



独立行政法人
医薬基盤研究所

独立行政法人 医薬基盤研究所
厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会
研究開発及び生産流通部会参考資料

National Institute of Biomedical Innovation



平成 25 年 7 月 19 日(金)



NIBIO

参考資料 1

「ワクチン、アジュバント等医薬品の
研究開発における医薬基盤研究所の役割」
についての関連資料

関連資料

- －今後期待されるワクチン開発技術
- －ワクチン開発研究の現状と規制動向および8つの提言
- －グローバルなワクチン開発研究ファンド
- －外国における国立(国際)ワクチン研究所とその開発研究のストラテジー(米国、韓国)

今後期待されるワクチン開発技術(例)

- 抗原探索、製剤化技術
 - － VLP, 核酸(DNA、RNA)、長鎖ペプチド
- アジュバント
 - － 粒子アジュバント、低分子(可溶性)アジュバント
 - － 遺伝子アジュバント、DDSアジュバント
 - － DAMPs(宿主由来アジュバント因子)の誘導技術
- デリバリー、ベクター
 - － 組み換えウイルス(生ワクチン、不活化全粒子)
 - － 新規投与経路(経口、経鼻、経皮、点眼等)
 - － 新規投与ツール(痛くない針、エレクトロポレーション)
- 新規ワクチン評価系
 - － 有効性サロゲートマーカー、安全性バイオマーカー等

HSレポートNo. 66 規制動向調査報告書

ワクチン(感染症、がん、アルツハイマー病など) の開発の現状と規制動向

—予防医療と疾病治療の新たな展開に向けて—

平成21年4月22日

ヒューマンサイエンス振興財団(JHSF)
規制動向調査WG2008

8つの提言(HSレポートNo. 66 規制動向調査報告書)

- 1) 国の総合的な予防接種政策の策定とその政策推進のための、ワクチン行政所管部署の機能、連携の強化を
- 2) ワクチン承認審査に係る人材増員と海外交流推進を通じた審査体制の充実を
- 3) ワクチンに係わる国際共通ガイドラインの早期制定と、国際的な潮流に合わせた予防接種制度への改善を
- 4) 予防接種の安全性情報が適切に収集され迅速に安全対策に反映されるワクチンビジランス制度の整備を
- 5) 生物学的製剤基準の国際標準化と国家検定のあり方の再検討を
- 6) ワクチン研究開発推進のための環境整備を
- 7) 感染症予防ワクチンに関する、国民への啓発と意識変革の推進を
- 8) ワクチン産業界も自らの変革と活性化の推進を

グローバルなワクチン開発研究ファンド(支援)

(順不同、国益優先のものもあり)

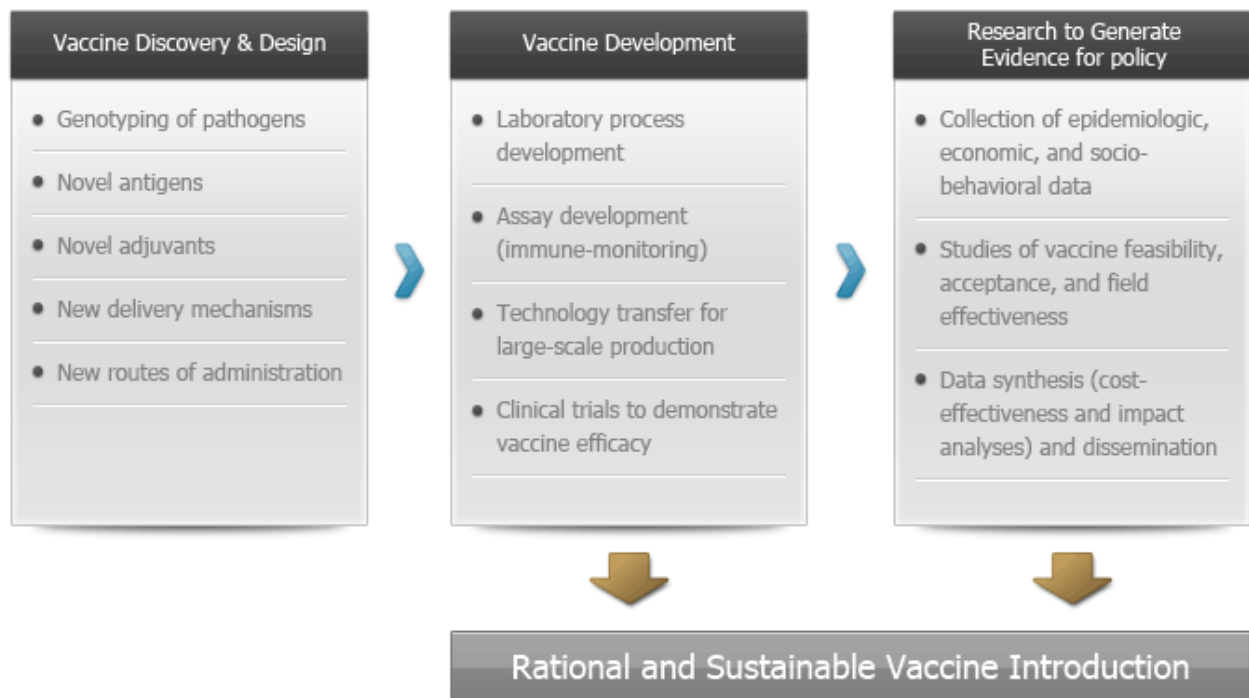
- NIH (USA)
- Wellcome Trust (UK)
- Bill & Melinda Gates Foundation (USA)
- International AIDS Vaccine Initiative (IAVI)(USA)
- Malaria Vaccine Initiative at PATH (Washington, DC)
- GAVI (Geneva, Washington DC)
- DNDi (Geneva)
- European Vaccine Initiative's (EVI)
- GHIT (Japan)

韓国 国際ワクチン研究所

The International Vaccine Institute (IVI)

- 韓国政府、WHO、Gates財団などのサポートを受け、97年に設立。
- 安価な経口コレラワクチンの開発や舌下ワクチンのコンセプトなどの成果
- 本来は日本にあっておかしくない国連関連ワクチン研究施設
– Brief History (ホームページから)
 - In mid 90's, The United Nations Development Programme (UNDP) proposed the formation of the International Vaccine Institute, which was approved in Kyoto, Japan; and following [a competitive bid](#), the UNDP Site Selection committee recommended that IVI be based in the Republic of Korea.

IVI's 'bench to field' approach for vaccine R&D (IVIのホームページより)



米国NIH ワクチン研究所(VRC)

- Vaccine Research Center (VRC)はNIH,NIAIDにおけるワクチン開発研究に特化した研究施設
- 感染症のうち、HIV, influenza, Ebola/Marburg ウイルスにターゲットを絞っている

掲げているプロジェクト

- Global HIV Vaccine Development
- Ebola/Marburg Vaccine Development
- Influenza Vaccine Development

VRC

- **Mission Statement**

- The mission of the Vaccine Research Center (VRC) is to conduct research that facilitates the development of effective vaccines for human disease. The primary focus of research will be the development of vaccines for AIDS.

- **Goals**

- The Vaccine Research Center at the National Institutes of Health (NIH) will conduct research that facilitates the development of effective AIDS vaccines. Activities in the Center will include:
 - Basic research to establish mechanisms of inducing long-lasting protective immunity
 - The conception, design, and preparation of vaccine candidates for HIV and related viruses
 - Laboratory analysis, non-clinical evaluations, and clinical trials of such candidates
 - The VRC will conduct a comprehensive program of research on the NIH intramural campus and work with scientists in academic, clinical, and industrial laboratories through a program of national and international collaborations.
 - The VRC will actively seek industrial partners for the development, efficacy testing, and marketing of vaccines and focus the development of new methodologies and training opportunities that will benefit all HIV vaccine researchers. The potential scientific advances, methodologies, and resources will also provide the basis for research on vaccines for other diseases.

参考資料 2

各プロジェクトの 平成 24 年度の成果概要

参考資料

各プロジェクトの平成24年度の成果概要

アジュバント開発プロジェクト

成果

アジュバント開発プロジェクト 平成24年度

新規核酸アジュバント（ヒト型TLR9リガンドCpGODN:K3）の臨床開発研究がAcademic research organization (ARO)を活用した

医師主導型治験第1相を開始するに至った。

ヒト型CpGODN(K3)をアジュバントとしたマラリアトラベラーズワクチンの前臨床試験を終了。PMDA治験前相談を平成24年3月29日に終え、12月大阪大学医学部附属病院のIRB、1月にPMDAに治験届、2月より治験(スクリーニング)を開始した。平成25年度中に医師主導型治験終了予定。

本治験は

- 1)核酸合成ベンチャー企業のジーンデザインによる日本初のGMP核酸アジュバントを使用した。
- 2)日本初の国産核酸アジュバントの臨床試験、First-in-human trialである。
- 3)大阪大学初の健常人に対する医師主導型治験である。

*** 上記の成果を受けて、マラリアワクチンに加え、日本で開発予定の肺炎球菌ワクチン、インフルエンザワクチン、ガンワクチンにおいても、ヒト型CpGODNを添加したワクチンの開発を目指した前臨床試験にむけ共同研究を予定している(一部すでに開始)。

次世代の免疫医薬として期待されるアジュバントの開発研究(有効性)及び審査行政(安全性)に寄与するバイオマーカー探索可能なデータベースを構築する。このプロジェクトは医薬基盤研究所5つのプロジェクト(アジュバント開発P、トキシコゲノミクスP、バイオインフォーマティクスP、ワクチンマテリアルP、霊長類センター)が主となる

日本ならではの高品質で安全なアジュバントの創製へ

アジュバント有効性マーカーの必要性

- ワクチン医療による予防医学の普及は医療費削減につながり、アジュバントはコスト削減に寄与
- そのため感染症、ガン、アレルギーワクチンへのアジュバントの開発研究は世界的な競争に
- しかし、他の創薬(低分子医薬、抗体医薬)に比べ、アジュバントの有効性指標は未開拓分野

アジュバント安全性マーカーの必要性

- 外資のアジュバント付与新型インフルワクチンの導入などによるアジュバントの安全性への社会的関心の高まり
- 日本の産学官連携や支援、そして審査行政の立ち遅れ
- アジュバントの安全性に関する有効な指標の不足

日本発の次世代アジュバント創薬

アジュバント開発企業との有効性指標、免疫制御バイオマーカーの検索

**アジュバント開発研究
産学官コンソーシアム**

認可済み、臨床試験中、開発中のアジュバントによるヒト細胞、マウス個体の生物反応を総合的に解析したデータベースを構築

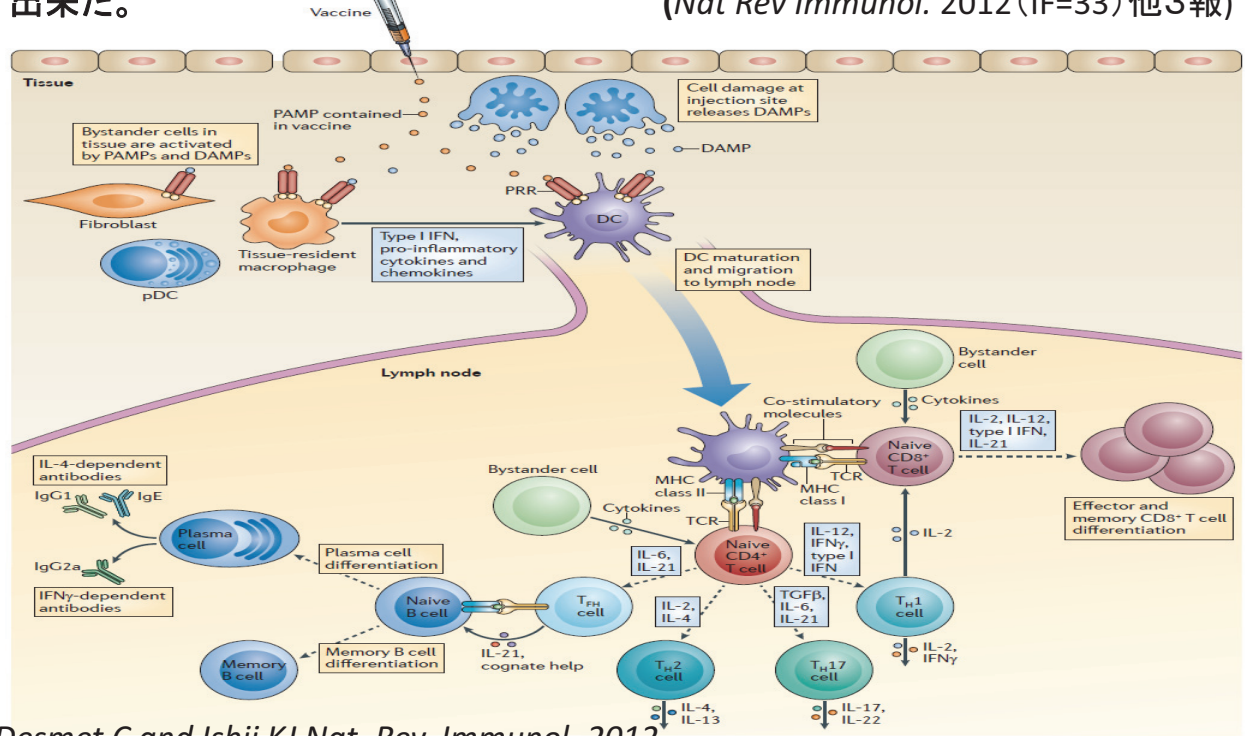
検定、審査機関との評価法バリデーション

アジュバント安全性評価法の確立

成果2; 次世代アジュバントの開発(新規シーズ)

- 第2世代(抗原提示細胞をターゲットとするDDS機能を付加した)TLRリガンドアジュバント
 - インフル、ガンワクチン等での高い効果確認済み
 - GMPロットによる前臨床(CMC, POC)準備段階
- 新規アジュバントのIn vitro, In vivoスクリーニングによる候補分子同定(核酸約20、低分子3、粒子(高分子)3)
 - 既に厚生労働省認可済み添加剤 ベータシクロデキストリンの高いアジュバント効果(インフルワクチン)と安全性確認(IgEが出ない)
 - 上市寸前の低分子薬(DMXAA)のアジュバント効果、メカニズム解明
- 導入のものも含めたアジュバント候補のうち、アジュバント機能解析済み(3)、新規メカニズム解明(2)、サル、フェレットによるPOC(2)
 - 一部すでに動物ワクチン用のアジュバントとして企業導出
 - 企業との共同研究中(5件)、開始予定(3件)

成果3：過去数年各種ワクチンアジュバントの作用機序を解明した結果 (Nature, Science Trans Med, Nat Med, Immunity, Cell Host Microbe等)、その知見や知識を応用したイノベーションが可能であることを総説などで提唱し世界に発信することが出来た。
(Nat Rev Immunol. 2012 (IF=33) 他3報)

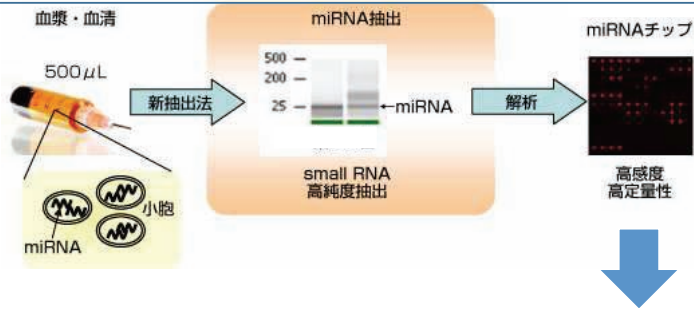


Desmet C and Ishii KJ Nat. Rev. Immunol. 2012

Nature Reviews | Immunology

**アジュバントデータベースプロジェクト指定研究
H24年度成果；血清バイオマーカーとしての
マイクロRNA網羅的解析実験系の構築**

グループ分け	抗体上昇 (HI>=16)	
	あり	なし
発熱 38°C~	あり	G1 G2
	なし	G3 G4

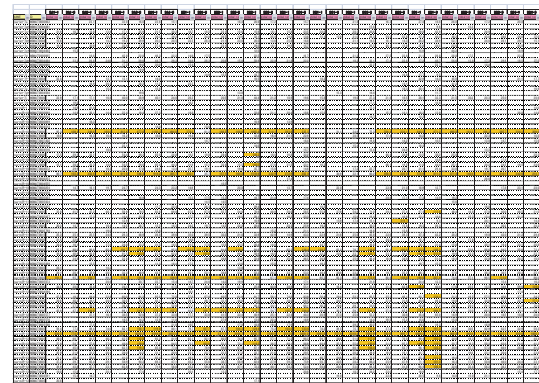


発熱因子となるバイオマーカー

――> **副作用の新たな評価法**

免疫原性のバイオマーカー

――> **有効性の新たな指標**



予測のつかないインフルエンザパンデミックに即応できる新たなワクチンデザインを構築する

インフルエンザウイルス
A型144種類 (HA 16種類、NA 9種類)

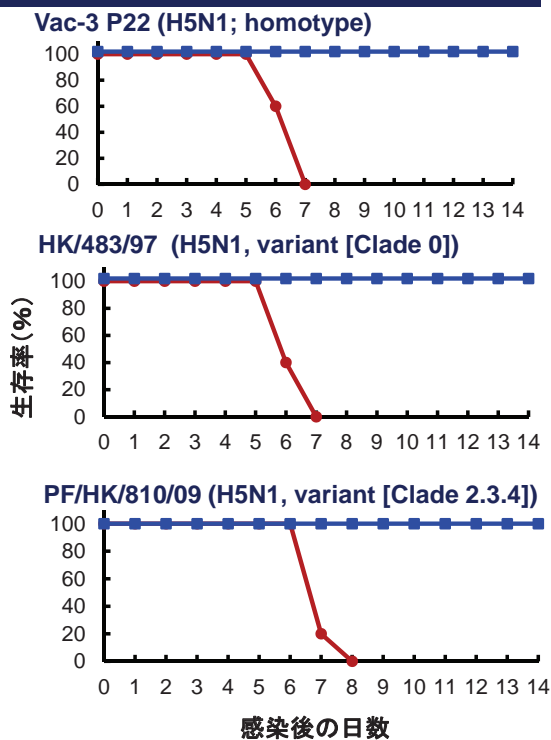
北大の喜田宏博士らが整備した144種類のインフルエンザAウイルスライブラリーを用いてワクチン用種ウイルスを作成、保存する

新たなインフルエンザパンデミックが発生したときにその原因ウイルス株に近い保存株を培養細胞により増殖し、ワクチンを作製する

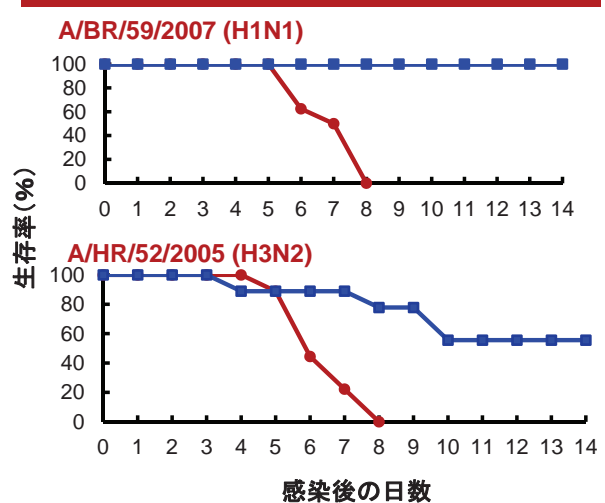
ワクチンの経鼻接種法を用いて交叉防御効果によりウイルスの感染を確実に予防する

不活化全粒子ワクチンの経鼻接種による交叉防御効果

1. 同じ亜型株に対する交叉防御効果



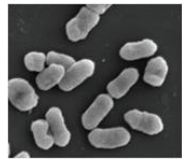
2. 異なる亜型株に対する交叉防御効果



Haredy AM et al, In submission

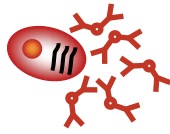
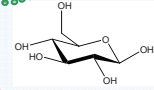
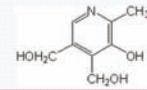
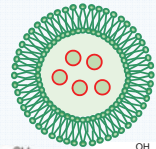
ワクチンの経鼻接種により、異なる亜型株に対する交叉防御効果を誘導した

ワクチンマテリアルプロジェクト研究コンセプト



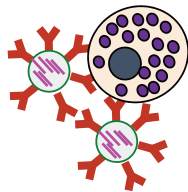
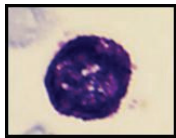
微生物機能を応用した
粘膜ワクチンデリバリー/
粘膜アジュバント開発

免疫制御機能を有する
生理活性脂質や化合物の
創薬/ワクチンへの展開

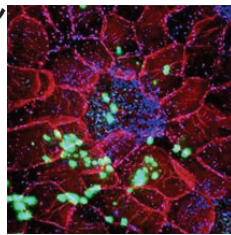


**有効でかつ安全な次世代型粘膜ワクチン/
粘膜免疫調節剤/診断システムの開発**

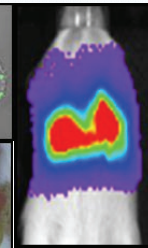
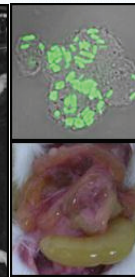
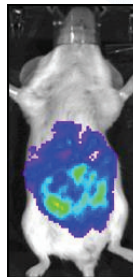
マスト細胞サブセット特異的
抗体ライブラリを用いたワクチン
マテリアルへの展開



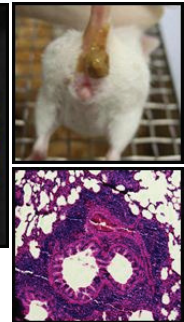
ワクチン
デリバリー



感染症
(サルモネラ、コレラ、ロタウイルス
インフルエンザ、肺炎球菌など)

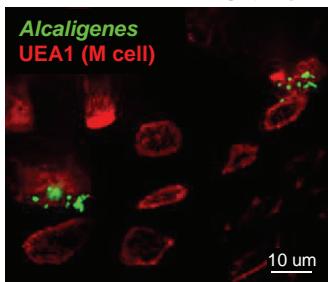


アレルギー
炎症

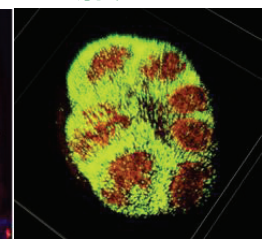
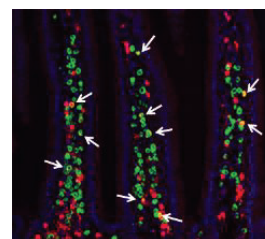


ワクチンマテリアルプロジェクト 2012-2013年の成果

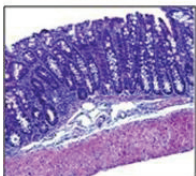
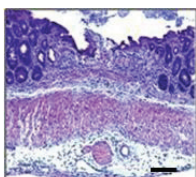
パイエル板標的型Alcaligenesを用いた粘膜ワクチン
デリバリーの有用性と免疫制御メカニズムの解明



パイエル板依存的免疫誘導
ネットワークの解明



ビタミンや核酸、脂質による免疫制御と
ワクチン開発、創薬、診断薬への展開



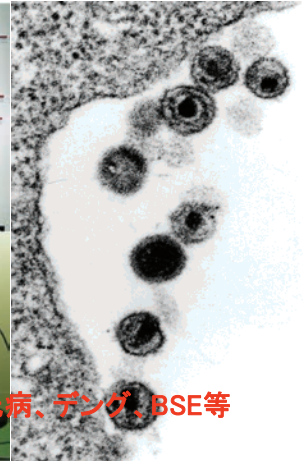
代表的論文

- Kurashima et al, Nat Commun (2012)
- Sonnenberg et al, Science (2012)
- Kunisawa et al, Adv Drug Del Rev (2012)
- Sato et al, Mucosal Immunol (2012)
- Kunisawa et al, Nat Commun (2013)
- Kunisawa et al, Drug Discov Today (2013)
- Otaba et al, J Immunol (in press)など

これらの研究成果は、学術雑誌だけではなく、
Nature Asia-Pacific や**日経バイオテック**を始めと
する国内外のメディアでも取り上げられた。

霊長類医科学研究センター—感染症研究

感染症に対する研究・開発を世界で唯一サル生産から一貫して対応



30年以上かけて作製された高品質ザル、整備された施設、機器、人員などにより厚労行政を支える研究が遂行されている。

・エイズ、マラリア、C型肝炎、ハンセン氏病、デング、BSE等
ワクチン、治療薬の開発

供給



高品質カニクイザル

世界で唯一の繁殖育成系

- 清浄なSPFサルの生産→感染症・医科学研究への貢献
- 個別繁殖・飼育→妊娠時期が明確な個体の研究利用
- ブリーディング履歴の保証→疾患原因の解明に寄与
- 産地国の遺伝的背景を維持→産地により病原菌感受性に違い
- エイジングファームの維持→長寿科学研究への貢献

霊長類医科学研究センター

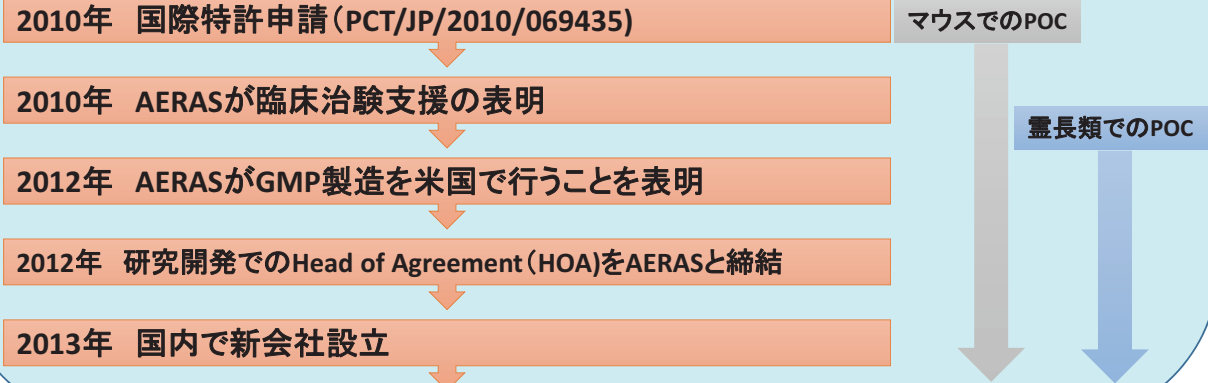
成果：粘膜免疫誘導型新規結核ワクチンの開発

2007年～2011年 知的クラスター「ワクチン臨床開発へ向けた基盤組織の構築」

2008年～2012年 スーパー特区「次世代感染症ワクチンイノベーションプロジェクト」

リバースジェネティクス法により粘膜免疫誘導型ベクター（ヒトパラインフルエンザ2型ウイルス:hPIV2）の作製
抗原組み込みリコンビナントhPIV2(rhPIV2)：結核、インフルエンザ、風疹等

結核ワクチンに焦点を絞り開発



霊長類医科学研究センター 新感染症施設



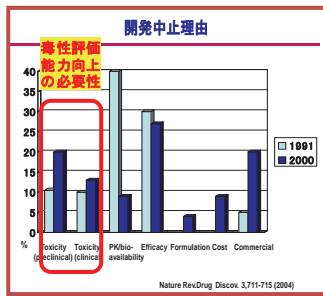
2013年 完成予定 2014年 稼働予定
 建築面積：3,754.27m²
 延床面積：12,131.50m²
 ABSL2：160頭 ABSL3：160頭(空気感染病原体対応100頭)

トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト

創薬および医薬品の安全使用に資する新規安全性バイオマーカーの開発

【背景】

医薬品の開発の効率化のための取組み



新しい毒科学研究分野であるトキシコゲノミクスを応用し、安全性評価能力の向上を目指す。

⇒ 世界最大規模のトキシコゲノミクスデータベースの構築。

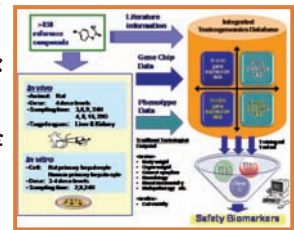
⇒ 各種毒性に係る新規安全性バイオマーカーの開発。

【研究成果】

安全性データベース

① 約170化合物に係る世界最大規模のトキシコゲノミクスデータベース(肝障害、腎障害)の構築を完了し、基盤研HP及びNBDCより公開。

② 引き続き、アジュバントの安全性評価にも応用できるデータベースに発展させるための研究を推進中。(厚労科研指定研究・石井班に参加)



安全性バイオマーカー

肝障害&腎障害関連バイオマーカー

- トキシコゲノミクスデータベースに格納されたデータを用い、先ずインフォマティクス技術により57種のバイオマーカー候補を抽出。
- 上記マーカー候補に対して検証研究を実施し、最終的にトランスクリプトームに基づく36種のバイオマーカーの特定を完了した。

アジュバントの安全性評価に資するバイオマーカー

- トキシコゲノミクスデータベースに格納されたデータを用い、免疫系への影響を評価するマーカー候補1種の抽出を完了した。
- 厚労科研指定研究・石井班において取得された臨床サンプルのmiRNAデータより、発熱および抗体価上昇を予測するマーカーの探索研究を推進中。

研究成果のレギュラトリーサイエンスへの応用を考慮し、随時、PMDAと意見交換会を実施している。

①平成20年3月10日、②平成21年8月10日、③平成24年7月30日

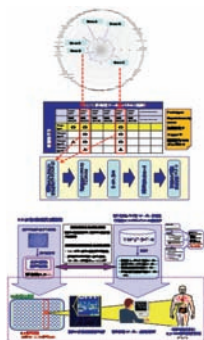
【今後期待される研究成果の応用】

安全性データベース

- ① 類似医薬品候補物質(アジュバント等)の毒性予測
- ② 新規バイオマーカーの抽出
- ③ Drug re-profiling 等

安全性バイオマーカー

- ① 創薬における開発物質の選択/最適化
- ② ヒトでの副作用予測/診断
- ③ ヒト型細胞(iPS等)を用いたin vitro毒性評価系構築における測定エンドポイントの設定 等



創薬支援バイオインフォマティクス研究

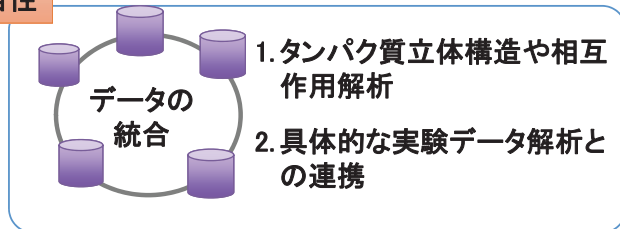
【目標】

疾患の分子機構の解明と新規の医薬品標的候補タンパク質の同定を目指して、バイオインフォマティクス的手法を用いたタンパク質の構造・機能や相互作用の予測を行う

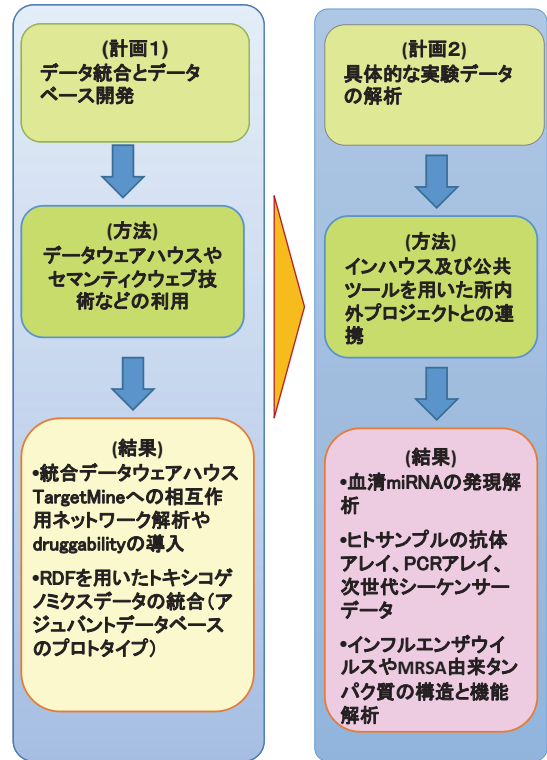
創薬早期におけるターゲットの評価

- 新規ターゲットの発見と評価
- 安全性評価
- 分子メカニズムに基づく創薬戦略の策定

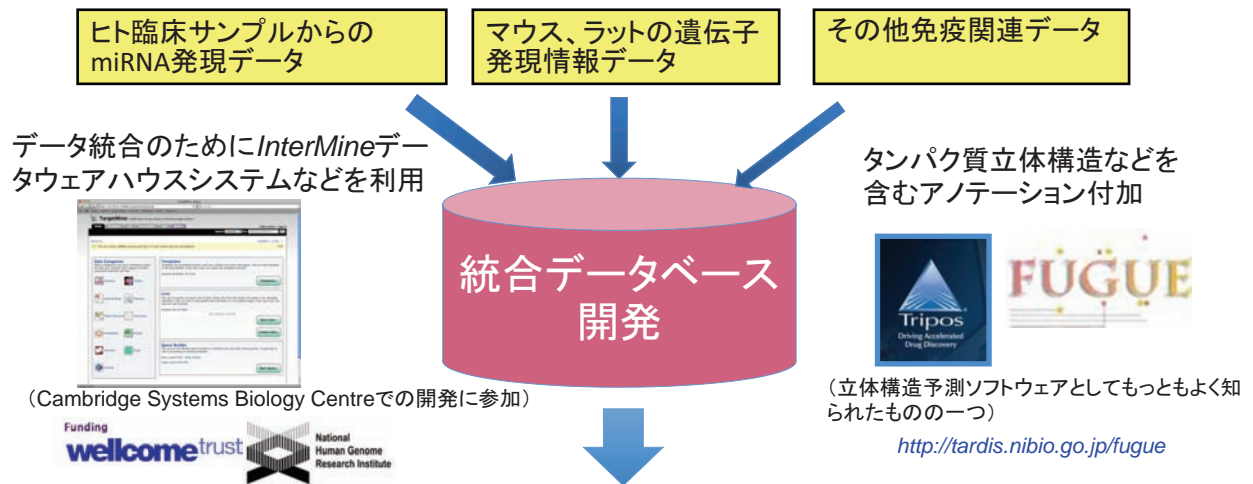
独自性



H24年度の計画・方法・結果

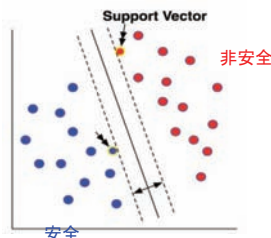
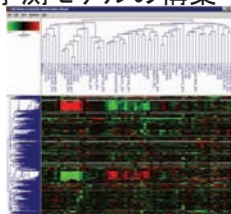


アジュバントデータベースプロジェクト

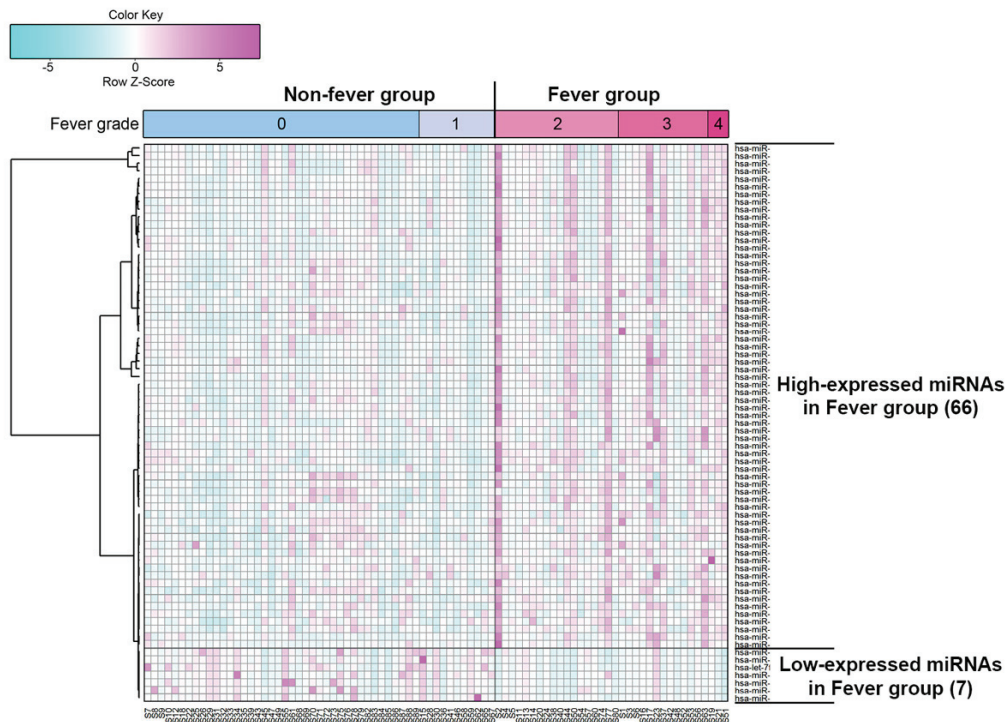


安全性予測システム

機械学習法などを利用した予測モデルの構築

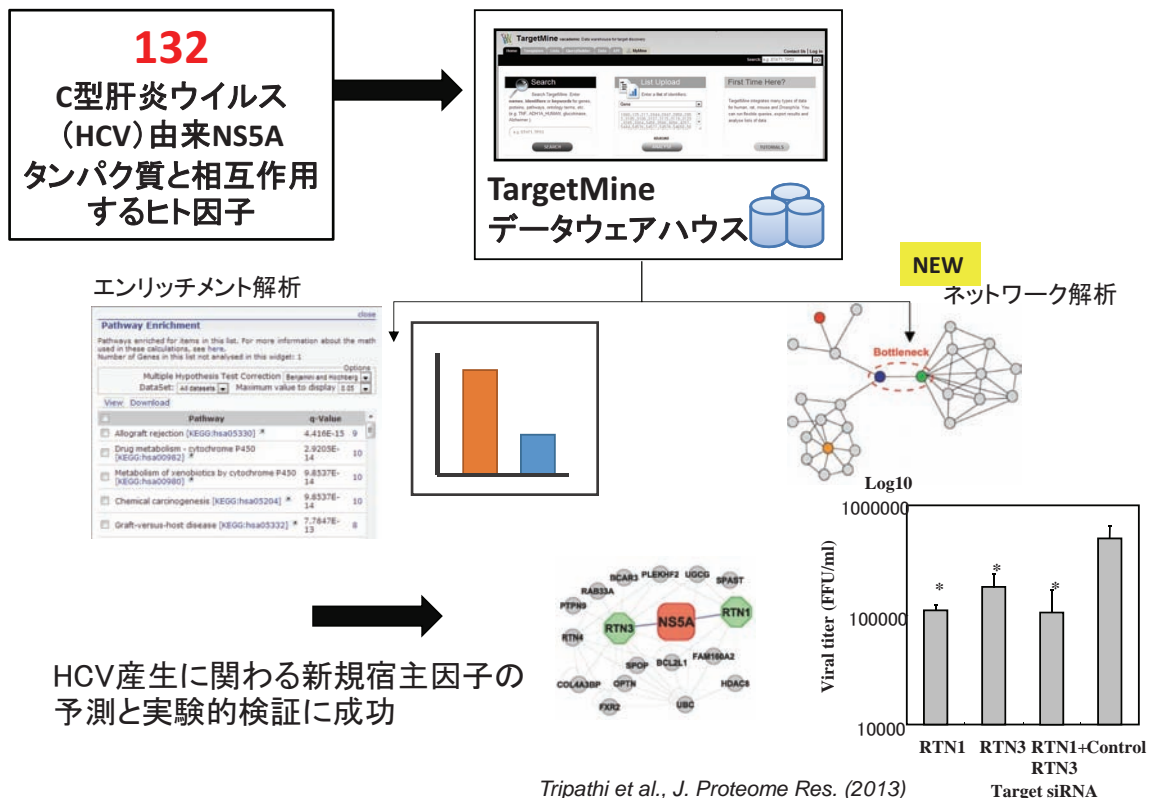


新型インフルエンザワクチン治験から得られた血清中マイクロRNA (miRNA) の網羅的発現解析

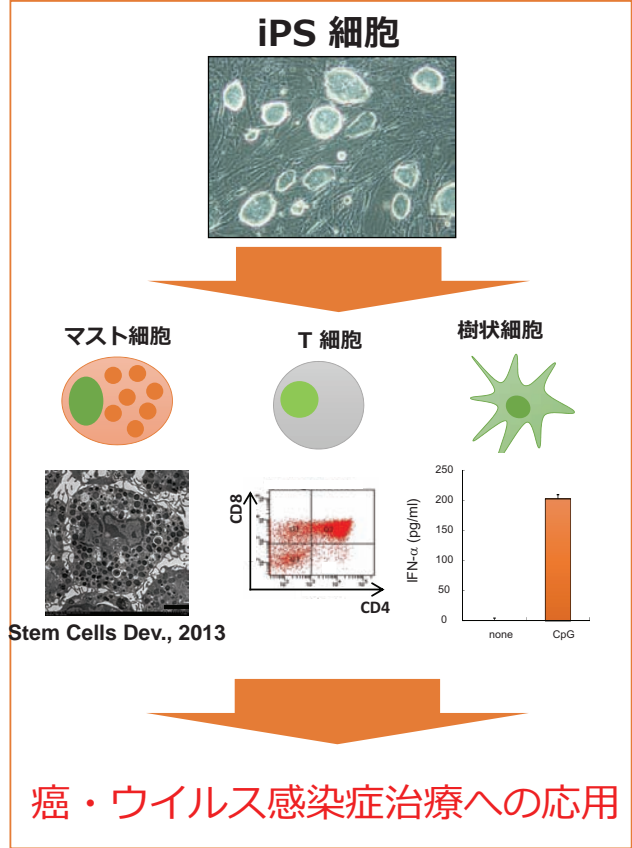
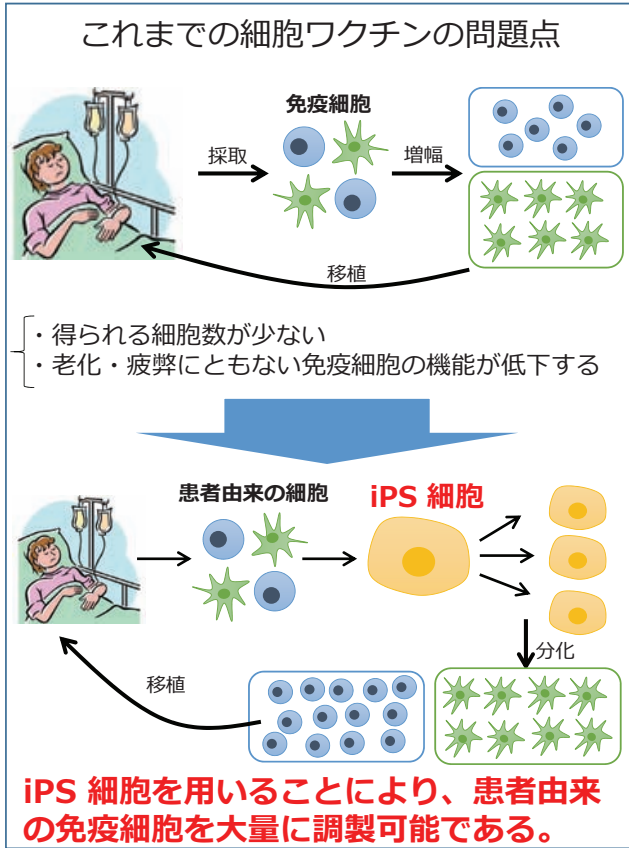


ワクチンの有効性や安全性の予測に寄与するmiRNAを同定した

TargetMineへの相互作用ネットワーク解析やdruggabilityの導入

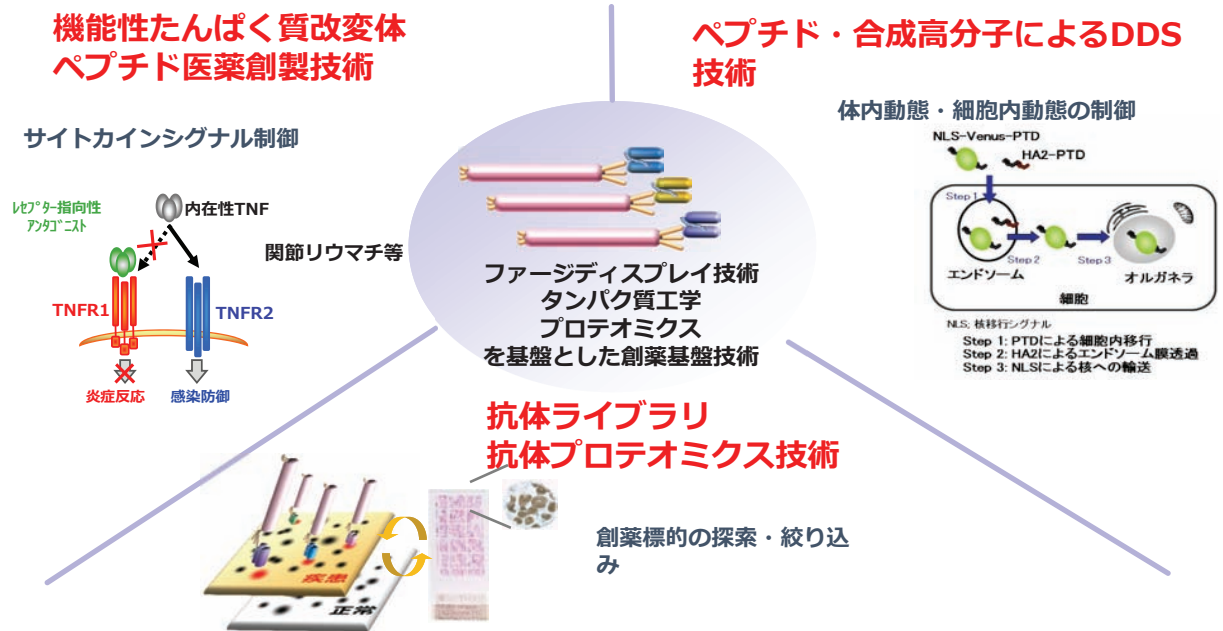


幹細胞制御P;ワクチン開発に向けた iPS 細胞から免疫細胞への分化誘導

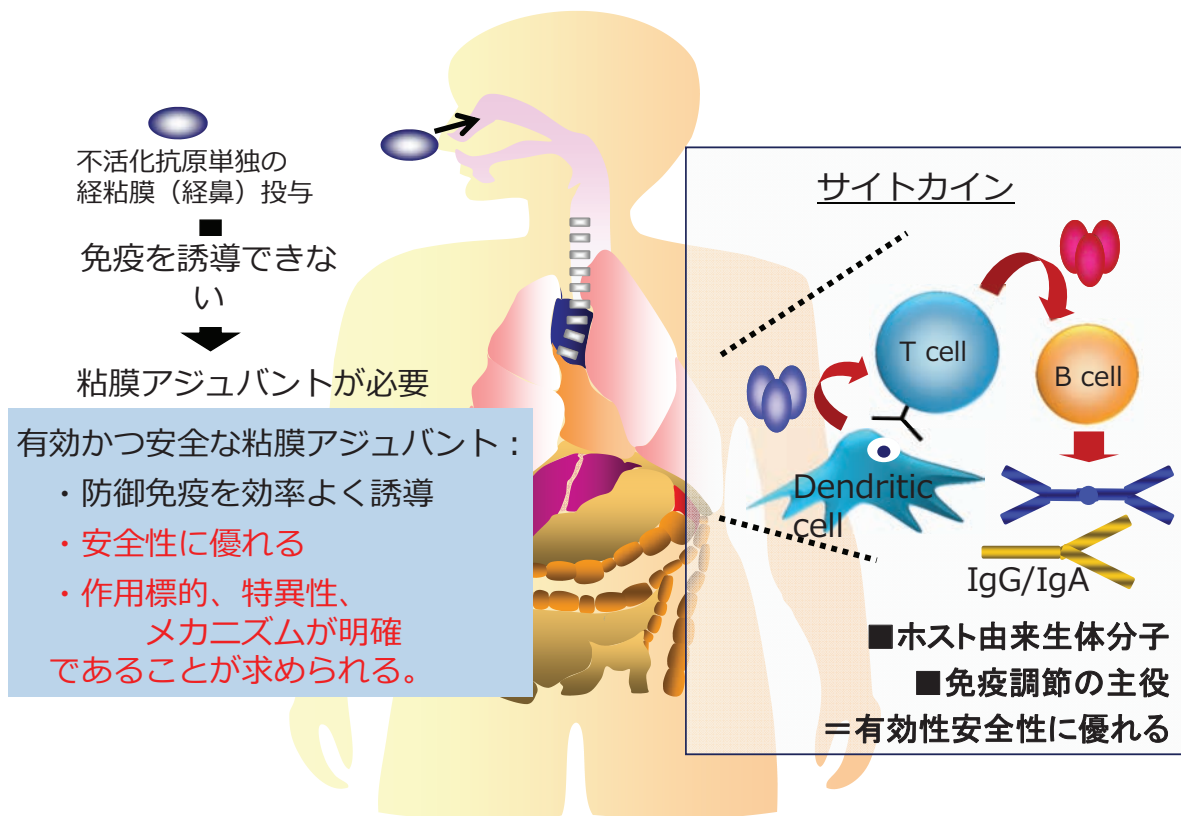


バイオ創薬プロジェクトの創薬基盤技術

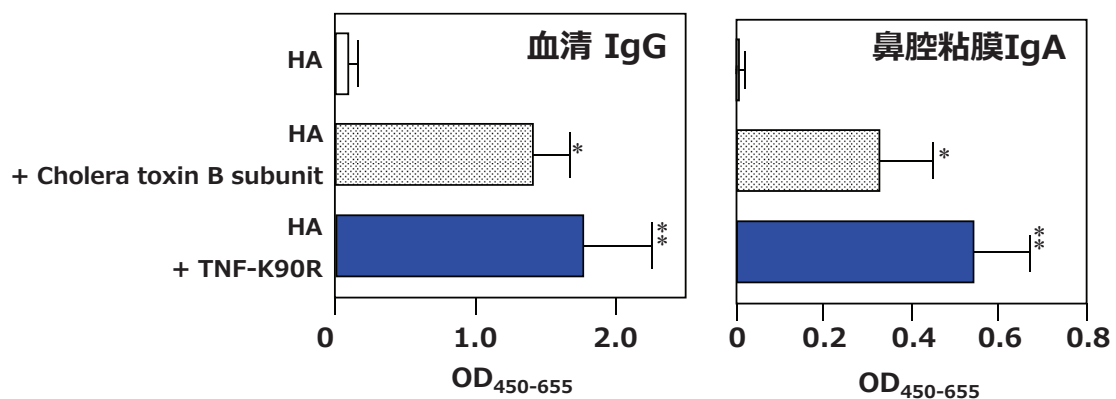
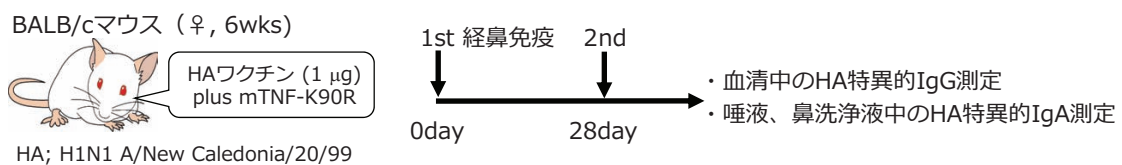
①たんぱく質工学、②プロテオミクス、③DDS、等の方法論を駆使した独自の創薬基盤技術により、新規バイオ医薬候補の開発や、臨床への橋渡し推進に資する。



サイトカインは粘膜ワクチンアジュバントとしてのポテンシャルを有する



機能改変型サイトカインのインフルエンザ粘膜アジュバントとしての有用性

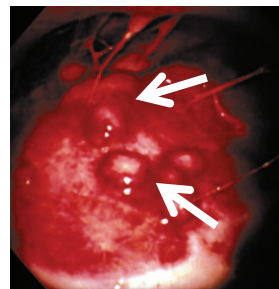


* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ versus value for HA alone treated group

高活性／高安定性TNF- α 改変体 (TNF-K90R)をアジュバントとすることにより、抗HA血清IgG, 粘膜IgAを効率よく誘導できる。

悪性胸膜中皮腫の新規遺伝子治療法の開発

近年、「悪性胸膜中皮腫は遺伝子治療の最適のターゲットである」と認識されている。
 (Current Treatment Opinions in Oncology. 2011)
 本プロジェクトでは、悪性胸膜中皮腫患者の胸腔内にSOCS遺伝子を投与する遺伝子治療法の実用化を目指した創薬研究を行っている。



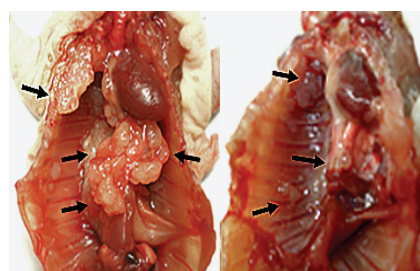
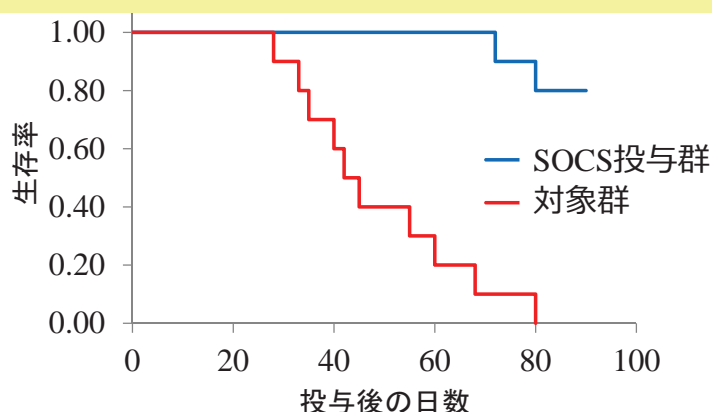
・悪性胸膜中皮腫

肺を覆う「胸膜」に生じる難治性のがん。5年生存率が3.7%と極めて予後が悪く、有効な治療法が確立されていない。我が国では、アスベストの使用及び震災後の瓦礫処理等の社会的背景に深く起因し、今後患者数が数十倍に増加すると推定されている。

・SOCS遺伝子

SOCS (suppressor of cytokine signaling) は本プロジェクトリーダー（仲哲治）が発見した「がん抑制遺伝子」である。SOCS遺伝子に異常が生じると、発がんやがんの増悪につながる。
 また、近年「SOCSはがん治療の最適な標的分子である」と認識されてきている。
 (International journal of Cancer. 2012)

悪性胸膜中皮腫の新規遺伝子治療法の開発



対照群 SOCS投与群
 特許出願中 (特願2008-301919号)

これまでの成果

SOCS遺伝子の投与は、マウスの悪性胸膜中皮腫モデルにおいて、生命予後の改善(左図)及び腫瘍の縮小効果(右図)をもたらすことを明らかにした。また、カニクイザルを用いてSOCS遺伝子投与の安全性も確認した。PMDA薬事戦略相談事前面談を実施。

今後の計画

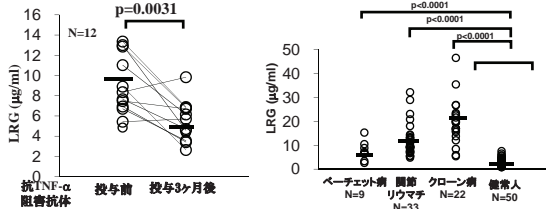
平成25年度は、追加で実施予定の非臨床試験実施計画に係るPMDA薬事戦略相談対面助言を予定している。その後、追加の非臨床試験を実施し、終了後に製薬企業と共同で第I相臨床試験の開始を目指している。

新規炎症マーカータンパク質LRGの同定と自己免疫疾患活動性マーカーとしての実用化

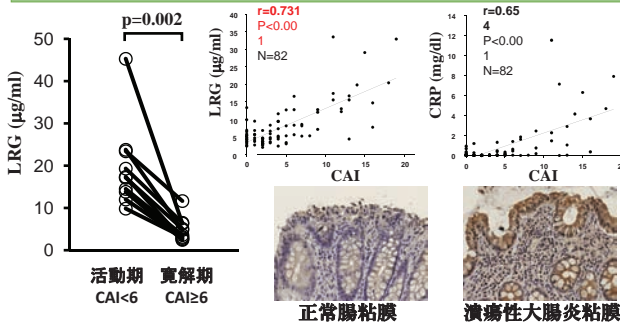
関節リウマチ患者血清タンパク質の網羅的発現解析

	protein	治療前/治療3ヶ月後
CR	C-reactive protein precursor	8.83
LRG	Leucine rich α 2 glycoprotein	3.89
	Serum amyloid A protein precursor	3.54

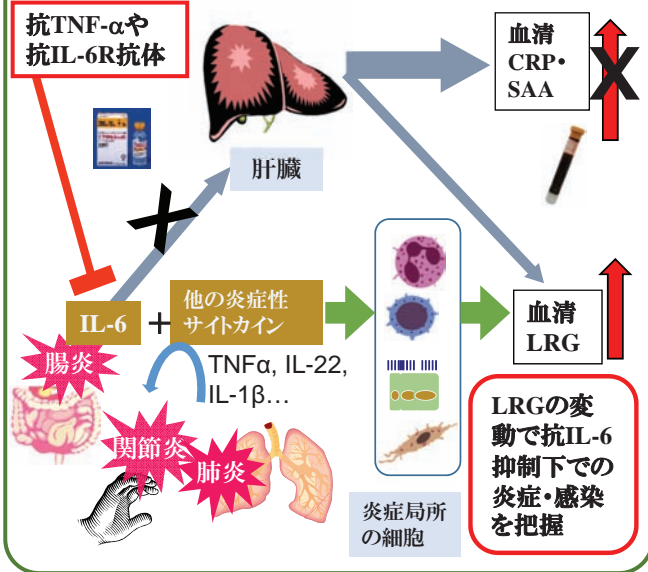
関節リウマチ患者血清中LRG濃度は疾患活動性と相関する



潰瘍性大腸炎患者血清中LRG濃度はCRPよりも疾患活動性と強く相関する



LRGは、IL-6以外の炎症性サイトカインによっても発現が誘導されるため、IL-6抑制時においても炎症や感染により誘導される



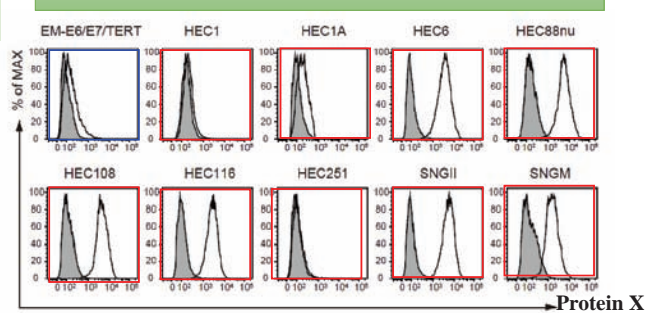
厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業)(H24-バイオ一般-002)
特許取得(特許第5246709号)、PMDA事前面談済み

新規卵巣癌抗原の同定と抗体医薬品開発

正常組織と癌組織におけるタンパク質発現差解析より、卵巣癌抗原候補分子としてProtein Xを同定

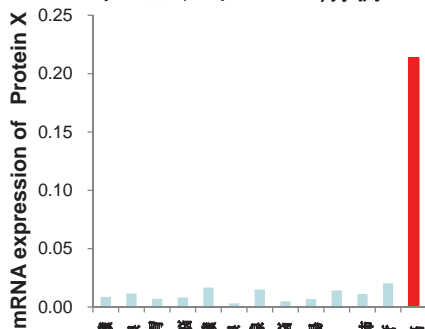
タンパク質名	HEC1	HEC1A	HEC6	HEC108	HEC116	HEC251	SNG II
Protein X	-	5.618	80.130	91.91	87.12	3.42	38.73
Protein Y	2.622	3.912	4.260	8.620	5.284	12.56	4.614
Protein Z	1.348	1.266	1.934	10.301	1.297	9.366	1.147
CD98 heavy chain	1.119	0.388	1.353	3.876	2.898	1.147	2.527
Basal cell adhesion molecule	0.750	0.730	5.100	2.810	2.629	3.950	2.199
CUB domain containing protein 1	1.026	1.949	10.975	3.781	12.346	9.095	15.013

Protein Xは癌細胞に特異的に発現する

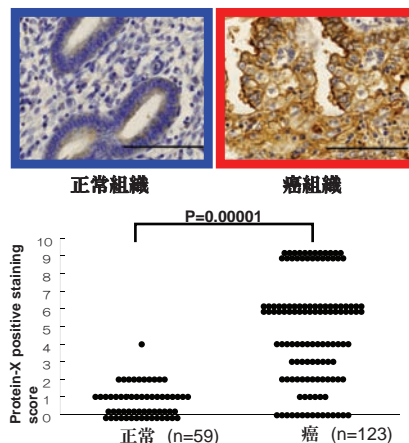


Protein Xは卵巣癌特異的に発現する

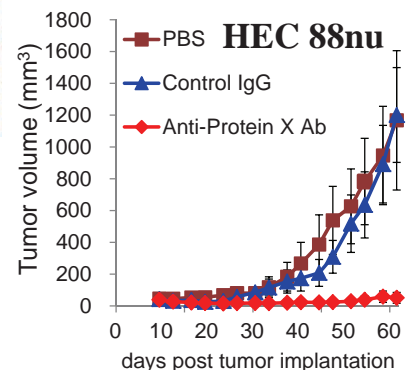
リアルタイムPCR解析



Protein Xは癌組織に発現する



Protein X抗体はin vivoで抗腫瘍効果を発揮する



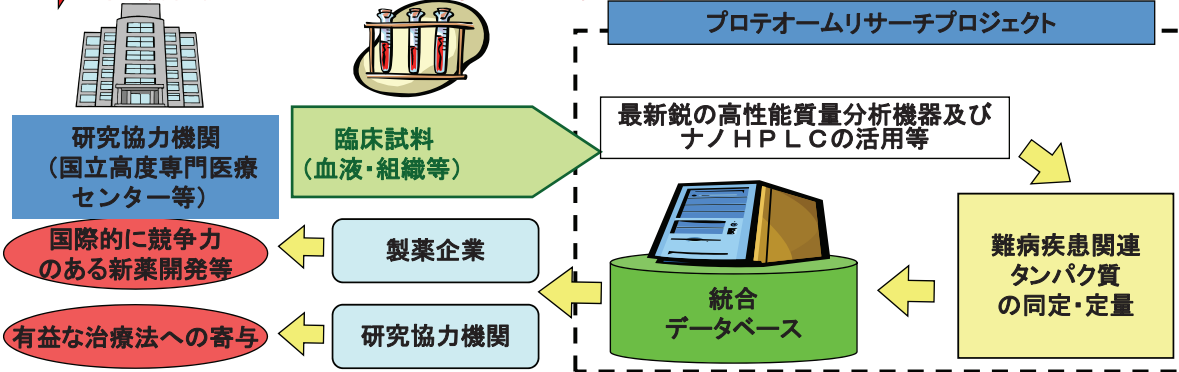
特許申請中

ヒト試料を用いた難病疾患関連タンパク質の解析研究

患者と健常者間で発現する血液や組織中のタンパク質の種類・量の違いを比較し、疾患に特有のタンパク質の発見及びデータベース化を推進し、次世代の医薬品シーズの探索及び治療法への有益な情報を提供する

ポストゲノム時代の創薬シーズの焦点は疾患関連タンパク質

厚生労働省のライフサイエンス分野重点化政策の一環



研究の意義・特色・独創性

1. 大規模プロテオミクスによる疾患創薬バイオマーカー探索

◆「創薬」への実用化を念頭に置いた検証を重視 → 他の独立行政法人では行われていない

2. 難病・難治性疾患のバイオマーカー探索 →他の独立行政法人では行われていない

3. 臨床情報の整備されたヒト試料を用いたバイオマーカー探索 →民間の研究機関では代替できない研究

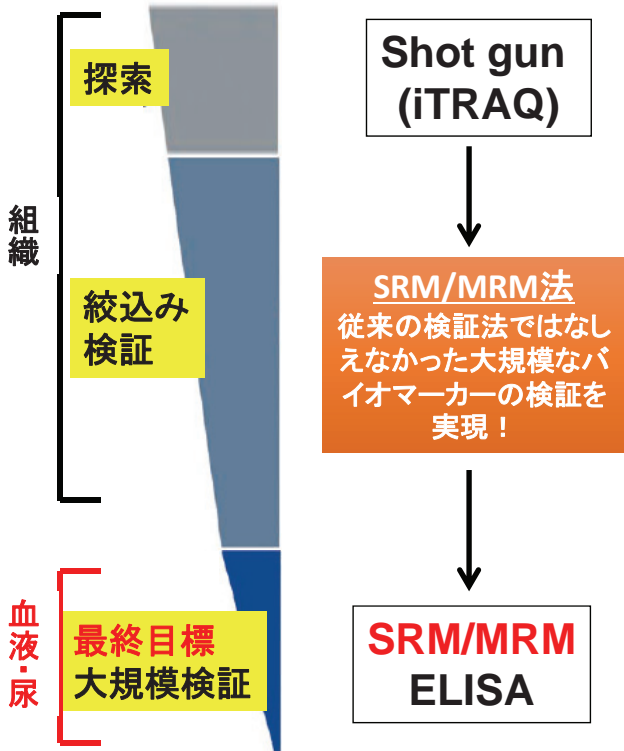
4. 経済的意義

- ◆医療産業の活性化、国際的新薬開発競争力の向上のための強力なシーズを提供
- ◆無用な治療の回避・増大する医療費の削減に寄与

大腸癌バイオマーカータンパク質の探索と検証

Muraoka et al, J Proteome Res 2012; Narumi et al, J Proteome Res 2012
Muraoka et al, J Proteome Res 2013; Shiromizu et al, J Proteome Res 2013
特願2012-117961, 特願2012-135619, 特願2012-274638, PCT/JP2013/003669

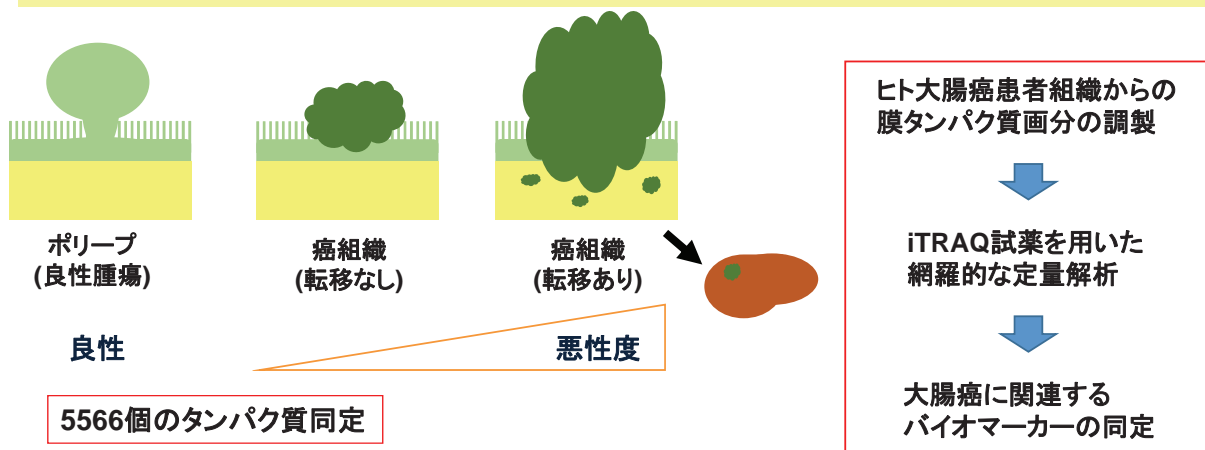
日本経済新聞 2012年(平成24年)8月28日



血液1滴でがんなど100種類、1度に分析
がんなど100種、1度に分析
血液1滴でがんなど100種類、1度に分析
がんなど100種、1度に分析
血液1滴でがんなど100種類、1度に分析
がんなど100種、1度に分析
血液1滴でがんなど100種類、1度に分析
がんなど100種、1度に分析
血液1滴でがんなど100種類、1度に分析
がんなど100種、1度に分析

78種類の大腸癌マーカータンパク質の検証に成功
↓
10種類の大腸癌マーカータンパク質の血中での定量に成功

大腸癌組織膜タンパク質を用いたバイオマーカー探索



ratio	p-value	ポリープvs 大腸癌(転移なし)		ポリープvs 大腸癌(転移あり)		大腸癌 転移なしvs転移あり	
		TM or mem	Extra	TM or mem	Extra	TM or mem	Extra
> 2.0	< 0.1	108	34	76	19	21	19
< 0.5	< 0.1	51	21	20	16	11	9

大腸癌バイオマーカー候補: 105個の膜・細胞外タンパク質 → 検証

大腸癌膜タンパク質バイオマーカー最終候補

- ポリープと癌の間で発現変化の見られたタンパク質: 66個
→ 創薬ターゲット、早期診断マーカー
- 転移ありなし間で発現変化の見られたタンパク質: 17個
→ 創薬ターゲット、再発・予後マーカー

特願2012-274638
Kume et al, Mol Cell Proteomics
revised

創薬への応用(診断マーカー、抗体医薬)

参考資料 3

オーファンドラッグ・
オーファンデバイスの
開発振興について

平成25年度

オーファンドラッグ・ オーファンデバイスの 開発振興について

2013年4月版



独立行政法人 医薬基盤研究所
National Institute of Biomedical Innovation

目次

頁

3	はじめに
3	オーファンドラッグ・オーファンデバイスの研究開発促進制度の概要
4	図1 オーファンドラッグ・オーファンデバイスの研究開発促進制度のしくみ
3	I 目的
3	II 制度の概要
3	1 「希少疾病用医薬品」、「希少疾病用医療機器」への指定
5	2 オーファンドラッグやオーファンデバイスの開発状況
5	表1 希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器に係る指定年度別の承認取得、開発、指定取消の状況
6	3 オーファンドラッグ・オーファンデバイス研究開発促進のための優遇措置
6	(1)厚生労働省、医薬品医療機器総合機構によるもの
6	(2)医薬基盤研究所によるもの
6	医薬基盤研究所におけるオーファンドラッグ、オーファンデバイスの開発支援事業の概要
6	I 助成金交付の業務
7	図2 助成金交付の推移
8	表2 平成24年度 助成金交付等のスケジュール
9	II 指導・助言の業務
9	表3-1 相談業務の役割分担(オーファンドラッグ)
9	表3-2 相談業務の役割分担(オーファンデバイス)
9	III 認定の業務
9	IV オーファンドラッグ、オーファンデバイスの開発支援事業に係るQ&A
11	V 「希少疾病用医薬品」又は「希少疾病用医療機器」に係る情報提供
12	表4 希少疾病用医薬品指定品目一覧表 注釈付
36	表5 希少疾病用医療機器指定品目一覧表 注釈付



はじめに

わが国の医薬品や医療機器の研究開発には長い開発期間と多額の開発費を要し、例えば、新薬候補化合物から製造販売承認にいたる成功確率は30,591分の1とされています。

このように、医薬品や医療機器の開発が難しい現状で、多発性硬化症(MS)や筋萎縮性側索硬化症(ALS)のような難治疾患やエイズ等の治療を目的とする医薬品(「オーファンドラッグ」といいます。)、植込み型補助人工心臓等の医療機器(「オーファンデバイス」といいます。))は、医療上の必要性が高いにもかかわらず、患者数が少ないことから、研究開発の投資回収が難しく、十分な研究開発が進みにくい状況が続いています。このため、開発企業等により研究開発を支援する制度の構築が要請され、平成5年にオーファンドラッグやオーファンデバイスに対する本格的な公的な研究開発促進制度が始まりました。

具体的には厚生労働大臣による「希少疾病用医薬品」、「希少疾病用医療機器」への指定にはじまり、試験研究に関する指導・助言、助成金の交付、税制優遇措置、優先審査、再審査期間の延長等です。

平成5年当時の医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(旧機構)に立ち上げられ、平成16年度まで(独)医薬品医療機器総合機構を経て行われていた試験研究に関する指導・助言、助成金の交付等の開発振興業務を引き継ぎ、平成17年4月から(独)医薬基盤研究所でオーファンドラッグ、オーファンデバイスの開発支援事業を行っています。

出典：日本製薬工業協会「てきすとぶっく製薬産業2012」



オーファンドラッグ・オーファンデバイスの研究開発促進制度の概要

I 目的

この制度は、厚生労働大臣から「希少疾病用医薬品」又は「希少疾病用医療機器」として指定を受けたオーファンドラッグやオーファンデバイスの研究開発に必要な資金を支援する他、当該試験研究等に関する指導・助言を行い、安全で有効なオーファンドラッグやオーファンデバイスが一日も早く医療の現場に提供されることを目的としています。

II 制度の概要

1 「希少疾病用医薬品」、「希少疾病用医療機器」への指定

オーファンドラッグやオーファンデバイスが厚生労働大臣の指定を受けるには、薬事法第77条の2に基づいて、次の基準をすべて満たすことが必要となります。ただし、指定されることと、医薬品や医療機器として厚生労働大臣から製造販売承認を受けることは同じではなく、通常、指定は開発段階で行われています。

【参考：平成5年8月25日付薬発第725号厚生省薬務局長通知より抜粋】

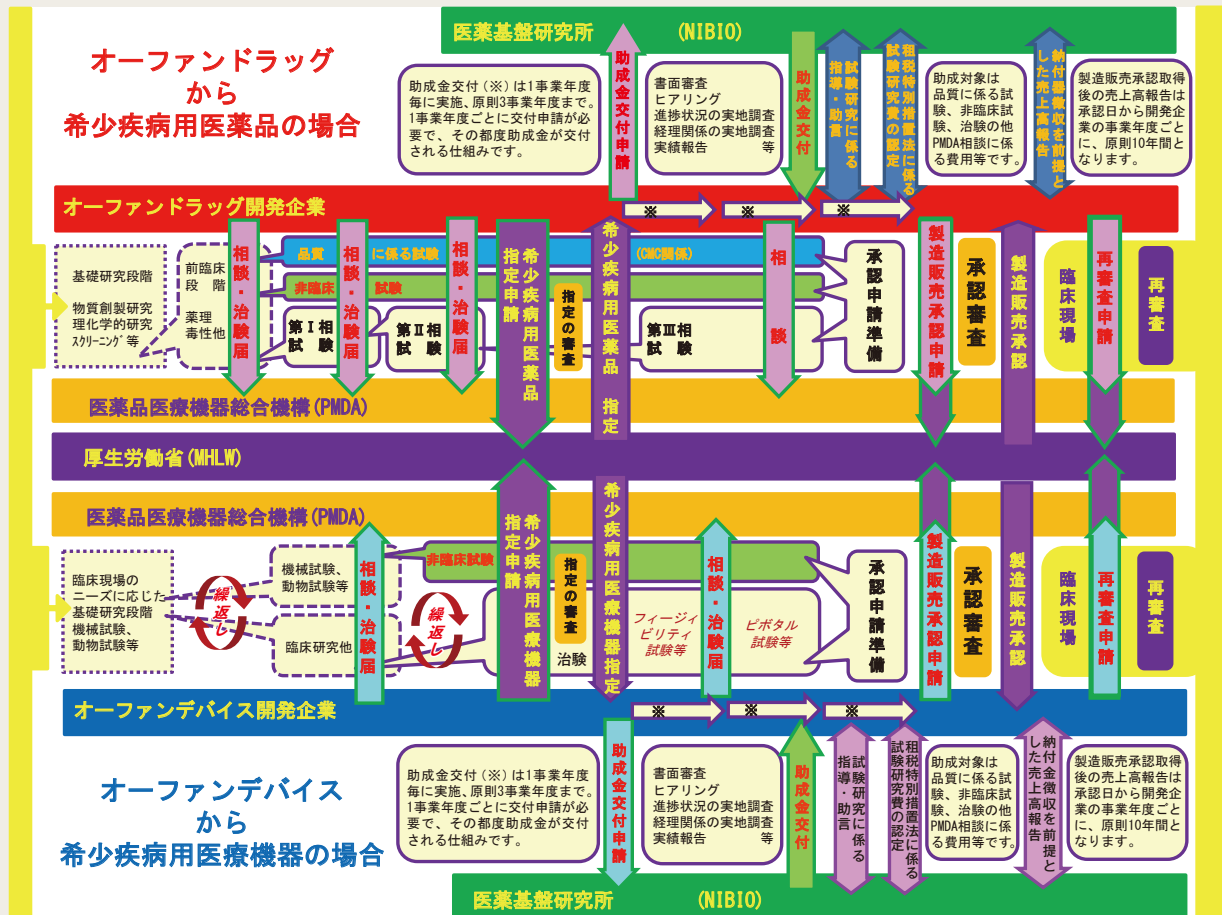
- (1) わが国における対象患者数が5万人未満であること。
- (2) 医療上、特にその必要性が高いこと(代替する適切な医薬品等や治療方法がないこと、又は既存の医薬品等と比較して著しく有効性若しくは安全性が高いものをいう。)
- (3) 開発の可能性が高いこと(当該医薬品等を使用する理論的根拠及び開発計画の妥当性が高いことをいう。)

さらに、指定に係る対象者についての規則が改正され、5万人未満の用途に係る使用対象者の数の算定方法が明確化されたことにより、指定申請時点でその用途に使用すると見込まれる者が5万人未満であれば、次のような新医薬品についても指定を受けることが可能となりました。

【参考:平成18年3月31日付薬食審査発第0331007号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知より抜粋】

- ① 国内では発生が希な、又は外国でのみ発生している感染性の疾病であって、その発生が流行地域への訪問者等、特定の集団に限定されているものの予防の用途に用いるワクチン。
- ② 遺伝子の突然変異等により新たに発生する又は再興する可能性が否定できない感染性の疾病であって、一旦発生すれば国民の生命、健康に重大な影響を与えるおそれがあるものの、その発生時期、流行規模等が不明であり、指定申請時点では発生していないものの予防の用途に用いるワクチン。

図1 オーフアンドラッグ・オーファンデバイス研究開発促進制度のしくみ



「希少疾病用医薬品」、又は「希少疾病用医療機器」の指定を受けようとするオーファンドラッグやオーファンデバイスの開発企業は、厚生労働省医薬食品局審査管理課、又は同課医療機器審査管理室へ指定申請書と前述の基準を満たすことを示す添付資料を提出します。この申請を受けて、厚生労働大臣は薬事・食品衛生審議会の意見を聴いた上で指定することになります。

2 オーファンドラッグやオーファンデバイスの開発状況

本制度発足以来、「希少疾病用医薬品」、又は「希少疾病用医療機器」の指定を受けたオーファンドラッグやオーファンデバイスについて、どのような状況にあるかを表1に示します(平成25年3月1日現在)。その品目毎の詳細については、表4希少疾病用医薬品指定品目一覧表、表5希少疾病用医療機器指定品目一覧表に示しています。

表1 希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器に係る指定年度別の承認取得、開発、指定取消の状況

年度	年度 (西暦)	希少疾病用医薬品(品目数)				希少疾病用医療機器(品目数)			
		指定	承認	開発中	取消	指定	承認	開発中	取消
5	1993	40	33	0	7	2	2	0	0
6	1994	29	18	1	11	0	0	0	0
7	1995	11	7	0	5	2	1	0	1
8	1996	28	22	1	6	1	0	0	1
9	1997	4	2	1	1	0	0	0	0
10	1998	13	9	1	3	0	0	0	0
11	1999	14	12	1	2	2	2	0	0
12	2000	9	8	1	0	1	0	0	1
13	2001	8	4	0	4	2	2	0	0
14	2002	5	5	0	0	0	0	0	0
15	2003	7	6	1	0	0	0	0	0
16	2004	11	8	2	1	0	0	0	0
17	2005	3	2	1	0	2	1	1	0
18	2006	17	13	3	1	0	0	0	0
19	2007	8	7	1	0	1	1	0	0
20	2008	16	8	7	1	5	1	3	1
21	2009	4	3	1	0	3	3	0	0
22	2010	15	7	8	0	1	0	1	0
23	2011	27	9	18	0	1	0	1	0
24	2012	28	0	28	0	0	0	0	0
計		297	183	76	42	23	13	6	4

この表1では、指定を受けた「希少疾病用医薬品」、又は「希少疾病用医療機器」について、指定を受けた年度毎に厚生労働大臣から製造販売承認を受けた品目を「承認」、まだ開発中の品目を「開発中」、残念ながら指定取消になった品目を「取消」として推移(品目数)で表わしています。ただし、指定を受けた後、開発途中に会社の合併等で指定を受け直した場合(指定番号が変わることがあります。)は、最初の指定年度で集計しています。さらに、対象となる患者さんが違う等、複数の効能・効果で指定を受けた品目で、その効能・効果毎に開発のスケジュールが異なる場合等、製造販売承認を受けた年度が複数存在する場合は、最初の製造販売承認年度で集計しています。

例えば、平成13年度に指定を受けた希少疾病用医薬品は8品目で、その後、現在に至るまでに4品目が承認を受けたものの、4品目が開発を断念する等取消に至ったことを表わしています。一方、平成22年度に指定を受けた希少疾病用医薬品は15品目で、その後の2年程で7品目が承認を受け、8品目が製造販売承認に向けて開発中ということを表わしています。なお、平成6、7、8、11年に指定を受けた希少疾病用医薬品の取消においては、承認された後に改良品が登場したり、臨床現場で処方される機会が減ったり等で製造販売されなくなって、厚生労働大臣に申し出て指定取消に至った品目が含まれます。

3 オーファンドラッグ・オーファンデバイス研究開発促進のための優遇措置

「希少疾病用医薬品」、又は「希少疾病用医療機器」として指定されたオーファンドラッグやオーファンデバイスは、厚生労働省、医薬品医療機器総合機構及び医薬基盤研究所から研究開発促進のため、次に掲げる優遇措置が受けられます。

(1) 厚生労働省、医薬品医療機器総合機構によるもの

①優先的な治験相談及び優先審査の実施

「希少疾病用医薬品」、又は「希少疾病用医療機器」は、できるだけ速やかに医療の現場に提供されるよう、他の医薬品等に優先して対面助言や承認審査が行われます。

②再審査期間の延長

「希少疾病用医薬品」が承認された時は再審査期間が通常の8年から最長10年まで、「希少疾病用医療機器」の場合は4年から最長7年まで延長されます。

(2) 医薬基盤研究所によるもの

①開発に必要な試験研究費への助成金交付(助成金交付)

②試験研究に関する指導・助言(指導・助言)

③試験研究費に対する税制措置上の事務手続き(認定)



医薬基盤研究所におけるオーファンドラッグ、 オーファンデバイスの開発支援事業の概要

I 助成金交付の業務

医薬基盤研究所は、「希少疾病用医薬品」、又は「希少疾病用医療機器」として指定を受けたオーファンドラッグやオーファンデバイスの開発企業に対し、その開発に必要な経費に充てるための助成金(「希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器試験研究助成金」と言います。)を交付します。助成金の交付対象となるのは、指定を受けてから製造販売承認申請を行うまでに必要な試験研究に要する直接経費で、助成額はこの経費の2分の1に相当する額が限度となります。ただし、承認条件として製造販売後臨床試験が課されたエイズ治療薬は、製造販売承認申請後でも助成対象としています。

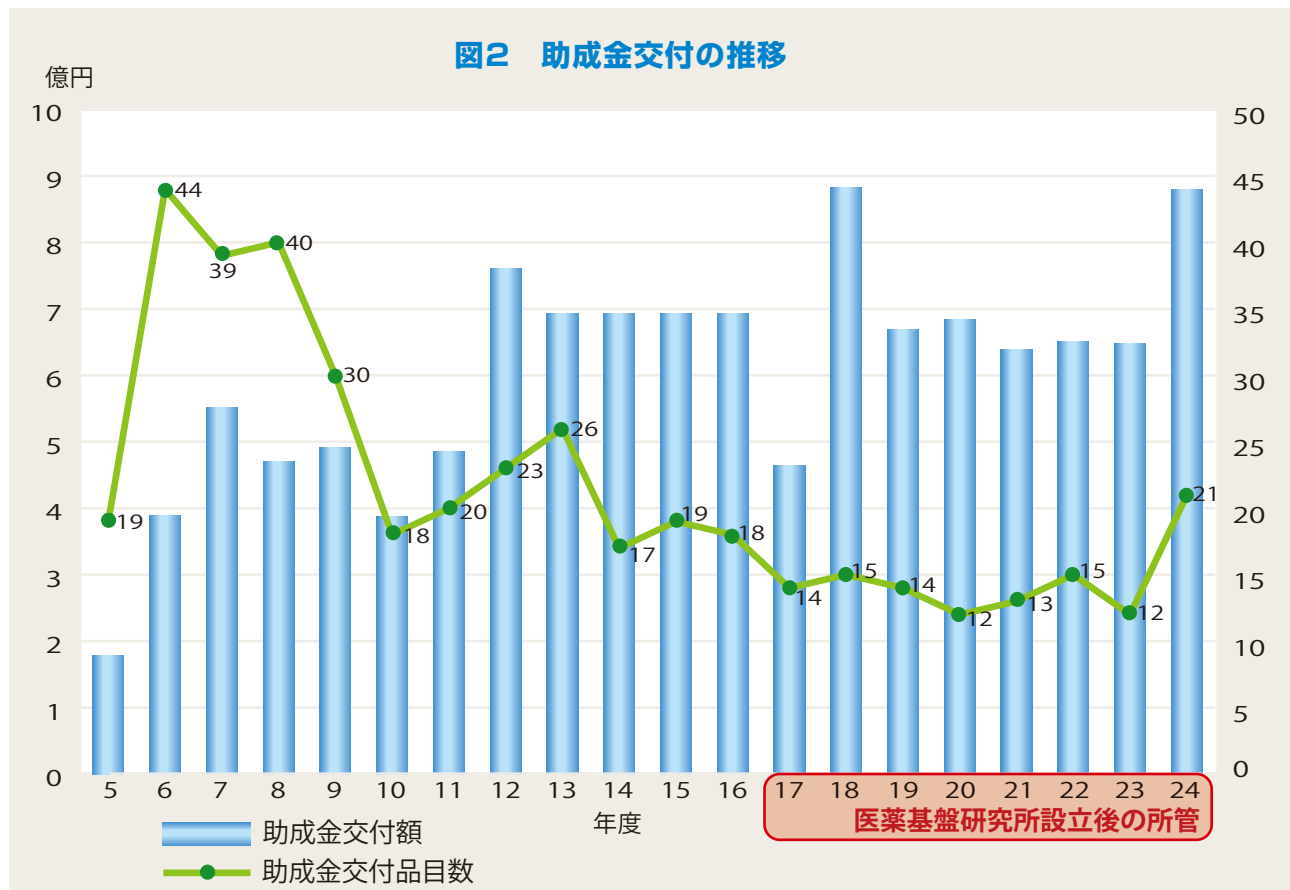
具体的には、開発企業からの助成金交付申請を受けて、試験研究の内容、目的、経費、試験計画等を調査し、助成金の交付額を決定しています。助成金の交付期間は、助成金の交付が開始された事業年度から原則として3事業年度としています。例えば、平成25年度から助成金の交付を受けた場合、平成27年度まで助成金交付が受けられます。

助成金交付を受けた開発企業には、製造販売承認後の一定期間、医療の現場に供給されたオーファンドラッグやオーファンデバイスから得られた収益の一部を納付金として、医薬基盤研究所に納めていただくことがあります(ただし、納付金総額は助成金の交付総額が限度となります)。医薬基盤研究所は、この納付金をオーファンドラッグ、オーファンデバイスの開発支援事業に充てることとしています。

また、この助成金は、新事業促進法に基づく中小企業技術革新制度(SBIR)の特定補助金等に指定されています。助成金を交付された中小企業等は、研究成果の事業化のために中小企業信用保険法の特例(債務保証枠の拡大等)等の措置が受けられます。

オーファンドラッグ、オーファンデバイスの中で、平成5年度から24年度(平成25年3月1日現在)までに希少疾病用医薬品として297品目、希少疾病用医療機器として23品目が指定を受けています。

これらのうち、助成金交付申請のあった152品目の希少疾病用医薬品、14品目の希少疾病用医療機器に総額約120億円の助成金を交付し、そのうち承認されたものは希少疾病用医薬品92品目、希少疾病用医療機器6品目です。図2には年度別に交付した助成金の合計額と品目数を示しています。平成24年度は21品目に対して、合計約8億8千万円の助成金を交付しました。



助成金交付事業の年間スケジュールは、概ね表2に示すとおりです。申請書類、助成対象経費の内容等については、医薬基盤研究所のホームページに掲載の手引きをご覧ください、医薬基盤研究所までお問い合わせ下さい。

表2 平成25年度 助成金交付等のスケジュール

年度当初からの申請分について

1. 希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器 開発支援制度説明会	4月24日
2. 試験研究助成金交付申請書の受理期間	5月1日～5月31日
3. ヒアリング	5月14日～6月28日
4. 試験研究助成金交付決定通知	7月上旬
5. 概算払い1回目	8月15日
6. 進捗状況等の実地調査	9月下旬～10月下旬
7. 試験研究計画変更等申請の受理期間	12月2日～12月19日
8. 経理関係の実地調査	1月中(1月31日まで)
9. 試験研究計画変更等承認通知	2月中旬
10. 概算払い2回目	3月14日
11. 試験研究実績報告書の受理期限	3月31日
12. 試験研究助成金確定通知(返還通知)	4月中旬

年度途中からの申請分について

1. 希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器 開発支援制度説明会	4月24日
2. 試験研究助成金交付申請書の受理期間	11月1日～12月19日 1月6日、1月7日
3. ヒアリング	助成金交付申請書受理直後
4. 進捗状況及び経理関係の実地調査	1月中(1月31日まで)
5. 試験研究助成金交付決定通知	2月中旬
6. 概算払い	3月14日
7. 試験研究実績報告書の受理期限	3月31日
8. 試験研究助成金確定通知(返還通知)	4月中旬

なお、進捗状況の実地調査や経理関係の実地調査については、表2のスケジュール以外にも必要に応じて、随時、実施することがあります。

II 指導・助言の業務

医薬基盤研究所は、オーファンドラッグやオーファンデバイスの開発企業からの試験研究等に関し、助成金交付に係る相談を対象に厚生労働省、医薬品医療機器総合機構と連携して、指導・助言を行っています。また、指導・助言事業の一環として、医薬品医療機器総合機構で実施される対面助言に同席することがあります。

相談についての役割分担を表3-1及び表3-2に示します。医薬基盤研究所の相談の対象は、原則として「希少疾病用医薬品」又は「希少疾病用医療機器」の指定を受けてから製造販売承認申請までの期間としています。

なお、医薬基盤研究所における相談については、無料で実施しております。

表3-1 相談業務の役割分担(オーファンドラッグ)

厚生労働省医薬食品局審査管理課	指定申請(指定前)に関する相談
医薬基盤研究所	指定後 から製造販売承認申請までの開発支援に関する相談
医薬品医療機器総合機構	製造販売承認申請までの試験研究に関する相談

表3-2 相談業務の役割分担(オーファンデバイス)

厚生労働省医薬食品局審査管理課 医療機器審査管理室	指定申請(指定前)に関する相談
医薬基盤研究所	指定後 から製造販売承認申請までの開発支援に関する相談
医薬品医療機器総合機構	製造販売承認申請までの試験研究に関する相談

III 認定の業務

医薬基盤研究所は、租税特別措置法に基づき、助成金交付期間に行われた「希少疾病用医薬品」又は「希少疾病用医療機器」の試験研究に要した費用について、オーファンドラッグやオーファンデバイスの開発企業からの申請に基づき額の認定を行います。

この認定により、助成金交付を受けた「希少疾病用医薬品」又は「希少疾病用医療機器」の試験研究費総額(医薬基盤研究所の助成金を除く)の12%が控除額の対象となります。認定申請の手続方法等詳細については、医薬基盤研究所のホームページに掲載の手引きをご覧ください。医薬基盤研究所までお問い合わせ下さい。

IV オーファンドラッグ、オーファンデバイスの開発支援事業に係るQ&A

「希少疾病用医薬品ハンドブック2009」(じほう社)には、オーファンドラッグ研究開発促進制度及び開発振興業務に係るQ&Aが掲載されていますが、ここでは、助成金交付、指導・助言、及び税額控除に係る試験研究費の額の認定について代表的な事例を紹介いたします。

1 助成金交付について

Q1: 7月に指定を受け、当該事業年度は助成金交付申請を見送った場合、助成金対象期間は来年度から3事業年度でも可能と考えてよいですか。

A1: 助成対象期間については、原則として交付を開始したときから3事業年度です。なお、年度途中の助成金交付申請書の受理期間の終了後から翌年度助成金申請書受付までの期間にオーファンドラッグの指定を受けられた場合は、翌年度以降に助成金申請書を受付けることとなります。

Q2: オーファンドラッグの指定を受けた場合、必ず、助成金交付申請をしなくてはならないのですか。

A2: 指定を受けたからといって、助成金交付を受ける義務を課すものではありません。

Q3: 助成金交付申請の対象経費はいつからいつまでに発生した費用ですか。

A3: 希少疾病用医薬品等として指定された日以降に係る経費が助成金の対象となります。また、年度の途中で事業が完了した場合を除いて、3月31日までに発生した経費が対象となります。

Q4: 助成金交付申請の対象経費の金額は消費税込みか、それとも税抜きですか。

A4: 消費税抜きの金額です。詳しくは、後述の手引きを参照して下さい。

Q5: 助成期間の3事業年度とは、医薬基盤研究所における事業年度ですか、それとも、開発企業における事業年度ですか。

A5: 医薬基盤研究所における事業年度です。

Q6: 共同開発の場合の助成金交付申請は各社別々に行うのか、それとも1社が代表して行うのですか。

A6: 助成金交付申請は各社別々でも共同でも行うことができます。ただし、指定を受けていない開発企業については、助成金交付申請はできません。

Q7: 助成金額がどのような基準で、希少疾病用医薬品、希少疾病用医療機器ごとに配分されるのですか。

A7: 各開発企業の助成金交付申請に基づき、助成対象経費の2分の1を限度として予算(医薬基盤研究所への運営費交付金)の範囲内で配分されることとなります。

Q8: 助成金交付の対象事業について、収支状況をどのように記録すればよいですか。

A8: 助成対象事業に係る経費を他の経費と明確に区分して、収入・支出の状況を記録した帳簿を備えて、当該証拠書類を整備し、これらを事業完了後5年間保存して下さい。

Q9: 助成金の交付を受けるにあたって、受入・支払専用の預金口座を設ける必要はありますか。

A9: 助成金に係る収支状況の記録ができていれば、専用口座まで設ける必要はありません。

Q10: 製造販売承認後に納付金を納めるにあたり、報告する売上高とは何を指しますか。

A10: 工場出荷額又は輸入額を指します。ただし、工場出荷額で算出が困難な場合、薬価と販売数量の積で差し支えありません。

Q11: 助成金を交付されたオーファンドラッグが製造販売承認を受けたら、納付金を納めないといけないのですか。

A11: 納付金額は次の計算式で算出され、限度額は交付された助成金の合計で、売上高(Q10参照のとおり。)の報告期間は製造販売承認を受けた日から10年間です。

$$\text{納付金} = (1 \text{事業年度の売上高} - 1 \text{億円}) \times 1 / 100$$

ただし、1事業年度の売上高が1億円以下の場合、当該事業年度の納付金は0円とする。