

医療イノベーションの現実

—再生医療・幹細胞療法・組織工学的治療の実用化と
創薬のパラダイムシフト—

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



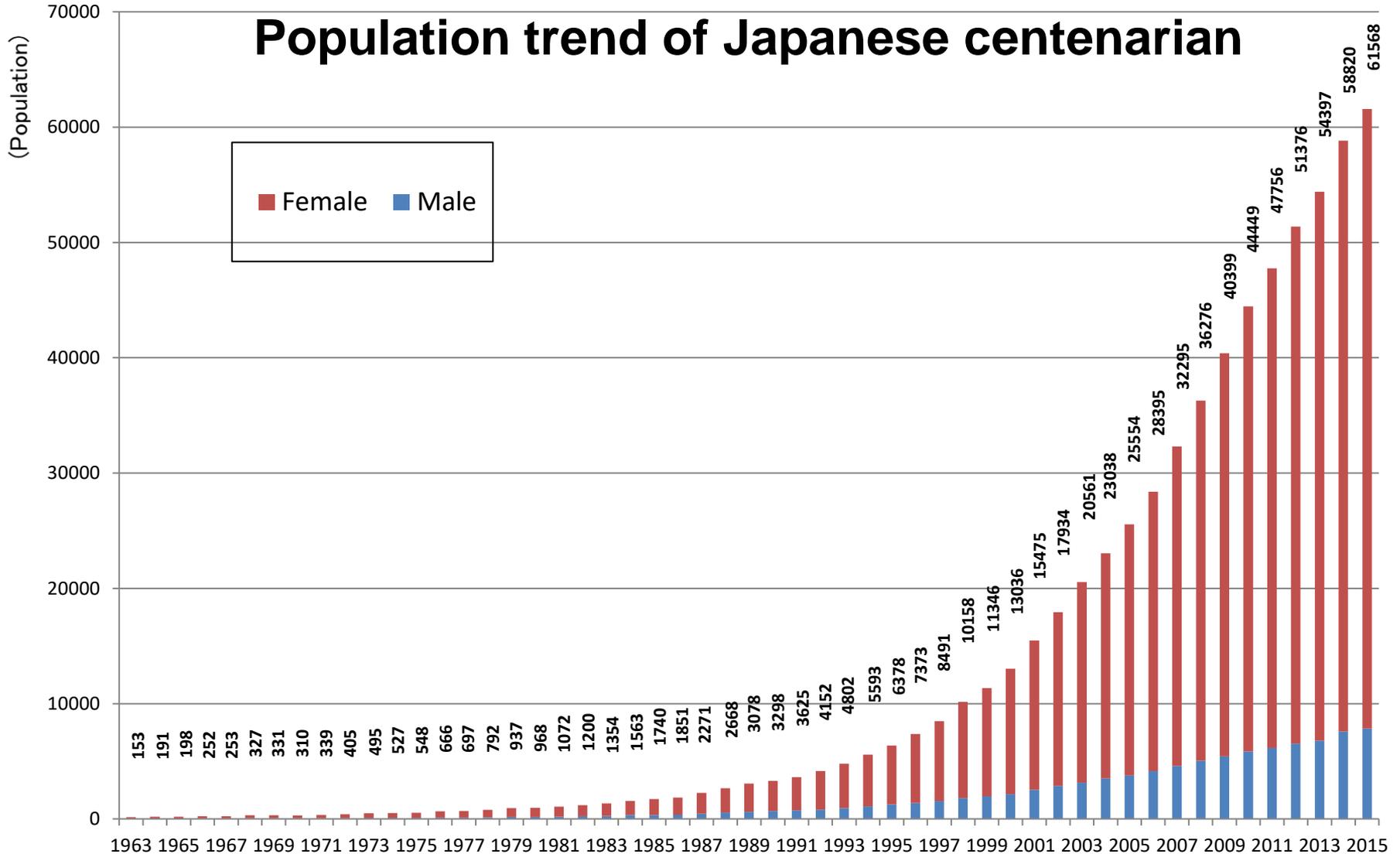
[Translational Research Center for Medical Innovation \(TRI\)](#)
[Foundation for Biomedical Research and Innovation at Kobe \(FBRI\)](#)
Founded in 2002 by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and
Technology (**MEXT**) and **Kobe City**, as the first academic data center for
clinical researches in Japan.

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



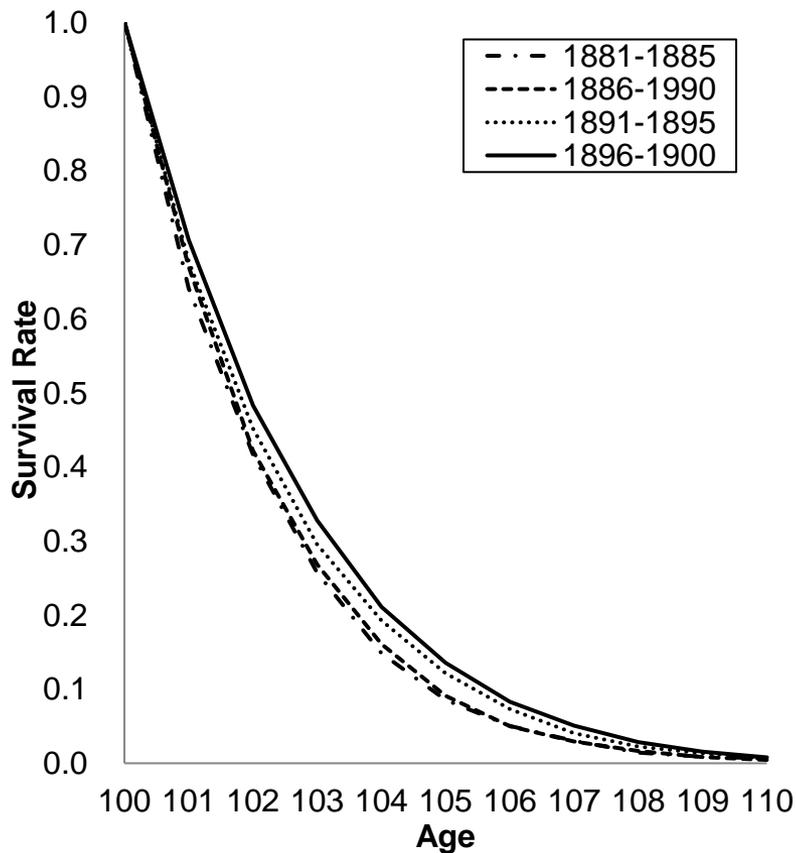
We are living in centenarian age

Population trend of Japanese centenarian

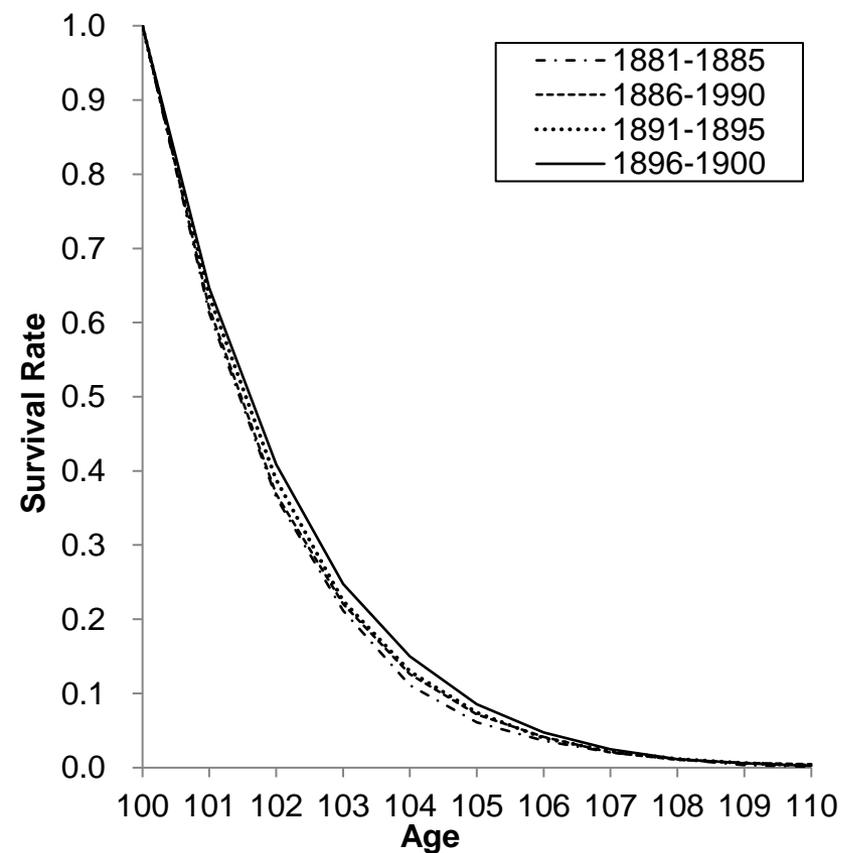


Survival Curve of Japanese centenarian

Female



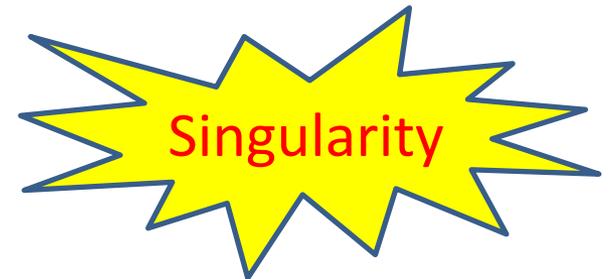
Male



Ref: Murotani K, Zhou B, Kaneda H, Nakatani E, Kojima S, Nagai Y, Fukushima M.
SURVIVAL OF CENTENARIANS IN JAPAN. J Biosoc Sci. 2014 Sep 18:1-11.

人類未曾有の医学・医療革命真っ只中

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

破壊的イノベーションとは

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。

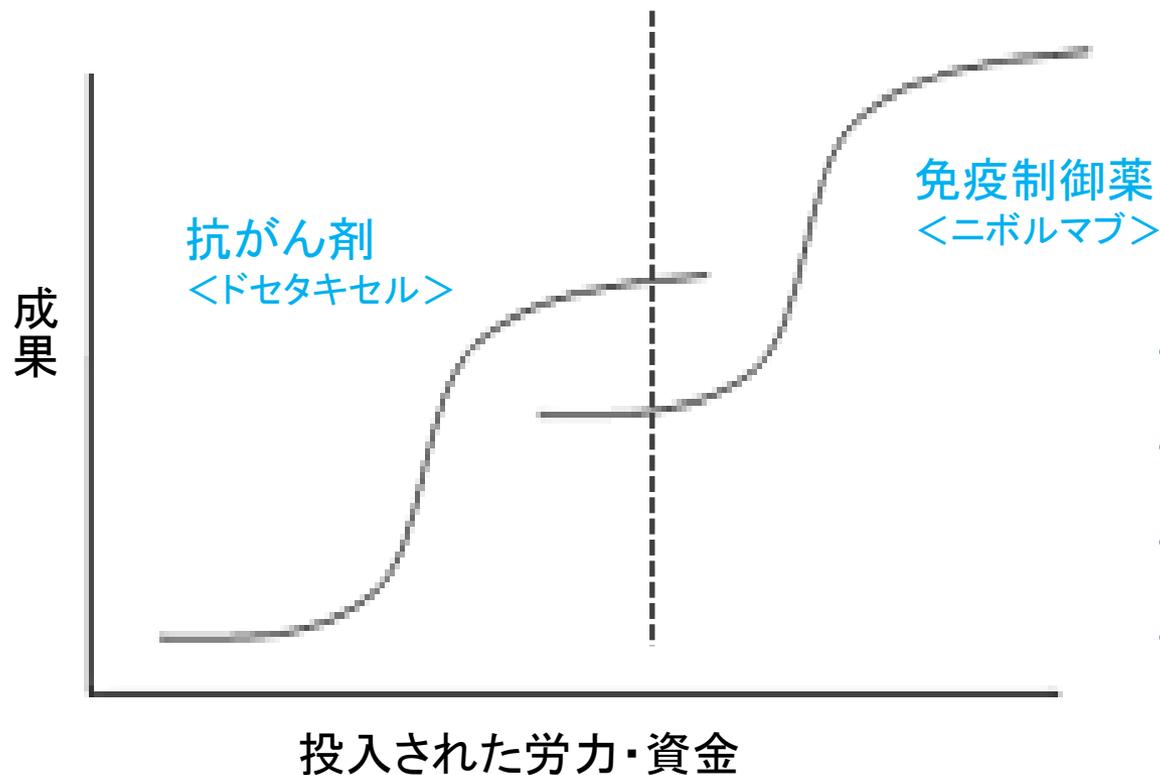
その出現によってがんの薬物療法体系、さらに研究体系すべてが変換することになったり、がんの研究・診療・治療は根本的に見直しを迫られている。

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

Feature of Disruptive Innovation in Academic Sector

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

イノベーション5つの類型 から科学革命の類型へ

【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



Genome Innovation

Statement for the Record
Worldwide Threat Assessment
of the
US Intelligence Community
Senate Armed Services Committee



James R. Clapper
Director of National Intelligence
February 9, 2016

WEAPONS OF MASS DESTRUCTION AND PROLIFERATION

Nation-state efforts to develop or acquire weapons of mass destruction (WMD), their delivery systems, and their underlying technologies constitute a major threat to the security of the United States, its troops, and allies. Use of chemical weapons in Syria by both state and nonstate actors demonstrates that the threat of WMD is real. Biological and chemical materials and technologies, almost always dual use, move easily in the globalized economy, as do personnel with the scientific expertise to design and use them. The latest discoveries in the life sciences also diffuse rapidly around the globe.

Genome Editing

Research in genome editing conducted by countries with different regulatory or ethical standards than those of Western countries probably increases the risk of the creation of potentially harmful biological agents or products. Given the broad distribution, low cost, and accelerated pace of development of this dual-use technology, its deliberate or unintentional misuse might lead to far-reaching economic and national security implications. Advances in genome editing in 2015 have compelled groups of high-profile US and European biologists to question unregulated editing of the human germline (cells that are relevant for reproduction), which might create inheritable genetic changes. Nevertheless, researchers will probably continue to encounter challenges to achieve the desired outcome of their genome modifications, in part because of the technical limitations that are inherent in available genome editing systems.

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”

編集後記

科学を愛さずして栄誉を求め続け、ついに身を憎ず者がいる。あるいは、政道を正しくせずして権力の座にしがみつぎ、ついに身を滅ぼす者もいる。いずれも社会的使命を受けながらそれを覚らずして己の欲するところに執着し、迷妄の果てに苦海に没するのである。

科学する心とは、諸法の実相を観ずることである。前号 Vol.41, No.3, pp.559-74「わが国アカデミア発臨床試験の国際的な信用回復の条件」の冒頭に、“Scientists explore the world as it is, rather than as they would like it to be”と記した所以である。ものごとをas it is(あるがまま)に観ることは、すなわち甚深無量なる智慧の働きであり、其の智慧の門は難解難入である。ものごとの“あるがまま”の相をみようとするが故に、臨床科学の枢軸である臨床試験においてはランダム化比較試験が為される。その深い科学の哲理、自然の摂理に考えを及ぼす時、人は自ずから肅然として謙虚にならざるを得ないではないか。

バルサルタン問題に関して本号で多くの論稿が集められたが、そもそも問題にされた一連の論文は科学論文として“あるがまま”の記述か、という観点でみるならば、それはNoである。極めて単純化するというならば、この類の論文を100点満点で採点したとして、二重盲検ランダム化比較試験でない場合はマイナス50点、コンプライアンスについて記されていない場合はマイナス20点、客観的なハードなエンドポイントでない場合はマイナス20点、となり、一連の論文は全て10点以下と云ってよいのである。たとえそれがトップジャーナルに出版されていても、そのようにみてよい。私は幾多のメディアの取材に応じてきたが、その都度、「ゴミ箱からゴミを引っ張り出してきて、そのゴミについた汚れをみて、誰がなぜつけたのか？と問うに等しい」と申し上げてきた。いやしくも論文を読む者が科学者であるならば、このような論文がおよそ“あるがまま”を記述してはいないであろうことは直ちに見抜けなければならない。

“あるがまま”という点でいえば、現代社会において科学はビジネスと一体である。企業は激しい販売競争の中で売り上げを維持ないし伸ばさなければならない。そこで大規模臨床試験が仕掛けられる。その意味については、すでに本誌 Vol.38, No.4, pp.869-84「わが国における大規模臨床試験の振興について」で述べたとおりである。臨床科学は人々を苦から救うために智慧を結集して行う事業であり、科学の理法を修め、かつその使命に目覚めた者のみ乃し能く究尽するのである。

人間の健康に関するあらゆる問題の解決に必要な知識と、新たなそれを生み出す方法の体系

→ 望ましい目標を達成するために必要かつ適切な手段と道筋を明らかにするとともに戦略的に実践する

人間による人間のための、人間の科学

実験科学

探求真理・・・興味指向

臨床科学

普度衆生・・・福祉指向

明確な目標がある

臨床科学：実験科学との違い

一人の人間は固有／十人十色

1. 同じ実験を繰り返すことはできない

→ 再現性

2. 別の人間が同じ条件で実験することは不可能

→ 客観性

3. 別の場所・別の時間に同じ条件で

実験することは不可能

→ 普遍性

- **論理 Logic**
 - 確率論的 — 非決定論的
事象の起こる確率の再現性
- **意思決定 Decision Making**
 - 副作用対効果 risk / benefit
 - 生活の質(QOL) — 日常性の維持
 - 費用対効果 cost / benefit

臨床科学の実践

- 不確実性の科学・確率の技能 ^{art} (W. Osler, 1892)



例:

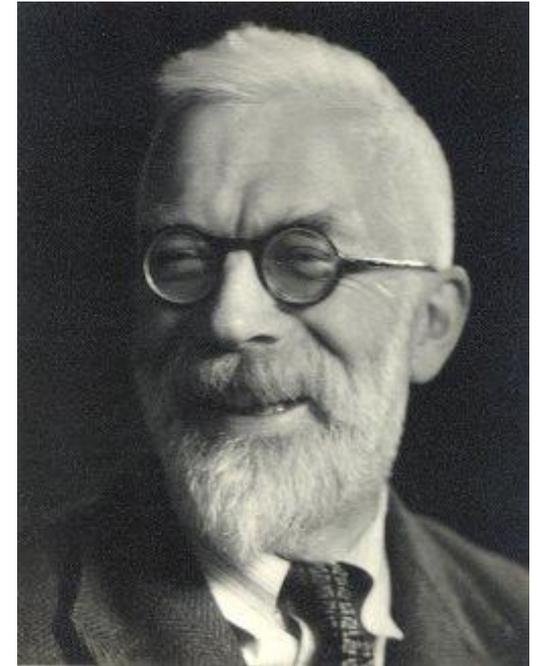
胎児脳組織
移植片

パーキンソン病
外部要因

効果/副作用

R. A. Fisherの貢献

- 推測統計学(⇔記述統計学)の確立
 - 母集団と標本を区別し、作物の収量増加をねらう農事試験において初めて実験計画を作り、肥料(介入)の効果を有意性検定を用いて数理的に評価した
- 実験計画におけるFisherの3原則
 - 繰り返し(replication)
 - ランダム化(randomization)
 - 局所管理(local control)



Ronald A. Fisher
(1890-1962)

「研究者のための統計的方法(1925)」、「実験計画法(1935)」

臨床的意志決定における論理の衝突

Conflict of Logic (sometimes interest)

医療側 診断と治療における論理

確率論

妥協を強いられる

患者側 闘病における論理

決定論



研究開発(R&D)とは何か？

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。

薬機法外のいわゆる“臨床研究に関する倫理指針”による臨床研究の通用する世界ではない。

 **レギュラトリーサイエンス**

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！

科学と法

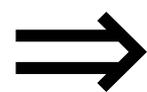


依法实践科学 依科学进步改法

レギュラトリーサイエンスの要諦

- 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
- ・ 事業として実施する



強力なマネジメント

History of cancer treatment & Revolution of genome/immunity

Cytotoxic Agent

1950~

- Selectivity
- Metabolic
 - Growth (DNA)

Molecular Targeting

~ 2000~

- Genomic
- Mechanistic

~ Establishment of treatment to cure cancer

Immuno Therapy

~ 2010~

- Tumor-host
- **Checkpoint**
 - Treg

Biological

~ 2020~

- Innate Immune
- Vaccine
 - Viral



21施設による進行卵巣癌の治療成績

—とくに治療法の相違による生存率の差異を中心に—

東京慈恵会医科大学産婦人科, ¹⁾都立駒込病院産婦人科, ²⁾久留米大学医学部産婦人科,
³⁾国立がんセンター第2薬物療法室, ⁴⁾新潟大学医学部産婦人科, ⁵⁾帝京大学医学部産婦人科,
⁶⁾国立札幌病院産婦人科, ⁷⁾国立仙台病院臨床検査科, ⁸⁾国立仙台病院産婦人科, ⁹⁾国立名古屋病院産婦人科,
¹⁰⁾国立呉病院産婦人科, ¹¹⁾四国がんセンター産婦人科, ¹²⁾国立病院九州がんセンター婦人科,
¹³⁾北海道大学医学部産婦人科, ¹⁴⁾東北大学医学部産婦人科, ¹⁵⁾北里大学医学部産婦人科,
¹⁶⁾名古屋大学医学部産婦人科, ¹⁷⁾近畿大学医学部産婦人科, ¹⁸⁾大阪市立大学医学部産婦人科,
¹⁹⁾九州大学医学部産婦人科, ²⁰⁾長崎大学医学部産婦人科, ²¹⁾鹿児島市立病院産婦人科,
²²⁾東京慈恵会医科大学病理学, ²³⁾国立がんセンター疫学部疫学研究室, ²⁴⁾東京大学医学部病理学第1,
²⁵⁾愛知県がんセンター内科

寺島 芳輝	佐々木 寛	横山 志郎	落合 和徳
植田 国昭 ¹⁾	吉川 裕之 ¹⁾	水谷 勝美 ¹⁾	薬師寺道明 ²⁾
西村 治夫 ²⁾	恒松隆一郎 ³⁾	田中 憲一 ⁴⁾	児玉 省二 ⁴⁾
竹内 正七 ⁵⁾	山下 幸紀 ⁶⁾	並木 恒夫 ⁷⁾	森塚威二郎 ⁸⁾
六鹿 正文 ⁹⁾	藤井 恒夫 ¹⁰⁾	日浦 正道 ¹¹⁾	自見 昭司 ¹²⁾
藤本征一郎 ¹³⁾	矢嶋 聰 ¹⁴⁾	西島 正博 ¹⁵⁾	友田 豊 ¹⁶⁾
野田起一郎 ¹⁷⁾	荻田 幸雄 ¹⁸⁾	塚本 直樹 ¹⁹⁾	山辺 徹 ²⁰⁾
波多江正紀 ²¹⁾	古里 征国 ²²⁾	津金昌一郎 ²³⁾	坂本 穆彦 ²⁴⁾
福島 雅典 ²⁵⁾			

Twenty One Multicentral Studies on Prognosis of Advanced Ovarian Cancer ;
 Focused on Correlation between Primary Surgical Procedure
 Following Adjuvant Chemotherapies and 4 Year Survival Rates

表3 Multivariate analysis of chemotherapeutic agents to ovarian cancer as prognostic factors

Variable	Beta	CHI-Square	p-value
CDDP RDI	-0.39761565	6.90	0.0086
ADR RDI	-0.09117504	1.97	0.1605
CPM RDI	-0.01357136	0.16	0.6866
Others	-0.24987343	2.65	0.1038

CDDP RDI; Cisplatin modified relative DI, ADR RDI; relative dose intensity of Adriamycin, CPM RDI; relative dose intensity of Cyclophosphamide

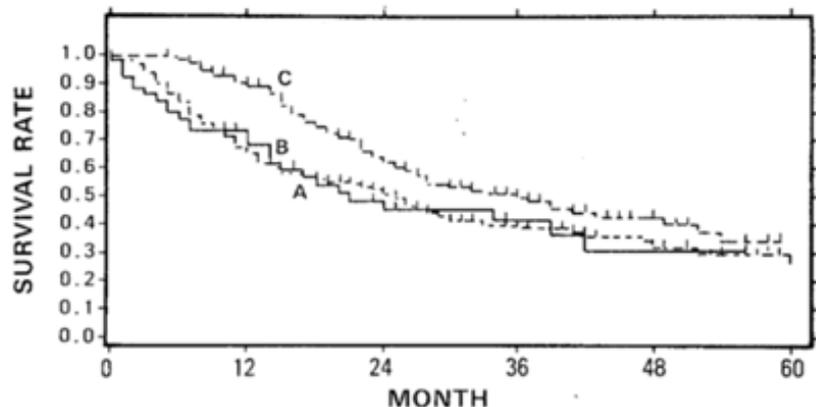


図3 1985~1990年間のIII期卵巣癌(469例)における Cisplatin modified relative DI (CDDP RDI) (算出は Levin と Hrynyuk の方法に基づいた, 文献2) 別の生存率曲線 (Kaplan-Meier 法)
 A: CDDP RDI=0, Cisplatin を含まない薬剤処方 (50例)
 B: $0 < \text{CDDP RDI} < 0.9$ (225例)
 C: $\text{CDDP RDI} \geq 0.9$ (194例)

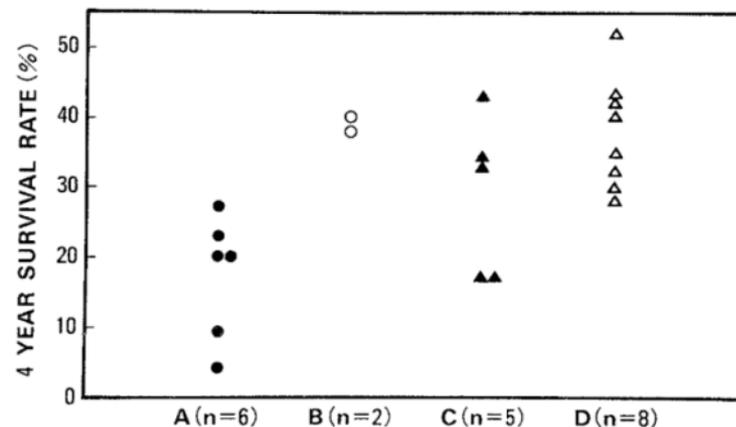


図4 初回手術術式および Cisplatin modified relative DI (CDDP RDI) 別4年生存率
 A: standard surgery + CDDP RDI < 0.9
 B: standard surgery + CDDP RDI ≥ 0.9
 C: standard + debulking surgery + CDDP RDI < 0.9
 D: standard + debulking surgery + CDDP RDI ≥ 0.9
 術式と RDI は図2, 3 と同様

PIEPOC: A New Prognostic Index for Advanced Epithelial Ovarian Cancer—Japan Multinational Trial Organization OC01-01

Satoshi Teramukai, Kazunori Ochiai, Harue Tada, and Masanori Fukushima

From the Department of Clinical Trial Design and Management, Translational Research Center, Kyoto University Hospital; and the Department of Gynecology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan.

Submitted January 26, 2007; accepted May 7, 2007.

Supported by the Japan Multinational Trial Organization.

Presented in part at the 42nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Atlanta, GA, June 2-6, 2006.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Address reprint requests to Satoshi Teramukai, PhD, Department of Clinical Trial Design and Management, Translational Research Center, Kyoto University Hospital, 54 Shogoin Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan; e-mail: steramu@kuhp.kyoto-u.ac.jp.

© 2007 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/07/2522-3302/\$20.00

A B S T R A C T

Purpose

The purpose of this study was to construct a simple and powerful prognostic index (PI) of epithelial ovarian cancer, the PIEPOC.

Patients and Methods

In a retrospective review, data from 768 women with stage III or IV epithelial ovarian cancer from 24 institutions in Japan were evaluated for clinical features predictive of overall survival. A PI and risk groups to predict overall survival after initial surgery were developed using the proportional hazards regression model.

Results

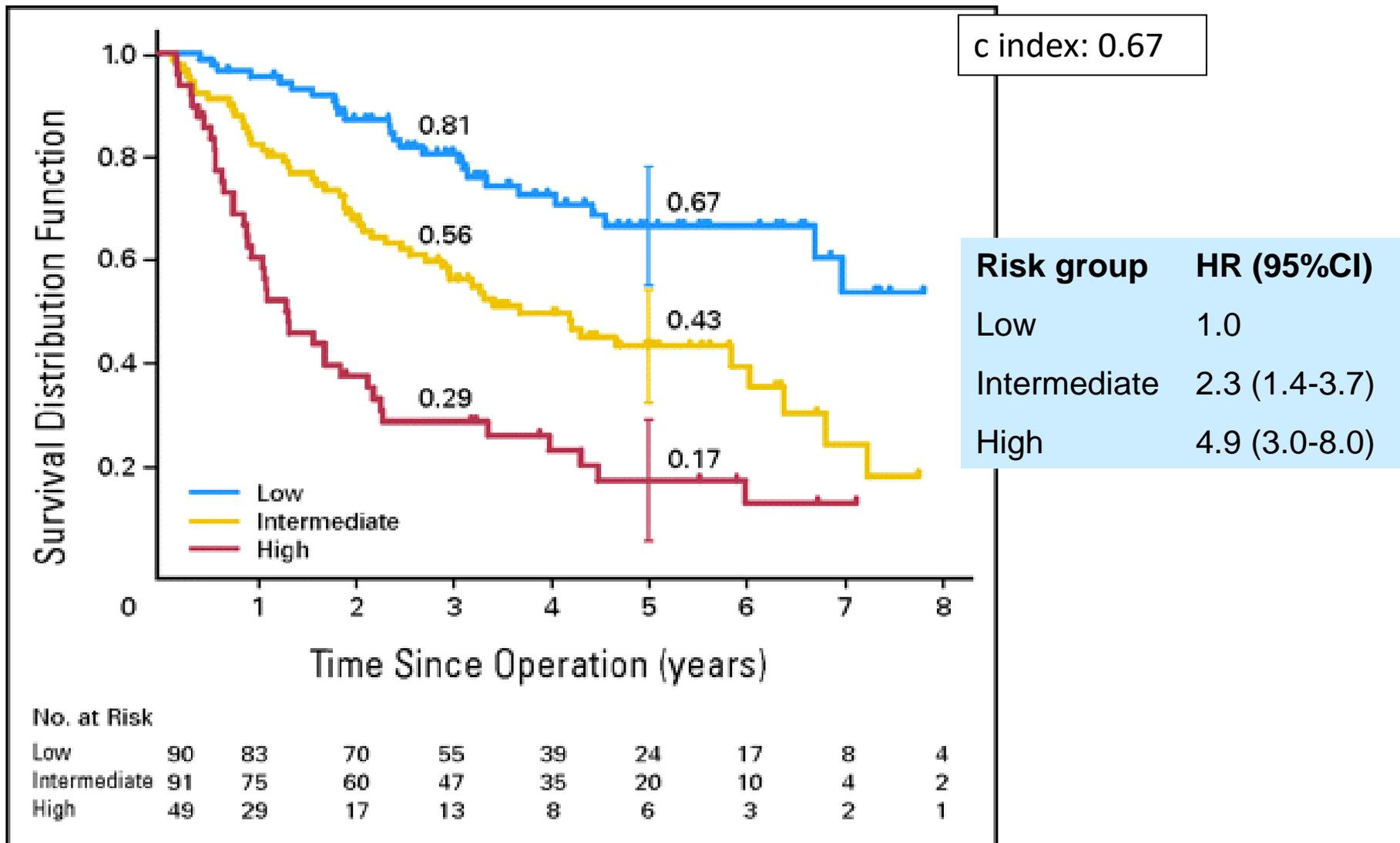
Of six factors, the four prognostic factors that remained independently significant in the analysis of a training sample (538 randomly selected patients) were age, performance status (PS), histologic cell type, and residual tumor size. From the regression function, we derived a PI = 1 (if age 70 and above) + 1 (if PS 1 or 2) + 2 (if PS 3 or 4) + 1 (if mucinous or clear-cell) + 2 (if residual size 0.1 cm and above). Patients were classified into three risk groups (PIEPOC): low risk (PI 0-2), intermediate risk (PI 3), and high risk (PI 4-6). The PIEPOC was equally predictive in a validation sample ($n = 230$), identifying three groups (5-year survival: 0.67 in low, 0.43 in intermediate, 0.17 in high risk).

Conclusion

Our proposed PI, the PIEPOC, was predictive in our patient population and may have utility in clinical practice. Prospective studies would be needed to confirm the prognostic predictive ability of the PIEPOC for patients with advanced epithelial ovarian cancer.

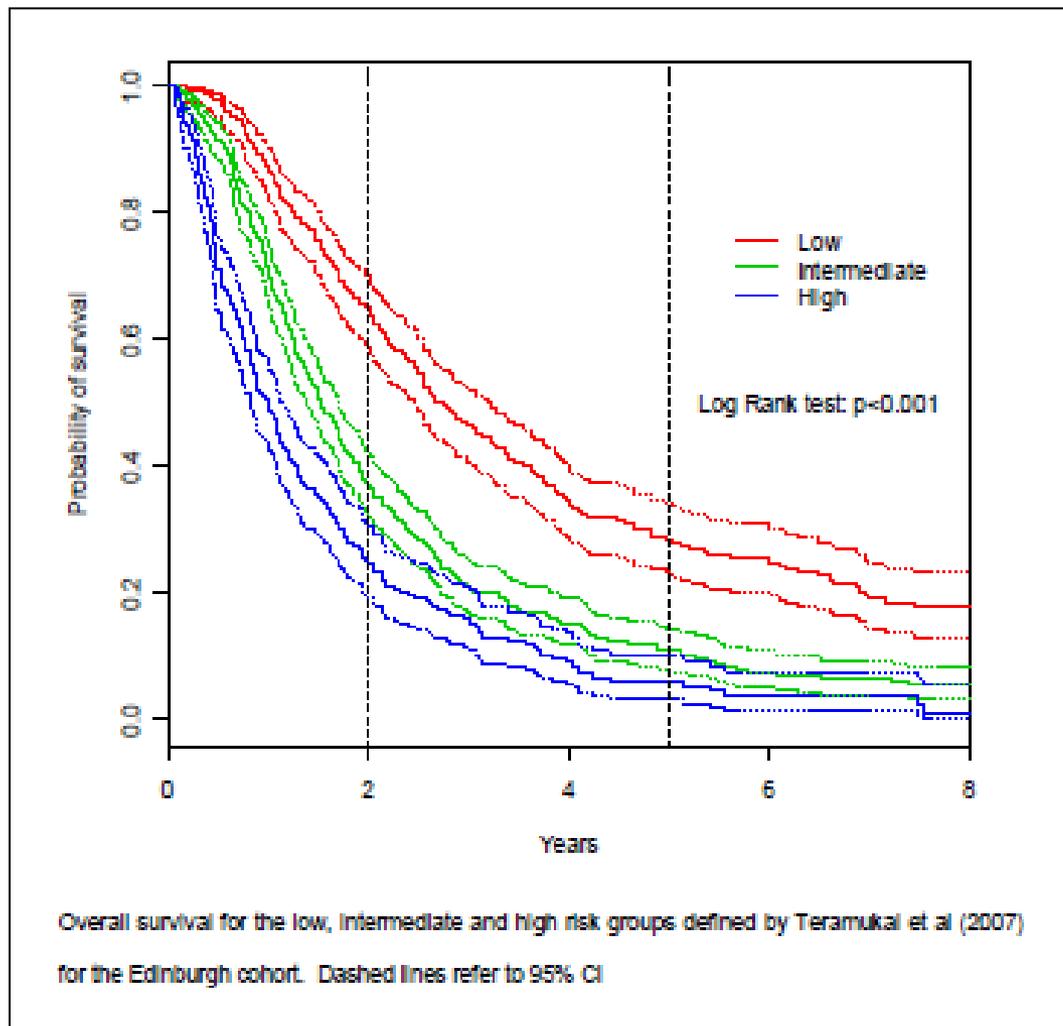
J Clin Oncol 25:3302-3306. © 2007 by American Society of Clinical Oncology

Survival curve by risk groups (Sample validation, n=230)



Validation by independent external data

- Edinburgh cohort, n=894 -



c index: 0.63

Risk group	5-year survival
Low	29%
Intermediate	11%
High	6%

Vinorelbine plus gemcitabine followed by docetaxel versus carboplatin plus paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, open-label, phase III study



Kaoru Kubota, Masaaki Kawahara, Mitsumasa Ogawara, Yutaka Nishiwaki, Kiyoshi Komuta, Koichi Minato, Yuka Fujita, Satoshi Teramukai, Masanori Fukushima, Kiyoyuki Furuse, on behalf of the Japan Multi-National Trial Organisation

Summary

Background Platinum-containing two-drug combinations improve survival and cancer-related symptoms in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). However, survival benefit is modest and platinum-containing regimens cause substantial toxic effects. We did a prospective randomised open-label phase III study to compare an experimental platinum-free, triplet, sequential regimen of vinorelbine plus gemcitabine followed by docetaxel with the standard platinum-containing, doublet regimen paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced NSCLC.

Methods Between March, 2001, and April, 2005, patients with stage IIIB (positive pleural effusion) or IV NSCLC, performance status 0 to 1, and adequate organ function, were randomly assigned to experimental treatment or to standard treatment. Randomisation was done centrally by use of a dynamic balancing algorithm. Patients were stratified by weight loss, lactate dehydrogenase concentration, and disease stage. Patients in the experimental group were scheduled to receive intravenous vinorelbine (25 mg/m²) plus gemcitabine (1000 mg/m²) on days 1 and 8 every 21 days for three cycles, followed by intravenous docetaxel (60 mg/m²) on day 1 every 21 days for three cycles. Patients in the standard group were scheduled to receive intravenous paclitaxel (225 mg/m²) plus carboplatin (area under the curve=6) for 3 h on day 1, every 21 days for six cycles. The primary endpoint was overall survival, and secondary endpoints were progression-free survival, response, and toxic effects. Analyses were by intention to treat. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00079287.

Findings Of the 401 patients enrolled and randomised in the trial, five patients in the experimental group and three in the standard group were ineligible for analysis; thus 196 patients in the experimental group and 197 in the standard group were included in analyses. Patient characteristics were well-balanced between the two groups with regard to major prognostic factors. Median overall survival was 13.6 months (range 12.0–16.4) in the experimental group versus 14.1 months (11.9–17.5) in the standard group ($p=0.97$). 49 of 196 patients (25%) in the experimental group had a partial response compared with 73 of 197 patients (37%) in the standard group ($p=0.012$). There were no complete responses. Median progression-free survival was 5.5 months (95% CI 4.9–6.3) in the experimental group compared with 5.8 months (5.3–6.1) in the standard group ($p=0.74$). The incidence of grade 3 and 4 neutropenia, neuropathy, arthralgia, and myalgia was lower in the experimental group than in the standard group, although the incidence of pulmonary toxic effects was higher.

Interpretation Although platinum-containing regimens remain the standard treatment for advanced NSCLC, non-platinum regimens could provide equivalent efficacy with a different toxicity profile.

Funding Japan Multi-National Trial Organisation.

Lancet Oncol 2008; 9: 1135-42

Published Online

November 13, 2008

DOI:10.1016/S1470-

2045(08)70261-4

See Reflection and Reaction
page 1116

National Cancer Centre
Hospital East, Kashiwa, Chiba,
Japan (K Kubota MD,
Y Nishiwaki MD); National
Hospital Organisation,
Kinki-chuo Chest Medical
Centre, Kita, Sakai, Osaka,
Japan (M Kawahara MD,
M Ogawara MD); Osaka Police
Hospital, Tennoji-ku, Osaka,
Japan (K Komuta MD); Gunma
Prefectural Cancer Centre,
Ohta, Gunma, Japan
(K Minato MD); Dohoku
National Hospital, Asahikawa,
Hokkaido, Japan (Y Fujita MD);
Kyoto University Hospital,
Sakyo-ku, Kyoto, Japan
(S Teramukai PhD,
Prof M Fukushima MD); and The
Japan-Multinational Trial
Organisation, Teramachi-Oike
agaru, Nakagyo-ku, Kyoto,
Japan (K Furuse MD)

Correspondence to:
Dr Masaaki Kawahara,
Department of Internal
Medicine, National Hospital
Organisation, Kinki-chuo Chest
Medical Center, Kita, Sakai, Osaka
591-8555, Japan
kawaharam@kch.hosp.go.jp

Kaplan-Meier estimates of survival

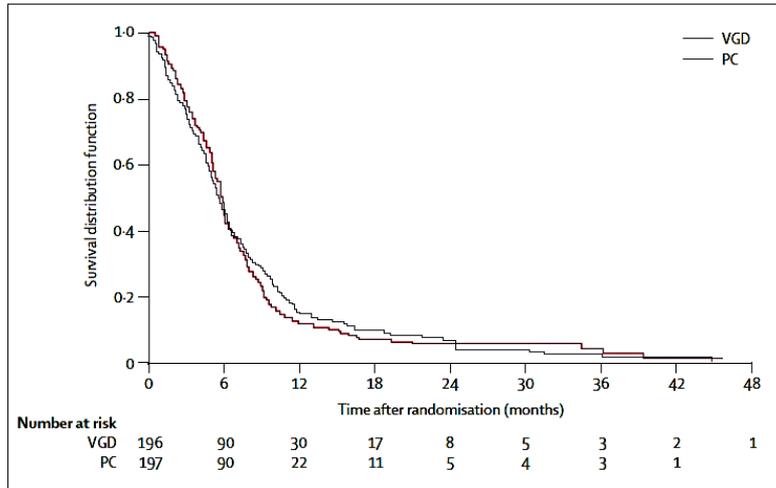


Figure 2: Kaplan-Meier estimates of progression-free survival
VGD=vinorelbine and gemcitabine followed by docetaxel. PC=paclitaxel and carboplatin.

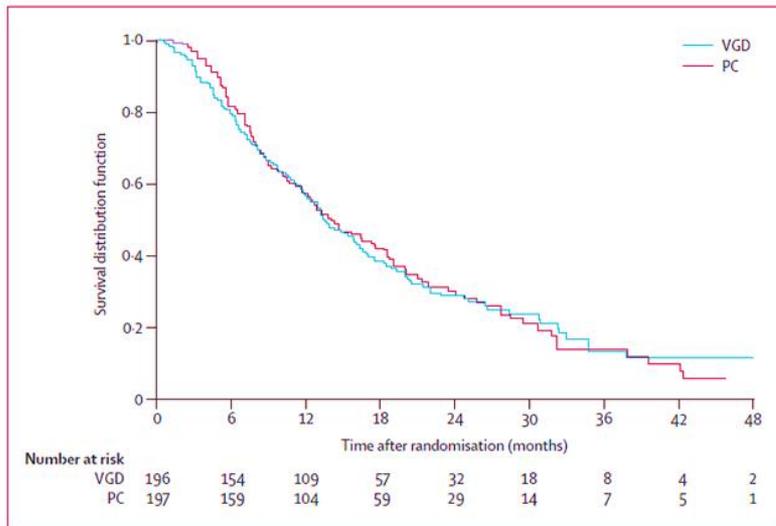
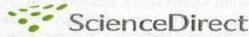


Figure 3: Kaplan-Meier estimates of overall survival
VGD=vinorelbine and gemcitabine followed by docetaxel. PC=paclitaxel and carboplatin.

	Treatment		p value
	Experimental group (N=196), n (%)	Standard group (N=197), n (%)	
Haematological toxic effects			
Leucopenia	79 (40.3)	89 (45.2)	0.359
Neutropenia	116 (59.2)	137 (69.5)	0.035
Neutropenic fever	23 (11.7)	24 (12.2)	1.000
Thrombocytopenia	6 (3.1)	14 (7.1)	0.106
Anaemia	9 (4.6)	16 (8.1)	0.214
Non-haematological toxic effects			
Allergic reaction	0 (0)	4 (2.0)	0.123
Fatigue	10 (5.1)	14 (7.1)	0.528
Constipation	3 (1.5)	7 (3.6)	0.337
Nausea	8 (4.1)	17 (8.6)	0.097
Vomiting	2 (1.0)	6 (3.0)	0.284
Anorexia	16 (8.2)	22 (11.2)	0.394
Neuropathy (motor)	1 (0.5)	8 (4.1)	0.037
Neuropathy (sensory)	1 (0.5)	19 (9.6)	<0.0001
Arthralgia	0 (0)	17 (8.6)	<0.0001
Myalgia	0 (0)	14 (7.1)	<0.0001
Dyspnoea	11 (5.6)	3 (1.5)	0.032
Drug-related pneumonitis	9 (4.6)	1 (0.5)	0.011
Pneumonia	14 (7.1)	1 (0.5)	0.0004
Liver dysfunction	6 (3.1)	5 (2.5)	0.771

Experimental treatment=vinorelbine and gemcitabine followed by docetaxel. Standard treatment=paclitaxel and carboplatin.

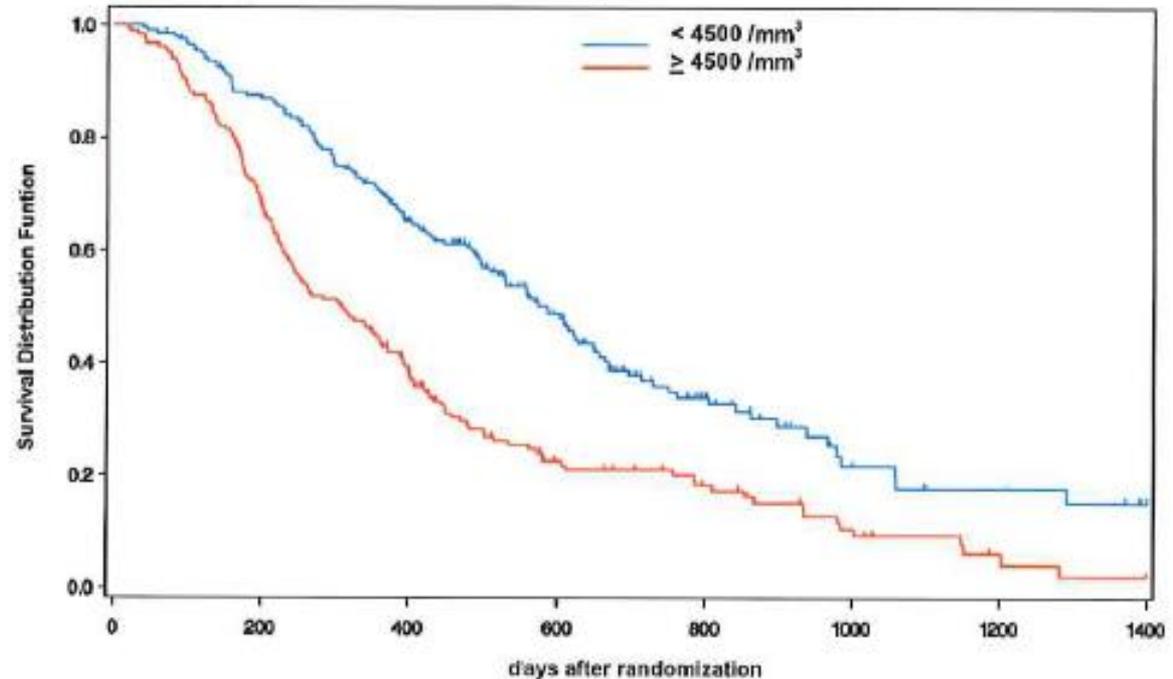
Table 3: Grade 3 and 4 toxic effects occurring in ≥3% of patients in at least one group



Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: An analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03

Satoshi Teramukai^{a,*}, Toshiyuki Kitano^b, Yusuke Kishida^a, Masaaki Kawahara^c, Kaoru Kubota^d, Kiyoshi Komuta^e, Koichi Minato^f, Tadashi Mio^g, Yuka Fujita^h, Toshiro Yoneiⁱ, Kikuo Nakano^j, Masahiro Tsuboi^k, Kazuhiko Shibata^l, Kiyoyuki Furuse^m, Masanori Fukushima^{a,b}

Overall survival
Neutrophils



	No. at Risk							
	0	200	400	600	800	1000	1200	1400
< 4500 /mm ³	204	174	119	68	31	12	8	3
≥ 4500 /mm ³	184	125	67	29	19	9	3	1

Fig. 2 – Kaplan–Meier estimates according to optimal cut-off point (4500 mm⁻³) for the effect of pretreatment neutrophil count on overall survival.

“Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial”

R. Herbst et al.,
Lancet 2016; 387: 1540-50.

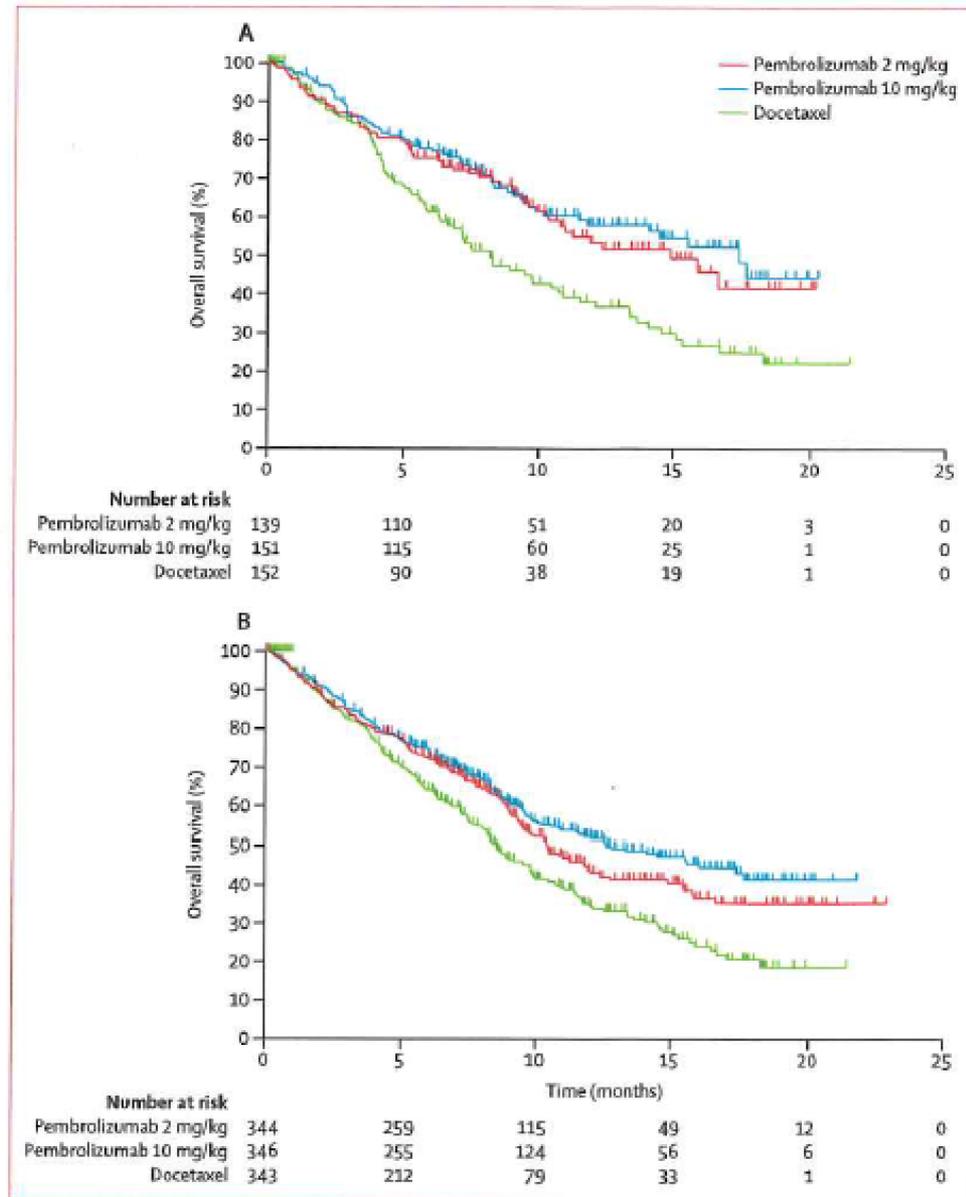


Figure 2: Kaplan-Meier analysis of overall survival
(A) For patients with a PD-L1 tumour proportion score of 50% or greater. (B) For all patients.

13 3

IN THE PIPELINE

Derek Lowe's commentary on drug discovery and the pharma industry. An editorially independent blog from the publishers of *Science Translational Medicine*. All content is Derek's own, and he does not in any way speak for his employer.



By Derek Lowe



CANCER

IDO Inhibitors Hit a Wall

By Derek Lowe | 9 April, 2018

Friday brought some very unwelcome news in oncology. I've written about **IDO** inhibitors before, partly in the context of an **odd situation** between Incyte and Flexus, and partly in response to a recent **failed trial** of a compound from NewLink. That last one shook people up a bit, but (as I mentioned in the post) there was still hope for combination of the Incyte drug with Merck's Keytruda (pembrolizumab). The idea is that IDO inhibition would increase T-cell activity and add to Keytruda's effects.

Unfortunately, that is not the case. The companies have announced that the Phase III trial of this combination in melanoma has **utterly missed** its endpoints, and that appears to be a massive setback for the whole idea. Add that to the earlier difficulties with other IDO compounds, and the picture is Not Good. Bristol-Myers Squibb has **a big trial going** with their own Opdivo (nivolumab) and their own IDO1 inhibitor (BMS-986205) in melanoma, and this bodes very ill for those results indeed. It has to be

Awarded by **sartorius** **Science**

noted that they've announced what appear to be positive results for that combination **in other trials**, but hey: Merck and Incyte had what appeared to be decent-looking results early on, too. The feeling when this trial was announced **was that** since the company was not waiting for the Merck readout that they must have been pretty confident. But that could also reflect the company's feeling – not unjustified at all – that they're locked in a brutal struggle with Merck in this area and had no time to sit around.

This is not only bad news for melanoma patients, for Merck, and (especially) for Incyte. And it's not only potentially bad news for BMS. It's potentially bad news for everyone who thought that their understanding of these pathways was good enough to predict success for this trial. One of the **biggest things going** in immuno-oncology is the combination of the existing agents (PD pathway drugs) with other mechanisms to potentiate their effects and move them into new areas. This trial shows that we don't know as much about how to do that as we thought we did. So although the IDO-based trials are now very uncertain, this news throws uncertainty around the entire field, whether it goes through that mechanism or not.

Now all eyes are on Bristol-Myers Squibb: will their current trial run to completion? I don't know when they have any interim data reads coming up, but that's going to be fraught with interest. The expectation at this point is that the trial will fail, for the same reasons – whatever those are – that the Merck/Incyte one just did. But there's an outside chance that our ignorance of the field is even more profound and that it'll actually work. *(Update: I should emphasize that the binding mode of the BMS compounds is in fact different from the earlier ones – will this make a difference?)* Wouldn't that be a twist? But you'd have to be brave to bet that way. . . we shall see.

*Update 2 (April 30): it appears that the company **has halted** their IDO trials. . .*

- 疾患コントロールの精度向上:

ある治療法を適用したときの

・予後因子

・リスク因子

・予測因子

を明らかにする



Omics活用の前提

- 病気の複雑性

ほとんどの疾患は多因子によって起こる。

たとえ、病因(内的・外的)が単一であっても、病理発生、そして病態においては、多数の内的・外的因子が複雑に関わっている。疾患の経過・予後には生活習慣—食事・運動・睡眠・心のあり方・仕事他、そして環境が影響する

⇒確率的世界

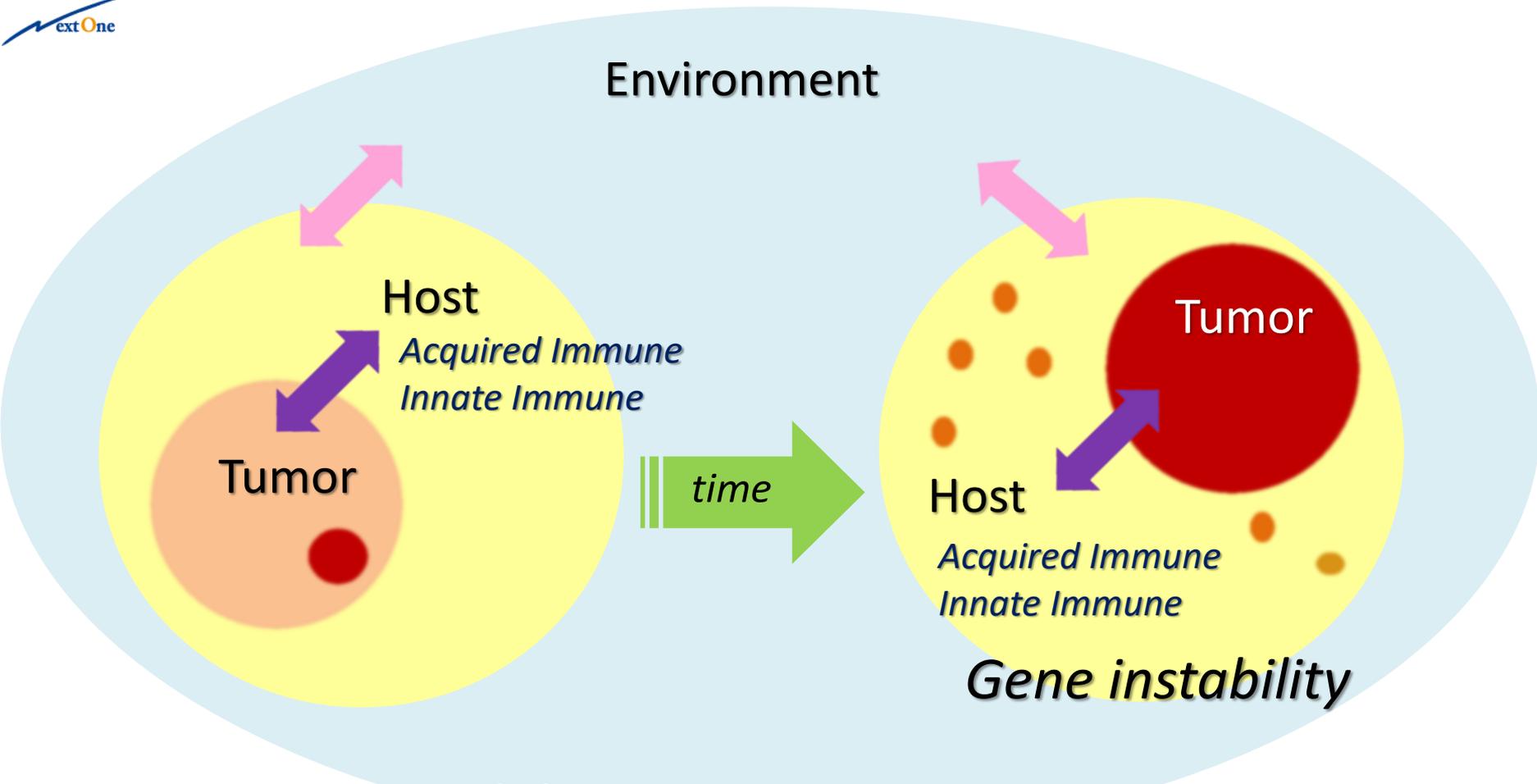
- コスト

疾患コントロールの精度を向上させようとするほどコスト上昇してしまう。

⇒保険医療制度

オブジーボ!!

Evolutional cellular process in Cancer



Gene instability - Heterogeneity - Evolution

Multi-dimensional

臨床科学の パラダイムと論理, 構造とダイナミズム そして方法論について

.....
何をしたいか? ではなく

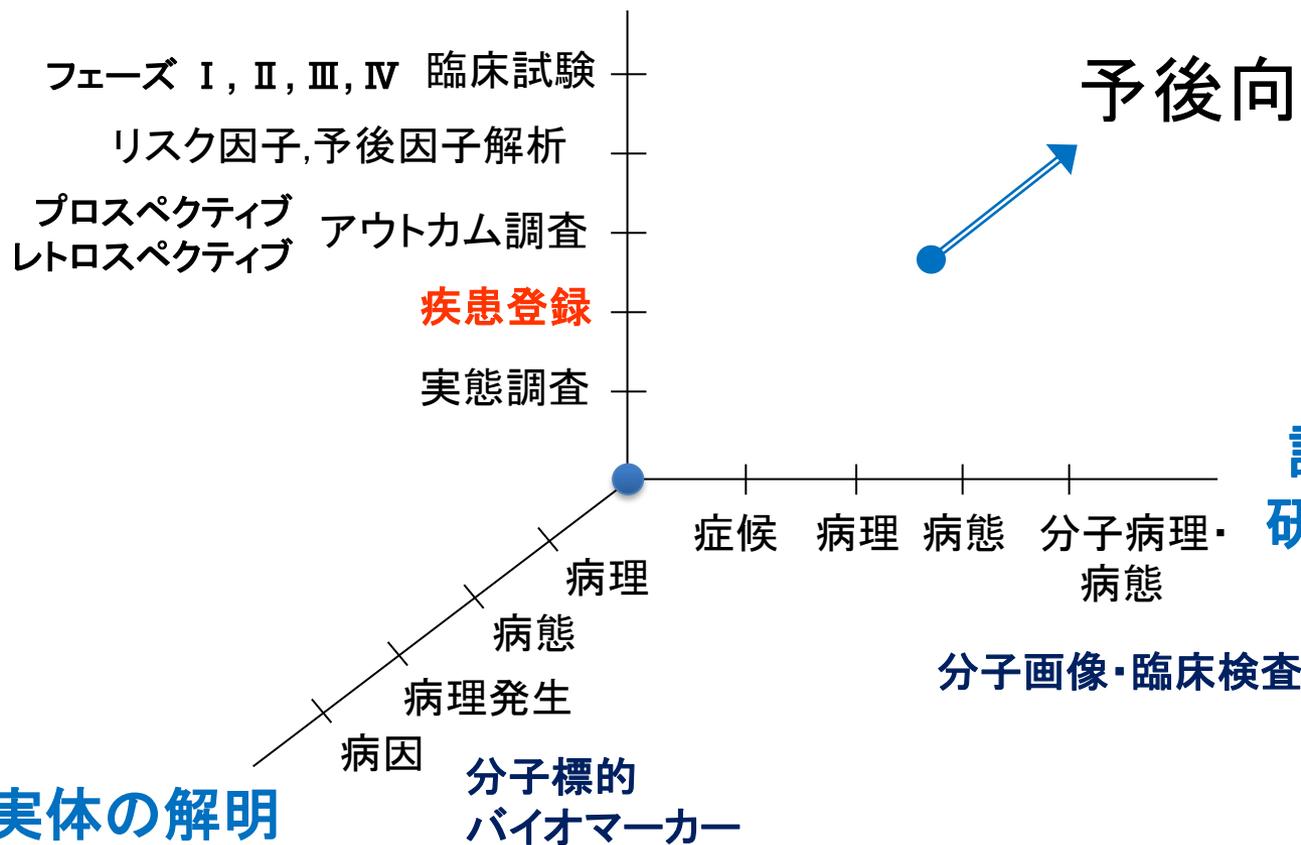
- 何のために
- 何ができるか
- 何をすべきか

個人プレイ⇒叡智結集 ⇒使命に生きる!

臨床科学の座標軸



治療法・予防法・健康法の研究と開発



診断法の
研究と開発

分子画像・臨床検査

分子標的
バイオマーカー

疾患実体の解明

疾患制御のレベル

科学 (認識レベル)	診断	治療	評価
現象論	症状・徴候	症候 コントロール	代理 エンドポイント
実体論	病理・病態 病理発生	↓	↓
本質論	病因	イベント コントロール	真の エンドポイント

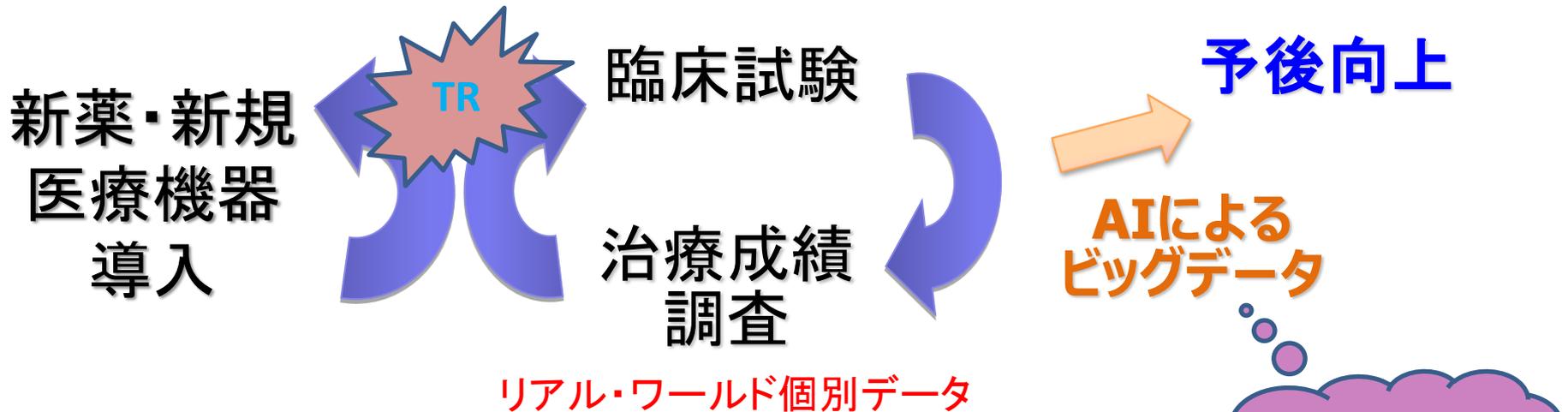
疾患制御のレベル

科学 (認識レベル)	アプローチ		
現象論	確率論的	分析的	機械論的
実体論	↓	↓	↓
本質論	決定論的	統合的	全体論的

臨床科学のセントラルドグマ -疾病制圧に向けて-

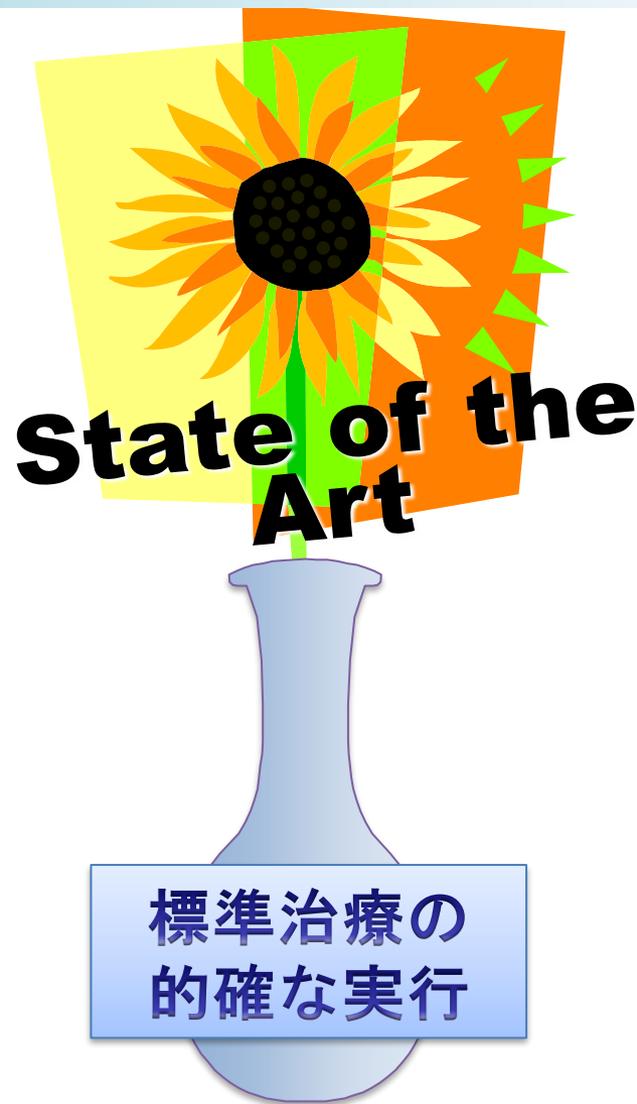
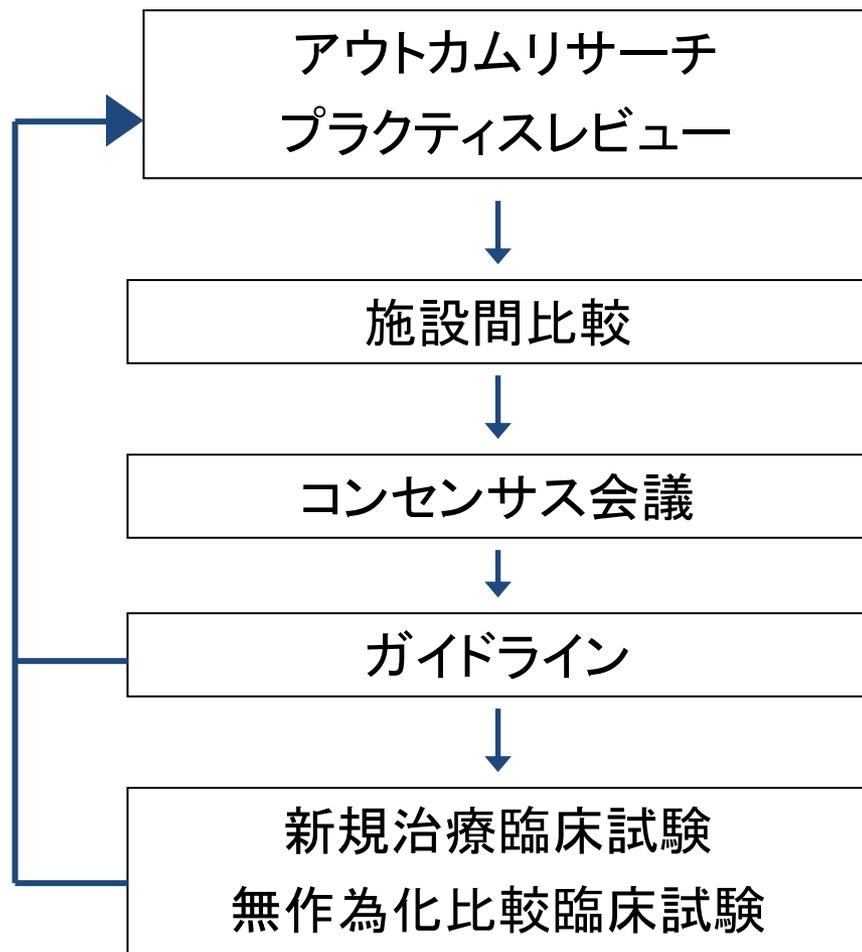
グローバルなデータ・シェアリングによって
このサイクルの加速化が可能となる

診療ベースの統合レジストリ



集団ベースのライフコース事業

疾患管理改善のダイナミクス

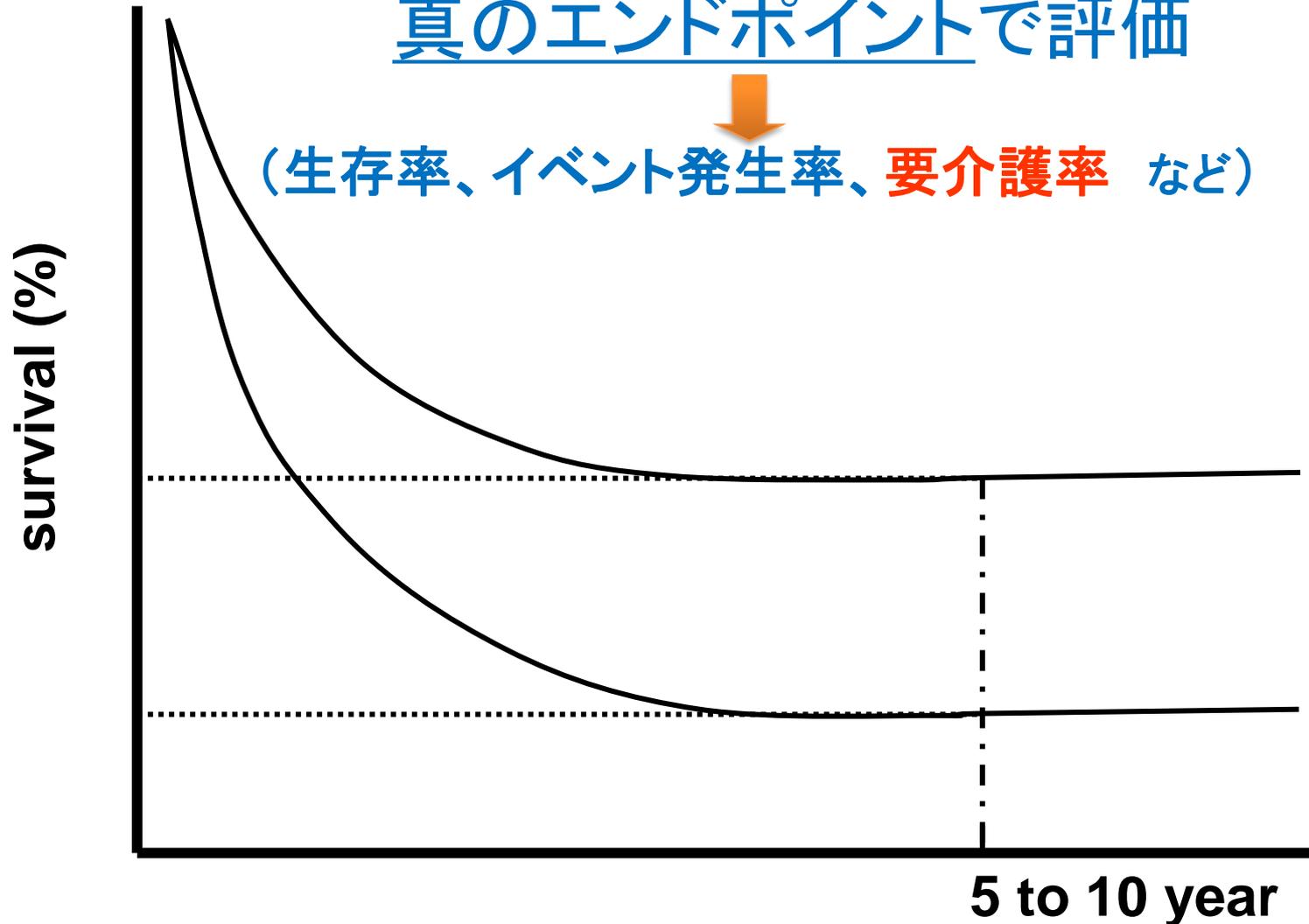


ゴール: 予後向上

真のエンドポイントで評価

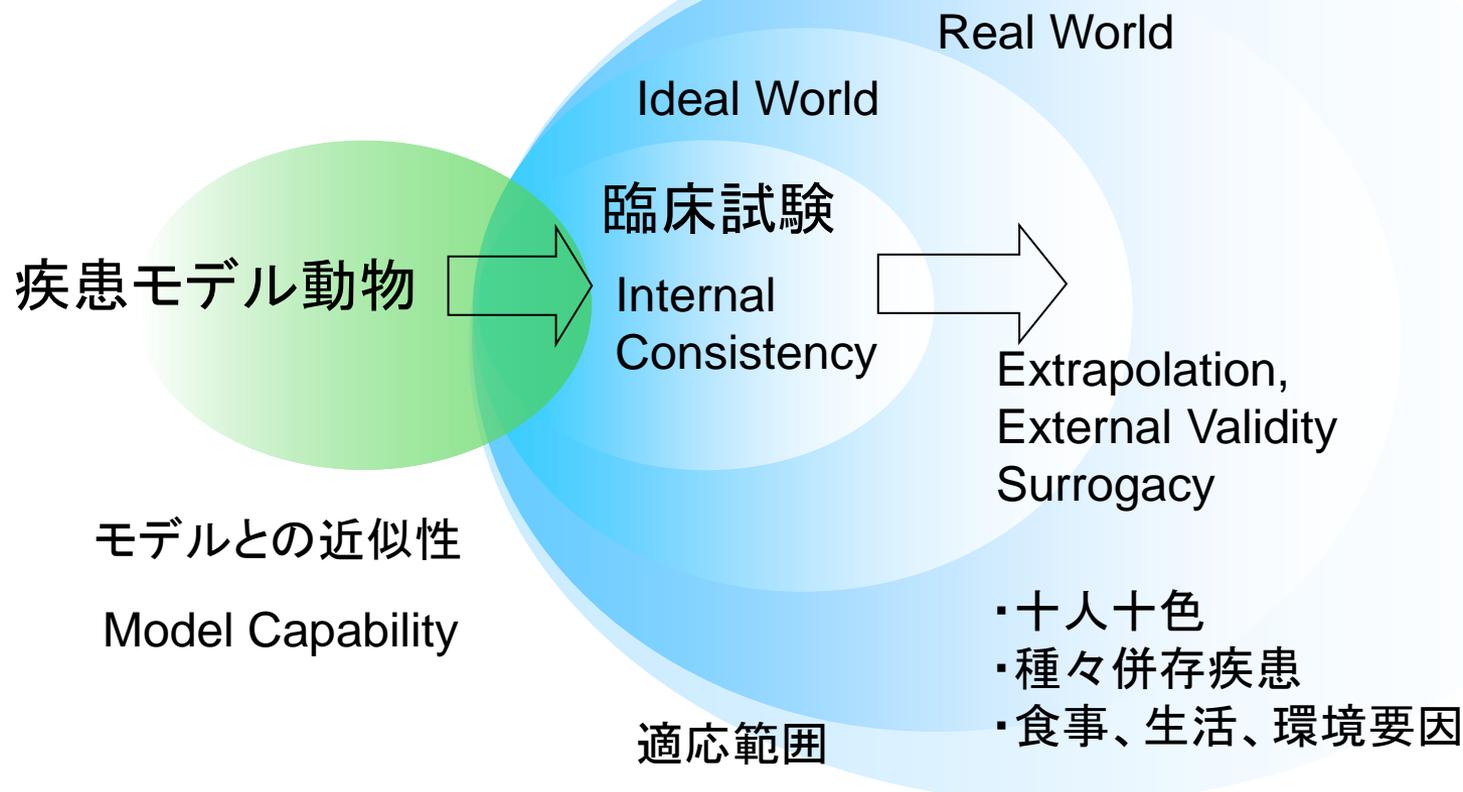


(生存率、イベント発生率、**要介護率** など)



同等性、内部均一性、外部妥当性

Key for Success in *Translational Research* & *Critical Path Research*



☆有効性・安全性の評価は、承認段階では常に限定的であり、
事後的に実地臨床において検証されねばならない。

Critical Path Research

Science

➤ Basic Science

➤ Regulatory Science

Clinical positioning

➤ Clinical Science

Translational Research

in vitro

Molecular/
Cellular **Target**

in vivo

Biomarker

**Mechanistic equality
in pathogenic process**

→ **Companion Drug**

Clinical

**Model
Capability**

**Pre-clinical POC
Surrogate End point
First-in-Human Trial**

Surrogacy

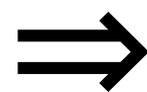
Clinical POC

Clinical Trial

True End point
External Validity

レギュラトリーサイエンスの要諦

- **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
 - ・ 事業として実施する



強力なマネジメント

医療開発成功の二つの鍵

◆ 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
 - 〔 選択基準 … Efficacy MAX.
 - 〔 除外基準 … Toxicity MIN.
- エンドポイント … 判定基準

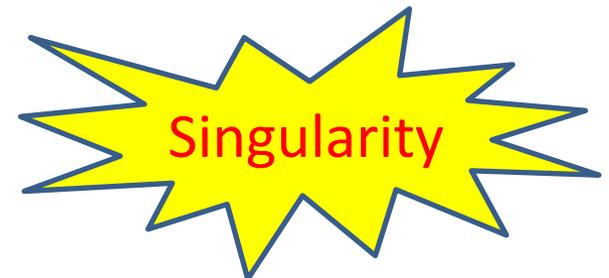
医療イノベーション創出 3種の神器

<p>医師主導治験</p>	<p>2003年～薬事法改正</p>
<p>薬事戦略相談</p>	<p>2011年7月～</p>
<p>先駆け審査指定制度</p>	<p>医薬品： 2015年10月27日 医療機器・再生医療等製品： 2016年2月10日</p>

Next Step: Global harmonization

人類未曾有の医学・医療革命真っ只中

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

- Cybernics was coined from cybernetics, mechatronics, and informatics by Prof. Sankai.
- HAL: Hybrid Assistive Limb
- 医学的効果の推測されるメカニズムと展望
 - 神経可塑性を促進
 - 運動神経・筋の保護効果
 - 廃用性筋萎縮の治療

Neuro-muscular plasticity
 神経・筋可塑性 (NMR)

ニューロリハビリテーション
 国立病院機構新潟病院
 中島孝先生による





Digital Health Innovation

<https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DigitalHealth/UCM568735.pdf>

<https://blogs.fda.gov/fdavoic/index.php/2017/06/fostering-medical-innovation-a-plan-for-digital-health-devices/>

DIGITAL HEALTH INNOVATION ACTION PLAN

U.S. Department of Health & Human Services

**U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION**

FDA Voice

[Blog Home](#) [Categories »](#) [FDA.gov](#) [Contact Us](#)

[← Previous](#) [Next →](#)

Fostering Medical Innovation: A Plan for Digital Health Devices

Posted on **June 15, 2017** by **FDA Voice**

By: **Scott Gottlieb, M.D.**

It is incumbent upon FDA to ensure that we have the right policies in place to promote and encourage safe and effective innovation that can benefit consumers, and adopt regulatory approaches to enable the efficient development of these technologies. By taking an efficient, risk-based approach to our regulation, FDA can promote health through the creation of more new and beneficial medical technologies. We can also help reduce the development costs for these innovations by making sure that our own policies and tools are modern and efficient, giving entrepreneurs more opportunities to develop products that can benefit people's lives.

SUBSCRIBE

The FDA is moving to a new email subscription and delivery service. The link to subscribe will be available again soon. Thank you for your patience.

ABOUT THIS BLOG

FDA's official blog brought to you from FDA's senior leadership and staff stationed at home and abroad - sharing news, background, announcements and other information about the work done at the FDA on behalf of the American public.

CATEGORIES

医学・医療革命 再生医療・細胞療法のインパクト

自然治癒力の本体を利用する新しい医療

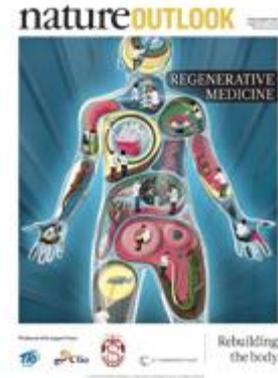
自己(または他家?)骨髄・脂肪組織由来幹細胞

⇒ 新しい疾患概念

再生修復ホメオスタシス障害

: 難治性疾患の大半に適応

⇒ 新しい創薬概念



Self-preservation ability

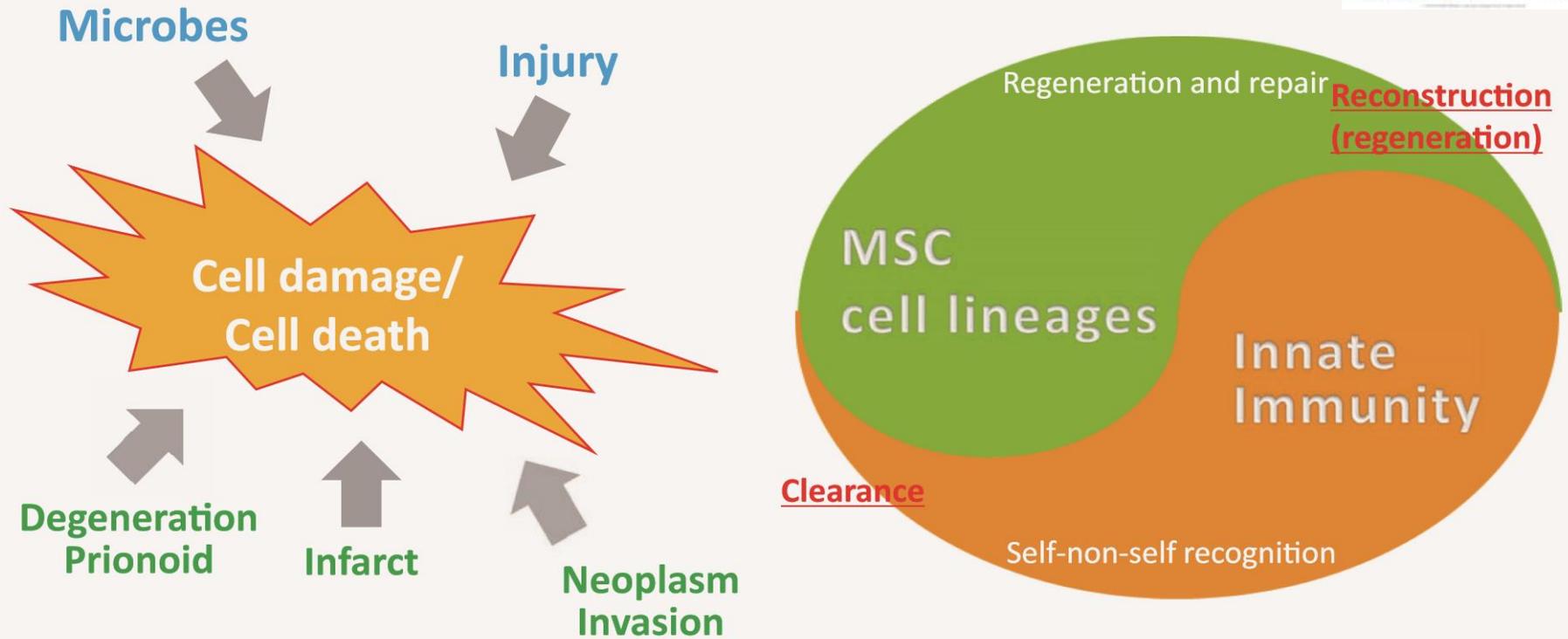
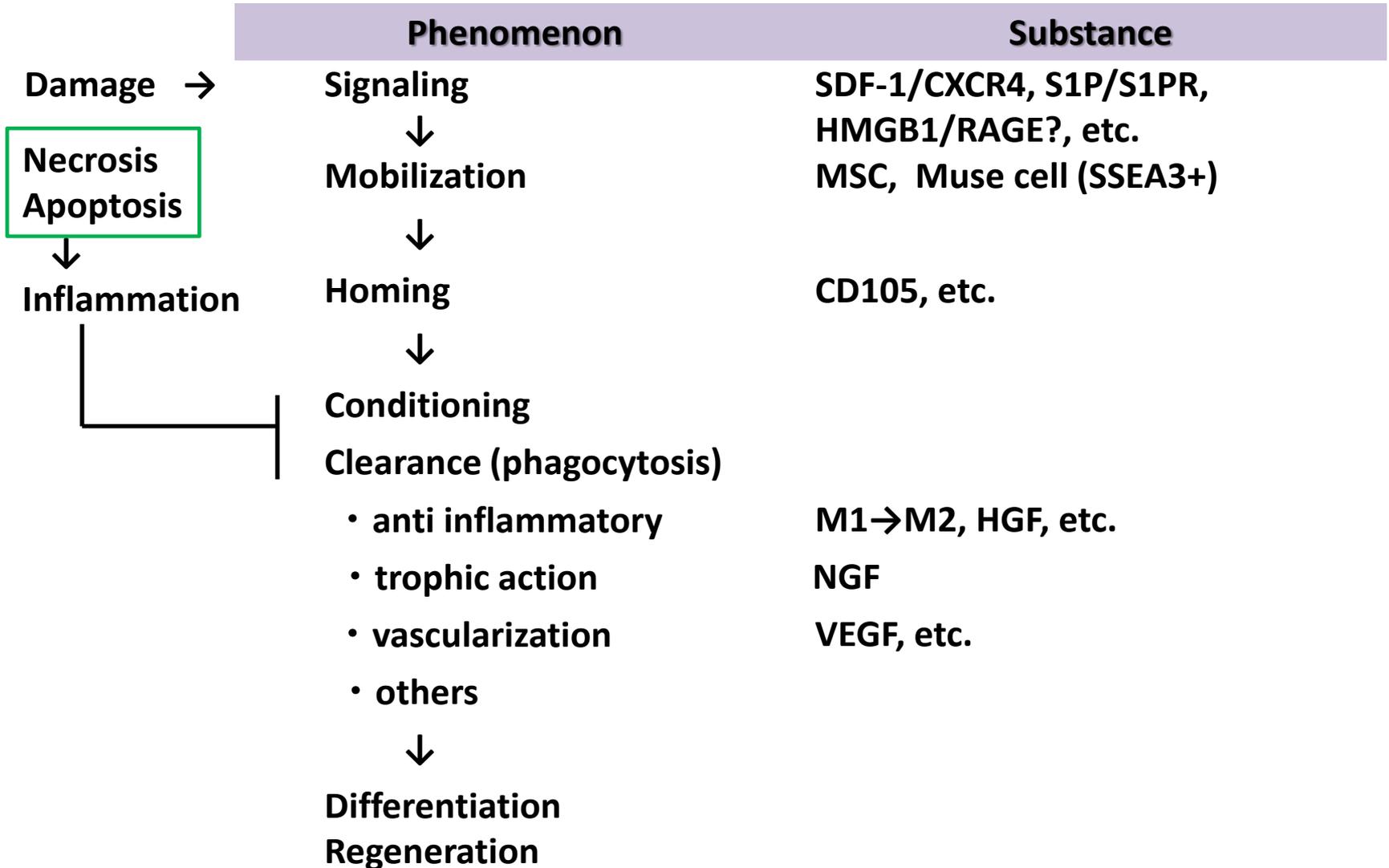


Figure 2. Mechanisms regulating maintenance of normal functioning of multicellular symbiotic systems.

Physiology and pathology of stem cell and its molecular basis





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

Eardrum regeneration: membrane repair

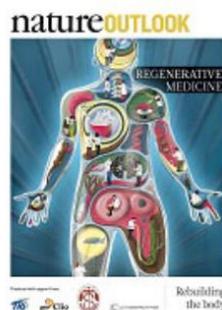
<http://www.nature.com/collections/rzfrydkflp/videos>



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

Corneal repair

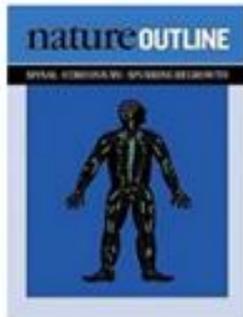
<http://www.nature.com/collections/pdryjrsvnz/videos>



Nature Vol. **540**, S49 | December 7, 2016

Nature Outlook: Regenerative medicine

www.nature.com/articles/540S49a



Vol. 552 No. 7684_supp | December 14, 2017

Spinal-cord injury: spurring regrowth

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



Vol. 550 No. S193 | October 26, 2017

Non-union bone fracture: a quicker fix

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



Vol. 548 No. 7668_supp | August 24, 2017

Critical limb ischaemia

www.nature.com/collections/vmxkcnxvwg/videos

- *Goal*

- がん、心臓病、脳卒中、アルツハイマー病等
難治性疾患の治療成績の向上と予後改善

- *Mission*

- 標準治療の革新
 - 新しい診断・治療・予防法の開発の促進

- *Approach*

- 第 I、II、III相臨床試験の計画と効率的運営
 - コホート研究の計画と効率的運営

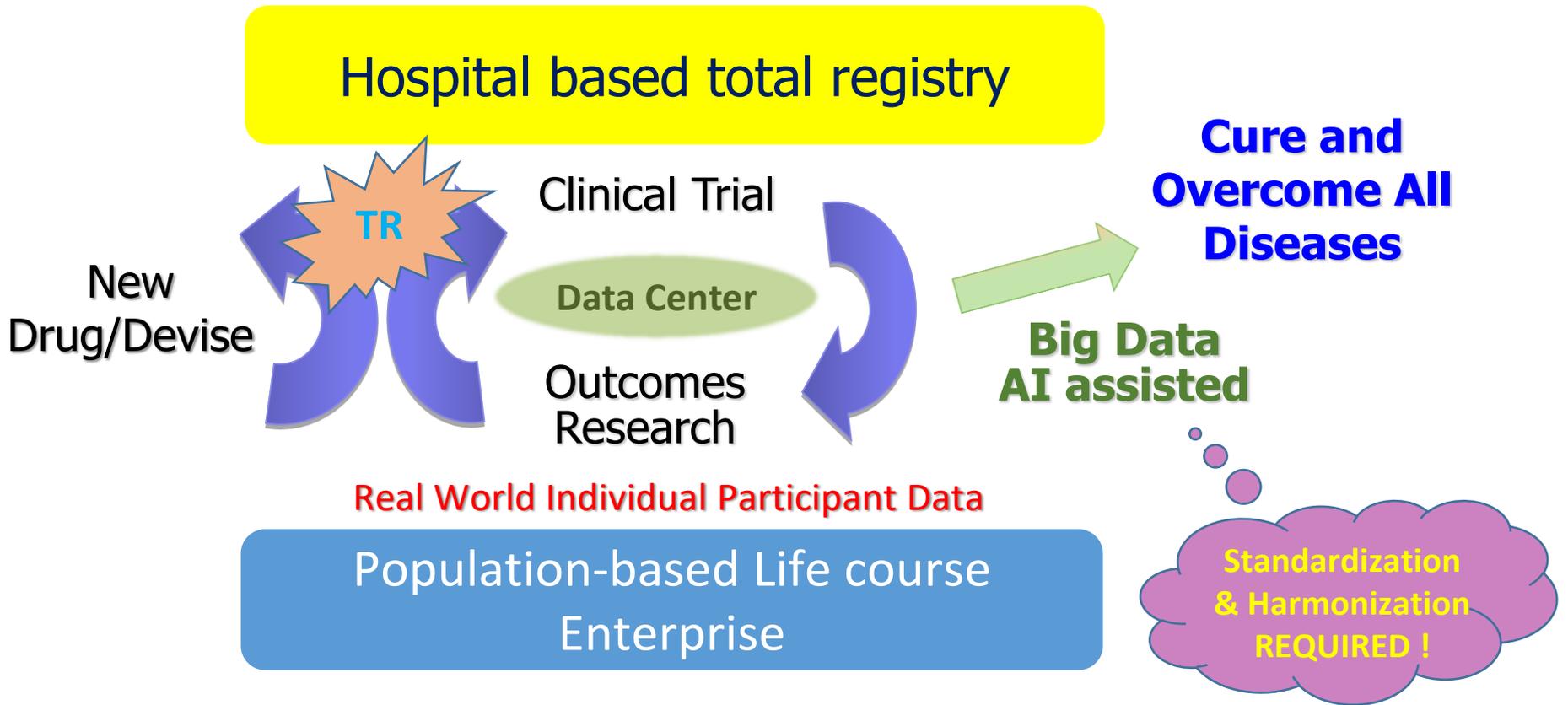
QMS Policy 4.5 研究支援プロジェクト受入れ方針

以下の3つを研究支援プロジェクトの受入れの基準とする。

- いかなる技術革新に繋がらうるか
- いかなる基盤整備に資するか
- 新しい科学創成に貢献できるか

Toward Disease Control Over the World

*We can accelerate this cycle dynamically through **global data sharing***



➤ アカデミア唯一の開かれたデータセンター

➤ 14年間の豊富な実績とノウハウの蓄積 → 臨床試験・研究のスペクトラム

- ・あらゆる疾患 予防、診断、治療、健康プログラム
- ・あらゆるフェーズ Phase I から大規模コホート
- ・すべてのステップ プロトコル開発から論文作成

➤ TR 国家プロジェクトに関する唯一の プログラム／プロジェクトマネジメントオフィス

- ・ 基盤構築ノウハウ
- ・ シーズ開発ノウハウ



ARO

TRIの事業内容

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>

◆◆◆ お問合せ先 ◆◆◆

(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574件（2009年～2017年3月31日）
- 2017年度新規受入 147件

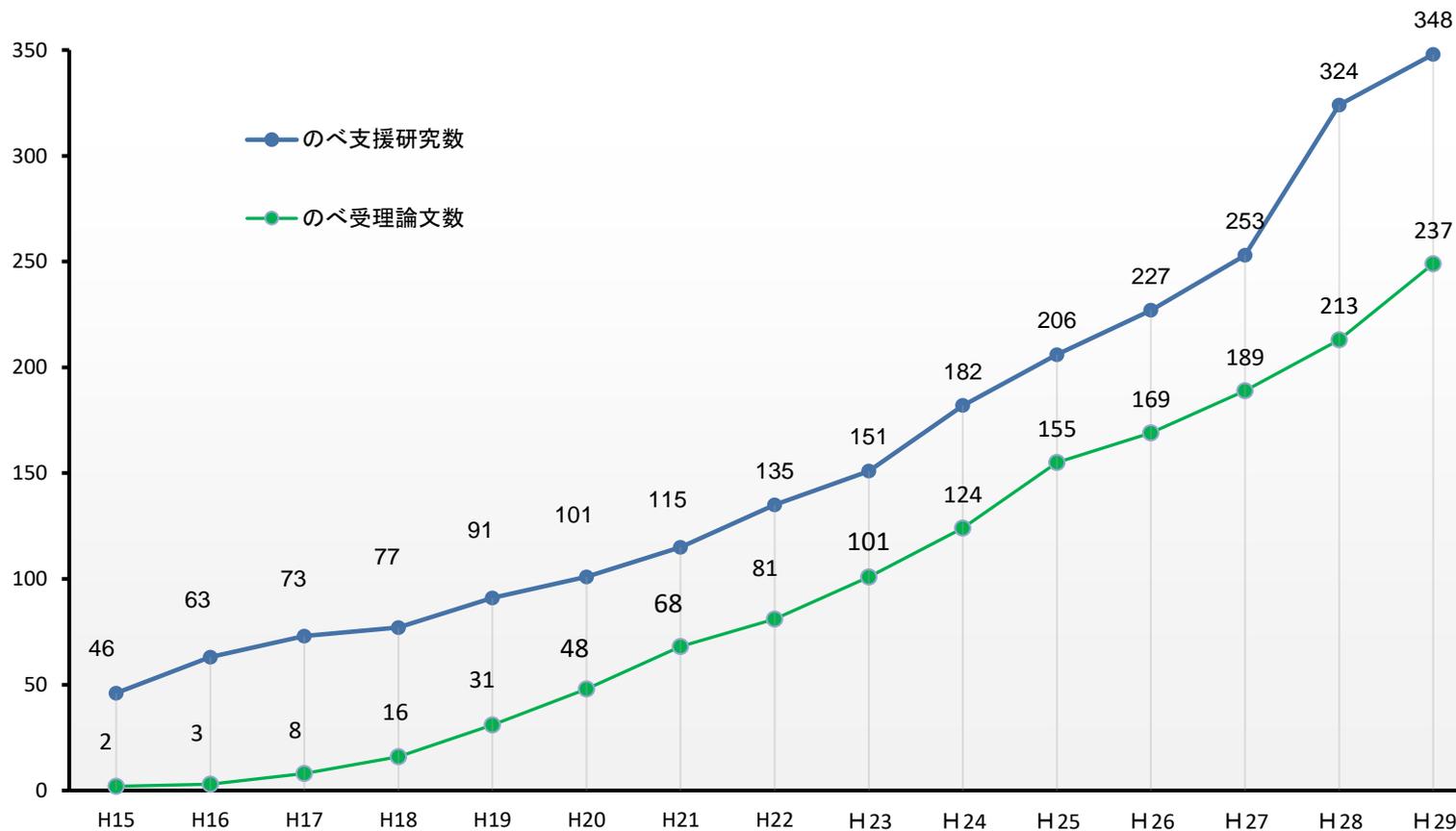
【研究支援件数】

- 351件（開所～2018年4月末）
内、249編が論文掲載

【AMED革新的医療技術創出拠点プロジェクトによる R&Dパイプライン】

- 1,260シーズ以上、治験開始数 120件以上（2017年2月時点）
- 薬機法下での承認・認証取得 26製品（2017年8月時点）

累積支援研究数及び受理論文数



(各年度末)

厚労省：先駆け審査指定 医療機器・再生医療等製品 2016/2/10

TRI支援案件

すべてアカデミア発

	品目名	対象疾患	発明者	事業名	引受企業
医療機器	1 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	3 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)
	4 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

TRI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 2 3 4 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 8 心・血管修復パッチ OFT-G1 CliniMACS CD34 System	先天性心疾患 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	先端医療振興財団 ICRシーズ	帝人(株) ミルテニー バイオテック (株)
再生医療等製品	9 10 11 TBI-1301 CLBS12 AVXS-101	滑膜肉腫 重症下肢虚血 脊髄性筋萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy: SMA)	先端医療振興財団 臨床研究情報センター 川本 篤彦	橋渡し I 期 プロジェクト	タカラバイオ (株) Caladrius Biosciences, Inc. AveXis, Inc.

寝たきり0・・・100歳現役社会を生きるアジェンダ

TRIは日本の再生医療開発を強力に支援してきました。
 本年からそれらを順次、保険医療として還元します。
 100歳現役社会に向けて、大きな一歩を踏み出します。

- 2018年承認申請見込み
- 近年中承認申請見込み
- 新たなシーズ開発



●財団設立

成果を市民へ

Reverse Aging
Beyond Centenarian



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！



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！



認知症、前立腺がん、動脈硬化の治療に向けて、新しい治療法を開発中です。

上海五官科病院にて
2017年11月

開発者の讃岐先生、
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

基礎研究から臨床応用へ
橋渡し研究を推進するTRIから最新情報を発信

TRI
TRI News Letter
Translational Research informatics Center

No.5
2018.1

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 名古屋大学大学院 讃岐 徹治 先生・福島 雅典 (TRI 臨床研究情報センター)

Contents

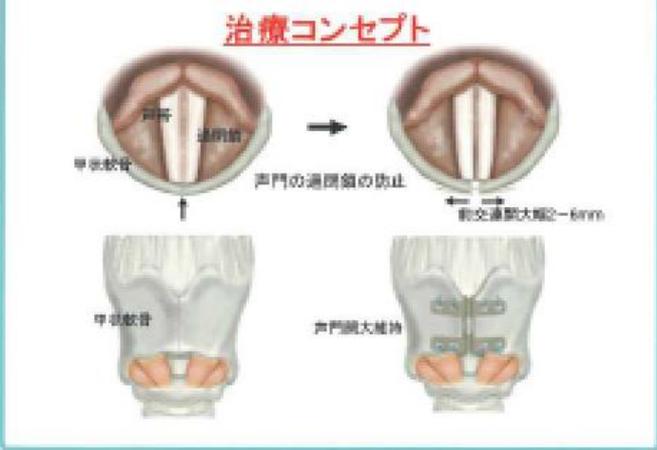
- 支援プロジェクト 脳血管疾患の再発に対する高脂血症治療薬 HMG-CoA還元酵素阻害薬の予防効果に関する研究 (J-STARS) ほか
- グローバル事業報告
 - グローバルレジストリ構築、進行中
 - 韓国と日本のアカデミアを結ぶ第一歩を踏み出しました
 - 世界各国のAROがアメリカ・オースティンに集結! 国際的なネットワーク構築を加速して

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

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

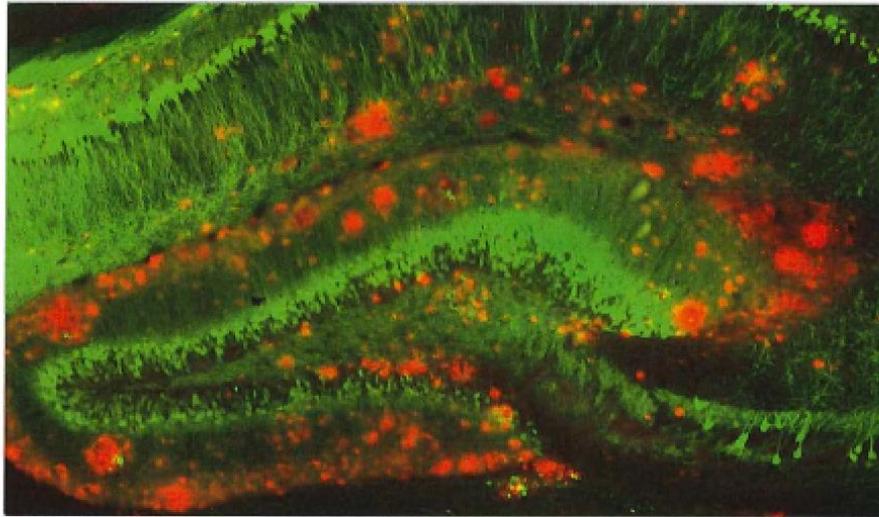
痙攣性発声障害は、「局所性ジストニア」の一種と考えられ、喉頭筋の痙攣様異常運動により発声中の声の詰まりや途切れ、震えをきたす原因不明の慢性疾患です。現在のところ本症に対する根本的な治療はないとされています。チタンブリッジを用いた甲状軟骨形成術 2 型は、発声時に内喉頭筋が不随意的、断続的に強く内転することで声門が過閉鎖し症状が発現することに着目し、発声時に声門が強く内転しても声帯が強く閉まらないように甲状軟骨を正中に切開し、両側甲状軟骨筋の付着部を甲状軟骨ごと外側に広げて固定する術式です(図)。

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。



Alzheimer's Drug Trials Keep Failing -- It May Be Because We Don't Understand the Disease

The theory of what causes the disease and how it develops may be wrong.



A memory-related brain region in a mouse model of Alzheimer's disease. The green parts are neurons, while the red parts are amyloid beta clusters.

Image credits: National Center for Advancing Translational Medicine via [Elickt](#)

Rights information: [CC BY 2.0](#)

HUMAN

Tuesday, March 13, 2018 - 15:45

Joel Shurkin, Contributor



目標

- 健康長寿 Centenarian
- 寝たきり0

デジタル・ヘルス・イノベーション



営業

受注

データサイエンス研究本部
Institute of Health Data Science



projects

レジストリ

ガイドライン

経営企画本部



Science Statistics

R&D
パイプライン

承認

医療開発研究本部
Institute of Medical R&D



projects



- 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)



History of Medical Innovation Projects

*AMED Kick-off
Unified/Consistent Management*

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

2007-2011<MEXT>
Coordination, Support & Training
Program for TR

2012-2016<MHLW>
Japan Initiated Global Clinical
Trials Development Project

2006-2007
The 1st Abe Cabinet

2012-2016<MEXT>
Translational Research Network
Program

2013- <AMED>
Project of
Translational and
Clinical Research
Core Centers

2011/2012- <MHLW>
Early/Exploratory Clinical Trial Center Develop. PJ
Clinical Trials Core Hospital Develop. PJ

2004-2008<MEXT>
Research Promotion for Innovative
Therapies against Cancer

2012- <MHLW>
Practical Research Project for
Rare/Intractable Diseases

2015- <AMED>
Rare / Intractable Disease
Project of Japan

2012-
The 2nd Abe Cabinet

Appointment of 11 Clinical Trial
Core Hospitals
Based on Medical Service Law

MEXT: Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology

2018/6/11

MHLW: Ministry of Health, Labour and Welfare

Cabinet Office: Cabinet Office, Government of Japan

国家医療イノベーション推進プロジェクト

・医師主導治験
【2003-】

・薬事戦略相談
【2011-】

・日本再興戦略:
ARO構築
【2013-】

・AMED発足
・医療法、
臨床研究
中核拠点
・先駆け審査
指定制度
【2015-】

2004~ 2008	がんTR	KPI:治験開始1件/年 Project Management導入
2007	橋渡し研究 支援推進 プログラム (I期)	KPI:治験開始 2件/年
2008		✓ 中間評価: 治験目標達成はmust
2009		✓ Program Management 導入、Site visit
2010		✓ プログラム終了時に実現する世界の提示
2011		
2012	橋渡し研究 加速 ネットワーク プログラム (II期)	KPI: 治験開始3件/年
2013		✓ 中間評価:Disruptive innovationの指示
2014		✓ 健康・医療イノベーション教本、 ✓ AMEDへの移管
2015		✓ 研究と実践 – <i>Management Science for Science</i> (科学経営学)
2016		
2017	橋渡し研究 戦略的推進 プログラム (III期)	終了時の拠点像: 自立運営
2018		✓ 成果活用支援事業:
2019		ポートフォリオ戦略、企業へのリエゾン、 グローバル展開
2020		
2021		



文科省・橋渡し研究支援推進プログラム 募集要項(平成19年)

1. 目的

- 橋渡し研究支援機関の重点的整備
- サポート体制の整備

2. 事業概要と審査のポイント

- 事業実施期間の5年間に、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へ移行すること。
- 橋渡し研究支援機関の機能強化
(知財管理経営、試験物製造、データセンター)
- 橋渡し研究支援を行なうための人材の確保・登用・育成
- 橋渡し研究支援機関の活動・連携の促進(サポート機関)

厚生労働科学研究費補助金 公募要項(平成24年度)

<公募研究課題>

(ア)重点研究分野

希少難治性疾患(明らかな外因性疾患、急性疾患等は除く)に対する新たな医薬品等医療技術の実用化に関する研究

...中略...本分野の研究対象は、**開発候補物の非臨床試験、医師主導治験、及びそれらに伴う製剤または製品開発**を対象とする。...中略...臨床開発の段階に応じて、以下のステップごとに公募を行う。

①ステップ1...**医師主導治験への移行を目的とした非臨床試験**(GLP)(安全性薬理試験、毒性試験、薬物動態試験等)、**製剤または製品の確保**(治験薬のGMP製造、製品のGMS製造等)、治験プロトコルの作成、治験相談の実施(公募課題番号24133401)

②ステップ2...**医師主導治験の実施**(治験届、第I相試験、第II相試験、POC(proof of concept)の取得、GMP・QMS製造等)(公募課題番号24133501)

いずれについても、研究期間内に現在のステップを完了すること、かつ次のステップを開始することが求められる。

AMED難治性疾患実用化研究事業 公募要領(平成30年)

本公募要領に含まれる公募研究開発課題は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（以下「AMED」という。）が実施する難治性疾患実用化研究事業の公募研究開発課題です。

1. 事業の概要

(1) 事業の現状

2015年1月1日から「難病の患者に対する医療等に関する法律」（平成26年法律第69号）が施行され110疾病が指定難病として難病医療費助成制度の対象となり、2017年には330疾病まで拡大されるなど、近年新たに難病対策が講じられています。これらの未だ治療法の確立していない難病の克服のためには、治療法開発のための基盤技術開発研究、研究基盤確立研究、医薬品開発研究等の推進が必要です。

(2) 事業の方向性

本事業は、「希少性」、「原因不明」、「効果的な治療方法未確立」、「生活面への長期にわたる支障」の4要件を満たす希少難治性疾患を対象として、病因・病態の解明、画期的な診断・治療・予防法の開発を推進することで、希少難治性疾患の克服を目指すものです。なお、研究開発費の効率的活用の観点から、「がん」「生活習慣病」「精神疾患」等、他の事業において組織的な研究の対象となっている疾病等は本事業の対象としません。

(3) 事業の目標と成果

本研究事業が含まれる難病克服プロジェクトでは、2020年頃までに難病をターゲットに医薬品・医療機器等の薬事承認や適応拡大を11件以上達成すること、欧米等のデータベースと連携した国際共同臨床研究及び治験を開始すること、未診断又は希少疾患に対する新規原因遺伝子又は新規疾患の発見を5件以上達成することを目標としており、その達成に向けた成果が望めます。



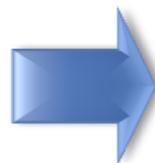
公募要領

難治性疾患実用化研究事業
[2018年度1次公募]

2017年11月

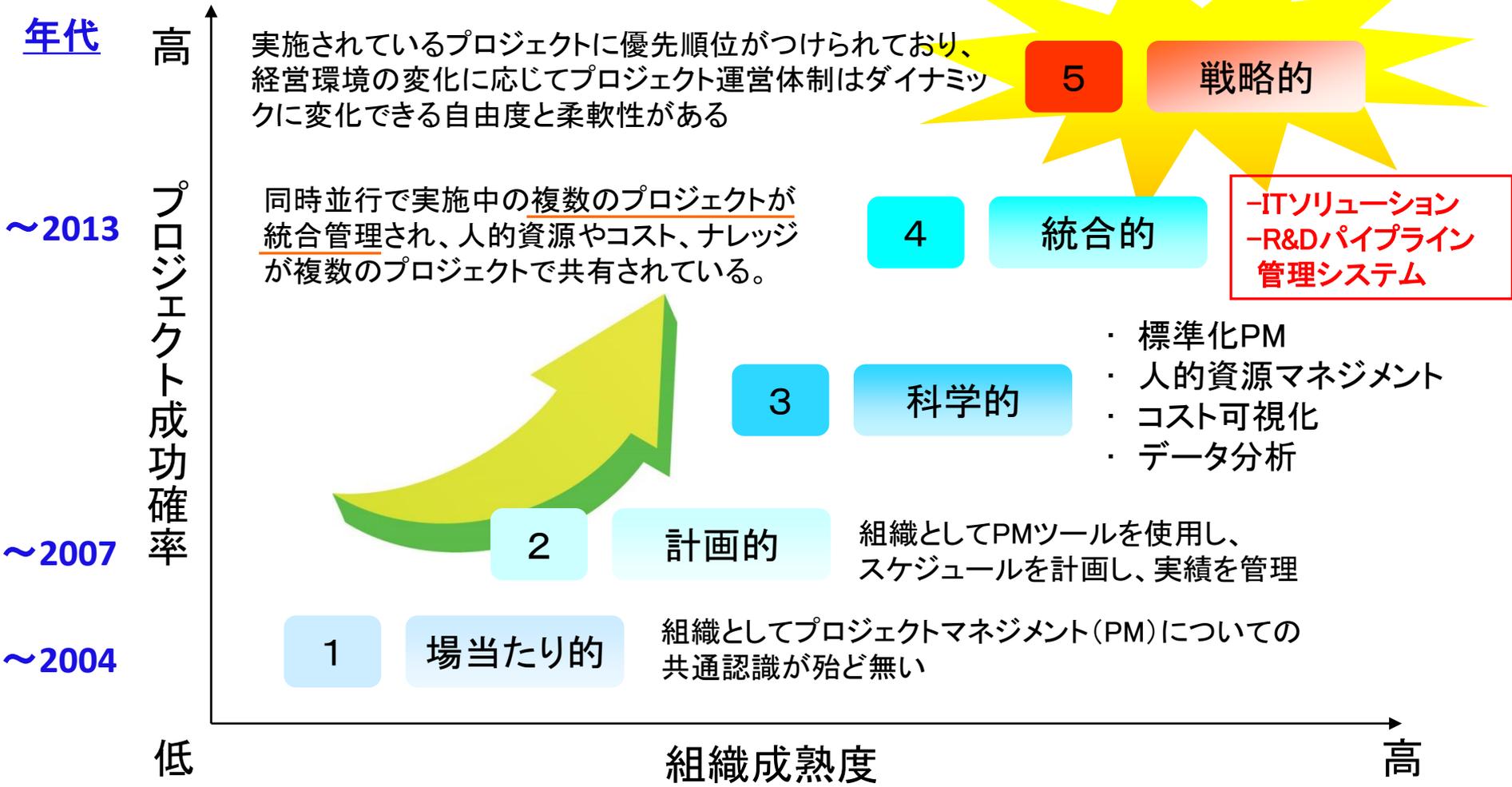
医薬品・医療機器・医療技術の臨床評価は、そもそも個人の関心・興味に駆動される、いわゆる研究ではない。エビデンスの取得・標準治療の確立に向けて添付文書への支援ないしガイドライン確立・革新を前提として行なう**事業**かつ**法的プロセス**である。

薬事法外のいわゆる“臨床研究に関する倫理指針”による臨床研究の通用する世界ではない。

 **強力なマネジメントが必須**

橋渡しプロジェクト: PDCAマネジメントの進化

目標設定・管理・達成評価



出典: IBM BCS

AROの機能と実務内容



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 IP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 ↓ 進捗管理/R&Dパイプライン 管理システム ↓ IND治験届 ↓ ライセンスアウト(企業への 受け渡し) ↓ NDA 承認申請
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	
SMO機能 CRC 治験病床	ライセンシング・契約	
グローバルアライアンス		

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

ARO Network in Japan

Academia focusing on clinical development of the early stage for academia seeds.

The national centers focusing on development of the late stage of academia seeds and also the early stage to specific diseases.

National hospital organization and the Nagoya medical center develops the late stage of academia seeds



製造販売承認・認証取得リスト

2017年8月28日現在
橋渡し研究戦略的推進プログラム成果活用支援事業 集計

	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	頻脈症治療薬	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

平成29年度革新的医療技術創出拠点プロジェクト R&Dパイプライン

2017年8月28日現在
橋渡し研究戦略的推進プログラム成果活用支援事業 集計

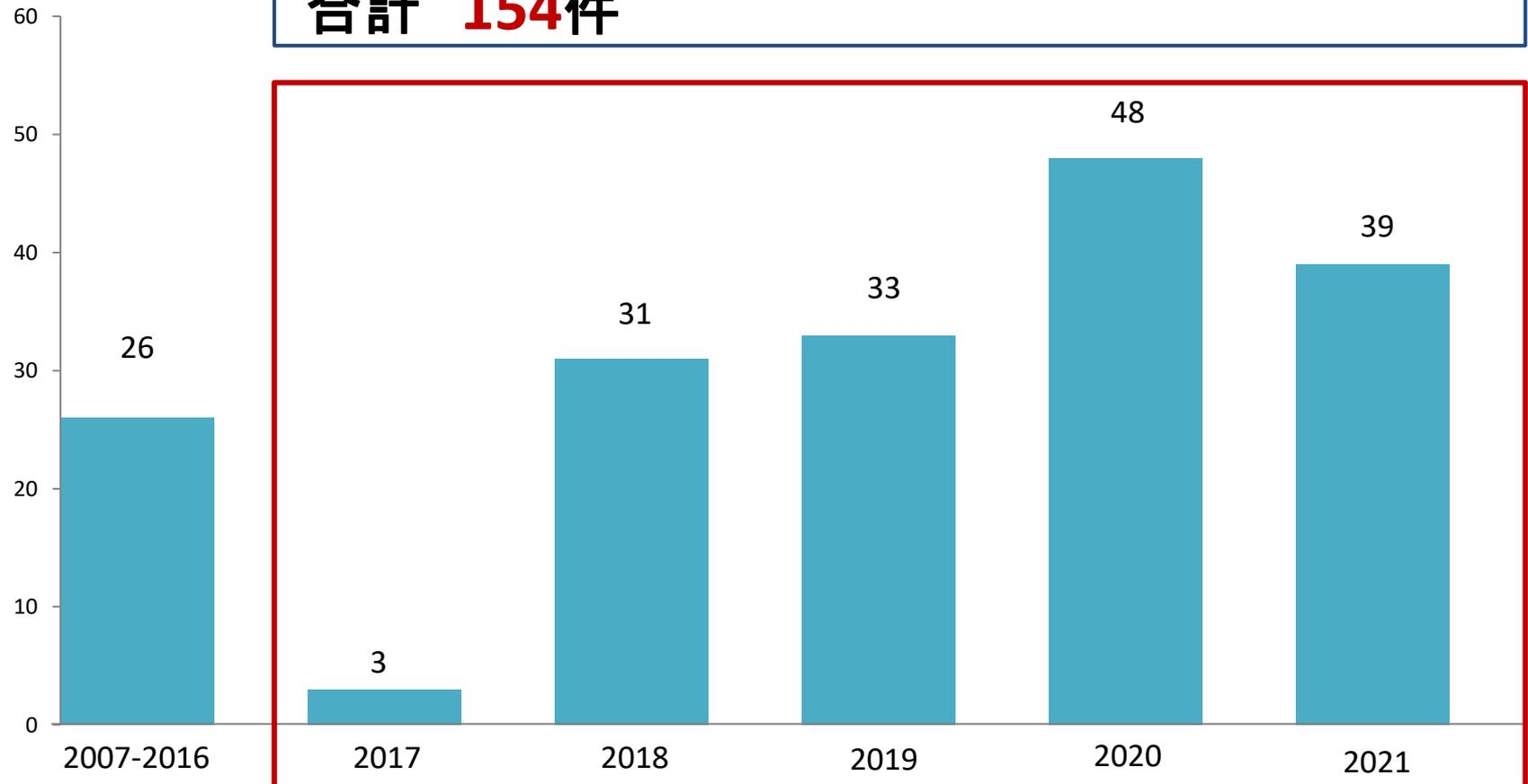
	シーズA	シーズB	シーズC	治験届	承認申請	合計	承認取得
拠点A	34	23	24	11	2	94	9
拠点B	56	49	29	18	0	152	2
拠点C	59	26	23	3	0	111	0
拠点D	48	29	15	9	2	103	2
拠点E	47	33	19	9	1	109	0
拠点F	9	20	7	7	0	43	0
拠点G	38	21	15	5	0	79	2
拠点H	50	26	7	7	0	90	6
拠点I	62	34	19	16	0	131	3
拠点J	66	36	10	10	0	122	1
拠点K	89	14	16	11	1	131	0
拠点L	6	3	12	6	0	27	0
拠点M	28	13	3	5	0	49	1
拠点N	1	1	12	4	1	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
最大値	89	49	29	18	2	152	9
最小値	1	1	3	3	0	19	0

薬事承認/認証取得実績及び見込み

2017年8月28日現在
橋渡し研究戦略的推進プログラム成果活用支援事業 集計

(件)

向こう5年間(2021年まで)の薬事承認/認証取得見込み
合計 **154件**



平成29年度革新的医療技術創出拠点プロジェクト 拠点別承認取得後売上げ見込み

2017年8月28日現在
橋渡し研究戦略的推進プログラム成果活用支援事業 集計 (億円)

拠点	2021年	2026年	合計 (18-27)
	679	1,286	7,450
	347	751	6,085
	312	497	3,636
	263	450	3,094
	153	402	3,062
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、東京大学、慶應義塾大学、 千葉大学、名古屋大学、京都大学、大阪大学、 岡山大学、九州大学	149	365	2,237
	103	294	1,975
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	85	99	776
	60	79	593
	38	70	479
	20	29	213
	17	23	154
	13	14	138
	4	7	44
計	2,243	4,366	29,936
中央値	94	196	1,376
最大値	679	1,286	7,450
最小値	4	7	44

平成29年度革新的医療技術創出拠点プロジェクト 拠点別承認取得後還元見込み

2017年8月28日現在
橋渡し研究戦略的推進プログラム成果活用支援事業 集計 (億円)

拠点	2021年	2026年	合計 (18-27)
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、東京大学、慶應義塾大学、 千葉大学、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	6.8	12.9	74.5
	3.5	7.5	60.9
	3.1	5.0	36.4
	2.6	4.5	30.9
	1.5	4.0	30.6
	1.5	3.6	22.4
	1.0	2.9	19.8
	0.9	1.0	7.8
	0.6	0.8	5.9
	0.4	0.7	4.8
	0.2	0.3	2.1
	0.2	0.2	1.5
	0.1	0.1	1.4
0.0	0.1	0.4	
計	22.4	43.7	299.4
中央値	0.9	1.9	13.8
最大値	6.8	16.1	74.5
最小値	0.0	0.1	0.4

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

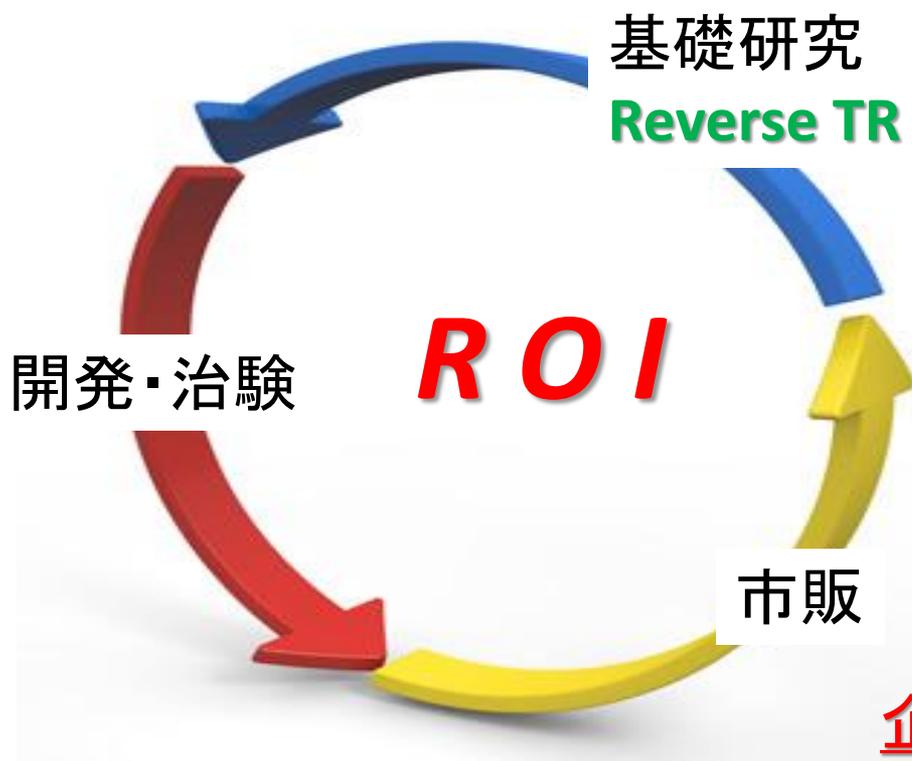
階層構造 ⇒

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

研究開発のEco Cycleの確立

アカデミア主導の Innovation & Marketing



⇒ Return: 国民利益の確保

- 治療成績向上
- 自立化
→ 基金形成

企業に任せてはダメ!

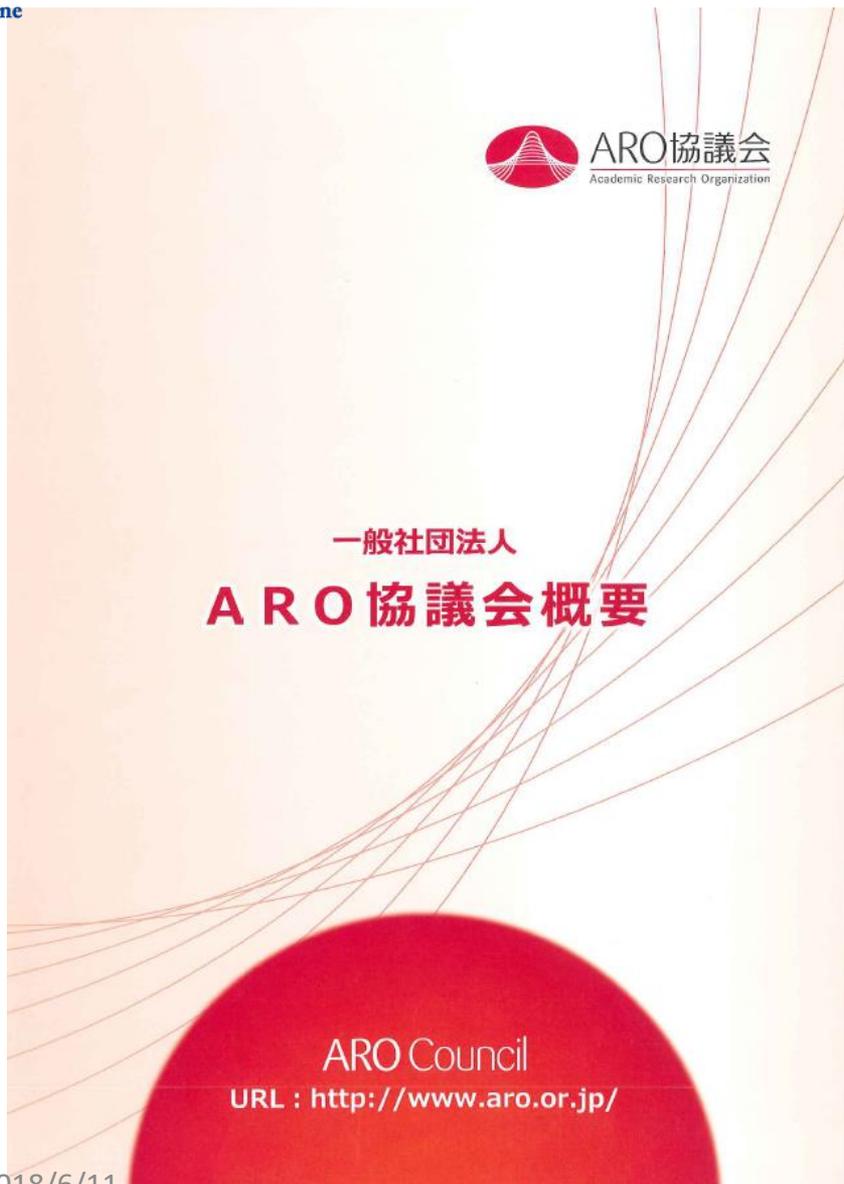
イノベーション創出の構造とメカニズム

2015年4月 AMED発足



2015年4月 医療法改正：臨床研究中核病院の承認要件が制定

ARO協議会 2013年2月創設



ARO協議会より2013年12月 菅官房長官に提言を提出しました。

2013年12月25日、一般社団法人 ARO 協議会は、首相官邸において、菅 義偉官房長官（健康・医療戦略推進本部 副本部長、健康・医療戦略推進会議 議長）に本提言をお渡しいたしました。

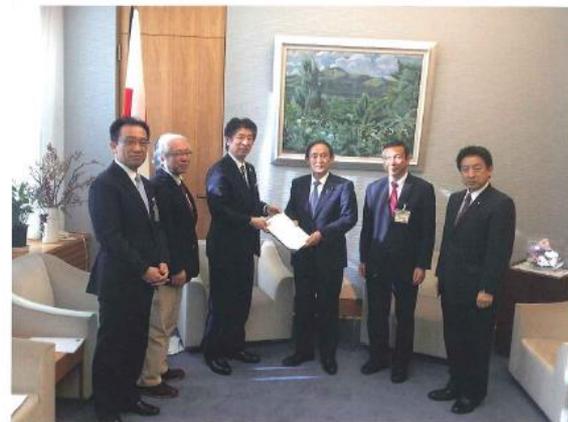


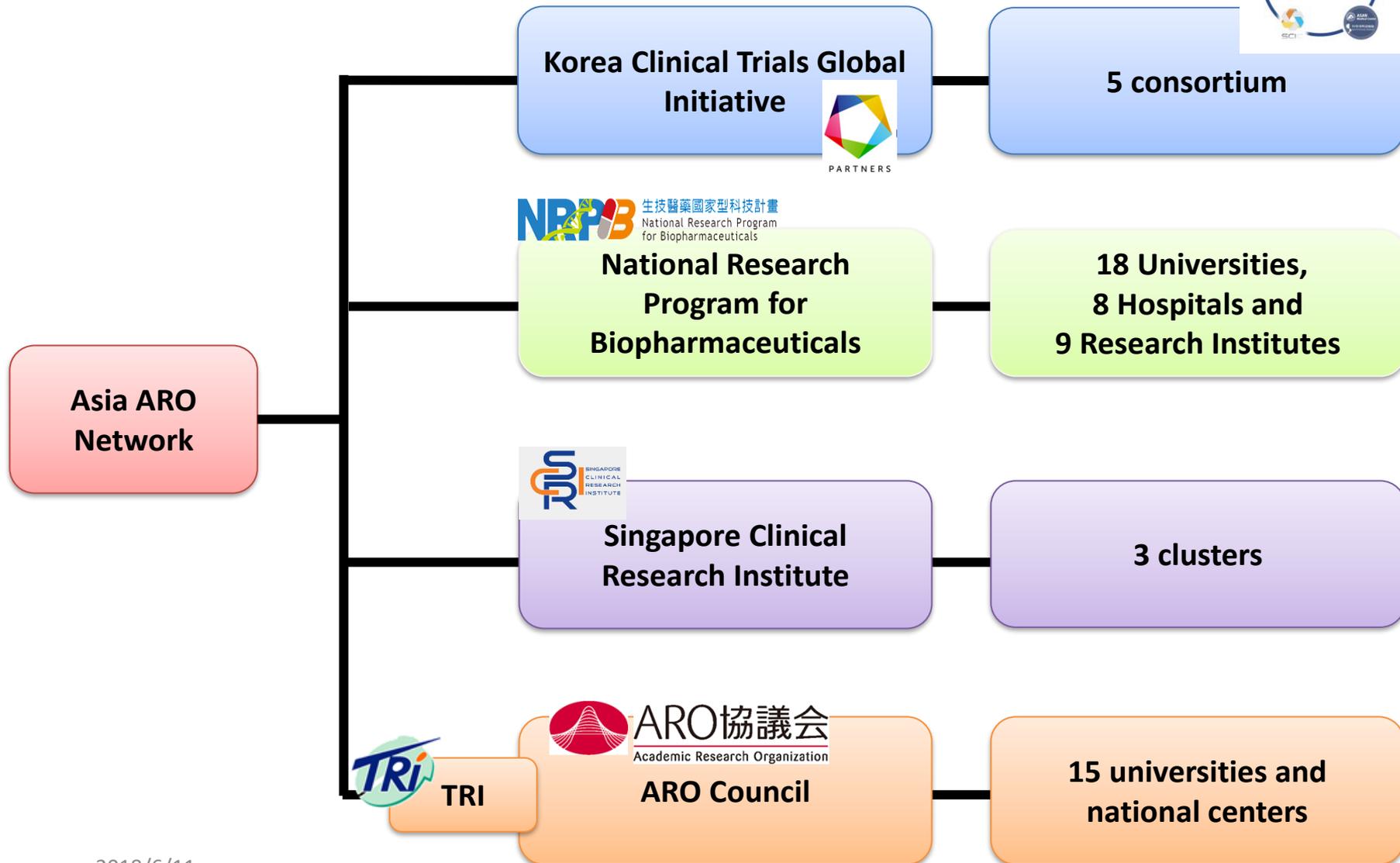
写真1：菅官房長官に本提言を渡す中西理事長
正面向って左から、佐藤副理事長、清水副理事長、中西理事長、菅官房長官、福島理事、塩崎衆議院議員



写真2：提言内容を菅官房長官、塩崎衆議院議員に説明する ARO 協議会メンバー

Formation of Asian ARO Network

Standardization and Harmonization



Global ARO Network Formation

Network management



Asia ARO Network

Taiwan-Japan ARO Workshop since 2015



ECRIN(EU)



NCATS(US)

Global ARO Network Workshop since 2017



EU · US · KR · TW · SG · JP
Global ARO Network

ECRIN Data Center Certification

Global development of academia seeds

Cancer

MCI/AD

ALS

Stroke

Others

Global "Disease-specific" Consortium

CDISC Standards



Clinical Trial Network

Goal

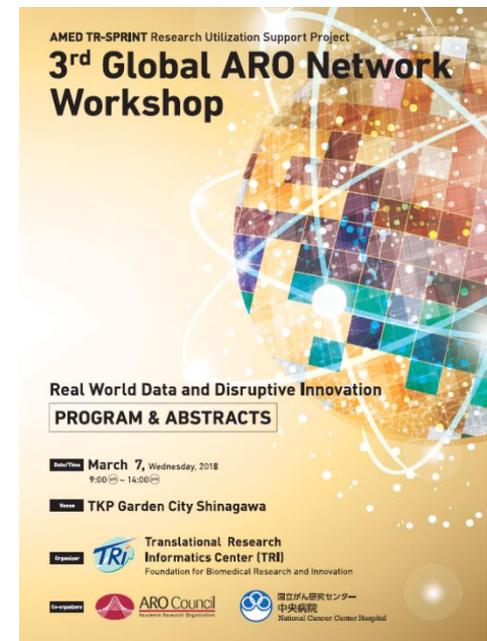
- Improve Outcomes
- Overcome Diseases

Global ARO Network Initiative - Workshops -

2nd at Austin, TX, USA
on November 17, 2017



1st at Tokyo, Japan
on March 2, 2017



3rd at Tokyo, Japan
on March 7, 2018

アカデミア主導のアクションプランと国際展開

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

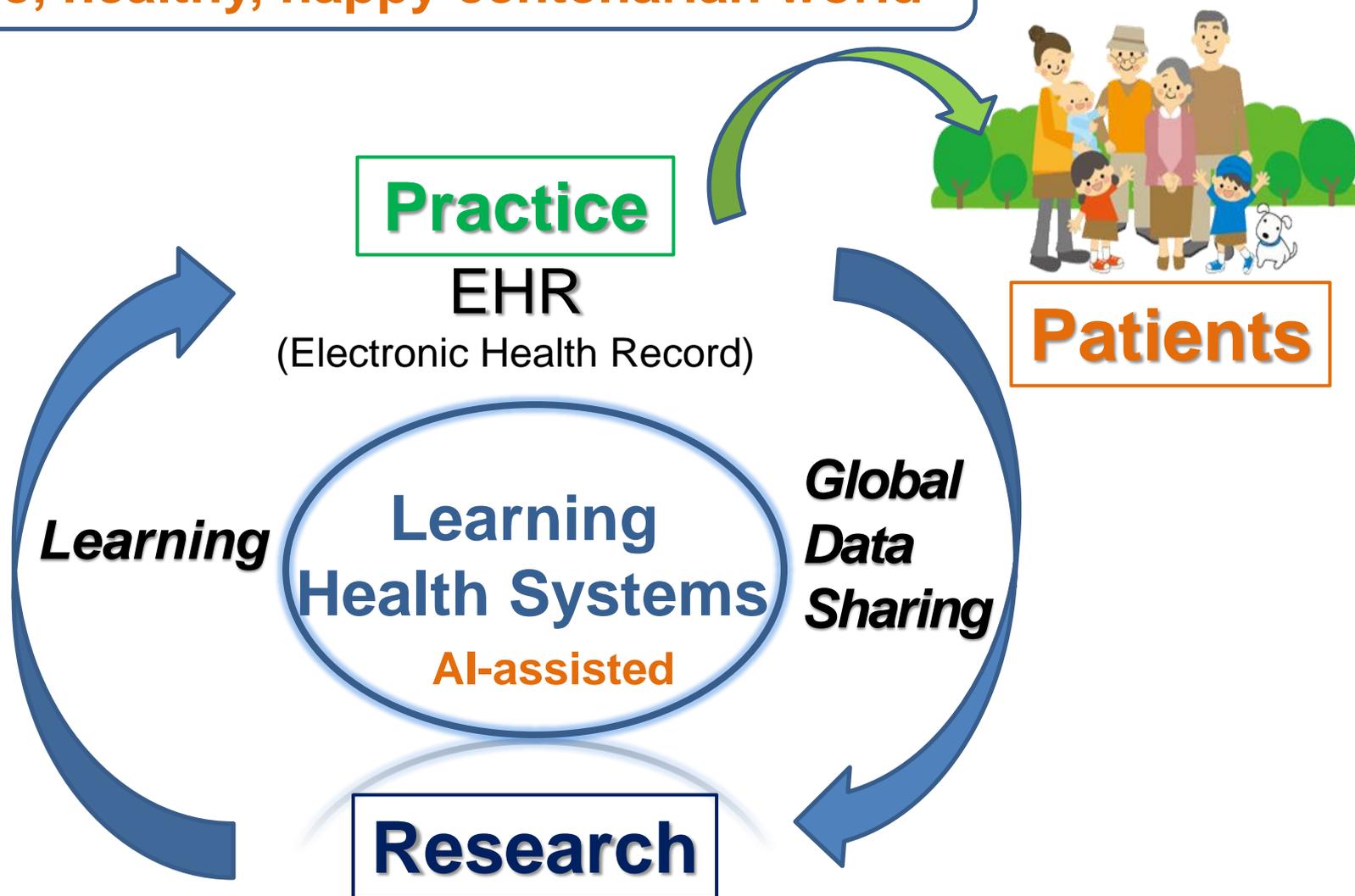
2nd phase

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

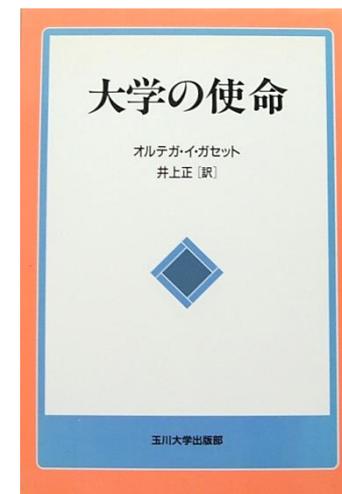
**Toward Our Goal:
Active, healthy, happy centenarian world**



大学の使命

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



Appendix

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