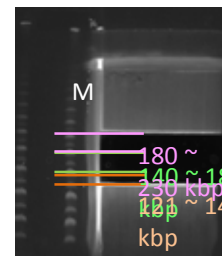


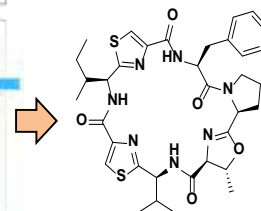
「次世代天然化合物技術」の進捗・成果事例

- 巨大生合成遺伝子クラスターの取得

中間目標は、150 kbp長のBACライブラリー調製技術の確立。菌株によっては200 kbp超 (最大約234 kbpのインサート長) のBACクローンの取得に成功。
最大**175 kbp**の未利用生合成遺伝子クラスターのクローニングに成功 (世界でも報告例は無い)。



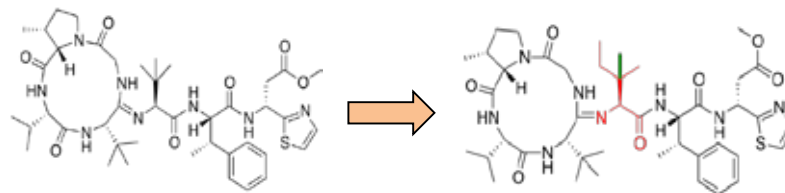
- 難培養微生物由来の天然化合物生産に関して
生合成遺伝子クラスターの取得に成功
(親指大の群体ホヤ中に共生するシアノバクテリア)
ゲノム改変により、少量ながら異種発現生産に成功



- メタゲノムのアプローチによる天然化合物生産

土壌中の微生物を培養することなく、巨大生合成遺伝子クラスターを取得する技術の確立に成功
(これまで、Cosmidという 50 kbpまでの遺伝子の取得が可能な手法でしか行えなかったものから、一気に120 kbp超の遺伝子クラスターの取得が可能に。世界初。)

- 生合成遺伝子クラスターの遺伝子改変により、これまで達成できなかったような、複雑な天然化合物の新奇誘導体生産法の確立に成功



| | |
|--------|--------------------|
| 特許出願状況 | 3件 |
| 論文発表 | 35件 (2013年8月以降の論文) |

指摘事項コメントと対応状況について

指摘事項コメント(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。

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。

対応状況1 (バイオ医薬品の製造プロセス開発)

< 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 >

- (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(PMDA)や国立医薬品食品衛生研究所の協力を得ている。
- (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。
- (c) 開発するバイオ医薬品製造のプラットフォームは、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。
- (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。

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。

本事業に係る予算の推移

本事業は、平成25年度予算においては「個別化医療に向けた次世代医薬品創出基盤技術開発」として開始したが、平成26年度からは内閣官房健康・医療戦略室との連携に際して大括り化され、2つのNEDO交付金事業を追加して、創薬基盤技術全体をカバーする「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発」となっている。

なお、平成27年度からは「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発」全体が、新独法(日本医療研究開発機構、A-MED)への補助事業として新たな体制で開始される。

本フォローアップ検討会での対象として、旧「個別化医療に向けた次世代医薬品創出基盤技術開発」について資料を作成した。

| 平成25年度概算要求時 | 平成25年度予算 | 平成26年度予算 |
|----------------------------------|--|--|
| 個別化医療に向けた次世代医薬品創出基盤技術開発 81億円 | 個別化医療に向けた次世代医薬品創出基盤技術開発 37億円 | 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発 52.7億円 |
| | | 本事業 |
| 天然化合物及びITを活用した革新的医薬品創出技術(H25~29) | (METI直執行)IT創薬技術(H25~29) 5億円 | (METI直執行)IT創薬技術(H25~29) 5億円 |
| | (METI直執行)天然化合物技術(H25~29) 3億円 | (METI直執行)天然化合物技術(H25~29) 3億円 |
| 次世代抗体医薬等の安定生産技術(H25~29) | (METI直執行)次世代抗体医薬等の安定生産技術(H25~29) 2.9億円 | (METI直執行)次世代抗体医薬等の安定生産技術(H25~29) 2.5億円 |
| 体内動態把握技術 | (予算要求のプロセスにより削除) | |
| | | 追加 |
| | | (NEDO交付金)後天的ゲノム修飾のメカニズムを活用した創薬基盤技術開発(H22~26)(継続) 4億円 |
| | | 追加 |
| | | (NEDO交付金)体液中マイクロRNA測定技術基盤開発(H26~30)(新規) 15.7億円 |

指摘事項(1)について

バイオ医薬品市場の拡大

技術の進展に伴い、従来の医薬品では対応できなかった疾患に対応するバイオ医薬品の売上が上昇
2013年の売上上位10品目中7品目がバイオ医薬品。

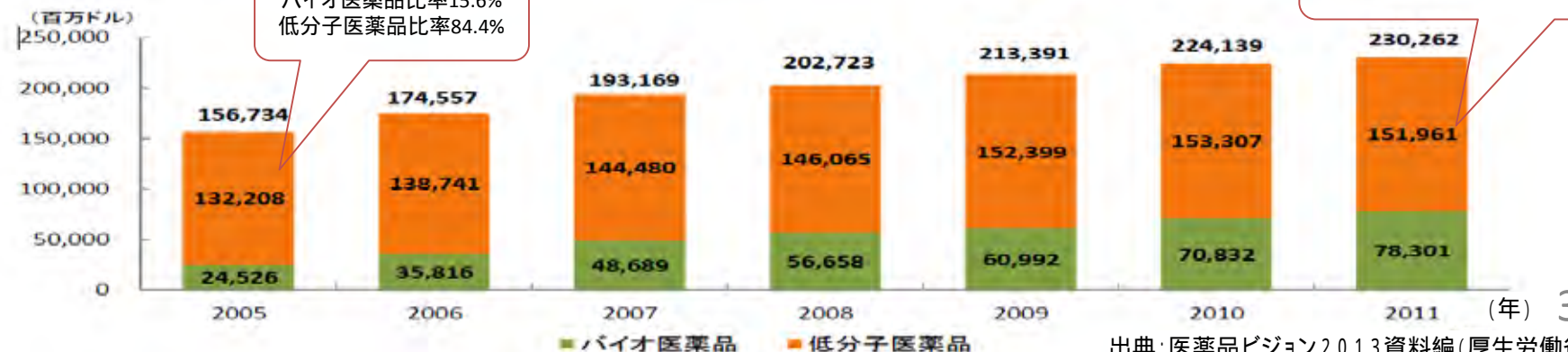
大型医薬品世界売上ランキング (色つき部分：バイオ医薬品)

青色 は第1世代バイオ医薬品、 **黄色** は第2世代バイオ医薬品(抗体)

| | 2000年実績 | 2005年実績 | 2010年実績 | 2013年実績 |
|----|-------------------------|---------------------------|------------------|------------------|
| 1 | ロゼック/オメプラール(抗潰瘍剤) | リビートル(高脂血症) | リビートル(高脂血症) | ヒュミラ(リウマチ他) |
| 2 | ゾコール(リポバス)(高脂血症) | ブラビックス(抗血小板薬) | ブラビックス(抗血小板薬) | レミケード(リウマチ他) |
| 3 | リビートル(高脂血症) | エボジェン/エスポー/プロクリット(腎性貧血) ● | レミケード(リウマチ他) | リツキサン(非ホジキンリンパ腫) |
| 4 | ノルバスク(降圧剤) | ノルバスク(降圧剤) | アドエア/セレタイド(抗喘息薬) | エンブレル(リウマチ他) |
| 5 | メバロチン/ブラバコール(高脂血症) ● | アドエア/セレタイド(抗喘息薬) | リツキサン(非ホジキンリンパ腫) | アドエア/セレタイド(抗喘息薬) |
| 6 | クラリチン(抗アレルギー剤) | ネキシウム(抗潰瘍剤) | エンブレル(リウマチ他) | ランタス(糖尿病) |
| 7 | タケブロン(抗潰瘍剤) ● | タケブロン(抗潰瘍剤) ● | ディオバン/ニシス(降圧剤) | アバステン(転移性結腸がん) |
| 8 | プロクリット(エスポー)(腎性貧血治療薬) ● | ゾコール(リポバス) | アバステン(転移性結腸がん) | ハーセプチン(乳がん) |
| 9 | セレブレックス(抗炎症剤) | ジブレキサ(統合失調症薬) | クレストール(高脂血症) ● | クレストール(高脂血症) ● |
| 10 | プロザック(抗うつ剤) | リツキサン(非ホジキンリンパ腫) | ヒュミラ(リウマチ他) | ジャヌビア(2型糖尿病) |

出典：大型医薬品世界売上ランキング(2000年、2005年、2010年、2013年) ユートブレン社

バイオ医薬品の世界市場の推移



出典：医薬品ビジョン2013資料編(厚生労働省)

指摘事項(1)について バイオ医薬品と低分子化合物の創薬プロセスの違い

バイオ医薬品の開発には、従来の低分子化合物の開発に比べ、より広範で高度な技術が必要。

【 …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しえられている。
- ・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

低分子
化合物

リード
化合物
探索

最適
化

開発
候補
品

大量
化学
合成



【必要となる技術】

化合物ライブラリー
合成化学
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



合成プロセス(反応槽)

写真提供: 中外製薬株式会社

実施者：次世代バイオ医薬品製造技術研究組合の概要

| | |
|---------------------------------------|--|
| 設立年月日 | 平成25年9月24日設立認可 |
| 理事長 | 東原 敏昭 (株)日立製作所 代表執行役 執行役社長 |
| 組合員 (25企業、 2団体、 1独法、 2大学) | 旭化成メディカル(株)、エイブル(株)、(株)カネカ、(株)京都モノテック、(株)chromocenter、(株)島津製作所、ジーエルサイエンス(株)、JNC(株)、JX日鉱日石エネルギー(株)、JSRライフサイエンス(株)、シャープ(株)、住友電気工業(株)、住友ベークライト(株)、ダイソー(株)、第一三共(株)、東京化成工業(株)、東ソー(株)、TOTO(株)、(株)ニッピ、(株)ネオ・モルガン研究所、(株)日立製作所、藤森工業(株)、三菱化学(株)、横河電機(株)、(株)ワイエムシィ、(一社)日本血液製剤機構、(一財)バイオインダストリー協会、(独)産業技術総合研究所、徳島大学、神戸大学 |
| 賛助会員 | 製薬企業各社、医薬品製造受託機関(CMO) |
| 協力機関 | 国立医薬品食品衛生研究所 |
| 組合員 (企業) の負担 | <ul style="list-style-type: none"> ・組合賦課金(8,000千円/大企業、800千円/中小企業) ・補助金の裏負担 ・バックグラウンドIPの提供及び商業利用時の協力 ・組合保有資産に係る税金や維持費の負担 ・組合事務局への人材提供 ・保有機器及び保有施設の無償提供 |

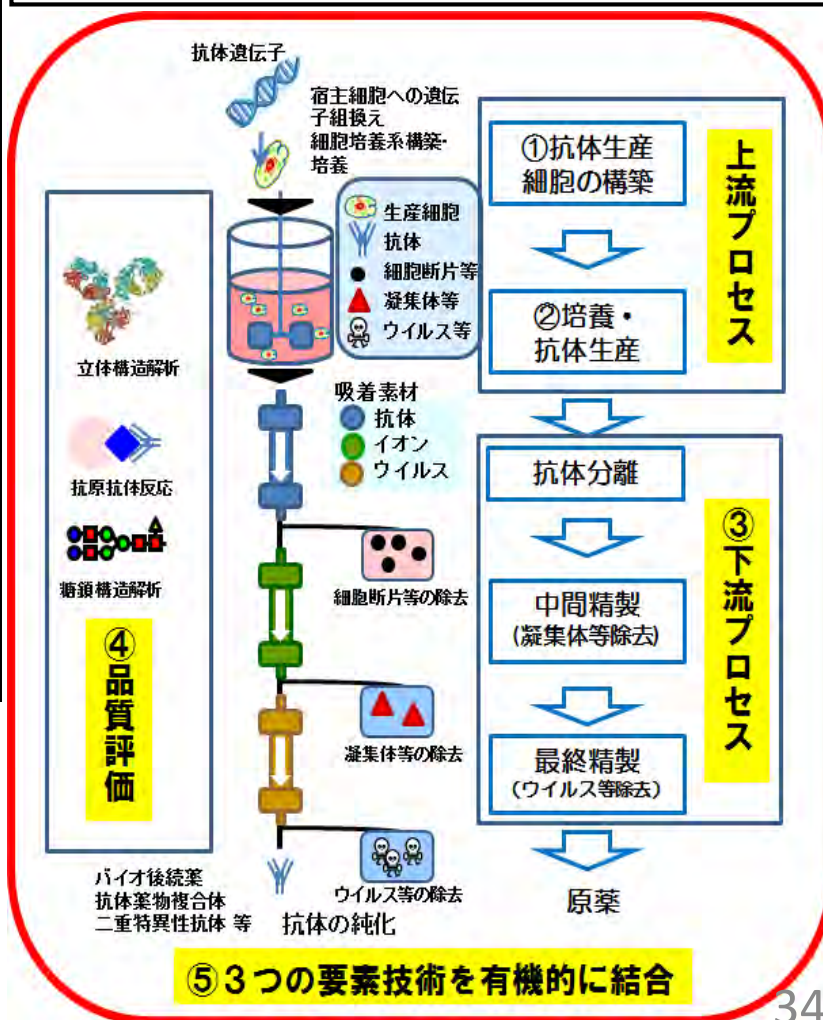
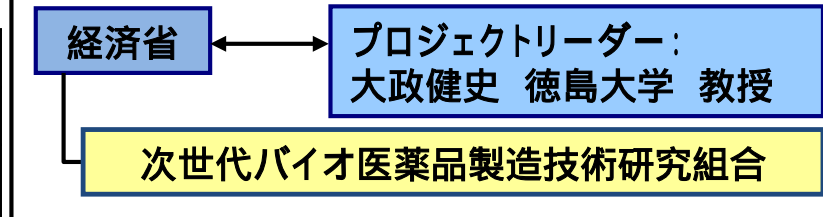
研究組合設立の目的

我が国のバイオ医薬品製造に関わる企業・大学・公的研究機関を結集し、複雑で多機能なバイオ医薬品(抗体医薬)を製造する技術開発を行う。

インフラの整備

バイオ医薬品製造に係る先発2社(中外製薬、協和発酵キリン)の技術協力で、神戸ポートアイランドに薬事法対応設備・人員のインフラを整備中。

体制図



指摘事項コメント(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。

対応状況2 (IT創薬・天然化合物)

< 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 >

(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

(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。