

# I (2) 基礎から実用化へ一貫してつなぐプロジェクトの実施



## ⑨ 疾病に対応した研究<難病>

- 評価指標：  
・新規薬剤の薬事承認や既存薬剤の適応拡大件数  
・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  
・薬事承認を目指した新たな治験導出件数

### ■ 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3件。これらの他にも治験を実施している課題が多数あり、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：

- ・国際共同臨床研究及び治験を、難治性疾患実用化研究事業の2課題において実施にむけ取り組んでいる。
- ・HTLV-1関連骨髄症(HAM)に対するステロイド製剤について、2016年度の国際共同治験開始に向け準備中である。また、中性脂肪蓄積心筋血管症に対する中鎖脂肪酸製剤については現在国内治験を実施中であるが、国際共同臨床研究に向けて準備中である。

### ■ 薬事承認を目指した新たな治験導出件数

- ・薬事承認を目指した新たな治験導出件数：21件(2015年度の研究で治験を実施していた課題数)

目標に掲げた「7件以上」を達成した。薬事承認に向け更なる成果が期待される。

- ・「タウリンによるMELAS脳卒中様発作再発抑制療法の実用化」：ミトコンドリア脳筋症(MELAS)患者対象の治験実施中。
- ・「肝細胞増殖因子(HGF)による筋萎縮性側索硬化症(ALS)の治療法開発」：ALS患者を対象とした第I相試験を実施済み。
- ・「遠位型ミオパチーにおけるN-アセチルノイラミン酸の第2/3相試験」：第2/3相試験を開始した。
- ・「HAMに対する日本発の革新的治療となる抗CCR4抗体の実用化研究」：抗CCR4抗体(モガムリズマブ)を用いた神経難病HAMに対する第1/2a相試験を開始した。

### <モニタリング指標>

	H27年度
応募件数	171件
採択件数	25件
事業に参加している研究者延べ人数	227人

	H27年度
PMDAへの薬事戦略相談を行った研究開発課題数	21件
機動的な研究推進のため年度内に契約変更を実施した課題数	67件

# I 研究開発の成果の最大化その他の業務の質の向上に関する事項

## (2) 基礎から実用化へ一貫してつなぐプロジェクトの実施

---

- ⑩ その他の健康・医療戦略の推進に必要な研究開発等

# I (2) 基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

## ⑩その他の健康・医療戦略の推進に必要な研究開発



評定(自己評価)

A

適正、効果的かつ効率的な業務運営の下で、脳損傷後のリハビリテーション作用機序の解明、次世代シークエンサーを用いた先天性難聴遺伝子診断システムの保険収載、大動脈解離のバイオマーカー開発、脳卒中急性期の臨床研究基盤構築、アレルギーマーチにおける皮膚細菌叢の偏りとアトピー性皮膚炎の病態に関する世界初の報告、免疫アレルギー疾患のバリア機能亢進とかゆみ制御化合物としてのJAK阻害薬(外用剤)の第II相試験(企業治験)の開始、新規抗肝炎薬のシーズの発見、AADC欠損症に対する遺伝子治療の実施、小児対象の未診断疾患イニシアチブ(IRUD-P)の始動、筋電義手や適応学習機能を持つ筋電制御システムの実用化開発での臨床試験の開始、AIM投与による急性腎不全治療につながる革新的成果、皮膚における脂質の新しい役割の発見などの成果が得られているなど、所期の目標を上回った。以上を踏まえ「研究開発成果の最大化」に向けて顕著な成果の創出や将来的な成果の創出の期待等が認められる。

### ①生活習慣病、循環器疾患、呼吸器系疾患、筋骨格系・結合組織疾患、泌尿器系疾患に関する研究

- 大動脈解離のバイオマーカー(GM-CSF)の開発
- オールジャパン体制での脳卒中急性期の臨床研究基盤の構築

### ②小児・周産期の疾患に関する研究

- 小児を対象とした未診断疾患診断体制の構築(IRUD-P)
- 芳香族Lアミノ酸脱炭酸酵素(AADC)欠損症に対する国内初の遺伝子治療の実施

### ③身体機能障害や高齢者のQOLを低下させる疾患に関する研究

- 脳損傷後のリハビリテーション作用機序の解明
- 次世代シークエンサーを用いた先天性難聴遺伝子診断システムの開発・保険収載
- 「複合(口腔・栄養・運動)プログラム実施マニュアル」等の作成

### ④免疫アレルギー疾患等に関する研究

- アレルギーマーチにおける皮膚細菌叢の偏りとアトピー性皮膚炎の病態に関する世界初の報告
- 免疫アレルギー疾患のバリア機能亢進とかゆみ制御化合物としてのJAK阻害薬の第II相試験(企業治験)の開始

### ⑤エイズ及び肝炎対策に資する研究

- HIV感染症の抗体治療薬・HIV予防ワクチンに係る臨床試験の加速・推進
- 新規抗肝炎薬シーズ(核トランスグルタミナーゼ標的劇症肝炎治療薬、非核酸アナログ新規抗HBV薬等)の同定

### ⑥産学連携医療イノベーション創出推進プログラム

- (ACT-M)、研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP)
- 筋電義手や適応学習機能を持つ筋電制御システムの実用化開発での臨床試験の開始

### ⑦革新的先端研究開発支援事業(AMED-CREST,PRIME,LEAP)

- AIM投与による急性腎不全治療につながる革新的成果
- 皮膚の健康と病気を調整する脂質の新しい役割の発見

# I (2) 基礎から実用化へ一貫してつなぐプロジェクトの実施

## ⑩その他の健康/医療戦略の推進に必要な研究開発



### 評価軸

・糖尿病などの生活習慣病、脳卒中を含む循環器疾患、呼吸器系疾患、筋骨格系・結合組織疾患及び泌尿器系疾患、高齢者の生活の質を大きく低下させる疾患、次世代を担う小児・周産期の疾患、エイズ、肝炎など多岐にわたる疾患等に対し、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、先制医療や新たな医薬品や診断・治療方法の開発、医療機器等の開発等を推進したか。

## 1. 生活習慣病、循環器疾患、呼吸器系疾患、筋骨格系・結合組織疾患、泌尿器系疾患に関する研究

### 1. 研究開発の推進

- 「循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業」(研究開発課題数51)により診断・治療方法等、生活習慣病に係わる保健・医療の更なる向上を目指す研究を推進。
- また、筋骨格系疾患のうち慢性疼痛をきたす疾患については、「慢性の痛み解明研究事業」(研究開発課題数9)において、泌尿器系疾患のうち腎疾患については、「腎疾患実用化研究事業」(平成27年度予算額100,000千円、研究開発課題数5)において、病因病態解明や治療法開発に資する研究を推進。

### 2. 主な研究開発成果

- 大動脈解離のバイオマーカーとしてGM-CSFの有用性を見出すとともに分子標的対象としての可能性を示唆(Nat Commun. 2015; 6: 6994)
- オールジャパン体制で脳卒中急性期の臨床研究基盤を構築し、当該分野の世界的に影響力のある雑誌に紹介された(Stroke. 2016; 47: 304-305)

# I (2) 基礎から実用化へ一貫してつなぐプロジェクトの実施

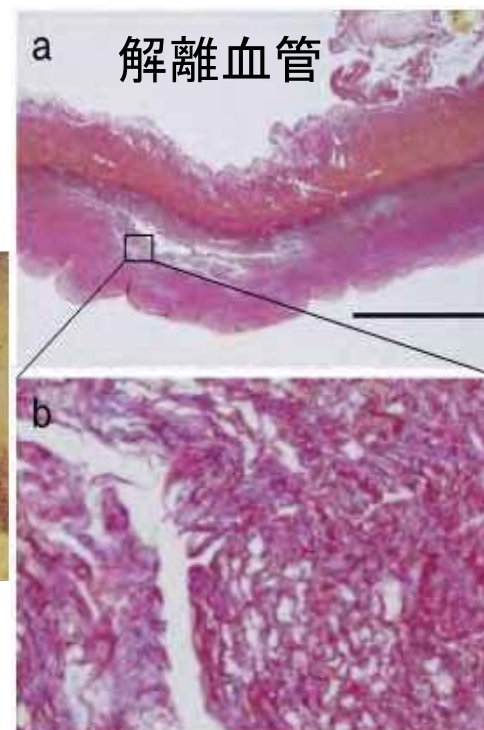
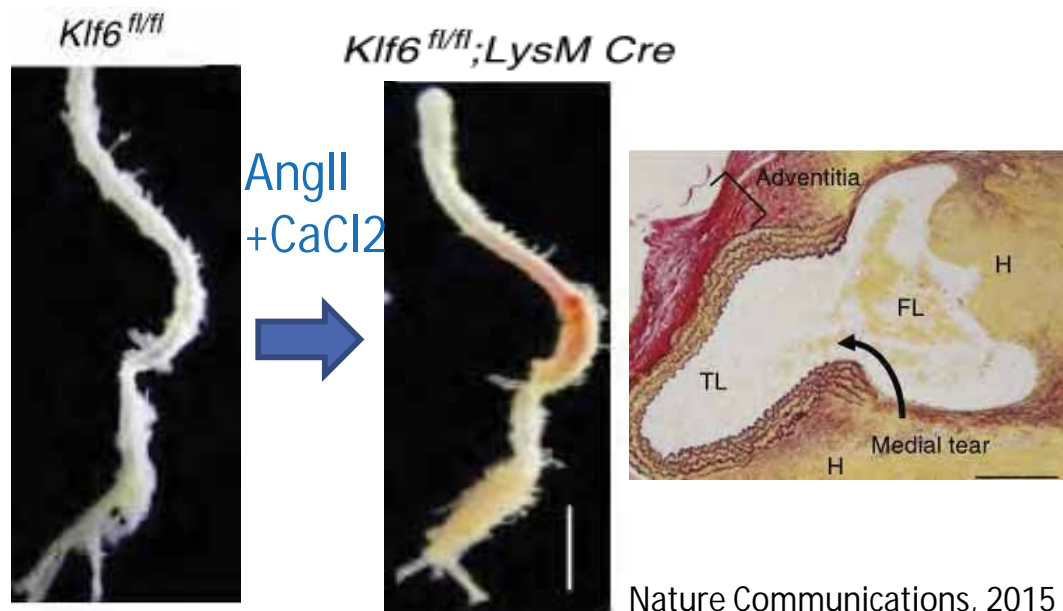
## ⑩その他の健康/医療戦略の推進に必要な研究開発

### 2. 主な研究開発成果(続き)

#### 大動脈解離のバイオマーカー(GM-CSF)の同定

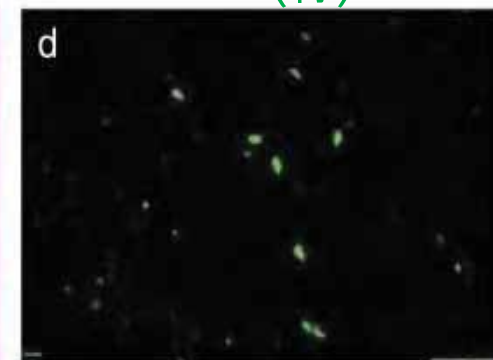
【背景】循環器疾患は臨床情報による疾患の発症・重症化予測の精度が比較的高い事が知られる。  
バイオマーカーの開発によりさらにこうした予測精度を高めることを可能にし、先制医療の実現に結びつけることができる。

#### <大動脈解離発症モデルの作成に成功>



#### <大動脈解離の機序 解明と新規バイオマ ーカーの同定・臨床的有 用性の検証>

GM-CSF (緑)



2015年度 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業 鈴木班

慢性炎症を基盤とする心血管病態モニタリングマーカーの開発と臨床導入の実現—慢性炎症の制御に着目した創薬のための新たなバイオマーカー開発—

大動脈解離・心不全・冠動脈疾患に関する新たなバイオマーカーの同定と臨床応用を行い、有用性の検証を実施している。

# I (2) 基礎から実用化へ一貫してつなぐプロジェクトの実施

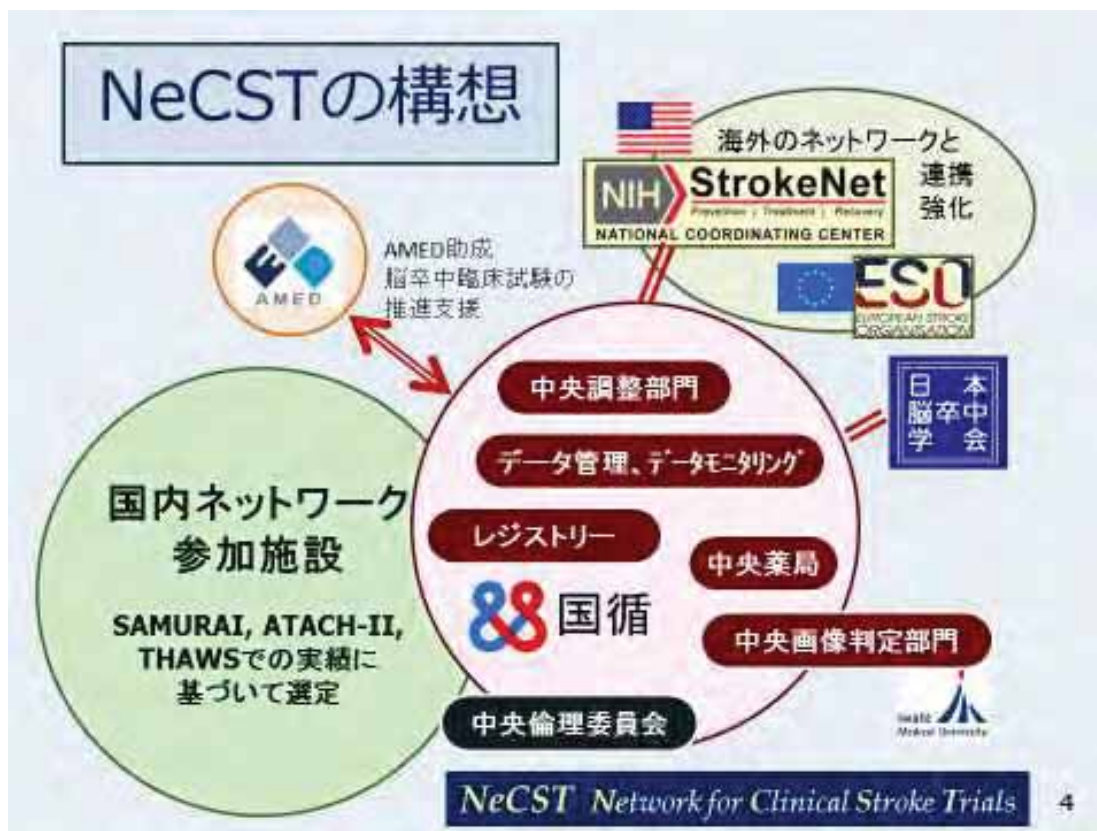
## ⑩ その他の健康/医療戦略の推進に必要な研究開発



### 2. 主な研究開発成果(続き)

#### オールジャパン体制で脳卒中急性期の臨床研究基盤を構築

【背景】脳卒中急性期治療については、これまで血栓溶解療法等の革新的な治療方法がもたらされるたびに海外とのドラッグラグ・デバイスラグが問題となっている。その解決策の一つとして我が国の臨床研究基盤の構築が求められていた。



H27年度 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業  
豊田班 成果

脳卒中急性期治療に関する国内臨床拠点施設を適切に活用した国際共同試験の円滑な企画・遂行を目指した基盤整備研究

国立循環器病研究センターを中心とした国内多施設の研究網を構築し国際共同臨床試験を円滑に企画・遂行するための研究基盤を構築し、2016年に国際誌にて論文発表を行った。

#### Editorial

#### Network for Clinical Stroke Trials (NeCST) for the Next Stroke Researchers in Japan

Kazunori Toyoda, MD, PhD; Haruko Yamamoto, MD, PhD; Masatoshi Koga, MD, PhD

Stroke 2016;47(2):304-305

本年度の成果を利用し  
今後期待される成果

2016年度より複数の脳卒中国際共同研究を開始していく。

# I (2) 基礎から実用化へ一貫してつなぐプロジェクトの実施

## ⑩その他の健康/医療戦略の推進に必要な研究開発



### 2. 小児・周産期の疾患及び女性に特有の健康課題に関する研究

#### <小児・周産期の疾患する研究開発>

##### 1. 研究開発の推進

- 小児・周産期の疾患について、病態解明、新たな予防・診断・治療・保健指導の方法の開発や標準化等、実用化を目指した研究を実施。全ての研究開発課題の班会議にPSPO等が参加。PSPOへの進捗報告会を実施。
- 先天性重度免疫不全症に対する遺伝子治療の課題については、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化推進事業(厚生労働省)及び成育医療研究開発費(国立成育医療センター)の研究者、厚生労働省、PMDA等とともに三班合同班会議を実施し、関連事業等と連携。
- 難病・希少疾患の予防・診断・治療法開発を実現する未診断疾患イニシアチブ(IRUD-P)を本年度新たに構築。  
→ 全国15カ所に拠点病院・診断委員会を設置し、診断に至らないような希少疾患や潜在的な新規疾患症例を全国からリクルートし、診断、遺伝カウンセリングおよび治療につなげるための基盤となる体制を整備

##### 2. 主な研究成果

- 日本初の難治性小児神経疾病に対する遺伝子治療を実施し効果発現(山形 崇倫・自治医科大学) 等

#### <女性に特有の健康課題に関する研究>

- 女性の一生のステージごとの健康課題に対して横断的・包括的に支援するための研究の推進、およびその成果の普及、活用を目指し、本年度より事業開始。
- PS/PO及び評価委員の選定委嘱、公募課題の調査・検討を行い、7月までに7つの公募課題を設定。
- オリンピックへ向けて女性アスリートのスポーツ障害の課題や女性ホルモンに関わる各種疾患、また高齢化に伴う閉経後骨粗鬆症の早期介入に向けての課題等、現在我が国で問題となっている女性に特有の疾患・健康課題に関わるテーマを取り上げ、7月より公募を開始し、課題を採択するとともに11月より研究開始。
- 公募にあたり、専門領域にかかわらず広く情報を周知することにより、基礎研究者から臨床医までを含む多様な提案を集め、女性研究者の採択にも繋げることができた。

# I (2) 基礎から実用化へ一貫してつなぐプロジェクトの実施

## ⑩その他の健康/医療戦略の推進に必要な研究開発



### 3. 身体機能障害や高齢者のQOLを低下させる疾患に関する研究

#### <身体機能障害の代替・回復やリハビリテーションに資する研究開発>

##### 1. 研究開発の推進

- 身体・知的等障害、感覚器障害、精神障害、神経・筋疾患の分野において、障害全般に関するリハビリテーション等の適切な支援を提供するための研究開発、障害を招く疾病等についての病因・病態の解明、予防、診断、治療法、リハビリテーション法等の先進的・実践的な研究に取り組んだ。

##### 2. 主な研究成果

- 集中的リハビリテーションによる運動野-赤核路の増強が運動機能回復を導くことを世界で初めて証明
- 体温調節が困難な頸髄損傷者等の障害者に対する運動中の体温調節システムを開発
- ノイズ様前庭電気刺激を利用した抹消前庭障害患者に対するバランス障害改善機器の開発を行い、PMDA薬事相談をした上で、pilot studyを開始
- 次世代シークエンサーを用いた先天性難聴遺伝子診断システムを開発し、保険収載された。

#### <高齢者の生活の質を大きく低下させる疾患に関する研究>

##### 1. 研究開発の推進

- 高齢者の健康保持や介護予防に向けた取り組みを一層推進するため、高齢者に特徴的な病態等に着目し、それらの予防、早期診断及び治療技術、リハビリテーションプログラムの確立を目指すとともに、口腔ケアや薬物投与のあり方の観点から、多職種が連携するためのガイドライン等の作成を行い、標準化を図ることに取り組んだ。

##### 2. 主な研究成果

- 「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン改訂版」の作成
- 地域高齢者(二次予防対象者、要支援・介護高齢者)に対する、口腔機能および口腔の健康状態の改善ならびに食生活の質の向上を目的として、「複合(口腔・栄養・運動)プログラム実施マニュアル」さらには「実施のための研修マニュアル」を作成



# I (2) 基礎から実用化へ一貫してつなぐプロジェクトの実施

## ⑩その他の健康/医療戦略の推進に必要な研究開発



### 4. 免疫アレルギー疾患等に関する研究

#### 1. 研究開発の推進

○「免疫アレルギー疾患等実用化研究事業」(研究開発課題数37)において、病因病態解明や治療・予防法開発に資する研究を推進。

疾患分野	Step	患者実態調査・ガイドラインへの反映	Step 0 シーズプール	Step 1/2 (GMP製造・GLPデータ採取・治験)
アレルギー疾患	5課題程度	5課題程度	8課題程度	5課題程度
免疫疾患	3課題程度	3課題程度	4課題程度	5課題程度

アレルギー疾患

- ・アレルギーマーチを阻止する乳児アトピー性皮膚炎早期介入研究
- ・新規分子標的薬による皮膚障害の調査および重症化予防の研究
- ・アレルギー性気管支肺真菌症研究 等

免疫疾患

- ・関節リウマチのドラッグホリデーゼロを目指す観察研究
- ・難治性膠原病治療プロトコール作成研究 等

革新的研究領域課題

- ・NSAIDs不耐症病態解明・新規薬剤開発
- ・アトピー性皮膚炎発症機序の解明と皮膚バリアケアによる予防法の開発
- ・皮膚・腸内細菌叢解析によるアレルギー疾患病態解明研究 等

- ・表皮を標的としたアトピー性皮膚炎の治療最適化
- ・花粉症に対する舌下免疫療法
- ・重症喘息に対するオレンシア適応拡大
- ・乳幼児喘息に対するフルチカゾン療法 等

#### 2. 主な研究開発成果

○常在細菌, ウィルス叢に焦点を当てた新規アレルギー治療の開発研究

- ・アレルギーマーチにおける皮膚細菌叢の偏りとアトピー性皮膚炎の病態に関する世界初の報告
- ・免疫アレルギー疾患のバリア機能亢進とかゆみ制御化合物としてのJAK阻害薬(外用剤)につき、2015年4月に国内で企業治験として第II相試験が開始

○関節リウマチに対するオールジャパンデータベースを用いた遺伝因子探索研究の推進

- ・2002年から継続して構築されてきた全国規模のデータベースNinJaを用いた解析から関節リウマチ合併肺病変に関連する遺伝因子を発見

# I (2) 基礎から実用化へ一貫してつなぐプロジェクトの実施

## ⑩その他の健康/医療戦略の推進に必要な研究開発



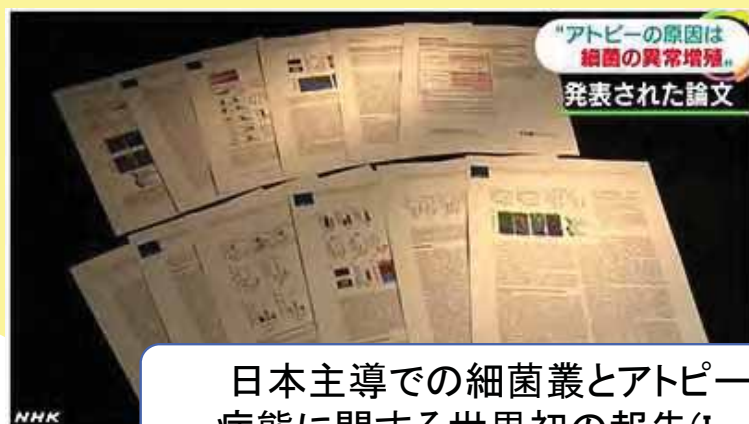
### 2. 主な研究開発成果(続き)

#### 常在細菌, ウィルス叢に焦点を当てた新規アレルギー治療の開発研究

##### 目的

平成27年に入って相次いで報告されている皮膚, 腸などのバリア臓器におけるヒト常在細菌, ウィルス叢の偏りについて疾患レベル(薬剤アレルギー, アレルギーマーチ)での解析を行い, 新規アレルギー治療の開発研究分野を世界に先駆けて創出する。また, これら質の高い基礎的研究の成果を着実に実用化パイプラインにのせ, 新規医薬品等開発を推進する。

アトピー性皮膚炎は皮膚の細菌バランス異常が原因【NHK 2015年4月】



日本主導での細菌叢とアトピー性皮膚炎の病態に関する世界初の報告(Immunity. 2015)

皮膚バリア機能を改善する革新的皮膚外用剤の開発【JACI 2015年9月】と企業治験(phase II)開始【2015年4月】

Atopic dermatitis and skin disease

The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling

J ALLERGY CLIN IMMUNOL  
SEPTEMBER 2015

常在ウィルス叢についての疾患レベルでの世界初の報告

##### 成果

- ・関連する細菌・ウィルスに対する既存薬のrepositioning
- ・広く他分野に応用可能な日本独自の環境因子データ集積
- ・アレルギー分野における細菌・ウィルスを標的とした新たな研究分野の創出

##### 既存事業の免疫学的解析

(免疫制御細胞等の患者免疫動態の観察)

##### ヒト常在細菌・ウィルス叢ゲノム解析

(既存検体を用いた次世代シーケンサー解析)

# I (2) 基礎から実用化へ一貫してつなぐプロジェクトの実施

## ⑩その他の健康/医療戦略の推進に必要な研究開発

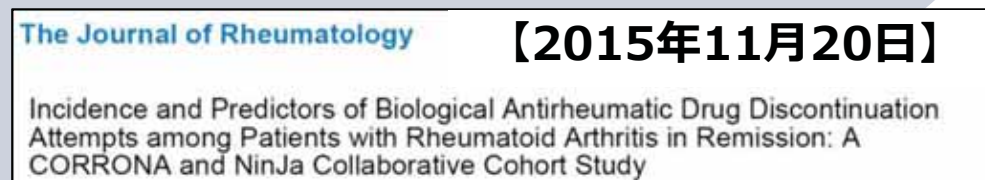
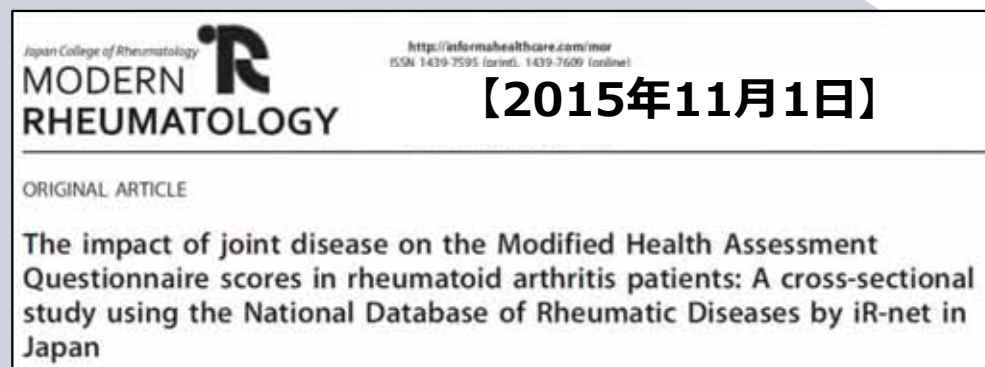


### 2. 主な研究開発成果(続き)

#### 関節リウマチに対するオールジャパンデータベースを用いた遺伝因子探索研究の推進

##### 目的

継続して構築されてきた関節リウマチに対するオールジャパンデータベースを用いた解析研究は、関節リウマチ合併肺病変に関連する遺伝因子の同定に至っている。さらなる促進をねらう。



2002年より継続して構築されてきた関節リウマチに対するオールジャパンデータベース NinJa (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)

NinJaを用いた国内外のコホート結果が実を結び、様々な報告が続いている。

データベースの拡充に基づく  
関節リウマチ関連  
遺伝因子探索研究の加速

##### 成果

国内外で活用可能な関節リウマチの包括的データベースの構築と、遺伝因子探索研究の推進

# I (2) 基礎から実用化へ一貫してつなぐプロジェクトの実施

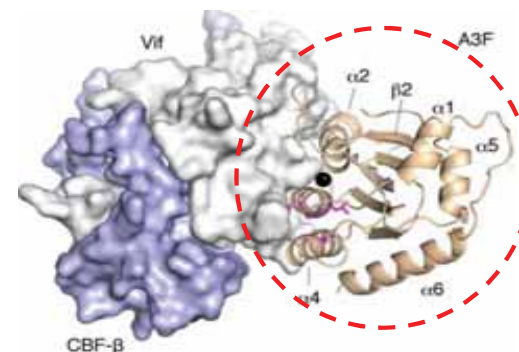
## ⑩その他の健康/医療戦略の推進に必要な研究開発



### 5. エイズ及び肝炎対策に資する研究

#### <エイズ対策に資する研究>

- 成果の著しい研究開発課題を選定し、調整費を交付して日本発の革新的医薬品創出を強く推進。
  - エイズワクチンの国際臨床試験を加速し、ヒト型抗体薬の第I相臨床試験の結果を受けた抗体薬の改善を推進。新規治療薬としては、耐性ウイルスにも有効性の高い化合物の探索研究を加速。
- さらに追加交付により、HIV感染の治癒を目指した研究を推進。
  - HIVリザーバ細胞の同定と排除のメカニズムの解明を加速。ワクチン研究においても、ウイルス様粒子を用いた予防ワクチンの開発を推進。
- 本事業の支援により、右記の論文の成果が得られた。



Journal of Virology 2016

Takuya Tada et al. MARCH8 inhibits HIV-1 infection by reducing virion incorporation of envelope glycoproteins. Nature medicine, 21(12), 2015.

Masaaki Nakashima et al. Structural Insights into HIV-1 Vif-APOBEC3F Interaction. J. Virol., 90(7), 2016.

#### <肝炎対策に資する研究>

- 肝炎については、肝炎ウイルスの増殖過程の解析や肝硬変移行への病態解析などの研究開発課題を中心に支援。
  - 新規治療薬のターゲットを同定し、HTSを実施して、複数の新規治療薬のシーズ(核トランスグルタミナーゼ標的劇症肝炎治療薬、非核酸アナログ新規抗HBV薬等)の同定に貢献。
  - 経口C型肝炎治療薬によるHCV排除後の病態を解析し、病態マーカーへの応用を加速。
  - 追加交付を行い、抗線維化薬のPhase I試験の終了までの時間の短縮、並びに新規B型肝炎治療薬のリードオプチマイゼーションを加速するとともに、新規B型肝炎治療薬の新規ターゲットを単離し、ハイスループットスクリーニング系を構築。

