

2021年4月23日(金) 10:50～

第73回日本産科婦人科学会学術講演会

科学・技術革命と医療のパラダイムシフト

A research direction
for post checkpoint blockade



京都大学名誉教授
一般財団法人 LHS研究所 代表理事

福島 雅典

Masanori FUKUSHIMA M.D., Ph.D.

www.lhsi.jp

In Memoriam: Charles A. Coltman, 1930 to 2018



FIG 3. Dr Coltman with Masanori Fukushima, MD, SWOG Group Meeting, late 1990s.

Dr Coltman was a builder, and he inaugurated several new partnerships and symposia/workshops, all of which were far reaching. When Dr Coltman met with Masanori Fukushima, MD, PhD (Fig 3), now professor emeritus at Kyoto University, at the 1991 ASCO Annual Meeting, they began a 15-year US-Japanese collaboration that resulted in an annual clinical trial summit and its successor, the US-Japan Biostatistics Workshop.³ Japan at the time was known to have a surgically oriented approach to cancer therapy, whereas the United States focused dominantly on systemic treatment. Clinical trial data from the two countries were felt to be difficult to compare. Dr Coltman's meetings allowed international sharing of best practices and led to the development of common-arm trials, aimed at harmonizing specific interventions and evaluating the effect of potential "host-related genetic differences associated with ethnicity" on differing clinical trial outcomes.^{3,4(p3540)}

Journal of Clinical Oncology
DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00270>



慈恵医大産婦人科、寺島・落合教授師弟 メイヨークリニック Prof. Sevinと
1989年4月21日、日米独婦人科腫瘍医のシンポジウム、Prof. DiSaia教授宅にて、Irvine, CA USA

歴史から学ばぬものに 未来はない

過去を記憶できない者は、
過去を繰り返すよう運命づけられている

George Santayana

(1863年12月16日 - 1952年9月26日、スペイン出身のアメリカの哲学者・詩人)

■ *Chapter1*

Brief introduction of myself as a medical oncologist and clinical scientist

■ *Chapter2*

Where are we now, what was done during these two decades and how was it done

■ *Chapter3*

Newer conception of cancer biology

■ *Chapter4*

Horizon of cancer therapy in terms of post checkpoint blockade

■ *Chapter5*

Cancer research global network, its strategic model and operation model

メルクマニュアルとの出会い

THE
MERCK
MANUAL
SIXTEENTH EDITION

★

1st Edition - 1899
2nd Edition - 1901
3rd Edition - 1905
4th Edition - 1911
5th Edition - 1923
6th Edition - 1934
7th Edition - 1940
8th Edition - 1950
9th Edition - 1956
10th Edition - 1961
11th Edition - 1966
12th Edition - 1972
13th Edition - 1977
14th Edition - 1982
15th Edition - 1987
16th Edition - 1992

この本は必ず
翻訳・出版しな
ければならぬ！！

VOW 1



1973年名古屋大学医学部卒業
卒業アルバムより

xi

訳 序

邂逅。一人の人間との出会いがその後の人生をつくり、一つの書物によって人生の方向が決まることもある。

患者さんにとっては、一人の医師との出会いははかりしれぬ重みを持つものである。医療に携わるものはこのことを心に深くとどめねばならない。患者さんの一言に耳を傾けるか否かによって、また一つの知識が頭をよぎるか否かによって、すべてが決まることもしばしばある。実地医療において、病気に関する up-to-date の正確な知識は決定的である。ますます細分化される医学の発展の中であって、専門に閉じこもることは危険である。むしろ専門が生かされるためにも、一通り幅広い知識こそ必要となっている。

このような思いを胸に、メルク マニュアルの完訳を決意したのは、1987年第15版を手にした時だった。同書はメルク社による無報酬のサービスとして、1899年初版以来5年毎に改訂され今日に至っている。この間88年、聖書に次いで世界中の多くの人々に読まれているというが、日本語訳はついに成し遂げられていなかった。医療の全分野を網羅するこの究極の診療テキストを、医療に携わる全ての人々が、そして患者さんたちも読めたらどんなに素晴らしいことだろうとの思いは日々募るばかりであった。月日は経ち、1992年秋、私は第16版を手に入れた。かねてからの友人である伊藤公雅氏になんとか翻訳を出せないものかともちかけた。大書の翻訳にいったんは躊躇したが、昨今の専門書に対する読書欲の陰りに一言を持ち続けた彼は、私の意に理解を示してくれ、それが本書の翻訳の出発点となった。Berkow 博士に Fax を送り、1993年初夏、ついに翻訳 OK の返事を受けとることができた。いよいよ翻訳かとマニュアルのページをめくってみると2800ページは途方もない仕事に思えた。心に浮かんだのは3月、京都大学で臨床薬理、臨床試験の講義を終えた時に、かけ寄ってきた学生諸君の医学への熱い眼差しだった。メルク マニュアル・日本語版への第一歩は、漸く彼ら、彼女らを核として7月に踏み出された。京大83名、名大25名、阪大7名計115名の医学生によって1993年秋、メルク社の厳しい要求に従って word to word の下訳ができた。実際、彼らは気が狂いそうな夏休みを過ごしたのだった。新しく日本語の活字となった初稿は、1994年に入って各分野の専門家に送られた。大変多忙中、初校は各医師によって word to word の原則に従って、辛抱強く徹底的に訂正された。そして再校、三校と、チェックと訂正を重ねて翻訳が完成されたその都度、原形を留めない程に朱の印が入れられた全校正原稿は志村善三郎氏の手によって、忍耐と辛抱のなかオリジナルに忠実に編集された。それからさらに3回、編集スタッフによって原文と照らし合わせて、注意深くチェックされ校了した。

現代医学の膨大な知識を、無駄を排して高度に圧縮して詰め込んだ文章は、メルク社の要請に従って「意訳は誤訳」の認識の下、word to word に訳されている。290人の原著者のそれぞれ独自の文体には、平易から凝った文までの幅もあり、訳は文体として、また流暢な日本語として十分に磨かれていない点があることを断っておかねばならない。読者諸氏の率直な指摘を待っている。

私共日本人にとって、言語と地理の壁はまだ厚い。用語の統一一つとっても大変なハンディを負っているのである(例、たんぱく、タンパク、蛋白、たん白、本書では蛋白に統一した。たんぱくでは文中では分かりにくいからである)。この状況は、杉田玄白、前野良沢らが「ターヘル・アナトミア」の抄訳に苦勞した220年前からさして変わっていないように思える。今日米国では毎年出版される各分野の最新テキストブックは、合わせてこのメルク マニュアルの何十倍もの量に達するはずである。医学、科学の公用語は英語である。われわれ日本人はなんとしてもこの言語の壁を突破せねばならぬ。メルク マニュアル日本語版は、逆説的ではあるが、その新たな挑戦のほんの第一歩に過ぎない。そこで、医歯薬看護を問わず、すべての学徒は本書をオリジナルに照らして読み込んで、批判できる水準まで研鑽することが望ましい。本書を

xii

読むと、われわれのなすべきことは余りにも多い。高度なチーム医療の要請は本書の至るところに出てくるし、全く手つかずの新しい領域がいかに多いことに、賢明な読者は気づくはずである。また、ボーダレス社会であって、世界中のすべての疾患を網羅した本書は日本の医師の国際化にも役立つであろう。

まず第一に患者さんの便益を考える。メルク マニュアルに貫かれているのはこの医学の原点である。最新の病因論と病態生理、精緻を極める症候論と検査、診断学、そして「私の処方」を一切排した治療のスタンダード。医師の「なすべきこととすべきでないこと」を最新の臨床試験データに基づいて全疾患にわたって網羅した本書は、今後、日本の医療の基準化と質の向上に著しいインパクトを与えるであろう。残念ながら、標準的な治療薬にもかかわらずわが国では未だに承認されていないものも多い。本書の示す標準治療の確立と普及は焦眉の課題である。

最後に、実際に薬に使用にあたっては事前に必ずメーカーによる添付文書をすみずみまで読み、それに従うことはすべての医師、歯科医師、薬剤師、看護婦に課せられた注意義務であることを指摘したい。

1994、コスモスの咲く頃

福 島 雅 典



第16版



MSD マニュアル
プロフェッショナル版
The trusted provider of medical information since 1899

ホーム

医事字典

リソース

ニュース&コラム

診療・手術ビデオ

クイズ

MSD マニュアルについて

検索

検索

プロフェッショナル版 / 18. 婦人科および産科

すべて表示する

すべて隠す

18. 婦人科および産科

婦人科患者へのアプローチ

婦人科疾患の症状

良性婦人科病変

乳房疾患

ドメスティックバイオレンスおよびレイプ

子宮内腔症

家族計画

女性の生殖内分泌学

婦人科腫瘍

不妊症

閉経

月経異常

骨盤臓器脱

出生前遺伝カウンセリングと

女性における性機能障害

子宮筋腫

膣炎、子宮頸管炎、および性

妊婦へのアプローチと出生前

妊娠中の症状

分娩時の異常と合併症

妊娠の異常

妊娠中の薬物

ハイリスク妊娠

正常な陣痛および分娩

産後の管理と関連疾患

妊娠中の合併症

本ページの最上

病歴

病歴

症状と徴候

診断

予後

本日の目次

婦人科腫瘍

→ 婦人科腫瘍に関する序論

→ 子宮筋腫

独立サブコンテンツ

おすすめコンテンツ

→ ソーシャルメディア

卵巣癌

執筆者: Pedro J. Ramirez, MD, The University of Texas MD Anderson Cancer Center; David M. Gershenson, MD, The University of Texas MD Anderson Cancer Center; Gloria Salvo, MD, MD Anderson Cancer Center

最終更新/改訂年月 2017年 3月

本ページのリソース

3D Models (0)

オーディオ (0)

動画 (0)

医学計算ツール (0)

画像 (0)

臨床検査 (0)

表 (4)

卵巣癌は通常、診断時には進行しているため、致死性となることが多い。通常、症状は早期にはなく、進行期にも非特異的である。評価として通常、超音波検査、CTまたはMRI、および腫瘍マーカー（例、CA125）の測定を行う。診断は組織学的分析による。進行期診断は外科的に行う。治療として、子宮摘出術、両側卵管卵巣摘出術、遠隔転移の可能な残りの切除（姑息減瘤手術）が必要であり、但し機能的である場合を除き、化学療法が必要である。

米国では、卵巣癌は婦人科癌として2番目に多い（70人に1人罹患する）。卵巣癌は癌に関連する女性の死亡原因の第5位であり、米国では2017年に推計122,440例の新規症例および14,080例の死亡が推定されている。発生率は先進国で高い。

病因

卵巣癌は主に閉経前と閉経後女性に生じる。

罹患率のリスクの上昇は以下による：

- 第1度出典者の卵巣癌の既往
- 未経産
- 高血圧の出産
- 早い閉経
- 閉経の遅れ
- 子宮内腺癌（子宮体がん）、乳癌、または結腸癌の既往歴または家族歴

リスクの低下は以下による：

- 経口避妊薬の使用



MSD マニュアル
家庭版
The trusted provider of medical information since 1899

ホーム

病歴を調べる

症状から調べる

救命・応急手帳

リソース

ニュース&コラム

MSD マニュアルについて

検索

検索

家庭版 / 22. 女性の健康上の問題

すべて表示する

すべて隠す

22. 女性の健康上の問題

女性の生殖器系の生物学

婦人科疾患の症状

婦人科疾患の診断

乳房の病気

女性生殖器のがん

子宮内腔症

家族計画

子宮筋腫

不妊症

閉経

月経異常と異常な性器出血（不正出血）

婦人科における女性の異常

骨盤底障害

女性の性機能障害

感染症と骨盤内炎症性疾患

女性に対する暴力

妊娠中の症状

陣痛・分娩の合併症

妊娠の合併症

遺伝性疾患の検出

妊娠中の薬の使用

ハイリスク妊娠

正常な陣痛と分娩

正常な妊娠

産後期

妊娠時に起こる病気

本ページの最上

危険因子

症状

診断

予後（経過の見直し）

予後

本日の目次

女性生殖器のがん

→ 女性生殖器のがんの概要

→ 子宮がん

独立サブコンテンツ

おすすめコンテンツ

→ ソーシャルメディア

卵巣がん

執筆者: Pedro J. Ramirez, MD, The University of Texas MD Anderson Cancer Center; Gloria Salvo, MD, MD Anderson Cancer Center

最終更新/改訂年月 2017年 11月

本ページのリソース

3D Models (0)

オーディオ (0)

動画 (0)

画像 (1)

臨床検査 (0)

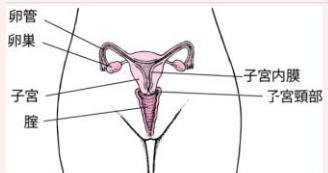
表 (0)

- 卵巣がんでは、病巣が大きくなるか、範囲が広がるまで、症状がみられないことがあります。
- 卵巣がんの疑いがある場合は、血液検査、超音波検査、MRI検査、CT検査などを行います。
- 通常は、左右の卵巣および卵管と子宮を切除します。
- 多くの場合、手術後に化学療法が必要になります。

（女性生殖器のがんの概要を参照のこと。）

卵巣がんは50〜70歳の女性に最も多く発生します。女性の約70人に1人の割合でみられます。米国では、婦人科がんの中で2番目に多いがんです。しかし死に關する割合は乳がんよりも多くなっています。女性のがんによる死の割合の中で、第6位を占めています。

女性の内性腺の位置



卵管
卵巣
子宮
膣
子宮内膜
子宮頸部

卵巣がんには様々な種類があり、それぞれ卵巣中の異なる種類の細胞から発生します。卵巣がんの80%以上は卵巣の表面に発生するがん（上皮性卵巣がん）です。残りのはほとんどは卵巣を占める細胞から発生するがん（胚性卵巣癌）と結合組織に発生するがん（間質性卵巣癌）です。胚性卵巣癌は30歳未満の若い女性に特に多く発生します。ときには、体内の別の部位に生じたがんが卵巣に転移することもあります。

卵巣がんは以下のように広がります。

COMMENTARY

Clinical trials in Japan

Japan's clinical trial system mimics that of the United States, there are certain flaws in the Japanese regulations that prevent it from working effectively.

MASANORI FUKUSHIMA: TOKYO

placed on hold. Consequently, drugs freely proceed to clinical trial. But if a sponsor fails to observe this step, the data can no longer be considered for a new drug application.

The key difference is that in practice there is no category for an IND still in the research phase and the lack of an on hold checkpoint allows questionable drugs to be tested. Also, in the United States good manufacturing practice regulations are mandatory to ensure the quality and purity of the drug under investigation. Whereas in Japan they are only required when the product is marketed.

Another crucial step in the early stages involves an institutional review board (IRB) which must approve all investigations involving human subjects. This board is primarily concerned with the risk to patients and it also pays particular attention to the informed consent process. The Office for Protection from Research Risks of the National Institutes of Health is responsible for

The FDA oversees clinical trials and may carry out inspections at any step. Moreover, sponsors are bound to report adverse reactions, such as sudden death, within 3 days and must scrupulously guard the safety of patients during the trial. But in Japan such measures are not compulsory and no registration mechanism exists: frequently, fatal incidents are concealed by investigators and sponsors, as in the case of sorivudine.

At the final stage of approval of a candidate drug, the system is on the face of it the same as in the United States, with MHW consulting outside advisory bodies before approval, just as FDA consults external advisory committees. But whereas in the United States the formal drug approval process is carried out by FDA scientists, MHW in Japan has few specialized scientists to oversee the process, which is therefore completely dependent on advisory committees.

The FDA has a number of advisory committees that are usually organized around a disease. They are selected by the FDA and

Nature Medicine, Vol. 1, pp. 12-13, Jan. 1995

form to ethical standards established by the NIH and interpreted at the local hospital level. The other important function of the IRB is to review the informed consent document to verify that it explains, in an understandable fashion, all the risks and benefits associated with participation in the clinical trial.

Although Japan adopted 'Good Clinical Practice' guidelines in 1990, informed consent and IRB approved are not as rigorously regulated as in the United States. Japanese IRB do not carry out effective reviews of proposed clinical trials. In my opinion, often the members of the IRB do not have adequate expertise or training to review pro-

wishes them to review: they do not see complete patient records (but neither does the FDA — they only hold data forms filled out by the physician).

In oncology, for example, there is an external Oncology Drug Advisory Committee comprising physicians and scientists who are members of the private sector and who are kept informed of any cancer drug development. When a new drug application is filed with the FDA, it is sent to all members of the oncology committee for review and assigned a primary and secondary reviewer by the FDA. After an adequate interval for the review

Reprinted from *Nature*, Vol. 342, No. 6252, pp. 850-851, 21st December, 1989
© Macmillan Magazines Ltd., 1989

The overdose of drugs in Japan

Masanori Fukushima

The Japanese consume enormous amounts of drugs on prescription, some of which are not legally available elsewhere in the world. The reason is a defective national system for drug approval and dispensing.

The Japanese are the world's highest spenders on prescription drugs. Among the top-selling drugs are anti-cancer agents peculiar to Japan that are of questionable efficacy and yet have sales of hundreds of millions of dollars each year, far more than the sales of anti-cancer drugs in other developed nations. Moreover, several of the drugs sold only in Japan have serious side effects. Justification of these contentions is to be found in Tables 1-3.

What has caused this worrying situation? And how can drugs be million-dollar sellers in Japan and yet not sell elsewhere in the world? The answer is that there is a whole series of defects in Japan's drug-approval process and in the system for dispensing approved drugs.

At first sight, Japan's system of clinical trials resembles that of some other countries. In principle, drugs must pass through three phases of clinical trials as, for example, in the United States. Phase 1 is to check a drug's safety; phase 2 is to assess its therapeutic effects (the response rate and the side effects) in selected population for whom the drug is intended; phase 3 is to determine whether the new treatment is better than existing ones. In the case of anti-cancer drugs, however, once a drug has passed phase 2 it can be widely prescribed throughout Japan. The phase 3 clinical trials in effect become part of the

because satisfactory phase 3 trials have not been carried out.

In contrast with conditions in countries such as Britain, where doctors are not allowed to sell drugs, nearly all Japanese general practitioners and hospitals have their own pharmacies for outpatients. Every two years, the Ministry of Health and Welfare (MHW) sets 'official' prices for all drugs, and these prices are supposed

TABLE 1 Sales of pharmaceuticals for human consumption, 1987

Country	Sales (\$ × 10 ³)	Expenditure per capita (\$)
United States	28 965	109
Japan	22 698	166
West Germany	7 606	136
France	6 754	128
Italy	5 962	109
Britain	2 596	51
Spain	2 063	51
Netherlands	0 964	57
Belgium	0 870	114

Source: OMOLOG PTIS PROMIT.

to determine the charges to patients and the national health insurance system. But

of patients, over-prescription and over-use of drugs has had some disastrous consequences. A classic example is that of blood products. In the early 1980s Japanese pharmaceutical companies began to import large amounts of cheap blood products from the United States, selling them to hospitals and doctors at well below the official price. By 1985 annual per capita blood-product consumption in Japan had risen to about three times that of Britain and France¹. Coincident with the surge in imports, AIDS was introduced to Japan in non-heat-treated blood coagulants used for the treatment of haemophiliacs. Japan has about 1,000 carriers of AIDS, more than 90 per cent of whom are haemophiliacs.

Other examples are the anti-cancer drugs PS-K (Krestin), OK-432 (Picibanil) and Tegafur, all available only in Japan. Research on Tegafur has been abandoned elsewhere in the world², but in Japan

Nature, vol. 342, pp. 850-851, Dec. 1989

per cent of income, particularly when several companies are competing for a share of the market. There is thus a tremendous financial incentive for doctors to prescribe drugs excessively and unnecessarily because they make a profit on every sale.

cancers of digestive organs (stomach, liver, biliary tract, colon and rectum), head, neck, thyroid and lung. Total sales of these and other anti-cancer drugs peculiar to Japan are about \$1,000 million per year. But have these enormous ex-

The Japanese consume enormous amounts of drugs on prescription, some of which are not legally available elsewhere in the world. The reason is a defective national system for drug approval and dispensing.

- MHW should also enforce “good clinical practice” (ref. 9) on clinical trials, direct doctors to obtain informed consent properly, encourage them to pursue well-designed and controlled phase 3 studies, and assess adverse drug reactions.
- Radical, structural changes are needed if Japan’s drug-approval system is to work for the benefit of the public and not for that of the pharmaceutical companies.

Nature, vol.342, pp.850–851, Dec. 1989

Although Japan's clinical trial system mimics that of the United States, there are certain flaws in the Japanese regulations that prevent it from working effectively.

Japan's system has defects that lead to serious consequences. Behind these deficiencies lie deep-rooted problems in the Japanese medical education system and medical practice,

Japan needs to reform its medical education to catch up with the ideas of the West. Important new disciplines, such as emergency medicine, medical oncology, clinical pharmacology, biostatistics and clinical-trial design, doctor-patient communication,, are not well established and are not systematically taught in Japan's medical schools.

Nature Medicine, Vol.1, pp.12-13, Jan. 1995

- 哲学・思想と
それに依る**法律**と制度の欠如
- **科学**の構造とダイナミクスに関する
理解の不足

SWOG-Japan Clinical Trial Summit Meeting



1991 May 17	Houston	Agreement with Dr. Coltman
<u>1992 Jan 20-21</u>	<u>Seattle</u>	<u>Genitourinary-Gynecol Ca</u>
1993 Feb 6 -7	Honolulu	Esophageal-Gastric Ca
1993 Sept 25-26	Hamamatsu	Clinical Trial Workshop
1994 Aug 27-28	Seattle	Bone / Soft tissue Sa
1996 Feb 24-25	Maui	Lung Ca
1997 Sept 20-21	Kyoto	Head & Neck Ca
<u>1998 Nov 20-22</u>	<u>S/F</u>	<u>Lung Ca</u>
2000 Feb 19-20	Maui	Colorectal Ca
2001 April 5-7	Kyoto	Breast Ca
2002 Sept 21-22	Kauai	Lymphoma
2005 Feb 10-13	Maui	Gastric & Colorectal Ca

Meeting report

Summary of a joint meeting between the Southwest Oncology Group and the Japanese Clinical Trials Consortium

Mace L. Rothenberg¹, Charles A. Coltman Jr.², and Masanori Fukushima³

¹ Executive Officer Southwest Oncology Group, San Antonio, Texas, USA

² Chairman Southwest Oncology Group, San Antonio, Texas, USA

³ Section Head Department of Internal Medicine, Aichi Cancer Center, Nagoya, Japan

Received: 20 November 1992/Accepted: 28 December 1992

Introduction

Early in 1992, a meeting was held between representatives from the Southwest Oncology Group (SWOG), the largest clinical trials organization in the United States, and several leading clinical oncology investigators from Japan. The goals of this meeting were to summarize data from each country regarding the diagnosis, treatment, and outcome for patients with gynecologic or urologic malignancies, to discuss recent clinical trial results and put them in the context of ongoing and planned clinical trials in each of these areas, and to explore ways in which closer collaborations could be established between clinical researchers in each country. The meeting was co-chaired by Dr. Charles A. Coltman Jr., Chairman of the Southwest Oncology Group, and Dr. Masanori Fukushima, Section Head of Medical Oncology at the Aichi Cancer Center in Nagoya, Japan.

cused on the treatment of ovarian cancer. SWOG-8412 was any significant difference in outcome between 600 mg/m² carboplatin and 600 mg/m² cyclophosphamide in women with bulky disease. A total of 100 patients were enrolled between 1985 and 1990. There were no differences in outcome between the two treatment arms. The estimated median survival for the carboplatin/cyclophosphamide group was 21% and 20%, respectively. The response rates in women with bulky disease following chemotherapy were 21% in the carboplatin group and 30% or greater survival in the cyclophosphamide group. A high degree of certainty was achieved in the treatment of ovarian cancer.

Rothenburg M., et al.
J Cancer Res Clin Oncol
(1993)
119; 564-567.

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 聡 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⁾			

Advanced ovarian cancer

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

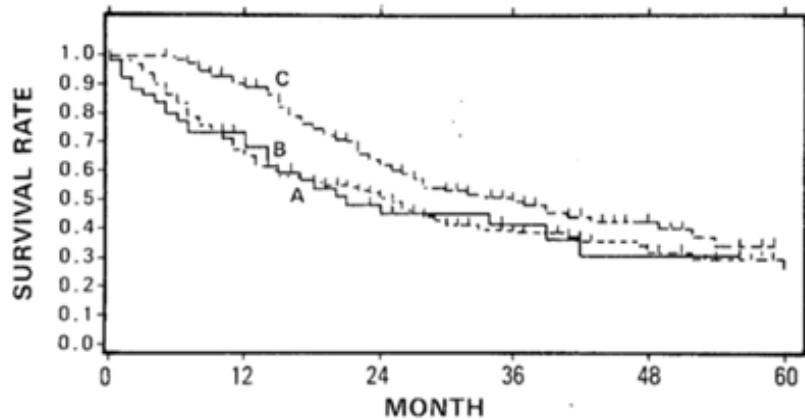


図3 1985～1990年の間のIII期卵巣癌(469例)における Cisplatin modified relative DI (CDDP RDI) (算出は Levin と Hrynuik の方法に基づいた, 文献2) 別の生存率曲線 (Kaplan-Meier 法)
A : CDDP RDI=0, Cisplatin を含まない薬剤処方 (50例)
B : $0 < \text{CDDP RDI} < 0.9$ (225例)
C : $\text{CDDP RDI} \geq 0.9$ (194例)

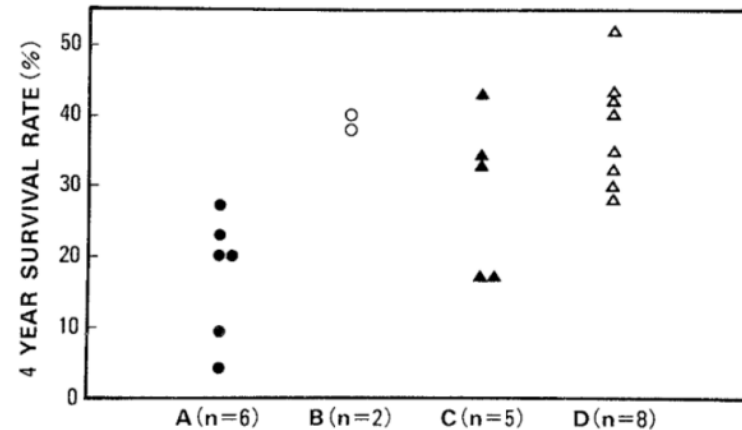


図4 初回手術術式および Cisplatin modified relative DI (CDDP RDI) 別4年生存率
A : standard surgery + CDDP RDI < 0.9
B : standard surgery + CDDP RDI ≥ 0.9
C : standard + debulking surgery + CDDP RDI < 0.9
D : standard + debulking surgery + CDDP RDI ≥ 0.9
術式と RDI は図2, 3 と同様

Advanced ovarian cancer

Terashima Y, et al.

Acta Obst Gynaec Jpn

Vol.45, No.4, pp.363-370, 1993.

(in Japanese, 日産婦誌45巻4号)



After the First SWOG - Japan Clinical Trial Summit Meeting In 1992, Seattle

VOW 2

How about our performance now?

**1991 Houston Agreement, between
Coltman & Fukushima**

1992 US-Japan Clinical Trial Summit Meeting

1999 JMTO founded

2001 Common Arm Trial

2002 TRI founded

**2003 US-Japan Biostatistics
Workshop**

2020 LHSI founded

*The final test of a leader
is that he leaves behind others with
the conviction and the will to
carry on.*

...to paraphrase Walter Lippman

**Charles A. Coltman Jr.,
SWOG Chairman, retired**

2005.4.27



■ *Chapter1*

Brief introduction of myself as a medical oncologist and clinical scientist

■ *Chapter2*

Where are we now, what was done during these two decades and how was it done

■ *Chapter3*

Newer conception of cancer biology

■ *Chapter4*

Horizon of cancer therapy in terms of post checkpoint blockade

■ *Chapter5*

Cancer research global network, its strategic model and operation model

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・**BMI/BCI**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





革命の Initiative を執るか

- 革命を担うか
- 革命の Follower となるか
- 革命から Drop-out するか

～治癒をめざす治療法の確立へ

Cytotoxic
Agent

Molecular
Targeting

Immuno
Therapy

Biological

1950～ ～ 2000～ ～ 2010～ ～ 2020～

Selectivity
- Metabolic
- Growth (DNA)

Genomic
- Mechanistic

Tumor-host
- Checkpoint
- Treg?

Innate Immune
- Vaccine
- Viral

G47△
2016年2月10日
先駆け審査指定

新世代のがん分子標的療法 開発戦略シンポジウム

日時 平成26年(2014)

12/6 [土] 12:30~受付開始
13:00~18:50

終了後、19:00より懇親会を予定しています。

入場無料
(先着700名)

※事前参加申し込み不要

場所 国立京都国際会館 大会議場

京都市左京区岩倉大宮町422番地

kpum2014.umin.jp

世話人代表 京都府立医科大学 学長
吉川 敏一

プログラム

13:00~13:15

ご挨拶・主旨説明 京都府立医科大学 学長 吉川 敏一

13:15~14:00

第1部 医療の研究開発に資する新しい体制

内閣府医政局・医政局長 佐藤 昭彦 氏

14:00~15:00

第2部 新世代のがん診療体制の構築〜がん治療を目指して

京都府立医科大学 学長 吉川 敏一 氏

「実証型に基くがん診療の構築と展開」
独立行政法人国立がん研究センター 理事長 堀田 知光 氏
「世界最先端のがん分子標的治療開発を促進して：研究の基盤と臨床応用」
独立行政法人国立がん研究センター がん治療研究部 部長 大澤 敏 氏

15:15~17:15

第3部 がん領域における日本アカデミアからの
イノベーション創出が拓く医学・医療革新

京都府立医科大学 学長 吉川 敏一 氏
「本格的ながん医療研究を促進する革新的ながん分子標的療法」
独立行政法人国立がん研究センター がん治療研究部 部長 大澤 敏 氏
「我が国のがん研究の現状と展望」
独立行政法人国立がん研究センター がん治療研究部 部長 大澤 敏 氏
「R8 高度化大規模スクリーニングを用いた
新規 MEK 阻害剤 (trametinib) の発見」
京都府立医科大学 がん治療研究部 がん治療研究部 部長 大澤 敏 氏
「PD-1 抗体によるがん治療」
独立行政法人国立がん研究センター がん治療研究部 部長 大澤 敏 氏

17:30~18:40

第4部 パネルディスカッション
“ジャパン・キャンサー・リサーチ・プロジェクトへの期待”

京都府立医科大学 がん治療研究部 部長 大澤 敏 氏
独立行政法人国立がん研究センター がん治療研究部 部長 大澤 敏 氏
独立行政法人国立がん研究センター がん治療研究部 部長 大澤 敏 氏
独立行政法人国立がん研究センター がん治療研究部 部長 大澤 敏 氏
独立行政法人国立がん研究センター がん治療研究部 部長 大澤 敏 氏
独立行政法人国立がん研究センター がん治療研究部 部長 大澤 敏 氏
独立行政法人国立がん研究センター がん治療研究部 部長 大澤 敏 氏
独立行政法人国立がん研究センター がん治療研究部 部長 大澤 敏 氏
独立行政法人国立がん研究センター がん治療研究部 部長 大澤 敏 氏
独立行政法人国立がん研究センター がん治療研究部 部長 大澤 敏 氏

18:40~18:50

まとめ・懇談の場

19:00~

懇談会

※懇談会への参加は無料(2000円)となります。参加費は別途4000円。

MAP



JR 京都駅から5分地下鉄丸太町線で20分「鴨山駅」下車

主催 京都府立大学法人京都府立医科大学

共催 独立行政法人国立がん研究センター、一般社団法人ARO協議会、公益財団法人先端医療振興財団

後援(一部) 京都府、文部科学省、厚生労働省、日本医師会(京都府医師会)

医学・医療革命 1. ゲノム医学革命

アカデミア分子標的薬・抗体医薬 開発状況一覧



As of March 2015

一般名	クリゾチニブ	モガムリズマブ	トラメチニブ *	ニボルマブ *
開発者	間野博行	上田龍三	酒井敏行	本庶佑
所属大学	東京大学	愛知医科大学	京都府立医科大学	京都大学
販売名	ザーコリ	ボテリジオ	Mekinist	オプジーボ
対象疾患	EML4-ALK変異遺伝子を持つ非小細胞肺癌	再発または難治性のCCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫 (ATL) および末梢性・皮膚T細胞リンパ腫 (PTCL・CTCL)	BRAF V600Eまたは V600K 遺伝子変異陽性の切除不能または転移性メラノーマ	非小細胞肺癌、メラノーマ、腎細胞癌の他ほとんどすべてのがん腫
薬理作用	EML4-ALK 遺伝子のうち、ALKを選択的に阻害	がん細胞のCCR4 分子と抗体が特異的に結合し、NK 細胞を引き寄せてATL 細胞を破壊	細胞増殖シグナル伝達経路に存在するリン酸化酵素MEKの阻害	リンパ球活性化シグナル伝達経路の脱リン酸化による抑制の阻害 (抗PD-1抗体)
開発着手年	2007年	1999年 (作成は1996年から。2004年強活性抗CCR4抗体)	2001年	1992年
特許	特許4303303 (2008) 他	特再公表2003-72134	国際公開WO/2005-121142 出願2006-551659 公開2008-501631 特許4163738	特許4409430 (2009) 特許5159730 (2012)
IND申請	2008年	2007年	2009年	2006年
NDA申請	2011年	2011年	2012年	2014年9月26日 (FDA,EMA)
承認	2011年 (米国 肺癌) 2012年 (日本 肺癌)	2012年 (日本 ATL)	2013年 (米国メラノーマ)	2014年 (日本・米国 メラノーマ) 2015年 (米国 転移性肺癌)
提携企業	ファイザー	協和発酵キリン	GSK (2006年JTから導出)	ブリistolマイヤーズ/小野
販売国	米国・日本・欧州	日本	米国・欧州・オーストラリア・カナダ	日本・米国
備考			14/1Dabrafenibとの併用承認 *Drug Discovery of the Year 2013. BPS	*Breakthrough of the Year 2013 Science 2013: Dec.20

History of Medical Innovation Projects —医療イノベーション創出事業の歴史とTRIの関わり—



2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 ... (年度)

AMED発足

AMEDIによる一元・一貫管理

医療法に基づく臨床研究中核病院

2014-
革新的医療技術創出拠点プロジェクト

2011-2015 サポート室／機関
【厚生労働省／日本医療研究開発機構（AMED）】
早期・探索的臨床試験拠点整備事業

2012/2013-2016/2017 サポート室／機関
【厚生労働省／AMED】
臨床研究品質確保体制整備事業
（旧：臨床研究中核病院整備事業）

2012-2016 補助事業
【厚生労働省／AMED】
日本主導型グローバル臨床研究体制整備事業

2012-2016 サポート室／機関
【文部科学省／AMED】
橋渡し研究加速ネットワークプログラム
（第2期プログラム）

2017-2021
【AMED】
橋渡し研究戦略的推進プログラム
（第3期プログラム）

2017 請負事業
【AMED】
平成29年度「橋渡し研究戦略的
推進プログラム」の成果活用支援

TRIは
2004年のがんトランスレーショナル
リサーチ事業から
サポート室、サポート機関として
イノベーション創出に関わってきた

2002-2005 受託事業
【文部科学省】
トランスレーショナルリサーチの基盤整備事業

2004-2008 TR支援機関
【文部科学省】
がんトランスレーショナルリサーチ事業

2007-2011 サポート室
【文部科学省】
橋渡し研究支援推進プログラム
（第1期プログラム）

日本国憲法

第25条

すべて国民は、健康で文化的な最低限度の生活を営む権利を有する。

2 国は、すべての生活部面について、社会福祉、社会保障及び**公衆衛生の向上及び増進**に努めなければならない。

医療法

第4章 病院、診療所及び助産所

第16条の3 特定機能病院の管理者は、厚生労働省令の定めるところにより、次に掲げる事項を行わなければならない。

- 1 高度の医療を提供すること。
- 2 **高度の医療技術の開発及び評価を行うこと。**
- 3 高度の医療に関する研修を行わせること。
- 4 医療の高度の安全を確保すること。
- 6 他の病院又は診療所から紹介された患者に対し、医療を提供すること。

薬機法（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）

第1章 総則

（目的）

第1条 この法律は、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品（以下「医薬品等」という。）の品質、有効性及び安全性の確保並びにこれらの使用による保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止のために必要な規制を行うとともに、指定薬物の規制に関する措置を講ずるほか、**医療上特にその必要性が高い医薬品、医療機器及び再生医療等製品の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ることを目的とする。**

疾病征圧に向けて – 臨床科学のセントラルドグマ –

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

疾病
征圧

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

TR

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STR

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

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

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・・・科研費公募要領は仕様書

<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。

日本再興戦略 -JAPAN is BACK-

(平成25 年 6 月14 日) ①



目 次

第Ⅰ．総論

1. 成長戦略の基本的考え方・・・・・・・・・・・・・・・・・・1
(中略)

第Ⅱ．3つのアクションプラン

- 一．日本産業再興プラン・・・・・・・・・・・・・・・・・・23
(中略)

- 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

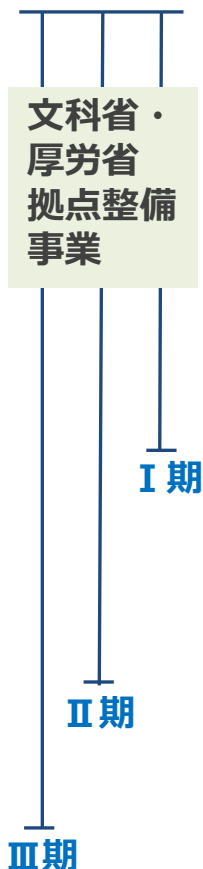
- ①効果的な予防サービスや健康管理の充実により、健やかに生活し、老いることができる社会
②医療関連産業の活性化により、必要な最先端の医療等が受けられる社会
③病気やけがをしても、良質な医療・介護へのアクセスにより、早く社会に復帰できる社会

<日本再興戦略より抜粋>

○医薬品・医療機器開発、再生医療研究を加速させる規制・制度改革 P.64 (中略)

・「日本版 NIH」の創設に向けた検討とも整合した形で、臨床研究中核病院等を中核的な医療機関として医療法に位置付ける他、必要に応じて所要の措置を講じ、高度な専門家と十分な体制を有する中央治験審査委員会及び中央倫理審査委員会の整備、ARO（多施設共同研究を始めとする臨床研究・治験を実施・支援する機関）構築により、二一歩を踏まえた、高度かつ専門的な臨床研究や治験の実施体制を整備する。

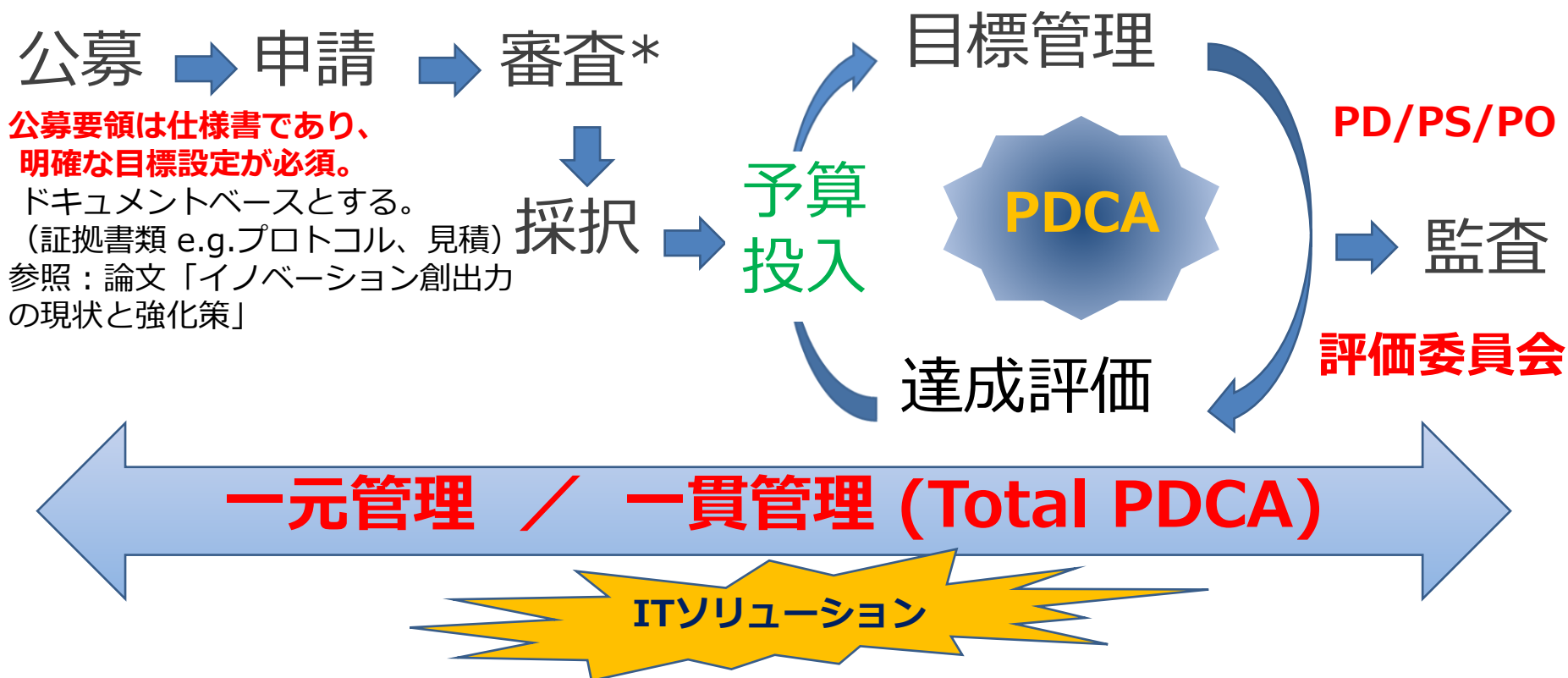
AROの機能と実務



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 ↓ 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

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

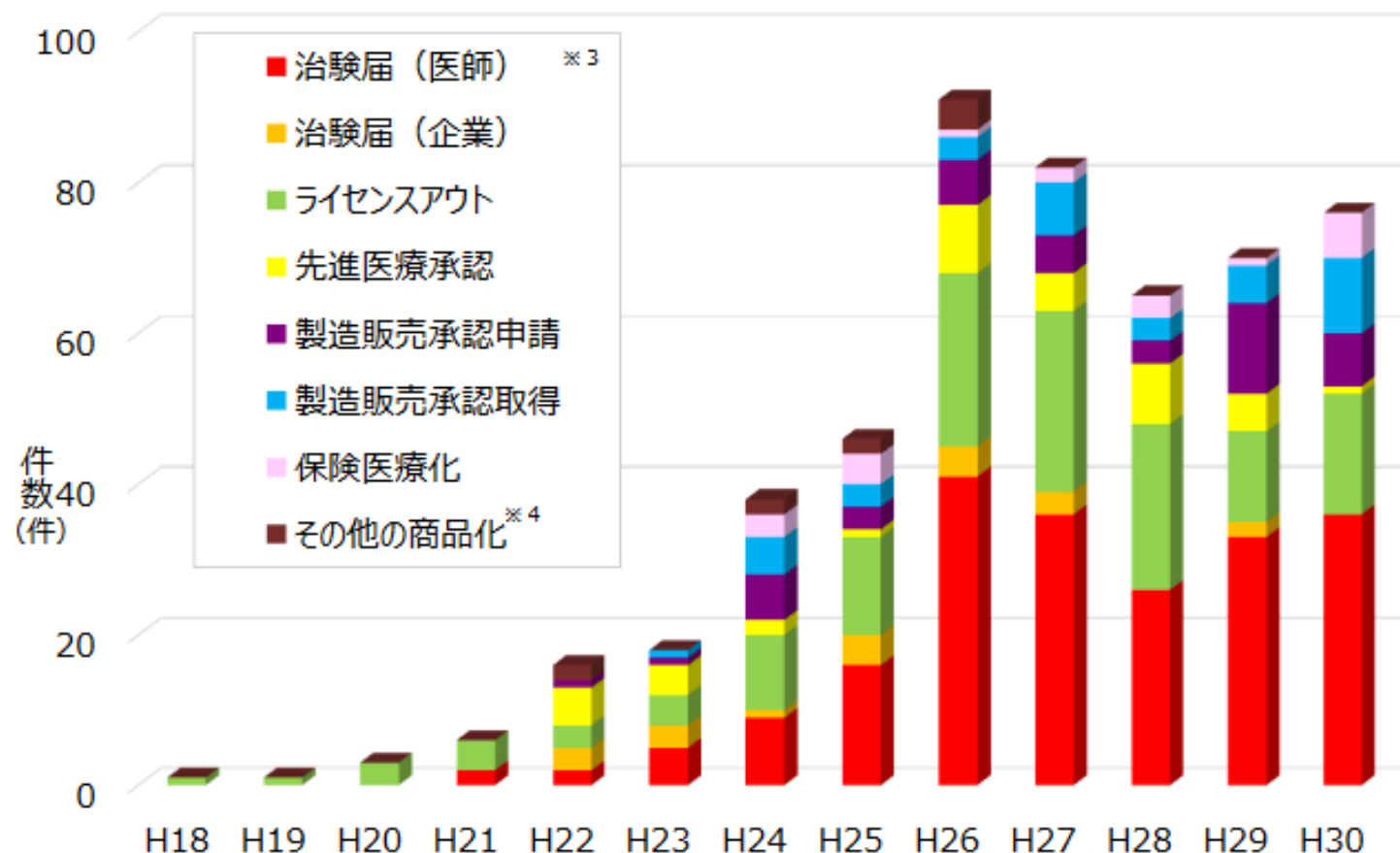
革新的医療技術創出拠点プロジェクトにおける開発実績

（「橋渡し研究支援総合戦略」令和元年8月 橋渡し研究戦略的推進プログラム中間評価委員会）



革新的医療技術創出拠点プロジェクトにおける開発実績 ※1、2

（H31年3月31日現在、年度別実績件数の推移）



- ※1 本事業による研究開発の成果にかかわらず、橋渡し研究支援拠点の支援があり、同拠点にパイプラインとして登録されているものをシリーズ単位で累計。
 ※2 革新的医療技術創出拠点（文科省の橋渡し研究支援拠点、厚労省の早期・探索的臨床試験拠点及び臨床研究支援病院の総称）として累計していることに留意が必要。
 ※3 同一シリーズで複数段階するものについては重複計上している。
 ※4 医薬品医療機器法の適用を受けない試験薬/機器の商品化。

臨床研究中核病院 承認要件

「医療法」での位置付け（平成27年4月施行、令和2年3月改正）

- ・日本発の革新的医薬品・医療機器等の開発推進
- ・国際水準の臨床研究等を担う中心的な役割
- ・特定領域の臨床研究を主として実施する機関としての役割

<承認要件見直し後の概要（主たるものの抜粋）>

能力要件 実施体制	・不適正事案防止のための管理体制の整備 ・国民への普及・啓発及び患者・研究対象者への相談体制	
能力要件 実績 (過去3年間)	自ら実施した ・医師主導治験 <u>8件</u> または ・医師主導治験 <u>4件</u> かつ臨床研究 <u>40件</u>	多施設共同研究を主導した ・医師主導治験 <u>2件</u> または ・臨床研究 <u>20件</u> (※特定領域も同数)
	・特定臨床研究に関する論文 <u>45報以上</u> ・プロトコル論文 <u>6報</u> 等	
	他の医療機関が行う特定臨床研究への支援 <u>15件以上</u>	
施設要件	・診療科（10以上）・病床数（400以上） ・外部評価を受けた臨床検査室	
人員要件	・医師・歯科医師（各5名）・薬剤師 <u>5名</u>・看護師 <u>10名</u> ・臨床研究の実施支援者 専従 <u>24名</u> ・データマネジャー 専従（3名）・生物統計家 専任 <u>2名</u>	

医政発0331第26号
令和2年3月31日

〔都道府県知事
保健所設置市長
特別区長〕 殿

厚生労働省医政局長
(公印省略)

「医療法の一部改正（臨床研究中核病院関係）の
施行等について」の改正について

今般、臨床研究中核病院制度の運用状況等を踏まえ、「医療法の一部改正（臨床研究中核病院関係）の施行等について」（平成27年3月31日医政発0331第69号。以下「通知」という。）について、下記のとおり改正し、令和2年4月1日から適用することといたしました。

貴職におかれましては、御了知いただくとともに、管下の医療機関や関係団体等に周知をお願いいたします。

なお、本通知は、地方自治法（昭和22年法律第67号）第245条の4第1項の規定に基づく技術的助言であることを申し上げます。

記

通知の本文並びに様式第1から様式第10まで及び別添1から別添3までを別紙のとおりとする。

臨床研究中核拠点一覧

名称	所在地	承認年月日	承認の効力発生年月日
国立がん研究センター中央病院	東京都中央区築地 5-1-1	平成27年8月7日	平成27年8月7日
東北大学病院	宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1	平成27年8月7日	平成27年8月7日
大阪大学医学部附属病院	大阪府吹田市山田丘 2番15号	平成27年8月7日	平成27年8月7日
国立がん研究センター東病院	千葉県柏市柏の葉 6-5-1	平成27年9月29日	平成27年9月29日
名古屋大学医学部附属病院	愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65番地	平成28年1月27日	平成28年1月27日
九州大学病院	福岡県福岡市東区馬出三丁目 1番1号	平成28年1月27日	平成28年1月27日
東京大学医学部附属病院	東京都文京区本郷 7-3-1	平成28年3月25日	平成28年3月25日
慶應義塾大学病院	東京都新宿区信濃町 35番地	平成28年3月25日	平成28年3月25日
千葉大学医学部附属病院	千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1	平成29年3月23日	平成29年3月23日
京都大学医学部附属病院	京都府京都市左京区聖護院川原町 54	平成29年3月23日	平成29年3月23日
岡山大学病院	岡山県岡山市北区鹿田町 2丁目 5番1号	平成29年3月23日	平成29年3月23日
北海道大学病院	北海道札幌市中央区南一条西 5丁目 1番1号	平成29年3月23日	平成29年3月23日
順天堂大学医学部附属順天堂医院	東京都文京区湯島 1-3-1	平成29年3月23日	平成29年3月23日
神戸大学医学部附属病院	兵庫県神戸市中央区東川崎町 1-1-1	平成29年3月23日	平成29年3月23日

厚生労働省の社会保障審議会医療分科会は5日、神戸大医学部附属病院（神戸市中央区）を、臨床研究中核病院として承認することについて「差し支えない」との結論をまとめた。近日中に承認される見通し（日刊薬業 2021/4/5 22:10より引用）。

IV 今後のプログラムの方向性 4 イノベーション創出に向けて

．．．（前略）．．．

従来品の価値を破壊するかもしれない全く新しい価値を生み出す**破壊的イノベーション（Disruptive Innovation）の考え方を、医薬品・医療機器等の課研究開発に導入する必要性**が提唱されている。

．．．（中略）．．．

新たな価値観を評価基準に加えなければ真のイノベーションの創出に繋がらない。

< 平成26年8月「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」中間評価報告書 抜粋 >

アカデミア発Disruptive Innovation 例 添付文書－HAL &ステミラック－

2016年2月15日作成(第1版)

承認番号: 227000EZX00366000

機械器具 58 整形外科用機械器具
生体信号反応式運動機能改善装置 JMDN:71049002
骨格調整機能 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>

本品の装着および使用時には、患者に危害のない転倒防止策(例えばホイス等)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、膝幅など身体サイズが本装置にあわない患者、ならびに体に大きな変形があるなどの理由により、本装置の装着が困難な患者[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患者[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患者[CVC モードが動作しない]。

【形状・構造及び原理等】

1. 構造
本品は以下の品により構成される。

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	HTT010C40A
	B 左	L	HTT010C41A
	B 右	M	HTT010C42A
	B 左	M	HTT010C43A
	A 右	L	HTT010C44A
	A 左	L	HTT010C45A
	A 右	M	HTT010C46A
	A 左	M	HTT010C47A
下腿カフ	B 右	L	HTT010C48A
	B 左	L	HTT010C49A
	B 右	M	HTT010C4AA
	B 左	M	HTT010C4BA

名称	サイズ	形式
センサシューズ	23cm	HTT010C23B
	24cm	HTT010C24B
	25cm	HTT010C25B
	26cm	HTT010C26B
	27cm	HTT010C27B
	28cm	HTT010C28B
	29cm	HTT010C29B
	30cm	HTT010C30B

名称	形式
ベルト 70cm	HTT016Z00A
ベルト 80cm	HTT016Z01A
ベルト 90cm	HTT016Z02A
ベルトバックル	HTT015Z01A
サイドベルト	HTT016Z03B
膝部パッド	HTT016A01A

カフパッド	HTT016F01A
カスタマイザ	HTT015D00C
股関節電極ケーブル(1本)	HTT010C60A
膝関節電極ケーブル(1本)	HTT010C61A
パッチリパック	HTT012306A
パッチリパック	HTT012306B
取扱説明書	HTT010901B

付属品

充電器 (非医療機器)	HTT0180W13
六角レンチ (非医療機器)	HTT01B173A
HAL スタンド (非医療機器)	HTT010C55A

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図電極のうち、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が良い。

- (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、電解液の漏れが可能なもの。
- (3) 取り付けたまま運動し難い等を行うため、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ること。

電源読み電極 (本文書作成時未定)

製品名	製造販売業者
ハル・バイオ エレクトロロード	株式会社アイメディックス 製品番号: 12B3X00034000100
ディスプレイ電極 L ビートロード	日本光電工業株式会社 製品番号: 13B1X00206000157

2. 外観図 (ベルトを取り外した状態)



3. 寸法、重量

長さ [cm]	M	L	X
125-130	128-140	132-147	138-153

- 幅: 48-56cm
- 奥行き: 43-49cm (センサシューズのサイズによる)
- 重量 (付属品取り付け時): 約 14kg

調整可能範囲 [cm]	S	M	L	X
Step	36-38	38-41	40-45	43-48
腰幅調整範囲	28-36cm	27-41	39-45	42-48

- 可動範囲(直立時 0度、屈曲+、伸屈-)
- 可動範囲(歩行時 0度、屈曲+、伸屈-)
- 関節角度: 20～120度
- 関節角度: 6～120度

1/4

取扱説明書を必ず参照すること

HTT010910A-U01

2018年12月作成 (第1版)

承認番号: 23009FZX00001000

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、骨髄損傷の診断・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。
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]
2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【形状・構造、成分、分量又は本質】

1. 本品の構成体の概要
本品の構成体の概要は下記のとおりである。

構成体	概要
(1)自己骨髄間葉系幹細胞懸濁液	本品の主構成体であり、自己骨髄間葉系幹細胞の懸濁液をバッグに充填し、凍結保存したもの。
(2)骨髄採取キット	本品の副構成体であり、医療機関において患者本人の骨髄液を採取、運搬する際に用いるもの。
(3)採血キット	本品の副構成体であり、医療機関において採取した患者本人の末梢血を運搬、分離調整するために用いるもの。

2. 各構成体の形状、構造、成分、分量又は本質
本品の各構成体の形状、構造、成分、分量又は本質は以下のとおりである。

- (1)自己骨髄間葉系幹細胞懸濁液
本品の主構成体であり、1製品1バッグ (20mL) 又は2バッグ (40mL) 中に下記成分を含有する。

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 ⁶ /個
	RPMI 1640	8 mL
副成分	ジメチルスルホキシド	2 mL
	デキストラン40	200mg
	塩化カルシウム水和物	0.4mg
	塩化カリウム	0.6mg
	塩化ナトリウム	12.0mg
	L-乳酸ナトリウム	6.2mg
自己血清	8 mL	16 mL

(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、分量又は本質	分量
骨髄希釈液 DMEM	成分名	分量
	骨髄希釈液 DMEM	20mL
ニプロセルトリ骨髄用	原材料名	分量
	ポリプロピレン (容器本体) ポリエチレン (キャップ) ポリカーボネート (コネクタ他) ポリ塩化ビニル ¹⁾ (連結管)	10本

注1) 可塑型にフタル酸ジ-2-エチルヘキシルを使用している

(3)採血キット

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	原材料名	分量
ニプロセルトリ血清用	ポリプロピレン (容器本体) ポリエチレン (キャップ) ポリカーボネート (コネクタ他) ポリ塩化ビニル ²⁾ (連結管)	12本

注2) 可塑型にフタル酸ジ-2-エチルヘキシルを使用している

3. ヒト又は動物に由来する成分

本品は、原料又は製造工程において下記のヒト又は動物に由来する成分を使用している。

名称	由来
骨髄液	ヒト (自己)、骨髄液
自己血清	ヒト (自己)、血液
ヘパリンナトリウム	ブタ、豚粘膜
トリプシン-EDTA溶液	ブタ、豚臓
	ウシ、乳

適正使用ガイドを必ずご参照下さい。

— 1 —

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

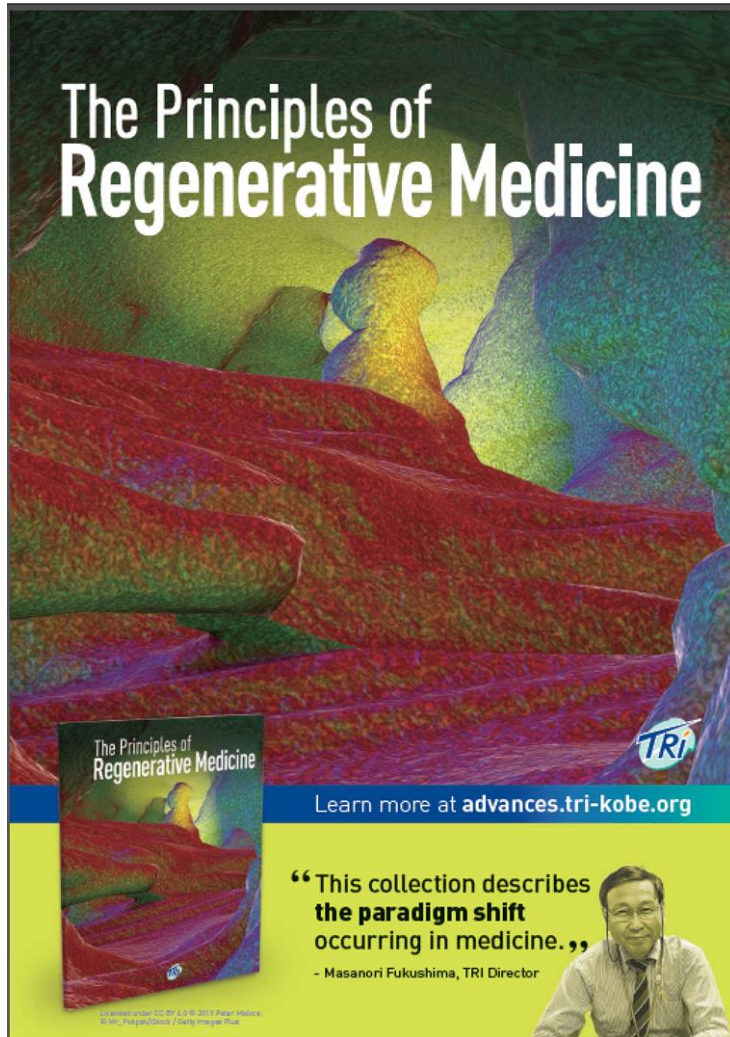
再生修復ホメオスタシス障害

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

	案件名	対象疾患	PI	先駆け審査指定
承認 2018年 12月20日	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_suppl December 14, 2017 https://www.nature.com/collections/ctdkppqgnx/videos	本望修先生 (札幌医科大学)	★ 2016年2月
承認 2019年 9月20日	鼓膜再生 (bFGF/ゼラチンスポンジ)	鼓膜穿孔  Vol. 546 No. 7659_suppl June 22, 2017 http://www.nature.com/collections/rzfrydkflp/videos	金丸真一先生 (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. 7658_suppl August 24, 2017 www.nature.com/collections/vmxkcnxvvg/videos	川本篤彦先生 (TRI)	★ 2018年3月
症例登録 終了	骨再生 (CD34/アテロコラーゲン)	難治性骨折  Vol. 550 No. S193 October 26, 2017 https://www.nature.com/collections/qmpthxknbn/videos	黒田良祐先生 (神戸大学)	★ 2018年3月
承認申請 2021年 4月1日	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_suppl_out April 20, 2017 http://www.nature.com/collections/pdryjrsvzn/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)	



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) in 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 vivo* or *ex vivo*) 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 anaesthesia.

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 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 common to stem-cell physiology, which have been described in the publications listed in Ref.

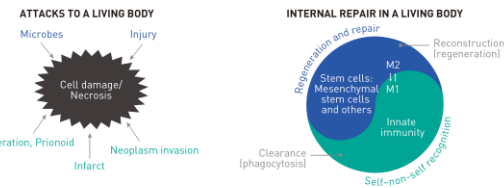


Figure 1. Multicellular symbiotic system for maintaining homeostasis that inherits self-preserving ability

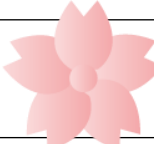
1 *The Principles of Regenerative Medicine*

advances.tri-kobe.org/en

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

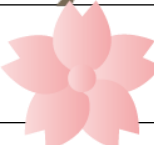
2 湊口信也先生（岐阜市民病院） 心筋再生

3 川本篤彦先生（TRI） 血管再生

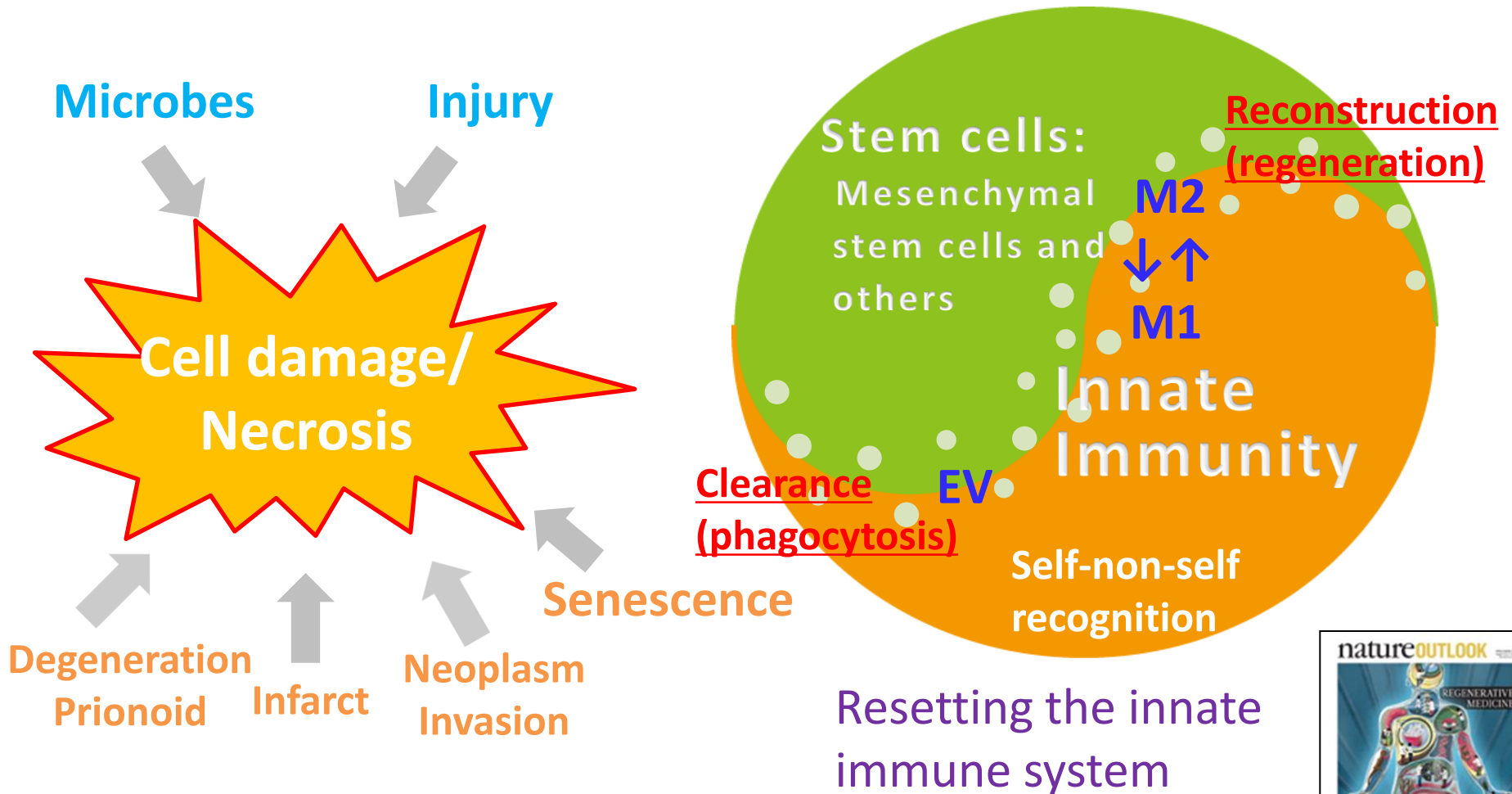
組織工学的治療法 Tissue Engineering

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

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.



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

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

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。

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...

社会負担激減へ

但し、適切な医療政策と適切な投資によって

■ *Chapter1*

Brief introduction of myself as a medical oncologist and clinical scientist

■ *Chapter2*

Where are we now, what was done during these two decades and how was it done

■ *Chapter3*

Newer conception of cancer biology

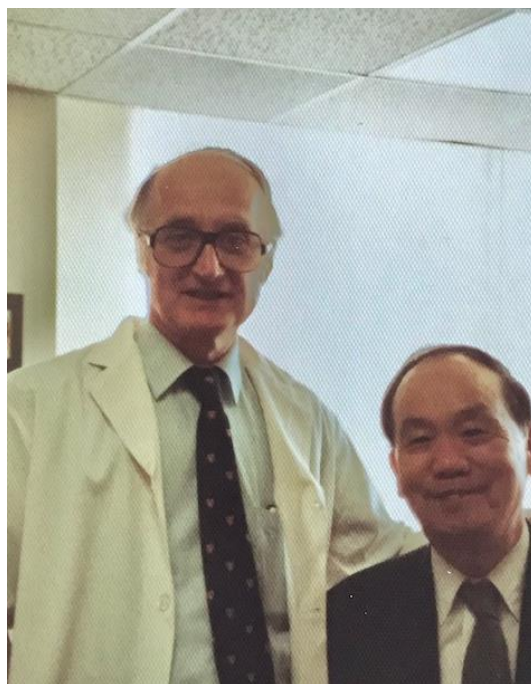
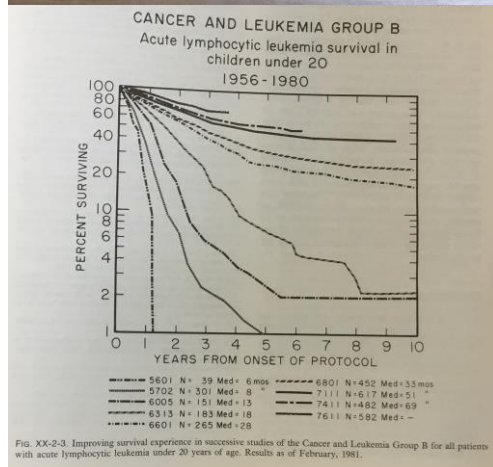
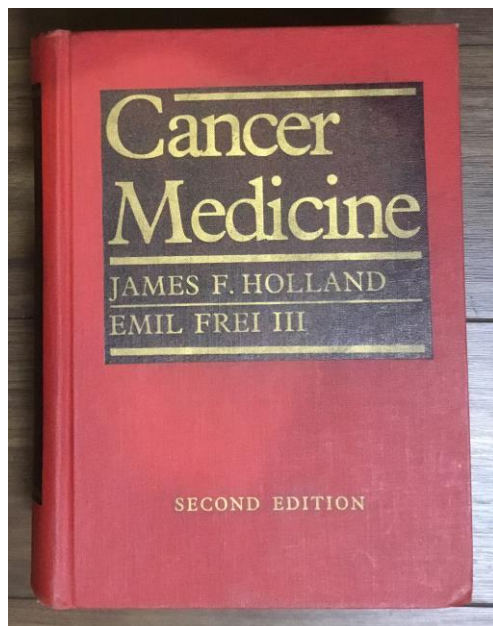
■ *Chapter4*

Horizon of cancer therapy in terms of post checkpoint blockade

■ *Chapter5*

Cancer research global network, its strategic model and operation model

Pioneers of Cancer Medicine



Emil Frei先生 (1924-2013) 高橋信次先生 (1912-1985)



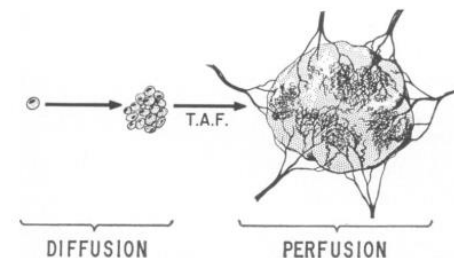
Judah Folkman先生 (1933-2008)

Ann. Surg. · Mar. 1972
Vol. 175 · No. 3

Anti-Angiogenesis: New Concept for Therapy of Solid Tumors

JUDAH FOLKMAN,* M.D.

From the Department of Surgery, Children's Hospital Medical Center
and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts



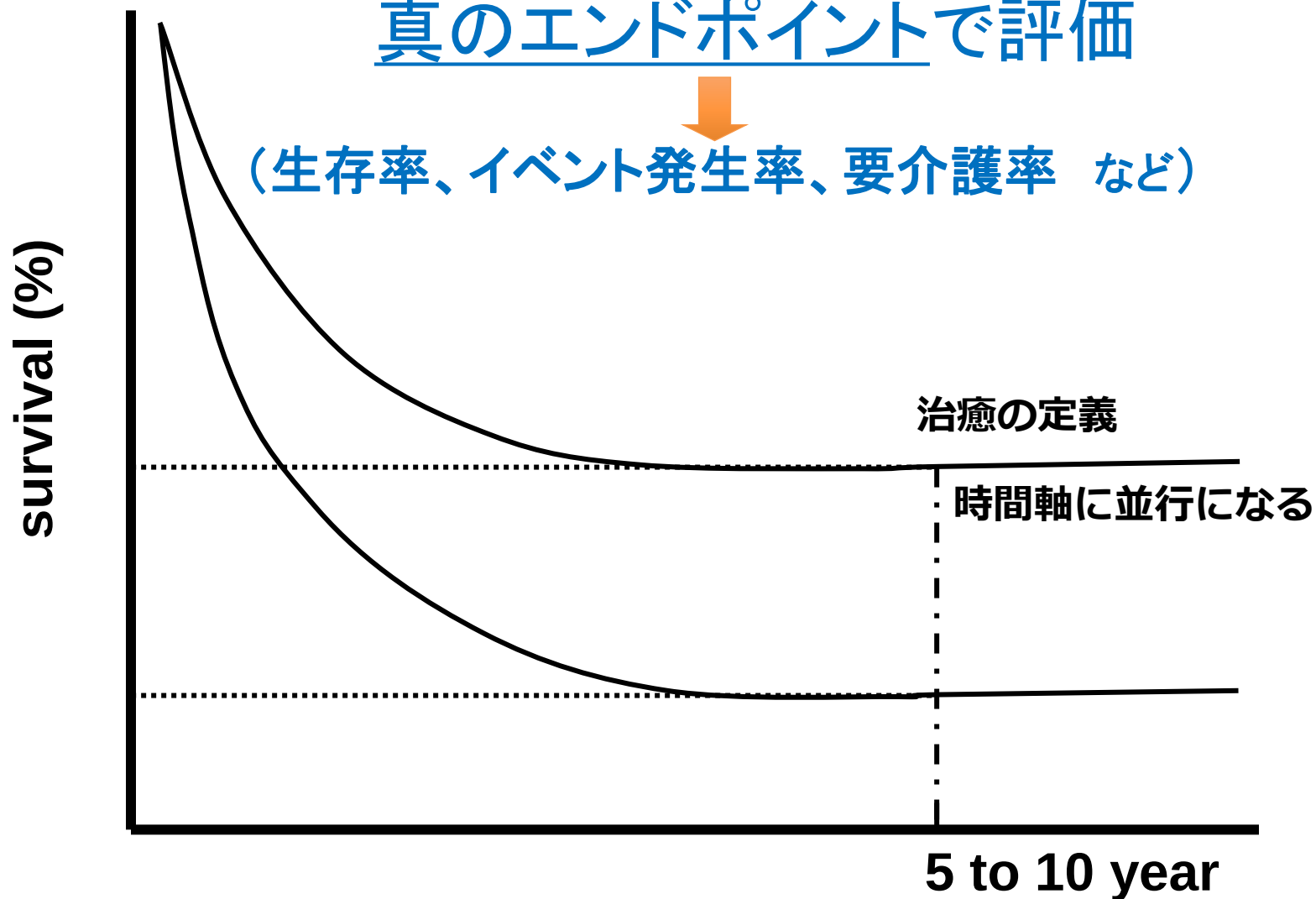
[Courtesy Journal Experimental Medicine]

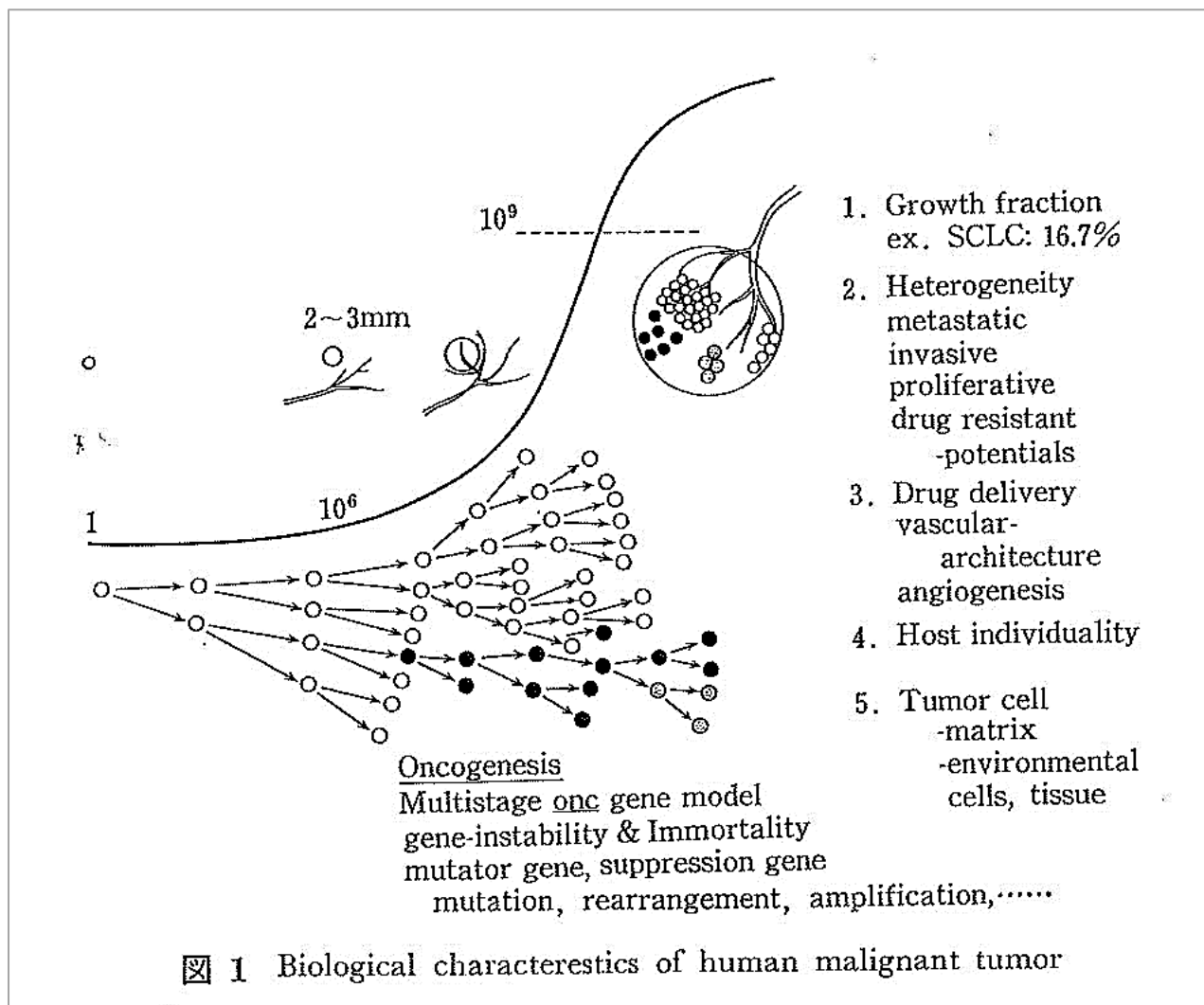
FIG. 1. Illustration of concept that most solid tumors may exist early as tiny cell populations living by simple *diffusion* in the extravascular space. Further growth requires vascularization and the tumor mass then maintains itself by *perfusion*. Tumor-angiogenesis-factor (TAF), may be the mediator of neovascularization.

真のエンドポイントで評価



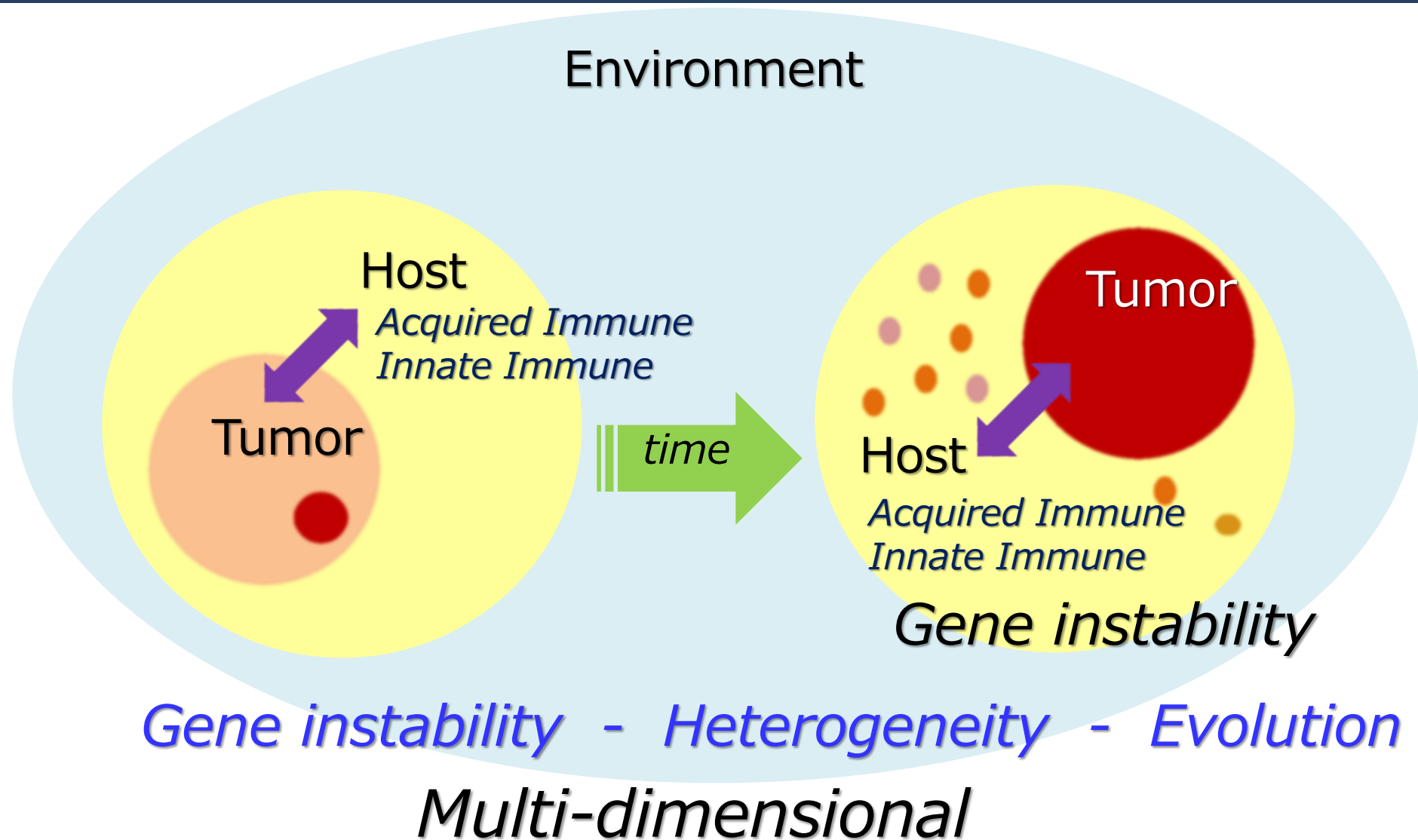
(生存率、イベント発生率、要介護率 など)





<「化学療法によるがん治癒率向上の条件」癌の臨床 VOL.30 NO.5 1984年5月1日発行 より>

Evolutional cellular process in Cancer



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、そして経時的に変化していく

⇒経時的に変化する確率的世界

コスト

疾患コントロールの精度を向上させようとすればするほどコスト上昇してしまう。

⇒保険医療制度

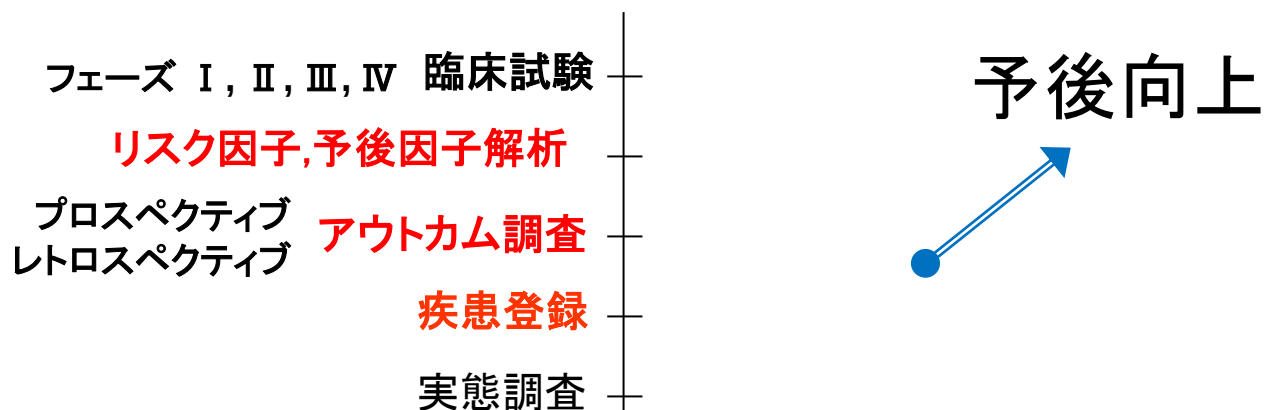
ニボルマブ

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

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
High resolution live imaging

疾患実体の解明

分子標的
バイオマーカー
Dynamic cellular process
Cross-talk networks

VOLUME 25 • NUMBER 22 • AUGUST 1 2007

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

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

PIEPOC: 進行上皮性卵巣癌の予後指標 – JMTO OC01-01

手良向聡、落合和徳、多田春江、福島雅典

Journal of Clinical Oncology 2007;25:3302-3306

日本の24施設において1994～2000年に最大限の減量手術を施行された

FIGO進行期IIIまたはIVの進行上皮性卵巣癌患者 (n=880)

欠測データ (n=112)

(PS : 68、組織型 : 16、残存腫瘍径 : 30)

解析データセット (n=768)

7:3 ランダム・データ分割 (内部検証)

訓練用サンプル (n=538)

検証用サンプル (n=230)

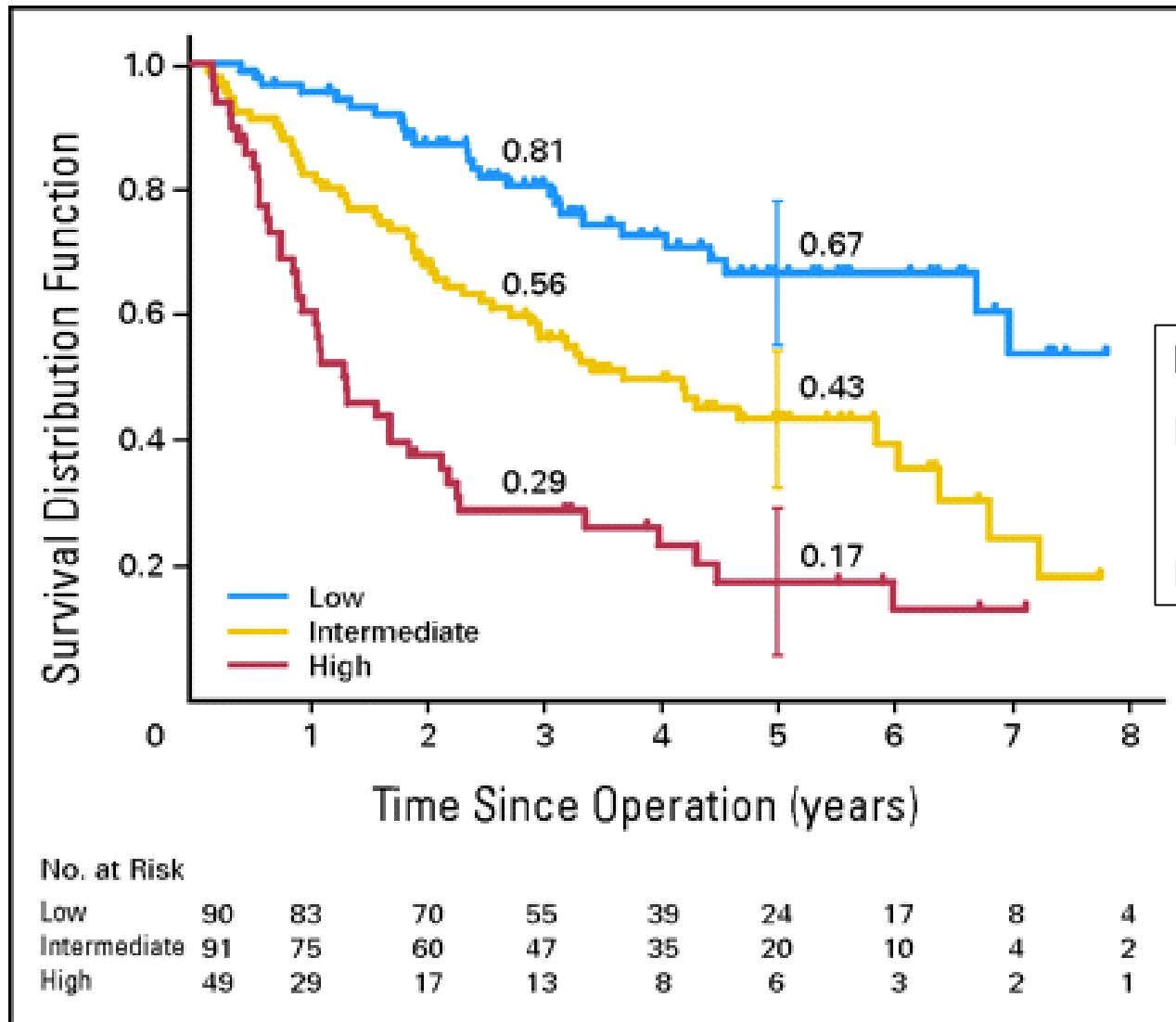
PI (Prognostic Index)

- = 1 (if 年齢70歳以上)
- + 1 (if PS 1または2)
- + 2 (if PS 3または4)
- + 1 (if 粘液性あるいは明細胞)
- + 2 (if 残存腫瘍径0.1cm以上)

PIEPOC (3 リスク群) :

low-risk	PI: 0-2
intermediate-risk	PI: 3
high-risk	PI: 4-6

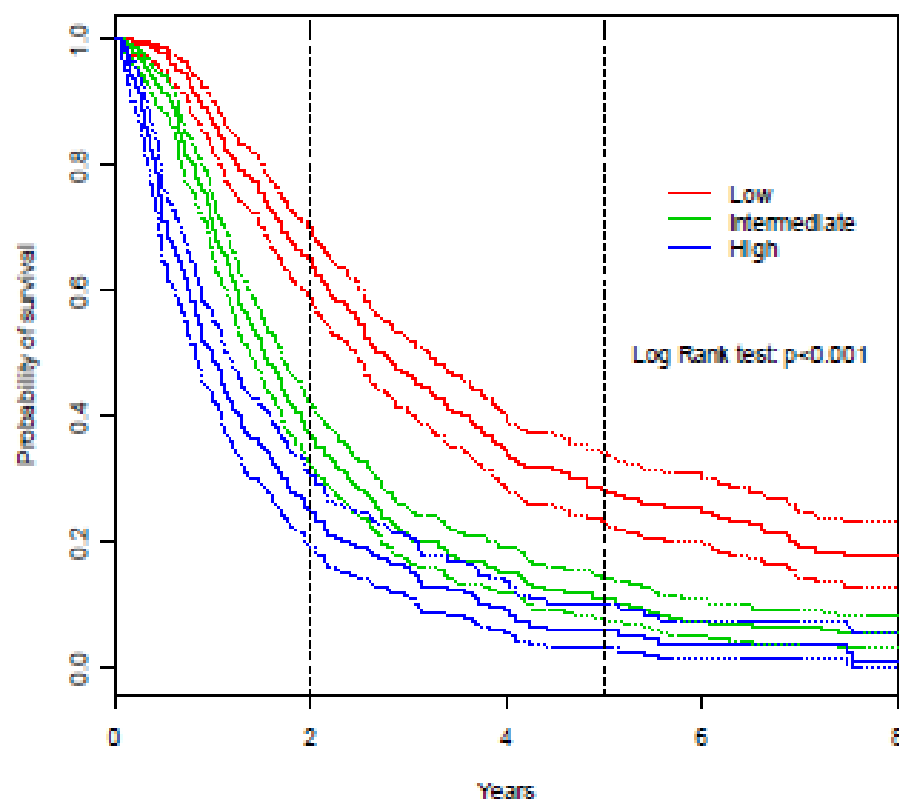
リスク群別生存曲線（検証用サンプル、n=230）



c index: 0.67

Risk group	HR (95%CI)
Low	1.0
Intermediate	2.3 (1.4-3.7)
High	4.9 (3.0-8.0)

外部検証 1 (英国・コホート)



c index: 0.63

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

Overall survival for the low, intermediate and high risk groups defined by Teramukai et al (2007)
for the Edinburgh cohort. Dashed lines refer to 95% CI

Clark TG, et al. JCO 2007;25:5669-5670

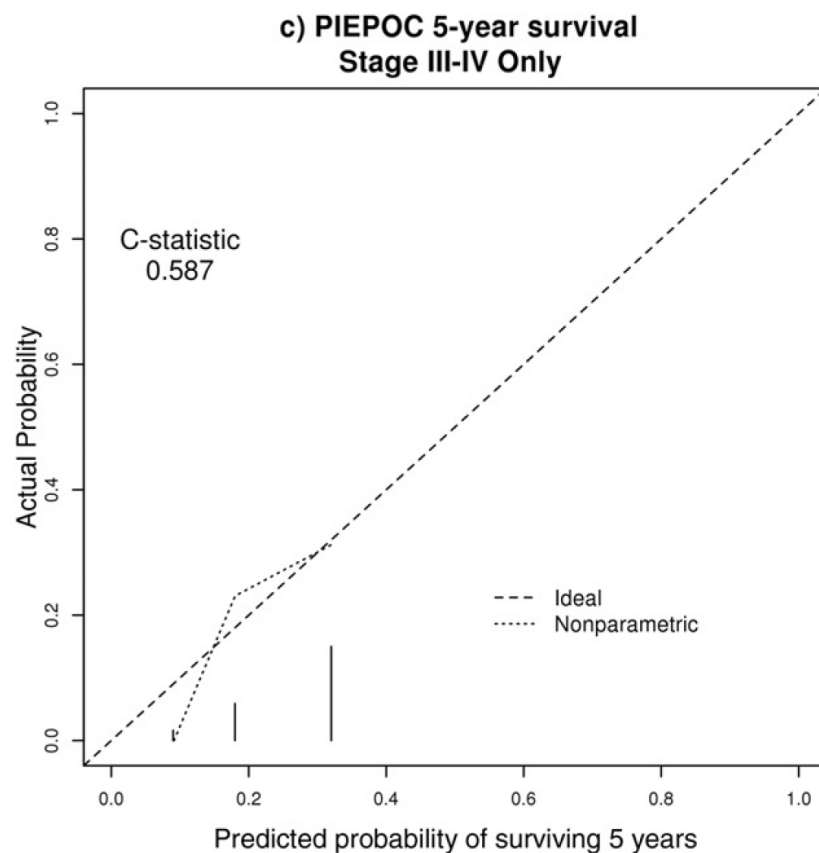
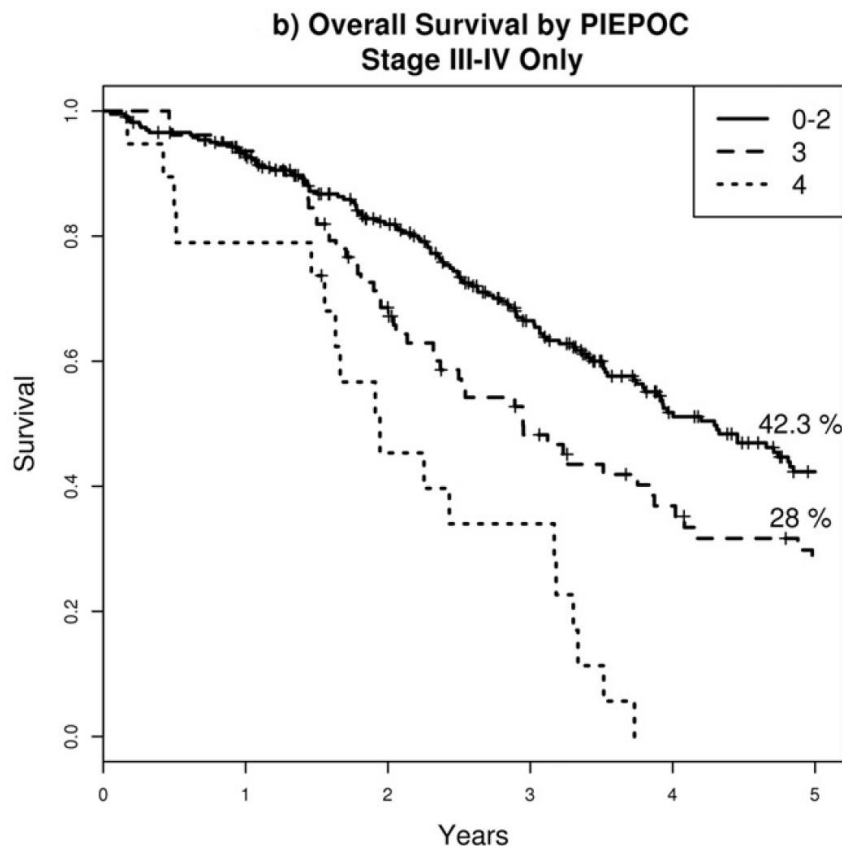
外部検証 2 (オランダ・コホート)

	Nomogram Gerestein (Gerestein <i>et al</i> , 2009)	Nomogram Chi (Chi <i>et al</i> , 2008)	Prognostic index Teramukai (Teramukai <i>et al</i> , 2007)
Development cohort	N = 118	N = 424	N = 768
Discrimination			
c index (95% CI) Prediction model FIGO stage	0.67 (NR) NR	0.67 (NR) NR	0.65 (NR) NR
General validation cohort	N = 323	N = 279	N = 459
Discrimination			
c index (95% CI) Prediction model FIGO stage	0.62 (0.58–0.67) 0.60 (0.56–0.64)	0.68 (0.63–0.73) 0.59 (0.55–0.63)	0.62 (0.59–0.65) 0.58 (0.55–0.62)
Specific validation cohort	N = 227	N = 154	N = 393
Discrimination			
c index (95% CI) Prediction model FIGO stage	0.62 (0.56–0.68) 0.62 (0.57–0.67)	0.65 (0.59–0.71) —	0.60 (0.57–0.64) 0.54 (0.51–0.57)
Other external validation cohort	—	—	Clark (Clark <i>et al</i> , 2007) (N = 894)
Discrimination			
c index (95% CI) Prediction model FIGO stage	NA NA	NA NA	0.625 (NR) NR
Abbreviations: CI = confidence interval; FIGO = International Federation of Gynaecology and Obstetrics; NA = not applicable; NR = not reported; OS = overall survival.			

Conclusion: The three prediction models showed general applicability and a reasonably well-predictive performance, especially in comparison to FIGO stage. To date, there are no studies available that analyse the impact of these prognostic models on decision-making and patient outcome. Therefore, the usefulness of these models in daily clinical practice remains to be investigated.

Van de Larr R, et al. BJC 2014;110:42-48

外部検証 3 (米国・コホート)



Conclusions. Existing prognostic models for newly diagnosed EOC showed acceptable calibration in our cohort for clinical application. However, modeling of prospective variables in our dataset reiterates that stage and debulking remains the most important predictors of prognosis in this setting.

Hendrickson AEW, et al. Gynecologic Oncology 2015;137:77-85

進行非小細胞肺癌における独立予後因子としての ベースライン好中球数

EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 45 (2009) 1950–1958



available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.ejconline.com

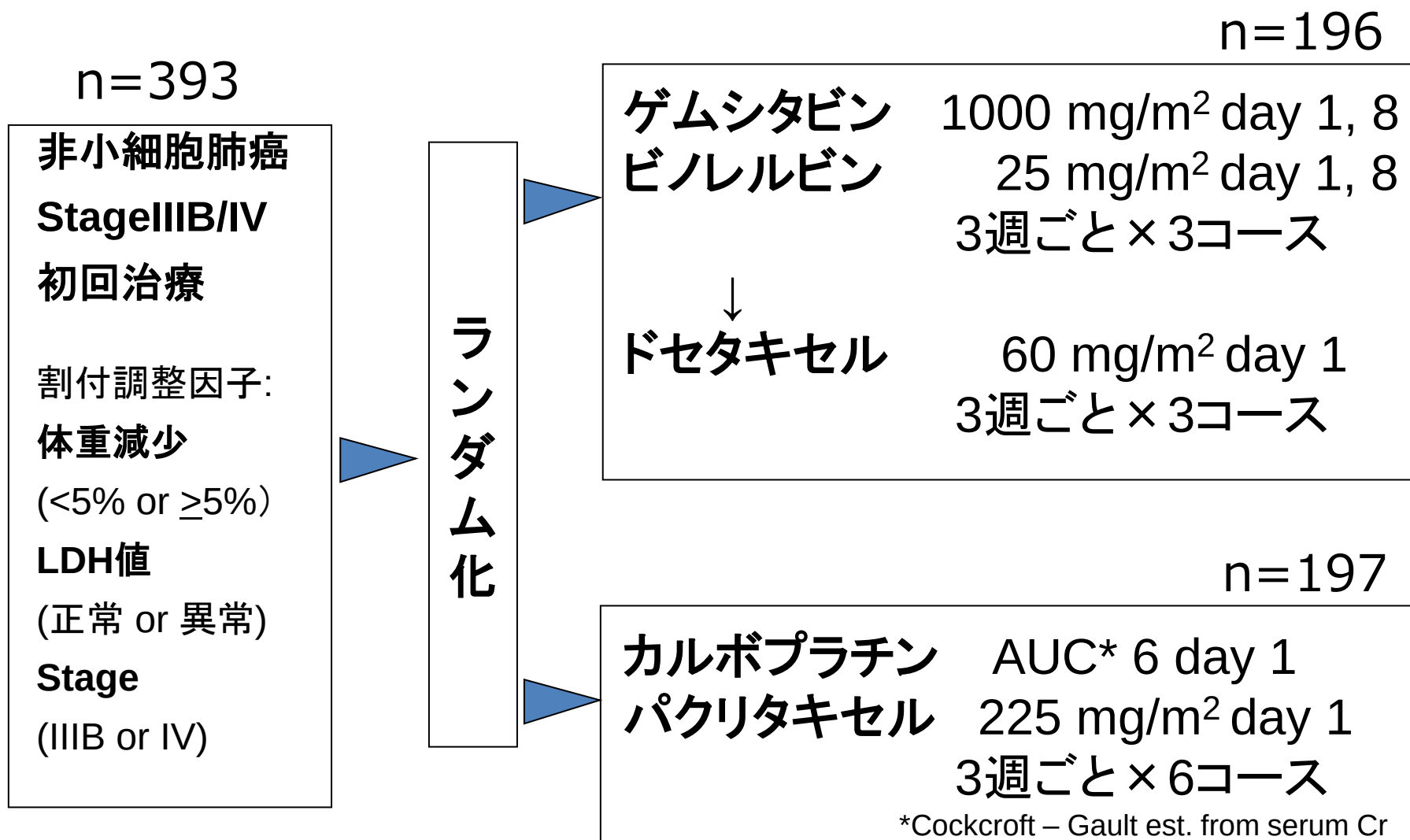


Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: An analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03

進行非小細胞肺癌における独立予後因子としてのベースライン好中球数

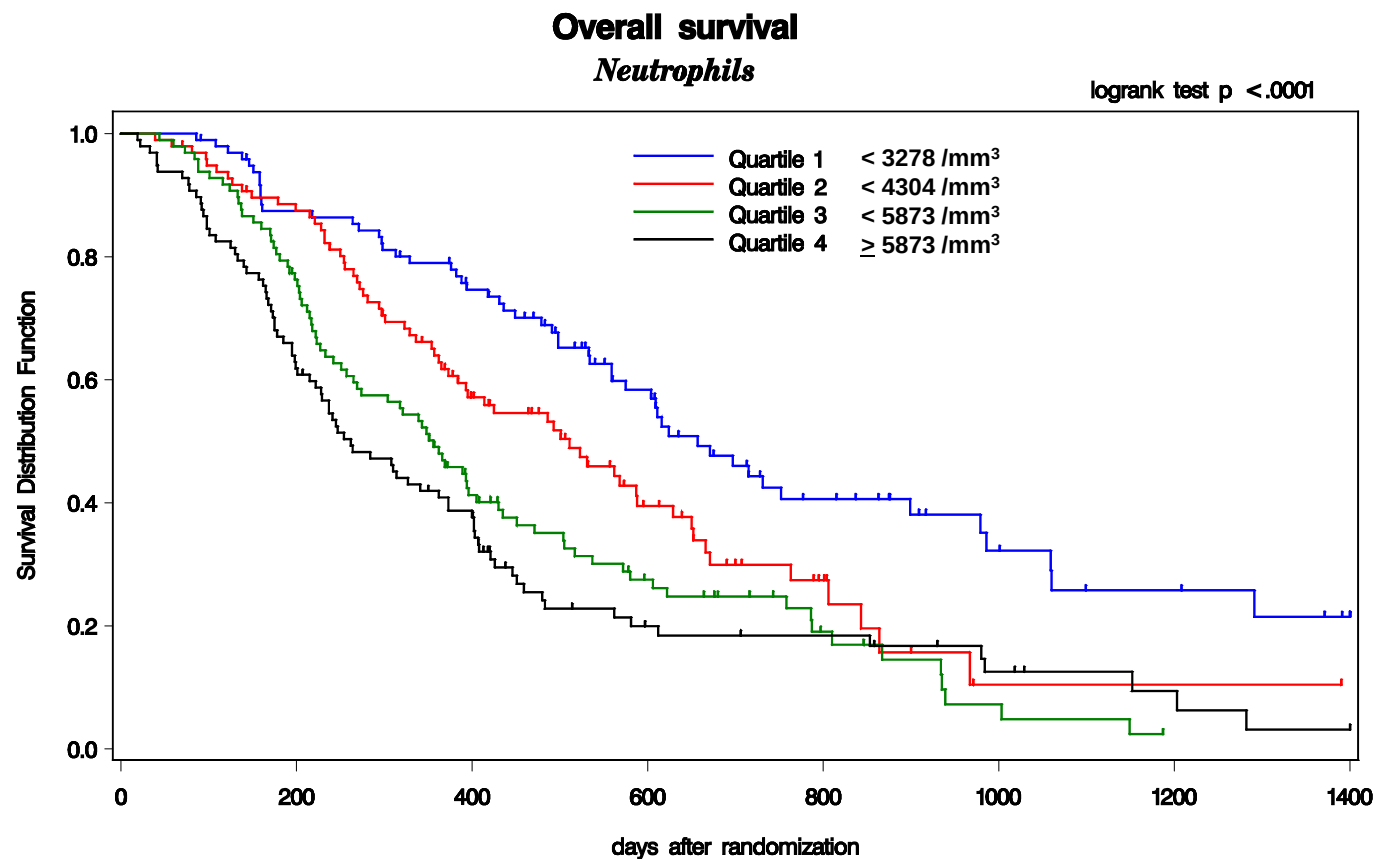
手良向聡、北野俊行、岸田祐介、河原正明、久保田馨、小牟田清、湊浩一、
三尾直士、藤田結花、米井敏郎、中野喜久雄、坪井正博、柴田和彦、古瀬清行、福島雅典

European Journal of Cancer 2009;45:1950-1958



Kubota K, Kawahara M, et al. *Lancet Oncology* 2008;9:1135-1142.

好中球数と生存期間との関連



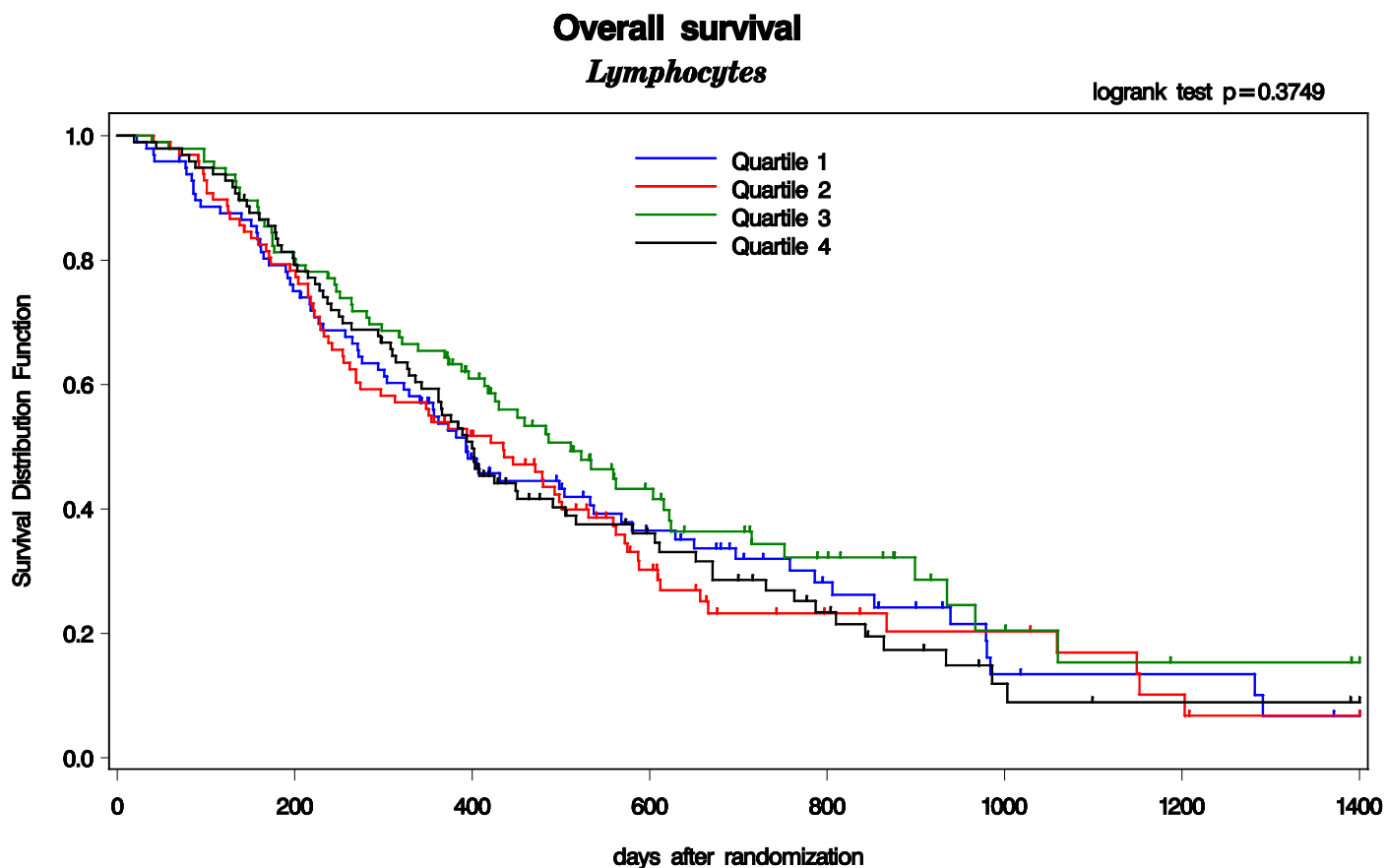
好中球数
低値



高値

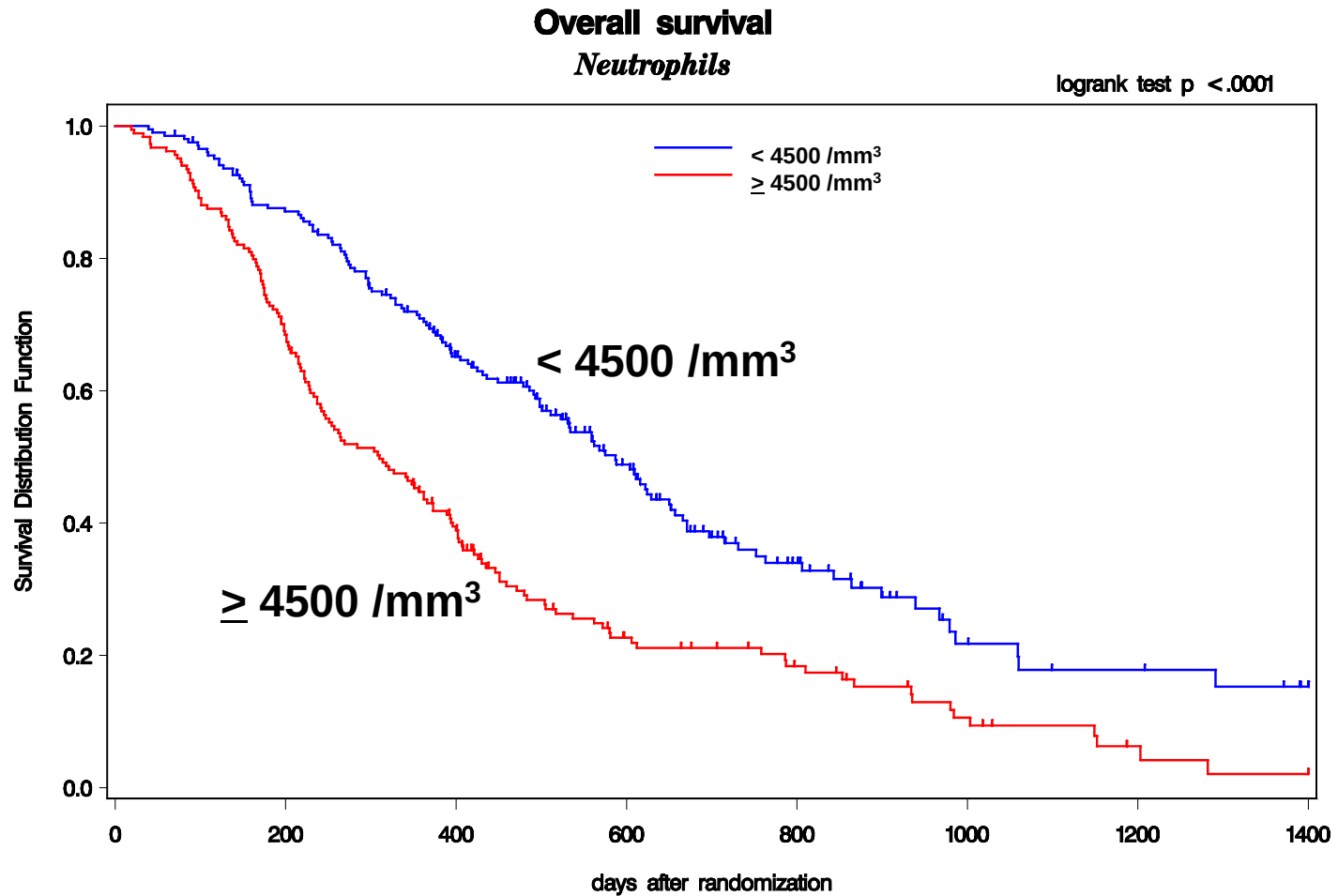
No. at Risk								
Quartile 1	97	83	67	41	21	11	7	3
Quartile 2	97	83	47	23	9	1	1	
Quartile 3	97	73	36	20	9	3		
Quartile 4	97	60	36	13	11	6	3	63

リンパ球数と生存期間との関連



No. at Risk							
Quartile 1	97	72	41	26	14	5	4
Quartile 2	98	74	46	21	9	7	3
Quartile 3	96	77	52	26	14	5	2
Quartile 4	97	76	47	24	13	4	2

ベースライン好中球数（4500/mm³未満 vs. 以上）別生存曲線



No. at Risk									
1	204	174	119	68	31	12	8	3	
2	184	125	67	29	19	9	3	1	

Archives of Gynecology and Obstetrics (2018) 297:849–857
<https://doi.org/10.1007/s00404-018-4678-8>

REVIEW



Prognostic roles of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis of retrospective studies

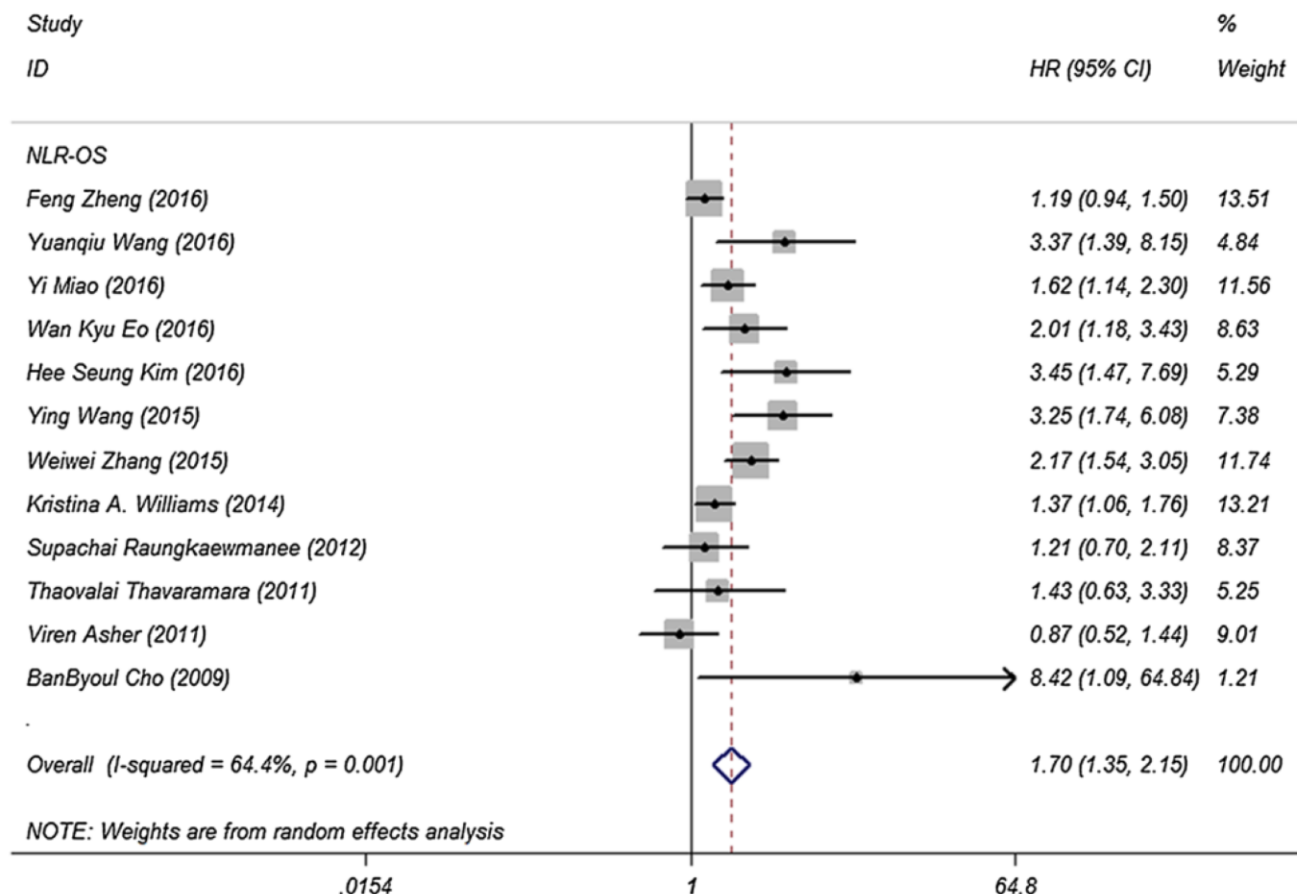
卵巣癌におけるNL比およびPL比の予後予測上の役割

Zhe Zhao · Xinrui Zhao · Jingjing Lu · Jing Xue · Peishu Liu · Hongluan Mao

<https://doi.org/10.1007/s00404-018-4678-8>

好中球-リンパ球比とOS予後（卵巣癌）

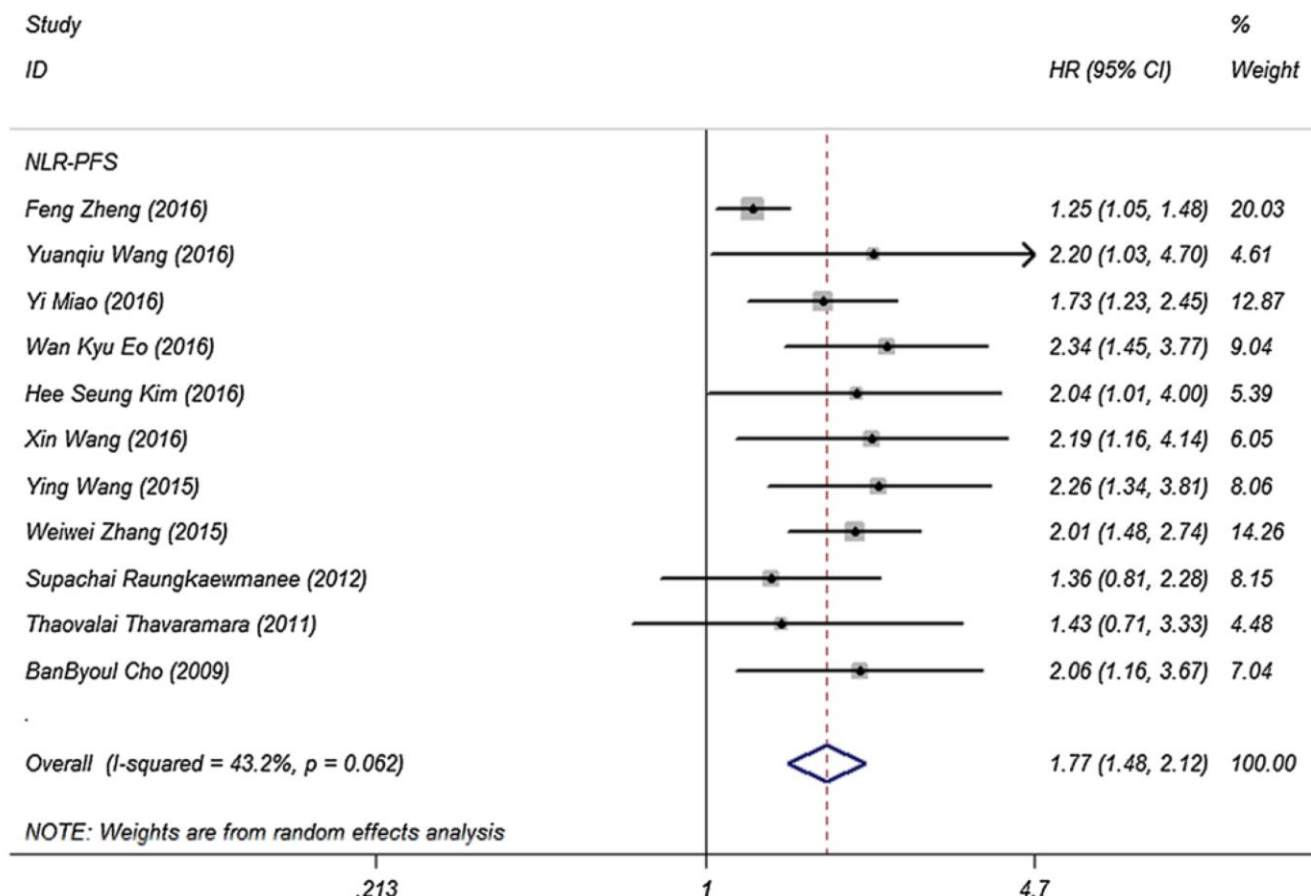
Fig. 2 Meta-analysis of the association between high NLR and OS



<https://doi.org/10.1007/s00404-018-4678-8>

好中球-リンパ球比とPFS予後（卵巣癌）

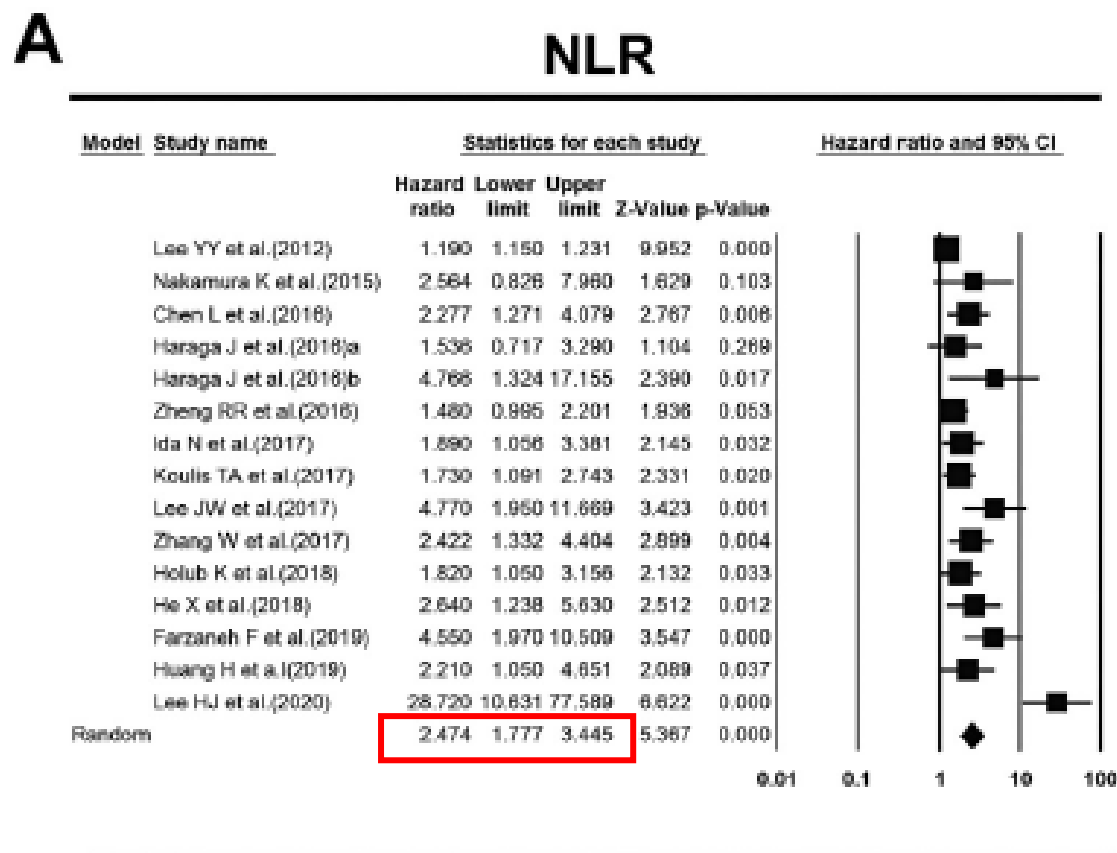
Fig. 3 Meta-analysis of the association between high NLR and PFS



<https://doi.org/10.1007/s00404-018-4678-8>

メタアナリシス（22研究、9558例）

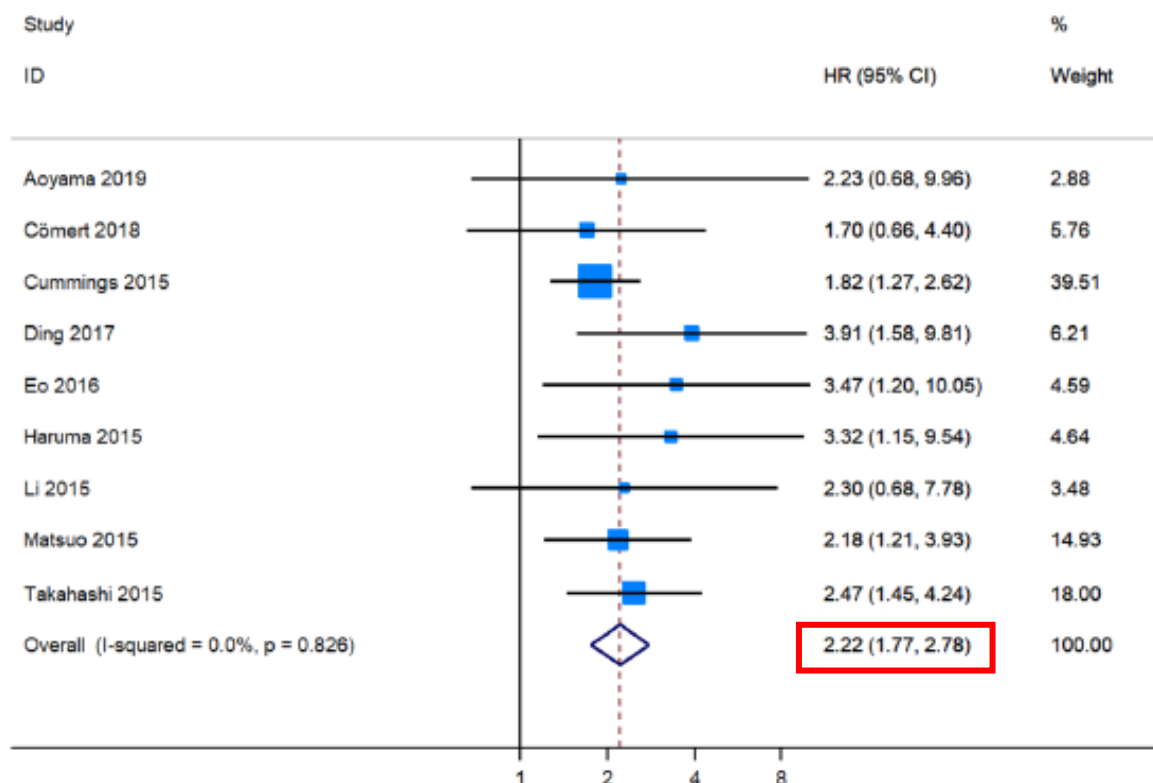
Fig. 2. Forest plot of the association between cervical cancer and NLR (A), PLR (B), TLR (C), and CAR (D). Forest plot of HRs with 95% CIs in the random effect model. These plots show the prognostics accuracy for all objective response analyses.



Han X, et al. Gynecologic Oncology 2021;160:351-360

メタアナリシス（9研究、3390例）

Fig. 2 Meta-analysis of impact of NLR on overall survival of patients with endometrial cancer



Ni L, et al. Ach Gynecol Obstet 2020;301:251-261

REVIEWS

Neutrophils in cancer: neutral no more

Seth B. Coffelt, Max D. Wellenstein and Karin E. de Visser

Abstract | Neutrophils are indispensable antagonists of microbial infection and facilitators of wound healing. In the cancer setting, a newfound appreciation for neutrophils has come into view. The traditionally held belief that neutrophils are inert bystanders is being challenged by the recent literature. Emerging evidence indicates that tumours manipulate neutrophils, sometimes early in their differentiation process, to create diverse phenotypic and functional polarization states able to alter tumour behaviour. In this Review, we discuss the involvement of neutrophils in cancer initiation and progression, and their potential as clinical biomarkers and therapeutic targets.

がんにおける好中球

Seth B. Coffelt, Max D. Wellenstein and Karin E. de Visser

NATURE REVIEWS | CANCER doi:10.1038/nrc.2016.52

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

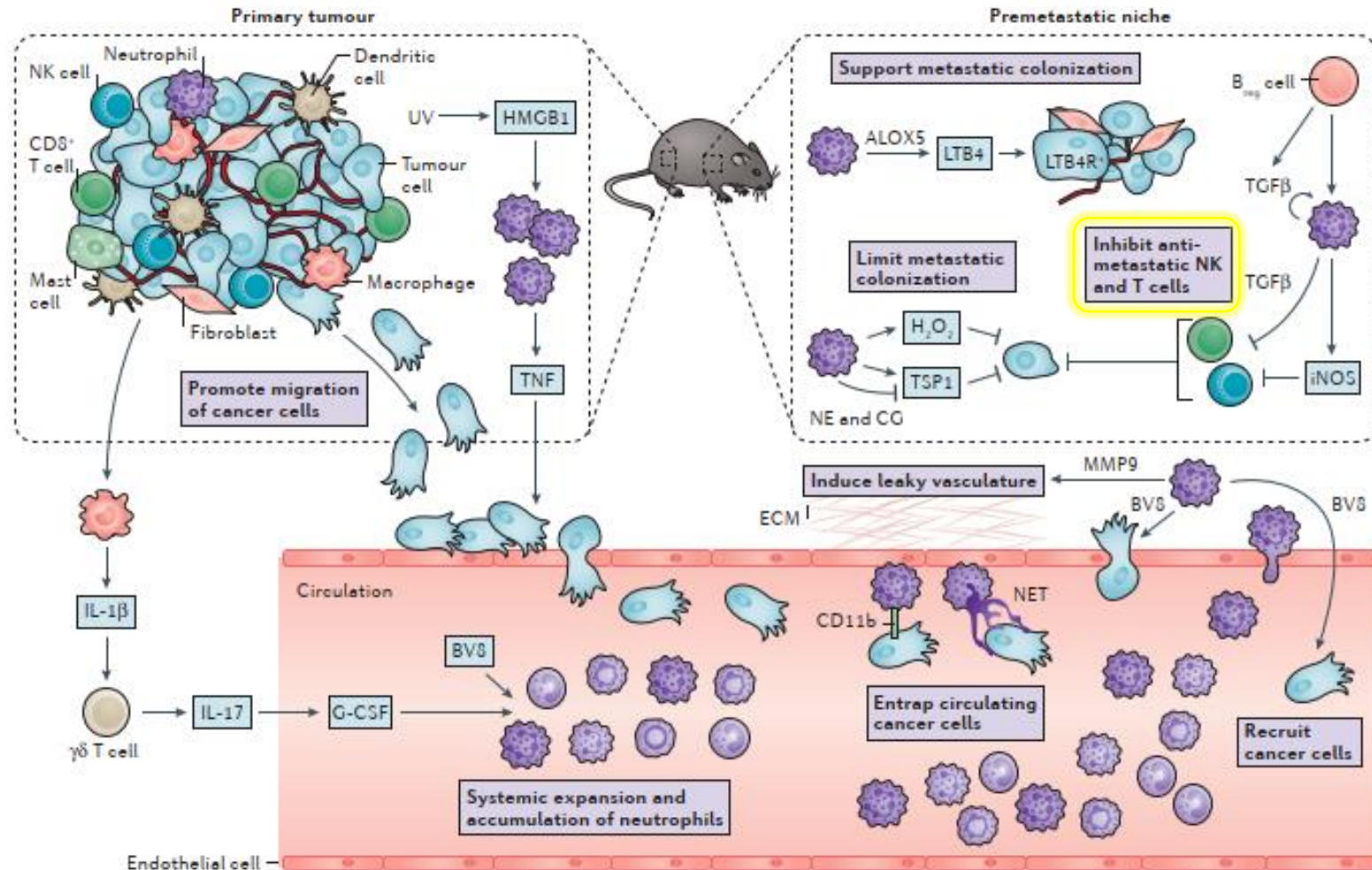


Figure 4 | Impact of neutrophils on the metastatic cascade. Neutrophils influence several steps of metastasis. In

■ *Chapter1*

Brief introduction of myself as a medical oncologist and clinical scientist

■ *Chapter2*

Where are we now, what was done during these two decades and how was it done

■ *Chapter3*

Newer conception of cancer biology

■ *Chapter4*

Horizon of cancer therapy in terms of post checkpoint blockade

■ *Chapter5*

Cancer research global network, its strategic model and operation model

プラチナ製剤抵抗性卵巣癌患者における 抗PD-1抗体ニボルマブの安全性と抗腫瘍活性



VOLUME 33 · NUMBER 34 · DECEMBER 1 2015

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT



Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer

Junzo Hamanishi, Masaki Mandai, Takafumi Ikeda, Manabu Minami, Atsushi Kawaguchi, Toshinori Murayama, Masashi Kanai, Yukiko Mori, Shigemi Matsumoto, Shunsuke Chikuma, Noriomi Matsumura, Kaoru Abiko, Tsukasa Baba, Ken Yamaguchi, Akihiko Ueda, Yuko Hosoe, Satoshi Morita, Masayuki Yokode, Akira Shimizu, Tasuku Honjo, and Ikuo Konishi

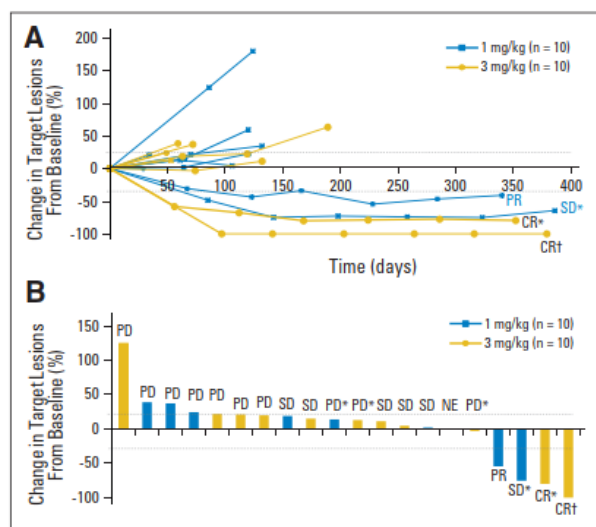


Fig 2. Best overall responses in all patients in two cohorts with anti-programmed death 1 (PD-1) antibody. The blue lines represent the 1-mg/kg cohort, and the gold lines represent the 3-mg/kg cohort. (A) Duration of best overall responses and changes in target lesions from baseline in 20 patients who received anti-PD-1 antibody at a dose of 1.0 or 3.0 mg/kg every 2 weeks. Two patients with a complete response (CR; [*] one patient with lymph node metastasis evaluated as CR after anti-PD-1 antibody treatment [Fig 1A]; [†] another patient with peritoneal dissemination evaluated [Fig 1B]) were still receiving treatment with anti-PD-1 antibody. (B) Changes in target lesions from baseline in 20 patients. Although four of 20 patients had data below the horizontal dashed lines, three of these four patients were considered to have an objective response (ie, two CRs and one partial response [PR]). In one patient with progressive disease (PD) who had a new recurrent lesion, best overall response was measured as stable disease (SD), although the target lesion had completely regressed after SD. In three patients who had new recurrent lesions (indicated by PD*), PD was determined, although the target lesions were measured as SD. The two horizontal dashed lines mark the thresholds for objective response (lower line, -30%) and PD (higher line, 20%), according to RECIST (version 1.1). NE, not evaluable.

Hamanishi et al
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY
DOI: 10.1200/JCO.2015.62.3397

PD-1/PD-L1卵巣がん臨床試験実施状況 (clinicaltrials.gov)

卵巣癌未承認



2021/3/30現在

薬剤名	製薬企業	合計	Phase I	Phase I-II	Phase II	Phase II-III	Phase III
Nivolumab	BMS-ONO	26	8	13	4		1
Nivolumab + Ipilimumab	BMS-ONO	7	2	1	4		
Nivolumab or Pembrolizumab	BMS-ONO /Merck	5	4	1			
Pembrolizumab	Merck	8	4	2			2
Avelumab	Pfizer	15	5	3	3		4
Atezolizumab	Roche	16	4	3	4	1	4
Durvalumab	AZ	17	3	5	8		1
Tremelimumab (new CTLA-4 inhibitor)	AZ	2		1	1		
Durvalumab + Tremelimumab	AZ	11	4	2	5		
Cemiplimab (new PD-1 antibody)	Sanofi	2		2			
合計		109	34	33	29	1	12

橙色：卵巣がん以外で日本既承認 緑色：グローバルPhase IIIに日本から参加

進行卵巣がんで免疫チェックポイント阻害薬の投与を受けている患者における早期の病勢進行および治療の中止



Gynecologic Oncology 152 (2019) 251–258



Contents lists available at ScienceDirect

Gynecologic Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ygyno



Early disease progression and treatment discontinuation in patients with advanced ovarian cancer receiving immune checkpoint blockade



進行卵巣がんで免疫チェックポイント阻害薬の投与を受けている患者における早期の病勢進行および治療の中止

Julia L. Boland, Qin Zhou, Madhuri Martin, Margaret K. Callahan, Jason Konner, Roisin E. O'Cearbhaill, Claire F. Friedman, William Tew, Vicky Makker, Rachel N. Grisham, Martee L. Hensley, Nicholas Zecca, Alexia E. Iasonos, Alexandra Snyder, David M. Hyman, Paul Sabbatini, Carol Aghajanian, Karen A. Cadoo, Dmitriy Zamarin

Gynecologic Oncology 152 (2019) 251–258
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.11.025>

米国メモリアル・スローン・ケタリング癌センター（89例）

12週以内の治療中止に関連する因子

Clinical characteristic	Multivariate OR ^a	95% CI	p-Value ^b
Tumor size			
Bulky disease	4.94	1.49–16.43	0.009
Disease sites			
Liver parenchyma metastases	8.08	2.33–28.00	0.001
Bone metastases	4.47	0.78–25.62	0.093

^a Odds ratios are modeled for early treatment discontinuation.

^b p values < 0.05 were considered to be statistically significant.

8週以内の治療中止に関連する因子

Clinical characteristic	Multivariate OR ^a	95% CI	p value ^b
Disease sites			
Liver parenchymal metastases	6.64	2.21–19.92	0.001
Baseline laboratory values			
≥Median albumin (4.0 g/dL)	0.46	0.16–1.3	0.141
Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)			
≥4 vs. <4	3.54	1.21–10.31	0.021

^a Odds ratios are modeled for very early treatment discontinuation.

^b p values < 0.05 were considered to be statistically significant.

Boland JL, et al. Gynecologic Oncology 2019;152:251-258

血清中IL8の上昇は腫瘍内好中球の増加および 免疫チェックポイント阻害薬の臨床便益の減少と関連



BRIEF COMMUNICATION

<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0856-x>

nature
medicine



Elevated serum interleukin-8 is associated with enhanced intratumor neutrophils and reduced clinical benefit of immune-checkpoint inhibitors

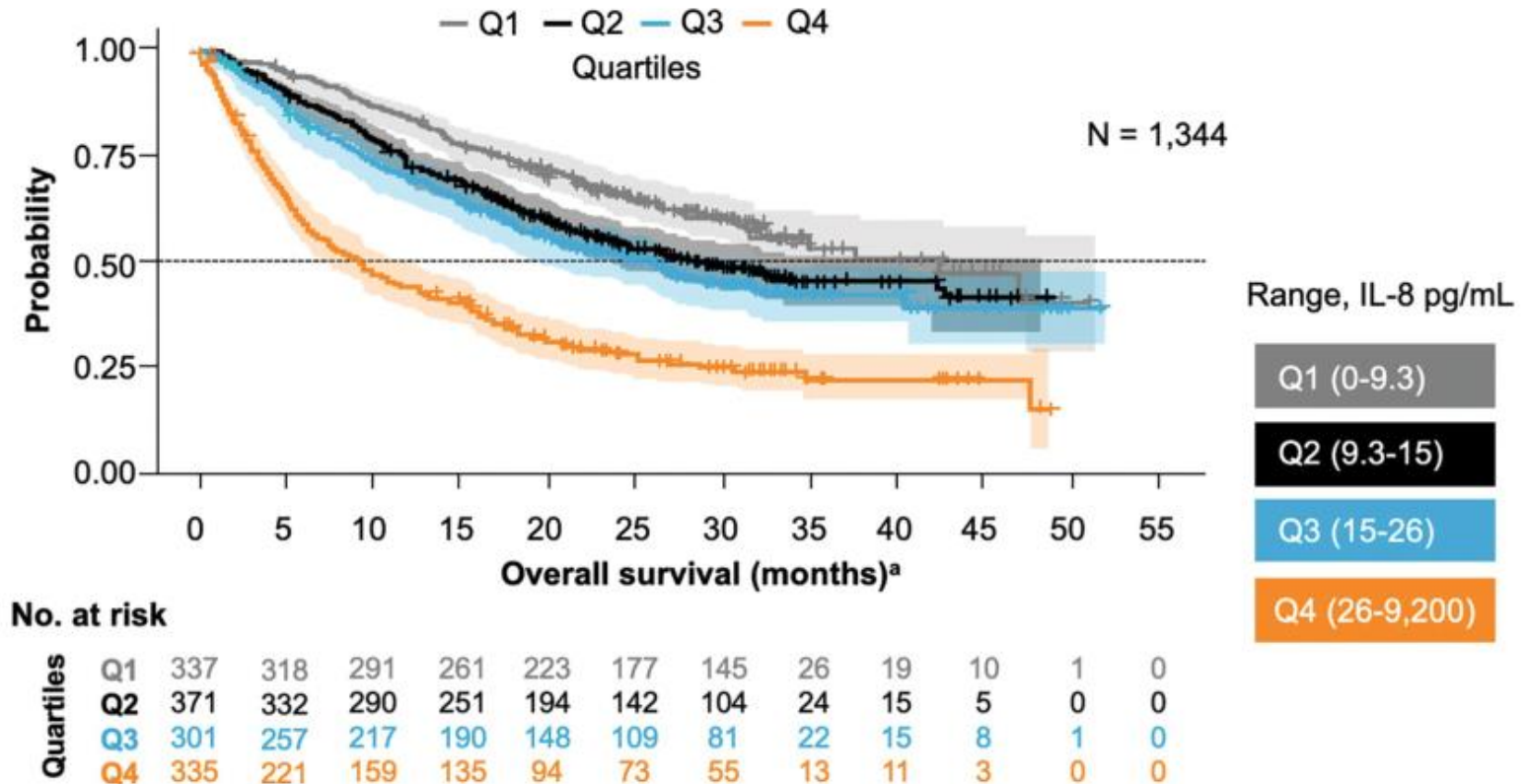
血清中IL8の上昇は腫瘍内好中球の増加および 免疫チェックポイント阻害薬の臨床便益の減少と関連

Kurt A. Schalper, Michael Carleton, Ming Zhou, Tian Chen, Ye Feng, Shu-Pang Huang, Alice M. Walsh, Vipul Baxi, Dimple Pandya, Timothy Baradet, Darren Locke, Qiuyan Wu, Timothy P. Reilly, Penny Phillips, Venkata Nagineni, Nicole Gianino, Jianlei Gu, Hongyu Zhao, Jose Luis Perez-Gracia, Miguel F. Sanmamed and Ignacio Meler

NATuRE MEDICINE | VOL 26 | MAY 2020 | 688–692 |
<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0856-x>

NATURE MEDICINE

BRIEF COMMUNICATION



Extended Data Fig. 9 | Kaplan-Meier analyses to assess overall survival stratified by baseline serum IL-8 levels. Analysis of pooled data from 1,344 patients receiving nivolumab-based therapy in 4 phase 3 trials—including patients with melanoma, renal cell carcinoma, squamous non-small cell lung cancer, and nonsquamous non-small cell lung cancer—confirmed that elevated baseline serum IL-8 levels were associated with overall survival. This association was significant after adjustment for baseline tumor burden and tumor programmed death-ligand 1 expression ($P < 0.001$). ^aOS data from patients in CheckMate trials –017, –057, –067, –025. IL, interleukin.

NATuRE MEDICINE | VOL 26 | MAY 2020 | 688–692 | <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0856-x>

転移性または切除不能固形腫瘍患者における Hu-Max-IL8（抗IL8モノクローナル抗体）第I相臨床試験



Bilusic et al. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*
<https://doi.org/10.1186/s40425-019-0706-x>

(2019) 7:240

Journal for ImmunoTherapy
of Cancer

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Phase I trial of HuMax-IL8 (BMS-986253), an anti-IL-8 monoclonal antibody, in patients with metastatic or unresectable solid tumors



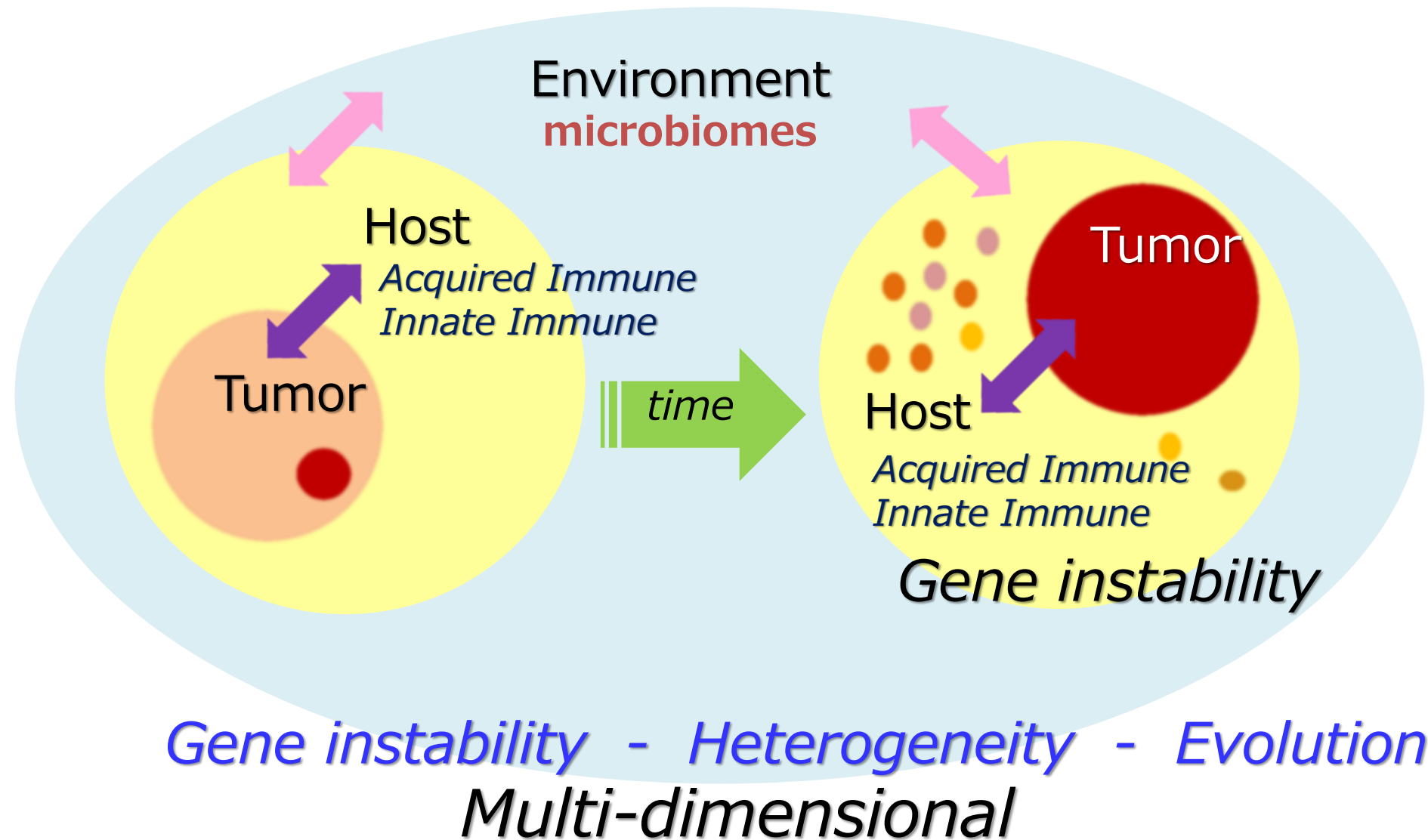
転移性または切除不能固形腫瘍患者における
Hu-Max-IL8（抗IL8モノクローナル抗体）第I相臨床試験

Marijo Bilusic, Christopher R. Heery, Julie M. Collins, Renee N. Donahue, Claudia Palena, Ravi A. Madan, Fatima Karzai, Jennifer L. Marté, Julius Strauss, Margaret E. Gatti-Mays, Jeffrey Schlom and James L. Gulley

Journal for ImmunoTherapy of Cancer (2019) 7:240
<https://doi.org/10.1186/s40425-019-0706-x>

Dynamics of Cancer Biology

Evolutional cellular process in Cancer



Pre- and post-serial metagenomic analysis of gut microbiota as a prognostic factor in patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation

Shinsuke Kusakabe,¹ Kentaro Fukushima,¹ Tetsuo Maeda,¹ Daisuke Motooka,² Shota Nakamura,² Jiro Fujita,³ Takafumi Yokota,³ Hirohiko Shibayama,¹ Kenji Oritani¹ and Yuzuru Kanakura¹

¹Department of Haematology and Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine, ²Department of Infection Metagenomics, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Suita, Osaka, Japan and ³Department of Haematology, School of Medicine, International University of Health and Welfare, Narita, Chiba, Japan

Received 22 April 2019; accepted for publication 17 July 2019

Correspondence: Kentaro Fukushima, Department of Haematology and Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2-C9, Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan.
E-mail: kfukushi@bldon.med.osaka-u.ac.jp

Summary

The human gut harbours diverse microorganisms, and gut dysbiosis has recently attracted attention because of its possible involvement in various diseases. In particular, the lack of diversity in the gut microbiota has been associated with complications of haematopoietic stem cell transplantation (HSCT), such as infections, acute graft-versus-host disease and relapse of primary disease, which lead to a poor prognosis. However, few studies have serially examined the composition of the intestinal microbiota after HSCT. In this study, we demonstrated, using next-generation sequencing of the bacterial 16S ribosomal RNA gene, combined with unifracs distance analysis, that the intestinal microbiota of patients undergoing allogeneic HSCT substantially differed from that of healthy controls and recipients of autologous transplants. Faecal samples were obtained daily throughout the clinical course, before and after transplantation. Notably, the proportions of *Bifidobacterium* and genera categorized as butyrate-producing bacteria were significantly lower in patients with allogeneic HSCT than in healthy controls. Furthermore, among allogeneic transplant recipients, a subgroup with a preserved microbiota composition showed a benign course, whereas patients with a skewed microbiota showed a high frequency of complications and mortality after transplantation. Thus, we conclude that the stability of intestinal microbiota is critically involved in outcomes of HSCT.

Keywords: stem cell transplantation, gut microbiota, next-generation sequencing, unifracs analysis, beta-diversity.

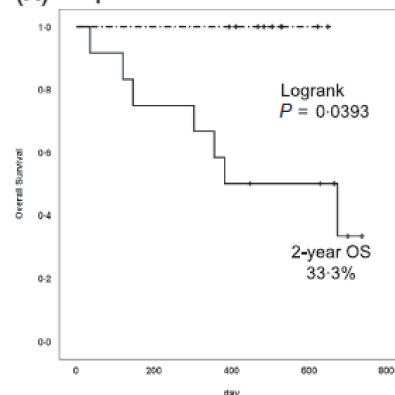
Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is one of the most potent and curative treatments for intractable haematological disorders. In recent years, the outcomes of allo-HSCT have been improved by clinical applications of target-specific antineoplastic agents, novel antimicrobial drugs, immunosuppressants and genetic tests (Gratwohl *et al.*, 2005; Gooley *et al.*, 2010; Horan *et al.*, 2011; Kurosawa *et al.*, 2013a,b). Nonetheless, the relapse of primary disease and treatment-related toxicity still result in high mortality after allo-HSCT (D'Souza & Pretham, 2017). Thus, it is necessary to develop new therapeutic strategies to overcome these unfavourable events for a better outcome.

The human gut harbours diverse microorganisms, which play significant roles in the host's life. The microorganisms provide essential nutrients to the host, such as vitamins and short-chain fatty acids, produced by food digestion.

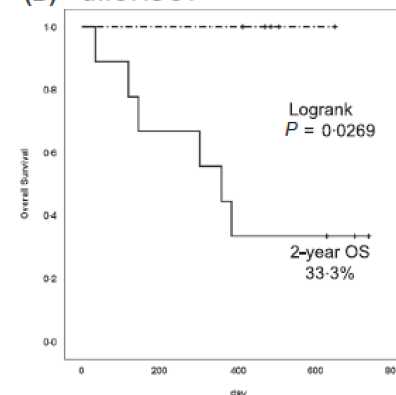
Furthermore, the gut microbiota serves as a barrier to pathogens (Sekirov *et al.*, 2010; Okumura & Takeda, 2017) and regulates the local and systemic immunity (Sekirov *et al.*, 2010; Okumura & Takeda, 2016). In recent years, rapidly developing next-generation sequencing (NGS) technologies have enabled a comprehensive metagenomic analysis of the human gut microbiome via evaluation of the bacterial 16S ribosomal RNA (rRNA) gene.

16S rRNA analyses have recently revealed that gut dysbiosis is associated with the aetiology of several immunological disorders, such as rheumatoid arthritis (Scher *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2015; Maeda *et al.*, 2016), inflammatory bowel disease (Andoh *et al.*, 2012; Nemoto *et al.*, 2012) and type 1 diabetes mellitus (Giorgio *et al.*, 2011). Regarding HSCT, the abnormality in gut microbiota has been shown to lead to dissemination of infections via the bloodstream (Taur *et al.*,

(A) all patients



(B) alloHSCT

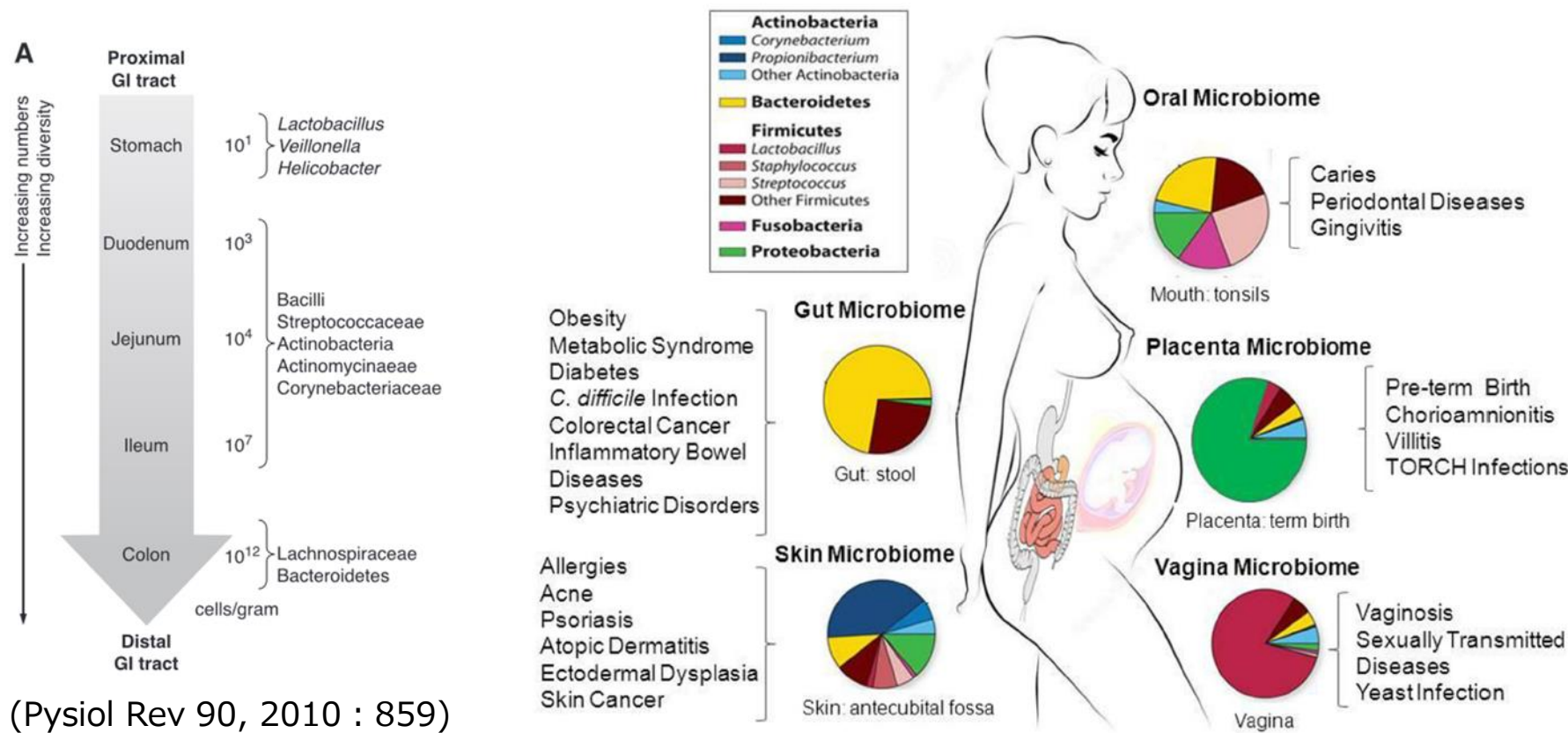


--- Flora alteration(-) Diversity loss(-)
Or Flora alteration(+) Diversity loss(-)
— Flora alteration(+) Diversity loss(+)

Fig 6. Two-year overall survival rate of patients with various microbiota characteristics. Dotted line, overall survival (OS) of patients with preserved flora composition and diversity ($n = 9$) and with altered flora composition but preserved diversity ($n = 1$). Solid line, overall survival of patients with altered microbiota composition and diversity loss ($n = 12$). alloHSCT, allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. * $P < 0.05$ by logrank test.

Dysbiosis, 一般的な疾患, 新規治療アプローチにおける ヒトマイクロバイオームとその役割

ヒトの腸内細菌叢は100兆個超の細菌により構成されており、
細菌叢とさまざまな疾患の関連が報告されている



(frontiers in Microbiology, José E. Belizário, 2015(Oct) vol.6, 1050)

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

The biodiversity Composition of Microbiome in Ovarian Carcinoma Patients

Received: 11 April 2017

Accepted: 3 September 2018

Published online: 08 February 2019

Bo Zhou, Chaoyang Sun, Jia Huang, Meng Xia, Ensong Guo, Na Li, Hao Lu, Wanying Shan, Yifan Wu, Yuan Li, Xiaoyan Xu, Danhui Weng, Li Meng, Junbo Hu, Qinglei Gao, Ding Ma & Gang Chen

Ovarian carcinoma is caused by multiple factors, but its etiology associated with microbes and infection is unknown. Using 16S rRNA high-throughput sequencing methods, the diversity and composition of the microbiota from ovarian cancer tissues (25 samples) and normal distal fallopian tube tissues (25 samples) were analyzed. High-throughput sequencing showed that the diversity and richness indexes were significantly decreased in ovarian cancer tissues compared to tissues from normal distal fallopian tubes. The ratio of the two phyla for *Proteobacteria*/*Firmicutes* was notably increased in ovarian cancer, which revealed that microbial composition change might be associated with the process of ovarian cancer development. In addition, transcriptome-sequencing (RNA-seq) analyses suggested that the transcriptional profiles were statistically different between ovarian carcinoma and normal distal fallopian tubes. Moreover, a set of genes including 84 different inflammation-associated or immune-associated genes, which had been named as the human antibacterial-response genes were also modulated expression. Therefore, we hypothesize that the microbial composition change, as a novel risk factor, may be involving the initiation and progression of ovarian cancer via influencing and regulating the local immune microenvironment of fallopian tubes except for regular pathways.

卵巣癌患者におけるマイクロバイオームの生物学的多様性と組成

Scientific RepoRts | (2019) 9:1691 | <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38031-2>



AACR CONFERENCE ON THE SCIENCE OF CANCER HEALTH DISPARITIES

A Microbiome Target in Endometrial Cancer

BY WARREN FROELICH

Researchers from the University of North Carolina have found that African-American women with endometrial cancer exhibit a distinct microbiome signature from their non-Hispanic White counterparts, potentially explaining the large survival disparity experienced by these two groups. The differences not only include mix and type of bacteria found in endometrial tumors, but also two enzymes and several metabolic pathways expressed according to race.

“These pathways are worthy of further exploration as potential microbiome-related targets in the prevention and treatment of endometrial cancer,” said Gabrielle Hawkins, MD, a fellow in gynecologic oncology at the University of North Carolina (UNC) Department of Obstetrics and Gynecology, who presented the findings during the virtual meeting on the Science of Cancer Health Disparities, held by the American Association for Cancer Research (AACR).

Research Overview

To answer this question, Hawkins and colleagues pulled together two cohorts of women with endometrial cancer, one from UNC and another from the publicly available Cancer Genome Atlas dataset (TCGA). Women included in both cohorts were post-menopausal, obese and non-obese, African-American and non-Hispanic White, undergoing hysterectomy for management of stage I endometrioid endometrial cancer, the most common type comprising 80 percent of all endometrial cancers. Patients were excluded if they had documented use of antibiotics during 3 months prior to hysterectomy.

Median age from the UNC or institutional cohort was 65 for African-American women and 64 for non-Hispanic White women; the median BMI for African-American women was 36, and 35 for non-Hispanic White women. Tumor grade was distributed evenly both

Oncology Times
December 5, 2020 p.30, 38

■ *Chapter1*

Brief introduction of myself as a medical oncologist and clinical scientist

■ *Chapter2*

Where are we now, what was done during these two decades and how was it done

■ *Chapter3*

Newer conception of cancer biology

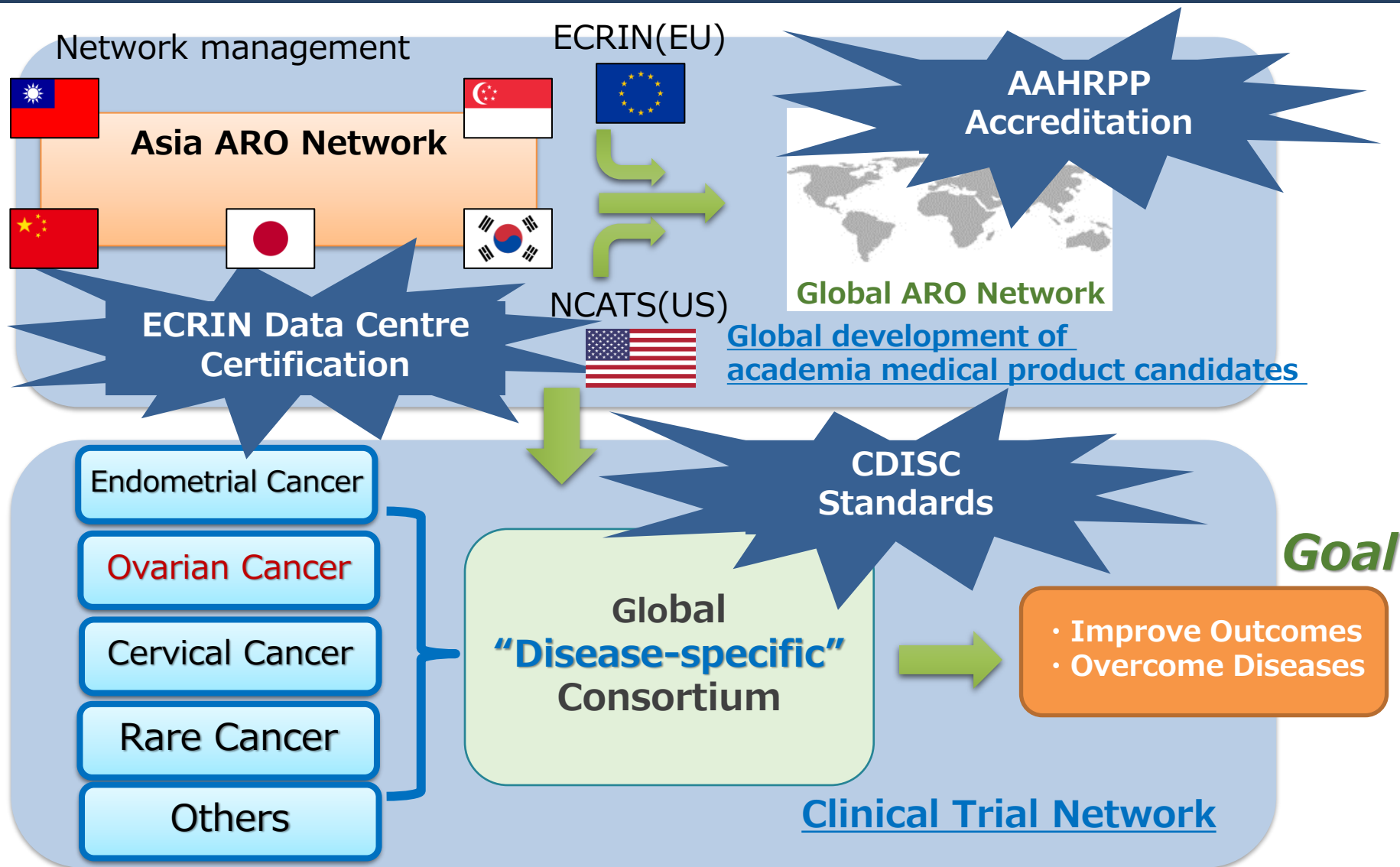
■ *Chapter4*

Horizon of cancer therapy in terms of post checkpoint blockade

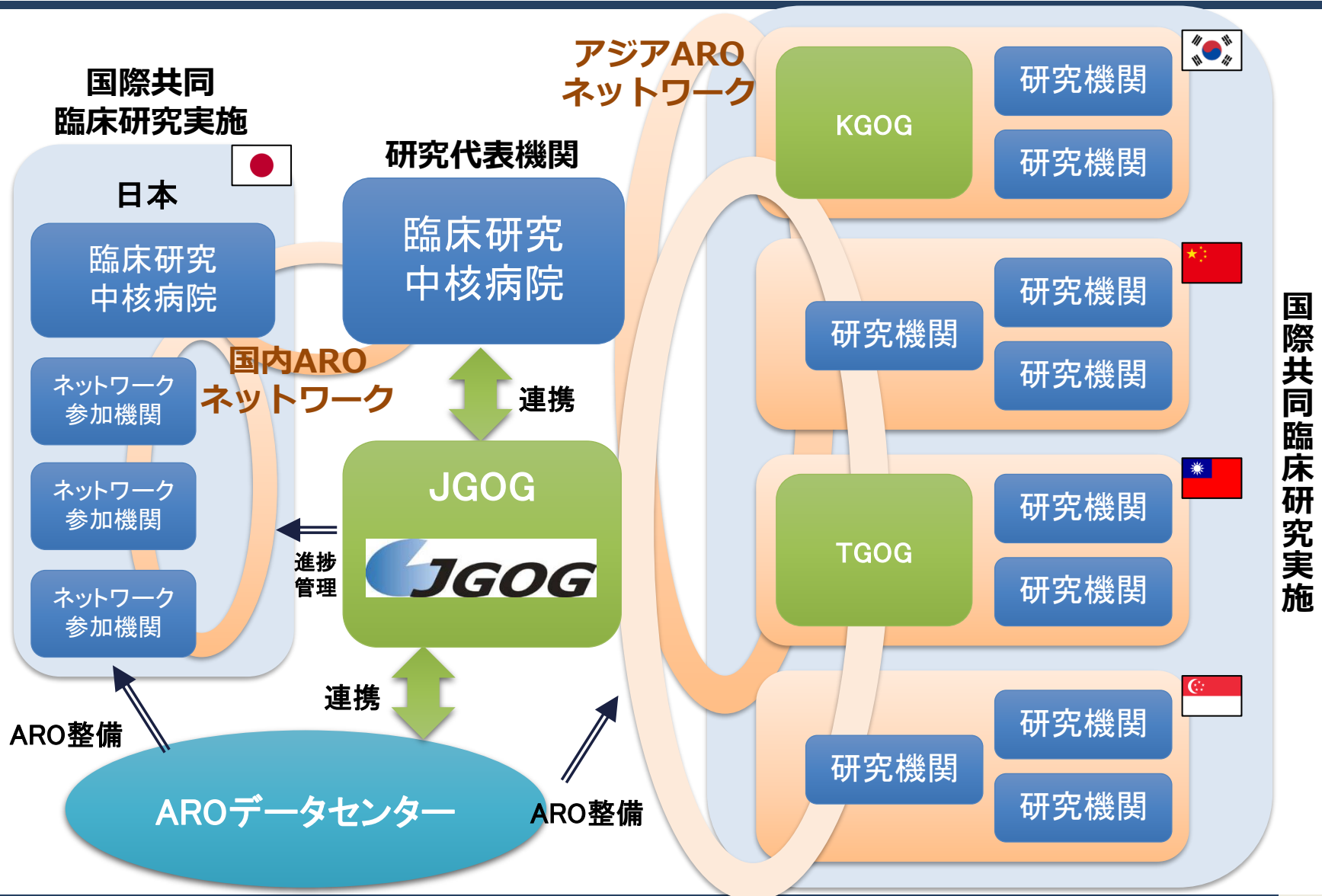
■ *Chapter5*

Cancer research global network, its strategic model and operation model

Global Network for Gynecologic Oncology



Operation Model of Gynecologic Oncology



Learning Health Society

～ Solution for disease control



本講演の準備にあたり

手良向聡教授(京都府立医科大学)
福島健太郎助教(大阪大学医学部)
落合和徳教授(東京慈恵会医科大学)
河野健一博士(医療イノベーション推進センター)
小島伸介博士(同上)
野村恵利子氏(同上)
栗田加奈子氏(同上)
菊池貴幸氏 (LHS研究所)

平井由里子氏(株式会社MCL)

のご協力に感謝します。



ご清聴ありがとうございました

山路きて何やらゆかしすみれ草
芭蕉

to be continued -

