしくは、必要に応じて抵触調査支援等が求められる。そのためには、プロジェクト毎の特許出願状況の定期的なアップデート、および各プロジェクトのPMとの緊密な情報交換が必須となる。平成27年度は、シーズAのみならず、HTRとして支援しているシーズ全般に関しての知財管理をより丁寧に行い、PCT出願、国内移行、抵触調査支援およびライセンスアウトの支援を実施した。上記の件は拠点外のシーズに関しても実施され、C30（国立循環器病研究センター）の抵触調査の支援、C28（岩手医大）の審査請求一拒絶理由通知への対応支援も行った。

2) 知的財産管理業務の手順書化およびその運用開始

特に、北大ではこれまでの経験を踏まえ臨床研究開発センターとしての下記のような知的財産管理関連業務の支援および、それら業務の北海道大学産学・地域協働推進機構との連携をより推進するための会議体の運用を手順書化することを昨年度末に試みた。今年度はそれらの運用を図る中で改善点を見出し、次年度のより良い運用・改訂につなげる方向で考えている。

- ①知財管理等の組織体制に関する手順書
- ②知的財産管理に関する手順書
- ③知的財産教育に関する手順書
- ④技術移転に関する手順書

■シーズ探索

今年度の北海道大学におけるシーズ探索は、本事業の期間が平成28年度末までであることを踏まえて、昨年同様、北大理系全教員にシーズ募集案内を行うと共に、医薬品や医療機器等の実用化研究に特に積極的な医学、薬学、歯学系の大学院、研究所に的を絞り、シーズ発掘を試みた。

北大理系全教員に対するシーズ募集説明会は9月14日に実施した。説明会には多くの研究者が出席し本事業が北大内でも周知されつつあることが判った。

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た。

■まとめ

第2期が開始され4年が経ち、年度を重ねるにつれて支援の内容は高度化している。現在は科学面のみならず、非臨床試験や臨床試験の信頼性の確保も以前に増して重要視されるようになってきた。今後のHTRの研究支援は医薬品、医療機器、再生治療や診断薬開発と広範な分野に対応するのみならず、シーズ支援の品質の確保など内容も高度化している状況に確実に対応してゆく必要がある。

次年度は本プログラムの最終年度を迎えるが、これまで培ってきたノウハウを継承しつつ、支援ニーズの多様性にも対応する。

■ 総 括

平成 27 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関して平成 26 年度に作成した解析報告書および総括報告書の改訂などフォロー作業を実施した。研究者に対する生物統計相談は、93 件であった。

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、医療機器適合性書面調査が実施された。また、4 つの先進医療が試験開始した。

スタッフの教育として、組織内部での ICH-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。また、新たな取り組みとして外部講師を招聘した研修会を実施し、臨床研究の基礎的な知識の習得とレベルアップを図った。

■ 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ており、本年度は平成 27 年 5 月に承認申請を提出し、平成 27 年 12 月に医療機器適合性書面調査が実施された。

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、前年度に解析を実施、解析報告書の固定を行い、総括報告書の作成を行って、平成 26 年 9 月に承認申請を提出し、本年度は平成 27 年 6 月に医療機器適合性書面調査が実施された。

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 とゲムシタピン併用療法の第 II 相臨床試験」では、北大で登録のあった 1 例に対しモニタリング業務を実施した。平成 27 年 3 月に治験中止の連絡が責任医師よりあり、平成 27 年 4 月に終了報告を IRB に提出した。

■ 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」「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」に関しては、EDC (Electronic Data Capturing) システムの構築を通して試験開始を支援し、試験開始後は、登録作業とデータ確認によるデータマネジメント業務を行っている。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

HTR 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 月時点でデータの間とりまとめを行い、学会発表を行っている。現在は定期的に症例報告書を集集中である。

「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、症例登録を終了し、現在、症例報告書の収集、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、本年度までに 277 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「SVN-2B 第 II 相臨床試験 有効な治療法のない進行膀胱がん患者におけるプラセボ、SVN-2B 単独投与を対照とした SVN-2B/STI-01 併用療法の無作為化二重盲検群間比較試験」については、解析計画書のレビューを行った。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は、申請後の照会事項対応などを行った。先進医療 B としてサポートしている「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—」、「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—」、「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」、「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」に関しては、プロトコール作成支援および厚生労働省からの照会事項対応などを行った。

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 26 年度の 81 件から、平成 27 年度は平成 28 年 1 月末日時点で 122 件の相談案件に依拠しており、前年より増加していた。生物統計相談の件数は長期休暇の時期を除けば毎月 10 件以上の依頼があり、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。

■ 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)、日本臨床試験学会、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、大橋靖雄編著「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。

また、本年度は新たな取り組みとして外部講師を招聘した研修会を実施し、臨床研究の基礎的な知識の習得とレベルアップを図った。

1. 吉本正（神戸大学医学部附属病院）

データマネジメント

平成27年7月1日（水）-3日（金）

2. 濱野高行（大阪大学医学部）

CRIC 研究から見る日米の臨床研究の違いと data center の役割

平成27年8月14日（金）

3. 関口壹之、永尾豊、高野充（医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団）

MedDRA 基本概要

平成27年10月30日（金）

4. 横堀真（株式会社スーザック）

大規模研究における DM 業務とデータセンターの役割

平成27年12月2日（水）

5. 村山浩一（株式会社イーコンプライアンス）

コンピュータバリデーションと電子記録の信頼性保証

平成28年2月29日（月）

アカデミアにおいて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ためには、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26年度に作成した3件の医師主導治験の解析報告書および総括報告書に関して改訂等のフォロー作業を実施した。治験実施計画書の作成から、解析、結果の報告およびその後のフォロー作業を通して支援業務実施における知識が着実に蓄積されている。こうした知識・経験を関係者で共有し、かつ今後の業務を効果的に反映していくことによって、さらなる業務の質の向上につなげていきたいと考えている。

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、定常的な依頼があり、北海道臨床開発機構の支援業務の最も重要な位置の一つを占めている。また、研究者においても生物統計学の重要性および必要性の認識が十分に定着し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、新たな取り組みも積極的に導入し、支援の向上に努めたい。

■ 総括

北海道内の医療機関とHTRとを結ぶネットワーク（以下、「HTR ネット」）の一層の充実や実体化を目標として活動しており、平成28年3月1日現在、396院が登録されている。

「HTR ネット」に関する活動を支えているツールの一つが、医療機関データベース（以下、DB）や医師DBなどである。各DBの改良や格納情報の拡充化に日々取り組み、「HTR ネット」登録医療機関の方々と実直な関わり方を続けることにより「HTR ネット」の効率的な運営を実現できている。

その基盤があってこそ、最少の人員や有限の時間を最大限に活かし、研究シーズ支援等に注力できるものと自負している。ネットワーク管理部における様々な取り組みは、相互に深く関わり合っており、それが有機的なネットワークの発展につながるものと考えている。

1. 「HTR ネット」

- 「HTR ネット」登録医療機関は、様々な活動を通して着実に増え続けており、平成27年度は22院が新たに登録となった。平成28年3月1日現在、396院が登録されている。
- 平成27年4月、新年度のご挨拶と日頃の感謝の意を登録医療機関に伝えることを目的とし、ネットワーク管理部員の紹介を含む資料をお送りした。これは、当部として初の試みであり、今後も継続予定である。
- 8月、研修に関する案内をHTRのホームページに掲載し、登録医療機関に対して情報発信をメールで行った。

別の研修について10月にも情報を発信した。前述の1- (2)と同様、これらも当部として初の試みである。

- 11月、「HTR ネット」担当者情報の更新作業に着手した。これは、各院の「HTR ネット」の担当者に人事異動などが生じても、確実に連絡を取るための基盤整備として最も重要な作業である。

一院ごとの個別対応が必須となるため、想像以上の時間や労力を要し、時に困難も伴う。しかし、「活きたネットワーク」として存在し続けるために不可欠な取り組みであるため、途切れることなく継続する必要があると考えている。

加えて、この登録情報の更新作業を持続的に行うためには、登録医療機関の協力が欠かせないため、部員全員が毎回襟を正して取り組んでいる。

2. シーズ支援

(1) C4 シーズ（北海道大学）

- 4月、WBS（Work Breakdown Structure）の作成をはじめとした準備を開始し、医師向け説明資料の作成等を開始した。医師を対象とした資料の作成は、初めての取り組みゆえに手探りの状態が続いた。研究者の意向確認、プロトコルの要約、デザイン等も全て当部で担ったため、戸惑うことも多かったが、価値のある経験となったと考えている。

6月、医師向け説明資料を343院に郵送し、その後、複数院より問い合わせを受けた。

- 2年度当初より医療機関を訪問の上、医師に直接説明を行うことを継続中である。これにより、新たな医療機関が登録されることにもつながった。
- 当該治療に関わる医師やコメディカル等に向けた院内説明会を右上の表のとおり開催した。これも初めての経験であったが、回数を重ねるたびに増えてくる反省点を改善することにより、効率的な行動を取れるようになった。

表. 院内説明会の時期、内容等

時期	対象	部位別・院内説明会開催回数		
		肝臓がん	肺がん	前立腺がん
9月	A病院	1		
11月	B病院	1		
12月	B病院		1	
2月	C病院	1	1	1
次年度	D病院	調整中		

(2) C34 シーズ（北海道大学）

- 4月、WBSや医師向け説明資料の作成等を開始した。既出2- (1) - ①での経験があったため、当部の取り組みとしては、円滑に進むことが多かった。しかし、依頼側との調整等に想定外の時間を要し、相手があってこそその仕事に携わる難しさに改めて直面した。8月、医師向け説明資料を257院に向けて発送することができた。
- 医療機関訪問の際、治療を担当している医師から当該試験に関する情報を直接得ることができたため、今後の活動に活用したい。

(3) C35 シーズ（旭川医科大学）

8月、旭医大と北大の担当者等を対象とした説明会を開催し、2大学の橋渡し役を担った。

3. データベース

(1) 医療機関・医師DB

当部の発足当初より構築と改修を断続的に行っており、常に変化を続ける業務内容等に適したDBの姿となることを目指している。8月、第5版となる最新版DBをサーバにアップ後、ネットワーク管理部員が、業務に使用しながら修正や改良を続けた。11月、現在活用しているDBの形に落ち着き、翌1月にも微細な改良を加えたことにより、安定性に富んだDBに仕上がった。今後も業務の内容等の変化に応じ、適宜DBの改良を重ねていく予定である。

(2) 製薬企業DB

前年度に第1版が完成したが、必要時に小さな改良を行った。今年度は、データ更新を行っていないので、業務に活用するためには最新情報への更新が必要となる。

(3) FileMaker training

DB専門企業に講師を依頼し、既出3- (1)のDBなどを教材として用い、実践的な内容を中心に学んでいる。

9月に受講を開始し、これまでに13回実施しており（平成28年3月現在）、次年度5月まで受講を続ける。当部における重要なツールの一つであるDBのより良い利活用を目指し、常に学ぶ姿勢を持ち続けたいと考えている。

(4) 疾患・治療別DB

平成25年度以来、諸般の事情により活動を休止していたが、11月より取り組みを再開した。

(5) その他

8月、FileMaker12サーバ・物理サーバのファームウェアをバージョンアップした。同時期、部員のアプリケーションを現時点での最新版であるFileMaker ver. 14にアップグレードした。セキュリティ面、使いやすさ、効率化等を考慮し、最新の状態を保てるよう常に意識している。

4. その他

- 4月および12月、被験者リクルートワーキンググループに参加した。
- 7月、医療機関や企業等からのニーズを知り、HTRのホームペー

ジにおける当部の情報を数年ぶりに更新した。

- (3) 10月、これまで不透明であった生物統計相談に関する受け入れの流れを整理し、関係者と情報共有を行った。
- (4) 3月、日本臨床試験学会・第7回学術集会総会において2-(1)に関する内容についてポスター発表を行った。

■まとめ

平成27年度は、新たな部員も加わり、ネットワーク管理部の全員にとって初めての経験となる数多くのことに取り組んだ。経験不足に加え、マンパワー不足も手伝い、荒削りで、反省点が残ること

があるのも事実である。しかし、一つひとつの経験を丁寧に重ね続けることにより、それを次の機会に確実に活かせるという成長曲線を描いている。

当部員が、何よりも大切に守り続けている「真摯であること」をこれからも忘れず、「HTR ネット」登録医療機関をはじめとする関係者との関わりや研究支援などに今後も誠実に取り組んでいく所存である。

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

拠点におけるスタッフ教育のための、月に2回程度の頻度で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、札幌医科大学である。

勉強会の内容としては、テキストとして、治験国際化研究会編「ICH-GCP ナビゲーター—国際的視点から日本の治験を考える」および、Klepper MJ, Covert B. 著、くすりの安全性を科学する会 訳、「くすりの安全性を科学する」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事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27年	4月 6日(月)	18:00-19:00
	4月21日(火)	18:00-19:00
	5月12日(火)	18:00-19:00
	5月26日(火)	18:00-19:00
	6月 8日(月)	18:30-19:30
	7月 7日(火)	18:00-19:00
	7月21日(火)	18:00-19:00
	8月 4日(火)	18:00-19:00
	8月25日(火)	18:00-19:00
	10月 6日(火)	18:00-19:00
	10月26日(月)	18:00-19:00
	11月30日(月)	18:00-19:00
平成28年	12月21日(月)	18:00-19:00
	1月25日(月)	18:30-19:30
	2月 8日(月)	18:30-19:30
	2月15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。

10月20日(火) 17:30-18:45	荒戸 照世 最近の話題から考えるレギュラトリーサイエンスについて
12月7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

■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. 支援シーズ報告

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 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

細菌由来物質から作った新薬で難治性腸炎の患者さんを救う

研究の背景・目的

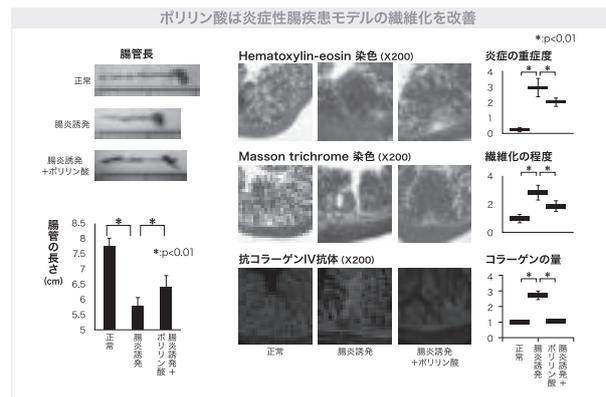
炎症性腸疾患は原因不明の難治性腸炎であり根治治療はない。標準治療薬 5-ASA を内服しても 80%の症例で再燃する難病である。我々は、新規乳酸菌の培養上清から腸管保護活性物質ポリリン酸を同定し、動物モデルで腸管保護・抗炎症作用を証明した。本研究ではポリリン酸を用いた新規炎症性腸疾患治療薬の開発を目指す。

〔開発試験物〕 長鎖ポリリン酸

〔対象疾患〕 炎症性腸疾患

〔特徴〕

- ・新規乳酸菌が分泌する長鎖ポリリン酸の腸管保護作用を世界で初めて明らかにした。
(国際特許出願済み：PCT/JP2011/057689)
- ・長鎖ポリリン酸は、腸炎モデルにおいて抗炎症作用に加え線維化改善作用をあわせ持つ。
- ・菌由来物質を用いた抗炎症・腸疾患保護製剤は市場にはなく、競合品、類似品は無い。
- ・前臨床研究で、標準治療薬 5-ASA よりも治療効果が高いことを明らかにした。



〔開発計画〕

1. 品質関連事項
(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)
2. 非臨床試験関連事項
(旭川医科大学)
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	H27	H28	H29
品質関連事項			
原薬製造 (非 GMP 基準、GMP 基準)	←→		
製剤製造法の確立と製造 (非 GMP 基準、GMP 基準)			
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	←→		
臨床研究計画書の作成	←→		
臨床研究の実施		←→	
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	←→		

第二世代がんワクチン療法～がん幹細胞を標的とするワクチン創薬～

研究の背景・目的

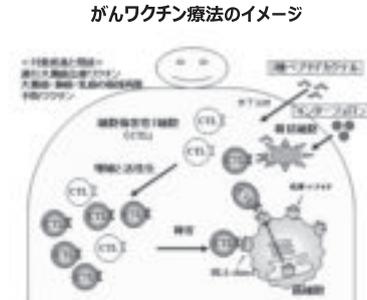
- ・がん医療は進歩しつつあるが、依然として進行がんに対する有効な治療手段は限られ、がん再発予防に至ってはほとんど有効な手段がないのが実情である。
- ・胚性幹細胞とがん幹細胞に共通する特性を有する優れた特質をもつ、第2世代のがん幹細胞特異抗原とペプチドを発見した。
- ・本研究では、ヒトがんの根幹細胞であるがん幹細胞を標的とする免疫治療法の開発を目的とし、頻度の高い成人の固形がんの一つの進行大腸がんのがん幹細胞標的ワクチンの製剤化と複合型免疫治療の確立を目指す。

〔開発試験物〕 OR7C1-A24
OR7C1-A2/A24

〔対象疾患〕 進行性大腸がんの治療
進行性大腸がんの手術後の再発・転移予防

〔特徴〕

- ・がん幹細胞だけに発現している特異抗原であり、分化がん細胞には発現しない抗原を標的とする。このため治療効果だけでなく、がん再発・転移予防効果も期待できる。
- ・OR7C1-A2/A24 ペプチドは、HLA-A24 に加え HLA-A02 にも提示されるデュアル HLA ペプチド。80% 以上の日本人と欧米人に有効性が期待できる。
- ・精巣以外のヒト成人正常組織には発現がない。このため、特に女性にとり免疫効果がきわめて高いと期待できる。
- ・治療時のイメージ
 - ① 2W に 1 回、6 ヶ月間、皮下投与
 - ② アジュバントと免疫賦活剤を同時投与
 - ③ 外来通院での治療が可能



〔出口に向けたロードマップ〕

- ・安全性試験
H27 年度内に終了予定
- ・製剤化検討
実施中 (治験開始迄)
- ・治験
H28 年度中頃に開始予定
H30 年度に P I / II 試験を終了

研究開発項目	H27	H28	H29	H30	H31
品質関連事項 製剤化検討 安定性検討	→	→	→	→	→
非臨床試験関連事項 薬効・薬理試験 安全性試験等	→	→	→	→	→
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	→	→	→	→	→
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	→	→	→	→	→
事業性関連事項 特許性 企業交渉等	→	→	→	→	→

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～

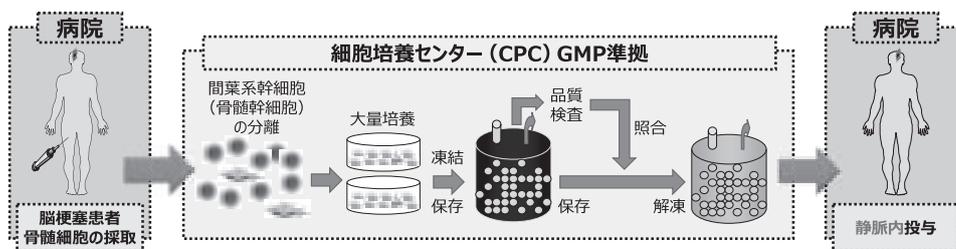
研究の背景・目的

- ・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〕	<ul style="list-style-type: none"> ・脳梗塞（ラクナ梗塞を除く） ・modified Rankin ScaleがGrade4もしくは5 ・年齢が20～79歳
---------	-------------------	--------	--

〔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 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

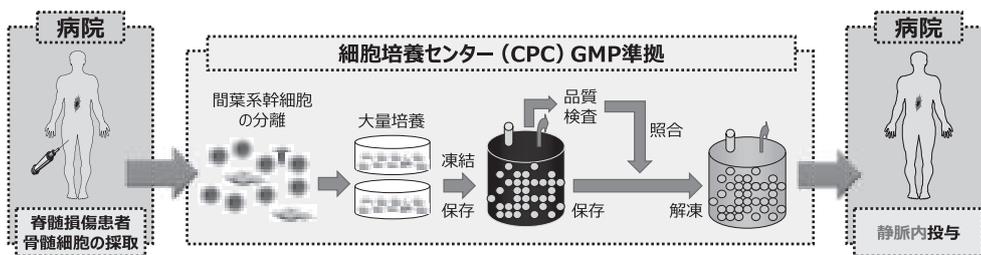
- ・本研究は、脊髄損傷に伴う神経症候や機能障害の改善を目的に、自己培養骨髄間葉系幹細胞 (STR01) を医薬品 (細胞生物製剤) として実用化することを目標に、医師主導治験 (Phase II) を実施している。
- ・再生医療分野で、被験薬 (細胞製剤) を、アカデミアのCPCでGMP製造し、医薬品としての実用化を目指している。

〔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
 (5) 年齢が20～70歳

〔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
 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)						
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	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							*

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。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〕

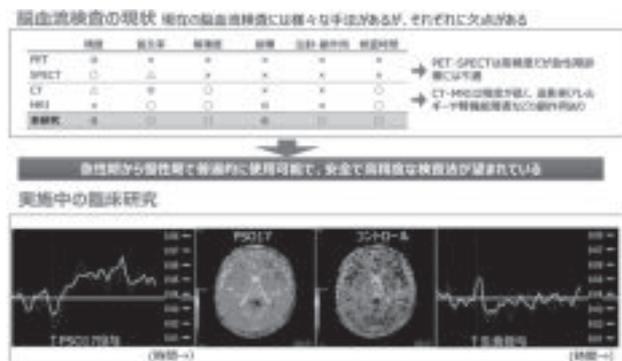
O-17 標識水分子プローブを MRI 用造影剤として用い、安全で非侵襲的、高精度かつ簡便な次世代の脳血流 MRI 検査法を実現する。O-17 は酸素の安定同位体であり放射線被曝がなく、水分子として用いるためアレルギー反応や腎機能障害などの危惧もないため、きわめて安全な診断薬として利用することができる。また、脳血流検査の gold standard である PET 検査では O-15 標識水を用いており、本研究で用いる O-17 標識水も体内動態が同一であることが予想されるため高い定量性が期待できる。

〔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モセット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 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。



項目	内容	H26年度	H27年度	H28年度	H29年度
開発関連事項	試験薬のGMPでの製造・管理	●	●	●	●
非臨床試験関連事項	非臨床安全性試験プロトコル作成	●	●	●	●
	GLPでの安全性試験	●	●	●	●
臨床試験関連事項	MR撮像法開発・改良	●	●	●	●
	医師主導臨床試験プロトコル作成	●	●	●	●
	医師主導臨床研究実施	●	●	●	●
	画像解析ソフトの開発・改良	●	●	●	●
臨床試験関連事項	第1相医師主導臨床試験（治験）プロトコル作成	●	●	●	●
	第1相医師主導臨床試験（治験）実施	●	●	●	●
規制当局対応事項	PMDA薬事課承認申請（治験）	●	●	●	●
事業性関連事項	企業交渉	●	●	●	●
プロジェクトマネジメント		●	●	●	●

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。

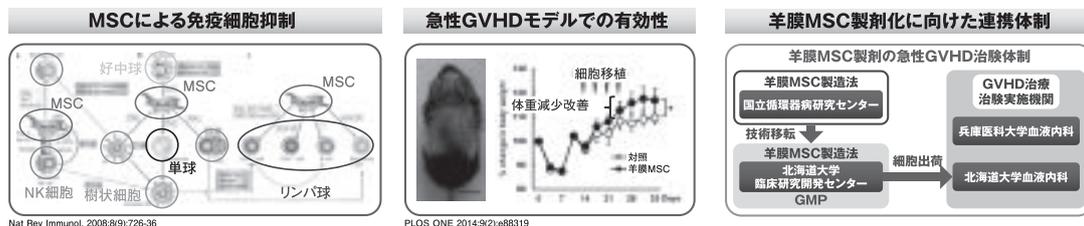
〔開発試験物〕 羊膜由来間葉系幹細胞

〔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。



〔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治験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、医師主導治験を開始する。

目標	H17年度	H18年度	H19年度	H20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	治療実施前検査	
臨床試験関連事項	プロトコル作成	治験実施		
情報公開対応事項	治験実施/治験届出	治験審査委員会		
事業化関連事項	特許調査	企業交渉		
プロジェクトマネジメント				

浜松医科大学 光先端医学教育研究センター 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

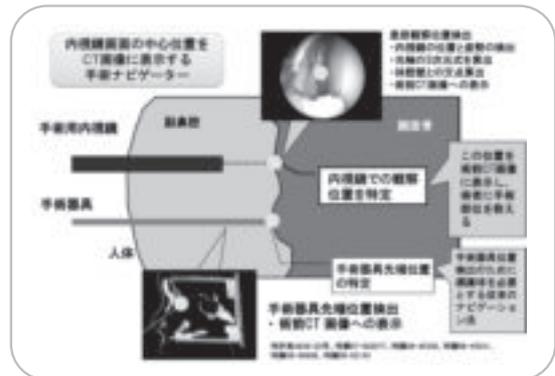
研究の背景・目的

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
薬事認可取得

これまでの進捗状況と今後の予定

平成26年度に完成した実験室レベルの試作機に、小型軽量化・操作性向上等を目的にハード・ソフト両面からの更なる改良を加え、臨床現場で使用可能なシステムを製作した。平成28年度は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 臨床研究（手術提供適用）			POC取得
規制当局対応事項	薬事戦略相談			
事業性関連事項	研究成果発表（学会発表）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				

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

陽子線治療 先進医療 A から先進医療 B、保険収載へ

研究の背景・目的

がん陽子線治療装置は、従来型の受動散乱体法 (PS) と能動的スキャンニング法 (AS) がある。我が国は、薬事承認を受けた AS の医療機器において、わが国アカデミアの知財を活用し、呼吸同期方法や動体追跡方法を取り入れ、癌の体内の移動による線量分布劣化リスク軽減を図っている。しかし、その評価はまだ定まっておらず、腫瘍制御率と晩期障害に関して、AS と PS で①動きの少ない癌においては差がなく、②呼吸性移動や腸蠕動の影響が大きい癌では呼吸性移動対策を行うことで PS と AS とは差がないことを検証する必要がある。AS は、中性子の混入が少なく 2 次発癌のリスクに関して優位性がある可能性があり、この検討も必要である。

〔開発試験物〕 能動的陽子線治療装置
インシリコ臨床予測装置

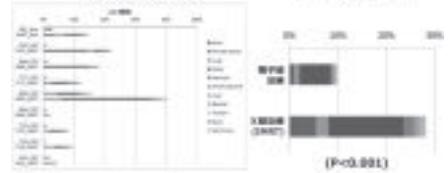
〔対象疾患〕 肝癌、肝内胆管癌他、2 疾患

〔特徴〕

これまで、最先端研究開発支援プログラム、橋渡し研究加速ネットワークプログラムにおいて、陽子線治療装置、動体追跡機能装置、コーンビーム CT の薬事承認を取得し、短飛程治療用器具の薬事承認申請を行ってきた。また、これらの装置を用いて先進医療 A (陽子線治療) で 4 試験 (安全性試験、肺癌、肝癌、前立腺癌) を開始した。

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。重要臓器近傍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。このような特性から、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ことから長期的に 2 次発がんの抑制が期待されている。これまで「先進医療 A」で行われてきた国内試験成績からエビデンスの認められた疾患については「保険診療」、さらなるエビデンスの確認が必要な疾患については「先進医療 B」でさらなる検証が求められている。

腫瘍制御率の異なる 2 次発がんリスク(LAR)の EMRT との比較
例 - 肝臓癌 (例)



国立大と連携がんセンターの陽子線治療患者を登録して集積したあとで、協賛施設としたがん科 (腫瘍科 A、腫瘍科 B、放射線科) に EMRT との 2 次発がんリスクの差を多変数モデルで評価し、陽子線治療でリスクが有意に低減した (P < 0.001)。

〔開発計画〕

陽子線治療の保険収載のため、国内の陽子線治療施設と共同で臨床試験を行うため、以下のことを計画した。

- ・陽子線治療装置の品質を管理するため、ファントムを用いた安全性確認試験
- ・長期の安全性を検討するため、放射線性二次発癌リスクをイン・シリコで予測できる装置の品質管理機能整備
- ・先進医療 B 実施するにあたり、陽子線治療グループと協同し、研究計画書の作成、実施準備
また、平成 28 年度に、北大が開発した動体追跡陽子線治療装置の FDA への申請を目指している。

	平成26年度	平成27年度	平成28年度	平成29年度	平成30年度
陽子線治療装置 先進医療A (安全性試験) の実施	12, 20, 30, 40	10, 20, 30, 40	10, 20, 30, 40	10, 20, 30, 40	10, 20, 30, 40
陽子線治療装置 + 動体追跡 先進医療A (肺癌、肝臓、前立腺癌試験) の実施					
C&CT <薬事承認> 製造販売承認					
短飛程治療装置 (ファントム) <薬事承認> 製造販売承認					
陽子線治療装置 + 動体追跡 <FDA> 申請					
多価陽子線治療装置 品質管理					
イン・シリコ臨床予測装置 品質管理					
人体臨床試験、安全性確認					
陽子線治療装置 + 動体追跡 先進医療B (計画策定)					
陽子線治療装置 + 動体追跡 先進医療B (肝臓、肝内胆管癌)					
陽子線治療装置 + 動体追跡 <FDA> 申請					

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及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

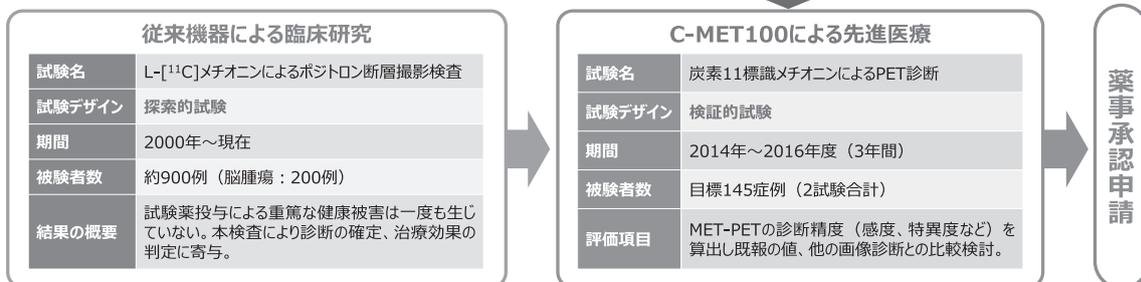
〔特徴〕 ◆炭素 11 標識メチオニン注射液の院内製造 ◆炭素-11 メチオニンの腫瘍集積機構



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 として 2015 年 1 月に試験を開始し、評価に必要な症例の約 25% (8/33) を達成。 ● 臨床試験②については、2015 年 11 月に先進医療技術審査部会で「適」の判定を受け、2015 年度内の先進医療 B 承認見込み。

〔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



橋渡し研究加速ネットワークプログラム シーズ開発の実績

種 類	事業区分		
	第 1 期実績	第 1 期追跡	第 2 期実績
治験届が受理された／提出された医師主導治験	2 件	1 件	4 件
治験届が受理された／提出された企業主導治験	0 件	0 件	1 件
企業へライセンスアウトされた試験薬／機器	4 件	1 件	5 件
先進医療として承認された試験薬／機器	0 件	0 件	2 件
製造または販売を承認（認証）申請した試験薬／機器	2 件	1 件	6 件
製造または販売を承認（認証）された試験薬／機器	1 件	2 件	4 件
保険医療化された試験薬／機器	0 件	2 件	1 件
上記以外で商品化された試験薬／機器	0 件	1 件	1 件

(平成 28 年 2 月 1 日 現在)

金マーカ刺入キット (製造販売承認取得 → 保険医療化)



- ・純金製のφ 2.0mm 球（金マーカ）とイントロデューサのキットです。
- ・金マーカはイントロデューサを用いて、経皮的に前立腺や肝臓への留置が可能です。
- ・金マーカはエックス線観察下での視認性が良好で、球形のため、あらゆる方向から撮影しても、同じ球状として認識が可能です。
- ・病変周辺へ留置されたマーカを指標とすることで、IMRT や IGRT、動体追跡照射などの高精度放射線治療をサポートし、正常組織への放射線照射量低減が期待されます。

金マーカ



- ・金マーカはあらかじめローダ内に封入されており、簡便にイントロデューサへ装填することが可能です。

イントロデューサ



- ・シース先端にはエックス線不透過マーカを備えています。
- ・金マーカは付属のプッシャーを使用して送り込みます。
- ・Seldinger Kit には、セルジンガー針とガイドワイヤが附属します。

動体追跡陽子線治療装置 (製造販売承認取得)



X 線治療装置用動体追跡装置 (製造販売承認取得 → 保険医療化)



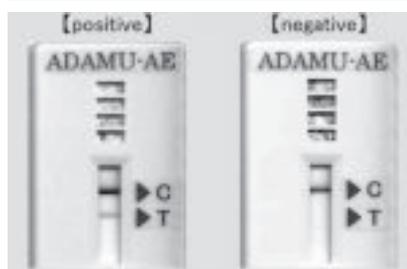
内視鏡手術ナビゲーター（製造販売承認取得 → 保険医療化）



X線治療装置用動体追跡装置（製造販売承認取得 → 保険医療化）



エキノコックス症イムノクロマト迅速キット
（研究用試薬として商品化）



新規尿流測定器【ドッピー】（薬事届出）



人工股関節（製造販売承認申請中）



SOF 線量計（薬事法の範囲外で商品化）



（平成 28 年 2 月 1 日 現在）

6. 業 績

■教育活動

●医薬品評価科学 特別講義

2015年

10月8日(木)	医薬品の開発と審査のしくみ	荒戸 照世
10月15日(木)	医薬品の品質確保と薬物動態	荒戸 照世
10月22日(木)	薬理試験と go/no go の判断	磯江 敏幸
10月29日(木)	非臨床安全性(毒性)の評価 (GLP)	稲毛富士郎
11月5日(木)	資料の信頼性	杉田 修
11月19日(木)	臨床研究と治験 (GCP)	佐藤 典宏
12月24日(木)	バイオ医薬品の規制	荒戸 照世

2016年

1月7日(木)	再生医療製品の規制	荒戸 照世
1月21日(木)	医薬品開発における特許戦略	内田 文士
1月28日(木)	課題発表	荒戸 照世

■シーズ探索

●新規シーズ募集説明会

6月2日(火)	北海道大学歯学部
9月14日(月)	北海道大学医学部
10月29日(木)	札幌医科大学
11月18日(水)	北海道大学大学院水産科学研究院

■メディア掲載情報

●北海道医療新聞 2016(平成28年)2月12日(金)

本道研究 実用化に光
HTR シンポジウム
細胞療法と造影剤に期待

北海道臨床開発機構(HTR)は、第9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で開き、HTRが支援している臨床研究の進捗状況を報告。札幌大による脊髄損傷への細胞療法は2017年度の保険収載、北大の新しいMRI造影剤は18年度の薬事承認を目指すビジョンが示され、本道からの実用化に期待が高まる。

札幌大フロンティア医学研究所の本望修教授は、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医師主導型治験を紹介した。脊髄損傷は先駆け審査指定制度を活用し、保険収載の目標を17年度内に設定。脳梗塞については「脊髄損傷が認められてから」おおむね1年後に保険収載されれば」と期待を込めた。

北大病院放射線診断科の工藤興亮准教授は新しい脳血流検査法として、水分子プローブをMRI造影剤に活用する試みを進めている。放射線被ばくや造影剤副作用といったリスクのない「安全で新しい国産MRI造影剤を開発する」と主張。試験物の製造を企業と行い、16年度から第1相治験のスタートを予定しており、18年度の薬事承認を目指す。

旭医大消化器・血液腫瘍制御内科学分野の藤谷幹准教授は、難病の炎症性腸疾患の新しい治療薬開発に着手。麦芽乳酸菌から活性物質「ポリリン酸」を同定し、ラットモデルで抗炎症作用や線維化改善効果に手応えをつかむ。臨床試験による安全性の検証へ「16年度内に第1相治験に着手したい」とアピールした。

一方、HTRの15年度活動実績を、北大病院臨床研究開発センターの磯江敏幸特任准教授が報告。支援シーズ試験物は、医薬品、医療機器、再生医療機器等、体外診断医薬品を含め、計63件に上った。新しい人工手関節や尿流測定装置を製造販売承認申請するとともに、細胞を用いない軟骨再生治療材料の企業治験がスタートしているなど「順調に推移している」と述べた。

●医薬品評価科学特別講義ポスター

「大学院共通講座」開講の機会を捉え、医薬品評価科学特別講義を開催いたします。

医薬品評価科学 特別講義

2015年10月8日～2016年1月28日

16:30～18:00

10/8 10/15 10/22 10/29 11/5 11/19 11/26 12/4 12/18 12/24

1/7 1/15 1/21 1/28

北海道大学 大学院医学研究科 連携研究センター レギュラーサイエンス部門 評価科学分野
北海道大学 薬学情報センター

●新規シーズ募集説明会ポスター

アカデミア発の医薬品・医療機器実用化を支援する補助金です。

平成28年度<最終年度>
新規シーズ募集のご案内

募集期間: 10月1日～11月30日

募集対象分野:
- 特許取得をめざす基礎研究
- 評価済POC取得、企業向け提供をめざす研究
- 治験等を実用し、ヒトPOC取得をめざす研究

申請希望者は、下記連絡先にてメールでお知らせください。エントリーシートをお送りします。

北海道大学 臨床研究開発センター (札幌 医学部内)

k_azumi@med.hokudai.ac.jp ☎内線6922

■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. 有効な治療法のない進行膵臓がん患者におけるプラセボ, SVN-2B 単独投与を対照とした SVN-2B/STI-01 併用療法の有効性比較試験
4. 治療不能な進行・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
5. 復帰変異モザイク部位から作製した J-TEC-01 の表皮水疱症に対する有効性および安全性に関する検証試験

●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. 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
4. 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
5. 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. ①肝門部胆管癌における新しい予後因子の探索
②肝門部胆管癌の動脈合切の意義の検討
2. 敗血症のデータ解析 (1)
3. 冠動脈疾患を対象とした 150 標識水 PET/CT を用いた心筋血流量定量法による治療効果判定 (1)
4. もやもや病における miRNA 探索
5. 冠動脈疾患を対象とした 150 標識水 PET/CT を用いた心筋血流量定量法による治療効果判定 (2)
6. Gastritis Cystica Profunda を背景にした重複胃がんの免疫組織学的検討
7. 市町村の特定検診
8. ダイオキシン類曝露と出生体格との関連: 遺伝子環境交互作用について
9. Comparison of right ventricular Tei index derived from 3 different methods and measurement repeatability in dogs.
10. 冠動脈疾患を対象とした 150 標識水 PET/CT を用いた心筋血流量定量法による治療効果判定 (3)
11. NISSIN Project (1)
12. TAPP 教育プロジェクト (1)
13. Illumina450K のデータ解析
14. 術後肝不全発生子測因子の検討
15. 甲状腺分化癌における転移巣への FDG 集積程度と予後との関連について
16. 敗血症のデータ解析 (2)
17. 甲状腺分化癌における転移巣への FDG 集積程度 (SUVmax) と予後との関連性についての検討
18. 妊娠初期の血清葉酸濃度および生活環境要因と葉酸代謝酵素遺伝子多型の交互作用による先天性奇形発生の解明 (1)
19. 統計解析計画書の作成方法について助言
20. 日本食スタイルの評価と健康影響の検討 (1)
21. アポリポタンパク E と Neuroimaging との相関についての研究
22. 肝不全予測因子の検討
23. 日本食スタイルの評価と健康影響の検討 (2)
24. 二分脊椎症患者における有熱性尿路感染症発症の季節性はあるのか
25. JAGES ATTACH
26. 妊娠初期の血清葉酸濃度および生活環境要因と葉酸代謝酵素遺伝子多型の交互作用による先天性奇形発生の解明 (2)
27. 各種小児心臓手術における TCD, rSO₂ の変化
28. 長時間労働と睡眠の問題 (学校教員研究)
29. 甲状腺分化癌において、転移巣に FDG が集積した場合の SUV 値と予後との関連性についての検討
30. 遺伝子改変マウスを用いた椎間板変性における Caspase3 遺伝子の機能解析 (1)
31. Nepalese undergraduate nursing student's perception of clinical placement: a questionnaire survey (1)
32. Nepalese undergraduate nursing student's perception of clinical placement: a questionnaire survey (2)
33. 敗血症のデータ解析 (3)
34. 日本食スタイルの評価と健康影響の検討 (3)
35. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の病型別自然歴に関する統合的研究 (1)
36. 妊娠初期の血清葉酸濃度および生活環境要因と葉酸代謝酵素遺伝子多型の交互作用による先天性奇形発生の解明 (3)
37. 妊娠初期の血清葉酸濃度および生活環境要因と葉酸代謝酵素遺伝子多型

- の交互作用による先天性奇形発生の解明 (4)
38. 甲状腺癌の転移巣への FDG 集積程度と予後との関連性についての検討
39. 450K メチル化解析
40. 3 次元 CT を用いた気管支拡張効果の検討
・ CT を用いた肺高血圧症の診断
41. 胆管癌動脈併切除の検討
42. NISSIN Project (2)
43. 呼吸器疾患の CT 3 次元軌道解析
44. 肝門部領域癌に対する血管合併切除の意義
45. TAPP 教育プロジェクト (2)
46. PET による若年者における喫煙の影響の評価
47. 長時間労働と糖尿病発症の関連の検討
48. 男性前立腺肥大症患者における PDF5 阻害薬効果不十分症例に対して α -遮断薬上乗せ効果
49. 肺癌における免疫組織学的分子サブタイピング法の確立に関する検討 (1)
50. 糖代謝の経年変化とアミノ酸及び肥満などの研究
51. 重症肝不全予因子の探索
52. 3DCT 研究
53. 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
54. 臨地実習の学習環境・指導体制に対する看護学生の認識
55. 腹腔鏡下幽門側胃切除術技能評価スケールの信頼性および妥当性の検討
56. もやもや病の脳画像における統計の妥当性について
57. 遺伝子改変マウスを用いた椎間板変性における Caspase3 遺伝子の機能解析 (2)
58. O-15 標識水 PET を用いた冠動脈疾患の治療効果判定
59. Acceptability of HPV Selef-Sampling
60. NISSIN Project (3)
61. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の病型別自然歴に関する統合的研究 (2)
62. 3 次元気道解析
63. アミノ酸肥満及び糖代謝
64. 小児先天性心疾患手術における無侵襲混合血酸素飽和度監視装置 (INVOS) を用いた脳内/体幹部混合血酸素飽和度測定による周術期モニタリングの有用性についての検討
65. 10mm 未満の胎性病変の病的意義に関する多施設前向き共同研究
66. 転移性脳腫瘍に対する FMISOPET 画像を用いた低酸素評価
67. Time trends of PFCs in pregnant women: Hokkaido Study
68. 女子大学生の排便に関する研究
69. 肺癌における免疫組織学的分枝サブタイピング法の確立に関する検討 (2)
70. わが国の医学部入試の妥当性と将来像に関する多面的国際共同研究
71. アミノ酸と obesity
72. 持続大腿神経ブロックの併用法としての、間接周囲浸潤麻酔法と選択的脛骨神経ブロックの効果の検討
73. 放射線治療における比較研究
74. DKI を用いたもやもや病の高次脳機能評価
75. 周術期におけるスケール群、強化インスリン療法群による血糖コントロールに関する研究
76. EBN 実践のための看護研究教育モデルの構築
77. MRIT1anc T2 map Value can be a surrogate for bone strength during pre- and post- yielding.
78. 難治性喘息コホート研究
79. 心臓 MRI および PET を用いた拡張障害心不全寒邪における包括的リスク評価 (1)
80. 膵癌の分枝プロファイリングに関する研究
81. 尿失禁に対する抗肥満薬ロルカリンの安全性、有効性の検討
82. TAPP 教育プロジェクト (3)
83. SLE における動脈硬化の予測因子の検討 (骨粗鬆症治療薬)
84. 2 型糖尿病における SU 薬から SGLT 阻害薬切りかえによる血糖値及びメタボリック関連因子への影響に関する検討
85. 呼吸器疾患における CT 解析
86. To assess association of prenatal exposure to PFCs and cord blood levels of glucocorticoid androgenesis
87. 心臓 MRI および PET を用いた拡張障害心不全患者における包括的リスク評価 (2)
88. アデノシン受容体拮抗薬が排尿昨日に与える影響
89. GMB の低酸素糖代謝と予後の検討
90. マウス海馬シナプスにおける AMPA 型グルタミン酸受容体の分布様式とその制御機構
91. ERAO と RAO の術後遠位化と内方化の比較
92. 妊娠初期の血清葉酸濃度および生活環境要因と葉酸代謝酵素遺伝子多型の交互作用による先天性奇形発生の解明 (5)
93. 開腹肝切除術における GDT (goal-directed therapy) の検討

●講演

1. 杉田修「北海道大学におけるトランスレーショナル研究体制と大学における役割」第22回 HAB研究機構学術年会「革新的医薬品創出のための基盤構築戦略」, 2015.6.26.
2. 杉田修「大学における基礎研究の事業化」平成27年度北海道大学理工系大学院専門基礎科目北海道大学生命科学院集中講義【生命科学に関する知財入門】, 2015.7.24.
3. 杉田修(北海道大学大学院医学研究科核医学分野)「北大病院PET製薬製造施設の治験薬GMP教育訓練」, 2015.9.16.
4. 杉田修「TR研究, 特に非臨床の進め方についての一考察」京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センターセミナー, 2016.1.29, 京都大学

●学会・セミナー・ポスター発表

1. 林 宏至「アカデミアにおけるプロジェクトマネジメントを経験して～人工股関節の医師主導治験 計画立案から承認申請まで～」, ARO 協議会 第3回学術集会「医療研究の新展開と ARO」, 2015.9.18-19, 東京大学.
2. 林 宏至「医療機器医師主導治験の企画・運用について—セントラルの立場から」, 第4回 医師主導治験に関する GCP 基礎セミナー/医療機器編, 2015.10.10, 大阪.
3. 林 宏至セッション5「IRB」, 第29回「GCP Basic Training セミナー」, 2015.10.31, 東京.
4. 須崎友紀, 小居秀樹紀, 岩崎幸司, 吉田浩輔, 浅野健人, 久米学, 上村尚人, 笠井祥子, 松山琴音, 林 宏至, 稲田実枝子, 山本学, 「臨床研究のクオリティマネジメント計画書作成の取り組み」第36回日本臨床薬理学会年会, 2015.12.9-11, 東京.
5. 吉永 和美, 井内 賀容子, 吉谷 陸, 合田真名美, 磯江 敏幸, 佐藤典宏 北海道大学病院 臨床研究開発センターにおける CRF モジュール化分科会の活動報告と今後の課題 ARO 協議会 第3回学術集会(東京) 2015.9.
6. 寺井 慎一, 山本 ひとみ, 林 和華子, 大野 浩太, 天野 虎次, 磯江 敏幸, 佐藤 典宏 北海道大学病院における CDISC 標準への対応状況と導入時の課題 ARO 協議会 第3回学術集会(東京) 2015.9.
7. 秦詩子, 吉永和美, 内山綾, 渡辺崇之, 大野浩太, 磯江敏幸, 佐藤典宏 北海道大学病院 臨床研究開発センターにおける中央モニタリング分科会の活動報告 日本臨床試験学会 第7回学術集会総会(名古屋) 2016.3.
8. 岡村麗香, 中村宏治, 出口顕子, 佐藤典宏, 「[HTR ネット]を活用した地域内ネットワークの活動」, 日本臨床試験学会 第7回学術集会総会 in 名古屋, 2016.3.11-12, 名古屋.
9. 伊藤陽一, 大庭幸治, アカデミアにおける統計家による研究支援体制(国内), 2015年度統計関連学会連合大会, 2015.9.7, 岡山大学.

●査読論文

1. Nagai K, Makita H, Suzuki M, Shimizu K, Konno S, Ito YM, Nishimura M. Differential changes in quality of life components over 5 years in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Int J Chron Obstruct*

Pulmon Dis. 2015 Apr 13; 10: 745-57. doi: 10.2147/COPD.S77586. eCollection 2015.

2. Gaertner FC, Okamoto S, Shiga T, Ito YM, Uchiyama Y, Manabe O, Hattori N, Tamaki N. FDG PET Performed at Thyroid Remnant Ablation Has a Higher Predictive Value for Long-Term Survival of High-Risk Patients With Well-Differentiated Thyroid Cancer Than Radioiodine Uptake. *Clin Nucl Med.* 2015 May; 40(5): 378-83.
3. Taketomi K, Kikukawa M, Ito YM, Yamaoka A, Otaki J, Yoshida M. Comparison of students' encountered diseases and available diseases at clerkship sites by exploratory multivariate analysis: Are encountered diseases predictable? *Med Teach.* 2015 Jun 19: 1-9.
4. Shirai S, Yabe I, Matsushima M, Ito YM, Yoneyama M, Sasaki H. Quantitative evaluation of gait ataxia by accelerometers. *J Neurol Sci.* 2015 Nov 15; 358(1-2): 253-8.
5. Konno S, Taniguchi N, Makita H, Nakamaru Y, Shimizu K, Shijubo N, Fuke S, Takeyabu K, Oguri M, Kimura H, Maeda Y, Suzuki M, Nagai K, Ito YM, Wenzel SE, Nishimura M; Hi-CARAT Investigators. Distinct Phenotypes of Cigarette Smokers Identified by Cluster Analysis of Patients with Severe Asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 2015 Dec; 12(12): 1771-80.
6. Ochi N, Yoshinaga K, Ito YM, Tomiyama Y, Inoue M, Nishida M, Manabe O, Shibuya H, Shimizu C, Suzuki E, Fujii S, Katoh C, Tamaki N. Comprehensive assessment of impaired peripheral and coronary artery endothelial functions in smokers using brachial artery ultrasound and oxygen-15-labeled water PET. *J Cardiol.* 2015 Nov 24. pii: S0914-5087(15)00332-9.
7. Bilgic E, Watanabe Y, McKendy K, Munshi A, Ito YM, Fried GM, Feldman LS, Vassiliou MC. Reliable assessment of operative performance. *Am J Surg.* 2016 Feb; 211(2): 426-30.
8. Inoue K, Matsuyama H, Fujimoto K, Hirao Y, Watanabe H, Ozono S, Oyama M, Ueno M, Sugimura Y, Shiina H, Mimata H, Azuma H, Nagase Y, Matsubara A, Ito YM, Shuin T. The clinical trial on the safety and effectiveness of the photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer using fluorescent light-guided cystoscopy after oral administration of 5-aminolevulinic acid (5-ALA). *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2016 Jan 2. pii: S1572-1000(15)30062-4.
9. Takashina C, Tsujino I, Watanabe T, Sakaue S, Ikeda D, Yamada A, Sato T, Ohira H, Otsuka Y, Oyama-Manabe N, Ito YM, Nishimura M. Associations among the plasma amino acid profile, obesity, and glucose metabolism in Japanese adults with normal glucose tolerance. *Nutr Metab (Lond).* 2016 Jan 19; 13: 5.
10. 佐久嶋研, 堀江奈穂, 天野虎次, 茂木祐子, 西村千佳子, 重松明男, 大庭幸治, 伊藤陽一, 佐藤典宏:被検者組入れ不良により中止された介入研究の失敗要因分析:事例検討, *Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療)* 43 suppl. 1, s94-s98, 2015.

7. 資料

シンポジウム開催報告

第 9 回

オール北海道先進医学・医療拠点形成シンポジウム
最先端医療の早期実用化を目指して—基礎から臨床までの一貫した支援—

日 時 2016 (平成 28) 年 2 月 3 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)

※ HTR の活動報告及びシーズ報告 座長 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センター特任教授)、HTR の活動報告 講演者 磯江敏幸 (北海道臨床開発機構 TR 企画管理部 / 北海道大学病院臨床研究開発センター特任准教授) に当日変更あり



2015 (平成 27) 年度行事一覧

年	月 日	事 項
平成 27 年	6 月 5 日 (金)	橋渡し研究加速ネットワークプログラム 平成 27 年度 シーズ B 及び C の追加採択ヒアリング審査
	6 月 19 日 (金)	第 1 回執行会議 (3 大学 Web 会議)
	6 月 29 日 (月)	第 1 回機構長・副機構長会議 (北海道大学総長室)
	7 月 1 日 (水)	第 7 回北海道 TR 推進運営委員会 (北海道大学医学部 学友会館「フラテ」特別会議室)
	7 月 1 日 (水) ~ 3 日 (金)	北海道大学病院臨床研究開発センター「集中セミナー」(北大病院)
	7 月 30 日 (木)	革新的医療技術創出拠点プロジェクト合同会議 (虎ノ門ヒルズフォーラム)
	9 月 14 日 (月)	平成 28 年度新規シーズ募集説明会 (北海道大学)
	9 月 16 日 (水)	第 2 回執行会議 (3 大学 Web 会議)
	9 月 28 日 (月)	第 2 回機構長・副機構長会議 (北海道大学総長室)
	9 月 30 日 (水)	革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成 27 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)
	10 月 1 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 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)
	10 月 20 日 (火) ~ 21 日 (水)	橋渡し研究加速ネットワークプログラム 平成 26 年度 額の確定調査 [経理 / 北海道大学]
11 月 6 日 (金)	AMED 統合戦略会議 [感染症] (東京)	
11 月 10 日 (火)	AMED 統合戦略会議 [難病] (東京)	

年	月 日	事 項
平成 28 年	11 月 17 日 (火)	AMED 統合戦略会議 [再生] (東京)
	11 月 26 日 (木)	AMED 統合戦略会議 [がん] (東京)
	12 月 17 日 (木)	AMED 統合戦略会議 [脳と心] (東京)
	12 月 19 日 (土)	シーズ B・C「継続審査」「事後評価 (平成 25 年度採択課題)」ヒアリング審査 (AMED 205 号会議室)
	1 月 15 日 (金)	第 3 回執行会議 (3 大学 Web 会議)
	1 月 28 日 (木)	革新的医療技術創出拠点プロジェクトプロジェクト連携シンポジウム [医療機器] (東京)
	2 月 1 日 (月)	革新的医療技術創出拠点プロジェクトプロジェクト連携シンポジウム [医薬品] (東京)
		平成 27 年度第 3 回機構長・副機構長会議 (北海道大学総長室)
	2 月 3 日 (水)	第 8 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 9 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)
	2 月 9 日 (火)	革新的医療技術創出拠点プロジェクトプロジェクト連携シンポジウム [ゲノム] (東京)
	2 月 24 日 (水) ~ 25 日 (木)	平成 28 年度 シーズ B・C ヒアリング審査
3 月 1 日 (火)	革新的医療技術創出拠点プロジェクト第 4 回合同会議 (AMED 20 階大会議室 201)	
3 月 2 日 (水)	第 3 回海外 TR センターワークショップ (虎ノ門ヒルズフォーラム 5 階メインホール)	
3 月 2 日 (水) ~ 3 日 (木)	平成 27 年度 成果報告会 (虎ノ門ヒルズフォーラム 5 階メインホール及びホール A)	



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

T R
事務局

〒060-8648 札幌市北区北14条西5丁目 北海道大学病院臨床研究開発センター
TEL:011-706-6899 FAX:011-706-5025
URL: <http://htr.ctr.hokudai.ac.jp/>

16.03.28