



Hokkaido Organization for
Translational Research

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

報告書

2016年2月3日(水)

目次

開会挨拶

山口 佳三	北海道臨床開発機構 機構長／北海道大学総長	3
-------	-----------------------	---

■ HTRの活動報告

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開発センター 特任教授

「平成27年度HTRの活動報告」

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	4
-------	---	---

■ シーズ研究の進捗報告

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開発センター 特任教授

1. 「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」

工藤 與亮	北海道大学病院放射線診断科 准教授	8
-------	-------------------	---

2. 「脳梗塞患者と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」

本望 修	札幌医科大学医学部附属フロンティア医学研究所 教授	12
------	---------------------------	----

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

藤谷 幹浩	旭川医科大学医学部内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野 准教授	16
-------	------------------------------------	----

■ 特別講演1

座長／吉田 晃敏 旭川医科大学長

「先駆け審査指定制度について」

廣元 健一	厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課 審査調整官	20
-------	--------------------------	----

■ 特別講演2

座長／島本 和明 札幌医科大学長

「医療機器の早期承認に向けた取り組み」

佐藤 岳幸	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 上席審議役	28
-------	--------------------------	----

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

2016年

2月3日[水]

15:00~17:40

参加費
無料

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)

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～

■ 開催プログラム

総合司会 / 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

15:00~15:05 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/教授

【平成27年度HTRの活動報告】

杉田 修 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/教授

1 「非放射線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」

工藤 興亮 北海道大学病院放射線診断科 准教授

2 「脳梗塞患者と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」

本望 修 札幌医科大学医学部附属フロンティア医学研究所 教授

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

藤谷 幹浩 旭川医科大学医学部内科学講座 消化器・血液腫瘍内科内科学分野 准教授

16:10~16:55 特別講演1

座長 / 吉田 晃敏 旭川医科大学長

「先駆け審査指定制度について」

廣元 健一 厚生労働省 医薬・生活衛生局審査管理課 審査調整官

16:55~17:40 特別講演2

座長 / 島本 和明 札幌医科大学長

「医療機器の早期承認に向けた取り組み」

佐藤 岳幸 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 上野野副役

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

【事務局】
北海道大学病院臨床研究開発センター TEL:011-706-8399 FAX:011-706-8026
Mail:tr@med.hokudai.ac.jp URL: http://htrctr.hokudai.ac.jp/



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

北海道大学総長の山口でございます。

本日は、多くの方々に参加いただき、誠にありがとうございます。

オール北海道先進医学・医療拠点形成シンポジウムの開催にあたり、北海道臨床開発機構の機構長として、一言、ご挨拶を申し上げます。

平成24年度にスタートしました第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26年7月に行われた中間評価におきましても、HTRのシーズ育成機能は、体制・実績ともに充実しているとの高い評価を受けております。

本プログラムの事業期間は、平成28年度末までと、残すところ、1年あまりとなりましたが、本プログラムを取り巻く状況は、ここ1、2年で大きく変化してきており、平成26年4月には、文部科学省所管の「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」と厚生労働省所管の「臨床研究品質確保体制整備事業」とを一体的に実施できるよう、両事業を統合した「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」がスタートしております。

また、平成27年4月には、我が国の医療研究の中核であって、最大の支援機関となる日本医療研究開発機構が発足し、基礎から実用化まで一貫した研究開発を行う体制が整備されたところです。

このように、医療研究開発分野における状況が大きく変化する中において、HTRでは、平成27年度の新規シーズとして、シーズB1件、シーズC5件が採択されております。

また、シーズ開発の実績としては、これまでに先進医療としての承認が2件、製造販売承認が4件、保険医療化が3件など、着実に成果をあげております。

これもひとえに皆様のご指導とご支援の賜物であり、ここに深くお礼申し上げます。

さて、本日のシンポジウムは、最初に、本機構の磯江特任准教授から、平成27年度の橋渡し研究支援事業及びシーズ育成の概要についてご報告いただいた後、北海道大学の工藤先生、札幌医科大学の本望先生、そして旭川医科大学の藤谷先生から、それぞれのシーズ研究の進捗状況について、ご報告していただきます。

特別講演には、厚生労働省 医薬・生活衛生局 審査管理課 審査調整官 廣元健一様と独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 上席審議役 佐藤岳幸様におこしいただき、廣元様からは、「先駆け審査指定制度について」、佐藤様からは、「医療機器の早期承認に向けた取り組み」について、ご講演いただくことになっております。

また、昨年度に引き続き、会場に医薬品・医療機器の実用化などにつきまして、ご相談をお受けするブースを設置しておりますので、ぜひご活用ほど、よろしくお願いたします。

最後になりますが、道内はもとより、道外の優れた研究の発掘に取り組み、社会に送り出していけるよう、より一層努力をしてみたいと思っております。

今後とも、皆様のご理解と温かいご支援を賜りますよう、お願い申し上げますとともに、皆様のますますのご発展、ご健勝を心からお祈り申し上げ、私からのご挨拶とさせていただきます。

HTRの活動報告

平成27年度HTRの活動報告

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



【略歴】

1984年 北海道大学薬学研究所修士課程修了。キリンビール(株)開発科学研究所入社。1992年 博士(薬学)取得(東京大学)。1995年 キリンビール(株)医薬探索研究所 主任研究員。2001年 キリンビール(株)開発本部海外開発部 主査。2007年 キリンファーマ(株)研究本部R&D推進部部長。2013年～現職(旧 北海道大学探索医療教育研究センター 特任准教授 現 北海道大学病院臨床研究開発センター 特任准教授)。

「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」(第2期プログラム, 平成24-28年度)は、第1期プログラムより引き続きアカデミアにおけるライフサイエンス分野の基礎研究の成果を実際の医療に活用することを目標とし、平成24年度より開始されました。本プログラムでは、R&Dパイプラインの充実、全国9ヶ所の橋渡し拠点および各地域の医療機関との連携強化、3件以上の医師主導治験の開始、シーズ育成能力の強化ならびに拠点の自立化を目標として活動を行っております。

北海道では道内の3医育大学(北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学)が連携する「北海道臨床開発機構(HTR)」を中核に「オール北海道先進医学・医療拠点」の形成を目指し、研究者と連携しながら様々な開発段階にある研究課題に関して支援を行っております。その結果、北海道内外から医薬品、医療機器をはじめ再生医療等製品や医工連携シーズなど広範な分野のシーズがR&Dパイプラインに採択されております。

平成27年度の大きな変化といたしましては、本事業の実施主体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へ移管され、「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た運用となったことがあげられます。これに伴い、基礎研究から実用化まで一貫した支援がさらに強化され、日本から革新的な医薬品・医療機器等を発信する体制の構築が進んでおります。

平成27年度は、非臨床POC獲得を目指すシーズB、3シーズ、ヒトPOC獲得を目指すシーズC、7シーズに対して資金援助を受けながら事業を進めております。また、本年度もこれまでの支援を着実に成果に結びつけることができました。平成27年6月には、人工手関節を医療機器として製造販売承認申請し、10月には細胞を用いない軟骨再生治療用材料の企業治験が開始するなど順調に推移しております。

シーズ育成の観点では医師主導型治験を着実に進めるとともに、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構との薬事戦略相談等を行い、医薬品、医療機器、再生医療等製品の開発に関して実績を重ねることができました。また、医療機器の承認申請資料の適合性書面調査を受け、信頼性の強化に繋がる点については、他のシーズにも反映させたいと考えております。シーズの国際展開といたしましては、動体追跡機能装置の米国における販売承認取得に向けた戦略的相談を行うため、企業と連携しながら平成28年3月にFDAと2回目のPre-Submission Meetingを実施する予定としております。

平成28年度は、本プログラムの最終年度を迎えるにあたり、拠点として更なる飛躍を目指しております。

本シンポジウムでは平成27年度の活動報告を中心に発表いたします。



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開発センター 特任教授

■ AMED発足によりシーズ育成機能がさらに強化 大学等発の有望な研究を多方面からサポート

北海道臨床開発機構の磯江です。北海道臨床開発機構、略称HTRの活動にご理解、ご協力をいただき誠にありがとうございます。本日は平成27年度HTRの活動報告について発表いたします。

日本医療研究開発機構（AMED）が発足したことに伴い、文部科学省橋渡し研究加速ネットワークプログラム、厚生労働省臨床研究品質確保体制整備事業等が一体化され、革新的医療技術創出拠点プロジェクトが発足しました。この結果、基礎研究から臨床研究までシームレスに支援することが可能となり、アカデミアにおけるシーズ育成機能がさらに強化されました。

本日は、革新的医療技術創出拠点プロジェクトのうち、橋渡し研究加速ネットワークプログラムについて発表します。

画期的な医薬品・医療機器等を効率的、効果的に国民に還元することを目的に、大学等発の有望な研究成果を臨床研究、治験へと橋渡しすることを目的に、橋渡し研究加速ネットワークプログラムは平成24年度から発足し、5年計画という事業期間の4年目を迎えています。アカデミア主導のTranslational Researchを知財、非臨床試験、臨床試験、生物統計、薬事などの各方面から支援し、実用化に向けた開発研究を加速させることを目指しています。また、橋渡し研究支援拠点のネットワーク化を図り、シーズ育成能力の強化および恒久的な橋渡し研究支援拠点の確立を目指しています。

■ 実用化に向けた企業とのマッチングをはじめ ライセンスアウト後の申請業務等も支援

北海道臨床開発機構は、北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学の道内三医大で構成されています。私どもに加え、全国の9機関が橋渡し研究支援拠点として採択されています。

北海道臨床開発機構の組織を簡単に紹介します。HTRは3大大学に設置されている各TRセンターを中核に構成されており、機構

長、副機構長、TR統括部長、TR統括副部長を配置し、TR企画管理部、臨床試験管理部、ネットワーク管理部、拠点連携推進室の3部1室体制でシーズの支援を行っています。加えて各大学の事務局、病院、北海道の関係機関からの支援をいただいています。

私どもが行っています研究者への支援は、基礎研究、前臨床開発、臨床開発、実用化の4つのステージに分かれています。なかでも私どもが一番重点を置いているTranslational Researchは、非臨床試験、治験外臨床試験、治験の部分に該当します。現在、大学からは製造販売承認申請を行うことができないため、企業へのライセンスアウトを行い、企業から薬事承認申請、実用化につなげるということで進めています。ライセンスアウト後の企業の申請に関しても、私どものスコープの中に入れており、申請業務等の支援・協力をしています。

シーズ研究の品質向上に向けた各種のサポートについて説明します。まず非臨床試験ですが、これは探索研究から非臨床に移行するまでの間の動物実験や細胞を用いた試験です。主にプロジェクトマネジメント、非臨床試験の充足性評価、試験物の品質確保、知的財産情報の管理、PMDA薬事戦略相談の支援等を行っています。このステージは非常に重要な発展性が託されているため、非臨床試験については重点的に支援をしています。

臨床試験準備段階でのコンサルテーション業務について話をします。臨床試験の計画支援、医師主導治験のためのGCP教育、生物統計相談、CPCの活用支援等のコンサルテーション業務を行っています。それから臨床試験の実務支援ですが、研究者が行う臨床試験について、登録事務局業務、安全性情報管理業務、データマネジメント業務、統計解析業務等の支援を行っています。その他、HTRでは患者リクルート体制の構築および強化、国内最大級の治験基盤を作ることを目標とし、HTRネットを構築してきました。大学等の研究者や製薬企業からの依頼を受け、臨床研究や治験における施設選定、打診、紹介などを行っています。平成27年12月1日時点で、HTRネットの道内登録医療機関数は393院となっています。

先ほど、現時点では大学から薬事申請はできないと申し上げまし



たが、それゆえ出口戦略としての企業紹介は重要な課題となっています。研究のスピードアップ、資金獲得の相談、企業とのマッチングについてもシーズの進捗に見合った形、状況で進めています。

■ 平成27年度は63件のシーズ支援を実施 米国での販売認可取得へ向けた国際展開も

続きまして、シーズ支援と実績について紹介します。私もが支援しているシーズは、研究の段階に応じ、シーズA～Cの3つのカテゴリーに分類しています。シーズAは関連特許出願を目指す基礎的研究段階のもの、シーズBは関連特許出願済みであり非臨床POCの取得、あるいは治験届の提出を目指しているもの、シーズCは臨床でのPOC取得を目指したシーズです。

今年度のHTR支援シーズの試験物ごとの分類を紹介します。シーズA、18件、シーズB、23件、シーズC、22件、トータル63件の支援をしています。この中では医薬品が一番多くなっています。数は少ないのですが、8件の再生医療等製品のシーズはディストラクティブ・イノベーションにつながる極めて有望なシーズであると認識しています。

支援シーズのB、Cから選択してAMEDに補助金申請を行っており、今年度、シーズB、3件、シーズC、7件が採択されました。

シーズ支援活動の大きな要として、シーズの国際展開があります。北海道大学の白土博樹先生のシーズである「動体追跡陽子線治療の先進医療認可取得」において、米国での販売認可取得に向けた支援を行ってきました。米国FDAとの2回目のPre-Submission Meetingを来月予定しており、非臨床データの充足性ならびに510(k)での申請可能性について相談を行い、早期のFDA販売認可取得を目指しています。

■ HTRとして初の適合性書面調査を申請 信頼性向上につながる新たなノウハウを習得

平成19年に開始された第1期プログラム、および現在進行中の第2期での実績をまとめて紹介します。本年度は硬化性ゲルを用いた「軟骨再生治療用注射剤の開発と臨床応用」の企業治験を開始することが出来ました。また、3件のライセンスアウト、2件の製造販売承認申請を行っています。また、HTRとしては初めて2件の適合性書面調査を受け、資料の整備、データの信頼性確保につながるノウハウを得る機会に恵まれています。製造販売承認は2件、保険承認は1件ありました。

これまでに申請、実用化された製品を紹介します。スライドに示した製品は、本年度、薬事届出後、保険医療化が認められた旭川医科大学発シーズの「新規尿流測定装置【ドッピー】」です。

■ 基礎研究から臨床研究までシームレスに支援 シーズの実用化に向けた取り組みを今後も継続

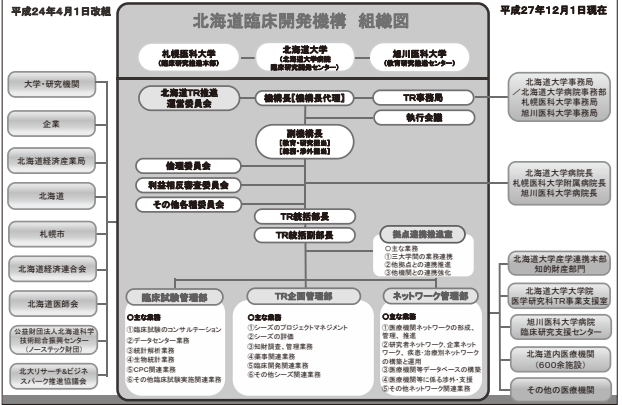
HTRでは、シーズ育成能力の強化および恒久的な橋渡し研究支援拠点の確立を行い、基礎研究から臨床研究までをシームレスに支援することで、さまざまなシーズの実用化に向けた取り組みを今後も継続していきます。これからもぜひご支援いただきますようお願いをいたします。以上、駆け足となりましたがHTRの活動を発表しました。ご清聴ありがとうございました。

橋渡し研究加速ネットワークプログラム

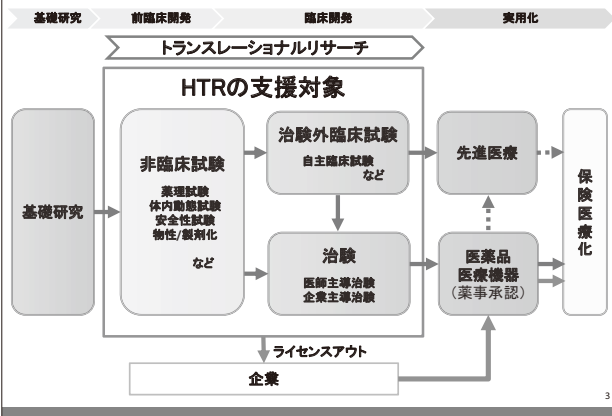
アカデミア主導のTranslational Research(橋渡し研究)を、知財、非臨床試験、臨床試験、生物統計、薬事などの各方面から支援し、実用化に向けて開発研究を加速させる。

- 【実施事業名】 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 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】 北海道臨床開発機構 (HTR) 機構長: 山口 佳三 (北海道大学総長)
- 【構成機関】 北海道大学, 札幌医科大学, 旭川医科大学
- 【実施期間】 平成24年4月1日 ~ 平成29年3月31日

北海道臨床開発機構 (HTR) 組織図



医薬品/医療機器の実用化に至る道すじ



平成27年度支援シーズ試験物の分類

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

シーズ支援制度

各シーズ研究を進捗により3段階に分けパッケージとしてAMEDへ補助金申請いたします。

区分	シーズA	シーズB	シーズC
対象	関連特許出願を目指す基礎研究課題	関連特許出願済みであり非臨床POC取得および治験届提出を目指す研究課題 (目安として3年以内に目標への到達を目指す研究課題)	関連特許出願および非臨床POC取得済であり、健康人または患者を対象とし、臨床POC取得を目指す研究課題 (目安として3年以内に目標への到達を目指す研究課題)
補助額 (1課題当り)	1課題当たり最大500万円の研究費を配分 (原則1年間)	1課題当たり年間最大5000万円の研究費を拠点に交付し、拠点から実施機関へ必要な研究費を配分 (原則1年間)	1課題当たり年間最大8000万円の研究費を拠点に交付し、拠点から実施機関へ必要な研究費を配分 (原則1年間)
審査	HTRにて審査	HTRを通じAMEDにて審査	HTRを通じAMEDにて審査

HTRの支援経費につきましては別途ご相談下さいませ。

シーズ開発 実績一覧

シーズ開発実績の種類	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	3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	2件
上記以外で商品化された試験薬 / 機器	0件	1件	1件

シーズ開発の実績 (4)

金マーカー刺入キット
(製造販売承認取得→保険医療化)

放射線治療における一歩

内視鏡手術ナビゲーター
(製造販売承認取得→保険医療化)

人工手関節
(製造販売承認申請中)

エキノコックス症イムノクロマト迅速キット
(研究用試験として商品化)

シーズ開発の実績 (5)

動物造形用子種治療装置
(製造販売承認取得)

X線治療装置用動物造形装置
(製造販売承認取得→保険医療化)

人工手関節
(製造販売承認申請中)

新規尿流測定装置【ドッピー】
(最早届出→保険医療化)

SOF線量計
(薬事法の範囲外で商品化)

シーズ研究の進捗報告

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

工藤 與亮

北海道大学病院放射線診断科 准教授

【略歴】

1995年 北海道大学医学部卒業,2003年 北海道大学大学院博士課程修了,2004年 北海道大学医学研究科放射線医学分野助手,2006年 米国ウェイン州立大学留学,2007年 北海道大学病院放射線科助教,2008年 岩手医科大学先端医療研究センター講師,2013年 北海道大学病院放射線診断科准教授



脳梗塞の診断・治療において、局所残存脳血流や血流動態を知るための脳血流検査は、急性期・慢性期を問わず治療適応の決定や治療効果判定、再発予防などのために極めて重要である。脳血流検査にはPET、SPECT、X線CT、MRIといった様々な手法があるが、非侵襲的で定量性に優れ、多くの施設で繰り返し簡単に利用可能な理想的な手法は存在しない。PETやSPECTは定量性が高いため脳血流検査のgold standardとして用いられているが、放射線被曝があり検査時間も長く、迅速に検査を行うことができないため急性期診療に用いるのは困難である。X線CTやMRIは、装置の普及率は非常に高く急性期診療に用いることができるが、定量性が不十分で精度に問題があり、ヨード造影剤やGd造影剤を用いるため造影剤アレルギーや腎機能障害のある患者には用いることができない。また、X線CTでは放射線被曝があり、MRIで造影剤を用いない手法もあるが、高い定量性や精度を確保することは原理的に困難である。

本研究では研究者がこれまで研究開発を行ってきた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るため放射線被曝がなく、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が全くないため、極めて安全な診断薬として利用することができる。

研究開発上の問題点として、輸入に頼っている原薬が高価であること、MRI信号の安定性が悪く画像コントラストが低いということがあった。しかし、原薬の製造に関しては国内企業による大量生産プラントの構築が始まっており、MRI撮像法開発に関しても国内企業との共同研究が開始され、All Japanの体制で研究開発を行う体制が整った。現在行っている医師主導臨床研究では新しいMRI撮像法の開発により脳全体で安定した信号変化の取得が可能となり、脳だけでなく全身臓器に応用できる可能性が高くなった。今後は新しいMRI撮像法に基づいて新たな特許出願を行い、医師主導臨床研究の継続により臨床POCを確実に確保し、薬事申請に必要なデータを取得するため第I相臨床試験（治験）の早期開始を目指している。



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開発センター 特任教授

■ 脳梗塞の適切な急性期治療・予防には 正確かつ迅速な脳血流検査が重要

北海道大学病院 放射線診断科の工藤です。まず始めにこのような機会を与えてくださいましたHTRの先生方,各方面の先生方に感謝を申し上げます。

私どもの研究シーズである「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」について発表いたします。

まず、ターゲットとなる疾患は脳梗塞で、日本人の死因の第4位、要介護の原因の第1位であります。脳梗塞は脳の血管が詰まることで脳が壊死するという疾患であるため、脳血流検査が非常に重要になってきます。しかし、現状の脳血流検査であるPETやSPECTのような核医学検査は精度が非常に高いものの、普及率が低く、被曝や検査時間が長いなどの問題があり、なかなか急性期の診療では使にくいという現状があります。

一方でCTやMRIは大変普及している検査装置ですが、解析精度が不十分で、造影剤を使うために造影剤アレルギーや腎機能障害などの副作用が問題になります。

私どもの研究ではそのような問題を全てにおいて解決するような脳血流検査を実現すべく、研究開発を行っています。

一言でいうと、広く普及しているMRI装置を用い、より完璧に、安全で高精度な脳血流検査法を実現するという研究です。

脳血流量の正常値は60ml/100g/minくらいと言われていますが、それが徐々に血流が落ちていくにつれて細胞の中の様々な部位が障害を受けるということがわかっており、20 ml/100g/minくらいまで低下すると脳梗塞になると言われています。そのため、脳梗塞において局所の残存脳血流量を知るということが、脳組織の予後を知るのに非常に重要になってきます。一方で時間も重要で、Time is Brainという標語があります。発症直後であればかなり脳血流量が落ちていても機能障害は可逆的であり、再灌流療法によって組織の救済が可能ですが、発症からの時間が経過するにつれて徐々に非可逆的な梗塞に陥るリスクが上がっていくということ

がわかっています。ですから、急性期で脳血流検査を行う上では出来るだけ速やかに、迅速に治療に結びつけなければいけないということが重要であり、脳血流検査にあまり多くの時間を割けないという現実があります。ある研究によっては、1分あたり190万個の脳神経細胞が死んでいくと言われていいますので、再灌流療法を含めて1分1秒でも早い治療開始が望まれております。

■ O-17水分子プローブをMRI造影剤として使用 低侵襲・高解像度でありながら被曝や アレルギーなどの副作用が皆無

私どもの研究は、酸素の安定同位体であるO-17を水分子プローブとして、脳血流検査の造影剤として用い、MRIで非侵襲的に脳血流を測定しようという研究です。脳血流検査のゴールドスタンダードはPET検査ですが、O-17はPETで用いられているO-15と同一の体内動態であり、MRIの特徴である低侵襲、高解像度、高普及率を活かし、被曝もないという利点があります。さらに、O-17は水分子H₂Oとして生理的食塩水で用いますので、アレルギー反応や腎機能障害の懸念が全くありません。これらの特徴を活かし、安全で非侵襲的、高精度かつ簡便に施行可能なMRIの脳血流検査法を目指しております。

将来的には、脳卒中の治療成績向上や予防法の発達に寄与することで健康課題や社会課題の解決に役立てることに加えて、ニューロサイエンスの分野にも応用が可能ということもありますし、脳血流検査だけではなく、体幹部の一般的な腫瘍のイメージングや一般的なMRIの造影剤としての全身イメージングへの応用も考えております。

酸素の同位体は12番から28番まで非常にたくさんの同位体があり、その中で安定同位体は3種類あり、16番、17番、18番です。この3つの天然存在比を見てみると16番の酸素が圧倒的に多く99.75%、17番であるO-17は自然界に0.038%しかありません。しかし、O-17は核スピンの数が奇数であり、MRIで信号を出すためこの安定同位体のO-17を使って検査をします。非常に天然存在比が少ない希少な

ものですが、安定同位体の水分子を使うことで、放射線被曝がないということ、アレルギー反応がないという利点を活かして検査法を組み立てていきます。

実際のMRIの検出法は2種類あります。O-17の信号を直接計測するという方法は特殊なハードウェアが必要となるため普及が難しくなると思われます。そのため、我々は病院にある臨床用のMRIで水素原子プロトンの信号を用いて間接的な信号計測を行っています。

試験物はO-17の生理的食塩水で、17番の酸素を20%濃度まで高濃度にし、それをH₂Oにして生理的食塩水として使います。GMP準拠で製造しており、安定同位体ですので人体で無害であるということが大きな特徴です。

投与方法としては、通常のMRI造影剤と同様の静脈内投与で、投与量は1mL/kgですが、高濃度にするコストが非常に高いため、現時点では非常に高価な検査となっております。この点に関しては将来的にコストダウンの必要性を認識しております。投与速度は通常のCT・MRI造影剤の投与速度とほぼ同等で行っております。

本研究の問題点は、やはり天然存在比が非常に小さく希少であり、高濃度の精製が高価であることです。この点に関しては、O-18で実績のある国内企業の大陽日酸(株)に製造を委託し、研究開発を進めています。製造に関する特許については国際特許を含む13本の特許を有しており、権利化も進めております。また、大量生産に向けてパイロットプラントの建造も検討中です。

その他のハードルとしてはMRIの撮像についてです。O-17は濃度に対しての信号直線性は良いものの、コントラストが十分に得られないという問題があります。その点に関しては国内企業である日立製作所の最新MRIを用いて新しい撮像法の共同開発を進めており、撮像法に関する特許を随時出願する予定となっております。

■ 有害事象なく、23名の臨床研究が完了 脳全体の信号変化を安定取得するまで達成

私が岩手医大に在籍していた当時、非臨床のビーグル犬のMRI検査からスタートし、その後、医師主導臨床研究という形でfirst in humanを始めております。臨床研究は内閣府のNEXTプログラム(最先端・次世代研究開発支援プログラム)から始まり、その後、HTRの支援を受けながら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シーズB、シーズCに採択され、現在は北海道大学病院に研究の主体を移し、こちらでMRIの臨床研究を進めている状況です。

製剤の製造・供給は大陽日酸(株)で行っており、日立メディコ・日立製作所と最新MRIを用いた撮像法開発の共同研究をしています。その間、HTRの先生方にはいろいろな面で支援して頂いており、PMDA薬事戦略相談も行いながら開発を進めています。

現在のところ、臨床研究が進み、健常人ボランティア23名(岩手医科大学14名、北大9名)への投与、MRI撮像が終了し、現在のところ被験物質に関する有害事象はなく、MRIで有意な信号変化を測定することが出来ております。

薬効評価はO-17投与前後の信号比較、コントロール(生理的食

塩水)との信号比較で行っております。グラフを見てみますと生理的食塩水でも変動が大きいのですが、O-17の投与後には有意な信号変化を観察することが出来ております。信号の安定取得、多断面3D撮像、脳脊髄液の信号抑制の必要性などの課題がありましたが、23名の健常人ボランティアの臨床研究を進める間にこれらの問題を解決しながら研究を進めております。現時点では、さらなる高コントラスト撮像、定量化のための動脈内信号測定などが課題として残っていますが、今後の臨床研究にて撮像法を改良し、確実な臨床POCを取得するという目標で進めております。

臨床研究を開始した当初は、コントロールに比べて有意な信号変化が得られているものの、水の信号が目立ったり、アーチファクトという偽像が目立っていたりと、なかなか安定して全脳で信号変化を取得することが難しく、大変苦勞をいたしました。生理的食塩水として投与するため、水に分布する量がとても多く、脳脊髄液などの水信号が目立つという問題がありました。最新の撮像法では水の信号をうまく抑え、なおかつ脳全体で安定した信号変化を得るところまで達成できているため、もう少しのところで臨床POCを確実に取得できるかと考えております。

■ 試験物の大量生産体制の構築と MRI撮像法の改良が今後の課題

今後は、まず試験物の大量生産体制を構築すること、臨床研究でしっかりと臨床POCを獲得することが目標です。非臨床試験を終了させた後、平成28年度には第I相治験に入るというスケジュールで研究開発を行っています。

将来的には薬事申請を目指して進めておりますが、大陽日酸(株)での大量生産体制、日立製作所との共同研究でのMRI撮像法の改良の2点を主な課題としております。現在のところでは、もう少ししっかりとMRI画像が撮像でき、さらに定量化できれば、確実にライセンスアウトできるという段階に入っており、具体的な企業交渉も含めて順調に進んでおります。

知財の確保についてもMRIの撮像法についてもっと工夫の余地がありますので、ノウハウなども含め、特許の出願等の強化を予定しているところです。

以上、ご清聴どうもありがとうございました。

医療現場における高い必要性と競争力

脳卒中・脳梗塞

- 日本人の死因の第4位(脳梗塞:年間25万人が発症、慢性期脳梗塞患者:134万人)
- 要介護の原因の第1位 → 予防・急性期診断・リハビリが重要
- 脳梗塞の適切な急性期治療・予防には正確な脳血流検査が必要
- 頸部内頸動脈剥離術やバイパス手術の適応決定にも脳血流検査が頻用されている

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

	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

広く普及しているMRIを用いて、安全で高精度な検査法を実現する

革新的医薬品の創成に向けて

本研究の目的

- 非放射性O-17水分子プローブをMRI用造影剤として脳血流検査法を実現
 - 脳血流検査のgold standardであるO-15 PETと同等の高精度
 - MRIの特徴である低被曝・高解像度・高普及率
 - 放射線被曝・造影剤副作用などが皆無
 - 安全に繰り返し検査可能
 - 年間約30万件行われている脳血流SPECTを代替する

大きな市場規模
(約260億円)

安全で非侵襲的、高精度かつ簡便に施行可能な次世代の脳血流MRI検査法を目指す

健康課題・社会課題の解決

- 脳卒中予備群の発見・発症予防
- 急性期脳梗塞の治療戦略決定・予後予測
- リハビリでの機能回復モニタリング

医学や脳科学の発展

- 今まで未知であった高次脳機能の解明
- 脳神経・精神疾患の病態解明・早期診断
- アルツハイマー病、うつ病、統合失調症

臨床医療での応用

- 脳血流検査から腫瘍イメージングや一般的なMRI造影剤としての全身イメージングへの応用
- 造影剤アレルギーや腎機能障害等のリスクの無い、安全で新しい脳産MRI造影剤

試験物の概要

O-17標識生理的食塩水

- 名称: PSO17
- 原料: 輸入したO-17標識水
- 規格: 注射用生理食塩水として20%濃度にて製剤化
- 品質: GMP準拠
- 競合品: 少数(試薬のみでありヒトに投与できる無菌製剤なし)
- 調達法: 国内企業に製造委託(太陽日酸株式会社)
- 体内動態: 脳血流検査のゴールドスタンダードであるPETのO-15と同一の体内動態
- 効果: 高精度で高解像度の脳血流検査が期待できる
- 副作用: 安定同位体なので人体に無害
生理的食塩水なのでアレルギー反応や腎機能障害の懸念が全くない

投与方法

- 用法: MRI用造影剤
- 用量: 1 mL/kg体重
- 投与方法: 静脈内投与
- 投与速度: 3 mL/sec (通常のCT-MRI造影剤の投与速度と同等)

研究計画と協力体制

試験・治験計画の立案・検討・支援

製造管理の支援

試験・治験計画の立案・検討・支援

人的支援体制

薬事戦略相談 (H25, H28年)

岩手医科大学

非臨床MRI撮像試験 (H21年)

非GLP非臨床安全性試験 (H24年)

医師主導臨床研究 (H24~H25年)

GLP非臨床安全性試験 (H25年)

PSO17の製造管理 (H26~28年)

GLP非臨床安全性試験 (H26~H28年)

医師主導臨床研究 (H27~H28年)

治験準備 (H27~H28年)

第1相治験 (H28~H30年)

PSO17の実用化・薬事承認 (H30年)

アカデミア中心の開発体制

太陽日酸

製剤の製造・供給

大量生産方法の確立 (H28年)

日立メテコ 日立製作所

最新MRIサポート

MRI撮像方法の確立 (H28年)

All JAPANでのMRI造影剤開発

これまでの非臨床試験の結果

MRI撮像試験(非臨床、H21年12月終了)

- 動物種: ビーグル犬8頭(オス8頭)
- 投与量: PSO17 20% 1mL/kg(静脈内投与)
- 結果: 投与後約30秒で脳実質の信号変化を観察
O-17濃度として0.038~0.060%の有意な信号変化

実験動物での非臨床POC取得

Ames試験(H26年3月終了)

- 投与量: 10~100%の6濃度
- 結果: 遺伝子突然変異誘発作用なし

GLP反復投与毒性試験(H26年3月終了)

- 動物種: 雄性コモンマウス
- 投与量: 0(対照)、100%の2群(各6匹)
- 投与方法: 14日間反復静脈内投与
- 結果: 被験物質に関連した変化なし

臨床POC取得や第1相治験へ

非GLP反復投与毒性試験(H24年11月終了)

- 動物種: CrI:CD(SD)雌性ラット
- 投与量: 0(対照)、50、100%の3群(各5匹)
- 投与方法: 5日間反復静脈内投与
- 結果: 被験物質に関連した変化なし

GLP反復投与複合型毒性試験(H27年3月終了)

- 動物種: CrI:CD(SD)雌性ラット
- 投与量: 0(対照)、1%、10%、100%の4群(各20匹)
- 投与方法: 14日間反復静脈内投与
- 結果: 被験物質に関連した変化なし

実施中の臨床研究での課題と解決法

- 対象: 健康人ボランティア(岩手医大:5~17名、北大:4~8名)
慢性期脳虚血患者(岩手医大:12名、北大:15名)
- 投与方法: 静脈内投与、20%、1mL/kg、3mL/sec
- MRI撮像法: 3T-MRI(独自開発のMRI撮像法・解析法)
- 薬効評価: PSO17投与前後の信号比較、コントロール(生理的食塩水)との信号比較

健康人23名(岩手医大14名、北大9名)まで終了、有害事象なし、有意な信号変化を測定

↑ PSO17投与 (時間→) PSO17 コントロール ↑ 生食投与 (時間→)

均一な信号の安定取得、多断面3D撮像、脳脊髄液の信号抑制などの課題は解決済み

高コントラスト撮像、定量化のための動脈内信号測定などが課題

現在進行中の臨床研究にて撮像法を改良し、確実な臨床POCを取得する

今後の研究計画

試験物の製造・管理(H27~H28年度)

- GMP準拠、日本薬局方準拠によるPSO17製造・管理を行う(H27~H28年度)
- 国内の連携企業(太陽日酸)による大型プラント建築の計画を進める(H27~H28年度)

医師主導臨床研究(H27~H28年度)

- 健康人ボランティア・慢性期脳虚血患者での臨床研究(MRI撮像)を継続(H27~H28年度)
- 随時MRI撮像法を改良し、薬物動態解析の手法を確立する

↓

確実な臨床POCの取得 (H28年度)

↓

GLP非臨床安全性試験 (H27~H28年度)

- PMDA薬事戦略相談にて指摘された事項を考慮し、残りの試験を実施する
- 安全性薬理試験(H27年度)、薬物動態試験(H28年度)

↓

第一相治験の準備 (H27~H28年度)

- 国内MRI装置メーカー(日立)と共同でMRI撮像法の開発や血流解析プログラムを開発を行う(H27年度)
- PMDA薬事戦略相談を行い、治験プロトコルを作成する(H27~H28年度)

↓

第一相治験の開始 (H28年度)

課題・対策など

薬事承認・実用化に向けた計画

- H27~H28年度にGLP非臨床安全性試験を実施し、医師主導臨床研究にて臨床POCを取得する
- H28年度に第1相臨床試験(治験)を開始予定
- H30年度の薬事承認を目指す

実用化までの課題と対策

- 試験物の原材料は高価で年間製造量が限定されており、安全性試験や治験には供給量不足
 - 拠点の支援を受けた臨床POCの取得や製造体制確立により、国内の製造委託先企業(太陽日酸)にて大量生産体制を構築する
- MRI撮像において信号変化が弱く、画像コントラストが十分ではない
 - 国内MRI装置メーカー(日立)との共同開発体制を構築した
 - 独自のMRI撮像法を改良し随時特許出願を行う

実用化を目指した企業との連携

- PSO17の製造は国内企業(太陽日酸株式会社)に委託しているが、利益相反関係はない
- PSO17の販売に関しては製造販売業のライセンスを有する国内企業と交渉中で、現時点で好感希での臨床POCが確立になった時点で具体的な企業交渉・ライセンス契約締結へ
- MRI撮像および脳血流解析法は岩手医大と北大にて独自開発
 - 国内MRI装置メーカー(日立)との共同開発にて臨床用MRI装置での実用的な知財を強化する
 - 他のMRI装置メーカー(東芝、GEHC、Siemens、Philips)にライセンスアウト予定

シーズ研究の進捗報告

「脳梗塞患者と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」

本望 修

札幌医科大学医学部附属フロンティア医学研究所 教授

【略歴】

1989年札幌医科大学 医学部卒業後、同大学医学部脳神経外科入局、1991年米国ニューヨーク大学脳神経外科研究員、1992年米国エール大学神経内科神経科学・神経再生研究所研究員、講師を経て、1995年札幌医科大学医学部脳神経外科助手、講師を経て、2008年札幌医科大学神経再生医学講座特任教授、2011年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、同附属病院神経再生医療科教授



我々は1990年代初頭より、神経疾患モデル動物に対して各種幹細胞をドナーとした移植実験を繰り返し行ってきた。その中でも1990年代後半から、骨髄由来の骨髄間葉系幹細胞(mesenchymal stem cells: MSC)を有用なドナー細胞として注目し、経静脈的に投与することで脳梗塞や脊髄損傷などの難治性神経疾患に対して著明な治療効果が認められるという研究結果を多数報告してきた。これらの研究結果に基づき、2007年、脳梗塞患者に対して、自己血清を使用して培養した自己MSCの経静脈的投与の自主臨床研究を行い、その治療効果と安全性を検討した。

これらの結果を受け、2013年3月より“脳梗塞患者に対する自己培養骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与”に関する医師主導治験(第3相、二重盲検無作為化試験、検証的試験)を開始している。本医師主導治験は、薬事法、GCP省令に基づいて実施され、数年後を目途に薬事承認を受けることを目指して現在進行中である。適格基準として、脳梗塞(ラクナ梗塞を除く)、mRS4-5、年齢が20歳~79歳、等を設けている。治験の概要は、本学公式ホームページ上の専用ホームページで公開している。

<http://web.sapmed.ac.jp/saisei/stroke.html>

本治験で用いる治験薬の製造・品質検査は治験薬GMPに準拠して行っている。本被験薬の品質および安全性については、PMDAと対面助言等で相談しながら、非臨床試験を実施し、またCPC(細胞プロセッシング施設)におけるGMP製造も実地調査を受ける等により確認している。

さらに、2014年1月より、“脊髄損傷患者に対する自己培養骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与”に関する医師主導治験(第2相、探索的試験)を開始している。本医師主導治験は、薬事法、GCP省令に基づいて実施され、数年後を目途に薬事承認を受けることを目指して現在進行中である。適格基準として、頸髄損傷、ASIA重症度スケールA-C群、年齢が20歳~70歳、等を設けている。治験の概要は、本学公式ホームページ上の専用ホームページで公開している。

<http://web.sapmed.ac.jp/saisei/sci.html>



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開発センター 特任教授

■ 脳梗塞・脊髄損傷患者に対する再生医療を研究 日本、中国、オーストラリアで特許を取得済み

本日はこのような機会をいただき、ありがとうございます。札幌医科大学の本望です。

「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」について、私、本望が、「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」については札幌医科大学医学部整形外科学講座の山下教授が責任医師としてプロジェクトが進行中しています。

どちらも医師主導治験で薬事承認を目指すものです。

区分は再生医療等製品で、新規の有効成分です。スライドに患者選択基準と評価方法を記載しております。開発の意義としては他に有効な治療法がない、高い効果が期待できる、医療費の低減効果も期待できるということがあります。

優先審査に関しましては、脊髄損傷について先駆け審査指定制度への申請を平成27年に行い、破壊的革新性の見通しを期待して開発を進めております。

脳梗塞に関しましては、あと2年くらいで治験を終了して、薬事承認申請という予定で進めております。

一方、脊髄損傷に関しましては、平成28年度中に薬事承認申請を予定しています。

知財に関しましては、すでにPCTで特許を出願済みで、日本と世界で特許戦略を行っております。この特許は、存続期間が2028年9月10日までですが、医薬品の場合、さらにプラス5年程度の延長が期待できます。侵害性の有無はなし、今後の強化策として周辺特許の取得をさらに強化していく予定です。

研究開発の基本となる特許は、細胞自体を権利範囲としている物質特許であり、製法や用法の限定はありません。また、適応となる疾患の限定もないことから脳梗塞、脊髄損傷をはじめ、多くの病気に適応可能な特許であります。

すでに日本で物質特許を取得しています。欧州に関しては査定のお知らせも届き、手続きを進めている段階です。その他、いろいろな特

許についても準備が整い次第、順次出願をしているところです。

製法は現在治験中のため札幌医科大学の自施設CPCで製造を行っています。剤型は注射剤で製剤規格についても決定しています。治験薬GMPで、生物由来原料はヒト由来のものから製造しています。先行の臨床試験成績は2006年から12例の脳梗塞患者に対して臨床研究を実施し、細胞投与後9年以上が経過しておりますが、重篤な副作用は発生しておらず、移植直後からの効果も見られています。治験に先立ちまして、GLP試験をすべて完了して、現在治験を進めているところです。



■ 脳梗塞は検証的試験、脊髄損傷は探索的試験をそれぞれ実施。エントリー数は伸び、結果も良好

臨床試験の概要につきましては、この後もう少し詳しく話しますがスライドのとおりGCP基準に準拠してきちんと治験を行っています。

脳梗塞の治験デザインについて紹介いたします。脳梗塞になって1カ月以内にエントリーをし、その後2カ月以内を目処に投与群とプラセボ群に分けます。このときに二重盲検無作為化比較試験(検証的試験)で比較を行います。そして3カ月目に最終評価し、この時点で症例固定を行い、キーオープンしプラセボ群の患者さんに対しては単群非盲検試験を行い、細胞投与をしてさらに3カ月後に最終評価を行います。

現在、いずれの治験も進行中ですので詳しいことは申し上げられませんが、検証的試験、単群非盲検試験ともに良好な結果が期待できるという状況で進行しています。エントリー数も平成27年2月に適格基準を拡大したため、順調に伸びています。症例に関しては、協力病院に搬送された年間1万2000例の新規脳梗塞患者からスクリーニングをかけているという状況です。

脊髄損傷治験デザインについてご紹介いたします。脊髄損傷は脳梗塞に比べ、若干エントリーが早まっている状況です。発症から14日以内にエントリーをした後、だいたい発症から40日を目処に投与を行い、そして6カ月間の経過観察の後に最終評価を行います。脊髄損傷の場合は、最初の神経症状、どのくらい重症かによって、その後どのくらいの回復が期待できるかということがかなりはっきりわかっております。ASIAスケール(アメリカ脊髄損傷学会で規定している脊髄損傷グレード)のA群は完全麻痺の状態、回復の見込みがかなり低い状態、B群とC群も重症ではあるが、若干改善が期待できる状態というグループに分けて治験薬の投与を行っています。脊髄損傷についても順調にエントリーが伸び、全国から紹介をいただいています。

■ 医師主導治験終了後はニプロ(株)が引き継ぎ 大量培養が可能な研究開発センターも建築中

本プロジェクトは、医師主導治験終了後、製造販売承認の申請を行いたいと考えております。しかしながら、承認申請および製造販売は大学では出来ないため、その後はニプロ(株)に引き継ぐことになっており、すでにライセンス契約を締結しています。この治験が終わり次第、同社から製造販売承認申請を行って、その後の製造販売も同社が行うことになっています。展開国は日本のみで、海外につきましては現在のところ未定です。

平成27年11月の北海道新聞に札幌医科大学の隣接地に同社の生産拠点が着工したという記事が掲載されました。これには2つの意味があります。1つは同社の商業生産をここで行うということ、もう1つはたくさんの患者さんの細胞を培養する技術開発を行うという意味合いで建設しています。札幌医科大学の隣り合わせの道有地への建設にあたり、札幌医科大学の島本学長をはじめ、北海道・札幌市の関係者の皆様から非常にご高配をいただきま

した。この場を借りて御礼申し上げたいと思います。

現在、札幌医科大学のCPCを使って脳梗塞と脊髄損傷の治験を行っています。脳梗塞は症例によって回復の傾向にばらつきがあり、自然回復の程度も異なるため、きちんとした二重盲検法(ダブルブラインド)を行わなければならないということで、今進行中です。

一方、脊髄損傷は自然予後がはっきりとわかってきており、現在進行中の試験の成績が大変期待できるという状況にあります。そのような状況を鑑み、厚生労働省とPMDAに相談をしているところです。なるべく早い時期での承認申請に向けて、2015年9月に先駆け審査指定制度に応募させていただきました。これに則って2018年度中には製造販売承認申請をするという計画で進めています。

1つここでポイントがあります。札幌医科大学のCPCでニプロ(株)が商業生産するわけにいかないため、やはり同社の生産拠点が必要であるということ、大量培養のための技術開発が必要であるということです。この承認申請に合わせてセンターのGMP製造ができるようにならなければいけない、つまり、きちんと製造体制が整わないと承認申請ができないということです。従いまして、今から準備を行い、同等性試験、バリデーション試験を行い、この承認申請のときには生産できるという状況にしておかなければなりません。

脊髄損傷が認可を目指しているところで、脳梗塞については、それから1年くらい遅れて承認申請をしていきたいと考えています。検体数が増えてきますと、さらに施設の拡大が必要であると考えています。ニプロ(株)のセンターは、商業生産はもちろんのこと、治験薬の製造も出来ます。従いまして、現在は年間50検体くらいしか製造ができませんが、センターが完成しますと数百検体の製造が可能になりますので、脳梗塞の治験もかなり進むのではないかと考えています。

■ 他の疾患にも効果を発揮すると実証 難治性疾患に対する適応拡大にも力を入れたい

あと1年ほどで脳梗塞も脊髄損傷も目処が立つと考えています。また、この培養した細胞は他のいろいろな病気に効くということが動物実験でわかっていますので、現在ある難治性疾患に対して、適応拡大を世界の競争に負けないように進めていきたいと考えています。適応拡大の治験に対する治験薬の製造も充実させ、さらに研究を加速していけるのではと考えています。ご清聴どうもありがとうございました。

1. 基本情報・試験物の名称 2. 開発トラック

1. 基本情報・試験物の名称		
①R&Dプロジェクトのテーマ	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	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
②整理No	C-01	C-08
③プロジェクト責任者名	本望 修	山下 敏彦
④試験物の名称	STR-01	STR-01
⑤対象疾患	脳梗塞	脊髄損傷
2. 開発トラック		
開発トラック	医師主導治験 (Phase 3) (→ 薬事承認)	医師主導治験 (Phase 2) (→ 先駆け審査制度で薬事承認)

3. 開発コンセプト

	脳梗塞 (C-01)	脊髄損傷 (C-08)
①区分	再生医療等製品	
②想定される治療学的ポジション	新有効成分	
③対象疾患	脳梗塞	脊髄損傷
④患者選択規準と評価法	<選択基準> ・脳梗塞発症から40日以内 ・主要病変が天幕上のラクナ梗塞以外の脳梗塞 ・mRSのGrade 4と5 ・同意取得時年齢が20歳-80歳 <評価法(主要評価項目)> 脳梗塞発症後60日目における脳梗塞発症後60日目からのmRSが1段階以上改善した症例の割合	<選択基準> ・脊髄損傷の発症から14日以内 ・損傷部位が頸髄 ・脊髄の部分的損傷 ・ASIA機能障害尺度のA~C ・同意取得時年齢が20歳-70歳 <評価法(主要評価項目)> 脊髄損傷発症後220日目における投与前からのASIA機能障害尺度が1段階以上改善した症例の割合
⑤開発の意義	他に有効な治療法がない	高い効果の期待 医療費低減
⑥優先審査	非該当	先駆け審査制度へ申請
⑦破壊的革新性を見通し	非該当	破壊的革新性あり

4. 開発スケジュール(ロードマップ)

脳梗塞	H27年度	H28年度	H29年度	H30年度	H31年度
○品質関連事項					
試験物の特性解析 試験物の製造方法の検討 量産化へ向けた検討 同等性試験 細胞培養員の雇用・教育					
○非臨床試験関連事項					
追加試験(必要に応じて)					
○臨床試験関連事項					
治験実施					
○規制当局対応事項					
承認申請前相談・事前評価相談					
承認申請・保険収載					保険収載 製造販売★

4. 開発スケジュール(ロードマップ)

脊損	H27年度	H28年度	H29年度	H30年度	H31年度
○品質関連事項					
試験物の特性解析 試験物の製造方法の検討 量産化へ向けた検討 同等性試験 細胞培養員の雇用・教育					
○非臨床試験関連事項					
追加試験(必要に応じて)					
○臨床試験関連事項					
治験実施					
○規制当局対応事項					
承認申請前相談・事前評価相談					
承認申請・保険収載					保険収載 製造販売★

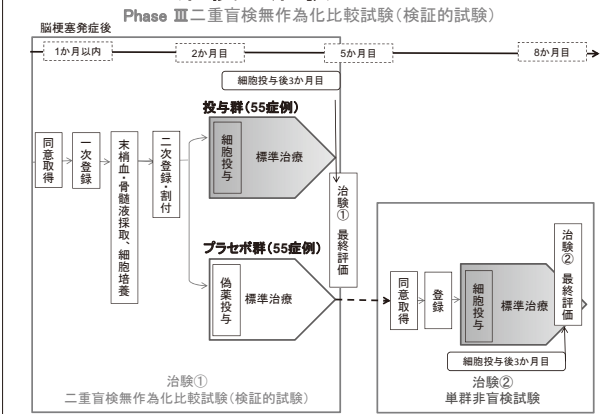
6. 製剤/製造法の概要 7. 先行臨床試験成績 8. 非臨床試験資料整備状況

6. 製剤/製造法の概要	脳梗塞 (C-01)	脊髄損傷 (C-08)
①製剤調達法		自施設で製造
②剤型		注射剤
③製剤規格		規格の決定 済
④治験薬GMP/QMS		治験薬GMP
⑤再生医療等製品		自家、骨髄、培養、CPC有、静脈投与
⑥生物由来原料		ヒト由来
7. 先行臨床試験成績		
自験データ	2006年から12例の脳梗塞患者に対して臨床研究を実施し、細胞投与後9年以上が経過しているが、重篤な副作用は発生しておらず、移植直後からの効果もみられている。	
8. 非臨床試験資料整備状況		
毒性試験		済
安全性薬理		済
リスクベースド・アプローチによるデータ		済
効力薬理		済
薬物動態		済

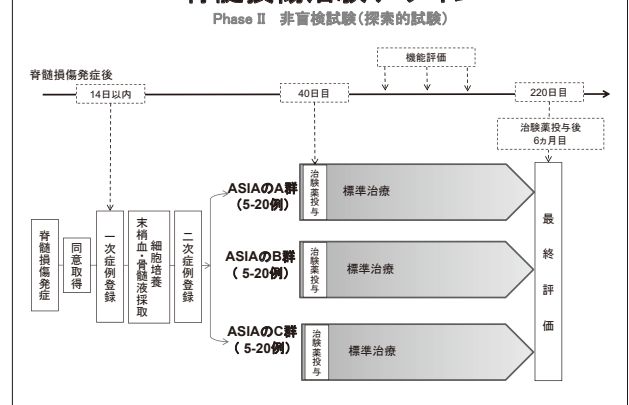
9. 臨床試験の概要

	脳梗塞 (C-01)	脊髄損傷 (C-08)
①PMDAとの相談		複数回実施
②疾患レジストリ/症例集積		eCBにて構築
③プロトコル骨子	ラクナ梗塞を除く脳梗塞患者を対象として、実薬群又はプラセボ群へ無作為に割付け、脳梗塞発症後150日目に両群の比較を行い、安全性と有効性を確認する。	脊髄損傷患者を対象に、治験薬の安全性と有効性を確認する。
④品質管理体制		生物統計家、DM、モニター、監査を設置
⑤EDCシステム		eCBにて構築
⑥研究組織		プロトコルにて規定
⑦事務局		治験事務局 設置
⑧薬剤管理・デリバリー体制	治験薬管理: 薬剤部	治験薬の搬入: プロトコルにて規定
⑨安全性情報報告体制		プロトコルにて規定
⑩文書管理室・文書管理要員		治験事務局
⑪スケジュール	発症後60日目に治験薬投与、投与後3か月目に最終評価 (プラセボ群は2試験へ移行)	発症後40日目に治験薬投与、投与後6か月目に最終評価

脳梗塞治験デザイン



脊髄損傷治験デザイン



シーズ研究の進捗報告

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

藤谷 幹浩

旭川医科大学医学部内科学講座
 消化器・血液腫瘍制御内科学分野 准教授



【略歴】

1989年 旭川医科大学医学部卒業,旭川医科大学内科学第3講座で研修,1992年(財)早期胃癌検診協会研究生,2000年 旭川医科大学助教,2004年 米国シカゴ大学消化器科 研究員,2007年 旭川医科大学医学部講師,旭川医科大学病院光学医療診療部副部長,2008年 旭川医科大学医学部准教授(現職),専門領域:消化器病学,腫瘍学

炎症性腸疾患は10~20歳代の若年者に好発する原因不明の腸炎であり,根治的治療法がない難病である。罹患者は50年以上の長期にわたって腹痛,下痢,血便を繰り返し,腸閉塞や短腸症候群,大腸癌などの重篤な合併症を来す。罹患者は年々増加しており,本邦では15万人,世界で120万人の患者さんが診療を受けている。標準治療薬である5-アミノサリチル酸製剤を内服しても大半の症例で再燃をきたし,ステロイド薬や生物学的製剤の投与,腸管切除が頻回に行われる。

一方,炎症性腸疾患患者では健常人と比較して腸内細菌のバランスに異常を認めることが明らかにされており,本疾患の病態に腸内細菌の異常が関与していると考えられている。また,乳酸菌やバシラス菌などの,いわゆるプロバイオティクスを投与することにより,病状が軽快する症例があることも知られている。我々は,プロバイオティクスの培養上清から生理活性物質を同定する技術シーズを保有しており,これを用いて新規乳酸菌SBL88の培養上清から腸管保護活性物質である長鎖ポリリン酸を同定することに成功した。さらに,この長鎖ポリリン酸には,酸化ストレスや腸管炎症に起因する腸管障害を著しく改善すること,慢性炎症に起因する線維化を軽減する効果があることを明らかにした。これらの研究成果を基盤として本プロジェクトを開始し,以下のことを達成してきた。

- ①薬効を発揮するポリリン酸の鎖長(450鎖長)の解明
- ②原薬製造法,評価法の確立
- ③原薬GMP製造に必要な手順書等の作成
- ④4つの腸炎モデルおよびin vitroの実験系を用いたポリリン酸の薬理作用の証明
- ⑤腸溶カプセルによる治療効果の確認
- ⑥体内薬物動態の解明
- ⑦ビーグル犬反復投与試験(GLP準拠)にて,一般状態,尿・血液検査,剖検所見に異常がない事を証明

さらに,2015年度内に遺伝毒性試験,げっ歯類単回投与試験を終了する予定である。今後は,臨床試験による安全性を検証する目的で,2016年度内に第I相試験を開始する予定である。引き続き,この研究成果をもとに次相の治験あるいは企業へのライセンスアウトへと展開し,難治性炎症性腸疾患の新規治療薬として臨床応用を目指す。



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開発センター 特任教授

■ 安全かつ長期間にわたって服用できる 炎症性腸疾患という難病の新薬を開発

旭川医科大学の藤谷です。このような発表の機会を与えていただきまして、本当にありがとうございます。

私たちはプロバイオティクス由来の活性物質を用いた新薬を開発するというコンセプトで研究を進めています。今回の試験物の名称はポリリン酸という長鎖の物質で、対象疾患は炎症性腸疾患という難病です。

簡単に対象疾患の説明をいたします。炎症性腸疾患は厚生労働省に認定された原因不明の慢性難治性腸疾患で若年者、20代あるいは10代から発症し、罹病期間は50年以上あるという疾患で、非常に長期間、安全に内服することが出来る薬を作らなければなりません。難病と言いましても非常に患者さんが多い疾患で、世界で120万人が罹患しており、どんどん増加しております。また、頻りに腹痛、下痢、血便などの症状があり、入退院を繰り返し、QOLが下がる疾患です。根治的治療はなく、現在の標準治療薬である抗炎症剤5-アミノサリチル酸を内服しても8割の方は再燃を繰り返し、何度も手術を受けるという難病です。このような背景から高い寛解維持効果を持ち、長期間飲める新薬の開発が必要であると言われていました。

■ 麦芽乳酸菌が急性腸炎マウスの腸炎を改善 その物質が長鎖ポリリン酸であることを解明

炎症性腸疾患は腸の中に非常に大きな潰瘍ができ、活動期では頻繁に出血をきたします。こういった炎症性腸疾患は、腸内細菌叢に異常があるということが言われており、治療にプロバイオティクスやバクテリアを使うのがリーズナブルだと言われていました。そこで実際、我々も菌自体を使えば治るのではないかというコンセプトで最初に研究を開始しました。確かに腸炎モデルを用いた実験では菌自体を使っても炎症を抑えるということがわかりました。しかし、実際に患者さんにこのプロバイオティクスを使って腸炎を治療するとすると途端に効果が薄れ、メタ解析を行った結果では、有意な治療効果

が得られませんでした。この結果から、炎症性腸疾患に対して菌自体を使う治療では効果が弱いということがわかりました。そのような背景から菌が出す物質を同定して、新薬として使うというコンセプトに至りました。

共同研究所のサッポロビールから麦芽乳酸菌という菌を供与いただき、この菌の培養液を分析していく方法をとって、この菌が持つ抗炎症活性物質を検討いたしました。検討期間は長期間かかりましたが、この基礎研究から活性成分を含む分画を同定し、その分画を詳細に検討したところ、活性物質は長鎖ポリリン酸であることが判明いたしました。このような物質を乳酸菌から同定したのはこれが初めてということで、特許を取得いたしました。この物質を患者さんに届けるという目的でこのシーズ研究開発を進めています。





■ 抗炎症作用や線維化改善に効果あり プレドニゾロンとほぼ同等の薬理作用を確認

実験データを見てみると、慢性腸炎モデルにこのポリリン酸を注腸投与することにより組織学的な炎症スコアが非常に良くなり、腸管が塞がってしまうような線維化も良くなるということがわかりました。またその線維化の原因であるコラーゲンの量については正常腸管とほぼ同様になるまで改善する結果が得られ、炎症のみならず出来てしまった線維化も軽減することが出来るのではないかとこの発想が生まれました。もう一つの共同研究施設である味の素製薬でもこの研究の結果を検証していただき、独立した実験系で同様の結果が得られました。

ただ、長鎖ポリリン酸であればどれでも良いというわけではないということも研究の成果でわかりました。ある一定鎖長以上のものではなく、平均450鎖長以上のものを作らなければならないということがわかりました。このような研究を重ね、さまざまな長さの鎖長のポリリン酸を作りました。また、炎症状態にあるヒトのマクロファージに対して長鎖ポリリン酸を投与すると、標準薬をはるかに上回る抗炎症効果が出ることもわかり、プレドニゾロンとほぼ同等の効果を持つということがわかりました。プレドニゾロンは非常に副作用が強い薬なので、長期間使用することができません。ましてや50年60年投与することは不可能です。しかし、長鎖ポリリン酸は副作用が少なく、かつプレドニゾロンとほぼ同等の効果が得られるという特長が明らかになりました。

その後、注腸投与を繰り返し腸炎モデルで行い、同様の効果を実証されたので経口投与での試験を行いました。その結果、DSS誘導ラット腸炎モデルに対するポリリン酸の経口投与は標準薬よりはやや効果があるものの、ステロイドの効果と比較すると効果が低いということがわかりました。その後の解析から、長鎖ポリリン酸は胃液に弱いということがわかり、酸に耐性がある状態にして投与することでこの問題を解決出来るのではないかと考えました。

そこで、酸に強い腸溶化カプセルをラットに投与したところ、劇的に効果がみられるようになりました。また、濃度依存性に効果を発揮し、

5mgの投与でほぼ腸炎がない状態まで炎症の重症度を戻すということがわかり、腸溶化をしてヒトに投与しようというコンセプトになりました。裏づけとして、腸管組織の炎症性サイトカイン発現を見てみると、同様に5mgの投与で十分な効果があることがわかりました。

長鎖ポリリン酸の薬理作用を簡単にまとめます。4つの腸炎モデルで効果を実証し、標準薬を上回る効果がありとほぼ同等の効果を認めました。また、マクロファージ(免疫担当細胞)に対する抗炎症効果についても標準薬を上回る効果で、プレドニゾロンとほぼ同等の効果が得られます。腸管上皮バリア機能に対する作用についても確認することが出来ました。

■ 今後は治験プロトコルを確定し 今年あるいは次年度内に臨床試験へ

原薬の製造プロトコルおよび原薬の評価方法についてですが現時点では詳しく紹介することが出来ませんが、すでに確立しております。すでに複数ロットでの検討も行っており同時再現性が確認出来ています。

先日PMDA相談に行き、この規格設定に関して特に疑問はないという答えをいただきましたので、早めに対面助言に進みたいと考えています。また、GLP基準で毒性試験を行っており、非げっ歯類、ビーグル犬に対しても特に問題はないこと、Ames 試験等についても問題ないと確認しております。現在、第I相試験の計画案を作成しており、出来れば次年度内に治験を開始していきたいと考えています。

今後の展開ですが、PMDAの対面助言を受けるということ、それから治験プロトコルを確定して第I相試験を実施すること、また今回の研究で抗炎症物質だけでなく、抗腫瘍物質などのいろいろな副産物も見つかっておりますので、その臨床応用を考え、さらにこのシーズを広げたいと考えております。ご清聴どうもありがとうございました。

基本情報・試験物の名称

①プロジェクトのテーマ
 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

②整理No B-27

③責任者名 藤谷幹浩

④試験物の名称 ポリリン酸

⑤対象疾患 炎症性腸疾患

対象疾患(炎症性腸疾患)に関する医療現場の現状と課題

- 原因不明の慢性難治性腸炎(厚労省特定疾患)
- 若年者に好発、罹病期間は50-60年。
- 国内15万人、世界120万人であり、年々増加している。
- 腹痛、下痢、血便などの症状を生涯にわたって繰り返し、腸管線維化による腸閉塞や短腸症候群、大腸癌などの重篤な合併症を高頻度に来す。
- 根治的治療法はない。
- 標準的治療薬の5-アミノサリチル酸製剤を内服しても80%の症例で再燃をきたし、ステロイド薬や生物学的製剤の投与、腸管切除を余儀なくされる。

高い寛解維持効果を持つ新薬の開発が必須である。

長鎖ポリリン酸による抗炎症作用、線維化改善効果

デキストラン硫酸誘導慢性腸炎モデル、注腸投与(旭川医科大学、味の素製薬にて実施)

HE染色 (X200)

Masson trichrome 染色 (X200)

抗コラーゲンIV抗体 (X200)

正常 腸炎誘発 腸炎誘発 + ポリリン酸

組織炎症スコア

線維化の程度

コラーゲンの量

予防的投与 (Day6-22) 治療的投与 (Day25-35)

長鎖ポリリン酸の有効鎖長、濃度

マンニトール漏出試験(酸化ストレス下に腸管バリア機能検査)(旭川医科大学にて実施)
 腸管内から腸管外へのHマンニトール漏出量を測定

マンニトールの平均鎖長(100µg/ml)

長鎖ポリリン酸(平均鎖長700)

DSS誘導ラット腸炎モデルに対するポリリン酸(腸溶カプセル剤)の経口投与の効果

一組織学的炎症所見一

No treatment

3% DSS+Empty capsule

3% DSS+100µg PPA capsule

3% DSS+1mg PPA capsule

3% DSS+5mg PPA capsule

Histological score

(n=5 or 6)

長鎖ポリリン酸の薬理作用のまとめ

- 4つの腸炎モデルで効果を実証(注腸投与)
 DSS慢性腸炎、TNBS腸炎 抗炎症、線維化改善作用
 抗CD3抗体誘導腸炎 抗アポトーシス作用
 IL10-/マウス由来T細胞移入モデル 標準薬、プレドニゾンを上回る効果
- 免疫担当細胞(マクロファージ)に抗炎症効果
 標準薬を上回る効果、プレドニゾンとほぼ同等
- 腸管上皮バリア機能を強化
ex vivo、*in vitro*で証明

原薬の製造プロトコールの確立

【ポリリン酸合成反応工程】 反応液200mlのケース

- バッファーにホスホエノールピルビン酸1カリウム塩(Alfa Aesar社)を添加溶解する。
- ATP2ナトリウム(オリエンタル酵母社)を添加溶解する。
- リン酸バッファー、塩化マグネシウムを添加する。
- 酢酸バッファーを添加する。
- 精製水で200mlに調整する。
- 溶液にPPK溶液*、PK溶液**を添加しスターラーで撹拌する。
- 40℃で16時間加温反応させる。

*PPK溶液 (組み替え菌を用いて独自の製造方法を確立した。)
 **PK溶液 (組み替え菌を用いた独自の製造方法を確立した。)

ロードマップ

研究開発項目	H28	H29	H30
品質関連事項			
原薬の製造	←→		
腸溶カプセル剤の製造	←→		
原薬、製剤の品質評価	←→		
非臨床試験関連事項			
安定性試験	←→	←→	
薬効薬理試験	←→		
臨床試験関連事項			
市場調査	←→	←→	
試験計画の作成	←→		
治験実施(Phase1)		←→	
規制当局対応事項			
治験相談/治験届け提出	←→		
事業性関連事項			
特許調査(特許性、障害特許)	←→	←→	
企業交渉	←→	←→	←→

特別講演1

先駆け審査指定制度について

廣元 健一

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課 審査調整官



【略歴】

平成19年4月 厚生労働省医薬食品局審査管理課 入省
 平成21年4月 環境省水・大気環境局土壌環境課 出向
 平成22年8月 厚生労働省医政局研究開発振興課
 平成25年7月 内閣官房新型インフルエンザ等対策室 出向
 平成27年9月 現職

①ドラッグ・ラグの解消

ドラッグ・ラグとは、欧米で承認された医薬品が日本で承認されるまでの時間差を言う。このラグは、海外で承認された新薬が日本で使用できない期間を意味し、このラグが長ければ長いほど、画期的な新薬による日本の患者への治療機会を奪っていることになる。

ドラッグ・ラグは、開発ラグ及び審査ラグに大別されるが、この2つのラグを解消することが課題である。

審査ラグについては、医薬品医療機器総合機構(PMDA)の審査人員を大幅に増員することにより、通常審査品目の審査期間を12か月、優先審査品目の審査期間を9か月とする目標が達成されつつあり、平成23年度以降でほぼ解消されてきている。

一方、開発ラグについては、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、医療上の必要性の高いと判断された医薬品を厚生労働省が企業に対して開発要請して削減させるとともに、国内で有望なシーズを持つ大学・研究機関等に対して、PMDAが開発早期から指導・助言(薬事戦略相談)を実施することにより、開発ラグをこれ以上生じさせないように取り組んできた。

②先駆け審査指定制度

これまでは、このドラッグ・ラグを解消するための取組みに注力してきたところだが、今後は、この考えを更に推し進め、患者に世界で最先端の治療薬を世界に先駆けて提供することを目指して、平成27年4月1日に「先駆け審査指定制度」の試行的運用を開始した(「日本再興戦略」改訂2014(平成26年6月24日閣議決定)及び「先駆けパッケージ戦略」(平成26年6月17日厚生労働省取りまとめ))。

この「先駆け審査指定制度」では、医薬品の通常の審査期間が12か月であるのに対し、半分の6か月とするなど、世界に先駆けて、画期的な新薬を速やかに医療現場に提供することを目指している。

平成27年10月27日に6つの医薬品を「先駆け審査指定制度」の対象品目として初めて指定したところだが、本日の講演では、この「先駆け審査指定制度」の要件や特典、指定までの流れについて紹介することとした。

なお、先駆け審査指定制度や対象品目については、厚生労働省やPMDAのHPで公開しているので、こちらもご参照いただきたい。

●先駆け審査指定制度(厚生労働省のHP)

http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/topics/tp150514-01.html

●先駆け審査対象品目(PMDAのHP)

<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/0003.html>

表 ドラッグ・ラグの推移

	H21年度	H22年度	H23年度	H24年度	H25年度
開発ラグ	2.5年	1.3年	1.5年	0.3年	1.0年
審査ラグ	0.8年	0.4年	0.1年	0年	0.1年
ドラッグ・ラグ	3.3年	1.7年	1.6年	0.3年	1.1年

※開発ラグ:当該年度に国内で新規承認申請された新薬(新有効成分含有医薬品)について、米国における申請時期との差の中央値

※審査ラグ:当該年度(米国は暦年)における日米間の新薬(新有効成分含有医薬品)の新規承認された総審査期間(中央値)の差

※ドラッグ・ラグ:開発ラグと審査ラグの和

座長 吉田 晃敏

旭川医科大学長



■ 安全・安心の医薬品を届けるために欠かせない 医薬品の承認審査制度について

ご紹介ありがとうございます。厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課の廣元です。本日は、昨年4月にスタートした「先駆け審査指定制度」について、医薬品を中心にご紹介したいと思います。「先駆け審査指定制度」のご説明に入る前に、まずは通常の承認審査制度についてご紹介します。

まず、医薬品の開発・承認までのステップですが、基礎研究からはじまり、非臨床試験、治験を経て、承認申請という流れになっています。開発ステージとしては非臨床試験の段階で基礎研究の段階から非臨床試験に進める候補の化合物は3000分の1になります。さらに治験に進むとその候補は8700分の1まで減少します。そして承認申請に進むことができるものは25000分の1となります。申請後は医薬品医療機器総合機構(PMDA)の承認審査・信頼性調査を経て承認、保険適用され製造販売に進むという流れになっています。

治験の基本的な流れですが、第I相から第III相までであり、第I相試験では被験者数20人程度の健常人を対象に試験を行い、薬物の動態、安全性を確認します。第II相試験では患者さんに対して試験を行い、適応疾患の範囲、至適用法用量の探索を行います。第II相試験で適応疾患の範囲や至適用法用量の見込みが立った段階で、それが妥当であるか検証するために行うのが第III相試験です。第III相試験は数百人程度で行い、期間としては2~3年をかけて行われます。

治験が終了して承認申請に進む前に、まずPMDAの申請前相談を受けていただき、提出する資料がこの内容でいかどうかを相談してから、承認申請というステップに進みます。承認申請後、PMDAで品質、薬理、毒性、臨床、生物統計それぞれの観点から審査が実施され、その審査をもとに審査報告書が作成されます。そして、作成された審査報告書が妥当かどうかPMDAの審査担当者と外部専門家で構成される専門協議という場でさらに協議を行い主要な問題点について検討を行います。協議の結果、適切

であると判断されますと審査報告書は厚生労働省に送付されます。厚生労働省では厚生労働省、PMDA関係者、医学・薬学専門家で構成される医薬品部会において承認を行ってよいかどうか審議をしていただき、承認して差し支えないと判断されると、厚生労働大臣による製造販売の承認を得ることができます。しかし、薬事承認でゴールではなく、その後2ヶ月~3ヶ月の期間で薬価収載、保険収載というステップを踏み、やっと販売が開始できるという長き道のりとなっています。

最近の医薬品と医療機器の承認件数と審査期間をまとめていますが、まず、新医薬品について、通常審査品目の審査期間を緑色のライン、優先審査品目の審査期間を青色のラインで示します。カッコ内に赤字で表記しているものは審査期間の目標値で、通常審査品目はPMDA、企業側の持ち時間をすべて合わせ、総審査期間12カ月で承認するという目標を持って審査を行っています。一方で優先審査品目は9カ月で承認審査を行うという目標を立てており、平成26年度は、8.8カ月とこの目標を達成することができました。



■ 日米間の新薬承認の時間差「ドラッグ・ラグ」の解消に向けたさまざまな取り組みを実施

次に医薬品の「ドラッグ・ラグ」の現状についてです。日本の市場は欧米に比べてそれほど大きくはありませんので製薬会社はより市場規模の大きなところでの開発を優先します。そのためドラッグ・ラグが生じてしまいます。

またドラッグ・ラグは2つあり、1つ目は「開発ラグ」で、国内で新規承認申請されたある品目について米国における申請時期と日本における申請時期の差を表したものが「開発ラグ」です。一方「審査ラグ」というのは、当該年度における日米間の新薬の新規承認申請された総審査期間の差を表しています。

スライドで開発ラグと審査ラグについて紹介しましたが、必ずしも同じ品目について比較しているものではないという点にご注意いただきたいと思います。審査ラグについては平成21年度0.8年ほどありましたが、徐々に減ってきており平成24年度は0年、平成25年度も0.1年という状況で、審査ラグについてはほぼ解消されるとみることができます。一方で開発ラグは、平成21年度は2.5年とかなり長い状況でしたが、平成22年度、平成23年度と徐々に減り、平成24年度には0.3年にまで減少しました。しかし、平成25年度で1.0年と再び増えてきている状況なので、開発ラグについてはさらに強化をしていかなければいけないと考えています。

ドラッグ・ラグの解消に向けた取り組みとして、まず審査ラグの取り組みからご紹介します。審査ラグを解消するためには、PMDAの審査の担当者を増やす必要があります。アメリカのFDAに比べPMDAの審査担当者はそれほど多くありません。審査ラグをなくすためには人員を増やし、審査の迅速化、安全対策

のための体制強化が必要です。この点については政府が定めている日本再興戦略で、2020年までに医薬品・医療機器の審査ラグ「0」の実現と、閣議決定されており、審査ラグ「0」実現のために、PMDA第3期中期計画(26-30年度)では平成30年度末までには常勤職員数(上限)を1065人体制にすると目標設定しています。平成26年3月末時点の751人から5年間で約1.4倍の規模、314人の職員増員を目標としており、平成27年4月時点で820人まで増員しています。

続いて、開発ラグ解消への取り組みとして、「未承認薬・適応外薬検討会議」があります。未承認薬とは、海外で承認されているが日本で承認されていない品目のことで、適応外薬とは、例えば海外では肺がん、乳がんなどで適応が認められている薬について日本では肺がんのみの承認であるため乳がんには適応が認められない薬のことをいいます。そのような状況を解消しようという取り組みがなされています。

具体的なスキームとしては、学会、患者団体、個人等から未承認薬・適応外薬に係る要望をいただき、それについて検討会議で医療上の必要性が高いかどうかを判断します。医療上の必要性が高いと判断されれば、製薬企業に対して開発要請を行います。開発要請先がなければ公募することになりますが、基本的には開発要請を受けた企業は1年以内に治験を開始するか、または半年以内にこれまでのデータをまとめて公知申請を行います。

この未承認薬・適応外薬の開発要請を受け、開発に取り組んだ企業に対しては「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」制度が適用となり、開発した新薬の薬価は通常ですと2年ごとに下がりますが、新薬として再審査が終了するまでは一定程度の薬価が維持されます。その制度の適用により今まで700件ほどあった未

承認薬・適応外薬に係る要望のうち300件ほどを企業へ開発申請し、そのうち150件くらいが承認されているという状況です。以前までは要望の募集期間が設けられていましたが、平成25年8月から随時募集という形になり、現在も受付をしています。

もう一つ、開発ラグの解消に向けた取り組みとして「薬事戦略相談」があります。治験相談は基本的に企業が対象ですが、薬事戦略相談は有望なシーズを持つ大学・研究機関、ベンチャー企業を主な対象として開発初期から必要な試験・治験に関する指導・助言を実施する相談のことで、どうして薬事戦略相談が生まれたのかというと、日本の基礎研究はレベルが高いですがなかなか実用化に至らないという問題があります。そのため、基礎研究から実用化に至るまでの最適化試験、非臨床試験等の部分を、「死の谷」と呼んでいたこともありましたが、その部分をなくすためにこのような相談制度を設けて基礎研究から企業が行う治験に橋渡しをする目的で、薬事戦略相談が生まれました。着実な開発に向けて、できるだけ早い段階からPMDAが相談サービスを提供することで申請後の審査の効率化や開発の迅速化につながるという側面もあります。

「オーファンドラッグ・デバイス」について紹介します。これは患者数が少ないものの、疾患が重篤で医療上の必要性があるものに対して、開発を促進するための制度で、薬機法上に定められています。指定要件は対象患者数、医療上の必要性、開発の可能性の3つが要件となっています。以前は、対象患者数については5万人未満という要件のみでしたが、その後、指定難病であること、いずれか2つの要件を満たせば、対象患者数の要件は満たされていることになりました。この制度で指定された品目は、先ほど紹介した優先審査にすべて該当することの他、申請手数料の減免や医薬基盤・健康・栄養研究所からの試験研究費の助成、税制の優遇措置としての試験研究費の特別控除があります。さらに医薬基盤・健康・栄養研究所から指導・助言を受けられるというメリットもあります。

■ 世界に先駆けて日本でいち早く実用化へ 「先駆け審査指定制度」について

これまでは、医薬品の承認審査について紹介しましたが、次に「先駆け審査指定制度」について説明したいと思います。

今までの観点では、ドラッグ・ラグをなくしていこうという観点でしたが、ドラッグ・ラグをなくすという後追いの考えではなく、日本から新薬を創出していこうというのが先駆け審査指定制度の根本にある概念です。日本再興戦略という政府が定めている戦略（平成26年6月24日2014年度版）では、「先駆け審査指定制度を創設すべき」ということが明記されています。詳しくは後程説明しますが、今まで審査期間が通常12カ月だったものを6カ月、優先審査でも9カ月かかっていたものを、さらに3カ月短縮するということが目標として書かれています。

そしてもう一つ、政府の戦略とは別に、厚生労働省で平成26年6月に「先駆けパッケージ戦略」を定めました。基礎から治験、承認

審査、保険適用、国際展開までの対策を1つのパッケージとして一気通貫して取り組むものであり、中でも重点施策として「先駆け審査指定制度」が位置づけられています。また、もう一つの重点施策として「未承認薬迅速実用化スキーム」という施策も盛り込まれています。これについては後ほど説明いたします。

平成27年4月に、医薬品を対象に「先駆け審査指定制度の試行的運用の実施について」（審査管理課長通知）を発出しました。これと同様に3カ月遅れで医療機器、再生医療等製品についても別途、通知が出ています。

先駆け審査指定制度は先ほどの日本再興戦略にあるとおり、今まで通常品目の承認審査期間が12カ月だったものを半分にすることを目指しています。この制度においても指定要件が4つほどあります。そして、その指定要件をクリアして指定制度の対象品目として指定されたものについては、5つの特典（優先相談、事前評価の充実、優先審査、審査パートナー制度、製造販売後の安全対策の充実）を受けることができます。

4つの指定要件についてですが、1つ目は治療薬の画期性で、原則として新しい作用機序であることが求められています。ただし、既承認薬と同じ作用機序であっても今回適用となる疾患に対しては初めてであるものも対象となります。その他、DDS等で大幅な改善が見込まれるものも含まれます。例えば、今回指定された品目の中にある胃がんの薬（ペムプロリズマブ）は肺がんやメラノーマで承認されているオプジーボと同じ作用機序ですが、胃がんに対しては未承認であるので、この指定要件に当てはまります。

2つ目は、対象疾患の重篤性です。一刻も早い治療薬の実用化を求められている疾患で、これは基本的にはオーファンドラッグという2つ目の要件である「医療上の必要性」とほぼ同じですが、疾患が重篤であるかどうか、根治療法がなく社会生活が困難な状況が続きQOLが非常に低下してしまうような疾患というのが2つ目の要件に該当します。

3つ目の要件としては、対象疾患に係る極めて高い有効性ということで、まず、既存薬が存在しているかどうか。存在するのであればその既存薬よりも大幅な有効性が認められるかどうか。また、既承認薬に比べ安全性の向上が見込まれるかどうかというのが3つ目の要件です。

4つ目の要件が肝ですが、世界に先駆けて日本で早期開発・申請されるというものです。要するにこの先駆け審査指定制度の創出の概念が日本から薬を創出していこうというものですので、海外で先に承認・申請されると、またドラッグ・ラグとしての後追いになってしまうため、日本で最初に申請するという意思があるかどうか重要な要件となります。これについては同時申請も含まれるとしています。

次に5つある指定制度の内容を紹介します。まず1つ目は優先相談です。これはPMDAの優先相談を受けられるというもので、今までは申し込みの時期が決まっており、資料提出から治験相談まで期間が約2カ月という状況でしたが、先駆け審査指定制度の対象品目については随時募集にするというのが1つ目です。2つ目については、事前評価を充実させるというものです。3つ目が肝で、



通常品目で12カ月だった総審査期間を6カ月に短縮するという事です。4つ目は審査パートナー制度ということで、PMDAにコンシェルジュを設け、節目ごとに品目の進捗確認等を行ったり、PMDAの審査担当者と連絡調整等を行ったりすることで、スムーズに開発ができるようにするというものです。5つ目としては再審査期間の延長です。通常、新有効成分含有医薬品ですと8年、効能追加だと4年という再審査期間が設定されますが、先駆け審査指定品目については個別に判断し、最長10年までの範囲内で設定するとしています。

3つ目の特典である優先審査ですが、どのようにして12カ月の審査期間を半年にするのかというのを表したのが、このスライドの図です。上が通常の12カ月の審査の場合で、下が先駆け審査指定を受ける場合を表しています。まず大きく変わるのが1つ目として、5つの特典のうちの1つ目ですが、治験相談が2カ月だったのを1カ月にする。また、通常品目については第Ⅲ相試験が終わってから承認申請することが通常ですが、承認審査の部分の前倒しして評価すると、これが事前評価というものです。したがって、第Ⅲ相試験と並行しながら他の申請資料の評価を行います。

前倒しで事前評価を行い、それと並行して第Ⅲ相試験を行うことで承認審査を6カ月に短縮するという事を考えています。ここで大きく変わってくるのは審査パートナー制度というPMDA版コンシェルジュです。どの段階で事前評価を行い、どの段階で承認審査に移るのかということをもPMDAの審査担当者と開発側とで連携を図り、コンシェルジュがうまく機能することによって開発・審査をスムーズに進ませるというものです。

特典の2つ目、事前評価ですが、今までも事前評価相談というものがありましたが、それとは別に先駆け審査指定品目用に新た

に相談枠を設けました。先駆け総合評価相談というもので、半年間の優先審査を円滑に行うために審査と切れ目のない事前評価を行うものです。相談区分としては品質、非臨床、臨床、信頼性、GMPの5つがあります。全区分の実施を原則としています。この段階で事前評価を実施しないと、次の承認審査の中で評価することになり、その分承認審査期間が延びてしまうこととなりますので、優先審査を円滑に行うためにも先駆け総合評価相談の中で評価を受けていただくというものです。信頼性とGMPについては個別に信頼性保証部または品質管理部に相談する形をとります。相談記録としては、申請可とする旨と解決すべき照会事項を記載したものが申請確認文書となり、その相談記録が申請者へ返され、相談区分5つ全てが揃った段階で承認申請ができます。

先駆け総合評価相談の流れとしては、まず、どの段階で事前評価を申し込むかというのがなかなか難しい点ですので、そこはPMDAのコンシェルジュに相談し、この品質についてはもう事前評価まで行けるレベルなので事前評価相談を申し込んで下さいなど、コンシェルジュから適宜アドバイスを受けてスタートします。相談期間については、申込後、初回資料搬入から約4カ月程度を目安に評価終了することを考えていて、承認審査ができる見込みが立った段階で申請可となり、相談記録として申請者に返されて承認申請に至るといった流れになっています。

開発を促進する制度として、先ほど紹介したオーファン制度もありますが、先駆け審査指定制度とは目的が違います。それぞれ目的が違うため、先駆け審査指定制度の対象品目であっても、別途オーファン制度の指定を受けることもできます。両者の大きな違いとしては、オーファン制度は患者数が原則5万人未満であること、先駆け審査指定制度は世界に先駆けて日本で最初に申請

するということです。また総審査期間が異なっており、先駆け審査指定制度は6カ月、オーファン制度は9カ月と目標値が定められています。さらに、助成金・税制優遇があるのがオーファン制度ですが、先駆け審査指定制度は金銭的な助成はありませんが、PMDAコンシェルジュの支援が受けられるという点が違いであると思います。

先駆け審査指定制度の指定の手続きを、平成27年4月からスタートし、スライドのようなステップをもって対象品目の指定まで至りました。今回は試行的ということなので、オーファン制度は随時募集ですが、先駆け審査指定制度については公募という形で進めました。次に具体的なスケジュールです。まずステップ1として試行運用開始と公募があります。4月1日に通知を出し、5月8～29日に品目の公募をしました。これは指定希望品目の登録申込で正式な申請ではありません。その後、応募品目に対してヒアリングを実施し、指定基準に照らして明らかに該当しない品目を予備的審査によりふるいにかけます。予備的審査に合格した品目に対して7月下旬頃に結果の連絡をし、指定の申請は8月中旬頃受付を行いました。

今回の公募で50品目ほど指定申請があり、その後PMDAで指定基準への適合性を評価し、優先順位付けを行います。その後、評価結果に基づいて先駆け審査指定品目の指定を行い、指定結果について直近の薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告をします。今回は平成27年10月27日に指定されています。今、紹介したステップは医薬品の流れで、医療機器と再生医療等製品はまだ、指定の前段階にあり、医薬品に比べ3カ月程度遅れて動いている状況です。

■ 一回の投与で治療できるインフルエンザ薬など 6品目が先駆け審査指定制度の対象品目に指定

では、平成27年10月27日付で指定した6品目についてご説明します。シロリムスは、テムシロリムスが別途、抗がん剤等で承認されていますが、これは結節性硬化症という難病に対する外用剤で、結節性硬化症で血管浮腫ができてしまい、今までの治療法では外科的手術しかない状況でしたので、初めての医薬品になることを期待して指定しました。2つ目の品目がNS-065/NCNP-01という筋ジストロフィーの薬で、これはエクソン・スキップ療法として新しい作用機序ということで指定しました。3つ目のS-033188は新しいインフルエンザの薬で、インフルエンザの薬としてタミフルやノイラミダーゼ阻害薬、またはアビガンのRNAポリメラーゼ阻害薬がありますが、それらとは違う作用機序で、転写を阻害してウイルスの増殖を防ぐ薬です。インフルエンザも季節インフルエンザではそれほど疾病の重篤性はありませんが、新型インフルエンザは政府行動計画の中でも致死率は最大で2%と言われており、疾病の重篤性が十分あると考えています。4つ目のBCX7353も難病の薬で、今まではベリナートという薬が遺伝子血管浮腫の治療薬としてありましたが、発作が起きると呼吸困難を引き起こすこともあり、しかも医療機関でないとベリナートは使えず自己投与もできません。しかし、今回指定品目に選ばれたこの薬は経口薬で、発作前に飲むことによ

て発作の管理ができるので、既存薬に比べて有用性が高いということで指定をしました。5つ目はASP2215という白血病の薬で、FLT3遺伝子に対する白血病の治療薬は今まで存在しなかった新しい作用機序ということで指定しました。最後の6つ目はバムプロリズマブというオプジーボと作用機序は同じものですが、胃がんに対してはオプジーボも承認は取っておらず、胃がんに対してはこれが初めてということで指定しました。

指定申請の50品目中、この6品目を指定したのですが、PMDAにある審査部1～5までである中で特定の領域に偏らないように満遍なく、各新薬部1～2品目程度を目安にして6品目を選びました。そのためご紹介したとおり、癌、難病、抗ウイルス薬と、幅広く指定しています。

平成27年10月27日付けでの指定品目の公表直後の10月30日に日経新聞で指定品目の記事が掲載され、今回の指定品目について注目されていることがうかがえます。

今後の課題として、早く承認をする、承認審査期間を短くすることだけではなく、安全対策も重要ではないかという点があります。先駆け審査指定制度はオーファン制度と違って相対評価で順位付けをして指定している状況です。オーファン制度は絶対評価をしています。先駆け審査指定制度についても将来的には相対評価から絶対評価に変えることを考えています。

そのほかに、PMDAコンシェルジュや事前評価など、審査前の段階からPMDAは関わっていくこととなりますが、PMDAは指定品目だけではなく、通常品目の審査も今まで通り12カ月で審査しなければなりません。そのため、今回は指定品目を6品目としました。先ほど課題としてあげた相対評価から絶対評価については、PMDAの審査人員の増加状況を見つつ検討していきたいと考えています。また、先駆け審査指定制度の指定品目が増加すると先駆け審査指定品目の審査スピードが低下してしまうという状況が起きてしまいます。その点のバランスを考えながら制度を運用していくというのが難しい点だと思っています。

■ その他の取り組み

その他の取り組みについて簡単にご説明したいと思います。まず、「未承認薬迅速実用化スキーム」という「先駆け審査パッケージ戦略」のもう一つの重点施策ですが、今までは未承認薬・適応外薬検討会議の対象は、欧米で承認されていなければ対象外でしたが、これは未承認薬・適応外薬検討会議の対象を一定の要件を満たす欧米未承認薬にまで拡大するというもので、平成27年7月からスタートしています。ただし、対象要件が3つあり、この3つのうちのどれかを満たせばよいのですが、医師主導治験による国内第Ⅲ相治験を実施中または終了したもの、先進医療Bで一定の実績があるもの、優れた試験成績が論文等で公表されているものが要件とされています。

もう一つ、これも最近通知として発出したばかりの人的見地からの治験で、「日本版コンパッション・ユース」の導入です。制度の対象範囲としては、欧米の類似の制度と同様に、生命に重大な影響がある重篤な疾患で既存の治療法に有効なものが存在しない未承認または適応外の治療薬を対象とします。実施の条件としては有効性及び安全性の検証を目的とした治験「主たる治験」の実施後、または患者組入れ後に実施します。第Ⅲ相試験に悪影響を及ぼさないことが前提とされています。

スキームですが、主たる治験への参加を希望する患者は主治医に対して、主たる治験への組み入れについての希望を出します。それから主治医が企業に対して主たる治験の参加可否について照会をします。企業は、現在実施中の第Ⅲ相試験に組入れの可能性等を検討し、参加可能であれば第Ⅲ相試験に参加します。参加できないのであれば拡大治験について企業は検討することになります。

しかし、拡大治験の実施については困難である、疾患もそれほど重篤ではないなど、拡大治験に該当しないと企業判断した場合は、理由を添えて主治医に回答をします。そのような回答を受けても、拡大治験をやるべきだと患者・主治医が判断した場合、主治医を通じて厚生労働省に企業からの回答書を添えて拡大治験の検討依頼の要望を提出することができます。その要望を受け、検討会議で拡大治験をやるべきかどうかという該当性を判断します。あらためて該当すると判断されれば主たる治験の実施企業に対して拡大治験の検討要請を行います。なお、拡大治験の実施の最終的判断は企業が行います。

最後は、本制度のスケジュールについてです。本制度については平成28年1月22日に通知が出されました。患者・主治医が主たる治験を検索できるように、主たる治験の情報公開は3月末を予定しており、PMDAのホームページで公開する予定です。

以上です。ご清聴ありがとうございました。

審査ラグ解消への取組み：PMDAの体制強化

○ PMDAでは、平成16年4月の発足以来、審査の迅速化や安全対策強化のための体制を強化
 平成16年4月 259人 → 21年4月 321人 → 26年3月末 751人 → 27年4月 820人
 【第1期の期首】 【第2期の期末】 【第2期の期首】 【第3期の期首】
 ※10年間で約3倍規模

○ 「日本再興戦略」を踏まえ、平成26～30年度の第3期中期計画において、更なる機能・体制の強化を図り、世界に先駆けて**革新的医薬品・医療機器等の実用化を促進**

日本再興戦略（平成26年6月閣議決定）

- 2020年までに医薬品・医療機器の審査ラグ「0」の実現
- 審査の質の向上等に必要となる体制強化
- 事業戦略相談の拡充：開発初期からの明確なロードマップ相談
- PMDA-WEST：平成25年10月 大阪市に関西支店を開設（事業戦略相談業務を開始）
平成26年4月～ 製造・品質管理の実地調査部門を整備（7人体制→13人体制）

※第3期中期計画は平成26年3月31日まで策定

PMDA第3期中期計画（26～30年度）で更なる機能・体制の強化

- 審査ラグ「0」実現を目指した審査体制の強化、更なる審査の迅速化
- 開発ラグの解消に向けた事業戦略相談等の大幅拡充
- 欧米と同等の電子申請データを活用した次世代審査体制の構築
- 革新的な医療機器への審査の重点化
- 再生医療等製品の特別な早期承認制度の導入
- 電子的医療情報を活用した安全対策の充実、評価体制の強化 など

平成30年度末までに常勤職員数（上限）を1065人体制へ ※5年間で約1.4倍の規模
 平成26年3月末の751人から314人増員 ※平成27年4月時点で820人

開発ラグ解消への取組み（1）：未承認薬・適応外薬検討会議

欧米では使用が認められているが、国内では未承認の医療上必要な医薬品や適応外（未承認薬）を解消するため、医療上の必要性の評価、承認のために必要な試験の有無・種類の検討などを行う。

【学会、患者団体、個人等】
 未承認薬、適応外薬に係る要望
 重篤な疾患で他に治療法がない等、医療上の必要性が高い未承認・適応外薬
 ※欧米等6カ国で承認・標準療法で使用

【製薬企業】
 要請後1年以内に治験開始 又は 半年以内に告知申請※
 ※治験等を実施せず、海外データ等のエビデンスに基づき申請

6ヶ月～2年

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 医療上の必要性を評価

3ヶ月～2年

第I回要望：165件
 開発企業公募：20件

第II回要望：290件
 開発企業公募：17件

第III回要望：4件

第I回要望：374件
 平成21年6～8月

第II回要望：290件
 平成23年8～9月

第III回要望：90件
 平成25年8月～

新薬創出・適応外薬解消等促進加算

平成21年6～8月
 平成23年8～9月
 平成25年8月～

【中央社会保険医療協議会】
 ○「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の評価結果に基づく適応外薬等の開発・上市が適切に進んでいるか確認
 ○対応が不適切な場合には、要請された企業に対して、加算の不適用と全既収載品の薬価から過去2年間の加算分を引下げ（平成24年度改定時点）

開発ラグ解消への取組み（2）：薬事戦略相談

日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出に向け、有望なシーズを持つ大学・研究機関、ベンチャー企業を主な対象として、開発初期から必要な試験・治験に関する指導・助言を実施するものとして、平成23年7月1日より開始した。

基礎研究から実用化（薬事承認）に向けては様々な課題があり、課題解決に向けた審査当局と早期の相談を行い、解決することが重要。

（例）

- 品質のデータや毒性データ等を適切に収集していない場合、臨床試験の実施が出来なくなる。
- 革新的な医薬品・医療機器で、品質、安全性、有効性の評価方法が確立していない場合、開発者等で検討した評価方法のまま臨床試験等を実施しても、品質、安全性、有効性が十分に確保できているか否かはつきりせず、承認審査が迅速に行えない。

PMDA薬事戦略相談

基礎研究：日本発の創薬・機器シーズ
 品質試験
 非臨床試験
 臨床試験
 実用化：革新的な医薬品・医療機器

相談の例

- 再生医療等に用いる細胞・組織やバイオ医薬品に関する品質・毒性試験法に関する相談
- 初期段階での評価項目の決定や必要な被験者数の相談
- 着実な開発に向けて、できるだけ早い段階からPMDAが相談サービスを提供。申請後の審査の効率化、迅速な実用化につながる。

希少疾病用医薬品・医療機器等の指定

制度の目的：医療上の必要性が高いにも関わらず、患者数が少なく、研究開発が進まない医薬品・医療機器等の開発を支援する。

オーファンドラッグ・デバイスの指定要件

- 対象者数：対象者数が国内において5万人に達しないこと
但し、指定難病の場合はこの限りではない
- 医療上の必要性：代替する適切な医薬品・医療機器又は治療方法がないこと、又は既存の医薬品と比較して著しく高い有効性又は安全性が期待されること
- 開発の可能性：対象疾病に対して、当該医薬品・医療機器を使用する根拠があり、開発計画が妥当であること

これら3要件を満たす医薬品・医療機器等を指定

支援等の内容について

- 優先的な治験相談及び優先審査の実施 <総合機構>
 総審査期間の中央値 → 新医薬品（優先品目）9ヵ月（通常品目は12ヵ月）
 申請手数料の減額
- 試験研究費への助成金交付 <医薬基盤研究所>
 指定から承認申請までに必要な試験研究に要する直接経費の2分の1に相当する額を上限。
- 税制措置上の優遇措置 <医薬基盤研究所による認定>
 助成金を除くオーファンドラッグ等の試験研究費総額の12%が税控除の対象。
- 研究開発に関する指導・助言 <医薬基盤研究所>

先駆けパッケージ戦略

～世界に先駆けて革新的医薬品・医療機器等の実用化を促進～

世界に先駆けて、有効な治療法がなく、命に関わる疾患等（希少がん、難病等重篤な疾患）に対し、革新的な医薬品・医療機器・再生医療等製品等を日本で早期に実用化し、基礎研究から臨床試験・治験・審査・安全対策・保険適用・国際展開までを一環として支援する戦略パッケージを推進。

重点施策Ⅰ 先駆け審査指定制度 **重点施策Ⅱ 未承認薬迅速実用化システム**
 （未承認薬等会議の対象範囲の拡大）

基礎・応用研究 非臨床試験 臨床試験・治験 審査・薬事承認 保険適用 企業活動の基盤・環境整備 国際展開

各ステージへの支援により開発を加速化

- 事業戦略相談と創薬支援ネットワークの連携
- 適応外薬開発（トカゲ）/ポジティブ（ORI）の支援
- ヒトの臨床を用いた安全性評価法の開発・国際標準化
- 官民共同による医薬品開発等の促進
- 臨床研究中核病院・NCCによる質の高い臨床研究の実施
- 難病研究協会の連携
- オーファンドラッグ等開発支援のパッケージ化
- フルトラー・オーファンドラッグ等の早期治験・研究開発支援の充実
- 医療IoT化の推進による創薬支援
- 医療情報DBの構築・治験の効率化・迅速化、薬事承認審査への活用
- PMDA自らによるモデリング&シミュレーション（MS）解析
- 事前評価相談制度の活用
- 産業競争力の強化・規制等の活用促進、人材育成等の基盤・環境整備
- 産業競争力の強化・規制等の活用促進、人材育成等の基盤・環境整備
- 中小企業・ベンチャー企業支援
- 審査手数料の助成・販路開拓について、互いの協力
- 製薬・がん研究の臨床研究データの製造販売後調査への活用

輸出促進を目指し、開発から承認に至るプロセスの相互の相互理解を推進

PMDAの体制強化（相談・審査・安全対策等の体制強化と質の向上）
 レギュラトリーサイエンスの推進（最先端技術の評価手法の開発やガイドラインの作成等）

先駆け審査指定制度

世界に先駆けて、革新的な医薬品・医療機器・再生医療等製品を日本で早期に実用化し、世界に先駆けて開発され、早期の治験段階で著明な有効性が見込まれる医薬品等を指定し、各種支援による早期の実用化（例えば、医薬品・医療機器では通常の半分の6ヶ月間で承認）を目指す「先駆け審査指定制度」を平成27年4月1日に創設。

指定基準

- 治療薬の画期性：原則として、既承認薬と異なる作用機序であること（既承認薬と同じ作用機序であっても開発対象とする疾患に適用するのは初めてであるものを含む。）
- 対象疾患の重篤性：生命に重大な影響がある重篤な疾患又は根治療法がなく社会生活が困難な状態が継続している疾患であること。
- 対象疾患に係る極めて高い有効性：既承認薬が存在しない又は既承認薬に比べて有効性の大幅な改善が期待できること。
- 世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思（同時申請も含む。）

指定制度の内容

- 承認取得までの期間の短縮に関するもの
- その他開発促進に関する取組

①優先相談【2か月→1か月】
 ○相談者との事前のやりとりを迅速に行い、資料提出から治験相談までの期間を短縮。

②事前評価の充実【実質的な審査の前倒し】
 ○事前評価を充実させ、英語資料の提出も認める。

③優先審査【12か月→6か月】
 ○総審査期間の目標を、6か月に。※場合によっては前置試験の結果の承認申請後の提出を認め、開発から承認までの期間を短縮。

④審査パートナー制度【PMDA顧問コンサル】
 ○審査、安全対策、品質管理、信頼性保証等承認までに必要な工程の総括管理を行う管理職をコンサルとして設置。

⑤製造販売後の安全対策充実【再審査期間の延長】
 ○通常、有効成分含有医薬品の再審査期間が8年であるところを、再審査期間を延長し、最長10年までの範囲内で設定する。

先駆け審査指定制度のイメージ

【通常の承認審査の場合】

事業戦略相談 → 治験Ⅰ/Ⅱ相 → 治験Ⅲ相 → 承認審査 → 保険適用 → 市販

【先駆け指定を受ける場合】

事業戦略相談 → 優先相談 → 事前評価 → 承認審査 → 保険適用 → 市販

①優先相談 ②事前評価 ③優先審査 ④審査パートナー制度

革新的な医薬品等の早期実用化

⑤製造販売後の安全対策充実【再審査期間等】

※非臨床試験、治験Ⅰ/Ⅱ相試験等の結果、優れた医薬品を先駆け指定。

※治験Ⅲ相試験と並行して、他の申請資料の評価を行うことにより、審査期間を短縮。

（参考）

- 治験Ⅰ相：健康人を対象に、主に安全性を確認する臨床試験。
- 治験Ⅱ相：少数の患者（数十人程度）において、投与量などを探索する臨床試験。
- 治験Ⅲ相：多数の患者（数百人程度）において、有効性、安全性などを最終的に検証する臨床試験。

指定品目一覧

○本年10月27日付け以下の6品目の医薬品を先駆け審査指定制度の対象品目に指定。

No.	品目名	予定効能・効果	申請者
1	シロリス(NPC-12G)	結節性硬化症に伴う血管線維腫	ノーベルファーマ(株)
2	NS-065/NCNP-01	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	日本新薬(株)
3	S-033188	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症	塩野義製薬(株)
4	BCX7353	遺伝性血管浮腫の患者を対象とした血管性浮腫の発作管理	(株)Integrated Development Associates
5	ASP2215	初回再発又は治療抵抗性のFLT3遺伝子変異陽性急性骨髄性白血病	アステラス製薬(株)
6	ベムプロリスマブ(遺伝子組換え)	治療不能な進行・再発の胃癌	MSD(株)

【参考】医薬品医療機器総合機構（PMDA）の各審査部における各医薬品担当分野

担当分野	担当分野
新薬審査第一部 消化器官用薬、外皮用薬等 代謝疾患用薬（糖尿病等）、ホルモン剤	新薬審査第三部 中枢神経系用薬、末梢神経系用薬 麻酔薬、感覚器官用薬
新薬審査第二部 循環器官用薬、脳循環・代謝改善薬 泌尿生殖器官・肛門用薬、造影剤	新薬審査第四部 抗菌剤、抗ウイルス剤 呼吸器官用薬、アレルギー用薬
	新薬審査第五部 抗がん剤

特別講演2

医療機器の早期承認に向けた取り組み

佐藤 岳幸

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 上席審議役

【略歴】

1987年厚生省入省。同省薬務局,外務省経済局,厚生省大臣官房国際課,国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター,医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構,欧州医薬品庁(EMA),厚生労働省医薬食品局,独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA),厚生労働省医政局,PMDA(審議役(国際・新薬審査等担当)),同省医薬食品局審査管理課長を経て,2014年7月より現職。



独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)における医療機器の承認審査については,新医療機器,改良医療機器及び後発医療機器のすべてにおいて,平成26年度の総審査期間等の目標を達成し,厚生労働省による平成26年度における業務実績評価において,医療機器の審査業務の迅速な処理及び体制整備に関して,「A評価(目標を上回る成果が得られていると認められる(対中期計画の120%以上))」とされた。しかしながら,よい医療機器をより早く医療現場にとの要望は強く,平成27年度以降の中期計画等に基づく達成目標に向けて,さらなる審査業務の迅速化や質の向上が求められている。

また,国により,日本再興戦略改訂2015(平成27年6月30日閣議決定)や健康医療戦略(平成26年7月22日)等により医療イノベーション,ロボット新戦略,ICT化等の推進の施策が立案・実施され,日本発の革新的医療機器の開発促進等の環境が整備されつつある。さらに,国は平成27年度より「先駆け審査指定制度」の試行的運用を開始した。本制度は,患者に世界で最先端の治療薬を最も早く提供することを目指し,一定の要件を満たす画期的な新薬等について,開発の比較的早期の段階から先駆け審査指定制度の対象品目に指定し,薬事承認に係る相談・審査における優先的な取扱いの対象とするとともに,承認審査のスケジュールに沿って申請者における製造体制の整備や承認後円滑に医療現場に提供するための対応が十分になされることで,更なる迅速な実用化を図るもので,新薬を先行指定したが,今後医療機器についても指定がなされる予定である。

このように,先駆け審査指定制度等の国の各種施策に対応する必要があること,医工連携の推進に伴いロボット技術やICT技術等を活用した革新的な最先端医療機器の開発の加速及び薬事法改正に伴う単体プログラム(医療機器ソフトウェア)の申請の増加が予想されることなどから,これらに柔軟に対応できるPMDAの審査・相談体制の強化が急務となった。

PMDAでは,これまでも審査部門の人員増などにより体制強化を図ってきたところであるが,かかる状況に鑑み,医療機器審査部門の大幅な組織改正を行うこととなった。新しい組織は,平成27年10月1日よりスタートし,新医療器,改良医療機器及び後発医療機器の3トラック制を維持しつつ,各分野・領域ごとに審査・相談を実施する体制とし,各部門間の連携強化を図るため,部門を横串する横断的チームを併せて設置し,相談制度についても充実を図った。

さらに,PMDAでは,最先端科学技術応用製品に対する対応方針の提言等を行うため,外部の有識者から構成される科学委員会を平成24年度に組織し,各種課題について専門の見地からの議論を行い,医薬品・医療機器の審査等に資する提言を发出しているところである。

講演では,革新的な医療機器の実用化促進等のための国の取組みを紹介し,その取組みや医療機器の承認審査の迅速化に関するPMDAの取組みについて紹介する。



座長 島本 和明

札幌医科大学長

■ 医療機器の開発促進に関する わが国におけるさまざまな政策

PMDAの佐藤でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

私に与えられたお題ですが、「医療機器の早期承認に向けた取り組みについて」ということで、先ほど、廣元審査調整官は、医薬品、新薬の審査制度を中心に発表いただきましたが、私は医療機器の取り組みについて紹介したいと思います。先ほどご紹介した先駆けパッケージ戦略は、私が厚生労働省で課長を務めていたときに取りまとめたものですので、その思いも含めて話したいと思います。

21世紀はライフサイエンスの時代ということで、華々しく始まったかと思えます。それからもう丸15年が経ち、今まさにライフサイエンスの花盛りです。第一次安倍内閣の頃から総理が公約としている医薬品・医療機器の開発は日本の産業の成長にとって非常に重要な地位を占めているということは紛れもない事実です。その中で政府が医療機器の開発促進に関して出している政策について紹介したいと思います。

「日本再興戦略」の目的は、日本経済を再興させようということで、数回の改訂を経て閣議決定されています。平成27年6月に閣議決定した「日本再興戦略2015」の中で、医療イノベーションの推進ということで、日本発の革新的な医療機器の開発促進等についていろいろな政策が挙げられています。その中の一つとしてロボット新戦略があり、ロボットをもっと医療の現場に導入し、活用していくということ、さらにICT(情報コミュニケーションテクノロジー)の活用や疾患登録情報を活用した臨床開発インフラ「クリニカル・イノベーション・ネットワーク」について挙げられています。

さらに、前年度には「健康・医療戦略」が閣議決定され、戦略を推進するために健康・医療戦略推進法を制定し、この基本理念をしっかりと皆さんに認識していただきながら推進して行くということです。世界最高水準の技術を用いた医療の提供及び経済成長への寄与を踏まえた戦略を立てることが法律で定められています。世界最高水準の医療の提供に資する医療分野の研究開発等に関する施策、新産業を創出及び国際展開を促進等に関する施策、先端的な研究開発及び新産業を創出するために教育の振興・人材の確

保等に関する施策、世界最先端の医療の実現のために医療・介護・健康に関するデジタル化、ICT化に関する施策が出され、その施策に対して各省がいろいろな戦略を立てているところです。

その中で、先ほど先駆け指定制度のお話がありました。先駆けパッケージ戦略を作ったときに携わった思いも併せてお話させていただきます。

ドラッグ・ラグやデバイス・ラグがある中で、それを解消し日本が欧米の医療にキャッチアップしようといういろいろな施策を出してきました。未承認薬問題検討会で未承認薬の解消等にあたりましたが、海外で承認された、開発されたものを日本で早く導入するという、後追いの政策でした。

その中で日本が何について取り残されたのかというと、日本で一番患者さんが多い難病や欧米の企業ではあまり開発の優先順位は高くないが、日本やアジアの医療には重要なものについての施策が抜けていました。そういったものを日本で先駆けて開発する、日本で初めて承認申請することを目指し先駆け審査指定制度がスタートしました。この制度には世界に先駆けて開発・承認するためのインセンティブを提供することが内容に含まれています。

それから「未承認薬迅速実用化スキーム」で未承認薬・適応外薬検討会議の対象を拡大したのは、海外で承認されたものだけを後追いすると、どうしてもラグが発生してしまいます。これを何とか縮めるために、対象を欧米未承認薬にまで広げました。ただ、闇雲に対象を広げるのではなく、一定の要件満たすという条件を設定させていただきました。

医薬品は廣元調整官に詳しく説明をしていただきましたが、医療機器・体外診断薬も、すでにPMDAの事前評価は終了しており、近々、厚生労働省の中で最終調整を行い、先駆け指定制度品目として医療機器および体外診断薬の発表がされると思います。

先ほど体外診断薬の質問がありましたが、医薬品の中にいわゆるコンパニオン診断薬を使わないと治療がうまくいかないものがありました。そういうものに対して、治療薬だけを先駆け審査指定制度で支援をするのではなく、コンパニオン診断薬も一緒に支援をします。体外診断薬に関して言うと、体外診断薬とコンパニオン診断薬の、

二通りの先駆け審査指定制度があります。今後、指定されると、審査パートナー制が適用となり、PMDAのコンシェルジュが采配をしながら早期開発を行い、適切に優先審査を実施していきます。

ただ、先駆け審査指定制度は医薬品を中心に具体的なアクションを描いていて、皆さんもご承知のとおり、医療機器は医薬品と違い、一次元的に開発をステップアップさせるというのがなかなか難しく、改良やいろいろなサイクルが途中にあり、医薬品のようなアクションのとおりうまくいくかというのはPMDAのコンシェルジュの悩みどころで、今後開発を進めながら考えざるを得ないと考えています。

クリニカル・イノベーション・ネットワークについて説明いたします。これは疾患登録情報を活用して臨床開発のインフラを整備するというものです。この背景には医薬品あるいは医療機器の開発コストが関係しています。開発コストは世界的に非常に高騰しており、日本は、諸外国と比べて開発コストが非常に高い、治験のコストも高いと昔から言われていました。海外、特に欧米諸国も同じく悩まされているという中で、近年、疾患登録情報を活用した新たな臨床開発手法が注目を集めています。

この施策の概要は、レギュラトリーサイエンスに基づいて、疾患登録情報を用い、効率的な治験を実施する環境を整備することにより、国内外メーカーによる国内の臨床開発が加速し、新薬や機器の早期開発がなされ国民の健康寿命の延伸を図ること、また、副次的効果として、日本発製品の薬・機器をアジア地域へ国際展開も支援するというものです。

このプロジェクトで中心となるのが、臨床研究中核病院です。国立高度専門医療研究センター（NC）等があり、ここでは疾患登録システムの構築、治験コンソーシアムの形成等を行います。臨床研究中核病院では、いろいろな臨床研究・治験の推進、治験連携事務局の設置もします。さらに、医療基盤研究所や国内ネットワーク病院、アジアの病院とのネットワークづくり、PMDAとの間では人材交流、市販後の安全対策のコミュニケーション等があります。日本医療研究開発機構（AMED）とは研究開発の支援や臨床研究や治験の人材育成を行います。PMDAとAMEDも連携協定を結び、このプロジェクトの両輪として一体となって事業を推進していこうということになっています。この三者がうまく連携をしながらネットワークを動かそうという絵を現在描いており、具体的なアクションについては、現在検討中です。これがうまく回ることで、企業にも臨床開発を活用していただき、さらに海外のいろいろなメーカーを国内に呼び込むことによって、国内の開発の活性化を図れるというのが、クリニカル・イノベーション・ネットワーク構想です。

もう一つ、まだ一般化はしていませんが、国家戦略特区があります。平成27年9月10日に厚生労働省が作成した資料の中の「特区内の臨床研究中核病院を活用した医療機器の開発迅速化について」紹介します。日本再興戦略は先ほどご説明したとおりで、実際に特区内の臨床研究中核病院には3つのアクションを提供することにより、医療機器開発の迅速化を図ります。

その1つ目は「特区薬事戦略相談」です。これはすでにPMDAで実施されている薬事戦略相談とは別に、特区の臨床研究中核病院に対して革新的かつ医療上の必要性が極めて高い開発案件に

ついて、PMDAの薬事審査専門員を現地に出張させ、現場で面談を行います。運用方法については現在検討中ですが、まもなく開始される予定です。この特区薬事戦略相談について先駆け審査指定制度と同じように、PMDAの中に「特区コンシェルジュ（仮称）」が配置されることになっています。これが2つ目のアクションです。開発案件について最終ゴールである薬事審査あるいは承認まで手厚くサポートするためにPMDAの管理職を開発方針に関する助言やその他の関係部署との調整役として配置しています。特区コンシェルジュの設置によって、シームレスかつ迅速に動けるようにしようというものです。

3つ目は、「医療機器の治験症例数ガイダンス」です。治験症例数は何例あれば十分なのかということに関するガイダンスを作るというものです。医療機器の治験は何例が妥当かというのは一概に言うことができません。医薬品の場合の症例数は計算しやすいのですが、医療機器はなかなか何例というのが言えないのが現状です。企業あるいはその他のリソースの体力の問題もあるため、これまでの承認事例のレビューを行いながら、治験を必要とする医療機器の症例数の考え方や治験の要否についても分析した上で、ガイダンスを2年計画で作ります。現在はこのガイダンスについて厚生労働科学研究班を設置し、アカデミア、業界、PMDAの間で議論を行っています。

以上が政府のいろいろな施策で、これを受けてPMDAは具体的にどのような働きをしているかということをお話いたします。

■ 薬学など多方面の専門性が必要な医療機器 人員増や再編成などにより体制強化を図る

PMDAの取り組みについて、

まずは体制の取り組みですが、最終的に第3期中期計画でPMDAの人員を1065名まで増やしたいと考えています。人員の増加について計画した段階では先駆け審査指定制度の話は想定されていないため、増員後も人員が足りないことが予想されます。しかし、平成30年度までに一定のパフォーマンスを上げながらこの人数で運営していけるように体制を整えていきます。

平成26年4月時点のPMDAの人員数は753名で、医療機器の審査体制は104名です。この中で医学・歯学、獣医、理学・農学、薬学、工学、その他と多方面にわたる人がそれぞれの専門性を発揮して、総がかりで審査・相談に応じているというのが、医療機器審査・相談の特徴です。新薬の審査体制は薬学の専門家が中心で、続いて医・歯学となっています。医療機器の審査には多方面の分野の専門家が必要となります。

医療機器の審査に薬学の知識が必要なのかとよく聞かれますが、医療機器の材料を審査するためには薬学の知識が必要です。それから医学の専門家は臨床やヒトの構造については詳しくわかりますが、動物のデータについては獣医学の専門家の知識が必要です。また、物の特性については工学や理学の知識が必要となります。薬学の専門家はヒトと材料の両方の知識をバランスよく持つため、医学・工学の専門家との間の橋渡しをする役割もあります。PMDAで

は目標として人員数まであと専門家を300名超充当しないと予定の人数にいきません。ぜひとも皆様、PMDAに興味をお持ちの方が周りにいましたら、ホームページの採用募集を掲載していますので、案内をしていただければありがたいと思います。

さらに関係業界団体との間で、PMDAがいつまでにどのようなパフォーマンスを示すかということ、目標となるものはPMDAだけではなく、業界と一緒に達成していくという、迅速化のための協働計画を平成26年3月31日に作成しており、現在、これを目安に進めています。この中には、後発医療機器の実質的同等性の考え方の明確化、臨床評価に関する考え方の明確化をはじめ、研修を充実させる審査の質の向上や審査員の研修を充実させることによる審査の質の向上が協働計画に書かれています。

その結果、平成27年度10月末の数値ですが、新医療機器の優先品目に係る総審査期間は7.8カ月程度、通常品目の総審査期間は9.8カ月という状況です。改良医療機器（臨床あり）に関しては8.9カ月、それから改良医療機器（臨床なし）が6.0カ月、後発医療機器は4.7カ月と、このようなパフォーマンスを維持しながら業務にあたっています。ただ、目標は年々、上がっていくので、やはり人員等の体制強化が必要です。

現在の医療機器審査部門の体制ですが、昨年10月に、政府の諸施策あるいは先駆け審査指定制度などに応じた分野に分け、再編をしました。これまでは一部と二部が新規改良の医療機器、三部が後発医療機器を担当していましたが、ロボットをはじめ、ICTなど最先端のものを中心に担当するチームを機器審査部第一部に設置し、ロボット技術や先進的ICT技術、多科機器等を審査しています。第二部は精神・神経・呼吸器・脳・血管、消化器・生殖器、歯科口腔、第三部が眼科や耳鼻領域、心肺循環器領域を担当します。新技術に対応できるように、今後のパフォーマンス向上に対応できるように体制を整えました。

このように分野ごとに部門分けを行ったことで審査の相談に違いが生じないようにそれぞれの分野において各部の横断的なチームを設置しました。きちんと風通しをよくし、コミュニケーションをとりながら、同じレベルの審査相談になるよう図っています。この横断チームは、臨床に関してチームに所属しながら自分たちが行っていることを情報交換・議論をして、質の均質化と向上を図っています。それ以外にもいろいろなチームを作りながら、同じような働きをしているというような状況です。

それからPMDAの中だけで技術向上、知識向上、質向上は図れませんので、関連機関との人材交流を図りながら、PMDAの審査員の質の向上を図っています。PMDAは厚生労働省をはじめ国立医薬品食品衛生研究所や病院、大学等研究機関との間で人材交流を行っています。

その中で、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業等が厚生労働省の事業として進行中です。これは革新的な製品を開発しながら、そこで得られた成果をガイドライン化して、将来の革新的な技術の開発促進に資するという目的で生まれた事業です。その一環としてお互いの人材を交流させ、PMDAは革新的な技術を大学等研究機関と一緒に学びその技術をPMDAに持ち帰り、

PMDA審査に役立てる。

反対にアカデミア、病院の方々は開発過程で薬事やレギュレーションがわかりにくいときにPMDAに来ていただき、審査を実際に行うことで学んでいただく。学んだことを持ち帰り、その後の研究開発等に役立て、最終的なゴールで実用化をきちんと見据えた研究をやっていただくという交流をしています。また海外からは、FDAやEMAなどと交流を図っています。もう一つ連携大学院の強化です。これまでPMDAとの間でいくつかの大学との連携がありましたが、平成27年4月から包括的な連携協定を結んで、さらに人材交流の強化をしています。

■ さまざまな交流でPMDAの人員の質を向上 得た知識を各種相談制度にてフィードバック

このような審査員の技術等の向上を図り、各種相談制度を充実させています。

まずは治験相談についてです。治験相談の円滑な実施のために相談区分の見直しを図っています。平成22年10月から医療機器、それから体外診断薬に係る事前評価相談を設定しました。これは先ほどの先駆け審査指定制度の中でも出てきましたが、事実上前倒しをして審査を行うための相談制度です。それから、体外診断薬に関しての開発前相談は、開発にあたっての戦略を相談するものです。それ以外に品質、GCP等の基準適合性、臨床評価報告書で治験を実施しない場合のやり方の等の相談区分を設定しました。ただ、相談区分を増やしすぎたため、整理をしてほしいという要望があり、平成26年11月に見直しをしています。それによって効率的で効果的な相談制度を作ることができています。また、従来の治験相談については、治験相談担当者の適正配置及び柔軟な相談体制の構築を図ったことにより、申し込みのあった全ての相談に応じることができています。平成27年10月末で対面助言実施件数は105件で、その後も増えおり、薬事戦略相談についても浸透してきているのではないかと考えています。平成23年度から相談が始まり、個別面談、事前面談、対面助言の数は非常に増えてきています。

アカデミアの皆様もこのような相談をたくさん受けていただくことにより、どのような相談をすればよいのかというノウハウを蓄積していただいているようです。何を相談すればよいかわからない状況で相談に臨むというケースが非常に減っています。今後も最終的な対面助言まで活用していただければと思います。

薬事戦略相談の種類を紹介します。医薬品・医療機器・再生医療、それから再生医療についての戦略相談、再生医療等製品の品質・安全性に係る相談、ロードマップ等を相談するような薬事開発計画の戦略相談、そして先ほど少し触れました特区医療機器の薬事戦略相談ということで、開始時期は違いますが、徐々に相談の種類を増やしているという状況です。

事前面談の内訳ですが、医療機器が1/4くらいで、再生医療よりも件数は少ないですが、シェアが少ないからといって医療機器の開発や研究が停滞しているということではありません。また、医療機器と医薬品の内訳はスライドのようになっています。

先駆け総合評価相談も今後、開始するというので、概要を簡単に説明します。内容については先ほど廣元審査調整官から説明があったとおり、パッケージでいろいろな相談を一貫して行います。再生医療等製品については品質、非臨床、臨床、それからGCTP等の信頼性保証に関して、医療機器の場合はGCTPに変わりQMSが入ります。この5種類についてパッケージで相談を受け、いち早く進められるように優先審査の円滑化が図られています。こちらPMDAのコンシルジュが采配をしながら進めていきます。以上のことがPMDAの審査官、審査部の内部についての話です。

■ 最先端の萌芽的研究から可能性を秘めた 科学技術を洗い出して支援する「科学委員会」

ここからはPMDAでありながらPMDAではなく、しかし開発のいろいろなものに資するというようなPMDAの活動についてご紹介をさせていただきます。

それが科学委員会です。これは科学委員会(親委員会)と、その下にある専門部会の二つで構成されています。ここでは医学、薬学、獣医、工学、生物統計、倫理、いろいろなアカデミアの先生方に集まっていたり、議論をしていただきます。この科学委員会は、個別の品目の承認審査については一切タッチしません。ただ、議論を行う上で個別の品目の資料を用いることがあるため、会議自体は非公開で開催しています。ではどのようなことが会議で議論されているかといいますと、一つは先端科学技術の応用製品に関する対応方針の提言です。先ほどもお話ししましたが、PMDAは人材交流を通じて自分たちのレベルアップを図っています。しかし、最先端の開発についてはその研究を行っている先生方も非常に少ないため、PMDAの審査員だけでは手に負えないものもあります。そこでアカデミアの英知を借り、将来どういう審査をやるべきか、あるいは製品の評価をすべきなのかというような提言をいただいています。また、議論された内容に関してガイドラインやガイダンス等に落とし込むような、作成に関する提言も行っています。さらにPMDAとして取り組むべきレギュラトリーサイエンスの研究などについても提言、人材交流の具体的な実施方法の提言をいただいています。科学委員会にはPMDAの審査部の人も入っており、審査部との間で先生方もいろいろ議論しながら、一つの成果物を作っていくというのが科学委員会です。科学委員会は平成24年6月にスタートし、現在、第二期目となっています。

科学委員会の主な役割ですが、パターンとして二つあります。課題抽出型は、まず、親委員会である先生方から最先端の萌芽的な研究のうち、近未来的に医薬品や医療機器に承認申請されるのではないか、このようなものに应用できるのではないかと科学技術の洗い出しを行います。その後、抽出された最先端技術について適切な指導・助言審査のために、専門部会でもっと具体的な議論をするよう依頼します。専門部会で専門家に集まっていたり、いろいろな方針、評価方法などの意見交換を行います。その中で同じように担当する審査部との間で意見交換を行いながら、こういう最先端技術が来たときにはこういう対応をするなど、コンセンサスを得るといったのがパターン1です。

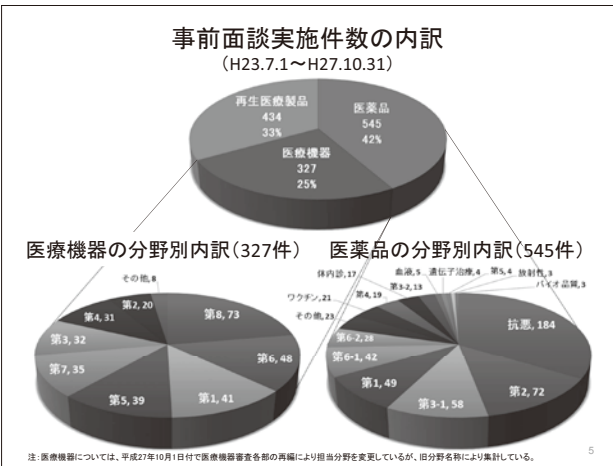
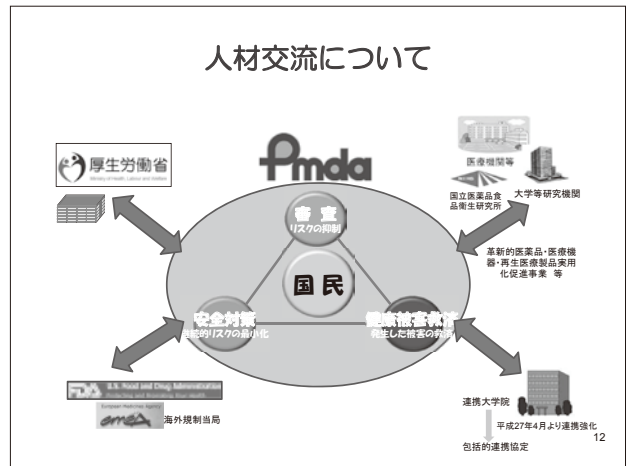
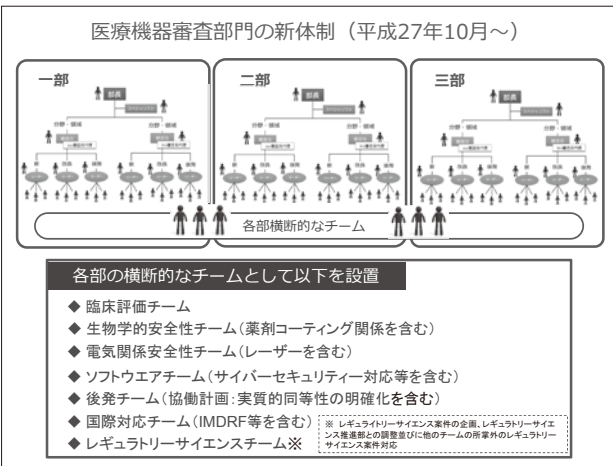
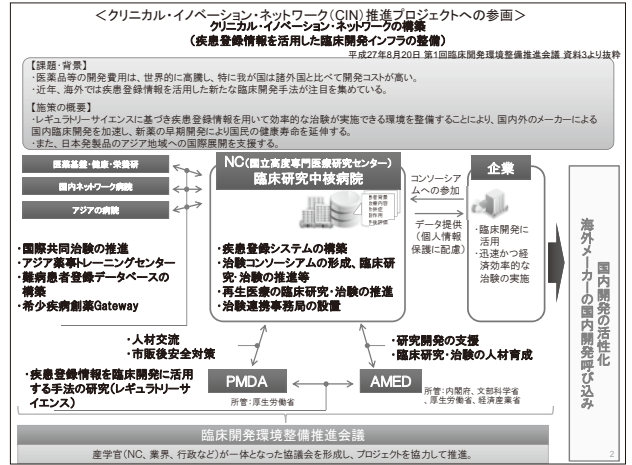
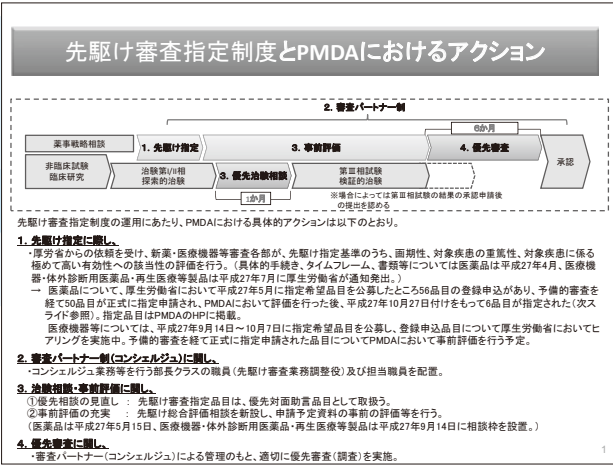
それからもう一つが、相談指南型です。PMDAの審査員が悩んでいること、審査部等から提案のあった課題について検討し、同じように専門部会と専門家で議論をし、各審査部に提案を行うのがパターン2です。

現在、医療機器に関しては、2つの専門部会ができています。一つが「数値解析技術の非臨床評価への応用に関する専門部会」です。例えば人工骨などはいろいろなバリエーションがあり、すべてについて臨床データを出すことは難しいため、数値解析で一部補える部分があるのではないかとことから、議論が始まったものです。この中で、非臨床試験として適応可能な高度な数値解析手法にはどういふものがあり、それが本当に妥当なのか、限界をはっきり示し、限界を超えるものについてはきちんと臨床で証明し、その境をはっきりさせ限界値を明確化する。さらに、数値解析に落とし込むことの落とし穴など問題点のある事項を絞り議論をしました。現在、その専門部会の報告書をまとめている最中でこの報告書は近々に出る予定です。

もう一つが、「医療機器の小児への適応評価のあり方に関する専門部会」です。ご承知のとおり、医薬品だけではなく、小児への医療機器の開発が進まないという悩みがあります。この部会では、まず成人と小児と同じ製品でどちらにも使える製品などいくつかに分類しました。その中で成人への使用を念頭に承認された医療機器が、現場では小児に対してどのように使用されているのかという実態などを議論しました。小児使用の実態を踏まえ、医療機器の審査等において成人のデータだけではなく留意すべきことがあるのではないのかなど議論をしました。

開発段階、それから審査の相談の各段階で留意すべき事項について議論をするのが目的であり、この部会の議論については報告書ができております。すべての小児向け医療機器について適応はできませんが、参考にしていただける形で報告書を作成していますので、このような専門部会で議論された内容を企業、あるいは私どもの相談の際に使ってほしいと思っています。

このような形で政府の施策、それからPMDAがそれを受けて体制を強化し、いろいろな相談項目を用意しながら早期に医療機器の開発に向けて種々取り組みを行っているところです。今後もPMDAはしっかりとこれからも、国民の健康向上のために頑張っていきたいと思っております。ご清聴ありがとうございました。



先駆け総合評価相談の概要

先駆け審査指定制度における優先審査を円滑に行うためには、迅速かつ審査と切れ目のない事前の評価・調査がほぼ必須と考えられることから、従来の事前評価相談とは別に、先駆け審査指定制度に特化した新たな相談枠を設置。(医薬品は平成27年5月15日、医療機器・体外診断用医薬品・再生医療等製品は平成27年9月14日に設置。)

	医薬品	再生医療等製品	医療機器	体外診断用医薬品
対象品目	先駆け審査指定を受けた品目 ただし、先駆け審査指定を受けた医薬品等の開発に付随して開発される体外診断用医薬品等については、別途指定を受けることなく、先駆け審査指定品目に準じ、先駆け総合評価相談の対象とする			
相談区分	品質、非臨床、臨床、信頼性、GMP (全5種)	品質、非臨床、臨床、信頼性、GCTP (全5種)	品質、非臨床、臨床、信頼性、GMS (全5種)	品質、性能、臨床性能(データシット)に関する事項を含む、QMS (全4種)
主な相談資料	【品質、非臨床、臨床】 ・CTDモジュール2(案)、又はモジュール3～5の結果を踏まえて説明及び添削を行った資料 ・CTDモジュール3～5 【信頼性、GMP】 提出が必要な資料を個別に信頼性保証部又は品質管理部に相談	【品質、非臨床、臨床】 ・相談申込時点で作成可能な申請資料(案) 【信頼性、GCTP】 提出が必要な資料を個別に信頼性保証部又は品質管理部に相談	【品質、非臨床、臨床】 ・相談申込時点で作成可能な申請資料(案) 【信頼性、GMS】 提出が必要な資料を個別に品質管理部に相談	【品質、性能、臨床性能(データシット)に関する事項を含む、QMS (全4種)】 提出が必要な資料を個別に品質管理部に相談
相談形態	※各相談において、相談資料を分割して提出することも(事前の確認が必要)			
申請書類	申請書類文書＝申請可とする旨+解決すべき懸念事項を記載したもの			
期間	最初の相談区分の資料提出から最後の相談区分の申請書類文書の伝達までは、4ヶ月程度を目安とする ※申請書類文書の伝達は申請後となる場合もある			

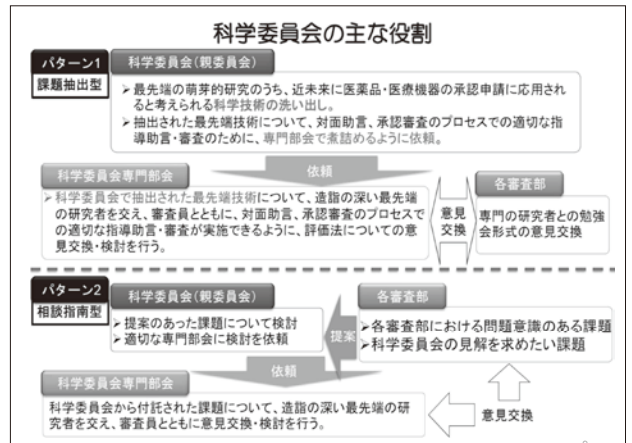
科学委員会

科学委員会(親委員会)は、専門部会での議論・検討を踏まえ、以下の内容を議論するもの

科学委員会(親委員会)は、個別品目の承認審査には関わらないが、議論を行う上で個別品目に係る資料を用いることがあるため、会議は非公開で開催

- ・ 先端科学技術応用製品に対する対応方針の提言
- ・ ガイドライン、ガイダンス等の作成に関する提言
- ・ PMDAとして取り組むべきレギュラトリーサイエンス(RS)研究等の提言
- ・ アカデミアとPMDAとの人材交流の具体的な実施方法の提言
- ・ 専門委員選定方法の提言
- ・ その他、審査等業務の科学的な面における向上策の提言
- ・ 審査全体に係る審査部との討議

2012(平成24)年6月スタート、現在第二期目



第9回

Hokkaido Organization for Translational Research
オール北海道先進医学・**報告書**
医療拠点形成シンポジウム

発行日 2016(平成28年)3月25日(金)
発行 北海道臨床開発機構
住所 〒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
WEB <http://htr.ctr.hokudai.ac.jp/>