

第7回
オール北海道先進医学・
医療拠点形成シンポジウム

報告書

Hokkaido Organization
for Translational Research

2014年2月5日 水

第7回
オール北海道先進医学・
医療拠点形成シンポジウム **報告書**

Hokkaido Organization for Translational Research

発行日 2014 (平成26) 年3月27日 (木)

発行 北海道臨床開発機構

住所 〒060-8638

札幌市北区北15条西7丁目

北海道大学大学院医学研究科内

TEL 011-706-6899

FAX 011-706-5025

WEB <http://htr.ctr.hokudai.ac.jp/>

目次 2014年2月5日[水]

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／佐藤 典宏 北海道臨床開発機構 TR 統括部長／北海道大学病院高度先進医療支援センター長

「平成25年度HTRのシーズ育成の概要」

杉田 修 北海道臨床開発機構 TR 企画管理部長／北海道大学探索医療教育研究センター 教授 4

■シーズ研究の進捗報告

座 長／佐藤 典宏 北海道臨床開発機構 TR 統括部長／北海道大学病院高度先進医療支援センター長

1. 「動体追跡陽子線治療の先進医療認可取得」

白土 博樹 北海道大学大学院医学研究科 病態情報学講座放射線医学分野 教授 8

2. 「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」

本望 修 札幌医科大学 フロンティア医学研究所神経再生医療学部門 教授

山下 敏彦 札幌医科大学 整形外科学講座 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

「再生医療製品に関する規制動向」

福田 英理子 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 ワクチン等審査部 審査役 20

■特別講演2

座 長／島本 和明 札幌医科大学長

「薬事法改正と医療機器・再生医療等製品の研究開発について」

浅沼 一成 厚生労働省医薬食品局 血液対策課長 28

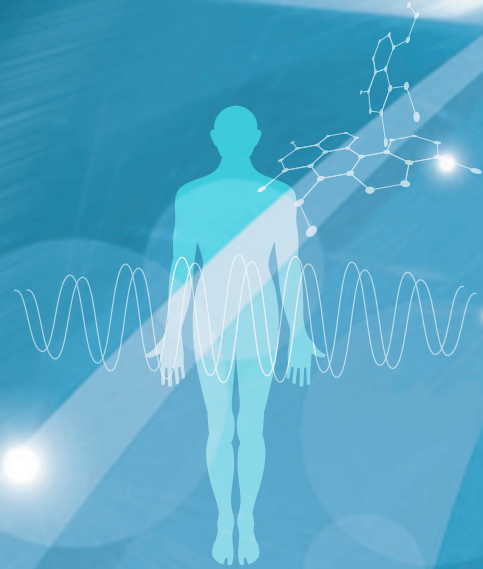
総合司会 伊藤 陽一 北海道臨床開発機構 拠点連携推進室長

第7回オール北海道先進医学・医療拠点形成シンポジウム

2014年 **2月5日**[水] **15:15~17:50**

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



シーズ力の 育成と向上

～薬事法の改正と新たな展開～

■ 開催プログラム

総司会 / 伊藤 陽一 北海道臨床開発機構 拠点連携推進室長

15:15~15:20 挨拶

山口 佳三 北海道臨床開発機構 機構長/北海道大学総長

15:20~15:35 HTRの活動報告

座長 / 佐藤 典宏 北海道臨床開発機構 TR統括部長/北海道大学病院高度先進医療支援センター長

「平成25年度HTRのシーズ育成の概要」

杉田 修 北海道臨床開発機構 TR企画管理部長/北海道大学探索医療教育研究センター 教授

15:35~16:20 シーズ研究の進捗報告

座長 / 佐藤 典宏 北海道臨床開発機構 TR統括部長/北海道大学病院高度先進医療支援センター長

1 「動体追跡陽子線治療の先進医療認可取得」

白土 博樹 北海道大学大学院医学研究科 病態情報学講座放射線医学分野 教授

2 「脊髄損傷患者に対する自家培養骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与による細胞療法の検討」

山下 敏彦 札幌医科大学 整形外科講座 教授

本望 修 札幌医科大学 フロンティア医学研究所神経再生医療学部門 教授

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

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

16:20~17:05 特別講演1

座長 / 吉田 晃敏 旭川医科大学長

「再生医療製品に関する規制動向」

福田 英理子 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 ワクチン等審査部 審査役

17:05~17:50 特別講演2

座長 / 島本 和明 札幌医科大学長

「薬事法改正と医療機器・再生医療等製品の研究開発について」

浅沼 一成 厚生労働省医薬食品局 血液対策課長



【事務局】
北海道大学大学院医学研究科内 TEL:011-706-6899 FAX:011-706-5025
Mail:trjimu@med.hokudai.ac.jp URL: http://htr.ctr.hokudai.ac.jp/

無料相談会
同時開催

企業相談ブース、統計相談ブース
を設置いたします。
お気軽にお立ち寄りください。

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

皆様、本日はお寒い中、このように多くの方々にオール北海道先進医学・医療拠点形成シンポジウムにご参加いただき、まことにありがとうございます。

北海道臨床開発機構の機構長をつとめさせていただいております、北海道大学総長の山口でございます。開会にあたりまして、主催者を代表いたしましてご挨拶を申し上げます。

平成24年度にスタートした第Ⅱ期「文部科学省 橋渡し研究加速ネットワークプログラム」の事業も順調に推移し、平成25年度のシーズ募集においては、シーズBに3シーズ、シーズCに1シーズが、新たに採択され、現時点で6シーズについて資金援助を受けております。シーズの開発では、第Ⅱ期プログラムがスタートしてからこれまでに、医師主導治験の開始は3件、ライセンスアウト1件、製造販売承認の取得2件及び保険医療化の承認3件と、大きな成果をあげることができました。これもひとえに皆様のご指導とご支援のおかげでございます。ここに深くお礼申し上げます。

さて、本日のシンポジウムは、最初に、本機構の杉田 TR 企画管理部長から、平成25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させていただいた後、北海道大学の白土先生、札幌医科大学の山下先生、本望先生、そして、旭川医科大学の藤谷先生から、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。

また、特別講演には、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 ワクチン等審査部の審査役 福田英理子氏と厚生労働省医薬食品局の血液対策課長 浅沼一成氏におこしいたいただき、法律の内容を中心とした薬事法と再生医療に関してご講演をいただくことになっております。

なお、初めての試みですが、シンポジウム終了後、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いたしますので、ぜひご利用の程をお願いいたします。

最後になりますが、道内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暖かいご支援を賜りますよう、お願いいたしますとともに、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、ご挨拶とさせていただきます。

本日はよろしくお願いたします。

[HTRの活動報告]

平成25年度HTRのシーズ育成の概要

杉田 修

北海道臨床開発機構 TR 企画管理部長
北海道大学探索医療教育研究センター 教授



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

アカデミア(研究者・医師等)におけるライフサイエンス分野の基礎研究の実用化(Translational Research, TR)を促進するため、文部科学省主導の橋渡し研究事業が7年前からスタートし、現在第2期目の2年目に差し掛かっています。本事業では全国で7拠点が採択されており、その1つとして北海道内の3医育大学(北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学)が協働して取り組む「オール北海道先進医学・医療拠点形成」プロジェクトがあります。アカデミアの研究成果を社会に迅速に還元し、北海道はもとより世界中の人びとに最先端の医薬品や医療機器などを届けるための北海道の拠点として「北海道臨床開発機構(HTR)」が設立され活動を続けてきました。

第1期目(平成23年度終了)は、HTRの基盤構築とTRを北海道に根付かせることに主眼をおきましたが、第2期目は「文部科学省橋渡し研究加速ネットワークプログラム」のタイトルを掲げ、新たなミッションとしてシーズ育成能力の強化と自立化並びに3件以上の医師主導型治験開始などの目標に向けて活動を続けています。

HTRでは北海道大学探索医療教育研究センター、札幌医科大学トランスレーショナルリサーチセンターおよび旭川医科大学教育研究推進センターの3校の強い連携体制を基に、北海道内外から医薬品、医療機器、細胞治療の分野のほか新たに医工連携シーズを採択するなど、支援領域を拡げました。支援を加速化するため第2期目から導入された文部科学省の「研究開発施設共用等促進費補助金」制度には今年度新規にBシーズ3件、Cシーズ1件が採択されたほか、医師主導治験届2件を提出するなど順調に推移しています。また、今年度はレギュラトリーサイエンスの専門家の参画のもと(独)医薬品医療機器総合機構とBシーズ2件、Cシーズ3件について対面助言等を実施しました。この結果、非臨床試験、治験プロトコル、申請データパッケージ等の書類を薬事的にも充実させることができました。また、第1期目に着手した3件の医師主導治験は全ての試験について最終症例の観察が終了し、総括報告書の編集段階に移りました。さらに、米国食品医薬品局での医療機器の承認申請に向けPre-submission meetingへの申請を行い、シーズの国際展開支援の具体的なスタートを切ることができました。

本シンポジウムでは現在までの活動報告並びに今後の活動について報告します。

座長/
佐藤 典宏

北海道臨床開発機構 TR 統括部長/
北海道大学病院高度先進医療支援センター長

■橋渡し研究加速ネットワークプログラムを推進する
北海道臨床開発機構(HTR)の組織概要

ご紹介にあずかりました杉田でございます。これから「平成25年度HTRのシーズ育成の概要」について、短時間でございますが報告させていただきます。今日の報告は、前半と後半の2つに分けてご報告いたします。前半は、ご出席の皆様にご報告していただくために、組織の概要について重点的にお話しします。後半は、この1年間に取り組んできましたいくつかのシーズの概要についてお話をし、この1年間の活動をご報告する機会とさせていただきます。

橋渡し研究加速ネットワークプログラムは、アカデミア主導のTranslational Research、いわゆる橋渡し研究を知財、非臨床、臨床研究、生物統計、薬事等の方面から支援し、実用化に向けて研究開発を加速させる目的で研究を進めております。私たち北海道臨床開発機構(通称:HTR)の実施事業名は、文部科学省の「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」、課題名は「オール北海道先進医学・医療拠点形成」、代表機関は北海道大学、分担機関は札幌医科大学、旭川医科大学で、現在の機構長は山口佳三北海道大学総長です。北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学の3医育大学協働で実施され、実施期間は平成24年4月1日～平成29年3月31日、今年度で第2期の2年目を終了しようというところです。

橋渡し研究加速ネットワークプログラムは文部科学省が開始し、北海道ではオール北海道先進医学・医療拠点形成を課題名とし3医育大学の連携で進めております。その他に、東北大学、東京大学、京都大学、名古屋大学、大阪大学、九州大学の全国7拠点が構成されています。私どもの北海道臨床開発機構の組織は、3医育大学のTRセンターで構成されています。札幌医科大学はトランスレーショナルリサーチセンター、北海道大学は探索医療教育研究センター、旭川医科大学は教育研究推進センターという3つのTRセンターを中心に、みなさんの力を借りて機構長、副機構長、TR統括部長、TR統括副部長の下に研究を進めております。私たちの研究支援の実体は、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4つで形成されております。その他に大学・研究機関、企業、北海道関係の諸団体、大学病院を含めて、全体で推進しているところです。

それから、トランスレーショナルリサーチというのはなかなか聞き慣れない言葉ですので、スライドの図を使用してご説明いたします。医薬品と医療機器の開発、いわゆる実用化に関しましては、基礎研究、前臨床研究、臨床研究、実用化という大きく4つの段階があります。基礎研究というのは、基本的には大学——アカデミアの研究のもっとも得意な分野で、その研究成果を前臨床研究、臨床研究の開発を含めていかに保険医療化、医薬品としての承認へ結びつけるかというところを目指して進んでいるわけです。ただ、大学は、現段階では保険医療化に伴う承認申請を法的にはできませんので、私どもは基礎研究を基に、薬事法で決まっております非臨床研究や治験を行い、これらの薬や医療機器についての効果を確認した上で、企業にライセンスアウトしていきます。そうして、企業の協力を得て、先進医療化、医薬品・医療機器の薬事承認に至り、最終的には保険医療化に結びつける。このような支援の流れで進めています。

トランスレーショナルリサーチというのは、このスライドの図にある前臨床開発から臨床開発が中心となります。具体的に、私たちの研究はどういう言葉で代表されるかというのを、3枚ほどスライドにまとめましたのでご理解いただければと思います。非臨床研究から臨床研究に進むまでに、さまざまなサポート体制を整えています。1つ目は、プロジェクトマネジメント。これは研究の問題点抽出、開発戦略の立案、ロードマップ作成、進



抄の管理等を行うと非常に重要なステップです。実際に、この中にどういふことを含めているかという、非臨床研究の充足性評価、試験物の品質確保、それから薬事法に則っていく上でオーソリティの見解、了解を必要とする部分ですので、PMDA（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）の薬事相談に関して研究者の先生方と常に連携しながら相談をし、薬事法上のいちばん適切な方法について検討していく支援をしています。もちろん、知的財産の管理、それから知的財産の申請に対する研究者との相談も行っております。これが非臨床研究から臨床研究に向けてのいちばん重要な、ベースになる私どもの支援の内容です。

次に、非臨床が終わりますと臨床研究を意識してまいります。後ほど出てきますけれども、私たちのシーズはABCの3段階に分かれております。Aはパテントの申請、Bは非臨床の試験の達成、Cは臨床試験です。非臨床から臨床へは突然移ることはできませんので、それぞれの臨床試験に備えて、いくつかの臨床研究支援の Protokol 作成、そして医師主導型治験を行う場合にはそのための GCP というルールの研究。それから、研究には生物統計が欠かせませんので、生物統計の相談。研究によっては CPC というセルを扱う非常に精緻な機械がありますけれども、それに関してのセンターの利用。それから GMP 関係の管理下での運用等についても、相談、実地を一緒に進めております。

臨床研究に移りますと、これに関してもいろいろなルールがあります。その中でも登録事務局業務、データマネジメント業務、安全性情報管理業務、それから最終的にはプロトコルデータの解析として統計解析業務があります。これらのことについて、私どもは研究者の先生方と一緒に進めていくということを自分たちの支援業務としています。

それから、HTR ネットというものがあまして、これは臨床研究を進める上で施設や患者様のリクルートについて関わっている組織です。まず、依頼者の方から HTR に研究依頼があると、HTR のデータベースからその条件にあてはまる患者様、医療機器を探してもう一度フィードバックをして、うまくいけばそこで臨床研究ができるシステムを運用しております。平成 25 年 10 月 1 日現在で北海道内の HTR ネットの登録医療機関数は 314 院で現在も登録数は増え続けています。HTR に

はこのようなネットワークも保有しています。それからもう 1 つ、先ほどお話ししたように、現段階では大学から承認申請をすることができませんので、出口戦略として企業とのマッチングをしなければなりません。そのためには、研究のスピードアップ、資金獲得の相談などを通じて、いろいろな企業と接触して、研究者と企業の間でシーズがうまくトランスファーできるように努力を続けているところです。企業に導出するものとしては、医薬品、医療機器、体外診断薬、再生医療で、これらのものを私どものカテゴリーにしているところです。

■平成 25 年度は 33 件のシーズ支援を行い、
治験、保険医療化、商品化などで着実な成果

後半は、今年行いましたシーズの支援と実績というところでお話しさせていただきます。

この表は、平成 25 年度の私どもが支援しているシーズの試験物の分類を示した表です。縦は先ほど申しましたシーズの進捗状況にあわせ、A、B、C の 3 段階に分けています。A は特許の申請、B は非臨床の POC 取得、C は臨床の POC 取得の 3 段階で、C がゴールにいちばん近いものになっております。それから、区分としては医薬品、医療機器、細胞組織、診断技術等がありまして、昨年度、A8 件、B15 件、C10 件、合計 33 件のシーズを支援しました。これについては、1 年間先生方と Q & A をしながら、また PMDA に相談をしながら、計画どおり推進しているところです。

先ほど、文部科学省からのシーズの支援制度についてお話ししましたが、スライドの表にあるようなシーズ支援制度がいま文部科学省から提示されています。これは平成 25 年 3 月に文部科学省から交付された内容です。シーズ A に関しては、2 年以内に特許出願を目指すという基礎研究の課題で、HTR が審査をして最終的に支援シーズを決めるというものです。シーズ B に関しましては、非臨床 POC を取得し治験届の提出を目指す。シーズ C に関しては、ヒト POC の取得を目指すというようにそれぞれ対象課題が決まっております。B シーズであれば最大 3,000 万円、C シーズであれば最大 5,000 万円の研究費が文部科学省から配分されます。申請をして書類審査、ヒアリングを通った上で、研究費の支援が得

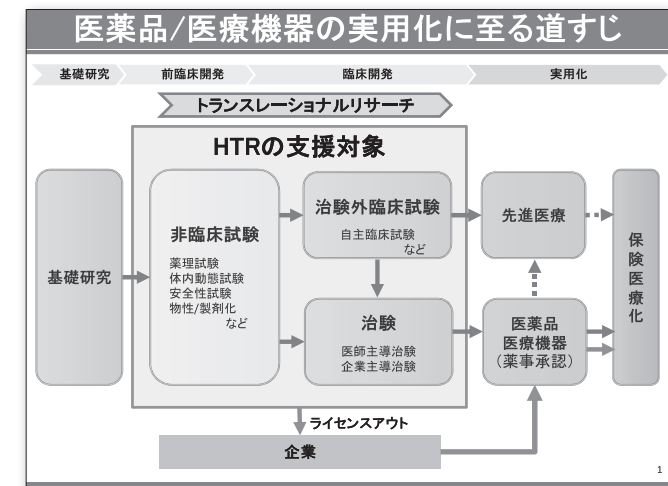
られるということで、現在も次年度の申請に向けて、応募の準備を進めているところです。

平成 25 年度は、文部科学省から補助金に採択をされたシーズは 6 件あります。B シーズは、岩手医科大学の佐々木先生のシーズ、旭川医科大学の藤谷先生のシーズ、旭川医科大学の松本先生のシーズの計 3 件、C シーズにつきましては、札幌医科大学の山下先生のシーズ、白土先生のシーズ、それから玉木先生のシーズの 3 件が採択されました。

シーズの国際展開というのがここ数年間における 1 つの課題となっていました。これに関しまして、白土先生の動物追跡陽子線治療の先進医療認可取得で、今年度の一環の中で、FDA との Pre-submission meeting の開催準備を始めました。昨年 12 月に資料を整えて FDA に送り、平成 26 年 1 月に、FDA から 3 月の第 1 週に Pre-submission meeting をしますという返事をいただいております。私どもとしては初めて太平洋を越えて、海外で自分たちのシーズについて、FDA と議論を進めていくという大きな 1 歩を踏み出すことができました。

シーズ開発の実績です。今年 1 年に関しましては、ヒト癌ワクチンの実用化、脊髄損傷に関する研究に関して大きく治験が進みました。それからもう 1 つは、画像融合放射線治療技術の開発で、今年度、保険医療化することができたなど、着実に歩を進めているところです。それ以外にも金マークの刺入キット、ナビゲーター、人工手関節、エキノコックスの測定キット、人工股関節がすでに商品化されています。

私どもは橋渡し研究推進事業の自立化に向けた取り組み、シーズの支援強化、臨床試験等の管理・実施の支援、それから HTR ネット事業の拡張および治験推進基盤の構築、そして TR 専門家の育成に対する教育活動、この 5 点について進めてまいりました。来年度もこれをベースにして、支援、研究を進めていくところです。短い時間でしたが、ご清聴ありがとうございました。



PPT1

平成25年度支援シーズ試験物の分類

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

PPT2

橋渡し研究加速ネットワークプログラム補助金採択一覧 (H25年6月1日現在)

| 区分 | 採択内容 |
|-------|---|
| Bシーズン | <ul style="list-style-type: none"> 非放射性水分子プローブを用いた次世代脳血流MRI検査法の確立 岩手医科大学/佐々木 真理 プロバイオティクス由来の活性物質ポリリン酸を用いた新規炎症性腸疾患治療薬の開発 旭川医科大学/藤谷 幹浩 空中超音波ドプラシステムを用いた新規尿流測定装置の実用化 旭川医科大学/松本 成史 |
| Cシーズン | <ul style="list-style-type: none"> 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 札幌医科大学/山下 敏彦 動物追跡陽子線治療の先進医療認可取得 北海道大学/白土 博樹 炭素11 標識メチオニンによるPET診断 北海道大学/玉木 長良 |

PPT3

[シーズ研究の進捗報告]

動体追跡陽子線治療の先進医療認可取得

白土 博樹

北海道大学大学院医学研究科
病態情報学講座放射線医学分野 教授

■ 1981年北海道大学医学部医学科卒業、同放射線科入局、1987年・ブリティッシュコロンビア大学、1988年・マンチェスター・クリステイ病院、2006年北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野教授、2011年・同研究科副研究科長、2010年・北海道臨床開発機構 TR 統括部長。2012年・同副機構長。医学博士。専門分野：放射線治療学。



我々が開発を進めている「動体追跡陽子線治療装置」は、北海道大学が国際特許を100%所有する「動体追跡照射技術」と、日立製作所が有する「スポットスキャン型陽子線治療技術」を融合したものである。体内の動きに対応でき、小型で、コストパフォーマンスが良いというコンセプトを有する。

本研究のハードルは、医療機器の橋渡しに必須のスピード感であり、チャレンジングなところは大学発の医療機器のFDA 販売認可取得である。

本研究では、最先端研究開発支援プログラムにて開発中の世界初の「動体追跡陽子線治療装置」の先進医療申請を平成26年度、コーンビームCT (CBCT) 拡張機能及び短飛程治療用器具に関する薬事申請を平成27年度に目指している。また、本研究終了後2年の期間内に同装置のFDA 販売認可取得を目指している。そのため、非臨床試験によるPOCの獲得、非臨床試験による安全性評価、CBCT 拡張機能及び短飛程治療用器具に関する薬事申請承認、FDA 販売認可申請準備、臨床研究、先進医療を実施し、国際的・学術的評価を確立していく。

動体追跡陽子線治療の対象疾患は、体内での臓器の動きが治療成績に著しい影響を与える肺がん、肝がん、前立腺がんである。対象疾患レジストリを北海道大学、札幌医科大学及び旭川医科大学それぞれの大学と連携病院を抱えるHTR ネットワークを利用して行う。

HTR は、大学の研究成果を国民及び海外の患者に広めるため、従来の企業努力と大学の学術努力に加え両者を結ぶ橋渡し研究支援にて国際戦略を加速するとともに、企業との間でマイルストーン契約を取り入れ、自立運営に資するよう契約を的確に進める。「4次元放射線治療の国際標準」に関する内閣府・経済産業省・関連学会の支援を継続的に受け、日本画像医療システム工業会 (JIRA) と連携し、関連するレギュラトリーサイエンスを進め、JIS・国際標準化機構 (ISO/IEC) への提言をしつつ、世界の放射線治療市場に4年後を目途に上市可能とする。

最終的には、最先端研究開発支援プログラムで開発した製品を国際的な4次元放射線治療機器の市場において、世界の過半数を獲得してデファクト・スタンダード化することを目指す。同時に、日本国民に対しては、平成30年度の健保採用を目指す。

■ 体の中で動くがんを X 線治療するためのリアルタイム動体追跡システム

本プロジェクトは、動体追跡陽子線治療の先進医療認可取得がテーマです。我々は以前より X 線治療装置と併用するリアルタイム動体追跡システムを開発してきました。今回の研究内容は、このリアルタイム動体追跡システムを最先端研究開発支援プログラム (FIRST) で開発してきたスポットスキャン法を兼ね備えた小型陽子線治療装置に適用させた「動体追跡陽子線治療装置」を開発することです。

一般的に放射線は、工業分野、自然科学分野において、ゴム・プラスチックの性能向上、製品検査、排煙・排水の浄化などいろいろな用途に用いられています。医療分野においては、CT、レントゲン、PET などの診断・検査、医療機器の滅菌や放射線治療などに活用されています。放射線には光子線、電子線、粒子線という種類があります。放射線治療は、光子線に分類されている X 線が多く使用されていますが、本プロジェクトでは、粒子線に分類されている陽子線を使用しています。X 線と陽子線には、以下のような違いがあります。X 線のエネルギーは水の中に入っていくと深い位置にいくにつれて徐々にエネルギーが減衰していきます。エネルギーが最大となる位置は表面に近いところとなりますので、がんが深い位置に存在する場合にはがんがエネルギーが到達しづらいといった問題があります。一方、陽子線の場合は、特定の深さでエネルギーが最大になるため、がんが深い位置に存在していても最大のエネルギーで照射することが可能となります。つまり、陽子線にはがんがエネルギーを集中させられるという特徴があり、がんの位置と陽子線の照射位置を合わせることができれば、副作用の非常に少ない治療が可能となります。

放射線治療の基本原則ですが、X 線を照射することでがん細胞を障害し治療を行うのですが、同時に正常組織にも照射されてしまうため副作用が発生してしまいます。そこで X 線治療装置では、がんに向かって多方向から照射して副作用を減らす工夫がされています。しかし、同時に正常組織にも X 線が照射されるため、ある程度の副作用が発生してしまいます。そのため、放射線治療医学物理士は、

安全かつ効果的な照射法の選択のため、X 線のエネルギー量や照射範囲、照射方向を決める「放射線治療計画」に日夜取り組んでいます。

一方、体の中でがんが動いている場合、呼吸や心拍動、腸の動きを抑えることができなかつたり、外からその動きを観察できなかつたりという課題があります。そこで、体の中のがんの動きを観察するために X 線を使用します。診断の際に X 線を使用した場合、骨は見ることはできますが、成分のほとんどが水である正常組織は観察することができません。また、がんの主成分も周囲の正常組織と同様に水のため、X 線でがんの動きを見ることはできません。そこで我々は体の中のがんの動きを見るために、金属が X 線で非常に見えやすいことに着目し、がんの近傍に 1.5~2mm の金マーカーを挿入し、がんの位置を特定させようというアイデアを用いました。がん近傍に挿入された金マーカーは、がんと一緒に動くので、X 線で金マーカーを透視することで、がんの動きを追跡可能にしたというのが、この方法の画期的な点です。さらに、2方向から金マーカーの動きを見ることで、3次元のベクトル計算により3次元的な位置を把握することができます。動くがんに対して X 線を照射する際、2台の X 線透視装置を使用し、金マーカーの位置を捉えることで、金マーカーが特定の位置に来た瞬間にのみ X 線を照射することが可能となります。さらにパターン認識技術を利用し、金マーカーの位置を1秒間に30回、つまり0.03秒ごとに把握するというのも併せて行います。パターン認識技術というのは、金マーカーの位置をコンピュータが自動的に把握するという方法です。2台の X 線透視装置で捉えた実際の金マーカーの位置と計画位置がずれている場合には、治療ビームは放出されません。金マーカーが計画された位置から数 mm の範囲にある場合にのみ、0.05 秒の遅れで治療用 X 線を照射し、正常組織への放射線照射を大幅に減少させるという方法です。この動体追跡 X 線治療装置が開発された1999年以降、今までに700名以上の患者様に治療を行ない、肺がん、肝がん、前立腺がんなどで素晴らしい成績を挙げてきました。北海道大学は、このリアルタイム動体追跡技術の特許を100%所有していたので、この技術を陽子線治療にも活用しようという今回の橋渡し研究に結びつけることができました。

座長 / 佐藤 典宏

北海道臨床開発機構 TR 統括部長 /
北海道大学病院高度先進医療支援センター長



■先進医療の開始に向けて、
世界初の分子追跡陽子線治療装置を導入

従来のX線治療では、腫瘍サイズが大きいと腫瘍の周囲の正常組織に大きな線量がかかるため、治療することができないという課題があり、これを克服するため陽子線に替えていこうと考えました。

陽子線の性質については先ほど説明いたしましたが、今回、北海道大学病院に設置する陽子線治療装置は、スポットスキニング法の陽子線と透視用の2台のX線透視装置が装備された世界で初めての動体追跡陽子線治療装置です。X線や従来の陽子線治療装置を用いて特定の位置のがん組織だけに照射したい場合、正常組織にX線や陽子線が照射されないよう手前に金属の板を置くという手法が用いられてきました。しかし、この手法においては、金属から中性子が発生し発がん性が少し高まる、もしくは金属自体が放射化するという課題があります。一方、スポットスキニング法を用いた陽子線では、照射したい部位に一筆書きのように照射することができるため、がんのかたちに合わせて精密な照射をすることが可能です。そのため、今後の主流はスポットスキニング法だろうといわれています。X線治療でも、いろいろな方法で「がんのかたちに合わせて精密な照射」に近いことは行なわれております。例として、強度変調放射線治療（IMRT）が挙げられます。IMRTは、がんの形状に合わせて照射線量や照射範囲を変えて治療を行うことが可能ですが、陽子線の方が緻密な照射には向いているといえます。たとえば、大きな肝がんに対して正常組織への照射線量を下げたり、まったく照射しないというようなことが、陽子線スキニング法では可能になるだろうと考えています。次に照射範囲をがんのかたちに合わせてたつもりでも、がんが動いていると、想定していた正確な照射ができないという問題があります。そこで我々は動体追跡と陽子線治療の装置を組み合わせました。これによりどんなことが実現されるかといいますと、前立腺がんでは、既存するIMRTという非常に優れたX線治療法と比較し、陽子線治療では周囲の正常組織における低線量領域をさらに減らすことができます。また、3cm程度の小さな肝がんではX線治療でも正常組織にかけられない照射領域を設定できるので、X線でも十分治療

可能ですが、8cmの肝がんになると、X線では照射される周囲の正常組織の範囲が広く危険なため治療することができません。しかし、陽子線では照射されない正常組織部分をつくることのできるため、治療が可能となります。同じようなことは、体内での動きがいちばん多い肺がんでもいうことができます。肺がんの治療に陽子線を用いることで、照射したくない心臓を避けることが可能となります。さらに小児腫瘍の患者においては、患者数は少ないですが、やむを得ず放射線治療を行わなければならないときに、X線治療の場合、正常な組織（例えば、お腹や心臓）にかかっていたのを陽子線治療の場合、（背中から照射して）照射位置をピタッと止め、放射線感受性が高い小児の正常組織（お腹や心臓）を保護することが可能となります。陽子線治療の対象となる疾患は多様であり、対象の年齢層も乳児から高齢者までとなります。

この事業の内容としては、この新しく開発された装置で先進医療の申請につなげるとともに、さまざまな非臨床データを取得することを予定しています。薬事承認の取得に向けた研究に関しては、FIRSTプログラムの事業に加えて、本事業で肝がん45例、肺がん30例、前立腺がん45例という症例数を集積することを考えています。また、北海道臨床開発機構の支援のもと、北大、札幌医科大学、旭川医科大学の3大学が協力して被験者リクルートに関する会議を開き、陽子線治療を受けたいという患者さんがいればご紹介いただくという、3大学間の協力体制のもと行うかたちで進めています。

同時に、非臨床のPOC取得研究を進め、既存の装置よりも性能の高いCTが装備された装置とし、治療前にCTを用いた位置合わせを行うことも可能にしています。また国際展開として、FDA販売認可の取得に向けさまざまな情報収集を行ない、FDAと相談を行う準備を進めてきました。平成26年3月には、FDAにて本研究についてPre-submission Meetingを行う予定です。その結果についてはまたあらためてご報告をしたいと思っています。

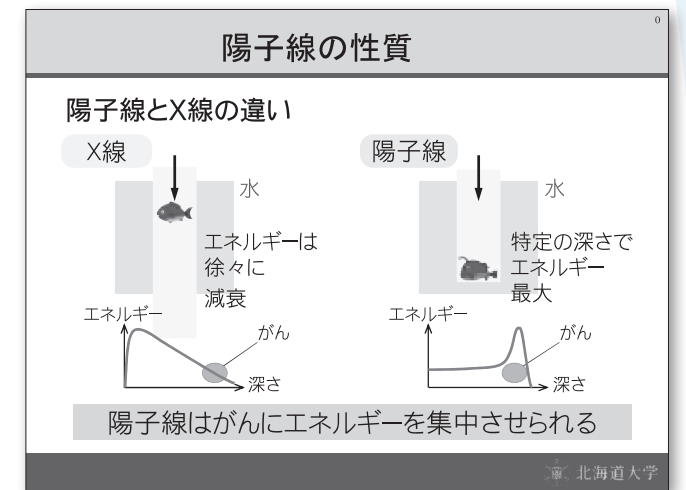
開発に向けたロードマップですが、平成25年度でFIRSTプログラムが終了しますので、その後の事業をHTRが引き継ぎ、実際の臨床研究を進めていくこととなりました。

先進医療に関しましては、ご存知の通り、患者様負担の治療費が発生します。ご本人の負担額としては平均し

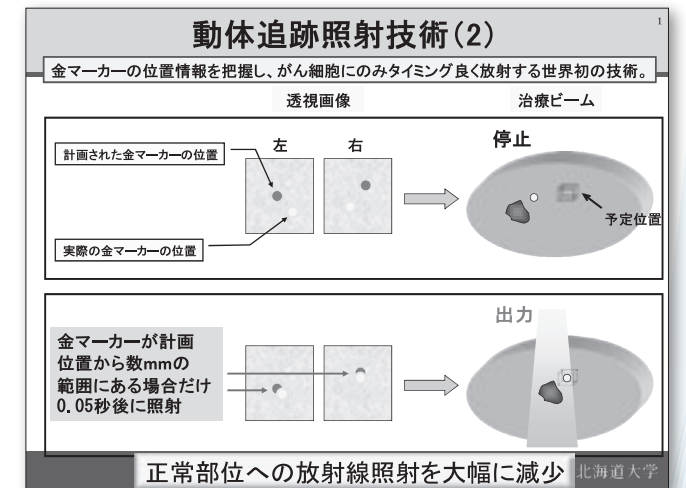
て約250万円になるかと思えます。

まとめますと、北海道大学病院の敷地内に新たに陽子線治療センターができました。北海道大学病院の陽子線治療装置の特徴としては、動いているがんにおいても陽子線治療が可能であるという点です。陽子線治療装置につきましては平成26年2月末の薬事承認取得を目指してPMDAに申請を行いました。予定どおりに薬事承認を取得した際には、平成26年4月頃から運用を開始し、同年、夏から秋頃にかけて先進医療を開始することができると思えます。

ご清聴頂きありがとうございました。



PPT1



PPT2



PPT3

[シーズ研究の進捗報告]

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

本望 修

札幌医科大学 フロンティア医学研究所神経再生医療学部門 教授

■ 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



山下 敏彦

札幌医科大学 整形外科学講座 教授

■ 1987年札幌医科大学大学院卒業、1988年米国ウエイン州立大学ポスドクトラル・フェロー、1994年市立室蘭総合病院整形外科科長、1996年札幌医科大学医学部整形外科学講座講師、助教授を経て、2002年札幌医科大学医学部整形外科学講座教授、2010年札幌医科大学附属病院副院長



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、今後3~5年間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、初発のアテローム血栓性脳梗塞、mRS4-5、年齢が20歳~64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/chicken-stroke/>

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、今後、数年間を目途に次治験へ移行し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~64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/chicken-sci/>

■自分の骨髄幹細胞を医薬品・生物製剤として
実用化を図る最新の脳梗塞再生医療

本日は自家培養骨髄間葉系幹細胞を治験薬として、脳梗塞と脊髄損傷に対して行っております医師主導治験について、簡単にご紹介させていただきたいと思っております。脳梗塞については、私、本望、そして脊髄損傷については山下教授からご説明させていただきます。

治験薬の概要ですが、自分の骨髄から採取した幹細胞をGMPで培養し、医薬品・生物製剤として実用化を図っていくということです。幹細胞は、自分の骨髄から採取したのですが、培養に約2週間かかるため、GMP準拠で製造しております。骨髄液の採取は脳や脊髄の病気の患者さんでも短時間で採取することができ、静脈内に投与するというので、患者さんにとっても負担が軽いといえます。脳梗塞、脊髄損傷は、きわめて重篤な後遺症が残る患者さんが多いので、その後遺症を少しでも軽減するというのがわれわれの目的です。

札幌医大には細胞プロセッシング施設があり、完全なGMP製造できるようになっています。PMDAの薬事戦略相談の中で、このGMP製造に関してもいろいろとご指導いただきまして、安心してGMP製造を行っております。実際の細胞は、約1億個をパックに詰めて凍らせ製剤化します。したがって、自分の骨髄から採取した幹細胞が薬になるということです。

再生治療には、細胞による治療のメカニズムがたくさんあります。まず、投与してすぐ効くのは、その細胞から出す神経栄養因子と呼ばれるもので、傷んだ脳神経に作用して保護効果、修復効果を出すというものです。それから、抗炎症作用というものも数日後から出まして、1週間以内くらいには血管の新生が始まる。そして、1週間~2週間の間に神経再生が始まり、それから数カ月もしくは半年以上神経再生が行われるというメカニズムになっています。そのため、投与は1回というプロトコルで行っています。これまでの臨床研究という枠組みで、すでに12例の基礎データがあり、これをもとに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中で実用化を図っている次第です。札幌医科大学が中心となり、

座長/
佐藤 典宏
北海道臨床開発機構 TR 統括部長/
北海道大学病院高度先進医療支援センター長



HTR、神戸の先端医療振興財団(TRI)、そして東京大学のTRセンター、そして九州大学のご支援をいただきまして、このプロジェクトを遂行しているところです。

これまでの厚生労働省、PMDAとの相談の中で、自分の骨髄の幹細胞を使う治療について医薬品・生物製剤として開発していこうということです。これまで、PMDAには20回以上いろいろなご相談をさせていただきました。この細胞製剤に関する安全性、品質、前臨床試験も含め、GMP製造、そして治験のデザインについても、本当に懇切丁寧に教えていただきまして、治験を開始することができました。

脳梗塞に関しましては、平成25年2月15日に試験届を出し、治験を進めているところです。具体的には、Phase III、二重盲検のランダム化試験、検証的試験ということで、脳梗塞発症後2カ月目くらいに投与します。この時期は、後遺症について分かっている段階です。この段階で投与する群と投与しない群に分けて、安全性と効果を評価します。

詳しいことは、国際臨床研究登録システムで公開しています。また、本学のホームページのトップページに脳梗塞再生医療についてのバナーがあり、詳しいエントリーや治験の内容が分かるようになっております。予定症例数は110例で、この治験で安全性と効果というものをきちんと評価していきたいと考えております。



■神経再生、神経保護作用により機能回復を図る
臨床治験を開始した脊髄損傷再生医療

札幌医科大学整形外科の山下でございます。この1月から始めました脊髄損傷に対する臨床治験についてご紹介させていただきます。

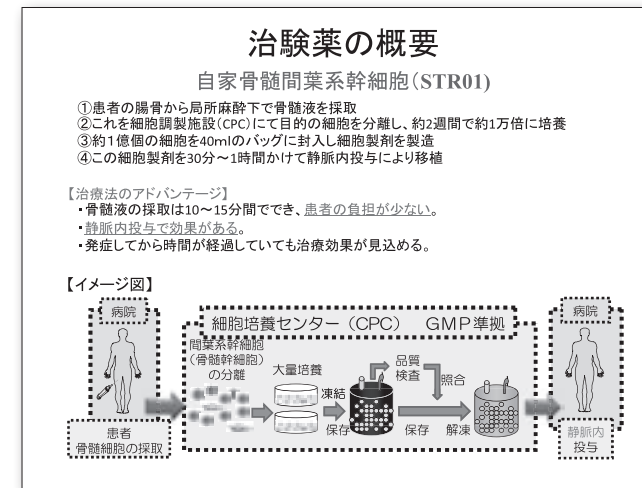
手法は、本望教授から説明がありました脳梗塞とまったく同じです。脊髄損傷患者さんが搬入されましたら、直ちに腸骨から骨髓液を採取して、CPCで培養して患者さんに点滴静注で戻すという手法です。効果メカニズムは、本望先生と同じ細胞を使っておりますので、かなり似ておりますけれども、急性期では神経栄養因子を介した神経保護作用、抗炎症作用等で、1週日以降に神経再生作用、ホストの神経幹細胞を活性化するという、いわゆる再生のメカニズムがあるということです。

治験の概要ですけれども、搬入されましたら14日以内に腸骨から骨髓液を採取し、患者さんの同意を取得いたします。そして、2週間かけて培養し、患者さんへの投与は受傷から40日±14日ということになります。今回の対象患者さんは、このASIAスケールのグレードA、B、CというものでASIAスケールというのはアメリカ脊髄損傷学会で規定しております脊髄損傷のグレードです。Aというのは完全麻痺で、運動も知覚もない。Bは運動が完全麻痺で知覚だけある。Cは、運動はあるがほとんど実用的にならないという重度の脊髄損傷患者さんを対象として、各5～20例、目安として各群10例の計30例を目標としております。その後6か月間、いわゆるリハビリテーションを行いまして、受傷後6か月目、治験薬投与から6か月目に評価をするというかたちになっております。途中、3か月目でも評価を行います。

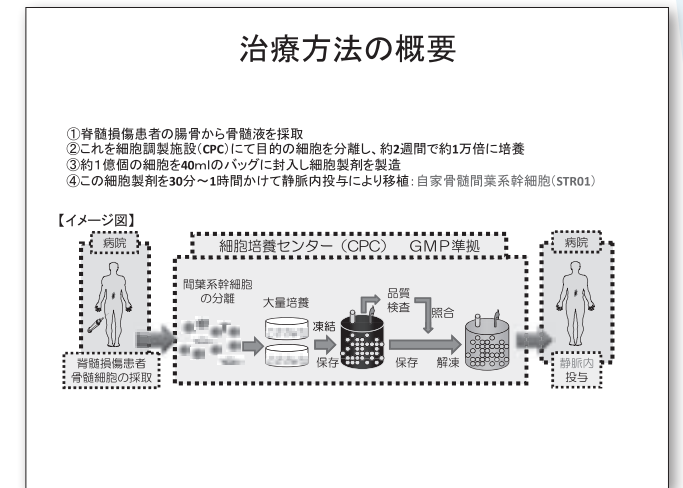
脳梗塞と同じように詳細については国際臨床研究登録システムに登録しております。札幌医科大学のホームページにも脳梗塞再生医療と同様に脊髄損傷再生医療のバナーも掲載されておまして、ホームページを公開しております。研究開発に当たりましては、HTRと東京大学のTRセンターにご協力いただいております。患者さんのリクルート体制ですけれども、道内の病院、市内の病院に協力していただきます。あるいは札幌医科大学高度救急救命センターに直接搬入される患者さんを対象としております。平成26年2月に開催された北海道整形災害外科学会で北海道大学、旭川医科大学も含め、全道の

病院にご協力をいただけるという話をいただきました。リハビリテーションに関しましては、札幌西円山病院を中心として、市内あるいは道内の病院で、もちろん札幌医科大学でもリハビリテーションを行うということにしております。先ごろ大きく報道され、全国からたくさんのお問い合わせをいただいておりますが、その多くは慢性期の脊髄損傷患者さんでありまして、将来的にはやはり慢性期の脊損に対する治療に発展させるべきであると痛感しているところです。

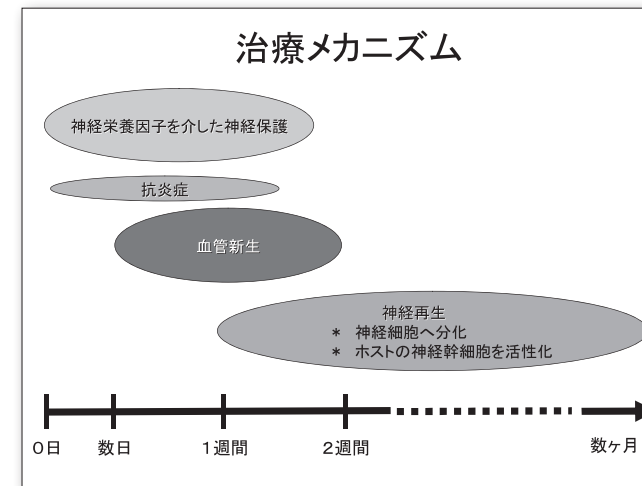
札幌医科大学の附属病院、大学を含めまして、一丸となって今後治験を推進していきたいと思っております。ご清聴ありがとうございました。



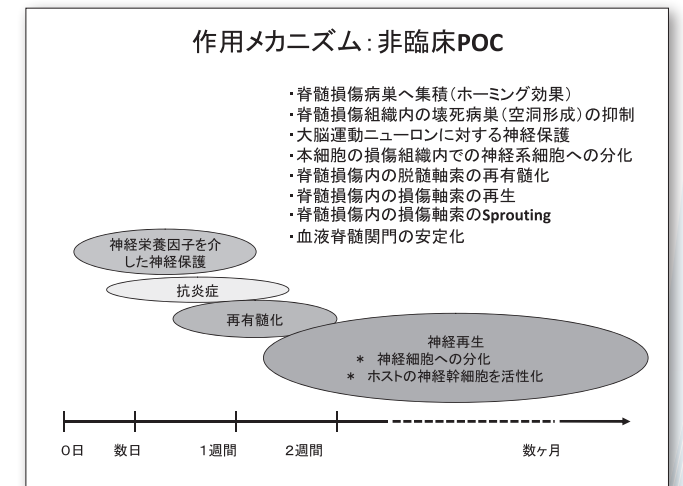
PPT1



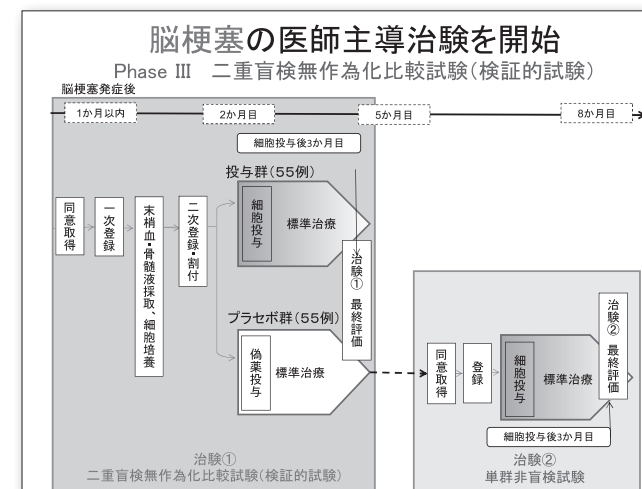
PPT4



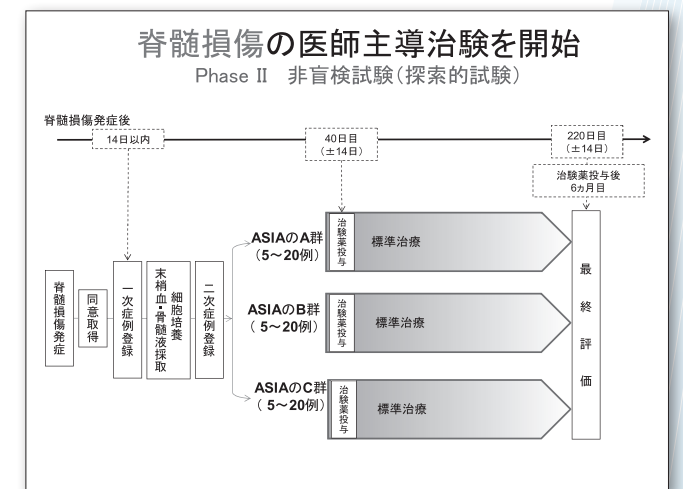
PPT2



PPT5



PPT3



PPT6

[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

■ 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。罹患者は腹痛、下痢、血便を生涯にわたって繰り返し、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。

本プロジェクトでは、腸管障害、線維化改善作用を有する長鎖ポリリン酸を用いた新規炎症性腸疾患治療薬の開発および臨床応用を目指している。この研究は、旭川医科大学を代表機関とし、サッポロビール株式会社および味の素製薬株式会社を分担研究機関とした研究グループで行っている。これまでに、ポリリン酸の精製技術の確立、最適なポリリン酸の鎖長や投与量の設定、抗炎症効果や線維化改善効果の検証、消化液による影響の解析や体内薬物動態試験を行い、薬剤としての規格が設定されつつある。今後は、信頼性基準のもとづいた薬効薬理試験、薬物動態試験、物性試験、安全性試験等を行い、臨床試験へと進めていく。

■炎症性腸疾患という難病に対する新薬をつくるため、 麦芽乳酸菌由来の活性物質ポリリン酸に着目

私たちは、炎症性腸疾患という難病に対する新薬をつくるというコンセプトでこのシーズ研究を進めております。

この難病は、原因不明の慢性の難治性腸炎であり、20代前半あるいは10代から発症して生涯腸炎を繰り返します。おおよそ、国内15万人、世界で120万人の患者さんがいるといわれており、年々増加傾向にあります。症状としては、腹痛、下痢、血便に加え、反復する腸炎の結果、腸管が繊維化を起こしていきます。それによって、腸閉塞や短腸症候群などの非常に重大な病気を合併します。さらには大腸癌が高頻度に発生し、命にも関わる病気です。実際、根治的治療法はまったくありませんので、対症療法として抗炎症剤を使うのがいまの標準治療薬ですが、実際には約8割の患者さんが再燃し、手術や生物学的製剤といった非常に強い治療を行わなければならないというのが現状です。

実際には腸に潰瘍がたくさんでき、そこから出血してくるのが典型的な症状です。これがなかなか治らず、60年間にも渡って続くという非常に大変な難病です。その炎症が進みますと、腸が細くなってしまい、腸閉塞になって手術を行います。手術しても根治せず、また残りの腸管に炎症が起こってきます。

一方、この炎症性腸疾患では、腸内細菌に異常があるということが最近明らかになりました。私は腸内細菌が産生する腸管保護活性物質を同定し、それを使って新薬をつくろうという大まかなコンセプトを10年くらい前からスタートさせました。そして、6年ほど前に腸内細菌の培養上清から活性物質を同定する方法を確立することができました。この方法を確立したことによっていろいろな菌から活性物質を取り出すことができるようになりました。その後、サッポロビールから、麦芽乳酸菌を用いた共同研究の申し出がありました。そこで、知的クラスター事業で5年間助成を受けて、この麦芽乳酸菌由来の活性物質を同定するという研究が始まりました。

まず、菌の作用を見るために、急性腸炎マウスモデル

を用いて調べた結果、この菌自体にやはり腸炎を治す力があることが証明できました。これを受けて、ヒトの試験を行いました。まず有害事象がないかを調べる目的で、大学の倫理委員会を通して20名ほどの患者さんに協力していただき、実際にこの菌を内服していただきました。二重盲検試験の結果、1例の有害事象もなく、さらに患者さん方の腹痛や食欲に関しては、プラセボと比較して圧倒的に効果があるということが分かりました。また、便性状もよくなることで炎症性腸疾患に対する治療の糸口も見えてきました。この成果をもとにあらたな機能性食品開発が進みました。



座長/
佐藤 典宏
北海道臨床開発機構 TR 統括部長/
北海道大学病院高度先進医療支援センター長



■長鎖ポリリン酸の臨床試験を進め、
炎症性腸疾患の治療薬を開発

麦芽乳酸菌から機能性食品をつくることはできましたが、本来の目的は新薬をつくるということです。そこで、このプロジェクトのもうひとつの目的である活性物質の同定を目指しました。その結果、この菌から長鎖ポリリン酸という活性物質を同定することに成功し、これを用いた新薬開発を目指した本シーズ研究が始まりました。現在、そのステップの途中であり、味の素製薬株式会社からも研究協力の申し出をいただき、サッポロビール株式会社と3者で研究を進めることとなりました。ポリリン酸は麦芽乳酸菌の培養上清から種々の分離・精製のステップを経て同定し、すでに、特許申請済みで、英文論文として公表しています。

このポリリン酸を炎症性腸疾患モデルマウスに投与してみると、炎症による腸の変形がまったくなくなってきました。組織学的には、炎症だけではなく繊維化も改善することが明らかになりました。いくつか特許申請中のものもありますので、発表できない内容もありますが、これまでの研究で分かっていることは、ポリリン酸には腸管上皮の障害を改善する作用があり、急性腸炎のみならず炎症性腸疾患のモデルの腸炎も改善する、さらには繊維化も改善するという事です。実際、味の素製薬の方でも効果について検証していただいております、既存薬と比較しても、炎症においても繊維化においてもより強く抑制するということが明らかになっています。詳細についてはデータを公開することはできませんが、腫瘍増殖を促進する効果はないということも分かっております。

この研究計画では、炎症性腸疾患の治療薬をつくるということが目標です。そして、ポリリン酸の最適な投与条件を設定し、前臨床試験をクリアして、臨床試験に入る準備をするのがこのシーズBの目的であり、予定通りに進めてまいりました。また、細菌由来の腸管保護活性物質を同定したのは我々が初めてであり、これまで菌由来の抗炎症薬や抗線維化薬は市場に無いことから、本試験物の新規性、優位性は高いと考えております。関連特許につきましては、4つの特許を出願済みです。

ポリリン酸の製造方法ですけれども、現在2つの方法を検討しております。1つは、この乳酸菌を用いた精製法です。もう1つは、酵素的に用いる方法で、現在のところ

ころは酵素反応による精製法について進めていこうと考えております。

ポリリン酸の鎖長についてはバリエーションがありますが、有効鎖長についてはほぼ決定済みです。また、投与量についてもこれまでの実験からほぼ決定済みです。剤型については、胃液の影響、胃酸の影響を受ける可能性がありますので、いまのところは腸溶剤を想定していますが、まだ確定ではありません。投与経路は経口を考えています。そして、実際に経口投与を行った実験においても、炎症性腸疾患モデルマウスに改善効果があることを認めております。一連の成果につきましては、英文誌にパブリケーションしており、これまで受けた研究費は9件で、現在3件が継続しています。

連携体制については、HTRの方々のご助言のもと、私たちが研究代表機関となり、サッポロビール株式会社、味の素製薬株式会社が研究分担機関となって、3者で協力しながら共同研究を進めているという状況です。

進捗状況ですけれども、当年度計画していた研究開発項目につきましては、すべてクリアしており、次年度の継続が決まっています。今後の研究計画については、原薬をGMP基準で作製することを第一の目標としております。それから、非臨床につきましても、信頼性基準を通過しているところ、GLP基準のところまで安全試験をやっていく方針であります。シーズB研究としての最終的な出口に関しましては、自主臨床研究あるいは医師主導試験ということになると思います。これらの進捗状況をふまえ、近日中に、PMDAの事前面談を受ける予定であります。以上です。ご清聴ありがとうございました。



研究開発の意義について
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、当大学も班員)
- 若年者に好発。国内15万人、世界120万人
- 腹痛、下痢、血便などの症状を生じ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(国内で年間約180億円、世界で1450億円)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。

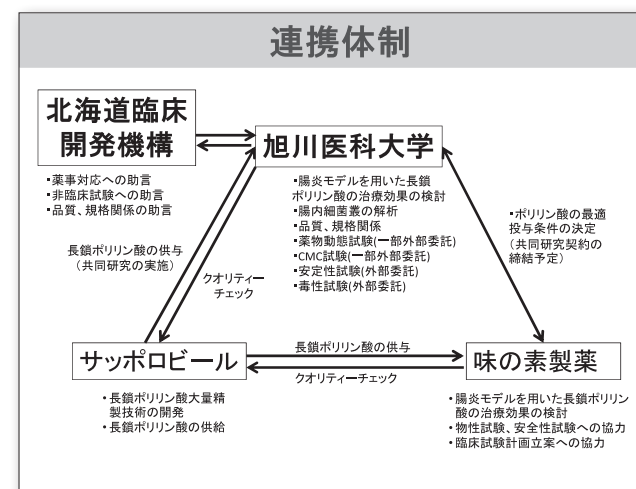
高い寛解維持効果を持つ新薬の開発が必須である。

PPT1

本プロジェクトの経緯

- 腸内細菌の培養上清から活性物質を同定する技術シーズを確立。バシラス菌(納豆菌)から、世界で初めて腸管保護活性物質(CSF)の同定に成功。(Fujiya M, et al. *Cell Host & Microbe*, 2007)
- サッポロビール株式会社より新規麦芽乳酸菌由来の活性物質探索に関する共同研究。(知的クラスター創成事業 Bio-SIによる助成, 2007-2011)
- 新規麦芽乳酸菌の培養上清より、腸管保護活性物質(長鎖ポリリン酸)を同定することに成功。誘発腸炎マウスモデルでの長鎖ポリリン酸の治療効果を証明。(Ueno N, Fujiya M, et al. *IBD*, 2011) (Segawa S, Fujiya M, et al. *Plos One*, 2011) (PCT/JP2011/057689「腸管保護剤」)
- サッポロビール株式会社で長鎖ポリリン酸の製法技術を開発。(特願2012-107433「ポリリン酸の製造方法」)
- 創薬へ向けて味の素製薬と研究協力。(2012.6~現在)

PPT2



PPT3

[特別講演1]

再生医療製品に関する規制動向

福田 英理子

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
ワクチン等審査部 審査役

■ 2001年東京大学農学生命科学研究課修了、2004年(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)生物系審査部、2009～2010年FDA/CBER/Office of Cellular, Tissue and Gene therapiesにて研修、2012年PMDA国際部、2013年PMDAワクチン等審査部、現在に至る。



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(PMDA)では、再生医療等製品を含む医薬品・医療機器の承認審査及び相談業務、製造販売後の安全対策業務、健康被害救済業務を行っている。

本講演では、PMDAの組織体制と業務内容について、また再生医療等製品を含む生物由来製品に関する規制の概略と特徴、関連する指針やガイドライン、一般的に再生医療等製品の開発時に共通すると考えられる重要ポイントなどについて説明したい。

再生医療等製品の研究開発はめざましく、多種多様なシーズが着々と臨床応用に向けて検討が進められている。近年PMDAでは、再生医療等製品の開発初期から実用化まで、個々の製品の特徴や開発段階をふまえた適切な対応ができるよう、様々な取り組みをしている。たとえば、薬事戦略相談の実施、再生医療等製品に係る審査体制の強化、科学委員会における専門家を交えた意見交換、大学・研究機関・医療機関等との人事交流などがあげられる。薬事戦略相談は、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、開発初期から品質・非臨床試験及び治験に関する助言を行うことを目的としている。当該相談の流れや、実際の相談事項の例などを通して、PMDA相談業務の有効な活用方法について紹介したい。

これまでの審査部における再生医療等製品の事例からは、開発者側と規制側が開発の早い段階より密にコミュニケーションをとり、お互いの考え方や背景について共有し、協力しながら道筋を検討していくことが、よりスムーズな開発のために重要と感じている。本講演が、再生医療等製品の研究開発の一助になれば幸いである。

■ PMDAの3つの業務と組織、 新薬の承認までのプロセス

ご紹介いただきました独立行政法人医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部の福田と申します。今日は、医薬品医療機器総合機構(PMDA)の業務のご紹介と再生医療等製品の規制概略、そして再生医療等製品の实用化に向けたPMDAの最近の取り組みについてお話をさせていただきます。

まず、PMDAのご紹介をさせていただきます。2004年に設立されました独立行政法人で、2014年に10年目を迎えます。PMDAは、薬事法に基づいて厚生労働省から業務を委託されており、その主な業務は3つあります。1つ目が医薬品等の開発(治験)にあたっての助言・相談、承認審査、2つ目が製造販売後の安全対策、3つ目が医薬品の副作用等による健康被害の救済です。これらの業務を通して、国民の皆様の保健衛生の向上に貢献することがPMDAの目的です。

PMDAの3つの業務をもう少し詳しくお話しさせていただきますと、1つ目の審査業務は再生医療製品を含め、医薬品、医療機器の承認審査とその開発における相談を行っています。そして、承認申請資料のGCP、GLPなどの基準への適合性の調査、GMP調査なども行っております。2つ目の安全対策は、医薬品・医療機器などの品質、安全性、有効性に関する製造販売後、市販後の情報の収集、分析をして、それを情報提供しています。消費者の方々からのご相談などにも対応しております。3つ目は健康被害の救済業務です。医薬品の副作用や生物由来製品によって感染症を起こしてしまった、又は健康被害を受けてしまった患者さんに対して給付の業務を行っています。

PMDAの組織には審査に関連する部がたくさんございます。新薬審査第1～5部が、化学合成品の審査を行う部署で、医療機器審査部、OTCやジェネリックなどを担当する一般薬等審査部、そして再生医療製品等審査部、ワクチン等審査部という部等がございます。さらに、ドキュメント管理、審査の管理などを行う部門も審査部の中に含まれています。生物由来製品の審査は再生医療製

品等審査部とワクチン等審査部の2つで行っております。その他、健康被害、健康救済を担当する健康被害救済部、そして市販後の安全部門を担当する品質管理部等がございます。PMDAは現在、職員数が約700名で、審査に関連する部の職員は450人ほどおり、設立当時の2004年から比べますと3倍ほどに増員しております。

製品開発の初期段階から承認を取得するまでの間では、審査に関する部門と関わりが多いと思われれます。再生医療製品等審査部は再生医療製品、遺伝子治療、バイオ品質分野を、ワクチン等審査部はワクチン、血液製剤分野を担当し業務分担をおこなっております。



座長 /
吉田 晃敏
旭川医科大学長



医薬品/医療機器の一般的な開発プロセスについてご説明いたします。まず、品質に関する試験や非臨床の試験などを行って、本邦で初めてヒトに対する臨床試験を行うときには初回の治験届を提出していただきます。いわゆる30日調査と呼ばれているものです。この調査を経て、臨床試験が開始され、それらの結果を取りまとめて承認申請ということになります。申請後は、PMDAの審査と厚生労働省の審議会を経て承認という大きな流れになっております。

PMDAの審査担当チームの構成についてですが、審査部の部長以下、審査役とチームの主任、副主任、それから品質、薬理、毒性、動態、臨床、統計、そして市販後の各パートを担当するメンバーから構成されたチームで対応しております。審査も相談も、このような構成が主なチームメンバーとなります。

新薬の承認までの新薬承認審査フローについてですが、申請者の方にご提出いただいた資料に基づいてPMDAの審査チームで疑問点や論点の抽出作業を行います。適宜、照会、回答を経まして、問題点などを取りまとめた審査報告1をつくります。ここで外部の専門家(専門委員)との協議を行い、論点について意見をうかがいます。それらの意見をふまえて、承認の可否について機構の意見をまとめたものが審査報告書で、それを厚生労働省に報告いたします。その報告書に基づいて、薬事・食品衛生審議会で議論が行われまして、承認の可否が決定されます。

審査に関する審査報告書、申請資料概要、審議会の議事録などの情報はPMDAや厚生労働省のホームページで公開されております。審査報告書は、申請者の方にご提出いただいた資料の概略、そして機構における審査の



概略、審査の論点や機構からの照会に対する申請者の回答、機構の考えなどを取りまとめたものになっております。そして、申請資料の概要ですが、これは資料そのものですが、機密情報などをマスキングした上で公開されております。また、審議会の議事録も厚生労働省のホームページに公開されております。承認審査にはどのような資料が必要か、あるいは審査の中でどのようなことが論点となるかについて公開された情報から得ることができます。

承認審査の他に、審査部のもう1つの重要な仕事として相談業務があります。研究開発における相談業務としては、まず医薬品・医療機器の相談に相手助言とがあり、I相からIII相までの治験プロトコルに関する相談や、品質、非臨床などのたくさんの相談区分があります。その他に、薬事戦略相談というのがあり、大学や研究機関、ベンチャー企業の方々を対象として、開発初期から臨床試験の初期をターゲットに相談を行う区分があります。有望なシーズをお持ちの研究者の方々、ベンチャー企業の方々ですと、まずは薬事戦略相談から始めるケースが多いと思われれます。

■再生医療等製品、生物由来製品の 規制概略と薬事法改正

次に、再生医療製品の規制の概略についてお話しさせていただきます。再生医療製品の特徴のうち、規制と深く関わるものとして3点ほど挙げさせていただきます。まず、感染性物質の混入に関する対策。こちらは非常に重要なポイントで、原材料として細胞や組織を使いますし、その他にも製造工程で血清やさまざまな生物由来のものを使う場合があります。これらの材料からの感染性物質が混入する可能性が否定しきれないということと、製造工程でのコンタミネーション(汚染)、また製造工程で不活化除去工程を入れにくいという特徴があります。規制の中では、特に感染性物質に対してのさまざまな対応が求められてきます。2つ目の特徴として、製造工程を挙げておりますが、原材料となる細胞・組織および製造工程で使う原材料の適格性の確認プロセス、株化された細胞の安定性、製造方法の恒常性、加工された細胞の性質の把握など、確認が必要なステップがいく

つかあります。3つ目の品質管理ですが、最終製品の試験のみで品質を確保するというのはなかなか難しいケースが多いので、製造工程での管理、試験や中間製品を使った試験なども組み合わせて、工程全体で管理するというのが一般的な考え方です。再生医療製品の特徴を申し上げましたが、中でも感染性物質に対する対策についてはさまざまな規制があります。一般的な医薬品、医療機器に対する規制に加え、生物由来の製品については上乗せ規制がかかってきます。たとえば、原材料の安全性の確保や施設・製造設備の要件、記録の保存、情報の提供や表示などの規制がかかってまいります。

これらの生物由来製品の上乗せ規制について、もう少し詳しくお話をさせていただきます。生物由来原料基準は薬事法の第42条に基づく基準で、生物由来原料を使用して製造されるものに対して適用されます。その中身を見ますと、たとえばヒト由来の細胞を使った場合、ドナースクリーニングやウイルスの否定試験などの対応が求められます。原材料に対する基準ですので、細胞のみならず、製造工程で使われる血清とかフィーダー細胞に対してもそれぞれの成分に応じた基準が適用されます。

次に、生物由来製品、特定生物由来製品の指定ですが、生物由来の原料を用いて製造されるものは、感染性物質に対するリスクに応じて、生物由来製品または特定生物由来製品に指定されることになっています。生物由来製品ですと、組み換えタンパク、抗体医薬、ワクチンなどが該当します。特定生物由来製品ですと、ヒト血液を使ったものやヒトの細胞・組織を使った製品など、より感染性物質に対するリスクが高いものが指定されます。再生医療製品ですと、自己由来の細胞または同種細胞など、製造工程で何を使って製造されるかということをおまえて、どちらかに指定されることとなります。生物由来製品、または特定生物由来製品に指定されますと、製造販売後に多くの要求事項があり、製造記録の保存、原材料のスクリーニングの結果や製造工程の記録などを保存しておく必要があります。そして、参考品の保存として最終製品の一部をサンプルとして保存しておく必要があります。添付文書や製品そのものに決められた表示をしなければなりません。以上は、製造販売業者に対する規制ですが、特定生物由来製品になりますと使用する医療機関にも要求事項が発生します。使用に関する記録としてど

の患者さんがどのような製品をいつ使ったかという記録の保存や患者さんへの感染性リスクに対する説明などが必要になります。

さらに、感染症定期報告という制度もあります。生物由来製品の販売業者は、感染症に対する最新の情報、論文などを集めて製品の安全性評価を行い、その結果を厚生労働大臣に定期的に報告するという制度です。そのような対策を取ってもなお生物由来製品では感染症のリスクが否定できないということで、生物由来製品感染等被害救済制度というものがあります。製品が原因で感染症にかかってしまった患者さんに対して、治療費などの給付を行う制度です。以上、感染症に対する規制をご紹介しましたが、その他、再生医療製品の品質管理や品質の恒常性の担保に関しては、いろいろなガイドライン、指針などが出ております。多種多様な再生医療製品ですが、品質管理の考え方としては、原材料から製造工程、そして最終製品に至るまで、工程全体で品質を担保していこうというのが共通する考え方と思われれます。品質管理や非臨床の試験などを含めた再生医療製品に関する指針、ガイドラインは、各種発出されております。これらの指針は、審査員も参照して、相談や審査の業務にあたっておりますので、参考になると思います。

平成25年11月に薬事法が改正されまして、再生医療製品については条件付き、期限付きで早期に特別に承認されるシステムを導入し、その代わりに市販後に情報を再度取るという制度を導入しようということになりました。ただ、具体的な運用をどうしていくかは、これから整理されていくと思いますので、規制についてもこれから動きがあると思われれます。

■再生医療製品の实用化に向けた

PMDA の取組と薬事戦略相談

次に、再生医療製品の实用化に向けた PMDA の取り組みについてご紹介させていただきます。日本発のシーズを基礎研究から実用化に結びつけることを目標として、PMDA ではさまざまな取り組みを行っております。取り組みは大きく分けると4つになります。1つ目は審査体制の充実強化。2つ目が科学委員会の創設。3つ目が人材交流の実施、そして4つ目が薬事戦略相談の実施です。この講演では、薬事戦略相談、PMDA のコンサル業務についてご紹介させていただきます。薬事戦略相談、略して戦略相談などというしておりますが、これは医薬品・医療機器、再生医療製品の開発につながりそうなシーズをお持ちの大学、研究機関、ベンチャー企業の方を対象に、開発の初期から承認申請に向けて POC (Proof Of Concept) 試験までを目途として、必要な試験や治験プロトコルなどについて PMDA がアドバイスをするというものです。開発の初期段階での留意点や開発の過程で取得した方がよいと思われるデータ、各種規制への対策など、幅広くご相談いただくことができます。相談料については、PMDA のホームページをご覧ください。

戦略相談の簡単な流れですが、品質や非臨床の安全性などの相談を何度か行い、目途が立ってきた段階で臨床プロトコルの相談もしていただくというのが一般的です。その相談の後、治験届を提出いただくという流れです。相談は、1回の費用で何度でも可能で、相談については対面助言と呼んでおりますが、その前に事前面談という無料の相談も行っており、ここで相談事項の整理などを行っています。事前面談の後の対面助言の流れですが、お申し込みの後、相談の資料を搬入していただき、それについて必要があれば照会などをさせていただいて、本番の対面助言に進むことになります。対面助言の後には正式な記録をつくり、相談者様と PMDA で共有します。

事前面談も何度でも申込が可能で、記録を残しませんので、対面助言では質問しにくい事項についても気軽にご質問いただけます。PMDA 側としましても、正式な見解は事前面談では申し上げられないのですけれども、そのときの感触など、ある程度回答できることもあります。事前面談の内容としましては、相談事項はどのような項目がよいか、相談資料はどのような資料を準備するとよ

い相談になるかというようなことを、開発の状況などどうかがいながら打ち合わせさせていただいております。事前面談は少人数で行うことが多いです。事前面談に来ていただき、情報共有を密にすることは、PMDA 側としても大変ありがたいものになっています。留意事項としては、必ずしも事前面談をしなくても対面助言は可能だということ、事前面談をしても対面助言の申し込みは強制されないということが挙げられます。具体的な対面助言の予定がなくても、事前面談のお申し込みは可能です。事前面談用の簡単な資料をご持参いただくと相談の内容が理解しやすいと思います。



具体的にどのような相談事項がメジャーかということですが、戦略相談では臨床試験が開始できるような状態にまで持っていくということが大きな目的ですので、30日調査(治験届)で確認する事項についてご相談いただくと治験届が止まるということがなく、スムーズに進めることができます。

再生医療製品に関する共通のポイントとして、先ほど原材料の安全性について話をさせていただきましたが、初回の治験届においても使用される物質、原材料が生物由来原料基準に適合しているかどうか大きなポイントになります。原材料に使われている細胞や組織、培地に添加するものなどが基準に適合しているか、ウシ由来の製品では BSE 対策は大丈夫かなどをご相談いただくことが多いです。基準のみならず、ウイルス、細菌に関する安全対策はいろいろな通知が出ておりまして、かなり複雑で分かりにくいので、ご相談いただければと思います。

次の重要ポイントは、製品の品質管理方法についてです。治験届では、製品の品質、性能や性質がある一定の範囲に管理されるかどうかについても確認させていただいております。最終製品のみならず中間製品についても、どのような品質管理をしていったらいいかということも品目によって多種多様と思われるので、そういった管理の設計方法についてご相談いただくのもいいかと思います。

また、非臨床安全性について、初回の治験届では安全性についても確認をします。製造工程での不純物は、どのようなものがどのくらい入っているのか。また、含まれる不純物の安全性は確認されているかなどについても確認させていただいております。

再生医療製品に特徴的である造腫瘍性のような目的外の細胞に変化していってしまう可能性について評価されているかどうか、さらに、一般毒性などについても相談の項目になると思います。戦略相談の相談事項は、主にこのような感じの項目が多いように思います。

次に、相談事項や相談資料の目途が立ちますと、対面助言——本番の相談に進みます。対面助言の資料を搬入いただいた後、審査チームでは相談資料に加えて国内外のガイドラインや論文など情報を集めまして、相談事項に対してどのように回答するか検討します。検討する中で必要な情報や相談者様の考えを確認したい場合はその都度照会をさせていただきます。

対面助言の時間はだいたい2時間以内で、照会・回答や資料をふまえて議論を行い、相談の後には音声記録と相談記録を作成します。現在、再生医療の分野では、百何十件かの事前面談を実施しており、対面助言も30件ほど実施しているという実績になっております。

関連情報としまして、戦略相談に関しては PMDA の



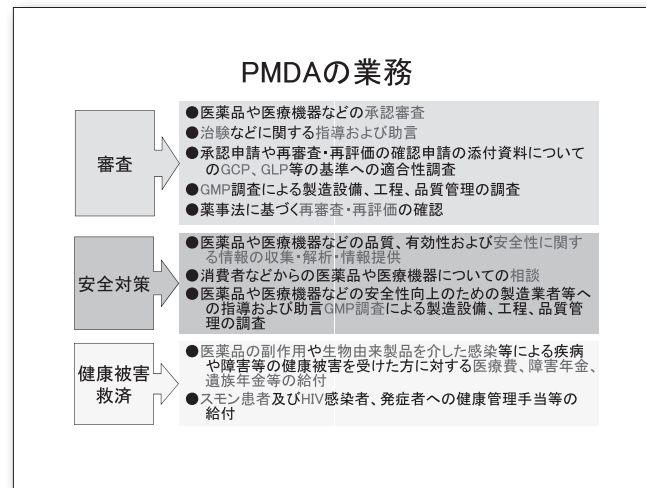
ホームページにいろいろ掲載しております。先ほどご紹介した初回治験届の重要ポイントや、各種通知、ガイドラインや基準、品質管理で参考になる資料なども掲載しておりますので、ご参照ください。

再生医療(製品)の实用化に向けた PMDA の取り組みについて、薬事戦略相談について中心にお話しさせていただきましたが、そのほかの取り組みについてご紹介いたします。審査体制の強化ということで、平成24年から再生医療製品等審査部が設置されました。そして、再生医療製品担当の副審査センター長が設置され、審査体制の強化を図っているところです。また、科学委員会を創設して、外部の専門家をお招きし、再生医療製品に関する最先端の技術や審査において直面する問題点などについて意見交換をしています。再生医療製品については、議論のアウトプットとして、造腫瘍性に関してまとめたものを公表しております。そして、人材交流による人材育成の推進として、PMDA や国立医薬品食品衛生研究所と大学、研究機関、医療機関と連携し、先端技術とレギュラトリーサイエンスを取り入れて、革新的な技術の早期実用化を目指す取り組みをしております。全国の大学、研究機関からの、PMDA への研究者の受け入れや、PMDA の審査員が外向し情報交換等を行っております。

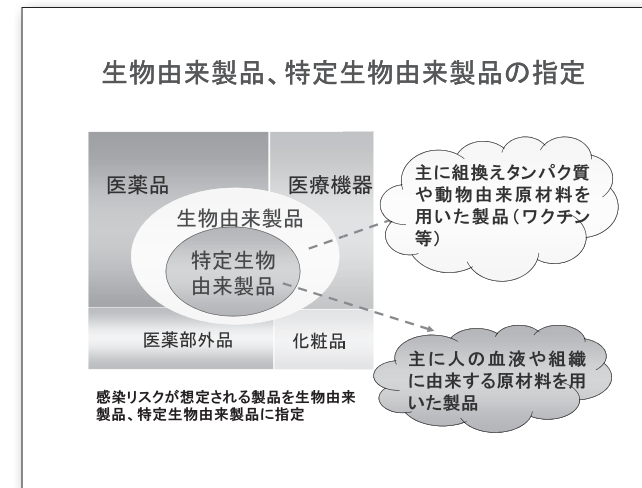
海外の再生医療の状況についてお話しさせていただきましたと思います。日本の規制と海外の規制を比べると、日本の方が厳しいのではないかと指摘を受けることがあり、実際、海外ではどのようにして承認審査が行われているかアメリカの規制当局に行き勉強させていただきました。FDA (U.S. Food and Drug Administration) は、全職員で約8,000人からなる大きな組織で、医薬品・医療機器だけではなく、食品やたばこ、動物用の医薬品なども所管しております。FDA では、再生医療製品や遺伝子治療製品、血液製剤、ワクチンの4つをまとめてバイオリジックスと呼んでおり、バイオリジックスの担当職員は約800名。日本は数十名という規模の違いです。FDA は、どのような審査、相談をしているかについて、実際にチームに入り学ぶことができました。とても印象深かったのは、アメリカと日本で細かいガイドラインや規制の枠組みについては多少の違いはあるのですが、審査で論点になる事項、基本的な考え方、サイエンティフィックな見方というものに大きな違いはないということです。アメリカでも日本でも、審査員や開発者が悩む点

は類似しており、どこでも手探りで考えながら進んでいるという印象をうけました。最先端の分野ですと、規制当局も最初から答えを持っているわけではないので、研究者とともに考えて進めていきたいというのは、日米の規制当局で共通していることと感じました。日本の規制当局も海外の規制当局と連携を進めているところですので、これからも協力して審査のあり方や考え方をつくっていければと思っています。

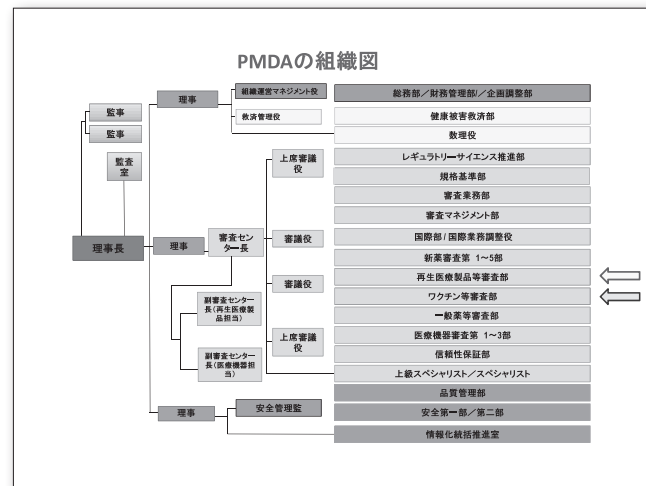
最後に、再生医療分野を担当させていただいて、「スムーズな開発のために」は、早い段階からPMDAや厚生労働省とコミュニケーションを取り、開発の状況、お互いの考えを共有するということが重要ではないかと思っています。規制当局にコンタクトしにくいというようなご意見もありますが、そのようなご指摘も受け止め、戦略相談などでは懇切丁寧というモットーを掲げて対応させていただいております。どのようにしたら効率的に開発できるか、また確実に進められるかということ、開発者の方々とともに考えられたらと思っています。これからもみなさまからのコンタクトをお待ちしております。ご清聴ありがとうございました。



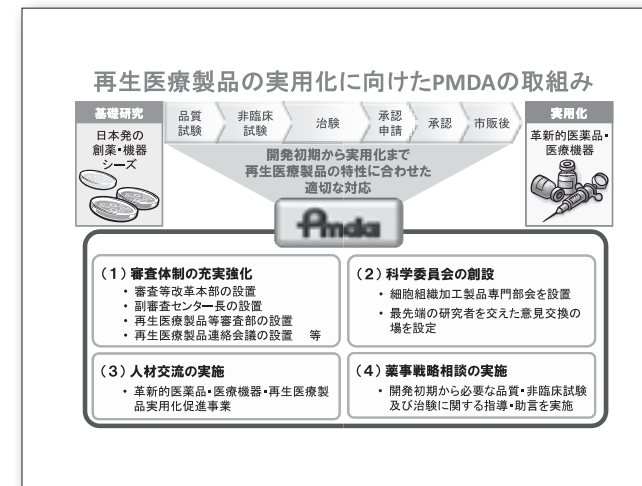
PPT1



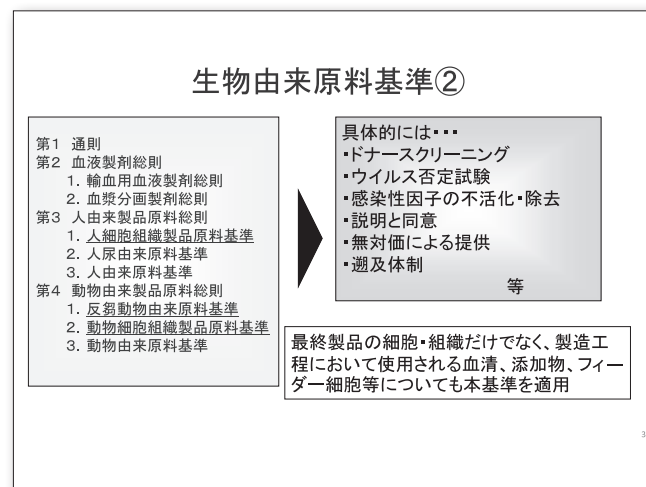
PPT4



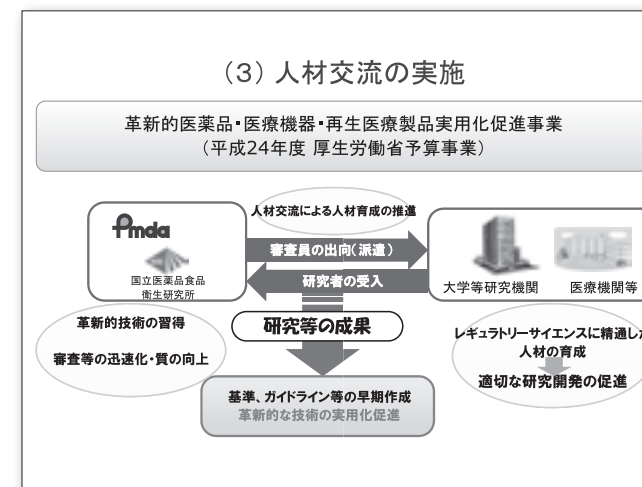
PPT2



PPT5



PPT3



PPT6

[特別講演2]

薬事法改正と医療機器・再生医療等製品の
研究開発について

浅沼 一成

厚生労働省医薬食品局 血液対策課長



■ 1991年東京慈恵会医科大学医学部卒。同年厚生省（当時）入省。以来、佐世保市保健福祉部長兼保健所長、鹿児島県保健福祉部次長、厚生労働省大臣官房厚生科学課健康危機管理対策室長、医薬食品局医療機器審査管理室長等を経て、現在、厚生労働省医薬食品局血液対策課長。博士（医学）。

資源の乏しいわが国において、知的集約型産業である医療機器産業は、わが国の経済発展の中核産業として大いに期待されているところであるが、医療機器は人々の健康や疾病に強く影響を与えることから、その品質、有効性、安全性の確保は重要な課題である。この二面性を成り立たせるためには、合理的な薬事規制が求められているところである。

医療機器は他の機械製品と同様に短いサイクルで改善・改良が行われた製品が市場に供給される場合が多いことなど、医薬品と異なる特性を有している。しかし、医療機器は薬事法の規制の対象として医薬品と同様の規制が引用されるなど、必ずしもその特性を踏まえた規制制度ではないとの指摘を受けていた。また、医療機器の国際展開を進めるためには、国際整合性に配慮する必要性もあった。そのため、医療機器の迅速な実用化と規制の合理化を図るためには、医療機器の特性を踏まえた薬事制度の改正を行うことが強く望まれているところである。

厚生労働省は、平成23年度に開催された「厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会」の議論を受け、産業競争力会議や規制改革会議の動向等も踏まえながら、医療機器の特性や、近年のiPS細胞やES細胞の研究等で注目される再生医療等製品の特性を踏まえた薬事法の改正に向けて、作業に取り組んできた。平成25年5月、第183回通常国会に薬事法等の一部を改正する法律案を閣法として提出、平成25年11月、第185回臨時国会において継続審議となった同法律案が成立、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）」として、今秋までに施行される予定である。

本講演においては、医薬品医療機器等法の改正事項の三本柱である1) 医薬品医療機器等にかかる安全対策の強化、2) 医療機器の特性を踏まえた規制の構築、3) 再生医療等製品の特性を踏まえた規制の構築を中心に、改正事項の概説を行うとともに、いわゆる日本版NIHの検討状況等、今後の医療機器・再生医療等製品の研究開発に対する動向について取り上げてまいりたい。

医療機器や再生医療製品の特性に 合わせた規制を行うための薬事法改正

ご紹介ありがとうございます。厚生労働省の浅沼でございます。北海道の大地でよい医療機器をつくってもらえるような、元気の出る話をしたいと思っています。

はじめに、医療機器をつくるには、どのようにすればよいのかということです。研究者が会社を設立して医療機器をつくるというのは別にして、研究者が薬事申請をするケースは少なく、申請者のほとんどが企業です。事前相談などを経て、企業からPMDA（医薬品医療機器総合機構）の医療機器審査部に申請、審査を行います。

審査は、医療機器審査部だけではなく、治験などでデータが必要な場合は信頼性調査といって、きちんと治験を行ったか、製造工程ではQMS調査——クオリティマネジメントがしっかりできているかなどを確認して、総合的な観点から行った審査結果を通知します。

しかし、すべての医療機器が厚生労働省で審査されるわけではありません。医療機器には人体へのリスクに応じたクラス分類があり、クラスIからクラスIVの4段階に分かれています。クラスIII、IVというリスクの高いもの、特にクラスIVに分類される人体に非常に高いリスクがあるような高度な医療機器——ペースメーカーや人工心臓というような類については、厚生労働省薬事審議会にかけて審査をしています。みなさんがご存じのMRIやCTは、すでに第三者認証制度が導入され、厚生労働省ではなく第三者認証機関が審査・認証しています。いま、日本には、厚生労働大臣の登録を受けた第三者認証機関が12機関あります。第三者認証制度はいろいろな工業製品でも実施されていますが、医療機器は、平成17年からクラスIIの医療機器を対象に第三者認証制度を開始しました。なお、メスやピンセットといった手術小物などリスクの小さいクラスIの医療機器は、PMDAに届出を行うだけで流通ができ、機器の審査はありません。

皆さんは、医療機器はたくさんの資料をそろえて試験をし、治験もあるので上市に大変時間がかかるとされていたのではないのでしょうか。いまだに「人工心臓をつくるのに10年以上かかる、だから日本は海外に遅れをとっている」と報道されたりすることもあります。しかし、実際はそんなこと

座長／
島本 和明
札幌医科大学長



はありません。現在、約9割の医療機器は治験を行わなくても薬事審査を通過していますし、海外製品であれば審査で海外データを用いることも認められています。

そもそも治験ができないような医療機器も多くあります。胎児シャントというのをご存じでしょうか。胎児シャントとは、胎児に胸水が溜まり、それが原因で肺が圧迫され、肺が十分成長しないまま産まれてしまう、もしくは胎児が死亡してしまう危険性がある場合、その胸水をお母さんのお腹の中にいるときに除去するという医療機器です。シャントによって胎児の胸水部分と母体の羊水部分をつなぎ、溜まった水を抜くと、無事出産ができるわけです。その医療機器は、株式会社八光さんという日本のいわゆる中小企業がつけています。今日、北海道の企業のみなさんに一番お伝えしたいことは、中小企業であっても素晴らしい医療機器をつくれるということです。この胎児シャントは、国立成育医療研究センターの先生と八光さんが協同してつくった医療機器ですが、対象患者さんは胎児のため、同意書を取ることができないなど、治験を実施するためのGCPのルールに則ることができません。このようなケースもあることなどから、すべての医療機器に治験データを求めているわけではありません。昔は確かに、人工心臓であれば「60例ルール」といって、60症例の実績がないとデータが認められないということもありました。ですが、それではいつまで経っても薬事承認された医療機器として臨床現場で使用することができません。今までも、法改正、制度改正も含めて、私たちはできる限り規制を合理的に行い、かつ開発をうまく進めようという方向で、ずっと取り組んでまいりました。

もう1つよく指摘されることは、医療機器は医薬品と同じ薬事規制を充てるため、医療機器の特性を考慮した規制になっていない、よって、医療機器の審査に時間がかかるので



はないかということです。医薬品は、一旦承認されるとロングセラーのものが多く、中には何十年も売れ続けているものもある。ところが、医療機器は、たとえば内視鏡を例にとると、昔のいわゆる胃カメラというものはとても大きく、構造も今よりシンプルな物でした。しかし、現在は、鼻から入れる内視鏡やカプセル内視鏡など、また、レーザーなどの治療機能を備えた内視鏡など、開発が大いに進んでいます。このように医療機器は、医薬品とは異なり改良、改善を重ねてよりよい製品になっていきます。つまり、医療機器も車や携帯電話など他の工業製品と同様に、絶えず改良・改善・開発がスピーディーに進んでいく特性があるのですが、残念ながらいままでの薬事規制はそのスピード感には必ずしもフィットしていませんでした。医療機器は人体に使うものですので、安全性の確保はとても重要で大事なのですが、それにしても規制が厳しすぎないかとの指摘が多数ありました。

また、医療機器がどんなにすぐれていても、医療従事者が正しく使用しなければトラブルが起こってしまいます。医療機器の評価をするときには、こうしたヒューマンエラーについても考慮はするのですが、その点を過剰に追求して完璧を期していると、いつまで経っても市場に出せないのです。使用方法の評価は審査側にとっても大きなジレンマなのです。

つまり、医薬品と医療機器の特性の違いを踏まえると、有効性と安全性の評価の視点が、双方でやや異なるのではないかと。そこで、医療機器の特性を踏まえた審査や製造流通のあり方などを見直し、今回の薬事法改正にいたりしました。

薬事法を改正したもう1つの理由は、再生医療等製品への対応です。実際には、再生医療等製品として培養皮膚と培養軟骨が1つずつありますが、今後はもっといろいろな再生医療等製品が出てくるのではないかと思います。iPS細胞などの登場で、再生医療分野の夢は広がるのですが、夢はきちんと実現しなければなりません。再生医療等製品を臨床

現場に届ける土壌をつくっていききたいということで、思い切った薬事法の改正に取り組みました。

改正薬事法は平成25年11月の臨時国会で無事に通していただきました。医療機器の特性に合わせた改正と、再生医療等製品という新しいカテゴリーをつくり、いままでの医薬品と医療機器という大きな2つのバスケットに、再生医療等製品という3つ目のバスケットをつくることによって、3つの製品の各々の特性に合わせた薬事規制を立てていこうというのが、今回の法改正の目的です。

一方で、「規制の緩和ばかりで大丈夫なのか」というご心配の意見もごさいます。もちろん、安全性についての課題にも私たちはしっかりと取り組まなければなりません。

安全性に関することとしましては、添付文書の法的位置づけの強化があります。また、添付文書が必ずしもタイムリーな情報になっていないのではないかと指摘から、最近分かった安全情報をすぐに掲載するよう努めるようにしました。印刷物である添付文書を医薬品等に添付して流通・販売しているのだから、情報の更新が大変だという話もありましたが、現在はインターネットが普及している時代ですので、最新の安全情報をどんどんネット上に公開し、安全対策に役立ててもらおう、制度を進めてまいります。これは、スピーディーな安全情報の提供という意味では、非常に重要なことです。

■第三者認証制度を拡充するなど、 医療機器を前面に打ち出した制度改正

医療機器については、このたび大きな制度改正が行われました。いままでは医療機器の規制について、薬事法の中から当てはまる規制をかけていたので、どの章の条文をどう読めば良いのか、理解しにくいという点がありました。今回の改正では、少しでも理解しやすいように、医療機器は医療機器の章、再生医療等製品は再生医療の章と製品毎に章立てをして、その章を読めば、製品の薬事規制について概ね理解できるようにしました。これは、「医療機器法」、「再生医療等製品法」と個別に適した規制法制をつくってほしいという業界等の要望が後押しとなり、厚生労働省としても薬事法という大きな薬事規制の傘の中で、医療機器や再生医療等製品の特性を踏まえ、章立てというかたちで前面に打ち出した結果です。

内科の医師は投薬治療で患者さんの病気を治し、健康を取り戻そうとします。一方、外科系や放射線科の医師は、医療機器を用いて患者さんの治療や診断を行います。医薬品と医療機器の市場規模は9兆3千億円と2兆4千億円、約4倍も違いますが、医療現場において医療機器はその差以上に大変重要な役割を果たしています。だからこそ、今回「薬事法」という法律名を思い切って「医薬品医療機器等の品質有効性及び安全性の確保等に関する法律」に変更しました。略称で「医薬品医療機器等法」と呼び、医療機器の法律としても前面に打ち出せるような名前になりました。「名は体を表す大事なもの」であるがゆえに、まず法律名に「医療機器」という言葉を入れることによって、医療機器のステータスを一気に引き上げようというのが大きな狙いです。

次に、今回の改正で第三者認証制度を拡充することにしました。いままではクラスIIといわれているMRIやCTといった医療機器について第三者認証制度の対象と、クラスIII、クラスIVの医療機器に関しては、PMDAでの審査、厚生労働大臣の承認が必要でした。しかし、業界の要望等を踏まえ、クラスIIIの医療機器の中でも第三者認証制度に移してもいいものがあるのではと考え始めました。リスクの高い医療機器は、クラスIIIとIVに分けられていますが、そのクラスの中でもリスクの大きさに幅があるわけです。たとえば、ステントが切れてしまったら生命を左右する話になりますが、コンタクトレンズな

ら生命を左右するほどまでにはならないと思います。また、コンタクトレンズは、工業製品としては単純なもので、長年の使用経験があります。体内に埋め込んであるような医療機器であれば、トラブルがあったときに取り出すのは大変ですが、コンタクトレンズなら簡単に眼から取り出すことができます。それから、歯のインプラント。こちらのもまったくリスクがないとは言いませんが、ネジに似た構造で、そんなに難しい仕組みではありません。コンピュータ制御されている医療機器とは違いますが、長年使用して折れたりしても、口を開けて取り出すことができます。

そのような機器特有のリスクを踏まえて認証基準をつくり、それにフィットする後発の医療機器であるのならば、12の第三者認証機関で認証を行い、民間活力を使って審査を進めていこうと思っています。民間の力を借りることによって、PMDAの審査業務量が軽減します。業務の負担が軽くなった分、PMDAの審査官は研修や実際の臨床現場に研鑽に行く時間が取れるようになります。その結果、PMDAの審査の質の向上を図ることができそうです。

この拡充を企業目線でお話しますと、いままで唯一無二の審査機関のPMDAでの順番待ちなどあって、いつ自分の製品が審査に通るかどうかわからない、そのため計画的に市場に出せないと感じていたのではないかと思います。生命に関わるような難しい新医療機器は、FDAなど海外の状況などを汲みながらPMDAの専門の審査員が審査しますが、コンタクトレンズや歯科インプラントなどの後発医療機器は、第三者認証機関に認証してもらえれば、審査時間もいままでよりかからず、市場に出す時期についてもおおよその見当がつけられるようになるわけです。

民間の第三者認証機関も審査の対象が拡大することで仕事量が増え、ビジネスが広がります。EU、ヨーロッパでの医療機器の評価は第三者認証制度で実施していますので、我が国で第三者認証制度が広がるということは、海外のメーカーにとっても我が国の医療機器市場の魅力が増すことになります。12の第三者認証機関の半分くらいが外資系ですから、ヨーロッパで認証された製品のデータをそのまま日本に導入すれば、認証の手続きがスムーズに進んでいくことが期待できます。



いままでの話で、損をする人は誰もいません。では、いちばん得するのは誰かといえば、臨床現場です。この改正によって、新しく優れた医療機器がどんどん医療現場に出てくれば、質の高い治療ができ、患者さんが幸せになると思います。

さて、先ほどから話に出ていますが第三者認証機関ですが、各認証機関のクオリティも PMDA 同様に上げていかなければなりません。我が国の第三者認証機関のクオリティに差が生じているという指摘もあるため、これは早急に改善しなければなりません。いままでは第三者認証機関に業務規定の提出を働きかけていましたが、この提出について義務化をするとともに、査察の機会を増やすことにしました。現在、この査察は厚生労働省の職員が年に何回か、業務の間に廻っていますが、今後は PMDA に査察の専門セクションをつくって査察を行う方向で検討しています。その査察セクションの担当者も「ISO の資格を取得している方がよい」という議論もあるので、これは今後の課題にしていきたいと思います。

次は、単体プログラム、いわゆるソフトウェアについてです。いろいろな医療機器にソフトウェアが入っています。いままでの薬事法ですと、ソフトウェアそのものは「無体物」ということで医療機器ではありませんでした。たとえば、ワークステーションに入っている MRI や CT の画像を動かすプログラムを全部セットにして MRI や CT の診断医療機器の審査をしていたため、プログラムを入れ替えるだけでも、書類の提出などいろいろな規制がかかっていました。世界では単体プログラムを医療機器として認めていこうという流れがあり、我が国も国際整合性という観点からその流れに乗っていく必要がありましたが、そのためには薬事法を改正しないと行けません。そこで、従来はプログラムを全部セッ



トにした「有体物」の医療機器が審査の対象にしていますが、法改正を行い、プログラムだけでも医療機器として評価できるように制度改正をしました。

スマートフォンを例にあげてみると、電話として、ゲームとして、音楽プレーヤーとして、コンピュータとしてなど、使用方法はさまざまです。そして、アプリケーションを入れれば、スマートフォンが医療機器にもなるのです。ビューアを入れて、病院から CT 画像を送ってもらい、それをスマートフォンで放射線科医の先生が確認、診断する。それはまさに、放射線の診断機器の一部になっているわけです。だからといって、スマートフォンも医療機器として薬事法上の申請をしてくださいといったら、世の中はいったいどうなるのでしょうか。このように、プログラムを組み込むことで医療機器として使用できるものについて、きちんとルールをつくらないといけないと思っていました。

この規制の構築については、業界の方々にも歓迎されています。いままではアイデアがあっても、規制がないために製品化することがためらわれましたが、この規制をつくることで、薬事上のルールが明確化され、いろいろな「医療機器としてのソフトウェア」をつくれるようになります。

先ほど医療機器のクラス分類の話をしたときに、人体へのリスクが高いか低いかが重要だと申し上げました。それによって規制の温度差が異なる様に、ソフトウェアも生命に関わるようなソフトウェアは薬事の審査を慎重にしなければいけません。例えば、身長と体重の数字を入れれば簡単に BMI が算出できるようなレベルのものについては、届出のみにするなど、リスクに応じた対応を考えています。クラス I やクラス II にあたるソフトウェアに関しては、それほど厳しい規制をかけることはありません。ただ、最近注目されている手術支援ロボットのダヴィンチのような医療機器をコントロールしているソフトウェアは、慎重に確認をさせていただかないといけないと思っている次第です。

それから、医療機器の再審査、再評価制度というのがあります。これは医薬品と同じ制度なのですが、この制度を PMDA に確認すると、医療機器は長年経過するとすでに販売されていないことが多いため、実態としてこの制度はどうすべきなのか、悩ましい話が数多く出ました。医療機器は、改良・改善を重ねてつくるものですから、医薬品と比べ旧モデルは販売されなくなる時期が早くきます。医療機器の再審査、再評価制度において、われわれ規制当局がやらなければいけないのは、クラス III、IV の新医療機器のうち、体内に埋め込む医療機器についてです。体内に埋め込む医療機器は、10年、20年と、取り出すことなく体内に入っています。それが長い時間を経過することで、予期せぬ不具合が何か現れないのかが心配なのです。クラス III や IV の新医療機器ならばすべて再審査制度の対象とするのではなく、こうした体内に埋め込む新医療機器のみを対象とするなど、メリハリをつけ、合理的に制度を組み直そうということで取り組んでいます。



■副作用被害救済をセットにした 再生医療等製品の早期承認制度を導入

再生医療等製品も医療機器と同じように章を分けて規制していきます。もちろん、再生医療等製品の特性は、医薬品や医療機器の特性とは異なります。たとえば、自己細胞由来の培養皮膚は現状では熱傷の治療を中心として使用されています。ただ、実際、高度熱傷の患者さんの数はそれほど多くはありません。新しい使用方法や対象疾患を拡大するために治験を行うにしても、さまざまな条件を整える必要がありますので、大変厳しい状況です。また、現在承認されている培養皮膚と培養軟骨の再生医療等製品 2 製品は自分の細胞を使っていますから、製品にはどうしても出来、不出来が出てきてしまいます。生物由来製品にはそういった温度差が生じますので、一定の評価を得るためには、大変な時間がかかります。

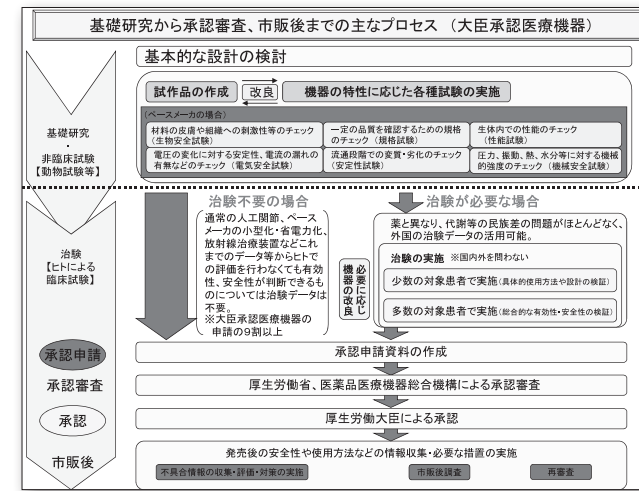
いままでは、医療機器も医薬品も臨床研究を経て、その後治験を行い、承認申請し、薬価がついたりするのですが、今回の再生医療製品は治験をして安全性は確認されているけれど、有効性のデータがちょっと足りないというような場合に、たとえば何年以内に有効性についてデータを出してくださいという条件を付して、承認をします。くだけて言えば、承認後の市販後調査を義務化するわけです。その市販後調査のデータを集めて、改めて承認するというような二段構えにしていこうと考えています。いちばん大事なポイントは、この早期承認制度を導入することによって副作用被害救済制度の対象になるということです。これならば、企業も有効性についてデータが少し不足していても、臨床現場に製品を出そうと考えるのではないかと考えています。

最後に、平成26年2月4日付の朝日新聞に、緑内障の画期的な治療法についての記事が掲載されました。バルベルトというシリコン製のシャントと、エクスプレスというステンレス製のチューブシャントというものがあるのですが、それを用いて眼の房水をうまく抜くことができ、その結果、眼圧が下がって安定し、緑内障に非常によい効果が出ているという内容でした。これは2年前、私が医療機器審査管理室長のときに承認した医療機器で、海外では10年前くらいから使われていましたが、日本はなかなか発売になりませんでした。「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」という検討会で、日本眼科学会等の要望を受けて、協同企業を探して薬事申請、承認、販売へとこぎつけた経緯があります。バルベルトにしてもエクスプレスにしても、もともとの製造元は海外のベンチャー企業です。小さい会社がつくってみたいなら、臨床現場のニーズもありヒット製品になり、それを大きな企業が買収したり買い付けたりして、世界に流通させていきました。

日本の医療機器メーカーもM & Aなどを重ねてもっと淘汰した方がいいのではないかと意見もありますが、私はむしろ逆だと思っています。先ほどご紹介した株式会社八光さんの胎児シャントもそうですが、日本の中小企業さんはすごいアイデアを持っているし、技術力もあります。北海道の中小企業のメーカーさんも、たぶん同じだと思います。ですから、薬事に強い大手の医療機器メーカーではないと医療機器はつくれなれないと思わないでください。世界で大ヒットするような製品は結構、中小ベンチャー企業の方が考えています。みなさん、勇気を持ってください。知恵やアイデア、宝の山はどこにあるかというと、ここにいらっしゃる臨床現場の先生方のアイデアです。おそらく、先生方は臨床現場で「こういう医療機器が欲しい」と思っているけれども、毎日の診察や外来、手術で手一杯になってしまって、アイデア



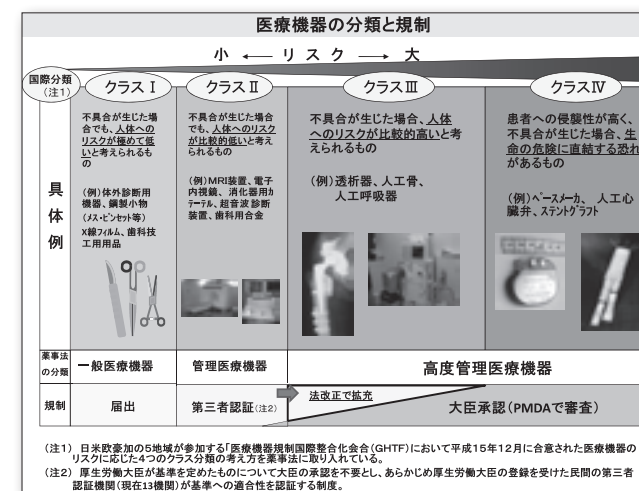
を具体化できていないということもあるかと思います。そのようなアイデアを集めることで、医療機器の開発は進みます。先ほどのPMDAの福田さんの講演でも、「いつPMDAに相談に行ったらよいですか」という質問がありましたが、無料相談もやっているのでも、いつでもPMDAに相談に来てください。その相談がアイデアをさらに生み、いい医療機器が実現できる。小さなことからコツコツやることの方が、私は医療機器の世界の発展につながるのではないかと考えています。北海道のみなさんも一緒になって頑張っていただければいいなという願いを込めまして、講演の最後を締めたいと思います。どうもありがとうございました。



PPT1

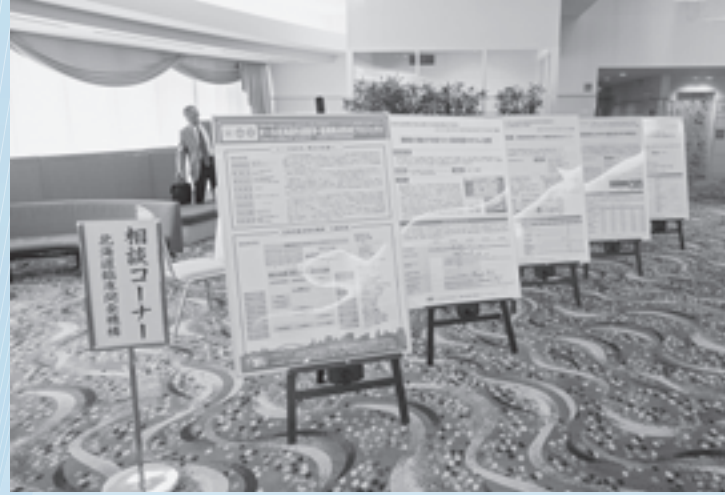


PPT2



PPT3

相談
コーナー



展示
コーナー

