

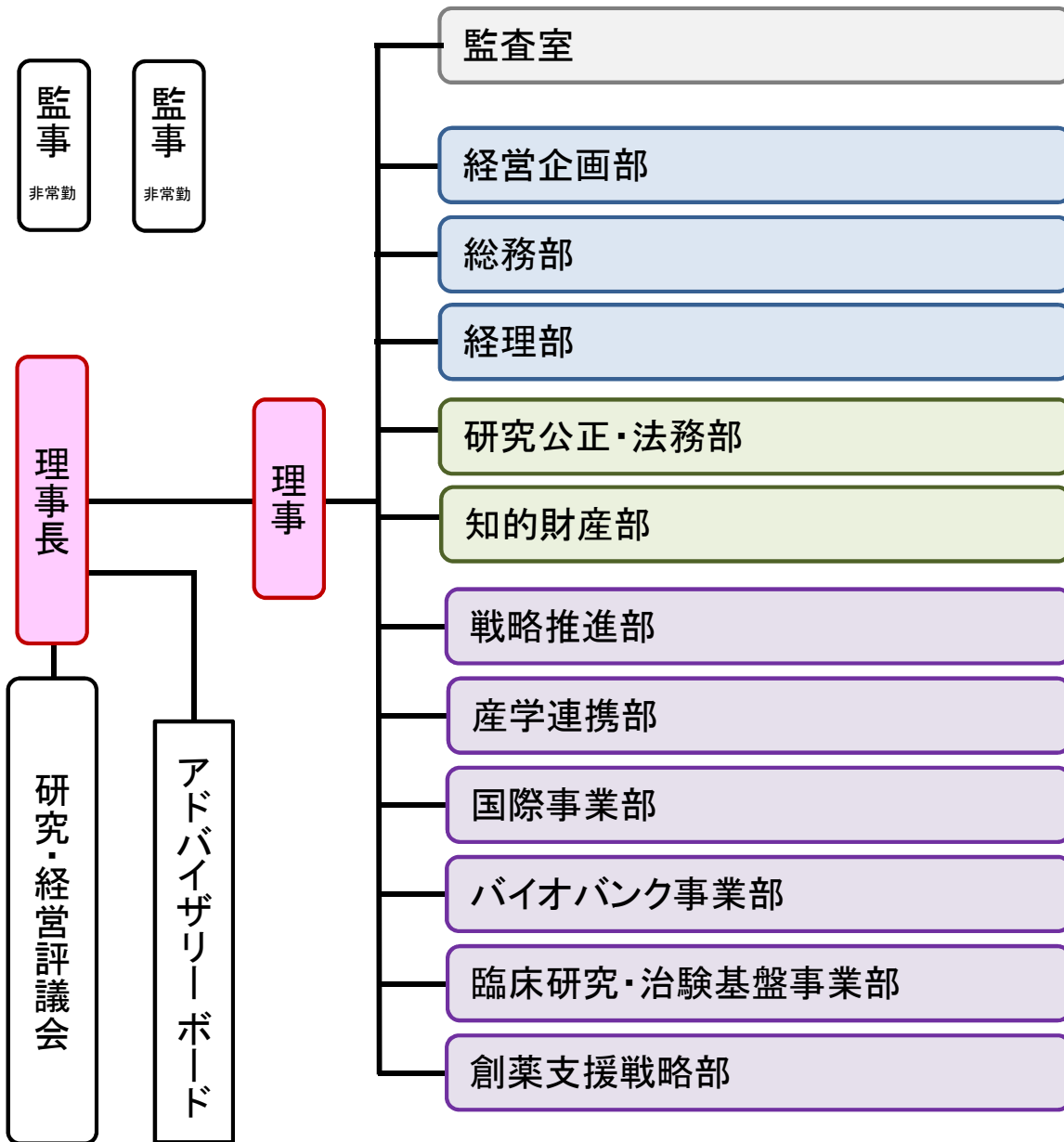


# AMEDによる医療研究開発の推進： マインドセットの改革への挑戦

---

日本医療研究開発機構  
理事長 末松 誠

# 日本医療研究開発機構の組織



管理部門

支援部門

事業部門

BIOMEDICAL RESEARCH

## Japan's 'NIH' starts with modest funding but high ambitions

Key priority is filling nation's sparse drug pipeline

By Dennis Normile

Japan's biomedical community has long envied the funding and political clout of the U.S. National Institutes of Health (NIH). Now, after 2 years of planning, the country has its own version in the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED).

Officially launched last month, AMED has a wide-ranging mandate to smooth the

flow of basic discoveries to the clinic and the market. But unlike NIH, AMED does not have its own campus or facilities. The fledgling agency's budget—roughly \$1.2 billion this year—is also a fraction of NIH's \$30 billion in 2015, and three different ministries have a say in how much of that money is spent. Makoto Suematsu, AMED's first president, says he aims to increase the portion

of the budget under his direct control and improve cooperation between the ministries. "The moment of truth will come in the next 1 or 2 years," he says.

In spring 2013, Prime Minister Shinzo Abe made biomedical reform a central plank of his economic growth strategy. He noted that despite success in cutting-edge research, Japan was not competitive in world markets for drugs and medical devices. Driving that point home, a 2013 paper in the journal *Joho Kanri* reported that in 2012, Japanese pharmaceutical companies had 780 small molecule drug candidates in the clinical pipeline while U.S. competitors had 4110.

Abe and others suspected that bureaucracy was at the heart of the feeble drug pipeline. They decided to oversee each step of the process, from research, development, and commercialization.

As a result of this balkanization, for example, in the mid-2000s the education ministry (in charge of basic research) purchased high-throughput genome sequencers under a scheme to

promote personalized medicine. But regulations precluded the machines from being used for cancer research at hospitals, which are overseen by the health ministry. Similar barriers block collaborations in regenerative medicine, robotics, and other work. Suematsu, a medical doctor and biochemist, says that one of his primary objectives is "to tackle these barriers one by one."

When first announced, Abe's "Japan NIH" plan got a rocky reception from academics.

Worried that an emphasis on applications would come at the expense of basic research, the heads of 52 scientific societies in June 2013 signed an "Emergency Declaration" expressing "strong concerns about the distribution of resources and the process of training researchers." Those concerns have largely evaporated, as the largest source of grants to academics (about \$2.5 billion in

2014) remains independent of AMED.

AMED is charged with advancing work in fields ranging from infectious diseases to cancer and brain science to rare maladies and regenerative medicine. The agency will start to stake out its own territory later this year, Suematsu says, when it begins its own grantmaking. It will start small, with just \$170 million in funding up for grabs.

Grants won't be enough to fill the treatments pipeline, however. In the United States, small and venture businesses play a key role in shepherding new pharmaceuticals through preclinical work and trials. But Japan is weak in mechanisms to license academic discoveries and lacks

the "medium-sized" industry that has thrived in Tokyo. "We need to create an engine of economic growth," says

Morishita, a gene-therapy scientist at Osaka University. Other initiatives in the works, he says, will address gaps that must be filled to make Japan's medical industry



AMED's "moment of truth" Suematsu says, will come in the next 1 or 2 years.

**Balkanization.....**

# 戦略推進部が他の5事業部との「縦横連携」:ゲノム医療をまず「難病」と「がん」から推進 Medical R&Dの全体最適化の試金石



## 戦略推進部

7つのプロジェクト

医薬品  
研究課

再生医療  
研究課

がん  
研究課

脳と心の  
研究課

難病  
研究課

感染症  
研究課

研究  
企画課

産学連携部

産学連携等実用化へ向けた支援

国際事業部

戦略的国際研究の推進

バイオバンク事業部

バイオバンク等研究開発基盤の整備支援

臨床研究・治験基盤事業部

質の高い臨床研究・治験への支援

創薬支援戦略部

創薬支援ネットワークによる支援

5事業部

なぜ「難病・未診断疾患」をAMEDの基幹プロジェクトに選んだか？

1. 「3つのライフを包含する研究」によって  
患者さんに直接医療研究の成果を還元できる
2. 「ゲノム研究からゲノム医療へ」の解決：研究を研究で終わらせない
3. Global data sharingなしには進まない研究領域である
4. 個々の研究開発費が「微小」であるため、共通のインフラを整備し  
研究費の弾力的運用が必要である。
5. MICROATTRIBUTIONの思想を広めたい
6. 研究成果の新しい評価軸 (measure)を確立する
7. 「吸い上げ型研究」からの脱却：  
～患者さんのために「できそうでできなかったAll Japan研究体制への挑戦～
8. 診断だけでなく治療へも展開する  
(Megapharmaの動向：Orphan drugの開発促進)

# NEWS STOKE & STAFFORDSHIRE

## Syndrome without a name: Living without a diagnosis

### SWANの患者の母親の言葉

検査を受けても、受けても、全部「異常なし」との結果が戻ってくるばかりで、結局どの医師も答えを教えてくれることはできませんでした。

検査を受けるたびに、私たち夫婦は打ちのめされ、「自分たち家族はいつ終わるともしれないジェットコースターに一生乗り続けなければならないのか」と、とてもやるせない気持ちになるのです。

“Diagnostic Odyssey”

# IRUD診療体制



診断困難な患者さん

受診



かかりつけ医院  
clinic

紹介受診

## IRUD診断連携

IRUD診断委員会は地域の拠点病院等に配置し、全国配備を目指す

IRUDに参加する  
拠点病院(総合病院)



診断説明カウンセリング

フォローアップ



clinic

地域での  
密接な連携



エントリーシート  
(臨床・検査データ)

IRUD  
解析コンソーシアム

IRUD  
データネットワーク

### IRUD解析センター

- 依頼された検体についてエクソーム解析\*等の遺伝子検査を行う
- 遺伝子検査以外の検査や遺伝子変異の機能解析も検討する

検査依頼

解析結果

### IRUD診断委員会

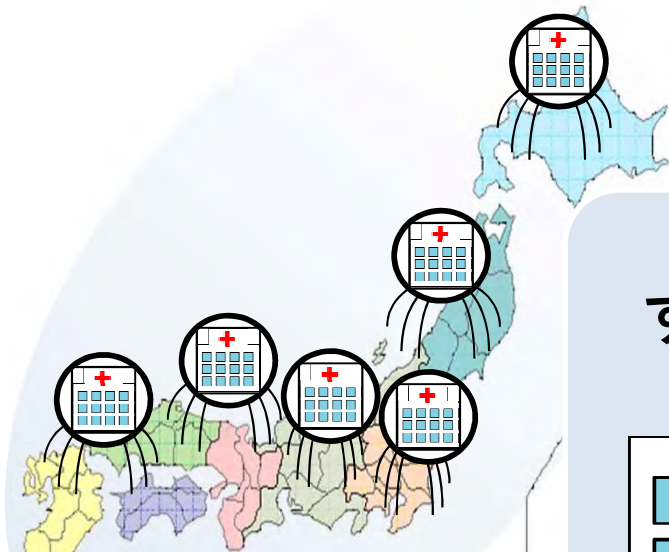
- 幅広い診療科の医師で構成
- 臨床遺伝専門医を中心として臨床カンファレンスを開催
- 地域の臨床医と積極的に連携し地域をあげて取り組む

データ

### AMEDデータセンター

- 登録システムの構築・運営
- データベースの構築・運営
- 国際ネットワークとの連携

# 臨床専門分科会と診断委員会による支援体制 3年かけてIRUD診断連携の全国整備を目指す



IRUDに参加する  
拠点病院が全国に  
設置されるよう体制  
整備を支援していく

## IRUDに参加 する拠点病院



## IRUD 臨床専門分科会

- ・疾患エキスパートによる専門分科会
- ・IRUD診断委員会による依頼を受け、専門的な症例検討を追加する
- ・必要に応じてIRUDに参加する拠点病院で直接診療

症例検討  
依頼

検討結果  
フィードバック

## IRUD診断委員会

- ・幅広い診療科の医師で構成
- ・臨床遺伝専門医を中心として臨床カンファレンスを開催
- ・地域の臨床医と積極的に連携し、地域をあげて取り組む

研究開発代表者: 松原洋一先生  
国立成育医療研究センター 研究所長  
Tel: 03-3416-0181, E-mail: matsubara-y@ncchd.go.jp

研究開発分担者: 小崎健次郎  
慶應義塾大学病院 臨床遺伝学センター 教授  
Tel: 03-5363-3890, E-mail: kkosaki@keio.jp

## Guidelines for investigating causality of sequence variants in human disease

D. G. MacArthur<sup>1,2</sup>, T. A. Manolio<sup>3</sup>, D. P. Dimmock<sup>4</sup>, H. L. Rehm<sup>5,6</sup>, J. Shendure<sup>7</sup>, G. R. Abecasis<sup>8</sup>, D. R. Adams<sup>9,10</sup>, R. B. Altman<sup>11</sup>, S. E. Antonarakis<sup>12,13</sup>, E. A. Ashley<sup>14</sup>, J. C. Barrett<sup>15</sup>, L. G. Biesecker<sup>16</sup>, D. F. Conrad<sup>17</sup>, G. M. Cooper<sup>18</sup>, N. J. Cox<sup>19</sup>, M. J. Daly<sup>1,2</sup>, M. B. Gerstein<sup>20,21</sup>, D. B. Goldstein<sup>22</sup>, J. N. Hirschhorn<sup>2,23</sup>, S. M. Leal<sup>24</sup>, L. A. Pennacchio<sup>25,26</sup>, J. A. Stamatoyannopoulos<sup>27</sup>, S. R. Sunyaev<sup>28,29</sup>, D. Valle<sup>30</sup>, B. F. Voight<sup>31</sup>, W. Winckler<sup>2†</sup> & C. Gunter<sup>18†</sup>

Nature (April 2014)

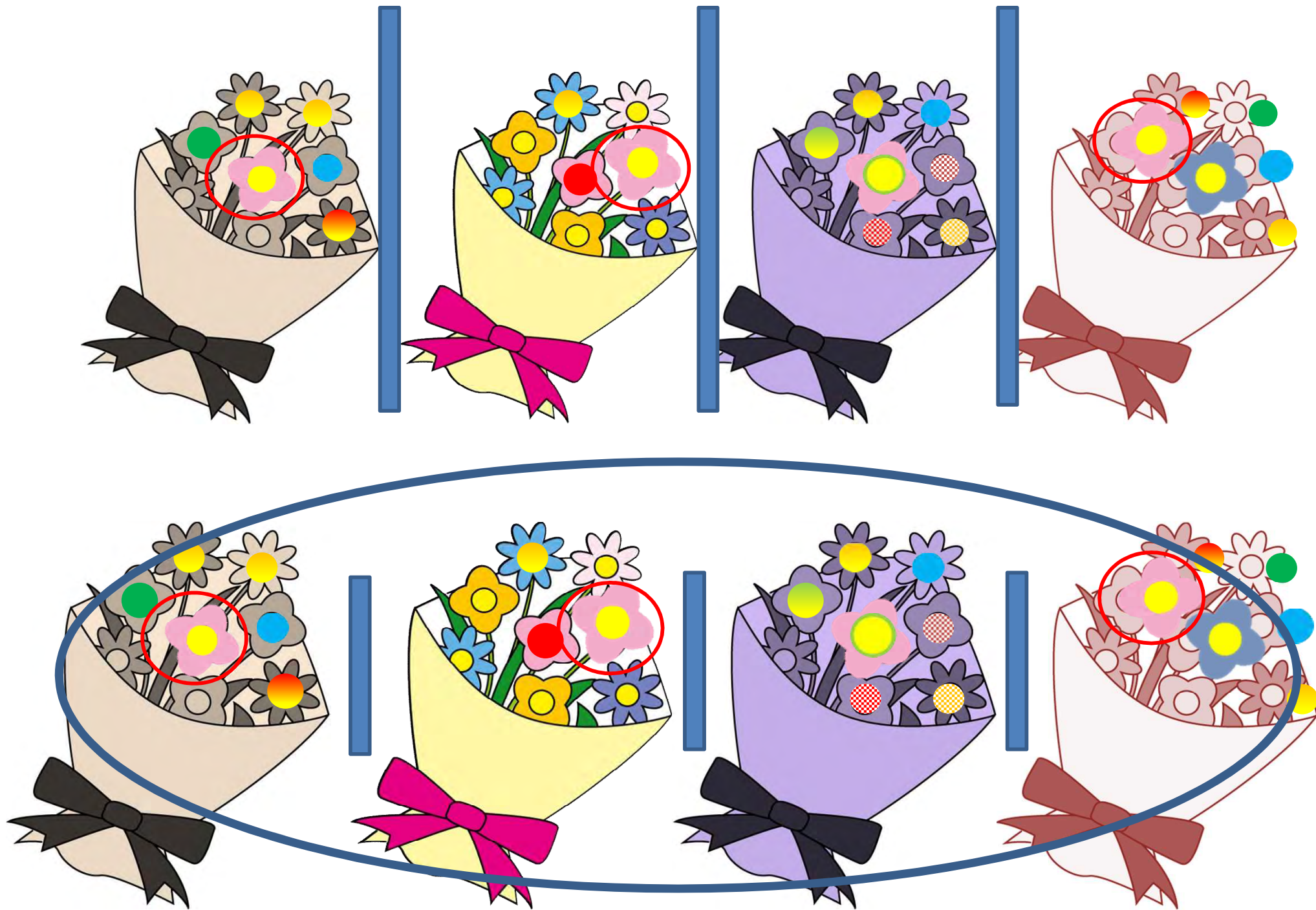
“これまで疾患の原因と知られていない遺伝子を新たに遺伝子として認めるためには、

類似する症状の組み合わせを持ち、同一遺伝子に変異を有する患者さんが複数名、見出される

ことが必要である。



# N-of-1問題の系統的解決へ：医療システムにおける情報共有



# バリアントのフィルタリングをしてRとUを決める～ Phenotype is everything

エクソーム由来全バリアント(例)

必要な  
リソース

アミノ酸配列への影響 (+)  
(frameshift, missense, splicing異常など)

正常日本人 3%未済

(1万人に一人くらいのものを決める)

世界の成人多因子遺伝病研究  
エクソーム6万人分になし



ヒト疾患原因遺伝子内の  
バリアントを除外 (39)



地域での  
密接な連携

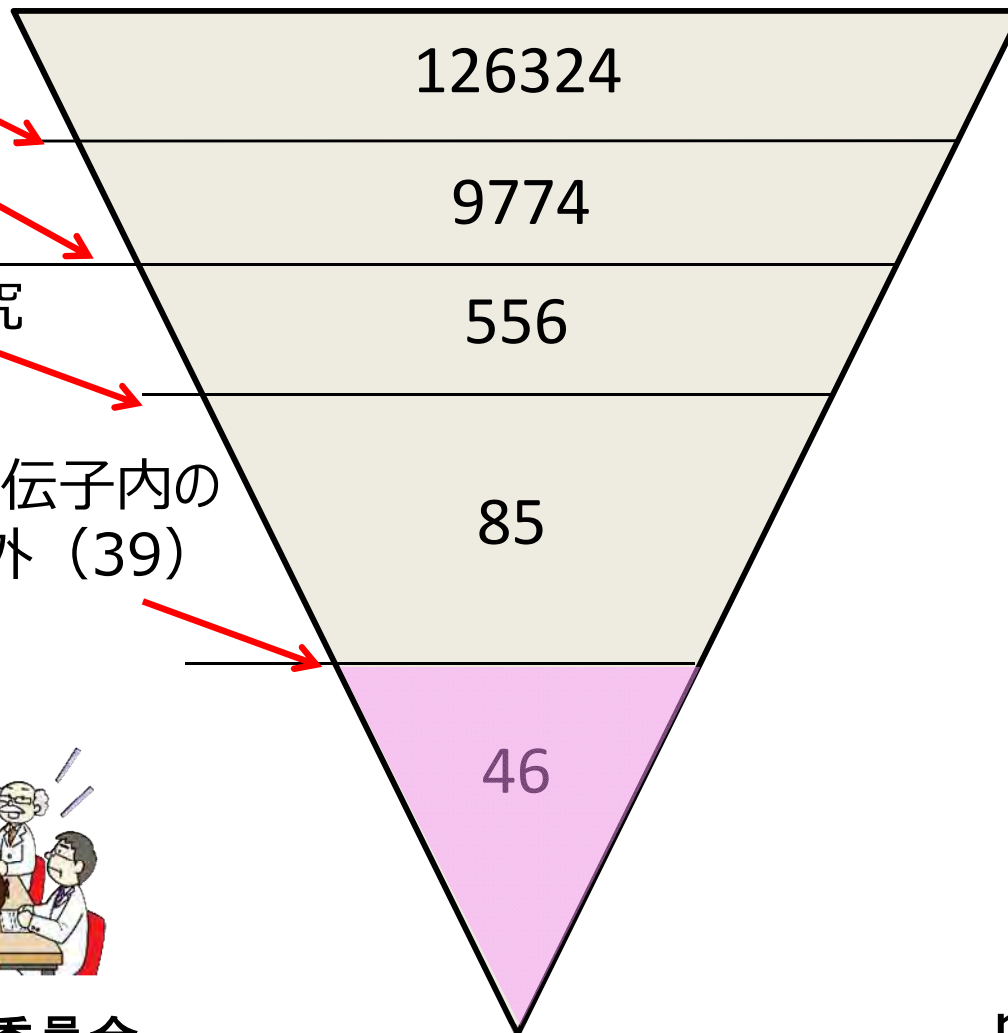


**IRUD  
解析コンソーシアム**  
**IRUD解析センター**

・依頼された検体について  
エクソーム解析等の遺伝学的  
検査を行う

**IRUD診断委員会**

- ・幅広い診療科の医師で構成
- ・臨床遺伝専門医を中心として臨床  
カンファレンスを開催
- ・地域の臨床医と積極的に連携し  
地域をあげて取り組む



Bioinfo

日本人  
DB

医師の  
判断

Case  
matching

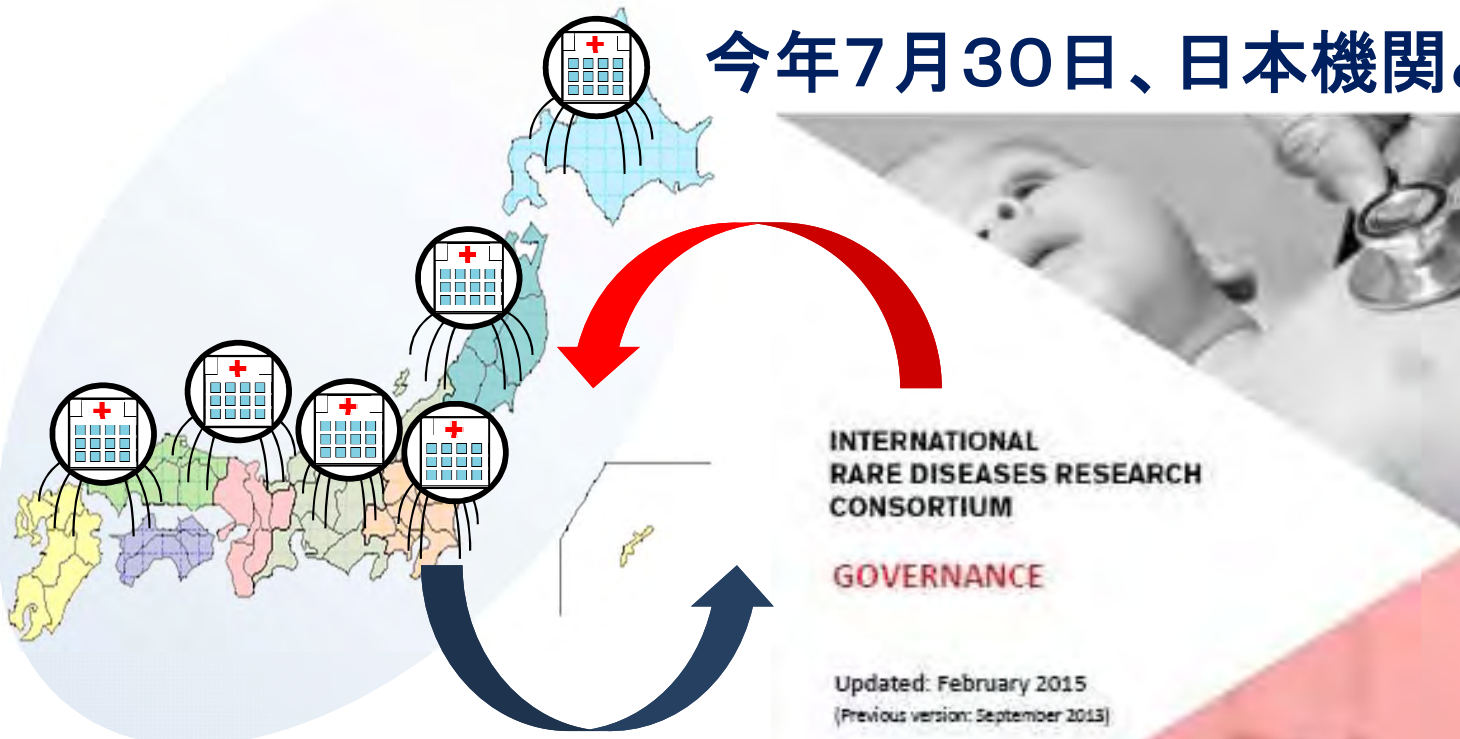
ヒト疾患との関係が不明の  
遺伝子内のバリアント  
(臨床医でないと切り込めない)

# IRDIRCへの加盟: IRUDの世界への貢献

## 世界の希少・未診断疾患患者を救うために



今年7月30日、日本機関として初めてAMEDが加盟



The International Rare Diseases Research Consortium (IRDIRC) teams up researchers and organisations investing in rare diseases research in order to achieve two main objectives by the year 2020, namely to deliver **200 new therapies** for rare diseases and means to **diagnose most rare diseases**.

A number of grand challenges are being addressed through collaborative actions to reach these **2020 goals** such as: establishing and providing access to harmonised data and samples, performing the molecular and clinical characterisation of rare diseases, boosting translational, preclinical and clinical research, and streamlining ethical and regulatory procedures.

加盟の加盟だけに終わらせないための挑戦

- ✓ data sharing for patients
- ✓ phenotype coding
- ✓ unified IRB

(同一目的を持ったcommunityで可能)

研究者のmindsetや大学間のBalkanismを変革しないと解決できない課題

**実績: 専門医資格獲得のインセンティブによる稼働**

**期待: 均質な集団抽出による世界の追従を許さない臨床研究体制の構築**

専門医制度と連携した臨床データベース

## National Clinical Database

参加施設4500以上

年間登録症例150万件以上

日本で行われている全ての  
一般外科手術が登録され、  
循環器内科、臓器がん登録、  
病理学など他領域との連携も展開

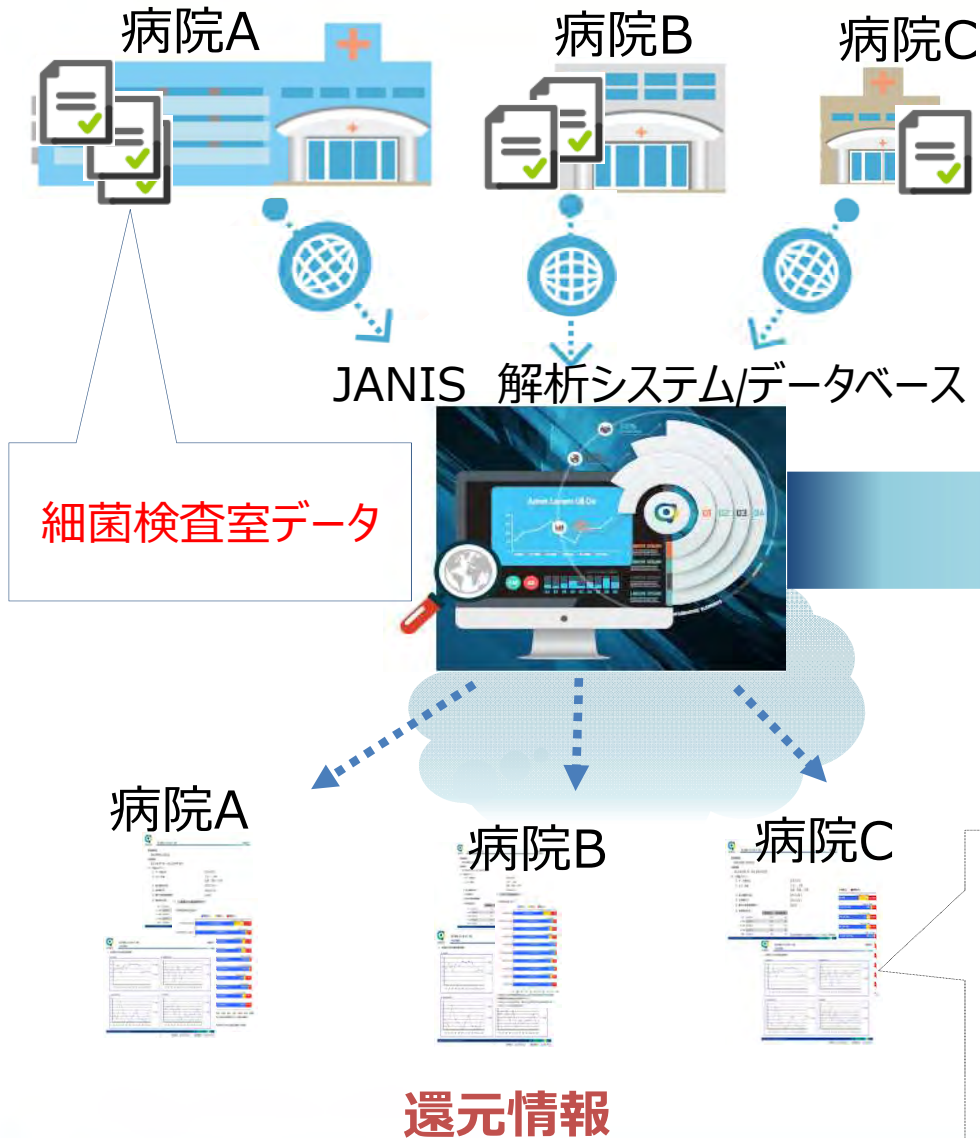


**これ程大規模に専門医制度と連動した  
臨床データベースは、国内外において前例がない**

NCD 宮田裕章先生より提供

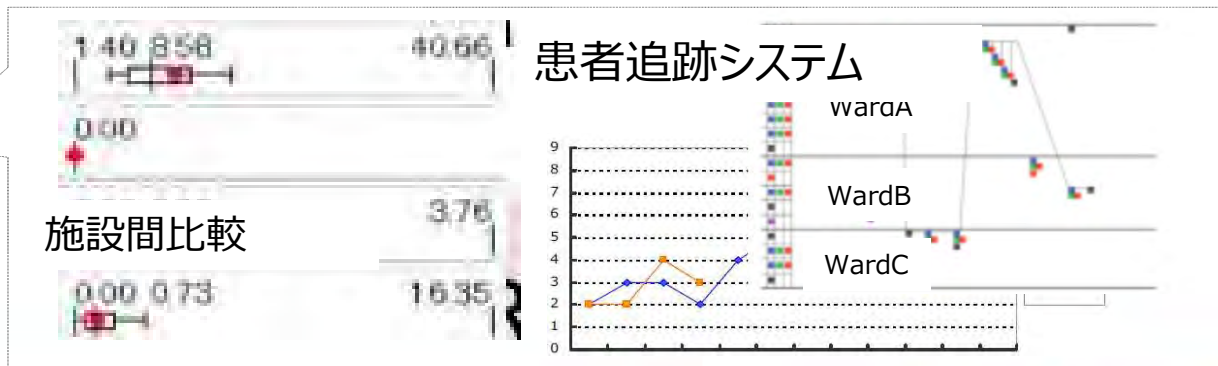
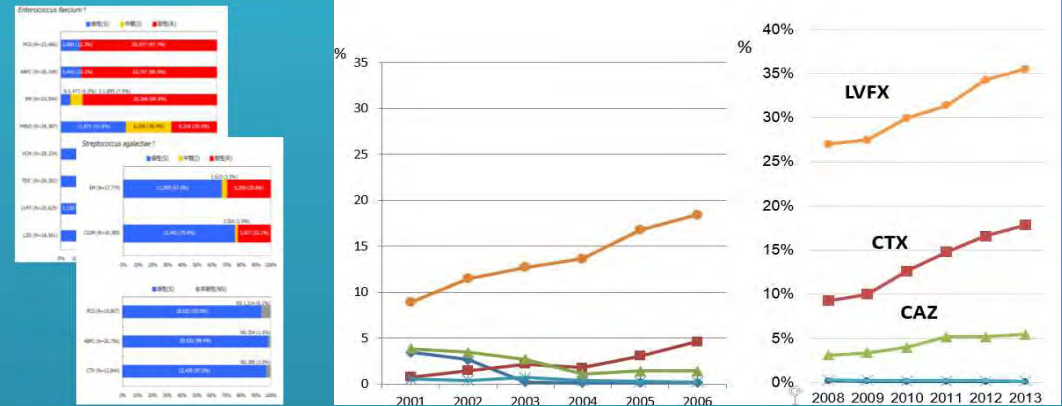


# JANIS: 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 ～共通フォーマットによる入力～

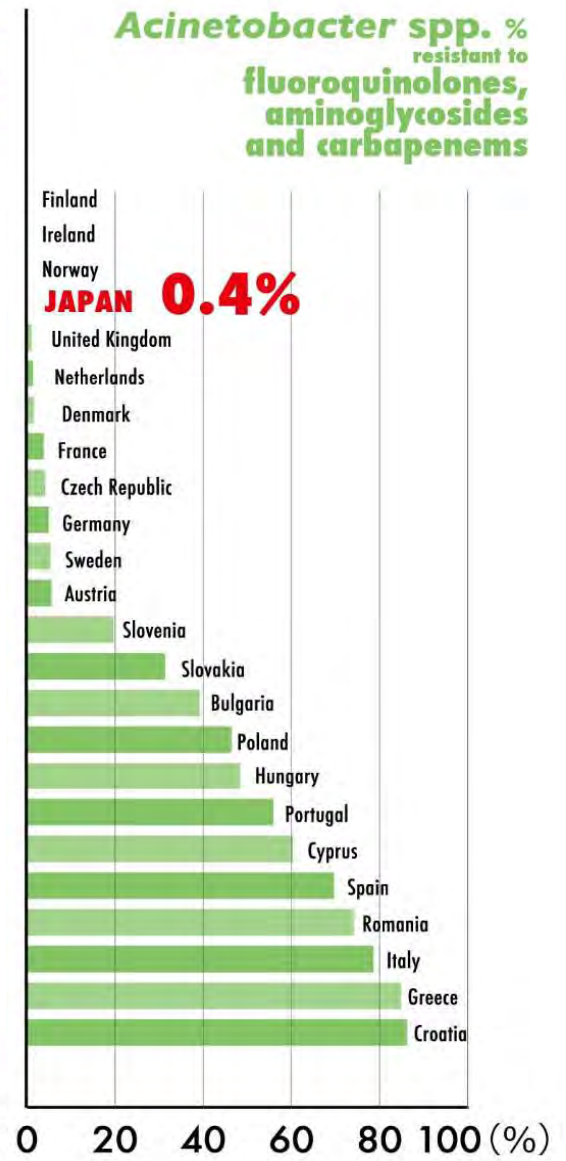
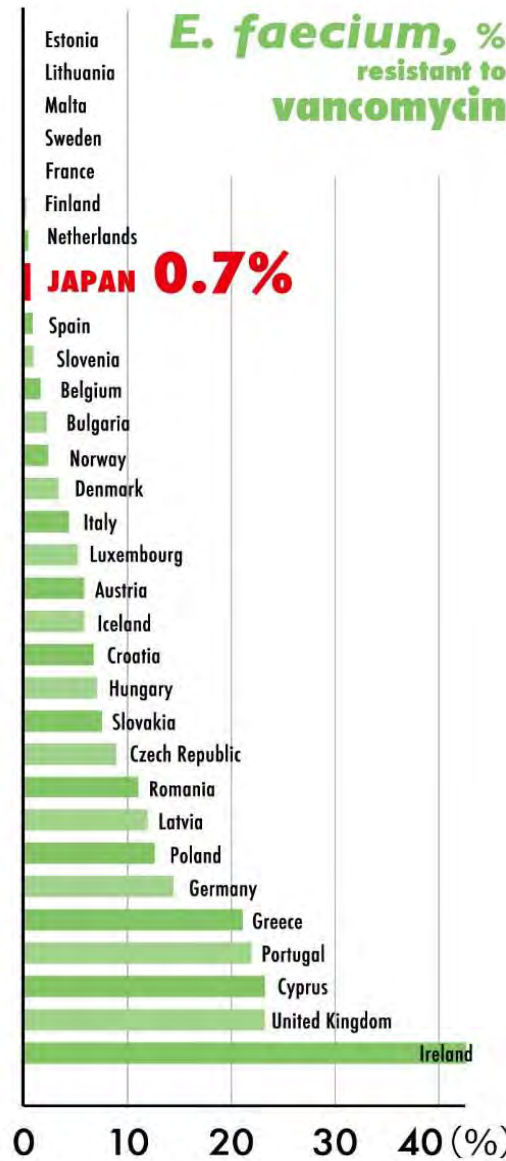
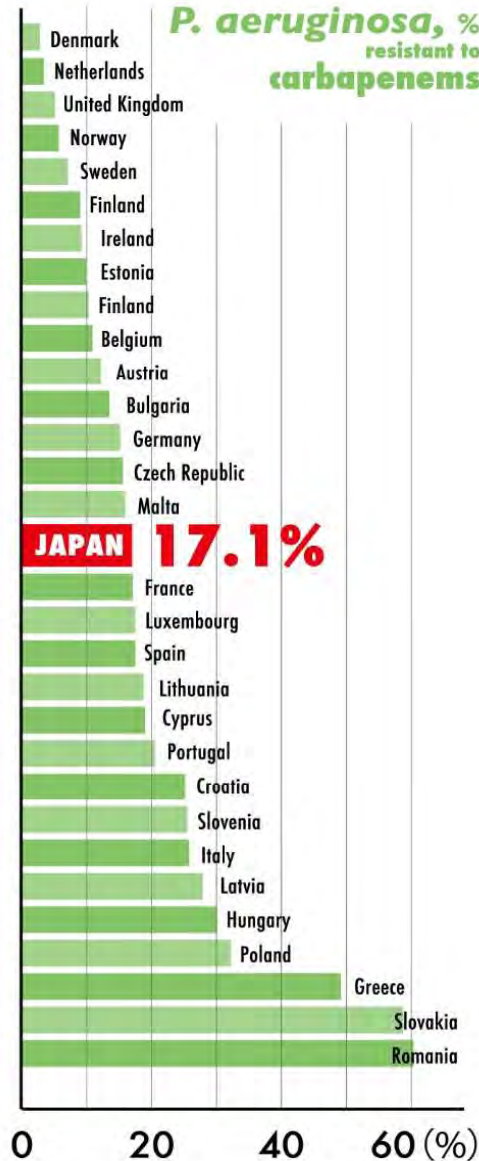
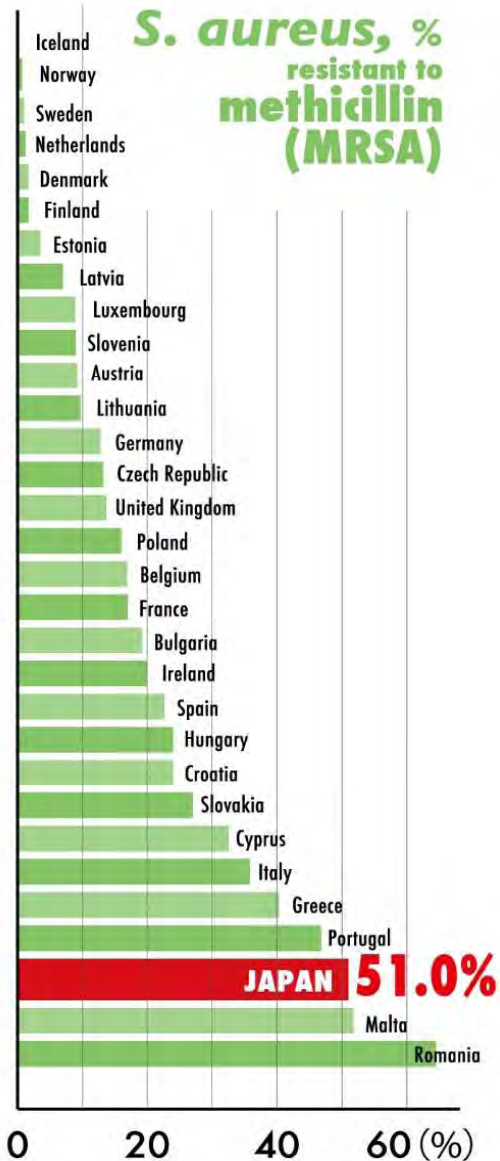


## National data

日本における薬剤耐性菌の分離率



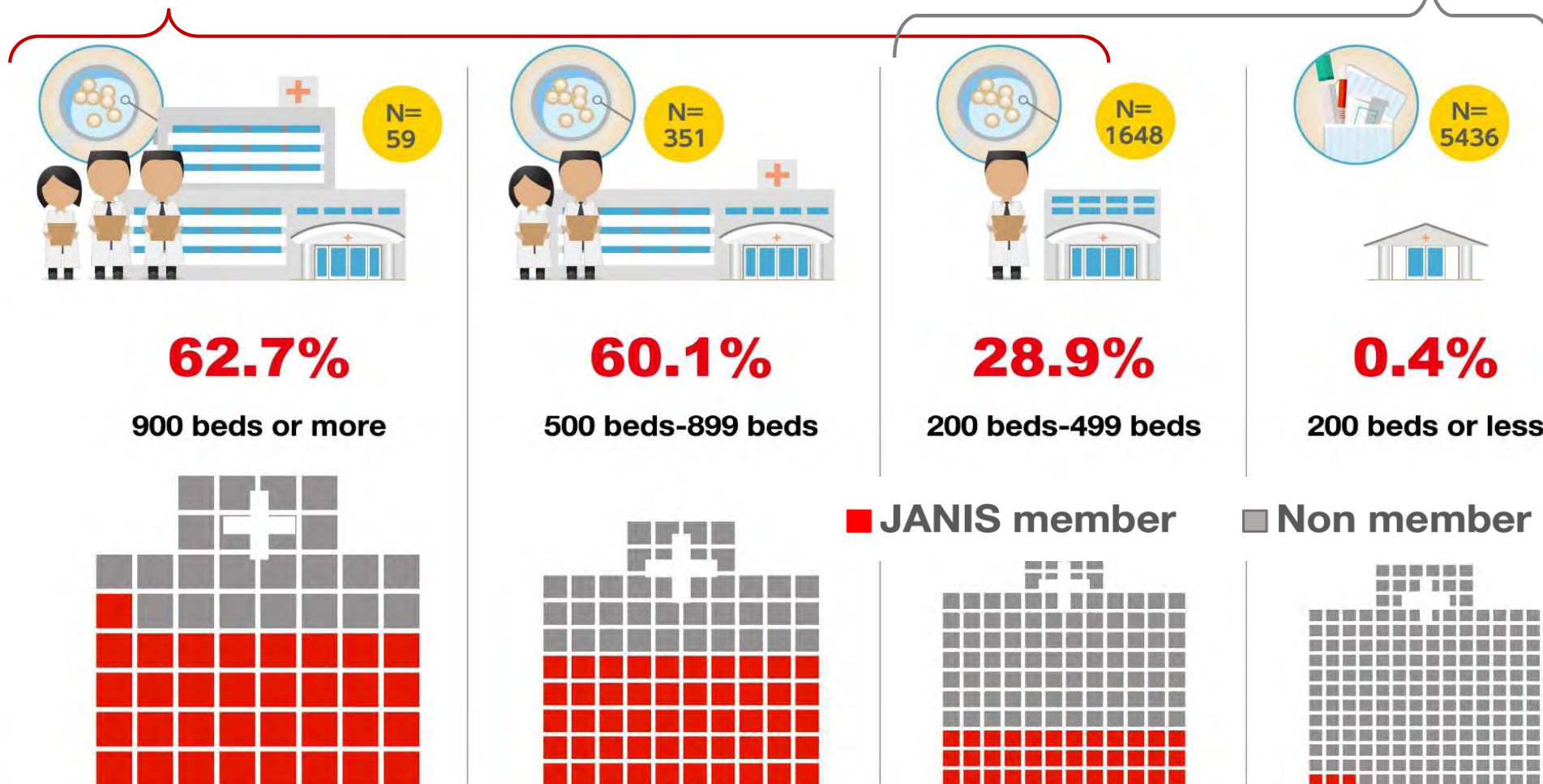
# 院内感染関連病原体の耐性率



# JANIS参加医療機関の特性:超高齢社会で何が起るか

大学病院等、地域の基幹病院  
急性期病床が中心  
多くが病院内に細菌検査室を設置  
感染対策加算1取得医療機関が多い

療養型病床を含む地域密着型医療機関  
細菌検査は衛生検査所に外注

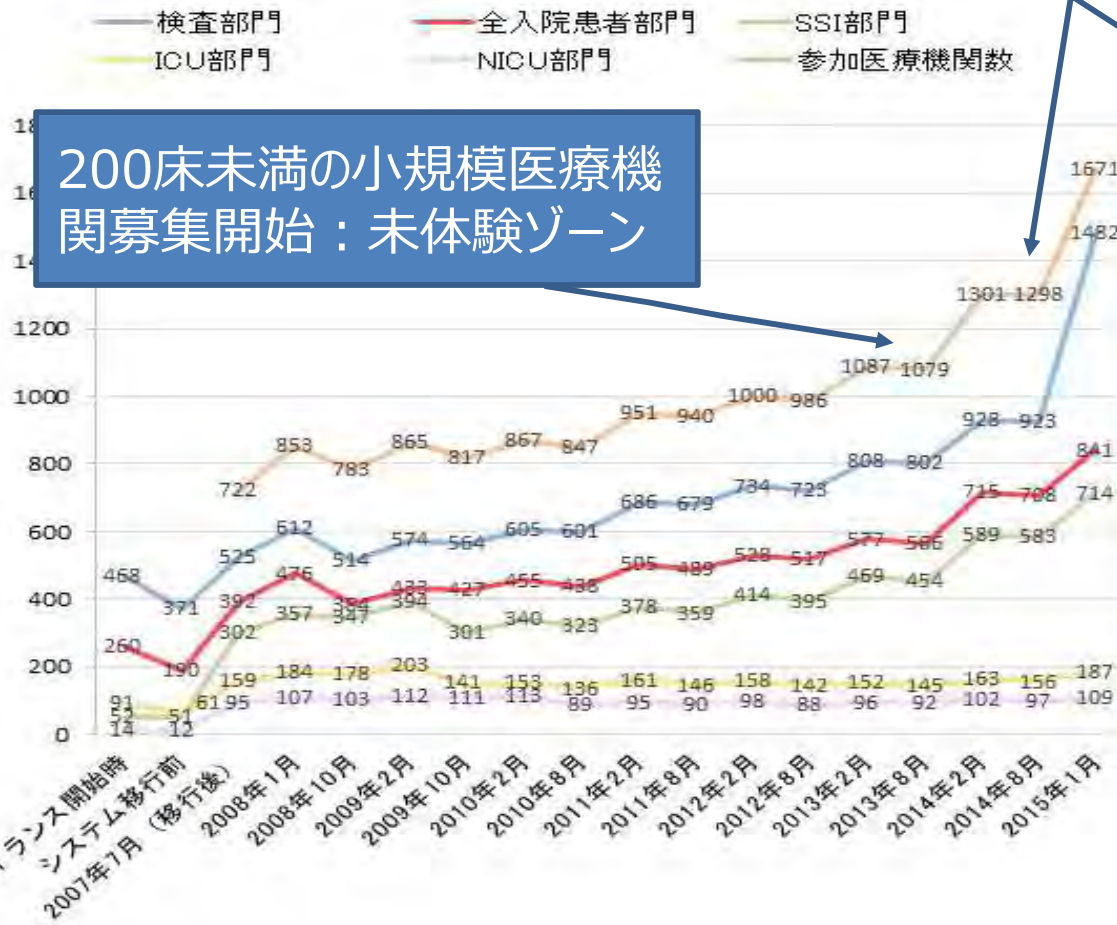




# JANIS: 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業

## ～参加・入力におけるインセンティブ：データベース更新の持続可能性～

- 2000年より開始された厚労省事業
- 年間予算約4000万円
- 全5部門：薬剤耐性菌（検査・全入院）と医療関連感染
- 医療機関単位で任意参加



200床未満の小規模医療機関募集開始：未体験ゾーン

平成26年の診療報酬改訂

感染対策予防加算1 算定の要件  
JANIS検査部門への参加

感染対策予防加算1

平成24年度に新設

入院初日に400点

⇒500床規模の病院であれば年間  
2000万円～3000万円の増収



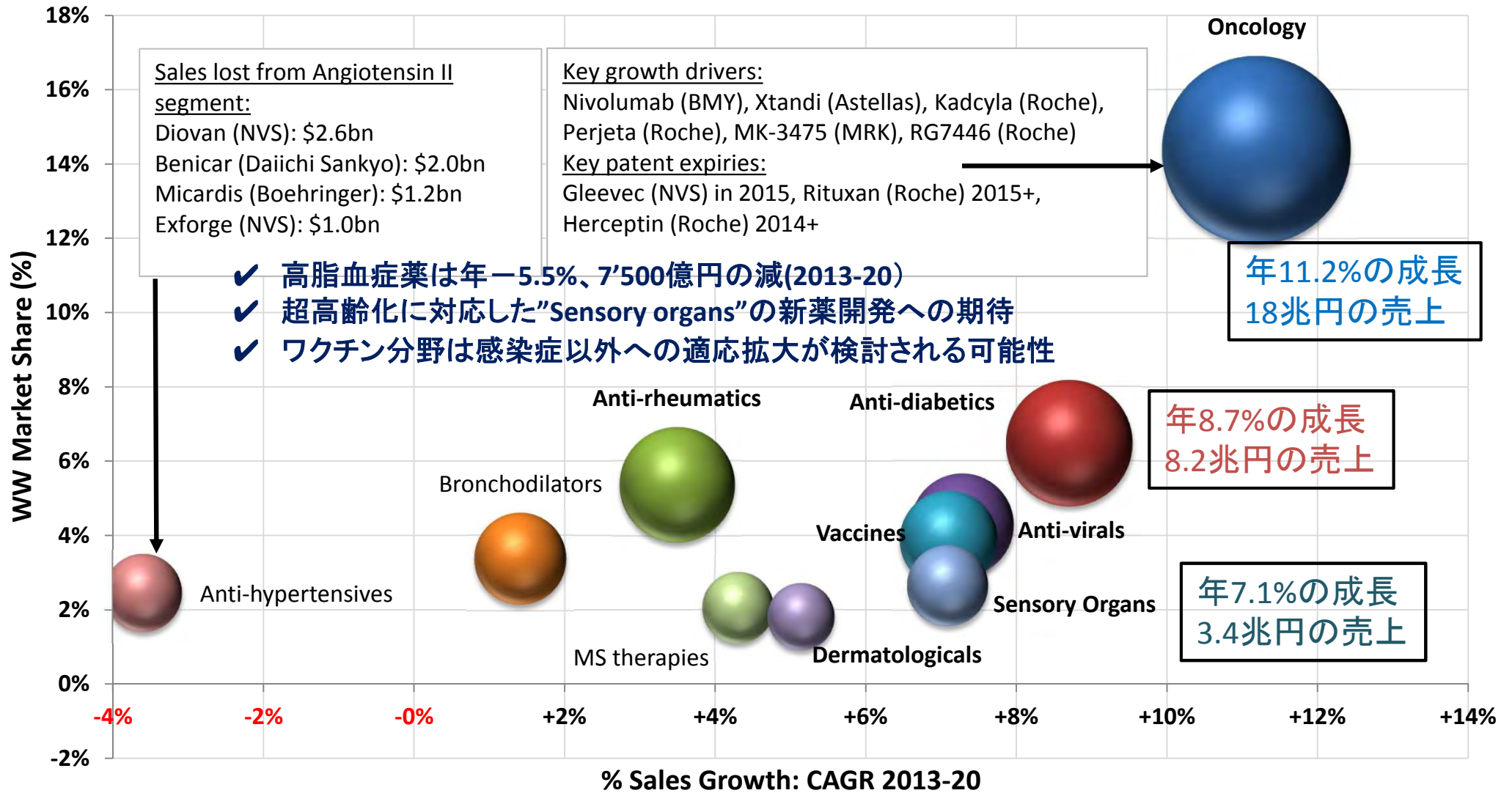
# 2016年1月11日 NIH-AMED包括協定 (米国科学アカデミー本部での調印式)



- ✓ 歴史の深い感染症研究・多剤耐性菌サーベイランスでの協力体制強化
- ✓ 脳科学研究推進による認知症の克服
- ✓ 難病・未診断疾患プロジェクト(Data Sharing), がん研究等成果の社会実装

# 創薬データベースによる2020治療分野の市場シェア・成長率

～前向きコホート・臨床DBに基づいた日本人の疾患発症動態とアンメットニーズの正確な解析が求められる～



**抗凝固薬は11位、年10.4%成長し2020年の売上は2.1兆円**

# 研究費の機能的運用について (vol.1 vol.2)

- ✓ 合算使用(設備・旅費)OK ✓ 目的使用をすれば目的外使用OK
- ✓ 直接・間接費による研究補助員雇用OK(ただし直接+間接の混合使用禁止)
- ✓ 年度末までの予算執行OK(報告は5月末でよい。各省共通。)
- ✓ 調整費による研究費増額
- ✓ 研究の進捗・執行状況を踏まえた予算再配分(同一連携プロジェクト間での「やりくり」可能)

(AMED HP : [http://www.amed.go.jp/program/kenkyu\\_unyo.html](http://www.amed.go.jp/program/kenkyu_unyo.html))

New

**Vol.3(1月13日より)** ✓ 研究準備の前倒しによる「年度跨ぎ」制度  
(発注は1年目、予算執行は2年目:化学合成、非臨床毒性試験などへの配慮。vol.3として1月中旬にHP掲載予定)

✓ 採択から契約完了までのスピードアップ

**Coming soon**

✓ 明許繰越制度の運用  
(各省バラバラのルールを最適化。できることの明文化)

✓ 間接経費の弾力的運用と透明化  
(各大学・研究機関が本当に研究インフラ・環境の充実に使っているか?)

現場の研究者の皆さんの意見で大学・研究機関の管理体制を改革し、Medical R&Dの加速を図る必要性:AMEDは応援します。

## <参考>①調整費による研究費の機動的運用のイメージ(平成27年度)

当 年 度												翌年度
4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	4月
		<b>調 整 費 ( 年 2 回 配 分 )</b>										
<b>当 初 予 算</b>												

調整費による前倒し、変更等を翌年度予算に反映

<医療分野の研究開発関連の調整費に関する配分方針> (平成26年6月 健康・医療戦略推進本部決定) 抜粋

- ① 現場の状況・ニーズに対応した予算配分 (理事長裁量型経費)
  - (ア) 日本医療研究開発機構の理事長がPD等の意見を勘案して、年度の途中で研究開発が加速する等の理由により、追加的に研究開発費を配分することが研究開発の前倒しや研究開発内容の充実等に効果的と判断した事業について配分。
  - (イ) 理事長がPD等の意見を勘案して、健康・医療戦略等の取組を一層推進する観点から、特に優れた課題の採択数の増加や新たな研究課題の公募等が望ましいと判断した事業及び新たな事業について配分。
- ② 推進本部による機動的な予算配分 (トップダウン型経費)
  - (ア) ある領域において画期的な成果が発見された等により、当該領域へ研究開発費を充当することが医療分野の研究開発の促進に大きな効果が見込まれる場合に配分。
  - (イ) 感染症の流行等の突発事由により、可及的速やかに研究開発に着手する必要が生じた場合に配分

## <参考>②当初予算による研究費の機動的運用イメージ

当 年 度												翌年度
4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	4月
<div data-bbox="103 464 1279 810" style="background-color: #ff0066; color: white; padding: 10px; border-radius: 15px;"> <p>&lt;vol. 2&gt;            当年度の研究の進捗や執行状況を踏まえた予算再配分</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 前倒し／充実等の増額</li> <li>・ 執行できない研究費の減額</li> </ul> </div> <div data-bbox="1290 464 2136 683" style="background-color: #ff9933; color: white; padding: 10px; border-radius: 15px;"> <p>&lt;vol. 2&gt;            前年度の研究の進捗や執行状況を踏まえた予算配分</p> </div>												
<h1>当 初 予 算</h1>												

当初予算による前倒し・充実等

## <参考> 執行状況に応じた予算配分の資金移動フロー

	X年度	X+1年度	X+2年度	
<b>課題 A</b> <small>&lt;前倒し、充実等の例&gt;</small>	契約時計画： 500 加速： <b>+100</b>	契約時計画： 500 加速： $\Delta 100$	契約時計画： 500 充実等： <b>+100</b>	計 画： 1500 配分後： 1600
<b>課題 B</b> <small>&lt;計画変更、未執行の例&gt;</small>	契約時計画： 500 計画変更： $\Delta 100$	契約時計画： 500 計画変更： <b>+100</b>	契約時計画： 500 未執行： $\Delta 100$	計 画： 1500 配分後： 1400
	計 画： 1000 配分後： 1000	計 画： 1000 配分後： 1000	計 画： 1000 配分後： 1000	

- 「執行状況に応じた予算配分」とは、研究成果の最大化を図るため、各年度において、同事業内の各課題における研究費の増／減要因の発生を踏まえ、AMEDの課題管理において必要と認められる場合には、予算の範囲内で増／減額の措置を講じるものです。
- なお、上記の課題間の充当に相関関係はありません。

# 当年度の研究開発の準備のために、前年度に契約した場合の取扱いについて

委託研究開発契約について、取扱いを見直し(「委託研究開発契約事務処理説明書」の修正等)、

- 1) 研究機関と業者等の間で、
- 2) 研究開発の準備のため、前年度に契約したものでも、
- 3) 役務・物品等の提供が当年度になされた結果、当年度の研究に利用し、当年度に支出が発生するものについては、
- 4) 当年度の予算及び委託研究開発契約に盛り込んでいる範囲で、当年度のAMEDからの交付の対象とする。

