

「次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発」

基本計画

経済産業省製造産業局生物化学産業課

1. 研究開発の目的・目標・内容

(1) 研究開発の目的

少子高齢化社会が加速する我が国においては、今後、がん・生活習慣病等の患者が急速に増加することが予想される。がん・生活習慣病に対する治療薬はこれまでも数多く開発されてはきたが、依然としてこれら疾病の発症率の増加、引いては医療費の増大に歯止めがかからない現状にある。その要因として、これら疾病の発症・進行機序等の病態が多様であり、疾病全般に高い奏効率を有する治療薬が存在しないことが挙げられる。したがって、今後は、病態に応じた個別化医療の実施とそのための創薬が求められる。

がん治療の現状を見た場合、近年の遺伝子解析技術の進歩に伴ってがんの個々の病態に特異的な治療標的が同定され、奏効率の高い分子標的薬が開発されるようになってきている。従来は化学合成に強みを持つ製薬企業が低分子化合物を中心に多くのブロックバスターを産出し売上高を伸長してきたものの、1990年～2000年頃を境に研究資金を投入してもそれに見合うだけの新薬候補は出にくくなっており、大型新薬を狙った収益モデルは綻び始めている。そして、世界的に低分子化合物のみならず分子標的薬としやすいバイオ医薬品や天然化合物を骨格とした医薬品等が益々期待されているところである。実際に代表的な分子標的薬である抗体医薬品は2000年以降目覚ましい発展を遂げ、2010年には世界市場での医薬品売上の上位20位のうち約半分を占めるまでに成長している。

しかしながら、個別化医療向けに個々の病態に応じた創薬を網羅的に行うことについては、1つ1つの発症原因に対応する患者数が少ないため、投資効率の観点から、我が国では製薬企業による積極的な取り組みが行われ難い状況にある。

このような状況において、我が国の医薬品市場は大幅な輸入超過となっている。特に、国民の半数ががんになる時代であるにもかかわらず、国内でがんの治療薬として利用される抗体医薬品がほとんど生まれず、国内がん治療薬市場は2000年を境に輸入品が急速に増加している。また、生産拠点が海外にあることから国内では製造技術が成熟しておらず、それを担う人材が育たないこともあり、製造を支える装置や部材等の周辺産業も成長し難い現状にある。そのため、国内への資金の還流が少なく創薬イノベーションが起きにくい状況になり、結果として日の丸印の医薬品の創出も難しいという悪循環に陥っている。

急速な少子高齢化が進む我が国が長期にわたって持続的な経済成長を実現するためには、知識集約型・高付加価値経済への転換が必要であり、我が国において医薬品産業が知識集約型・高付加価値産業の代表格であることを鑑みると、医薬品産業は本来日本が強みを持つべき分野であることは明らかである。また、先行する投資によって構築されており、我

が国が優位性を持つ世界最大の天然化合物ライブラリー、個々の医薬品製造技術及び部材等の周辺技術を有機的に連携させて有効に活用することも求められる。

このような状況を解決するためには、従来の手探り型の創薬手法による低分子化合物中心の開発モデルから脱却し、解析情報と計算科学を基にした合理的な創薬手法により創薬コストの削減をはかるとともに、天然化合物ライブラリー等を活用する技術基盤を創出する必要がある。また、従来の化学合成とは全く異なるバイオ医薬品の製造技術に関して、個々の医薬品製造技術、部材技術等の周辺技術を有効活用してプラットフォームを構築することも必要である。

そこで、本研究開発では、高度な医薬品製造のための個々の要素技術等の我が国が有する強みを活かし、天然化合物や抗体医薬、核酸医薬を中心とする次世代の医薬品製造技術基盤を確立することにより、個別化医療に対応したビジネスモデルへの展開を目指す。

具体的には、これらのボトルネックとなっている技術的課題の解決にむけ、以下の2つの技術開発を実施する。

I. 天然化合物及びITを活用した革新的医薬品創出技術

新薬創出の期待が高い天然化合物等を創薬シーズとして活用するための基盤技術と、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革新し、薬効が高く副作用の少ない次世代医薬品を低コストで創出するための技術を開発する。

II. 国際基準に適合した次世代抗体医薬等の製造技術

抗体薬物複合体や二重特異性抗体等をはじめとする次世代バイオ医薬品等の製造に対応するため、細胞培養によりタンパク質を生産する上流プロセスと、生産されたタンパク質を精製し原薬とする下流プロセスを技術革新するとともに、両プロセスを全体として最適化し、薬効が高く副作用の少ない次世代抗体医薬等の高効率かつ革新的な製造技術に資する産業技術基盤の確立及びその製品化・実用化を目指した技術を開発する。

(2) 研究開発の目標

天然化合物等を創薬シーズとして活用するための基盤技術、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及び国際基準に適合した次世代抗体医薬品等の製造基盤技術を確立し、これらの基盤技術の有機的連携を図ることにより、革新的な創薬プロセスの開発を行う。

その結果、新薬開発に多大なコストや時間を要している現状を打破し、我が国発の次世代医薬品の創出を加速することにより、国内基盤の確立による高品質な医薬品の安定供給体制の構築、創薬コストの低減を通じた医療費の削減、さらに患者のQOL向上や健康寿命世界一に向けた取り組みに資することを目標とする。

(3) 研究開発の内容

上記目標を達成するため、以下の項目について、別紙に基づき研究開発を実施する。

I. 天然化合物及びITを活用した革新的医薬品創出技術

研究開発項目①「ITを活用した革新的医薬品創出基盤技術開発」

研究開発項目②「次世代型有用天然化合物の生産技術開発」

II. 国際基準に適合した次世代抗体医薬等の製造技術

2. 研究開発の実施方式

(1) 研究開発の実施体制

本研究開発は、経済産業省が、単独ないし複数の企業、研究組合、公益法人等の研究機関（原則として国内に研究開発拠点を有していること。ただし、国外企業の特別な研究開発能力、研究施設等の活用あるいは国際標準獲得の観点から国外企業との連携が必要な場合はこの限りではない。）から公募によって研究開発実施者を選定後、共同研究契約等を締結する研究体制を構築し、委託及び補助により実施する。

(2) 研究開発の運営管理

研究開発全体の管理・執行に責任を有する経済産業省は、研究開発項目ごとに配置するプロジェクトリーダー(PL)、また必要に応じて配置したサブプロジェクトリーダー(SPL)と密接に連携しつつ、本研究開発の目的及び目標に照らして適切な運営管理を行う。具体的にはPL、SPL及び経済産業省をメンバーとする定期的な進捗連絡会議を開催し、情報共有を徹底すると共に、課題の設定、問題点の把握と解決・対策に向けて、経済産業省が積極的に加わることで議論を推進する。

また、経済産業省に設置する研究推進委員会等により外部有識者の評価、意見を運営管理に反映させ、技術開発の有機的連携について検討する。

3. 研究開発の実施期間

本研究開発の実施期間は、平成25年度から平成29年度までの5年間とする。

4. 評価に関する事項

経済産業省は、技術的及び政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義並びに将来の産業への波及効果等について、外部有識者による研究開発の中間評価を平成27年度、事後評価を平成30年度に実施する。なお、評価の時期については、本研究開発に係る技術動向、政策動向や本研究開発の進捗状況等に応じて変更することがある。

5. その他重要事項

(1) 研究開発成果の取り扱い

①共通基盤技術の形成に資する成果の普及

得られた研究開発成果のうち、下記共通基盤技術に係る研究開発成果については、経済産業省、実施者とも普及に努めるものとする。

- ・製造技術（共通基盤性を有するものに限る。）
- ・解析技術
- ・評価技術
- ・化合物情報等、本研究開発を通じて得られる有用な情報

②知的基盤整備事業との連携及び標準化の推進

得られた研究開発の成果については、政府の統合データベース事業との連携及び標準化の推進を図るため、統合データベースへのデータの提供及び標準化の提案等を積極的に行う。

③知的財産権の帰属

委託研究開発の成果に関わる知的財産権については別途定める規定等に基づき、原則として、すべて受託先に帰属させることとする。

④成果の産業化

受託者及び補助事業実施者は、本研究開発から得られる研究開発成果の産業面での着実な活用のためのビジネスモデルを立案し、研究開発の進捗等を考慮して、研究開発期間中に必要な見直しを行う。

受託者及び補助事業実施者は、上記で立案したビジネスモデルを本研究開発終了後、実行に移し、成果の活用に努めるものとする。

（2）基本計画の変更

経済産業省は、研究開発内容の妥当性を確保するため、社会・経済状況、内外の研究開発動向、政策動向、第三者の視点からの評価結果、研究開発費の状況、当該研究開発の進捗状況等を総合的に勘案し、達成目標、実施期間、研究開発体制等、基本計画の見直しを弾力的に行うものとする。

（3）関連指針の厳守

本研究開発の実施にあたっては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成24年度文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）等、研究開発関連の指針を厳守しなければならない。また、本研究開発成果の事業化においては、「経済産業分野のうち個人遺伝情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン」（平成16年経済産業省告示第435号）を厳守しなければならない。

6. 基本計画の改訂履歴

（1）平成25年4月制定。

(2) 平成25年6月改訂。

(3) 平成26年1月改訂。

(別 紙) 研究開発計画

I. 天然化合物及びITを活用した革新的医薬品創出技術

研究開発項目①「ITを活用した革新的医薬品創出基盤技術開発」

研究開発項目②「次世代型有用天然化合物の生産技術開発」

II. 国際基準に適合した次世代抗体医薬等の製造技術

(別紙) 研究開発計画

I. 天然化合物及びITを活用した革新的医薬品創出技術 (省略)

研究開発項目①「ITを活用した革新的医薬品創出基盤技術開発」

1. 研究開発の必要性

長寿・高齢化社会が加速する我が国においては、今後、がん・生活習慣病等の患者が急速に増加することが予想される。がん・生活習慣病に対する治療薬はこれまでも数多く開発されてはきたが、依然としてこれら疾病の発症率の増加、引いては医療費の増大に歯止めがかからない現状にある。その要因として、これら疾病の発症・進行機序等の病態が多様であり、疾病全般に遍く高い奏効率を有する治療薬が存在しないことが挙げられる。したがって、今後は、病態に応じた個別化医療もしくは疾患発症の予防に向けた先制医療の実施と、そのための創薬が求められる。

がん治療の現状を見た場合、近年の遺伝子解析技術の進歩に伴ってがんの個々の病態に特異的な治療標的が同定され、奏効率の高い分子標的薬が開発されるようになってきた。例えば肺がんの中でも最も頻度の高い分類組織型である肺腺がん（我が国では肺がん全体の約45%）では、*EML4-ALK* 融合遺伝子という遺伝子異常が発症原因の1つとして同定され、この融合遺伝子にコードされる異常チロシンキナーゼを標的とした分子標的薬の開発が進んでいる。なお、この *EML4-ALK* 融合遺伝子が発症原因とする肺腺がんの割合は比較的高いと言われてきたが、実際は肺腺がん全体の5%程度、肺がん全体では2%程度である。したがって、開発中の分子標的薬の治療対象となる患者は、我が国の推定肺がん患者数15万人（2015年推計）のうちの3千人程度である。これは、多数のがん患者の中から薬物が有効な患者を選別して治療をするという、まさに個別化医療のための医薬品の必要性を示す好例と言える。この例をはじめとして、がんの発症原因は多様であることから、がん全体としての治癒率の向上には、個々の発症原因やそれによって形成される個々の病態に応じた個別化医療が不可欠である。

その一方、個々の病態に応じた個別化医療向けの創薬を網羅的に行うことについては、1つ1つの発症原因に対する患者数が少ないため、投資効率の観点から、我が国では製薬企業による積極的な取り組みが行われ難い状況にある。すなわち、数万例から数十万例以上の規模の患者数を想定して従来行われてきた一連の創薬プロセスである、創薬標的の探索、*in vitro* 及び *in vivo* 評価系の構築、大規模な化合物ライブラリーを用いたハイスループットスクリーニング、さらにヒット化合物を医薬品候補化合物に向けて最適化するための化学合成展開といった研究開発スキームが自律的に進展し難い状況にある。

次に、生活習慣病治療の現状を見た場合、糖尿病を例にとると、従来の治療薬は糖尿病発症後の血糖値コントロールに主眼を置いて開発されており、糖尿病発症率の低減には寄

与していない。糖尿病は、早期の医療介入によりその発症を予防できることが明らかになってきていることから、糖尿病患者の増加を抑制するためには、糖尿病発症の極早期に治療を開始する先制医療の確立が必要不可欠であり、このコンセプトに基づく医薬品開発が求められる。

一方で、我が国での先制医療薬・予防薬に対する許認可の不確実性ゆえに、上述の個別化医療と同様に、製薬企業が積極的に従来の高コストな創薬プロセスを先制医療薬・予防薬開発に対して適用し得る状況にはない。

このため、個別化医療・先制医療の実現のためには、従来の創薬プロセスに頼らず、低コストかつ高効率に医薬品候補化合物の取得を可能にする新たな医薬品創出基盤技術を開発・提供し、医薬品産業による積極的な研究開発への取り組みを促す必要がある。海外では多様なオープンイノベーションが進展しているが、我が国でも、特に個別化医療・先制医療に向けた創薬については、IT を活用することでアカデミアの多様な知見を効果的に連携させることが可能であり、医薬品産業の国際競争力強化にもつながると考えられる。

これまでも、計算科学を駆使して医薬品候補化合物を探索する試みが国内外のアカデミア、研究機関により行われてきたが、現時点で十分な実用レベルに達しているとは言い難い。これらの計算科学的手法においては、創薬標的となるタンパク質の静的立体構造から見出されたキャビティ構造との相補性を有する医薬品候補化合物設計を基本としていたが、近年、タンパク質の機能発現・制御においては、生理的条件下における動的立体構造が重要な役割を担っていること、さらには化合物が結合した際にタンパク質表面上のキャビティ構造変化が伴うことが明らかになってきた。このような知見は、疾病の発症・進行を制御するシグナルパスウェイに関わる種々の細胞内タンパク質及び受容体を計算科学的手法の対象とする際、計算精度の向上に必要な要素となる。

こうした状況を踏まえ、本研究開発は、IT を活用することで個別化医療・先制医療のための創薬プロセスを合理化する革新的な創薬基盤ツールの開発、及びそれらツールの効果的な連携を実証することを目的とする。

具体的には、個別化医療・先制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情報に加えて、核磁気共鳴法（NMR）を用いた生理的条件下における動的立体構造情報、並びに中分子以上の活性天然化合物とタンパク質との複合体立体構造解析に基づくユニークなタンパク質／化合物相互作用情報を取得し、これらの情報を計算パラメーターとして取り込むことで、従来の低分子化合物スクリーニングのみからは得られない構造的多様性を有する医薬品候補化合物設計を可能にする『革新的 *in silico* シミュレーション／スクリーニングソフトウェア』を研究開発項目②との連携により開発する。

さらに、開発した *in silico* シミュレーション／スクリーニングソフトウェアを、臨床的見地から選択した特定の創薬標的タンパク質に適用して医薬品候補化合物を取得し、病態モデル細胞／病態モデル動物を用いてその効果を検証することにより、従来の創薬プロセス

との比較において、本創薬基盤ツールの有用性を実証し、医薬品産業での普及を促す。

2. 具体的研究開発内容

以下の項目の研究開発を連携して行い、IT を活用した革新的な医薬品創出基盤技術を開発し、その有用性を実証する。

(1) IT を活用したタンパク質の構造情報に基づく創薬基盤ツールの開発

a) 革新的*in silico*シミュレーション／スクリーニングソフトウェアの開発

これまでに開発された国産のIT創薬のための要素技術をさらに高度化し、IT 企業との連携によって、最新のGPU 及びメニーコアPC クラスタで性能が発揮される高速性と高信頼性とを合わせ持つソフトウェア開発を行うとともに、それら先端的要素技術を統合し、利便性の高いソフトウェア・パッケージとして国内の産業界に提供する。具体的には下記の技術開発を実施する。この開発においては、(2) 探索的実証研究からのフィードバック、及びb), c)で実施される構造解析実験の結果を常に取り入れ、タンパク質／ヒット化合物・天然化合物との複合体構造を考慮したリード化合物の革新的な設計・合成手法を確立する。

i) 化合物リガンド・データベースの開発

- ・ 副作用予測やADME 予測情報及び天然化合物情報が付加された、スクリーニング用に入手可能な化合物データベースを構築する。

ii) 化合物設計・合成評価用ソフトウェアの新規開発

- ・ 低分子だけでなく天然化合物等の中分子も含む。

iii) タンパク質の動的構造変化を考慮した、高速・高精度のタンパク質／リガンド複合体、及びタンパク質／タンパク質複合体モデリング手法の新規開発

- ・ 天然化合物もリガンドの対象とした複合体モデルを構築するほか、b), c)による情報を活用するとともに、緊密な連携を進める。

iv) 最新のGPU 及びメニーコアPC クラスタを用いたスクリーニングソフトの高速化・高精度化

- ・ 天然化合物も対象とするようにスクリーニングソフトを高度化する。

v) 極めて高い精度の結合力を推定できる力場パラメーター計算と分子シミュレーション技術の開発

- ・ 天然化合物等も対象として、最新のGPU 及びメニーコアPC クラスタを用いた量子化学計算及び分子動力学計算を高度化する。

vi) ユーザ・インターフェースの開発

- ・ 上記i)～v)を統合化（パイプライン化）して利便性の高いソフトウェア・パッケージを開発する。

b) 核磁気共鳴法 (NMR) によるタンパク質の生理的条件下における動的立体構造取得技術の開発

NMR は、溶液状態のタンパク質及びリガンド化合物を測定対象とし、その静的・動的立体構造情報及び相互作用情報を得ることが可能な分光法であり、ドラッグスクリーニング、さらに計算科学と組み合わせることによりドラッグデザインに関して有用な情報を与える。しかしながら、創薬開発にNMR を活用するためには、測定対象の分子量的制限及び低測定感度などいくつかの解決すべき問題点が存在する。そこで、下記の開発項目を設定し、産業界と共同で研究開発を行う。そして、得られた成果を計算科学的アプローチに組み込むことにより、革新的*in silico*シミュレーション/スクリーニングソフトウェアの開発に資する。さらに、これら技術要素に関わる手法をプロトコール化することによって医薬品産業での普及を促す。

i) 創薬標的タンパク質の高感度 NMR 測定を可能とする試料調製法及び測定法の開発

- ・ 高分子量創薬標的タンパク質に対応した安定同位体標識法及び測定法の開発を行う。

ii) 生理的環境を反映した創薬標的タンパク質の NMR 測定試料調製法の開発

- ・ 機能発現に関与する外的要因を考慮した試料調製法を開発する。

iii) 創薬標的タンパク質に対するリガンド化合物 (中分子を含む) 及びリガンドのタンパク質結合部位の精密同定法の開発

- ・ 動的構造を考慮した結合部位同定法を開発する。

iv) 創薬標的タンパク質の動的構造情報抽出法の開発及び得られた情報の計算科学的手法への導入

- ・ 機能発現に関与する動的構造情報を定量的に評価する手法を開発する。

c) X線及び電子線によるタンパク質及びその化合物複合体の精緻立体構造取得技術の開発

下記の基盤技術を総合的に開発するとともに、これらの技術要素を組み合わせることによって、個別化医療・先制医療に適した創薬標的タンパク質 (例えば、糖尿病発症・進行や高血圧などに関わる受容体をはじめとする多様な創薬標的タンパク質) の立体構造を解析する。そして、得られた成果を計算科学的アプローチに組み込むことにより、革新的*in silico*シミュレーション/スクリーニングソフトウェアの開発に資する。さらに、これら技術要素に関わる手法をプロトコール化することによって医薬品産業での普及を促す。

i) 構造不安定かつ高分子量タンパク質の構造解析向けに構造を安定化する技術の開

発

- ・ Gタンパク質共役型受容体などの構造安定変異体を見出すために、系統的に1アミノ酸ごとに変異体を作製・評価する。
- ii) 生理的条件下における精緻な立体構造情報を取得する技術の開発
 - ・ 生理的条件下にあるタンパク質の立体構造を電子線結晶構造解析により高分解能で解析する。
- iii) 既知の立体構造情報に基づいて新規の標的タンパク質の立体構造を効率よく解析する技術の開発
 - ・ 立体構造既知の受容体を参考にして、同じファミリーに属する標的受容体の立体構造を効率的に解析する。
- iv) タンパク質／化合物複合体の立体構造を解析する技術の開発
 - ・ 医薬品候補化合物の最適化に向けた化学合成展開を支援するための複合体立体構造情報を取得する。

(2) 探索的実証研究

臨床的見地を考慮して個別化医療・先制医療の創薬標的となり得る特定のタンパク質を選択し、上記 a)～c)を融合的に活用して医薬品候補化合物を取得するとともに、医学・生物学的評価ツールを用いてその効果を検証する。

医学・生物学的評価ツールとしては、以下の項目の検証を可能とする細胞／動物モデルを開発するものとする。

- i) 細胞内における医薬品候補化合物の標的タンパク質への結合の検証
 - ・ 医薬品候補化合物が標的タンパク質同士の結合や標的タンパク質と遺伝子の染色体領域との結合を阻害または増強することを可視的に検証できる細胞モデルを開発する。
- ii) 医薬品候補化合物の標的タンパク質への結合を介した病態関連遺伝子の転写調節の検証
 - ・ 医薬品候補化合物が遺伝子発現関連タンパク質に結合することにより、遺伝子発現の転写調節変化がなされることを検証できる細胞モデルを開発する。
- iii) 医薬品候補化合物の治療効果の持続性の検証
 - ・ 医薬品候補化合物の遺伝子発現関連タンパク質への結合に基づく病態関連遺伝子の異常発現の持続的な是正効果を検証できる細胞／動物モデルを開発する。

3. 達成目標

[最終目標 (平成 29 年度末)]

本研究開発の各研究開発項目で確立する技術要素を融合して革新的 *in silico* シミュレーション／スクリーニングソフトウェアを構築するとともに、その有用性を実証する。

- (1) IT を活用したタンパク質の構造情報に基づく創薬基盤ツールの開発
 - ・革新的 *in silico* シミュレーション／スクリーニングソフトウェアを構成する技術要素を全て確立するとともに、ユーザーに対する利便性の高いツールとして統合する。
- (2) 探索的実証研究
 - ・開発したソフトウェアを疾病に関わる特定の創薬標的タンパク質に適用して医薬品候補化合物を取得するとともに、得られた化合物と創薬標的タンパク質の細胞内結合、及び細胞／動物内での創薬標的タンパク質を介した病態関連遺伝子の持続的発現制御を実証する。

[中間目標 (平成 27 年度末)]

下記の各研究開発項目における技術要素を確立するとともに、研究開発項目間の有機的な連携を行う。

- (1) IT を活用したタンパク質の構造情報に基づく創薬基盤ツールの開発
 - ・*In silico* シミュレーション／スクリーニング向けの化合物リガンド・データベースを構築するとともに、化合物設計・合成評価及び複合体モデリングについての革新的アルゴリズムを確立する。
 - ・創薬標的タンパク質が機能発現する環境を保持した状態での NMR 試料調製法を確立するとともに、高分子量創薬標的タンパク質由来の NMR シグナルの測定感度を従来法と比較して 5 倍程度向上させる。
 - ・受容体や細胞間接着分子などの構造不安定かつ高分子量タンパク質の構造安定化技術と精製基盤技術を確立するとともに、生理的条件下における標的タンパク質及びタンパク質／化合物複合体の精緻立体構造を高効率に解析する技術を開発する。
- (2) 探索的実証研究
 - ・細胞内での化合物／標的タンパク質結合を可視化できるツール、及び細胞／動物内で化合物が標的タンパク質を介して病態関連遺伝子を持続的に発現制御することを評価できるツールを開発する。

以上

研究開発項目②「次世代型有用天然化合物の生産技術開発」

1. 研究開発の必要性

個別化医療によって治療が期待される疾患の一つとしてがんが挙げられる。がんは個人の遺伝子的特徴等によって発症・進行機序は様々であることから、その治療に用いる抗がん剤の開発においては候補となる化合物にも多様性が求められる。抗がん剤の候補となる化合物の種類としては、従来の低分子化合物のほか、天然化合物に代表される中分子化合物、抗体に代表される高分子化合物が挙げられる。これらの中でも特に天然化合物はその構造が多様性に富んでおり、抗がん剤開発における候補化合物として魅力的である。実際、製薬企業においても従前の低分子化合物による創薬と平行して天然化合物による創薬も進められており、放線菌の生産するrapamycinが抗がん剤として上市されている事例もある。

多種多様な天然化合物の主なリソースとしては、微生物などの二次代謝産物がある。その中でも放線菌は多くの二次代謝産物を産生することで知られており、これまでに多くの新規天然化合物が発見されてきた。実際、世界最大を誇る我が国の天然化合物ライブラリーでは、30万化合物のうち約6割を放線菌の二次代謝産物が占めており、このことから、放線菌は天然化合物の重要なリソースであることがわかる。その他の微生物では、*Pseudomonas* 属や*Bacillus* 属などの真正細菌が多くの二次代謝産物を産生することで知られていることから、放線菌に次いで重要なリソースになる。

また、2010年11月に米国において抗がん剤として認可（日本では2011年4月認可）されたHalaven[®]（Eribulin）が海洋生物であるクロイソカイメンが生産するhalichondrin Bをもとに開発されたことや、沖縄近海で採取されたシアノバクテリア由来のbiselyngbyasideががん細胞増殖阻害活性を示すことが明らかにされたことから、海洋生物も天然化合物のリソースとして注目されつつある。さらには近年のゲノム技術の急速な進歩により、環境試料から微生物などのゲノムを直接抽出して生合成遺伝子を取得することが可能になっており、天然化合物のリソースは土壌中の培養困難な微生物にまでも広がりつつある。

しかしながら、多くの天然化合物を産生する放線菌であっても、医薬品開発に必要な化合物量を培養液から安定的に抽出するためには多くの課題がある。また、最近のゲノム解析の結果から、多くの未利用生合成遺伝子が存在することもわかってきた。このことは*Pseudomonas*属などの真正細菌についても同様であり、海洋生物や難培養微生物に至っては培養そのものが困難である上に、生合成遺伝子の殆どが未利用であるといっても過言ではない。

また、前述のrapamycinやhalichondrin Bのような天然化合物の分子量は1,000程度であり、その生合成遺伝子は100 kbp以上、中には150 kbpを超えるものもある。このような医薬品として有望な天然化合物の巨大な生合成遺伝子を完全な状態で、しかも正確かつ高確率で取得することは現状の技術では困難である。欧米では今後予想される安価かつ大量ゲノムシーケンシングに対応した効率的な天然化合物生産システムの開発が進められているが、40 kbp

程度の遺伝子断片を扱う技術を適用しているにすぎない。

そこで、医薬品開発において天然化合物を有効に活用するにあたっては、医薬品候補として有望な未利用生合成遺伝子や巨大生合成遺伝子を取得し、これらを用いた安定的かつ効率的な生産技術を開発することが必要である。

本研究開発では、我が国が強みとする微生物ライブラリーや、天然物化学に対する知識・ノウハウ等を最大限に活用し、優れた医薬品候補となりうる天然化合物を安定的かつ効率的に生産するための技術開発を行う。

具体的には、放線菌を中心として、有望な医薬品候補となりえる天然化合物の生合成遺伝子クラスターの中でも120 kbpを超える巨大な生合成遺伝子クラスターの取得技術と導入技術、生産に適したホスト菌株の開発を行う。また、放線菌のみならず、*Pseudomonas* 属などの真正細菌、海洋生物や難培養微生物についても生合成遺伝子クラスターを取得し、これら多岐にわたる生物由来の天然化合物の生産に適した複数属の異種発現ホスト菌株の開発を行う。

さらに、開発した天然化合物生産技術を公開するとともに、研究開発項目①「IT を活用した革新的医薬品創出基盤技術開発」との連携により、がん等の個別化医療に対応した医薬品の創製に貢献する。

2. 具体的研究開発内容

以下の項目の研究開発を行い、次世代型の有用天然化合物生産技術を開発する。

(1) 有用天然化合物生産の高度化・高品質化

Bacterial Artificial Chromosome (BAC) 等の人工染色体による巨大生合成遺伝子クラスターの取得、巨大生合成遺伝子クラスターのホスト菌株への導入、生合成遺伝子発現系の制御、生産性向上、ホスト菌株創製などに関して、より高度化・高品質化を図り、生合成遺伝子クラスターを用いた物質生産の効率化、高生産化を行う。

a) 放線菌の巨大生合成遺伝子クラスター取得技術の開発

抗腫瘍剤として知られている rapamycin は放線菌が産生する二次代謝産物であり、分子量は 900 で、生合成遺伝子クラスターは 107 kbp にもおよぶ。このような放線菌の有用化合物生産に関する巨大生合成遺伝子クラスターを、完全長で正確かつ安定的に取得するため、BAC 等の人工染色体ライブラリーの作製技術を開発する。

b) 放線菌巨大生合成遺伝子クラスター導入技術の開発

放線菌のように極めて GC 含量が高く、繰り返し配列の多い生合成遺伝子クラスターは、遺伝子そのものが不安定で遺伝子増幅時に遺伝子が欠落、変異するケースが存在する。そこで、安定に遺伝子の増幅が可能な BAC 等の人工染色体で取得した巨大生合成遺伝子クラスターを放線菌の異種発現ホストへ効率的に導入する技術を開発する。

巨大生合成遺伝子クラスターの導入率向上には、導入方法そのものの改良に加え、人工染色体遺伝子配列の検討、ホストの改良などを並行して進める。

c) 放線菌異種発現ホストによる有用天然化合物の生産検証

放線菌の生合成遺伝子クラスターを用いた異種発現生産において、その成功率及び生産性を向上するため、生合成遺伝子の発現誘導に関係するプロモーターや制御因子等を改良増強するとともに、前駆体供給能が高く、化合物の薬剤耐性を持ったホストを創製する。さらに、これらを最適に組み合わせた高生産性の異種発現生産システムを開発する。

(2) 有用天然化合物生産の多様化

放線菌以外の真正バクテリアや難培養微生物を含めた二次代謝産物生合成遺伝子クラスターを活用しての化合物生産、未利用生合成遺伝子を用いての新規化合物生産に関する技術開発を行う。また、化合物修飾酵素反応予測システムの開発による微生物内誘導体展開（合成生物学的手法）に関する技術開発を行い、これまでサンプル供給問題により開発が滞っていた化合物の安定的大量供給、新規化合物の創製を行う。

a) 放線菌以外の真正バクテリアの巨大生合成遺伝子クラスター取得技術の開発

放線菌と同様に二次代謝産物生産能が高い *Pseudomonas* 属、*Burkholderia* 属、*Bacillus* 属及び *Myxobacteria* 目（粘液細菌）などの真正バクテリアを対象に、生合成遺伝子クラスターを取得するため、BAC 等の人工染色体ライブラリー作製技術を開発する。

b) 培養困難な微生物の巨大生合成遺伝子クラスター取得技術の開発

i) 難培養海洋微生物の巨大生合成遺伝子クラスター取得

・ 海綿やホヤのような海洋生物に共生する難培養微生物のゲノム、*Lyngbya* 属のような培養困難ならん藻などのゲノムを有効活用するため、BAC 等の人工染色体を基盤とした巨大生合成遺伝子クラスター取得技術を開発する。

ii) 土壌中に存在する難培養微生物の巨大生合成遺伝子クラスター取得（土壌メタゲノム）

・ 難培養土壌微生物に関して、土壌から抽出したメタゲノムを有効活用するため、BAC 等の人工染色体を基盤とした巨大生合成遺伝子クラスター取得技術を開発する。

c) 多様な化合物に最適化した異種発現ホストによる新規化合物の創製

放線菌以外の *Pseudomonas* 属や *Bacillus* 属などを対象として安定かつ高生産可能な異種発現生産ホストを開発する。また、これらの微生物は、グラム陽性・陰性、GC 含量

が高い・低い、と言った様々な特徴を有しているため、取得した生合成遺伝子クラスターの大幅な遺伝子改変を伴わずに異種発現生産を行うために、それぞれの生合成遺伝子クラスターに適したホストセットを確立する。さらに、(1)及び(2)で取得した未知生合成遺伝子クラスターをそれぞれの種・属に適合したホストへ導入することにより、異種発現生産による新規化合物の創製を行う。

d) 化合物修飾酵素セットの確立と対象化合物候補選定予測システムの開発

微生物内誘導体展開を行うため、産業上有用であると考えられる酸化・還元酵素、メチル化酵素など、様々な化合物修飾酵素遺伝子を取得し、異種発現ホストへ追加導入することにより、化合物の構造変換を検証、あるいは修飾酵素遺伝子を単独に導入・高発現させモデル化合物の変換能を検証し、反応性の高い化合物修飾酵素遺伝子セットを構築する。また、検証を通じてこれらの修飾酵素セットの適用が可能な化合物の絞り込みに必要な情報を取得し、効率良く選定予測するシステムの開発を行う。さらにこれまで見出されていなかったような希有な酵素反応に関しては、中間体候補の絞り込みと合成、及び微生物内あるいは酵素系での化合物変換などの検証を行い、新しい生合成反応経路の解明を行う。

3. 達成目標

[最終目標 (平成29年度末)]

(1) 有用天然化合物生産の高度化・高品質化

- ・ 5種類以上の放線菌を対象に、200 kbp以上の生合成遺伝子クラスターを完全な状態で高確率に取得可能な BAC 等の人工染色体ライブラリーを作製するために十分な検討を行う。
- ・ 100 kbp 程度の生合成遺伝子クラスターの放線菌異種発現用ホストへの導入効率を 10 形質転換体/ μg DNA 程度に向上させる。
- ・ 放線菌に由来する 5 個以上の化合物を対象に、各ホスト間及び同ホスト間での化合物生産誘導、及び生産性向上の差を指標に、放線菌の生合成遺伝子発現誘導に関する因子を特定し、数個の産業上有用な化合物に対して、これらの因子を制御することによる生産性向上を検証する。化合物とプロモーターや上位の制御因子との相互関係を解析し、それぞれの化合物に適合したセットを明らかにする。プロモーターや上位制御因子の変換あるいは導入、さらに耐性因子を導入したホストを開発し、異種発現生産が実現できていない化合物、あるいは生産性の低い化合物について、化合物生産誘導及び生産性向上を検証する。

(2) 有用天然化合物生産の多様化

- ・ *Pseudomonas* 属や *Bacillus* 属などの真正バクテリアについて、生合成遺伝子クラスター

一を取得可能な BAC 等の人工染色体ライブラリーを作製し、10 個以上の生合成遺伝子クラスターを取得する。

- ・ 難培養海洋微生物及び土壌微生物について、120 kbp 以上の生合成遺伝子クラスターを取得可能な BAC 等の人工染色体ライブラリーを作製し、6 個以上の生合成遺伝子クラスターを取得する。
- ・ 放線菌以外の安定かつ高生産可能な異種発現用ホストとして、*Pseudomonas* 属及び *Bacillus* 属を対象に、様々な化合物を 2 mg/L 程度の生産性で異種発現可能なホストの開発を行う。また、極めて増殖が遅いシアノバクテリア（倍加時間は約 2 日）が生産する化合物に関しては、通常の陸上微生物同様、1 週間程度で生産量 1 mg/L 程度以上を生産するシステムを開発する。放線菌、真正バクテリア及び難培養微生物の未利用生合成遺伝子クラスター 50 個以上について、異種発現ホストにより新規化合物の創製を行う。
- ・ ゲノム解析した微生物中の二次代謝産物修飾酵素の候補となるシトクロム P450 酸化関連酵素、メチル化酵素、酸化・還元酵素などの化合物修飾酵素に着目し、クローニングを行うとともに、各酵素の反応性、選択性を検証し、50 遺伝子の化合物修飾酵素遺伝子セットを確立する。これらの生合成反応を行う酵素群のうち、希有な反応を行う生合成反応 2 個程度について、その反応経路の解析を行うとともに、複数のモデル化合物に対して、これらの酵素反応の適用範囲の検証を行う。

[中間目標（平成 27 年度末）]

（1）有用天然化合物生産の高度化・高品質化

- ・ 放線菌を対象に、150 kbp 以上の生合成遺伝子クラスターを確実に取得できる汎用性の高い BAC 等の人工染色体ライブラリーを確立し、30 個以上の生合成遺伝子クラスターを取得する。
- ・ 100 kbp 程度の生合成遺伝子クラスターの放線菌異種発現用ホストへの導入効率を 2.5 形質転換体/ μg DNA 程度に向上させる。
- ・ 放線菌に由来する 3 個以上の化合物を対象に、各ホスト間及び同ホスト間での化合物生産誘導、及び生産性向上の差を指標に、放線菌の生合成遺伝子発現誘導に関する因子を特定し、これら因子の改良増強により、化合物の生産性誘導及び生産性向上を検証する。異種発現生産が達成できていない化合物、あるいは生産性の低い化合物 3 個以上について、プロモーターや上位制御因子の変換あるいは導入、さらに耐性因子を異種発現用ホストへ導入し、化合物生産誘導及び生産性向上を検証する。

（2）有用天然化合物生産の多様化

- ・ 放線菌と同様に二次代謝産物生産能が高い *Pseudomonas* 属、*Burkholderia* 属、*Bacillus* 属、及び *Myxobacteria* 目（粘液細菌）などのバクテリアを対象に、4 個以上の真正

バクテリアの生合成遺伝子クラスターを取得する。

- 難培養海洋微生物及び土壌微生物に関して、70 kbp 以上の大きさの BAC 等の人工染色体ライブラリーを作製する技術を開発し、二次代謝産物生合成遺伝子クラスターを 3 個以上取得する。
- 放線菌以外の安定かつ高生産可能な異種発現用ホストとして、*Pseudomonas* 属及び *Bacillus* 属を対象に、外来遺伝子の導入効率の改善、遺伝子の安定領域への組み込みシステムの確立、化合物に対する耐性克服等を検証するとともに、大腸菌のような取り扱いが容易なホストの創製を進める。放線菌、真正バクテリア及び難培養微生物の未利用生合成遺伝子クラスター 20 個について、異種発現ホストにより新規化合物の創製を行う。
- ゲノム解析した微生物中の二次代謝産物修飾酵素の候補となるシトクロム P450 酸化関連酵素、メチル化酵素、酸化還元酵素などの化合物修飾酵素のクローニングを行うとともに、得られた修飾酵素を異種発現が確認されているホスト菌株へ追加導入し、化合物の修飾酵素による誘導体産生が誘導されるかについて検証を開始する。これらの生合成反応を行う酵素群のうち、これまで報告例の無いような希有な反応を行う生合成反応のスクリーニングを行う。

以上

II. 国際基準に適合した次世代抗体医薬等の製造技術

1. 研究開発の必要性

次世代バイオ医薬品の中でも主流となっている抗体医薬の製造プロセスは、細胞培養によりタンパク質を生産する上流プロセス（アップストリーム）、生産されたタンパク質を多段階で精製する下流プロセス（ダウンストリーム）、生成した原薬の品質評価プロセス、さらにそれらの各プロセスを統合化し、安定した生産を可能とするためのプラットフォーム化までが、プロセス・コントロールやデザインスペースという概念に基づき、総合的な品質管理のための必要項目として国際的な基準において求められるようになってきている。こうした各プロセスが相互に複雑に関連する製造技術の研究開発においては、個別要素技術の開発のみならず、トータルシステムとして生産から評価までを有機的に進めることが必要であり、このような観点から以下に示す各要素技術を結集させた総合的な体制の構築を前提として研究開発を行うことが求められている。

(1) アップストリーム技術

現在、医薬品に用いるタンパク質の生産系では、生産するタンパク質が決まると、それに適した生産系として、大腸菌や酵母等の微生物、**Chinese hamster ovary (CHO)** 細胞等の動物培養細胞を用いている。生産系構築の迅速性や容易さの面から、大腸菌や酵母等の微生物の有用性は依然としてあるが、糖鎖等の翻訳後修飾能の欠如や翻訳後プロセスの未熟さから、抗体に代表されるバイオ医薬品の多くが、これらの宿主細胞を用いて生産することはできない。このため、我が国で承認された **GMP** に代表される国際基準に適合して生産されている抗体医薬品のほぼ全てが動物細胞、特に **CHO** 細胞を用いて生産されている。

一方、現在の **CHO** 細胞を用いた生産系は、**g/L** を超える抗体生産のポテンシャルを持ち、実生産に多用されているものの、生産細胞を構築するには、長時間にわたる試行錯誤的な選択手法が必要となっており、生産細胞株構築に至る論理的なデザインができていない。特に近年、最も汎用されている動物細胞である **CHO** 細胞は、生産細胞株の迅速構築、高度安定化、高品質化に向けて、各国でクローズドなゲノム解析が進行し、各種オーム技術の開発・応用も加速しつつある。従って、国際基準に適合した **CHO** 細胞に代表される動物細胞を用いて、高効率・高安定な生産動物細胞を論理的に迅速かつ簡便に構築する先進技術の開発が必要とされている。

また、動物細胞株を用いたバイオ医薬品生産は、微生物を用いたバイオ医薬品生産と異なり、生産プロセス全体が品質や生産性に大きく影響を及ぼす。特に近年、新機能を付加した多様な開発品目に対応した最適な細胞培養工程を迅速かつ高効率に構築する必要があり、国際基準に適合した高性能細胞培養技術の確立が急務となっている。

そこで、目的とするバイオ医薬品を効率的に生産する細胞株を構築する基盤技術開発のための第一段階として、まず現状でゲノム情報等が明らかになっており、生産系構築が比較的迅速な宿主である大腸菌や酵母等をモデル微生物として、関連する複数の最適遺伝子

配列の設計、正確な長鎖遺伝子クラスターの合成、宿主への遺伝子導入、生産性の検証にまで至る一連のサイクル要素技術を開発することが必要である。これらを統合することで、迅速な最適生産株の構築のための技術基盤を確立できると期待される。

次に、GMP に代表される国際基準に適合した生産実績のある宿主動物細胞株を用い、製造工程構築の迅速化及びコスト低減のための、従来のステンレス製タンクに代わるシングルユースシステム技術の開発、さらにはシングルユースシステムに適応した先進計測技術、これを活かした新しい細胞培養用培地並びに細胞培養制御技術の開発が必要である。これにより、細胞培養設備のコストおよび開発項目等が大幅に低減され、多品種のバイオ医薬品の高効率な生産培養が可能な培養システムが構築できる。

さらに、抗体医薬に限らず、今後期待される新たなバイオ医薬品として、核酸医薬、ペプチド医薬についても、現在主流となっている欧米で開発された固相法等の技術的な限界により、非常に高コストな製造技術となっており、将来の普及拡大を見越して高効率な製造技術の開発が期待されている。

(2) ダウンストリーム技術

近年のバイオ医薬品開発の急成長を受け、多様な開発品目に最適で、かつ国際基準に適合したダウンストリーム技術の開発が急務となっている。

バイオ医薬品製造におけるダウンストリーム工程は、生産宿主細胞の培養により得られた培養液を原材料として用いることから、対象とするバイオ医薬品の特性に加えて原材料の特性により、ダウンストリーム工程の内容が大きく影響される。

一方、バイオ医薬品は大変高価であり、より低コストの生産技術の開発が求められている。医薬品として最終製品にかかるコストの大部分は、ダウンストリーム工程にかかる原材料、プロセス部材、プロセス管理、並びに人件費のコストである。

以上のことから、多様なバイオ医薬品および原材料の多様性に適合する高度なダウンストリーム技術の開発が必要である。そのため、シングルユースを含むプロセス部材の開発、連続工程を含むプロセス工程の高度化および効率化は重要な技術課題である。

(3) 品質評価技術

バイオ医薬品は、生体による生合成過程を生産に利用していることから、分子構造上、不均一なものが産生される可能性が本質的に存在する。バイオ医薬品の有効性や安全性に及ぼす有効成分の分子不均一性の影響については未解明の部分も多いが、生じた凝集体や非天然型糖鎖等に副作用を惹起するリスクが潜在することが指摘されている。米国食品医薬品局（FDA）を中心とする各国規制当局や内外専門家間の共通理解として、現行の分析技術レベルでは不十分であり、かつ今後重要となる品質評価項目として、バイオ医薬品の立体構造変化による不均一性、会合凝集による不均一性および糖鎖修飾による不均一性が挙げられており、これらの政策課題に応えるための先進的品質評価技術の開発が期待され

る。

(4) プラットフォーム化技術

近年の次世代抗体医薬等の多様な開発品目に対応した最適な製造工程を、迅速かつ高効率に構築する必要性から、製造工程のプラットフォーム化という概念が提唱されている。これまでの研究開発は個別バラバラの開発要素が独立して開発されている場合が多いが、動物細胞株を用いたバイオ医薬品生産は、生産プロセス全体が品質や生産性に大きく影響を及ぼすため、プロセス全体を一体として開発推進する必要がある。そこで、GMP に代表される国際基準に適合した生産実績のある宿主動物細胞株を用い、下記 2. (1) ~ (3) を有機的に連結させ、細胞株構築から品質評価までの高度先進技術をプラットフォーム化する必要がある。これにより、国際基準に適合した次世代抗体医薬等の製造技術において、製造設備のコスト、開発項目及び時間が大幅に低減され、バイオ医薬品製造のプラットフォーム化の進展がこの分野で立ち遅れた日本企業の新たな市場参入を促進し、さらには我が国のものづくりの強みを活かすことで国際競争力の強化が期待される。

2. 具体的研究開発内容

以下の研究開発を連携して行い、薬効が高く副作用の少ない次世代抗体医薬等の高効率かつ革新的な製造技術に資する産業技術基盤の確立及びその製品化のための国際的な基準を想定した次世代プラットフォーム化技術を開発する。

(1) 先進的生産技術の開発

a) 高生産宿主構築の効率化基盤技術の開発（委託事業）

抗体を初めとするバイオ医薬品は、高活性、安定性など、目的とする機能が高度で、分子構造が複雑であるばかりか、主要な宿主である CHO 細胞のゲノム情報が十分に解明されていない。一方で、必要な複数の遺伝子を同時に制御し効率的な宿主構築を進めるためには、最適な遺伝子設計、長鎖遺伝子クラスターの合成、宿主細胞への導入、生産性評価とその結果のフィードバックによる最適化に至る一連の開発を一体的に進めることが求められる。そこで、現状でゲノム情報等が明らかになっており、取扱いが容易で、検証サイクルが迅速な大腸菌や酵母等を用いて、遺伝子設計の最適化、長鎖遺伝子クラスターの自動合成装置の開発、宿主への組み込みと評価情報のフィードバックによる最適化という一連の宿主構築の効率化のための基盤技術の開発を行う。

b) 生産細胞構築技術の開発（委託事業及び補助事業）

i) 国際基準に適合した宿主動物細胞迅速構築法の開発

発現ベクターの宿主 CHO 細胞への遺伝子導入から培養プロセス構築までは、実生産プロセス構築には欠かせない過程である。一方、この過程においては、高生産株のス

クリーニング、無血清培地への馴化、最適な培地添加方法の検討、スケールアップ時の培養条件の検討等の多段階の過程を経るため、長大な時間と多大なる労力が必要とされている。そこで、CHO 細胞株に代表される国際基準に適合した動物細胞株を出発点として、迅速かつ簡便に高生産株を取得して生産プロセスを構築する方法を開発する。

ii) 宿主動物細胞の高度化・高品質化技術の開発

抗体に代表される複雑なドメイン構造をもつ糖タンパク質生産は、単に高生産だけでなく、それを生産する宿主動物細胞株も含めた高度化・高品質化が不可欠である。そこで、我が国の得意分野である株改良・育種の技術を活用しながら、染色体安定性、染色体改変解析ならびに高生産株の網羅的発現遺伝子解析を通じて、CHO 細胞株に代表される国際基準に適合した宿主動物細胞株の高度化・高品質化技術の開発を行う。

c) 高性能細胞培養技術の開発（委託事業及び補助事業）

i) 次世代シングルユース装置の開発

GMP に代表される国際基準に適合した生産実績のある宿主動物細胞株を用いた細胞培養を対象にして、安価で低溶出のポリマー等を使用し、バイオリアクター、センシング、分離精製装置等を含めたシングルユースシステムを開発する。本システムを用いて、小規模のスクリーニング培養から中規模実証培養までをシングルユース化し、個別化医療に向けた少量多品種生産を可能とする。

ii) 先進計測技術ならびにこれを活かした細胞培養制御技術の開発

シングルユースシステムに適した栄養源、代謝物、細胞濃度、細胞活性等を計測するセンサー等の先進計測法の開発を行う。さらに、これらのセンサー等から得られる物理・化学的情報に基づいた、細胞培養用培地・添加剤・細胞環境制御アルゴリズムを開発する。

d) 高効率核酸・ペプチド製造技術の開発（補助事業）

核酸医薬、ペプチド医薬の開発・普及のための課題である高い原料コスト、低い生産性、適切な DDS 技術の不足等の課題を克服するために、高効率な生産等を可能にする優れた要素技術を開発する。

(2) 高度ダウンストリーム技術の開発（委託事業及び補助事業）

a) 分離剤の高度化技術の開発

多様なバイオ医薬品および原材料の多様性に対して対応するために、分離剤の改良もしくは新規分離剤を開発する。

b) シングルユース精製部材の開発

多品種少量生産に向け、分離用樹脂、カラムなど分離精製に使用される部材について、シングルユース部材の開発を行う。

c) 連続精製処理方法の開発

高濃度生産培養により得られた培養液を用いた分離精製において、分離精製処理を連続的に行うための処理方法の開発を行う。

d) ウイルス不活化プロセスの開発

分離精製プロセスにおいて、長時間を要するウイルス不活化の工程の処理時間の短縮化を実現する新規ウイルス不活化方法の開発とそれを利用した連続ウイルス不活化装置を開発する。

e) シングルユース対応連続精製プロセスの開発

上記項目 a) から d) の部材、処理方法および装置等を組み合わせて、高濃度生産培養により得られた培養液を用いた分離精製において、精製の効率化と精製に要する時間の短縮に寄与する部材および装置の組合せの最適化技術の開発、それを用いて最適化したシングルユース対応連続精製プロセスの開発を行う。また、連続処理の堅牢性を確認するための技術の開発を行う。

(3) 先進的品質評価技術の開発（委託事業及び補助事業）

a) バイオ医薬品の立体構造変化に伴う不均一性評価技術の開発

バイオ医薬品は、有効成分が固有の立体構造を形成することで特徴的な治療効果を発揮するが、一般に立体構造の物理化学的解析には長期間を有するため、その恒常性や異常構造の混入を高精度で迅速に評価する実用的な分析手法はない。そこで、製薬の品質管理工程で活用可能な実用的な不均一性評価技術の提供を目指し、バイオ医薬品の立体構造恒常性の高感度検出技術と専用分析装置等を開発を行う。

b) バイオ医薬品の会合凝集に伴う不均一性評価技術の開発

バイオ医薬品の有効成分は、本来的に不安定な生体分子であることから、生産・保存・運搬等の過程で様々なストレスにより容易に会合凝集する。生じた会合凝集体は、バイオ医薬品の効能低下のみならず不測の副作用を起こす可能性があることから、製薬中の会合凝集体の混入は限りなく小さいことが望ましい。そこで、製薬の品質管理工程で活用可能な実用的な不均一性評価技術の提供を目指し、バイオ医薬品中の会合凝集体の高感度検出技術と専用分析装置等を開発を行う。

c) バイオ医薬品の翻訳後修飾に伴う不均一性評価技術の開発

バイオ医薬品の有効成分には、翻訳後修飾により糖鎖が付加されていることが多いが、その糖鎖の付加パターンや糖鎖の分子構造は均一ではない。糖鎖修飾に代表される翻訳後修飾に伴う不均一性評価は、バイオ医薬品の同等性評価において重要な項目であるが、作業工程も多く専門的であることから日常的な品質評価業務で分析されることは少ない。そこで、製薬の品質管理工程で活用可能な実用的な不均一性評価技術の提供を目指し、バイオ医薬品の糖鎖付加パターンや糖鎖分子構造など翻訳後修飾を迅速に解析できる汎用技術と専用分析装置等の開発を行う。

(4) 国際基準に適合した次世代プラットフォーム化技術の確立（委託事業）

a) シングルユースシステムに基づいたプラットフォーム化技術の確立

GMP に代表される国際基準に適合した生産実績のある宿主動物細胞株を用いた細胞培養を対象にして、細胞株構築時における小規模培養から生産培養、ダウンストリームまでを包含するシングルユースシステムを有機的に連結することにより、個別化医療に向けた少量多品種生産を可能とするシングルユースシステムも含めたプラットフォーム化技術を確立する。

b) 小スケールから大スケールまで連続的なプラットフォーム化技術の確立

国際基準に適合した生産実績のある宿主動物細胞株を用いて、小スケールから大スケールまでシームレスにスケールアップ可能なプラットフォーム化技術を確立する。

c) 国際標準化を目指した戦略の推進

研究開発の成果について、国際市場における普及を図るために必要かつ有効となる標準化のニーズを把握し、GMP に代表される国際基準の支援技術等を中心に、国際競争力の強化の観点から、ビジネスモデルを考慮した標準化戦略を提案し、推進する。

3. 達成目標

[最終目標（平成29年度末）]

(1) 先進的生産技術の開発

目的物質を迅速かつ高効率に生産するための技術基盤を構築する。具体的には、複数の遺伝子で構成される遺伝子クラスターを設計し、設計した10万塩基以上の長鎖DNA配列を迅速に再現性良く合成する装置を開発し、合成した遺伝子クラスターを宿主に導入し、生産性等を評価し、設計情報にフィードバックすることが可能な技術基盤を確立する。

また、GMPに代表される国際基準に適合した生産実績のある宿主動物細胞株において、複数のバイオ医薬品候補品において、培養期間中の最大値として2 g/L/day以上の生産性を持つ生産プロセス構築まで、遺伝子導入から6ヶ月以内に完成させる技術を確立する。

併せて、小規模スクリーニングから大規模培養まで連続したスケールアップが可能なシ

シングルユースシステムを構築し、国際基準に適合できる 200 L 以上の容量のシングルユース培養設備を開発する。開発した設備を用いて、次世代抗体医薬等の培養試験を実施する。

(2) 高度ダウンストリーム技術の開発

1 g/L/day 以上の生産性を有する細胞の培養液を用いた精製において、国際基準に適合できる精製工程を確立し、現時点での回分精製プロセスに要する総精製時間の値を、2 分の 1 以下にする。

(3) 先進的品質評価技術の開発

バイオ医薬品の立体構造変化、会合凝集、および翻訳後修飾に伴う不均一性を評価するための新規分析技術を完成し、そのための専用の分析装置等を開発する。

(4) 国際基準に適合した次世代プラットフォーム化技術の確立

上記 2. (1) ~ (3) において開発した要素技術を全て有機的に連結することにより、国際基準に適合できるプラットフォーム化技術を構築し、細胞培養から始まり、スケールアップ、ダウンストリーム、品質評価までの工程を経ることにより、構築したプラットフォーム化技術を検証する。

[中間目標 (平成27年度末)]

(1) 先進的生産技術の開発

目的物質を迅速且つ高効率に生産するための技術基盤の構築に必要な要素技術を開発する。具体的には、複数の遺伝子で構成される遺伝子クラスターを設計し、設計した 5 万塩基以上の長鎖 DNA 配列を迅速に合成する装置のプロトタイプを開発し、合成した遺伝子クラスターを宿主に導入し、生産性等を評価し、設計情報にフィードバックするための各要素技術を開発する。

また、GMP に代表される国際基準に適合した生産実績のある宿主動物細胞株において、既存の工程数を半減させ、遺伝子導入から 9 ヶ月以内に 30 pg/cell/day 以上の生産性を持つ生産プロセスまでを構築する技術を確立する。

併せて、培養条件の検討のための小規模スクリーニングにおいては、シングルユース 50 mL 規模にて培養および多検体のセンシングが可能なシステムを開発する。中規模実証試験においては、国際基準に適合できる 50L 規模でのシングルユースシステムを構築し、これに適した高度センシング手法の開発、ならびにセンシングに基づいた培養制御アルゴリズムを構築する。

(2) 高度ダウンストリーム技術の開発

シングルユース対応の精製用部材及びプロセスの確立を行うとともに、精製プロセスの

連続処理のためのプロトタイプを確立する。

(3) 先進品質評価技術の開発

タンパク質の立体構造、凝集体および翻訳後修飾を高感度あるいは迅速に分析するための要素技術及び測定プロトコルを確立する。

(4) 国際基準に適合した次世代プラットフォーム化技術の確立

国際基準に適合できるプラットフォーム化技術の開発を目指し、上記2.(1)～(3)において開発した要素技術の複数の組み合わせ・連結を検証する。

以上