

事前評価における指摘事項への対応状況及び論点(案)

項目	指摘事項等 (平成25年3月28日総合科学技術会議決定)	対応状況	論点
1. 目標設定及び事業計画について	<p>(1)本事業の目標については、本基盤技術の実用化による2030年での市場の創出や1薬剤あたりの開発費の削減等の社会・経済などの国益上の効果を示しているが、基盤技術開発の成果を個別化医療に向けた医薬品創出及び製造装置開発に結び付ける道筋は曖昧であり、技術開発だけで終了し製品化に結び付かないおそれがあることから、その道筋を予め明確にしておく必要がある。</p> <p>例えば、創出を目指す医薬品については、その対象とする疾病及び薬効を明示した具体的な目標の設定とその設定根拠を示すことが望まれる。</p>	<p>本事業では、「個別化医療」を進めるため、次世代抗体を用いたバイオ医薬品の製造プロセス開発、IT技術を用いた創薬プロセスの合理化・天然物から産生される化合物の研究開発を実施するものである。なお、体内動態把握技術に関しては、予算要求が認められなかった。</p> <p>については、指摘を頂いた「本基盤技術の実用化による2030年での市場の創出」が関係している。具体的には、バイオ医薬品について、2013年では、世界の医薬品売上高の1～10位のなかで7つがバイオ医薬品となっているが、我が国は抜本的に遅れている状況にある。また、従来の低分子化合物は化学プロセスで合成してきたため、化学合成を得意とする我が国の製薬企業は自ら製造できたが、バイオ医薬品は生体を扱うため、製造が根本的に異なっており、製造はおろか研究開発にも十分な対応ができていない状況にある。</p> <p>そこで、本事業では、上記の問題意識を踏まえ、世界的にも自動化され安定的な生産ラインが確立されていない点に着目し、強い危機感を有している製薬企業と連携して、バイオ医薬品の製造プロセスを開発することを目的としており、本技術開発については、製造プロセスの導入を通じた市場の創出を想定しており、創薬そのものを実施するものではないが、化学的に合成する従来の低分子化合物を中心とする製薬プロセスでは化学メーカーが支えてきた構造であるが、ユーザーとなる製薬企業との連携を図り、規制やユーザーニーズや利用の実態を踏まえたものとして、実利用につながるものと考えている。</p> <p>について、本事業の基盤技術開発の成果としては、高生産の抗体産生細胞の構築技術、単回使用資材(シングルユースシステム)による高性能細胞培養技術、高度化された精製分離部材や連続精製処理技術、抗体品質評価技術、及び、これらの個別要素技術を有機的に連結させ、細胞株構築から品質評価までが一貫して国際基準に適合したバイオ医薬品製造のプラットフォームを想定している。事業の推進にあたっては、本事業の成果が、実際に製薬企業や医薬品受託製造会社(CMO)に採用されるような道筋をつけるため以下の体制を構築している。</p> <p>(a)適正製造規範(GMP)に対応した医薬品製造技術の開発が必要であることから、開発段階において医薬品医療機器総合機構や国立医薬品食品衛生研究所の協力を得ている。</p> <p>(b)技術研究組合において製薬企業を中心とするユーザーニーズの把握、取り込みを行うことで、成果の製品化及び製品の製薬企業での採用を見越して事業を推進している。</p> <p>(c)製造するラインは、既存の医薬品やラインとの性能比較ができる様に、工夫を凝らしており、従来技術に対する優位性を示してユーザーが拡大する様な仕掛けを構築している。</p> <p>(d)本事業を受託するバイオ医薬品製造技術研究組合にCMOを参加させ、速やかに技術移転できるような体制を構築している。</p> <p>なお、本事業は、特定の疾患に対する新たな医薬品の開発を目的としたものでなく、医薬品の製造技術の開発を目的としたものであるため、疾病及び薬効を明示した具体的な目標を設定することはできないが、本事業の成果を用いて開発初期段階にある抗体医薬品の治験薬製造を実施するとともに、CMOに技術移転することにより製造実績を積むことを目標としている。</p> <p>の天然物を用いたIT創薬については、御指摘頂いた「1薬剤あたりの開発費の削減」が関係している。医薬品の研究パラダイムは、低分子化合物では既に探索し尽くしてきているという認識があり、より薬効が高く副作用の少ない中分子化合物の系と、上記で申し上げた低分子化合物からバイオ医薬品の系が有力となっている。</p> <p>については、天然物(微生物)を用いて中分子化合物である医薬品を開発することを想定しているが、標的タンパク質の挙動を動的に把握すること、中分子化合物は分子量が大きく、ITによるスクリーニングの技術開発が必要であることに大きな課題があった。</p> <p>について、本事業の基盤技術開発の成果としては、個別化医療の創薬標的となる多様な細胞内タンパク質及び受容体について、X線及び電子線を用いたタンパク質精緻立体構造解析技術、中分子化合物とタンパク質との複合体立体構造解析技術、これらの解析技術により把握される構造情報を処理することにより医薬品候補となる中分子化合物をコンピュータ内でシミュレーションするソフトウェア、有用中分子化合物の微生物における生産技術を想定している。事業の推進にあたっては、本事業の成果が、非競争領域の実際に製薬企業で活用されるような道筋をつけるため以下の体制を構築している。</p> <p>(a)ユーザーとなる製薬企業の参画を得て、研究開発課題を整理し、実際に研究開発を進める</p> <p>(b)コンピュータシミュレーションの結果が実際に生体内での反応を反映しているかを確認するため、ソフトウェアの開発のみならず、細胞や動物を用いた検証を課題として追加し、実利用の検証を行い、実利用を広げることとしている。</p>	<p>本事業の開発目標は明確か。達成度を評価し実施内容に反映させるといったマネジメントを行うために十分な具体性のあるものとなっているか。医薬品市場の創出や開発コストの低減といった事業目的から見て有効な目標となっているか。</p> <p>本研究開発において実施される研究課題および期待される基盤技術開発の成果(アウトプット)は、明示的に示されているか。これらの研究課題の実施内容は、事業目的から見て有効かつ適切なものとなっているか。</p> <p>本事業の研究開発成果に基づき、個別化医療に向けた医薬品創出及び製造装置開発に至る道筋は、明確に示されているか。また、その道筋の実現に必要な関係主体の取組が進められ、実現性が明確なものとなっているか。</p> <p>創出を目指す疾病及び薬効を明示した具体的な目標が示され、また、その設定根拠が適切に示されているといえるか。</p>

<p>(2) また、本事業が個別化医療の実現に資するためには、天然化合物、次世代抗体医薬、核酸医薬のそれぞれが個別化医療に結び付く道筋を予め明確にしておく必要がある。</p> <p>例えば、疾患の進展等に関連する遺伝子やタンパク質などの具体的な標的分子を明確にするとともに、各技術開発がそれら医薬品の創出にどのように関わるのか明確にすることが望まれる。</p>	<p>指摘の分野については、それぞれが薬効を果たすメカニズムが異なり、また、研究の蓄積が異なるため、同じ課題を目標として設定することは困難であるが、各分野についての課題については、概ね以下として設定している。</p> <p>・まず、「天然化合物」については、これまで主流を占めていた低分子化合物と同じように、タンパク質の活性に作用する形で効果を発揮し、標的タンパク質と医薬品候補の形状が重要である。このうち、探索されている化合物では医薬品候補のうち半数を占め、市販されている医薬品の25%以上、売上上位10位の医薬品の半数を占めている。「Gタンパク共役受容体タンパク質(GPCR)」をターゲットとして、従来十分にできていなかった動的構造解析を行うほか、中分子クラスのシミュレーションができなかったことを踏まえ、創薬につなげることをしている。患者QOLや医療経済の観点から個別化医療の実現が期待されているが、個別化医療の実現には、多様な発症・進行機序に対応した薬剤開発が必要となるため、候補となる化合物にも多様性が求められている。天然化合物は、低分子化合物を凌駕する多様性から個別化医療を実現するための候補化合物の源泉として期待されている。一方で、疾患別、病態別に層別化して1つ1つの疾患を治療しようとする、対象患者数は少なくなるため、製薬企業による医薬品開発の積極的な取り組みが行われ難い状況にある。したがって、個別化医療を実現するためには、医薬品候補を高効率にスクリーニングするとともに、ヒットした医薬品候補を低コストで製造する技術の開発が欠かせない。そこで本事業では、ITを活用し確度の高い新薬候補を合理的に探索するための基盤技術を開発し、薬効が高く副作用の少ない医薬品を低コストで創出するための技術を開発することにより、個別化医療の実現を目指している。</p> <p>・次に、「次世代抗体」については、(1)の指摘事項に対する対応状況に示したとおり、世界的にも自動化された十分な製造ラインが確立されていない点を出発点としており、現行のバイオ医薬品や製造ラインを視野に入れて、規制側や企業のニーズを踏まえて実施することとしている。具体的な標的分子の発見に関しては、文科省の「革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業」と連携して、その研究成果を受け入れることにより、具体的な医薬品の創出を実現することを目指しているが、がんの標的として有力視されているGタンパク共役受容体タンパク質(GPCR)や上皮成長因子受容体(EGFR)に結合する抗体を想定している。本事業により、薬効が高く副作用の少ない医薬品を高効率かつ革新的な製造技術が開発される。また、上記のとおり製薬企業のニーズを踏まえて実施していることから、本事業で開発された技術は製薬企業に活用されて個別化医療が実現されることが期待できる。</p> <p>・さらに、核酸医薬については、黎明期にあり、標的やプロセスも多様であることから、対象疾患を全体的に整理するのではなく、創薬の可能性が高い分野を提案頂いて、これを加速するのが成果につながるものと認識している。現行では、実用化にあたって共通的にネックとなっている製造コストや薬物送達機能(DDS、医薬品を必要な場所に誘導するシステム)の開発を急いでいるところである。本事業により、薬効が高く副作用の少ない医薬品を低コストで製造するための技術が開発される。また、製薬企業のニーズを踏まえて実施していることから、本事業で開発された技術は製薬企業に活用されて個別化医療が実現されることが期待できる。</p>	<p>天然化合物、次世代抗体医薬、核酸医薬のそれぞれが個別化医療に結び付く道筋が明確に示されているといえるか。</p> <p>医薬品の創出に向けた標的分子が具体化されているか。また本事業における各技術開発および関係機関等による医薬品創出に向けた研究開発による、医薬品の創出への道筋が明確に示されているか。</p>
<p>(3) 次世代抗体医薬等の安定生産技術については、次世代医薬品の生産技術市場はグローバルであることから海外市場もにらみ、デファクトスタンダードを目指すことも検討するとしている。しかし、海外市場を開拓するための更なる方策、例えば、早期の段階における海外パートナーとの協力についても検討する必要がある。</p>	<p>御指摘の海外展開にあたり、最も有力なシナリオは、</p> <p>(a)日本初のバイオ医薬品が創出され、海外にライセンスする際に、我が国製薬企業が利用している製造ラインが海外で利用されることが進むものと考えている。</p> <p>また、現実的には、</p> <p>(b)既に海外展開を行っている国内製薬企業等(技術研究組合の賛助会員が大宗を占める)の海外工場において製造ラインが採用されることを想定している。</p> <p>(c)製造ラインについては我が国は出遅れているため医療標準であるICHにおいて既に国際基準化が進展しているため、本基準に適合した開発を促進することを想定しているが、新規技術については、国際基準化も可能であるため、引き続き検討する。</p> <p>(d)「早期の段階における海外パートナーとの協力についても検討する必要がある。」との点については、製品を開発中であり、企業側の検討を経る必要があるが、引き続き企業側における検討を促してまいりたい。</p> <p>ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use): 日米EU医薬品規制調査国際会議。医薬品分野の規制に関する調和を図る組織体。</p>	<p>海外市場を開拓するための方策として、有効かつ十分なものが検討されているか。</p>

<p>2. 事業構成について</p>	<p>(4) 本事業を構成する各技術開発(IT創薬技術、次世代抗体医薬品等の安定生産技術、体内動態把握技術)については、それぞれを独立した形で進めた後、短期間での治験の実現という点で連携を図っているが、それ以前の段階からの相互連携を図る必要がある。特にIT創薬技術は他の技術と連携を図る上で重要な基盤技術であり、研究開発段階から各技術開発間の有機的連携を図ることが望まれる。例えば、IT創薬技術と体内動態把握技術を連動させることで標的疾患臓器への薬物到達性の向上が可能と考えられる。</p>	<p>まず、御指摘の「短期間での治験の実現」については、「体内動態把握技術」の予算要求が認められなかったため、本事業のみでの実現は困難となっている。他方、治験に入る前の創薬プロセスを含めると、IT創薬技術の開発を通じ、医薬品候補のスクリーニングやシミュレーションを事前に実施できるため、短縮化を図っている。</p> <p>「IT創薬技術は他の技術と連携を図る上で重要な基盤技術であり、研究開発段階から各技術開発間の有機的連携を図ることが望まれる。」という点については、次のとおり。</p> <p>(a)IT創薬技術では、標的タンパク質と医薬品候補物質となる中分子化合物の形状に着目して、パソコン上でシミュレーションをして(in silico)、スクリーニングすることを目的とする事業であるが、抗体医薬を対象とはしていない。</p> <p>(b)その理由として、現在の抗体医薬の開発では、ねずみなどの動物に抗原を直接注射し、抗原と結合する抗体を当該動物において産生させ、実際に抗原と結合した抗体を物理的にスクリーニングしているため、シミュレーションIT化のニーズが必ずしもないこと。</p> <p>(c)現実には、抗原と抗体を結合する抗体をパソコン上で計算すると、抗体は高分子であり、生体内での分子のゆらぎなどを考慮すると、計算量が膨大となり、スーパーコンピュータを用いても、短期間では計算が困難であること。</p> <p>他方、抗原に抗体が結合する場合のデータを蓄積することで、将来的に抗体医薬についてもIT創薬の活用可能性を探求することが有益であるため、データの共有化を図っている。</p> <p>なお、「例えば、IT創薬技術と体内動態把握技術を連動させることで標的疾患臓器への薬物到達性の向上が可能と考えられる。」の点についても、上記のとおり、予算が認められていないため、実施ができていない。しかしながら、厚生労働省、文部科学省の支援で、核酸の薬物動態把握等の安全性評価技術に関する事業が実施されていることが明らかとなっているから、これらを踏まえて本事業が当初計画と異なっても個別化医療の実現には影響がないよう推進したい。また、厚生労働省とは、国立医薬品食品衛生研究所を含めて、低コストで安全性の高い核酸医薬を早期に供給できる体制を整備する方向で連携を進めている。</p>	<p>各技術開発間で十分な連携が図られる計画となっているか、具体的な連携内容や期待される連携の効果が明確なものとなっているか。</p> <p>特にIT創薬技術の開発と他の技術開発との連携は、十分に図られるといえるか。</p> <p>当初予定された技術開発のうち、「体内動態把握技術」は、本事業で実施されないこととなっているが、事業の目的・目標を達成する上で問題ないか。厚生労働省や文部科学省による取組が十分な代替方策となっているか。</p> <p>厚生労働省や文部科学省による体内動態把握技術開発に係る取組と本研究開発との間で十分な連携が図られているといえるか。</p>
	<p>(5) また、本事業で対象としている次世代医薬品(天然化合物、次世代抗体医薬、核酸医薬)についても具体的な相互連携方策を構築し、効率的、効果的に進める必要がある。例えば、医療現場では複数の医薬品による併用療法が主流であることから、天然化合物と抗体医薬の相乗効果についての検討をした上で技術開発を行うこと、一部の核酸医薬には、標的と結合して機能を抑えるといった抗体医薬と同様の作用があるので、それらのメリット・デメリットを比較検討した上で技術開発を行うこと、が望まれる。</p>	<p>御指摘頂いた点については、薬効のメカニズムが異なるため、連携についてはなかなか難しいところであるが、これまでの検討により、抗体医薬複合体(Antibody Drug-Conjugate)や低分子抗体の最適化にあたり、中分子化合物の創薬を効率化するIT技術の応用が可能でありえるため、引き続き検討してまいりたい。</p> <p>なお、御指摘頂いた「医療現場では複数の医薬品による併用療法が主流であることから、天然化合物と抗体医薬の相乗効果の検討をした上で」の点については、本事業では、抗体医薬や天然物から、医薬品そのものを研究開発しているのではなく、製造プロセスや天然物ライブラリーの構築を行っているものである。</p> <p>また、「において御指摘頂いている「一部の核酸医薬には、標的と結合して機能を抑えるといった抗体医薬と同様の作用がある」という点については、「アプタマー」と呼ばれる核酸医薬を指しているものと考えられる。「アプタマー」は特定の分子と特異的に結合する核酸分子であり、抗体に比べて結合力を強化しやすく、タンパク質同士の結合を阻害する効果を持ち有用性が認められているところであるが、アプタマーでは抗体のように免疫細胞の誘導による標的攻撃ができないため、完全に抗体と置き換わるわけではない。このため、両者の有用性を踏まえ、引き続き検討してまいりたい。</p>	<p>次世代医薬品開発についての具体的な相互連携方策が検討され、本事業が効率的、効果的に進められているといえるか。</p> <p>複数の医薬品の併用療法に係る相乗効果といった観点を踏まえ、本事業における研究開発が進められているか。</p> <p>核酸医薬における抗体医薬等、同様の作用を持つ医薬品のメリット・デメリットを比較検討するなど、効率的・効果的な技術開発を進めているといえるか。</p>
<p>3. 推進・実施体制の構築について</p>	<p>(6) 本事業では、事業を統括するプロジェクトリーダー及び各技術開発(IT創薬技術、次世代抗体医薬品等の安定生産技術、体内動態把握技術)にそれぞれサプリーダーを設置し、各技術開発を連携してバリューチェーンを構築するための全体統括のマネジメントボードを設置するとしている。そのマネジメントボードは、プロジェクトの再編・中止も含めた強力な権限を有するとしているが、その機能を持つのが第三者の外部評価機関なのか、事業の実施に責任を持つ機関なのか曖昧である。本事業の推進機能と事業に対する評価機能を持つ組織を各々明確化し、PDCAサイクルが適切に行われる体制を構築する必要がある。</p>	<p>御質問を頂いている委員会は、当該事業分野に詳しい専門家からなる委員によって構成されており、事業から資金をうける者は含まれていない。さらに、プロジェクトの再編・中止も含めた事業の評価については、経済産業省の規定に基づいて利害ある者は除外している。一方、プロジェクトリーダー(PL)及びサブプロジェクトリーダー(SPL)が事業の推進に責任を持っており、推進と評価は分離しているところである。</p> <p>なお、事業全体のPDCAサイクルについては、各技術開発を連携させてユーザーニーズを反映したバリューチェーンを構築するための体制として、 P(計画):「プロジェクトリーダー(PL)」、「サブプロジェクトリーダー(SPL)」 D(実行):「研究開発実施者」 C(チェック):「外部有識者委員会」、「製薬企業等のユーザー」 A(行動):「プロジェクトリーダー(PL)」、「サブプロジェクトリーダー(SPL)」、「研究開発実施者」というサイクルを整備し、効果的に機能するような運用に努めているところである。今後新独法A-MEDに移管された後も、引き続き適切なPDCAサイクルを確保することとしている。</p>	<p>本事業の推進機能を持つ組織と、評価機能を持つ組織がそれぞれ明確化されているか。</p> <p>責任と権限に基づく推進体制が確保されるとともに、第三者による評価結果を適切に実施内容に反映させるための体制が整い、PDCAサイクルが適切に機能するためのマネジメント体制が構築されているといえるか。</p>

	<p>(7) 次世代抗体医薬等の安定生産技術については、実用化を促進するため、開発段階から薬事審査当局の助言等が得られるように協力体制を構築するとあるが、次世代医薬品の開発に当たっては、それに加えて、厚生労働省との密接な連携を図って推進することが必要である。例えば、医薬品医療機器総合機構の薬事戦略相談を基盤研究成果利用主体が受けることを、経済産業省が推奨するなどの工夫をする必要がある。</p>	<p>「国際基準に適合した次世代抗体医薬等の製造技術開発事業」では、技術開発成果の検証のためのGMP準拠製造施設整備を行っているところであるが、まず、本研究開発において、厚生労働省の機関で薬事審査の基準を作成している国立医薬品食品衛生研究所の参画を得ており、また、同国衛研における素材・材料の適格性を含めた基準作りに、次世代バイオ医薬品製造技術研究組合のメンバーが参画している。</p> <p>また、GMP基準の審査を行う厚生労働省の独立行政法人である医薬品医療機器総合機構(PMDA)の助言等を適宜直接得て進めることになっており、規制当局との連携は深くできているものと考えている。</p>	<p>次世代抗体医薬等の安定生産技術の実用化に向けて、製薬企業サイドも巻き込んだ形での厚生労働省サイドとの連携が適切に図られているといえるか。</p>
	<p>(8) 本事業の規模に鑑みれば、より革新的な成果を創出するためには、これまでの創薬開発関連事業の継続ではなく、新たな独創的な技術シーズを積極的に発掘するなどの取組も推進する必要がある。その際には、創薬開発は長期にわたることから、この分野の若手の人材が育っていくことが望まれる。</p>	<p>個別技術の開発において、核酸医薬の製造技術等(核酸医薬の低コスト製造技術、核酸医薬の薬物送達機能(DDS)等)の新たな独創的な技術シーズを積極的に採択し、補助事業を実施している。</p> <p>また、抗体医薬の研究開発では、ユーザーである製薬企業から抗体医薬の製造プロセスについては知見のある人材が不足しているため、研究開発終了後において、本事業で整備したGMP準拠製造施設の人材育成拠点としての活用を目指して検討を進めているところである。</p> <p>さらに、これまでに本事業に関連した分野の人材育成のためのNEDO講座の設置等により人材育成にも努力してきたが、今後は研究開発を通じたOJTでの人材育成のみならず、アカデミアの協力も得た本分野に関する教材の作成、整備しつつある研究開発インフラを活用した実地研修を通しての人材育成等も検討している。</p>	<p>独創的な技術シーズを積極的に発掘するための十分な取組を推進しているといえるか。</p> <p>独創的な技術シーズ発掘の観点も含め、適切な採択基準を設け、課題の採択を行っていると言えるか。</p> <p>人材育成の取り組みについては、適切かつ十分な検討内容となっているか。</p>
<p>4. 経済産業省における評価のあり方について</p>	<p>(9) 本事業に係る経済産業省の事前評価では、主に科学技術的観点から当該分野の外部専門家・有識者への個別ヒアリングを実施した後、その結果を踏まえつつ、産業構造審議会産業技術分科会評価小委員会において、主に事業の意義、必要性、運営方式や体制等についての評価を実施している。昨今の技術的進歩は速く、専門分野が多岐にわたるので、目標とする技術の実現可能性や研究開発目標の妥当性等の評価をより充実させるため、今後は、大規模な研究開発の事前評価を行う場合に、経済産業省は当該分野の外部専門家・有識者による会議体で評価を行うことを検討する必要がある。</p>	<p>経済産業省では、平成25年から大規模な研究開発の事前評価を行う前に、外部専門家・有識者による会議体での評価を行うこととした。</p>	<p>経済産業省での外部専門家・有識者による会議体での評価は妥当か。</p>