

導出先候補企業募集要領

DNW-14023

令和元年 12 月 9 日

国立研究開発法人日本医療研究開発機構

創薬戦略部創薬企画・評価課

国立研究開発法人日本医療研究開発機構創薬戦略部創薬企画・評価課（以下「創薬企画・評価課」という。）は、国内の大学や公的研究機関等（以下「大学等」という。）で生み出された研究成果の実用化を加速することを目的として、これらの研究成果のうち、国立研究開発法人日本医療研究開発機構創薬戦略部（以下「創薬戦略部」という。）が医薬品としての実用化の可能性が高いと判断した創薬シーズに対し、創薬のための研究戦略の策定、技術支援、知財管理の実施、企業導出に関する助言など、実用化を目指したシームレスな支援を行う創薬支援推進事業－創薬総合支援事業（創薬ブースター）－を実施しています。

今般、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（以下「AMED」という。）は創薬戦略部が実施する創薬支援推進事業－創薬総合支援事業（創薬ブースター）－による支援テーマ「緑内障を対象とした神経保護薬の探索（課題番号：DNW-14023）」（以下「DNW-14023」という。）を導出テーマとすることとしました。導入後に国内上市を遅滞なく確実に実施することを前提に、医薬品として研究開発する目的で本テーマの導入を希望する製薬企業等を募集の上、最終的に導出先候補企業を選定します。

DNW-14023 は、別途公表している「創薬総合支援事業（創薬ブースター）における導出に関する基本的な考え方」（以下「基本的考え方」という。）に記載のとおり、支援テーマの主任研究者（Principal Investigator）（以下「PI」という。）が製薬企業等と共同研究を開始することを目的として、導出先候補企業を選定します。

◆「創薬総合支援事業（創薬ブースター）における導出に関する基本的な考え方」

URL：<https://www.amed.go.jp/content/000006800.pdf>

1. 目的

医薬品として研究開発する目的で DNW-14023 の導入（PI との共同研究）を希望する製薬企業等を広く募集の上、最終的に導出先候補企業を選定します。

2. 募集・選定の概略と募集期間

導出先候補企業の募集・選定は次の5ステップからなっています。

ステップ1. 導入検討希望企業(DNW-14023に関する詳細情報の提供を希望する企業)

の募集:

令和元年12月9日(月)～令和元年12月27日(金) 正午

ステップ2. 導入検討希望企業(DNW-14023に関するコンフィデンシャル資料の提供

を希望する企業)の募集:

令和元年12月20日(金)～令和2年1月10日(金) 正午

ステップ3. 導入希望企業(ステップ2におけるコンフィデンシャル資料の評価後、導

入を希望する企業)の募集:

令和元年12月20日(金)～令和2年1月31日(金) 正午

ステップ4. 導出先候補企業(導入交渉を開始する企業)の選定:

令和2年2月下旬頃までを予定

ステップ5. 導出先企業の決定:

令和2年3月下旬頃までに導出交渉と導出に関する契約を締結し「導出先企業」を決定する

3. 応募資格

応募にあたっては、次の(1)～(3)の全ての要件を満たすことが必要です。

- (1) DNW-14023に関し、医薬品として研究開発する目的であること。
- (2) 医薬品の研究開発についての十分な知識、経験等を有していること。
- (3) 基本的考え方及び本募集要領を十分に理解していること。

4. 導出先候補企業募集・選定までの手続きの流れ

(1) ステップ1. 導入検討希望企業(DNW-14023に関する詳細情報の提供を希望する企業)の募集:

DNW-14023に関する詳細情報の提供を希望する製薬企業等は、「(別紙1) 詳細情報提供申込書」に記入の上、電子メール等にてAMED 創薬戦略部創薬企画・評価課宛(「6. 問合せ先」参照)に提出してください。(提出期限: 令和元年12月27日(金) 正午)

提出された内容を確認した後に、速やかに詳細情報をお送りします。

(2) ステップ2. 導入検討希望企業(コンフィデンシャル資料の提供を希望する企業)の募集:

ステップ1において詳細情報を評価した結果、導入検討のためにコンフィデンシャル資料を求める場合は、AMED との秘密保持契約の内容に同意いただく必要があります。導入を希望する製薬企業等はAMED が準備する秘密保持契約書案を送付しま

すので、電子メール等にて「6. 問合わせ先」に連絡してください。

秘密保持契約の内容に同意された後に、「(別紙2) コンフィデンシャル資料提供申込書」及び「(別紙3) コンフィデンシャル資料提供申込書に係る研究開発計画書」に記入の上、医薬品の研究開発について十分な知識、経験を有していること等が分かる資料(会社概要等)を添えて、電子メール等にてAMED 創薬戦略部創薬企画・評価課宛(「6. 問合わせ先」参照)に提出してください。(提出期限: 令和2年1月10日(金) 正午)

創薬戦略部において提出資料を確認しコンフィデンシャル情報の開示を決定した際には、導入検討希望企業とAMED との間で秘密保持契約を締結した後、コンフィデンシャル資料を提供します。

なお、応募多数の場合等は、基本的考え方4(4)の規定に基づき、コンフィデンシャル資料を提供する製薬企業等を限定する場合があります。

(3) ステップ3. 導入希望企業(コンフィデンシャル資料の評価後、導入を希望する企業)の募集:

ステップ2においてコンフィデンシャル情報を評価した結果、DNW-14023の導入を希望する場合は、「(別紙4) 導入交渉希望申込書」及び「(別紙5) 研究開発計画書」を電子メール等にてAMED 創薬戦略部創薬企画・評価課宛(「6. 問合わせ先」参照)に提出してください。(提出期限: 令和2年1月31日(金) 正午)

(4) ステップ4. 導出先候補企業(導入交渉を開始する企業)の選定:

導入希望企業が複数ある場合、基本的考え方6(1)の規定に基づき、上記(3)で提出された資料を創薬戦略部が総合的に評価した上で導出先候補企業を選定します。

なお、導出先候補企業の選定にあたってはヒアリングを実施する場合があります。その場合は令和2年2月7日(金) 午後に実施する予定です。

(5) ステップ5. 導出交渉と導出に関する契約の締結:

導出交渉は、ステップ4において導出先候補企業を決定次第開始します。

契約の締結は、原則として、AMED、PIの所属機関及び導出先候補企業との間で行います。なお、契約締結後に必要な手続き等を行った上で、DNW-14023の創薬支援推進事業ー創薬総合支援事業(創薬ブースター)ーの支援は終了します。

5. 提出方法に関する留意事項

- (1) 申請書類を郵送により提出する場合は、簡易書留等により、提出期限までに到着するよう余裕をもって、郵送してください。
- (2) 提出に関する留意事項は次のとおりです。
 - ① 郵送により提出する場合は、申請書類を封入した封書等の表に、朱書きにて、『DNW-14023 申込書』と記載してください。

- ② 申請書類の提出における事故等については、AMED は一切の責任を負いません。
- ③ 電子メールにより提出する場合、本文及び添付ファイルの合計は 13MB 以下としてください。なお、送信の際にはセキュリティ管理を適切に実施いただきますようお願いいたします。
- ④ 提出期限を過ぎてからの提出は受け付けることができません。なお、やむを得ず持参する場合には AMED 創薬戦略部創薬企画・評価課宛（「6. 問合せ先」参照）に事前に電話連絡をお願いいたします。
- ⑤ 提出された申請書類を修正することはできませんので、記載内容を十分にご確認の上、提出してください。
- ⑥ 提出書類については、DNW-14023 の導出活動以外の目的で利用しません。

6. 問合せ先

本募集要領の内容、応募の手続き等に関する問合せについて

（1）問合せ先

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 創薬戦略部 創薬企画・評価課 導出担当
〒103-0022 東京都中央区日本橋室町 1-5-5 室町ちばぎん三井ビル 8F
電話：03-3516-6181 FAX：03-3516-6182
E-mail：id3desk@amed.go.jp

（2）受付時間

平日 午前 10 時～12 時、午後 1 時～5 時

注）選定状況等に関する問合せには一切回答できません。

7. その他

導出対象の製薬企業等が、暴力団（暴力団員による不当な行為の防止等に関する法律（平成 3 年法律第 77 号）第 2 条第 2 号に規定する暴力団をいう。）又は代表者若しくは役員が暴力団員（暴力団員による不当な行為の防止等に関する法律（平成 3 年法律第 77 号）第 2 条第 6 号に規定する暴力団員をいう。）である団体又は暴力団若しくは暴力団員と密接な関係を有する団体に該当する場合には導出対象から除外します。

また、申請後発覚した場合でも同様とします。

(別添)

DNW-14023 の概要

課題番号 : DNW-14023

課題名 : 緑内障を対象とした神経保護薬の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

林 秀樹 (学校法人東京薬科大学薬学部)

課題番号 DNW-14023 では、網膜神経節細胞に発現している LRP-1 (low density lipoprotein receptor related protein-1) を標的として、新たな緑内障治療薬の創製に取り組んでいる。

- 創薬コンセプト :

LRP-1 のアゴニスト抗体は、LRP-1 と NMDA (N-methyl-D-aspartic acid) 受容体との複合体形成を促進し、網膜神経節細胞におけるカルシウムの過剰流入と網膜神経節細胞のアポトーシスの抑制による網膜保護作用を有することから、新しいメカニズムの緑内障治療薬となりうる。

- ターゲットプロダクトプロファイル :

網膜神経節細胞に対する保護作用により、緑内障における網膜神経節細胞の変性・脱落を抑制し病態の進行を抑制する緑内障治療薬 (抗体、局所投与)

- 創薬コンセプトの妥当性を支持するエビデンス :

以下のことが PI らにより報告されている。

- 1) グリア細胞が産生する LRP-1 のアゴニスト E-LP (apolipoprotein E-containing lipoprotein) は、緑内障モデルマウス (GLAST KO マウス) 由来の初代培養網膜神経節細胞に対し、網膜神経節細胞のマーカー Brn3a の発現量及びアポトーシス抑制シグナル (リン酸化 GSK3 β) の維持効果を示した。
- 2) E-LP の緑内障モデルマウスへの局所投与は、網膜神経節細胞数の低下を抑制した。
- 3) マウス及びラット緑内障モデルの眼球内 (硝子体) では、LRP-1 のリガンドの 1 つ A2M (α 2-macroglobulin) が増加していた。A2M が E-LP と競合的に拮抗するため、E-LP が LRP-1 を介した神経保護効果を発揮できず、視神経変性が進行すると推察される。

また、以下のことを創薬ブースター支援により明らかにした。

E-LP および LRP-1 アゴニスト抗体は、*in vitro* 評価（初代培養網膜神経節細胞のグルタミン酸添加によるアポトーシス誘導）及び *in vivo* 評価（NMDA 誘発性視神経障害モデル、硝子体内投与）においてアポトーシス抑制作用による網膜神経節細胞の保護効果の可能性を示した。

● 創薬に向けたアプローチ：

- 1) 抗ヒト LRP-1 抗体のスクリーニング系を確立した。
- 2) 完全長 LRP-1 に対する抗 LRP-1 scFv 抗体スクリーニングを実施し、LRP-1 の細胞外領域に結合する scFv 抗体を取得した。これら抗体の中に、*in vitro*（初代培養網膜神経節細胞の保護作用評価）及び *in vivo* 評価（NMDA 誘発性視神経障害モデル、硝子体内投与）によりアポトーシス抑制作用を有する抗体が存在することを確認した。
- 3) scFv アゴニスト抗体の *in vivo* アポトーシス抑制活性（神経節細胞の保護作用）について以下の検証を実施した。
 - ① 網膜のイムノブロット及び組織染色による神経細胞の保護効果の確認（再現性）
 - ② 保護作用の分子機構である GSK-3 β のリン酸化の亢進の確認
 - ③ 硝子体内投与又は点眼投与したアゴニスト scFv 抗体の集積部位及び LRP-1 存在部位の確認
- 4) scFv 抗体の IgG 化を実施した。
- 5) LRP-1 細胞外領域蛋白質を抗原としたモノクローナル抗体の取得のために、LRP-1 完全長細胞外ドメイン発現のためのベクター及び安定発現 CHO 細胞を構築した。

● 特許出願：

なし