

2021年7月2日(金) 16:45~18:15

京都大学大学院医学研究科 創薬医学講座 Seminar

# バイオヘルスサイエンスとテクノロジーにおいて 進行するパラダイムシフト

Ongoing paradigm shift  
in BioHealth Science & Technology



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](http://www.lhsi.jp)

## 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)

# Today's Talk



- *Chapter1* Era with Corona, changed, unchanged, and changing
- *Chapter2* COVID19 Pandemic, what should we learn toward the next decade
- *Chapter3* Brief introduction of myself as a medical oncologist and clinical scientist
- *Chapter4* Where are we now, what was done during these two decades, and how was it done
- *Chapter5* Newer conception of cancer biology  
~ Beyond molecular biology
- *Chapter6* Horizon of cancer therapy in terms of post checkpoint blockade
- *Chapter7* Road to disease control, building learning health society and global research network, grand design and operation model  
~ Lessons from the corona pandemic

## 1. 変わったもの



### 現在の課題

直ちに対応！

自然災害：COVID19 Pandemic

→備えあれば憂いなし

## 2. 変わらないもの



### 自然を支配する原理と従前からの課題

少子高齢化

財政難

社会インフラ老朽化

地政学的状況

## 3. 変わりつつあるもの



### 来るべき課題

加速する科学・技術革命

変わったもの



現在の課題



あらゆる事業は  
テレワーク体制において、  
その組織構築と雇用・経営を  
変えていくことになる

変わらないもの



自然を支配する原理



自然界一森羅万象を支配している原理は  
不変である

## Theory of knowledge

## Unsolved Q 3つの謎

## Axiomatic System

・現象論

・実体論

・本質論

本末究竟等

1. 起源、進化

2. 寿命

3. 意識

・統合性

・恒常性

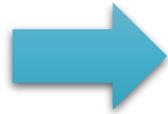
・自己組織化

・場

・共生系

・リズム共鳴・同期性

・対称性



## 1. 人口高齢化少子化と社会負担増

→ 2040年 Problem of hyper-aging : 65歳以上が4000万人となる「2040年問題」

## 2. 未曾有の科学・技術革命の加速

→ 2045年 Singularity (特異点 : A I が人類の知能を超える転換点 (技術的特異点) 、または、それにより人間の生活に大きな変化が起こるという概念)

## 3. 地政学的変化

→ 2028年 China as No 1 GDP : 中国が米国を抜いて2028年にGDP世界トップとなる

## 4. 地球温暖化

→ 2030年 Point of no return : 地球温暖化が2030年からtipping point (ティッピング・ポイント : 少しずつの変化が急激な変化になってしまう転換点) となるとする国際的議論の潮流

## 5. 海洋汚染

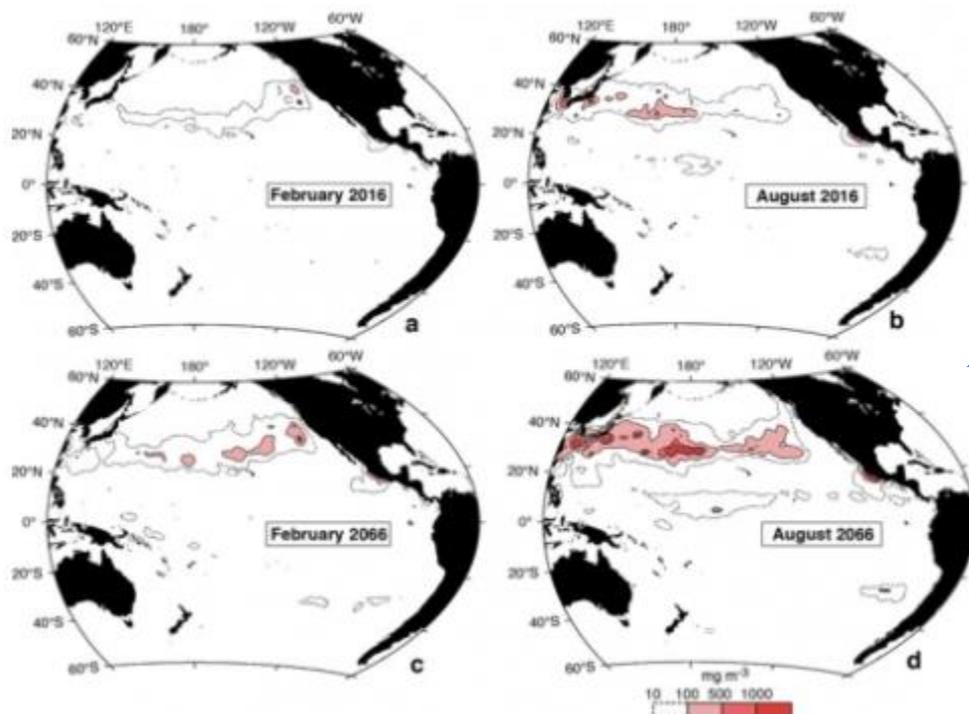
→ 2030年 Point of no return : マイクロ/ナノプラスチックが年480万~1270万tが海に流出? : アメリカの大学の研究チーム 2015年発表)  
食物連鎖による近海魚汚染限界に達する

## 海洋における将来のマイクロプラスチック浮遊量を世界で初めて予測 ～海洋プラスチック汚染の監視と軽減に期待～

研究成果

Environment & Sustainability

公開日：2019.01.24



MP浮遊量の将来予測は  
本研究が世界で初めて  
(2019.1.24時点)

コンピュータ・シミュレーションで求めた2016年現在と50年後に海面近くを浮遊するマイクロプラスチックの重量濃度(海水1m<sup>3</sup>あたりの浮遊重量)分布。左側は2月で右側は8月の分布を示す。最も濃い赤のトーンは1000 mg/m<sup>3</sup>以上の重量濃度を示す海域を表している。

<https://www.kyushu-u.ac.jp/ja/researches/view/313>

**nature**

# The ocean in humanity's future

Fourteen world leaders ask an international group of researchers where next for the ocean economy. This collection delivers some of the answers.

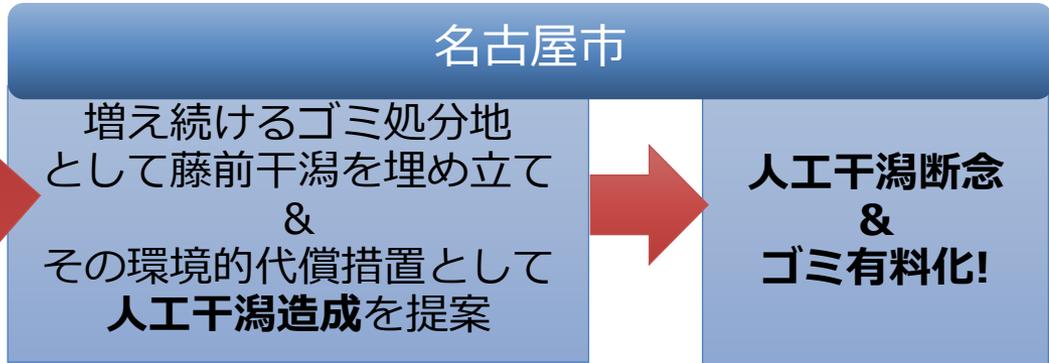
Courtesy of Dr. Skipper  
Nature Editor in Chief

**nature portfolio**



## 藤前干潟（名古屋市）

干潟の面積はおよそ350ヘクタール。潮位が名古屋港基準面で70センチメートル以下になると、干潟が海面の上にあられる。伊勢湾に残る最後の大規模な干潟で、シギ・チドリ類やオナガガモ・スズガモのカモ類などの渡り鳥の飛来地として有名（Wikipediaより）



科学者として真剣に考え  
発言すると言う習慣を  
一人一人が身に付ける！

毎日新聞コラム：1998年12月28日掲載

## マイクロプラスチック/ナノプラスチック による海洋汚染を レギュラトリーサイエンスで考える

マイクロプラスチックは食べても問題はない

マイクロプラスチックは分解されないため腸で吸収されず便に排出されてしまうから無害である

RS



無害であることを実証しなさい

遺伝子組み換え食品は安全である

タンパク質は腸でアミノ酸に分解されてしまうため無害である

RS



無害であることを実証しなさい

レギュラトリーサイエンスでは、  
**生化学的/分子生物学的説明で満足することを拒否する**

自明の拒否、有効性と安全性の  
その時点における  
**最高度に厳密な証拠を求める**

## ■ 自然界で：

1. 有毒化学物質の吸着
2. 食物連鎖
3. 分解されない

## ■ 摂取した場合：

1. 分解、代謝されない？
2. 脳にまで入り込む
3. 取り込んだ細胞の応答不明

# Today's Talk



- *Chapter1* Era with Corona, changed, unchanged, and changing
- *Chapter2* COVID19 Pandemic, what should we learn toward the next decade
- *Chapter3* Brief introduction of myself as a medical oncologist and clinical scientist
- *Chapter4* Where are we now, what was done during these two decades, and how was it done
- *Chapter5* Newer conception of cancer biology  
~ Beyond molecular biology
- *Chapter6* Horizon of cancer therapy in terms of post checkpoint blockade
- *Chapter7* Road to disease control, building learning health society and global research network, grand design and operation model  
~ Lessons from the corona pandemic

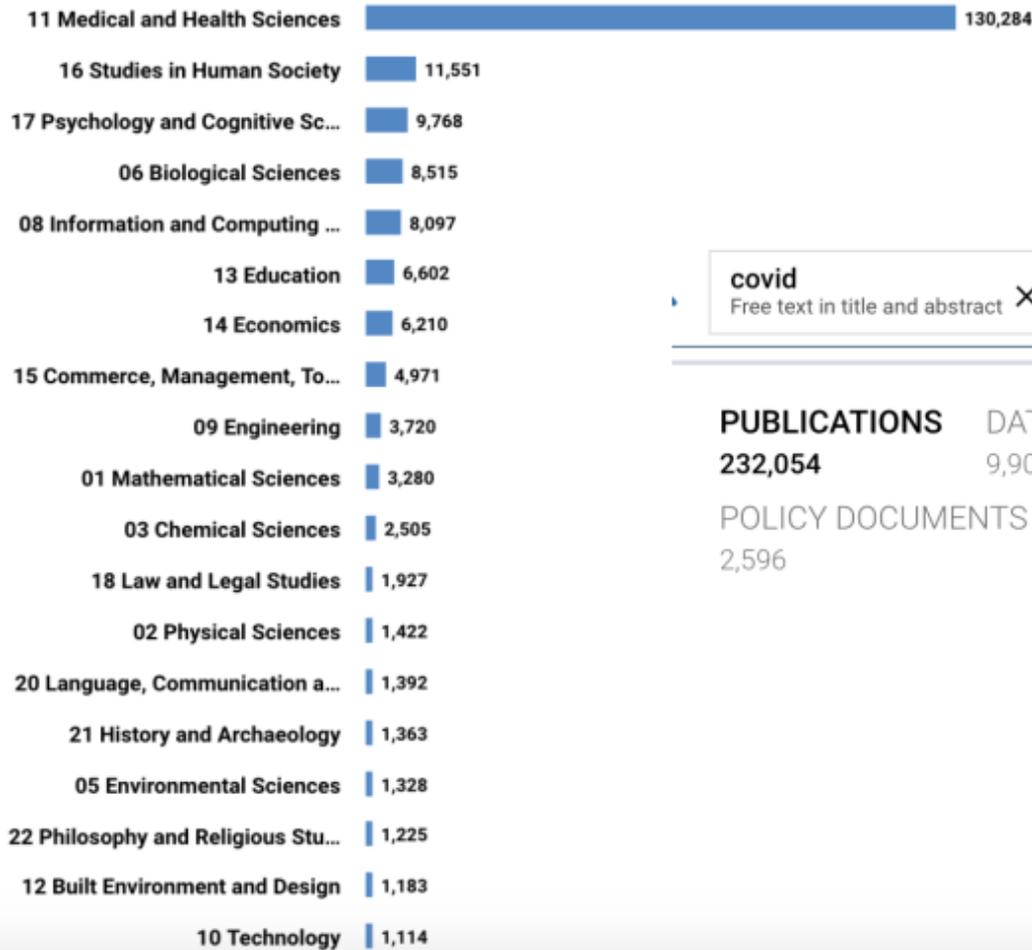
## Lessons from the pandemic - the future must be collaborative

Magdalena Skipper, PhD  
Editor in Chief, *Nature*  
Chief Editorial Advisor, Nature portfolio

Courtesy of Dr. Skipper  
Nature Editor in Chief

nature portfolio

# So many papers, so little outcome



covid  
Free text in title and abstract

PUBLICATIONS	DATASETS	GRANTS	PATENTS	CLINICAL TRIALS
232,054	9,905	6,827	815	9,524
POLICY DOCUMENTS				
2,596				

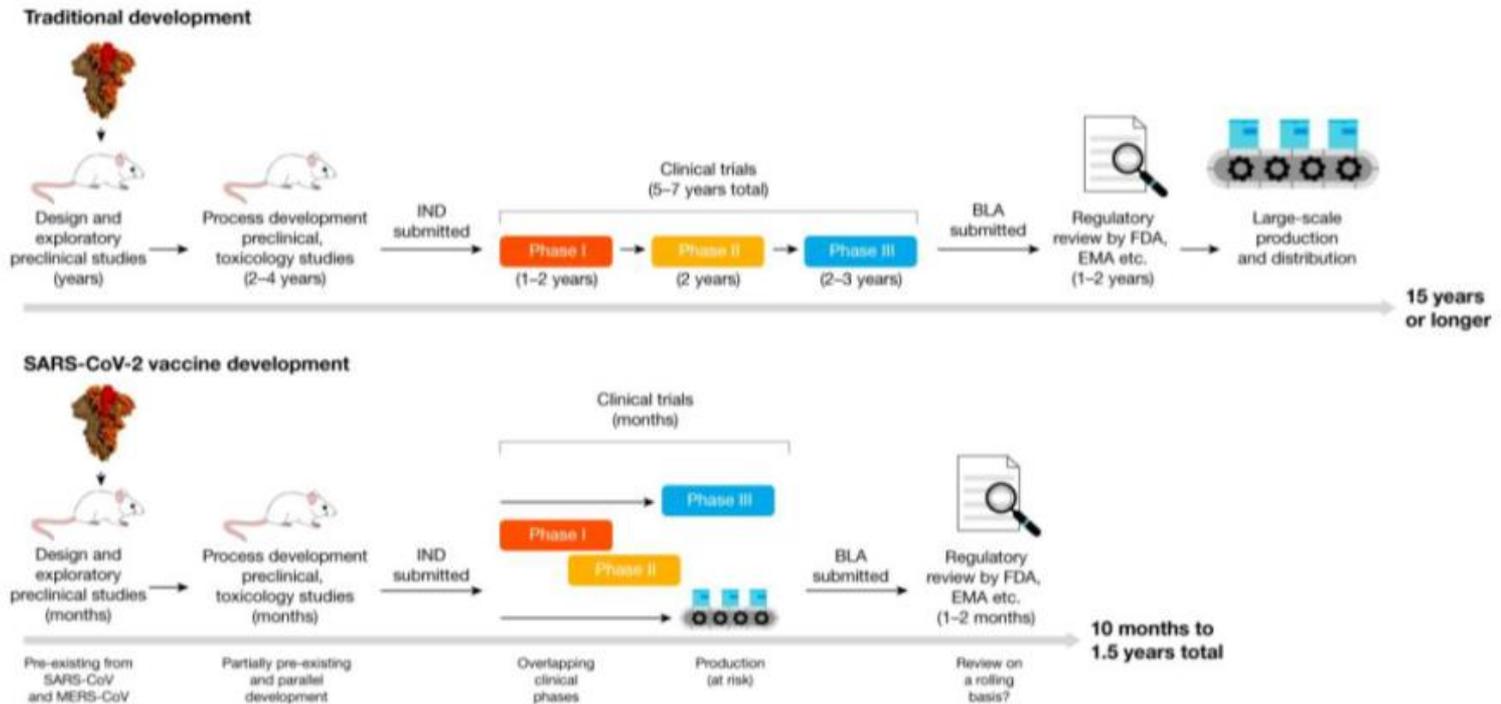


Courtesy of Dr. Skipper  
Nature Editor in Chief

nature portfolio

# Vaccine development timeline - making the most out of a crisis

Krammer, F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 586, 516–527 (2020).



# COVID19 Vaccine : コミナティ筋注 (Pfizer/BioNTech)



● 2021年5月改訂 (第4版)  
● 2021年3月改訂

注意-特例承認医薬品

日本標準商品分類番号  
876313

貯法: -90~-60℃  
有効期間: 6ヶ月

ウイルスワクチン類

生物学的製剤基準  
コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン (SARS-CoV-2)

創薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

## コミナティ筋注 COMIRNATY intramuscular injection

承認番号 30300AMX00231  
販売開始 2021年2月

本剤は、本邦で特例承認されたものであり、承認時において長期安定性等に係る情報は限られているため、製造販売後も引き続き情報を収集中である。  
本剤の使用にあたっては、あらかじめ接種者又は代諾者に、本剤に関する最新の有効性及び安全性について文書で説明した上で、予診票等で文書による同意を得た上で接種すること。また、有害事象が認められた際には、必要に応じて予防接種法に基づき副反応疑い報告制度等に基づき報告すること。なお、本剤の製造販売後に収集された情報については、最新の情報を随時参照すること。

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 接種不適当者 (予防接種を受けることが適当でない者)
- 2.1 明らかな発熱を呈している者
  - 2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
  - 2.3 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある者 [8.4.9.1.6、11.1参照]
  - 2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

### 3. 製法の概要及び組成・性状

#### 3.1 製法の概要

SARS-CoV-2ウイルスのスパイクタンパク質のアミノ酸配列をコードするDNAを鋳型として転写したRNAを精製し、脂質成分と混合する。

#### 3.2 組成

販売名	コミナティ筋注
有効成分	トジナメラン
容量	0.45mL
含量	0.225mg
添加剤	[[4-(ヒドロキシブチル)アザンジール]ビス(ヘキサ-6,1-ジール)ビス(2-ヘキシルデカン酸エステル) 3.23mg 2-[[[4-(ヒドロキシブチル)アザンジール]-2000]-N,N-ジテトラデシルアセトアミド 0.4mg 1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン 0.7mg コレステロール 1.4mg 精製白糖 46mg

#### \*\*7.3 接種回数

本剤は2回接種により効果が確認されていることから、同一の効能・効果をもつ他のワクチンと混同することなく2回接種するように注意すること。

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は「予防接種実施規則」及び「新型コロナウイルス感染症に係る臨時の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
- 8.2 接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察による健康状態を調べること。 [9.1参照]
- 8.3 接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
- 8.4 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるため、接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行い、接種後一定時間、接種者の状態を観察することが望ましい。 [2.3.9.1.6、11.1参照]
- 8.5 ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後一定時間は座らせるなどした上で接種者の状態を観察することが望ましい。
- 8.6 本剤と他のSARS-CoV-2に対するワクチンの互換性に関するデータはない。

・ 2021年2月14日  
国内特例承認

欧米では接種が開始されており、その根拠となった国際共同第3相試験データを用いて、ファイザーが国内申請。また、日本人160人を対象とした第1/2相臨床試験において安全性、忍容性、免疫原性を評価した結果も合わせて提出

(ミクスOnline : 2021/02/12)

- ・ 2月17日～  
医療従事者を対象  
とした先行接種開始
- ・ 4月12日～  
高齢者への接種開始

5月30日時点で  
およそ1306万回接種

[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/672212\\_631341DA1025\\_1\\_03](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/672212_631341DA1025_1_03)  
<https://www.mixonline.jp/tabid55.html?artid=70631>

# COVID19 Vaccine : コミナティ筋注 臨床試験の現状



NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

Find Studies ▼ About Studies ▼ Submit Studies ▼ Resources ▼ About Site ▼

Home > Search Results

Modify Search Start Over

41 Studies found for: BNT162b2

2021年6月16日現在  
コミナティ（開発コードBNT162b2）  
関連の臨床試験登録数は41

← の内、臨床試験完了数はゼロ

NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

Find Studies ▼ About Studies ▼ Submit Studies ▼ Resources ▼

Home > Search Results

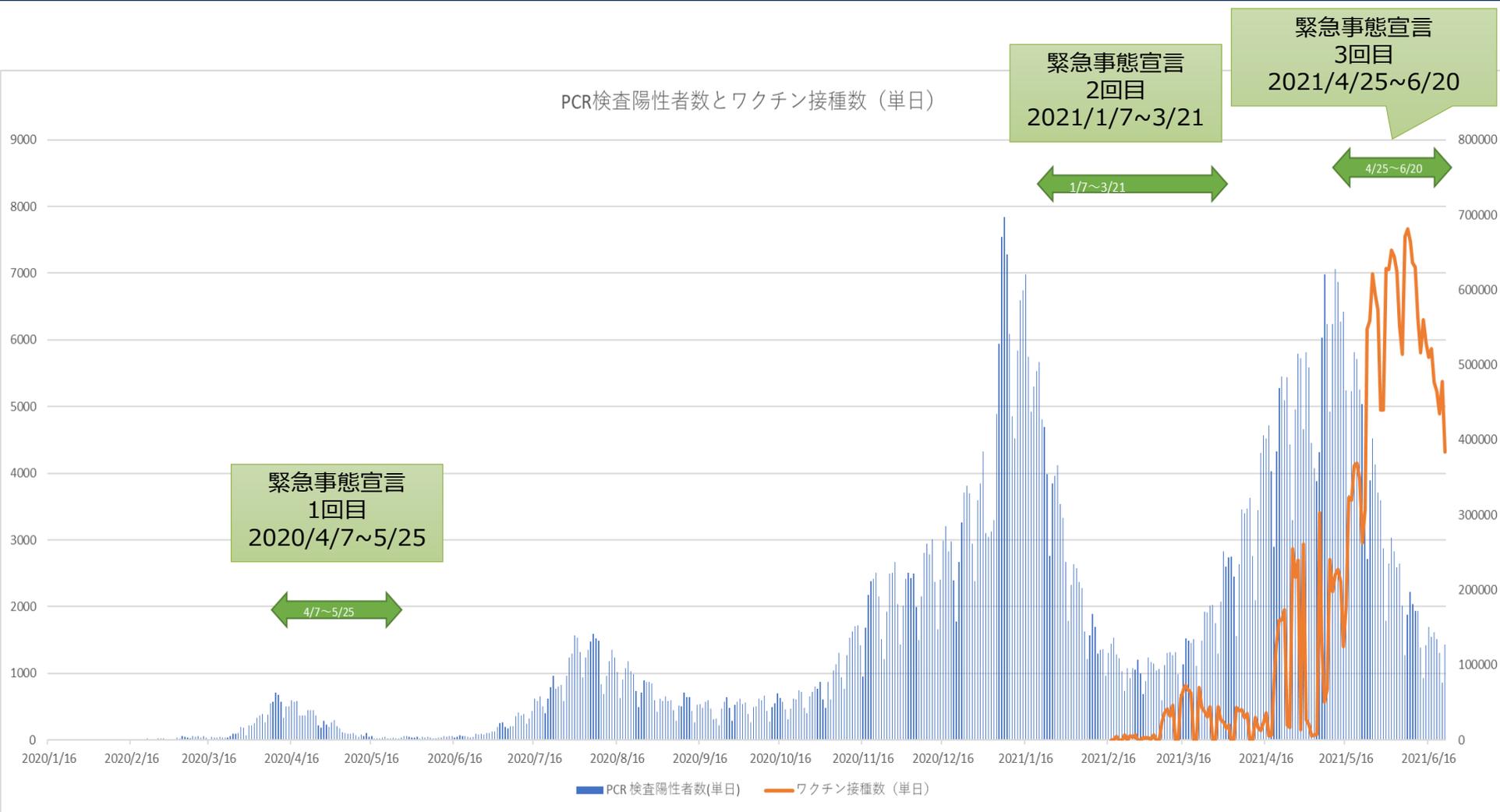
Modify Search Start Over

No Studies found for: BNT162b2 | Completed Studies

Applied Filters:  Completed

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=BNT162b2&cntry=&state=&city=&dist=>

# COVID19 PCR検査陽性者数とワクチン接種数（単日）



データ：<https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/open-data.html>（コロナウイルス感染症について>オープンデータ）  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine\\_sesshujisseki.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_sesshujisseki.html)（4/9以前のワクチン接種数）  
<https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html>（4/12以降の医療従事者+高齢者等ワクチン接種数）

# Poor Practice of Science①

第 61 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副 反応検討部会、令和 3 年度第 9 回薬事・食品衛生審議 会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会	資料 1-3-1
2021(令和3)年6月9日	

新型コロナワクチン接種後の死亡として報告された事例の概要  
(コミナティ筋注、ファイザー株式会社)

## 1. 報告状況

- 前回の合同部会（5月26日）以降、コミナティ筋注の副反応疑い報告において、医療機関又は製造販売業者から死亡として報告された事例が新たに54件あり、令和3年2月17日から令和3年5月30日までに報告された死亡事例は計139件となった（別紙1、2）。
- なお、上記に加え、令和3年5月31日から令和3年6月4日までに、医療機関又は製造販売業者から死亡として報告された事例が57件あった。

## 2. 専門家の評価

- 令和3年2月17日から令和3年5月30日までに報告された139事例を対象に、専門家の評価を実施（別紙1）。

○評価結果は、以下のとおり。

因果関係評価結果（公表記号）	件数
α（ワクチンと症状名との因果関係が否定できないもの）	0件
β（ワクチンと症状名との因果関係が認められないもの）	0件
γ（情報不足等によりワクチンと症状名との因果関係が評価できないもの）	139件

○追加の報告がなされた場合及び今後の事例についても、引き続き、専門家の評価を進める。

α（ワクチンと症状名との因果関係が否定できないもの）

→ 0 件

β（ワクチンと症状名との因果関係が認められないもの）

→ 0 件

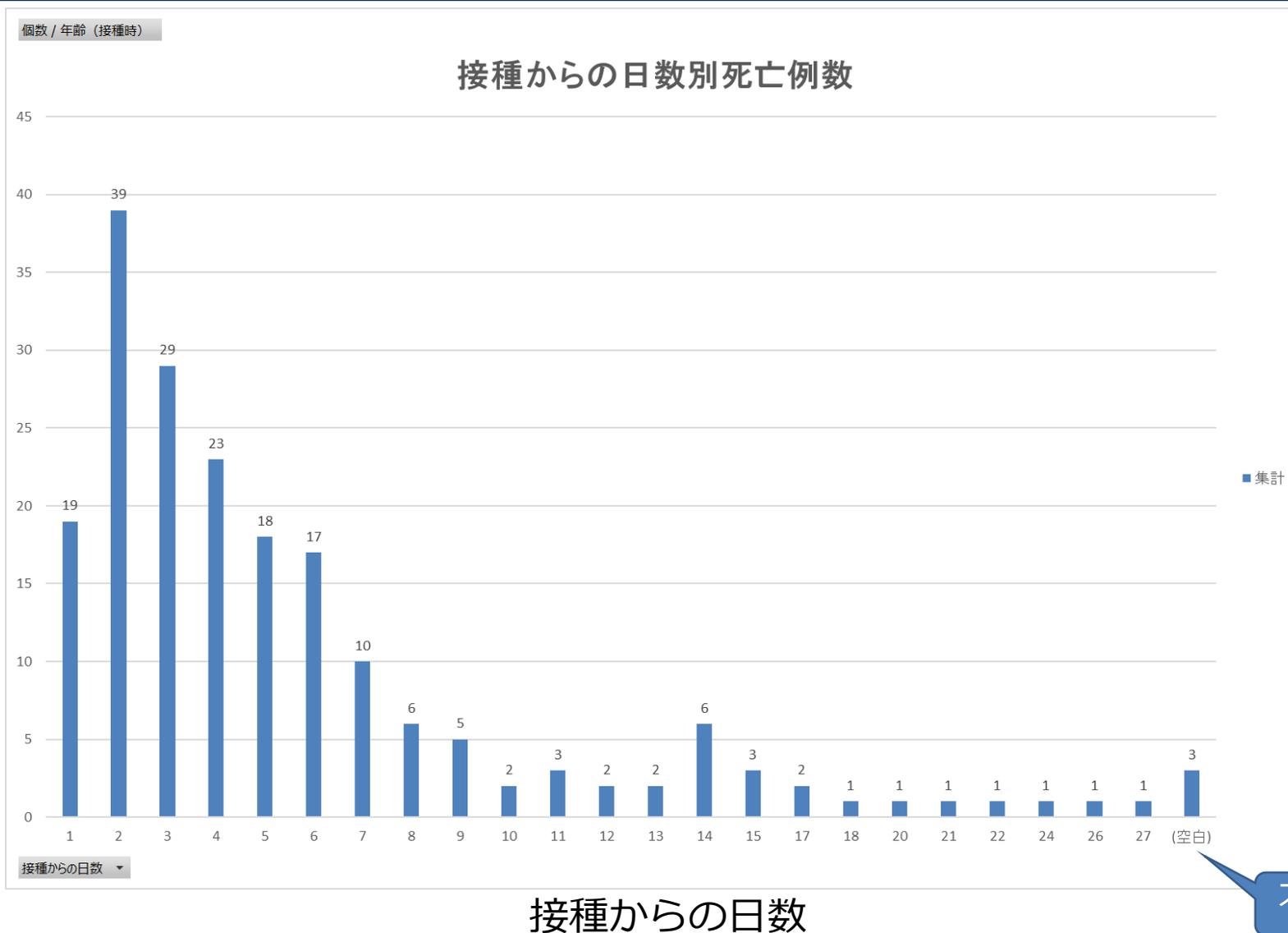
γ（情報不足等によりワクチンと症状名との因果関係が評価できないもの）

→ 139 件

<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/000790071.pdf>

# Poor Practice of Science②

死亡例数



Subscribe

Latest Issues

SCIENTIFIC AMERICAN

Cart 0 Sign In | Newsletters

CORONAVIRUS THE SCIENCES MIND HEALTH TECH SUSTAINABILITY VIDEO PODCASTS OPINION PUBLICATIONS Q

PUBLIC HEALTH | OPINION

# We Need Social Science, Not Just Medical Science, to Beat the Pandemic

Human behavior and social inequity are huge confounding factors

By Nicholas Dirks on March 20, 2021

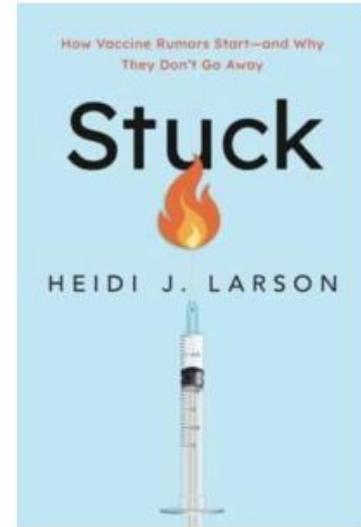
WORLD VIEW • 23 MARCH 2021

## COVID-19 recovery: science isn't enough to save us



Policymakers need insight from humanities and social sciences to tackle the pandemic.

Hetan Shah



Courtesy of Dr. Skipper Nature Editor in Chief

nature

nature portfolio



## 科学・技術革命真っ只中

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・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

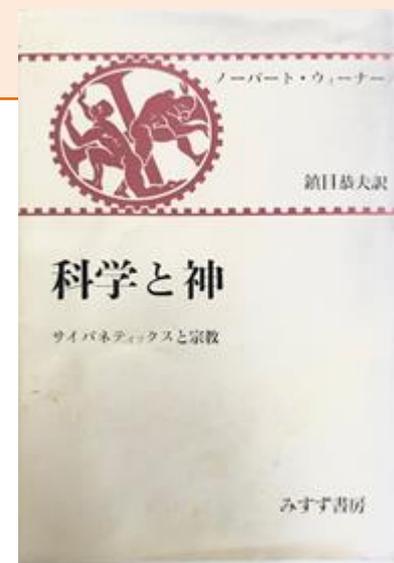


**Singularity**  
**技術特異点**

"一般にゲーム機械を使ってある機能を自動的に遂行させることができるためには、その機能が遂行されたか否かを判断するための明確で客観的な判別基準が存在すればいい"

— "科学と神" 学習する機械より

Norbert Wiener  
科学と神  
God and Golem, Inc. 1964



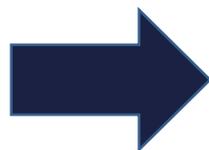
## ■ Outcomeの向上

新しい治療のアウトカム(介入後の状態)が、  
対象とする(従来の)治療のアウトカム(治療前の状態)に比べて:

- ・ 改善(向上)しているか
- ・ 有意差があるか

を検証すれば良い。

・ ・ ・ **明確な判別基準**



**広汎なAI導入が期待される！**



データ収集

➡ 特徴の自動抽出

➡ 分類、予測

## Laplace's Demon



**Deterministic:  
Mechanistic**

**Stochastic**



## Maxwell's Demon

Demon illustration cited from  
<https://www.atlasobscura.com/articles/demons-illustrations-dictionnaire-infernal>

# 一つの事実で全体を説明することはできない

予後因子解析において、予後因子として同定できるのは、あらかじめ入力した初期条件データだけ

解析によって、新たな予後因子をそれとして同定できたとしても、全体のほんの一部に過ぎない  
それを持って疾患全体を説明しきる事には常に限界がある

初期条件として観測して入力しておかない限り、当然解析から外れて新たな展望は出てこない

## ラプラスの悪魔は妄想に過ぎない

**→ 常に全体像を眺めて考え抜かねばならない**

## 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

## ■ その時点、解析する時にあって 与えられたデータしか解析できない

We do not know what we do not know.  
We do not know what data is lacking .



いかなるデータが必要かを  
自動的に認識できるか？

# Today's Talk



- *Chapter1* Era with Corona, changed, unchanged, and changing
- *Chapter2* COVID19 Pandemic, what should we learn toward the next decade
- *Chapter3* **Brief introduction of myself as a medical oncologist and clinical scientist**
- *Chapter4* Where are we now, what was done during these two decades, and how was it done
- *Chapter5* Newer conception of cancer biology  
~ Beyond molecular biology
- *Chapter6* Horizon of cancer therapy in terms of post checkpoint blockade
- *Chapter7* Road to disease control, building learning health society and global research network, grand design and operation model  
~ Lessons from the corona pandemic

# 治療成績向上のために①：最新知識の普及

この本は必ず  
翻訳・出版しなければならぬ！！

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



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がある。

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において、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版を手にしていった。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言を持ち続けていた彼は、私の意を理解を示してくれ、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入っ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「意識は訳語」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、たんばく、タンパク、蛋白、たん白、本書では蛋白に統一した。たんば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、ポータレス社会にあって、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 完全AI翻訳へのステップ

節タイトル 日	BLEU
栄養障害	66
消化器疾患	58
肝胆道系疾患	58
筋骨格および結合組織疾患	55
肺の疾患	53
救急医療	47
心血管疾患	56
耳鼻咽喉疾患	56
歯の疾患	54
眼の疾患	48
皮膚疾患	59
血液学および腫瘍学	56
内分泌および代謝疾患	54
免疫とアレルギー疾患	57
感染症	55
精神疾患	48
神経疾患	55
泌尿生殖器疾患	58
産婦人科疾患	56
小児科疾患	57
臨床薬理	56
外傷と中毒	55
その他	45
老年医学	50
平均	55

## 評価尺度：BLEUスコアとは？

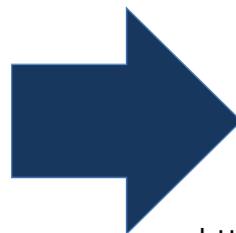
### 前提：

MT訳とプロの翻訳者による(複数の)翻訳が似ていれば似ているほど、そのMT訳は良いだろう。

### 自動評価 必要なもの

- (複数の)良質の翻訳  
あらかじめ用意しておく
- 似ている度合を測定する尺度 → BLEU

BLEUスコア	解釈
< 10	ほとんど役に立たない
10~19	主旨を理解するのが困難である
20~29	主旨は明白であるが、文法上の重大なエラーがある
30~40	理解できる、適度な品質の翻訳
40~50	高品質な翻訳
50~60	非常に高品質で、適切かつ流暢な翻訳
> 60	人が翻訳した場合よりも高品質であることが多い



<https://att-astrec.nict.go.jp/member/mutiyama/corpm/4.pdf>

## 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 MHFW 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, MHFW 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 <sup>7</sup> )	Expenditure per capita (\$)
United States	28 965	109
Japan	22 698	106
West Germany	7 606	136
France	6 754	128
Italy	5 962	109
Britain	2 596	51
Spain	2 053	51
Netherlands	0 964	57
Belgium	0 870	134

Source: DIALOG PFS-FROMT.

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 France<sup>1</sup>. 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 world<sup>2</sup>, but in Japan

per cent of more, 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-

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

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

→ **法・制度の整備**

- **科学**の構造とダイナミクスに関する  
理解の不足

→ **教育、教育、そしてまた教育**

# 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. Rothenberg<sup>1</sup>, Charles A. Coltman Jr.<sup>2</sup>, and Masanori Fukushima<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Executive Officer Southwest Oncology Group, San Antonio, Texas, USA

<sup>2</sup> Chairman Southwest Oncology Group, San Antonio, Texas, USA

<sup>3</sup> 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 a randomized trial comparing 600 mg/m<sup>2</sup> carboplatin and 600 mg/m<sup>2</sup> cyclophosphamide with 600 mg/m<sup>2</sup> cyclophosphamide and 600 mg/m<sup>2</sup> cyclophosphamide. The primary endpoint was overall survival. The results showed that the combination of carboplatin and cyclophosphamide was superior to cyclophosphamide alone. The median survival was 21% and 20%, respectively. The response rates in women with bulky disease were 30% or greater survival. The high degree of certainty was achieved.

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, <sup>1)</sup>都立駒込病院産婦人科, <sup>2)</sup>久留米大学医学部産婦人科,  
<sup>3)</sup>国立がんセンター第2薬物療法室, <sup>4)</sup>新潟大学医学部産婦人科, <sup>5)</sup>帝京大学医学部産婦人科,  
<sup>6)</sup>国立札幌病院産婦人科, <sup>7)</sup>国立仙台病院臨床検査科, <sup>8)</sup>国立仙台病院産婦人科, <sup>9)</sup>国立名古屋病院産婦人科,  
<sup>10)</sup>国立呉病院婦人科, <sup>11)</sup>四国がんセンター産婦人科, <sup>12)</sup>国立病院九州がんセンター婦人科,  
<sup>13)</sup>北海道大学医学部産婦人科, <sup>14)</sup>東北大学医学部産婦人科, <sup>15)</sup>北里大学医学部産婦人科,  
<sup>16)</sup>名古屋大学医学部産婦人科, <sup>17)</sup>近畿大学医学部産婦人科, <sup>18)</sup>大阪市立大学医学部産婦人科,  
<sup>19)</sup>九州大学医学部産婦人科, <sup>20)</sup>長崎大学医学部産婦人科, <sup>21)</sup>鹿児島市立病院産婦人科,  
<sup>22)</sup>東京慈恵会医科大学病理学, <sup>23)</sup>国立がんセンター疫学部疫学研究室, <sup>24)</sup>東京大学医学部病理学第1,  
<sup>25)</sup>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 <sup>1)</sup>	吉川 裕之 <sup>1)</sup>	水谷 勝美 <sup>1)</sup>	薬師寺道明 <sup>2)</sup>
西村 治夫 <sup>2)</sup>	恒松隆一郎 <sup>3)</sup>	田中 憲一 <sup>4)</sup>	児玉 省二 <sup>4)</sup>
竹内 正七 <sup>5)</sup>	山下 幸紀 <sup>6)</sup>	並木 恒夫 <sup>7)</sup>	森塚威二郎 <sup>8)</sup>
六鹿 正文 <sup>9)</sup>	藤井 恒夫 <sup>10)</sup>	日浦 正道 <sup>11)</sup>	自見 昭司 <sup>12)</sup>
藤本征一郎 <sup>13)</sup>	矢嶋 聰 <sup>14)</sup>	西島 正博 <sup>15)</sup>	友田 豊 <sup>16)</sup>
野田起一郎 <sup>17)</sup>	荻田 幸雄 <sup>18)</sup>	塚本 直樹 <sup>19)</sup>	山辺 徹 <sup>20)</sup>
波多江正紀 <sup>21)</sup>	古里 征国 <sup>22)</sup>	津金昌一郎 <sup>23)</sup>	坂本 穆彦 <sup>24)</sup>
福島 雅典 <sup>25)</sup>			

### 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

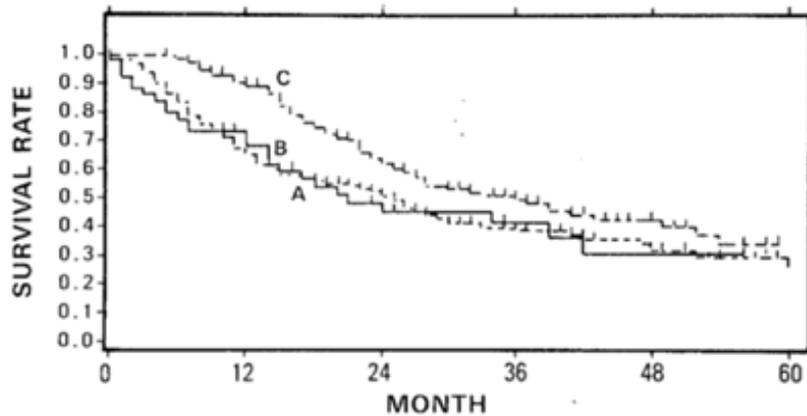


図3 1985~1990年間のIII期卵巣癌(469例)における Cisplatin modified relative DI (CDDP RDI) (算出は Levin と Hrynuik の方法に基づいた, 文献2)別の生存率曲線 (Kaplan-Meier 法)  
 A : CDDP RDI=0, Cisplatin を含まない薬剤処方 (50例)  
 B :  $0 < \text{CDDP RDI} < 0.9$  (225例)  
 C :  $\text{CDDP RDI} \geq 0.9$  (194例)

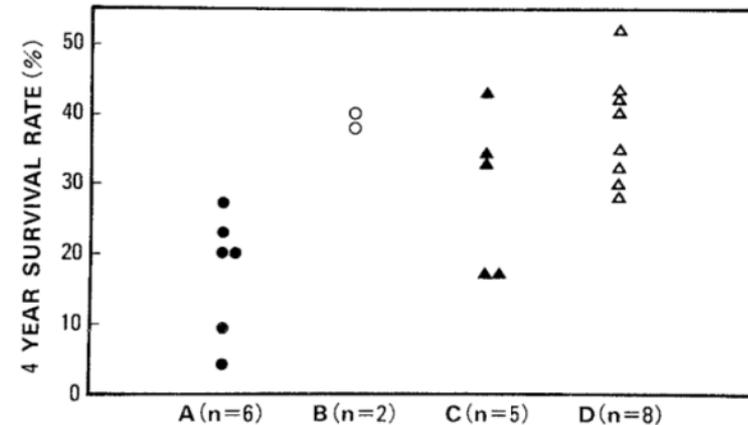


図4 初回手術術式および Cisplatin modified relative DI (CDDP RDI) 別4年生存率  
 A : standard surgery + CDDP RDI < 0.9  
 B : standard surgery + CDDP RDI ≥ 0.9  
 C : standard + debulking surgery + CDDP RDI < 0.9  
 D : standard + debulking surgery + CDDP RDI ≥ 0.9  
 術式と RDI は図2, 3と同様

### 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**

---

**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**

## **In Memoriam: Charles A. Coltman 1930 to 2018**

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.<sup>3</sup> 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.<sup>3,4(p3540)</sup>

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

# Today's Talk



- *Chapter1* Era with Corona, changed, unchanged, and changing
- *Chapter2* COVID19 Pandemic, what should we learn toward the next decade
- *Chapter3* Brief introduction of myself as a medical oncologist and clinical scientist
- *Chapter4* **Where are we now, what was done during these two decades, and how was it done**
- *Chapter5* Newer conception of cancer biology  
~ Beyond molecular biology
- *Chapter6* Horizon of cancer therapy in terms of post checkpoint blockade
- *Chapter7* Road to disease control, building learning health society and global research network, grand design and operation model  
~ Lessons from the corona pandemic



## 科学・技術革命真っ只中

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・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



**Singularity**  
**技術特異点**

# 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	ポテリジオ	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

～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△  
2021年6月11日  
承認！

# がん治療用ウイルスG47Δ（DS-1647）の国内における 製造販売承認



## Press Release

2021年6月11日

報道関係者各位

会 社 名 第一三共株式会社  
代 表 者 代表取締役社長 眞鍋 淳  
(コード番号 4568 東証第1部)  
問 合 せ 先 コーポレートコミュニケーション部長 大沼 純一  
TEL 03-6225-1126

### がん治療用ウイルスG47Δ製品「デリタクト<sup>®</sup>注」の国内における 製造販売承認取得のお知らせ

第一三共株式会社（本社：東京都中央区、以下「当社」）は、当社が東京大学医科学研究所藤堂具紀教授（以下「藤堂教授」）と共同で開発したがん治療用ウイルスG47Δ<sup>®1</sup>製品「デリタクト<sup>®</sup>注」（一般名：テセルバツレブ、以下「本品」）について、本日、悪性神経膠腫<sup>2</sup>の治療を目的とした再生医療等製品として国内で条件及び期限付承認に該当する製造販売承認を取得しましたので、お知らせいたします。

本品は、2016年2月に先駆け審査指定<sup>3</sup>を受けるとともに、2017年7月に希少疾病用再生医療等製品<sup>4</sup>の指定を受けており、藤堂教授が実施した膠芽腫<sup>5</sup>（悪性神経膠腫の一種）の患者を対象とした国内第2相臨床試験（医師主導治験）の結果に基づき、2020年12月に当社が国内製造販売承認申請を行いました。今回の承認取得により、本品は悪性神経膠腫の治療を目的として、世界で初めて承認されたがん治療用ウイルスとなります。

[https://www.daiichisankyo.co.jp/files/news/pressrelease/pdf/202106/20210611\\_J.pdf](https://www.daiichisankyo.co.jp/files/news/pressrelease/pdf/202106/20210611_J.pdf)

# History of Medical Innovation Projects

## —医療イノベーション創出事業の歴史—



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

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

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

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)

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

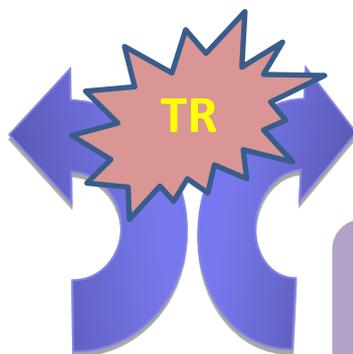
# 疾病征圧に向けて – 臨床科学のセントラルドグマ –

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



診療ベースの疾患単位統合レジストリ

新薬・新規  
医療機器  
導入



臨床試験

治療成績  
調査



予後向上

AIによる  
ビッグデータ

リバースTR

リアル・ワールド個別データ  
Digital Health DB

データの標準化  
と調和が必須

国民レベルのライフコース事業

## 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

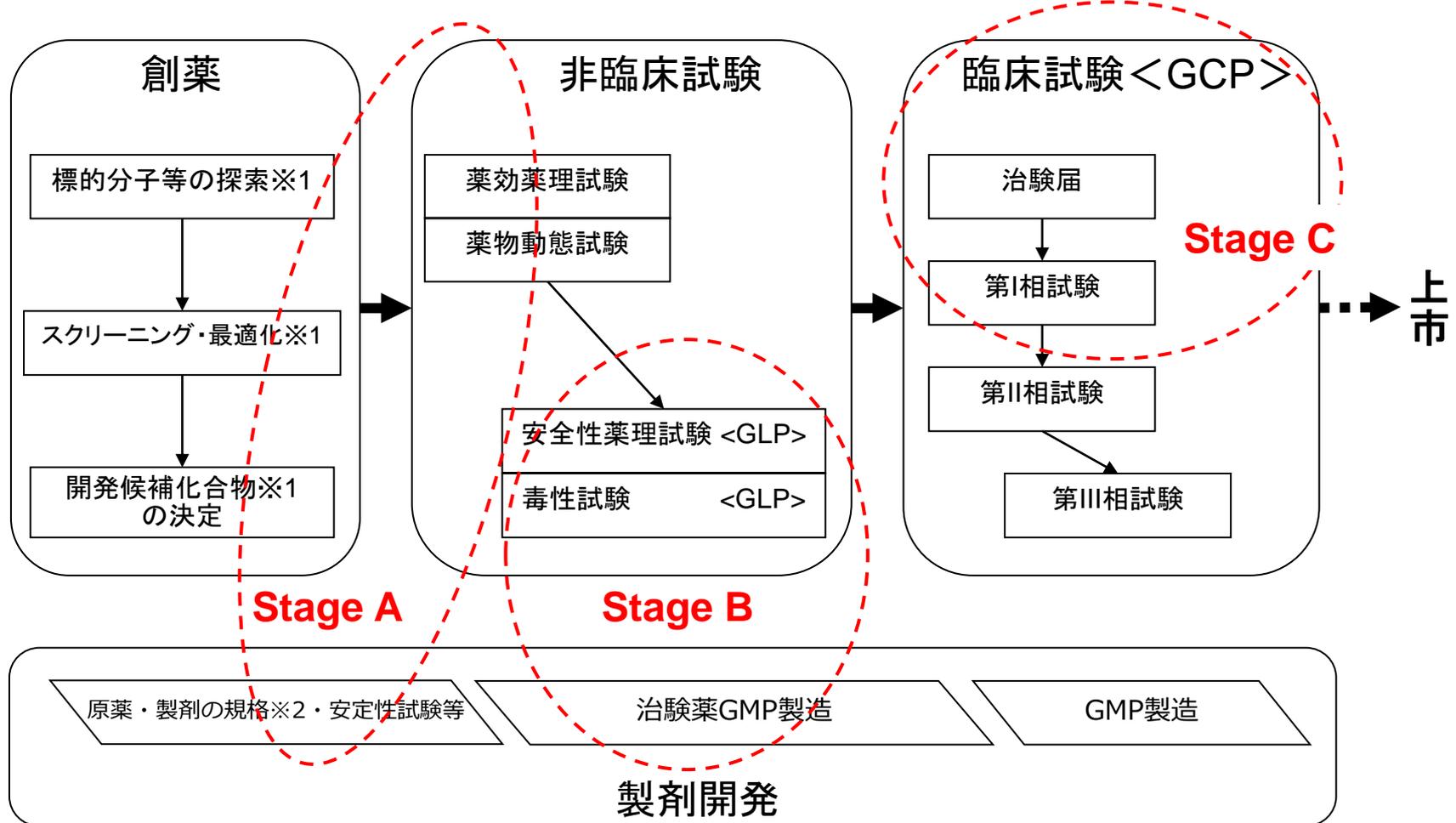
### ② 橋渡し研究支援を行なうための人材の確保・登用・育成

### 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>

# 開発ステージに応じた資金投入が必要



※1 特許出願(物質, 用途等), ※2 特許出願(製法, 製剤等)

臨床評価. 38(3) 2010 一部改変

# 平成24年度 厚生労働科学研究費補助金 公募要項

## 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。

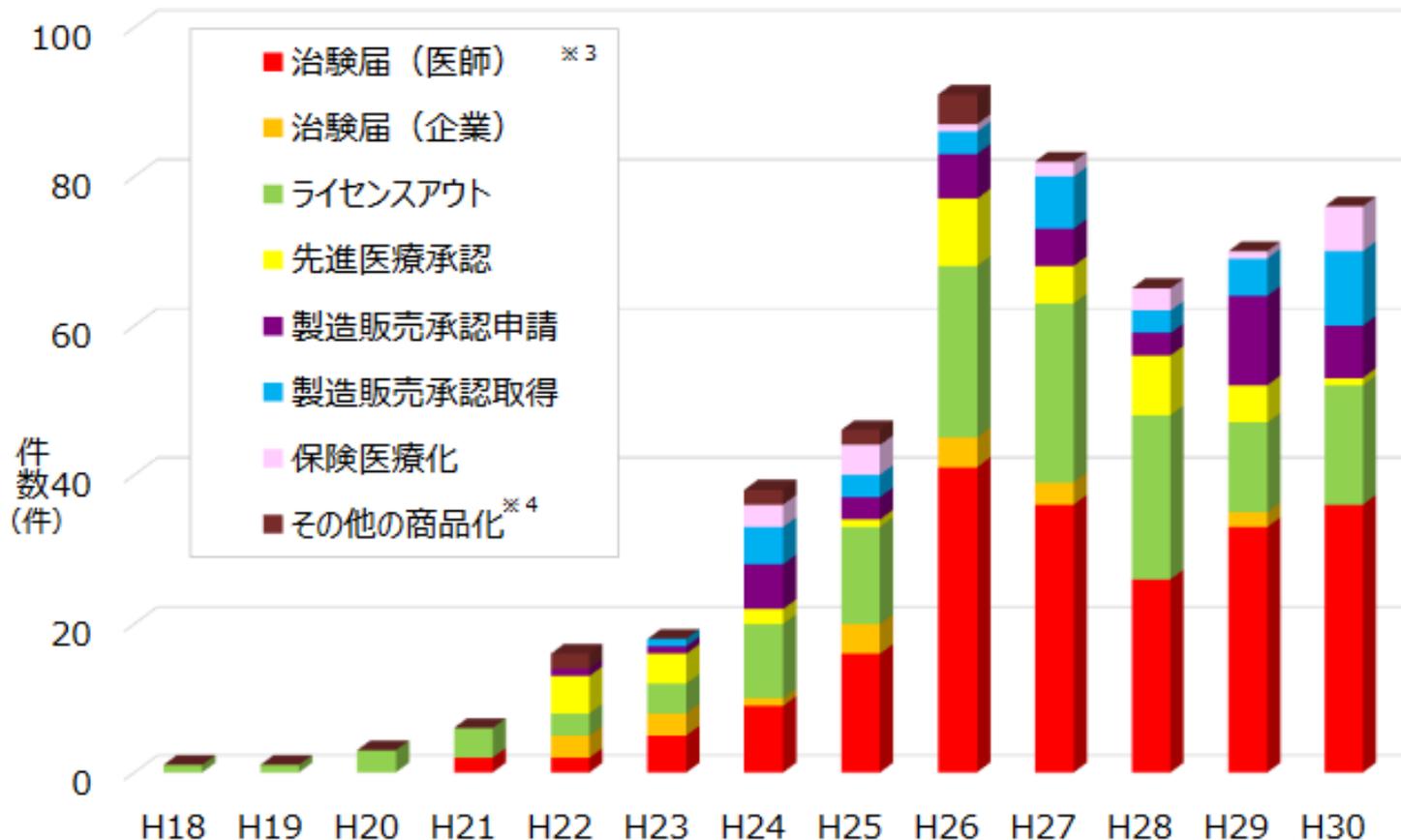
# 革新的医療技術創出拠点プロジェクトにおける開発実績

（「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 本事業による研究医の有無にかかわらず、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ベースで集計。  
 ※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・深層的臨床試験拠点及び臨床研究中核病院の総称）として集計していることに留意が必要。  
 ※3 同一シーズで複数報告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。

40

# 薬事承認取得済みアカデミア医療シーズ例



	販売名	開発者／研究代表者 (承認時の所属機関)	国の支援プログラム	承認年月日	対象疾患／ 診断技術
1	メトレレプチン皮下注用 11.25mg「シオノギ」	中尾一和 (京都大学)	文科省 橋渡し研究支援 プログラム	2013年3月25日	脂肪萎縮症
2	HAL医療用下肢タイプ	山海嘉之 (筑波大学)	厚労省 難治性疾患等克 服研究事業	2015年11月25日	緩徐進行性 神経・筋疾 患
3	アイリスモニタ	木村芳孝 (東北大学)	東北大学	2017年2月23日	胎児心拍数 計測
4	チタンブリッジ	讃岐徹治 (熊本大学)	厚労省 難治性疾患等克 服研究事業／AMED 難 治性疾患実用化研究事業	2017年12月15日	内転型痙攣 性発声障害
5	ステミラック注	本望修 (札幌医科大学附属病院)	文科省 橋渡し研究支援 プログラム	2018年12月28日	脊髄損傷
6	タウリン散98%「大正」	砂田芳秀・大澤裕 (川崎医科大学)	厚労省 難治性疾患等克 服研究事業／AMED 難 治性疾患実用化研究事業	2019年2月21日	MELAS
7	リティンパ耳科用250μg セット	金丸眞一 (田附興風会北野病院)	文科省 橋渡し研究支援 プログラム	2019年9月20日	鼓膜穿孔

# 添付文書 1 : メトレプレチン皮下注用11.25mg 「シオノギ」



\*2017年5月改訂(第2版、使用上の注意の項の自主改訂)  
2018年3月作成

貯 法: 遮光、2~8℃で保存  
使用期限: 外箱等に表示(使用期間3年)

日本標準品分類番号  
872499

承認番号: 22500AM000935  
承認日期: 2013年3月  
販売開始: 2013年7月  
医師薬用: 2013年3月

遺伝子組換え型ヒトプロテイン製剤

処方箋医薬品<sup>※</sup>

**メトレプレチン** 皮下注用11.25mg「シオノギ」

注射用メトレプレチン (遺伝子組換え)

シオノギ製薬

Metreleptin 「SHIONOGI」

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

1. 組成

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

2. 性状

製剤名	メトレプレチン皮下注用11.25mg「シオノギ」
性状・形質	白色の結晶の塊である。(注射剤)
pH	4.05~4.45
復原性比 (生体食塩液 に対する比)	約1 本剤1瓶に注射用水2.2mlを加え溶解した場合

**【効能・効果】**

**脂肪萎縮症**

**<効能・効果に関連する使用上の注意>**

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

**【用法・用量】**

通常、メトレプレチンとして、男性には0.04mg/kg、18歳未満の女性には0.06mg/kg、18歳以上の女性には0.08mg/kgを1日1回皮下注射する。

投与はそれぞれ0.02mg/kg、0.03mg/kg、0.04mg/kgから投与開始し、1ヵ月程度をかけ、上記投与量まで増量する。

なお、症状に応じて適宜減量する。

**<用法・用量に関連する使用上の注意>**

性別及び年齢別の投与量:

	開始用量	維持用量
男性	0.02mg/kg	0.04mg/kg
女性 (18歳未満)	0.03mg/kg	0.06mg/kg
女性 (18歳以上)	0.04mg/kg	0.08mg/kg

注射剤の調製法: 本剤11.25mg (1瓶) に注射用水2.2mlを加えて溶解すること。溶解後は速やかに使用すること。

注1) 注意一医師等の処方箋により使用すること

**【使用上の注意】\***

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- 重度の血液貧血 (好中球減少症等) のある患者 [海外臨床試験において、1例急性リンパ腫が報告されている。(重要な基本的注意)の項参照]
- 肺炎及び高トリグリセライド血症の既往のある患者 [海外臨床試験において、本剤の突然の中止後に急性肺炎が起きたとの報告がある。(重要な基本的注意)の項参照]
- 腎機能障害のある患者 [主に腎で排泄されると考えられるため、高い血中濃度が持続するおそれがある。]
- 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態
  - 下垂体機能不全又は副腎機能不全
  - 栄養不良状態、肌腱状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
  - 激しい筋肉運動
  - 過度のアルコール摂取者
  - 「相互作用」の項に示す血糖降下作用を増強する薬剤との併用
- 低血糖を起こすことと事故につながるおそれのある患者 (高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等)
- 高齢者 [高齢者への投与]の項参照。また、低血糖をおこすおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- 海外臨床試験において、肺炎及び高トリグリセライド血症の既往歴のある患者で、本剤の突然の中止後に急性肺炎が起きたとの報告がある。投与を中止する場合には、持続する重度の腹痛、背部への放射痛等の症状を十分に観察し、徐々に減量するなど慎重に行うこと。また、血中トリグリセライドの推移を観察するとともに、必要に応じて脂質異常症治療薬の投与開始あるいは用量調整を行うこと。
- 本剤の使用にあたっては、患者及びその家族に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。臨床試験において、インスリン製剤を併用した場合に低血糖が報告されている。インスリン製剤又は糖尿病用薬と併用する場合には、血糖値の推移を観察するとともに、必要に応じてインスリン製剤又は糖尿病用薬を減量すること。
- 本剤の適用はあらかじめ食事療法、運動療法を十分に行った上で考慮すること。
- 患者の不潔性、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、臨床検査値等に留意の上、常に投与継続の可否、他の薬剤の併用の必要性等に注意すること。
- 脂肪萎縮症の治療に精通した医師のもとで治療を行うこと。
- 在宅自己注射を行う場合は、患者に投与方法及安全な廃棄方法の指導を行うこと。
- 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、溶解時や投与する際の操作方法を指導すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合に

# 添付文書 2 : HAL 医療用下肢タイプ

2016年2月15日作成 (第1版)

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

承認番号:227008Z00366000

## HAL 医療用下肢タイプ

**【警告】**  
 <使用方法>  
 本品の着脱および使用時には、患者に頼らない転倒防止装置(例えばホイス等)を利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併用が、本品のみで転倒を防止することはできない。また、本品が高電圧を発生した場合、意図しない動作を防ぐために自動停止する場合があります。]

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

**【形状・構造及び原理等】**  
 1. 構成  
 本品は以下の品により構成される。

名称	タイプ	サイズ	形式
本体	両脚	X	HAL-MJD5-DXM-JP
	両脚	L	HAL-MJD5-DLM-JP
	両脚	M	HAL-MJD5-DMM-JP
	両脚	S	HAL-MJD5-DSM-JP

名称	タイプ	サイズ	形式
大腿カフ	B 右	L	HT010C40A
		R	HT010C41A
	B 左	M	HT010C42A
		M	HT010C43A
	A 右	L	HT010C44A
		L	HT010C45A
	A 左	M	HT010C46A
		M	HT010C47A
下腿カフ	右	L	HT010C48A
	左	L	HT010C49A
	右	M	HT010C4AA
	左	M	HT010C4BA

名称	サイズ	形式
センサシューズ	23cm	HT010C20H
	24cm	HT010C21H
	25cm	HT010C22H
	26cm	HT010C23H
	27cm	HT010C24H
	28cm	HT010C25H
29cm	HT010C26H	
30cm	HT010C27H	

名称	形式
ベルト 70cm	HT016Z00A
ベルト 80cm	HT016Z01A
ベルト 90cm	HT016Z02A
ベルトバックル	HT016Z03A
サイドベルト	HT016Z20H
体幹パッド	HT016A01A

カフパッド	HT010F01A
スタビライザ	HT015D30C
股関節電極ケーブル(両)	HT010C60A
膝関節電極ケーブル(両)	HT010C61A
バッテリーバック	HT012B06A
バッテリーバック	HT012B06B
取扱説明書	HT010G01B

付属品	
充電器 (非医療機器)	HTP0180W13
六角レンチ(非医療機器)	HT01B173A
HAL スタンド(非医療機器)	HT010C55A

併用する電極 (電極は別途購入となる)  
 別途販売されている単回使用心電図電極のうち、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剥くことがあるため、肌との相性を考慮して選定すると良い。  
 (1) 導電ゲル部の直径が15~25mm 程度のもの  
 (2) 本品の電極ケーブルとの接続で、着脱や締め合いが可能なもの。  
 (3) 取り付けたまま運動し発汗を伴うため、汗や動きなどにより電極が剥がれにくいもの。  
 (4) 異なる形式の電極を同時に使用しない。  
 (5) 当社が使用を認めている電極。その他の電極については個別に問い合わせのこと。

標準済み電極 (本文書作成時現在)	
販売名	製造販売業者
ハル・バイオ	株式会社アイメディアックス
エレクトロロード	届出番号:12H3X00034000100
デイスロ電極 L	日本光電工業株式会社
ビトロード	届出番号:13H1X002060000157

### 2. 外観図 (ベルトを取り外した状態)



3. 寸法、重量

高さ [cm]	S	M	L	X
123-130	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  
 脚長調整範囲 [cm]

Size	S	M	L	X
大腿長	36-38	38-41	40-45	43-48
下腿長	35-38	37-41	39-45	42-48

・腰幅調整範囲:28-36cm  
 ・可動範囲(直立時0度、屈曲+, 伸展)  
 股関節:-20~120度  
 脚関節:-6~120度

# 添付文書3：アイリスモニタ

\*2018年9月作成(第2版)  
2017年4月作成(第1版)

承認番号 22900ZXX00093000

機械器具(21) 内臓機能検査用器具  
管理医療機器 心拍数モニタ 35197000

特定保守管理医療機器 **アイリスモニタ**

## 【警告】

### \*＜使用方法＞

- 1) 水中分娩やシャワー室など患者および電極接続ケーブル、電極に水や液体がからぬ程度では、使用しないこと。  
【感電の危険になる。】

## 【禁忌・禁止】

### <併用医療機器>

- 1) 磁気共鳴画像診断装置(MRI装置)と併用しないこと。
- 2) 高周波外科手術装置(電気メス)と併用しないこと。
- 3) 除細動器と併用しないこと。

### <使用方法＞

- 1) 麻酔薬、酸素、水など可燃性および引火性の気体・液体を使用することでは使用しないこと。
- 2) 高気圧酸素治療タンク内では絶対に使用しないこと。

## 【形状・構造及び原理等】

### 1. 構成

本品は、以下より構成される。

- ・データ解析表示部
- ・増幅部
- ・外部機器接続部
- ・電源部



## 【付属品】

専用スタンド  
外部機器接続部接続ケーブル※  
※構成により付属しないことがある。

## 【別途販売品】

シート電極、シート電極接続ケーブル、ベッド用ノイズカットシート、母体用ノイズカットシート、心電図電極

「心電図電極」は、以下の既届出医療機器である。

詳細な情報については当該製品の添付文書参照すること。

販売名: ソフト-E 届出番号: 11D1X00002V21012

## 2. 電気的定格

[AC 電源]  
定格電圧:100V  
周波数:50/60Hz  
消費電力:200VA

## 3. 機器の分類

(1) 電撃に対する保護の形式による分類

クラスI機器 / 内部電源機器※

(2) 電撃に対する保護の程度による装置部の分類 CF 形状装置部  
※汎用パーソナルコンピュータの仕様による。

## 4. 原理

母体腹部に装着された電極接続ケーブルにより測定された生体電気信号を増幅部へ送り、増幅・デジタル変換された信号をデータ解析表示部に転送する。参照系独立成分分析法を利用した独自のアルゴリズムによって、母体の心電や筋電等の生体電気信号などの不要成分を分離、除去し、胎児の生体電気信号を抽出する。胎児生体電気信号からR波に対応するとみられるピークの間隔を計測し、胎児心拍数を算出、表示する。  
分娩監視装置(本品に含まれない)を接続すると、その各計測信号は、外部機器接続部を經由してデータ解析表示部に入力され、本品の同一画面に表示、保存できる。

## 【使用目的又は効能】

母体腹部誘導により非侵襲的に胎児心拍数を計測、表示、保存する。

## 【使用方法等】

- 1) ベッド用ノイズカットシートをベッドに敷く。
- 2) 電極接続ケーブルを増幅部に接続し、その電極コネクタは電極を接続する。
- 3) 電極接続ケーブルのボディアース用コネクタ(黒)に電極を接続する。
- 4) 主電源とデータ解析表示部の電源を入れる。
- 5) 画面のガイド表示に従って各電極を患者に貼り付け、母体用ノイズカットシートで母体と電極を覆う。
- 6) アースコネクタ(緑)をベッド用ノイズカットシート側のクランプに取り付ける。
- 7) 患者情報を登録する。
- 8) 収録開始操作を行い、収録を開始する。
- 9) 計測波形、解析波形、母体心電信号と、抽出された胎児生体電気信号、およびそこから算出された心拍数が表示される。
- 10) 収録終了操作を行い、収録を終了する。
- 11) 収録したファイルを開くと、計測したデータの再生画面が表示され、任意のタイミングのデータを確認することができる。

## <使用方法等に関連する使用上の注意>

- 1) シート電極(M, RP, F1~F11)は、指定のものを使用すること。
- 2) シート電極は、再使用できない。
- 3) ノイズカットシートの内部には、金属が折り込まれているため、金属アレルギーに注意すること。
- 4) ノイズカットシートの端のクランプおよびその裏面は計測中、患者や使用者等の皮膚、金属等に触れないように設置すること。  
【ノイズが混入し、計測不良の原因になる。】
- 5) 患者が身に付けているネックレスや磁気が発生する装飾品等は、全て外すこと。

取扱説明書を必ずご参照ください。

# 添付文書 4 : チタンブリッジ

\*2019年4月改訂(第2版)  
2017年12月作成

承認番号: 22908ZX00409000

高次管理医療機器

医療用品(04)整形用品  
甲状腺固定器具  
**チタンブリッジ®**

T1057003

## 再使用禁止

### 【警告】

#### 使用方法

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

### 【禁忌・禁止】

#### 1. 使用方法

(1) 再使用禁止

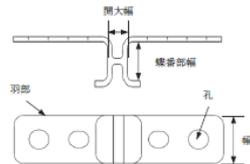
(2) 再滅菌禁止

#### 2. 適用対象(患者)

(1) チタンに対する過敏症の既往歴のある患者に使用しないこと。

### 【形状・構造及び原形等】

本品は、甲状腺形成術2型において、正中切開した甲状腺を拡大し、前交連部の開大幅を確保するために使用される。本品を甲状腺に固定、接合することで内転型聴覚性発声障害の症状を改善させる。なお、甲状腺前交連部の開大幅に応じて、任意の開大幅を選択することができる。



### <サイズ>

仕様記号	部位		
	幅	螺巻部幅	開大幅
S	3.0	3.02	
M	5.0	3.02	2.0, 2.5, 3.0, 3.5,
L	5.0	4.02	4.0, 5.0, 6.0

原材料: チタン

### <動作原理>

正中切開した甲状腺前交連部を起点に左右に開大し、切開部の上下に各1個の任意の開大幅を有する本品を固定、接合する。甲状腺前交連部に開大幅を確保し、声門の過閉鎖を防止することで内転型聴覚性発声障害の症状を改善させる。

別途「取扱い方法」を記載した文書も必ずご参照ください。

### 【使用目的又は効果】

内転型聴覚性発声障害における症状の改善

### 【使用方法等】

#### 1. 使用前

(1) 本品は、甲状腺上下に2個使用すること。

(2) 使用前に本品に損傷がないことを確認する。

#### 2. 使用時

(1) 甲状腺上縁及び輪状軟骨下縁の中央部(約3~5cm程度)を鋭切開し、甲状腺及び輪状軟骨の一部を露出させる。

(2) メス等を用いて甲状腺のみを正中縦切開する。

(3) 甲状腺下縁の中央部を一部切開し、甲状腺下縁から正中切開部にかかる内軟骨輪を、外耳道離子等をを用いて甲状腺から数mm程度外側に剥離する。

(4) モスキートペアン等を用いて、甲状腺正中切開部を徐々に広げながら患者に繰り返し発声させ、断層の開大幅を調整することで発声障害の症状が改善することを確認する。

(5) 発声障害の症状改善を確認した開大幅に応じて、本品の開大幅を選択する。

(6) 挿入時に本品の曲げ加工を行う。

(7) 甲状腺から剥離した内軟骨輪の部位に沿って本品を下から上(又は上から下)へ挿入する。

(8) 発声障害の症状の改善を確認した後、ナイロン系(4-0以上)などの非吸収性モノフィラメント縫合糸を用い、本品を甲状腺に縫合固定する。

(9) 本品固定後、創を閉鎖する。

### 【使用方法等に関連する使用上の注意】

1. 甲状腺正中切開時及び開大時には、前交連部を剥離しないように、慎重に甲状腺切開部位を徐々に開大すること〔十分な声門開大効果が得られなかったり、前交連部の肉芽、粘膜下血腫が発生したりする可能性がある〕。

2. 挿入時に本品の曲げ加工を行う際は、羽部の孔部を選び、手術器械等を用いて徐々に羽部を弯曲させること。

3. 本品の曲げ加工を行う際には、曲げ戻しを行わないこと〔本品の機械的強度を低下させ、破損させる可能性がある〕。

4. 手術前投薬としてのアトロピン硫酸塩注射液又はヒドロキシジン塩酸注射液を使用する場合は、慎重に投与すること。〔抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が出現するため、術中に症状改善を確認できないおそれがある〕。

# 添付文書 5 : ステミラック注

2018年12月作成 (第1版)

承認番号 33000F2X00003000

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

## 再生医療等製品 ステミラック注

### 再使用禁止

#### 【警告】

- 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]
- 緊急時に十分対応できる医療施設において、骨髄腫瘍の診断・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]
- 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届出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、同意を得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

- 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]
- 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、凍結保存したものである。
②骨髄採取キット	本品の前構成体であり、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である。
③採血キット	本品の前構成体であり、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である。

##### 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 <sup>6</sup> 個		
副成分	RPMI 1640	8mL	16mL
	ジメチルスルホキシド	2mL	4mL
	デキストラン40	200mg	400mg
	塩化カルシウム水和物	0.4mg	0.8mg
	塩化カリウム	0.6mg	1.2mg
	塩化ナトリウム	12.0mg	24.0mg
	L-乳酸ナトリウム	0.2mg	0.4mg
自己血清	8mL	16mL	

###### (2) 骨髄採取キット

本品の前構成体であり、1単位あたり、以下の構成体を同梱したものである。

構成体	形状、構造、成分、分量又は本質		分量
	成分名	分量	
骨髄希釈液 D MEM	骨髄希釈液 D MEM	20mL	10本
	原材料名		
ニプロセルトリー骨髄用	ポリプロピレン (容器本体)	10本	
	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 <sup>注1)</sup> (連結管)		

注1) 可塑剤にフタル酸ジ-n-エチルヘキシルを使用している

###### (3) 採血キット

本品の前構成体であり、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
ニプロセルトリー血清用	ポリプロピレン (容器本体)	12本
	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 <sup>注1)</sup> (連結管)	

注2) 可塑剤にフタル酸ジ-n-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。

# 添付文書 6 : タウリン散98%「大正」

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

用法：患部投与、空室投与  
使用期限：外箱及び瓶に表示

日本標準学会分類番号	B73919、B72119、B71190
承認番号	2190AM0067400
受理記載	2007年6月
販売開始	1987年12月
効果追加	2019年2月
再評価結果	1984年9月

肝・循環機能改善剤 MELAS脳卒中様発作抑制剤

## タウリン散98%「大正」 Taurine powder 98% "Taisho"

タウリン製剤

### 【組成・性状】

販売名	タウリン散 98%「大正」
成分・含量	1.00g中 日商タウリン 1g含有
添加物	精製無水ケイ酸 タルク

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

### 【効能・効果】

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

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

### 【用法・用量】

- 高ビリルビン血症（閉塞性黄疸を除く）における肝機能の改善、うつ血性心不全  
タウリンとして、成人1回1gを1日3回食後に経口投与する。なお、うつ血性心不全に用いる場合、本剤は強心利尿剤で十分な効果が認められないときに、それと併用すること。
- ミトコンドリア脳症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作（MELAS）症候群における脳卒中様発作の抑制  
タウリンとして、下表の1回量を1日3回食後に経口投与する。

体重	1回量
15kg未満	1g
15kg以上25kg未満	2g
25kg以上40kg未満	3g
40kg以上	4g

### 【使用上の注意】

- 1. 投与量と（次の患者には慎重に投与すること）  
（MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制）  
腎機能障害のある患者【血中濃度が上昇するおそれがある。】

### ● 2. 副作用

（高ビリルビン血症（閉塞性黄疸を除く）における肝機能の改善、うつ血性心不全）  
総症例1,004例中34例（3.2%）41件の副作用が認められた。その主なものは、悪心6件、下痢、腹部不快感、発疹が各5件であった。【再評価結果】

頻度不明 <sup>(*)</sup>	
消化器	悪心、下痢、腹部不快感、便秘、軟便、腹膨満
過敏症	発疹
その他	脱力感

注1）国内文献において報告されている副作用のため頻度不明

（MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制）  
臨床試験において認められた副作用は、10例中6例13件であった。その主なものは、口内炎2件であった。【凍結時】

	20%以上 <sup>(*)</sup>	20%未満 <sup>(*)</sup>
精神神経系	不眠症	
消化器	口内炎	便秘、下痢、胃腸炎、消化不良、嘔吐、腹膨満、軟便、下血、乳便、腸炎、腸管炎、腸管出血、腸管狭窄、腸管痙攣
その他		痙攣、四肢麻痺、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加

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

### ● 3. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため留意すること。

### ● 4. 小児等への投与

（MELAS症候群における脳卒中様発作の抑制）  
新生児、乳児、幼児及び13歳以下の小児における有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）。一般に新生児及び2歳未満の乳児においては体表面積あたりのGFRが低いことから排泄されずに血中濃度が上昇するおそれがある。

### 【薬物動態】

#### ● 1. 吸収<sup>(\*)</sup>

健常人に本剤2gを空腹経口投与した場合、投与約1時間後で最高血中濃度84µg/mlに達し、7時間後には通常の生体内濃度まで減少した。血中濃度半減期は約2時間であった。

#### ● 2. 分布<sup>(\*)</sup>

（参考）動物による成績：  
ラットへの経口投与による検討では、投与後3時間で投与量の約20%が肝臓に取り込まれ、腎臓には30分後に約7%が分布し以後急速に低下した。  
一方、心臓、腎臓では経時的に徐々に増加するが、腎臓にはほとんど取り込まれなかった。

41

# 添付文書 7 : リティンパ耳科用250μgセット



※2019年12月改訂 (第3版)  
※2019年11月改訂 (第2版)

日本標準品分類番号  
87129

## 鼓膜穿孔治療剤

### 処方薬商品名 **リティンパ®** 耳科用250μgセット

※承認番号 30100AMX0024000  
※薬価 2019年11月  
※販売開始 2019年12月  
※既産 2001年4月

Retympa®

トラフェルミン (遺伝子組換え) 製剤

貯法：密封容器・暗所保存  
使用期限：外箱に表示

注) 注意一表等の特効薬により使用すること

#### 【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 耳内に悪性腫瘍のある患者又はその既往歴のある患者 [本剤が細胞増殖促進作用を有するため]

ただし、再投与にあたっては、各投与前に鼓膜、鼓室等の状態を確認した上で、穿孔の閉鎖傾向が認められない等、本剤による鼓膜の閉鎖が見込まれない場合には、他の治療法との切替を考慮すること。  
3. 両耳の鼓膜穿孔に対して、両耳への同時投与を行った場合の有効性及び安全性は確立していない。

#### 【組成・性状】

本剤は、凍結乾燥品、添付溶解液及び鼓膜用ゼラチンスポンジから構成される。

有効成分	＜凍結乾燥品＞ 1. パイアル中にトラフェルミン (遺伝子組換え) 250μg (200万国際標準単位) を含有する。
	＜添付溶解液＞ エドトランナトリウム水和物、白糖、pH調整剤
添加物	＜添付溶解液＞ ベンザルコニウム塩化物 ＜鼓膜用ゼラチンスポンジ＞ ＜凍結乾燥品＞
	性状 白色の塊又は粉末である。 ＜添付溶解液＞ 無色澄明の液で、振ると泡立つ。 ＜添付溶解液＞ 凍結乾燥品を添付溶解液で溶解したとき、液は無色澄明である。 ＜鼓膜用ゼラチンスポンジ＞ 白色～淡黄褐色の凍結乾燥した多孔性のゼラチンスポンジ 円柱状：直径約1.5cm、厚さ約1cm 重量の約30倍以上の水を吸収する。 浸透圧比 0.9～1.3 (250μg/2.5mL添付溶解液) pH 4.8～5.4 (250μg/2.5mL添付溶解液)

#### 【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)  
過去に鼓室形成手術の既往歴がある患者 [使用経験は限られており、有効性及び安全性は確立していない。]
2. 重要な基本的注意  
本剤は、耳外科手術の経験のある医師が使用すること。
3. 副作用  
国内臨床試験では、20症例に投与され、副作用 (臨床検査異常を含む) は、全解析対象例 (20例) の30.0% (6例) に耳漏が認められた。(※参考)

- (1) 重大な副作用  
ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明) : ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、全身発赤、呼吸困難、血圧低下等の異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) その他の副作用  
次のような副作用が認められた場合には、使用を中止するなど症状に応じて適切に処置を行うこと。

分類	頻度	10%以上
耳	耳漏	

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与  
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊婦中の投与に関する安全性は確立していない。]
5. 小児等への投与  
小児等に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。
6. 適用上の注意

- 投与時:
- 1) トラフェルミン (遺伝子組換え) 250μgのパイアルに添付溶解液2.5mLを加えて用時溶解する (100μg/mLトラフェルミン (遺伝子組換え) 溶液)。
  - 2) 1) で調製した凍結乾燥品を鼓膜用ゼラチンスポンジの入った専用容器に加え、薬液を視潤させて、視潤ゼラチンスポンジとする。
  - 3) 視潤ゼラチンスポンジを鼓膜穿孔部の大きさ・形状を考慮して成形する (「用法・用量」に関する使用上の注意) の項参照)。また、留置部の留置を確実にするため複数に小さくカットしたものを準備する。
  - 4) 鼓膜穿孔縁の新鮮創化後、鼓膜穿孔部を閉鎖なく塞ぐように留置する。留置部の留置を確実にするために小さくカットした複数の視潤ゼラチンスポンジを留置すること。
  - 5) 留置部の全体を覆うように組織接着剤で被覆する。
  - 6) 残った薬液及び視潤ゼラチンスポンジは廃棄する。
  7. その他の注意  
モルモットの中等聴～臨床用量を超える高用量のトラフェルミン (遺伝子組換え) 溶液を直接投与した場合、蝸牛管の外有毛細胞の消失又は外有毛細胞の不動態の消失が認められた。

#### 【薬物動態】

(※参考) モルモット鼓膜穿孔モデルにおいて、鼓膜穿孔部位にトラフェルミン (遺伝子組換え) (0.84、2.80、8.40μg) を視潤させたゼラチンスポンジを留置し、血中濃度を測定したところ、循環血中への移行は認められなかった。

#### 【効能・効果】

##### 鼓膜穿孔

##### ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 鼓膜の穿孔期間、穿孔状態等から、穿孔した鼓膜の自然閉鎖が見込まれない患者を本剤の投与対象とすること (「臨床成績」の項参照)。
2. 熱傷、放射線治療等により鼓膜が障害されている患者で、障害部位から鼓膜の再生が期待されない場合は、有効性が期待できないため、投与しないこと。
3. 外耳道炎及び中耳炎に活動性の実在、感染性又は耳漏を有する患者には、有効性が期待できないため、投与しないこと。

#### 【用法・用量】

鼓膜用ゼラチンスポンジに100μg/mLトラフェルミン (遺伝子組換え) 溶液を視潤させて成形し、鼓膜穿孔縁の新鮮創化後、鼓膜穿孔部を閉鎖なく塞ぐように留置する。

##### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. トラフェルミン (遺伝子組換え) を視潤させた鼓膜用ゼラチンスポンジは、厚さ約5mmとした後に、以下を目安に鼓膜穿孔部の大きさ・形状にあわせて成形すること。

鼓膜穿孔部の大きさ	鼓膜用ゼラチンスポンジの直径
1/3未満	約5mm
1/3以上、2/3未満	約7mm
2/3以上	約10mm

2. 本剤の投与4週間後を目安に鼓膜穿孔の閉鎖の有無を確認し、完全に閉鎖しなかった場合は、必要に応じて片耳あたり合計4回まで同様の投与を行うことができる (「臨床成績」の項参照)。

# 臨床研究中核病院 承認要件



医政発0331第26号  
令和2年3月31日

各  
 ( 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添えます。

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。

## 「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）>

<b>能力要件 実施体制</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・不適正事案防止のための管理体制の整備</li> <li>・国民への普及・啓発及び患者・研究対象者への相談体制</li> </ul>	
<b>能力要件 実績 (過去3年間)</b>	<b>自ら実施した</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <b>医師主導治験 8件</b></li> </ul> または <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <b>医師主導治験 4件</b></li> <li>・ <b>かつ臨床研究 40件</b></li> </ul>	<b>多施設共同研究を主導した</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <b>医師主導治験 2件</b></li> </ul> または <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <b>臨床研究 20件</b></li> </ul> (※特定領域も同数)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <b>特定臨床研究に関する論文 45報以上</b></li> <li>・ <b>プロトコル論文 6報 等</b></li> </ul>	
	<b>他の医療機関が行う特定臨床研究への支援 15件以上</b>	
<b>施設要件</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 診療科（10以上）・病床数（400以上）</li> <li>・ 外部評価を受けた臨床検査室</li> </ul>	
<b>人員要件</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医師・歯科医師（各5名）・薬剤師（5名）・看護師（10名）</li> <li>・ 臨床研究の実施支援者 専従（24名）</li> <li>・ データマネジャー 専従（3名）・生物統計家 専任（2名）</li> </ul>	

# 臨床研究中核拠点一覽



名称	所在地	承認年月日	承認の効力発生年月日
<a href="#">国立がん研究センター中央病院</a>	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
<a href="#">東北大学病院</a>	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
<a href="#">大阪大学医学部附属病院</a>	大阪府吹田市山田丘 2番 1 5号	平成27年8月7日	平成27年8月7日
<a href="#">国立がん研究センター東病院</a>	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
<a href="#">名古屋大学医学部附属病院</a>	愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 6 5 番地	平成28年1月27日	平成28年1月27日
<a href="#">九州大学病院</a>	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
<a href="#">東京大学医学部附属病院</a>	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
<a href="#">慶應義塾大学病院</a>	東京都新宿区信濃町 3 5 番地	平成28年3月25日	平成28年3月25日
<a href="#">千葉大学医学部附属病院</a>	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
<a href="#">京都大学医学部附属病院</a>	京都府京都市左京区聖護院川原町 5 4	平成29年3月23日	平成29年3月23日
<a href="#">岡山大学病院</a>	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
<a href="#">北海道大学病院</a>	北海道札幌市北区北 1 4 条西 5 丁目	平成30年3月23日	平成30年3月23日
<a href="#">順天堂大学医学部附属順天堂医院</a>	東京都文京区本郷三丁目 1 番 3 号	令和2年3月24日	令和2年3月24日
<a href="#">神戸大学医学部附属病院</a>	神戸市中央区楠町 7 丁目 5-2	令和3年4月7日	令和3年4月7日

	案件名	対象疾患	PI	先駆け審査指定
<b>承認</b> 2018年 12月20日	<b>神経再生</b> (自己骨髄由来CD105陽性 間葉系幹細胞)	<b>脊髄損傷</b>  Vol. 552 No. 7684_suppl   December 14, 2017 <a href="https://www.nature.com/collections/ctdkppqqnx/videos">https://www.nature.com/collections/ctdkppqqnx/videos</a>	<b>本望修先生</b> (札幌医科大学)	★ 2016年2月
<b>承認</b> 2019年 9月20日	<b>鼓膜再生</b> (bFGF/ゼラチンスポンジ)	<b>鼓膜穿孔,</b>  Vol. 546 No. 7659_suppl   June 22, 2017 <a href="http://www.nature.com/collections/rzfrydkflp/videos">http://www.nature.com/collections/rzfrydkflp/videos</a>	<b>金丸真一先生</b> (北野病院)	
治験中	<b>血管再生</b> (CD 34陽性末梢血幹細胞)	<b>重症下肢虚血</b>  Vol. 548 No. 7658_suppl   August 24, 2017 <a href="http://www.nature.com/collections/vmxkcnxvvg/videos">www.nature.com/collections/vmxkcnxvvg/videos</a>	<b>川本篤彦先生</b> (TRI)	★ 2018年3月
<b>症例登録 終了</b>	<b>骨再生</b> (CD34/アテロコラーゲン)	<b>難治性骨折</b>  Vol. 550 No. S193   October 26, 2017 <a href="https://www.nature.com/collections/qmptxkbn/videos">https://www.nature.com/collections/qmptxkbn/videos</a>	<b>黒田良祐先生</b> (神戸大学)	★ 2018年3月
<b>承認申請</b> 2021年 4月1日	<b>角膜再生</b> (口腔粘膜細胞シート)	<b>角膜幹細胞疲弊症</b>  Vol. 544 No. 7650_suppl_out   April 20, 2017 <a href="http://www.nature.com/collections/pdryjrsvz/videos">http://www.nature.com/collections/pdryjrsvz/videos</a>	<b>外園千恵先生</b> (京都府立医科大学)	
治験中	<b>軟骨再生</b> (軟骨細胞/コラーゲン)	<b>軟骨損傷</b>	<b>石橋恭之先生</b> (弘前大学)	

## The Principles of Regenerative Medicine

Learn more at [advances.tri-kobe.org](http://advances.tri-kobe.org)

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

— Masanori Fukushima, TRI Director

© Masanori Fukushima 2019. All rights reserved. ISBN: 978-4-905111-11-1

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 after culturing) can be partially automated. Many procedures can be performed using relatively simple techniques, such as intravenous infusion and other techniques that do not require general anaesthetic.

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

How do we identify adult stem cells when they exist only in minute quantities in the body? The answer lies in using markers for the glycoproteins that are expressed on their membranes. For example, since haematopoietic stem cells have a glycoprotein called CD34, they can be identified as CD34<sup>+</sup> cells. These CD34<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> 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 2010<sup>1</sup>, are thought to create cells of various tissue types and to play a specialized role in the repair of body tissues. Muse cells are the basis for an experimental approach to treating myocardial infarction (Stem Cell Therapy 2) and have been used to regenerate cardiac muscles, which had previously been considered difficult to do. Remarkably, studies have indicated that intravenous infusion of Muse cells is effective for treating myocardial infarction patients and, despite being an allogeneic transplant, immunosuppression is not needed for the initial infusion.

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

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

1 The Principles of Regenerative Medicine
[advances.tri-kobe.org/en](http://advances.tri-kobe.org)

## 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

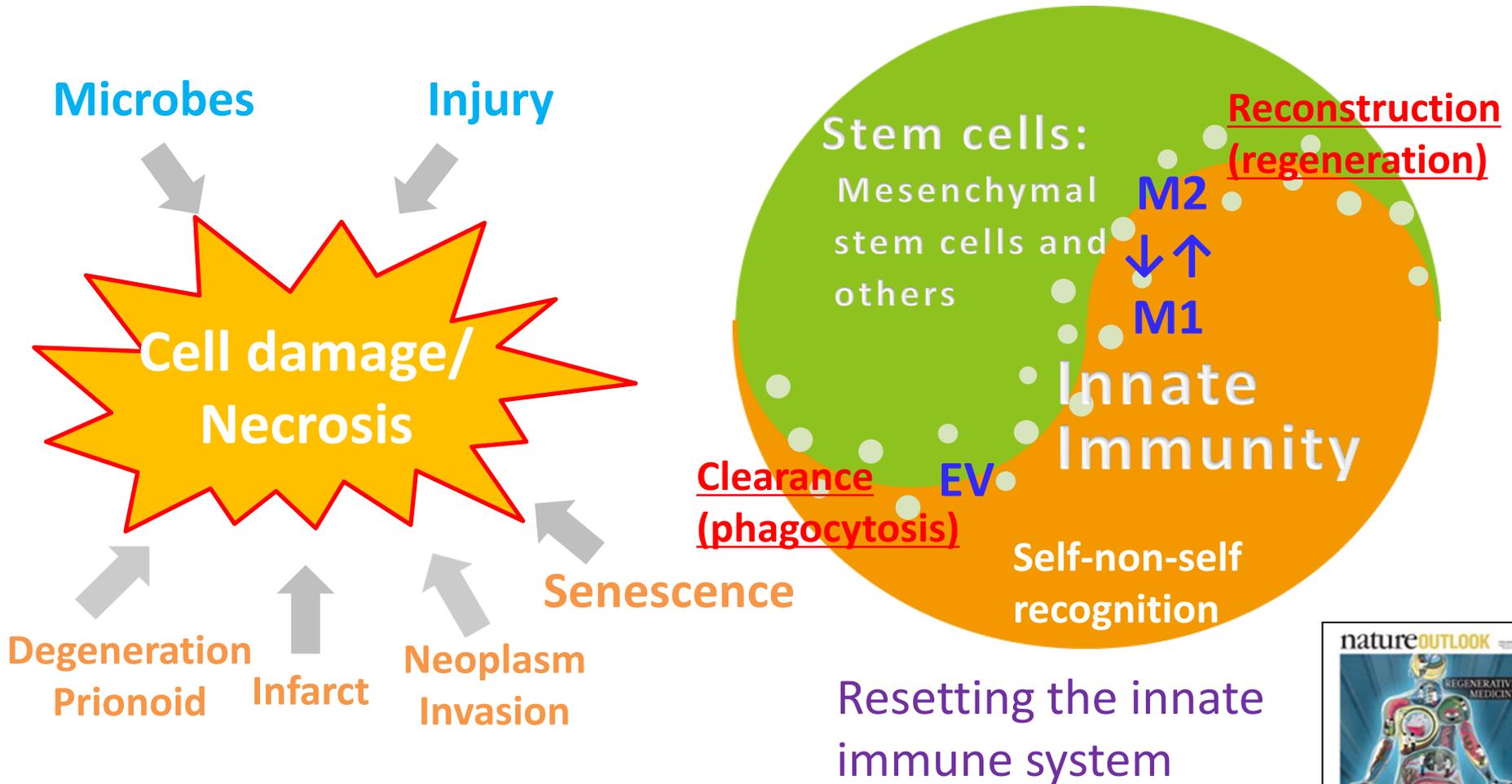
再生修復ホメオスタシス障害

難治性性疾患の大半に適応

コペルニクスの  
転回

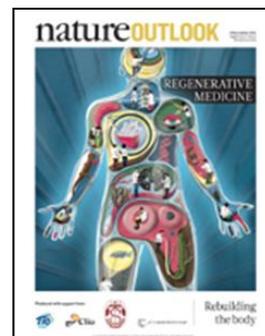
→ 新しい創薬概念

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



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

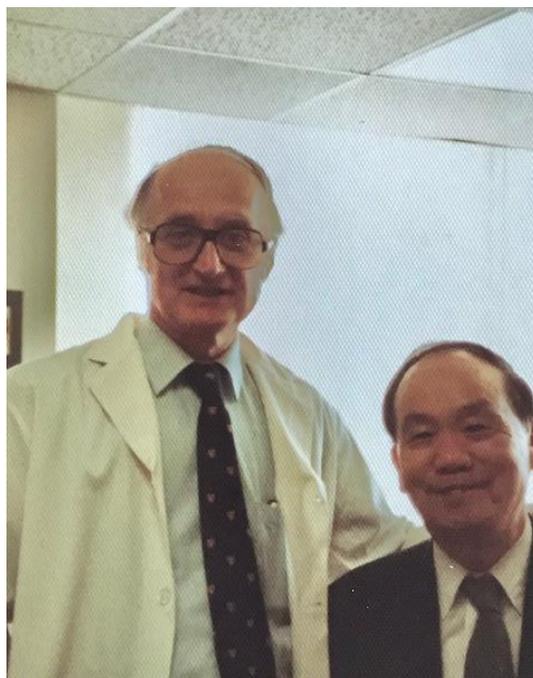
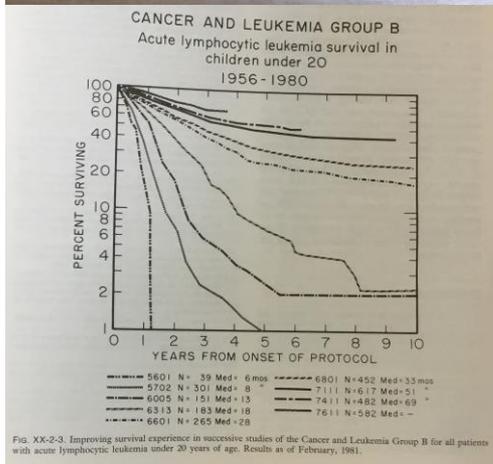
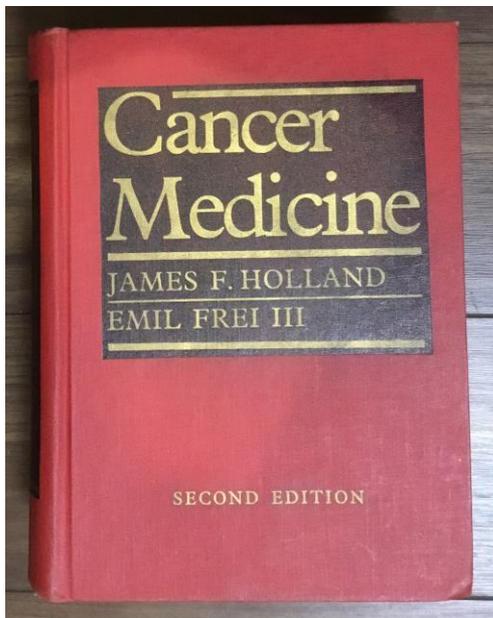
Figure 2. Mechanisms regulating maintenance of normal functioning of multicellular symbiotic systems.



# Today's Talk



- *Chapter1* Era with Corona, changed, unchanged, and changing
- *Chapter2* COVID19 Pandemic, what should we learn toward the next decade
- *Chapter3* Brief introduction of myself as a medical oncologist and clinical scientist
- *Chapter4* Where are we now, what was done during these two decades, and how was it done
- ***Chapter5* Newer conception of cancer biology  
~ Beyond molecular biology**
- *Chapter6* Horizon of cancer therapy in terms of post checkpoint blockade
- *Chapter7* Road to disease control, building learning health society and global research network, grand design and operation model  
~ Lessons from the corona pandemic



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



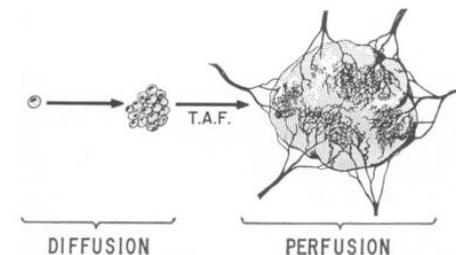
Judah Folkman先生 (1933-2008)

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

## Anti-Angiogenesis: New Concept for Therapy of Solid Tumors

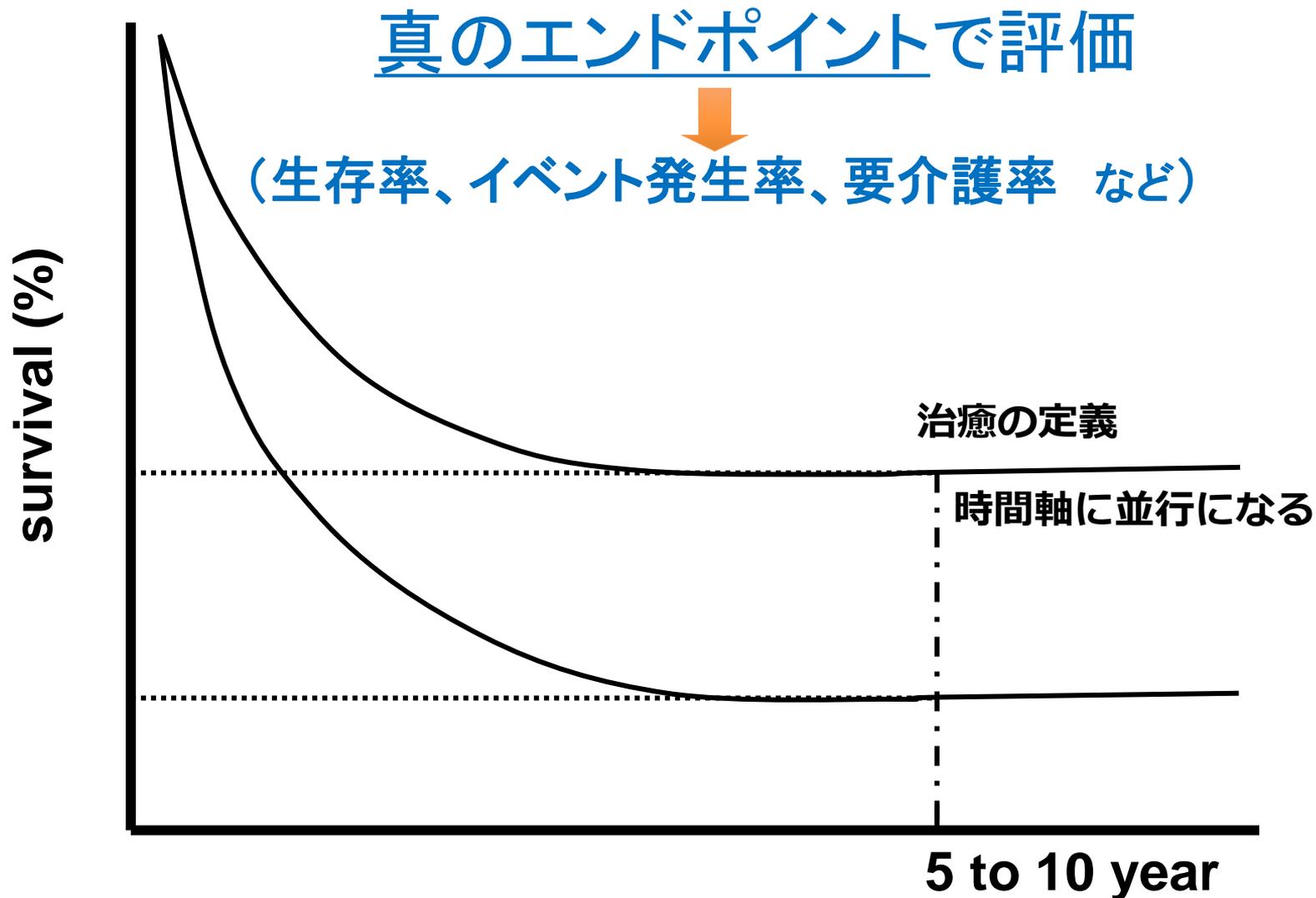
JUDAH FOLKMAN,\* M.D.

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.



## 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

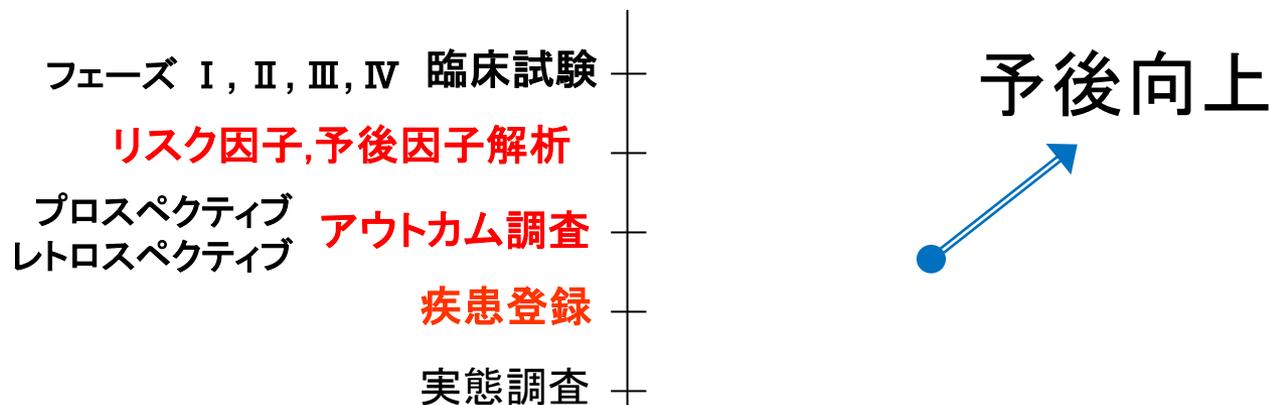
- 予後因子
  - リスク因子
  - 予測因子
- を明らかにする



**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

病因  
病理発生  
病態  
病理  
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)

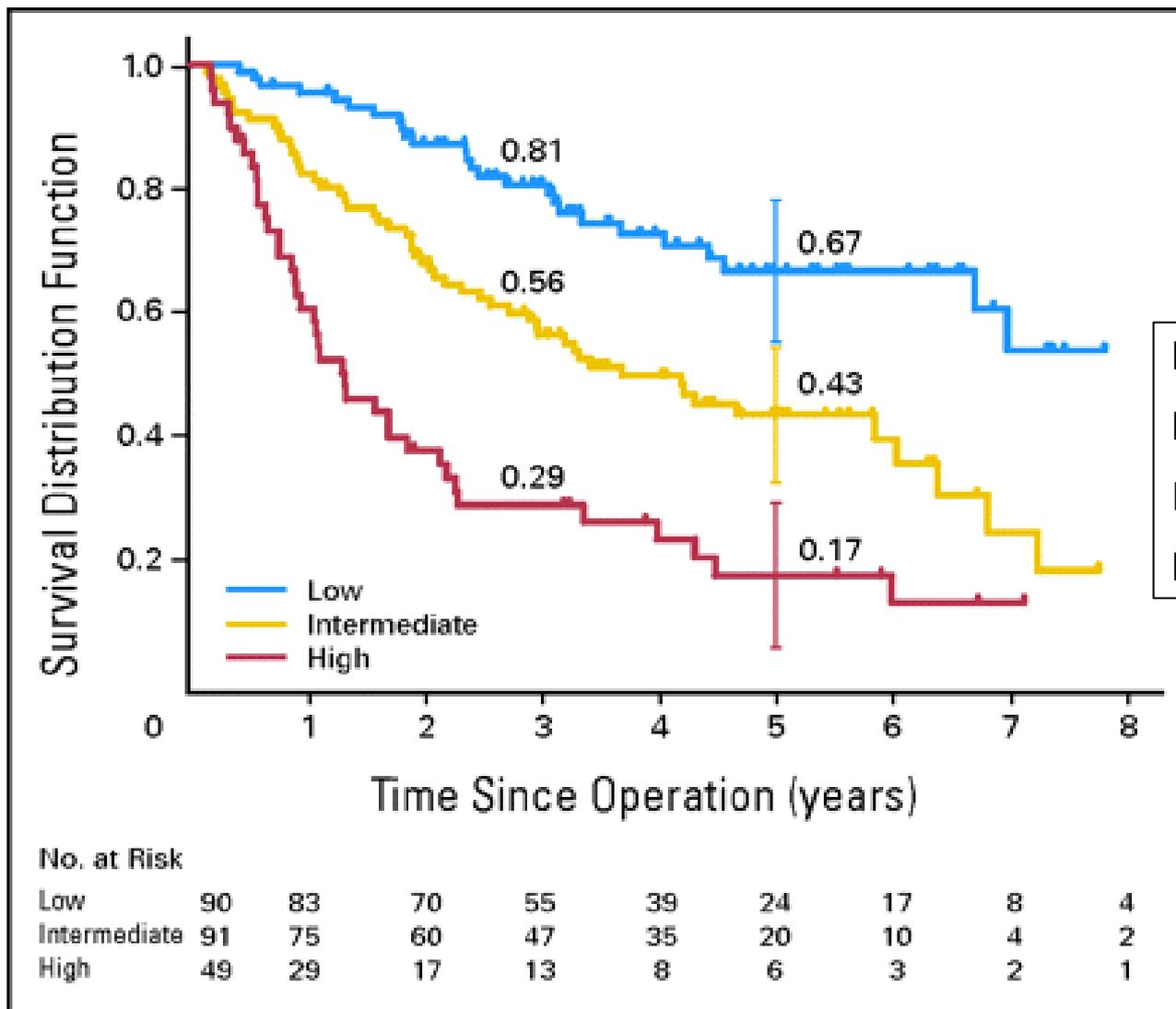
PI (Prognostic Index)

- = 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) :**

<b>low-risk</b>	<b>PI: 0-2</b>
<b>intermediate-risk</b>	<b>PI: 3</b>
<b>high-risk</b>	<b>PI: 4-6</b>

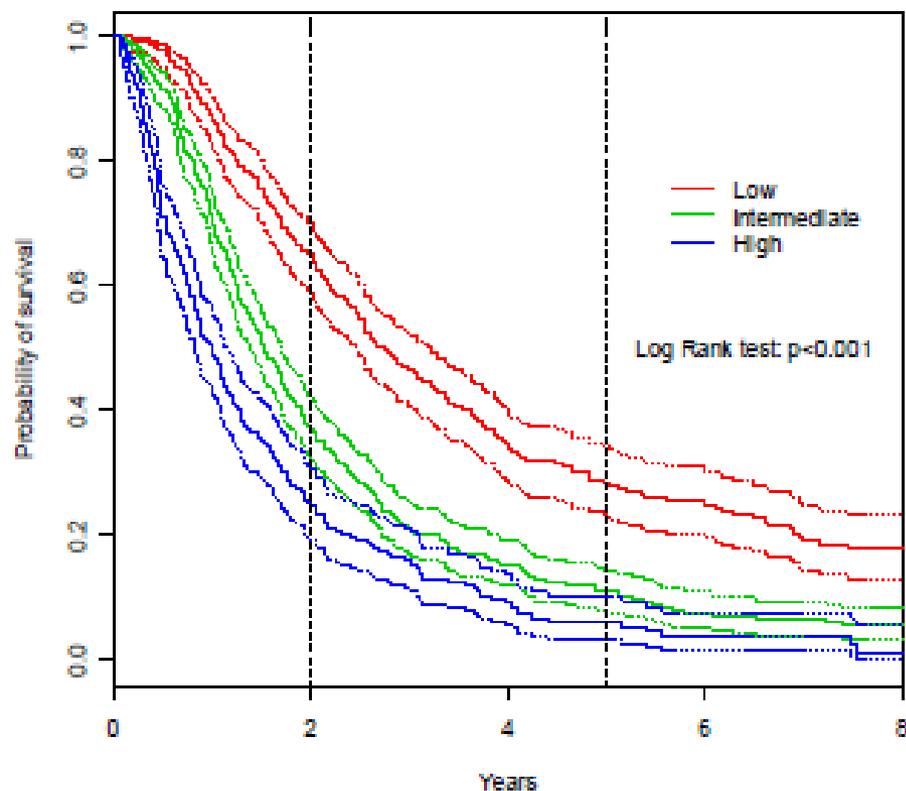
# リスク群別生存曲線（検証用サンプル、n=230）



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)



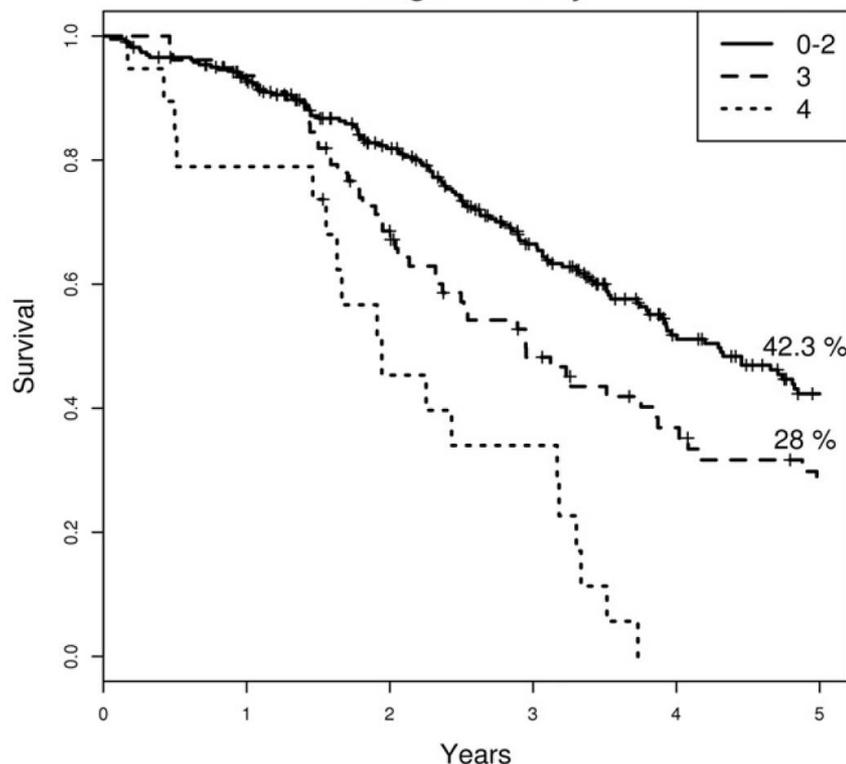
c index: 0.63

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

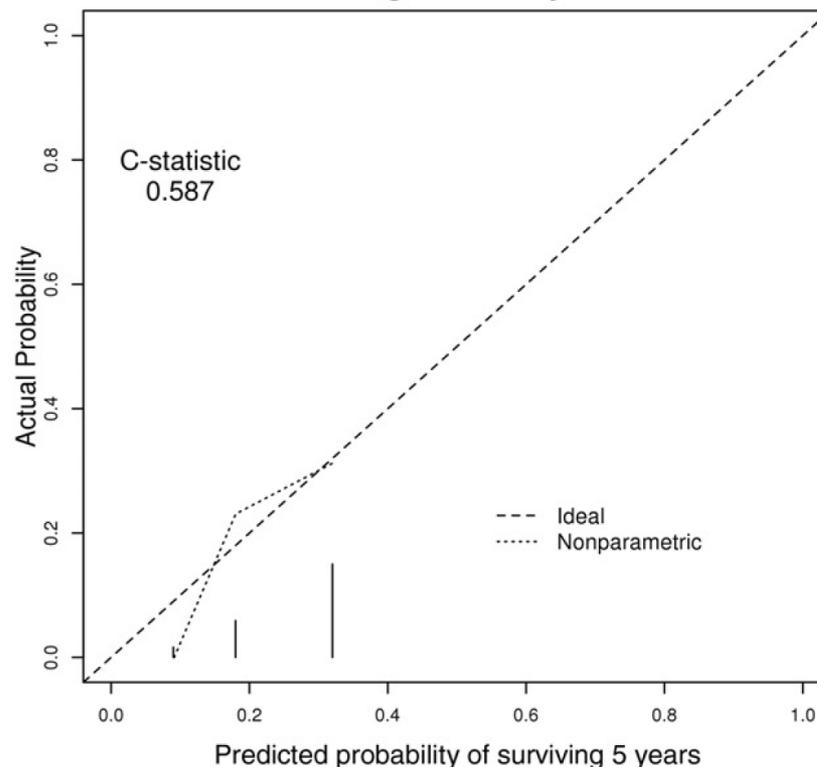
Overall survival for the low, intermediate and high risk groups defined by Teramukai et al (2007) for the Edinburgh cohort. Dashed lines refer to 95% CI

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

b) Overall Survival by PIEPOC Stage III-IV Only



c) PIEPOC 5-year survival Stage III-IV Only



*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](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: [www.ejconline.com](http://www.ejconline.com)

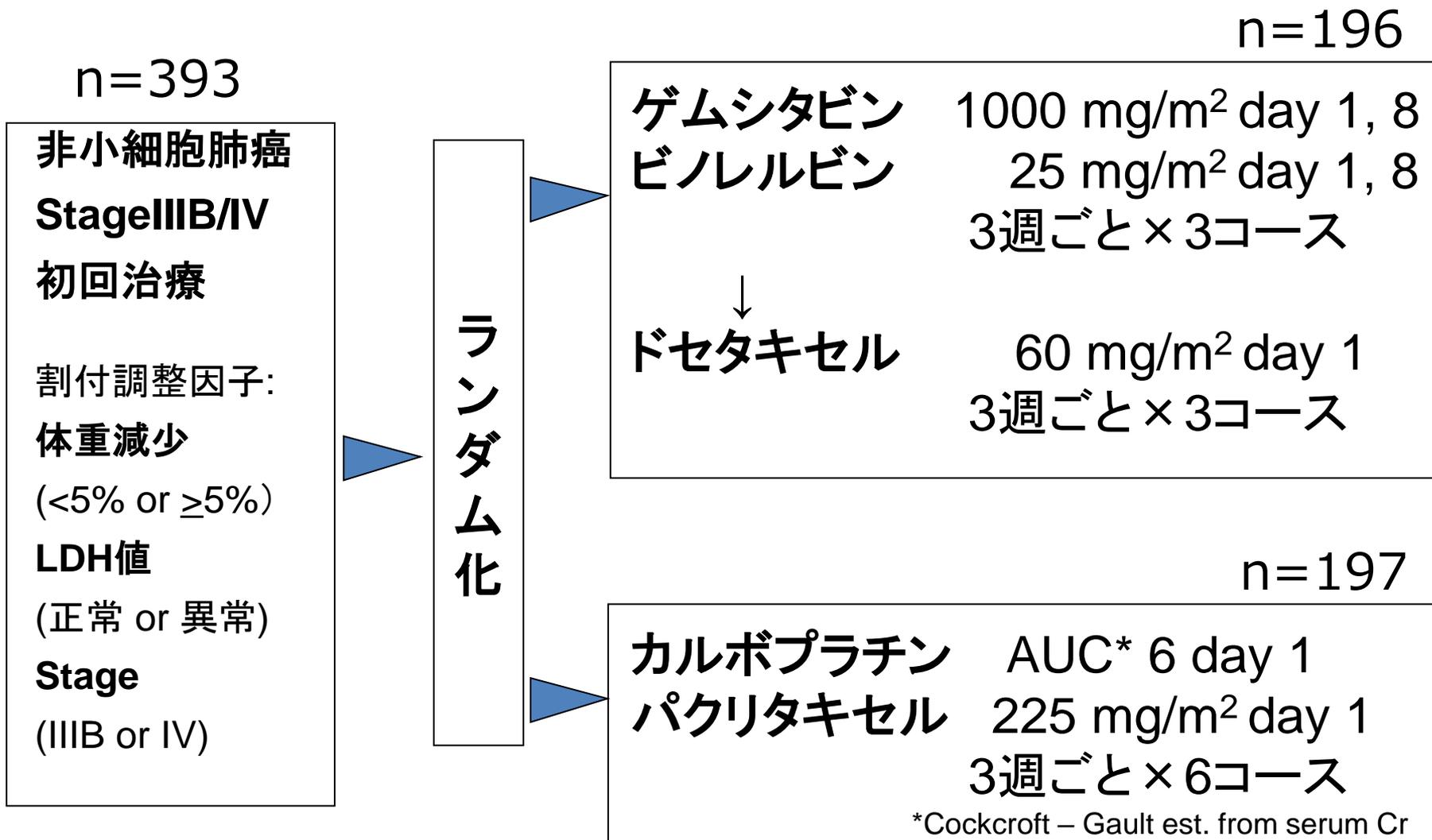


**Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: An analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03**

## 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

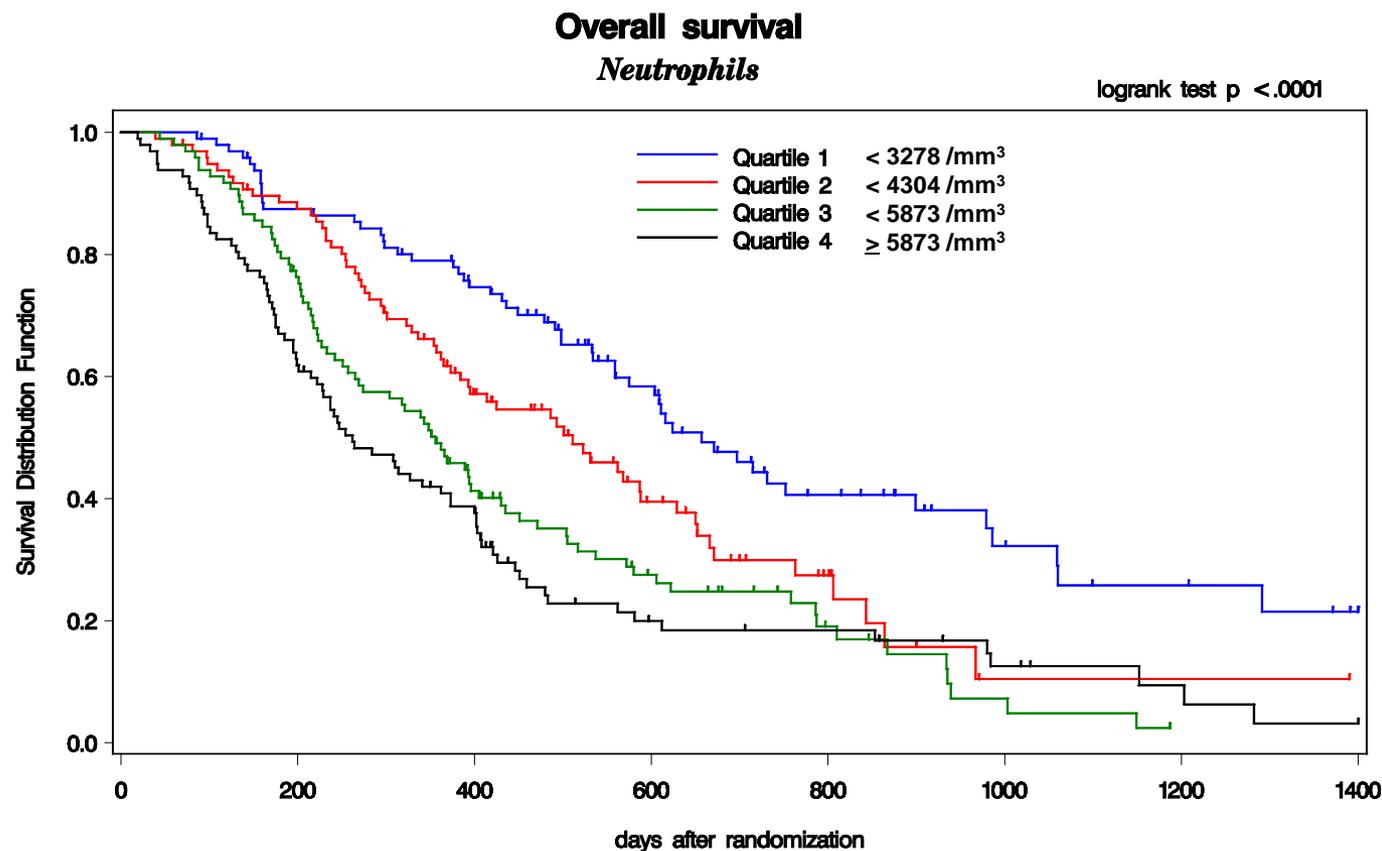
手良向聡、北野俊行、岸田祐介、河原正明、久保田馨、小牟田清、湊浩一、三尾直士、藤田結花、米井敏郎、中野喜久雄、坪井正博、柴田和彦、古瀬清行、福島雅典

*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



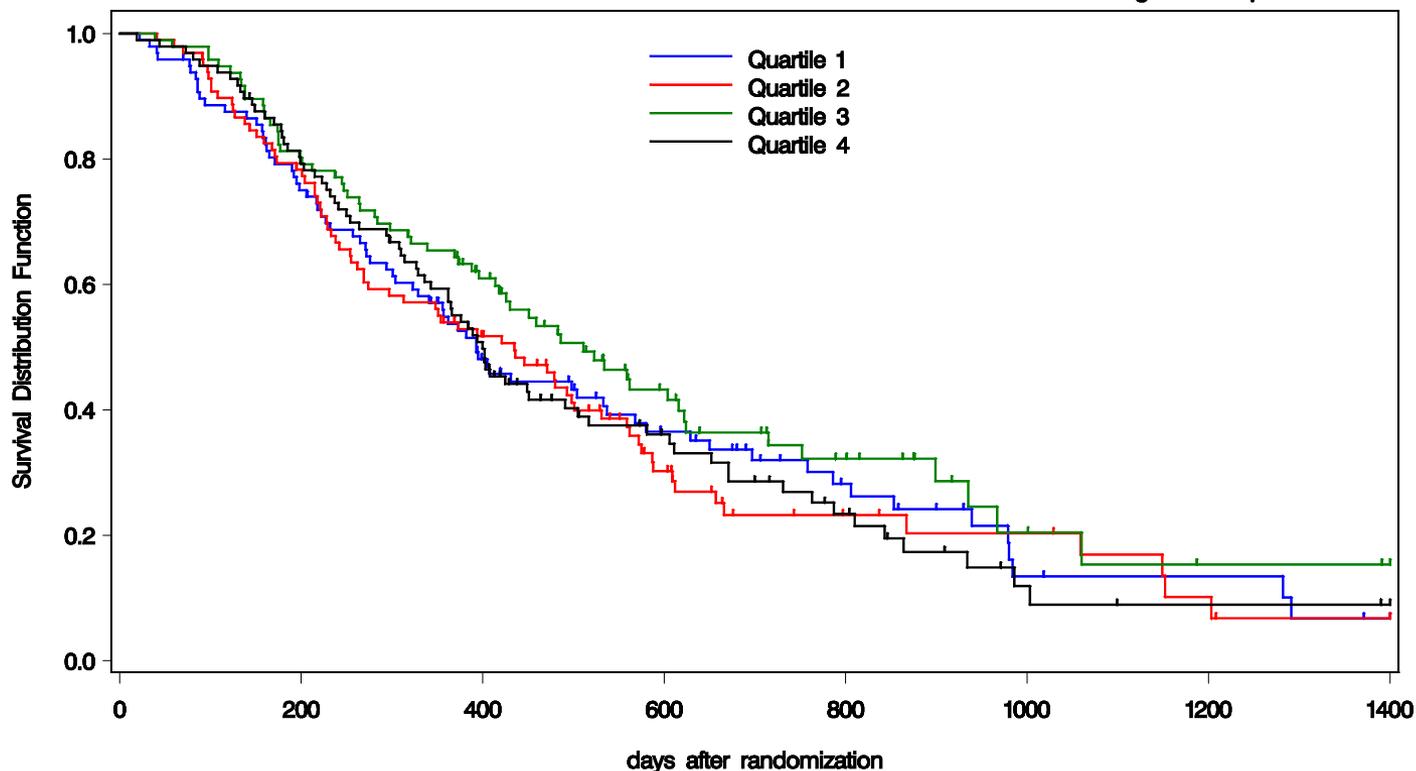
好中球数  
低値  
↑  
↓  
高値

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	87

# リンパ球数と生存期間との関連

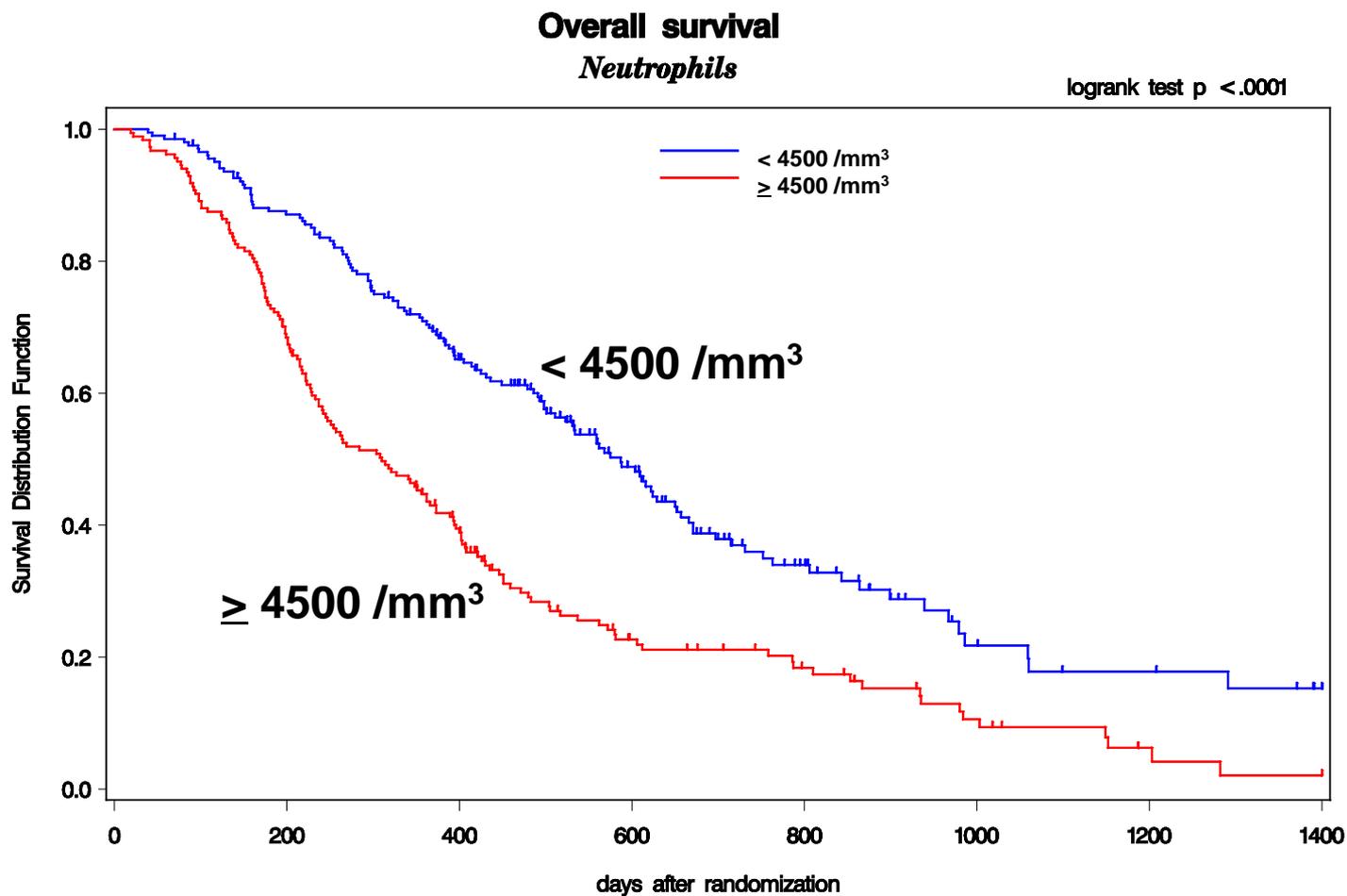
**Overall survival**  
*Lymphocytes*

logrank test p=0.3749



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

# ベースライン好中球数（4500/mm<sup>3</sup>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

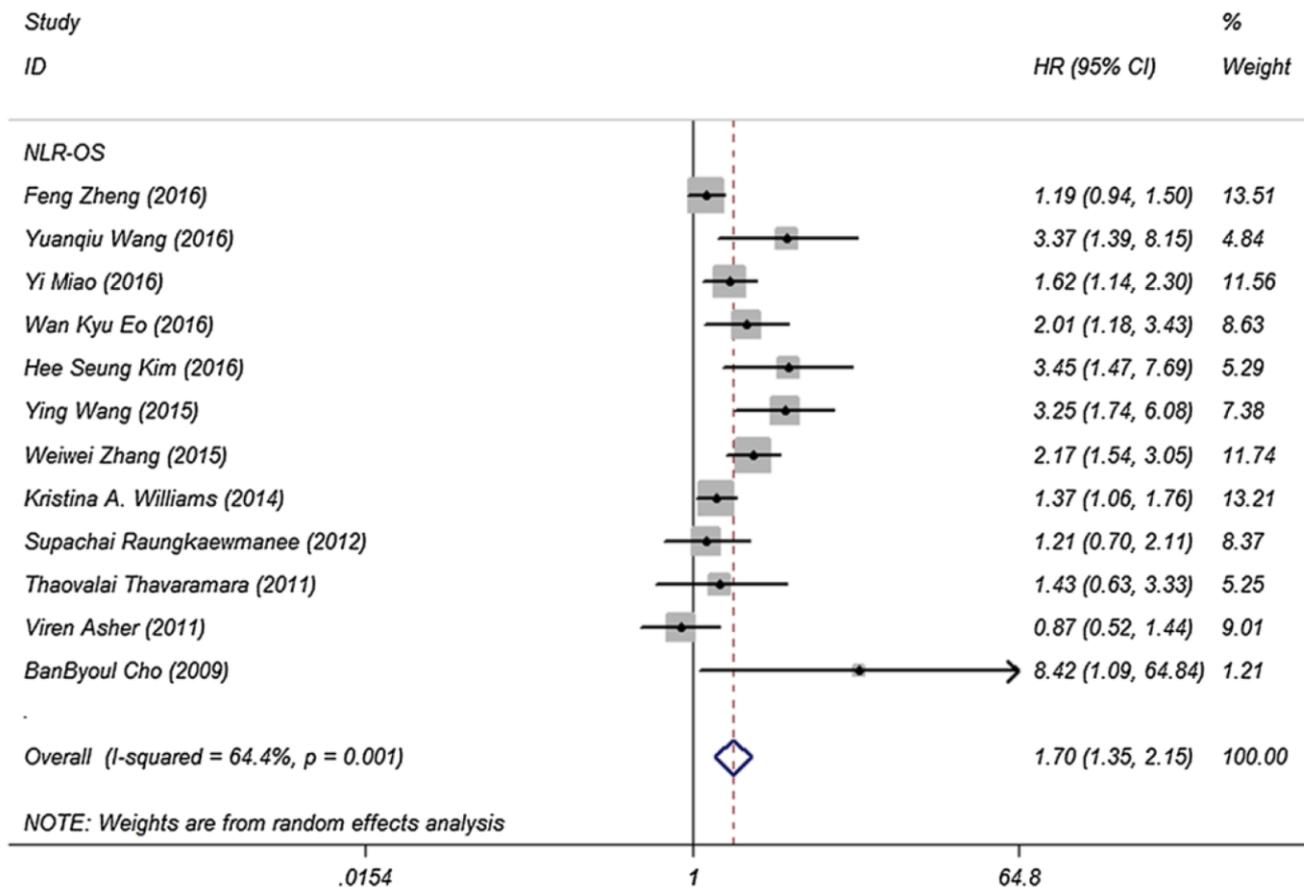
Zhe Zhao · Xinrui Zhao · Jingjing Lu · Jing Xue · Peishu Liu · Hongluan Mao

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

# 好中球-リンパ球比とOS予後（卵巣癌）



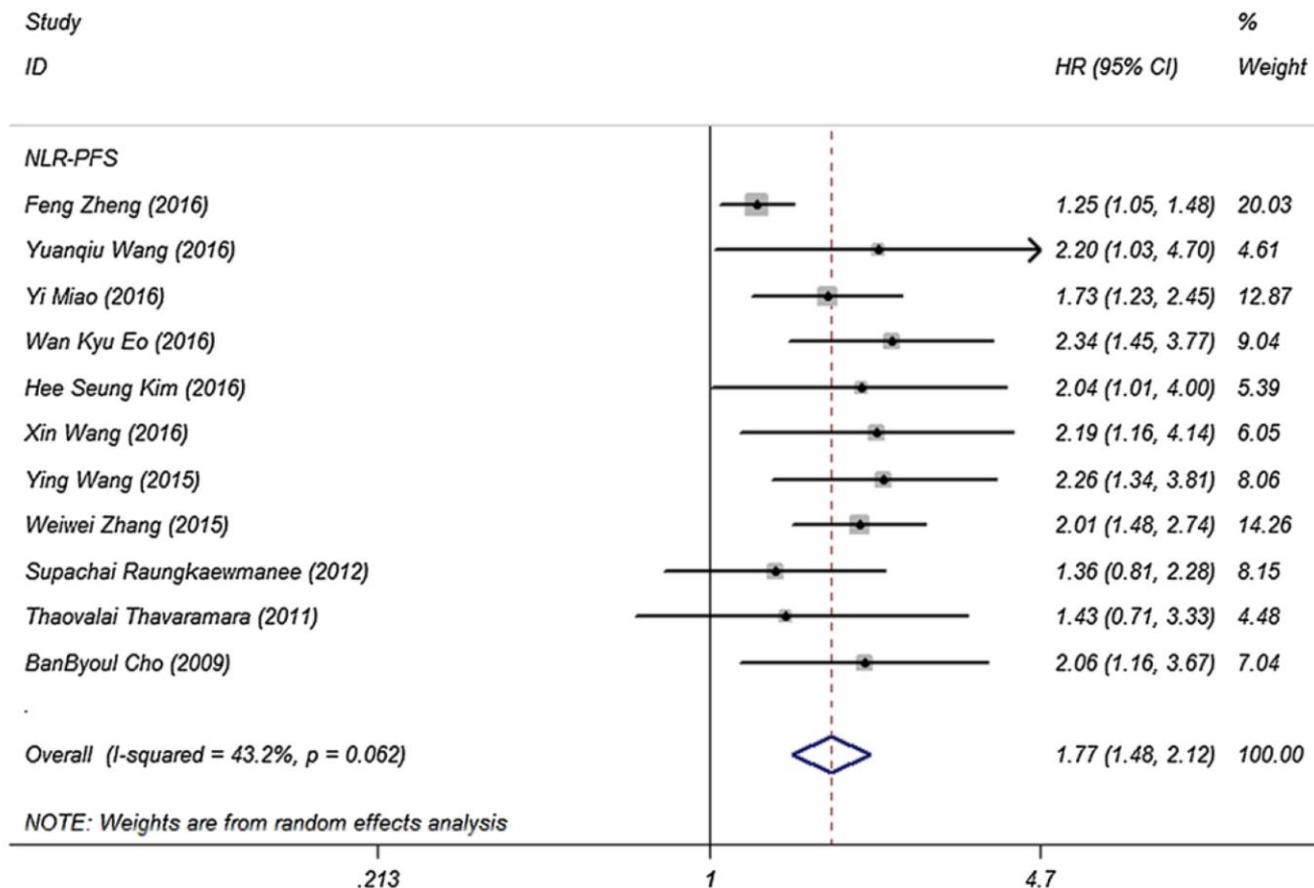
**Fig. 2** Meta-analysis of the association between high NLR and OS



<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>

## 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

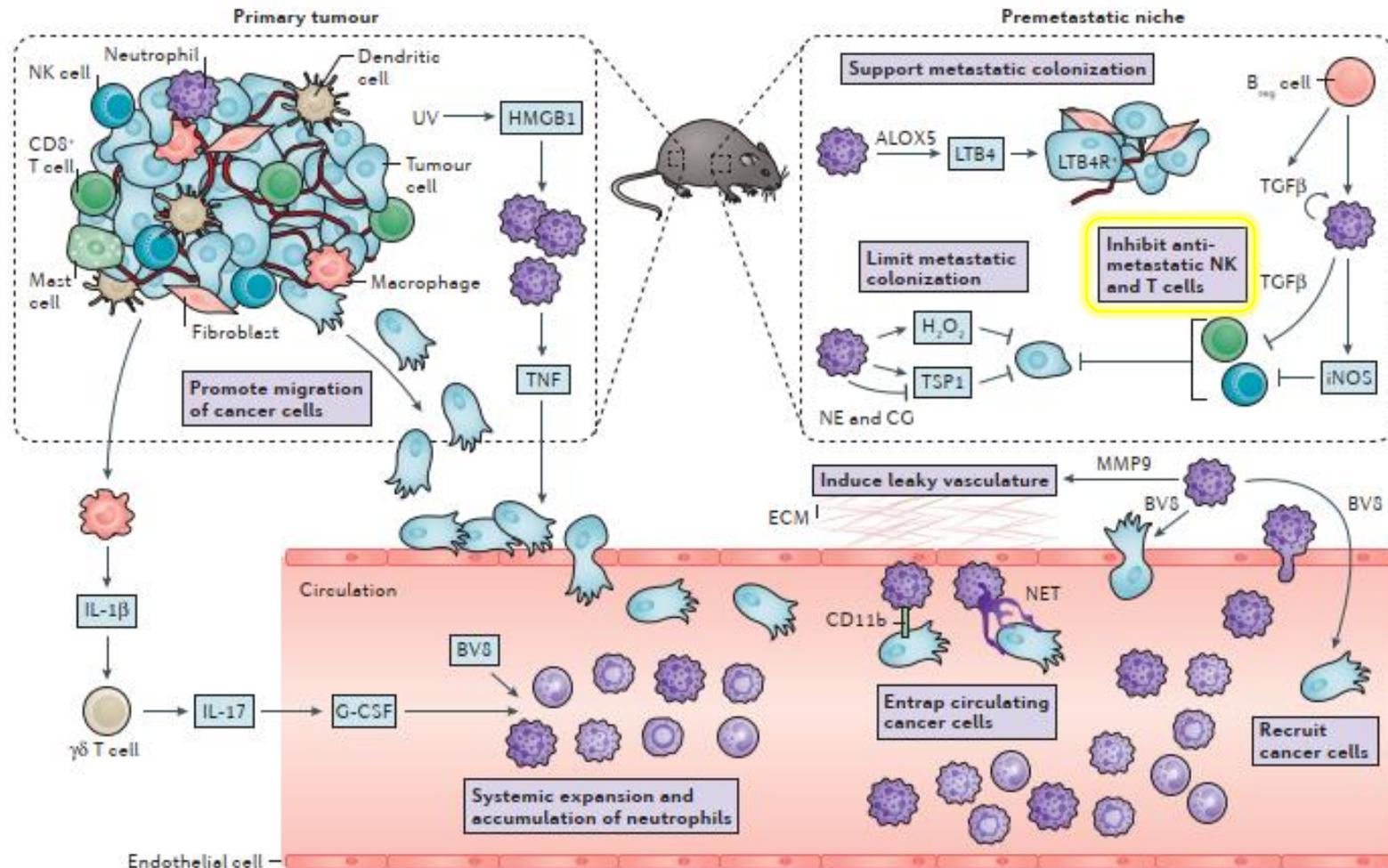


Figure 4 | Impact of neutrophils on the metastatic cascade. Neutrophils influence several steps of metastasis. In

# Today's Talk



- *Chapter1* Era with Corona, changed, unchanged, and changing
- *Chapter2* COVID19 Pandemic, what should we learn toward the next decade
- *Chapter3* Brief introduction of myself as a medical oncologist and clinical scientist
- *Chapter4* Where are we now, what was done during these two decades, and how was it done
- *Chapter5* Newer conception of cancer biology  
~ Beyond molecular biology
- *Chapter6* **Horizon of cancer therapy in terms of post checkpoint blockade**
- *Chapter7* Road to disease control, building learning health society and global research network, grand design and operation model  
~ Lessons from the corona pandemic

# Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8<sup>+</sup> T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer



Junzo Hamanishi\*, Masaki Mandai\*†, Masashi Iwasaki‡, Taku Okazaki§, Yoshimasa Tanaka‡, Ken Yamaguchi\*, Toshihiro Higuchi\*, Haruhiko Yagi\*, Kenji Takakura\*, Nagahiro Minato‡, Tasuku Honjo†§, and Shingo Fujii\*

\*Department of Gynecology and Obstetrics, Graduate School of Medicine, Kyoto University, 54 Shogoin Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan; and †Department of Immunology and Cell Biology, Graduate School of Biostudies, and ‡Department of Immunology and Genomic Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Yoshida-Konoe, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan

Contributed by Tasuku Honjo, December 23, 2006 (sent for review November 27, 2006)

**Table 1. Cox multivariate analysis demonstrating the independent risk factors for the cancer-specific death of the patients with ovarian cancer (*n* = 70)**

Variable	<i>n</i>	Overall survival, multivariate risk ratio	<i>P</i> value	Progression-free survival, multivariate risk ratio	<i>P</i> value
Analysis with PD-L1 expression					
PD-L1 expression			0.011		0.027
Low	22	1		1	
High	48	4.26 (1.39–12.94)		2.57 (1.11–5.93)	
Tumor status			0.041		
pT1 + pT2	31	1			
pT3	39	4.05 (1.06–15.50)			
LN metastasis			0.027		0.002
pN0	56	1		1	
pN1	14	2.98 (1.13–7.83)		3.37 (1.59–7.15)	
Residual tumor			<0.001		<0.001
Optimal	49	1		1	
Suboptimal	21	8.83 (2.74–28.48)		5.99 (2.92–11.09)	
Analysis with intraepithelial CD8 <sup>+</sup> TIL					
Intraepithelial CD8 <sup>+</sup> TIL			<0.001		0.001
Negative	38	7.62 (2.76–21.08)		3.75 (1.74–8.07)	
Positive	32	1		1	
LN metastasis			0.040		0.001
pN0	56	1		1	
pN1	14	2.72 (1.05–7.08)		3.43 (1.61–7.34)	
Residual tumor			0.006		<0.001
Optimal	49	1		1	
Suboptimal	21	3.37 (1.42–7.99)		5.47 (2.69–11.09)	

Numbers in parentheses represent 95% C.I.

浜西、万代ら PNAS 2007

<https://www.pnas.org/content/pnas/104/9/3360.full.pdf>

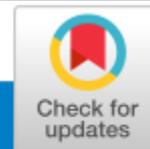
# プラチナ製剤抵抗性卵巣癌患者における 抗PD-1抗体ニボルマブの安全性と抗腫瘍活性



VOLUME 33 · NUMBER 34 · DECEMBER 1 2015

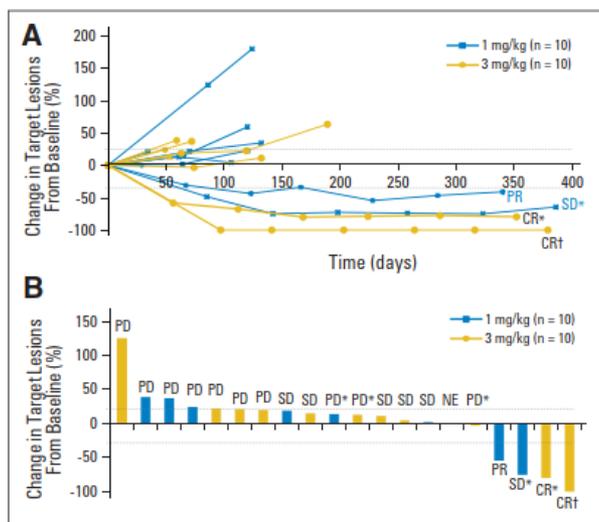
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

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](http://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 <sup>a</sup>	95% CI	p-Value <sup>b</sup>
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

<sup>a</sup> Odds ratios are modeled for early treatment discontinuation.

<sup>b</sup> 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 <sup>a</sup>	95% CI	p value <sup>b</sup>
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

<sup>a</sup> Odds ratios are modeled for very early treatment discontinuation.

<sup>b</sup> 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

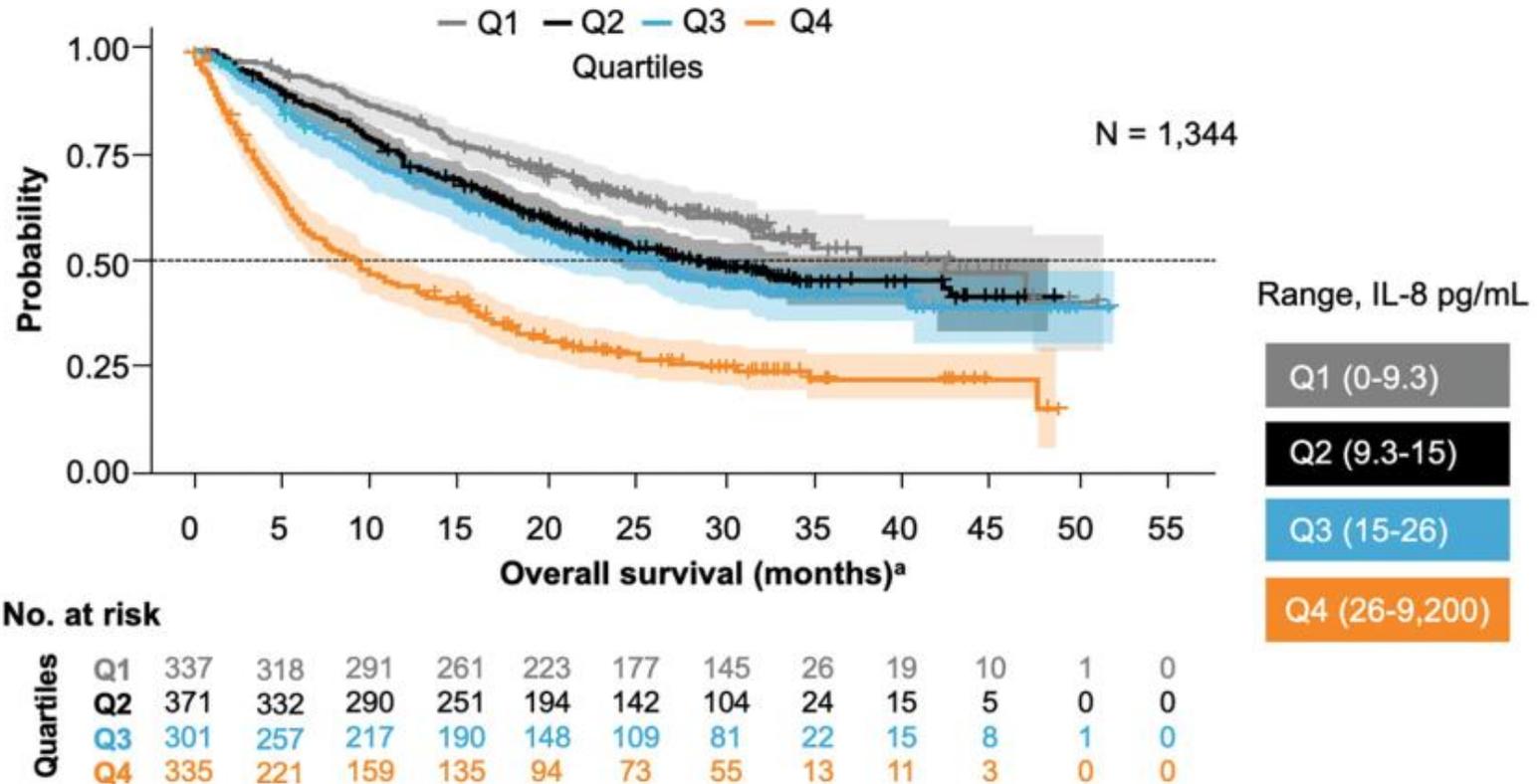


## Elevated serum interleukin-8 is associated with enhanced intratumor neutrophils and reduced clinical benefit of immune-checkpoint inhibitors

### 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>



**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 ( $P < 0.001$ ). <sup>a</sup>OS data from patients in CheckMate trials –017, –057, –067, –025. IL, interleukin.

# 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



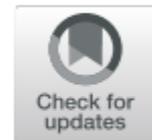
Bilusic et al. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* (2019) 7:240  
<https://doi.org/10.1186/s40425-019-0706-x>

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



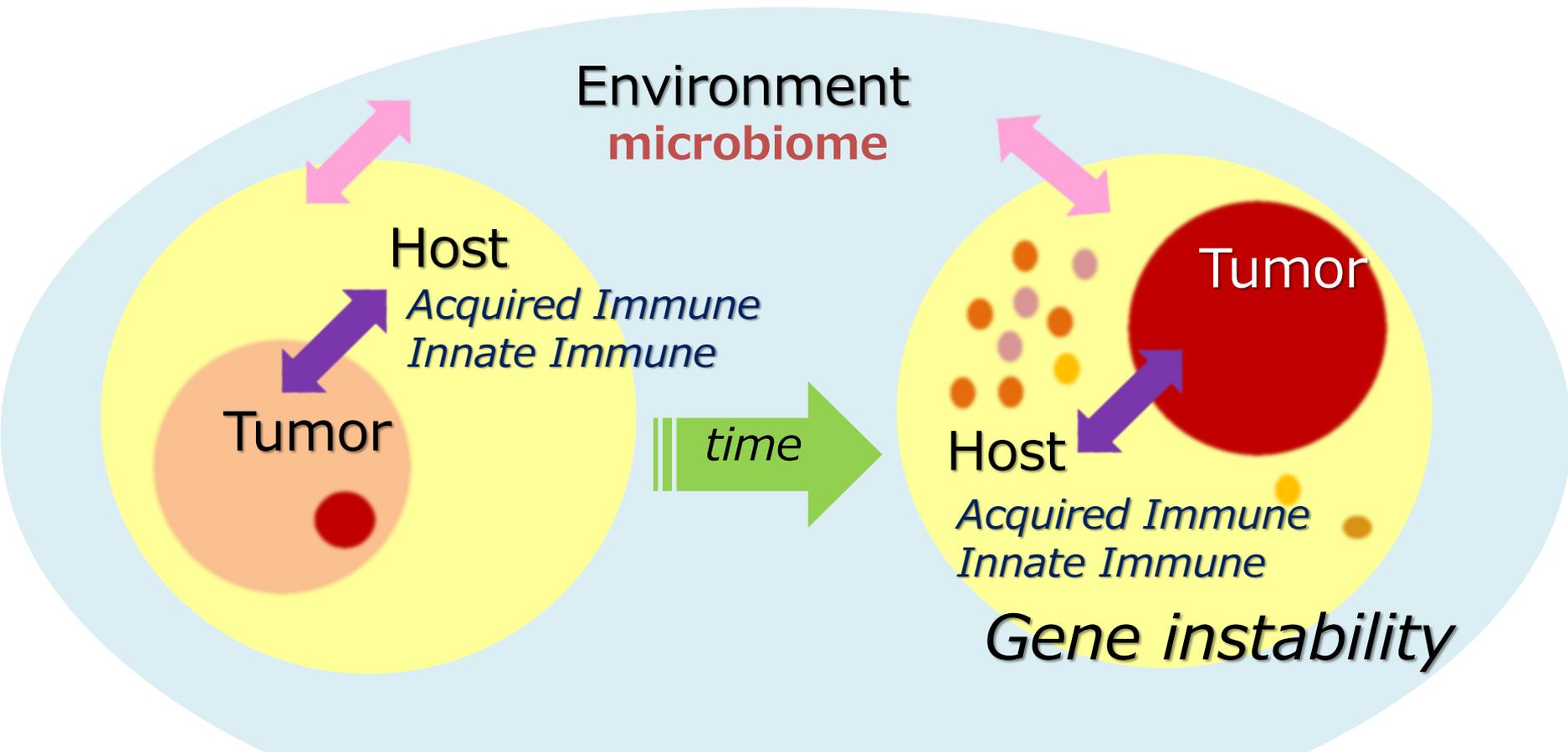
## 転移性または切除不能固形腫瘍患者における Hu-Max-IL8（抗IL8モノクローナル抗体）第I相臨床試験

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



*Gene instability - Heterogeneity - Evolution*  
**Multi-dimensional**

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

Shinsuke Kusakabe,<sup>1</sup> Kentaro Fukushima,<sup>1</sup> Tetsuo Maeda,<sup>1</sup> Daisuke Motooka,<sup>2</sup> Shota Nakamura,<sup>2</sup> Jiro Fujita,<sup>3</sup> Takafumi Yokota,<sup>4</sup> Hirohiko Shibayama,<sup>1</sup> Kenji Oritani<sup>5</sup> and Yuzuru Kanakura<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Haematology and Oncology, Osaka University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup>Department of Infection Metagenomics, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Suita, Osaka, Japan and <sup>3</sup>Department 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-Ono, Suita, Osaka 565-0871, Japan.  
E-mail: kfukushi@bldon.med.osaka-u.ac.jp

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.

## Summary

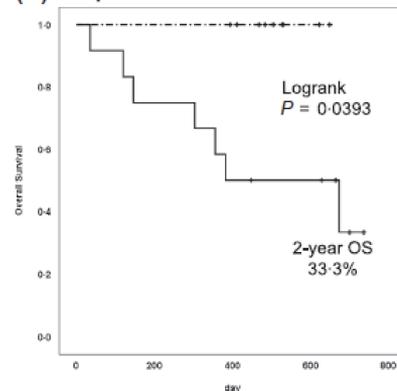
The human gut harbours diverse microorganisms, and gut dysbiosis has recently attracted attention because of its possible involvement in various diseases. In particular, the lack of diversity in the gut microbiota has been associated with complications of haematopoietic stem cell transplantation (HSCT), 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.

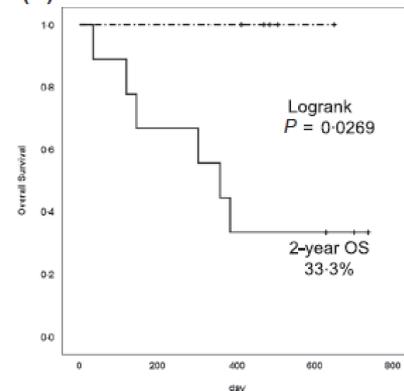
Furthermore, the gut microbiota serves as a barrier to pathogens (Sekirov *et al.* 2010; Okumura & Takeda, 2017) and regulates the local and systemic immunity (Sekirov *et al.* 2010; Okumura & Takeda, 2016). In recent years, rapidly developing next-generation sequencing (NGS) technologies have enabled 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.

Research Article

## Improved Survival With Integration of Chinese Herbal Medicine Therapy in Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Nationwide Population-Based Cohort Study

Tom Fleischer, MS<sup>1</sup>, Tung-Ti Chang, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Jen-Hual Chiang, MS<sup>3</sup>, Mao-Feng Sun, MD, PhD<sup>1,2</sup>, and Hung-Rong Yen, MD, PhD<sup>1,2</sup>

Integrative Cancer Therapies  
2017, Vol. 16(2) 156–164  
© The Author(s) 2016  
Reprints and permissions:  
sagepub.com/journalPermissions.nav  
DOI: 10.1177/1534735416664171  
journals.sagepub.com/home/ict  
SAGE

### Abstract

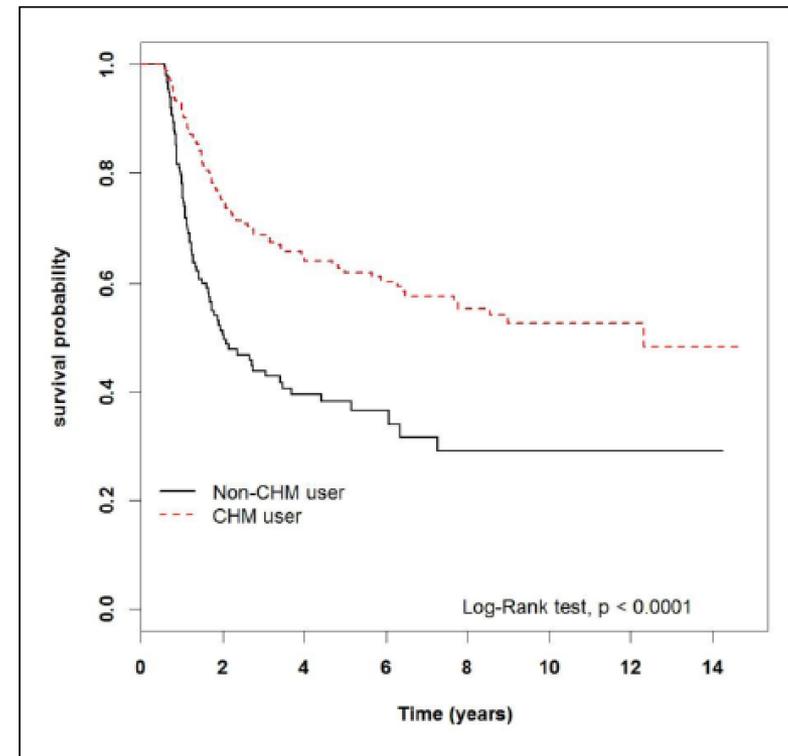
**Purpose.** Acute myeloid leukemia (AML) is the most deadly subtype of leukemia, and many patients with this disease seek other complementary therapies, one of which is Chinese medicine. We set out to provide reliable data regarding the benefit of Chinese herbal medicine (CHM) for AML patients, using mortality as the main outcome measure. We also characterized the herbal prescriptions of patients. **Methods.** Using the Taiwanese National Health Insurance Research Database, we performed a nationwide population-based cohort study among AML patients from 1997 to 2010. The Cox regression model was used to adjust for comorbidities and other variables, and the hazard ratios (HRs) of CHM users and non-CHM users were compared. **Results.** After 1:1 matching, 498 patients were included into the study. The HR of the CHM group was 0.41 (95% CI = 0.26-0.65;  $P = .0001$ ) compared with the non-CHM group. This decrease in HR was also shown to be dose dependent ( $P < .001$ ). The 3 single-herbs most commonly prescribed were *Salvia miltiorrhiza* (Dan Shen), *Astragalus membranaceus* (Huang Qi), and *Spatholobus suberectus* (Ji Xue Teng). The 3 multi-herb products most commonly prescribed were Jia Wei Xiao Yao San, Gui Pi Tang, and Qi Ju Di Huang Wan. **Conclusion.** Prospective controlled clinical data is still needed, however, this study provides real-world data regarding the benefit AML patients may have from CHM. This study suggests that all AML patients, regardless of age or other prognostic factors, may achieve longer survival times when receiving CHM in addition to standard therapy.

### Keywords

leukemia, acute myeloid leukemia, Chinese medicine, NHIRD, Taiwan

Submitted Date: 18 February 2016; Revised Date: 13 June 2016; Acceptance Date: 11 July 2016

Fleischer et al



**Figure 2.** Kaplan-Meier curves of overall survival of patients according to length of consumption of Chinese herbal medicine (CHM): non-CHM user (included < 30 days), 30-89 days, 90-179 days, and >180 days (see Table 3). The curves have been adjusted according to the median lag time to treatment (213 days), as described in Table 3.

Fleischer T, Chang TT, Chiang JH, Sun MF, Yen HR. Improved Survival With Integration of Chinese Herbal Medicine Therapy in Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. Integr Cancer Ther. 2016 Aug 16. (IF=1.706)

# Today's Talk



- *Chapter1* Era with Corona, changed, unchanged, and changing
- *Chapter2* COVID19 Pandemic, what should we learn toward the next decade
- *Chapter3* Brief introduction of myself as a medical oncologist and clinical scientist
- *Chapter4* Where are we now, what was done during these two decades, and how was it done
- *Chapter5* Newer conception of cancer biology  
~ Beyond molecular biology
- *Chapter6* Horizon of cancer therapy in terms of post checkpoint blockade
- *Chapter7* Road to disease control, building learning health society and global research network, grand design and operation model  
~ Lessons from the corona pandemic

# Sustainable future can only be achieved through equitable and inclusive collaboration

No question, but  
**HOW ?**

nature portfolio

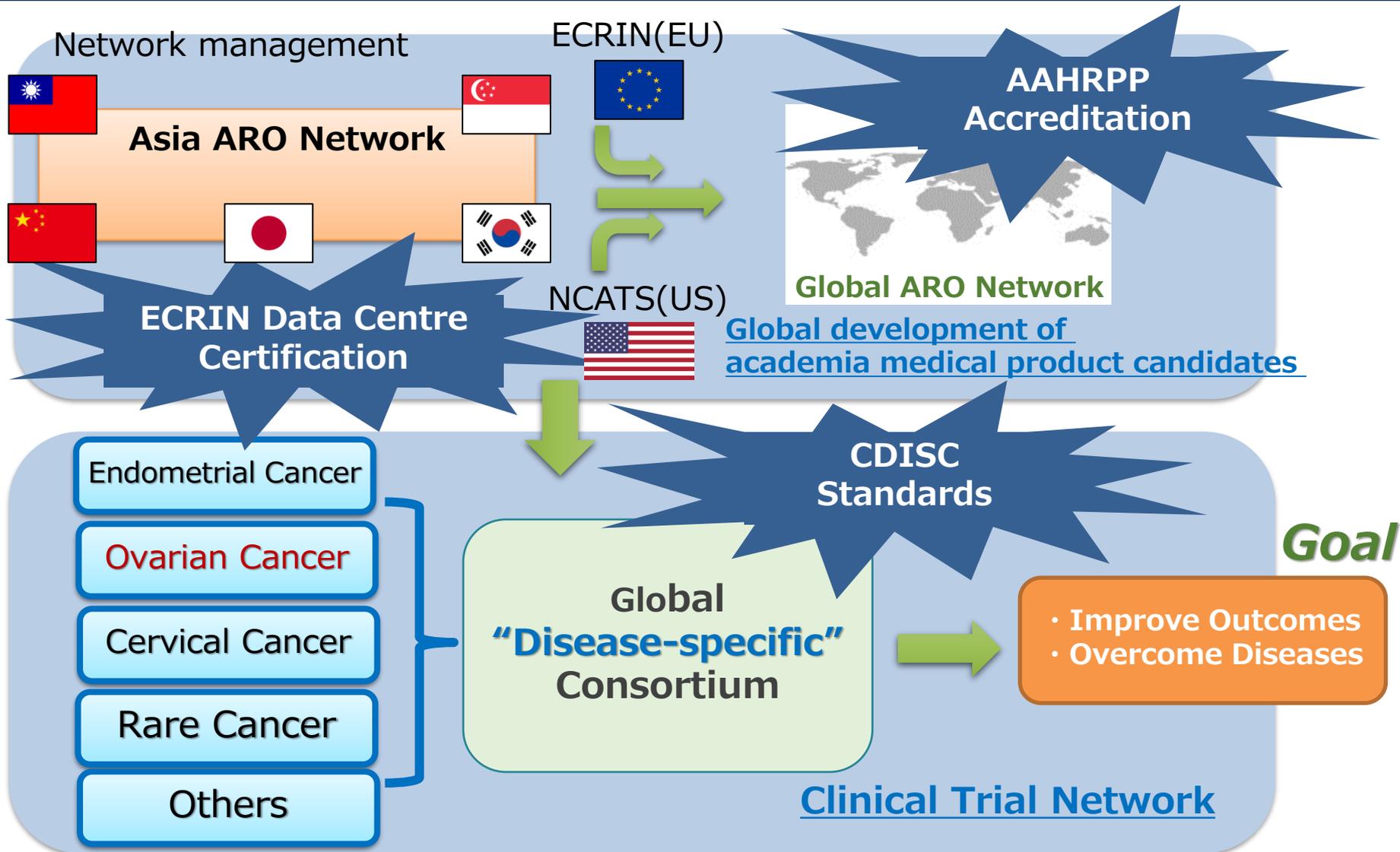
Courtesy of Dr. Skipper  
Nature Editor in Chief

# Learning Health Society

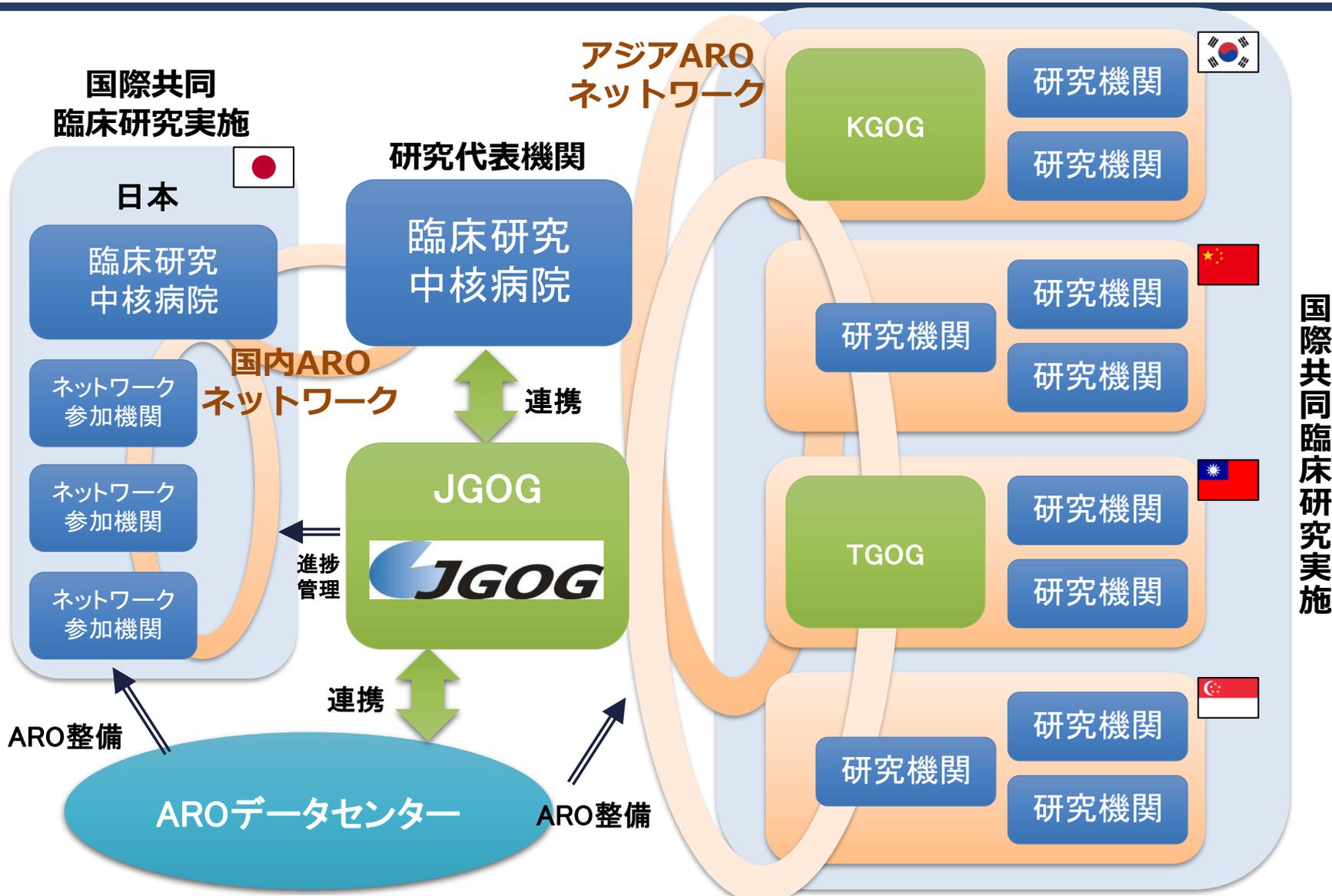
～ Solution for disease control



# Global Network for Disease Control



# Operation Model of Gynecologic Oncology



# Take Home Message



**Man is a goal seeking animal.  
His life only has meaning  
if he is reaching out  
and striving for his goals.**

**Aristotle, 384-322 BC**

ご清聴ありがとうございました  
*to be continued -*



2021年6月 北海道大学構内にて撮影

本講演にあたり

Dr. Magdalena Skipper (Editor in Chief, Nature)の厚意  
平井由里子氏(株式会社MCL)の助力

に感謝します。

