

「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発／
橋渡し促進技術開発（創薬・診断分野）」
テーマ別評価報告書
（中間年度テーマの中間評価、終了年度テーマの事後評価）

平成 23 年 4 月

独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構
バイオテクノロジー・医療技術部
「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発／
橋渡し促進技術開発（創薬・診断分野）」評価委員会

目次

はじめに	3
委員名簿	4
審議経過	5
第1章 評価	
＜個別テーマに関する評価結果＞	
1-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いたデュシェンヌ型筋ジストロフィーオーダー メイド医療を産業化するシステムの確立	8
1-2 臓器線維症に対する VA-ポリマー-siRNA を用いた新規治療法の開発	11
1-3 ヘルパーT 細胞を中心とした革新的免疫治療法の開発	14
1-4 癌特異的抗原受容体改変 T 細胞の輸注とがんワクチンによる複合的がん免疫療法の研究開発	17
1-5 自然免疫を刺激する次世代トラベラーズマラリアワクチンの開発	20
1-6 アルツハイマー病の根本治療を目指した新規治療法の研究開発	23
1-7 マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発：薬物動態・薬効の定量的予測 技術を基盤として	26
1-8 血管内皮細胞選択的ナノ DDS 技術開発を基盤とする革新的低侵襲治療的血管新生療法の実現 のための橋渡し研究（ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の研究開発）	29
1-9 Oncoantigen を標的とした新規癌ペプチドワクチンの製品化を短期間に実現化する臨床研究 技術の開発	32
第2章 評価対象テーマの内容	
＜個別テーマ別評価資料＞	
2-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いたデュシェンヌ型筋ジストロフィーオーダー メイド医療を産業化するシステムの確立	36
2-2 臓器線維症に対する VA-ポリマー-siRNA を用いた新規治療法の開発	40
2-3 ヘルパーT 細胞を中心とした革新的免疫治療法の開発	46
2-4 癌特異的抗原受容体改変 T 細胞の輸注とがんワクチンによる複合的がん免疫療法の研究開発	52
2-5 自然免疫を刺激する次世代トラベラーズマラリアワクチンの開発	60
2-6 アルツハイマー病の根本治療を目指した新規治療法の研究開発	66
2-7 マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発：薬物動態・薬効の定量的予測 技術を基盤として	73
2-8 血管内皮細胞選択的ナノ DDS 技術開発を基盤とする革新的低侵襲治療的血管新生療法の実現 のための橋渡し研究（ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の研究開発）	80
2-9 Oncoantigen を標的とした新規癌ペプチドワクチンの製品化を短期間に実現化する臨床研究 技術の開発	88
参考資料 1 評価の実施方法	94
参考資料 2 基本計画	103

はじめに

本研究開発は、第3期科学技術基本計画分野別推進戦略（ライフサイエンス分野）における戦略重点科学技術のうち「臨床研究・臨床への橋渡し研究」に位置づけられ、「健康安心イノベーションプログラム」の一環として実施している。先端技術を応用した高度医療技術の開発により、テーラーメイド医療・予防医療・再生医療の実現や画期的な新薬の開発、医療機器、福祉機器等の開発・実用化を促進することによって健康寿命を延伸し、世界に類を見ない少子高齢化社会を迎えつつある我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会の実現を目指すことを目的とする。

これまで実現できなかった治療・診断効果を発揮する医療技術・システム開発、医療の高度化・個別化に対応した安全性の向上及び医療技術等の実用化を実現するための評価技術開発に取り組む。これらにより、科学技術の進歩に応じた医療技術の迅速な実用化・普及を図る。ベンチャー等民間企業と臨床研究機関の有機的な連携を実現し、臨床研究機関の拠点化促進や機能の充実を通じて我が国の臨床研究基盤の強化を図り、自律的かつ持続的なイノベーションと研究成果の社会還元促進を目指す。

NEDOでは「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発／橋渡し促進技術開発（創薬・診断分野）」評価委員会を設置し、眞弓忠範委員長（神戸学院大学 薬学研究科 教授、ライフサイエンスセンター長）をはじめとする8名の評価委員により、創薬・診断分野の対象9テーマを評価した。平成22年度終了予定の事業については前倒し事後評価、中間年度にあたる事業については中間評価と位置づけて実施した。

本書は、これらの評価結果をとりまとめたものである。

平成23年4月

NEDO バイオテクノロジー・医療技術部
「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発／
橋渡し促進技術開発（創薬・診断分野）」評価委員会

「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発／
橋渡し促進技術開発（創薬・診断分野）」評価委員会
(中間年度テーマの中間評価、終了年度テーマの事後評価)

委員名簿（敬称略）

	氏名	所属、肩書き
委員長	眞弓 忠範	神戸学院大学薬学研究科 教授 ライフサイエンスセンター長
委員	岡 正朗	山口大学大学院医学系研究科 消化器・腫瘍外科学 (旧第2外科) 教授
	北島 政樹	国際医療福祉大学 学長
	土屋 政幸	中外製薬株式会社 ライフサイクルマネジメント 第三部長
	西島 和三	持田製薬株式会社 医薬開発本部 主事
	西村 泰治	熊本大学大学院生命科学研究部 免疫識別学分野 教授
	橋田 充	京都大学大学院薬学研究科 教授
	福岡 正博	和泉市立病院 近畿大学医学部堺病院顧問

事務局： NEDO バイオテクノロジー・医療技術部

「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発／
橋渡し促進技術開発（創薬・診断分野）」評価委員会

審議経過

平成 23 年 1 月 18 日（火） 9：15～18：00

1. 開会、資料確認、委員紹介
2. 評価委員会主旨説明
3. 個別テーマの評価
 - (1) アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いたデュシェンヌ型筋ジストロフィーオーダーメイド医療を産業化するシステムの確立
 - (2) 臓器線維症に対する VA-ポリマー-siRNA を用いた新規治療法の開発
 - (3) ヘルパーT 細胞を中心とした革新的免疫治療法の開発
 - (4) 癌特異的抗原受容体改変 T 細胞の輸注とがんワクチンによる複合的がん免疫療法の研究開発
 - (5) 自然免疫を刺激する次世代トラベラーズマラリアワクチンの開発
 - (6) アルツハイマー病の根本治療を目指した新規治療法の研究開発
 - (7) マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発：薬物動態・薬効の定量的予測技術を基盤として
 - (8) 血管内皮細胞選択的ナノ DDS 技術開発を基盤とする革新的低侵襲治療的血管新生療法の実現のための橋渡し研究（ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の研究開発）
 - (9) Oncoantigen を標的とした新規癌ペプチドワクチンの製品化を短期間に実現化する臨床研究技術の開発
4. 全体講評
5. 今後の予定
6. 閉会

第1章 評価

<個別テーマに関する評価結果>

次ページ以降に、個別テーマ毎に、評価結果を示す。

- 1-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いたデュシェンヌ型筋ジストロフィーオーダーメイド医療を産業化するシステムの確立
- 1-2 臓器線維症に対する VA-ポリマー-siRNA を用いた新規治療法の開発
- 1-3 ヘルパーT 細胞を中心とした革新的免疫治療法の開発
- 1-4 癌特異的抗原受容体改変 T 細胞の輸注とがんワクチンによる複合的がん免疫療法の研究開発
- 1-5 自然免疫を刺激する次世代トラベラーズマラリアワクチンの開発
- 1-6 アルツハイマー病の根本治療を目指した新規治療法の研究開発
- 1-7 マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発：薬物動態・薬効の定量的予測技術を基盤として
- 1-8 血管内皮細胞選択的ナノ DDS 技術開発を基盤とする革新的低侵襲治療的血管新生療法の実現のための橋渡し研究（ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の研究開発）
- 1-9 Oncoantigen を標的とした新規癌ペプチドワクチンの製品化を短期間に実現化する臨床研究技術の開発

1-1 事業名： アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いたデュシェンヌ型筋ジストロフィーオーダーメイド医療を産業化するシステムの確立

実施者： メディカルアクト株式会社
神戸天然物化学株式会社
国立大学法人神戸大学

評価項目	平均点
[1] 研究開発成果について	2.1
[2] 実用化、事業化の見通しについて	2.0

1) 総合評価

DMD（デュシェンヌ型筋ジストロフィー）に対し、Exon45 スキッピング法にて治療を行うものであり、研究の独自性は高い。ユニークな A085 を探索し、マウス in vivo 実験および DMD 患者の筋肉細胞の in vitro 実験により、アンチセンスオリゴヌクレオチドによるエキソン・スキッピング効果が認められており、既に、臨床研究を開始すべく倫理審査も終了している点は評価できる。GMP レベルの生産体制、探索的臨床研究まで進めたことを評価したい。社会的な意義も大きく、実用化を待つ患者さんのためにも優れた結果が出ることを強く期待する。治療の対象となる患者数を考慮すると国際的に普及する治療薬の開発が重要であるため、国際競争に勝つための開発支援体制の確立が望まれる。

一方、A085 投与時の体内安定性を確保できる方策が必要である。また、A085 導入後のジストロフィンの発現がウエスタンブロットと免疫染色で異なる原因の究明が必要である。血中組織移行性など精緻な薬物動態の検討が必要であり、それらのデータに基づく薬剤の最適化の検討、並びに安定性・品質規格の検討が必要となる。

2) 研究開発成果について

<肯定的意見>

○DMD に対し Exon45 スキッピング法にて治療を行うものであり、研究の独自性は高い。

○患者の極めて少ない領域に関して、ユニークな A085 を探索し、GMP レベルの生産体制、探索的臨床研究まで進めたことを評価したい。

○コンセプトは証明されており、実用化への段階であるが、アカデミアでの限界を勘案すれば、概ね計画通りの進展である。

○マウス in vivo 実験および、DMD 患者筋肉細胞の in vitro 実験により、アンチセンスオリゴヌクレオチドによるエキソン・スキッピング効果が認められており、すでに臨床研究を開始すべく、倫理審査も終了している点は評価できる。

○順調に進捗しており、探索的臨床研究に移行する段階にある。社会的な意義も大きく、実用化を待つ患者さんのためにも、優れた結果が出ることを強く期待する。

○DMD 患者でのジストロフィンパク発現低下に関して、exon45 の欠失 (out of frame による) がある程度の患者で生じていることから、これをコントロールする A085 を開発しており、動物実験から臨床応用への道筋が明確である。

○本薬剤には薬剤設計・投与量の改良という課題が残っているが、現時点では、早期の臨床研究の開始を優先させたことを評価したい。

○すでに探索的臨床研究に入る準備が進められており、計画は順調に進んでいる。安全性が確認されれば、企業レベルの臨床治験に入るべきである。

<問題点・改善すべき点>

●重要な課題は、血中組織移行性など精緻な薬物動態の検討と、それらのデータに基づく薬剤の最適化の検討、並びに、安定性・品質規格などである。

●A085 投与時の体内安定性が問題。安定性を確保できる方策が必要。

●(実用化、事業化の見通しについてと同文になっている)

●基礎研究も計画的に進行しているが、A085 導入後のジストロフィンの発現が、ウエスタンブロットと免疫染色で異なるという解離性の究明が必要である。

<その他の意見>

(なし)

3) 実用化、事業化の見通しについて

<肯定的意見>

○GMP gradeのA085も作成し、倫理委員会の承認も得ていることから、臨床研究が行われることは間違いない。

○知的財産権等の取り扱いも、適正に行われている。製薬企業の参加が未だに確定しないということであるが、臨床研究の結果を踏まえて実用化に進むことを願う。

○治療の対象となる患者数を考慮すると国際的に普及する治療薬の開発が重要であるため、国際的な競争に勝つための開発支援体制の確立が望まれる。

○in vitro における筋肉細胞を用いた実験で効果があった症例について、実施予定の第1相臨床研究の結果次第では、実用化の道が開ける可能性がある。

<問題点・改善すべき点>

- 臨床研究も開始されており期待できるが、症例により遺伝子パターンに伴う効率が異なるので、今後は多くの症例集積が必要である。
- 本薬剤がヒト臨床研究で有効であることが見出せた後は、製薬企業への導出において、薬剤設計や投与量の改良が必要であろう。
- アンチセンスの半減期が短いので、これを長くするための工夫が必要である。
- 薬物動態の詳細解析、薬物の副作用等を考慮しつつ、ヒトへの投与量と薬物効果の見極めが重要である。
- 医療ニーズが極めて高い疾患であるが、小児からの投与も必要となるため、薬効に加えて毒性を慎重にプロファイルした上で、安全対策やリスク管理を検討する必要がある。また、小児への投与を実現するためには、コンプライアンス（投与形態・頻度）を高める検討も必要である。
- A085 の実用化に向けて、製薬メーカーとの交渉はどの程度進行しているのか？（未だにメーカーの確約がないとのこと）
- 企業の参画に目処が立っていないが、まずは現在の臨床研究で、PoC (Proof of Concept)を検証することが第一優先である（PoC が得られていれば、企業は前向きに判断する）。
- 日本の企業の参入が課題である。外国企業との競争となった場合、勝てる可能性があるか？海外の研究との比較を行い、その優越性を示して欲しかった。日本の企業で治験を引き受けることができるかが課題である。できるだけ早く企業の治験に入れるよう、全力を尽くすこと。
- 臨床研究のPrimary & Secondary end pointについては明確ではないが、比較的まれな疾患であり、本治療による対象患者が約15%であることによると思われる。
- 安全性の面が完全には解決されていないが、臨床での結果が期待される。今後は、オーファンドラッグであることから、企業をいかに参加させるかが課題である。

<その他の意見>

- ・国の支援が必要と考える。
- ・海外との関係もあり、国の関与が必要。

1-2 事業名： 臓器線維症に対する VA-ポリマー-siRNA を用いた新規治療法の開発

実施者：日東電工株式会社

評価項目	平均点
[1] 研究開発成果について	1.4
[2] 実用化、事業化の見通しについて	1.0

1) 総合評価

動物実験において、HSP47siRNAのDDS（ドラッグデリバリーシステム）としてVAポリマーを使用し、肝星細胞のHSP47遺伝子を高効率かつ選択的にknock downすることで肝硬変の治療が可能となることを見出し、その知見をヒトに応用するものである。動物実験では肝線維の消失と肝再生を認めており、ヒトでこれが実現されれば肝硬変に対する画期的な治療法となる。in vivoイメージング診断も同時に進行しており、基礎的研究として評価できる。また、Si-RNA医薬品の臨床研究を推進するために、米国Quark Pharmaceuticals社と提携している点は期待できる。

一方、VAポリマーに関しては、基礎研究を介してもう少し品質規格などを明確にする必要があり、ポリマー開発におけるビタミンAアナログ最適化後にまだ課題（量産化、安定供給等）があるなど、治療薬としての臨床応用に向けた臨床研究の実現には、より一層の努力が必要である。

2) 研究開発成果について

<肯定的意見>

○動物実験において、HSP47siRNAのDDSとしてVA-ポリマーを使用し、肝星細胞のHSP47遺伝子を高率・選択的にknock downすることで肝硬変を治療することを見出し、その知見をヒトに応用するものである。動物実験では肝線維の消失と肝再生を認めており、ヒトでこれが実現されれば、肝硬変に対する画期的な治療法となる。

○肝の繊維化癌の治療において、VAポリマーを用いたDDS技術を駆使したチャレンジングな研究である。また、in vivo イメージング診断も同時に進行しており、基礎的研究として評価できる。しかし、肝硬変実験モデルが、臨床応用にはやや距離がある。

○星細胞に注目した研究で一定の成果を上げていることは評価したい。肝再生に関わる知見も興味深く、臨床に向け更なる詳細なメカニズムの解明に期待する。

○活性化星細胞のアポトーシスと肝再生促進との関連は興味深い。

○ラット・マウスの肝硬変モデルやヒト星細胞の in vitro 培養系で効果が認められており、基礎研究成果としては一定の成果を上げている。

○リポソーム製剤の開発も含め、総合的に見た場合、研究としては高いレベルにあり、実用化も視野に入る。

<問題点・改善すべき点>

●VA ポリマーに関しては、基礎研究を介し、もう少し品質規格などを明確にする必要がある。

●臨床展開につながるポリマー開発において、ビタミン A アナログの最適化後には、まだ課題(量産化、安定供給等)がある。

●肝星細胞とビタミン A 輸送経路に着目した DDS のコンセプトは良い。ただし、他の線維症へも効果があることは、コンセプトとは別の作用が懸念される。線維化は炎症にともなって進展するため、抗炎症作用が発揮されることが重要であり、本剤についてはその解析が不十分である。用いている肝炎モデルは臨床とはかなり隔たりがあるモデルであり、臨床への外挿性についての考察が足りない。

●治療薬としての臨床応用に向けた臨床研究の実現には、より一層の努力が必要である。

●臨床研究に入れるか、なお疑問が残る。海外で先行して行うことは残念である。米国企業による臨床研究を優先して開始するとのことであり、本邦での開発はこれ以上困難と思われる。ヒトの肝硬変症における治療効果は未だに不明である。結局、肝硬変の画像診断の開発に終わる可能性もある。

●研究課題の一つであるポリマー製剤の開発については、研究の進捗が遅れており、臨床研究に入る見込みは立っていないものと判断される。

<その他の意見>

(なし)

3) 実用化、事業化の見通しについて

<肯定的意見>

○Si-RNA 医薬品の臨床試験を推進するため、米国 Quark Pharmaceuticals 社と提携している点は期待できる。

○競争の激しい siRNA 分野での塩基修飾の戦略は少し不明瞭との印象であるが、米国での臨床開始を優先させたことは、現在の状況の下では正しい判断と評価される。

○肝硬変イメージングの診断薬は重要な分野であり、米国での情勢を踏まえて進めてほしい。

○VA ポリマーの展開は評価できる。

<問題点・改善すべき点>

● 今後は、Si-RNA キャリアーとしての VA ポリマーの展開が望ましいが、現時点では期間内の事業化は困難といえる。

● 米国ベンチャーとの共同で開発に着手することは良い。しかし、臨床開発プロトコル、製剤の規格や最適化など、大きな課題に対する対応が不明である。C型肝炎など、多数の患者がある疾患への適応についての検討が求められる。また、慢性疾患での開発は時間も要するため、日本における今後の開発戦略など統合的な開発シナリオを策定して、頓挫する危惧を排除していただきたい。

● ヒト肝硬変のように繊維化が慢性的に徐々に進行する病気では、投与方法や効果の判定法によほど工夫を凝らさないと、その実用化は難しいと危惧される。また米国企業との共同研究による臨床研究の推進に際しては、知財の所有権などに注意を払う必要がある。

● 実用化のため、ヒトにおいて有用なVA-ポリマーとsiRNAの作成が重要であるが、現在これに取り組んでいる状況であり、その実用化が遅れている。また、これらを開発し臨床応用するための特許についてもあいまいであり、米国との共同研究にゆだねられている感が強い。実用化は疑問であるし、可能であってもかなり遠いと言わざるをえない。

● 特許権は米国の企業にあり、本邦での実用化は困難と思われるため、研究支援を続けるメリットはない。

● ポリマー製剤の開発研究は遅れており、知的財産権等の確保について、まだ議論の段階ではないように思われる。

<その他の意見>

(なし)

1-3 事業名： ヘルパーT細胞を中心とした革新的免疫治療法の開発

実施者：株式会社バイオイミュランス

評価項目	平均点
[1] 研究開発成果について	2.1
[2] 実用化、事業化の見通しについて	1.5

1) 総合評価

がん治療におけるペプチドワクチン療法において、キラーT細胞のみならずヘルパーT細胞をも活性化できるLong Peptideを独自に開発して臨床応用するものであり、探索的臨床研究でCR（完全寛解）を1例観察している点は高く評価できる。Long Peptideへのアプローチの変更は挑戦的であり、現在のところ安全性に問題はない。メモリーキラーT細胞の誘導は、がん免疫療法の非常に重要なカギとなることから、Long PeptideによるヘルパーT細胞の活性化により、メモリーキラーT細胞が効率よく誘導されれば効果が期待できる。研究実績を積んで、国内外の大手製薬メーカーへの導出を本格的に検討してほしい。

一方、多くの癌種に効くことは評価されるが、特に、効きにくい患者への連続投与の効果・耐性の問題・副作用発現などについては、更に検討・考察が必要であろう。治療対象を、進行がん患者ではなく、早期がん患者や術後アジュバント療法として適用することを期待する。

2) 研究開発成果について

<肯定的意見>

○がん治療に向けたペプチドワクチン療法において、Long peptide（ヘルパー・キラーT細胞両方の活性化が期待されるペプチド）を独自に開発し臨床応用するものであり、実際にMAGE-4AとSurvivinのlong peptideを投与した臨床研究を行い、CR1例を観察しており、現在のところ安全性に問題はない。本ペプチドワクチンは、HLA class Iとclass IIの両方に結合することが特徴である。また、癌抗原特異的Th1細胞療法は、ペプチドで刺激したDCとTh細胞を混合培養して作製する、独自の方法である。

○Long Peptide へのアプローチは挑戦的であり、新しい可能性を探るものである。

○ヘルパーT細胞タイプ(Th1)の誘導に、Synthetic Long Peptide の概念を確立したことは評価できる。また、MAGE-A4及びSurvivin癌抗原ペプチドを用いた臨床研究を開始し、症例の中にはCRやSDという症例も認められている。

○マウスとヒトにおける基礎研究の成果を発展させて、臨床研究が着実に進んでいる。日本人で頻度が高いHLA分子において、Th1細胞およびCTLに提示される融合がん抗原ペプチドのヒト臨床研究が実行さ

れ、乳癌患者1例においてCRの症例が出ている点は高く評価できる。

○臨床結果が既に得られており、順調に進捗している。新しい知見も得られており、今後の展開が期待される。

○Long Peptideにフォーカスして、臨床ベースで有効性を見出したことは評価できる。

○すでに探索的臨床研究に進んでおり、臨床治験に進むことは可能のところまできている。

○Short PeptideからLong Peptideへ、理想的にはWhole Proteinをワクチン化することに向かうだろう。

<問題点・改善すべき点>

●多くの癌腫に効くことは評価されるが、効きにくい患者への連続投与の効果や耐性の問題、副作用発現等に、更なる検討と考察が必要であろう。

●今後、本免疫療法をどのように用いていくのか、例えば、ChemotherapyやRadiationとのアジュバント療法として用いるなど、その方針を明確にする必要がある。

●提示された臨床データは、必ずしも事業化を期待させる画期的データとまでは言い難い。現在までに進められている様々な類似研究でも、同様なレベルの結果は報告されている。

●1例の乳癌症例でCRが得られたとしているが、画像を見る限り数mmのリンパ節であり、説得力に欠ける。やはり、有効性の評価は延命効果を立証しなければ意味がない。

<その他の意見>

(なし)

3) 実用化、事業化の見通しについて

<肯定的意見>

○ロングペプチドの有効性を強調できる研究実績を積んで、国内外の大手製薬メーカーへの導出を本格的に検討してほしい。

○知的財産権等の取り扱いも、ほぼ適切に行われているものと判断する。

○メモリーキラーT細胞の誘導は、がん免疫療法の非常に重要なカギとなることから、Short PeptideよりもLong Peptideの方が、メモリーキラーT細胞の誘導能が強いのであれば、効果が期待できる。

<問題点・改善すべき点>

●ワクチンとしてはユニークなものであるが、作製コストに問題がある。

●細胞療法は極めて複雑であり、臨床展開は非常に限定的であると言わざるを得ない。決して細胞療法自体を否定するものではないが、本細胞療法では細胞誘導の方法に多くのクリアすべき問題点があり、

再現性にも課題がある。

●実施者が強調するほどの臨床的有効性はないと思われる。すなわち、short peptideと有効性には差がないようである。

●現時点では、多くの企業は Short Peptide の開発を行っており、Long Peptide には注目してもらえないのが現状である。従って、事業化の見通しがついていない。

●今後の製薬会社との連携による治験への発展については、まだ明確な見通しが立っていない。治療対象を、進行がん患者ではなく、早期がん患者や術後アジュバント療法として適用されんことを期待する。

●実用化のためには、延命をエンドポイントとした大規模な臨床研究が必要である。しかし、開発能力のある企業の参入に目処が立っていない。対象症例として、腫瘍量が極めて少ないもの、例えば術後アジュバント、放射線化学療法後の補助療法などにおいて、無再発生存期間、全生存期間の延長を確認する必要がある。

●思い切って、Survivin Whole Protein を用いたワクチンの実現に向けて進むべきだろう。

●細胞治療まで含めた、統合的な治療パッケージとしての体制整備の見通しが甘いと感じる。

<その他の意見>

(なし)

1-4 事業名： 癌特異的抗原受容体改変 T 細胞の輸注とがんワクチンによる複合的がん免疫療法の研究
開発

実施者：タカラバイオ株式会社

国立大学法人三重大学

学校法人慶應義塾

評価項目	平均点
[1] 研究開発成果について	2.4
[2] 実用化、事業化の見通しについて	2.4

1) 総合評価

2種のレトロウイルスベクターにより MAGE-A4 癌抗原特異的 TCR 遺伝子を発現させた遺伝子改変 T細胞輸注とペプチドワクチンの複合療法が、基礎研究を基盤として確立されている。現在臨床研究を推進しているが、攻撃的免疫治療を期待している。また、免疫療法の総合的な免疫学的評価法の実施により、将来の個別化医療を目指している点は評価できる。治療効果の発揮に必要となる十分な量の細胞数を確保するための培養技術・システム、さらにロジスティクス体制もよく検討されている。将来の多施設臨床研究の実現に向けて、PMDA・厚労省との連携、CPC（細胞調整室）や細胞デリバリーシステムの整備についても良く準備がなされており、実用化への期待が大きい。

一方、攻撃的な免疫療法を目指す方策として、複合的がん免疫療法の治療効果がどの癌種にどの程度有効かを冷静に評価すべきである。進行癌を対象にしてその有効性を立証することは難しいと思われ、微小残存癌症例を対象にし、延命効果をエンドポイントにした臨床研究を計画すべきと考える。また、血中の癌抗原特異的T細胞ならびにサイトカイン・モノカイン測定のための新規テトラマーの作成および測定機器の開発なども期待できるが、問題はコストであり、また、臨床現場ではより簡便な指標が求められることも事実であり、この点を考慮していただきたい。

2) 研究開発成果について

<肯定的意見>

○免疫療法の研究とバイオマーカーの研究を担当する研究者を明確に分けて、効率の良い研究チームを構成している。研究レベルは高く、着実に臨床応用へ向かっている。十分な経験を踏まえ、臨床研究に向かってクリアすべき点を明確にし、解決している。

○2種のレトロウイルスベクターを用いて、MAGE-A4 癌抗原特異的 TCR への改変 T細胞の輸注とペプチドワクチンの複合療法が、基礎研究を基盤として確立されている。現在、臨床研究を実施しているが、今

後は攻撃的免疫治療を期待している。また、免疫療法の総合的な免疫学的評価法の実施により、将来の個別化医療を目指している点は評価できる。

○各段階における作業手順が完備されたことは、実用化への大きな一歩である。治療効果の発揮に必要な十分量の細胞数を確保するため、培養技術・システム、さらにロジスティクス体制もよく検討されている。薬事的観点での対応についても、当局との折衝や交渉、意見交換も進んでいる。

○基礎研究がしっかりとなされており、ベクターAについては、すでに1例の食道がん患者に対して臨床研究がなされ、患者体内でのTCR 改変T細胞の長期生存と機能の保持が確認されている。ベクターBは非常に独創的であり、その安定性を確認した後、臨床研究に応用することを大いに期待する。また、免疫療法を受けた患者の網羅的な免疫モニタリングシステムが着実に構築されつつある点も、高く評価できる。

○臨床研究から治験への研究の流れが周到に計画され、実用化に必要な環境整備なども慎重に進められており、実用化への期待が大きい。

○優れた基礎研究に基づいたがんワクチン療法で、すでに探索的臨床研究に入っており、順調な進捗状況である。

<問題点・改善すべき点>

●探索的臨床研究実施への必要項目をほぼ達成しつつあるが、臨床現場における実施の手順等が少し煩雑との印象を持つ。

●攻撃的な免疫療法を目指すためには、複合的な免疫療法の治療効果がどの癌種にどの程度有効かを冷静に評価すべきである。

●進行食道癌を対象に絞っていることは、明確な根拠に乏しい。臨床における有効性は未だ不明である。POC 試験、有効性の評価方法には課題が残る。

<その他の意見>

(なし)

3) 実用化、事業化の見通しについて

<肯定的意見>

○日本国内における細胞移送システムや対応策についてもよく検討されており、ある程度の規模での実用化開始は問題ないとする。

○事業拡大戦略は、マイルストーンステップを決めて計画することをお勧めする。

○臨床ターゲットをよく見極め、事業化への初期段階では、奏功する可能性が高い患者の選択基準を厳しく運用し成功例を積み上げることが、成功へのシナリオと考える。

○将来の多施設臨床研究の実現に向けて、PMDA・厚労省との連携や、CPC や細胞デリバリーシステムの整備についてもよく準備されている。

○このがん免疫療法を、進行がん患者のみならず、将来的には早期がん患者や術後アジュバント療法にも応用することを期待する。

○免疫モニタリングシステムの確立により、治療効果の予測や治療対象患者の層別化ができる可能性があり、実用化とも強くリンクしている。

○多施設共同研究システム及び免疫療法の総合的評価を進め、タカラバイオとの共同で、実用化・事業化を実施することを期待する。

○知的財産権等の取り扱いについては、適切に行われているものと判断する。事業化へ向けた体制構築も進んでおり、情報発信も適切に行われている。

○MAGE-A4 に反応する T cell receptor (TCR) を遺伝子導入したリンパ球を大量に増殖させ、患者に投与し、その後に MAGE-A4 ペプチドワクチンを投与する方法である。また、遠隔地には誘導した細胞を凍結して輸送し、解凍して患者に投与するシステムも構築している。その効果については不明であるが、臨床研究を行う環境が整いつつある。

<問題点・改善すべき点>

●細胞調整および搬送システムのバリデーションが、どこまで円滑に実施可能かが重要であろう。

●進行癌を対象にしてその有効性を立証することは難しいと思われる。微小残存癌症例を対象にし、延命効果をエンドポイントにした臨床研究を計画すべきと考える。

●免疫療法における効果予測や免疫モニタリング法を研究している。血中の癌抗原特異的T細胞ならびにサイトカイン・モノカイン測定のための新規テトラマーの作成および測定機器の開発なども期待できるが、問題はコストであり、臨床現場ではより簡便な指標が求められることも考慮していただきたい。

<その他の意見>

(なし)

1-5 事業名： 自然免疫を刺激する次世代トラベラーズマラリアワクチンの開発

実施者：大阪大学 微生物病研究所

一般財団法人阪大微生物病研究会

株式会社ジーンデザイン

評価項目	平均点
[1] 研究開発成果について	1.6
[2] 実用化、事業化の見通しについて	1.4

1) 総合評価

自然免疫を刺激する CpG-ODN アジュバントを用いることでマラリアワクチン SE36 の効果を増強させる、すなわち有効な獲得免疫を誘導する研究であり、先進国からの旅行者をマラリア感染から守ることを目的としている。小動物による最適化及び作用機序の解明等の基礎研究が順調に行われており、大動物による安全性、有効性試験が行われている点は評価できる。

一方、CpG-ODN の効果については、既存の CpG-ODN に対する優位性を証明する必要がある。さらに、まだ基礎研究の域にとどまっており、臨床研究への進展が遅れている。実用化、事業化の見通しについては、臨床研究の体制、知財戦略等に問題があり、企業化は極めて困難であると判断される。専門家による費用対効果等の事業性評価や、特許の精査を早急に進めるべきである。

2) 研究開発成果について

<肯定的意見>

○自然免疫を刺激する CpG-ODN アジュバントを用いることでマラリアワクチン SE36 の効果を増強させる、すなわち有効な獲得免疫を誘導する研究であり、先進国からの旅行者からマラリア感染から守ることを目的としている。理論と基礎研究は順調に行われている。

○SE36 マラリアワクチンの開発に向けて TLR9 リガンドであるヒト型 CpG-ODN アジュバントを用いるものであり、小動物による最適化及び作用機序の解明、および大動物による安全性、有効性試験が行われている点は評価できる。

○健常人を対象とした臨床第 I 相試験が国内、およびマラリア流行地で開始された。投与部位局所の反応以外に副作用はなく、安全性は確認されている。免疫原性の獲得は認められている。

○計画に沿って、研究が進められている。

<問題点・改善すべき点>

●薬物動態、投与ルートなど、実施すべき課題検討が不十分である。また、安全性評価については緻密に計画すべきであり、GLP-Tox 試験を早く実施すべきである。

●マウスおよびサルにおけるマラリアワクチンに対する CpG-ODN のアジュバント効果について、一定の成果が上がっている点は評価できる。しかし、CpG-ODN の優れたアジュバント効果については周知の事実であり、先行する CpG-ODN に対する優位性を、より強く証明する必要がある。また、マウスやごく少数のサルを用いた基礎研究の域にとどまっており、臨床応用に向けた臨床研究への発展が遅れている。

●有効性はあるが、毒性は大丈夫か？

●有効性に人種差がないのかが課題として残る。

<その他の意見>

・トラベラーズワクチンの概念が本当に成立するか、臨床研究の成果を確認する必要がある。

・マラリアワクチンの自然免疫刺激にヒト型 CpG アジュバントを適用することには限界もあるため、その点に関する見極めも必要である。

3) 実用化、事業化の見通しについて

<肯定的意見>

○国内での臨床研究の準備は整っている。実用化は可能と思われる。

<問題点・改善すべき点>

●探索的臨床研究も未実施であり、CpG の剤形の安全性や特許性の問題などを勘案すると、研究期間内での実用化・事業化は困難と言わざるをえない。

●CpG 特許が非常に心配である。日本国内での使用は限定される上、臨床研究の体制に問題があり、知財戦略とマーケティングに甘さがある。企業化は極めて困難であると判断する。

●専門家による事業性評価を実施すべきである。WHO傘下での事業展開の可能性を検討すべきでは？特許の精査は事業の根本に関わることで、早急に、具体的に進めるべきと考える。

●ヒト型CpGアジュバントの安全性担保が最重要であり、そのデータが必要である。物質特許を含めた特許戦略を十分に詰めて進める必要がある。トラベラーズマラリアワクチンとして欧米人を対象とした臨床計画も必要であり、それを優先するのも一案である。

●CpGについては、ファイザー社が所有している特許との競合について、十分に確認したうえで開発する必要があると考える。ワクチンのコストが発展途上国では高価すぎるため、応用は難しいと考えられる。国際的な競争に打ち勝って先進国において実用化するための方策を十分に考えないと、その実用化は難しいと危惧される。

●CpGに関わる知財権の問題など不明確な点が残し、より丁寧な検討が必要と思われる。CpGを巡る特許状況では不透明な部分がある点がある。特許については取得できる見込みとのことであるが、その確実性は疑問である。特許権、トラベラーズへの実効果、費用対効果などが十分に検討されていない。

<その他の意見>

- ・米国等で開発中のものに比べて有効性が高いかは、不明と思われる。

1-6 事業名： アルツハイマー病の根本治療を目指した新規治療法の研究開発

実施者：京都大学、三菱化学メディエンス株式会社

評価項目	平均点
[1] 研究開発成果について	2.4
[2] 実用化、事業化の見通しについて	2.0

1) 総合評価

アルツハイマー病に対する有効な治療薬がない中で、病的因子である ASPD (アミロスフェロイド) を標的とした治療および診断の開発を行う研究であり、基礎的な研究成果は着実に得られている。ASPD の神経毒性とその機序を明らかにした上、動物モデルでの ASPD 蓄積と知能低下も関連しており、ASPD が key molecule の一つであることは間違いない。また、アジュバントなしでのワクチンの可能性の検証、ASPD の標的分子の同定 (細胞内 Ca)、ASPD による毒性阻止の究明など、基礎的な研究成果は評価に値する。さらに、臨床治験の準備が着実に進められており、知的財産権等の取り扱いや企業との連携も、適切に進められている。

一方、臨床研究の実施に向けた体制作りが進んでいるものの、血液脳関門を越える修飾ペプチドの研究開発や、診断・治療効果の判定に向けた ASPD 関連バイオマーカーの探索、PET プローブによる検証などを進めることが、今後必要である。また、血液脳関門を通過できる遺伝子療法・ワクチン療法のどちらをこの先臨床研究するのか、どのような患者を対象とするのかが課題である。さらに、実用化へ向けて、低分子阻害剤と比較してのメリット、デメリットを明らかにする必要があると思われる。

2) 研究開発成果について

<肯定的意見>

○アルツハイマー病に対し、病的因子である ASPD を標的とした治療および診断の開発を行う研究であり、臨床応用を目指している。ASPD の神経毒性とその機序を明らかにし、動物モデルでの ASPD 蓄積と知能低下が関連しており、ASPD が key molecule の一つであることは間違いない。今後は、血液脳関門が存在する脳において、ASPD の制御を可能とする方法を研究する必要がある。

○神経細胞死に関連する ASPD の単離に成功し、抗 ASPD ヒト化抗体の開発、さらには ASPD 能動ワクチン療法の研究開発が進んでいる。特にアジュバントなしでのワクチンの可能性の検証、ASPD の標的分子の同定 (細胞内 Ca)、ASPD の毒性の阻止の究明など、基礎的研究の推進は評価できる。

○新しい科学的知見に基づく創薬コンセプトの検証が、計画通り進んでいる。アジュバントなしでの免疫賦活化の意義を掘り下げておくと良い。

○AD（アルツハイマー病）を誘導する病因分子を同定し、ヒト神経細胞に死を誘導する機序を解明している。さらにAD誘発分子に対する抗体が、マウスや老齢サルで病態の改善に有効であった点は評価できる。

○非常に興味深い知見が蓄積されており、学問的にも一層の発展が期待される。臨床研究実施に向けた体制作りも進んでいる。

○ASPDに対する興味が倍増した。

○アルツハイマー病に対する有効な治療薬がない中で、本研究で進められている抗ASPD抗体を用いた治療法は、その有効性が期待される。

<問題点・改善すべき点>

●ASPDに関する基礎研究には大きな意義があり、原因物質ASPDを標的とした免疫療法としての展開も期待される治療戦略が組まれているとの印象であるが、今後は、ASPD関連バイオマーカーの探索、PETプローブによる検証、さらにタウタンパクとの因果関係を明確化する必要がある。

●ヒトへの応用を考えた場合、AD誘発分子が自己抗原であり、通常は自己抗原に対する抗体産生の誘導には強力なアジュバントの併用が必要であるため、ヒトAD誘発分子の能動免疫によりアジュバントなしでもウサギに抗体が産生されたデータについては、十分な再現性の検討とデータ解釈への注意が必要である。例えば、当該分子が自然免疫系を活性化する内因性アジュバントである可能性なども考えられる。

●有効性評価のためのバイオマーカーの研究も進められているが、バイオマーカーとしての確立と、標的分子の同定も重要な課題である。

<その他の意見>

・診断・治療効果の判定や創薬コンセプト構築などにつながるよう、ASPDの血液濃度、脳沈着部での平衡状態などの解析を、重要な課題として進めていただきたい。

3) 実用化、事業化の見通しについて

<肯定的意見>

○ASPD阻害剤（ASPD結合ペプチド及び低分子阻害剤）の開発を企業と行っており、今後の実用化を期待できる。実用化に向けて、適応患者を選択するためのバイオマーカー（タウ蛋白やシャペロン蛋白質）の同定及び血液脳関門の通過研究の確立を期待している。

○事業価値を守る特許対応についても計画通り。企業連携についても現段階では妥当である。抗体療法でのアプローチも可能性はまだあり、十分に検討して進めていただきたい。

- 実用化計画に沿って、知的財産権等の取り扱いも適切に進められているものと判断する。研究成果の発信も適切に行われている。
- 臨床治験の準備が着実に進められていると思われる。

<問題点・改善すべき点>

- 今後、血液脳関門を通過する遺伝子療法とワクチン療法のどちらを臨床研究するのか、どのような患者を対象とするのが課題である。また、ASPD による PET 診断を繰り返すことはコスト面と被爆の面からも問題である上、血中のモニタリングなど解決すべき課題は多いものの、疾患の重要性から、今後の臨床研究に期待する。
- 血液脳関門を越える修飾ペプチドの研究開発に、課題が残るとの印象である。
- AD 誘発分子に対する抗体療法の実用化に向けて、抗体の交差反応性について十分な検討を加えることが重要である。AD 誘発分子の神経細胞上のレセプターへの結合を阻害するペプチドは恐らく非自己ペプチドであるため、特定の HLA に結合して T 細胞を活性化し強い免疫応答を起こす危険性がないか十分に検討した上で、その実用化を検討する必要がある。

<その他の意見>

- ・実用化につながる臨床研究には、大企業の参入が必要である。
- ・低分子阻害剤と比較した場合のメリット、デメリットを明らかにする必要がある。

1-7 事業名： マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発：薬物動態・薬効の定量的予測技術を基盤として

実施者： 一般社団法人 医薬品開発支援機構

評価項目	平均点
[1] 研究開発成果について	2.3
[2] 実用化、事業化の見通しについて	2.4

1) 総合評価

創薬・医薬品開発の基盤技術としてマイクロドーズ (MD) 試験の推進を図るプロジェクトであり、医薬品開発において、極めて重要な初期評価システムとなることが実証されたことは、大いに評価される。研究代表者らのグループは、薬物動態に関して世界的にリードする立場にあるため、諸外国と比較しても独創性の高いシステムが構築されるものと期待される。予測不可能な薬物の毒性の予測、不用な新薬開発の省略など、本邦における医薬品の開発に貢献できる研究であり、PET を用いての薬物の動態、遺伝子多型解析なども実施されており、将来の創薬の基盤になる事が期待できる。実用化に向けて、健常人だけでなく動脈硬化や癌患者を対象とした MD 試験を実施されている点も、評価に値する。また、MD 臨床試験の国内での展開を見据えた基礎基盤試験として、数多くの主要企業を含め幾つかのコンソーシアムを構築して進めているため、企業ニーズにかなった基盤研究が形成されつつあるとの印象を持つ。

一方、多数の薬剤において MD 臨床試験の有用性が示されており、順調に研究が進んでいると思われるが、いずれも既存の市販薬を対象にしたものである。今後は、新規薬剤における前向きな検討を通じて、MD 臨床試験が臨床開発においてどのような有益性を持つのかを明らかにすべきである。また、構築した製薬企業コンソーシアムを十分に活用し、企業等との共同研究を実現してほしい。

2) 研究開発成果について

<肯定的意見>

○少量の薬剤を投与して代謝物を検出し、薬剤濃度予測をはじめとしてその効果や副作用までも予測する試みであり、早期臨床試験として世界的に期待されている分野である。既知の薬剤代謝のデータとマイクロドーズの結果を比較して、予測の可能性を提示した。ある程度期待できるデータであり、もう1年の延長は認められるべきと判断する。

○本研究は、予測不可能な薬物の毒性の予測、不用な新薬開発の省略など、本邦における医薬品の開発

に貢献できる研究である。欧米におけるMD臨床試験との違いを明確にする必要はあるが、現時点では独自性がうかがえる。また、PETを用いての薬物の動態、遺伝子多型解析なども実施されており、将来の創薬の基盤になる事が期待できる。

○医薬品開発において、極めて重要な初期評価システムとなることが実証されたことは、大いに評価される。今回検討された解析プロセスの工夫によって、マイクロドーズの活用範囲が広がった。特に、PET-MD臨床試験の手法は、大きな進展が期待される。

○MD臨床試験の国内での展開を見据えた基礎基盤試験として、重要な課題を解決しつつあることを評価する。数多くの主要企業を含め、幾つかのコンソーシアムを構築して進めているため、企業ニーズにかなった基盤研究が形成されつつあるとの印象を持つ。新規治療薬の動物実験による前臨床試験からヒト臨床試験に移行する過程にMD臨床試験を導入して、そこで第1段階の選択をかけることにより、臨床試験の成功率を高めることが可能となる可能性があり、高く評価できる。これにより、新薬開発の費用対効果を改善できることが期待できる。また、臨床試験時の投与量を定めるために重要な情報も提供できると期待される。

○創薬・医薬品開発の基盤技術としてマイクロドーズ試験の推進を図るプロジェクトであり、研究代表者らのグループが薬物動態に関して世界的にリードする立場にあるため、諸外国と比較しても独創性の高いシステムが構築されるものと期待される。

<問題点・改善すべき点>

●製薬企業コンソーシアムの設立による企業等との共同研究を視野に入れているが、まだ十分な活用に至っていない。

●多数の薬剤に関してMD臨床試験の有用性が示されており、研究は順調に進んでいると思われる。しかし、いずれも既存の市販薬を対象にしたものである。新規薬剤における prospective な検討が必要である。本研究で、MD臨床試験が臨床開発においてどのような有益性を持つのかを明らかにしてほしい。臨床試験の短縮、症例数の節約、対象症例の選択などに有益か？MD臨床試験が有効な薬剤、有効でない薬剤にはどのようなものがあるかも明らかにしてほしい。

●今後も、有効性・安全性を評価できるようになるまで継続すべきである。

<その他の意見>

(なし)

3) 実用化、事業化の見通しについて

<肯定的意見>

○今後の実用化を進展させるためには、抗がん剤の応用に多少の問題点が残るものの、標準的MD臨床試

験の確立やPETなどのイメージング技術を駆使すれば、医療・医薬品産業の発展につながることを期待できる。

○すでに多くの企業が関心を寄せており、具体的な取り組みも進んでいる。

○新規医薬品候補化合物のMD臨床試験に参加する製薬企業があることを評価する。MD臨床試験実施体制は今後の展開を想定させる体制案であり、継続の意義は十分にある。

○MD臨床試験について、日本は後発であるものの予測システムの構築については先行しており、その実用化において、海外との競争に勝算が見込める。さらに、実用化に向けて、健常人だけでなく動脈硬化や癌患者を対象としたMD臨床試験を実施されている点も、評価に値する。

○研究体制は非常に戦略的に構築されている。本邦初と位置づけられるヒト試験も例数を増やしつつあり、システムの完成が待たれる。研究成果の社会への発信も精力的に行われている。

<問題点・改善すべき点>

●現在は既知のデータとの比較であり、新薬でも本手法が有用であるかについての判断にはかなりの時間がかかると思われる。従って、動物モデルでの検証が有用かもしれない。

●本研究組織は大学及び企業コンソーシアム、CROコンソーシアムなどで構築されているが、今後その連携をどう進めるかが、本研究の成果を左右すると思われる。

●海外でもMD臨床試験の有用性は未だ確立していないと思われるので、是非前向きな検討でその優位性を示してほしい。企業にとって新薬開発上のメリットが示されれば、大きな成果となる。特許権が確保されているか明瞭ではないが、新規の薬剤での検討を行うことを条件に、支援継続すべきである。

<その他の意見>

・バイオ医薬品についても、状況によってはMD臨床試験の活用が有効なケースもあるため、今後前向きに検討していただきたい。

1-8 事業名： 血管内皮細胞選択的ナノ DDS 技術開発を基盤とする革新的低侵襲治療的血管新生療法の実現のための橋渡し研究（ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の研究開発）

実施者：興和株式会社

評価項目	平均点
[1] 研究開発成果について	1.3
[2] 実用化、事業化の見通しについて	1.1

1) 総合評価

血管新生作用をもつピタバスタチンをDDS（ドラッグ・デリバリー・システム）製剤化し、PLGAナノ粒子に封入して重症虚血肢の治療に応用する研究である。血管新生作用を持つピタバスタチンを重症虚血肢の治療に応用するため、GMPグレードのPLGA封入DDS製剤を開発した。また、霊長類のサルを用いた、ヒトに近い慢性下肢虚血モデルを開発（特許）した。さらに、ピタバスタチンのPLGA封入DDS製剤を同モデルに使用した治療実験を行い、側副血行路新生の効果を確認したことは評価できる。

一方、この結果だけでは、DM（糖尿病）や高血圧症に併存する血管障害などの病態でピタバスタチンによる側副血行路の新生効果が明らかとは言えない。さらに、作用機序の十分な解明と合わせて、どこにどのような間隔と容量で投与するのか、臨床での投与方法についても十分な検討が必要である。今後、医師主導臨床研究を行う予定とのことであるが、倫理審査をクリアするために必要な資料を早急に準備して、臨床研究に入ることを期待する。

2) 研究開発成果について

<肯定的意見>

○これまで血管新生療法には様々な報告があるが、その臨床効果は不十分である。本研究では、サルにてヒトに近い慢性下肢虚血モデルを開発し、ピタバスタチン封入ナノ粒子による治療実験を行い、その有効性を確認している。

○血管新生作用をもつピタバスタチンをDDS製剤化し、PLGAナノ粒子に封入し重症虚血肢の治療に応用する着眼点は評価できる。また、虚血肢のみの適応ではなく、心カテーテルを用いて虚血心へ適応拡大する試みも評価できる。

○ナノ粒子に吸着させた血管新生薬の筋肉内投与により、虚血下肢の側副血行路の内皮細胞に血管新生

薬が集積し、サルの下肢虚血モデルにおいて、側副血行路新生が誘導された点は評価できる。

<問題点・改善すべき点>

- 本剤を霊長類に適応して臨床応用に近づける努力は認められるが、現在の非臨床試験の集積データのみで臨床応用する事は困難と思われる。
- 戦略手段は明確化されているが、全体として封入ナノ粒子製剤に関わる研究が遅延している。非臨床試験での慢性疾患モデルは評価できるが、側副血行路の促進もヒトで十分に期待できるかには疑問がある。
- 作用機序について十分な解明がなされていないことを危惧する。
- 中間評価の時点と比較しても、研究成果はそれほど増えていない。研究の基盤となる基本原理や作業仮説に関してこれまでに示された疑問にも、十分答えていない。
- 従来の VEGF 標的と比べて優れているのか？
- エンドサイトーシスの後、細胞内エンドソームでピタバスタチンが代謝されてしまう（失活してしまう）可能性はないのか？
- 既存の VEGF 製剤と比べて優れた効果が期待できるとのことであるが、その根拠となるデータが十分示されていないように思われる。血管新生よりも側副血行路の促進が重要であるとしているが、ヒトで同様の効果が得られるかは今後の課題である。

<その他の意見>

- ・医師主導治験の開始については、IRB をクリアし、その実現を急ぐことを期待する。
- ・外国企業との競争となった場合、勝てる可能性があるか問題である。海外の研究との比較において、優越性を示してほしい。

3) 実用化、事業化の見通しについて

<肯定的意見>

- 高齢化社会においては虚血肢や虚血心などの患者数も増加する背景がある上、ナノ粒子製剤の GMP 製造が行われているため、実用化、事業化も期待できる。
- 実用化に向けて、GMP グレードのナノ粒子吸着血管新生薬を開発した点は、評価に値する。
- 特許に関して申請中であり、取得可能とのことである。

<問題点・改善すべき点>

- 臨床応用に先立ち、DM（糖尿病）や高血圧で併発する血管障害などの病態モデルを用いて、ナノ粒子投与後の薬物動態を研究する必要がある。

●GMP グレードのピタバスタチン封入ナノ粒子製剤を作成し、臨床研究を行う計画である。現状の課題としては、虚血部に何か所も投与する必要があることや投与期間などがあるが、動物モデルがヒトと同じ状況にあるかについては疑問があり、ヒトでの臨床効果については疑問が残る。

●細胞等の機能が低下したヒト重症虚血性疾患においてどの程度の効果があるか、少し疑問である。

●虚血病変部のどこにどのような間隔と用量でナノ粒子吸着薬を投与すべきか、十分な検討が必要である。

●これから治験を実施する段階であり、非臨床試験のみの結果から実用化の可能性を議論するには、まだかなり距離があるものと思われる。

●医師主導臨床研究を行うとのことであるが、具体的な進捗状況が明確でない。

<その他の意見>

- ・ヒトでの試験が重要で、意義ある研究開発であることは確かである。今後の臨床研究の結果に期待する。

1-9 事業名： Oncoantigen を標的とした新規癌ペプチドワクチンの製品化を短期間に実現化する臨床研究技術の開発

実施者： オンコセラピー・サイエンス株式会社、東京大学

評価項目	平均点
[1] 研究開発成果について	1.5
[2] 実用化、事業化の見通しについて	1.3

1) 総合評価

大腸がんをモデルケースとして、新規アジュバントとがんペプチドワクチン療法の臨床研究とともに、免疫反応の評価による効果予測法の確立を目指している。マウスにおける免疫誘導能および抗腫瘍効果から新規アジュバントが選出され、それをを用いた臨床研究が進行しており実用化も期待したい。また、免疫モニタリングシステムの構築も進んでいることは評価する。

一方、臨床研究のプロトコールの統一や対象症例の均一化が必要である。その不統一さ、不均一さにより、新規アジュバントの有効性は明確ではなく、また、がんペプチドワクチンの効果は不明である。現在までの臨床研究の方法では、実用化の見通しは立っていないと判断する。

2) 研究開発成果について

<肯定的意見>

○新規がんペプチドワクチンの研究計画を三重要課題（アジュバントの開発、臨床研究の実施、免疫モニタリングシステムの構築）に絞り、課題毎に解明している事は評価できる。すでに多施設において大腸癌を対象に臨床研究が進行しており、今後に期待したい。

<問題点・改善すべき点>

- 新規アジュバントの開発を行っているが、その有効性は臨床研究では明確には示されていない。
- ペプチドカクテル療法として一定の成果はあったと思うが、新規アジュバントの有効性を含めて、その後の事業展開が少し不透明である。また、臨床研究データの質的不揃いも課題である。
- CPG を用いたことによる効果がペプチド投与に依存したものかの判断は、非常に難しいように思われる。何がどこまで判明したのかが不明である。
- 多くの臨床研究では、現在、再発大腸癌での有効性が示されているFOLFOXなどのレジメンとワクチンを併用しており、プロトコールの検討や対象症例の均一化が必要である。

●臨床研究の進め方には課題がある。各施設、バラバラのプロトコルで行われているとすれば問題である。臨床研究の無作為化第 I/II 相に相当する成績は症例も少なく、生存を比較して提示することには問題がある。有効性の結果を得るためには、プロトコルの再検討が必要である。

3) 実用化、事業化の見通しについて

<肯定的意見>

○プロジェクト全体としては、事業化に向けた戦略的取組みが行われているものと推察する。

<問題点・改善すべき点>

- 実用化への期待もあるが、対象症例、プロトコルの再検討を速やかに行ってほしい。
- これまでの臨床研究では、実用化の見通しは立っていないと言わざるを得ない。標準治療または無治療群にワクチン療法を上乗せした延命効果を、大規模臨床研究によって検討する必要がある。その場合、進行がんよりも微小残存腫瘍の症例を対象とした方がよいと思われる。臨床研究体制を再構築されることを勧めたい。
- 知的財産権等の問題は十分配慮されていると思うが、アジュバントについては知的財産権がどのように扱われることになるのか、明確でない。

<その他の意見>

- ・実用化に向けて臨床研究を積極的に推進しているが、将来的にワクチン療法をどのように位置付けるか、指針を示す必要がある。
- ・ペプチドカクテル療法が国内でどのように展開されるか心配であったが、今後、製薬企業との連携が順調に進むことを期待する。

第2章 評価対象テーマの概要

<個別テーマ別評価資料>

- 2-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いたデュシェンヌ型筋ジストロフィーオーダーメイド医療を産業化するシステムの確立
- 2-2 臓器線維症に対する VA-ポリマー-siRNA を用いた新規治療法の開発
- 2-3 ヘルパーT 細胞を中心とした革新的免疫治療法の開発
- 2-4 癌特異的抗原受容体改変 T 細胞の輸注とがんワクチンによる複合的がん免疫療法の研究開発
- 2-5 自然免疫を刺激する次世代トラベラーズマラリアワクチンの開発
- 2-6 アルツハイマー病の根本治療を目指した新規治療法の研究開発
- 2-7 マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発：薬物動態・薬効の定量的予測技術を基盤として
- 2-8 血管内皮細胞選択的ナノ DDS 技術開発を基盤とする革新的低侵襲治療的血管新生療法の実現のための橋渡し研究（ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の研究開発）
- 2-9 Oncoantigen を標的とした新規癌ペプチドワクチンの製品化を短期間に実現化する臨床研究技術の開発

2-1 アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いたデュシェンヌ型筋ジストロフィーオーダーメイド医療を産業化するシステムの確立

概要

		最終更新日	平成23年1月6日
プログラム（又は施策）名	健康安心イノベーションプログラム／基礎研究から臨床研究への橋渡し促進 技術開発／橋渡し促進技術開発	プロジェクト番号	P07022
テーマ名	アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いたデュシェンヌ型筋ジストロフィーオーダーメイド医療を産業化するシステムの確立		
担当推進部/担当者	バイオテクノロジー・医療技術部 担当者氏名 佐野 亨（平成23年1月現在）		
0. 事業の概要	<p>デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)は、ジストロフィン遺伝子の異常により骨格筋のジストロフィンが欠損することを主徴とし、男児3,500人に1人の割合で発症するもっとも頻度の高い遺伝性筋疾患である。DMDは進行性の筋委縮を呈し、幼児期に発症して20歳代で心不全あるいは呼吸不全により死に至る重篤な疾患である。現在まで有効な治療法が見出されていない。申請者が世界で初めて提唱したアンチセンスオリゴヌクレオチド(AO)を用いてエクソンスキッピングを誘導してジストロフィン mRNA を修正して、ジストロフィンを発現させる治療法は、現在 DMD のもっとも有望な治療方法として大きく注目されている。そのため、この治療の産業化を目指した研究が世界中で大競争になっている。本研究開発では、ジストロフィン遺伝子のエクソン 45 のスキッピングを特異的に誘導する AO である A085 を用いた DMD の治療システムの実用化を検証する。さらに、この A085 を用いた DMD 治療法の実用化研究をモデルとし、オーダーメイド医療を産業化するシステムの確立を目的とする。</p>		
I. 事業の位置付け・必要性について	<p>エクソンスキッピング誘導治療法は、患者の有する遺伝子異常に対応して標的とするエクソンの対象が異なるオーダーメイド医療である。本研究では、1つの AO で多くの DMD 患者が治療できるジストロフィン遺伝子のエクソン 45 のスキッピング誘導に焦点を当て、その効果を発揮する A085 の臨床への実用化を検証する。これは、ENA (ethylene bridged nucleic acid) という RNA への親和性と生体での安定性に優れた核酸からなる RNA/ENA キメラの A085 の実用化を世界で初めて展開するものである。そのため、A085 の作用に関して in vitro 解析を行うとともに、DMD 患者由来筋細胞へ A085 導入してエクソンスキッピング誘導とジストロフィン発現を検証する。さらに、A085 の投与経路に関する検討と GMP レベルでの合成体制の整備を行う。また、DMD の診断・治療で実績豊富な神戸大学において医師主導治験による探索的臨床試験がスムーズに実施される体制を敷く。これらの結果を、医薬品開発での豊富な経験に基づき充分解析・評価し、オーダーメイド医療を標準化して産業化をはかる予定である。</p>		
II. 研究開発マネジメントについて			

事業の目標	<p>ジストロフィン遺伝子のエクソン 45 を特異的にスキッピング誘導するアンチセンスオリゴヌクレオチドの A085 を、臨床応用して産業化するための基盤を確立するため以下の検討を行う。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. A085 の in vitro 作用濃度の解明 2. DMD 患者由来筋細胞への A085 導入によるエクソンスキッピング誘導 3. DMD 患者由来筋細胞への A085 導入によるジストロフィン発現誘導 4. A085 の薬物動態に関する検討 5. 治療評価システムの開発 6. A085 の GMP レベルでの合成と臨床への応用 				
事業の計画内容	主な実施事項	H 2 0 fy	H 2 1 fy	H 2 2 fy	
	<i>in vitro</i> 作用濃度の解明		→		
	患者筋細胞での治療		→		
	薬物動態			→	
	合成		→		
	探索的臨床研究			→	
	成果のとりまとめ			→	
開発予算 (終了年度は実績額を記載) (単位:百万円)	会計・勘定	H 2 0 fy	H 2 1 fy	H 2 2 fy	総額
	一般会計	4 5	4 5	4 3	1 3 3
	補正予算 (交付金)	0	0	0	0
	加速予算	0	1 6	0	1 6
	総予算額	4 5	6 1	4 3	1 4 9
開発体制	経産省担当原課	製造産業局 生物化学産業課			
	テーマリーダー	メディカルアクト株式会社・国立大学法人神戸大学・神戸天然物化学株式会社の3者が協同した研究体制を敷いている。			

	<p>委託先(*委託先が 管理法人の場合は 参加企業数および 参加企業名も記載)</p>	
<p>情勢変化への 対応</p>	<p>本研究は、世界の競争にさらされているが、神戸大学から最初に発信したものであり、世界の情勢を見ながら世界をリードする研究成果を維持する。計画以上の進捗が見られたことから、平成21年度に加速予算が追加された。また、平成22年度の1年延長が図られた。</p>	
<p>中間評価結果 への対応</p>	<p>(先導研究のため、平成21年度にも事後評価を実施済) 平成21年度の事後評価にて、1年延長してヒトでの探索的臨床研究に入ることを認められたため、これに関連する項目を追加して実施した。</p>	
<p>評価に関する 事項</p>	<p>中間評価</p>	<p>平成21年度 事後評価実施</p>
<p>Ⅲ. 研究開発成 果について</p>		<p>エクソン45のスキッピングを誘導するRNA/ENAキメラのA085がエクソンスキッピング誘導を低い濃度で発揮することを試験管内反応系で明らかにした。この結果はA085が臨床治験においてその効果を発揮することが期待されることを示した。</p> <p>DMD患者由来培養筋細胞にA085を導入しエクソン45のスキッピング誘導効果を検討した。その中で、発現しているジストロフィンmRNAの全てがエクソン45を欠くという完璧な効果を示した筋細胞が得られた。検討した14症例全てで、A085のエクソン45スキッピング誘導効果を得た。このことは、A085が非常に強力でもすべての症例でエクソンスキッピング誘導作用を有することを示した。</p> <p>さらに、A085を導入することにより培養筋細胞でジストロフィンの発現を新たに誘導することにも成功した。また、発現されたジストロフィンWesternプロット解析でも確認された。これは、A085が筋細胞でジストロフィン発現を導くことを示し、治療効果が期待されることを示した。</p> <p>A085のマウス投与により、骨格筋への分布並びにエクソンスキッピング誘導効果が確認された。さらに、A085のGMPレベルの合成体制も整備され、ヒトに投与できるGMPレベルのA085を入手した。そして、探索的臨床研究を実施するためにA085を用いたDMD治療について倫理委員会に承認申請を出し、【承認】という回答を得た。近々、治療が開始できる見込みである。</p>
<p>投稿論文</p>	<p>「査読付き」1件</p>	
<p>特許</p>	<p>なし</p>	
<p>その他の外部発表 (プレス発表等)</p>	<p>なし</p>	

IV. 実用化、事業化の見通しについて	本プロジェクトで得た成果は、A085 の DMD 治療効果をほぼ確実にするものであった。A085 を探索的臨床研究の準備を進め、実行する見込みとなった。また、事業化については製薬メーカーと協議中である。	
V. 基本計画に関する事項	作成時期	平成19年 6月 制定
	変更履歴	平成20年 7月 改訂 (プログラム名の改訂)

2-2 臓器線維症に対する VA-ポリマー-siRNA を用いた新規治療法の開発

概要

		最終更新日	平成23年1月6日
プログラム（又は施策）名	健康安心イノベーションプログラム／基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発／橋渡し促進技術開発	プロジェクト番号	P07022
テーマ名	臓器線維症に対する VA-ポリマー-siRNA を用いた新規治療法の開発		
担当推進部/担当者	バイオテクノロジー・医療技術部 担当者氏名 佐野 亨（平成23年1月現在） バイオテクノロジー・医療技術部 担当者氏名 伊豆本 義隆（平成20年10月～平成22年10月）		
0. 事業の概要	<p>本事業は、肝硬変の画期的な治療および診断法の開発とその再生医療への展開を、世界に先駆けて行うものである。すなわち①肝硬変の責任細胞である活性化星細胞がコラーゲンを分泌する際にヒトではHSP47というタンパクが必須の役割を演ずるという事実と、②活性化星細胞がビタミンA（VA）を特異的に取り込むという事実を組み合わせ、VAを結合させたDDS（Drug Delivery System）担体に、HSP47に対するsiRNA（small interfering RNA）を包含させて活性化星細胞へ特異的に運搬することにより活性化星細胞におけるコラーゲン分泌を特異的に抑制する治療法を開発する。</p>		
I. 事業の位置付け・必要性について	<p>本事業の必要性</p> <p>一般に慢性疾患は患者の生活の質を著しく損ない、ひいては、労働生産性を低下させる要因となる。慢性的な感染症、自己免疫疾患、代謝性疾患、組織損傷等はしばしば標的臓器の線維症を伴う。この線維症は慢性疾患の単なる結果産物という側面のみならず、それ自体がさらなる組織障害を引き起こし、臓器の機能不全をもたらす原因となる。臓器線維症の代表である肝硬変では組織の線維化のため肝機能は著しく低下し、予後を悪化させる要因となっているが、現在のところ有効な治療法は存在しない。これは理論的根拠に基づいて組織に沈着する線維（コラーゲンタンパクが主な構成成分）を消去するアプローチを取らずに、経験的に薬効を求めた為、副作用が大きく、効果が不十分であった事が挙げられる。肝硬変の患者は日本に約25万人いると推定され、患者の年齢は働き盛りの40-60歳にピークがある。厚生労働省「平成17年度国民医療費の概況」によるとすべての肝疾患のための総治療費は2576億円/年であり、肝疾患の治療コストがわが国の財政および産業構造に与えるインパクトは大きい。肝硬変治療用医薬品は、単に難治性疾患を治療するだけでなく、わが国の生産性を高めることに大きく寄与できるものと期待される。</p> <p>本事業の背景</p> <p>プロジェクトリーダーである新津らは、肝硬変の責任細胞（活性化星細胞）がリポソーム（Lip）にビタミンA（VA）を結合させた複合体（VA-Lip）を、レチノール結合タンパク受容体を介して特異的に取り込むこと、またコラーゲンのシャペロンタンパク gp46（ヒトではHSP47）に対するsiRNAを含有させたVA-Lipを肝硬変ラットモデルに静脈投与することにより、肝硬変を完治させうることを示した。一方、siRNA送達にVA-Lipを用いる時、将来の臨床応用を考慮すると、VA-Lipは均一性、安定性、再現性などが課題である。日東電工グループは、安定性、均一性に優れた生分解性ポリマーを自社開発し、それが核酸や抗がん剤などのDDS担体になりうることを示してきた。</p> <p>本事業の目的</p> <p>本事業では、独自開発のsiRNAを利用した線維の主要タンパク質であるコラーゲンの産生抑制に関する基礎研究成果を、臨床現場に橋渡しをすることを目的とする。</p> <p>本事業では、生分解性ポリマーをLipの代わりに用いた新たなVA-ポリマー-siRNA製剤を作製し、肝硬変モデルでの有効性を検証した上で、臨床展開への実現を計る。さらに肝硬変においては、診断、治療効果、予後の確認を非侵襲的に行う手法が必須であ</p>		

	<p>る。そこで肝硬変に対する VA 製剤の特異性を応用した臓器線維症用イメージング剤の妥当性を実験動物にて検証する。さらに昨今、欧米で深刻な非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) に起因する肝硬変に対する本治療法の有効性の検討も行う。</p> <p>さらに肝硬変治療薬としての VA-ポリマー-siRNA の臨床応用に向け、その薬効・薬理メカニズムを解明する。具体的にはコラーゲン産生が活性化した活性化星細胞における siRNA の動態、作用機序、および標的特異性等を検討する。さらに siRNA による活性化星細胞特異的なアポトーシス誘導の分子機構を検討し、本療法が低毒性であることの基礎的な証明を目指す。また本治療法により臓器の stem cell の活性化とそれに伴う臓器再生が見られることから、その機序に関する研究も進め、臨床の場での再生医療に結び付けることも目標とする。</p> <p>本事業の位置付け</p> <p>本事業の新規治療戦略は、肝硬変に対する根本的な治療法として有望しされており、新規治療戦略の発表 (Sato Y. et al. Nature Biotechnology. 2008) をうけて、さまざまその有用性を期待するコメントが出されている (被引用文献 3 件)。</p>
--	---

II. 研究開発マネジメントについて

事業の目標	<p>本事業では、コラーゲン産生の責任細胞である活性化肝星細胞にコラーゲン産生を抑制する効果を持つ siRNA を送達して肝硬変を治療する革新的な新規治療法を、その診断技術とともに開発する。そのために以下の目標を設定している。</p> <p>中間目標 (平成 21 年度末)</p> <p>(1) VA-ポリマー-siRNA を用いた肝硬変治療薬の開発</p> <p>(a) VA-ポリマーの開発 (生分解性ポリマーの開発)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・生分解性ポリマーを DDS 担体として使い、コラーゲンのシャペロンタンパク (HSP47) に対する siRNA (ラットでは gp46 に対する siRNA, siRNA_{gp46}) を送達した場合、ラット肝硬変 DMN モデルにおいて肝硬変を治療できうることを証明する (Proof of Concept)。 ・DDS 担体として治療用 siRNA を送達した場合、ラット肝硬変 DMN モデルにおいてラットが 100% 生存できる VA-ポリマーを数種類に絞り込む。 <p>(b) ヒト治療用 siRNA の開発</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヒト HSP47 遺伝子のノックダウン可能な siRNA の配列及び構造の設計を行う。 <p>(c) 肝硬変診断技術の開発</p> <ul style="list-style-type: none"> ・蛍光色素を封入した VA 製剤が、肝硬変モデルマウスの肝臓に集積することを、<i>in vivo</i> イメージングにより証明する。 <p>(d) NASH モデルの肝硬変の治療検討</p> <ul style="list-style-type: none"> ・NASH モデル動物において、siRNA_{gp46} の投与により肝硬変治療ができることを実証する。 <p>(2) 肝硬変治療メカニズムの解明</p> <p>(a) 沈着コラーゲン線維の融解メカニズムの解明</p> <p>(b) 正常肝星細胞への VA-Lip-siRNA_{gp46} の作用解明</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本治療法で使用する siRNA の健常肝の正常星細胞に対する影響を解明し、本治療法の安全性を検証する。 <p>(c) 肝再生のメカニズムの解明</p> <ul style="list-style-type: none"> ・沈着したコラーゲン線維が融解することに伴い、コラーゲン組織のスペースを埋めるように正常肝組織が再生するメカニズムの端緒を検証する。 <p>最終目標 (平成 22 年度末)</p> <p>(1) VA-ポリマー-siRNA を用いた新規肝硬変治療薬の開発</p> <p>(a) VA-ポリマー-siRNA の最終的な組成の決定と GLP・GMP レベルでの薬剤合成</p> <ul style="list-style-type: none"> ・VA-ポリマー-siRNA の最終的な組成を GLP レベルで決定する。 ・引き続き、GMP レベルの薬剤を外部委託により合成する。 <p>(b) GMP レベルの薬剤について、効果の確認、薬物動態・薬力学試験 (PK/PD)、ファーマコゲノミクス、安全性試験を実施する。本事業が終わり次第、臨床フェーズスタディを開始すべく、上記データに基づいて IND 申請を開始する。</p> <p>(c) 肝硬変の画像診断法の開発</p> <ul style="list-style-type: none"> ・上記の VA-ポリマーにガドリニウム等イメージング分子を含有させた診断薬を試作
-------	--

	し、その効果をマウスCCl ₄ 肝硬変モデルで核磁気共鳴画像法（MRI）により検証する。 ・PK/PDおよび安全性試験を実施する。 （２）肝硬変治療メカニズムの解明と再生医療への応用 肝硬変組織の融解と活性化星細胞が消失するにともなって惹起される肝再生の機序の詳細な解明を行い、その知見を将来の肝の再生医療に応用する。				
事業の計画内容	主な実施事項	H20fy	H21fy	H22fy	
	1. VA-ポリマー-siRNAを用いた肝硬変治療薬の開発	—————→			
	2. 肝硬変治療メカニズムの解明	—————→			
開発予算 (終了年度は実績額を記載) (単位:百万円)	会計・勘定	H20fy	H21fy	H22fy	総額
	一般会計	170	170	102	442
	補正予算(交付金)	0	0	0	0
	加速予算	0	0	0	0
	総予算額	170	170	102	442
開発体制	経産省担当原課	製造産業局 生物化学産業課			
	テーマリーダー	札幌医科大学 特任教授 新津 洋司郎			
	委託先(*委託先が管理法人の場合は参加企業数および参加企業名も記載)				

情勢変化への対応	特になし	
中間評価結果への対応	臓器線維症に対する siRNA のヒトでの治療効果の治療効果をいち早く検証する体制を敷くために、米国の siRNA 創薬企業と提携した、治験第一相開始までの具体的な計画を立案している。また、ポリマーの設計においては、siRNA 担体としての特性を持たせるための構造を検討した。	
評価に関する事項	中間評価	平成 21 年度 中間評価実施
	事後評価	平成 22 年度 事後評価実施予定

<p>III. 研究開発成果について</p>	<p>本プロジェクトでは、以下の研究開発項目について推進し、これまでそれぞれ以下の成果を導いた。</p> <p>(1) VA-ポリマー-siRNAを用いた肝硬変治療薬の開発</p> <p>(a) VA-ポリマーの開発 VA-ポリマー-siRNA が肝硬変治療のための現実的な方法論であることを実証した。その上で、生体適合性を有する新規ポリマー骨格に対して、siRNA デリバリーするために必要な機能分子の組み合わせを見出し、これらを組み込んだポリマーを設計した。</p> <p>(b) ヒト治療用siRNAの開発 肝硬変を siRNA で治療する際の標的遺伝子を検討し、肝硬変モデル動物を用いた検討で、肝硬変に伴うコラーゲンの沈着抑制に最も有効な標的遺伝子を決定した。また siRNA 分子の血中での安定性や副作用の原因となるサイトカイン誘導を抑えるような化学修飾を検討して、薬物原体となる siRNA 化合物の組成を決定した。</p> <p>(c) 肝硬変の画像診断法の開発 非侵襲的 <i>in vivo</i> イメージングにより、肝硬変臓器の特異的なイメージングに成功した。すなわちマウスに VA 付与したキャリアーでモデル造影剤（蛍光物）を投与したところ、肝硬変マウスでは正常マウスよりもより強い蛍光シグナルが肝臓部分で観察された。現在、国内企業と連携して、VA を安定に結合させた造影剤の検討を進めている。</p> <p>(d) NASHモデルの肝硬変の治療検討 ヒト NASH に類似した病態を示すマウスモデルを用いて、これに対する VA キャリアー-siRNA の治療効果を検討している。肝硬変に移行したマウスに対する治療の結果を今年中に得る予定である。</p>	
	<p>(2) 肝硬変治療メカニズムの解明と再生医療への応用</p> <p>(a) 沈着コラーゲン線維の融解メカニズムの解明 siRNAg46により活性型星細胞からのコラーゲン分泌が抑制されるのに伴い、肝硬変組織に浸潤している炎症細胞から分泌されるコラゲナーゼ活性が相対的に優位となり、既に組織に決着しているコラーゲン線維を融解することが明らかとなった。 さらに活性化星細胞はコラーゲン分泌に伴って細胞の生存シグナルが惹起され、siRNAg46 によるコラーゲン合成阻害によりこのシグナルが抑制されるとともに、最終的にアポトーシスが誘導されることがわかった。</p> <p>(b) 正常肝星細胞へのVA-Lip-siRNAg46の作用解明 ラット肝臓より活性化星細胞のほかに、回収が困難とされてきた正常星細胞の分離法を確立した。さらに活性化星細胞はコラーゲン分泌に伴って細胞の生存シグナルが惹起され、siRNAg46 によるコラーゲン合成阻害によりこのシグナルが抑制されるとともに、最終的にアポトーシスが誘導されることがわかった。一方、正常星細胞は siRNAg46 に対し非感受性であり、本治療法が正常組織にて副作用を起こすことなく遂行できることを裏付けるものであった。</p> <p>(c) 肝再生のメカニズムの解明 DMN 肝硬変ラットを VA-lipsiRNAg46 で治療するとほぼ正常の組織構築が回復されることから、この現象の機構を検討したところ、肝幹細胞は、肝実質細胞、胆管細胞、血管内皮へと分化することなどから、本治療法が単に肝硬変の線維組織を消失させるのみならず、肝再生を惹引する治療法でもあることが証明された。</p>	
	<p>投稿論文</p>	<p>「査読付き」4 件、「その他」2 件</p>
	<p>特 許</p>	<p>「出願済」12 件（うち国際出願 5 件）、「登録」1 件</p>
<p>その他の外部発表 (プレス発表等)</p>	<p>学会発表 6 件、講演等 14 件、新聞発表 12 件、成書紹介 1 件、雑誌紹介 1 件</p>	
<p>IV. 実用化、事業化の見通しについて</p>	<p>本技術開発の最終的な成果は、有効な治療法がない肝硬変に対する治療法であり、また世界で未だ例のない siRNA 医薬品の実現でもある。既に本研究の成果を siRNA 医薬品として開発ステージに移行することを目指し、製薬企業と共同開発の可能性検討を開始した。さらに肝硬変のイメージング技術の成果として期待される肝硬変の造影剤について</p>	

	も、製薬企業と事業化の可能性検討に着手した。以上に示す通り、本事業中に実際に siRNA 創薬企業と提携して臨床治験を見越した研究開発を実施するなど、既に具体化を帯びており、本事業の終了後に実現化する可能性は高い	
V. 基本計画に関する事項	作成時期	平成19年 6月 制定
	変更履歴	平成20年 7月 改訂 (プログラム名の改訂)

2-3 ヘルパーT細胞を中心とした革新的免疫治療法の開発

概要

		最終更新日	平成23年1月6日
プログラム（又は施策）名	健康安心イノベーションプログラム／基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発／橋渡し促進技術開発	プロジェクト番号	P07022
テーマ名	ヘルパーT細胞を中心とした革新的免疫治療法の開発		
担当推進部/担当者	バイオテクノロジー・医療技術部 担当者氏名 佐野 亨（平成23年1月現在）		
0. 事業の概要	<p>我が国の癌（悪性新生物）による死亡数は年間30万人を超え、死亡順位の第一位となつてから、罹患数・死亡数ともいまだに増加傾向にある。免疫療法（細胞免疫治療、癌ワクチン治療、抗体療法）は、外科治療、放射線治療、化学治療につづいて第4の治療法として期待されている。近年多くの癌免疫療法が開発されているが、現在まで、癌特異的な免疫反応を癌患者体内で賦活し、強力な「癌の退縮」や「癌特異的な免疫記憶」を誘導できる日本発の癌免疫治療法は未だ少なく、事業化も立ち後れている。</p> <p>そこで本研究開発では、プロジェクトリーダー・西村が世界に先駆け開発した「癌抗原ヘルパーペプチド（クラスIIペプチド）」あるいは「Th1細胞治療」を用い、ヘルパーT細胞を中心とした革新的免疫治療法を産学官が共同して開発し、世界で初めて臨床試験を実施する。</p> <p>また北海道大学をはじめとする大学研究機関・大学病院、市中病院、道内外ベンチャー企業が連携して本研究を遂行することによって、日本から世界初の癌免疫治療を発信すると共に、多くの癌患者に貢献できる全国レベルでの事業展開を可能にさせるインフラの構築も目指す。</p>		
I. 事業の位置付け・必要性について	<p>本研究開発は、先端技術を応用した高度医療技術の開発により、テーラーメイド医療・予防医療・再生医療の実現や画期的な新薬の開発、医療機器、福祉機器等の開発・実用化を促進することによって健康寿命を延伸し、世界に類を見ない少子高齢化社会を迎えつつある我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会の実現を目指すことを目的とする「健康安心イノベーションプログラム」の一環として実施する。また本研究開発は、第3期科学技術基本計画 分野別推進戦略（ライフサイエンス分野）における戦略重点科学技術の内、「臨床研究・臨床への橋渡し研究」に位置づけられている。さらに免疫療法（細胞免疫治療、癌ワクチン治療、抗体療法）は、経済産業省発表『技術戦略マップ2008；がん対策等に資する技術』の最適な治療における課題として位置づけられている。</p> <p>従来の大学のみでの参加で行われていたトランスレーショナル（TR）事業との大きな違いは、大学病院の他に民間病院も加え、大規模に探索的臨床研究を行うことによって、研究開発後の事業化がスムーズに進み、さらにベンチャー企業と連携することで医療産業への実用化が全国レベルで加速できるインフラ整備の構築が早い時期に可能になる点にある。</p> <p>本研究開発の遂行によって免疫理論に合致した次世代型の癌治療であることを世界に発信するのみならず、オリジナルかつ日本人に高い汎用性のあるTh1細胞治療を1日も早く癌患者に施すことを目的とする。</p>		
II. 研究開発マネジメントについて			
事業の目標	本研究開発全体の目標として、MAGE-A4とSurvivinの二つの癌抗原を標的とし、各々のヘルパーペプチドを用いたペプチドワクチン療法のプロトコール作成および臨床試		

験の実施、さらに MAGE-A4 と Survivin 特異的 Th1 細胞の誘導法の確立、細胞治療法の開発と臨床試験を実施する。最終的にこれらの新規癌免疫治療の事業化を目指す。

2年間の中間目標は、MAGE-A4 (A) と Survivin (B) それぞれ以下の五つの事業項目からなる。

- ① MAGE-A4 と Survivin 各々のヘルパーペプチドについて、動物モデルを用いた毒性試験評価
- ② Th1 細胞治療のヒト癌に対する有効性評価について、ヒト化マウスを用いた前臨床試験の実施
- ③ ペプチドのヒト安全性試験について、実施のための免疫モニタリングシステムの確立、患者エントリーのための検査方法 (HLA 検査、癌抗原の発現検査等) の構築、臨床試験実施における事務局、北海道臨床開発機構ならびに治験管理センター、医師等の連携システムなどインフラ整備、臨床試験実施計画書と付随する症例報告書などの作成を行い、倫理委員会の承認後、MAGE-A4 と Survivin ペプチドワクチン療法の臨床試験を実施
- ④ MAGE-A4 および Survivin 特異的 Th1 細胞培養法の標準化および Th1 細胞治療に使用する標準操作手順書の作成
- ⑤ Th1 細胞療法の実施に向けた臨床試験実施計画書と付随する症例報告書などの作成、倫理委員会への申請、および承認が得られた場合には Th1 細胞療法の臨床試験実施。

事業の計画内容	主な実施事項	H 2 0 fy	H 2 1 fy	H 2 2 fy		
	A. MAGE-A4 癌抗原ペプチドを用いた Th1 型 癌 ワクチン・細胞治療					
	A-①ペプチドの動物を用いた毒性試験	→				
	A-②ヒト化マウスを用いたヒト癌に対する Th1 細胞治療の有効性検討	→	→			
	A-③ペプチドのヒト安全性確認		→	→		
	A-④治療用 Th1 細胞培養法の標準化	→	→	→		
	A-⑤Th1 細胞治療の実施		→	→	→	
	B. Survivin 癌抗原ペプチドを用いた Th1 型 癌 ワクチン・細胞治療					
	B-①ペプチドの動物を用いた反復投与毒性試験	→				
	B-②ヒト化マウスを用いたヒト癌に		→	→		
	B-③ペプチドのヒト安全性確認			→	→	
B-④治療用 Th1 細胞培養法の標準化	→	→	→			

	B-⑤Th1 細胞治療の実施			→		
開発予算 (終了年度は実績額を記載) (単位:百万円)	会計・勘定	H20fy	H21fy	H22fy		総額
	一般会計	119.9	119.9	102.0		341.8
	補正予算(交付金)	0	76.6	0		76.6
	加速予算	0	0	0		0
	総予算額	119.9	196.5	102.0		418.4
開発体制	経産省担当原課	製造産業局 生物化学産業課				
	テーマリーダー	<p>PL 西村孝司 北海道大学遺伝子病制御研究所免疫制御分野 教授</p> <p>PL 代行 北村秀光 北海道大学遺伝子病制御研究所免疫制御分野 准教授</p> <p>サブ・リーダー 富樫裕二 株式会社バイオイミュランス 代表取締役</p>				
	委託先(*委託先が管理法人の場合は参加企業数および参加企業名も記載)					
情勢変化への対応	<p>ヒト生体材料を扱う上で、倫理委員会や緒規制等の情報も海外ならびに国内より取り入れており、研究開発の競合状況だけではなく、事業化における規制等も考慮しながら研究開発を進める。本研究開発は、「スーパー特区」プロジェクトに採択された三重大大学の「複合がんワクチンの戦略的開発研究」事業にも参加しており、その会議やグループからも、競合状況ならびに規制状況等の情報を入手しながら、臨床開発を推進する。進捗がよいことを考慮して、探索的臨床研究をより進めるため、平成21年度に補正予算が追加された。</p>					

中間評価結果への対応	<p>ペプチドワクチンについては、臨床研究が順調に進み、安全性評価および免疫反応の誘導効果、抗腫瘍効果について、評価できるレベルまで進捗している。免疫反応は投与患者8割以上において確認され、有効性に関しては、CR、SD等の効果も認められた。Th1細胞治療に関しては、培養方法の改善を試み、より細胞増殖を上げることができた。臨床試験は、がん患者であっても細胞の投与が可能と考えられる培養方法を取り、かつプロトコールの対応できるようにしている。現在患者のエントリーをしている状況である。</p>	
評価に関する事項	中間評価	平成22年度 中間評価実施
	事後評価	平成23年度 事後評価実施予定

Ⅲ. 研究開発成果について

開発項目 A. MAGE-A4 癌抗原ペプチドを用いた Th1 型癌ワクチン・細胞治療
 A-①: MAGE-A4 ヘルパーペプチドについて、動物モデルを用いた毒性試験評価を実施し、MAGE-A4 ヘルパーペプチドに毒性がない事を確認した。
 A-②: ヒト癌に対する Th1 細胞治療の有効性評価について、ヒト化マウスを用いた前臨床試験の実施し、MAGE-A4 特異的 Th1 細胞を用いた抗腫瘍効果(Allo および Auto の系)についての有効性を確認した。
 A-③: MAGE-A4 ペプチドのヒト安全性試験実施のための免疫モニタリングシステムの確立、患者エントリーのための検査方法 (HLA 検査、癌抗原の発現検査等) の構築、臨床試験実施における事務局、北海道臨床開発機構ならび治験管理センター、医師等の連携システムなどインフラ整備、臨床試験実施計画書と付随する症例報告書などを作成した。倫理委員会の承認後、MAGE-A4 ペプチドワクチン療法の臨床試験を実施した。1mg 投与 3 名、10mg 投与 3 名終了した。重篤な有害事象は認められていない。免疫反応は、6 例中 5 例で評価可能であった。5 例中 3 例で抗原特異的免疫反応が認められた。臨床評価は、6 例中 5 例で評価可能であった。大腸癌 1 例で SD が認められた。
 A-④: MAGE-A4 特異的 Th1 細胞培養法の標準化および Th1 細胞治療に使用する標準化プロトコルの作成終了。試験薬概要書を作成した。現在事業化に向けたコストダウン検討中。
 A-⑤: MAGE-A4 特異的 Th1 細胞療法の実施に向けた臨床試験実施計画書と付随する症例報告書などの作成完了。倫理委員会への申請し、承認が得られた。MAGE-A4 特異的 Th1 細胞療法の臨床試験のエンロールを開始した。

開発項目 B. Survivin 癌抗原ペプチドを用いた Th1 型癌ワクチン・細胞治療
 B-①: Survivin ヘルパーペプチドについて、合成終了。動物モデルを用いた反復投与による毒性試験評価を実施し、Survivin ヘルパーペプチドに毒性がない事を確認した。
 B-②: ヒト癌に対する Th1 細胞治療の有効性評価について、ヒト化マウスを用いた前臨床試験の実施し Survivin 特異的 Th1 細胞を用いた抗腫瘍効果(Allo の系)についての有効性を確認した。
 B-③: Survivin ペプチドのヒト安全性試験実施のための免疫モニタリングシステムの確立、患者エントリーのための検査方法 (HLA 検査、癌抗原の発現検査等) の構築、臨床試験実施における事務局、北海道臨床開発機構ならび治験管理センター、医師等の連携システムなどインフラ整備、臨床試験実施計画書と付随する症例報告書などを作成した。倫理委員会の承認後、Survivin ペプチドワクチン療法の臨床試験を実施した。1mg 投与 3 名、10mg 投与 2 名終了した。1 例で重篤な有害事象 (発熱: 解熱剤で対応可能) が認められたため、追加症例を募集中である。免疫反応は、5 例中 4 例で評価可能であった。4 例中 4 例全例で抗原特異的免疫反応が認められた。臨床評価は、5 例中 3 例で評価可能であった。乳癌 1 例で CR が認められた。
 B-④: Survivin 特異的 Th1 細胞培養法の標準化および Th1 細胞治療に使用する標準化プロトコルの作成終了。試験薬概要書を作成した。現在事業化に向けたコストダウン検討中。
 B-⑤: Survivin 特異的 Th1 細胞療法の実施に向けた臨床試験実施計画書と付随する症例報告書などの作成完了。倫理委員会への申請し、承認が得られた。MAGE-A4 特異的 Th1 細胞療法の臨床試験のエンロールを開始した。

投稿論文	「査読付き」 1 件
特 許	0 件
その他の外部発表 (プレス発表等)	学会等講演 1 5 件 学会発表 1 6 件 プレス発表・雑誌等 1 3 件

<p>IV. 実用化、事業化の見通しについて</p>	<p>本研究開発の成果は、ヘルパーペプチドという次世代型の癌ペプチドワクチン医薬品として開発可能といえる。また共同実施先であるテラ株式会社も民間病院と連携し、既に癌ペプチドを用いた樹状細胞療法を全国にて実施しており、ヘルパーペプチドを用いた癌ワクチン治療も、極めて早期に全国規模での事業化が見込まれる。Th1 細胞治療についても本研究開発が終了し、北海道大学より知的財産の使用権を得た後、株式会社バイオイミュランスにて比較的早期に事業化に着手する予定である。</p> <p>本研究開発の成果を北海道大学よりプレスリリースしたが、その結果、国内外の患者、患者の家族、親族、医師等より問い合わせが数百件に及んだ。社会的ニーズの大きい領域であることを再認識し、実用化へと開発を続ける予定である。</p>	
<p>V. 基本計画に関する事項</p>	<p>作成時期</p>	<p>平成19年 6月 制定</p>
	<p>変更履歴</p>	<p>平成20年 7月 改訂（プログラム名の改訂）</p>

2-4 癌特異的抗原受容体改変 T 細胞の輸注とがんワクチンによる複合的がん免疫療法の研究開発

概要

最終更新日 平成23年1月6日

プログラム（又は施策）名	健康安心イノベーションプログラム／ 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進 技術開発／橋渡し促進技術開発	プロジェクト番号 P07022
テーマ名	癌特異的抗原受容体改変 T 細胞の輸注とがんワクチンによる複合的がん免疫療法の研究開発	
担当推進部/担当者	バイオテクノロジー・医療技術部 担当者氏名 佐野 亨（23年1月現在）	
0. 事業の概要	<p>本事業は、先端医療開発特区（スーパー特区）採択課題の「複合がんワクチン」開発を目指した、がん特異的な T 細胞輸注と T 細胞認識抗原のペプチドワクチンを合わせた新しい治療法の橋渡し研究である。</p> <p>がんに対する特異的 T 細胞輸注療法が有効な新規治療法として強く期待されている。単純なペプチドワクチンはこれまで限定的な効果が報告されているが、米国国立癌研究所の悪性黒色腫を対象とした腫瘍特異的 T 細胞輸注療法では RECIST 基準 72%の有効率を示す等、画期的な成果が相次いで報告されている。</p> <p>我々は現在の特異的 T 細胞輸注療法の課題である、適用可能な患者の限定、がん種の限定、正常細胞障害の可能性等の課題の克服を目指して、広範ながん種で発現し腫瘍特異性に優れた MAGE-A4 抗原を認識する T 細胞抗原受容体(T Cell Receptor; TCR)遺伝子を、レトロウイルスベクターを用いて治療対象がん患者の末梢血由来リンパ球に体外(ex vivo)で遺伝子導入した後に患者に輸注する治療法を計画した。難治性食道癌(MAGE-A4 陽性約 60%)を対象とし、TCR 改変リンパ球を拡大増殖後に患者に輸注し、その後、抗原ペプチドのワクチンで輸注 T 細胞の体内(in vivo)における活性化と増殖を促す革新的な治療法を開発する。</p> <p>同一の MAGE-A4 特異的 TCR を用いて、独自開発した 2 種類の遺伝子導入用レトロウイルスベクター（ベクターA 及びベクターB）の安全性と優位性を比較検証するべく、2つの連続した First-In-Man 探索的臨床研究を行う（事業内容①）。</p> <p>一方、がん免疫療法の免疫評価法ははまだ臨床効果を予測するに至っていない。「複合がんワクチン」の戦略的開発では、免疫動態を適切かつ多面的に評価することが必須であり、2つの臨床研究に於ける輸注 T 細胞の特異的免疫応答と宿主内の正負の免疫制御につき詳細な免疫動態評価を行い（事業内容②）、実用化と企業化に向けての重要な情報を得る。</p> <p>H23 年度までに 2 つの探索的臨床研究を実施し、その後 2 年を目途に治験を開始することを目指す。本研究は、スーパー特区事業課題の「複合がんワクチン」を具体的に初めて実施するものであり、スーパー特区課題を強力に加速化する。</p>	
I. 事業の位置付け・必要性について	<p>本研究開発は、先端技術を応用した高度医療技術の開発により、テーラーメイド医療・予防医療・再生医療の実現や画期的な新薬の開発、医療機器、福祉機器等の開発・実用化を促進することによって健康寿命を延伸し、世界に類を見ない少子高齢化社会を迎えつつある我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会の実現を目指すことを目的とする「健康安心イノベーションプログラム」の一環として実施する。また、本研究開発は、第3期科学技術基本計画 分野別推進戦略（ライフサイエンス分野）における戦略重点科学技術の一つである、「臨床研究・臨床への橋渡し研究」に位置づけられている。</p> <p>近年、少子高齢化が進む中、がん、糖尿病、認知症等の成人性疾患等に関する新たな医療技術の開発が望まれており、その実現のためには進展著しい医療分野の多様な要素技術や研究成果を、創薬や、これを支援する解析ツール、診断技術、医療機器等の開発に応用する必要がある。そのためには、迅速な実用化に向け、民間企業と臨床研究機関が一体となって研究開発を行うことが重要である。</p> <p>こうした取り組みをより一層強化し、関係府省のより強固な連携のもと、革新的技術の開発を阻害している要因を克服するため、研究資金の特例や規制を担当する部局との並行協議</p>	

	<p>などを試行的に行う「先端医療開発特区（スーパー特区）」が平成20年度に創設され、最先端の再生医療、医薬品、医療器機等の開発・実用化を推進している。</p> <p>本研究開発は、先端医療開発特区（スーパー特区）事業「複合がんワクチンの戦略的開発研究」の加速化を目指し、三重大学、タカラバイオが開発した、広範ながん種で発現し腫瘍特異性に優れた MAGE-A4 抗原を HLA-A2402 拘束性に認識する T 細胞抗原受容体(T Cell Receptor; TCR)遺伝子をレトロウイルスベクターを用いて治療対象がん患者の末梢血由来リンパ球に体外(ex vivo)で遺伝子導入して患者に輸注し、その後、抗原ペプチドのワクチンで輸注 T 細胞の体内(in vivo)における活性化と増殖を促す革新的な治療法を開発する。また、慶應義塾大学が開発した総合的免疫動態評価法により、輸注 T 細胞の特異的免疫応答と宿主内の正負の免疫制御につき詳細な免疫評価を行い、実用化と企業化に向け重要な情報を得る。</p>
<p>II. 研究開発マネジメントについて</p>	
<p>事業の目標</p>	<p>以下の項目について研究開発を行う。</p> <p>①-1. ベクターAを用いた TCR 改変 T 細胞とペプチドによる臨床研究開発 TCRα 鎖およびβ 鎖遺伝子の高効率導入/発現用新規開発レトロウイルスベクター(ベクターA)による、MAGE-A4 特異的 TCR 遺伝子を導入した TCR 改変 T 細胞輸注とがんワクチン併用による治療抵抗性食道癌を対象とした探索的臨床研究を行う。</p> <p>①-1-1. TCR 改変 T 細胞の薬理活性及び安全性の確認 (担当 タカラバイオ株式会社、三重大学)</p> <p>①-1-2. First-In-Man 臨床研究実施による proof of concept の獲得 (担当 三重大学、タカラバイオ株式会社、北野病院、大阪大学)</p> <p>①-1-3. TCR 改変 T 細胞療法 of 単一施設実施におけるシステム構築 (担当 三重大学、タカラバイオ株式会社)</p> <p>①-2. ベクターBを用いた TCR 改変 T 細胞とペプチドによる臨床研究開発 siRNA による内在性 TCR 発現抑制用レトロウイルスベクター (ベクターB) を用いた、MAGE-A4 特異的 TCR 遺伝子を導入したレトロネクチン培養 TCR 改変 T 細胞輸注とがんワクチン併用による治療抵抗性食道癌を対象とした探索的臨床研究を準備する。</p> <p>①-2-1. レトロウイルスベクターの改善、臨床用レトロウイルスベクターの作製と TCR 改変 T 細胞の薬理活性及び安全性の確認 (担当 タカラバイオ株式会社、三重大学)</p> <p>①-2-2. 臨床研究計画の作成、提出と First-In-Man 臨床研究の準備 (担当 三重大学、北野病院、大阪大学、タカラバイオ株式会社)</p> <p>①-2-3. TCR 改変 T 細胞療法 of 多施設におけるシステム構築 (担当 三重大学、北野病院、大阪大学、タカラバイオ株式会社)</p>

事業の目標	<p>②免疫評価法の開発による新規 T 細胞療法の総合的評価 本研究開発の臨床研究における輸注 T 細胞の特異的免疫応答と宿主内の正負の免疫制御について総合的免疫動態評価を行うと共に、他のがんワクチン臨床研究における免疫動態評価結果との比較を行う。</p> <p>②-1. TCR 改変 T 細胞の検出、機能評価と安全性評価 (担当 三重大学、タカラバイオ株式会社、北野病院、大阪大学)</p> <p>②-2. 総合的免疫動態評価法の開発 (担当 慶應義塾大学、三重大学、北野病院、大阪大学、札幌医科大学、岡山大学、東京大学、タカラバイオ株式会社、川崎学園)</p> <p>②-3. 新規 T 細胞療法の総合的評価 (担当 慶應義塾大学、三重大学、タカラバイオ株式会社)</p>						
事業の計画内容	主な実施事項	H21fy	H22fy	H23fy			
	①-1 ベクターAを用いた TCR改変T細胞と ペプチドによる臨床 研究開発	—————→					
	①-2 ベクターBを用いた TCR 改変 T 細胞と ペプチドによる臨床 研究開発	—————→					
	②免疫評価法の開発 による新規 T 細胞療 法の総合的評価	—————→					
開発予算 (単位:百万円)	会計・勘定	H21fy	H22fy	H23fy	総額		
	一般会計	300	243		543		
	補正予算 (交付金)	0	0		0		
	加速予算	0	41		41		
	総予算額	300	284		584		
開発体制	経産省担当原課	製造産業局 生物化学産業課					
	テーマリーダー	三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座 教授 珠玖 洋					

	<p>委託先（*委託先が 管理法人の場合は参 加企業数および参加 企業名も記載）</p>	<p>NEDO技術開発機構</p> <p>研究開発責任者 ・所属 国立大学法人三重大学 遺伝子・免疫細胞治療学講座 ・役職名 教授 ・氏名 珠玖 洋</p> <p>指示・協議</p> <p>委託</p> <p>連名契約</p> <p>タカラバイオ株式会社 ・研究実施場所: 細胞・遺伝子 治療センター (滋賀) ・研究開発項目: ①-1-1、①-1-2、 ①-1-3 ①-2-1、①-2-2、 ①-2-3 ②-1、②-2、 ②-3</p> <p>三重大学 ・研究実施場所: 大学院医学系 研究科 遺伝子 ・免疫細胞治療 学講座(三重) ・研究開発項目: ①-1-1、①-1-2、 ①-1-3 ①-2-1、①-2-2、 ①-2-3 ②-1、②-2、 ②-3</p> <p>慶應義塾大学 ・研究実施場所: 医学部先端 医科学研究所 細胞情報研究 部門(東京) ・研究開発項目: ②-2、②-3</p> <p>協力企業 株式会社セルセラ（東京） 製剤搬送システム F O C - クリニカルリサーチ 株式会社（東京） 探索的臨床研究における監査 株式会社ファイブリングス（大阪） 探索的臨床研究におけるモニ タリング 株式会社エスアールエル（東京） 臨床検査 株式会社メディネット（東京） 標準品作製・臨床検査</p> <p>共同実施</p> <p>北野病院 ・研究実施場所: 病院内(大阪) ・研究開発項目: ①-1-2、①-2-2 ①-2-3 ②-1、②-2</p> <p>札幌医科大学 ・研究実施場所: 医学部 (北海道) ・研究開発項目: ②-2</p> <p>東京大学 ・研究実施場所: 医学部附属 病院(東京) ・研究開発項目: ②-2</p> <p>大阪大学 ・研究実施場所: 大学院医学系 研究科(大阪) ・研究開発項目: ①-1-2、①-2-2 ①-2-3 ②-1、②-2</p> <p>岡山大学 ・研究実施場所: 大学院医歯薬 学総合研究科 (岡山) ・研究開発項目: ②-2</p> <p>川崎学園 ・研究実施場所: 川崎医科大学 (岡山) ・研究開発項目: ②-2</p>
<p>情勢変化への 対応</p>	<p>平成 22 年 4 月 平成 22 年 8 月 平成 22 年 10 月</p>	<p>再委託先の追加による研究体制の強化 加速予算による機器装置の増強と研究内容の追加 共同実施先の研究開発項目の追加</p>
<p>中間評価結果 への対応</p>		
<p>評価に関する 事項</p>	<p>中間評価 事後評価</p>	<p>平成 22 年度 中間評価実施 平成 23 年度 事後評価実施予定</p>

III. 研究開発成果について

①-1. ベクターAを用いた TCR 改変 T 細胞とペプチドによる臨床研究開発

①-1-1. TCR 改変 T 細胞の薬理活性及び安全性の確認

- 1) ベクターAの保存安定性試験・GMP製造、TCR改変T細胞の試験製造
保存安定性に関しては、-80℃の保存状態で24ヵ月安定であることが確認できた。引き続き-80℃での保存安定性試験を継続している。また、4ロット目のGMP製造を実施し、品質試験を継続中である。さらに、ベクターAを用いて作製したTCR改変T細胞の-80℃での保存安定性試験を実施し、-80℃で6ヵ月、融解後3時間は安定であることを確認した。
- 2) NOGマウスを用いたTCR改変ヒトT細胞のin vivo抗腫瘍機能の解析
特異的T細胞輸注に加えてペプチドワクチンを行う治療プロトコルの妥当性を確認した。また、輸注T細胞のマルチファンクション性の評価が免疫機能の良い指標となる可能性を示した。
- 3) CD4⁺T細胞の果たす役割の検討
CD8⁺T細胞のマルチファンクション性はin vivo生存性の優れた指標となることを示し、CD4⁺T細胞の存在下で細胞調製を行う意義を確認した。今後CD4⁺T細胞の存在がCD8⁺T細胞のマルチファンクション性を向上させるメカニズムについて解明し、より良い細胞調製に資することを目指す。

①-1-2. First-In-Man臨床研究実施による proof of concept の獲得

- 1) 臨床研究患者登録状況と経過
3名の治療抵抗性食道癌患者が登録された。このうち1例目と3例目は1次登録後の輸注用細胞調製中に病勢の悪化を認め、2次登録を行わずに試験中止となった。2例目はTCR改変T細胞の輸注を行い順調に試験を終了した。試験終了症例においては試験薬に関連すると考えられる有害事象は試験終了後も含めて観察されておらず、また、増殖性レトロウイルス(RCR)はこれまで陰性、LAM-PCR検査においてもクローナリティーを認めていない。投与細胞の血中動態検査では、輸注したTCR改変T細胞が投与1時間後から105日後まで患者末梢血中に約0.1%前後と高頻度に検出され続けている。今後、大阪大学、北野病院で同試験を実施する手続きを進めており、両施設を加えて症例登録の加速を行い、平成23年度中の試験終了を目指す。
- 2) TCR改変T細胞調製
3名の患者からのTCR改変T細胞作製を実施した。1例目では、成分血における顆粒球の混入比率が高いことに起因する細胞増殖の遅延と遺伝子導入効率の低下を認めたため、対応策を検討し、製造SOPの変更を行った。2例目以降は問題なく製造可能であり、品質試験結果も全て良好であった。

①-1-3. TCR改変T細胞療法の単一施設実施におけるシステム構築

(1)実施組織の構築、(2)症例の抗原発現解析、症例のコンピューター登録システム、(3)各種手順書、症例報告書、症例ファイルの作成、(4)カルタヘナ法対応、(5)監査、(6)被験者リクルート促進活動、の各項目で対応を全て完了し、ベクターAの臨床研究に於いて実地運用を開始している。

①-2. ベクターBを用いた TCR 改変 T 細胞とペプチドによる臨床研究開発

①-2-1. レトロウイルスベクターの改善、臨床用レトロウイルスベクターの作製と TCR 改変 T 細胞の薬理活性及び安全性の確認

- 1) ベクターBのマスターセルバンク (MCB) 作製・GMP製造・保存安定性試験
4次スクリーニングまで実施し、高力価なウイルスを産生するクローンを取得し、そのMCBを作製した。GMPに準拠した2ロットのベクター製造を行い、品質試験も実施した。-40℃、6ヵ月の保存安定性を確認し、さらに-80℃で4年間の保存試験中である。

- 2) ベクターBを用いた TCR 変 T 細胞の作製検討・保存安定性試験
成分採血を行わなくても癌患者の少量(～100 ml)末梢血から 1×10^{10} レベルの TCR 改変 T 細胞の調製が可能であることが確認でき、実機スケールの試験製造を 2 回実施した。 -80°C で 9 ヶ月間保存の安定性評価を開始している。
- 3) ベクターBを用いた TCR 改変 T 細胞のオフターゲット効果の検証
siRNA 発現ユニットをもつレトロウイルスベクターを用いて遺伝子導入したリンパ球において、特有の細胞表面マーカー発現・減少は認められず、また、マイクロアレイによる遺伝子発現検討によっても特異的に発現上昇もしくは発現減少する遺伝子はないことを確認した。
- 4) TCR 改変 T 細胞の薬理活性及び安全性の確認
種々の非臨床試験の結果、MAGE-A4 特異的 TCR 遺伝子を挿入して作製したレトロウイルスベクターMS-MA24-siTCR を用いて遺伝子導入したヒトリンパ球は MAGE-A4₁₄₃₋₁₅₁ ペプチド特異的な反応性を安定して発揮すること、TCR 特異性以外の非特異的な形質を獲得することはないことを確認した。また、NOG マウスを使用した安全性試験により、非遺伝子導入細胞との間に毒性学的な差はないことを確認した。

①-2-2. 臨床研究計画の作成、提出と First-In-Man 臨床研究の準備

臨床プロトコルの具体的なデザインと詳細を決定し、遺伝子治療臨床研究実施計画書と各種申請書類を作成した。2010 年 11 月 16 日に三重大学遺伝子治療臨床研究審査委員会に提出し、同年 11 月 30 日に第 1 回の審議が行われ、現在審議継続中である。三重大学における審議経過を勘案しつつ、今後は大阪大学、北野病院の審査委員会に申請書類を提出する予定である。また、本事業後の実用化を目指した治験実施に向けて、スーパー特区の優先的薬事相談枠を利用し、TCR 改変 T 細胞を医薬品とする際の品質、安全性及び有効性の担保に必要な試験項目を確認するために PMDA (医薬品医療機器総合機構) と対面助言を 2010 年 3 月 24 日に実施した。

①-2-3. TCR 改変 T 細胞療法の多施設におけるシステム構築

多施設における臨床研究薬の共同研究実施医療機関での共通利用についてスーパー特区薬事相談を利用した相談を 2010 年 1 月 19 日に行い、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課との相談を 2010 年 4 月 26 日に実施した。その相談の結果を踏まえ、遺伝子導入 T リンパ球移入療法共同実施チームによる共同実施体制を整備した。また、多施設間における細胞調製用の全血及び TCR 改変 T 細胞の輸送システムの構築を進めた。少量全血の保存温度・時間の検討の結果を踏まえてフィールド搬送テストを実施し、全血の適切な運搬方法と梱包資材等の検証を行った。また、TCR 改変 T 細胞の輸送時の保存容器の検討を実施し、候補資材を選択した。

②免疫評価法の開発による新規 T 細胞療法の総合的評価

②-1. TCR 改変 T 細胞の検出、機能評価と安全性評価

生体内に投与された TCR 改変 T 細胞が、末梢血、腫瘍組織、及び宿主臓器中において経時的に検出可能であることが示唆された。さらには、その細胞表面マーカーによるフェノタイプ解析、抗原特異的なサイトカイン産生能、及び細胞傷害性についても解析・評価可能であることが示唆された。

②-2. 総合的免疫動態評価法の開発

1) がん免疫療法の臨床検体の収集と腫瘍抗原特異的 T 細胞応答の解析

(1) 症例選択・効果予測・免疫誘導評価に有用なバイオマーカー候補の同定

平成 22 年 2 月末までに各施設の倫理委員会で免疫動態評価法研究が承認され、全ての臨床試験検体を用いた研究の実施が可能になった。平成 22 年 12 月の時点で、各種がん免疫療法の臨床試験が 150 症例以上で実施され、各施設で免疫療法前後

の抗腫瘍T細胞誘導効果と抗腫瘍効果が判定され、平成22年8月までに63症例の血清・血漿と臨床データが慶應義塾大学へ送付された。今後も臨床試験の進行とともに、さらなる検体の集積を予定している。

(2) 血液因子と腫瘍組織因子の多種因子微量解析法の確立

少量(約500 μl)の血清・血漿検体を用いて、多項目サイトカイン・ケモカインを同時測定するビーズアレイ法を確立し、従来のELISA法と合わせて、50項目以上のケモカイン・サイトカインの測定が可能になった。多数の健常人での測定により健常値を設定し、がん種毎の血清サイトカイン・ケモカインの特徴を明らかにした。また、腫瘍組織のサイトカインや浸潤細胞を微量mRNAにより測定する方法を検討した。

(3) 免疫療法症例の血液因子(サイトカイン・ケモカイン等)の測定と血液因子と免疫誘導効果・抗腫瘍効果との相関解析

慶應義塾大学、東京大学、札幌医科大学、岡山大学、三重大学で実施した各種能動免疫法と養子免疫療法症例のビーズアレイ法による血中サイトカイン・ケモカイン解析、および免疫誘導効果・抗腫瘍効果との相関解析により、症例選択・効果予測・免疫誘導評価に有用と考えられるバイオマーカー候補、すなわち総合的免疫動態評価法の開発に有用と考えられる候補分子が同定された。今後、解析症例数の増加により、最終的に総合的免疫動態評価法に用いる測定分子の選定を行う予定である。

(4) マウス腫瘍モデルによる検証

マウス腫瘍モデルを用いて、T細胞を用いた養子免疫療法における免疫作用と抗腫瘍効果と相関がある血清因子をビーズアレイ法で解析し、養子免疫療法臨床試験との比較による、マーカーの検証と機序解明を行った。また、ヒトがん細胞で亢進しているNF-κBシグナルおよびWnt/β-cateninシグナル制御による*in vivo*サイトカイン変動を、ヒトがん細胞移植免疫不全マウスを用いて検証を進めている。

2) 新規免疫測定技術の開発

(1) 新規抗腫瘍T細胞測定法として、感度の高いQdot-HLAマルチマーと、腫瘍抗原特異的ヘルパーT細胞をモニターできるHLA-class IIテトラマーを開発した。また、免疫療法後に腫瘍抗原特異的T細胞を測定するためには、測定前に*in vitro*抗原刺激培養が必要であるが、通常のペプチド添加よりも効果的にT細胞誘導を行える腫瘍抗原包埋オリゴマンノース被覆リポゾームを開発した。

(2) 抗原スプレッディング解析法の開発

生体内での抗腫瘍効果に重要な抗原スプレッディングを測定する方法として、以下の2方法の開発を進めている。

A. 多色化HLA-テトラマー法:

異なる蛍光色素を用いたHLA-テトラマーを用いて、同時に6種類の抗原特異的T細胞を測定できる方法を開発した。現在、HLA-A24/-A2において、それぞれ6種類の腫瘍抗原を用いた多色HLA-テトラマーセットを作製中であり、臨床試験症例で検証する予定である。

B. 血清中の多数の抗原特異的IgG抗体の測定:

多数の腫瘍抗原特異的IgG抗体をビーズ法で同時に測定するための腫瘍抗原ビーズパネルを作製するために、組み換え腫瘍抗原タンパクを大腸菌で効率良く作製する方法を開発し、複数のヒト腫瘍抗原タンパクを作製した。同時に、プロテインアレイを用いて、免疫療法後の血清中でIgG抗体が誘導されやすい腫瘍抗原や自己抗原の同定を進めている。抗原スプレッディング測定に最適な抗原を用いたパネルを作製し、ビーズ法を用いた抗原スプレッディング測定法を開発し臨床試験で検証予定である。



3) 腫瘍抗原特異的T細胞測定法の標準化

既存のELISPOT・HLA-テトラマー測定法の標準化のために、各施設のプロトコールを比較検討し、標準化のための問題点を明確にした。また、各施設でコントロールとして使用するための標準抗原特異的T細胞および特定のT細胞が誘導できる標準末梢血単核球を、ウイルス抗原とMART-1がん抗原特異的T細胞を標準として樹立・選択した。

	<p>一部は、T細胞モニターに実績がある米国 CTL 社との情報交換により進めた。最終年度には、各施設に標準 T 細胞と末梢血単核球、および標準アッセイプロトコールを提供予定である。</p> <p>②-3. 新規 T 細胞療法の総合的評価</p> <p>ベクターAの臨床研究で TCR 改変 T 細胞を投与された症例について、末梢血中での TCR 改変 T 細胞の検出が可能であり、また複数のサイトカイン・ケモカインの変動などが認められることが確認され、今後の知見の蓄積が期待される。</p>	
	投稿論文	「査読付き」34件、「その他」10件
	特許	なし
	その他の外部発表 (プレス発表等)	プレス発表 2 件 TV 放送 1 件 学会発表等 119 件
IV. 実用化、事業化の見通しについて	<p>本研究開発は、その成果を基に治験を行い、薬事承認を得る事を前提とする。実用化に向けた具体的な取り組みとして、スーパー特区の優先枠を利用した PMDA との薬事相談を実施しており、今後の治験及び薬事承認に必要な製剤の品質、安全性及び有効性を担保するための試験項目についての確認を行っている。また、「テラーメイド型遺伝子細胞製剤」として、ハブ細胞調製施設から広域の医療施設に細胞製剤を供給するシステムの構築を進めており、本研究開発において実地検証まで実施する予定である。これらの知見と本研究開発で実施される2つの臨床研究を通じて得られる成果を基にして、タカラバイオ社を中心に本研究開発終了後2年を目途にした企業主導の治験開始を目指し順調に進行している。</p> <p>また、本研究で開発される、各種測定技術とそれらを適切に組み合わせた総合的な免疫動態評価法は、がん免疫療法の開発、および各種免疫疾患の免疫評価において、将来的に利用される可能性が高く、医療開発現場において実用化されると考えられる。臨床検査を中心とした検査法の開発・構築および検査キットの開発をすでに行っており、技術的・法的なノウハウを有する協力企業において、本研究で開発する適切な免疫評価法をキット化した商品化を目指す。</p> <p>本橋渡し研究が今後治験へと引継がれることにより、がん特異的 T 細胞輸注療法の「安全性と有効性が科学的に担保」され、「何処でも誰でも」受けることが可能な均てん化された医療となることが期待される。</p>	
V. 基本計画に関する事項	作成時期	平成19年 6月 制定
	変更履歴	平成20年 7月 改訂 (プログラム名の改訂)

2-5 自然免疫を刺激する次世代トラベラーズマラリアワクチンの開発

概要

		最終更新日	平成 23 年 1 月 18 日		
プログラム（又は施策）名	健康安心イノベーションプログラム／ 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進 技術開発／橋渡し促進技術開発	プロジェクト番号	P 0 7 0 2 2		
テーマ名	自然免疫を刺激する次世代トラベラーズマラリアワクチンの開発				
担当推進部/担当者	バイオテクノロジー・医療技術開発部 主査 澤田育久 (H23 年 1 月現在) バイオテクノロジー・医療技術開発部 主査 伊豆本義隆 (H21 年 4 月～H22 年 10 月)				
0. 事業の概要	本事業では、日本人をはじめとする感染流行地域へ赴く長期滞在者・旅行者のための「トラベラーズワクチン」を開発するため、独自開発の SERA を抗原として利用したマラリアワクチン開発に関する基礎研究成果を臨床現場に橋渡しを行う。すなわち、マラリアワクチンの免疫原性を高めるために、アジュバントとして添加するヒト型 CpGODN のアジュバント作用機構を解明するとともに、臨床応用が可能な品質でのヒト型 CpGODN の製造法を確立し、SERA (serine repeat antigen) 抗原との合剤化を検討し、臨床研究により製剤の安全性を確認する。				
I. 事業の位置付け・必要性について	感染症は、途上国等において多大な人的、社会的損害を生じさせている。なかでも、マラリア原虫感染症は年間 5 億人が感染し、約 1 0 0 万人が死亡するにもかかわらず、未だ有効な予防ワクチンが存在しない。過去 8 0 年に亘って、数多くのワクチン臨床試験が行われたが、いずれも有効性を示せず頓挫してきている。 一方、感染防御を獲得した成人の血清の研究から、抗マラリア活性を持つ抗体が認識するタンパク質分子として、SERA が同定された。財団法人微生物病研究会と大阪大学微生物病研究所により、SERA の N-末端ドメイン(SE36)を抗原としたワクチン開発が試みられ、日本で 39 名の成人男性を対象とした第 I a 相治験を成功裡に終了し、さらにアフリカのウガンダでの第 I b 相治験が実施中であり、2011 年 1 月に終了する見込みである。第 I a 相治験で得られた日本人の抗 SERA 抗体の抗体価は、マラリア原虫に対して感染防御（免疫）を獲得したアフリカ人に比較して低い結果となった。マラリア流行地域アフリカ人には自然感染によるブースト効果が期待されるため、現行ワクチンでも予防効果が期待できるが、感染暴露のない日本人など感染流行地域へ赴く長期滞在者、旅行者にはワクチン性能の更なる改善が望まれている。				
II. 研究開発マネジメントについて					
事業の目標	本事業ではマラリアワクチン開発に関する基礎研究成果を臨床現場に橋渡しを行う。すなわち、独自開発の SERA を抗原として利用したマラリアワクチンの免疫原性を高めるために、アジュバントとしてヒト型 CpGODN を利用する技術や SERA 抗原を改良する技術等を開発し、日本人をはじめとする感染流行地域へ赴く長期滞在者・旅行者のための「トラベラーズワクチン」を開発することを目的とする。				
事業の計画内容	主な実施事項	H21fy	H22fy	H23fy	
	研究開発項目① 「マウスを用いたヒト型 CpGODN アジュバントの最適化と作用機序解析」				
	研究開発項目② 「ヒト型 CpGODN の製造技術と品質保証技術 (CMC) の開発」				

	研究開発項目③ 「CpGODN 含有 SE36 抗原ワクチンの製剤化のための研究」開発				
	研究開発項目④ 「新規ワクチン製剤の探索的臨床研究」				
	研究開発項目⑤ 「総合調査研究」				
開発予算 (終了年度は実績額を記載) (単位:百万円)	会計・勘定	H21fy	H22fy	H23fy	総額
	一般会計	99	99	—	199
	補正予算 (交付金)				
	加速予算				
	総予算額	99	99	—	199
開発体制	経産省担当原課	製造産業局 生物化学産業課			
	テーマリーダー	研究開発責任者: 大阪大学微生物病研究所教授 堀井俊宏			
開発体制	委託先(*委託先が管理法人の場合は参加企業数および参加企業名も記載)	<p style="text-align: center;">NEDO 技術開発機構</p> <p style="text-align: center;">指示, 監査</p> <p style="text-align: center;">研究開発責任者 (PL) 所 属: 大阪大学微生物病研究所 役職名: 教授 氏 名: 堀井 俊宏</p> <p style="text-align: center;">委託</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p>(株) ジーンデザイン</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究実施場所: 本社研究所 ・ 研究開発項目 ②-1, 2 ③ </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p>大阪大学</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究実施場所: 微生物病研究所 ・ 研究開発項目 ① ②-1, 2 ③ ④-1, 2 ⑤ </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 30%;"> <p>(財) 阪大微生物病研究会</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 研究実施場所: 観音寺研究所 ・ 研究開発項目 ③ ④-1, 2 ⑤ </div> </div>			
情勢変化への対応	対応なし				
中間評価結果への対応	該当しない				

評価に関する 事項	中間評価	H22 年度 中間評価実施
	事後評価	H23 年度 事後評価実施予定

Ⅲ. 研究開発成果について

研究開発項目①「ヒト型 CpGODN アジュバントの最適化と作用機序解析（アジュバントの研究開発）
（担当：大阪大学・微生物病研究所）

SE36、AHG、および CpG の 3 剤の混合量の最適化のため、以下の検討を BALB c マウスにおいて行った。

- 1) 一定の抗原量に対する、AHG ないし CpG の混和量の検討、
 - 2) 抗原、AHG および CpG の混和法による、免疫原性の検討、
 - 3) 試験管内における、抗原 CpG の AHG への吸着状態の検討
- を行った結果、剤形の違いによって免疫原性の差がみられたが、CpG の吸着状態で説明できず、現時点では不明である何らかの機序がマウス生体内で生起されている可能性が示唆された。

研究開発項目②「ヒト型 CpGODN の製造技術と品質保証技術 (CMC) の開発」

（担当：(株)ジーンデザイン、大阪大学・微生物病研究所）

②-1 ヒト型 CpGODN 製造技術の開発

本プロジェクトの 1 年目で決定した S 化試薬を用いて、2mmol スケールの合成を行い、1.45g のヒト型 CpGODN を得た。このときの精製ではイオン交換クロマトグラフィーのあとに逆相クロマトグラフィーを用いて再度精製を行い、当初 92 ないし 93%程度から 97%と極めて高い純度の合成、精製法を確立した。

次に GMP に準拠した製造では 15-20g 程度の収量を目指し合成スケールを 15mmol で行い、精製などを経て最終的に 15 g の CpGODN を得た。この精製においても、イオン交換クロマトグラフィーのあとに逆相クロマトグラフィーでの精製を行い、上述のものと同様に純度が高い CpGODN が得られた。

②-2 ヒト型 CpGODN の品質保証技術の開発

（担当：(株)ジーンデザイン、大阪大学・微生物病研究所）

15mmol スケールでの合成で得られたサンプルを用いて各種分析を行い、製造した CpGODN は無菌性、エンドトキシン量は基準値以下であり、残留溶媒および重金属の含有量も基準値以下であった。

研究開発項目③「CpGODN 含有 SE36 抗原ワクチンの製剤化のための研究開発」

（担当：(財)阪大微生物病研究会、大阪大学微生物病研究所、(株)ジーンデザイン）

研究開発項目①で、抗原、AHG および CpG の 3 剤の調整法によって、生体内で誘導される免疫応答が異なる可能性が示された。そこで、霊長類において 3 剤の調整法および混和量の検討を行ったところ、研究開発項目①にて行ったげっ歯類での実験とは異なり、既存製剤である BK-SE36 に CpG を用時混和して調整する剤形で、抗原 : AHG : CpG の質量比を 1 : 10 : 10 とすることにより、充分高い免疫原性が得られることが分かった。

	<p>研究開発項目④「新規ワクチン製剤の探索的臨床研究」 (担当：大阪大学・微生物病研究所、(財) 阪大微生物病研究会)</p> <p>④-1 サルを用いた製剤の安全性・有効性の確認 コモンリスザルにおいて、本試験剤を投与したのち、熱帯熱マラリア原虫を経静脈的に実験的に感染させ、原虫血症率（末梢血ギムザ染色における、マラリア感染赤血球数/全赤血球数の比）を測定したところ、抗原を含まない対照群では全頭で高い原虫血症率を示し死亡したのに対し、抗原+AHG 群では2頭のうち1頭が死亡、抗原+AHG+CpG 群では全頭で低い原虫血症率を示し、全頭が生存した。このことから、本試験薬がマラリアの重症化予防にとって重要な効果を発揮することが示唆された。</p> <p>④-2 探索的臨床研究 安全性および免疫原性を評価する臨床研究のデザインおよび準備を開始した。臨床研究の実施施設としての大阪大学医学部附属病院、未来医療センターとの協力を積み重ね、協同研究体制を確立した。(未来医療センターは文部科学省橋渡し研究支援推進プログラムの大阪大学の拠点、先進医療シーズの TR15 として登録)。</p> <p>研究開発項目⑤「総合調査研究」 (担当：ジーンデザイン、(財) 阪大微生物病研究会) 現段階では CpG をめぐる特許状況について状況把握に努め、それによって知財戦略を立案する。</p>
投稿論文	「査読付き」0件、「その他」0件
特許	なし
その他の外部発表 (プレス発表等)	<p>－プレス発表なし －新聞報道1件 2010年12月28日日本経済新聞朝刊 －学会発表等1件 1) 第14回日本ワクチン学会 (2010年12月11~12日、於東京) 新規アジュバント添加による次世代 SE36 マラリアワクチンの開発と実用化:旅行者用ワクチンへのアプローチ(東岸 任弘 1)、石井 健 2)、堀井 俊宏 1) 1) 大阪大学・微生物病研究所、2) (独) 医薬基盤研究所)</p>
IV. 実用化、事業化の見通しについて	<p>1. 実用化 本プロジェクトの出口である臨床試験の結果、本試験薬の安全性および免疫原性の大幅な向上が認められた場合、一般財団法人阪大微生物病研究会を主体として新規医薬品としての承認申請へ進む見通しである。 また、CpG について、新規アジュバントとして本試験薬に使用されるほか、他のワクチンへの応用等に大きな市場が見込まれるため、ジーンデザインにより実用化へ進む見通しである。</p>

	2. 事業化 該当せず。	
V. 基本計画に関する事項	作成時期	平成19年 6月 制定
	変更履歴	平成20年 7月 改訂 (プログラム名の改訂)

2-6 アルツハイマー病の根本治療を目指した新規治療法の研究開発

概要

		最終更新日	平成22年11月29日
プログラム（又は施策）名	健康安心イノベーションプログラム／ 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進 技術開発／橋渡し促進技術開発	プロジェクト番号	P07022
テーマ名	アルツハイマー病の根本治療を目指した新規治療法の研究開発		
担当推進部/担当者	バイオテクノロジー・医療技術開発部 担当者氏名 主査 大友 純（平成22年1月～現在） バイオテクノロジー・医療技術開発部 担当者氏名 主査 澤田 育久（平成21年9月～22年1月）		
0. 事業の概要	<p>我々は、世界で初めて、アルツハイマー病（AD）患者脳より神経細胞死の原因物質と考えられる amylospheroid (ASPD) を単離し、この原因物質に対する選択的治療を可能にする抗体を得ることに成功した（Noguchi et al, JBC2009）。そこで、本プロジェクトでは、原因物質を治療ターゲットとした新たな治療コンセプトに基づく治療法開発を行うこととする。</p> <p>ASPD は特異的な立体構造をとることで強い神経毒性を獲得し、抗体はこの ASPD 特異的立体構造を認識し神経毒性を中和する。そこで、まず ASPD 立体構造認識抗体による抗体医療の開発を目指す。これにより、副作用を回避しより少量で有効な療法が可能になると考えられる。次に、この ASPD 立体構造認識抗体による療法の有効性を生かしつつ、従来の抗体医療を越える戦略として、ASPD そのものを用いた能動ワクチン療法の開発にステップアップする。</p> <p>この二段階の戦略により、原因物質を治療ターゲットとした、より安全で有効な、適切な医療経済バランスを持つ新規免疫療法を開発していく予定である。</p>		

<p>I. 事業の位置付け・必要性について</p>	<p>AD は認知症の約6割を占める疾患であり、2050年には有病率が世界の85人に1人に達すると見込まれています。特に、急速に高齢化社会に移行しつつある我が国の活力を保つためには最も緊急な課題の1つである（平成20年7月：認知省の医療と生活の質を高める緊急プロジェクト報告書：厚生労働省）。しかしながら、現在、治療薬としては症状緩和剤しか存在せず、有効な治療薬の上市が待望されている。発症は、内因性ペプチドであるアミロイドβ（A\cdot）が脳内で作る凝集物によるとされているが、患者脳内にある多様なA\cdot凝集体の何が原因物質かを特定せずにA\cdot全般を除去するこれまでの療法は、いずれも安全面で大きな問題があることが治験で明らかになってきており、これを解決するには原因物質を特定した新たな治療法の開発が必要と考えられていた。</p> <p>本プロジェクトは、上記に記載したとおり、疾患の原因物質を同定した上で、それを標的にした安全かつ有効な新規治療方法を二段階で開発しようとするものであり、その成果は、老人医療において重要な問題である認知症改善の糸口となり、健やかで活力ある高齢化社会の実現に貢献すると期待される。このような開発は、抗原としてA\cdot部分配列や合成A\cdot凝集体混合物を用いてきたこれまでの抗体医療では実現することができないものであり、ここに本プロジェクトの必要性、重要性、独創性が示されている。</p> <p>本プロジェクトは、京都大学難病創薬スーパー特区を中心拠点とし、研究開発・治験・開発薬事の豊富な経験を持つ人材が集結し、前臨床から民間企業と臨床研究機関が一体となって開発に取り組み治験第I相を目指すことで、前臨床の成果を最短で臨床現場から社会へと還元しようとするものである。本プロジェクトはシーズから我が国オリジナルなものであり、もしこの治療法が実現すれば、治療法および診断薬を日本から世界へ供給するだけではなく、老後も生き生きと社会活動に参画する高齢者が増えることとなり、結果として、直接的にも間接的にも我が国の経済活動の活性化に大きく貢献するものとなることが期待される。</p>					
<p>II. 研究開発マネジメントについて</p>						
<p>事業の目標</p>	<p>本プロジェクトでは、原因物質を標的とした以下の療法開発を目標とする。</p> <p>①分子標的抗体医療の開発 動物モデルにより安全性と有効性を検証し、治験を目指した探索的臨床研究を実施することを目指す。</p> <p>②ワクチン療法の開発 製造法の効率化を行い、霊長類モデルにおける安全性と有効性の検証を行うことを目指す。</p> <p>二段階で開発を行うことにより、副作用を回避し少量で有効かつ安価な療法の開発が推進されることが期待される。</p>					
<p>事業の計画内容</p>	<p>主な実施事項</p> <p>研究開発項目 I I-1: 老齢疾患モデルマウスを用いた抗体投与の有効性と安全性の検証 I-2: 老齢サルを用いた抗体投与の有効性と安全性の検証 I-3: 原因構造体の</p>	<p>H 2 1 fy</p>	<p>H 2 2 fy</p>	<p>H 2 3 fy</p>	<p>H〇fy</p>	

	研究開発項目Ⅱ II-1: 高齢サルへのワクチン投与による有効性、安全性の検証 II-2: 作用機序解明					
	研究開発項目Ⅲ III-1: 探索的臨床研究の方針の策定 III-2: 探索的臨床研究 III-3: 探索的臨床研究用サンプル製造法、規格、試験法設定 III-4: ADバイオマーカーによる					
	研究開発項目Ⅳ 総合調査研究					
開発予算 (終了年度は実績額を記載) (単位: 百万円)	会計・勘定	H 2 1 fy	H 2 2 fy	H 2 3 fy	H〇fy	総額
	一般会計	1 6 0	1 5 3			3 1 3
	補正予算 (交付金)	4 5	0			4 5
	加速予算	0	0			0
	総予算額	2 0 5	1 5 3			3 5 8
開発体制	経産省担当原課	製造産業局 生物化学産業課				
	テーマリーダー	<p>プロジェクトリーダー: 京都大学先端医療開発特区(スーパー特区)連携プログラム代表・医学研究科 教授 中尾 一和</p> <p>プロジェクトリーダー代行: 京都大学医学研究科 名誉教授・財団法人先端医療振興財団 センター長 鍋島 陽一</p> <p>サブプロジェクトリーダー: 京都大学医学研究科腫瘍生物学講座 特定准教授 星 美奈子</p>				

	<p>委託先(*委託先が 管理法人の場合は 参加企業数および 参加企業名も記載)</p>	<p style="text-align: center;">「アルツハイマー病の根本治療を目指した新規治療法の研究開発」実施体制</p> <p>The diagram illustrates the implementation system for the research project. At the top is the NEDO Technology Development Agency. It has a 'Guidance/Consultation' relationship with the 'Research Development Responsible Party' (Kyoto University Graduate School of Medicine Research Institute, etc.) and an 'Entrustment' relationship with Kyoto University. Kyoto University is connected to Saitama University and Saitama University Medix via a 'Joint Contract'. These three entities are then connected to a group of seven other research institutions (Osaka University, Kobe University, etc.) via 'Joint Implementation'.</p>
<p>情勢変化への 対応</p>	<p>本プロジェクトにおいて、今後非常に重要となる以下の新たな技術が開発された。</p> <p>(1) 診断薬開発 ASPD に特異的に結合する低分子を発見したため、それをもとに診断薬開発が可能となった。民間企業と共同開発していく予定である。</p> <p>(2) 低分子阻害剤開発 ASPD が作用する標的分子を発見した。この作用を阻害する低分子阻害剤開発について民間企業と共同研究を開始する予定である。</p> <p>(3) 血液脳関門を越える遺伝子キャリア開発 安全性から遺伝子治療に幅広く用いられているアデノ随伴ウイルス (AAV) を改良することで、血液脳関門を越えて神経細胞に選択的に遺伝子を発現させられるベクター開発に成功した。これを用いることで、従来の抗体療法の問題を払拭する、革新的な抗体療法を開発する可能性が得られた。 これらについても取り組む予定である。</p>	
<p>中間評価結果 への対応</p>		
<p>評価に関する 事項</p>	<p>中間評価 事後評価</p>	<p>平成 22 年度 中間評価実施 平成 23 年度 事後評価実施予定</p>

Ⅲ. 研究開発成果について

研究開発項目 I. 抗 ASPD 抗体による治療コンセプトの検証

I-1: 老齢疾患モデルマウスを用いた抗体投与の有効性と安全性の検証

①齧歯類モデルを用いた特異抗体の有効性の検証

ヒトスウェーデン型突然変異を持つアミロイド前駆体タンパク質 APP を過剰発現させたマウス「APP23」をモデルとして用い、有効性を検証します。APP23 は、14 ヶ月齢以降に神経細胞脱落が海馬に認められ、それに伴って学習障害が起きることからヒトの病態を良く反映していると考えられている。大規模な人工交配により約 2000 個の凍結胚を用意し、それより 214 匹のオス APP23 マウスと 213 匹のオス野生型マウスの産仔を得た。これらは、14 ヶ月齢に達する 1 月より抗体の投与を行い、学習行動解析の後、病理解析並びに生化学的解析により神経細胞脱落と ASPD の蓄積の関係を解析する予定である。予備的検討として、本実験には用いない 11 ヶ月齢のメスマウスに抗 ASPD 抗体を投与した結果から、抗 ASPD 抗体の投与によって一般的な健康状態には影響がなく、活動性や不安様行動などの情動性も有意な差は認められていないため、抗体を投与することによる副作用は非常に小さいことが確認された。今後、認知課題での影響を調べ、本実験での抗体投与量などを検討するための基礎データとする。

②齧歯類モデルを用いた特異抗体の安全性の検証

上記のとおり、メスマウスへの予備的投与においては、特に問題を生じていなかった。しかしながら、異種であるヒト化抗体の反復投与はマウスに腎毒性を起こす (Wyeth 社) ため、本項目はサルで実施することとする。三菱化学メディエンスの技術協力により、これまで困難であった項目も含め全ての安全性薬理試験 (心血管系・呼吸器系・中枢神経系など) がサルで実施可能となった。

I-2: 老齢サルを用いた抗体投与の有効性と安全性の検証

①老齢サルを用いた有効性の検証

各種の身体条件を考慮して、検証に用いる老齢サルの選別を行った。選んだ老齢サルについて、投与前の基礎データを取った。具体的には抗 ASPD 抗体の投与前スクリーニング検査を実施した。老人斑の形成と脳機能の低下の程度を定量的に解析するため ^{11}C -PIB (A・線維などに含まれる β シート構造を認識する Thioflavin T の変異体から作られたプローブ) と ^{18}F -FDG (脳神経細胞活動の指標となるグルコース代謝量をモニタ) をリガンドとして PET 計測を行った。

また、高次脳機能評価として、空間的記憶容量の評価系である食物回収課題を実施した。老齢サルの中で食物回収課題により認知機能低下のある 6 頭で PET 検査を実施したところ、そのうち 3 頭で ^{11}C -PIB 集積の増加が認められた。集積の低かった 2 頭の脳組織では、抗 A・抗体による免疫染色の結果、老人斑が少ないことを確認した。上記から、抗体投与後の評価系の構築が出来た。今後、抗体の精製が完了次第、抗体の投与を開始する。

②老齢サルを用いた安全性の検証

上記と並行して安全性の検証を進めた。抗体投与前について経時的に全身状態の観察、採血、MRI を実施し有害事象の発生の有無を調べた。

法改正によりヒトに初めて投与する物質の安全性試験は全て GLP に準拠した施設での実施が求められる。本研究開発の安全性試験は全てサルで実施する必要があるため、その技術を唯一持つ三菱化学メディエンスに本試験を委託した。予算的に、全てを実施することが困難であったため、平成 22 年度は、単回投与を目指して、試験実施のために必要な測定系 2 種 (投与抗体に対する自家抗体の測定系並びに投与した抗体そのものの体内動態をモニタする測定系) を開発した。予算の目処が立てば、上記と並行して平成 22 年度末に安全性試験を委託し、23 年度最初に解析結果をまとめた報告書を受け取り、それに基づき概要書を作成する。

I-3: 原因構造体の作用点と作用機序の解析

安全な治療法開発のためには ASPD の作用点を解析し、その作用機序について分子レベルで知見を得ることは非常に重要である。ASPD の最大の特徴は、約 30 個の A・が集り特異な立体構造を取ることで、成熟神経細胞に選択的に死をもたらすことにある。そこで、この特異的立体構造を解明することと平行して、ASPD の神経細胞死

の標的分子を探索した。その結果、最近、我々は、ASPD 毒性の標的分子として、新たな成熟神経細胞にのみ発現するシナプス膜タンパク質を同定した。この分子は、神経の生存と機能の双方に重要な役割を担うと推定され、ASPD はこの分子の機能を障害し、劇的な細胞死へと導くと考えられた（投稿準備中）。今後、この新規標的分子の機能を明らかにし、下流の神経細胞死の分子機構を解明することで、低分子医薬を新たに開発することが可能になると期待される。さらに、¹⁵N 標識 ASPD を調製することができ ASPD の NMR スペクトルを得た。これにより ASPD の構造が他の A・凝集体とは異なることが明らかとなった。さらに、ASPD に結合する低分子のスクリーニングを実施し、有望な候補化合物を得た。AAV カプシド化学修飾することで、血中投与により、血液脳関門をこえて中枢神経に選択的かつ効率的に導入される新規ベクターを創製した。これに抗体遺伝子を組み込むことで血液脳関門を越える従来の抗体療法の問題を解決する画期的療法が開発出来る可能性が期待出来る。

研究開発項目 II. ASPD 能動ワクチン療法の研究開発

II-1: 老齢サルへのワクチン投与による有効性、安全性の検証

能動ワクチン療法開発のために、より効率的な ASPD の調製方法と精製方法を確立した。現在、ヒトと同じ A・配列を持つウサギをモデルとして、能動ワクチン療法を実施する際の投与条件（アジュバントなど）を検証した。これを踏まえて、年明けには老齢サルに対する能動ワクチンを開始する。

II-2: 作用機序解析

上記実施のためには、老齢サルの血液中の ASPD 量のモニタが必須となる。そのため、抗 ASPD 抗体を用いて、ナノグラムレベルの ASPD 検出感度を有し、特異性のある試薬を安定供給できるようになった。この確立した ASPD ELISA 測定系は A・モノマーには全く交差しないことを確認した。従って、ASPD を選択的に検出する ELISA 測定系の構築に成功した。

研究開発項目 III. ヒト探索的臨床研究による安全性と有効性の検証

III-1: 探索的臨床研究の方針の策定

現在治験が行われているヒト化抗アミロイド抗体薬について公開されている情報、及び他の領域（抗リウマチ薬など）でのヒト化抗体薬の公開されている情報を参考に安全性試験を含めて基本的な開発戦略を策定した。本臨床研究において使用される製剤の製造法、規格のあり方、非臨床試験において実施される安全性試験および毒性試験のプログラムについて、研究グループ内でのコンセンサスを取得、今後のスケジュールが決まった。

III-2: 探索的臨床研究

本研究開発での探索的臨床研究の対象患者、症例数、試験期間など概要を策定した。診療科や臨床試験支援部門など臨床研究の実施体制を整備した。プロトコル策定期間や倫理委員会審査期間など今後のスケジュールがほぼ固まった。上記を受け、ヒト化抗 ASPD 抗体を初めてヒトに投与する場合に必要とされる非臨床試験の内容（項目、動物種、n 数）について検討を行った。ヒト化抗 ASPD 抗体の早期臨床試験（P1, P2a）のプロトコルの概要を定め、臨床試験経費見積もりを行った。

III-3: 探索的臨床研究用サンプル製造法、規格、試験法設定

抗体原薬及び製剤の製造法、規格、試験法及び検査項目などを策定した。抗体原薬は CCMT にて製造し、抗体製剤は薬剤部にて製造することとなり、それぞれの部門と実施内容や製造時期など調整し、合意が得られた。CCMT に機器を搬入し次年度からの製造に備えバリデーションを実施した。

これまで抗体産生細胞として HEK 細胞を用いてきたが、これを CHO 細胞に載せ替え、安定株を作成した。また、これまでの抗体薬製造のプロセスを参考に、精製のプロセスの大枠を決定し、抗体の精製方法については条件検討が完了した。現在、培養装置を使った培養条件の最適化を行いつつ製造を実施している。

III-4: AD バイオマーカーによる有効性の解析

AD バイオマーカーについて検討を行った結果、脳脊髄液中のタウ蛋白濃度、及び定量的な FDG-PET が有用ではないかと判断した。また、新たなマーカーとなりうるシャペロンタンパク質を同定し、実際に AD 脳での存在を明らかにした。

III. 研究開発成果について

	投稿論文	「査読付き」 23件、「その他」 9件
	特 許	「出願済」 3件、「登録」 2件、「実施」 0件（うち国際出願1件）
	その他の外部発表 （プレス発表等）	「招待講演」 32件（うち国際会議が13件） 「一般講演」 52件（うち国際会議が9件） プレス発表はなし
IV. 実用化、事業化の見通しについて	<p>本プロジェクト開始から14ヶ月が経過したが、概ね順調に進行している。既に基本的な技術開発と検証は終わっているため、目標を達成出来ると考えている。抗体医療については導出先の製薬企業に知財をライセンスアウトし、国内での治験第I相の結果を待って、国外でも治験を開始する方向で考えている。能動ワクチンの方は、製造の規格を設定した後、続いて治験を開始する予定である。何れも開発が順調に進めば実用化する見込みは高いと考えられる。全ての治験の相が順調に推移したとしても、製剤の販売は治験開始から早くも7年から10年後になると思われる。</p> <p>上記以外に、診断薬、低分子医療、遺伝子ベクターを用いた新規抗体療法などが新たに開発可能となった。これらについても、充分実用化する可能性が高く、特に診断薬は治療薬に先行して実用化される見込みが高い。アルツハイマー病の確定診断は死後でしか出来ない現在、診断薬自体もその市場性は高い。低分子医療並びに遺伝子ベクターを用いた新規抗体療法については、安全性と有効性の検証を踏まえる必要があるが、実現した場合は、何れも現在のアルツハイマー病の治療の問題を解決する革新的手法となりえることが期待される。</p>	
V. 基本計画に関する事項	作成時期	平成19年 6月 制定
	変更履歴	平成20年 7月 改訂（プログラム名の改訂）

2-7 マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発：薬物動態・薬効の定量的予測技術を基盤として

概要

		作成日	平成23年1月6日
制度・施策（プログラム）名	健康安心イノベーションプログラム		
事業（プロジェクト）名	橋渡し促進技術開発／マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発	プロジェクト番号	P07022
担当推進部/担当者	バイオテクノロジー・医療技術部 主査 澤田 育久、宮川 知也		
0. 事業の概要	「マイクロドーズ（以下、MD と略す）臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発」プロジェクトでは、医薬品の体内動態予測に関する速度論的な解析手法と、PET を用いた分子イメージング技術を融合させることによって、新たな創薬 strategy である MD 臨床試験の有効性、応用性を飛躍的に向上させ、ひいては成功確率の高い医薬品開発可能にするという、創薬を支援するための画期的な技術の開発を行う。		
I. 事業の位置付け・必要性について	本プロジェクトは、医薬品の体内動態予測に関する速度論的な解析手法と、PET を用いた分子イメージング技術を融合させることによって、新しく策定された MD 臨床試験の有効性、応用性を飛躍的に向上させ、ひいては成功確率の高い医薬品開発可能にするという、創薬を支援するための画期的な技術の開発を行うという点で、まさに「橋渡し促進技術開発」として実施するにふさわしいプロジェクトと位置づけられる		
II. 研究開発マネジメントについて			
事業の目標	<p>以下、3つの項目について研究開発を行う。</p> <p>研究開発項目1「薬物動態解析技術開発」</p> <p>①「MD 試験を活用した高精度な体内動態予測技術の開発」 担当；医薬品開発支援機構（分室1（積水メディカル）、分室2（アドメリサーチ）） 共同実施先 東京大学、摂南大学、九州大学、星薬科大学</p> <p>(1) MD 臨床試験結果から臨床投与量における薬物体内動態をより高度に予測する方法の開発 (2) カセットドーシング試験等による MD 臨床試験に基づいて至適な体内動態を有する薬物をより高効率に選択する手法の開発 (3) MD 臨床試験による体内動態の種々トランスポーター多型、薬物相互作用等による個体間変動を高精度で計測し早期検証する手法の開発 (4) MD 用経口製剤技術の開発</p> <p>②「PET を用いた MD 分子イメージングに基づく有効性・安全性評価技術の開発」 担当；医薬品開発支援機構（分室1（積水メディカル）、分室2（アドメリサーチ）） 共同実施先 東京大学、摂南大学、理化学研究所、放射線医学総合研究所、京都大学、 静岡県立大学</p> <p>(1) MD 分子イメージングによって臨床投与量での薬物の組織移行をより高精度に定量的に予測する方法の開発</p>		

	<p>(2) 脳内暴露、肝移行等、薬物の組織移行性の高精度解析に基づいた有効性・安全性評価方法の開発</p> <p>(3) 組織移行性の解析に基づく副作用の少ない薬物の選択</p> <p>研究開発項目2「マイクロドーズ臨床研究」 担当；医薬品開発支援機構 共同実施先；先端医療センター研究所（橋渡し研究拠点）、北里大学東病院、放射線医学総合研究所、大阪市立大学、大分大学医学部、埼玉医科大学、金沢医科大学、福井大学医学部、東北大学医学部、大阪大学、横浜市立大学</p> <p>①MD試験を活用した高精度な体内動態予測技術の開発のための臨床研究 ②PETを用いたMD分子イメージングに基づく有効性・安全性評価技術の開発のための臨床研究 ③①、②を実施するためのMD臨床研究を実施するための臨床研究拠点とのコーディネート、規制対応等、臨床研究推進に関する研究開発</p> <p>研究開発項目3「総合調査研究」 担当；医薬品開発支援機構、放射線医学総合研究所 プロジェクトリーダーの下に各研究機関、臨床機関と共同研究、臨床試験を実施し、それにより参加する企業群とともにプロジェクトの体制を構築し、研究開発の一体的な運営をすすめることによって、効率的な研究開発を推進する。さらにプロジェクト内の前記機関が参加する各種会議体の運営を通じ、プロジェクト内外の研究情報交換の基盤となる。 また、本プロジェクトが、国際的な連携の元に推進されることに鑑み、国内外において的確な情報収集、情報交換を行うと共に、研究成果を積極的に公表していく。</p>				
事業の計画内容	主な実施事項	H20fy	H21fy	H22fy	
	①薬物動態解析技術開発	—	—	→	
	②マイクロドーズ臨床研究	—	—	→	
	③総合調査研究	—	—	→	
開発予算 (会計・勘定別に事業費の実績額を記載) (単位：百万円)	会計・勘定	H20fy	H21fy	H22fy	総額
	一般会計	236	600	285	1,121
	特別会計	0	0	0	
	総予算額	236	600	285	1,121
開発体制	経産省担当原課	経済産業省基礎産業局生物化学産業課			
	プロジェクトリーダー	東京大学 薬学系研究科 教授 杉山雄一			
	委託先	委託先：一般社団法人 医薬品開発支援機構 参加企業2社 積水メディカル(株)、アドメリサーチ(株) 共同研究先 18機関 ・研究機関；東京大学 薬学系研究科、摂南大学 薬学部、			

		<p>京都大学 薬学研究科、理化学研究所、九州大学 薬学研究院、静岡県立大学 薬学部、星薬科大学</p> <ul style="list-style-type: none"> ・臨床研究機関；北里大学東病院、放射線医学総合研究所、先端医療振興財団先端医療センター研究所、大阪府立大学 医学部、大分大学 医学部、埼玉医科大学、金沢医科大学、福井大学 医学部、東北大学 医学部、大阪大学 医学系研究科、横浜市立大学 医学系研究科 <p>協力企業、機関</p> <ul style="list-style-type: none"> ・製薬企業コンソーシアム 12社 ・測定CRO コンソーシアム 5社 ・臨床試験機関コンソーシアム 7機関
<p>情勢変化への対応</p>	<p>H21年4月 委託費の6千万円増額による研究開発項目、共同研究施設の追加 H21年9月 補正予算3億円による機器装置の増強 H22年4月 1年間の期間延長と委託費の2億8千5百万円増額による共同研究施設の追加</p>	
<p>Ⅲ. 研究開発成果について</p>		<p>研究開発項目1「薬物動態解析技術開発」</p> <p>①「MD試験を活用した高精度な体内動態予測技術の開発」</p> <p>(1) MD 臨床試験結果から臨床投与量における薬物体内動態をより高精度に予測する方法の開発</p> <p>(1)-1 経口投与後の吸収過程における非線形性および個体間変動の予測</p> <ul style="list-style-type: none"> ・キニジン、ベラパミルの体内動態の投与量依存的な非線形性を実証するとともに、<i>in vitro</i>実験の結果に基づき、この非線形性の科学的説明を可能とした。 ・小腸においてBCRPによって汲み出しを受けるスルファサラジンの吸収における非線形性を、阻害剤を併用したMD試験によって実証し、臨床用量における吸収率予測法を構築した。 ・キニジン・ベラパミルの薬物動態の非線形性にP-glycoprotein(P-gp)およびCYP3A4がどの程度それぞれ寄与しているかをプローブ薬物を用いて定量的に決定した。 ・バイオアベイラビリティ・肝アベイラビリティの定量的な切り分けを実施することで、非線形性の原因が小腸・肝臓のどちらにあるかを同定した。 <p>(1)-2 MD臨床試験による代謝物の網羅的検索法の開発</p> <ul style="list-style-type: none"> ・14C-Acetaminophen および14C-tolbutamide を積水メディカルにてGMP体制下で調整し、日本初となる標識化合物を用いたMD試験を行った。すべての試験で得られた血漿、尿、糞ホモジネートサンプル中の薬物濃度のAMS測定を終了した(加速器研究所)。また、血漿、尿試料の一部について、LCフラクションを分取し、加速器研究所へ送付、AMS測定によって代謝物プロファイルを確認した。また、血漿中および尿中代謝物のLC/MS/MS分析、構造解析を行った。 <p>(2) カセットドージング試験等によるMD臨床試験に基づいて至適な体内動態を有する薬物をより高効率に選択する手法の開発</p> <ul style="list-style-type: none"> ・3種のCa拮抗剤を対象薬物として、大分大学医学部附属病院にてMDカセットドーズ試験(経口、静注)および臨床用量(ThD)での試験(経口)を実施し、各薬物のBAを求めると同時に吸収の非線形に関する解析を行った。同時に<i>in vitro</i>での代謝安定性、トランスポーターによる輸送に関する検討を行いMD試験結果から臨床用量での各薬物のBAを精度良く予測する手法を構築した。 <p>(3) MD臨床試験による体内動態の種々トランスポーター多型、薬物相互作用等による個体間変動を高精度で計測し早期検証する手法の開発</p> <p>(3)-1 MD試験を利用した薬物動態制御分子の遺伝子多型による薬物動態の個体間変動の早期検証</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フェキソフェナジン、セリプロロール及びアテノロールをMDカセット投与するこ

とによって、薬物トランスポーター遺伝子多型の薬物動態に対する影響を評価した。
・CYP2C9（グリベンクラミド、ワルファリン）、CYP2C19（ランソプラゾール）およびCYP2D6（メトプロロール、デキストロメトルファン）の基質薬物を用いて、薬物代謝酵素の遺伝子多型の体内動態に及ぼす影響をMD試験で評価できることを明らかとした。

・高脂血症患者を用いたMD試験によって、アトルバスタチン臨床投与量における薬物動態を予測できるかどうかを実臨床現場で検証した。

・テルミサルタン及びプロモスルホフタレインを用い、MD試験によって薬物トランスポーター遺伝子多型の体内動態への影響を明らかにした。

・新規抗悪性腫瘍薬のMD試験の実施の可能性を探索的に評価するため、既承認薬であるドセタキセルを用いて担がん患者を対象としてマイクロドーズ試験を実施し、治療用量での血中動態と比較検討を行った。

(3)-2 MD試験を利用した薬物間相互作用による薬物動態変動の定量的検証

・肝クリアランス全体に対するOATPによる取り込みとCYP3A4による代謝の相対的な寄与率を求めるため、アトルバスタチン（OATP、CYP3A4両者の基質）およびOATP、CYP3A4の選択的基質であるプラバスタチン、ミダゾラムを同時にMD用量でカクテル投与し、アトルバスタチンのクリアランスの律速段階が肝取り込み過程に存在することをin vivo, in vitro実験の両面から示した。

・メトホルミンの腎排泄におけるピリメタミンとの相互作用をMD試験によって検証し、臨床用量での薬物間相互作用の予測法を構築した。

(4) MD用経口製剤技術の開発

・MD試験に応用可能な簡易型製剤を開発し、MD試験の有用性の拡大を図るために、エリスロマイシン、シンバスタチンのMD試験用の製剤（速放剤、腸溶剤、徐放剤）を作成し、その吸収改善効果を検証した。

・サキナビル（P-gpおよびCYP3A4基質）およびフェキソフェナジン（P-gp基質）の消化管吸収性に及ぼす製剤添加剤クレモホルELの影響をMD試験によって検討した

② PETを用いたMD分子イメージングに基づく有効性・安全性評価技術の開発

(1) MD分子イメージングによって臨床投与量での薬物（経口製剤を含む）の組織移行をより高精度に定量的に予測する方法の開発

(1)-1 トランスポーターによる薬物の肝取り込みおよび胆汁排泄過程のPET解析

・テルミサルタンの体内動態の非線形性を明らかにすることを目的とし、PET-MD臨床試験を行い、臓器内濃度推移より、肝取り込み・排出の過程を分離評価した。これまでヒトにおいては、臓器内濃度の見積もりが困難であり、速度論パラメータの分離が不可能であったが、本試験によってテルミサルタンの体内挙動をリアルタイムに追うことができることを示した。

(1)-2 非吸収性プローブのPET経口投与試験による消化管内移動および有効水分量の推定

・[18F]FDGを用いたPET-経口投与試験を行い、薬物の消化管内移動、消化管内水分量などヒトにおける消化管吸収を考える上で極めて重要な成果を得ることが出来た。さらに、経口投与後の薬物の体内動態・組織移行を解析する手法を開発したことは経口剤開発に大きく寄与すると期待される。さらに、新規PETプローブとして非吸収性の[18F]PEGの合成に成功した。

(2) 脳内暴露、肝移行等、薬物の組織移行性の高精度解析に基づいた有効性・安全性評価方法の開発

・BCRP、P-gp、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2Kの基質であるスルピリドの¹⁴C標識体を用いて生体内での組織分布を評価する試験ならびに中枢移行性を評価するPET-MD臨床試験を

行った。血液脳関門における薬物輸送を考慮して、スルピリドによるD2受容体の占有をin vitro試験に基づいて予測する手法の構築を試みた。

- ・¹¹C 標識ドネペジルを用いて中枢移行性を評価する PET-MD 臨床試験を企画した。
- ・ピタバスタチンの新規 PET プローブ化に成功し、その非臨床安全性試験を行った。
- ・¹⁸F 標識 5-FU の患者を用いた PET-MD 試験により薬剤分布をイメージングし、癌への集積性を明らかにすることで、その治療効果の検証を行うためのパイロット試験を行った。

(3) 脳等への組織移行性の解析に基づく副作用の少ない薬物の選択

- ・臨床投与量での組織移行性から薬物間相互作用および副作用の解析を行うことを目的として、オセルタミビルの活性体である Ro64-0802、腎機能診断薬 MAG-3、およびジフェンヒドラミンの PET-MD 試験を企画した。

研究開発項目 2 「マイクロドーズ臨床研究」

①MD 試験を活用した高精度な体内動態予測技術の開発のための臨床研究

研究開発項目 1 ①の臨床研究を実施

②PET を用いた MD 分子イメージングに基づく有効性・安全性評価技術の開発のための臨床研究研究開

研究開発項目 1 ②の臨床研究を実施

③MD 臨床研究を実施するための臨床研究拠点とのコーディネーション、規制対応等、臨床研究推進に関する研究開発

(1) 臨床研究進捗管理：プロジェクト開始時より 2010 年 12 月までに、2008 年度：2 件、2009 年度：9 件、2010 年度：9 件の臨床研究（AMS 測定、LC/MS/MS 測定）につき倫理審査委員会申請までを支援、2011 年 2 月までに全ての研究が終了出来る予定である。必要な会議アレンジ、学術発表のアレンジ・ルール作成などを行った。

(2) 安全性・信頼性・規制適合性確保：「臨床研究に関する倫理指針」適合性確保の他、MD 臨床研究、分子イメージング臨床研究に特有の問題への対応、薬剤製造・調達等における安全性・信頼性担保、健康被害補償や有害事象報告等に関する対応、施設訪問、終了報告とりまとめなどを行った。

(3) 倫理委員会申請支援：PL 所属施設での倫理審査に対応した情報伝達・文書作成管理等、研究倫理セミナー提供を行った。

研究開発項目 3 総合調査研究

(1) 放射線被ばく評価システムの確立：本研究事業開始前より APDD に設置されていた放射線被ばく評価委員会について、本事業において新たに手順書を定め、システムとして確立させ、実際に 2 件の評価を行い、事業として成立させた。

(2) 「被験者放射線防護研究会」（以下、「本研究会」）による提言：APDD、放射線医学総合研究所、理化学研究所における、研究開発、放射線防護、研究倫理の専門家で構成する本研究会により日本国内の先進的な PET 臨床研究施設に対するアンケート調査を実施、海外規制調査とあわせて臨床研究における線量拘束値などに関する提言をまとめる論文を刊行、日本核医学会・日本アイソトープ学会の合同調査へと継承した。合同調査では本研究会の調査項目を用い対象を拡大した調査を実施、本研究会のパイロット的な調査結果が検証された。論文刊行後は動物・ヒトの被ばく線量評価の方法論、国際基準の要請に応じた指針の必要性を公開研究会で検討、核医学会での指針作成が望まれる方向へと合意形成された。

(3) 「放射性イメージング薬ガイドランス」案を作成：APDD が主導し、NEDO 共同研究機関内外の研究者、企業関係者、厚労・文科・経産三省の関係者も参加する研究活動の結果、放射性イメージング薬の製造、非臨床安全性、臨床評価に関する国内ガイドランスを提案する論文を刊行、厚生労働省通知の草案を作成する厚生労働科学研究と交流するとともに、日本核医学会での製造、非臨床安全性、臨床評価の基準を作成する活動へと継承した。

(4) 12社からなる正式の製薬企業コンソーシアムを組織し、2009年度4回、2010年度2回のコンソーシアム全体会合を開催、年度内にさらにもう1回の全体会合を予定。今後、各企業が上記の問題点を十分に理解し、それぞれの社内体制を改善するとともに、MD試験実施業務を一括アウトソーシング可能なCROを整備することによって、日本におけるMD試験が現実化される可能性が示された。すでに、本プロジェクトの最終的なエンドポイントである製薬企業による新規化合物のMD試験実施の可能性が検討され、複数の企業より社内化合物のMD試験の有用性を検討するプロジェクト会議が持たれるなど、コンソーシアムとしての着実な成果が得られている。

また、非公式のAPDD自主活動として測定CRO、臨床機関のコンソーシアムが形成され、通常価格の3分の1程度の受託料で、高度な技術を要するMD臨床研究の臨床研究受託、検体分析受託、成果の共有化が行われ、今後の実用化に向けてのネットワークが形成された。

(5) 海外動向調査：2008年度に米国、2009年度に英国、スウェーデンにおけるマイクロドーズ臨床試験およびPET分子イメージング実施施設を訪問、2010年度には米国核医学会に参加し、規制・研究推進動向を調査した。産学官が連携し、多彩な枠組みづくりによりMD試験、PET分子イメージングが実用化されている同行を把握した。2010年にはフィリピンの研究実施施設、沖縄で開催されたアジアの早期臨床開発研究者によるワークショップに参加し、アジアにおけるMD試験を含む早期臨床開発、PET応用に向けた状況を把握した。また、2010年には国際シンポジウムを開催し、MD試験から臨床用量の薬物動態の予測可能性は国際的コンセンサスともいえる状況が明らかになった。

投稿論文	「査読付き」 90件、「その他」 94件
------	----------------------

特許	「出願準備中」 1件、(うち国際出願1件)
----	-----------------------

IV. 実用化、事業化の見通しについて

1) 成功確率の高い医薬品開発実施のためのパッケージツール
 本プロジェクトでは、日本の主要な製薬企業12社からなる製薬企業コンソーシアムを公式に組織し、定期的に研究成果の報告会を開催するとともに、常に製薬企業からの要望を取り入れることによって実際の医薬品開発に即した問題に柔軟に対応できる研究体制を構築している。本プロジェクトで得られた成果を、それら製薬企業における医薬品開発プロセスに速やかに導入することを目的として、以下の項目からなる「成功確率の高い医薬品開発実施のためのパッケージツール」を作成する。パッケージツールは、まず製薬企業コンソーシアムメンバー内で共有し、一定の期間を経た後、公式に公開する。

- (1) 動態特性および標的分子との相互作用の評価技術
- (2) 臨床投与量における体内動態予測のための速度論的解析ソフトウェア
- (3) MD臨床試験に基づく有効性・安全性の検証法
- (4) PETを用いた分子イメージングを含めた標準的MD臨床試験の実施法

2) 医薬品開発支援機構が中心となったMD臨床試験実施のための環境整備
 我が国の製薬企業が国内でMD臨床試験を実施するためには、MD臨床試験の有用性に関する科学的側面からのサポートに加え、速やかな実施を可能とするための環境整備が必須である。したがって、本プロジェクトの成果を実用化するためには、薬物の体内動態や安全性・有効性検証のための理論構築のみでなく、臨床試験実施機関や検体の分析を行う定量分析機関が一体となった臨床試験実施のための統括的な組織構築が必要である。本プロジェクトの成果に基づいた事業化の形態として、医薬品開発支援機構がAcademic Research Organization (ARO)として機能し、MD臨床試験実施のための研究開発コンサルティング、臨床試験標準的プロトコルの作成、実際の臨床試験の実施、薬物濃度定量さらにはデータ分析までを一貫してコーディネート出来

	る統括的システムを構築する。	
V. 評価に関する事項	事前評価	H19年度実施 担当部 新エネルギー・産業技術総合開発機構 バイオテクノロジー医療技術開発部
	中間評価以降	なし
VI. 基本計画に関する事項	作成時期	
	変更履歴	

2-8 血管内皮細胞選択的ナノ DDS 技術開発を基盤とする革新的低侵襲治療的血管新生療法の実現のための橋渡し研究（ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の研究開発）

概 要

		最終更新日	平成 22 年 1 月 17 日
プログラム名	健康安心イノベーションプログラム／ 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進 技術開発／橋渡し促進技術開発	プロジェクト番号	P 0 7 0 2 2
テーマ名	「血管内皮細胞選択的ナノ DDS 技術開発を基盤とする革新的低侵襲治療的血管新生療法の実現のための橋渡し研究（ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の研究開発）」		
担当推進部 /担当者	バイオテクノロジー・医療技術開発部/残間雅秋（2008 年 10 月～2009 年 1 月） バイオテクノロジー・医療技術部/上村研一（2011 年 1 月現在）		
0. 事業の概要	<p>本事業は、現時点で決定的な治療法として普及するには至っていない重症虚血性疾患に対する“治療的血管新生療法”として、血管内皮細胞選択的ナノ DDS に基づく革新的低侵襲治療的血管新生療法を実現し、重症虚血性疾患に対する新たな治療の選択肢を提供することである。</p>		

<p>I. 事業の位置付け・必要性について</p>	<p>超高齢・成熟社会に向かって世界の先頭を走る現在の日本では、心筋梗塞、狭心症、脳卒中、末梢動脈疾患等の血管病が増加し、これらが死因と寝たきりの主たる原因となっている。その中でも、動脈硬化性狭窄によって血流が極度に障害されることで起こる重症虚血肢と重症心筋虚血（虚血性心不全）などの重症虚血性疾患はQOLを著しく低下させるだけでなく、生命予後を脅かす重篤な疾患である。重症虚血性疾患は、現行の最善の治療を行っても症状が改善せず、また、生存率は著しく不良である。1年死亡率は、重症虚血肢では25%、重症虚血心で30%であり、癌患者の平均生存率より悪い。一方、超高齢・成熟社会からの要請として、重症虚血性疾患に対する先端医療開発に基づく革新的低侵襲医療の実現が期待されている。</p> <p>これらの重症下肢虚血あるいは重症心筋虚血に対して、血液の通るバイパスである側副血行路を発達させ、虚血組織の血流回復を目指す“治療的血管新生療法”は、患者のQOL改善、生命予後の向上に寄与することが期待され、再生医療の花形として世界的に注目され、幾つかの臨床試験が実施された。具体的には、血管を増殖させる因子であるVEGF、FGF、HGF等をタンパク質や遺伝子として虚血組織に局所投与する方法、あるいは、血管増殖因子を分泌することが期待される内皮前駆細胞等を虚血組織に局所投与する方法であった。しかし、期待に反し、臨床試験で得られた効果は無い、あっても軽度であり、決定的な治療法として普及するには至っていない。その理由として、1) 血管増殖因子や細胞をそのまま投与する現行の方法では効果が不十分、2) 増量しても大きな効果が得られず、逆に、浮腫、血管病悪化、癌の発生・増悪等の副作用が生じる危険がある、3) 患者から得られる細胞の血管新生能が低下している等が挙げられる。</p> <p>これらの問題を克服するには、血管新生の分子細胞メカニズムに則り、内因性血管新生因子の発現あるいは機能を統合的に制御するDDSが必須である。また、治療的血管新生の過程において血管内皮細胞が最も重要な役割を果たすことから「血管内皮細胞選択的DDS技術」が問題解決のためのアプローチとして適切である。</p> <p>本事業の目的は、現時点で決定的な治療法として普及するには至っていない重症虚血性疾患に対する“治療的血管新生療法”として、血管内皮細胞選択的ナノDDSを基盤とした革新的低侵襲治療的血管新生療法を実現し、重症虚血性疾患に対する新たな治療の選択肢を提供することである。</p>
---------------------------	---

II. 研究開発マネジメントについて

事業の目標	本事業は、独自の「血管内皮細胞選択的ナノ DDS 技術」を活用して、重症虚血性疾患に対する革新的低侵襲ナノ医療を実現するための橋渡し研究を実施することである。				
事業の計画内容	主な実施事項	H20fy	H21fy	H22fy	
	興和株式会社				
	①ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の筋肉内投与による臨床における用法及び用量設定のための研究開発	—————→			/
	②ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の安全性確認のための毒性試験	—————→			/
	③ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の安全性確認のための薬物動態試験	—————→			/
	国立大学法人九州大学				
	①ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の筋肉内投与による臨床における用法及び用量設定のための研究開発	—————→			/
成果取りまとめ		→	→	/	
開発予算 (終了年度は実績額を記載) (単位:百万円)	会計・勘定	H20fy	H21fy	H22fy	総額
	一般会計	8 1	8 1	5 2	2 1 3
	補正予算 (交付金)				
	加速予算				
	総予算額	8 1	8 1	5 2	2 1 3
開発体制	経産省担当原課	製造産業局 生物化学産業課			
	テームリーダー	九州大学大学院医学研究院 臨床医学部門内科学講座 循環器内科学分野 准教授 江頭健輔			

	委託先	興和株式会社
	共同実施先	国立大学法人九州大学
情勢変化への対応	<p>本事業はナノ医工薬学の先端技術の融合によるイノベーションがもたらした「血管内皮細胞選択的ナノ DDS 技術」を基盤にして革新的低侵襲ナノ医療の実現を目指すものであり、極めて独創性が高い。ナノ粒子の製造特許、診断・治療に関する用途特許等についても十分配慮しており、他の研究者らが模倣することは困難である。また、既にピタバスタチン封入 PLGA ナノ粒子製剤は、日本、米国、中国、韓国、インド、欧州諸国での特許を出願しており、グローバルに権利が保持されつつある。従って、本ナノ DDS 技術は日本発世界標準のキーテクノロジーとなる可能性が高い。国際競争力を有する日本発「世界標準」ナノ医療の誕生によって、新しい医療産業がもたらされ雇用が創出できることから、我が国産業の競争力強化への貢献も極めて大きい。血管内皮細胞選択的ナノ DDS に基づく革新的低侵襲治療的血管新生療法が実現すれば、重症虚血性疾患に対する革新的低侵襲ナノ治療が確立できることから先端医療開発分野における意義は高い。</p>	
中間評価結果への対応	<p><主な指摘と対応></p> <ul style="list-style-type: none"> ・総合評価 【指摘】 ピタバスタチンの血管新生作用が、臨床上の有効性について十分に検証されているとは言えず、病態モデルでの検証が必要である。また、薬物の組織内濃度など薬物動態を検証し、製剤学的な特性を明確にする必要がある。基盤となる研究が十分に証明されておらず、探索臨床研究に向けて基礎的な研究による、更なる検討が必要である。 【対応】 病態モデルでの検討により、本製剤の有効性が証明された。また、GLP 基準での安全性試験、薬物動態試験を実施し、本製剤の安全性、製剤学的特性を明確にした。臨床研究を実施するために必要な基礎的データは全て得られた。 ・実用化、事業化の見通しについて 【指摘】 医師主導治験で行うとのことだが、その準備が全く進んでいない。 【対応】 平成 21 年度末より文部科学省のスーパー特区研究にて、本製剤の治験薬 GMP 製造の準備を進めると共に、治験実施計画書、治験薬概要書等の必要書類の作成を進めている。今後、九州大学での医師主導治験を開始する予定であり、それに向けた準備を順調に進めている。 	
評価に関する事項	中間評価	平成 20 年度 中間評価実施 平成 21 年度 中間評価実施
	事後評価	平成 22 年度 事後評価実施予定

Ⅲ. 研究開発成果について

① ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の筋肉内投与による臨床における用法及び用量設定のための研究開発

医師主導治験の実施に向け、根拠となる基礎データを入手するために用量反応に関する薬効薬理試験を実施した。ヒトに最も近いとされる霊長類（カニクイザル）を試験動物種として選択した。興和株式会社と九州大学で共同実施し、用量設定などのプロトコールの作成を興和株式会社と九州大学で行い、霊長類重症下肢虚血モデル動物を用いた薬効薬理試験は、九州大学で行った。

用量反応に関する薬効薬理試験として溶媒対照群、単回投与群、反復投与群での検討を行った。

現時点までに以下の成果が得られた。

- a) 霊長類重症下肢虚血モデルの作製
一般状態の重篤性及びばらつきの少なさから鑑み、薬効薬理試験の評価に適切な霊長類重症下肢虚血モデルを作製した。
- b) 造影 CT による画像解析のバリデーション
造影剤投与後の撮影時間の検討を行い、最も再現性良く側副血行路の撮影が画像化できる撮影時間を明らかにした。また、画像解析ソフトを用いたバリデーションを行い、ドキュメント化した。これらの成果により、いずれの動物においても、個体差なく CT での画像解析を行える体制を構築する事ができ、本測定系の妥当性が確認された。
- c) ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤単回投与での有効性試験
ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の単回投与により、溶媒対照群と比べ有意な治療効果が認められたが、一部の評価項目は効果不十分であった。このことから、ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤単回投与では重症下肢虚血の治療に十分な効果が得られない可能性が示唆された。
- d) ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤反復投与での有効性試験
ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の反復投与により、十分な機能性を有する側副血行路が投与回数依存的に発達することが示された。

② ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の安全性確認のための毒性試験

ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の重症下肢虚血に対する橋渡し研究を実施するため、必要となるピタバスタチン封入ナノ粒子製剤に関する毒性試験を GLP 基準で行った。

- a) ラット単回投与試験
ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤をラットに単回筋肉内投与し、その毒性を検討することを目的として実施した。その結果、ピタバスタチン封入 PLGA ナノ粒子製剤の投与局所に対する影響が認められた。ただし、いずれの用量にも死亡及び全身性の毒性は認められなかった。
- b) ラット 1 週間反復投与試験
ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤をラットに 1 週間反復筋肉内投与し、その反復投与毒性を検討することを目的として実施した。その結果、ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の比較的低濃度の投与でも投与局所に対する影響が認められた。ただし、いずれの用量でも全身性の毒性は認められなかった。
- c) ラット 4 週間反復投与試験
ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤をラットに 4 週間反復筋肉内投与し、その反復投与毒性を検討することを目的として実施した。その結果、ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の全身への影響についての無毒性量及び投与部位局所の無毒性量が推察された。

Ⅲ. 研究開発成果について

- d) イヌ単回投与試験
ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤をイヌに単回筋肉内投与し、その毒性を検討することを目的として実施した。その結果、ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の投与局所に対する影響が認められた。ただし、いずれの用量にも死亡及び全身性の毒性は認められなかった。
- e) イヌ 1 週間反復投与試験
ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤をイヌに 1 週間反復筋肉内投与し、その反復投与毒性を検討することを目的として実施した。その結果、ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の低濃度の投与でも投与局所に対する影響が認められたが、いずれの用量でも全身性の毒性は認められなかった。
- f) イヌ 4 週間反復投与試験
ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤をイヌに 4 週間反復筋肉内投与し、その反復投与毒性を検討することを目的として実施した。その結果、ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の比較的低濃度の投与で投与局所に対する影響が認められたが、全身への影響についての無毒性量が推察された。
- g) ラット中枢神経系安全性薬理試験
ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤をラットに単回筋肉内投与し、中枢神経系に及ぼす影響を検討することを目的として実施した。その結果、ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の中枢神経系への影響は認められなかった。
- h) ラット呼吸系安全性薬理試験
ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤をラットに単回筋肉内投与し、呼吸系に及ぼす影響を検討することを目的として実施した。その結果、ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の呼吸系への影響は認められなかった。
- i) イヌ心血管系安全性薬理試験
ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤をイヌに単回筋肉内投与し、心血管系に及ぼす影響を検討することを目的として実施した。その結果、ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の心血管系への影響は認められなかった。

③ ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の安全性確認のための薬物動態試験

ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の重症下肢虚血に対する橋渡し研究を実施するため、ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤に関する薬物動態試験を GLP 基準で行った。

- a) ラット薬物動態試験
ピタバスタチン封入 PLGA ナノ粒子製剤をラットに筋肉内投与し本剤の血中濃度を測定した。
- b) イヌ薬物動態試験
ピタバスタチン封入 PLGA ナノ粒子製剤をイヌに筋肉内投与し本剤の血中濃度を測定した。

	投稿論文	「査読付き」1件
	特許	「出願済」1件（うち国際出願1件）
	その他の外部発表	<p>2008年11月8～12日 Scientific Sessions 2008 of the American Heart Association Circulation. 2008; 118 (Suppl II): S1018. Nanoparticle-Mediated Endothelial Cell-Selective Delivery of Statin Increases Functional Collateral Vessel Development (Arteriogenesis) and Prevents Exercise-Induced Ischemia in Rabbit Hindlimb Ischemia Oda S, Egashira K, Kubo M, Hara K, Sueishi K, Sunagawa K, Tominaga R</p> <p>2009年2月19日 第5回ナノバイオ国際シンポジウム 血管内皮細胞選択的ナノ DDS 技術開発を基盤とする革新的低侵襲 治療的血管新生療法の実現 江頭健輔</p> <p>2009年3月 第73回日本循環器学会総会・学術集会 Nanoparticle-mediated Endothelial Cell-selective Delivery of Pitavastatin Induces Therapeutic Neovascularization 江頭健輔</p> <p>2009年6月 Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009; 29(6): 796-801. Therapeutic neovascularization by nanotechnology-mediated cell-selective delivery of pitavastatin into the vascular endothelium. Kubo M, Egashira K, Inoue T, Koga J, Oda S, Chen L, Nakano K, Matoba T, Kawashima Y, Hara K, Tsujimoto H, Sueishi K, Tominaga R, Sunagawa K.</p> <p>2010年8月 J Vasc Surg. 2010; 52(2): 412-20. Nanoparticle-mediated endothelial cell-selective delivery of pitavastatin induces functional collateral arteries (therapeutic arteriogenesis) in a rabbit model of chronic hind limb ischemia. Oda S, Nagahama R, Nakano K, Matoba T, Kubo M, Sunagawa K, Tominaga R, Egashira K.</p>

Ⅲ. 研究開発成
果について

<p>IV. 実用化、事業化の見通しについて</p>	<p>ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤がマウス、ウサギだけでなくヒトに類似した霊長類カニクイザル重症下肢虚血モデルにおいても治療的血管新生としての有効性が認められ、臨床において有効性が得られる可能性が高いことが示唆された。一方、ピタバスタチンは、高コレステロール血症治療剤/HMG-CoA還元酵素阻害剤「リバロ錠」という名称で医療用医薬品として2003年に本邦で承認され、臨床使用されている。20,000例規模の市販後調査も終了し、ピタバスタチンの安全性は確立されている。さらに、ピタバスタチンをPLGAナノ粒子に封入することで、ヒトに対するピタバスタチンの曝露量を劇的に低下させることができることから、ピタバスタチンによる副作用はより低減されることが予想される。また、本製剤で使用しているPLGAは長期にわたる臨床での使用実績があり、高い安全性を有する。本事業でピタバスタチン封入ナノ粒子製剤のラット及びイヌを用いた1週間及び4週間反復筋肉内投与におけるGLP基準での安全性試験、薬物動態試験を実施し、本製剤の安全性、製剤学的特性を明確にし、臨床試験、実用化に向けた基礎データが得られた。</p> <p>本製剤を医薬品として実用化（市販化）するために必要な臨床試験については、九州大学病院を中心とした関連施設にて実施する。九州大学病院は、平成20年度に文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」に採択されており、学内及び学外研究機関や治験中核拠点病院、臨床研究と治験のネットワーク、企業との連携を深めてより効率的かつ強力な推進支援が可能である。さらに、本研究の研究開発責任者である江頭健輔は、九州大学病院を「橋渡し研究拠点」とした文部科学省「橋渡し研究支援推進プログラム」（スーパー特区研究）に「虚血肢治療用低侵襲ナノ粒子製剤の実用化」という研究課題で採択され、本製剤の治験薬GMP製造及び医師主導治験のドキュメント整備を平成21年度より開始している。</p> <p>本事業で得られた非臨床試験の結果等から、早期にスーパー特区の仕組みを利用した薬事相談（事々前相談）、治験届けを行い、九州大学医系地区部局倫理審査委員会で医師主導治験実施の許可を取得する。まず、少数例の患者での安全性確認を主眼においた医師主導治験（phase1/2試験）を九州大学病院で実施する。少数例の患者での安全性が確認された段階で、九州大学病院を中心とした関連施設における多施設でのPOC試験（phase2試験）を実施する。POC試験の結果の評価は興和株式会社で行い、承認申請を行い、医薬品として早期製品化を目指す。</p>	
<p>V. 基本計画に関する事項</p>	<p>作成時期</p>	<p>平成19年 6月 制定</p>
	<p>変更履歴</p>	<p>平成20年 7月 改訂（プログラム名の改訂）</p>

2-9 Oncoantigen を標的とした新規癌ペプチドワクチンの製品化を短期間に実現化する臨床研究技術の開発

概要

		最終更新日	平成23年1月18日
プログラム（又は施策）名	健康安心イノベーションプログラム／基礎研究から臨床研究への橋渡し促進 技術開発／橋渡し促進技術開発	プロジェクト番号	P07022
テーマ名	Oncoantigen を標的とした新規癌ペプチドワクチンの製品化を短期間に実現化する臨床研究技術の開発		
担当推進部/担当者	バイオテクノロジー・医療技術部 担当者 植田吉純（平成23年1月現在）		
0. 事業の概要	<p>従来の癌ペプチドワクチン療法の問題点は抗腫瘍効果が弱いことであり、このことが創薬化の最大の障壁であった。ワクチンにより誘導される細胞障害性 T 細胞（CTL）の標的分子を、細胞増殖能など腫瘍細胞が腫瘍の形質維持に必須の分子とすると、CTL のプリカーサー頻度が高く、エスケープ現象が起き難く、抗腫瘍効果が増強すると考えられる。これまで、東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターのゲノム包括的遺伝子解析による研究成果から腫瘍における必須の機能を有する oncogene のなかから、さらに CTL に認識される Oncoantigen17 種を同定した。癌ペプチドワクチンの臨床研究情報を集積することを目的とし、癌ペプチドワクチン療法トランスレーショナルリサーチネットワーク（Captivation Network）を組織し、癌ペプチドワクチン療法の臨床研究を推進した。その結果、特に従来のワクチン療法では、抗腫瘍効果が期待しがたいと考えられていた標準療法不応の患者にも腫瘍縮小効果が得られ、生命予後の延長に寄与していることが明らかとなりつつある。すなわち、従来の抗がん剤中心の癌治療ではなし得なかった、副作用がなく生存期間を延長し、QOL を保てる画期的な治療法を提供できる可能性が大いにある。そこで、臨床効果の期待できる癌種の中で大腸癌をモデルケースとして Captivation Network（大腸癌プロトコール施行施設）で得られる臨床研究情報を東京大学医科学研究所がまとめ、これに関連させて下記の項目を検討することで確実な臨床開発を実現する。すでに臨床効果を上げているペプチドワクチンの解析から、ペプチドワクチンの効果を最大限に引き出すアジュバントの開発を行ない、一刻も早い創薬化に繋げることを本研究の究極の目的とし、以下の研究開発項目を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> ①「ペプチドワクチンの効果を最大限に引き出すアジュバントの開発」 ②「大腸癌ペプチドワクチン臨床研究の実施」 ③「新規アジュバントペプチドワクチンによる免疫反応解析のためのペプチド特異的免疫反応かつ生体内抗腫瘍免疫反応の評価技術の開発」 ④「ワクチン患者特異的免疫反応の網羅的評価技術の開発」 		
I. 事業の位置付け・必要性について	<p>癌ペプチドワクチンの開発においては、現在大きく三つの問題が存在する。第一に、ペプチドワクチンを投与することによって誘起される生体内の免疫反応を正確に捉えて評価する技術は完全には確立されておらず、どのような生体内反応が抗腫瘍効果と関連があるのかは明らかとなっていない。第二に、癌ペプチドワクチンの臨床的有効性の評価に最適な解析手法や評価基準は確立されていない。既存の抗悪性腫瘍薬の臨床開発で用いられる評価基準では、有効性が見落とされてしまう可能性がある。そして第三に、ペプチドワクチンに対する免疫反応を強力に引き起こす最適なアジュバントが何であるか、結論に至っていないという問題がある。</p> <p>本事業は、癌ペプチドワクチンの迅速な創薬化のために、臨床効果の期待できる癌種の中で大腸癌をモデルケースとして開発を実施する。従来使用されてきた不完全フロイントアジュバント（IFA）に加えて、新規アジュバントを用いたペプチドワクチンの臨床研究を実施し、これに関連させて免疫反応の評価方法を確立するための技術開発を行</p>		

	うことで、新規癌ペプチドワクチンの短期間での製品化を実現できるものと考えられる。
--	--

II. 研究開発マネジメントについて

<p>事業の目標</p>	<p>研究開発項目①「ペプチドワクチンの効果を最大限に引き出すアジュバントの開発」 平成 20 年度目標 臨床研究で使用する新規アジュバントを探索 平成 21 年度目標 新規アジュバントの作用機序解明 平成 22 年度目標 新規アジュバントの作用機序解明</p> <p>研究開発項目②「大腸癌ペプチドワクチン臨床研究の実施」 平成 20 年度目標 大腸癌ペプチドワクチン臨床研究の立ち上げ 平成 21 年度目標 新規アジュバントを用いた癌ペプチドワクチンの臨床研究 平成 22 年度目標 癌ペプチドワクチンの臨床研究の継続、情報集積、統計学的解析</p> <p>研究開発項目③「新規アジュバントペプチドワクチンによる免疫反応解析のためのペプチド特異的免疫反応かつ生体内抗腫瘍免疫反応の評価技術の開発」 平成 20 年度目標 IFA アジュバントを用いた癌ペプチドワクチンを投与した患者 PBMC における、CD8 陽性細胞および Regulatory T 細胞のフローサイトメーターによる解析技術の開発 平成 21 年度目標 癌ペプチドワクチンを投与した患者末梢血中のペプチド特異的免疫反応の評価、生体内抗腫瘍免疫反応の評価 平成 22 年度目標 癌ペプチドワクチンの臨床効果・免疫反応の相関関係の評価・サロゲートマーカーの検討</p> <p>研究開発項目④「ワクチン患者特異的免疫反応の網羅的評価技術の開発」 平成 20 年度目標 測定方法に関する基礎的な検討、決定 平成 21 年度目標 網羅的評価技術の確立 平成 22 年度目標 臨床効果・免疫反応の相関関係の評価・サロゲートマーカー検討</p>					
<p>事業の計画内容</p>	<p>主な実施事項</p>	<p>H 2 0 年度</p>	<p>H 2 1 年度</p>	<p>H 2 2 年度</p>		
<p>新規アジュバントの開発 (①) 新規アジュバントの開発 作用機序の解明</p>		<p style="text-align: center;">←→</p>	<p style="text-align: center;">←————→</p>			

	大腸癌ペプチドワクチン臨床研究の実施 (2) IFA アジュバント 新規アジュバント					
	ペプチド特異的免疫反応の評価技術の開発 (3-a) 評価方法の確立 臨床検体の評価					
	生体内抗腫瘍免疫反応の評価技術の開発 (3-b) 評価方法の確立 臨床検体の評価					
	ワクチン患者の網羅的免疫能(サイトカイン・ケモカイン)評価技術の開発 (4-a) 評価方法の確立 臨床検体の評価					
	ワクチン患者の網羅的遺伝子発現評価技術の開発 (4-b) 評価方法の確立 臨床検体の評価					
開発予算 (終了年度は実績額を記載) (単位:百万円)	会計・勘定	H 2 0	H 2 1	H 2 2		総額
	一般会計	5 0	5 0	4 5		1 4 5
	補正予算(交付金)	0	0	0		0
	加速予算	0	0	0		0
	総予算額	5 0	5 0	4 5		1 4 5
開発体制	経産省担当原課	製造産業局 生物化学産業課				
	テーマリーダー	東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター センター長・教授 中村祐輔				

	<p>委託先(*委託先が 管理法人の場合は 参加企業数および 参加企業名も記載)</p>	<p>The diagram illustrates the project's organizational structure. At the top left is 'NEDO 技術開発機構'. A double-headed arrow labeled '指示・協議' (Instruction/Consultation) connects it to the '【プロジェクトリーダー】' (Project Leader) box, which lists '東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター センター長・教授 中村 祐輔'. An arrow labeled '委託' (Commission) points from NEDO to a '連名契約' (Joint Contract) box. This box contains '東京大学 医科学研究所' and 'オンコセラピー・サイエンス株式会社'. From this joint contract box, an arrow labeled '再委託' (Re-commission) points to a vertical list of institutions: '山口大学', '東京女子医科大学', '東京女子医科大学 東医療センター', '帝京大学医学部 附属溝口病院', '東海大学', '大阪市立大学', '近畿大学', and '順天堂大学'. To the right of this list are two additional notes: '【再委託先】 大腸癌ペプチドワクチン 臨床研究の実施を再委託' and '【再委託先】 新規アジュバントの開発を再委託'.</p>
<p>情勢変化への 対応</p>	<p>情勢変化による計画の見直しはない。</p>	
<p>中間評価結果 への対応</p>	<p>中間評価結果への対応はない。</p>	
<p>評価に関する 事項</p>	<p>中間評価</p>	<p>平成 21 年度 中間評価実施</p>
	<p>事後評価</p>	<p>平成 23 年度 事後評価実施予定</p>

III. 研究開発成果について	<p>研究開発項目①「ペプチドワクチンの効果を最大限に引き出すアジュバントの開発」 動物実験モデルとしてマウスを用いて4種類の新規アジュバント候補を比較した。免疫誘導能および抗腫瘍効果から、臨床研究で使用する新規アジュバントを決定した。 また、理論的補強のための抗腫瘍効果の確認ならびに作用機序の解析を行なった。</p> <p>研究開発項目②「大腸癌ペプチドワクチン臨床研究の実施」 従来の IFA アジュバントを用いて大腸癌ペプチドワクチン臨床研究を立ち上げ、複数のプロトコールでの癌ペプチドワクチン療法を開始した。また研究開発項目①により決定した新規アジュバントによる臨床研究も開始した。 安全性の評価について、現時点で癌ペプチドワクチンが原因として考えられた Grade3 以上の重篤な全身有害事象は認めていない。 癌ペプチドワクチン療法は、従来の抗がん剤療法とは全く異なる作用機序を持つため新しい評価方法を確立する必要があることが FDA ガイダンスにも示されているが、現在臨床効果の評価法を探索するため、あらゆる可能性を考慮している。 また、研究開発項目③および④において使用する末梢血単核球(PBMC)と血清のサンプルを集積し測定を実施している。</p> <p>研究開発項目③「新規アジュバントペプチドワクチンによる免疫反応解析のためのペプチド特異的免疫反応かつ生体内抗腫瘍免疫反応の評価技術の開発」 抗原ペプチド特異的な T 細胞レセプターを持つ CTL の検出方法についての検証、及び Regulatory T 細胞および CD8 分画の細胞集団のフローサイトメーターによる測定系を確立した。 現在、研究開発項目②で実施している臨床研究で採取しているワクチン投与前、ワクチン投与後の PBMC を集積中である。IFA をアジュバントとして用いたプロトコールでのサンプルについて測定中である。</p> <p>研究開発項目④「ワクチン患者特異的免疫反応の網羅的評価技術の開発」 ワクチン患者の特異的免疫能評価を目的とした血清中のサイトカイン・ケモカイン測定方法を、マルチプレックスサスペンションアレイ解析に決定した。また、網羅的遺伝子の発現評価を目的とした、遺伝子発現解析方法を、リアルタイム PCR 解析により実施することを決定した。 網羅的評価技術確立の為に、研究開発項目②で実施している臨床研究で採取したワクチン投与前、ワクチン投与後の PBMC および血漿を集積した。現在、測定を実施中である。</p>	
	投稿論文	「査読付き」0件、「その他」0件
	特許	「出願済」0
	その他の外部発表 (プレス発表等)	0件
IV. 実用化、事業化の見通しについて	<p>本事業は、癌ペプチドワクチン実用化のための探索的試験である。臨床研究を通じて新規アジュバントによる効果の検証、臨床的有効性の評価基準の探索など、多角的な情報収集を実施するものである。本事業で得た情報および開発された技術は、癌ペプチドワクチンの製品化にむけた検証的試験に有用であり、短期間での実用化、製品化を可能にする。</p>	
V. 基本計画に関する事項	作成時期	平成19年 6月 制定
	変更履歴	平成20年 7月 改訂 (プログラム名の改訂)

参考資料 1 評価の実施方法

評価委員会について

1. NEDO における研究評価の位置付けについて

平成15年10月、独立行政法人として新たにスタートしたNEDOは、全ての事業について評価を実施することを定め、不断の業務改善に資するべく評価を実施しています。

研究評価は、その実施時期により、事前評価、中間評価、事後評価及び追跡調査・評価に分類されます。(図1)

NEDOでは、研究開発マネジメントサイクル(図2)の一翼を担うものとして研究評価を位置付け、評価結果を事業の資源配分、事業計画等に適切に反映させることにより、事業の加速化、縮小、中止、見直し等を的確に実施し、「成果を挙げるNEDO」、「利用しやすいNEDO」の実現を目指しています。

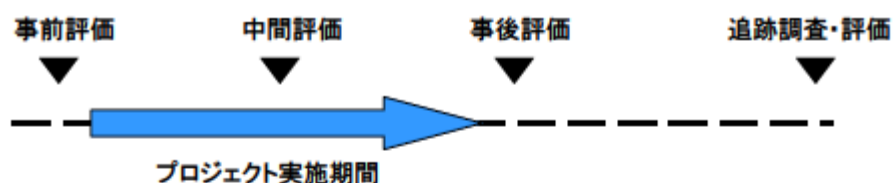


図1 研究評価の実施時期

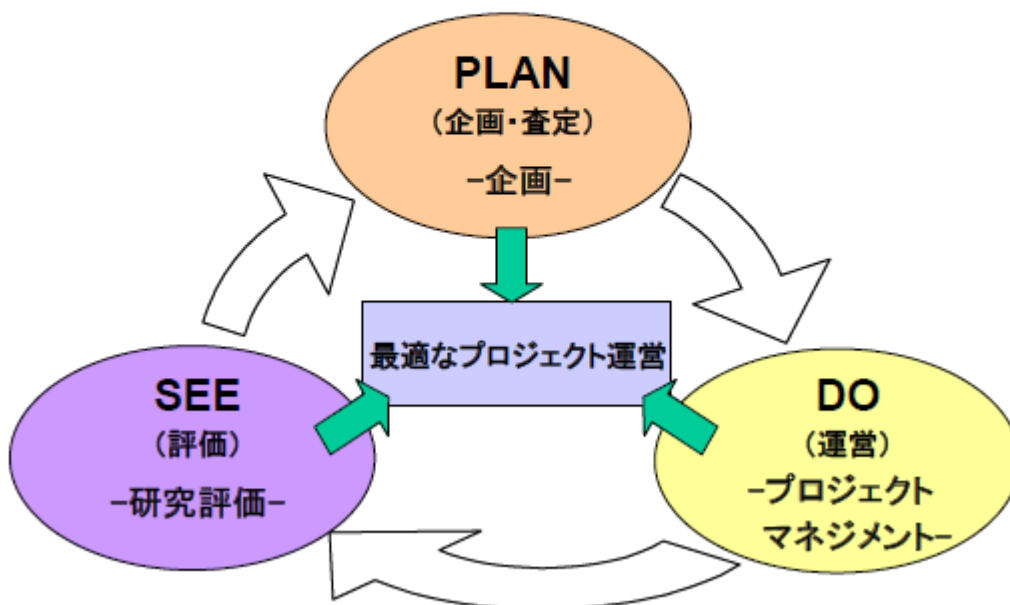


図2 研究開発マネジメントサイクル概念図

2. 研究評価の目的

NEDO では、次の3つを目的として掲げ、研究評価を実施しています。

- (1) 業務の高度化等の自己改革を促進する。
- (2) 社会に対する説明責任を履行するとともに、経済・社会ニーズを取り込む。
- (3) 評価結果を資源配分に反映させ、資源の重点化及び業務の効率化を促進する。

3. 研究評価の共通原則

研究評価の実施にあたっては、次の5つを共通原則としています。

- (1) 評価の透明性を確保するため、評価結果のみならず評価方法及び評価結果の反映状況を可能な限り被評価者及び社会に公表する。
- (2) 評価の明示性を確保するため、可能な限り被評価者と評価者の討議を奨励する。
- (3) 評価の実効性を確保するため、資源配分及び自己改革に反映しやすい評価方法を採用する。
- (4) 評価の中立性を確保するため、可能な限り外部評価又は第三者評価のいずれかによって行う。
- (5) 評価の効率性に留意するため、研究開発等の必要な書類の整備及び不必要な評価作業の重複の排除等に努める。

4. 研究評価の種類

NEDO では、事業の規模、目的、内容及び性格に応じて、研究評価を行っています。

研究評価は、次の種類に大別されます。また、それぞれ、評価の実施時期により、① 事前評価、② 中間評価、③ 事後評価、④ 追跡調査・評価があります。

【プロジェクト評価（制度を除く）】

NEDO が自ら定めたプロジェクト基本計画に基づき実施する研究開発事業に係る評価。

【制度評価】

研究開発内容を定期的に公募・選定して実施する研究開発事業に係る評価。

なお、制度下で実施される各研究テーマ（個別テーマ）についても、評価を実施しています。

5. 今回の評価について

「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発／橋渡し促進技術開発（創薬技術及び診断技術分野）」は、「制度」に分類されています。今回の評価は、「個別テーマについての中間評価」です。個別テーマの中間評価の作業フローを図3 に示します。

個別テーマに関する評価の評価事務局は、推進部署であるバイオテクノロジー・医療技術開発部となります。また、評価を実施するに際しては、研究評価広報部と連携をとって進めています。（図4）

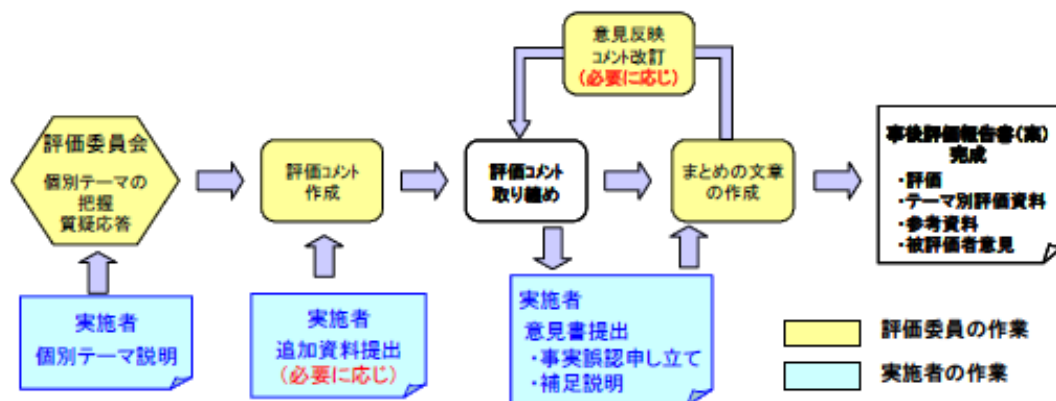


図3 個別テーマの事後評価の作業フロー

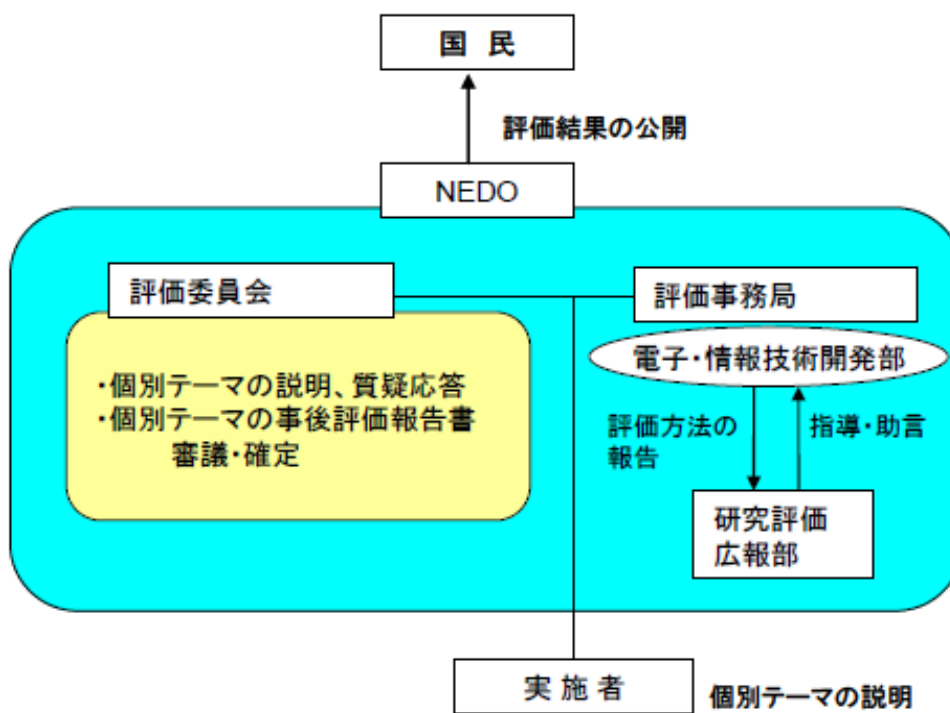


図4 制度に関する評価の実施体制

評価項目・評価基準および評点法について

1. 評価項目・評価基準について

評価項目[1] 研究開発成果について

(1) 中間・最終目標の達成度

- ・ 成果は目標値をクリアしているか。
- ・ 探索的臨床研究に入っているか。まだの場合、事業期間内に入りそうか。
- ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。

(2) 成果の最終目標の達成可能性

- ・ 最終目標を達成できる見込みか。
- ・ 最終目標に向け、課題とその解決の道筋が明確に示されており、かつそれは妥当なものか。

評価項目[2] 実用化、事業化の見通しについて

(1) 知的財産権等の取得、標準化の取り組み

- ・ 知的財産権等の取扱は事業戦略、または実用化計画に沿って国内外に適切に行われており、今後の戦略も適切か。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、得られた研究開発の成果に基づく国際標準化に向けた提案等の取り組みが適切に行われているか。

(2) 事業化までのシナリオ

- ・ コスト、競合技術との比較等を踏まえ、事業化へ向けた体制、シナリオの見通しが立っているか。
- ・ 成果の受取手に対して適切に成果を普及しているか（学会、論文等による専門家への成果の普及、および一般に向けての情報発信）。

2. 評点法について

(1) 評点法の目的、利用

- ① 評価結果を解りやすく提示すること
- ② テーマ別評価報告書を取りまとめる際の議論の参考
- ③ テーマ別評価報告書を補足する資料
- ④ 制度評価の成果軸における評価に反映

(2) 評点方法

① 評点の付け方と判定基準

- ・ 各評価項目について4段階（A（優）、B（良）、C（可）、D（不可））で評価する。

- ・判定基準は以下のとおり。考慮事項を踏まえ、各判定基準に沿って評価項目毎に評点付けを行う。

判定基準

評価項目[1] 研究開発成果について		
・計画を上回る	→A（優）	考慮事項 (1) 中間・最終目標の達成度 (2) 成果の最終目標の達成可能性
・ほぼ計画どおり	→B（良）	
・計画に達していない（要計画の修正）	→C（可）	
・中止すべき	→D（不可）	
評価項目[2] 実用化、事業化の見通しについて		
・計画を上回る	→A（優）	考慮事項 (1) 知的財産権等の取得、標準化の取り組み (2) 事業化までのシナリオ
・ほぼ計画どおり	→B（良）	
・やや遅れが見られる	→C（可）	
・見通しが立っておらず中止すべき	→D（不可）	

② 評点法実施のタイミング

- ・各委員へ評価付けを依頼する。
- ・テーマ別評価報告書（案）を確定する前に評点結果を委員に提示し、評点の確認及び修正を依頼する。
- ・テーマ別評価報告書（案）の確定に合わせて、評点の確定を行う。

③ 評価結果の開示

- ・委員の最終的な評価点を、A = 3点、B = 2点、C = 1点、D = 0点で数値化し、委員の平均点を各評価項目の評点とし、評点法による評点結果として公表する。
- ・評点法による評価結果の開示については、評点のみが一人歩きすることのないよう慎重に対応する。

評価報告書の構成

評価報告書の目次

下記目次の第1章を委員会でまとめる。

目次

はじめに

自主中間・事後評価委員会名簿

自主中間・事後評価委員会審議経過

評価概要

自主中間・事後評価委員会におけるコメント

第1章 評価

- 1.1 アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いたデュシェンヌ型筋ジストロフィーオーダーメイド医療を産業化するシステムの確立
- 1.2 臓器線維症に対する VA-ポリマー-siRNA を用いた新規治療法の開発
- 1.3 ヘルパーT細胞を中心とした革新的免疫治療法の開発するシステムの確立
- 1.4 癌特異的抗原受容体改変T細胞の輸注とがんワクチンによる複合的がん免疫療法の研究開発
- 1.5 自然免疫を刺激する次世代トラベラーズマラリアワクチンの開発
- 1.6 アルツハイマー病の根本治療を目指した新規治療法の研究開発
- 1.7 マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発：薬物動態・薬効の定量的予測技術を基盤として
- 1.8 血管内皮細胞選択的ナノDDS技術開発を基盤とする革新的低侵襲治療的血管新生療法の実現のための橋渡し研究（ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の研究開発）
- 1.9 Onco antigen を標的とした新規癌ペプチドワクチンの製品化を短期間に実現化する臨床研究技術の開発

第2章 評価対象テーマの内容

- 2.1 アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いたデュシェンヌ型筋ジストロフィーオーダーメイド医療を産業化するシステムの確立

.....

参考資料

1. 評価の実施方法
2. 基本計画

2. 第1章のまとめ方

各個別テーマ毎に以下のように各委員の評点、及びコメントを取りまとめる。

第1章の取りまとめ方の例（案）

例：

1.1 ○○○○○の研究開発

実施者： ○○

評価項目	平均値
(1) 研究開発成果について	
(2) 実用化、事業化の見通しについて	

総合評価

評価委員の意見を取りまとめて作成した文章。10行程度。

研究開発成果に関する評価

(肯定的意見)

各委員の生の意見（無記名）

(問題点・改善すべき点)

各委員の生の意見（無記名）

(その他の意見)

実用化、事業化の見通しに関する評価

(肯定的意見)

各委員の生の意見（無記名）

(問題点・改善すべき点)

各委員の生の意見（無記名）



(その他の意見)

参考資料 2 基本計画

(健康安心イノベーションプログラム)

「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発／橋渡し促進技術開発」

基本計画

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 研究開発の目的・目標・内容

(1) 研究開発の目的

本研究開発は、創薬に資する基盤技術の開発、再生医療の確立、医療機器・福祉機器の開発等の手段を適切に組み合わせることによって、健康維持増進、疾患の早期診断、及び適切な治療法の提供を実現し、個の医療を通じた健康寿命の延伸、生活の質の向上を図り、今後、成果に類を見ない少子高齢化が進展する我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会の実現をめざすことを目的とする「健康安心イノベーションプログラム」の一環として実施する。また、本研究開発は、第3期科学技術基本計画 分野別推進戦略（ライフサイエンス分野）における戦略重点科学技術の内、「臨床研究・臨床への橋渡し研究」に位置づけられている。

近年、少子高齢化が進む中、がん、糖尿病、認知症等の成人性疾患等に関する新たな医療技術の開発が望まれており、その実現のためには進展著しい医療分野の多様な要素技術や研究成果を、創薬や、これを支援する解析ツール、診断技術、医療機器等の開発に応用する必要がある。そのためには、迅速な実用化に向け、民間企業と臨床研究機関が一体となって研究開発を行うことが重要である。

そこで、本研究開発では、現場のニーズを掘り起こし、多様な技術分野の研究成果を円滑に医療現場に届けるために、臨床研究成果の開発へのフィードバックを重視しながら、これまで実現できなかった治療・診断効果を発揮する医療技術、特に、患者の負担軽減（QOL向上、低侵襲化、治療期間の短縮等）や医師・看護師等、医療従事者の負担軽減（操作性向上等）に資する技術の汎用化を実現する、新たな医療技術・システムを開発する。また、医療の高度化、個別化に対応した安全性の向上及び医療技術等の実用化の加速を実現する評価技術を開発する。これらの開発により、科学技術の進歩に応じた医療技術の迅速な実用化・普及を図る。

実施に当たっては、ベンチャー等民間企業と臨床研究機関の有機的な連携を実現する。臨床研究機関としては、文部科学省や厚生労働省が整備する橋渡し研究支援拠点や臨床研究機関を含め、橋渡し研究を効果的に実施できる臨床研究機関を活用する。これにより、臨床研究機関の拠点化の促進や機能の充実を通じた我が国の臨床研究基盤の強化に資する。

本研究開発を通じて、臨床研究機関の機能、民間企業と臨床研究機関の連携体制、評価手法等が充実することにより、自律的かつ持続的なイノベーションと研究成果の社会還元が促進されることを期待する。

(2) 研究開発の目標

本研究開発では、上記目的を達成するための研究開発として、橋渡し研究の他、先導研究及びレギュラトリーサイエンス支援のための実証研究を実施する。以下に研究開発の対象フェーズと達成目標を示す。個別研究開発テーマの目標について、採択後に具体的な数値目標を定め、事業全体としては各研究開発テーマの目標を達成することとする。

① 橋渡し研究

新たな医療技術・システムについて、実用化に向けた研究開発、非臨床試験、探索的臨床研究*及び評価技術の研究開発等を行う。

委託事業終了後2年程度で実用化・普及のための臨床研究（治験）を開始できるレベルを委託事業の達成目標とする。

② 先導研究

波及効果及び新規性の高い新たな医療技術・システムについて、その実用化の可能性を見極める研究開発を行う。

委託事業終了後に本格的な橋渡し研究、例えば上記①橋渡し研究に該当する研究フェーズに移行できるレベルを委託事業の達成目標とする。

③ レギュラトリーサイエンス支援のための実証研究

新たな医療技術・システムの迅速な実用化や早期普及に向けた有効性・安全性・品質等評価技術の研究開発を行い、その社会的活用に向けた検証を行う。

委託事業終了後2年程度で評価技術として確立できるレベルを委託事業の達成目標とする。

*探索的臨床研究とは、基礎研究の成果である新規医療技術の有効性を探るための臨床研究をいう。

(3) 研究開発の内容

① 概要

本研究開発の対象とする研究開発テーマは以下の4課題とする。なお、レギュラトリーサイエンス支援のための実証研究については、以下に掲げた課題を含め、幅広い医療技術への適用が可能な、有効性・安全性等評価技術を対象とする。

a) 創薬技術

新たな効果・効用の実現、副作用の軽減、効果の制御、個人の特性に配慮した薬剤設計等を可能とする分子標的薬、バイオ医薬、DDS（ドラッグ・デリバリー・システム）、ワクチン等の新たな創薬技術・システムの開発を行い、併せて、当該創薬技術・システムの有効性、安全性・品質等の評価技術の研究開発を行う。

b) 診断技術

疾患の解析及び診断の高度化、診断の簡便化・効率化等を可能とする、バイオマーカー・診断技術・診断機器等の新たな診断技術・システムの開発を行い、併せて、当該診断技術・システムの信頼性・再現性・普遍性の評価、早期普及を図るための標準化等を行う。

c) 再生・細胞医療技術

新たな疾患治療、患者の QOL 向上等を可能とする、再生・細胞医療等技術・システムの開発を行い、併せて、当該再生・細胞医療等技術・システムの有効性、安全性・品質等の評価技術の研究開発を行う。

d) 治療機器

治療における安全性の向上、効率化、低侵襲化、治療効果の高度化等を実現する新たな治療機器・システムの研究開発を行い、併せて、当該治療機器・システムの有効性、安全性・品質等の評価技術の研究開発を行う。

② 対象事業者

本技術開発は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（以下「NEDO 技術開発機構」という。）が、原則本邦の企業、研究組合、公益法人等の研究機関（原則、国内に研究拠点を有していること。ただし、国外企業の特別の研究開発能力、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部分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し、委託により実施する。

研究開発実施者の選定にあたっては、研究開発が 5.（2）②の事項を満たす橋渡し研究拠点等において実施されることと共に、臨床研究者と民間企業並びに多様な分野の研究者が密接に連携して研究開発を行う体制を構築・運営できることを重視する。

③ 研究開発テーマの実施期間及び規模

研究開発テーマ毎の実施期間及び事業費の額は次の通りとする。ただし、実施期間や事業規模の拡大による著しい開発効果が見込まれるものについては、本研究開発の実施期間の範囲内において必要な期間・規模で実施する。なお、実施に当たっては、分担・管理を明確化したうえでの文部科学省や厚生労働省の関連研究事業の積極的な活用を奨励する。

a) 橋渡し研究

テーマ毎の実施期間は 2～3 年程度とする。（委託額：一件につき年間 3 億円程度を上限とする。）

b) 先導研究

テーマ毎の実施期間は 1～2 年程度とする。（委託額：一件につき年間 5 千万円程度を上限とする。）

c) レギュラトリーサイエンス支援のための実証研究

テーマ毎の実施期間は2～3年程度とする。(委託額：一件につき年間2億円程度を上限とする。)

2. 研究開発の実施方式

(1) 研究開発の実施体制

研究開発ポテンシャルの最大限の活用により、効率的な研究開発の推進を図る観点から、研究開発グループ毎に NEDO 技術開発機構が指名する研究開発責任者（テーマリーダー）を置き、その下に研究者を可能な限り結集して効果的な研究開発を実施する。

(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 NEDO 技術開発機構は、経済産業省及び厚生労働省、文部科学省と密接な連携を維持しつつ、プログラムの目的及び目標、並びに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実施する。また、NEDO 技術開発機構に設置する技術委員会等における外部有識者の意見を運営管理に反映させる等を行う。具体的には以下の事項について運営管理を実施する。

① 研究開発テーマの公募・採択

- a) ホームページ等のメディアの最大限の活用等により公募を実施する。また、公募に際しては、機構のホームページ上に、公募開始の1ヶ月前には公募に係る事前の周知を行う。
- b) 機構外部からの幅広い分野の優れた専門家・有識者の参画による、客観的な審査基準に基づく公正な選定を行う。
- c) 公募締切から45日以内での採択決定を目標とし、事務の合理化・迅速化を図る。
- d) 選定結果の公開と不採択案件応募者に対する明確な理由の通知を行う。
- e) 原則、年間一回の採択を実現する。

② 研究開発テーマの評価

NEDO 技術開発機構は、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、外部有識者による厳正な技術評価を年一回実施するとともに、その評価結果を踏まえ必要に応じて研究開発テーマの加速・縮小・中止等見直しを迅速に行う。

3. 研究開発の実施期間

本研究開発の実施期間は、平成19年度～平成23年度までの5年間とする。

4. 研究開発評価に関する事項

本研究開発は「テーマ公募型の事業」として運営し、「制度評価指針」に基づき、原則、内部評価により毎年度、制度評価を実施する。(事後評価を含む。)但し、制度立上げの初年度、翌年度に公募を実施し

ない年度においては制度評価を実施しないこととする。また、評価結果を踏まえ、必要に応じて制度の拡充・縮小・中止等の見直しを迅速に行う。

5. その他の重要事項

(1) 研究開発成果の取り扱い

① 成果の産業化

- a) 受託者は、研究開発テーマから得られる研究開発成果の産業面での着実な活用を図るため、研究開発テーマの終了後に実施すべき取り組みのあり方及び研究開発成果の産業面での活用のビジネスモデルを立案することとする。また、上記の立案した取り組みのあり方及びビジネスモデルについて、研究開発の進捗等を考慮して、研究開発テーマ期間中に必要な見直しを行うこととする。
- b) 受託者は、上記 a) で立案した取り組みとビジネスモデルを研究開発テーマ終了後、迅速に実用化へ結びつけるために、円滑な臨床研究（治験を含む）への展開に努め、成果の産業面での活用を目指すものとする。

② 標準化への取り組み

本研究開発からの新規医療、診断を世界標準とするため、医療技術及び評価技術の標準化に向けた取り組み等を併せて行い、実用化の加速に向けた基盤構築を行う。得られた研究開発の成果については、知的基盤整備又は標準化等との連携を図るため、標準化に必要なデータ収集やデータベースへのデータの提供、JIS TS/TR など、国内外の標準化制度へ積極的に提案する。

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、「独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構新エネルギー・産業技術業務方法書」第25条の規定等に基づき、原則として、すべて委託先に帰属させることとする。

(2) 橋渡し研究拠点等について

① 橋渡し研究拠点の活用

本研究開発では橋渡し研究拠点の産業のニーズに応じた体制整備に貢献するべく、これら拠点を積極的に活用する。本研究開発の終了後、橋渡し研究拠点は本研究開発により得られた成果の円滑な医療現場での普及に向けて努力する。また、橋渡し研究を促進に向けて、得られた臨床研究結果の基礎研究へのフィードバック及び民間企業等との多様な橋渡し研究の推進に努めるものとする。

② 橋渡し研究拠点が満たしていることが期待される事項

探索的臨床研究及び治験について一定の実績を有する主導的な機関であり、民間企業等と一体的に研究開発を推進するための施設及び体制が構築されているとともに、探索的臨床研究を適切に行うために必要な施設並びに実施体制が構築されており、一定の実績を有する機関を橋渡し研究拠点とする。

例えば、以下の機能を有する又は有する見込みであることが望ましい。

- a) 民間企業等との共同研究スペース等、円滑に民間企業と連携するための施設及び体制（関連規定等）が整備されている。
- b) 創薬技術、再生・細胞医療については、GMP（Good Manufacturing Practice）準拠または同等の施設で製造した製剤の調達及び受け入れが可能である。
- c) 倫理審査委員会またはこれと同等の組織を有し、臨床研究に対して積極的かつ透明性の高い運営を実施している。
- d) 臨床研究を管理、モニタリングする当該研究実施者とは独立した監査部門又は監査機能を有している。
- e) 臨床研究に関する有害事象等に対し、迅速かつ適切に対応できる体制が構築されている。
- f) 臨床結果を解析・評価・報告する能力を有している。
- g) 臨床プロトコール作成などの臨床研究の支援機能等を有している。
- h) 円滑、且つ適切に患者をリクルート出来る実施体制を構築している。

等

* 文部科学省並びに厚生労働省が実施する予定の次の事業により整備される、橋渡し研究拠点の活用を推奨する。なお、独自の活動により上記の事項を満たす体制整備がなされている橋渡し研究拠点も積極的に活用する。

「橋渡し研究支援形成プログラム」文部科学省研究振興局ライフサイエンス課

「臨床研究基盤整備推進研究」厚生労働省医政局研究開発振興課

「治験拠点病院活性化事業」厚生労働省医政局研究開発振興課

（3）基本計画の変更

NEDO 技術開発機構は、研究開発内容の妥当性を確保するため、社会・経済的状況、内外の研究開発動向、政策動向、プログラム基本計画の変更、第三者の視点からの評価結果、研究開発費の確保状況、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。

（4）根拠法

本研究開発は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第15条第1項第2号に基づき実施する。

(5) 関連指針の遵守

当該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13年 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号倫理指針、平成16年12月28日全部改正、平成17年6月29日一部改正)、「臨床研究に関する倫理指針」(平成16年 厚生労働省告示第459号、平成16年12月28日全部改正)、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」(平成16年文部科学省、厚生労働省告示第1号平成14年3月27日、平成16年12月28日全部改正)、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(平成18年厚生労働省告示 第425号 平成18年7月3日)等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12月24日製局第1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19年6月制定

(2) 平成20年7月、イノベーションプログラム基本計画の制定により、「(1) 研究開発の目的」の記載を改訂。