

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

## 指摘事項コメント(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。

例えば、疾患の進展等に関与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。

## 対応状況

「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としている。

・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。

・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。

## 指摘事項コメント(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。

## 対応状況

御指摘の海外展開にあたり、最も有力なシナリオは、

(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。

また、現実的には、

(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太宗を占める)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。

(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。

(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。

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。

- ・ICHとは、International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米EU医薬品規制調和国际会議)の略称。
- ・日本・米国・EUそれぞれの医薬品規制当局(PMDA、FDA、EMA)と産業界代表で構成され、他にオブザーバーとして3組織が参加している。
- ・各地域の規制当局(日本では厚生労働省)による新薬承認審査の基準を国際的に統一し、医薬品の特性を検討するための非臨床試験・臨床試験の実施方法やルール、提出書類のフォーマットなどを標準化することを目的としている。

・ICHでは、各地域の専門家により、医薬品の承認に際して必要な品質・有効性・安全性にかかわるデータ収集などについてガイドライン(科学的・倫理的に適切と考えられる指針)を作成し、公表している。

・ガイドラインがICHで合意(調和)に至ると、そのガイドラインを適用した医薬品開発や臨床試験、医薬品申請が各地域で可能となるよう、各国が法的な整備も含めた必要な措置を取ることになっている。日本では、ICHで合意されたガイドラインは厚生労働省医薬食品局から通知される。



## 指摘事項コメント(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るとしているが、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。

## 対応状況

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、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。

「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。

(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。

(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。

(c)現実に、抗原と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ーを用いても、短期間では計算が困難であること。

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。

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。

# 指摘事項(4)について バイオ医薬品と天然化合物の創薬プロセスの違い

【 …バイオ医薬品でも低分子化合物でも必要な技術    …バイオ医薬品に必要となる技術    …低分子医薬品に必要となる技術】

【必要となる技術】

抗体工学  
大量培養技術  
発酵工学

医薬分子構造設計  
製剤技術  
薬効・薬理研究  
安全性研究



バイオプロセス(培養槽)

【低分子化合物との違い】

- ・培養法が未確立なものが多い。
- ・確立している培養法についても海外のメーカーに特許を押さえられている。
- ・品質管理が難しい
- ・我が国に専門人材が不足
- ・製造に高度な技術が必要で、早期臨床の段階で高額な投資判断が求められる。

創薬  
ターゲット  
の特定

バイオ  
医薬品

抗原を  
動物に  
免疫

抗体の  
選択

生産細胞  
に抗体遺  
伝子導入

大量  
生産

臨床試験へ

天然  
化合物

リード  
化合物  
探索

最適  
化

生産微生物  
に遺伝  
子導入

大量  
生産



天然化合物の創薬プロセス  
にIT創薬の適用を試みる

【必要となる技術】

天然物ライブラリー  
スクリーニング法  
有機化学

製剤技術  
医薬分子構造設計  
薬効・薬理研究  
安全性研究

長年の開発で技術が蓄積

## 指摘事項コメント(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。

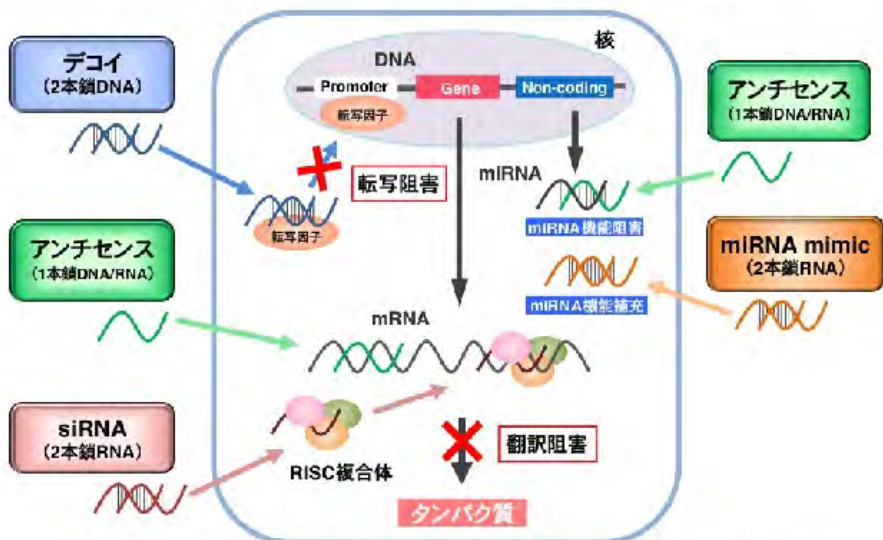
## 対応状況

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。

なお、御指摘頂いた において「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、本件事業では、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。このため、御指摘頂いた点については、例えば抗体医薬そのものの開発を行っている他のプロジェクトにおいて御指摘頂くべきではないかと考えている。

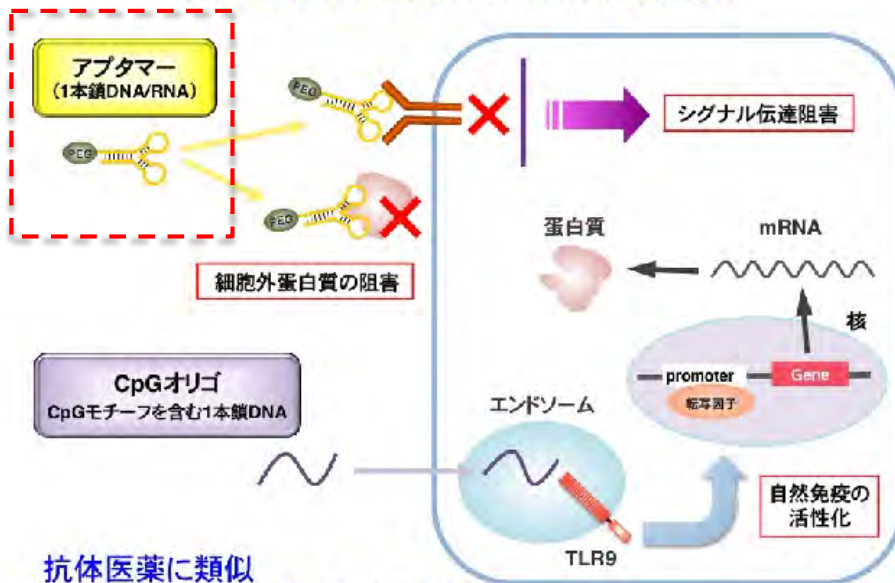
また、 において御指摘頂いている「一部の核酸医薬には、標的と結合して機能を抑えるといった抗体医薬と同様の作用がある」という点については、「アプタマー」と呼ばれる核酸医薬を指しているものと考えられる。「アプタマー」は特定の分子と特異的に結合する核酸分子であり、抗体に比べて結合力を強化しやすく、タンパク質同士の結合を阻害する効果を持ち有用性が認められているところであるが、アプタマーでは抗体のように免疫細胞の誘導による標的攻撃ができないため、完全に抗体と置き換わるわけではない。このため、両者の有用性を踏まえ、引き続き検討してまいりたい。

多様な核酸医薬品(細胞内で機能)



細胞膜を通過し、細胞内で配列特異的な結合により作用

多様な核酸医薬品(細胞外で機能)



抗体医薬に類似  
オリゴ核酸の立体構造により作用



## 指摘事項コメント(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)にそれぞれサブリーダーを設置し、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ージメントボードを設置するとしている。そのマネージメントボードは、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。

## 対応状況

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。

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」

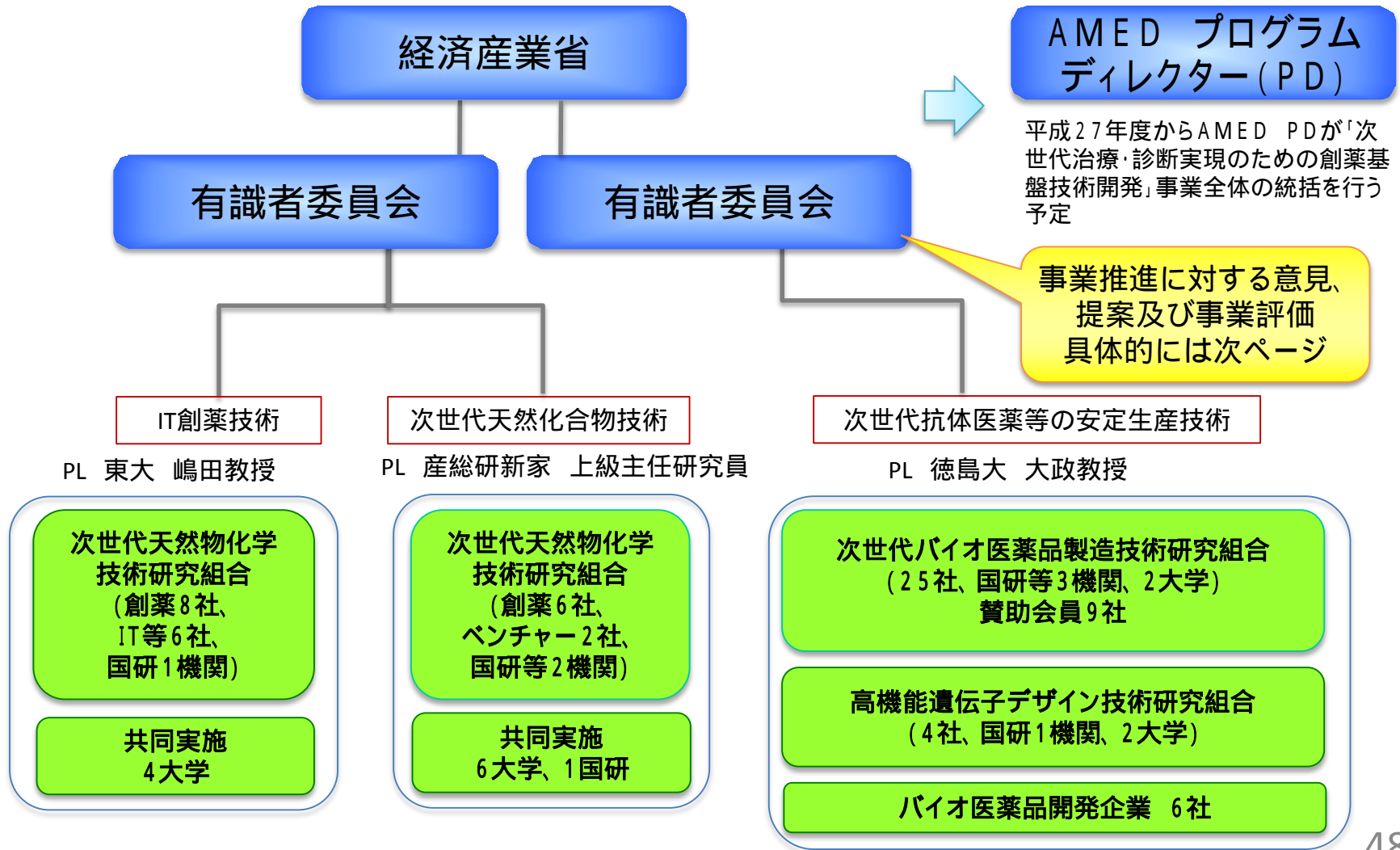
C(チェック):「外部有識者委員会」「製薬企業等のユーザー」

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。

# 指摘事項(6)について

旧・個別化医療に向けた次世代医薬品創出基盤技術開発  
(次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発の一部)  
本事業の管理運営体制



## 有識者委員会の権限について

有識者委員会

事業から資金を受ける者は含まれていない。

有識者

事業推進に対する意見、提案をしていただくための、当該事業分野に詳しい有識者

有識者(評価委員)

プロジェクトの再編・中止も含めた事業評価権限を有する有識者  
(経済産業省の内規で定める「利害関係者」を含まない)

評価委員はプロジェクトに対して以下の点で評価を行う。  
事業継続の必要性  
同一事業者による事業継続の妥当性  
継続事業としての実施計画の妥当性  
事業費の妥当性

外部第三者による  
事業に対する評価機能

プロジェクトリーダー  
サブプロジェクトリーダー

事業の実施に責任を持つリーダー

研究開発実施者

本事業の推進機能