

創薬シーズの実用化に関するエコシステム 構築について

平成30年5月

創薬シーズの実用化に関するエコシステム構築
のための調査研究事業

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業
(創薬シーズの実用化に関するエコシステム構築のための調査研究事業)
H28-29 年度

○「創薬技術シーズ実用化のための産官学エコシステムの実証研究」

研究開発代表者	大阪商工会議所・DSANJ 事業統括	吉川 徹
研究開発分担者	大阪商工会議所	寺下善一
	大阪商工会議所	松本泰彦
	積水メディカル	橋爪研太

○「創薬技術移転のためのデータパッケージガイドライン提案と海外先進地域との地域連携による調査実証研究」

研究開発代表者	京都大学大学院医学研究科「医学領域」 産学連携推進機構	
	特定准教授	小柳智義
研究開発分担者	京都大学大学院医学研究科先端医療基盤共同研究講座 知的財産経営学分野／創薬医学講座	
	特定教授	早乙女周子

目次

- 1 緒言
- 2 研究の目的
- 3 研究の概要
 - 3-1 製薬企業の投資要件の分析
 - 3-2 アカデミアにおけるデータパッケージの整理（TPP、マイルストーン、用語整理）
 - 3-3 データパッケージの事例（非臨床試験及び創薬基盤技術）
 - 3-4 創薬技術・シーズに対する企業投資を促進する仕組み
- 4 創薬イノベーションエコシステムの構築に向けて
 - 4-1 製薬企業側からのエコシステム提案
 - 4-2 アカデミア側からのエコシステム提案

本報告書は、平成 28 年度及び平成 29 年度の AMED 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発（創薬シーズの実用化に関するエコシステム構築のための調査研究事業）の成果報告を公表用に取りまとめたものである。

1 緒言

20 世紀後半から低分子医薬を始めとして、ペプチド、タンパク製剤、抗体等の開発によって、多くの疾患のアンメットメディカルニーズが充足されてきた。しかしながら、製薬企業各社は、2010 年頃に相次いだ大型新薬の特許切れ以降、新たな創薬ターゲットの枯渇や新薬開発の費用の増大という困難に直面している。医療費の増大による先進各国の財政圧迫が薬価への負の圧力となっており、効率の良い経済的な創薬の仕組み作りが求められている。

欧米の製薬企業から始まったアカデミア発の創薬プログラムへの積極的なアプローチとして、米国にはベンチャービジネスを介した橋渡しの仕組みがあり、欧州には官民拠出による IMI 等の仕組みがある。

我が国では、ライフサイエンス系大学発の創薬技術・シーズについて、国内製薬企業を巻き込んでの連携・競争関係が生まれつつある。一方で、社会基盤としての”技術移転”システムの構築はスタートしたばかりである。2015 年 4 月に発足した AMED の下で進められている医療分野のアカデミアの研究成果の実用化を目指した施策を補強するため、今、産学官での新しい連携のシステムが求められている。

2 研究の目的

アカデミアでは、大学発創薬イノベーションの実現に向けて、製薬企業での新薬開発経験者の創薬プロジェクトへの参画など技術移転のための体勢整備が進められてきた。しかしながら、製薬企業の求めるデータの不足（ギャップ）や開発方針の違い、双方の利害調整など、様々な課題が顕在化している。

本研究は、過去の DSANJ Bio Conference（以下、D-Bio）の産学マッチングデータから創薬技術・シーズのギャップを分析し、具体的な創薬技術・シーズを用いたデータパッケージの取得と製薬企業の投資行動との関係を解析し、製薬企業の創薬技術・シーズへの投資を促進する仕組みを構築・検証することを目的とする。

また、大学における製薬企業との大型連携研究の事例研究も踏まえ、製薬企業との共通の評価基準や共通用語の整理のほか、アカデミアからの技術移転を飛躍的に高めるための企業との新しい連携の在り方や効率的な革新的な医薬品創出の仕組みとして、わが国における「創薬エコシステム」について提言することを目的とする。

3 研究の概要

3-1 製薬企業の投資要件の分析

アカデミアの基礎研究者の考える研究成果の創薬への「応用」と製薬企業が考える創薬研究（創薬シーズ・技術）には、その状況や認識に大きなギャップが存在している。

例えば、アカデミア研究者は「医療ニーズ」を把握しているため、インパクトファクターの高い雑誌に受理された「基礎研究・基礎技術」の成果があれば、医

薬品として実用化可能と考えてしまう。一方、製薬企業側は、データの信頼性への不安があり、かつ新規性は高くても創薬研究としては未成熟なために、積極的な判断をしにくい状況にある。

ア マッチング結果の解析

D-Bio では、製薬企業による投資の可能性が高いと DSANJ が判断するアカデミアの創薬技術シーズを集め、製薬企業とのマッチングを図っている。技術移転における「製薬企業」と「アカデミア」とのギャップを明らかにするため、D-Bio で実施しているアンケート項目の中から、「科学性」と「新規性・独創性」に注目し、「製薬企業による創薬技術シーズへの投資」との関係を解析した。

アンケートは、製薬企業の研究所所属の担当者あるいは責任者が主となり、面談した案件に 1～5 のスコアを無記名でつける方式を採用している。案件あたりの評価者は 1 名から最大 24 名であった。対象となるアカデミア創薬技術シーズは 735 件であった。「科学性」と「新規性・独創性」の評価項目で「投資に至った案件（投資群）」の最低値 3.0 以上の案件を対象としたところ、「投資群は 39 件、「投資に至らなかった案件（非投資群）」は 602 件であった。解析結果を表 1 に示す。

表 1 「科学性」「新規性・独創性」と「製薬企業の投資」の関係

	科学性		新規性・独創性	
	投資群	非投資群	投資群	非投資群
中央値	4.00	3.70	4.10	3.80
標準偏差	0.39	0.41	0.40	0.43
標準誤差	0.06	0.02	0.06	0.02
	分布数		分布数	
≤4.5-5.0	5 (12.8%)	25 (4.2%)	8 (20.5%)	41 (6.8%)
<4.0-4.5	15 (38.5%)	155 (25.7%)	16 (41.0%)	201 (33.4%)
<3.5-4.0	15 (38.5%)	248 (41.2%)	10 (25.7%)	233 (38.7%)
≤3.0-3.5	4 (10.2%)	174 (28.9%)	5 (12.8%)	127 (21.1%)
計	39 (100%)	602 (100%)	39 (100%)	602 (100%)

出所)【吉川班】事業検討委員会 資料

イ 「科学性」と「製薬企業の投資」との関係

アンケートでは、「科学性」は「科学的根拠（データの充実度）」と定義している。投資群の「科学性」の平均値は 4.00、標準偏差は 0.39、標準誤差は 0.06 であった。非投資群の「科学性」の平均値は 3.70、標準偏差は 0.41、標準誤差は

0.02 であった。

両群共に正規性を有しているかの判定が難しかったため、ノンパラメトリック検定の1つであるウィルコクソン (Wilcoxon) の順位和検定を採用した。投資群の順位合計は 8,247 であった。一方、非投資群の順位合計は 197,514 であった。検定結果は、 $P < 0.01$ ($p = 0.00014$) であったことから、両群間に有意差があった。

よって、製薬企業の投資につながった案件 (投資群) は、製薬企業の投資につながらなかった案件 (非投資群) に対して、「科学性」項目のスコアが有意に高かった。また、%分布で見た場合、4-5 のハイスコアは投資群で 51.3%、非投資群で 29.9% であり、その差は顕著であった。

すなわち、製薬企業が創薬技術シーズへの投資を判断する際には、「科学性 (データの充実度)」が鍵であることが確認された。

ウ 「新規性・独創性」と「製薬企業の投資」との関係

アンケートでは、「新規性・独創性」は「新規性・革新性が高いこと」と定義している。投資群の「新規性・独創性」の平均値は 4.10、標準偏差は 0.40、標準誤差は 0.06 であった。非投資群の「新規性・独創性」の平均値は 3.80、標準偏差は 0.43、標準誤差は 0.02 であった。

両群共に正規性を有しているかの判定が難しかったため、「科学性」と同様にノンパラメトリック検定の1つであるウィルコクソン (Wilcoxon) の順位和検定を採用した。投資群の順位合計は 8,508 であった。一方、非投資群の順位合計は 197,254 であった。検定結果は、 $P < 0.01$ ($p = 0.000345$) であったことから、両群間に有意差があった。また、%分布で見た場合、4-5 のハイスコアは投資群で 61.5%、非投資群で 40.2% であり、その差は顕著であった。

よって、製薬企業の投資につながった案件 (投資群) は、製薬企業の投資につながらなかった案件 (非投資群) に対して、「新規性・独創性」項目のスコアが有意に高かった。すなわち、製薬企業が創薬技術シーズへの投資を判断する際には、「新規性・独創性」も鍵であることが確認された。

エ 投資要件と検証内容の考察

上記の解析から、アカデミア創薬技術シーズに対する製薬企業の投資要件は、「『科学性』に裏付けられた『新規性・独創性』」であった。

「科学性の検証」は、「論文の再現性検証」と「創薬 POC データの検証」の2つの面がある。そして、「論文の再現性検証」は「非競争領域」の性格が強く、「創薬 POC データの検証」は「非競争領域」と「競争領域」の両方の性格があり、かつ企業の独自性を持つ「競争領域」の性格が強い。

「新規性・独創性の検証」は、「純粋な学術的価値 (論文) の検証」と「創薬研究としての可能性の検証」の2つの面がある。そして、「純粋な学術的価値 (論文) の検証」は「非競争領域」と「競争領域」の両方の性格がある。一方、「創薬

研究としての可能性の検証」は製薬企業各社のポートフォリオと実用化に向けた戦略により異なることから「競争領域」の性格が強い。以上の考察結果を表2に示す。

表2 投資要件、検証内容とその性格（領域）

投資の要件	検証内容	主な領域
科学性 (データの充実度)	論文の再現性検証	非競争領域
	創薬POCの検証	非競争領域 競争領域
新規性・独創性	純粋な学術的価値（論文）の検証	非競争領域 競争領域
	創薬研究としての可能性の検証	競争領域

出所)【吉川班】事業検討委員会資料

3-2 アカデミアにおける非臨床データに求められる要件

ア プロジェクトのゴール設定の共有

製薬企業間での技術移転に際しては、薬理試験、製剤を始めとする製造に関する各種試験、非臨床試験など、製品としての評価を行うためのデータをパッケージとして提供し、新薬候補物質の薬効の科学的な検証、製造物としての検証そして、製品としての経済性について検証し、導入の可否を決定する。アカデミアからの技術移転の際には非常に新しい研究成果が目を引くものの、製造物としての新薬候補化合物自体の化学構造の検討が不十分であったり、対象とする疾患や臨床現場での使用方法が十分検討されていなかったりするため、経済性の検証も困難である。このギャップを埋めるために産学連携のための競争的資金を用いてデータを取得することになるが、データの再現性などの信頼性が不十分であったり、技術移転の鍵となるデータが取られていなかったりというケースが散見される。今回の事業でも製薬企業の評価担当者からは

- ① 製薬企業を満足させるデータパッケージを大学で作成することは、資金的な課題が大きく実現可能性が高くない、
- ② 大学で取得された非臨床データは取り直しせざるを得ないケースが多く、単純にデータの有る無しでは議論できない、

と言った声が聞かれた。一方で、

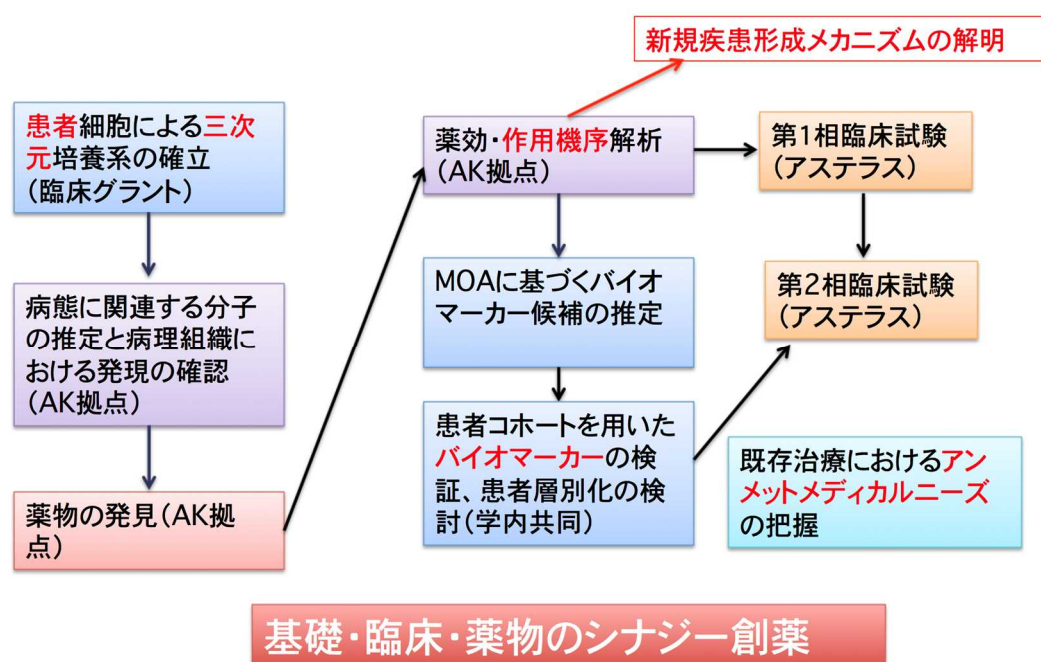
- ③ 科学的に素晴らしい研究成果であれば、非臨床のデータの量について重きを置かない、

と言った意見も得られた。さらに技術移転の成功例を観察することによって、

- ④ 臨床サンプルを用いたデータによって臨床での効果が予測できれば、非臨床のデータが不十分でも製薬企業自らが検証作業に乗り出す、

という傾向もわかってきた。上述の③からはアカデミアの考える「研究成果」と創薬の上での「研究成果」を見極める必要がありさらに、④からは具体的な疾患と患者がダイレクトに見える、という優位性が有る（図1）。

図1 「次世代免疫制御を目指す創薬医学融合拠点（AKプロジェクト）」における関節リウマチ薬の創薬研究の分析



出所）【小柳班】分担研究者 早乙女作成

京都大学における継続的な関節リウマチを対象とするコホート研究グループ（KURAMA コホート）および整形外科の協力の下、AKプロジェクトの吉富浩之准教授のグループ（当時、現京都大学整形外科）は患者細胞を用いた薬物の評価系を構築した。AKプロジェクトでの治療薬候補薬物の発見の後、薬効・作用機序解析から迅速にアステラス製薬での第1相臨床試験へ以降できたことの要因の一つが、患者細胞を用いた研究の成果と考えられた。通常の創薬研究と異なり、非臨床試験での動物実験との種差の懸念がなくかつ、治療対象として想定されている患者の細胞を用いていることから臨床における治療の蓋然性が高い（参考：実験医学 2017年2月号 Vol. 35 No. 3 「学」の視点－アカデミアでの創薬シーズと人材のインキュベーション－京都大学の取り組みを例に」 早乙女周子，寺西 豊，成宮 周）。

これらに共通しているのは、創薬の上での「ゴール」が見え、それに対して自らが実施すべき作業を製薬企業側が明確にイメージできるための材料であることが推察された。つまりアカデミアの技術移転担当者も、技術導出の際に製薬企業担当者と共通の評価基準を持つことが重要であると考えられる。海外のプログラムの調査研究により、スタンフォード大学の SPARK プログラムでは、製品開発の際の Target Product Profile (TPP) を研究開発の指標（例を表 3 に示す）としており、これを企業とのコミュニケーションにも利用している。

そこで、本研究において、独自の TPP のひな型を作成し、創薬プロジェクトのコンサルティングへの活用を検討した。

表 3 創薬研究の技術移転に用いる Target Product Profile の例

製品の種類 Product Description	・ 薬剤の種類（低分子、ペプチド、抗体） Type of agent (small molecule, peptide, Ab)
	・ 標的分子の情報（新規性、有用性） Proposed target
	・ 既存の薬剤との比較 Comparison with current therapeutics
対象疾患と用法 Indications & Usage	適応症—複数の場合は最も代表的な適応症を明記 Clinical indication(s) - if more than one, specify lead indication
	・ 対象とする患者集団 Intended patient population
	・ 臨床開発計画の概要 Outline clinical development plan
用法・用量 Dosage & Administration	・ 投与経路等 Dosing amount, route, frequency, etc
安全性と毒性 Safety and Toxicity	・ 予想される既知のターゲットおよびオフターゲットの安全性についての懸念 Known on-target or off-target predicted safety concerns
	・ 望ましい／実現可能なTherapeutic window Desired/achievable therapeutic window

出所)【小柳班】研究開発代表者 小柳作成

イ 研究開発ステージで達成するマイルストンの設定

創薬研究において、TPP を踏まえ、各研究テーマの開発ステージを把握し、そのステージをクリアするために必要な項目を設定することは研究を推進するために必須である。DSANJ に参画する製薬企業の研究開発責任者の意見も踏まえ、研究開発ステージの整理を試みた。

ステージは理化学研究所（以下、理研）の創薬・医療技術基盤プログラムで用いられている定義を準用した。理研の定義を図 2 に示す。

図2 理研創薬・医療技術基盤プログラムでの研究開発ステージ設定



S0: ターゲットを同定した段階

S1: スクリーニング系を構築し、スクリーニングを実施している段階

S2: ヒット化合物を発見し、シードへ展開している段階

S3: 有望な創薬シードが見つかり、リードへ展開している段階

L1: 動物試験で効果を示すリード化合物を発見し、最適化を行う段階

L2: いくつかの有望な化合物を同定し、non GLP試験に進めるために最適化を進めている段階

L3: non GLP試験によってP0候補化合物を選択する段階

P0: GLP試験によってP1候補化合物を選択する段階

P1/P2/P3: 臨床試験のPhase I/II/IIIに対応

出所) 理化学研究所ホームページ (<http://www.riken.jp/dmp/contents3b.html>)

理研の定義では、更に詳しく各項目を説明しているが、アカデミア研究者にはわかりづらいと考えられたため、DSANJに参画する製薬企業の意見を基に、コンセプトとして研究開発ステージのマイルストーンを表4の通り設定した。

表4 研究開発ステージでのマイルストーン

新薬研究開発事業におけるPoM (Proof of Mechanism)、PoC (Proof of Concept) までの各研究開発ステージで達成するマイルストーン概要 (案)

研究開発 ステージ	各研究開発ステージで達成するマイルストーン		DSANJにおける 確認項目
S0	a	創薬標的の着想から研究計画の策定	研究コンセプト
	b	創薬標的の発見と同定	推定メカニズム
	c	創薬標的のin vitro検証	in vitroでの創薬標的の検証
	d	創薬標的のin vivo検証	in vivoでの創薬標的の検証
S1	a	アッセイ系の構築	アッセイ系の構築
	b	HTSスクリーニング系の構築	HTSスクリーニング系の構築
	c	化合物のスクリーニング	スクリーニング
	d	ヒット化合物 (活性・化学構造から有望と考えられる化合物) の選択	ヒット化合物
S2	a	シード化合物 (一連の誘導体に同種の活性が認められる化合物) へ展開	シード化合物
S3	a	シード化合物からリード化合物 (構造変換により活性・選択性・毒性・物性などの改善を見込める化合物) へ展開	リード化合物
L1	a	動物試験で効果を示すリード化合物を発見し、最適化	in vivoで活性を発現する化合物
L2	a	いくつかの有望な化合物を同定し、non GLP試験に進めるために最適化	複数のP0候補化合物の探索
L3	a	non GLP試験 (薬効薬理・ADMETox・物性) の実施とP0候補化合物を選択	P0候補化合物
P0	a	GLP試験 (薬効薬理・ADMETox・物性など) の実施とP1候補化合物を選択	P1候補化合物
P1	a	化合物のPoM獲得	臨床 (治験) データ
P2	a	化合物のPoC獲得	臨床 (治験) データ
X	a	S0、S1のキーとなるデータの再現性確認	再現性保証

出所) 【吉川班】事業検討委員会 資料

S0 は、「a. 創薬標的の着想から研究計画の策定」、「b. 創薬標的の発見と同定」、

「c.創薬標的の in vitro 検証」、「d.創薬標的の in vivo 検証」で構成される。

S1 は、「a.アッセイ系の構築」、「b.HTS スクリーニング系の構築」、「c.化合物のスクリーニング」、「d.ヒット化合物（活性・化学構造から有望と考えられる化合物）の選択」で構成される。

S2 は、「シード化合物（一連の誘導体に同種の活性が認められる化合物）への展開」である。

S3 は、「シード化合物からリード化合物（構造変換により活性・選択性・毒性・物性などの改善を見込める化合物）への展開」と考えられる。

L1 は、「動物試験で効果を示すリード化合物を発見し、最適化」である。

L2 は、「いくつかの有望な化合物を同定し、non GLP 試験に進めるために最適化」である。

L3 は、「non GLP 試験（薬効薬理・ADMEToX、物性）の実施と P0 候補化合物を選択」である。

P0 は、「GLP 試験（薬効薬理・ADMEToX、物性）の実施と P1 候補化合物を選択」である。

P1 は、「化合物の PoM (Proof of Mechanism) 獲得」である。

P2 は、「化合物の PoC (Proof of Concept) 獲得」である。

なお、本稿では説明を省略するが、S0 から P2 までの各項目を細分化したものをチェックリスト（別添 1）として整理した。

ウ 創薬開発専門用語の整理

技術移転のための発表会、直接の面談、あるいは共同プロジェクトを進めるにあたり、一見順調に進んでいる交渉が突然上手く行かなくなることがある。過去には大学、特に医学部などでのアカデミア研究者が社会的な影響力から、議論を強く誘導する傾向にあったが、昨今ではアカデミア側も出口戦略を強く意識しているために、共同プロジェクトを成功させるために腐心している。創薬開発は一見するとアカデミアでの基礎研究との共通点が多いため、双方が共通の用語をその背景とともに理解していると思いがちであるが、実際には双方が異なる理解を持っており、議論がかみ合わず、結果として効率的な技術移転や共同プロジェクトの進行を妨げている。この用語の課題には言葉の誤解とともに、略号や、医薬品製造の用語のようにアカデミアでは全く触れることのない用語も含まれている（例を図 3、4 に示す）。産学双方が双方の理解度合いを正確に測りつつ適切な情報のやり取りを行うことも重要である。

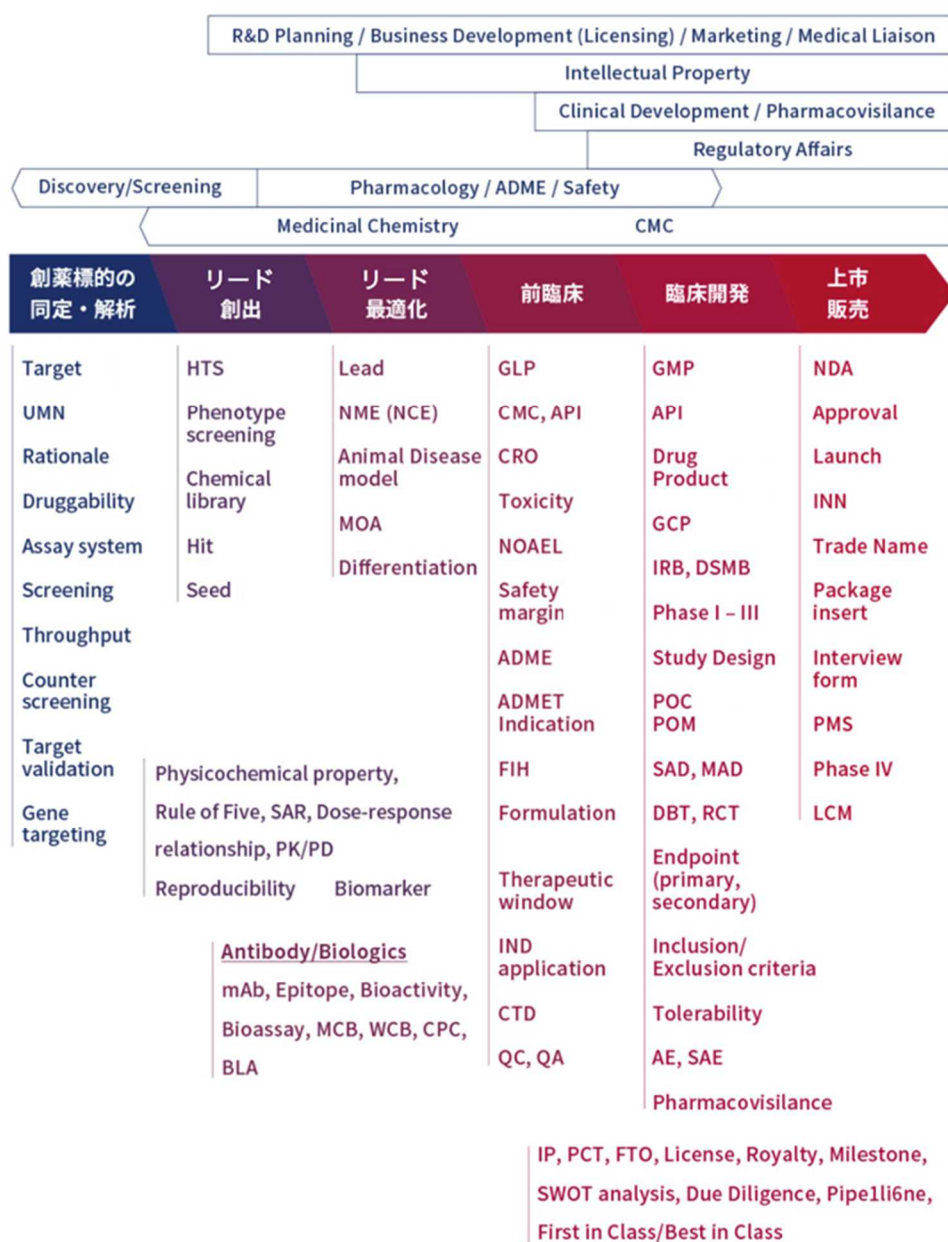
図3 アカデミアと企業での用語の使い方の違いの一例

ターゲット/Target	
アカデミア/Academia	企業/Industry
- 分子標的医薬のような単一の遺伝子、タンパク質をイメージしており、学術的な研究成果から「疾患と関連がある」程度の研究成果でも「創薬標的となりうる」としてターゲットと呼ぶことも多い。 - 製薬企業と同様の感覚を持つ研究者もいるが、一つのターゲットに対しては活性化/阻害剤、核酸、抗体、生物製剤など、あらゆる可能性を拡げて議論している。 - 開発費用のことは考えない。	- 種々の疾患モデルで評価されており、治験での評価に耐えることが期待できるもの、生物学的な現象を指す。 - 長年かかってその有用性は検証されと考えられており、βブロッカー、HMG-CoA還元酵素のように長年かかってその有用性や、阻害/活性化などの介入方法が判明することも多い。 - 開発に当たる経済的な合理性も評価の大きなポイント。 - 最近では「創薬ターゲットが枯渇しつつ有る」と言った表現もされている。
POC	
アカデミア/Academia	企業/Industry
「概念の証明（Proof of Concept）」を言葉通り解釈している。 - 企業側はPhase II終了をPOCとして規定していることはわかっているが、「創薬ターゲットへの介入が疾患モデルで治療効果を示した」段階で「POC」、あるいは「動物POC（Animal POC）」という造語で表現し、Scientificに証明したデータを提示することが多い。	- 新薬候補物質が臨床試験のPhase IIである程度の有効性と安全性が示された状態を示し、開発品の事業性の判断の大きな分岐点と捉えている。Phase III（検証試験）の試験デザイン（患者数、エンドポイントなど）の根拠となる。 - 非臨床、臨床試験それぞれの成功確率の低さから、企業側はアカデミアのように幅広い用法は想定しておらず、「動物POC」という表現はあくまでも基礎研究段階として捉えている。 「POCを取得する」「POCを得る」などと使い、「ポック」ということも多い。

多くの用語でアカデミア側は用語の意味を論理的に理解するが、企業側は経験的にその用語に付随する作業や評価基準を有しており、より「創薬における」使い方をしている。企業間、部署間でもその使い方に若干の違いが見られるので、対話している相手方の立場を理解する必要がある。

出所)【小柳班】研究開発代表者 小柳作成

図4 創薬に用いられる専門用語、略号



言葉の意味自体は単純であるが、それぞれのステージでの作業の知識の有無で使い方が異なることが多い。上流（左手）の用語は比較的アカデミアでも馴染みがあるが、その理解の背景が産学官で異なる。下流（右手）の用語についてはアカデミアに説明する際には、その意味と背景を説明しなければ、正確に通じていない可能性が大きい。

出所）【小柳班】研究開発代表者 小柳作成

3-3 データパッケージの事例

ア アカデミアで考えうるデータパッケージ（非臨床段階）

アカデミアでCROへの試験委託をベースとして非臨床段階での技術移転のためのデータパッケージについて議論し、一例を表5の通り作成した。製薬企業ではある程度同時並行で実施可能であったり、社内のリソースを用いるために課題と思われなかったりするような試験であっても、大学では個別の試験すべてに経験

も資金も持ち合わせていない。さらに限定的な資金を配分するために優先順位を付ける必要がある。

表5 アカデミアで想定しうる非臨床段階のデータパッケージ

新薬研究開発事業における各研究開発ステージで達成するマイルストンの確認シート（実施済項目にチェックを入れる）（案）

研究課題名		所属機関	代表者名
研究開発 ステージ	各研究開発ステージで達成するマイルストーン	実施済 項目	DSANJにおける 確認項目
S0	a 創薬標的の着想から研究計画の策定		研究コンセプト
	b 創薬標的の発見と同定 （例）新規/既存標的（受容体、酵素等）と生物現象（病態）との新しい関係の発見		推定メカニズム
	創薬標的のin vitro検証		in vitroでの創薬標的の検証
	・ siRNA、antisenseなどを使用して in vitro PoMの検証		
	・ 当該標的（受容体、酵素等）の薬に繋がる作用の検証		
	c 種差の情報収集（ヒトへの外挿性等の調査：遺伝子配列やタンパク質のアミノ酸配列等）		
	・ 既存薬（試薬）との比較		
	・ 患者さん由来の細胞（組織）を用いた当該標的の薬に繋がる作用の検証		
	・ 病態との関係を明確に示すデータまたは文献情報（重篤な副作用に繋がる可能性も含む）		第一適応疾患・TPP・市場
	創薬標的のin vivo検証		in vivoでの創薬標的の検証
S1	・ siRNA、antisense、KOなどを使用して in vivo PoMの検証		
	d 在 vivo での当該標的（受容体、酵素等）の薬に繋がる作用の検証		
	・ 病態モデル動物の作成		
	・ 既存薬（試薬）との比較		第一適応疾患・TPP・市場
	アッセイ系の構築		アッセイ系の構築
	・ 当該標的（そのサブタイプ）に作用する物質を検出できる系の検討		
	a 種差の確認		
	・ スループットが高い系の構築		
	・ カウンターアッセイ系の構築と評価		
	b HTSスクリーニング系の構築		HTSスクリーニング系の構築
S2	系の精度：①CV値が10%以内、②S/B比が最低2以上、③Z'-factor が0.5以上		
	c 化合物のスクリーニング（ライブラリーの提供元／種類、化合物数）		スクリーニング
	d ヒット化合物（活性・化学構造から有望と考えられる化合物）の選択		ヒット化合物
	・ ヒット化合物の検証（①非細胞（酵素など）、②細胞レベル（IC ₅₀ or ED ₅₀ ）、③選択性、④再合成による構造確認）		
S3	・ 検証結果をもとにヒット化合物を選択		
	シード化合物（一連の誘導体と同様の活性が認められる化合物）へ展開		シード化合物
	・ ヒット化合物の周辺化合物の合成と評価（活性、in vitro ADMEプロファイリング、化学構造上の問題の有無等）		合成展開の可能性
L1	・ シード化合物の選択		
	シード化合物からリード化合物（構造変換により活性・選択性・毒性・物性などの改善を見込める化合物）へ展開		リード化合物
L2	a 構造変換による活性の増強、ADMETox等の問題点の把握、その問題解決に向けた検討		
	・ リード化合物の選択		
L3	動物試験で効果を示すリード化合物を発見し、最適化		in vivoで活性を発現する化合物
	a リード化合物の最適化と問題解決		
P0	・ 物質特許性の調査		
	いくつかの有望な化合物を同定し、non GLP試験に進めるために最適化		複数のP0候補化合物の探索
	a 動物試験で効果を示す数個のケモタイプの最適化と問題解決		
	・ Gold Standardとの薬効比較		Gold Standardとの差別化
P1	・ ADMETox・物性プロファイリング		プロファイル
	・ 物質特許性の確認		物質特許性
P2	a non GLP試験（薬効薬理・ADMETox・物性）の実施とP0候補化合物を選択		P0候補化合物
	b 大量合成法（産生法）の確立		大量合成法（産生法）
P3	a GLP試験（薬効薬理・ADMETox・物性など）の実施とP1候補化合物を選択		P1候補化合物
	b GLP大量合成法（産生法）の確立		GLP大量合成法（産生法）
P4	c 剤形検討		
	a 化合物のPoM獲得		臨床（治験）データ
P5	b 剤形の確定		剤形
	a 化合物のPoC獲得		臨床（治験）データ
X	a S0、S1のキーとなるデータの再現性確認 （例）CROまたは製薬企業で実施		再現性保証

出所）【小柳班】研究開発代表者 小柳作成

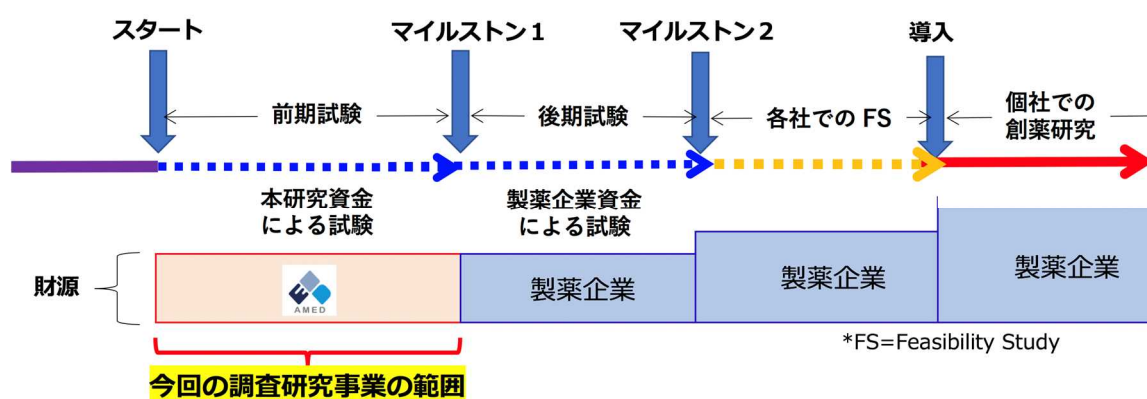
イ 創薬基盤技術におけるデータパッケージ取得事例（実証試験）

本事業では、3-1 で明らかにした製薬企業の投資要件を基に、製薬企業の創薬基盤技術への投資を促進するための試験計画を実証試験3 ケースそれぞれで立案し、実行した。立案にあたっては、国内主要製薬企業の協力を得て構成する事業検討委員会（以下「事業検討委員会」とする）において、技術導入側からの十分な議論を行った。

実証試験では、D-Bio で過去に招聘された案件のうち面談社数が 9～12 件（D-Bio 全体の平均面談数は 5.4 社／案件（2010 年 4 月～2017 年 3 月末まで））と多くさらに製薬企業の評価が高かった一方で、共同研究契約（技術の導出）には至らなかった 3 案件を選択した。3 案件とも予算と期間内での達成を目的として「細胞膜透過薬剤送達技術（以下、単に「DDS 技術」とする）」を選択した。

製薬企業の投資を目指して、本研究資金による試験（今回の調査研究事業の範囲）を前期試験とし、前期試験の成功をマイルストーン 1 の達成とした。次に、製薬企業資金による試験を後期試験（今回の調査研究事業の範囲外）とし、後期試験の成功をマイルストーン 2 の達成とした。その後、出資製薬企業各社での実用化検証（FS：Feasibility Study）、導入と個社での創薬研究、の流れを設定した（図 5）。以下に個別ケースの 3 事例を示す。

図 5 データパッケージ取得の実証試験の設計



出所)【吉川班】事業検討委員会 資料

イ-1 ケース 1（企業からの出資達成）

ケース 1 の DDS 技術は、複数の論文でその実用性が当該研究者により発表されていたが、論文のデータは製薬企業を含む第三者によって追試がされていない状況であった。事業検討委員会での技術導入の観点からの議論の結果、前期試験では、製薬企業への導出のためのデータパッケージの設計として、in vitroでの論文データの再現性を第三者（CRO）によって確認することにより『『科学性』における『論文の再現性検証』』を実施することとなった。また、「細胞を用いた安全性の検証」と「多種（低分子、中分子、高分子）の物質を用いた検証」の実験の追加により『『新規性・独創性』における『創薬研究としての可能性の検証』』を実施することとなった。

前期試験では、予備実験において、論文の再現性が CRO で一部取得できない事例が発生した。これに対して、CRO の責任者（本研究の分担研究者）がアカデミア PI と結果について議論し、その原因を同定し再実験を行い、論文データを再現することができた。アカデミアのデータの再現性の検証試験には、アカデミア PI の積極

的な関与が必要であることが示唆された。以上により、マイルストーン 1 を達成し、製薬企業への出資募集を実施した。

後期試験では、製薬企業の出資を引き出すため、製薬企業の関心を高める試験計画を策定した。具体的には、特定の投与経路における in vivo での『科学性』における『論文の再現性検証』と『新規性・独創性』における『創薬研究としての可能性の検証』の実験を計画した。

マイルストーン 1 達成の試験データとマイルストーン 2 達成に向けた後期試験の計画を DSANJ 参加製薬企業 34 社に開示し出資を募集したところ、うち 15 社がマイルストーン 1 達成の試験データの閲覧を希望し、最終的に 4 社が出資するに至った。試験データを閲覧した上で出資を見送った製薬企業にヒアリングしたところ、「前期試験で選択された物質（低分子、中分子、高分子）が自社化合物とモダリティー（性質、大きさなど）が異なり距離があった」「後期試験の計画が自社化合物の想定する投与（送達）経路ではなかった」等の意見が寄せられた。

製薬企業 4 社の出資を集めることに成功したことから、その資金を用いてマイルストーン 2 を達成するための in vivo 試験を実施し、結果マイルストーン 2 も達成した。現在、出資製薬企業 4 社が本格的に技術導入を検討中である。後期試験のデータは、出資企業に対するインセンティブ（経済的動機付け）として、出資企業にのみ開示された。

イ-2 ケース 2

ケース 2 の DDS は、アカデミア PI の独自の技術により発見され、未だ論文化されていない（特許は出願済）。

当初、前期試験では本 DDS とつなぐ化合物を製薬企業の自社化合物とすることを提案したところ、「他社化合物で検証試験を実施してもそのデータを評価できない」、「各製薬企業の秘密情報の開示につながる可能性がある」、「DDS と化合物の複合体が新規物質の発見となった場合、新たな知的財産が発生する可能性がある」等の意見が出され、この提案は却下となった。

結果として、「『新規性・独創性』における『創薬研究としての可能性の検証』は断念し、アカデミア PI との議論及びアカデミア PI の意向を踏まえ、既に取得されたデータとの連続性、あるいは試験の確実性を重視し、本 DDS とつなぐ化合物はアカデミアでデータが取得された既知化合物を選択した。これを事業検討委員会において再度議論した結果、前期試験では、製薬企業への導出のための不足データパッケージの設計として、「アカデミアデータの再現性を第三者によって確認」することにより「『科学性』における『論文（未発表）の再現性検証』のみを実施」することとした。

前期試験で再現性が得られ、マイルストーン 1 を達成した場合、製薬企業への出資を募集し、その出資が達成した場合には、in vivo での試験を計画することとした。

ケース 2 の DDS の実験は、アカデミアの実験法を使用し CRO で実施した。その際

ケース 1 の反省を踏まえ、アカデミア PI との実験方法の詳細条件を事前に詰めて行った。

結果として、in vitro におけるデータの再現性を確認（科学性の検証）し、マイルストーン 1 を達成した。現在、出資を呼び込む後期試験の実験計画を策定している。

イ-3 ケース 3

ケース 3 の DDS 技術も、アカデミア PI 独自の技術により発見されたものであり、未だ論文化されていない（特許は出願済）。

当初、本ケースでは、科学性（再現性）の検証に加え、「DDS と化合物をつないだ状態（この化合物との複合体が医薬品として上市される際の DDS 製剤となる）での細胞膜透過性の検証」を実験に加え、『新規性・独創性』における『創薬研究としての可能性の検証』を実施する予定であった。しかし、ケース 3 の DDS と化合物とをつなぐ技術（以下、リンカー技術）を CRO が用いるためには、費用と技術的難易度が問題となりこの検証は断念した。

このことから、DDS 技術などの創薬基盤技術は、当該技術だけでは不完全であり、医薬品として上市されることを想定した複数の周辺技術（今回のケースの場合はリンカー技術）も重要であることが確認された。

この結果を事業検討委員会において議論し、ケース 3 の DDS 技術においても、『科学性』における『論文（未発表）の再現性検証』のみを実施することとなった。

前期試験で再現性が得られ、マイルストーン 1 を達成した場合、製薬企業への出資を募集し、その出資が達成した場合には、in vivo での試験を計画することとした。

ケース 3 の DDS の実験は、製薬企業での標準的な実験法を使用し CRO で実施した。しかしながら、CRO ではケース 3 の論文（未発表）の再現性は検証できなかった。アカデミア PI とも議論したところ、アカデミアではマウスで試験を実施した一方で、今回の実験では、製薬企業で一般的に用いられているラットを用いたことから、吸収性機構の種差によるとの結果に至った。アカデミアから製薬企業に技術導出する際には、提示する試験データに動物の種差の観点も考慮する必要がある。特定の種のみでデータが確認されても人への外層性の面からはリスクがあることが確認された。以上により、ケース 3 は終了することとした。

イ-4 まとめ

事業検討委員会において、不足データパッケージを取得するための試験計画を具体的な 3 つのケースを基に技術導入の観点から議論したところ、全てのケースで「科学性」の検証については、「論文の再現性検証」に絞られた。「創薬 POC の検証」にまで広げなかった理由は、本研究事業の予算額が限定されており、かつ「創薬 POC の検証」は企業によっては開示を躊躇する競争領域の性格の強い部分

もあると判断したためである。本実証試験は原則として試験内容を開示する性格のものであったことから「創薬 POC の検証」は断念した。今後のエコシステム構築に向けて議論が必要である。「新規性・独創性」の検証については、「創薬研究としての可能性の検証」にポイントを絞った。「純粋な学術的価値（論文）の検証」にまで広げなかった理由は、学術的な基礎研究の側面が強く、今回の実証試験の性格と異なる判断したためである。

以上、実証試験における検証ポイントおよび不足データパッケージの設計を表 6 にまとめる。

表 6 実証試験における検証ポイントおよび不足データパッケージの設計

ケース	性質	検証内容	不足データパッケージの設計・試験計画		
			前期試験	後期試験	製薬企業でのFS
ケース1	科学性	論文の再現性の検証	論文化されたデータの in vitro での再現性を第三者（CRO）によって確認。	論文化されたデータの in vivo での再現性を特定の投与経路に絞って、第三者（CRO）によって確認。	◎ 出資製薬企業各社にて 本技術導入を検討中。
		創薬POCの検証	実施せず	実施せず	
	新規性・独創性	学術的価値の検証	実施せず	実施せず	
		創薬研究としての可能性の検証	細胞を用いて ・DDSの安全性を検証する。 ・多種（低分子、中分子、高分子）の化合物を送達できるかを検証。	動物を用いて ・特定の投与経路に絞って化合物を送達できるかを検証。	
ケース2	科学性	論文の再現性の検証	論文化予定のデータの in vitro での再現性を第三者（CRO）によって確認。	○ 出資を呼び込む試験計画を策定し、出資を募集中。	
		創薬POCの検証	実施せず		
	新規性・独創性	学術的価値の検証	実施せず		
		創薬研究としての可能性の検証	製薬企業の自社化合物を用いてデータを取得する。 ⇒競争領域の性格が強過ぎたため断念。		
ケース3	科学性	論文の再現性の検証	論文化予定のデータの in vitro での再現性を第三者（CRO）によって確認。	種差の関係で再現性を確認できず。 ⇒前期実験を終了。	
		創薬POCの検証	実施せず		
	新規性・独創性	学術的価値の検証	実施せず		
		創薬研究としての可能性の検証	DDSと化合物との複合体を作成し、データを取得する。 ⇒技術面および予算面から断念。		

◎は民間資金による in vivo 試験、○は本研究資金による in vitro 検証試験に成功したことを示す。

出所)【吉川班】事業検討委員会資料を基に吉川・寺下・松本・橋爪 作成

実証試験 3 ケースの結果を図 6 に示す。ケース 1 と 2 でマイルストーン 1 を達成した。一方、ケース 3 においては達成できなかった。この結果は、アカデミアの論文データがその先端性から一定の再現性の課題を内包せざるを得ないことに起因している。本事例を創薬技術の導入側（製薬企業）の観点から捉えると、約 3 割（3 ケースのうち 1 ケース）の投資リスクを回避できたと結論づけることができる。

また、ケース 1 では、「製薬企業複数社による出資」を達成し、更に企業導入検討という大きな成果への可能性も出てきた。このことは、導入側のニーズを踏まえた試験計画を立案し、製薬企業のインセンティブ（経済的動機付け）を設定することにより、製薬企業の何らかのコミットメントを引き出すことができる可能性を示す。

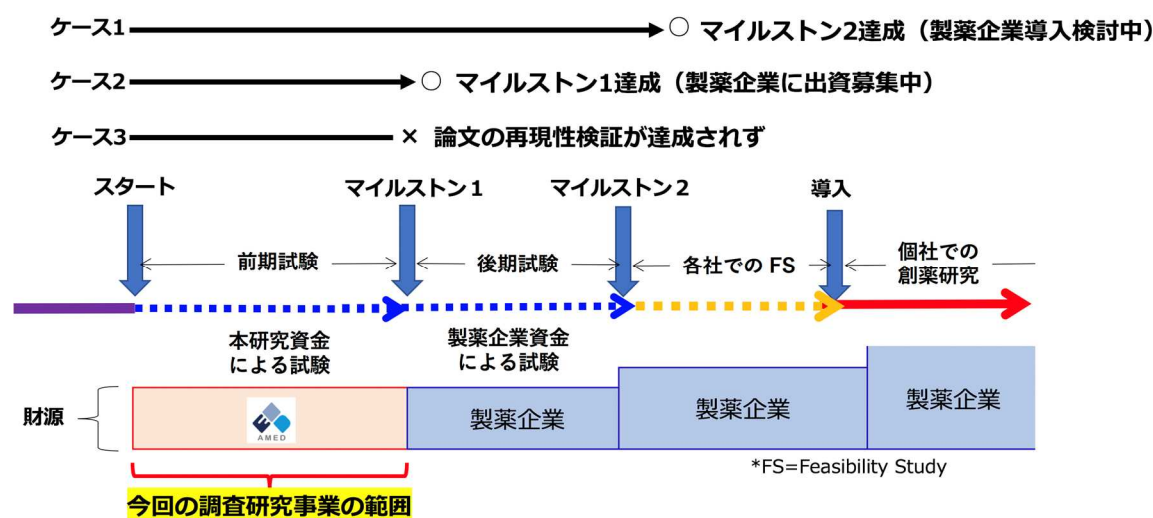
特筆すべきは、製薬企業の出資を引き出すためには、「製薬企業ニーズの最大公約数的な検証試験」と「個別製薬企業の導入ニーズを想定した競争領域の性格の強い

検証試験」の両方を立案することの重要性である。そのことは、前期試験の結果に15社が関心を持ち閲覧した一方で、出資が4社となった事実と、出資を見送った企業の理由として、後期試験が自社化合物（自社創薬戦略）のモダリティーや想定する投与経路と合致しなかったことが確認されたことから推察される。

限られた予算内で技術導出入の達成に向けた試験計画を立案、実行するためには、製薬企業ニーズの最大公約数的な試験を重ねながら科学性を検証しつつ、実行主体者がその試験データを開示しながら製薬企業各社のニーズを十分に把握した上で、創薬技術・シーズの価値を高めるための競争領域下のデータパッケージを取得するマイルストーン型のプロセスが必要である。

今回は本研究事業の予算額が限定されたため3ケースしか実証試験を実施できなかったが、今後、このような事例を積み重ね検証することにより、科学的にエコシステムを構築し、かつそのシステムの価値を高め続けていくことができると考えられる。

図6 実証試験3ケースの結果



出所）【吉川班】事業検討委員会 資料

3-4 創薬技術・シーズに対する企業投資を促進する仕組みの検証

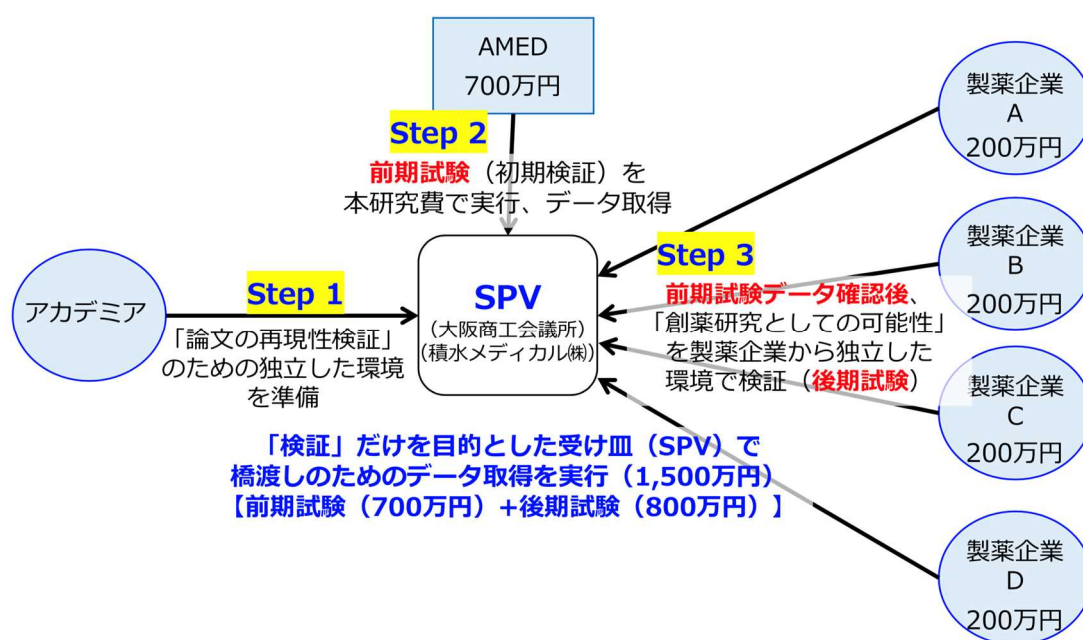
製薬企業の投資判断要件の分析結果のとおり、製薬企業の投資を引き出すためには「『科学性』に基づく『新規性・独創性』の検証」が必要である。アカデミアの創薬技術シーズの実証試験にあたり、創薬技術・シーズの製薬企業への導出を促進する仕組みについて検討を行った。

事業検討委員会を中心とした製薬企業にヒアリングをしたところ「製薬企業のニーズを踏まえて検証試験を実行できる中立的（アカデミアでも製薬企業でもない）な受け皿が必要」、「『新規性・独創性』で価値が見出され知的財産等の権利が発生した場合、権利が散逸しないように特定目的の受け皿で第三者検証されることが好ましい」との意見が聞かれた。独立性の課題はケース2において新規性・

独創性の検証を断念したこととも一致する。

そのため、今回は製薬企業の投資（導入）を促進する仕組みとして、特定目的の受け皿（Special Purpose Vehicle：SPV）の概念を活用した。具体的には大阪商工会議所を主体とする SPV を擬似的に組成し、SPV がアカデミア側と契約し、当該創薬基盤技術の特許権の一時的確保と検証する権利を取得する仕組みを構築した。また SPV が製薬企業側と個別に契約し、出資製薬企業だけに検証データを開示する仕組みを構築した。スキームを図 7 に示す。

図 7 実証試験 3 ケースで検証した産学連携の仕組み



出所）【吉川班】事業検討委員会 資料

SPV の導入により、「論文の再現性検証」をアカデミアから独立して実行し、また、競争領域の性格の強い「創薬研究としての可能性の検証」を製薬企業から独立した環境で実施することができた。今回は新たな知的財産は創出されなかったが、仮に知的財産が創出された際には、大阪商工会議所が特許を出願し、アカデミアに譲渡することにより、権利を元保有者に集約する（権利の散逸を防ぐ）ことが可能になる仕組みとなっている。

また、SPV を活用し製薬企業から独立して検証を実施したことにより「製薬企業による出資の小口化と投資の促進」というメリットも確認できた。

大阪商工会議所が運営する DSANJ が、AMED の支援の下、独立した立場で製薬企業のニーズを収集、分析し、アカデミア創薬技術を検証することにより、創薬エコシステムを構築できる可能性があることが実証できた。この仕組みを一つのモデルケースとして、独占性の高い創薬シーズを扱う場合の課題抽出や実証するための枠組みなどについて、引き続き産学官での議論が望まれる。

なお、事業検討委員会においては、大学や公的研究機関の優れた研究成果から革新的新薬の創出を目指した「実用化研究」をオールジャパンで支援する日本初の創薬支援制度「AMED 創薬支援ネットワーク」を検証の受け皿として、創薬エコシステムを構築することが有効との意見があったことを付言する。

4 創薬イノベーションエコシステムの構築に向けて

4-1 製薬企業側からのエコシステム提案

本調査研究で得られた結論から、製薬企業側から創薬エコシステムの構築にあたっての要件として、次の3点が挙げられる。

- 1) 『科学性』に裏付けられた『新規性・独創性』の検証をアカデミアでも製薬企業でもない検証だけを目的とした受け皿（機関）で実行すること。
- 2) 上記1)を検証するための試験計画に、技術導入側である製薬企業のニーズを十分に反映させること。そしてそのニーズは、製薬企業の最大公約数的なニーズを満たすアカデミアシーズの科学性を担保するデータを開示しながら収集、分析すること。
- 3) 製薬企業からの出資を導き出すためには、導入ニーズの高い製薬企業を意識した競争領域下のデータパッケージを取得すること。

また、上記の要件を満たすためには、検証を目的とした受け皿（機関）に次の3つの機能が必要である。

- ① 製薬企業のニーズを広く収集、分析する機能
- ② 製薬企業のニーズを取捨選択しかつアカデミア PI の意思を尊重して『科学性』に裏付けられた『新規性・独創性』を検証する試験計画を策定し、データパッケージを取得する機能
- ③ ②のデータパッケージ取得にあたって新たな知的財産（特許等）が発生した際にはその手当てができる機能

以上の要件、機能を満たす我が国における既存の機能として「創薬支援ネットワーク 創薬支援推進ユニット（以下、「AMED-iD3 創薬支援推進ユニット」とする）」と DSANJ が挙げられる。

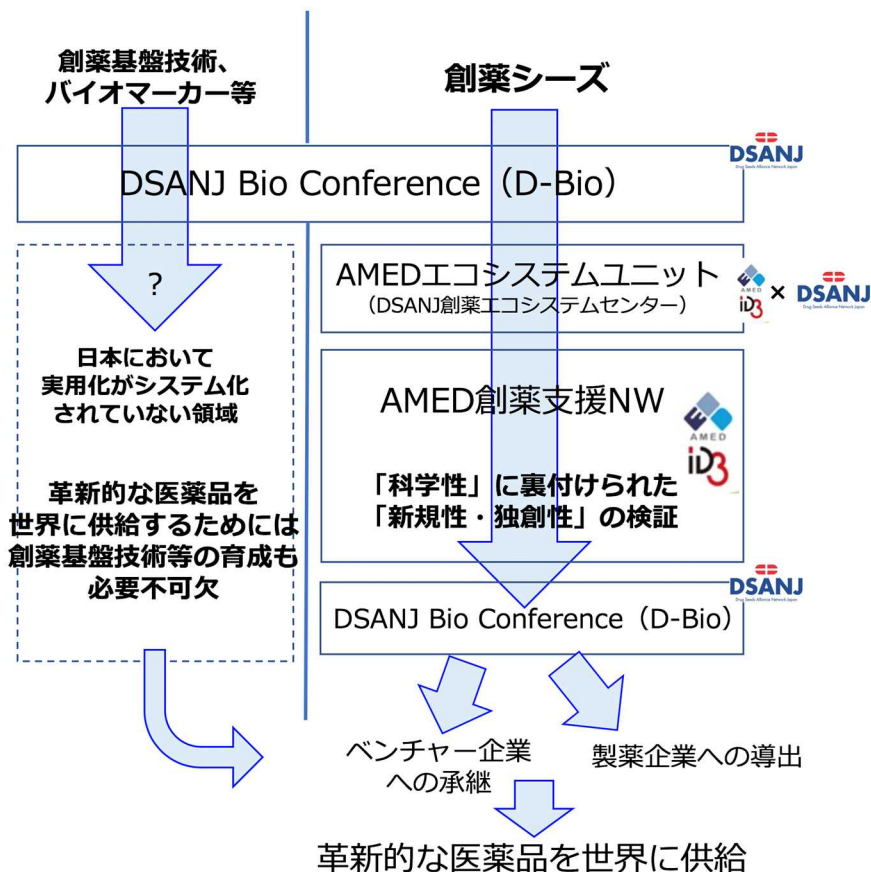
AMED-iD3 創薬支援推進ユニットは、アカデミアでも製薬企業でもない機関であり、検証をするための資金、創薬研究開発に長けた専門家、検証する場（理研、産総研、医薬基盤健康栄養研、民間 CRO 等）の全てを保有し、同ユニットを中心とした活動が産学官連携の一つのモデルと考えられる。

一方、DSANJ は、D-Bio の場で産学の Face to Face ミーティングを推進し、また、DSANJ 創薬エコシステムセンターを立ち上げ、同センターを AMED エコシステ

ムユニットとすることにより、AMED-iD3 の活動を積極的に補完する活動を進めている。

AMED-iD3 創薬支援推進ユニットが製薬企業のニーズを収集する機能としてのDSANJ と連携することにより、製薬企業のニーズを広く収集、分析した上で、アカデミア創薬技術・シーズのポテンシャルを最大化のために製薬企業のニーズを取捨選択し、アカデミア PI の意思を尊重して試験計画を策定し、資金を裏付けとして検証実験することが可能となる。また、検証実験で新たな知的財産が得られた際には、AMED-iD3 創薬支援推進ユニット資金を裏付けとして特許等の手当てが可能となる。なお、AMED-iD3 創薬支援推進ユニットの課題としては、取扱い対象が創薬シーズのみであり、創薬基盤技術やバイオマーカー等は対象外である点である。医薬品研究開発の難易度が上がっている現在、創薬基盤技術やバイオマーカーは革新的医薬品を創出するために相対的にその価値が高まっており、これらの創薬シーズ意外の創薬関連技術のエコシステムの構築も重要である。以上を整理し図 8 に示す。

図 8 AMED-iD3 創薬支援推進ユニットを中心としたエコシステム提案



出所) 【吉川班】事業検討委員会資料を基に吉川・寺下・松本 作成

以上のエコシステムを構築することにより、アカデミア PI は AMED-iD3 創薬支

援推進ユニットの支援の下で、自身の本分である基礎研究あるいは臨床研究（あるいは基礎・臨床研究の両方）に軸足を置きつつ、創薬研究開発（Drug Discovery）の活動を進めることが可能となる。

その創薬研究のプロセスにおいては、次のようなものになると考えられる。

- ①アカデミア PI は、自身の研究で一定の成果が上がった際に、DSANJ（D-Bio）にて製薬企業のニーズを十分に把握する。
- ②AMED エコシステムユニット（DSANJ 創薬エコシステムセンター）の支援を得て製薬企業のニーズに基づく創薬研究計画案を作成し、同案を AMED-iD3 創薬支援ユニットと協議、マイルストーンを設定し、創薬研究を開始する。
- ③創薬研究は AMED-iD3 創薬支援推進ユニットが中心となり、研究管理、知的財産の手当てもなされる。
- ④創薬シーズが AMED-iD3 支援開始時に設定した創薬ステージ（理研定義）に達した段階で、DSANJ（D-Bio）にて製薬企業の評価を得る。
- ⑤DSANJ（D-Bio）で最も創薬研究を推進できる製薬企業に対して、AMED-iD3 創薬支援推進ユニットの強力な支援を得て創薬シーズの導出を図る。あるいは製薬企業との連携を基に創薬シーズをベンチャー企業化し、産業化のスタートラインに立つ。

各創薬のマイルストーンを乗り越えるためには、定期的に DSANJ（D-Bio）において製薬企業のニーズを把握し続けていくことが重要であり、継続的にニーズを把握するにより、創薬研究（Drug Discovery）を効率良く産業化へ繋げることが可能となる。

また、創薬技術シーズの「科学性に裏付けられた新規性・独創性」を高めるため、アカデミア内で共通の教育システムも有効であると考えられ、アカデミア間の非競争領域におけるエコシステムの構築も重要であると考えられる。

今後の我が国における創薬エコシステム構築に向けて、各アカデミア PI が、製薬企業のニーズを把握し AMED の支援を得て、自身の研究（基礎・臨床）だけでなく、創薬研究も推進していける仕組みが構築されることを期待したい。

4-2 アカデミア側からのエコシステム提案

(1) 海外における創薬インキュベーションシステムについて

サンフランシスコ・ベイエリア、ボストン、ニューヨークに出向き、現地でのメンタリングプログラム及びインキュベーション施設の見学と調査を行った。その結果、以下の3つのタイプの創薬インキュベーションプログラムが見られた。

- ① スタンフォード大学 SPARK のような大学内での研究を加速するための事業化支援プログラム。
- ② JLAB, Bayer CoLaborator, LabCentral に代表される、企業スポンサーによ

るアーリーステージのベンチャー企業育成プログラム。

③ Tri I-TDI に代表される、大学に付属するが、独立採算で事業化前の技術開発

を製薬企業と実施する新しいプログラム。

これまでの「インキュベーター」と呼ばれる初期技術の支援の仕組みは、ラボスペースと研究費の提供をメインとしていたが、上述の新しい仕組みでは、創業についてのノウハウを共有するメンターのネットワークや、実験をすぐできるようにラボスペースをレンタルする仕組みを備えていたり、実験作業そのものを請け負う仕組みを持っているケースもある。今回は日本での実現可能性を考慮し、スタンフォード大学で行われているトランスレーショナルリサーチ（以下「TR」という。）のトレーニングプログラムである SPARK プログラムを詳細に取材した。同プログラムでは、

- TR の知識の教育（レクチャー）
- 選定された研究プロジェクトへのアドバイス（メンタリング）
- 非臨床試験データ取得のサポート（資金提供）

を行っていた。

このプログラムでは上述した TPP を重視して非臨床試験の試験計画の立案、実施、データ取得、技術移転を実施している。学術誌に投稿された成果を元に 2 年間かけて医師主導治験を開始することを目的としており、IT 系よりは長期間となるが、アクセラレーションプログラムとしての性格を持っている。プログラムの期間後はスタートアップ企業の創業、大手製薬企業へのライセンスアウト等の成果を得ている。2006 年の開始後、スタンフォード大学以外、特にオーストラリア、台湾、ヨーロッパの大学へもこのプログラムの提要进行っており、既に国際的なトランスレーショナルリサーチのネットワークを構築している（図 9）。大学が主体として実施していると言う背景もあり、座学だけでなくトランスレーショナルリサーチを実体験することで、創薬開発に必要な人材育成にも役立っている。

図 9 SPARK プログラム



出所)【小柳班】研究開発代表者 小柳作成

(2) プロジェクトマネージャーの必要性

わが国は、数少ない創薬国の一つであり、またアカデミアにおける創薬研究は、創薬シーズ・技術ともに高度で独自性が高いものも多く、海外からも注目をされているところである。

一方で、各要素技術のレベルは高いものの、それぞれを創薬というプロジェクトとして一つにつなげる仕組みや人材が乏しいのも事実である。

今後、我が国において高い技術力を生かして創薬立国として一定の地位を確保していく上では、産学官連携のプロジェクトをマネジメントできる人材（プロジェクトマネージャーまたはメンター）の育成が急務である。これまでは産学のマッチングを行う「コーディネーター」を中心として活動が行われていたが、創薬分野においては産学の技術のギャップが大きく、一定期間伴走しつつ個々の技術について Feasibility Study のような試験を実施し、技術の確からしさと経済的な成功の可能性について「目利き」を行うことが、海外でも主流となりつつある。そのために今後は伴走型の「コーディネーター」と、様々な技術的な経験や、異なる事業環境での経験を持つメンター集団による助言活動が有効である。

本事業を通じて得られた成果やこれまでの産学官連携プロジェクトでの経験等について、例えば、臨床中核病院等のシーズ保有者や創薬支援ネットワークの支援対象となったアカデミア研究者向けにセミナー等を通じて普及啓発を行ったり、プロジェクトマネージャー人材バンクを構築し、国内の創薬プロジェクトからの要請に応じて派遣ができる仕組みを構築したりするなど新たな取り組みが求められる。

別添

- 1 研究開発ステージでのマイルストーン（チェックリスト）
- 2 研究班活動状況

別添1 研究開発ステージでのマイルストーン（チェックリスト）

新薬研究開発事業における各研究開発ステージで達成するマイルストンの確認シート（実施済項目にチェックを入れる）（案）

研究課題名		所属機関	
		代表者名	
研究開発 ステージ	各研究開発ステージで達成するマイルストーン		実施済 項目
			DSANJにおける 確認項目
S0	a	創薬標的の着想から研究計画の策定	
	b	創薬標的の発見と同定 (例) 新規/既存標的（受容体、酵素等）と生物現象（病態）との新しい関係の発見	
	c	創薬標的のin vitro検証 ・ siRNA、antisenseなどを使用して in vitro PoMの検証	
		・ 当該標的（受容体、酵素等）の薬に繋がる作用の検証	
		・ 種差の情報収集（ヒトへの外挿性等の調査：遺伝子配列やタンパク質のアミノ酸配列等）	
		・ 既存薬（試薬）との比較	
		・ 患者さん由来の細胞（組織）を用いた当該標的の薬に繋がる作用の検証	
		・ 病態との関係を明確に示すデータまたは文献情報（重篤な副作用に繋がる可能性も含む）	
	d	創薬標的のin vivo検証 ・ siRNA、antisense、KOなどを使用して in vivo PoMの検証	
		・ in vivo での当該標的（受容体、酵素等）の薬に繋がる作用の検証	
		・ 病態モデル動物の作成	
		・ 既存薬（試薬）との比較	
S1	a	アッセイ系の構築 ・ 当該標的（そのサブタイプ）に作用する物質を検出できる系の検討	
		・ 種差の確認	
		・ スループットが高い系の構築	
		・ カウンターアッセイ系の構築と評価	
	b	HTSスクリーニング系の構築 系の精度：①CV値が10%以内、②S/B比が最低2以上、③Z'-factor が0.5以上	
	c	化合物のスクリーニング（ライブラリーの提供元／種類、化合物数）	
S2	a	ヒット化合物（活性・化学構造から有望と考えられる化合物）の選択 ・ ヒット化合物の検証（①非細胞（酵素など）、②細胞レベル（IC ₅₀ or ED ₅₀ ）、③選択性、④再合成による構造確認）	
		・ 検証結果をもとにヒット化合物を選択	
		・ シード化合物（一連の誘導体に同種の活性が認められる化合物）へ展開 ・ ヒット化合物の周辺化合物の合成と評価（活性、in vitro ADMEプロファイリング、化学構造上の問題の有無等）	
S3	a	シード化合物からリード化合物（構造変換により活性・選択性・毒性・物性などの改善を見込める化合物）へ展開 ・ 構造変換による活性の増強、ADMETox等の問題点の把握、その問題解決に向けた検討	
		・ リード化合物の選択	
L1	a	動物試験で効果を示すリード化合物を発見し、最適化 ・ リード化合物の最適化と問題解決	
		・ 物質特許性の調査	
L2	a	いくつかの有望な化合物を同定し、non GLP試験に進めるために最適化 ・ 動物試験で効果を示す数個のケモタイプの最適化と問題解決	
		・ Gold Standardとの薬効比較	
		・ ADMETox・物性プロファイリング	
		・ 物質特許性の確認	
L3	a	non GLP試験（薬効薬理・ADMETox・物性）の実施とP0候補化合物を選択	
	b	大量合成法（産生法）の確立	
P0	a	GLP試験（薬効薬理・ADMETox・物性など）の実施とP1候補化合物を選択	
	b	GLP大量合成法（産生法）の確立	
	c	剤形検討	
P1	a	化合物のPoM獲得	
	b	剤形の確定	
P2	a	化合物のPoC獲得	
X	a	S0、S1のキーとなるデータの再現性確認 (例) CROまたは製薬企業で実施	
			再現性保証

出所)【吉川班】事業検討委員会 資料

別添 2 研究班の活動状況

【小柳班】

創薬エコシステム構築のために、2 回の国際シンポジウムを実施し、関連するトピックについて 7 回のセミナーと、アドバイザーグループによるディスカッションを実施した。

<シンポジウム>

- The 1st KYOTO-SPARK Symposium “Construction of a Drug Discovery Ecosystem between Academia-Pharma” を開催した。
 - 日時：2017 年 2 月 15 日（水） 13:00-17:00
 - 場所：京都大学医学部構内芝蘭会館
 - 内容
 - ◇ 成宮周特任教授 京都大学メディカルイノベーションセンター長、Steve Schow 氏 スタンフォード大 SPARK プログラム、Adjunct Professor、Greg McKee 氏 サンディエゴ CONNECT CEO、による特別講演。
 - ◇ 萩原正敏教授 京大医学研究科副研究科長、角栄里子助教 京大附属病院、小柳智義特定准教授 京大医学研究科、早乙女周子特定教授 京大医学研究科、豊本雅靖特定助教 京大医学研究科、による京大内の創薬環境と、KYOTO-SPARK プログラムのご紹介。
 - ◇ iACT、産連本部、京都 iCap でのサテライトミーティングの開催。
- The 2nd KYOTO-SPARK Symposium “Value of Academic Translational Research” を開催した。
 - 日時：2018 年 2 月 14 日（水） 13:00-18:00
 - 場所：京都大学医学部構内芝蘭会館
 - 内容
 - ◇ Jane Tseng 教授 国立台湾大学 SPARK Taiwan Director、Pasi Sorvisto 氏 SPARK Finland Director、Harri Sihto 准教授 ヘルシンキ大学 SARTAR Therapeutics CEO、による特別講演。
 - ◇ 小林亜希子助教 京大医学研究科、西洋平研究員 京大 iPS 細胞研究所、小路弘行特任教授 大分大学医学部、角栄里子助教 京大医学部附属病院、早乙女周子特定教授 京大医学研究科、小柳智義特定准教授 京大医学研究科、による日本の創薬環境と、本研究開発事業の成果発表、KYOTO-SPARK プログラムのご紹介。
 - ◇ 京大病院、でのサテライトミーティングの開催。

<セミナー>

2016 年 8 月 3 日を皮切りに以下の 7 回のトランスレーショナルリサーチのレクチャーを実施し、延べ 246 人の研究者、産学連携担当者、企業の技術導入参加者が参加した。

1. Medicinal Chemistry:

2016 年 8 月 3 日

今後のアカデミア創薬の方向性について-医薬化学の観点から
京都大学学術研究支援室 大菊 鋼 先生

2. Business Development:
2017年9月7日
売れる、事業資金が集まるアカデミアシーズの必要十分条件
京都大学イノベーションキャピタル株式会社 八木 信宏 先生
3. SPARK: How Academic Research can Contribute to Patients' Care
2017年9月21日
Prof. Daria Mochly-Rosen, Stanford University, SPARK Founder and director
4. Toxicology: 医薬品開発における非臨床安全性試験の実際
2017年10月5日
京都大学学術研究支援室 関 二郎 先生
5. “Drug Repurposing” Building from scratch? or Discovery new indication for a drug in hand?
2017年10月13日
Prof. Daria Mochly-Rosen, Stanford University, SPARK Founder and director
6. Business planning: Issues in biopharma innovation & an academic solution, SPARK.
2017年11月8日
Lecture by Mr. Christian Elze, Catenion/SPARK Israel,
7. TPP とともに臨床試験を思い描こう
2017年11月22日
京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター 角 栄里子 先生

【吉川班】

国内製薬企業で構成する事業検討委員会を次の通り開催した。

日付	場所	出席者
2017年3月10日	大阪商工会議所	国内主要製薬企業7社、製薬協、AMED
2017年9月19日	大阪商工会議所	国内主要製薬企業7社、AMED
2018年2月22日	大阪商工会議所	国内主要製薬企業8社、製薬協、AMED

【小柳班・吉川班合同】

本調査研究事業の取りまとめ会議を次の通り開催した。

日付	場所	出席者
2018年1月29日	京都大学 メディカルイノベーションセンター	小柳、早乙女、吉川
2018年3月5日	大阪商工会議所 DSANJ 創薬エコシステムセンター	小柳、吉川
2018年4月13日	京都大学 メディカルイノベーションセンター	小柳、吉川

--	--	--