

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)

中間評価 補足説明資料

2022年1月20日
商務・サービスグループ
生物化学産業課

I . 複数課題プログラムの概要

事業の目的	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。						
	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、次のプロジェクトを実施した。						
	A 糖鎖利用によるバイオ医薬品の高度創薬技術の開発			2016年度（H28）～2020年度（R2）			
	B バイオ医薬品の高度製造技術開発			2018年度（H30）～2020年度（R2）			
	C 革新的中分子創薬基盤技術開発			2018年度（H30）～2020年度（R2）			
	D 患者層別化マーカー探索技術の開発			2019年度（R1）～継続実施中			
類 型	複数課題プログラム / 研究開発課題（プロジェクト） / 研究開発資金制度						
実施期間	2013 年度～2026 年度 （14年間）			会計区分	一般会計 / エネルギー対策特別会計		
評価対象時期	2018 年度～2020 年度 （3年間）						
執行額 （百万円）	2018FY	2019FY	2020FY	20**FY	20**FY	総執行額	総予算額
	5,744	5,594	6,108	-	-	44,856	51,341

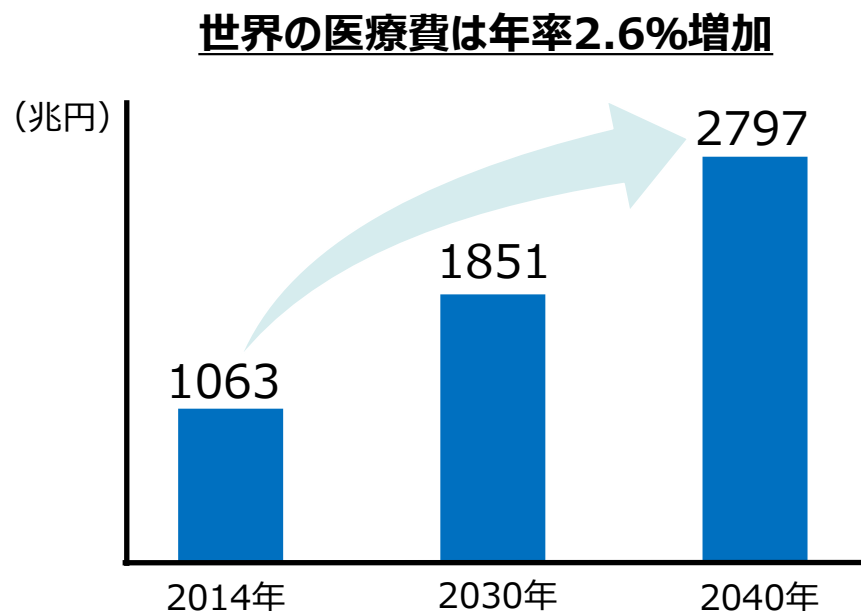
※総執行額（H25～R2）
総予算額（H25～R3）

2. 本プログラムの政策的位置づけ／背景について

3

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

医薬品は自動車にも匹敵する市場規模に



出典：The Lancet, Vol.389, P.2005-2030

	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」

抗体医薬や核酸、ペプチド医薬は市場拡大ポテンシャルが高い

		市場規模 (2020年)	成長率 (20-30)	市場規模 (2030年)
中分子 医薬	核酸医薬	4500億円	高(17%)	2.1兆円
	ペプチド医薬	3.2兆円	中(8%)	4.7兆円
高分子 医薬	抗体医薬	16兆円	中(8%)	23兆円
	タンパク質医薬	6.4兆円	低(4%)	10兆円

出典：2020年12月23日、医薬品開発協議会、参考資料2のP.12 を基に作成

時価総額の上位100社に入る数は、医薬品産業（10社）が自動車産業（2社）を大きく上回る

順位	会社名	時価総額(兆円)	順位	会社名	時価総額(兆円)
4	テスラ	129.3	49	アッヴィ	24.2
13	J&J	48.7	50	メルク	24.0
24	ファイザー	33.0	58	ノバルティス	21.1
29	トヨタ自動車	29.5	62	アストラゼネカ	20.1
32	イーライリリー	28.9	97	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ	14.5
45	アボット・ラボラトリーズ	25.5	99	サノフィ	14.2

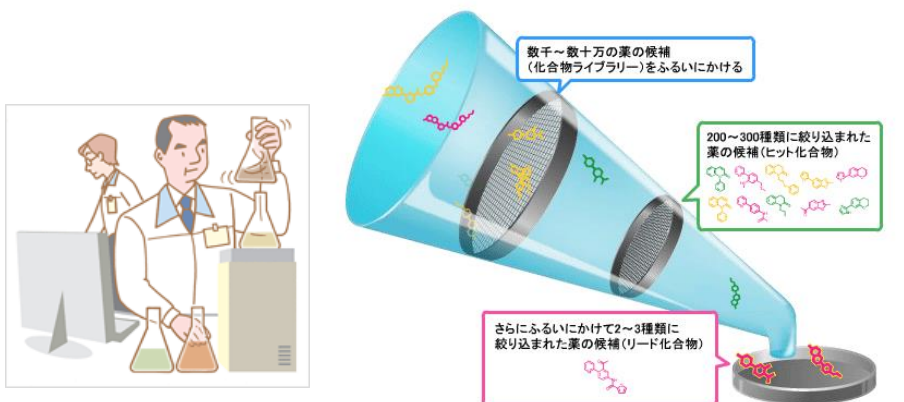
出典：各社HPより作成 2021年11月25日時点

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

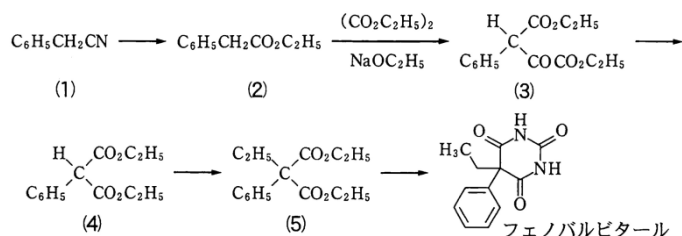
従来の医薬品開発
(低分子化合物のみ)

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。



画像引用：カルナバイオサイエンス(株)ウェブサイトより

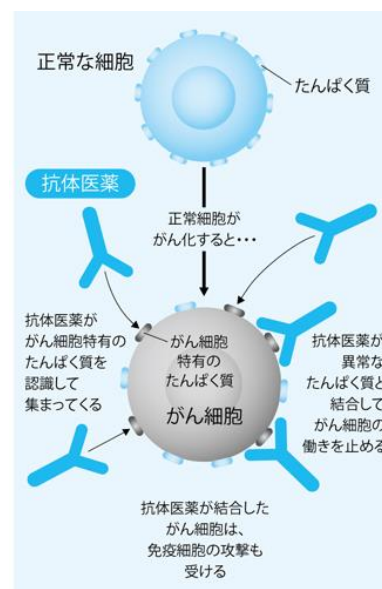


現在の医薬品開発
(バイオ医薬、中分子医薬等)

プラットフォームの選択、技術開発

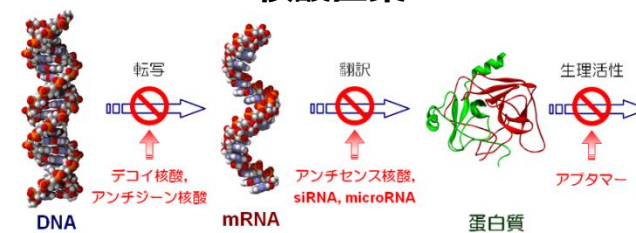
- バイオテクノロジーの発展により、化学ではなく生物を活用した医薬品の開発・製造が可能に。
- 医薬品のプラットフォームの種類が拡大しており、その選択や技術開発が重要なテーマに。

抗体医薬



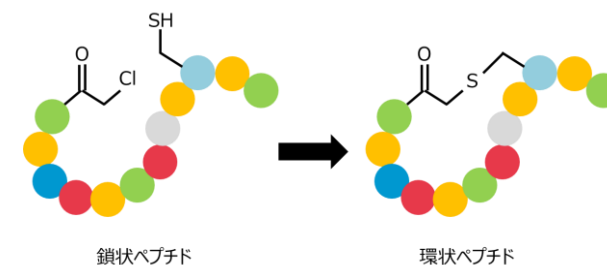
画像引用：日本製薬工業協会ウェブサイトより

中分子医薬 核酸医薬



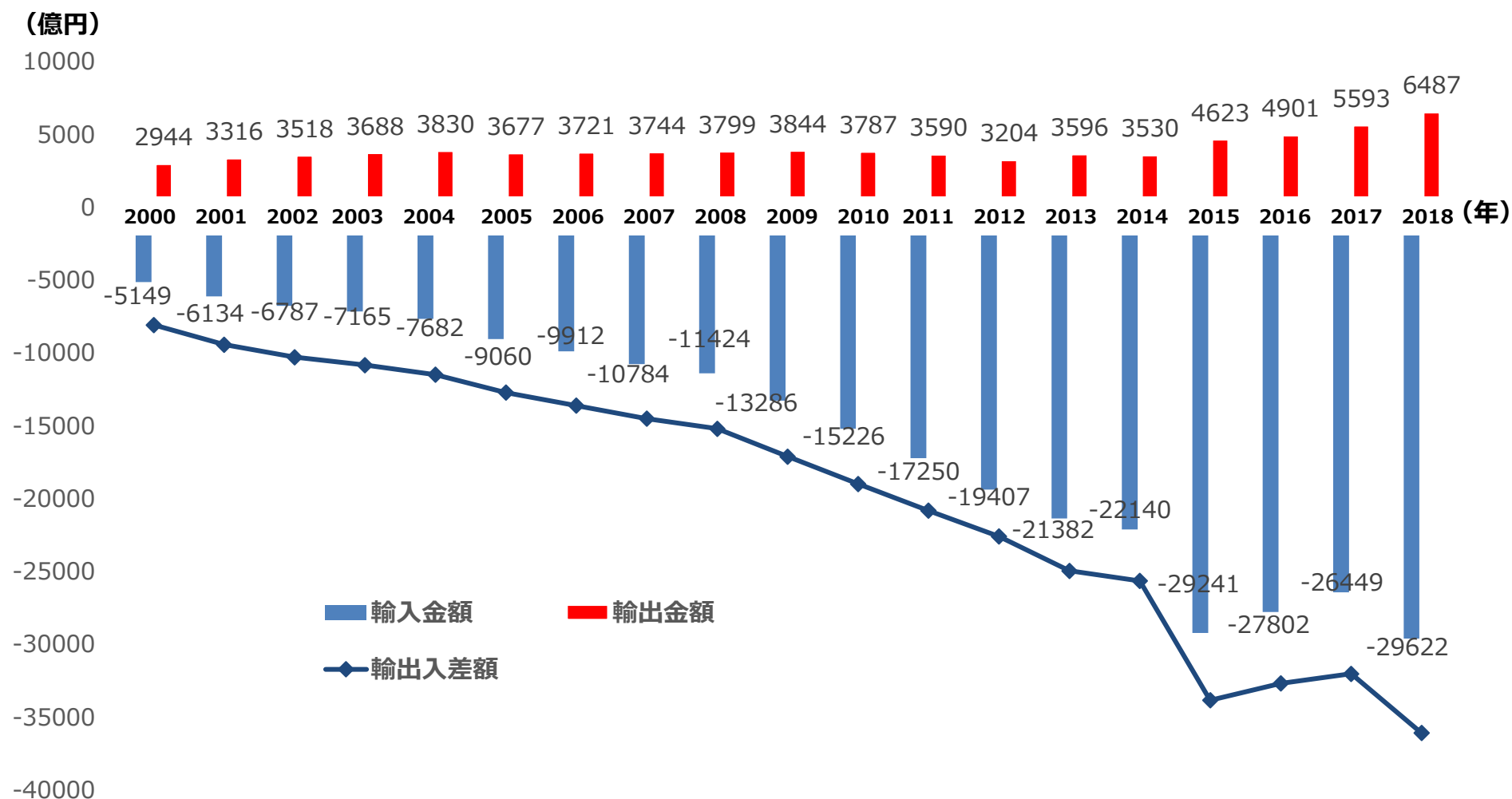
画像提供：東京理科大学薬学部・和田猛教授

ペプチド医薬



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

日本の医薬品の輸出入高の推移



(出典：財務省貿易統計)

2. 本プログラムの政策的位置づけ／背景について

【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

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

より効果的に

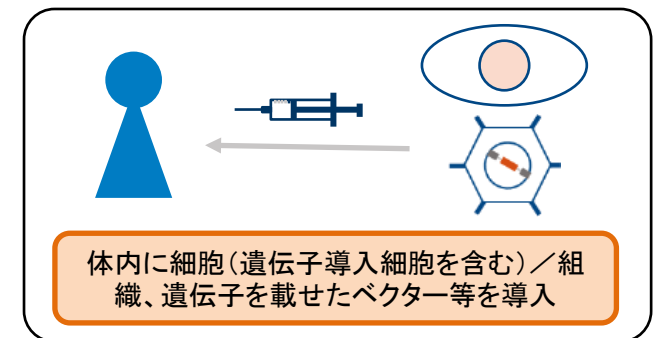
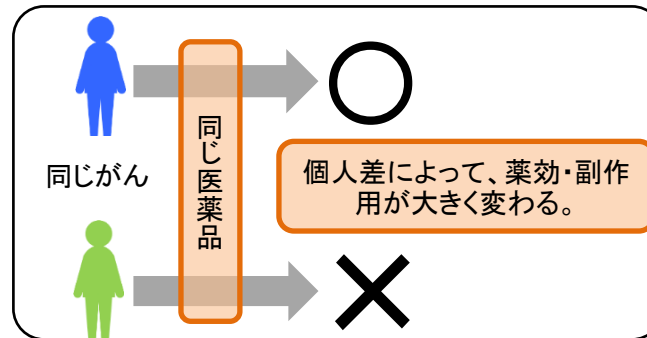
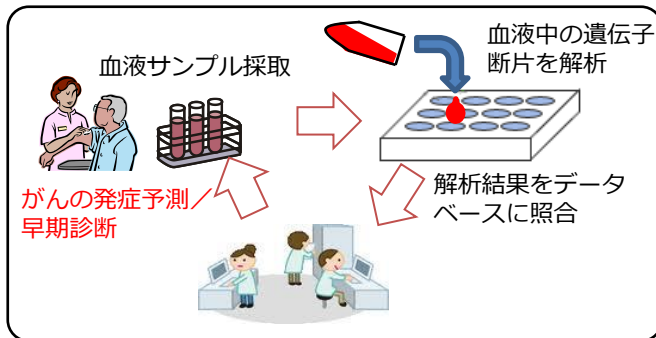
個別化医療

個人差に基づいて副作用の少ない、がん治療等の実現

より優しく

再生医療／ 遺伝子治療

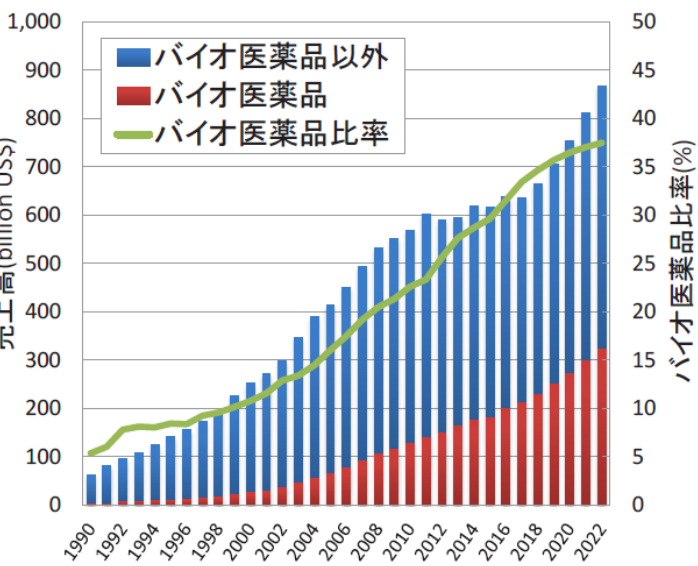
主に細胞・組織を用いた根本治療の実現



患者の個人差を見極めるための技術（**層別化マーカー探索技術の開発**）、より副作用の少ない医薬品を開発するための基盤技術（**糖鎖利用による革新的創薬技術開発**）の事業を実施

医薬品産業を取り巻く現状と課題①

- これまでの世界の医薬品市場の伸びは、バイオ医薬品（主に抗体医薬品）によるもの。
- 世界の大手製薬企業の売れ筋商品は低分子化合物からバイオ医薬品にシフトしているものの、日本のバイオ医薬品の開発力は欧米に大きく差を付けられている。
- 抗体医薬品の大規模な製造にはバッチ式が主流であるものの、欧米ではアカデミア、産業界を中心に連続生産式の開発の流れが加速している。
- 抗体医薬品の工業規模での連続生産式での製造方法確立のための事業（バイオ医薬品の高度製造技術の開発の事業）を実施し、もって我が国の抗体医薬品における産業競争力の向上を図る。



世界の医薬品市場とバイオ医薬品

出典：医薬産業政策研究所資料を経済産業省にて一部改変

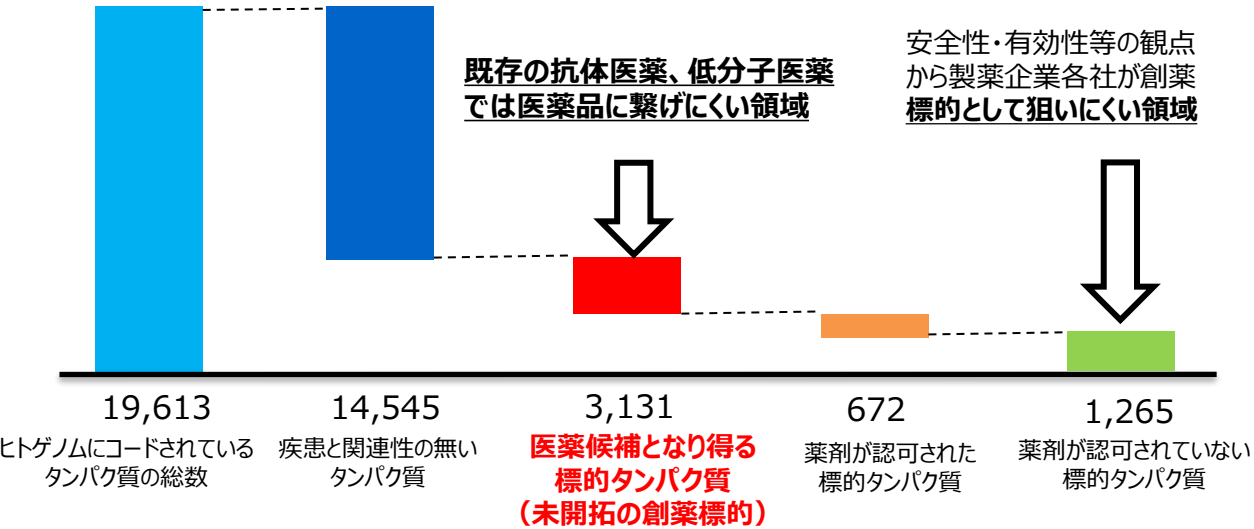
	2000年実績	2019年実績	開発企業／ライセンサー企業
1	ロゼック/オメプラール（抗潰瘍剤）	ヒュミラ【抗体医薬品】（リウマチ）	米Abbvie社／エーザイ
2	ゾコール（高脂血症）	エリキュース【低分子】（抗血液凝固）	米BMS社／米Pfizer社
3	リピトール（高脂血症）	キイトルーダ【抗体医薬品】（癌）	米Merck社
4	ノルバスク（降圧剤）	レブラミド【低分子】（多発性骨髄腫）	米BMS社
5	メパロチン/プラバコール（高脂血症）	インブルピカ【低分子】（癌）	米Abbvie社／米J&J社
6	クラリチン（抗アレルギー剤）	オプジーボ【抗体医薬品】（癌）	小野薬品工業／米BMS社
7	タケロン（抗潰瘍剤）	アイリーア【抗体医薬品】（加齢黄斑変性）	独Bayer社／米Regeneron社
8	プロクリット（腎性貧血治療剤）	アバステン【抗体医薬品】（癌）	スイスRoche社
9	セレブレックス（抗炎症剤）	イグザレルト【低分子】（抗血液凝固）	独Bayer社／米J&J社
10	プロザック（抗うつ剤）	マブセラ／リツキシカン【抗体医薬品】（癌・リウマチ）	米Biogen社／スイスRoche社

黒 第1世代バイオ医薬品 赤 第2世代バイオ医薬品

出典：ユートブレン社「大型医薬品世界売上ランキング」（2000年）、国際医薬品情報「製薬企業の実態と中期展望」（2020年）

医薬品産業を取り巻く現状と課題②

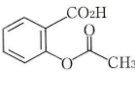
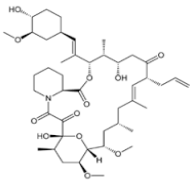
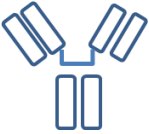
- 現在の抗体医薬、低分子医薬での創薬では医薬品に繋げにくい**未開拓の創薬標的（細胞内における比較的大きなタンパク質等）が多数存在**しており、この未開拓の創薬標的を狙える創薬技術として中分子医薬での創薬研究が注目されており、この中分子医薬の市場拡大のポテンシャルは高いと予測されている。
- しかしながら、細胞膜透過性を予測・評価する技術等の創薬基盤技術は確立しておらず、中分子医薬の創薬は難易度が高い。
- 細胞膜透過性を予測・評価する技術を確認するための事業（**革新的中分子創薬技術の開発**の事業）を産業政策として実施し、もって我が国の中分子医薬における産業競争力の向上を図る。



出典：日経XTECH 薬を売らなくなる比を見据えて〔第1回〕産業変化の背景 増井慶太 から引用

		市場規模 (2020年)	成長率 (20-30)	市場規模 (2030年)
中分子医薬	核酸医薬	4500億円	高（17%）	2.1兆円
	ペプチド医薬	3.2兆円	中（8%）	4.7兆円

出典：2020年12月23日、医薬品開発協議会、参考資料2のP.12 を基に作成

	低分子医薬	中分子医薬	抗体医薬
構造	 例：アスピリン	 例：タクロリムス	
分子量	500以下	500～2000	15万程度
特異性	低い	高い	高い
副作用	多い	化合物次第	少ない
細胞内標的（膜透過性）	狙える（有）	狙える（有）	狙えない（無）
PPI※阻害標的	狙えない	狙える	狙える
経口投与	可能	可能	不可能
薬価	安い	安い	非常に高い

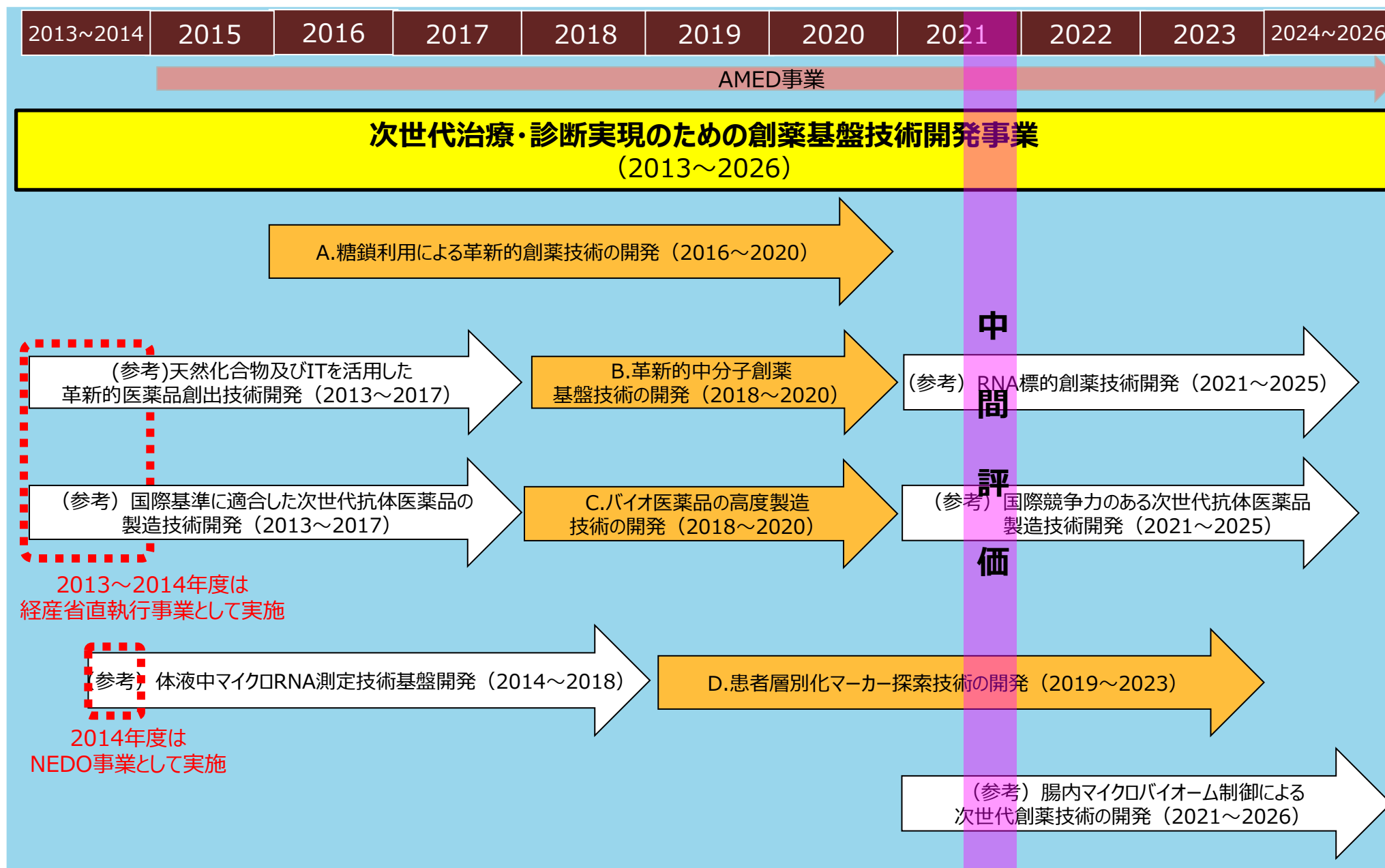
※PPI=Protein-protein interaction(タンパク質間相互作用)

- 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
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）

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



次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業(R2予算PR資料)

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、早期に疾病を探知し生存可能性を向上する「先制医療」、及び個人差を踏まえたより効能の高い治療を実現する「個別化医療」の推進に向けて、日本医療研究開発機構を通じた医療基盤の技術開発を行い、医療分野の産業発展に貢献します。
- 具体的には、平成30年度までに「先制医療」として早期診断可能な低侵襲バイオマーカー（マイクロRNA）を開発したところ、「個別化医療」を推進する技術開発として、
 - ① 奏効率の低い抗がん剤等に対する患者層別化マーカー探索技術の開発
 - ② 抗体医薬品を含むバイオ医薬品の高度創薬・製造技術の開発
 - ③ 次世代医薬品シーズとして注目される中分子の生合成技術や動態特性に着目した創薬基盤技術の開発 等を進めていきます。
 令和2年度は、上記②及び③の研究開発を完了させる予定です。

成果目標

平成27年度から令和5年度までの9年間の事業であり、我が国発の診断技術・創薬基盤技術の実用化を図ります。具体的には、

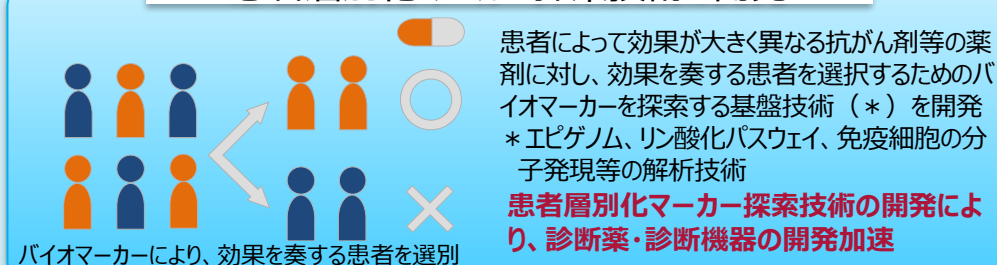
- 令和7年度までに、バイオ医薬品の製造機器等の製品導入実績10件
- 令和10年度までに、特定の医薬品の奏効率を向上させる診断薬・診断機器の薬事申請3件等を目指します。

条件（対象者、対象行為、補助率等）

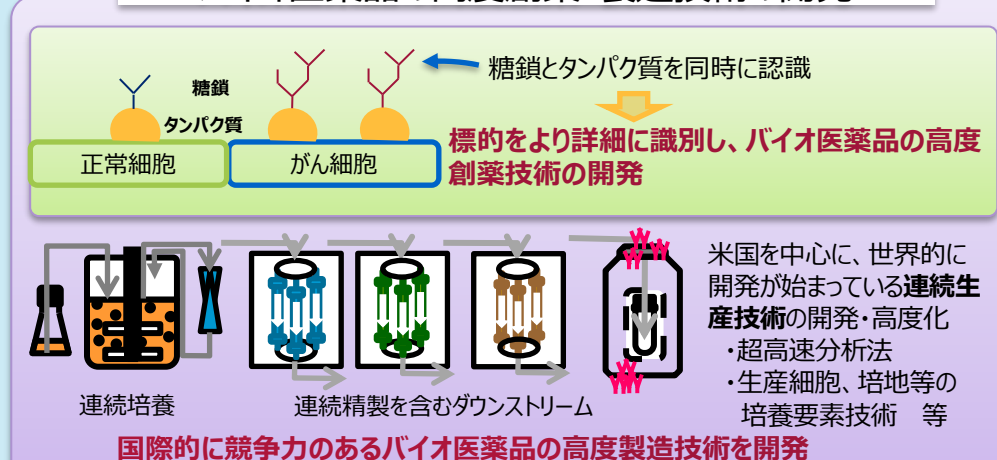


事業イメージ

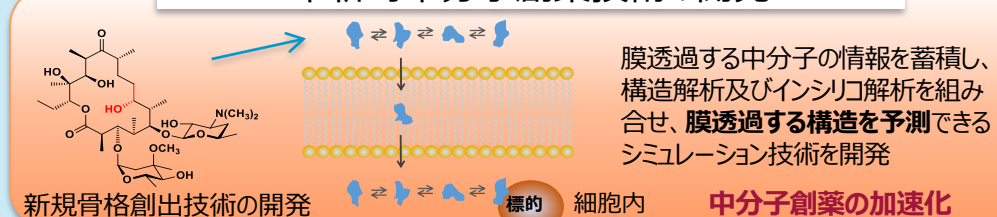
患者層別化マーカー探索技術の開発



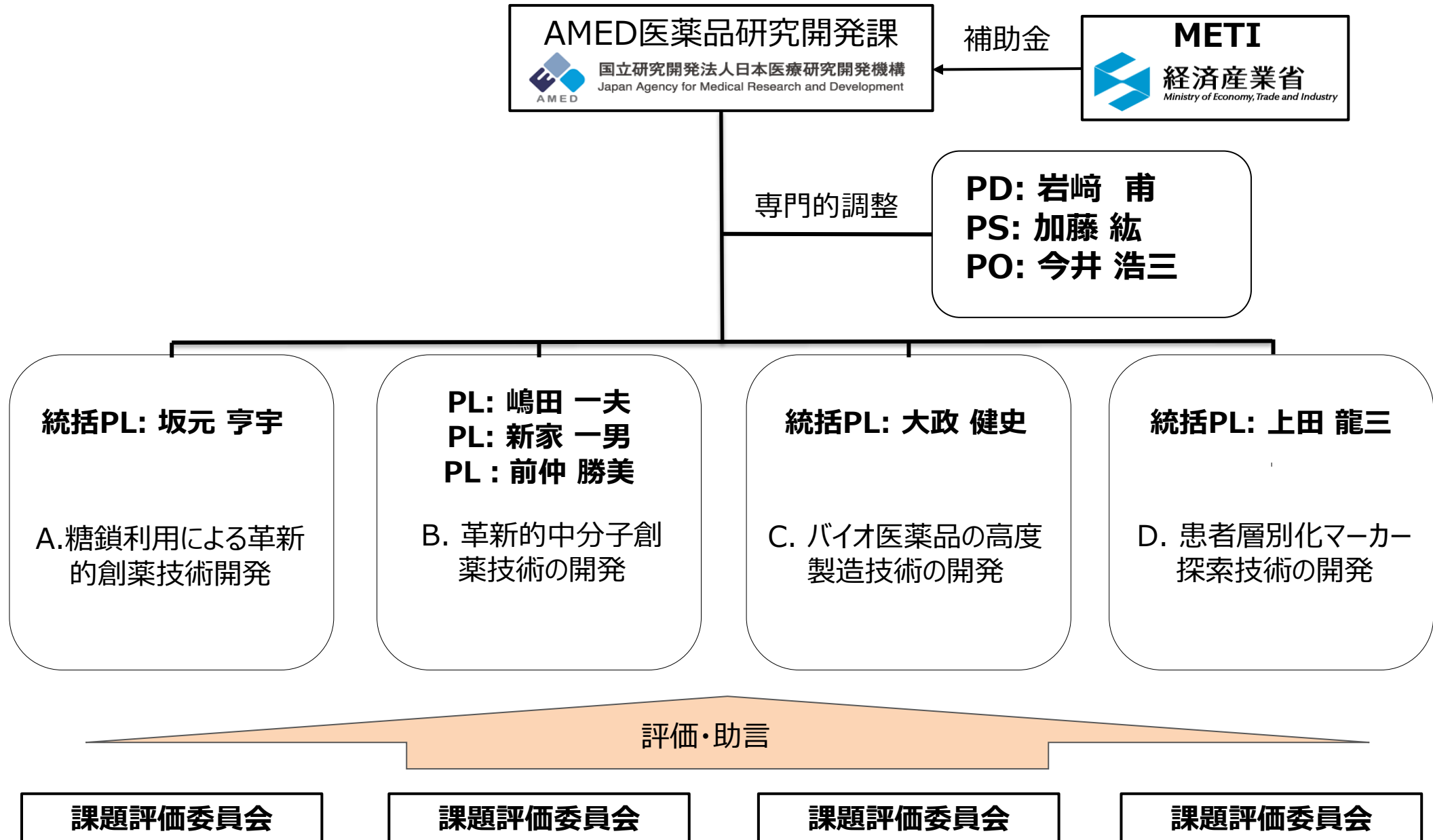
バイオ医薬品の高度創薬・製造技術の開発



革新的中分子創薬技術の開発



- 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



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

（目標の設定（変更）理由・根拠等）

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、以下を指標とする。

- A 糖鎖事業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。
- B 革新的中分子事業は生合成により作られる新規骨格の中分子の数及び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。
- C 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。
- D 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技術の数を指標とする。

事業目的を踏まえたアウトカムの内容

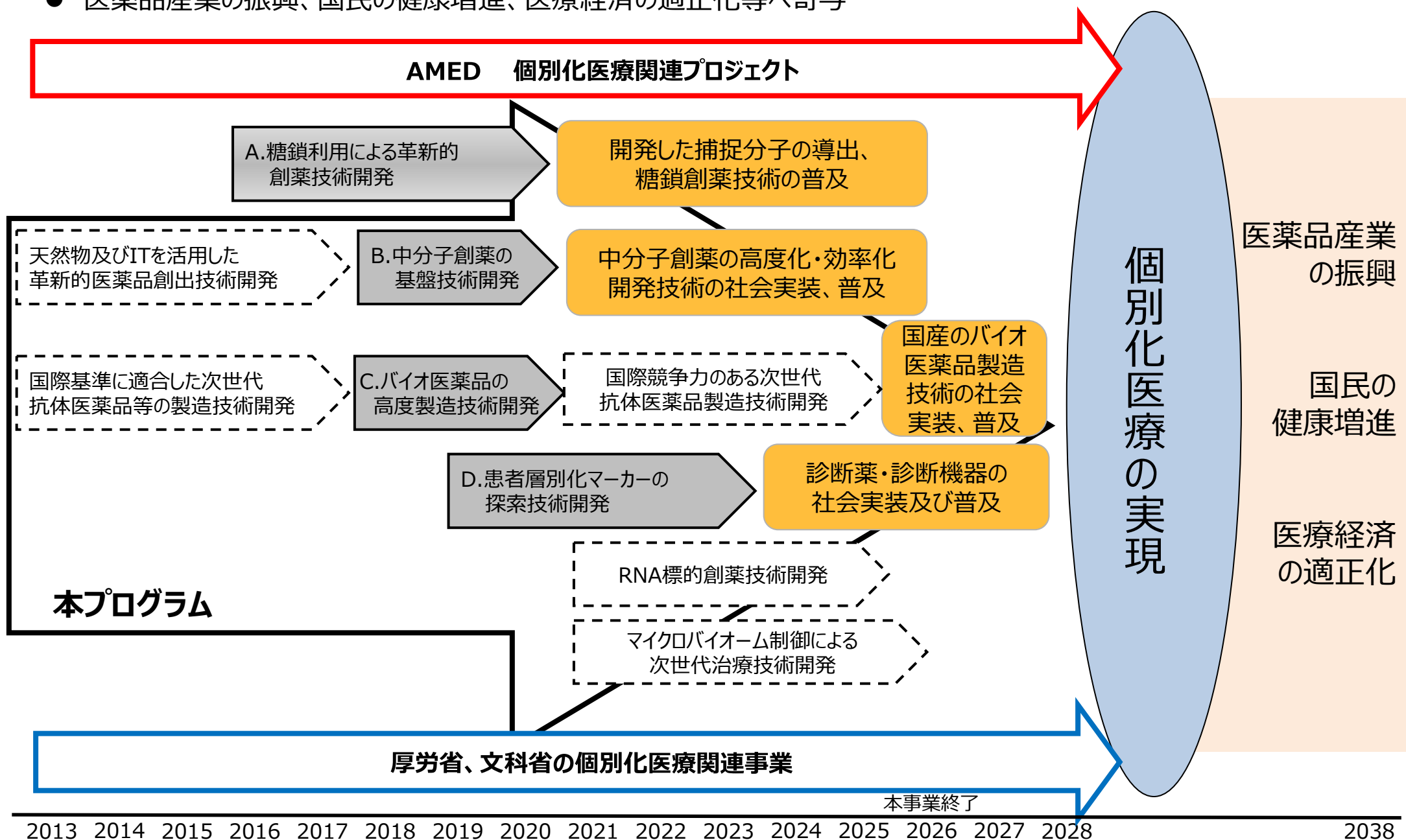
- A 糖鎖事業においては疾患に関連する糖鎖ターゲットの同定や、糖鎖構造の設計図作成を実施。それらの技術を利用してアカデミアと企業がタッグを組んで、社会実装に向けた成果の活用という観点から共同研究契約数を設定。
- B 革新的中分子事業においては、中分子に適した創薬基盤技術（膜透過性等シミュレーション技術、新規骨格中分子の生合成技術）が製薬企業等において新薬開発に使用されることを目標と考えており、「中分子創薬を支援する開発要素技術の国内製薬企業等での利用件数」を指標設定。
- C バイオ医薬品の高度製造事業においては、開発される製造技術が製薬企業等において実装され、バイオ医薬品の製造に使用され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」を指標とする。
- D 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。また、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として社会実装につなげることを想定。

（目標の設定（変更）理由・根拠等）

A 糖鎖事業について、2019年度の産構審評価WGの中間評価において、「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。そこでアウトカム指標の見直しを検討した。当初設定していた「各要素技術の開発成果等の利用実績」で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数」に変更した。

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。

- 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



- 本事業は、事業開始から8年間（令和2年度まで）で、総額約449億円の費用で実施。
- 世界中の高齢化も相まって、年間の医療費は2040年には2800兆円近くに拡大すると予測。
- 医薬品産業は2022年には自動車産業を超えるほどの巨大産業であり、時価総額は上位100社のうち10分の1の企業が医薬品関連産業であるが、10社全てが海外資本の企業が寡占。
- 本事業の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では、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。また、患者層別化マーカーでは患者にあった医薬品の効果の有無を判別することで、患者の副作用軽減を図るとともに真に必要な治療方法を模索に貢献する。
- 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。

指摘事項	対処方針	備考
【中間評価（2019年度）】 （評価WGの所見） - 成果を事業化まで橋渡しし、独自の市場を形成出来たという点について、積極的に評価したい。その上で、事業化をもっと拡大するために、目標設定やマネジメントについて、より事業化を意識して検討を進めてもらいたい。 - 事業の意義については、患者のQOLやSDGs的な社会的側面への寄与にも留意しつつ説明をしていただきたい。	- 目標設定においては、事業化までを見据えた進捗状況を把握できるような指標を検討・設定し、学術的な研究成果のみならず、企業による事業化までをサポートできるようなマネジメントを行える体制を整備していく。また、当該複数課題プログラムにおいて新規プロジェクトを企画・立案する際には、事業化をさらに意識したプロジェクトとすべく、企業の参加をより強化した研究体制の整備や、事業化において障害となる規制面での課題を解決できるような仕組み作りを進めるとともに、プロジェクト間の連携も意識することで、プログラム全体の成果を最大化できるよう努める。 - これまでも、単に経済的な効果だけでなく、一人でも多くの患者を救うことを大前提として事業を立案・推進してきているところである。今後ともそのような視点で目標の設定や事業の推進を行うとともに、評価等の場において丁寧に説明するように留意する。	

Ⅱ．各研究開発課題（プロジェクト）の概要

- 1．糖鎖利用による革新的創薬技術開発
- 2．革新的中分子創薬技術の開発
- 3．バイオ医薬品の高度製造技術の開発
- 4．患者層別化マーカー探索技術の開発

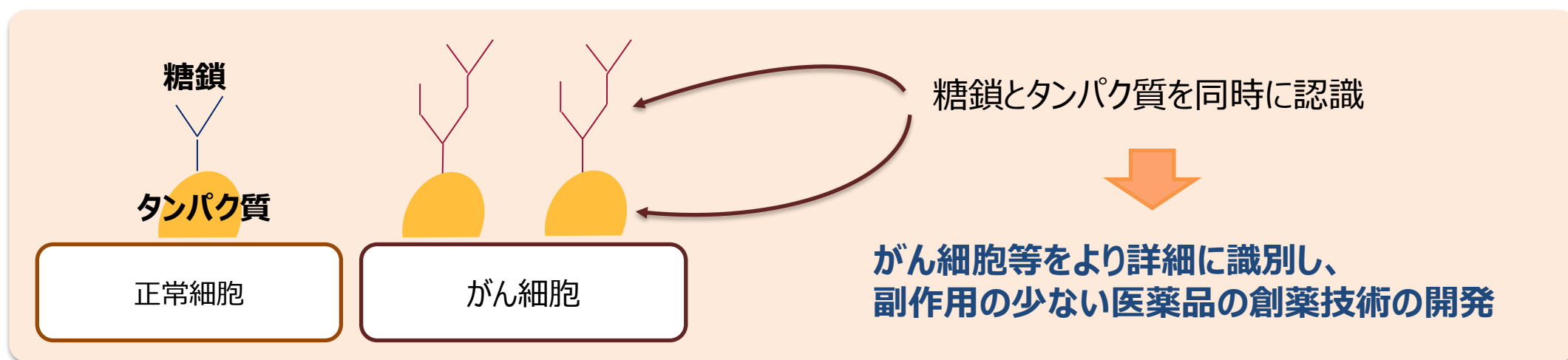
1 . 糖鎖利用による革新的創薬技術開発事業 (終了時評価)

事業の目的	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や副作用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。						
類 型	複数課題プログラム / 研究開発課題（プロジェクト） / 研究開発資金制度						
実施期間	2016 年度～2020 年度 （5年間）				会計区分	一般会計 / エネルギー対策特別会計	
評価時期	事前評価：2015年、中間評価：2019年、終了時評価：2021年						
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 享宇 慶應義塾大学教授						
執行額 (百万円)	2016FY	2017FY	2018FY	2019FY	2020FY	総執行額	総予算額
	824	829	1,046	984	979	4,662	4,662

「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。
- 本研究開発は、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。

- 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気通貫の創薬プラットフォームの構築は途上である。
- 2020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 (CCRC) 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。

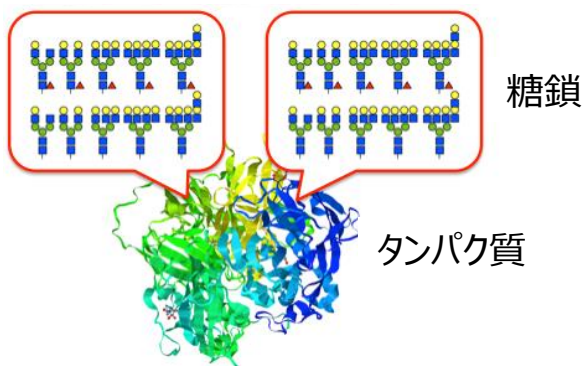
研究開発全体を以下の5つの領域（研究開発項目）に細分化し、それぞれを有機的に統合した革新的な創薬技術基盤の開発を実施。

研究開発課題①

1. 極微量の糖鎖標的を検出するための技術開発

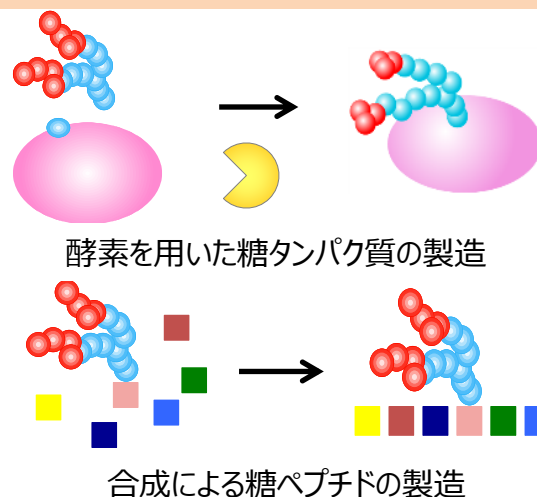


2. 糖鎖標的を精密に構造解析するための技術開発

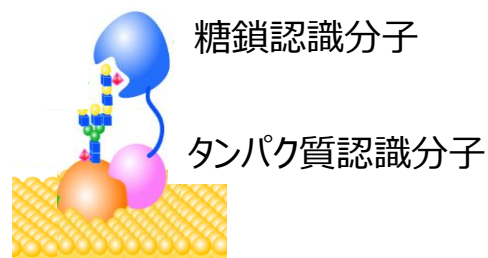


研究開発課題②

3. 糖鎖標的を製造するための技術開発

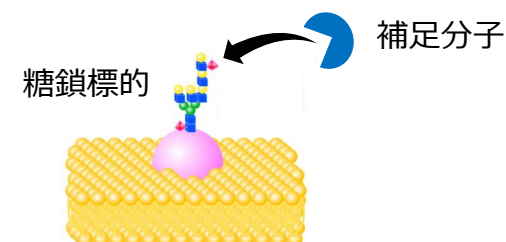


4. 糖鎖標的に対する捕捉分子作成のための技術開発



5. 研究開発課題①で見出された糖鎖標的の創薬意義の解明

・糖鎖標的に対して補足分子を活用し、疾患との相関関係を検証



・糖鎖標的に作用する修飾剤等を添加した際の病態との関連性を検証



研究開発項目		実施者
<研究開発課題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
<研究開発課題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
<研究開発課題A> 先端的な要素技術の開発と本事業への活用	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

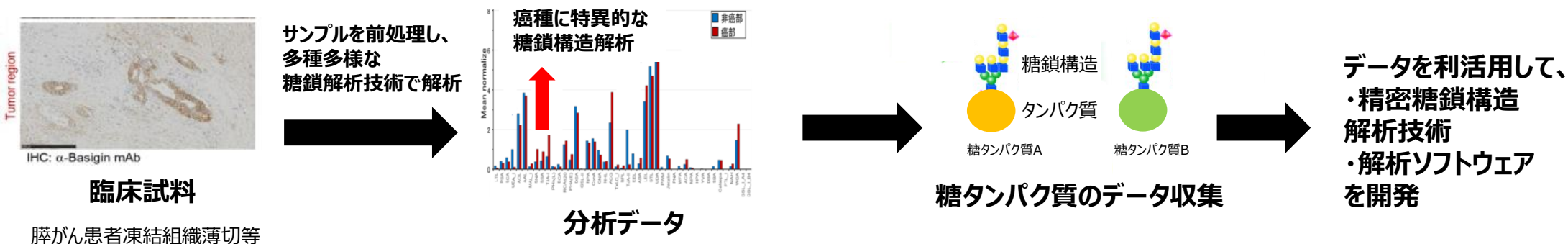
研究開発項目		実施者
＜研究開発課題B＞ 先端的な要素技術の開発 と本事業への活用 (若手育成枠)	① 超高効率濃縮法に基づくCE-LIF-MS微量糖鎖分析システムの開発	国立研究開発法人理化学研究所
	② 糖鎖の超高感度検出を目的とした新規糖アナログの開発	岐阜大学
	③ 高感受性フコシル化TRAIL受容体を標的とした新たな癌治療戦略の開発	東邦大学
	④ NMRと計算科学の統合による糖鎖の3次元構造ダイナミクスの体系的評価法の開発	名古屋市立大学
＜二次公募課題C＞ 糖鎖標的等の創薬研究	① 糖鎖抗原を創薬ターゲットとする病原性抗酸菌感染症予防および治療法の開発	順天堂大学
	② ポリシ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

<研究開発課題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

～研究開発内容～

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ことを目的として、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（グリコプロテオミクス）や、更なる絞り込みに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を実施。

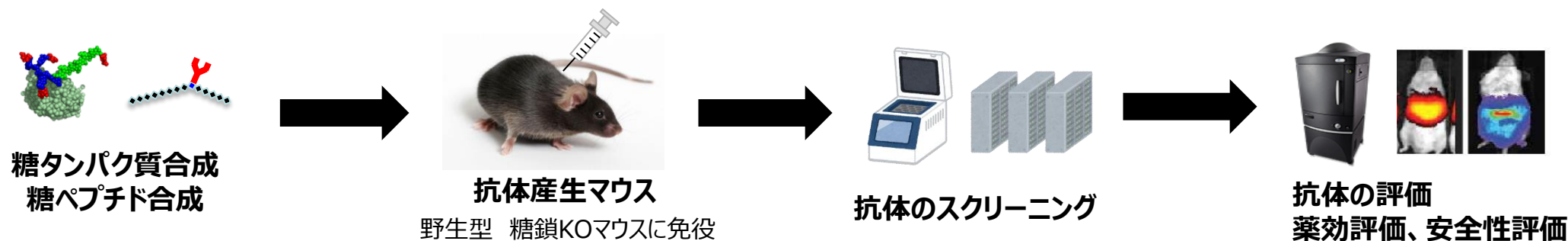


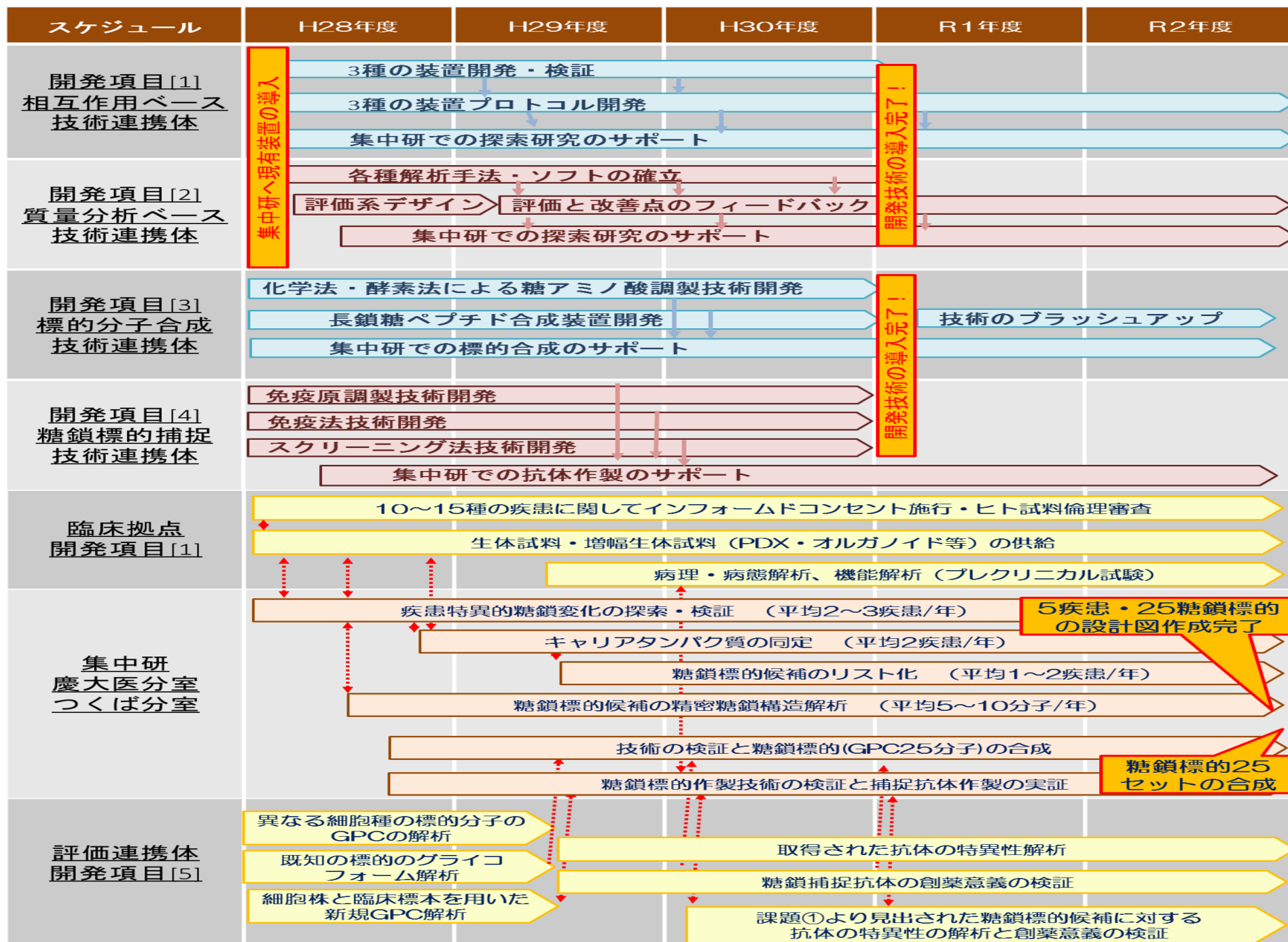
<研究開発課題②>

糖鎖標的を製造の技術開発、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

～研究開発内容～

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する。

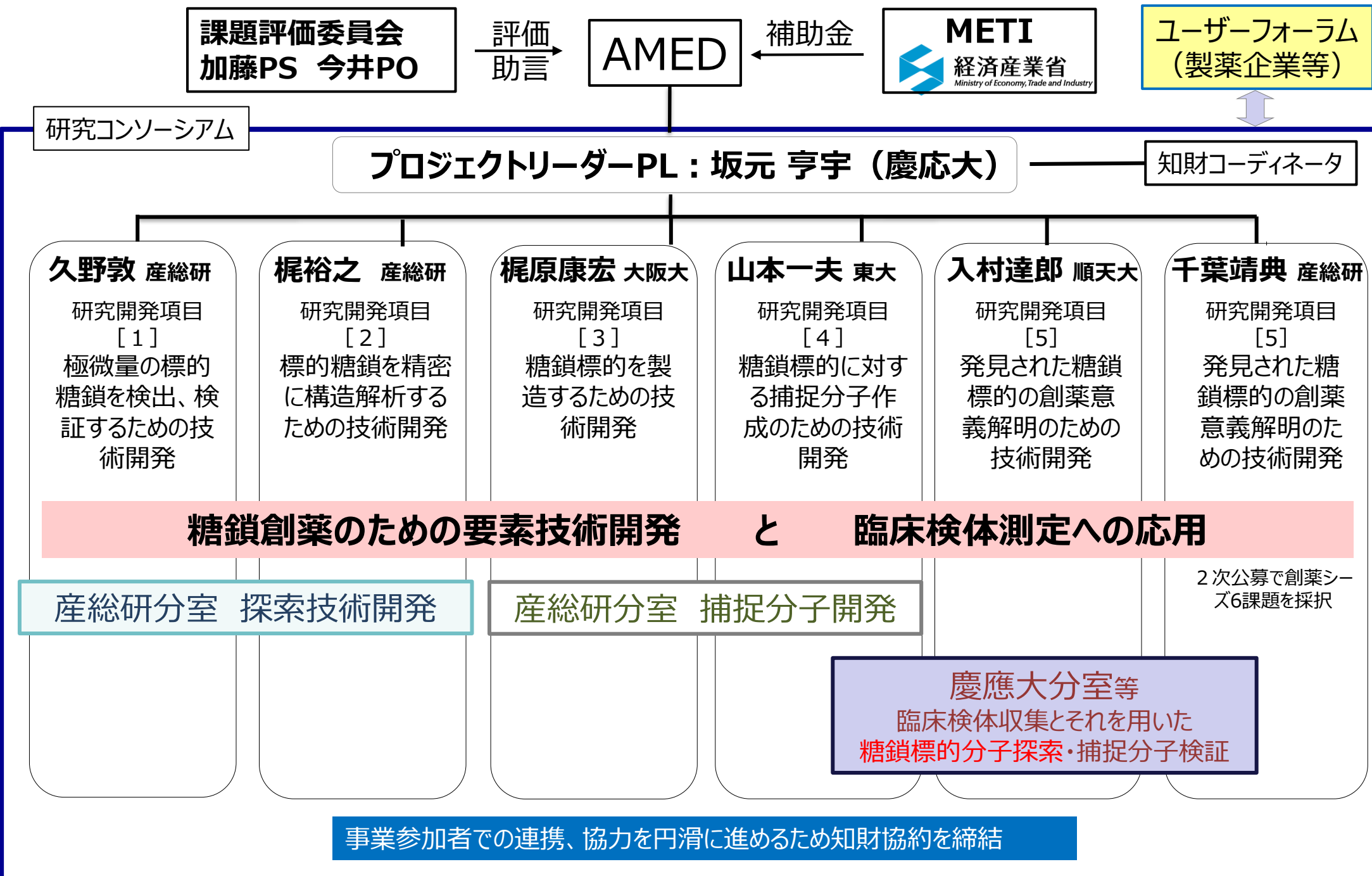




（単位：百万円）

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

※合計については四捨五入の関係で一致しない場合がある



- 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る。
- 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。
- 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。

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
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	達成	
	最終目標 （2020年度）	25 件	25 件	達成	

年度	論文数	国内特許出願	国外特許出願	PCT出願
2016年度～2020年度	285件	7件	なし	4件

国際標準への寄与
なし

プロトタイプの実成
なし

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）（累計）・・・25件

下記表の疾患の内 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。**
7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				
小細胞肺がん	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
扁平上皮肺がん	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
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

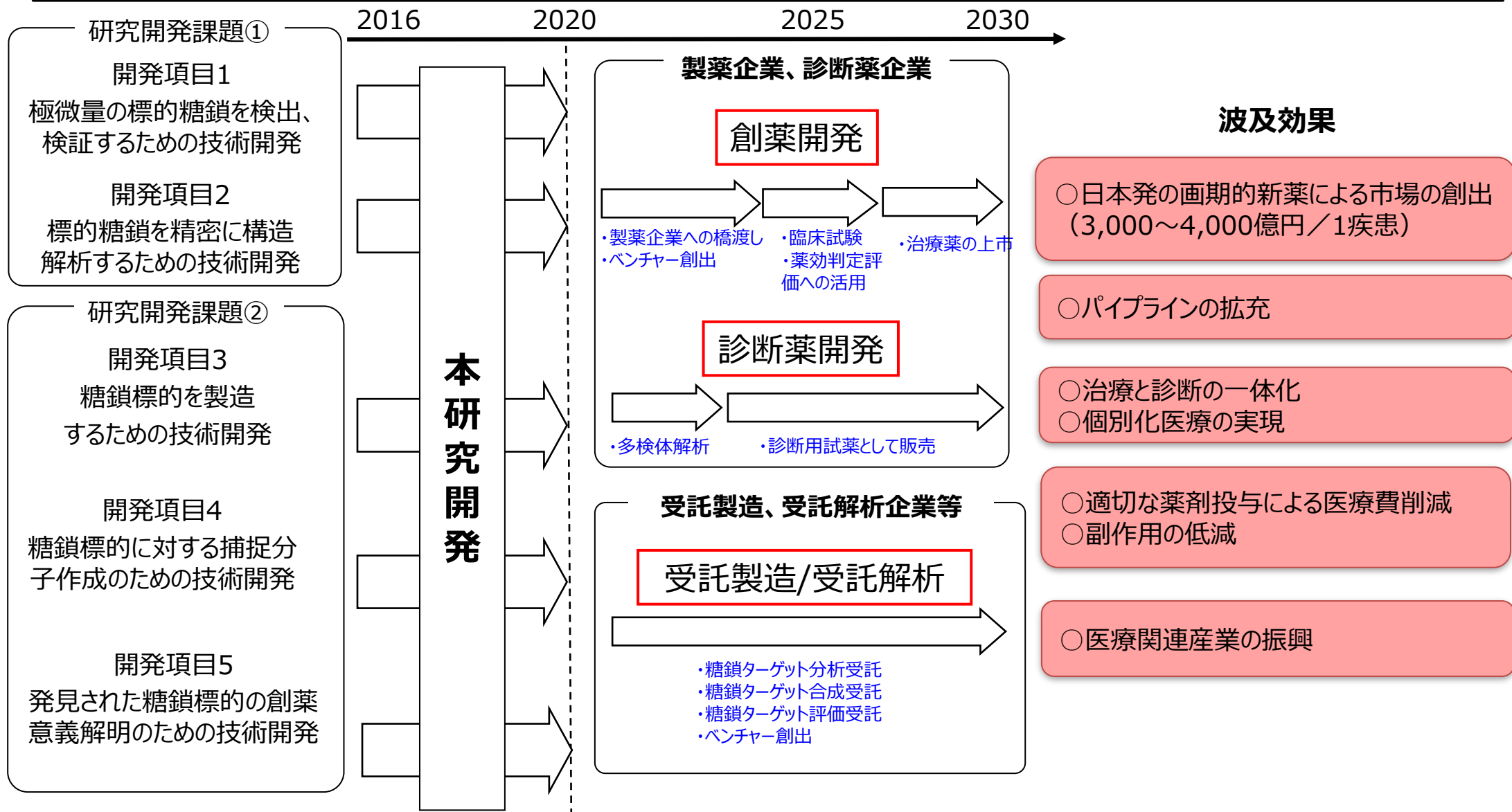
事業目的を踏まえたアウトカムの内容

- 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数をアウトカム指標に設定。
- 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。
- 2023年度末の目標16件に対し、2020年度末の事業終了時点で15件の契約を締結している。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を進めている状況。

アウトカム指標	目標		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	事業終了の2020年度末時点で15件の契約を実施、目標達成はほぼ確実と思われる。
	2025年度	20 件	目標達成の見込みである。
(目標の変更 理由・根拠等) 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。 「各要素技術の開発成果等の利用実績」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数」に変更した。			

アウトカム指標

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）
 ……2025年度末までに20件



- 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5年間で約46.6億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。

指摘事項	対処方針	備考
【中間評価（2019年度）】 （評価WGの所見） - 目標について、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。 - 今後、事業化や製品化を目指す中で、費用対効果の観点も踏まえつつ戦略的にマネジメントを実施すべきである。	- 製薬企業やCMO等10数社をメンバーとしたユーザーフォーラムへの導出のための説明会等を実施しているところであり、今後は事業化に向けた導出を加速化させた。目標設定については、事業化を見据えた進捗状況等の把握が可能な定量的な指標への変更を検討します。 - 現状においても次世代抗体医薬品等の製造技術開発プロジェクトのインフラを活用して、アカデミアシーズの企業への導出のための連携作業を進めているところ。事業の後半では、より実用化を見据えた研究体制となるよう、有望な研究シーズへの選択と集中を進めるとともに、フレキシブルなマネジメントを実行し有望シーズの企業へのスムーズな導出を促進します。これにより、糖鎖を利用した創薬の実現を加速させます。	

2. 革新的中分子創薬技術の開発事業 (終了時評価)

1. 事業の概要①（革新的中分子創薬技術の開発事業）

40

事業の目的	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。						
類 型	複数課題プログラム / 研究開発課題（プロジェクト） / 研究開発資金制度						
実施期間	2018 年度～2020 年度 （3年間）				会計区分	一般会計 / エネルギー対策特別会計	
評価時期	事前評価：2017年、終了時評価：2021年						
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）	2018FY	2019FY	2020FY	20**FY	20**FY	総執行額	総予算額
	1,270	1,264	1,309	－	－	3,843	3,843

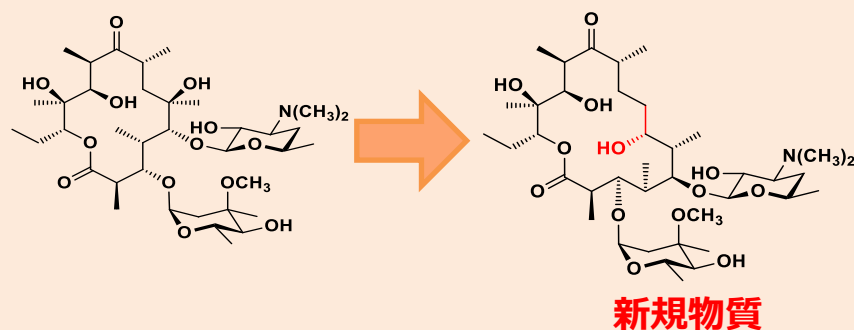
1. 事業の概要②（革新的中分子創薬技術の開発事業）

天然化合物の母核改変技術、中分子化合物の生体膜透過性のシミュレーション技術を確立し、中分子創薬を加速させる

□ 医薬品開発における技術課題

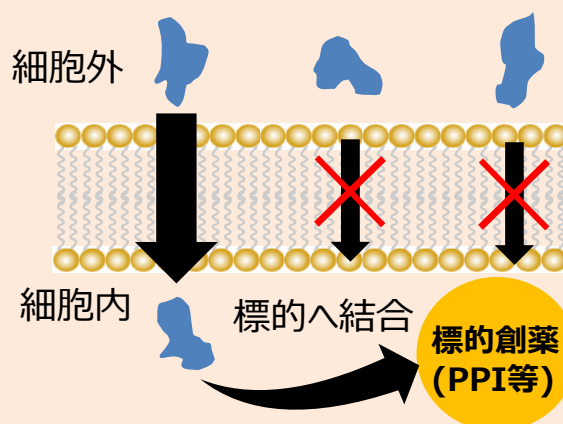
- 従来の低分子創薬の対象となる新規な創薬標的の発見は年々難しさを増しており、一新薬を上市するための研究開発費は開発中止分も含めると数千億にも上るとされている。
- 低分子創薬に置き換わるモダリティとして脚光を浴びている抗体医薬品は、その分子構造上、細胞表面か体液中の分子標的しか狙えない。
- 細胞内にはタンパク質間相互作用(PPI)などによる生体機能制御を担うシグナル伝達系が知られており、PPIの創薬標的として期待されているが、細胞表面などに作用する抗体医薬品や細胞内の小さな基質に作用する低分子医薬品ではPPIに作用させることが困難。
- 本研究開発は、PPIに作用するとされる**中分子量(分子量:500～2000程度)の化合物を自在に扱う基盤技術を確立する**ことで、中分子医薬品の創薬範囲を大幅に拡大させることが可能とする。

【母核改変技術】



蓄積された微生物の生合成遺伝子情報を活用し、新規物質生産を実現する改変技術の開発を行う。

【構造解析・シミュレーション技術】

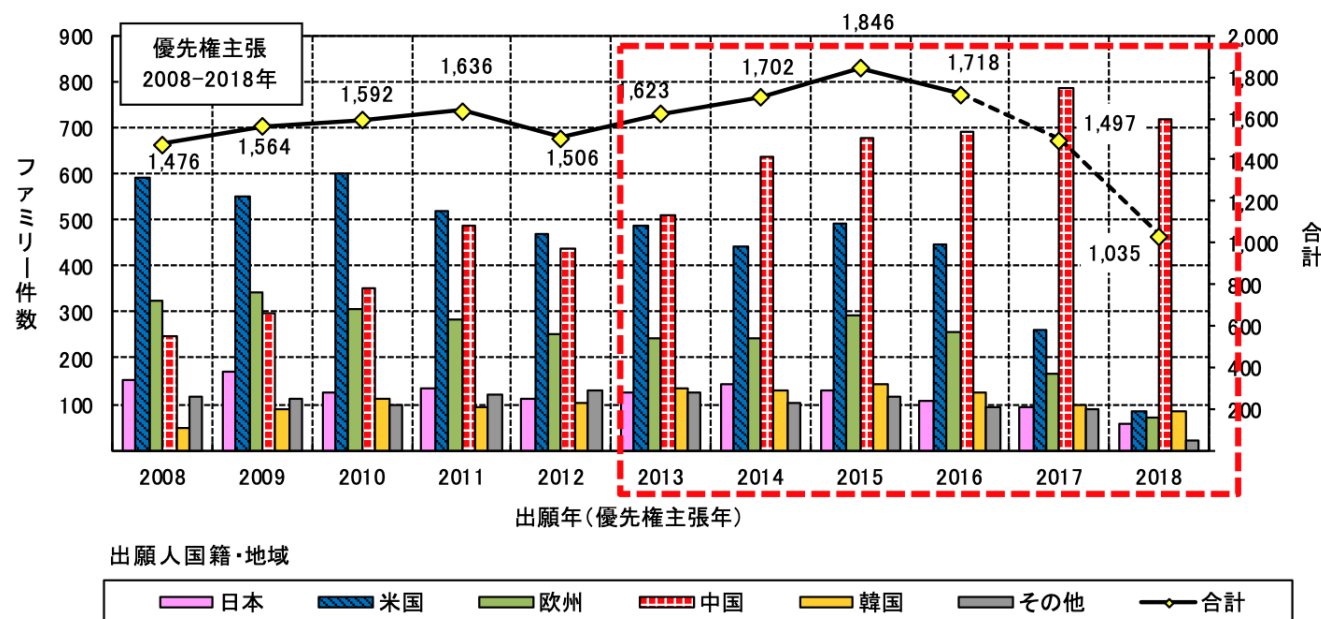


溶媒中の中分子化合物の立体構造情報を取得し、得られた情報を基としたシミュレーションにより、中分子化合物の膜透過性を実用的に予測できる技術を開発する。

細胞内のPPI等に作用する中分子医薬品を本事業で開発する技術によって開発し、日本発の中分子医薬品を生み出す。

- 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は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。
- 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。

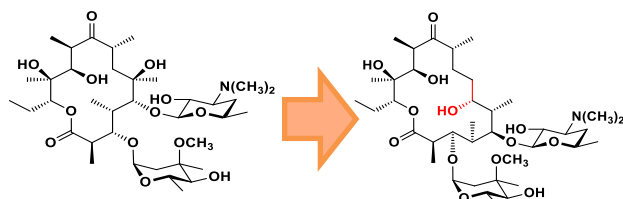


注:2017 年以降はデータベース収録の遅れ、PCT 出願の各国移行のずれ等で全出願データを反映していない可能性がある。

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

研究開発課題① 中分子製造技術の開発

1. 天然化合物の母核改変技術の開発



新規物質

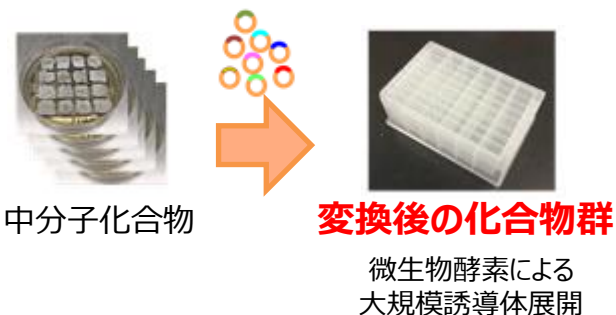
生合成遺伝子を編集した微生物を用いて、マクロライド系化合物の母核改変を実施

2. 微生物酵素を用いた中分子変換技術の開発



微生物酵素

多種多様な微生物から微生物酵素を取得

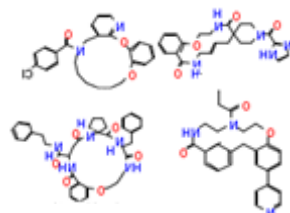


変換後の化合物群

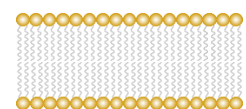
微生物酵素による大規模誘導体展開

研究開発課題② 中分子シミュレーション技術の開発

3. 膜透過性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 4. 立体構造を基盤とする中分子創薬の合理的設計



中分子化合物群

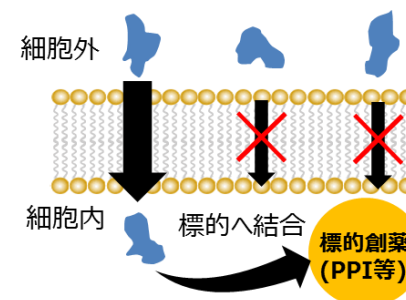


脂質二重膜



データベースの構築

- ・脂溶性 (LogP, LogD)
- ・分子の水への溶解度 (LogS)
- ・膜透過速度 (P_A)
- ・構造情報 (構造多型を含む)
- ・ADME評価系



実証に基づくシミュレーション技術の開発

NMR、クライオ電子顕微鏡を用いて、膜透過や創薬標的への作用に寄与する分子構造の特徴、因子を推定

研究開発課題③ 先端的な中分子創薬技術の開発

5. 先端的な中分子創薬関連技術の開発

先端的な要素技術の本事業への活用を目的とし、1. ~ 4. に関わる研究提案を実施

- ・選択的オートファジーに基づく中分子創薬技術
- ・進化的in vitro及びin silico複合選択による中分子薬剤の調製
- ・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
- ・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
- ・DNA副溝認識化合物による画期的ゲノム創薬技術開発
- ・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

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	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技術開発	次世代天然物化学技術研究組合/産業技術総合研究所
＜研究開発課題②＞ 中分子シミュレーション技術の開発	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
	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
＜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
	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
	③ 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
	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	順天堂大学
	⑤ 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
	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	慶應義塾大学

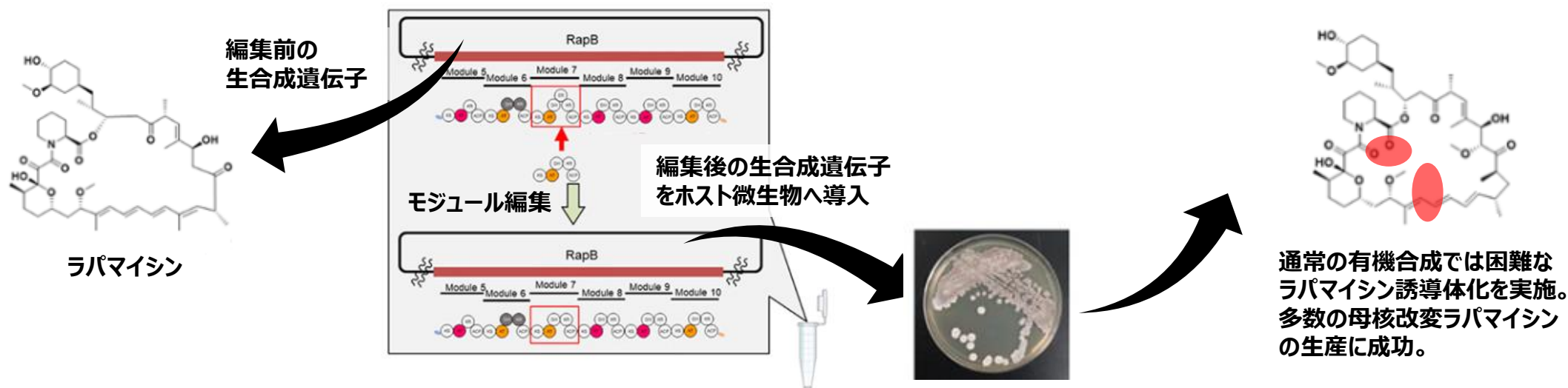
<研究開発課題①>

中分子製造技術の開発

～研究開発内容～

天然化合物の母核改変技術の開発

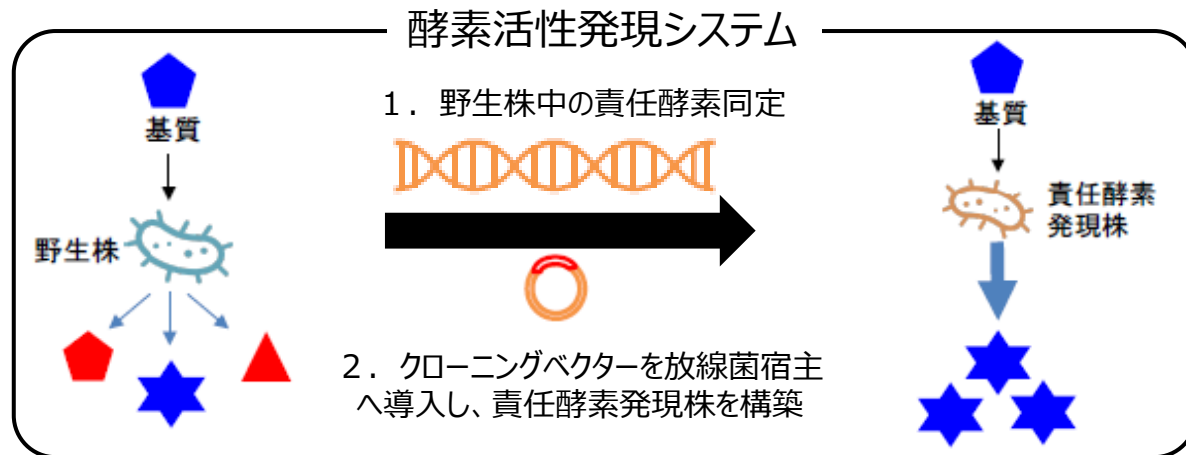
CRISPR/Cas9によるゲノム編集技術とGibson assembly技術とを組み合わせることで生合成遺伝子をモジュール単位で超精密に編集する技術（モジュール編集）を確立した。本技術をラパマイシン生合成遺伝子に適用し、機能改変遺伝子を多数構築し、宿主微生物に導入、培養することで、有機合成では困難なラパマイシンの誘導体化を実施。



～研究開発内容～

微生物酵素を用いた中分子変換技術の開発

代謝物解析を目的としたチトクロームP450酵素（様々な基質を酸化する酵素。）を多数取得した。また、P450活性発現最適化クローニングベクターを開発し、副産物の生産を消失させ、かつ最大活性を大幅に改善する酵素活性発現システムの開発に成功した。また、微生物内に多数存在する酵素候補から、目的酵素のみを効率よく同定することが可能な技術の開発に成功した。



<研究開発課題②>

中分子シミュレーション技術の開発

～研究開発内容～

膜透過性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

クライオ電子顕微鏡法、NMR法によって、中分子化合物の動的構造解析や生体分子の三次元構造解析を実施し、中分子化合物や脂質二重膜等の生体分子の物性データを集め、これらのデータを活用したインシリコ技術による中分子膜透過性シミュレーション技術の開発を実施。



～研究開発内容～

立体構造を基盤とする中分子創薬の合理的設計

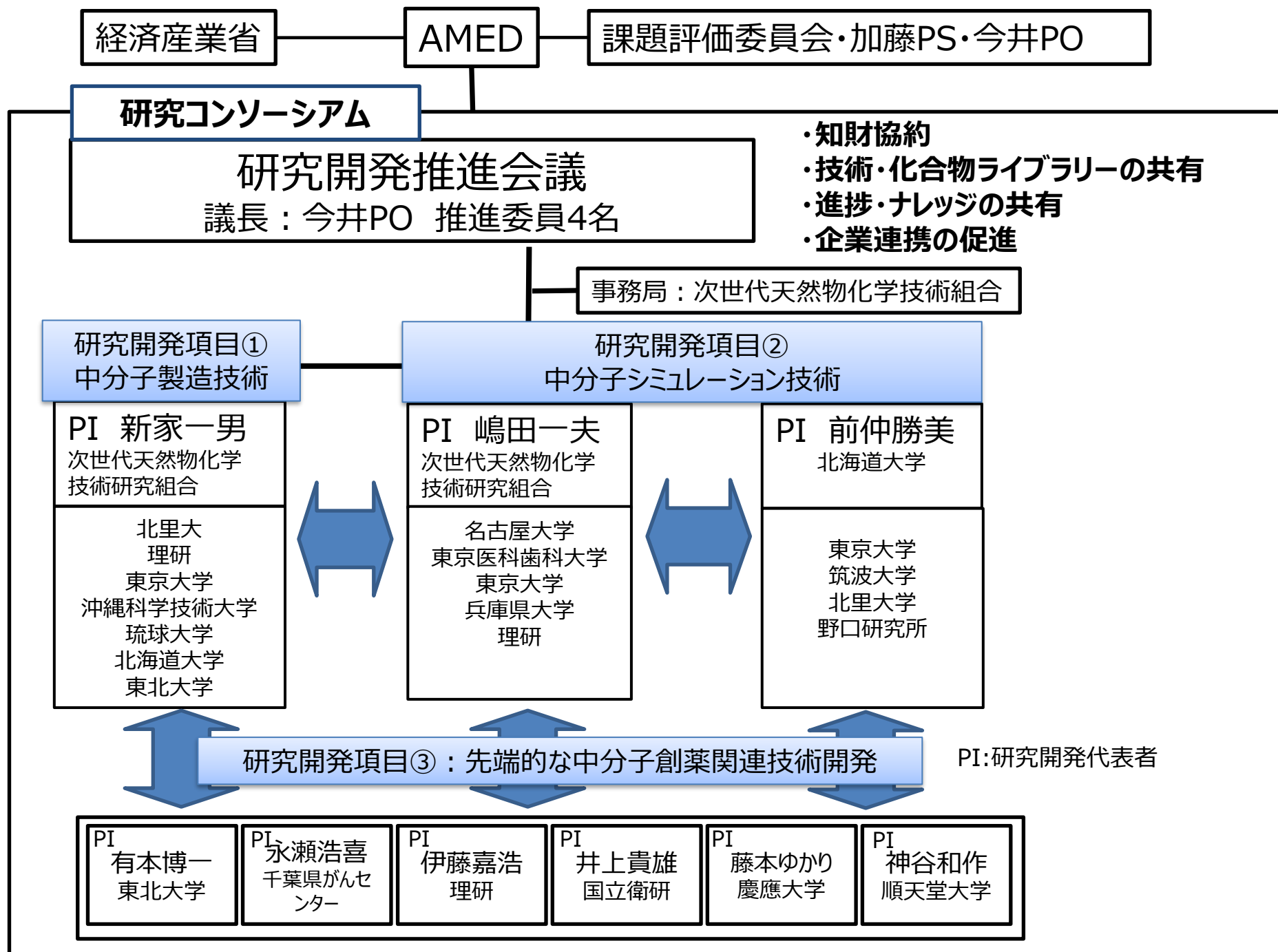
天然物・核酸・ペプチドなどの2000化合物を超える多様な中分子化合物ライブラリーを作成し、立体構造、膜透過性、ADME等の物性評価、機能評価を行い、付加価値のあるデータベースを構築した。このデータベースから中分子膜透過のシミュレーション技術を開発し、膜透過性やADMEの実測値をフィードバックを繰り返し、従来では困難であった中分子の合理的設計を可能とするシステムの開発を実施。

	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（オートック）の構築		
	低分子医薬とペプチドアプタマー機能の複合化		
	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-薬物複合体による楽器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		

(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

※合計については四捨五入の関係で一致しない場合がある



- 「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。
- それぞれのプロジェ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、各研究開発責任者の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。

アウトプット指標	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	達成	

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	2件	なし	0件

国際標準への寄与
なし

プロトタイプの実証
なし

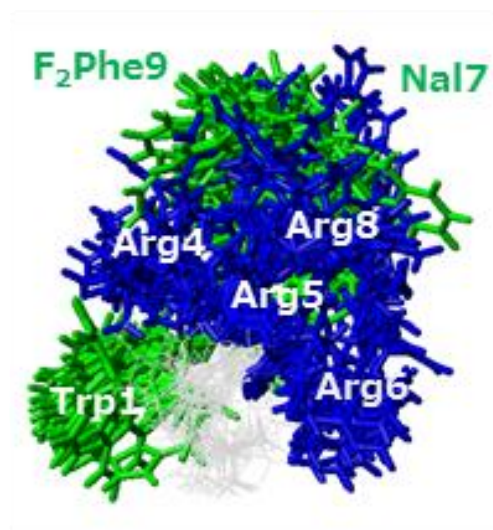
5. 研究開発目標、成果、論文発表、特許出願等（事業アウトプット）②

アウトプット指標

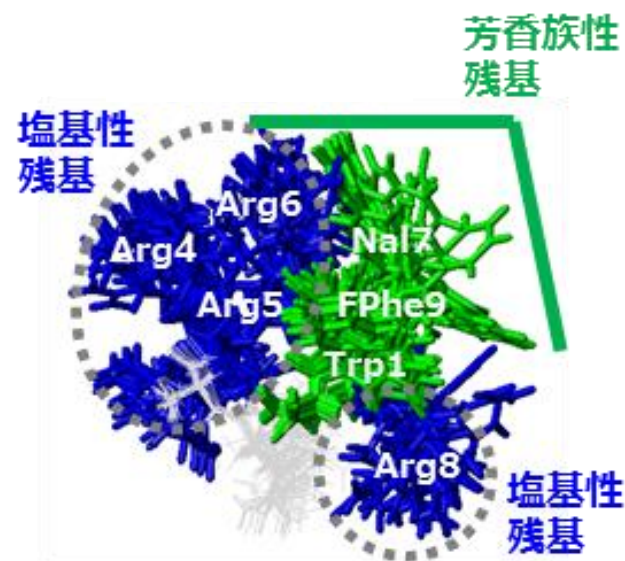
中分子医薬品が分子構造として満たすべき設計ルールの開発数（累計）
2020年度末までに5件・・・成果9件

アウトプットの事例：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

細胞内移行無



細胞内移行有



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を発見・制御法を見出した。
他には、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設計ルールなども見出した。

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。
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

事業目的を踏まえたアウトカムの内容

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」を指標とする。

アウトカム指標・目標	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（累計）	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	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。

（目標の設定（変更）理由・根拠等）

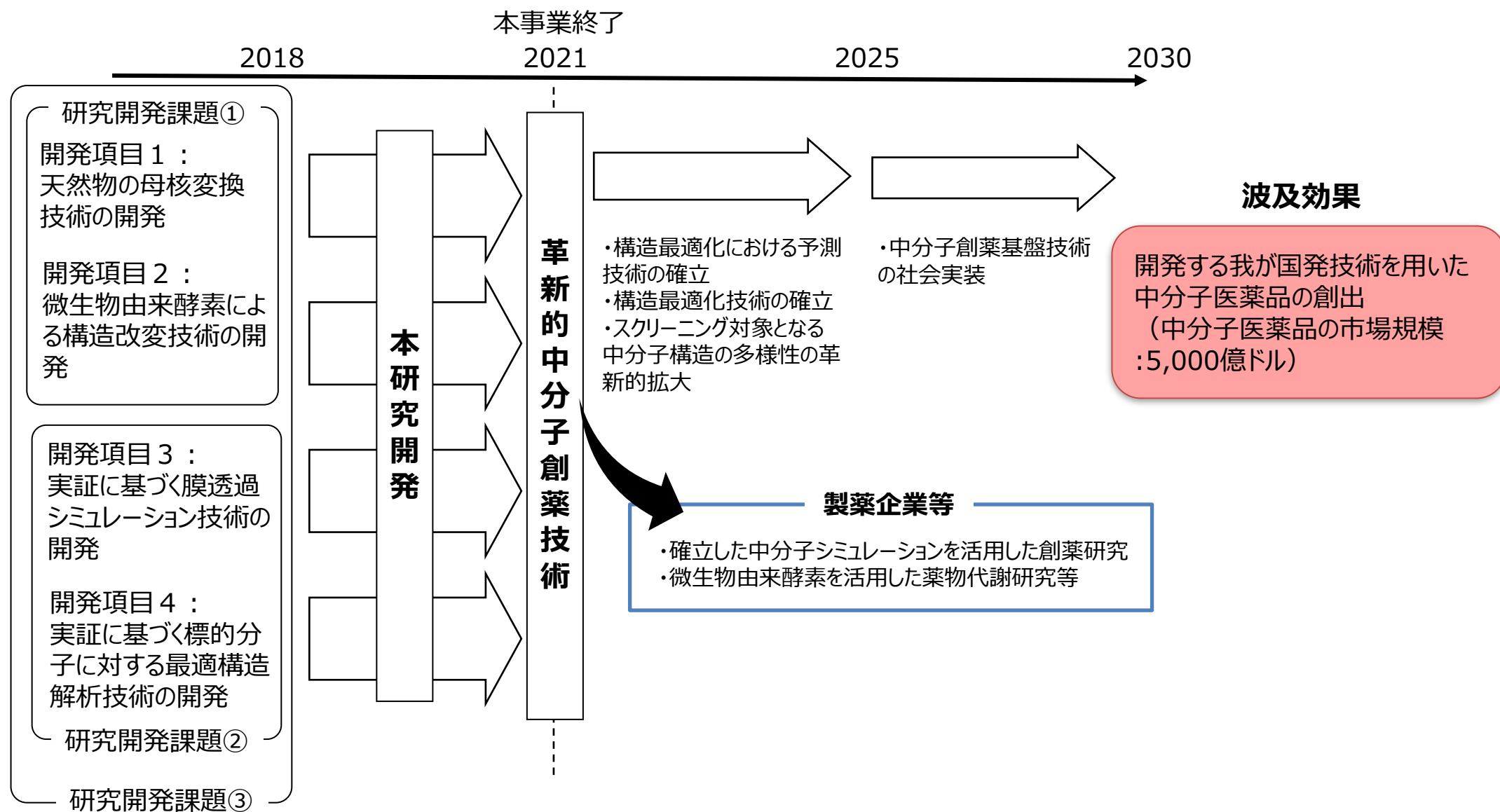
製薬企業等から本技術開発で得られた中分子生合成技術、シミュレーション技術等の評価が高かったため、事業終了の2020年度時点で大幅に目標達成していた。そのため、2020年度に当課内で指標の見直しを図り、事業3ヶ年の実績をもとに2025年度は当初設定していたアウトカム件数を30件から220件に変更を行った。

アウトカム事例：天然化合物の母核改変技術の開発

技術指導とツールを企業に導出し、抗菌剤や抗腫瘍剤の開発に使用。
見出された多数のチトクロームP450酵素を企業に導出した。

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



- 本事業に要する国費総額は総額48億円である。
- 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1000億円と推定される。
- PROTAC等のデグレーダー技術には、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。

指摘事項	対処方針	備考
【事前評価（2017年度）】 （今後の研究開発の方向性等に関する提言） ＜研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性＞ - 事業アウトプットの指標にある「アルゴリズム」は、本事業において定義が不明確な用語であるため、適切な言葉に代えて、意図を明確化すること。 ＜研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性＞ - 開発技術の達成成果が明確に検証できるよう計画策定を行うとともに、事業途中で検証する機会をもつこと。 ＜事業アウトカム達成に至までのロードマップの妥当性＞ - 中分子創薬の製造技術開発とシミュレーション技術開発が相互に連携した統合的な技術になるように推進すること。	- 事業アウトプットの指標としては、「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」とし、中分子医薬品候補の吸収性・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ルールを開発することを目指します。 3年間での詳細の研究開発計画を策定し、目標値を設定すると共に、AMEDにPS（プロジェクトスーパーバイザー）、PO（プロジェクトオフィサー）等の専門家によるステアリングのための会議体を設置し、事業途中でも検証することといたします。 - 中分子創薬における製造技術とシミュレーション技術とは、本来統合されて初めて有効となる技術であることから、公募の際の前提として相互連携を必須条件として提案を求めると共に、実際の運用面でも十分に配慮いたします。	

3. バイオ医薬品の高度製造技術の開発事業 (終了時評価)

1. 事業の概要①（バイオ医薬品の高度製造技術の開発事業）

59

事業の目的	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。 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。						
類 型	複数課題プログラム / 研究開発課題（プロジェクト） / 研究開発資金制度						
実施期間	2018 年度～2020 年度 （3年間）				会計区分	一般会計 / エネルギー対策特別会計	
評価時期	事前評価：2017年、終了時評価：2021年						
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（役職名）						
執行額 （百万円）	2018FY	2019FY	2020FY	20**FY	20**FY	総執行額	総予算額
	1,813	1,782	2,098			5,693	5,693

生産性の高い国産の生産細胞株の開発し、世界的に開発が始まっているバイオ医薬品の連続生産技術の実用化を目指す。

□ バイオ医薬品の製造における課題

- LONZA社（スイス）が世界市場を独占。当企業の細胞を用いて医薬品を上市した場合、売上の最大10%をロイヤリティとして支払う必要あり。
- 海外製の生産株を用いる際に発生するロイヤリティを無くするため、高生産性、ウイルス安全性等で質の高いオリジナルCHO細胞を開発。
- 連続生産（原料又は混合物を連続的に製造工程内に投入し、製造後の生産物を連続的に取り出す生産方法）は世界でも技術が確立されていない。
- バイオ医薬品、連続生産系で一つの核となる膜分離技術で日本は強みがあり、この分野で世界をリードできれば、バイオ医薬品の製造で連続生産がスタンダードとなった場合に、我が国の製造技術、及びそれを用いた製造施設は、高い競争力を確保できる。
- バイオ医薬品の製造技術のキャッチアップに加え、先駆的な技術開発にも繋がるバイオ医薬品連続生産技術を開発。

【高性能な国産細胞株の構築】



【バイオ医薬品連続生産技術等の開発】



高性能な国産細胞、バイオ医薬品の連続生産技術等の開発と実用化を通じて、国内でのバイオ医薬品創出の推進を目指す。

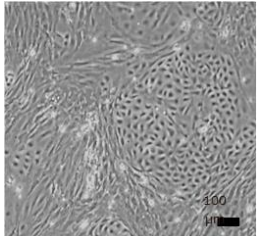
- 低分子医薬品（化学薬品）では、連続生産の適用に向けて取り組みが進んでいるが、バイオ医薬品の連続生産は技術的にも未確立である。バイオ医薬品の製造は、アップストリーム（細胞構築・培養工程）とダウンストリーム（分離精製工程・品質管理）から構成されているが、主に培養工程で連続生産化が進んでおり、今後は分離・精製工程でも進展が期待され、2020年代後半には実用化が予想されている。
- アップストリームおよびダウンストリームの連続生産技術に加え、アップストリームとダウンストリームを一体化したエンド・ツー・エンドの連続生産技術の実用化研究やプロセス分析技術（PAT）・品質管理技術の研究開発が重要視されている。
- 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には、企業及び規制側ともに注目している。
- 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」こととしている。

- 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）。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。
- 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。
- 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。

研究開発課題①

高性能な国産細胞株の構築

1. 連続生産等に適した高性能な国産細胞株の開発



連続生産に適した
国産細胞の開発

2. 高性能な国産細胞株の構築



有用因子を集積

ピキア酵母等の微生物細胞

生育の早い微生物を用いた
我が国独自の**高生産微生物細胞を構築**

研究開発課題② バイオ医薬品連続生産等の基盤技術開発

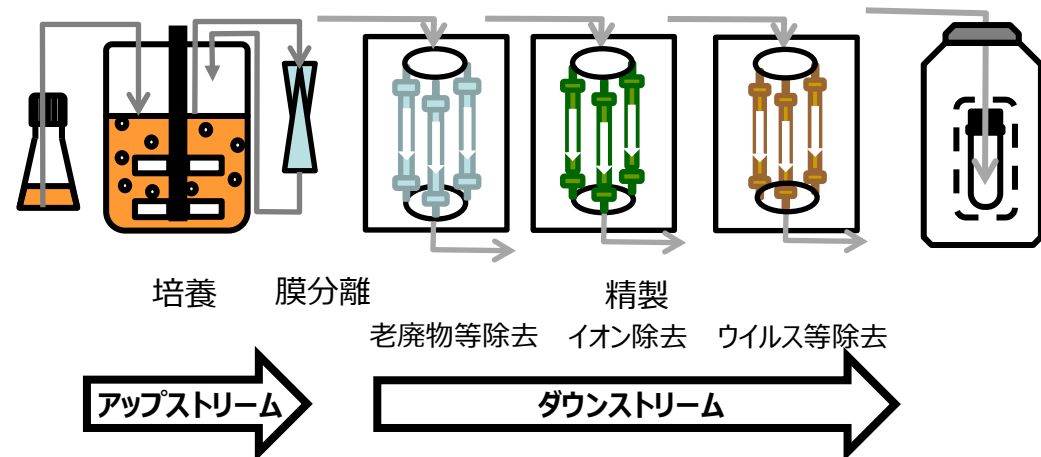
3. バイオ医薬品連続生産における各要素技術及びプラットフォーム技術の開発

- ①細胞を培養するアップストリーム技術の開発
- ②分離精製するダウストリーム技術の開発
- ③生産管理・品質分析技術の開発
- ④ウイルス安全性管理技術の開発
- ⑤①～④を組み合わせた実証研究を行い、連続生産システムの最適化のため技術の開発

研究開発課題③ バイオ医薬品製造実証研究

4. バイオ医薬品製造技術の実証研究

開発した個別技術を実製造に向けプラットフォーム化・統合化・実証を行い、バイオ医薬品の生産性、品質等を高める変動係数などを抽出し、バッチ式に比べて生産性、品質が高い、バイオ医薬品の連続生産技術のプラットフォームを構築する。



研究開発課題④ 連続生産の実用化に向けた品質管理手法研究

5. 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

研究開発課題⑤ 先端的バイオ製造技術開発

6. 個別先端技術に着目した研究開発を実施

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)
	(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)
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)
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)
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
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)
	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)
	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)
	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
	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
	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	株式会社セルフアイバ
	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)
	PEG 化タンパク質やADC s 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)

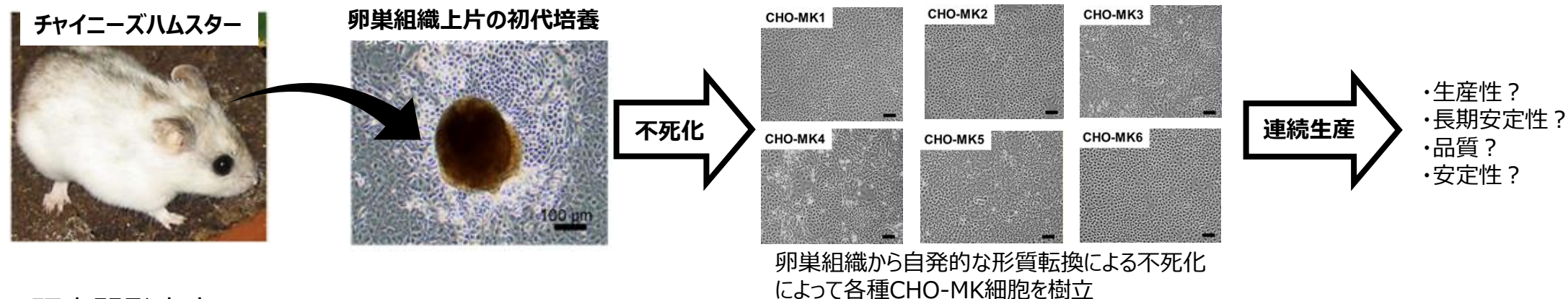
<研究開発課題①>

高性能な国産細胞株の開発

～研究開発内容～

連続生産等に適した高性能な国産細胞株の開発

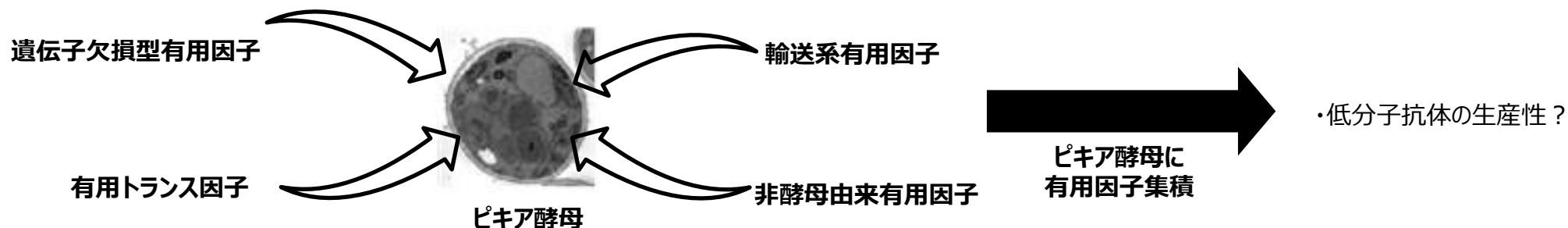
これまでのバイオ医薬品生産では、バッチ生産を前提とした生産細胞構築が行われていたが、連続生産では、細胞の長期生産安定性、生産性、品質制御および安全性管理といった点を考慮した生産細胞構築が必要となる。本研究では、連続生産での使用を考慮した生産細胞構築に関する方法論を確立することを目的に、独自にチャイニーズハムスター卵巣組織から樹立したCHO細胞を宿主として、バイオ医薬品の生産細胞構築技術の開発を実施。



～研究開発内容～

高性能な国産細胞株の構築

本研究では、CHO細胞生産系と補完し合う技術として、タンパク質の分泌能力の高い微生物（ピキア酵母等）を用いた独自の高性能な国産細胞の構築を実施。構築した微生物細胞から低分子抗体を産生させ、生産性向上に寄与する因子を探索し、低分子抗体の生産性が高い国産細胞を確立する。



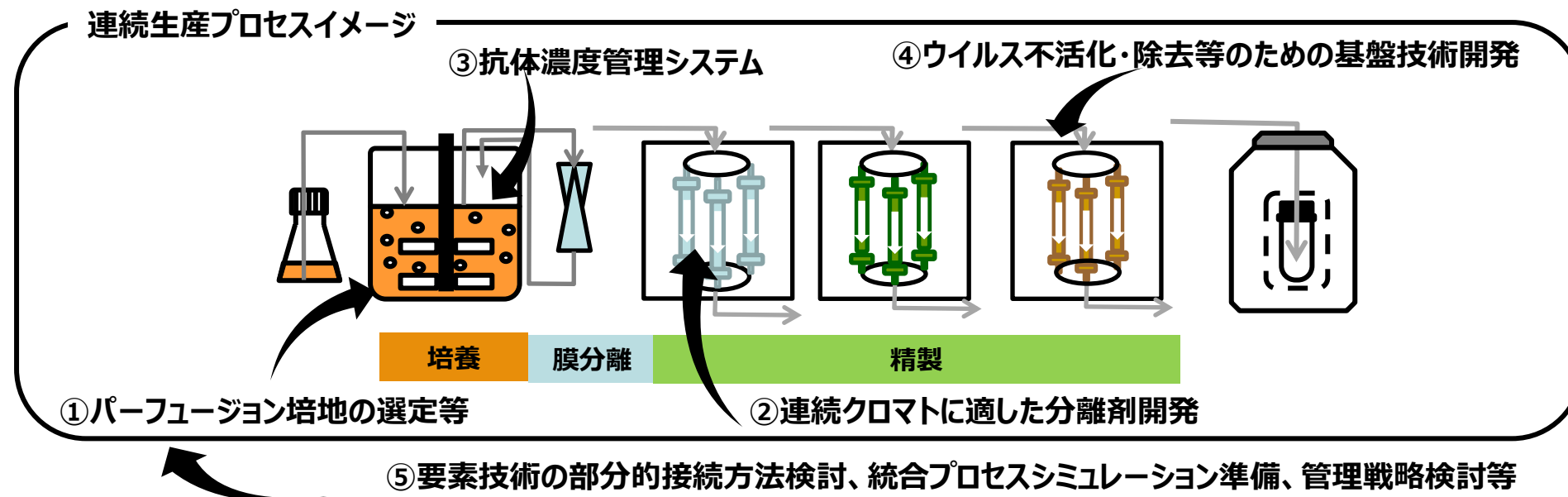
<研究開発課題②>

バイオ医薬品連続生産等の基盤技術開発

～研究開発内容～

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

本研究では、バイオ医薬品連続生産に関わる要素技術①～⑤の開発を行い、連続生産プロセスの構築を実施。



<研究開発課題③>

バイオ医薬品製造実証研究

～研究開発内容～

バイオ医薬品製造技術の実証研究

本研究では、バイオ医薬品連続生産に関わる要素技術を統合化して、GMP準拠施設等において製造実証試験を行い、実証試験から得られたデータ解析からバイオ医薬品の生産性や品質に影響を与える因子等の探索を行い、プラットフォーム構築を実施。

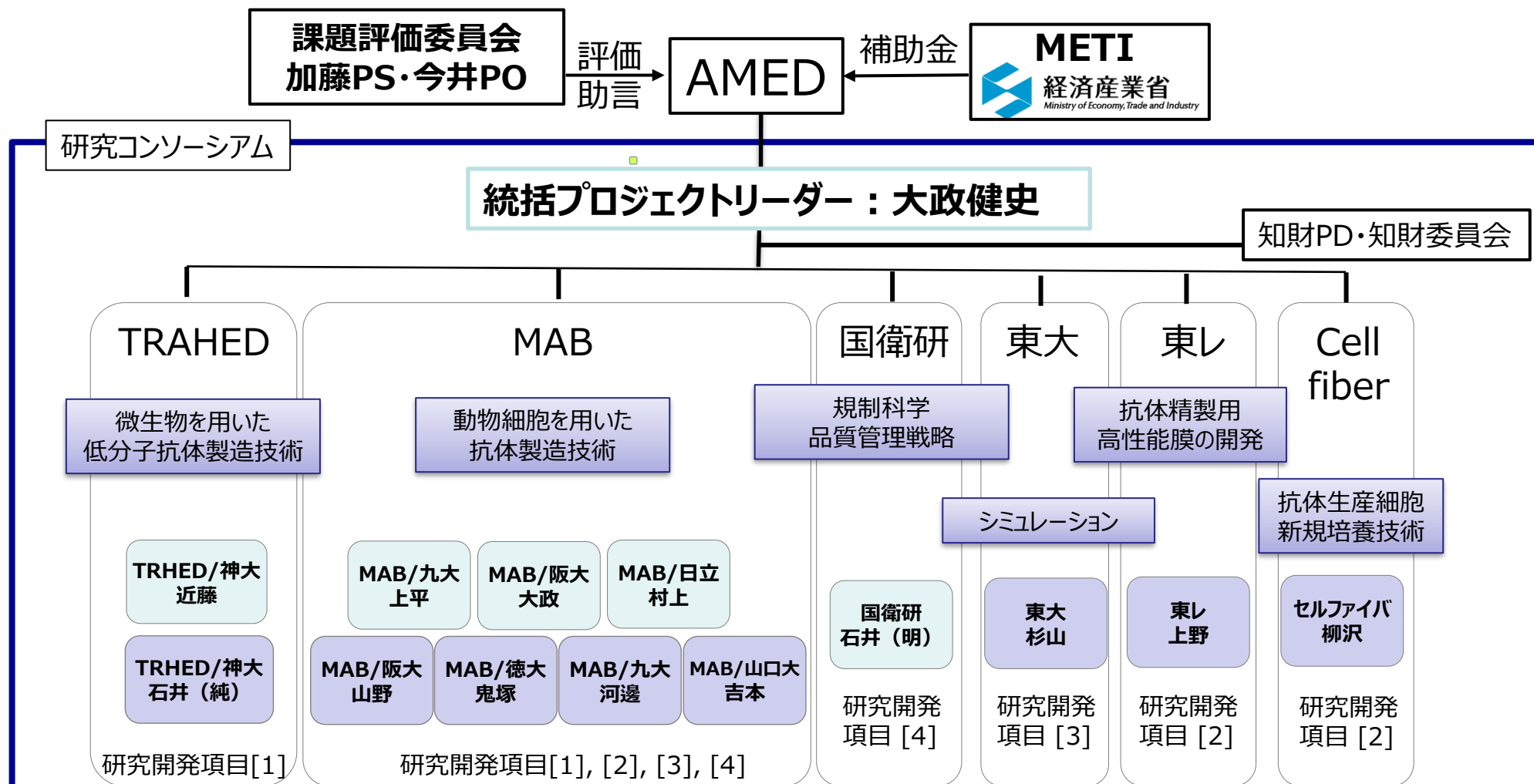
	2018年度	2019年度	2020年度
高性能な国産細胞株の開発	バイオ医薬品製造を高度化する再構成した構造及び配列の迅速な選択技術の開発 バイオ医薬品製造を高度化する高性能な国産微生物細胞の開発 多品種製造に適した微生物フェドバッチ生産技術の開発 大量製造に適した微生物連続生産技術の開発		
バイオ医薬品連続生産等の基盤技術開発	GMP環境整備と連続生産プロセスの構築 レファレンスプロセスの製造実証試験 開発技術統合プロセスの製造実証試験 連続生産プロセス実証試験への管理戦略の適応とフィードバック バイオ医薬品製造を高度化する再構成した構造及び配列の迅速な選択技術の開発		
バイオ医薬品製造実証研究	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 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 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		

	2018年度	2019年度	2020年度
連続生産実用化に向けた品質管理研究	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		
先端的バイオ製造技術開発	増殖-分化誘導システムの開発		
	バイオ医薬品の大量生産		
	組換えたんぱく質の品質解析		
	CHL-YN細胞の網羅的遺伝子発現解析		
	代謝解析を通じた培養法の構築		
	抗体医薬品凝集体の連続モニタリング		
	糖鎖修飾の制御		
	生産細胞株構築法の改善		
	人工染色体搭載CHO細胞への高機能化因子の導入		
	新規高機能化因子の同定		
	PEG化断片化抗体の連続的反応分離プロセスの開発		
	薬物就職抗体の連続的反応分離プロセスの開発		
	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		
	抗体付着を抑制する 非付着膜表面処理技術の開発		分離膜モジュールシステム設計
	高透過性、高分離を達成する分離膜の開発		

(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

※合計については四捨五入の関係で一致しない場合がある



研究開発項目

- [1] 高性能な国産細胞株の構築、[2] バイオ医薬品連続生産等の基盤技術開発、[3] バイオ医薬品製造実証研究、[4] 連続生産の実用化に向けた品質管理手法研究

PL：プロジェクトリーダー、SPL:サブプロジェクトリーダー

TRAHED: 高機能遺伝子デザイン技術研究組合、MAB:次世代バイオ医薬品製造技術研究組合

- 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た。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。
- 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。

5. 研究開発目標、成果、論文発表、特許出願等（事業アウトプット）①

アウトプット指標	最終目標 (2020年度)	成果・意義	達成状況	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	26件	36件	達成	

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	59	24件	なし	12件

国際標準への寄与
なし

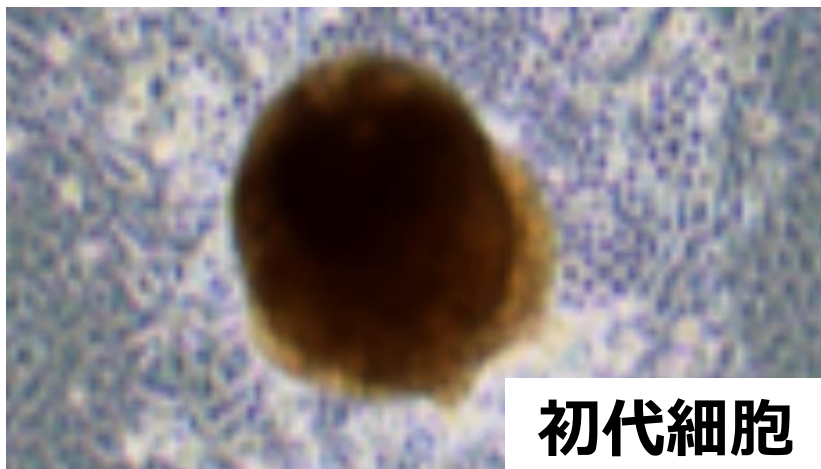
プロトタイプ®の作成
なし

5. 研究開発目標、成果、論文発表、特許出願等（事業アウトプット）②

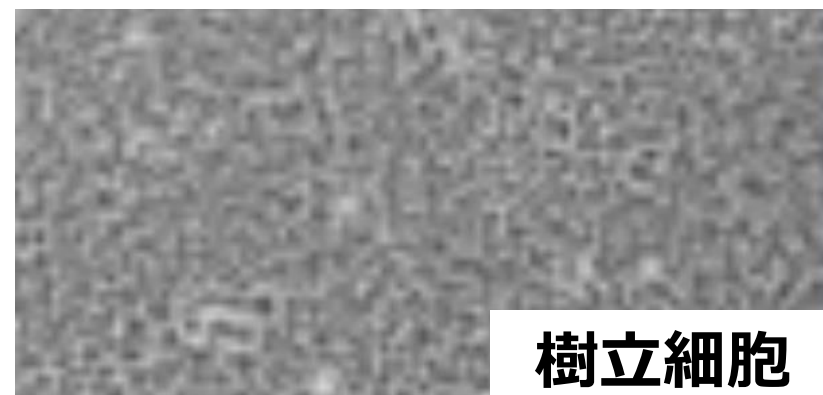
アウトプット指標

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）26件・・・成果36件

アウトプットの事例：国産オリジナル細胞CHO-MK



初代細胞



樹立細胞

連続生産等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。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。

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。海外産の細胞に依存している現状から脱却し、製造コストの低減が可能。

事業目的を踏まえたアウトカムの内容

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、「バイオ医薬品の高度製造技術開発の社会実装件数」を指標とする。

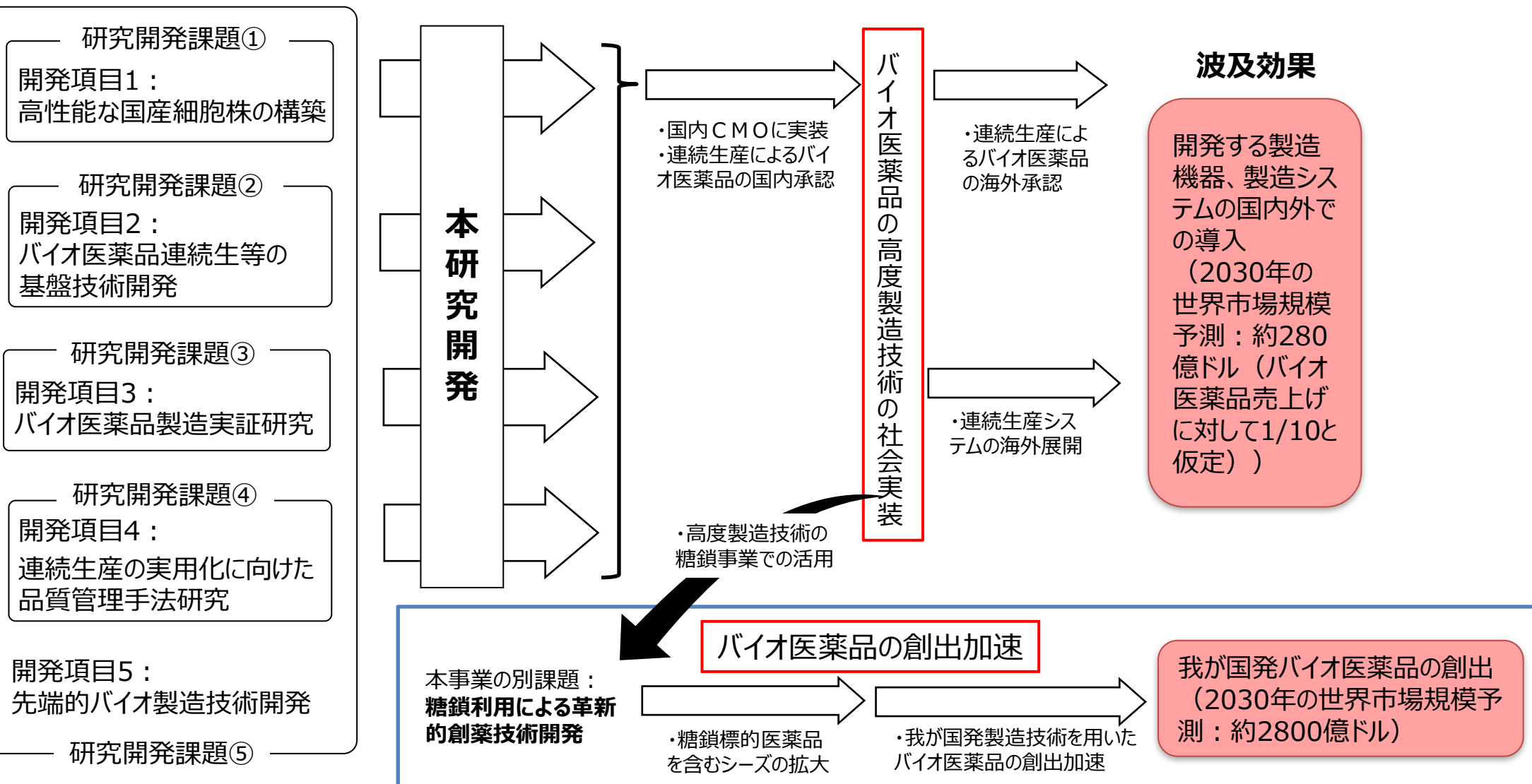
アウトカム指標	目標		実績	目標達成の見込み
バイオ医薬品の高度製造技術開発の社会実装件数 (累積)	2020年度	5 件 → 9 件	12 件	目標達成。
	2025年度	10 件 → 20 件	—	目標達成の可能性は高いと考えている。
(目標の設定(変更)理由・根拠等) 当初の設定では2020年度は5件、2025年度は10件としていたが、事業の社会実装がうまく進んだことにより当課内で本アウトカム指標を見直し、上述のとおりアウトカム件数を変更した。				

アウトカム指標

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年度末までに20件

2018 2021 2025 2030

本事業終了



- 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内の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。
国内の抗体医薬販売重量1200kg/ y、生産コスト50\$/g、連続化によるコスト低下14%（実証研究にて得られたコスト削減値）、10年間継続、110 ¥/\$とすると、 $1,200,000[\text{g/y}] \times 50[\text{\$/g}] \times 110[\text{¥/\$}] \times 0.14 \times 10[\text{y}] = 92.4$ 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その経済効果は4000億円と推定される（バイオ医薬品世界市場40兆円の1%）。
- 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。

指摘事項	対処方針	備考
【事前評価（2017年度）】 （今後の研究開発の方向性等に関する提言） ＜研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性＞ ・ 戦略的価値の高い製造技術開発であるが、目的や目標を設定するための戦略が不明確なので、その戦略とそこでの本事業の位置づけを明確にして進めること。 ＜研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性＞ ・ 3年間事業なので、マネジメント体制に示されている戦略策定チームを活用し、ユーザー意見も取り入れ、目標を明確にして、短期に成果をあげること。	・ 製造技術開発は規制と一体であることから、国際的な規制をリードしているFDAとのパイプを日本の規制当局であるPMDAの関係者と連携して密にすることにより、我が国の優れた技術を国際水準との整合を図ると共に、一方で、本分野で鍵となる我が国独自の技術開発を強力に実施することで、我が国発の技術をデファクトスタンダードに組み込むビジネスモデルが構築されるよう進めます。 ・ ご指摘のとおり、3年間の短期決戦で規制の出口とも連携した研究開発を進めるために、過去の研究開発の基盤を活用しながら、戦略策定チームやユーザー業界の具体的な意見を的確に反映させるべく、必要な体制整備と運用を致します。	

4. 患者層別化マーカー探索技術の開発事業 (中間評価)

事業の目的	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全く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全く好ましくなく、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。						
類 型	複数課題プログラム / 研究開発課題（プロジェクト） / 研究開発資金制度						
実施期間	2019 年度～2023 年度 （5年間）			会計区分	一般会計 / エネルギー対策特別会計		
評価時期	事前評価：2018年、中間評価：2021年、終了時評価：2024年（予定）						
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）	2019FY	2020FY	2021FY	2022FY	2023FY	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

有望な患者層別化マーカーシーズの同定・検証を行い、診断薬・診断機器の開発を加速させる

□ 医療の課題

- ・ ニボルマブ等の効果の高い抗がん剤等には、半分以上の患者には奏効しないものが多く存在しており、また、過剰な治療薬投与が行われていることもある。
- ・ 医薬品が奏効する患者と医薬品が奏効しない患者とを仕分ける技術、すなわち、層別化する技術の開発を行い、各個人に適した治療を提供することができれば、患者のQOL向上に加えて無駄な投薬を削減することも可能となり、医療費の適正化にも資する。
- ・ 人の身体の状態を客観的に測定し評価するための指標（バイオマーカー）を測定・検査し、患者を層別化する技術が知られているが、免疫療法剤の一つである免疫チェックポイントの阻害剤では、個人の免疫学的状態等によってその効果が大きく変わる場合があり、標的分子・細胞の解析するという既存の層別化では不十分である。
- ・ 免疫チェックポイント阻害剤等に対する有望な層別化マーカーシーズを基礎とした層別化技術を開発。

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



患者群の採血



末梢血等を分析
・免疫細胞解析
・リン酸化パスウェイ解析
・エピゲノム解析
⇒有望なマーカーの同定



有望なマーカーを基礎とした層別化技術の開発



患者に適した治療の選択と実行が実現できるのみではなく、新薬の探索段階、臨床段階で層別化技術を使用することで、医薬品の開発効率や成功率の向上に寄与する。

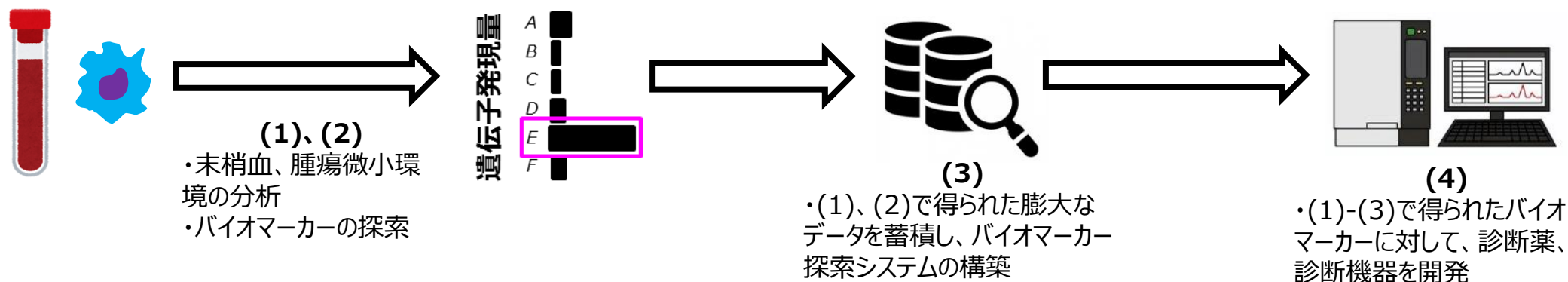
- バイオマーカーは通常の診療、診断だけでなく、医薬品の開発でも活用されるもので、その中でも患者層別化マーカーは早期臨床試験以降、治療に至るまで利用される重要なバイオマーカーである。がん領域臨床試験の各フェーズにおける患者層別化マーカーの効果については、抗がん剤908剤を対象に解析をした事例があり、患者層別化マーカーを利用することで各フェーズの移行確率が上昇し、特に企業開発費の約50%を占める後期臨床試験（フェーズII,III）での効果が高い結果が報告されている。
- がん領域におけるバイオマーカーは、診断、治療選択のために腫瘍組織検体（生検）を用いた体細胞変異等の遺伝子検査が臨床で実用化されている。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、マスサイトメトリーや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。

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

1.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

- (1)がん患者末梢血免疫細胞解析による免疫システム全容の数理的理解 (3)体系的がん免疫データベースとデータ解析ツールとの一体化システム開発
(2)腫瘍微小環境解析に基づくがん免疫応答調節機構の解析 (4)患者層別マーカー実用化のための診断機器開発と検証



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.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

3.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

4.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

患者層別化へのニーズの高い疾患（2.肝がん、3.肺がん、4.認知症）とそれに対応する高精度の患者層別化マーカーを開発・検証し、見出された患者層別化マーカーの臨床的意義の解明を行い、診断薬・診断機器を開発。

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

5.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

研究開発項目		実施者
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
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	金沢大学
	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
	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
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

<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

～研究開発内容～

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

要素1：がん患者末梢血(PB)免疫細胞解析による免疫システム全容の数理的理解

軽微侵襲で得られる末梢血検体を用いて、システムとしてのT細胞ネットワークを明らかにし、がん免疫療法における新規層別化マーカーを見出し、新規層別化マーカーについての前向き観察研究を種々の癌について実施し、免疫療法選択のための層別化マーカーの臨床的有用性を確認を実施。

要素2：がん局所免疫評価による腫瘍微小環境(TME)解析に基づくがん免疫応答調節機構の解明

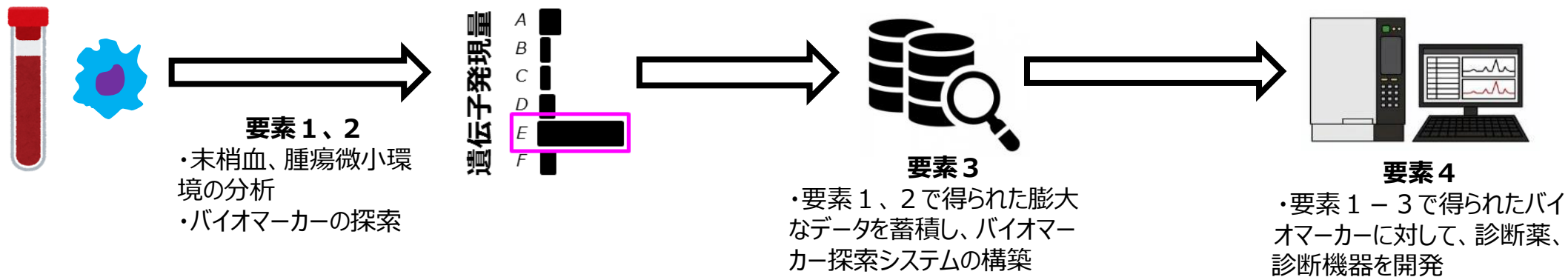
独自のTMEの解析技術を利用し、がん細胞特徴把握のためゲノム・RNA解析、腫瘍浸潤免疫細胞解析でTMEの免疫状態を詳細に検討し、新規層別化マーカーを同定し、固形癌のTMEでの層別化バイオマーカーの医師主導治験で検証し、自動化TME解析技術を臨床展開する。

要素3：体系的がん免疫データベース(DB)とデータ解析ツールとの一体化システム

上記要素1と2で得られるデータを収納・解析する一体化システムを開発し、データベースを構築し、がん免疫に関する層別化マーカーデータが有効に利用されるために、データベースには高度検索機能とマーカー探索ソフトウェアを搭載し、公開を目指す。

要素4：患者層別マーカー実用化のための診断機器開発と検証

本プロジェクト成果の社会実装に向け、診断機器・診断システム開発を行い、市販化を目指す。



<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
～研究開発内容～

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

肝がんマーカーである血清ラミニンγ2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。

～研究開発内容～

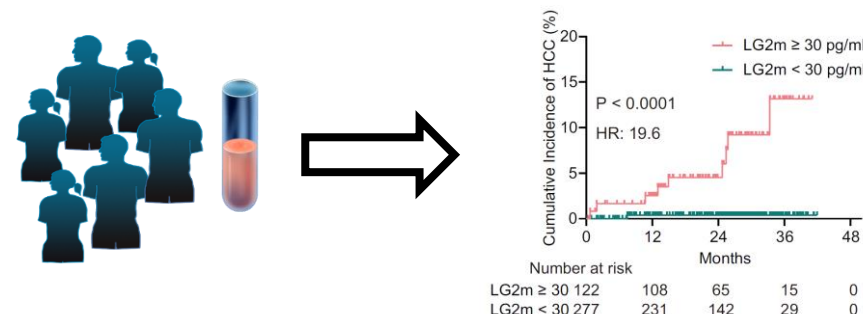
アミノ酸プロファイルによるがん免疫微小環境の代謝リプログラミング評価とがん免疫治療患者層別化技術の開発

免疫チェックポイント阻害薬治療中の進行肺がん患者に対し、複数のアミノ酸濃度の組合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。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

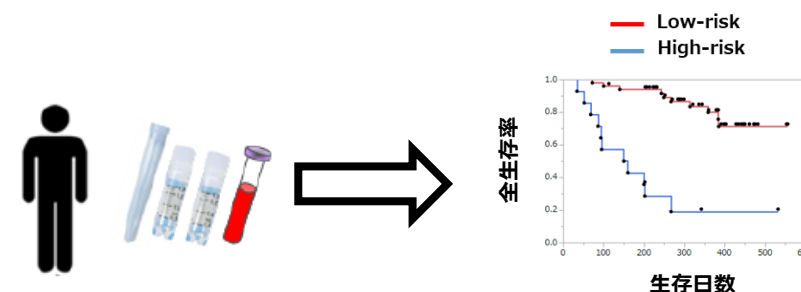
～研究開発内容～

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

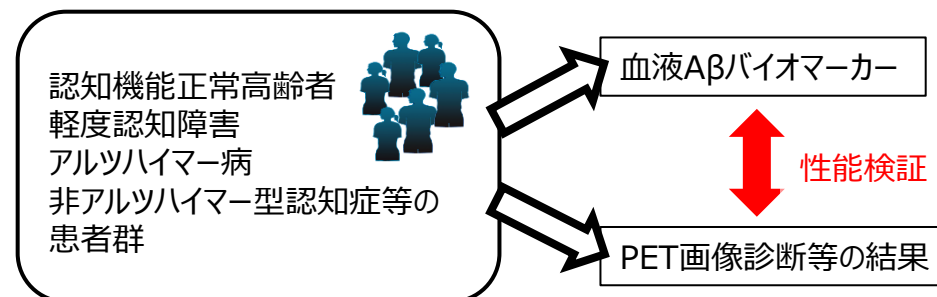
アルツハイマー病の発症前診断として血中のアミロイドペプチド（アルツハイマー病の特徴であるアミロイド斑の主要成分）を測定し、アミロイドβに関連するバイオマーカー値を提示する製品が開発されており、本事業では、実用のための適正使用指針の策定や、薬機承認範囲の拡大・保険収載を目指して前向き研究を実施した。



血液中のLG2mを測定し、LG2mの値が肝がんの発がん、転移に与える影響を精査



血液中のアミノ酸プロファイルを解析し、治療前後における各種アミノ酸を定量分析し、高精度マーカーを精査。腫瘍組織、便検体等とアミノ酸プロファイルとの相関についても解析を実施。



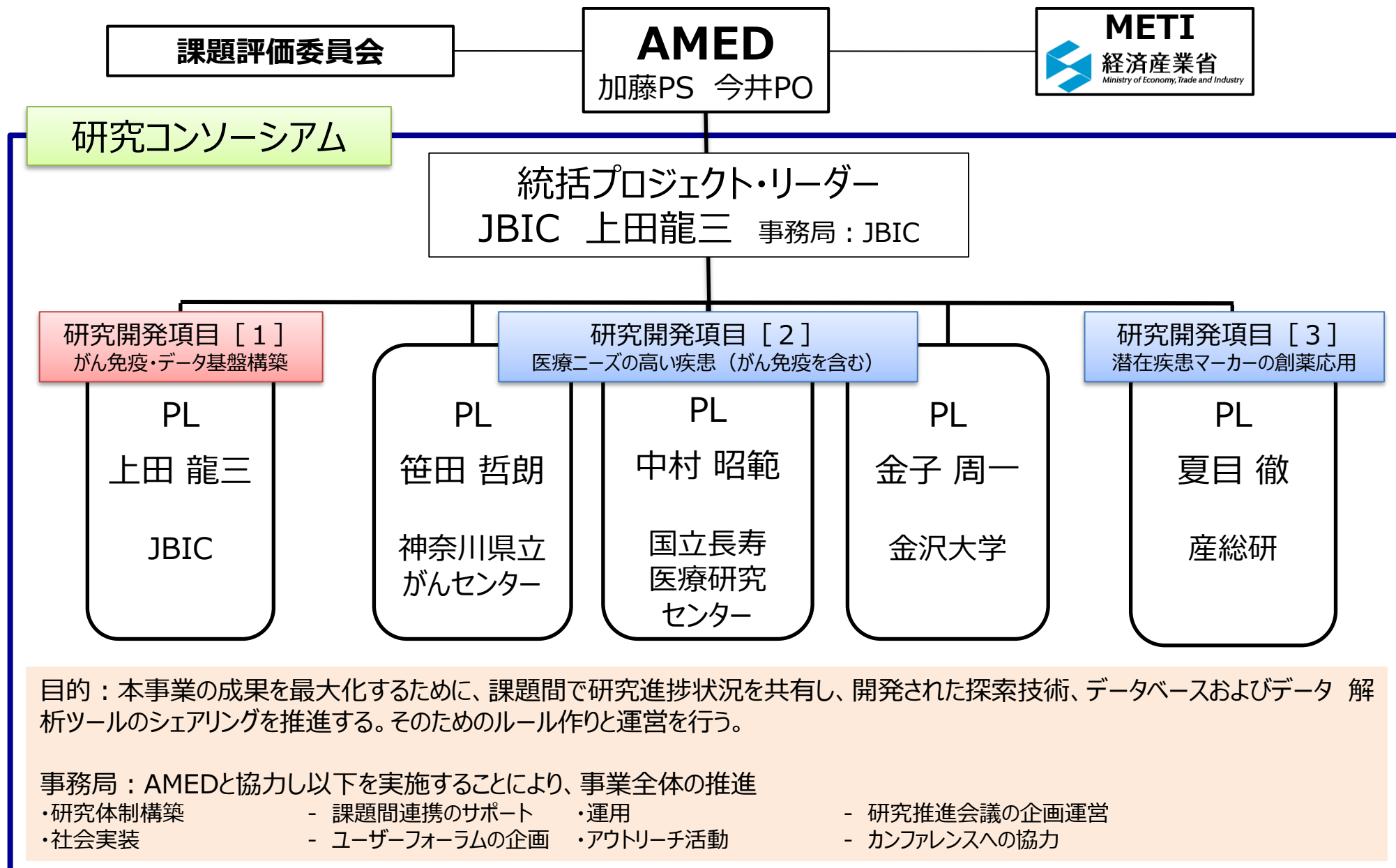
4-1. 研究開発計画（研究開発マネジメント）

	2019年度	2020年度	2021年度	2022年度	2023年度
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	末梢血免疫細胞解析、層別化マーカーの開発と検証・臨床観察研究 TME解析に基づくがん免疫応答調節機構の解明、TMEマーカー探索、臨床観察研究・治験 体系的がん免疫データベース(DB)とデータ解析ツールとの一体化システム開発 診断機器・システム開発				
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	アミノ酸プロファイルを用いた患者層別化技術の最適化 アミノ酸補充療法によるアミノ酸代謝の重要性の検証 アミノ酸プロファイルを用いたICI治療患者層別化技術の実用化 血液Aβバイオマーカーの実用化 認知症の統合的層別化システムの開発 血清LG2mを用いた肝発がん予測研究 血清LG2mを測定する診断薬等の開発				
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	ロボティクスによるマルチオミクス解析の稼働実証 デジタル画像/デバイスによるバイオマーカー活用の検証				

（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ージビリティ研究	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

※合計については四捨五入の関係で一致しない場合がある



PL:研究開発代表者、JBIC:一般社団法人バイオ産業情報化コンソーシアム

- 事務局であるJBICが主体となって「知財基本方針」を作成し、事業者は合意している。
- 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。
- 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。
- 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。

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	中間目標 (2021年度)	3件	9件	達成	
	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	中間目標 (2021年度)	4件	5件	達成	
	最終目標 (2023年度)	10件	－	－	

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

国際標準への寄与
なし

プロトタイプの実験
なし

事業目的を踏まえたアウトカムの内容

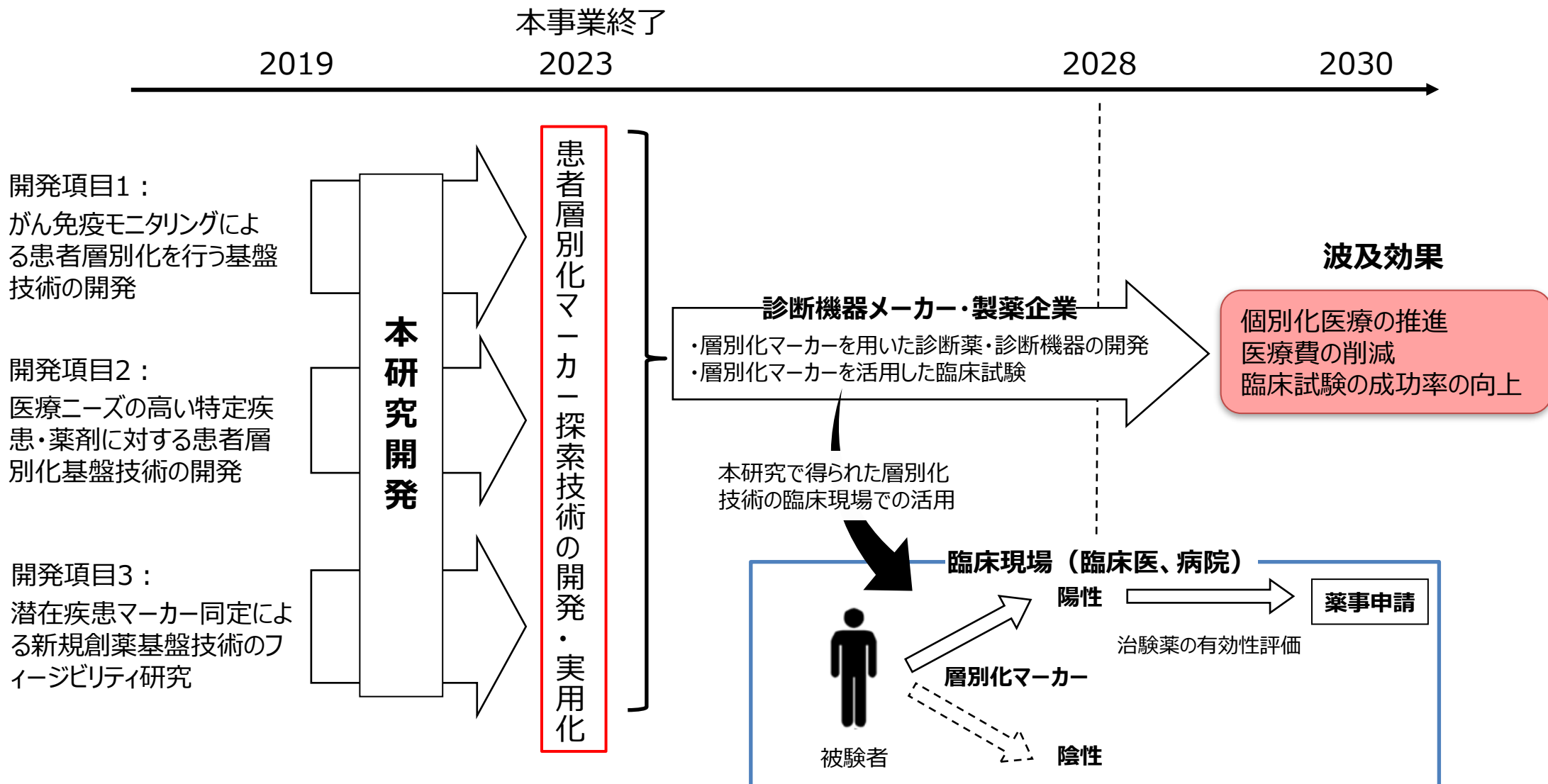
実用化が見込まれるマーカーシーズを持つ3グループ程度を採択したうえで、それぞれのシーズから薬事申請に繋げることを想定し、「層別化マーカー探索技術の開発成果に基づく診断薬/診断機器の薬事申請件数」を2028年度までに累計 3 件と設定。

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、「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」を2028年度までに累計60件と設定。

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、出口への導出を行っているところ。
	2028年度	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)	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、出口への導出を行っているところであり、この先の利用が見込まれる。
	2028年度	60 件	

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



- 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）。

指摘事項	対処方針	備考
【事前評価（2018年度）】（評価WGの所見） ＜研究開発の実施・マネジメント体制等の妥当性＞ ・ 学界、厚生労働省、産業界、ユーザー間の連携と、リーダーの選任を含めたAMEDのマネジメント体制が重要なので、十分に留意して進めること。 ＜研究開発内容及び事業アウトプットの妥当性＞ ・ 情報共有する場合の患者情報等のデータの取り扱いを慎重に行い、ビッグデータを含めた解析等について留意して進めること。 ＜当省（国）が実施することの必要性＞ ・ 国際競争力を高めるため、今後のライフサイエンス戦略に有効に貢献できるよう取り進めること。	・ 技術シーズを有するアカデミア、シーズを実用化につなげる診断薬・診断機器メーカー、製薬企業、病院等のユーザー、及び規制当局である厚生労働省・PMDAの意見や考えを反映する形で研究開発計画を策定するとともに、執行にあたっては、AMEDを中心としてこれら関係者が密に意見交換を行い、研究開発の方向性を検討する委員会を設けます。また、本事業を統括するリーダーは、規制・技術の両面で知見が深い、産業界への橋渡しの経験を有する等の基準で選定し、その指揮のもとAMEDとともに、知財・データ管理を含めた適切なマネジメント体制を構築します。 ・ 医療情報の取扱いについては、2018年5月11日に施行された「次世代医療基盤法」に基づいて、匿名加工することを前提に、円滑かつ公正な利活用の仕組みが整備されたところであり、本事業では、患者情報を含むデータについて、同法に基づく利活用を必要に応じて検討した上で、インフォームドコンセントの取得、収集・保存・活用、質の確保等に関するデータマネジメントプランを策定し、セキュリティの担保されたデータの共有・解析を実行します。この際、本事業で得られるビッグデータを十分に利活用できるよう、優れたデータ解析技術者等が参画する体制を構築します。 ・ 本事業は、創薬産業全体で層別化マーカー開発を活性化することにより、臨床開発の成功率を高め、同産業の国際競争力向上に寄与するものであり、マネジメント体制、データの取扱い等の点に留意しながら、研究開発成果の最大化を図り、今後のライフサイエンス戦略において重要な位置づけとなる寄与・貢献を果たすべく取り組んで参ります。	