

# 平成31年度研究事業実施方針（案） AMED研究

# オールジャパンでの 医薬品創出プロジェクト

## 事業概要(背景・目的)

- 我が国は、世界に冠たる平均寿命の長い国となる中、疾病の予防、早期診断、早期治療に関する国民の期待は大きく、質の高い医療の提供を通じて「健康寿命」の延伸に向けた取組が重要。医薬品の創出の迅速化を目指すためには、医薬品の開発過程を迅速化・効率化するための基盤技術に係る研究の推進が必要。このため、本事業では、創薬の基盤技術に関する研究を支援する。

「健康・医療戦略」(平成26年7月閣議決定、平成29年2月一部変更)

臨床現場で見出した課題を基礎研究に戻すリバーSTRやヒト由来の臨床検体等を使用した基礎医学研究等や臨床研究を含む「循環型研究開発」を推進することとされている ⇒平成27年度より、産学官協同創薬研究プロジェクト(GAPFREE)を実施

「経済財政運営と改革の基本方針2017」(平成29年6月閣議決定)

バイオ医薬品及びバイオシミラーの研究開発支援方策等を拡充することとされている ⇒平成30年度より重点的に支援

「未来投資戦略2017」(平成29年6月閣議決定)

社会全体で優れた研究開発やベンチャーが自発的・連続的に創出され、イノベーションの果実を次のイノベーションの種に投資していく好循環を実現する必要があるとされている ⇒ベンチャー企業等による革新的な研究成果が継続的に得られるシステムが求められている

## 31年度概算要求のポイント

- GAPFREEの取組として、引き続き、産学官の技術を連携させ、革新的新薬の開発に向けた創薬研究の振興を図る。参画企業も一定の研究費を拠出し、産学連携による創薬研究を支援する。特に、従来の創薬手法で最大のハードルとなっている、臨床予測性の向上に資する研究開発に対する支援を拡充する。具体的には、特定の疾患を発症している患者の検体とそれ以外の集団の検体を用いて、両者の差を最先端の解析技術により同定し、その結果を医薬品候補物質のデザインに反映する研究を推進する。
- 日本の創薬ベンチャー企業の質や量を向上させるためには、核酸医薬品、中分子医薬品、遺伝子細胞治療等の実用化の鍵を握っている、ドラッグデリバリーシステム(DDS)技術、特殊製剤化技術など、大手製薬企業が保有しない革新的な技術を提供できる「研究支援型創薬ベンチャー企業」への支援が求められている。  
このため、創薬関連技術を保有するベンチャー企業等を対象に、複数のアカデミアや企業への独自の技術を提供できるよう、研究の高度化に向けた取組を推進する。

## これまでの成果概要等

- ドラッグ・リポジショニングに資する研究開発等の支援により、希少難病の進行性骨化性線維異形成症(FOP)患者から疾患特異的iPSを樹立し、薬剤候補物質を探索した。その結果、シロリムスが異所性骨化を抑制すること確認し、iPS細胞を活用した創薬研究としては世界で初めての医師主導治験を開始するなどの成果が得られた。
  - ・ 臨床研究・治験に移行した研究開発(29年度末時点) 2件
  - ・ 特許申請・登録等に至った研究開発(29年度末時点) 8件

## 具体的な研究内容等

### ① GAPFREE(産学官共同創薬研究プロジェクト)

Funding for Research to Expedite Effective drug discovery by Government, Academia and Private partnership

参画企業も一定の研究費を拠出し、産学連携による創薬標的探索・バイオマーカー探索等を行う研究を支援

- ・ **創薬バイオマーカー探索(GAPFREE1)** **増額** :別紙1
- ・ 産学官共同rTRプロジェクト(GAPFREE2)
- ・ 産学官共同創薬技術活用プロジェクト
- ・ 薬用植物国産化・利活用促進プロジェクト

### ② 創薬デザイン技術開発研究

医薬品の開発や製造過程の効率化によるコスト低減や安全性予測の向上を目的として、生物学的・計算科学的データ解析を利用したバイオ医薬品(バイオシミラー含む)のデザイン技術開発、既存の抗体医薬品等に置き換わる作用をもつ低分子医薬品等の開発等に関する研究を支援

### ③ 医薬品の開発過程の迅速化・効率化等の創薬基盤技術の開発

創薬の基盤となる技術開発等に係る研究等を支援

- ・ 核酸医薬の開発に資する基盤技術の開発
- ・ 創薬ターゲットの同定に係る研究
- ・ 次世代創薬シーズ(PPI阻害)ライブラリーの構築 等

### ④ 創薬シーズ研究開発支援プロジェクト(ベンチャー企業による創薬基盤技術開発) **新設** :別紙2

ドラッグデリバリーシステム(DDS)技術、イメージング技術、特殊製剤化技術など、大手製薬企業が保有しない独自技術を有する研究支援型ベンチャー企業が実施する、製薬企業等における革新的医薬品の開発につながるような創薬基盤技術の研究開発を支援

### ⑤ 薬用植物の新たな育種、栽培、生産技術等に関する研究

薬用植物の国内自給率の向上により漢方薬の安定供給を図るため、薬用植物の育種、栽培、生産技術等に関する研究を支援

## 事業期間及び定量的な成果目標

事業期間:平成22年度～ 終了年度未定

定量的な成果目標:

2018年から2020年度末までに、3件の臨床研究・治験への移行及び10件の特許申請・登録等を目指す。

目標設定の根拠等:

今年度までの成果実績を踏まえ、1年につき1件の臨床研究・治験への移行を目指して設定。特許申請・登録等については、年度ごとで件数のばらつきが大きいものの、基礎から応用まで幅広いフェーズを支援していることから、3年間で10件程度と設定

## 2020年までの達成目標(KPI)との関連性等

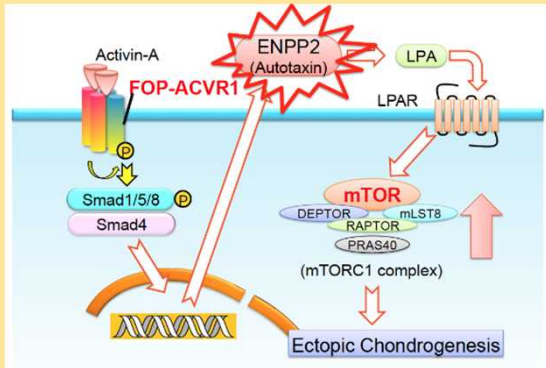
本事業において、創薬標的の探索等を行うことにより、健康・医療戦略における医薬品創出に関するKPI「有望シーズへの創薬支援 200件」の達成に貢献できる。

また、KPIには「企業への導出(ライセンスアウト) 5件」とあるが、本事業の産学官共同創薬研究プロジェクトにおける研究スキームは、アカデミア等における研究成果を企業へ導出しやすい体制を確立している。

さらに、KPI「創薬ターゲットの同定 10件」に資する研究課題の支援も行っている。

# 成果事例

## 希少難病に対してiPS細胞研究から生まれた治療法の試験を開始



(図) 今回の結果から考えられる分子メカニズムのモデル

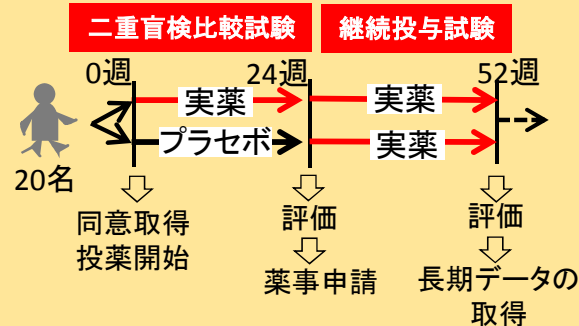
➤ 京都大学ウイルス・再生医科学研究所の戸口田淳也教授を中心とするグループは、希少難病である進行性骨化性線維異形成症(FOP)患者から疾患特異的iPS細胞を樹立し、薬剤候補物質を探索した。異所性骨化発生の引き金となる物質として同定されたアクチビンAの異所性骨化誘導の分子メカニズムを解明し、mTORが重要な役割を果たしていることを見出した。

➤ mTOR阻害剤シロリムスが異所性骨化を抑制することを確認して、平成29年9月、iPS細胞を活用した創薬研究としては世界で初めての医師主導治験を開始。

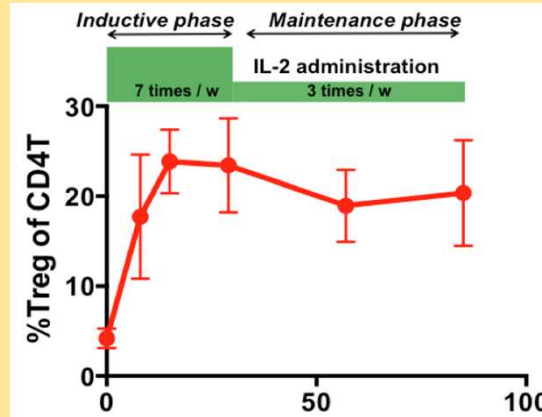
➤ 平成30年度中に京大、東大、名古屋大、九大で20症例の登録を済ませ、薬剤の有効性、安全性を確認する。



FOP患者



## インターロイキン2の免疫抑制作用を活用する新しい免疫制御療法の開発



制御性T細胞(Treg)が長期間安定的に増加

- 岡山大学 血液・腫瘍内科 松岡 賢市講師らは、同種造血幹細胞移植後の重症慢性移植片対宿主病(cGVHD)の治療を目的とした、低用量IL-2を用いる制御性T細胞増幅療法について医師主導治験(第I/IIa相)を実施。
- その結果、全12症例で治療維持生存率100%と、高い安全性と効果が示され、現在、第IIb相試験の開始を導出先企業と検討中。

# ①産学官共同創薬研究プロジェクト

## GAPFREE1 創薬バイオマーカー探索(増額:新規公募)

### 事業概要

- 従来の創薬手法では、ヒト-動物間の種差等の問題から、完全にヒトの病態や生理機能を踏まえた研究開発を行うことが困難
- 治験に着手したとしても、有効性欠如等により開発を断念せざるを得ないケースも多く見られるなど、臨床予測性が創薬研究の最大のハードル
- 本事業では、特定の疾患を発症している患者の検体とそれ以外の集団の検体を用いて、両者の差を最先端の解析技術により同定し、その結果を医薬品候補物質のデザインに反映する研究を推進

### 具体的内容

- アカデミアにおいては、特定の疾患について臨床経過が特徴的な患者とその兆候がない健康成人の臨床検体を収集、創薬研究に活用するスキームを構築し、創薬研究を実施。
- 参画する製薬企業では、アカデミアで収集した検体から得られた解析結果等を活用して、より臨床効果を期待できる医薬品候補物質のドラッグデザインに反映し、革新的医薬品の研究開発につなげる。
  - 例えば、感染症に罹患した患者血液と健康成人の血液から免疫細胞ライブラリーを構築し、効率的にヒト抗体を特定し構造解析等を行うことで、効率良く医薬品候補物質を取得

### 期待される効果・影響

臨床予測性をさらに高める開発手法を産学官連携で構築することで、医薬品開発の効率化・加速化を図る。

#### 【開発事例】

アルツハイマー治療薬(aducanumab)  
(PⅢ開発中、先駆け審査指定)

- 認知障害の兆候がない健康な高齢者ドナーと、認知障害はあるが認知機能の低下が非常に穏やかな臨床で特徴的な高齢者ドナーからB細胞ライブラリー収集



- ヒト抗体を取得(標的分子:βアミロイド凝集体)

臨床疾患をベースとした効率的な創薬研究を加速

## ④創薬シーズ研究開発支援プロジェクト(新規)

### 事業概要

- 次世代抗体医薬品のみならず、新たなモダリティとして期待される核酸医薬品、特殊ペプチド等の中分子医薬品、遺伝子細胞治療等は、いずれも標的へのデリバリー技術等の工学技術が医薬品や診断薬としての実用化の鍵を握っていると言われている。
- 日本において、ドラッグデリバリーシステム(DDS)技術、イメージング技術、特殊製剤化技術など、大手製薬企業が保有しない独自の技術を有する「研究支援型のベンチャー企業」が育成されてきたが、このような創薬ベンチャーの有する技術について、大手製薬企業が必要な時に利用し、革新的な新薬を創出することが可能となるよう、こうした技術を有する研究支援型創薬ベンチャー企業への支援が求められている。
- 創薬関連技術を保有するベンチャー企業等を対象に、複数のアカデミアや企業への独自の技術を提供できるよう、研究の高度化に向けたプロジェクトを推進する。

### 具体的内容

次世代抗体医薬品、核酸医薬品、特殊ペプチド等の中分子医薬品、遺伝子細胞治療等の新たなモダリティに関するDDS技術、イメージング技術、特殊製剤技術等を開発している研究支援型創薬ベンチャーを対象に、複数のアカデミアや企業へ独自の創薬関連技術を提供できるように高度化・汎用化を目指した研究開発を支援

### 期待される効果・影響

DDS等に関する高度な独自技術を持つベンチャー企業の研究開発を推進することにより、**製薬企業による革新的医薬品の実用化が促進される。**

### 【開発事例】

独自の革新的なDDS技術を持ち、複数の製薬企業等と研究開発も実施しているベンチャー企業の事例

#### 株式会社LTTバイオフーマ

レシチン化によるタンパク質医薬品の動態改善技術を持つ唯一の企業であり、この技術を用いた臨床試験が現在進められている。また、脂肪微粒子DDS製剤の先駆者として、複数の医薬品を上市した実績を持つ。さらに、ターゲティングと徐放化の機能を併せ持つ世界初のDDSキャリアも開発中である。

#### アキュルナ株式会社

mRNAやsiRNAといった核酸のナノデリバリーシステムに関して、独自の技術を持つ。

#### ナノキャリア株式会社

抗がん剤事業に特化した、ミセル化ナノ粒子(高分子ミセル)技術のパイオニアとして、同技術を利用した医薬品の実用化実績を持つ。

## 事業概要(背景・目的)

- 有望な医薬品シーズがアカデミアや企業で見いだされても、その後の臨床研究や治験を効率的に実施しなければ、その実用化に繋がらない。
- このため、日本で生み出された基礎研究の成果を薬事承認につなげ、革新的な医薬品を創出するため、科学性及び倫理性が十分に担保され得る質の高い臨床研究・医師主導治験等を支援する。
- 具体的には、産学連携による薬事承認申請を目指した医薬品シーズの実用化を推進する研究、疾患登録システム(患者レジストリ)を有効活用した臨床研究・医師主導治験、患者のニーズに応える医薬品開発に資する臨床研究・医師主導治験、臨床研究の質の確保のための基盤整備に関する研究等を支援する。

## 31年度要求のポイント

- 医薬品等の開発は、膨大な開発費と長い年月を要し、成功確率は極めて低い。仮に、研究開始前に統計学的シミュレーションを行っても、実状との大きな乖離が生じるため、研究コンセプト、評価方法、エンドポイント等が適切であったかは、研究終了後に判明することが多い。  
近年、医療健康分野において、診療情報等のデータを活用し、効率的な開発が可能になると提唱されている。このため、「医薬品等開発に資する観察研究の実施及び評価方法等の確立」事業を新設し、臨床研究の前段階において、コホート、データベース等を活用した観察研究を実施し、効率的な開発や臨床研究の実施へつなげる。
- 欧米では、新規の成人用の適応症に係る製造販売承認を取得した場合、当該適応症に関して小児に対する開発が法律により義務づけられ、小児の適切な薬物治療のためのエビデンスが進んでいる。日本では、小児医薬品の開発が法的に義務づけられていないことから、新薬に係る小児適用のエビデンスの構築が遅れる傾向にある。  
このため、「患者のニーズに応える医薬品開発に資する臨床研究・医師主導治験」において新たに小児用医薬品の開発促進する。

## これまでの成果概要等

- 企業への導出(平成27年度～29年度) 2件
  - ① デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対するエクソン53スキップ薬(NS-65/NCNP-01)の開発  
医師主導による早期探索的臨床試験を実施。先駆け審査指定制度の指定を受け、日本新薬(株)による国内第I/II相臨床試験を開始(平成27年度)。
  - ② 造血細胞移植における肝中心静脈閉塞症(VOD)に対する本邦未承認薬defibrotideの国内導入のための研究:第I相及び第II相試験(医師主導治験)  
国内未承認薬defibrotideについて医師主導治験を実施。国内ライセンス企業と承認申請までの業務委託契約を締結(平成29年度)。
- 承認申請・承認等に至った研究開発 8件
- 臨床研究・治験に移行した研究開発 20件



## 具体的な研究内容等

- ① **医薬品等開発に資する観察研究の実施及び評価方法等の確立** **新設** :別紙1  
臨床研究の前段階において、コホート・データベース等を活用した観察研究を実施することで、従来の臨床研究に比べ、感度が高く実臨床に近い臨床研究へつなげることで、効率的に創薬へつなげることを期待するものである。
- ② **医療費適正化に貢献する医薬品の開発**  
医療費適正化の視点から診療方針の抜本的改善が見込まれる医薬品や、効果のある患者を投与前に診断できる診断薬(コンパニオン診断薬等)の開発を支援
- ③ **産学連携による薬事承認申請を目指した医薬品シーズの実用化を推進する研究**  
アカデミアや製薬企業・ベンチャー等の保有シーズの早期実用化を目指し、薬事承認申請に向けた産学連携による早期POC取得や確実な企業導出を目指す臨床研究・医師主導治験を支援
- ④ **疾患登録システム(患者レジストリ)を活用した臨床研究・医師主導治験** ※POC:Proof of Concept  
大学・学会・ナショナルセンター等の疾患登録システムを利活用した臨床研究・医師主導治験を支援。また、疾患登録情報を薬事承認に活用するためのF/Sを支援
- ⑤ **医薬品開発に利活用する疾患登録システム(患者レジストリ)に関する研究開発** ※F/S:Feasibility Study  
企業ニーズの高い治験対照群としての利活用及び製造販売後調査にも応用可能な新規レジストリの構築を支援
- ⑥ **患者のニーズに応える医薬品開発に資する臨床研究・医師主導治験**
  - ・小児用医薬品の開発促進 **増額** :別紙2
  - ・先進医療Bとして実施が認められた医薬品に関する臨床研究
  - ・国内未承認又は適応外の医薬品の臨床研究・医師主導治験 等を支援
- ⑦ **臨床研究の質の確保のための基盤に関する研究**
  - ・生物統計家の人材育成の体制整備に関する研究
  - ・疾患登録システム等を活用した臨床開発を推進するための課題の解決に関する研究
  - ・小児領域における新薬開発促進のための医薬品選定等に関する研究 等を支援

## 事業期間及び定量的な成果目標

- ・**事業期間**:平成27年度～ 終了年度未定
- ・**定量的な成果目標**:医薬品シーズの実用化を目指す臨床研究・医師主導治験を実施し、2020年までに3件の企業導出を目指す。
- ・**目標設定の根拠等**:本事業では、2015年度から2017年度までの3年間で2件の企業導出が達成されたことから、今後、2020年度までの2年間で1件の企業導出を目指し、2020年までに3件として設定。

## 2020年までの達成目標(KPI)との関連性等

本事業において、産学連携による医薬品シーズの早期POC取得や企業導出に向けた臨床研究・医師主導治験を支援することにより、健康・医療戦略における医薬品創出に関するKPI「企業への導出(ライセンスアウト)5件」の達成に貢献できる。

# 成果事例

疾患登録システム(患者レジストリ)を活用した臨床研究・医師主導治験

## 難治性リンパ管異常に対するシロリムス療法確立のための研究



難治性疾患患者の治癒率とQOLの向上、医療費の削減

- 希少難治性疾患である難治性リンパ管異常を対象とし、5施設によるシロリムスの多施設共同医師主導治験を開始(平成29年9月治験届)。平成30年3月までに8例を登録完了。
- リンパ管疾患情報ステーションに疾患登録システムを構築し、登録を開始(平成30年1月)。

疾患登録システム(患者レジストリ)を活用した臨床研究・医師主導治験

## 超希少がんに対する免疫チェックポイント阻害薬の治験



- 疾患登録システムを活用し、発症頻度の極めて少ない明細胞肉腫と胞巣状軟部肉腫を対象に、ニボルマブ(免疫チェックポイント阻害薬)の医師主導治験(試験略称: OSCAR)を開始(平成28年11月)。
- 超希少がん子宮癌肉腫に対するDS-8201a医師主導治験(試験略称: STATICE)を当初計画より2年前倒して立ち上げ、症例登録を開始(平成29年12月)。

## ①医薬品等開発に資する観察研究の実施（新設）

## 背景

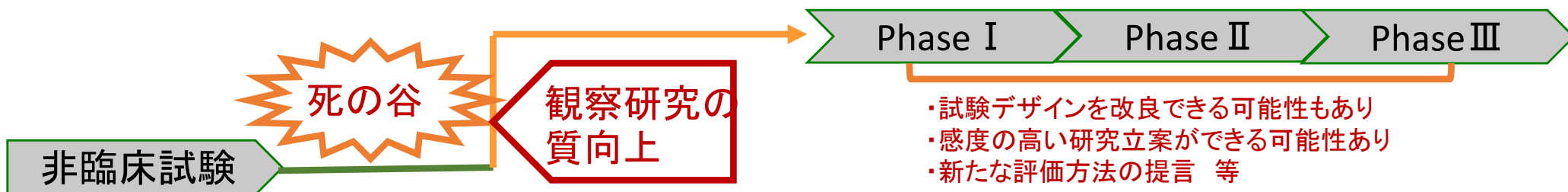
- 医薬品等の開発は、膨大な開発費と長い年月を要すが、成功確率は極めて低く、臨床現場におけるクリニカル・クエスチョンを臨床研究として実施する際にも同様である。成功確率が低い要因の一つとして、研究開始前に統計学的なシミュレーションを実施するものの、実状との乖離等の理由により、研究コンセプト、評価方法やエンドポイント等が妥当であったかは研究終了後に判明することが多いことが挙げられる。
  - 介入研究については、臨床研究の実施基準が臨床研究法令に規定されたことに伴い、品質の確保されたエビデンスが期待できる。一方、非介入の観察研究については、医学系研究倫理指針の改正等に伴い実施基準が複雑化しており、特に多施設共同研究を行う際には、それが顕著になっている。日本全体の臨床試験の質の底上げのためには、観察研究の質の向上を併せて図る必要がある。
- ※ 近年、医療健康分野においては、診療情報等のいわゆるデータベース等を活用することで、効率的に医薬品等の開発が可能になるのではないかと提唱されている。「データベース研究入門 2.1 臨床開発」(平成27年11月日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会)においても、「開発が決まった後、具体的な研究計画を立てる段階でも医療情報DBが役に立つ場面がある。十分に大きく標準化された医療情報DBがあれば、in silico clinical trials(DBの中で、組入れ除外基準などの影響を調査すること)が事前にできる可能性もある」とある。

## 事業概要・具体的内容

本事業では、臨床研究の前段階において、コホート・データベース等を活用した観察研究を実施することで、従来の臨床研究に比べ、感度が高く実臨床に近い臨床研究へつなげることで、効率的に創薬へつなげることを期待するものである。

(イメージ) 以下の要件を満たす観察研究を実施

本研究後に実施される臨床研究の成功率を上げることに資すること(実臨床を見据えた明確なコンセプトの形成、適切な適格基準、エンドポイント等の設定)



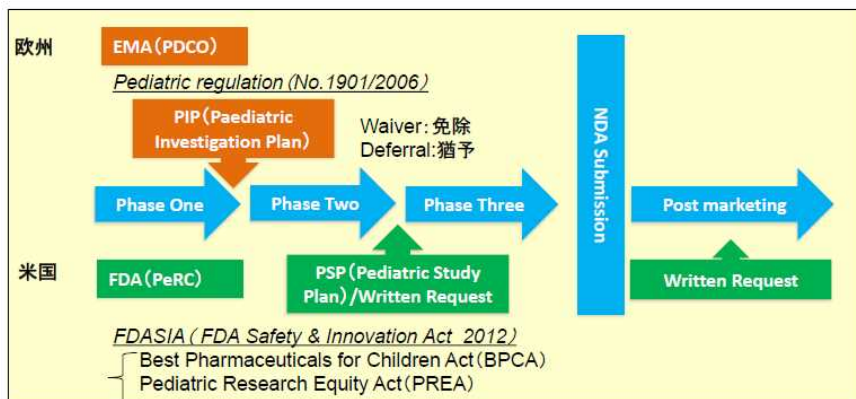
## 期待される効果・影響

従来の臨床研究に比べ、感度が高く実臨床に近い臨床研究へつなげることで、創薬へつなげることが期待される。

## ⑥患者のニーズに応える医薬品開発に資する臨床研究・医師主導治験 小児用医薬品の開発促進(増額:新規公募)

### 背景

- 欧米では、新規の成人用の適応症に係る製造販売承認を取得した場合、当該適応症に関して小児に対する開発が法律により義務づけられ、小児の適切な薬物治療のためのエビデンス構築が進んでいる。



欧州及び米国における医薬品の臨床開発のフロー

欧米では小児医薬品の開発が法制化されており、成人の開発過程で小児開発が検討される。

- 他方、日本では、小児医薬品の開発が法的に義務づけられていないことから、小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス等で試験内容等を明確化しているものの、**新薬に係る小児適用のエビデンス構築が遅れる傾向**にあり、**小児承認件数は医薬品総承認件数の3割前後**にとどまっている。
- 医薬品の小児適応に係る研究開発は、ニーズは高いが採算性が低く、製薬企業等による開発が進みにくい。また、医療安全の面からも、**小児での有効性・安全性が確立していないとされる医薬品について、エビデンスの構築が求められている。**

### 具体的内容

**小児での有効性・安全性**が確立していないとされる医薬品について、小児への適応拡大又は小児用医薬品の新規開発に必要な**エビデンスの構築**に資する医師主導治験を支援する。

### 期待される効果・影響

我が国における**小児の適切な薬物療法の確立**が促進される。

## 事業概要(背景・目的)

最先端技術を用いた革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品等について、その**適切な評価方法を開発し、実用化への道筋を明確化**するなど、研究開発から承認審査、市販後安全対策に至るまでの規制等に関する、**科学技術と社会的要請を調和させる研究**（レギュトリーサイエンス）を推進する。本事業においては、企業やアカデミアにおける開発の道標となるとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）における医薬品等に係る治験相談、承認審査、安全性情報収集等に活用することを目的として、革新的医薬品等の品質、有効性及び安全性に係る各種試験系・評価系の開発・標準化や、データ収集システム等の環境整備に関する研究等を実施している。また、開発された試験系・評価系の薬事規制における活用や、各種評価に携わる人材の育成、システム等の環境整備に関する設備整備等も実施している。

当事業の研究成果を活用し、**評価指針の整備及び国際的な規制調和を推進することにより、革新的な医薬品等の開発の効率化や国際展開に寄与することが期待される。**

## 31年度概算要求のポイント

承認審査・市販後安全対策等の充実のため、革新的医薬品、医療機器、再生医療等製品等の各種試験・評価系の開発、標準化やデータ収集システム等の環境整備に関する研究を主に以下の3点を重視しつつ推進する。

- ・新技術を用いた医薬品・医療機器・再生医療等製品の品質・有効性・安全性の評価手法の開発に関する研究
- ・医薬品・医療機器・再生医療等製品に係る国際的な規制調和を推進するための研究
- ・リアルワールドデータを活用した医薬品のリスク・ベネフィット評価手法の研究

2019年度は、業界等から標準的な評価方法等の検討が求められている領域について、ガイドライン作成の可能性を検討するための研究を新たに実施する。

## 具体的な研究内容等

### 課題・背景

- ゲノム編集技術を利用した遺伝子治療製品の開発が進んでおり、安全性確保のためのガイドライン作成のニーズが高まっている。
- ヒトにおける医薬品の心毒性予測性を高め、医薬品の開発過程の短縮をはかるため、わが国からヒトiPS細胞由来分化細胞を利用した非臨床試験を国際的に提案。
- 遺伝子パネル検査の開発及び導入が進みつつあり、活用する際の技術的要件・規制要件の整理が必要。
- 医薬品使用を適正化するためには臨床現場での投与方法や有効性・副作用等の実績（リアルワールドデータ）の解析が重要。

### 平成31年度研究の概要

- **in vivoゲノム編集を利用した遺伝子治療用製品の安全性評価に関する研究【新規】**
  - CRISPR-Cas9等のゲノム編集技術を利用した遺伝子治療製品について、海外の規制状況調査を含めて安全性確保のためのガイドライン策定に向けた研究を行う。
- **ヒトiPS細胞分化心筋細胞を用いた医薬品の心毒性評価系の開発**
  - ヒトiPS細胞分化心筋細胞を用いた不整脈リスクや筋収縮力への影響を評価する手法を構築、国際標準化のために必要な科学的根拠を収集する。
- **遺伝子パネル検査システムの標準化に向けた検討【新規】**
  - 遺伝子パネル検査のバリデーションや既存のコンパニオン診断薬等との比較を行い、同等性を確保するための基準策定に向けた検討を行う。
- **リアルワールドデータを活用した医薬品のリスク・ベネフィット評価手法に関する研究**
  - 医療情報データベースシステム（MID-NET）を含むリアルワールドデータの薬剤疫学解析手法を確立し、医薬品のリスク・ベネフィット評価ガイダンスの作成や評価事例の集積を行う。

### 研究の成果・活用

- ゲノム編集を活用した製品の安全性評価手法の明確化
- 2020年度までにヒトiPS細胞分化心筋細胞を用いた医薬品の心毒性評価の国際標準化の提言
- 遺伝子パネル検査の標準化に向けた科学的根拠の提供
- 種々の医薬品のベネフィット／リスク比を最大化する使用方法の提案

**最先端技術を用いた革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品の実用化を促進**

## 2020年までの達成目標(KPI)との関連性等

### 【ヒトiPS細胞分化心筋細胞を用いた医薬品の心毒性評価系の開発】

- iPS細胞技術を応用した医薬品心毒性評価法の国際標準化への提言（2020年度まで）

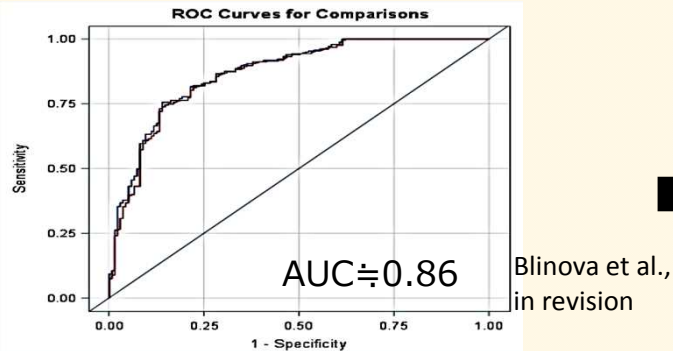
# 成果事例

## ヒトiPS分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究 (平成27～29年度、平成30～32年度)

表1. ヒトiPS細胞由来心筋細胞によるTdPリスク予測

	ヒトでTdP 報告あり	ヒトでTdP 報告なし	
JiCSA高リスクの薬剤	8	1	<div style="border: 1px solid red; width: 10px; height: 10px; display: inline-block; margin-right: 5px;"></div> :正しい予測 Yamazaki et al., JPS, in press
JiCSA低リスクの薬剤	2	8	
	80%	89%	84%

図1. 国際検証試験におけるTdPリスク予測精度



- ヒトiPS細胞由来心筋細胞を追加して、医薬品によるTdP（心室性不整脈の一種）の発生リスクの程度を予測できることを実証した。（表1）（平成30年2月に論文採択済）
- 米国FDAが主催する国際検証試験に参加して、ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた試験法はTdPリスクの予測精度が高いことを実証した。さらに、共著で論文を作成して投稿した。（図1）（平成30年1月に論文を投稿し、リバイス中）

➔ 平成30年度から心収縮評価系の開発に取り組むとともに、多点電極法についても長期曝露やペーシングによる評価系の開発を追加し、国際標準化に向けた提言を平成32年度までに行う。

## 医薬品等の安全性評価に関するin vitro 試験（代替法）の開発，国際標準化及び普及促進に関する研究（平成28年度～30年度）

- 本研究において検討した「眼刺激性試験代替法」、「皮膚感作性試験代替法」および「生殖発生毒性スクリーニング法」に関する試験のバリデーション等を行うことで、OECDによる承認取得に貢献し、その成果として眼刺激性試験代替法が試験法ガイドラインNo.492（平成30年4月）に採択された。
- In vitro 皮膚透過試験（In vitro 経皮吸収試験）を化粧品・医薬部外品の安全性評価に資するためのガイダンスについて（平成28年11月15日厚生労働省医薬品審査管理課長通知）
- 医薬部外品・化粧品の安全性評価のための複数の皮膚感作性試験代替法を組合わせた評価体系に関するガイダンスについて（平成30年1月11日薬生薬審発0111第1号）

## 事業概要(背景・目的)

大学や公的研究機関等の研究者が保有する優れた創薬シーズを医薬品としての実用化につなげるため、創薬支援ネットワークが行う技術支援（評価系の構築、ヒット・リード化合物の探索、リード化合物の最適化（合成展開・コンピュータ創薬））、バイオマーカー探索、非臨床試験、知財管理等に関する支援や基盤整備費用を負担し、創薬シーズの早期実用化を図るものである。また、創薬シーズの医薬品としての実用化を促進するために、日本医療研究開発機構創薬戦略部が創薬支援に必要な創薬基盤技術等の開発やアンメットメディカルニーズのボトルネックとなっている希少疾病医薬品等の開発支援を行うなど、その開発するための支援費用を負担し、研究開発期間の短縮と革新的医薬品の創出確率の向上を図るものである。

## 31年度予算案のポイント

健康・医療戦略（平成26年7月22日閣議決定、平成29年2月17日一部変更）を踏まえ、本事業により革新的な創薬を通じた世界最先端の医療等が受けられる社会の実現や健康寿命の延伸を目指すこととする。具体的には、大学や公的研究機関の研究者が保有する優れた基礎研究の成果（創薬シーズ）を医薬品としての実用化につなげるために、創薬標的検証段階から応用研究、前臨床段階までの研究開発を支援する。また、「未来投資戦略」（平成29年6月9日）や「経済財政運営と改革の基本方針2017」（平成29年6月9日）、「保健医療分野におけるAI活用推進懇談会」報告書（平成29年6月27日）等においてAIを活用した創薬の効率化や加速化が重要とされていることから、フィジビリティの確認に要する時間やコストの低減を可能とするための**知識データベースの構築・拡充**（別添）等を行う。本事業の成果である画期的新薬の創出により、我が国における長寿社会の形成に資する産業活動の創出と経済成長に貢献する。

## これまでの成果概要等

- シーズ評価と創薬支援（平成30年3月末時点）
  - ・相談・シーズ評価 1,138件
  - ・有望シーズへの創薬支援 83件
  - ・企業への導出（ライセンスアウト） 4件

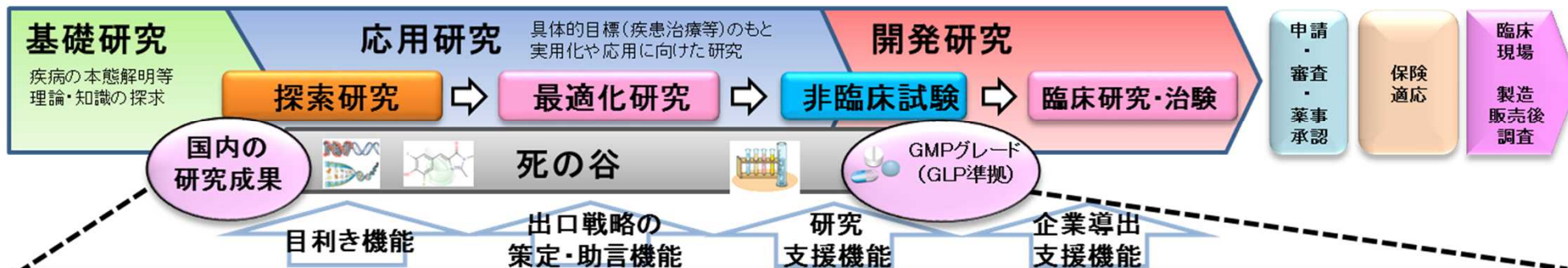
### ○企業への導出（ライセンスアウト）

課題番号	課題名	主任研究者	モダリティ	導出時期
DNW-15001	新規がん免疫アジュバントの探索	松本 美佐子 (北海道大学大学院医学研究科)	低分子化合物	平成29年3月
DNW-14015	がん間質を標的とした抗体・薬物複合体の開発	松村 保広 (国立がん研究センター 先端医療開発センター)	抗体-薬物複合体	平成29年3月
DNW-14006	がん細胞DNA脱メチル化酵素を分子標的とするFirst-in-classのがん治療薬の探索	辻川 和丈 (大阪大学大学院薬学研究科)	低分子化合物	平成29年9月
DNW-15003	NF-κB標的遺伝子の発現を阻害する抗がん剤の探索	伊庭 英夫 (千葉大学真菌医学研究センター)	低分子化合物	平成30年3月



# 「創薬支援ネットワーク」の概要

「創薬支援ネットワーク」は、大学等の優れた基礎研究の成果を医薬品として実用化に導くため、日本医療研究開発機構創薬戦略部が本部機能を担い、理化学研究所、医薬基盤・健康・栄養研究所、産業技術総合研究所等との連携により、革新的医薬品の創出に向けた研究開発等を支援する。



## 創薬支援ネットワーク

### 【日本医療研究開発機構 創薬戦略部】 (本部機能)



- ・有望シーズの調査、評価、選定
- ・出口戦略の策定、助言
- ・応用研究等の支援
- ・知財戦略の策定、知財管理支援
- ・製薬企業等への導出、医師主導治験への橋渡し 等

### 【理化学研究所】

SACLA・SPRING-8・京コンピュータ等によるタンパク構造解析、インシリコスクリーニング等の研究基盤技術を利用した一貫した創薬プロセスの支援



### 【医薬基盤・健康・栄養研究所】

創薬デザイン研究センターを中心に技術支援を実施。抗体・人工核酸のスクリーニングと同時に、最適化のプロセスまで実施等



### 【産業技術総合研究所】

計測基盤技術・ツールを用いた探索研究および最適化研究の実施

【次世代天然物化学技術研究組合】  
世界最大級の天然化合物ライブラリー



### 【創薬支援推進ユニット】

民間リソースやARO機能などを活用



### 【創薬連携研究機関】 創薬に必要な研究プロセスを支える研究機関等

調整・コンサル

日本医療研究開発機構の他プロジェクト、他事業との連携強化を図り、革新的医薬品の創出を目指す

# 事業期間及び定量的な成果目標

27年度(34.0億円)	28年度(34.0億円)	29年度(35.2+8.7億円)	30年度(35.2億円)	31年度
創業総合支援事業(創業ブースター)				
創業支援効率化事業(産学協働スクリーニングコンソーシアム(DISC)の構築)				
創業支援効率化事業(創業支援インフォマティクスシステム構築)				
オープン指定支援前事業(希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業)				
			知識データベースの構築	

▲ : 調整費配分

# 2020年までの達成目標(KPI)との関連性等

2020年までの達成目標	平成30年3月時点の実績	進捗の詳細
相談・シーズ評価 1,500件	1,138件	大学等の研究者から医薬品開発に関する相談等に応じるとともに、医薬品としての実用化の可能性の高い基礎研究の成果について目利き評価・相談を1,138件行った。
有望シーズへの創業支援 200件	83件	創業支援ネットワークによる創業支援を83件実施した。
企業への導出(ライセンスアウト) 5件	4件	製薬企業等への円滑な導出による早期の医薬品としての実用化を図るため、製薬企業等の重点開発領域等やシーズを基に活動を行い、製薬企業等への導出を4件行った。

# 成果事例

## 産学協働スクリーニングコンソーシアム(DISC)

### 創業支援ネットワークによるアカデミア発創業シーズの支援



※1 Drug-discovery Innovation and Screening Consortium

▶ 製薬企業等22社より提供された約20万化合物を用いたHTS※を4件実施するとともに、その結果を分析・評価し、円滑にHTSの結果を会員企業にフィードバックした

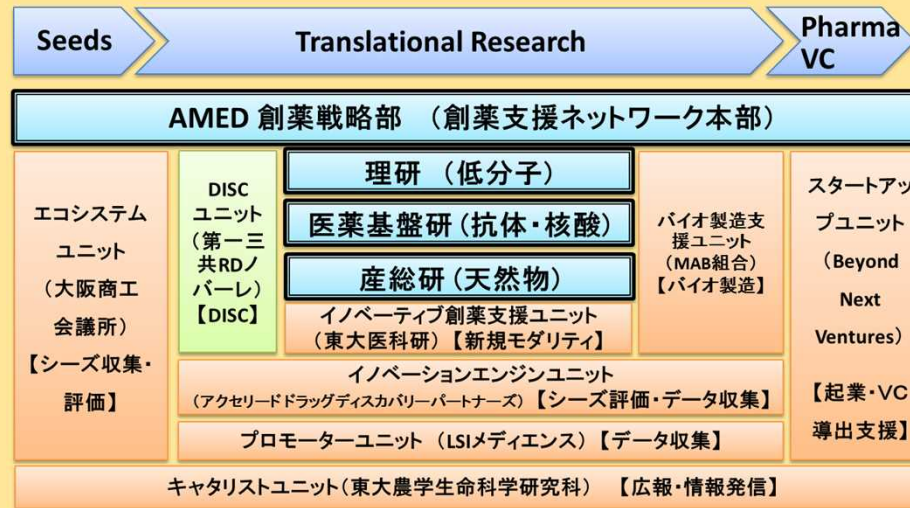
▶ ヒット化合物の創製を効果的かつ効率的に行うため、化合物ライブラリーの多様性解析を行った結果、多様性に富んだ医薬品特性の高い化合物ライブラリーであることが確認できた

▶ 平成27年度にHTSを実施した1件について、会員企業に創業シーズを導出した(DISCを利用した第一例)(平成29年9月)

※2 創業支援推進事業・創業シーズ実用化支援基盤整備事業の創業支援推進ユニット

## 創業総合支援事業(創業ブースター)

### ・創業支援推進ユニットの整備



創業研究の推進に資する貴重な民間リソースやARO機能などを有機的に結びつけ、創業支援ネットワーク機能の強化については医薬品創出の推進力を強化するために、「創業支援推進ユニット」として8機関を採択し、利用を開始した。

## (別添) 新規課題として推進するもの

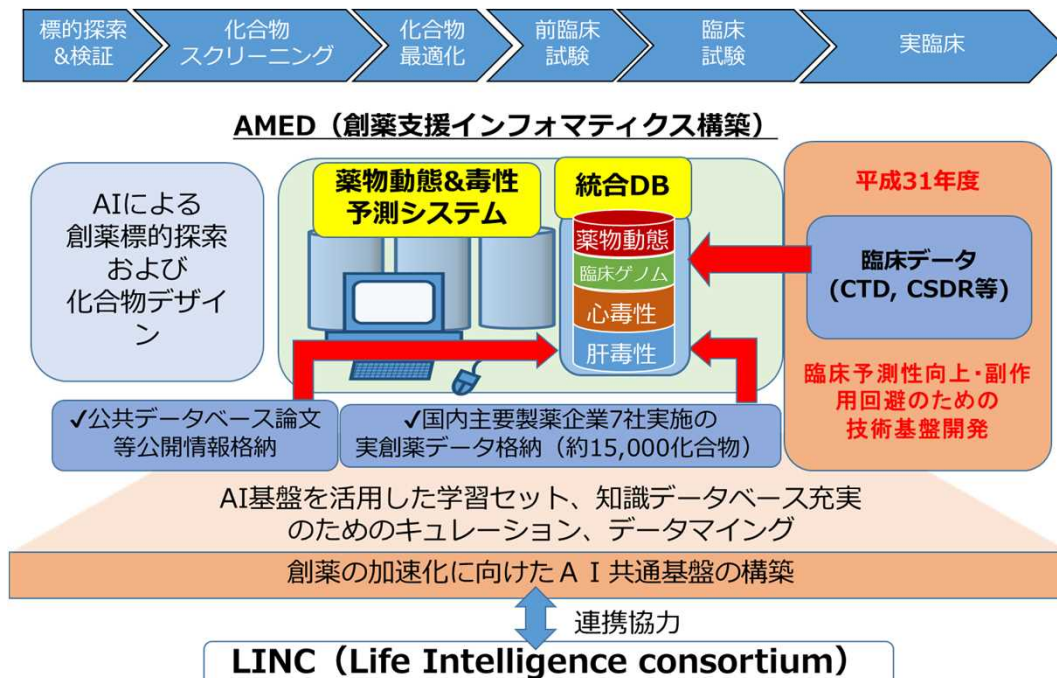
# 医薬品開発におけるAIの活用による創薬支援インフォマティクスシステムの高度化

## 目的

ライフサイエンス分野において人工知能（AI: Artificial intelligence）の活用が期待されている。創薬支援インフォマティクスシステム構築では、平成27年度より、化合物等に関する情報を格納した統合データベースを構築し、機械学習とシミュレーションの融合により、医薬品開発における主な失敗要因である代謝、毒性、薬効等を予測する多元的構造活性相関の手法を開発している。同システムによるAIを活用した創薬の加速化を実現するため、CTD（新薬承認申請資料）やCSDR（臨床試験データ開示コンソーシアム）を含む臨床データ等を取り込み、AIに学習させるための技術基盤を構築し、創薬初期から後期までをシームレスに精度良く予測できるシステムの骨格を作ることとする。

なお、統合データベース機能を充実させることにより、確度の高いシミュレーションを行うことが可能になり、臨床予見性を高めることが期待される。また、医薬品開発全般に活用可能な共通したAIシステムの基盤を構築することになり、開発期間の短縮と革新的医薬品創出の成功確率の向上が期待できる。

また、当該開発は、製薬会社、IT企業等数十社が参画するLINC（Life Intelligence consortium）と連携協力することで効率的な情報・技術の取り込みが可能である。



## 創薬インフォマティクスシステムの高度化スケジュール

研究項目	平成27年度	平成28年度	平成29年度	平成30年度	平成31年度
データの収集・取得	■				
データベースの統合			■		
製薬企業提供データの統合			■		
製薬企業との連携			■	■	■
データベースの検証				■	■
CTD等取込					■
データベースの公開					■
プロトタイプ構築	■				
予測モデルの検証			■	■	■
予測モデルの高度化					■

# オールジャパンでの 医療機器開発プロジェクト

## 事業概要(背景・目的)

- 我が国への医療機器の開発や製品化は、欧米に遅れを取ることが多く、先駆け審査指定制度の導入等により、我が国での開発を促進させる取組を実施してきているが、今後、国際競争力・効率性の高い医療機器の開発を、重点分野を定めた上で総合的により一層促進するために、産学官連携による医療機器開発や、開発リスクが高い分野への参入促進を図る必要がある。

「経済財政運営と改革の基本方針2017」(骨太の方針):

医療費・介護費の高齢化を上回る伸びを抑制しつつ、国民のニーズに適合した効果的なサービスを効率的に提供することが求められている。

- 本事業では、手術支援ロボット・システム、人工組織・臓器、低侵襲治療、イメージング、在宅医療機器等の重点分野やアンメットメディカルニーズの対策に資する医療機器について、日本で生み出された基礎研究の成果を薬事承認につなげ、革新的な医療機器を創出する。そのために、産学官連携による革新的医療機器の開発を推進するとともに、疾患登録システム等を活用した革新的医療機器の開発等を支援。

## 31年度概算要求のポイント

- 疾病の早期診断や適切な治療方法の選択及び患者負担の大幅な低減や高い治療効果等により医療費適正化に資する医療機器の臨床研究や医師主導治験を引き続き支援する。また、実用化への見込みが高い研究を重点的に支援し、革新的な医療機器の開発等を促進することで、国民に対するより安全な医療技術の実現を図る。
- 開発の低コスト化、効率化を狙い、疾患登録システムを臨床開発に活用する取組が実施されており、医療機器分野において、疾患登録システムを活用した臨床研究・医師主導治験及び疾患登録システムの研究開発を引き続き支援する。
- 一定のニーズが存在するものの開発がなかなか進捗しない分野において、研究開発の支援が必要とされている。小児用の小型又は成長追従性の医療機器等については、開発への要望が大きいにもかかわらず、日本では欧米と比較してその開発が遅れる傾向にある。  
このようなアンメットメディカルニーズに対応するための医療機器の実用化に資する臨床研究や医師主導治験を支援する。
- 高齢化の進展に伴い、診断や治療だけでなく、重篤化の予防や治療後の生活の質向上の観点からも、在宅医療分野における医療ニーズに対応することがますます重要となっている。 このため、在宅医療機器等の研究開発を支援し、健康長寿社会の実現に資する医療機器の実用化を目指す。

## これまでの成果概要等

- 非臨床試験・臨床研究・医師主導治験の支援により、流体解析に基づいた脳動脈瘤セミカスタムメイドステントの医師主導治験の開始や、3次元積層技術による人工関節の企業導出など、革新的医療機器等の実用化につながる成果が得られた。
  - ・ 臨床研究・治験に移行した研究開発(29年度末時点) **4件**
  - ・ 承認申請・承認等に至った研究開発(29年度末時点) **2件**

## 具体的な研究内容等

### ①医療費適正化に貢献する医療機器の臨床研究・医師主導治験

疾病の早期診断、適切な治療方法の選択、患者負担の大幅な低減、高い治療効果等により医療費適正化に資する医療機器の臨床研究や医師主導治験を支援

### ②疾患登録システムを活用した臨床研究・医師主導治験

ナショナルセンターや学会等が構築した疾患登録システムを活用して、医師主導治験を実施する研究を支援

### ③疾患登録システム(患者レジストリ)の研究開発

医療機器の開発等に利活用可能な患者レジストリに関する研究を支援

### ④小児用医療機器の実用化を目指す臨床研究・医師主導治験

新設 : 別紙1

医療ニーズの高い、小児用の小型又は成長追従性の医療機器を開発し、企業への導出を目指す臨床研究・医師主導治験等を支援

### ⑤高齢者向け医療機器の実用化を目指す臨床研究・医師主導治験

増額 : 別紙2

在宅医療の推進に資する医療機器等、高齢者に特徴的な疾病に関する医療機器を開発し、企業への導出を目指す臨床研究・医師主導治験等を支援

### ⑥革新的医療機器の実用化を目指す臨床研究・医師主導治験

革新的な医療機器を開発し、企業への導出を目指す臨床研究・医師主導治験等を支援

## 事業期間及び定量的な成果目標

- ・事業期間:平成22年度～ 終了年度未定
- ・定量的な成果目標:2018年から2020年までに、3件の医師主導治験の完了又は企業導出を目指す。
- ・目標設定の根拠等:本事業は医療機器の臨床研究や医師主導治験を通じ革新的医療機器の企業導出につなげることを目的とするものであり、医師主導治験の完了又は企業導出を年1件程度進めたい。

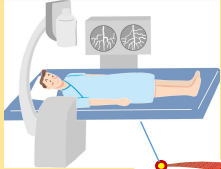
## 2020年までの達成目標(KPI)との関連性等

健康・医療戦略における医療機器開発に関するKPI「5種類以上の革新的医療機器の実用化」について、本事業において、医師主導治験等を支援することで、重点分野やアンメットメディカルニーズの対策に資する革新的な医療機器の創出に資する。

# 成果事例

## 流体解析に基づいた脳動脈瘤治療用セミカスタムメイドステントの医師主導治験開始

アンギオ装置により 3D-DSA撮影を行いDICOMデータを入手

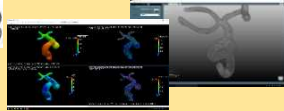


診断

治療計画プログラムにより治療計画(診断補助、機器選定の補助)を立てる。



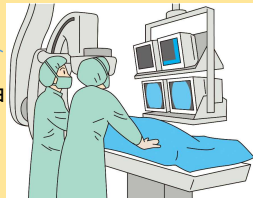
全14種類の中から留置サイズを決定する。



治療計画

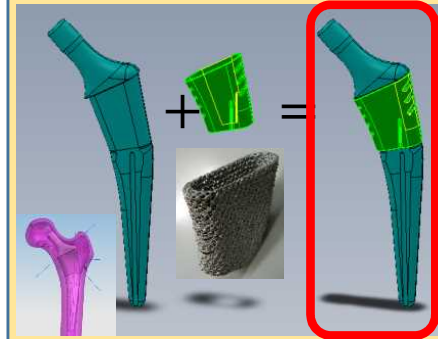
手術

リアルタイム・シミュレーションによりステント留置



- 流体解析手法を用いた術前シミュレーションにより、患者に適切なサイズや形状のステントを選択及び設置位置を計画するセミカスタムメイドステントという新しいコンセプトの下、未破裂脳動脈瘤治療用ステント及び治療計画プログラムを開発
- 平成29年6月より医師主導治験を開始
- 平成30年度に全19症例の登録を完了し、企業への治験データの導出、企業による薬事承認申請を目指す

## 三次元積層造形法を活用した大腿骨インプラントの製造販売承認



大腿骨インプラント

- 三次元積層造形法にて作製した股関節大腿骨インプラントが薬事承認を取得(平成29年11月)。
- 三次元積層造形法では近位多孔質部のカスタマイズが可能であり、患者ごとに最適化されたセミカスタマイズインプラントの端緒となりうる。
- 導出先企業により平成30年度の上市を予定する。

## ④小児用医療機器の開発に資する臨床研究・医師主導治験(新規)

### 背景

- 小児用医療機器は、一定のニーズがあるものの採算性が低く、また、小児を対象とする治験は、成人の場合と比較して患者の組入れが困難などの理由から、製薬企業等による開発が進みにくい。
- 小型の機器(人工心臓、血管等)の製造は技術的に難しく、小児用の医療機器の開発が遅れる傾向にある。
- 小児では、成長に伴って再手術等が必要となるケースが多く、そのような高侵襲治療における革新的医療機器の開発が望まれている。

### 具体的内容

- 医療ニーズの高い、小型又は成長追従性の医療機器の薬機法承認を目指す臨床研究・医師主導治験を支援する。
- 産学連携体制を構築している、アカデミア、ベンチャー企業等を対象とし、企業導出等が見込めるような、出口戦略を明確にした医療機器の開発を支援する。

#### <例>

- 小児患者への使用が可能な小型の人工心臓、人工骨等の研究開発
- 小児患者の外科手術等において使用するためのカテーテルやステント等の研究開発
- 成長に伴う変化に順応し、再手術を回避できるような植込型治療機器等の研究開発

### 期待される効果・影響

小児患者の治療に適した医療機器を産学連携体制で開発することにより、企業単独では開発の進みにくい医療機器の実用化が促進される。これにより、**小児患者の適切な治療**が可能となる。



## ⑤高齢者向け医療機器の実用化を目指す臨床研究・医師主導治験 (増額:新規公募)

### 背景

- 高齢化の進展などにより、何らかの病気を抱えながら生活を送る者が増加している。
- がんや心疾患、脳血管障害などのような生命に大きく影響する病気のために、長期間の入院や頻繁な通院を必要とする者も少なくない。他方、多くの国民が自宅等住み慣れた環境での療養を望んでおり、在宅医療はその受け皿として期待されている。在宅療養率の低さは医療費増加の要因の一つとされている。
- 診断や治療だけでなく、重篤化の予防や治療後の生活の質向上の観点からも、高齢者に対する医療や、在宅医療分野における医療ニーズに対応することがますます重要となっている。

### 具体的内容

- 在宅医療の推進に資する医療機器等、高齢者に特徴的な疾病に関する医療機器の薬機法承認を目指す臨床研究・医師主導治験を支援する。

#### <例>

- 急性期を経過した患者の在宅復帰を促進するような、在宅において適切に病態管理できる診断・治療機器の研究開発
- 医療スタッフや設備が限られた環境下での治療や処置において使用する医療機器の安全性を向上させる機能の開発や改良等
- 加齢黄斑変性患者の視覚機能を回復させる人工網膜など、高齢期に多く見られる感覚器系疾患において機能回復に資する医療機器の研究開発
- 医療機関への通院が困難な在宅療養者の口腔機能の維持に寄与するような、訪問歯科での使用に適した歯科診断・治療機器の研究開発

### 期待される効果・影響

在宅医療機器等の研究開発を推進することにより、重症化の予防や退院後における生活の質の向上が促進され、真の健康長寿社会の実現に貢献する。

## 事業概要（背景・目的）

### 背景

- 開発途上国は、日本とは異なる公衆衛生上の課題を抱えており、そのため、日本とは医療機器に対するニーズが異なる
- 日本の医療機器会社は、海外での事業拡大において課題を抱えている
  - 日本向けに開発した医療機器が、開発途上国で必要とする性能に対して一致せず売上げが伸びない等、現地のニーズの把握が重要

### 本研究の特徴

- 日本の医療機器会社が、発展途上国の医療機関の臨床現場にて、バイオデザイン等のデザインアプローチを用いながらニーズを把握し、開発途上国向けの製品を研究開発
- 厚生労働省ならではの取組みとして、相手国の保健省・規制当局等との情報交換や、日本大使館等との連携等を通じて、研究開発事業の事業成功を支援

### 成果目標

- 相手国の公衆衛生上の課題の解決に貢献し、日本への信頼を高め、日本の医療の国際展開に貢献
  - 「日ASEAN健康イニシアチブ」で掲げた、ASEANの健康寿命先進地域の実現や、ユニバーサルヘルスカバレッジ(UHC)に貢献
- 研究開発参加企業は、商品の販売によるビジネスの成功のみならず、海外展開を行うスキルを獲得
  - 健康医療戦略に掲げる、医療機器の輸出額(2020年までに1兆円)、海外市場規模の獲得(2030年までに5兆円)に貢献

## 平成31年概算要求ポイント

- 開発途上国・新興国等における医療技術等実用化研究 - 新規研究課題として、3課題を実施予定
- 日本の医療機器がデザインアプローチ等を活用できる研究体制整備の研究(仮題)

## これまでの成果概要等

- 当事業はH29年度に開始したため、現在の成果は以下の通り
  - 開発途上国における医療ニーズの分析 (疾病や医療制度の観点から6つの領域を同定)
  - 医療機器メーカーが、開発途上国の医療機関にて、実際の医療現場におけるニーズを把握
  - 医療機器メーカーの技術者が、デザインアプローチを習得するための、人材育成プログラムの作成

- ①臨床研究・治験に移行した研究開発 (29年度末) なし
- ②承認申請・承認等に至った研究開発 (29年度末) なし
- ③特許申請・登録等に至った研究開発 (29年度末) なし
- ④基礎から実用化までの切れ目のない支援の実施 (29年度末) なし

## 具体的な研究内容等

採択事業者	課題名	相手国における 公衆衛生上の課題 (カテゴリー)	想定されるニーズ	開発実施国
シミックホールディングス 株式会社	開発途上国・新興国の ニーズに合わせた、 日本発バイオマーカーの 簡易診断キット開発	急速に広がるNCD への 対策  不十分な医療インフラ下 での医療提供	途上国・新興国に頻発する重症化 リスクの高い腎疾患を、特別な設備 を要しない尿検査によって鑑別する ことで早期治療介入につなげるため の医療提供	ベトナム
日本光電株式会社	安全なバッグ換気のため のモニタ	不十分な医療インフラ下 での医療提供	新生児の15%は自発呼吸が確立で きず何らかの蘇生処置を必要として いるが、途上国・新興国では新生児 蘇生の手技・医療環境が不十分で あるため、新生児死亡率が高く、こ れを改善したい	インドネシア (タイ、ベトナム、 マレーシア)
株式会社メラン	ベトナム国向け High-flow nasal cannula 機器の開発	不十分な医療インフラ下 での医療提供	呼吸管理が必要な患者に、安全安 心で低コスト維持できる high-flow nasal cannulaを普及させる	ベトナム

医療機器メーカーが応募する際に、  
貢献すべき発展途上国における公衆衛生上の課題を  
選択するものとした

医療機器メーカーが応募する際に想定したニーズのため、実際  
の医療現場でのニーズ把握により、変更される可能性がある

## 事業期間及び定量的な成果目標

- 事業期間：平成29年度～当面の間は継続
- 定量的な成果目標：
  - － 平成32～33年頃より、開発途上国にて製品の上市を開始
  - － 開発途上国におけるニーズの把握を、新規課題相当件数 実施
- 目標設定の根拠：
  - － 本事業による研究開発の補助は最大3年間であり、商品の上市には  
治験や承認審査の時間を見込む必要 (次ページの行程表も参照)
  - － 新規課題毎に、開発実施国でのニーズの把握は実施可能

## 2020年度までの達成目標との関連性等

- 健康医療戦略に掲げる、以下の達成目標に貢献
  - － 医療機器の輸出額(2020年までに1兆円)
  - － 海外市場規模の獲得(2030年までに5兆円)

# 想定事例

新生児保温機器<sup>1)</sup>



電気がなく、保育器が利用できない医療現場で、新生児の保温に使用

新生児黄疸光線治療器<sup>2)</sup>



開発途上国では電球が切れても交換さない場合が多い

電球が切れにくいLEDを利用し、メンテナンスフリーにする事で、治療コンプライアンスが向上

ポイントオブケア 検査機器<sup>3)</sup>



小型かつHIV検査が15分で実施可能なため、どこにでも持ち運び可能

睡眠時無呼吸症候群(SAS)治療用 鼻腔開存弁<sup>4)</sup>

既存製品



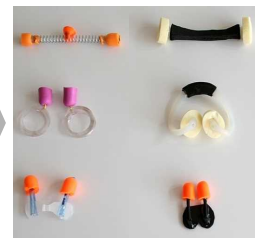
経鼻的持続陽圧呼吸療法(CPAP)は、電源の確保が必要で、機械の装着の手間がかかり、マスクの密着時の不快感がある

ニース検証



SAS患者の鼻腔を測定し、無数の試作品を作成

試作品



最終製品



ディスプレイ式の一方弁を開発  
 • 一方弁により、鼻腔内に陽圧が保たれ、気道の閉塞が予防

成果

- SAS治療に貢献
  - 数百万人の患者に裨益
- ビジネス面で成功
  - インドよりアメリカに輸出

# 革新的医療技術創出拠点 プロジェクト

## 事業概要(背景・目的)

革新的医療技術創出拠点等で創出されたシーズの更なる実用化促進(切れ目のない一体的な推進)が求められていることから、引き続き、FIH試験やICH-GCP準拠の臨床研究・治験を支援し、日本発の医薬品等の開発を加速させると共に、拠点のARO機能を更に強化し、国内外共に支援できる体制を構築する。

## 31年度概算要求のポイント

革新的医療技術創出拠点等で創出されたシーズの更なる実用化促進(切れ目のない一体的な推進)が求められていることから、引き続き、FIH試験やICH-GCP準拠の臨床研究・治験を支援するほか、企業導出をより強く見据えたスキームを提示・支援することで、日本発の医薬品等の開発を加速させると共に、拠点のARO機能を更に強化し、国内外共に支援できる体制を構築する。

平成31年度要求における研究課題は以下のとおり。

- (A) 臨床研究中核病院のARO機能を活用した自施設、他施設、国際共同臨床研究・医師主導治験の推進 (継続・新規)
- (B) 臨床研究中核病院のARO機能を活用した若手研究者によるプロトコール作成研究の推進 (継続・新規)
- (C) 企業導出を見据えたPOC取得を目的とした研究の推進(新規)

## これまでの成果概要等

- ・革新的医療技術創出拠点プロジェクトにおいて発掘・育成されたシーズ等を対象として、臨床研究中核病院のARO機能を最大限に活用し、効率的・効果的な研究開発を推進することで、シーズの実用化に繋がる企業導出等を目指している。
- ・(A)については、平成30年度の公募において新規11課題の応募があり、書面審査及びヒアリングを通じて1課題が採択された。  
平成30年度においては、平成29年度からの継続11課題を含め、12課題にて実施中。
- ・(B)については、平成30年度の公募について、二次公募予定。
- 臨床研究・治験等を実施した研究開発(平成29年度末):6件

## 具体的な研究内容等

### ○臨床研究中核病院のARO機能を活用した自施設、他施設、国際共同臨床研究・医師主導治験の推進

- 革新的医療技術創出拠点プロジェクトにおいて推進している各事業において創出されたシーズを切れ目なく次のフェーズの臨床研究や医師主導治験として実施し、基礎研究成果を一貫して実用化に繋ぎ、迅速な企業への導出等を目指す。
- 更に、拠点以外が実施する臨床研究や医師主導治験も対象に支援するほか、「国際共同臨床研究実施推進プログラム」とも連携することで、拠点のオープンアクセス化を更に推進し、ARO機能を広く国内で活用する基盤として位置づけるとともに、国内の質の高い臨床研究や医師主導治験の実施を推進する。

### ○臨床研究中核病院のARO機能を活用した若手研究者によるプロトコール作成研究の推進

- アカデミアによる革新的シーズを持続的に創出するため、臨床研究中核病院のARO機能を活用し、観察研究等に基づく自らのクリニカルクエスションを踏まえ研究計画の立案が出来る若手研究者の育成を実施するほか、新たにARO伴走・協働型の育成支援を開始し、研究者・ARO双方の育成を図る。

### ○企業導出を見据えたPOC取得を目的とした研究の推進

- これまでの本プロジェクトにおける実績より、ベンチャーサミット2017において課題とされた「POC取得に係るアカデミアと企業のニーズのずれ」を解消することで早期企業導出が期待できるため、臨床研究中核病院のARO機能及びベンチャー支援部門を活用して医療シーズの早期導出に必要なPOCを取得するための研究を実施する。

## 事業期間及び定量的な成果目標

・事業期間：平成29年度～終了年度未定

### ・定量的な成果目標

(革新的医療技術創出拠点プロジェクトとして)2020年度までに

(1) 医師主導治験届出年間40件

(2) FIH(First-In-Human)試験(企業治験含む)年間40件

### ・目標設定の根拠等：

本事業は、KPI実現に直結する事業として、拠点シーズの医師主導治験・臨床研究の実施を加速・推進し本プロジェクトへ貢献する。

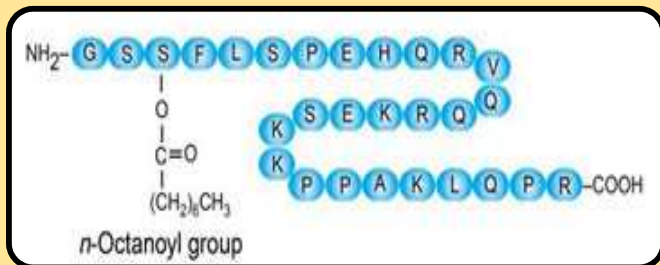
## 2020年までの達成目標(KPI)との関連性等

革新的医療技術創出拠点プロジェクトでは、2020年までに医師主導治験届出年間40件、FIH(First-In-Human)試験(企業治験含む)年間40件を成果目標としている。革新的医療シーズ実用化事業では、臨床研究中核病院のARO機能を最大限に活用し、革新的な医療シーズをいち早く実用化に繋げるべく、研究支援等に取り組んでいる。本事業はKPI達成に向けて、「アカデミア発シーズの基礎から臨床への一気通貫の支援スキーム」を活用した研究開発を更に推進する。

## 成果事例

### グレリン投与による高度侵襲手術の安全性の向上を目指した新規医薬品の開発

- 食道亜全摘術を行う胸部食道癌患者を対象として、グレリン(OSK-0028)を持続静脈内投与した場合の食道亜全摘術後の急性肺合併症の抑制効果について、血中IL-6濃度を指標として有効用量を探索するとともに、安全性について検討することを目的に、第II相試験を実施中。(平成29年2月開始)



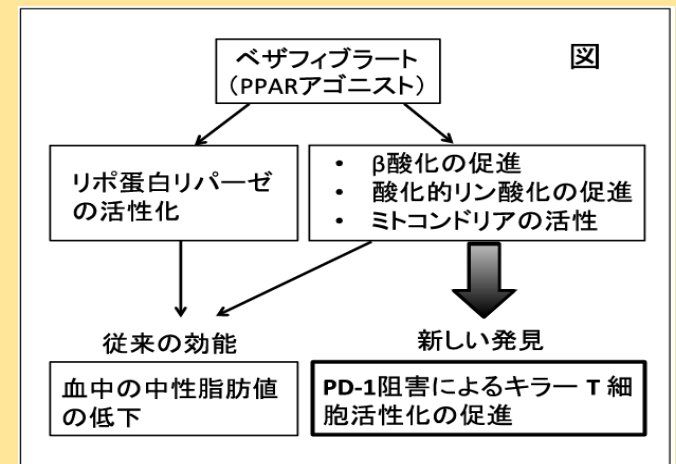
### 流行地域住民、および、トラベラーズに有効なマラリアワクチンの実用化を目指した高次臨床試験

- 遺伝子多型が極めて少なく熱安定性に優れ生産コストが安価な流行地域住民およびトラベラーズに有効なマラリアワクチンが作製されている。
- 実用化に向けて、ブルキナファソにおいて国際共同の臨床試験を実施中。(平成30年4月開始)



### PD-1 阻害抗体の抗腫瘍効果を増強するミトコンドリア活性化剤を用いた新規併用治療法の開発

- 転写因子PPAR を活性化させるベザフィブラートがミトコンドリアの活性化を介して、キラーT 細胞の機能を向上させ、PD-1 阻害による抗腫瘍効果を著しく増強することが明らかにされている。
- 既治療進行非小細胞肺癌患者に対する抗PD-1抗体治療におけるベザフィブラートの併用による抗腫瘍効果の増強を実証するため、第I相試験を実施中。(平成29年11月開始)





# 再生医療の実現プロジェクト

## 事業概要(背景・目的)

再生医療については、今までの治療では対応困難であった疾患に対する新たな治療法となり得るものであり、我が国において最新の再生医療を世界に先駆けて実用化することを目的として、倫理性及び科学性が十分に担保されうる臨床研究や医師主導治験等について支援を行う。

## 31年度概算要求のポイント

「再生医療実現プロジェクト」に基づき、文部科学省事業での推進により、非臨床段階から臨床段階へ移行した課題について、切れ目なく支援を行い、臨床研究を開始する。

なお、平成31年度は、平成30年度に引き続き、再生医療とコンピューター技術等の科学技術との融合による再生医療とリハビリの相乗的な治療効果増強を目指す研究への支援を行うことや、日本の再生医療等技術が国際的に通用するものになるためには、日本で行われている再生医療等臨床研究に対し、どのような支援が必要かなどの研究についても支援する。

## これまでの成果概要等

臨床研究や治験への移行数は31件(うち29年度は3件)となり、2020年までのKPI(35件)の達成に向けて大きく前進した。また、28年度には、第1例目となる同種iPS細胞から作製した網膜細胞の移植手術を実施するなど、顕著な成果も得られた。

- ①臨床研究・治験に移行した研究開発(29年度末) 31件
- ②承認申請・承認等に至った研究開発(29年度末) 4件
- ③特許申請・登録等に至った研究開発(29年度末) 61件
- ④基礎から実用化までの切れ目のない支援の実施(29年度末) 9件

# 具体的な研究内容等

## 1) 再生医療の実用化に向けた研究の支援

**ア. 安全性の確保のための研究**  
安全性を確保するため、実用化の課題となっている分野（がん化等）に対する研究を支援。



腫瘍毒性、免疫拒絶



体内動態把握

**イ. 治療方法探索のための研究**  
iPS細胞やヒト幹細胞等を用いた、実用化に近い治療方法に係る臨床研究を支援。



**○再生医療等技術と最先端リハビリテーションとの融合（課題）**  
再生医療技術と最先端リハビリテーション技術を組み合わせ、相乗的な効果の促進を目指す研究を支援。

再生医療



最先端リハビリ技術

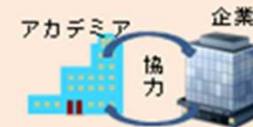
**ウ. iPS細胞等の多能性幹細胞の臨床応用に向けた細胞特性解析のための研究**

臨床に用いる iPS細胞等の多能性幹細胞が持つ株ごとの細胞特性を解析し、臨床応用の加速化、コスト削減に繋がる研究を支援。



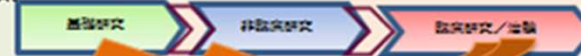
**エ. 産学連携による研究**

アカデミア発のシーズを、速やかに実用化につなげていくためアカデミアと企業との共同研究に対して支援。



**オ. 臨床研究等の実施中に生じた課題解決のための研究**

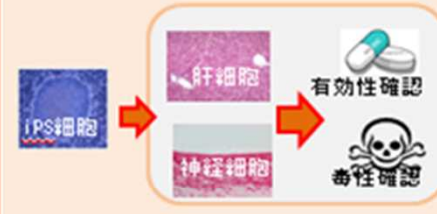
臨床研究や治験等を実施する中で発生した課題について、課題解決のための研究を支援。



## 2) 創薬応用に向けた研究の支援

**カ. iPS細胞を利用した創薬等のための研究**

ヒトiPS細胞分化誘導細胞を用いた医薬品の安全性評価法の開発研究や、候補化合物を見つけ出すスクリーニング等を実施する研究を支援。



## 3) 基盤的支援

**キ. 再生医療等技術の効率化のための研究**

再生医療の効率化につながる技術の開発・向上や研究プロセスの刷新を図るための研究を支援。



**ク. 再生医療等技術の国際展開のための研究（新規）**

国内だけでなく国際的にも通用する再生医療等技術を開発のために必要な体制や基準及び支援を検討する研究を支援。



# 事業期間及び定量的な成果目標

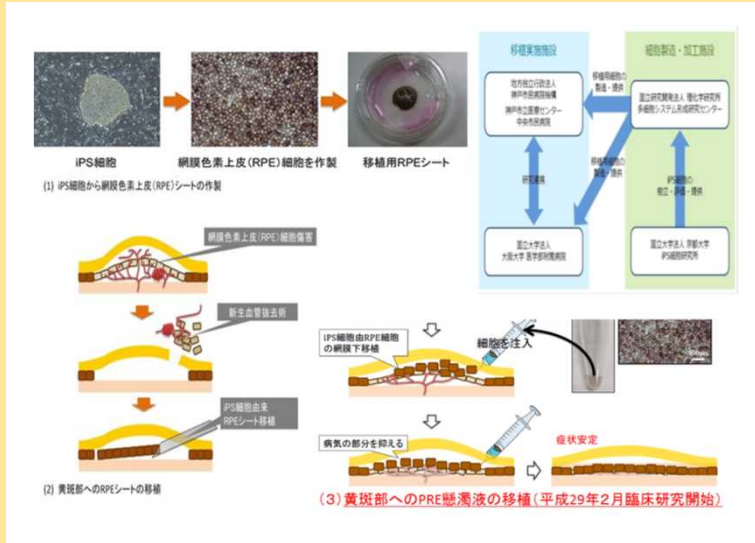
- ・事業期間: 設定なし
- ・定量的な成果目標: 2020年までに、再生医療実用化研究事業で支援する事業のうち、臨床研究や治験を開始した事業数を25件(累計)とする。
- ・目標設定の根拠等: 平成29年度末までの研究開発状況に基づき設定。

# 2020年までの達成目標(KPI)との関連性等

再生医療実現プロジェクト全体のKPIである35件の達成に大きく貢献している。

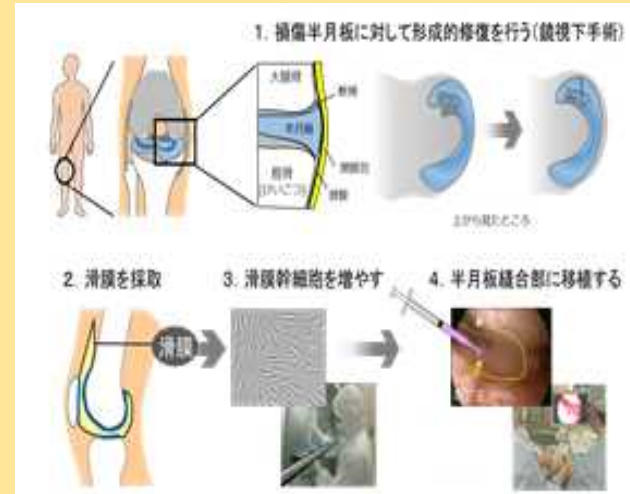
# 成果事例

## 他人由来iPS細胞を用いた臨床研究



➤ 理化学研究所の高橋政代氏を中心に、神戸市立医療センター中央市民病院・大阪大学・京都大学iPS細胞研究所(CiRA)・理化学研究所の4機関が連携し、平成29年2月より、目の疾患疾患である加齢黄斑変性患者を対象に、他家のiPS細胞から作成した網膜色素上皮細胞を移植する臨床研究を開始し、平成29年11月には予定症例数の5例の手術の終了を報告した。

## 自家滑膜幹細胞の半月板損傷を対象とする医師主導治験の開始



➤ 東京医科歯科大学医学部附属病院(関矢一郎 教授ほか)において、平成29年8月より、国内で初めて半月板損傷患者を対象とした再生医療等製品の治験開始した。

# 疾病克服に向けたゲノム医療実現 プロジェクト

## 事業概要(背景・目的)

### 【背景】

○ 近年、ゲノム解析技術等が著しく進展し、ゲノム情報を活用した医療への応用に係る取組が欧米を中心に急速に進みつつある。我が国でも、がんや難病の分野を中心に、ゲノム医療(個人のゲノム情報等に基づく、その人の体質や症状に適した医療)を推進する取組を進めているが、今後も、ゲノム医療の実用化をより一層進める観点から、オールジャパン体制で取組を強化する必要がある。

### 「健康・医療戦略」(平成26年7月閣議決定、平成29年2月一部変更)

ゲノム医療の実現に向けた取組を推進するとともに、我が国の高度な科学技術を活用した各疾患の病態解明及びこれに基づく遺伝子治療等の新たな治療法の確立、ドラッグ・デリバリー・システム(DDS)及び革新的医薬品、医療機器等の開発等の強化を図ること

### 「医療分野研究開発推進計画」(平成26年7月健康・医療戦略推進本部決定、平成29年2月一部変更)

分子標的薬等の開発を推進すること

### 「未来投資戦略2017」(平成29年6月閣議決定)

がん、難病・希少疾病領域でゲノム医療提供体制を整備すること

### 【目的】

○ ゲノム医療をより一層推進する観点から、ゲノム創薬研究成果の患者還元等に係る諸課題の解決、ゲノム情報を活用した薬剤の開発等を進める。

## 31年度予算案のポイント

- ゲノム医療実現に向けて、引き続き、ゲノム情報の患者還元や検査品質・精度の確保等の基盤体制の整備を行う。
- ゲノム情報を創薬に活用するための基盤体制を整備するとともに、ゲノム情報を含め、網羅的な生体情報を活用した新規創薬ターゲットの探索研究(希少疾患等のゲノム解析データ等を活用した分子標的薬・核酸医薬の開発を目指す研究等)や臨床研究などを支援する。

## これまでの成果概要等

- 遺伝性難病治療薬の開発研究：  
心筋型ファブリー病原因遺伝子のスプライシング(DNA複製産物であるpre-mRNAがmRNAになる過程で、イントロン部分が切断除去されること)を補正する化合物を同定
- 遺伝子検査キットの承認申請  
炎症性腸疾患、白血病、リウマチ性疾患、臓器移植後の治療におけるチオプリン製剤の重篤な副作用の予測に有用なNUDT15(Nudix Hydrolase 15)遺伝子多型を検出するキット(製品名:MEBRIGHT NUDT15キット):平成30年4月に承認
- オミックス研究用生体試料の取扱いに関する報告書: バイオバンクの必須要件である試料の品質確保の手順を取りまとめ
- 偶発的所見・二次所見への対応についての検討と提言: IF/SF返却のための標準的なポリシーの根幹をなす課題について提言
- 特許申請・登録等に至った研究開発(28年度末)2件(荻原班1件、向井班1件)

## 具体的な研究内容等

### A.ゲノム創薬研究の推進に係る課題解決に関する研究(平成29年度～31年度)

#### A-1:検査品質・精度確保課題

バイオバンクの連携体制とゲノム医療に係る検査の品質・精度を確保する国際的基準を構築する研究を支援

#### A-2:ゲノム情報患者還元課題

患者やその家族等に対して必要とされる説明事項や留意事項を明確化する研究を支援

#### A-3:人材育成課題

ゲノム医療従事者の養成を推進する研究を支援

### B.ゲノム情報を活用した新規創薬ターゲットの探索等の基盤整備に関する研究(平成29年度～33年度)

増額

別紙

#### B:創薬探索基盤整備課題

新たに課題を採択し、ゲノム情報等を活用した創薬に資する基盤整備に関する研究を実施する。

#### \*サル及びヒトのPre-mRNA及びmRNAのデータベース構築

開発現場や規制当局のニーズに応じデータベースを充実することにより、標的の同定及び非臨床試験の効率化、承認審査の迅速化に促し、日本発の核酸医薬の実用化を促進し希少疾患や難治性疾患の治療に貢献する研究を支援

### C.網羅的生体情報を活用した創薬に資する研究

新設(若手枠 1 課題含む)

別紙

個別化医療を推進するために、臨床ゲノム情報統合データベース、NCBM(National Center Biobank Network)、Biobank(メディカルゲノムセンターによるバイオバンク)、東北メディカル・メガバンク等に集積されているゲノム情報等を活用し、創薬につながる探索的研究や臨床研究などを支援する。

## 事業期間及び定量的な成果目標

事業期間 平成28年度～31年度

定量的な成果目標:

- ①臨床研究・治験に移行した研究開発(平成30年度～31年度末) 2件
- ②承認申請・承認等に至った研究開発 1件
- ③特許申請・登録等に至った研究開発 4件

目標設定の根拠等:研究基盤以外の創薬研究3課題において、臨床研究・治験開始を目標とするものが2課題、承認を目標とするものが1課題であることより設定。28年度、29年度に特許申請・登録に2件至ったため、残り2年で2件に設定変更。

## 2020年までの達成目標(KPI)との関連性等

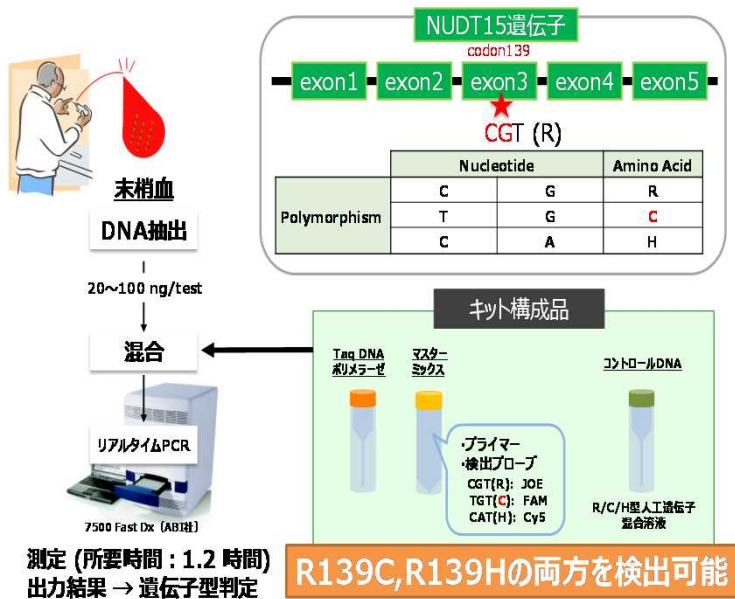
KPIでは「糖尿病などに関するリスク予測や予防、診断(層別化)や治療、薬剤の選択・最適化等に係るエビデンスの創出」としており、本事業の研究結果は、ゲノム医療の実現に向けた基盤となり、エビデンス創出に資する。また、KPIでは、「がん、神経・筋難病等の臨床研究の開始」とあり、本研究で得られた結果を基盤として、質の確保された臨床研究を実施することができる。

これらを基に、ゲノム情報の医療への実利用を進めるため、ゲノム創薬研究の成果の患者還元に係る諸課題の解決、ゲノム情報を活用した薬剤の開発などを目標とする。

## 成果事例

### 【炎症性腸疾患におけるチオプリン不耐例を判別するNUDT15 R139C遺伝子多型検査キットの開発(角田班:平成28年~30年度)】

潰瘍性大腸炎等の難治性炎症性腸疾患の寛解維持に有用な薬剤であるチオプリン製剤は、アジア人特有の副作用(白血球減少、脱毛)を誘発する。そのため、副作用が判定できるキットの開発が必要



### 研究成果等

平成28年度9月の研究開始から、多施設共同研究(MENDEL study)により2000例を超える検体を収集。炎症性腸疾患、白血病、リウマチ性疾患、臓器移植後の治療におけるチオプリン製剤の重篤な副作用の予測に有用なNUDT15(Nudix Hydrolase 15)遺伝子多型を検出するキット(製品名:MEBRIGHT NUDT15 キット)として開発を行い、平成29年4月、厚生労働省「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」において早期導入品目として選定され、本年11月15日に承認申請。

MEBRIGHT NUDT15 キットは、平成30年4月6日、世界で初めての体外診断用医薬品として製造販売承認を取得し、平成30年7月2日に本キットの発売を予定。

### 遺伝性難病治療薬の開発研究(荻原班:平成28年~30年度)

心筋ファブリー病に関して、RECTASのバックアップ化合物として血中安定性がよく、薬効を高めたTMD-693を取得した。また、嚢胞性線維症に対する高活性化合物群も取得した(平成29年12月)。

### オミックス研究用生体試料の取扱いに関する報告書

3大バイオバンクと連携して、脳脊髄液、骨格筋、心筋、FFPE腫瘍検体について「生体試料の国際標準化への対応及び臨床オミックス検査への応用」として信頼性の高いオミックス解析データ取得のための手法をまとめ、ゲノム医療実現に向けたオミックス検査・解析に係る国内外の品質管理の枠組の全体像の整理と提案を行い、AMED HPIにて公開した(平成29年8月)。

中釜班(28年度まで)

### 偶発的所見・二次所見への対応についての検討と提言(小杉班:平成29年~31年度)

「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言」(初版)において、臨床の現場でゲノム医療を実施する際の患者・家族への説明事項や留意事項を二次的所見への対応を含めて取りまとめ、公開した。特にがん遺伝子パネル検査が急速に臨床導入されて来ている状況に対応するもので、難病などに対するエクソーム解析等の網羅的な解析も二次的所見が発生しうるところから提言の対象としている。



## B ゲノム情報を活用した新規創薬ターゲットの探索等の 基盤整備に関する研究（増額）

## C 網羅的生体情報を活用した創薬に資する研究（新設）

### 背景

○ 近年、ゲノム解析技術等が著しく進展し、ゲノム情報を活用した医療への応用に係る取組が欧米を中心に急速に進みつつある。我が国でも、がんや難病の分野を中心に、ゲノム医療（個人のゲノム情報等に基づく、その人の体質や症状に適した医療）を推進する取組を進めているが、今後も、ゲノム医療の実用化をより一層進める観点から、オールジャパン体制で取組を強化する必要がある。

### ゲノム医療実現推進協議会 中間とりまとめ(平成27年7月公表)抜粋

ゲノム情報等を医療として実利用するためには、ゲノム情報を含む各種オミックス情報の臨床的な解釈に資するエビデンスの蓄積が必須となる。疾患の原因遺伝子変異や関連遺伝子多型を発見するとともに、遺伝子変異・多型（遺伝子型）が、疾患の発症（表現型）とどのように関連づけられるかについての臨床的解釈を推進する必要がある。また、諸外国等において既に実装されている疾患関連遺伝子について、遺伝子変異・多型を持つ日本人のリスク評価・治療法及び予防法開発を目的とした観察研究及び介入研究の実施や、ファーマコゲノミクスに基づく患者の薬剤応答などを医療現場において簡便に確認するための検査法の開発、ガイドライン作成などの実証研究の実施も必要となる。

### 事業概要・具体的内容

#### B.ゲノム情報を活用した新規創薬ターゲットの探索等の基盤整備に関する研究（平成29年度～33年度）

増額

##### B:創薬探索基盤整備課題

ファーマコゲノミクスに基づく患者の薬剤応答などを医療現場において簡便に確認するための検査法の開発、ガイドライン作成などの実証研究の実施等を視野に入れた研究課題を新たに採択し、ゲノム情報等を活用した創薬に資する基盤整備に関する研究を実施する。

##### 具体的な研究課題 サル及びヒトのmRNAのデータベース構築

開発現場等から充実が求められているサル及びヒトのmRNAデータベースを充実させ、標的の同定及び非臨床試験の効率化、承認審査の迅速化に促し、日本発の核酸医薬の実用化を促進し希少疾患や難治性疾患の治療に貢献する研究を支援

#### C.網羅的生体情報を活用した創薬に資する研究 新設(若手枠 1 課題含む)

個別化医療を推進するために、臨床ゲノム情報統合データベース、NCBM（National Center Biobank Network）、Biobank（メディカルゲノムセンターによるバイオバンク）、東北メディカル・メガバンク等に集積されているゲノム情報等を活用し、創薬につながる探索的研究、臨床研究等を支援する。



### 期待される効果・影響

ゲノム創薬に資する基盤的な研究とゲノム情報を用いた探索的研究、臨床研究等を支援することで個別化医療を推進できる。

## 事業概要(背景・目的)

- 近年、ゲノム解析技術等が著しく進展し、ゲノム情報を活用した医療への応用に係る取組が欧米を中心に急速に進みつつある。我が国でも、がんや難病の分野を中心に、ゲノム医療(個人のゲノム情報等に基づく、その人の体質や症状に適した医療)を推進する取組を進めているが、今後も、ゲノム医療の実用化をより一層進める観点から、オールジャパン体制で取組を強化する必要がある。
- がん、希少疾患、難病等の個々の症例から得られた詳細な臨床情報とゲノム情報等を集積・統合し、遺伝子変異・多型(遺伝子型)が疾患の発症(表現型)とどのように関連づけられるかを日本人を対象に評価・検証するため、これらの情報を格納した「臨床ゲノム情報統合データベース」を構築・公開し、医療機関に提供することで、ゲノム医療の実用化を推進する。

## 31年度予算案のポイント

- 4領域(①希少・難治性疾患、②がん、③感染症、④認知症その他)の個々の症例から得られた詳細な臨床情報とゲノム情報等を集積・統合した「臨床ゲノム情報統合データベース」(統合データベース)を充実させるため、できる限り多くのデータを収集する体制を構築することが求められる。
- このため、4領域においては、これまでどおり、AMED「データシェアリングポリシー」に基づきデータ収集を行うとともに、過去に蓄積されていたデータ(レガシーデータ)を掘り起こし、統合データベースへデータ登録することを進める。
- さらに、4領域以外についても、統合データベースへのデータ登録を行い、統合データベースを拡充し、コンテンツと質を向上させることで、臨床情報が付帯した日本人に特有の遺伝子変異等を網羅した質の高い情報をより多く収集し真に使えるDB構築を目指す。
- 国際連携も視野に入れ、創薬、個別化医療の一層の推進を支援する。

## これまでの成果概要等

- 4領域において、ゲノム情報及び臨床情報を収集し、疾患領域研究班等から提供された情報を収集し管理する統合データベースを構築した。一部のゲノム情報・臨床情報は統合データベースに格納され、平成29年度中に公開した。

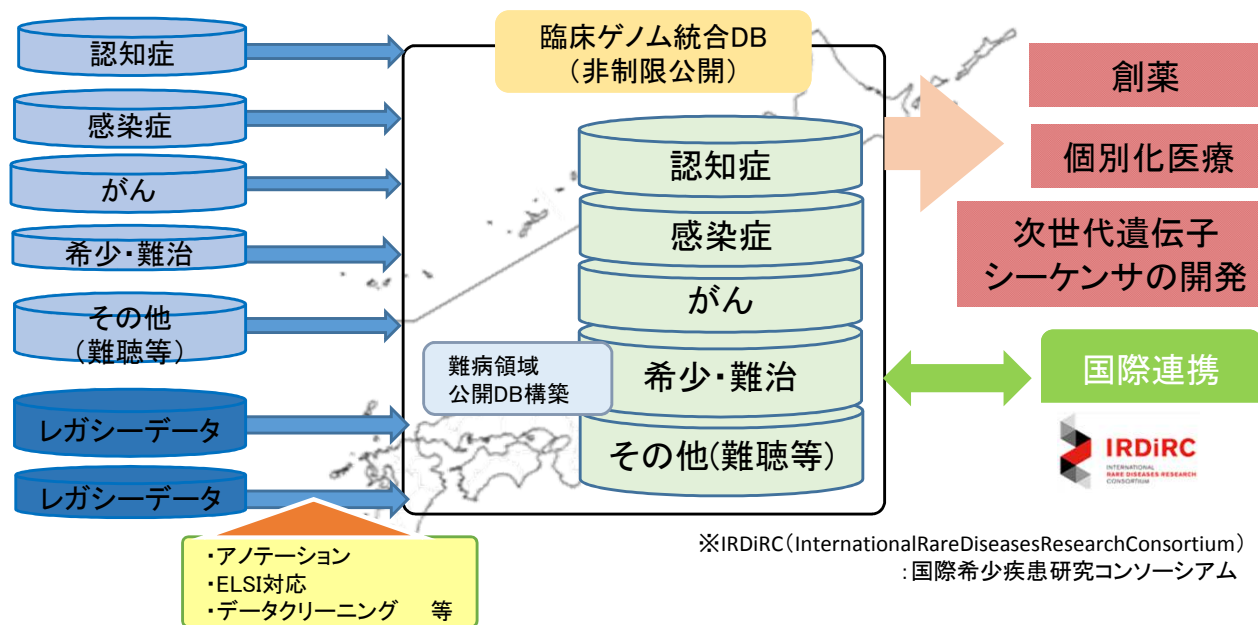
・特許申請・登録等に至った研究開発(29年11月末時点)5件(溝上班1件、小崎班1件、宮園班1件、辻班・松田班共通2件)

## 具体的な研究内容等

- 我が国の個別化医療を実現するためには、日本人のゲノム変異データベースが必須。ClinVar(ヒトゲノムの多様性と関連する疾患について収集している米NIHが助成するDB)においては38万件(平成30年2月時点)の変異が登録されていることと比較すると、未だデータが圧倒的に不足。一方、本邦にはこれまで行われてきた研究の中で埋もれているデータや、DB、論文化されていないデータ等(レガシーデータ)が十分に活用されていないままとなっており、データのソースとして有望視。
- このため、本事業では、①国内に埋もれているデータやDBの調査研究、②論文や研究報告書等よりデータを収集し、クレンジング(形式の統一、誤りや不足データの補正、重複データの名寄せ統合)、③埋もれているデータを持っている研究者に対するデータジャーナルへの投稿支援、④研究成果を簡便にデータ登録できるテンプレート開発、等を実施する。
- 本事業の各疾患領域研究班内の体制確立後、本事業で網羅されていない循環器疾患や慢性腎疾患等の実臨床に近い疾患領域にも対象を広げデータ拡充を目指す。

## 期待される効果・影響

臨床ゲノム統合DBを充実されることで、日本人特有の変異を網羅したアジアを代表するDBとなる。また、IRDIRC(国際希少疾患研究コンソーシアム)等をはじめとしたゲノム関連の国際的なデータ共有の枠組みとの連携することで、より充実したDBとなると期待され、国内外のデータシェアリングを加速させることで新たな知見を獲得し創薬及び個別化医療の実現が促進される。



## 事業期間及び定量的な成果目標

事業期間:平成28年度~32年度

定量的な成果目標:平成30年度末までに6万人分のゲノム解析を実施。最終年度までに10万人分のデータ収集を目指し、の疾患情報とゲノム解析情報を公開データベースに集積し非制限公開する。

目標設定の根拠等:英国では、英国保健省(DH)の主導により、平成25年から平成29年までの5か年計画として、約10万人を対象に、官民連携によるがん、希少疾患等についてのゲノム情報の解析・研究を行っている(Genomics England)。

## 2020年までの達成目標(KPI)との関連性等

KPIである、「発がん予測診断、抗がん剤等の治療反応や副作用の予測診断に係る臨床研究の開始」、「認知症・感覚器系領域のゲノム医療に係る臨床研究の開始」、「神経・筋難病等の革新的な診断・治療法の開発に係る臨床研究の開始」に資するゲノム情報を集積・解析し、公開する。

## 成果事例

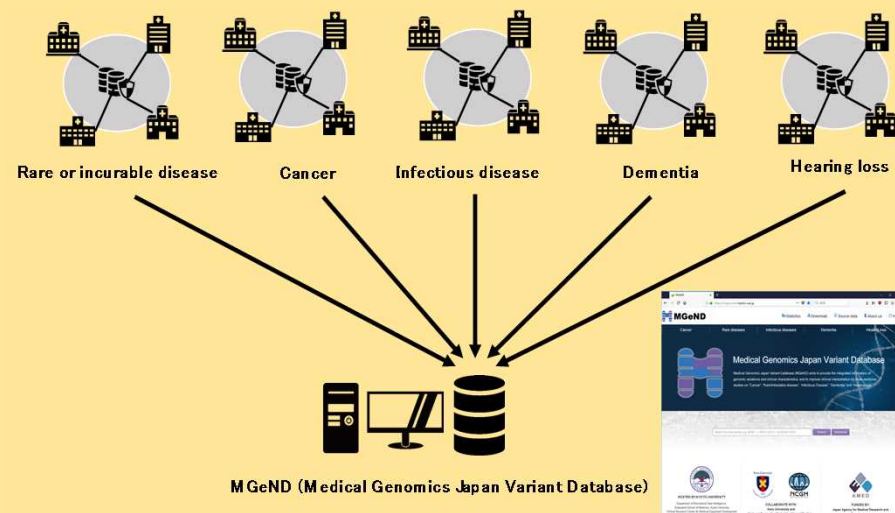
### MGeNDの公開 奥野班、溝上班、小崎班

疾患名・年齢・性別などの臨床データと遺伝子変異データとを統合的に扱うデータベース「MDeND (Medical genomics Japan Variant Database)」を公開した。(平成30年3月) MGeNDは、「希少・難治性疾患」「がん」「感染症」「認知症及びその他」の疾患領域を対象としており、先行するデータベースに蓄積されつつある情報も活用しつつ、日本国内の医療機関から臨床・遺伝子変異データを収集し、疾患領域横断的かつ日本人の特徴を反映したオープンアクセスのデータベースである。

特徴としては

- ・国内11拠点から個人を特定できない形で臨床・遺伝子変異データを収集する仕組み
- ・異なる疾患領域の臨床・遺伝子変異データを統合し、統一的に取り扱うデータベース
- ・臨床・遺伝子変異データの検索・閲覧が可能なWebインターフェース

平成30年3月16日の公開時に、論文公開済みの遺伝子変異データ3,968件を収集・登録済みであり、平成30年度末までに15,500件、平成33年度末までに58,000件のデータ登録を見込んでいる。



### 新規疾患関連遺伝子の同定 宇佐美班

難聴約3000症例に対してクリニカルシーケンスを実施し、新規原因遺伝子を同定した。また、クリニカルシーケンスの社会実装に向けて、企業とともに新規パネルの開発を開始した。

### がんゲノム医療先進医療の体制整備 中釜班

「がんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会 報告書(平成29年6月27日)」の中で「がんゲノム医療に新たに必要となる機能や役割(2)がんゲノム医療情報の集約・管理・利活用推進機関」において、「がんゲノム情報の集約・管理利活用を図るためには、がんゲノム医療・研究のマスターデータベースである「がんゲノム情報レポジトリ(仮称)」(「レポジトリ」という)を構築し、管理・運営する機関として「がんゲノム情報管理センター(仮称)」(「情報センター」という)を新たに設置する必要がある。」との記載がある。これを受け、がんゲノム医療の体制整備の一つとして、平成30年度から開始される先進医療Bで行われる遺伝子パネル検査によって解析されたゲノム情報及び臨床情報等を集積する目的で、情報センターのプロトタイプ及び電子カルテシステムの構築を行った。

# ジャパン・キャンサーリサーチ・ プロジェクト

## 事業概要(背景・目的)

本研究事業では、文部科学省・経済産業省と連携し、基礎的・基盤的研究成果を確実に医療現場に届けるため、主に応用領域後半から臨床領域にかけて予防・早期発見、診断・治療等、がん医療の実用化をめざした研究を「健康・医療戦略」及び「がん研究10か年戦略」に基づいて強力に推進し、健康長寿社会を実現するとともに、経済成長への寄与と世界への貢献を達成することをめざす。

## 31年度概算要求のポイント

第3期がん対策推進基本計画に基づき、がんゲノム医療、免疫療法、小児・AYA世代のがん、高齢者のがん、難治性がん、希少がん等に関する研究や治療法の開発や、がんの治療に伴う副作用・合併症・後遺症に対する予防とケア(支持療法)といった患者のQOL向上に資する研究等を重点的に支援する。

また、平成31年度に新たに推進すべき研究課題として、がんの一次予防におけるインプリメンテーションサイエンスを活用した臨床研究や、革新的ながんの新薬・新医療技術開発を強力に支援する包括的rTRおよびアカデミア創薬研究におけるボトルネックを解消するための技術支援を行う。

## これまでの成果概要等

- 早期隣がんや前がん病変発見のための早期診断バイオマーカーを開発し、キット化及び企業導出した。
  - がんゲノムビッグデータから喫煙による遺伝子異常を同定した。等
- ①臨床研究・治験に移行した研究開発(28年度末)20件
  - ②承認申請・承認等に至った研究開発(28年度末)0件
  - ③特許申請・登録等に至った研究開発(28年度末)0件
  - ④基礎から実用化までの切れ目のない支援の実施(28年度末)218件

# 具体的な研究内容等

「がん研究10か年戦略」に基づいたがん研究開発  
(根治・予防・共生 ～患者・社会と協働するがん研究～)

応用領域

臨床領域

## 革新的がん医療実用化研究事業

サポート機関 ○がんの新薬・新医療技術開発の革新的なスキームを確立するための研究

**(新規) 技術支援班** ○革新的ながんの新薬・新医療技術開発を強力に支援する包括的rTR研究  
○アカデミア創薬研究におけるボトルネック (GLP毒性試験やGMP製造) を解消するための技術支援

○がんの本態解明に関する研究

(領域1)

○がんの予防法や早期発見手法に関する研究  
**(新規) ・がんの一次予防におけるimplementation scienceを活用した臨床研究**

(領域2)

○アンメットメディカルニーズに応える新規薬剤開発に関する研究

(領域3)

○患者に優しい新規医療技術開発に関する研究

(領域4)

○新たな標準治療を創るための研究

(領域5)

○ライフステージやがんの特性に着目した重点研究領域

(領域6)

○がんゲノムに関する研究

※  
がん種を限定せず特定の遺伝子異常等を有する患者群を対象に薬剤の治療効果を検証する研究など、ゲノム情報を用いた予防、診断、治療方法の技術開発等の研究を行う。

次世代がん医療創生研究事業

導出

還元

導出

還元

導出

還元

未来医療を実現する医療機器・システム研究開発事業

次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発

研究支援基盤： 創薬支援ネットワーク、PMDA、がん臨床試験ネットワーク

# 事業期間及び定量的な成果目標

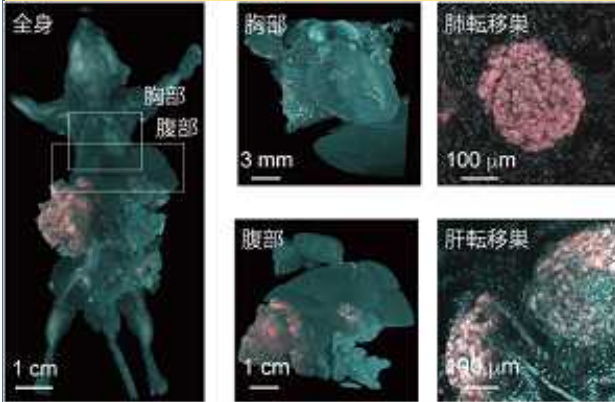
- ・事業期間：平成26年度～
- ・定量的な成果目標：  
2020年までの達成目標
- ・5年以内に日本発の革新的ながん治療薬の創出に向けた10種類以上の治験への導出
- ・小児がん、難治性がん、希少がん等に関して、未承認薬・適応外薬を含む治療薬の実用化に向けた12種類以上の治験への導出
- ・小児がん、希少がん等の治療薬に関して1種類以上の薬事承認・効能追加
- ・いわゆるドラッグ・ラグ、デバイス・ラグの解消
- ・小児・高齢者のがん、希少がんに対する標準治療の確立(3件以上のガイドラインを作成)

# 2020年までの達成目標(KPI)との関連性等

- ・5年以内に日本発の革新的ながん治療薬の創出に向けた10種類以上の治験への導出・・・領域1, 3
- ・小児がん、難治性がん、希少がん等に関して、未承認薬・適応外薬を含む治療薬の実用化に向けた12種類以上の治験への導出・・・領域1, 3
- ・小児がん、希少がん等の治療薬に関して1種類以上の薬事承認・効能追加・・・領域3
- ・いわゆるドラッグ・ラグ、デバイス・ラグの解消・・・領域3, 4
- ・小児・高齢者のがん、希少がんに対する標準治療の確立(3件以上のガイドラインを作成)・・・領域2, 5, 6

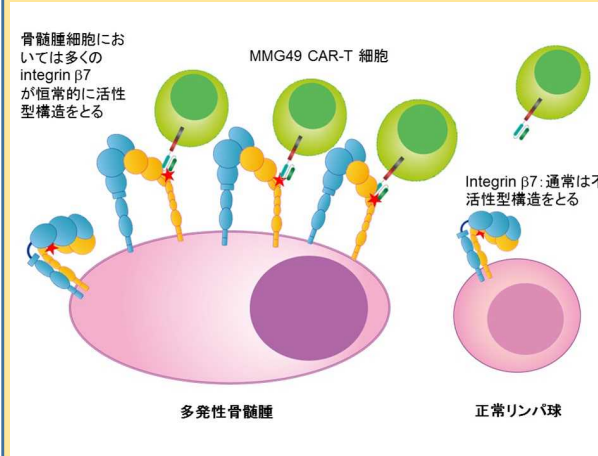
## 成果事例

マウス個体の全身組織を透明化し、1細胞ごとのがん転移を観察可能にする基盤技術を構築



- マウスを個体ごと高度に透明化し、高解像度で全身イメージングする技術を開発し、1個もしくは少数のがん細胞からなるがん微小転移を実験動物体内で検出、定量化することを可能にした。これよりがん細胞による初期の転移巣の形成メカニズムの解明が進むと期待される。(H30年度継続)

がんの特異的なタンパク質立体構造を標的としたがん免疫療法を開発



- 骨髄腫細胞ではインテグリンβ7タンパク質の多くが常時活性化した状態にあり、それを標的としたCAR-T細胞が骨髄腫に対して著明な抗腫瘍効果を持つことを明らかにし、タンパク質のがん特異的な“かたち”を標的とする新しいがん免疫療法の可能性を提示した。(H30年度継続)



# 脳とこころの健康大国実現 プロジェクト

## 事業概要(背景・目的)

新オレンジプランでは認知症等高齢者にやさしい地域づくりの構築を目指しており、本研究事業により発症前の先制治療の可能性についても追求しながら、大規模遺伝子解析や国際協働も目的とした高品質・高効率なコホートを全国に展開し、臨床研究の推進に寄与する支援体制を強化しつつ、根本的治療薬や効果的な症状改善法、有効な予防法の開発に繋げ、さらにこれらの研究開発の推進のためにも、認知症の人が研究への参加に際して容易に登録できるような仕組みを構築する。

## 31年度概算要求のポイント

従来進めている大規模コホート研究やレジストリ研究、BPSDの評価法標準化、包括的予防・治療指針作成に関する研究、若年性認知症に関する研究等は継続して推進する。また新規課題として以下のものを新たに推進する。

1. **認知症の病態解明を目指した包括的研究:** 認知症症例の全ゲノムジェノタイピングによる認知症領域に関する臨床ゲノム情報統合データベース構築や近年認知症発症機序との関連が指摘されているプリオン蛋白の異常凝集メカニズムの解明などを通して認知症の病態解明を目指す。
2. **認知症診断に資するバイオマーカー開発研究:** 認知症研究開発事業の目標の一つである「客観的で簡便であるバイオマーカーの開発」を目指し、血液中のアミロイド $\beta$ (A $\beta$ )やA $\beta$ 関連ペプチド、エクソソーム等の分子や画像等を用いた認知症の簡便な早期診断法・治療効果測定法に資するバイオマーカー探索を行い、開発・検証を行っていく。
3. **認知症における性差とそのメカニズム解明に関する研究:** WHOのGlobal action against dementiaおよびWDCでも提言されているように認知症に関する性差の関連についての研究を推進する。認知症有病率には性差があり、女性が高い。今回の研究によりその要因(性ホルモンや生活習慣の違い等)を明らかにし、女性の健康長寿や活躍する社会の創出につなげる。

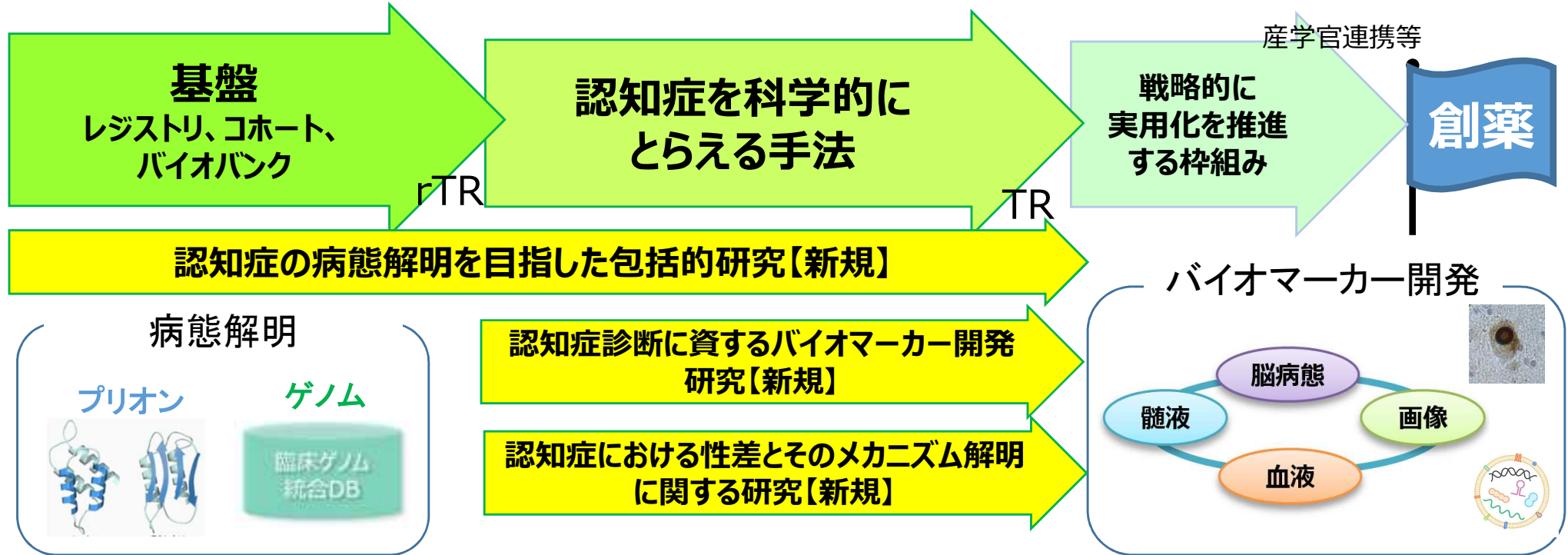
## これまでの成果概要等

「適時適切な医療・ケアを目指した、認知症の人等の全国的な情報登録・追跡を行う研究」では、日本発の認知症疾患修飾役候補の治療開始の実現に向けて臨床治験にスムーズに登録できるよう認知症の進行段階毎の患者登録・追跡システムであるオレンジレジストリを本格稼働し、健常期4,765名、前臨床期4,491名、MCI854名(平成29年12月現在)の登録を行っている。。

「脳内アミロイド $\beta$ 蓄積を反映する血液バイオマーカーの臨床応用に向けた多施設共同研究」では株式会社島津製作所・田中耕一記念質量分析研究所と共同でアルツハイマー病病変である脳内アミロイド $\beta$ 蓄積を反映する血液バイオマーカーの確立を行った。認知症施策推進総合戦略(新オレンジプラン)で進める取り組みの一つである認知症の早期診断・早期対応に繋がる重要な成果である。

## 具体的な研究内容等

予防、診断・治療、ケアという3つのターゲットを同時に追求するために、  
発症前プレクリニカルからの始まるヒトのデータ・サンプルから研究を進め、得られたシーズを産学官連携で実用化  
していく体制が早急に必要



## 事業期間及び定量的な成果目標

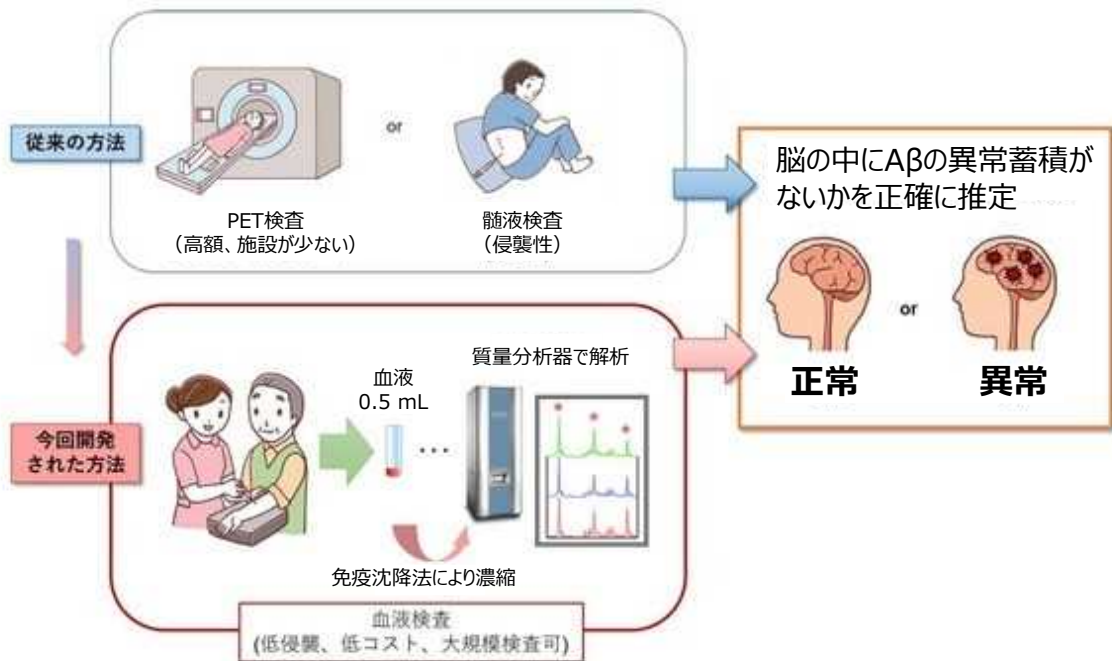
- ・事業期間：平成28年度～32年度
- ・定量的な成果目標：32年度までに認知症の新薬に関する治験を開始するとともに、最終年度までに認知症のバイオマーカーに関する実用化を目指す。
- ・目標設定の根拠等：29年度までに認知症のバイオマーカー確立を行い、実用化まで設定。

## 2020年までの達成目標(KPI)との関連性等

- ・認知症の診断・治療効果に資するバイオマーカーの確立(臨床POC取得1件以上)
- ・日本発の認知症の疾患修飾薬候補の治験開始

**アルツハイマー病変の早期検出法を血液検査で確立  
-アルツハイマー病治療薬、予防薬開発の加速に貢献が期待-**

● **質量分析と組織病理学研究を統合したイメージングマスペクトロメトリー (IMS) の開発**



- ◆ 現在用いられている脳脊髄液やPETイメージングの検査に匹敵する極めて高い精度のアルツハイマー病変 (アミロイドβ (Aβ) 蓄積) 検出法を確立
- ◆ 採取が容易な血液 (僅か0.5 mL) でアルツハイマー病変を早期に正確に検出することが可能
- ◆ アルツハイマー病の診断を迅速かつ正確に実施することで、診断過程が革新的に進歩

**世界的に未だ成功していないアルツハイマー病の根本的な治療薬、予防薬開発の飛躍的向上に大きく貢献するものと期待**

(注) アミロイドβ :

40個前後のアミノ酸からなる小さなペプチドで通常は水に溶けていますが、アルツハイマー病患者脳においては異常凝集し、老人斑として蓄積しています。家族性アルツハイマー病原因遺伝子変異はほぼ全てアミロイドβの産生量や凝集性を増加させること、一方で認知機能が正常な高齢長寿者において見出された遺伝子変異では産生量が低下することなどから、その脳内濃度の上昇がアルツハイマー病発症を引き起こすことが示唆されています。

## 事業概要(背景・目的)

医療機関を受診している精神疾患の患者数は約390万人、入院患者の約31万人のうち1年以上の長期入院患者は約19万人いる。精神疾患を発症して精神障害者となっても地域社会の一員として安心して生活することができるようにすることが重要である。入院医療中心の精神医療から精神障害者の地域生活を支えるための精神医療への改革の実現に向け、国民の理解の深化、精神科医療提供体制の機能強化、地域生活支援の強化が課題となっている。本研究事業では、①客観的診断法の確立と、治療の標準化、②心の健康づくり等の推進、③依存症対策等の推進、④精神保健医療福祉の向上に資する研究の基盤の構築を4本柱として、精神保健医療福祉の向上に資する研究を推進する。

## 31年度概算要求のポイント

「これからの精神保健医療福祉のあり方に関する検討会」の平成29年2月の報告書において、精神障害者を地域で支える医療のあり方について、未治療者や医療中断者への早期支援の充実の必要性を指摘されていることを踏まえ、心の健康づくり等の推進(早期発見・早期支援等)に資する研究を推進する。また、平成29年6月に閣議決定された「骨太方針2017」、平成28年5月に閣議決定された「アルコール健康障害対策推進基本計画」、平成29年12月に閣議決定された「再犯防止推進計画」、平成28年12月に成立した「特定複合観光施設区域の整備の推進に関する法律」を受け、我が国におけるアルコール・薬物・ギャンブル等依存症対策の重要性が増している状況を踏まえ、依存症対策等の推進に関する研究を推進する。加えて、平成29年7月に学術会議にてとりまとめられた「精神・神経疾患のための治療法開発のための産学官連携のあり方に関する提言」において、精神障害の病因・病態解明や根本的治療法の開発が強く求められている状況等を鑑み、既存の薬剤への治療反応性やバイオマーカーなどに基づいた、精神疾患の層別化による客観的診断法の確立と、治療の標準化に関する研究、精神疾患レジストリの構築・統合、精神障害分野におけるトランスレーショナルリサーチの強化等による精神保健医療福祉の向上に資する研究基盤の構築を推進する。

## これまでの成果概要等

- うつ病の客観的診断法の確立等を目指し、重症度、および「死にたい気持ち(自殺念慮)」に関連する血中代謝物を同定し、自殺念慮の有無や強さを予測するアルゴリズムを開発した(平成28年12月、AMED プレスリリース)。
  - 統合失調症を発症する前段階の症例(発症高リスク群)を対象に、磁気共鳴画像(MRI)を用いて調べたところ、のちに発症する群は、発症しない群と比較して、左後頭葉の脳回の過形成を示すことを明らかにした(平成29年7月、AMED プレスリリース)。
  - 「うつ病性障害における包括的治療ガイドライン」の改訂を行い完成した。(平成28年7月)。
  - 「早期精神病の診療プランと実践例・予備的ガイダンス」を作成した(平成29年8月)。
- ①臨床研究・治験に移行した研究開発(29年度末)0件
  - ②承認申請・承認等に至った研究開発(29年度末)0件
  - ③特許申請・登録等に至った研究開発(29年度末)2件  
(精神疾患の鑑別診断、重症度予測を目指した血中バイオマーカーの研究開発 2件)
  - ④基礎から実用化までの切れ目のない支援の実施(28年度末)0件

## 具体的な研究内容等

精神保健医療福祉の向上を目指して、①客観的診断法の確立と、治療の標準化を推進する研究、②心の健康づくりを推進する開発研究、③依存症対策等を推進する開発研究、④精神保健医療福祉の向上に資する研究の基盤の構築の4本柱を推進する

### 現状と課題

○児童・思春期精神疾患、老年期精神疾患、うつ、依存症、てんかん、高次脳機能障害、摂食障害、PTSD、災害医療、司法精神 など精神医療・保健・福祉ニーズの増大や多様化する現状において、①客観的診断法の確立と、治療の標準化、②心の健康づくり等の推進、③依存症対策等の推進、④精神保健医療福祉の向上に資する研究基盤の構築が課題となっている。

### 研究の方向性

#### ① 客観的診断法の確立と、治療の標準化

・「精神疾患の客観的診断法の確立」「精神疾患の適正な治療法の確立」を目指して研究を推進

#### ② 心の健康づくり等の推進

・社会生活環境の変化等に伴う国民の精神的ストレスの増大に鑑み、精神疾患の早期発見・早期支援を図るための介入プログラム等の開発を目指して研究を推進

#### ③ 依存症対策等の推進

・アルコール依存症、薬物依存症、ギャンブル等依存症を含む依存症対策等に資する研究を充実

#### ④ 精神保健医療福祉の向上に資する研究基盤の構築

・「精神障害のレジストリ構築・統合に資する研究」、「精神障害分野におけるトランスレーショナルリサーチに資する研究」等を推進

### 期待される効果

①標準的な精神医療の確立、②精神障害の重症化予防等、③依存症対策等の充実、④精神保健医療福祉の向上に資する研究基盤の構築

### 事業期間及び定量的な成果目標

・事業期間：平成27年度～31年度  
・定量的な成果目標：精神疾患の客観的診断法の確立（臨床POC取得4件以上、診療ガイドライン策定5件以上）、精神疾患の適正な治療法の確立（臨床POC取得3件以上、診療ガイドライン策定5件以上）  
・目標設定の根拠等：現在までに、「うつ病性障害における包括的治療ガイドライン」など2件のガイドライン策定が済み、他に3件が進行中である。また、うつ病の重症度を反映したバイオマーカーや統合失調症の発症予測に関わる脳構造などの研究開発が進んでいる。

### 2020年までの達成目標（KPI）との関連性等

KPI達成目標：精神疾患の客観的診断法・適正な治療法の確立

当事業との関連：

・精神疾患の客観的診断法と適正な治療法の確立による精神医療の診療方法の標準化。  
・精神障害の早期発見・早期支援等を図るための介入プログラムの開発等による精神障害の重症化予防等。

・アルコール依存症、薬物依存症、ギャンブル等依存症に対する新たな診断・治療法の開発による依存症対策の充実等。

・精神疾患レジストリの構築・統合、及び精神障害分野におけるトランスレーショナルリサーチの推進等による精神保健医療福祉の向上に資する研究基盤の構築。

# 成果事例

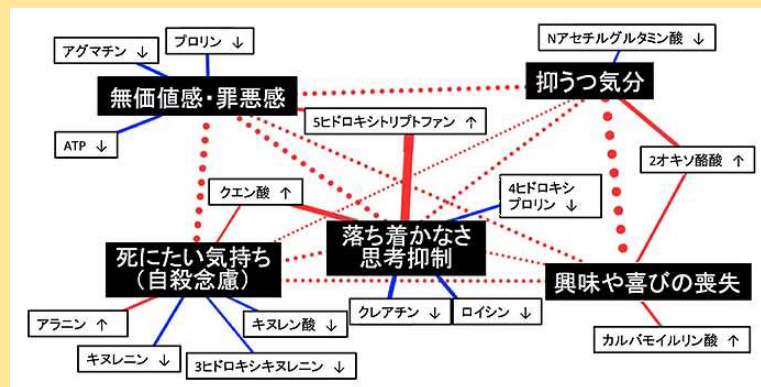
## ○精神疾患の病態を反映した鑑別診断、重症度予測が可能な血中バイオマーカーの実用化研究(研究代表者:神庭重信)

うつ病の重症度、および「死にたい気持ち(自殺念慮)」に関連する血中代謝物を同定し、自殺念慮の有無や強さを予測するアルゴリズムを開発。

### うつ病の重症度に関連する血液中の代謝物

順番	九大病院データ (PHQ-9)		九大病院データ (HAM-D-17)		阪大病院データ (HAM-D-17)		精神センターデータ (HAM-D-17)	
	寄与する血中代謝物	寄与度	寄与する血中代謝物	寄与度	寄与する血中代謝物	寄与度	寄与する血中代謝物	寄与度
1	3-ヒドロキシ酪酸	6.11	3-ヒドロキシ酪酸	6.68	3-ヒドロキシ酪酸	6.58	3-ヒドロキシ酪酸	4.34
2	ベタイン	4.43	クレアチン	3.60	ベタイン	4.12	イソロイシン	4.34
3	プロリン	3.52	クエン酸	3.49	カルニチン	3.21	ベタイン	3.52
4	クエン酸	3.37	ベタイン	3.17	アセチルカルニチン	2.92	クレアチニン	3.46
5	クレアチニン	2.52	リジン	2.44	クレアチニン	2.55	フェニルアラニン	3.35
6	アセチルカルニチン	2.45	プロリン	2.18	クレアチン	2.48	アセチルカルニチン	2.25
7	イソロイシン	1.66	グルタミン	2.06	オルニチン	2.35	クエン酸	2.00
8	フェニルアラニン	1.50	クレアチニン	1.75	クエン酸	1.50	γ-アミノ酪酸(GABA)	1.92
9	グルタミン	1.48	カルニチン	1.68	γ-アミノ酪酸(GABA)	1.47	ジメチルグリシン	1.51
10	リジン	1.29	フェニルアラニン	1.57	イソロイシン	1.43	プロリン	1.27
11	カルニチン	1.19	タウリン	1.36	アルギニン	1.31	リジン	1.19
12	クレアチン	1.17	トリメチルアミン-N-オキシド	1.15	ノルバリン	1.29	アルギニン/コハク酸	1.07
13	γ-アミノ酪酸(GABA)	1.08	γ-アミノ酪酸(GABA)	1.03	トリメチルアミン-N-オキシド	1.11	キヌレニン	1.04

### うつ病の各種症状に関連する血液中の代謝物

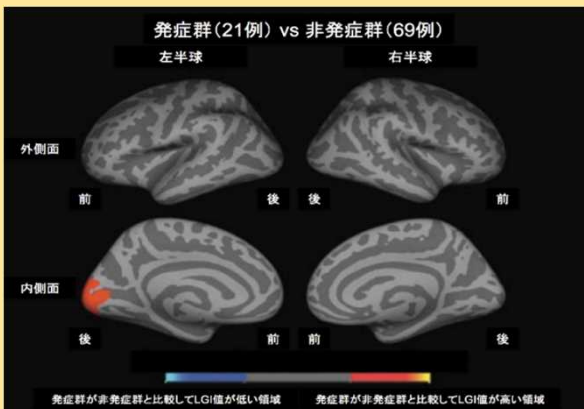


◆ 抑うつ重症度に関連する血中代謝物を5種類同定することに成功。  
赤字の5つの血中代謝物(3-ヒドロキシ酪酸、ベタイン、クエン酸、クレアチニン、γ-アミノ酪酸)が、抑うつ重症度に強く関連することが判明。

◆ 自殺念慮の有無や強さを予測するアルゴリズムも開発。  
太い線ほど相関が強い。赤字は正の相関、青字は負の相関が認められることが判明。※Plos One. 2016 Dec 16;11(12):e0165267 Setoyama D, Kanba S et al

## ○児童・思春期における心の健康発達・成長支援に関する研究(研究代表者:水野雅文)

発症高リスク群の中で発症群と非発症群間のLGI値\*2の比較



### 後頭葉の脳回形成の変化が統合失調症発症を予測することを解明した

- ◆ 典型的な統合失調症の症状を発症する前段階と考えられる症例(発症高リスク群: At-Risk Mental State (ARMS) \*1)を対象に、磁気共鳴画像 (MRI) を用いて、大脳皮質の脳回形成(大脳皮質表面の入り組み具合)を精査
- ◆ 発症高リスク群で検出される広範囲な大脳皮質領域における脳回過形成が、胎生期の神経発達の変化を示唆
- ◆ さらに発症高リスク群のうち、のちに統合失調症などを発症した群における、左後頭皮質の脳回過形成を発見

(\*1) At-Risk Mental State: ARMS: 統合失調症に比較して、より軽度の症状や短期間の症状を示し、典型的な統合失調症の症状を発症する前段階が疑われる状態。実際に統合失調症等を発症するのは約30%である。

(\*2) 局所脳回指数 (Local Gyration Index: LGI): 大脳皮質表面の構造の入り組み具合の程度を示す指標。三次元MRI画像を用いて、脳溝まで入り込んだ内側の脳表面積を、脳回の表面を覆う外側の脳表面積で割ることにより算出される。

# 新興・再興感染症制御プロジェクト



## 事業概要(背景・目的)

治療薬の発達や予防接種の普及によって、一時は制圧されたかに見えた感染症は、新興・再興感染症として今なお猛威をふるう可能性を有している。本研究事業では、インフルエンザ、結核、動物由来感染症、薬剤耐性菌、HTLV-1(ヒトT細胞白血病ウイルス1型)など、感染症対策上重要な病原体に対して、基盤的な研究から、診断薬、治療薬、ワクチンの開発等の実用化に向けた開発研究までを一貫して推進する。そのために、「予防接種に関する基本的な計画」、「特定感染症予防指針」、「ストップ結核ジャパンアクションプラン」、「国際的に脅威となる感染症対策の強化に関する基本計画」(関係閣僚会議決定)及び「薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン」(同会議決定)等を踏まえ、主に下記の3項目を主軸に据え、開発研究を行う。

1. **感染症サーベイランスの強化に資する研究**(:迅速診断法の開発等)
2. **個別の感染症対策に資する研究**(:感染症対策上重要な病原体に対する治療薬、ワクチンの開発等)
3. **感染症対策及び開発研究の基盤となる研究**(:国際ネットワークの構築等)

## 31年度概算要求のポイント

これまで推進してきた重要な研究課題に加え、新たに下記の課題を推進する(詳細は次頁参照)。

1. 感染症サーベイランスの強化に資する研究:**感染症の早期感知、診療支援を可能にするシステムの開発研究**
2. 個別の感染症対策に資する研究:**Neglected Common Infectious Diseasesに関する研究**
3. 感染症対策及び開発研究の基盤となる研究:**医療ビッグデータを用いた感染症対策に資する研究**

## これまでの成果概要等

平成30年3月時点における主な成果として以下がある。

1. 感染症サーベイランスの強化に資する研究
  - ・結核菌ゲノムデータベースを構築し、検結核菌ゲノム情報解析ツールを開発した。
  - ・ジカウイルスの感染症迅速診断法の臨床性能試験を完了し、平成30年1月に薬事承認申請を行った(成果事例4参照)。
2. 個別の感染症対策に資する研究
  - ・ノロウイルスワクチンについて、ワクチンシーズの企業導出を調整中。
  - ・経鼻インフルエンザワクチンについては、平成28年度中に企業導出を達成し、現在、企業治験(第II相)に進んでいる。
  - ・トキソプラズマ等の病原体への免疫反応の機序や、ダニ媒介脳炎の発症に関して新たな知見を得た(成果事例1、2参照)。
3. 感染症対策及び開発研究の基盤となる研究
  - ・日本で開発された薬剤耐性サーベイランスシステムJANISの海外展開を進めた。
  - ・中国の患者から分離された高病原性H7N9鳥インフルエンザウイルスの特性を解明した(成果事例3参照)。

## 平成31年度新規研究課題の具体的な研究内容等

### (1)感染症の早期探知、診療支援を可能にするシステムの開発研究

電子カルテ等へ自動入力される情報を用いた解析システムを構築することにより、感染症の発生を早期に感知することや、診断・治療の効果や予後を判断し、治療方針や診断マニュアル・検査方法が適切であるか見直すことが可能になる。感染症発生動向調査よりも早く感染症を探知したり、薬剤使用の適正性を調査したりすることで、感染症の診断・治療といった診療の支援を実現する。

### (2)Neglected Common Infectious Diseasesに関する研究

患者数が多いにもかかわらず、公衆衛生上の重要度が低いと考えられ見過ごされてきた感染症について、研究を進めるとともに、免疫プロファイリング等を用いた、重症化の宿主要因についても研究を行う。例えば、感冒から肺炎など様々な呼吸器疾患を呈するエンテロウイルスD-68感染症は、近年、弛緩性麻痺といった重篤な症候との関連が疑われており、当該感染症に対する基礎研究から、実用化を見据えた開発研究を行う。

### (3)医療ビッグデータを用いた感染症対策に資する研究

NDBや次世代医療基盤法に基づき収集されたデータ等の医療ビッグデータを用いた、感染症対策に資する研究を行う。例えば、今年度施行された次世代医療基盤法に基づき収集されたデータに含まれる、患者の経過に関する情報や各種検査の結果を用いることで、感染症に係る疾病負荷の推計をより精密に行うことができる等、感染症対策に資する検討に活用できる可能性がある。感染症対策の基盤となりうるビッグデータの利用可能性を評価・検討するため、本研究を行う。

## 事業期間及び定量的な成果目標

- ・事業期間:平成27年度～
- ・定量的な成果目標(抄):感染症の疫学的調査、基盤的研究、予防接種の有効性・安全性の向上に資する研究を実施し、感染症対策並びに診断・治療薬及びワクチン開発を目指す。
- ・目標設定の根拠等(抄):感染症対策を強化するため、基礎から臨床まで一貫した研究を行う必要があるため、上記成果目標を設定した。

## 2020年までの達成目標(KPI)との関連性等

- 得られた病原体(インフルエンザ、薬剤耐性菌等)の全ゲノムデータベースの構築を通し、2020年までに、病原体の薬剤ターゲット部位を同定し、新たな診断薬・治療薬・ワクチンを開発することを目指す。
- ノロウイルスワクチン及び経鼻インフルエンザワクチンに関する臨床研究及び治験の実施並びに薬事承認の申請を目指す。

# 成果事例

## 1. トキソプラズマ症におけるヒト免疫反応に関する研究

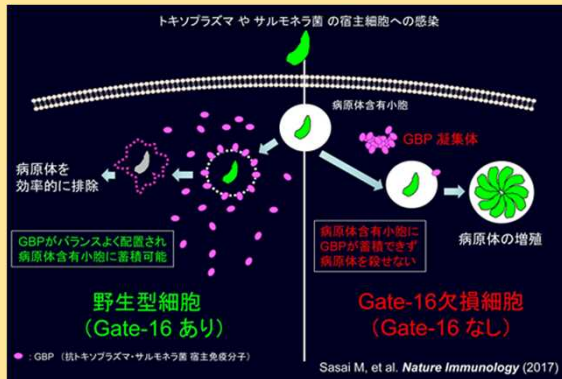


図. 宿主細胞内におけるGate-16の病原体排除反応

- トキソプラズマなど病原体に対する免疫反応に重要な因子を同定した。本因子はGate-16(ゲート16)と呼ばれる宿主分子であり、Gate-16がインターフェロンガンマ依存的な抗病原体免疫反応を著しく効率アップすることを発見した。(平成29年6月)

⇒今後Gate-16の活性を人為的に制御することで、トキソプラズマ症やサルモネラの食中毒の発病を食い止める新規の治療・予防戦略を提供できることが期待される(Nat. Immunol)。

## 2. ダニ媒介性脳炎ウイルスの新たな発症メカニズムに関する研究

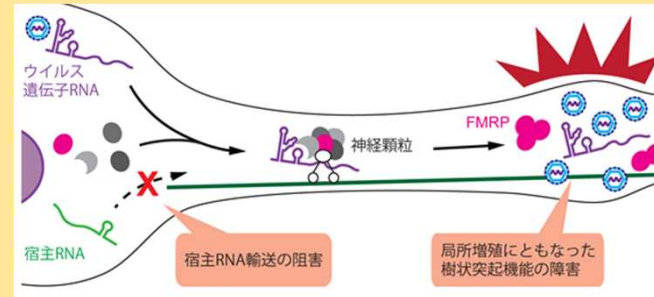


図. 新規のウイルス神経細胞内増殖および病態モデル

- ダニ媒介性脳炎ウイルスの遺伝子RNAが神経細胞の樹状突起内を新規のメカニズムで移動し、中枢神経症状の発症に影響していることを解明した。(平成29年8月)  
⇒このウイルス遺伝子RNA輸送機構を応用し、樹状突起内RNA輸送の障害による中枢神経疾患を治療するための新規ウイルスベクター開発が期待される(PNAS)。

## 3. 高病原性H7N9鳥インフルエンザウイルスの特性に関する研究

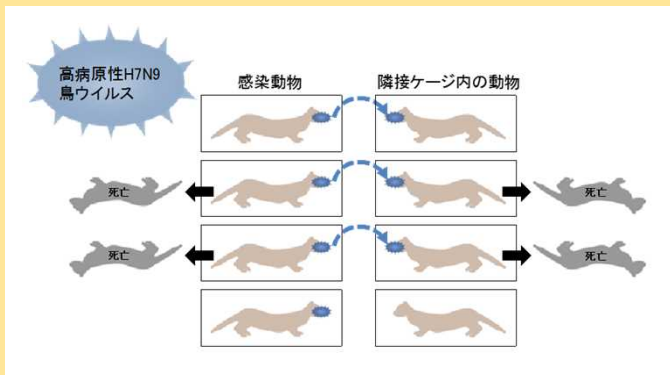
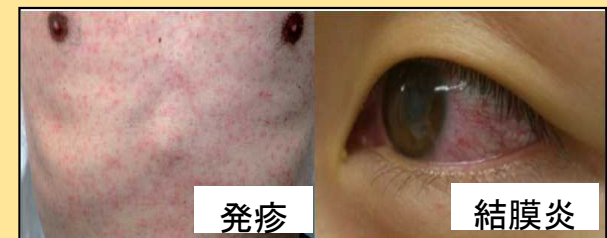


図. フェレットを用いたウイルス感伝播染実験

- 中国の患者から分離された高病原性H7N9鳥インフルエンザウイルスの特性を解明した。本ウイルスが、哺乳類間で飛沫感染すること及び哺乳類に対して致死的な感染を引き起こすことを明らかにした。(平成29年10月)  
⇒この研究によって、新型インフルエンザとしてパンデミックを引き起こす可能性のあるウイルスの特性について明らかになった(Cell Host & Microbe)。

## 4. ジカウイルス感染症の迅速診断法の薬事承認申請



↑ 図.ジカ熱の症状 (出典:国立国際医療研究センター)  
← 図.ジカウイルス検出用診断キットの一部(等温増幅蛍光検出装置)

- 近年中南米で流行したジカウイルス感染症について、ウイルスRNAを検出するRT-LAMP法を応用した簡便で迅速な診断キットの開発を行った。  
⇒平成28年12月から開始したブラジルでの臨床性能試験が完了し、平成30年1月に薬事承認の申請を行った。

# 難病克服プロジェクト

## 事業概要(背景・目的)

難病法において規定されている難病を対象としている。具体的には、「発病の機構が明らかでない」、「治療方法が確立していない」、「希少な疾病」、「長期の療養を必要とする」の4要素を満たす難病に対して、病因・病態の解明、画期的な診断・治療・予防法の開発を推進することで、希少難治性疾患の克服を目指している。

## 31年度概算要求のポイント

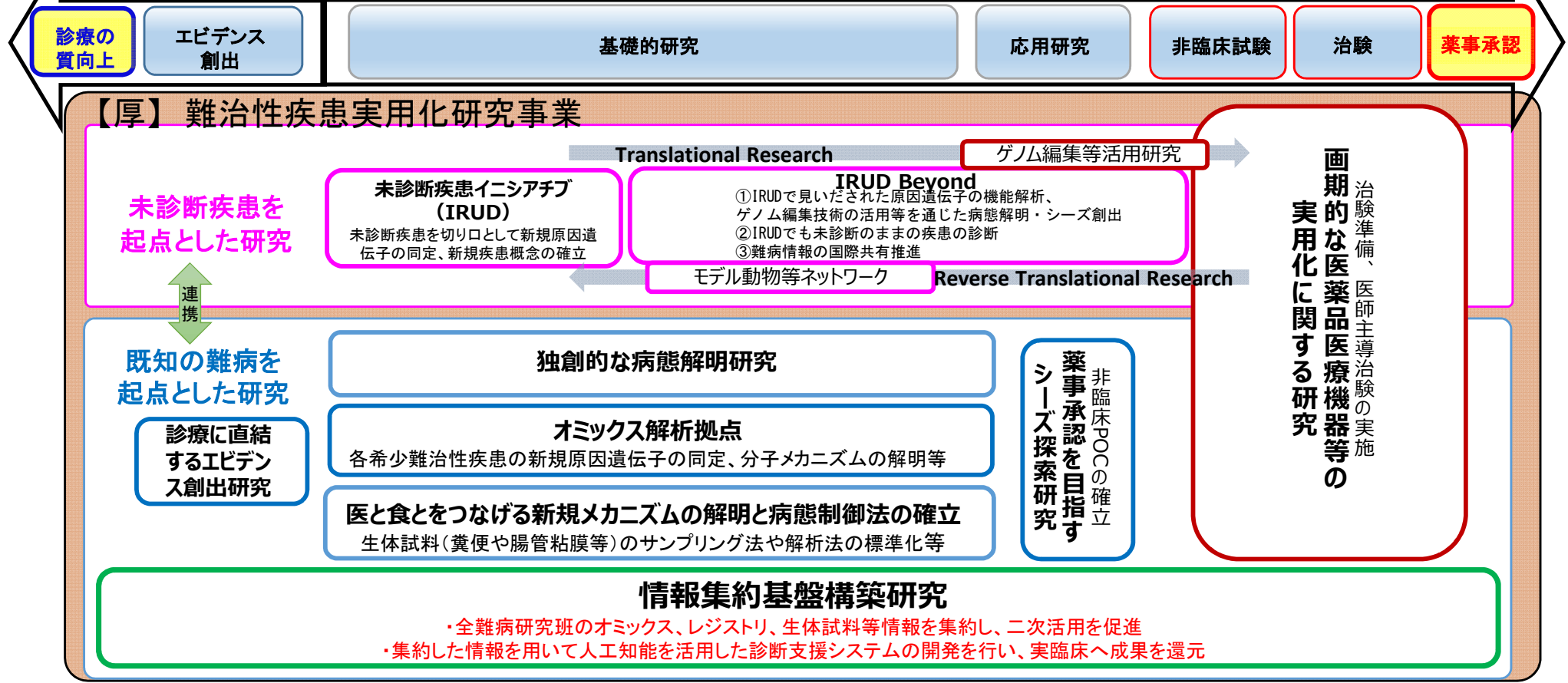
今後も薬事承認に至る課題を推進するためには、有望なシーズが当事業から創出されることが重要である。そのため、シーズの探索および同定を行う病態解明研究およびシーズ探索研究(ステップ0)を平成31年度に優先的に推進する。また、平成30年度から引き続きIRUDおよびIRUDの成果を実用化へつなげるIRUD Beyondのさらなる推進、本事業の横断的基盤となる情報基盤構築研究のさらなる推進を行う。また、希少難治性疾患領域の克服にむけて画期的な臨床効果が期待できる遺伝子治療法の開発を目指す研究課題を、特に重点的に推進する。

## これまでの成果概要等

- 診断又は希少疾患に対する新規原因遺伝子又は新規疾患の発見件数: 累積9件
- 新規薬剤の薬事承認や既存薬剤の適応拡大件数:
  - ・ 新規薬剤、新規医療機器の薬事承認は累計4件。その他治験実施中の課題が多数あり、今後更なる薬事承認(実用化)が期待される。
- 欧米等のデータベースと連携した国際共同臨床研究及び治験の推進状況:
  - ・ 難治性疾患実用化研究事業の1課題において国際共同試験が開始されている。

- ① 臨床研究・治験に移行した研究開発(29年度末) 24件
- ② 承認申請・承認等に至った研究開発(29年度末) 5件
- ③ バイドール法による知財部への特許出願の申請(29年度末) 16件
- ④ 基礎から実用化までの切れ目のない支援の実施(29年度末) 207件

# 具体的な研究内容等



## 事業期間及び定量的な成果目標

- ・事業期間: 平成27年度～
- ・定量的な成果目標:
  - 新規薬剤の薬事承認や既存薬剤の適応拡大件数: 11件
  - 欧米等のデータベースと連携した国際共同臨床研究及び治験の推進
  - 診断又は希少疾患に対する新規原因遺伝子又は新規疾患の発見件数: 5件

## 2020年までの達成目標(KPI)との関連性等

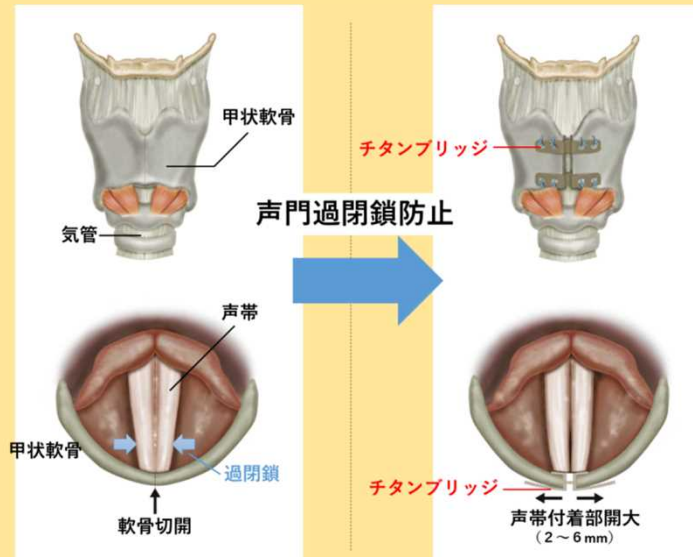
「欧米等のデータベースと連携した国際共同臨床研究及び治験の推進」および「診断又は希少疾患に対する新規原因遺伝子又は新規疾患の発見件数」についてはともにKPIを達成している。

「新規薬剤の薬事承認や既存薬剤の適応拡大件数」については、平成29年度末の時点で5件達成しており、また現在行っている医師主導治験において、平成32年までに承認に至ることが期待できる課題が複数あり、本目標においてもKPI達成ができる。

# 成果事例

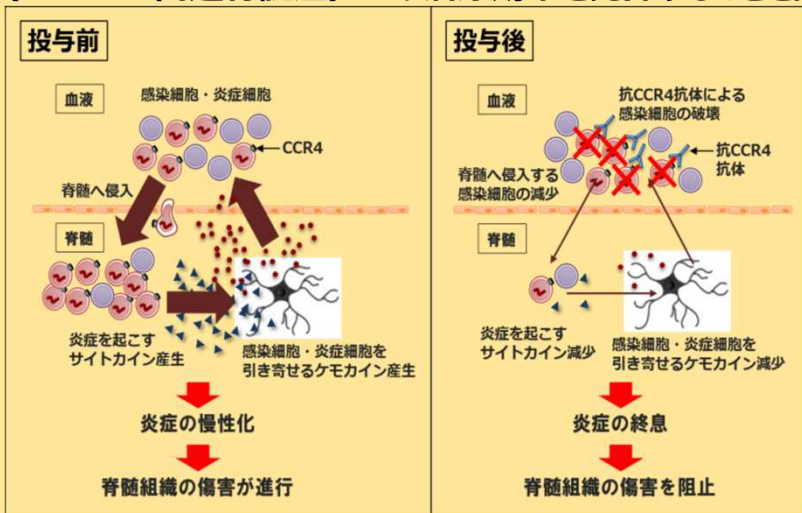
## 医師主導治験を経て、けいれん性発声障害の医療機器

### 「チタンブリッジ」が薬事承認を取得



- 熊本大学（現名古屋市立大学医学研究科）の讃岐徹治講師らの研究グループは、内転型痙攣性発声障害に対する医療機器としてのチタンブリッジの実用化に向けた多施設共同医師主導治験を実施。2017年に治験が終了し、その後企業による薬事申請が行われ、同年12月に薬事承認を取得した。チタンブリッジは本邦で開発された医療機器であり、2016年には先駆け審査指定制度審査対象第一号及び希少疾病用医療機器に指定されており、**本製品は、先駆け審査指定制度における最初の承認品目となった。**

## 医師主導治験により、抗CCR4抗体がHTLV-1感染細胞を減少させ、HAM（HTLV-1関連脊髄症）への治療効果を発揮することを証明



- 聖マリアンナ医科大学山野嘉久教授らの研究グループは、神経難病であるHTLV-1関連脊髄症（HAM）の患者を対象とした抗CCR4抗体（モガムリズマブ）の医師主導治験（第1/2a相試験）を実施し、抗CCR4抗体がHAMの病因となるHTLV-1感染細胞を劇的に減少させる効果を発揮し、脊髄での炎症レベルを改善させることを世界で初めて示した。この治験により、本製剤のHAM患者に対する安全性が確認された。例えば、本製剤が臨床症状を改善し、さらにはHTLV-1感染細胞ががん化して発症する成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）への進展を予防する可能性があることも判明した。

その他(厚生労働科学に係る  
医療分野の研究開発)



## 事業概要(背景・目的)

【背景】 持続可能な開発目標(SDGs)において、改めて保健分野のゴールが設定される等、地球規模の保健課題の重要性は、国際社会において益々高まっている。また、我が国は、国際保健関連の政府方針・戦略を近年相次いで策定するとともに、2016年のG7議長国を務め、より効果的・効率的に国際保健に貢献し、国際社会における存在感を維持・強化することを表明した。

【目的】 1. 我が国の知見や技術を移転し、低・中所得国の健康向上を図り、SDGsの実現に寄与する。 2. GACD等の研究開発資金配分機関(FA)の国際ネットワークを通じて、国際協調研究を実施し、また、研究成果の効果的な国際展開を図る。 3. WHO等の国際機関等における規範設定に資する成果を創出し、ひいては我が国の国際保健外交戦略を推進する。

## 31年度概算要求のポイント

### Global Alliance for Chronic Diseases (GACD)と連携した国際協調研究と若手・女性研究者登用の推進

- 平成29年度のGACDと連携した公募“メンタルヘルス”においては、優れた課題提案が多数あり、調整費で採択数を確保した。平成30年度GACD公募“高血圧とⅡ型糖尿病”は、我が国に優位性がある分野であるため、研究規模の拡大を図った。GACDでは共同研究推進のための基盤構築を目指しており、採択課題間でのデータシェアリング体制を構築しているところ。更に、平成30年の国連ハイレベル会合(NCDsがテーマ)では、WHO等と連携し、研究成果を取りまとめた報告書を発表する事が計画されている。
- 平成31年度は上記研究活動において、成果の導出(対象国における保健政策策定)を目指すと共に、新規公募課題(公募分野はGACDで現在検討中)においては、若手や女性研究者の登用を推進し、研究コミュニティの活性化を図る。

## これまでの成果概要等

- ①臨床研究・治験に移行した研究開発 (29年度末)0件
- ②承認申請・承認等に至った研究開発 (29年度末)0件
- ③特許申請・登録等に至った研究開発 (29年度末)0件
- ④基礎から実用化までの切れ目のない支援の実施 (29年度末) 0件
- ⑤その他: 国際保健政策の策定・実用に貢献した研究開発 3件
  - 研究成果が、2つのWHOの母子保健ガイドラインへ反映
  - WHOの保健医療人材(HRH) Profileに基づく日本版HRHプロフィールを作成→WPRO公式出版物
  - WHO「心理的応急処置(PFA)フィールド・ガイド」を応用した教育ツール開発→国連の成果物として公開予定

# 具体的な研究内容等

## A Study on Rights-based Self-learning Tools to Promote Mental Health, Well-being & Resilience after Disasters (GACD) (H29-31)

国立精神・神経医療研究センター 金 吉晴

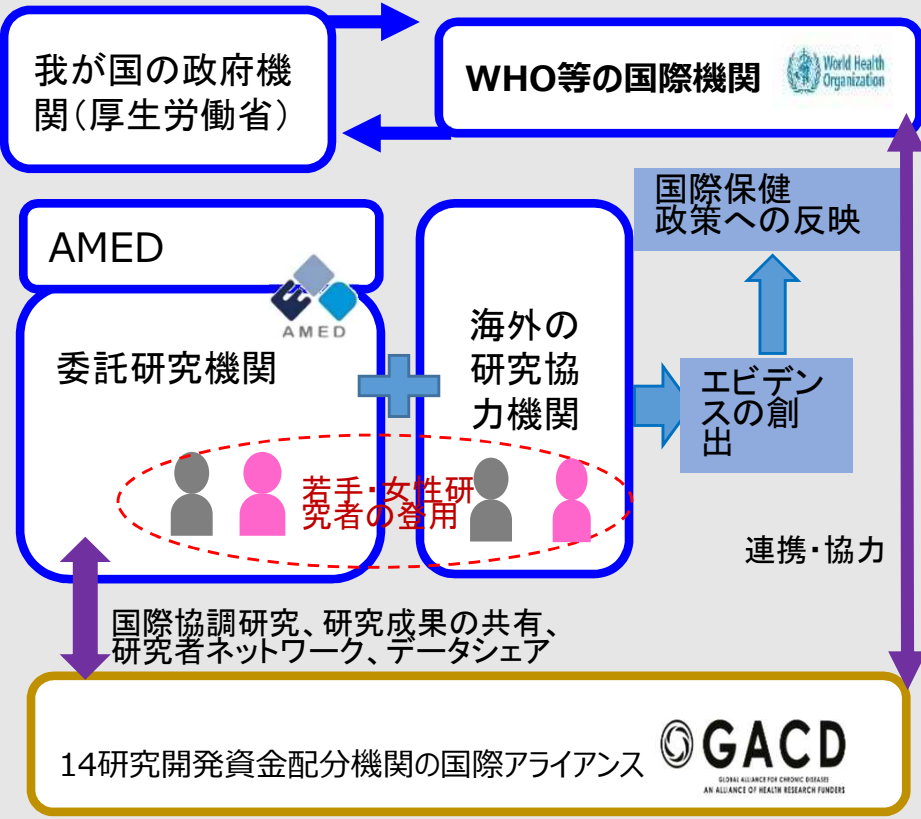


- 世界的な大災害の増加に際し、災害時の精神保健・心理社会的支援(MHPSS)へのニーズ及び、我が国の知見・経験の共有が求められている。
- WHOの「Psychological First Aid (PFA: 心理的応急処置) フィールド・ガイド」に基づくMHPSSにつき、平時・災害時を問わず、携帯電話やPCで学べる遠隔教育コンテンツ(ITプログラム)を、国連の協力の下に開発した。
- 国連大学(UNU-IIGH\*)の協力の下、制作したITプログラムを用いてマレーシアにて効果検証を行い、ITプログラムの有用性が示された。
- 本成果をGACD国際協調研究により、マレーシアでの実証研究、フィリピンへの展開、国連公式ITプログラムとして普及を目指す。

「災害や紛争時の障害者の権利に関するパネル・ディスカッション」にて日本の好事例として研究報告(2017年12月、国連本部)」



## GACDと連携した慢性疾患の国際協調研究公募 (公募分野は現在検討中)



# 事業期間及び定量的な成果目標

- ・事業期間: 平成29年度～平成31年度
- ・定量的な成果目標: 平成31年度までに研究成果が、WHO等国際機関の規範設定や研究対象国の保健政策策定に活用され、4件の成果物が策定・作成される(ガイドライン等)。
- ・目標設定の根拠等: 平成27年度から平成29年度までの上記成果が既に3件あることから、それ以上の目標設定とした。

# 2020年までの達成目標(KPI)との関連性等

KPIは定めていないものの、本事業による世界的な健康医療課題改善に向けた知見の創出、国際的研究基盤構築及び海外共同研究機関への我が国の医療技術移転は、KPI「2) 健康・医療に関する新産業創出及び海外展開の促進等に関する施策」達成を推進するものである。

## 成果事例

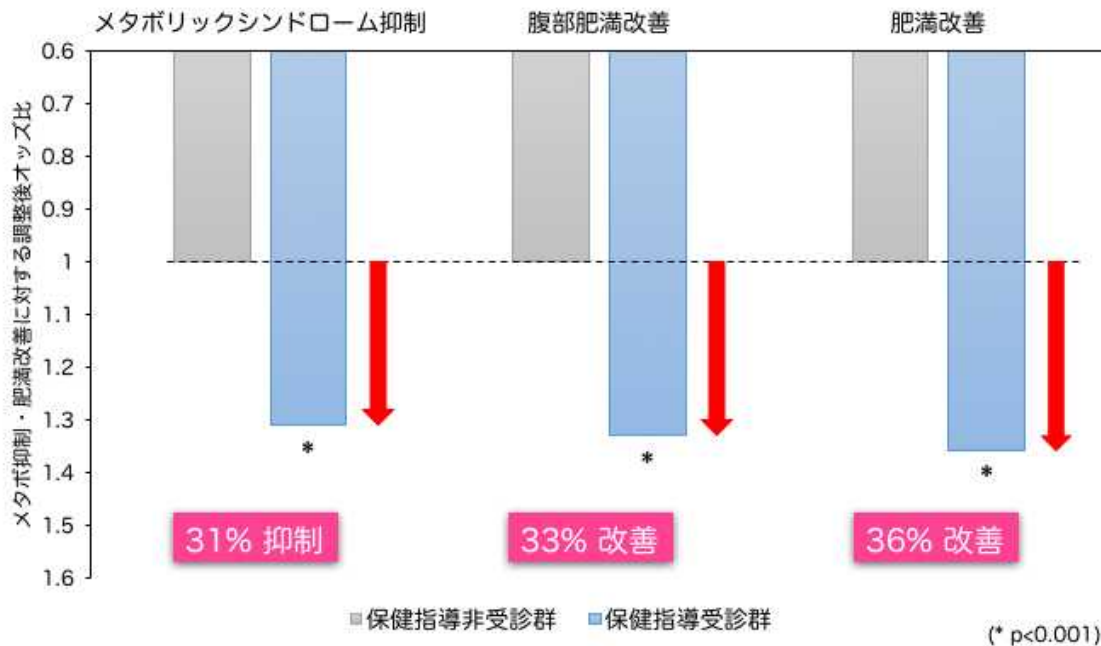
### 世界保健機関(WHO)による妊婦健診等に関する母子保健分野のガイドライン策定に貢献



国立成育医療研究センターの森臨太郎部長らの研究グループは、母子保健分野の各種指標の妥当性を評価し、コクランと連携して系統的レビューを実施。本研究結果が、妊婦健診や妊娠中の重症感染症予防・治療に関する2つのWHOの母子保健ガイドラインに反映された。(平成29年3月)。

- WHO recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections
- WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience”

### 肥満による心血管疾患(CVD)死亡リスクと医療経済学的効果の分析 -AI (IBM Watson®) を用いたモデル構築と国際比較の加速-



国立循環器病研究センターの中尾葉子らの研究グループは、“IMPACTモデル”を用いて、約8,800万件のナショナルデータベースを用い、心血管疾患死亡リスクを解析した。

日本のCVD死亡減少は治療(58%)、血圧低下(24%)、喫煙率低下(11%)の寄与により、一方、BMI(3%)と糖尿病(6%)は死亡率増加につながっており、これは低・中所得国でも共通である。さらに、我が国で先駆的に実施された国家的予防政策(特定健診・保健指導)は、メタボリックシンドロームを約30%を抑制、糖尿病発症を約20%減少させることを、明らかにした。

本研究により、個人の生活習慣改善に国家レベルの政策として介入がなされることでメタボリックシンドローム、肥満、心血管リスクを長期的に抑制できる可能性が科学的に証明された。(平成30年3月)。

# 地球規模保健課題解決推進のための研究事業 (厚生科学課:日米医学協力計画)

## 事業概要(背景・目的)

日米医学協力計画は、昭和40年(1965年)の佐藤栄作総理大臣とリンドン・ジョンソン大統領の会談に基づき、アジア地域にまん延している疾病に関して、いまだ未知の分野が多々あり、研究の余地が残されていることに鑑み、これらの疾病に関する研究を、日米両国で共有して行うことを目的としている。平成28年1月には日米医学50周年を迎え、記念式典においてAMEDと米国NIHとのMOCが署名された。

## 31年度概算要求のポイント

○薬剤耐性(AMR)の問題等、感染症への国際的対応がますます重要になっている中、日米医学協力計画を基軸とし、アジア地域等にまん延する疾病研究(新興・再興感染症(ウイルス感染症、細菌感染症、寄生虫感染症等)、薬剤耐性、遺伝的要因と感染予防、栄養と感染等)を引き続き推進する。(2019年度には第22回EID会議(汎太平洋新興・再興感染症国際会議)を米国と共同でアジア(国未定)で開催し、あわせてウイルス性疾患に関する専門部会会議を行う予定である。)

○また、日米医学協力計画においてこれまでに培った土台を活用し、日米の若手研究者・女性研究者の育成と研究者間の将来にわたる関係構築とを目的とした共同研究を推進する。「若手・女性育成のための日米共同研究公募」において多くの良質な課題が提出されていることから、規模を拡大しつつ、引き続き第4回公募を効果的に行う。

## これまでの成果概要等

- ・アジア地域等にまん延する新興・再興感染症、がんに対する研究組織の醸成及び国際的な情報共有
- ・EID会議(汎太平洋新興・再興感染症国際会議)を継続的に開催し、最新の研究成果を発表・議論する場を提供してきた
- ・次世代を担う若手・女性研究者の育成及び研究分野を跨ぐ研究者の交流等
- ・ベトナムにおける低栄養に関する疫学研究、肥満リスク因子の解析、臨床栄養学の人材育成等

## 具体的な研究内容等

### 1. 日米医学協力計画を基軸としたアジア地域等にまん延する疾病等に関する研究(各専門部会による研究)

#### 平成31年度 各専門部会による米国・アジアと連携した研究

- ・エイズ: ゲノム多様性、サルモデル等
- ・急性呼吸器感染症: 薬剤耐性菌のサーベイランス手法等
- ・コレラ・細菌性腸管感染症: 腸炎ビブリオ等
- ・肝炎: A型・B型・C型・E型肝炎に関する情報共有等
- ・寄生虫疾患: 薬剤耐性マラリア・抗マラリア薬等
- ・栄養・代謝: 栄養代謝に関する介入研究および人材育成
- ・抗酸菌症: 薬剤耐性結核菌の解析等
- ・ウイルス性疾患: ハンタウイルス、デング、ジカ等
- ・がん: 感染症関連がん(胃がん、肝臓がん、子宮頸がん等)  
※日米医学協力計画の一部である免疫分野は文科省予算

第22回EID会議(汎太平洋新興・再興感染症国際会議)・それに引き続く専門部会会議: テーマはウイルス性疾患

### 2. 若手・女性育成のための日米共同研究公募

#### U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program Collaborative Awards, 2019

- ・ 日米医学協力計画の枠内で、日米及びアジア地域の研究者が協力し、アジア地域にまん延する感染症対策や免疫・予防に関する研究を推進することで、若手や女性の研究者の育成を目指す共同研究の提案を求める。
- ・ 日米、米亜、日米亜のチームが提案(AMEDは日本サブチームと契約)。
- ・ 日米サブチームのうち少なくとも一方で、若手または女性研究者がサブチームの代表者として参加することを条件とする。
- ・ 研究期間:2年間
- ・ **研究費:1チームで総額5万ドル(2年合計)。**
- ・ 公募対象分野: ウイルス、細菌、寄生虫疾患、免疫、および感染症関連がん(米側と調整中)

第22回EID会議(ウイルス性疾患等)および第23回EID会議(細菌・寄生虫疾患等)において研究成果を発表予定

## 事業期間及び定量的な成果目標

- ・ 事業期間: 2019年度(若手・女性共同公募は2019~2020年度)
- ・ 成果目標: 事業期間内に第22回EID会議をAMEDの他事業と有機的に連携した形で行う。また、若手・女性公募に基づく米国との共同研究を適切に実施する。
- ・ 目標設定の根拠等: 事業の性質上、EID会議開催による研究成果の共有や今後の研究につながる議論の発展、米国NIHとの共同公募による研究を通じた若手・女性研究者の育成といった定性的な成果を第一次的な目標とする。

## 2020年までの達成目標(KPI)との関連性等

KPIは定められていないが、各部会での研究、EID会議開催、若手女性育成公募により、アジア地域等にまん延する疾病(新興再興感染症を含む)に関する新たな知見の形成、国際的な情報共有、人材育成を進める。

## 成果事例

アジアにまん延するウイルス性疾病の病因と防御免疫に関する国際会議の日米共同開催:

日米医学協力計画の一環として、平成30年1月8-11日に中国深圳市にて**第20回EID会議(汎太平洋新興・再興感染症国際会議)**が開催された。

- 「アジアにまん延するウイルス性疾病の病因と防御免疫」を横断的テーマとして、最新の研究成果が発表された。
- 参加者: 日米医学協力計画に係る日米関係者等279名。日米以外のアジア地域の研究者の参加が活発化。
- 本会議のセッション: アジア太平洋地域におけるウイルス感染の最近の傾向、ウイルス感染の病因、肝炎ウイルス感染と肝がん、ワクチン、防御免疫と創薬への新しいアプローチ
- 専門部会会議: ウイルス性疾患、エイズ・免疫合同、肝炎、急性呼吸器感染症(ARI)、がん



公募と課題評価の英語化・国際化に先鞭をつけた**若手・女性育成のための日米共同研究公募**

本公募は、AMEDと米国NIHが協力に関する覚書を平成27年に締結後に開始した共同研究公募であり、また、初めて英語で日米合同課題評価を実施した事例である。本公募の経験は、AMEDが推進する公募・課題評価の英語化による国際共同研究の実施に先鞭をつけるものとなった(平成28年度)。

第1回(平成28年度)公募の採択課題の研究は、平成30年1月の中国深圳でのEID会議にてその成果の一部が発表された。

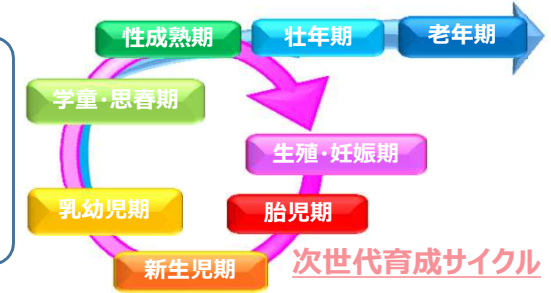
日米医学協力計画を通じた研究者育成への貢献

西淵光昭 京都大学教授が、長年の日米医学協力計画・コレラ及び細菌性腸管感染症部会における研究・教育・研究者育成の貢献を高く評価され、タイ王国のPrince of Songkla大学(PSU)から名誉博士号を授与された。(平成28年6月)

# 成育疾患克服等総合研究事業

## 事業概要(背景・目的)

母子保健に係る課題として、2017年の出生数が前年より約3.6万人少ない約94万人、人口の自然減(死亡者-出生数)が約40万人であることに加え、人口減が加速することが予測されている。少子化対策はもとより、数少ない子ども達に対して、いかに子どもの心身の健康と発達を保障し、次の親世代を社会全体で育てていくかが課題となっている。本事業では、児童が健やかに生まれ、かつ、成育することに資する研究開発を推進する。



## 31年度概算要求のポイント

### 疾病の0次予防に向けた周産期臨床研究開発の推進 -周産期臨床研究コンソーシアム-

周産期・小児期の各種データベースのリンケージ分析により、介入時期の明確化を示す解析結果が複数明らかになった。明確となった介入時期・方法による臨床試験を迅速かつ確実に実施するため、多施設臨床試験やデータベースの共有化をおこなう連携体制の構築とともに、長期トラックの複数の臨床試験を可能にする。これにより、新規の機器や薬剤に関する日本発のエビデンスを発信し、母体および児の未来のライフステージの健康に寄与する。また、長期に調査している新生児疾患早期発見に向けたスクリーニング、全国先天異常モニタリング、低出生体重児レジストリ、母子感染症レジストリ、生殖補助医療（ART）児の予後調査、および全国のコホート等の有効利用によるエビデンス創出を推進する。

### 乳幼児・学童・思春期のレジリエンス向上に関わる研究開発

学童・思春期は医療機関にかかることが少ないことから心身の健康実態の把握が困難である一方、我が国の思春期・若年成人の自殺率は他の先進国と比較して高い。その背後にあるレジリエンス変化の因子の同定や早期介入ポイントの明確化等、科学的エビデンスの創出に向けた取り組みを推進する。

### 超少子化を克服するための不妊の原因説明・生殖機能の維持・向上のための戦略的研究開発

男性、女性ともに未だ説明されていない不妊・不育に至るメカニズムの理解を深めるとともに、不妊に対する対症療法しかない現状に対して、不妊予防・不妊の状態を改善する介入方法の開発を推進する。



## これまでの成果概要等

- ・新生児CMV診断法の開発、尿中のCMV検出方法について、平成29年6月に製造承認。平成30年1月に体外診断薬としての承認および保険適応の承認。
- ・弱視・斜視、難聴、先天性股関節脱臼等の家庭から健診時の検査マニュアルやパンフレット等作成し、学会や全国の自治体に周知・配布。
- ・成人身長が1970年生まれ以降低下しており、その低下は低出生体重児増加と強く相関しており因果関係を示唆することを報告。
- ・卵細胞質に存在する脂肪滴は着床するまでの胚発生に必要なであることを世界で初めて証明した。

- ①臨床研究・治験に移行した研究開発（29年度末）2件
- ②承認申請・承認等に至った研究開発（29年度末）1件
- ③特許申請・登録等に至った研究開発（29年度末）1件
- ④基礎から実用化までの切れ目のない支援の実施（29年度末）3件

# 具体的な研究内容等

介入ポイントの明確化→実証→実装・評価のサイクルにより生活習慣の改善、早期介入など、健康維持、予防によって健康寿命の延伸をめざす。

## ◆ 疾病の0次予防に向けた周産期臨床研究の推進 -周産期臨床研究コンソーシアム構想、既存調査および出生コホート等の支援と有効利用-

1. 大規模臨床試験 ①早産予防に資する研究②先天性サイトメガロウイルスの治療研究 ③母体及び児の成人疾患の予防④疾患0次予防に向けた妊娠期の栄養研究
2. 多施設共同臨床試験体制構築 周産期臨床試験計画の作成、参加施設のリクルート、患者同意の取得、試験データの収集、フォローアップ、結果の解析、等の臨床試験業務の一部をサポートできる恒久的なシステムを構築する。既存のデータの連結により低出生体重児等のリスク分析。
3. 長期に調査している新生児疾患早期発見に向けたスクリーニング、全国先天異常モニタリング、低出生体重児レジストリ、母子感染症レジストリ、生殖補助医療（ART）児の予後調査、および全国のコホートやデータベースリンケージ等の解析法の開発

## ◆ 乳幼児・学童・思春期のレジリエンス向上に関わる研究開発

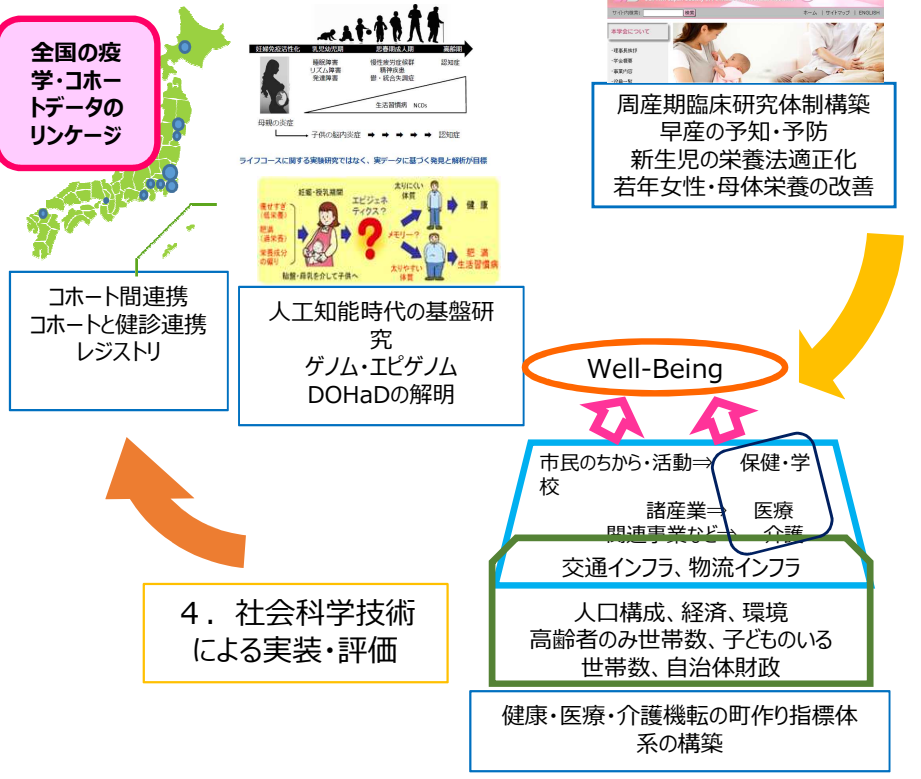
- 6歳、12歳程度で実施可能な疾患予防に向けたスクリーニング等に資する研究開発等を行う。
- ・ 乳幼児期の発達障害の客観的評価方法の開発、自閉症スペクトラム障害の早期発見の開発
  - ・ 思春期問題を早期発見するためのICTを活用したマーカー開発、思春期の自殺を防ぐためのSNS等を介した行動変容の開発、月経や妊娠に対する教育資材・家族観の教育プログラムの開発
  - ・ 産後うつ予防に関するICT等を活用したプログラムの開発

## ◆ 超少子化を克服するための不妊の原因解明・生殖機能の維持・向上のための戦略的研究開発

- ・ 男性不妊に対する新規治療法の開発、遺伝子解析等利用によるメカニズム理解と不妊の原因解明
- ・ 女性の妊孕性に影響を与える要因の解明、臨床的に有用なバイオマーカーの発見、生産率の向上に繋がる新たな生殖補助技術の開発

1. 疫学・コホート  
2. 基礎科学  
による介入ポイントの明確化

3. 臨床研究による実証



# 事業期間及び定量的な成果目標

- ・ 事業期間：2015年度開始
- ・ 定量的な成果目標：2025年度までに
  1. 思春期・若年成人期の心身のレジリエンス向上
  2. 母体の心身の健康と胎児の環境保全
  3. 発達に問題を抱えた児の早期発見
 を実施するとともに、最終年度までに10件の企業導出を目指す。

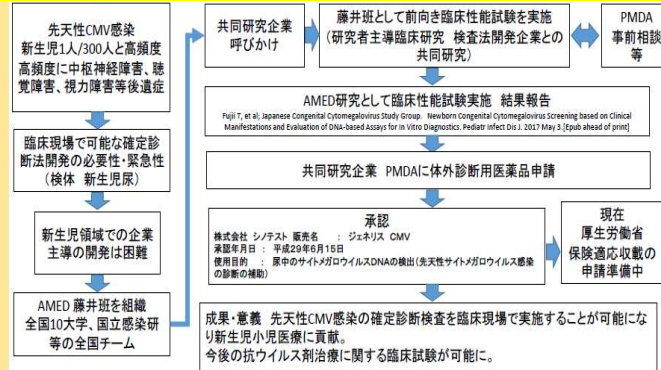
# 2020年までの達成目標(KPI)との関連性等

医療分野推進計画に記載のように、疾患領域対応型事業では、患者や社会のニーズ、医療上及び経済上のニーズをも十分に意識しつつ、予防、診断、治療、生活の質の向上を目指す研究開発を推進する。



# 成果事例

## 新生児サイトメガロウイルス診断法（尿中核酸検出法）の開発（2017年6月 製造承認 2018年1月 薬事承認）



- 東京大学藤井知行教授らの研究グループは、尿中のCMV検出による先天性感染の確定診断を目的とした新規の核酸検査技術の臨床開発を実施し、体外診断用医薬品として平成29年6月に製造承認を得、平成30年1月、体外診断薬としての承認、および保険適応の承認を受けた。この検査法の普及により、日本における先天性CMV感染の診断が全国の医療機関で可能となり、これまで診断が困難であった感染児の早期発見が可能となった。

## 乳幼児の疾患疫学を踏まえたスクリーニング等の効果的実施に関する研究

- 弱視・斜視、難聴、先天性股関節脱臼等の家庭から健診時の検査マニュアルやパンフレット等作成し、学会や全国の自治体に周知・配布。

### 三歳児健康診査における視覚検査について 日本小児眼科学会・弱視斜視学会の提言 2016年8月HP

- 三歳児健康診査における視力検査は三歳六か月頃に行うのが効率的です。
- 一次検査として家庭で行う視力検査の精度を向上させるためには、保護者に対して家庭での検査が視覚異常の早期発見に大切な機会であることを啓発し視力測定をマニュアル通り正しく行い、結果をアンケート用紙に丁寧に記入していただくことが重要です。家庭に送付する三歳児健康診査案内と視力検査法の説明文を、現行のものからより分かりやすいものに見直す作業も必要と思います。一次検査ができない場合にも、必ず二次検査を受けるように、啓発する必要があります。
- 三歳児健康診査において、視覚異常の検出精度を向上させるためには、市区町村が指定する会場で行う二次検査で問診、視力検査に加えて、オートレフラクトメータあるいはフォトスクリーナー等を用いた屈折検査や両眼視機能検査を併用することが望ましいです。
- 二次検査においては視能訓練士の参加が、検出精度のさらなる向上に寄与すると考えます。
- 二次検査で要精密検査の判定を受けた児では、その結果をフォローアップする体制が、きわめて重要です。

### 先天性股関節脱臼予防と早期発見の手引き

一赤ちゃんの健やかな成長のために一

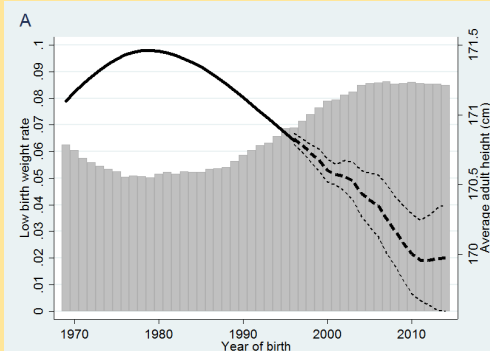


## コホート間および疾病登録データ有効利用

様々なエビデンスを報告（学校保健データへのアクセスやコホート間連携によるRecord Linkage, Data Linkage, Probabilistic Linkage）

成人身長が1970年生まれ以降低下しており、その低下は低出生体重児増加と強く相関しており因果関係を示唆することを報告。

成果例：人口動態統計（集計）と研究情報のリンケージ 出生情報と成人身長の推移の関連

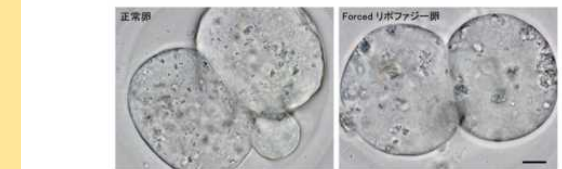
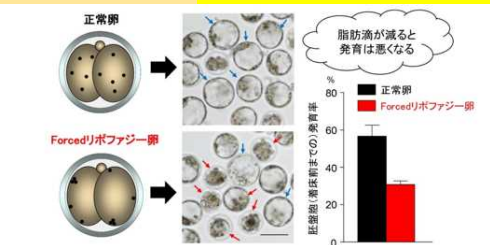


	成人期平均身長への影響(95%CI) (mm)	
	男性	女性
低出生体重児率 (+1%あたり)	-2.6 (-2.9, -2.3)	-1.5 (-2.1, -1.0)
初産率 (+1%あたり)	-0.1 (-0.2, 0.0)	0.1 (0.0, 0.2)
多胎率 (+1%あたり)	3.2 (1.7, 4.8)	1.1 (-0.6, 2.8)
十代妊娠率 (+1%あたり)	0.4 (-0.5, 1.3)	-0.9 (-2.1, 0.3)
高齢妊娠率 (+1%あたり)	-0.3 (-0.5, -0.1)	0.0 (-0.3, 0.2)
一人あたりGDP (100万あたり)	-0.5 (-0.9, -0.0)	0.4 (-0.0, 0.7)

J Epidemiology Community Health 2017 Oct;71(10):1014-18.

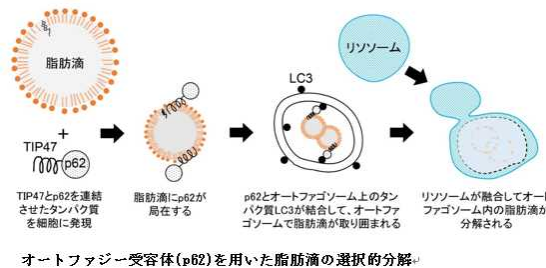
## 受精卵の発育には脂肪が必要

—ほ乳動物の胚発生における脂肪滴の役割を解明—



Forcedリポファジー卵の脂肪滴の変化

脂肪滴が減ると着床するまでの胚発育率が低下する



- 細胞内の脂肪滴をオートファジーによって選択的に分解するシステムを構築した。これを用いて脂肪滴含量を低下させた受精卵は、その後の胚発育が不良になったことから、卵細胞質に存在する脂肪滴は着床するまでの胚発生に必要であることを世界で初めて証明した。

Development. 2018 Feb 23;145(4).

## 事業概要(背景・目的)

我が国において、がん、循環器疾患、糖尿病、COPDなどの生活習慣病は医療費の約3割、死亡者数の約6割を占めており、急速に進む高齢化を背景に、生活習慣病の発症予防や重症化予防について、早急な対応が求められている。

生活習慣病の発症予防・重症化予防にはすべてのステージにおいて栄養・食生活、身体活動・運動、休養・睡眠、飲酒、喫煙及び歯・口腔の健康といった個人の生活習慣の改善、健康づくりが重要である。それと同時に、健診・保健指導の利活用による1次、2次予防の推進、生活習慣病の病態解明や治療法の確立、治療の均てん化等による生活習慣病患者の2次、3次予防をすすめることで、国民の健康寿命の延伸を図ることができる。

本研究事業では、未来投資戦略2017や健康日本21(第二次)等で掲げられている「健康寿命の延伸」を目標に、栄養・食生活、身体活動・運動、休養・睡眠、飲酒、喫煙及び歯・口腔の健康等の生活習慣や健診・保健指導、さらには、生活習慣病の病態解明や治療法の確立、生活習慣病患者の生活の質の維持・向上等、幅広いテーマを対象に、がん以外の生活習慣病の新たな対策に直結する研究開発を「健康増進・生活習慣病発症予防分野」と「生活習慣病管理分野」に整理し、推進している。

## 31年度概算要求のポイント

栄養、運動、睡眠、たばこ等健康づくりの基礎要素について、ライフステージを意識した新たな知見の収集、生活習慣病発症や重症化に関する病態解明やバイオマーカーの探索等の研究をすすめるとともに、新たに、生活習慣病対策を担う保健・医療の現場におけるAIやICT等の新技術の導入等にかかる研究をすすめ、より効果的な生活習慣病対策を開発する。

- ① 新規バイオマーカーの開発による脳卒中・循環器疾患の発症・重症化予測能の向上を目指す研究
- ② 収縮性の保持された心不全の新規治療法開発に資する大規模実態調査
- ③ 急性心筋梗塞ハイリスク症例の画像診断技術の開発
- ④ 客観的評価方法で得られた睡眠時間と睡眠障害が心血管疾患発症に及ぼす影響に関する研究
- ⑤ 高血圧や高脂血症等の生活習慣病に関する臨床情報収システム構築に向けた研究 等

## これまでの成果概要等

「循環器疾患の発症予測・重症化予測に基づいた診療体系に関する研究(代表者:国立循環器病研究センター 安田 聡)」(H26-28)において、我が国における全国的な循環器病のデータベースである循環器疾患診療実態調査JROADの枠組みを用いて年間70万件を超えるDPC(診断群分類包括評価)情報を収集し、JROAD-DPCを構築した。

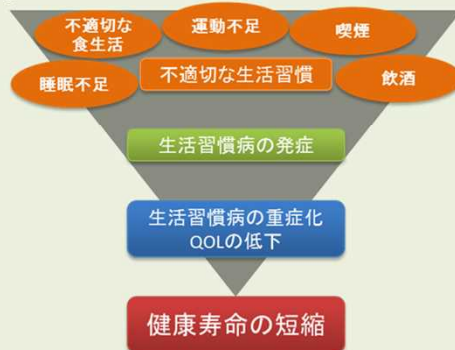
「電子カルテ情報活用型多施設症例データベースを利用した糖尿病に関する大規模な臨床情報収集に関する基盤的研究(代表者:国立国際医療研究センター病院 梶尾 裕)」(H26-28)(H26-28)において、30施設から約3万人の糖尿病患者診療情報からなる大規模データベース(J-DREAMS)が構築され、今後の後継研究の礎を構築した。

# 具体的な研究内容等

## 基礎研究から臨床研究、実用化までの一貫した研究開発

### 分野1. 健康増進・生活習慣病発症予防分野

生活習慣病の発症を予防する新たな健康づくりの方法を確立する分野



### 分野2. 生活習慣病管理分野

個人に最適な生活習慣病の重症化を予防する方法および重症化後の予後改善、QOL向上等に資する方法を確立する分野

他事業との連携・協力・情報共有

### 分野1: 健康増進・生活習慣病発症予防分野

- 長期目標1: 栄養、運動、睡眠、たばこ等健康づくりの基礎要素について、ライフステージを意識した新たな知見を収集するとともに、適切な介入方法を確立する
- 長期目標2: 健診・保健指導の均てん化と、個人の状態に応じた効果的な手法を開発する
- 長期目標3: AIやICT等の情報工学における新技術を用いる次世代健康バロメーターの開発や、個人に即した健康づくり支援法を開発する

- ・後期高齢者のADL維持に効果的な栄養療法の開発
- ・電気加熱式たばこの喫煙・受動喫煙がもたらす健康障害に関する研究
- ・睡眠障害(睡眠時無呼吸、睡眠時間及び睡眠分断)と生活習慣病の関連と影響を検討する基盤的研究
- ・マクロ栄養素摂取量に関する新たなバイオマーカーの開発に関する研究
- ・脳卒中急性期における口腔機能管理法の開発
- ・全県型医療情報連携ネットワークを用いた農村・離島住民の健康管理サポートの実践など

### 分野2: 生活習慣病管理分野

- 長期目標1: 生活習慣病発症や重症化に関する病態の解明やバイオマーカー等の探索を行い、新たな治療方法の開発へと繋げる
- 長期目標2: 患者のライフステージや臨床経過に応じた、個人に最適な介入方法を確立する
- 長期目標3: AIやICT等の情報工学における新技術の利活用を通じた医療の均てん化・質の向上・最適化と適切な医療体制の構築を目指す

- ・2型糖尿病患者における厳格な統合的介入が長期予後に及ぼす影響に関する研究(J-DOIT3 追跡研究)
- ・循環器病医療の適正化に資するための、全国大規模データベースによるエビデンスの創出
- ・全国的レジストリーによる脳卒中および循環器疾患の実態把握の確立と両疾患合併に関する包括的診療実態解明に関する研究
- ・ICTを活用したDiabetic Kidney Diseaseの成因分類と糖尿病腎症重症化抑制法の構築
- ・脳卒中を含む循環器病対策の評価指標に基づく急性期医療体制の構築に関する研究など

- ・ガイドライン・政策への反映
- ・医薬品・医療器機開発やゲノム医療、再生医療等の事業への橋渡し

健康寿命の延伸、医療の最適化

## 事業期間及び定量的な成果目標

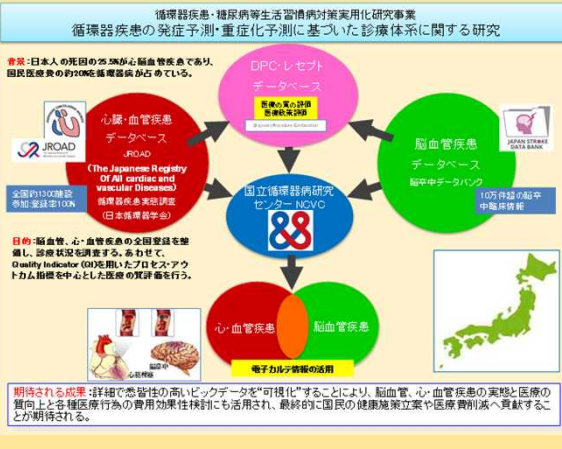
- ・事業期間: 平成27年度～
- ・定量的な成果目標: 生活習慣病発症や重症化に関する病態解明やバイオマーカーの探索等の研究に加え、保健・医療の現場におけるAIやICT等の新技術の導入等にかかる研究をすすめる。

## 2020年までの達成目標(KPI)との関連性等

人生百年時代を見据え、さらなる健康寿命の延伸に資する研究をすすめる。そのため、生活習慣病の発症を予防する新たな健康づくりの方法や個人に最適な生活習慣病の重症化を予防する方法および重症化後の予後改善、QOL向上等に資する方法の確立を目指した研究を実施していく。

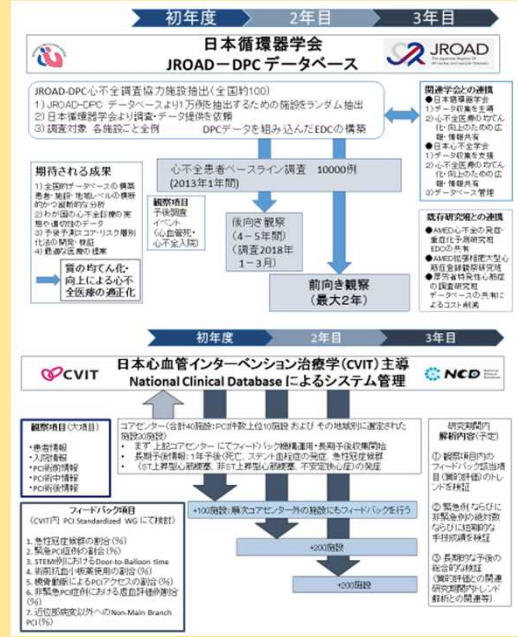
# 成果事例

## 循環器疾患の発症予測・重症化予測に基づいた診療体系に関する研究



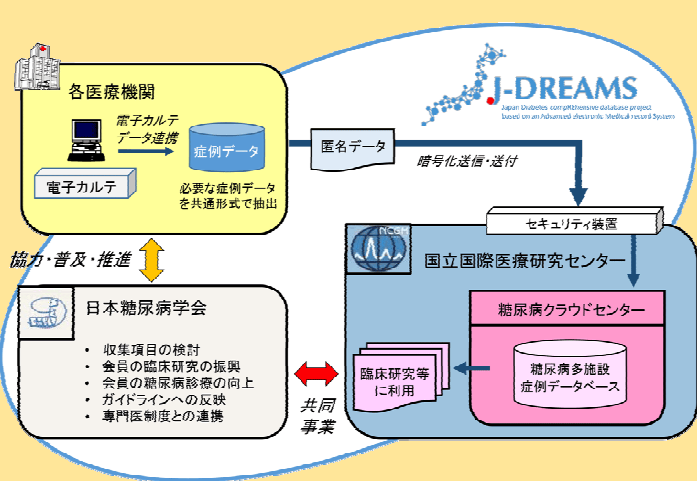
▶ 我が国における全国的な循環器病のデータベースに基づいた医療の質評価を行い「見える化」することにより、循環器病に係る医療の質均てん化・向上への道筋をつけた。(Circ J 2016; 80: 2327-2335) (平成28年度終了)

## 循環器病医療の適正化に資するための、全国大規模データベースによるエビデンスの創出



▶ 心不全・冠動脈疾患における我が国最大規模のデータベース構築し、心不全重症化を予測するためのリスク層別化法の開発と冠動脈疾患における診療成績向上のためのフィードバック機構の確立を目的とした研究である。本事業で構築したJROAD-DPCと既存の大規模データベースとの統合を実施している。(平成30年度継続)

## 電子カルテ情報活用型多施設症例データベースを利用した糖尿病に関する大規模な臨床情報収集に関する基盤的研究



▶ 我が国における電子カルテ情報を活用した全国的な糖尿病の臨床情報収集システムを構築し30施設から3万人のデータを収集した。これにより我が国における糖尿病の診療内容と合併症の推移を明らかにし、糖尿病診療の質の均てん化・向上への道筋をつけた。(平成28年度終了)

## ICTを活用したDiabetic Kidney Diseaseの成因分類と糖尿病腎症重症化抑制法の構築



▶ 糖尿病腎症重症化抑制のためのICTシステム (DialBeticsPlus) の開発及びこれを活用した糖尿病腎症の疾病管理・重症化抑制法の構築すること、糖尿病腎症、糖尿病性腎臓病(DKD)の実態解析、成因分類、診療実態解析、発症・進展因子の同定を目的とした研究である。本事業で構築したJ-DREAMSと既存の大規模データベースとの統合を実施している。(平成30年度継続)

## 事業概要(背景・目的)

男女共同参画社会基本法に基づき、女性活躍加速のための施策が積極的に立てられるなど、近年、社会における女性の活躍がいつそう求められている。一方、女性の就業等の増加、晩産化・少産化、平均寿命の伸長等に伴い女性の健康に関わる問題は大きく変化している。一方、女性の身体はライフステージごとに劇的に変化するという特性を踏まえた取組や、社会的な側面も含めた生涯に渡る包括的な支援は十分に行われていない状態であり、女性の健康施策を総合的にサポートする医療、診療体制も十分に構築されておらず、早急な対応を図る必要がある。

また、平成25年より自民党政調内に設置されている「女性の健康の包括的支援に関するPT」でとりまとめられた女性の健康の包括的支援に係る提言や法案を視野に入れ、政策的な課題と連携し、重点的分野の課題解決を担う。

## 31年度要求のポイント

31年度は、女性がより良い生涯を送るために必要な健康を提供できるような社会創成を視野に入れ、女性の健康や疾患についての問題を、心身における性差も加味し、かつライフステージの軸で多面的に、基礎と実用化のTRおよびrTRについて切れ目ない支援を充実する。

### 1. 女性特有の疾病に関する研究について

女性ホルモンが健康に及ぼす影響（更年期、女性のスポーツ障害 等）  
女性器等に関する疾病（子宮内膜症 等）

### 2. 男女共通課題のうち特に女性の健康に資する研究について

女性の診療や健診に資する研究開発、性差による発症メカニズム等の差異に関する研究、若年女性の心身に視点を置いた研究

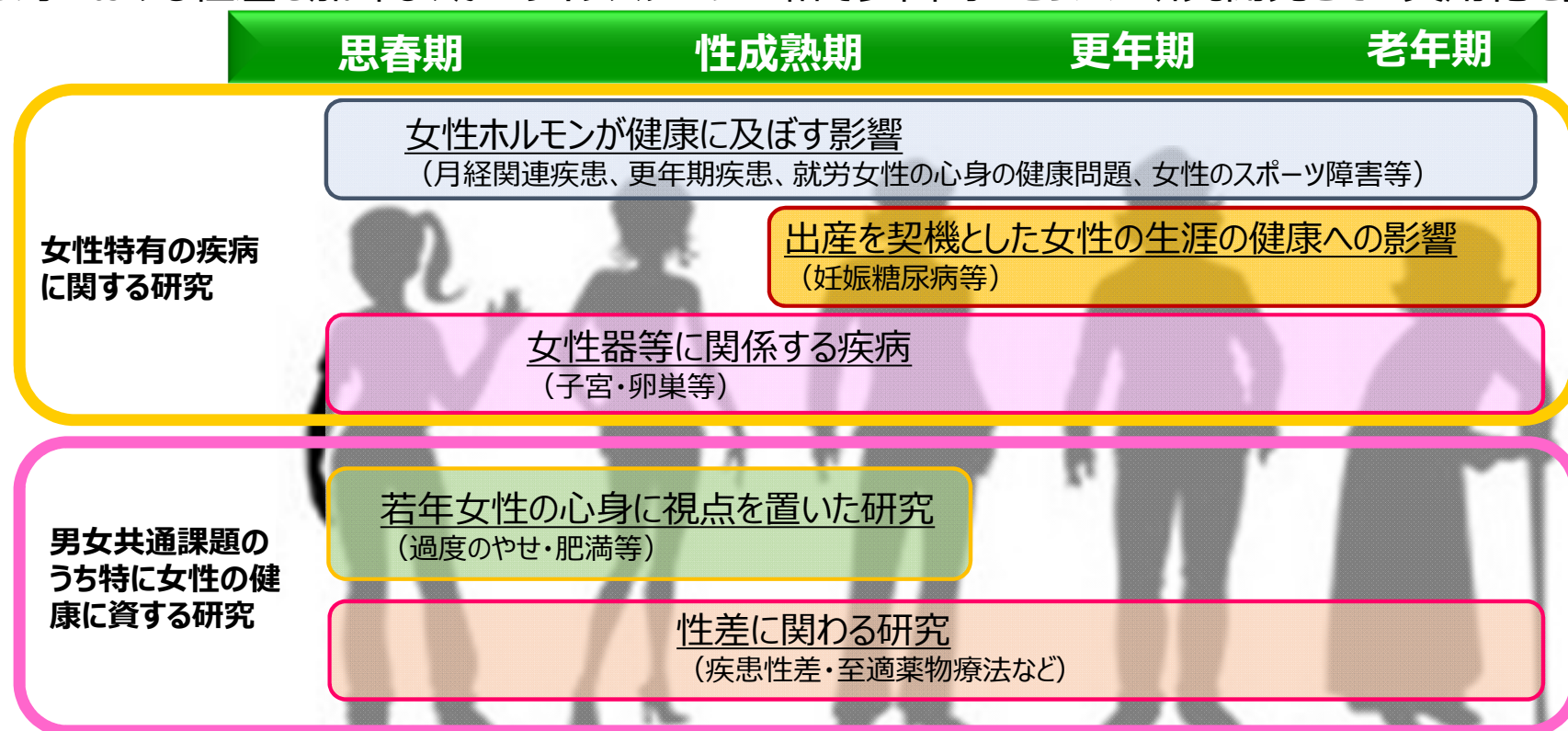
## これまでの成果概要等

- ・子宮内膜症性卵巣嚢胞が癌化している可能性を判定するためのデータ取得方法、およびその診断装置について、特許の権利化
- ・妊娠糖尿病について、食事療法・運動療法・授乳推進等による、日本の実態に合わせた妊娠糖尿病包括的介入プログラム(栄養・運動・授乳・妊娠糖尿病教育)を開発

- ①臨床研究・治験に移行した研究開発(28年度末) 0件
- ②承認申請・承認等に至った研究開発(28年度末) 0件
- ③特許申請・登録等に至った研究開発(28年度末) 1件
- ④基礎から実用化までの切れ目のない支援の実施(28年度末) 2件

## 具体的な研究内容

女性がより良い生涯を選択するための健康を提供できるような社会創成を視野に入れ、女性の健康や疾患についての問題を、心身における性差も加味し、かつライフステージの軸で多面的にとらえた研究開発とその実用化を推進する。



## 事業期間及び定量的な成果目標

- ・事業期間：平成27年度～
- ・定量的な成果目標：臨床試験5件、健診により予防可能な事項を追加1件

## 2020年までの達成目標(KPI)との関連性等

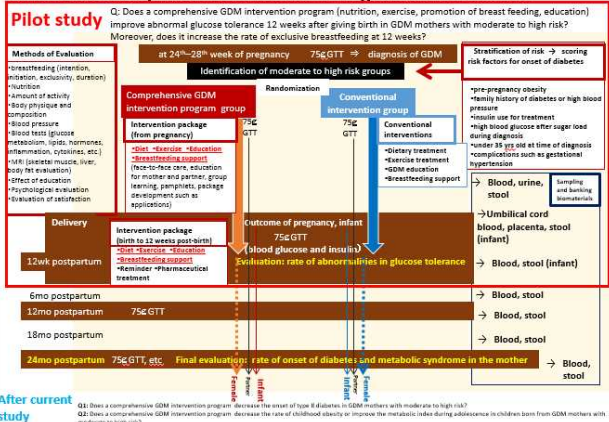
女性の健康や疾患についての問題を、心身における性差も加味し、かつライフステージの軸で多面的にとらえた研究開発とその実用化を推進し、エビデンスのある保健医療サービスを専門的又は総合的に提供する体制の整備、情報の収集提供体制の整備、相談体制の整備、健診内容の改善、特に女性特有の検査項目の追加に資する研究を支援する。

# 成果事例

## 妊娠糖尿病女性における出産後の糖尿病・メタボリックシンドローム発症のリスク因子同定と予防介入に関する研究

- 食事療法・運動療法・授乳推進・妊娠糖尿病教育プログラムを各研究開発分担者にて開発を進め、さらに、グループディスカッション、個人的サポート、電話やメッセージでのサポート、ウェブを利用した介入方法等文献的に有効が証明されている手法を利用し、かつ、日本の実態に合わせた妊娠糖尿病包括的介入プログラム(栄養・運動・授乳・妊娠糖尿病教育)を開発
- 29年度よりパイロット研究開始

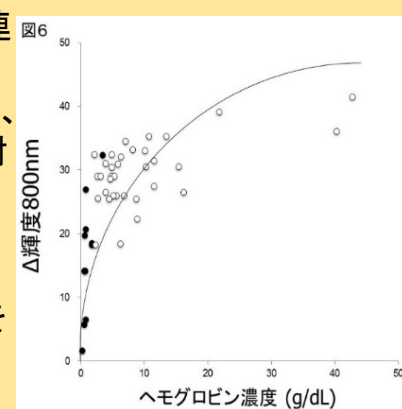
### Plan for randomized controlled trial to prevent onset of diabetes and metabolic syndrome in women with gestational diabetes



## 子宮内膜症の病態解明、および予防・治療法の開発

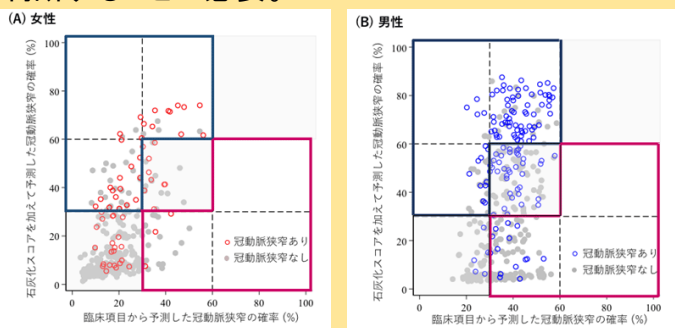
- 子宮内膜症性卵巣嚢胞が癌化している可能性を判定するためのデータ取得方法、およびその診断装置
- 【出願番号】特願2016-510560
- 【特許番号】特許第6078687号2017年1月20日

良性チョコレート嚢胞液40例と内膜症関連卵巣癌20例を対象として、チョコレート嚢胞疑似モデルに対し、表面を5mm、10mm、15mmの3種類の肉で覆ったサンプルに対して近赤外光カメラによる測定を行い、カットオフ値を用いたときの感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率を算出した。模擬嚢胞の肉厚に影響されない条件設定を行い、実地臨床に際しての光学的観察における課題を解決した。



## 「女性の冠動脈疾患診断およびリスク層別化における、冠動脈CTの多面的解剖学的指標および新規機能的指標の意義と費用効果分析」

- 冠動脈疾患を発症した場合、女性は男性よりも重篤になるとされる。このため、性差が心疾患の発症・進行・予後に与える影響を多角的かつ包括的に理解することが今後の医療の個別化、効率化のために重要。
- 女性の冠動脈狭窄をより正確に予測するためには、臨床項目と冠動脈CT検査による冠動脈石灰化スコアに加え、より精度の高くなる指標を加えて総合的に判断することが必要。

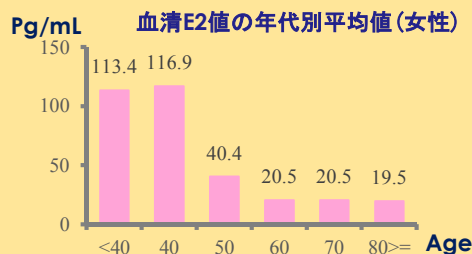


➢ 冠動脈疾患が疑われる場合のCT検査の意義には性差を認める—なでしこ研究—

(英国の専門誌「Heart」オンライン版に平成30年1月13日(現地時間)に掲載)

## エストロゲン低下に伴う骨粗鬆症の病態解明と予防、治療に関する研究

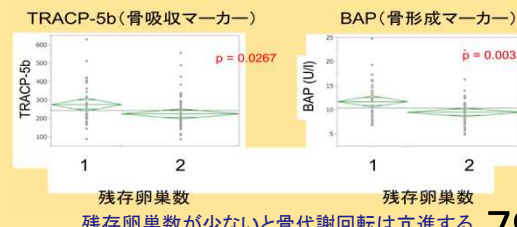
- 女性のライフステージごとのエストロゲン低下と骨粗鬆症との関連の解明を目的として、地域在住女性の血清E2値の年齢別分布を解明。
- 子宮内膜症女性のFSH、E2、抗ミュラー管ホルモン、骨代謝マーカーと骨密度との関連を明らかにした。



血清E2値と骨粗鬆症との関連

女性	オッズ比 (95% 信頼区間)	p値
骨粗鬆症(腰椎 or 大腿骨頸部)	0.972 (0.950-0.995)	0.017

ロジスティック回帰分析によりベースライン調査時の年齢、体格、地域を補正



残存卵巣数が少ないと骨代謝回転は亢進する

## 事業概要(背景・目的)

【背景】生活習慣病の増加や高齢化等により、慢性腎臓病(CKD)患者は増加傾向にあり、約1300万人に達すると推定されている。「腎疾患対策のあり方について(平成20年3月 腎疾患対策検討会)」に基づく対策にもかかわらず、平成28年末の慢性透析患者数は約33万人と、未だ減少傾向には転じておらず、医療経済にも多大な影響を与え続けている。そこで、平成30年度中に報告書の改訂版をとりまとめ、「CKD重症化予防の徹底やCKD患者のQOLの維持向上」等を目標として、腎疾患対策の更なる推進を目指すこととしている。

【目的】「今後の腎疾患対策のあり方について」や、「医療分野研究開発推進計画」等に基づき、腎疾患の病態解明や診断法の開発、治療法の開発、ガイドラインの作成など、新規透析導入患者減少の早期実現を目的とした研究を推進する。

## 31年度概算要求のポイント

「治療法の開発」、「診断法の開発」、「ガイドライン作成のためのエビデンス創出」の基本3分野に加え、「その他」として腎移植への取り組みを着実に進める。腎臓をターゲットとした治療薬が未だ存在しない状況に対して、「治療法の開発」分野への注力を進めるべく、開発推進の強化策として下記3領域を設定し、重点的に推進する。

【虚血治療】:「虚血治療」を新たな領域として設定し、急性腎障害(AKI)等の腎不全や生命予後悪化に至る病態の克服を目指す。

【腎不全患者を含めたQOL向上】: 新たな血液透析・腹膜透析方法やデバイス開発、合併症予防につながる研究等を推進する。

【腎臓をターゲットにした治療法】: 画期的な治療法の実用化に向けた研究を推進する。

## これまでの成果概要等

### 【治療法の開発】

- 再生腎臓の開発において、iPS細胞からネフロン前駆細胞を作成、キメラ・ブタによるiPS細胞由来の腎臓原器作成に成功。
- メガリンのバイオマーカーとしての意義を確立し、治療標的としてメガリン拮抗薬になりうる数種類の候補化合物を見出した。

### 【診断法の開発】

- IgA腎症の新規バイオマーカー分子の検出技術について検査キット化を行った。

### 【ガイドライン作成に向けたエビデンス構築】

- 新規透析導入回避に向けた診療ガイドラインの改訂を行った、「CKDステージG3b～5診療ガイドライン2017(2015追補版)」

【その他】 特許申請・登録等に至った研究開発(29年度末)3件(横尾班、鈴木班、斎藤班)

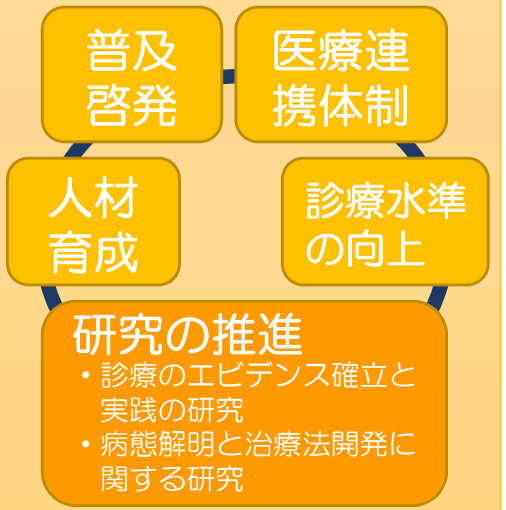


# 具体的な研究内容等

		H29年度	H30年度	H31年度	H32年度	H33年度
治療法の開発	(シーズ探索)	腎代替治療の開発(透析・移植・再生腎臓など)				
		霊長類を用いた再生腎臓の開発 (H31~ 他基盤事業へ橋渡し)	腎不全患者のQOL向上に資する画期的治療法の開発 シーズ探索			
			新規			
		腎臓をターゲットにした治療の開発				
		グレリンによる慢性腎臓病開発	腎疾患に対する画期的治療法の開発 シーズ探索			
			新規			
		心腎連関からみた心不全の新しい治療薬の開発				
		メガリンを標的とした腎機能温存療法の開発				
	(治験準備)		腎疾患に対する画期的な医薬品医療機器等の実用化研究 治験準備			
		新規・継続				
(治験)		腎疾患に対する画期的な医薬品医療機器等の実用化研究 医師主導治験				
	新規					
診断法の開発 (バイオマーカー開発)	糖尿病性腎症の診断法の開発 (他事業への統合に向け調整中)					
	IgA腎症バイオマーカー探索	IgA腎症の早期発見・早期診断法の開発				
ガイドライン作成のためのエビデンス構築	慢性腎臓病(CKD)進行例の実態把握と透析導入回避のための有効な指針の作成に関する研究	長期観察コホートデータに基づく指針等の検証				
連携(事業連携・国際)		腎移植の治療成績向上に資する研究				

## 「今後の腎疾患対策のあり方について」

平成20年3月(腎疾患対策検討会)



腎機能異常の重症化を防止し、慢性腎不全による人工透析導入への進行を阻止

- ・医療費削減
- ・国民の健康やQOL保持

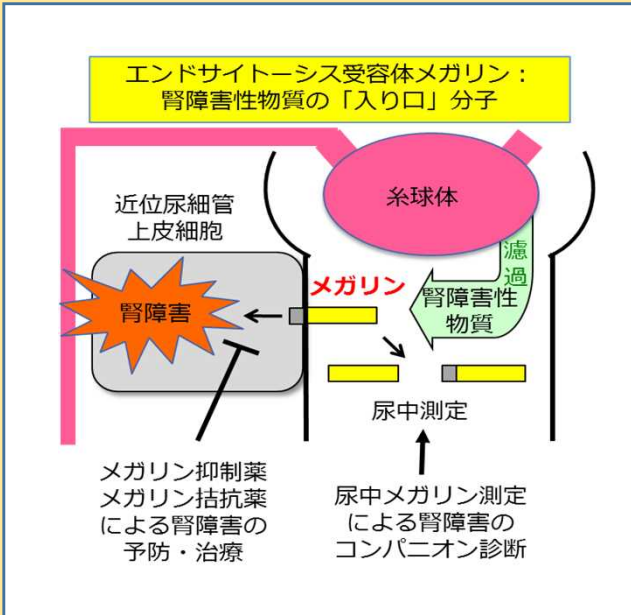
## 事業期間及び定量的な成果目標

- ・事業期間:平成27年度～
- ・定量的な成果目標:平成33年度までに本事業の成果により、腎疾患の病態解明に基づく効果的な新規治療薬の開発、日本発の腎疾患の治療薬の創出に向けた医師主導治験の開始、国際共同試験を含めた臨床試験の基盤整備を実施する。

## 2020年までの達成目標(KPI)との関連性等

・KPIは定めていないものの、本事業による腎疾患に関する新たな知見を獲得し、腎疾患の病態解明や治療法の開発等により、未来投資戦略や健康・医療戦略等で掲げられている「重症化予防」達成を推進する。

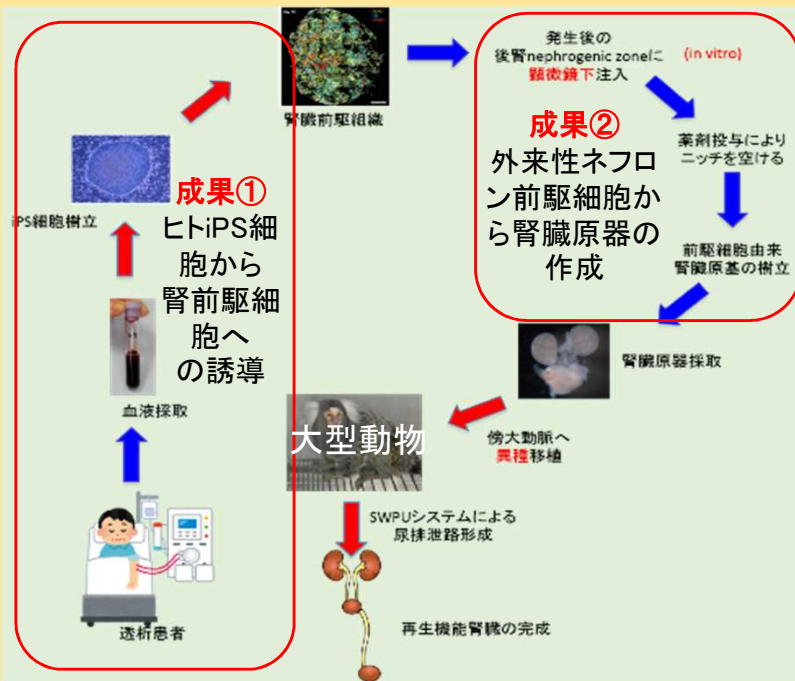
# 成果事例



## 治療法の開発: 分子標的領域

### メガリンを標的とした腎機能温存・再生療法の開発

- 糖尿病性腎症などの慢性腎臓病および薬剤性腎症などの急性腎障害の病態に関連する、エンドサイトーシス受容体「メガリン」についての動物モデルを用いた機能解析を行い、慢性腎臓病の新たなバイオマーカーとしてだけでなく治療標的としての意義に道筋をつけた。(平成28年12月)
- マウスを用いた基礎研究により、既承認化合物Xおよび未承認化合物Yについて新規メガリン阻害薬としての効能を発見した。(平成29年2月)。



## 治療法の開発: 分子標的領域

### 霊長類を用いた再生腎臓の開発

- ① ヒトiPS細胞から腎前駆細胞への誘導に成功した(平成28年10月)。
- ② 外来性ネフロン前駆細胞からネフロン構造全てを置き換える技術を確認しさらに腎臓原器の作成に成功した。(平成29年11月)。

## 事業概要(背景・目的)

【背景】免疫アレルギー疾患については、時に致死的な重症・劇症型の症状を呈する患者を含めいかに有効な治療を提供するか、広く国民の過半数に及ぶ高い有病率と長期的なQOLの低下に対していかに発症・重症化を予防するか、を明確にする研究開発が必要である。また、アレルギーマーチを代表とする疾患相互の関連は、一つの疾病に対するアプローチが他のアレルギー疾患の治療・診断・予防に寄与する可能性を示唆し、積極的に取り組むべきところである。さらに、平成26年にアレルギー疾患対策基本法が成立し、平成29年3月にアレルギー疾患対策の推進に関わる基本的な指針が告示された。その中においても、国は連携体制を整備し、速やかに質の高い臨床研究や治験を実施し、世界に先駆けた革新的なアレルギー疾患の予防、診断及び治療方法の開発等を行うとともに、これらに資するアレルギー疾患の病態の解明等に向けた研究を推進するように努めると示されている。

【目的】免疫アレルギー疾患の病因・病態の解明等に関する研究や、予防、診断及び(根治的)治療法に関する質の高い基礎的研究に立脚した「成果やシーズ」を着実に実用化プロセスに乗せて、新規創薬、医療技術、医療機器等の研究開発等を促進し、免疫アレルギー疾患罹患患者のQOLの維持・向上を目指す。

## 31年度予算案のポイント

アレルギー疾患対策基本法の基本指針に基づく研究10カ年戦略の推進に寄与する新たな研究基盤の構築研究を目指す。

- ・(新)ライフステージ等免疫アレルギー疾患の経時的特性に注目した重点研究開発の開始
- ・(増)革新領域研究分野(オールジャパンネットワーク構築等に立脚した免疫アレルギー疾患基盤研究分野):食物アレルギー等に関する基盤構築等研究課題
- ・(増)病態解明治療研究分野(基礎的研究):脂質代謝・サイトカインにおけるシグナル制御機構解明、合成抗リウマチ薬研究等
- ・(増)新たな医薬品等医療技術の実用化に関する開発研究分野(ステップ0/1/2):免疫療法の開発等推進課題

## これまでの成果概要等

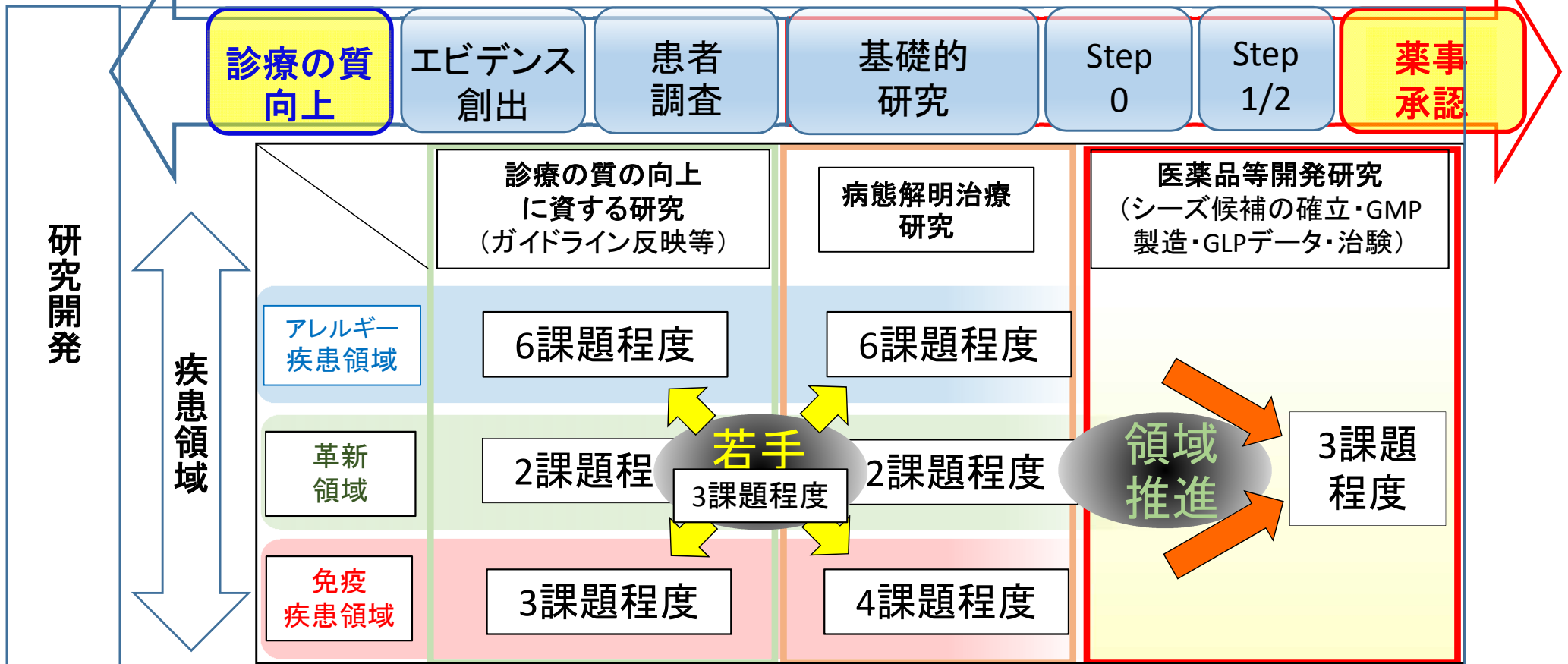
- ①臨床研究・治験に移行した研究開発(28年度末)10件
- ②承認申請・承認等に至った研究開発(28年度末)1件  
(企業導出済みであり、国内では現在P3、米国・デンマークでP2)
- ③特許申請・登録等に至った研究開発(28年度末)1件  
(花粉症の検査手法に関する研究開発)
- ④基礎から実用化までの切れ目のない支援の実施(28年度末)29件

# 具体的な研究内容等

厚労省政策研究班と連携した研究開発の推進

平成28年度：アレルギー疾患対策基本法に基づく基本指針が告示  
 平成29年度：厚労省特別研究事業により研究10カ年戦略策定に向けた検討  
 平成30年度：研究10カ年戦略策定

- ・ 免疫アレルギー疾患の病因・病態の解明等に関する研究
- ・ 疾患予防・診断・根治的治療に関する新規創薬・医療技術・医療機器等の研究開発
- ・ 診療の質の向上に資する研究 等



## 事業期間及び定量的な成果目標

- ・ 目標設定の根拠等：平成30年夏に策定される免疫アレルギー研究10カ年戦略等。
- ・ 定量的な成果目標：免疫アレルギー研究10カ年戦略において、重点研究領域やマイルストーン等の策定を検討。

# 成果事例

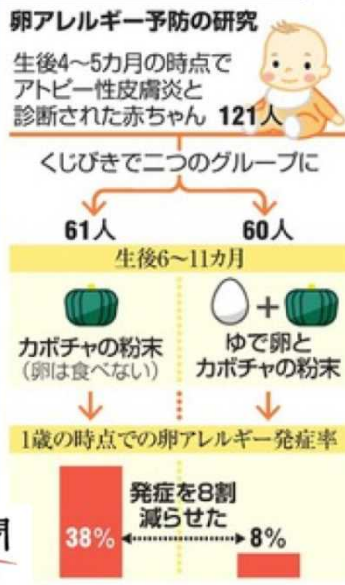
## アレルギー マーチ

国立成育医療研究  
センター  
齋藤博久先生

2016年  
Lancet誌に  
世界初の  
報告

朝日新聞  
DIGITAL

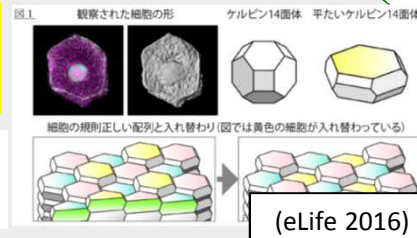
乳児期からのアトピー性皮膚炎治療  
による卵アレルギーの予防に成功！



## 皮膚バリア 構造解明

慶應大学  
天谷雅行先生

皮膚が新陳代謝しつつバリアを維持する仕組みを世界で初めて報告



## 喘息

千葉大学  
中山俊憲先生

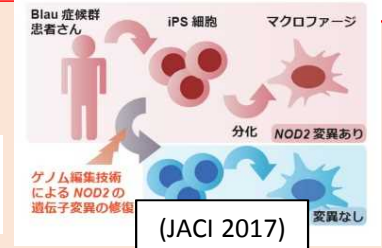
喘息などを引き起こす蛋白質特定  
今後の革新的抗体治療開発に！



## 自己炎症 疾患

京都大学  
齋藤潤先生

自己炎症疾患患者由来iPS細胞と  
ゲノム編集技術を用いた病態解明



## リウマチ 膠原病

大阪大学  
岡田随象先生

リウマチ・膠原病の網羅的miRNA  
解析による新規治療開発シーズ同定



## 事業概要(背景・目的)

【背景】臓器移植では「臓器の移植に関する法律」、造血細胞移植では「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」により、安全かつ公平な移植医療の実施が求められている。臓器移植については、平成22年の臓器移植法改正以降、脳死下での臓器提供数は年々増加しているが、移植希望者数と比較すれば十分ではない状況が続いている。

造血細胞移植では医療技術の開発等により移植成績が向上している現在も、再発や慢性GVHD、感染症など移植関連合併症などの課題は依然として残っており、長期生存率は50%には満たず、生存している場合も合併症のため、QOLが低下しているなどの問題がある。

【目的】提供者・移植者双方の安全性確保や治療成績向上のための治療法開発、並びに合併症対策につながる研究を進めること。

## 31年度概算要求のポイント

限られたドナーソース(提供される臓器、組織、造血幹細胞)を有効活用し移植治療成績を向上させるため、新規移植療法の開発、最適な移植療法の確立、効率的な移植実施体制の構築を3本柱として研究を行う。

新規課題としては、下記課題に取り組む。

### 【臓器移植】

○宿主の遺伝子多型から合併症の発症率を予め把握し、個別化した免疫抑制療法の実現化を図る。

○限られたドナーソースを有効に活用するため、マージナルドナーの安全性に関する検討を行う。

### 【造血幹細胞移植】

○網羅的癌遺伝子情報の解析に基づく個別化、最適化を目指した造血細胞移植療法の開発

○造血細胞移植関連疾患に対する分子標的療法の開発

○自己免疫疾患に対する造血細胞移植療法の開発に関する研究

## これまでの成果概要等

### 【臓器移植分野】

患者の画像データから肝臓模型を術前に作成し、手術の安全性向上と患者の理解度向上、若手医師の技術向上に努めた。

脳死下臓器提供時に派遣されているメディカルコンサルタントのガイドラインを作成した。

### 【造血幹細胞移植分野】

次世代シーケンサによるHLAリアルタイピング法を開発し、本邦の造血細胞移植一元化登録を用いた造血細胞移植研究のデータベースの構築と解析を行った。また移植後シクロフォスファミドを用いた血縁者間HLA半合致移植法の開発と最適化を図り、HLA半合致移植法のガイドラインも作成中である。また非血縁者間同種造血幹細胞移植における若年ドナーの有用性も確認できた。

## 具体的な研究内容等

### 【臓器移植分野】

#### ○個別化・最適化を目指した臓器移植における免疫抑制療法の開発に関する研究

臓器移植後の免疫抑制療法では、感染に対する生体防御を保ちつつ免疫応答を抑制することが必要となる。移植後の免疫抑制療法は通常術後に導入され、感染や拒絶反応といった合併症に応じ調整が行われている。本研究を実施することで、宿主の遺伝子多型から予め易感染性や拒絶反応の発症を把握し、個別化した感染予防や治療法を展開することが可能となり、結果限られた移植者の生存率を延長することが可能となる。

#### ○臓器移植における治療成績の向上に資する研究

脳死・心停止下ドナーが発生した際には、各臓器の移植希望者(レシピエント)選択基準に応じて移植者が決定されているが、ドナーの年齢や生活歴・心停止時間や昇圧剤の使用に応じて移植者が決定されているが、ドナーの年齢や生活歴、心停止時間や昇圧剤の使用状況により移植者の選定が難航する事例もある。一方下位であっせんされた移植事例においても、良好な生存率が報告されている臓器もある。限られたドナーソースを有効に活用するため、全臓器におけるマージナルドナーの安全性に関する検討を行う。

### 【造血幹細胞移植分野】

#### ○網羅的癌遺伝子情報の解析に基づく個別化、最適化を目指した造血細胞移植療法の開発

日本は海外と比べ、骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植全てを選択しやすい上に成績も良好である。これは移植医が患者個人のHLAや病状などに合わせた前処置やドナーソースの選択、GVHD予防などを選択している影響が大きい。近年解析が進んでいる癌遺伝子情報も患者の予後に影響する事が明らかとなっており、本研究による網羅的癌遺伝子情報の解析に基づき、患者個人の特性にあった最適な前処置や合併症予防法を選択するためのプロトコルを開発することで、移植成績の向上を図ることが可能である。

#### ○造血細胞移植関連疾患に対する分子標的療法の開発

移植成績全体が向上している現在でも造血細胞移植後の合併症は多く、原病が治癒できても関連疾患で治療を継続している患者や、死亡に至る患者が一定数みられる。近年分子標的療法も様々な病態形成の本質たる原因分子標的が明らかになることによって治療効果が得られており、造血幹細胞移植関連疾患に対し、特異的T細胞療法や分子標的薬を用いた既存治療の拡大又は改良、または新規治療の開発を行う。

#### ○自己免疫疾患に対する造血細胞移植療法の開発に関する研究

自己免疫疾患は多くが難治性疾患であり、自己抗体や自己免疫性Tリンパ球によって多臓器に障害がもたらされると考えられている。欧米においては自己免疫疾患に対し、自己反応性リンパ球を根絶する目的で自家造血細胞移植の臨床応用が開始され、長期予後の改善やQOLの改善が報告されている。本研究によってこれらの疾患に対する自家造血細胞移植法を開発し安全性や有効性が確立されれば、長期免疫抑制剤投与による合併症などのリスクを減らし、長期予後が改善される可能性が見込まれる。

## 事業期間及び定量的な成果目標

・事業期間:平成31年度～33年度

・定量的な成果目標:平成31年度までに過去の事例の解析を行い、平成32年度までに臨床試験の登録を開始し、データの収集や解析を開始。平成33年度に治療プロトコルやガイドラインを作成し、関係学会や団体への情報提供、周知を行う。

## 2020年までの達成目標(KPI)との関連性等

KPIは定められていないが、各部会での研究により移植医療に関する新たな知見を形成し、H33年度中にガイドラインの作成と共有により、より良い移植医療体制の実現が可能とな

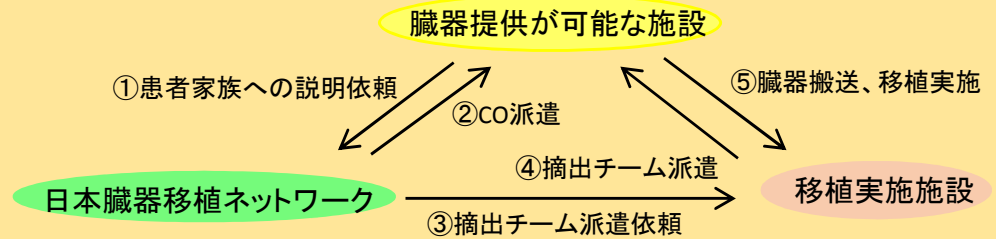
# 成果事例

## 手術の安全性向上における3次元肝臓模型の有効性に関する検討



- 倫理委員会の承認を受け、画像データをもとにモデル第1号を作成した。モデル模型の樹脂の高度や透明度等技術改良の評価を行った(平成28年3月)。
- 5号までの模型を作成した。第1・2例目では樹脂の透明度が低い内部構造が見にくく、角度によって内部の脈管がゆがむという欠点があった。そこで3例目以降では硬い樹脂を用いて模型を作成し、肝表面は透明なカバーで覆うことで内部の脈管が容易に同定できるようになった(平成29年2月)。

## 臓器移植における治療成績の向上に資する研究

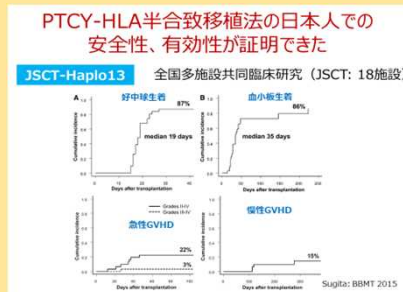
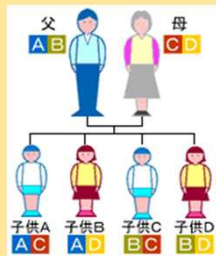


### 移植医療体制

患者が臓器提供者となり得る状態になると、主治医より患者家族に病状説明が行われる。患者家族が臓器提供について話を聞くことを希望した場合、①日本臓器移植ネットワークに患者家族への説明を依頼する。②ネットワークはコーディネーターを派遣し、臓器提供に同意した場合、ネットワークは移植患者の選定を行い、③摘出チームの派遣を依頼する。移植施設は④摘出チームを派遣し、⑤臓器を搬送し移植を実施する。

- 臓器提供事例において、移植希望者(レシピエント)の登録施設に対し、日本臓器移植ネットワークは選定順位に基づき連絡し、移植対象患者が決定するが、ドナーにより移植者の選定が難航する事例もある。マージナルドナーからの移植成績を全臓器で収集する(平成33年3月)。
- 得られた移植成績から、あっせん時の新たな手順書を全臓器で作成し、効率的なあっせん体制の構築を行う(平成34年4月)。

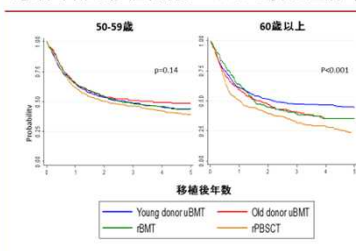
## 移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間HLA半合致移植法の開発



- 移植後HLA不適合に伴う免疫応答について日本人における安全性と有効性を検証した。
- 移植後シクロホスファミド(PTCY)-HLA半合致移植法の日本人での安全性、有効性が証明され、海外と国における治療成績はほぼ同等と考えられ、国際的に移植後シクロホスファミドをもちいたHLA半合致移植の有効性が示された(平成29年)。

## 本邦における同種造血幹細胞移植の最適化を目指した移植医療体制の確立と国際的視点から見たharmonizationに関する研究

### 患者年齢と移植細胞ソースから見た生存率



### 患者年齢ごとの全死亡に対する多変量解析

患者年齢50-59歳	変数	HR (95% C.I.)	p-value
変数	Old uBMT vs. Young uBMT	0.86 (0.69-1.08)	0.20
	rBMT vs. Young uBMT	1.06 (0.87-1.29)	0.57
	rPB SCT vs. Young uBMT	1.05 (0.88-1.26)	0.56
*最終モデルの共変数: 年齢, PS, 病期, 前処置, T180併用の有無			
患者年齢60歳以上	変数	HR (95% C.I.)	p-value
変数	Old uBMT vs. Young uBMT	1.38 (1.11-1.72)	0.003
	rBMT vs. Young uBMT	1.01 (0.76-1.33)	0.95
	rPB SCT vs. Young uBMT	1.40 (1.14-1.72)	0.001
*最終モデルの共変数: 年齢, PS, 病期, 前処置, T180併用の有無			

- 移植患者・ドナーの高齢化が進んでいる中、造血幹細胞移植及び造血幹細胞採取の質と安全性を担保することは極めて重要とされる。
- 移植登録一元管理プログラム(TRUMP)のデータを用いた後方視的研究を行った結果、高齢者ドナー移植ではGVHDが増加し、移植成績が低下することを明らかとなった。若年ドナーのリクルートを促進するtoolとしての活用することができた。(平成29年)。



## 事業概要(背景・目的)

【背景】多くの国民が抱える慢性の痛みがQOLの低下を来す一因となり、また、痛みの客観的指標が確立されていないために周囲から理解を得られにくい等の実態が指摘され、その対策が社会的課題となっているという背景から、「今後の慢性の痛み対策について」(平成22年9月)に基づく対策が進められてきている。近年では、「ニッポン一億総活躍プラン」(平成28年6月)や骨太方針における慢性疼痛対策への言及、働き方改革「働き方改革実行計画」(平成29年3月)での慢性の痛みについて病気の治療と仕事の両立支援の実施を求めることの明示、未来投資会議 構造改革徹底推進会議(第5回、平成29年2月)では慢性の痛みに伴う生産性の低下について言及され、与党内の「慢性の痛み対策議員連盟」の活動も加わり、本事業の一層の充実が求められている。

【目的】原因が明らかでなく対応に苦慮する痛みや、適切な対応を行っているにもかかわらず残存する痛みを対象に、画期的治療法を開発する上で客観的指標に基づく介入群の設定あるいは治療法に資するシーズを発見すること。

## 31年度概算要求のポイント

提言で示された3つの痛み(①原因や病態が十分に解明されていない慢性の痛み、②患者数が多い既知の疾患に伴う慢性の痛み、③機能的要因により引き起こされる慢性の痛み)に加え、更なる病態解明及び客観的指標の確立、画期的な治療法の開発を目指した新規課題についても強化策として、重点的に推進する。

【慢性の痛みに対する客観的な評価法】:慢性疼痛患者の感覚の定量的な評価方法、脳波等による痛みの評価手法の確立等により、適切な診断や効果的な治療法の開発、疾患横断的な研究の推進につながる。

【慢性の痛みに対する新規治療法】:画期的な治療法の実用化に向けた研究を推進する。(シーズ探索研究、治験準備、医師主導治験)

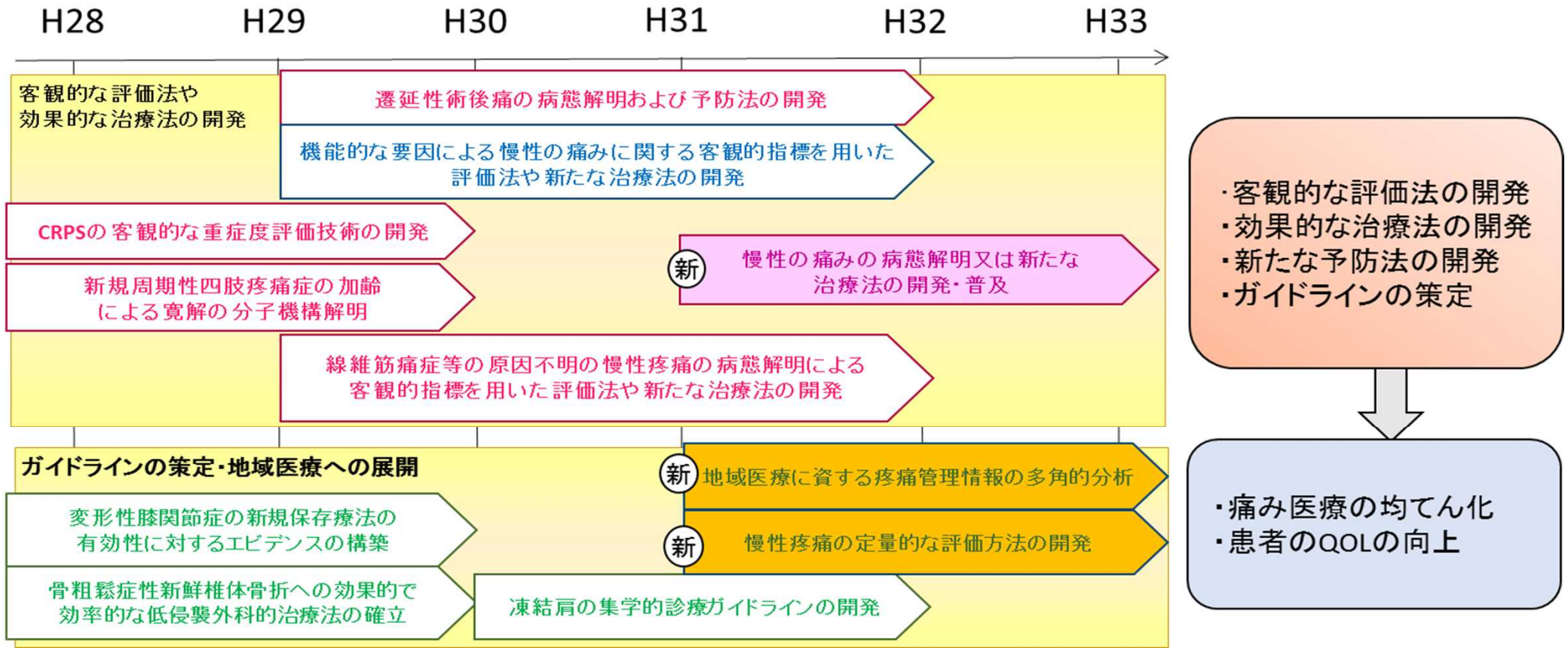
【慢性の痛みに対するデータベースの利活用】:慢性の痛み政策研究事業で構築される痛みセンター診療データベース等を活用し、診断法や治療法の開発、地域医療への効果的な治療方針の提示、リハビリテーションによる在宅療養患者への疼痛緩和等に資する研究を推進する。

## これまでの成果概要等

- ・骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折の予後不良因子をもつ骨粗鬆症性新鮮椎体骨折患者に椎体形成術(Balloon Kyphoplasty : BKP)の施術により、有意にADLの低下を防ぎ、QOLを改善させ、椎体変形を抑制した。
- ・複合性局所疼痛症候群(CRPS)患者における症状の客観的評価と病態解明のために大脳活動をバイオマーカー分析によりCRPS患者を識別する手法を検出した。
- ・口腔顔面領域の疼痛に関して、三叉神経節ニューロン活動の抑制因子を特定し、オキシトシン投与による神経障害性疼痛の緩和にかかる知見を得た。

- ①臨床研究・治験に移行した研究開発(29年度末)0件
- ②承認申請・承認等に至った研究開発(29年度末)0件
- ③特許申請・登録等に至った研究開発(29年度末)0件
- ④基礎から実用化までの切れ目のない支援の実施(29年度末)2件

## 具体的な研究内容等



## 事業期間及び定量的な成果目標

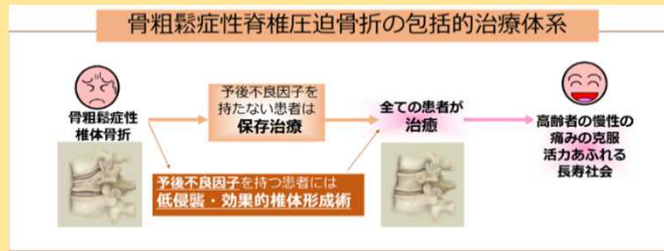
- ・事業期間: 平成27年度～
- ・定量的な成果目標: 成果として慢性の痛みに対する客観的評価法の確立や治療薬の創出に向けた臨床試験または医師主導治験の開始

## 2020年までの達成目標(KPI)との関連性等

KPIは定めていないものの、客観的な評価法の開発、効果的な治療法の開発等により、慢性の痛みに対するQOLの向上等に資する研究を推進する。

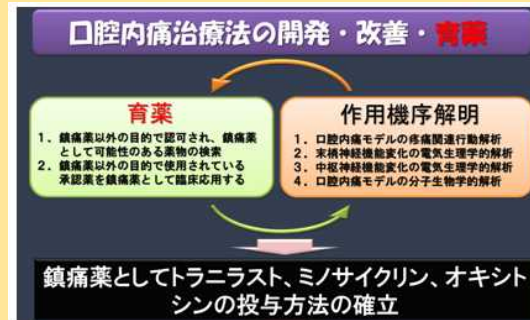
# 成果事例

## 骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折の新しいオーダーメイド治療体系の確立に向けた取り組み



- 骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折の予後不良因子をもつ骨粗鬆症性新鮮椎体骨折患者に椎体形成術 (Balloon Kyphoplasty : BKP) の施術により、有意にADLの低下を防ぎ、QOLを改善させ、椎体変形を抑制した(平成29年)。

## 口腔顔面の神経障害性疼痛緩和を目指した承認薬の新たな使用法の開発



- すでに臨床で使用されている承認薬を用いて、異常なニューロンの興奮性の増強を抑え、口腔顔面領域に発症する神経障害性疼痛の新たな治療法を確立することを目指す研究。
- 口腔顔面領域の疼痛に関して、三叉神経節ニューロン活動の抑制因子を特定し、オキシトシン投与による神経障害性疼痛の緩和にかかる知見を得た。(平成29年)。

## 複合性局所疼痛症候群(CRPS)の汎用的で客観な重度評価技術開発

### 目指している成果

- ・ CRPSの定量的重症度評価法の確立
- ・ CRPS に対する評価票の確立
- ・ CRPSに対する治療薬やバイオマーカーの同定

- 安静閉眼時の脳波(CRPS 55例:健常者20例)と脳磁図(40例:健常者25例)、MRI(CRPS:27例,健常者27例)を測定。
- 複合性局所疼痛症候群(CRPS)患者における症状の客観的評価と病態解明のために大脳活動をバイオマーカー分析によりCRPS患者を識別する手法を検出した(平成29年)。

## 事業概要(背景・目的)

世界でのHIV感染者は約3,500万人と推定されており、日本ではHIV感染者・エイズ患者報告数は平成20年頃まで増加傾向にあり、年間で約1,500人の新規HIV感染者が報告されている。さらに日本ではエイズを発症してから診断される者の割合が約3割を占め、米国等に比較してその割合が高いことが課題となっている。治療薬の進歩により、HIVに感染してもその後のエイズ発症を抑制することが可能となってきたが、HIV感染症自体は治癒することはなく、長期の薬剤服用が必要となる。治療薬が進歩する一方で、薬剤耐性ウイルスの出現も報告されており、対策を検討する必要がある。また長期のHIV感染罹患に伴う合併症や抗HIV薬の長期内服による副作用をどのように制御するかも課題となっている。上記の課題に対応するべく、新たな治療法等の開発に繋がる研究を基礎から実用化まで一貫して推進する。併せて、HIV感染症の基礎研究分野における若手研究者を実践的な環境下で育成し、HIV感染症研究の人的基盤拡大を図る。

## 31年度概算要求のポイント

本事業においては、新たな根治療法等の開発に繋がる研究を推進する必要がある。具体的には、新規ワクチン・治療薬開発、医薬品シーズ探索、HIV感染の機構解明、HIV感染症の基礎研究分野における若手研究者の育成、HIV関連病態解明と治療法開発、動物モデル開発、新規治療戦略開発を推進する。なお、要望措置額部分については、以下の研究を実施する。

- CRISPR/Cas9など遺伝子編集等の最新技術を用いたHIV根治療法の確立を目指す。
- HIVと宿主とのインタラクションを免疫学的観点から解析し、HIV感染症の効果的な予防・治療、感染拡大の抑制に効果の高いワクチン等免疫療法を開発する。
- 薬剤耐性や、薬による副作用の問題を解決するため、新たな作用機序を持つ抗HIV薬創出、既存の抗HIV療法の効果を上げるシーズの探索、抗HIV療法の新機軸となる抗HIV薬の開発等を実施する。
- 我が国において流行しているHIVのサブタイプと諸外国で流行しているサブタイプの情報を集積し、薬剤耐性HIVの国内流入及び感染拡大の傾向を把握する。
- 近年、HIV感染者において増加傾向にある、悪性腫瘍等の合併症の病態解明と治療法開発に向けた研究を実施する。

## これまでの成果概要等

- ・ エイズウイルス感染成立に重要な宿主タンパク質Maternal Embryonic Leucine Zipper Kinase (MELK)を発見した(2017年6月)。
- ・ AAVを用いたゲノム編集法・CRISPR/Cas9による血友病治療にマウスで成功した(2017年6月)。
- ・ エイズウイルスの体内での拡がりに関わる宿主タンパク質adenomatous polyposis coli (APC)を発見した(2017年2月)。
- ・ SeVベクターHIVワクチンの国際共同臨床試験第I相で、当該ワクチンの安全性・免疫原性が確認された(2017年1月)。
- ・ ヒト体内に存在するウイルス防御酵素APOBEC3とHIV Vifとの相互作用部位を特定した(2016年1月)。

- ①臨床研究・治験に移行した研究開発(29年度末):0件
- ②承認申請・承認等に至った研究開発(29年度末):0件
- ③特許申請・登録等に至った研究開発(29年度末):12件
- ④基礎から実用化までの切れ目のない支援の実施(29年度末):3件

## 具体的な研究内容等

### エイズ対策における課題

- HIV感染症の根本的治療薬がなく、抗HIV薬を長期にわたり内服  
→ 新規ワクチン及び根治療法の開発を推進するとともに、薬剤耐性ウイルスへの対応や、薬剤の長期内服に伴う副作用の制御が必要
- 抗HIV薬によるエイズ発症抑制が可能となったことにより、HIV感染期間自体が長期化  
→ 長期HIV感染による合併症への対応が必要

### 根治療法 の開発

- 新規ワクチン・治療薬の開発
- 医薬品シーズ探索

### 基盤的研究 の推進

- HIV感染の機構解明
- HIV関連病態の解明と治療法開発
- 持続感染動物モデル開発
- 新規治療戦略開発

### 平成31年度の研究概要

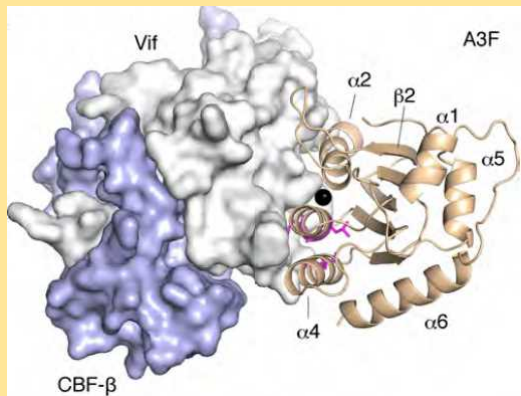
- ・ HIV根治療法の確立を目指した研究
- ・ ワクチン等の新たな免疫療法の開発
- ・ 薬剤耐性、薬による副作用等の問題を解決するための新たな作用機序を持つ抗HIV薬の開発
- ・ 薬剤耐性HIVの機構解明及び国内流入等の感染動向把握
- ・ 悪性腫瘍等の合併症の病態解明と治療法開発
- ・ 動物モデルの開発の継続
- ・ 新規抗HIV薬の適正使用に関する研究の継続

## 事業期間及び定量的な成果目標

- ・ **事業期間**: 平成27年度～
- ・ **定量的な成果目標**: 本事業の特性から定量的な成果目標は設定するのは難しいので、HIVの新規ワクチン・治療薬の開発を目指し、HIV感染の機構解明を進めるとともに、医薬品シーズの同定や新規治療法の提案等を行う。
- ・ **目標設定の根拠等**: 現在のエイズ対策における課題を解決することを基本として、基礎から臨床まで一貫した研究を行うことから、上記成果目標を設定した。

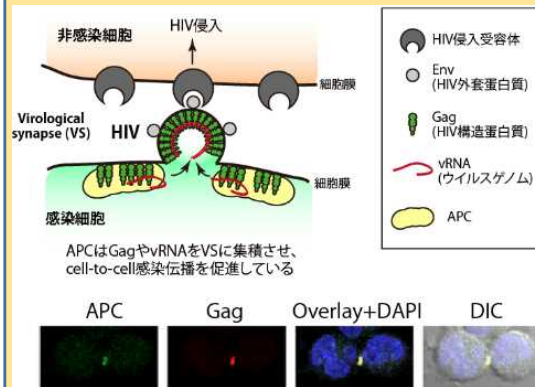
# 成果事例

## APOBEC3のVif結合領域3次元構造を解明



細胞内にはウイルス防御蛋白 APOBEC3が発現しているが、HIVは感染細胞内でVifタンパク質を産生し、VifがAPOBEC3と結合し、APOBEC3が破壊されることで、HIVが増殖する。APOBEC3とVifとの結合様式を解明したことにより、これら蛋白の結合を阻害する化合物(新規抗HIV薬)の論理的な設計が可能となった。(平成28年5月)

## HIVの体内での拡がりに関わる宿主蛋白質を発見



エイズの原因となるヒト免疫不全ウイルス(HIV)が体内で効率よく感染を拡げるための分子メカニズムを解明し、これに関わる宿主蛋白質APCを発見した。(平成29年2月)

Cell-to-cell感染におけるAPCの役割

## エイズウイルスの感染成立に重要な宿主タンパク質を発見

図1: MELKはHIV-1コア解壊プロセスを抑制することでウイルスDNA合成効率の維持に関わるHIV-1感染制御因子である

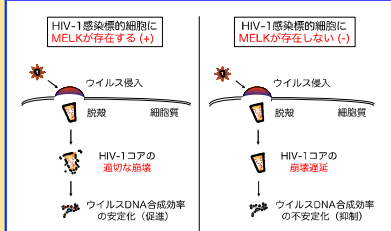
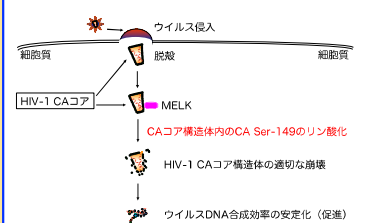


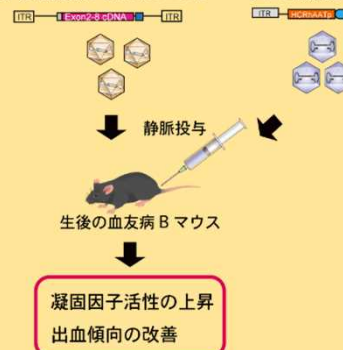
図2: MELKはHIV-1 CAコアのSer-149残基を段階的にリン酸化することでCAコア構造体の崩壊を適切に引き起こす宿主因子である



HIVウイルスDNA合成ステップには、コア構造体が適切なタイミングで崩壊する必要があり、MELKがコア構造体の段階的リン酸化を担っていることをつきとめた。(平成29年6月)

## CRISPR/Cas9による血友病治療にマウスで成功

遺伝子修復配列をもつAAVベクター ゲノム編集ツールを発見するAAVベクター



CRISPR/Cas9の開発により、ゲノム編集技術は急速に広がっているが、細胞や受精卵レベルでの編集は容易なもの、生後の特定の臓器を狙ったゲノム編集は困難だった。本研究ではCRISPR/Cas9とアデノ随伴ウイルスベクター(AAVベクター)を利用し、生後の血友病Bマウス(第IX因子欠損)の異常遺伝子の修復に成功した。(平成29年6月)

## 事業概要(背景・目的)

B型・C型肝炎ウイルスの感染者は、全国で合計300～370万人と推定されており、国内最大級の感染症である。感染を放置すると肝硬変、肝がんといった重篤な病態に進行する恐れがある。この克服に向けた対策を総合的に推進する目的で平成22年1月に肝炎対策基本法が施行され、同法に基づいて肝炎対策基本指針が平成23年5月に告示され、平成28年6月に改正された。この改正後の指針において、国は肝炎に関する基礎、臨床及び疫学研究等を総合的に推進する必要があるとされ、特にB型肝炎、肝硬変の治療に係る医薬品の開発等に係る研究を促進することが明記された。こうしたことから、平成24年度を初年度として取りまとめられた肝炎研究10カ年戦略は平成28年12月に中間見直しを実施され、臨床・基礎・疫学・行政研究それぞれにおいて達成すべき成果目標が定められた。本研究事業では、これらの成果目標の達成を目指し、肝炎に関する基礎から臨床研究等を一貫して総合的に推進する。

## 31年度概算要求のポイント

B型肝炎創薬実用化等研究事業では、新規抗HBV化合物の探索、ウイルス増殖に必要なウイルス因子の探索、同定、ウイルス感染にかかる宿主因子の探索、同定、B型肝炎持続感染病態の解析、cccDNA排除またはHBs抗原消失に繋がる抗ウイルスターゲットの探索、同定、導出、治験などを目指した抗HBV化合物の最適化、非臨床試験の実施等を行う。

肝炎等克服緊急対策研究事業では、HBV再活性化の機序の解析および免疫学的手法などを用いたHBV再活性化予防法の開発、B型肝炎患者のQOLを考えた治療法の検討、新規C型肝炎治療薬のターゲット、創薬シーズの探索、再生医療の技術などを用いた肝硬変治療法の検討、HEV治療法の開発、HEVワクチンの開発、免疫抑制状態にある患者でのHEVの慢性化の実態調査、ウイルス性及び代謝関連肝発がん等に対する診断・予防法の開発、NASHの実態・病態解明と診断・予防・治療法の開発、肝移植時を含む肝炎ウイルスの再活性化、再燃機序の解析、B型肝炎患者でのDrug Freeを目指した治療法の検討、新規抗ウイルスターゲットの同定、スクリーニング系の確立(C型及びE型)、肝発がんまでの病態の解析及び肝発がん機序の解析、C型肝炎患者のSVR後の病態解析等を行う。

なお、要望措置額部分については、肝線維化改善法の開発、免疫を用いたC型肝炎治療法の開発、C型肝炎ウイルスのワクチン開発、肝炎の感染から病態発現、発がんに至る機序の解明、非代償性肝硬変を含めたC型肝炎ウイルス排除後の病態解析、B型肝炎疾患の発症・進展におけるウイルス側因子、宿主側因子のゲノム解析、B型肝炎へのインターフェロン治療の検討を行う。

## これまでの成果概要等

- ①臨床研究・治験に移行した研究開発(29年度末)0件
- ②承認申請・承認等に至った研究開発(29年度末)0件
- ③特許申請・登録等に至った研究開発(29年度末)34件
- ④基礎から実用化までの切れ目のない支援の実施(29年度末)6件

## 具体的な研究内容等①

# 1. B型肝炎創薬実用化等研究事業

### ◇肝炎研究10力年戦略(H24～33年度)

**課題:** B型肝炎は 1)C型肝炎と比較してインターフェロン治療の成績が低い。

2)核酸アナログ製剤ではウイルスを完全に排除することは難しく、継続的に投与する必要があり、継続投与により薬剤耐性の出現や副作用のリスクがある。

**目的:** **B型肝炎の画期的な新規治療薬の開発**

基盤技術の開発を含む創薬研究や、治療薬としての実用化に向けた臨床研究等を総合的に推進する。

**開始時の状況:** ○培養細胞等の**実験基盤が確立されていない** ○ウイルスの**増殖機構が解明されていない** ○肝硬変、肝がんへの**病態の推移を再現するモデルがない**

**研究課題:** **H24～28年度** ①化合物の探索 ②ウイルス因子の解析 ③宿主因子の解析 ④実験手段の開発 ⑤完全排除を目指した研究

### H30年度までの成果のまとめ

- ウイルスが感染する培養細胞、動物モデル等の実験基盤の確立
- 新規治療法の開発に向けたゲノム編集などの新規技術の応用
- 肝障害進展への自然免疫の関与の解析
- 新規治療薬の開発に向け複数の薬剤ターゲット候補及びシーズの同定

### 基盤技術の開発・充実

## 目標

**B型肝炎の画期的な  
新規治療薬の開発**



### H29～33年度

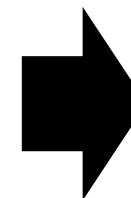
- ①治療薬候補化合物のスクリーニングに関する研究
- ②ウイルス因子の解析に関する研究
- ③宿主因子の解析に関する研究
- ④持続感染実験モデルを用いた病態の解析に関する研究
- ⑤根絶に向けた新規治療法の開発に関する研究
- ⑥実用化に向けたB型肝炎治療薬の開発

### ○基盤技術の更なる進展

- ・ウイルスの感染複製機構の解析、自然免疫系の解析
- ・感染効率の良い安定した実験系への改良

### ○候補化合物をスクリーニングし、順次、候補化合物の 評価・最適化

### ○前臨床試験の実施



**3件の  
企業導出  
又は  
臨床試験の開始**

## 事業期間及び定量的な成果目標

・**事業期間:** 平成29年度～33年度

・**定量的な成果目標:** 33年度までに候補化合物の非臨床試験や新規治療法のPOCなどを実施し、3件の企業導出又は臨床試験の開始を目指す。

・**目標設定の根拠等:** 現存する治療薬よりメリットのある治療薬、治療方法の開発を目指すことから、新規骨格を有する化合物や新規ターゲットに作用する化合物などを開発する必要があることを勘案し、企業導出又は臨床試験の開始を3件として設定した。

## 2020年までの達成目標(KPI)との関連性等

2020年までの達成目標(KPI)との関連性はない

○2年後に達成する目標・期待する成果

- ・B型肝炎の新規治療薬として有望な化合物の同定



## 臨床研究の課題

B型肝炎	C型肝炎	肝硬変	肝がん	その他
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ウイルス排除が困難</li> <li>・核酸アナログ製剤の長期投与と薬剤耐性化、副作用</li> <li>・再活性化 等</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・インターフェロンフリー治療不成功後の薬剤耐性</li> <li>・インターフェロンフリー治療後の長期予後、発がん 等</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・線維化を改善させる根本的な治療薬・治療法がない</li> <li>・重症度別の長期予後が不明 等</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝発がん、再発機序が不明でありその防止策がない</li> <li>・生存率が低い 等</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・非アルコール性脂肪性肝疾患の病態解明や治療法の開発</li> <li>・E型肝炎の慢性化機序の解明 等</li> </ul>

## 基礎研究の課題

- ・B型肝炎ウイルスの感染複製機構の解明
- ・C型肝炎病態推移モデルの作成
- ・C型肝炎ウイルス排除後の病態の解析
- ・ウイルス性肝炎の特異的免疫反応の解明
- ・肝線維化機序の解明
- ・発がん機序の解明
- ・非アルコール性脂肪性肝疾患の病態解明

### H30年度までの研究成果

- ・A型及びE型肝炎ウイルスの感染実態・動向を明らかにし、診断・予防・治療のためのエビデンスを創出した。
- ・多施設共同研究において、7つの疾患グループで、HBV最活性化の頻度が異なることを明らかにした。
- ・70%肝切除ブタ及び肝不全マウスで、静脈投与されたMuse細胞は傷害肝に選択的に生着し、自発的な肝細胞分化、肝機能改善、線維化抑制など効果を示した。
- ・非B非C型肝炎の増加は無視できない状況であることをregistry研究で明らかにした。
- ・肝がん微小環境解析技術基盤を確立し、がん関連線維芽細胞関連伝子を同定した。また、肝微小環境における肝線維化・肝発がん機序を解明し、新規線維化マーカーを同定した。
- ・ADVとTDFは腸管上皮でIFNλ3を誘導する作用があり、この誘導はHBs抗原量の低下と関連することを明らかにした。
- ・新しい肝細胞誘導因子の組み合わせを同定し、臨床応用に不可欠な培養下での増殖や維持、凍結保存が可能なたヒHepCを複数のヒト体細胞から作製することに成功した。
- ・HCV感染受容体を標的とする創薬のproof of conceptを確立し、さらにHCV侵入阻害剤候補となる低分子化合物を見いだした。

### H31年度からの研究内容

- ・新規技術を用いたウイルス性肝疾患の新規治療法に関する研究
- ・C型肝炎における慢性肝炎から発がんに至る病態の解明と予防薬・治療薬に関する研究
- ・多機能幹細胞を用いた自然免疫再構築による新規肝炎／肝がん治療法の開発
- ・C型肝炎ウイルスのワクチンの開発に資する研究
- ・肝炎ウイルスの感染複製増殖と病原性発現の機序解明に関する基盤的研究
- ・非代償性肝硬変まで含めたC型肝炎治療後の生命予後に関する研究
- ・肝疾患領域における新たな知見の創出や新規技術の開発に資する研究
- ・肝炎データストレージの構築とゲノム解析に関する研究
- ・HBs抗原消失を目指した治療に資する研究

## 目 標

肝炎の予防、診断、治療に係る技術の向上、肝炎医療に必要な医薬品・医療機器の開発

## 事業期間及び定量的な成果目標

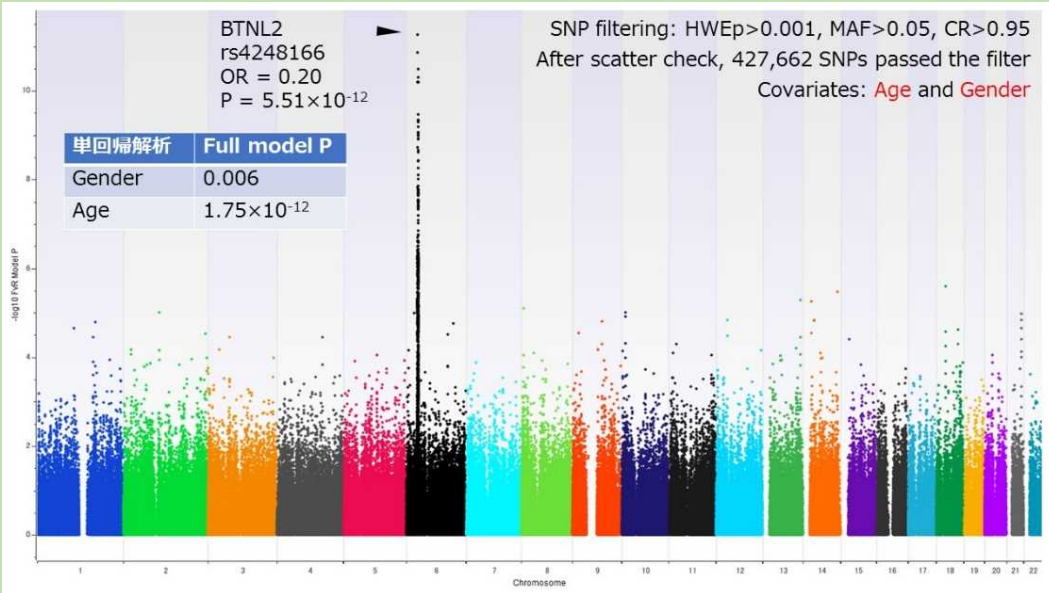
- ・**事業期間**:平成29年度～33年度
- ・**定量的な成果目標**:本事業の特性から定量的な成果目標は設定するのは難しいので、33年度までにウイルス性肝炎及びNASH/NAFLDの治療並びに肝発がん予防等を目指し、ウイルスの増殖過程の解明や発がん機構の解明等から治療薬シーズの同定や新規治療方法の提案等を行う。
- ・**目標設定の根拠等**:現在から今後も重要である「基礎研究の課題」を解決することを基本として、基礎から臨床まで一貫した研究を行うことから、上記成果目標を設定した。

## 2020年までの達成目標(KPI)との関連性等

- 2020年までの達成目標(KPI)との関連性はない。
- 2年後に達成する目標・期待する成果
  - ・C型肝炎のインターフェロンフリー治療の登場により、新たに明らかとなった薬剤耐性ウイルスやウイルス排除後の肝線維化進展や発がん等に関する知見の創出及びその臨床現場への還元。
  - ・肝硬変の新規治療薬として有望な化合物の同定
  - ・肝硬変の病状進行や肝発がんの早期発見に関する低侵襲の診断法の確立

# 成果事例

## B型肝炎ワクチンの効果に影響を与える HLA-DRB1-DQB1ハプロタイプとBTNL2遺伝子

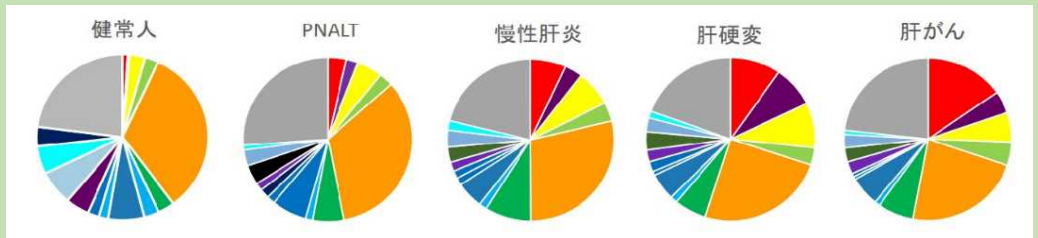


### HBワクチン高反応群と低反応群を対象としたGWAS

ワクチンの効果に年齢と性別が関係することから、年齢と性別で補正をしてGWASを実施した。統計解析に適するSNPをSNP filteringした後、SNP filteringの条件を満たした427,662SNPsで統計解析を実施した。その結果、BTNL2遺伝子領域に存在するSNP (rs4258166) が最も強い関連を示した。

すなわち、特定のHLA-DR-DQ分子によるHBs抗原の認識（ワクチン低反応）、およびBTNL2分子によるT細胞やB細胞の活性制御（ワクチン高反応）がHBワクチンの効果に重要な役割を果たすことが明らかとなった。

## 世界初！C型肝炎患者の腸内フローラ異常を解明 ～腸内フローラの正常化による肝炎悪化・肝がん予防の可能性～



健常人と比較して、肝機能正常HCVキャリア（PNALT）、慢性肝炎、肝硬変、肝癌合併肝硬変と病期が進むにつれて、腸内フローラ中の細菌比率が偏倚し、レンサ球菌属（*Streptococcus*、*Streptococcus*）の比率が増える。

- *Streptococcus*
- *Lactobacillus*
- *Bifidobacterium*
- *Parabacteroides*
- *Bacteroides*
- *Prevotella*
- *Unclassified Ruminococcaceae*
- *Unclassified Lachnospiraceae*
- *Unclassified Clostridiales*
- *Anaerostipes*
- *Faecalibacterium*
- *Lachnospiraceae incertae sedis*
- *Blautia*
- *Fusicatenibacter*
- Other

## 事業概要(背景・目的)

現在、我が国では世界で類をみない早さで高齢化が進行しており、介護が必要な高齢者の割合も増加の一途を辿っており、医療ニーズと介護ニーズを併せ持つ75歳以上の要介護者が急速に増加することが予測されている。いわゆる団塊の世代が全て75歳以上となる2025年(平成37年)に向けて、高齢者が住み慣れた地域で尊厳をもって、自分らしい生活を続けられるようにするため、医療、介護、介護予防、住まい、生活支援が包括的に確保される「地域包括ケアシステム」を構築していくことが喫緊の課題とされ、介護保険制度の持続可能性の確保及び医療・介護の連携の推進に向けて、高齢者に特徴的な疾病・病態等に着目し、複合的かつ総合的な治療等のアプローチの確立が求められている。

したがって、本事業は、高齢者介護に関連する技術水準の向上に向けて、介護現場に資する技術の開発や、持続可能な介護保険制度等を提供するためのデータ基盤の構築等を推進する観点から研究を進める。

また、本事業は高齢者介護に関連する技術水準の向上とともに、老年医学の研究の発展に貢献する結果を得ることに加え、今後の介護保険制度の見直しに向けた検討に活用可能な成果を得ることを目標とし、効果的かつ効率的で適切な介護サービスの提供、研究成果である最新の知見に基づく疾患の診断と治療方法の活用を通して、高齢者のADLの保持につなげるとともに、介護保険制度や介護報酬の見直しにおける基礎データとして活用することを通して、介護の質の向上につなげる。

## 31年度概算要求のポイント

効果的かつ効率的で適切な介護サービスの提供や高齢者のADLの保持に向けて、在宅医療と介護及び介護サービス間の連携を推進する日常生活動作等指標の互換性の確保、在宅における看取りを可能とする医療技術等の開発、データに基づいた高齢者の健康寿命等の検討に資する終末期の分析、これまでに作成された介護予防のための研修プログラムに関する検証等を行う必要があることから、【新規】高齢者の在宅療養生活に関連する医学的エビデンスの収集、医療的ケア等技術の開発や既存指標にかかるツールの開発、【新規】介護予防に資する研修プログラム等の検証及び提案、【新規】医療・介護に関するデータを用いた経時的な変化に関する類型化等医療ニーズや介護サービスに資するデータの収集に関する研究課題を推進していく。

## これまでの成果概要等

高齢者介護に関する行政上の課題は、主に「効果的な介護予防、日常生活支援方法等の確立」「医療ニーズや認知症に対応した効果的・効率的な在宅介護の方法の確立」「施設・居住系サービスにおける効果的・効率的な介護方法の確立」として、研究事業を推進してきた。

「効果的な介護予防、日常生活支援方法等の確立」については、効果的な介護予防プログラムの開発や地域づくりと介護予防の推進方策、要介護状態となる高齢者のリスク因子の明確化等に取り組んでいる。

「医療ニーズや認知症に対応した効果的・効率的な在宅介護の方法の確立」に向けては、高齢者の薬物療法に関するガイドライン作成や認知症高齢者への経口摂取支援策の検討、地域包括ケアシステムの構築に向けた市町村の連携や機能の強化に資するツールの開発、高齢者医療における医療介護の質指標分析等を実施している。「施設・居住系サービスにおける効果的・効率的な介護方法の確立」に向けては、活動と参加に着目したリハビリテーションを推進するプログラムやマニュアル作成等を進めているところである。

- |                            |                                 |
|----------------------------|---------------------------------|
| ①臨床研究・治験に移行した研究開発(29年度末)0件 | ③特許申請・登録等に至った研究開発(29年度末)0件      |
| ②承認申請・承認等に至った研究開発(29年度末)0件 | ④基礎から実用化までの切れ目のない支援の実施(29年度末)0件 |

## 具体的な研究内容等

### 平成31年度研究の概要

#### <新たに推進すべき研究領域>

- 高齢者の在宅療養生活に関連する医学的エビデンスの収集、医療的ケア等技術の開発や既存指標にかかるツールの開発
  - 日常生活動作の評価指標の互換性を確保できるツールの開発と提案
  - 非悪性腫瘍等疾患の高齢者の医療ニーズや介護ニーズに即した緩和医療の方法の開発と提案
- 介護予防に資する研修プログラム等の検証および提案
  - 自治体における高齢者保険の状況の「見える化」システムの開発と応用による地域課題や住民のニーズ等に即した介護予防プログラム等の提案
- 医療・介護に関するデータを用いた経時的な変化に関する類型化等医療ニーズや介護サービスに資するデータの収集
  - 医療、介護などのビッグデータを活用し、高齢者が死に至る経時的変化の類型化と関連因子の解明から健康寿命ひいては介護保険施設や在宅等の看取りの場における必要な医療技術の開発と提案

#### <継続して推進する研究課題>

- 医療機能を内包した介護保険施設の機能評価に係る指標の開発に関する研究
- 自立高齢者における服薬に関する技術開発に関する研究
- 高齢者の誤嚥性肺炎等の予防・早期発見のための研究
- 高齢者の自立度を測定する調査票を開発するための総合的研究

#### 老年医学における 新たなエビデンス構築 に向けた研究

- 高齢者の介護に関連する技術水準の向上
- 老年医学の発展

## 事業期間及び定量的な成果目標

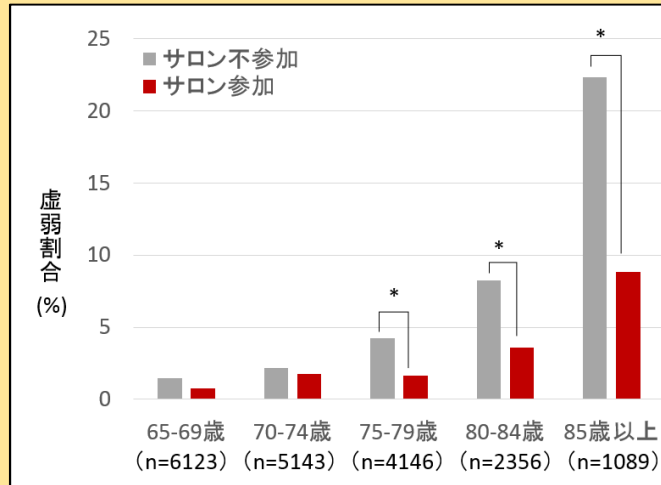
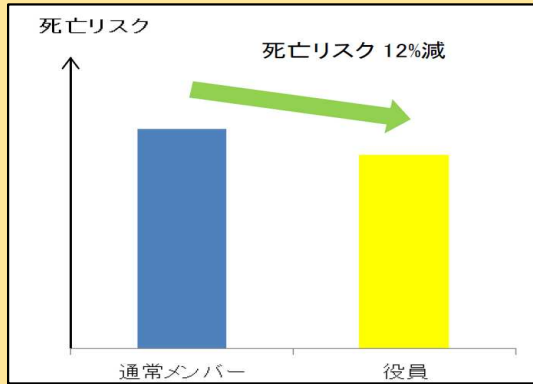
- ・互換性のある日常生活動作の評価指標となるツール
  - ・介護予防のための研修プログラム
  - ・ビッグデータを活用した高齢者の死に至るまでの類型化されたモデル
  - ・非悪性腫瘍疾患等疾患における緩和医療の一方法論
  - ・介護保険施設や在宅における看取りを推進する医療技術の提案
- といった5つの成果物

## 2020年までの達成目標(KPI)との関連性等

KPIは定めていないものの、ビッグデータを活用した高齢者の死に至るまでの類型化モデルから、予想される要因や特性を踏まえ、効果的な介護予防について検討することは、医療分野研究開発推進計画 I - 1 - (1) - ②の達成を推進するものである。

# 成果事例①

## 地域づくりによる高齢者に対する効果



- 65歳以上の高齢者10,271名を追跡調査し、地域づくりに関わる自治会の役員など、それぞれの生活地域で役割を有する高齢者の死亡率が、5年間で12%減少することが明らかとなった(平成28年5月)。
- 同様に21,844名を対象として分析した結果、サロンへの参加群で虚弱の割合が低いことを確認した(平成29年12月)。

「地域づくりによる介護予防を推進するための研究 近藤 克則 (千葉大学)」 H27-29年度課題

## 地域における問題点の「見える化」システムの開発

JAGES2016 地域診断書/レーダーチャート切替あり(例): コア指標群



- 全国41市町村、約20万人からデータを回収し(回収率約69.5%)、地域診断書の項目など地域における問題点を「見える化」するためのシステムを改良した。(平成29年12月)。
- 住民ボランティアや市町村、地域包括支援センター職員などを対象に「見える化」システムの研修を行い、標準化を目指したプログラム開発や資料収集、プロセス・アウトカム評価の検証等を行い、事例を収集した(平成29年12月)。
- 本システムは全国の39市町村において、第7期の介護保険事業計画作成に利活用された(平成29年12月)。

「地域包括ケア推進に向けた地域診断ツールの活用による地域マネジメント支援に関する研究 近藤 尚己 (東京大学)」 H29-30年度課題

## 成果事例②

# 高齢者の多剤処方見直しのための医師・薬剤師連携ガイド

図1. 病院医師によるポリファーマシー患者へのアクション

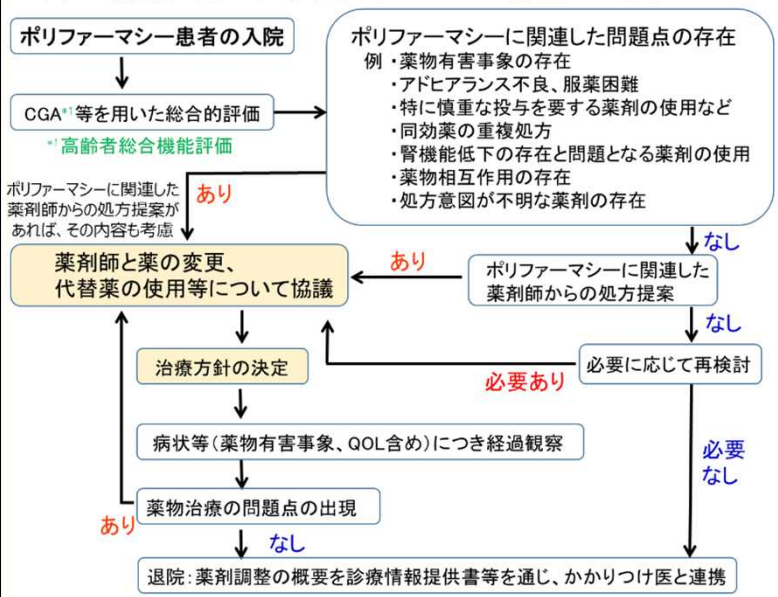
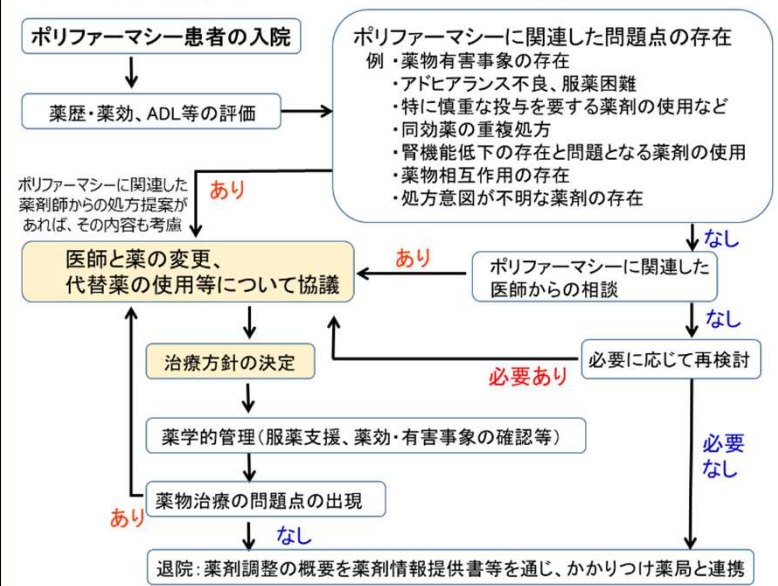


図2. 病院薬剤師によるポリファーマシー患者へのアクション



- 多剤処方を削減するための連携促進を図る目的で、①連携のためのアクションチャート、②Q&A、③処方見直しの症例集、④情報連携ツール、の作成が行われた(平成29年12月)。今後、外部査読を経てHP公開を行う予定である。
- 在宅医療現場で医師・薬剤師連携による処方適正化の取り組みをオープン試験で評価した結果、3ヶ月後の処方削減数が増加し、服薬アドヒアランスが改善することが分かった(平成29年12月)。



- 多剤処方の弊害について啓発を図るため、一般高齢者向けの啓発パンフレットを作成し、老年医学会と老年薬学会のホームページに掲載した(平成28年11月)。

## 事業概要(背景・目的)

障害者の地域社会での共生の実現や社会的障壁の除去につながる機能支援機器等の技術等の研究開発を更に推進するとともに、身体・知的・感覚器障害を招く疾患や神経・筋疾患等についての病因・病態の解明、予防、診断、治療法、リハビリテーション、社会参加支援等の先進的・実践的な研究・開発を推進する。

## 31年度概算要求のポイント

障害者の自立等を促進する研究として、「機能不全を考慮した温熱生理モデルにもとづく体温調節システムのユーザー指向型開発」を実施するほか、「筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)に対する診療・研究ネットワークの構築」等を継続して実施し、新たに障害者の地域社会での共生の実現に向けた生活支援、社会参加を促進するための研究を開始する。

## これまでの成果概要等

脳脊髄液漏出症のブラッドパッチ療法の有効性を明らかにし、同療法の保険収載に貢献。

次世代シーケンサー(NGS)を応用した新たな難聴の診断法により、多くの新規難聴遺伝子変異を解明し、NGSデータベースと臨床情報データベースを構築して臨床に還元するシステムを開発し、保険収載に貢献。

進行したALS患者等を含む障害者のコミュニケーション支援機器の実用化臨床研究を終了し、製品モデルとして完成。

特許申請・登録等の例:慢性疲労症候群の患者のメタボローム解析から得られた結果に関連して特許取得済。

次世代シーケンス解析等を駆使した難治性てんかん遺伝子変異及び発達障害遺伝子変異の同定法を開発し、4件の特許出願済。

近赤外分光装置によるニューロフィードバック技術を応用した脳卒中及び神経難病の機能改善に寄与する新しいリハビリテーション技術の開発に関連する技術の特許出願済。

特許申請・登録等に至った研究開発(29年度末) 6件

## 具体的な研究内容等

障害をもつ人の生活支援、自立支援を促進するための機器開発に関する研究

障害者の健康増進、活動性を維持向上するためのコンディショニング方法に関する研究

前庭障害、嚥下障害の治療法に関する研究

ロービジョンケアに関する研究

障害をもつ人とその家族の生活支援、社会参加、就労移行支援を促進するための研究

筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS)、脳脊髄液減少症の診断・治療法に関する研究

療育プログラムと支援パッケージ開発により障害児の自立を支援

体調管理に有用な測定・評価技術の確立により障害者の健康寿命の延伸に寄与

在宅で施行可能な訓練法の確立により誤嚥性肺炎や窒息リスクの軽減

日本版サイトモデルを確立しロービジョンケアを標準化

就労支援マニュアルを開発し、個々のニーズに応じた就労支援を実施

客観的診断に必要なバイオマーカー等の開発により早期診断を実現

障害を招く疾患等について、その病態・病因の解明、診断・予防・治療法、リハビリテーション等の確立

## 事業期間及び定量的な成果目標

事業期間: 平成27年度～未定

成果目標: 障害者の地域生活の向上及び障害者福祉サービスの改善に資するエビデンスを確立

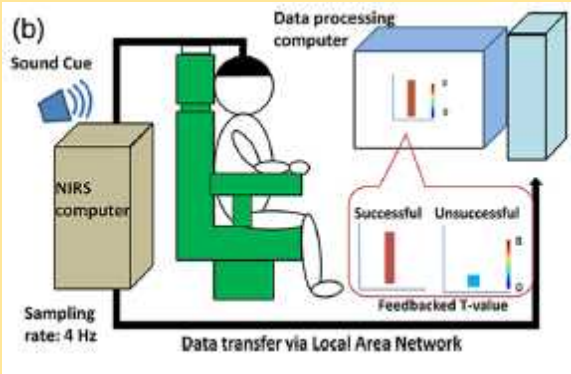
## 2020年までの達成目標(KPI)との関連性等

障害に関する新たな医学的知見の獲得や診断法の確立、障害の種類等を踏まえた支援の具体的手法やプログラムの開発等を推進する。



# 成果事例

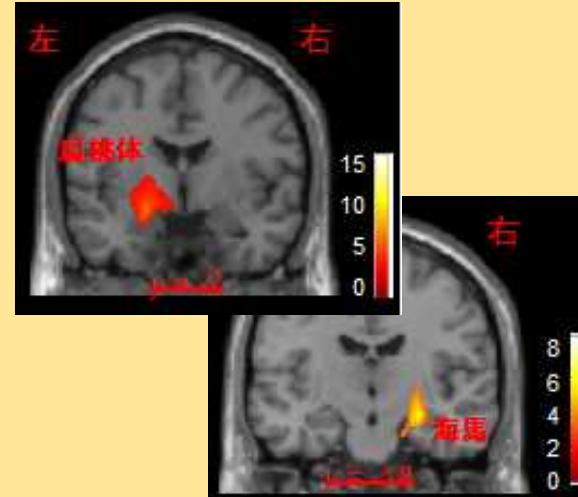
## 新たなリハビリテーションシステムの臨床評価



近赤外分光装置によるニューロフィードバック介入を用いた新たなリハビリテーションシステムの臨床評価により、健康成人・神経疾患患者のいずれにおいても歩行バランスが改善することを示唆する結果が得られた。この成果は多数の論文と学会で発表されるとともに、特許として出願された。(平成29年3月研究終了時点)

Hiroaki Fujimoto et al. Neurophotonics 4(4) 2017

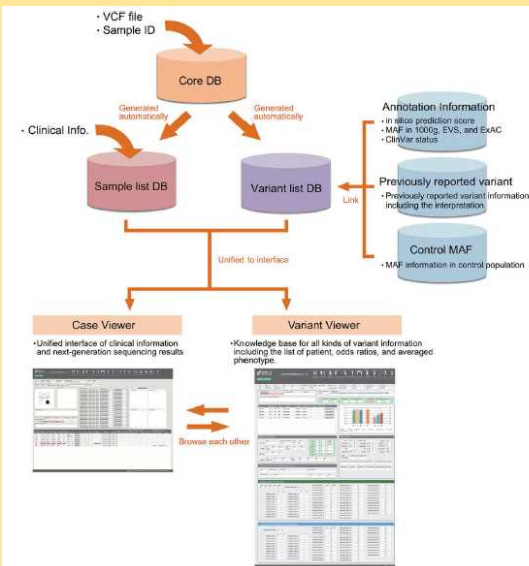
## 筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) における脳神経炎症を反映した客観的診断法の研究開発



筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) における脳神経炎症を反映した客観的診断法の研究開発を行った。さらに、科学的根拠 (evidence-based medicine: EBM) に基づいた本邦におけるME/CFS治療ガイドラインの案が作成された (平成29年12月)

[http://www.riken.jp/pr/press/2014/20140404\\_1/](http://www.riken.jp/pr/press/2014/20140404_1/)

## 小児難聴における新規原因遺伝子変異の発見



・小児難聴において、現在保険診療で実施されている遺伝学的検査を実施しても原因特定に至らなかった60例を対象に、次世代シーケンサーを用いた網羅的解析を実施したところ、稀な原因遺伝子の変異や、新規の原因遺伝子変異が見出された。小児難聴は遺伝子変異の他、先天性CMV感染症、蝸牛神経低形成など原因の異なる多数の疾患が混在している状況である。そのため、個別化医療・療育システムの構築を目指すべく、原因別・病態別に臨床情報の解析を目的とした症例登録レジストリシステムが開発され、運用が開始された(平成29年3月研究終了時点)

Shin-ya Nishio et al. HUMAN MUTATION 38:252-259 2017

## 事業概要(背景・目的)

「統合医療」については、多種多様であり、科学的根拠が乏しいものが含まれているとの指摘もあることから、これまでも厚生労働科学研究費において、実態の把握と新たな知見の創出のための研究を進めてきた。このような中、厚生労働省においては、平成24年3月から『「統合医療」のあり方に関する検討会』が開催され、平成25年2月にとりまとめられた「これまでの議論の整理」では、統合医療とは「近代西洋医学を前提として、これに相補・代替療法や伝統医学などを組み合わせてさらに QOL (Quality of Life: 生活の質) を向上させる医療であり、医師主導で行うものであって、場合により多職種が協働して行うもの」と位置付けられている。統合医療については、患者・国民や医療界において未だ共通認識が確立していない状況にあること、その療法は多種多様であるが故に安全性・有効性に関する科学的根拠が求められている。本事業において、統合医療について、安全性・有効性等に関する科学的根拠を収集するための研究等を行う。

## 31年度予算案のポイント

平成31年度においては、下記の課題を支援する。

### ➤ 引き続き支援する課題

- ・「統合医療」に関する科学的知見を収集するための研究(プロトコール作成、漢方、鍼灸、漢方・鍼灸以外)
- ・「統合医療」の各種療法についての安全性・有効性等の評価手法に関する研究
- ・「統合医療」の各種療法についての実態把握、情報発信に関する研究
- ・「統合医療」の基盤整備に関する研究

### ➤ 平成31年度より新たに支援する課題

- ・「統合医療」の地域包括ケア構築における活用に関する研究
- ・「統合医療」の各種療法についての安全性・有効性等の評価手法に関する研究の若手枠の新設

## これまでの成果概要等

### 厚労省「統合医療」情報発信サイト(e-JIM)への科学的根拠資料の公表

「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業(AMED)」研究成果報告書の公表

- 平成27年度(13件)
- 平成28年度(12件)
- 平成29年度予定(15件)



# 具体的な研究内容等

## 事業の目的

・漢方、鍼灸等の「統合医療」の各種の療法について、①科学的根拠の収集、②新たな科学的知見の創出、③用語、規格等の標準化、④利用実態把握等の研究を行い、国民および医療従事者の健康保持や疾病治療・予防の選択肢を増やし、医療の質の向上をはかる。

### ①科学的根拠の収集・創出のための研究

研究事業：漢方・鍼灸等の有効性・経済性評価等、科学的知見を創出。

各種療法に関する安全性・有効性等の科学的根拠の収集

科学的根拠の収集

新たな科学的知見の創出

漢方、鍼灸等について、新たな科学的知見を創出

用語・規格等の標準化を進め、科学的根拠創出の基盤を整備

用語や規格等の標準化

利用実態の把握

国民および医療従事者の各種療法の利用実態等を把握

### ②安全性・有効性等の情報発信

予算事業

「統合医療」の情報発信事業

- ・専門家からなる文献調査委員会を設置し、国内外の学術論文等を収集し、文献要旨の翻訳・エビデンスレベルの付与等を行う。
- ・文献調査委員会が整理・加工した情報をホームページ等を用いて、国民および医療従事者が利活用しやすい形で情報発信する。

## 事業期間及び定量的な成果目標

- ・事業期間：平成27年度開始
- ・定量的な成果目標：
  1. 統合医療における科学的知見を1つ以上蓄積
  2. 統合医療にかかる情報発信手法についての提言

といった2つの成果物

## 2020年までの達成目標(KPI)との関連性等

統合医療の科学的知見が蓄積され、国民・医師への正しい情報発信を行い。適切に統合医療を選択できる環境が整備される。

# 成果事例

## 「統合医療」の情報発信、実態把握、基盤整備に関する研究

### ○市民公開講座

➤ 「統合医療」の情報発信に関する研究、および実態把握に関する研究の合同成果報告を市民公開講座「日本と世界における統合医療の現状」として行った(平成30年12月)。

- ・国内外における統合医療の利用提供実態および健康被害の調査と社会的決定要因分析による日本型統合医療の提案
- ・統合医療についての患者・国民及び医師の適切な選択に資するような情報発信のあり方に関する研究



### ○厚労省「統合医療」情報発信サイト(e-JIM)への提言

- e-JIM作成者に一般国民を対象としたインターネット調査結果を提言した(平成29年6月)。
- 上記提言により、イラストを追加する他、モバイル版ホームページへの修正を行う予定(平成30年4月)。



- ・統合医療についての患者・国民及び医師の適切な選択に資するような情報発信のあり方に関する研究

## 「統合医療」(漢方、鍼灸、その他)に関する科学的知見の収集に関する研究

### ○プロトコルの作成

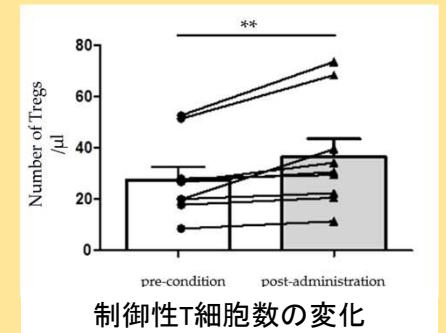
➤ AMED科学技術調査員(生物統計家)のサポートを受けながら、統合医療における3領域(機能性食品、鍼、アロマ)の臨床試験実施計画書(プロトコル)の作成を行った(平成30年3月)。

- ・月経前症候群(PMS)に対するエクオールの効果
- ・抗癌剤治療による末梢神経障害に対する鍼治療の有効性に関する検証
- ・アロマ芳香浴の有効性・作用機序・安全性の検討-ストレス関連疾患の治療-予防からのアプローチ-



## 「統合医療」の各種療法についての安全性・有効性等の評価手法に関する研究

- グレリンを活性化する漢方薬、生薬成分等から客観的に評価できるアッセイ法を確立した(平成27年3月)。
- そのアッセイ法を用いて漢方薬、生薬、食物のうち特に食品成分に注目し、グレリンシグナル増強成分を含む茶麴を見出し(平成29年3月)、探索的臨床試験を実施した結果、免疫機能に関する科学的根拠が得られた(平成30年3月)。



- ・漢方薬および生薬有効成分、ならびに食物含有有効成分の安全性・有効性を科学的、客観的に評価する手法の開発

## 事業概要（背景・目的）

平成29年1月に「データヘルス推進本部」、「保健医療分野におけるAI活用懇談会」が設置され健康・医療・介護分野の医療情報を連結したICTシステム構築やAI実装に向けた取組みが開始された。これらを踏まえ、医療データを収集しAI技術を用いて解析する利活用基盤構築と開発研究を推進している。

## 31年度概算要求のポイント

これまでは電子カルテやDPC等既存医療情報、放射線、病理、内視鏡等画像データを収集しICTやAI技術等を用いて解析する、データ利活用研究に取り組んできた。平成31年度は画像診断支援や診断治療支援のみならず、介護・認知症、手術支援等、AI開発が見込まれる分野での効率的・効果的なAI開発研究を推進する。また、ICT・AIを用いた評価・診断支援システム開発に取り組む、医療の質向上を目指す。

## これまでの成果概要等

「ICT技術や人工知能による利活用を見据えた診療画像等データベース基盤構築に関する研究」では、学会主導のもと解析可能な形式で医用画像を収集し、症例情報と併せたデータの解析を開始し、自動診断支援AI開発に着手した。さらに大容量の画像や医療情報の収集と解析に耐えうる医療情報解析用の新たなデータベースやシステム環境の構築を開始した。

「SS-MIX2規格による大規模診療データの収集と利活用に関する研究」では病院・データセンター間における安全性の高いデータ転送方式を確立し、さらに国産超高速データベースを用いた分析基盤の構築、匿名加工基準に加えデータの中身や使われ方を考慮に入れた匿名加工技術を開発した。

## 具体的な研究内容等

# 患者に提供する医療の質の向上・医療イノベーションの創出



画像診断  
支援

診断治療  
支援

介護  
認知症

手術  
支援

など



患者情報  
(病名、カルテ、生体情報等)

## 事業期間及び定量的な成果目標

- ・事業期間：平成27年度～継続中
- ・定量的な成果目標：2020年度までに医学会を中心とした画像データベース構築等を目標とする。
- ・目標設定の根拠等：AI活用推進懇談会において2020年度に学会を中心とした画像データベース構築を目標設定している。

## 2020年までの達成目標 (KPI) との関連性等

医療情報収集に際して、各施設からのデータの収集やAIに利用する際の個人情報<sup>の在り方</sup>について、また画像データや文書データの名寄せの方法についてさらに検討を進める必要がある。

## 成果事例

### SS-MIX2規格等、大規模診療 データ収集利活用研究

診断支援  
診療業務効率化



- 本研究ではSS-MIX2等に格納された電子カルテ情報やDPC等既存医療データベースの情報を、個人識別性を下げた処理をした後に、基盤側に送信するシステムを開発した。
- さらに、想定する収集したデータを用いた研究などのユースケースに対応したシステム設計を行った。

### 学会主導の画像データベース構築事業

診断支援  
システム開発

データベース

医用画像

- 本研究では、平成28年度より学会主導の画像データの収集を、放射線・内視鏡・病理・眼科画像分野で開始した。解析可能な形式で各種画像を収集し、症例情報とともに解析を開始。また大容量のデータ解析に耐えうるデータベースを構築するとともに、システム環境を開発した。