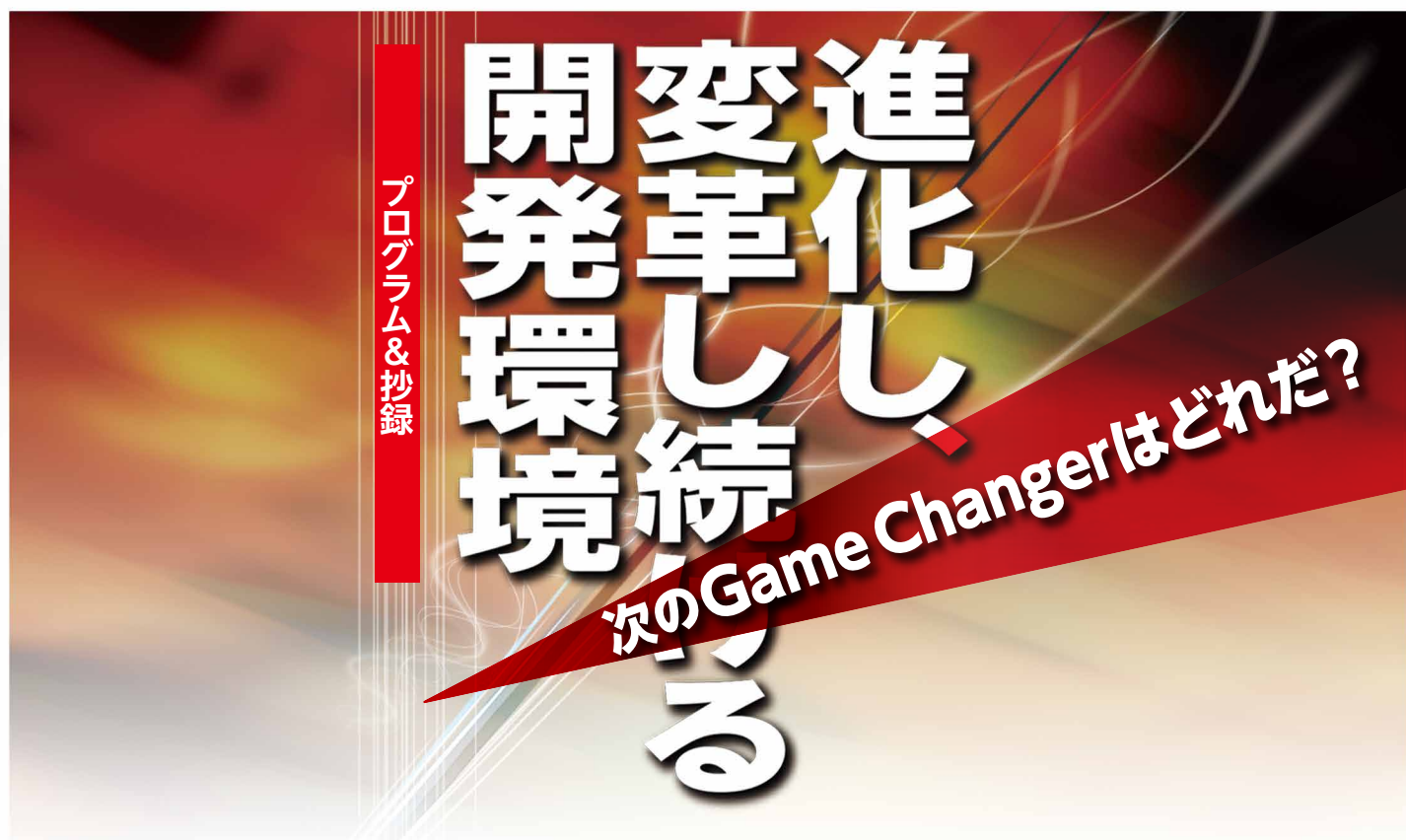


第11回 第5回
がん新薬開発合同 + NEXT医療機器開発
シンポジウム シンポジウム



2021年11月19日(金) 9:30~18:00 オンラインにて開催
主催：国立がん研究センター東病院 協賛：日本医療研究開発機構



国立がん研究センター
東病院
National Cancer Center Hospital East

第11回 がん新薬開発合同 シンポジウム



第5回 NEXT医療機器開発 シンポジウム



●プログラム

(2 数字は抄録の掲載ページです)

開会の言葉

9:30 ~ 9:35

大津 敦 国立がん研究センター 東病院長

第1部 「放射線医療－Nuclear Medicine」

9:35 ~ 11:40

司会 土井 俊彦 国立がん研究センター東病院 副院長／先端医療科長
小林 達伺 国立がん研究センター東病院 放射線診断科長

- 1 MTR (Molecular-targeted Radiation) による核医学診断・治療薬研究開発 2
西村 伸太郎 テリックスファーマージャパン株式会社 最高経営責任者/代表取締役
- 2 超小型中性子源を用いた新規BNCT装置 2
石本 学 福島SiC応用技研株式会社 代表取締役
- 3 神経内分泌腫瘍におけるPRRT開発について 3
笠原 裕之 富士フィルム富山化学株式会社 RI事業戦略部 取締役 執行役員
- 4 次世代型X線CTの開発と期待 3
西島 輝 キヤノンメディカルシステムズ株式会社 CTMR事業統括部CT開発部
CTハードウェアユニット開発担当 グループ長代理

特別講演

11:40 ~ 12:40

司会 大津 敦 国立がん研究センター 東病院長

- Peptides as Game Changer for Multi-Modalities 4
舩屋 圭一 ペプチドリーム株式会社 取締役副社長

第2部 第11回 がん新薬開発合同シンポジウム

13:30 ~ 15:35

「Cell Surgery」

司会 佐藤 暁洋 国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門長
布施 望 国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 研究企画室長/薬事管理室長

- 1 細胞内抗体STAND技術を用いた難治性がん治療薬の開発 5
樺山 博之 STAND Therapeutics 株式会社 代表取締役 CEO
- 2 DDS・分子イメージングを駆使した次世代抗体医薬の開発 5
安永 正浩 国立がん研究センター先端医療開発センター 新薬開発分野長
- 3 がんオルガノイドを用いたゲノム編集とその可能性 6
関根 圭輔 国立がん研究センター研究所 がん細胞システムユニット 独立ユニット長
- 4 ワクチンおよび創薬プラットフォームとしてのmRNA 6
洪 実 慶應義塾大学医学部 坂口光洋記念システム医学講座 教授/
Elixigen Therapeutics, Inc. 共同創業者

第3部 第5回 NEXT医療機器開発シンポジウム

15:50 ~ 17:55

「臨床現場と連携した機器開発の新展開」

司会 高橋 進一郎 国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 機器開発推進部長
竹下 修由 国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門
機器開発推進室長/スタートアップ支援室長

- 1 プログラム医療機器の承認審査に関する行政の取組 7
福田 悠平 厚生労働省 医薬・生活衛生局 医療機器審査管理課
プログラム医療機器審査管理室長
- 2 デジタル技術を活用した医療機器と、臨床開発効率化 7
上野 太郎 サスマド株式会社 代表取締役
- 3 AI 技術と臨床の共創ー必要な医療をデジタルで支えるー 8
池田 仁 NECデジタルヘルスケア事業開発室 室長
- 4 AMED次世代医療機器連携拠点の取り組み & A-Traction 8
伊藤 雅昭 国立がん研究センター東病院 大腸外科長/手術機器開発室長

閉会の言葉

17:55 ~ 18:00

小西 大 国立がん研究センター東病院 副院長／NEXT医療機器開発センター長

1 MTR (Molecular-targeted Radiation) による核医学診断・治療薬研究開発

西村 伸太郎

テリックスファーマジャパン株式会社
最高経営責任者／代表取締役

新しいがん診断・治療法としてPET画像診断法と α 、 β 線を放出するラジオアイソトープ標識薬剤を投与する核医学治療法の組み合わせによる“Theranostics”が国内でも注目されている。弊社グローバル本社ではこれに放射線照射治療や一般の化学療法も加えた形でMTR (Molecular-targeted Radiation)と称して研究開発を推進している。国内においては泌尿器がんや脳腫瘍を標的疾患として薬剤開発を実施している。

現在国内では第1段階の取り組みとして新規PET画像診断薬2剤を臨床開発中である。 ^{89}Zr はPET用放射性同位元素としては長い物理学的半減期(約3日)を有しており、生体内半減期の長い抗体への標識に適している。これを淡明細胞型腎細胞がんにおいて高発現されるCA9に結合する抗体(Girentuximab)に標識した ^{89}Zr -TLX250を用いて国内初の ^{89}Zr 標識抗体の企業治験(P1)を実施し

た。また海外で近日上市が期待されているIlluccixは、前立腺がん用PET画像診断薬 ^{68}Ga -PSMA-11を簡単に院内製造するキットであり、臨床試験(P1)を本年実施した。従来PET画像診断薬は操作が複雑な自動合成装置や人手をかけて院内製造する必要があったが、 ^{89}Zr 製剤では工場で製造した薬剤を遠隔地にデリバリー可能であるし、 ^{68}Ga 製剤はサイクロトロンや自動合成装置等の高額設備投資が不要でかつ約5分の短時間で院内製造が可能である。

欧米に比してドラッグラグを生じている核医学診断・治療薬の開発を先端医療機関や国内企業との連携により解決を図ると共に、自社要素技術を基盤にした産学連携による日本発の創薬研究を実施している。これら一連の取り組みにより市場創造型のGame Changerの1社として名乗りを上げたいと考えている。



西村 伸太郎 にしむら しんたろう

慶応義塾大学卒・工学博士。ミシガン大医学部博士研究員、アステラス製薬(株)バイオイメージング研究所長等を経て2018年テリックスファーマジャパン(株)代表取締役。その間岐阜連合大学院創薬医療情報研究科客員教授、筑波大学大学院人間科学総合科学研究科教授、東北大学大学院医学研究科非常勤講師、京都府立医科大学特任教授を歴任。

2 超小型中性子源を用いた新規BNCT装置

石本 学

福島SiC応用技研株式会社
代表取締役

当社では、極めて小型の中性子源を複数用いた、BNCT用中性子照射装置を開発しました。中性子源には、シンプルな静電加速器を用い、重水素イオンを、重水素に衝突させ中性子を発生させるいわゆるD-D核融合反応(以下DD反応)を用いて中性子を発生させています。DD反応は、100-300kVという比較的低い粒子エネルギーで反応が起きますが、十分な量の中性子発生のためには大きなイオン電流が必要であり、BNCT向けには用いられていませんでした。

当社は、社名の通りSiC(シリコンカーバイド)を用いた応用機器の開発製造が祖業であります。SiCは、Siに比べてON抵抗が低く、バンドギャップが大きな半導体素子であり、高電圧、大電流を扱うのに優れた特性を示す半導体デバイスであります。当社では、このSiCデバイスを用いて、300kV 120mAを発生する直流電源を開発し、これと上述の加速器の組み合わせで、小型の中性子源を開発しました。

この電源と小型の静電加速器との組み合わせで、 4.0×10^{10} 個の中性子発生を実現しています。更に、これを6台放射状に配置し、6方向から同時に中性子を発生させることで、大凡幅、奥行き、深さともに30 cmの領域に均一な中性子場を発生させる中性子照射装置を開発しました。

これをBNCT装置に応用すると、ほぼ体の中心部まで中性子照射が可能で、従来の原子炉中性子源などの単一方向からの照射では困難であった体深部のBNCT治療が可能となります。

今年7月に京都府立医科大学へ、この中性子照射装置を株式会社ロームの寄付により設置致しました。今後BNCT応用に向けた研究、開発を進めていく予定であります。



石本 学 いしもと まなぶ

1992年3月 早稲田大学理工学部材料工学科 卒業。1992年4月 株式会社富士通研究所。1999年8月 米国バージニア大学 客員研究員(富士通研より出向)。2007年4月 篠田プラズマ株式会社設立、取締役。2014年8月 イマジニアリング株式会社。2016年1月 株式会社QDLレーザ。2016年6月 福島SiC応用技研株式会社。2017年3月 株式会社京都Space Gamma 代表取締役。2017年4月 福島SiC応用技研株式会社 取締役、2021年5月 同社代表取締役。

3 神経内分泌腫瘍における PRRT開発について

笠原 裕之

富士フイルム富山化学株式会社
RI事業戦略部 取締役 執行役員

本年6月23日に、「ルタテラ®静注」がソマトスタチン受容体陽性の神経内分泌腫瘍を適応症としたペプチド受容体放射性核種療法 (Peptide Receptor Radionuclide Therapy; PRRT) として国内で初めて承認されました。本治療法は、がんサポートコミュニティ、パンキャンジャパン、核医学診療推進国民会議や日本医学放射線学会、日本核医学会、日本核医学技術学会、日本神経内分泌腫瘍研究会、日本内分泌学会、日本放射線技術学会、日本放射線腫瘍学会、日本アイソトープ協会等の極めて多くの団体からの開発要請や治療実施に向けての協力をいただき、本年10月より製品供給を開始しております。

神経内分泌腫瘍のPRRTの歴史は古く1990年代から既にその有用性が見いだされ、幾つかのリガンドや放射性核種による臨床研究が進められて来ました。当時から診断用核種の¹¹¹Inイメージングによる患者選択や動態評価と治療用核種によるPRRTの研究が進められており、既にTheranosticsが実践されていました。

治療用医薬品としての開発は、Advanced Accelerator Applications社が、Somatostatin receptor; SSTR陽性の

切除不能又は遠隔転移を有する中腸NET患者を対象に実施した、海外第Ⅲ相試験 (NETTER-1試験) や医師主導の海外第Ⅰ/Ⅱ相試験の結果に基づき、欧米で承認を取得しました。日本では、SSTR陽性の切除不能又は遠隔転移を有する膵、消化管又は肺NET患者を対象とした国内第Ⅰ相試験、及び国内第Ⅰ/Ⅱ相試験にて有効性及び安全性が確認され承認を受けました。

現在「ルタテラ」は欧米各国、シンガポールおよび香港等の国や地域で多く承認され使用されていますが、神経内分泌腫瘍以外の疾患への応用や併用薬との臨床試験も進んでおり、更なる利用の拡大が期待されています。

日本核医学会のワーキンググループ活動の中で、神経内分泌腫瘍のPRRTのため渡航された患者さんご家族を対象にした、アンケート調査が行われました。その結果では、渡航治療による体力面、金銭面の負担があるものの、治療自体は楽であったとし、ぜひ他の人にも勧めたいとの意見が多いとされました。今後は国内で治療を受けられることから、PRRTはやさしい治療法として普及されることが期待されています。



笠原 裕之 かさはら ひろゆき

1982年4月 株式会社第一ラジオアイソトープ研究所 入社 (研究開発部 配属)。1998年4月 研究センター 体外診断薬第一研究所 所長。2008年4月 製品企画部 部長。2010年4月 研究部 部長。2016年6月 富士フイルムRIファーマ株式会社 執行役員 薬制担当 兼 研究開発本部長。2021年6月 富士フイルム富山化学株式会社 取締役 執行役員 RI事業戦略部長。

4 次世代型X線CTの開発と期待

西島 輝

キャノンメディカルシステムズ株式会社
CTMR事業統括部 CT開発部
CTハードウェアユニット開発担当 グループ長代理

X線CT装置やMRI装置に代表される画像診断装置により得られる体内の画像情報は、様々な診療に役立てられているが、近年のハードウェア・ソフトウェア技術に支えられた画像診断装置の発展により、さらに簡便に、より多くの情報を収集することが可能となっている。中でもX線CT装置は高い空間分解能、短い検査時間、アクセス性の良さという特徴から、広く活用されている画像診断装置の一つと言える。

X線CT装置は、1972年に世界で初めて英国のEMI社から発売され、非侵襲で人体内部を鮮明に観察できるという点が高く評価され、瞬く間に全世界に普及した。X線CT装置の性能は、X線被ばくのリスクを上回る情報を得るため、より広いスキャン範囲、より速い回転による時間分解能、より細かい空間分解能という方向へ発展していった。また、近年ではディープラーニングを用いた高精度な画像再構成技術など、AI技術を用いたソフトウェアによる技術発展も目覚ましい。

一方、さらなるX線CT装置の発展として近年注目を浴びている技術に、フォトンカウンティング検出器が挙げられる。X線CT装置に用いられるX線管は、一般的には多色X線が出力されるが、これまで

の検出器は入射したX線フォトンエネルギー情報を区別せず、複数フォトン情報を積算して使用していた。一方、フォトンカウンティング検出器では、入射するX線フォトンひとつひとつのエネルギー情報をカウントすることができる。このため、フォトンカウンティング検出器を用いたCTでは、人体を透過したX線フォトンエネルギー情報を活用した新たな臨床価値の創出が期待されている。

フォトンカウンティングCTは、従来のCTが可能な検査に加えて、さらなる被ばく低減、高分解能、X線フォトンエネルギー情報を用いたアーチファクト低減などが期待されているが、注目度が高い特徴のひとつとして生体内物質の定量性の高い物質弁別が挙げられる。フォトンカウンティングCTと既存の造影検査の組み合わせで得られる定量的な造影剤濃度の画像診断への活用や、特に検出しやすい重金属のナノ粒子などを生体内標識として応用するMolecular Imaging技術の広い臨床領域への活用が期待されている。本講演では、上記X線CTの発展から近年のフォトンカウンティングCT技術を概説する。



西島 輝 にしじま あきら

キャノンメディカルシステムズ株式会社 CTMR事業統括部CT開発部ハードウェアユニット開発担当所属。
現在、X線CT装置の開発に従事。

Peptides as Game Changer for Multi-Modalities

舩屋 圭一 ペプチドリーム株式会社
取締役副社長

医薬品の歴史は、20世紀初頭よりペニシリンを代表とする抗生物質に始まり、大量化学合成で供給する低分子医薬品の時代が続いた。その後、遺伝子組換え技術やタンパク質の生産法の確立を受けて、タンパク製剤や抗体医薬品などが1990年頃から本格化し、低分子と並び医薬品全体の中で大きな役割を果たしてきた。中分子としてカテゴライズされるペプチドや核酸医薬品もその歴史は長く、ペプチド医薬品では1950年のコルチコトロピンや1978年のカルシトニンを皮切りに、現在までに50剤以上が上市され、約1100の臨床試験が行われている。一方、核酸医薬品は2000年代に入って上市されるようになり、現在までに約15剤が承認を受け、約220の臨床試験が行われている。それ以外にもワクチンや細胞治療などもありモダリティの多様化は進んでおり、それぞれの疾患に適切な薬剤もしくは治療を用意できる時代が来つつあると考えている。

ペプチドリーム社は独自のターゲットタンパク質等に対するペプチドスクリーニングシステムを有しており、その結果としてターゲットタンパク質に対して強いアフィニティーを持つバインダー（ペプチド）を短時間で複数取得することが可能である。ポイントになるのは、それらバインダーの機能評価を行うことで、アンタゴニスト、アゴニスト及びサイレントバインダーを仕分けることが可能であり、見方を変えると同一のターゲットタンパク質に対して異なる機能を有するペプチドを一度に見つけることができる。この利点を最大に生かす形で、単純にペプチド医薬品の創製だけではなく、

- 1) 低分子化合物デザインのためのファーマコフォアをペプチドで取得したり、
- 2) タンパク性のグロースファクターをペプチドで置き換えたり、
- 3) 核酸医薬品の一つの弱点であるデリバリーをペプチドに行わせたり、
- 4) 中枢移行性の乏しい抗体や核酸をキャリアペプチドで脳内にデリバリーしたり、
- 5) ADCにおいてキャリアを務めている抗体のペプチドへの置き換えを行っている。

この他にも、ペプチドリーム社では、多くの製薬企業とも共同研究開発の枠組み等を使いながら、各モダリティに対してどのように貢献できるか?という視点で、ポートフォリオを組み上げている。

本講演では、ペプチドリーム社の代表的なアプローチを紹介しつつ、それらのアプローチでなぜペプチドが有用であるかも含めて議論させて頂く。



舩屋 圭一 ますや けいいち

1998年に東京工業大学大学院理工学研究科 化学科博士課程修了後、三菱化学株式会社医薬部門を経て、2001年よりノバルティス社 筑波研究所。2005年よりノバルティス社 パーゼル研究所において抗癌剤の研究開発に従事。2012年にNovartis Leading Scientistになる。2014年に帰国しペプチドリーム社に合流、2018年より現職の取締役副社長を務める。

「Cell Surgery」

1 細胞内抗体STAND技術を用いた
難治性がん治療薬の開発

榊山 博之

STAND Therapeutics株式会社
Founder & CEO

疾患の原因となるタンパク質間相互作用 (PPI) は、細胞外だけでなく細胞内に多くに存在する。しかし、PPIは作用面が広く浅いため、低分子化合物によって阻害することは一般的に困難が伴う。抗体医薬は最も優れたPPI阻害作用を持つが、その分子量の大きさのため細胞内へ取り込まれないことが課題となっていた。この課題を克服すべく、世界中で抗体医薬を細胞内へ届ける技術開発競争が行われてきた。しかしながら、抗体タンパクを細胞内へ送る効率が低い、あるいは取り込まれてもリソソームによって分解される、もしくは標的細胞以外の細胞にも取り込まれるなどの技術的な壁が存在し、抗体医薬を直接細胞内へ届け機能させることは未だ困難となっている。そこで新たなアプローチとして、抗体遺伝子を細胞内へ送り込み、細胞内で抗体タンパクを発現させるという戦略が取られた。しかし、もともと分泌タンパクである抗体は細胞質内の強い還元環境ではフォールディング形成に必要なジスルフィド結合が形成されず、不安定で凝集してしまうため、標的タンパクに結合できないばかりか、凝集体のプロテアソームへの負荷により細胞へダメージを与えてしまう。こ

の課題は1990年代から解決されずにいた。そのような中、代表取締役の榊山は、理化学研究所に所属していた2017年、細胞内で遺伝子発現させたい抗体に“ペプチドタグ”を融合することで、細胞内で発現した抗体を安定化することに成功し、ヒト膵臓がんのドライバー遺伝子産物であるKrasを含め、様々な標的タンパクのPPIを特異的に阻害することにも成功した。この抗体は安定細胞内抗体 (Stable cytoplasmic antibody: STAND) と名付けられた (Kabayama et al., Nature Communications 2020)。STANDは、大腸菌細胞質からも可溶性タンパク質として精製が容易で、熱安定性が向上、ナノオーダーのKd値を持つことが分かった。抗Kras-STANDと命名された細胞内抗体は、Krasに対し16 nMのKd値を持ち、細胞内でKrasとエフェクタータンパク質のRaf1との結合を強く阻害、Kras のG12C型変異を持つがん細胞に対し、抗腫瘍効果を持つことが分かった。本技術を用いて、難治性がん治療薬の開発を行なっている。



榊山 博之 かばやま ひろゆき

東京大学大学院にて学位取得後 (医学博士)、理化学研究所にて細胞内抗体の開発研究に従事。2017年にSTAND技術を発明、2018年からKSPビジネススクールに通い、起業、経営ノウハウを学ぶ。2019年に理化学研究所を退職、2019年11月にSTAND Therapeutics社を設立。難治性疾患治療薬の開発を行っている。

2 DDS・分子イメージングを駆使した
次世代抗体医薬の開発

安永 正浩

国立がん研究センター先端医療開発センター
新薬開発分野 分野長

ADC (Antibody-drug conjugate) や T-BsAb (T cell-dependent Bisppecific antibody) などの次世代抗体医薬の開発が盛んになっている。これまでにADCの生体内反応について、分子イメージングを用いて、(1)体循環、(2)血管外漏出と腫瘍内滞留性 (EPR効果によるpassive targeting)、(3)腫瘍内浸透性、(4)細胞への作用 (active targetingとcontrolled drug release)の4段階に分類して可視化してきた。さらに、抗体デリバリーの障害として、間質バリアや結合部位バリアの存在を明らかにして、間質標的ADCとしてのCAST (Cancer stromal targeting) 療法や腫瘍内浸透性の高いADCの開発を行ってきた。さらに、リンパ球を標的にしたADCを用いることで、リンパ性白血病と自己免疫疾患の両方を制御できるImmune targeting療法の開発も行っている。また、質量分析で、臨床検体の測定を行うなどトランスレーショナル研究も進めている。他方、T-BsAbに関しても、分子イメージングを用いて、抗体デリバリーに加えてT細胞を可視化することで、そのpharmacokinetics (PK)/

pharmacodynamics (PD)/mechanism of action (MOA) を評価できるようになった。そこで、(1)免疫シナプス依存性のがん細胞傷害と、(2)サイトカイン (インターフェロン γ とTNF α) によるがん細胞傷害の2種類が存在することが判明した。さらに、T-BsAbの臨床応用を妨げるimmune-desertとT cell exhaustionの問題克服にも取り組んでいる。その一方で、ADCに関しても、ICD (Immunogenic cell death) を介したT細胞活性化が、bystander effectと共にADCのcutting edge MOAとして注目されている。したがって、ADCとT-BsAbの臨床応用性或いは有効性を高めるために、T細胞を中心にした免疫制御法の開発がますます重要になってきている。そこで、DDS・分子イメージングを駆使した次世代抗体医薬としてのADCとT-BsAb開発における我々の取り組みについて紹介したい。



安永 正浩 やすなが まさひろ

1988年熊本大学医学部卒業後、同大学医学部第一外科及びその関連病院に勤務。2002年理化学研究所CDB幹細胞研究グループ研究員を経て、2006年国立がんセンター東病院・臨床開発センターがん治療開発部室長、2020年より現職、東京大学大学院新領域創成科学研究科・がん先端生命分野客員教授など兼任。

[Cell Surgery]

3 がんオルガノイドを用いたゲノム編集とその可能性

関根 圭輔

国立がん研究センター研究所

がん細胞システムユニット 独立ユニット長

ゲノム編集は2012年のCRISPR/Casシステムの発見を契機に爆発的な発展を遂げ、農業や畜産、漁業などにも広がりを見せている。医療分野では、注目される遺伝子治療への応用の他、COVID-19の検出などの診断、細胞やモデル動物の個体レベルの遺伝子改変による遺伝子機能の解析や全ゲノムを対象としたゲノム編集によるスクリーニングなど幅広い領域への応用が進められており、もはや欠くことの出来ない技術となっている。特に、がんはゲノム変異に基づく疾患であることから、がん研究との親和性が高いといえる。がん研究におけるゲノム編集技術の利用には、がんオルガノイド培養技術の発達が大きな影響を与えている。患者由来がんオルガノイドは患者由来細胞を従来よりも、より生体に近いかたちで利用可能であり、これまで困難であった患者由来の細胞を比較的効率よく培養することが可能となった。これまでに樹立された癌細胞のセルラインは多くの場合、平面条件でも培養可能な、極めて特殊な癌から樹立された、極めて特殊な細胞であると言える。がんオルガノイド培養技術

によってさまざまな患者から細胞を樹立することが可能となり、ようやくin vitroでの癌細胞研究が幕を開けたといえる。このようにがんオルガノイドは患者由来細胞を様々な患者から採取しin vitroで操作可能であることから、ゲノム編集技術を用いた解析が可能であることも大きな利点となっている。遺伝子操作を加えたオルガノイドは薬剤評価に用いるだけで無く、網羅的なゲノム編集スクリーニングや、免疫不全マウスに移植することによってゼノグラフト腫瘍も再現性良く創出し、in vivoでの機能評価も可能であることから発展性が高く、その一方で、がんオルガノイドにおけるゲノム編集の正確性や効率の向上が求められている。

本シンポジウムでは、ゲノム編集技術の現状と、オルガノイドを用いたがん研究、がん医療への応用を我々が進めるがんオルガノイドを用いた解析と共に紹介したい。



関根 圭輔 せきね けいすけ

東京大学大学院卒業後、東京大学分子細胞生物学研究所助手、横浜市立大学医学部助教、東京大学医科学研究所准教授を経て昨年4月より現職。マウスES細胞を用いた遺伝子欠損マウスの作製、ヒトiPS細胞を用いた正常組織オルガノイド(肝臓)の作製と再生医療応用を目指した研究に取り組み、遺伝子改変iPS細胞の作製などにも従事してきた。現在は、難治癌のがんオルガノイド培養技術の改良とゲノム編集技術やシングルセル解析技術を用いた解析に取り組んでいる。

4 ワクチンおよび創薬プラットフォームとしてのmRNA

洪 実

慶應義塾大学医学部 坂口光洋記念システム医学講座 教授 / Elixirgen Therapeutics, Inc. 共同創業者

新型コロナワクチンで初めて承認されたmRNAプラットフォームは、感染症ワクチンとしてのみならず、がんワクチン、その他の創薬プラットフォームとしても長年、研究開発がなされてきた。これまでのBiologicsと違い、塩基配列情報からデザイン、治験薬の製造、治験、そして承認まで圧倒的なスピードで開発されたこと、また、新型コロナ対策の緊急性と話題性で一躍脚光を浴びた。現在、最も使われているのが、通常の合成 mRNAで、In vitro transcriptionで製造され、核酸が修飾されている以外は、5'Cap構造やPolyAなど、普通のmRNAの構造をしている。細胞内に導入されると翻訳され抗原などの目的のタンパク質が産生される。この合成mRNAに目的のタンパク質と同時に「RNA依存性RNA合成酵素」を搭載すると、細胞内導入後、産生されるRNA依存性RNA合成酵素によって、合成mRNAが増幅されるため、目的のタンパク質の発現量を顕

著に増やすことが可能となる。これは、「自己増幅型mRNA」[self-replicating mRNA (srRNA)/self-amplifying mRNA (saRNA/SAM)]と呼ばれる。この2種類のmRNAプラットフォームは歴史が古く、ワクチンやその他の応用が盛んに研究されてきた。最近、Elixirgen Therapeutics社では、第三世代のmRNAプラットフォームとして、「制御可能な自己増幅型mRNA (c-srRNA)」を開発した。このプラットフォームは、33℃前後で機能し、37℃以上で機能しないという温度感受性を持っており、33℃前後である皮内への投与を含め、さまざまな活用方法がある。本講演では、これら三つのmRNAプラットフォームの特徴について紹介すると同時に、新型コロナワクチンやがんワクチンへの応用例について議論する。



洪 実 こうみのる

慶應義塾大学医学部卒。米国ミシガン州立ウエインステイト大学准教授、米国国立衛生研究所 (NIH / 国立老化研究所 (NIA) 主任研究員・発生ゲノム学部門長など歴任。システム思考・手法の基礎医学、臨床医学・医療への応用に力を注ぐ。

「臨床現場と連携した機器開発の新展開」

1 プログラム医療機器の承認審査に関する行政の取組

福田 悠平

厚生労働省 医薬・生活衛生局

医療機器審査管理課 プログラム医療機器審査管理室長

近年、AIを活用した画像診断支援システムや患者がスマートフォンにインストールして使用する治療用アプリ等、様々なプログラム医療機器が開発・実用化されており、新たな診断・治療の選択肢として期待されている。平成25年の医薬品、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（昭和35年法律第145号）の改正により、単体プログラムが医療機器の範囲に含まれることが明確化されて以降、プログラム医療機器の承認件数は増え続けている。加えて、「経済財政運営と改革の基本方針2021」（令和3年6月18日閣議決定）及び「成長戦略実行計画」（令和3年6月18日閣議決定）においても、プログラム医療機器の開発・実用化を促進するため、承認審査の迅速化を図ることとされた。

このような背景を踏まえ、厚生労働省では、令和2年11月に「プログラム医療機器実用化促進パッケージ戦略」（通称：DASH for SaMD、DX (Digital Transformation) Action Strategies in Healthcare for SaMD (Software as a Medical Device)) を公表した。DASH for SaMDは、①萌芽的シーズの早期把握と審査の考え方の公表、②相談窓口の一元化、③プログラム医療機器の特性を踏まえた審査制度の創設、④早期実用化のための審査体制強化等の4つの柱から成る。

このうち、①については、国内外におけるプログラム医療機器の開発・承認状況及び規制制度等について調査するとともに、患者の行動変容を促すことで疾病の治療を補助するいわゆる「行動変容アプリ」を対象として、有効性・安全性を評価する際の留意事項等をまとめたガイドラインを作成しているところである。②については、令和3年4月1日付けで、医療機器該当性、薬事開発及び医療保険に関する相談を一元的に受け付ける窓口をPMDAに設置した。また、プログラムの医療機器該当性に関するガイドラインを発出し、該当性の判断基準をより具体化するとともに、該当／非該当事例を可能な限り盛り込んだ。③については、令和元年の薬機法改正で導入された変更計画確認手続制度（通称IDATEN）の具体的な運用に関するQ&A等を発出する予定である。また、革新的なプログラム医療機器を指定し、優先的に相談・審査等を行う制度の創設について検討している。④については、令和3年4月1日付けで審査体制の強化を行った。具体的には、PMDAにプログラム医療機器審査室を設置し、専門性を有する審査員を配置するとともに、医療機器の製造販売承認の可否等について審議を行う薬事・食品衛生審議会の下にプログラム医療機器調査会を設置した



福田 悠平 ふくた ゆうへい

平成18年、東京大学大学院薬学系研究科修士課程修了。同年、厚生労働省入省。医薬食品局監視指導・麻薬対策課、保険局調査課、独立行政法人医薬品医療機器総合機構新薬審査第一部、医薬食品局安全対策課、経済産業省商務情報政策局生物化学産業課等を経て、令和3年4月より現職。

2 デジタル技術を活用した医療機器と、臨床開発効率化

上野 太郎

サスメド株式会社

代表取締役

日本におけるスマートフォンの保有率は2010年には10%弱だったが、2020年には80%を超えている。モバイル端末の普及は概日リズム障害のほか、WHOの規定するICD-11で新たに疾患定義されたゲーム障害などの問題を顕在化させた一方で、医療分野への応用も検討が進められている。COVID-19のパンデミックでは院内感染への懸念による受診抑制が見られ、疾患加療をサポートするものとして、情報技術を活用した遠隔診療が用いられている。医療を含む様々な産業界において、デジタルトランスフォーメーション（DX）が求められ、情報技術の活用による生産性向上が期待されている。モバイル端末やウェアラブルデバイスをはじめとした情報技術の活用により、急性疾患・慢性疾患の患者状態を地理的・時間的制限を設けることなくモニターし、介入することが可能になると期待される。情報技術の医療への活用が期待される一方で、サイバーセキュリティやデータ利活用のための分析、法規制への対応など、解決すべき課題も山積している。

我々は、医師・エンジニア・臨床開発・データサイエンティスト・デザイナー・事業開発などの多職種からなるチームで、ソフトウェア医療機器のほか、機械学習による自動分析システム、臨床開発システムなどを構築してきた。これらのシステムをアカデミアや企業で活用するとともに、新規技術の社会実装について省庁との議論を行い、効率性の高い医療の実現に向けた研究開発を進めている。リアルワールドデータなどの医療データを活用することで、機械学習システムによる予測モデルを構築するとともに、診断用医療機器の開発に向けた取り組みも実施している。新規医療技術の開発で不可欠な治験においても、労働集約的な規制対応には課題が多く、効率化で是正の余地は大きい。我々はブロックチェーン技術をはじめとするデジタル技術を用いることにより、規制の求めるデータの信頼性担保と効率化を両立する取り組みを省庁と連携しながら進めてきた。本講演ではデジタル技術を活用した医学研究の事例を紹介し、将来の医療における今後の展開について議論したい。



上野 太郎 うえの たろう

医師・医学博士。2006年東北大学医学部卒業。日本学術振興会特別研究員（DC1・PD）、公益財団法人東京都医学総合研究所主席研究員を経て、2015年サスメド株式会社を創業。日本睡眠学会評議員。井上科学振興財団井上研究奨励賞、武田科学振興財団医学系研究奨励、内藤記念科学奨励金・研究助成、肥後医育振興会医学研究奨励賞など受賞。

「臨床現場と連携した機器開発の新展開」

3 AI技術と臨床の共創 -必要な医療をデジタルで支える-

池田 仁

NEC

デジタルヘルスケア事業開発室 室長

NECは、2025中期経営計画で掲げた「次の柱となる成長事業の創造」の一環として、人工知能(AI)などのデジタル技術を活用したヘルスケア・ライフサイエンス事業創出にNECグループ一体で取り組んでいる。具体的には、社会価値創造に向けて、世界No.1の認証精度を有する顔認証技術をはじめとする生体認証「Bio-IDiom」、NECが強みを持つ映像分析技術、最先端のAI技術群「NEC the WISE」を活かし、必要な医療をデジタルで支える「Medical Care事業」、一人ひとりの日常生活に寄り添う「Lifestyle Support事業」、個人に合わせた医療を科学で支える「Life Science事業」の3つの領域での事業成長を目指している。

「Medical Care事業」領域においては、電子カルテシステム(MegaOakシリーズ)、地域医療連携ネットワークサービス(ID-Link)を中心とした医療ITシステム事業を既に展開しているが、深層学習の登場前から研究開発に取り組んでいる医用画像AI技術を用いた診断支援AI事業の国内外への展開にも力を入れている。

診断支援AI事業では、消化器内視鏡科領域にて、日本では国立

がん研究センター中央病院様との共同研究により開発した大腸ポリリープ診断支援AIの医療機器承認を取得し、欧州では大腸ポリリープ診断支援に加えて、バレット食道がん診断支援AIの臨床使用もはじまっている。さらに、病理診療科領域においても、社会実装に向けて、様々な研究活動を医療関係者の方々と実施しており、例えば、国立がん研究センター東病院様と病理画像AIに関する共同研究を進めている。

新しい価値を持つ製品やサービスを医療従事者に届け、患者様に喜んで頂くためには、それらを開発する技術者が臨床現場特有の課題に対して、問題の本質を理解することと併せて、技術者、医療従事者双方が、お互いの専門領域を尊重しつつも、妥協することなく、意見をぶつけあい、問題に対峙し共に解決していくことが重要であると、診断支援AI事業化を通じて、強く感じている。本講演の中では、医療機関の方々との共創により進めているヘルスケア・ライフサイエンス事業活動の事例と併せて、NECが取り組んでいるAI技術開発と今後の展望について紹介する。



池田 仁 いけだ ひとし

早稲田大学大学院卒業後、GEヘルスケアジャパン(株)に入社。エンジニア、技術開発部長として、約20年、グローバル医療機器の製品開発に携わる。2018年 NECに入社し、「Medical Care事業」領域の内、診断及び治療支援を目的とした事業開発部門の室長(兼)事業責任者として、現在の業務に従事している。

4 AMED次世代医療機器連携拠点の 取り組み & A-Traction

伊藤 雅昭

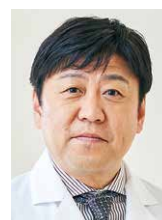
国立がん研究センター東病院

大腸外科長/手術機器開発室長

国立がん研究センターでは平成27年度より手術機器開発分野が発足し、ユーザーとしての外科医が初期のコンセプト構築から関与し様々な医療機器開発に取り組んできた。それらの活動も認知され、令和元年度には「AMED次世代医療機器連携拠点整備等事業」の国内14拠点の一つに採択され、医療機器開発における人材育成やPOC取得支援、事業化における様々な出口戦略に関わる活動を推進している。人材育成においては、企業やアカデミアの方々の臨床現場観察を積極的に受け入れるとともに、他拠点連携として東京女子医科大学や筑波大学との「関東3拠点合同シンポジウム」を開催し広い人材教育に貢献した。また、新規医療機器開発のPOC取得支援として動物実験施設をNCC内に整備し、多くの企業との医療機器開発に伴走した。事業化への出口戦略を推し進めるために企業との相談対応年間30件以上の目標を達成し、開発過程で必須となるPMDA相談にも早期より積極的に関与するようにしている。

また我々の拠点の特徴として、ベンチャー企業との研究開発の推進が挙げられる。先進的医療機器開発を目指す場合、本邦では巨額

な投資の下で機動力を生かし、短時間で事業化に結びつける開発スキームが遅れているのが現状である。一定のリスクを有するものの、迅速かつ直線的な開発を実現しうるベンチャー企業開発はまさに日本のこの分野の課題の一つである。我々は「手術支援ロボット開発」を見据えた医療機器のベンチャー A-traction株式会社を起業し、国立がん研究センター認定ベンチャー企業として国立がん研究センターと伴走しながら既存の手術ロボットとは異なる機能やコンセプトを有する日本初の革新的医療機器の創出を推し進めてきた。開発現場を病院内に置き、エンジニア、投資家、医師が常に意見を交換できる環境を整備することに注力した。起業後約6年を経過しA-Traction社は製品版ロボットの開発を終え、2021年7月にベンチャー企業のEXITであるM&Aが実現された。現在では他に2社のNEXT関連ベンチャー企業が誕生し、A-Tractionの後を追う。本年度からは医師に特化した医師起業家向けプログラムを構築し、多数の医師の参加を得て、次の起業家育成を目指している。



伊藤 雅昭 いとう まさあき

1993年千葉大医学部卒。1994年社会保険船橋中央病院外科医員、1995年国立がんセンター東病院大腸外科レジデント、1998年久留米大免疫学教室助手、2000年国立がんセンター東病院大腸骨盤外科医員、2009年同病院消化器科医長、2012年同病院大腸外科外来医長等を経て、同病院大腸外科科長、先端医療機器開発センター手術機器開発分野長(併任)、医療機器開発センター手術機器開発室長(併任)、現在に至る。