

GLOBAL DEVELOPMENT

グローバル事業報告

2019中日先進医療と新薬研究サミット及び成果実業化大会

2019年11月9日・10日の2日間、中国四川省成都市にて「2019中日先進医療と新薬研究サミット及び成果実業化大会」を開催しました。

成都市はバイオ医薬、中医薬のメッカの一つであり、四川大学の魏于全教授と福島センター長間の合意に基づき、日中両国で医療イノベーションを加速するために緊密な協力関係を構築するべく、再生医療や癌の新しい治療法の開発に焦点を合わせて日中の最先端の先生方をお招きしました。日中両国から、官僚、研究者、企業、投資家含め、1,000名を超える参加があり、日本の医薬品や医療機器の開発案件を紹介するだけでなく、中国側の素晴らしい成果の数々を知ることができました。

日本では新規医療用漢方製剤(中医薬)の承認申請に至る道のりは険しいため、TRIは中国の企業と組み、中国での承認取得を目指しています。本イベントにおいても、日本の研究者による漢方製剤にかかる研究を中国で共同開発していく旨の発表がありました。

本イベントで登壇いただいた日本の研究者が開発した再生医療技術を中国に移転し、中国の患者さんに提供できるよう、共同研究開発体制づくりを進めています。

【TRI Advancesでも取り上げています!】

Working together to accelerate medical innovation.



会場の様子

NEWS

お知らせ

長崎大学と包括連携協定を締結しました。

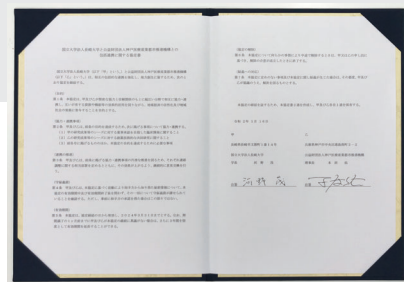
大学と機構、互いが有する資源や機能等の効果的活用を図り
医療開発等シーズの実用化を促進するために

神戸医療産業都市推進機構と長崎大学は、お互いが有する資源や機能等の効果的活用を図り、医療開発等シーズの実用化を促進するために包括連携協定を締結しました。締結式は1月16日に神戸市役所において記者会見と同時に、多くの報道関係者にも参加いただきました。

長崎大学は2012年に先端創薬イノベーションセンターを設立。海に近い地域特性を生かした海洋資源由来の創薬シーズ探索に強みを持ち、高度な創薬技術を用いた新たな医療シーズの開発を進めています。長崎近海のサメの重鎖抗体を使った次世代型の抗体医薬品や、海洋微生物から抽出した成分のライブラリーを保有しており、化合物の開発にも取り組んでいます。

TRIでは、長崎大学「先端創薬イノベーションセンター」を中心とした医薬品開発に関する基礎研究の成果について、今までに培った臨床開発のノウハウを活用して事業承認をめざした支援を行います。

写真は左からTRI 福島雅典 センター長、神戸医療産業都市推進機構 村上雅義 専務理事
長崎大学 河野茂 学長、長崎大学先端創薬イノベーションセンター 田中義正 センター長



包括連携協定書



編集後記

TRIでは、病院や企業に所属する医師、研究者の方々に、治験や臨床研究の支援サービスを提供するほか、医薬品・医療機器・再生医療等製品等の新規医療製品、ならびに新規医療技術の開発業務を行っています。そのため、普段はなかなか市民の皆さんと触れ合う機会がないのですが、もっとTRIのことを知ってほしいな…、素晴らしい治療法を届けるために頑張ってるんだよ…、とお知らせしたくて神戸医療産業都市一般公開で初めてブースを出展しました。ブースではTRIが支援した研究にちなんだクイズを行い、たくさんの方とお話する機会をいただきました。そして今、TRIの最新ニュースなどをお届けするメーリングリストの準備を進めています。ご登録は表紙右下のQRコードから。たくさんのご登録をお待ちしています！
(TRI企画・広報グループ TRI NL編集一同)



TRI 100歳現役社会に向けて さらに次のイノベーションを。
臨床研究・治験を支援するTRIから最新の情報をお届けします

2020.冬号

NEWS LETTER 7

医療イノベーション推進センター ニュースレター

2020年冬号 (No.7)

TRI NEWS LETTER 発行:公益財団法人 神戸医療産業都市推進機構 医療イノベーション推進センター 〒650-0047 神戸市中央区港島南町1-5-4



[特集] 世界初の鼓膜再生治療 -聞こえをとり戻す-

鼎談

金丸 眞一 先生
北野病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

福島 雅典

TRI(医療イノベーション推進センター)

尾前 薫

TRI(医療イノベーション推進センター)

CONTENTS

02-03 特集【鼎談】 04 支援プロジェクト(鼓膜再生治療) 05 情報発信(TRI ADVANCES)

06 支援プロジェクト(下肢血管再生治療) 07 TRIの研究相談 08 グローバル事業報告／ニュース

表紙:神戸市 須磨アルプス

神戸は海と山に囲まれた自然豊かな街です。須磨山上に立つと、明石海峡大橋から淡路島まで望めます。私たちはこのような美しい街で医療と患者さんの架け橋を担っています。Photo taken by Chikaco.



公益財団法人神戸医療産業都市推進機構

医療イノベーション推進センター

<https://www.tri-kobe.org>



SPECIAL
TALK

鼎談

北野病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

金丸 眞一 先生

TRI (医療イノベーション推進センター)

福島 雅典

TRI (医療イノベーション推進センター)

尾前 薫

世界初の鼓膜再生治療 - 聞こえをとり戻す -

福島: このたびは世界初の鼓膜穿孔治療剤が保険適用となり、おめでとうございます。記者会見も非常に盛況でしたね。

金丸: ありがとうございます。

福島: 再生医療の手法は2種類ありまして、一つは幹細胞を静注したり局所に注入したりするもの、もう一つは細胞を用いず、幹細胞誘導因子を局所に入れるものがあります。先生の手法は後者で、幹細胞誘導因子のbFGFをゼラチンスポンジに浸潤し、それを局所に留置して細胞を呼び出すものです。これは生体が組織の欠損に対して正常に反応した場合の動きとして、組織学的に理にかなった、非常にエレガントな最先端の技術だと思います。

この鼓膜再生治療の着想はいつ、どのように得られ、そして開発に何年費やされたのでしょうか。

金丸: 間葉系幹細胞を扱い始め、最初に耳鼻科として再生医療に着手したのが2002年頃です。そして、いろいろなものを再生しているうちに、再生医学の概念、つまり細胞、足場、増殖因子の3つの要素をいかに良好な環境下で再生させるかという考えが、少しずつ具体化してゆき、こうすればうまくいくけれども、こうするとまず駄目だと、結果が漠然とわかるようになりました。神経、末梢神経、気管、顎下腺、それから耳鼻科ですので表皮に当たるものの傷口の再生、乳突蜂巣の粘膜の再生も研究しました。そして次が鼓膜だったのです。

従来の治療法との違い

私は耳科学、側頭骨・頭蓋底外科学が専門です。従来の中耳炎などの手術的治療法である鼓室形成術は、病変を除去すると同時に伝音系の

再建、つまり聴力も同時によくしていこうという画期的な手術手技ですが、採取した自己組織の移植で鼓膜を代用しようとするもので、聴力はあまり改善しないことも多い。代替物を移植して形成するいわゆる再建医学で、既に50年以上経っている術式です。これが再生医学と一番大きく違うところで、本物ができない。ですから代用品でごまかしている。ごまかすというか、それしかないわけです。

福島: では鼓室形成術というのは何のためのものだったのでしょうか。

金丸: 病変を除去するついでに聴力を上げようとしたのですが、ある程度しか上がらなかった。ここが再生医学と大きく違う点です。今の医学では、病変の除去に全力を注いでいて、そこから機能を元に戻したり再生したりという発想はなかなかない。しかし必要は発明の母で、鼓室形成術でも聴力がある程度回復する例は、術式によっても異なりますが、長期的に見て60%ぐらいになりました。

福島: 術式はいくつありますか。

金丸: I型～V型がありますが、I型、III型、IV型が主流です。側頭筋膜を使いますが、皮下組織を使う場合もあります。

福島: 側頭筋膜は硬いのですか。

金丸: 硬くはないのですが、分厚いのと、術後性の変化で縮んだり耳小骨から離れたりします。結果的に聴力が上がらない患者さんを何年も外来でフォローしていると、顔を見るたびにづらいわけです。患者さんに「どうですか」と聞いてみると、「まあ、こんなものでしょう」と言われるのです。それで何とかならないかなと。時々うまくいく例があるのですが、それは非常に鼓膜が薄くなってきちんと生着する。



北野病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 金丸 眞一 先生

福島: そういうこともあるんですね。

金丸: はい。鼓膜は元々自然に治りやすく、例えば外傷で、耳かきなどで突いた場合、単なる損傷による孔であれば95%は自然に治るわけです。

福島: 自然に治るときの損傷面積の限界はどのくらいですか。

金丸: 3分の1ぐらいまでの孔であれば治る可能性は非常に高いです。ただしそれは再生環境の良い正常な鼓膜の場合で、中耳炎などになっている場合は治りにくくなります。

鼓膜は上皮層と粘膜層の間に中間層として線維層を持つ3層構造となっていて、それぞれ伸びるスピードが違うことを感じていました。孔が閉じない場合は、上皮層と粘膜層が伸びて、中間層を包み込むような形でその両者が引っついてしまうので、成長点がそこで止まります。再生した鼓膜は非常に薄く、強く鼻をかんだり、圧力変化があったりすると、破れやすくなるわけです。

そこでbFGFが皮膚潰瘍や褥瘡(じよくそう)に使われ出したので、もしかして線維芽細胞を伸ばせるのであれば、中間層が伸びるスピードを上げられるのではないかと考えました。それから、血流がないと駄目ですから、血管新生を促して、なおかつ線維芽細胞を増殖させるといって、まさにbFGFだったのです。しかもそれが普通に売られていますから使いやすいのです。

足場としては一般的に一番使われているコラーゲンや、キチン膜も試しましたが、最終的に耳鼻科の手術で組織が癒着しないものとしてよく使っていたゼラチンスポンジ(スポンゼル®)を使いました。

最初に動物で試験をしたのですが、動物はほとんど全て再生してしまうので、速いか遅いかだ



TRI 福島 雅典 センター長

けの違いでした。

ヒトでは、孔が開いていて聞こえにくいという、余命3カ月の肺がんの患者さんに初めて試しました。私はかなり腰が引けましたが、「どうせ死ぬのだから私で実験してくれないか。聞こえるようになったら旅行へ行きたいし、耳が聞こえないと妻と話すのも大変だから」とおっしゃっていたので、お引き受けしました。

すると1回で見事にきれいに鼓膜が再生したのです。もう泣いて喜ばれました。そして不思議なことに、余命3カ月とのことでしたが1年間通院されました。生きる活力が湧いたと本人がおっしゃっていました。

福島: コラーゲンは使わず、ゼラチンスポンジを使ったということですね。

金丸: はい。鼓膜のことばかりを考えていると夢を見るのですが、このときも細胞が気持ちよく伸びていく夢を見て、これは絶対いけるだろうと。

福島: 夢で着想を得るということは結構ありますし、アルキメデスや湯川秀樹もお風呂の中で思いついたと言われています。

金丸: ゼラチンスポンジは元々止血剤として使われており、ヘパリンも吸着する。いっぽうb-FGFはヘパリンを吸着するので、まさに理にかなっている。きっとこれも徐放性があるのではないかと。また、今までゼラチンスポンジは足場として不適切だという論文が出ていましたが、逆に組織と癒合しないので、足場は与えるが決して細胞の伸長を妨げない、金はやるが文句は言わない気前のいいパトロンのようなものではないかと。

福島: がん患者さんを対象にされた第1例目は、最初の着想から夢のお告げの後になりますか。

金丸: はい。最初の着想から5年ぐらい経った2007年ですから、今から12年前です。

尾前: 特許は2009年でした。

金丸: 特許はいくつか持っていて、それまで痛い目に遭っていましたので、いい結果が出て学会にも論文にも、どこにも発表はしませんでした。

福島: 温めることも大事です。学会への発表はせずに、特許はどこへ出されたのですか。

金丸: 最初は日本とアメリカだったと思いますが、出願後、新たに出し直して実際に取れたのはずっと後です。

尾前: 特許化するためにどのように対応したらいいのかとか、中国や米国に関しても2013年くらいにそういう協議をしていたことを記憶しています。

金丸: 私はバックアップしてくれていた企業が手を引いた段階で、もう駄目だ、いよいよこれもお蔵入りだと思っていましたが、京大でともに再生医学の研究をしていた平野先生(京都府立医大教授)を通じて福島先生とお会いして、鼓膜再生のお話をしたら、「これはいい!すぐ臨床試験をしよう」とおっしゃってくださったことが、とても大きかったです。

福島: 京都大学の耳鼻科の先生方とは、一色先生のチタンブリッジ、金丸先生の鼓膜再生、平野先生の声帯癒痕の治療などを支援をさせていただいて、私も再生医療というのが実際にどういうものかを目の当たりに学ぶことができましたし、その過程で大学の研究がいかに素晴らしいものかを確信しました。ですから本当に感謝しています。

先生は今、お蔵入りだと思ったと言われましたが、一番つらかったことは何でしたか。

金丸: 特許がなかなか取れなかったことと、バックアップしてくれた企業から手を引くと言われたことです。こればかりは資金がないと無理ですし、自分一人ではできないので。

福島: でも、先生がゼラチンスポンジを使ったことは正解です。ヘパリンはとてもややこしいもので、bFGFとの関係が巧妙だということを、あらためて私は思いました。

尾前さんがプロジェクトマネージャーという立場で一番苦労されたことは何ですか。

尾前: やはり治験に入るまでは非常に大変でした。どう開発戦略を立てていくか、治験になると企業交渉も必要でした。

福島: レギュラトリーの法律に基づいてやらなければならない、医者の手の内にあるとはいえ、最初から最後まで全て、PMDAが受理してから最後の薬価を取るところまで、添付文書が最終的なフィニッシュになります。ですからPMDAと一緒する中で、添付文書にどう書くかという話になって、動物実験のデータ、薬理、ヒトでの臨床のデータ、使ってはいけない場合、それから真正銘こういう人にはいいですよという場合。そこまで全て医師主導で最後の最後までやったというのは、素晴らしいことで、非常に勉強になりましたね。

尾前: はい、勉強になりました。今回は結構、チャ

レンジブルなトライアルで、いきなりPhase IIIから入っていますので。でも、金丸先生は人望があるので、皆が付いていくのです。金丸先生のために頑張ろうという思いで皆やってきたので、チームワークもよかったですし、何とかあったのだと思います。

福島: 人柄がいいですね。まさに開発は研究の延長ではなく、事業としてマネジメントをきちっとしなければいけないですし、チームワークが崩れたら不可能です。

国際展開へ向けて

福島: 次は国際展開ですね。

金丸: アメリカでは、すでにハーバード大学で医師主導型治験を行っていますが、デザイン異なる2つのPhase III試験が必要です。費用も日本と一桁違う高額なものです。私の場合、海外治験では意外にも、以前から親しくしていた先生方、つまり人脈がモノを言いました。ヨーロッパでは、スイスやイタリアにいる友人が治験を引き受けてくれます。企業がいきなり海外で治験をするのは、かなり難しいようです。

福島: スイスで承認を取ってもらって、ヨーロッパ全域に行けばいいですね。中国でもやりたいという先生がいるのですが、中国の特許はありますか。

金丸: 今申請中で、もう一歩で取れるところに来ています。

福島: これからは医師主導でイノベーションを大学あるいは病院で行い、これを医師の責任の下、我々はぜひ海外へ広げていきたいと思います。

金丸: 欧米はもとよりアジア、さらにアフリカ、全世界の人たちに安くて簡便な治療を。

福島: ぜひ頑張ってください。今日はありがとうございました。

金丸・尾前: ありがとうございました。



OMAE Kaoru

TRI 尾前 薫 プロジェクトマネージャー

詳細は「鼓膜穿孔の患者さんを対象とした鼓膜の再生治療」をご参照ください。

P.04 参照 ▶

SUPPORT PROJECTS

支援プロジェクト

こまくせんこう
鼓膜穿孔の患者さんを対象とした

鼓膜の再生治療

発明者

公益財団法人田附興風会医学研究所 北野病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 主任部長 金丸 眞一 先生

Q. こまくせんこう
鼓膜穿孔とは？

A. 鼓膜は中耳炎や外傷などいろいろな原因で孔が開くことがあります。多くの場合は自然に治りますが、場合により孔が開いたままふさがらないことがあります。これを鼓膜穿孔といいます。鼓膜の孔が非常に小さい場合は、聴力にはほとんど影響ありませんが、ある程度以上の大きになると聞こえが悪くなったり、不明瞭になります。また、入浴、水泳など日常生活にも不便をきたします。鼓膜穿孔を有する推定患者数は、日本で100万人以上、世界では1億5千万人以上とされています。

鼓膜穿孔の例



鼓膜再生治療について

鼓膜再生治療法(以下、本治療)は、従来の治療方法として行われている皮膚外切開や自己組織採取などが不要で、わずか10～20分程の外来処置のみで、高い成功率で鼓膜穿孔の閉鎖が可能となります。治療後の日常生活での制約もほとんどなく、正常あるいはそれに近い鼓膜の再生が可能のため、理想的な聴力の改善が得られます。

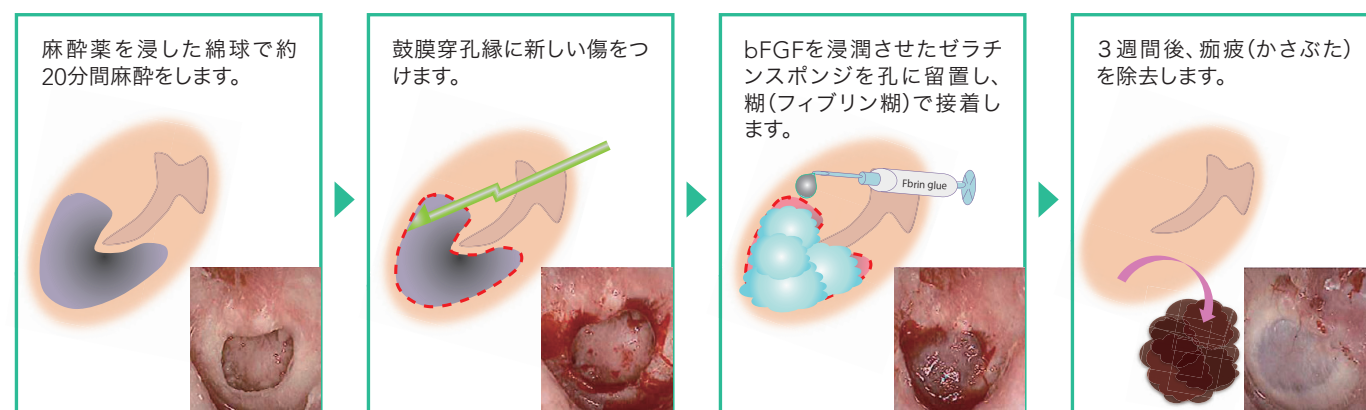
本治療で使用するのは鼓膜穿孔治療剤として開発されたリティンバ®と組織接着剤(フィブリン糊)です。リティンバ®は止血剤として古くから使用されているゼラチンスポンジを鼓膜再生専用に改良・形成したものと、褥瘡や皮膚潰瘍の治療に使われている塩基性繊維芽細胞増殖因子(bFGF)のキットです。いずれも実際の臨床で広く使われており、安全性が極めて高いものばかりです。

リティンバ®耳科用250μgセット



製造販売元：ノーベルファーマ株式会社

治療の流れ



INFORMATION

TRIの情報発信事業

TRI ADVANCES

<https://advances.tri-kobe.org/>


「TRI ADVANCES」は、2018年春に公開したTRIの英語版ウェブサイトです。TRIが支援してきた治験・臨床研究の中から、実用化が迫る日本のアカデミア発の最先端医療についてSpringer Nature社の媒体を通じて紹介するほか、TRIが国内外で主催・共催する最新の医療に関するイベント情報などを公開しています。

また、TRI ADVANCESは海外から寄せられる臨床研究に関する相談を受け付けるための窓口(Consultation Service for Researchers)を設けています。

TRIではグローバル規模での臨床研究やデータシェアリング、QMSに基づくデータセンター体制の整備等を目指して、海外のARO(Academic Research Organization)との連携を進めており、本サイトは世界中からのアクセスを想定して更新しています。

サイトマップ



※金丸先生の鼓膜再生に関する記事です。

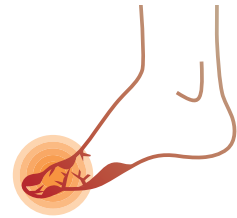
SUPPORT PROJECTS

支援プロジェクト

閉塞性動脈硬化症又はバージャー病による重症下肢虚血を有する患者さんを対象とした

下肢血管再生治療

治験医学専門家 TRI メディカルイノベーションディビジョン 事業総括 川本 篤彦



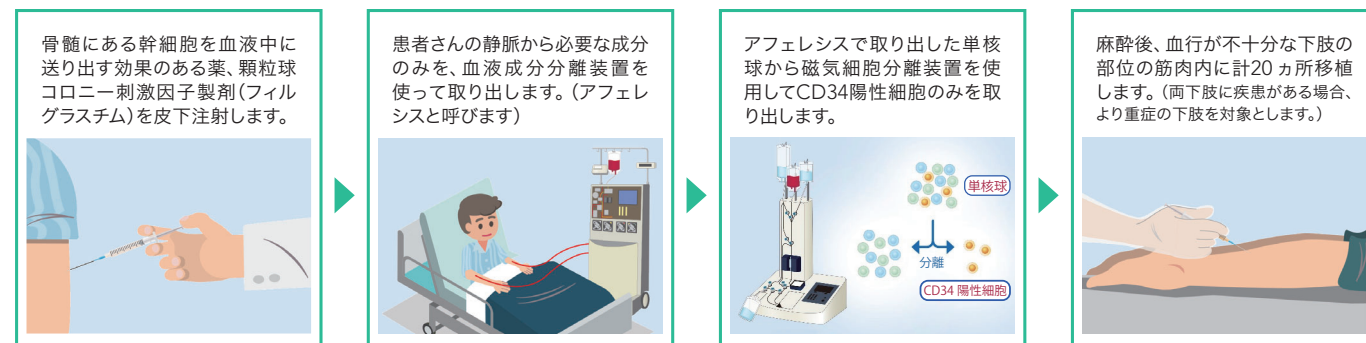
Q. 重症下肢虚血とは？

A. 重症下肢虚血とは、血管の閉塞により下肢の組織に血液が適切に供給されず、下肢の血行が悪くなる病気です。下肢の血行が悪くなると、安静時に痛みが出ることがあります。安静時の痛みは進行することがあり、治癒困難な皮膚潰瘍や感染症が進行して壊疽になることもあります。また、病気が進行すると下肢の部分的切断又は全切断が必要となることがあります。日本には、6万～8万人の重症下肢虚血患者さんがいると推定されています。そのうち約50%の方は薬剤や手術といった従来の治療では効果が認められないと考えられています。

CD34陽性細胞移植による血管再生治療について

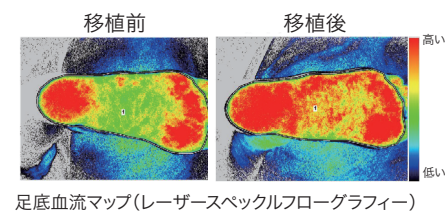
CD34陽性細胞は、骨髓や血液中に存在する未分化な細胞(幹細胞)で、血管の閉塞した臓器や組織に注入されると新しい血管を形成(血管再生)する能力があると考えられています。本治療では、医療機関において患者さんより取り出された血液成分から分離したCD34陽性細胞を血管が閉塞して血液が適切に供給されない部位に移植します。1回の細胞移植により、血行が悪くなった組織における血管再生が期待され、その効果で血行が改善されることにより、重症下肢虚血の症状の改善につながる可能性があります。

治療の流れ



CD34陽性細胞移植後の経過例

足底血流マップを見ると、CD34陽性細胞移植前では血管が閉塞しているため、足底中央部を中心に血流の低下を示す緑色の部分が多くなっています。しかし、細胞移植後には血流の増加を示す赤色へと変化しています。この変化は、CD34陽性細胞により血管再生が促され、血行が改善されたことを意味しています。



足底血流マップ(レーザースペックルフローグラフィ)

本治療 医学専門家からのメッセージ

重症下肢虚血では、非常に重篤な血行障害のため、足の潰瘍や壊死が治癒せず、国内で年間推定5,000人以上の患者さんが足の切断を余儀なくされています。足の切断は、要介護・寝たがりの原因になるだけでなく、生命予後の悪化もきたします。

CD34陽性細胞による血管再生治療は、血行障害の改善を通じて足の切断を防ぎ、患者さんの予後を改善することを目指しています。厚生労働省からも、2018年に先駆け審査指定品目に指定され、治験終了後の薬事承認・保険収載が期待されています。



TRI 川本 篤彦

治験を実施しています

実施医療機関：神戸市立医療センター中央市民病院、湘南鎌倉総合病院、東京女子医科大学病院、日本医科大学付属病院、東京医科大学病院、東邦大学医療センター大橋病院、新須磨病院、福岡山王病院、旭川医科大学病院、大阪府済生会中津病院、大分岡病院、慶應義塾大学病院

詳細はWebまで



<https://www2.tri-kobe.org/clbs12/>

2020.1. 現在

INFORMATION

TRIの研究支援

TRIでは初回無料で研究相談をお受けしています！



研究者、企業の方へ あらゆる臨床研究・臨床試験を支援します。

TRIでは2009年度より全国の研究者からのシーズ開発にかかるあらゆる相談に応じるための「研究相談」窓口を設置。再生医療を含むあらゆる新規医薬品・医療機器等の開発戦略から大規模臨床研究に至るまで、多面的なご相談に対応しています。

研究相談の実績は、2009年から2019年までに675件。研究相談は、研究支援、企業リエゾン支援、グローバル展開、情報発信等を進めるための第一歩として、ご相談内容に応じたTRIに所属する各専門家が、助言・提案いたします。是非お気軽にご相談ください。

ご相談いただける内容

① 開発方針

●市場分析 ●競合製品調査 ●開発スキーム ●開発トラック

② 特許戦略

●特許相談 ●特許調査支援

③ 前臨床

●有効性 ●安全性 ●試験物製造

④ 引継ぎ企業の探索・仲介(リエゾン)

⑤ AROの構築支援

① First-in-human試験戦略と規制関連

② 臨床試験の立ち上げと運営

③ データマネジメント関連

④ 統計解析関連

⑤ 情報システム開発関連

⑥ グローバル臨床試験の企画・立上げ・運営支援

⑦ モニタリング・監査

※ 初回のご相談は無償です。2回目以降継続して研究相談等をご希望される場合、契約下で支援させていただきます。その際、有償となることもございますので、予めご了承ください。

※ 上記以外でのご相談も受け付けております。まずはお気軽にお申し込みください。

研究相談のお申し込みはこちらから

研究相談のお問い合わせ Tel: 078(306)1015 E-Mail: sodan@tri-kobe.org

<http://www.tri-kobe.org/support/consultation.html>



TRI 相談

検索