

次世代治療・診断実現のための 創薬基盤技術開発 (複数課題プログラム)の概要

令和元年12月26日

商務・サービスグループ 生物化学産業課

目次

1. 複数課題プログラムの概要

1. 1 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発(複数課題プログラム)の概要
1. 2 事業アウトカム
1. 3 事業アウトプット
1. 4 当省(国)が実施することの必要性
1. 5 プログラム全体として各事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ
1. 6 複数課題プログラムの実施・マネジメント体制等
1. 7 費用対効果

2. 研究開発課題(プロジェクト)の概要

2. 1 国際基準に適合した次世代抗体医薬品等の製造技術開発(終了時評価)
 2. 1. 1. 事業の概要
 2. 1. 2. 事業アウトカム
 2. 1. 3. 事業アウトプット
 2. 1. 4. 当省(国)が実施することの必要性
 2. 1. 5. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ
 2. 1. 6. 研究開発の実施・マネジメント体制等
 2. 1. 7. 費用対効果

2. 2 天然化合物及びITを活用した革新的医薬品創出技術開発(終了時評価)

2. 2. 1. 事業の概要
2. 2. 2. 事業アウトカム
2. 2. 3. 事業アウトプット
2. 2. 4. 当省(国)が実施することの必要性
2. 2. 5. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ
2. 2. 6. 研究開発の実施・マネジメント体制等
2. 2. 7. 費用対効果

2. 3 体液中マイクロRNA測定技術基盤開発(終了時評価)

2. 3. 1. 事業の概要
2. 3. 2. 事業アウトカム
2. 3. 3. 事業アウトプット
2. 3. 4. 当省(国)が実施することの必要性
2. 3. 5. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ
2. 3. 6. 研究開発の実施・マネジメント体制等
2. 3. 7. 費用対効果

2. 4 糖鎖利用による革新的創薬技術開発(中間評価)

2. 4. 1. 事業の概要
2. 4. 2. 事業アウトカム
2. 4. 3. 事業アウトプット
2. 4. 4. 当省(国)が実施することの必要性
2. 4. 5. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ
2. 4. 6. 研究開発の実施・マネジメント体制等
2. 4. 7. 費用対効果

1. 複数課題プログラムの概要

1. 1 複数課題プログラムの概要

<p>プログラムの概要</p>	<p>医療の課題として、患者のQOLを向上させるとともに、医療費増加の抑制を図る必要があるところ、早期に疾病を探知し生存可能性を向上させる「先制医療」、及び個人差を踏まえたより効能の高い治療を行う「個別化医療」の実現が求められている。</p> <p>本事業では、健康長寿社会の実現及び医薬品産業の競争力向上を目指し、先制医療の推進を目的として「体液中マイクロRNA測定技術基盤開発(平成26～30年度)」を、個別化医療の推進を目的として「国際基準に適合した次世代抗体医薬品等の製造技術開発(平成25～29年度)」、「天然化合物及びITを活用した革新的医薬品創出技術開発(平成25～29年度)」、「糖鎖利用によるバイオ医薬品の高度創薬技術の開発(平成28年度～継続中)」を実施した。</p>
<p>実施期間</p>	<p>平成25年度～令和5年度(11年間)</p>
<p>評価期間</p>	<p>平成25年度～平成30年度(6年間)</p>
<p>構成するプロジェクトの予算執行額／実施主体等</p>	<p>複数課題プログラム総執行額:322億円</p> <p>A. 国際基準に適合した次世代抗体医薬品等の製造技術開発</p> <ul style="list-style-type: none"> ・予算執行額(委託):138億円 ・実施主体:次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 他 <p>B. 天然化合物及びITを活用した革新的医薬品創出技術開発</p> <ul style="list-style-type: none"> ・予算執行額(委託):44億円 ・実施主体:次世代天然物化学技術研究組合 他 <p>C. 体液中マイクロRNA測定技術基盤開発</p> <ul style="list-style-type: none"> ・予算執行額(委託):79億円 ・実施主体:国立がん研究センター、東レ 他 <p>D. 糖鎖利用による革新的創薬技術開発</p> <ul style="list-style-type: none"> ・予算執行額(委託):27億円 ・実施主体:慶應義塾大学、産業技術総合研究所 他

医薬品産業のポテンシャルは非常に大きく、日本の産業の柱となり得る

世界の医療費は年率8%増加



出典：WHO Website

医薬品は自動車にも匹敵する市場規模に

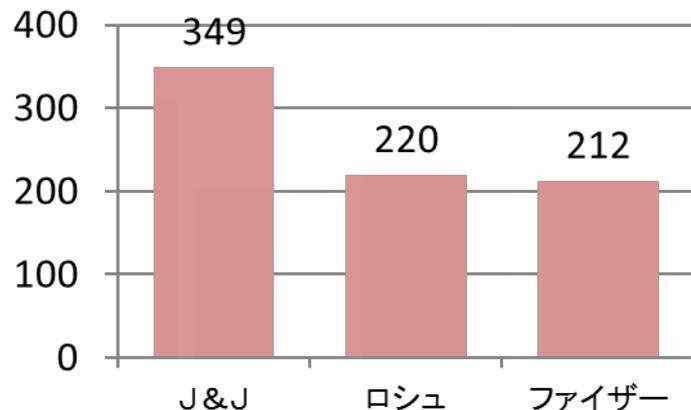
※成長率は、医薬品は年8%、自動車は年3%と仮定

	2012年	2022年
医薬品	114兆円	246兆円
自動車	182兆円	244兆円

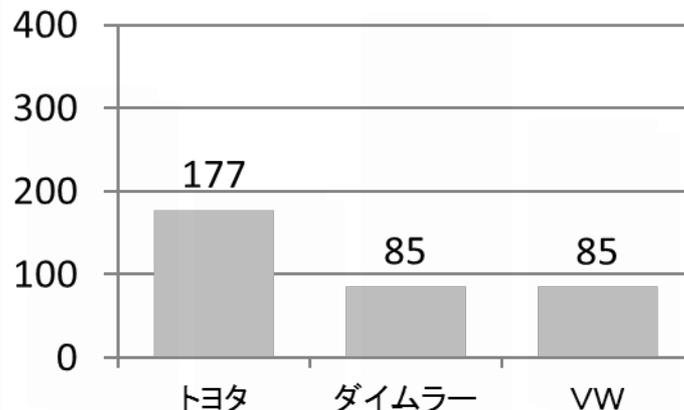
出典：経済産業省「我が国企業の国際競争ポジションの定量的調査」

既に医薬品産業の時価総額は、自動車産業を上回っている

(十億ドル) 医薬品メーカー時価総額上位3社



(十億ドル) 自動車メーカー時価総額上位3社



出典：各社HPより作成、2017年9月末時点

バイオテクノロジーの進展により、医薬品開発はより複雑に

従来の医薬品開発 (低分子化合物のみ)

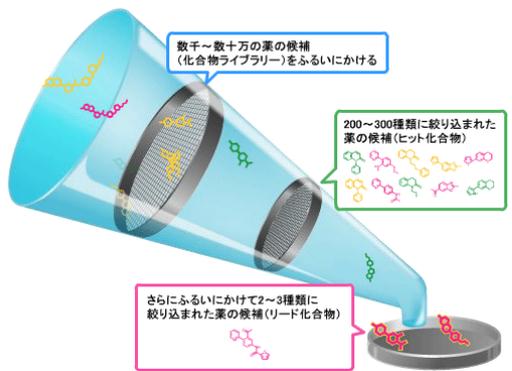
知識、経験、勘

- 化学合成により多種多様な化合物を合成。
- 限られた研究手法の中で、莫大な回数の試行錯誤を行う。

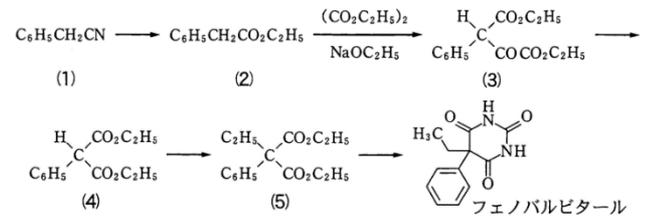
現在の医薬品開発 (抗体医薬等)

プラットフォームの選択、技術開発

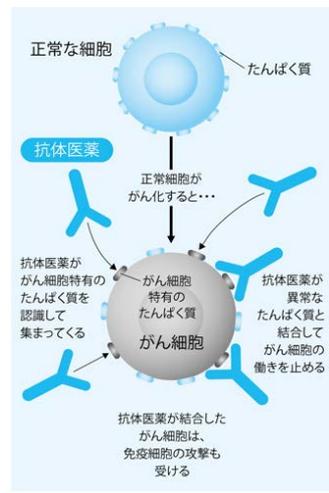
- バイオテクノロジーの発展により、化学ではなく生物を活用した医薬品が可能に。
- 医薬品のプラットフォームの種類が拡大しており、その選択や技術開発が重要なテーマに。



画像引用：カルナビオサイエンス(株)ウェブサイトより

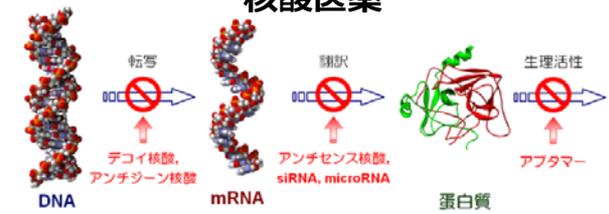


抗体医薬



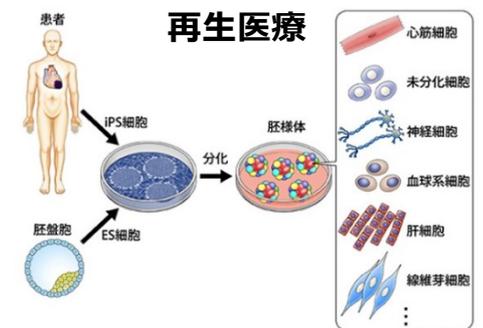
画像引用：日本製薬工業協会ウェブサイトより

核酸医薬



画像提供：東京理科大学薬学部・和田猛教授

再生医療



慶應義塾大学病院KOMPASから許可を得て転載 ©KOMPAS

日本はその動きに立ち遅れ、医薬品の輸入超過はますます拡大

日本の新薬開発成功率は低下

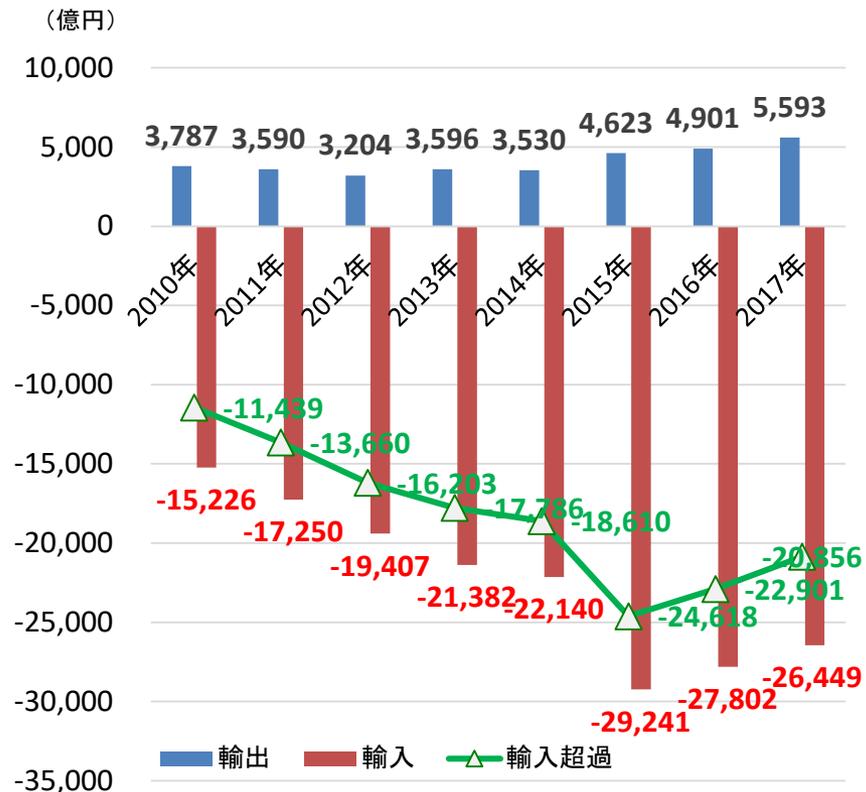
日本における新薬の開発成功率

	1996～ 2000年	2005～ 2009年
合成化合物数	422,653	652,336
前臨床試験開始決定数	238	203
臨床試験開始数	162	75
承認申請数	82	26
承認取得数	63	21
成功率	1/6,709	1/31,064

出典：日本政策投資銀行関西支店
「創薬を中心とした医薬品産業の現状とバイオベンチャー発展に向けて」

その結果、医薬品の輸入超過はさらに拡大

日本の医薬品の輸出入高の推移



※ 通関外輸出入（現地生産等）を含まない
※ 日本企業の海外からの逆輸入、海外企業の日本国内からの輸出は僅少
(参考：「医薬品の輸出産業化について」政策研ニュースNo.40)

(出典：財務省貿易統計)

【基本方針】先制医療・個別化医療・再生医療／遺伝子治療の推進

【医療産業への社会の期待】

- ・質の高い医療の提供による**国民の健康増進**
- ・増大を続ける**医療費の効率化**
- ・日本再興戦略等で**成長産業の柱**に位置づけ



【求められる医療像】

- ・早期に疾患を発見し、治療する**先制医療**
- ・効果が高く、副作用の少ない**個別化医療**
- ・根本治療につながる**再生医療／遺伝子治療**の推進による、**健康長寿社会**の実現

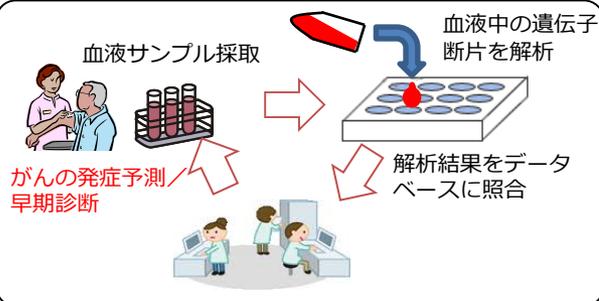
経済産業省の施策展開

先制医療、個別化医療、再生医療に係るバイオ技術の研究開発及び人材育成の推進により、**健康長寿社会の実現**及び**産業競争力の向上**を図る。

より早く 先制医療

Preventive medicine

超早期に発見することで、最小限の治療で回復させることが可能に

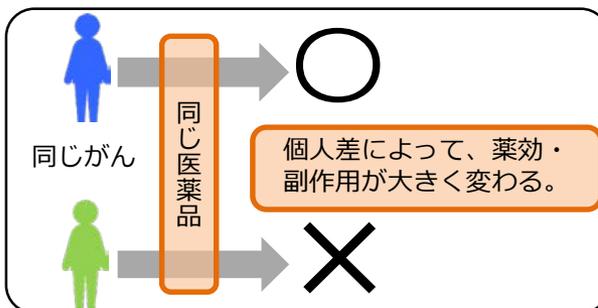


早期診断実現のための技術開発

より効果的に 個別化医療

Personalized medicine

個人差に基づいて副作用の少ない、がん治療等の実現



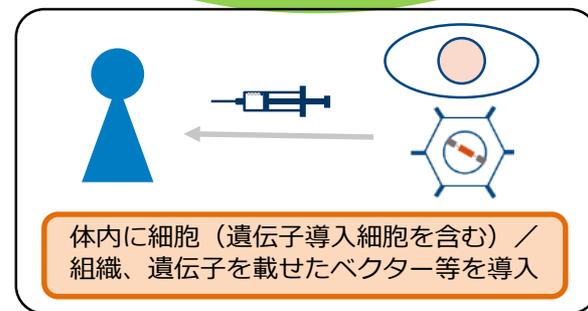
層別化マーカー探索技術の開発等

より優しく

再生医療／ 遺伝子治療

Regenerative medicine/ Gene therapy

主に細胞・組織を用いた根本治療の実現



細胞の製造技術の開発等

1.1 次世代治療診断実現のための創薬基盤技術開発の概要

事業の内容

事業目的・概要

- 医療の課題として、患者の方々のQOL（Quality of Life）を向上させるとともに、医療費増加の抑制を図る必要があります。
- こうした背景から、個人差を踏まえたより効能の高い治療を実現する「個別化医療」を推進するとともに、早期に疾病を探知し生存可能性を向上する「先制医療」の実現に向けた取り組みを進めていきます。
- 次世代治療・診断の実現のためには、「個別化医療」を推進する観点から、
 - ①個人差や疾患状態を詳細に識別し、効果的な治療を行うための糖鎖利用技術の開発
 - ②現在世界的に主流を占めながらも、我が国が遅れているバイオ医薬品を安定、高品質かつ高効率に製造する技術の開発
 - ③迅速かつ効果的な創薬技術の開発
 「先制医療」を推進する観点から、
 - ④早期診断のための低侵襲サンプリング診断マーカーの開発を進めていきます。

成果目標

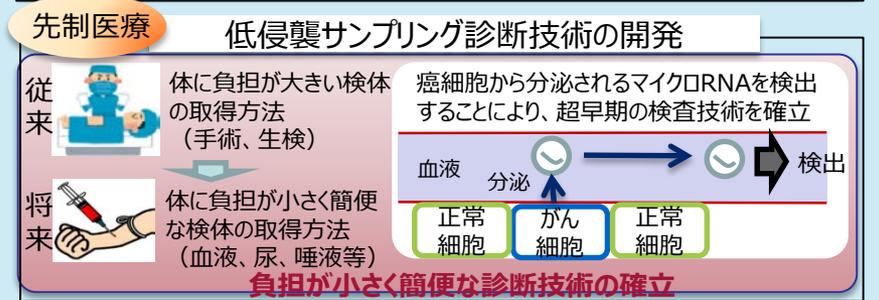
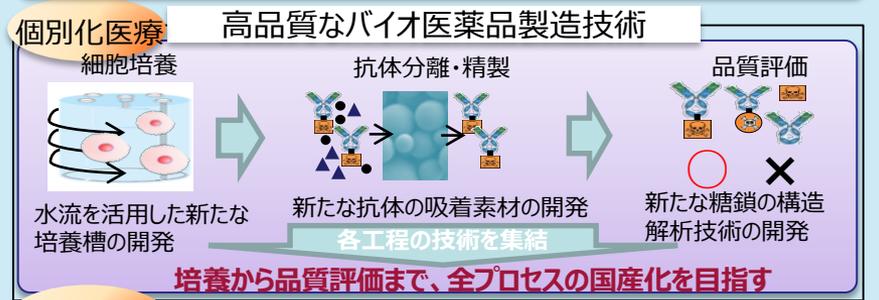
- 平成25年度から平成30年度までの5年間の事業であり、
- ①平成37年度には効果的な治療を行うための糖鎖利用技術の利用数 125件
 - ②平成35年度には国際基準に適合したバイオ医薬品製造技術の利用数 10件
 - ③平成35年度には病気の原因となる標的タンパク質に対する医薬品候補化合物を特定するソフトウェアの国内製薬企業等の利用件数 30件
 - ④平成35年度にはがんやアルツハイマーを特定するために構築したデータベース及び特定に利用するマイクロRNA測定技術を利用した製品数 5件
- を目指します。

条件（対象者、対象行為、補助率等）

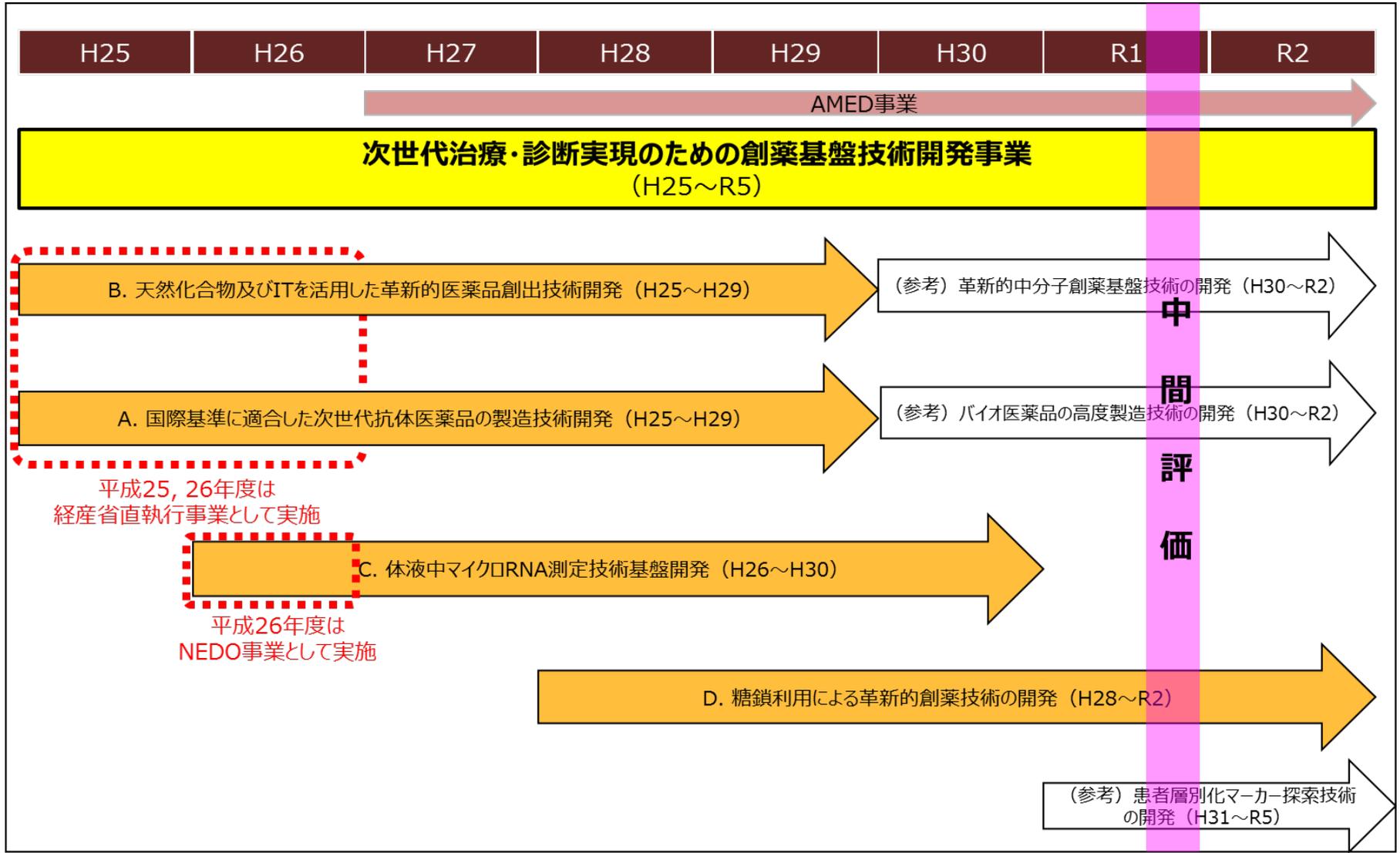


事業イメージ

次世代治療・診断の実現 ▶ 患者QOL向上 医療費増加の抑制



1. 1 次世代治療診断実現のための創薬基盤技術開発の概要



1. 2. 事業アウトカム

1. 3. 複数課題プログラムの内容及び事業アウトプット

- 各研究開発課題の項目において説明

1. 4. 当省(国)が実施することの必要性

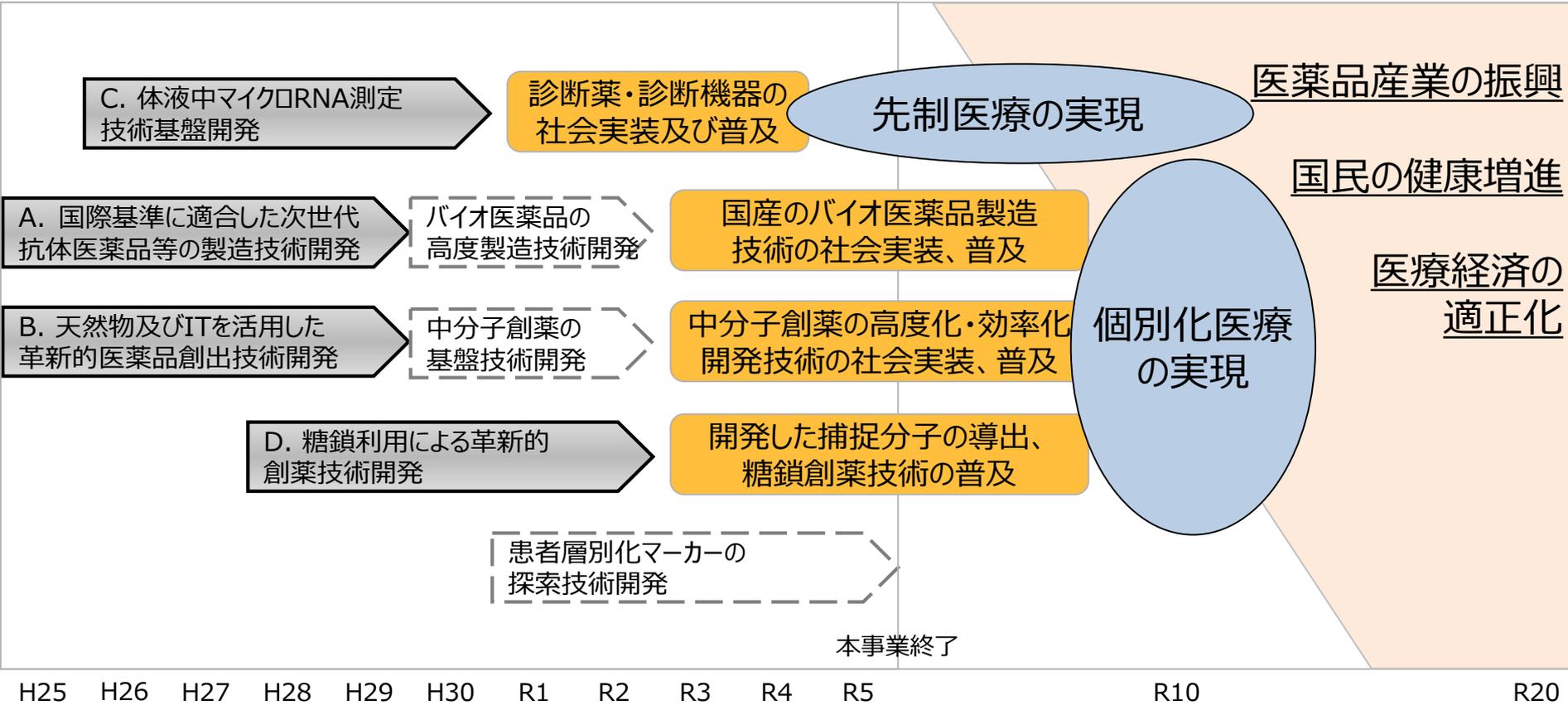
- 質の高い医療の提供による国民の健康増進、増大を続ける医療費の適正化、医療分野の産業競争力の向上を目指して、本事業では「先制医療」、「個別化医療」の推進に資する基盤技術開発を実施
- 日本再興戦略2016においても、「先制医療」や「個別化医療」を実現するための研究開発の推進について言及されており、これらは国の重要な政策課題
- 本事業の目標を達成するためには、技術シーズを有するアカデミア等の複数の研究機関、疾患サンプルを提供する臨床機関、薬事承認に向けた支援を行う規制当局、実用化を担う機器メーカー、試薬メーカー、製薬企業等が連携し、一丸となって研究開発を実施することが必須であり、民間企業等が単独で取り組むことが困難
- 上記理由から、国が主導して産学官の連携を促すことが適切である

【参考：国の施策における位置付け】

- (1) 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）
- (2) 医療分野研究開発推進計画（平成26年7月22日閣議決定、平成29年2月17日一部変更）
- (3) 日本再興戦略2016（平成28年6月6日閣議決定）
- (4) 第5期科学技術基本計画（平成28年1月22日閣議決定）
- (5) 未来投資戦略2017（平成29年6月9日閣議決定）

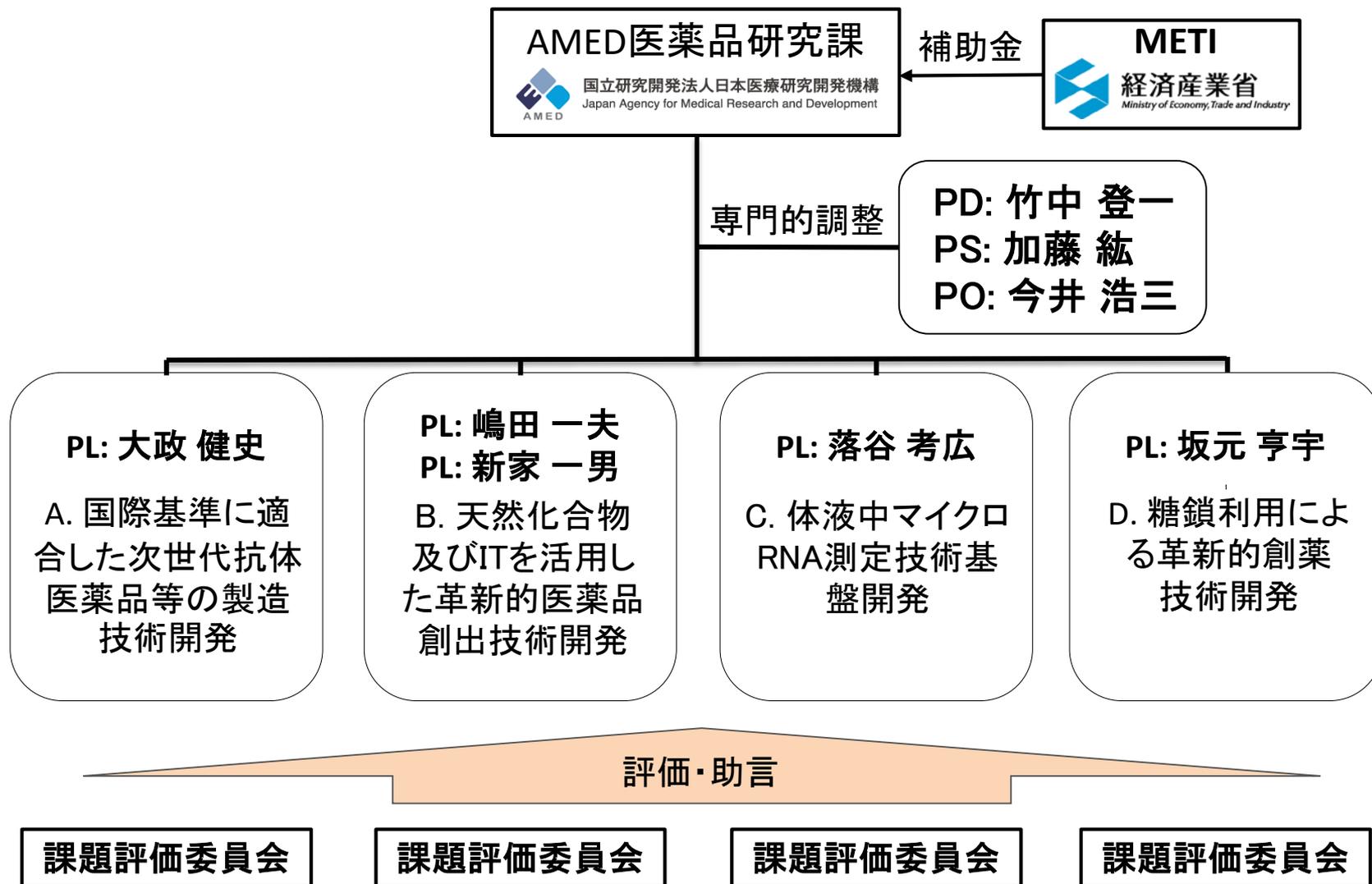
1. 5. プログラム全体として各事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

- 事業毎に設定したアウトカムを達成することにより、先制医療、個別化医療を推進
- 医薬品産業の振興、国民の健康増進、医療経済の適正化等へ寄与



1. 6. 複数課題プログラムの実施・マネジメント体制等

- 平成27年度からAMED事業として実施
- PD、PS、POによる専門的調整と、各課題評価委員会による評価を反映できる体制を構築



1. 7. 費用対効果

- 本事業は、事業開始から6年間(平成30年度まで)で、総額約321億円の費用で実施
- 医薬品産業は自動車産業に匹敵する巨大産業であり、世界中の高齢化も相まって今後も大きな伸びが期待
- 本事業において主要なターゲットの一つとして注力している抗体医薬品を例にとると、その世界市場は2015年に約8.6兆円であったが、2030年には28兆円まで伸びると予測
- 本事業成果として生み出される創薬基盤技術により、我が国発の医薬品の創出を促進することで、製薬企業の競争力強化を図るとともに、国内の医薬品市場における輸入品割合の低減、国産医薬品の輸出増加への貢献を目指す
- 抗体医薬品製造における細胞株や培養・精製装置等を全て国産化・プラットフォーム化して社会実装することで、海外の製造技術に依存している現状から脱却し、製造コストの低減を目指す

2. 研究開発課題(プロジェクト)の概要

- 2. 1 国際基準に適合した次世代抗体医薬品等の製造技術開発
- 2. 2 天然化合物及びITを活用した革新的医薬品創出技術開発
- 2. 3 体液中マイクロRNA測定技術基盤開発
- 2. 4 糖鎖利用による革新的創薬技術開発

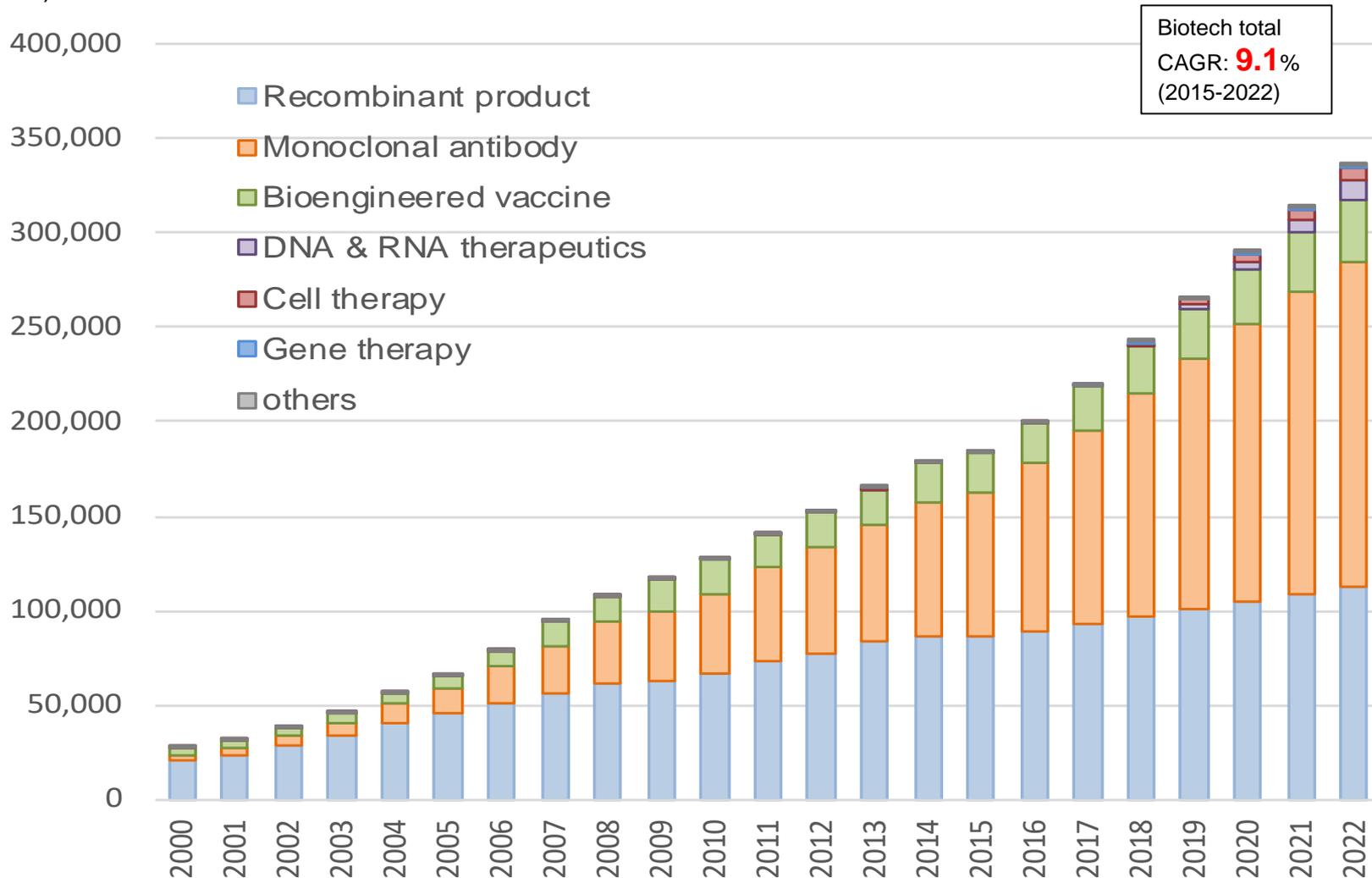
2. 1 国際基準に適合した次世代抗体
医薬品等の製造技術開発
(終了時評価)

2. 1. 1. 事業の概要

<p style="text-align: center;">概 要</p>	<p>薬効が高く副作用の少ない抗体医薬品は近年市場が大幅に拡大しているが、我が国には製造技術に関する基盤が無いため、国内製薬企業は欧米製の装置を導入、もしくは主に海外の医薬品製造受託機関(CMO)への委託によって抗体医薬品の製造を行っているのが現状である。</p> <p>本技術開発では、抗体医薬品製造に関連する要素技術を有する国内企業・大学・公的研究機関を結集させ、複雑で多機能な抗体医薬品の製造技術を国際基準に適合したレベルで確立するため、細胞培養により抗体を生産する「上流プロセス」、生産された抗体を精製し原薬とする「下流プロセス」、それらを総括する「品質評価技術」、「ウイルス等安全性管理技術」のそれぞれについて技術開発を行うとともに、それらの要素技術を有機的に結合させ、プロセス全体として最適化することにより、国産技術に基づく革新的な抗体医薬品製造のプラットフォームを構築することを目指す。</p>
<p style="text-align: center;">実施期間</p>	<p>平成25年度～平成29年度（5年間）</p>
<p style="text-align: center;">実施形態</p>	<p>経産省直執行（平成25～26年度） AMED事業（平成27～29年度）</p>
<p style="text-align: center;">予算総額</p>	<p>138.2億円 （平成27年度：30.5億円 平成28年度：27.9億円 平成29年度：25.5億円）</p>
<p style="text-align: center;">実施者</p>	<p>次世代バイオ医薬品製造技術研究組合等</p>
<p style="text-align: center;">プロジェクトリーダー</p>	<p>次世代バイオ医薬品製造技術研究組合／大阪大学 大政健史（教授）</p>

2022年には3,500億ドル規模の市場に成長する見込み

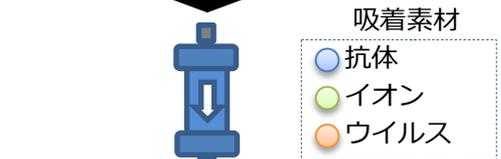
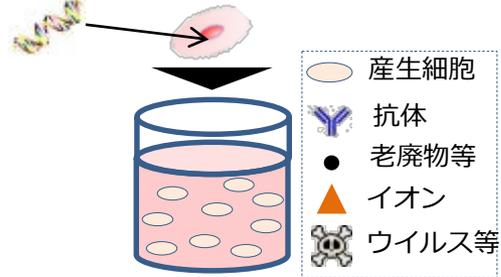
(million USD)



(出所) Data source: Evaluate Pharma, as of Aug 15, 2016

しかしながら、バイオ医薬品の製造技術において、我が国は大きな遅れ ¹⁹

抗体遺伝子の取得
産生細胞への遺伝子組換え



抗体の純化
ウイルス等の除去



製造工程

抗体産生細胞の構築

培養・抗体発現

抗体分離

中間精製
(イオン除去)

最終精製
(ウイルス・凝集体除去)

品質評価

原薬

市場の現状

- LONZA社（スイス）が世界市場を独占。
- 当企業の細胞を用いてバイオ医薬品を上市した場合、売上の～10%をロイヤリティとして支払う必要あり。

- Thermo社、GE社、Pall社（全て米国）等で世界市場を独占。
- 仮に、バイオ医薬品を上市する開発力を有していても、製造設備の購入費の拡大、海外での委託生産等により、国富は流出。

- 多様な品質評価手法を世界各国が開発。
- 日本は、糖鎖構造解析技術（後述）に強み。

2. 1. 1. 事業の概要

- ▶ 抗体製造に関するアップストリームからダウンストリームまでの各要素技術の開発
- ▶ それら開発技術を集中研究拠点へ持ち寄ってプラットフォーム化を目指す

細胞構築要素技術開発

①生産細胞構築技術の開発（組合分室事業）

- ・(株) 京都モノテック
- ・(株)chromocenter
- ・ジーエルサイエンス(株)
- ・第一三共 (株)
- ・TOTO (株)
- ・(株) ちとせ研究所
- ・(株) ニッピ
- ・神戸大学
- ・九州大学
- ・徳島大学
- ・産業技術総合研究所
- ・再委託事業

細胞培養要素技術開発

②高性能細胞培養技術の開発（組合分室事業）

- ・エイブル (株)
- ・大阪ソーダ (株)
- ・JXIホールディング(株)
- ・住友電気工業 (株)
- ・住友ベークライト (株)
- ・第一三共 (株)
- ・(株)日立製作所
- ・藤森工業 (株)
- ・横河電機 (株)
- ・徳島大学
- ・再委託事業

⑥プラットフォーム技術の確立及び教育（集中研事業）

上流プロセス構築

徳島集中研（徳島大学産学官連携プラザ、他）
アップストリーム技術統合化のための集中共同施設

下流プロセス構築

筑波集中研（つくば研究支援センター、産総研、他）
ダウンストリーム技術統合化のための集中共同施設

GMP集中研
最終技術統合化のための集中共同施設

⑤ウイルス安全性管理技術の開発（H27～）

神戸大学 横河電機(株)
筑波集中研（つくば研究支援センター、産総研、他）

トータルシステムとしての完成

筑波集中研（つくば研究支援センター、産総研、他）
先進的品質評価技術統合化のための集中共同施設

品質評価システム構築

技術集約（段階的に集約化を進める）

精製要素技術開発

③高度ダウンストリーム技術の開発（組合分室事業）

- ・旭化成メディカル (株)
- ・アルプス電気 (株)
- ・大阪ソーダ (株)
- ・(株)カネカ
- ・(株)京都モノテック
- ・ジーエルサイエンス (株)
- ・JSRライフサイエンス (株)
- ・JNC (株)
- ・住友ベークライト (株)
- ・東ソー (株)
- ・(株)日立製作所
- ・藤森工業 (株)
- ・三菱化学 (株)
- ・(株)ワイエムシイ
- ・山口大学
- ・(社)日本血液製剤機構
- ・産業技術総合研究所
- ・再委託事業
- ・指導／研修（国立医薬品食品衛生研究所）

解析評価要素技術開発

④先進的品質評価技術の開発（組合分室事業）

- ・東ソー (株)
- ・(株)島津製作所
- ・住友ベークライト (株)
- ・東京化成工業 (株)
- ・シャープ (株)
- ・産業技術総合研究所
- ・再委託事業
- ・指導／研修（国立医薬品食品衛生研究所）

2. 1. 2. 事業アウトカム

指標：「開発成果による製品の導入実績」 事業で確立した技術から製品として上市された数 （ただし目標最終年度の指標はトータルシステムとしての導入実績数）		
指標目標値（累積値）		
事業開始時（平成25年度）	計画：－	実績：－
中間評価時（平成27年度）	計画：6	実績：7（達成）
終了時評価時（平成29年度）	計画：23	実績：28（達成）
目標最終年度（令和5年度）	計画：10（トータルシステムとして導出した件数）	

- 事業期間内は進捗を確認できるよう抗体医薬品製造に必要な様々な製品単位（培地、培養装置、カラム、シングルユースバッグ等）の上市数を指標として設定
- 一方、本事業の最終目標はあくまで、これら国産技術をパッケージ化した抗体医薬品製造のプラットフォーム技術として製薬企業、医薬品製造受託機関(CMO)等（主に次世代バイオ医薬品製造技術研究組合の賛助会員企業を想定）に導出することであるため、目標最終年度（令和5年度）の指標は「トータルシステムとしての導出件数」として10件を設定



オリジナルCHO細胞株



スクリーニング用
多連続培養装置



抗体専用の二次元
電気泳動システム

2. 1. 3. 事業アウトプット

指標：「バイオ医薬品製造技術の各工程の技術の確立数」

指標目標値（累積値）

事業開始時（平成25年度）	計画：－	実績：－
中間評価時（平成27年度）	計画：11	実績：22（達成）
終了時評価時（平成29年度）	計画：80	実績：130（達成）

➤ 下記10工程における技術の確立数を指標として算出

- ・マスターバンク探索技術(19件)
- ・新規開発用細胞(不死化細胞作成)(14件)
- ・CHO-K1株由来高発現細胞の安定化(バイオシミラー生産細胞)(22件)
- ・シングルユース培養用バックの確立(7件)
- ・小型探索用培養器の作製(4件)
- ・培地添加物の確立(10件)
- ・シングルユース用カラムの作製(25件)
- ・カラム充填装置の作製(23件)
- ・並列型精製装置の作製(3件)
- ・糖鎖解析技術の確立(8件)

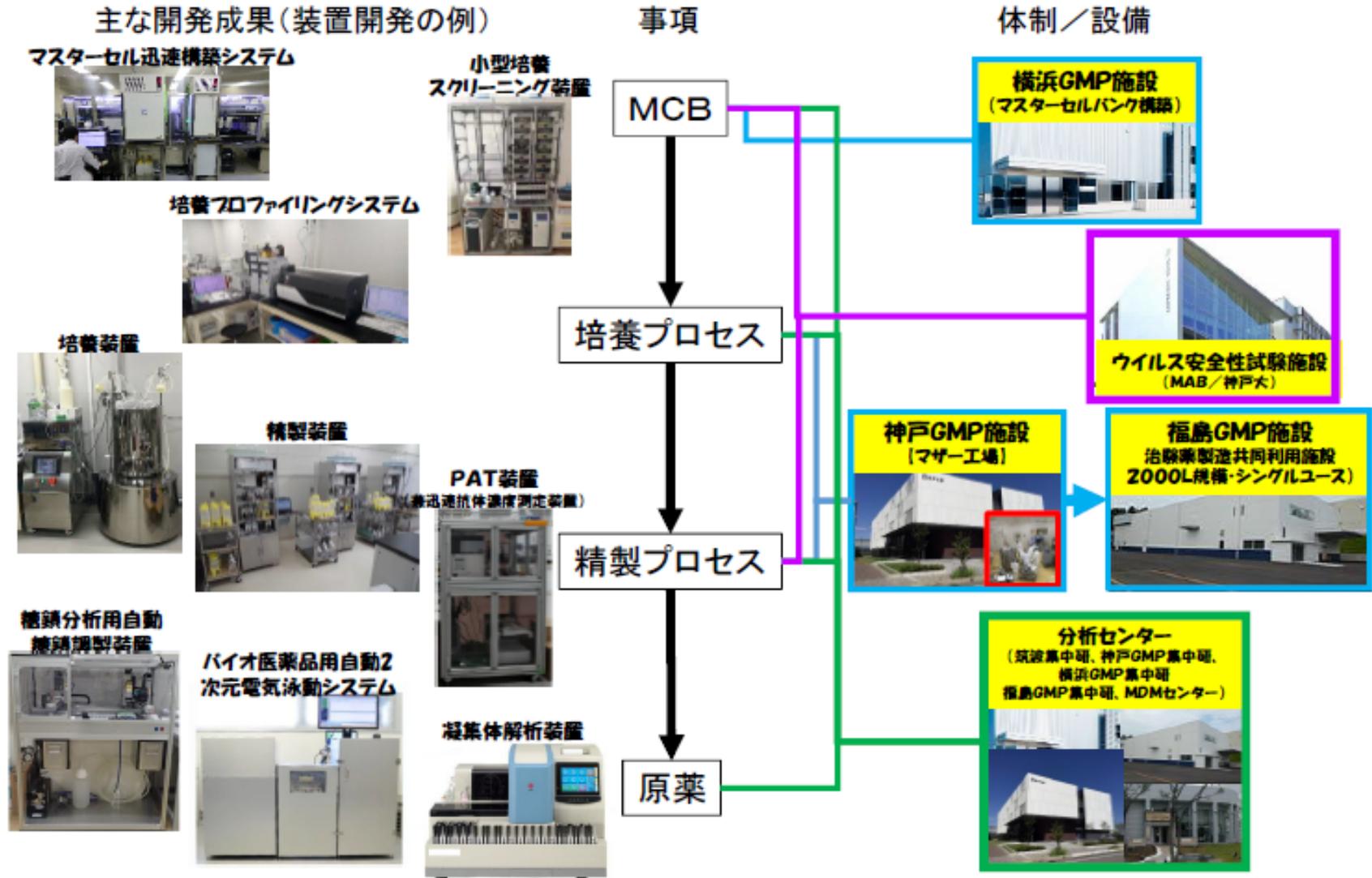
➤ 技術成果に関する多くの特許を出願

< 共通指標実績 >

論文数	論文の 被引用度数	特許等件数 (出願を含む)	特許権の 実施件数	ライセンス 供与数	国際標準への 寄与	プロトタイプ の作成
176	－	79	－	－	－	－

代表的な事業成果

要素技術の開発とそのプラットフォーム化により、 バイオ医薬品製造に関するワンストップ体制を構築



- GMP 準拠のバイオ医薬品製造技術研究開発拠点（神戸ポートアイランド）をマザーファクトリーとして、技術開発・人材育成・ベンチャーの起業支援等のエコシステムを実現

マザーファクトリーを核とした「バイオ創薬エコシステム支援機能」の充実

関係機関との連携により推進

POC 取得支援
(技組)

治験用少量試薬の調達支援

◎アカデミア・ベンチャーの新薬シーズの検証加速のため、開発初期に必要な少量治験薬の調達を支援（共同研究）。



バイオ
医薬品製
造技術
P J

技術教材の整備

指南書
(厚労科研費)

◎製薬産業と連携して、知見の伝承に必要な製造技術の教材（指南書）を整備。

次世代若手
人材の育成

人材育成
支援
(一般社団設立)

◎次世代を担うバイオ医薬品開発の若手人材の育成を同拠点を中核として展開。

ガイダンス作成
(厚労科研費・共同研究)

規制当局との連携
(治験等の迅速化に向けて)

◎国衛研・PMDAと連携して、各種規制の整備、情報の共有により、円滑な開発を推進。

創薬プラットフォーム技術の迅速共有（ネットワーク拠点化）

ベンチャー育成
ホールディング
(神戸大)

プラットフォーム技術の共有
(CMO整備)

- ◎セミクローズ・ユーザーフォーラムにより、情報ネットワークの拠点化
 - 新薬開発に取り組むアカデミア・ユーザー企業への製造技術情報の迅速な提供。
 - **ウイルスクリアランス等の国内に欠如した技術インフラを整備。**
 - 新たなタイプの**糖タンパク抗原を探索する P J** の立ち上げ

2. 1. 4. 当省(国)が実施することの必要性

- 本プロジェクトは、生産細胞株の構築から培養・精製に関する技術、品質管理技術等、極めて多くの技術の組み合わせ・すり合わせが必要となる困難な研究開発内容
- 関連技術を有する様々な業種の民間企業に加えて、大学、国研等のアカデミアの技術の結集無しには実現不可能
- 国が主体的にそれらを結集させ、オールジャパン体制で、我が国発の抗体医薬品製造システムの構築、実用化、普及を目指していく必要がある

2. 1. 5. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

平成25年度 平成26年度 平成27年度 平成28年度 平成29年度 平成30年度～

事業実施期間(平成25年度～平成29年度)

個別要素技術開発

課題(1) 生産細胞構築技術の開発

抗体生産増強法の開発

抗体高生産細胞の作製

モデル抗体の作製

様々な抗体の作製による汎用性評価

課題(2) 高性能細胞培養技術の開発

小型培養システムの構築

小型培養システムの評価

シングルユース培養システムの構築、検証

課題(3) 高度ダウンストリーム技術の開発

精製部材、カラム容器の開発、改良

精製システムの構築、検証

課題(4) 先進的品質評価技術の開発

異常抗体、不純物等の検出技術の開発

異常抗体、不純物等の検出装置の試作、検証

課題(5) ウィルス安全性管理技術の開発

ウィルス安全性評価試験用アッセイ系開発、ウィルス高感度検出技術

製薬企業等への導出

製造システム構築

課題(6) 国際基準に適合した次世代プラットフォーム化技術の確立

GMP準拠開発環境構築に係る装置開発・設置

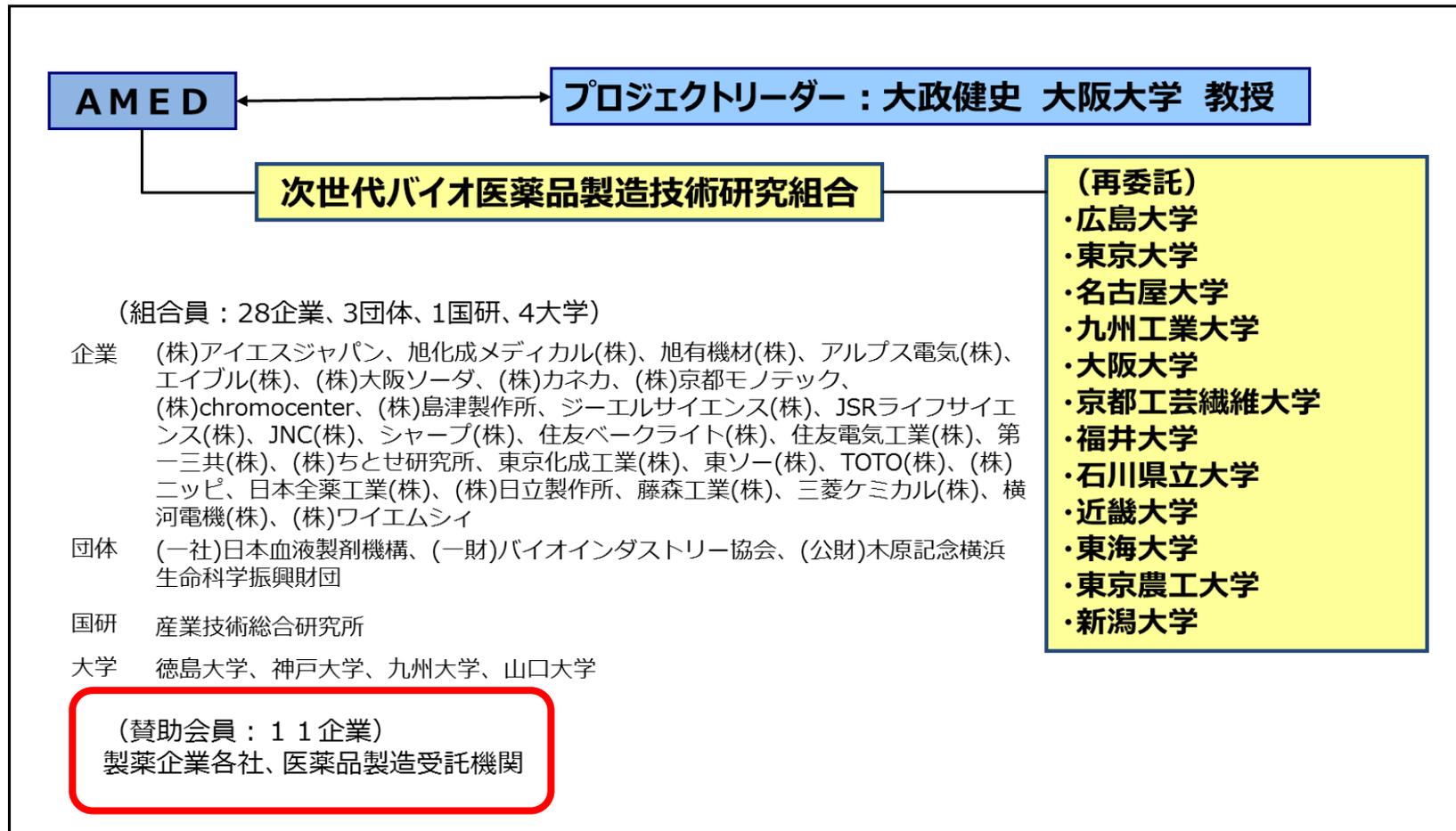
比較用抗体医薬製造ラインの構築

GMP施設、比較用製造ラインの稼働、検証



2. 1. 6. 研究開発の実施・マネジメント体制等

- 本プロジェクトの実施のため、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合を設立
- 組合にユーザーなり得る製薬企業、CMOを賛助会員として加え、ユーザーニーズを取り入れた開発を可能とする体制を構築
- 知財については組合員の間で合意書を策定するとともに、組合内に専門家を配置



2. 1. 7. 費用対効果

- 抗体医薬品の世界市場は2015年に約8.6兆円であったが、2030年には28兆円まで伸びると予測
- しかしながら、2015年時点における国内の抗体医薬品売上高7,250億円のうち、国内で生産された抗体医薬品の割合はわずか5%程度
- 国内企業の医薬品であっても製造を海外企業に委託すること等により国費が流出してしまっており、製造技術・装置の国産化も含めて国内生産割合を引き上げていくことが急務
- 本事業では5年間で約138億円が投じられているが、海外製の技術や細胞に頼らない、完全国産技術により革新的な抗体医薬品製造のプラットフォーム化を実現し、今後の国内製薬企業におけるパイプラインへ適用していくことができれば、その経済効果は極めて大きいと推測される

2. 2 天然化合物及びITを活用した革新的医薬品 創出技術開発(終了時評価)

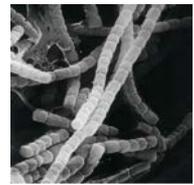
2. 2. 1. 事業の概要

<p style="text-align: center;">概 要</p>	<p>医薬品の開発には膨大な開発費と時間が必要であり、創薬研究の効率化に資する基盤技術の開発が望まれている。</p> <p>本技術開発では、「①次世代型有用天然化合物の生産技術開発」において、「物質生産に關与する遺伝子を活用しきれない」、「化合物の生産量が少ない」という課題を克服するために、巨大生合成遺伝子の組換え技術及び取り扱いが容易な物質生産用微生物株を用いた化合物の生産技術開発を行う。また、「②ITを活用した革新的医薬品創出基盤技術開発」において、ITの活用により創薬のプロセスを合理化・最適化し、創薬効率を飛躍的に向上させるための、<i>in silico</i>シミュレーション／スクリーニングソフトウェアを開発する。</p>
<p style="text-align: center;">実施期間</p>	<p>平成25年度～平成29年度（5年間）</p>
<p style="text-align: center;">実施形態</p>	<p>経産省直執行（平成25～26年度） AMED事業（平成27～29年度）</p>
<p style="text-align: center;">予算総額</p>	<p>44.5億円 （平成27年度：8.0億円 平成28年度：11.5億円 平成29年度：9.0億円）</p>
<p style="text-align: center;">実施者</p>	<p>次世代天然物化学技術研究組合</p>
<p style="text-align: center;">プロジェクト リーダー</p>	<p>次世代天然物化学技術研究組合／産総研 新家 一男（研究グループ長） 次世代天然物化学技術研究組合／東京大学 嶋田 一夫（教授）</p>

2. 2. 1. 事業の概要

○課題1 次世代型天然化合物の生産技術開発

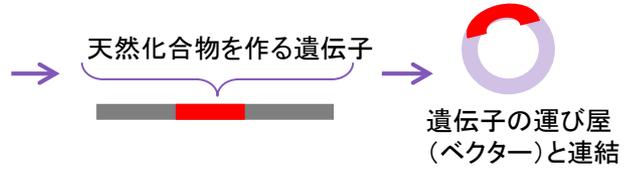
既存の医薬品の半数を占め、これまでの主流であった低分子化合物からシフトしている天然化合物ベースの医薬品開発における課題を解決し、我が国発の医薬品創出を促進するため、微生物を活用し、化学プロセスでは合成できない複雑な構造を持ち高機能な天然化合物を高効率に生産する技術を開発。



天然化合物を生産する微生物(放線菌)



安定的かつ効率的に生産



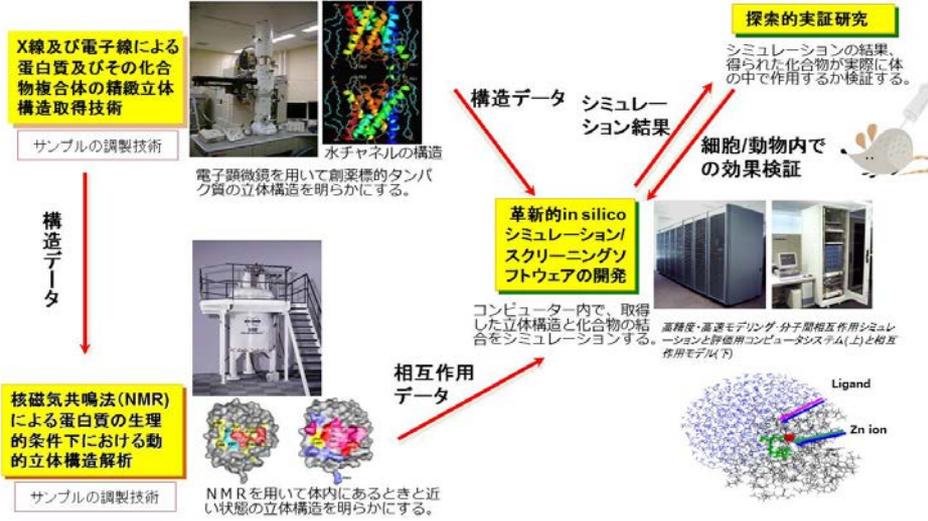
天然化合物の遺伝子+ベクター



大量生産(イメージ)

○課題2 ITを活用した革新的医薬品創出基盤技術開発

医薬品開発では、数十万の候補の中から絞り込みを行うことになり、開発には10~20年かかる。このため、解析情報と計算科学による合理的なスクリーニング手法により、創薬コストの低減を図る。本課題では、創薬の標的となるタンパク質等の立体構造を電子線により解析するとともに、結合する分子との相互作用を各磁気共鳴法(NMR)により解析。これら要素技術を融合して、コンピュータにより新薬候補を設計する技術を開発。



2. 2. 2. 事業アウトカム

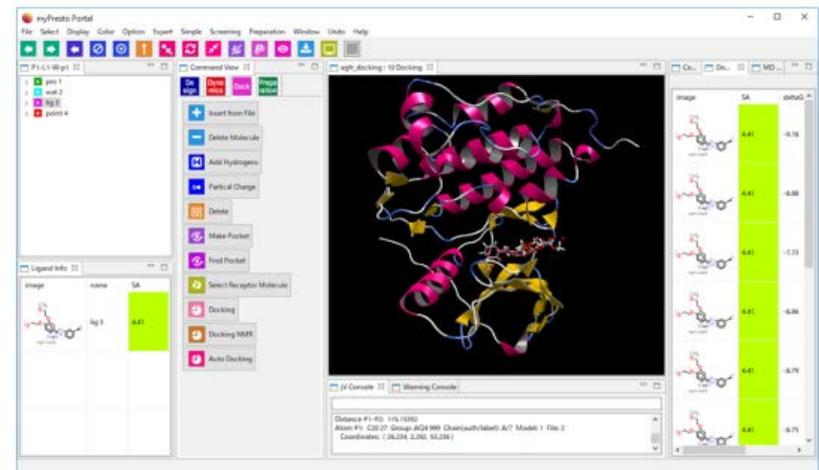
指標：「開発成果によるソフトウェアの利用件数」

開発したシミュレーションソフトウェアを利用している国内企業等の数

指標目標値

事業開始時（平成25年度）	計画：－	実績：－
中間評価時（平成27年度）	計画：10	実績：18（達成）
終了時評価時（平成29年度）	計画：25	実績：43（達成）
目標最終年度（令和5年度）	計画：60	

- 開発成果であるシミュレーションソフトウェア「myPresto」を利用する国内企業数を指標とすることで、社会実装の状況を把握する
- 終了時評価時の43社の内訳としては、30社が自社における創薬研究に活用している製薬企業等で、残り13社は当該ソフトウェアを用いた受託解析等を行うIT企業等である



従来のドッキング・ソフトでは達成できなかった革新的なスクリーニングが可能なソフトと、クラウドでの利用にも対応したポータルを開発し、myPresto version 5 として公開 (<https://mypresto5.jp>)

2. 2. 3. 事業アウトプット

指標：「病気の原因となる標的タンパク質に対する医薬品候補化合物を特定するソフトウェアに係る革新的アルゴリズムの確立」

指標目標値

事業開始時（平成25年度）	計画：－	実績：－
中間評価時（平成27年度）	計画：60%	実績：60%（達成）
終了時評価時（平成29年度）	計画：100%	実績：100%（達成）

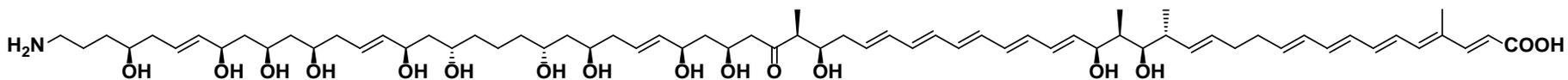
- 事業期間内に確立を目指すソフトウェア開発の進捗を計る指標として設定
- アルゴリズムの確立が目標であるため、数値目標ではなく進捗率(%)を指標とし、計画通りに開発を完了
- さらに、Nature誌、Science誌等、一流誌を含む多くの雑誌に事業成果に関する論文を発表

<共通指標実績>

論文数	論文の被引用度数	特許等件数 (出願を含む)	特許権の実施件数	ライセンス 供与数	国際標準への 寄与	プロトタイプ の作成
268	－	4	－	－	－	－

代表的な事業成果(課題1 次世代型有用天然化合物の生産技術開発)

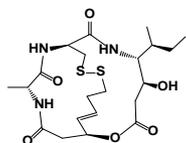
- 200 kbを超える遺伝子断片をクローニングする技術及び宿主微生物へ導入可能な技術を確認した。
- 100 kbを超える生合成遺伝子の異種発現技術開発の結果、90%以上の成功率で化合物生産を可能にした。
- 150 kbを超える未利用生合成遺伝子を用いて新奇化合物の生産に成功した(世界初)。
- 通常の野生株では取得出来ないような不安定な化合物でも、生物活性を測定可能な化合物として取得出来る技術の確立に成功。



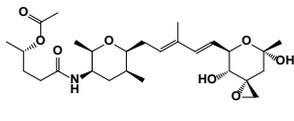
Neomediomycin B (新奇化合物) 分子式: $C_{69}H_{109}N_3O_{19}S$ 、分子量: 1193

クラスターサイズ: 173 kb、インサートサイズ: 205.4 kbの未利用生合成を含むBACクローンにより異種発現生産に成功

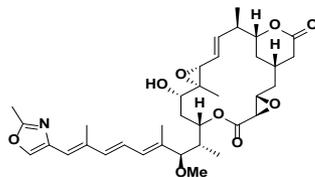
- 元の生産菌では生産が不安定であった化合物を安定に生産可能な技術を開発
- 毒性の強い化合物であっても条件発現により生産誘導可能な技術を確認 (現在、半合成で生産されている臨床薬を発酵のみで生産する技術開発に応用中)
- 適切な宿主が存在しない難培養微生物由来の化合物を高生産性宿主にて生産する技術を開発 (遺伝子配列さえ得られれば、どのような化合物でも生産可能な技術が将来確立されることが期待)



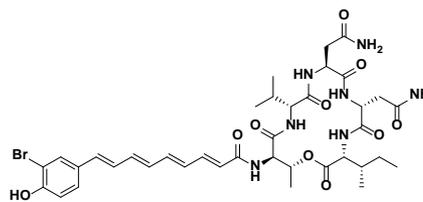
Spiruchostatin B
(*Pseudomonas* sp.)



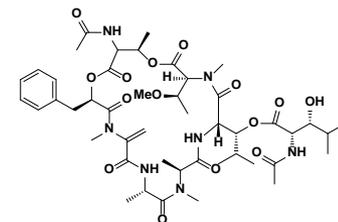
FR901464
(*Pseudomonas* sp.)



Rhizoxin
(*Burkholderia* sp.)



Bromoalterochromide A
(*Pseudoalteromonas* sp.)



YM-254890
(*Chromobacterium* sp.)

放線菌以外のバクテリア由来生合成遺伝子クラスターを応用し、異種発現により安定生産が達成された化合物例

代表的な事業成果(課題2 ITを活用した革新的医薬品創出基盤技術開発)

● 革新的*in silico*シミュレーション/スクリーニングソフトウェアの開発

・医薬品候補化合物の探索のためには、受容体タンパク質と候補化合物との複合体構造と結合の強さを予測・解析する必要があります。本技術開発では、ビッグデータに基づく機械学習法による網羅的な結合の強さの予測を行う手法を開発した。

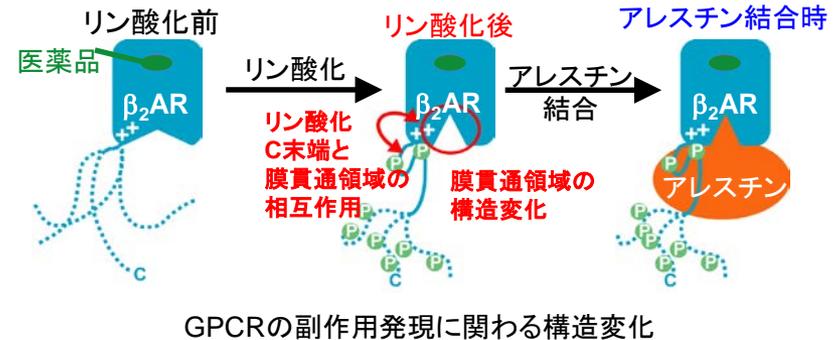


・柔軟性が高いタンパク質受容体と候補化合物との複合体予測と結合の強さを高精度で求める新規な分子シミュレーションのアルゴリズムと、それを搭載したGPGPUに適した高速ソフトウェアを開発し、具体的な複合体の系に対して実証した。

・従来のドッキング・ソフトでは達成できなかった革新的なスクリーニングが可能な上記手法を搭載したソフトと、クラウドでの利用にも対応したポータルを開発し、「myPresto version 5」として公開した。

● 核磁気共鳴法(NMR)によるタンパク質の生理的条件下における動的立体構造情報取得技術の開発

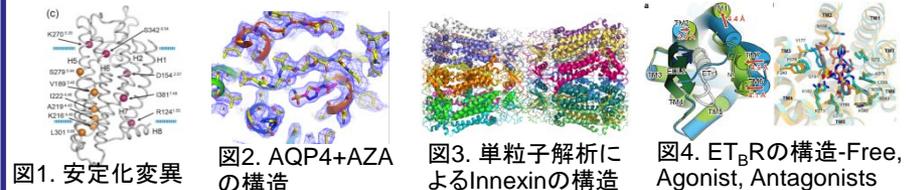
・医薬品の30%以上は、Gタンパク質共役型受容体(GPCR)と呼ばれる膜タンパク質に作用する。GPCRに結合する医薬品は、「Gタンパク質シグナル」と「アレステンシグナル」と呼ばれる、それぞれ治療効果および副作用に関与するシグナルを惹起する。本研究では溶液NMR法を用いて、「アレステンシグナル」の活性化に必要であるGPCRのC末端リン酸化の影響を構造生物学的に解析した。その結果、リン酸化に伴い、C末端は膜貫通領域と直接相互作用すること、さらに、膜貫通領域に構造変化が誘起されることが判明した。また、アレステン結合状態とのスペクトル比較より、誘起された膜貫通領域の構造は、アレステン結合に有利な構造であることが示唆された。したがって、この分子内相互作用に着目することで、副作用の発現を軽減させる医薬品の開発が期待される。



● X線及び電子線によるタンパク質及びその化合物複合体の精緻立体構造取得技術の開発

- 構造不安定な膜タンパク質の構造を安定化して構造解析する技術を、GPCRであるエンドセリン受容体(ET_BR)などを用いて確立し、そのプロトコルを作成した(図1)。
- 電子線結晶学を用いて、生理的な条件下で精緻な構造解析を行う技術を開発し、複数の状態のイオンチャネルや水チャネルとその阻害剤複合体の構造を解析することに成功した(図2)。
- 既知の構造を活用して類似の分子の構造を効率よく解析する方法の開発を、ギャップ結合チャネルを用いて行い、イネキシンが形成するギャップ結合チャネルの構造解析を行った(図3)。
- 様々な膜タンパク質とその複合体の構造を解析した(図4)。

(特) また、特筆すべき成果として、Business Venture 株式会社CeSPIAを創設した。

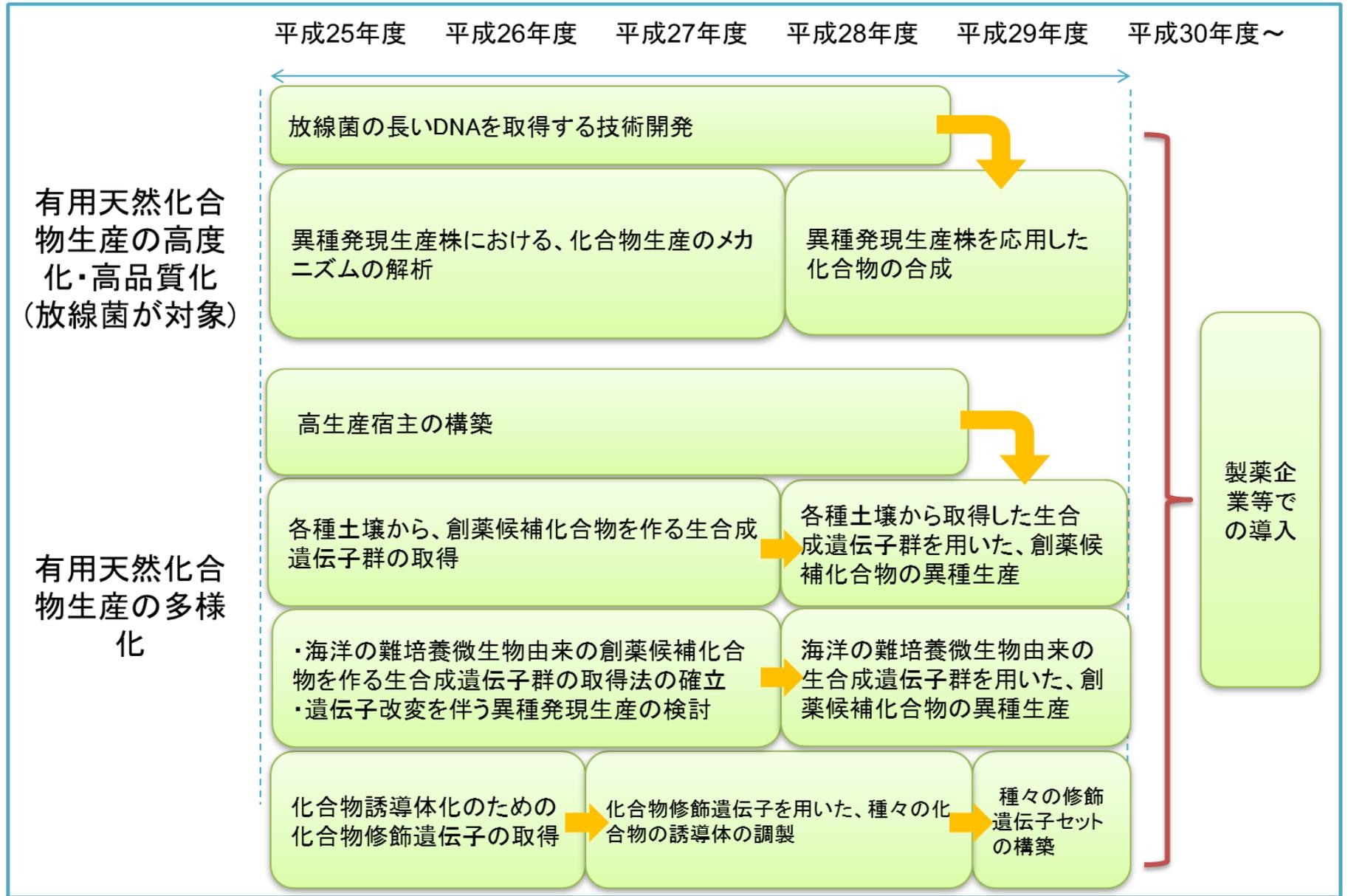


2. 2. 4. 当省(国)が実施することの必要性

- 本プロジェクトは、微生物由来の天然化合物の効率的な生産に資する技術や未利用遺伝資源の活用に関する技術、ITを活用した創薬効率の向上に資する技術等、広く製薬業界に普及可能な基盤技術の開発を目指すもの
- 生合成や構造解析、インフォマティクス等、多種多様な専門家が結集して研究を進める必要がある
- 基礎研究の要素が強い部分もあり、個々の企業が独自に投資するのは困難な内容であるため、国の委託事業として研究開発を実施し、開発成果を製薬企業やアカデミアへ導出・普及させていくことを目指すのが適切である

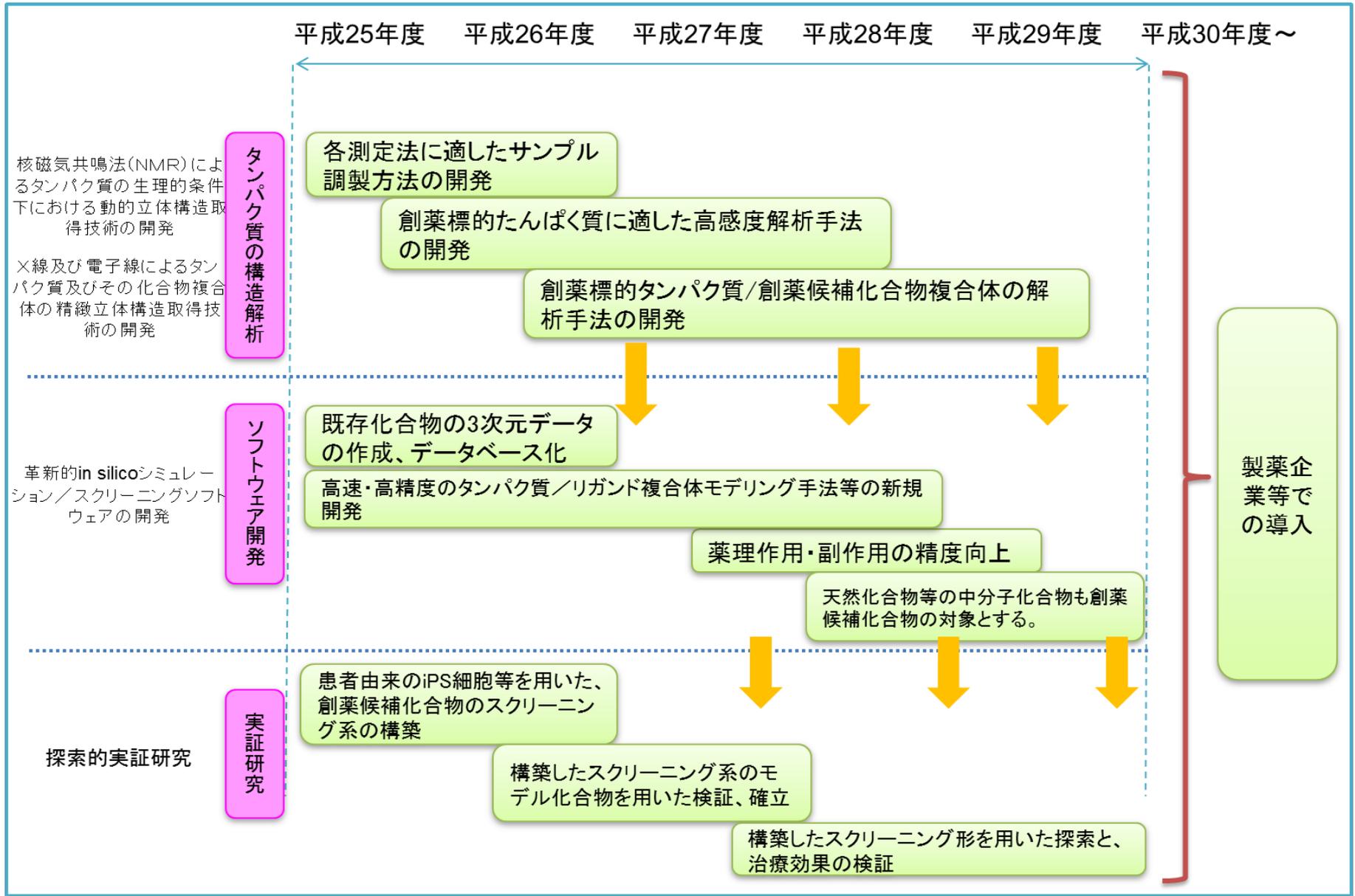
2. 2. 5. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

課題1 次世代型天然化合物の生産技術開発



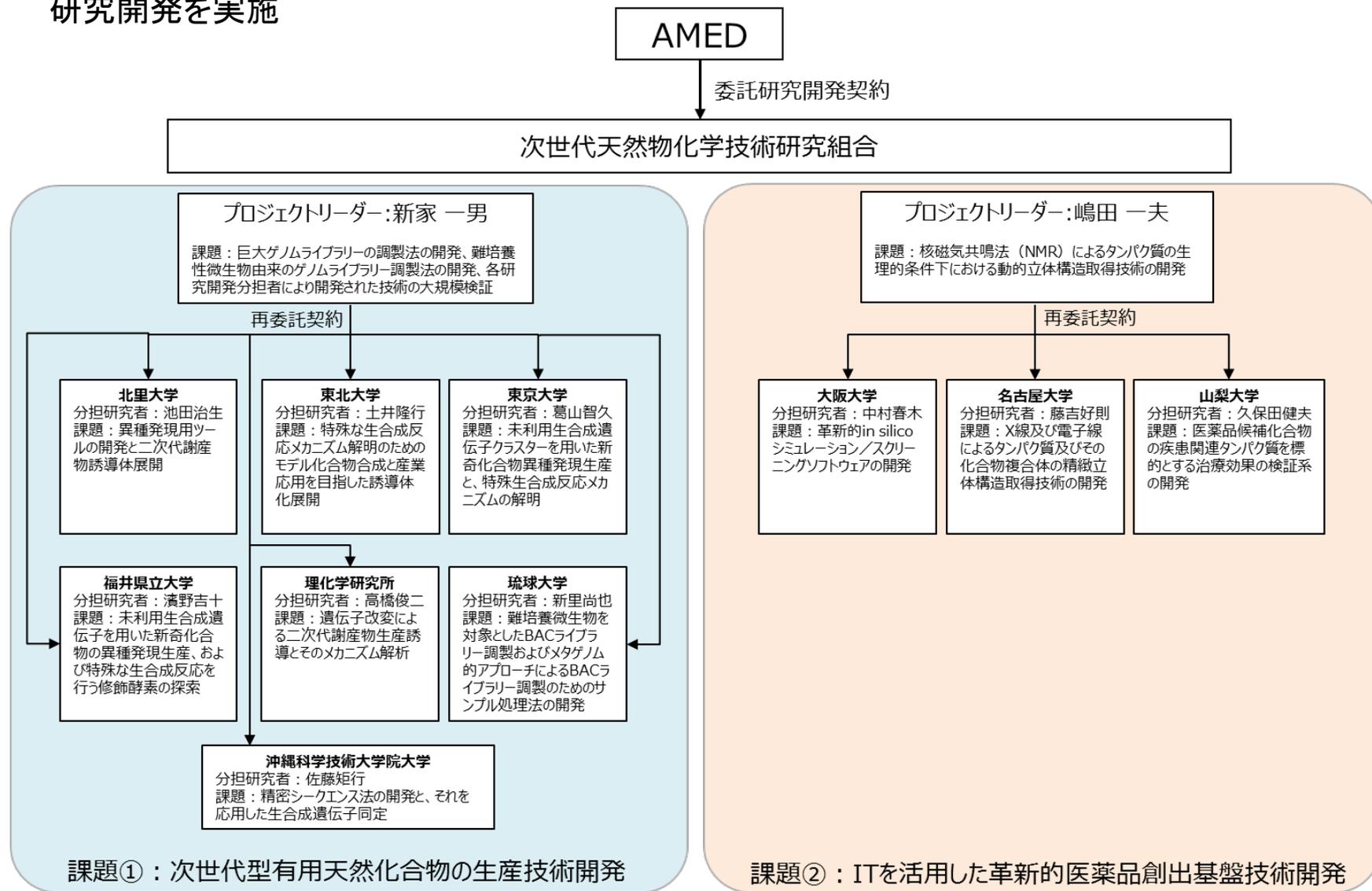
2. 2. 5. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

課題2 ITを活用した革新的医薬品創出基盤技術開発



2. 2. 6. 研究開発の実施・マネジメント体制等

- 技術的範囲が広い事業のため、課題毎にプロジェクトリーダーを配置
- 次世代天然物化学技術研究組合の組合員企業を導出先と想定し、ユーザーニーズを反映した研究開発を実施



2. 2. 7. 費用対効果

- 医薬品の開発成功率は低下を続けており、創薬の効率化が喫緊の課題
- 日本が古くから得意としている天然物創薬における課題を解決することにより、天然化合物の裾野拡大と製造における弱点を克服し、天然物創薬の巻き返しを図る
- *in silico*シミュレーション／スクリーニングソフトウェアの開発により、創薬プロセスを合理化・最適化し、従来の低分子化合物スクリーニングのみからでは得られない構造的多様性を有する医薬品候補化合物の設計を可能とする
- これらの取り組みにより、日本発の医薬品割合を引き上げることができれば、大きな経済効果が期待される

2. 3 体液中マイクロRNA測定技術基盤開発 (終了時評価)

2. 3. 1. 事業の概要

<p style="text-align: center;">概 要</p>	<p>高齢化に伴いがんや認知症の患者は増加を続けており、低侵襲な早期診断技術の確立が強く望まれている。</p> <p>本技術開発では、末梢血中に存在するマイクロRNAに着目し、13種類のがん及び認知症の患者においてそれぞれ特徴的なマイクロRNAのパターンを見出すとともに、採血した少量の血液から簡便に測定可能な診断システムを併せて開発することで、低侵襲ながん及び認知症の早期診断技術を確立する。</p>
<p style="text-align: center;">実施期間</p>	<p>平成26年度～平成30年度（5年間）</p>
<p style="text-align: center;">実施形態</p>	<p>NEDO事業（平成26年度） AMED事業（平成27～30年度）</p>
<p style="text-align: center;">予算総額</p>	<p>79.0億円 （平成28年度：15.8億円 平成29年度：14.3億円 平成30年度：15.5億円）</p>
<p style="text-align: center;">実施者</p>	<p>国立がん研究センター、東レ、国立長寿医療研究センター等</p>
<p style="text-align: center;">プロジェクトリーダー</p>	<p>国立がん研究センター 落谷 考広（プロジェクトリーダー）</p>

2.3.1. 事業の概要

現在、公的に行われるがん検診（対策型検診）は、以下5種のがんでのみ行われているが、検査負担が大きい、効果への疑念がある等の理由から、受診率は4-5割程度にとどまっている。



血液などを用い患者の負担を極力軽減する「**低侵襲**」、診断結果に患者が振り回されないよう「**高精度**」、受診率向上のため「**簡易で低コスト**」な検査法が望まれている。

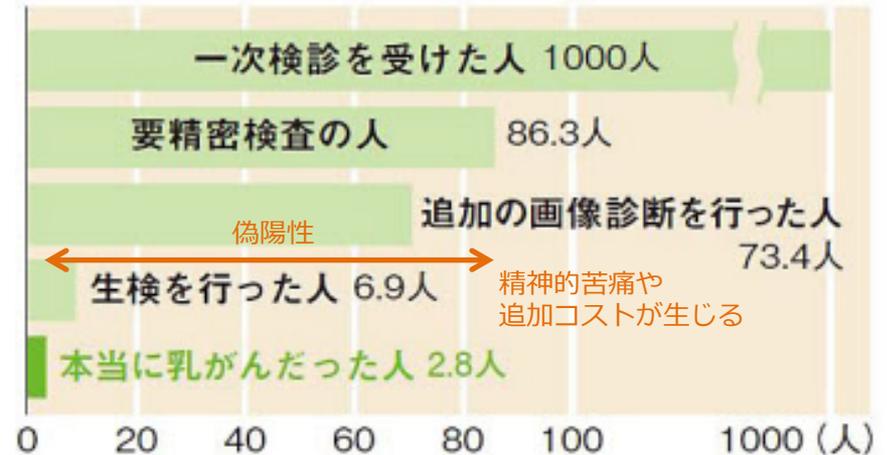
一次検診（スクリーニング検査）

胃がん	問診に加え、胃部x線又は胃内視鏡
子宮頸がん	問診、視診、細胞診及び内診
肺がん	問診、胸部x線及び喀痰細胞診
乳がん	問診、及び乳房x線（マンモグラフィ検診）
大腸がん	問診及び便潜血検査

「有効性評価に基づくがん検診ガイドライン」より引用・改変

苦痛を伴うものや体を傷つけるリスクのある検査がある。また、がん種ごとに異なる検査が必要である。

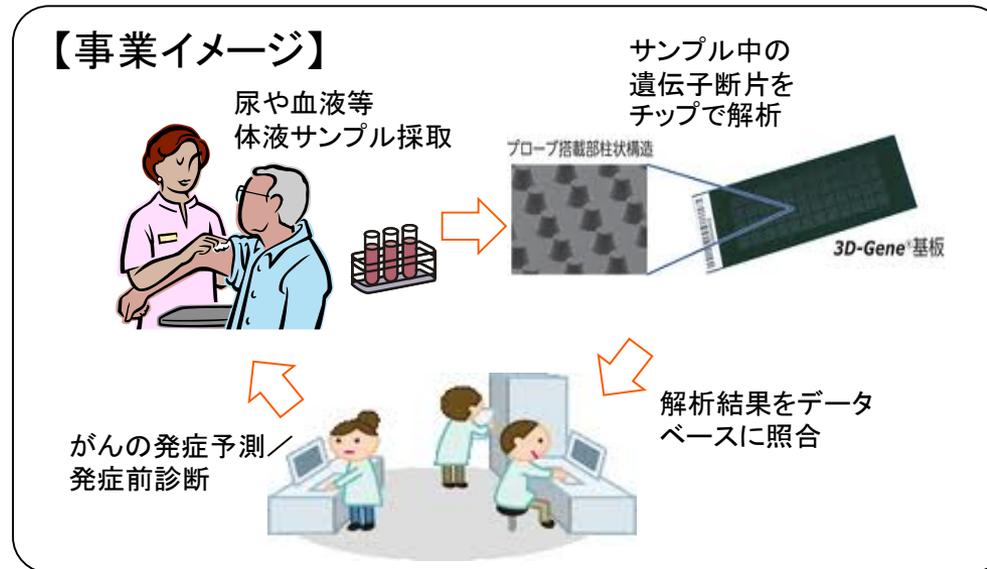
マンモグラフィ検査の例



偽陽性の場合、 unnecessaryな検査・不安をもたらすこととなる。

2. 3. 1. 事業の概要

1滴の血液から、がんや認知症を早期に発見できる、低侵襲な早期診断技術を確立



研究開発項目① 患者体液中miRNAの網羅的解析

がん細胞等が分泌するエクソソームという小胞に含まれるマイクロRNAと呼ばれる物質に着目。国立がん研究センター等が蓄積している臨床情報及び血液サンプル等のマイクロRNAを高感度DNAチップを用いて網羅的に解析。

研究開発項目② 疾患横断的に解析可能なmiRNA発現データベースの構築

実施課題①で収集した臨床情報および高感度DNAチップによるマイクロRNA解析データを統合的に收容、臨床情報や実験の設定に対応した横断的検索システムを設計。

研究開発項目③ miRNA診断マーカーとmiRNA検査／診断技術の開発

研究開発項目④ 臨床現場での使用に向けた検査システムの開発

各種がん及び認知症の診断マーカーの同定を行うとともに、臨床的に有用な形質を判別するアルゴリズムの開発を実施。また、参画企業が主体となって、各種検査システムの開発を実施。

2. 3. 2. 事業アウトカム

事業アウトカム指標		
「開発成果による製品の数」 開発したデータベース及びmiRNA測定技術を利用した製品の上市数		
指標目標値(累積値)		
事業開始時(平成26年度)	計画: ー	実績: ー
中間評価時(平成28年度)	計画: 0	実績: 0
終了時評価時(平成31年度)	計画: 0	実績: 0
目標最終年度(令和5年度予定)	計画: 5	

- 開発成果の社会実装を担うべく、東レ株式会社、株式会社東芝、アークレイ株式会社及びプレジジョン・システム・サイエンス株式会社の4社が参画。また、診断薬企業及び診断機器企業等からなるユーザーフォーラムを設置。研究開発を行った4社と、ユーザーフォーラム内の1社とから、それぞれ1製品ずつ、計5製品が上市されることを目標値とした。
- 医療用診断薬として上市するためには、体外診断用医薬品としてPMDAの承認を受ける必要があり、製品の上市までに数年間程度を要すると考えられることから、目標最終年度をプロジェクト終了後5年後である令和5年度に設定。

代表的な事業成果

- 東レ株式会社が開発成果を利用した製品(がん検査キット)を開発中。
- 厚労省から先駆け審査指定を受けており、早期に上市される可能性が高い。

報道関係者 各位

「先駆け審査指定制度」の対象品目を指定しました

～新たに11

厚生労働省は、昨年11月まで
等製品13品目について評価を行
療等製品2品目を「先駆け審査指

＜体外診断用医薬品＞		
申請のあった2品目のうち、以下の1品目を指定する。		
品目名 (申請者)	予定効能	指定理由
1 DNA チップによる膵臓・胆道癌検査キット MI-004(仮称)(東レ株式会社)	血清から抽出したRNA中のマイクロRNAの発現パターン解析(膵臓癌・胆道癌の診断の補助)	① 血清中のマイクロRNAの発現量の組み合わせを数値化し、膵臓癌・胆道癌の診断フローに用いる検査システムは、世界的にも実用化された事例がなく、画期性が高い。 ② 膵臓癌は最新がん統計(2017年)において年間死亡数3.4万人、3年生存率15%と極めて予後が悪い癌であり、胆道癌もまた年間死亡数1.8万人に及ぶ難治性の癌である。 ③ 開発の過程において健康成人と膵臓癌・胆道癌患者を感度80%、特異度80%で鑑別するアルゴリズム及び閾値が得られている。また、初期の膵臓癌患者において、既存の腫瘍マーカー

引用元:厚生労働省ホームページ

TOSHIBA

Japan

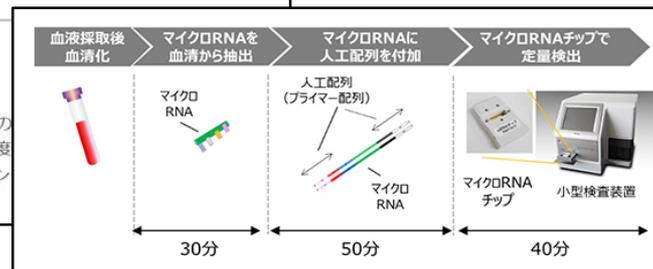
ナノ材料

血液1滴から13種類のがんを99%の精度で検出する技術を開発
-独自のマイクロRNA検出技術を使った健康診断などの血液検査により、
生存率の高いステージ0からがん罹患の有無を識別-

当社は、血液中のマイクロRNA(注1)を使った簡便で高精度ながん検出技術を開発しました。当社独自の技術を活用することで、すい臓がん、乳がんなど13種類のがんの患者と健康者を2時間以内に99%の精度で検出レベルで確認しました。本成果は、当社と東京医科大学および国立研究開発法人国立がん研究センターです。当社は今後、早期の社会実装に向けて、2020年から実証試験を進めてまいります。

引用元:株式会社東芝 ニュースリリース

- 株式会社東芝は2020年から開発成果の実証試験を予定。

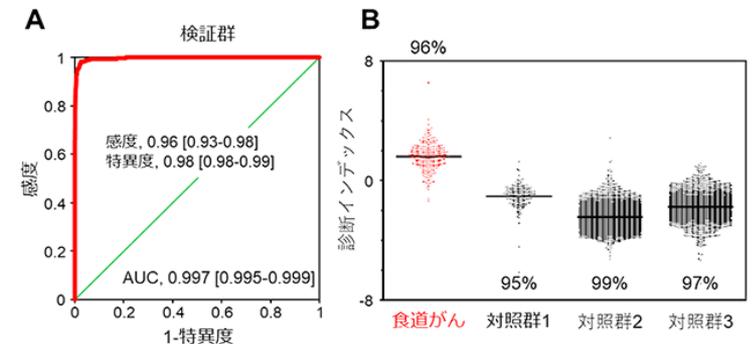


- 他社においても、継続した研究開発が進められていると考えられ、目標最終年度までに種々の製品が上市されることが期待される。

2. 3. 3. 事業アウトプット

事業アウトプット指標		
がんやアルツハイマーを特定するための診断アルゴリズム数		
指標目標値(累積値)		
事業開始時(平成26年度)	計画: ー	実績: ー
中間評価時(平成28年度)	計画: 5	実績: 5(達成)
終了時評価時(平成31年度)	計画: 15	実績: 20(達成)

➤上記アルゴリズムは、乳がん、大腸がん、胃がん、食道がん、肝臓がん、膵臓がん、胆道がん、肺がん、卵巣がん、神経膠腫、膀胱がん、前立腺がん、骨軟部腫瘍といったがんのほか、アルツハイマー病、血管性認知症、レビー小体型認知症についてのもの。



引用元: AMED成果情報

<https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20190731.html>

➤各診断アルゴリズムを用いた検出キット等について特許出願中。

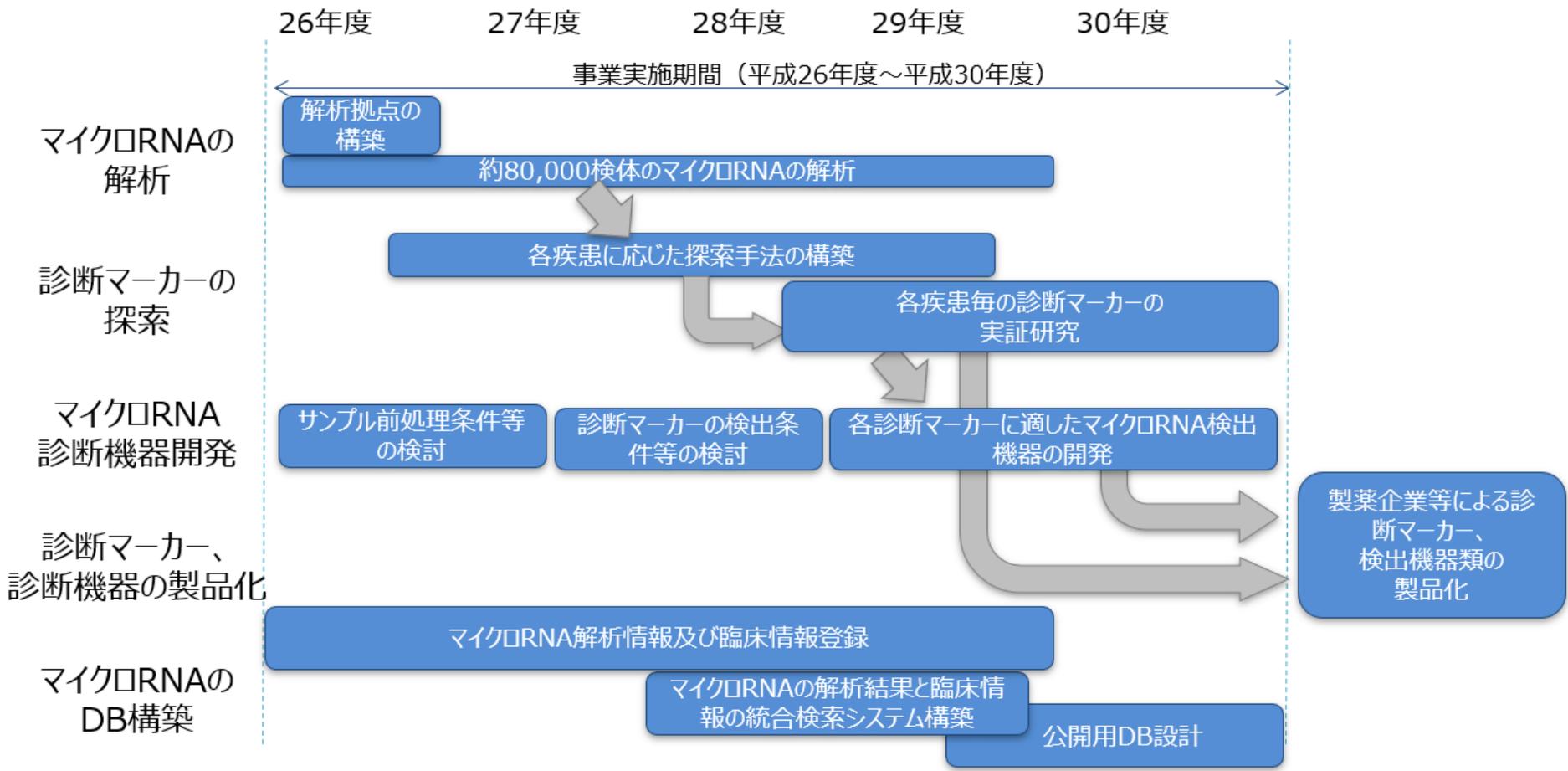
<共通指標実績>

論文数	論文の被引用度数	特許等件数(出願を含む)	特許権の実施件数	ライセンス供与数	国際標準への寄与	プロトタイプ の作成
82	ー	51	ー	ー	ー	ー

2. 3. 4. 当省(国)が実施することの必要性

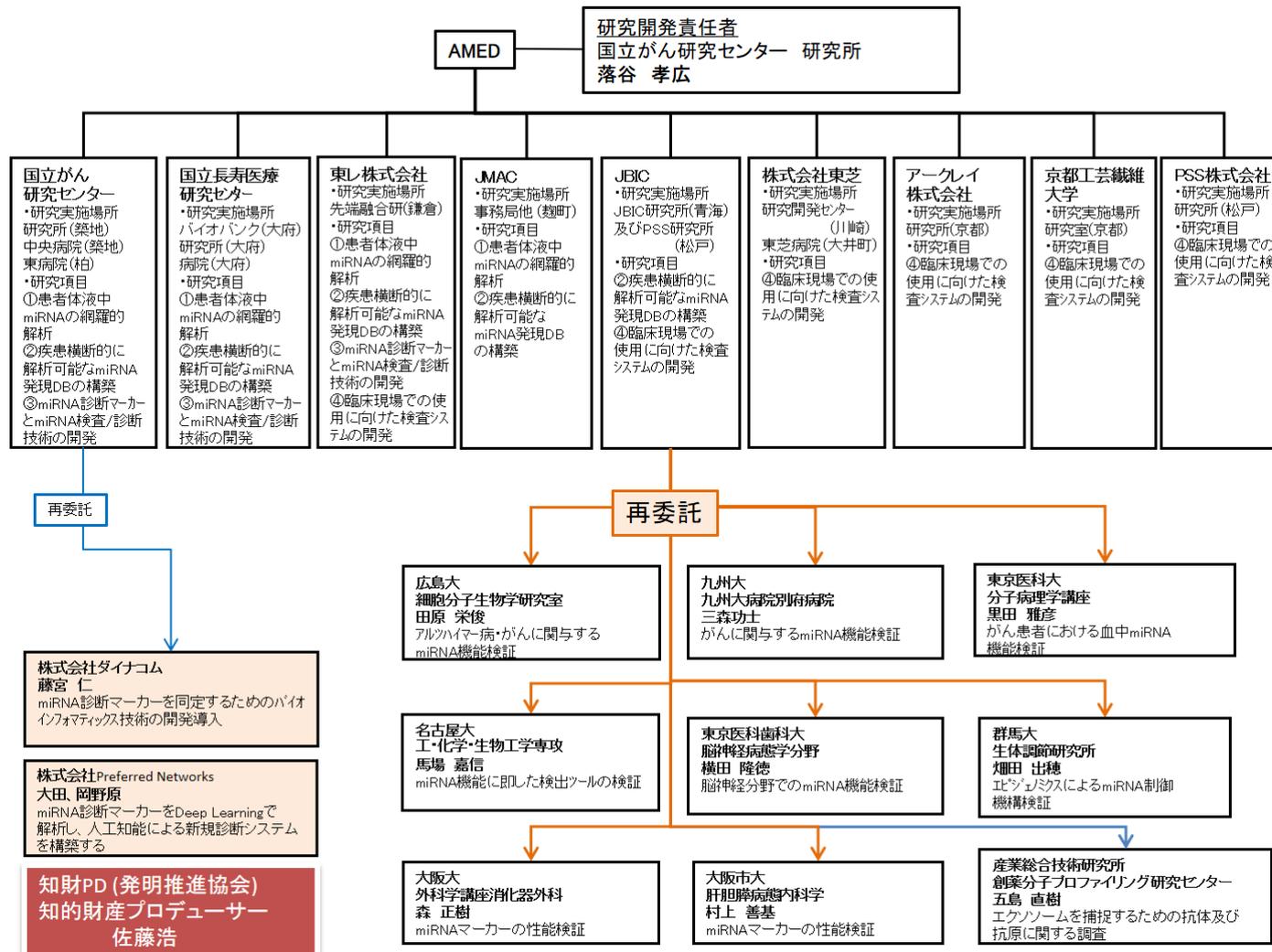
- miRNAを利用した診断薬等を開発するに際しては、良質の臨床データに基づいた疫学研究に裏付けられた研究が必要不可欠。
- 具体的には、複数の臨床現場が所有する膨大な臨床サンプルを利用した大規模な解析や、国際標準を意識した開発データのデータベース整備等は、特定のアカデミアや企業が単独で実施することは極めて難しい。
- 公共性と医療倫理の観点から、本プロジェクトは国が実施する必要がある。

2.3.5. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ



2. 3. 6. 研究開発の実施・マネジメント体制等

- PLはmiRNAの研究において日本有数の専門性を有する国立がん研究センターの落谷孝広氏。
- 診断薬企業等からなるユーザーフォーラムを設置し、開発成果の橋渡しを促進。
- 知財合意書を締結するとともに、コンソーシアム内の知的財産プロデューサーのもと、プロジェクトに関連する知財について、コンソーシアム全体で戦略的な管理を実施。



2. 3. 7. 費用対効果

- miRNAを用いたがんの早期診断技術は、血液1滴で行える低侵襲性と、感度・特異度等の指標で示される有用性で世界的にも他に類を見ないもの
- 2030年には、世界で新たにがんと診断される人数は現在の約1.7倍にまで増加すると予測され、さらに、「次世代検査・診断」の関連市場は、2025年には世界全体で現在の約3倍まで成長するという予測もある
- 次世代がん診断の世界市場規模は、現時点で16億ドル(約1760億円)を超える規模と推計されているものの、上記予測を考慮すれば、その規模は今後大きく成長していくものと考えられる
- 本プロジェクトでは5年間で約79億円が投じられているが、参画企業等により成果を活用した診断薬・診断機器等の製品化が進めば、我が国におけるがんに対する先制医療の実現に大きく貢献するだけでなく、参画企業をはじめとした国内企業が、成長著しい当該分野の世界市場のシェアを獲得することが見込まれ、税収の増加も期待される

2. 4 糖鎖利用による革新的創薬技術開発 (中間評価)

2.4.1. 事業の概要

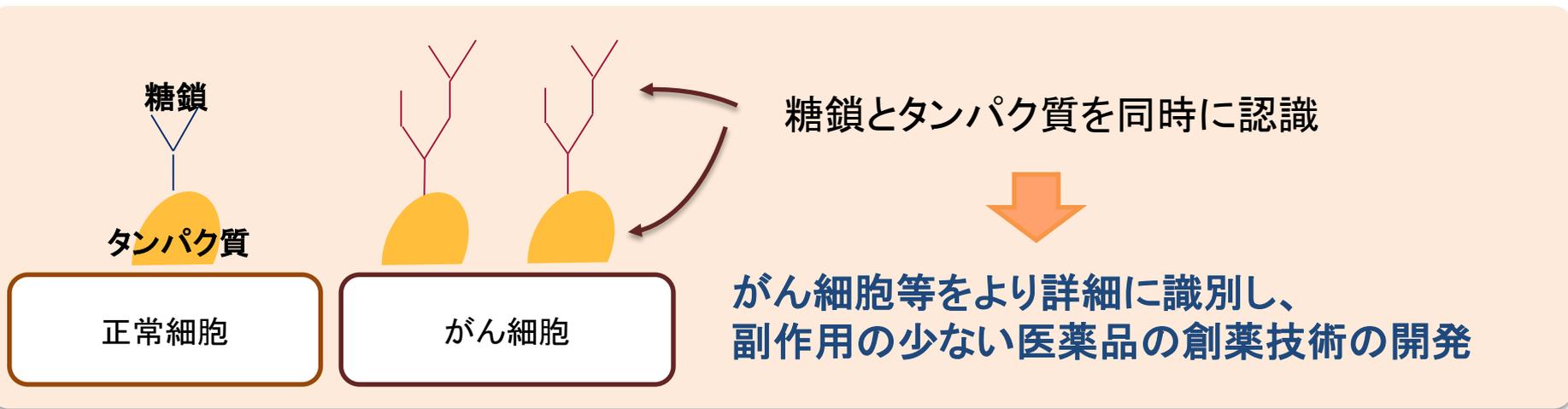
<p style="text-align: center;">概 要</p>	<p>抗体を中心とした分子標的薬の開発では創薬標的の枯渇が問題となっており、タンパク質だけでなく、そこから伸びる糖鎖も含めた「糖タンパク質」を標的とする創薬技術の確立が期待されている。</p> <p>本技術開発では、我が国の糖鎖に関連する基礎技術を集約し、極微量の糖鎖標的を検出する技術、構造解析する技術、糖鎖標的を製造する技術、糖鎖標的を認識する捕捉分子を作成する技術を開発・統合することで、がん細胞等の疾患細胞表面に発現する特異的な構造を持つ糖タンパク質を標的とした画期的な新薬開発に繋がる技術基盤を構築する。</p>
<p style="text-align: center;">実施期間</p>	<p>平成28年度～令和2年度（5年間）</p>
<p style="text-align: center;">実施形態</p>	<p>AMED事業</p>
<p style="text-align: center;">予算総額</p>	<p>26.7億円 （平成28年度：8.1億円 平成29年度：8.1億円 平成30年度：10.4億円）</p>
<p style="text-align: center;">実施者</p>	<p>慶應技術大学、産業技術総合研究所、バイオインダストリー協会 等</p>
<p style="text-align: center;">プロジェクト リーダー</p>	<p>慶應義塾大学 坂元 亨宇(教授)</p>

2.4.1. 事業の概要

「糖鎖」を新たな創薬ターゲットとすることで、日本発のバイオ医薬品の上市を加速する

□ バイオ医薬品開発における技術課題

- 分子標的薬の開発では創薬標的の枯渇が深刻な問題となっており、創薬標的として糖鎖又は糖タンパク質の可能性に期待は高まっている。
- 従来の分子標的薬は、創薬ターゲットとなるタンパク質が、がん細胞などの疾患細胞のみならず、正常細胞にも少なからず存在し、副作用が課題であった。
- 今回の研究開発は、タンパク質だけでなく、個々のタンパク質が有する「糖鎖」に着目し、創薬標的を増やすとともに、副作用の可能性を低減することで、バイオ医薬品の新薬開発を可能にする。

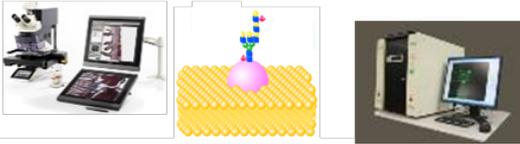


糖鎖標的に対する抗体医薬を本事業で開発する創薬技術によって開発し、日本発のバイオ医薬品を生み出す。

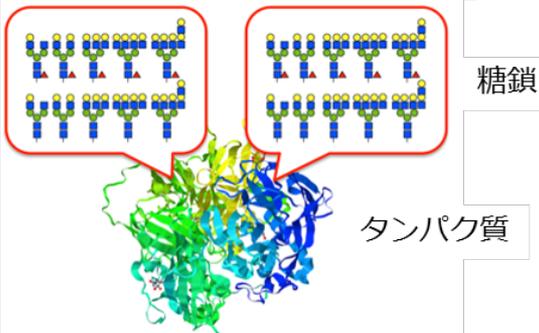
2. 4. 1. 事業の概要

- 研究開発全体を以下の5つの領域（研究開発項目）に細分化し、それぞれを有機的に統合した革新的な創薬技術基盤の開発を実施。

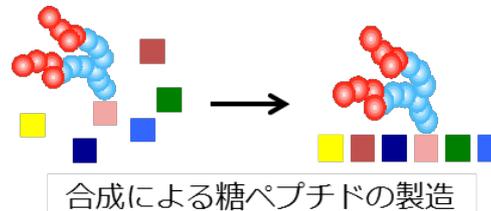
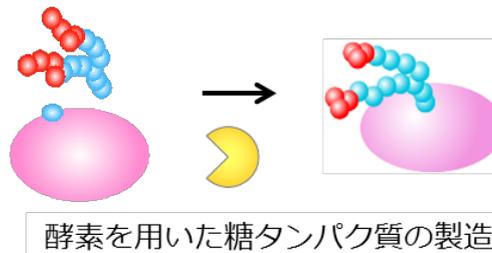
1. 極微量の糖鎖標的を検出するための技術開発



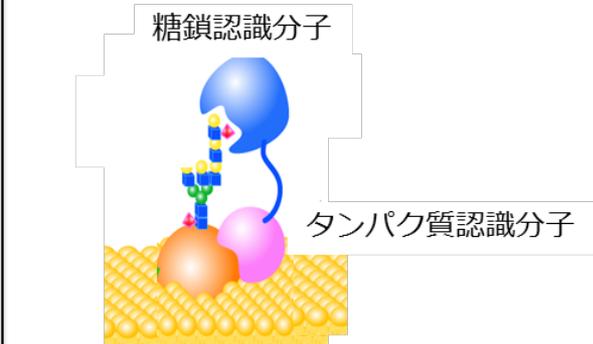
2. 糖鎖標的を精密に構造解析するための技術開発



3. 糖鎖標的を製造するための技術開発



4. 糖鎖標的に対する捕捉分子作成のための技術開発



開発要素

- ・ 生体適合分子（レクチン、アプタマー、糖鎖認識抗体）の開発技術
- ・ リンカー設計等の融合化技術

5. 発見された糖鎖標的の創薬意義の解明

2. 4. 2. 事業アウトカム

事業アウトカム指標		
「各要素技術の開発成果等の利用実績」 確認した糖鎖ターゲット及び構造設計図の治療薬、診断薬開発への利用件数ならびに糖鎖解析装置の導出や受託解析件数		
指標目標値(累積値)		
事業開始時(平成28年度)	計画: ー	実績: ー
中間評価時(平成30年度)	計画: 2	実績: 1(未達成)
終了時評価時(令和2年度予定)	計画: ー	
目標最終年度(令和7年度)	計画: 125	

- 研究開発を通じて、疾患に関連する糖鎖ターゲットの同定や、糖鎖構造の設計図作成を実施。当該糖鎖ターゲット及び設計図の利用件数をアウトカム指標として設定。
- プロジェクト前半は要素技術開発を重点的に行うため、目標値は少数。後半は企業への導出を強く意識した研究開発を進める予定であり、令和7年度までに125件の利用が目標。
- 平成30年度末時点で目標値は2件であるところ、企業側へのライセンス導出契約は1件であるものの、そのほか数件について、秘密保持契約等を締結し、導出にむけた検討が進められている状況。

2. 4. 3. 事業アウトプット

事業アウトプット指標		
候補となる糖鎖ターゲット分子の解析数(糖鎖配列等)		
指標目標値(累積値)		
事業開始時(平成28年度)	計画:-	実績:-
中間評価時(平成30年度)	計画:10	実績:11(達成)
終了時評価時(令和2年度予定)	計画:25	

- 薬剤の標的となる糖鎖の構造解析をすすめているところ、平成30年度末で11種の分子における解析が完了し、当該解析結果に基づく糖ペプチド合成等に利用中。
- プロジェクトの後半では各要素技術の向上により解析のスピードが向上することを想定し、最終的には25種の分子における解析を完了する計画。
- 糖鎖ターゲットの具体的な情報は、創薬シーズと密接な関わりがあることから、特許出願により公開することが適切ではないものも多く、特許出願数は少数。

<共通指標実績>

論文数	論文の被引用度数	特許等件数(出願を含む)	特許権の実施件数	ライセンス供与数	国際標準への寄与	プロトタイプ の作成
47	-	5	-	-	-	-

代表的な事業成果

- レクチンアレイ解析の高感度・自動化技術の開発を実施。現在、技術検証中。
- 高収率かつ試薬使用量を低減した、糖ペプチドに適した合成装置を開発。東京理化工機(株)において既に製品化。



引用元: (株)グライコテクニカ ホームページ



引用元: 東京理化工機(株) 資料

疾患	レクチンアレイ組織標本	有用レクチン選択	MSによる大規模同定		リスト化	分子レベル解析
			N型	O型		
肝がん	◎	◎	◎	◎	◎	◎
膵がん	◎	◎	-	-	特定分子で開発進行中	◎
関節リウマチ	◎	◎	◎	◎	◎	△
血液腫瘍	△					
肺がん	◎	◎	◎	◎	◎	◎
小細胞肺がん	◎	◎	◎	◎	△	
扁平上皮がん	◎	◎	-	-	特定分子で開発進行中	◎
腎がん	◎	◎	◎	◎	△	◎
尿路上皮がん	◎	△				
大腸がん	◎	◎				
潰瘍性大腸炎	△					
乳がん	◎	◎	◎	◎	△	◎
肉腫型中皮腫	◎	◎	◎	◎	△	◎

- 13の疾患を対象に、同時進行で糖鎖構造の解析、及び抗体作製を進めており、事業アウトカムの達成に向けて研究開発を進めている。

◎: 実施済み

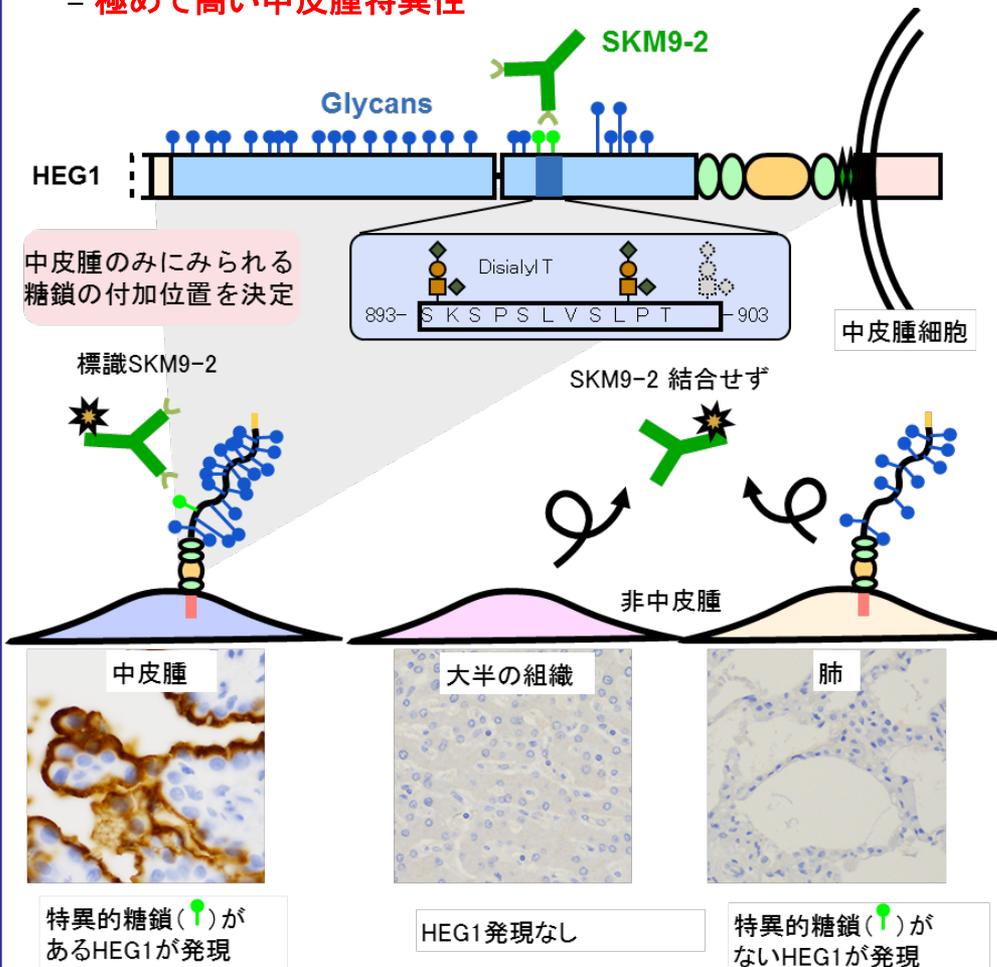
△: 進行中

-: 予定なし

代表的な事業成果

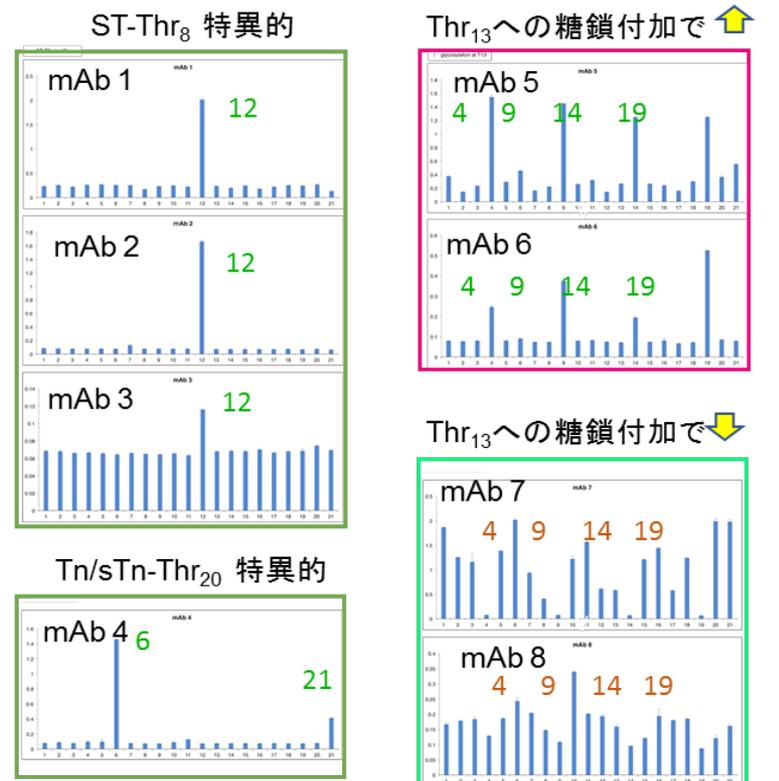
SKM9-2抗体の中皮腫の治療応用 (神奈川県がんセンター他)

SKM9-2は、特徴的な糖鎖修飾をもつHEG1を認識する
= 極めて高い中皮腫特異性



Tsuji et al., *Sci Rep* (2017)

糖ペプチドによる抗MUC1抗体の分類と 乳がん症例の評価 (順天堂大・産総研・JBA)



Yoshimura et al., *Sci Rep* (2019)

[12] H₂N-APPAHGVTSPDTRPAPGSTAPPAHGV-OH

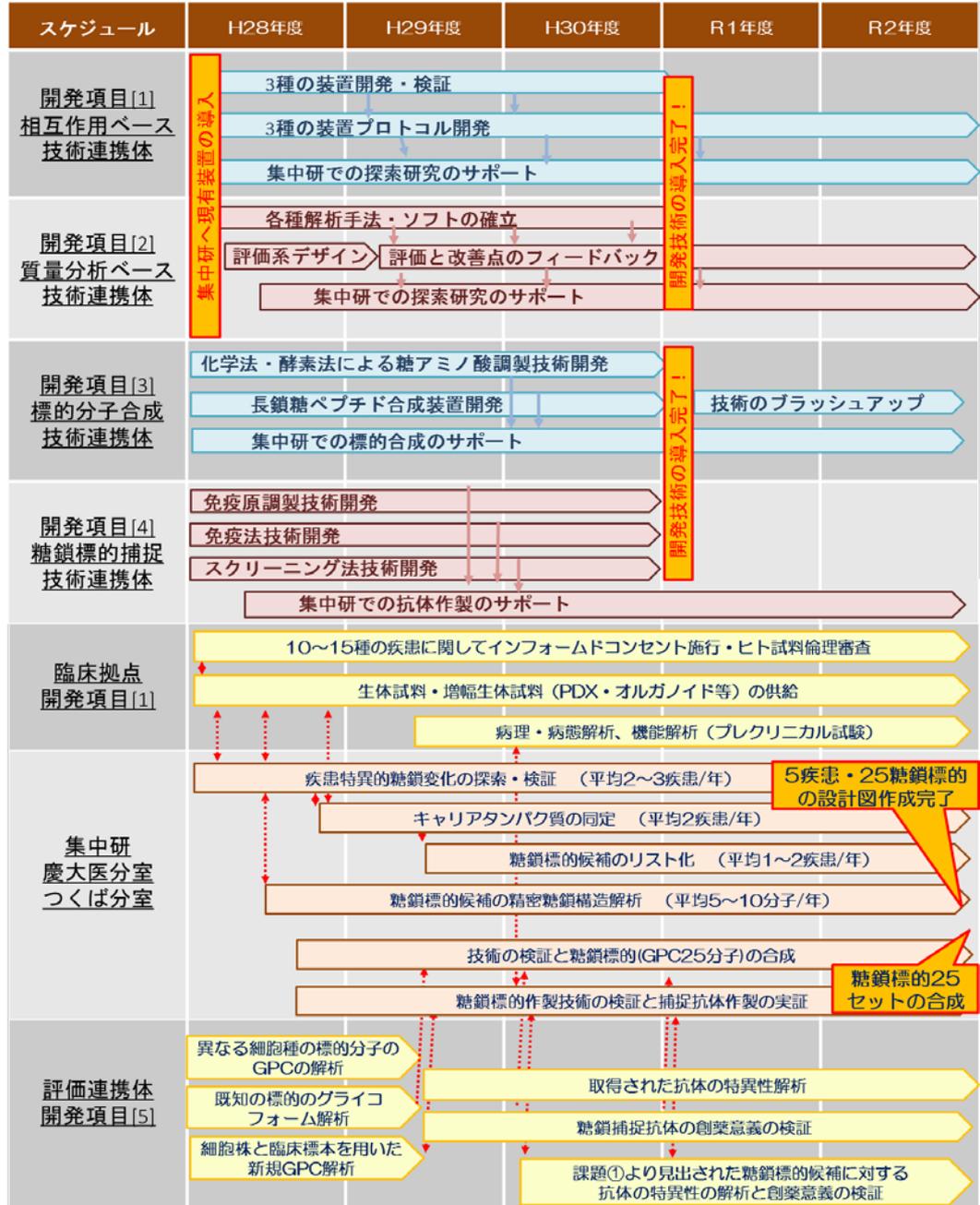
[6] H₂N-APPAHGVTSPDTRPAPGSTAPPAHGV-OH

糖鎖とペプチドの両者を認識するモノクローナル抗体が存在することが示された

2. 4. 4. 当省(国)が実施することの必要性

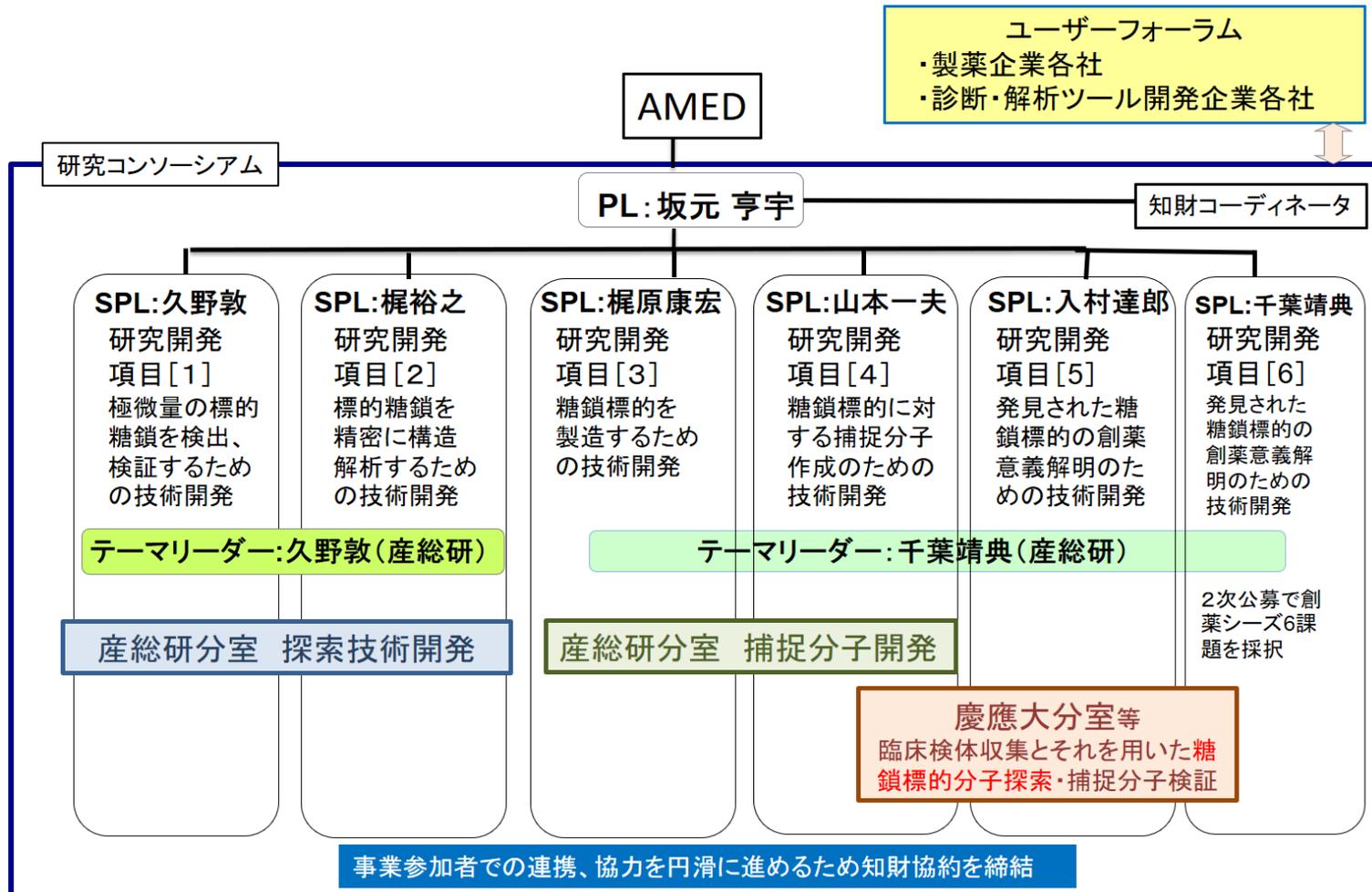
- 生体のタンパク質の50%以上は糖鎖を持つ糖タンパク質と言われており、その糖鎖は多様性に富んでいるとともに、生体の状態や疾患に応じて、鋭敏に反映して変化することが知られている。
- そのため、糖鎖を創薬標的とする可能性がかねてより指摘されていたものの、糖鎖を巡る技術的なハードルが高いことから、各製薬企業が単独で本格的に糖鎖を創薬標的とすることは難しい。
- 一方、我が国はこれまでの糖鎖研究事業の成果として、レクチンアレイ技術など、世界レベルの基礎研究技術を開発。
- そこで、これまでの糖鎖研究により培った技術を結集し、創薬開発に資する基盤技術として磨き上げることにより、我が国の創薬産業の競争力を底上げできる。
- このような技術開発には、これまでの糖鎖研究をリードしてきたアカデミアのほか、疾患サンプルを安定して供給可能な臨床現場の参画が不可欠であり、製薬企業等が単独で実施できるものではない。
- そのため、複数のアカデミア等の知見を動員した医薬品産業全体に資する技術開発であるという観点から、国が実施する必要がある。

2. 4. 5. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ



2. 4. 6. 研究開発の実施・マネジメント体制等

- PLは、病理医であり糖鎖についても造詣の深い慶応大学医学部の坂元亨宇氏。それぞれの研究開発項目にSPLを配置したほか、各項目間の連携を促進するテーマリーダーを配置。
- 製薬企業等を会員とするユーザーフォーラムを設置し、各シーズの導出を念頭において議論を実施。
- 知財合意書を締結するとともに、知財コーディネータを置き、知財の戦略的な管理を実施。



2. 4. 7. 費用対効果

- 抗体医薬品の世界市場は2015年に約8.6兆円だが、2030年までに約28兆円まで伸びると予測
- 新薬開発という観点では、創薬標的の枯渇という問題点が指摘されており、タンパク質に加えて糖鎖に着目するコンセプトは、標的が限られていた抗体医薬品の可能性を飛躍的に広げ得る画期的なもの
- 糖鎖関連技術は日本の強みを有する分野であり、本プロジェクトにより、新薬開発促進に繋がる技術基盤を開発すれば、抗体医薬品のシーズ創出で日本は大きなアドバンテージを得られるものと解される
- 新たな標的の同定により、2030年の世界市場において、我が国発の抗体医薬が仮に3%の市場を獲得できれば、約8,400億円/年の経済効果が見込まれる
- 本事業では3年間で約27億円が投じられているが、プロジェクトで見出された各シーズがユーザーフォーラム会員企業等により製品化されれば、我が国の製薬企業等がシェアを獲得し、将来的には、当該企業から多くの税収も期待される