

京都大学大学院医学研究科 創薬医学講座

疾病征圧のあゆみ

－再生医療 - 原理、歴史、現状、課題と展望－



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

センター長，京都大学名誉教授

福島 雅典

科学とは：

森羅万象における物事の相互関係、

因果について、そのあるがままを観測*して

認識し得たところを正確に記述し、説明すること

*そのために実験を考案し、実施し、観測することを含む

2016.4.12 M. Fukushima

*Scientists explore the world as it is,
rather than as they would like it to be.*

『Nature』 449. 25 Oct, 2007
Editorials “Watson’s folly”

科学の未熟の自覚 群盲象をなでる（群盲撫象）



日本の浮世絵師、英一蝶（1652 - 1724）による『衆瞽摸象を撫ず』図
出典：ウィキペディア

Theory of knowledge

Unsolved Q 3つの謎

Axiomatic System

・現象論

・実体論

・本質論

本末究竟等

1. 起源、進化

2. 寿命

3. 意識

・統合性

・恒常性

・自己組織化

・場

・共生系

・リズム共鳴・同期性

・対称性

1. 序にかえて

– TRIの支援体制とサービス、そして実績 –

2. 再生医療の原理

3. 医療イノベーション創出国家プロジェクト

4. 再生医療各論

– 再生医療臨床試験の実績 –

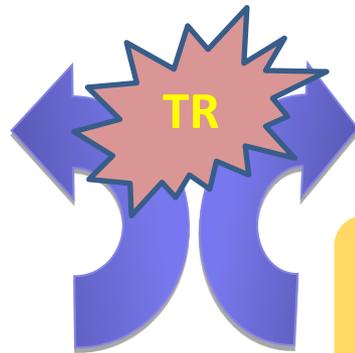
5. 再生医療の課題と展望

グローバルなデータ・シェアリングによって
このサイクルの加速化が可能となる



診療ベースの疾患単位統合レジストリ

新薬・新規
医療機器
導入



臨床試験

治療成績
調査

予後向上

AIによる
ビッグデータ

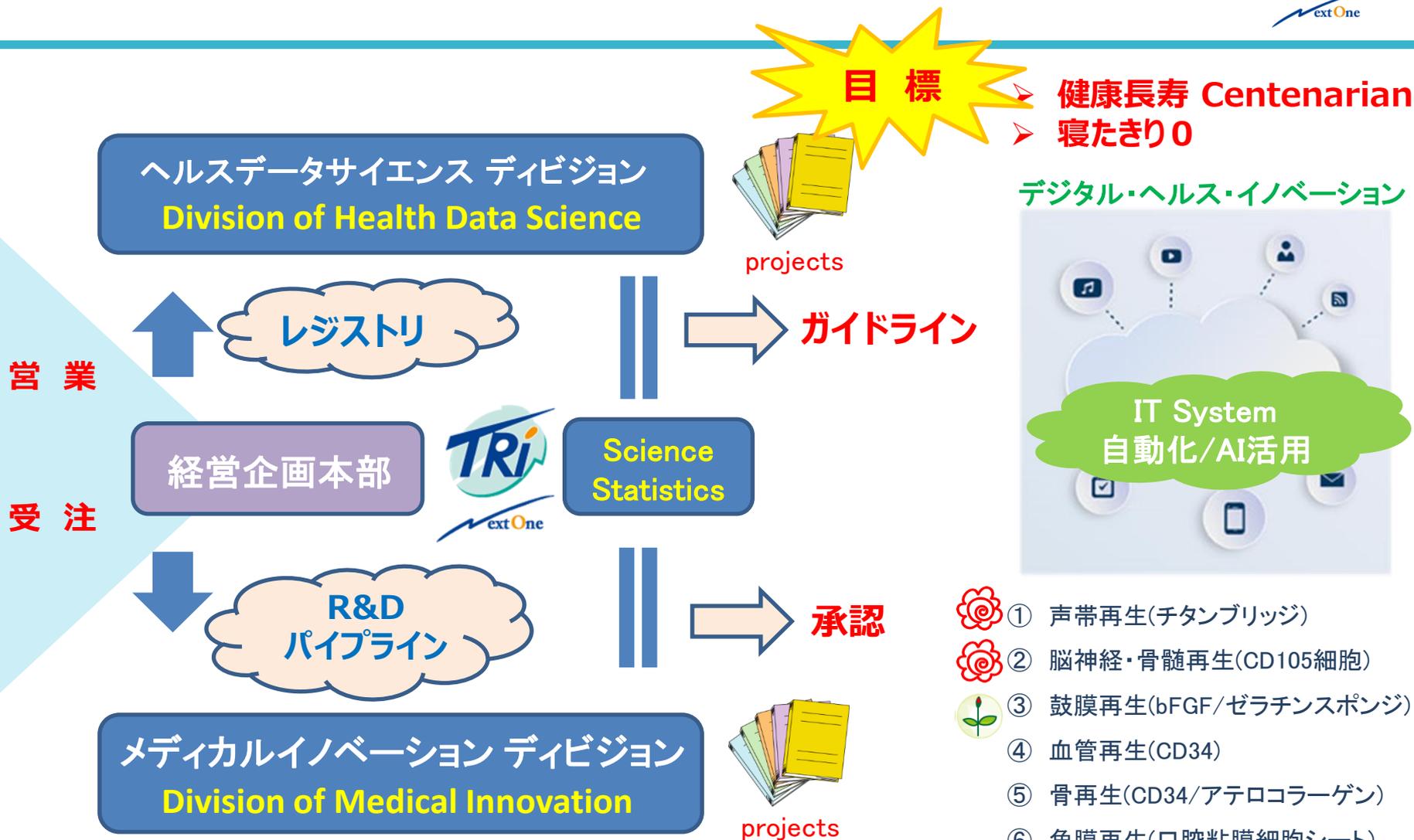
リバースTR

リアル・ワールド個別データ
Digital Health DB

データの標準化
と調和が必須

国民レベルのライフコース事業

TRIの目指すところとそれを実現する組織体制



*上記名称は平成31年4月以降予定

- ① 声帯再生(チタンブリッジ)
- ② 脳神経・骨髄再生(CD105細胞)
- ③ 鼓膜再生(bFGF/ゼラチンスポンジ)
- ④ 血管再生(CD34)
- ⑤ 骨再生(CD34/アテロコラーゲン)
- ⑥ 角膜再生(口腔粘膜細胞シート)
- ⑦ 軟骨再生(軟骨細胞/コラーゲン)

様々な分野の研究支援で培った経験とノウハウに基づき
アカデミアの研究者や企業の関係者を対象に
再生医療を含むあらゆる新規医薬品・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

ご相談いただける分野

開発戦略関連

1. 開発方針策定
 - 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. 引継ぎ企業の探索・仲介(リエゾン)
4. AROの構築支援

臨床試験関連

1. First-in-man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・立ち上げ・運営支援
7. モニタリング
8. 監査

詳しくはウェブサイトをご覧ください

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

◆◆◆ お問い合わせ先 ◆◆◆

(公財) 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 研究相談事務局

TEL: 078-306-1015 / email : sodan@tri-kobe.org

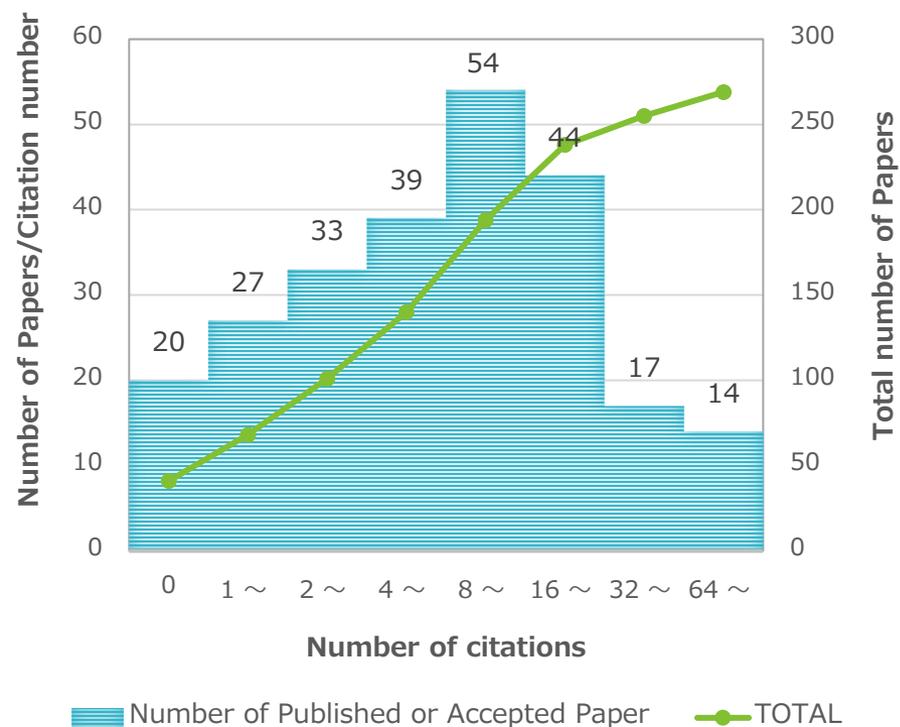
【研究相談実施件数】

- 総数：**675**件（2009年-2019年3月末）
- 2018年度受入：101件

【研究支援件数】

- 総数：**403**件（2003年-2019年4月末）
 - 論文掲載数：275報
 - 論文総引用数：5,109件

NUMBER OF PUBLISHED OR ACCEPTED PAPER BY CITATION NUMBER



TRIの支援実績例 – 疾病征圧のあゆみ –



TRIが目指すのは、疾病征圧と健康寿命延伸です。

これまでの活動により、幾つかの疾患、とりわけ要介護の原因となる
 主要な疾患は、克服の目途がたつところまでできました。

今後、デジタルヘルスイノベーションを強力に推進し、健康寿命延伸に貢献します。

-  承認済み / 承認申請中
-  治験中 / 承認申請見込み
-  新たなシーズ開発



2003年

● TRI設立

● 設立から15年

成果を市民へ

*  声の再生  鼓膜再生  角膜再生

100歳現役社会を生きるには、コミュニケーション力が必須です。

鼓膜の再生、声の再生、角膜の再生により、「聞く」「話す」「見る」が可能になります！

* 声の再生：2017年12月15日チタンブリッジ承認(厚労省先駆け審査制度による承認第一号!!)

**  脳神経脊髄再生  血管再生  軟骨再生  骨再生

100歳現役社会を生きるため、寝たきりゼロ・要介護ゼロに限りなく近づけます。

脳梗塞、脊髄損傷、パーキンソン病やASOによる下肢切断、様々な寝たきり・要介護の状態から、神経の再生、血管の再生、軟骨の再生により、「自立」が可能になります！

** 脳神経脊髄再生：2018年12月28日ステミラック注® 条件及び期限付き承認

 認知症  前立腺癌  大腸癌  動脈硬化

認知症、前立腺がん、大腸がん、動脈硬化の治癒に向けて、新しい治療法を開発中です。

【2016年2月10日先駆け審査指定】 医療機器・再生医療等製品（全5品目）

アカデミア発 Disruptive Innovation

すべてアカデミア発

当機関支援案件

	品目名	対象疾患	発明者	事業名	引受企業
医療機器	チタンブリッジ (甲状軟骨形成術2型)	内転型 痙攣性発声障害	京都大学名誉教授 一色信彦教授	難病プロジェクト	ノーベル ファーマ (株)
	2 癒着防止 吸収性バリア	トレハロース注入による 臓器や腹膜の 術後癒着の低減	東京大学・大学院工学系研究 科バイオエンジニアリング専 攻 鄭 雄一教授	橋渡しⅠ期 プロジェクト	(株) 大塚 製薬工場
再生医療等製品	STR01 (自家骨髄 間葉系幹細胞)	脊髄損傷	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 本望 修教授	橋渡しⅠ期～Ⅱ期 プロジェクト	ニプロ(株)
	G47Δ (遺伝子組み換え ヘルペスウイルス)	悪性脳腫瘍 (神経膠腫)	東京大学・医科学研究所・先 端がん治療分野 藤堂 具紀教授	がんTR～ 橋渡しⅡ期 プロジェクト	第一三共 (株)
	5 自家心臓内 幹細胞	小児先天性心疾患 (機能的単心室症)	岡山大学病院・新医療研究開 発センター再生医療部 王 英正教授	京大流動 プロジェクト～ 橋渡しⅡ期 プロジェクト	(株) 日本 再生医療

17/12/15
製造販売
承認取得

18/12/28
条件及び
期限付き
製造販売
承認取得

2019年
製造販売
承認申請

(2016年2月10日現在)

アカデミア発 Disruptive Innovation

当機関支援案件

	品目名	対象疾患	発明者	事業名	引受企業
医薬品	1 5 6 1. RTA402 2. JR-141 3. タファミジスメグルミン 4. MSC2156119J 5. Trastuzumabderuxtecan 6. Encrectinib				
医療機器	7 心・血管修復パッチ OFT-G1	先天性心疾患			帝人（株）
	8 CliniMACS CD34 System	難治性骨折 （偽関節）	神戸大学大学院 整形外科 黒田 良祐教授	当機関 ICRシーズ	ミルテニーバイ オテク（株）
再生医療等製品	9 TBI-1301	滑膜肉腫			タカラバイオ （株）
	10 CLBS12	重症下肢虚血	当機関研究者	橋渡し I 期 プロジェクト	Caladrius Biosciences, Inc.
	11 AVXS-101	脊髄性筋萎縮症 （Spinal Muscular Atrophy: SMA）			AveXis, Inc.

（2018年3月27日現在）

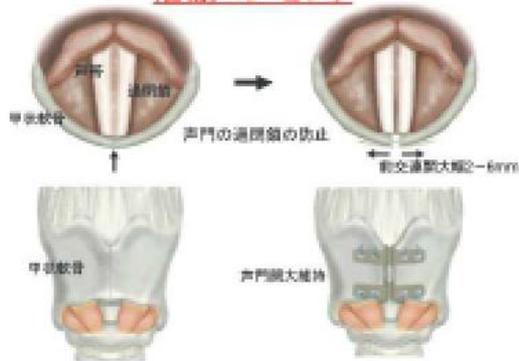
チタンブリッジ

痙攣性発声障害チタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術 2 型

痙攣性発声障害は、「局所性ジストニア」の一種と考えられ、喉頭筋の痙攣様異常運動により発声中の声の詰まりや途切れ、震えをきたす原因不明の難治性疾患です。現在のところ本症に対する根本的な治療はないとされています。チタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術 2 型は、発声時に内喉頭筋が不随意的、病的に強く内転することで声門が過閉鎖し症状が発現することに着目し、発声時に声門が強く内転しても声帯が強く閉まらないように甲状軟骨を正中に切開し、両側甲状軟骨形成術の付着部を甲状軟骨ごと外側に回して固定する術式です(図)。

この手術によって、症状が改善し、再発を防止することも可能となります。2017年12月、手術成功に必要な新規医療機器チタンブリッジが承認されました。今後、治療の普及が期待されています。

治療コンセプト



先駆け審査指定
承認第1号



特集 痙攣性発声障害克服への 最先端アプローチ チタンブリッジによる革新的治療法

対談 名医 慶応義塾大学病院 読岐 徹治 先生・TRI 臨床研究情報センター 福島 雅典

Contents

- 支援プロジェクト 脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬 HMG-CoA還元酵素阻害薬の予防効果に関する研究 (J-STARS) はか
- グローバル事業報告
 - グローバルレジストリ構築、進行中!
 - 韓国と日本のアカデミアを結ぶ第一歩を踏み出しました
 - 世界各国のAROがアメリカ・オーストラリアに集結! 国際を結ぶネットワーク構築を目指して

公益財団法人 先端医療開発財団
臨床研究情報センター
Translational Research Informatics Center

上海五官科病院にて
2017年11月

開発者の讀岐先生、
眼耳鼻咽喉科医院の
Shao Jun先生とともに

Shao先生には、
中国での開発における
主任研究者を務めていただく予定



TRI Advances

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



The screenshot shows the TRI website interface. At the top left is the TRI logo and the text "Translational Research Center for Medical Innovation". At the top right are links for "TRI website" and "Menu". Below the header is a navigation sidebar with icons for Twitter, Facebook (6.6K), Print, Star, and a plus sign (124). The main content area features a 3D anatomical illustration of a human torso with the spine highlighted in red and yellow. Overlaid on this is a dark teal box containing the text: "Research Highlight | 4 July 2017", "A stem cell fix for spinal injury", and "Stem cells derived from bone marrow could help people with damaged spinal cords to recover". A copyright notice "©SHUBHANGI GANESHRAO KENE/Science Photo Library/Getty" is visible in the top right corner of the screenshot.

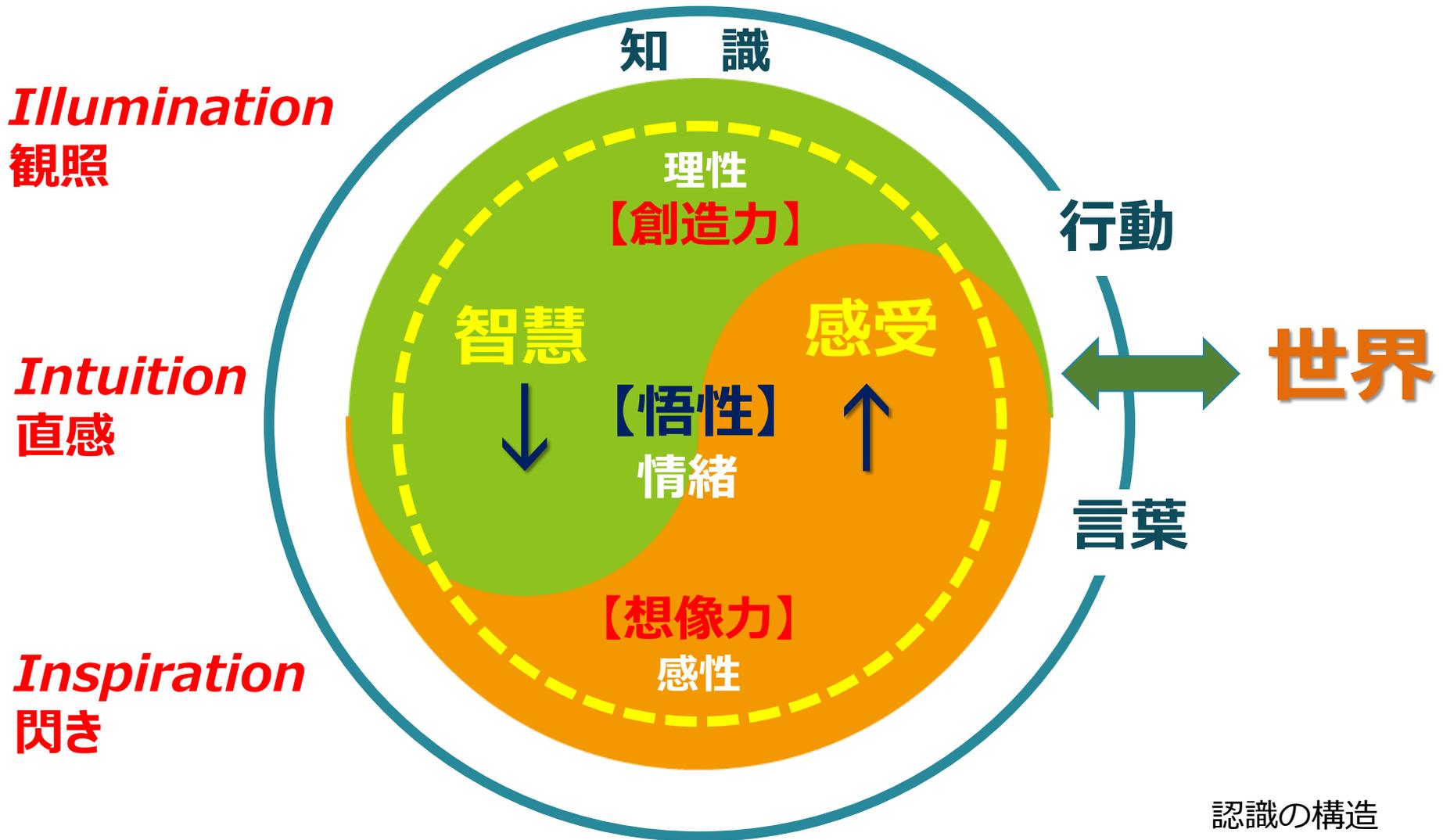
<https://advances.tri-kobe.org/en/research/8/-a-stem-cell-fix-for-spinal-injury>

TRIはこの革命を推進します

1. ゲノム・免疫医学革命
2. **幹細胞**・エクソソーム医学革命
3. サイバニクス・BM/CI革命
4. ナノテクノロジー・センシング革命
5. IT革命 → AGI

人が人を超える
機械が人を超える





認識の構造

破壊的イノベーションとは、既存の市場価値を破壊し、市場を新しい価値体系に変換させるようなインパクトを与える製品、サービス等の経済活動をいう（クリステンセン『イノベーションのジレンマ』）。

それは、ある技術の進歩が市場の需要を上回る場合に起こる。医療分野におけるそのような例の一つの典型はH2ブロッカーである。

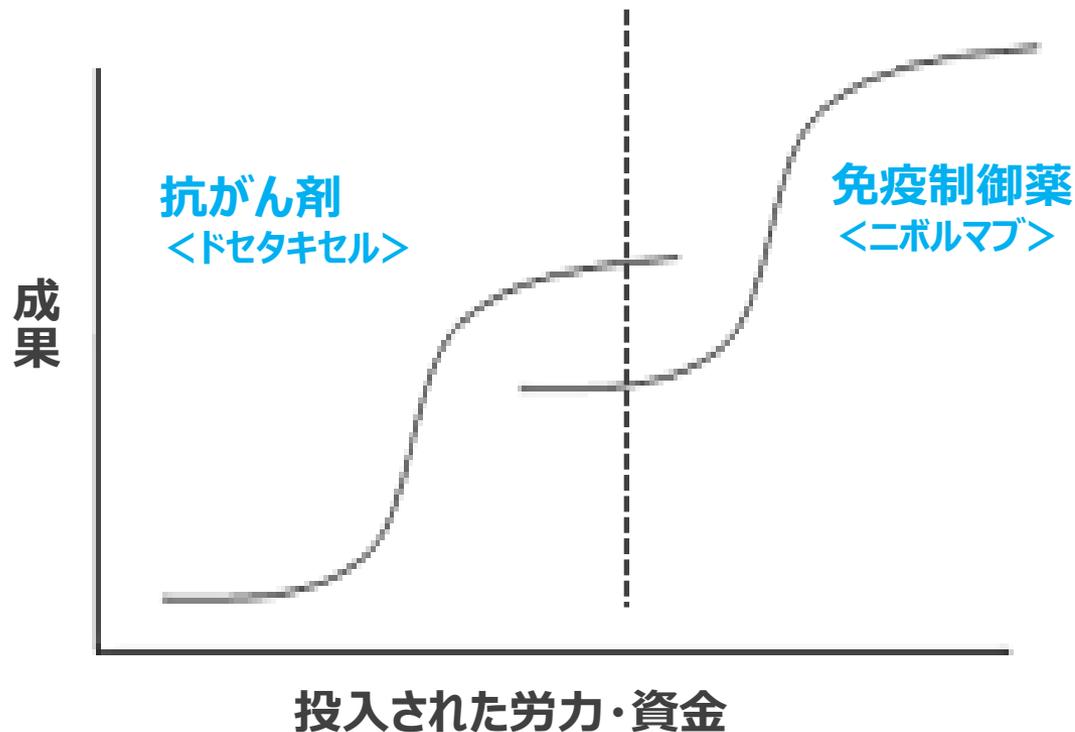
H2ブロッカーの出現によって胃潰瘍の治療方法は根本的に変わった。すなわち外科手術はほぼ消滅したのであった。最近の典型例として、チェックポイント・インヒビターが挙げられる。

その出現によってがんの薬物療法体系、さらに研究体系すべてが変換することになったり、がんの研究・診療・治療は根本的に見直しを迫られている。

チェックポイント・インヒビターは抗がん剤の市場価値をほぼ消滅せしめる可能性さえある。

(2015/12 文科省ライフサイエンス委員会時資料「破壊的イノベーションについて」原稿より)

2重のS字曲線 【R. Foster】



- 非連続
(担当者の変更)
- 類型
- 投資
- アントレプレナー

【J. Schumpeter】

Tailored-type Service



哲学・科学・技術

- Individual base
- Population base

Genome, exosome innovation
Stem cell, immuno-cellular Innovation
Digital Health Innovation

1. 序にかえて

– TRIの支援体制とサービス、そして実績 –

2. 再生医療の原理

3. 医療イノベーション創出国家プロジェクト

4. 再生医療各論

– 再生医療臨床試験の実績 –

5. 再生医療の課題と展望

自然治癒力の本体を利用する新しい医療

自己（または他家？） 骨髄・脂肪組織由来幹細胞

→ 新しい疾患概念

再生修復ホメオスタシス障害

難治性性疾患の大半に適応

コペルニクスの
転回

→ 新しい創薬概念

**生体の組織修復を担う細胞(幹細胞)は、
体中すなわち結合組織、脂肪組織、骨髄に
分布存在して、それは進化の過程で嚴重に
保存されてきた。**

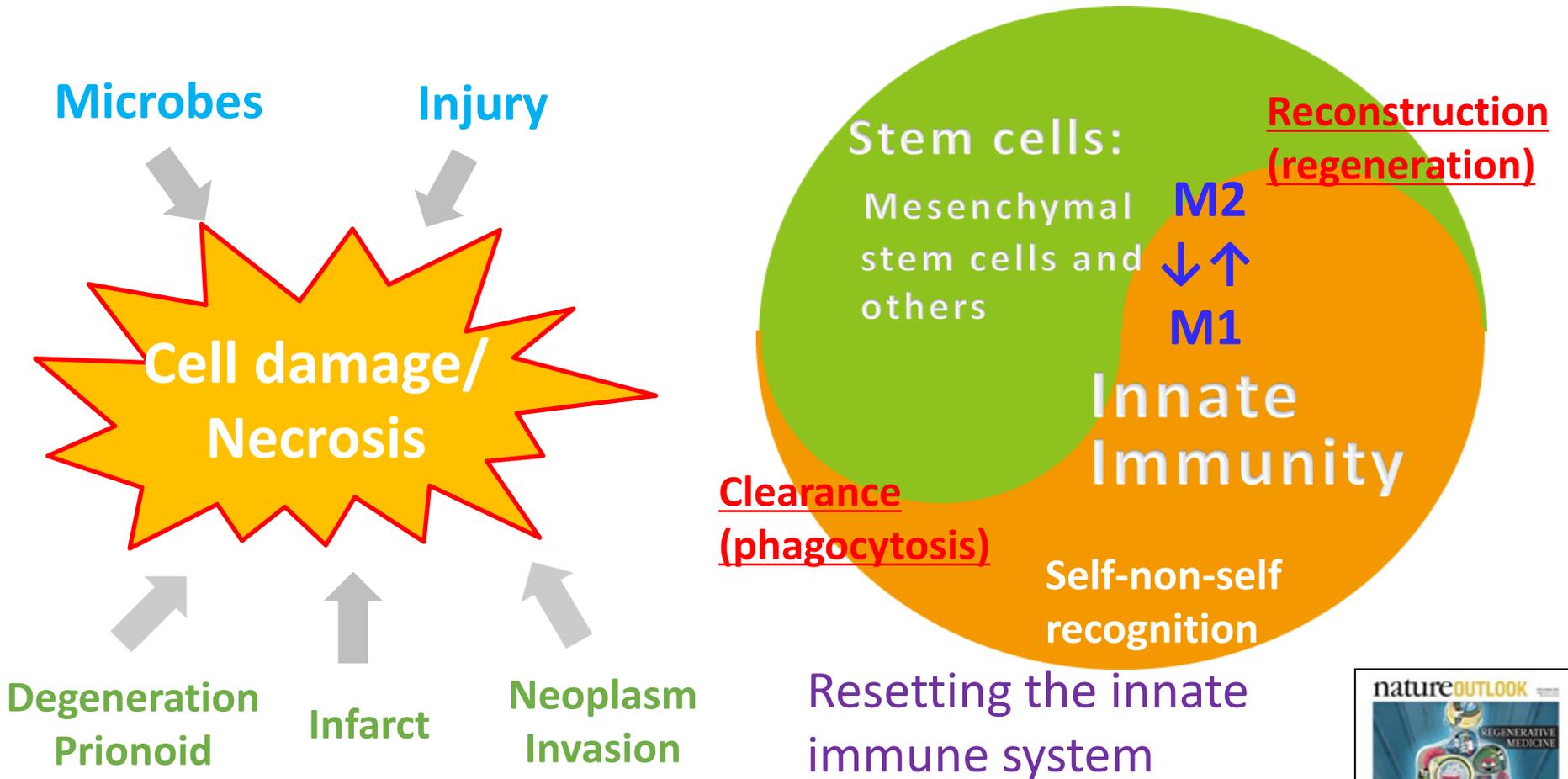
**幹細胞は、常に流血中に存在して
身体中を循環しており、
常時、組織の細胞のターンオーバー、
修復、再生に当たっている。**

組織損傷時には、
損傷組織からのシグナルをキャッチして signaling
幹細胞は末梢血中に動員され、 mobilization
損傷部にホーミングして、 homing
修復に必要なコンディショニング、 conditioning
死滅する細胞と、生き残れる細胞を識別し、
前者は除去し、後者は保護し、炎症を抑えて
(M-M2変換)、血管の透過性を制御し、
毛細血管を新生し、
修復再生できる条件を整えることによって repairing
正常な組織が再生する。 regeneration

**損傷が大きく、動員幹細胞で足りない場合には、
体外で幹細胞を培養増幅して戻すことによって、
幹細胞は損傷部に到達し、そこで修復再生に
必要な全細胞過程を実行する。**

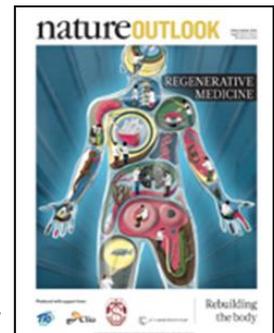
**欠損巾が大きい場合は、
足場（scaffold）が必要となる。**

Multicellular symbiotic system for maintaining homeostasis that inherits self-preserving ability

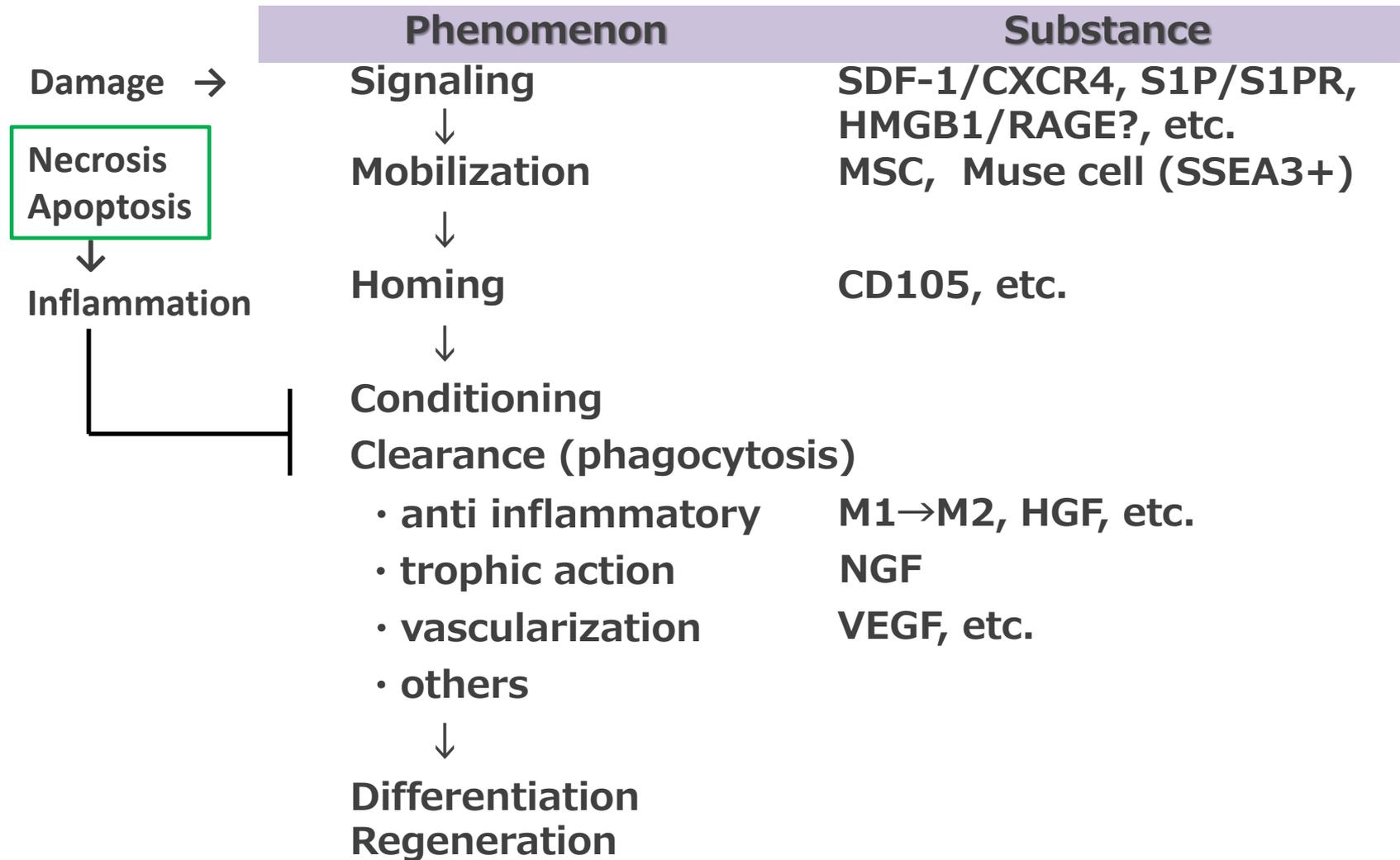


Ref: Nature Outlook: Regenerative Medicine, December 7, 2016

Figure 2. Mechanisms regulating maintenance of normal functioning of multicellular symbiotic systems.



Physiology and pathology of stem cell and its molecular basis



現状の認識 I

再生医療イノベーションの第1ラウンド
- **Disruptive Innovation Phase**
は終了し、第2ラウンドに突入した。

第1ラウンド：組織再生に係る生物原理

— 細胞過程の解明とその利用の確立



Vol. 540 No.S49, December 7, 2016

Nature Outlook: Regenerative medicine

www.nature.com/articles/540S49a

Theory



Vol. 544 No.7650_suppl_out, April 20, 2017

Corneal repair

<https://www.nature.com/collections/pdryjrsvnz/videos>

Patient enrollment
completed



Vol. 546 No.7659_suppl, June 22, 2017

Eardrum regeneration: membrane repair

<https://www.nature.com/collections/rzfrydkflp/videos>

NDA
under review



Vol. 548 No.7668_suppl, August 24, 2017

Critical limb ischaemia

<https://www.nature.com/collections/vmxkcnxvwg/videos>

Registration trial
ongoing



Vol. 550 No. S193, October 26, 2017

Non-union bone fracture: a quicker fix

<https://www.nature.com/collections/qmpthxknbn/videos>

Registration trial
ongoing



Vol. 552 No. 7684_suppl, December 14, 2017

Spinal-cord injury: spurring regrowth

<https://www.nature.com/collections/ctdkppqqnx/videos>

Approved/
Launched



Vol. 563 No. S33, November 7, 2018

Ulcerative colitis

<https://www.nature.com/collections/qwtdpjcrpg/video>

Registration trial
ongoing



Vol. 564 No. S73, December 20/27, 2018

Liver Cirrhosis

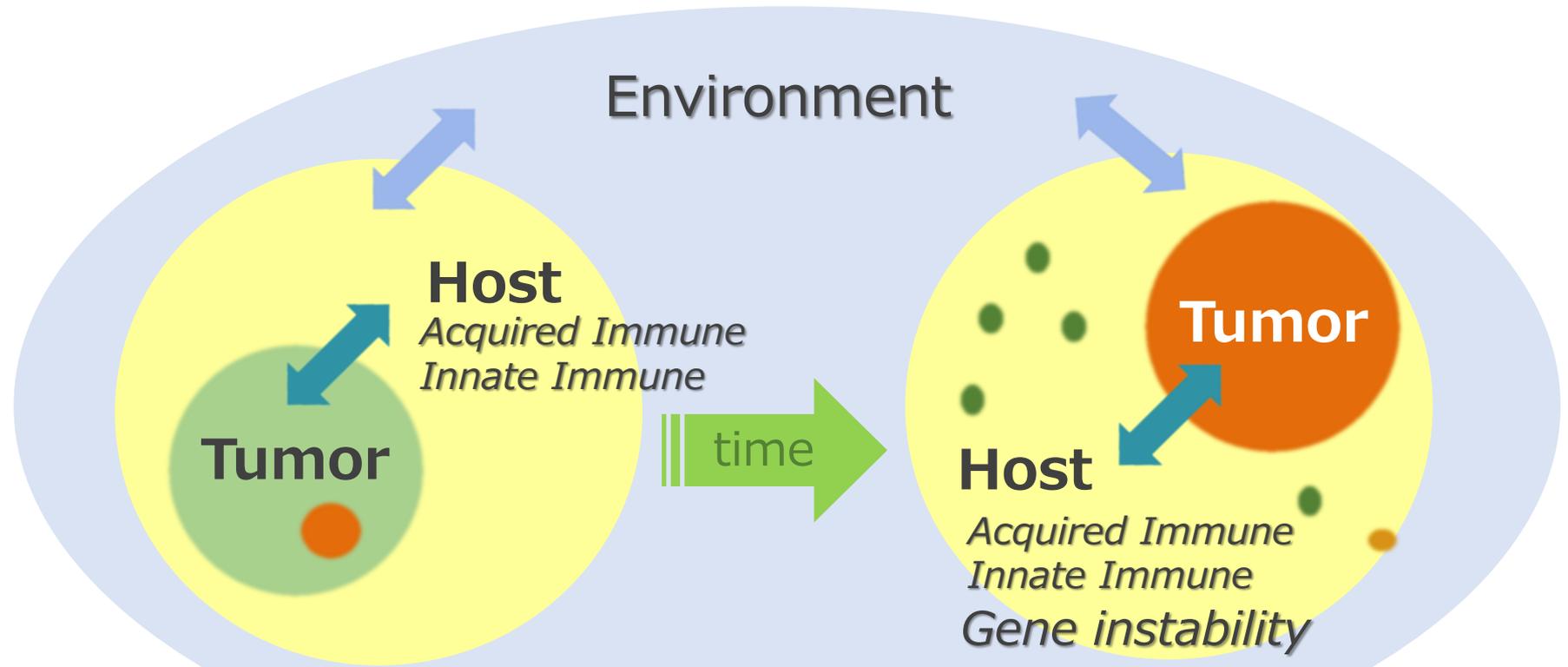
<https://www.nature.com/collections/ycpfvtvnhj/video>

Registration trial
ongoing

再生医療の第1ラウンドは終了しました

案件名	対象疾患	PI	先駆け審査指定
承認 2018年 12月20日承認	神経再生 (自己骨髄由来CD105陽性 間葉系幹細胞)	脊髄損傷  Vol. 552 No. 7684_supp December 14, 2017 Spinal-cord injury: spurring regrowth https://www.nature.com/collections/ctdkppqqnx/videos	★ 2016年2月
審査中 2018年9月27日 申請	鼓膜再生 (bFGF/ゼラチンスポンジ)	鼓膜穿孔  Vol. 546 No. 7659_supp June 22, 2017 Eardrum regeneration: membrane repair http://www.nature.com/collections/rzfrydkflp/videos	金丸眞一先生 (北野病院)
治験中	血管再生 (CD 34陽性末梢血幹細胞)	重症下肢虚血  Vol. 548 No. 7668_supp August 24, 2017 Critical limb ischaemia www.nature.com/collections/vmxkcnxvvg/videos	川本篤彦先生 (TRI)
治験中	骨再生 (CD34/アテロコラーゲン)	難治性骨折  Vol. 550 No. S193 October 26, 2017 Non-union bone fracture: a quicker fix https://www.nature.com/collections/qmptxknbn/videos	黒田良祐先生 (神戸大学)
登録終了	角膜再生 (口腔粘膜細胞シート)	角膜幹細胞疫弊症  Vol. 544 No. 7650_supp_out April 20, 2017 Corneal repair http://www.nature.com/collections/pdryjrsvz/videos	外園千恵先生 (京都府立医科大学)
治験中	軟骨再生 (軟骨細胞/コラーゲン)	軟骨損傷	石橋恭之先生 (弘前大学)

2018年12月28日
承認通知
薬事・食品衛生審議会
(再生医療等製品・
生物由来技術部会)



Gene instability - Heterogeneity - Evolution

Multi-dimensional

1. 序にかえて

– TRIの支援体制とサービス、そして実績 –

2. 再生医療の原理

3. 医療イノベーション創出国家プロジェクト

4. 再生医療各論

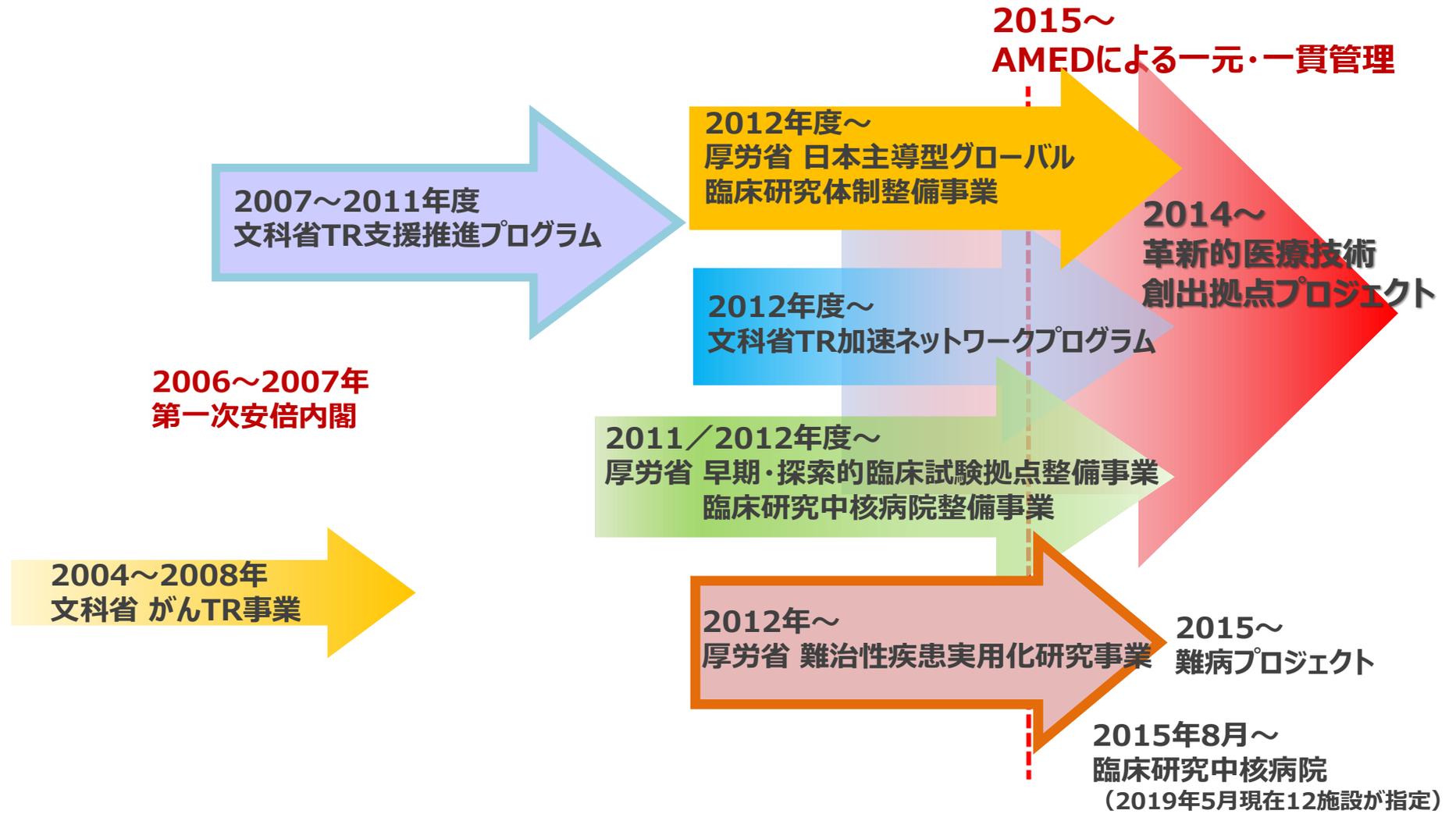
– 再生医療臨床試験の実績 –

5. 再生医療の課題と展望

医療イノベーション創出事業の歴史



2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018



1. 目的

医療としての実用化が見込まれる有望な基礎研究の成果を開発している研究機関を対象に、シーズの開発戦略策定や、**薬事法に基づく試験物製造**のような**橋渡し研究の支援を行なう機関を重点的に整備**するとともに、これら**拠点の整備状況を把握し、拠点間のネットワーク形成などによりサポートする体制を整備**することを目的にしています。

<2009年6月2日 橋渡し研究支援推進プログラム第1回中間評価委員会 発表資料より>

2. 本事業の概要と審査に際しての基本的考え方

・・・ この事業を通じ、5年間で、1機関あたり有望な基礎研究の成果が、**2件ずつ薬事法に基づく治験の段階に移行すること**を目指します。

① 橋渡し研究支援機関の機能強化

- ・ 候補試験物に合わせた開発戦略の策定の支援
- ・ **戦略的な知的財産の確保・活用**の支援
- ・ **データセンター機能**
- ・ 非臨床試験、**試験物製造**等の支援  **GMP-CPC setup**

② 橋渡し研究支援を行なうための人材の確保・登用・育成

③ 橋渡し研究支援

④ 橋渡し研究支援機関の活動・連携の促進 (**サポート機関**)

 **進捗管理、ネットワーク形成、シーズ情報の収集・提供**

<2009年6月2日 橋渡し研究支援推進プログラム第1回中間評価委員会 発表資料より>

目標設定・目標管理・達成評価

TR基盤



整備促進

- 基盤整備進捗会議（各拠点年2回）
- TR基盤整備度評価スケール

シーズ



開発促進、動作確認

- シーズ進捗会議（年2回）
- R&Dデータシート / ロードマップ

拠点間の情報交換

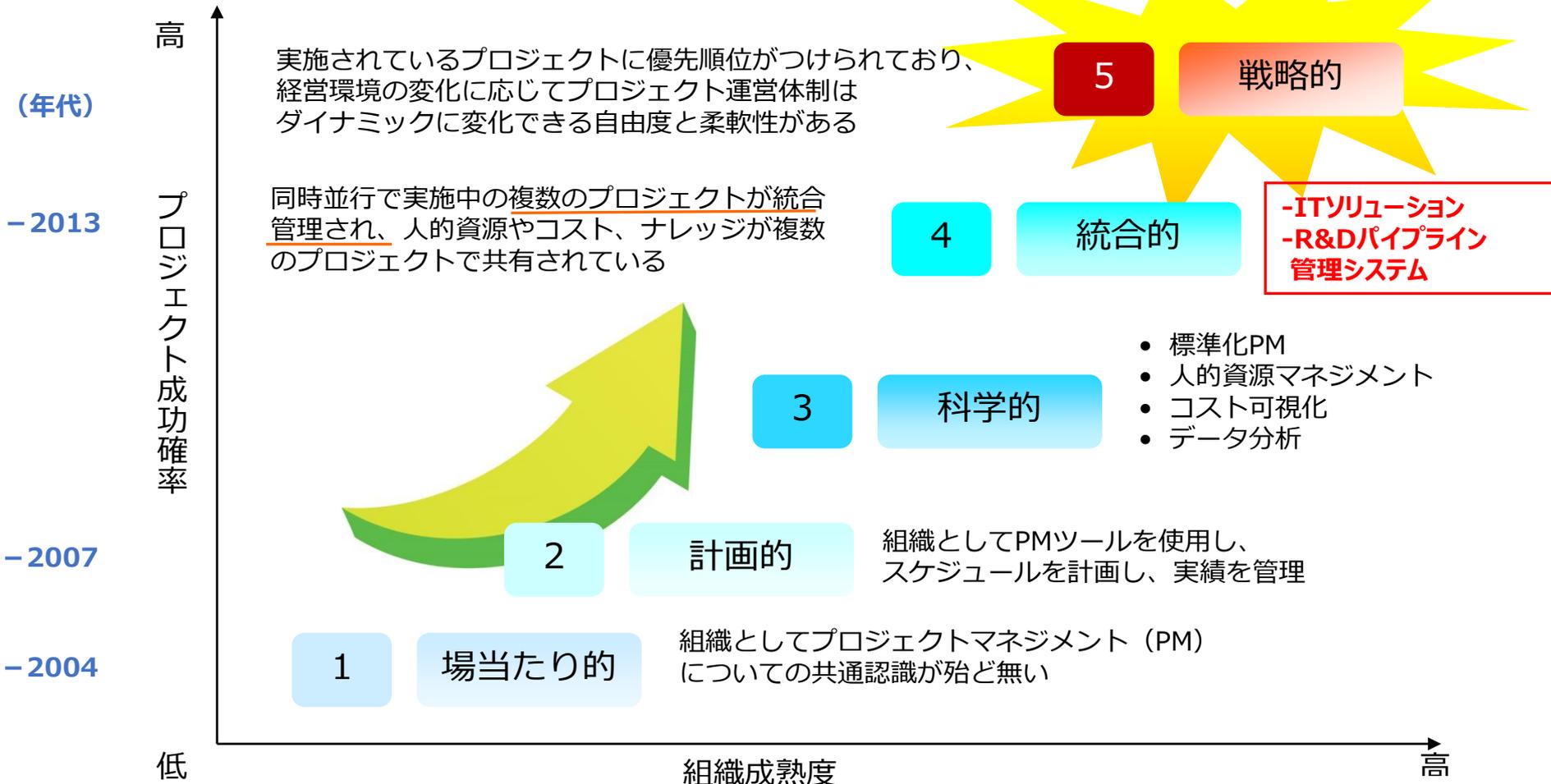


ネットワーク形成

- 拡大運営委員会（年2回）
- 各種専門家連絡会（年2回）
- 情報発信(<http://www.tr.mext.go.jp/>)
- 教育・研修（年1回）

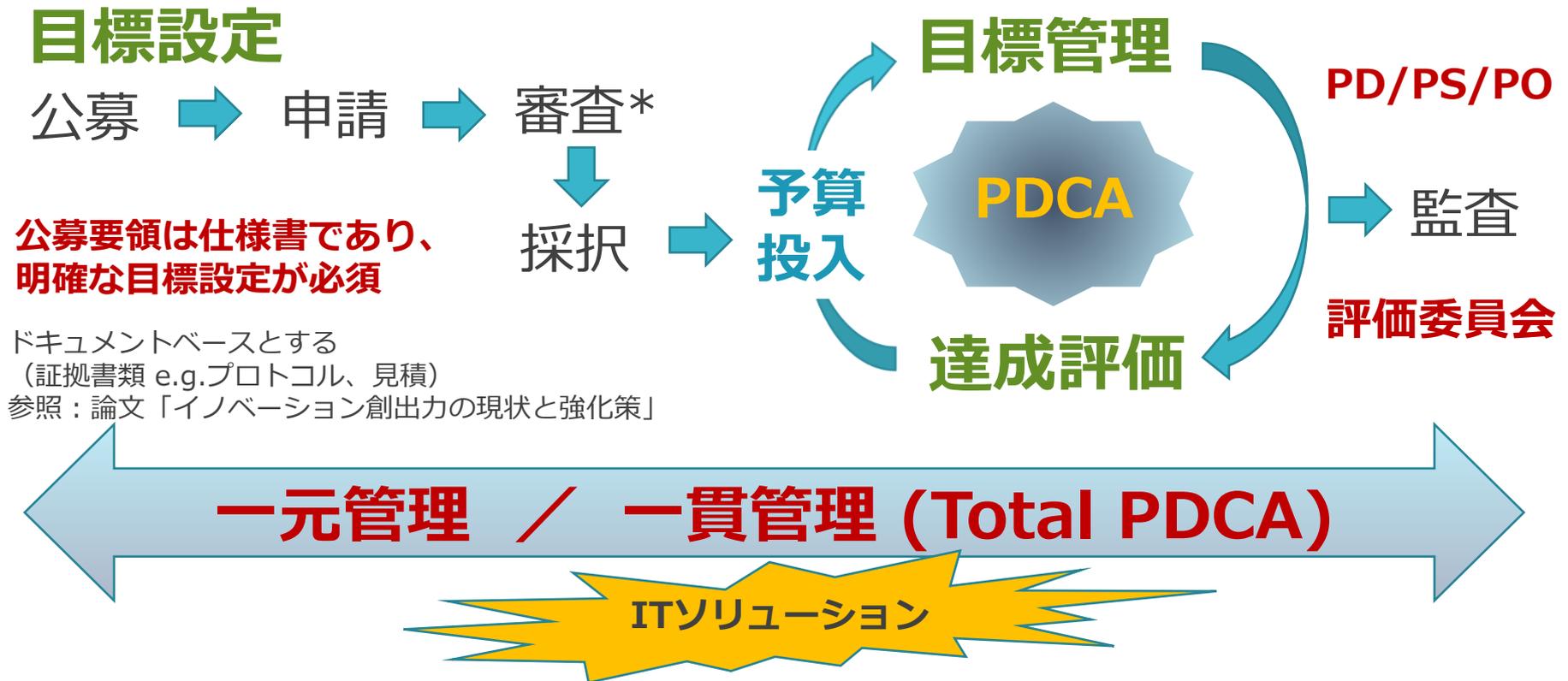
<2009年6月2日 橋渡し研究支援推進プログラム第1回中間評価委員会 発表より>

目標設定・目標管理・達成評価



出典：IBM BCS

研究開発予算・執行管理のプロセス



*独立・公平・公正・透明・効率・合理性を確保

ARO (Academic Research Organization) の機能と実務



機能	マネジメント	オペレーション
研究・診療・教育機能 スポンサー機能 知財管理 薬事管理 研究開発マネジメント	ナレッジマネジメント I P マネジメント リソースマネジメント	研究の棚おろし ↓ 開発候補選択 ↓ プロジェクトチーム形成して R&Dフローにのせる ↓
CRO機能 データセンター モニタリング・QA	プロジェクトマネジメント	進捗管理/R&Dパイプライン 管理システム ↓
SMO機能 CRC 治験病床	ライセンシング・契約	IND治験届 ↓ ライセンスアウト (企業への受け渡し) ↓
グローバルアライアンス		NDA 承認申請

各アカデミア拠点における全シーズの一貫・一元管理とPDCA

第3期 橋渡し研究戦略的推進プログラム (革新的医療技術創出拠点プロジェクト) 平成29年度 R&Dパイプライン実績



< 2017年度 >

2017年8月末時点
AMED 革新的医療技術創出拠点プロジェクト (第3期橋渡し研究戦略的推進プログラム)
平成29年度成果活用支援事業による集計

	A※	B	C	治験届	承認申請	合計	承認取得
14拠点 北海道大学・札幌医科大学・ 旭川医科大学、 東北大学、筑波大学、 千葉大学、東京大学、 慶應義塾大学、名古屋大学、 京都大学、大阪大学、 岡山大学、九州大学 国立成育医療研究センター、 国立がん研究センター、 名古屋医療センター	89	49	29	18	2	152	9
	66	36	24	16	2	131	6
	62	34	23	11	1	131	3
	59	33	19	11	1	122	2
	56	29	19	10	1	111	2
	50	26	16	9	0	109	2
	48	26	15	9	0	103	1
	47	23	15	7	0	94	1
	38	21	12	7	0	90	0
	34	20	12	6	0	79	0
	28	14	10	5	0	49	0
	9	13	7	5	0	43	0
	6	3	7	4	0	27	0
	1	1	3	3	0	19	0
合計	593	328	211	121	7	1,260	26
中央値	47.5	24.5	15	8	0	98.5	1

※A: 特許取得を目指すもの, B: 非臨床POC取得を目指すもの, C: 臨床POCを目指すもの

平成29年度革新的医療技術創出拠点プロジェクト 製造販売承認・認証 取得 リスト



	拠点名	名称	承認・認証日
1	北海道臨床開発機構	NH-Y100	平成24年3月5日
2	北海道臨床開発機構	iGold	平成24年4月26日
3	北海道臨床開発機構	SyncTraX	平成25年3月22日
4	北海道臨床開発機構	PROBEAT-RT	平成26年8月14日
5	北海道臨床開発機構	コーンビームCT拡張機能	平成27年3月30日
6	北海道臨床開発機構	ドッピー	平成27年7月16日
7	北海道臨床開発機構	短飛程治療用器具	平成27年9月17日
8	北海道臨床開発機構	人工股関節 (AMU 001)	平成29年5月30日
9	北海道大学	AMPTシステム	平成26年8月31日
10	東北大学	歯科切削加工用レジンディスク	平成27年2月27日
11	東北大学	胎児心電図装置	平成29年2月23日
12	東京大学	頰脈症治療薬	平成25年11月22日
13	東京大学	小児用補助人工心臓	平成27年6月18日
14	国立がん研究センター	LASEREO	平成24年4月26日
15	名古屋大学	NUUデバイス	平成27年3月17日
16	名古屋大学	手術ロボット支援システム	平成27年6月19日
17	京都大学	レプチン	平成25年3月25日
18	京都大学	レザフィリン	平成27年5月26日
19	京都大学	PD レーザ	平成27年5月26日
20	京都大学	食道癌PDT専用プローブ	平成27年5月26日
21	京都大学	サンコン Kyoto-CS	平成28年2月15日
22	京都大学	リアルタイム臓器投影システム	平成28年3月29日
23	大阪大学	上肢カッピングガイド	平成25年6月21日
24	大阪大学	上肢カスタムメイドプレート	平成26年2月28日
25	大阪大学	筋芽細胞シート	平成27年9月18日
26	岡山大学	AtherOx®	平成27年9月1日

*2017年5月改訂（第2版、使用上の注意の項の自主改訂）
2013年3月作成

貯 法：遮光・2～8℃で保存

使用期限：外箱等に表示（使用期間3年）

日本標準商品分類番号
872499

承認番号	22500AMX00885
薬価収載	2013年5月
販売開始	2013年7月
国際誕生	2013年3月

遺伝子組換え型ヒトレプチン製剤

処方箋医薬品^{注1)}

メトレレプチン 皮下注用11.25mg「シオノギ」

注射用メトレレプチン（遺伝子組換え）

 シオノギ製薬

Metreleptin 「SHIONOGI」

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	メトレレプチン皮下注用11.25mg「シオノギ」	
成分・含量 (1瓶中)	メトレレプチン（遺伝子組換え）11.25mg	
添加物	グリシン	45.0mg
	精製白糖	22.5mg
	ポリソルベート20	0.225mg
	L-グルタミン酸 水酸化ナトリウム	3.310mg

2. 性状

販売名	メトレレプチン皮下注用11.25mg「シオノギ」	
性状・剤形	白色の軽質の塊である。（注射剤）	
pH	4.05～4.45	
浸透圧比 〔生理食塩液 に対する比〕	約1 本剤1瓶に注射用水2.2mLを加え溶解した場合	

【効能・効果】

脂肪萎縮症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 本剤は、インスリン抵抗性を有する脂肪萎縮症と診断された患者にのみ使用すること。
- 糖尿病、高インスリン血症又は高トリグリセライド血症を有しない脂肪萎縮症患者に対する有効性は確立していない。
- HIVに関連する脂肪萎縮症における有効性は確立していない。

【使用上の注意】*

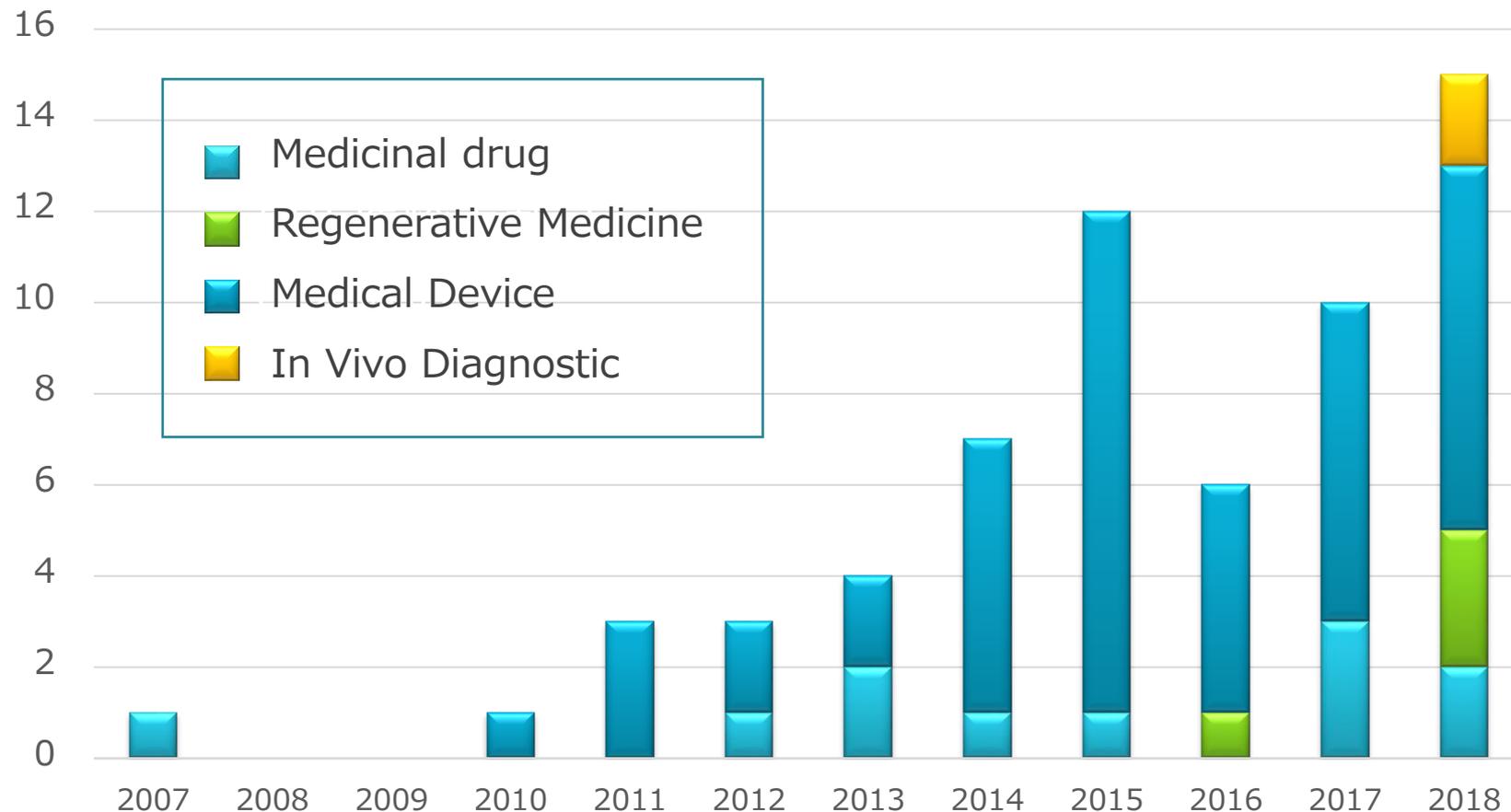
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 重度の血液異常（好中球減少症等）のある患者〔海外臨床試験において、T細胞性リンパ腫が報告されている。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- 膵炎及び高トリグリセライド血症の既往のある患者〔海外臨床試験において、本剤の突然の中止後に急性膵炎が起きたとの報告がある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- 腎機能障害のある患者〔主に腎で排泄されると考えられるため、高い血中濃度が持続するおそれがある。〕
- 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態
 - 下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
- 激しい筋肉運動
- 過度のアルコール摂取者
- 「相互作用」の項に示す血糖降下作用を増強する薬剤との併用
- 低血糖を起こすと事故につながるおそれのある患者（高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等）
- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照。また、低血糖をおこすおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 海外臨床試験において、膵炎及び高トリグリセライド血症の既往歴のある患者で、本剤の突然の中止後に急性膵炎が起きたとの報告がある。投与を中止する場合には、持続する重度の腹痛、背部への放散痛等の症状を十分に観察し、徐々に減量するなど慎重に行うこと。また、血中トリグリセライドの推移を観察するとともに、必要に応じて脂質異常症治療薬の投与開始あるいは用量調節を行うこと。
- 本剤の使用にあたっては、患者及びその家族に対し低血糖症状及びその処置方法について十分説明すること。臨床試験におい

Manufacturing and Marketing Approval for Products Originating in Academia

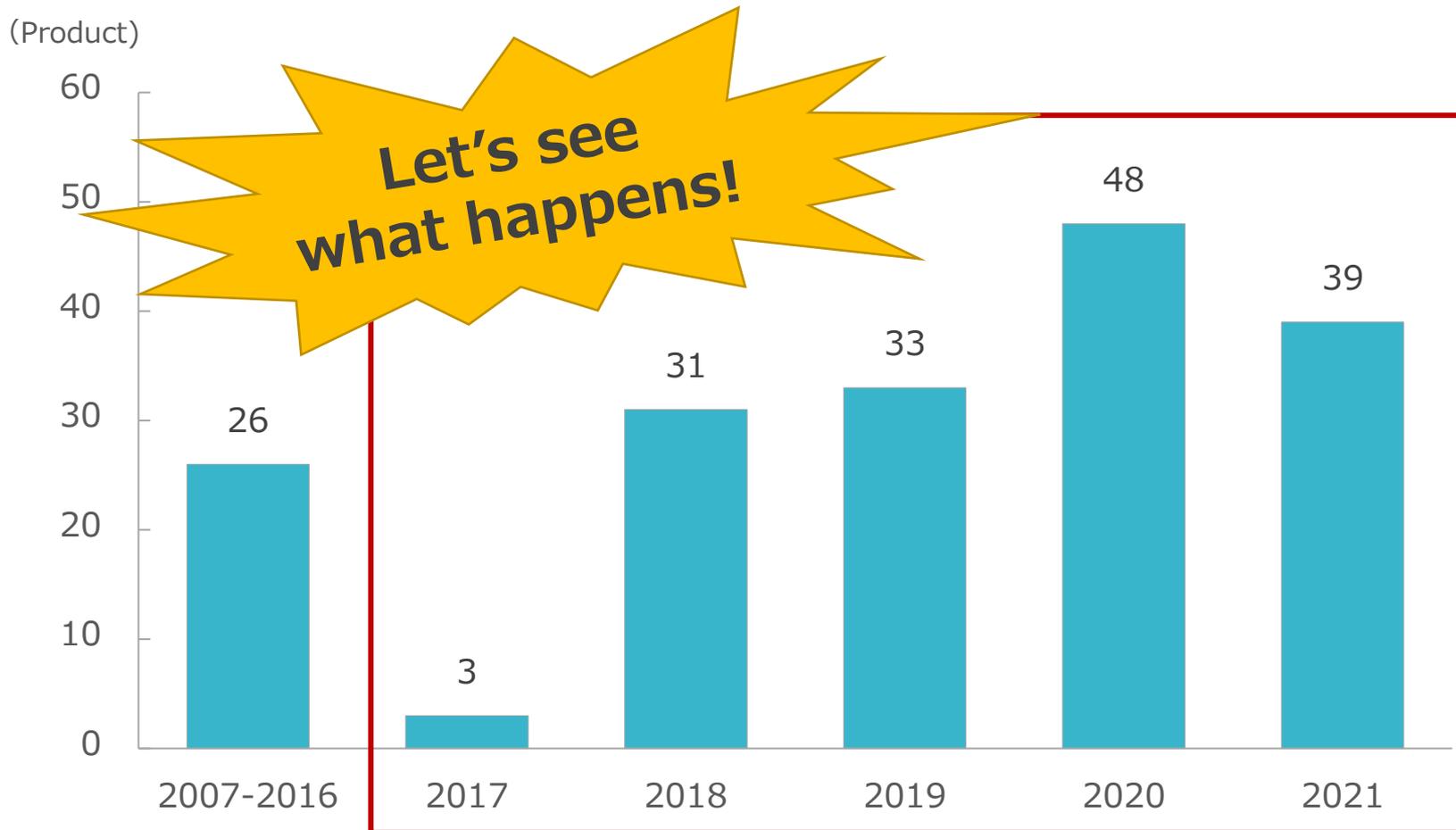


Number of new medical products obtained manufacturing and marketing approval by fiscal year.
The data is the result of a survey conducted in May 2019 targeting 17 core centers that belong to ARO Council.

第3期 橋渡し研究戦略的推進プログラム 2021年（第3期橋渡し研究事業終了時）までの 薬事承認/認証取得実績及び見込み



2021年までに合計 **154** シーズが承認取得の見込み



2017年8月末時点
AMED 革新的医療技術創出拠点プロジェクト（第3期橋渡し研究戦略的推進プログラム）
平成29年度成果活用支援事業による集計

平成29年度成果活用事業「疾病克服戦略会議」 疾患別ポートフォリオ－ALS（筋萎縮性側索硬化症）－



1	拠点 シーズ	薬事区分	試験物名／技術名	非臨床				臨床			申請	承認	市販	海外
				特許	POC	製造	毒性	PI	PII	PIII				
1		医療機器	HAL医療用下肢タイプ											
2	○	医薬品	生体成分誘導体											
3	○	医薬品	既存薬効能追加											
4		医薬品	既存薬効能追加											
5		医療機器	BMI											
6	○	医療機器	皮質脳波計BMI											
7		医薬品	遺伝子治療薬											
8	○	再生医療等製品	自家骨髄間葉系幹細胞											
9	○	医薬品	神経保護薬											
10		医薬品	神経変性疾患分子標的薬											
11	○	医薬品	神経変性疾患分子標的薬											
12	○	医薬品	神経変性疾患分子標的薬											
13	○	医薬品	神経変性疾患分子標的薬											
14	○	医薬品	遺伝子治療薬											
				5	1	2	1	0	4	0	0	0	1	0

2017年8月末日時点

一元管理・一貫管理 → シナジー効果



各大学・研究機関



国家レベル



R&Dパイプライン管理システム

- ・プロジェクト単位
- ・対象疾患単位
- ・開発品目単位

疾患単位!!

基礎
開発
臨床

研究棚卸し

⇒サイエンス深耕 - 対話・観察・熟考

- ・特許調査
- ・競合研究、開発製品調査

**シナジー
リバーSTR**



開発戦略／研究戦略

臨床試験ネットワーク

階層構造 ⇒

薬事開発

- ・枢軸検証試験、探索試験
- ・一年以内の症例登録完了

難治性疾患実用化研究事業（平成30年度予算規模：81.9億円）



課題枠	課題数
病態解明研究	41
薬事承認を目指すシーズ探索研究（ステップ0）	63
治験準備（ステップ1）	12
治験実施（ステップ2）	27
診療に直結するエビデンス創出研究	65
オミックス解析拠点	9
未診断疾患に対する診断プログラムの開発に関する研究 Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: IRUD	1
未診断疾患イニシアチブの成果を発展させる研究 IRUD Beyond	7
医と食をつなげる新規メカニズムの解明と病態制御法の開発	3
情報集約基盤構築研究（難病プラットフォーム）	1
難治性疾患に対する遺伝子治療製品の研究開発（ステップ0）	5

難治性疾患実用化研究事業（薬事承認実績：計6シーズ）



	開発担当者	所属機関	パイプライン	承認 取得年
1	中田 光	新潟大学	リンパ脈管筋腫症（LAM）： シロリムス	2015
2	中島 孝	国立病院機構新潟病院	神経筋難病： ロボットスーツ（HAL）	2016
3	外園 千恵	京都府立医科大学	重症多形滲出性眼障害（スティーブンスジョンソン症候群）： 新型コンタクトレンズ	2016
4	讃岐 徹治	名古屋市立大学	けいれん性発声障害： チタンブリッジ（先駆け指定制度薬事承認第一号）	2017
5	仲 哲治	高知大学	炎症性腸疾患： ロイシンリッチα2グリコプロテイン（LRG, バイオマーカー）	2018
6	砂田 芳秀	川崎医科大学	ミトコンドリア病： タウリン	2019

2016年2月15日作成(第1版)

承認番号:22700BZX00366000

機械器具 58 整形用機械器具
 生体信号反応式運動機能改善装置 JMDN:71049002
 管理医療機器 特定保守管理医療機器

HAL 医療用下肢タイプ

【警告】

<使用方法>

本品の着脱および使用時には、患者に頼らない転倒防止策(例えばホイスト等)を併用して転倒を防止すること[立位・歩行時には転倒の可能性を伴うが、本品のみで転倒を防止することはできない。また、本品が異常を検出した場合は、意図しない動作を防ぐために自動停止する場合がある]。

【禁忌・禁止】

<適用対象(患者)>

次の患者には使用しないこと

- (1) 体重、大腿長、下腿長、腰幅など身体サイズが本装置にあわない者、ならびに体に大きな変形が有るなどの理由により、本装置の装着が困難な者[本品が適切に使用できない]。
- (2) 立位・歩行練習の実施が適切ではないなど、医師が不適当と判断した者[本品を利用して立位・歩行に相当する運動を実施するため]。
- (3) 皮膚の疾患等により電極の貼り付けができない者[CVC モードが動作しない]。

【形状・構造及び原理等】

1. 構成

本品は以下の品により構成される。

構成品

名称	タイプ	サイズ	形式
本体	両脚	X	HAL-ML05-DXM-JP
	両脚	L	HAL-ML05-DLM-JP
	両脚	M	HAL-ML05-DMM-JP
	両脚	S	HAL-ML05-DSM-JP

名称	タイプ	サイズ	形式
大腿カフ	B 右	L	HT010C40A
	B 左	L	HT010C41A
	B 右	M	HT010C42A
	B 左	M	HT010C43A

カフパッド	HT016F01A
スタビライザ	HT015D30C
股関節電極ケーブル(黒)	HT010C60A
膝関節電極ケーブル(茶)	HT010C61A
バッテリーバック	HT012306A
バッテリーバック	HT012306B
取扱説明書	HT010901B

付属品

充電器(非医療機器)	HP0180WL3
六角レンチ(非医療機器)	HT01B173A
HAL スタンド(非医療機器)	HT010C55A

併用する電極(電極は別途購入となる)

別途販売されている単回使用心電用電極のうち、下記の条件を満たすものから選定する。電極の粘着部により皮膚が赤くなることがあるため、肌との相性を考慮して選定すると良い。

- (1) 導電ゲル部の直径が15~25mm程度のもの
- (2) 本品の電極ケーブルとの接続で、着脱や嵌め合いが可能なもの。
- (3) 取り付けたまま運動し発汗を伴うため、汗や動きなどにより電極が剥がれにくいもの。
- (4) 異なる形式の電極を同時に使用しない。
- (5) 当社が使用を認めている電極。その他の電極については個別に問い合わせのこと。

確認済み電極(本文書作成時現在)

販売名	製造販売業者
ハル・バイオ エレクトロード	株式会社アイメディックス 届出番号:12B3X00034000100
ディスボ電極 L ビットロード	日本光電工業株式会社 届出番号:13B1X00206000157

2. 外観図(ベルトを取り外した状態)



*2019年4月改訂（第2版）
2017年12月作成

承認番号：22900BZX00409000

高度管理医療機器

医療用品(04)整形用品
甲状軟骨固定用器具

71057003

チタンブリッジ®

再使用禁止

【警告】

使用方法

日本喉頭科学会及び一般社団法人日本耳鼻咽喉科学会が定める使用マニュアルを遵守して、本品を使用すること。

【禁忌・禁止】

1. 使用方法

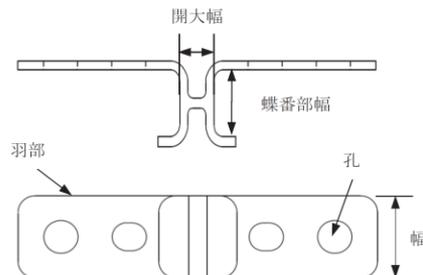
- (1) 再使用禁止
- (2) 再滅菌禁止

2. 適用対象(患者)

- (1) チタンに対する過敏症の既往歴のある患者に使用しないこと。

【形状・構造及び原理等】

本品は、甲状軟骨形成術2型において、正中切開した甲状軟骨を開大し、前交連部の開大幅を確保するために使用される。本品を甲状軟骨に固定、接合することで内転型痙攣性発声障害の症状を改善させる。なお、甲状軟骨前交連部の開大幅に応じて、任意の開大幅を選択することができる。



【使用目的又は効果】

内転型痙攣性発声障害における症状の改善

【使用方法等】

1. 使用前

- (1) 本品は、甲状軟骨上下に2個使用すること。
- (2) 使用前に本品に損傷がないことを確認する。

2. 使用時

- (1) 甲状軟骨上縁及び輪状軟骨下縁の中央部(約3~5cm程度)を横切開し、甲状軟骨及び輪状軟骨の一部を露出させる。
- (2) メス等を用いて甲状軟骨のみを正中縦切開する。
- (3) 甲状軟骨下縁の中央部を一部切開し、甲状軟骨下縁から正中切開端にかかる内軟骨膜を、外耳道剥離子等を用いて甲状軟骨から数mm程度外側に剥離する。
- (4) モスキートペアン等を用いて、甲状軟骨正中切開断端を徐々に広げながら患者に繰り返し発声させ、断端の開大幅を調節することで発声障害の症状が改善することを確認する。
- (5) 発声障害の症状改善を確認した開大幅に応じて、本品の開大幅を選択する。
- (6) 挿入時に本品の曲げ加工を行う。
- (7) 甲状軟骨から剥離した内軟骨膜の部位に沿って本品を下から上(又は上から下)へ挿入する。
- (8) 発声障害の症状の改善を確認した後、ナイロン系(4-0以上)などの非吸収性モノフィラメント縫合糸を用い、本品を甲状軟骨に縫合固定する。
- (9) 本品固定後、創を閉鎖する。

《使用方法等に関連する使用上の注意》

1. 甲状軟骨正中切開時及び開大時には、前交連部を剥離しないように、慎重に甲状軟骨切開部位を徐々に開大すること。十分な声開大効果が得られなかったり、前交連

** 2019年4月改訂（第7版、販売会社変更に伴う改訂）
* 2019年2月改訂（効能・効果追加に伴う改訂）

貯法：密閉容器・室温保存
使用期限：外箱及び袋に表示

* 日本標準商品分類番号
873919、872119、871190

承認番号	21900AMX00674000
薬価収載	2007年6月
販売開始	1987年12月
* 効能追加	2019年2月
再評価結果	1984年9月

* 肝・循環機能改善剤 MELAS脳卒中様発作抑制剤

タウリン散98%「大正」 Taurine powder 98% “Taisho”

タウリン製剤

【組成・性状】

販売名	タウリン散98%「大正」
成分・含量	1.02g中 日局タウリン 1g含有
添加物	軽質無水ケイ酸 タルク

販売名	識別コード	性状
タウリン散98%「大正」	T317 (分包)	白色の粉末でにおい及び味はない

*【効能・効果】

- 高ビリルビン血症（閉塞性黄疸を除く）における肝機能の改善
- うっ血性心不全
- ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作（MELAS）症候群における脳卒中様発作の抑制

（効能・効果に関連する使用上の注意）

MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制においては、臨床試験に組み入れられた患者のミトコンドリア遺伝子の変異型について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

* 2. 副作用

〈高ビリルビン血症（閉塞性黄疸を除く）における肝機能の改善、うっ血性心不全〉

総症例1,064例中34例（3.2%）41件の副作用が認められた。その主なものは、悪心6件、下痢、腹部不快感、発疹が各5件であった。〔再評価終了時〕

	頻度不明 ^{注1)}
消化器	悪心、下痢、腹部不快感、便秘、軟便、食欲減退
過敏症	発疹
その他	脱力感

注1) 国内文献において報告されている副作用のため頻度不明

〈MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制〉

臨床試験において認められた副作用は、10例中6例13件であった。その主なものは、□内炎2件であった。〔承認時〕

	20%以上 ^{注2)}	20%未満 ^{注2)}
精神神経系		不眠症
消化器	□内炎	便秘、下痢、胃食道逆流性疾患、裂孔ヘルニア、胃腸炎、食欲減退
その他		頻尿、四肢痛、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加

注2) MELAS症候群患者を対象とした国内臨床試験2試験での発現頻度に基づく

トランスレーショナルリサーチ (TR)とは

医薬品・医療機器・医療技術の研究開発(R&D)は、
そもそも個人の関心・興味に駆動される、
自由な研究ではない。

市販に向けて、国際的に法律に基づいて当局からの
承認取得を前提として、科学と技術を結集して行なう
事業（商品開発）かつ法的プロセスである。

➡ **薬機法外の臨床研究が通用する世界ではない！**

経営学の適用 → 目標の共有 “疾病征圧”

臨床評価のセントラルドグマ

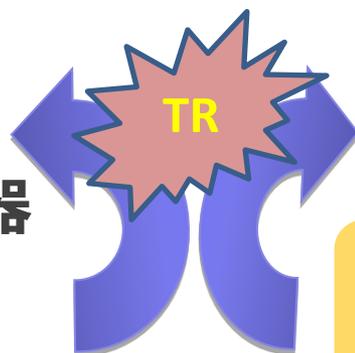
グローバルなデータ・シェアリング

診療ベースの疾患単位統合レジストリ



予後向上

新薬・
新規医療機器
導入



臨床試験

治療成績
調査



AIによる
ビッグデータ

リバースTR

リアル・ワールド個別データ
Digital Health DB



国民レベルのライフコース事業

- 特許 … 特許法 知財権/実施権
- 製造 … 薬機法 製剤規格、GMP/GLP
- 治験 … 薬機法 ICH-GCP、QMS/GLP

- Documentation & QC (Quality Control) /QA (Quality Assurance)
- 事業として実施する

→ 強力なマネジメントが必須

	制度	制度の適用
1	医師主導治験	2003年 – 薬事法改正
2	薬事戦略相談	2011年7月 –
3	先駆け審査指定制度	【医薬品】 対象品目指定： 第一回 2015年10月27日 第二回 2017年4月21日 第三回 2018年3月27日 【医療機器・再生医療等製品】 対象品目指定： 第一回 2016年2月10日 第二回 2017年2月28日 第三回 2018年3月27日

➡ **Next Step: Global harmonization**

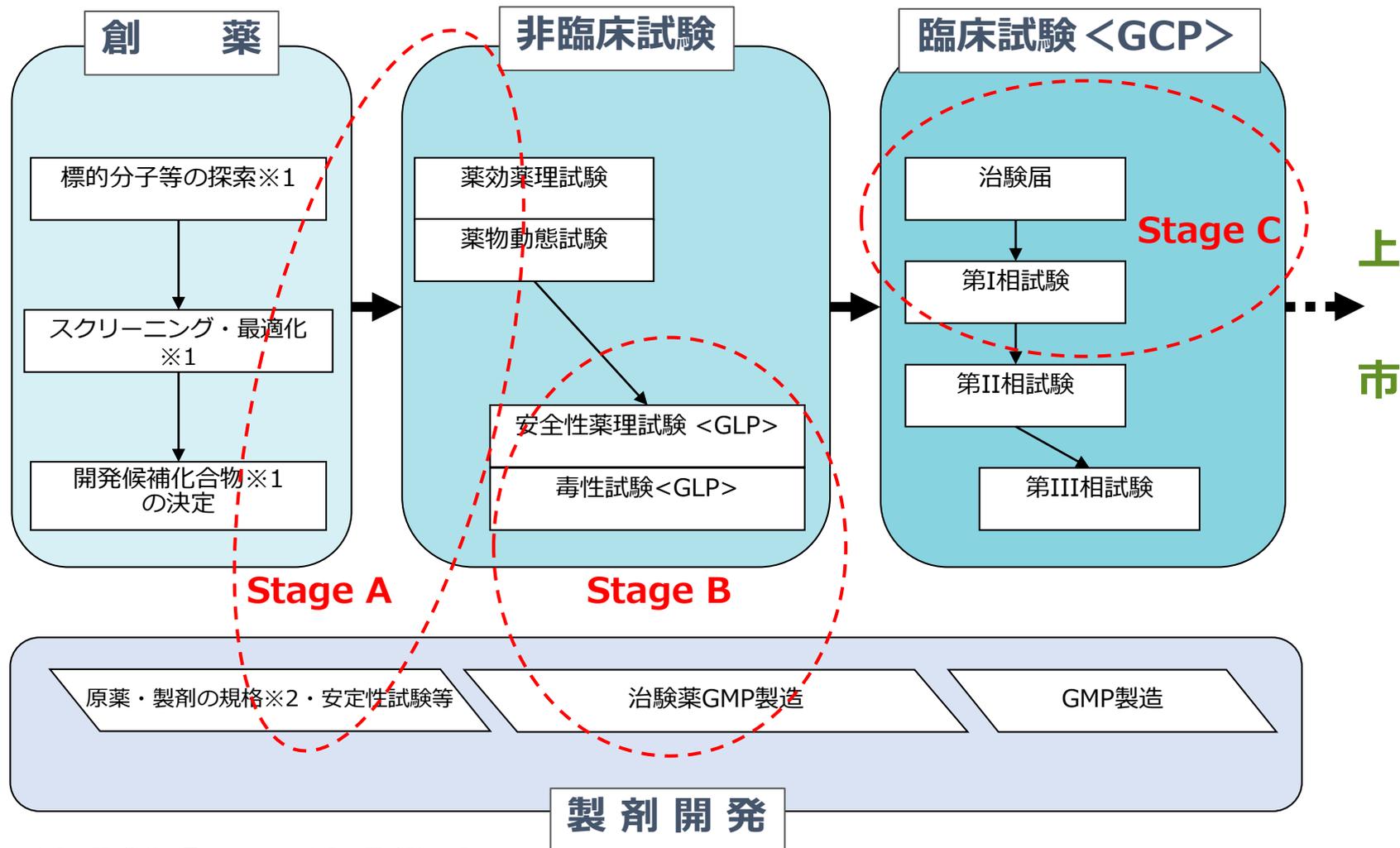
◆ 規格と製造

- GMP/QMS**
- 医薬品 … 製剤規格
 - 細胞製剤 … 出荷判定基準
 - 医療機器 … 製品要求仕様書

◆ 診断学的・治療学的ポジショニング

- GLP/GCP**
- ★ プロトコル … 項目定義
 - 診療精度 … 適格規準
 - エンドポイント … 判定基準
- { 選択基準 … Efficacy MAX.
 除外基準 … Toxicity MIN.

マネジメントの適用 -3 資金計画



※1 特許出願（物質，用途等），※2 特許出願（製法，製剤等）

<臨床評価. 38(3) 2010 一部改変>

1. 序にかえて

– TRIの支援体制とサービス、そして実績 –

2. 再生医療の原理

3. 医療イノベーション創出国家プロジェクト

4. 再生医療各論

– 再生医療臨床試験の実績 –

5. 再生医療の課題と展望

The Principles of Regenerative Medicine



The Principles of Regenerative Medicine

Learn more at advances.tri-kobe.org

“This collection describes the paradigm shift occurring in medicine.”

– Masanori Fukushima, TRI Director

Illustration under CC BY 4.0 © 2019 Peter Mooney © Mr_Talpa/istock / Getty Images Plus

Theory of Disease Control

Masanori Fukushima

Reprinted from *The Principles of Regenerative Medicine*, a collection of articles to be published soon on regenerative medicine research being conducted by researchers associated with the Translational Research Center for Medical Innovation TRI@Kobe.

An overview of regenerative medicine: its principles and the scope of the current revolution

Masanori Fukushima

CEO and Chairman, Translational Research Center for Medical Innovation, Kobe, Japan

1. INTRODUCTION

Regenerative medicine represents a coming revolution in the treatment of many illnesses. Emerging therapies that use stem cells harvested from the patients themselves are demonstrating extremely promising results in clinical trials and other studies. Referred to as stem-cell therapies, or just cell therapies, they involve taking stem cells from the body, culturing them, and then putting them back into the body to induce tissue to regrow. Japanese researchers are world leaders in this field and their many years of hard work are bearing fruit as clinical trials progress according to schedule. We can be optimistic that novel therapies will soon make currently untreatable diseases and disorders treatable.

The chapters of this collection describe six regenerative therapies. Before considering specifics, however, in this essay I provide an overview, explaining the principles common to all regenerative therapies: the use of bioactive stem cells in a patient and the provision of framework materials as scaffolds for tissue regeneration using tissue engineering.

2. WHAT IS STEM-CELL THERAPY?

Stem cells are found in various tissues in the body, including the blood, bone marrow, fat, connective tissue, nerves, skin, etc. When stimulated, stem cells have the capacity to produce specific, mature cell types. Stem cells are believed to replenish damaged or dead cells in the body.

The stem cell therapies described here use adult stem cells. Since cell manipulation is not applied, there is no risk of developing tumours. The ethical issues associated with embryonic cells are also avoided. There is no risk of rejection by the immune system, as the patient's own cells or immunotolerant stem cells are used. This means that, unlike organ transplantation, stem-cell therapy does not need adjuvant therapies such as the continuous administration of immunosuppressants. Furthermore, both cell extraction from the body and cell replacement (either *in-situ* or after culturing) can be partially automated. Many procedures can be performed using relatively simple techniques, such as intravenous infusion and other techniques that do not require general anaesthetics.

Adult stem cells fall into two broad categories. One is haematopoietic stem cells. As their name indicates, these stem cells can produce blood cells,

but they can also generate vascular cells. The other type is currently referred to as mesenchymal stem cells. They are so named because these stem cells were originally thought to produce cells that originate in the mesoderm (mesenchyme), including the bone and fat. However, recent studies have revealed that some mesenchymal stem cells can create nerve cells, which are not of mesodermal origin. Further research is needed to uncover more about these cells.

How do we identify adult stem cells when they exist only in minute quantities in the body? The answer lies in using markers for the glycoproteins that are expressed on their membranes. For example, since haematopoietic stem cells have a glycoprotein called CD34, they can be identified as CD34⁺ cells. These CD34⁺ haematopoietic stem cells show potential for treating blood vessels in the legs that have been obstructed in critical limb ischemia (Stem Cell Therapy 3) and for treating intractable fractures (Tissue Engineering 1) in combination with a scaffold. An example of an emerging stem-cell therapy that uses mesenchymal stem cells is one for spinal cord injuries (Stem Cell Therapy 1), in which nerve cells are regenerated using CD105⁺ cells.

Some adult stem cells defy categorization due to their diverse characteristics. For example, multilineage differentiating stress enduring (Muse) cells, which were discovered by Mari Dezawa of Tohoku University in 2010¹, are thought to create cells of various tissue types and to play a specialized role in the repair of body tissues. Muse cells are the basis for an experimental approach to treating myocardial infarction (Stem Cell Therapy 2) and have been used to regenerate cardiac muscles, which had previously been considered difficult to do. Remarkably, studies have indicated that intravenous infusion of Muse cells is effective for treating myocardial infarction patients and, despite being an allogeneic transplant, immunosuppression is not needed for the initial infusion.

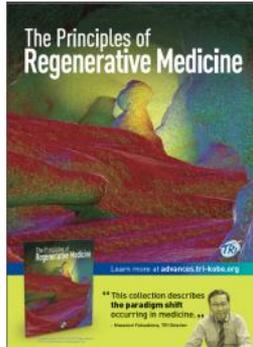
The above-mentioned stem-cell approaches all employ extremely simple medical procedures. They harness the body's innate healing mechanism, by extracting stem cells, boosting them outside the body and then returning them to the patient, as is the case in intravenous infusion of stem cells from the patient. The therapies are based on biological principles known as stem-cell physiology, which have been described in the publications listed in Ref.



Figure 1. Multicellular symbiotic system for maintaining homeostasis that inherits self-preserving ability

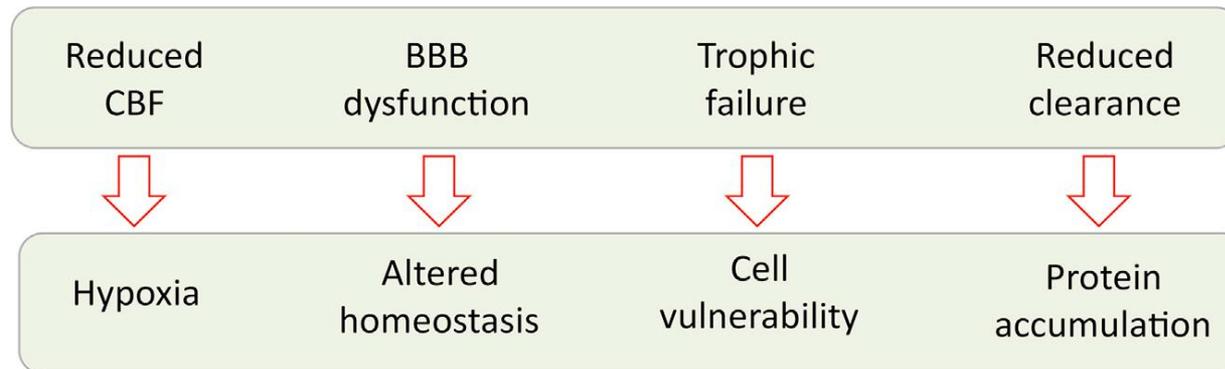
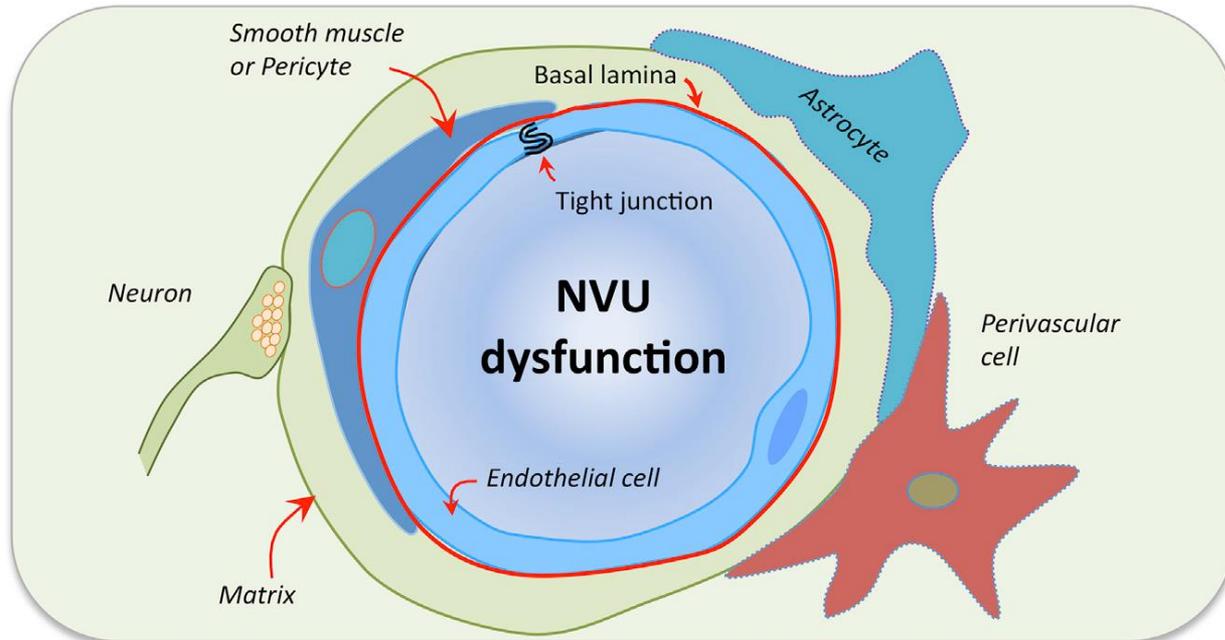
The Principles of Regenerative Medicine

幹細胞療法と組織工学的治療



序 Preface			
総論 Theory: An overview of regenerative medicine: its principles and the scope of the current revolution			
幹細胞療法 Stem Cell Therapy	1	本望 修先生 (札幌医科大学)	神経再生
	2	湊口信也先生 (岐阜市民病院)	心筋再生
	3	川本篤彦先生 (TRI)	血管再生
組織工学的治療法 Tissue Engineering	4	黒田良祐先生 (神戸大学)	骨再生
	5	外園千恵先生 (京都府立医科大学)	角膜再生
	6	金丸眞一先生 (北野病院)	鼓膜再生

Neurovascular unit – 神經組織構築 –



出典：Neuron. 2017 Sep 27;96(1):17-42.

Spinal-cord injury: spurring regrowth



Vol. 552 No. 7684_suppl, December 14, 2017

Spinal-cord injury: spurring regrowth

<https://www.nature.com/collections/ctdkppqqnx/videos>

Prof. Osamu Honmou

Department of Neural Regenerative Medicine, Research Institute for Frontier Medicine,
Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo, Japan



論文

Honmou O., et al.

Intravenous administration of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in stroke.

Brain 2011; 134; 1790–1807.

Honmou O., et al.

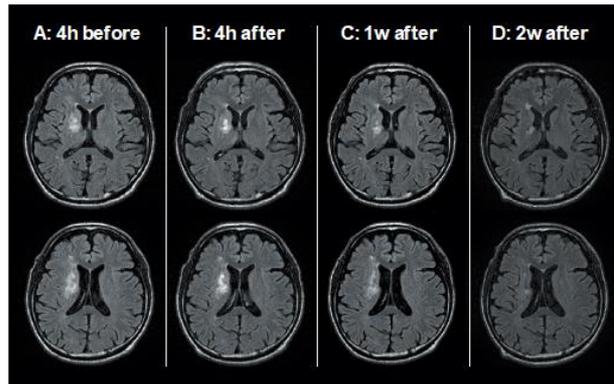
Mesenchymal stem cells: therapeutic outlook for stroke.

Trends in Molecular Medicine 2012 May;18(5); 292-7.

Spinal-cord injury

— 結果 —

Figure Magnetic resonance imaging images of patients' brains before and after the administration of mesenchymal stem cells.



出典: Honmou et al., Intravenous administration of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in stroke. *Brain* 2011; 134; 1790-1807.

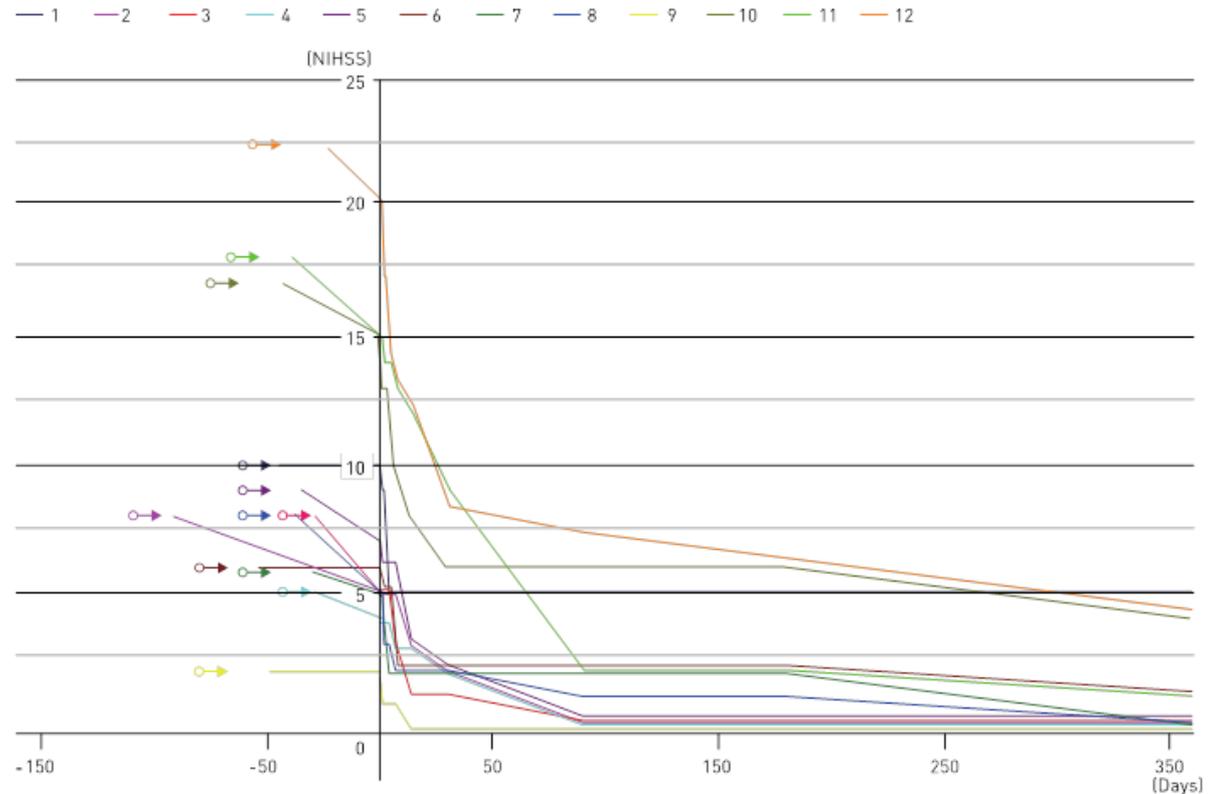
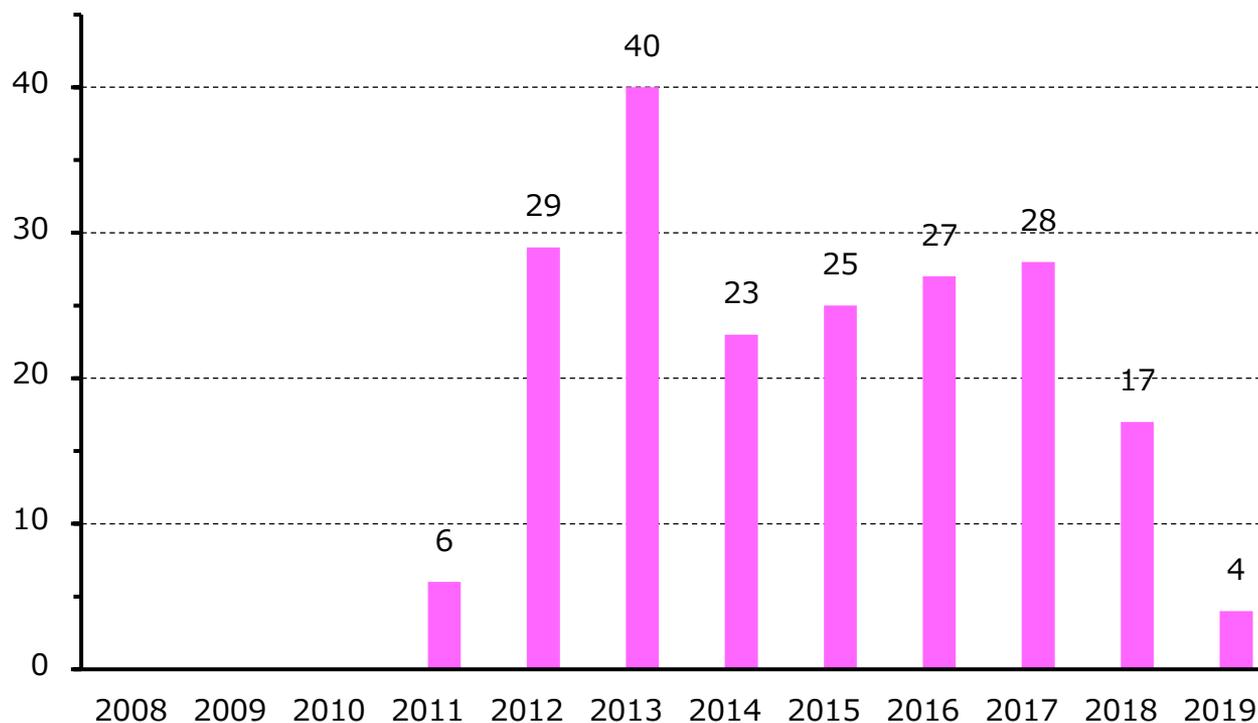


Figure Effect of administration of mesenchymal stem cells on the NIH stroke scale (NIHSS) of patients.

Web of Science : 199



(2019/6/7現在)

Honmou O, Houkin K, Matsunaga T, Niitsu Y, Ishiai S, Onodera R, Waxman SG, Kocsis JD.
Intravenous administration of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in stroke.
Brain. 2011;134(Pt 6):1790-807.

平成30年11月21日
医薬・生活衛生局
医療機器審査管理課

審議結果報告書

[類別] ヒト細胞加工製品 二 ヒト体性幹細胞加工製品
[一般的名称] ヒト（自己）骨髄由来間葉系幹細胞
[販売名] ステミラック注
[申請者] ニプロ株式会社
[申請日] 平成30年6月29日（製造販売承認申請）

【審議結果】

平成30年11月21日の再生医療等製品・生物由来技術部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

本品目を承認して差し支えない。条件及び期限付承認に該当する。条件及び期限は次のとおりとすることが適当である。

承認条件

1. 緊急時に十分対応できる医療施設において、脊髄損傷の診断・治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本品の使用が適切と判断される患者に対して、バイタルサインの確認、臨床検査によるモニタリングや管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。
2. 条件及び期限付承認後に改めて行う本品の製造販売承認申請までの期間中は、本品を使用する症例全例を対象として製造販売後承認条件評価を行うこと。

承認の期限

7年

2018年12月作成 (第1版)

承認番号 23000FZX00001000

ヒト細胞加工製品 02 ヒト体性幹細胞加工製品
ヒト (自己) 骨髄由来間葉系幹細胞

再生医療等製品 **ステミラック注**

再使用禁止

〔警告〕

1. 製造販売業者が実施する本品に関する講習会を修了し、「用法及び用量又は使用方法」の項の内容を熟知した医師のもとで本品を使用すること。[適正な使用により安全性を確保するため]
2. 緊急時に十分対応できる医療施設において、脊髄損傷の診断・治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本品の使用が適切と判断される患者に対して、バイタルサインの確認、臨床検査によるモニタリングや管理等の適切な対応がなされる体制下で本品を使用すること。[適正な使用により安全性を確保するため]
3. 本品に関する臨床成績は限られていること及びそれを踏まえた条件及び期限付承認であることを含めた本品の正確な情報について、文書を用いて患者又は家族へ説明し、文書同意を取得した上で使用すること。[患者が本品の有効性及び安全性を理解することが重要であるため]

禁忌・禁止

1. 再使用禁止。
2. 本品は原料として用いる骨髄液及び末梢血を採取した患者本人以外に適用しないこと。[自己細胞由来製品のため]
3. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

成分		分量 (1 製品中)	
		1 バッグ (20mL)/製品	2 バッグ (40mL)/製品
構成細胞	自己骨髄間葉系幹細胞	0.5~2.0×10 ⁸ 個	
副成分	RPMI 1640	8 mL	16mL
	ジメチルスルホキシド	2 mL	4 mL
	デキストラン40	200mg	400mg
	塩化カルシウム水和物	0.4mg	0.8mg
	塩化カリウム	0.6mg	1.2mg
	塩化ナトリウム	12.0mg	24.0mg
	L-乳酸ナトリウム	6.2mg	12.4mg
	自己血清	8 mL	16mL

(2)骨髄採取キット

本品の副構成体であり、1 単位あたり、以下の構成体を同梱したものである。

構成体	形状、構造、成分、分量 又は本質		分量
骨髄希釈液 DMEM	成分名	分量	10本
	骨髄希釈液 DMEM	20mL	
	原材料名		

RESEARCH ARTICLE

Age-specific characterization of spinal cord injuries over a 19-year period at a Japanese rehabilitation center

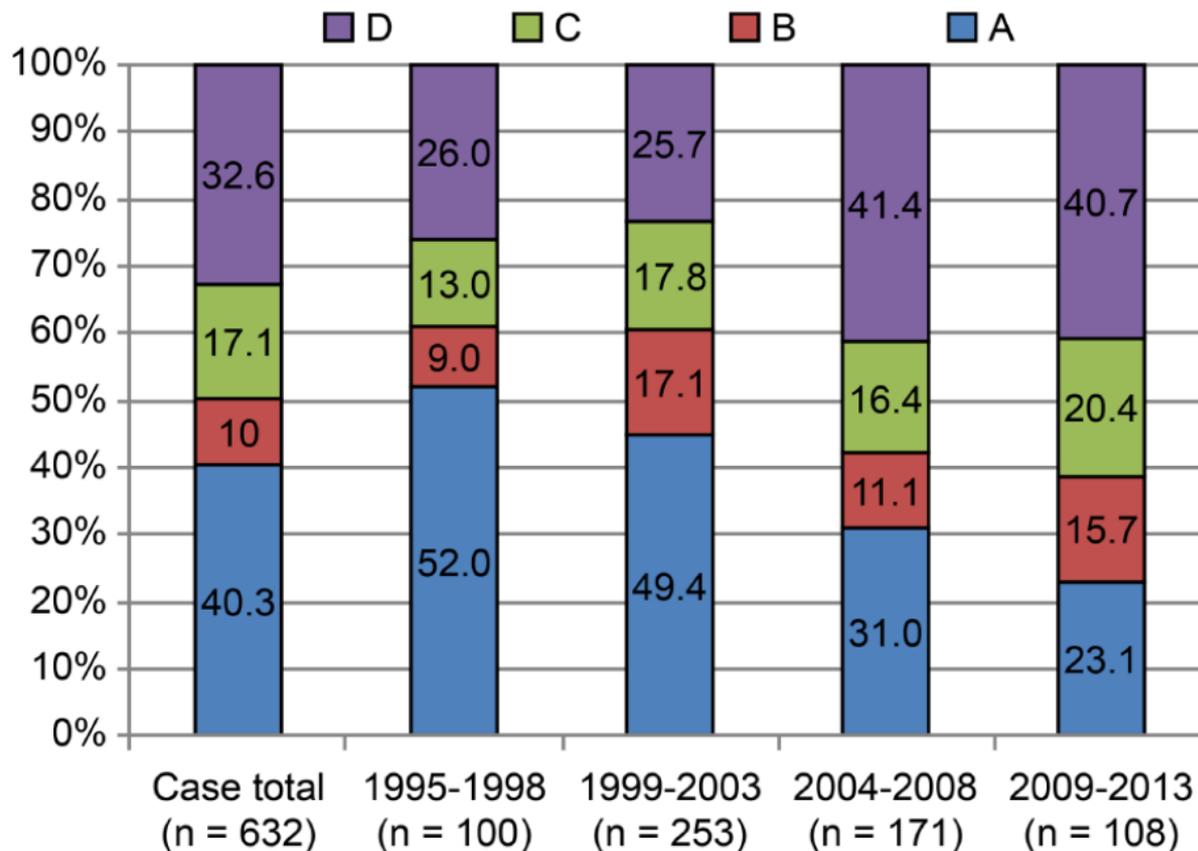
Mitsunori Toda¹*, Eiji Nakatani^{2,3}, Kaoru Omae², Masanori Fukushima², Takaaki Chin^{1,4}*✉

1 Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Hyogo Rehabilitation Center, Akebono-cho, Nishi-ku, Kobe, Japan, **2** Translational Research Informatics Center, Foundation for Biomedical Research and Innovation, Manatojima-minamimachi, Chuo-ku, Kobe, Japan, **3** Department of Biostatistics and Data Science, Osaka University Graduate School of Medicine, Yamadaoka, Suita, Osaka, Japan, **4** Department of Rehabilitation Science, Kobe University Graduate School of Medicine in Hyogo Rehabilitation Center, Kobe, Japan

✉ These authors contributed equally to this work.

* t-chin@pure.ne.jp

脊髓損傷 年次推移



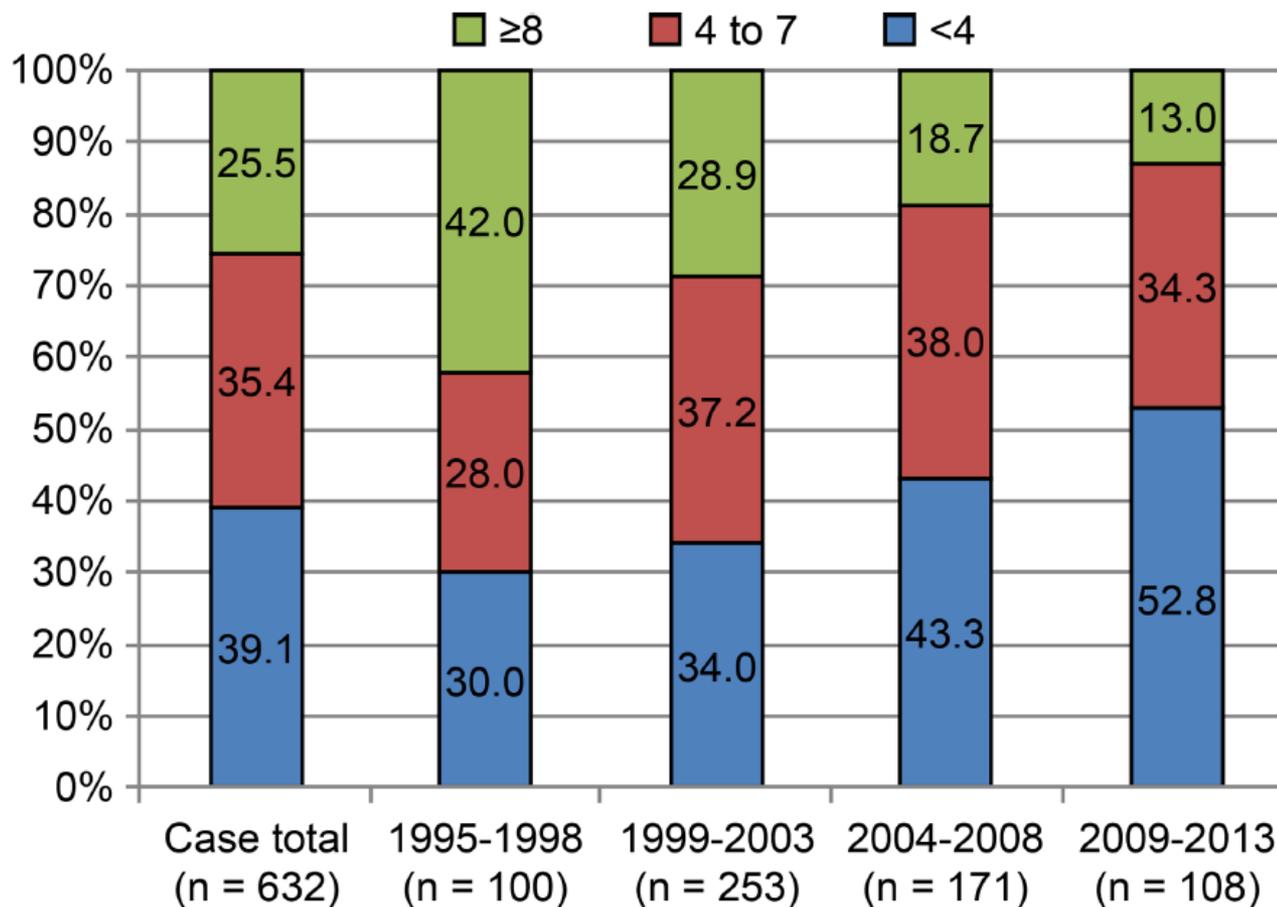
$p < 0.001$

ASIA: American Spinal Injury Association

Fig 3. ASIA impairment scale (distributions at set intervals).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195120.g003>

脊髄損傷 受傷から入院までの日数



$p < 0.0001$

Fig 4. Time (month) from injury to admission (distributions at set intervals).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195120.g004>

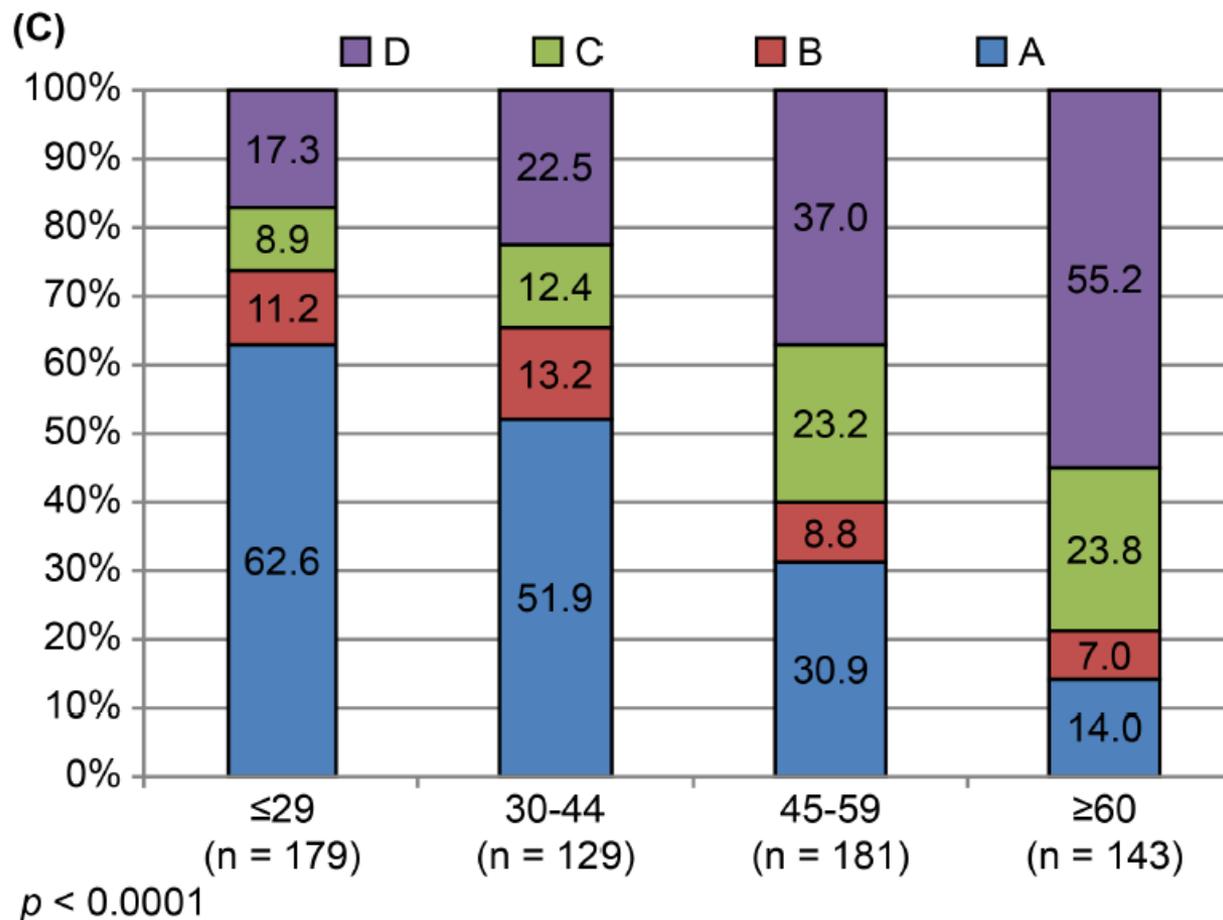


Fig 5. (A) Age-group distributions for various causes of spinal injury. (B) Distributions of spinal injury levels within patient age groups. (C) Distributions of AIS scores within patient age groups.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195120.g005>

脊髄損傷 患者の疫学データ (未発表データ)



Confidential

兵庫県立リハビリテーション中央病院
陳隆明先生、戸田光紀先生らの研究

入院時ASIA		A	B	C	D
		N=256 女性45 (17.6) 男性211 (82.4)	N=61 女性13 (21.3) 男性48 (78.7)	N=119 女性21 (17.6) 男性98 (82.4)	N=196 女性29 (14.8) 男性167 (85.2)
退院時ASIA	A	252(98.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	B	3 (1.2)	57(93.4)	0(0.0)	0 (0.0)
	C	0(0.0)	2 (3.3)	97(81.5)	01(0.5)
	D	1(0.4)	2(3.3)	22 (18.5)	195 (99.5)
	受傷から入院までの期間	4.9 (0.1 – 214.6)	6.1 (0.1 – 214.6)	5.8 (0.2 – 84.1)	4.9 (0.1 – 21)
入院期間	5.32 (0.53-44.32)	5.78 (0.99-18.5)	5.98 (1.58-44.32)	5.72 (0.53-15.01)	4.17 (1.48-13.08)

研究等実施計画書

CONFIDENTIAL

試験コード：UHA_SCI04-01

**急性期脊髄損傷に対する培養自家骨髄間質細胞移植による
脊髄再生治療の検討（第 I - II 相臨床試験）**

研究等実施計画書

研究責任者 : 関西医科大学 救急医学科 教授 中谷 壽男

研究副責任者 : 関西医科大学 脳神経外科 講師 岩瀬 正顕

関西医科大学倫理委員会承認日 2005 年 07 月 01 日

脊髄損傷に対するMSC髄腔内注入



Table 4

Patient information and changes in the AIS and ASIA motor scores

No.	Age	Injury	Day of TX	Size of SCI (mm)		AIS	
				Initial	6 M	Initial	6 M
1	35	C5: DL + FX	13	62 × 8	21 × 11	A	A
2	59	C6: DL	8	23 × 6	5 × 5	B	D
3	45	C4: DL + FX	13	38 × 6	11 × 6	C**	D
4	23	C5: DL + FX	17	ND	70 × 22*	A	A
5	51	C4-6: DL + F	14	65 × 9	45 × 15	A	A

All the five patients were male.

AIS = American Spinal Injury Association Impairment Scale. (A = Sensorimotor complete lesion. No motor or sensory function preserved in sacral segments. B = Motor complete lesion. Sensory but not motor function preserved in at least the sacral segments. C = Incomplete lesion with sensory or motor preservation. D = Incomplete lesion with motor preservation.)

出典: F. Saito et al. **Administration of cultured autologous bone marrow stromal cells into cerebrospinal fluid in spinal cord injury patients: A pilot study.** Restorative Neurology and Neuroscience 30 (2012) 127-136.

Table 6

Changes in the AIS and ASIA scores

Case	AIS grade		Motor score		Light touch score	
	at TX	6 M after TX	at TX	6 M after TX	at TX	6 M after TX
1	A	B	50	50	62	78
2	B	D	33	99	70	106
3	A	A	51	57	77	79
4	B	C	50	57	61	98
5	A	A	50	50	59	67
6	A	A	20	22	26	28
7	B	B	30	32	55	78
8	B	C	19	31	40	76
9	B	B	50	50	76	77
10	A	A	12	16	20	36

Complication refers to adverse events related to this study; Recovery from the anemia in cases 5 and 6
Abbreviation: TX, transplantation

出典: Suzuki Y, Ishikawa N, Omae K, Hirai T, Ohnishi K, Nakano N, Nishida H, Nakatani T, Fukushima M, Ide C. **Bone marrow-derived mononuclear cell transplantation in spinal cord injury patients by lumbar puncture.** Restor Neurol Neurosci. 2014;32(4):473-82.

再生医療のグローバル展開 ーベトナムー

Confidential



2012年 12月	ダナン病院 Dr. Ngoc Nguyen Ba, Dr. Ho Dac Hanh招聘
2013年 7月	ダナン病院訪問し、実行可能性の検討
2013年 8月	日越友好協会の理事及び副理事とベトナム大使と面談
2014年 2月	ダナン病院、北野病院、先端医療振興財団がMOUの締結
2014年 6月	ベトナム ダナン市の保健局の承認
2014年 10月	ベトナム 保健省のダナン病院査察
2015年 3月・11月 2016年 1月	骨髄単核球分離のためのトレーニングを北野病院とダナン病院で実施
2015年 7月	共同研究契約の締結
2015年 11月	ダナン病院での調印式
2016年 5月	ベトナム保健省保健大臣承認
2016年 9月	第1症例実施(NCT02923817) 日本経済新聞、日本産業新聞、神戸新聞、ダナン新聞等に掲載
2019年 1月21日	第15症例実施

ダナン病院 病院長 Dr. Le Duc Nhan
脳神経外科 Dr. Ngoc Ba Nguyen
北野病院 形成外科部長 鈴木義久
神戸医療産業都市推進機構 尾前 薫



No.	年齢・性別	損傷部位	受傷から移植までの日数	ASIA	
				移植前	6カ月後
1	41男	C5-C6	207	A	B
2	20男	T2-T4	310	A	A
3	29男	C4-C5	109	B	D
4	54男	C2-C4	138	B	C
5	中止				
6	24男	C5-C6	274	A	B
7	23男	T8-T10	212	A	B
8	20男	C6-C7	125	A	A
9	25男	C4-C5	245	A	B
10	25男	T2-T8	170	A	B
11	49男	C3-C4	141	B	C

表 14 被験者毎の有効性データ

症例番号	投与直前 AIS ^a	受傷後 220 日 AIS	AIS の変化			ISCSCI-92					SCIM-III				
			不変	1 段階 改善	2 段階 改善	受傷後 220 日目における 投与直前からの変化量				受傷後 220 日 合計得点	受傷後 220 日目 における投与直前からの 合計変化量	受傷後 220 日目			
						運動 機能	表在 触覚	ピン 痛覚	合計			合計 得点	セルフケ ア (小計)	呼吸と 排泄管 理 (小計)	移動 (小計)
STR0103-03	A	C	—	—	●	18	23	26	67	120	4	14	1	10	3
STR0103-04		C	—	—	●	13	44	47	104	149	9	11	0	10	1
STR0103-14		B	—	●	—	0	16	10	26	54	2	4	0	4	0
STR0103-15		B	—	●	—	3	19	11	33	61	2	4	0	4	0
STR0103-16		B	—	●	—	5	20	13	38	66	3	5	0	4	1
STR0103-17		A	●	—	—	0	8	6	14	24	0	0	0	0	0
STR0103-07		B	C	—	●	—	7	1	4	12	183	17	21	2	10
STR0103-12	D		—	—	●	57	48	47	152	277	2	12	0	10	2
STR0103-05	C	D	—	●	—	56	21	10	87	252	76	86	15	34	37
STR0103-06		D	—	●	—	51	6	4	61	220	24	34	2	21	11
STR0103-09		D	—	●	—	47	0	0	47	219	65	77	17	33	27
STR0103-10		D	—	●	—	36	38	36	110	286	67	77	14	36	27
STR0103-11		D	—	●	—	39	6	6	51	224	82	92	18	36	38

a : 二次症例登録前で治験製品の投与前 7 日以内に評価された。

http://www.pmda.go.jp/regenerative_medicines/2019/R20190125001/53010000_23000FZX00001_A100_1.pdf

MSC 間葉系幹細胞治療の適応拡大候補疾患 - 非臨床POC -



• chronic cerebral infarction	慢性脳梗塞	Komatsu, K., et al. Therapeutic time window of mesenchymal stem cells derived from bone marrow after cerebral ischemia. <i>Brain Res.</i> 1334, 84–92 (2010). Namioka, T., Namioka, A., Sasaki, M., Kataoka-Sasaki, Y., Oka, S. et al. Intravenous infusion of mesenchymal stem cells promotes functional recovery in a rat model of chronic cerebral infarction. <i>J. Neurosurg.</i> https://doi.org/10.3171/2018.5.JNS18140 (2018).
• cerebral hemorrhage	脳出血	Nakazaki, M., et al. Intravenous infusion of mesenchymal stem cells inhibits intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator therapy for transient middle cerebral artery occlusion in rats. <i>J. Neurosurg.</i> 127 , 917–926 (2017).
• chronic spinal cord injury	慢性脊髄損傷	Morita, T., et al. Intravenous infusion of mesenchymal stem cells promotes functional recovery in a model of chronic spinal cord injury. <i>Neurosci.</i> 335, 221–231 (2016).
• post-resuscitation encephalopathy	蘇生後の脳障害	Zheng, W., et al. Therapeutic benefits of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow after global cerebral ischemia. <i>Brain Res.</i> 1310, 8–16 (2009).
• Parkinson's disease	パーキンソン病	Inden, M., et al. Therapeutic effects of human mesenchymal and hematopoietic stem cells on rotenone-treated Parkinsonian mice. <i>J. Neurosci. Res.</i> 91, 62–72 (2013).
• prion disease	プリオン病	Song, C. H., et al. The effect of transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on mice infected with prion. <i>J. Virol.</i> 83, 5918–5927 (2009).
• hypoxic ischemic encephalopathy in the developing brain	低酸素性虚血性脳症	Sakai, T., et al. Functional recovery after the systemic administration of mesenchymal stem cells in a rat model of neonatal hypoxia-ischemia. <i>J. Neurosurg. Pediatr.</i> 22, 467–599 (2018).
• epilepsy	てんかん	Fukumura, S., et al. Intravenous infusion of mesenchymal stem cells reduces epileptogenesis in a rat model of status epilepticus. <i>Epilepsy Res.</i> 141, 56–63 (2018).
• brain tumours	脳腫瘍	Nakamura, K., et al. Anti-tumor effect of genetically engineered mesenchymal stem cells in a rat glioma model. <i>Gene Ther.</i> 11, 1155–1164 (2004).
• peripheral neuropathy	末梢神経障害	Matsuda, Y., et al. Intravenous infusion of bone marrow-derived mesenchymal stem cells reduces erectile dysfunction following cavernous nerve injury in rats. <i>Sex. Med.</i> 6, 49–57 (2018). Takayanagi, A., et al. Intravenous preload of mesenchymal stem cells rescues erectile function in a rat model of cavernous nerve injury. <i>J. Sex. Med.</i> 12, 1713–1721 (2015).

MSC:自家骨髄間葉系幹細胞 (STR-01)に関する 試験情報-1



【JMACCT : 治験促進センター】 <https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/JMACTR/App/JMACTRS01/JMACTRS01.aspx?kbn=5>

1/1ページ				
Row No.	日医治促ID:試験名(クリックで詳細画面へ)			
	試験進捗	試験簡略名	センター登録日 最終更新日	試験実施地域 XMLダウンロード
1	JMA-IIA00331: 認知症患者に対する自家骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与 オープン無作為化比較試験			
		STR01-06	2018年02月15日 2019年02月18日	日本 XMLダウンロード
2	JMA-IIA00332: 認知症患者に対する自家骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与 非盲検試験			
		STR01-07	2018年02月15日 2019年02月18日	日本 XMLダウンロード
3	JMA-IIA00333: 慢性期脳損傷患者(脳卒中以外)に対する自家骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与(PhaseII)			
		STR01-08	2018年02月15日 2019年02月18日	日本 XMLダウンロード
4	JMA-IIA00330: 慢性期脳卒中患者に対する自家骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与(Phase II)			
		STR01-05	2018年02月15日 2019年02月18日	日本 XMLダウンロード

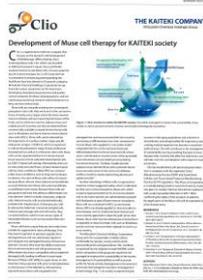
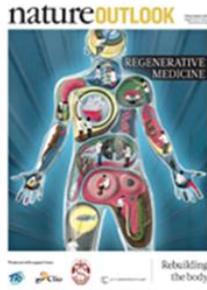
MSC:自家骨髄間葉系幹細胞 (STR-01)に関する 試験情報-2



【JMACCT : 治験促進センター】 <https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/JMACTR/App/JMACTRS01/JMACTRS01.aspx?kbn=5>

Row No.	日医治促ID: 試験名(クリックで詳細画面へ)				
	試験進捗	試験簡略名	センター登録日 最終更新日	試験実施地域	XMLダウンロード
JMA-IIA00329: 慢性期脊髄損傷患者に対する自家骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与 (PhaseII)					
5		STR01-04	2018年02月15日	日本	XMLダウンロード
			2019年02月18日		
JMA-IIA00154: 脊髄損傷患者に対する自家骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与 非盲検試験 (探索的試験)					
6	試験終了	STR01-03	2013年12月05日	日本	XMLダウンロード
			2017年08月31日		
JMA-IIA00118: 脳梗塞患者に対する自家骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与 単群非盲検試験					
7	実施中	INVEST-CI study II (Intravenous Stem cell for Cerebral Infarction Study II)	2013年03月12日	日本	XMLダウンロード
			2019年02月18日		
JMA-IIA00117: 脳梗塞患者に対する自家骨髄間葉系幹細胞の静脈内投与 二重盲検無作為化比較試験 (検証的試験)					
8	実施中	INVEST-CI study I (Intravenous Stem cell for Cerebral Infarction Study I)	2013年03月12日	日本	XMLダウンロード
			2019年02月18日		

1/1ページ



Vol. 540 No.S49, December 7, 2016

Nature Outlook: Regenerative medicine

www.nature.com/articles/540S49a

Prof. Shinya Minatoguchi

Department of Circulatory and Respiratory Advanced Medicine,
Gifu University Graduate School of Medicine

Prof. Mari Dezawa

Department of Stem Cell Biology and Histology, Tohoku University
Graduate School of Medicine



論文

Tanaka T., et al.

Mobilized Muse Cells After Acute Myocardial Infarction Predict Cardiac Function and Remodeling in the Chronic Phase.

Circulation Journal. 2018 ; 82 (2) ; 561-571.

Minatoguchi S., et al.

S1P–S1PR2 Axis Mediates Homing of Muse Cells Into Damaged Heart for Long-Lasting Tissue Repair and Functional Recovery After Acute Myocardial Infarction.

Circulation Research. 2018;122:1069–1083.

Advances in Experimental Medicine and Biology



© 2018

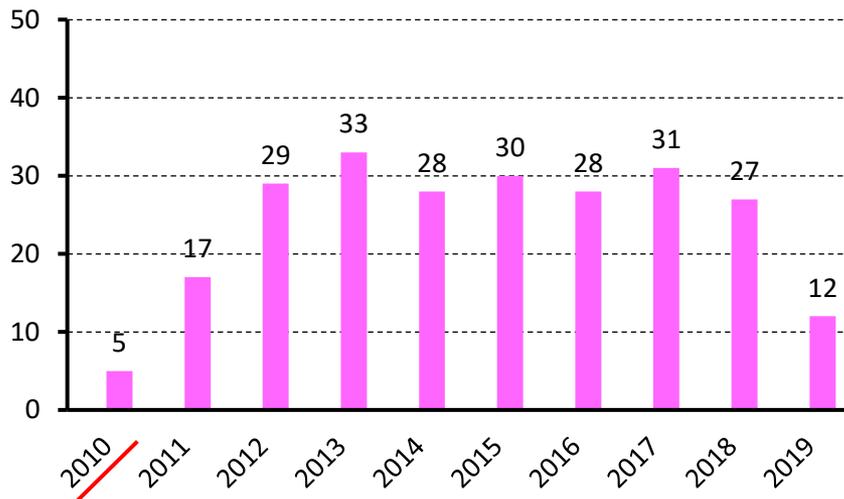
Muse Cells

Endogenous Reporative Pluripotent Stem Cells

Editors: **Dezawa**, Mari (Ed.)

**Muse Cell を知らずして
再生医学・医療を語るなかれ**

Web of Science : 240

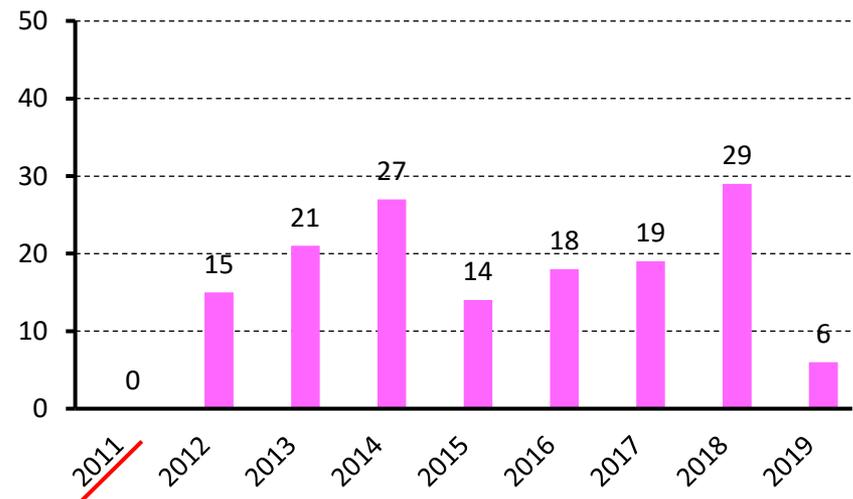


Kuroda Y1, Kitada M, Wakao S, Nishikawa K, Tanimura Y, Makinoshima H, Goda M, Akashi H, Inutsuka A, Niwa A, Shigemoto T, Nabeshima Y, Nakahata T, Nabeshima Y, Fujiyoshi Y, Dezawa M.

Unique multipotent cells in adult human mesenchymal cell populations.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 May 11;107(19):8639-43.

Web of Science : 149

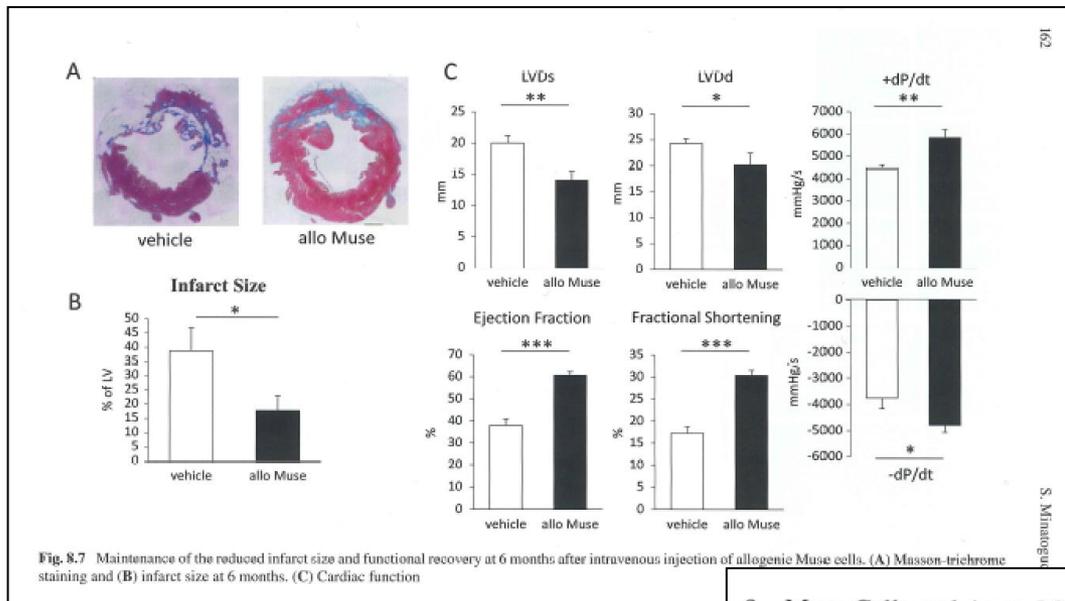


(調査日 : 2019/6/3)

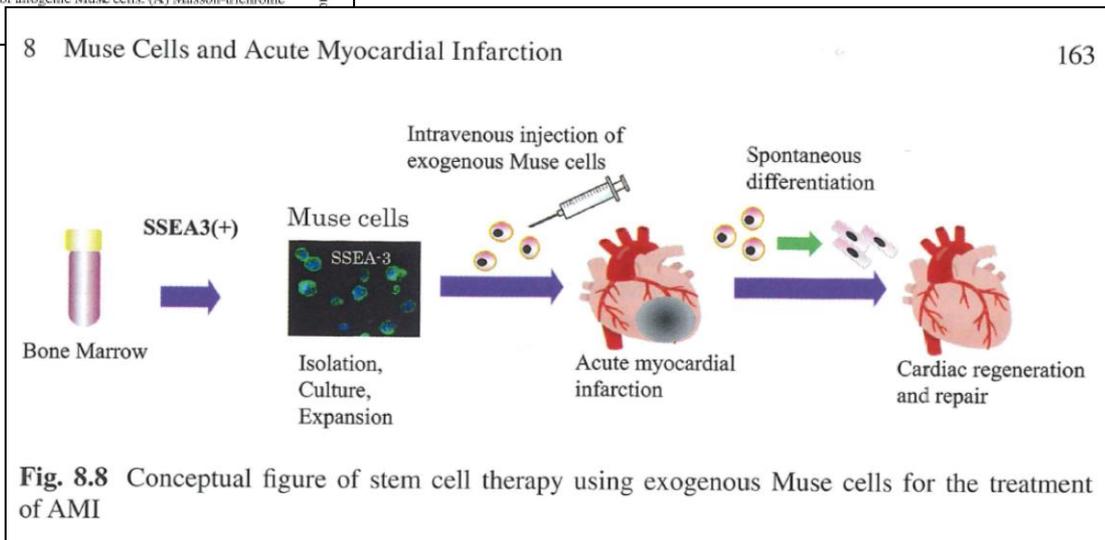
Wakao S1, Kitada M, Kuroda Y, Shigemoto T, Matsuse D, Akashi H, Tanimura Y, Tsuchiyama K, Kikuchi T, Goda M, Nakahata T, Fujiyoshi Y, Dezawa M.

Multilineage-differentiating stress-enduring (Muse) cells are a primary source of induced pluripotent stem cells in human fibroblasts.

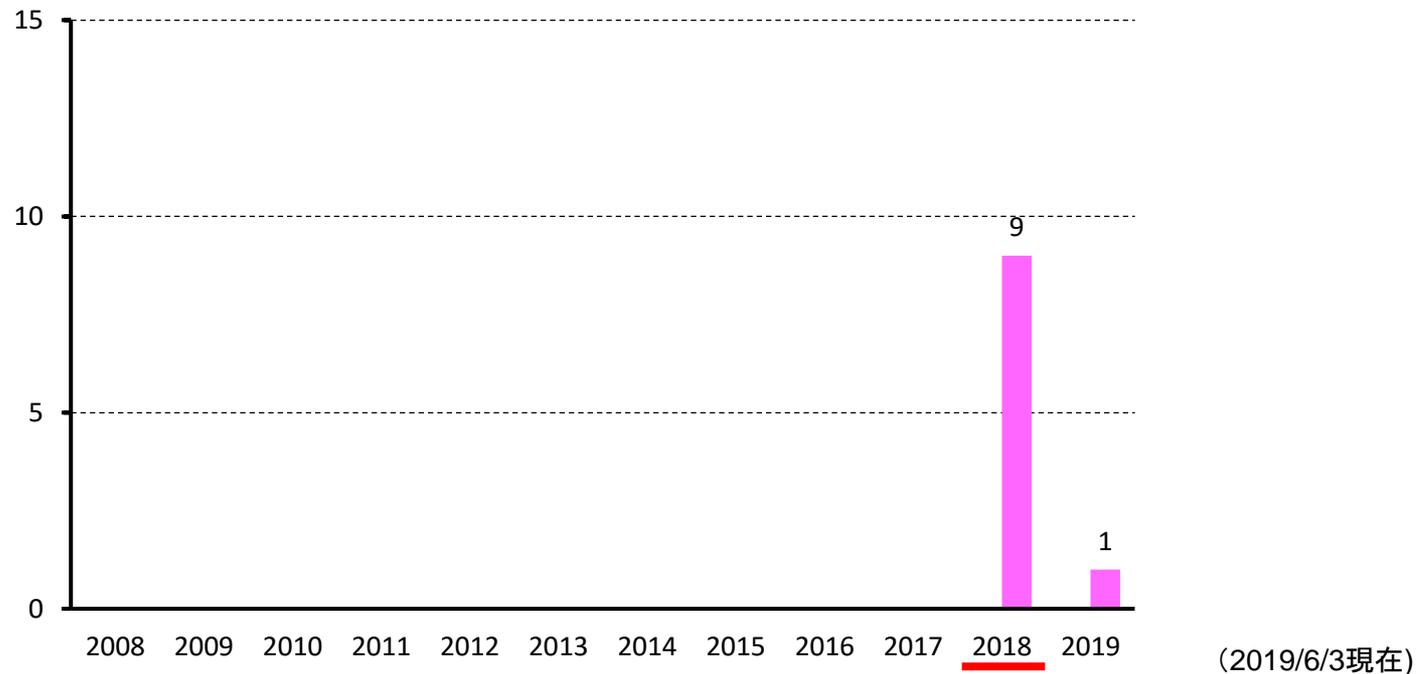
Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Jun 14;108(24):9875-80



出典: Minatoguchi S., et al.
 S1P–S1PR2 Axis Mediates Homing of Muse Cells Into Damaged Heart for Long-Lasting Tissue Repair and Functional Recovery After Acute Myocardial Infarction. *Circulation Research*. 2018;122:1069–1083.



Web of Science : 10



Yamada Y, Wakao S, Kushida Y, Minatoguchi S, Mikami A, Higashi K, Baba S, Shigemoto T, Kuroda Y, Kanamori H, Amin M, Kawasaki M, Nishigaki K, Taoka M, Isobe T, Muramatsu C, Dezawa M, Minatoguchi S.

S1P-S1PR2 Axis Mediates Homing of Muse Cells Into Damaged Heart for Long-Lasting TissueStem Cells.

Circ Res. 2018 ;122(8):1069-1083.

CL2020の臨床試験



試験の名称：**ST上昇型急性心筋梗塞患者を対象としたCL2020の探索的試験**

JapicCTI-No： JapicCTI-183834

<https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?clinicalTrialId=20933>

医薬品情報データベース iyakuSearch		臨床試験情報 JAPIC Clinical Trials Information	
基本情報 / basic information			
項目名 / Item	日本語 / Japanese	英語 / English	
JapicCTI-No.	JapicCTI-183834		
他の登録機関 other registries			
他の登録機関			
他の登録機関の名称 name of other registries			
他の登録機関でのID番号 secondary ID no.			
IPD共有に関する計画 plan to share IPD			
IPD共有に関する計画の詳細 plan description			
試験名 / title for the study			
項目名 / Item	日本語 / Japanese	英語 / English	
試験の名称 scientific title	ST上昇型急性心筋梗塞患者を対象としたCL2020の探索的試験		
簡易な試験の名称 public title			

Copyright © 2004 - 2019. Japan Pharmaceutical Information Center. All Rights Reserved.

試験の名称：**脳梗塞患者を対象としたCL2020の臨床試験**

JapicCTI-No： JapicCTI-184103

<https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?clinicalTrialId=21439>



Vol. 548 No.7668_suppl, August 24, 2017

Critical limb ischaemia

<https://www.nature.com/collections/vmxkcnxvwg/videos>

Prof. Atsuhiko Kawamoto
Institute of Medical Research and Development, Translational
Research Center for Medical Innovation, Foundation for Biomedical
Research and Innovation, Kobe, Japan



論文

Kawamoto, A. et al.

Intramuscular transplantation of G-CSF-mobilized CD34(+) cells in patients with critical limb ischemia: a phase I/IIa, multicenter, single-blinded, dose-escalation clinical trial.

Stem Cells 27, 2857-2864 (2009).

Kinoshita, M. et al.

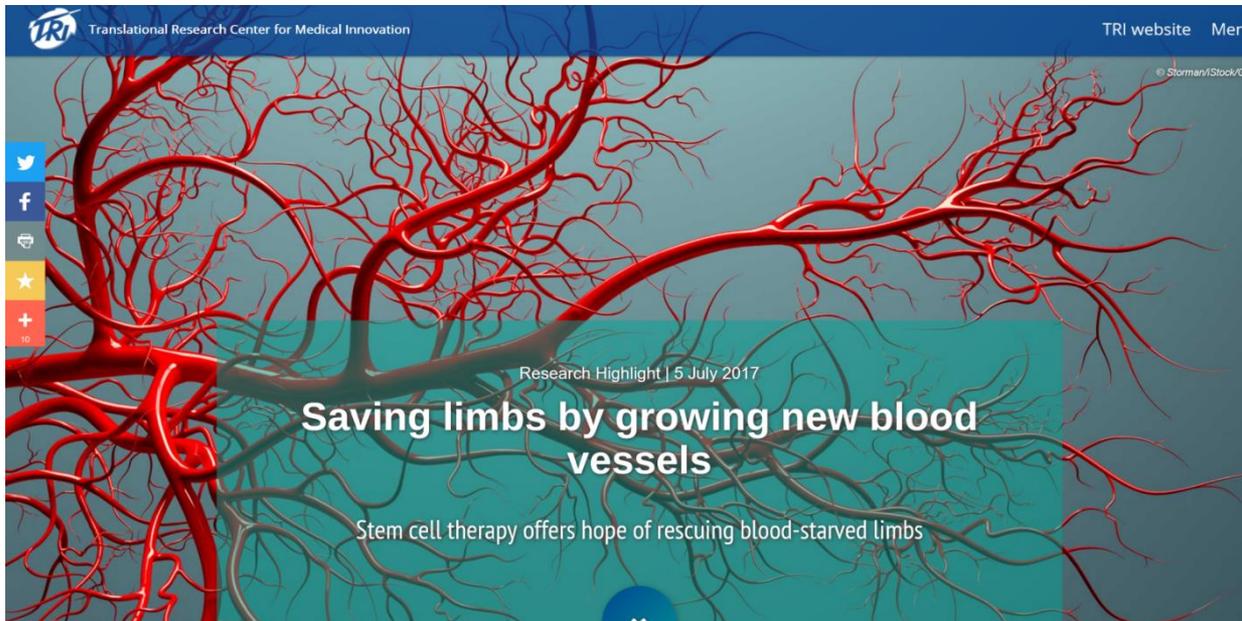
Long-term clinical outcome after intramuscular transplantation of granulocyte colony stimulating factor-mobilized CD34 positive cells in patients with critical limb ischemia.

Atherosclerosis 224, 440-445 (2012).

Fujita, Y. et al.

Phase II clinical trial of CD34+ cell therapy to explore endpoint selection and timing in patients with critical limb ischemia.

Circ J 78, 490-501 (2014).



[TRI Advances Research Highlight on CLI](#)

<https://advances.tri-kobe.org/en/research/40/a-stem-cell-fix-for-limbs>

<https://advances.tri-kobe.org/en/research/6/saving-limbs-by-growing-new-blood-vessels>

骨髓由来単核細胞によるCLI治療 – Bone marrow mononuclear cells –



Peripheral Vascular Disease

Long-term clinical outcome after intramuscular implantation of bone marrow mononuclear cells (Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation [TACT] trial) in patients with chronic limb ischemia

Satoaki Matoba, MD, PhD,^a Tetsuya Tatsumi, MD, PhD,^a Toyoaki Murohara, MD, PhD,^b Tsutomu Imaizumi, MD, PhD,^c Yousuke Katsuda, MD, PhD,^c Masaaki Ito, MD, PhD,^d Yoshihiko Saito, MD, PhD,^c Shiro Uemura, MD, PhD,^c Hiroshi Suzuki, MD, PhD,^f Shinya Fukumoto, MD, PhD,^g Yasutaka Yamamoto, MD, PhD,^h Rie Onodera, MS,^{ij} Satoshi Teramukai, PhD,^{kl} Masanori Fukushima, PhD,^{ij} and Hiroaki Matsubara, MD, PhD,^a TACT Follow-up Study Investigators^k Kyoto, Nagoya, Kurume, Tsu, Kasubara, Tokyo, Osaka, and Yanago, Japan

Background Angiogenic cell therapy by intramuscular injection of autologous bone marrow mononuclear cells was first attempted in patients with peripheral artery disease (PAD) with critical limb ischemia, and the feasibility was shown by a randomized controlled Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation (TACT) study.

Methods and Results The present study was designed to assess the 3-year safety and clinical outcomes of this angiogenic cell therapy by investigating the mortality and leg amputation-free interval as primary end points. The median follow-up time for surviving patients was 25.3 months (range, 0.8-69.0 months), and 3-year overall survival rates were 80% (95% CI 68-91) in patients with atherosclerotic peripheral arterial disease (11 died in 74 patients) and 100% (no death) in 41 patients with thromboangiitis obliterans (TAO; Buerger's disease). Three-year amputation-free rate was 60% (95% CI 46-74) in PAD and 91% (95% CI 82-100) in patients with TAO. The multivariate analysis revealed that the severity of rest pain and repeated experience of bypass surgery were the prognostic factors negatively affecting amputation-free interval. The significant improvement in the leg pain scale, ulcer size, and pain-free walking distance was maintained during at least 2 years after the therapy, although the ankle brachial index and transcutaneous oxygen pressure value did not significantly change.

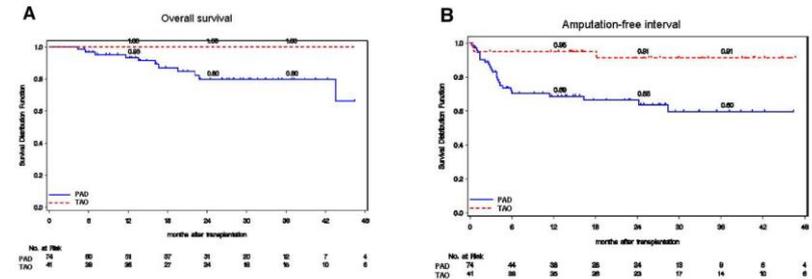
Conclusions The angiogenic cell therapy using bone marrow mononuclear cells can induce a long-term improvement in limb ischemia, leading to extension of amputation-free interval. The safety and efficacy are not inferior to the conventional revascularization therapies. (Am Heart J 2008;156:1010-8.)

Improvement of neovascularization is a therapeutic option to rescue tissue from critical ischemia.¹ We had published the first clinical pilot trial for therapeutic angiogenesis using bone marrow mononuclear cells (BM-MNCs) in patients with chronic limb ischemia due to peripheral artery disease (PAD) or thromboangiitis

obliterans (TAO).² This trial was a randomized controlled trial and termed as Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation (TACT) study, in which we reported a significant improvement in transcutaneous oxygen pressure, rest pain, ankle brachial index (ABI), and pain-free walking time in patients with critical limb

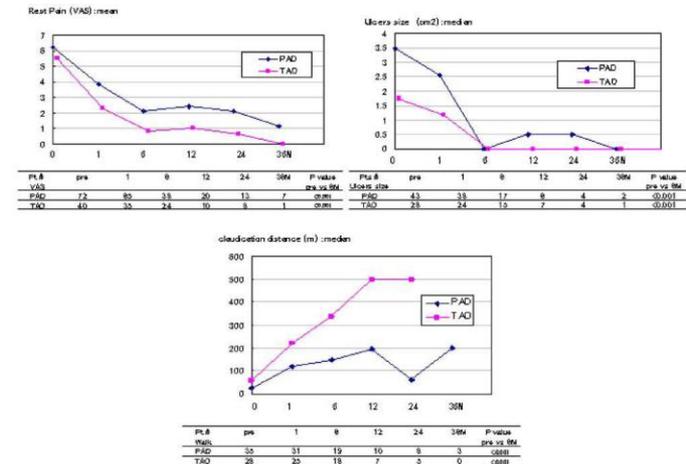
出典: Satoaki Matoba, MD, PhD, et al.
Long-term clinical outcome after intramuscular implantation of bone marrow mononuclear cells (Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation [TACT] trial) in patients with chronic limb ischemia. American Heart Journal. 2008;156:1010-8

Figure 1

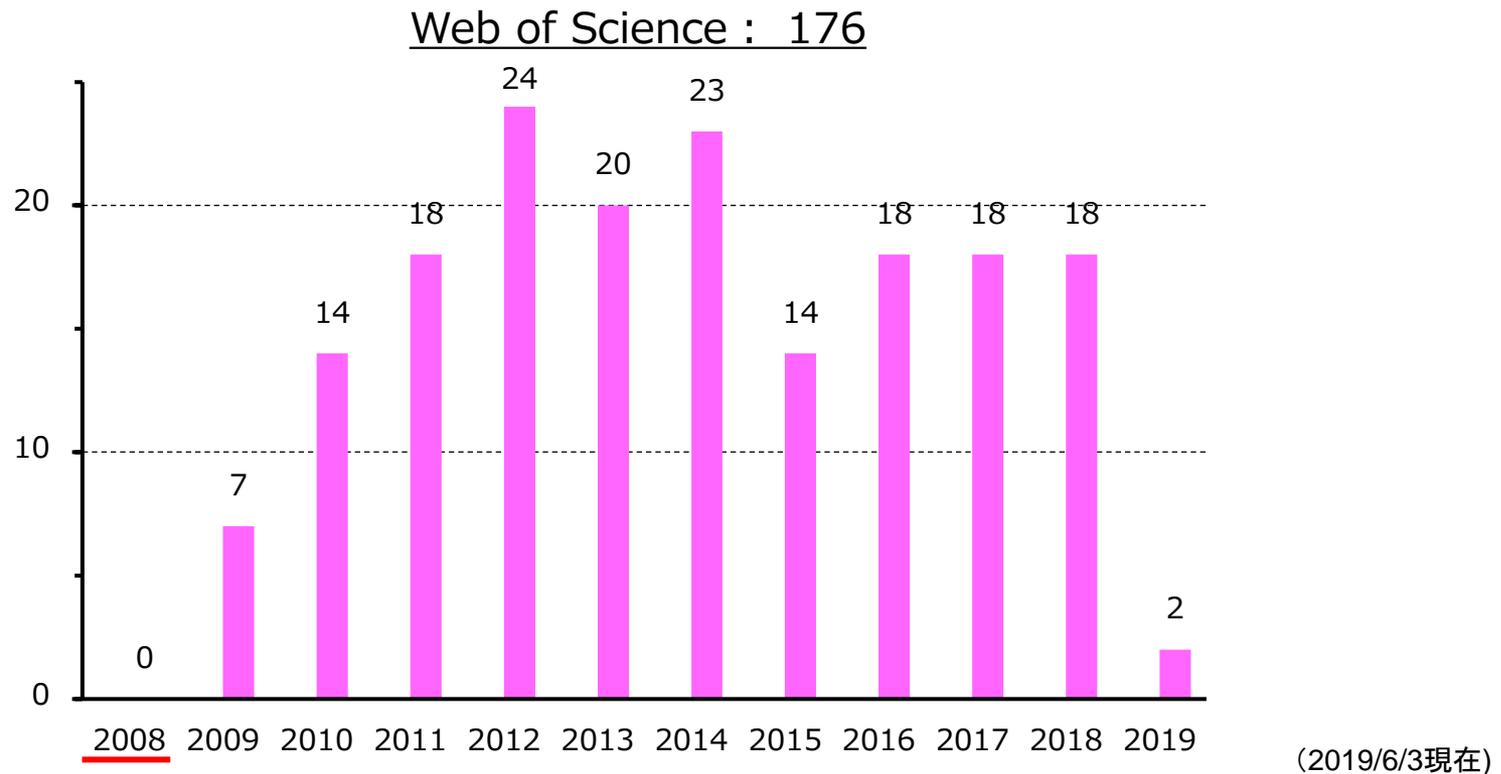


A, Overall survival curves after intramuscular injection of BM-MNCs according to type of diseases. Survival probability was determined by Kaplan-Meier curve as a function of months after BM-MNCs implantation. B, Amputation-free interval curves after intramuscular injection of BM-MNCs according to type of diseases. Probability of leg amputation (including ankle) was determined by Kaplan-Meier curve as a function of months after BM-MNCs implantation.

Figure 3



Time-dependent changes of rest pain, ulcer size and pain-free walking distance after intramuscular injection of BM-MNCs.



Matoba S, Tatsumi T, Murohara T, Imaizumi T, Katsuta Y, Ito M, Saito Y, Uemura S, Suzuki H, Fukumoto S, Yamamoto Y, Onodera R, Teramukai S, Fukushima M, Matsubara H; TACT Follow-up Study Investigators. **Long-term clinical outcome after intramuscular implantation of bone marrow mononuclear cells (Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation[TACT] Trial) in patients with chronic limb ischemia.** Am Heart J. 2008;156(5):1010-8.

CLI: G-CSF mobilized peripheral blood mononuclear cells

Bone Marrow Transplantation (2011) 46, 278–284
 © 2011 Wolters Kluwer Publishers Limited. All rights reserved 0268-3399/11
 www.nature.com/bmt

ORIGINAL ARTICLE

Bone marrow mononuclear cells versus G-CSF-mobilized peripheral blood mononuclear cells for treatment of lower limb ASO: pooled analysis for long-term prognosis

R Onodera¹, S Teramukai^{2,3}, S Tanaka², S Kojima^{2,3}, T Horie⁴, S Matoba⁵, T Murohara⁶, H Matsubara⁵ and M Fukushima³, BMMNC Follow-Up Study Investigators, M-PBMNC Follow-Up Study Investigators⁷

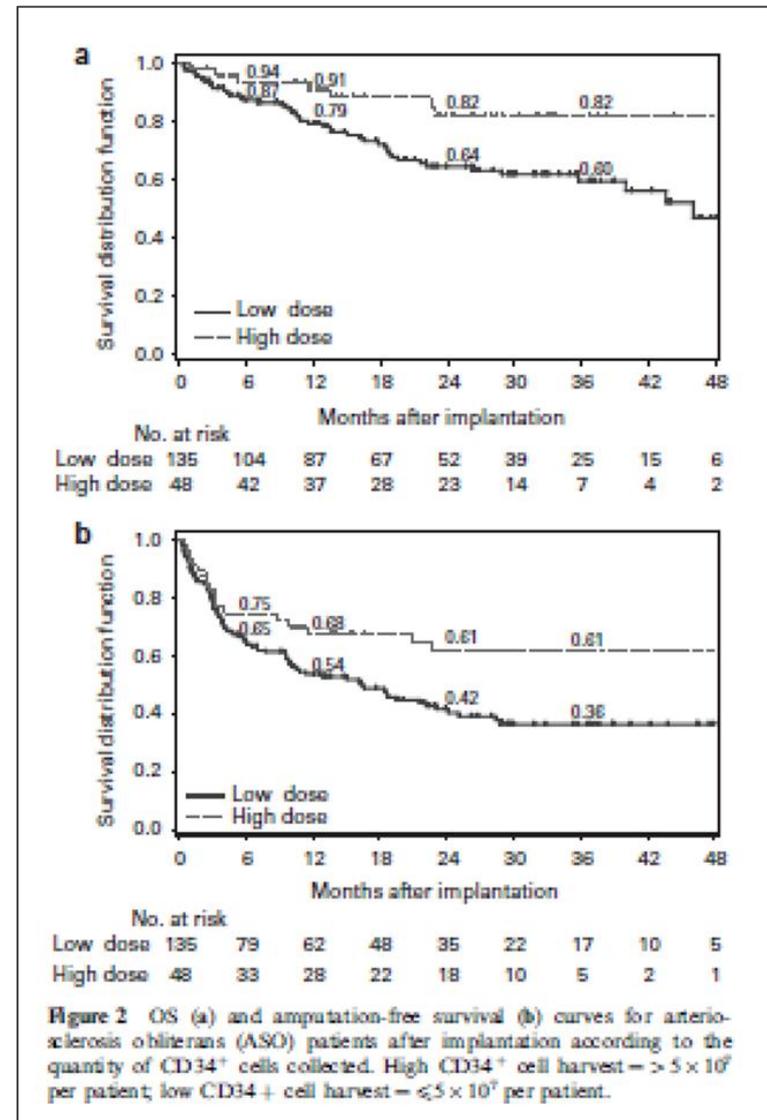
¹Collaboration Center for Community and Industry, Sapporo Medical University, Sapporo, Japan; ²Department of Clinical Trial Design and Management, Translational Research Center, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan; ³Translational Research Informatics Center, Foundation for Biomedical Research and Innovation, Kobe, Japan; ⁴Department of Surgery, Sapporo Hokuyu Hospital, Sapporo, Japan; ⁵Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto Prefectural University School of Medicine, Kyoto, Japan and ⁶Department of Cardiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

Onodera et al. Bone marrow mononuclear cells versus G-CSF-mobilized peripheral blood mononuclear cells for treatment of lower limb ASO: pooled analysis for long-term prognosis. Bone Marrow Transplant. 2011;46(2):278-84.

Table 3 Prognostic factors affecting overall survival and amputation-free survival, identified using Cox's regression analysis with backward variable selection

Factor	HR	95% CI	P-value	
Overall survival				
History of dialysis	—	1	—	
	+	4.40	2.06–9.41	<0.001
Total no. CD34 ⁺ cells collected	Low	1	—	
	High	0.45	0.21–0.96	0.04
Age	Per year	1.03	1.00–1.06	0.08
Sex	Male	1	—	—
	Female	0.54	0.27–1.08	0.08
Amputation-free survival				
Fontaine classification	III	1	—	
	IV	3.51	1.83–6.71	<0.001
Total no. CD34 ⁺ cells collected	Low	1	—	
	High	0.48	0.28–0.81	0.006
History of dialysis	—	1	—	
	+	1.96	1.19–3.25	0.008
Sex	Male	1	—	
	Female	0.53	0.30–0.94	0.03

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio.



CLI: G-CSF mobilized autologous peripheral blood mononuclear cell



Advance Publication by-J-STAGE



Circ J
doi:10.1253/circj.CJ-17-1220

ORIGINAL ARTICLE
Peripheral Vascular Disease

Outcome From a Randomized Controlled Clinical Trial — Improvement of Peripheral Arterial Disease by Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Mobilized Autologous Peripheral-Blood-Mononuclear Cell Transplantation (IMPACT) —

Takashi Horie, MD, PhD; Seiji Yamazaki, MD; Sayaka Hanada, MD; Shuzo Kobayashi, MD, PhD; Tatsuo Tsukamoto, MD, PhD; Tetsuya Haruna, MD, PhD; Katsuhiko Sakaguchi, MD, PhD; Ken Sakai, MD, PhD; Hideaki Obara, MD, PhD; Kiyofumi Morishita, MD, PhD; Kenichi Saigo, MD, PhD; Yoshiaki Shintani, MD; Kohmei Kubo, MD, PhD; Junichi Hoshino, MD, PhD; Teiji Oda, MD, PhD; Eiji Kaneko, MD, PhD; Masaharu Nishikido, MD, PhD; Tetsuya Ioji; Hideaki Kaneda, MD, PhD; Masanori Fukushima, MD, PhD
for the Japan Study Group of Peripheral Vascular Regeneration Cell Therapy (JPRCT)

Background: The clinical usefulness of peripheral blood (PB) mononuclear cell (MNC) transplantation in patients with peripheral arterial disease (PAD), especially in those with mild-to-moderate severity, has not been fully clarified.

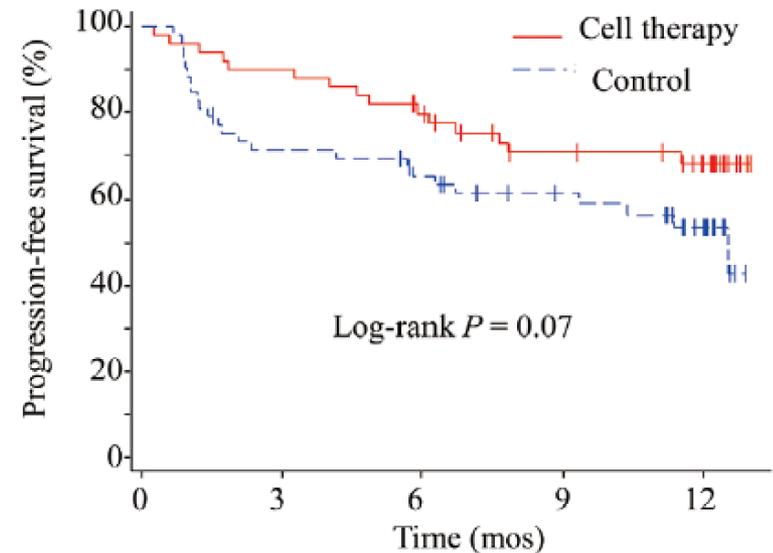
Methods and Results: A randomized clinical trial was conducted to evaluate the efficacy and safety of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)-mobilized PB-MNC transplantation in patients with PAD (Fontaine stage II–IV and Rutherford category 1–5) caused by arteriosclerosis obliterans or Buerger's disease. The primary endpoint was progression-free survival (PFS). In total, 107 subjects were enrolled. At baseline, Fontaine stage was II/III in 82 patients and IV in 21, and 54 patients were on hemodialysis. A total of 50 patients had intramuscular transplantation of PB-MNC combined with standard of care (SOC) (cell therapy group), and 53 received SOC only (control group). PFS tended to be improved in the cell therapy group than in the control group ($P=0.07$). PFS in Fontaine stage II/III subgroup was significantly better in the cell therapy group than in the control group. Cell therapy-related adverse events were transient and not serious.

Conclusions: In this first randomized, large-scale clinical trial of G-CSF-mobilized PB-MNC transplantation, the cell therapy was tolerated by a variety of PAD patients. The PB-MNC therapy was significantly effective for inhibiting disease progression in mild-to-moderate PAD.

Key Words: Granulocyte colony stimulating factor; Peripheral arterial disease; Peripheral blood mononuclear cells; Progression-free survival

Horie et al. Outcome from a Randomized Controlled Clinical Trial: Improvement of Peripheral Arterial Disease by Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Mobilized Autologous Peripheral-Blood Mononuclear-Cell Transplantation (IMPACT).

Circ J. 2018;82(8):2165-74.



Patients at risk

	0	3	6	9	12
Cell therapy	50	45	38	28	21
Control	53	37	32	25	14

Figure 2. Kaplan-Meier estimates of the progression-free survival (PFS), which was the primary endpoint of this study. Disease progression was defined as (1) worsening Rutherford category, (2) increase in skin ulcer size, (3) gangrene extension, (4) new ulcer or gangrene, or (5) major limb amputation. mo, months.

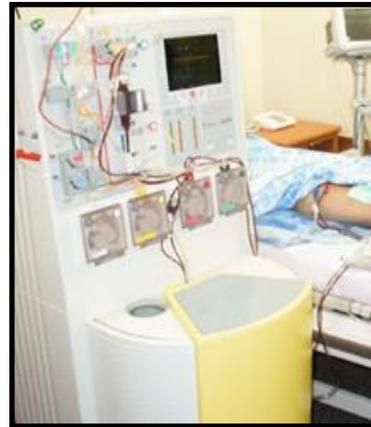
CLI: G-CSF mobilized peripheral blood mononuclear cells –手技–

Day 1 - 5

**G-CSF
subcutaneous
injection**



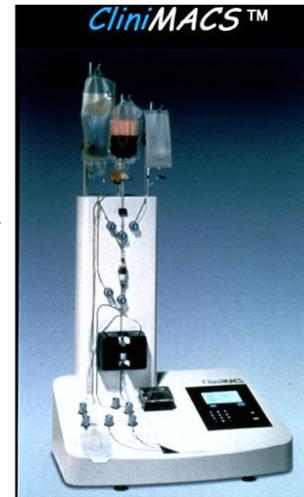
Day 5



Leukapheresis



Day 6



**Magnetic
sorting of
CD34+ cells**



**Intramuscular injection
of CD34+ cells**

EPC mobilization

Total MNCs harvest

EPC purification

EPC transplantation

Atherosclerosis 224 (2012) 440–445

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Atherosclerosis

Journal homepage: www.elsevier.com/locate/atherosclerosis

Long-term clinical outcome after intramuscular transplantation of granulocyte colony stimulating factor-mobilized CD34 positive cells in patients with critical limb ischemia

Makoto Kinoshita^{a,b}, Yasuyuki Fujita^a, Minako Katayama^a, Rie Baba^c, Maki Shibakawa^d, Kimiko Yoshikawa^e, Nobuyuki Katakami^d, Yutaka Furukawa^b, Tomio Tsukie^e, Tohru Nagano^f, Yasuo Kurimoto^g, Kazuo Yamasaki^h, Nobuhiko Handaⁱ, Yukikatsu Okada^j, Kaori Kuronaka^j, Yukiko Nagata^j, Yoshihiro Matsubara^j, Masanori Fukushima^j, Takayuki Asahara^{k,l,*}, Atsuhiko Kawamoto^{a,*}

^aDivision of Vascular Regeneration Therapy, Unit of Regenerative Medicine, Institute of Biomedical Research and Innovation, Kobe, Japan
^bDepartment of Cardiovascular Medicine, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan
^cDepartment of Clinical Laboratory, Institute of Biomedical Research and Innovation, Kobe, Japan
^dDepartment of Clinical Research Promotion, Institute of Biomedical Research and Innovation, Kobe, Japan
^eDepartment of Heart Surgery, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan
^fDepartment of Dermatology, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan
^gDepartment of Ophthalmology, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan
^hDepartment of Anesthesiology, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan
ⁱDepartment of Cardiovascular Surgery, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan
^jTranslational Research Informatics Center, Kobe, Japan
^kAdvanced Regeneration Research Group, Institute of Biomedical Research and Innovation, Kobe, Japan
^lDepartment of Regenerative Medicine Science, Inha University School of Medicine, Inha, Japan

ARTICLE INFO

ABSTRACT

Background: Our phase IIIa clinical trial revealed that intramuscular transplantation of autologous, G-CSF-mobilized CD34+ cells was safe, feasible and potentially effective at week 4 and 12 post cellular therapy in 17 patients with chronic critical limb ischemia (CLI) (5 patients with atherosclerotic peripheral arterial disease (PAD) and 12 with Buerger's disease). However, long-term outcome of the cell therapy has yet to be reported.

Methods and results: Incidence of major clinical events and physiological parameters of limb ischemia were evaluated at week 52, 104, 156 and 208 post CD34+ cell therapy. No patients died by week 104, whereas 3 patients with PAD died by week 156 and 1 patient with Buerger's disease died by week 208 due to cardiac complications. No patients underwent major amputation, whereas 1 patient with Buerger's disease underwent minor amputation by week 104. CLI-free ratio was 88.2% at week 52 and 104, 92.3% at week 156 and 84.6% at week 208 in all patients. Significant improvement of toe brachial pressure index versus baseline was sustained up to week 208 and that of transcutaneous partial oxygen pressure was kept up to week 156. The Wong-Baker FACES pain rating scale, ulcer size and exercise tolerance significantly improved at week 52, the final evaluation time point, compared with baseline. Subgroup analysis revealed the similar outcome in patients with Buerger's disease.

Conclusions: Favorable clinical outcomes as well as physiological evidences strongly indicate the long-term benefit of G-CSF-mobilized CD34+ cell transplantation for relief from CLI, especially in patients with Buerger's disease.

© 2012 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Kinoshita et al. Long-term clinical outcome after intramuscular transplantation of granulocyte colony stimulating factor-mobilized CD34 positive cells in patients with critical limb ischemia. *Atherosclerosis*. 2012;224(2):440-5.

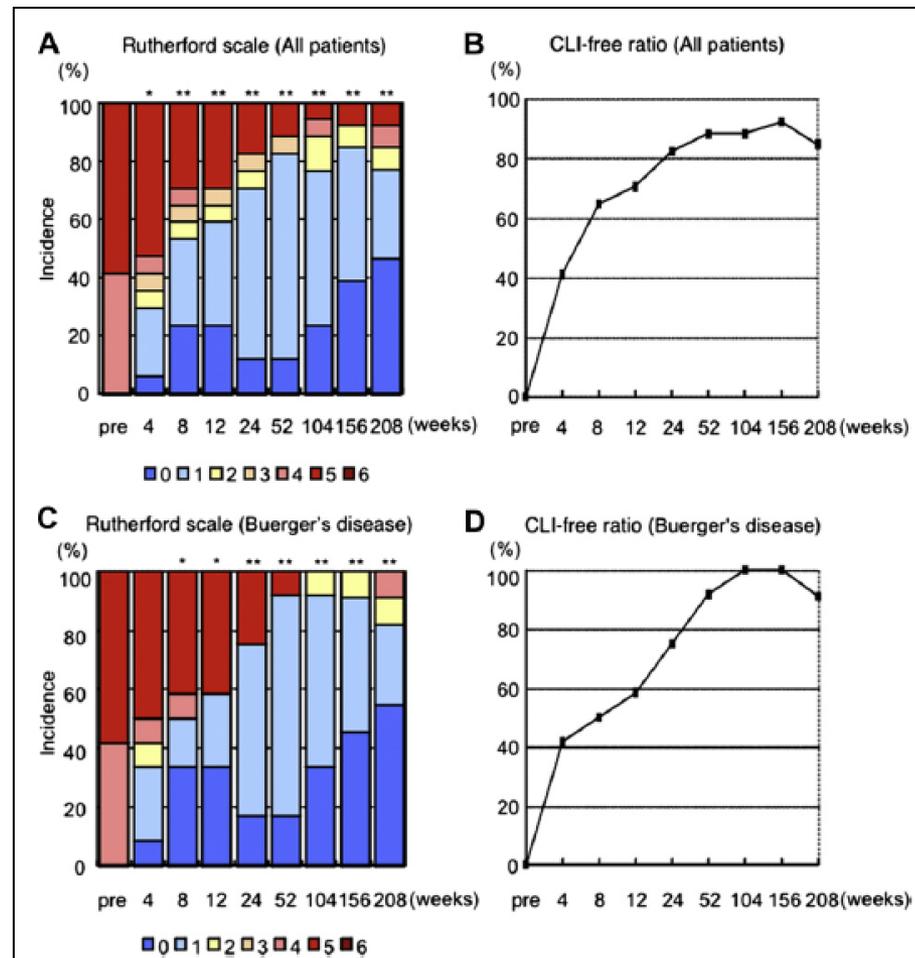
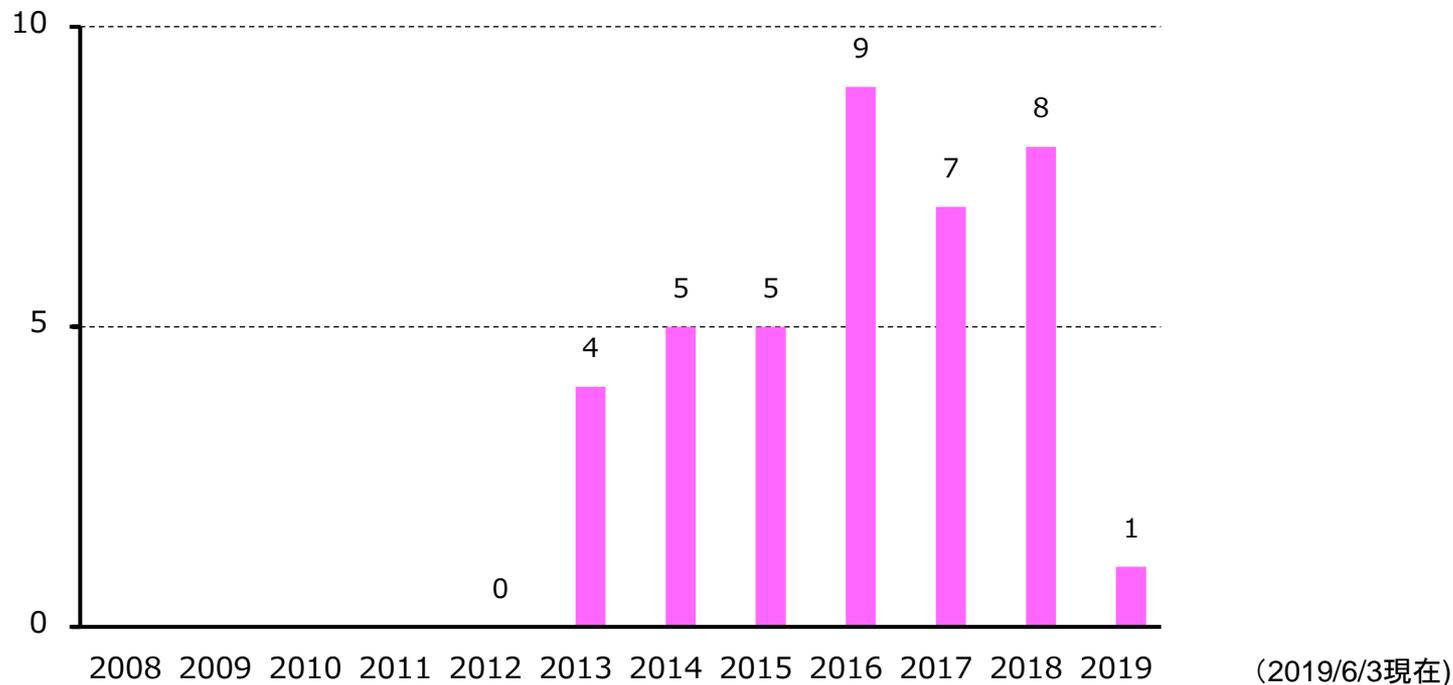


Fig. 1. Serial changes in the proportion of Rutherford scale (0–6) and CLI-free ratio following CD34+ cell transplantation in all patients (n = 17 at week 0–104, n = 13 at 156–208) (A, B) and patients with Buerger's disease (n = 12 at week 0–104, n = 11 at week 156–208) (C, D). *, p < 0.05 versus baseline; **, p < 0.01 versus baseline.

Web of Science : 39



Kinoshita M, Fujita Y, Katayama M, Baba R, Shibakawa M, Yoshikawa K, Katakami N, Furukawa Y, Tsukie T, Nagano T, Kurimoto Y, Yamasaki K, Handa N, Okada Y, Kuronaka K, Nagata Y, Matsubara Y, Fukushima M, Asahara T, Kawamoto A.

Long-term clinical outcome after intramuscular transplantation of granulocyte colony stimulating factormobilized CD34 positive cells in patients with critical limb ischemia.

Atherosclerosis. 2012;224(2):440-5.

Autologous Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Mobilized Peripheral Blood CD34 Positive Cell Transplantation for Hemodialysis Patients with Critical Limb Ischemia: A Prospective Phase II Clinical Trial

TAKAYASU OHTAKE,^{a,b} YASUHIRO MOCHIDA,^a KUNIHIRO ISHIOKA,^a MACHIKO OKA,^a KYOKO MAESATO,^a HIDEKAZU MORIYA,^a SUMI HIDAKA,^a SATOSHI HIGASHIDE,^c TETSUYA IOJI,^c YASUYUKI FUJITA,^c ATSUSHIKO KAWAMOTO,^c MASANORI FUKUSHIMA,^c SHUZO KOBAYASHI^{a,b}

Key Words. CD34 positive cells • Critical limb ischemia • Hemodialysis • Transplantation

ABSTRACT

Critical limb ischemia (CLI) is a devastating disease in patients undergoing hemodialysis (HD). Based on the unsatisfactory results of an autologous mononuclear cell transplantation for patients with CLI undergoing HD, we conducted a phase II clinical trial to evaluate the safety and efficacy of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)-mobilized peripheral blood-derived autologous purified CD34 positive (CD34+) cell transplantation for CLI in patients undergoing HD. Six patients with CLI (two with Rutherford category 4 and four with Rutherford category 5) were enrolled. As for primary endpoint, there were no major adverse events related to this therapy. As for efficacy, the amputation-free survival rate was 100% at 1 year after cell therapy. Both rest pain scale and ulcer size were significantly improved as early as 4 weeks after therapy compared with baseline ($p < .01$), and three out of five ulcers completely healed within 12 weeks after cell transplantation. Clinical severity, including Fontaine scale and Rutherford category, significantly improved at 24 weeks after cell transplantation ($p < .05$), and further improved at 52 weeks ($p < .01$) compared with baseline. The improvement rate from CLI stage to non-CLI stage was 83.3% at 52 weeks. Toe skin perfusion pressure and absolute claudication distance were also significantly improved. In conclusion, G-CSF-mobilized peripheral blood CD34+ cell transplantation was safe, feasible, and effective for patients with CLI undergoing HD. *STEM CELLS TRANSLATIONAL MEDICINE* 2018; 7:1–9

^aDepartment of Kidney Disease and Transplant Center, Shonan Kamakura General Hospital, Kamakura, Japan; ^bDivision of Regenerative Medicine, Department of Center for Clinical and Translational Science, Shonan Kamakura General Hospital, Kamakura, Japan; ^cTranslational Research Informatics Center, Foundation for Biomedical Research and Innovation, Kobe, Japan

Correspondence: Takayasu Ohtake, M.D., Ph.D., Regenerative Medicine, Center for Clinical and Translational Science, Shonan Kamakura General Hospital, 1370-1 Okamoto, Kamakura, 247-8533, Japan. Telephone: +81-467-46-1717, Fax: +81-467-45-1902; e-mail: ohtake@shonankamakura.ac.jp

Received May 3, 2018; revised May 22, 2018; accepted for publication June 5, 2018. First

Ohtake et al. Autologous Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Mobilized Peripheral Blood CD34 Positive Cell Transplantation for Hemodialysis Patients with Critical Limb Ischemia: A Prospective Phase II Clinical Trial. *Stem Cells Transl Med.* 2018 Jul 30. [Epub ahead of print]

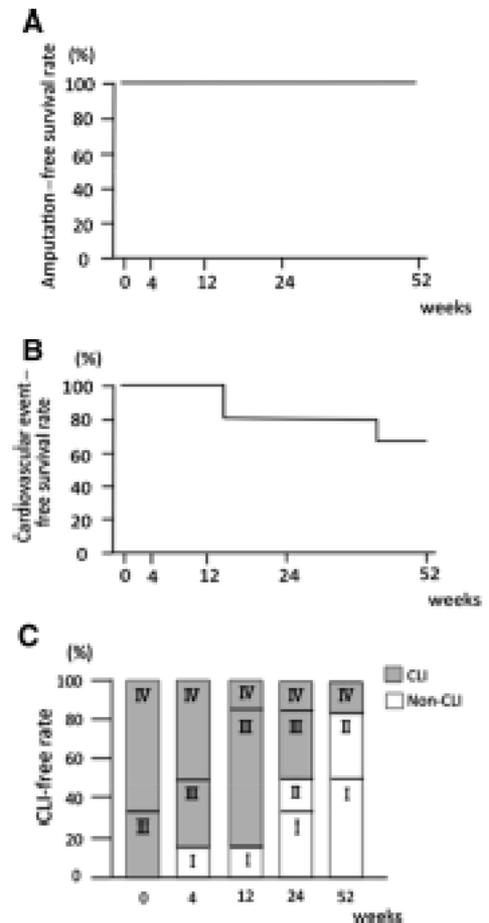


Figure 2. Amputation-free survival, cardiovascular event-free survival, and CLI-free rate. (A): Amputation-free survival at 1 year was 100%. (B): Cardiovascular event-free survival rate was 66.7%. (C): Fontaine stage and CLI-free rate. Grey bar indicates CLI, and open bar indicates non-CLI. CLI-free rate at 1 year was 83.3%. Abbreviation: CLI, critical limb ischemia

Advance Publication

ORIGINAL ARTICLE
Peripheral Vascular Disease

First-in-Man Clinical Pilot Study Showing the Safety and Efficacy of Intramuscular Injection of Basic Fibroblast Growth Factor With Atelocollagen Solution for Critical Limb Ischemia

Kazunori Ono, MD; Kenji Yanishi, MD, PhD; Makoto Ariyoshi, MD, PhD;
Satoshi Kaimoto, MD, PhD; Motoki Uchihashi, MD, PhD;
Keisuke Shoji, MD; Satoaki Matoba, MD, PhD

Background: Therapeutic angiogenesis with basic fibroblast growth factor (bFGF) with atelocollagen was confirmed in a study using a limb ischemia mouse model. Because the number of elderly patients with critical limb ischemia (CLI) is increasing, particularly that caused by arteriosclerosis obliterans (ASO), the development of less invasive angiogenesis therapies desired.

Methods and Results: This first-in-man clinical study was designed to assess the safety and efficacy of i.m. injection of bFGF with atelocollagen. Human recombinant bFGF (200 µg), combined with 4.8 mL 3% atelocollagen solution, was prepared and injected into the gastrocnemius muscle of the ischemic leg. The primary endpoint was safety, evaluated on all adverse events over 48 weeks after this treatment. The secondary endpoint was efficacy, evaluated by improvement of ischemic symptoms. No serious procedure-related adverse events were observed during the follow-up period. Visual analogue scale (VAS) score was significantly improved at 4, 24 and 48 weeks compared with baseline ($P < 0.05$), and 7 patients became pain free during the follow-up period. Fontaine classification was improved in 4 of 10 patients at 48 weeks. Cyanotic lesions disappeared in 2 patients at 4 weeks.

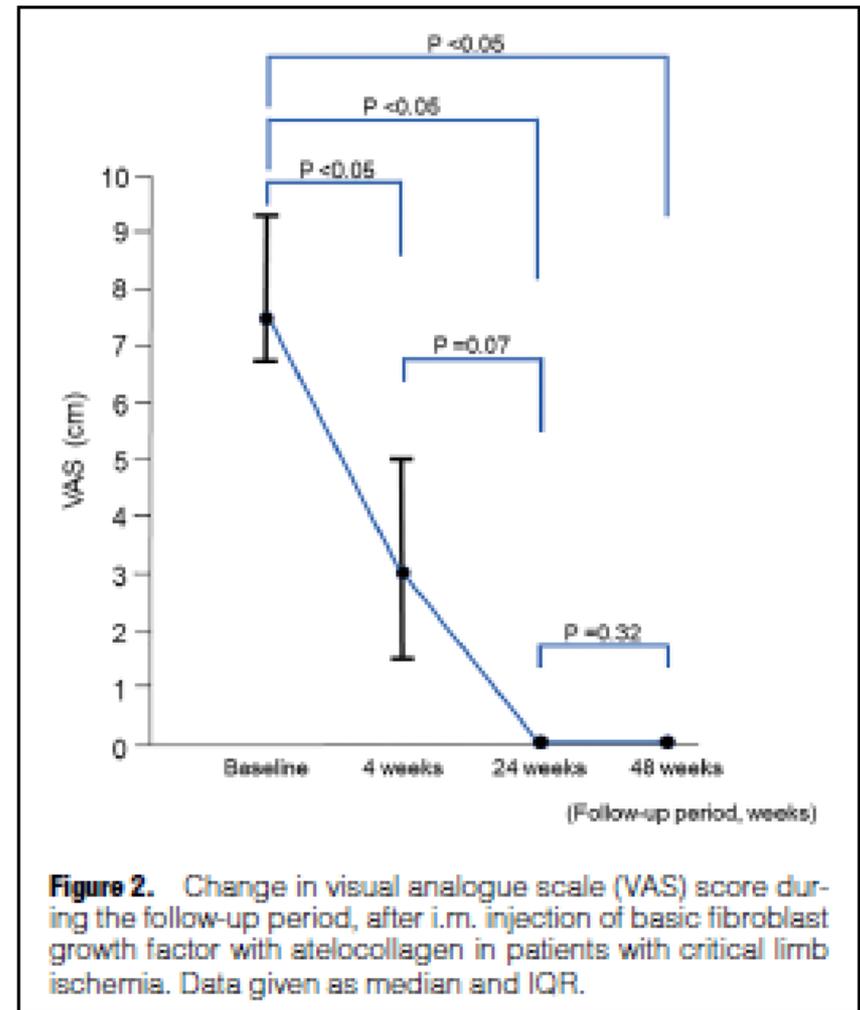
Conclusions: I.m. injection of bFGF with atelocollagen is safe and feasible in patients with CLI. Randomized controlled trials are therefore needed to confirm these results.

Key Words: Basic fibroblast growth factor; Critical limb ischemia; Peripheral artery disease; Therapeutic angiogenesis

Due to the recent rise in the number of diabetic patients, as a result of the aging of the general population worldwide, the prevalence of critical limb ischemia (CLI; Fontaine classification III and IV, or Rutherford classification categories 4, 5, and 6) has also been increasing. Although medical and surgical treatment, including percutaneous transluminal angioplasty (PTA) and bypass procedures, have markedly contributed to the treatment of CLI, many patients are forced to undergo amputation of the lower limbs because of arteriosclerosis obliterans (ASO) or Buerger's disease (thromboangiitis obliterans; TAO). In spite of the remarkable progress in the treatment of CLI, therapeutic outcomes remain far from satisfactory and the prognosis of CLI remains challenging.¹⁻³ Therefore, new therapeutic approaches are needed for the effective management of CLI.

No effective alternatives to percutaneous or surgical revascularization presently exist for the treatment of CLI.

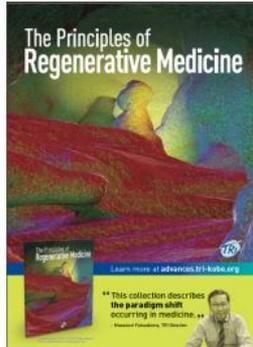
In recent years, cell therapies have been developed and are performed, in clinical practice, as advanced medical treatment. Procedures that facilitate angiogenesis and collateral circulation have recently been assessed for the reduction of tissue damage. These procedures include the use of growth factors (vascular endothelial growth factor, VEGF; hepatocyte growth factor, HGF; and basic fibroblast growth factor, bFGF and FGF-2), and bone marrow cells (CD34+ or mononuclear cells [MNC]).⁴⁻⁹ The Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation (TACT) trial reported on the safety and efficacy of i.m. implantation of bone marrow MNC (BM-MNC implantation) as a treatment for CLI, and, in particular, those patients with ASO or TAO with no option for other treatment.^{10,11} Concerns regarding the effectiveness, immune or inflammatory responses to genetic materials and invasiveness of gene therapy or cell transplantation, however, still exist. Many patients with CLI, especially those with ASO, have ischemic heart dis-



Ono K et al., First-in-Man Clinical Pilot Study Showing the Safety and Efficacy of Intramuscular Injection of Basic Fibroblast Growth Factor With Atelocollagen Solution for Critical Limb Ischemia, *Circulation Journal*, 2018, doi:10.1253/circj.CJ-18-0815

The Principles of Regenerative Medicine

幹細胞療法と組織工学的治療



序 Preface			
総論 Theory: An overview of regenerative medicine: its principles and the scope of the current revolution			
幹細胞療法 Stem Cell Therapy	1	本望 修先生 (札幌医科大学)	神経再生
	2	湊口信也先生 (岐阜市民病院)	心筋再生
	3	川本篤彦先生 (TRI)	血管再生
組織工学的治療法 Tissue Engineering	4	黒田良祐先生 (神戸大学)	骨再生
	5	外園千恵先生 (京都府立医科大学)	角膜再生
	6	金丸眞一先生 (北野病院)	鼓膜再生

Non-union bone fracture: a quicker fix

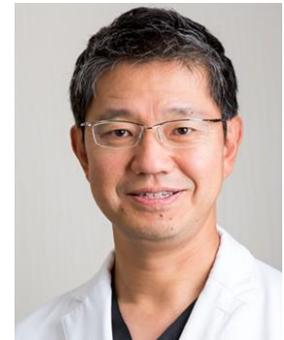


Vol. 550 No. S193, October 26, 2017

Non-union bone fracture: a quicker fix

<https://www.nature.com/collections/qmpthxknbn/videos>

Prof. Ryosuke Kuroda
Department of Orthopaedic Surgery, Kobe
University Graduate School of Medicine



論文

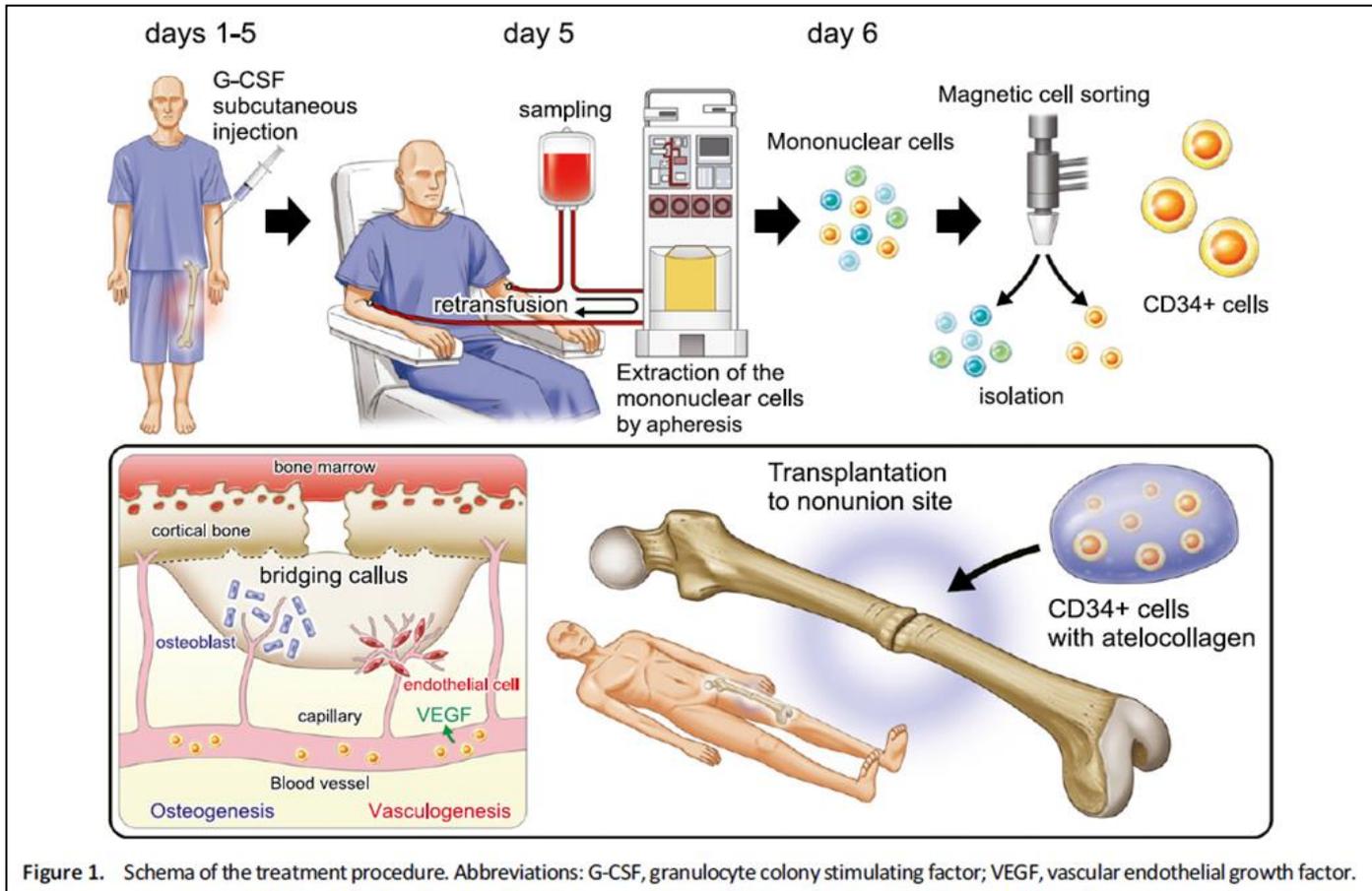
Kuroda R, Matsumoto T, Niikura T, Kawakami Y, Fukui T, Lee SY, Mifune Y, Kawamata S, Fukushima M, Asahara T, Kawamoto A, Kurosaka M.

Local transplantation of granulocyte colony stimulating factor-mobilized CD34+ cells for patients with femoral and tibial nonunion: pilot clinical trial.

Stem Cells Transl Med. 2014;3(1):128-34.

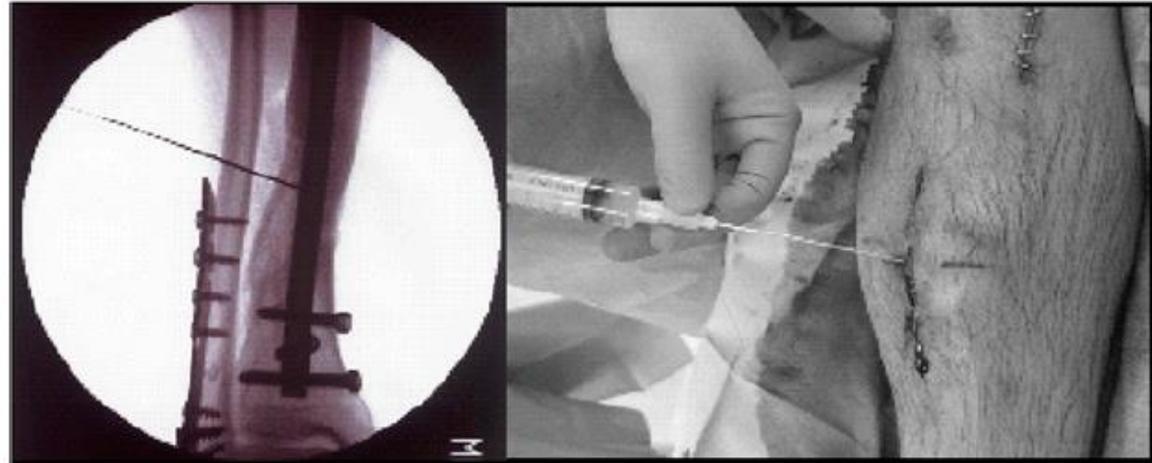
Non-union bone fracture

— 手技 —

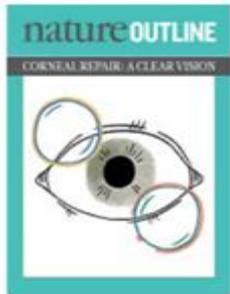


出典: Kuroda R, Matsumoto T, Niikura T, Kawakami Y, Fukui T, Lee SY, Mifune Y, Kawamata S, Fukushima M, Asahara T, Kawamoto A, Kurosaka M.
Local transplantation of granulocyte colony stimulating factor-mobilized CD34+ cells for patients with femoral and tibial nonunion: pilot clinical trial. *Stem Cells Transl Med.* 2014;3(1):128-34.

Non-union bone fracture — 手技と結果 —



出典 : Kuroda R, Matsumoto T, Niikura T, Kawakami Y, Fukui T, Lee SY, Mifune Y, Kawamata S, Fukushima M, Asahara T, Kawamoto A, Kurosaka M.
Local transplantation of granulocyte colony stimulating factor-mobilized CD34+ cells for patients with femoral and tibial nonunion: pilot clinical trial.
Stem Cells Transl Med. 2014;3(1):128-34.



Vol. 544 No.7650_suppl_out, April 20, 2017

Corneal repair

<https://www.nature.com/collections/pdryjrsvnz/videos>

Prof. Chie Sotozono
Department of Ophthalmology, Kyoto Prefectural University
of Medicine



論 文

Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Yokoi N, Ueta M, Matsuyama K, Miyakoda K, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S.

Visual improvement after cultivated oral mucosal epithelial transplantation.

Ophthalmology. 2013;120(1):193-200.

Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Yokoi N, Ueta M, Matsuyama K, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S.

Cultivated oral mucosal epithelial transplantation for persistent epithelial defect in severe ocular surface diseases with acute inflammatory activity.

Acta Ophthalmol. 2014;92(6):e447-53.

Corneal repair — 手技と結果 —

Figure 2. Procedure for transplanting cultivated autologous oral mucosal epithelial sheets. A mucosal specimen containing the oral mucosal epithelium was collected to create an oral mucosal epithelial sheet at the Cell Processing Center. After about 2 weeks, this stratified epithelial sheet was used for cultivated oral mucosal epithelial sheet transplantation.

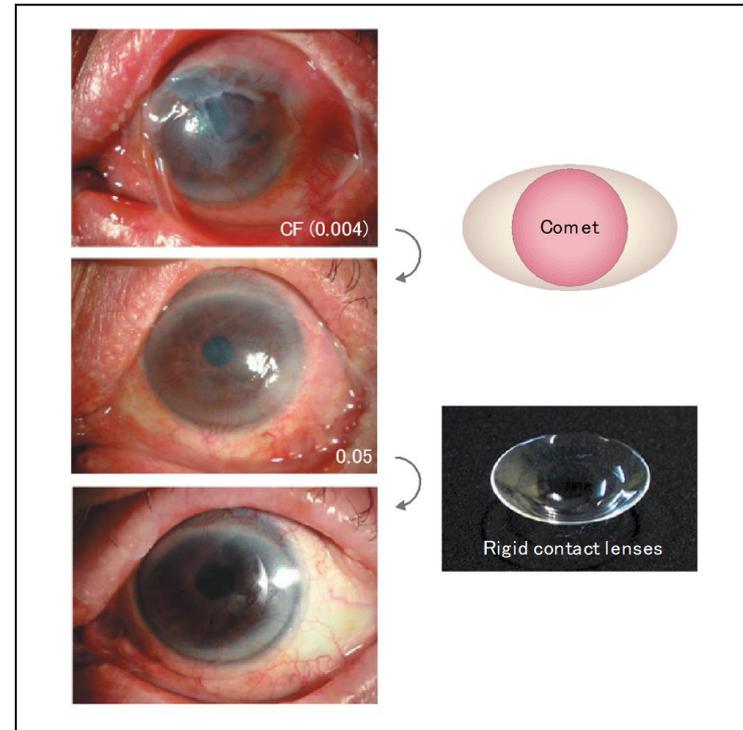
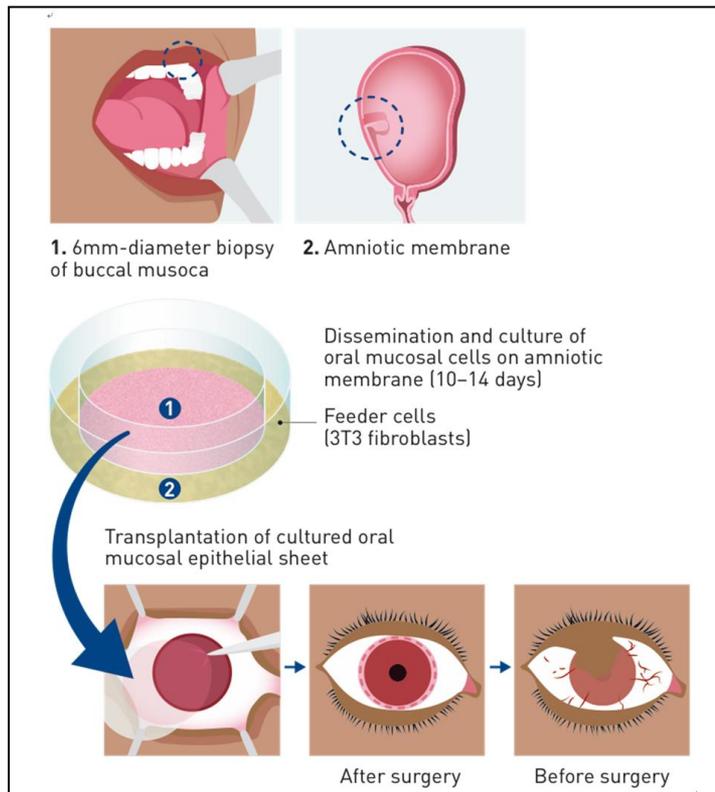


Figure 6. Improvement in visual function using limbal rigid contact lenses. A patient with Stevens–Johnson syndrome with severe adhesion on the ocular surface and a preoperative vision of counting fingers (0.004). The patient’s own oral mucosal epithelium transplanted onto the cornea was nearly stabilized 6 months after surgery, improving visual acuity to 0.05; the use of limbal rigid contact lenses further improved visual acuity to 0.9–1.0. This improvement has been maintained for over 7 years since surgery. (Modified from Ref. 43.) COMET, cultivated oral mucosal epithelial sheet transplantation



Vol. 546 No.7659_suppl, June 22, 2017

Eardrum regeneration: membrane repair

<https://www.nature.com/collections/rzfrydkflp/videos>

Prof. Shinichi Kanemaru

Department of Otorhinolaryngology/Department of Head and Neck Surgery,
Tazuke Kofukai Medical Research Institute, Kitano Hospital, Osaka, Japan.



論文

Omae K, Kanemaru SI, Nakatani E, Kaneda H, Nishimura T, Tona R, Naito Y, Kawamoto A, Fukushima M.
Regenerative treatment for tympanic membrane perforation using gelatin sponge with basic fibroblast growth factor.

Auris Nasus Larynx. 2017;44(6):664-71.

Kanemaru SI, Kanai R, Yoshida M, Kitada Y, Omae K, Hirano S.
Application of Regenerative Treatment for Tympanic Membrane Perforation With Cholesteatoma, Tumor, or Severe Calcification.

Otol Neurotol. 2018;39(4):438-44.

Eardrum regeneration

— 手技と結果 —

Methods and Procedures

The tympanic region was fully anesthetized by applying a cotton ball soaked in 4% lidocaine to the perforation in contact with the residual TM for 15 minutes. Mechanical disruption of the perforation edge was then created under the microscope by a myringotomy knife. A gelatin sponge that was larger than the perforation was immersed in b-FGF (5–30 μg of Trafemin [recombinant human b-FGF] of 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) then inserted into the perforation in contact with the perforation edge of the TM. Fibrin glue was then dripped over the sponge. Figure 3 shows these procedures in detail. In cases in which complete closure of

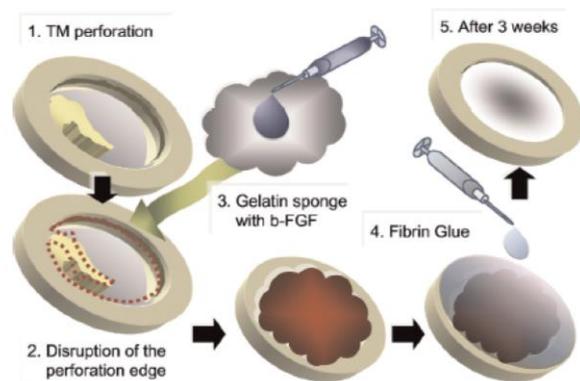


FIG. 3. A schematic diagram showing the method and procedures used in this treatment. 1, TM perforation. 2, After local anesthesia with 4% lidocaine, a mechanical disruption of the TM perforation edge is created under the microscope. 3, A gelatin sponge immersed in b-FGF is placed over the perforation in contact with the residual TM. 4, Fibrin glue is dripped over the sponge. 5, Three weeks after the treatment, residual crust is removed. In cases of incomplete closure of the TM perforation, the treatment is performed repeatedly.

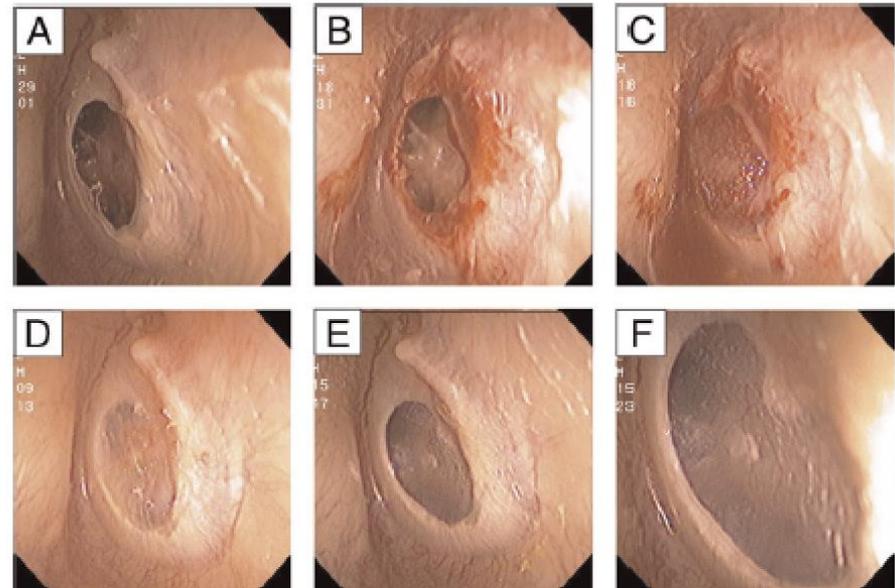


FIG. 4. Case 1: A 65-year-old woman with chronic otitis media persisting for 30 years. *A*, Large, dry, Grade II perforation. *B*, Disruption of the perforation edge. *C*, Gelatin sponge with b-FGF was placed over the TMP and sealed by fibrin glue. *D*, Three weeks after the treatment the TM was perfectly regenerated. *E* and *F*, Four months after the treatment, slightly hypertrophic tissue became thinner, and an almost normal TM with hypervascularity was regenerated.

出典: Omae K, Kanemaru SI, Nakatani E, Kaneda H, Nishimura T, Tona R, Naito Y, Kawamoto A, Fukushima M.

Regenerative treatment for tympanic membrane perforation using gelatin sponge with basic fibroblast growth factor.

Auris Nasus Larynx. 2017;44(6):664-71.

TRI支援企業治験： 鼓膜穿孔に対する鼓膜再生療法（米国）



Fibroblast Growth Factor Regeneration of Tympanic Membrane Perforations

⚠ The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02307916

Recruitment Status ⓘ : Active, not recruiting
First Posted ⓘ : December 4, 2014
Last Update Posted ⓘ : March 5, 2019

Sponsor:

Dr. Bradley Welling

Collaborator:

United States Department of Defense

Information provided by (Responsible Party):

Dr. Bradley Welling, Massachusetts Eye and Ear Infirmary

Study Details Tabular View No Results Posted Disclaimer ? How to Read a Study Record

Go to ▾

Study Description

Brief Summary:

A Phase II randomized trial will be initiated to evaluate closure of the perforated tympanic membrane as the primary measurable outcome. The goal is to determine the safety and efficacy of Fibroblast Growth Factor-2 (FGF-2) in the closure of chronic tympanic membrane perforations (TMP). If FGF-2 is typically applied for the treatment of chronic TMP in humans, it is hypothesized it will be safe, tolerable and effective for use as treatment for tympanic membrane perforation. A total of 60 subjects will be recruited.

Condition or disease ⓘ	Intervention/treatment ⓘ	Phase ⓘ
Tympanic Membrane Perforation	Drug: FGF-2	Phase 2

現状の認識 II

再生医療イノベーションの第2ラウンド

- Continuous Innovation Phase

は、Cell Free, CPC free, One Step 技術であり、
いくつかは治験準備中の段階にある。

第2ラウンド：組織再生に係る生物原理の分子基盤の解明と
その利用の確立

1. 序にかえて

– TRIの支援体制とサービス、そして実績 –

2. 再生医療の原理

3. 医療イノベーション創出国家プロジェクト

4. 再生医療各論

– 再生医療臨床試験の実績 –

5. 再生医療の課題と展望

展 望

再生医療 は、イノベーションからマーケティング、
迅速な普及が現実の重要課題、

国を挙げての戦略的投資による

再生医療提供インフラ整備が必要である。

再生医療に利用される生物原理：自然治癒の生理学の理解

- 要介護・寝たきりの激減
- グローバル展開

日本再興戦略

- 二. 戦略市場創造プラン 57
 - テーマ1：国民の「健康寿命」の延伸 59
 - ①効果的な予防サービスや健康管理の充実により、健やかに生活し、老いることができる社会
 - ②医療関連産業の活性化により、必要な世界最先端の医療等が受けられる社会
 - ③病気やけがをしても、良質な医療・介護へのアクセスにより、早く社会に復帰できる社会

✓ **脊損**による車椅子生活、寝たきり生活を限りなく「0」に近づけること

✓ **脳梗塞**による寝たきり生活、要介護状態を限りなく「0」に近づけること

✓ **重症下肢虚血**による下肢切断を限りなく「0」に近づけること

✓ その他 Much more...



但し、適切な医療政策と適切な投資によって

1st phase

国内におけるアカデミア発シーズのR&Dパイプライン形成
とグローバル臨床開発治験の同定 (完成)
CDISC 標準の実装・推進: 2020年より必須

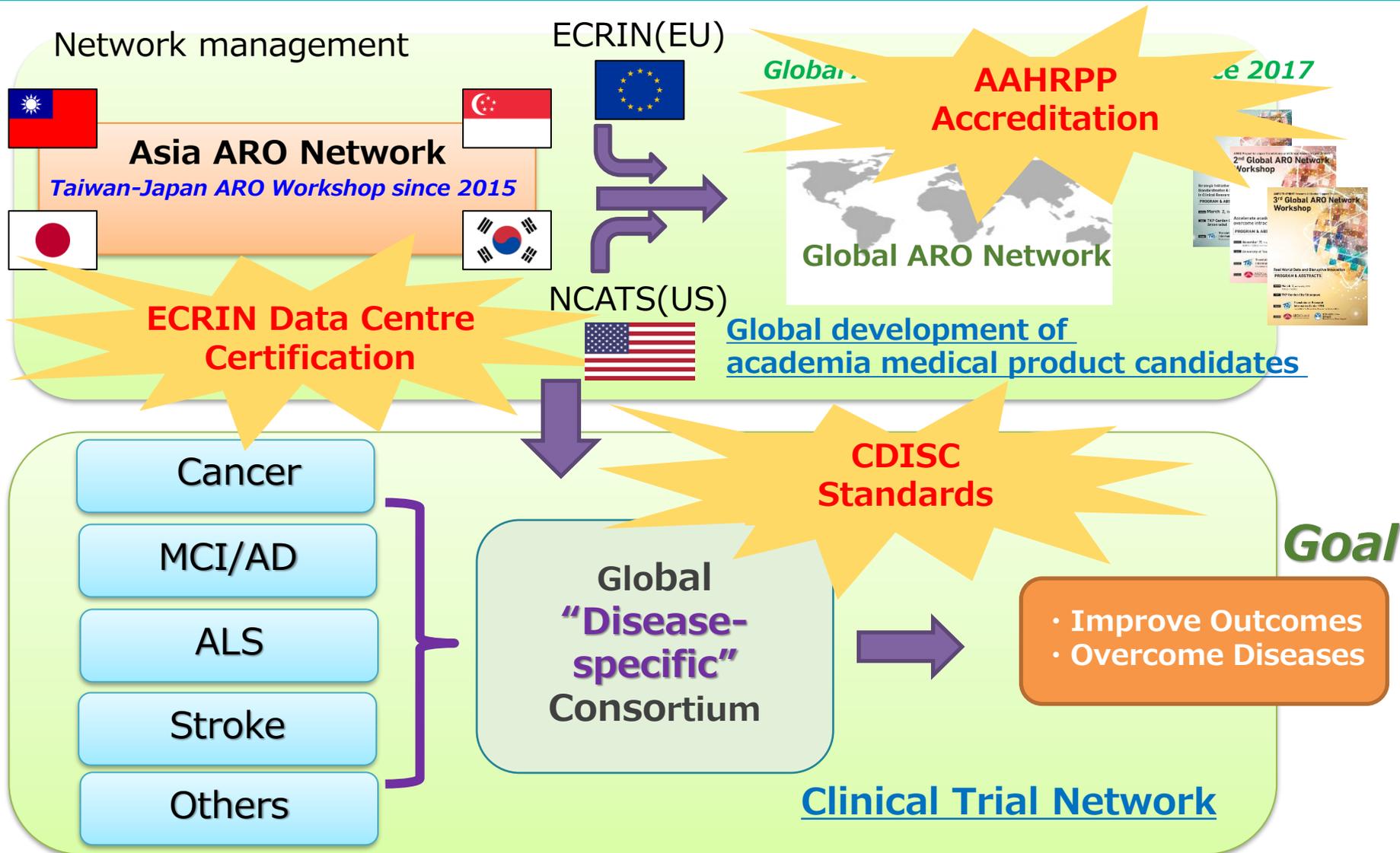
2nd phase

同上製品の海外での治験と承認取得 (5年以内に実現)
データセンターのECRIN認証・
CDISC標準における harmonization

3rd phase

同上製品のグローバル同時治験ならびに同時承認
(10年以内に実現)
Learning Health Systemの完成

グローバル展開のグランドデザイン





ECRIN Data Centre Certification program

The ECRIN Independent Certification Board certifies that:

Translational Research Center for Medical Innovation (TRI)

Foundation for Biomedical Research and Innovation at Kobe (FBRI) - 1-5-4 Minatojima-minamimachi, Chuo-ku - Kobe, Hyogo 650-0047 JAPAN

meets the ECRIN requirements for IT and Data Management within Clinical Trials, as per the conclusions of an independent external on site audit.

Reference : ECRIN Data Management Standards Version 3.1, Dated January 2016

7th May 2019

Jacques Demotes-Mainard
ECRIN Director General

ECRIN
Paris Biopark, 5-7 rue Watt
75013 Paris - FRANCE

報道機関各位
(プレスリリース)

2019年6月5日

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

欧州における臨床研究基盤支援組織であるECRINより 日本で初めてデータセンター認証を取得しました。

(公財) 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 (センター長: 福島雅典、神戸市中央区、以下TRI) は、国際共同臨床研究におけるデータセンターとしての信頼性を高めるため、欧州の非営利政府間組織ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network: 欧州臨床試験基盤ネットワーク) によるデータセンターの認証プログラム (ECRIN Data Centre Certification Programme) に基づく監査を受け、認証を取得しましたのでお知らせいたします。

ECRINは欧州における多国籍臨床研究の促進を目的として、欧州委員会の支援の下に立ち上げられた組織です。2011年からICH-GCPに準拠したデータセンター標準を定め、それに基づくデータセンターの認証プログラムを開始し、2019年4月時点でヨーロッパの5か国、13センターを認証しており (<https://www.ecrin.org/who-we-are/partners>)、今回、ヨーロッパ以外の地域では、TRIが初めてデータセンターの認証を取得いたしました。

TRIは2003年の設立以来、アカデミア初のデータセンターとして、医師主導治験を含む臨床研究の症例報告書 (CRF) 作成、治療割付、EDC提供、データ管理など、研究を主導する医師や研究者の支援を行ってきました。これらの業務を含むデータセンターの信頼性を客観的に評価するECRINデータセンター認証プログラムは、データセンターをより良く発展させるための教育プログラムとしても機能しており、TRI設立以来の理念にかなう取り組みです。TRIは、アカデミアのデータセンターの整備目標として適している本認証プログラムを、日本国内のみならずアジア各国のARO (Academic Research Organization) と共有し、国際的な基準に適合したデータセンターを整備することで、国際共同研究を推進したいと考えています。



▲認証取得までを担当したTRIメンバー



▲認定証

Efforts for global data sharing



Country	Institution	AAHRPP Accreditation	ECRIN Data Centre Certification	CDISC Implementation
JAPAN	A	No Plan	Preparing	Preparing
	B	Preparing	Preparing	Completed
	C	No Plan	No plan	Preparing
	D	No Plan	Preparing	Preparing
	E	Preparing	No plan	Preparing
	F	Preparing	Preparing	Completed
	TRI	Planning	Certified	Preparing
No response: 4 institution				
KOREA	H	Accredited	Preparing	Preparing
SINGAPORE	I	No Plan	Preparing	Completed
TAIWAN	J	No Plan	Preparing	Preparing

AAHRPP : The Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs, Inc.

我々の目指すところは 疾病の克服、予後の絶対的向上である



われわれ人類は、2018年現在漸く疾病征圧への道を着実に歩み始めている。研究者一人一人の個人的関心や興味に駆動される非効率的な競争的取り組みからは離脱して、知恵を結集して、シナジー効果を得るような強力なプロジェクトマネジメントを適用してすすめる、科学事業として医学研究を束ねる、その結果着実に成果につながる。 そういう新しい、科学経営が今こそ求められている…（略）

<福島雅典著「疾病征圧への道」（上）（2019年初版）序より>

1. 再生医療 — 幹細胞療法と組織工学的治療は、
実医療段階になった
2. 次の課題は、
 - i) CD105 陽性間葉系幹細胞、GCSF動員末梢血CD34陽性細胞
による治療の適応拡大である
⇒ 効果のない疾患、患者の特徴の解明
 - ii) 同上治療による 要介護・寝たきりの減少の実証
3. 2 ii) は、わが国の直面する喫緊の課題であり、
迅速かつ戦略的な再生医療提供基盤整備が求められる
4. わが国で開発された再生医療は速やかに海外展開すべきである

1. 大学は**科学**によって生きねばならない
科学は大学の魂である
2. 生きるとは、つまり**世界**と交わること
世界へと立ち向かうこと、
世界の中で働き、
世界に携わることである
3. 人は、**時代**の高さに、
なかんずく、時代の理念の高さに
生きなければならない



『大学の使命』J. オルテガ・イ・ガセット, 1930年

ご清聴ありがとうございました



Appendix

1. **特許**なくしてイノベーションなし。
2. **薬機法**に基づかずして承認なし。
3. **マネジメント**なくして開発なし。
4. **経済的自立**なくして発展なし。
5. **グローバル化**なくして将来なし。

<平成24年度 橋渡し研究加速ネットワーク成果報告会 発表>
一部改変

大学の経営 - 企画・運営能力

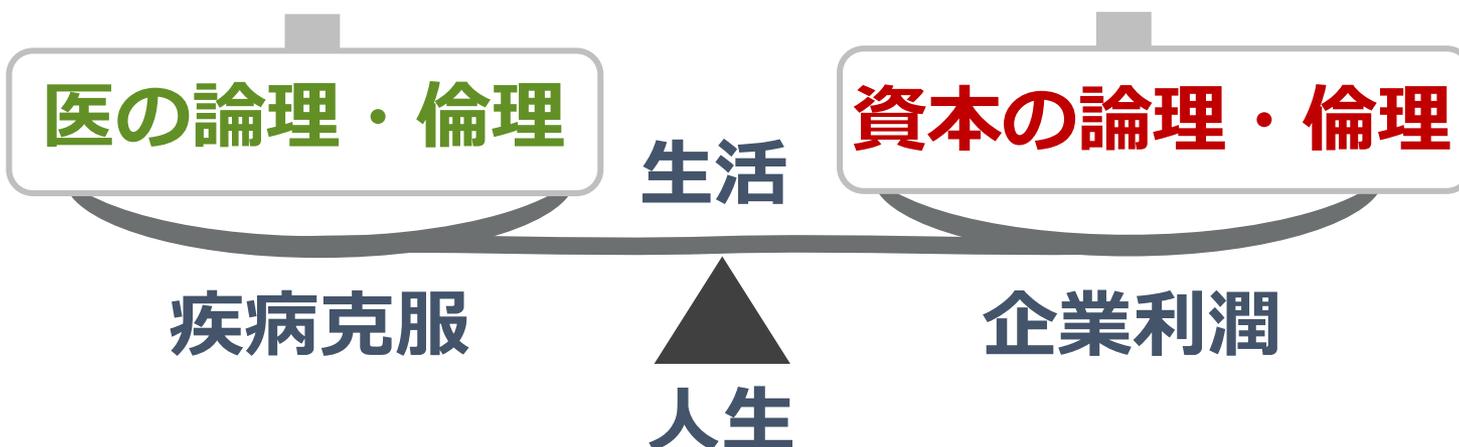
- ① 研究戦略 = 知財戦略
 - ➔ 基礎的な本質的発見ほど知財価値は高い
 - ➔ *Management Science for Science* (科学経営学)
- ② 知財管理経営
 - ➔ 専任専従教授が必須
- ③ 研究開発マネジメントの強化／ライセンスング
- ④ グローバル展開
 - ➔ **Global ARO Network, Disease-specific consortium**

<2018年3月5日 革新的医療技術創出拠点プロジェクト 平成29年度第二回全体会議 発表より>

投入した資金は回収しなければならない
否
利益を生まなければならない

しかし！
断じて医療は
金儲けの場では
ない

➡ Return on Investment (ROI)



アカデミア主導の *Innovation & Marketing*



再生医療開発の第1ラウンド終了！！ 第2ラウンドへ

Disruptive Innovation → *Continuous Innovation*

<日本における再生医療開発の法的枠組み>

CPC free
Cell free
入院無し
クリニックで
可能

治験	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（薬機法）	<ul style="list-style-type: none"> Global standard
臨床研究	再生医療等の安全性の確保等に関する法律	<ul style="list-style-type: none"> 提供計画の提出、実施施設の届出義務化 治験以外の再生医療臨床研究を管理
	先進医療	<ul style="list-style-type: none"> 公的医療保険制度に基づく評価療養 医療技術ごとに適応症・実施医療機関が限定

レギュラトリー・サイエンスは、
人間性に基づいて、
その時点で可能な最高水準の厳密性を求める
科学であり、その厳密さは**法**によって管理され、
保証されねばならない。

福島雅典 2011.1.8

品質管理も

有効性と安全性データの

信頼性保証もない“もの”を

人に投与することは

非人道的かつ非科学的である。

福島雅典 2011.1.8

 **人体実験！**