

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)

評価用資料

2022年 1月 20日

経済産業省 商務・サービスグループ
生物化学産業課

目 次

| | |
|---------------------------------------|----|
| 第1章 「複数課題プログラム」の概要 | 2 |
| 1. 本事業の政策的位置付け/背景 | 4 |
| 2. 当省（国）が実施することの必要性 | 4 |
| 3. 複数課題プログラムの内容 | 4 |
| 4. 複数課題プログラムの実施・マネジメント体制等 | 5 |
| 5. 事業アウトプット | 7 |
| 6. 事業アウトカム | 8 |
| 7. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ | 8 |
| 8. 費用対効果 | 9 |
| 第2章 複数課題プログラムを構成する「研究開発課題（プロジェクト）」の概要 | 11 |
| A 糖鎖利用による革新的創薬技術開発 | 12 |
| B 革新的中分子創薬技術の開発 | 27 |
| C バイオ医薬品の高度製造技術の開発 | 37 |
| D 患者層別化マーカー探索技術の開発 | 50 |

第 1 章 「複数課題プログラム」の概要

(複数課題プログラムの目的等)

| | | | | | | | |
|--------------|--|---------|---------|--------|--------|-------------------------|-------------------------|
| プログラム名 | 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発 | | | | | | |
| 上位施策名 | <ul style="list-style-type: none"> ○ 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、令和 2 年 3 月 27 日閣議決定、令和 3 年 4 月 9 日一部変更） ○ 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、令和 2 年 3 月 27 日閣議決定、令和 3 年 4 月 9 日一部変更、令和 2 年 3 月 27 日健康医療戦略推進本部決定、令和 3 年 4 月 6 日一部変更） ○ 日本再興戦略 2016（平成 28 年 6 月 6 日閣議決定） ○ 第 5 期科学技術基本計画（平成 28 年 1 月 22 日閣議決定） ○ 未来投資戦略 2017（平成 29 年 6 月 9 日閣議決定） | | | | | | |
| 担当課室 | 商務・サービスグループ 生物化学産業課 | | | | | | |
| 目的 | <p><u>複数課題プログラムの目的・概要</u> <複数課題プログラム全体></p> <p>我が国を筆頭とした地球規模での高齢化に伴い、世界の医療費は 2040 年には約 2,800 兆円の規模に達するといわれている。2021 年時点の時価総額上位 100 社のうち、医薬品産業が 10 社（自動車産業は 2 社）であり、医療産業は今後も成長を続けていく産業と考えられるが、我が国の製薬企業は世界 100 位の中には入っていないのが現状である。その要因のひとつとして、我が国が得意としてきた従来の低分子化合物を中心とした医薬品に代わって、抗体医薬品等を中心としたバイオ医薬品が急速に普及してきたことが考えられる。我が国はその流れに乗り遅れており、結果として世界市場における我が国発の医薬品のシェアは伸び悩んでいるのが実情である。さらに、急速な高齢化によって医薬品の輸入が増大していることも相まって、結果的に大幅な輸入超過に陥っているため、国としても日本再興戦略等で成長産業の柱として位置付けて支援を実施しているところである。</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。その中でも、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。個別化医療に関しては、低分子医薬品の投与を主とした治療効果が限定的な医療から、技術革新に伴って開発される新規形態の医薬品（抗体等を中心としたバイオ医薬品）を用いた特定の患者群に適した治療効果の高い個別化医療へと展開が進みつつある。</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す目的として以下を実施した。</p> <ul style="list-style-type: none"> A 糖鎖利用による革新的創薬技術開発（2016～2020 年度） B 革新的中分子創薬技術の開発（2018～2020 年度） C バイオ医薬品の高度製造技術の開発（2018～2020 年度） D 患者層別化マーカー探索技術の開発（2019 年度～継続中） | | | | | | |
| 類型 | 複数課題プログラム / 研究開発課題（プロジェクト） / 研究資金制度 | | | | | | |
| 実施時期 | 2013 年度～2026 年度（13 年間） | | | | | | |
| 評価時期 | 事前評価：各個別プロジェクトごとに実施 中間評価：2019 年度、終了時評価：2027 年度（予定） | | | | | | |
| 執行額 (百万円) | 2018 年度 | 2019 年度 | 2020 年度 | 20**年度 | 20**年度 | 総執行額 (2013～ 2020) | 総予算額 (2013～ 2021) |
| | 5,744 | 5,594 | 6,108 | - | - | 44,856 | 51,341 |

1. 本事業の政策的位置付け/背景

我が国は2021年現在高齢化率が29.1%という超高齢社会を示しているとともに、世界の65歳以上の人口割合も9.6%となっており、地球規模での高齢化が起こっている状態である。他方で、世界の医療費は2040年には約2,800兆円の規模に達するといわれており、医薬品産業も大きな成長を続けていて、自動車産業を超える市場規模になると考えられている。2021年時点の時価総額上位100社のうち、医薬品産業はジョンソンエンドジョンソンやファイザー等の海外企業が10社あがっており、自動車産業はテスラ、トヨタ自動車の2社であることから、医薬品産業の成長が顕著に表れている。しかしながら、我が国の製薬企業は時価総額上位100位の中には入っていない。その要因のひとつとして、我が国が得意としてきた従来の低分子化合物を中心とした医薬品に代わって、抗体医薬品等を中心としたバイオ医薬品が急速に普及してきたことが考えられる。2000年には医薬品売上げランキング上位10製品のうちバイオ医薬品は1製品しかなく脂質異常症・降圧剤といった生活習慣病に関連した医薬品や胃潰瘍のプロトンポンプ阻害薬が主流であった。しかし2019年には上位10製品のうち6製品がバイオ医薬品であり、抗がん剤や抗リウマチ薬であり、うち5製品は海外企業が開発している。国内企業は重要性を認識しつつもその流れに乗り遅れており、結果として世界市場における我が国発の医薬品のシェアは伸び悩んでいる。高齢化や希少疾患等で利用されている医薬品の輸入が増大していることも相まって、結果的に大幅な輸入超過に陥っているのが現状である。特に抗体医薬品は医薬品の原料となっている抗体産生細胞から製造に至るまで海外に依存しているところもあり、抗体医薬品を含めたバイオ医薬品を製造する技術開発を国内で確立することが今後の国内の医薬品産業力強化に重要である。併せて、患者個人の体質にあった医薬品の提供が重要であり、それらを判別できるマーカーを見いだすことで治療の効率化を図ることが必要である。

また、医薬品産業では創薬標的が枯渇しており、今までの低分子医薬や抗体医薬ではつなげにくく開拓されていなかった創薬標的が注目を集めている。そういった未開拓の創薬標的を狙える創薬技術として中分子医薬（低分子医薬と抗体医薬の間）やタンパク質についている糖鎖等が着目されている。国としても日本再興戦略等で成長産業の柱として位置付けて支援を実施しているところである。

2. 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している。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であると言える。また、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な事業内容であるため、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、令和2年3月27日閣議決定、令和3年4月9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、令和2年3月27日健康医療戦略推進本部決定、令和3年4月6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）

3. 複数課題プログラムの内容

< A. 糖鎖利用による革新的創薬技術開発 >

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。

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。

< B. 革新的中分子創薬技術の開発 >

低分子と抗体のメリットを併せ持つ中分子が新たな医薬品候補として今後の市場拡大が期待されており、日本が世界をリードできる可能性がある技術として注目されている。一方、中分子は細胞膜を透過しにくく、細胞内の標的をターゲットとすることが難しいという点が課題である。本事業では、中分子の骨格を創出する技術と膜透過する構造を予測するシミュレーション技術を組み合わせることにより、細胞内の標的をターゲットとする中分子創薬技術の開発を目指し、中分子事業の拡大を目指す。

< C. バイオ医薬品の高度製造技術の開発事業 >

抗体等のバイオ医薬品の製造技術において、我が国は海外と比較して大きな遅れをとっている。我が国においても生産性の高い国産の生産細胞株の開発、国内におけるバイオ医薬品等の高度製造技術・設備の開発が急務である。世界的に開発が始まっている連続生産技術について、国産の技術を確立し、実用化を目指す。

< D. 患者層別化マーカー探索技術の開発事業 >

抗がん剤等に使われる医薬品には、患者の体質によっては効果が発揮されたり発揮されなかったりするものが多く存在する。治療の観点からも医療費の観点からも、効果がなく副作用の強い医薬品を使用し続けることは好ましくなく、適切な薬剤を適切な患者に届けることが重要である。それらの効果の有無については、患者の体内にあるバイオマーカーによって大きく作用する。患者体内にある薬剤の効果の有無を層別化するマーカーを探索する中で、マーカー探索における基盤技術の開発を行い、個別化医療の推進を目指す。

4. 複数課題プログラムの実施・マネジメント体制等

下図-1のとおり、「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業」は、経済産業省直執行事業として2013年度に2課題（「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」、「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」）で開始したが、2015年度に国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）が創設されたことに伴い、2014年度からNEDO事業として既に開始していた「体液中マイクロRNA測定技術基盤開発」と併せてAMEDへ事業移管された。2016年度には「糖鎖利用による革新的創薬技術開発」が追加され、2018年度には2013年度から続いた事業に関連する内容を更に飛躍させるために、後継事業として「革新的中分子創薬標的技術の開発」、「バイオ医薬品の高度製造技術の開発」が開始された。さらに2019年度には個別化医療をより推進するために「患者層別化マーカー探索技術の開発」が開始され、現在の4課題体制の事業となった。

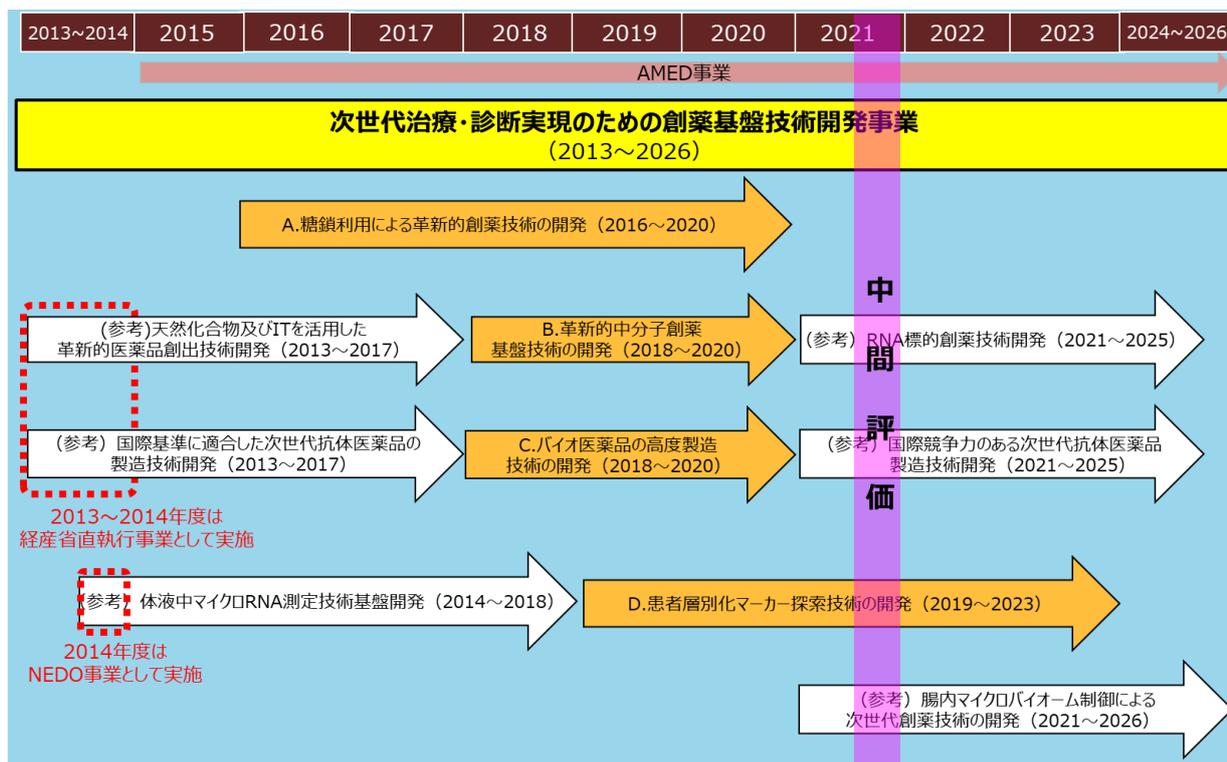


図-1 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業の系譜

また、事業の実施・マネジメント体制としては、当省からAMEDへ予算（補助金）を支出し、AMEDが公募により実施者を選定している。さらに、AMEDは本事業の研究分野に関して優れた学識経験や研究開発の実績等を有し、研究開発の課題の評価及び業務運営に関して見識を有する専門家をプログラムディレクター（PD）、プログラムスーパーバイザー（PS）、プログラムオフィサー（PO）として各1名配置している。PD、PS、POは協力して事業全体の課題を把握するとともに、各研究内容の進捗評価や分野間協力の推進等の高度な専門的調整を行い、優れた成果を実用化へつなげるために、当課、AMED担当課（医薬品研究開発課）と連携して事業運営を行っている（図-2参照）。

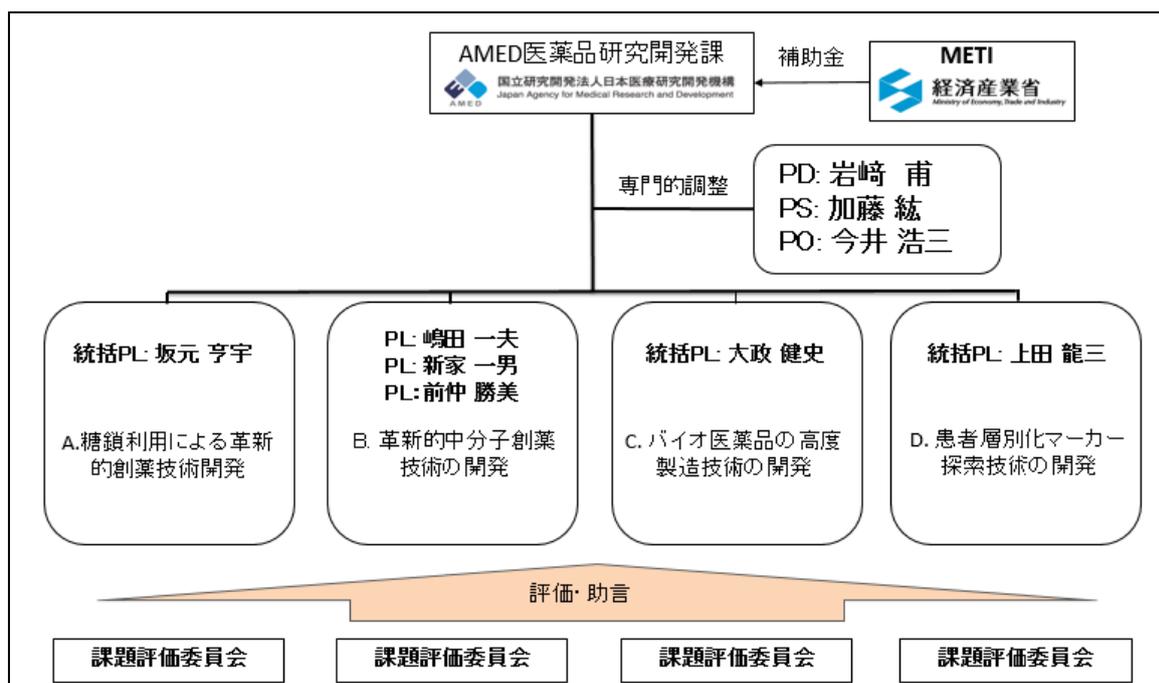


図-2 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業の実施・マネジメント体制

さらに、各開発課題単位で外部有識者（通常7～10名程度）により構成される課題評価委員会を構成し、事業の中間評価及び事後評価を実施している。5年間の事業であれば、3年目に中間評価を実施し、研究課題を構成する各要素技術開発について、継続の可否の判断や改善点の洗い出し等を行い、事業後半の研究計画へ反映させている。また、AMEDでは各研究開発課題について事後評価にて研究開発成果のレビューを実施し、事業成果を社会実装していくための助言をいただいている。以上のように、本事業では課題評価委員会、PD、PS、PO等からの指摘事項等を研究開発計画や実施計画に反映させつつ事業運営をするマネジメント体制を確保している。

また、各事業では技術組合等が主体となって製薬企業等と連携したコンソーシアムを形成、その中において実施者の間で知財合意書を締結して各実施者の有する権利関係を明確にしたり、知財の専門家を配置して知的財産の管理や周辺特許の調査等を行う等、各プロジェクトにおいて適切な知財管理ができるよう、体制を整えている。またAMEDでは、事業で得られた研究成果の実用化を促進するために、知財戦略や導出戦略についてコンサルテーションするAMED知的財産コンサルタントを配置している。

5. 事業アウトプット

個人差を踏まえたより効能の高い治療を実現するため、個人差や疾患状態を詳細に識別し効果的な治療を行う。また、医薬品のシーズとなる創薬技術基盤が社会実装できる体制を鑑み、以下を指標とした。

糖鎖利用による革新的創薬技術の開発は異常組織から得たデータや、既知の創薬標的タンパク質のうち糖鎖での選り分けが必要な分子のデータ等の糖鎖ターゲットの設計図を作るためのデータの取得数を指標とするため、事業終了年度に候補となる糖鎖ターゲット分子構造の解明数（糖鎖配列等）25件を設定した。

革新的中分子事業は本事業で開発する中分子の膜透過をシミュレーションできるアルゴリズムの数を念頭に置いた指標とするため、事業終了年度に中分子医薬品が分子構造として満たすべき設計ルールの開発数5件を設定した。

バイオ医薬品の高度製造技術事業においては、培養、精製、ウイルス除去等の各工程での技術を利用して開発される試作品数を指標とするため、事業終了年度にバイオ医薬品の高度製造技術の各工程の技術を利用した試作品数26件を設定した。

患者層別化マーカー事業においては、免疫細胞解析、リン酸化解析、エピゲノム解析等における高精度にマーカー同定する技術及び既存のマーカーシーズを基に、さらに細かく層別化可能な新規マーカーの探索の数を指標とするため、事業実施3年目に同定・検証された新規層別化マーカー数3件及び新規バイオマーカー探索技術の開発数4件を設定した。

各アウトプットの実績については下表-1のとおりである。

表-1 各事業におけるアウトプット指標及び達成状況

| プロジェクト | アウトプット指標 | 目標 | | 達成状況 |
|-------------|-------------------------------|------------------|-----|------|
| A 糖鎖 | 候補となる糖鎖ターゲット分子構造の解明数（糖鎖配列等） | (最終目標) 2020年度 | 25件 | 25件 |
| B 革新的中分子 | 中分子医薬品が分子構造として満たすべき設計ルールの開発数 | (最終目標) 2020年度 | 5件 | 9件 |
| C 高度製造技術 | バイオ医薬品の高度製造技術の各工程の技術を利用した試作品数 | (最終目標) 2020年度 | 26件 | 36件 |
| D 患者層別化マーカー | 同定・検証された新規層別化マーカー数 | (中間目標) 2021年度 | 3件 | 9件 |
| | 新規バイオマーカー探索技術の開発数 | (中間目標) 2021年度 | 4件 | 10件 |

6. 事業アウトカム

糖鎖事業においては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し、それらの技術を利用してアカデミアと企業がタッグを組んで、社会実装に向けた成果の活用という観点から「共同研究契約数」を指標設定とした。

革新的中分子事業においては、中分子に適した創薬基盤技術（膜透過性等シミュレーション技術、新規骨格中分子の生合成技術）が製薬企業等において新薬開発に使用されることを目標と考えており、「中分子創薬を支援する開発要素技術の国内製薬企業等での利用件数」を指標設定とした。

バイオ医薬品の高度製造事業においては、開発される製造技術が製薬企業等において実装され、バイオ医薬品の製造に使用されることを目標と考えており、「バイオ医薬品の高度製造技術開発の社会実装件数」を指標設定とした。

患者層別化マーカー事業においては実用化が見込まれるマーカーシーズを持つ事業者を採択し、それぞれのシーズから薬事申請に繋げることを想定する。また、社会実装につなげることを想定して、「層別化マーカー探索技術の開発成果に基づく診断薬/診断機器の薬事申請件数」及び「臨床試験のフェーズⅢで本事業で見いだした層別化マーカーを利用した件数」を指標設定とした。

なお、現時点での達成状況は下表-2のとおりである。

表-2 各事業におけるアウトカム指標及び達成状況

| プロジェクト | アウトカム指標 | 目標 | | 目標達成の見込み |
|-------------|---|--------|------|---|
| A 糖鎖 | 医薬品又は診断薬企業に導出した糖鎖利用のシーズ数及び上記企業との共同研究契約数（累積） | 2025年度 | 20件 | 2020年度末時点で15件（達成度75%）であり、目標達成の見込みである。 |
| B 革新的中分子 | 中分子創薬を支援する開発要素技術の国内製薬企業等での利用件数（累積） | 2025年度 | 220件 | 2020年度末時点で123件（達成度56%）であり、目標達成の見込みである。 |
| C 高度製造技術 | バイオ医薬品の高度製造技術開発の社会実装件数（累積） | 2025年度 | 20件 | 2020年度末時点で12件（達成度60%）であり、目標達成の見込みである。 |
| D 患者層別化マーカー | 層別化マーカー探索技術の開発成果に基づく診断薬/診断機器の薬事申請件数（累積） | 2028年度 | 3件 | 2020年度末時点で0件（達成度0%）であるが、事業2年目のため今後の研究開発推進によって目標値達成が期待される。 |
| | 臨床試験のフェーズⅢで層別化マーカーを利用した件数（累積） | 2028年度 | 60件 | 2020年度末時点で0件（達成度0%）であるが、アウトプットである新規バイオマーカー探索技術の開発について2022年度以降に臨床試験に向けた研究を検討予定であり、その内容如何によって事業終了後に飛躍的に増えることが期待される。 |

7. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

下図-3のとおり、国産技術を結集した抗体医薬品の製造技術や糖鎖・中分子を利用した高度創薬技術開発、個々の患者に合った医薬品を判別するための層別化マーカー探索技術開発を通じて、開発課題毎に設定したアウトカム達成を目指す。さらにその先には、我が国の医薬品産業の振興、国民の健康増進、医療経済の適正化等へとインパクトが広がっていくものと期待される。

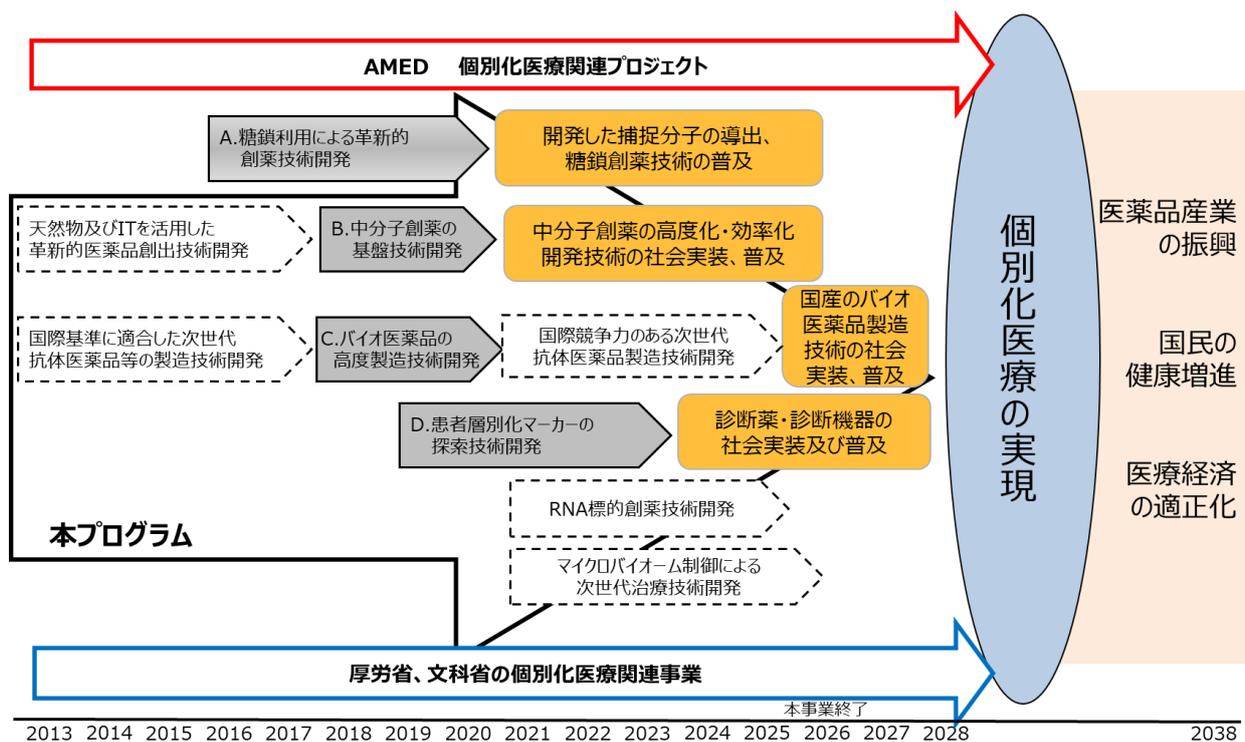


図-3 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

8. 費用対効果

本事業では、糖鎖識別による抗体医薬品の創薬標的の拡大と副作用の低減に資する技術、中分子を新たな創薬標的として利用し創薬の効率化を図る技術、国産技術を利用した抗体医薬品製造時の連続生産方法の製造技術、個々の患者の体質にあった医薬品を模索するための層別化マーカーを探索するための技術の合計4つの創薬基盤技術開発を実施した。これにより、我が国発の技術・装置等を用いた抗体医薬品や中分子医薬品、診断薬の創出を促進することで、国内製薬企業の競争力強化と医薬品の輸入超過の改善を図るとともに、国民の健康増進、医療費の適正化にも貢献することを目標としている。本事業は、事業開始から8年間（2020年度まで）で、総額約449億円の費用で実施された。

冒頭での説明のとおり、世界の高齢化も相まって、世界における年間の医療費は2040年には約2,800兆円近くに拡大すると予測されている。

本事業において主要なターゲットのひとつとして注力している抗体医薬品を例にすると、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されている。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%程度にとどまっており（出典：「製薬協ニューズレター2017年9月号」のデータより算出）、医薬品の輸入超過増大の原因であることはもちろん、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である。また、世界の医薬品市場（世界売上3億ドル以上）における日本発医薬品の売上シェアの推移（2008年11.5%⇒2014年9.9%）（出典：ユート・ブレーン事業部「Pharma Future」2015年5月号）、日本の医療用医薬品の承認数変化（2008年2,458件⇒2015年1,069件）（出典：日本製薬工業会DATA BOOK 2017）からも分かるように、我が国の製薬企業の研究開発能力や目利き力の低下が危惧されている。本事業で開発した創薬基盤に関する技術成果が新たな創薬開発等につながり、世界市場における我が国発の医薬品の割合を引き上げることができれば、その経済効果は極めて大きいと推測される。具体的に、波及効果となり得る項目を以下に示す。

(1) 国内医薬品産業の競争力強化、輸入超過の改善

糖鎖制御による革新的な医薬品開発の実現、中分子を利用した創薬の効率化に資する技術等の開発・普及により、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、国内医薬品の輸出の増加に貢献することを目指す。さらに、抗体医薬品製造は従前バッチ式であったが、欧米では連続生産技術が行われている。我が国においても多品種少量生産や設備の省力化に対応し、連続生産に対応できる細胞株や培養・精製装置等を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。さらに、抗体医薬品等のバイオ医薬品は従前の低分子医薬品と比較して製造の難易度が高いこともあり、製造に特化した医薬品製造受託機関（CDMO）といった業態も現れているところ、我が国でも競争力のある製造基盤技術を有する事業者を育成し、これにより国内医薬品産業の競争力強化を図る。

(2) 国民の健康増進、患者の QOL の向上、医療費の適正化

糖鎖技術の活用を代表とする、より副作用の少ない医薬品の開発に資する技術を開発することで、患者の QOL の向上を目指す。また、個々の患者の体質によって医薬品の効果や副作用は異なり、効果がなく副作用の強い医薬品を使用し続けることは好ましくなく、それらの効果の有無を判別し層別化するマーカーを探索する基盤技術の開発を行い、医療費の適正化及び患者の QOL の向上を目指す。

第2章 複数課題プログラムを構成する「研究開発 課題（プロジェクト）」の概要

A 糖鎖利用による革新的創薬技術開発

| | | | | | | | |
|------------|---|---------|--|---------|---------|-------|-------|
| 上位施策名 | <ul style="list-style-type: none"> ○ 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、令和 2 年 3 月 27 日閣議決定、令和 3 年 4 月 9 日一部変更） ○ 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、令和 2 年 3 月 27 日閣議決定、令和 3 年 4 月 9 日一部変更、令和 2 年 3 月 27 日健康医療戦略推進本部決定、令和 3 年 4 月 6 日一部変更） ○ 日本再興戦略 2016（平成 28 年 6 月 6 日閣議決定） ○ 第 5 期科学技術基本計画（平成 28 年 1 月 22 日閣議決定） ○ 未来投資戦略 2017（平成 29 年 6 月 9 日閣議決定） | | | | | | |
| 担当課室 | 商務・サービスグループ 生物化学産業課 | | | | | | |
| 目的 | <p>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。</p> <p>具体的には、創薬標的になりうる糖タンパク質等（糖鎖標的）を同定し、創薬標的としての意義を解明するため、「極微量の糖鎖標的の検出・検証」、「糖鎖標的の精密な構造解析」、「糖鎖標的の製造」、「糖鎖標的に対する捕捉分子作成」及び「発見された糖鎖標的の創薬意義解明」といった研究開発課題項目を設定。それらを有機的に統合し、創薬標的探索のための技術基盤開発を行うことにより、企業が求める、糖鎖を標的とした創薬を推進するための技術基盤を確立する</p> | | | | | | |
| 類型 | 複数課題プログラム / 研究開発課題（プロジェクト） / 研究資金制度 | | | | | | |
| 実施時期 | 2016 年度～2020 年度（5 年間） | 会計区分 | 一般会計 / エネルギー対策会計 | | | | |
| 評価時期 | 事前評価：2015 年度、中間評価：2018 年度、終了時評価：2021 年度 | | | | | | |
| 実施形態 | 国 → AMED（委託） → アカデミア等（定額補助） | | | | | | |
| プロジェクトリーダー | 坂元 亨宇 慶應義塾大学教授 | | | | | | |
| 執行額（百万円） | 2016 年度 | 2017 年度 | 2018 年度 | 2019 年度 | 2020 年度 | 総執行額 | 総予算額 |
| | 824 | 829 | 1,046 | 984 | 979 | 4,662 | 4,662 |

1. 国内外の類似・競合する研究開発等の状況

疾患標的の枯渇により、糖タンパク質を標的とした治療薬開発の要望は益々高まっている。特に、がん特異的な糖鎖変異に対する創薬研究が最も進んでおり、腫瘍により糖鎖修飾を受けた抗原を認識する抗体薬物複合体の非小細胞肺癌への研究などが報告され、疾患特異的糖鎖をターゲットとした抗体医薬品は実用化に向けて、急速な進展をみせてきた。

国内では北海道大学の西村教授は糖タンパク質を標的とする創薬の研究開発を行っているものの、様々な疾患に対して、網羅的に疾患特異的糖タンパク質プロファイリングから糖鎖標的探索とそれに対する医薬品開発までの一貫通貫の創薬プラットフォームの構築は途上である。令和2年度にAMEDにて、新たな研究開発領域として「プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出」（プロテオスタシス 研究開発領域）が設定され、糖鎖生物学が重点課題として位置づけられているものの、基礎研究的な要素が高い事業である。また、2020年4月には、名古屋大学と岐阜大学を中核機関とした糖鎖生命コア研究所が設立され、1分子・細胞・個体レベルで糖鎖の機能・性質・疾患との関連性などを理解し、それを応用して革新的な医療の開発を目指す大型プロジェクトが開始された。

国外においても、2021年1月のNature reviews drug discoveryに糖鎖生物学の医療分野への応用のレビューが掲載されるなど、糖鎖創薬研究の注目度が高まっている。

米国NIHも、糖質科学研究をより幅広い研究コミュニティが利用できるようにするための新しいリソース、ツール、および方法を作成するGlycoscience ProgramへのFundingを行っているが、本プログラムは解析ツール開発やデータベース開発が中心であり、診断薬や治療薬開発などの創薬研究は主体ではない。ジョージア大学に設置されたThe Complex Carbohydrate Research Center (CGRC) やハーバード・メディカル・スクールの機能性グリコミクスコンソーシアム (The Consortium for Functional Glycomics (CFG)) がハブとなり、米国内での糖質科学研究クラスターが形成されている。

英国では、Imperial Collage Londonに2014年に設立されたThe Glycobiology Training, Research and Infrastructure Centre (GlycoTRIC)をコアにGlycobiology Networkを形成し、生物学における糖の機能と人間の健康と病気における糖の役割の学際的研究を促進している。

EUでは、糖質科学研究ネットワーク (The Euroglycoscience Forum) やGlycoscience Tools for Biotechnology and Bioenergyヘルスケアや医療を含む踏査研究のロードマップを作成した。また、GlyCoCan-EUなど、糖鎖解析技術やヘルスケア応用に向けた糖鎖生物学研究が進められている。

2. 研究開発の内容

(1) 研究開発の全体構成

研究開発の全体構成は表-3のとおりである。

表-3 糖鎖事業 研究開発お全体構成

| 研究開発項目 | | 実施者 |
|---|--|--------|
| <研究開発提案 ①> 極微量の糖鎖変化を検出・検証するための技術開発、糖鎖標的を精密に構造解析するための技術開発 | 我が国の技術の強みと密接な医工連携体制を活かした 標的分子探索・検証のための多角的糖鎖解析システムの構築 | 慶應義塾大学 |
| <研究開発提案 ②> 糖鎖標的を製造するための技術開発、糖鎖標的に対する捕捉分子作成のための技術開発、発見された糖鎖標的の創薬意義の解明 | 多様なグライコプロテオームおよび捕捉分子作製技術開発とその創薬への応用 | 順天堂大学 |

| | | |
|---|---|-------------------------------------|
| <p><研究開発提案 A> 先端的な要素技術の開発と本事業への活用</p> | ① 糖鎖分子による自然免疫受容体制御を介した免疫・骨代謝異常治療法の開発 | 東京理科大学 |
| | ② Erexim 法と超臨界流体クロマトグラフ質量分析による高速高分解能糖鎖構造一斉定量法の開発 | 公益財団法人がん研究会 |
| | ③ 糖鎖構造の可変を可能にする糖タンパク質の精密半化学合成とその品質分析技術の開発 | 大阪大学 |
| | ④ 世界初の抗糖鎖抗体医薬の開発に向けた革新的抗糖鎖モノクローナル抗体作製技術の確立 | 千葉大学 |
| | ⑤ 認知症の増悪に関わる脳アミロイドアンギオパチー：モデル動物を駆使した糖鎖標的の創薬意義の解明 | 福島県立医科大学 |
| | ⑥ 高感度・高特異性改変レクチン開発による GAG 鎖および O-GlcNAc 修飾を標的とした創薬探索技術の確立 | 東京大学 |
| <p><研究開発提案 B> 先端的な要素技術の開発と本事業への活用（若手育成枠）</p> | ① 超高効率濃縮法に基づく CE-LIF-MS 微量糖鎖分析システムの開発 | 国立研究開発法人理化学研究所 |
| | ② 糖鎖の超高感度検出を目的とした新規糖アナログの開発 | 岐阜大学 |
| | ③ 高感受性フコシル化 TRAIL 受容体を標的とした新たな癌治療戦略の開発 | 東邦大学 |
| | ④ NMR と計算科学の統合による糖鎖の 3 次元構造ダイナミクスの体系的評価法の開発 | 名古屋市立大学 |
| <p><二次公募課題 C> 糖鎖標的等の創薬研究</p> | ① 糖鎖抗原を創薬ターゲットとする病原性抗酸菌感染症予防および治療法の開発 | 順天堂大学 |
| | ② ポリシアル酸認識機構を基盤とする精神疾患と癌の診断・治療の技術革新研究 | 名古屋大学 |
| | ③ ケラタン硫酸二糖とそのアナログによる COPD 治療効果に関する研究 | 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター（研究所） |
| | ④ 新しい糖鎖創薬の標的・HEG1 に対する抗体医薬の開発 | 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター（臨床研究所） |
| | ⑤ ラミニン結合性機能糖鎖を応用した筋ジストロフィー治療薬の開発 | 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康 |

| | | |
|--|---|--------------|
| | | 長寿医療センター研究所) |
| | ⑥ IgSF 膜タンパク質の糖鎖の構造、機能解析と、がんにおける治療標的の確立 | 東京大学 |

(2) 各研究開発項目の実施内容

(1) 研究開発内容

本プロジェクトでは、研究開発全体を以下の5つの領域に細分化し、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行った。

- ・研究開発項目[1] 極微量の糖鎖標的を検出、検証するための技術開発
- ・研究開発項目[2] 糖鎖標的を精密に構造解析するための技術開発
- ・研究開発項目[3] 糖鎖標的を製造するための技術開発
- ・研究開発項目[4] 糖鎖標的に対する捕捉分子作成のための技術開発
- ・研究開発項目[5] 発見された糖鎖標的の創薬意義の解明

([5]のうち課題Cは2018年度に2次公募を実施し採択された課題)

実際の採択課題は、表-4のとおりである。

なお、課題A、B及びCは、各研究開発項目に関わる要素技術開発を担当している。

表-4 糖鎖事業の採択課題

| | 課題名 | 研究開発代表者 |
|---|---|------------------|
| ① | 我が国の技術の強みと密接な医工連携体制を活かした標的分子探索・検証のための多角的糖鎖解析システムの構築 (研究開発項目 [1] 及び [2] を担当) | 慶應義塾大学 坂元 亨宇 |
| ② | 多様なグライコプロテオームおよび捕捉分子作製技術開発とその創薬への応用 (研究開発項目 [3]、[4] 及び [5] を担当) | 順天堂大学 入村 達郎 |
| A | 糖鎖分子による自然免疫受容体制御を介した免疫・骨代謝異常治療法の開発 (研究開発項目 [5] に関係) | 東京理科大学 岩倉 洋一郎 |
| | Erexim 法と超臨界流体クロマトグラフ質量分析による高速高分解能糖鎖構造一斉定量法の開発 (研究開発項目 [2] に関係) | がん研究会 植田 幸嗣 |
| | 糖鎖構造の可変を可能にする糖タンパク質の精密半化学合成とその品質分析技術の開発 (研究開発項目 [3] に関係) | 大阪大学大学院 梶原 康宏 |
| | 世界初の抗糖鎖抗体医薬の開発に向けた革新的抗糖鎖モノクローナル抗体作製技術の確立 (研究開発項目 [4] 及び [5] に関係) | 千葉大学大学院 川島 博人 |
| | 認知症の増悪に関わる脳アミロイドアンギオパチー：モデル動物を駆使した糖鎖標的の創薬意義の解明 (研究開発項目 [2]、[5] に関係) | 理化学研究所 北爪 しのぶ |
| | 高感度・高特異性改変レクテン開発による GAG 鎖および O-GlcNAc 修飾を標的とした創薬探索技術の確立 (研究開発項目 [1] 及び [4] に関係) | 東京大学大学院 山本 一夫 |
| B | 超高効率濃縮法に基づく CE-LIF-MS 微量糖鎖分析システムの開発 (研究開発項目 [2] に関係) | 理化学研究所 川井 隆之 |
| | 糖鎖の超高感度検出を目的とした新規糖アナログの開発 (研究開発項目 [1] 及び [4] に関係) | 理化学研究所 木塚 康彦 |

| | | |
|---|--|---|
| | 高感受性フコシル化 TRAIL 受容体を標的とした新たな癌治療戦略の開発（研究開発項目 [5] に関係） | 大阪大学大学院 森脇 健太 |
| | NMR と計算科学の統合による糖鎖の 3 次元構造ダイナミクスの体系的評価法の開発（研究開発項目 [1] 及び [2] に関係） | 名古屋市立大学大学院 矢木 宏和 |
| C | 糖鎖抗原を創薬ターゲットとする病原性抗酸菌感染症予防および治療法の開発（研究開発項目 [5] に関係） | 順天堂大学 岩淵 和久 |
| | ポリシアル酸認識機構を基盤とする精神疾患と癌の診断・治療の技術革新研究（研究開発項目 [5] に関係） | 名古屋大学 佐藤 ちひろ |
| | ケラタン硫酸二糖とそのアナログによる COPD 治療効果に関する研究（研究開発項目 [5] に関係） | 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター（研究所） 谷口 直之 |
| | 新しい糖鎖創薬の標的・HEG1 に対する抗体医薬の開発（研究開発項目 [5] に関係） | 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター（臨床研究所） 辻 祥太郎 |
| | ラミニン結合性機能糖鎖を応用した筋ジストロフィー治療薬の開発（研究開発項目 [5] に関係） | 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所） 萬谷 博 |
| | IgSF 膜タンパク質の糖鎖の構造、機能解析と、がんにおける治療標的の確立（研究開発項目 [5] に関係） | 東京大学 村上 善則 |

課題 ① 我が国の技術の強みと密接な医工連携体制を活かした標的分子探索・検証のための多角的糖鎖解析システムの構築

多種多様な糖鎖解析技術により、糖鎖標的分子探索から設計図づくりまでをシームレスに実施するため、「統合的糖鎖標的探索システム」を構築している。具体的には、病理組織からの極微量糖鎖検出、分析装置、精密糖鎖構造解析技術（グライコプロテオミクス）や、更なる絞り込みにより有用な解析ソフトウェアなど、糖鎖創薬研究に資する機器や技術の開発がなされ、疾患特異的な創薬標的分子情報に基づく糖鎖とタンパク質の両方の部分を認識・識別して結合する抗体の取得など、成果が得られた。これらにつき、企業との共同研究や導出、特許出願など、当初の目標が達成できている。今後、糖鎖創薬標的分子情報については、抗体医薬や診断薬としての更なる展開、また技術開発については、再生医療・細胞治療（細胞品質）、遺伝子治療（ウイルスベクター評価）など多くのモダリティにおいて、評価指標技術として利活用されることが期待される。

課題 ② 多様なグライコプロテオームおよび捕捉分子作製技術開発とその創薬への応用

分子標的薬の開発では創薬標的の枯渇が深刻な課題となっており、タンパク質以外の創薬標的として糖鎖を含む分子が期待されている。本課題では、疾患特異的な糖タンパク質を認識する抗体を取得するため、全自動糖ペプチド合成装置や高抗体産生マウス、細胞分離装置と合成糖ペプチドを組み合わせた抗体スクリーニング技術などを開発し、免疫原の調製技術から標的糖タンパク質に対する抗体取得までの一連のプラットフォームを構築した。さらに新たに臨床的に重要性の高い治療薬開発のため、糖鎖構造の違いに基づき、iPS 細胞から分化させた心筋細胞に結合せず、乳がん細胞に結合する抗体を取得した。これにより心臓に毒性をもたらす副反応を抑制することが期待できるなど、糖タンパク質を認識する抗体の治療薬としての重要性の評価を達成した。

課題 A-1 糖鎖分子による自然免疫受容体制御を介した免疫・骨代謝異常治療法の開発

免疫・骨代謝疾患に対する新規治療薬の手掛かりを得るために、免疫系の制御に重要な役割を果たしている自然免疫受容体 DCIR とその糖鎖リガンド NA2 との相互作用に介入することを試みた。その結果、糖鎖修飾剤ノイラミニダーゼを投与して NA2 を露出させると関節炎や脳脊髄炎を改善できることを示した（特許出願、海部ら、J Exp Med, 2021）。また、DCIR および NA2 に対する抗体を取得し、当該抗体が関節炎、大腸炎および大腸癌に対して治療効果があることを示した（特許出願および投稿準備中）。

課題 A-2 Erexim 法と超臨界流体クロマトグラフ質量分析による高速高分解能糖鎖構造一斉定量法の開発

高感度糖鎖分析技術である Erexim 法を汎用的に使用可能とする Erexim™ Application Suite ソフトウェア(株式会社島津製作所)の上市を達成し、株式会社 LSI メディエンスによるバイオ医薬品上糖鎖構造分析サービスにも採用され、事業化された。また、超臨界流体クロマトグラフ質量分析計 (SFC-MS) を利用した更なる高感度定量分析技術として SFC-Erexim 分析法を開発し、特許出願 (特願 2021-138767) を行った。

課題 A-3 糖鎖構造の可変を可能にする糖タンパク質の精密半化学合成とその品質分析技術の開発

化学法—タンパク質培養法を融合した方法を利用して、糖鎖構造を自在に可変でき、かつ構造が均一な糖タンパク質製剤を再現性良く調製できる方法の開発を検討した。大腸菌で発現したペプチドの C 末端のカルボキシ基をチオエステルに化学的に変換する有用な方法を見出した。これと化学的に調製した糖ペプチドを連結し、様々な糖タンパク質の合成に成功した。また、糖鎖アスパラギンのカルボキシ基をチオアシッドへと変換し、これとペプチドチオアシッドならびに、同様に大腸菌で発現したペプチドと順次連結し、数工程で糖タンパク質を合成するルートを確立した。さらには、糖タンパク質製剤の品質管理として、タンパク質表面の変化を水素重水素交換質量分析法 (HDX 法) で追跡する手法を確立した。本研究で調製した糖タンパク質製剤は、糖鎖構造が均一なため、その品質管理が HDX 法で容易に評価できることが確認できた。

現在これら技術は株式会社糖鎖工学研究所が創薬開発に活用している (<https://www.glytech.jp>)。昨年度、ヒト型糖鎖付加をしたホルモンペプチドが臨床試験 1 を無事に通過し、現在次のステップに入っている。今後本研究で得られた技術により創薬開発が実施される。

課題 A-4 世界初の抗糖鎖抗体医薬の開発に向けた革新的抗糖鎖モノクローナル抗体作製技術の確立

本研究では、抗糖鎖モノクローナル抗体を効率良く作製することのできる新しい方法論を確立するとともに、同方法論を用いて、リンパ球の体内動態を制御する活性を持つ新規抗糖鎖抗体の開発に成功した。さらに、免疫疾患モデルを用いて、同抗体が免疫関連疾患に対する顕著な抑制効果を持つことを解明するとともに、同抗体のヒト化に成功し、糖鎖を標的とする新規抗体医薬開発の基盤を確立した。今後、企業等との共同研究開発により、同抗体に関する研究をさらに進める予定である。

課題 A-5 認知症の増悪に関わる脳アミロイドアンギオパチー: モデル動物を駆使した糖鎖標的の創薬意義の解明

脳実質内のアミロイド沈着に加え、脳アミロイドアンギオパチーが顕著な新しい認知症モデルマウスの開発を行い、詳細な解析を終えることが出来た。今年初めにアメリカで承認された認知症の治療薬に関しては、一定割合の患者で頭痛や脳内浮腫などの ARIA とよばれる副作用が報告されており、その対策が重要な課題となっている。本研究で開発したモデルマウスは ARIA を観察できる貴重な研究ツールとなる可能性があり、ARIA を軽減できる薬剤開発に有効である。本モデルマウスは、認知症の新薬を開発する際にも有効と考えられる。

課題 A-6 高感度・高特異性改変レクチン開発による GAG 鎖および O-GlcNAc 修飾を標的とした創薬探索技術の確立

マメ科レクチンの改変レクチンライブラリーを作成し、レポーター細胞を用いてスクリーニングする系を確立した。膵がんなどの診断薬やレクチン薬剤複合体を使ったがん治療にも応用可能である。Cochlin の変異体を作成し、ヘパリン、コンドロイチン硫酸 E を特異的に認識するもの、また GAG 鎖一般を広く認識する変異体などを取得した。悪性の乳がんを特異的に染め分けることができた変異体も見いだされた。disaccharide-tag 法という高感度な O-GlcNAc 修飾糖鎖検出法を確立した。これにより網羅的な比較解析が可能となり、多角的な病態の理解などが可能になった。

部位特異的な O-GlcNAc 修飾を識別する抗体を作成する手法を確立した。膵がんの悪性化と関連する O-GlcNAc 修飾を識別する抗体を用いて悪性のものを見分けることができた。

課題 B-1 超高効率濃縮法に基づく CE-LIF-MS 微量糖鎖分析システムの開発

キャピラリー電気泳動と独自濃縮法 LDIS 法を駆使した微量糖鎖分析システムの開発に従事した。最終的に検出下限 100 zmol 以下の世界最高感度の糖鎖解析技術を開発し、単一細胞やがん微小環境などの微量試料から N 結合糖鎖をプロファイリングすることに成功した。がん微小環境において病変細胞と正常細胞の間で糖鎖変異が生じていることを明確に見出すことにも成功し、現在バイオマーカー探索などへの応用を通じて医療・創薬の発展に貢献できるよう研究を継続している。

課題 B-2 糖鎖の超高感度検出を目的とした新規糖アナログの開発

本課題では、糖アナログに着目し、化学との融合により、新たな糖鎖の検出法と機能合阻害剤の開発を行った。成果として、新たな糖アナログを合成し、それらを用いた新たな糖鎖ラベル法の開発と、それらの化合物が持つがん細胞の増殖抑制効果を見出した。また新たなフコシル化阻害剤を発見し、そのメカニズムを解明した。さらに、がん関連糖転移酵素である GnT-V の阻害剤候補を化学者との融合研究により開発した。また、肺がん細胞からフコースアナログを用いて標的候補分子の同定に成功した。疾患の治療効果を有すると期待される複数の糖鎖合成阻害剤や、探索や診断に用いることができる複数の糖鎖プローブを開発した。

課題 B-3 高感受性フコシル化 TRAIL 受容体を標的とした新たな癌治療戦略の開発

TRAIL は細胞傷害性リンパ球などに発現し、がん細胞死を誘導する。がん免疫療法におけるがん細胞殺傷に寄与している他に、がん細胞に特異的に細胞死を誘導する性質を持つことからこれまでに多くの製薬会社が TRAIL 受容体標的薬を開発し、種々のがんに対して臨床試験を実施している。効果的ながん治療法の開発には、がん殺傷効果の高い治療薬の開発に加え、効果を期待できる患者を選別する方法や患者に適した併用療法の開発も重要であり、全ての要素を踏まえた戦略的な治療法の開発が必要とされている。本事業は、ルイス糖鎖という特定の糖鎖構造を有する脂質（ルイス糖脂質）を発現する癌細胞が、TRAIL による細胞死に対して強い感受性を示すことを明らかにし、さらに TRAIL によるがん細胞死を増強させる化合物を同定した。これらの成果は治療適応患者の選別法と併用療法の新規確立と点において、TRAIL 治療の臨床応用の実現の加速化、また癌免疫療法の新たな戦略の開発に貢献できる。

課題 B-4 NMR と計算科学の統合による糖鎖の 3 次元構造ダイナミクスの体系的評価法の開発

糖鎖のゆらぎを含めた構造解析法の樹立を行うことができた。特に、糖鎖の全自由度の情報を対象として糖鎖のゆらいだ構造を解析する手法を開発するとともに、糖鎖のゆらぎを制御することにより糖鎖結合タンパク質への親和性を向上させた化合物の合成に成功した。これにより、糖鎖結合タンパク質に対する高い親和性を示す化合物の創出の道筋を世界に先駆けて示すことができた。こうした成果は、糖鎖-レクチンの相互作用を標的とした糖鎖創薬研究において、前臨床期間の短縮および上市確度の向上に貢献することが可能。

課題 C-1 糖鎖抗原を創薬ターゲットとする病原性抗酸菌感染症予防および治療法の開発

結核菌や非結核性抗酸菌の感染を阻害する人工糖鎖と、本人工糖鎖をハブテンとしたモノクローナル抗体を得るという成果得られた。今回開発した人工糖鎖と抗体が、結核のみならず近年我が国において結核よりも死亡者が増加している非結核性抗酸菌感染症（NTM 感染症）の感染阻害に対しても有効であるという成果は、今後新たな作用機序に基づく病原性抗酸菌の治療薬開発に貢献できると期待される。

課題 C-2 ポリシアル酸認識機構を基盤とする精神疾患と癌の診断・治療の技術革新研究

本研究は、癌や精神疾患で変動する特徴的な糖鎖に着目し、その糖鎖構造に基づいた、疾患の診断や治療に資するプローブ(抗体プローブと低分子プローブ)を開発することが目的であった。本研究において、抗ポリシアル酸抗体の組換え体抗体の作製、タグ化、多価化等に成功し、高感度に疾患関連糖鎖を検出できる抗体の作製に成功した。加えてこれらの抗体を用いることで、血中(血清や血漿)から、その糖鎖を高感度に検出する方法を開発した(特許出願中)。低分子プローブに関しては、これまでの知見を元に、ドーパミンをリード化合物として、結合性の高い分子の合成に成功した。加えて、FAD-認可済化合物ライブラリーを用いて、ランダムスクリーニングから結合力の高い分子の特定に成功した。

抗体に関する特許を出願、ポリシアル酸が関わる癌悪性化機構の特定(さらなる創薬に発展する可能性がある)、糖鎖結合性低分子の獲得という多くの成果が得られた。また低分子プローブなどは、今後特定した構造等を元にさらなる改良をすすめる事でPETプローブをはじめとする糖鎖に基づく次世代診断薬・治療薬が開発できることが見込まれる。

課題 C-3 ケラタン硫酸二糖とそのアナログによる COPD 治療効果に関する研究

糖鎖を利用した、より有効な慢性閉塞性肺疾患(COPD)の治療法の開発をめざした。特に、代表者らの先行研究により抗炎症作用と COPD の抑制効果が示されたケラタン硫酸二糖 L4 とそのアナログについて、その治療効果を、COPD マウスモデルで実証することを目的とした。L4 の COPD 治療効果をマウスモデルで実証し、また L4 の分子作用メカニズムの詳細を解明した。これらのことより、L4 の効果および安全性が証明され、COPD 治療薬としてのシーズの価値を十分に明らかにすることができた。現在、創薬化に向け複数の企業と交渉を進めている。

課題 C-4 新しい糖鎖創薬の標的・HEG1 に対する抗体医薬の開発

悪性中皮腫はアスベスト曝露により発生する予後の悪い「がん」として大きな社会問題となっている。本課題では、抗中皮腫抗体 SKM9-2 を用いて二重特異性抗体の作出と薬効検証を行い、殺中皮腫効果の高い極めて有望な医薬品シーズであることを確認した。また、抗体のヒト化などの医薬品化に必要な開発目標を達成した。さらに構造解析により SKM9-2 の糖ペプチド同時認識を示すことができ、疾患特異的な糖鎖修飾を標的とした抗体医薬品開発の有効性を提示できた。

知財については日欧で特許が成立した。ヒト化抗体と治療応用についても特許を出願し、日本メジフィジックス社に対しライセンス許諾を行い、AMED 次世代抗体事業において RI 抗体医薬として非臨床試験の実施を進めている。二重特異性抗体についても次世代抗体事業で製剤化開発を進めている。

課題 C-5 ラミニン結合性機能糖鎖を応用した筋ジストロフィー治療薬の開発

日本で症例数の多い福山型先天性筋ジストロフィー症と類縁疾患群（ジストログリカノパチー）は糖鎖不全による基底膜ラミニンと筋筋質膜ジストログリカンの結合障害を起因とする。本研究は「ラミニン-ジストログリカン複合体」を補完することで筋ジストロフィー症状を緩和・治療する抗体医薬の開発を目的とした。本事業では①健常型ジストログリカンを修飾されるラミニン結合糖鎖の有機合成法の開発、②合成したラミニン結合糖鎖とラミニンの結合性の確認と評価法の開発、③ヒトキメラ型抗ジストログリカン抗体の作製と合成糖鎖-抗体架橋法の確立、④ラミニン結合タンパク質と抗ジストログリカン抗体を融合した二重特異性抗体の開発、という成果が得られた。

課題 C-6 IgSF 膜タンパク質の糖鎖の構造、機能解析と、がんにおける治療標的の確立

小細胞肺癌特異的な血清診断システムの基盤となる細胞接着分子 CADM1 バリエント 8/9 の O 型糖鎖を特異的に認識する抗糖鎖抗体を作成した。この抗糖鎖抗体を検出抗体とする ELISA 法を用いた血清診断システムは、小細胞肺癌を感度 50%、特異度 93% で検出でき、また臓器転移や予後不良を予測できることから、既存の ProGRP, NSE に匹敵、凌駕する血清診断マーカーになると期待される。今後、小細胞肺癌の鑑別・確定診断、治療効果の判定、早期再発診断、予後予測等の目的で実用化されれば、小細胞肺癌の予後を改善することができる。

3. 研究開発の実施・マネジメント体制等

(1) 研究開発計画

2016 年度に提案された研究開発項目 [1] ~ [5] については、下図-4 のとおり、プロジェクト 3 年目までに、極微量の糖鎖を検出する技術、糖鎖の構造解析技術、標的となる糖ペプチドの合成技術、及び標的に対する抗体作成技術につき、基本的な技術開発を完了し、随時集中研への技術導入を行った。そして、集中研にて各要素技術を組み合わせることにより、慶応大から供給される臨床サンプルを利用し、疾患特異的な糖鎖変化の探索、ターゲットの同定、及び構造解析等を進め、最終的に 25 種の糖鎖標的の構造解析を目指す体制とした。また、プロジェクト 3 年目以降、糖鎖標的と疾患に関わるメカニズムの解析を実施し、各シーズの創薬意義の検証を行うことで、円滑なシーズ導出を促進し、アウトカム達成を目指す体制とした。また、プロジェクト 1 年目に参画機関間で知財合意書を締結し、プロジェクト開始前から有する知財、及びプロジェクト期間中に得られた知財について、適切な管理に努めた。さらに、本事業では製薬企業等を会員とするユーザーフォーラムを設置し、プロジェクトで解析された糖鎖標的の開発状況等について報告を行うとともに、ユーザーフォーラム会員企業への各シーズの導出を見据えた議論を行った。

なお、研究開発項目 [5] については、社会実装に近い創薬意義解明を行い糖鎖標的シーズ開発の層を厚くしていくために、2018 年度に追加で公募し実施した。

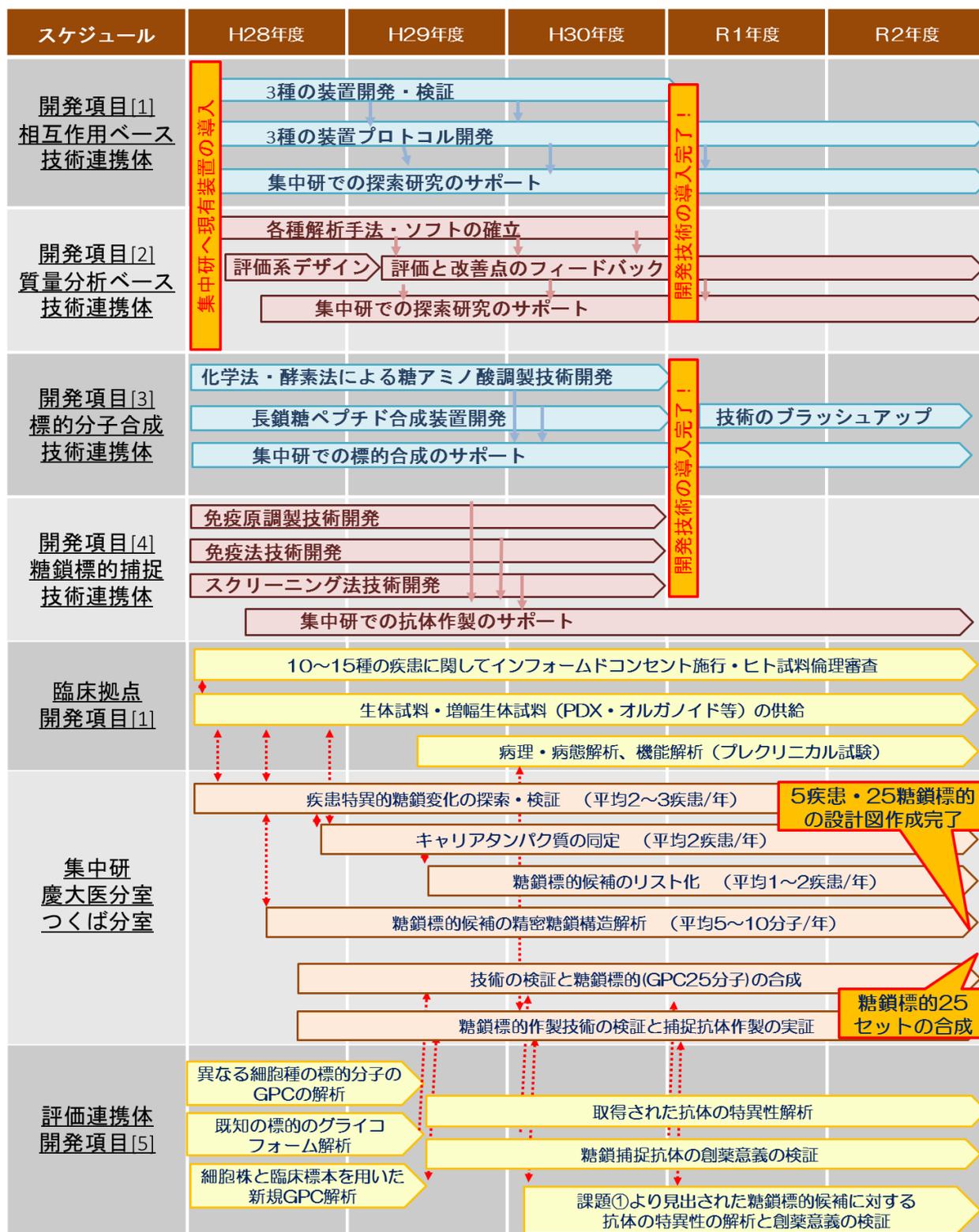


図-4 糖鎖事業の研究開発計画

(2) 資金配分

各課題の資金配分については、下表-5のとおりである。研究開発提案①においては研究開発項目[1]及び[2]を、研究開発提案②においては研究開発項目[3]、[4]及び[5]を一体として提案しているため、資金配分が大きくなっている。技術開発提案A及びB、2次公募Cは研究

開発項目〔1〕～〔5〕のいずれかに関わる事業となっていて、そのうち技術開発提案Bは若手育成を主目的としているため、資金配分は小さくなっている。

表－5 糖鎖事業の資金配分

| 研究開発項目 | 2016FY | 2017FY | 2018FY | 2019FY | 2020FY | 合計 |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|--------------|
| 極微量の糖鎖変化を検出・検証するための技術開発、糖鎖標的を精密に構造解析するための技術開発 | 348 (委託) | 361 (委託) | 477 (委託) | 407 (委託) | 359 (委託) | 1,952 |
| 糖鎖標的を製造するための技術開発、糖鎖標的に対する捕捉分子作成のための技術開発、発見された糖鎖標的の創薬意義の解明 | 245 (委託) | 254 (委託) | 276 (委託) | 283 (委託) | 298 (委託) | 1,356 |
| 先端的な要素技術の開発と本事業への活用 | 191 (委託) | 171 (委託) | 178 (委託) | 178 (委託) | 187 (委託) | 906 |
| 先端的な要素技術の開発と本事業への活用 (若手育成枠) | 40 (委託) | 43 (委託) | 44 (委託) | 44 (委託) | 48 (委託) | 218 |
| 糖鎖標的等の創薬研究 | - | - | 71 (委託) | 71 (委託) | 87 (委託) | 230 |
| 計 | 824 | 829 | 1,046 | 984 | 979 | 4,662 |

(3) 研究開発の実施・マネジメント体制

下図－5 に示したとおり、病理学の分野で多大な功績を残しつつ、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を研究開発責任者とし、その下に研究開発の領域を大きく5つの項目に分け(項目5は、二次公募の課題も含む)、それぞれにサブプロジェクトリーダー(SPL)を置く形で、研究コンソーシアムを組織した。また、各項目間の連携を促進するべく、項目1～2については久野敦氏、項目3～5については千葉靖典氏をテーマリーダー(TL)とし、プロジェクトのアウトカム達成を強く意識したコンソーシアム運営を行った。そして、製薬企業等を会員とする「AMED 糖鎖創薬プロジェクトユーザーフォーラム(以下、「ユーザーフォーラム」とする。)」を設置し、これまで計9回会合を開催することにより、各シーズの導出を念頭において定期的に議論を行った。

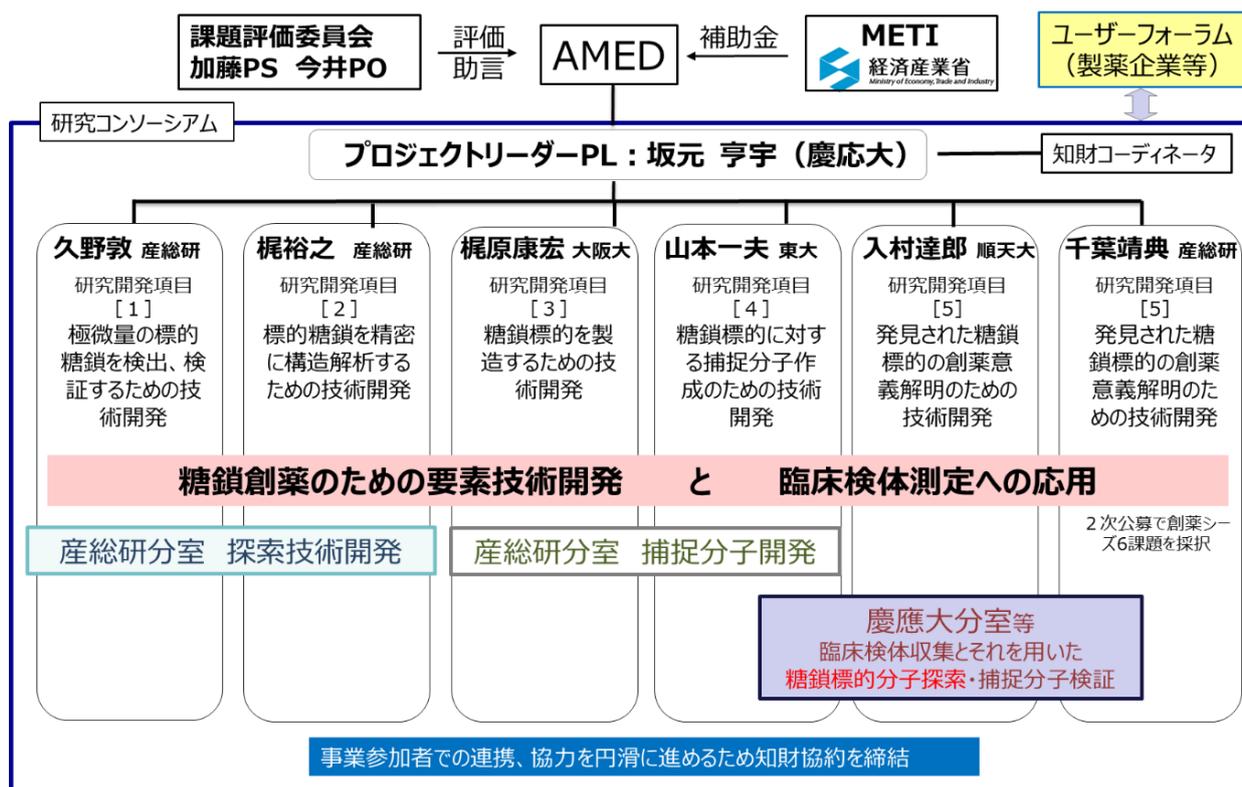


図-5 糖鎖事業の実施・マネジメント体制

(4) 知財や研究開発データの取扱い

効率的・効果的な事業推進のため、医療分野の研究開発及びその環境整備の中核的な役割を担う機関である日本医療研究開発機構（AMED）から民間企業等への委託事業（バイドール適用）として実施する。AMED のマネジメント能力を活用し、研究計画の策定・実施及びその結果や、関連事業との連携について報告を受け、相談しながら事業を進めた。

なお、ユーザーフォーラムの会合の際には、秘密保持契約前後での開示データを細かく特定することで、円滑なシーズ導出に配慮した。さらに、コンソーシアム全体における知財コーディネータとして、発明推進協会に知的財産プロデューサーの派遣を依頼し、プロジェクトに関連する知財について、知財委員会における先行技術調査及び方針策定（論文化すべきか、あるいは特許化すべきか、等）や知財戦略シート作成等を通して、コンソーシアム全体で戦略的な管理を行った。

4. 事業アウトプット

(1) 研究開発目標

事業アウトプットの目標については下表-6の通りである。プロジェクト開始時より、薬剤の標的となる糖鎖の構造解析を進めているところ、事前のヒアリング等を踏まえ、プロジェクト期間内で解析し得る数を検討したほか、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としている。

表-6 糖鎖事業のアウトプット目標

| 活動指標 | 目標 | | 設定（変更）理由 |
|--------------------|-----------------|-----|----------------------------------|
| 候補となる糖鎖ターゲット分子の解析数 | 中間目標 (2018年) | 10件 | 糖鎖ターゲットの設計図を作るためのデータの取得数を示しており、異 |

| | | | |
|--------------|-----------------|-----|--|
| (糖鎖配列等) (累計) | 最終目標 (2020年) | 25件 | 常組織から得られたデータや既知の創薬標的タンパクのうち糖鎖で選り分けが必要な分子データを示している。 |
|--------------|-----------------|-----|--|

(2) 研究開発の成果

本事業におけるアウトプット成果は下表-7のとおりである。

表-7 糖鎖事業のアウトプット成果

| 活動指標 | 目標 | | 成果 | 達成状況 | 未達の原因分析/ 今後の見通し |
|------------------------------------|------------------|-----|-----|------|--------------------|
| 候補となる糖鎖ターゲット分子の解析数 (糖鎖配列等) (累計) | 中間目標 (2018年度) | 10件 | 11件 | ○ | — |
| | 最終目標 (2020年度) | 25件 | 25件 | | |

現在、図-6のとおり12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た。下図11の分子レベル解析の欄に記載の9疾患については高深度グライコプロテオミクス解析を行った。9疾患から複数の糖鎖標的分子を見出し、合計25の糖鎖標的分子の詳細構造(設計図)が作成された。また、7つの疾患については事業実施期間内に抗体作製を行った。これらの成果は今後の医薬品や診断薬のシーズとなり得る可能性が考えられる。

| 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 | 創薬の 観点での絞 り込み | 分子レベル 解析 | 設計図 提供 |
|--------|---------------------|--------------|-----------------|------|---------------------|-------------|-----------|
| 肝がん | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ |
| 膵がん | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ |
| 関節リウマチ | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | — | ◎ | ◎ |
| 血液腫瘍 | ◎ | △ | 期間内に検体が揃わないため中止 | | | | |
| 小細胞肺癌 | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ |
| 扁平上皮肺癌 | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ |
| 腎がん | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ |
| 尿路上皮がん | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | △ | — |
| 大腸がん | ◎ | ◎ | 期間内に検体が揃わないため中止 | | | | |
| 潰瘍性大腸炎 | ◎ | △ | 期間内に検体が揃わないため中止 | | | | |
| 乳がん | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | — | ◎ | ◎ |
| 肉腫型中皮腫 | ◎ | ◎ | ◎ | ◎ | — | ◎ | ◎ |

◎ : 実施 △ : 進行中 - : 予定なし

図-6 各疾患における糖鎖創薬標的分子の探索から抗体作製までの開発実績について

(3) 活動指標

事業5年間でアクセプトされた論文、特許出願については下表-8のとおりである。

表－8 糖鎖事業の活動資料

| 年度 | 論文数 | 国内特許出願 | 国外特許出願 | PCT 出願 |
|-------------|-------|--------|--------|--------|
| 2016～2020 年 | 285 件 | 7 件 | 0 件 | 4 件 |

| 国際標準への寄与 |
|----------|
| なし |

| プロトタイプの実成 |
|-----------|
| なし |

5. 事業アウトカム

(1) 事業アウトカムの内容

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。それらの技術を利用してアカデミアと企業がタッグを組んで、社会実装に向けた成果の活用という観点から共同研究契約を設定した。

プロジェクト前半は各アカデミアに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ことや、ユーザーフォーラムの意見や臨床現場の研究者を2次公募採択することで、より実用化を見据えた企業等とのマッチングも積極的に実施した。

2023 年度末時点で目標値は 16 件であるところ、事業終了時点で 15 件の契約数を締結するとともに、事業終了後もその成果をもとに企業との共同研究契約を締結し、製品化や導出にむけた検討が進められている状況である。

なお、2019 年度の産構審評価 WG にて事業化を念頭に置いた定量的、あるいは具体的な設定が望ましいという御指摘をいただいた。当時は「各要素技術の開発成果等の利用実績」を設定していたが、これは企業の秘匿事項に該当するケースもあり定量的なカウントが取れないところもあり、より具体的な実績としてカウントできる「企業との共同研究契約」に変更した。

(2) 事業アウトカム目標

本事業におけるアウトカム目標は下表－9 のとおりである。

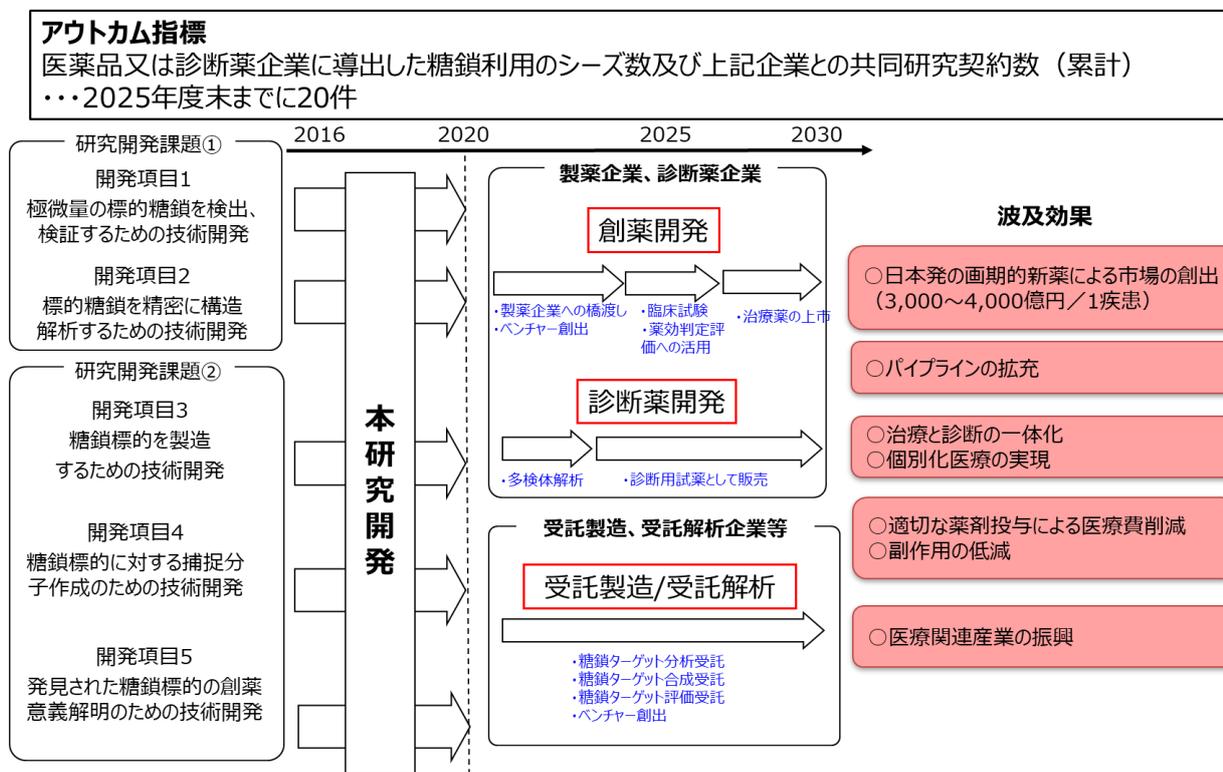
表－9 糖鎖事業のアウトカム目標

| アウトカム指標 | 目標 | | 目標の設定理由 | 目標達成の見込み |
|---|---------|------|---------|---|
| 医薬品又は診断薬企業に導出した糖鎖利用のシーズ数及び上記企業との共同研究契約数 (累計) | 2023 年度 | 16 件 | 上述のとおり | 事業終了の 2020 年度末時点で 15 件の契約数を実施、目標達成はほぼ確実と思われる。 |
| | 2025 年度 | 20 件 | 上述のとおり | 事業終了の 2020 年度末時点で 15 件の契約数を実施、目標達成の可能性は高いと思われる。 |

6. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

アカデミアが各開発項目で得た成果を創薬開発や診断薬開発等につなげるためには、製薬企業等

の民間企業の協力が必要になる。他方で民間企業側もビジネスモデルにマッチした内容であるかどうかを判断することにも時間を要する。よって、民間企業が興味を示すような糖鎖構造をアカデミアが示し、共同研究等で使ってもらうためのエコシステムをユーザーフォーラムとして事業期間内に設定し、そのシステムを事業終了後も回し続けることが副作用の少ない医薬品の上市や医療関連産業の振興につなげる道筋である。本研究で確立された糖鎖精密検出技術や糖鎖ターゲット分子の設計図等をユーザーフォーラムが有効活用し、糖鎖標的に利用できる創薬技術、診断薬等の開発を実施することで、アウトカム指標を達成するものと考えられる。



図ー7 糖鎖事業のロードマップ

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されている。しかしながら、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である。糖鎖関連技術は、レクチンを用いた構造解析等我が国の強みを有する分野であり、本事業によって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。仮に、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3%の市場を獲得すれば、約8,400億円/年の経済効果が見込まれる。

したがって、本プロジェクトには5年間で約47億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、患者にとって副作用が少なく効果の高い抗体医薬品が生まれることとなり、今後も伸びる抗体医薬品市場において、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と考えられる。

B 革新的中分子創薬技術の開発事業

| | | | | | | | |
|--------------|---|---------|------------------|---|---|-------|-------|
| 上位施策名 | <ul style="list-style-type: none"> ○ 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、令和 2 年 3 月 27 日閣議決定、令和 3 年 4 月 9 日一部変更） ○ 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、令和 2 年 3 月 27 日閣議決定、令和 3 年 4 月 9 日一部変更、令和 2 年 3 月 27 日健康医療戦略推進本部決定、令和 3 年 4 月 6 日一部変更） ○ 日本再興戦略 2016（平成 28 年 6 月 6 日閣議決定） ○ 第 5 期科学技術基本計画（平成 28 年 1 月 22 日閣議決定） ○ 未来投資戦略 2017（平成 29 年 6 月 9 日閣議決定） | | | | | | |
| 担当課室 | 商務・サービスグループ 生物化学産業課 | | | | | | |
| 目的 | <p>低分子と抗体のメリットを併せ持つ中分子が新たな医薬品候補として今後の市場拡大が期待されており、日本が世界をリードできる可能性がある技術として注目されている。一方、中分子は細胞膜を透過しにくく、細胞内の標的をターゲットとすることが難しいという点が課題である。本事業では、中分子の骨格を創出する技術と膜透過する構造を予測するシミュレーション技術を組み合わせることにより、細胞内の標的をターゲットとする中分子創薬技術の開発を目指し、中分子事業の拡大を目指す。</p> | | | | | | |
| 類型 | 複数課題プログラム / 研究開発課題（プロジェクト） / 研究資金制度 | | | | | | |
| 実施時期 | 2018 年度～2020 年度（3 年間） | 会計区分 | 一般会計 / エネルギー対策会計 | | | | |
| 評価時期 | 事前評価：2017 年度、終了時評価：2021 年度 | | | | | | |
| 実施形態 | 国 → AMED（委託） → アカデミア等（定額補助） | | | | | | |
| プロジェクトリーダー | 新家 一男 次世代天然物化学技術組合 嶋田 一夫 次世代天然物化学技術組合 前仲 勝美 北海道大学 教授 | | | | | | |
| 執行額 (百万円) | 2018 年度 | 2019 年度 | 2020 年度 | — | — | 総執行額 | 総予算額 |
| | 1,270 | 1,264 | 1,309 | — | — | 3,843 | 3,843 |

1. 国内外の類似・競合する研究開発等の状況

政策的な動向として、日本ではペプチド医薬は従来の低分子化合物医薬と同じ枠組みの中で開発されてきたため、特にペプチド医薬を対象とした大型の研究開発支援政策はあまり見られなかった。その中で、核酸医薬が新たなモダリティとして政策の中に取り上げられるようになり、AMED を軸として「中分子医薬」に関する研究開発課題が増加している傾向にある。

AMED 創薬総合支援事業の「産学協働スクリーニングコンソーシアム（DISC）」で約 1.5 万点の天然物化合物を含む中分子ライブラリーを保有しており、同じく AMED の創薬等ライフサイエンス研

究支援基盤事業「創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（BINDS）」との連携により、アカデミアでの活用の機会がこれまで以上に広がっている。

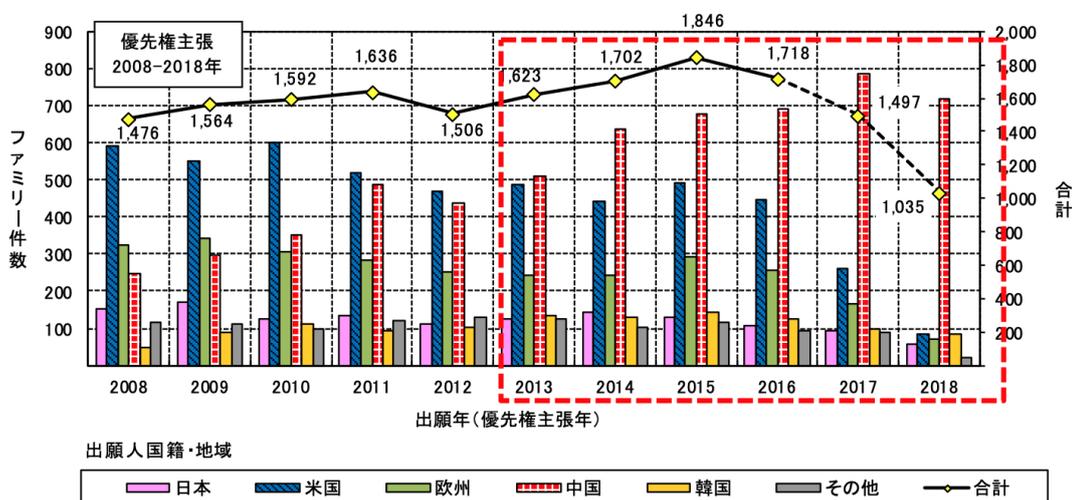
AMED 以外で比較的規模が大きい事業としては、文部科学省の「イノベーションシステム整備事業地域イノベーション・エコシステム形成プログラム（テーマ名：IT 創薬技術と化学合成技術の融合による革新的な中分子創薬フローの事業化）」がある。

産業界においても「製薬協 政策提言 2021」の中で、超高磁場 NMR やクライオ電子顕微鏡による高構造解析技術等の中分子創薬技術への展開や標的タンパク質を分解する中分子化合物（タンパク質分解誘導薬）など新規モダリティとしての中分子医薬品の創薬基盤技術開発の重要性が述べられている。

個別の企業では、中外製薬株式会社は、成長戦略「TOP I 2030」において、中分子医薬品を中長期的な成長を牽引する大黒柱として最重要視し、早期の実用化に向けた技術開発・臨床プロジェクトに資源を優先的に投入する方針を打ち出した。

海外においては、米国 NIH の研究開発予算、欧州の Horizon 2020 の予算の中で、ペプチド医薬、核酸医薬に関連したプロジェクトに支援が行われている。

下図－8 に示すように特許出願動向については、2008 年から 2015 年までファミリー件数は増加傾向にある。2012 年までは米国籍出願人によるファミリー件数が最も多かったが、2013 年以降、中国籍出願人が件数を大きく伸ばし、米国籍を上回っている。



注：2017 年以降はデータベース収録の遅れ、PCT 出願の各国移行のずれ等で全出願データを反映していない可能性がある。

出典：令和 2 年度 特許出願技術動向調査 結果概要 「中分子医薬」 令和 3 年 2 月特許庁より引用

図－8 特許出願動向調査

2. 研究開発の内容

(1) 研究開発の全体構成

研究開発の全体構成は表－10 のとおりである。

表－10 中分子事業の研究開発全体構成

| 研究開発項目 | 実施者 |
|-------------------------|-----------------------------------|
| <研究開発課題①> 中分子製造技術の開発 | 次世代天然物化学技術研究組合/産業技術総合研究所 新家 一男 |
| <研究開発課題②> | |
| ① 中分子シミュレーション技術の開発 | 次世代天然物化学技術研究組合/理化学研究所 |

| | | |
|-------------------------------|---|-----------------------|
| 中分子シミュレーション技術の開発 | | 嶋田 一夫 |
| | ② 立体構造を基盤とする中分子創薬の合理的設計 | 北海道大学 前仲 勝実 |
| <研究開発課題③> 先端的な中分子創薬関連技術の開発 | ① 選択的オートファジーにもとづく中分子創薬技術 | 東北大学 有本 博一 |
| | ② 進化的 in vitro 及び in silico 複合選択による中分子薬剤の調製 | 理化学研究所 伊藤 嘉浩 |
| | ① 膜透過性予測に資するオリゴ核酸の細胞内取り込み機構の分子基盤解明 | 国立医薬品食品衛生研究所 井上 貴雄 |
| | ② 中分子薬剤による難聴治療を目指したギャップ結合創薬の創生 | 順天堂大学 神谷 和作 |
| | ③ DNA 副溝認識化合物による画期的ゲノム創薬技術開発 | 千葉県がんセンター 永瀬 浩喜 |
| | ④ タンパク質—脂質間相互作用 (PLI) の解析と制御を基盤とした免疫調節性中分子の創製 | 慶應義塾大学 藤本 ゆかり |

(1) 各研究開発項目の実施内容

各研究開発項目の実施内容は以下のとおりである。

<研究開発項目 ①>

モジュール編集を主とする中分子天然化合物の母核改変及び修飾酵素による構造展開に向けた革新的技術開発

天然化合物は多くの医薬品として使われているが、複雑な構造を持つが故に構造改変が極めて困難であり、医薬品開発に必要な最適化ができず製品化できない事例も多かった。この長年の課題の克服のため、生合成遺伝子の改変により、望む構造を持った天然化合物の誘導体を創製する技術の開発を行った結果、意図する位置で超精密に遺伝子の改変を行える技術の開発に成功し、高い確率で遺伝子改変化合物の生産が達成出来ることを明らかにした。

一方、遺伝子の改変では構造改変を行うことが出来ない骨格の構造改変を行う技術として、修飾酵素を用いた構造改変技術が知られている。修飾酵素の代表例として、チトクローム P450 酵素の充実化を進め、中分子の修飾ができる P450 遺伝子のクローニングおよび単独酵素発現株ライブラリーを構築した。我々は、責任酵素を高確率で同定する技術の開発、および宿主での責任酵素活性発現を最適化するシステムの開発にも成功し、修飾酵素の有効活用が可能になっている。

本事業では、(1) 中分子天然化合物の母核改変技術の確立により意図した化合物を狙い通りに作れるようになったという成果と、(2) 修飾酵素を用いて特殊な誘導体の作成が可能になり、また合成誘導体展開の足場作りが可能になったという成果が得られた。これにより、これまではほぼ不可能だった中分子天然化合物のような複雑な構造の化合物の最適化が可能になっただけでなく、不斉炭素の多い医薬品の合成原料の安価な製造や、医薬品の申請時に必要な生体内代謝物の効率的な合成、さらには ADC ペイロードの足場構築などにも貢献できる。

<研究開発項目 ②>

②-1 中分子シミュレーション技術の開発

中分子創薬の最大の利点は、低分子や抗体医薬品では対応できない、広い相互作用面を持った細胞内タンパク質間の相互作用面に結合して、薬理作用を発揮でき、新規市場を開拓できることである。したがって、十分な薬理活性を有し、かつ高い膜透過性を持った中分子の設計が必要となる。

本研究開発では、クライオ電子顕微鏡と NMR 法による実験データに基づき設計された、中分子の薬理活性と細胞膜透過性の改善指針を提供する新規ソフトウェアの開発に成功した。また、具体的成果としては、1) コロナウイルスの結合を阻害する中分子ペプチドの発見、2) 抗がん活性を持つ環状中分子の膜透過性向上機構の解明、および 3) 従来不可能であった、中分子化合物の膜透過性の計算科学的予測などである。本研究開発では、Nature 誌をはじめとした高い評価のある雑誌に 20 報以上の論文を報告し、2 件の関連特許出願を行うとともに、12 件のプレスリリースや成果報告を発信した。ここで確立した技術は、本研究開発に参画したのべ 24 社の国内製薬および情報系企業に移転され、すでに実装されている。

②-2 立体構造を基盤とする中分子創薬の合理的設計

北海道大学・北里大学・東京大学の連携により天然物・核酸・ペプチドなどの 2000 化合物を超える多様な中分子化合物ライブラリーを作成し、立体構造、膜透過性、等の物性評価、機能評価を行い、付加価値のあるデータベースを構築した。製薬企業にとっても有益であり、今後の中分子創薬に資する基盤的成果と言え、国際的にも大きな競争力を有する。溶解性及び膜透過性が低いにもかかわらず薬効を示す中分子化合物が存在したことを見出すなど、新たな研究課題も提示された。筑波大学を中心に中分子化合物の膜透過及びタンパク質相互作用のシミュレーションシステムは、さらにユーザーフレンドリーな方向への発展が期待できる。他方、クライオ電子顕微鏡を導入し、特に新型コロナウイルス治療薬開発に対して複数の構造決定に成功し、大きな貢献につながっている。さらに、北大の BSL3 施設内で構造情報を取得できる拠点としてクライオ電子顕微鏡を設置した意義は大きく、次のパンデミック等を見据え、企業と大学とのコラボレーションを行っていくことが期待できる。

<研究開発項目 ③>

③-1 選択的オートファジーにもとづく中分子創薬技術

細胞内の有害物質を低減するためには、生成の抑制、分解の加速というふたつのアプローチが可能である。デグレーダーは、特定の細胞内物質の分解を加速する化合物であり、これまでに開発されたデグレーダーは、いずれもユビキチン-プロテアソーム系 (UPS) を利用するものであった。オートファジーは UPS と相補的で、サイズの大きな物質 (例えば細胞小器官) を分解する特徴を併せ持ちます。このため、オートファジーを利用した物質分解技術に注目が集まってきている。

本課題では、オートファジーによる細菌排除の機構をヒントにして、AUTAC と呼ばれる世界初のデグレーダーを開発した。オートファジーは多数の因子が同時に働く複雑な機構であり、これまでデグレーダー開発の成功例がなく、これを用いて開発中の AUTAC 技術を完成・発表した。

③-2 進化的 in vitro 及び in silico 複合選択による中分子薬剤の調製

これまで低分子化合物、あるいは高分子量の抗体が標的指向性の付与や阻害剤として用いられてきたが、本研究では、ペプチドを付加することによって低分子だけでは不十分な標的指向性や阻害活性を、分子間に働く相互作用点を増すことによって増強する中分子量医薬の創出を目指す。方法としてがん細胞へ抗がん剤を効率よく運ぶ薬剤の開発と免疫チェックポイント阻害剤の中分子化を行うことで拡散性を高め効果を上げることを狙った。

がん細胞を誘導する分子をつくるために、葉酸を低分子化合物として選んだ。これは、がん組織では葉酸のターゲットとなる受容体が過剰発現しているためである。特に α 型 (folate receptor α : FR α) は多いことが知られている。そのため、 β 型は攻撃せず、本研究では FR α だけを指向するようにペプチドを選別した。開発したペプチドと葉酸との複合体をから、抗がん剤を運ぶための分子レベルの入れ物を作成することに成功した。現在、動物実験で性能評価中である。

中分子量の免疫チェックポイント阻害剤の創成では、ペプチド結合によりある程度の阻害剤効果が高めることができた。現在、さらに高活性化するためにペプチド配列の検討を行っている。また、もともとの抗体の分子量の 5 分の 1 程度の中分子量タンパク質をベースにして、現在の抗体医

薬よりは活性が低かったものの、体内にある元来のタンパク質よりは、100倍以上高い活性を示すものを創り出すことができた。

③-3 膜透過性予測に資するオリゴ核酸の細胞取り込み機構の分子基盤解明

難治性疾患等のアンメットメディカルニーズに対する次世代医薬品として注目を集める核酸医薬は、薬物動態（特定組織へのターゲティング、細胞内送達など）に関わる技術進展により、対象疾患が大幅に拡大すると期待されている。本研究では、核酸医薬の薬物動態を制御する分子を特定するRNAiスクリーニング系を構築し、全ヒト遺伝子を対象とした網羅的探索を行った結果、核酸医薬の「組織/細胞膜への係留」、「膜間の移行（細胞外から細胞質への移行）」、「細胞内の送達」、「RNA切断酵素を介する機能発現」などに関与すると考えられる数十の候補分子を特定することに成功した。今後、これらの分子の機能を解析することで、薬物送達を制御するための手法の開発（組織標的リガンドの創出、膜間移行を高める技術開発など）が可能となり、核酸医薬の対象疾患の拡大と低用量化に寄与すると期待される。

③-4 中分子薬剤による難聴治療を目指したギャップ結合創薬の創生

遺伝性難聴の半数以上の要因を占めるのがギャップ結合を形成するコネキシン26(CX26)遺伝子、GJB2の変異による感音性難聴である。本課題では遺伝性難聴を代表とするギャップ結合疾患を標的とした中分子医薬品の開発を行った。開発のための疾患モデル細胞としてGJB2変異を持つ遺伝性難聴患者からiPS細胞を樹立した。特に日本人に典型的な1位から3位までの変異型のiPS細胞を樹立した。更にiPS細胞から内耳の標的細胞となる疾患モデル細胞を作製する技術を開発（特許出願済）し、体外での病態の再現に成功した。更に疾患モデル細胞による大規模な薬剤開発を可能とする中分子薬剤のスクリーニング技術が開発された（特許出願済）、複数の候補薬剤が選抜された。

③-5 DNA副溝認識化合物による画期的ゲノム創薬技術開発

本課題はヒトのゲノムDNAやミトコンドリアDNAの構造を認識し、その4つの文字GATCの配列を認識して特定のゲノムに結合できる既存の抗生物質をヒントに新規化合物の開発を行った。疾患では特定の遺伝子のゲノム配列に変異を起こしていることが知られており、標的配列を特異的に認識する化合物を用いて様々な機能性分子（ここでは既存の低分子薬剤）をゲノムの特定の場所に送達させる治療法及び特定遺伝子配列と結合する化合物を用い血液などの体液から変異疾患DNAを濃縮し病気を診断する方法を開発した。特に、ミトコンドリアDNA(mtDNA)標的化合物を独自合成し、細胞内のエネルギー工場であり、そのDNAの変異が小児の難治性代謝疾患ミトコンドリア病やがん、生活習慣病、痴呆などの加齢疾患に関与するmtDNA変異を治療標的とする疾患治療・予防候補化合物の特許出願を行い、AMEDの他の事業で研究が継続され、治療法のない患者さんの治療や難治疾患の予防のための薬剤開発を進めている。

③-6 タンパク質-脂質間相互作用(PLI)の解析と制御を基盤とした免疫調節性中分子の創製

本課題により、中分子複合脂質を用いた創薬に際し活性発現予測の難しいタンパク質-脂質間相互作用(PLI)に注目し、分子動力学計算(MD)をはじめとする計算的手法を用いたタンパク質-脂質間相互作用(PLI)の解析を分子設計に反映させることにより、新規モダリティとしての免疫調節性中分子複合脂質の創製を行う技術開発を行い、創薬候補化合物を創出した。

本課題では特に、疎水性の脂質部位の性質に注目し官能基導入による構造変換による親和性や物性の大幅な改善により、免疫機能の調節、特に自己免疫疾患における炎症低減を可能とする分子を見出すとともに、溶解性向上効果による創薬可能性を広げた新たな分子を創出するなど、中分子複合脂質創薬の可能性を拓いた。以上の成果は、現在、適当な薬が少ない疾患の開発基盤に貢献できる。

3. 研究開発の実施・マネジメント体制等

(1) 研究開発計画

本プロジェクトの課題については、中分子化合物の合成、分析、シミュレーション、評価等の各研究者が独立して専門性を発揮する体制を築いている。3.(3)の下図—9にマネジメント体制を掲載しているが、各研究者がそれぞれの技術を開発後に有機的な連携を行いながら情報交換を行い、最終的に中分子の医薬品が製薬企業で創出できるような基盤技術の体制を構築できるよう目指している。

なお、各実施者の計画は下表—11のとおりである。

表—11 中分子事業の研究開発計画

| | 2018年度 | 2019年度 | 2020年度 |
|------------------|--|--------|--------|
| 中分子製造技術の開発 | 天然化合物の母核改変技術の開発 | | |
| | 微生物酵素を用いた中分子変換技術の開発 | | |
| 中分子シミュレーション技術 | 膜透過能を有する構造的特徴を予測する、実証に基づくシミュレーション技術の開発 | | |
| | 実証に基づくPPIなどの細胞内創薬作用点に対する中分子の探索および構造最適化技術の開発 | | |
| | 中分子ライブラリーの構築、膜透過性・ADME評価系の確立 | | |
| | 膜透過を可能とするPPI阻害剤の設計ソフト及びPCシステムの開発 | | |
| 先端的な中分子創薬関連技術の開発 | 疾患の原因となる有害なタンパク質等を選択的に取り除く分子AUTAC（オータック）の構築 | | |
| | 低分子医薬とペプチドアプター機能の複合化 | | |
| | オリゴ核酸の膜透過に関与する分子群の同定及び膜透過モデルの構築 | | |
| | 遺伝性難聴疾患モデル細胞及び当該モデル細胞を利用した中分子薬剤のスクリーニング技術の開発 | | |
| | ピロールイミダゾールポリアミド-薬物複合体による薬理的ゲノム創薬の構築 | | |
| | タンパク質-脂質間相互作用（PLI）の制御のための中分子の設計・創製指針構築 | | |

(2) 資金配分

各課題の資金配分については、図17のとおりである。中分子製造技術の開発では①天然化合物の母核改変技術の開発及び②微生物酵素を用いた中分子変換技術の開発の課題を満たす提案が、中分子シミュレーション技術の開発では③膜透過能を有する構造的特徴を予測する、実証に基づくシミュレーション技術の開発および④実証に基づくPPIなどの細胞内創薬作用点に対する中分子の探索および構造最適化技術の開発の課題を満たす提案が一体となって行われること及び企業参画を応募条件として課しているため資金配分を多くしている（表—12 参照）。先端的な中分子創薬関連技術の開発は上述①～④のいずれかに関わる事業となっているため、資金配分は小さくなっている。

表-12 中分子事業の資金配分

(単位：百万円)

| 研究開発項目 | 2018FY | 2019FY | 2020FY | 合計 |
|------------------|----------|----------|----------|------------|
| 中分子製造技術の開発 | 400 (委託) | 450 (委託) | 443 (委託) | 1,293 (委託) |
| 中分子シミュレーション技術 | 743 (委託) | 720 (委託) | 760 (委託) | 2,223 (委託) |
| 先端的な中分子創薬関連技術の開発 | 127 (委託) | 95 (委託) | 106 (委託) | 328 (委託) |
| 合計 | 1,270 | 1,264 | 1,309 | 3,843 |

(3) 研究開発の実施・マネジメント体制

下図-9に示したとおり、中分子事業は大きく3つの研究開発項目（中分子製造技術、中分子シミュレーション技術、先端的な中分子創薬関連技術開発）に分かれており、それぞれに研究開発代表者を置き、研究開発推進会議を含めた研究コンソーシアムを組織した。

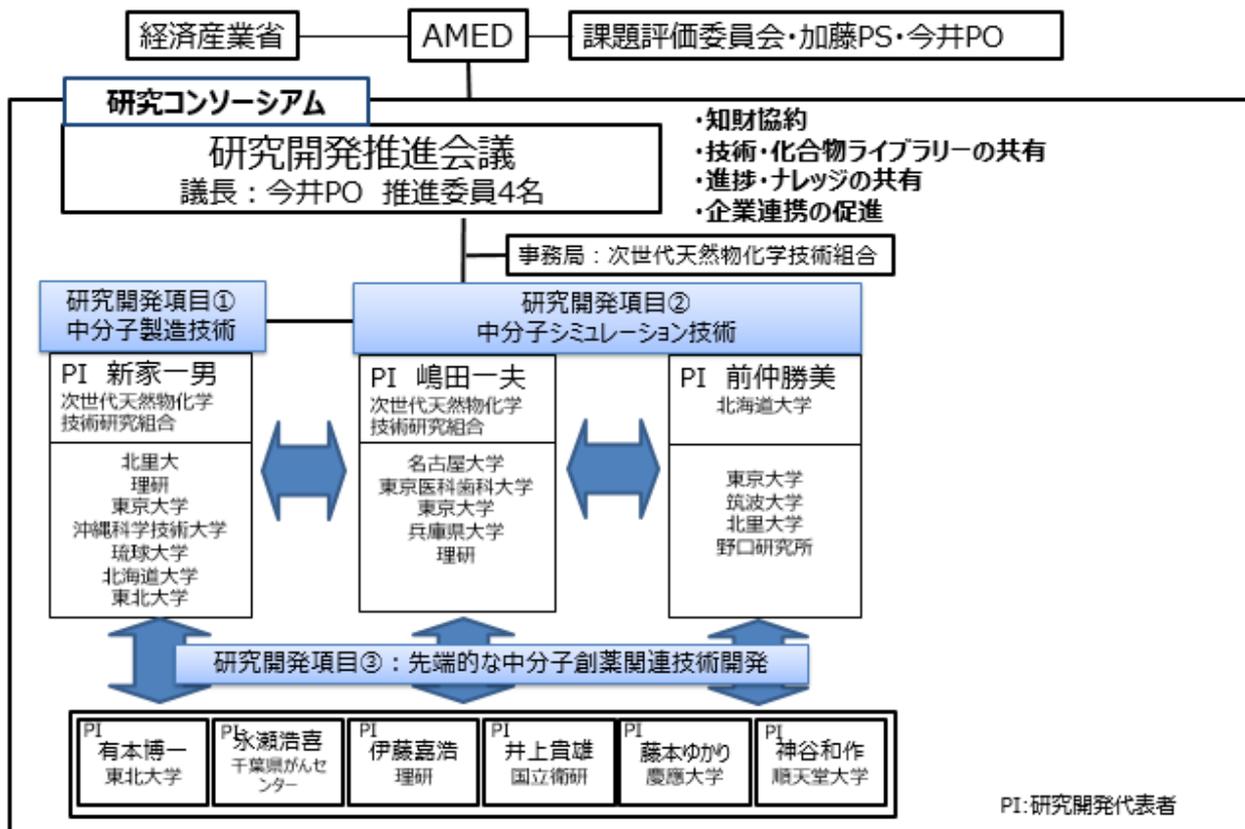


図-9 中分子事業の実施・マネジメント体制

(4) 知財や研究開発データの取扱い

「革新的中分子創薬技術の開発」プロジェクト全体の知的財産マネジメント管理は次世代天然物化学技術研究組合が事務局となり「知的財産マネジメント基本方針」を定めた。それぞれのプロジ

エクトの研究開発責任者は、このマネジメント基本方針に則り、研究開発課題ごとに知財合意書を締結するように努めた。複数の研究開発課題で協力して成果が出た場合には、その知財の帰属について、必要に応じて事務局が調整し、複数の研究開発課題で共同で開発した知財については、各研究開発責任者間で本事業に関わる内容で自由に使えるようなスキームを確立した。

4. 事業アウトプット

(1) 研究開発目標

本事業におけるアウトプット目標は下表-13のとおりである。事前評価の際の指摘を踏まえ、活動指標の明確化を行い、吸収性・血中溶解性・体内持続性・膜透過性等の特性解析・制御を実現するためのソフトウェアの開発に資する設計ルールを5件開発することを計画としている。

表-13 中分子事業のアウトプット目標

| 研究開発項目 | 目標 | | 設定（変更）理由 |
|------------------------------|------------------|----|---|
| 中分子医薬品が分子構造として満たすべき設計ルールの開発数 | 最終目標 (2020年度) | 5件 | 2017年度の事前評価の際に、「『アルゴリズム』を適切な言葉に代えて、意図を明確化すること。」と御指摘いただき、「分子構造として満たすべき設定ルールの開発数」と変更した。 |

(2) 研究開発の成果

本事業におけるアウトプット成果は下表-14のとおりであり、目標5件を大きく上回る成果である9件の設計ルールを得た。設計ルールの具体例としては、抗がん活性を持つ環状中分子の膜透過性向上機構の解明を行い、中分子の膜透過性を決定する芳香族性残基、塩基性残基の特徴的配置などを見出した。中分子化合物は低分子化合物よりも分子量が大きく構造多形もあるため、細胞膜透過性や膜透過速度といった中分子設計ルールを決定することが難しく、中分子創薬研究のボトルネックとなってきた。そこで、実験データに基づく計算科学の活用により、中分子に適した設計ルールが決定できるのなら、国内製薬企業等に本事業成果を利用してもらうというアウトカムに向けて大きく進展することになる。本事業において、実験データに基づいた計算化学から、中分子の膜透過は分子形状や溶媒との接触面積などが膜透過効率を決めるという設計ルールが存在することが新たに判明した。そこで、この設計ルールを創薬研究支援ソフト(myPresto)に組み込むことにより、細胞膜透過性予測システムを開発した。したがって、このシステムを国内の民間企業等に利用してもらうことにより、中分子を利用した医薬品の開発が大きく進められると考える。

表-14 中分子事業のアウトプット成果

| 研究開発項目 | 目標 | | 成果 | 達成状況 | 今後の見通し |
|------------------------------|------------------|----|----|------|--------|
| 中分子医薬品が分子構造として満たすべき設計ルールの開発数 | 最終目標 (2020年度) | 5件 | 9件 | ○ | 上述のとおり |

(2) 活動指標

事業3年間でアクセプトされた論文、特許出願については下表-15のとおりである。

表-15 中分子事業の活動指標

| 年度 | 論文数 | 国内特許出願 | 国外特許出願 | PCT 出願 |
|-----------------|-------|--------|--------|--------|
| 2018 年度～2020 年度 | 145 件 | 2 件 | 0 件 | 0 件 |
| 国際標準への寄与 | | | | |
| なし | | | | |
| プロトタイプの実成 | | | | |
| なし | | | | |

5. 事業アウトカム

(1) 事業アウトカムの内容

事業終了後に目指している社会の姿としては、中分子に適した創薬基盤技術（膜透過性等シミュレーション技術、新規骨格中分子の生合成技術）が製薬企業等において新薬開発に使用されている姿である。そのためアウトカムとして、「中分子創薬を支援する開発要素技術の国内製薬企業等での利用件数」を指標とした。

(2) 事業アウトカム目標

事業アウトカム目標については下表-16 のとおりである。2020 年度に設定目標数を大幅に超えた要因としては、各研究開発内容を技術組合に参画する企業等に示し、それらの企業等が本事業の成果に非常に興味を持って頂いたためであると考えられる。2020 年度に当課内で指標の見直しを図り、事業3ヶ年の実績をもとに2025 年度のアウトカム件数を30 件から220 件に変更を行った。

具体的なアウトカムとしては、天然化合物の母核改変技術の技術指導と母核改変技術ツールを製薬企業等に導出し、当該技術を抗菌剤や抗腫瘍剤の開発に利用した事例がある。また、見出された多数のチトクローム P450 酵素も企業に導出しており、2020 年度までで123 件を達成した。

表-16 中分子事業のアウトカム目標

| アウトカム指標 | 目標 | | 実績 | 目標達成の見込み |
|--------------------------------|---------|----------------|-------|--|
| 中分子創薬を支援する開発要素技術の国内製薬企業等での利用件数 | 2020 年度 | 10 件 | 123 件 | 2020 年度までの事業3 年間で累計123 件であり、大幅に目標達成。 |
| | 2025 年度 | 30 件→ 220 件 | | 2020 年度までの事業3 年間で累計123 件であり、目標達成は可能と考える。 |

6. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

中分子は低分子と高分子の間に該当する内容であり、今まで各製薬企業等が研究開発しようとしても創薬するための技術自体が整っていなかったところもあり、それらを整える基盤技術を本事業で整備した。今後は事業終了3 年程度で中分子構造の予測技術をより実情に近い形に確立し、予測技術を製薬企業が市場拡大が見込まれる中分子分野の創薬に活用することでアウトカムが達成されると考える。

アウトカム指標

中分子創薬を支援する開発要素技術の国内製薬企業等での利用件数（累計）・・・2025年度末までに220件

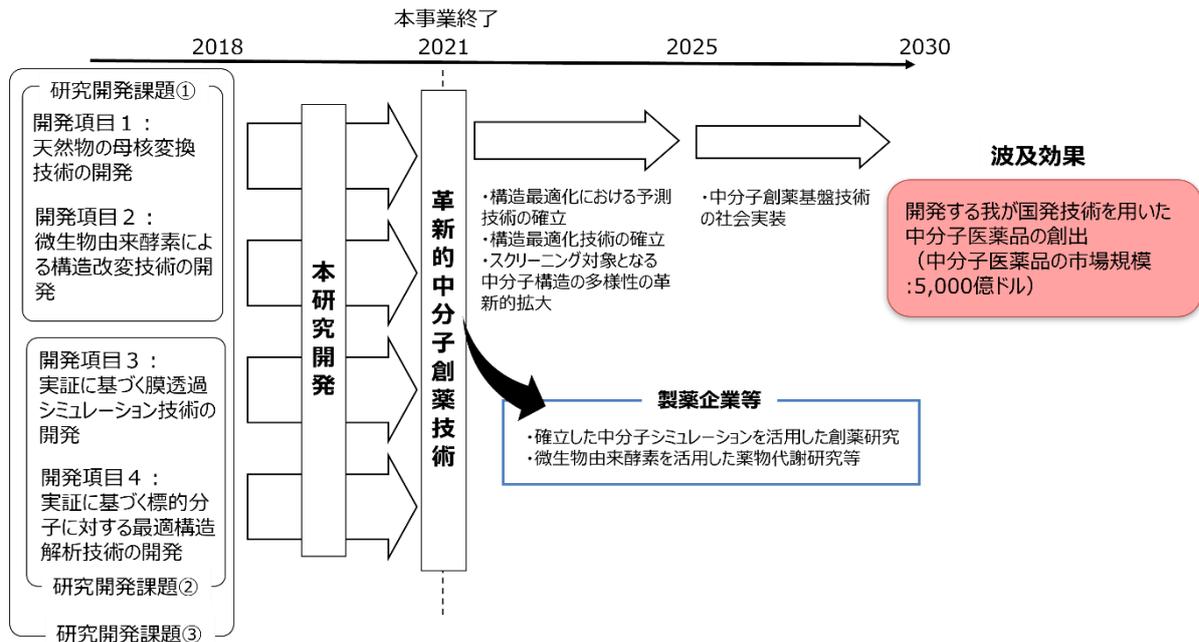


図-10 中分子事業におけるロードマップ

7. 費用対効果

2014年の市場規模と現在の年平均成長率(4.5%)が維持されると仮定すると、2030年の世界の医薬品市場規模は19,801億ドルと推計され、その50%が新薬市場(2016年予測は67%)、さらにその50%程度(5,000億ドル)が本事業で開発する革新的中分子創薬基盤技術を用いる中分子医薬品の市場規模と見込まれる。

これまでにはほぼ不可能だった中分子天然化合物のような複雑な構造の化合物の最適化が可能になっただけでなく、不斉炭素の多い医薬品の合成原料の安価な製造や、医薬品の申請時に必要な生体内代謝物の効率的な合成、さらにはADCペイロードの足場構築などにも貢献できる。その経済効果は、これらの技術を利用することで初めて生まれる医薬品が創出されることを考えると最大1,000億円と推定される。

PROTAC(タンパク質分解誘導キメラ分子)等のデグレーダー技術(疾患原因物質を分解除去する技術)には、2014年以降で50億米ドルの資本投資がなされたとされる。オートファジーに基づくデグレーダー技術の企業化は、これからの段階にあるが、順調に成長すれば、これらに比肩できる規模に育つ可能性がある。

C バイオ医薬品の高度製造技術の開発

| | | | | | | | |
|--------------|---|---------|------------------|---|---|-------|-------|
| 上位施策名 | <ul style="list-style-type: none"> ○ 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、令和 2 年 3 月 27 日閣議決定、令和 3 年 4 月 9 日一部変更） ○ 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、令和 2 年 3 月 27 日閣議決定、令和 3 年 4 月 9 日一部変更、令和 2 年 3 月 27 日健康医療戦略推進本部決定、令和 3 年 4 月 6 日一部変更） ○ 日本再興戦略 2016（平成 28 年 6 月 6 日閣議決定） ○ 第 5 期科学技術基本計画（平成 28 年 1 月 22 日閣議決定） ○ 未来投資戦略 2017（平成 29 年 6 月 9 日閣議決定） | | | | | | |
| 担当課室 | 商務・サービスグループ 生物化学産業課 | | | | | | |
| 目的 | <p>抗体等のバイオ医薬品の製造技術において、我が国は大きな遅れとなっている。</p> <p>我が国においても生産性の高い国産の生産細胞株の開発、国内におけるバイオ医薬品等の高度製造技術・設備の開発が急務である。世界的に開発が始まっている連続生産技術について、国産の技術を確立し、実用化を目指す。</p> | | | | | | |
| 類型 | 複数課題プログラム / 研究開発課題（プロジェクト） / 研究資金制度 | | | | | | |
| 実施時期 | 2018 年度～2020 年度（3 年間） | 会計区分 | 一般会計 / エネルギー対策会計 | | | | |
| 評価時期 | 事前評価：2017 年度、終了時評価：2021 年度 | | | | | | |
| 実施形態 | 国 → AMED（委託） → アカデミア等（定額補助） | | | | | | |
| プロジェクトリーダー | 大政 健史 バイオ医薬品製造技術組合 | | | | | | |
| 執行額 (百万円) | 2018 年度 | 2019 年度 | 2020 年度 | — | — | 総執行額 | 総予算額 |
| | 1,813 | 1,782 | 2,098 | — | — | 5,693 | 5,693 |

1. 国内外の類似・競合する研究開発等の状況

低分子医薬品（化学薬品）では、特に製剤に関する研究や実用化が先行しており、既に日本及び海外での承認事例があり、連続生産の適用に向けて取り組みが進んでいる。バイオ医薬品の製造は、アップストリーム（細胞構築・培養工程）とダウンストリーム（分離精製工程・品質管理）から構成されているが、主に培養工程で連続生産化が進んでおり、今後は分離・精製工程でも進展が期待され、2020年代後半には実用化が予想されていた。

アップストリームおよびダウンストリームの連続生産技術に加え、アップストリームとダウンストリームを一体化したエンド・ツー・エンドの連続生産技術の実用化研究やプロセス分析技術（PAT）、品質管理技術の研究開発が重要視されている。

連続生産の規制面での取組に関しては、製造コスト削減やスケールの可変性による変更管理の容易さといった点で利点があると考えられる。バイオ医薬品の連続生産に推進には、連続生産技術の特徴を踏まえた品質管理の規制上の考え方を提示する必要がある。現在、国際調和ガイドライン ICH Q13 「原薬及び製剤の連続生産」についてはステップ3（各極におけるガイドライン案に対する意見聴取、寄せられた意見に基づくガイドライン案の修正）に進み、パブリックコメントを募集している段階であり、その適用範囲にバイオ医薬品も含まれることから、バイオ医薬品の連続生産に向けた品質管理手法は企業、規制側の両者が注目している。

また、製薬協のバイオ医薬品委員会においても、重点課題として、「連続生産、Process Analytical Technology (PAT)、QbD アプローチなど、製造の効率化や品質向上を可能とするより進んだ技術、品質保証の考え方も浸透してきており、これらを踏まえた承認申請書のあり方についても検討し、関係当局への提言を行う」ことが挙げられている。

バイオ医薬品製造販売をする製薬企業の多くは、サプライヤーやCDMOと協働し、連続生産システムの構築と実生産に向けた取組を行っている。中外製薬株式会社は、臨床開発開始の最速化を目的とした初期開発用治験薬製造のためのバイオ原薬製造棟の国内での建設計画を発表した。国外においても、Sanofi Genzyme、MedImmune、Boehringer、Roche、Amgen、Bayerなどの製薬企業がバイオ医薬品の連続製造設備への研究開発投資を進めている。

国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 NEDO の「戦略的省エネルギー技術革新プログラム／テーマ設定型事業者連携スキーム」の一環として、産官学による低分子医薬品（化学薬品）の連続製造設備の実用化研究が行われている（「再構成可能なモジュール型単位操作の相互接続に基づいた医薬品製造用 iFactory の開発」2018-2022 年度）。また、株）高砂ケミカル、田辺三菱製薬（株）、コニカミノルタケミカル（株）、横河ソリューションサービス（株）、テックプロジェクトサービス（株）、大成建設（株）、（株）島津製作所、三菱化工機（株）、産業技術総合研究所が参画し、連続合成法とバッチ式製造法を組み合わせたバッチ連続生産方式を採用した再構成可能なモジュール型の医薬品製造設備「iFactory®」（アイファクトリー）の開発と実用化検証が進められている。

なお、バイオ医薬品の連続生産技術に関するプロジェクトについては、本事業が唯一の大型プロジェクトである。

海外においては、米国国立衛生研究所（NIH）は、バイオプロセスにおける連続生産技術の分野で助成を開始し、2019 年 7 月に、デラウェア大学、国立製造バイオ医薬品イノベーション研究所（the National Institute for Innovation in Manufacturing Biopharmaceuticals, NIIMBL）、および FDA はバイオ医薬品製造への投資と研究に焦点を当てた共同研究開発契約（CRADA）を締結した。

2. 研究開発の内容

（1）研究開発の全体構成

高度製造技術事業の研究開発の全体構成は下表－17 のとおり。

表－17 高度製造技術事業の研究開発全体構成

| 研究開発項目 | | 実施者 |
|--------------|---------------------------|--------------------------------------|
| 高性能な国産細胞株の開発 | (a) 連続生産等に適した高性能な国産細胞株の開発 | 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 (九州大学) 上平 正道 |
| | (b) 高性能な国産細胞株の構築 | 高機能遺伝子デザイン技術研究組合 (神戸大学) 近藤 昭彦 |

| | | |
|----------------------|---|--------------------------------------|
| バイオ医薬品連続生産等の基盤技術開発 | バイオ医薬品連続生産における各要素技術及びプラットフォーム技術の開発 | 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 |
| バイオ医薬品製造実証研究 | バイオ医薬品製造技術の実証研究 | 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 (日立製作所) 村上 聖 |
| 連続生産の実用化に向けた品質管理手法研究 | バイオ医薬品の連続生産の実用化に向けた品質管理手法研究 | 国立医薬品食品衛生研究所 石井 明子 |
| 先端的バイオ製造技術開発 | バイオ医薬品の多品種・大量製造に適した微生物による高度生産技術の開発 | 高機能遺伝子デザイン技術研究組合 (神戸大学) 石井 純 |
| | CHO 細胞をデザインする：合理的・迅速・ロバストなセルエンジニアリング・プラットフォームに基づいた、向上型バイオプロセスのための細胞開発 | 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 (徳島大学) 鬼塚 正義 |
| | 増殖-分化制御システムを取り入れた CHK 細胞を用いたバイオ医薬品生産細胞の構築 | 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 (九州大学) 河邊 佳典 |
| | バイオ医薬品製造コスト低減を実現する革新材料の開発 | 東レ株式会社 坂口 博一 |
| | 高度バイオ医薬品製造プロセスの設計フレームワーク | 東京大学 杉山 弘和 |
| | 細胞ファイバーを利用した抗体製造のための高密度連続生産技術の開発 | 株式会社セルファイバ 柳沢 佑 |
| | バイオ医薬品生産の新たな道を切り開くための新規チャイニーズハムスター肺由来 CHL-YN 細胞株の開発 | 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 (大阪大学) 山野 範子 |
| | PEG 化タンパク質や ADCs などのタンパク質薬物複合体の連続的合成反応と精密分離 | 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 (山口大学) 吉本 則子 |

(2) 各研究開発項目の実施内容

本プロジェクトでは、設定された4つの研究課題項目（高性能な国産細胞株の開発、バイオ医薬品連続生産等の基盤技術開発、バイオ医薬品製造実証研究、連続生産の実用化に向けた品質管理手法研究）をそれぞれが得意な領域で以下の6つの分野に細分化し、抗体の作製・連続生産技術・シミュレーション・薬事規制等の課題のそれぞれを有機的に統合し連携をはかることで一体となった課題解決を模索した。

- ・分野1 微生物を用いた低分子抗体製造技術
- ・分野2 動物細胞を用いた抗体製造技術
- ・分野3 抗体産生細胞新規培養技術

- ・分野4 抗体精製用高性能膜の開発
- ・分野5 シミュレーション
- ・分野6 規制科学品質管理戦略

各分野の概要については以下のとおりである。

なお、課題単体でなく複数の課題が相まっているところもあるため、概要のみ分野ごとに列挙する。

分野1：【微生物を用いた低分子抗体製造技術】

高機能な国産細胞株の構築

本研究開発では、世界的にも競争が激化しつつある生育の早い微生物を用いた抗体生産系として、我が国独自の高生産微生物細胞を構築することを目的とした。特に、CHO細胞生産系と補完し合う技術として、二重特異性を有する低分子抗体等の次世代抗体を開発の対象とした。また、真核生物と原核生物の両方に対応するため、ピキア酵母（神戸大学・他）およびコリネ型細菌（味の素（株））を微生物宿主として用いた。実験自動化や機械学習など、ロボティクスとAIを取り入れた独自のDNA合成技術やゲノム改変技術、人工型の独自誘導プロモータ、高生産株のスクリーニング手法、等を構築することで、高生産と高活性を両立する新たな低分子型二重特異性抗体（Tandem型 scFv）の開発や、単鎖ドメイン抗体（Nanobody）等を高生産する高度ゲノム改変型の微生物株の構築に成功した。これにより、試験管培養で最大2 g/Lを超える低分子抗体高生産に成功した。

バイオ医薬品の他品種・大量製造に適した微生物による高度生産技術の開発

本研究開発では、世界的にも競争が激化しつつある生育の早い微生物を用いた抗体生産系として、我が国独自の高生産微生物（ピキア酵母）細胞を活用して、最適な培養プロセスを開発することを目的とした。まず、ジャーファーマンターを用いた培養制御技術として、微生物培養に適したオンラインモニタリングシステムやフィードバック制御システムを構築し、小ロットでの多品種製造に適した微生物フェドバッチ生産技術を開発した。また、増殖制限基質の供給を定流量にしたケモスタットにより微生物の定常状態維持に最適な条件を見出すことで、微生物の特徴である早い生育速度を活かした高い希釈率（培養液の抜き出し速度）を達成し、小スケールでの大量製造が可能な微生物の連続生産技術を開発した。課題2-1-3で構築した次世代抗体としても注目されている単鎖ドメイン抗体（Nanobody）等を高生産する微生物細胞と開発した培養プロセスを用いて、初期培地換算で最大24 g/L（最終培地あたり11 g/L）を超える世界最高レベルの低分子抗体高生産に成功した。

分野2：【動物細胞を用いた抗体製造技術】

連続生産等に適した高性能な国産細胞株の開発

バイオ医薬品連続生産における各要素技術及びプラットフォーム技術の開発

バイオ医薬品製造技術の実証研究

- (1) 細胞構築では、MAB組合で開発されたオリジナル宿主 CHO-MK細胞を用いて、治療用抗体の連続生産に適した生産細胞株の構築技術の開発を行った。後述の培養工程における連続生産実験では世界最高レベルの4.7 g/L/dayでの連続生産が可能であった。また、6種類のバイオシミラー候補についても生産細胞構築を行っており、CHO-MK細胞ホストとした生産細胞構築プラットフォームの汎用性を示した。
- (2) 培養工程では、連続培養（パーフュージョン培養）の生産性について、世界120社以上の製薬会社、関連業界企業の団体であるBioPhorumのデータをベンチマークとした。2017年のBioPhorumデータ¹⁾では、培養連続化により、設備投資低減、培地等の原材料費増大となるため、総生産コストはバッチ培養の108%に増加してしまうという状況であった。そこで本事業ではこれらの生産性向上を目指した結果、BioPhorumデータに対し連続化における設備投資、培地等の原材料費上昇が抑えられ、総生産コストはバッチ培養の86%にまで低減できる見通しを得た。現状ではこれに匹敵する総合的生産性の報告は見当たらない。品質においては電荷異性体、糖鎖修飾の品質がバッチ生産より向上するデータを得た。
- (3) 精製工程として、2カラムキャプチャークロマト、バッチ低pHウイルス不活化、フロースルー

ポリッシュクロマト、ウイルスフィルターからなる連続プロセスを構築し、各工程ごとに最適化した運転条件で連続精製を安定に実施することができた。高回収率(80%>)と高純度(95%>), および不純物除去(残留HCP <10 ng/mg-IgG, 残留DNA <1 pg/mg-IgG)を達成することができた。また、上流の灌流培養と接続し安定運転を実現した。またカラム・装置の小型化と20-30%の溶媒削減が達成され、製造スケールおよび上流工程変動に柔軟に対応できるプロセスが実証された。開発したシステムでは、精製工程時間が大幅に短縮されるので、精製過程での劣化が抑制され、高品質な精製製品が期待できる。

CHO細胞をデザインする：合理的・迅速・ロバストなセルエンジニアリング・プラットフォームに基づいた、向上型バイオプロセスのための細胞開発

高機能化遺伝子と人工染色体を組み合わせた、バイオ医薬品生産細胞の改変技術プラットフォーム化の達成という成果を得た。具体的成果としては①生産細胞を高機能化する遺伝子(高機能化因子)の新規発掘②人工染色体上に高機能化因子を集積化した動物細胞株の樹立(研究成果有体物、国産CHO-MK細胞を含む)③IgG1抗体生産量50%以上の向上④連続培養における培地消費量30%低減による低コスト達成などが挙げられる。これらの成果は事業事後評価において「国際競争力のある結果」と評価されており、他に類をみない細胞改変(セルエンジニアリング)手法の開発に成功し、開発手法はワクチンや遺伝子医療用ウイルスベクター生産などにも応用することが出来るため、汎用性や波及効果の高い成果であると言える。

増殖-分化制御システムを取り入れたCHK細胞を用いたバイオ医薬品生産細胞の構築

国産オリジナル細胞株、チャイニーズハムスター腎臓細胞(CHK-Q)による増殖-分化誘導システムの開発を行った。CHK-Q細胞の特性に合わせて、低分子化合物(RA)の添加による細胞増殖制御と抗体生産誘導の切り替えが可能な人工遺伝子発現システムを構築した。RA添加で細胞の増殖を抑えながら、組換え抗体の生産性と比生産速度を大きく向上させることに成功した。また、CHK-Q細胞の特性を不死化プロセス、染色体核型ならびに分化誘導の観点から調査し、細胞の質的变化やCHK-Q細胞そのものの効率的な分化誘導法を明らかにした。

国際学会を含む学会発表や講演など10件、国際論文投稿中2報、準備中2報という成果が得られた。開発技術は、原理的に様々な組換えタンパク質生産が可能であり、幅広い展開が期待できる。「国産オリジナル細胞の使用」、「増殖分化誘導システムの概念」、「高い生産性」と独自性が高く、国際的に競争力の高い技術であり、今後の医療分野の進展や新技術の創出に貢献できる。

バイオ医薬品生産の新たな道を切り開くための新規チャイニーズハムスター肺由来CHL-YN細胞株の開発

オリジナル宿主細胞Chinese hamster lung (CHL)-YN細胞の開発を行った結果、レトロウイルスの感染が無いことやグルタミンを含まない培地での培養が可能であること等の有用性を明らかにした。本細胞は、従来のCHO細胞を含む一般的な哺乳動物由来宿主細胞と比較して増殖が2倍速く、増殖速度に応じて目的物である抗体も早く生産可能なことから、培地の製造及び保管コストの低下も期待できる。

PEG化タンパク質やADCsなどのタンパク質薬物複合体の連続的合成反応と精密分離

タンパク質の医薬品化では、安定性や機能向上のためにポリエチレングリコールの修飾(PEG化)や薬理活性のある低分子化合物の化学修飾が行われる。しかし、同じ官能基を有する天然のタンパク質の場合、溶液中での反応の制御は難しく、修飾反応後の分離操作が必須となる。本研究では、分離で用いるクロマト担体を固相反応場として利用することで(1)修飾アミノ酸の限定による修飾異性体数の抑制を行い、さらに(2)カラム反応と分離の連続操作法の確立により、(3)反応と分離に加えて原料タンパク質のリサイクルを行う連続反応システムの構築と検証、を行った。

溶液中では6つの修飾体が生成するタンパク質lysozymeのPEG化反応を例として、(3)のシステムを利用することで1つの修飾体のみを70%の反応収率で得られることを実証し、クロマトグラフィーを用いた部位選択的な新しいタンパク質化学修飾反応操作技術として特許出願という成果が得られた。クロマトグラフィーによる反応と分離を連続化した生体物質の化学修飾操作技術という成果は、既存の精製設備を応用することで実施可能である。

分野3：【抗体産生細胞新規培養技術】

細胞ファイバーを利用した抗体製造のための高密度連続生産技術の開発

バイオ医薬品は、浴槽（約 200L）何杯分かのタンクに細胞と栄養素を含む培地を入れて、攪拌する方法で生産される。生産主体である細胞は高密度が望ましいが、培地体積に対して占める割合は通常 1%未満で、生産期間も 10 日程度と短い。改良の余地があるのは明らかだが、細胞は高密度化すると物質供給が不足して死滅に向かう。細胞と培地の分離方法を工夫し、物質交換速度を上げれば良いはずだが、産業技術としての現実解は示されていない。セルファイバ社は髪の毛ほどの太さのゲルチューブ内で細胞培養する方法を用いてこの問題の解決を試みた。3 年間合計 1.3 億円の研究費で、高密度状態でも、30 日以上目詰まり無しで連続培養できることを 1L 規模の試験で実証した。また、得られた抗体が医薬品としての品質を維持していることを確認した。この成果は製造プロセスの連続化・自動化を実現するための基盤技術となる。

分野4：【抗体生成用高性能膜の開発】

バイオ医薬品製造コスト低減を実現する革新材料の開発

バイオ医薬品は、製造コストが高いことが課題となっている。本研究では、バイオ医薬品の製造コストの大幅な低減と、高品位なバイオ医薬品の製造に寄与する革新分離材料の創出に向け、非常に高価と言われているプロテイン A カラムの代替もしくは負荷低減に寄与する材料の開発に注力した。代表的な成果は下記の通り。

1. 中空糸分離膜の孔径を制御し、透水性と分離性能に優れた中空糸膜を創製した。また当社で開発した抗体付着抑制技術と融合し、処理条件を最適化することで、耐久性も向上できた。
2. 培養上清を用いた精製検討の結果、当社保有の吸着繊維の併用により抗体回収率 90%以上を達成し、ホストセルプロテイン（HCP）の除去率は目標 90%以上に対し、約 80%まで到達できた。
3. 膜分離と繊維吸着の併用システムのポテンシャル確認として、ダウンストリーム工程全体を通じた検討を実施した結果、工程全体で HCP 残存量の目標値（IgG 比 100ppm 以下）を達成した。

分野5：【シミュレーション】

高度バイオ医薬品製造プロセスの設計フレームワーク

本課題では、モノクローナル抗体の高度製造プロセスを設計するためのフレームワーク構築に取り組んだ。研究開発では、アップストリーム・ダウンストリーム中の重要プロセスにおける、連続・バッチ、シングルユース・マルチユースなどの製造技術、さらには経済性や製品品質、供給安定性、環境影響などの評価項目を考慮した。プロセスの数理モデルの構築には、神戸 GMP 集中研のデータを活用した。設計フレームワークの活用は、従来は高コストの実験を要した情報をデジタル技術により把握し、プロセスや製造技術を多目的評価により決定することにつながる。本課題では、シミュレーション技術を用いたプロセス開発手法に関する成果が得られた。これは、バイオ医薬品産業のデジタルトランスフォーメーションにも貢献できる。

分野6：【規制化学品質管理戦略】

バイオ医薬品の連続生産の実用化に向けた品質管理手法研究

本課題では、バイオ医薬品連続生産の実用化を推進することを目的とした以下の研究を行った。

- (1) バイオ医薬品の連続生産における留意事項の提案に向けて、PMDA、国立衛研、PDA 製薬学会、日本製薬工業協会、MAB 組合、大阪大学、神戸大学、BCRET 等からなるワーキンググループでの議論を行い、「バイオ医薬品の連続生産に関する Points to Consider」を作成・公表した。また、多数の品質特性を一斉に評価できる分析法に関する検討を行い、成果を学術誌で公表した。
- (2) バイオ医薬品の連続生産に関する技術情報と本プロジェクトでの研究成果をもとに、連続生産に関する教育資料を作成し、BCRET で実施した講習において試験的に利用した。プロジェクト内（MAB 組合）において得られた成果の本教材への反映に際しては、日本動物細胞工学会と BCRET の共同開催により、第 42 回動物細胞工学シンポジウム「産学連携が生み出すバイオ医薬品の連

続生産技術」(2021年5月17日)を開催し、成果の普及に努めた。

3. 研究開発の実施・マネジメント体制等

(1) 研究開発計画

研究開発計画は、下図-11のとおりである。

| | 2018年度 | 2019年度 | 2020年度 |
|--------------------|---|--------|--------|
| 高性能な国産細胞株の開発 | <p>バイオ医薬品製造を高度化する再構成した構造及び配列の迅速な選択技術の開発</p> <p>バイオ医薬品製造を高度化する高性能な国産微生物細胞の開発</p> <p>多品種製造に適した微生物フェドバッチ生産技術の開発</p> <p>大量製造に適した微生物連続生産技術の開発</p> | | |
| バイオ医薬品連続生産等の基盤技術開発 | <p>GMP環境整備と連続生産プロセスの構築</p> <p>レファレンスプロセスの製造実証試験</p> <p>開発技術統合プロセスの製造実証試験</p> <p>連続生産プロセス実証試験への管理戦略の適応とフィードバック</p> <p>バイオ医薬品製造を高度化する再構成した構造及び配列の迅速な選択技術の開発</p> | | |
| バイオ医薬品製造実証研究 | <p>連続生産工程評価・重要工程パラメータ特定・品質管理手法の提案</p> <p>規制にかかる国際動向調査・品質管理手法検討・規制上の推奨事項の提案</p> <p>教育プログラムの全体計画策定・座学および実習用教材の作成・連続生産のレギュラトリーサイエンスに関する教育・講習</p> | | |
| 連続生産実用化に向けた品質管理研究 | <p>フレームワークの要件分析・プロセスモデル/多目的評価モデル構築・フレームワーク構築</p> | | |
| 先端的バイオ製造技術開発 | <p>増殖-分化誘導システムの開発</p> <p>バイオ医薬品の大量生産</p> <p>組織スたんぱく質の品質解析</p> <p>CHL-YN細胞の網羅的遺伝子発現解析</p> <p>代謝解析を通じた培養法の構築</p> <p>抗体医薬品凝集体の連続モニタリング</p> <p>糖鎖修飾の制御</p> <p>生産細胞株構築法の改善</p> <p>人工染色体搭載CHO細胞への高機能化因子の導入</p> <p>新規高機能化因子の同定</p> <p>PEG化断片化抗体の連続的反応分離プロセスの開発</p> <p>薬物就糖抗体の連続的反応分離プロセスの開発</p> <p>クロマトグラフィー連続操作プロセスのモデル化及びシミュレーション</p> <p>抗体付着を抑制する非付着膜表面処理技術の開発</p> <p>高透過性、高分離を達成する分離膜の開発</p> <p>分離膜モジュールシステム設計</p> | | |

図-11 高度製造技術事業の研究開発計画

(2) 資金配分

各課題の資金配分については、下表－18のとおりである。バイオ医薬品連続生産等の基盤技術開発においては、抗体の培養プロセスの高度化と経済性を両立したアップストリーム技術及び設備のダウンサイズ化や工程全体の最適化を行うためのダウンストリーム技術の開発及び実生産プロセスへの運用を想定した連続生産システムの開発を兼ねているため、他の項目よりも多く配分している。

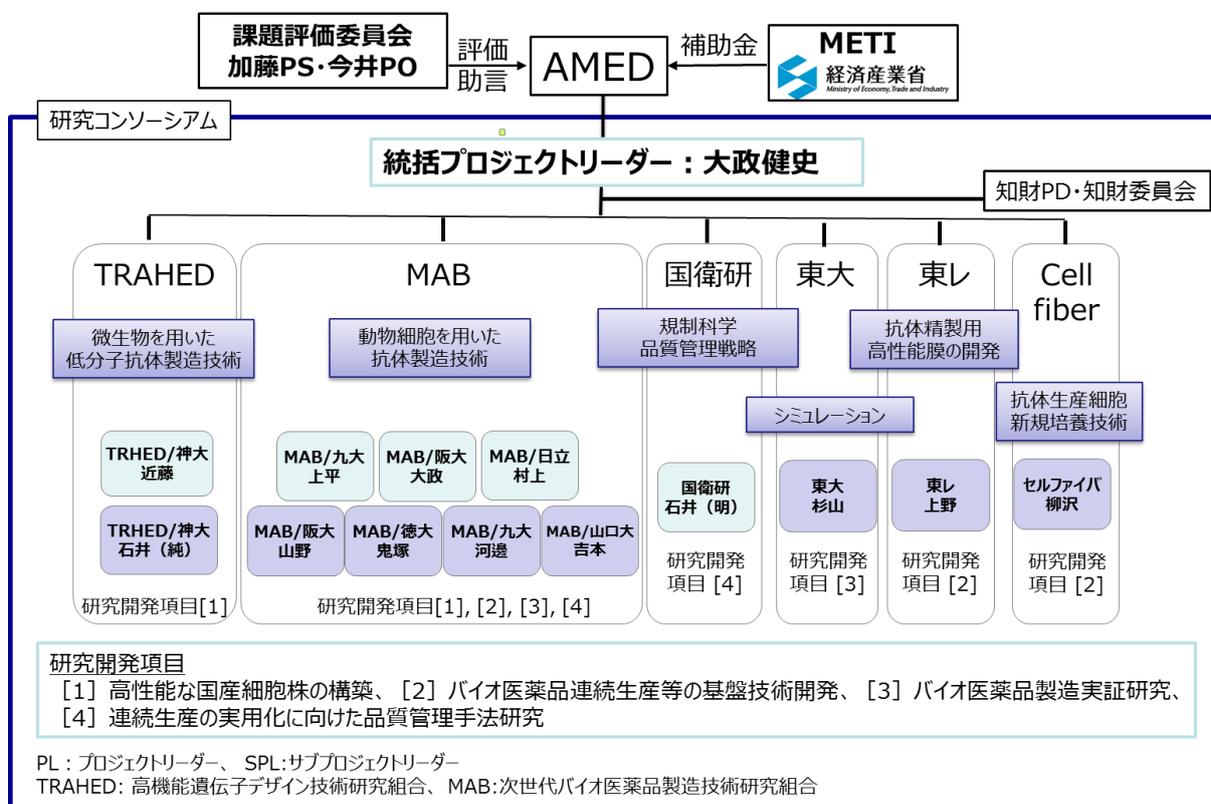
表－18 高度製造技術事業の資金配分

(単位：百万円)

| 研究開発項目 | 2018FY | 2019FY | 2020FY | 合計 |
|----------------------|---------|---------|---------|-------|
| 高性能な国産細胞株の開発 | 461(委託) | 457(委託) | 493(委託) | 1,411 |
| バイオ医薬品連続生産等の基盤技術開発 | 845(委託) | 850(委託) | 871(委託) | 2,566 |
| バイオ医薬品製造実証研究 | 260(委託) | 260(委託) | 460(委託) | 980 |
| 連続生産の実用化に向けた品質管理手法研究 | 71(委託) | 24(委託) | 53(委託) | 148 |
| 先端的バイオ製造技術開発 | 176(委託) | 192(委託) | 221(委託) | 589 |
| 合計 | 1,813 | 1,782 | 2,098 | 5,693 |

(3) 研究開発の実施・マネジメント体制

研究開発の実施・マネジメント体制は下図－12のとおりである。



図－12 高度製造技術事業の実施・マネジメント体制

(4) 知財や研究開発データの取扱い

バイオプロセス工学の分野で著名な専門家である大阪大学の大政健史氏を研究開発責任者とし、各要素技術を有する35企業、4大学、2国研、4団体が結集した「次世代バイオ医薬品製造技術研究組合」(2021年6月時点)が主体となって本事業の実施者を束ね研究開発を行う体制を整備した。本組合では、賛助会員制度を設けており、ここにユーザーとなり得る製薬企業、CMO等を参画させることで、各社の様々なユーザーニーズを研究開発に反映させられる体制としている。これにより、社会実装を十分に考慮したプラットフォームの開発が可能となっている。また、組合として、知財管理等を担う代理人と契約しつつ、組合内にも知財担当者を配置したほか、組合参画機関間で、組合員が以前から有する知財、及びプロジェクト期間中に得られた知財についての共用ルールを定め、プロジェクトにより得られる知財の適切な管理、及びスムーズな研究開発の実施に努めた。

4. 事業アウトプット

(1) 研究開発目標

研究開発目標は下表-19のとおりである。本事業においては抗体の作製から連続生産における品質評価手法まで幅広く行っており、各工程で得られる技術は多岐にわたる。その各工程を利用して開発されるサンプルは今後の技術開発においても大きく利用できる内容であり、アウトプット指標として設定した。

表-19 高度製造技術事業のアウトプット目標

| アウトプット指標 | 目標 | | 設定(変更)理由 |
|---------------------------------------|-----------------|-----|--|
| バイオ医薬品の高度製造技術の各工程の技術を利用した試作品数 (累計) | 最終目標 (2020年) | 26件 | バイオ医薬品の製造においては、培養、精製、ウイルス除去等の各工程が必要である。それらの技術を利用して開発された試作品数は今後の技術開発においても利用できるものであるため、本内容を設定した。 |

(2) 研究開発の成果

本事業におけるアウトプット成果は下表-20のとおり。

表-20 高度製造技術事業のアウトプット成果

| アウトプット指標 | 目標 | | 成果・意義 | 達成状況 | 未達の原因分析/今後の見通し |
|---------------------------------------|------------------|-----|-------|------|----------------|
| バイオ医薬品の高度製造技術の各工程の技術を利用した試作品数 (累計) | 最終目標 (2020年度) | 26件 | 36件 | ○ | — |

具体的なアウトプット事例としては、国産オリジナル細胞 CHO-MK 細胞の開発であり、連続生産に適した高性能な国産細胞株の開発の研究課題にて、独自にチャイニーズハムスター卵巣組織から樹立した CHO 細胞を宿主として、国産オリジナル細胞 CHO-MK 細胞を構築した。当該国産オリジナル細胞 CHO-MK の使用許諾契約を締結し、当細胞を製薬企業等に導出した。国産オリジナル細胞 CHO-MK は従前の CHO 細胞よりも連続生産に適しているため、今後、連続生産がバイオ医薬品製造の主流となった場合に世界での標準の培養細胞として利用される蓋然性が高い。海外産の培養細胞に依存している現状から脱却することで、バイオ医薬品の製造コストの低廉化が期待される。

(3) 活動指標

事業3年間でアクセプトされた論文数や特許出願数は下表-21のとおりである。

表-21 高度製造技術事業の活動指標

| 年度 | 論文数 | 国内特許出願 | 国外特許出願 | PCT出願 |
|-------------|-----|--------|--------|-------|
| 2018~2020年度 | 59 | 24件 | 0件 | 12件 |
| 国際標準への寄与 | | | | |
| なし | | | | |
| プロトタイプの作成 | | | | |
| なし | | | | |

5. 事業アウトカム

(1) 事業アウトカムの内容

事業終了後に目指している社会の姿としては、開発される製造技術が製薬企業等において実装され、バイオ医薬品の製造に使用されている姿である。そのためアウトカムとして、開発成果による製品の導入実績等によって社会実装された件数を指標とする。

(2) 事業アウトカム目標

本事業においてアウトカム目標の当初の設定では2020年度は5件、2025年度は10件としていたが、事業の社会実装がうまく進んだことにより当課内で本アウトカム指標を見直し、下表-22のとりのアウトカム目標に設定した。事務局である次世代バイオ医薬品製造技術研究組合の技術を活かして、組合に参画した住友ベークライト株式会社やエイブル株式会社がプラスチック製シングルユース事業及び独自センサーによる制御技術を活用した小型細胞培養システムを開発したり、住友ベークライト株式会社が抗体医薬品の糖鎖分析のためのサンプル調製を行う全自動糖鎖調整装置を発売する等企業による社会実装が積極的に進められている。

表-22 高度製造技術事業の活動指標

| アウトカム指標 | 目標 | | 実績 | 目標達成の見込み |
|--------------------------------|--------|-----|-----|--|
| バイオ医薬品の高度製造技術開発の社会実装件数 (累積) | 2020年度 | 9件 | 12件 | 目標を達成した。 |
| | 2025年度 | 20件 | — | 2020年度までの事業3年間で累計12件であり、目標達成の可能性は高いと考えている。 |

具体的なアウトカムとしては、連続生産に適した抗体産生CHO-MK細胞に用いる培地である。本培地は灌流培養の培地としての利用はもちろんのこと、フェドバッチ培養（培養途中で栄養等を加えて培養期間を延ばす方法）の増殖培地としても利用が可能である。本培地をCHO-MK細胞の培養に用いた場合、50日間連続培養を実施しても問題ないことが報告されている。

6. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

次世代バイオ医薬品製造技術研究組合では、研究開発した内容を組合に参画している組合員やその賛助会員の企業に対して成果報告会として毎年1回報告している。その報告会は多くの企業等が複数名参加するものであり、産官学が一堂に会するため、技術の共有と企業の共同研究等のマッチングの場として利用されている。この場をさらに多くの企業が効率的に利用することがアウトカム達成に向け重要となる。また、事業終了から3年の間に国内の製薬企業やCMOで抗体の製造や少量多品種に対応したバイオ医薬品の製造方法の国内承認の実現及び製造ラインへの実装を行うとともに、2020年度まで実施していた「糖鎖利用による革新的創薬技術開発」においても本事業で作製された抗体やその製造方法を利用することが想定されるので、事業間連携も進めていくことがアウトカム達成に向けて必要である。

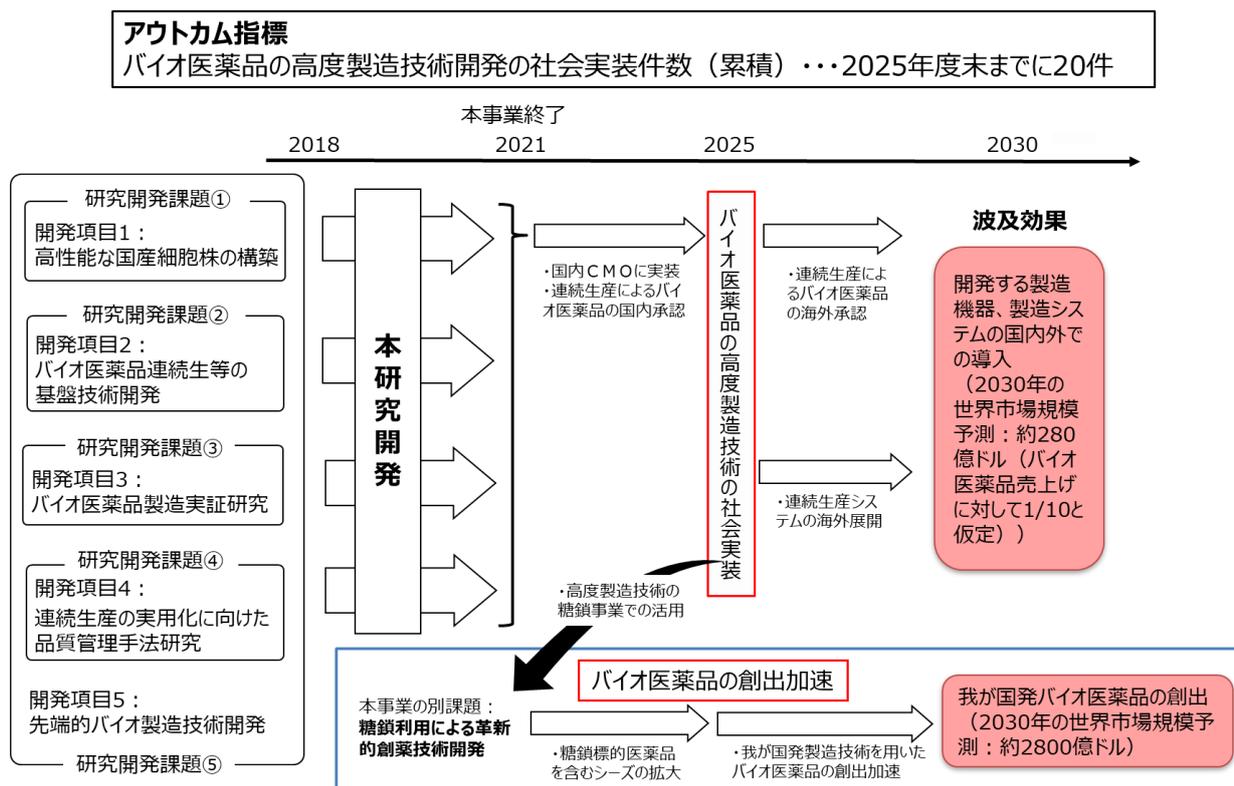


図-13 高度製造技術事業のロードマップ

7. 費用対効果

全世界で開発中（第一相試験以上）の抗体医薬品の5%が我が国の製薬企業が開発している抗体医薬品となっている（2014年7月時点。産業レポート No. 5 医薬産業政策研究所 2014年12月）。抗体医薬品の売上の中の25%が製造コストとすると、2030年の抗体市場が2800億ドルと予測されていることから、少なくとも35億ドルの市場獲得が見込まれる。さらに、海外市場の獲得も含めれば35億ドル以上の効果が見込まれる。

開発の効果としては、培養連続化による設備投資低減、培地原材料費増大防止、精製連続化による回収率向上、溶媒削減、品質向上による歩留まり向上、さらにはプロセス開発時間の大幅な短縮が挙げられるが、それぞれ定量的に記述することが困難であるため、培養連続化による設備投資低減、培地原材料費増大防止のみに絞り効果を算出する。国内の年間抗体医薬販売重量1200kgの全てが本研究開発で確立した連続生産技術で生産されると仮定すると、生産コスト50\$/g、連続化によるコスト低下14%、10年間継続、110¥/\$とすると、 $1,200,000 [g/y] \times 50 [$/g] \times 110 [¥/$] \times 0.14 \times 10 [y] = 92.4$ 億円の費用削減効果が算出される。

世界と対抗しうる微生物による次世代の低分子抗体生産の独自基盤という成果が得られた。こ

の成果は今後、様々な次世代抗体やバイオ医薬品開発という内容にも貢献でき、2024年のバイオ医薬品の世界の市場規模予測である40兆円の1%に本研究開発成果が活用されれば、その経済効果は4,000億円と推定される。

既存のプロテインAカラムによる精製に対し、当該成果の分離膜・吸着繊維の併用システムでの代替が達成できれば、抗体医薬製造における初期投資を半減、また材料コストとしては1/10程度に低減できると期待される。

連続培養にてIgG1抗体生産量はバッチ式に比べて50%以上の向上、連続培養における培地消費量30%低減を達成。

D 患者層別化マーカー探索技術の開発

| | | | | | | | |
|--------------|---|---------|------------------|---------|---------|-------|-------|
| 上位施策名 | <ul style="list-style-type: none"> ○ 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、令和 2 年 3 月 27 日閣議決定、令和 3 年 4 月 9 日一部変更） ○ 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、令和 2 年 3 月 27 日閣議決定、令和 3 年 4 月 9 日一部変更、令和 2 年 3 月 27 日健康医療戦略推進本部決定、令和 3 年 4 月 6 日一部変更） ○ 日本再興戦略 2016（平成 28 年 6 月 6 日閣議決定） ○ 第 5 期科学技術基本計画（平成 28 年 1 月 22 日閣議決定） ○ 未来投資戦略 2017（平成 29 年 6 月 9 日閣議決定） | | | | | | |
| 担当課室 | 商務・サービスグループ 生物化学産業課 | | | | | | |
| 目的 | <p>抗がん剤等に使われる医薬品には、患者の体質によっては効果が発揮されたり発揮されなかったりするものが多く存在する。治療の観点からも医療費の観点からも、効果がなく副作用の強い医薬品を使用し続けることは好ましくなく、適切な薬剤を適切な患者に届けることが重要である。それらの効果の有無については、患者の体内にあるバイオマーカーによって大きく作用する。患者体内にある薬剤の効果の有無を層別化するマーカーを探索する中で、マーカー探索における基盤技術の開発を行い、個別化医療の推進を目指す。</p> | | | | | | |
| 類型 | 複数課題プログラム / 研究開発課題（プロジェクト） / 研究資金制度 | | | | | | |
| 実施時期 | 2019 年度～2023 年度（5 年間） | 会計区分 | 一般会計 / エネルギー対策会計 | | | | |
| 評価時期 | 事前評価：2018 年度、中間評価：2021 年度、終了時評価：2024 年度 | | | | | | |
| 実施形態 | 国 → AMED（委託） → アカデミア等（定額補助） | | | | | | |
| プロジェクトリーダー | 上田 龍三 バイオ産業情報化コンソーシアム | | | | | | |
| 執行額 (百万円) | 2019 年度 | 2020 年度 | 2021 年度 | 2022 年度 | 2023 年度 | 総執行額 | 総予算額 |
| | 1,483 | 1,605 | 執行中 | 要求中 | 要求予定 | 3,088 | 3,088 |

1. 国内外の類似・競合する研究開発等の状況

バイオマーカーは通常の診療、診断だけでなく、医薬品の開発でも活用されるもので、その中でも患者層別化マーカーは早期臨床試験以降、治療に至るまで利用される重要なバイオマーカーである。がん領域臨床試験の各フェーズにおける患者層別化マーカーの効果については、抗がん剤 908 剤を対象に解析をした事例があり、患者層別化マーカーを利用することで各フェーズの移行確率が上昇し、特に企業開発費の約 50%を占める後期臨床試験（フェーズ II, III）での効果が高い結果が報告されている。

がん領域におけるバイオマーカーは、診断、治療選択のために腫瘍組織検体（生検）を用いた体細胞変異等の遺伝子検査が臨床で実用化されている。国内でも複数の遺伝子変化を同時に検査できる遺伝子パネル検査が保険収載され、精密化医療の実装が進んでいる。

さらに、がん免疫療法においては、臨床効果に個人差があることや免疫関連の重篤な副作用のリスクがあること、高額な治療法であることから、PD-L1、ネオアンチゲン、腫瘍浸潤活性化T細胞などの患者層別化マーカーの探索が進められている。

生検は侵襲性が高いことから、血液、尿などの低侵襲性の検体を用いるリキッドバイオプシーによるバイオマーカーが注目されており、国内でも、がんや認知症の早期診断を目指した体液中マイクロRNA測定基盤技術開発事業により、国立がん研究センター、東レ、東芝、アークレイなど産学連携の研究開発が行われた。また、同じく国立がん研究センターが中核機関となり、ctDNAを解析対象としたリキッドバイオプシーによるがん個別化医療の実現を目指したプロジェクト「CIRCULATE-Japan」が2020年にスタートした。

がんにおけるバイオマーカーに関しては、治療メカニズムに直結するエストロゲン受容体（ER）やHER2などの単一バイオマーカー検査により患者の層別化を行ってきたが、画期的ながん免疫療法の登場により、PD-L1のような単一バイオマーカーでは限界があり、免疫細胞ネットワーク全体を分析することで適切なバイオマーカーを探索するアプローチが注目されてきた。正確に患者を層別化する新規診断法を開発するには、異なる免疫シグニチャーの背景にあるメカニズムを理解することがより重要とされるようになった。

米国NIHのCancer Immune Monitoring and Analysis Centers and Cancer Immunologic Data Commons (CIMAC-CIDC)は、マスマイトメトリーやRNAシーケンスなど新しい技術とデータ解析により、がん免疫療法の研究と初期段階の臨床試験をサポートするリソースとしての機能が期待されている。

精神・神経疾患領域に関しては、疾患の病態解明が不十分で、客観的診断法がなく、治療効果を反映するバイオマーカーが特定されていないため、薬剤開発の成功率が低く、バイオマーカーの必要性が高い。精神・神経疾患領域におけるバイオマーカーの重要性については、産学官の連携によるMRI、CT、PETなどのイメージングバイオマーカー開発の重要性に関して提言されている。

米国ではアルツハイマー病（AD）の予防・治療の対象として重要な軽度認知障害（MCI）などの早期段階を、画像診断やバイオマーカーを用いて精密に評価するAlzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)が進んでいる。

国内においてもJ-ADNIが開始され、MRIやPETスキャンなどの画像診断法、脳脊髄液などの体液のバイオマーカー測定や認知機能・生活機能テストが行われ、データが蓄積されている。この大規模な臨床研究データにより、日本人におけるMCIが認知症に進展していく過程が日米で極めて類似していることが明らかになった。認知症領域の臨床研究は実用化に向けてプロトコルを設定して実施されており、今後国際的な治療薬の研究開発への貢献が期待されている。

2. 研究開発の内容

(1) 研究開発の全体構成

研究開発の全体構成は下表-23のとおりである。

表-23 層別化マーカー事業の研究開発全体構成

| 研究開発項目 | | 実施者 |
|---|--|--------------------------------|
| 研究開発課題① がん免疫モニタリングによる患者層別化を行う基盤技術の開発 | 免疫応答モニタリングによるがん免疫の全容理解に基づく新規層別化マーカーの開発 | 一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム 上田 龍三 |

| | | |
|---|---|---|
| 研究開発課題② 医療ニーズの高い特定疾患・ 薬剤に対する患者層別化基盤 技術の開発 | 新たな肝がん高危険群患者層別 化マーカーの開発実用化研究 | 国立大学法人金沢大学 金子 周一 |
| | アミノ酸プロファイルによるがん 免疫微小環境の代謝リプログラ ミング評価とがん免疫治療患 者層別化技術の開発 | 地方独立行政法人神奈川県立 病院機構神奈川県立がんセン ター 笹田 哲朗 |
| | 血液バイオマーカーによる認知 症の統合的層別化システムの開 発 | 国立研究開発法人国立長寿医 療研究センター 中村 昭範 |
| 研究開発課題③ 潜在疾患マーカー同定による 新規創薬基盤技術のフィージ ビリティ研究 | 潜在疾患マーカー同定による新 規創薬基盤技術のフィージビリ ティ研究 | 国立研究開発法人産業技術総 合研究所 夏目 徹 |

(2) 各研究開発項目の実施内容

研究開発課題 ① がん免疫モニタリングによる患者層別化を行う基盤技術の開発

免疫応答モニタリングによるがん免疫の全容理解に基づく新規層別化マーカーの開発

本プロジェクトでは、ニボルマブ等免疫チェックポイント阻害薬を用いたがん免疫療法が有効である、がん患者を絞り込み層別化するためのマーカーを見出し、診断薬・機器として開発するための研究開発を行っている。本プロジェクトは4要素の研究開発から成り、要素1はがん患者血液の免疫細胞解析、要素2はがん組織中の免疫細胞解析、要素3はデータベース・解析ツールの開発、要素4は層別マーカー実用化のための診断機器開発と検証を実施している。

要素1では、以前見出していた血液での層別化マーカーの性能を肺がんと泌尿器科がんでの臨床研究で検証し、PD-1 阻害薬の効果を既存のがん組織 PD-L1 検査に比べ非常に高い効率で予測できることを確認した。さらにPD-1 阻害薬の効果と強く相関する新規免疫細胞 (Th7R CD4⁺ T細胞) 群を発見し、前向き臨床観察研究を7がん種で開始した (R3 年度)。要素2では、同定していたがん組織での層別化マーカーについて、検証のための臨床研究を行い、手動型の解析機器を用いた企業主導治験へと導出した。このマーカーの解析機器・試薬については、導出先企業より一般販売されることになった (R3 年度)。さらにがん組織と血液の関連解析により、治療効果が長期に持続する患者に特徴的なマーカーを見出し、治療中断マーカーの可能性を示した。要素3では、体系的がん免疫データベースとデータ解析ツール一体化システムである「がん免疫ビブリオテカ」を開発し、連携研究者間での限定公開による問題点の洗い出しを行い、研究者及び製薬企業に向けた社会実装の準備を完了した (R3 年度)。要素4では、要素1の研究成果を臨床現場で体外診断薬および医療機器として実用化するべく、末梢血 (全血) での測定法を確立し自動化機器を試作した。世界唯一の網羅的リン酸化自動計測機器については、プロトタイプ機器を作製し関連特許を出願した。

研究開発課題 ② 医療ニーズの高い特定疾患・薬剤に対する患者層別化基盤技術の開発

②-1 新たな肝がん高危険群患者層別化マーカーの開発実用化研究

肝がんは肝炎ウイルスに感染している5億人以上の患者と、人口の2-3割が罹患している生活習慣病を背景に発症し、全世界で年間70万人以上が死亡している。本研究では新たな肝がんマーカーである血清ラミニン γ 2単鎖 (LG2m) を用いて、全自動測定法の確立、肝がんの発症前予測、発がんに関わる機序について解析した。400例の前向き多施設共同研究を行い、LG2mの測定は20倍高く発がんリスクの集団を層別化できることを報告した。現在、世界最大の延べ8,000例の患者を

対象に肝発がん前予測の前向き多施設共同研究を行っている。また LG2m が機能性分子であること、融合遺伝子が存在し、がん遺伝子として働くことを見出した。令和3年度に分子標的薬候補となる新たな活性阻害抗体の作製に成功した。

②-2 アミノ酸プロファイルによるがん免疫微小環境の代謝リプログラミング評価とがん免疫治療患者層別化技術の開発

本研究の目的は、血中アミノ酸の解析により免疫チェックポイント阻害薬（ICI：抗 PD-1/PD-L1 抗体）の有効な患者を的確に選別する層別化マーカー・技術を開発することである。

ICI 治療される進行肺がん患者 104 名を臨床試験に登録し、血中アミノ酸のプロファイルを解析した。複数のアミノ酸濃度の組み合わせからなる、治療効果予測に有用な高精度マーカーを同定した（令和3年度中に知財化する予定）。また、アミノ酸解析の重要性を理論的に裏付けるために患者の血液・腫瘍組織・便検体を解析し、アミノ酸プロファイルに関連する遺伝子変化を解明した。

微量のアミノ酸代謝物を高精度に測定するための質量分析法を臨床検査会社（GLP 認証）に技術移管し、臨床検査としての標準化を行った。

ICI 治療患者層別化技術の実用化に向けて医療機器プログラムとしての薬事申請要件を確認するため、PMDA 相談を繰り返して実施（6回）し助言・指導を受けた。

②-3 血液バイオマーカーによる認知症の統合的層別化システムの開発

認知症の効果的な治療法や予防法を開発するためには、早期診断や進行予測に役立つ層別化マーカーが必須である。本研究では血液バイオマーカー（BM）を組み合わせ、認知症のリスクや病型を層別化するシステムの開発を行っている。

血液アミロイド β （A β ）BM の実用化に向けた取り組み：本 BM はアルツハイマー病の発症前診断に有用で医療ニーズが高い。島津社の測定システムが体外診断機器として承認されたことを受けて WG を立ち上げ、実用のための適正使用指針を策定した。また、承認範囲の拡大や保険収載を目指して前向き研究を推進した。コロナ禍に影響されたが目標症例数（200 例）の約 6 割を達成した。

その他の認知症関連血液 BM の開発と検証：タウ病理を捉える血液 BM として p-tau181 の検証を行い、その臨床的有用性を確認した。また、神経変性を捉える BM として、血漿 NfL、GFAP に加え、新規開発による Neurogranin の特定分子の比も期待できることを明らかにした。更に、レビー小体型認知症についても複数の BM 候補を抽出した。また、マルチオミクス解析による異なる視点での BM 開発にも取り組んでいる。

アルツハイマー病の超早期診断に有用な血液 A β マーカーの実用化が明確に視野に入り、更にタウ病理や神経変性を捉える血液 BM の検証も進んだ。これらは治療薬開発の際の対象者スクリーニングに用いることにより、治験に関わるコストを最大で 50% 近くまで低減できる可能性があり、治療薬開発の促進に繋がると期待される。また、本層別化システムが完成したら未病期の高齢者の認知症リスクの推定が可能となるため、早期の非薬物介入やリスク管理に役立つ。

研究開発課題 ③ 潜在疾患マーカー同定による新規創薬基盤技術のフィージビリティ研究

潜在疾患マーカー同定による新規創薬基盤技術のフィージビリティ研究

健常者/患者の血液検体をマルチオミクス解析（血液中のタンパク質や代謝物を網羅的に測定すること）により比較し、疾患の発症・進行を予測し、早期の介入治療を可能とする潜在疾患マーカー探索が可能であることを検証することが目的である。アルツハイマー病に代表される認知症は 10～20 年という年月で発症し、発症してからの治療が困難な疾患であり、早期診断/発症予測を可能する潜在疾患マーカーが希求されていた。

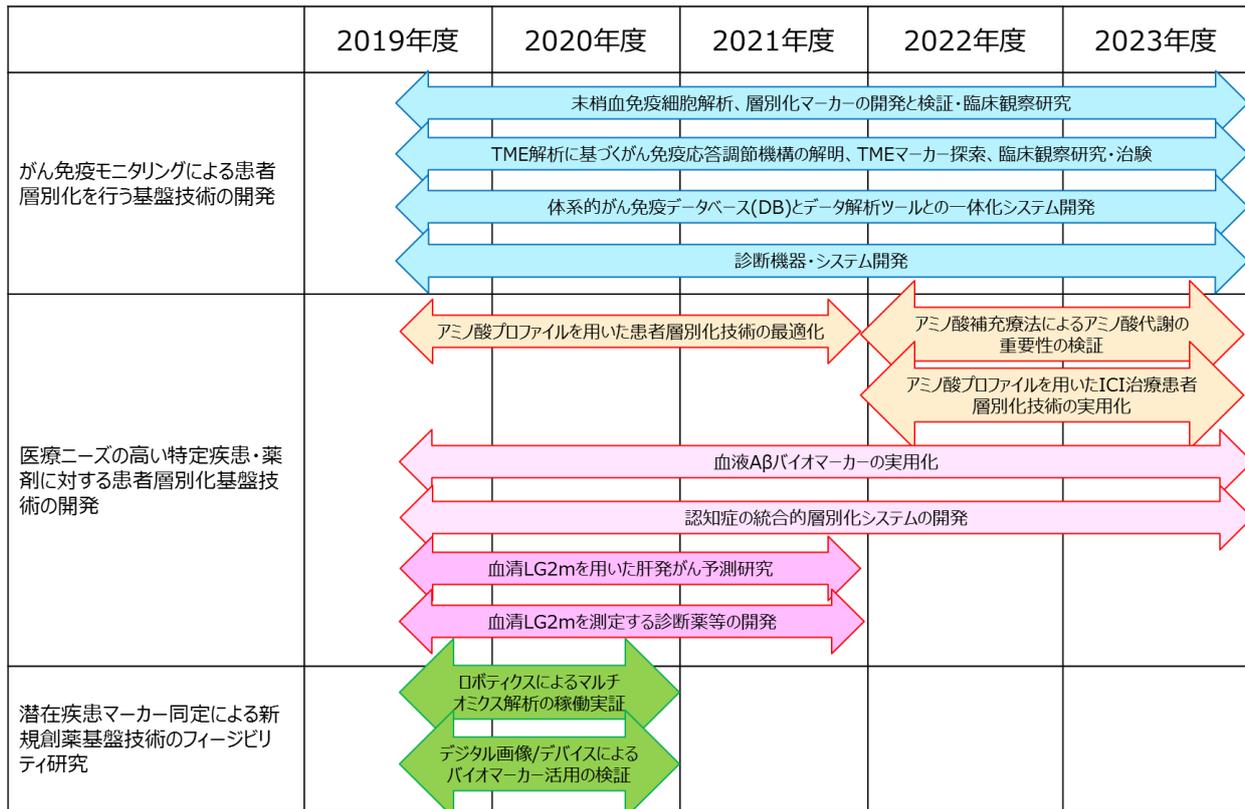
本研究では、認知症の診断治療の国内の拠点である、国立長寿医療研究センターにおいて採血された血液検体の①認知障害なし、②非進行性の軽度認知障害、③進行性の軽度認知障害、④認知症という疾患の進行の時系列を追うことができる 4 つの群合計 352 人の、血中のたんぱく質・代謝物・脂質約 4000 分子を定量測定するというマルチオミクス解析を実施した。その結果、認知症の発症フェーズのうち、特に認知障害なしの状態から軽度認知障害の発症へ至った群を精度良く判別する新規のバイオマーカー（たんぱく質）候補を 3 つ得ることができた。認知症において、このよ

うな発症早期のマーカ―はこれまでに皆無であった。また、品質の高い大規模なデータが得られたため、AI 機械学習を用い、軽度認知障害からアルツハイマー病への発症予測も可能であることが示された。そののみならず、健常者と患者群との間で変化している分子群に着目することにより、認知症発症の分子メカニズムに関わる仮説の提唱にも成功し、新たな創薬ターゲット候補も得た。

3. 研究開発の実施・マネジメント体制等

(1) 研究開発計画

各研究開発項目の計画は下図－14 のとおりである。



図－14 層別化マーカ―事業の研究開発計画

(2) 資金配分

資金配分は下表－25 のとおりである。がん免疫モニタリングによる患者層別化を行う基盤技術の開発については、末梢血のような低侵襲性検体から免疫チェックポイント阻害薬の患者層別化マーカ―の開発やがん免疫モニタリング解析と浸潤する免疫細胞解析の相関分析、臨床情報と関連したシステムの構築を行うために予算配分を多くしている。

表-25 層別化マーカー事業の資金配分

(単位：百万円)

| 研究開発項目 | 2019FY | 2020FY | 2021FY | 2022FY | 2023FY | 合計 (2020FY 時点) |
|---------------------------------|----------|----------|--------|--------|--------|----------------------|
| がん免疫モニタリングによる患者層別化を行う基盤技術の開発 | 800 (委託) | 868 (委託) | - (委託) | - (委託) | - (委託) | 1,668 |
| 医療ニーズの高い特定疾患・薬剤に対する患者層別化基盤技術の開発 | 583 (委託) | 637 (委託) | - (委託) | - (委託) | - (委託) | 1,220 |
| 潜在疾患マーカー同定による新規創薬基盤技術のフィジビリティ研究 | 100 (委託) | 100 (委託) | 0 | 0 | 0 | 200 |
| 計 | 1,483 | 1,605 | 執行中 | 予算要求中 | 予算要求予定 | 3,088 |

(3) 研究開発の実施・マネジメント体制

実施マネジメント体制は下図-15のとおりである。日本バイオ情報コンソーシアム (JBIC) が事務局を行い、各事業内容や研究開発成果においても有機的な連携を行いながら情報交換を行い、最終的に層別化マーカーが分析機器メーカー等と連携して基盤技術の体制を構築できるよう目指している。

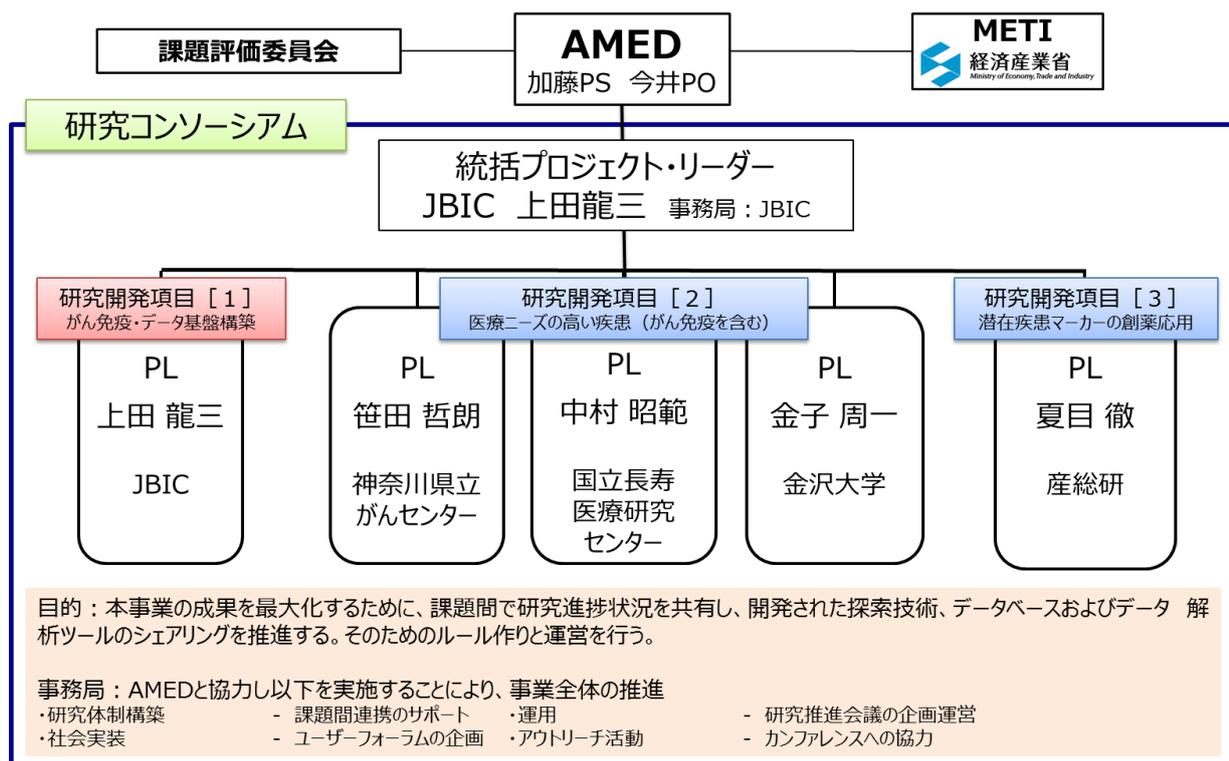


図-15 層別化マーカー事業の実施・マネジメント体制

(4) 知財や研究開発データの取扱い

事務局である JBIC が主体となって「知財基本方針」を作成し、事業者に合意いただいている。各課題においては「知財基本方針」に則り対応しているとともに、課題間の成果についても効率的

に活用できるような体制を構築した。また、課題間相互の情報共有については、「研究推進全体会議」をAMED主催（事務局JBIC）で年1回開催している。また、研究開発項目1については、JBIC主催の成果報告会を開催し、製薬企業等に成果報告をしつつ、各製薬企業との連携を行えるような体制を築いている。

4. 事業アウトプット

(1) 研究開発目標

層別化マーカー事業のアウトプット目標は表-26のとおり。

表-26 層別化マーカー事業のアウトプット目標

| アウトプット指標 | 目標 | | 設定（変更）理由 |
|----------------------------|------------------|-----|---|
| 同定・検証された新規層別化マーカー数 （累計） | 中間目標 （2021年度） | 3件 | 実用化が見込まれる層別化可能な新規マーカーが5年間で4件ずつ程度見つかること、及び失敗するケースもあることを想定し、2023年度までに累計で10件と設定 |
| | 最終目標 （2023年度） | 10件 | |
| 新規バイオマーカー探索技術の開発数 （累計） | 中間目標 （2021年度） | 4件 | 特許を取得可能なレベルの探索技術として、例えば免疫細胞解析、リン酸化解析、エピゲノム解析のそれぞれについて、高精度にマーカーを同定する計算技術が2件程度、検体の処理技術を含む解析技術が2件程度開発されることを想定し、2023年度までに累計で10件と設定。 |
| | 最終目標 （2023年度） | 10件 | |

(2) 研究開発の成果

層別化マーカー事業のアウトプット成果は表-27のとおり。

表-27 層別化マーカー事業のアウトプット成果

| アウトプット指標 | 目標 | | 成果 | 達成状況 | 未達の原因分析/ 今後の見通し |
|----------------------------|------------------|-----|----|------|--------------------|
| 同定・検証された新規層別化マーカー数 （累計） | 中間目標 （2021年度） | 3件 | 9件 | ○ | — |
| | 最終目標 （2023年度） | 10件 | — | — | — |
| 新規バイオマーカー探索技術の開発数 （累計） | 中間目標 （2021年度） | 4件 | 4件 | ○ | — |
| | 最終目標 （2023年度） | 10件 | — | — | — |

(3) 活動指標

層別化マーカー事業の活動指標は表-28のとおり。

表-28 層別化マーカー事業の活動指標

| 年度 | 論文数 | 国内特許出願 | 国外特許出願 | PCT 出願 |
|--------------|-------|--------|--------|--------|
| 2019~2020 年度 | 287 件 | 3 件 | 0 件 | 0 件 |

| 国際標準への寄与 |
|----------|
| なし |

| プロトタイプの実成 |
|-----------|
| なし |

5. 事業アウトカム

(1) 事業アウトカムの内容

実用化が見込まれるマーカーシーズを持つ事業者を採択し、それぞれのシーズから薬事申請に繋げることを想定し、アウトカム指標は2028年度までに「層別化マーカー探索技術の開発成果に基づく診断薬/診断機器の薬事申請件数」累計3件と設定した。

新有効成分含有医薬品の薬事承認数は年平均40件程度であり、臨床試験のフェーズⅢから薬事承認される医薬品の割合を50%とすると、フェーズⅢに入る医薬品は年80件程度と想定される。事業が終了する2023年度までにフェーズⅢで層別化マーカーを利用する割合を医薬品全体の10%（現時点では1~2%）まで引き上げることを想定し、アウトカム指標は2028年度までに「臨床試験のフェーズⅢで層別化マーカーを利用した件数」累計60件と設定した。

(2) 事業アウトカム目標

層別化マーカー事業のアウトカム目標は表-29 のとおり。

表-29 層別化マーカー事業のアウトカム目標

| アウトカム指標 | 目標 | | 目標達成の見込み |
|---|---------|------|--|
| 層別化マーカー探索技術の開発成果に基づく診断薬/診断機器の薬事申請件数（累積） | 2023 年度 | 1 件 | 現状は0件であるが、現在民間企業とアカデミアが共同研究を率先して行っており、現在研究中の肝がん、肺がん、認知症などの疾患の層別化マーカーの出口への導出を行っているところ。 |
| | 2028 年度 | 3 件 | 同上 |
| 臨床試験のフェーズⅢで層別化マーカーを利用した件数（累積） | 2023 年度 | 20 件 | 現状は0件であるが、現在参画している事業者には多くの臨床医が関与しており、よりよい医療を社会に普及させることを目的として層別化マーカーを組み込んだ臨床試験への導出が見込まれる。 |
| | 2028 年度 | 60 件 | 同上 |

6. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

本プロジェクトでは、層別化マーカーシーズを同定・検証し、そのマーカーシーズを実用的なマーカーとして診断薬等へ実装するため分析メーカー等と連携して課題を進めていくことになっており、事業期間内に見出したマーカーシーズをもとに民間企業等と連携して医薬品等に結び付ける制度設計を考えている。また、事業には臨床医や病院も参画していることから臨床現場のニーズに即したマーカーを開発し、実際に治験で利用してもらう環境も同時に整備できるような環境を課題内で築いている。実施者が企業や病院と連携するエコシステムを継続して回し続けることで、事業終了後数年で診断薬の薬事申請やフェーズⅢの治験薬への利用件数は増加する見込みである。

アウトカム指標

層別化マーカー探索技術の開発成果に基づく診断薬/診断機器の薬事申請件数（累積）・・・2028年度末までに3件
臨床試験のフェーズⅢで層別化マーカーを利用した件数（累積）・・・2028年度末までに60件

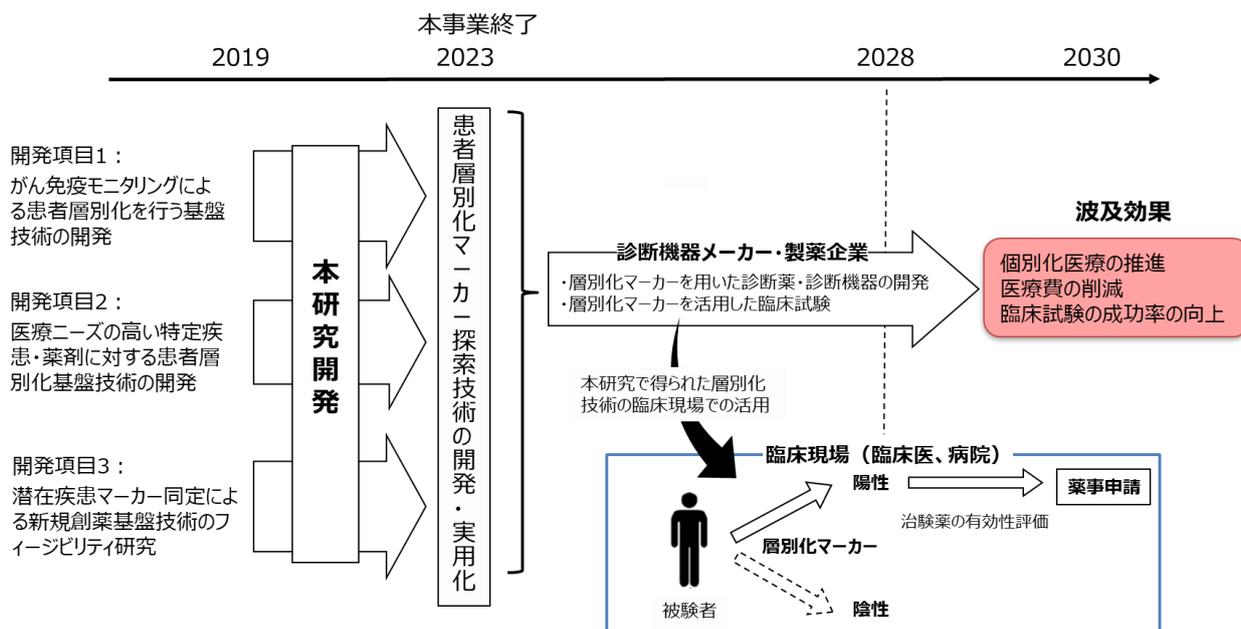


図-16 層別化マーカー事業のロードマップ

7. 費用対効果

個別化医療が最も期待されている抗がん剤の世界の市場規模は約 850 億 US ドル（国内は約 1 兆円：2016 年時点）で、今後も年 7%以上の伸びが期待される。

本事業の成果として開発される層別化マーカーによって、臨床試験の成功率が高まり、日本発の抗がん剤のシェアを現在より 0.1%上昇できれば、少なくとも年 100 億円を超える経済効果が見込まれる。

本事業の成果により、抗がん剤の平均奏効率を 5%高めることができれば、国内で無駄な医療に使用されている医療費を少なくとも年 500 億円削減できる。

がんの罹患に伴う我が国の年間労働損失は最大 1 兆 8 千億円と試算されており、本事業の成果として、個々のがん患者に対する効果的な治療が可能となり、上記損失の 1%を削減できれば年 200 億円程度の経済効果を発揮する。

がん組織での層別化マーカーは、現在全世界で研究試薬として販売しており、当面は 40 億円程度の売り上げを見込み、体外診断薬として承認されれば 100 億程度の経済効果が期待できる。網羅的リン酸化自動計測機器については、研究機器・試薬として開発しているが、診断・臨床検査向けの開発も考えられ国内で 10 億円、全世界で 100 億円程度の売上を見込んでいる。

免疫チェックポイント阻害薬 ICI の治療選択に有用な臨床検査法が開発されれば、国内で年間 13 億円、海外で年間 1000 億円の売り上げが期待できる（現在臨床的に使用されている PD-L1 発現検査

の市場規模を参考に計算したが、ICI 治療の適応拡大に伴いさらなる市場拡大も期待される)。

アルツハイマー病の超早期診断に有用な血液 A β マーカーの実用化が明確に視野に入り、更にタウ病理や神経変性を捉える血液 BM の検証も進んだ。これらは治療薬開発の際の対象者スクリーニングに用いることにより、治験に関わるコストを最大で 50% 近くまで低減できる可能性があり、治療薬開発の促進に繋がると期待される。また、本層別化システムが完成したら未病期の高齢者の認知症リスクの推定が可能となるため、早期の非薬物介入やリスク管理に役立つ。仮に認知症の発症を 1 年遅らせることができるだけでも社会的・経済的効果は非常に大きく、年間コストを 3,000 億円削減できるとの試算もある。

肝発がん予測マーカーとして保険収載されれば、少なくとも保険点数 100 点 \times 1000 万人 = 100 億円/年の経済効果が推定される。また、今後、コンパニオン診断薬と治療薬の開発が進み、1,000 億円/年以上の経済効果が推定される。

認知症分野の創薬市場は 2015 年実績で 1442 億円 (富士経済)、現時点では 2000 億円以上に達していると予測されている。別の調査では 34 億米ドル以上ともされている (グローバルインフォメーション)。認知症の創薬分野ではモデル生物の作製や治験実施が極めて困難とされており、発症分子メカニズムの解明は認知症の治療薬開発に大きく貢献すると想定される。