

# 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

## ③革新的医療技術創出拠点

### 見込評価 ③人材確保・育成を含めた拠点機能の強化・特色化

#### 背景及び課題

- 臨床研究・治験活性化の更なる促進には、治験手続き業務の集約が必要。
- しかしながら、研究実施機関は各々独自のIRBで審査しているケースが多く、中央IRBの活用が思うように進んでいない。



#### 【平成29年度】

臨床研究中核病院等において、審査を受託する要件、審査を委託する機関の審査依頼要件を調整、整理

#### 中央IRBによる一括審査 (将来的なイメージ)



#### 【求める成果】

- ◆ 質の高い臨床開発環境の整備、**審査の質的均一化**
- ◆ 治験・倫理審査委員会の**集約化**
- ◆ 治験・臨床研究の**効率化及びスピードの向上**

平成30年4月  
臨床研究法施行



- ✓ 平成30年度は、臨床研究法の施行に伴い、必然的に中央IRB化が急速に進むことが想定される。
- ✓ 認定臨床研究審査委員会となった機関が参加する協議体を設置し、適宜意見交換を行う。
- ✓ 当該機関においては、これまでの倫理指針に則った審査と法に則った審査や運用上の違いに関する課題の抽出と解決策を検討する。

平成30年度

平成31年度

平成32年度

平成33年度

#### 研究費

臨床研究・治験活性化協議会

#### 協議会の開催

#### 事業費

認定臨床研究審査委員会による課題の抽出

#### 4つのWGによる調査と協議会

- ①臨床研究法の統一書式及びCOI管理様式の見直し
- ②法施行前より実施中の特定臨床研究に関する踏査
- ③技術専門員の評価実績に関する調査
- ④地域ごとの臨床研究審査委員会に関する情報整理と提供方法について検討

#### 調整費

非介入研究における倫理審査基盤整備

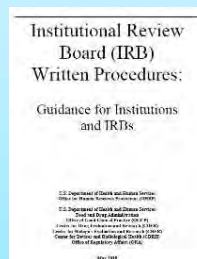
#### ガイドライン作成

#### 協議会

- 平成33年度までを目途に、協議会の中で2~3つのWGを設置し、様式やガイドライン等の改訂に向けて検討
- 成果物は協議会に参加している機関で活用し、適宜見直しを行い、国内における研究者としての視点及び審査の標準化を図る

様式等の運用及び改訂等

非介入研究審査ガイドラインの運用及び改訂



必要性も含め検討

内容の議論

必要に応じて日本版  
チェックリストの作成



# 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

## ③革新的医療技術創出拠点



H30年度評価

見込評価

<成果目標達成状況> ※ I (2)①~⑨のみ

KPI【2020年までの達成目標】	平成30年度の達成状況
医師主導治験届出数：年間40件	36件(AMED全体で59件)
First in human試験(企業主導含む)：年間40件	22件(AMED全体で32件)

# 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

## ③革新的医療技術創出拠点



### 評価軸

橋渡し研究支援拠点、臨床研究中核病院等の一体化を進めたか。

### H30年度評価

### 見込評価

- ・各拠点や病院の一体的な運営を推進するために文部科学省及び厚生労働省と協力しつつAMEDが中心となって、適宜今年度の本プロジェクトの実施内容及びスケジュール等について共有・議論した。年度上半期には、PD、PS、PO、文部科学省、厚生労働省及び革新的医療技術創出拠点とともに全体会議を実施し、当該年度のサイトビジットの重点方針等について拠点間で共有した。
- ・毎年、拠点調査会議(サイトビジット)を行い、前年度サイトビジットでの指摘事項に対する対応や、研究成果の実用化のための体制構築について各拠点の取組状況をヒアリングするとともに、PD、PS、PO、文部科学省、厚生労働省及びサポート機関と連携の上、拠点のARO機能等の体制整備状況について適切なアドバイスをを行った。
- ・平成29年度より、革新的医療技術創出拠点プロジェクト関連シーズについては、文部科学省が所管する橋渡し研究戦略的推進プログラムと厚生労働省が所管する革新的医療シーズ実用化研究事業を、同一の課題評価委員会で一体的に評価出来るよう、PD、PS、PO、文部科学省及び厚生労働省と調整を行い、合同公募を実施した。

# 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

## ③革新的医療技術創出拠点



### 評価軸

人材確保・育成を含めた拠点機能の強化・特色化、ネットワーク化、オープンアクセス化及びシーズの拡大を更に推進したか。

### H30年度評価

### 見込評価

- ・拠点へのサイトビジット等において、プロジェクトマネジメント、臨床研究コーディネーター(CRC)、データマネージャー(DM)、モニタリング、監査、生物統計家、CPC技術員等の人員確保状況および今後の充足予定を把握するとともに、拠点機能の強化・特色化に向けた指導助言を実施した。
- ・拠点機能は概ね整備されてきたため、平成29年度から開始する橋渡し研究戦略的推進プログラム及び医療技術実用化総合促進事業において、拠点機能の特色化を進めていく方針とした。
- ・中央治験審査委員会・中央倫理審査委員会での一括審査促進に向けた取り組み、審査する研究の質の担保を図るについては、前ページ等の③を参照のこと。
- ・生物統計家人材育成支援事業において、生物統計家人材育成支援プロジェクト会議を開催し、それぞれ東京大学大学院、京都大学大学院を中心とする2つの育成拠点の体制整備、教育カリキュラムの策定状況を確認するとともに、平成30年度からの学位授与コースの開設、専門教育・育成研修の実施に向けた指導・助言を行った。
- ・質の高い臨床研究を実施できるようにするため研修については、前ページ等の③-1を参照のこと。また、CPC業務をこなす細胞培養員等に対しては、学会と協働のもと拠点を対象とした講習会を開催するなどの人材育成を継続して行った。
- ・平成30年度には、実務者WGとして、シーズの発掘・実用化を前臨床段階から支援・進捗管理できるプロジェクトマネージャーの育成に関する課題について議論する会議を開催した。また、ARO協議会の知財専門家連絡会と連携した会議を実施した。
- ・ジャパン・ヘルスケアベンチャー・サミット2018にて、臨床研究中核病院6拠点におけるベンチャー支援に関するブースを出展した(2018年10月)。
- ・平成30年度には、拠点が保有するシーズ情報やデータマネジメントシステムについて、サイトビジットによる調査などを通じて確認を行った。
- ・平成30年度には、臨床研究中核病院の臨床研究の質を向上させ、臨床研究のさらなる安全性の確保をはかるため、病院情報システム内の医療情報データの質の担保を図ると共にそのデータを研究等にも利活用できる体制整備を開始した。

# 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

## ③革新的医療技術創出拠点



### 評価軸

各医療機関が有するARO機能について客観的な評価を行ったか。

### H30年度評価

### 見込評価

- ・「支援機能の見える化」を図るため、ARO機能評価事業において、拠点等を含む全国のAROの研究開発支援機能について調査、その結果を類型化しリストを作成し、類型化結果リストをホームページで公開した。
- ・平成30年度はこの内容を活用しつつ、ARO機能の利用者であるアカデミアの視点でAROの支援機能を評価する指標の検討を開始した。

### 評価軸

ICH-GCP準拠の国際水準の質の高い臨床研究や医師主導治験を実施するとともに、ARO機能を持ち、多施設共同研究の支援を行う施設としてこれら拠点の整備を進めたか。

### H30年度評価

### 見込評価

- ・橋渡し研究支援拠点、臨床研究品質確保体制整備病院、臨床研究中核病院、国際共同臨床研究実施推進拠点に対し、ICH-GCP準拠の国際水準の質の高い臨床研究や医師主導治験を実施するための支援を、サイトビジット等を通じて行った。

# 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

---

### ④ 再生医療



### ④再生医療

評定(自己評価)

A

PDPSPPOによる助言や交流会等による研究者同士のネットワークの形成、課題担当者の進捗管理・アドバイスによる橋渡し等、再生医療の迅速な実現を進めるための支援を行った結果、①ヒトiPS細胞由来ドパミン前駆細胞を用いたパーキンソン病患者を対象とした医師主導治験が開始されるなど、30年度中に11件が臨床研究段階又は治験段階に移行しており、臨床研究・治験の実施が進んだ。また、iPS細胞を活用した新規治療薬の探索について3件の治験が開始された。②プロジェクトの運営にあたっては、「再生医療研究事業のマネジメントに関するチェック項目」を作成し、採択時の評価や進捗管理に活用した。また、製薬協とAMEDの共催セミナーを行い、新たなプロジェクト運営の方法を構築した。③さらに、研究交流会や公開シンポジウム等を通じてネットワーク形成、人材育成、患者・一般への情報発信を行うなど、所期の目標を大きく上まわった。以上から、「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再生医療研究開発における顕著な成果事例

PDPSPPOによる助言等の課題管理を実施した結果、30年度中に新たに11件が臨床研究段階又は治験段階に移行した(例:①-1、①-2)。また、疾患特異的iPS細胞の創薬研究の活用については、見つかった候補薬について、3件の治験が開始された(例:①-3)。また、再生医療の産業化に向けた装置や周辺商品の実用化された(例:①-4)。

- ①-1 京都大学iPS細胞研究所高橋淳教授らは、パーキンソン病に対するドパミン神経前駆細胞を用いた医師主導治験を開始した。
- ①-2 慶應義塾大学中村雅也教授らは、亜急性期脊髄損傷に対するiPS細胞由来神経前駆細胞を用いた再生医療等提供計画が厚生労働省再生医療等評価部会で了承された。
- ①-3 慶應義塾大学 岡野教授らは、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の疾患特異的iPS細胞を活用し、同疾患の新規治療薬候補(ロピニロール塩酸塩)を同定するとともに、医師主導治験を開始した。
- ①-4 再生医療向けとして臨床実験に使用可能なヒトiPS細胞用培養液「ReproMed™ iPSC Medium」の発売を開始した。

#### ③研究者育成、人的交流、国際連携等に資する活動

- ③-1 「平成30年度AMED再生医療研究交流会」を開催した。平成30年度は、再生医療実現プロジェクト以外のAMEDの再生医療に関係する研究者やPSPPOにも参加を依頼し、一層の交流促進を図った。
- ③-2 「再生医療ナショナルコンソーシアム」において、平成30年度は31件の臨床研究実施・準備支援が行われるとともに、臨床培養士(初級レベル)から再生医療認定医(上級レベル)まで、幅広い人材育成を目的とした教科書が作成され、平成31年3月21日に刊行された。
- ③-3 再生医療について患者及びその家族・一般を中心に理解を得ることを目的に「平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム」を開催した。
- ③-4 「幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム」において、平成30年度に引き続き「若手研究者枠」を設けた。平成31年度分公募では新たに国際若手研究者育成枠を設定し国際的に活躍できる次世代の研究者の育成を目指した。審査には国際レビューを導入した。また、事業内交流会を会津若松市と協力して実施し、アウトリーチ活動として会津若松市の小・中学校で出張授業およびミニ公開シンポジウムを実施した。
- ③-5 国際連携に関して、国際事業部との事前調整のもと、シンガポール科学技術研究庁A\*STARと共同で2月に「細胞治療」をテーマにワークショップを開催した。また、iPS細胞技術を応用した心毒性評価手法について、国際検証試験に参加するとともに、国際学会で結果を発表した。

#### ②再生関連プロジェクトの一体運営と事業運用改善

- ②-1 「再生医療研究事業のマネジメントに関するチェック項目」を完成させ、本チェック項目を活用することにより、プロジェクトマネージメント及び事業間連携を強化した。
- ②-2 「製薬協・AMED共催セミナー『花開け！再生医療のシーズ』」を開催し、産業界との意見交換を行い、この結果をもとに、平成31年度から新たな産学連携課題を開始すべく、その準備として、企業と研究者のマッチングを行った。
- ②-3 今後の評価や事業設計の参考とするため、再生医療等製品とその競合技術の比較調査を実施した。
- ②-4 疾患特異的iPS細胞を活用した創薬支援を中心に難病研究課・臨床研究課と情報共有を行い、事業協力を進めた。
- ②-5 再生医療研究課のレギュラトリーサイエンスに深く関連する研究課題(移植細胞の造腫瘍性評価、iPS細胞を利用した医薬品毒性評価等)については、規制科学課の「医薬品等規制調和・評価研究事業」と連携し、両課で評価・採択・進捗管理した。
- ②-6 京都大学iPS細胞研究所が作成する臨床用iPS細胞ストックについて有識者からヒアリングを行い、課題を抽出した。

#### ④成果目標達成状況(評価指標)

【2020年までの達成目標】	
・iPS細胞技術を活用して作製した新規治療薬の臨床応用(臨床研究又は治験の開始)	疾患特異的iPS細胞を活用した創薬研究から医師主導治験を4件実施
・再生医療等製品の薬事承認数の増加	ヒト(自己)自己骨髄間葉系幹細胞「STEMIラック注」「脊髄損傷」が5品目として承認
・臨床研究又は治験に移行する対象疾患の拡大 35件	累計42件(対象疾患数37疾患)が臨床研究・治験に移行
・再生医療関係の周辺機器・装置の実用化	臨床実験に使用可能なヒトiPS細胞用培養液「ReproMed™ iPSC Medium」等
・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	国際バリデーション試験、国際安全性薬理学会、CIPA運営委員会等への参加を通じ、国際標準化に向けて提案。ICH(医薬品規制調和国際会議)のコンセプトペーパーに記載された。

# 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

## ④再生医療

### 見込評価



評定(自己評価) <b>A</b>	PD・PS・POによる助言や交流会等による研究者同士のネットワークの形成、課題担当者の進捗管理・アドバイスによる橋渡し等、プロジェクトの連携により、基礎から臨床研究・治験までを切れ目なく支援した結果、①世界で初めてiPS細胞由来の細胞による臨床研究/治験を開始するなど、平成30年度末までに42件が臨床研究段階又は治験段階に移行した。また、iPS細胞を活用した新規治療薬の探索について4件の治験が開始された。②プロジェクトの運営にあたっては、「再生医療研究事業のマネジメントに関するチェック項目」を作成し、採択時の評価や進捗管理に活用した。また、産業界との意見交換をもとに、平成31年度から新たな産学連携課題を開始する。③さらに、研究交流会・再生医療ナショナルコンソーシアム等を通じてネットワーク形成・人材育成支援を行うとともに、公開シンポジウムにおいて患者・一般への情報発信を行うなど、所期の目標を大きく上まわった。以上から、「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。	H27	H28	H29	H30	
		自己評価	A	A	B	A
		主務大臣評価	A	B	B	

### ①再生医療研究開発における顕著な成果事例

PD・PS・POによる助言等の課題管理を実施した結果、30年度末までに新たに42件が臨床研究段階又は治験段階に移行した(例:①-1、①-2)。うち、5件は京都大学iPS細胞研究所が提供するiPS細胞ストックを利用している(①-3)。疾患特異的iPS細胞の創薬研究の活用については、見つかった候補薬について、4件の治験が開始された(例:①-4)。また、再生医療の産業化に向けた装置や周辺商品の実用化された(①-5)。

- ①-1 理研 高橋政代プロジェクトリーダーらにより世界で初めて同種iPS細胞から作成した網膜色素上皮細胞の移植の臨床研究を実施した。
- ①-2 東京医科歯科大学 関矢一郎教授らに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を開始した。また、あわせて、製品の作用機序に関連する性能評価や品質管理項目の設定のため、非侵襲的評価手法の開発を実施した。
- ①-3 京都大学iPS細胞研究所では日本人の約40%をカバーするHLAホモドナー由来iPS細胞株のストックを作成し、研究機関等に提供した。
- ①-4 京都大学 戸口田淳也教授らにより疾患特異的iPS細胞を活用して、進行性骨化性線維異形成症(FOP)の進行を抑える薬剤を発見、実用化に向けた取り組みとして、「創薬基盤推進研究事業」において医師主導治験を実施した。
- ①-5 「iPS細胞大量自動培養装置」等の販売を開始した。

- ②-5 再生医療研究課のレギュラトリーサイエンスに深く関連する研究課題(移植細胞の造腫瘍性評価、iPS細胞を利用した医薬品毒性評価等)については、規制科学課の「医薬品等規制調和・評価研究事業」と連携し、両課で評価・採択・進捗管理した。
- ②-6 PD が全事業の各評価委員会等にオブザーバーとして出席することや各事業の評価委員やPS・POを相互に兼任すること等により、事業内連携の助言、研究開発計画、研究開発費、体制改善の見直し指示が効率的・効果的になされるよう工夫した。

### ③研究者育成、人的交流、国際連携等に資する活動

- ③-1 「AMED再生医療研究交流会」を毎年度開催し、再生医療実現プロジェクトで支援する研究者の交流を促進させると共に若手研究者の発表機会を提供した。
- ③-2 再生医療について毎年度「AMED再生医療公開シンポジウム」を開催した。成果を発表するのみではなく、患者及びその家族・一般を中心に再生医療について理解を得ることができるプログラムにする改善を図ってきた。
- ③-3 「再生医療ナショナルコンソーシアム」において、これまでに61件の臨床研究実施・準備支援が行われるとともに、臨床培養士(初級レベル)から再生医療認定医(上級レベル)まで、幅広い人材育成を目的とした教科書が作成され、平成31年3月21日に刊行された。
- ③-4 「幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム」を平成28年度から開始し、若手研究者育成の枠を設け、若手研究者の育成を進めた。さらに平成31年度公募では国際若手研究者育成枠を設け、国際レビューの導入を行った。平成30年度は、事業内交流会を会津若松市と協力して実施し、アウトリーチ活動として会津若松市の小・中学校で出張授業およびミニ公開シンポジウムを実施した。
- ③-5 iPS細胞技術を応用した医薬品心毒性評価法について、国際バリデーション試験、国際安全性薬理学会、CiPA運営委員会等への参加を通じ、国際標準化に向けて提案した。ヒトiPS細胞由来心筋細胞等を用いた新しいアプローチの利用可能性を検討することがICH(医薬品規制調和国際会議)のコンセプトペーパーに記載された。

### ②再生関連プロジェクトの一体運営と事業運用改善

- ②-1 「再生医療研究事業のマネジメントに関するチェック項目」を完成させ、本チェック項目を活用することにより、プロジェクトマネジメント及び事業間連携を強化した。
- ②-2 「製薬協・AMED共催セミナー『花開け！再生医療のシーズ』」を開催し、実用化に向けて産業界との意見交換を行うとともに、企業と研究者のマッチングの機会を提供した。平成31年度は新たな産学連携の公募開始するとともにアカデミアの研究者を対象とした相談会を実施する。
- ②-3 再生医療等製品とその競合技術の比較調査を実施し、調査結果について勉強会を行い、今後の評価や事業設計の参考とする。
- ②-4 臨床研究促進を支えるための基盤整備として、再生医療等データ登録システムの登録及びデータの提供を開始した。

### ④成果目標達成状況(評価指標)

前頁④を参照  
(平成30年度末までの状況)



# 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

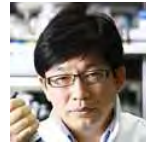
## ④再生医療

### H30年度評価

#### ①再生医療研究開発における顕著な成果事例

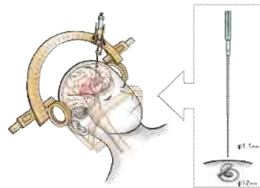
##### ①-1 京都大学・高橋 淳 教授 他

パーキンソン病に対する他家iPS細胞を用いた  
医師主導治験



- パーキンソン病に対して、他家由来iPS細胞からドパミン神経前駆細胞を作製し、移植する医師主導治験。

現在、1例実施。(予定症例数:7例)。



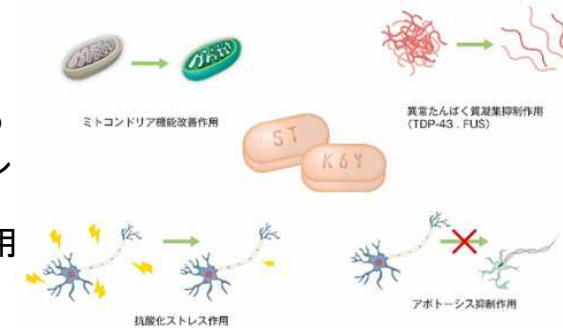
iPS細胞から分化誘導したドパミン神経前駆細胞(約500万個)を、注射針のような器具を用い、パーキンソン病の患者の脳に細胞を注入する。

##### ①-3 慶應義塾大学 岡野教授 他

筋萎縮性側索硬化症(ALS)への疾患特異的  
iPS細胞を活用した創薬研究と同定されたロ  
ピニロール塩酸塩への医師主導治験



ALSに対する  
ロピニロール  
塩酸塩の期  
待される作用



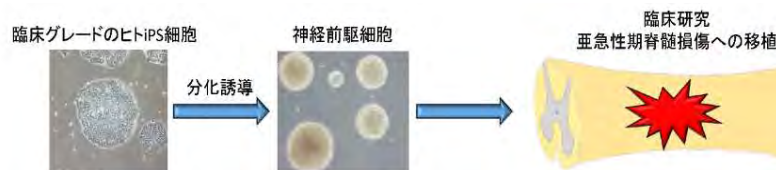
##### ①-2 慶應義塾大学 中村 雅也 教授 他

亜急性期脊髄損傷に対するiPS 細胞由来神経前駆  
細胞を用いた臨床研究



- 亜急性期脊髄損傷の患者さん(受傷後1ヶ月以内)を対象として、ヒトiPS 細胞を用いた世界初の臨床研究。

- 平成31年3月に厚生科学審議会再生医療等評価部会にて了承(予定症例数:4例)。



##### ①-4 再生医療の産業化に向けた装置や周辺商品の の実用化



生物由来原料基準をクリアし、再生医療向けとして  
臨床実験に使用可能なヒトiPS細胞用培養液  
「ReproMed™ iPS Medium」

# 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

## ④再生医療

### H30年度評価

#### ②再生関連プロジェクトの一体運営と事業運用改善

②-1 再生医療における臨床段階に移行するために必要なデータ、規制等を取りまとめた「再生医療研究事業のマネジメントに関するチェック項目」を平成30年5月に完成した。平成31年度「再生医療実用化研究事業」をはじめ、関連する事業の中間評価や事前評価等で本チェック項目を活用することにより、プロジェクトの運営や事業間連携を強化した。

②-2 「製薬協・AMED共催セミナー『花開け！再生医療のシーズ』」を開催し、実用化に向けて再生医療のシーズをアカデミアから製薬企業にスムーズに受け渡すために必要なことについて、アカデミアと製薬企業等産業界でディスカッションを行った。この結果をもとに、平成31年度から新たな産学連携課題を開始すべく、その準備として、企業と研究者のマッチングを行った。

②-3 今後の評価や事業設計の参考とするため、再生医療等製品とその競合技術の比較調査を実施した。

②-4 疾患特異的iPS細胞を活用した創薬支援を中心に難病研究課・臨床研究課と情報共有を行い、事業協力を進めた。

②-5 再生医療研究課のレギュラトリーサイエンスに深く関連する研究課題(移植細胞の造腫瘍性評価、iPS細胞を利用した医薬品毒性評価等)については、規制科学課の「医薬品等規制調和・評価研究事業」と連携し、両課で評価・採択・進捗管理した。

②-6 京都大学iPS細胞研究所が作成する臨床用iPS細胞ストックについて有識者からヒアリングを行い、課題を抽出した。

#### 研究マネジメントに関するチェック項目（再生医療） ステージゲート



# 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

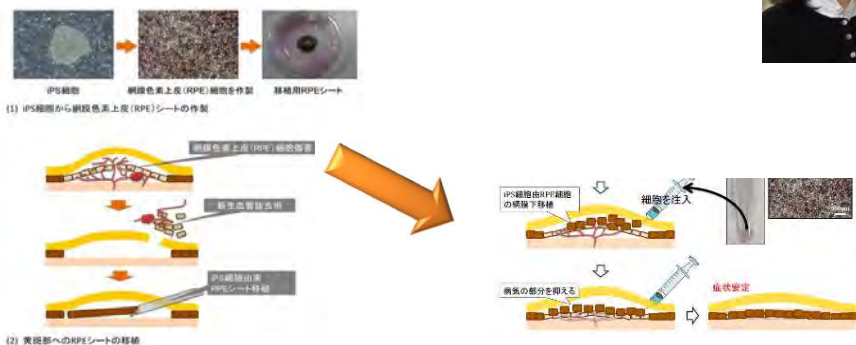
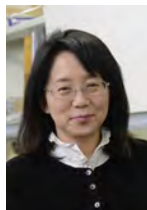


## ④再生医療

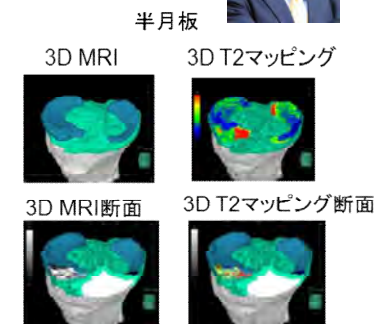
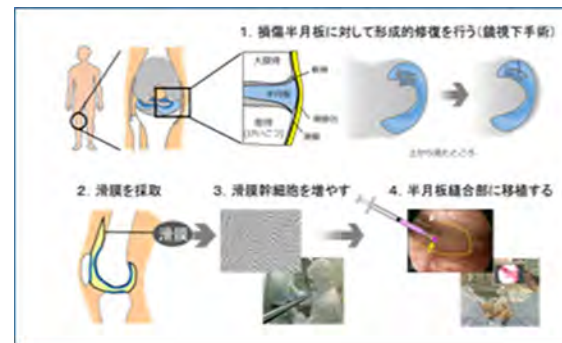
### 見込評価

#### ①再生医療研究開発における顕著な成果事例

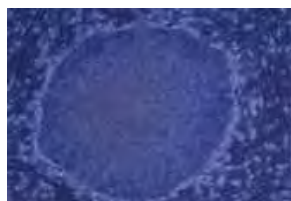
①-1 理研 高橋政代プロジェクトリーダー 他  
同種iPS細胞から作成した  
網膜色素上皮細胞の移植臨床研究の実施



①-2 東京医科歯科大学 関矢一郎教授 他  
半月板損傷患者を対象とした再生医療等製品の  
治験の開始。非侵襲的評価手法の開発を実施

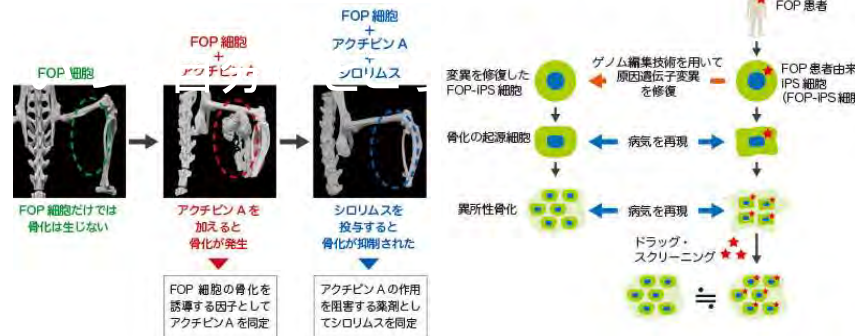


①-3 京都大学iPS細胞研究所  
日本人の約40%をカバーする  
HLAホモドナー由来iPS細胞株  
のストックを作成、提供



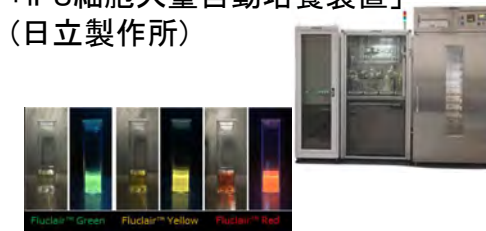
[Caption]  
iPS cells derived from adult human dermal fibroblasts  
[Photo credit]  
Shinya Yamanaka, CiRA

①-4 京都大学 戸口田淳也教授 他  
疾患特異的iPS細胞を活用した進行性骨化性  
線維異形成症(FOP)の進行を抑える薬剤の同  
定と医師主導治験の実施



①-5 再生医療の産業化に向けた装置や周辺商品の実用化

「iPS細胞大量自動培養装置」  
(日立製作所)



幹細胞標識用超低毒性量子ドット  
「Fluclair™」  
(富士フイルム和光純薬工業)

# 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

## ④再生医療



### 見込評価

#### ②再生関連プロジェクトの一体運営と事業運用改善

②-1 「再生医療研究事業のマネジメントに関するチェック項目」の作成・活用

H30年度評価で記載

②-2 「製薬協・AMED共催セミナー『花開け！再生医療のシーズ』」(平成30年7月)を開催し、実用化に向けて再生医療のシーズをアカデミアから製薬企業にスムーズに受け渡すために必要なことについて、アカデミアと製薬企業等産業界でディスカッションを行った。この結果をもとに、平成31年度から新たな産学連携課題の公募を開始する。また、平成31年度には、早期の段階でマーケティングやターゲティングの検討を行い、アカデミアのシーズをより企業にとって魅力的なシーズとするため、アカデミアの研究者を対象とした相談会を実施する。

②-3 再生医療等製品とその競合技術の比較調査を実施し、調査結果について勉強会を行い、今後の評価や事業設計の参考とする。

②-4 再生医療臨床研究促進基盤整備事業(平成28年度～)において、再生医療学会を中心に、再生医療の知識・経験を有する大学、医療機関等が連携する「ナショナルコンソーシアム」の活動の一つとして、再生医療等データ登録システム(NRMD)の構築を進めている。臨床研究に関しては、再生医療等臨床研究データ登録システム(NRMD/CR)に平成29年10月2日より眼科関連研究(RPE臨床研究データ)の登録受入を開始、上市済みの製品に関しては、再生医療等製品使用データ登録システム(NRMD/PMS)に平成30年3月30日に、第一例目の製品の登録を開始し、データの提供も開始した。

②-5 「医薬品等規制調和・評価研究事業」との連携

H30年度評価で記載

②-6 PDが全事業の各評価委員会等にオブザーバーとして出席することや各事業の評価委員やPS・POを相互に兼任すること等により、事業内連携の助言、研究開発計画、研究開発費、体制改善の見直し指示が効率的・効果的になされるよう工夫した。



# 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

## ④再生医療

### ③研究育成、人的交流、国際連携等に資する活動

#### H30年度評価

③-1 「平成30年度AMED再生医療研究交流会」を開催した。平成30年度から新たに再生医療実現プロジェクト以外の難病研究課、がん研究課、臨床研究課、脳と心の研究課、産学連携課、医療機器研究課が支援している再生医療に関係する研究者や他プロジェクトPSPOにも参加枠を広げ一層の交流を促進させた。

③-2 「再生医療ナショナルコンソーシアム」において、平成30年度には新たに31件の支援を行い、合計61件の臨床研究実施・準備支援が行われた。また、臨床培養士(初級レベル)から再生医療認定医(上級レベル)まで、幅広い人材育成を目的とした教科書が作成され、平成31年3月21日に刊行された。

③-3 再生医療について患者及びその家族・一般を中心に理解を得ることを目的に「平成30年度AMED再生医療公開シンポジウム」を開催した。治験実施中の研究課題、これから臨床研究に入る研究課題、機作研究課題に関する講演の他、パネルディスカッションやポスター解説を織り交ぜて、第一線の再生医療の研究者による、再生医療をわかりやすく解説を行った。

③-4 「幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム」を平成28年度に開始した。その中で、次世代のシーズ作りを目指した基礎的な研究開発を実施するとともに、公募の際には、若手研究者枠を必ず設け、若手研究者の登用を積極的に進めた。平成31年度の公募では、若手研究員が海外において研究を実施することを必須とする、国際若手研究者育成枠を設けている。この枠では、国際レビューを導入した。平成30年度は、事業内交流会を会津若松市と協力して実施し、アウトリーチ活動として会津若松市の小・中学校で出張授業及びミニ公開シンポジウムを実施した。

③-5 シンガポール科学技術研究庁A\*STARとさらなる連携強化を図るため、シンガポール事務所の協力の下、国際事業部との適切な事前調整で決定された「細胞治療」をテーマに、2月26-27日にワークショップを開催した。

#### 見込評価

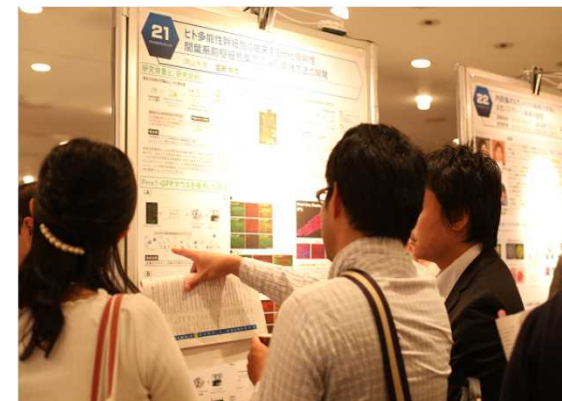
③-1 毎年度継続して「AMED再生医療研究交流会」を開催し、再生医療実現プロジェクトで支援する研究者の交流を促進させるとともに若手研究者に発表機会を提供した。また、ポスター発表は、若手研究者を中心に発表してもらおう等、若手の活躍の場を提供した。

③-2 再生医療公開シンポジウムを毎年度、継続して実施してきたが、その中で、当初の研究成果の情報発信を中心としたものから、患者・一般向けに、再生医療への理解を高めるものへと内容を変化させた。臨床研究・治験段階に入る研究課題が増える中で、再生医療への患者・一般の関心が高まる中、研究者と参加者の交流を行う場にもすることが出来た。

③-3 平成30年度評価③-2に記載。

③-4 平成30年度評価③-4に記載。

③-5 iPS細胞技術を応用した心毒性評価手法の開発について、国際検証試験により、ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いて医薬品による致死性不整脈の発生リスクを評価できることを明らかにし、その論文が受理された。また、国際安全性薬理学会で発表し、議論を行った。さらに、2018年11月に開催されたICHIにおいて、作業部会が設置され、ヒトiPS細胞由来心筋細胞等を用いた新しいアプローチの利用可能性を検討することがコンセプトペーパーに記載された。



# 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

## ④再生医療



H30年度評価

見込評価

### <成果目標達成状況>

KPI【2020年までの達成状況】	① 平成31年3月迄の累積達成状況	② ①のうち、平成30年度の達成状況
<p>・iPS細胞技術を活用して作製した新規治療薬の臨床応用（臨床研究又は治験の開始）</p>	<p>患者由来の疾患特異的iPS細胞を活用した創薬研究により、4件の治験が開始された。① 京都大学iPS細胞研究所 戸口田教授らグループが行った、進行性骨化性線維異形成症（FOP）へのシロリムスの治験、② 慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科学教室の小川郁教授、藤岡正人専任講師らが生理学教室（岡野栄之教授）との共同研究の上で、Pendred症候群に対する、シロリムスの治験③ 慶應義塾大学病院神経内科診療科部長の中原仁教授、診療科副部長の高橋慎一准教授らが生理学教室（岡野栄之教授）との共同研究の上で、ALSへのロピニロール塩酸塩の治験、④京都大学iPS細胞研究所 井上治久教授らによる、疾患特異的iPS細胞を用いたスクリーニングにより、ALSへのポストニブの治験</p>	<p>慶應義塾大学医学部生理学教室の岡野栄之教授らが作成した疾患特異的iPS細胞を用いた創薬応用技術により、2件の治験が開始された。① 慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科学教室の小川郁教授、藤岡正人専任講師らによる、Pendred症候群に対する、シロリムスの治験の実施。② 慶應義塾大学病院神経内科診療科部長の中原仁教授、診療科副部長の高橋慎一准教授らによる、ALSへのロピニロール塩酸塩の治験の実施。③ 京都大学iPS細胞研究所 井上治久教授らによる、疾患特異的iPS細胞を用いたスクリーニングにより、ALSへのポストニブの治験を開始。</p>
<p>・再生医療等製品の薬事承認数の増加</p>	<p>これまで累計で5品目、7症例が承認された。H27年度以降の承認は、① 条件・期限付承認としてヒト（自己）骨格筋由来細胞シート（「ハートシート」（テルモ株式会社）「虚血性心疾患」、② ヒト（同種）骨髄由来間葉系幹細胞（「テムセルHS 注」（JCR ファーマ株式会社 「GVHD」）、H28年度に ③ 適応追加としてヒト（自己）表皮由来細胞シート（「ジェイス」（株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング）「先天性巨大色素性母斑」）、H30年度に、④ 条件・期限付承認としてヒト（自己）自己骨髄間葉系幹細胞「ステミラック注」（ニプロ株式会社）「脊髄損傷」が承認された。また、⑤ヒト（自己）表皮由来細胞シート（「ジェイス」（株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング）「表皮水疱症」の適応が追加された。</p>	<p>・条件・期限付承認として12月28日にヒト（自己）自己骨髄間葉系幹細胞「ステミラック注」（ニプロ株式会社）「脊髄損傷」が承認された。 ・12月28日にヒト（自己）表皮由来細胞シート（「ジェイス」（株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング）の「表皮水疱症」の適応が追加された。</p>
<p>・臨床研究又は治験に移行する対象疾患の拡大 <u>35</u>件</p>	<p>「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」、「再生医療実用化研究事業」等で推進する研究開発について、42 件（対象疾患数：37疾患）が臨床研究又は治験に移行し、対象疾患は着実に拡大、KPIを達成した。</p>	<p>「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」、「再生医療実用化研究事業」等で推進する研究開発について、11件（対象疾患数：10疾患）が臨床研究又は治験に移行し、対象疾患が拡大した。</p>

# 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

## ④再生医療



H30年度評価

見込評価

### <成果目標達成状況>

KPI【2020年までの達成状況】	① 平成31年3月迄の累積達成状況	② ①のうち、平成30年度の達成状況
<p>・再生医療関係の周辺機器・装置の実用化</p>	<p>経済産業省「再生医療の産業化に向け評価基盤技術開発事業」からは① 日立製作所がiPS細胞自動培養装置を、② 大陽日酸は小型でドライアイス不要の生体試料搬送容器CryoHandyを実用化、販売開始した。また、③ リプロセルが実用化したDMSOフリータイプの細胞凍結保存液が、薬機法に基づく原薬等登録名簿(マスターファイル)に登録された。また、④ リプロセルは、生物由来原料基準をクリアし、再生医療向けとして臨床実験に使用可能なヒトiPS細胞用培養液「ReproMed™ iPSC Medium」を発売開始した。</p> <p>文科省「再生医療実現拠点ネットワークプログラム技術開発個別課題」からは、マトリクスームが⑤-1 細胞培養基質のラミニンの高純度精製品iMatrix-411、⑤-2 希釈操作が不要なEasy iMatrix-511、⑤-3 Easy iMatrix-511をコーティングプレート化したQuick iMatrix-511を実用化・販売開始した。また、⑥ 名古屋大学にて開発した「幹細胞標識用超低毒性量子ドット」を和光純薬工業が「Fluclair™」として商品化した。</p>	<p>④ リプロセルは、生物由来原料基準をクリアし、再生医療向けとして臨床実験に使用可能なヒトiPS細胞用培養液「ReproMed™ iPSC Medium」を発売開始した。尚、本製品はフィーダー(iPS細胞の培養・維持を支持する働きをする細胞)を用いない拡大培養および分化誘導にも使えることが確認されている。</p>
<p>・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</p>	<p>これまで進めていた国内の大規模検証試験により、ヒトiPS細胞由来心筋細胞はヒト心電図データを反映すること、精度よく不整脈リスクを予測できることを明らかにした。また、国際検証試験に参加して、米国FDAらとともにヒトiPS細胞由来心筋細胞の評価系に関して再現性や有用性を明らかにした。国内外の検証試験等の進捗状況を国際会議などで発表、提案し、国際標準化に向けて国際的な議論を行った。さらに、2018年11月に開催されたICHにおいて、S7B及びE14ガイドラインに関する作業部会が設置され、ヒトiPS細胞由来心筋細胞等を用いた新しいアプローチの利用可能性を検討することがコンセプトペーパーに記載された。国際コンソーシアムやICH作業部会等と連携しながら、引き続き、検討を進めている。</p>	<p>現在の進捗状況は、FDAらとともに行った国際検証試験により、ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いて医薬品による致死性不整脈の発生リスクを評価できることを明らかにし、その有用性を示した論文が受理された。</p> <p>ワシントンDCで開催された国際安全性薬理学会(平成30年10月1日)における心毒性シンポジウムで発表、提案し、国際的な議論を行った。</p> <p>さらに、2018年11月に開催されたICHにおいて、S7B及びE14ガイドラインに関する作業部会が設置され、ヒトiPS細胞由来心筋細胞等を用いた新しいアプローチの利用可能性を検討することコンセプトペーパーに記載された。国際コンソーシアムやICH作業部会等と連携しながら、引き続き、検討を進めている。</p>

# 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

## ④再生医療



### 評価軸

安全なiPS細胞の提供に向けた取組、幹細胞操作技術等のiPS細胞等の実用化に資する技術の開発・共有、再生医療の基礎研究・非臨床試験の推進等を実施したか。

### H30年度評価

- ・iPS細胞中核拠点(京都大学CiRA)にて、平成31年3月にHLA型日本人第4位・末梢血由来のiPS細胞ストックの提供を開始した。既に提供を行っているiPS細胞ストックと合わせると、日本人の約40%をカバーできると考えられ、より広い患者さんを対象とした再生医療の提供が可能となった。また引き続き、臨床用HLAホモiPS細胞ストック事業のための、ドナーリクルートを行っている。
- ・京都大学CiRAの金子新准教授らは、ゲノム編集技術を用いて、HLA遺伝子を選択的に破壊することにより、他家移植の際にレシピエントのキラーT細胞とNK細胞の両方からの攻撃を回避し免疫拒絶反応を抑制するiPS細胞を作製する技術を開発した。本研究は、次世代のiPS細胞ストックの構築に向けた重要な技術となることが期待される。
- ・慶応義塾大学医学部の岡野栄之教授は、慢性期の脊髄損傷モデルマウスに対してNotchシグナル阻害剤で前処理したヒトiPS細胞から樹立した神経幹/前駆細胞の移植治療単独で、運動機能を回復・維持させることに成功した。また本神経幹/前駆細胞は、再生や運動機能回復が困難といわれる過酷な状況においても、軸索の再生・伸長が起こり、再髄鞘化も誘導することが明らかとなった。ヒトiPS細胞由来神経幹/前駆細胞移植の臨床応用を実現させる上で、非常に大きな成果である。

### 見込評価

- ・京都大学IPS細胞研究所は、平成27年8月6日より臨床に使用出来るiPS細胞ストックの配布を開始した。その後、提供株を徐々にふやしていき、2019年3月にはHLA型日本人第4位・末梢血由来のiPS細胞ストックまで提供を開始することができた。既に提供を行っているiPS細胞ストックと合わせると、日本人の約40%をカバーできると考えられる。臨床研究用iPS細胞ストックの提供可能により、臨床研究、治験に向けた研究が加速することとなり、最近の同種iPS細胞を使用した臨床研究・治験の実施につながっている。
- ・使用しない試薬を使用した可能性が否定できないため、iPS細胞中核拠点(京都大学IPS細胞研究所)で構築を進める臨床用iPS細胞ストックの一部の供給を停止したが、①指導的人材の確保を含めた体制強化、②工程管理システムの最適化・管理機能強化、③CSV(Computerized System Validation)※の実施と自動化システムの導入、④予期せぬシステム障害に備えるシステム堅牢性の確保を進め、GCTP(Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice)に準拠したストック供給に向け体制を構築し、平成29年10月6日に供給を再開しており、安定した供給が出来ている。
- ・ヒトiPS細胞の分化誘導に関する研究開発が着実に実施されており、臨床研究・治験に段階に進んでいる。また、非臨床試験の内容等の共有を実施するとともに、多能性幹細胞の分化特性に関する研究開発を実施している。



# 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

## ④再生医療



### 評価軸

再生医療の臨床研究及び治験の推進や再生医療等製品の安全性評価手法の開発等を行ったか。

### H30年度評価

- ・京都大学iPS細胞研究所の高橋淳教授らは、平成30年8月より、京都大学医学部付属病院にて、医師主導治験を開始した。50歳から69歳の7名のパーキンソン病患者を対象に、ヒトiPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞を移植し、移植後2年間の経過観察を行い、安全性と有効性を評価する予定である。本治験で安全性や有効性が確認できれば、病気が進行すると症状のコントロールが難しかったパーキンソン病患者の症状改善が可能となる。
- ・慶應義塾大学医学部の中村雅也教授らは、脊椎損傷に対する再生医療と並行して、リハビリテーション治療の内容、プロトコルのあり方、効果測定方法の標準化を目指す臨床研究を計画し、平成30年2月の厚生科学審議会再生医療等評価部会から実施の承認を得た。
- ・国立医薬品食品衛生研究所の佐藤部長らは、ヒトiPS細胞等の多様性幹細胞由来移植細胞の臨床応用における最大の隘路とされる造腫瘍性評価について、国内外の動向調査を行った結果、性能が担保された造腫瘍性試験における非臨床評価が重要であることを再確認した。本成果を広く海外に周知する目的で、健康環境科学研究機構(HESI)のCT-TRACS委員会で、各極産官学メンバーと共同でポジションペーパー案を作成し、公開の準備を行っている。また、造腫瘍性試験に関する官民共同・多施設による研究体制を構築し、造腫瘍性試験に代替可能な簡易試験法を標準化するため、簡易試験法の性能を検討し、その結果を論文にまとめ、公表準備を進めている。

### 見込評価

- ・臨床研究及び治験の推進については、「再生医療実用化研究事業」において、ヒト幹細胞を用いた実用化に近い個別の研究課題に対する支援を行った。これまで41件の臨床研究又は医師主導治験が実施され、そのうち、8件が「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」から引き続き、「再生医療実用化研究事業」で支援を行ったものである。「再生医療実用化研究事業」の支援により医師主導治験を行ったもののうち、3件が薬事承認申請をする予定とされており、薬事承認申請に向けて、5件が企業治験に移行する等、再生医療等製品の薬事承認に向けて、着実に進捗した。
- ・「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」に引き続いて支援している「再生医療実用化研究事業」において、神戸市立神戸アイセンター病院研究センターの高橋政代センター長らは、神戸中央市民病院(現、神戸市立神戸アイセンター病院)、大阪大学、京都大学iPS細胞研究所と連携し、平成29年2月より、目の難病である加齢黄斑変性を対象に、同種iPS細胞から作製した網膜色素上皮細胞を移植する臨床研究を開始し、5例の移植を完了した。今後、臨床研究や治験を積み重ね、加齢黄斑変性のみならず、網膜色素上皮の異常について対応可能な新たな治療法を提供することが可能になる。
- ・再生医療における品質・安全性評価手法の開発に向けた取組みとして、医薬品等規制科学課の医薬品等規制調和・評価研究事業と連携しながら、「再生医療研究における品質及び安全性の評価に係る調査研究」(平成28年度～平成30年度)の研究課題を実施した。本研究では、再生医療研究課が所管する4事業の144課題から抽出したデータをもとに調査研究を実施し、成果を研究課題にフィードバックし、課題管理に活用している。

# 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

## ④再生医療



### 評価軸

再生医療の実現化を支える産業基盤を構築したか。

### H30年度評価

- ・国内でヒト細胞原料を安定的に供給するため、「国内医療機関からのヒト(同種)体性幹細胞原料の安定供給モデル事業」では、ヒト細胞原料の供給にかかる体制整備に向けた研究を平成30年度より開始した。また本事業に併走して、ヒト細胞原料供給に関わる法的・倫理的な課題等を議論する有識者からなる検討委員会を設置し、3回委員会を開催し、細胞取得のために必要なIC等、優先項目について議論した。
- ・「再生医療等の産業化に向けた評価手法等の開発」では、個々の再生医療等製品の開発における安全性や有効性に関する評価手法の確立や、製造工程合理化の検討等を行っており、大阪大学宮川特任教授ら研究グループは、大日本印刷株式会社と共同で、人工知能(AI)技術を応用した、再生医療等製品に対するマイコプラズマ 否定試験を自動で判定する細胞画像解析ソフトを開発した。
- ・平成30年度より「再生医療シーズ開発加速支援」を起ち上げ、ベンチャー含む民間企業が進める再生医療のシーズ開発において、臨床開発に進むために必要な薬事規制に沿った非臨床試験や製造工程の整備等を早期段階から行うための支援開始した。

### 見込評価

- ・「再生医療の産業化に向けた細胞製造・加工システムの開発」において、細胞を安定的に大量かつ安全安価に製造・加工する基盤技術として、拡大培養、分化誘導、品質管理、加工、保存等各プロセスにおいて、個別要素の自動化や培地・基材等の周辺技術を開発したと共に、各プロセスが連携した細胞製造システムを構築し、従来の1/10のコスト、細胞回収量が1010 個/バッチを達成した。また、各工程を統合し一貫した製造工程を、川崎市殿町のライフイノベーションセンター内に設置したクリーンルームおよび大阪大学吹田キャンパス集中研究所にて実証した。
- ・「再生医療等の産業化に向けた評価手法等の開発」において、日立製作所が、大日本住友製薬と京都大学との共同でパーキンソン病に対するiPS 細胞由来細胞製剤の製造工程で用いる閉鎖型大量自動培養装置を開発し、GCTP省令 に適合した製品製造が可能な装置(「iACE2」)として国内で初めて製品化する等、大量細胞供給技術の実用化を実現した。
- ・細胞製造プロセスの構築に加え、細胞製造システムに関連するISO/TC276/WG4 (Bioprocessing) 及びISO/TC198/WG9 (Aseptic processing) において、日本発提案を日本主導で国際標準化のステージを着実に進めた。また、再生医療等製品製造工程管理に大きく影響する細胞数/品質管理の国際標準化戦略を考慮し、ISO/TC276/WG3 (Analytical methods) へも日本発の関連文書提案を進めた。

# 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

## ④再生医療



### 評価軸

新薬開発の効率性の向上を図るために、連携してiPS細胞等を用いた創薬等研究を支援したか。

### H30年度評価

・疾患特異的iPS細胞を活用した創薬支援を中心に難病研究課・臨床研究課と情報共有を行い、事業協力を進めた。その中で、再生医療研究課で支援した慶應大学 岡野栄之教授がペンドレット症候群の患者さんからのiPS細胞を活用して病態解明と治療に向けての候補化合物である、シロリムスを同定し、臨床研究課で支援している慶應大学 小川 郁先生らによる治験の実施に結びつけた。また、岡野教授は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の患者さん由来のiPS細胞を活用し、治療薬候補として、パーキンソン病治療薬である「ロピニロール塩酸塩」の同定を行い、難病研究課で支援している慶應義塾大学病院の中原仁教授、高橋慎一准教授の第I/IIa相医師主導治験を開始へとつなげることが出来た。  
・京都大学iPS細胞研究所の井上治久教授はALS患者さん由来のiPS細胞を活用し、慢性骨髄性白血病の治療薬「ボスチニブ」を治療薬候補として同定し、臨床研究課における事業で医師主導治験を開始した。

### 見込評価

・平成29年度より「疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」を開始した。難病等由来の疾患特異的iPS細胞を樹立し疾患メカニズムを解明し、解析技術の高度化や創薬スクリーニング系の構築をめざす14件の「研究拠点」した。また、多数の健常人からiPS細胞を樹立して対照群の作成に資する1件の「iPS細胞樹立課題」(京大CiRA)を採択するとともに「バンク活用促進課題」(理化学研究所バイオリソースセンター)を採択した。それぞれの拠点で研究開発を進めるとともに、樹立課題やバンク課題を通じて、作成したiPS細胞を幅広く活用するための取り組みを進めている。  
・疾患iPS細胞を活用した創薬支援として、京都大学iPS細胞研究所の戸口田淳也教授らが行っている進行性骨化性線維異形成症(FOP)向け創薬研究では、「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」(疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究)・「創薬基盤推進研究事業」の連携により、世界で初めて、疾患特異的iPS細胞の樹立からFOP患者に対するシロリムスを用いた医師主導治験まで進める事が出来た。

# 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

## ④再生医療



### 評価軸

iPS細胞技術を応用した心毒性評価手法の開発及び国際標準化への提案を行ったか。

### H30年度評価

これまで進めていた国内の大規模検証試験により、ヒトiPS細胞由来心筋細胞はヒト心電図データを反映すること、精度よく催不整脈リスクを予測できることを明らかにした。また、国際検証試験に参加して、米国FDAらとともにヒトiPS細胞由来心筋細胞の評価系に関して再現性や有用性を明らかにした。国内外の検証試験等の進捗状況を国際会議などで発表、提案し、国際標準化に向けて国際的な議論を行った。さらに、2018年11月に開催されたICHにおいて、S7B及びE14ガイドラインに関する作業部会が設置され、ヒトiPS細胞由来心筋細胞等を用いた新しいアプローチの利用可能性を検討することがコンセプトペーパーに記載された。国際コンソーシアムやICH作業部会等と連携しながら、引き続き、検討を進めている。

### 見込評価

FDAらとともに行った国際検証試験により、ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いて医薬品による致死性不整脈の発生リスクを評価できることを明らかにし、その有用性を示した論文が受理された。

ワシントンDCで開催された国際安全性薬理学会(平成30年10月1日)における心毒性シンポジウムで発表、提案し、国際的な議論を行った。さらに、2018年11月に開催されたICHにおいて、S7B及びE14ガイドラインに関する作業部会が設置され、ヒトiPS細胞由来心筋細胞等を用いた新しいアプローチの利用可能性を検討することコンセプトペーパーに記載された。国際コンソーシアムやICH作業部会等と連携しながら、引き続き、検討を進めている。

# 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

## ④再生医療



### 評価軸

幹細胞による創薬支援の実現化を支える技術基盤を構築したか。

### H30年度評価

- ・「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」(疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム)では、「バンク活用促進課題」(理化学研究所バイオリソースセンター)に、拠点等から疾患特異的iPS細胞等の寄託を受けるバンクの運営体制を構築し、平成30年度は42患者由来の22疾患、95株の寄託を受け、60疾患、178株を提供した。
- ・「再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発」では、これまでのiPS細胞研究の成果を活用し、iPS細胞等から分化誘導した各種臓器細胞をチップ等のデバイス上に搭載することで、医薬品候補化合物の安全性や薬物動態等の評価が可能な新たなシステムの基盤技術を開発している。ユーザー(製薬企業)ニーズを踏まえ、デバイスのプロトタイプを開発すると共に、iPS細胞由来の各種臓器細胞の高機能化を図る等、要素技術の開発を進めた。

### 見込評価

- ・「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」のサブプログラムとして、平成29年度から「疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム」を開始し、研究拠点(14拠点)、iPS細胞樹立課題(健常人のiPS細胞樹立・寄託)、バンク活用促進課題(iPS細胞の活用される環境整備)を採択した。
- また、多くの研究者・企業に活用される環境を整備するために1件のバンク活用促進課題を採択し、疾患特異的iPS細胞等の寄託を受けるバンクの運営体制を構築した。その結果、819患者由来の402疾患、3388株の寄託を受け、119疾患における364株、499本を提供した(平成30年度2月現在)。また、寄託された疾患特異的iPS細胞のリストを平成30年1月にウェブ上で一般公開した。
- ・幹細胞を用いて医薬候補品の安全性や薬物動態等の評価の基盤技術の構築を目指すため、平成29年度に「再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発」を開始した。これまでのiPS細胞研究の成果を活用し、iPS細胞等から分化誘導した各種臓器細胞をチップ等のデバイス上に搭載することで、医薬品候補化合物の安全性や薬物動態等の評価が可能な新たなシステムの基盤技術を開発している。本事業ではユーザー(製薬企業)ニーズを踏まえ、デバイスのプロトタイプを集中研の形で開発を進め、iPS細胞由来の各種臓器細胞の高機能化を図る等、要素技術の開発を進めた。

# 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

---

### ⑤ オーダーメイド・ゲノム医療

# 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

## ⑤オーダーメイド・ゲノム医療

H30年度評価



評定(自己  
評価)

A

①臨床ゲノム情報統合データベース整備事業、ゲノム創薬基盤推進研究事業を通じ、今年度からがんゲノムにつながるがんオンコパネルの開発や医薬品の製造販売承認の取得等が実現し、②臨床ゲノム情報統合データベース(MGeND)への日本人集団の疾患関連変異データの蓄積、東北メディカル・メガバンク計画による日本人基準ゲノム配列(JRGA)等の公開やゲノム情報等の公開が進むとともに、③データシェアリングポリシー適用事業拡大とゲノム医療データのグローバルシェアリングに向けた国際活動への新規参画など、疾患関連遺伝子の同定や日本人の標準ゲノム配列の特定に加え、医療実装の創出やゲノム医療情報の国際標準化への新たな取組みなどを行い目標を大きく上まわった。  
以上から、「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研究成果の着実な導出

- 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業により、「NCCオンコパネル」が医療機器として製造販売承認を取得後に保険収載され、「Todayオンコパネル」が先進医療Bを開始した。難病領域では若年発症型難聴のパネル検査を保険診療に移行するとともに、10,000症例を超えるクリニカルシーケンスと300例を超える確定診断を実施など、ゲノム医療の実現とがんゲノム情報管理センター開設につながる成果があった。
- ゲノム創薬基盤推進研究事業では、チオプリン製剤の重篤な副作用の予測に有用な遺伝子多型を検出するキットを開発し、体外診断用医薬品として製造販売承認(平成30年4月)を取得した。また、ゲノム医療の患者還元に向けて、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提言を策定した。

### ②データベース事業やバイオバンク事業を通じたゲノム医療実現基盤整備

- 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業では、クリニカルシーケンスが当初の計画を超えて進み、一次班が終了した平成30年度末までに、難病1.7万症例、がん1.5万症例、感染症2.8万症例、認知症2.3万症例の解析が終了した。日本人集団の疾患関連変異データベースMGeNDには、難病1.4万件、がん2.5万件、感染症15.7万件、認知症1.9万件の変異データが集積した。
- 東北メディカル・メガバンク計画は、日本人3名のゲノム配列のみで構築した日本人基準ゲノム配列(JRGA)を平成30年2月に公開しており、公開後は月平均ダウンロード率が約660%増加したほか、日本人全ゲノムリファレンスパネル公開により、平成30年度末までに累積で2700例を超える日本人の未診断疾患の方への解析結果返却に貢献した。

### ③国内外のデータシェアリングの推進

- データシェアリングポリシーの適用対象の事業を、従前の「疾患克服に向けたゲノム医療実現プロジェクト」、「難病克服プロジェクト」に加え、「脳とこころの健康大国実現プロジェクト」、「新興・再興感染症制御プロジェクト」、「肝炎等克服実用化研究事業」、「エイズ対策実用化研究事業」に拡大し、国内のデータシェアリングを推進した。また、はじめてデータマネジメントプランの事後評価を実施し、結果と論点を関連他課と共有した。
- さらに、オーダーメイド・ゲノム医療の成果である日本人集団の疾患ゲノム情報を国際社会で共有し、グローバルな疾患解明研究推進するため、各種事業の成果を「GEM-Japan」プロジェクトと位置づけた上で、ゲノム医療情報の標準化とデータシェアリングを目的とした国際活動であるGA4GH(Global Alliance for Genomics & Health)の基幹プロジェクトとして、アジアの国より初めて参画した。これにより、日本全国の協力体制をより強固にするとともに、我が国におけるゲノム情報と臨床情報の国際的な標準化を推進する。

# 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

## ⑤オーダーメイド・ゲノム医療

見込評価



評定(自己評価) <b>A</b>	①東北メディカル・メガバンク計画の成果である健常人全ゲノムリファレンスパネルを未診断疾患に活用すること等によるゲノム診断の飛躍的加速の実現、国内外のデータシェアリング推進のための国際連携とデータシェアリングポリシーの拡充など他事業連携・情報共有・成果の利活用を促進するとともに、②日本人ヒトゲノムの新規データベースの整備・拡充を行うなど、疾患関連遺伝子の同定や日本人の標準ゲノム配列の特定に加え、データシェアリングの策定及び適用事業の拡大やゲノム医療情報の国際標準化への新たな取組みなどを行い目標を大きく上まわった。以上から、「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。		H27	H28	H29	H30
		自己評価	S	A	A	A
		主務大臣評価	S	A	A	

### ①他事業連携による革新的成果の創出、成果の利活用等の新展開 東北メディカル・メガバンク計画によるゲノム診断の飛躍的加速とゲノム医療研究のための基盤構築

日本人全ゲノムリファレンスパネルを段階的に拡充し、同計画参加者および長崎医療センターやながはま0次コホートの協力者を含む3,554人分のSNVを収載した3.5KJPN、X染色体・ミトコンドリアゲノムのSNVを追加収載・国際基準に準拠した手法で再構築した3.5KJPNv2を公開した。これにより疾患ゲノム診断が飛躍的に加速し、IRUD全体で2700例以上の未診断疾患の方へ半年以内に解析結果が返却可能となった。また、国際基準ゲノム配列の問題点を根本的に解決した日本人基準ゲノム配列(JRGA)の初版となるJG1の公開により、日本人全ゲノムリファレンスパネルのさらなる精度向上、日本人特有の疾患感受性や薬剤感受性に寄与するゲノム配列変化の解明などを大きく進展させる基盤を構築した。

### 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業による医療実装につながる基盤の実現

がんゲノム情報の集約・管理・利活用を図るための「がんゲノム情報レポジトリ」、および同定された変異意義付けの際の基礎情報となる「がんゲノム知識データベース」の構築実績は、「がんゲノム情報管理センター」に繋がった。

### 多因子疾患のゲノム医療実現を目指した研究開発

多因子疾患を対象としたゲノム研究の戦略として、A)重症化の予測と層別化医療、B)疾患感受性の高いレアバリエントを用いたメカニズムの解明、C)遺伝型に基づくリスク予測と予防、D)ゲノムの半分を占めるリピート配列の異常が原因となる疾患の解決、を設定した。

### 国内外のデータシェアリング推進等による利活用の新展開の促進

「データシェアリングポリシー」について、難病、感染症、認知症の事業等にも拡充して展開するとともに、データの国際標準化を目指す国際活動(GA4GH)に参画するなど、成果の利活用の新展開を促す基盤を整備した。

### 新たな形態による情報共有の促進

研究機関、大学、企業等、国内の様々な所属のバイオバンク研究者が一堂に会した、これまでにない機会の提供を目的として、「バイオバンク連絡会」を定期開催。平成29～30年度までに計6回開催し各回100名程度の参加者により、活発な意見交換が行われた。

また情報ポータルサイトを開設し、バイオバンクや情報基盤、ELSIに関することなど、ゲノム医療研究者に有用な情報やトピックスの掲載を開始した。

### ②世界に例のない新規データベースの整備やデータ拡充 画期的なゲノム疾患データベースの公開

臨床ゲノム情報統合データベース事業では、がん、希少・難治性疾患、感染症、認知症等の各疾患領域を対象にデータストレージ(DS)を構築し、ゲノム解析情報と詳細な臨床データを研究者でシェアする体制を整備するとともに非制限公開可能なデータを集約した。これにより、米国ClinVarなどにも無かった日本人特有のゲノム疾患情報が蓄積されたデータベースとなる(MGeND)の構築が実現し、平成30年3月16日に一般公開した。



# 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

## ⑤オーダーメイド・ゲノム医療

H30年度評価

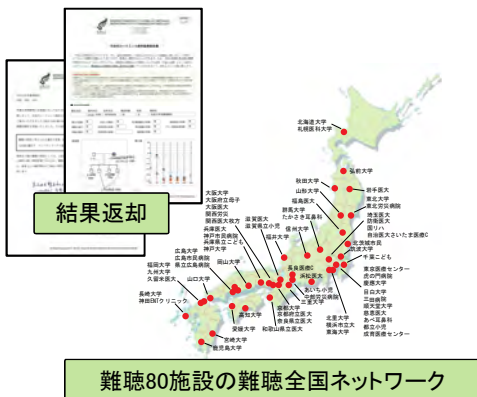


### ①研究成果の着実な導出

全国の大学病院・高度先進医療機関および学会と連携してオールジャパンの研究組織を構築し、その体制のもとにゲノム医療の実現を目指した研究開発を行った。多種進行がんを対象とした「NCCオンコパネル」は、先進医療Bを経てコンビネーション医療機器として製造販売承認を取得後に保険収載され、がんゲノム情報管理センター開設につながる成果があった。突然変異だけでなく染色体コピー数変化、遺伝子融合、発現量解析、エクソスキッピングが測定できる「Todaiオンコパネル」は、先進医療Bを実施中である。

TOP-GEAR-CS: 初のがん遺伝子パネル検査として薬事承認

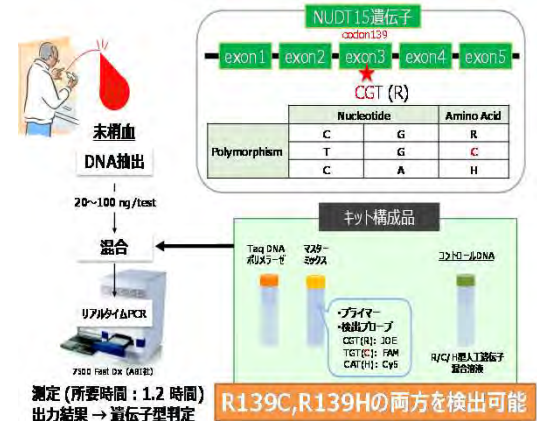
OncoGuide™ NCCオンコパネルシステム 承認番号:23000BX00398000 販売: シスメックス社



難病領域では、若年発症型両側性感音難聴のパネル検査を保険診療に移行するとともに、10,000症例を超えるクリニカルシークエンスと300例を超える確定診断を実施した。

臨床ゲノム情報統合データベース整備事業

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遺伝子多型を検出するキットを開発し、世界で初めて体外診断用医薬品として製造販売承認を取得し発売した。さらに平成31年2月から保険適応となった。



また、ゲノム医療の患者還元に係る問題解決を目指し、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提言「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言」(その1:がん遺伝子パネル検査を中心に)(その2:次世代シークエンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針)を策定して公開した。

ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言  
その1:がん遺伝子パネル検査を中心に  
【改定版】

- はじめに
- 20190327版
- 次世代シークエンサー技術によるゲノム・遺伝子解析の極めて急速な高速度は、多数あるはずの遺伝子を一度に解析することを可能としており、日常診療にもその技術が応用されている。遺伝学的検査の実施に当たっては、日本医学会による「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011年)がその基本となるが、多数あるいは網羅的遺伝子の解析という観点から、従来の少数の目的遺伝子を解析する場合に加え新たな考え方や体制が求められる。
- また、がん細胞のゲノム・遺伝子検査は、本質的には、ヒト細胞遺伝子の検査であるが、生殖細胞系列の遺伝子変異(病的バリエーション)が同定されることが日常診療でも発生する状況となっており、いわゆる二次的所見に対する具体的な対応方針を整備する必要がある。
- さらには、分子標的治療薬や酵素補充療法などの新しい効果的な治療薬が次々と利用可能となっているが、対象分子の遺伝子の状態を正確に把握することが必要となる場合が多い。このようなゲノム・遺伝子解析技術と治療薬の進歩は、人類共通の財産でもあり、それらを適切に結びつけるゲノム情報を用いた医療(ゲノム医療)の実用化が急務で、患者家族も含めたできるだけ多くの人がその恩恵を受けることができることが求められる。
2. 目的

ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言

ゲノム創薬基盤推進研究事業

# 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

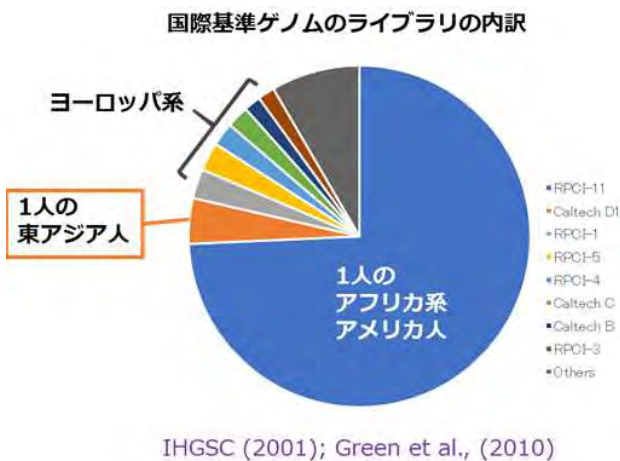
## ⑤オーダーメイド・ゲノム医療

H30年度評価



### ②データベース事業やバイオバンク事業を通じたゲノム医療実現基盤整備

東北メディカル・メガバンク計画による、日本人基準ゲノム配列(JRGA)の初版JG1の構築、公開



国際基準ゲノム配列はヨーロッパ系とアフリカ系集団を祖先に持つゲノムをもとに作成。これを日本人の全ゲノム解析に用いた場合に生じる問題点(民族集団差が十分に考慮できず、解析困難な難読領域や本来あるべき違いが検出できない、誤検出等)を解消。

### 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業

日本人集団における疾患ゲノム解析は当初の計画を超えて進展し、平成30年度末までに8.4万症例の解析が終了した。MGeNDにはGWASデータを含めて21.9万件の変異データが集積した。

	解析予定症例数	解析実施症例数	登録変異数
希少・難治性疾患	7,500	17,384	13,513
がん	13,630	14,557	25,073
感染症	25,075	28,429	157,082
認知症・その他	17,650	23,464	19,339
合計	63,855	83,834	218,878

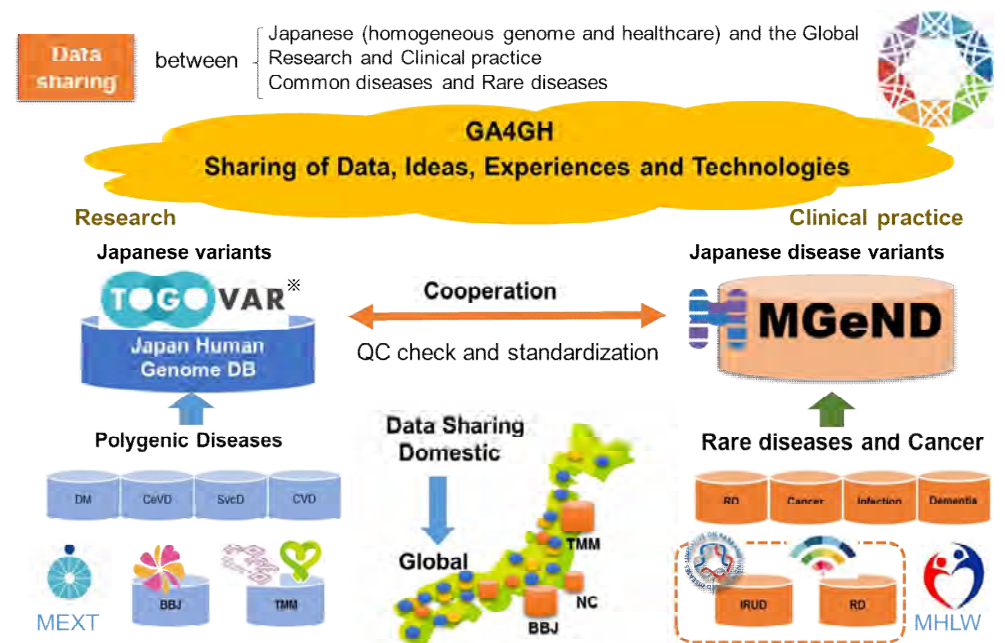
### ③国内外のデータシェアリングの推進

AMEDデータシェアリングポリシーの適用事業の拡大を進めるとともに、ゲノム医療データの国際的なデータ標準化に向け、GA4GHの基幹プロジェクトとして、GEM-Japanが参画

#### GEM-Japanを構成する事業

- ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業
- ゲノム研究バイオバンク事業
- 東北メディカル・メガバンク計画
- 臨床ゲノム情報統合データベース事業

### Genome Medicine Alliance Japan, GEM-J



※ ToGoVar(日本人ゲノム多様性統合データベース): 科学技術振興機構バイオサイエンスデータベースセンター(NBDC)と情報・システム研究機構データサイエンス共同利用基盤施設ライフサイエンス統合データベースセンター(DBCLS)との共同研究で開発されたデータベース

# 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

## ⑤オーダーメイド・ゲノム医療



見込評価

### ①他事業連携による革新的成果の創出、成果の利活用等の新展開

#### 東北メディカル・メガバンク計画成果の展開

2700例以上の未診断疾患の方について半年以内に解析結果が返却可能となったことに貢献

欧米人解析では報告のない新規の認知症感受性ゲノム変異を10カ所以上発見  
 認知症臨床ゲノム情報データベース構築に関する開発研究  
 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業



#### バイオバンク連絡会

参加研究機関・大学29、企業等24

提供者、利用者のネットワーク化による、品質確保、利活用促進に向けた意見交換



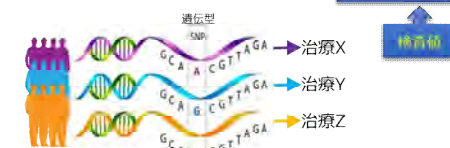
東北メディカル・メガバンク計画

バイオバンク・ジャパン

ナショナルセンター・バイオバンクネットワーク

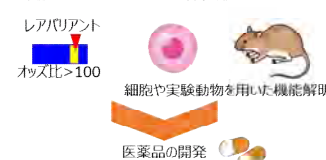
#### 多因子疾患を対象としたゲノム研究の方向性

##### (A)重症化の予測と層別化医療



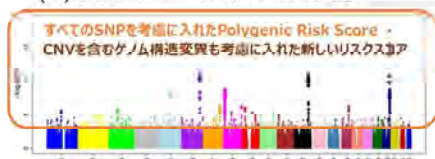
【例】糖尿病重症化の遺伝因子・バイオマーカー → 早期治療介入により重症化予防

##### (B)疾患感受性の高いレアバリエントを用いたメカニズムの解明



【例】パーキンソン病のレアバリエント → 悪性黒色腫の治療薬の適応拡大

##### (C)遺伝型に基づくリスク予測と予防



発症リスク自覚 → 予防

【例】心血管疾患の遺伝的発症リスクが高い → 現在の健康状態や他のリスクを勘案した上での、スタチンの予防的服用等

##### (D)ゲノムの半分を占めるリピート配列の異常が原因となる疾患の解決



8倍の高速化と低価格化

【例】家族性ミオクロームステてんかん罹患者の原因がタンDEMリピートの異常伸長であることを発見

#### <疾患克服に向けたゲノム医療実現プロジェクト及び難病克服プロジェクト> ゲノム医療実現のためのデータシェアリングポリシー

##### I. 目的

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（以下 AMED）では、医療研究開発における9つの連携により、ゲノム医療実現のためのデータシェアリングポリシーを策定し、重要であると考えている。

ゲノム医療実現のためのデータシェアリングポリシー  
[www.amed.go.jp/content/000004858.pdf](http://www.amed.go.jp/content/000004858.pdf)

ゲノム医療研究支援情報ポータルサイト  
[www.biobank.amed.go.jp](http://www.biobank.amed.go.jp)

# 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

## ⑤オーダーメイド・ゲノム医療

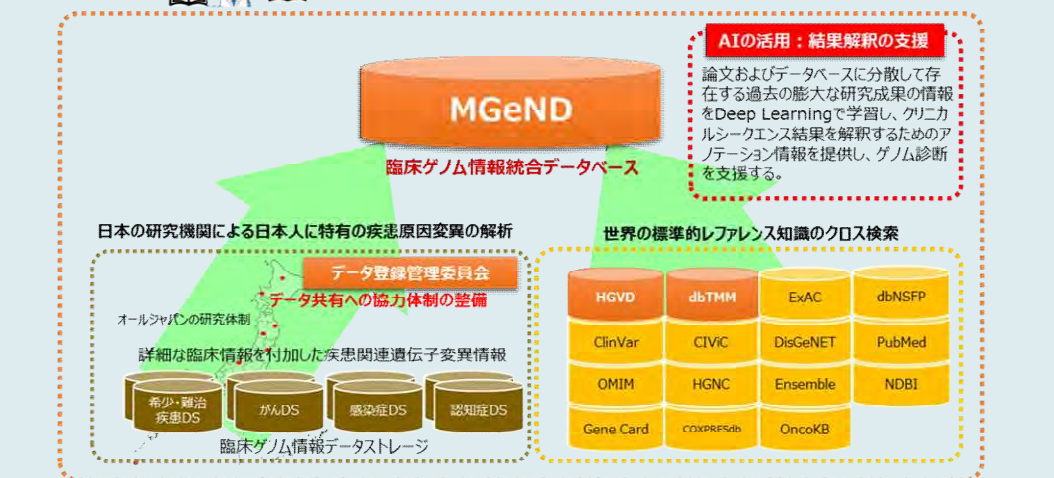
見込評価



### ②世界に例のない新規データベースの整備やデータ拡充

#### ・臨床ゲノム情報統合データベース(MGeND)を構築

- 平成28年度に開始した「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」では、日本人に特有の疾患感受性ゲノム変異データを共有しゲノム医療を実践を可能とする臨床ゲノム情報統合データベース(MGeND)を構築し、平成30年3月16日に非制限公開を開始。非制限公開データの登録要件を整理し、データ登録の枠組みを築いた。
- ClinVarに類する我が国固有の疾患遺伝子変異データベースを目指す。



#### ・バイオバンクの構築に向けた健常人の生体試料・健康情報等の収集

- 同意に基づいて宮城県・岩手県の住民から生体試料及び健康情報(調査票)を収集するコホート調査を行い、これら試料・情報を広く全国の研究者の医学研究への利活用のために提供するバイオバンクを構築。当初目標15万人規模の研究参加者リクルートを計画通り完了。
- 世界に先駆けて実施している妊婦とその子供・家族をリクルートする大規模三世代コホート調査を継続することで、平成29年度には0.2万人の出生確認を行い、累計数が7.3万人を達成。
- 散在しているライフコースデータ蓄積のため、省庁、自治体、県、学校・医療機関に働きかけて情報収集する等、個人レベルのデータリンケージに先んじて取り組んでいる



#### ・ゲノム医療研究のための基盤構築と提供

- 日本人特有のゲノム変異の頻度情報を知ることは、日本人に適したゲノム創薬、ゲノム医療などの基盤として極めて重要である。全ゲノムリファレンスパネルを段階的に拡充し、3.5KJPNv2を新たに公開した。
- 国際基準ゲノム配列の問題点を根本的に解決した日本人基準ゲノム配列(JRGA)の初版となるJG1の公開した。

# 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

## ⑤オーダーメイド・ゲノム医療

H30年度評価

見込評価

### <成果目標達成状況>

KPI【2020年までの達成状況】	① 平成31年3月迄の累積達成状況	② ①のうち、平成30年度の達成状況
<p>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</p>	<p>例えば平成30年度までの成果である「複数の薬剤標的遺伝子のタンパク変化を伴う変異」は、薬剤の効果を左右することが想定され、薬剤の選択・最適化にかかるエビデンスとなる。また、「2型糖尿病の全ゲノム関連解析にて同定された遺伝子について、パスウェイ解析を実施し、インスリン分泌制御機構が日本人に特徴的な病因であることを見いだした」ということは、従来問題となっている「治療薬が欧米人には効くが日本人には効かない」原因を示唆するものであり、治療にかかるエビデンスとなり得るものである。</p> <p>また糖尿病の主要な合併症である網膜症と腎症の重篤化にかかる関連解析を実施し、関連性の高いと思われる遺伝子を同定した。これは合併症の抑制に係るエビデンスとなるものである。</p> <p>さらに、平成30年度の公募において、糖尿病等にかかる腎臓病の予後層別化と最適化医療の確立を目指して精緻な疾患レジストリーと遺伝・環境要因の包括的解析を実施する課題を採択し、研究開発を開始するとともに、循環器疾患のゲノム医療実現を目指して、本疾患のゲノム解析から社会実装まで目指す課題を採択し、研究開発を開始した。</p>	<p>「ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業」において、20万人規模の日本人集団の遺伝情報を用いた大規模ゲノムワイド関連解析を行い、2型糖尿病の発症に関わる遺伝子領域を新たに28同定し、日本人と欧米人では異なる仕組みが2型糖尿病の発症に関わることを見出した。</p> <p>また糖尿病の主要な合併症である網膜症と腎症の重篤化にかかる関連解析を実施し、関連性の高いと思われる遺伝子を同定した。これは合併症の抑制に係るエビデンスとなるものである</p> <p>本研究の成果は、2型糖尿病の遺伝要因の理解を深めるとともに、将来的には糖尿病の発症予測・発症前予防の応用につながることを期待される。</p>

# 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

## ⑤オーダーメイド・ゲノム医療

H30年度評価

見込評価



### <成果目標達成状況>

KPI【2020年までの達成状況】	① 平成31年3月迄の累積達成状況	② ①のうち、平成30年度の達成状況
発がん予測診断、抗がん剤等の治療反応性や副作用の予測診断に係る臨床研究の開始	<p>「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」では、がん遺伝子パネル検査を開発し、体外診断用医薬品・医療機器として保険収載された。がんゲノム情報の集約・管理・利活用を図るための「がんゲノム情報レポジトリ」、および同定された変異意義付けの際の基礎情報となる「がんゲノム知識データベース」の構築実績は、「がんゲノム情報管理センター」に繋がった。</p> <p>「ゲノム創薬基盤推進研究事業」では、チオプリン製剤に対する不耐患者を判別するための遺伝子検査キットの開発を行い、2018年4月に体外診断用医薬品として製造販売承認を取得、7月に発売を開始しており、臨床研究を行ったといえる。さらに、チオプリン製剤に対する不耐患者を判別するための遺伝子検査キットは2019年2月より保険収載になることが2019年1月に承認された。</p> <p>なお、平成27年度から開始した「オーダーメイド医療の実現プログラム」では、乳がんの原因とされる11遺伝子について、バイオバンク・ジャパンにより収集された日本人の乳がん患者群7,051人および対照群11,241人のDNAを解析し、遺伝性乳がんの「病的バリエーションデータベース」を構築しており、日本の乳がん患者一人一人にあった治療を行う「ゲノム医療」に貢献すると期待できる。</p>	<p>「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」では、がんゲノム医療の体制整備として患者レポジトリと知識データベースの構築を行い、平成30年6月からの「がんゲノム情報センター(C-CAT)」運用開始に繋がった。</p> <p>「ゲノム創薬基盤推進研究事業」では、炎症性腸疾患での炎症性腸疾患でのチオプリン不耐例を高精度に判別する遺伝子検査キットを開発し、薬事承認を取得、平成31年2月から保険適応となり医療実装された。このキットを用い、個人に最適化されたチオプリンによる免疫調節療法の開発に向けた臨床試験が開始となっている。</p>

# 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

## ⑤オーダーメイド・ゲノム医療

H30年度評価

見込評価

### <成果目標達成状況>

KPI【2020年までの達成状況】	① 平成31年3月迄の累積達成状況	② ①のうち、平成30年度の達成状況
<p>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</p>	<p>「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」では感覚器障害症例を全国より集積しクリニカルシーケンスを実施し新規変異の同定を行うとともに、パネル検査を開発し保険収載した。認知症領域においては世界に比肩し得る数のゲノム解析を実施し、認知症領域における疾患ゲノム研究を展開する基盤を構築することができた。同定された遺伝子変異情報はMGeNDに登録され公開されている。</p>	<p>「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」では、難聴約3,000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。若年発症型両側性感音難聴の遺伝学的検査として、平成30年11月より保険適応となり医療実装された。このデータを集積し、効率的な臨床研究や治験の基盤として活用できる。</p>
<p>神経・筋難病等の革新的な診断・治療法に係る臨床研究の開始</p>	<p>「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」では難病研究拠点とIRUD研究班が協力・協調し、さらに全国遺伝子診療部門連絡会議に属する全国の大学病院・高度先進医療機関と緊密に連携することにより、希少・難病領域におけるオールジャパンの研究組織を構築し、その体制のもとに難治性・希少性疾患等の原因遺伝子の探索を行った。クリニカルシーケンスの結果、確定診断を行い、遺伝カウンセリングを実施した。同定された遺伝子変異情報はMGeNDに登録され公開されている。</p>	<p>「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」では、平成28年度から、希少・難病疾患10,000症例を超えるゲノム解析を行い、新規原因候補遺伝子を含む約13,000件の変異データを統合データベースに登録した。このデータベースを活用し、多系統萎縮症や心筋症等に対する臨床試験や治験が開始となっている。</p>

# 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

## ⑤オーダーメイド・ゲノム医療

### 評価軸

疾患及び健常者バイオバンクを構築すると共にゲノム解析情報及び臨床情報等を含めたデータ解析を実施し、疾患の発症原因や薬剤反応性等の関連遺伝子の同定・検証及び日本人の標準ゲノム配列の特定を進めたか。

### H30年度評価

- 健常者のバイオバンクの構築とこれを活用した日本人標準ゲノム配列の特定(東北メディカル・メガバンク計画)
  - ・バイオバンクの構築に向けた健常者の生体試料・健康情報等の収集およびゲノム医療研究のための基盤構築と提供を着実に進めた。
  - ・全ゲノムリファレンスパネルを更新・拡張するとともに、日本人基準ゲノム配列(JRGA)の初版を公開し、日本人特有の疾患感受性解明等に寄与
- 患者のバイオバンクの構築(ゲノム研究バイオバンク事業)
  - ・バイオバンクジャパンの試料・情報をユーザーへ効果的に分譲するためのデータベースや検索システムの開発と運用を開始。
  - ・ゲノム研究バイオバンク事業として新たに開始し、配布実績は、これまでの実績を上回った。
- バイオバンク機能等を活用した疾患関連遺伝子・薬剤関連遺伝子の同定等に関する研究の推進(ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業)
 

長鎖シーケンスで初めて解明された家族性ミオクローヌステんかん罹患者の疾患原因遺伝子、2型糖尿病に関わる日本人に特有の変異、パーキンソン病の効果の強いレアバリエーションの同定とDrug depositioning等を見いだしている。

<モニタリング指標>

  - ・応募件数及び採択件数: 28件及び7件
  - ・事業に参画している研究者延べ人数: 877人
  - ・PMDAへの薬事戦略相談を行った研究開発課題数: 2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: 10件

### 見込評価

- 健常者のバイオバンクの構築とこれを活用した日本人基準ゲノム配列の特定(東北メディカル・メガバンク計画)
  - ・バイオバンクの構築に向けた健常者の生体試料・健康情報等の収集およびゲノム医療研究のための基盤構築と提供を着実に進めた。
  - ・未診断疾患イニシアチブ(IRUD)診療体制と連携し、病因解明のための病的変異の絞り込みに必須な健常人コントロールとして、全ゲノムリファレンスパネルの全1塩基バリエーションをはじめとするバリエーション頻度情報の提供を継続して行った。未診断疾患イニシアチブ(IRUD)全体で2700例以上の未診断疾患の方について半年以内に解析結果を返却可能とすることに貢献した。
- 患者のバイオバンクの構築(オーダーメイド医療の実現プログラム)
  - ・ゲノム研究のための質の高い病理組織検体の採取法・バンキングのための単位取得可能なプロトコルの講習会を開催した。
  - ・平成30年度に新たに開始したゲノム研究バイオバンク事業により、試料・情報の利活用が促進した。
- バイオバンク機能等を活用した疾患関連遺伝子・薬剤関連遺伝子の同定等に関する研究の推進(ゲノム医療実現推進プラットフォーム事業)
 

長鎖シーケンスで初めて解明された家族性ミオクローヌステんかん罹患者の疾患原因遺伝子、2型糖尿病に関わる日本人に特有の変異、パーキンソン病の効果の強いレアバリエーションの同定とDrug depositioning等を見いだしている。

<モニタリング指標>

  - ・応募件数及び採択件数: 205件及び50件
  - ・事業に参画している研究者延べ人数: 877人
  - ・PMDAへの薬事戦略相談を行った研究開発課題数: 2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: 49件



# 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

## ⑤オーダーメイド・ゲノム医療

### 評価軸

- ・共同研究やゲノム付随研究等の実施により、難治性・希少性疾患等の原因遺伝子の探索を図ったか。
- ・ゲノム情報をいかした革新的診断治療ガイドラインの策定に資する研究を推進したか。

### H30年度評価

#### ■難治性・希少性疾患等の原因遺伝子の探索

- ・4つの疾患領域(希少・難治性疾患、がん、感染症、認知症・感覚器)を対象に、クリニカルシーケンス等の実施体制及び臨床情報とゲノム情報等を集積したデータストレージとそれらの情報を集約する体制を整備した。
- ・難聴では、若年発症型両側性感音難聴の遺伝学的検査が保険収載された(平成30年11月)。
- ・がん領域で開発した「NCCオンコパネル」は、先進医療Bを経て体外診断用医薬品・医療機器として製造販売承認を取得した(平成30年12月)。
- ・がん領域で開発した「Todaiオンコパネル」は、先進医療Bを実施中(平成31年3月時点)。
- ・希少・難治疾患の新たな疾原因遺伝子を同定した。
- ・感染症領域では、B型肝炎ワクチン応答性に関わる遺伝的要因、慢性B型肝炎の感染から発がんに転化する遺伝的要因を解明した。

### 見込評価

#### ■難治性・希少性疾患等の原因遺伝子の探索

- ・東北メディカル・メガバンク計画において、未診断疾患イニシアチブ(IRUD)診療体制と連携し、病因解明のための病的変異の絞り込みに必須な健常人コントロールとして、全ゲノムリファレンスパネルの全1塩基バリエーションをはじめとするバリエーション頻度情報の提供を継続して行った。未診断疾患イニシアチブ(IRUD)全体で2700例以上の未診断疾患の方について半年以内に解析結果を返却可能とすることに貢献した。
- ・4つの疾患領域(希少・難治性疾患、がん、感染症、認知症・感覚器)を対象に、クリニカルシーケンス等の実施体制及び臨床情報とゲノム情報等を集積したデータストレージとそれらの情報を集約する体制を整備した。
- ・難聴では、若年発症型両側性感音難聴の遺伝学的検査が保険収載、がん領域で開発した「NCCオンコパネル」は、先進医療Bを経て体外診断用医薬品・医療機器として製造販売承認を取得した。また、がん領域で開発した「Todaiオンコパネル」は、先進医療Bを実施中、その他希少・難治疾患の新たな疾原因遺伝子の同定など、探索を図るに留まらずゲノム診断の社会実装にまでつなげている。

#### ■革新的診断治療ガイドラインの策定に資する研究の推進

- ・「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言 -その1:がん遺伝子パネル検査を中心に- (改訂版)」及び「ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言 -その2:次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査における具体的方針(初版)」を公開した。
- ・がんゲノム情報の集約・管理・利活用を図るための「がんゲノム情報レポジトリ」、および同定された変異意義付けの際の基礎情報となる「がんゲノム知識データベース」の構築実績は、「がんゲノム情報管理センター」に繋がった。

# 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

## ⑤オーダーメイド・ゲノム医療



### 評価軸

ゲノム医療実現に向けた研究基盤の整備やゲノム医療提供体制の構築を図るための試行的・実証的な臨床研究を推進したか。

### H30年度評価

・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及びゲノム情報を活用した薬剤の開発等を推進している。

○ ゲノム創薬及びその推進に係る課題解決に関する研究

・ファブリー病、嚢胞性線維症、cbl-E型ホモシスチン尿症、先天性QT延長症候群I型をはじめとする多数の遺伝病関連変異がスプライシング制御化合物(RECTAS、TG003)により正常遺伝子産物の回復が見込めることを見いだした。

○ ゲノム創薬研究の推進に係る課題解決に関する研究

・バイオバンク国際標準規格ISO20387を平成30年8月に発行した。また、ゲノム解析技術を対象としたISO15189施設認定プログラムの構築に必要なガイダンス文書を作成し、現地実技試験に使用する標準試料の開発・作製を行った。  
・がん遺伝子パネル検査、次世代シーケンサーを用いた生殖細胞系列網羅的遺伝学的検査に関わる提言をまとめ公開した。  
・ゲノム医療に関わる看護師、薬剤師、検査技師向けのテキストを作成し、公開した。

### 見込評価

・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及びゲノム情報を活用した薬剤の開発等を推進している。

○ ゲノム創薬及びその推進に係る課題解決に関する研究

・疾患に関連したエピゲノムや遺伝子産物の相互作用等に着目し、薬効を高めた化合物の取得、個々人への薬剤の適正を調べる遺伝子検査キットの開発などに取り組んでいる。

○ ゲノム創薬研究の推進に係る課題解決に関する研究

・ゲノム医療に係るバイオバンクの検査の品質・精度を確保する国際的基準ISO20387の策定に向け、日本のバイオバンク機関にアンケート調査を実施した。  
・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ため、提言を策定した。  
・ゲノム医療従事者の養成を推進するため、ゲノム医療に関わる看護師、薬剤師、検査技師向けのテキストを作成した。

# 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

---

### ⑥ 疾病に対応した研究〈がん〉

# 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

## ⑥疾患に対応した研究〈がん〉

H30年度評価



評定(自己評価)

A

PD/PS/POを中心にジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト全体の一体的運用により、〈①-1〉日本初のがん治療ウイルス薬の製造販売承認申請に着手、固形がんにも有効な新規CAR-T細胞の開発、機能喪失性変異に対し代謝異常を標的とする新規がん治療法の発見など、顕著な研究成果を挙げた。〈②-1〉事業や省庁の枠を超えプロジェクトを一体的に運用し、次世代がん・革新がん両サポート機関の連携強化によって一貫管理の実現に向けた基盤整備、次世代がん事業で標的探索研究から応用研究へステージアップ評価を実施するとともに、応用研究のステージゲート評価によって有望な研究課題の次のステージへの移行と革新がん事業への移行を実現、課題紹介リーフレット集配布を通じて企業導出を促進、がん関連遺伝子パネル検査の開始に対応した医薬品の新規開発と適応拡大を目指した医師主導治験を推進。〈③-1〉戦略的な公募策定への活用を目的にICRPに正式加盟、早期診断バイオマーカー実用化の日米研究協力体制構築、異分野交流若手ワークショップや海外短期研修等への派遣を通じて国際的に活躍できる若手研究者育成を推進。〈④-1〉KPI目標値を超える治験導出等を実現するなど、所期の目標を大きく上まわった。以上から、「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。

### ①-1 がん研究における顕著な研究成果事例

PD/PS/POを中心にジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト全体の一体的運用により以下の顕著な成果が得られた。

- ①-1-1 脳腫瘍に対するウイルス療法医師主導治験で高い治療効果を確認～日本初のがん治療ウイルス薬の製造販売承認申請へ～
- ①-1-2 固形がんに対して極めて治療効果の高い免疫機能調整型次世代キメラ抗原受容体発現T細胞『Prime CAR-T細胞』の開発
- ①-1-3 日本人に多い卵巣明細胞がんなどでみられるARID1A遺伝子変異がんを対象に代謝(メタボローム)を標的とした新たながん治療法を発見

### ②-1 がんプロジェクトの一体運営と事業運用改善

- ②-1-1 次世代がん事業と革新がん事業の両サポート機関が、PD/PS/PO会議や市民向け成果報告会での活動報告、研究倫理研修の合同開催等を通じ、事業の枠を超えた一元的管理に向けて連携を強化し、基礎研究から実用化まで一貫管理のマネジメントを実現する基盤を構築。
- ②-1-2 次世代がん事業の有望な探索研究11課題をステージアップ評価で応用研究へ移行させるとともに、有望な応用研究58課題をステージゲート評価で次のステージに移行させ、そのうち3課題を革新がん事業へ移行させるなど、優れた成果を次のステージへ進める仕組みを構築し実用化加速。
- ②-1-3 研究課題紹介リーフレット集を企業向けに配布、個別面談サポートなど提携を促す環境を提供し、研究成果の企業導出を促進。
- ②-1-4 遺伝子パネル検査に対応する医薬品の新規開発と適応拡大を推進。

### ③-1 国際連携、異分野等との人的交流、人材育成

- ③-1-1 がん分野の研究費配分等の世界的動向を把握・俯瞰し、公募策定等の戦略立案に役立てるため、ICRPに正式メンバーとして加盟。
- ③-1-2 がんの早期診断バイオマーカーの研究成果について米国内でNCIとワークショップを合同開催し、日米の研究協力体制の構築を図った。
- ③-1-3 異分野交流をテーマに、がん研究事業に加え、他疾患領域事業からも参加した、若手研究者ワークショップを開催。若手枠31課題採択。
- ③-1-4 海外研修支援プロジェクトを新たに設定、若手研究者2名を海外研究機関に短期研修派遣し、国際的に活躍できる若手研究者育成を推進。

### ④-1 実用化に向けた成果導出の加速

2020年までの達成目標5件中2件を前倒しで達成済み。

2020年までの達成目標	2019年3月末
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	14種達成済み
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	26種達成済み
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	42課題 支援中
いわゆるドラッグ・ラグ、デバイス・ラグの解消	10課題 支援中
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)	1件達成

# 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

## ⑥疾患に対応した研究〈がん〉

見込評価



評定(自己評価)

A

PD/PS/POを中心にプロジェクト全体の一体的運用により、〈①-2〉タンパク質立体構造を標的にしたがん免疫療法の開発、膵がん早期診断バイオマーカーの企業導出、喫煙と遺伝子突然変異の相関証明など、顕著な研究成果を挙げ、〈②-2〉がんゲノム医療実用化を後押しする研究開発の推進と機構内外の連携促進、事業の枠を超えた連携強化によりサポート機関を通じ基礎から実用化まで一貫通貫マネジメントの実現に向けた基盤整備、AMEDのマネジメントによる事業内・事業間のスムーズな課題移行を実現、〈③-2〉国際協力体制構築、研究成果の企業導出促進、国際的に活躍できる若手研究者育成を推進。さらに、〈④-2〉2020年までの成果目標の一部(治験導出数)を前倒しで達成、所期の目標を大きく上まわるとともに、次世代がん事業の有望な成果39件を革新がん事業につなげた。以上から、「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。

	H27	H28	H29	H30
自己評価	A	A	A	A
主務大臣評価	A	A	A	

### ①-2 がん研究における顕著な研究成果事例

PD/PS/POを中心にジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト全体の一体的運用により以下の顕著な成果が得られた。

- ①-2-1 多発性骨髄腫に対する新規「CAR-T細胞療法」を開発 ～インテグリンβ7の活性型立体構造を標的とした免疫療法～
- ①-2-2 膵がん早期診断の血液バイオマーカーを発見 ～検査キットの開発にも成功、膵がん検診への実用化を目指す～
- ①-2-3 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 ～1年間毎日1箱の喫煙によって肺では150個の突然変異が蓄積～

### ②-2 がんプロジェクトの一体運営と事業運用改善

- ②-2-1 ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトとして事業の枠を超えて、PD/PS/PO会議や市民向け成果報告会等を一体的に運用。がんゲノム医療の実用化を後押しすべく、がん研究課が関係省庁やAMED関係部署をとりまとめて、省庁AMED連絡会議を立ち上げ、濃密な縦横連携体制を構築することで、組織や部署間の効果的な情報共有や役割分担を実現。
- ②-2-2 次世代がん・革新がんの両事業でサポート機関を設置、一元的管理により基礎から実用化まで一貫通貫のマネジメント実現に向け基盤構築するとともに、次世代がん事業でタイムリーな技術支援を実施。
- ②-2-3 有望な成果の導出を加速するため、特に進捗の優れた研究開発課題を事業内または事業間で次のステージへ進める仕組みを構築し、AMEDのマネジメントにより省庁の枠を超えスムーズな課題移行を実現。

### ③-2 国際連携、異分野等との人的交流、人材育成

- ③-2-1 米国NCIと早期診断バイオマーカー研究に関するWSを4回合同開催し、日米研究者交流や研究協力促進。がん研究費配分機関の多国間協力組織ICRPへ加盟、国際がんゲノムコンソーシアムICGCへ参画。
- ③-2-2 企業向けに課題紹介リーフレット集配布や成果報告会2回開催で企業導出促進。市民向け成果報告会4回開催で社会の理解増進。
- ③-2-3 若手WSを4回開催し、若手研究者135名参加。若手海外研修22名派遣。若手枠88名、若手リサーチレジデント68名採択し若手育成。

### ④-2 成果目標達成状況(評価指標)

④-2-1 2020年までの目標達成に向け順調に進捗中。

2020年までの達成目標	2019年3月末まで
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	14種達成済み
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	26種達成済み
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	1課題で承認申請準備中
いわゆるドラッグ・ラグ、デバイス・ラグの解消	2019年調査予定
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)	1件達成済み(2件発行準備中)

④-2-2 文科省事業(P-DIRECT, P-CREATE)の有望な成果39件が、厚労省事業(革新がん)に採択され、次のフェーズの支援につながった。

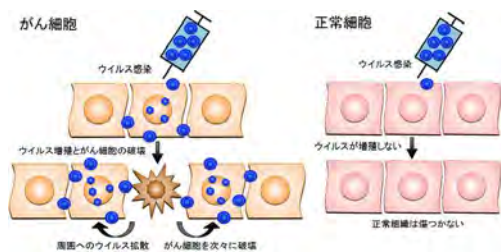
# I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

## ⑥疾患に対応した研究〈がん〉

### H30年度評価

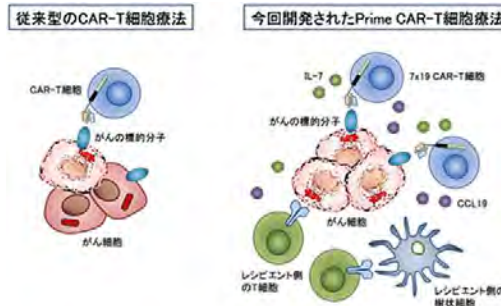
#### ①-1がん研究における顕著な研究成果事例

##### ①-1-1 脳腫瘍に対するウイルス療法の医師主導治験で高い治療効果を確認 ～日本初のがん治療ウイルス薬の製造販売承認申請へ～



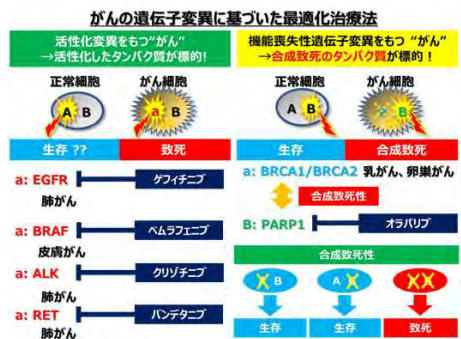
- 単純ヘルペスウイルス1型に人工的に3つのウイルス遺伝子改変を導入した第三世代のがん治療用ヘルペスウイルス G47Δを用いた、膠芽腫に対する第Ⅱ相医師主導治験において、中間解析の結果、高い治療効果と安全性が示された。
- 悪性神経膠腫を適応症としたG47Δの製造販売承認申請の準備を行っており、G47Δは厚生労働省の先駆け審査指定品目に指定されているため、先駆け総合評価相談による事前評価の充実かつ優先審査等により審査期間の短縮が見込まれ、製造販売承認申請から6ヶ月後の承認も期待される。

##### ①-1-2 固形がんに対して極めて治療効果の高い免疫機能調整型次世代キメラ抗原受容体発現T細胞「Prime CAR-T細胞」の開発



- キメラ抗原受容体発現T細胞(CAR-T細胞)療法は、血液がんに着明な治療効果を発揮する一方で、固形がんに対して治療効果が得られないという課題を解決するため、免疫機能をコントロールする能力を付与した次世代型のPrime CAR-T細胞を開発し、従来のCAR-T細胞では効果の得られなかったマウス固形がんモデルに対して強力な治療効果を発揮することが示された。
- 臨床試験に向けて、ヒトの腫瘍特異的分子を標的とするとともに、生体から排除可能なシステムを組み入れたPrime CAR-T細胞の製造を行い、非臨床薬効データを取得しており、画期的ながん治療法につながることを期待される。

##### ①-1-3 日本人に多い卵巣明細胞がんなどでみられるARID1A遺伝子変異がんを対象に代謝(メタボローム)を標的とした新たながん治療法を発見



- 様々ながんで高頻度に見られるARID1A機能喪失性変異による代謝(メタボローム)異常と、その代謝異常を阻害することによる合成致死治療法を見つけ出し、多くのがんで見つかる機能喪失性変異に対して代謝異常を標的とした新たながん治療法になり得ることが示された。
- 分子標的治療法は、がん細胞増殖の鍵となる活性化タンパク質に対する阻害薬(分子標的薬)を用いるが、多くのがんではこのような遺伝子変異は検出されないため、多くのがんで見られる機能喪失性変異に対する合成致死治療法は新しいがん治療の概念として期待される。

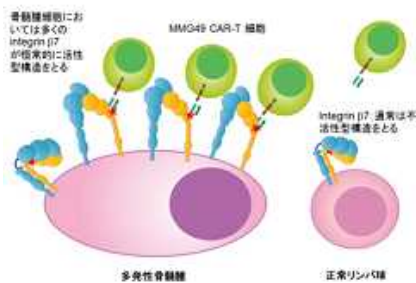
# I (2)基礎研究から実用化へ一貫して繋ぐプロジェクトの実施

## ⑥疾患に対応した研究〈がん〉

### 見込評価

#### ①-2 がん研究における顕著な研究成果事例

##### ①-2-1 多発性骨髄腫に対する新規「CAR-T細胞療法」を開発 ～インテグリンβ7の活性型立体構造を標的とした免疫療法～



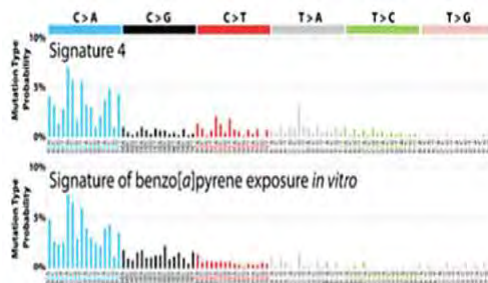
- 骨髄腫細胞ではインテグリンβ7タンパク質の多くが常時活性化した状態にあり、この活性型構造をとった時にのみ露出する抗原が骨髄腫特異的抗原となり得ることを発見し、それを標的としたCAR-T細胞が骨髄腫に対して著明な抗腫瘍効果を持つことが明らかになった。
- 本研究によって、骨髄腫に対する新しい免疫療法の開発に成功したのみならず、タンパク質自体ががん特異的でなくとも、タンパク質のがん特異的な“かたち”ががんの治療標的となり得るという新たな知見を提示した。今後、他の多くのがん種において同様の“がん特異的立体構造”が治療標的として同定されることが期待される。

##### ①-2-2 早期膵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



- 早期膵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。神戸大学と埼玉医科大学において、膵疾患と確定診断された患者検体を用いた検証により、実験的膵がん検診から推定される検出感度が良好であったことから本バイオマーカーの有用性が前向きに検証された。
- 今回のバイオマーカーを単独またはCA19-9と組み合わせて検診として用いることで早期膵がんを含む膵がんリスク集団をスクリーニングし、その後の精密な画像検査等で早期に膵がんの診断を行うことができれば、膵がんによる死亡率減少への貢献が期待される。

##### ①-2-3 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 ～1年間毎日1箱の喫煙によって肺では150個の遺伝子の突然変異が蓄積～



- 国際共同研究により、がんゲノムデータ解析を行い、喫煙と遺伝子の突然変異との相関を明らかにし、1年間毎日1箱の喫煙によって肺では150個の遺伝子の突然変異が蓄積されると推計されることなどが分かった。
- 本研究によって、がんの発症において喫煙が全ゲノムレベルで突然変異を誘発していることが再確認され、がんの予防における禁煙の重要性が強調されるとともに、今後喫煙による間接的な突然変異誘発機構の詳細な解明によって、喫煙関連がんの予防や治療が進むことが期待される。

# 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

## ⑥疾患に対応した研究<がん>

H30年度評価 見込評価

### ②-1 がんプロジェクトの一体運営と事業運用改善【②-2-2に再掲】

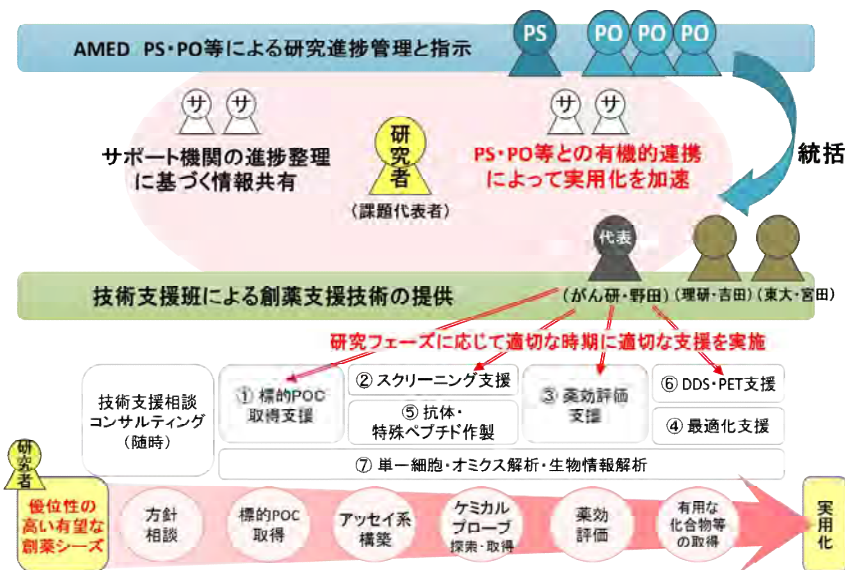
#### ②-1-1 基礎研究から実用化までつなぐ一貫通貫のマネジメント

ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトでは次世代がん事業と革新がん事業にそれぞれサポート機関を設置し、PD/PS/POの指示の下、各事業の研究開発課題の進捗管理を補助し、開発方針等について適切な助言や支援を行う体制を構築している。基礎研究から実用化まで一元的なマネジメントの実現に向けて、両サポート機関が、研究倫理研修会の合同開催や、市民向け成果報告会およびPD/PS/PO会議での活動報告などを通じて、互いに連携を強化した。



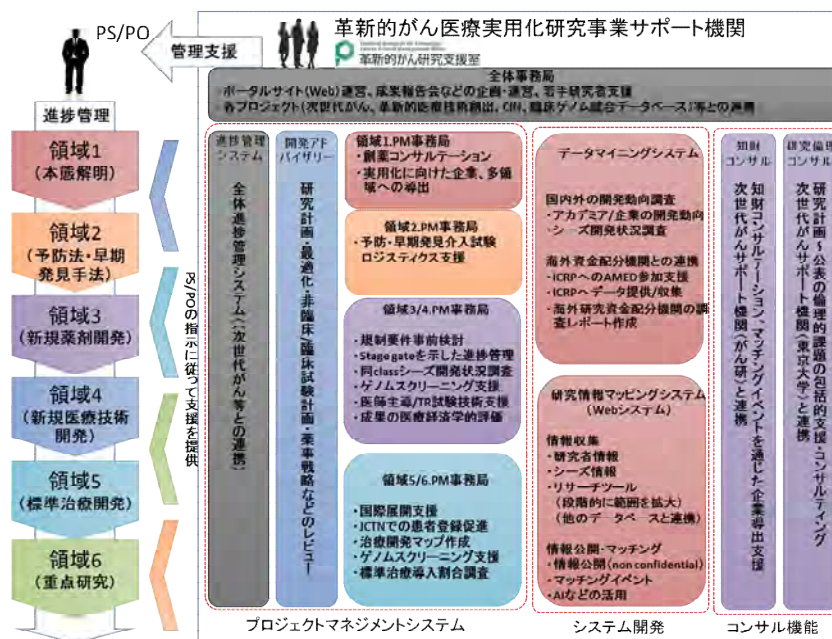
#### ■ 次世代がん事業サポート機関の機能

研究進捗の管理・技術支援班とのマッチング(下図)、ゲノム解析データの管理、知財コンサルテーション、研究倫理コンサルテーション等



#### ■ 革新がん事業サポート機関の機能

プロジェクトマネジメント、データマイニング、研究情報マッピング、知財コンサルテーション、研究倫理コンサルテーション等 (下図)





# 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

## ⑥疾患に対応した研究〈がん〉

H30年度評価

見込評価

### ②-1 がんプロジェクトの一体運営と事業運用改善

#### ②-1-2 AMEDのマネジメントにより省庁の枠を超えスムーズな研究開発課題の移行を実現【②-2-3に再掲】

次世代がん事業では、標的探索研究タイプの特に進捗の優れた課題に対してステージアップ評価を実施。PS/POより推薦された課題を評価委員会で審査し、11課題が応用研究タイプに移行した。

また、応用研究タイプについてもステージゲート評価を実施し、進捗の優れた58課題を次のステージへ進めた。そのうち3課題については、次世代がん事業のPO推薦を受け、評価委員会の承認を得た上で、革新がん事業の評価委員会で審査、PS/PO会議を経て革新がん事業に導出し、AMEDのマネジメントによって省庁の枠を超えたスムーズな課題移行を実現した。(下図)



【③-2-2に再掲】

#### ②-1-3 企業向け研究課題紹介リーフレット集の配布による研究成果の企業導出の促進

アカデミアシーズへの企業関係者の理解促進を図ることで研究成果の企業導出を促進するため、次世代がん事業と革新がん事業の研究課題を紹介するリーフレット集を初めて作成し、製薬協や臨薬協等からの案内を通じて登録した数十社の企業関係者に配布。配布先を対象とした事後アンケートを実施し、ニーズを把握することで今後の情報提供のあり方の参考とするとともに、リーフレット集配布の効果の調査を行い、企業側の高い関心を確認することができた。また、企業側の要望に応じて研究者との個別面談サポートなど提携を促す環境を提供しており、引き続きフォローアップを行っていく予定。



# 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

## ⑥疾患に対応した研究〈がん〉



H30年度評価 見込評価

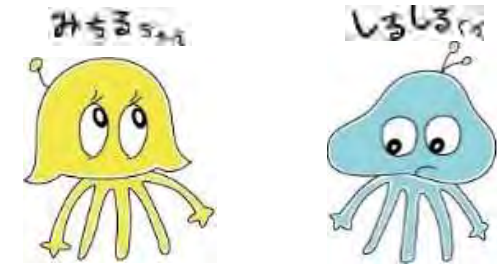
### ②-2 がんプロジェクトの一体運営と事業運用改善

【②-1-1・②-1-4に一部再掲】

#### ②-2-1 プロジェクトの一体的運用・がんゲノム医療実用化に対応する研究開発の推進と機構内外の連携促進

がん関連5事業が、PD/PS/PO会議を年4回合同開催するなど、基礎研究から産業界への出口も見据えた成果導出に向け、事業の枠を越えて連携を強化した。

また、がん研究の社会的意義について、がん患者を含めた市民の理解を得ることを目的に、市民向け成果発表会を年1回開催した。特にH30年度は初めてジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト全5事業(文科省、厚労省、経産省所管)による合同開催を実現し、PS/POなど有識者が案内する「ポスターツアー」など多彩な企画を実施。研究成果のポスター発表に加え、紹介コーナーも新たに設け、次世代がん・革新がん両事業のサポート機関が合同で一般市民に活動内容を紹介する取組なども行った。

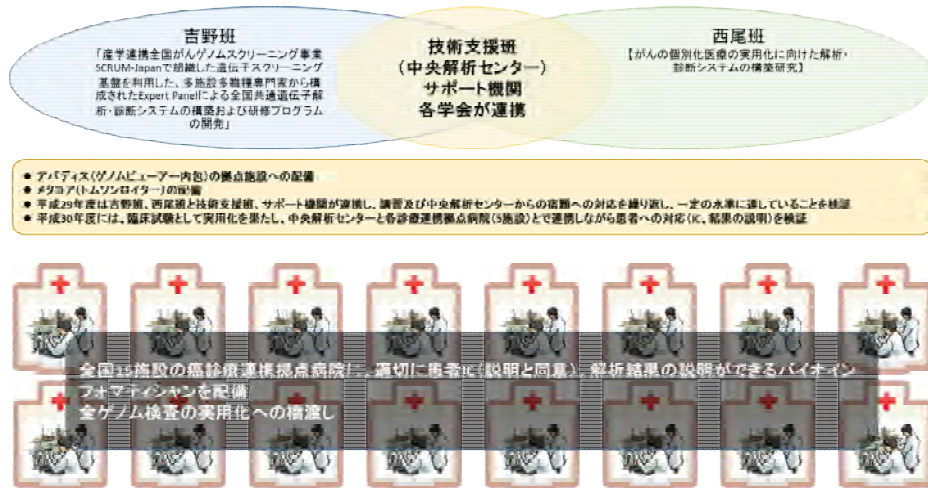


ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクト  
市民向け成果報告会キャラクター

がんゲノム医療の実用化を後押しすべく、文科省、厚労省など関係省庁や、AMEDの難病研究課、基盤研究事業部、臨床研究・治験基盤事業部など、機構内外を巻き込んだAMED省庁連絡会議の立ち上げと運用を、がん研究課が中心となって行い、がんゲノム医療実装に向けたタイムラインや課題の共有、役割分担の明確化などを行った。

また、H29年度には、がんゲノム情報をもとに行う医師主導治験の共通プロトコル、共通方針の策定・整備を行う研究や、がんクリニカルシーケンスを運営、管理できるメディカルディレクター、クリニカルシーケンスチームの多職種専門家を育成する研究を推進した。(左図)

H30年4月から、がんゲノム医療中核拠点病院において、がん関連遺伝子パネル検査が実施され、がんの治療方針決定において詳細なゲノム情報を活用できるようになったことを受けて、H30年度には、がん関連遺伝子パネル検査等による遺伝子検査結果に基づき投与患者を特定する新規抗悪性腫瘍薬の開発および既存抗悪性腫瘍薬の適応拡大等を目指した医師主導治験の公募を実施して4課題採択し、パネル検査結果に基づく治療選択肢の拡大を通じ個別化医療の実現に取組んだ。



# 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

## ⑥疾患に対応した研究〈がん〉

H30年度評価

見込評価

### ③-1 国際連携、異分野等の人的交流、人材育成

【③-2-1に再掲】

#### ③-1-1 がん研究配分機関の国際アライアンスICRPに正式メンバーとして加盟

ICRP (International Cancer Research Partnership)は、米国NCI (National Cancer Institute) 主導で2000年に設立されたがん研究費配分機関の多国間の協力組織である。ICRPが構築した世界最大規模のがん研究費配分データベースを活用し、がん研究分野の世界的動向をいち早く把握・俯瞰し、AMEDとして公募策定等の戦略立案に役立てるため、平成31年2月ICRPに正式メンバーとして加盟した。

【③-2-1に再掲】

#### ③-1-2 がん早期診断バイオマーカー開発のための日米研究協力体制の構築

がん早期診断バイオマーカーの研究成果について平成31年3月に米国内でNCIと合同でワークショップを開催し、わが国の主要バイオバンクへのアンケートから保存検体について取りまとめた結果を会議で発表し、日米の研究協力体制の構築に向けて、今後のシーズ交換実施に関する意見交換を行った。

#### ③-1-3 異分野交流をテーマにした若手ワークショップの開催 【③-2-3に再掲】

若手研究者育成の一環として、次世代がん事業、革新がん事業及び、脳とこころの健康大国実現プロジェクトの戦略的国際脳科学研究推進プログラムに参加する若手研究者を対象に、異分野交流をテーマにした、第4回AMEDがん若手研究者ワークショップを開催し、事業やプロジェクトの枠を超えて、若手研究者同士や、若手研究者と経験豊かな研究者との交流を促進した。

#### ③-1-4 国際的に活躍できる若手研究者の育成 【③-2-3に再掲】

国際的に活躍できる若手人材の育成を図るため、書面審査により選抜された若手研究者を海外学会等へ派遣するとともに、平成30年度からは新たに海外研修支援プロジェクトを立ち上げ、書面審査により選抜された若手研究者2名を海外研究機関での短期研修に派遣した。



# 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

## ⑥疾患に対応した研究〈がん〉



### 見込評価

#### ③-2 国際連携、異分野等の人的交流、人材育成

##### ③-2-1 多国間ネットワーク形成と国際研究協力体制の構築

がん研究の国際動向を把握し戦略的な資源配分に役立てるためICRPへ正式加盟。米国NCIとがん早期診断バイオマーカーのワークショップを4回共催し、日米のシーズ相互評価に向けた研究協力体制の構築を進めた。国際がんゲノムコンソーシアムICGCへ参画し、がんゲノム国際データシェアリングに貢献。

##### ③-2-2 人的交流等を通じ企業への成果導出、社会における理解増進を促す取組

【企業向け成果報告会抄録集】



第1回H29年3月3日 第2回H30年3月9日

研究成果の企業導出を通じ実用化を促進するための取組として、製薬協や臨薬協の協力を得て、次世代がん事業及び革新的がん事業の合同で企業向け成果発表会をH28年度とH29年度の2回開催し、企業及びアカデミアの双方からの講演を通じて相互理解の促進を図るとともに、リモコンアンケートによる会場と登壇者の双方向のやりとりや、研究者のポスター発表を通じ企業参加者と直接対話の機会を提供する等の工夫を行った。2度の成果報告会によってAMED事業への理解が浸透しつつあると考えられたことから、H30年度は研究開発課題を紹介するリーフレット集を作成し、希望する企業関係者に配布することで、個別に提携を促す環境を提供することを試みた。

【米国NCIとの合同ワークショップポスター】



第3回H28年3月 第5回H30年3月

がん研究に対する社会の理解を得ることを目的に、ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトの合同企画として市民向けシンポジウムをこれまで計4回開催し、リモコンアンケートによる講演者との双方向のやりとり、一般来場者が研究者と直接対話できるポスター発表、臨床試験や患者参画の紹介等々、毎回異なる様々な工夫を通して、がん研究者やAMEDをより身近に感じられるよう努めた。

【市民向け成果報告会の要旨集およびポスター】



第1回H28年3月19日 第2回H29年3月4日 第3回H30年3月3日 第4回H31年2月23日

##### ③-2-3 若手研究者の人的交流と人材育成の推進

【AMEDがん若手研究者ワークショップ プログラム・抄録集】



第1回H27年11月 第2回H28年11月 第3回H29年12月 第4回H31年1月

革新がん事業で若手リサーチレジデント68人を採用するとともに、次世代がん事業と革新がん事業で合わせて88名の若手研究者育成枠の採択を行い、若手人材の育成を推進した。両事業の若手研究者を中心にAMEDがん若手研究者ワークショップを計4回開催し、のべ135人の若手研究者が参加、事業やプロジェクトの枠を超えて、若手研究者同士や若手研究者と経験豊かな研究者との交流を促進した。さらに、計22人の若手研究者を海外学会や海外研究機関での研修へ派遣し、国際的に活躍できる若手研究者育成を推進した。

# 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

## ⑥疾患に対応した研究〈がん〉



H30年度評価

見込評価

〈成果目標達成状況〉

【④-2-1から一部再掲】

KPI【2020年までの達成状況】	① 平成31年3月迄の累積達成状況	② ①のうち、平成30年度の達成状況
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	14種達成	2種達成
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	26種達成	5種達成
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	0種 (1課題で承認申請準備中)	目標年度までの薬事承認、効能追加を目指し、医師主導治験等42課題を支援
いわゆるドラッグ・ラグ、デバイス・ラグの解消	2019年調査予定	小児がん、難治性がん、希少がん等のドラッグ・ラグ、デバイス・ラグ(開発ラグ)の解消に向けた、国際基準に準拠した臨床研究等を10課題以上で支援
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)	1件 (2件発行準備中)	小児・高齢者のがん、希少がんに対する標準治療の確立に向けた、ガイドライン作成に資する多施設共同臨床研究を50課題で支援

# 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

## ⑥疾患に対応した研究〈がん〉



### 評価軸

基礎研究の有望な成果を厳選し、実用化に向けた医薬品、医療機器を開発する研究を推進し、臨床研究及び治験へ導出したか。

### H30年度評価

- 基礎から実用化にスムーズにつなげるため、ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトのがん関連事業が合同で市民向け成果報告会や年4回のPD/PS/PO会議等を開催するなど一体的な運用に取り組んだ。(②-1-1、②-2-1)
- 有望な成果の導出を加速するため、特に進捗の優れた研究開発課題を事業内または事業間で次のステージへ進める仕組みを構築し、AMEDのマネジメントにより省庁の枠を超えスムーズな課題移行を実現。(②-1-2、②-2-3)
- 次世代がん事業の成果6件(うち3件がステージゲート評価による導出)を革新がん事業の支援へつなげた。
- 過去に採択された研究開発課題による新規公募への応募がなされた場合、同事業の事前評価の際に当該課題の事後評価結果を参考資料として活用し、評価の質向上に役立てた。
- 次世代がん事業と革新がん事業の両サポート機関を通じた一元的な研究進捗管理によって、基礎研究から実用化へ一貫してつなぐマネジメントを実現するため、事業の枠を超えサポート機関同士の連携強化を図った。(②-1-1)

### 見込評価

- 基礎から実用化にスムーズにつなげるため、ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトのがん関連事業が合同で合計16回のPD/PS/PO会議を開催するなど一体的な運用に取り組んだ。(②-1-1、②-2-1)
- 有望な成果の導出を加速するため、特に進捗の優れた研究開発課題を事業内または事業間で次のステージへ進める仕組みを構築し、AMEDのマネジメントにより省庁の枠を超えスムーズな課題移行を実現。(②-1-2、②-2-3)
- 次世代がん研究シーズ育成プログラム(P-DIRECT)と、その後継の次世代がん事業(P-CREATE)で支援を受けた研究開発課題の成果39件(うち3件がステージゲート評価による導出)を革新がん事業の支援へつなげた。(④-2-2)
- 企業での創薬経験者、臨床分野や疫学の専門家等を増員するなど、評価委員の多様性や専門性を高めることで、有望な成果を厳選し、実用化につなげるための評価委員会の質の向上に取り組んだ。
- 平成28年12月のがん対策基本法改正を踏まえ、難治性がん・希少がんのバイオマーカー等の早期同定や治療法の早期確立を実現するための新規シーズ探索を新たに取組むべき基礎研究領域として抽出し、研究を推進した。

# 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

## ⑥疾患に対応した研究〈がん〉



### 評価軸

臨床・ゲノム情報基盤を整備しビッグデータを活用することによって個別化医療の実現、国際的な貢献を果たしたか。

### H30年度評価

- H30年4月のがん関連遺伝子パネル検査の開始を受けて、革新がん事業では、遺伝子検査結果に基づき投与患者を特定する医薬品の新規開発および既存薬の適応拡大等を目指した医師主導治験を推進した。(②-1-4)
- 次世代がん事業では前身事業の次世代がん研究シーズ育成プログラム(P-DIRECT)に引き続いてNBDCとの連携を実施し、革新がん事業ではMGeNDへのゲノムデータ登録を奨励するなど、データシェアリングやデータ公開に取り組んだ。
- 革新がん事業のゲノム解析に係る研究課題への支援を通じて国際コンソーシアム(ICGC)に関与・貢献するとともに、がん分野の研究費配分等の世界的動向を把握・俯瞰し、公募策定等の戦略立案に役立てるため、がん研究費配分機関の多国間の協力組織であるICRPに正式メンバーとして加盟。(③-1-1)
- 米国NCIと合同で難治性がん・希少がんを含むがん早期診断バイオマーカーに関する国際ワークショップを開催し、今後のシーズ交換等について日米研究協力体制の構築を進めた。(③-1-2)
- 次世代がん事業では、海外研究機関との連携を対象とした公募を設定し、国際レビューアによる査読を導入。革新がん事業では、国際共同臨床研究を実施する課題を優先的に採択する公募を実施。

### 見込評価

- がん関連遺伝子パネル検査の実用化に対応して、AMED内及び関係省庁との連絡会議を定期開催するとともに、革新がん事業では、がんゲノム情報をもとに行う医師主導治験の共通プロトコル、共通方針の策定・整備を行う研究や、がんクリニカルシーケンスを運営、管理できるメディカルディレクター等の専門家を育成する研究を推進した。(②-2-1)
- がん研究の国際動向を把握し戦略的な資源配分に役立てるためICRPへ正式加盟。米国NCIと合同でがん早期診断バイオマーカーのワークショップを4回開催し、日米のシーズ相互評価に向けた研究協力体制の構築を進めた。国際がんゲノムコンソーシアムICGCへ参画し、がんゲノム国際データシェアリングに貢献した。(③-1-1、③-1-2、③-2-1)
- 次世代がん研究シーズ育成プログラム(P-DIRECT)では、研究事業の一環としてNBDCにおいて我が国初の大規模がんゲノム情報データベースの構築と公開を行った。

# 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

## ⑥疾患に対応した研究〈がん〉



### 評価軸

臨床研究及び治験で得られた臨床データ等を基礎研究等に還元し、医薬品、医療機器の開発を始めとするがん医療の実用化を加速したか。

### H30年度評価

- サポート機関による進捗整理とそれに基づく技術支援を通じた包括的リバーストランスレーショナルリサーチを推進するため、次世代がん・革新がん両事業のサポート機関が倫理講習会の合同開催などで連携を強化した。(②-1-1)
- 革新がん事業で支持・緩和療法のプレジジョンメディシン実現に資するリバーストランスレーショナルリサーチを公募。
- 次世代がん事業と革新がん事業の研究課題紹介リーフレット集を作成。製薬協や臨薬協からの案内を通じて登録した数十社の企業関係者に配布し、要望に応じた個別面談サポートなど提携を促す環境を提供した。(②-1-3)
- 研究成果の社会的意義について、がん患者を含めた市民の理解を得ることを目的に、ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトの5事業に拡大して(平成29年度4事業)、市民向け成果発表会を合同開催した。(②-1-1、②-2-1)
- 異分野交流をテーマに、他疾患プロジェクトに参加する若手研究者も加わった若手ワークショップを、次世代がん事業、革新がん事業の合同で開催。さらに、若手研究者を海外学会や海外機関での短期研修に派遣(③-1-3、③-1-4)

### 見込評価

- 革新がん事業において新たにサポート機関を設立し、臨床研究・ゲノム研究を含む研究開発課題のデータシェアリングの基盤を構築し、異分野技術の融合を通じたリバーストランスレーショナルリサーチを促進するための環境を整備するとともに、倫理講習会の合同開催などで、次世代がん事業サポート機関との連携を強化した。(②-1-1、②-2-2)
- 研究成果の企業導出を通し実用化を促進するための取組として、企業向け成果発表会を2回開催するとともに、研究開発課題紹介リーフレット集を企業向けに配布し、個別課題との提携を促す環境を提供した。(②-1-3、③-2-2)
- がん研究の社会的意義について、がん患者を含めた市民の理解を得ることを目的に、ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトの合同で市民向け成果発表会を計4回開催した。(②-1-1、②-2-1、③-2-2)
- 次世代がん事業、革新がん事業で若手リサーチレジデント68人を採用、若手育成枠88名を採択し若手研究者育成を推進。両事業の若手研究者を中心にAMEDがん若手研究者ワークショップを計4回開催し、のべ135人の若手研究者が参加。さらに、計22人の若手研究者を海外派遣し、国際的に活躍できる若手研究者育成を推進した。(③-2-3)



# 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

---

### ⑦ 疾病に対応した研究〈精神・神経疾患〉