

# 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業 (中間評価) 評価用資料

2023年6月1日  
商務・サービスグループ  
生物化学産業課

## 各サブプロジェクトの概要

### 1. RNA標的創薬技術開発

2. 国際競争力のある次世代抗体医薬品製造技術開発
3. 腸内マイクロバイオーム制御による次世代創薬技術の開発

# 事業基本情報①(RNA標的創薬技術開発)

2

|      |   |         |         |                     |          |
|------|---|---------|---------|---------------------|----------|
| 事業名  | RNA標的創薬技術開発   |         |         |                     |          |
| 事業期間 | 2021年度～2025年度<br>評価時期：事前（2020年度）、中間（2023年度）、終了時（2026年度）   |         |         |                     |          |
| 予算額  | 2021年度  | 2022年度  | 2023年度  | 全期間の執行総額（2021-2023） | 全期間の事業総額 |
|      | 15.4億円  | 16.1億円※ | 14.7億円※ | 46.2億円※             | 約85億円※   |
| 実施体制 | METI（補助）→ AMED（委託）→ 大学・民間企業等  |         |         |                     |          |
| 事業目的 | 核酸医薬品の市場は急成長が予測されており、我が国アカデミアが高い技術力を有していることからも、我が国の製薬企業が世界市場を狙うべき領域である。本事業では、品質分析技術や立体構造解析技術等、個別企業での対応が困難な基盤技術を確立し、产学研の結集によって、核酸医薬品のみならずRNA等を標的とする医薬品が、我が国発で幅広く実用化される環境の構築を目指す。 |         |         |                     |          |

※暫定値

## 評価項目 1. 意義・アウトカム(社会実装)達成までの道筋

---

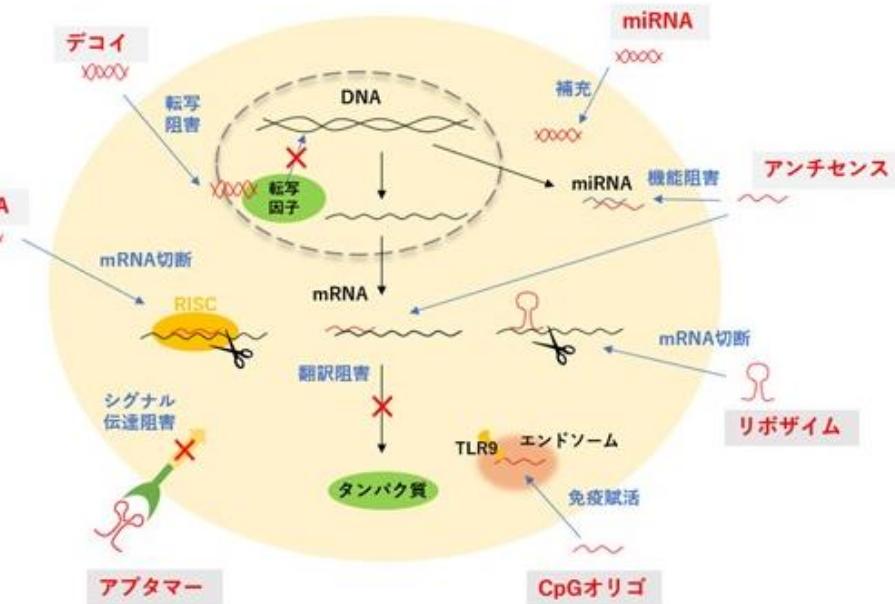
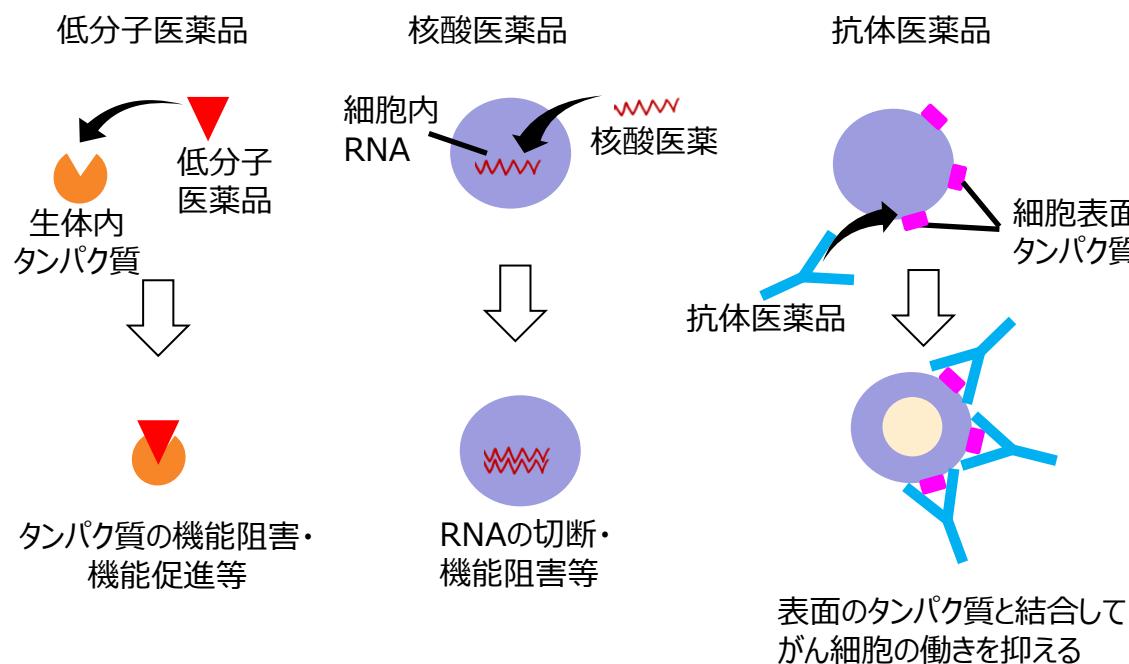
政府の定める「健康・医療戦略」には「世界最高水準の医療の提供に資する医療分野の研究開発の推進」が定められており、新たなモダリティに関する基盤的な技術の開発を実施することとしている。こうした中で、代表的な新しい医薬品のモダリティの一つである核酸医薬品は、既に15品目がFDAから承認を受ける（2022年10月時点）など、低分子医薬、抗体医薬に次ぐ第3のモダリティとしての地位を固めており、2030年には現在の約10倍の売上高に急成長すると予測されている。核酸医薬品は、従来主流とされてきた低分子医薬品、抗体医薬品とは薬の効くメカニズムが異なっており、個別化医療の実現に向けた新モダリティとして期待されている。

しかしながら、優れた核酸医薬品を実用化するためには、原料の製造・精製・分析・体内動態等における各フェーズでの研究開発について、複数の技術を組み合わせながらレギュラトリートも連携しつつ一体的に加速する必要があり、個別企業では対応が難しいため、その解消が急務となっている。

そのため、優れた核酸医薬品を実用化するため、企業では対応が難しい非競争領域の製造技術、精製技術、分析技術等の研究開発を行い、各技術を融合させて、速やかに医療現場へ創薬基盤技術を提供することが社会課題である。

また、いち早い創薬基盤技術の提供により達成される「健康長寿社会の実現」及び「産業競争力の向上」の実現が、目指すべき将来像である。

## モダリティ毎の作用機序

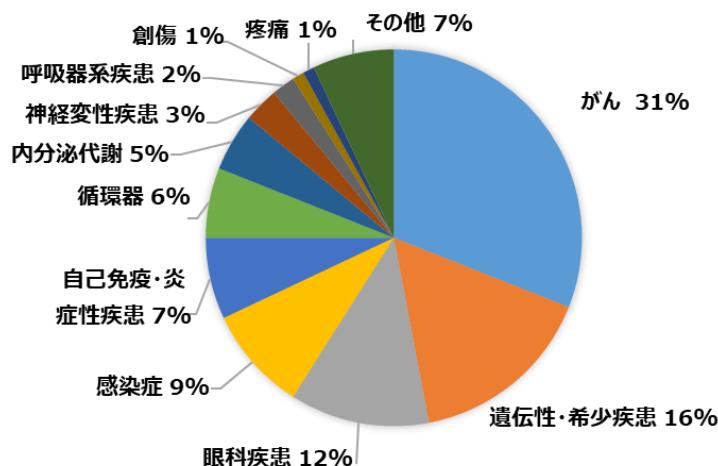


核酸医薬品は、従来主流とされてきた低分子医薬品、抗体医薬品とは薬の効くメカニズムが異なるため、今までとは作用機序・標的が異なる医薬品を開発することが可能となる。核酸医薬品は希少疾患が先行してFDA等により薬事承認されてきているが、臨床試験のパイプラインとしては糖尿病、循環器疾患等の生活習慣病も登場してきている。したがって、本研究開発によって、従来の創薬手法では医薬品の開発が困難であった疾患の治療が可能となるという社会的価値が存在する。

本事業に要する国費総額見込みは、100億円（約20億円×5年）を予定している。我が国の主な製薬企業のうち少なくとも1社が核酸医薬品の創薬に着手している状況であり、本事業の成果は当該企業等により速やかに活用されるものと見込まれる。

核酸医薬品の世界市場は、2028年には2兆円以上に急成長すると予測されている（下図）ことから、本事業の成果を活用することにより、我が国の製薬企業が創出した核酸医薬品が2030年の世界市場の例えは10%程度を確保した場合、年間200億円以上の売上がもたらされることとなる。また、今後の対象疾患拡大により、さらに大きな市場成長も期待されている。したがって、本事業のもたらす経済的価値は非常に大きいと思われる。

核酸医薬品のターゲット疾患領域の比率



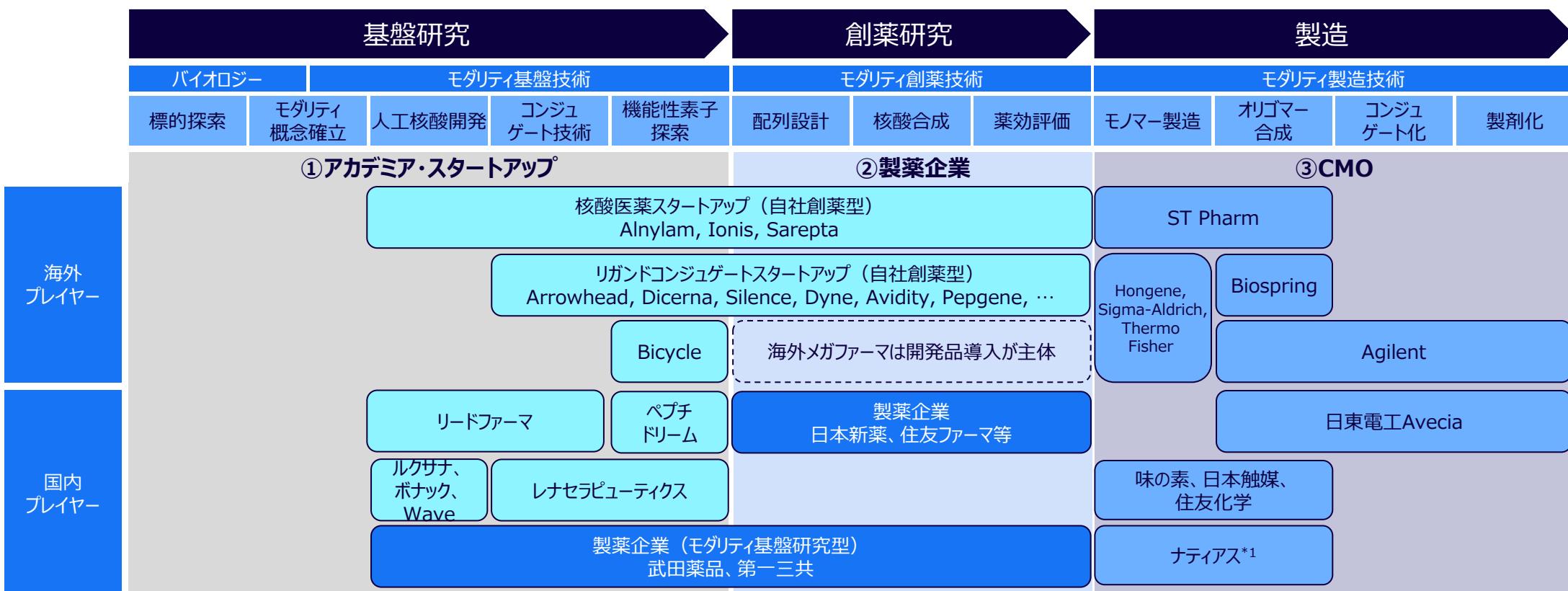
技術開発支援の候補となるモダリティ

| モダリティ | ①市場成長性               |                  | ②国内プレイヤーのプレゼンス    |                               | ③要素技術の市場拡大へのインパクト     |
|-------|----------------------|------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------|
|       | 世界市場規模<br>(\$m, 28年) | CAGR<br>(21-28年) | 世界開発品数<br>(前臨床以降) | 国内企業開発<br>品数シェア <sup>*1</sup> |                       |
| 核酸医薬  | 23,220               | 32%              | 559               | 11%                           | DDSによりモダリティの対象組織を拡大可能 |

出所：Evaluate Pharma（検索月：2022年10月）よりアーサー・ディ・リトル作成

## ●内外の技術について

核酸医薬のバリューチェーン上のプレイヤーは、①モダリティ基盤技術を持つアカデミア・スタートアップ、②創薬技術を持つ製薬企業、③製造を行うCMOに大別されている。多くの国内企業が基盤技術開発・創薬研究に取り組むなど産業化も進行しつつあり、それぞれのバリューチェーン上で要素技術としての強みを持つ企業が国内に生まれつつある。特にCMOに関しては、世界的に見ても最大規模の製造能力を有する会社や、独自の製造方法を有する会社などが国内プレイヤーに存在している。技術的な観点から、核酸医薬の技術分野において日本として戦えるプレイヤーは存在しているといえる。



## ● 市場動向について

現在のパイプラインなどから試算される核酸医薬の市場は2028年には約2兆円程度と予想されており、今後、薬剤送達技術の開発による対象疾患の拡大等によって更なる市場拡大が期待されている。

## ● 政策動向等について

ドイツ：2022年にBMBF（ドイツ連邦教育研究省）が7つの未来クラスターに最長9年間、最大4500万ユーロを支援。その一つがCNATM（新しい核酸ベースの治療法開発クラスター）。

米国：NIH（国立衛生研究所）の予算の中から、核酸医薬に関するテーマの助成が行われている。

欧州：欧州連合では、科学分野の研究開発方針としてHorizon Europeがあり、7年間で955億ユーロ（約12兆円）の予算が措置されている。RNA送達の技術プラットフォームを開発しているVector Bioscienceは220万ポンド（約3.7億円）の支援を受けた。

### 技術開発支援の候補となるモダリティ

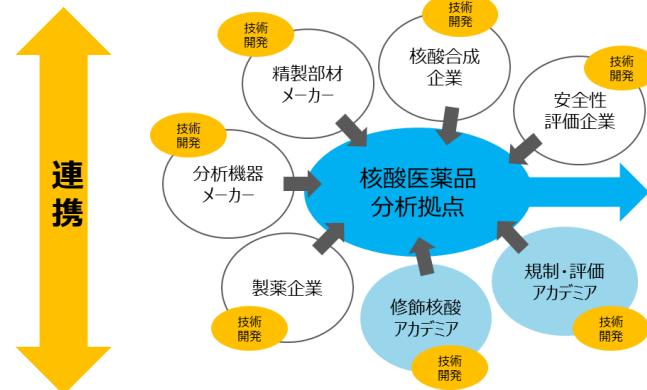
| モダリティ | ①市場成長性               |                  | ②国内プレイヤーのプレゼンス    |                               | ③要素技術の市場拡大へのインパクト     |
|-------|----------------------|------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------|
|       | 世界市場規模<br>(\$m, 28年) | CAGR<br>(21-28年) | 世界開発品数<br>(前臨床以降) | 国内企業開発<br>品数シェア <sup>*1</sup> |                       |
| 核酸医薬  | 23,220               | 32%              | 559               | 11%                           | DDSによりモダリティの対象組織を拡大可能 |

出所：Evaluate Pharma（検索月：2022年10月）よりアーサー・ディ・リトル作成

## 研究開発課題1 核酸医薬品実用化のための製造及び分析基盤技術開発

○核酸医薬品の製造基盤技術・高度分析基盤技術・品質管理技術を結集して、企業側の品質評価における考え方を整理する。

- ① 各分野の企業及びアカデミアにおいて、核酸医薬品の製造・品質分析に資する基盤技術を開発。
- ② 核酸医薬品の分析拠点を整備し、開発された技術や規制側の視点を取り入れつつ品質評価に資するデータを取得。



技術及びデータを充実させることにより、企業側の視点から、核酸医薬品の品質評価における考え方を整理。  
高機能な核酸医薬品の開発につなげる。

連携

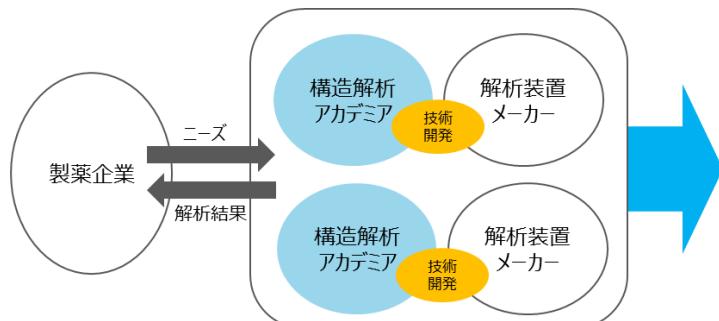
## 研究開発課題3 疾患メカニズム解析及び治療ターゲット探索による新規RNA標的医薬品の研究基盤

○アカデミアの優れた研究開発成果を、製薬協のコンソーシアムメンバー企業に導出する体制を構築。

## 研究開発課題2 標的RNAの機能解析・構造解析基盤技術開発

○医薬品の作用機序を明らかにするための構造情報等を取得し、処理ソフトウェアを構築する。

- ③ 製薬企業のニーズを汲み取りながら、構造情報等を取得するための基盤技術を開発。



得られた構造情報等はDBや論文等で公開。  
開発された基盤技術は、装置メーカーあるいはベンチャー等の手により社会実装し、高機能な医薬品の開発に貢献。

連携

## 研究開発課題1 核酸医薬品実用化のための製造及び分析基盤技術開発

| 評価課題名 |                       | 研究開発<br>代表者 | 所属機関   | 役職 |
|-------|-----------------------|-------------|--------|----|
| 1     | 革新的次世代核酸医薬            | 和田 猛        | 東京理科大学 | 教授 |
| 2     | 核酸医薬品の製造・精製・分析基盤技術の開発 | 小比賀 聰       | 大阪大学   | 教授 |

## 研究開発課題2 標的RNAの機能解析・構造解析基盤技術開発

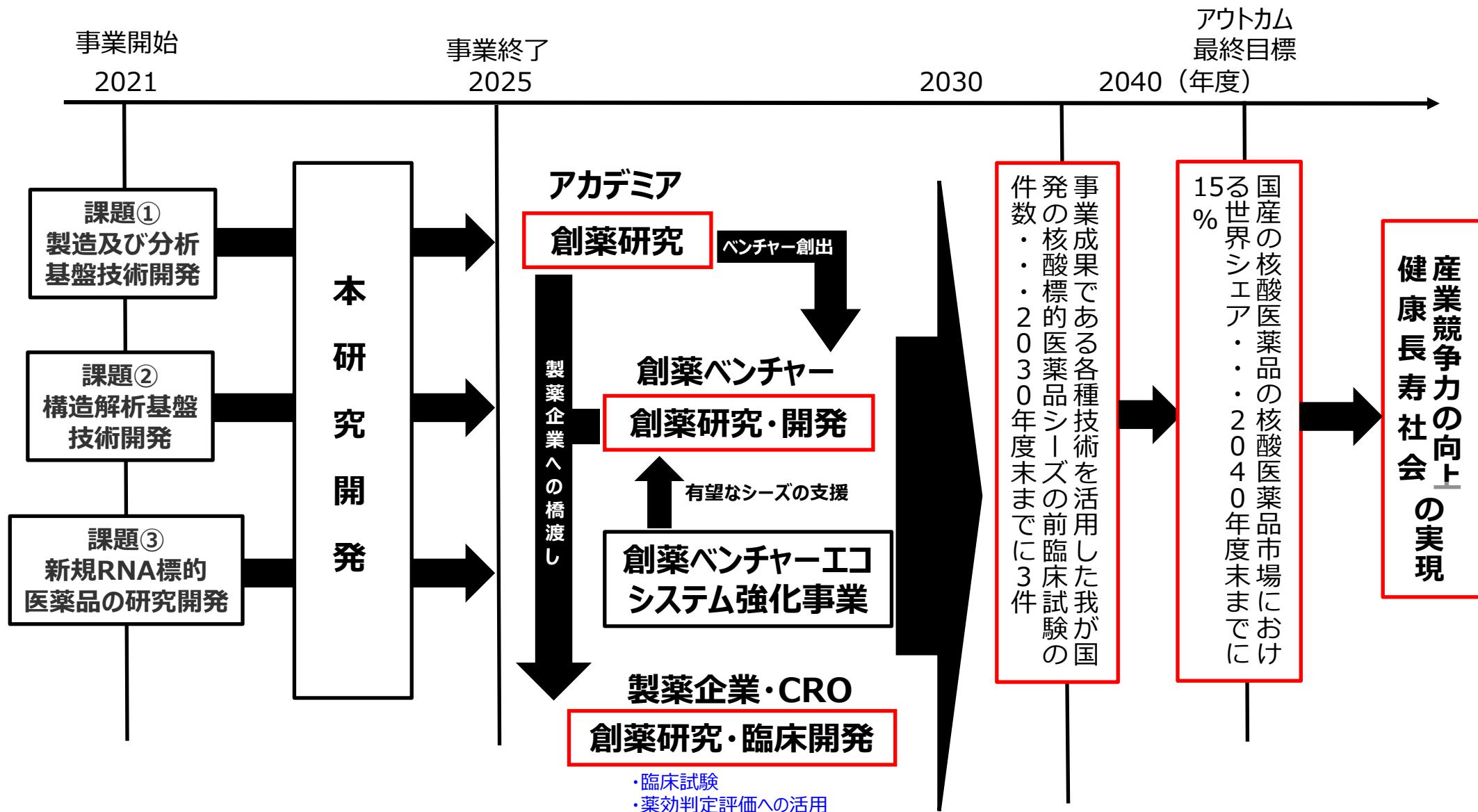
| 評価課題名 |                                       | 研究開発<br>代表者 | 所属機関            | 役職   |
|-------|---------------------------------------|-------------|-----------------|------|
| 1     | RNA標的創薬に資するRNAおよびその複合体の機能・構造解析基盤技術の開発 | 嶋田 一夫       | バイオ産業情報化コンソーシアム | 特別顧問 |
| 2     | 機能解析に基づくRNA標的創薬のための統合DBとAIシステムの構築     | 中谷 和彦       | 大阪大学            | 教授   |

## 研究開発課題3 新規RNA標的医薬品の研究開発

| 評価課題名 |  | 研究開発<br>代表者 | 所属機関   | 役職    |
|-------|--|-------------|--------|-------|
| 1     | 新規修飾siRNAと核酸デリバリーの最適化による難治性卵巣がん治療に関する研究開発                      | 谷口 博昭       | 慶應義塾大学 | 特任准教授 |
| 2     | mRNA構造を標的とした新規免疫抑制医薬研究開発                                       | 竹内 理        | 京都大学   | 教授    |
| 3     | 疾患の原因となる変異遺伝子のみを正常遺伝子と区分して抑制するSNPD-siRNA核酸医薬品実用化のための非臨床試験基盤の確立 | 程 久美子       | 東京大学   | 准教授   |
| 4     | 新規RNA標的医薬品の研究開発  | 上野 義仁       | 岐阜大学   | 教授    |
| 5     | RNA結合PPR蛋白を用いた難治性神経筋疾患における異常RNA標的治療                            | 中森 雅之       | 大阪大学   | 特任准教授 |

## アウトカム指標

- ・事業成果である各種技術を活用した我が国発の核酸医薬品シーズの前臨床試験の件数・・・2030年度末までに3件
  - ・国産の核酸医薬品の核酸医薬品市場における世界シェア・・・2040年度末までに15%



- 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）として実施中。
- 原則としては、各事業者において、競争力のコアとなる領域を特定し、競争領域については秘匿または特許等の知的財産権で確保するべき部分はクローズ化する一方、構造解析シミュレーション技術等の共通基盤技術については、論文等で世界に公開することで、規制部門による採用や一層の技術の高度化が進むようオープン化戦略を選択することとする。
- 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ている。
- 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、円滑なシーザ導出に配慮している。

- 医薬分野の技術開発においては安全性評価が極めて重要であり、それに関する規制当局の考え方もオフターゲット効果等の評価については必ずしも確定していない。そのため、レギュラトリーサイエンスの観点から評価技術の開発・検証を進め、規制当局においてそれを検討するという規制対応のプロセスが先行しており、ISO等の国際標準を獲得しそれを規制に反映させるというプロセスは、医療機器や再生医療等の分野を除いては、必ずしも活発ではない。
- そのため、現段階では、ISOやJISを目指した標準化戦略を取るのではなく、規制当局との対話をはじめとする規制受容に向けた取組を重視する方針である。核酸医薬の技術分野においては、不純物などによるオフターゲット効果の予測技術が未確立と考えられ、標準的な解析法の開発や、オフターゲット効果予測技術の開発、作用メカニズムのシミュレーション技術の開発などが重要である。
- 具体的には、本研究開発においては、国衛研のリーダーシップのもとで関係企業やアカデミアが連携して取得した科学的データに基づいた検討を行い、それらの知見をレギュラトリーサイエンス研究チームに提供することで、薬事審査の判断に資するガイダンス案の策定作業を支援する。

## 評価項目2. 目標及び達成見込み

---

## 2-1. アウトカム目標及び達成見込み

評価項目2

14

| アウトカム指標        |   | アウトカム目標 | 達成見込み                                     |
|----------------|---|---------|---|
| 短期目標<br>2027年度 | ①事業成果である各種技術を活用した我が国発の核酸標的医薬品シーズの前臨床試験の件数 | 1件      | 1件の研究開発課題現在順調に進行しており、現時点では目標は達成されると見込まれる。 |
| 長期目標<br>2030年度 | ①事業成果である各種技術を活用した我が国発の核酸標的医薬品シーズの前臨床試験の件数 | 3件      | —   |
| 長期目標<br>2040年度 | ②国産の核酸医薬品の核酸医薬品市場における世界シェア                | 15%     | —   |

### (設定理由・根拠)

①については、siRNA等のモデル核酸を開発し、アウトプットである分析を行った後に前臨床試験を行う予定である。2023年度ではアウトプットの目標値（累計）が4件であることや一般的な基礎研究・非臨床試験の年数が5~8年のため、事業開始7年後には1件は実施できると鑑み設定した。

また、2025年のアウトプットの目標値（累計）が10件であることから事業開始10年後にはそのうち3件は実施できると鑑み設定。

②については、2021年度における国産の核酸医薬品（日本新薬：Viltepso；78億円）の世界シェアは2%であるものの、核酸医薬品は既存の創薬技術とは作用機序が異なる点で革新的な医薬品の創出に繋がるモダリティであるところ、本事業で開発された製造技術・分析技術が革新的な医薬品開発に作用することで、世界シェアを大きく伸ばせることを鑑み設定。

（※2021年度の最も売れた核酸医薬品であるSpinrazaは2572億円、54%である。）

### (計測方法)

核酸標的医薬品シーズの前臨床試験に関する計測方法は事業者からのヒアリングにより行い、世界シェアは公表情報や統計から調査する。

### 費用対効果

本事業に要する国費総額見込みは、100億円（約20億円×5年間）を予定している。

本事業の研究開発成果を活用することにより、我が国の製薬企業が創出した核酸医薬品が2030年の世界市場の例えは10%を確保した場合、年間約2000億円の売上がもたらされることとなる。また、今後の対象疾患拡大により、さらに大きな市場成長も期待されている。

したがって、本事業のもたらす費用対効果は非常に大きいと思われる。

## 2-2-1. アウトプット目標及び達成見込み

評価項目2

15

| アウトプット指標  |   | アウトプット目標 | 達成見込み                                  |
|---|---|----------|--|
| 短期目標<br>2023年度  | ①本事業で整備した分析拠点等において分析したモデル核酸等の件数<br>具体例：siRNA、硫黄またはホウ素架橋アンチセンス、モルフォリノ、アプタマー、デコイ、CpGオリゴ等（うち本事業で見出された修飾核酸を分析した数） | 4件（2件）   | 現時点で3件（3件）達成しており、更に今年度中に複数件の達成を見込んでいる。 |
| 短期目標<br>2023年度  | ②解析した核酸及びタンパク複合体等の構造について、データベース（PDBj：日本蛋白質構造データベース）への登録件数   | 2件       | 2件（達成）                                 |
| 長期目標<br>2025年度  | ①本事業で整備した分析拠点等において分析したモデル核酸等の件数<br>具体例：siRNA、硫黄またはホウ素架橋アンチセンス、モルフォリノ、アプタマー、デコイ、CpGオリゴ等（うち本事業で見出された修飾核酸を分析した数） | 10件（5件）  | －                                      |
| 長期目標<br>2025年度  | ②解析した核酸及びタンパク複合体等の構造について、データベース（PDBj：日本蛋白質構造データベース）への登録件数   | 5件       | －                                      |
| <p>（目標の設定理由・根拠）</p> <p>①については、初年度/2年度前半は分析拠点の設置に時間を要すると判断し、2年度後半と3年目で2件、4年度以降は毎年3件ずつのモデル核酸分析を行うこととした。また、3年目以降は本課題内で作成したモデル核酸が完成すると想定し、分析を年2件行うこととし、最終年度は前臨床のスキームに重きを置くため1件とした。</p> <p>②については、PDBjは米国RCSB PDB、BMRB、および欧州PDBeと協力して、国際的に統一化された生体高分子の立体構造データベースを運営し、解析ツールや関連データベースを提供しているサイトであり、構造を登録することによって他の企業等からの共同研究等での利活用が見込まれると考えている。初年度/2年度は分析拠点の設置に時間を要すると判断し0件、3年目から①のモデル核酸も含めて解析した構造を年2件ずつ掲載していくことを想定し、最終年度は前臨床のスキームに重きを置くため1件とした。</p> |   |          |  |
| <p>（計測方法）</p> <p>核酸標的医薬品シーズの企業導出件数に関する計測方法は、事業者からのヒアリングにより行う。</p>   |   |          |  |

- 本事業で整備される製造基盤技術・分析基盤技術等は開発途中のものであり、現時点の開発成果によつてもたらされる副次的成果・波及効果で評価できるものは存在していない。

## 2-2-3. 特許出願、論文発表等

17

| 年度     | 論文数 | 発表   | 国内特許出願 | 国外特許出願 | PCT出願 |
|--------|-----|------|--------|--------|-------|
| 2021年度 | 11件 | 53件  | 2件     | 0件     | 0件    |
| 2022年度 | 46件 | 118件 | 2件     | 0件     | 2件    |
| 2023年度 | 32件 | 17件  | 0件     | 0件     | 0件    |

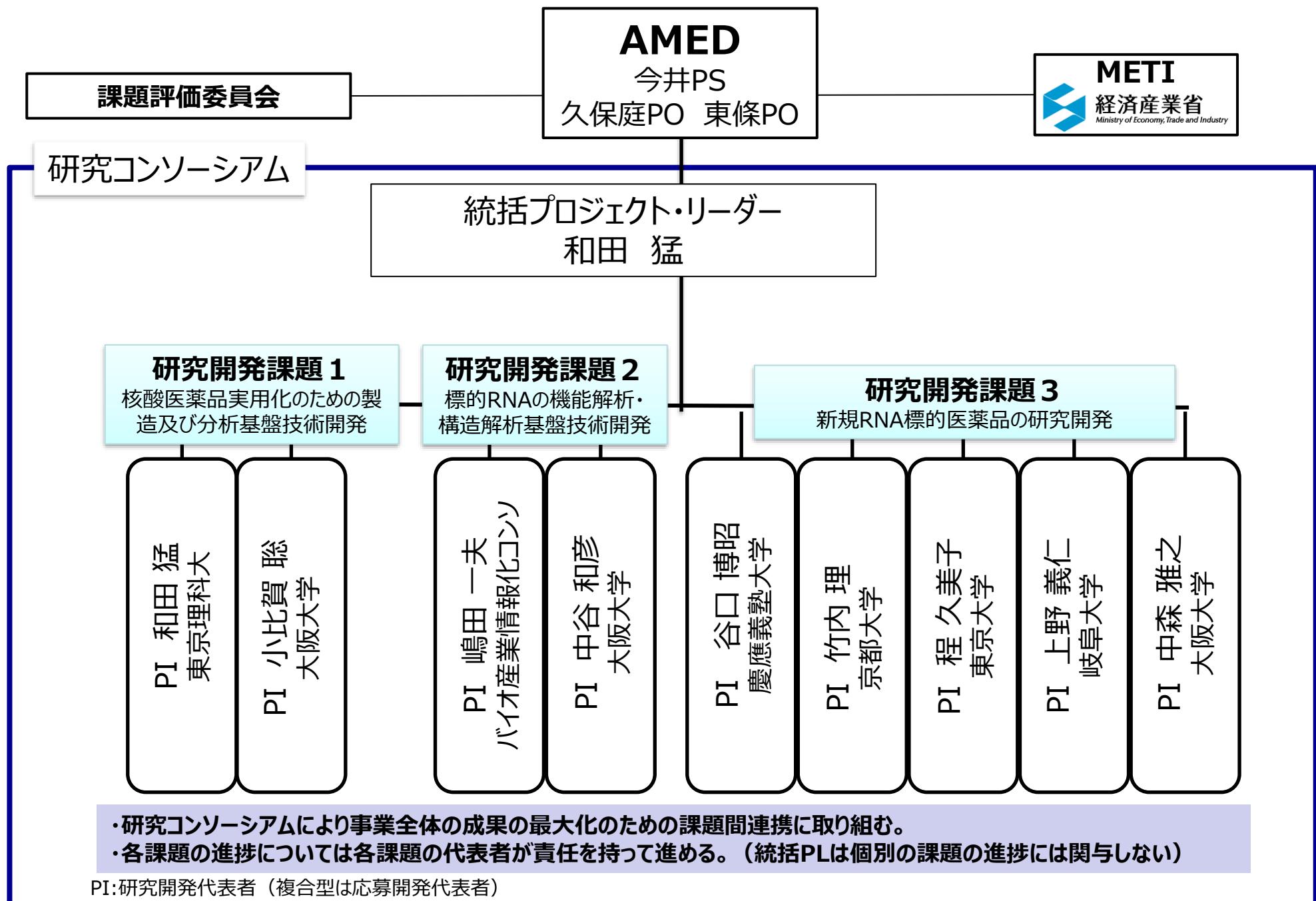
### (オープン・クローズ戦略や実用化・事業化の計画)

課題1において、国衛研の指導のもとで、分析装置メーカーが結集してバリデーションを行うことにより、高い安全性を担保した核酸医薬品を適切に評価する技術の確立を推進している。これによって、我が国発の核酸医薬品が国際的にもFirst in Classの新規核酸医薬品のみならず、Best in Classの有効性・安全性の面でも優れた医薬品として普及することを目指している。

一方で、製薬協のコンソーシアムメンバー企業も参画して、装置メーカーなどが進める連続合成装置等の開発成果の活用と共に、課題3のアカデミアにおいて開発された新規の核酸医薬を円滑にパイプライン化出来るような運用にも配慮する。

## 評価項目3. マネジメント

---



✓ **公募の周知方法**

⇒ AMEDのホームページやtwitterでの公募上の掲載・周知、公募説明会の開催、各種メールマガジンにおける配信等により周知。

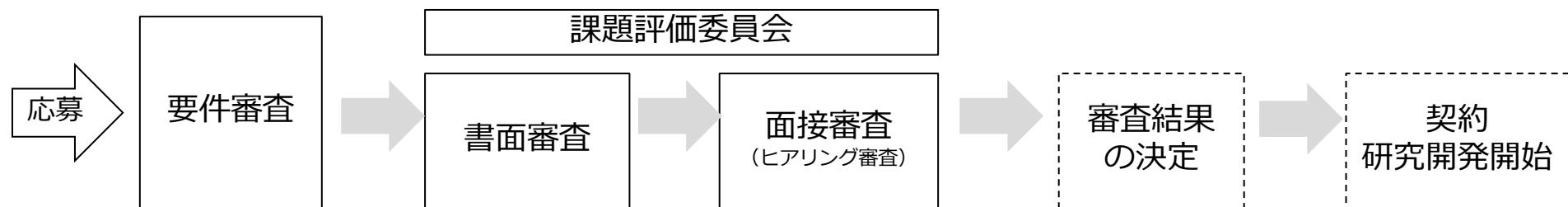
✓ **対象者**

⇒ 対象者はAMEDが規定する研究機関等。

✓ **採択審査体制及びそのフロー**

⇒ 下図のような体制及びフローで採択審査を実施。

**【審査フローイメージ】**



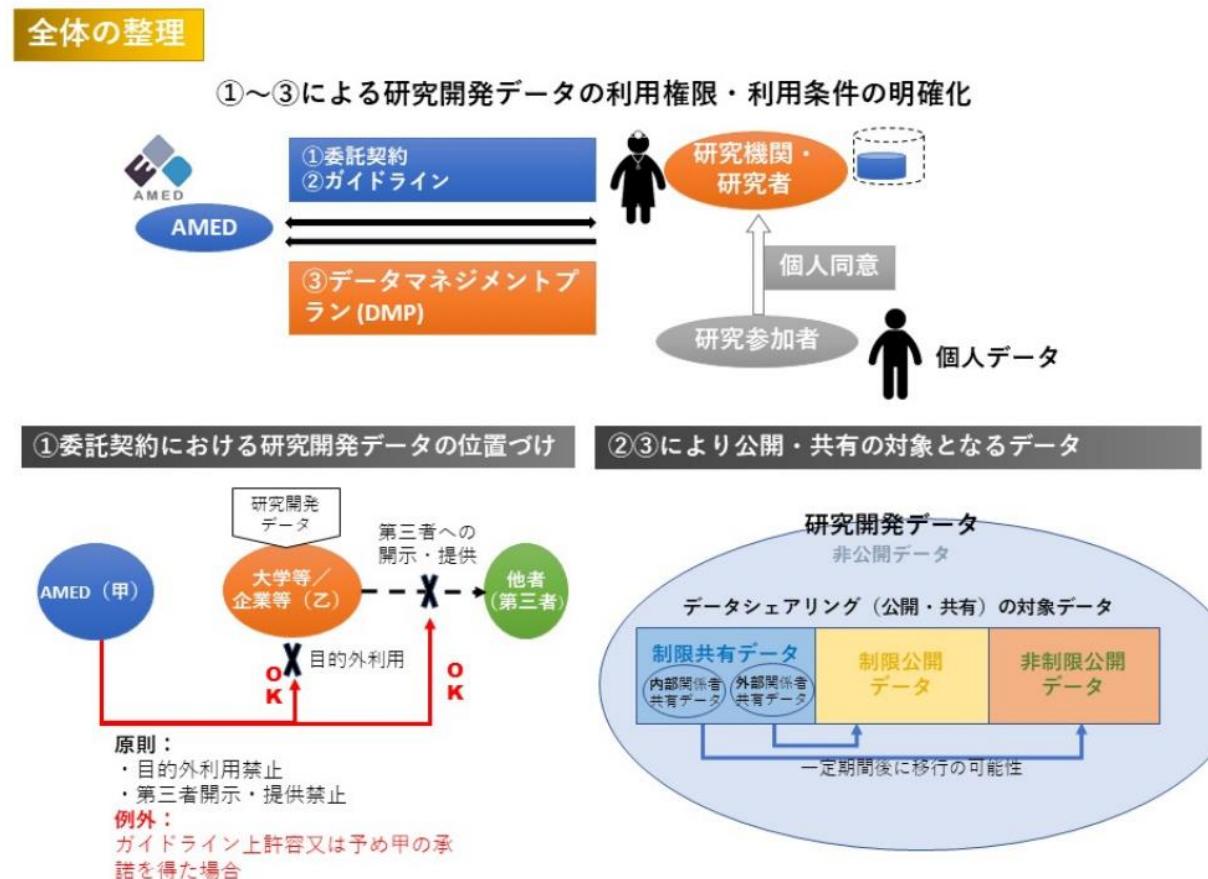
- AMED職員が実施し、下記内容を確認する。
- 応募における形式的な要件を満たしているかどうか。
- 課題評価委員とのCOI等の確認

- 応募時に提出のあった提案書類の書面審査
- 提案書類に基づく面接審査 (ヒアリング審査)

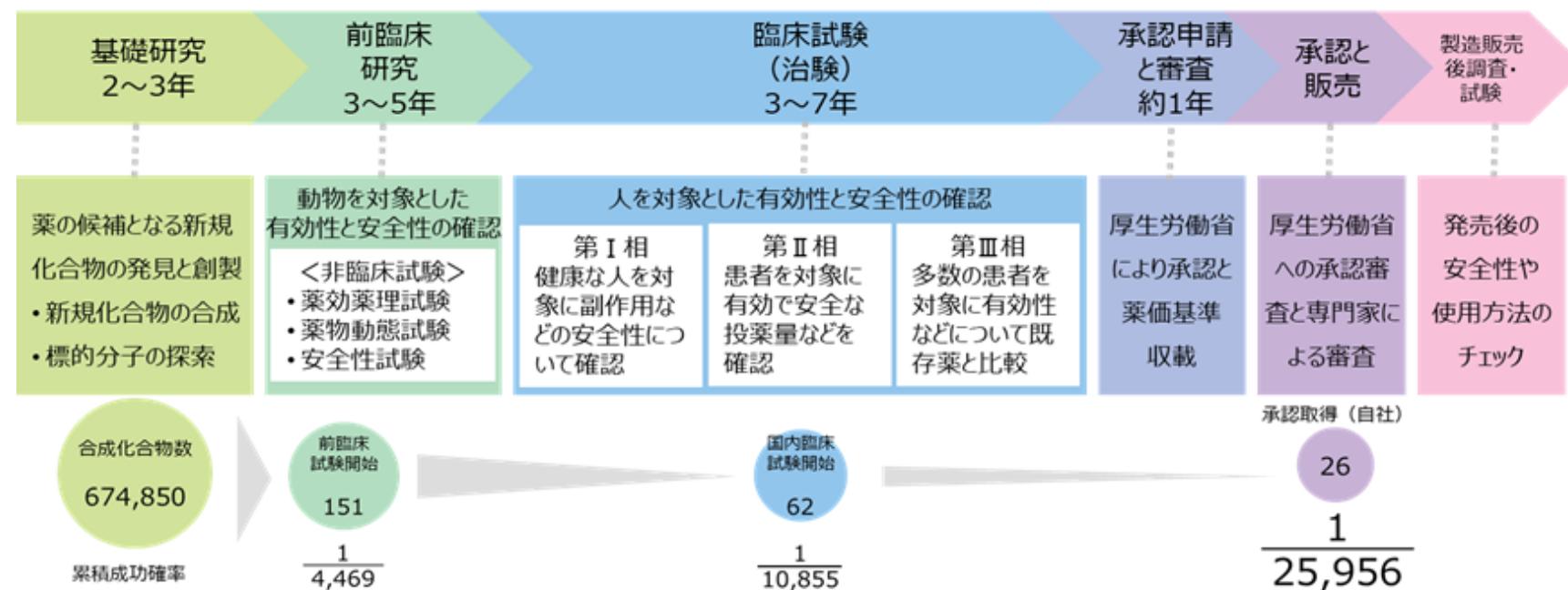
**【評価審査体制】**

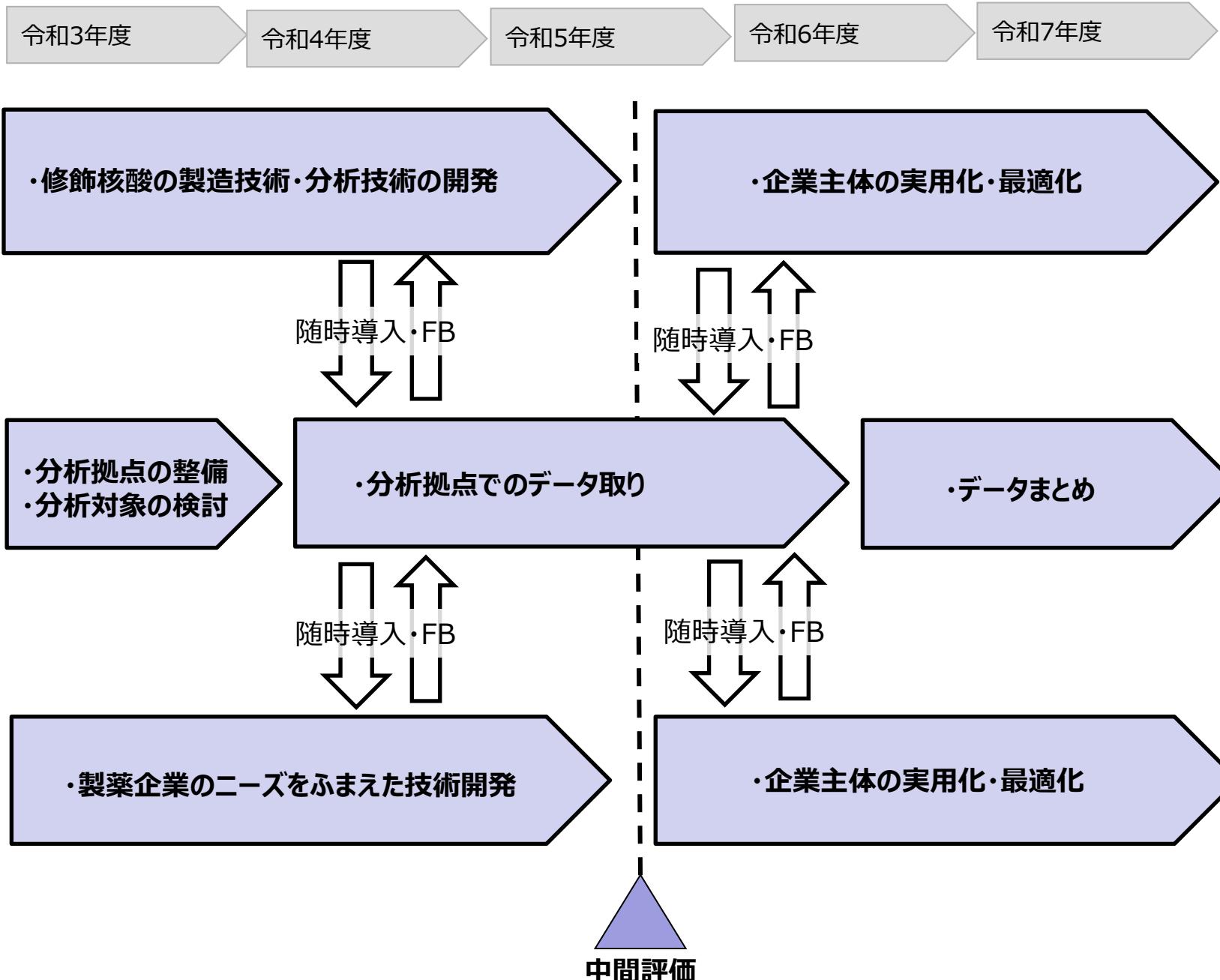
- 複数の外部有識者からなる評価委員による評価
  - 〈評価の観点〉
    - 事業趣旨等との整合性
    - 科学的・技術的な意義及び優位性
    - 計画の妥当性
    - 実施体制
    - 所要経費
    - 事業で定める項目及び総合的に勘案すべき項目
  - 提案課題が、AMEDが規定する利益相反マネジメントの対象となる場合には、評価委員は評価を行わない

- AMEDでは、①委託契約、②利活用に係るガイドライン、③データマネジメントプランによる研究開発データの利用権限・利用条件の明確化をしている。
- 研究開発データの公開・共有の方法に関して、研究機関は、AMEDとの間で締結する委託研究開発契約等に基づき、個別の状況又はデータの性質等に応じて、研究開発データごとに、「AMED研究データ利活用に係るガイドライン」に定める①非制限公開、②制限公開、③制限共有、④非公開のいずれかの方法を選択し、AMEDの承認を得た上で当該方法に従って公開・共有を行われる。
- また、AMEDは「研究活動における不正行為等への対応に関する規則」により研究公正を担保している。



- 医薬品開発の技術分野において、基礎研究から薬事承認されて販売されるまでに多くのステップが必要であり、9～17年の期間を要するとされている。このように医薬品業界は「研究開発事業の開始から事業化までに10年以上かかるもの」に該当する。
- 本研究では、個社単独にのみ利用できる技術ではなく、製薬業界に広く活用できる基盤技術を開発するものであるため、この研究開発成果自体の事業性を算出することは困難であり、「事業性を予測できない」ものに該当する。
- したがって、本研究は「事業化のために長期間の研究開発が必要かつ事業性が予測できない」事業に該当しているため、委託事業とすることが適当である。
- また、核酸医薬品の製造・分析技術や機能解析、立体構造解析に関する基盤技術といった個社での対処が難しい「非競争領域」における課題がボトルネックとなっており、我が国製薬企業による幅広い実用化を阻んでいる。
- したがって、核酸標的創薬の様々な段階に関わる複数の企業及びアカデミア、規制部門が結集して、「非競争領域」における課題を解決することを目的とした研究開発であるため、委託事業とすることが適当である。

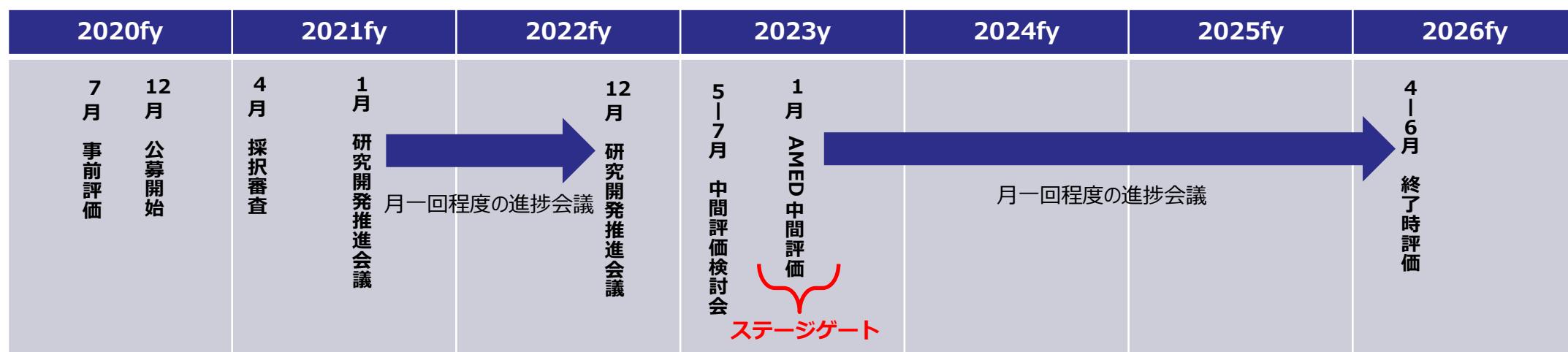




### 進捗管理の体制

| 役割  |   |
|---|---|
| AMED  | <ul style="list-style-type: none"> <li>○契約管理、研究計画の確認、年度初めの予算配分案の作成を行う。予算増減の必要な項目があれば対応を検討し、経済産業省に提案する。</li> <li>○<u>月1回程度の進捗会議（PSPO会議、PSPOとPLは必須、必要に応じて個別課題担当者を招集）の主催と、各課題担当者との直接のやりとりを通じて、課題毎の進捗状況の管理を行う。</u></li> <li>○事業の成果について事業外に発信する場（成果報告会等）の企画・開催を行う。プログラムスーパーバイザー</li> </ul> |
| プログラムスーパー<br>バイザー（PS）<br>プログラムオフィ<br>サー（PO） | <ul style="list-style-type: none"> <li>○研究開発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配置。</li> <li>○連携分野全体の課題を把握し、担当する連携分野の運営や分野間の協力の推進等の高度な専門的調整を行う。</li> <li>○研究機関や企業とのネットワークを生かし、事業成果の導出先の創出に協力する。</li> <li>○PS:今井 浩三（北海道大学）、PO:久保庭 均（バイオインダストリー協会）、東條 有伸（東京医科歯科大学）</li> </ul>                      |
| プロジェクトリーダ<br>(PL)                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>○採択者の代表として、テーマ毎の研究開発目的と達成度、実用化・事業化の見込みを確認し、目標達成に向けた指導を行う。</li> <li>○PSPOからの依頼に応じて速やかに各テーマへの指導等を行う。</li> </ul>  |

### 進捗管理スケジュール案



- 事業開始3年目にAMEDで行う中間評価をステージゲートとし、KPI（アウトカム・アウトプット）の達成状況を確認する。ステージゲート時点において、アウトプットについて一定の成果が出ており、アウトカムについて達成の目途が立つていれば、事業を継続する。
- 個別事業のアウトプットについて、AMEDにおける中間評価によって達成状況を確認し、成果が著しいものについては増額を検討する。参加者にとって成績に応じて後半年度の事業規模を拡大できることとなり、モチベーションを高める仕組みとなる。一方で、達成状況が著しく遅れている事業については、研究内容の見直し、あるいは中止も含めて厳正に判断することとしている。

| 前回評価時（令和2年度）の問題点・改善すべき点   | 対処状況   |
|---|--|
| <p><b>(アウトプット・アウトカム目標)</b></p> <p>アウトプット目標の「基盤技術の数」及びアウトカム目標の「企業導出件数」の定義が不明確である。本事業で達成させようと考えている技術的観点からの研究開発目標（アウトプット目標）を具体的に設定とともに、アウトカム目標及びアウトカム実現に向けたタイムスケールを加味したロードマップをより明確にして、本事業に取り組むことの意義を示していただきたい。</p> <p>中間および終了時評価時に、達成の可否が判断できるような指標を示す必要がある。</p> | <p><b>(アウトプット目標・アウトカム目標)</b></p> <p>アウトプット目標及びアウトカム目標について再検討し、目標を具体的に再設定した。</p> <p><b>(事業の実施・マネジメント体制等)</b></p> <p>本テーマにおける研究開発の実施体制について、課題毎に異なる組織体制を構築すると共に、開発成果についての連携を目指している。例えば構造解析については、国際的にもわずかな解析情報しか公開されていないことから、世界最先端のクライオ電顕やNMRでの解析データを取得した上で、システム構築の専門家や生物学の知見を有する者だけでなく、製薬企業の研究者等も参画することで、戦略的な技術開発を行う体制を整備した。</p> <p>事業アウトカムに至るまでのロードマップにおいては、装置メーカーも結集した分析拠点で収集されたデータを、国衛研の指導のもとでレギュラリーに活かすための体制も整備しており、構造解析結果を受領した製薬企業においては、競争領域となるが、事業成果である各種開発技術を活用した核酸標的医薬品シーズをパイプラインとして育てる体制で推進している。</p> |
| <p><b>(戦略)</b></p> <p>バイオ関連の事業テーマが世界的に遅れている等の理由で安易に取り上げられることが続いているように思われる。日本の研究開発のネットワークや体制・社会実装に、何が問題となっているのか、国として考えていく必要がある。本事業を推し進めるに当たって、研究開発からビジネス展開に至る、経産省としての戦略をより明確に示していただきたい。</p>  | <p><b>(戦略)</b></p> <p>核酸医薬品の世界市場が今後急成長するという予測がある反面、オフターゲット効果等の未解明な課題を解決し、我が国発のFirst in Classの核酸医薬の市場化と共に、Best in Classも視野に入れた有効性、安全性に優れる核酸医薬品により、従来は治療が困難であった難治性疾患等の治療を実現することを通して、世界市場を牽引することを目指している。</p>  |

## 各サブプロジェクトの概要

1. RNA標的創薬技術開発
2. 国際競争力のある次世代抗体医薬品製造技術開発
3. 腸内マイクロバイオーム制御による次世代創薬技術の開発

|      |   |         |         |                     |          |
|------|---|---------|---------|---------------------|----------|
| 事業名  | 国際競争力のある次世代抗体医薬品製造技術開発  |         |         |                     |          |
| 事業期間 | 2021年度～2025年度<br>評価時期：事前（2020年度）、中間（2023年度）、終了時（2026年度）   |         |         |                     |          |
| 予算額  | 2021年度  | 2022年度  | 2023年度  | 全期間の執行総額（2021-2023） | 全期間の事業総額 |
|      | 17.4億円  | 18.4億円※ | 11.5億円※ | 47.3億円※             | 約85億円※   |
| 実施体制 | METI（補助）→ AMED（委託）→ 大学・民間企業等  |         |         |                     |          |
| 事業目的 | 現在、医薬品市場は抗体医薬品の伸びが大きく、抗体薬物複合体（ADC）や放射性同位体を利用した抗体（RI抗体）等に代表される次世代の抗体医薬品の研究が活発に行われており、今後も成長が続くと予想される。本事業では次世代抗体医薬品等の研究開発及び製造技術開発を通じて、我が国発の医薬品の創出及び幅広く実用化するための環境構築を図る。 |         |         |                     |          |

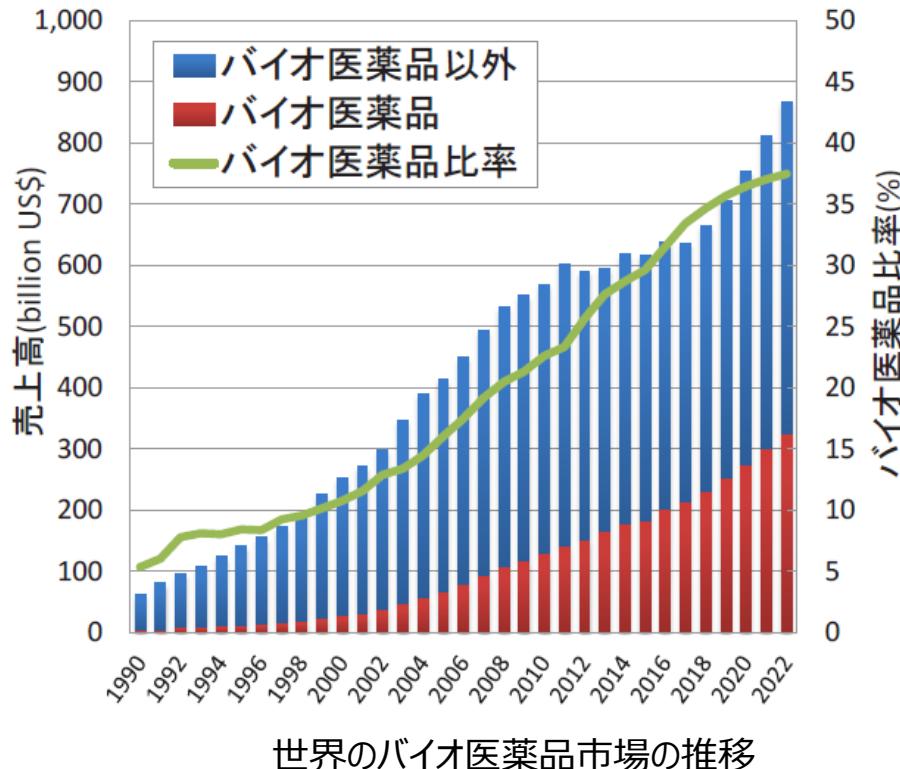
※暫定値

## 評価項目 1. 意義・アウトカム(社会実装)達成までの道筋

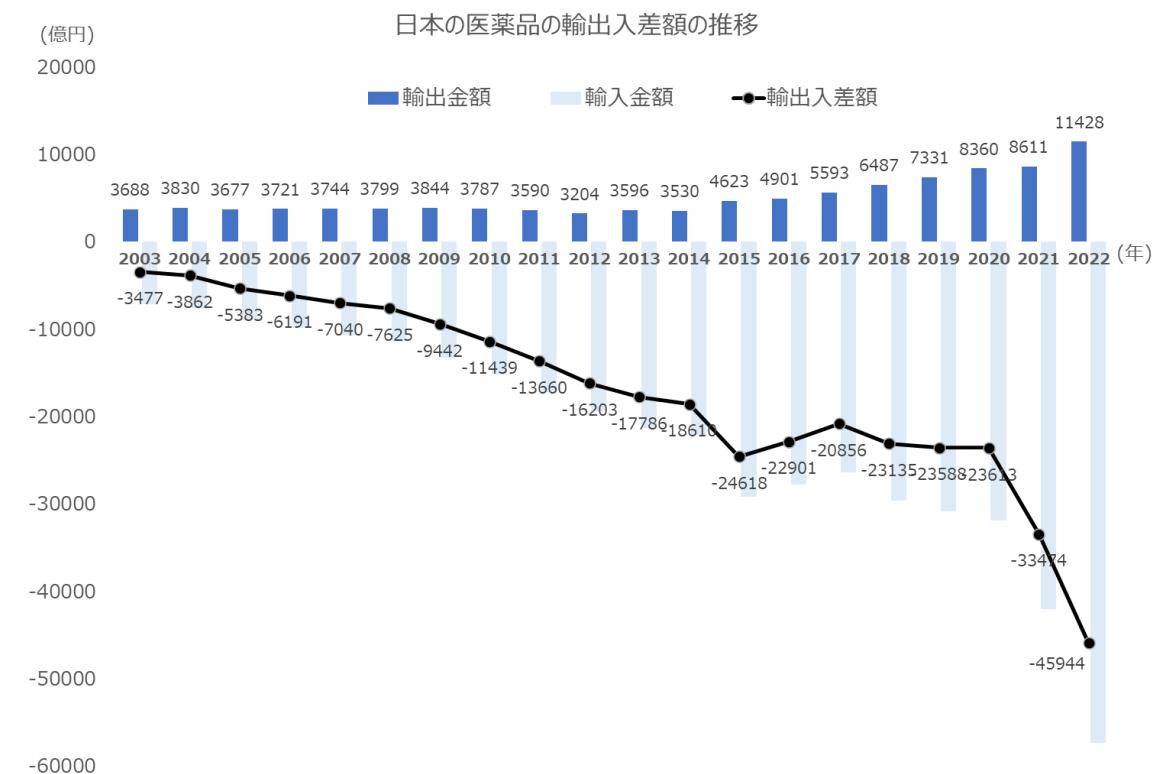
---

政府の定める「健康・医療戦略」には「世界最高水準の医療の提供に資する医療分野の研究開発の推進」が定められており、新たなモダリティに関する基盤的な技術の開発を実施することとしている。こうした中で、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であり、今後も成長が続くとされている。これまでの抗体医薬品の開発においては、我が国企業に比べて欧米企業の存在感が圧倒的に大きく、医薬品の輸入超過はますます拡大している。

今後、抗体医薬品の世界市場の伸びを牽引する次世代型の抗体医薬品について、国産の抗体生産細胞技術の確立や実用化を見据えた技術開発を行い、我が国企業の抗体医薬品の分野における産業競争力を確保しつつ、サプライチェーンの安定性確保の観点からも、国内において抗体医薬品の開発や製造を安定的に実施する実力を備えることが目指すべき将来像である。



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

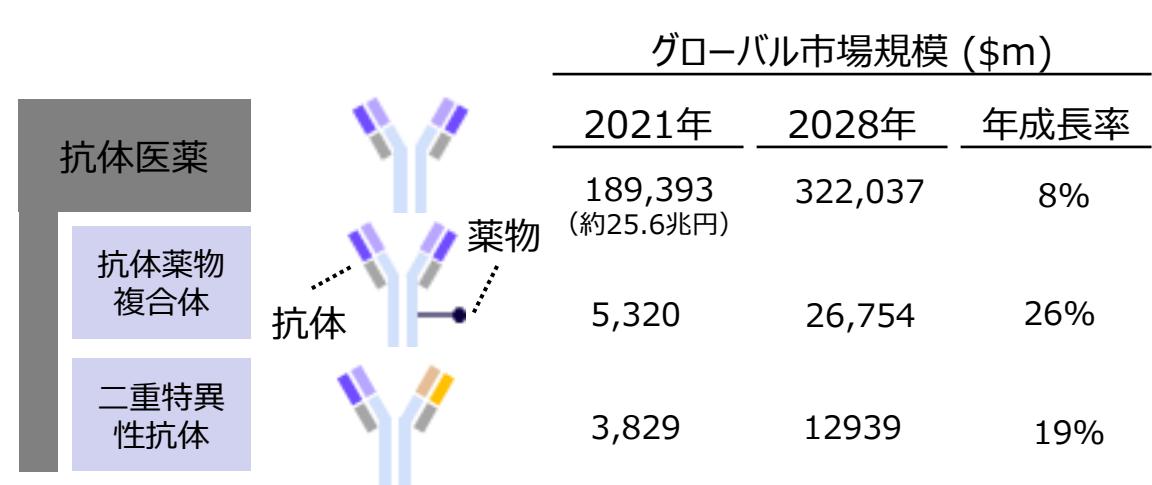
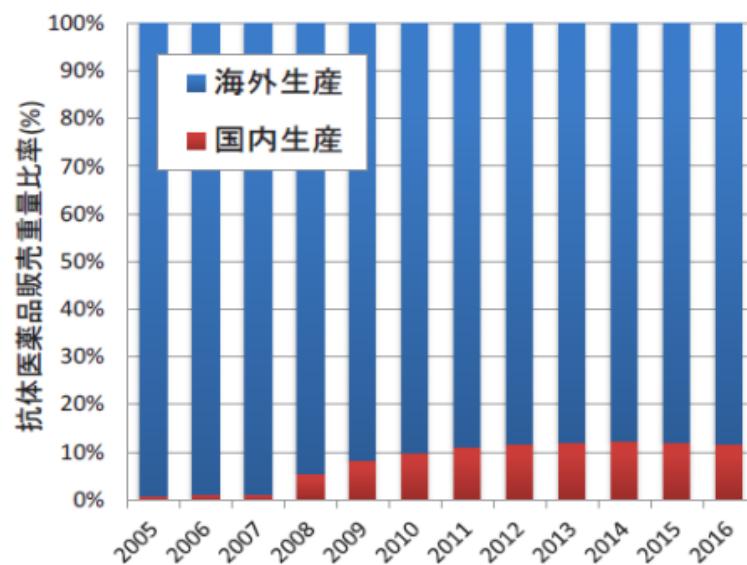


出典：財務省貿易統計

国内で販売される抗体医薬品は増加傾向にあるものの、そのうち約9割が海外で生産されており、海外の生産拠点への依存度が高い。世界では次世代抗体医薬品の研究開発が積極的に行われており、我が国も戦略的に対応する必要がある。他方、今般のコロナウイルス流行でも経験したように、海外からの輸入が制限されると我が国の医療にも大きな支障が発生してしまう。したがって、国内での抗体医薬品の生産は今後の我が国の医薬品産業の発展における至上命題であり、国内で少なくとも自国分の抗体医薬品を開発・製造できる体制を構築することには社会的価値が存在する。

（なお、部素材も含めたサプライチェーンの確保対策は、当課のデュアルユース補助金によって推進している。）

抗体医薬の中でも抗体薬物複合体や二重特異性抗体などの次世代抗体は高い成長率でグローバル市場が成長しており、いち早く次世代抗体の製造基盤技術を国内で確立することにより、この大きなグローバル市場の獲得に寄与すると考えられる。したがって、国内において抗体薬物複合体などの次世代抗体の製造基盤技術を確立することによりもたらされる経済的効果は非常に大きいと思われる。



出所：Evaluate Pharma（検索月：2022年10月）よりアーサー・ディ・リトル作成

（資料）医薬産業政策研究所 リサーチペーパー・シリーズ No.71  
(2018年3月) 2018 IQVIA, JPM 2017年3月MAT および  
医薬産業政策研究所での個別調査をもとに作成 無断転載禁止

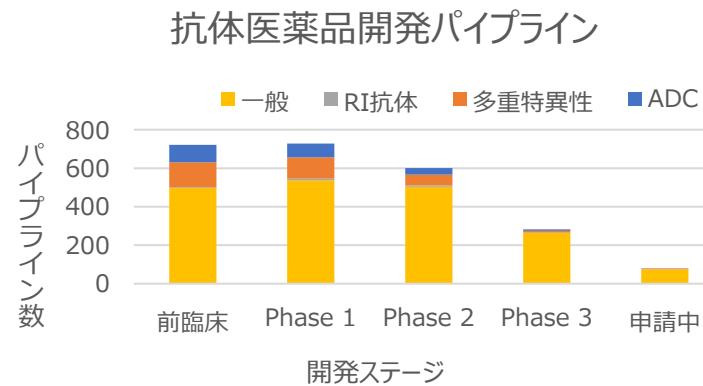
## ●内外の技術について

次世代抗体の中でも抗体薬物複合体、多重特異性抗体に関してはパイプライン数が増加してきており、現状では全体の二割程度が次世代抗体医薬品となっている。抗体薬物複合体の上市品を見ると、日本が起源となっているエンハーツ（第一三共）のみであり、二重特異性抗体では同じくヘムライブラ（中外製薬）のみであるが、どちらもブロックバスターに成長している。

市場規模の点で分析すると、抗体薬物複合体のグローバル市場は2021年は約7200億円※1、2028年は約3.6兆円※1の予測であるところ、国産のエンハーツの売上は2021年は約650億円※2、2028年は約8840億円※3と予測されており、抗体薬物複合体のグローバル市場シェア率は2021年の約9%から約25%まで上昇が見込まれている。

※1 Evaluate Pharma（検索月：2022年10月）よりアーサー・ディ・リトル作成、※2 第一三共IR情報、※3 evaluate社の予測値より

**単一上市品のみでグローバル市場のシェア率が非常に高いことからも、国内の製薬企業が保有する抗体薬物複合体の技術的な優位性は高く、次世代抗体医薬の分野において日本として戦えるプレイヤーは存在しているといえる。**



出典：公表資料を基にMETI作成

| 抗体種類  | 前臨床 | Phase 1 | Phase 2 | Phase 3 | 申請中 | Total |
|-------|-----|---------|---------|---------|-----|-------|
| ADC   | 91  | 71      | 34      | 7       | 1   | 204   |
| 多重特異性 | 130 | 111     | 56      | 9       | 4   | 310   |
| RI抗体  | 4   | 9       | 7       | 2       | 1   | 23    |
| 一般    | 497 | 537     | 504     | 264     | 74  | 1876  |
| Total | 722 | 728     | 601     | 282     | 80  | 2413  |

出典：公表資料を基にMETI作成

| 商品名                  | 起源会社名                                   | 初承認<br>適応症            | 日本での<br>承認年 | 備考                           |
|----------------------|---|-----------------------|-------------|------------------------------|
| Mylotarg             | UCB Celltech                            | 急性骨髄腫白血病              | 2005        | 日本ではPfizerが販売                |
| Zevalin              | Bayer                                   | 低悪性度B細胞性<br>非ホジキンリンパ腫 | 2008        | 日本ではMundiphamaが販売。 RI抗体。     |
| Adcetris             | Seagen                                  | ホジキンリンパ腫              | 2013        | 日本では武田が販売                    |
| Kadcyla              | ImmunoGen                               | 乳癌                    | 2013        | 日本では中外が販売                    |
| Besponsa             | Wyeth                                   | 急性リンパ性白血病             | 2018        | 日本ではPfizerが販売                |
| Enhertu              | 第一三共                                    | 乳癌                    | 2020        |                              |
| Akalux               | Aspyrian Therapeutics<br>(現楽天メディカルジャパン) | 頭頸部癌                  | 2020        |                              |
| Padcev               | Seagen                                  | 尿路上皮癌                 | 2021        |                              |
| Polivy               | Roche                                   | びまん性大細胞型B<br>細胞リンパ腫   | 2021        | 日本では中外が販売                    |
| Blenrep              | GSK                                     | 多発性骨髄腫                | -           | 日本ではPhase 3 (GSK)            |
| Trodelvy             | Immunomedics                            | 乳癌                    | -           | 日本ではPhase 3 (Gilead)         |
| Tivdak               | Genmab                                  | 子宮頸癌                  | -           | 日本ではPhase 3 (Genmab)         |
| Zynlonta             | ADC Therapeutics                        | びまん性大細胞型B<br>細胞リンパ腫   | -           | 日本ではPhase 2 (田辺三菱)           |
| Elahere              | ImmunoGen                               | 卵巣癌、腹膜癌、卵<br>管癌       | -           | 日本での開発なし                     |
| disitamab<br>vedotin | RemeGen                                 | 胃癌                    | -           | 中国のみ上市、アメリカでPhase 2、日本での開発なし |

出典：公表資料を基にMETI作成

## 次世代抗体医薬品の製造・品質評価に関する基盤技術

### 研究開発課題① 製造基盤技術開発

### 研究開発課題② 分析・品質評価及び管理手法の開発

○今後も我が国から優れた次世代抗体医薬品を生み出し続けるべく、次世代抗体の技術開発を支援する必要がある。

→製薬企業等のニーズに基づき、アカデミア等における技術開発を実施。アカデミアが有する技術シーズを、企業における次世代抗体医薬品研究に広く活用可能な技術へと育てる。

→規制・評価の視点を有するアカデミア（国衛研等）にて上記技術を用いた次世代抗体医薬品のデータを収集し、薬事審査の際に参考となる要件を規制部門と連携して取りまとめる。



連携  
優れた次世代  
抗体医薬品  
シーズの導入



抗体医薬品製造に関する基盤技術の導入など

## 抗体医薬品製造に関する基盤技術の開発

### 研究開発課題③ 国産高性能細胞株の社会実装に関する研究開発

○国産の抗体製造技術を活用できる企業を育成するとともに、ユーザーニーズに基づく細胞の最適化を行い、早急に国産の抗体製造技術を普及させる必要がある。

→様々な製薬企業から受託して抗体製造を行う企業であるCDMOに対して、「国産の抗体生産細胞」の構築を担当する企業から技術導入を行い、当該細胞を活用できるよう育成する。また、CDMOが実用化する観点から必要とされる技術を開発し、当該細胞の最適化を行う。

### 研究開発課題④ 製造プロセスの先端的シミュレーション技術の開発

○抗体医薬品などの製造技術について、コストダウン、高品質化、少量多品種のニーズがあり、これらを解決できるシミュレーション基盤の開発が必要である。

→バイオロジクス分野のデジタルトランスフォーメーションを推進し、バイオ医薬品製造プロセスにおける生成物の品質プロファイル（特性、純度、同等性など）に関わる指標などのデータを取得し、製造プロセスのシミュレーション技術の開発を行う。

### 研究開発課題⑤ 革新的な次世代抗体 製造技術の研究開発

○アカデミアの優れた研究開発成果を、製薬企業に導出する体制を構築。

# 1－1－5. 研究開発の全体構成（2）

評価項目2－1、3－1 34

| 研究開発課題名  | 代表機関名             | 研究代表者 | 役職    |
|--|-------------------|-------|-------|
| <b>1. 次世代抗体医薬品の製造基盤技術開発</b>                      |                   |       |       |
| 次世代治療薬を目指したVHHナノ抗体薬に関する研究開発                      | 北里大学              | 片山 和彦 | 教授    |
| 高機能な次世代抗体を‘迅速に’創出・生産する「ロボティクス×デジタル」を基盤とした革新技術開発  | 神戸大学              | 近藤 昭彦 | 教授    |
| 次世代抗体医薬品の開発を加速するRI標識に関する基盤技術開発とRI標識抗体医薬の実用化研究    | 神奈川県立がんセンター       | 辻 祥太郎 | 主任研究員 |
| <b>2. 次世代抗体医薬品の実用化に向けた物性・品質評価及び管理手法に関する技術的研究</b> |                   |       |       |
| 次世代抗体医薬品の実用化に向けた品質評価及び管理手法に関する技術的研究              | 国立医薬品食品衛生研究所      | 石井 明子 | 部長    |
| <b>3. 国産高機能抗体産生細胞株の社会実装に向けた技術開発</b>              |                   |       |       |
| 高性能国産細胞株を用いたバイオロジクス製造プラットフォーム構築に関する研究開発          | 次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 | 大政 健史 | 教授    |
| <b>4. バイオ医薬品製造プロセスの先端的シミュレーション技術の開発</b>          |                   |       |       |
| バイオ医薬製造プロセスの開発・制御のためのデジタルプラットフォーム                | 東京大学              | 杉山 弘和 | 教授    |
| <b>5. 革新的な次世代抗体医薬品製造技術の開発</b>                    |                   |       |       |
| 抗腫瘍免疫を活性化する次世代型高機能化抗糖鎖抗体の開発                      | 千葉大学              | 川島 博人 | 教授    |
| サメVNAR作製プラットフォームを基盤とした次世代抗体医薬品の開発技術高度化           | 愛媛大学              | 竹田 浩之 | 准教授   |
| 次世代抗体医薬生産のためのトランスジェニックニワトリプラットフォームの開発            | 名古屋大学             | 西島 謙一 | 教授    |
| 分子中に秘められた新規相互作用部位の探査と改変を通じた次世代抗体創成の基盤構築          | 自然科学研究機構          | 谷中 洋子 | 助教    |
| 先端技術を集結した新規生産宿主細胞CHL-YN細胞の育成                     | 大阪大学              | 山野 範子 | 助教    |

## アウトカム指標

- ・事業成果である各種技術を活用した我が国発の抗体医薬品シーズの前臨床試験…2030年度末までに5件
- ・開発した製造技術を利用した製造設備の設置拠点数…2030年度末までに5拠点
- ・我が国発の抗体医薬品の世界市場におけるシェア…2040年度末までに10%

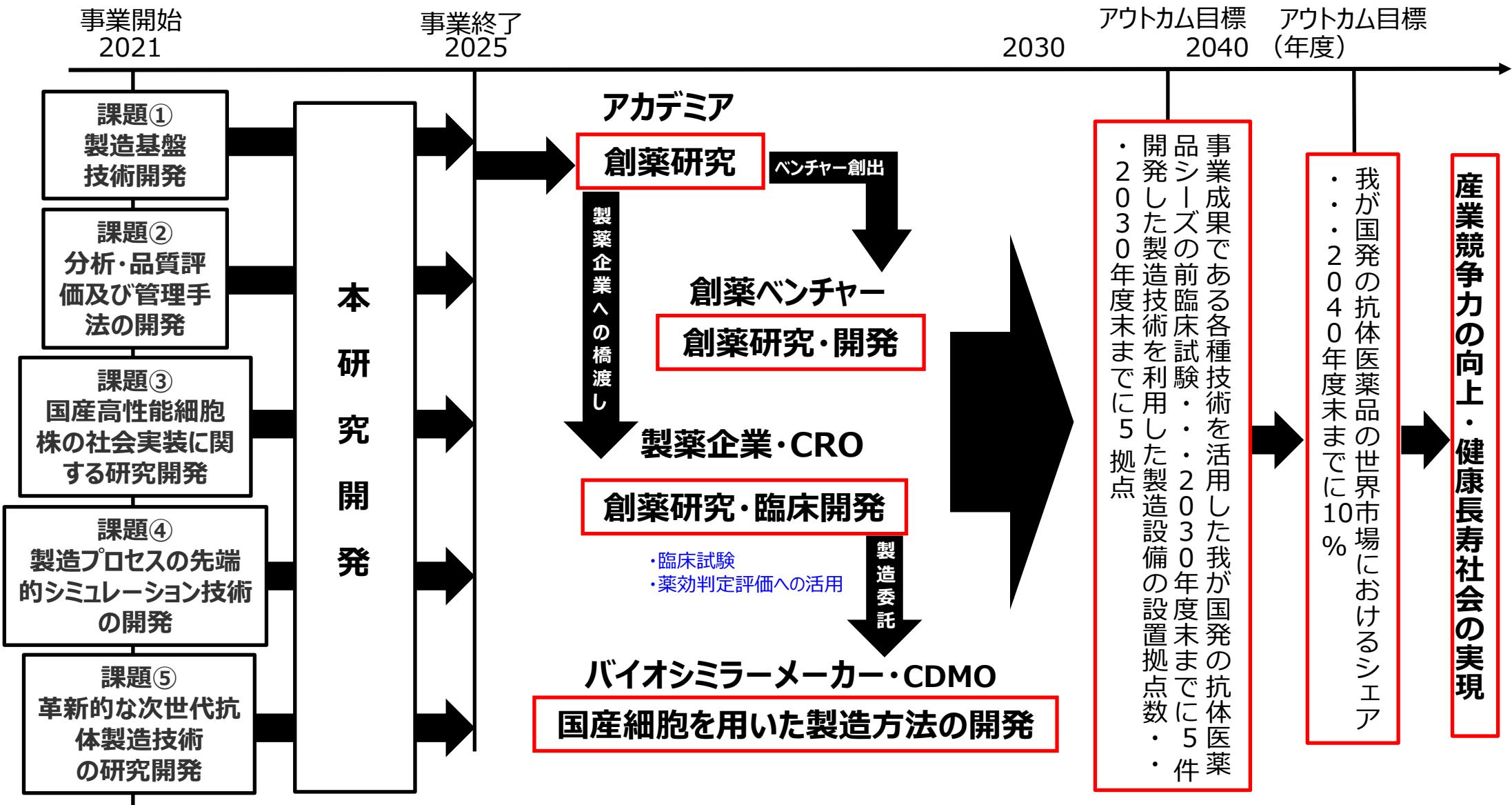
事業開始  
2021

事業終了  
2025

2030

アウトカム目標  
2040

アウトカム目標  
(年度)



- 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）として実施中。
- 原則としては、各事業者において、競争力のコアとなる領域を特定し、競争領域に該当する技術は秘匿または特許等の知的財産権で確保するクローズ化戦略とし、高性能ホスト細胞やシミュレーション技術等は他社に提供し、あるいは論文等で公開することによるデファクト化、オープン化戦略を検討・選択することとする。
- 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ているところ。
- 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、製薬企業やCMO、CROへの円滑なシーズ導出に配慮している。

- 医薬分野の技術開発においては安全性評価が極めて重要であり、それに関する規制当局の考え方もICHのガイドラインや厚生労働省、PMDAからの通達等の形で整備されている。このため、ISO等の国際標準を獲得しそれを規制に反映させるというプロセスは、医療機器や再生医療等の分野を除いては活発ではない。
- 本分野では、ISOやJISを目指した標準化戦略を取るのではなく、規制当局との対話をはじめとする規制受容に向けた取組みを重視する方針である。
- 本事業では、規制関連では国衛研を中心とした体制を構築し、参加機関で作成した次世代抗体サンプルについて、先端的な品質評価技術によって管理戦略の構築から品質評価手法の確立等を進め、ホワイトペーパーの作成、人材育成用教育資材として一般社団法人BCRETでの活用を進める。
- また、規制部門における事業とも連携して、例えば昨年10月に国衛研生物薬品部によって作成・公表された「バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の製造販売承認申請書及びCTD（※1）モックアップ」のような形での、参入障壁の低下を図る作業を支援することで、周辺産業も含めた市場化の加速を図る。

（※1：Common Technical Document の略称で、医薬品の承認申請のために作成する、日米EUでの国際共通化資料のこと。）

## 評価項目2. 目標及び達成見込み

---

## 2-1-1. アウトカム目標及び達成見込み

評価項目2

39

| アウトカム指標        |   | アウトカム目標 | 達成見込み   |
|----------------|---|---------|---|
| 短期目標<br>2027年度 | ①事業成果である各種技術を活用した我が国発の抗体医薬品シーズの前臨床試験の件数 | 2件      | 1件の研究開発課題は現在順調に進行しており、現時点では目標は達成されると見込まれる。                                |
| 短期目標<br>2027年度 | ②開発した製造技術を利用した製造設備の設置拠点                 | 1件      | 次世代抗体の製造基盤技術開発、国産高性能細胞株の社会実装に向けた基盤技術開発はそれぞれ順調に進行しており、現時点では目標は達成されると見込まれる。 |
| 長期目標<br>2030年度 | ①事業成果である各種技術を活用した我が国発の抗体医薬品シーズの前臨床試験の件数 | 5件      | —   |
| 長期目標<br>2030年度 | ②開発した製造技術を利用した製造設備の設置拠点                 | 5件      | —   |
| 長期目標<br>2040年度 | ③我が国発の抗体医薬品の世界市場におけるシェア                 | 10%     | —   |

### (設定理由・根拠)

①について、アウトプットであるADC等の次世代抗体や国産の抗体産生細胞を用いて前臨床試験を実施した数とする。

一般的な基礎研究・非臨床試験の年数が5~8年のため、事業開始7年後には2件(次世代抗体の製造基板技術開発の課題1について、採択された3件のうち2件)は実施できると想定し設定した。また、事業開始10年後には抗体薬物複合体、RI抗体、多重特異性抗体の3タイプの次世代抗体についてそれぞれ1~2シーズ程度が前臨床試験まで実施できると想定し、5件と設定した。

②について、国産の抗体産生細胞を用いた抗体医薬品の製造技術、開発した次世代抗体の製造技術を活用した製造拠点の設置拠点数をカウントする。事業終了時から2年後には国産の抗体産生細胞を用いた抗体医薬品の製造拠点が1拠点できる想定であり、事業終了5年後である2030年度には本事業のノウハウを活かして、試験製造も含めて、他の国産の抗体産生細胞の拠点や抗体薬物複合体、RI抗体、多重特異性抗体の3タイプの次世代抗体の拠点ができると想定し、5拠点に設定。

③について、医薬品創出企業の国籍別医薬品Top100(2018年時点)において、日本発のバイオ医薬品はアクテムラとオプジーボの2品目しかランクインしていない(バイオ医薬品は全部で41品目がランクインしており、割合は5%弱)。抗体医薬品は2016年は医薬品市場全体の15%を占めている。本事業の成果を活用した製造技術などを活用した我が国発の抗体医薬品が、2040年にはアクテムラとオプジーボの2品目以外にも上市されることにより、抗体医薬品における日本の存在感を高めるために、抗体医薬品の世界市場におけるシェアの10%を確保することを想定。

### (計測方法)

計測方法は、事業者からのヒアリングや統計の活用により行う。

### 費用対効果

本事業に要する国費総額見込みは、100億円（約20億円×5年間）を予定している。

世界の抗体医薬品市場は2021年では約25.6兆円であり、2028年には約43.5兆円と予測されており、また、抗体医薬品の後発品に位置づけされているバイオシミラーの市場も2021年の約2.1兆円から2026年には6.0兆円にまで拡大すると予測されている。

本事業の成果はこれらの抗体医薬品分野における拡大する市場の確保に寄与するため、本事業のもたらす費用対効果は非常に大きいと思われる。

## 2-2-1. アウトプット目標及び達成見込み

評価項目2

41

| アウトプット指標   |   | アウトプット目標 | 達成見込み  |
|--|---|----------|--------|
| 短期目標<br>2023年度   | ①各種次世代抗体の品質分析等のために製造したサンプル数（具体例：ADC、RI抗体、VHH、scFv等） | 3件       | 6件（達成） |
| 短期目標<br>2023年度   | ②国産の抗体生産細胞を用いて試験製造した抗体の件数                           | 1件       | 1件（達成） |
| 長期目標<br>2025年度   | ①各種次世代抗体の品質分析等のために製造したサンプル数（具体例：ADC、RI抗体、VHH、scFv等） | 7件       | —      |
| 長期目標<br>2025年度   | ②国産の抗体生産細胞を用いて試験製造した抗体の件数                           | 3件       | —      |
| <p>（目標の設定理由・根拠）</p> <p>①について、初年度は研究設備等に時間を要すると判断し0件、2年目からは各研究課題で医薬品シーズとなり得るサンプルを製造するものと考え、3タイプの次世代抗体の製造技術に関する研究開発課題などから医薬品シーズとなり得るサンプルが製造されていると想定し、2023年に3件と設定した。革新的な次世代抗体製造技術の研究開発課題にて個別の次世代抗体シーズの研究開発も実施しているところであり、ここから医薬品シーズとなりうるサンプルが製造されると想定し、最終目標として7件を設定した</p> <p>②について、国産の抗体産生細胞を用いて試験製造するための初回のパイプラインを立ち上げるのに2～3年程度を時間が必要と判断し、2023年度に1件の抗体を試験製造すると想定。初回を立ち上げた後はそのノウハウを用いて立ち上げていくため、事業後半は年1件を想定。</p> |   |          |        |
| <p>（計測方法）</p> <p>計測方法は、事業者からのヒアリングにより行う。</p>   |   |          |        |

- 本事業で整備される製造基盤技術・国産高性能細胞株の基盤技術・シミュレーション技術等は開発途中のものであり、現時点の開発成果によってもたらされる副次的成果・波及効果で評価できるものは存在していない。
- 一方で、これまでの抗体医薬品関連業界と規制関係部門との連携によって、我が国の抗体医薬分野のエコシステムが発展して来た象徴として、国衛研の指揮のもとで2022年10月に「バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品の製造販売承認申請書及び CTD」のモックアップが公開されたことから、今後は我が国発の抗体医薬品が次々に薬事承認を目指す環境が醸成されて来ているということが出来る。

## 2-2-3. 特許出願、論文発表等

43

| 年度     | 論文数 | 発表  | 国内特許出願 | 国外特許出願 | PCT出願 |
|--------|-----|-----|--------|--------|-------|
| 2021年度 | 28件 | 55件 | 0件     | 0件     | 0件    |
| 2022年度 | 32件 | 83件 | 2件     | 0件     | 0件    |
| 2023年度 | 3件  | 0件  | 0件     | 0件     | 0件    |

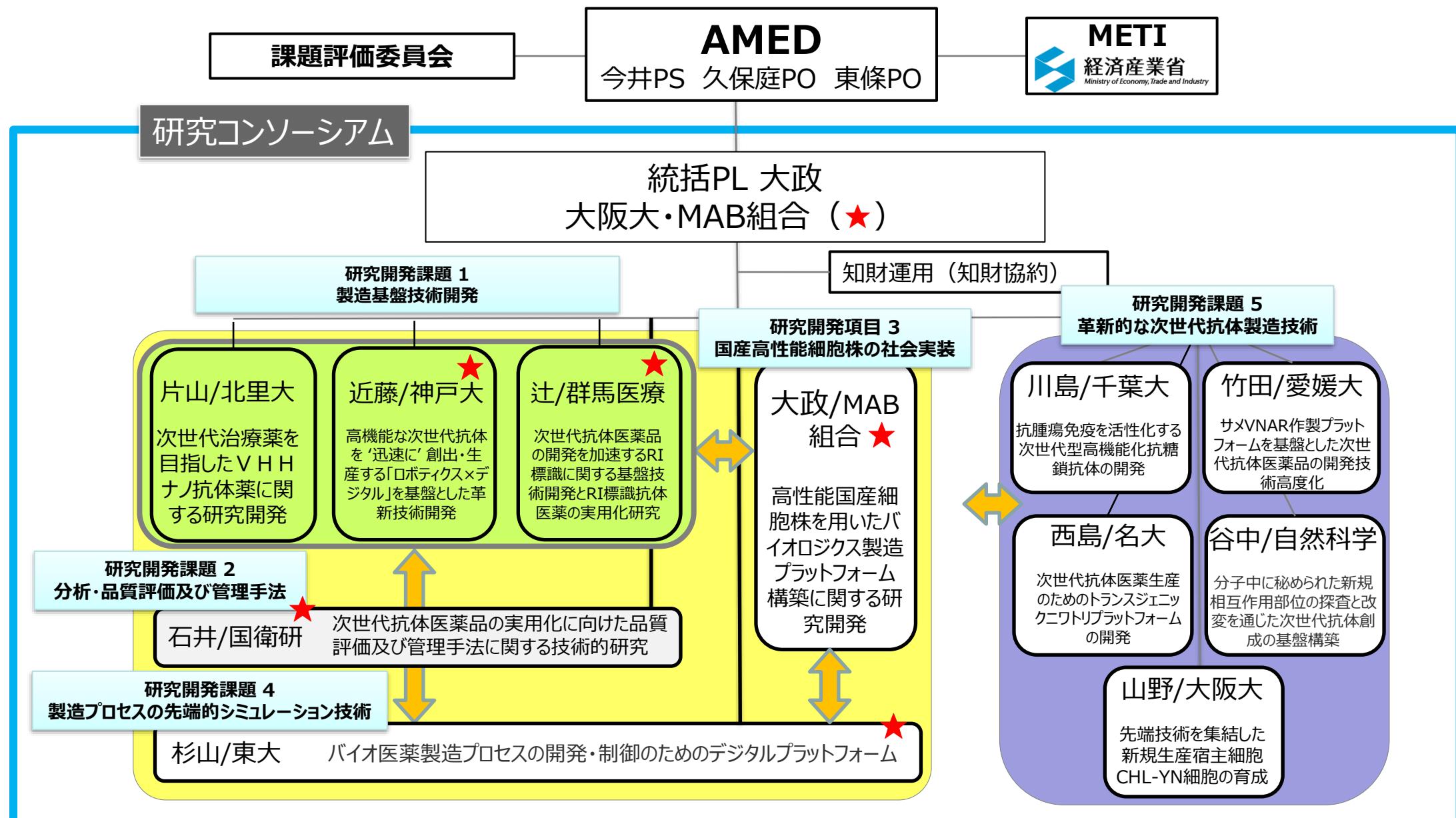
(オープン・クローズ戦略や実用化・事業化の計画)

これまで抗体医薬品の製造は、アメリカ発の高価格なデファクトスタンダード技術に依存して来たが、例えば国産の高性能ホスト細胞株については、契約による拘束は前提としつつ、論文発表による製薬企業等のユーザーからの利用相談の拡大や、規制部門から要求される安全性等のデータに関する整備等の技術基盤の確立を推進して、事業発展の準備を進めている。

また、次世代抗体医薬品の安全性評価技術に関しては、規制部門を中心に品質管理戦略等の文書化を推進し、それらの成果をバイオ医薬品製造人材の育成を目的として設立した一般社団法人BCRETにおいて教材として活用する準備も進めている。

## 評価項目3. マネジメント

---



★：次世代バイオ医薬品製造技術研究組合 (Manufacturing Technology Association of Biologics)

✓ **公募の周知方法**

⇒ AMEDのホームページやtwitterでの公募上の掲載・周知、公募説明会の開催、各種メールマガジンにおける配信等により周知。

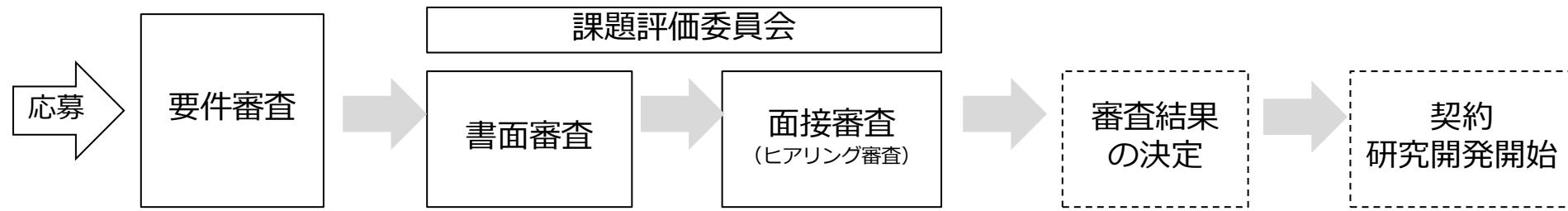
✓ **対象者**

⇒ 対象者はAMEDが規定する研究機関等。

✓ **採択審査体制及びそのフロー**

⇒ 下図のような体制及びフローで採択審査を実施。

**【審査フローイメージ】**



- AMED職員が実施し、下記内容を確認する。
- 応募における形式的な要件を満たしているかどうか。
- 課題評価委員とのCOI等の確認

- 応募時に提出のあった提案書類の書面審査
- 提案書類に基づく面接審査 (ヒアリング審査)

**【評価審査体制】**

- 複数の外部有識者からなる評価委員による評価
- ＜評価の観点＞

- (A) 事業趣旨等との整合性
- (B) 科学的・技術的な意義及び優位性
- (C) 計画の妥当性
- (D) 実施体制
- (E) 所要経費

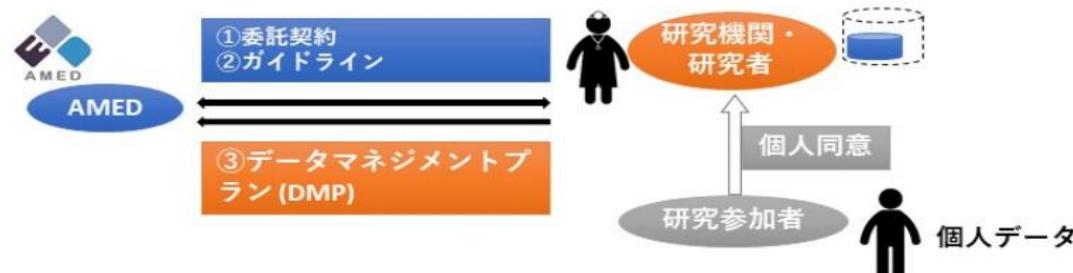
(F) 事業で定める項目及び総合的に勘案すべき項目

- 提案課題が、AMEDが規定する利益相反マネジメントの対象となる場合には、評価委員は評価を行わない

- AMEDでは、①委託契約、②利活用に係るガイドライン、③データマネジメントプランによる研究開発データの利用権限・利用条件の明確化をしている。
- 研究開発データの公開・共有の方法に関して、研究機関は、AMEDとの間で締結する委託研究開発契約等に基づき、個別の状況又はデータの性質等に応じて、研究開発データごとに、「AMED研究データ利活用に係るガイドライン」に定める①非制限公開、②制限公開、③制限共有、④非公開のいずれかの方法を選択し、AMEDの承認を得た上で当該方法に従って公開・共有を行われる。
- また、AMEDは「研究活動における不正行為等への対応に関する規則」により研究公正を担保している。

#### 全体の整理

##### ①～③による研究開発データの利用権限・利用条件の明確化



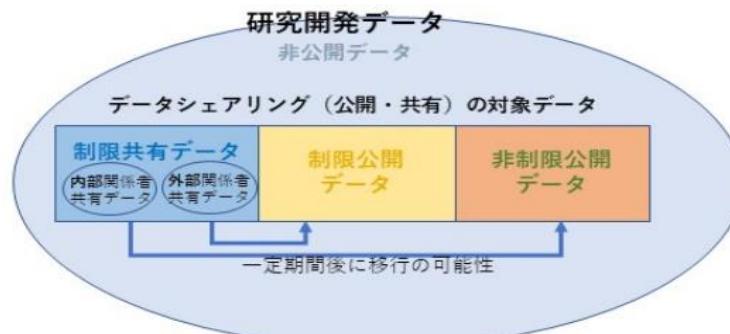
##### ①委託契約における研究開発データの位置づけ



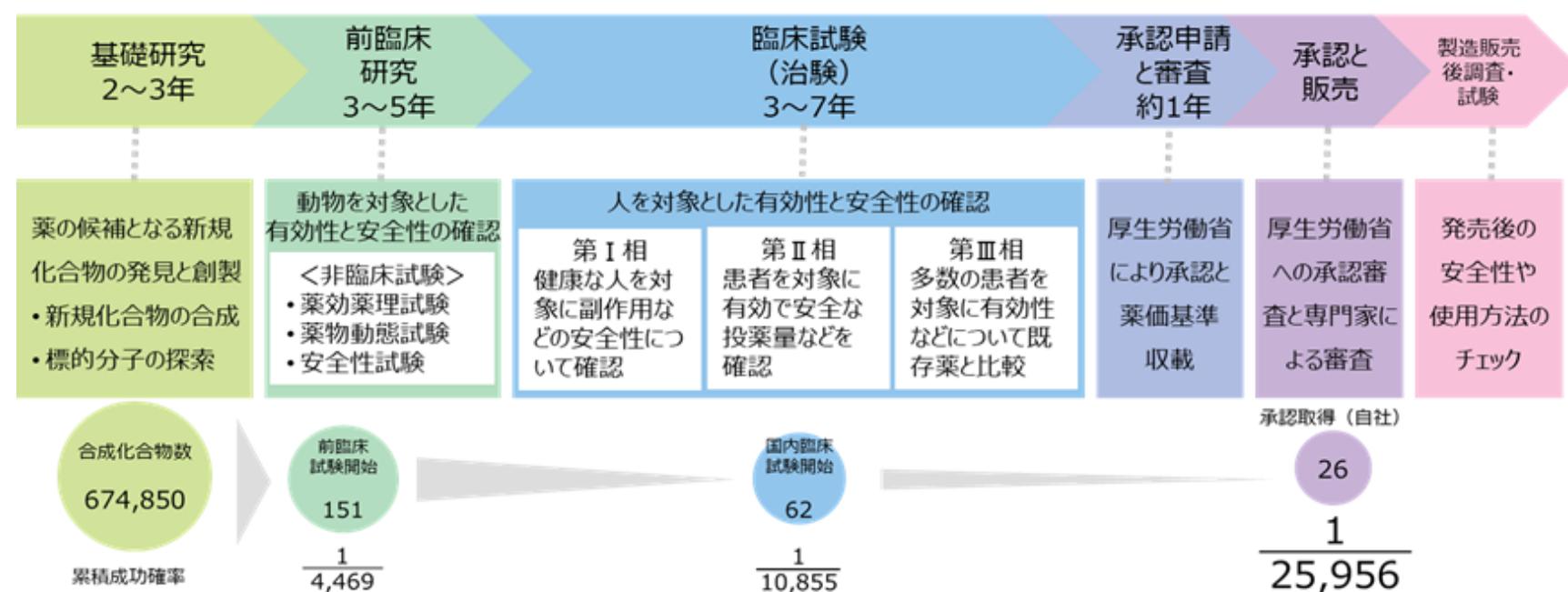
原則：

例外：

##### ②③により公開・共有の対象となるデータ



- 医薬品開発の技術分野において、基礎研究から薬事承認されて販売されるまでに多くのステップが必要であり、9～17年の期間を要するとされている。このように医薬品業界は「研究開発事業の開始から事業化まで10年以上かかるもの」に該当する。
- 本研究では、個社単独にのみ利用できる技術ではなく、製薬業界に広く活用できる基盤技術を開発するものについては、この研究開発成果の事業性を算出することは困難であり、「事業性を予測できない」ものに該当する。
- したがって、本研究の多くは「事業化のために長期間の研究開発が必要かつ事業性が予測できない」事業に該当しているため、委託事業とすることが適当である。
- なお、次世代抗体医薬品の製造のための国産ホスト細胞に最適なプロセス開発などの研究は、企業にとっての事業化のリスクは大きいものの、比較的早期に実用化出来る可能性があることから、財務省の了解を得て2／3補助事業としている。



令和3年度

令和4年度

令和5年度

令和6年度

令和7年度

## 研究開発課題 1

次世代抗体医薬品の製造基盤技術開発

## 研究開発課題 5

革新的な次世代抗体医薬品製造技術の開発

## 研究開発課題 3

国産高機能抗体産生細胞株の社会実装に向けた技術開発

## 研究開発課題 4

バイオ医薬品製造プロセスの先端的シミュレーション技術の開発

## 研究開発課題 2

次世代抗体医薬品の実用化に向けた物性・品質評価及び管理手法に関する技術的研究

- ・化合物の分離、保存等に関する要素技術の開発
- ・次世代医薬品として結合させるリンカー及び化合物の開発
- ・抗体、化合物、リンカーを結合した次世代医薬品の製造工程の実証
- ・次世代医薬品のスケールアップ

- ・企業主体の実用化・最適化

随時導入・FB

- ・製造の上流から下流までの工程の検証
- ・モデル細胞を用いた工程の実証
- ・モデル細胞のスケールアップ

随時導入・FB

- ・抗体産生細胞製造技術の最適化

- ・実験データの取得と共有（次世代抗体実験データの取得・共有、次世代抗体の数理モデルの検証実験）

随時導入・FB

- ・非臨床の安全性・有効性の評価法の検証
- ・検証結果に基づき、製品製造時の品質、安全性等のデータを規制部門と検証 等

随時導入・FB

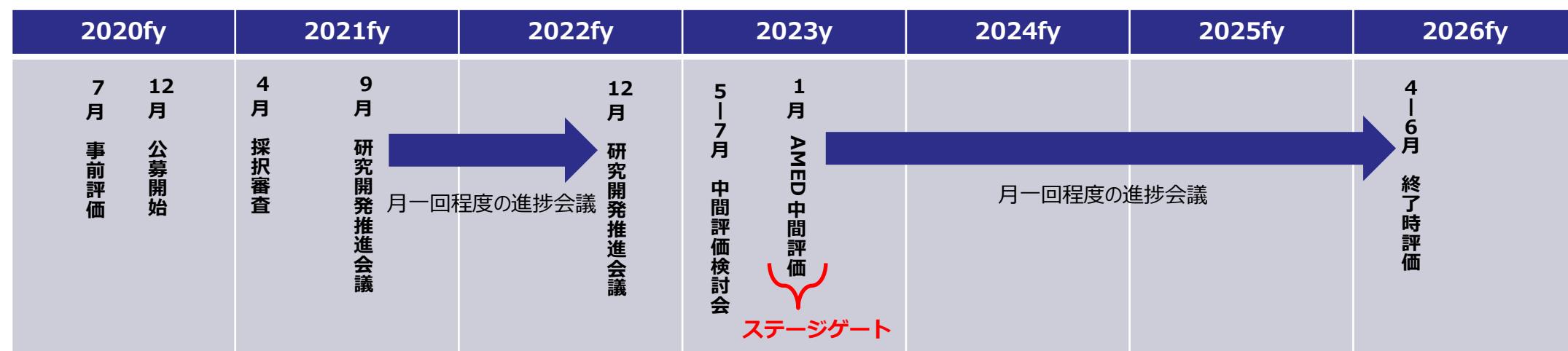
- ・データまとめ

中間評価

## 進捗管理の体制

| 役割  |  |
|---|--|
| AMED  | <ul style="list-style-type: none"> <li>○契約管理、研究計画の確認、年度初めの予算配分案の作成を行う。予算増減の必要な項目があれば対応を検討し、経済産業省に提案する。</li> <li>○<u>月1回程度の進捗会議（PSPO会議、PSPOとPLは必須、必要に応じて個別課題担当者を招集）の主催と、各課題担当者との直接のやりとりを通じて、課題毎の進捗状況の管理を行う。</u></li> <li>○事業の成果について事業外に発信する場（成果報告会等）の企画・開催を行う。</li> </ul> |
| プログラムスーパー<br>バイザー（PS）<br>プログラムオフィサー<br>(PO) | <ul style="list-style-type: none"> <li>○研究開発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配置。</li> <li>○連携分野全体の課題を把握し、担当する連携分野の運営や分野間の協力の推進等の高度な専門的調整を行う。</li> <li>○研究機関や企業とのネットワークを生かし、事業成果の導出先の創出に協力する。</li> <li>○PS:今井 浩三（北海道大学）、PO:久保庭 均（バイオインダストリー協会）、東條 有伸（東京医科歯科大学）</li> </ul>         |
| プロジェクトリーダ<br>(PL)                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>○採択者の代表として、テーマ毎の研究開発目的と達成度、実用化・事業化の見込みを確認し、目標達成に向けた指導を行う。</li> <li>○PSPOからの依頼に応じて速やかに各テーマへの指導等を行う。</li> </ul>   |

## 進捗管理スケジュール案



- 事業開始3年目にAMEDで行う中間評価をステージゲートとし、KPI（アウトカム・アウトプット）の達成状況を確認する。ステージゲート時点において、アウトプットについて一定の成果が出ており、アウトカムについて達成の目途が立つていれば、事業を継続する。
- 個別事業のアウトプットについて、AMEDにおける中間評価によって達成状況を確認し、成果が著しいものについては増額を検討する。参加者にとって成績に応じて後半年度の事業規模を拡大できることとなり、モチベーションを高める仕組みとなる。一方で、達成状況が著しく遅れている事業については、研究内容の見直し、あるいは中止も含めて厳正に判断することとしている。

| 前回評価時（令和2年度）の問題点・改善すべき点  | 対処状況   |
|--|--|
| <p>（アウトプット・アウトカム目標）</p> <p>アウトプット目標の「企業利用件数」及びアウトカム目標の「薬事申請件数」の定義が不明確である。本事業で達成させようと考えている技術的観点からの研究開発目標（アウトプット目標）を具体的に設定するとともに、アウトカム目標及びアウトカム実現に向けたタイムスケールを加味したロードマップをより明確にして、本事業に取り組むことの意義を示していただきたい。中間および終了時評価時に、達成の可否が判断できるような指標を示す必要がある。</p> | <p>（アウトプット目標・アウトカム目標）</p> <p>アウトプット目標及びアウトカム目標について再検討し、目標を具体的に再設定した。</p>   |
| <p>（事業の実施・マネジメント体制等）</p> <p>それぞれの技術課題を解決するための組織・体制とそのマネジメントは、課題毎に異なると考えられることから、それぞれに最適な組織体制を明確化していただきたい。アウトカム達成に至るためのロードマップにおいて、誰が主体となり、どのような組織で取り組むのかの構想を示していただきたい。</p>   | <p>（事業の実施・マネジメント体制等）</p> <p>本テーマにおける研究開発の中心的組織は、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合（MAB組合）であり、例えばアカデミアでの開発品をMAB組合においてプロセス開発し、サンプルを製造する等の連携と支援を実施している。</p> <p>事業アウトカムに至るまでのロードマップにおいても、MAB組合が中心となって、アカデミアの次世代技術に関する製薬企業等との連携を進め、開発成果の共有等の支援を行っている。</p> <p>特に、国産の抗体生産細胞を用いた試験生産はCDMOの手により行い、国内CDMOの育成及びユーザーでの細胞の最適化研究により、すでにユーザー数十社からの評価や利用のための提供を進めている。</p> |
| <p>（戦略）</p> <p>バイオ関連の事業テーマが世界的に遅れている等の理由で安易に取り上げられることが続いているように思われる。日本の研究開発のネットワークや体制・社会実装に、何が問題となっているのか、国として考えていく必要がある。本事業を推し進めるに当たって、研究開発からビジネス展開に至る、経産省としての戦略をより明確に示していただきたい。</p>  | <p>（戦略）</p> <p>従来の低分子医薬品の特許戦略と、複雑なすり合わせによって可能になるバイオ医薬品の製造技術を中心とした特許戦略とは全く異なっており、次世代抗体医薬品が今後の新モダリティを牽引する中で、最近我が国で2本のブロックバスターが誕生した。パンデミック等の非常事態を考慮すれば、抗体医薬品を国内技術で製造できる体制を構築することが極めて重要であるという背景からも、コアコンピタンスである製造技術基盤の強化のために継続して戦略的に推進していく必要がある。</p>  |

## 各サブプロジェクトの概要

1. RNA標的創薬技術開発
2. 国際競争力のある次世代抗体医薬品製造技術開発
3. 腸内マイクロバイオーム制御による次世代創薬技術の開発

## 事業基本情報③(腸内マイクロバイオーム制御による次世代創薬技術の開発)<sup>54</sup>

|      |   |         |         |          |          |
|------|---|---------|---------|----------|----------|
| 事業名  | 腸内マイクロバイオーム制御による次世代創薬技術の開発  |         |         |          |          |
| 事業期間 | 2021年度～2026年度<br>評価時期：事前（2020年度）、中間（2023年度）、終了時（2027年度）   |         |         |          |          |
| 予算額  | 2021年度  | 2022年度  | 2023年度  | 全期間の執行総額 | 全期間の事業総額 |
|      | 12.5億円  | 23.1億円※ | 13.5億円※ | 49.1億円※  | 約100億円   |
| 実施体制 | METI（補助）→ AMED（委託）→ 大学・民間企業等  |         |         |          |          |
| 事業目的 | <p>近年、腸内細菌叢（マイクロバイオーム：MB）の不調和が原因となる疾患の研究が進み、疾患治療におけるMBの制御により、例えば免疫チェックポイント阻害剤等の抗がん剤や新型コロナウイルス治療薬の奏効率改善、患者のQOL向上等が実臨床で期待されている。</p> <p>本事業では、臨床現場で従来の单一医薬品による治験や治療という介入戦略から、MBの制御による自然免疫の維持等による奏効率向上を前提とした治療技術への転換を推進することを目指し、併せて、奏効率向上による医療経済の改善と共に、我が国の強み技術の国産化を推進することを目的とする。</p> |         |         |          |          |

※暫定値

## 評価項目 1. 意義・アウトカム(社会実装)達成までの道筋

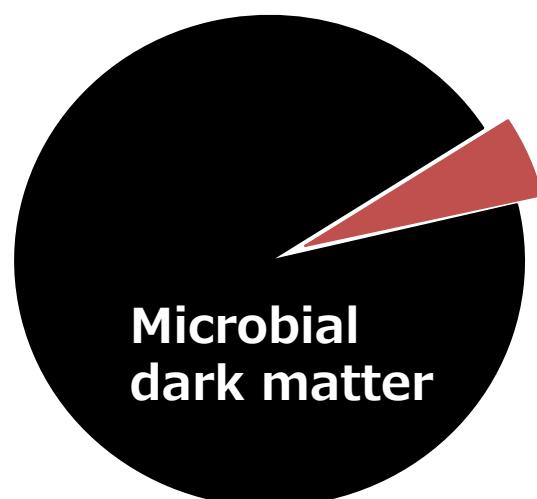
---

政府の定める「健康・医療戦略」には「世界最高水準の医療の提供に資する医療分野の研究開発の推進」が定められており、新たなモダリティに関する基盤的な技術の開発を実施することとしている。そうした中で、腸内細菌叢（マイクロバイオーム）の制御を活用した創薬は、従来のような創薬とは異なり、マイクロバイオームの制御が生体内にどのような作用をもたらすのかを解明し創薬に繋げるというプロセスで新たな医薬品開発がなされるものであるため、非常に革新的な医薬品創製が期待されている。

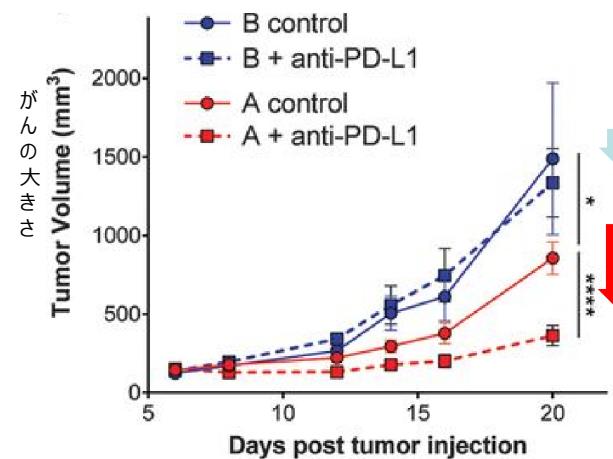
最近の研究ではマイクロバイオームと疾患・健康との関連性が明らかにされつつある。例えば、がん免疫療法の分野では免疫チックポイント阻害剤であるオプジーボは2割程度の患者にしか有効ではないとされているが、オプジーボの奏効率はマイクロバイオームの環境によって改善させることができると報告がある。

しかしながら、マイクロバイオーム制御の医薬品は、レギュラトリーサイエンスが未確立であり、さらにはマイクロバイオームの培養方法や取り扱い方法、製剤化方法などに標準的な技術等は存在していないため、国内製薬企業等においてはマイクロバイオーム制御による医薬品開発が効率的に行われていない現状がある。

したがって、マイクロバイオーム制御の医薬品開発のボトルネックとなっている基盤技術を強化することが社会課題であり、いち早い創薬基盤技術の提供に達成される「健康長寿社会の実現」及び「産業競争力の向上」の実現が、目指すべき将来像である。



**'Understood'**  
microbes  
(1% or less)



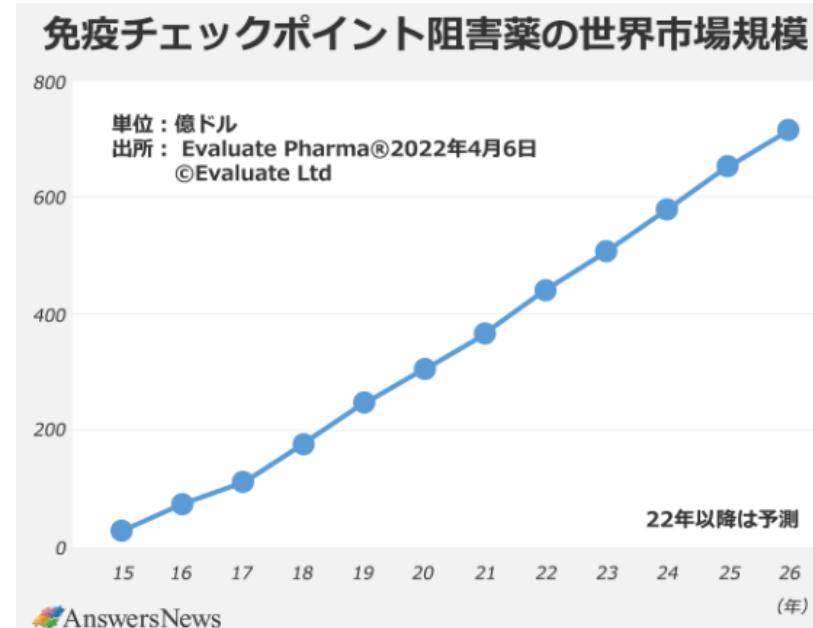
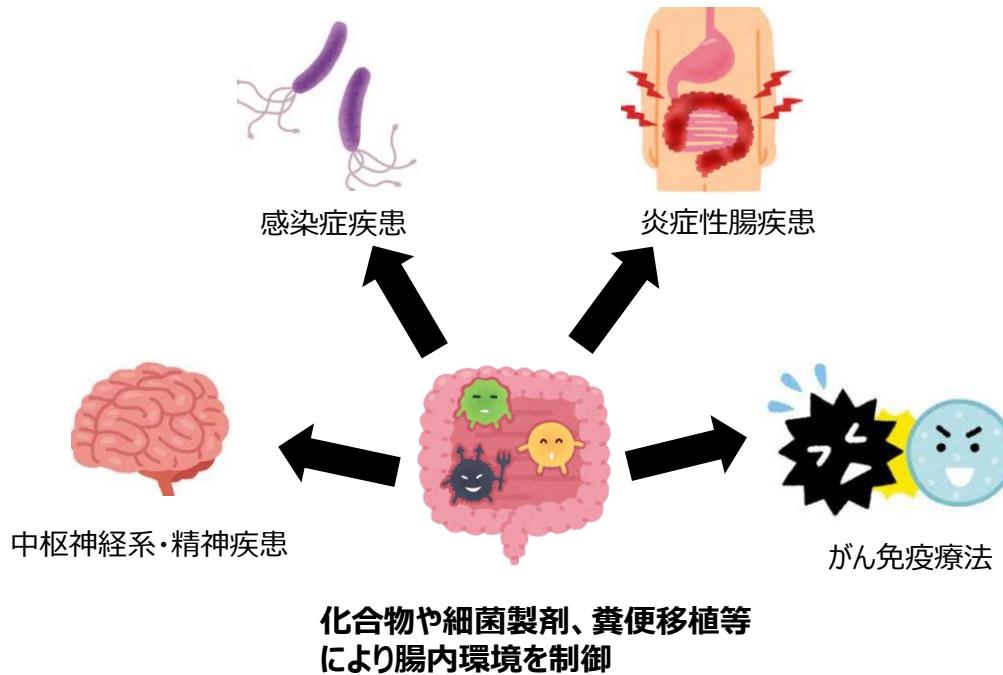
腸内細菌移植マウスにおける抗PD-L1療法の有効性  
出典：Science 359, 104 (2018) 経済産業省にて一部改変

※がんを持つマウスに対し、AさんまたはBさんの腸内細菌を移植した状態で抗がん剤を投与。Aさんの腸内細菌を移植したマウスにおいて、抗がん剤の効果が大きく向上している。（赤矢印）

マイクロバイオームを制御する医薬品は、従来主流とされてきた低分子医薬品、抗体医薬品とはメカニズムが異なるため、今までとは作用機序・標的が異なる医薬品を開発することが可能となる。本研究開発によって、例えばマイクロバイオームを制御する細菌製剤の培養方法や細菌製剤の製剤化方法の開発、マイクロバイオームを制御する医薬品のレギュラトリーインスの考え方が整理されれば、従来の創薬手法では開発できなかった疾患治療薬の開発が進むという社会的価値が存在する。

我が国の2025年における免疫チェックポイント阻害剤の市場規模は2982億円になる見通しであり、グローバル規模では2026年には約9兆円になると予測されている。一般的な免疫チェックポイント阻害剤の奏功率は2割以下程度であり、上記市場の8割以上の消費は臨床的な効果が得られていないばかりか、抗がん剤による副作用も生じうるため不必要な投薬となっている。

本事業の成果によって、マイクロバイオームに着目した患者の層別化により投薬する患者を適切に選別することや、免疫チェックポイント阻害剤が奏功しない患者のマイクロバイオームを制御して奏功体质へと変化させることができとなり、これらによって無駄な投薬と医療費を削減でき、併せて「健康長寿社会の実現」にも寄与する。したがって、本事業のもたらす経済的価値は非常に大きいと考えられる。

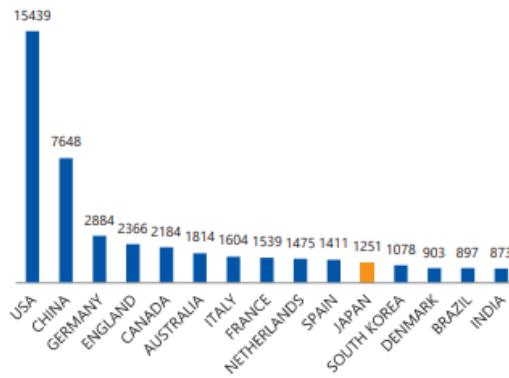


出所：第3の免疫チェックポイント分子「LAG-3」に抗体薬承認…ICI 市場競争の展望は

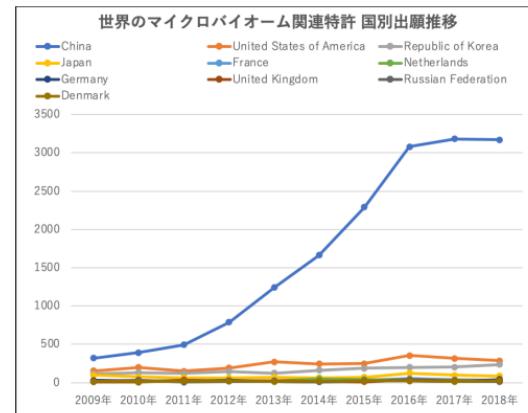
マイクロバイオーム関連論文数（著者所属機関国籍別）を見ると、米国、中国の順に多く、日本は11位にランクされており、日本のアカデミア等には一定の基礎研究レベルを保有していると考えられる。他方で、マイクロバイオームに関する医薬品の開発パイプライン（オリジネーター企業国籍別）を見ると、アメリカが1位、フランスが2位、以下スペイン等と続いているが、プロバイオティクス分野で先行していると言われる我が国は0であり、医薬品としての本分野での開発は世界に比べて立ち上がりが遅れている現状である。

しかしながら、①世界のマイクロバイオーム関連特許の国別出願推移を見ると、中国に次いで米国、韓国、日本と続き、日本は4位に位置していることや、②2017年には日本マイクロバイオームコンソーシアム（JMBC）が設立され、2023年4月現在で28社の企業や団体が参画し、産学連携を通して産業化を推進しようとする活動も行われ、日本国内においてもマイクロバイオームの実用化に向けた様々な試みが開始されていること、③2009年以降に研究が開始された世界のマイクロバイオームに関する研究テーマ22,960件について、各国別での採択数や総配賦額では日本は2位に位置していることから、マイクロバイオームの分野において日本として十分に戦える余地は存在しているといえる。

図7 著者所属機関の国籍別マイクロバイオーム関連論文数

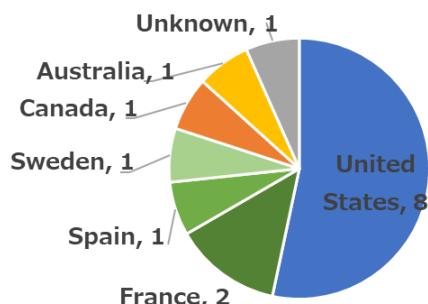


出所：新モダリティの開発動向調査 – mRNA とマイクロバイオーム – より



出所：「ニューノーマル時代の未病マネジメントの切り札！マイクロバイオーム（微生物叢）」より

MB医薬品起源企業国籍 (Phase III以降)



日本マイクロバイオームコンソーシアム会員一覧 2023.4.1 現在 28団体（五十音順）

|            |               |               |                    |
|------------|---------------|---------------|--------------------|
| 味の素株式会社    | 塩野義製薬株式会社     | 東亜薬品工業株式会社    | 石製薬株式会社            |
| 江崎グリコ株式会社  | 株式会社生物技研      | 日本たばこ産業株式会社   | マルホ株式会社            |
| 大塚製薬株式会社   | 田辺三菱製薬株式会社    | Noster株式会社    | 三菱ケミカル株式会社         |
| 花王株式会社     | 株式会社ちとせ研究所    | 株式会社バイオパレット   | ミヤリサン製薬株式会社        |
| キッコーマン株式会社 | 株式会社ツムラ       | ビオフェルミン製薬株式会社 | メタジエンセラピューティクス株式会社 |
| 株式会社KINS   | 株式会社DNAチップ研究所 | 株式会社日立ハイテク    | 森下仁丹株式会社           |
| JSR株式会社    | 株式会社テクノスルガ・ラボ | bitBiome株式会社  | 公益財団法人都市活力研究所      |

## MB創薬の有用菌探索に関する技術の開発

### 研究開発課題① MB創薬に関わる技術開発及び基盤構築

○我が国発のMB制御創薬を生み出し続けるために、MB創薬に関わる基盤技術開発を支援する必要がある。

→モジュレータースクリーニング技術の開発

→特定の微生物群のみを特異的に維持・定着・阻害する基盤技術の開発

### 研究開発課題② 腸管免疫関連疾患に対するMB制御技術応用による基盤技術の高度化

○腸内MBによる腸管免疫系を介した疾患治療に重点を置き、有用腸内細菌の独自の探索技術を軸としたMB制御菌製剤に関わる技術を高度化する必要がある。

→腸管免疫関連疾患に対する複数の創薬シーズ（単菌、菌カクテル、低分子化合物など）の探索から、実用化の可能性を裏付ける MB制御メカニズムの推定までを実施することで基盤技術の高度化を支援する。

連携

### 研究開発課題⑤ 疾患克服に資する腸内細菌を標的とした先端的MB制御技術の開発

○アカデミアの優れた研究開発成果を、製薬企業に導出する体制を構築。



## MB創薬の品質評価・製造に関する技術の開発

### 研究開発課題③ MBを制御する菌製剤の臨床応用に向けた非臨床薬理、薬物動態及び毒性学的評価技術の開発

○マイクロバイオームの制御に利用が検討されている生菌を含む製剤特有の薬理試験、薬物動態、毒性学的評価技術を確立させる必要がある。

→ヒトの腸内環境を有するヒトフローラマウスモデルに対して、課題①-②、⑤で見出された有用な細菌叢の投与等を行い、薬理、薬効、毒性評価を行う。

### 研究開発課題④ MBを制御する菌製剤の製造、品質管理技術の開発

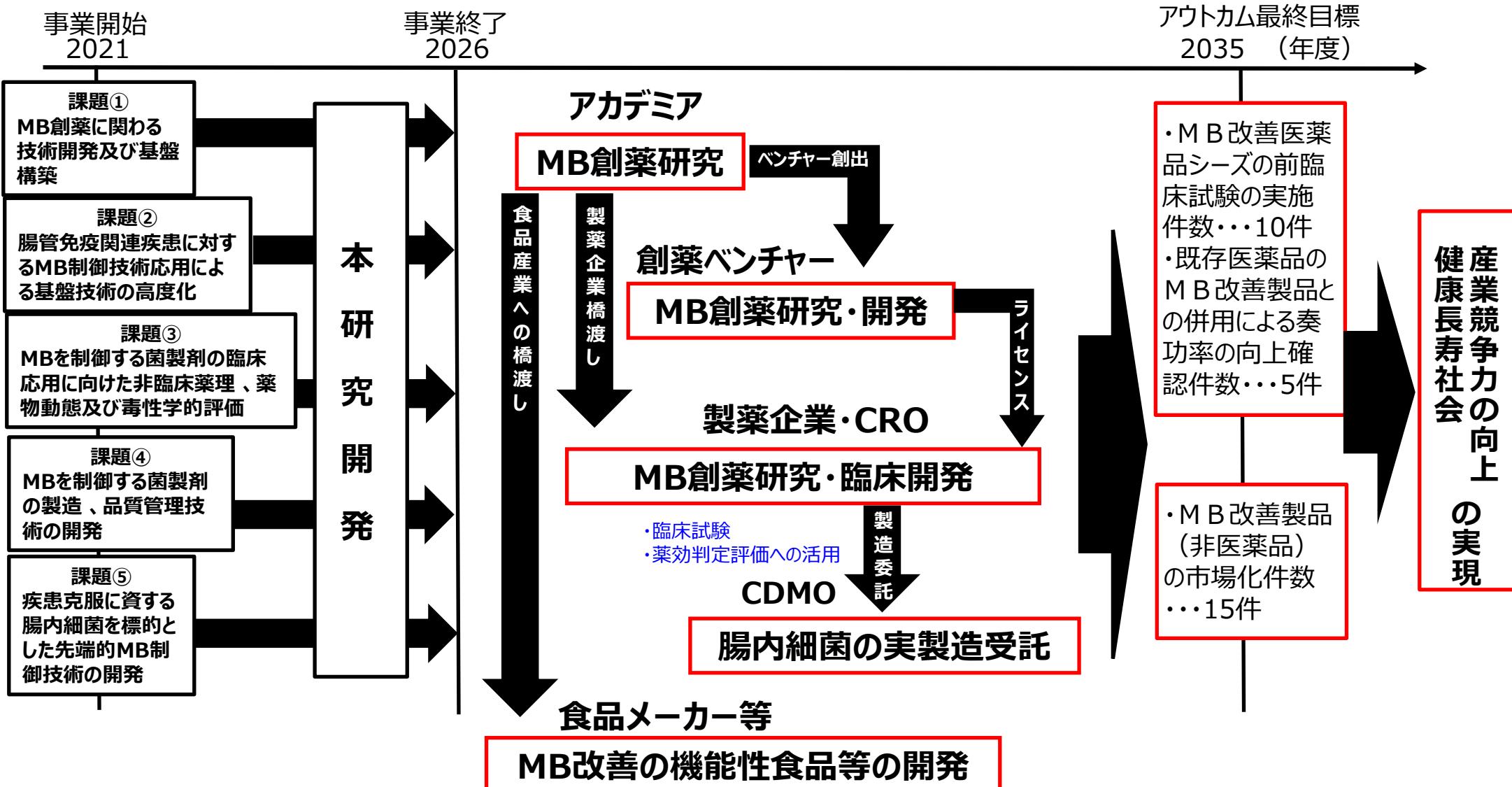
○①腸内は酸素が存在しない特殊な環境であること、②腸内の栄養条件を再現することが困難であること、③腸内細菌叢は数百～1000種を超える膨大な種類の細菌から構成される生態系であること、④培養工程で腸内細菌の失活が起きうること等に起因して腸内細菌叢の実用化に向けた大量培養は非常に困難であることなどから、菌製剤の製造に関する技術開発が必要である。

→細菌叢の培養に適切な培地の開発や、酸素暴露を伴わない培養方法、細菌への凍結乾燥ストレスが抑制された製剤化技術の開発を行う。課題①-②、⑤で見出された有用な細菌叢で実証培養を行う。

| 研究開発課題名   | 代表機関    | 代表者    |
|---|---------|--------|
| <b>1) MB創薬に関する技術開発及び基盤構築</b>                                      |         |        |
| リバーストランスレーショナル創薬に向けた包括的マイクロバイオーム制御基盤技術開発—マイクロバイオーム創薬エコシステム構築に向けて— | 産総研     | 鎌形 洋一  |
| <b>2) 腸管免疫関連疾患に対するMB制御技術応用による基盤技術の高度化</b>                         |         |        |
| 有益細菌探索に基づく合理的に設計された新規MB制御医薬品の創出                                   | 慶應義塾    | 本田 賢也  |
| MBデジタルツイン技術を基盤とした腸管免疫関連疾患の制御法の開発                                  | 大阪市立大   | 植松 智   |
| <b>3) MBを制御する菌製剤の臨床応用に向けた非臨床薬理、薬物動態及び毒性学的評価技術の開発</b>              |         |        |
| マイクロバイオーム制御医薬品のための非臨床薬理とADMETに関する評価技術の開発                          | 医薬基盤研   | 國澤 純   |
| <b>4) MBを制御する菌製剤の製造、品質管理技術の開発</b>                                 |         |        |
| 腸内細菌製剤のGMP製造に関わるプロセスおよび品質管理技術の開発                                  | J S R   | 梶浦 貴之  |
| <b>5) 疾患克服に資する腸内細菌を標的とした先端的MB制御技術の開発</b>                          |         |        |
| 腸内細菌叢から狙った細菌を選択的に除去する医薬品の開発に向けた新規殺菌技術の開発                          | 自治医科大   | 崔 龍洙   |
| 腸内MB制御モダリティとしての「未知腸内ファージ」：その探索プラットフォーム開発とMB制御型ファージセラピー基盤の構築       | 産総研     | 玉木 秀幸  |
| 腸内共生病原菌の介在する疾患に対するファージ療法の開発                                       | 大阪市立大   | 藤本 康介  |
| ヒューマン粘膜エコシステムを標的とした腸内細菌創薬プラットフォーム開発研究                             | 群馬大学    | 佐々木 伸雄 |
| 1粒子遺伝子胞解析に基づいたin vivo膜小胞產生細菌のハイスループット特定技術の開発と生菌製剤応用基盤の構築          | 物質・材料機構 | 岡本 章玄  |

## アウトカム指標

- 開発した技術を利用したMB改善医薬品シーズの前臨床試験の実施件数…2035年度末までに10件
- 開発した技術を利用したMB改善製品（非医薬品）の市場化件数…2035年度末までに15件
- 既存医薬品のMB改善製品との併用による奏功率の向上確認件数…2035年度末までに5件



- 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）として実施中。
- 各事業者において、競争力のコアとなる領域を特定し、競争領域に該当する技術は秘匿または特許等の知的財産権で確保するクローズ化戦略とし、一方で安全性、有効性、品質評価技術の開発成果や取得データはNIBIOHN、国衛研から論文等の公開、内外規制関係部門への開示等によりデファクト化、オープン化戦略を検討・選択することとする。
- 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ているところ。また、PMDAからAMEDへの出向者によるチームを編成しており、PMDA科学委員会のマイクロバイオーム専門部会の報告書の具体化等の検討による将来の薬事審査作業等の円滑化を目指す。
- 製造技術を担当するJSR等のCDMOによってCTDモックアップを作成し、製薬企業の薬事申請の際のアドバイスを円滑に進めること等のユーザビリティを向上することによって産業化を加速する。
- JMBCを中心に開催するユーザーフォーラム等の会合の際には、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、製薬企業等への円滑なシーズ導出に配慮している。

- 新たな医薬品モダリティの技術開発においては、難治性疾患等に対する顕著な薬効と共に、安全性評価が極めて重要であり、それに関する規制当局の考え方も必ずしも確定していない。このため、ISO等の国際標準を獲得しそれを規制に反映させるというプロセスは、医療機器や再生医療等の分野を除いては活発ではない。
- 本分野では、ISOやJISを目指した標準化戦略を取るのではなく、規制当局との対話をはじめとした取組みを重視する方針であり、これまでPMDA科学委員会のマイクロバイオーム専門部会の委員として本事業の関係者が情報提供を行って来たところ。
- 本事業においては、規制関連の知見を持つ医薬基盤・健康・栄養研究所（NIBIOHN）を中心に、国衛研等の関係機関の協力も得て、開発された先端的な品質評価技術によって管理戦略の構築から品質評価手法の確立等を進めることとしている。
- また、参画しているCDMOが製剤技術までの開発を進めると共に、製薬企業が薬事申請を行う際に必要なCTDについてモックアップを作成することで、新規製薬企業の参入障壁の低下を図る。

## 評価項目2. 目標及び達成見込み

---

## 2-1-1. アウトカム目標及び達成見込み

評価項目2

65

| アウトカム指標        |                                   | アウトカム目標 | 達成見込み  |
|----------------|-----------------------------------|---------|--|
| 短期目標<br>2028年度 | ①開発した技術を利用したMB改善医薬品シーズの前臨床試験の実施件数 | 3件      | 6件（現時点）  |
| 短期目標<br>2028年度 | ②開発した技術を利用したMB改善製品（非医薬品）の市場化件数    | 5件      | 有用菌の探索に関する基盤技術開発、製造に関する基盤技術開発はそれぞれ順調に進行しており、現時点では目標は達成されると見込まれる。 |
| 短期目標<br>2028年度 | ③既存医薬品のMB改善製品との併用による奏功率の向上確認件数    | 1件      | 有用菌の探索に関する基盤技術開発、製造に関する基盤技術開発はそれぞれ順調に進行しており、現時点では目標は達成されると見込まれる。 |
| 長期目標<br>2035年度 | ①開発した技術を利用したMB改善医薬品シーズの前臨床試験の実施件数 | 10件     | —  |
| 長期目標<br>2035年度 | ②開発した技術を利用したMB改善製品（非医薬品）の市場化件数    | 15件     | —  |
| 長期目標<br>2035年度 | ③既存医薬品のMB改善製品との併用による奏功率の向上確認件数    | 5件      | —  |

### （設定理由・根拠）

①について、本事業では、有用菌候補抽出、候補物質のin vitro評価、無菌疾患マウスによって前臨床試験を行う予定であるため、2026年度ではアウトプット⑤の目標値（累計）が3件であることから事業終了後2年のうちに3件を実施できると想定して設定。また、2035年度はアウトプット③で設定した件数がアウトプット⑤のモデルマウス等につなげることで非臨床試験が実施できると想定し設定した。

②について、アウトプットの③で得られた候補物質をもとに実用化してMB改善につながる製品を市場に出すことを想定。特定保健用食品（トクホ）の場合は開発から販売まで2～3年、トクホの申請から許可の取得まで3年程度かかることから、2023年度時点で得られたアウトプット③の候補物質をもとに市場化に向けた研究開発や製造を進めていくことを想定し設定した。また、市場化した製品の派生部分も鑑み2035年度は2026年度のアウトプット③の1.5倍に設定した。

③について、市販のMB改善製品やアウトカム②で得られた製品を既存の医薬品と併用して奏効率を検証。治験等の実施や併用によっても対象疾患の奏効に貢献しない場合も考慮し、2028年度はアウトカム②の5件のうち1件（2割）と設定、2035年度についてもアウトカム②の15件のうち5件（3割3分）と設定した。

### （計測方法）

計測方法は、事業者からのヒアリングにより行う。

### 費用対効果

本事業に要する国費総額見込みは、120億円（約20億円×6年）を予定している。

本事業で開発するMB制御による次世代治療技術（MB制御医薬品）及び当該医薬品を高効率で開発するためのスクリーニング技術、大量培養技術等の基盤技術は、多様なMBの中でもエリート菌と呼称される高性能な菌株、及び菌力クテルについて、*in vitro*で高効率、高再現性をもって開発するツールであり、これら一連の基盤技術は、次世代治療技術だけでなく、美容、衛生、食品等の多様な分野に活用されるべき技術である。

MB関連の世界市場は、食品のみで2016年当時において約5兆円といわれているが、さらに医療分野における対象疾患は極めて多様であり、グローバルエイジングの時代における世界への貢献と画期的な市場拡大とが予想されている。

本事業の成果はこれらのMB分野における拡大する市場の確保に寄与するため、本事業のもたらす費用対効果は非常に大きいと思われる。

## 2-2-1. アウトプット目標及び達成見込み

評価項目2

67

| アウトプット指標    |                                      | アウトプット目標 | 達成見込み   |
|-------------|--------------------------------------|----------|---------|
| 中間目標 2023年度 | ①菌カクテルを構成する有用菌候補の抽出件数                | 3件       | 36件（達成） |
| 中間目標 2023年度 | ②疾患誘起細菌候補の抽出件数                       | 3件       | 23件（達成） |
| 中間目標 2023年度 | ③有用菌の増殖促進等を行う可能性のある候補物質のin vitro評価件数 | 5件       | 39件（達成） |
| 最終目標 2026年度 | ①菌カクテルを構成する有用菌候補の抽出件数                | 6件       | —       |
| 最終目標 2026年度 | ②疾患誘起細菌候補の抽出件数                       | 6件       | —       |
| 最終目標 2026年度 | ③有用菌の増殖促進等を行う可能性のある候補物質のin vitro評価件数 | 10件      | —       |
| 最終目標 2026年度 | ④有用菌の大量培養条件の確立件数                     | 3件       | —       |
| 最終目標 2026年度 | ⑤前臨床試験に使用する無菌の疾患モデルマウス等の樹立件数         | 3件       | —       |

### （目標の設定理由・根拠）

①について、腸内の有用菌の探索後にその単離及びカクテル技術の開発を行うため、初年度及び2年目の第1四半期は探索に重きが置かれる事を考慮し、2年目以降に指標を設定。事業の後半は培養方法に重きを置くことを考慮し、目標値は下げた。②について、患者の検体の標準化や保管方法、メタボローム解析等を2年目の前半まで行うことを考慮し、2年目後半から指標を設定。事業の後半は培養方法に重きを置くことを考慮し、目標値は下げた。

③について、①で得られた有用菌の増殖ないし②で得られた疾患誘起細菌を減弱する候補物質に対して有効性等in vitroで評価する。初年度は立ち上げのため0件とし、2年目以降は①、②で得られた菌を適宜評価していくため、原則は①、②の目標値を足し合わせた値としつつ、事業の中間年度と最終年度においてはA M E D超過の時期と重なるため少ない目標に設定した。

④について、事業後半から有用菌の大量培養技術開発を行うこととなっており、有用菌としては3菌程度で培養実証を行うことを考慮し、最終目標として3件を設定した。

⑤について、前臨床試験に使用するためのモデルマウス等の樹立について、有用菌と関連する疾患のモデルマウスの樹立することを考慮し、最終目標としては有用菌の候補数と同一の3件を設定した。

### （計測方法）

計測方法は、事業者からのヒアリングにより行う。

- 本事業で整備される製造基盤技術・分析基盤技術等は開発途中のものであり、現時点の開発成果によつてもたらされる副次的成果・波及効果で評価できるものは存在していない。

## 2-2-3. 特許出願、論文発表等

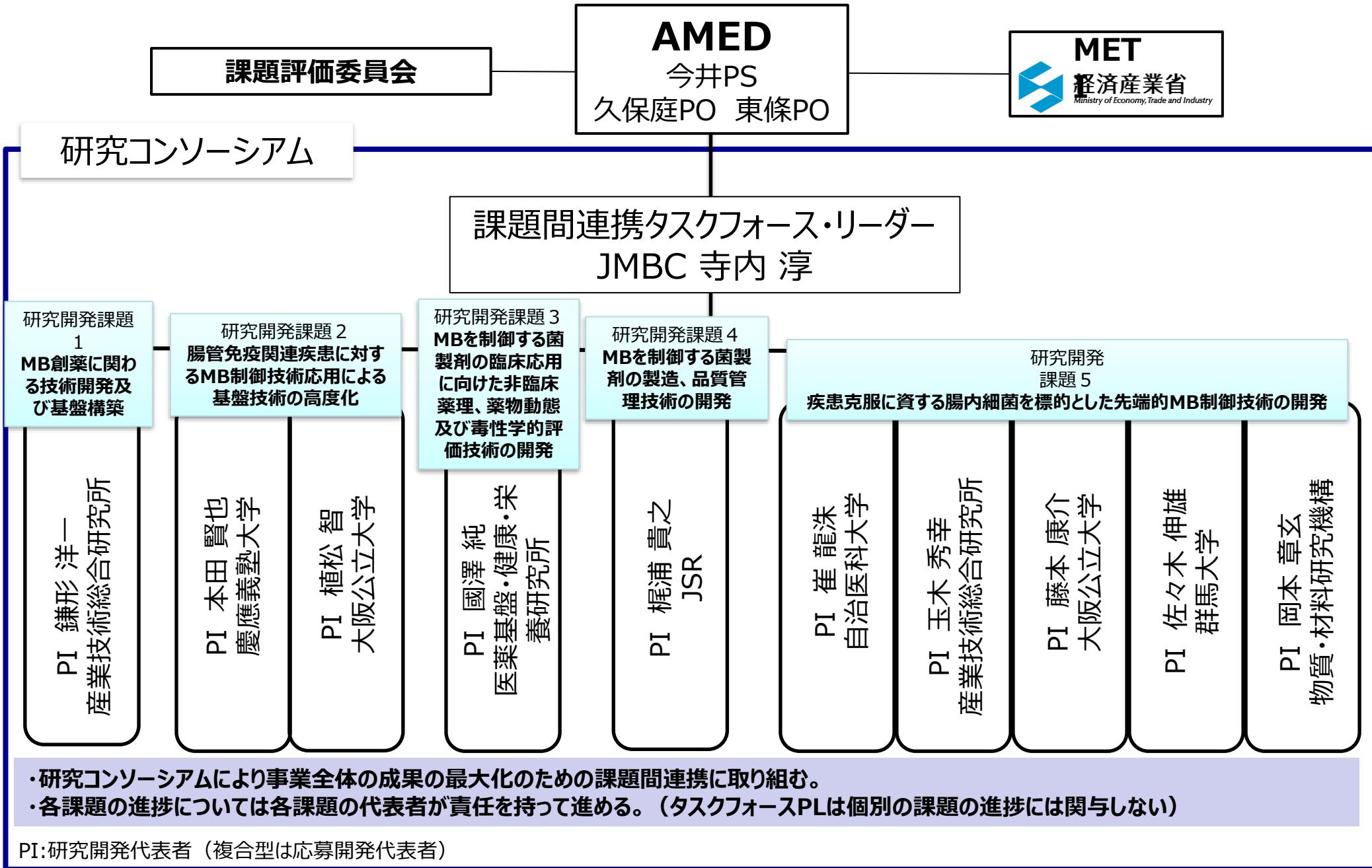
| 年度     | 論文数 | 発表   | 国内特許出願 | 国外特許出願 | PCT出願 |
|--------|-----|------|--------|--------|-------|
| 2021年度 | 4件  | 13件  | 0件     | 0件     | 0件    |
| 2022年度 | 30件 | 166件 | 2件     | 0件     | 0件    |
| 2023年度 | 3件  | 0件   | 0件     | 0件     | 0件    |

(オープン・クローズ戦略や実用化・事業化の計画)

個別の有望な菌については、種の特定を行った上で特許により権利を確保し、コアコンピタンスとなる製造・製剤技術についてはノウハウとしてクローズにすると共に、製薬企業が規制部門に承認申請する際のCTDについてはモックアップを公開して、ユーザー業界の新規参入を円滑に進めるような運用を目指している。

## 評価項目3. マネジメント

---



✓ **公募の周知方法**

⇒ AMEDのホームページやtwitterでの公募上の掲載・周知、公募説明会の開催、各種メールマガジンにおける配信等により周知。

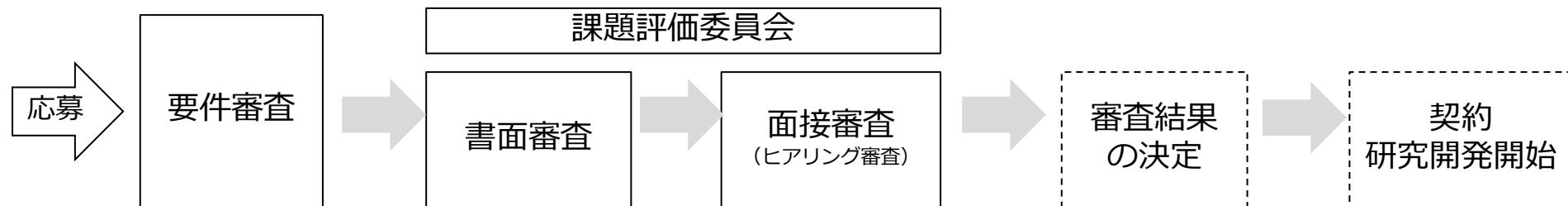
✓ **対象者**

⇒ 対象者はAMEDが規定する研究機関等。

✓ **採択審査体制及びそのフロー**

⇒ 下図のような体制及びフローで採択審査を実施。

**【審査フローイメージ】**

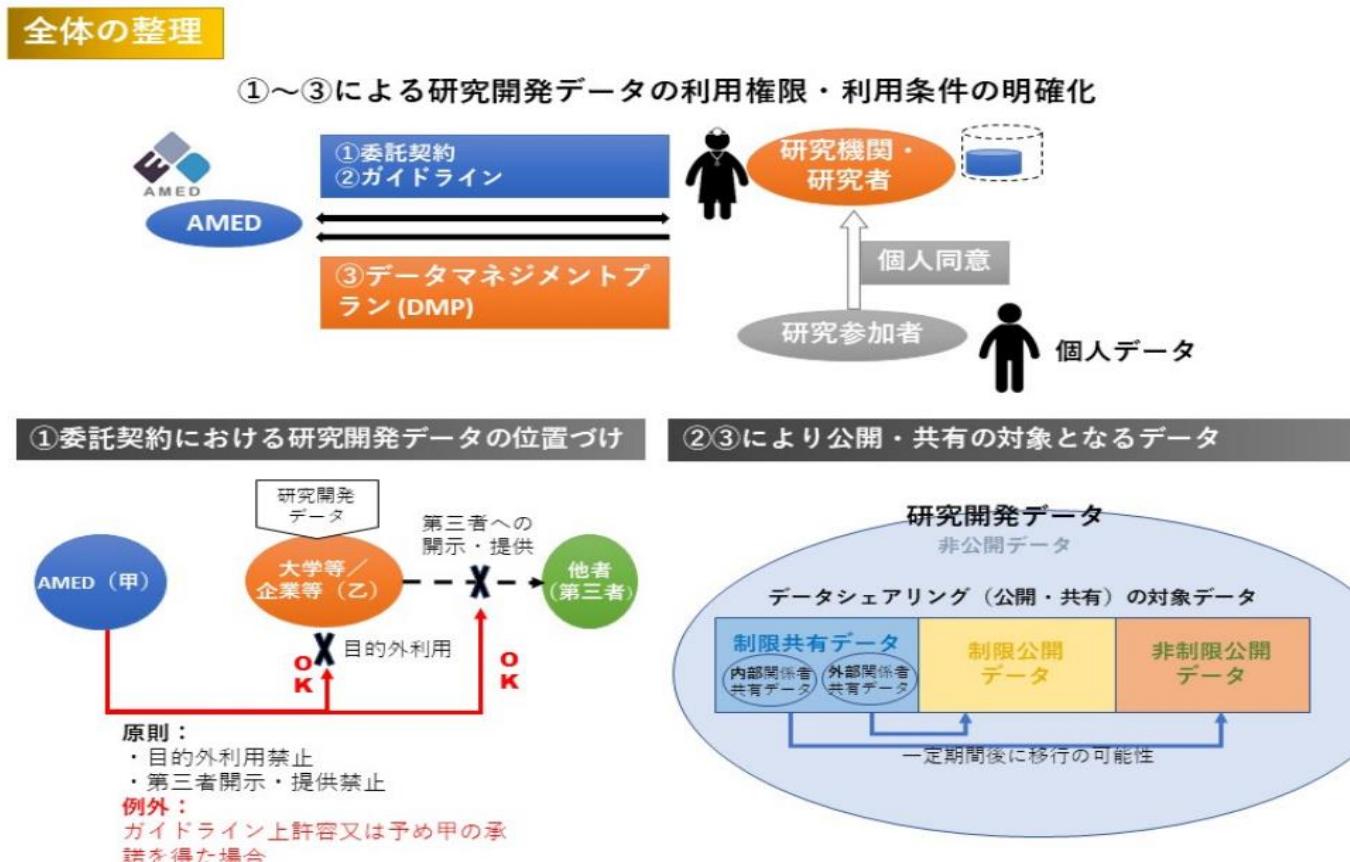


- AMED職員が実施し、下記内容を確認する。
- 応募における形式的な要件を満たしているかどうか。
- 課題評価委員とのCOI等の確認
- 応募時に提出のあった提案書類の書面審査
- 提案書類に基づく面接審査 (ヒアリング審査)

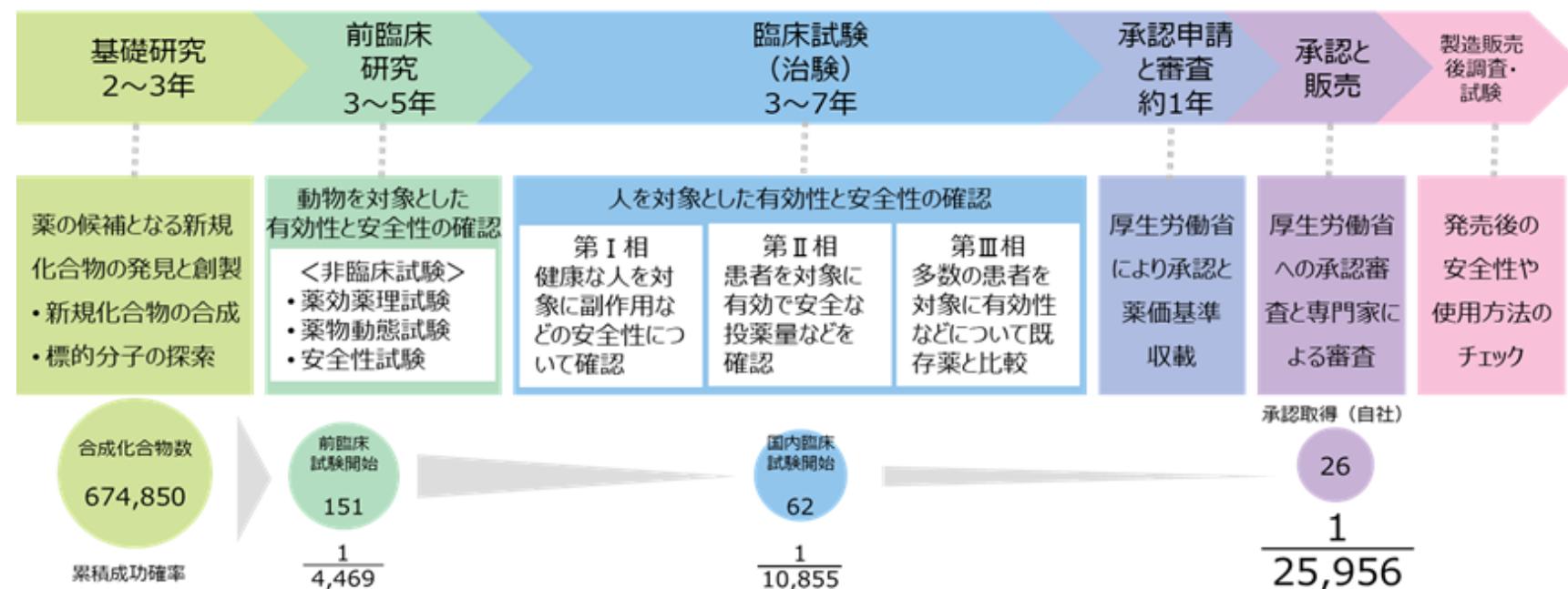
**【評価審査体制】**

- 複数の外部有識者からなる評価委員による評価
 <評価の観点>
  - (A) 事業趣旨等との整合性
  - (B) 科学的・技術的な意義及び優位性
  - (C) 計画の妥当性
  - (D) 実施体制
  - (E) 所要経費
  - (F) 事業で定める項目及び総合的に勘案すべき項目
- 提案課題が、AMEDが規定する利益相反マネジメントの対象となる場合には、評価委員は評価を行わない

- AMEDでは、①委託契約、②利活用に係るガイドライン、③データマネジメントプランによる研究開発データの利用権限・利用条件の明確化をしている。
- 研究開発データの公開・共有の方法に関して、研究機関は、AMEDとの間で締結する委託研究開発契約等に基づき、個別の状況又はデータの性質等に応じて、研究開発データごとに、「AMED研究データ利活用に係るガイドライン」に定める①非制限公開、②制限公開、③制限共有、④非公開のいずれかの方法を選択し、AMEDの承認を得た上で当該方法に従って公開・共有を行われる。
- また、AMEDは「研究活動における不正行為等への対応に関する規則」により研究公正を担保している。



- 医薬品開発の技術分野において、基礎研究から薬事承認されて販売されるまでに多くのステップが必要であり、9～17年の期間を要するとされている。このように医薬品業界は「研究開発事業の開始から事業化まで10年以上かかるもの」に該当する。
- 本研究では、個社単独にのみ利用できる技術ではなく、製薬業界に広く活用できる基盤技術を開発するものであるため、この研究開発成果の事業性を算出することは困難であり、「事業性を予測できない」ものに該当する。
- したがって、本研究は「事業化のために長期間の研究開発が必要かつ事業性が予測できない」事業に該当しているため、委託事業とすることが適当である。
- また、マイクロバイオーム医薬品の製造・分析技術や機能解析に関する基盤技術といった個社での対処が難しい「非競争領域」における課題がボトルネックとなっており、我が国製薬企業による幅広い参入を阻んでいる。
- したがって、マイクロバイオーム創薬の様々な段階に関わる複数の企業及びアカデミア、規制部門を束ねて、「非競争領域」における課題を解決することを目的とした研究開発であるため、委託事業とすることが適当である。



令和3年度

令和4年度

令和5年度

令和6年度

令和7年度

令和8年度

## 研究開発課題 1

MB創薬に関わる技術開発及び基盤構築

## 研究開発課題 2

腸管免疫関連疾患に対するMB制御技術応用による基盤技術の高度化

## 研究開発課題 3

MBを制御する菌製剤の臨床応用に向けた非臨床薬理、薬物動態及び毒性学的評価

## 研究開発課題 4

MBを制御する菌製剤の製造、品質管理技術の開発

## 研究開発課題 5

疾患克服に資する腸内細菌を標的とした先端的MB制御技術の開発

創薬シーズ創出基盤技術開発（リバーストランスレーショナルな疾患関連微生物群推定基盤技術開発・創薬標的微生物探索基盤技術開発）

- ・要素技術の開発
- ・評価系の構築・高度化

- ・要素技術を活用したシステム開発
- ・評価系の高度化や評価系を用いたスクリーニング

有益細菌探索に基づく合理的に設計された新規MB制御医薬品の創出

- ・各種疾患(GvHD, IBDなど)における候補菌カクテルの創出と最適化

- ・候補菌カクテルの効果判定

随時導入・FB

随時導入・FB

- ・ADMET評価系構築

- ・ADMET評価系妥当性評価と最適化

・腸内細菌製剤のGMP製造に関わるプロセスおよび品質管理技術の開発

- ・要素技術開発（ラボスケール）

- ・治験薬製造

随時導入・FB

随時導入・FB

- ・製薬企業のニーズをふまえた技術開発

- ・企業主体の実用化・最適化

中間評価

## 進捗管理の体制

|   | 役割   |
|---|--|
| AMED  | <ul style="list-style-type: none"> <li>○契約管理、研究計画の確認、年度初めの予算配分案の作成を行う。予算増減の必要な項目があれば対応を検討し、経済産業省に提案する。</li> <li>○<u>月1回程度の進捗会議（PSPO会議、PSPOとPLは必須、必要に応じて個別課題担当者を招集）の主催と、各課題担当者との直接のやりとりを通じて、課題毎の進捗状況の管理を行う。</u></li> <li>○事業の成果について事業外に発信する場（成果報告会等）の企画・開催を行う。</li> </ul> |
| プログラムスーパー<br>バイザー（PS）<br>プログラムオフィサー<br>(PO) | <ul style="list-style-type: none"> <li>○研究開発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配置。</li> <li>○連携分野全体の課題を把握し、担当する連携分野の運営や分野間の協力の推進等の高度な専門的調整を行う。</li> <li>○研究機関や企業とのネットワークを生かし、事業成果の導出先の創出に協力する。</li> <li>○PS:今井浩三（北海道大学）、PO:久保庭均（バイオインダストリー協会）、東條有伸（東京医科歯科大学）</li> </ul>            |
| プロジェクトリーダ<br>(PL)                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>○採択者の代表として、テーマ毎の研究開発目的と達成度、実用化・事業化の見込みを確認し、目標達成に向けた指導を行う。</li> <li>○PSPOからの依頼に応じて速やかに各テーマへの指導等を行う。</li> </ul>   |

## 進捗管理スケジュール案

| 2020fy     | 2021fy                                     | 2022fy | 2023y                             | 2024fy                             | 2025fy                          | 2026fy | 2027fy        |
|------------|--|--------|-----------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|--------|---------------|
| 7月<br>事前評価 | 5月<br>公募開始<br>9月<br>採択審査<br>2月<br>研究開発推進会議 |        | 11月<br>研究開発推進会議<br>月一回程度の<br>進捗会議 | 5-7月<br>中間評価検討会<br>11月<br>研究開発推進会議 | 7-10月<br>AMED中間評価<br>月一回程度の進捗会議 |        | 4-6月<br>終了時評価 |

ステージゲート

- 事業開始3年目にAMEDで行う中間評価をステージゲートとし、KPI（アウトカム・アウトプット）の達成状況を確認する。ステージゲート時点において、アウトプットについて一定の成果が出ており、アウトカムについて達成の目途が立つていれば、事業を継続する。
- 個別事業のアウトプットについて、AMEDにおける中間評価によって達成状況を確認し、成果が著しいものについては増額を検討する。参加者にとって成績に応じて後半年度の事業規模を拡大できることとなり、モチベーションを高める仕組みとなる。一方で、達成状況が著しく遅れている事業については、研究内容の見直し、あるいは中止も含めて厳正に判断することとしている。

| 前回評価時（令和2年度）の問題点・改善すべき点  | 対処状況   |
|--|--|
| <p>（アウトプット・アウトカム目標）</p> <p>アウトプット目標の「開発件数」及びアウトカム目標の「利用件数」の定義が不明確である。本事業で達成させようと考えている技術的観点からの研究開発目標（アウトプット目標）を具体的に設定するとともに、アウトカム目標及びアウトカム実現に向けたタイムスケールを加味したロードマップをより明確にして、本事業に取り組むことの意義を示していただきたい。中間および終了時評価時に、達成の可否が判断できるような指標を示す必要がある。</p> <p>中間および終了時評価時に、達成の可否が判断できるような指標を示す必要がある。</p> | <p>（アウトプット目標・アウトカム目標）</p> <p>アウトプット目標及びアウトカム目標について再検討し、目標を具体的に再設定した。</p>   |
| <p>（事業の実施・マネジメント体制等）</p> <p>それぞれの技術課題を解決するための組織・体制とそのマネジメントは、課題毎に異なると考えられることから、それぞれに最適な組織体制を明確化していただきたい。アウトカム達成に至るためのロードマップにおいて、誰が主体となり、どのような組織で取り組むのかの構想を示していただきたい。</p>   | <p>（事業の実施・マネジメント体制等）</p> <p>本テーマにおける研究開発の実施体制は課題毎に異なるものの、マイクロバイオームに関連する企業で構成された一般社団法人JMBCにおいて、プロジェクト全体の推進、調整等を実施する委員会等を設置し、産業化に向けた異分野連携体制で実施している。事業アウトカムに至るまでのロードマップにおいて、医療機関とアカデミアが連携し、前臨床試験で有効性・安全性が確認できた有用菌及びMB改善物質は、医師主導治験も含めた臨床研究を実施する予定である。また、医療機関とアカデミアがMB制御技術としての性能も検証する。さらに、AMED事業の対象外ではあるが、製薬企業だけでなく、化粧品業界、食品業界といったMBに関連する非医薬品業界とも連携して、シームレスな産業利用を推進する予定である。</p>                                   |
| <p>（戦略）</p> <p>バイオ関連の事業テーマが世界的に遅れている等の理由で安易に取り上げられることが続いているように思われる。日本の研究開発のネットワークや体制・社会実装に、何が問題となっているのか、国として考えていく必要がある。本事業を推し進めるに当たって、研究開発からビジネス展開に至る、経産省としての戦略をより明確に示していただきたい。MB関連の大きな課題は、「治験」の問題がある。医薬品としての承認に向けた本事業の位置付けの明確化と関係省庁との連携、海外に勝つための道筋の設定が必要である。</p>                          | <p>（戦略）</p> <p>MB分野は我が国のレギュラトリの整備の遅れによって、アメリカが先行しつつあったが、昨年PMDAの科学委員会のMB専門部会が報告書をまとめた際には本事業の関係者も協力すると共に、本事業においては厚労省系のNIBIOHNや国衛研の分担研究・研究協力のみでなく、AMED内にPMDA関係者のグループを編成して、規制を想定した調整作業も進めている。また、海外のMB製品では生菌率が極めて低い、という課題を克服するために、有用菌候補を選定して、高度な製造・製剤プロセスの開発を進めることとしており、前臨床試験以降の医薬品として不可欠なステップを進める体制を整備しているところである。併せて、PMDAの協力も得て整備する予定のCTDモックアップを、関係する製薬企業等のユーザーに開示することによって、速やかなMB医薬品の承認と共に、周辺産業の育成も目指す戦略である。</p> |