

平成25年度業務実績概要資料

目次

独立行政法人医薬基盤研究所の事業体系図・・・・・・・・・・・・・・・・	1
(平成25年度業務実績報告)	
Part 1. 国民に対して提供するサービスその他の業務の質の向上に関する事項・・・・	2
(全体的事項)	
Part 2. 国民に対して提供するサービスその他の業務の質の向上に関する事項・・・・	1 7
(個別的事項 1：基盤的技術研究、生物資源研究)	
Part 3. 国民に対して提供するサービスその他の業務の質の向上に関する事項・・・・	1 0 8
(個別的事項 2：研究開発振興及び創薬支援)	
Part 4. 業務運営の効率化、財務内容の改善、その他業務運営に関する重要事項・・・・	1 7 9



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の事業体系図

- 大学等の基礎研究と企業の新薬開発の間を結ぶ橋渡し研究
- 複数の製品で活用できる基盤的な技術の開発
- 安全性を確保しながら、難病患者等の切実な要望に応えて、画期的な創薬に向けた基盤的研究

基盤的技術研究
Part 2

生物資源研究
Part 2

研究開発振興
Part 3

創薬支援
Part 3

適切な業務運営の
ための組織・予算
Part 1&4

研究所自らが、創薬に向けた基盤的研究を実施

創薬研究に不可欠な生物資源の資源化と提供

大学やベンチャー企業等に研究・開発資金を提供するとともに、研究の進捗について指導、助言

アカデミア等の優れた基礎研究の成果を医薬品としての実用化につなげるための支援

効率化係数による削減と業務改善の取組

【現状と課題】

- 新薬開発には長期間(約20年)・巨額の投資が必要。
しかも、成功率は低い(約3万分の1の成功率)
- 創薬は最先端の技術と知識の結晶。先進国しかできない。



創薬に特化した公的研究機関の必要性
＝**基盤研の存在意義**

Part 1

国民に対して提供するサービスその他の業務の質の向上に関する事項 (全体的事項)

1. 戦略的な事業の展開

- (1) 社会的ニーズ及び厚生労働省の政策課題を踏まえた戦略的事業展開
- (2) 研究成果の普及及びその促進
- (3) 外部との交流と共同研究の推進
- (4) 研究基盤・研究環境の整備と研究者の育成

2. 適切な事業運営に向けた取り組み

- (1) コンプライアンス、倫理の保持等
- (2) 無駄な支出の削減・業務効率化の体制整備
- (3) 外部有識者による評価の実施・反映
- (4) 情報公開の促進

評価項目
1

1. 戦略的な事業の展開
(1) 社会的ニーズ及び厚生労働省の政策課題を
踏まえた戦略的事業展開

自己評価 S

数値
目標

- ・講演会やシンポジウムを複数回開催し、一般公開を年1回以上開催する。
- ・生物資源研究部各研究室、霊長類医科学研究センター及び薬用植物資源研究センターにおいて研究者等に対し、専門的技術・知識を伝達する生物資源利用講習会を年1回以上実施する。
- ・合計100報以上の査読付き論文を科学ジャーナル等論文誌に掲載する。

①創薬支援戦略室の設置

②研究業務の外部評価の実施

③研究所内の各部門間での連携

- ・所内横断的技術共同研究の推進
- ・所内における研究情報の交換・共有の促進

創薬支援戦略室の運営

○我が国のアカデミアの優れた研究成果を医薬品として実用化するために、基盤研、理研、産総研を中心に構成する**オールジャパンの創薬支援体制「創薬支援ネットワーク」の本部機能を担う創薬支援戦略室を平成25年5月に設置した。**

また、創薬ナビ、創薬アーカイブ、創薬ブースター等、創薬支援ネットワークの実施に向けて、基盤研全体を挙げて取り組んだ。※詳細はPart4を参照。

○本取り組みを推進するため、以下のシンポジウムを開催した。

・公開シンポジウム「オールジャパンでの創薬支援体制の構築に向けて」

開催日時：平成25年5月17日

主催：基盤研、理研、産総研 共催：関西経済連合会

来賓：和泉内閣官房健康・医療戦略室長、松井大阪府知事、多田日本製薬工業協会副会長（大日本住友製薬株式会社代表取締役社長）等

参加者数：459名

←文科省、厚労省、経産省に加えて大阪府、日本製薬工業協会の後援を受けて、また、内閣官房の支援を受けて、産学官が連携して開催。

・彩都産学官連携フォーラム2014 サテライトシンポジウム in うめきた

開催日時：平成26年1月21日

参加者数：130名

○創薬支援ネットワーク棟の完成

・我が国初の抗体・人工核酸等専門のスクリーニング施設。

・創薬支援ネットワークの一環として、創薬支援戦略室等との密接な連携の下で、アカデミアへの技術支援を行う。



来賓挨拶をする
松井大阪府知事

1. (1)②研究業務の外部評価の実施、1. (1)③研究所内の各部門間での連携

評価の 視点

研究所内外の意見を広く吸収し、研究所の重点事業を決定、推進するための予算・人員等の配分を行っているか。

研究所の業務運営全般についての提言

運営評議会

役割: 医薬基盤研究所の業務運営全般について審議

委員: 15名(研究機関、医薬品・医療機器団体、消費者、患者団体等)

研究所が自ら行う研究業務の評価

基盤的研究等外部評価委員会

役割: 基盤的研究、生物資源研究の外部評価

委員: 18名(学識経験者、製薬団体等)

基盤的研究分科会

生物資源研究分科会

評価結果: 参考資料

より専門性の高い評価を実施する体制の整備

研究振興業務における公募研究の評価(資金配分機関としての評価)

基礎的研究評価委員会

役割: 基礎研究推進事業に係る委託研究の評価

委員: 13名(学識経験者、製薬団体等)

実用化研究評価委員会

役割: 実用化研究支援事業に係る委託研究の評価

委員: 15名(学識経験者、製薬団体、ベンチャーキャピタル等)

評価の視点

所内各部門間の連携を促進するための手段を講じ、有効に機能しているか。

研究者レベルでの研究発表

「所内研究発表会」(平成19年度から実施)

大阪本所に加え、薬用植物資源研究センター及び
霊長類医科学研究センターの職員自らの研究内容を
発表。

【実施日時】平成25年12月16日

【実施場所】大阪府内

傍聴者は随時参加可能。

プロジェクトレベルでの研究発表

「研究成果発表会」(例年実施)

各研究プロジェクト等における平成25年度の研究
成果・業務実績についてリーダーが説明。

【実施回数】8回

【実施場所】大阪本所内

傍聴者は随時参加可能。

1. (1)③研究所内の各部門間での連携

評価の 視点

所内各部門間の連携を促進するための手段を講じ、有効に機能しているか。

○所内横断的技術共同研究の推進

基盤的研究部門と生物資源研究部門との間で相互の知識、技術、資源を活かした所内共同研究を実施しており、平成25年度も所内研究発表会等を通じて活発な交流を進め、所内連携をさらに促進した。

＜平成25年度の所内共同研究の例＞

・臨床検体由来の血清miRNA発現データ解析

(アジュバント開発プロジェクト、バイオインフォマティクスプロジェクト)

・アジュバント安全性評価データベースの構築研究

(アジュバント開発プロジェクト、トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト、バイオインフォマティクスプロジェクト、ワクチンマテリアルプロジェクト、霊長類医科学研究センター)

・iPS細胞の品質変動と実用化を目指した培養技術の標準化に関する研究

(ヒト幹細胞応用開発室、トキシコゲノミクス・インフォマティクスプロジェクト、幹細胞制御プロジェクト、代謝疾患関連タンパク探索プロジェクト)

○情報交換・共有の強化

テレビ会議システムの拡充

大阪本所、支所間で使用(支所同士の使用も可能)

・よりスムーズな動作環境で利便性が向上

・平成25年度は、創薬支援戦略室の西日本統括部、東日本統括部に設置

西日本統括部、東日本統括部及び大阪本所間での情報共有に特に頻繁に利用された。



1. 戦略的な事業の展開

(2) 研究成果の普及及びその促進

①研究成果の公表

②講演会、シンポジウム、一般公開の開催等

③論文投稿、学会・シンポジウム等での研究発表

1. (2)②講演会、シンポジウム、一般公開の開催

評価の 視点

講演会、一般公開等を実施し、参加者の満足度に関するアンケート調査を実施しているか。

一般公開・講演会の開催等

○大阪本所一般公開

地域密着型イベントとしての定着

来場者数の経緯

- ・平成21年度 659名
- ・平成22年度 958名
- ・平成23年度 919名
- ・平成24年度 1,065名
- ・平成25年度 1,227名

毎年600名
以上が来場

過去最高水準

彩都地域周辺住民(茨木市・箕面市)の来場者

- ・平成21年度 72%
- ・平成22年度 62%
- ・平成23年度 73%
- ・平成24年度 76%
- ・平成25年度 70%

6～8割が、彩
都周辺地域
居住

(アンケート結果より)

彩都地区のイベントとして定着

主な参加型企画

来場者の人気が高い参加型企画は17企画(昨年:17企画)



ホンモノそっくり！？
人エイクラをつくろう！

親子で学ぼう！“DNA”



○つくば薬用植物資源研究センター一般公開

→136名が来場(平成24年度:98名)

○種子島薬用植物資源研究センター一般公開

→49名が来場(平成24年度:60名)

○各種学術フォーラム・シンポジウムの開催

→6件開催し、のべ1,409名が来場(平成24年度:6件、1,090名)

○施設見学・視察等の受入

各国政府、自治体、大学、企業など各方面からの視察・見学を積極的に受け入れ、当研究所の事業のPRに努めた。

1. (2)③論文投稿・学会、シンポジウム等での研究発表

評価の 視点

科学ジャーナル等に掲載された論文の数、質が高い水準にあり、国内・海外において国際会議、シンポジウム等の発表を行っているか。また、特許権の積極的な出願・取得などの取り組みが講じられ、着実に進展しているか。

論文投稿、学会・シンポジウム等での発表、特許出願

論文発表

中期計画→毎年度査読付論文100報

平成25年度 査読付論文掲載数※

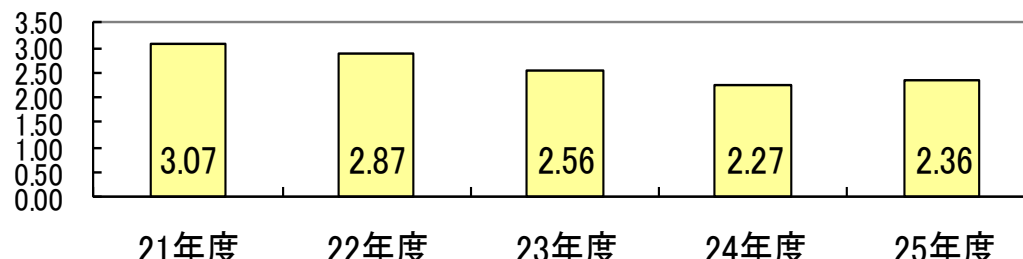
106報(24年度:102報)

※印刷中・投稿中の論文は含まない。

うち、インパクトファクター2以上の論文:**85報**

(参考)査読無し論文(総説等)掲載数**69報**(平成24年度:66報)

【参考】研究員(常勤)一人当たり
査読付論文掲載数



学会発表

中期計画→研究発表等を国内・海外で積極的に実施

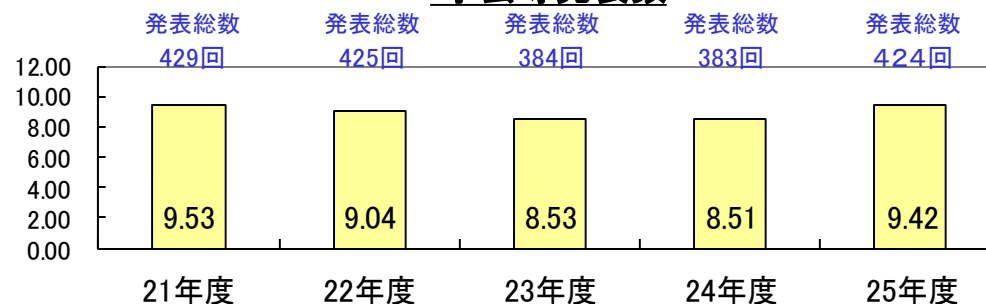
平成25年度 学会・シンポジウム等発表数※

・国際学会 113回

・国内学会 311回 合計:424回

※実際に学会等の場で発表した件数。連名での発表実績は含まない。

【参考】研究員(常勤)一人当たり
学会等発表数



特許出願

中期計画→30件(5年間の累計)

・特許出願:**18件**→平成22年度からの累計:**53件**(平成17年度からの累計:87件)

評価項目
2

1. 戦略的な事業の展開
(3) 外部との交流と共同研究の推進①

自己評価 A

① 民間企業等との共同研究等の推進

- ・次世代アジュバント研究会
- ・創薬等モデル動物研究プロジェクト

② NMR施設等の外部利用の推進

- ・NMR装置（成果非公開型外部利用）

LC-MS-NMR装置：18日、時間利用2時間

NMR単体：20日

- ・NMR装置（成果公開型外部利用）

NMR単体：5日、時間利用23時間

- ・TEMを用いた受託試験 検体数 42検体

1. 戦略的な事業の展開

(3) 外部との交流と共同研究の推進②

評価の 視点

大学、民間企業等との共同研究、受託研究等の件数や規模はどの程度か。

③ 産業界等の健全な協力体制の構築

・公正性・中立性の観点からの所内審査体制の下、下表のとおり実施している。

	平成24年度		平成25年度	
区分	件数	金額(千円)	件数	金額(千円)
共同研究	37	269, 405	37	246, 247
受託研究	19	172, 463	20	217, 469
奨励寄附金	9	20, 130	9	17, 800
合計	65	461, 998	66	481, 516

1. 戦略的な事業の展開

(4) 研究基盤・研究環境の整備と研究者の育成

評価の 視点

最先端の研究開発に必要な環境整備、連携大学院の取り組みは進捗しているか。

①以下の3重点分野への研究の重点化と重点分野間の相互連携の推進

・次世代ワクチン基盤研究

アジュバント開発、感染制御、ワクチンマテリアルの各プロジェクト

・医薬品等の毒性等評価系構築に向けた幹細胞基盤研究

幹細胞制御、トキシコゲノミクス・インフォマティクスの各プロジェクト

・難治性疾患治療等基盤研究

免疫シグナル、バイオ創薬、バイオインフォマティクス、代謝疾患関連タンパク探索、プロテオームリサーチの各プロジェクト

評価項目
3

2. 適切な事業運営に向けた取り組み
(1)コンプライアンス、倫理の保持等
(2)無駄な支出の削減・業務効率化の体制整備

自己評価 A

評価の
視点

研究不正や研究費の不正使用の防止策について、関係規程に基いた運用を適切に実施し、コンプライアンス、倫理の保持等に向けた取組みを行っているか。また、人事評価制度の活用により、職員の無駄削減等への取組が図られているか。

(1)コンプライアンス、倫理の保持等

①研究活動の不正行為(論文の捏造、改ざん等)への対応及び公的研究費の不正使用等の防止

「研究活動の不正行為への対応に関する指針について」(厚生労働省)

「研究機関における公的研究費の管理監査のガイドライン」(文部科学省) に基づく

- ・(研究機関としての取組)内部統制の整備(調査委員会の設置、調査結果の公表等) 等
- ・(資金配分機関としての取り組み)平成25年度委託契約書に、不正使用の疑いがある場合の調査、委託費の支給停止、契約解除を規定する等

②コンプライアンス等の遵守

(2)無駄な支出の削減・業務効率化の体制整備

2. (1)コンプライアンス、倫理の保持等、(2)無駄な支出の削減・業務効率化の体制整備

(1)コンプライアンス、倫理の保持等

①コンプライアンス・マニュアル

○職員が遵守すべきコンプライアンスの管理手順及び行動原則をまとめたマニュアル

- ・倫理規程、セクハラ・パワハラの禁止、個人情報保護、情報セキュリティ、利益相反、研究不正行為・研究費不正行為の禁止 等

②役職員行動規範

○業務遂行にあたり遵守すべき事項

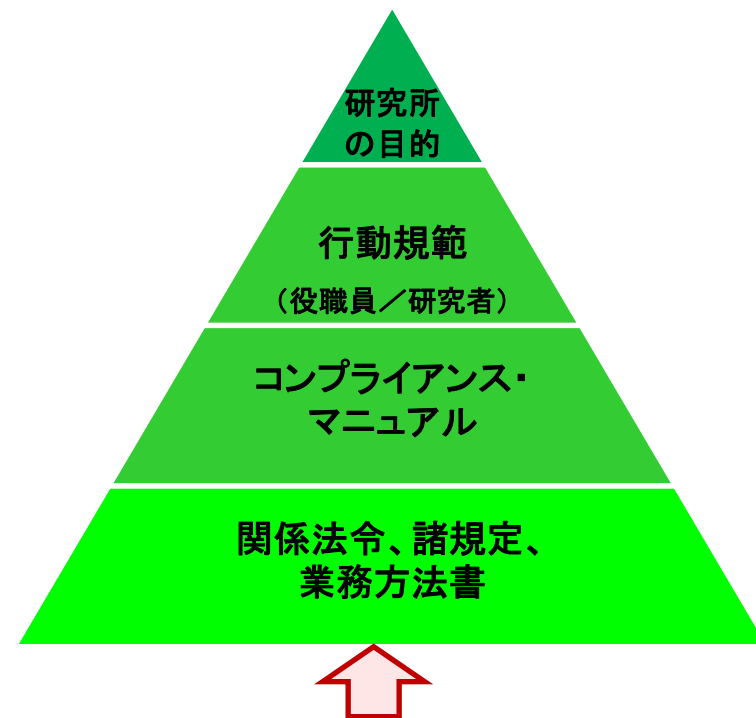
- ・全体的事項：社会的信頼の確保、法令等の遵守、説明責任、効率性かつ透明性の高い業務運営
- ・その他：倫理規程、兼業規程の遵守、情報管理、利益相反行為の禁止、株式取引 等

③研究者行動規範

○研究者が研究業務を遂行する上で求められる事項

- ・実験データの収集、利用及び管理、個人情報の保護
- ・研究成果の発表、研究費の申請、研究費の取扱 等

- 幹部会、リーダー連絡会における議論を踏まえたマニュアル等の制定により、所内で徹底を図る
- 日頃からの顔の見える関係によるガバナンスの確保



「パワー・ハラスメントの防止に関する規程」を整備

(2)無駄な支出の削減・業務効率化の体制整備

無駄な支出の削減の目標を部門毎に設定し、職員の具体的取組を人事評価、計画的な削減及び業務効率化を組織的に行う体制を整備

評価項目
4

2. 適切な事業運営に向けた取り組み
(3) 外部有識者による評価の実施・反映
(4) 情報公開の促進

自己評価 A

(3) 外部有識者による評価の実施・反映

- ① 基盤的研究分科会及び生物資源研究分科会を開催し、相対的に評価の高いプロジェクトに対して研究資金の追加を行った。

(4) 情報公開の促進

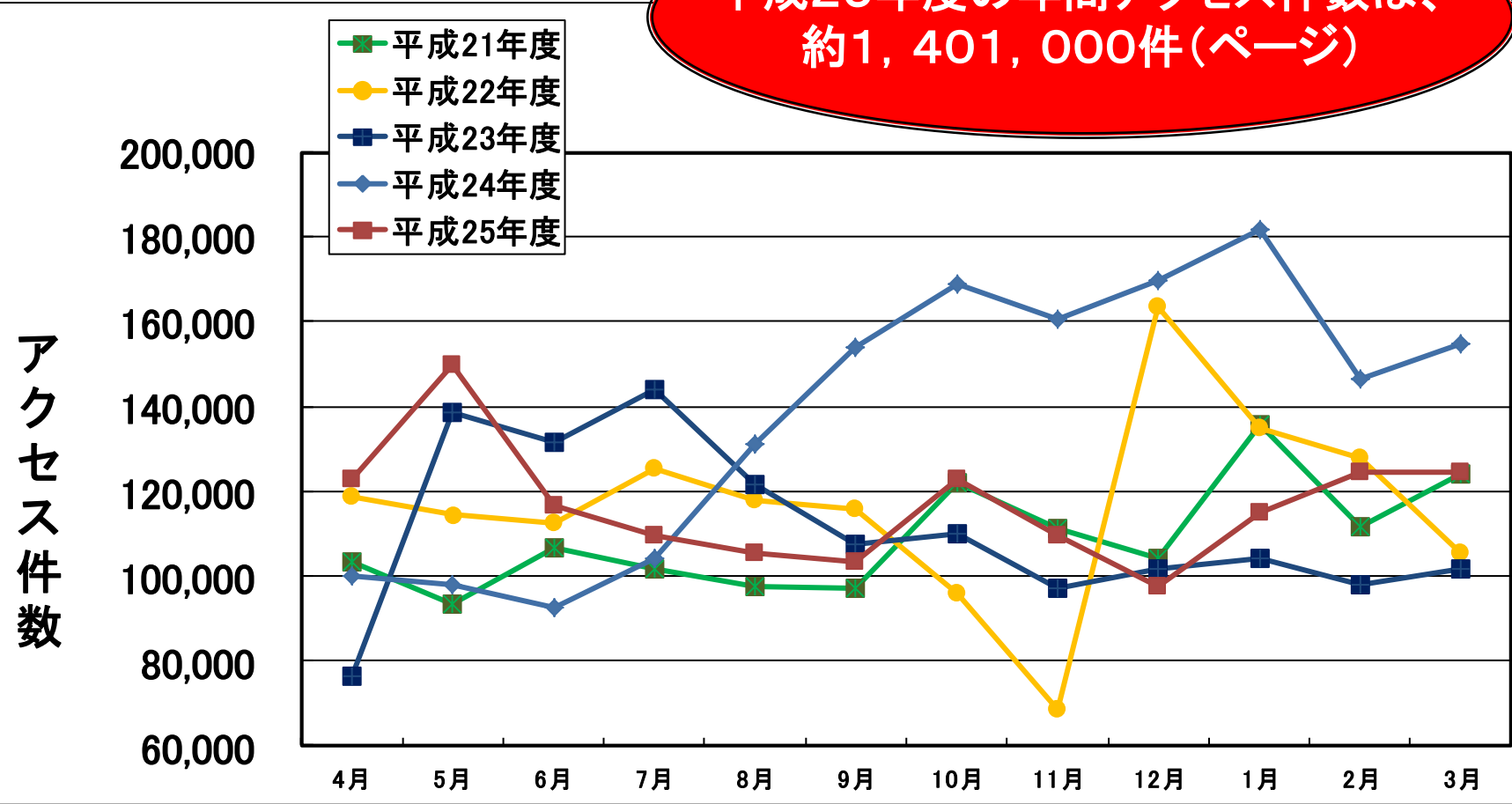
- ① ホームページのアクセス数

約140万ページ

- ② (研究機関としての取り組み) 研究費不正の防止に関する規定に基づく研究費の内部監査の実施及び結果のHPへの掲載
- ③ (資金配分機関としての取り組み) 68か所の委託研究先の实地調査等
- ④ 外部資金の執行に関する内部監査の実施及び結果の公表
- ⑤ 監査法人による外部監査の適正な実施

ホームページアクセス件数の推移

平成25年度の年間アクセス件数は、
約1,401,000件(ページ)



Part 2

国民に対して提供するサービスその他の業務の質の向上に関する事項 (個別的事項) 1

1. 基盤的技術研究

(1) 次世代ワクチンの研究開発

- ・アジュバント開発プロジェクト
- ・感染制御プロジェクト
- ・ワクチンマテリアルプロジェクト

(2) 医薬品等の毒性等評価系構築に向けた基盤的研究

- ・幹細胞制御プロジェクト

(3) 難病治療等に関する基盤的研究

- ・プロテオームリサーチプロジェクト
- ・バイオ創薬プロジェクト
- ・代謝疾患関連タンパク質探索プロジェクト
- ・バイオインフォマティクスプロジェクト
- ・免疫シグナルプロジェクト

2. 生物資源研究

(1) 難病・疾患資源研究

- ・難病資源研究室
- ・政策・倫理研究室
- ・培養資源研究室
- ・ヒト幹細胞応用開発室
- ・疾患モデル小動物研究室

(2) 薬用植物

- ・薬用植物資源研究センター

(3) 霊長類

- ・霊長類医科学研究センター

1. 基盤的技術研究

(1) 次世代ワクチンの研究開発

- アジュバント開発プロジェクト
- 感染制御プロジェクト
- ワクチンマテリアルプロジェクト

評価の
視点

創業の「橋渡し研究」を目指す厚生労働省所管の研究開発型独立行政法人として、行政ニーズ及び社会的ニーズを明確にした上で研究を行い、独創性、革新性、発展性の高い「橋渡し研究」としてのニーズを満たしているか。新興・再興感染症に対処できる次世代ワクチン及びその免疫反応増強剤（アジュバント）の開発並びにそれらの投与法の研究開発が適切に実施できているか。産学官連携による共同研究の枠組みのなかで、研究成果を実用化に結びつける取り組みを行い、研究成果を公表できる場合には、学会、メディア等に公表しているか。

(ア) 次世代ワクチン及びその投与法の研究

- ・144種類のインフルエンザウイルスワクチン株ストックにより高病原性鳥インフルエンザH7N9に対する防御効果を確認した。
- ・インフルエンザウイルスに広く感染抑制、防御能力を示す核酸医薬を同定した。

(イ) 自然免疫・獲得免疫機構を利用した免疫増強剤（アジュバント）の開発

① 免疫増強剤（アジュバント）の開発

- ・マラリアワクチンにおける新規核酸アジュバント候補としてTLR9のリガンドであるヒト型CpG-ODNを開発し、第Ia相治験第一段階を終了した。第2世代のDDS機能付核酸アジュバントの開発に成功し、特許取得、論文(PNAS)、新聞(全国紙など6社)掲載、そして国内製薬企業に導出を行った。結果該当企業と共同でJSTの大型プロジェクト(最大50億円／10年)に採択された。
- ・平成25年度は「次世代アジュバント研究会」を開催し、産学官のアジュバント開発研究の促進を行った。またワクチン、アジュバント研究や審査行政に関する各種講演、総説執筆、本の発行、ガイドライン作成を行った。PMDAの科学委員会、WHOによるアジュバント添加ワクチンの非臨床ガイドライン作成に携わった。

② ワクチンアジュバントの免疫学的解析

- ・ナノ粒子アジュバントに加え新規の非粒子、水溶性を含めた新規アジュバントを20種以上同定し、いくつかはその作用機序も解明し特許申請、学会発表、論文化を行った。また、アジュバントの有効性や安全性につながるアジュバントデータベースのプロトタイプを完成させた。マウス、ラットにおいてアジュバント投与後の遺伝子発現プロファイルを獲得し、作用機序解明にもつながる統合解析プラットフォームの構築の目処がついた。

③ 免疫制御機構の解明

- ・経口ワクチンの標的組織であるパイエル板の組織内部に共生する細菌であるAlcaligenesが抗原取り込み細胞であるM細胞を介して取り込まれていることを示し、宿主側からの解析から、パイエル板と腸内細菌の両方に依存して誘導される高IgA産生サブセットを世界で初めて同定すると共に、Alcaligenesの共生部位であり、かつ免疫制御を担うパイエル板樹状細胞のリンパ組織形成における役割を明らかにした。
- ・繊維芽細胞によるビタミンAの代謝とマスト細胞の細胞外ATP受容体(P2X7)の発現との相互作用を初めて見だし、皮膚炎の発症メカニズムとして報告した。

アジュバント開発プロジェクト

(ワクチンに欠かせない「アジュバントの開発」)

•創薬を実践する研究機能

－ ワクチンアジュバント開発研究を遂行する。

- アジュバントに関する基礎研究
- 核酸アジュバントの開発、医師主導型治験
- 次世代アジュバントの開発

•創薬を支援する研究機能

－ ワクチン、アジュバントの有効性、安全性の向上を目指した活動を行う。

- アジュバントデータベースプロジェクト
- ガイドライン作成
- 国際連携、アウトリーチ活動

・アジュバント

アジュバント(Adjuvanto)とは、ラテン語の「助ける」という言葉を語源に持ち、ワクチンと一緒に投与して、その効果(免疫原性)を増強する目的で使用する物質(因子)の総称。80年以上も前から使用されており、多くのワクチンに添加されているが、その有効性及び安全性に関する有効な指標は未開拓である。

基盤研初産学AROによる日本初の 核酸アジュバント入りマラリアワクチン治験を開始

平成25年度までの成果

- ・アカデミア治験チーム (Academic Research Organization:ARO) を大阪大学医学部附属病院、大阪大学微生物病研究所、バイオベンチャーのジーンデザイン等と構築
- ・核酸アジュバント(ヒト型CpG ODN(K3))を使用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、阪大附属病院の治験審査委員会、治験届の提出を平成24年度中に終了し、平成25年度より第I相医師主導型治験を開始した。
- ・阪大病院では初の健常人に対する医師主導型治験

今後の計画

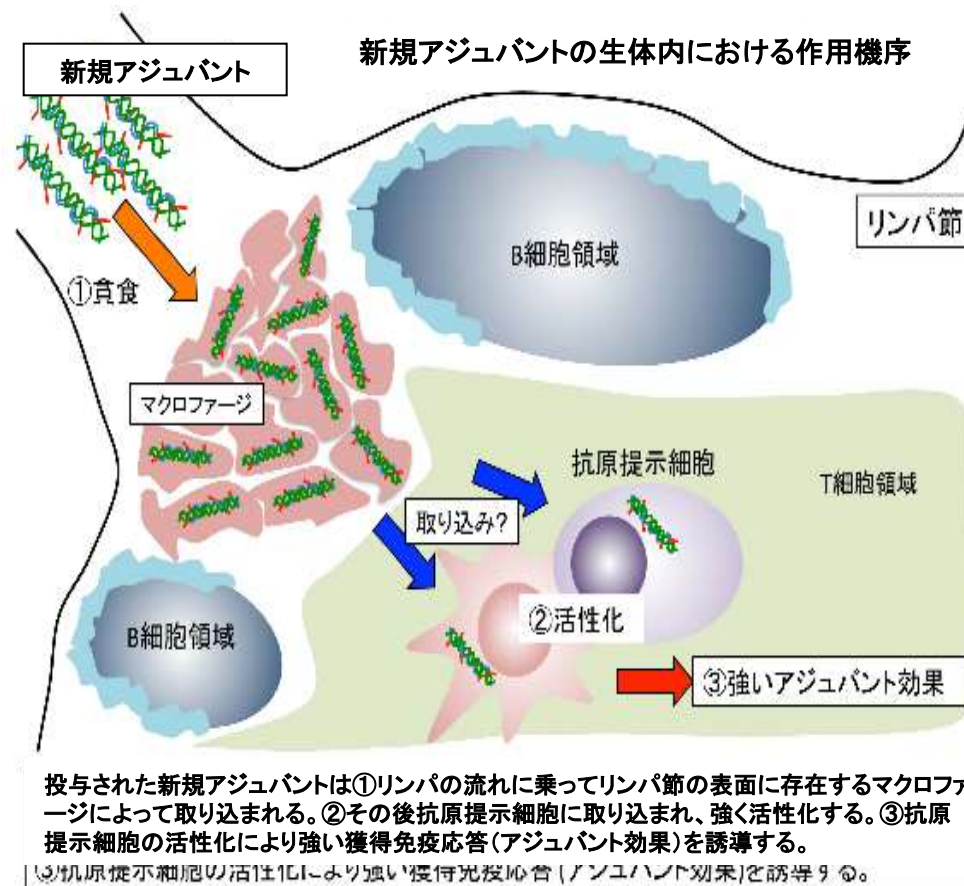
上記の成果を受けて、マラリアワクチンに加え、日本で開発予定の肺炎球菌ワクチン、インフルエンザワクチン、ガンワクチンにおいても、ヒト型CpG ODN(K3)を添加したワクチンの開発を目指した前臨床試験にむけ共同研究を予定している(一部すでに開始)。

第2世代の核酸アジュバントの開発に成功(DDS機能付加)

・この新規アジュバントには、DDS (Drug Delivery System: 薬物伝達システム) 機能を付加しており、インフルエンザワクチン及びガンワクチンにおいて高い効果を確認し、作用機序も解明した。

・このことは、米国科学アカデミー紀要 (**PNAS**:2014年2月11日付け 111巻8号) に掲載され、新聞各紙、テレビで取り上げられた。

・この技術は独立行政法人科学技術振興機構 (JST) と企業の産学連携事業「**産学共同実用化開発事業**」における開発課題「新規汎用型ワクチンアジュバント」(10年間、最大50億円) に採択された。



”Highly Cited Researchers”

本プロジェクトの石井健 プロジェクトリーダーが
”THE WORLD MOST INFLUENTIAL SCIENTIFIC WORLD
2014”
(米トムソン・ロイター社)にて、免疫学部門の
”Highly Cited Researchers”に選出！

【Highly Cited Researchersとは？】

米国の大手情報企業トムソン・ロイター社が、世界中で引用された回数の多い論文の著者を研究分野ごとに選出したもの。

【受賞者数】

2014年：21分野で約3, 200人(うち、日本から約100名)

詳細は、弊所ホームページでも公開中！

→<http://www.nibio.go.jp/news/2014/07/001028.html>



1. 基盤的技術研究

(2) 医薬品等の毒性等評価系構築に向けた 基盤的研究

- 幹細胞制御プロジェクト

評価の
視点

創薬等の「橋渡し研究」を目指す厚生労働省所管の研究開発型独立行政法人として、行政ニーズ及び社会的ニーズを明確にした上で、研究を行い、独創性、革新性、発展性の高い「橋渡し研究」としてのニーズを満たしているか。創薬等に関する研究の加速化を目指し、幹細胞の分化誘導系及びトキシコゲノミクス手法を利用し、毒性等の評価系の構築に向けた基盤的研究が適切に実施できているか。産学官連携による共同研究の枠組みのなかで、研究成果を実用化に結びつける取り組みを行い、研究成果を公表できる場合には、学会、メディア等に公表しているか。

(ア) 幹細胞の効率的分化誘導法の開発と培養環境整備開発研究

- ① メチルセルロース法とフィーダー細胞との共培養法を組み合わせることにより、ヒト ES/iPS 細胞からマスト細胞を分化誘導法することができた。また、液性因子 Wnt5a は Wnt canonical シグナルを活性化することにより、マスト細胞の成熟化を促進することを明らかにし、ヒト iPS 細胞由来マスト細胞をさらに成熟させるための基盤技術を構築できた。
- ② 細胞接着分子 CAR の発現の有無により、マウスおよびヒト iPS 細胞由来中胚葉系細胞を血液細胞指向性と心筋細胞指向性の 2 種の細胞に分離できることが明らかとなり、これまでより純度良く血液細胞や心筋細胞を分化誘導できる可能性が示された。
- ③ ヒト iPS 細胞から血管内皮細胞を分化誘導し、さらにそこから脳特異的血管内皮細胞を誘導することができた。また、この iPS 細胞由来脳血管内皮細胞はヒト細胞から成る in vitro 血液－脳関門モデルを構築するための基盤技術となることが示された。

(イ) 医薬品の毒性等の評価系において設定するエンドポイントに関する研究

- ① 薬物の有効性・毒性評価系研究に資する細胞として、ヒト ES/iPS 細胞などの内胚葉への分化嗜好性評価法の開発を試み、ほぼ評価法として完成した。H26年度にその検証を行う。
- ② ヒト ES/iPS 細胞などから分化誘導した肝幹細胞増殖用の培地を開発し、製品化にむけて調整中である。また、同培地で培養、凍結、解凍した細胞に適する分化誘導法を検討した。

幹細胞の効率的分化と培養環境の整備

本プロジェクトでは、iPS細胞を血液細胞、血管内皮細胞、心筋細胞等に分化誘導する技術を開発している。さらに、創薬研究を加速することを目的として、分化誘導した細胞を新薬の有効性・毒性評価に用いる系を構築している。



新薬の毒性評価

ヒト iPS 細胞を利用した薬物毒性評価系としては、心毒性や神経毒性等々を評価する系の開発が精力的に行われている。

< 従来のヒト iPS 細胞を用いた毒性評価系の問題点 >

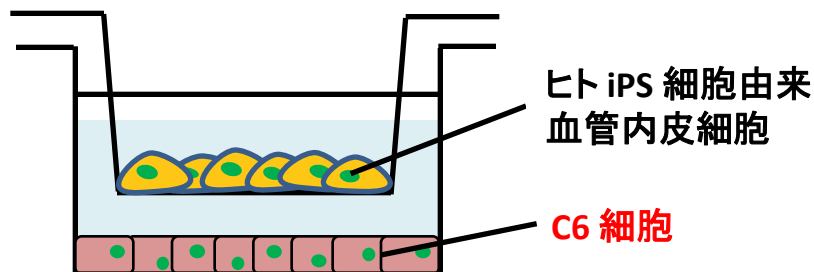
- ・ 心毒性評価系では、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の純度が低く、ロット差が大きい。
- ・ 神経毒性評価系では、薬物が血液から脳へと移行する過程(脳内移行性)を全く反映できておらず、正確な毒性を評価しているとはいえない。

< 本プロジェクトの独自性 >

- ・ より早期の段階(中胚葉)で、心筋細胞になるポテンシャルを持った細胞の分離に成功した。
- ・ 薬物の脳内移行性までも包括した全く新しい神経毒性評価系を構築する基盤技術を開発した。

In vitro 血液—脳関門モデルの構築を目的とした ヒト iPS 細胞から脳特異的血管内皮細胞の分化誘導

脳毛細血管内皮細胞は、通常の血管内皮細胞よりも細胞同士が密着した特殊な構造を持ち、薬物等の脳への移行を防いでいる（血液—脳関門、blood brain barrier; BBB）。



左図のように、ヒト iPS 細胞由来血管内皮細胞をラットグリオーマ C6 細胞と共に培養すると、脳の血管内皮細胞に特異的な性質を獲得した細胞を得ることができた。

脳特異的血管内皮細胞が分化誘導された

・今後の展望

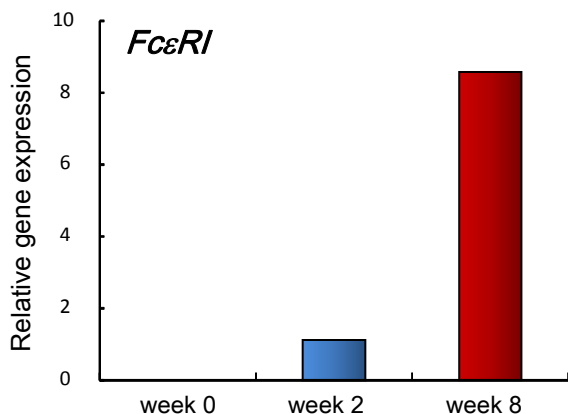
当プロジェクトが作製した脳血管内皮細胞は、脳内の血管の状態を忠実に再現している。

従って、このヒト iPS 細胞由来脳血管内皮細胞およびヒト iPS 細胞由来神経細胞を用いれば、ヒトにおける脳内移行性を考慮した神経毒性評価系・薬効評価系が構築できるものと考えられる。即ち、このモデルが完成すれば、従来よりも精度の高い神経毒性及び薬効毒性の評価が可能になると期待される。

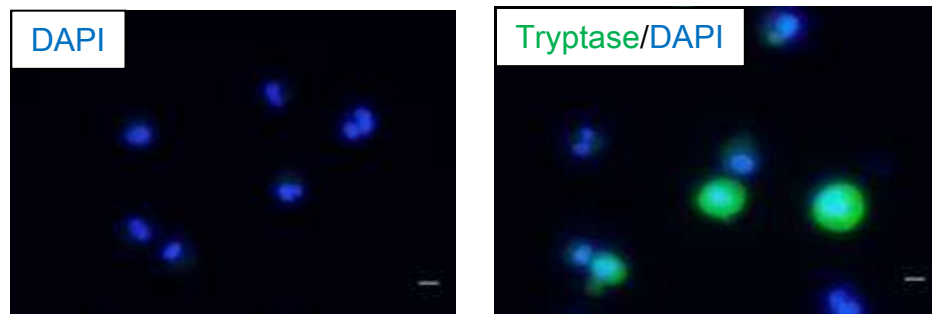
ヒト iPS 細胞からマスト細胞への分化誘導

アレルギー性疾患に重要な役割を果たすとされているマスト細胞は、造血幹細胞由来の細胞であるにもかかわらず、血中ではなく組織中に存在するため、ヒトから採取することが困難である。当プロジェクトでは、ヒトiPS細胞からマスト細胞を作製し、薬効評価系等への応用を目指す。

遺伝子発現解析



マーカー蛋白質の発現



メチルセルロースを用いた培養法と、特定の支持細胞との共培養法を組み合わせるといふ、当プロジェクトにて開発した培養法を用いることにより、ヒト iPS 細胞からマスト細胞様細胞を分化誘導することができた。

今後の展望

当プロジェクトが作製したヒトiPS細胞由来マスト細胞を用いることにより、体内における様々な炎症を再現することが期待される。この技術を応用し、炎症性腸疾患に対するin vitro薬効スクリーニング系の構築を目指す。

1. 基盤的技術研究

(3) 難病治療等に関する基盤的研究

- プロテオームリサーチプロジェクト
- バイオ創薬プロジェクト
- 代謝疾患関連タンパク質探索プロジェクト
- バイオインフォマティクスプロジェクト
- 免疫シグナルプロジェクト

1. 基盤的技術研究

(3) 難病治療等に関する基盤的研究

自己評価 A

評価の 視点

創薬等の「橋渡し研究」を目指す厚生労働省所管の研究開発型独立行政法人として、行政ニーズ及び社会的ニーズを明確にした上で、研究を行い、独創性、革新性、発展性の高い「橋渡し研究」としてのニーズを満たしているか。的確な診断法や有効な治療法等が必要とされている難病等について、分子病態の解明、画期的な診断や治療に資する医薬品等の開発及び関連する基盤的技術の研究開発が適切に実施できているか。産学官連携による共同研究の枠組みのなかで、研究成果を実用化に結びつける取り組みを行い、学会、メディア等に公表しているか。

(ア) 難病等に対する新規バイオマーカーの探索・同定

- ① 昨年度までに同定した大腸癌バイオマーカー候補タンパク質のうち、バイオマーカーの実用化に適していると考えられる細胞膜タンパク質及び細胞外分泌タンパク質105個について、抗体及び質量分析計(SRM/MRM法)を用いた大規模検証を行い、69個のタンパク質について、ポリープ、癌(転移なし)、癌(転移あり)で発現量に違いがあることを確認した。さらに、これらのタンパク質のうち25種類は、血液中エクソソームで検出・定量ができ、25種類のうち4種類が大腸癌転移マーカー候補となることを見出した。
- ② より多くのリン酸化タンパク質、リン酸化ペプチドの定量を目指して、技術改良を推進した。網羅的リン酸化タンパク質、ペプチド解析法について、免疫沈降法を併用することで従来の2倍以上の量のリン酸化ペプチドの同定に成功した。また、HPLC分画法を改良し、1回の実験で30000リン酸化ペプチドという、世界一のレベルの定量に成功した。
- ③ 前年度見出した神経保護作用を有する低分子化合物を、モデルマウスで検証し、記憶・学習能力を亢進させる作用を見出した。その作用機序は、細胞内の呼吸を司るミトコンドリアでのエネルギー代謝亢進に基づくもので、神経保護作用もエネルギー代謝亢進によるものと示唆された。また、神経細胞エネルギー代謝評価系と病態モデルマウスの活用により、25年度にヒト脊髄小脳変性症の原因の1つであることが報告されたGRID2タンパク質が、新たな神経創薬標的になることを見出し、GRID2異常モデルマウスの病態を改善させる市販薬の同定にも成功した。
- ④ 前年度に見出した皮膚炎時の痒み低下に有効な低分子化合物が細胞内ATPを低下させて、代謝を抑制することを明らかにした。さらに、この作用がカスパーゼ1の活性化抑制に繋がることが明らかになり、同様の作用機序の薬剤でも同じ効果を確認した。
- ⑤ 世界でも類を見ない汎用的なツールである統合データウェアハウス「TargetMine」において、タンパク質や化合物相互作用データの品質を考慮したデータ統合を実現し、C型肝炎ウイルスの放出を抑制する新規ヒト遺伝子の同定に成功した。
- ⑥ 新規のセマンティックウェブ技術を用いて、「Toxygates」と名付けたトキシコゲノミクスデータ統合解析プラットフォームの開発を行い、このシステムを基盤としてアジュバントデータベースプロトタイプを作成し、メンバー向けに公開を開始した。
- ⑦ 前年度に同定したインフルエンザワクチンによる発熱と関連性の高い血清miRNAのうち、非常に高い識別率で発熱が判別できるmiRNAを確認した。これらのmiRNAは発熱予測マーカーとしての応用が期待されることが示唆された。

1. 基盤的技術研究

(3) 難病治療等に関する基盤的研究

(イ) 創薬ターゲットの同定及び基盤技術開発などの難病等に対する有効なバイオ医薬等のための基盤研究

- ① 創薬ターゲットの効率的探索・絞り込み技術である抗体プロテオミクス技術により見出した乳がん関連膜タンパク質 EphA10の創薬標的としての有用性評価を進め、EphA10が前立腺がんにおいても高発現していることを見出した。また、EphA10発現前立腺がん細胞のゼノグラフトマウスに独自に作製した抗EphA10抗体を投与した結果、顕著な腫瘍増殖抑制効果が認められることが明らかになった。さらに、EphA10のノックアウトマウスを作成した。

(ウ) 難病等の分子病態の解明及び分子標的バイオ医薬等による難病等に対する横断的治療法の開発のための基礎研究

- ① 抗体医薬に代わる新たなバイオ医薬・DDS医薬の開発技術として、タンパク質機能改変体創製技術の確立と、その応用研究を推進した。自己免疫疾患に対するバイオ医薬シーズとして、TNFR1指向性アンタゴニストをスクリーニングするため、新規TNF α 構造改変ライブラリを作成した。このライブラリから、既存のアンタゴニストよりも2倍以上指向性の高い非常に優れた新規TNFR1指向性アンタゴニストを得た。
- ② 次世代抗体医薬として、低投与で高い効果を発揮することが期待される二重特異性抗体の開発を推進した。EphA10とT細胞抗原CD3を認識する二重特異性抗体を作製し、EphA10発現乳がん細胞を用いて、殺細胞活性を評価した結果、顕著な殺細胞活性を発揮することを明らかにした。
- ③ LRGについて、CRPが活動性マーカーにならない潰瘍性大腸炎等の炎症性疾患において、予備臨床試験を実施し、炎症性腸疾患患者においてLRGと内視鏡スコアが強く相関することを明らかにした。また、LRGが虚血性心疾患の血管新生に関与すること、マウスDSS大腸炎において重症度に依存したLRGの発現上昇が認められること、LRGノックアウトマウスではDSS腸炎が軽くなることを明らかにした。これらのことから、LRGが創薬ターゲットとしても有用となる可能性が示唆された。さらに、マーカーの臨床応用に向け、PMDAとの事前面談も実施した。
- ④ Ad-SOCS1とAd-SOCS3ベクターのGMP下での作製に成功した。また、非GLP下でカニクイザルを用いたAd-SOCSの胸腔内投与試験を実施し、安全性を確認した。さらに、臨床試験開始に向け、PMDA薬事戦略相談を実施した。

難病である潰瘍性大腸炎・クローン病のバイオマーカー・抗体医薬品としてのLRG開発

・炎症性腸疾患のひとつである潰瘍性大腸炎(UC)は、有効なバイオマーカーがなく、病勢を把握するために全例大腸内視鏡を施行している。そのため、血清バイオマーカーの同定が急務の課題である。

・潰瘍性大腸炎・クローン病ともに現在最も有効とされているTNF- α 阻害抗体の寛解率は43%であり、より有効な治療法の開発が望まれている。



本プロジェクトでは、LRGの潰瘍性大腸炎等の活動性の

バイオマーカー・抗体医薬品としての実用化を目指す。

- **LRG**

Leucine rich $\alpha 2$ glycoprotein。本プロジェクトリーダーらが同定したIL-6非依存性に発現するタンパクで、炎症性疾患の活動性が高いときに高値を示す。

- **バイオマーカー**

正常なプロセスや病的プロセス、あるいは治療に対する薬理学的な反応の指標として客観的に測定・評価される項目(例:炎症の指標としては、一般的にCRP等が測定される)。

- **抗体医薬品**

生体内で抗体が抗原を認識するしくみを利用した、抗体を主成分とする医薬品。潰瘍性大腸炎ではTNF- α 阻害抗体等の抗体医薬品が使用される。

血清LRGは潰瘍性大腸炎患者の**内視鏡スコアと相関する**

		内視鏡指標 (Matts Score)		合計
		維持・悪化 Matts Score 不変または上昇	改善 Matts Score 1以上の低下	
LRG値変化率	維持・悪化 上昇または 30%未満の低下	1 2	1	1 3
	改善 30%以上の低下	0	1 2	1 2
合計		1 2	1 3	2 5

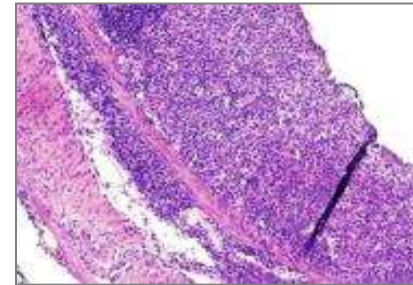
血清LRG濃度は潰瘍性大腸炎の**活動性判定（寛解期と活動期）**の判定に有用と考えられる
血清LRG濃度の減少率の**カットオフ値を30%**として、**内視鏡的改善と悪化の判別が可能**

PMDA戦略相談済、阪大・慶大消化器内科にて臨床性能試験中

LRG欠損マウスにおいては、潰瘍性大腸炎の疾患モデルである**DSS腸炎が生じにくい**

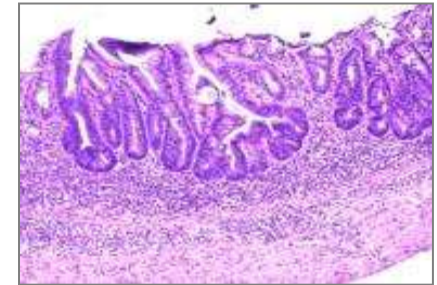
DSS腸炎：潰瘍性大腸炎のモデルとして広く知られており、デキストラン硫酸ナトリウム（DSS）を飲水させて腸管に炎症を生じさせる。

野生型 (WT)



WTでは炎症の程度が強く広範囲にわたり上皮細胞が消失している

LRG 欠損型 (LRG KO)



WTに比しLRG KOでは炎症の程度が軽く上皮細胞が残った領域を多く認める

- ・国内製薬企業と共同開発にて、マウス・ヒト抗体作成済み
- ・国内外特許出願済み、現在前臨床試験中

平成25年度までの成果

- ・LRGは、潰瘍性大腸炎患者の活動期で高値、寛解期で低値を示すことを確認した。血清LRGは内視鏡スコアと相関を示し、平成25年度に内視鏡をスキップ出来るバイオマーカーとして、PMDAとの事前面談を実施。現在、国内検査会社と共同開発にて、**阪大および慶大にて臨床性能試験中である。**
- ・LRG欠損マウスを作成し、LRGが潰瘍性大腸炎の病態形成に関与することを明らかにした。現在、マウスおよびヒトLRG抗体を国内製薬企業と共同開発にて作成し、**前臨床試験中である。**

今後の計画

- ・バイオマーカー
平成26年度中に臨床性能試験を終え、次年度中に承認申請を目指す（国内検査会社と共同開発）
- ・抗体医薬品
平成26・27年度中に前臨床を終え、平成28・29年度中に臨床試験を目指す（製薬企業と共同開発）

2. 生物資源研究

(1) 難病・疾患資源研究

- 難病資源研究室、政策・倫理研究室
- 培養資源研究室
- ヒト幹細胞応用開発室
- 疾患モデル小動物研究室

評価項目
8

2. 生物資源研究
(1) 難病・疾患資源研究

自己評価 A

数値
目標

- ① 難病試料収集機関から、毎年、10疾患について80試料を収集し、研究資源化する。
- ② 中期目標期間最終年度において、10件、50試料について、難病研究資源を分譲する。
- ③ 毎年40種類の培養細胞を収集し、品質管理を実施し保存する。
- ④ 培養細胞は年間供給件数約3,000件を達成する。
- ⑤ 難病・疾患モデル小動物の開発研究として、毎年5系統のモデル動物の病態解析、有用性評価を行う。
- ⑥ 難病などの疾患モデル小動物について、中期目標期間最終年度までに50系統以上の収集、資源化を行い、ホームページ上に公開する。
- ⑦ 難病などの疾患モデル小動物について、年間供給件数約25件を達成する。

- ① 平成25年度は、26疾患、249試料を収集し、資源化を行った。
- ② 中期目標期間最終年度における数値目標の達成を目指して難病試料の資源化に積極的に取り組んでいる。
- ③ 平成25年度の培養細胞の年間収集・保存件数は64種類であり、年度計画の目標数を大幅に上回った。
- ④ 平成25年度の細胞バンクの年間供給件数は4,277アンプルであり、年度計画の目標数を大幅に上回った。
- ⑤ 平成25年度の難病・疾患モデル小動物の病態解析、有用性評価数は5系統であり、目標数を達成した。
- ⑥ 平成25年度の疾患関連モデルマウス収集・資源化数は94系統であり(ホームページにおいて公開)、平成25年3月現在の分譲可能系統数は216系統に達した。
- ⑦ 平成25年度は、疾患モデルマウス系統など49件(うち、海外19件)を分譲し、年度計画を上回る成果を達成した。

評価
の
視点

生物資源の開発、収集、保存、維持、品質管理、供給等を適切に行い、技術指導、データベース整備など生物資源バンクを利用する研究者への支援が適切に行なわれているか。
研究を含めた各種業務の研究成果を公表できる場合には、学会、メディア等に公表しているか。

2. 生物資源研究

(1) 難病・疾患資源研究

(ア) 難病研究資源バンク

- ① 難病研究資源バンクの標準作業手順書(SOP)にもとづき、ゲノムDNA試料については濃度・純度の測定及び電気泳動によるサイズ・状態確認、細胞試料については培養資源研究室との連携によりマイコプラズマ検査等の品質管理を実施した。研究資源の分譲は3件行った。
- ② 難病研究資源バンク研究倫理審査委員会が41回開催され、試料受入れ案件50件、試料分譲案件3件の承認を得た。収集機関より26疾患249試料を受け入れ、研究資源化を図った。
- ③ 難病研究資源の提供と利用を促進するため、難病研究資源としての登録試料を増やすとともに、メールマガジンを年4回発行、「難病研究と創薬」シンポジウムの開催、学会やセミナー・講演会へ積極的に参加してパンフレットを配布、また製薬企業との連絡会を開催する等の活動を行った。
- ④ 難病研究資源バンク安全管理要領規定による試料取扱いの安全遂行、間違い防止のためのバーコードスキャン、情報漏えい防止のための専用ネットワークと生体認証システム、文書管理システムに基づいて公正で安全な運営を行った。

(イ) 細胞資源研究

- ① ヒューマンサイエンス研究資源バンクにおける細胞等の分譲業務を本研究所に統合し、自ら実施する形態とした。これにより、国内1,870件、海外471件の細胞分譲を実施した。細胞分譲に関するシステムの改善に努め、発送管理システム、在庫管理システム、会計処理システム等の整備、細胞受領書システムの開発等、ユーザーの利用環境改善を図り、細胞分譲業務を円滑に実施できる体制整備を行った。
- ② 細胞樹立者からヒト不死化肺細胞株、ヒト不死化肝臓由来細胞株など58株の新規寄託を受けるとともに、発光がん細胞株やマウスホモ変異体ES細胞株などを中心として創薬・疾患研究に有用な64株の細胞について、品質管理を実施し、分譲できる細胞資源として整備を行った。
- ③ ヒトiPS細胞の従来法による幹細胞特性検査を実施した。
- ④ ヒトiPS細胞の情報について掲載内容を検討し公開情報としてJCRB細胞バンクに提供を行った。
- ⑤ 国内の幹細胞資源情報の情報化については、JCRB細胞バンクにストックされているiPS細胞の情報を幹細胞情報化事業に提供した。また、EU幹細胞レジストリーに情報提供し、同時に情報収集も行った。
- ⑥ 構築したヒト幹細胞等の未分化マーカー発現評価システムの精度検証を行うと共に、分化評価システムの精度の検証を開始した。また、ヒト幹細胞の形態評価法を開発し、生物学的特性との相関を検証し、その一部の情報を公開した。
- ⑦ 細胞バンクが設立されて以来、過去最高となる細胞4,277試料の分譲を行った。また、研究サポートサービス(受託サービス)としてマイコプラズマ汚染検査39検体、ヒト細胞個別識別検査311検体、細胞保護預かり496本を実施し、研究者の支援を行った。

(ウ)疾患モデル小動物の開発研究

①新たな難病・疾患モデル動物の開発と病態解析と有用性評価

- ・ 心筋症モデルマウス(4C30系)及び正常対照(C57BL/6N)の血漿を用いて心筋症の血中診断マーカーを探索し、心筋症マウス血漿におけるエノラーゼ3(ENO3)の増加から、ENO3は心筋症の血中診断マーカーとして有望であることを見出した。
- ・ 原発性ネフローゼ症候群モデルマウスICGN系統とtensin2に変異をもつコンジェニック系統(C57BL/6およびDBA/2を背景)を利用したQTL解析を実施し、複数の腎疾患関連ゲノム領域を同定し、その領域をもつコンジェニック系統の作製を継続した。さらにtensin2に変異をもつコンジェニック系統を新規に作製し、その病態解析を行った。さらにICGN系統が先天性腎疾患(糸球体基底膜の異常)のみならず自己免疫疾患を併発していることを明らかにした。
- ・ 自然発症脊髄小脳変性症モデルマウスの遺伝・病態解析を引き続き進めるとともに、脳の加齢性変化を再現する孤発性アルツハイマー病の新規モデルマウスの作出を開始した。
- ・ ヒト変形性膝関節症(OA)と合致する唯一のマウスに関し、第二染色体 Gdf5 遺伝子近傍にある新たな劣性遺伝子(oa)を証明し、遺伝子発現解析をほぼ終えた。
- ・ 肺腺がんマウスモデルを用い、環境因子等で肺腺がんを高発させる劣性遺伝子を第6染色体に発見し概ね解析を終了した。

②繁殖困難な自然発症疾患モデルマウスの生殖工学技術の開発

- ・ 誘起排卵の改良を目指して、マウス卵胞発育におけるPI3K系経路の関与を調べたところ、Phosphatase and Tensin Homolog Deleted from Chromosome 10(PTEN)の排卵数抑制作用を新たに見いだした。マウス系統間比較から、その作用は卵巣内PTEN含量と相関すると考えられ、排卵障害や低受胎の新たな治療法としてPTEN阻害剤適用の可能性を示している。

③難病等ヒト疾患組織の長期維持用マウスの開発と創薬への応用

- ・ ヒト臓器組織維持に最適のSuper-SCIDマウスの作製を継続した。これにより、ホルモン感受性、非感受性、抵抗性ヒト前立腺がんの永久維持に世界で初めて成功し、遺伝子異常、発現異常の解析を行った。難治性希少癌GISTの継代・維持に成功し、遺伝子変異、発現解析中である。創薬応用として、各種ヒト臨床がんのPDX(Patient-derived Xenograft)を作製し、制癌剤の有効性検索、新薬非臨床試験を開始した。また、ヒト臨床肺がん＋正常肺PDXを用い、粒子線治療の有効性と副作用の試験を行った。

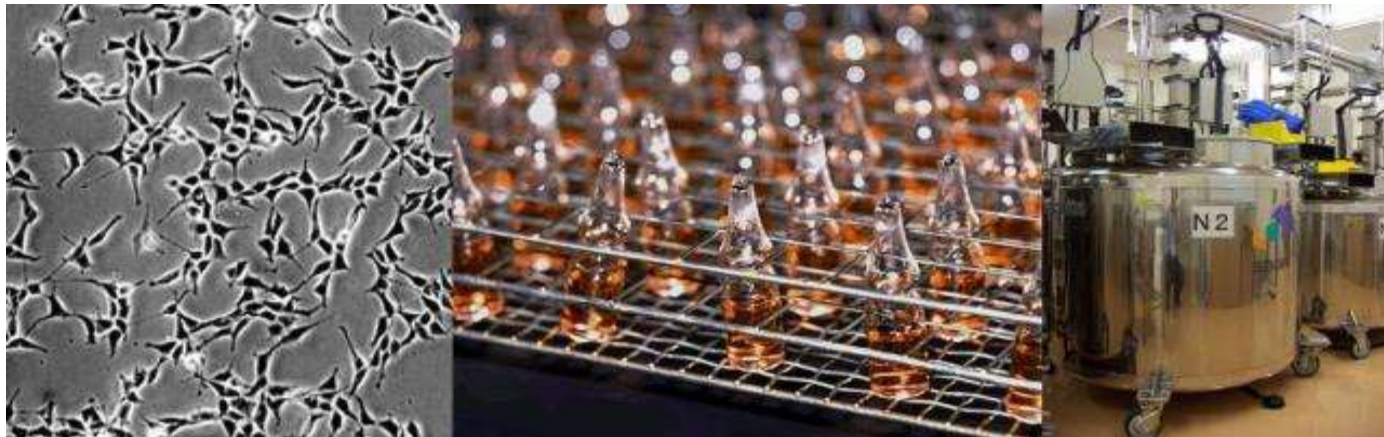
(エ)政策・倫理研究

- ① 「米国における医学的研究推進に関する調査」の調査結果の和訳について、用語、形式を整え日本国内に紹介した。
- ② 国立国際医療研究センターのバイオバンクの構築を行い、平成25年度は研究センター内部の協力体制が整いつつある。この構築には、医薬基盤研究所の難病資源研究室での経験を生かしている。
- ③ 厚生労働省関連研究機関動物実験施設協議会に属する12の研究機関に対し実験動物の情報提供に関するアンケートを実施し、回答数は395件を収集し、317件を一般への制限なしの公開とし、22件を限定公開した。

培養資源研究室

JCRB (Japanese Collection of Research Bioresources) 細胞バンク

生命科学研究において培養細胞は、非常に有用な研究ツールである。本研究室では、厚生労働省所管の施設が有する唯一の細胞バンクとして、創薬・疾患研究を支える重要な細胞を収集し、国内外の研究者に高品質な細胞を分譲している。

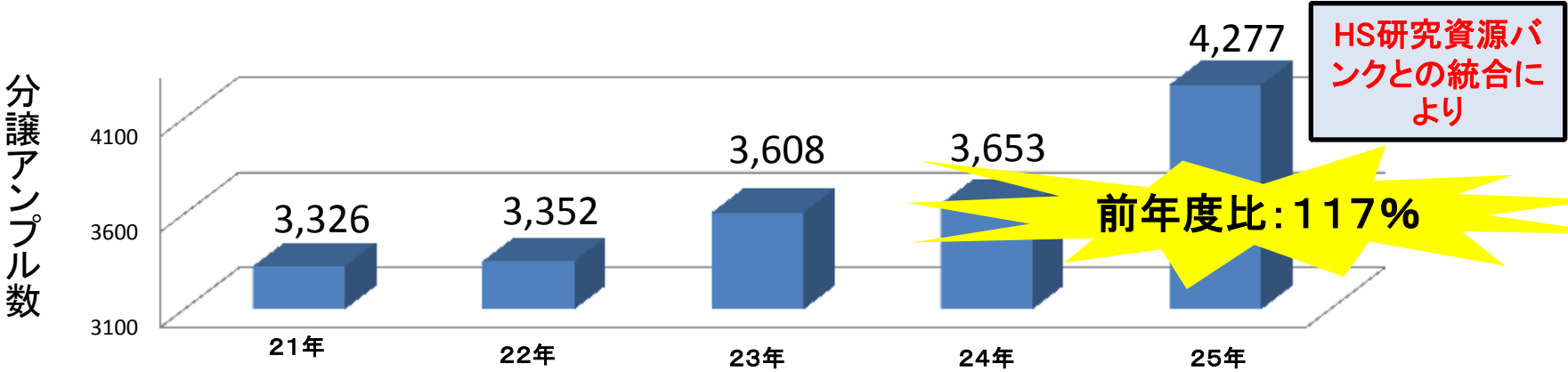


・JCRB細胞バンク

JCRB細胞バンクは、創薬・疾患研究を支える重要な細胞を収集し、一般細菌検査、マイコプラズマ汚染検査、ウイルス検査、ヒト細胞認証試験、染色体検査等の厳しい品質管理を含む、細胞の保存・分譲を行っている。品質検査の結果は細胞付加情報としてデータベース化して公開している。

国内外の研究者への細胞分譲実績(平成25年度)

JCRB細胞バンクより分譲 **4277アンプル** (うち、海外28%)
(平成24年度:3,608アンプル うち、海外27%)
(うち、ヒトiPS細胞は、
平成25年度:25アンプル、平成24年度:28アンプル)



平成25年度の成果

合計4,277アンプルの細胞を分譲し、年次目標の3,000アンプルを十分に達成した。

今後の計画

平成26年度は、資源化された細胞に関して細胞情報を公開すると共に、細胞情報登録に関するシステムを整備する。特に海外分譲に関するシステム、会計処理に関するシステム開発を行い、国内外の利用者の利便性向上・利用拡大を目指している。

2. 生物資源研究

(2) 薬用植物

- ・ 薬用植物資源研究センター

数値
目標

- ① 中期目標期間最終年度までに、希少種並びに生薬関連業界から保存要望の高い薬用植物の種子を中心に400点以上を新たに保存し、この中で国内生産可能な薬用植物30点について経時的に発芽試験を実施する。
- ② 中期目標期間最終年度までに、特許及び種苗の出願3件を目標に、有用性の高い技術の開発、薬用新品種の育成に取り組む。
- ③ 中期目標期間最終年度までに、薬用植物資源から生物活性化合物を探索し、15種の活性化合物を単離しその化学構造の解明を行う。
- ④ 植物組織培養技術を駆使し、人工環境制御下(薬用植物ファクトリー)での生産に適した高品質・高生産性の薬用植物品種2種の育成を行う。
- ⑤ 重要度の高い薬用植物2種のEST(Expressed Sequence Tag)ライブラリーを構築する。

- ① 希少種並びに生薬関連業界から保存要望の高い薬用植物の種子を中心に707点保存し、この中で国内生産可能な薬用植物20点について経時的に発芽試験を実施した。
- ② 平成25年度は8件の国内特許を出願した。また、ウラルカンゾウのグリチルリチン酸抗含量系統を1系統選抜し、品種登録出願候補とした。
- ③ オウギを収穫後80℃で乾燥させた根から6種のイソフラボン類、3種のastragaloside類を、生根からは5種のイソフラボン類、2種のカテキン類、2種のastragaloside類を単離した。また、インドネシア産薬用植物から抗HCV活性を有する化合物として、5種のフラボノイド類の他スチルベン化合物を得るとともに、インドネシア産薬用植物D8より得られた化合物1物質の構造解析を実施した。
- ④ 引き続きウラルカンゾウ、シナマオウ、ダイオウの増殖法を検討した。特にダイオウでは、無菌培養系の誘導と増殖・継代維持法を検討し、継代維持可能で増殖効率の高い優良クローンの育成に成功した。また、組織培養によるセリバオウレン培養苗の再分化植物体の株分けにより、2～3ヶ月で苗を約2.6倍に増殖することに成功した。
- ⑤ 薬用植物2種、トウキ及びセンキュウについてESTライブラリーの構築を進めた。また、アカヤジオウ及びカイケイジオウの無菌培養物についてESTの解析を開始した。さらに、EST情報を活用し、ウラルカンゾウの有用成分整合性にかかる酵素遺伝子のクローニングを開始した。

評価 の 視点

生物資源の開発、収集、保存、維持、品質管理、供給等を適切に行い、技術指導、データベース整備など生物資源バンクを利用する研究者への支援が適切に行なわれているか。

重要な国家資源の確保の観点で他研究機関と差別化できる実用的な研究成果となり、研究を含めた各種業務の成果を公表できる場合には、学会、メディア等に公表しているか。

(ア)薬用植物等の保存、資源化、戦略的確保及び情報集積、発信に関する基礎的研究

- ・ 日本における唯一の薬用植物等の総合研究センターとして世界に向けて平成25年度用種子交換目録「Index Seminum 2013」を62か国396機関に配布し、1,777点の請求に対し1,543点(98機関)の種子を送付した。今年度採取・調製した種子に基づいて平成26年度用種子交換目録「Index Seminum 2014」を作成した。(北海道研究部、筑波研究部、種子島研究部)種子交換により、Astragalus glycyphyllos 24点、コガネバナ15点、ショウヨウダイオウ13点を含む774点の種子及び種苗を導入した。
- ・ 前年度までに作出した水耕栽培での甘草生産に適したウラルカンゾウ優良株について、水耕栽培株の地上茎挿し木による大量増殖を行い、圃場栽培及び水耕—圃場ハイブリッド栽培用の苗を育成した。これらの苗を用いた種々栽培圃場での栽培試験を開始した。
- ・ インドネシア産薬用植物から抗HCV 活性を有する化合物として5種類のフラボノイド類の他、スチルベン化合物を得た。
- ・ ケシ属植物の遺伝子鑑別に関する研究において、オリパビンの生合成に関する知見を得るため、オニゲシ並びに、オニゲシとケシの交配株について遺伝子情報の解析を開始した。
- ・ これまで困難とされてきたカンゾウの連続的収穫を可能とする新規収穫方法を開発するとともに、優良品種の普及の律速となる種苗増殖に対して効率的な苗生産方法を開発し、それぞれ特許出願を行った。
- ・ 稀少創薬資源植物の収集保存と開発を進めていく重点研究対象種として、乱獲により資源の枯渇が懸念されている南西諸島産ウコンイソマツ(イソマツを含む)を選定し、九州地域における分布情報を収集するための文献調査ならびに標本調査を行い、基礎データの収集を行った。

(イ)薬用植物等の保存、増殖、栽培、育種に必要な技術並びに化学的、生物学的評価に関する研究開発

- ・ シナマオウ無菌培養シュート及び温室栽培株のシュートを材料に、グロースチャンバー室内での挿し木条件を検討した。シナマオウについては未だ発根した挿し木苗が得られていないが、他のマオウ属植物での試験においては、複数シュートがついた枝を挿し穂とすると発根率が100%であり、発根までに100日程度必要であることを確認した。植物組織培養によるセリバオウレン培養苗の増殖条件を検討し、2-3ヶ月の栽培で2.6倍に増殖する培養方法を確立した。
- ・ EST情報を活用し、ウラルカンゾウの有用成分生合成に関わる酵素遺伝子のクローニングを開始した。
- ・ ケシのEST情報を基盤として、同属植物であるオニゲシ等のトランスクリプトーム解析を開始した。
- ・ アカヤジオウ及びダイオウ無菌培養物の育成と増殖維持法の検討を行い、安定的に培養苗が得られ、継代培養が可能な培養条件を決定した。

薬用植物資源研究センター (北海道・筑波・種子島)

国内唯一の薬用植物に関する総合研究センター

本センターでは、薬用植物資源を国民の健康増進に役立てるため、以下を行っている。

- 1) 薬用植物の収集、保存及び供給。
- 2) 薬用植物に関する情報の整備及び提供。
- 3) 薬用植物の保存・増殖・栽培・育種に必要な技術並びに化学的・生物学的評価に関する研究開発。

「甘草」の世界初の水耕栽培に成功し、土壌汚染、残留農薬等の危険がないクリーンな甘草の国内栽培化を可能にしたことにより、平成23年の**第9回産学官連携功労者表彰 厚生労働大臣賞**を受賞した。

・薬用植物

その名の通り、薬として使用される植物。漢方薬、民間薬及び関連医薬品の原料、健康食品等として古来、世界各国で種々の薬用植物が活用されている。



【300日 栽培の状況】



水耕栽培

土耕(筒栽培)

薬用植物総合情報データベースを
拡充し、新規カテゴリーを構築した



平成25年度までの成果

昨年3月より公開された薬用植物総合情報データベースは、昨年12月末までで22,000回を超える検索回数が計測され、Google 等の検索エンジンでは常にトップにヒットし、大きな注目を集めている。平成25年度から開始された第二期の研究事業(平成25年～27年)では、更なる情報の充実化を図るとともに、トランスクリプトーム・ゲノミクス情報(※)、国際標準化情報(ISO/TC249)及び絶滅危惧薬用植物情報という新規カテゴリーを構築した。さらにカテゴリを横断した相関解析研究も実施し、多変量解析による活性化合物の特定に成功している。

今後の計画

各種情報の更なる集積、新規カテゴリーの情報収集、公開を予定している。その後、日本で使用される全ての生薬に関する情報収集及びそれら情報の公開を目指している。

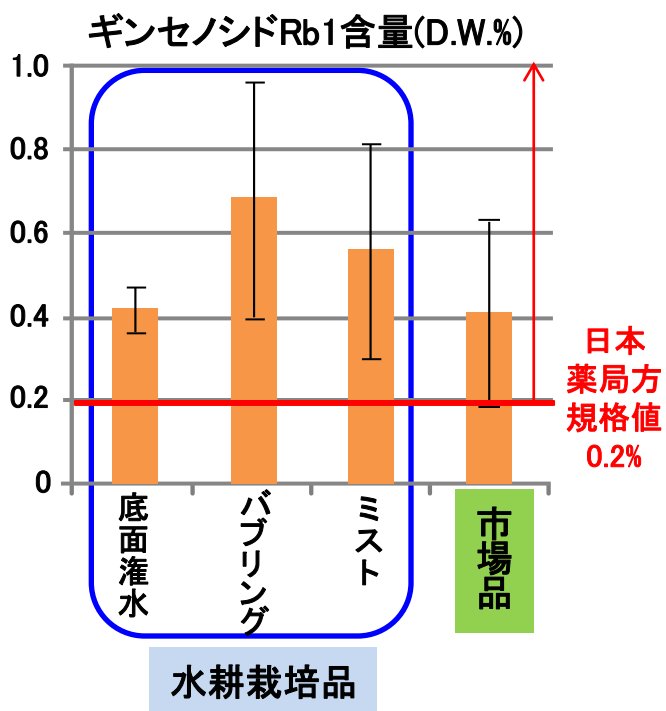
※)ゲノム情報を利用して、ひとつの生物や細胞に含まれる全ての転写産物について網羅的・系統的に発現動態などを解析すること。

「ニンジン」の水耕栽培に成功した

70日間水耕栽培したオタネニンジン



水耕栽培約1年 (351日)
薬用部位 (根) 収穫物



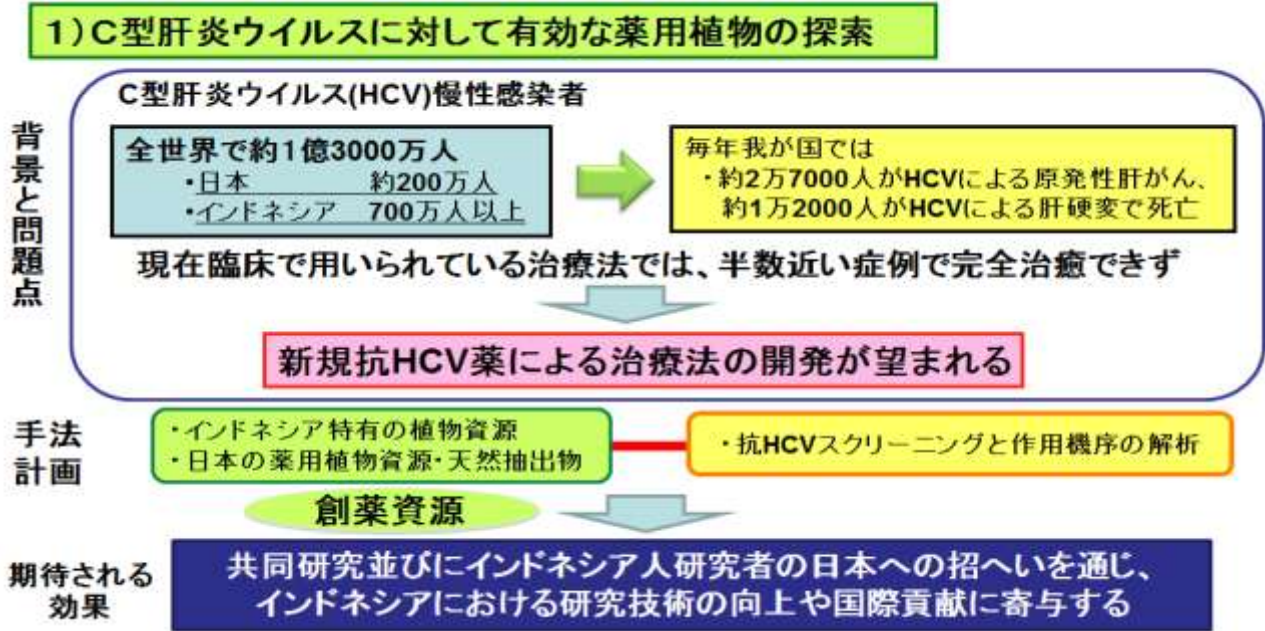
平成25年度までの成果

薬用植物の「ニンジン」は、通常畑で5年以上の栽培期間が必要であるが、当センターが開発した水耕栽培法により、わずか1年で得られた薬用部位(中央図)が日本薬局方記載の性状及び成分規格値に適合することを明らかにした(例:右図)。これにより、重要な漢方薬原料生薬として用いられる「ニンジン」の短期間での効率的な栽培が可能になる。

今後の計画

平成26年度は、市場流通生薬との化学的同等性並びに生物学的同等性試験を予定している。その後、厚生労働省における審議会等を通じてカンゾウを含めた水耕栽培品の局方生薬としての認可及びそれら生薬の国内生産、流通を目指している。

インドネシア産薬用植物より抗HCV活性化合物を発見した



平成25年度までの成果

C型肝炎ウイルス(HCV)に対して有効な薬用植物の探索は、JST/JICA事業の一環として神戸大学、インドネシアとの共同研究として進行中である。平成25年度は、インドネシア産薬用植物 D8 から抗HCV活性を持つ物質を得たため、これを分離、構造解析し、ある特殊な構造を有する化合物であることを特定した。本化合物の抗HCV活性は今まで報告がなく、創薬シーズとして現在特許申請の準備中である。

今後の計画

平成26年度は、新たなインドネシア産植物およびインド産植物より抗HCV活性化合物の探索を引き続き行い、抗HCV創薬資源としての薬用植物の活用を目指す。

2. 生物資源研究

(3) 霊長類

- 霊長類医科学研究センター

評価項目
10

2. 生物資源研究 (3) 霊長類

自己評価 S

数値 目標

中期目標期間最終年度までに、遺伝的背景の明らかで、かつ特定感染微生物非汚染（SPF）よりも更にクリーンな高品質研究用カニクイザル100頭を安定的に供給する体制を確立する。

平成25年度においては、年間155頭の育成カニクイザルをワクチン国家検定用、共同利用施設の研究用、所内研究者の研究用等として供給し、年度目標を上回る成果を達成した。

評価 の 視点

生物資源の開発、収集、保存、維持、品質管理、供給等が適切に行い、技術指導、データベース整備など生物資源バンクを利用する研究者への支援が適切に行なわれているか。
霊長類を用いた研究成果がヒト疾患の病態解明や予防・治療研究に寄与し、研究を含めた各種業務の成果を学会、メディア等に公表しているか。

(ア) 高品質の医科学研究用霊長類の繁殖、育成、品質管理、供給

- ・ 特定感染微生物非汚染 (SPF) カニクイザルの更なるクリーン化、高品質化を目指して血液検査等各種検査手法を確立した。
- ・ 育成ザルの供給については、共同利用施設の研究用、所内研究者の研究用等として、155頭を供給した。
- ・ 1,600頭の繁殖・育成群について、微生物学的・生理学的モニタリングを行い、供給ザルの品質管理を実施した。

(イ) 霊長類を用いた医科学研究の推進

- ・ 医学研究用霊長類リソース開発として、SPFカニクイザルのさらなるクリーン化、高品質化を促進しており、平成25年度は人工保育及び隔離飼育を行うことによりSPF個体を732頭に拡大した。これらコロニーのサルは世界的に規定されているSPF以上にクリーンなサルであり、世界で最もクリーンなコロニーである。
- ・ カニクイザルの卵巣を磁場の中で凍結保存し、凍結融解後生体に戻したところ移植後6年を経過しても正常な生理周期を認め、内分泌状態も良好であることが確認された。
- ・ 循環器系への細胞移植を行う再生医療への評価系を確立するためにカニクイザル骨髓間葉系幹細胞を経口磁性体粒子で標識し、心筋への正着があることを確認した。
- ・ ヒト変異型CJDのモデルとしてBSEを用いたサルモデルの構築では経口投与、静脈内投与いずれにおいてもカニクイザルに馴化した変異型CJDと孤発性CJDの両者のモデルの樹立に成功した。
- ・ ヒトE型肝炎ウイルス (HEV) のウイルス様中空粒子 (VLP) を用いた経口ワクチンの開発を試みカニクイザルにおける効果の検討に入った。
- ・ 妊娠期における風疹ウイルス感染と胎児への影響をカニクイザルにおいて検討したところ、胎児感染を認めるも、新生児への影響は認められなかった。
- ・ サルエイズウイルス (SIV) のカニクイザル感染モデルの構築を行ったところ、アカゲザル以上に高いウイルス血漿を示したが、エイズ発症は最短でも約1年であり、感染後5年を経ても発症に至らない個体も多く存在することが確認された。
- ・ アジュバントとして抗酸菌分泌抗原Ag85Bを組み込んだサル-ヒトキメラエイズウイルス (SHIV) をカニクイザルに投与したところ強い細胞性免疫を誘導し、同時にエフェクターメモリーCTLの誘導が認められ、この細胞群がエイズウイルスを抑制していることが確認された。
- ・ C型肝炎ウイルス (HCV) の治療ワクチン開発の目的でDNAワクチンによるHCV抑制抗原を検討したところ非構造タンパクNSIに効果があることが判明した。
- ・ B型肝炎ウイルス (HBV) およびC型肝炎ウイルス (HCV) の感染モデルを樹立するためにツパイを導入し、繁殖コロニーを作製した。また、免疫系宿主因子84種類のcDNAクローニングを行った。
- ・ HBV感染モデル樹立のためにHBVの分子クローンを作製した (Genotype A)。
- ・ 結核菌分泌抗原Ag85Bをパラインフルエンザ2型ウイルス (HPIV2) ベクターに組み込んだ粘膜免疫誘導型ワクチンを作製した。
- ・ カニクイザル羊膜より幹細胞が得られた。このことから個体の出生前にiPS細胞の樹立が可能であることが考えられた。

国内唯一の医学実験用霊長類センター

本センターでは、医科学研究の発展に役立てるため、以下の事業を行っている。

- 1) 世界で最も清浄化されたSPFカニクイザルの繁殖、育成及び供給。
- 2) カニクイザルを用いた医科学研究及び外部研究者に対する支援。

平成25年度に、世界最大級の感染症実験施設が完成。今後この施設を用いて、インフルエンザや結核等の感染症研究やワクチン開発の推進が期待される。



・カニクイザル

ヒトと類似した性周期、胎盤構造、循環器系、呼吸器系等を有するため、新薬の開発における重要な実験動物である。体重は3～4kg。本センターでは、約1,600頭のカニクイザルを飼育している。

・SPF

SPF (specific pathogen-free) サルは、人為的に有害な病原体を除去したサルである。医科学研究にSPFサルを用いると、病原体の影響を受けない研究結果が得られる。

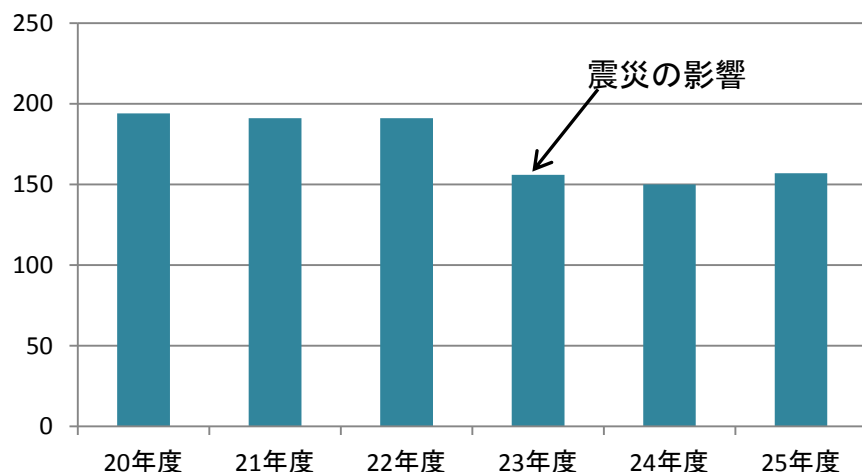
高品質の医科学研究用サルの繁殖・育成・品質管理・供給

各年度別のSPFサル数の推移

20年度	21年度	22年度	23年度	24年度	25年度
342	401	508	537	627	732

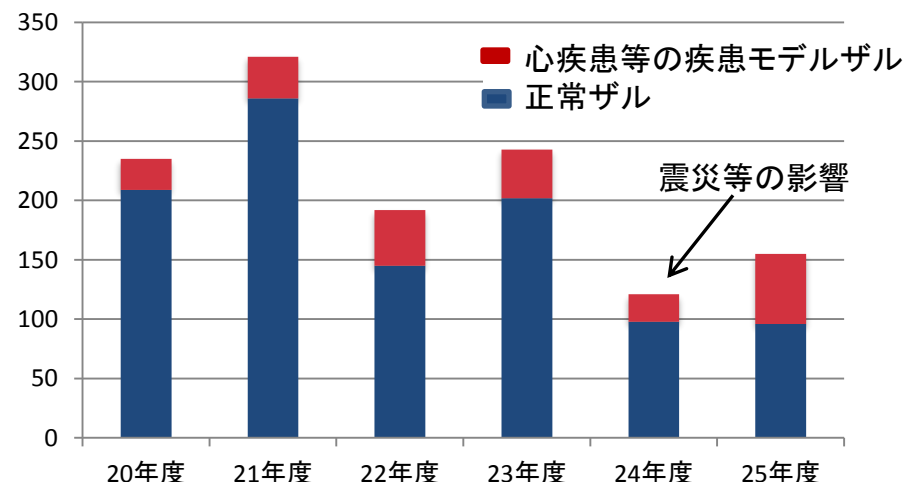
世界的にも貴重なSPFサルを継続的に増やすことに成功している(左上図)。また、安定的なカニクイザルの生産(左下図)及び供給(右下図)を行っている。

各年度別のカニクイザル生産頭数



カニクイザルの安定生産を達成

各年度別のカニクイザル供給頭数



カニクイザルの安定供給を達成

経鼻噴霧型 新規結核ワクチンの開発

世界唯一の経鼻噴霧型結核ワクチンの実用化を目指した研究を行っている。経鼻噴霧型結核ワクチンは、呼吸器粘膜に粘膜免疫を誘導し、安全性及び有効性の高い結核ワクチンとして実用化が期待されている。

- NPO法人AERAS研究所が治験の支援を表明
- AERASがビル・ゲイツ財団を通して、米国内に製造プラントの建設を表明
- NGO法人Stop TB Partnership及びNGO法人RESULTSが協力を表明
- 国内で本ワクチンを実用化するための新会社((株)クリエイトワクチン)設立
- 基盤研、(株)クリエイトワクチン、及びNPO法人AERASに対しGHIT Fund(※)より助成金交付



※)アステラス製薬、エーザイ、塩野義製薬、第一三共、武田薬品工業の5社と日本政府、ビル&メリンダ・ゲイツ財団によって2013年4月に設立された官民パートナーシップ。

平成25年度までの成果

ヒト呼吸器に感染するが、病原性は殆ど見られないヒトパラインフルエンザ2型ウイルスを用いて非増殖性のベクターを作製し、これにより新規結核ワクチンを作製した。

今後の計画

ビル・ゲイツ財団を始め、複数の海外NGO法人の協力の下、追加の非臨床試験を実施し、早期に治験の開始を予定している。

参考:2014年5月には、(株)産業革新機構、大日本住友製薬(株)、日本ビーシージー製造(株)によって(株)クリエイトワクチンへの共同出資が実施された。

ウイルス性肝炎対策研究

現在、ヒトB型肝炎ウイルス(HBV)およびヒトC型肝炎ウイルス(HCV)に対する適切な動物モデルが存在せず、治療薬の開発が困難である。当センターでは、HBV及びHCVの自然感染のモデル作製を目指している。

Tupai (treeshrew): ツパイ目に属する哺乳類の総称。外形はリスに似ており、果実・昆虫などを食べ、樹上性または地上性。分類学上、現在では独立したグループとされる。
HCVに感染し、ヒトと同じように肝がんの発症も認められる。新生児はHBVにも感染することが知られている。

目的: 肝炎ウイルス感染動物モデルのため、ツパイパイロット繁殖コロニーを樹立する。

平成25年度までの成果

ツパイの繁殖コロニーの作製に成功した。また、HBVに持続的に感染する個体の樹立にも成功した。

更に、HCVの非構造タンパク(ウイルス粒子を構成しないタンパク質)が治療用ワクチンの標的抗原となり得ることを確認した。

今後の計画

ツパイのHBV及びHCV感染モデルを作製し、その系統の維持方法を確立することにより繁殖コロニーを構築し、将来的には研究開発向けに供給することを目指す。

参考資料

アジュバント開発プロジェクト

平成25年度の業務計画

- 「ワクチンアジュバントの細胞内および細胞間シグナルの分子基盤とその応用」
 - ナノ粒子アジュバント,新たに同定したタイプ2アジュバント、そして核酸アジュバントに関する免疫学的機序解析を続行する。
 - ヒトサンプルを用いた臨床研究にて免疫学的解析やmiRNAの網羅的解析を行う。
 - ワクチン接種およびアジュバント投与によっておこる宿主免疫システムとの相互作用の時空間的なダイナミズムを生体レベルで解析する。
- 「新規ワクチン技術、アジュバントの開発」
 - 新規核酸アジュバント候補として、GMP準拠で製造されたヒト型CpG-ODNを用い、世界初のマラリアトラベラーズワクチンとして日本初の核酸アジュバントを用いた医師主導型治験を続行し、結果解析後、その後の方針を決定する。
 - 同様にがんワクチンのアジュバントとしての前臨床試験、治験準備を行う。第2世代のDDS-核酸アジュバントとしてベータグルカン-CpG-ODN複合体のGMP準拠での製造、安全性及び有効性を評価するための前臨床試験の準備を行う。
- 「ワクチン、アジュバント開発研究の橋渡し、また審査行政等への働きかけ」
 - 基盤研を中心に発足させた「次世代アジュバント研究会」を受け皿とし、アジュバントの安全性、有効性の新たなバイオマーカー、評価法開発のための「アジュバントデータベース構築研究」を開始する。
 - PMDAの専門委員、アジュバントのガイドライン作成の準備として厚生労働省および国際連携としてWHO,ICH,FDAとの折衝を続ける。WHOによるアジュバントガイドライン作成協力を続行する。

アジュバント開発プロジェクト

- 創薬を実践する研究機能
 - ワクチンアジュバント開発研究を遂行する。
 - アジュバントに関する基礎研究
 - 核酸アジュバントの開発、医師主導型治験
 - 次世代アジュバントの開発
- 創薬を支援する研究機能
 - ワクチン、アジュバントの有効性、安全性の向上を目指す活動を行う
 - アジュバントデータベースプロジェクト
 - ガイドライン作成
 - 国際連携、アウトリーチ活動

成果: 基盤研初産官学AROによる日本初の 核酸アジュバント入りマラリアワクチン治験を開始

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、阪大附属病院のIRB、PMDAに治験届をH24年度中に終了、H25年度より第I相医師主導型治験を開始した。平成26年3月に第一段階を終了し、H26年度上半期に第2段階終了予定。

阪大病院では初の健常人に対する医師主導型治験

ヒト型CpG-ODNの開発研究を国内ベンチャー企業と協同して行い、平成22年度にGMP基準での製造に成功した。このことは日本初の核酸アジュバントの製造・品質保証を意味し、マラリアワクチン試験へ向けたステップとしても意義が高い。

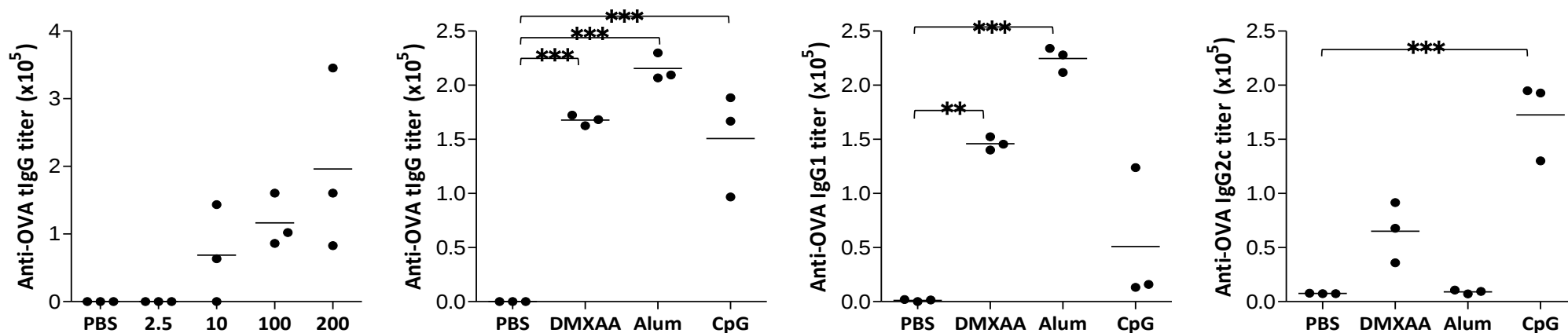
*** 上記の成果を受けて、マラリアワクチンに加え、日本で開発予定の肺炎球菌ワクチン、インフルエンザワクチン、ガンワクチンにおいても、ヒト型CpG-ODNを添加したワクチンの開発を目指した前臨床試験にむけ共同研究を予定している(一部すでに開始)。

アジュバント開発プロジェクト 新規アジュバントの開発状況

- 第2世代(抗原提示細胞をターゲットとするDDS機能付加)TLRリガンドアジュバント=**K3-SPG (PNAS 2014)**
 - インフル、ガンワクチンでの高い効果確認済み
 - 前臨床試験準備段階—**導出(企業+JST 50億/10年)**
- 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)
 - 既に認可済み添加剤— β 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 (**導出終了、共同研究開始**)
 - 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 (**共同研究開始準備中**)
- 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：低分子抗がん薬の ワクチンアジュバント効果を証明（DMXAA）

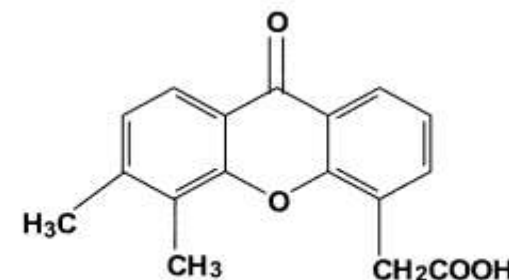
- フラボノイドの一種である低分子化合物：5-6-dimethylxanthenone-4-acetic acid=DMXAAのアジュバント機能を検証



DMXAAはアルミニウム塩アジュバント(Alum)以上の強いアジュバント活性を示す

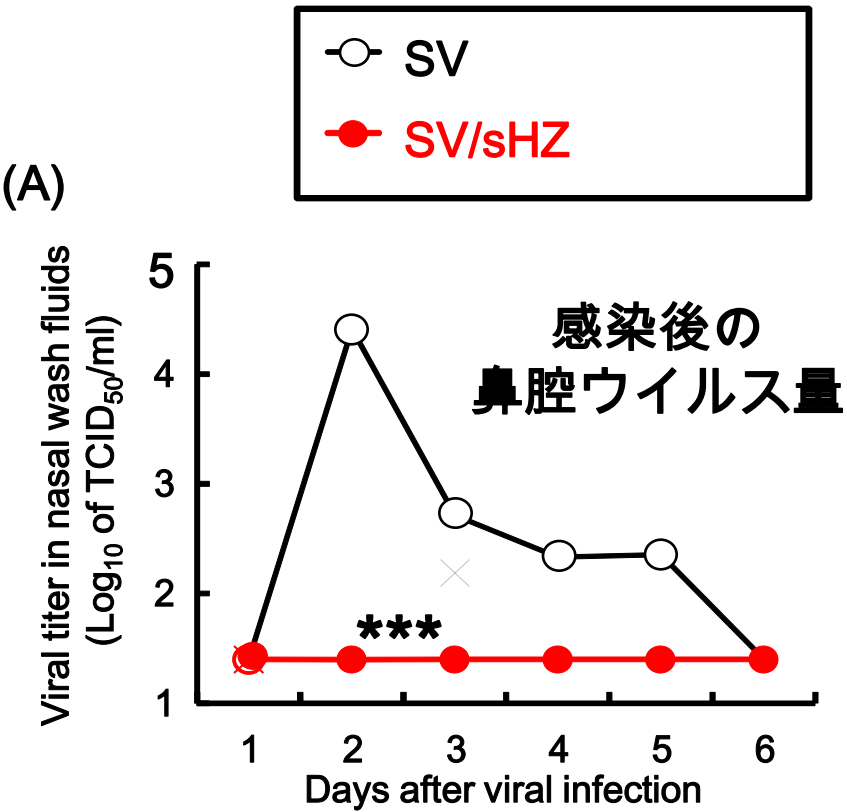
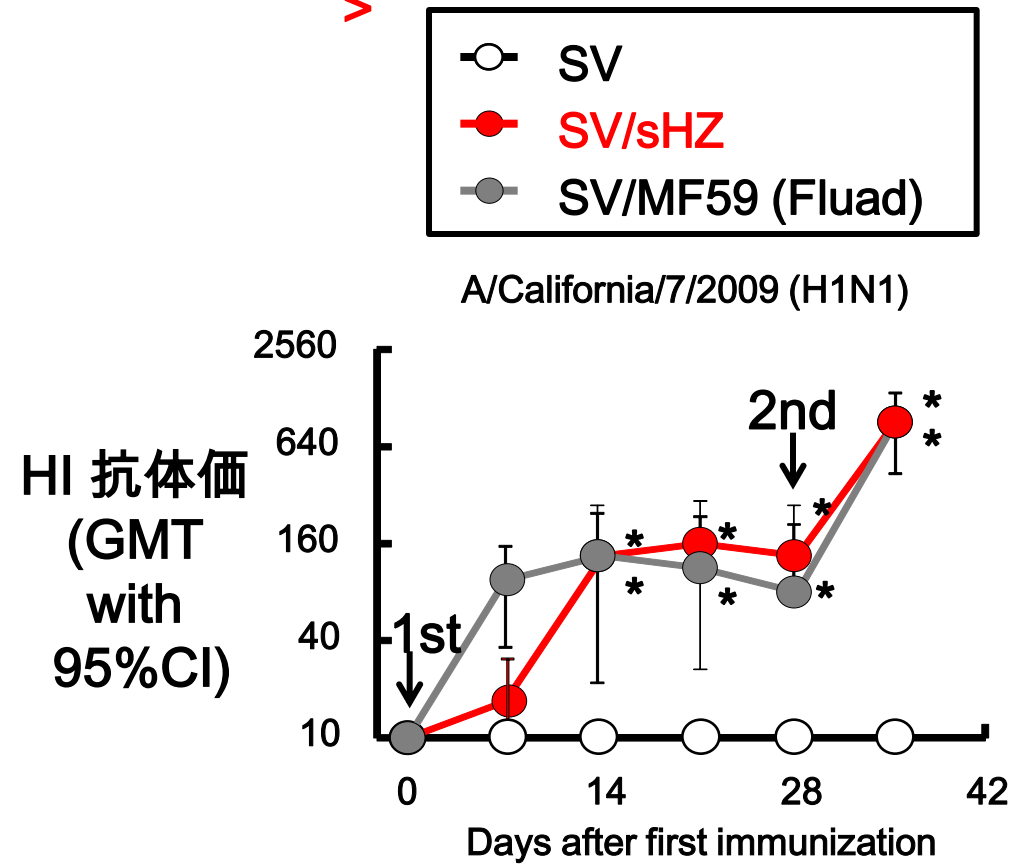


- ・アジュバント活性の作用機序の解明
- ・感染モデルへの応用



成果：上市されているアジュバント入りインフルワクチンに匹敵する防御効果を、新規アジュバント「ヘモゾイン」で達成

<フェレットを用いたインフルエンザワクチン、感染モデル>



アジュバントデータベースプロジェクト(世界初、日本発)
(厚生労働省科研費指定研究 H24-29)

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)および審査行政(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。

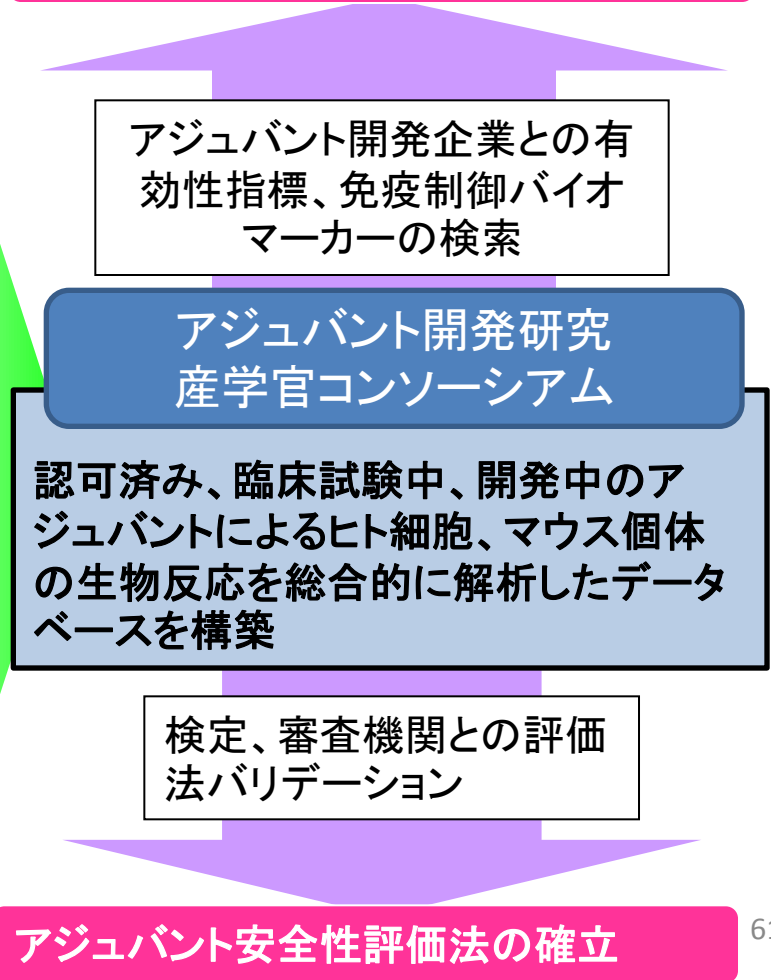
日本発の次世代アジュバント創薬

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



日本ならではの高品質で安全なアジュバントの創製へ

平成25年度の研究進捗状況まとめ

課題1 マウス、ラットにおけるアジュバント投与後の各種臓器の遺伝子発現解析の実施

- 基盤研、感染研、およびCROで動物実験を行い、採取された臓器サンプルの遺伝子発現データ取得および解析を進め、

➡ アジュバントデータベースのプロトタイプを完成させた。

課題2 アジュバント関連治験ヒトサンプルから取得されたmiRNAデータの解析

- 血清中からチップで取得された約1200のヒトmiRNAデータの解析を進め、

➡ 各種表現型(発熱, 抗体価)およびアジュバントに関連した数種のバイオマーカー候補の抽出を達成した。

課題3 ワクチン、アジュバント開発研究の橋渡し、また審査行政等への働きかけ

- チーム研究による新規ワクチン、アジュバントの開発研究を推進し、

➡ 第1世代の核酸アジュバントの医師主導型治験を開始した。第2世代のDDS機能付き核酸アジュバントを開発(企業導出予定)、その他約20種を同定。

- 「次世代アジュバント研究会」の開催、PMDAの科学委員会、アジュバントガイドライン作成におけるWHO会議などのアウトリーチ活動を行った。

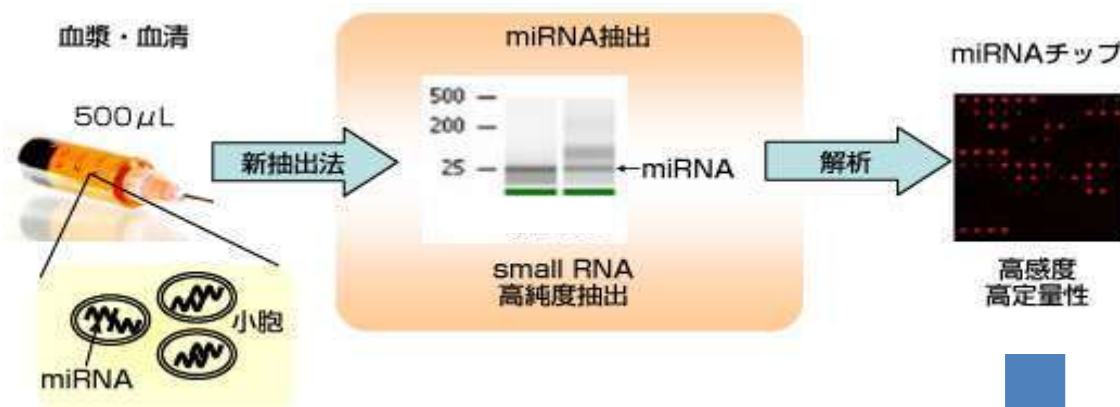
成果: アジュバントデータベースプロトタイプが完成

コアチーム = 基盤研(石井、水口、山田、国澤、保富)
+ 感染研(浜口) + 阪大(Standley, Coban)

Help Actions Columns					
Dataset selection Sample group definitions Probe selection View data Pathologies Sample details					
Here you can inspect expression values for the sample groups you have defined. Click on column headers to sort data. ? X					
Rat, Vivo, Liver, Single Alim_IM: Alum/im/Middle/24 hr Alum IP: Alum/ip/Middle/24 hr LPS: LPS/Middle/24 hr					
Log2 (fold change) 1-25 of 31,099 Show More Magnitude >= 0.00 Apply No filter Analysis					
Gene Sym	Probe title	Probe	▼ Alim_IM	Alum IP	LPS
Per3	period homolog 3 (Drosophila)	1378745_at	4.786	2.532	(absent)
		1381333_at	3.359	2.505	(absent)
Nkx2-2	NK2 homeobox 2	1385387_at	3.163	(absent)	0.649
		1395030_at	3.151	0.182	(absent)
		1382098_at	2.974	3.332	(absent)
Etv4	ets variant 4	1380168_at	2.935	(absent)	(absent)
RGD1309139	similar to CG5435-PA	1373798_at	2.882	(absent)	(absent)
		1381599_at	2.654	(absent)	(absent)
		1397145_at	2.607	(absent)	(absent)
		1395795_at	2.597	(absent)	(absent)
		1397266_at	2.592	2.138	(absent)
		1384419_at	2.564	(absent)	(absent)
	similar to				
RGD1307442	mkLAA0310	1392310_at	2.545	(absent)	(absent)

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

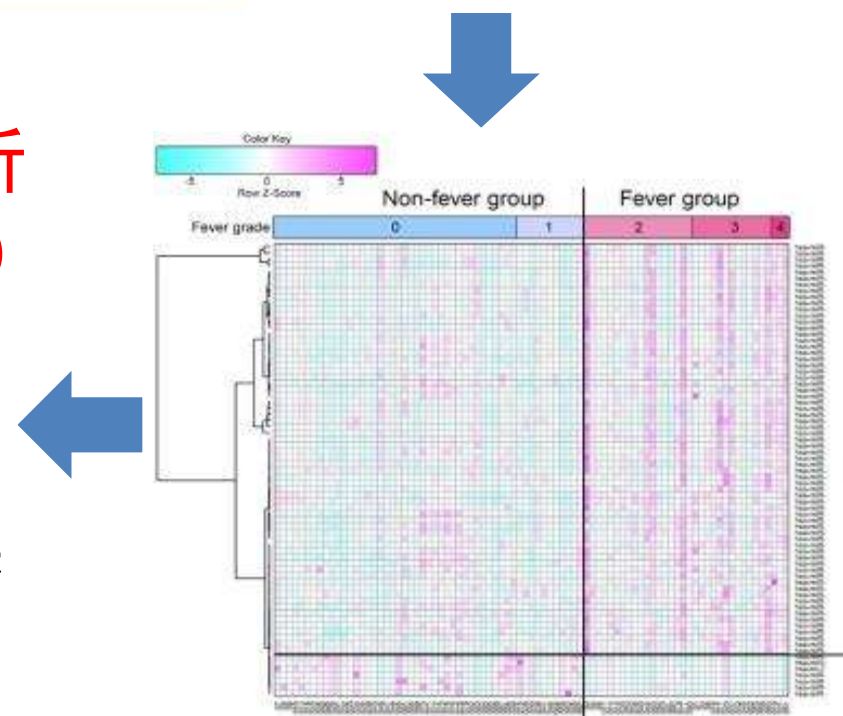
グループ分け		抗体上昇 (HI>=16)	
		あり	なし
発熱 38℃～	あり	G1	G2
	なし	G3	G4



血清マイクロRNA(miRNA)の発現解析
から、発熱(安全性)、抗体価(有効性)
のバイオマーカー候補の
同定に成功した。

1) グレード4(39度2日以上)の重度の発熱をおこす患者を
接種前の血清miRNAから予測することができる可能性が示
された。

2) 抗体価が低いにもかかわらず発熱を起こした患者を接
種前の血清miRNAから予測することができる可能性を示し
た。



論文投稿中

成果: WHO によるアジュバント入りワクチンの ガイドライン作成に(最初から最後まで)貢献

研究代表者 石井健 (基盤研、阪大)

- ワクチンアジュバントとアジュバント添加ワクチンの
非臨床ガイドライン案

2011年9月 第1回 専門家会議 (@ FDA)

↓ drafting group の結成

2012年 ↓ 9月 1st draft 11月 2nd draft

↓
11月27・28日 スイス・ジュネーブ WHO 本部で専門家会議

- 20ヶ国、約40名の産官学メンバーの参加

↓
12月19日 WHO ECBS による考査、承認

→ **WHO TRS** として発出(予定)



感染制御プロジェクト

(平成24年度まで一25, 26年度暫定的継続)

1. メンバー

○プロジェクトリーダー

石井 健(アジュバント開発プロジェクトリーダーと兼任)

○研究員

山田 博司

○研修生

アーマド モハマド ハリディ(平成25年度9月 一般財団法人阪大微生物病研究会に就職)

2. 研究目的・背景

インフルエンザウイルスについて、それぞれの特性を利用し、ウイルス感染症の制圧を目指した新規ワクチン開発のための基盤研究を行っている。

3. 成果

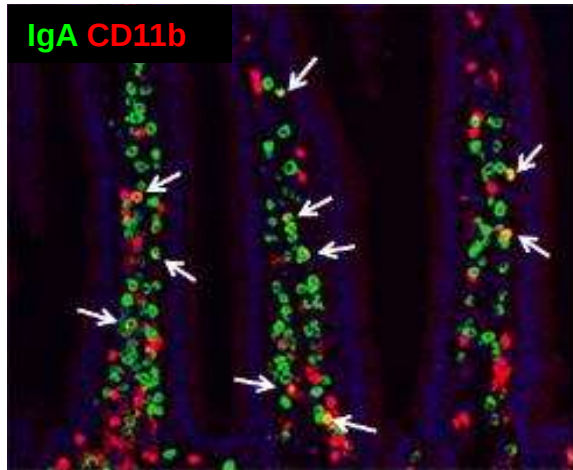
平成25年度からアジュバント開発研究Pと共同研究を開始し、すでに

1) 144種類のインフルエンザウイルスワクチン株ストックにより高病原性鳥インフルエンザH7N9に対する防御効果(北海道大学で感染実験を実施)を確認(論文投稿準備中)

2) インフルエンザウイルスに広く感染抑制、防御能力を示す核酸医薬を同定。(特許申請準備中)

医薬基盤研究所ワクチンマテリアルプロジェクト 2013年の成果(1)

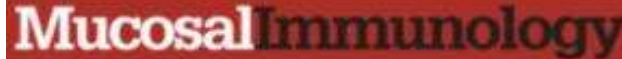
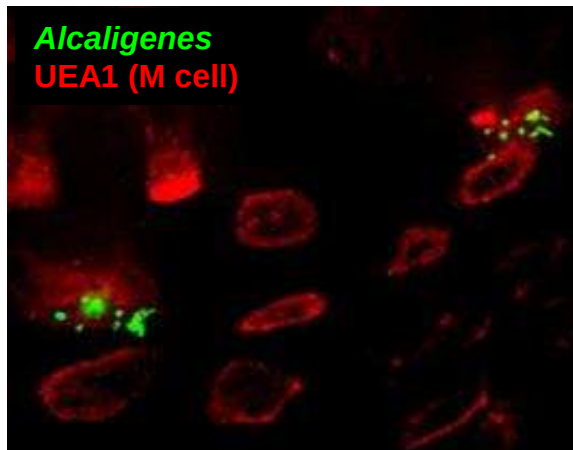
パイエル板標的型ワクチンデリバリー・アジュバントの開発と
粘膜ワクチン標的組織としてのパイエル板の機能解析



パイエル板依存的IgA高産生細胞を世界で初めて同定
Kunisawa et al, Nat. Commun. (2013)



パイエル板機能制御における樹状細胞の役割を解明
Obata and Shibata et al, J. Immunol. (2013)



独自に同定したパイエル板共生細菌の組織共生メカニズム
を解明し、ワクチンデリバリーとしての可能性を提唱
Sato et al, Mucosal Immunol. (2013)

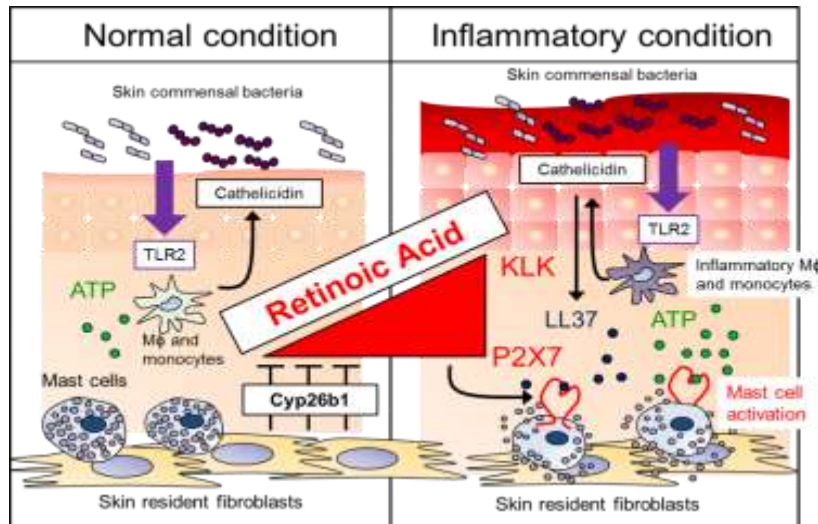


IgA誘導性乳酸菌の同定
Kotani et al, PLoS One (2014)

次世代型粘膜ワクチンの開発に向けた学術情報の集積と基盤技術の確立

医薬基盤研究所ワクチンマテリアルプロジェクト 2013年の成果(2)

栄養・食事成分を起点にしたアジュバント開発・免疫創薬への展開



Immunity
Published by Cell Press

ビタミンA依存的マスト細胞活性化制御機構と皮膚炎との
関連を世界で初めて同定

Kurashima et al, Immunity (2014, in press)

その他、

(1) 内在性因子を介した炎症制御(大阪大学、東京大学との共同研究)

Takemura N et al, Nat Commun, 2014

(2) 腸内細菌を介した脂肪酸代謝(京都大学、東京大学との共同研究)

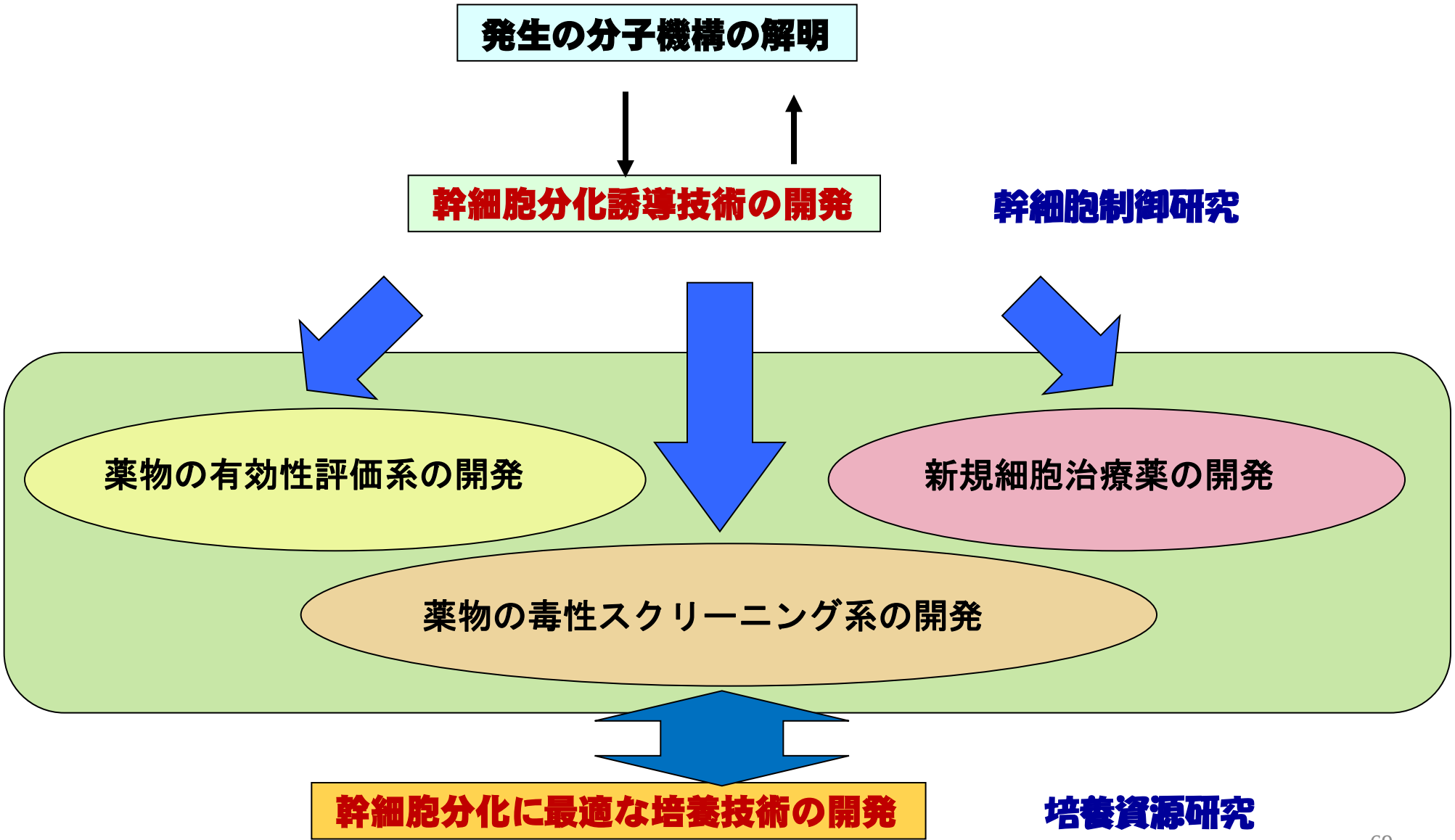
Kishino S et al, PNAS, 2013

(3) アデノウイルスを用いた経鼻ワクチン(アラバマ大学、東京大学との共同研究)

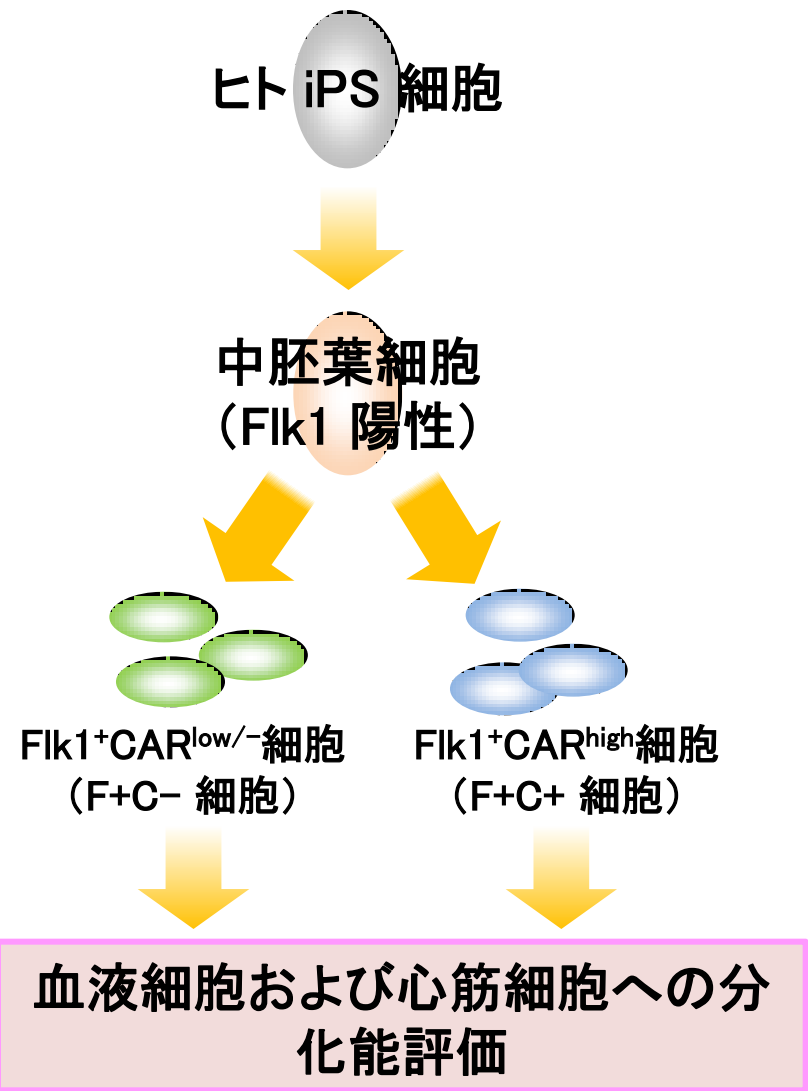
Fukuyama Y et al, PLoS One, 2013

欧文総説4報、邦文総説6報、招待講演19回、特許申請1件

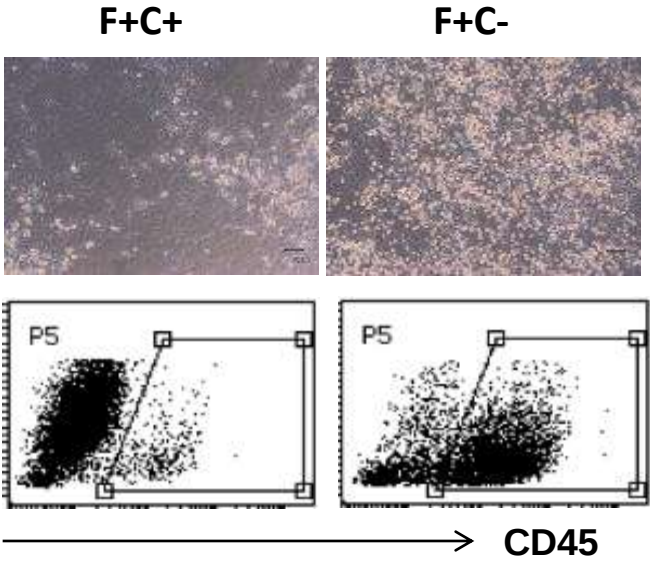
幹細胞の効率的分化と培養環境の整備



細胞接着分子 CAR の発現を指標としたヒト iPS 細胞由来中胚葉細胞における心筋前駆細胞と血液前駆細胞の分離

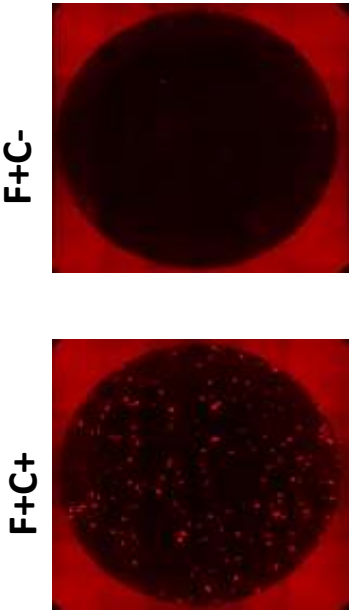


血液細胞への分化能



心筋細胞への分化能

免疫染色 (cTNT)

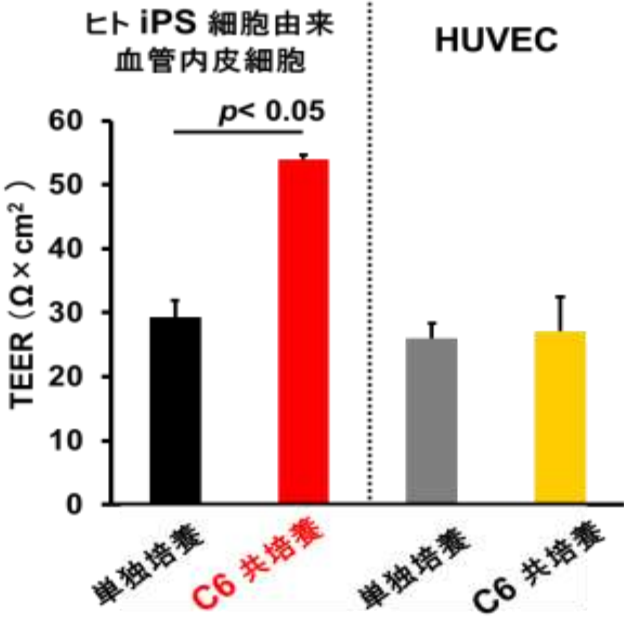


ヒト iPS 細胞由来中胚葉細胞 (Flk1+ 細胞) のうち、CAR 陰性細胞 (F+C- 細胞) は血液細胞に優先的に分化し、CAR 陽性細胞 (F+C+ 細胞) は心筋細胞に優先的に分化することが明らかとなった。

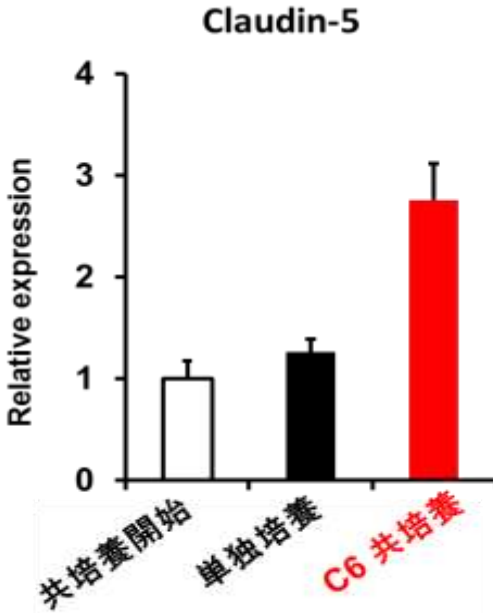
新規心筋・血液細胞分化誘導法の開発

In vitro 血液-脳関門モデルの構築を目的とした ヒト iPS 細胞から脳特異的血管内皮細胞の分化誘導

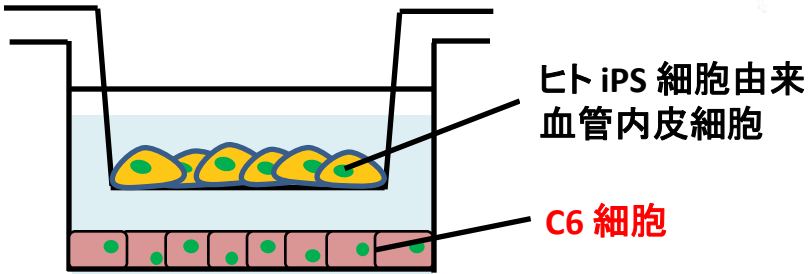
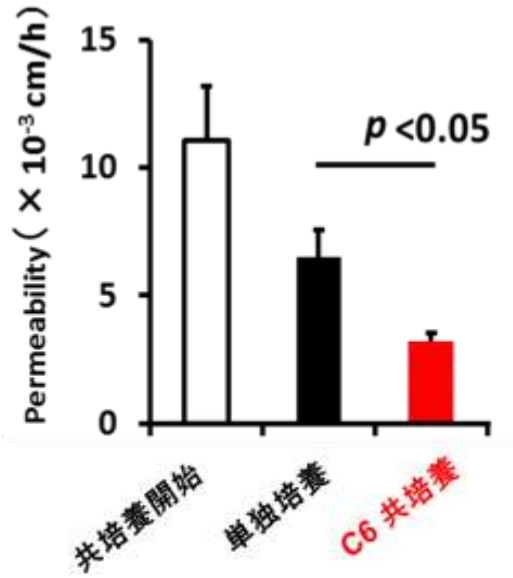
TEER測定



遺伝子発現解析



物質透過性の測定

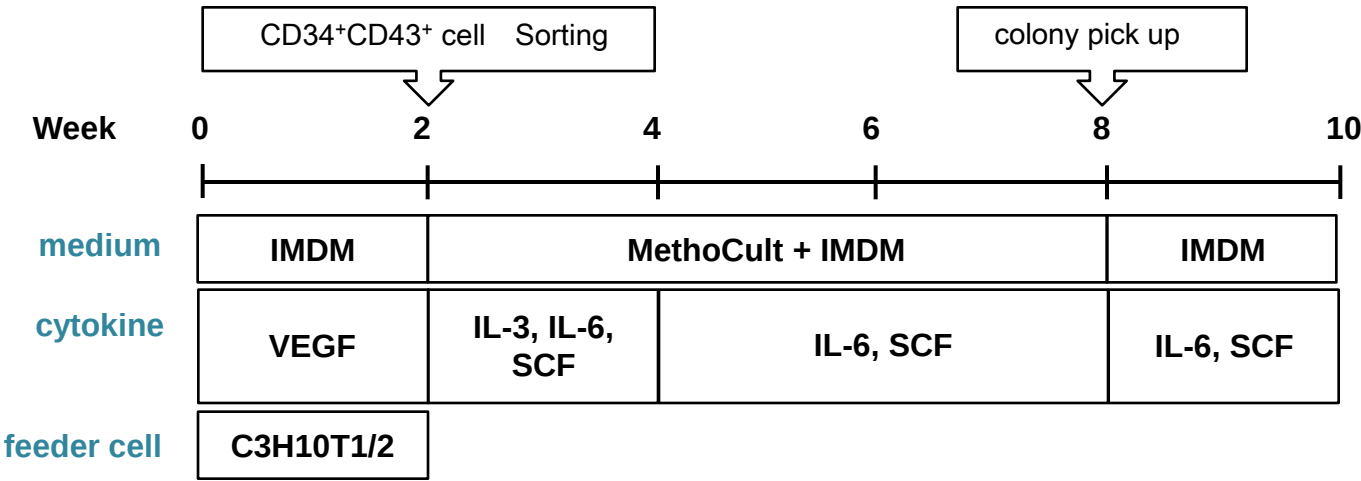


左のように、ヒト iPS 細胞由来血管内皮細胞をラットグリオーマ C6 細胞と共培養することにより、膜間電気抵抗値 (TEER) の上昇およびタイトジャンクション関連遺伝子 (Claudin-5) の発現上昇がみとめられ、モデル薬物の透過性低下が観察された。

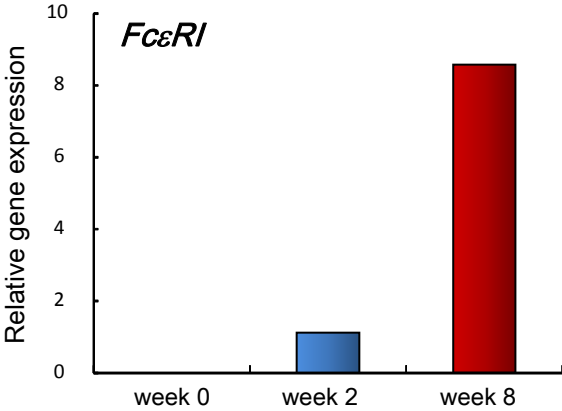


脳特異的血管内皮細胞が分化誘導された

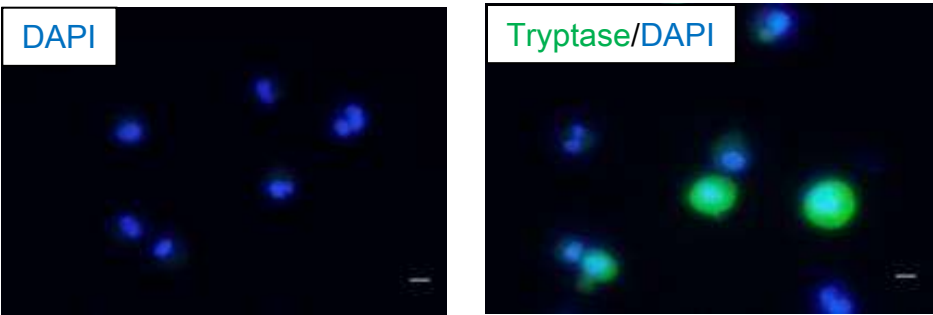
ヒト iPS 細胞からマスト細胞への分化誘導



遺伝子発現解析



マーカー蛋白質の発現

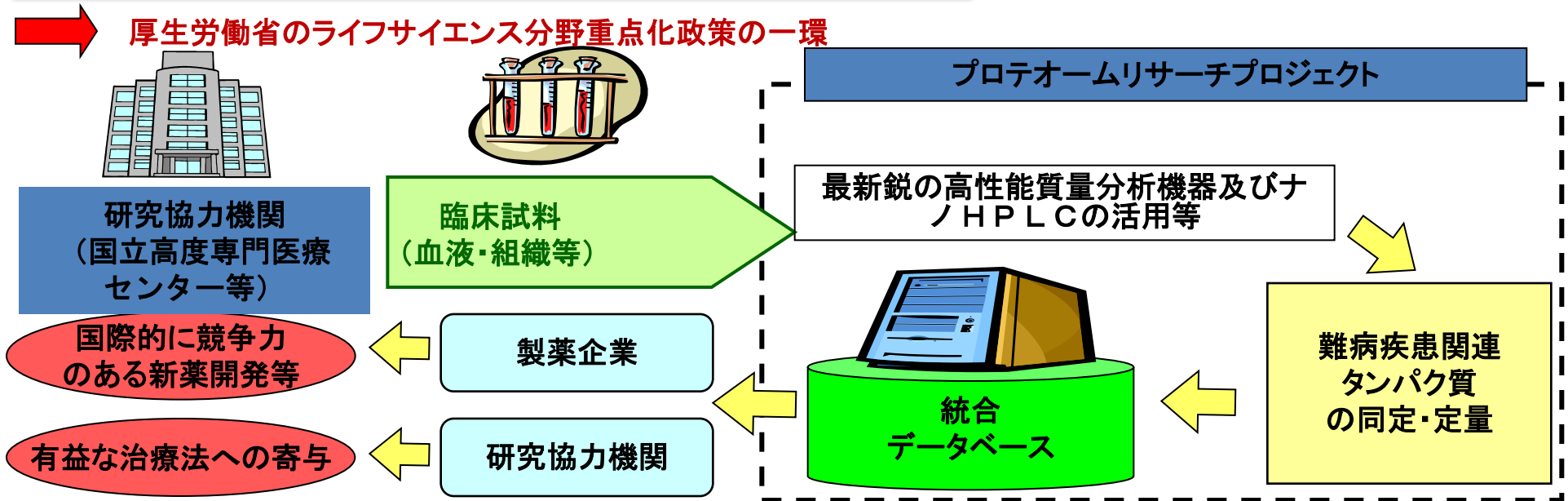


メチルセルロース培養法と支持細胞との共培養法を組み合わせることにより、ヒト iPS 細胞からマスト細胞様細胞を分化誘導することができた。この細胞はマスト細胞マーカーである FcεRI やトリプターゼを発現していた。

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



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

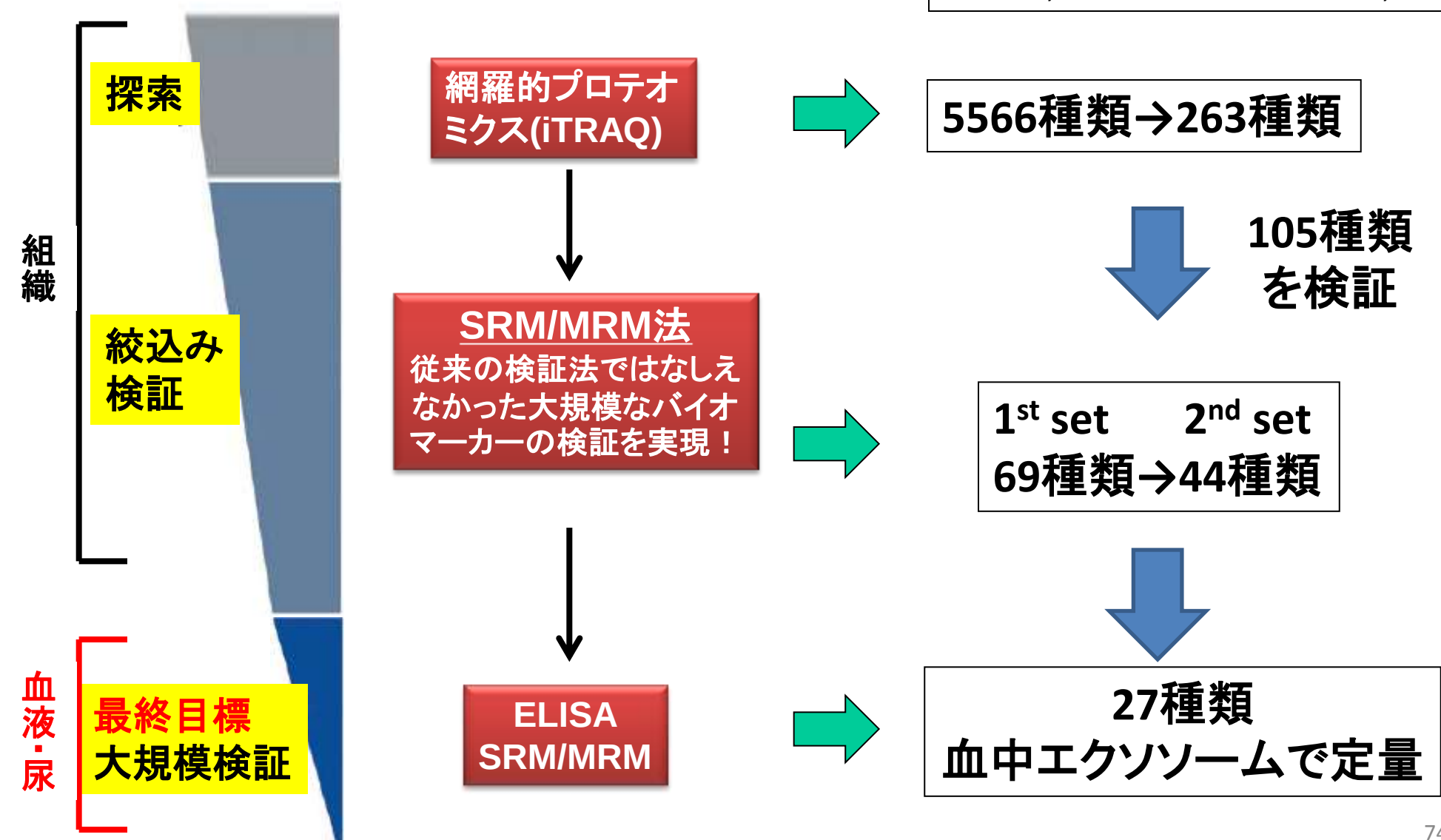
4. 経済的意義

◆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

大腸癌腫瘍マーカー候補タンパク質の大規模検証

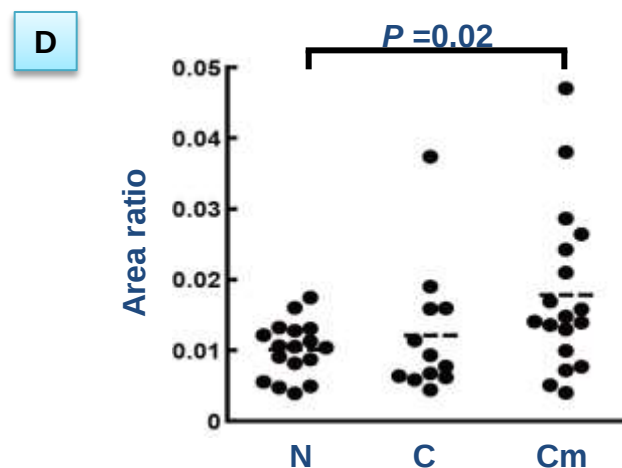
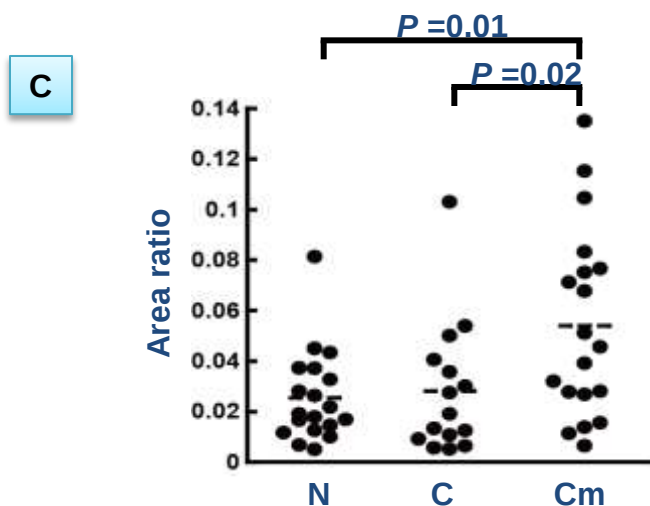
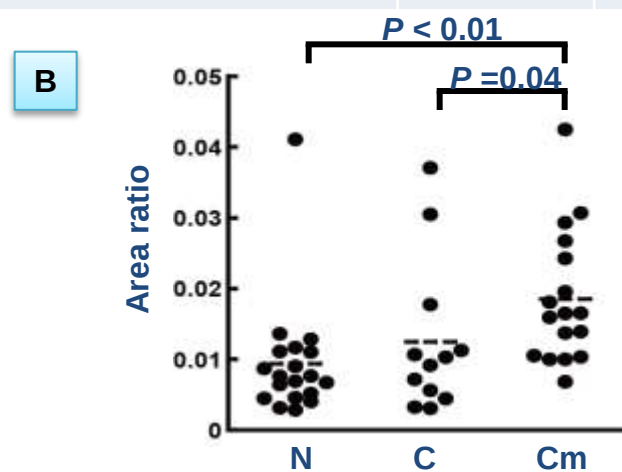
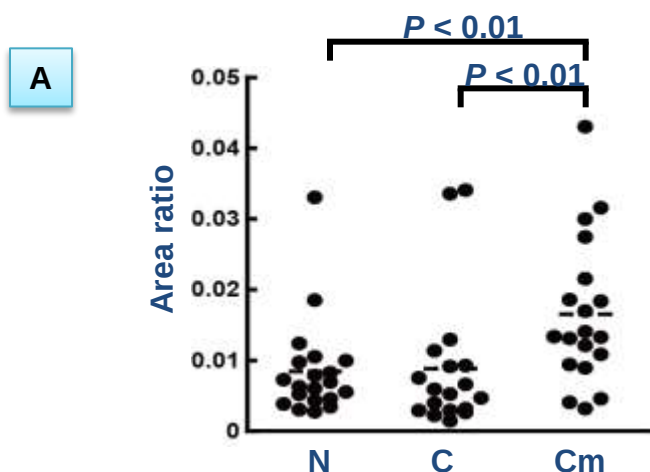
Kume et al, Mol Cell Proteomics 13: 1471-84, 2014



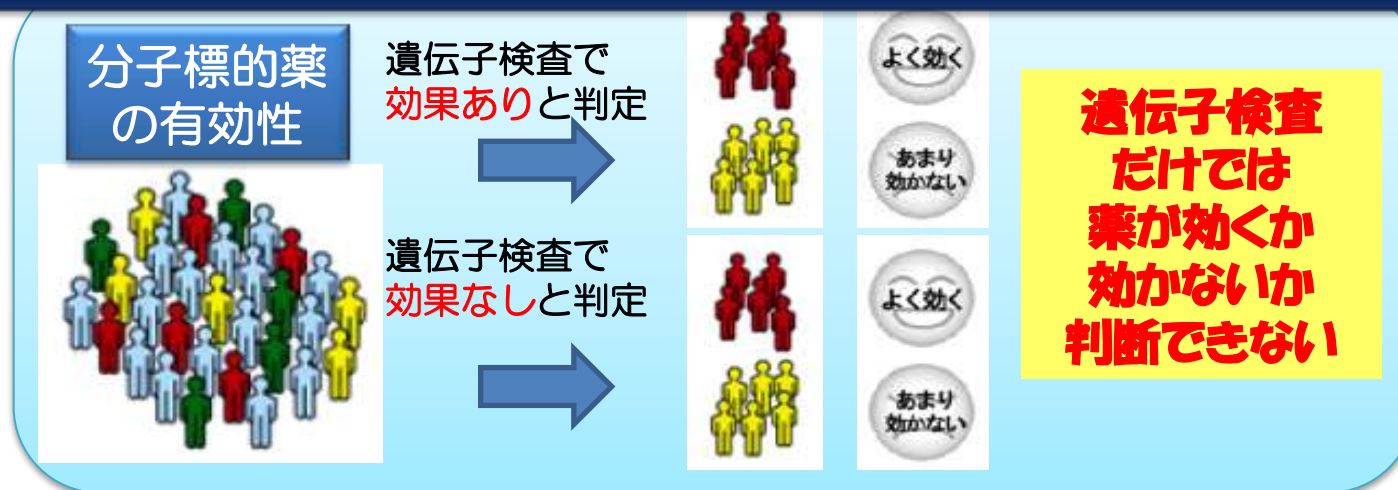
Exosomeを用いた大腸癌診断法の開発（再発診断）

N: 健常者 20
C: Stage I or II 18
Cm: Stage IV 19

	peptide	protein
測定したタンパク質（ペプチド）	183	94
検出されたタンパク質（ペプチド）	49	27

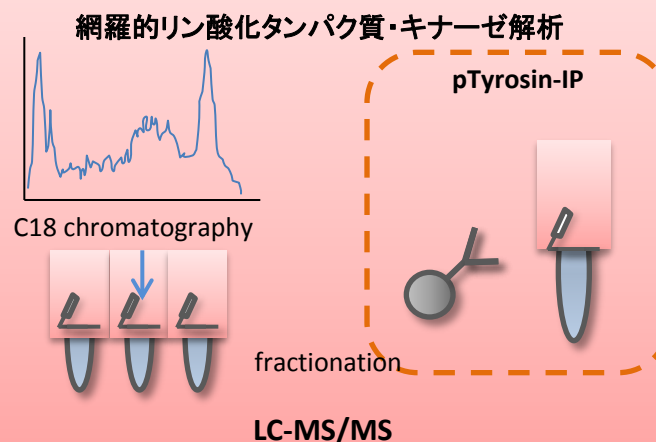
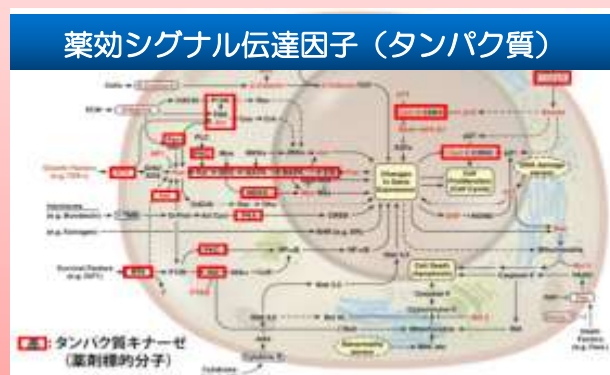


コンパニオン診断薬創出のための新規評価系の確立



薬の効果予測・耐性克服のための新しいバイオマーカーが必要

プロテオミクスを用いた網羅的リン酸化タンパク質・キナーゼ解析手法の開発



一度に3万種類のリン酸化タンパク質の同定に成功

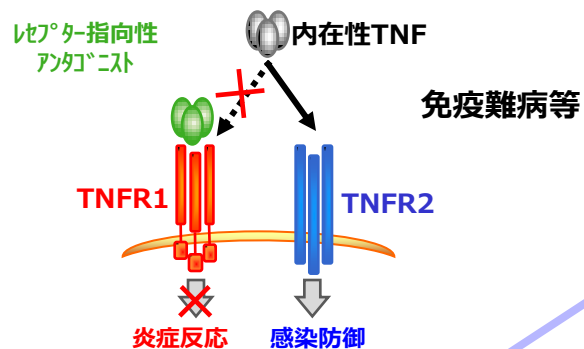
- 薬効予測
- 耐性を克服する新規創薬ターゲット

研究の特色・独創性・必要性

タンパク質工学を駆使した独自の創製基盤技術を用いて、新規バイオ医薬、DDS医薬候補の独自開発とアカデミア創薬の支援により、創薬実用化への橋渡しを推進する。

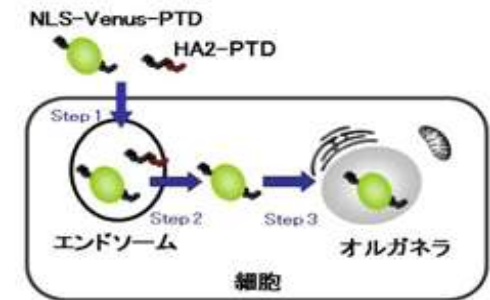
機能性たんぱく質改変体創製技術

サイトカインシグナル制御薬の創製



ペプチド・合成高分子キャリアによるドラッグデリバリー (DDS) 技術

体内動態・細胞内動態の制御



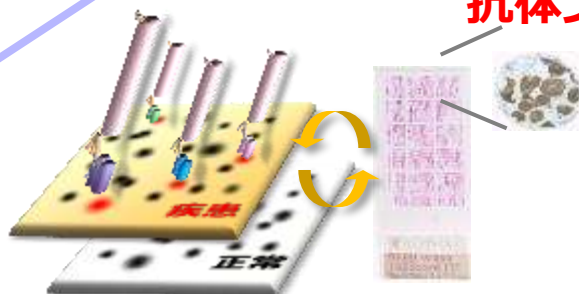
NLS: 核移行シグナル

- Step 1: PTDによる細胞内移行
- Step 2: HA2によるエンドソーム膜透過
- Step 3: NLSによる核への輸送

タンパク質工学 DDS等を駆使した 独自の創薬基盤技術

抗体ライブラリ技術 抗体プロテオミクス技術

創薬標的の探索・絞り込み 抗体医薬シーズの創製

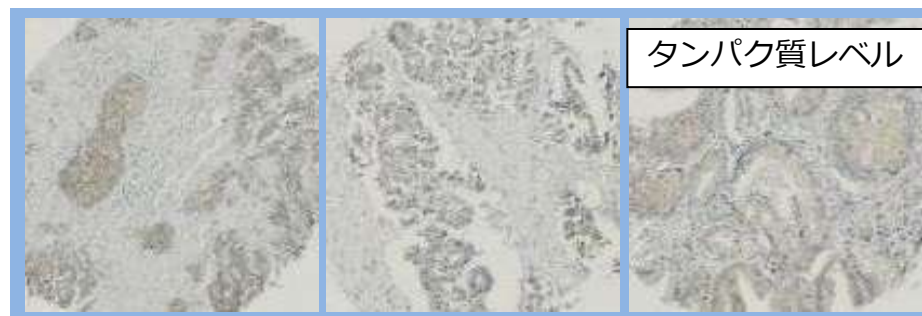
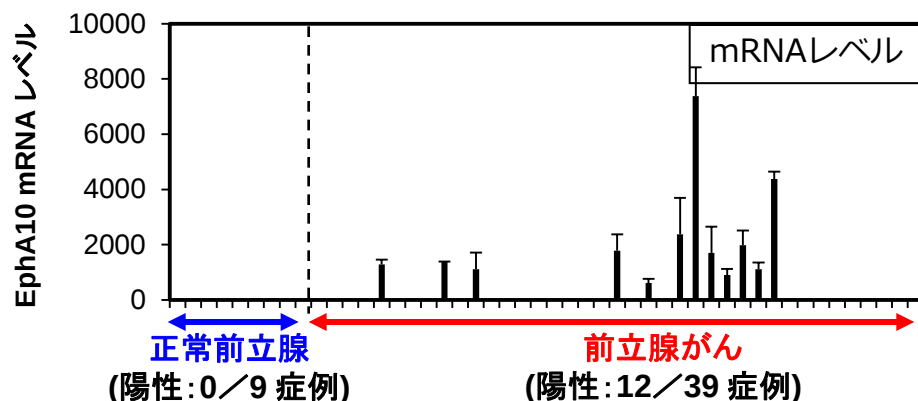


抗体プロテオミクス技術による創薬標的の効率的探索と治療薬シーズの開発 — EphA10が前立腺がんの新規バイオ医薬標的としても有望であることを見出した —

昨年度までの知見：

- ・ EphA10は“抗体プロテオミクス技術”（独自の創薬標的探索・絞り込み技術）により新規同定した膜タンパク質
- ・ 難治性乳がん（トリプルネガティブ乳がん）に高発現している一方、正常組織では精巣でのみ発現している
- ・ 乳がん細胞の増殖促進に関わる
- ・ EphA10細胞外領域を認識し、がん増殖抑制作用を発揮するモノクローナル抗体（抗EphA10^{ex}抗体）を創製した

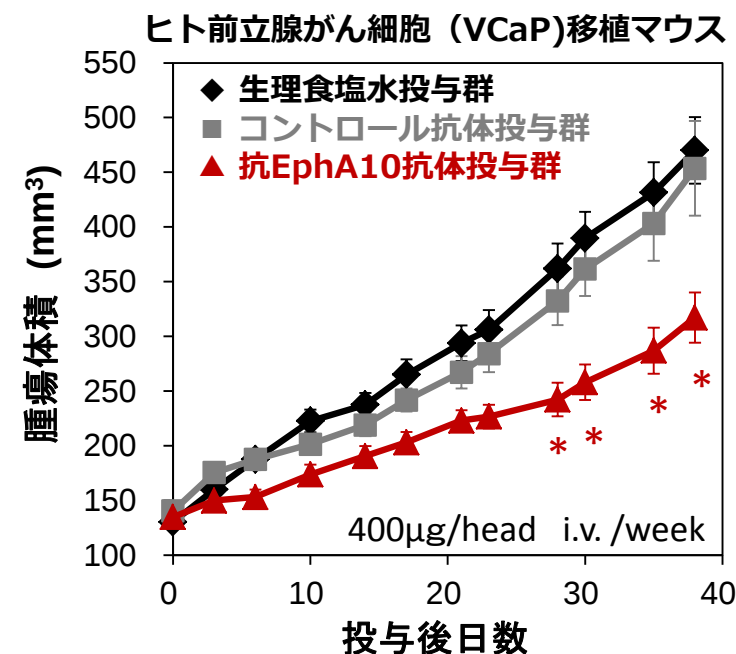
前立腺がん臨床検体でのEphA10の発現



EphA10 陽性前立腺がん組織の免疫染色例（陽性症例：14/39: 36%）

難治性乳がん関連タンパク質として同定したEphA10が、前立腺がん臨床症例において、30～40%の症例で高発現していることを世界に先駆けて見出した。

抗EphA10^{ex}抗体のin vivo抗腫瘍効果

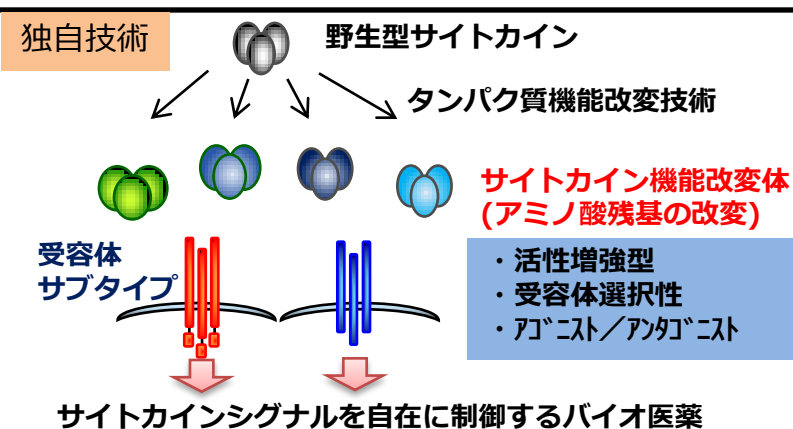


EphA10陽性前立腺がん移植マウスに、抗EphA10抗体を投与した結果、腫瘍増殖抑制効果を発揮した。発現プロファイルの結果も合わせ、EphA10は、治療薬に乏しい前立腺がんの新規治療標的として有望であり、抗体医薬の開発・実用化が期待される。

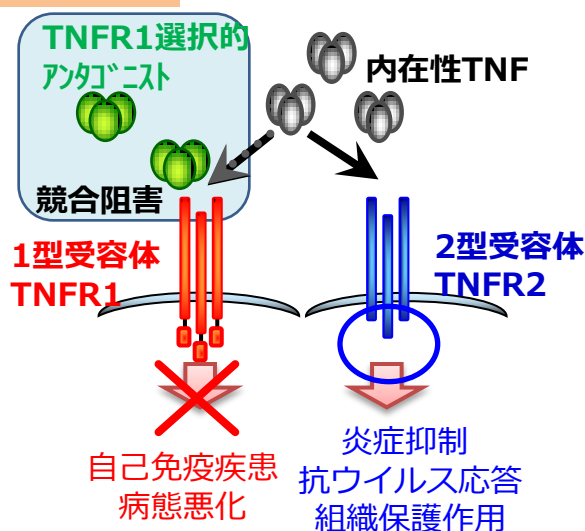
タンパク質機能改変技術による次世代型バイオ医薬品の開発

— 新規免疫疾患治療薬としてのTNFR1選択的阻害薬のさらなる改良に成功 —

昨年度までの知見： ・独自の“タンパク質機能改変技術”により、種々の自己免疫疾患の病態悪化に関わるTNFR1のみを阻害し、炎症抑制や抗ウイルス応答などに関わるTNFR2は阻害しない新規TNFR1選択的アンタゴニスト（R1antTNF）を創製した
・R1antTNFは関節リウマチモデルに治療効果を発揮する一方、抗ウイルス応答は抑制しないことを明かした



創薬コンセプト

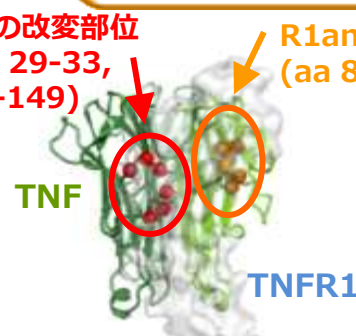


本年度は、TNFR1選択的アンタゴニスト（TNF改変体）の臨床応用への展開を目指し、より有効性に優れた候補薬の創製を試みた。

新たなTNF機能改変体ライブラリの構築法

今回の改変部位
(aa 29-33, 143-149)

R1antTNF (aa 84-89番)



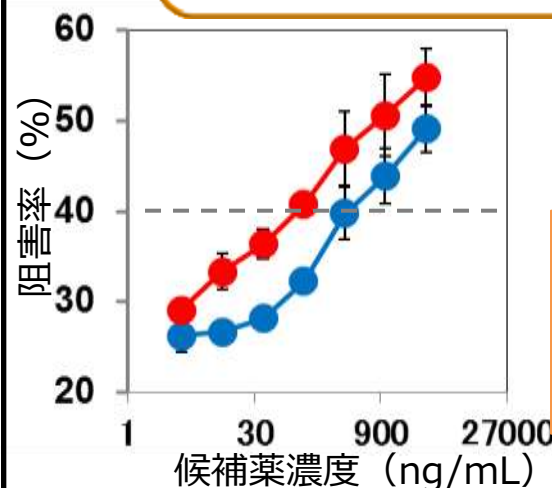
今回のアミノ酸改変部位

29,31,32,33 143, 145-147,149

TNFのアミノ酸配列

●：ランダム化するアミノ酸残基

新たに取得したTNFR1アンタゴニストのTNF阻害活性



TNF/TNFR1阻害活性
EC50 (ng/mL)
R1antTNF: 370
mutTNF#50: 85

これまでに創製したTNFR1選択的アンタゴニスト（R1antTNF）よりも、さらに2倍以上阻害活性に優れたTNF改変体を取得することに成功し、治療効果の向上が期待される。臨床研究拠点病院、製薬メーカーとも共同研究進行中である。

代謝疾患関連タンパク探索プロジェクト

難病克服のための創薬標的

共通点

生活習慣病の創薬標的/マーカー

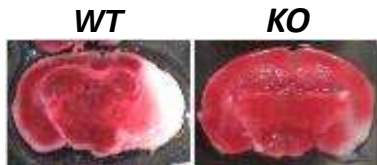
糖・脂質の代謝異常は様々な疾患の原因であるのみならず、疾患の増悪化に関与します。当プロジェクトでは、難病を中心にそれぞれの疾患に関わる糖・脂質代謝異常を検索し、治療法・治療薬・創薬マーカーの探索を行うことを目的に研究を行っております。



創薬モデルシステムの開発

脳梗塞の創薬標的の発見

モデル動物＋低分子化合物(既存薬＋新規化合物)



認知症の克服研究へと展開

共通点: ミトコンドリア機能亢進

神経変性難病の創薬標的

脊髄小脳変成症・ALS 等

肥満の創薬標的の発見

糖尿病の克服研究へと展開
変形性関節症研究へと展開

共通点: サイトカイン制御

炎症性難病の創薬標的

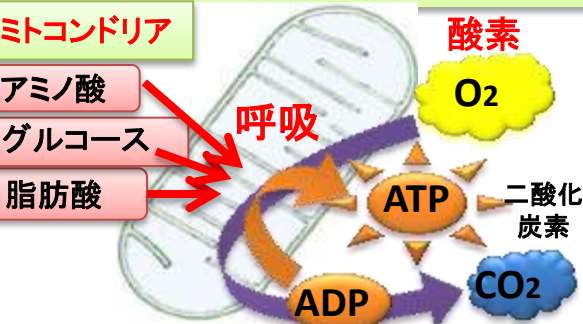
悪性リウマチ・多発性硬化症 等

難病は患者数が少ないために製薬業界は支援しづらいが、生活習慣病との接点を見出すことで
企業からの支援も受け、相乗効果で難病克服の創薬システム構築を行う。

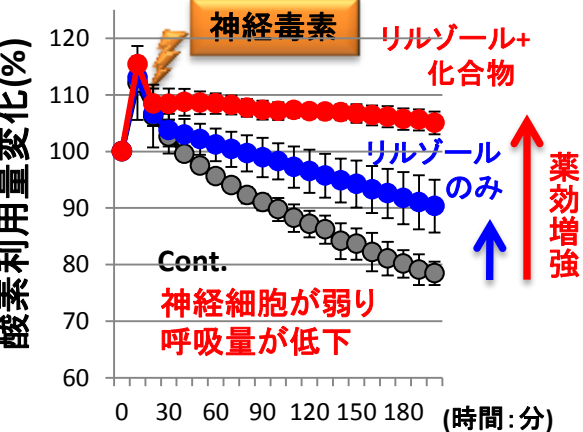
細胞内エネルギー利用量の定量評価系構築

研究目的： 細胞内エネルギー代謝異常を伴うALSなどの神経変性疾患の創薬に応用できる、**神経細胞のミトコンドリアの酸素消費量(ATP産生能)等の定量系を開発する**

神経毒性を鋭敏に定量する

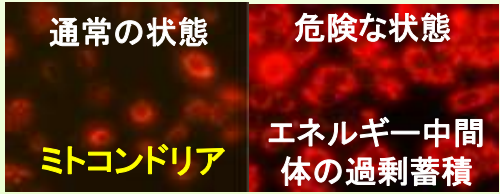


ミトコンドリアの酸素利用量を指標にALS病態モデル神経細胞に対して治療薬リルゾールの薬効を高める化合物を評価する系が構築できた



細胞内代謝を定性評価する

ミトコンドリア内のエネルギー状態を可視化する



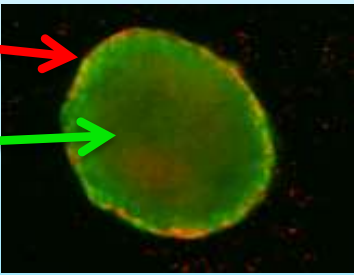
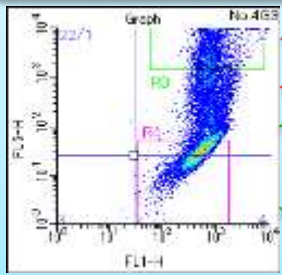
神経変性疾患病態を反映した、ミトコンドリア機能の**定量評価**(酸素消費量等)と**定性評価**(可視化技術)を組み合わせ、神経変性**初期病態**を評価する系の構築と、既存薬や新規神経エネルギー代謝制御化合物及び病態モデル動物を活用した評価系を構築できた。

(将来へ)

神経変性疾患以外にも応用可能な**細胞内エネルギー利用量**を**定量する統一的創薬評価系**の構築を目指す



(例) ヒトiPS細胞のミトコンドリア内のエネルギー中間体を評価して、iPS細胞の品質管理に役立つ技術へ育成



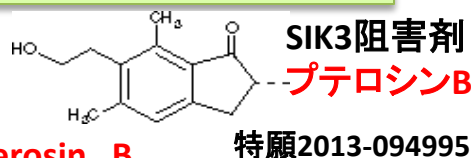
周辺部分の細胞(赤)から徐々に質が低下する

幅広く創薬を加速させるために、画期的な細胞状態の定量的評価系を構築した

細胞内エネルギー代謝を制御する抗炎症物質の探索

(背景) SIK3-KOマウス(痩せマウス)のIgEが低い
ため、SIK3シグナル阻害剤を検索した

アトピーモデルでの検証

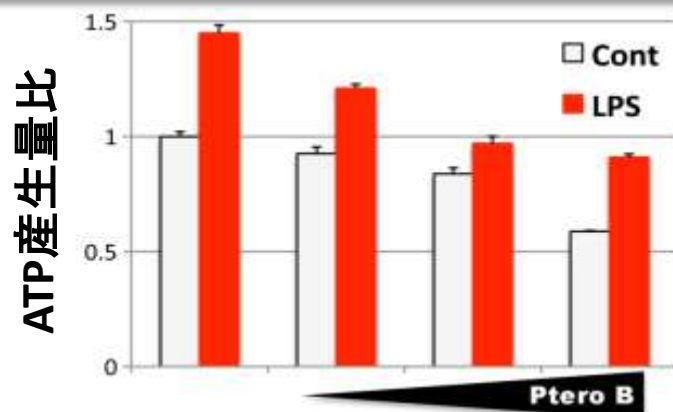


Control

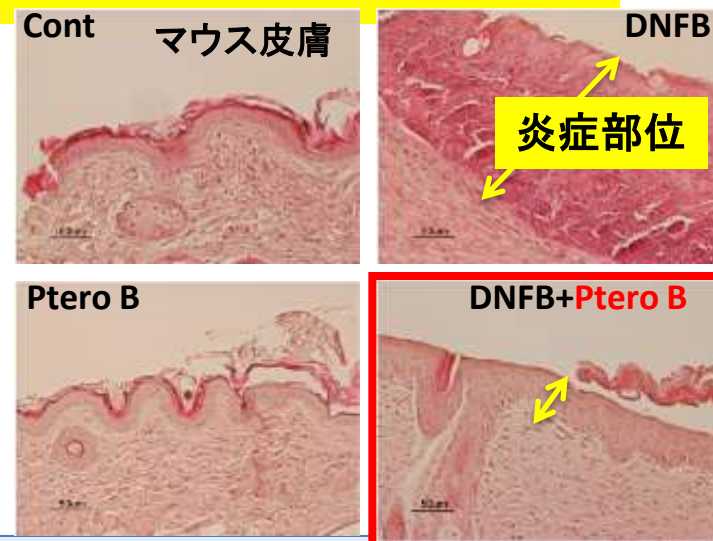


プテロシンB処理(右)により引っ掻き行動が減少した

ATPの過剰産生は炎症増悪に関与する

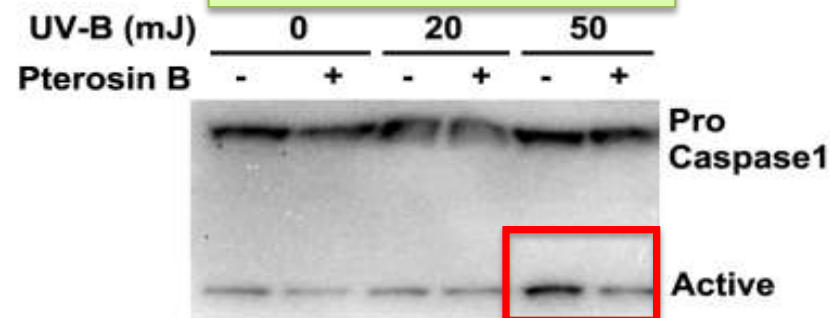


プテロシンBは炎症誘導時の過剰なATP産生を抑制する細胞内エネルギー代謝制御剤であった



化学物質(DNFB)誘導性の皮膚炎症は
プテロシンB処理で抑制される

ヒトケラチノサイト



プテロシンBは炎症因子(Caspase1)を抑制する

細胞内エネルギー代謝関連因子(SIK3)の
制御剤の新たな活用法を開拓した。

創薬支援バイオインフォマティクス研究

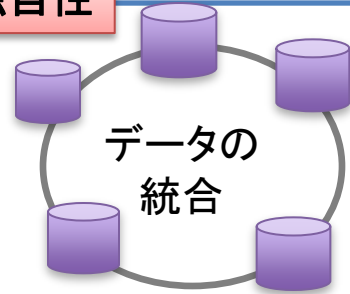
【目標】

実験グループと協力して各種疾患関連実験データを解析し、また必要な新規方法論の開発を行いながら、**計算生物学によるシステムの理解からの創薬を目指す。**

創薬早期における有効性、安全性の確保

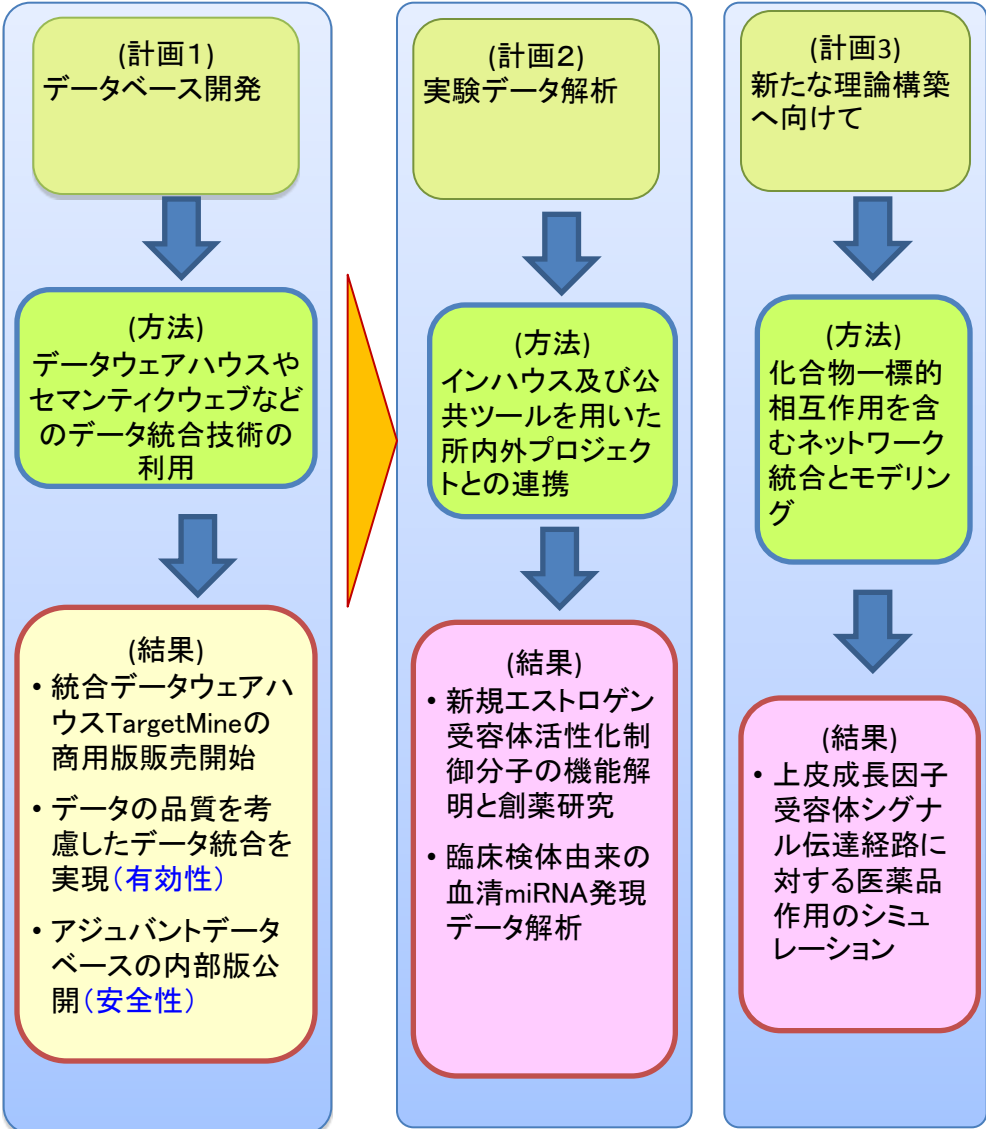
- 新規ターゲットの発見と評価
- 安全性予測
- 分子メカニズムに基づく創薬戦略の策定

独自性



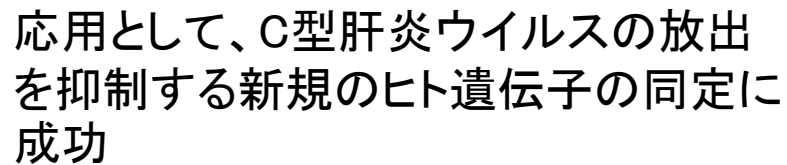
- タンパク質立体構造や相互作用予測技術
- 具体的な実験データ解析との連携

H25年度の計画・方法・結果



TargetMineデータウェアハウスにおいて、タンパク質や化合物相互作用データの品質を考慮したデータ統合を実現

アジュバントデータベースの内部版公開



トキシコゲノミクスデータ統合解析プラットフォームを開発

84

タンパク質の構造と結合部位予測に基づき、新規エストロゲン受容体 (ER) 活性化制御分子の機能を制御するペプチドを設計

BIG3

結合

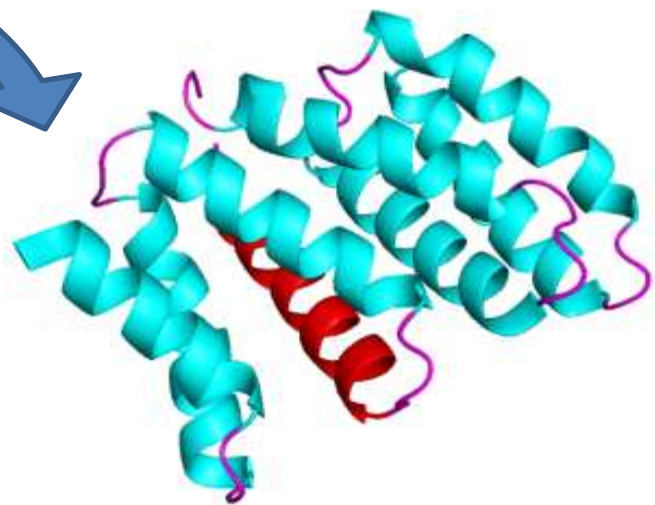
PHB2

乳癌特異的に発現亢進を認める、
新規のER活性化制御分子

既知ER活性抑制因子

詳細な制御機構不明で創薬戦略が立
てられなかった

FUGUEによるタンパク質立体構造予測



PSIVERによる結合部位予測

BIG3	:	HQRSINTAVR	ATLSQMLSDL	TLQLRQRQEN
PSIVER	:	-----++-+	+++++++	++-----

BIG3

設計ペプチド

PHB2

結合阻害による乳癌細胞
増殖の抑制を示した (*in vitro*と*in vivo*の実験)

希少性・難治性疾患の創薬・診断薬開発に関する研究

【研究のねらい】

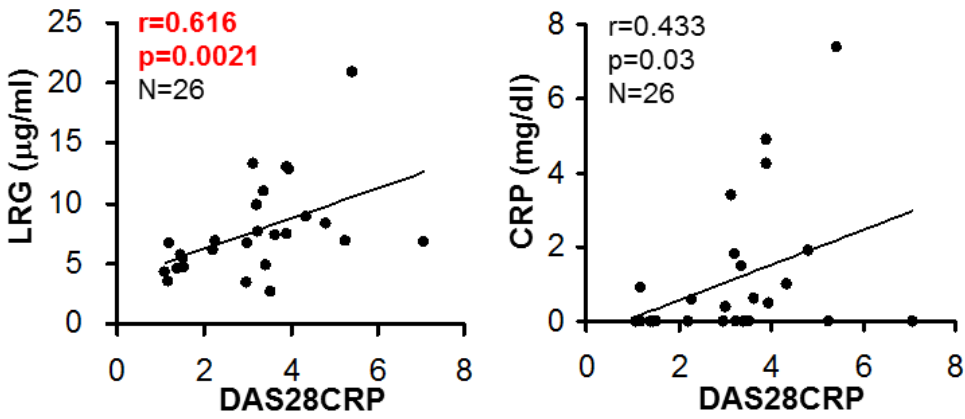
厚労省所管の研究所が行うべき疾患（悪性胸膜中皮腫、免疫難病などの希少疾患）に焦点を当て、常に実用化を視野に入れた研究を実施する。

H25年度研究成果

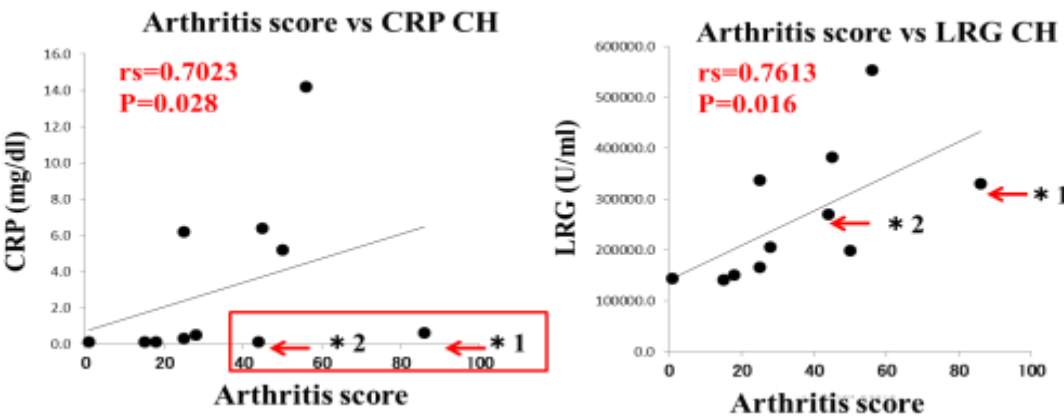
1. IL-6非依存性に発現するLRGの**生物学的製剤使用時のサロゲートマーカーとしての開発、機能解析**
(炎症性腸疾患の活動性マーカーとして臨床試験中、PMDA事前相談済)
2. 悪性胸膜中皮腫に対するサイトカインシグナル阻害分子、**SOCS (Suppressor of cytokine signaling)を用いた遺伝子治療法の開発**
(マウス薬理・薬効試験済、GMP精製済、サルnon-GLP安全性試験済、PMDA事前相談済、対面助言実施済)

LRGは、IL-6阻害抗体使用時の有効性・安全性を示すサロゲートマーカーになり得る

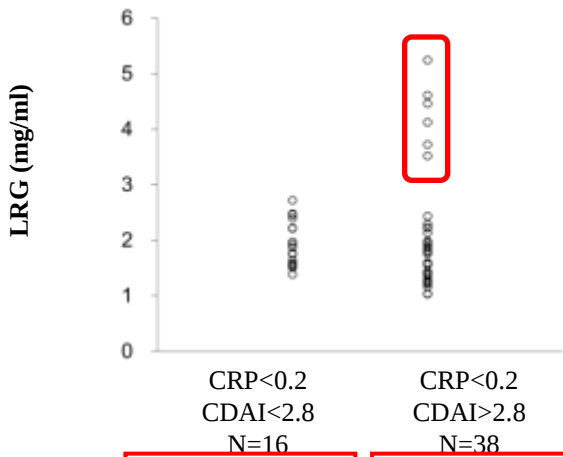
LRGはRA患者において、CRPより疾患活動性と相関する



次世代型IL-6R阻害抗体投与後のカニクイザルCIA血漿において、LRGはCRPよりも関節炎スコアと強く相関する



抗IL-6R抗体無効なRA患者血清中において、CRP陰性に関わらずLRGは上昇する

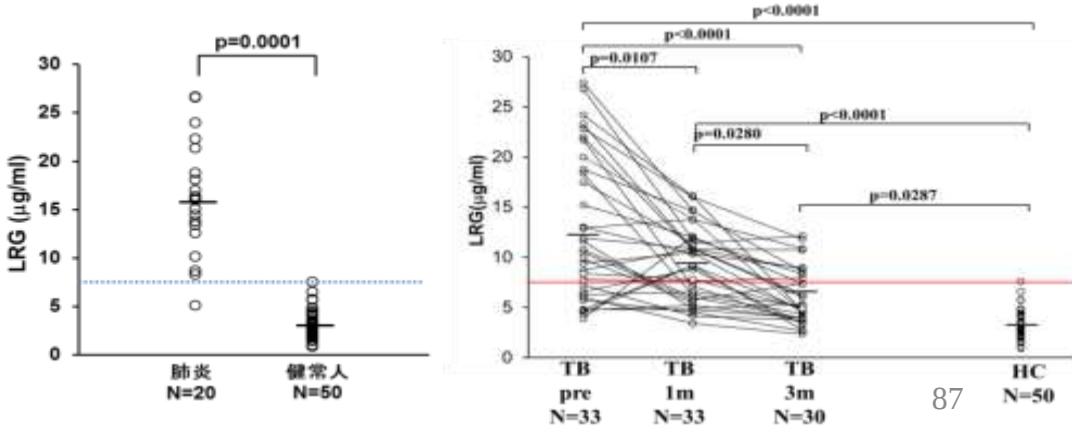


RAの活動性が低いCRP低値

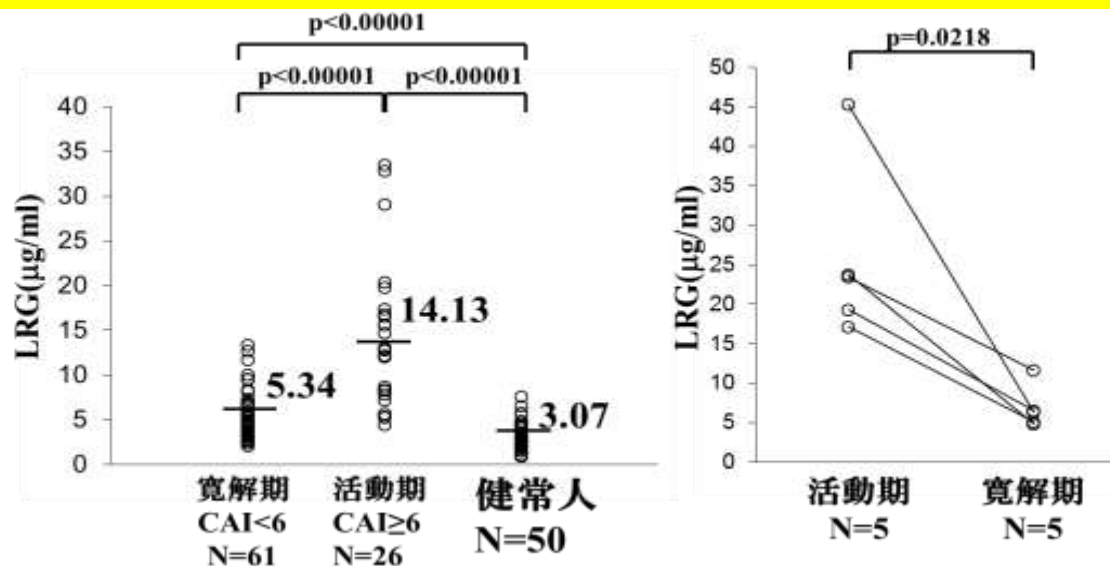
RAの活動性が高いCRP低値

中外製薬と共同研究

LRGは感染症（肺炎や肺結核）患者において高値となる



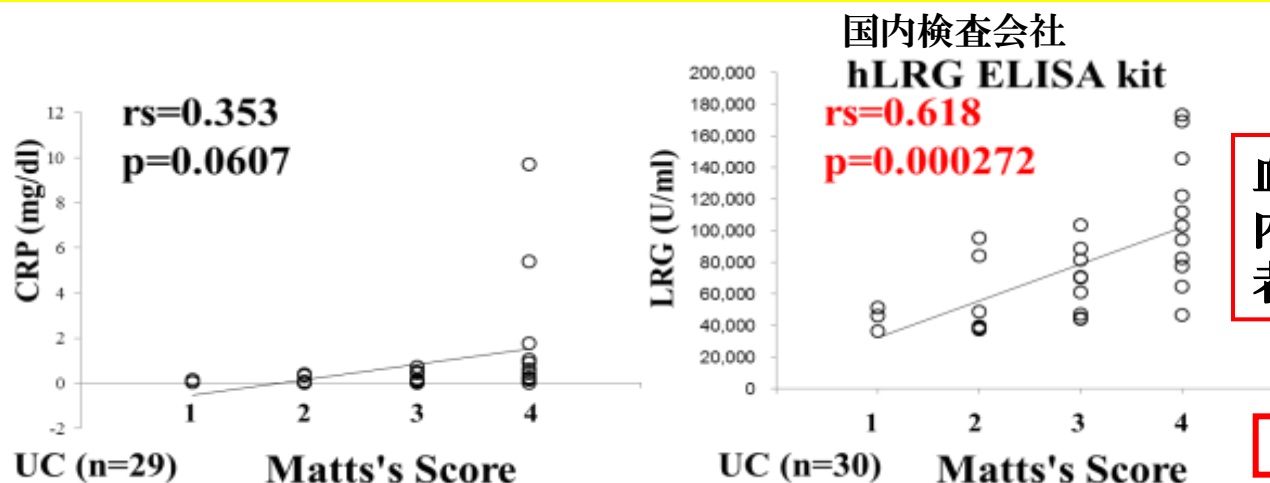
LRGは有効な血清マーカーのない潰瘍性大腸炎(UC)の活動性マーカーになる



CAI : Clinical Activity Index

Serada & Naka IBD 2012

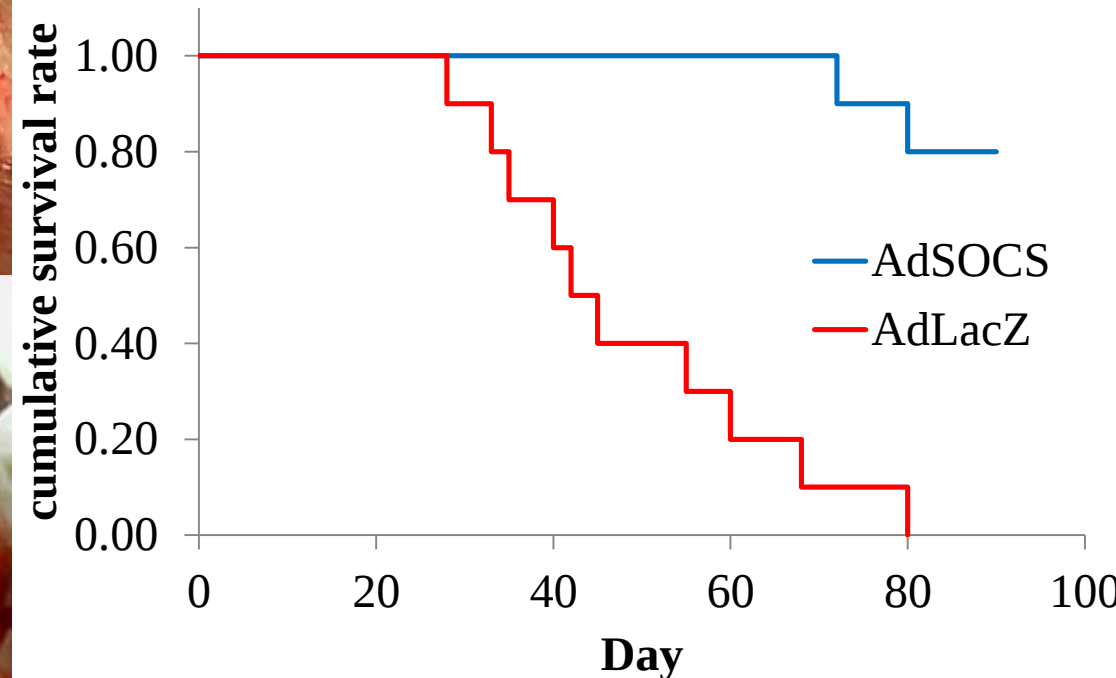
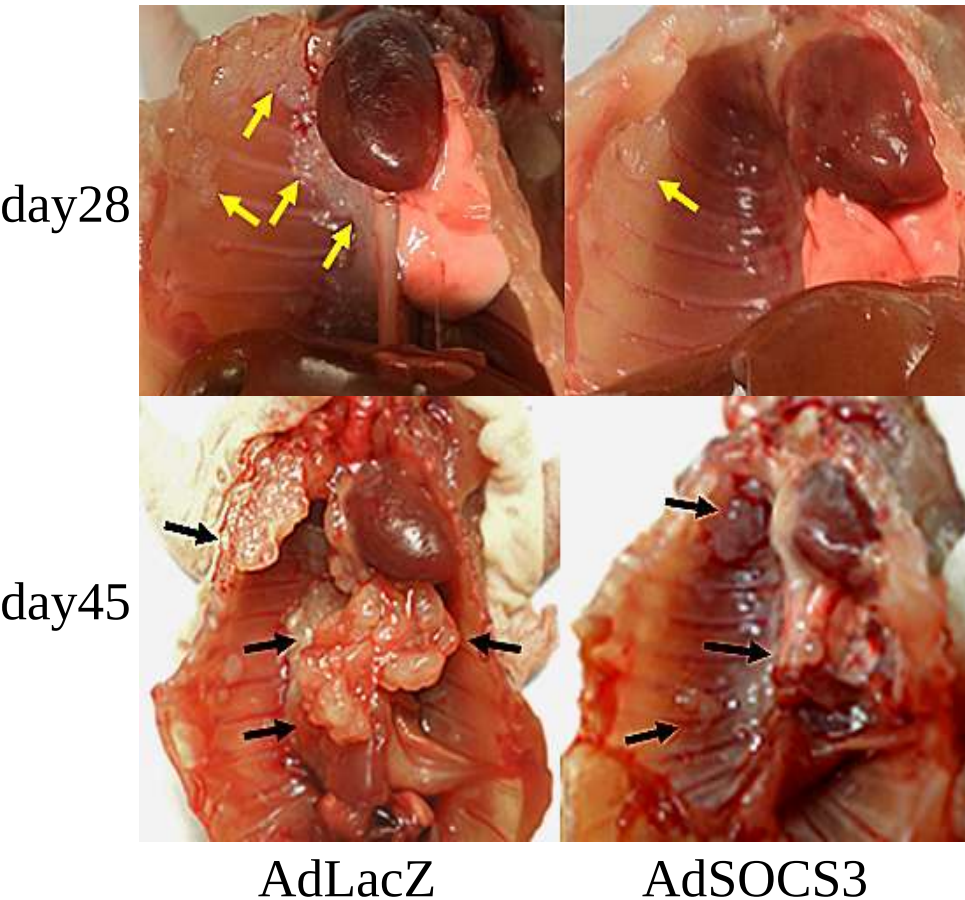
血清LRGは潰瘍性大腸炎(UC)の内視鏡スコアと強く相関するので、
UCのバイオマーカーとして有効である



血清LRGは
内視鏡スコアが高く、CRPが低値の患
者において高値を示す

AdSOCS3を用いた遺伝子治療法は 悪性胸膜中皮腫に対して有効である(マウスにおける系の樹立)

AdSOCS3;胸腔にH226細胞株を 1×10^6 移植後、day7, 14, 21に 5×10^7 PFU投与



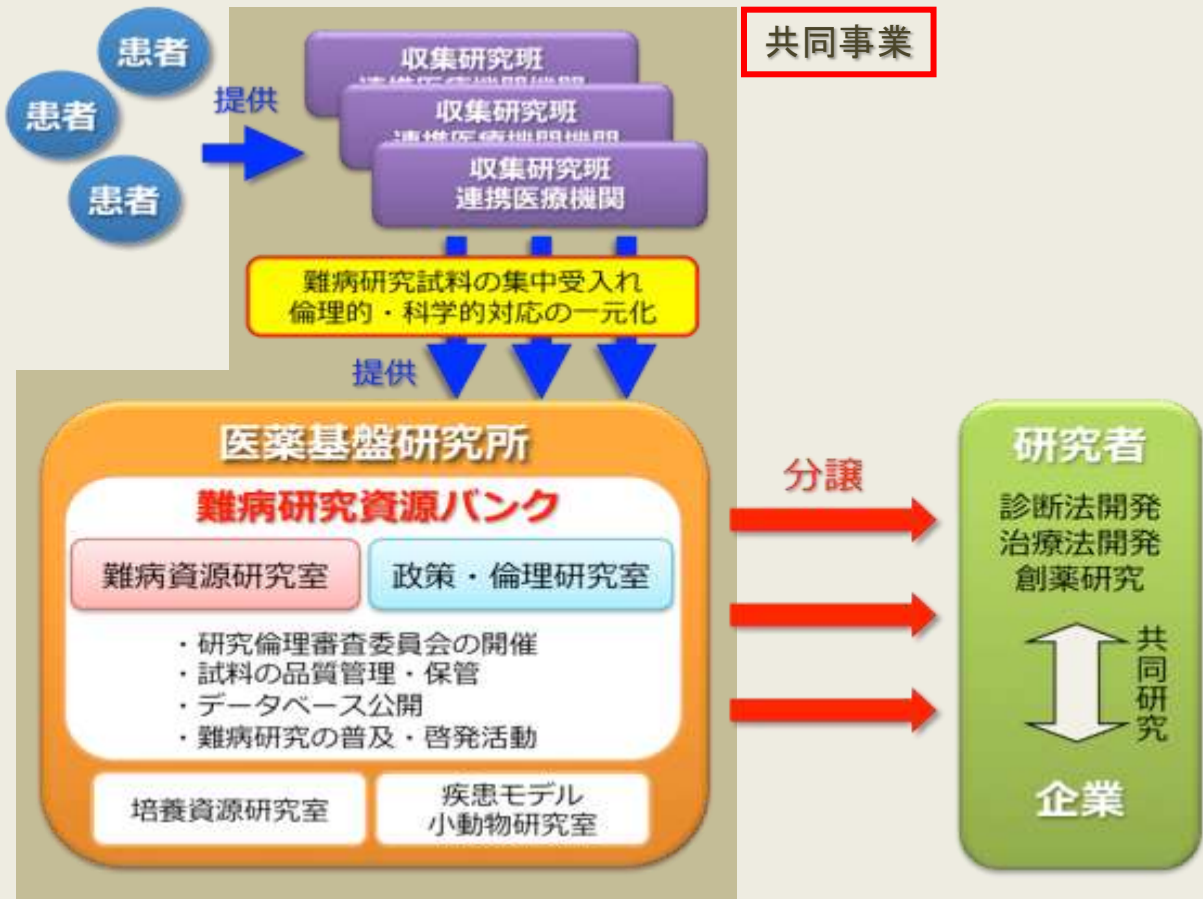
AdSOCS-3はvivoにおいても
悪性胸膜中皮腫を移植した
マウスの生命予後を改善させる

特許出願中(特願2008-301919号)

難病資源研究室 平成25年度成果報告

難病研究資源バンク(難病バンク)

<http://raredis.nibio.go.jp>



難病バンク共同事業の構築

難病研究班等との連携強化による
臨床検体試料の収集・分譲促進

難病研究のための産学官連携

- ❖ シンポジウム「難病研究と創薬」主催
- ❖ 「希少疾患・難病に関する連絡会」主催
- ❖ メルマガ、学会参加、HP等での情報発信

ヒューマンサイエンス(HS) 研究資源バンクの継承

ヒト組織、日本人由来B細胞株・DNA、遺伝子クローン
<http://bioresource.nibio.go.jp>

創薬研究資源活用のための研究

- ❖ 基盤研内外のデータベース横断検索
- ❖ 疾患モデルザルの比較ゲノム研究
- ❖ 疾患関連遺伝子等の種間アノテーション研究

難病バンクH25年度実績（H24年度）

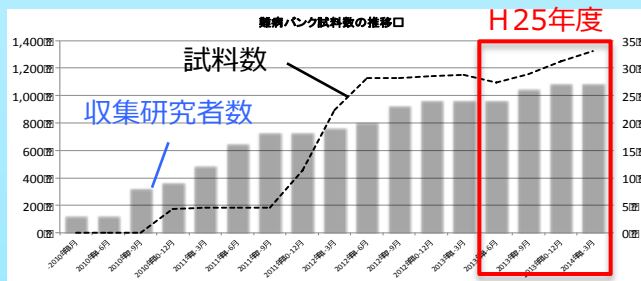
項目	数
対応中の収集研究者	27 (24)
倫理審査件数／承認件数*	61 (26)／59 (24)
収集疾患数／収集症例数（患者数）	26 (11)／161 (151)
収集試料数（ゲノムDNA、血漿など）	249 (266)
分譲件数	3 (1 ⁺)

* 条件付き承認を含む † 倫理審査承認

難病バンクH25年度収集試料

疾患／試料種別	症例数	試料数
先天異常症候群(2疾患) ／ 細胞	<10*	<10*
特発性間質性肺炎 ／ DNA・血漿・細胞	>10*	>30*
難治性皮膚疾患(7疾患) ／ DNA	>10*	>10*
多発性硬化症(2疾患) ／ DNA・血清・血漿	49	114
網膜色素変性症(14疾患) ／ DNA	80	80
計26疾患	161	249
(H25年度までの総計65疾患) (374) (1,323)		

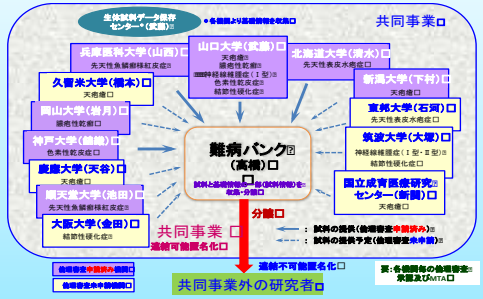
* 患者情報保護等のため概数表示



年次目標達成

- ✓ 倫理申請9件以上承認
- ✓ 10疾患80試料収集
- ✓ 分譲3件以上

難病研究班・関連学会*との共同事業により、難病バンクが全国規模での試料流通のハブへ
* 稀少難治性皮膚疾患、多発性硬化症、先天異常症候群



- ❖ シンポジウム開催(参加者+35%)
- ❖ 製薬企業等との連絡会を7回開催
- ❖ 人類遺伝学会等への参加、各種広報活動(試料DB登録利用者+46%)



<http://raredis.nibio.go.jp>

HSバンク継承初年度分譲実績

- ・ヒト組織: 21件42試料
- ・日本人由来B細胞株・DNA: 20件841試料
- ・遺伝子クローン: 11件14試料



<http://bioresource.nibio.go.jp>

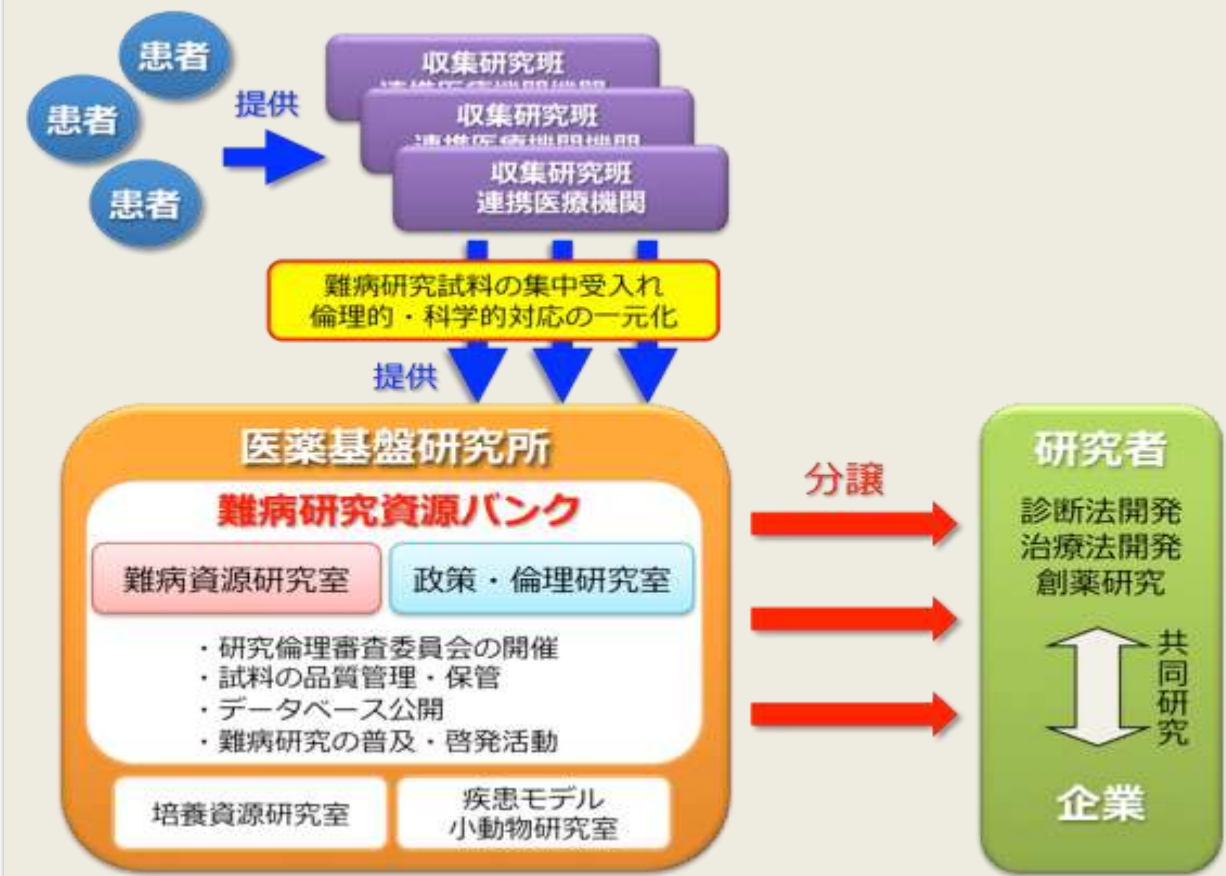
- ❖ DB横断検索 (政策・倫理研究室、バイオインフォマティクスPと実施) 基盤研内 <http://alldbs.nibio.go.jp>、4省連携 <http://sagace.nibio.go.jp>
- ❖ カニクイザル資源(遺伝子クローン)の高度化に寄与 (Fan Z. et al. Mol Biol Evol. 2014)
- ❖ 疾患ゲノム研究基盤技術の開発・提供 (International Glossina Genome Initiative. Science. 2014)



政策・倫理研究室 平成25年度成果報告

難病研究資源バンク

<http://raredis.nibio.go.jp/>



□ (独) 医薬基盤研究所
研究倫理審査委員会事務局運営

□ 難病研究資源バンク
研究倫理審査委員会事務局運営

□ 生物資源等の
所内データベースの拡充
<http://mbrdb.nibio.go.jp>, <http://alldbs.nibio.go.jp>

□ 創薬のための産官学連携事業
□ 国内バイオバンク連携研究会
主催

□ 生物資源活用のための研究
(ゲノム研究、政策・倫理研究)

政策・倫理研究室

研究倫理支援活動①

研究倫理審査委員会開催件数 (簡略審査も含む)	41
倫理審査件数	117
新規案件数	25
承認件数	114

(全委員会の総数)

生物資源等の所内データベースの拡充②



データベース	Open TG-GATES	MBRDB
アクセス件数	25,776	22,812

(AWStatsによるH25.4～H26.3)

平成25年度成果

■研究倫理支援活動①■

- 所内の研究倫理審査委員会事務局を統合(倫理審査委員会3カ所を2カ所に、事務局を1カ所に統合)
- 医薬基盤研究所の倫理審査事務局として41回の倫理審査委員会を開催し、117件(新規25件)の審査を行った。

■生物資源等の所内データベースの拡充②■

- 厚生労働省関係研究機関動物実験施設協議会に所属する12の研究機関に対し、実験動物の情報提供に関するアンケートを実施した。回答件数は、合計395件を収集し、メディカル・バイオリソース・データベース(MBRDB, <http://mbrdb.nibio.go.jp>)にて、317件を一般への制限なし公開、22件を限定公開(情報提供者間での共有)した。
- 基盤研内データベース横断検索(<http://alldbs.nibio.go.jp>)に、ヒューマンサイエンス振興財団から医薬基盤研に移管された「ヒト組織バンク」と「日本人由来B細胞株・DNAバンク」を加え、データの抽出・整備及び検索システムの使い勝手改善を行い合計12データベースの統合化を実現した。

■国立国際医療研究センターでのバイオバンクの構築並びに支援活動■

- 国立国際医療研究センターでバイオバンクの構築を行い、本年度は同センター内部の協力体制を整えた。
- バイオバンクに対する支援活動のひとつとしてワークショップを開催、“人体に由来する試料と情報の位置付け”について検討し課題を抽出した。
- 「米国における医学研究推進に関する調査」の調査結果の和訳を、用語、形式を整え、MBRDBから公開した。

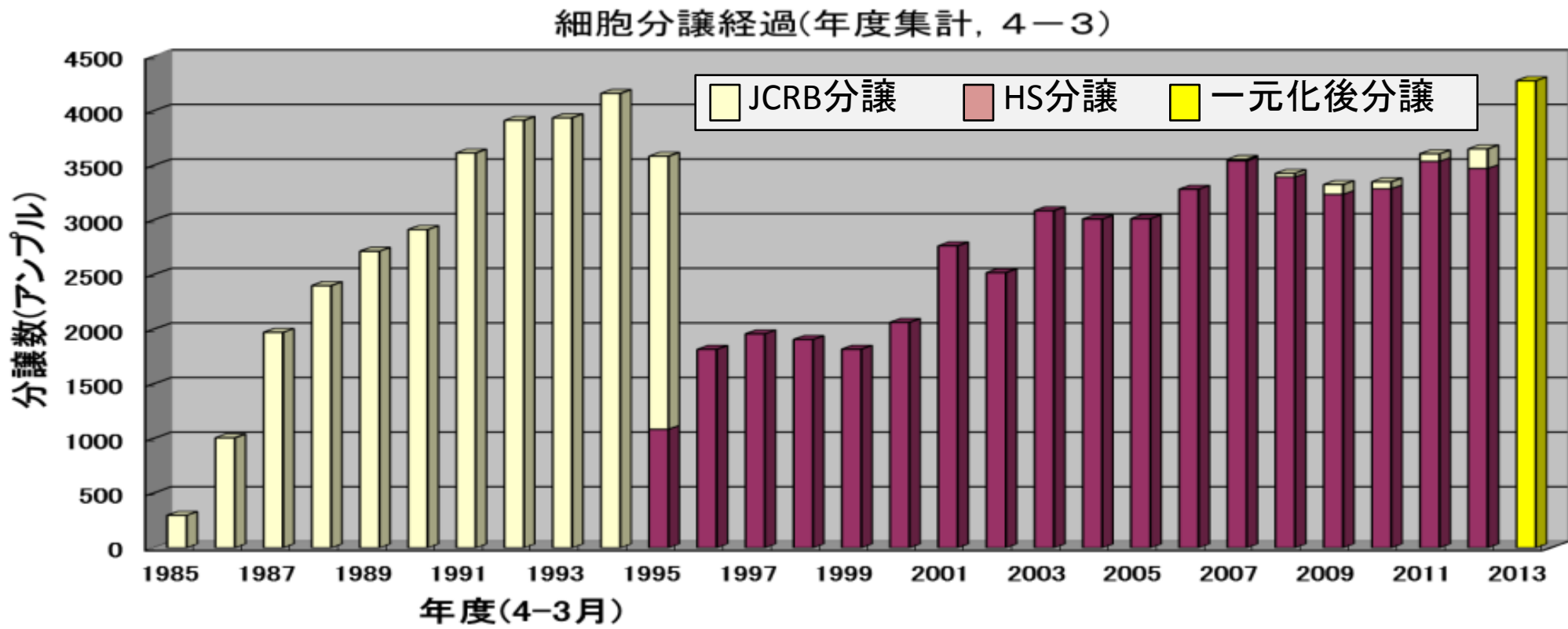
生物資源の提供業務に係る業績

H25年度より細胞分譲事業一元化（基盤研＋ヒューマンサイエンス研究資源バンク）

年次目標3000アンプル

年次目標は十分に達成！！

4277アンプル ⇒ 過去最高の分譲数（1984-）
（H24:3653アンプル）



生物資源の提供及び細胞培養士の養成

医薬基盤研究所の研究活動への貢献

- ヒトiPS細胞の分与
- ヒトiPS細胞にかかるMTAの管理
- ヒトES細胞使用研究についての管理
- ヒトES細胞使用指針についての指導



生物資源の利用に関する環境整備

iPS細胞の培養は難しい。しかし、基本ができていれば難なくできる。

＝培養の基本の普及が必要！

➤ 培養資源における基盤技術の普及ならびに指導育成/ 情報提供

- 日本組織培養学会 細胞培養士認定 プレスリリース
- 日本組織培養学会 細胞培養基盤技術コースIIの開催 2回
- 日本組織培養学会 細胞培養基盤技術コースの講師として参加 2回
- 学会ブース展示による資源情報の提供 1回(分子生物学会)
- 日本再生医療学会第一回再生医療資格認定セミナー 講演
- 厚生労働省ヒト幹細胞臨床研究調査業務調査委員会・委員: 情報提供

未分化維持機構の解明(PKCの抑制)→ヒトiPS細胞未分化維持培地開発

できるだけ不特定物質を排除し、ロット管理できる組成の明らかな安定した培養条件を目指す

これまでの研究 (～平成24年度)

ヒトES細胞用無血清培地

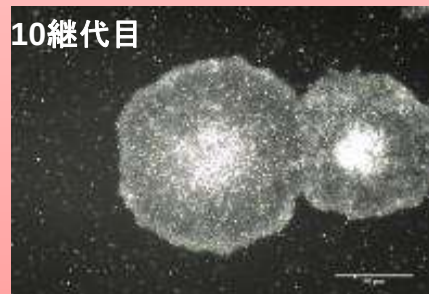
hESF9培地 (特願2006→特許2013、許諾交渉中)

- ・フィーダー細胞を必要としない
- ・組成が明らかな無血清培地
- ・最小因子からなる

↓ 改良 Xeno-free化

hESF-FX培地 (特願2011、許諾交渉中)

- ・フィーダー細胞を必要としない
- ・組成が明らかな無血清培地
- ・Xeno-freeな条件
- ・最小因子からなる
- ・臨床応用に適している



10継代目



5継代目

緑:SSEA-3
赤:SSEA-1 青:ヘキスト

ヘパリンがFGF-2
の活性を増幅さ
せることを発見

平成25年度の研究

hESF9a_{2i}培地の特徴

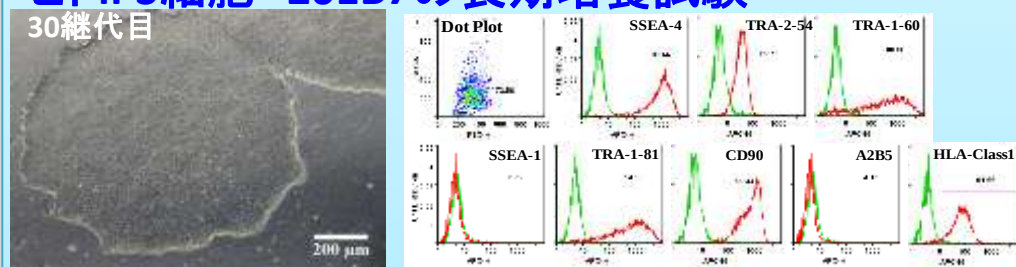
- ・フィーダー細胞を必要としない
- ・組成が明らかな無血清培地
- ・**安定な維持が可能**
- ・**シングルセル剥離での継代維持可能**
- ・**誰でも簡単に維持培養できる**
- ・大量培養が可能

*PLOS ONE (2013)

ケミカルライブラ
リーをスクリーニ
ングすることにより
FGF-2がPKCを
活性化させること
を発見!

ヒトiPS細胞 201B7の長期培養試験

30継代目



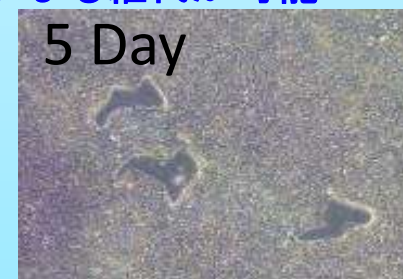
トリプシン処理(シングルセル)による継代が可能!

2 Day



3日後

5 Day



本研究所における疾患モデル動物開発の特色ある点

(1) 疾患モデル動物開発

- ☆政策的に重要な**難病**などに特化して開発
- ☆所内、国研、大学、民間企業など、**創薬**を目指した**幅広い共同研究**を実施

(2) 実験動物バンク事業

- ☆疾患・創薬研究用疾患モデルに特化
 - とくに独自の**自然発症疾患モデル**をもつ
- ☆厚生労働省傘下のナショナルセンター等と連携
- ☆保護預かりなど**ユーザーニーズ**に対応
- ☆**迅速できめ細かな**対応

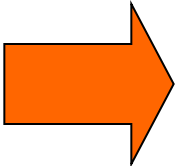
疾患モデル動物



医薬品等開発のための研究資源インフラ(知的基盤)の整備へ

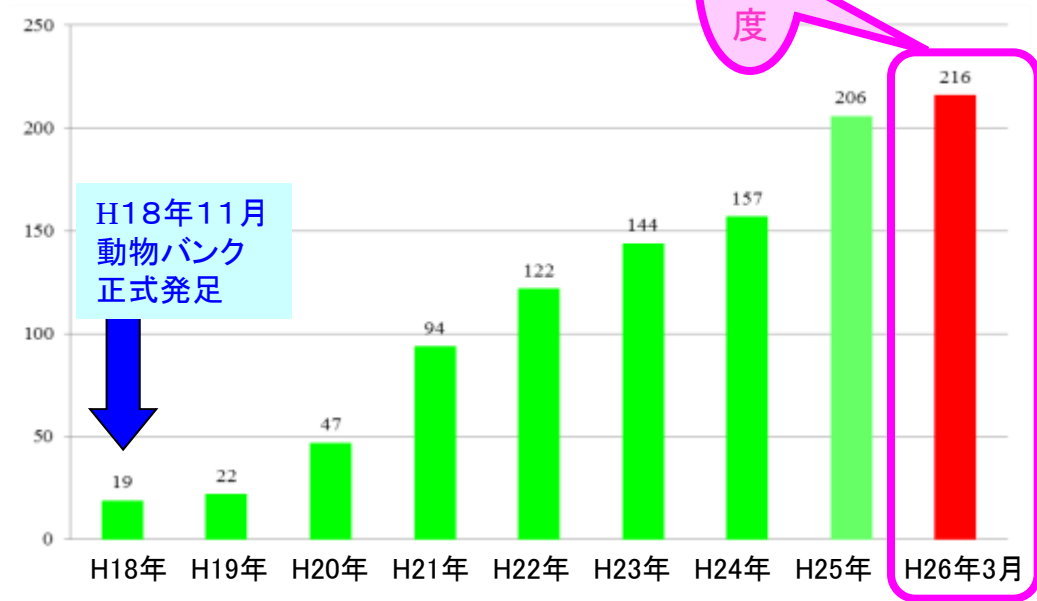


- ☆医薬品開発の促進
- ☆難病治療の促進



国民の
健康維持推進へ

①分譲可能系統数



③マウス分譲



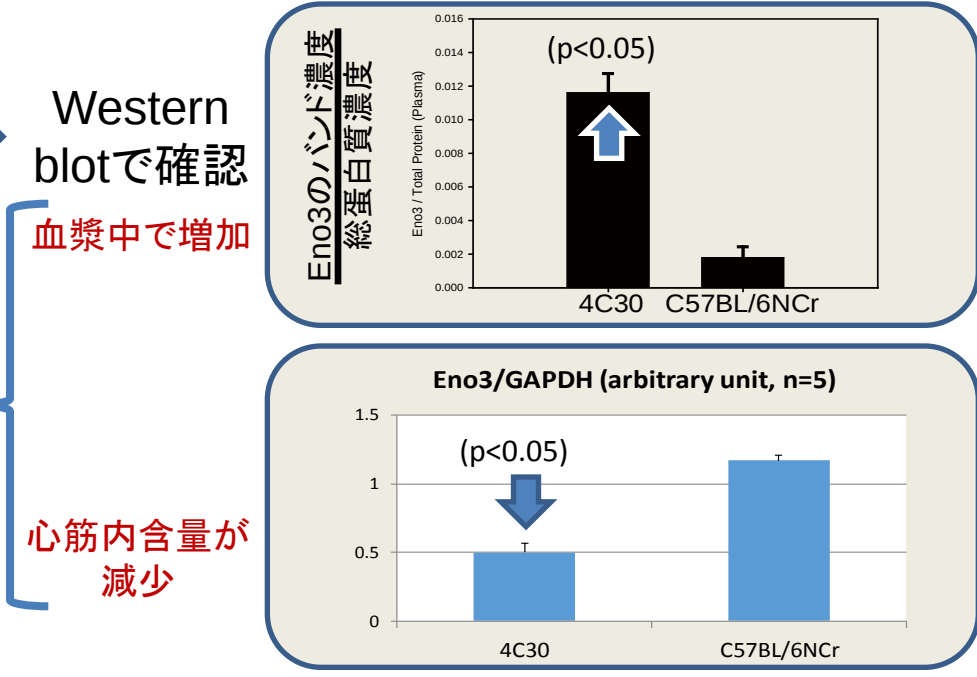
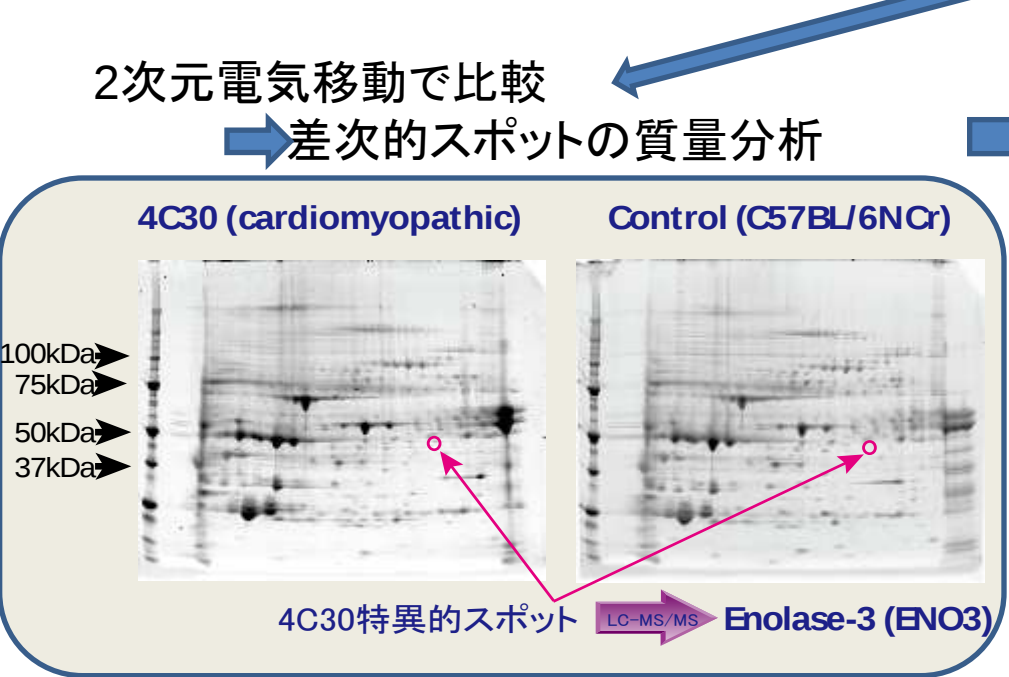
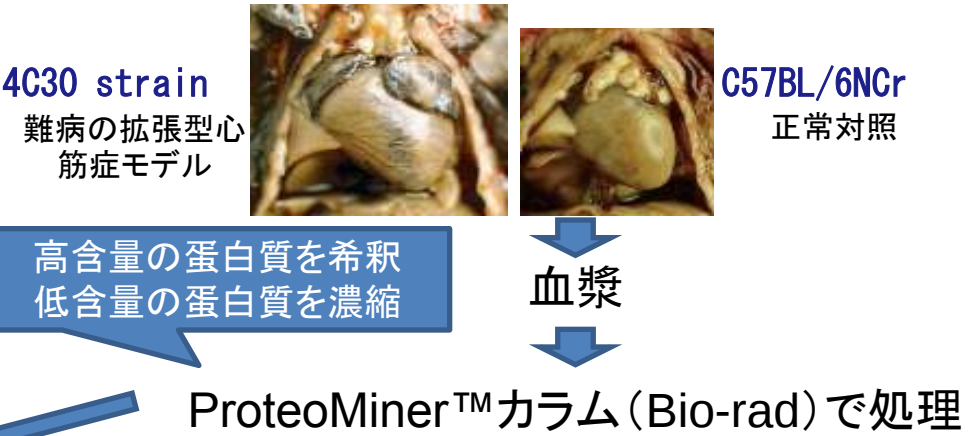
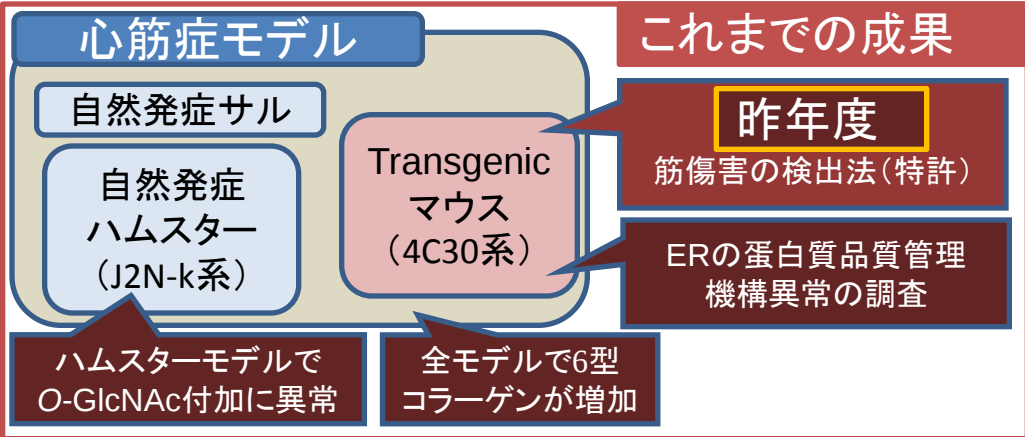
②寄託件数

寄託系統数 : 18
資源化系統数: 10

④実験動物サポートサービス

実験動物サポートサービス	H18	H19	H20	H21	H22	H23	H24	H25
マウス凍結胚・精子の保護預かり(継続分含)	16	24	62	138	165	249	357	382
胚凍結	0	6	4	32	39	23	7	4
精子凍結	6	1	6	23	37	57	32	65
生体作出	5	4	2	21	26	25	41	35
体外受精・胚作出	-	-	-	-	-	11	21	21
保護預かりセット(胚・精子凍結)	-	-	-	-	-	10	34	28
合計	27	35	74	214	267	375	492	535

心筋症マウスの血中診断マーカー探索



心筋症の血中診断マーカー候補として**エノラーゼ3 (ENO3)**を見いだした。

薬用植物総合情報データベースを
拡充し、新規カテゴリーを構築した



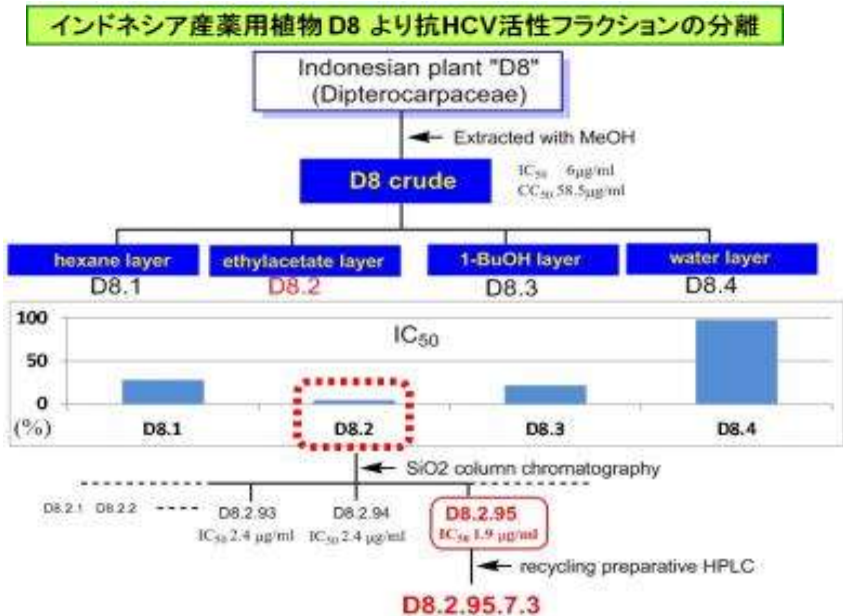
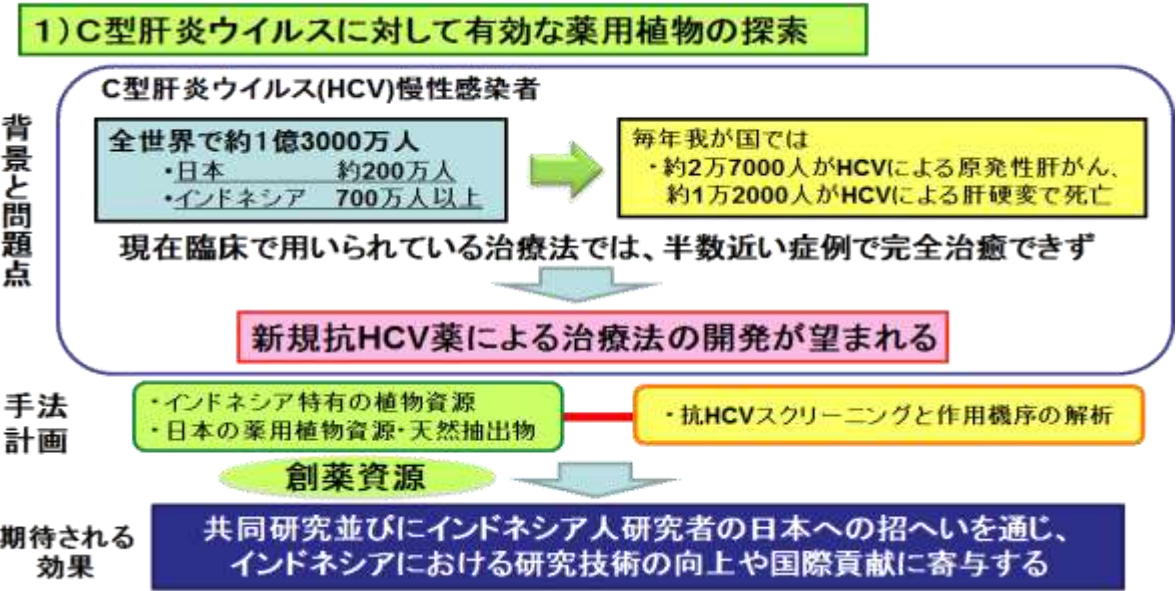
平成25年度までの成果

昨年3月より公開された薬用植物総合情報データベースは、昨年12月末までで22,000回を超える検索回数をが計測され、Google 等の検索エンジンでは常にトップにヒットし、大きな注目を集めている。平成25年度から開始された第二期の研究事業(平成25年～27年)では、更なる情報の充実化を図るとともに、トランスクリプトーム・ゲノミクス情報、国際標準化情報(ISO/TC249)及び絶滅危惧薬用植物情報という新規カテゴリーを構築した。さらにカテゴリーを横断した相関解析研究も実施し、多変量解析による活性化合物の特定に成功している。

今後の計画

各種情報の更なる集積、新規カテゴリーの情報収集、公開を予定している。その後、日本で使用される全ての生薬に関する情報収集及びそれら情報の公開を目指している。

インドネシア産薬用植物より抗HCV活性化合物を発見した



平成25年度までの成果

C型肝炎ウイルスに対して有効な薬用植物の探索は、JST/JICA事業の一環として神戸大学、インドネシアとの共同研究として進行中である。平成25年度は、インドネシア産薬用植物 D8の酢酸エチル分配フラクションに非常に強い活性が認められ、分離、構造解析の結果、活性物質はスチルベン誘導体と確認された。本化合物の抗HCV活性は全く報告がないため創薬シーズとして現在、特許申請の準備中である。

今後の計画

平成26年度は、新たなインドネシア産植物並びにインド産植物より抗HCV活性化合物の探索を引き続き行い、抗HCV創薬資源としての薬用植物の活用を目指している。

霊長類医科学研究センターのミッション

我が国唯一の医学実験用霊長類センターとして霊長類を用いた個体レベルから遺伝子レベルまでの医学科学研究を推進し、さらに霊長類研究リソースを総合的に整備・維持・供給するシステムを構築することにより、創薬・医学科学研究に貢献する。

高品質医科学研究用霊長類

多目的/高品質サルの供給

- ・SPF以上にクリーンかつ年齢、履歴、家系、検査値などの個体情報が明らかなサルの供給
- ・妊娠ザル、胎児、高齢ザルなど特殊なサルの供給

技術と情報の提供

- ・繁殖育成技術
- ・高品質化技術
- ・個体情報データベース



繁殖育成コロニー

動物福祉への配慮



霊長類を用いた医学科学研究

自然発症疾患モデル開発

- ・網膜黄斑変性症、高脂血症などの家族性(遺伝性)疾患モデル
- ・アルツハイマー病、子宮内膜症、心疾患、などの疾患モデル

実験誘発疾患モデル開発

- ・感染症、循環器疾患等

基盤技術開発

- ・幹細胞研究、生殖工学技術等



高品質の医科学研究用霊長類の繁殖、育成、品質管理、供給

高品質カニクイザルの生産：SRV/D排除によるSPF化

SPF個体の推移

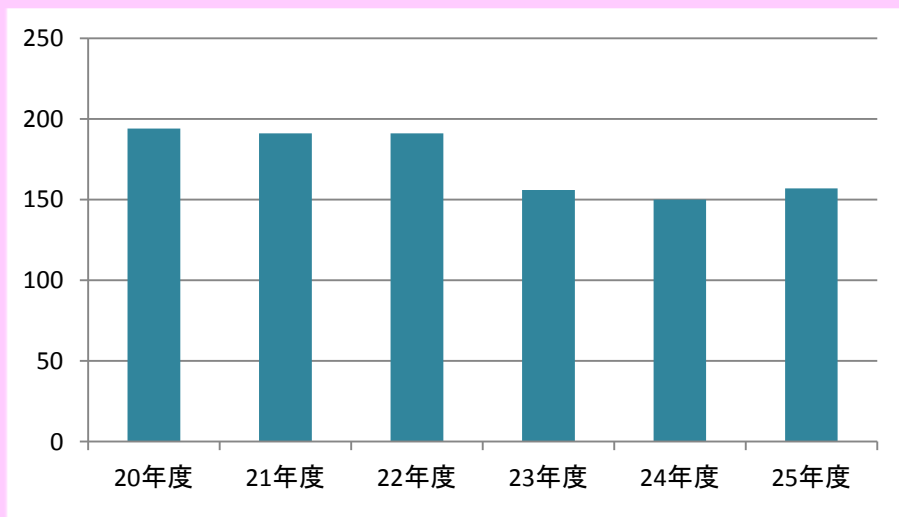
20年度	21年度	22年度	23年度	24年度	25年度
342	401	508	537	627	732

離乳時におけるSRV/D非感染個体（SPF）の抽出

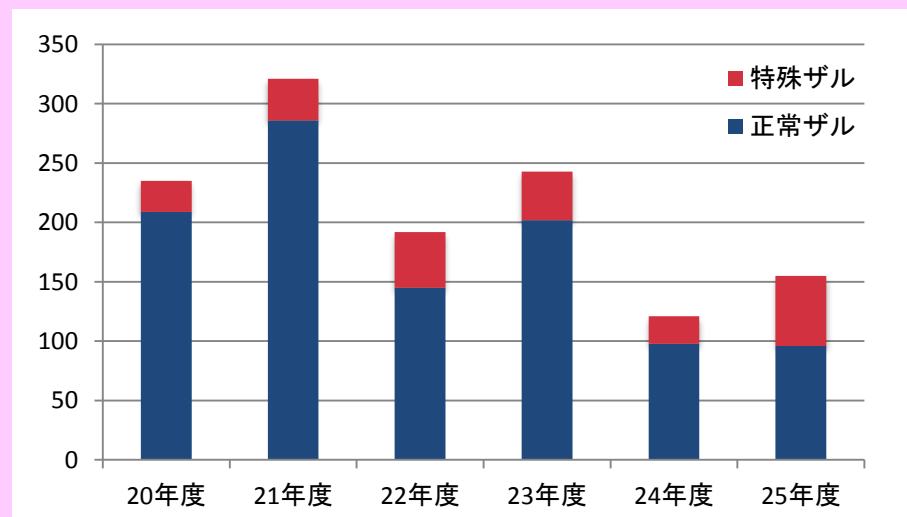
総離乳仔数	SRV/D陽性	SRV/D陰性
133	0	133

高品質カニクイザルの順調な生産により、その割合がコロニーの5割を超えた！！

各年度別のカニクイザル生産頭数



各年度別のカニクイザル供給頭数



カニクイザルの安定的な生産と供給が可能！！

○カニクイザルの胚、配偶子、細胞、臓器等の保存技術の開発

目的

カニクイザル遺伝子保存を目的として様々なレベルでの保存技術の開発と評価技術の確立を検討している。その一環として磁場付加環境でまるごと凍結融解した卵巢を、個体に移植し経過観察している。また、非凍結卵巢を用いて卵巢機能の評価法を検討した。

結果および進捗状況

1)凍結卵巢は短期で機能が失活すると言われているが、移植後6年が経過する現在も月経を確認できる個体が存在する(右図の上段)。

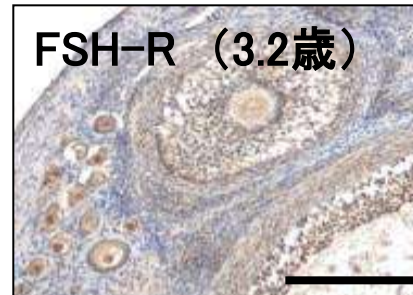
2)卵巢機能の評価システムを確立する目的で免疫組織学的手法を用いてFSHレセプター(FSH-R)、LHレセプター(LH-R)、AMH (Anti-Müllerian Hormone)の分布の検出を試みたところが可能であった(右下)。

凍結融解卵巢移植後、約4－6年の3年間のメンスの出現状況

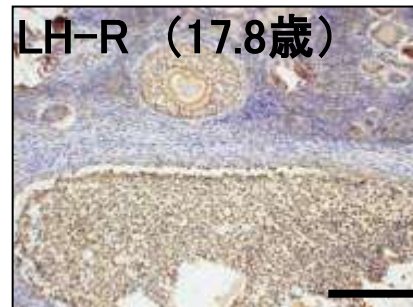
個体番号	3年間のメンス回数
1010011182	6
1010203005	0
1219206125	2
1419703001	12
1010302008	1



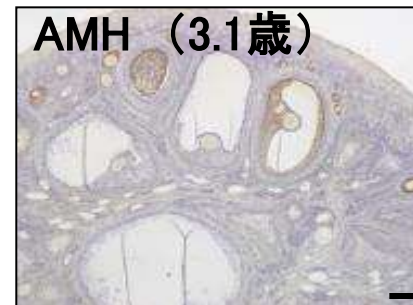
微弱エネルギー付加凍結装置



FSHRは、個体の性成熟とは関係なく、発育途上卵胞の顆粒膜細胞に発現。ステージの進んだ卵胞では莢膜細胞にも発現。



LHRは、発育卵胞の顆粒膜細胞と莢膜細胞に発現。個体年齢により同等の発育ステージにある卵胞で発現状況が異なった。性周期の影響の可能性あり。



AMHは、性成熟後の1次卵胞から胞状卵胞の顆粒膜細胞に発現。後期胞状期では低発現になる傾向があり。

Scale bar : 200μm

ヒトパラインフルエンザ2型ウイルスを用いた粘膜免疫誘導型結核ワクチン

結核ワクチンBCGは成人での肺結核予防に対する効果は示されていない。呼吸器粘膜における結核菌特異的な免疫反応の誘導を行うためにヒトパラインフルエンザ2型ウイルスを用いた結核ワクチンを作製した。

Human parainfluenza type 2 virus (HPIV2)

- ヒト呼吸器感染ウイルス
- パラミクソウイルスの*Rubulavirus*
- 病原性は殆ど認められない

HPIV2 vector

- リバースジェネティックス法にて作製
- 挿入遺伝子産物を非常に効率よく発現
- M, HN or F遺伝子欠損で非増殖性

Watanabe K. et al., VACCINE 2014

新規結核抗原

既知のワクチン効果がある抗原

非発症者が認識している抗原

強毒化で発現する抗原

Ag85B

Ag85B

rHPIV2-Ag85B

rHPIV2-CRL2

- 2013年
- 国内で新会社設立 ((株)クリエイトワクチン)
 - 「Development of recombinant hPIV2 virus vector as a new TB vaccine」
GHIT (Global Health Innovative Technology Fund) 1st round採択(代表)
 - 世界結核NPO法人AERASと契約締結
 - 世界の結核ワクチン候補(Clinical 7件、Pre-Clinical 5件)Pre-Clinical候補として選定
<http://www.aeras.org/candidate>
 - 「粘膜免疫誘導型新規結核ワクチンの開発」
厚生労働省感染症対策総合研究事業(代表)
 - 「自然免疫活性化機構を利用した新規ウイルスベクターの作製」
文部科学省挑戦的萌芽研究(代表)
- 2014年
- 「Development of recombinant hPIV2 virus vector as a new TB vaccine」
GHIT (Global Health Innovative Technology Fund) 2nd round採択(代表)

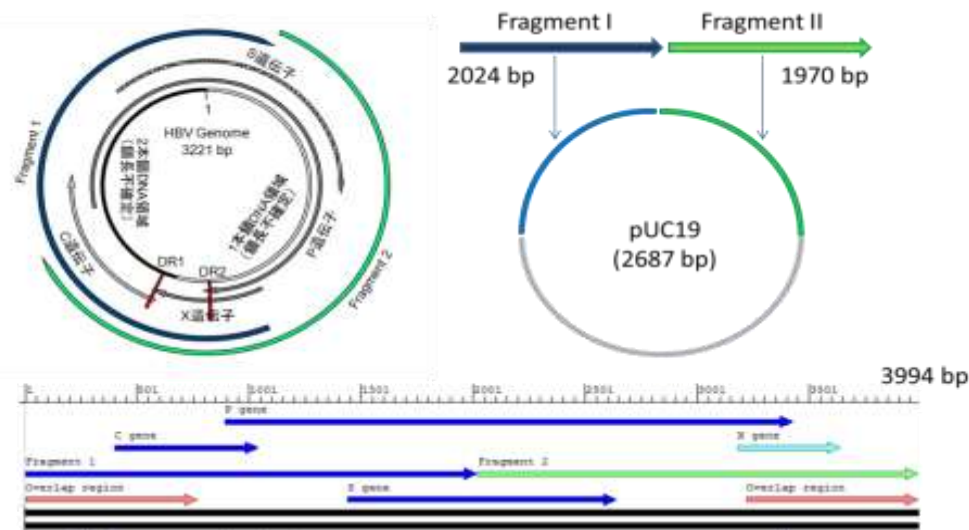
ウイルス性肝炎対策研究

ヒトB型肝炎ウイルス(HBV)およびヒトC型肝炎ウイルス(HCV)では適切な動物モデルが存在しないために治療薬の開発が困難である。センターではHCV感染においてはトランスジェニックマウスを用いた系において治療用ワクチンの開発を行っているが自然感染のモデルを用いる必要がある。

Tupai (treeshrew):HCVに感染し、ヒトと同じように肝がんの発症も認められる。新生児ではHBVにも感染することが知られている。

目的:肝炎ウイルス感染動物モデルのためツパイパイロット繁殖コロニーの樹立

HBV感染性分子クローンの構築



HCV感染においては非構造タンパク(NS)が治療用ワクチンの標的抗原となり得ることがトランスジェニックマウスを用いた系で示された。

Wada T. et al., VACCINE 2013

ツパイ繁殖も成功しており、HBV持続感染個体も樹立

・厚生労働省B型肝炎創薬実用化等研究事業「ツパイ全ゲノム解析に基づくB型肝炎ウイルス感染感受性小動物モデルの開発に関する研究」(分担)

・厚生労働省肝炎対策事業「ウイルス性肝炎に対する治療ワクチンの開発に関する研究」(分担)

再生医療評価系としての霊長類を用いた細胞動態追跡システムの検討

背景

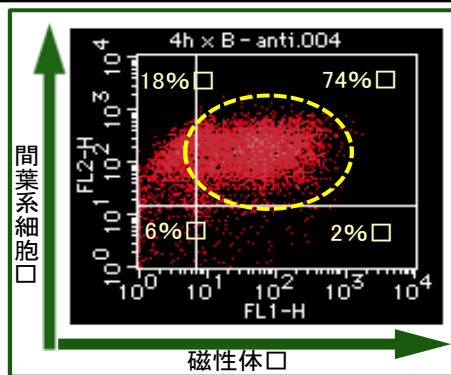
- 現在、心筋梗塞や下肢虚血性疾患等を対象に様々な細胞移植を行う再生治療が実施されつつある。
- 一方、患部再燃、腫瘍化等少数ながら有害事象が報告されている。
- 今回、それら再生医療の評価系を樹立すべくカニクイザル間葉系幹細胞を用いて新たな蛍光磁性体粒子(Fluorescent Iron Particles:FIP)による標識および心臓におけるMRIによる移植細胞動態追跡システムの検討を行った。

材料および方法

1. カニクイザル骨髓より間葉系幹細胞を分離培養しFIPによる標識を行った。
2. FACSによる細胞同定と細胞標識率の解析を行った。
3. 心疾患を対象とすべく、同定された細胞をカニクイザル心筋に移植しMRI撮像を行い、その検出限界の細胞数を検討した。

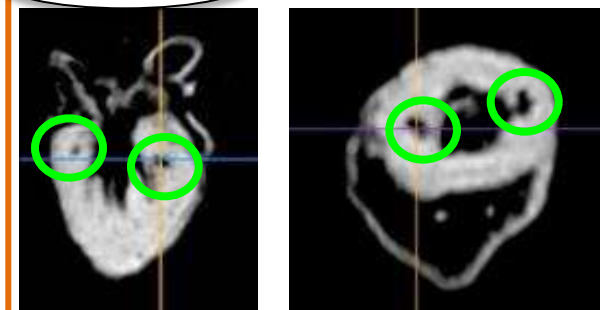
結果1(細胞同定と磁性体標識率)

- カニクイザル骨髓より分離培養された細胞が、CD105およびCD166抗体陽性の間葉系幹細胞であることを確認した。
- 同定された間葉系幹細胞がFIPで標識できており、平均標識率60%以上(右図では74%)、生存率が90%以上であることが明らかとなった。

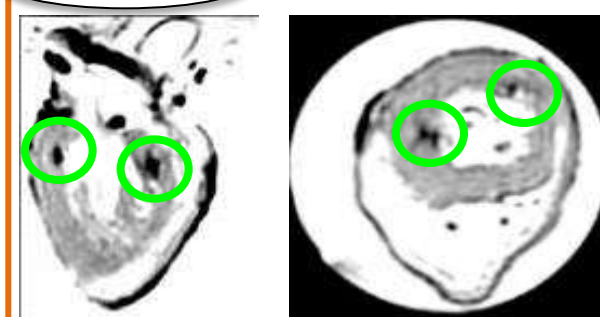


結果2(MRI)

T1強調画像



T2強調画像



5.8×10⁵個の細胞を移植した結果、MRI撮像の結果、T1、T2強調画像において顕著な信号を検出することに成功した。

結論

- ◆ カニクザル骨髓由来間葉系幹細胞において標識率約60%、生存率約90%のFIP細胞標識法を樹立した。
- ◆ カニクザルの心臓において、MRIの検出限界となる細胞数(約6×10⁵個)の追跡に成功した。
- ◆ 実際の臨床応用時の移植細胞数に相当する細胞の動態追跡に成功したことから、今後さらなる本システムの有効性と移植細胞の運命の検証を重ねたい。

Part 3

国民に対して提供するサービスその他の業務の質の向上に関する事項 (個別的事項)2

3. 研究開発振興

- (1) 先駆的医薬品・医療機器研究発掘支援事業※1
- (2) 希少疾病用医薬品等開発振興事業
- (3) 実用化研究支援事業及び承継事業

4. 創薬支援※2

※1 平成23年度までは、「基礎的研究事業」として実施した事業に関し、平成24年度より新たな枠組みの事業として開始

※2 平成25年5月16日に「創薬支援戦略室」が設置されたことに合わせて、平成25年度に新設した項目

1. 数値目標(平成25年度)の達成度

(1) 採択課題1件あたりの査読付発表論文の件数が数値目標を大幅に達成

平成25年度継続課題の年間発表論文総数が189件であり、課題1件あたりの数が中期計画当初年度より50%と大幅に増加しました。(目標値は「10%増加」)

このうちインパクトファクターが2以上の論文は145件であり、課題1件あたりの数は4.68件(中期計画当初年度は3.27件)となり、43%増加しました。

(2) 実用化が見込まれる研究プロジェクトの割合が、数値目標を大幅に達成

実用化が見込まれる研究プロジェクトは、平成25年度終了課題10件中5件(5割)であり、年次計画の目標値を上回りました。(目標は「4割以上」)

2. 平成25年度までの成果・実績

(1) 研究プロジェクトの研究成果

「現在までの主な成果(参考)」をご参照ください。

PD・POによる各研究プロジェクトの進捗管理・指導及び外部評価が大きく貢献しました。

(2) 本事業の成果による特許件数

平成25年度までの研究成果に基づく特許出願数は458件であり、特許登録件数は57件でした。

(3) 治験にまで進んだ研究プロジェクトが10件に増加

本事業(平成17年度以降)の成果を踏まえて治験の段階にまで進んだプロジェクト数が10件に達し、一般的な確率(約8千分の1)を大きく上回る確率(約11分の1)となりました。

(4) 研究成果に係る広報活動の強化

各研究プロジェクトの成果は、成果発表報告会(年1回)、産学橋渡しセミナー、課題レポートの作成・配布、等により広く国民へ普及啓発を行いました。

医薬基盤研究所では、平成17年4月より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の指定を受けたオーファンドラッグ、オーファンデバイスが一日も早く待っている患者さんに提供されるよう、それらの開発を支援する事業を行っています。

指定前



希少疾病用医薬品
希少疾病用医療機器
試験研究助成金交付業務

単なる付属オプション
だけじゃない！

1年、2年、最大3年

大臣指定
助成金
交付申請

ヒアリング
実地調査等

交付決定

実績報告

助成終了

指導・助言業務

平成25年度に助成金を交付した26品目について、プログラムオフィサー制度を活用し、開発計画の妥当性の検証や進捗状況の把握等、適切な指導・助言を行い、**10品目が承認申請に至った**。さらに、相談体制の整備を強化の他、企業からの試験研究、開発計画等に係る相談も随時対応し、**交付申請前相談を行った8品目のうち、6品目が平成25年度の助成交付申請に至った**。

数値目標

「助成金交付申請の手引き」を配布し、説明会を年1回開催することとしており、平成25年度は、手引きを事前配布・公開し、**開発企業の状況、開発のステージに応じて、東京・大阪で合計3回開催**。

記録DVD
無料配布

オーファン治験ウェブ

<http://www.nibio.go.jp/orphan/>

患者様向け治験情報提供ウェブサイト。平成25年度助成金交付品目の情報を追加し、一部の開発品目では製造販売承認申請に結びつく。

承認申請

審査

承認取得

臨床現場

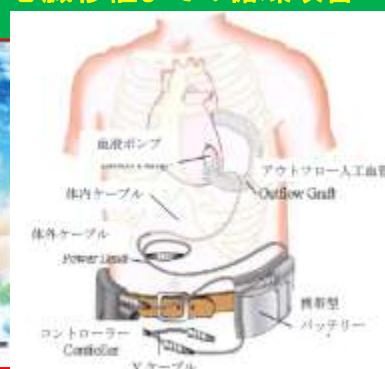
それでも、まだまだ
難しい品目！！

ウルトラオーファン助成

厚生労働審議会のとりまとめ、及び開発企業、患者団体の要望に応じて、患者数1,000人を下回る等極めて開発が難しい品目、ウルトラオーファンに対する助成の強化費用2億円を平成25年度において確保。**該当する8品目に重点的に助成金交付し、原則助成率の上限50%で交付した**。
※助成率＝（助成金）÷（助成対象経費）×100 但し、上限50%まで

患者数が1,000人未満！！

Jarvik2000植込み型補助
人工心臓システム
心臓移植までの循環改善



平成25年度助成金交付品目数・交付額

希少疾病用医薬品 24品目（新規14品目） 857,168,000円

希少疾病用医療機器 2品目（新規0品目） 6,752,000円

合計 26品目 863,920,000円

このうち

平成25年度中の承認取得実績
医薬品6品目 医療機器2品目

レスビア静注・経口液60mg
未熟児無呼吸発作治療薬

これまでの
累積実績

	希少疾病用医薬品	希少疾病用医療機器
助成金交付品目数	164	14
承認取得品目数	101	8
成功率(%)	61.6	57.1

MPR-1020

腎性シスチン症
患者数：10数人
審査中

情報発信

従来の業務紹介パンフレットやホームページに加え、**英語版パンフレット、ホームページを追加し、海外企業への指定を見据え対応**。

実用化研究支援事業

平成16年度より22年度まで、国民の健康の保持増進に役立つ画期的な医薬品・医療機器を開発するベンチャー企業に対して実施された支援事業。

現在、既採択案件19テーマのフォローアップを実施しており、15テーマでヒトの臨床試験が開始され、8テーマでライセンス契約（導出）され、企業に収益が得られた。2テーマで承認申請済みであり、1テーマで承認取得がなされた。

承継事業（旧出融資事業）

昭和62年度より平成15年度まで医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構において実施していた。当所は出資法人の成果管理及び貸付金回収を実施。

出資事業では、成果管理会社1社の導出先企業において、iPS細胞作成キットが市販されており、成果管理会社がローヤリティを得ている。また、導出先企業が遺伝子治療製剤6件を製薬企業にライセンス契約済み。

融資事業では、貸付金回収を計画的に実施。

平成25年度成果

中期計画に係る数値目標

外部専門家、プログラムオフィサー等を活用した指導・助言を行い、中期目標期間中に研究成果による収益が見込まれる案件の5件確保を目指していること。

- ・実用化研究支援事業：外部専門家、プログラムオフィサーによる指導・助言を実施。平成24年度に事業者から当所への売上納付が1件あったほか、事業者がライセンス契約に伴う一時金等で収益を得ている案件をこれまでに合計6件確保した。
 - ・承継事業：外部専門家、プログラムオフィサーによる指導・助言を実施。平成23年度より、導出先企業において商品化されたものがあったため、成果管理会社が収益を得ている案件を確保した。この他、平成23年度までに導出先企業が遺伝子治療製剤6件を製薬企業へライセンス契約を実施した。うち3件で臨床投与がなされている。
 - ・東北三県が実施している革新的医療機器創出・開発促進事業の進捗管理事業を岩手県、宮城県より受託し、平成25年度は10テーマについて開発に係る各種支援を実施した。うち2テーマで医師主導治験が開始されている。
 - ・厚生労働省から臨床研究倫理指針適合性調査を受託し、調査実施施設において倫理指針が適切に遵守されているかどうか確認を行った。
- 以上のとおり、中期計画に係る数値目標である収益が見込まれる案件5件を上回る成果（実用化研究支援事業6件、承継事業1件、計7件）が平成25年度までに得られた。

各事業の業務内容

(1) 先駆的医薬品・医療機器研究発掘支援事業

資料該当ページ 113～133

(2) 希少疾病用医薬品等開発振興事業

資料該当ページ 134～153

(3) 実用化研究支援事業及び承継事業

資料該当ページ 154～167

先駆的医薬品・医療機器研究発掘支援事業

事業の特徴

- 難病・希少疾患等研究開発上のリスクが高く企業の主体的な研究開発が困難な領域、激化する国際競争の中で、国策として支援する必要があると思われる革新的な技術・手法を用いる研究を支援
- 基盤研の強力な事務局機能を活用して有望な研究を積極的に発掘し、研究計画策定支援や企業との研究協力構築等含む革新的な医薬品・医療機器の研究開発を支援

厳正な
外部評価

充実した
事務局機能

情報収集、文献調査

実地調査・ヒアリング

採択候補課題決定

書面審査・外部評価委員会
審議・採択決定

研究計画審査

成果報告

書面評価

進捗状況等報告会

実地調査

面接評価

指導・助言

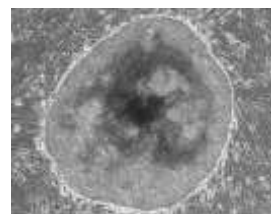
常勤のプログラム
オフィサー(PO)
(※)による丁寧な
進捗管理・指導

※医薬品開発に関
して専門知識を持
ち、医学、薬学、工
学等様々な分野の
研究経験を有する
研究課題管理者

事務局機能が
大きく貢献

研究の成果

ヒトiPS細胞の樹立に成功
(京都大学・山中教授)



本事業の研究費が大きく貢献
(ヒトiPS細胞樹立当時(2007
年11月)、ヒトiPS細胞を支援し
ていたのは本事業のみ)

次世代型呼吸循環補助装
置の開発・薬事法の承認
(国立循環器病研究セン
ター・妙中副所長)



2009年5月に承認取得
(抗凝固療法が不要で、携帯
性・耐久性に優れる)

○基盤研設立(平成17年4月)以降、134件の
研究プロジェクトを支援(若手研究を除くと109件)
→本事業の成果を踏まえ、治験の段階に達した
研究プロジェクトは計10件 (約11分の1の高い確率)

数値
目標

採択課題(若手研究者支援分野を含む。)1件あたりの査読付論文の発表数を、中期目標期間終了時まで、中期計画当初年度と比べ費用対効果を考慮しつつ10%程度以上増加させること。

平成25年度の発表論文総数は189件で、採択課題1件あたりは6.09件(第2期中期計画当初年度:4.07件)でした。引き続き、目標の達成に向け丁寧な進捗管理・指導を行います。

- 例) ○ Autologous engraftment of A9 dopaminergic neurons induced from mesenchymal stem cells in parkinsonian rhesus macaques. [J. Clinical investigation123(1):272-84(2013)] (PJID:10-05 出澤真理教授・東北大学)
- MicroRNA expression and functional profile of osteosarcoma. [Oncology:86(2):94-103(2014)] (PJID:10-07 山田哲司分野長・国立がん研究センター研究所)

数値
目標

採択課題(若手研究者支援分野を含む。)について、製薬企業等への知的所有権の実施許諾を行う等実用化が見込まれる研究プロジェクトの割合を4割以上確保すること。

平成25年度終了課題10件について、実用化が見込まれる研究プロジェクトは5件で5割であったことから、4割以上確保するという目標を達成しました。

さらに、平成17年4月の基盤研設立以降、本事業では合計134件の研究プロジェクトを支援しています(若手研究を除くと109件)。本事業の成果を踏まえ、治験の段階まで進んだ研究プロジェクトは合計10件であり、全プロジェクトの約11分の1という高い確率です。

医薬品候補化合物が治験段階まで進む確率は約8千分の1
(日本製薬工業協会データ)

今後、研究の結果生じた特許の独占的实施許諾の推進や、製薬企業等と委託研究との研究協力を支援する「交流セミナー」の開催等により、実用化に向けた支援を引き続き実施していきます。

評価の 視点

プログラムディレクター、プログラムオフィサー制度を活用して、外部評価委員を適切に選んでいるか。また、外部評価委員会による評価結果を踏まえ、研究開発の進捗管理、指導・助言、そして評価結果の次年度配分額への反映等が適切に行われているか。

医薬品開発に関して専門知識を持ち医学や薬学、工学など様々な分野の研究経験を有する専門家であるプログラムディレクター（PD）、プログラムオフィサー（PO）などの体制を強化し、PD1名及びPO8名を配置しました。PD及びPOの活用により、外部評価委員を適切に選定するとともに、外部評価委員会による評価結果を踏まえ、委託先研究機関に対して実地調査を含めた進捗管理、助言・指導を行い、次年度の配分額を適切に設定しました。

評価の 視点

外部評価者の活用等により、実効性のある評価が実施されているか。

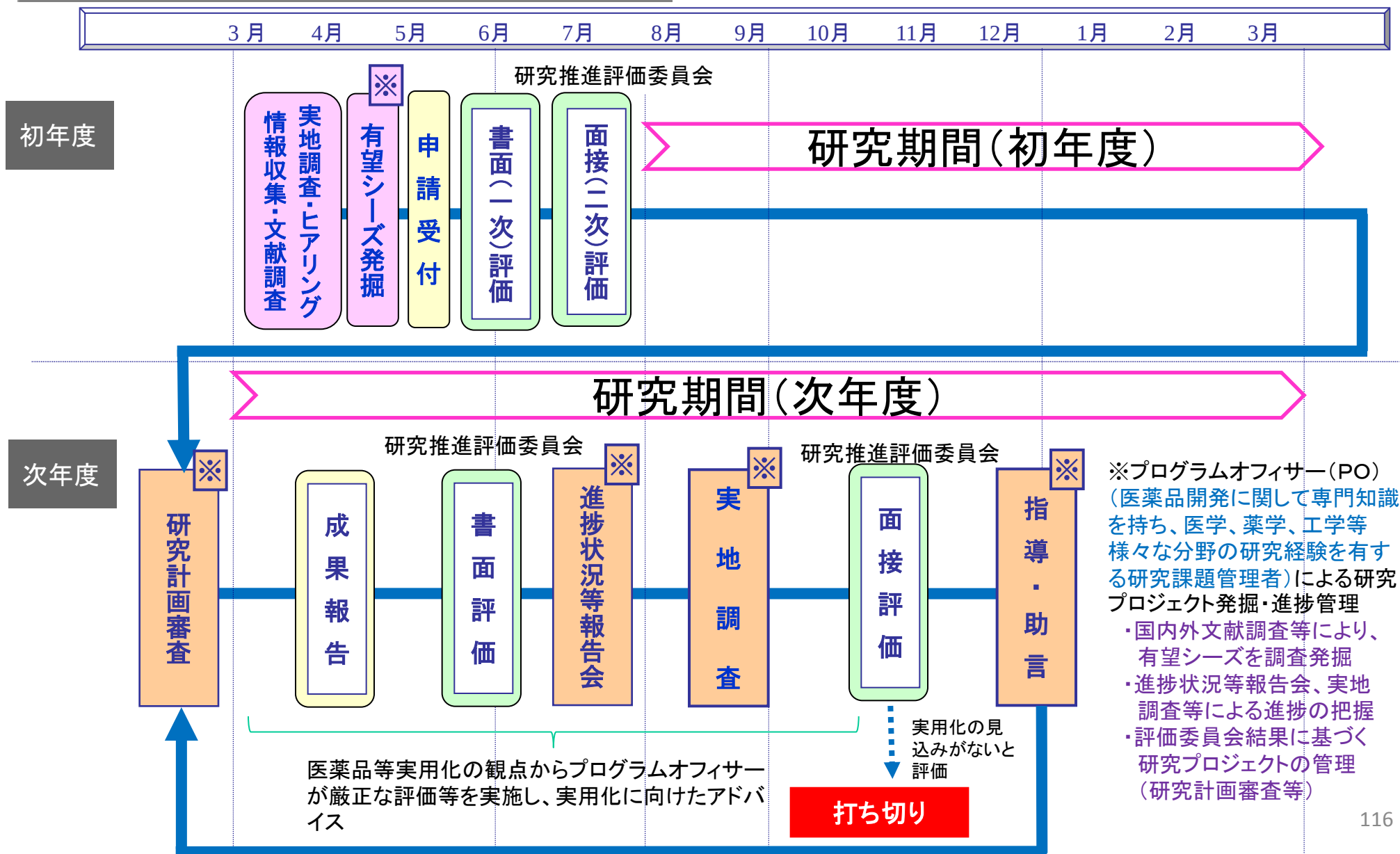
外部有識者で構成される外部評価委員会の専門委員（102名）の幅広い専門領域（がん、中枢神経、骨代謝、再生医療、循環器、医薬品・医療機器開発、知財等）を活用した多面的・多角的な一次評価（書面）と、委員会による書面評価結果を踏まえた二次評価（面接）の二段階評価を実施しました。

評価の 視点

プロジェクトの採択関連業務については、事前評価から終了時評価に至るまで、一貫した考え方に基づいて評価するための適切な定量的指標が導入され、研究開発資金の配分への反映などに機能しているか。

研究評価の実施要領を定め、研究計画の妥当性及び達成度、研究継続能力、実用化可能性等の「保健医療への貢献度」の項目について、一貫した考え方に基づく評価を行い、ウェイトに応じた点数配分に基づく定量的評価を実施するとともに、評価結果を研究開発資金の配分へ反映させました。

先駆的医薬品・医療機器研究発掘支援事業の進捗管理



評価の 視点

研究プロジェクトのテーマは、将来的に実用化という形で社会に還元できる可能性が高く、社会的ニーズを反映したものとなっているか。このために、アンケート調査を実施するとともに案件採択に反映しているか。

アンメット・メディカル・ニーズなど国民の治療ニーズに基づき、研究開発の支援が必要と考えられる領域を把握するため、製薬企業や疾病領域の専門家から構成される外部評価委員への調査募集などを通じ、情報収集を行いました。

評価の 視点

- ・国家政策上、重要性が高いものとして政策当局が推進する研究を行う場合は、厚生労働省の意向に沿ったテーマの選定、採択が行われているか。
- ・研究内容を重視した案件の採択が適正に行われているか。
- ・不必要な重複や特定の研究者等への集中は排除されているか。

平成25年度は新規公募及び採択は行っていません。

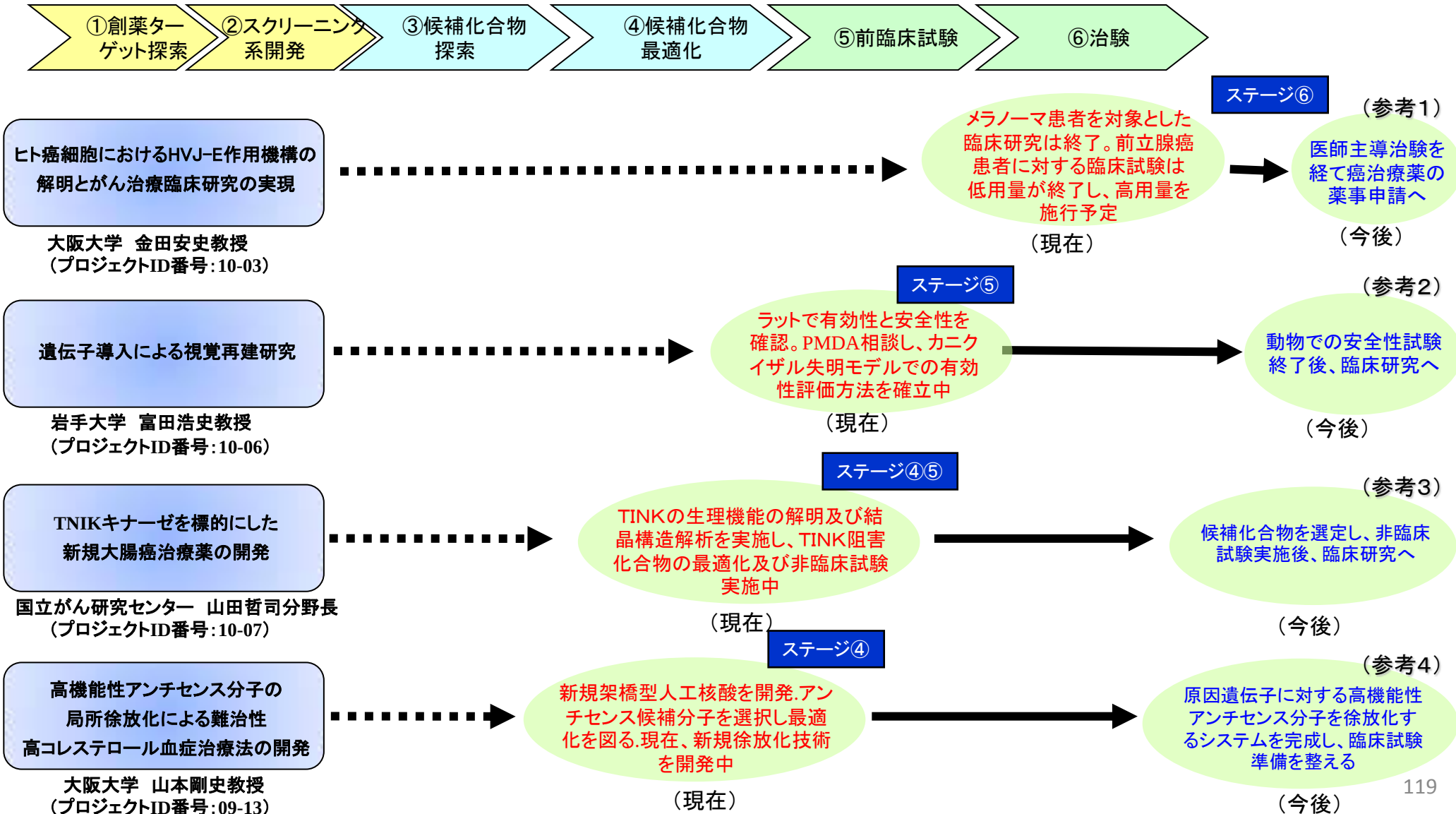
平成25年度継続研究プロジェクト一覧

分野		採択数
平成21年度採択研究プロジェクト	(1) エピゲノム異常等に関連した新治療領域開発分野	1 課題
	(2) 画期的医薬品・医療機器開発分野	8 課題
平成22年度採択研究プロジェクト	(1) 画期的医薬品・医療機器開発分野	8 課題
	(2) 創薬等技術促進分野	9 課題
平成24年度採択研究プロジェクト	難病・希少疾病等研究開発上のリスクが高く企業の主体的な研究開発が困難な領域	5 課題

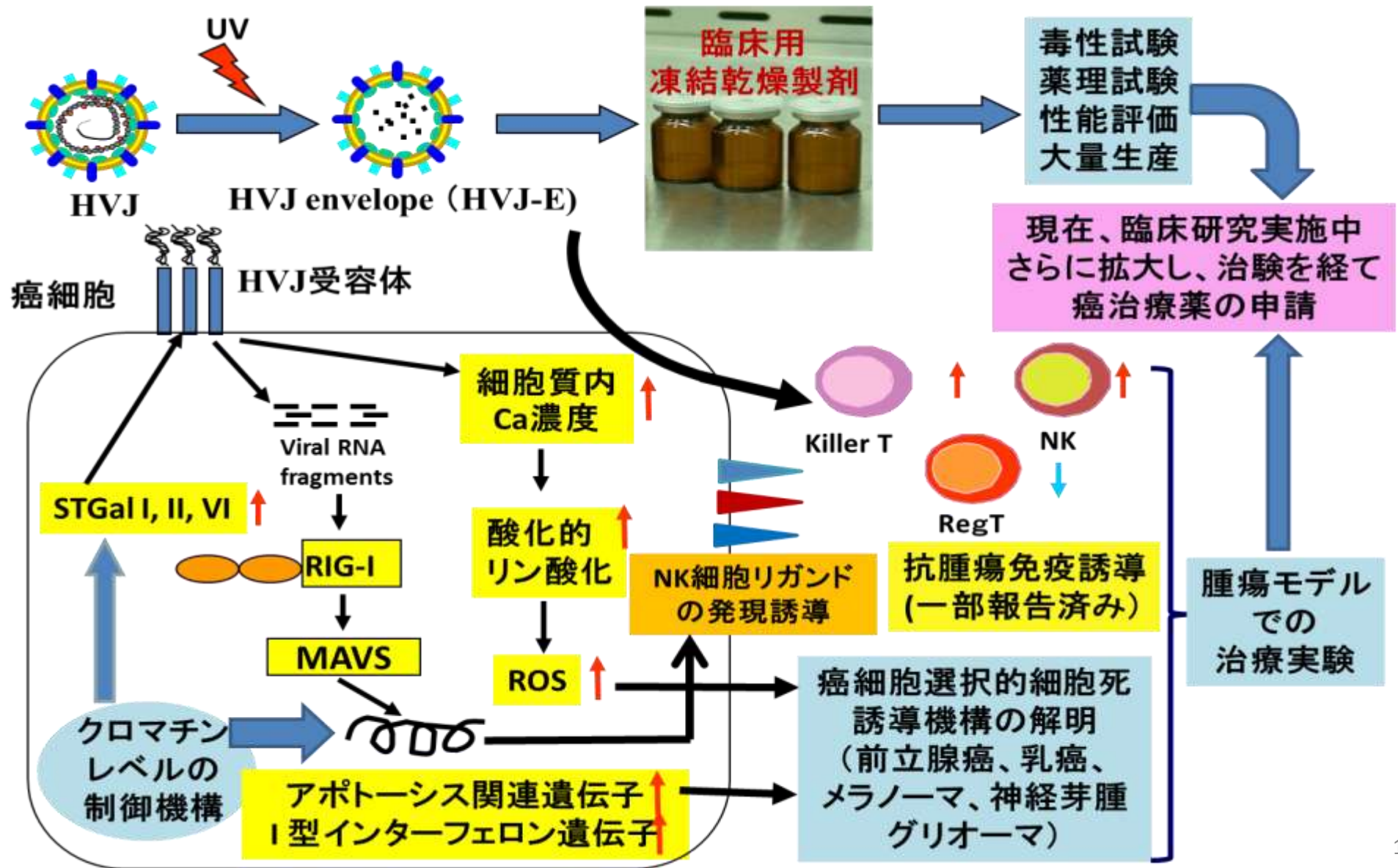
計31課題

医薬品等開発に向けた進捗状況例

イノベーションパスウェイにおける各ステージ

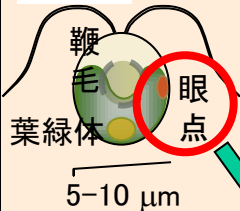


「ヒト癌細胞におけるHVJ-E作用機構の解明とがん治療臨床研究の実現」



「遺伝子導入による視覚再建研究」

背景



池や沼に住む走光性の緑藻類
葉緑体を持ち、光合成によりエネルギーを作る
眼点で光を受容し、鞭毛運動により移動する
眼点に存在する光受容タンパク質

チャネルロドプシン-2 (ChR2)
光受容体 + 陽イオン選択的チャネル

遺伝子導入

網膜色素変性症

神経節細胞は生存

光受容細胞変性
による失明

光感受性賦与

残存する神経
細胞に光受容
能を賦与し視覚
を再生

ChR2の問題点
緑藻由来遺伝子(安全性)
波長感受性(青色のみ)

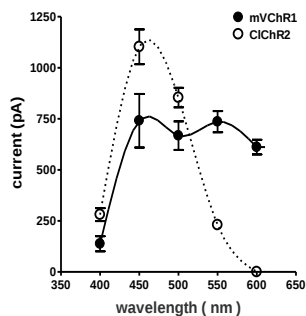
変性

Tomita H et al, 2007, 2009, 2010

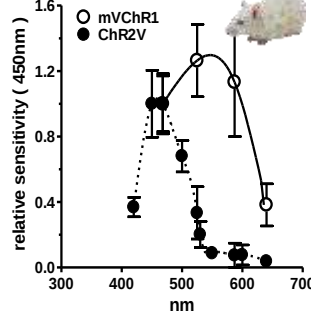
改変体ChRのスクリーニング

より高度な視覚を得るために

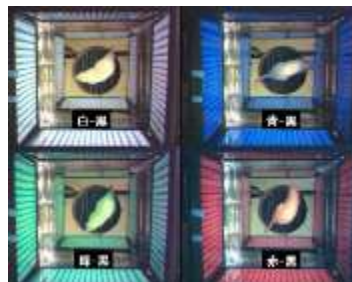
パッチクランプ法による評価



in vivo 脳波測定評価



行動解析



カニクイザル有効性評価



臨床応用に向けて

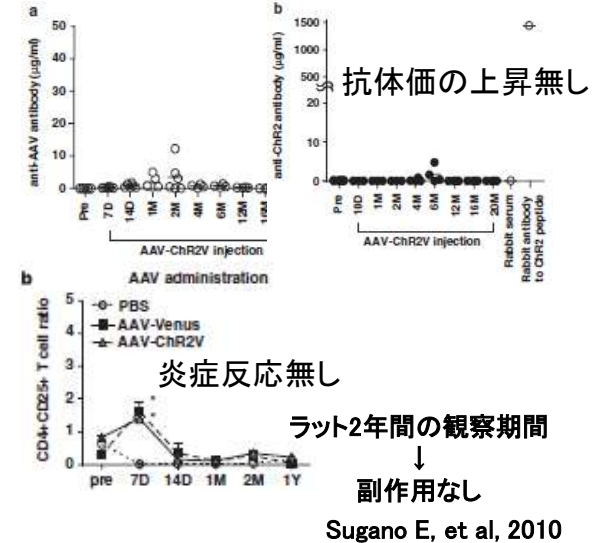
- ・ランドルト環を用いた視力検査法を確立
- ・片眼失明モデルを作製

患者選定基準の作成

- ・光覚無
- ・緑内障、白内障、加齢黄斑変性 対象外
- ・その他全身疾患無
- ・(神経線維層の厚さ: 正常範囲)
- 患者数
- ・5名
- 検査項目
- ・Electroretinogram (ERG)
- ・Visually Evoked Potential (VEP)
- ・Low Vision Evaluator (LoVE)
- ・眼底検査
- ・光干渉網膜断層計(OCT)
- ・視力検査
- ・抗体価測定

Isago H, et al, 2012

安全性評価

臨床用アデノ随伴ウイルス
ベクター作製準備

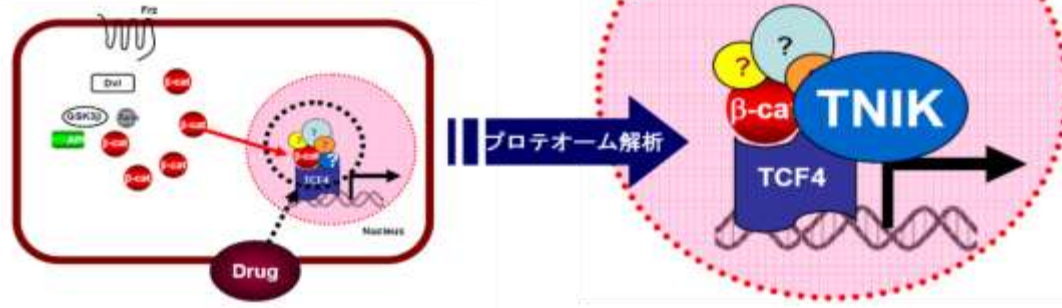
- ・マスターセルバンク作製
- ・ウイルスカ価測定用non-GMPベクター生産

臨床研究へ

(ID:10-07) 研究代表者:山田哲司分野長 (国立がん研究センター 研究所)
「TNIKキナーゼを標的にした新規大腸癌治療薬の開発」

APC遺伝子の変異でWntシグナルが活性化する

大腸がんのWntシグナル伝達



TNIKを阻害する化合物のスクリーニング

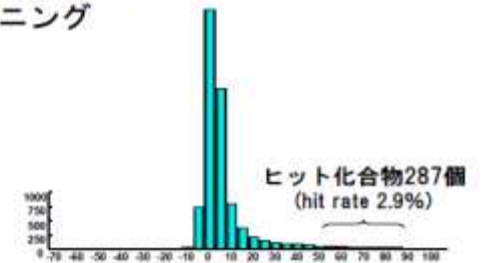
組換えヒトTNIKの作製

キナーゼ活性測定法の確立

約1万化合物（カルナバイオサイエンス社保有）の
ライブラリースクリーニング

ヒット化合物

NCB-0001
IC₅₀ = 8.6 nM



5年以内に目指すこと

○革新的な治療法の実現や、日本発の革新的ながん治療薬の創出に向けて10種類程度の治験への導出を図る。

標的分子同定

化合物
ライブラリー
スクリーニング

化合物
最適化

非臨床
試験

臨床試験
Phase I/II/III

国立がん研究センター研究所

カルナバイオサイエンス

製薬企業

国立がん研究センター
早期・探索臨床センター
中央・東病院

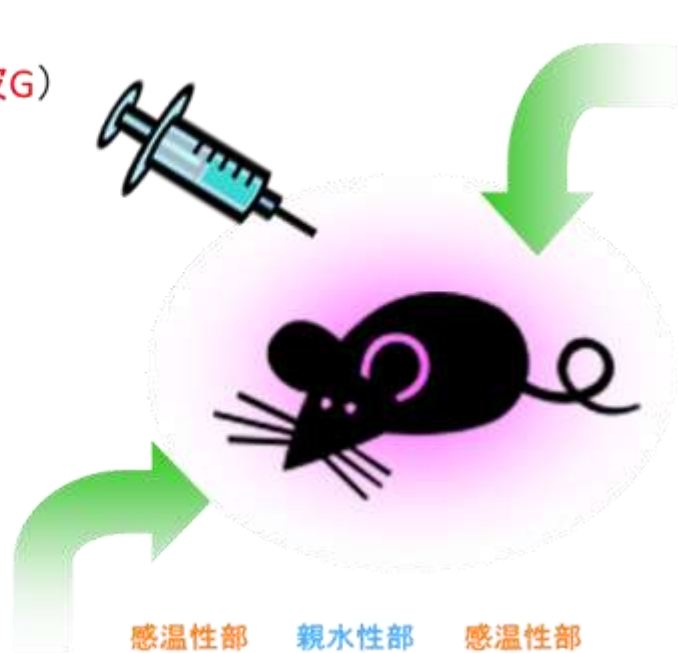
「高機能性アンチセンス分子の局所徐放化による難治性高コレステロール血症治療法の開発」

FHモデル動物を用いた治療実験(斯波G)

- ・治療効果の検証
- ・作用メカニズムの確認
- ・安全性評価

インジェクタブルゲルによる徐放化(山岡G)

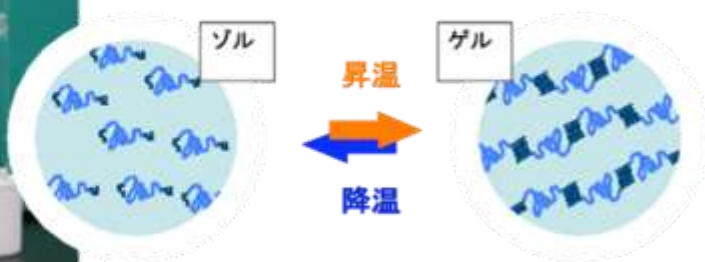
- ・素材開発
- ・徐放パターンの制御
- ・効果の検証



感温性部 親水性部 感温性部



(VPGIG)_n-PEG-(VPGIG)_n



高機能性アンチセンス分子の開発
(小比賀G、今西G)

- ・人工核酸の合成
- ・コレステロールコンジュゲートの合成

アンチセンス分子の*in vitro* 評価(鳥越G)

- ・配列設計
- ・*in vitro*機能評価

日本発の技術で
難治性高コレステロール血症
治療法を確立する

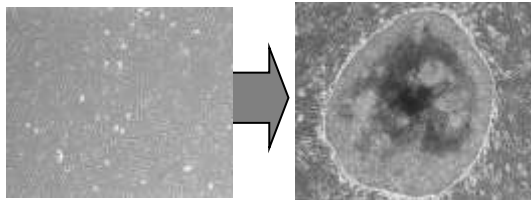
現在までの主な成果① (参考)

○ヒトiPS細胞の樹立に成功

ヒトiPS細胞の樹立については、平成19年度に史上初めて成功しました。この成果は、医薬品等化合物の安全性を判定する技術開発、再生医療等への応用を通じて、国民の保健医療水準の向上へ貢献することが期待されています。

(平成18年度採択「人工万能幹細胞の創薬および再生医療への応用」京都大学・山中教授)

※ 平成24年12月10日 ノーベル医学・生理学賞を受賞



成人皮膚細胞
ヒトiPS細胞
(Cell, Vol 131, 862, 2007)

○次世代型呼吸循環補助装置の開発に成功

我が国で死亡原因の第2位を占める心疾患及び第4位を占める呼吸器疾患について、患者の救命や生活の質(QOL)の向上に向けた治療法の研究は極めて重要です。小型で移動性・携帯性があり、耐久性に優れ抗凝固療法が不要となる革新的な次世代型呼吸循環補助装置が開発され、2009年5月に医療機器として薬事法による承認が取得されました。



(平成17年度採択「次世代型循環補助装置の開発とその多角的応用による新しい心疾患治療戦略に関する総合的研究」国立循環器病研究センター研究所・妙中副所長)

○自己免疫疾患に対する治療法の研究開発

自己免疫疾患は、遺伝的要因又は環境因子等により、本来は自らの体を守るはずの免疫細胞が自分自身を攻撃してしまい、様々な疾患を引き起こしてしまう病気です。

高齢者に多い自己免疫疾患である水疱性類天疱瘡を対象に、自身を攻撃する自己抗体を阻害する抗体を作成し、動物実験で水疱性類天疱瘡に対する有効性を確認しました。

(平成18年度採択「自己免疫性疾患に対する新しい生物製剤の開発の研究」北海道大学・清水教授)



また、中枢神経系の代表的な自己免疫疾患の一つ、多発性硬化症の治療に向けた第一歩として、従来に比べて人体への負担が格段に少ない血清を用いた診断法を開発しました。



(平成18年度採択「セマフォリンを標的とした多発性硬化症治療と診断キットの開発」大阪大学・熊ノ郷教授)

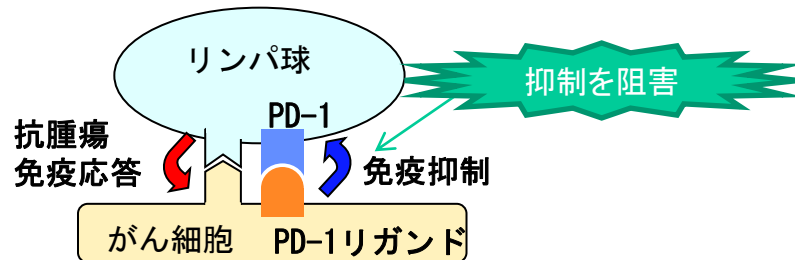
セマフォリン測定システム

現在までの主な成果②（参考）

○新規がん治療薬の研究開発

日本人の死亡原因のトップである悪性腫瘍（がん）については、多くの試みがなされているものの、がん細胞が体内の異物排除メカニズムを抑制してしまう現象等のため、有効な治療法の確立には至っていません。この仕組みを解明するとともに、発見した治療薬の候補物質を用いて、製品化を目指した研究を行っています。

（平成17年度採択「PD-1免疫抑制受容体シグナルの阻害による新規がん治療法の開発」本庶教授・京都大学）



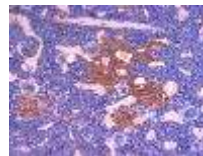
また、血液細胞の分化・増殖に関係する酵素に作用する新規白血病治療薬の開発に関する研究を行い、動物実験で治療薬としての有効性と安全性が確認された有望物質を発見しました。

（平成17年度採択「変異チロシンキナーゼを標的とした白血病治療薬の開発」直江教授・名古屋大学）



マウス骨髄における
ヒト白血病細胞

5日間治療



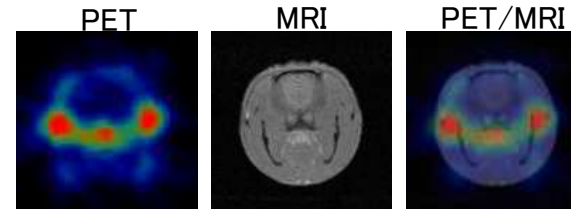
白血病細胞の減少と
正常骨髄の回復

○世界初のPET・MRI一体型装置を開発

従来は困難であった、PET（病態の描写に優れた装置）とMRI（組織の描写に優れた装置）を同時に撮像し、一体化した画像を得ることに成功しました。この成果により、悪性腫瘍（がん）の診断精度が飛躍的に高まることが期待されます。



（平成18年度採択「高分解能PET/MRI一体型悪性腫瘍診断装置の開発」畑澤教授・大阪大学）



Na¹⁸Fによる標識

○国際がんゲノムコンソーシアムへの参画

がんの原因となるゲノム異常の全貌を解明する「国際がんゲノムコンソーシアム」に国立がん研究センターと共に参画し、日本の担当分野である肝臓がんの解析を進め、その原因となるおそれのあるゲノム異常を複数発見しました。



次世代型高速シーケンサー

（平成20年度採択「国際協調・標準化に基づく包括的ながんゲノム異常データベースの構築と、それを起点とした新たながん生物学・臨床応用研究の推進を目指す研究（日本人がんゲノムプロジェクト）」柴田分野長・国立がん研究センター研究所）

現在までの主な成果③（参考）

○パーキンソン病の新たな治療法の開発

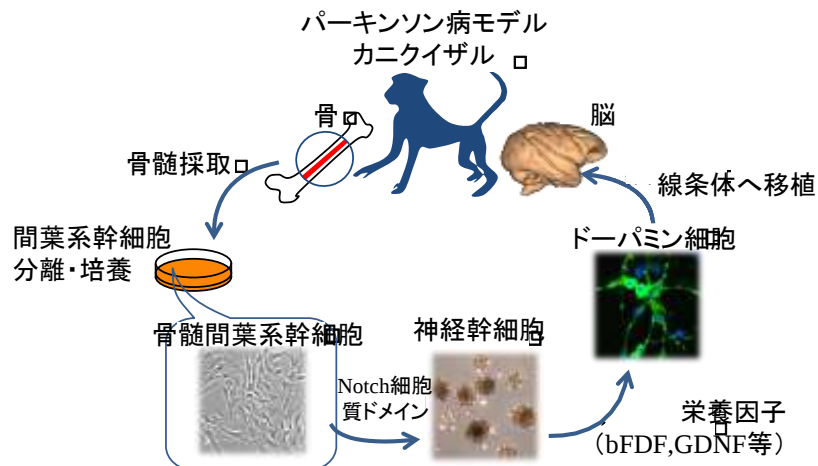
パーキンソン病などの神経変性疾患では、神経細胞がゆっくりと死に至ることで運動機能や認知機能の低下をきたします。こうした神経細胞死の原因は未だ十分な解明が進んでおらずその予防も困難で、脱落した神経細胞を補充し組織を再生させる根本的な治療法の確立が期待されています。

本研究では、骨髄間葉系幹細胞からドーパミン神経細胞の誘導に成功し、パーキンソン病モデルのサルの脳内への移植により、運動障害などが改善されるとともに、長期にわたり腫瘍形成や副作用が現れないことを明らかにしました。

（平成22年度採択「自己細胞および細胞バンクを用いた神経・筋肉変性疾患の根本的な治療法の開発」出澤教授・東北大学）



記者会見(H24.12.3)の様子

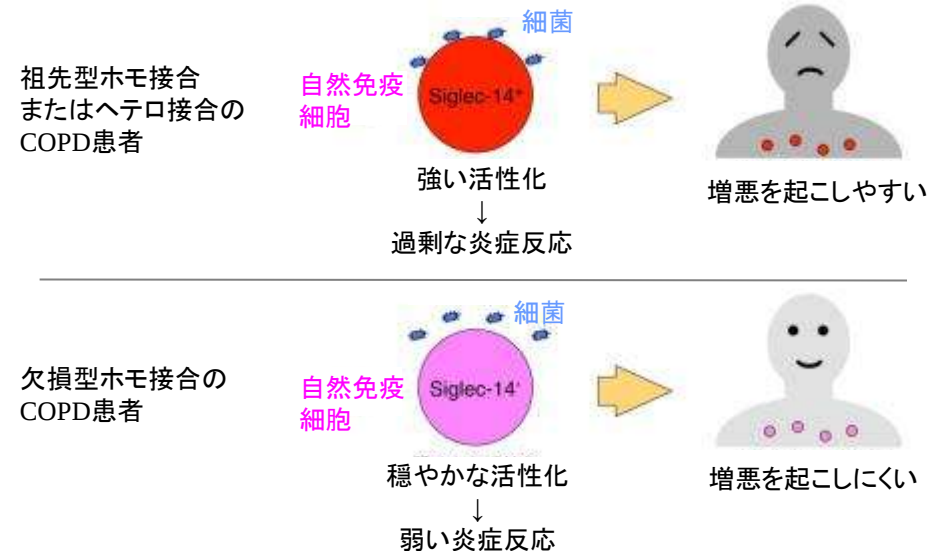


○慢性閉塞性肺疾患(COPD)の増悪に対する新規治療薬の開発

COPDは「肺の生活習慣病」とも呼ばれ、痰や咳、息切れなどを伴う慢性の呼吸器疾患です。COPDの発症は、喫煙などの外的要因とさまざまな遺伝的要因が関係していると考えられています。また、細菌やウイルス感染により症状が急激に悪化(増悪)すると、患者の生活に支障をきたし、最悪の場合は死につながります。

本研究では、糖鎖を認識するタンパク質の遺伝子型がCOPD患者の「増悪しやすさ」に影響することを発見しました。

（平成22年度採択「慢性閉塞性肺疾患(COPD)の増悪に対するグリコサミノグリカンを用いた新規治療法の開発に関する研究」谷口グループディレクター・理化学研究所）



**評価の
視点**

ホームページなどを通じ、研究プロジェクトの概要・評価結果等を適切に公表しているか。
研究者へ評価内容等を通知しているか。

ホームページ上で、評価委員会の議事要旨及び各研究プロジェクトの概要・評価結果等を公表し、研究成果の発信に努めるとともに、研究者自身にも評価内容等を適切に通知しています。

**評価の
視点**

発表会の開催やパンフレットの作成等により、研究成果の発信に努めているか。



平成25年11月、橋渡しセミナー（産学交流セミナー）を開催し、製薬企業と研究者の共同研究の促進を支援しました。

平成26年1月、彩都産学官連携シンポジウムを開催し、本事業の研究プロジェクトについての研究成果の発信を行いました。

平成22年度採択の研究プロジェクトの研究成果について、採択課題レポート（Project Report 2013）の日本語版及び英語版を作成し、大学・研究機関、製薬企業などに送付するとともに、その内容をホームページ上で公開しています。

創薬支援戦略室と連携し、研究成果の情報を共有するとともに、一部の研究については連携した指導・助言を行った。

**評価の
視点**

バイ・ドール方式による契約が締結され、成果の活用が促進されているか。

バイ・ドール方式を適用して、115機関（32課題）について研究契約を締結しています。

さらに、直接経費総額の30%未満の項目間流用を可能とし研究費の効率的な運用を行うとともに、研究委託先の規定に基づき備品の定義を緩和するなど、利用しやすい研究資金の提供に努めました。

研究プロジェクトの主な成果の公表

先駆的医薬品・医療機器研究発掘支援事業にて支援している研究プロジェクトのうち、主要な学術論文への掲載やプレスリリース案件について、研究機関における広報活動等と連携しながら、随時、基盤研HPにて公表

○「可視光に応答する光受容タンパク質の開発に成功」

総括研究代表者：富田 浩史（岩手大学・工学部応用化学生命工学科・教授）（2014/5/14）

○「網羅的なゲノム解析から新たながんの原因遺伝子が明らかに」

（総括研究代表者：柴田龍弘（国立がん研究センター研究所・がんゲノミクス研究分野・分野長）（2013/8/15）

○「多剤排出タンパク質の阻害剤結合構造決定に初めて成功—大きな社会問題となっている多剤耐性菌感染症克服に手がかり—」の掲載について

総括研究代表者：山口明人（大阪大学・産業科学研究所・特任教授）（2013/7/11）



The screenshot shows the homepage of the National Institute of Biomedical Innovation (NIBIO). The header includes the NIBIO logo and the text '独立行政法人 医薬基盤研究所' (National Institute of Biomedical Innovation). Below the header is a navigation menu with five tabs: '研究所紹介' (Introduction), '各部署内' (Internal), '情報公開' (Information Disclosure), '調達情報' (Procurement Information), and '採用情報' (Recruitment Information). The '各部署内' tab is selected, showing a list of research projects. The list is titled '各研究プロジェクトにかかるこれまでの主な成果' (Main achievements for each research project). The list includes the following entries:

- 第1期中期計画（平成17年～21年度）における主な成果（PDFファイル）
- 2014/05/14 PJD: 10-06 総括研究代表者：富田 浩史（岩手大学・工学部応用化学生命工学科・教授）「可視光に可逆的に応答する光受容タンパク質の開発に成功」の掲載について
- 2013/08/15 PJD: 08-21 総括研究代表者：柴田 龍弘（国立がん研究センター研究所・がんゲノミクス研究分野・分野長）「網羅的なゲノム解析から新たながんの原因遺伝子が明らかに」の掲載について
- 2013/07/11 PJD: 07-03 総括研究代表者：山口 明人（大阪大学・産業科学研究所・特任教授）「多剤排出タンパク質の阻害剤結合構造決定に初めて成功—大きな社会問題となっている多剤耐性菌感染症克服に手がかり—」の掲載について
- 2013/03/22 PJD: 10-11 総括研究代表者：谷口 直之（理化学研究所・基幹研究所・グループディレクター）「慢性炎症性疾患（COPD）の増悪に関連するタンパク質を同定—COPD増悪の新たな診断法や治療法の開発に導く—」の掲載について
- 2012/12/04 PJD: 10-05 総括研究代表者：高澤 真理（東北大学大学院医学系研究科細胞組織学分野・人体構造学分野教授）「パーキンソン病治療へ向けて：自己の細胞を用いた新たな治療法の可能性—サルでの前臨床研究に成功—」の掲載について
- 2012/05/28 PJD: 08-21 総括研究代表者：柴田 龍弘（国立がん研究センターがんゲノミクス研究分野・分野長）「肝臓がん27例の全ゲノムを解析—多様なゲノム変異は肝炎ウイルスや飲酒などとも関連—」の掲載について
- 2012/04/18 PJD: 09-25 総括研究代表者：原田 浩（京都大学大学院医学部教育推進センター・生命科学系・キャリアパス形成ユニット講師）「放射線治療後のがんの再発メカニズムの解明」の掲載について
- 2012/02/13 PJD: 10-43 総括研究代表者：松本 健治（国立成育医療センター研究所室長）PJD: 08-21 総括研究代表者：柴田 龍弘（国立がん研究センターがんゲノミクス研究分野・分野長）「新しいがん治療標的遺伝子の発見—がん治療に有効な新しい遺伝子群をNature Medicine誌に掲載—」の掲載について
- 2011/11/28 PJD: 07-03 総括研究代表者：山口 明人（大阪大学産業科学研究所教授）「多剤耐性菌の伝播の原因となる多剤排出タンパク質の構造決定に成功—分子標的薬の開発に手がかり—」の掲載について

治験の段階まで進んだ研究プロジェクトについて

先駆的医薬品・医療機器
研究発掘支援事業

質の高い研究プロジェクトの採択

長期間にわたる丁寧な進捗管理、指導助言

- 平成17年4月の基盤研設立以降、本事業では合計109件(若手研究を除く)の研究プロジェクトを支援(若手研究を含めると134件)
- 本事業の成果を踏まえ、治験の段階まで進んだ研究プロジェクトは合計**10件**
→約**11分の1**という高い確率

参考: 医薬品候補化合物が治験まで進む確率は約8千分の1(引用: 日本製薬工業協会「てきすとぶっく製薬産業2012」)

治験の段階まで進んだ研究プロジェクト

- ◆「自己細胞移植による神経・筋肉変性疾患の根本的治療法の開発」
05-06 出澤真理教授・東北大学
- ◆「変異チロシンキナーゼを標的とした白血病治療薬の開発」
05-07 直江知樹教授・名古屋大学
- ◆「PD-1免疫抑制受容体シグナルの阻害による新規ガン治療法の開発」
05-09 本庶佑客員教授・京都大学
- ◆「PI3キナーゼ(ホスファチジルイノシトール3キナーゼ)を標的とする分子標的薬の創製」
05-13 矢守隆夫部長・がん研究会癌化学療法センター
- ◆「循環器疾患関連タンパク質・ペプチドをターゲットとした創薬による画期的な予防、治療法の開発」
05-22 寒川賢治所長・国立循環器病センター研究所
- ◆「ゲノム抗体創薬によるガンと生活習慣病の統合的診断・治療法の開発」
05-23 児玉龍彦教授・東京大学
- ◆「未だ有効な治療法がない免疫、腫瘍性疾患に対する抗IL-6受容体抗体による新規治療法の開発」
07-13 岸本忠三特任教授・大阪大学
- ◆「アスベストばく露による悪性中皮腫の分子基盤に基づく新治療法の開発」
07-17 森本幾夫教授・東京大学
- ◆「ヒト癌細胞におけるHJV-E作用機構の解明とがん治療臨床研究の実現」
10-03 金田安史教授・大阪大学
- ◆「多層の疾患オミックス解析における、トランスクリプトーム情報に基づく創薬標的の網羅的探索を目指した研究」
10-43 松本健治部長・国立成育医療研究センター

研究プロジェクトに対する支援活動

セミナー、発表会の開催

○橋渡しセミナー(産学交流セミナー)

(平成25年11月1日 東京)

本事業の研究プロジェクトについて、実用化に向けた製薬企業等の研究協力を、促進・支援することを目的として、セミナー及び交流会を開催しました。

本セミナーでは、研究プロジェクト(6課題)の研究成果が発表され、製薬企業関係者約60名が参加しました。



セミナーの様子

○平成25年度先駆的医薬品・医療機器研究 発掘支援業成果発表会

(平成26年1月21日 大阪)

彩都産学官連携シンポジウムの中で、本事業の研究プロジェクトの成果普及を目的として、一般傍聴者を対象とした成果発表会を開催しました。

本事業の研究プロジェクト3課題について、研究者が研究成果を発表しました。



パンフレット作成、配布

○「先駆的・医薬品医療機器研究発掘支援事業 平成22年度採択課題レポート」(平成25年11月)



平成22年度に採択した研究プロジェクトの目標、研究成果、今後の研究方針についてまとめ、公表しました。また英語版についても作成しました。

**評価の
視点**

研究開発課題の内容に応じて、研究費の繰越が認められているか。

繰越の条件等を研究委託先に通知し、各研究機関からの疑義照会や相談等にメール・電話で迅速に対応しました。

**評価の
視点**

研究機関からの研究費の適正使用に関する照会に迅速かつ適切に対応しているか。また、実地調査を行って適正使用を確認・指導しているか。

研究機関からの研究費の適正使用に関する照会について、電話やメール等で迅速・適切に対応しました。

平成25年度は45の委託研究機関に対して会計実施調査を行い、研究費の適正使用等を確認しました。また、現場での要望等を聴取し、次年度以降さらに利用しやすい研究費にするための参考としました。

**評価の
視点**

研究所自らが実施する研究の成果も含め、サイエンスの最新の知見を常に収集し、研究評価や進捗管理に活用する体制をとっているか。

プログラムオフィサーを活用し、本研究所のセミナー、他機関における講演会・学会等への出席により、サイエンスの最新の知見を常に収集し、研究評価や進捗管理等に適切に活用する体制をとっています。

研究費の適正使用の推進

研究費の適正使用の徹底について(通知・HP掲載)

『保健医療分野における基礎研究推進事業委託費に係る研究機関における公的研究費の管理・監査のガイドライン(実施基準)について』(平成19年4月18日医基振興発第11号)

委託研究機関に対する会計実地調査の概要

1. 調査の目的

委託研究契約書に基づき、各委託研究機関に対して会計調査を実地に行うことにより、研究機関における委託研究費の執行状況及び研究費不正を防止するために必要な措置の実施状況を把握し、もって保健医療分野における基礎研究推進事業の適切な運営に資することを目的とする。

2. 調査事項

- (1) 委託研究費に係る帳簿及び経理証拠書類に係る事項
- (2) 機械装置等の設置状況及びこれらの運転、操作状況に係る事項
- (3) 「研究機関における公的研究費の管理・監査のガイドライン」に基づく研究費不正を防止するために必要な措置に係る事項
- (4) その他研究経費の執行に関する事項

3. 平成25年度実施数

- (1) 45か所の委託研究契約を対象に、上記について会計実地調査を行った。
- (2) 公的研究費の不適切な経理に関する調査結果について(第2報)(平成25年4月26日付け)の調査結果によると不適切な経理処理が「有」と報告された機関が契約機関に含まれていたことから、平成25年度については、契約機関総数の36%を対象として会計実地調査を行い、不正防止の強化を図った。

研究費の柔軟かつ弾力的な交付

(1) 流用枠の拡大(変更の届出が必要となる範囲)

委託研究費の取扱い規定の改定を行い、費目間流用の際の制限の緩和、及び手続きの簡素化を行った。

平成21年度 → 費目毎で20%を超える変更

平成22年度 → 直接経費総額の20%の範囲内へ流用制限を緩和

平成23年度 → 直接経費総額の30%の範囲内に拡大

平成24年度 → 直接経費の項目の見直しを行い、費目範囲の拡大

平成26年度に向け、他の競争的資金との費用間流用ルールの統一化を目指し検討を行っている。

(2) 繰越し手続きの簡素化

委託研究費の取扱い規程の改訂を行い、繰越し事由の拡大、及び、繰越し手続き書類の簡素化を行った。

平成22年度 → 「繰越し事由の拡大」及び「繰越し手続きの簡素化」

平成23年度 → 「繰越し手続きの簡素化」

(3) 支出基準の明確化

委託研究費の取扱い規定の改定を行い、合算基準の緩和など経費の支出基準について、明確化を図った。

平成23年度 → 各項目に別段の定めがある場合を除き、原則、使途に制限のない経費を合算して支出することができるよう、対応

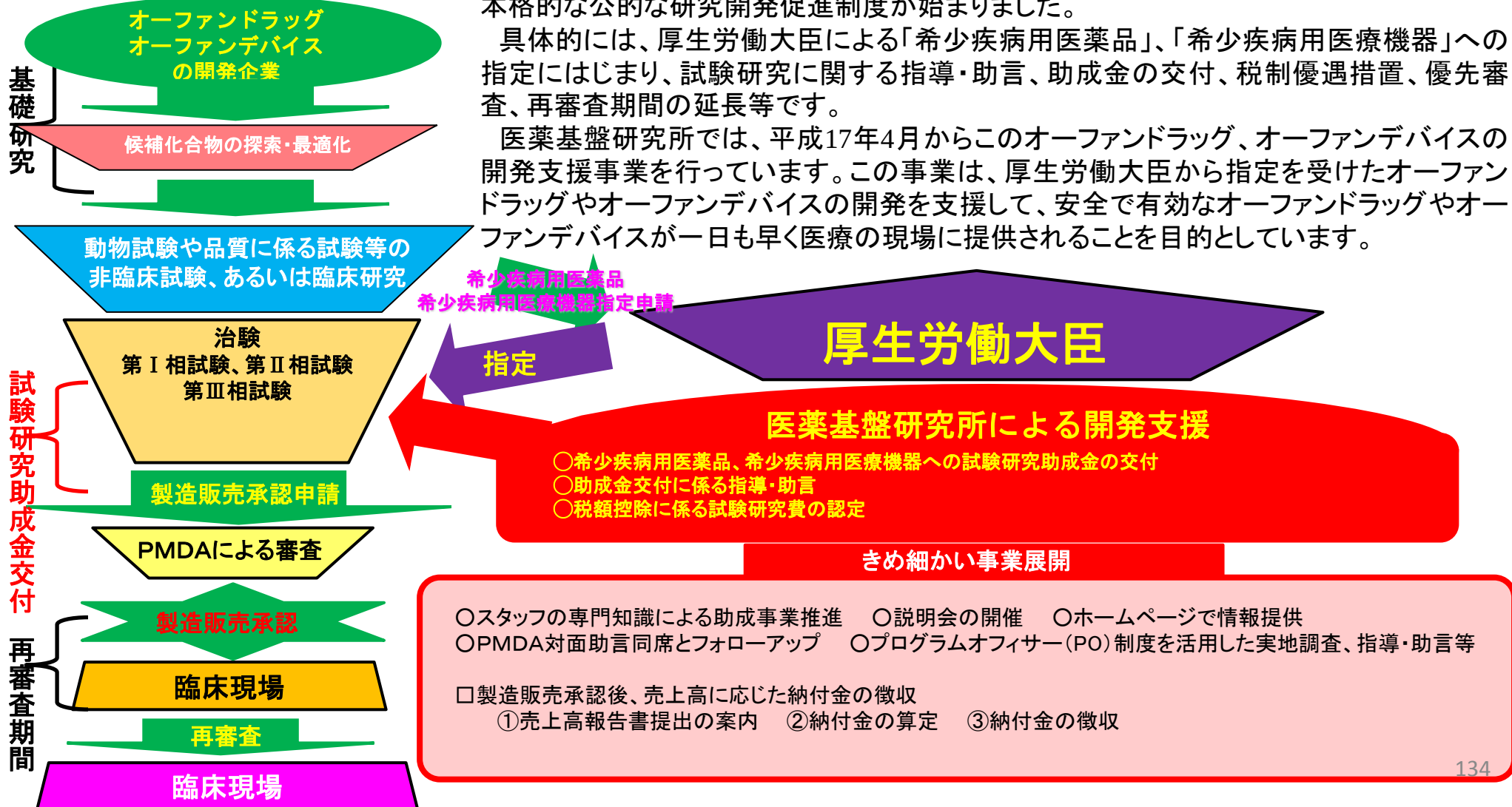
平成24年度 → 「人件費」「機器等整備費」について、委託研究費全体の30%以内とする規定を廃止
「備品」や「試薬」等について、用途に制限のない経費と合算して購入を可能とするよう、対応

希少疾病用医薬品等開発振興事業

多発性硬化症(MS)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)、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)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。そこで、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。

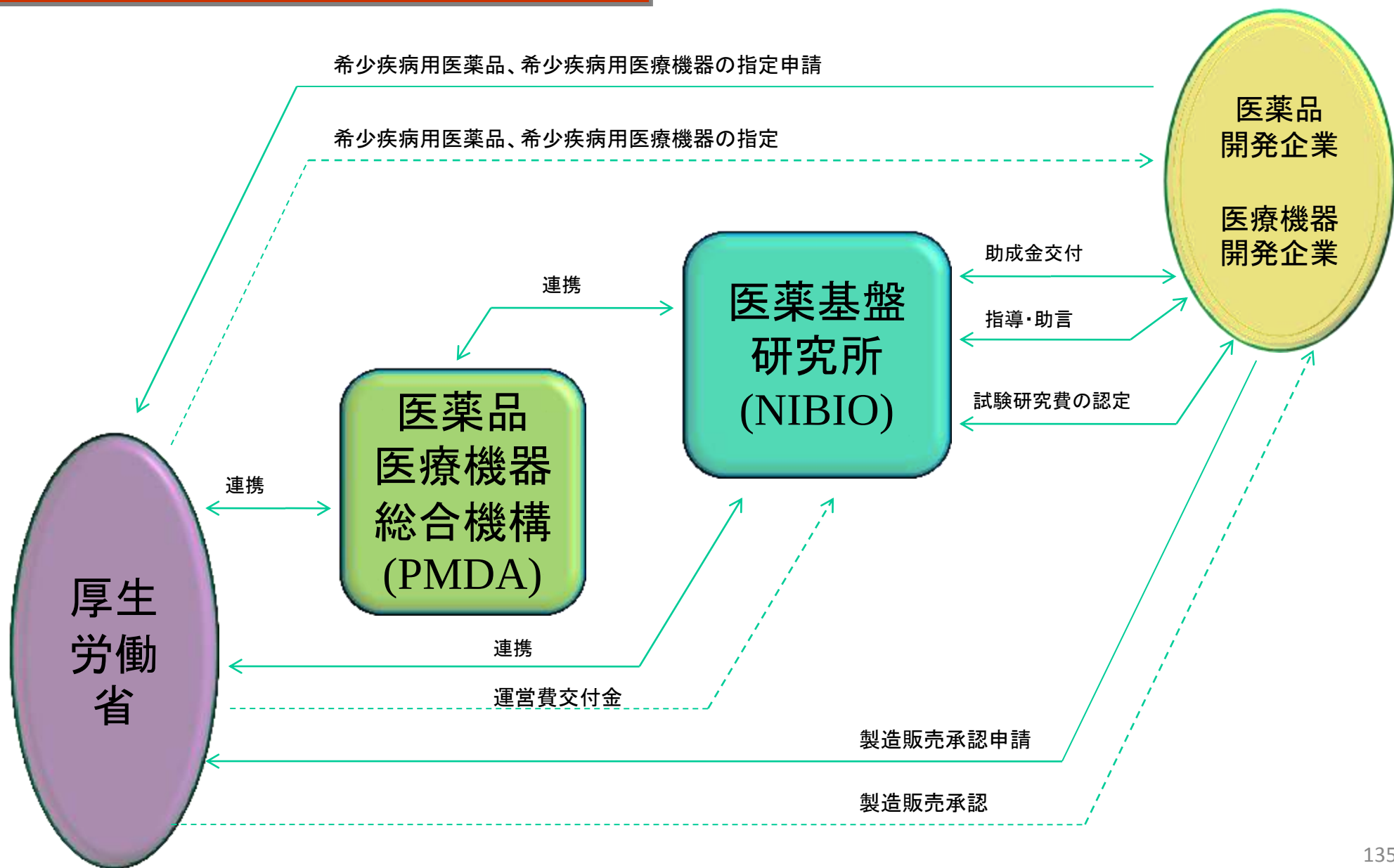
具体的には、厚生労働大臣による「希少疾病用医薬品」、「希少疾病用医療機器」への指定にはじまり、試験研究に関する指導・助言、助成金の交付、税制優遇措置、優先審査、再審査期間の延長等です。

医薬基盤研究所では、平成17年4月からこの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。この事業は、厚生労働大臣から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を支援して、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。



事業のしくみ

厚生労働省、PMDA、そして開発企業との関係



開発の流れからみた制度

希少疾病用医薬品の場合



助成金交付(※)は1事業年度毎に実施、原則3事業年度まで。1事業年度ごとに交付申請が必要で、その都度助成金が交付される仕組みです。

書面審査
ヒアリング
進捗状況の実地調査
経理関係の実地調査
実績報告等

助成金交付

試験研究に係る指導・助言

租税特別措置法に係る試験研究費の認定

助成対象は品質に係る試験、非臨床試験、治験の他PMDA相談に係る費用等です。

納付金徴収を前提とした売上高報告

製造販売承認取得後の売上高報告は承認日から開発企業の事業年度ごとに、原則10年間となります。



助成金交付(※)は1事業年度毎に実施、原則3事業年度まで。1事業年度ごとに交付申請が必要で、その都度助成金が交付される仕組みです。

書面審査
ヒアリング
進捗状況の実地調査
経理関係の実地調査
実績報告等

助成金交付

試験研究に係る指導・助言

租税特別措置法に係る試験研究費の認定

助成対象は品質に係る試験、非臨床試験、治験の他PMDA相談に係る費用等です。

納付金徴収を前提とした売上高報告

製造販売承認取得後の売上高報告は承認日から開発企業の事業年度ごとに、原則10年間となります。

希少疾病用医療機器の場合

医薬基盤研究所

(NIBIO)

助成金交付の年間スケジュール

年度当初の助成金交付申請分について

1. 開発支援制度の説明会	4月25日
2. 試験研究助成金交付申請書の受理期間	5月7日～5月29日
3. ヒアリング	5月14日～6月20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. 進捗状況等の实地調査	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1日～12月18日
8. 経理関係の实地調査	1月中(1月29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13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

年度途中の助成金交付申請分について

1-1. 開発支援制度の説明会	4月25日
	
2. 試験研究助成金交付申請書の受理期間	11月4日～12月18日 1月5日、1月6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实地調査	1月中(1月29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13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

数値
目標

関係企業に「助成金交付申請の手引き」を配布し、年1回説明会を開催していること。

開発企業を対象とした支援制度に係る説明会については、次のとおり、助成金交付申請の手引きを年度当初にホームページで公開・配布して、テキストとして周知し、前年度のアンケート、日常業務における照会他寄せられた意見等をもとに開発企業の状況に応じて、希少疾病用医薬品等の助成金交付申請に関する説明会と、希少疾病用医薬品等の開発支援の全般的な説明会に分け、合計3回開催した。

- ・平成25年度中に助成金交付申請を行う開発企業担当者向け直前講習目的の説明会を同年4月に大阪で開催。参加者40名。
 - ・指定経験のない開発企業、ベンチャー、研究機関等向けに希少疾病用医薬品及び医療機器の開発支援制度紹介を中心にした全般的な説明会を平成25年10月に東京及び大阪で開催。参加者 東京71名、大阪33名
- (厚生労働省医政局研究開発振興課、同省医薬食品局審査管理課及び医薬品医療機器総合機構(PMDA)と協力の上、他方面の情報提供を目的)



希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器
試験研究助成金申請の手引き

(助成金交付申請の手引き 10.1版)

独立行政法人 医薬基盤研究所

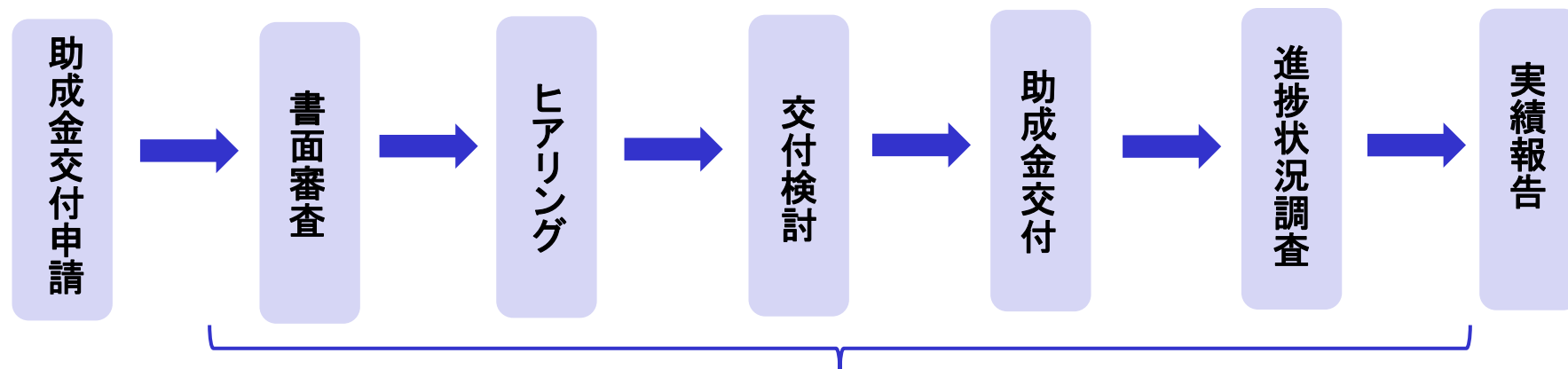
指定番号	指定を受けた医薬品の名称	指定を受けた、予定される効能、効果又は対象疾患、或いは、予定される使用目的、効能又は効果	指定を受けた申請者の名称(開発企業)
(6薬A)第57号	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む。）	日本製薬㈱
(20薬)第212号	フォロデシン塩酸塩	再発・難治性の下記疾患 ・末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）・成人T細胞性白血病/リンパ腫（ATL） ・皮膚T細胞性リンパ腫（CTCL）・T細胞急性リンパ性白血病/T細胞リンパ芽球性リンパ腫	ムンディファーマ（株）
(22薬)第230号	ミジスマーゼ(遺伝子組換え)	特発性肺線維症（※1 但し、吸入剤による投与経路に限る。）	(株) LTTバイオファーマ
(22薬)第230号	ミジスマーゼ(遺伝子組換え)	特発性肺線維症（※2 但し、注射剤による投与経路に限る。）	(株) LTTバイオファーマ
(23薬)第245号	トラベクテジン	染色体転座を伴う悪性軟部腫瘍	大鵬薬品工業（株）
(23薬)第248号	カフェインクエン酸塩	早産・低出生体重児における原発性無呼吸(未熟児無呼吸発作)	ノーベルファーマ（株）
(23薬)第250号	オフアツムマブ(遺伝子組換え)	慢性リンパ性白血病	グラクソ・スミスクライン（株）
(23薬)第256号	ストレプトゾシン	膵・消化管神経内分泌腫瘍	ノーベルファーマ（株）
(24薬)第270号	インターフェロンガンマ-1a(遺伝子組換え)	菌状肉肉症(内臓浸潤期を除く)及びSézary症候群	塩野義製薬（株）
(24薬)第271号	MPR-1020	腎性シスチン症	マイラン製薬（株）
(24薬)第272号	エプロジセートニナトリウム	AAアミロイドーシス	A. T.ディベロップメント スイス社 選任製造販売業者: (株) Integrated Development Associates シミツホールディングス（株）
(24薬)第278号	Ecallantide	遺伝性血管性浮腫の急性発作	
(24薬)第279号	レンパチニブメシル酸塩	甲状腺癌	エーザイ（株）
(24薬)第286号	sirolimus	リンパ脈管筋腫症(LAM)	ノーベルファーマ（株）
(24薬)第292号	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症(全身ステロイド療法の効果不十分な場合)	日本製薬（株）
(24薬)第296号	沈降細胞培養インフルエンザワクチン（H5N1株）	新型インフルエンザ（H5N1）の予防	北里第一三共ワクチン（株）
(24薬)第297号	沈降細胞培養インフルエンザワクチン（プロトタイプワクチン）	新型インフルエンザの予防	北里第一三共ワクチン（株）
(25薬)第298号	モガムリズマブ（遺伝子組換え）	末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）皮膚T細胞性リンパ腫（CTCL）	協和発酵キリン（株）
(25薬)第299号	Bexarotene	皮膚T細胞性リンパ腫（CTCL）	(株) ミノファージェン製薬
(25薬)第301号	アミノレプリン酸塩酸塩	筋層非浸潤性膀胱癌の腫瘍摘出手術中における腫瘍組織の視覚化	ノーベルファーマ（株）
(25薬)第303号	ozanezumab	筋萎縮性側索硬化症（ALS）	グラクソ・スミスクライン（株）
(25薬)第305号	乾燥スルホ化人免疫グロブリン	視神経炎（ステロイド剤が効果不十分な場合）	帝人ファーマ（株）
(25薬)第308号	ONO-4538	悪性黒色腫	小野薬品工業（株）
(25薬)第327号	モダフィニル	特発性過眠症に伴う日中の過度の眠気	アルフレッサ ファーマ（株）
(23機)第22号	ヒト自家移植組織	表皮水疱症患者に発生する難治性のびらん・潰瘍を適応対象とする。本品は、難治性のびらん・潰瘍部位に適用し、速やかに上皮化させることを目的とする。	(株) ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング
(23機)第23号	体外設置式補助人工心臓ポンプ	本品は、従来の投薬治療及び補助循環では症状が改善しない小児(体表面積1.5㎡以下で体重kg以上60kg以下)の重症心不全患者に対して、心臓移植までの循環改善又は心機能の回復を目的に使用される。	(株) カルディオ

評価の
視点

プログラムオフィサー等の活用により、研究開発の進捗状況等を把握し、助成金交付を適切に行うとともに、開発企業に対し適切な助言が行われているか。

プログラムオフィサー(PO)の役割

医薬品や医療機器の開発に必要な専門知識を持つ8人のPOが働いています。すべて公的研究機関や製薬企業での基礎医学研究や研究開発の経験者です(医学、薬学あるいは工学博士等)。
セミナーや学会に出席して常に研究開発の動向を把握し、広い人的ネットワークを持っています。



プログラムオフィサーが厳正な評価等を実施し、希少疾病用医薬品や希少疾病用医療機器の開発が進むように、状況を把握し、進捗管理、承認申請に向けて適切なアドバイスをして支援 !!
→平成25年度助成金交付26品目のうち、10品目が承認申請に至った。

評価の
視点

試験研究の進捗状況報告を適時求めるなどにより、助成金の適正かつ効率的な交付が行われているか。

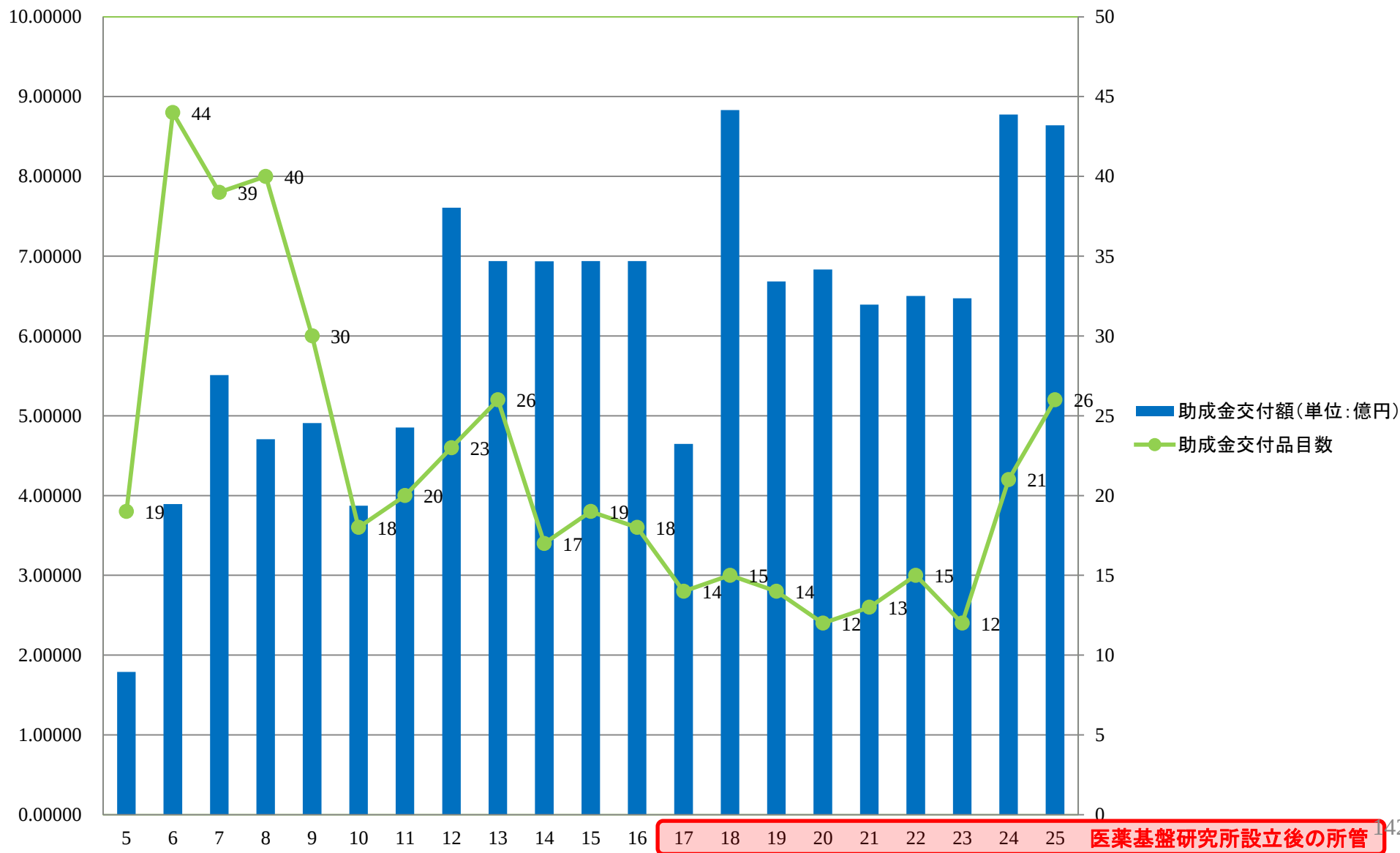
新規の助成金交付申請14品目（いずれも希少疾病用医薬品）、及び継続の助成金交付申請12品目（希少疾病用医薬品10品目、希少疾病用医療機器2品目）の合計26品目（前年度21品目）に総額8.8億円の助成金を平均助成率39.1%で適正かつ効率的な交付を行った。

また、中期計画のままでは例年6億円台の助成金交付にとどまっていたが、厚生労働審議会医薬品等制度改正検討部会のとりまとめ、及び開発企業からの要望、そして患者団体の要望に応じて、患者数1,000人を下回る等極めて開発が難しい品目すなわち、ウルトラオーファンに対する助成の強化費用2億円を平成25年度においても確保し、該当する8品目中に重点的に交付し、原則、交付決定時点での助成率を上限の50%とした。

※助成率＝（助成金）÷（助成対象経費）×100 但し、上限50%まで

助成金交付状況

制度発足からの助成金交付の推移



評価の 視点

開発企業からの試験研究等に係る相談に対し、指導・助言が随時行われているか。

開発に係る指導・助言について

平成25年度に助成金を交付した26品目について、PO制度を活用し、開発計画の妥当性の検証や進捗状況等を把握する等、適切な指導・助言を行い、10品目が承認申請に至った。相談体制の整備を強化（平成25年3月22日付け事務連絡）の他、指定の前後の時期から平成25年度以降の助成金交付申請を見据え、開発企業からの試験研究に係る相談、開発計画、事務的手続きについて、随時対応した。こうした助成金交付申請前相談等（7社8品目）の結果、平成25年度当初には2品目が助成金交付申請に至り、4品目が年度途中に助成金交付申請に至る等、制度利用促進に結びつけている。

評価の 視点

助成金交付期間における試験研究に要した費用の額の認定が随時行われているか。

税額控除に係る試験研究費の認定について

租税特別法に基づき、試験研究に要した費用について認定を行い、その12%が控除の対象となる。平成25年度では3社9件を認定。

評価の
視点

説明会の開催等により、助成金交付手続きの簡略化、交付条件の明確化が図られているか。

評価の
視点

助成金交付事業に対する意見・要望等を把握、検討し業務に反映されているか。

前年度説明会のアンケートで得られた、開催方法等に関する意見・要望を踏まえ、希少疾病用医薬品等の助成金交付申請に関する説明会と、希少疾病用医薬品等の開発支援の全般的な説明会に分け、合計3回開催した。また、説明会では、助成金交付に係るヒアリング、実地調査等において開発企業担当者から寄せられる意見や開発企業担当者が陥りやすい誤解や書類記載不備を考慮し、事例を踏まえて説明した。さらに、開発企業担当者が誤解しないよう、翌年度の助成金交付申請の手引きについても改訂を行い、ホームページで公開する等対応を行った。

なお、説明会に参加できなかった開発企業には、説明会DVDと配付資料を提供する等、きめ細かい業務展開を行った。

また、厚生労働省医政局研究開発振興課、同省医薬食品局審査管理課及び独立行政法人医薬品医療機器総合機他と、希少疾病用医薬品等の開発の現状況等に関する意見交換、情報交換を行うとともに、治験推進研究会やヨーロッパ医薬品庁(EMA)で開催された希少疾病用医薬品ワークショップにて希少疾病用医薬品等開発振興事業に関する説明をする等し、制度の啓発普及に努めた。

改良



希少疾病用医薬品等 開発振興事業

極めて患者数が少ない疾病に対する助成強化

希少疾病用医薬品又は希少疾病用医療機器の指定要件である患者数5万人未満より、さらに少ない、例えば国内患者数が数十人、数百人といった疾病が存在する。

助成金
交付

指導・
助言

税制上
の優遇

開発企業にとって、これまでの開発支援のスキームでは、足踏みしかねない！

さらに強力
な支援が
必要

確保

支援強化費用 2億円
(日本再生重点化措置)

これまでの
オーファンドラッグ・オーファンデバ
イス開発支援事業費 6.8億円

開発費用の上昇

承認取得まで続く
継続試験

再生医療分野での
早期指定

希少疾病医薬品及び希少疾病医療機器の開発支援、特に極めて患者数が少ない疾病に対する開発支援が当研究所に期待されている。

(1) 希少疾病用医薬品・医療機器への開発支援

○患者数が特に少ない希少疾病用医薬品・医療機器については、治験の困難さや市場規模の小ささ等により開発が進まない現状がある。有効性及び安全性を十分に確認しつつ、より重点的な開発支援を検討するべきである。

○具体的には、患者数が特に少ない希少疾病用医薬品・医療機器を新たに規定するなど法制度の見直しを行うことや、これら患者数が特に少ない希少疾病用医薬品・医療機器の助成金の拡充(助成率の引き上げ)や申請手数料の改訂や、開発早期の段階では開発の実現性は十分に確認できないが、希少疾病用医薬品・医療機器の指定をより早期に行う等の各種支援策の強化について検討すべきである。

○さらに、患者数が特に少ない希少疾病では、レギュラトリーサイエンス研究を推進し、少数の被験者数でも合理的に安全性・有効性を評価できるように、ガイドラインを整備すべきである。

○特に、開発支援に当たっては、国で直接支援するのではなく、専門的な指導・助言体制を有する独立行政法人医薬基盤研究所の更なる充実強化及び事業費の拡充を図るとともに、医療機器に対する開発支援も一層進めるべきとの意見があったことから、厚生労働省の関係部局が連携し、同研究所の機能の強化に努めるべきである。

平成24年1月24日厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会「薬事法等制度改正についてのとりまとめ」より

オーファンドラッグ・オーファンデバイス開発支援事業

English (英語版はこちら)

希少疾病治験ウェブ

Orphan drug, Orphan medical device Development support program

Japanese

I オーファンドラッグ、オーファンデバイスの開発支援と医薬

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「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。)、患者数が少ないことから、研究開発の投資回収が難しいとされています。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求められています。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」の指定、助成金の交付、税制優遇措置、優先審査、再審査期間の延長などが行われています。

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」の指定、助成金の交付、税制優遇措置、優先審査、再審査期間の延長などが行われています。

IV 「希少疾病用医薬品」又は「希少疾病用医療機器」に係る

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」の指定、助成金の交付する等したオーファンドラッグやオーファンデバイス(オーファン治験ウェブ)でお知らせしています。

◇表4 希少疾病用医薬品指定品目一覧表 表4の注釈

◇表5 希少疾病用医療機器指定品目一覧表 表5の注釈



Current as of the date April 4, 2013

Fiscal year of designation	Date of designation	Designation number	Grant period (years)	Name of pharmaceutical (or drug) designated	Diseases or indications designated	Name of applicant receiving designation	Indication approved for manufacture and sale	Name of applicant obtaining approval for manufacture and sale	Date of approval for manufacture and sale	Approved product name for manufacture and sale	Trade name	General name of approved product	Notes	Date of revocation of designation
2008	2008/2/9	Orphan No. 222	3	SM11001	Increase the amount of food intake in anorexia nervosa (restricting type) or eating disorder not otherwise specified (insufficient food intake, low body weight, and no binging or purging)	Ambio Pharmaceutical, Inc. (currently Daiichi Pharma)	-	-	-	-	-	-	Designation revoked (2012/08/11)	2012/5/11
2008	2008/2/9	Orphan No. 221	4	MF70 (activated) / Freeze dried human blood coagulation factor X added to activated blood	Suppress bleeding in congenital hemophilia patients with inhibitors to blood coagulation factor VIII or factor IX	Kaketsuken	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	2008/12/22	Orphan No. 220	-	Enlizumab	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Alexion Pharmaceutical, Inc.	Inhibition of hemolysis on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Alexion Pharmaceutical, Inc.	2010/4/16	Soliris for I.V. infusion 300mg	Soliris	Soliris (Genetical Recombinant)	-	-
2008	2008/12/15	Orphan No. 219	-	Talaparin sodium	Increase light sensitivity in photodynamic therapy for malignant glioma	Meiji Seika Co., Ltd.	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	2008/12/11	Orphan No. 218	-	Freeze-dried sulfonated human normal immunoglobulin	Improvement of neuropathy for the following diseases (limit to patients for which steroid treatment is ineffective): -Churg-Strauss syndrome -Allergic granulomatosis	Kaketsuken Pharm Ltd.	Improvement of neuropathy for the following diseases (limit to patients for which steroid treatment is ineffective): -Churg-Strauss syndrome -Allergic granulomatosis	Kaketsuken	2010/1/26	Kaketsuken Venion-1 for I.V. injection 500mg Kaketsuken Venion-2 for I.V. injection 1000mg Kaketsuken Venion-3 for I.V. injection 2500mg Kaketsuken Venion-4 for I.V. injection 5000mg	Kaketsuken Venion-1 Kaketsuken Venion-2 Kaketsuken Venion-3 Kaketsuken Venion-4	Freeze-dried Sulfonated Normal Human Immunoglobulin	-	-

希少疾病(オーファン)治験ウェブ

<http://www.nibio.go.jp/orphan/index.html>

研究会設置と運用開始まで

希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器の治験情報をインターネットで公開することによって、患者は治験に参加できる医療機関の情報が得られ、治験を実施する医療機関は治験の迅速化を進めることが期待できる。そうしたなかで、新たな医薬品及び医療機器の開発が促進される可能性があるにもかかわらず、患者や医療機関に分かりやすく使いやすい形での治験情報の公開は必ずしも進んでいない。

設置

治験情報公開の問題点の整理、
解決策の検討

希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器の治験を円滑に進めるための研究会

(構成員)

- 赤堀 眞 日本医療機器産業連合会GCP委員会委員長
伊藤 哲夫 大阪医薬品協会常務理事
◎北村 惣一郎 医薬基盤研究所プログラムディレクター
北村 聖 難病医学研究財団理事
○楠岡 英雄 国立病院機構 大阪医療センター 院長
吉田 博明 日本製薬工業協会研究振興部長
◎:座長 ○:座長代理

(参考人)

- 森 幸子 日本難病・疾病団体協議会 副代表理事

(オブザーバー)

- 厚生労働省健康局疾病対策課
厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室

(協力者)

- 大阪医薬品協会

第1回

平成23年9月29日

第2回

平成23年11月1日

第3回

平成23年12月21日

研究会報告

医薬基盤研究所が疾患領域別ポータルサイトとして、開発企業の協力を得て、患者さん及び医療機関に治験情報を公開して、希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器の開発促進を図ることは意義のあることであり、協力が得られる範囲から取り組んでいくことが望ましい。

例えば、第一段階として助成金を交付している開発企業に協力を呼びかけ、一定の実績を積んだ後、厚生労働大臣の指定したその他の開発企業に対象を広げていくことが考えられる。

また、希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器に対応したポータルサイトとし、関係機関、先行ポータルサイトの協力を得て全体として充実した治験情報の公開ができるように立ち上げ後も継続して改善及び改良を加えていく必要がある。

研究会では、登録及び公開内容について幾つかの論点について整理を行った上で、別添資料のとおり試作品を作成した。

今後は希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器の開発企業の協力を得て、早期にポータルサイトを立ち上げることを期待する。

希少疾病(オーファン)治験ウェブ

<http://www.nibio.go.jp/orphan/index.html>

公開とその反響

希少疾病医薬品及び希少疾病医療機器の治験を円滑に進めるための研究会の報告をふまえ、平成24年3月、希少疾病(オーファン)治験ウェブを公開した。

社団法人日本医師会治験推進センターなど外部機関のウェブサイトとのリンクなど、患者の目線に立ったウェブの運営を行うことで関係機関からも期待されており、平成25年3月末時点の当ウェブサイト訪問者数は約1100人にのぼっている。

The screenshot displays the homepage of the Orphan Disease Clinical Trial Website. At the top, there is a header with the site's name and a navigation bar with four tabs: 研究所紹介 (Introduction of Research Institutes), 各部案内 (各部案内), 情報公開 (Information Disclosure), and 調達情報 (Procurement Information). Below the header, there is a main content area with a sidebar on the left and a main panel on the right. The sidebar contains links to お知らせ (Notice), 始めてご覧いただく方へ (For those who are viewing for the first time), オープンドラッグ・オーファンデバイスとは (What is Open Drug/Orphan Device?), おくすりができるまで (How drugs are made), and 治験のQ&A (Q&A about clinical trials). The main panel features a large banner for 希少疾病治験ウェブ, followed by a section titled 希少疾病の治験実施状況 (Status of Clinical Trials for Orphan Diseases). This section includes links to 遺伝学的多型性検査における遺伝子検査の改善 (Improvement of genetic testing in genetic polymorphism testing), 遺伝性疾患「ステロイド薬が効果不十分な場合」 (Genetic diseases "When steroids are ineffective"), and 高血圧・難治性心房性心房細動リンパ腫 (PTCL) (Hypertension/Refractory atrial fibrillation/PTCL). At the bottom, there is a footer with contact information and a copyright notice.

平成24年3月30日 文部科学省・厚生労働省「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」において当ウェブについて言及！

(希少・難治性疾患等の治験に関する情報提供)

特に希少・難治性疾患等については、国立保健医療科学院の臨床研究(試験)情報検索ポータルサイトだけでなく、独立行政法人医薬基盤研究所のウェブサイトや公益財団法人難病情報センターのウェブサイト等においても、関係企業の協力を得て現在実施中の治験の情報提供を行う等、国民・患者目線に立った情報提供の在り方について検討を進める。

希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器の開発支援と製品化(実績)

指定状況(平成5～25年度)

希少疾病用医薬品	331品目
希少疾病用医療機器	24品目

助成金交付品目総数

希少疾病用医薬品	164品目
希少疾病用医療機器	14品目

そのうち、これまでに承認された品目数

希少疾病用医薬品	101品目
希少疾病用医療機器	8品目

平成25年度助成金交付品目数

希少疾病用医薬品	24品目(新規14品目)	857,168,000円
希少疾病用医療機器	2品目(新規0品目)	6,752,000円
合計		863,920,000円

助成金交付終了品目における平成25年度の承認取得

平成25年度(橙色8品目)の製造販売承認医薬品(製造販売承認取得日順)

指定番号	助成年度	販売名	効能・効果又は使用目的	開発企業名
(20機) 第16号 (25機) 第24号	20	PDレーザ BT	本医療機器は、光感受性物質タラポルフィンナトリウム製剤とともに使用し、悪性脳腫瘍の治療に用いる。	パナソニック ヘルスケア(株)
(20機) 第17号	20、21	Jarvik2000 植込み型補助 人工心臓システム	本品は、心臓移植適応の重症心不全患者で、薬物療法や体外式補助人工心臓などの補助循環法によっても継続した代償不全に陥っており、かつ、心臓移植以外には救命が困難と考えられる症例に対して、心臓移植までの循環改善に使用される。	センチュリー メディカル(株)
(24薬) 第264号	24	サイスタダン 原末	ホモシスチン尿症	レクメド(株)
(25薬) 第298号	25	ポテリジオ 点滴静注20 mg	再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫 再発又は難治性のCCR4陽性の皮膚T細胞性リンパ腫	協和発酵キリン(株)
(18薬) 第193号	18、19、20	サムスカ錠7.5mg 同錠15mg、 同錠30mg	腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制	大塚製薬(株)
(20薬) 第208号	20	タイサブリ 点滴静注300mg	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制	バイオジェン・アイ デック・ジャパン(株)
(23薬) 第248号	23、24、25	レスピア静注・ 経口液60mg	早産・低出生体重児における原発性無呼吸(未熟児無呼吸発作)	ノーベルファーマ(株)
(24薬) 第296号	25	沈降細胞培養 インフルエンザ ワクチンH5N1 筋注30μg/mL 「北里第一三共」、 同筋注60μg/mL	新型インフルエンザ(H5N1)の予防	北里第一三共(株)

希少疾病用医薬品等 開発振興事業

平成25年度に製造販売承認を受けた 希少疾病用医薬品及び希少疾病用医療機器

販売名 ポテリジオ点滴静注20mg

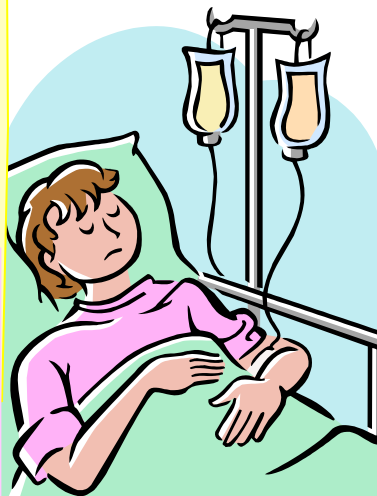
指定番号(25薬)第298号 24年3月15日指定
25年度助成・承認申請 **平成26年3月17日承認**
協和発酵キリン(株)

効能・効果

再発又は難治性のCCR4陽性の末梢性T細胞リンパ腫
再発又は難治性のCCR4陽性の皮膚T細胞性リンパ腫



平成22年～24年度には成人T細胞白血病リンパ腫の開発で助成し、24年度に承認された日本初の抗体医薬品



販売名 Jarvik2000植込み型補助人工心臓システム

指定番号(20機)第16号 20年12月15日指定
平成20年、21年度助成 平成21年度承認申請
平成25年11月22日承認
センチュリーメディカル株式会社

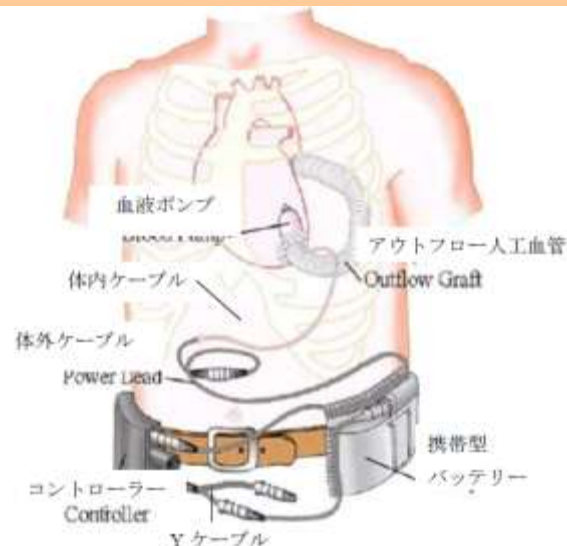
製品概要

心臓移植以外には救命が困難と考えられる重症心不全患者に対して、心臓移植までの循環改善を目的に使用する医療機器

販売名 レスピア静注・経口液60mg

指定番号(23薬)第248号 平成23年9月8日指定
23、24、25年度助成 25年度承認申請
平成26年3月24日承認 ノーベルファーマ(株)
効能・効果

早産・低出生体重児における原発性無呼吸
(未熟児無呼吸発作)



希少疾病用医薬品等 開発振興事業

納付金徴収事業

徴収の目的

基盤研が実施する希少疾病用医薬品等の開発振興業務に充てるため、当該希少疾病用医薬品等の利用により開発企業が得た収益(売上高)の一部を納付金として徴収します。

納付金の額

前事業年度における希少疾病用医薬品等の売上高につき、次の算式により算定した額とします。(事業年度の納付金合計額は 助成金合計額をもって限度とする。)

$$\text{納付金} = (\text{売上高} - 1\text{億円}) \div 100$$

但し、売上高が1億円以下の場合、納付金は0円とする。

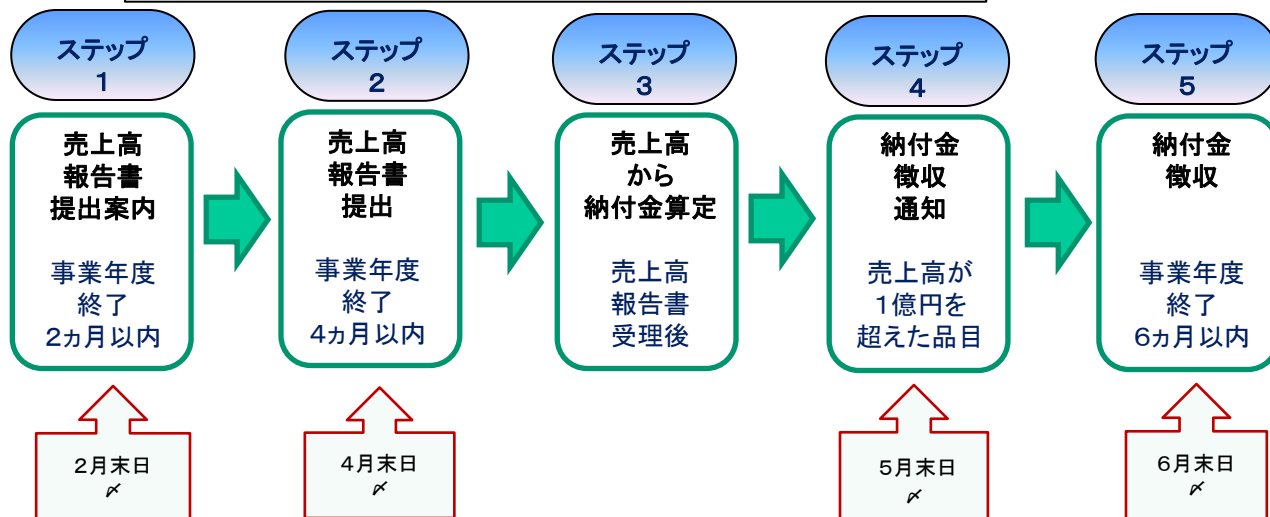
徴収期間

当該希少疾病用医薬品等の製造販売承認を受けた日から10年間とします。

納付金徴収スケジュール

EXAMPLE

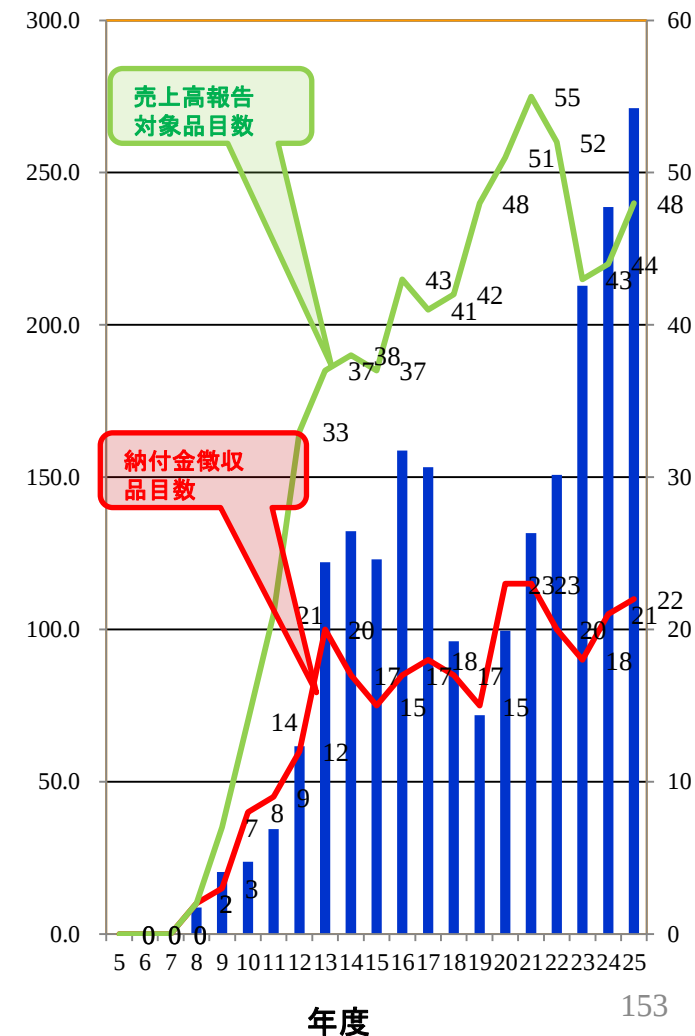
12月決算の開発企業(平成26年4月現在16品目)



納付金徴収額の推移

合計額(百万円)

品目数



実用化研究支援事業

- ◆ 国民の健康の保持増進に役立つ画期的な医薬品・医療機器のベンチャー企業による実用化段階における研究を支援する事業。平成21年度より、繰越欠損金の拡大を抑えるべきとの指摘を踏まえ、新規案件の採択を休止している。
 - 平成16年度から平成22年度までに19件に委託。
 - 研究テーマの評価では、技術面だけでなく事業化の可能性についても重視。
 - 研究成果による収益が出れば、本業務の寄与度に応じて基盤研に納付させる仕組み。
 - 医薬品の開発には長期間を要するため、研究期間中は収益が出ず、委託費相当額が自動的に欠損金として計上される仕組みとなっており、平成25年度末で65億4千2百万円の繰越欠損金が計上されている。
 - 繰越欠損金に関する計画策定委員会において、現時点の解消の見込である平成40年度を見据え、繰越欠損金減少に向けた継続性のある指導・助言を行う計画が策定された。
 - 繰越欠損金が経年でどの程度解消しつつあるか明らかにするため、繰越欠損金残高と各年度の解消額である当期総利益、当期総利益の要因となった売上納付額等の経年推移の状況を明らかにした。

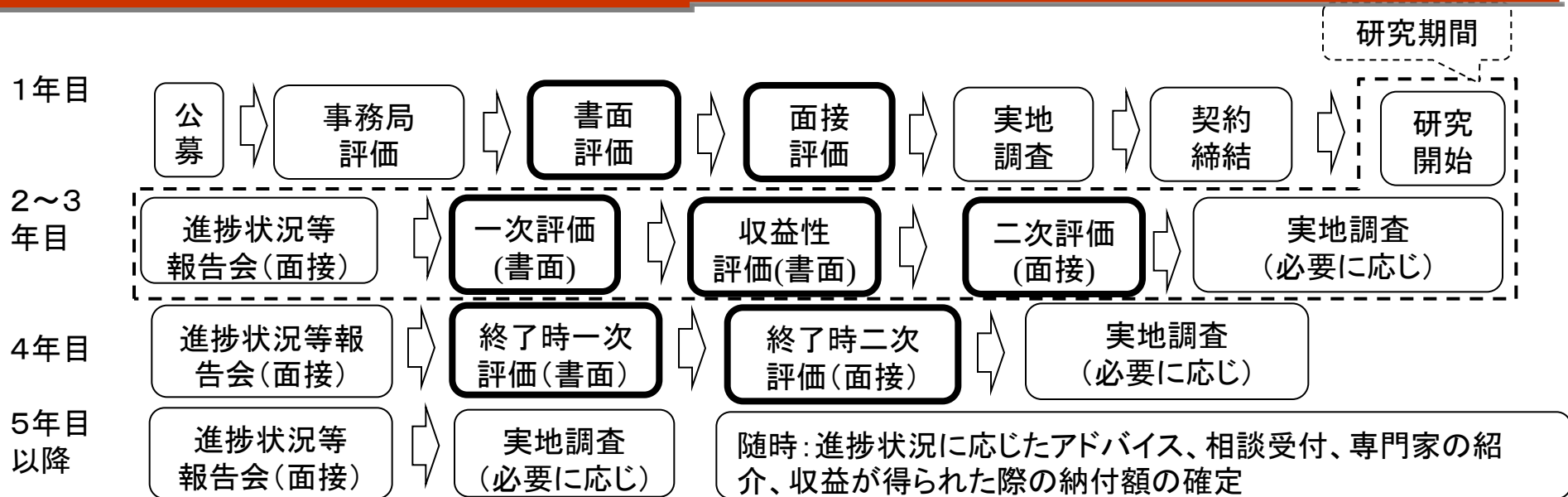
採択件数

- 平成16年度 5件:転写因子NF- κ Bを制御する核酸医薬品のアトピー性皮膚炎治療薬としての開発 他
- 平成17年度 3件:間葉系細胞を用いた骨再生材料の開発 他
- 平成18年度 4件:論理的分子設計に基づく難治性肺疾患治療薬の開発 他
- 平成19年度 4件:5-HT₃受容体パーシャルアゴニストの過敏性腸症候群治療薬としての開発 他
- 平成20年度 3件:免疫制御技術を用いた新規免疫抑制剤の開発 他

事業の成果

委託期間中又は終了後に治験開始に至ったもの:15件
ライセンス契約まで至ったもの:8件
国内承認申請がなされたもの:2件
国内承認まで至ったもの:1件
これまで、平成21年度に1件(750万円)、平成24年度に1件(120万円)の売上納付があった。

実用化研究支援事業の流れ(太枠の部分が外部有識者による評価)



評価の視点

- ・プログラムオフィサー等を活用し、研究開発の進捗管理等が適切に行われているか。
- ・外部専門家等の活用により、実効性のある評価が実施されているか。
- ・適正な評価体制の構築を図るため、事業化計画等の適正な評価項目が設定されているか。

①研究開発の指導・管理体制の構築

プログラムオフィサー等の参加する進捗状況等報告会で報告を求め、研究開発の進捗状況を把握。

②外部評価委員による評価の実施

既採択案件のうち、開発が進んでいるものについて、書面での評価及び面接評価を、外部有識者で構成する評価委員会で実施した。

③評価項目の設定

事業者より研究計画の達成度、今後の研究計画、財務状況、収益性に関する資料の提出を受け、技術、経営、法律、知財の各分野の専門家からなる評価委員会において評価を行った。

**評価の
視点**

実用化研究支援事業の在り方の見直しは行われているか。

平成25年度は、研究開発の進捗状況を把握し、研究成果の早期実用化に向けた効果的な指導・助言を行うことを目的として、事業者及び研究協力者を訪問した。

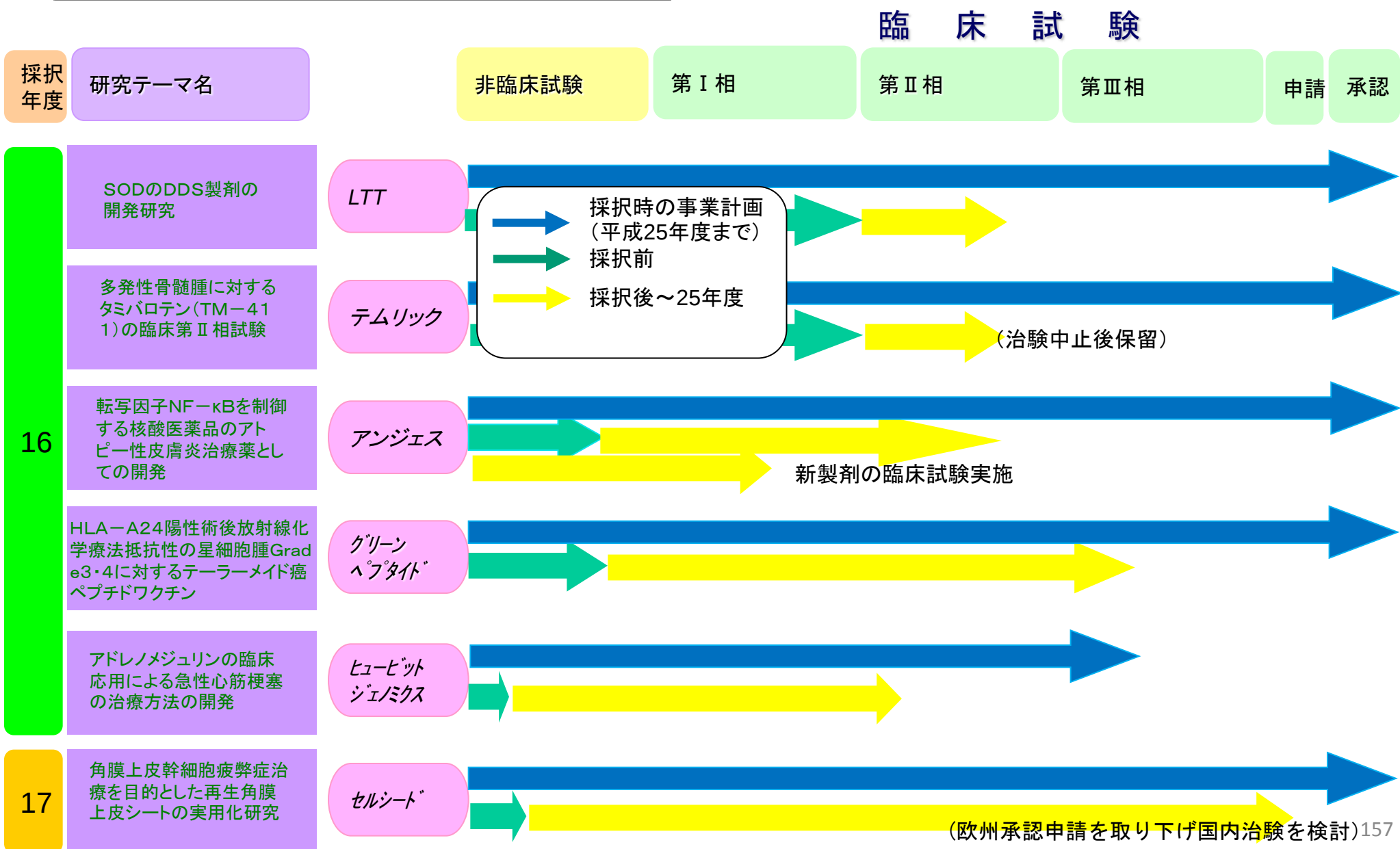
**評価の
視点**

・外部専門家、プログラムオフィサー等による年次評価、終了時評価、終了後のフォローアップが適切に行われているか。
・欠損金の減少に向けた検討を行うとともに、進捗状況のフォローにより、研究成果の早期実用化に向けた指導・助言が行われているか。

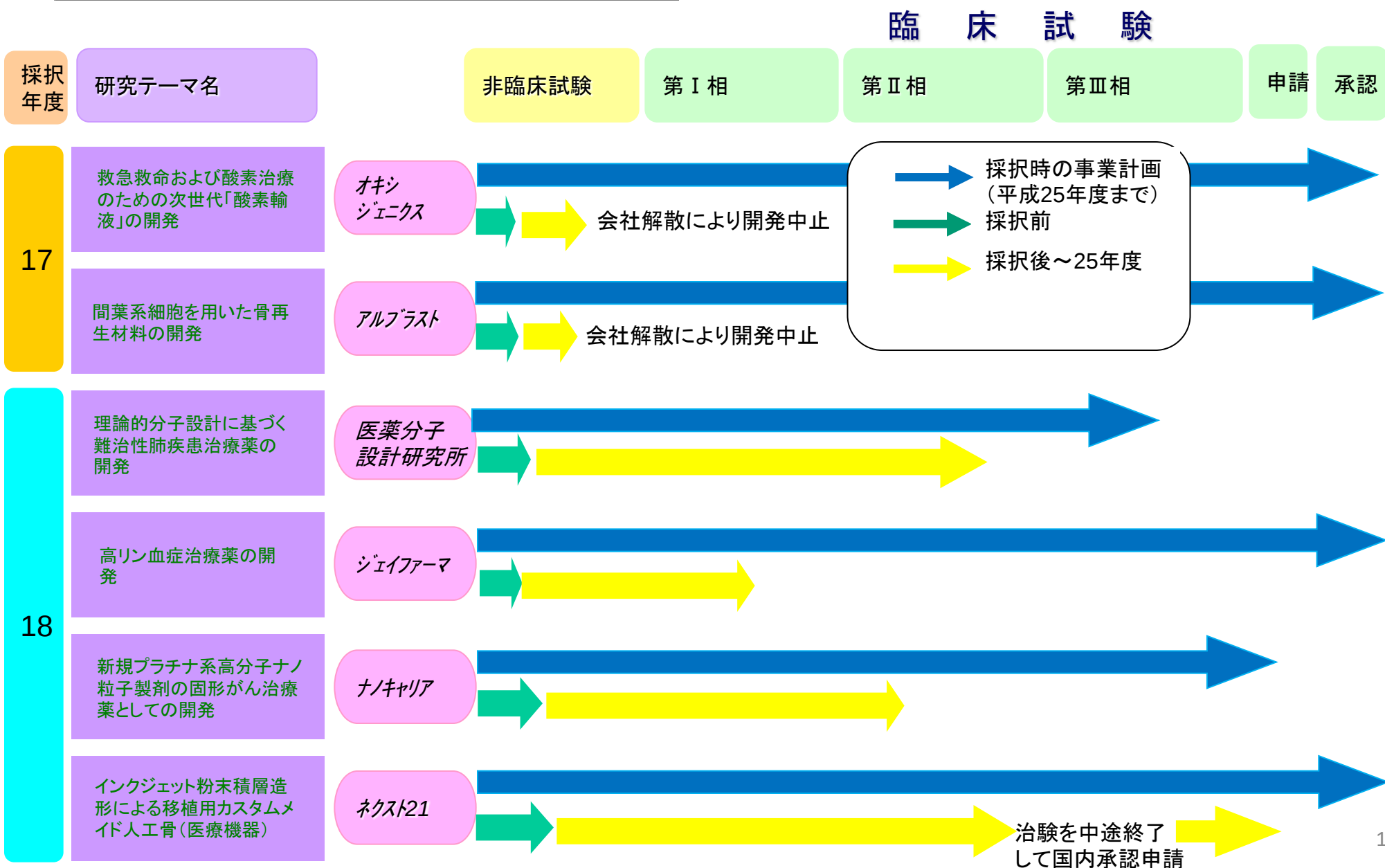
平成23年度までに年次評価、終了時評価は終了した。平成25年度は、既採択案件について、終了後のフォローアップを行った。

- ①プログラムオフィサー等による進捗状況等報告会を実施し、研究の進捗状況等を把握するとともに、指導・助言を行った。
- ②全ての既採択案件に対し事業者を訪問し、担当者から聞き取りを行うとともに、事業者に協力を行っている外部専門家の訪問を行い、課題の進捗状況、問題点の把握に努めた。
- ③平成26年3月18日に繰越欠損金に関する計画策定委員会において繰越欠損金減少に向けた検討を行い、早期実用化に向けた継続性のある指導・助言を行うこととした。

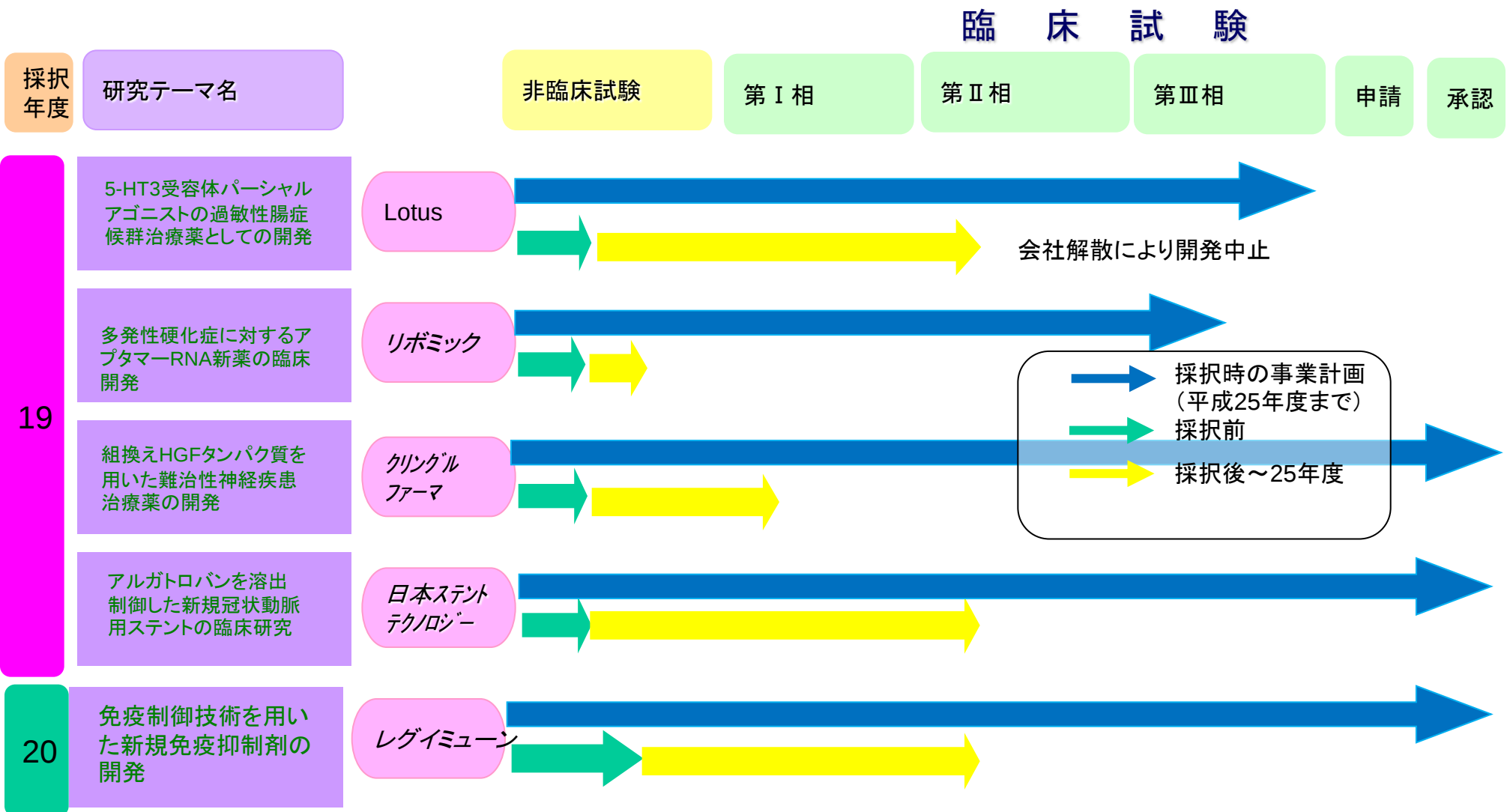
実用化研究支援事業採択案件 1



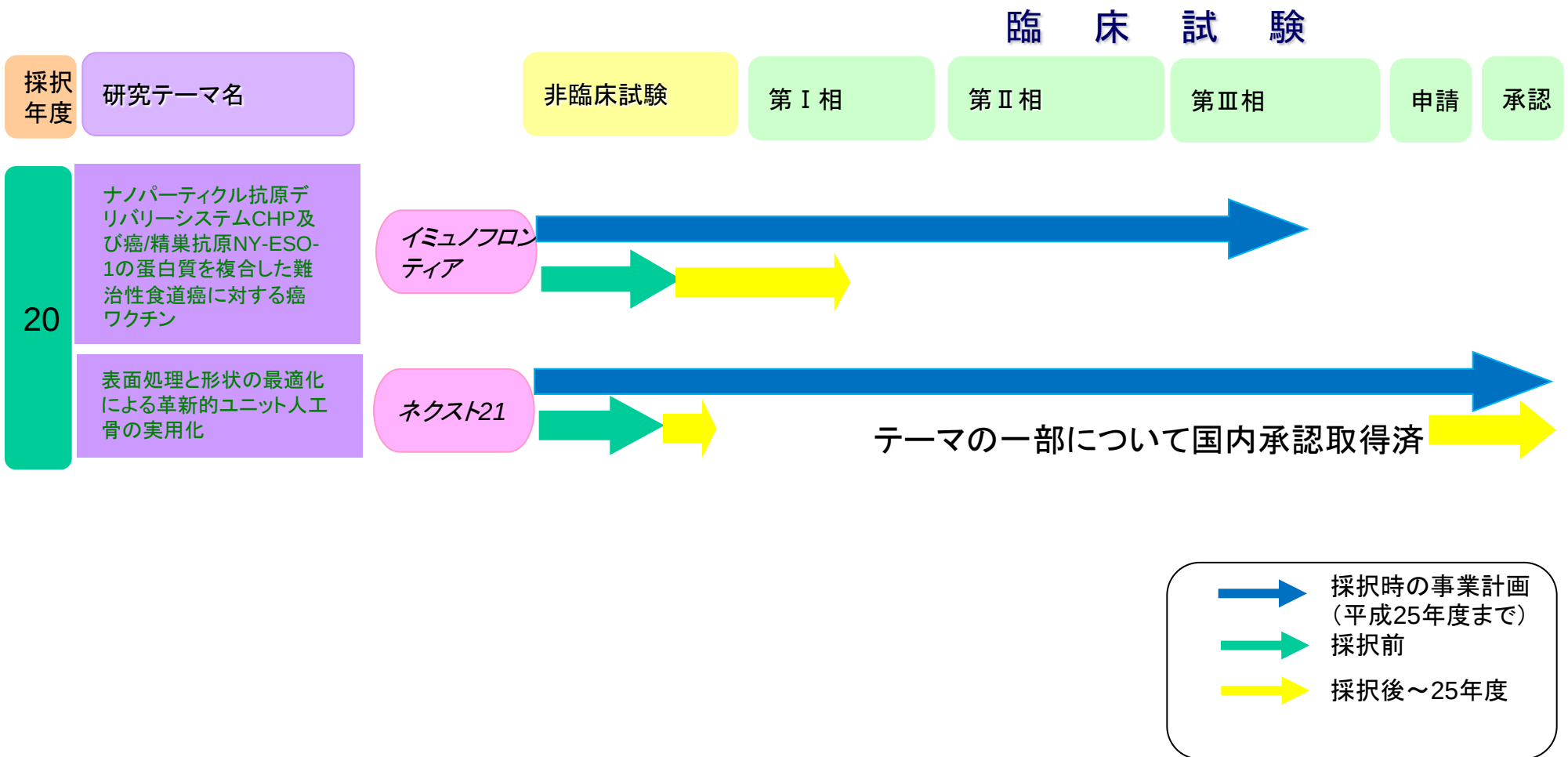
実用化研究支援事業採択案件 2



実用化研究支援事業採択案件 3



実用化研究支援事業採択案件 4



平成25年度の実用化研究支援事業の動き

- ・ 進捗状況等報告会の開催(4月16日、5月21日、23日、31日:所内)
- ・ 企業訪問、医学専門家訪問(7月～10月)
- ・ 外部評価委員会(2月10日:東京)

◆当事業に関連した研究の報道等

アンジェス : 塩野義製薬とデコイオリゴの第Ⅰ相試験を6月に開始(5月)

グリーンペプタイド : がんワクチン第Ⅲ相へ。前立腺癌対象(7月)

セルシード : 研究向け細胞シート培養技術 日欧で特許成立(5月)

ナノキャリア : 第Ⅲ相試験開始へ(7月)

抗がん剤開発のため112億円資金調達(10月)

ネクスト21 : 三次元展開可能な骨再建用チタンメッシュプレートの承認を取得(10月)

顔面骨再生3Dプリンターで人工骨作成 来年にも実用化(7月)

レグイミューン : 免疫抑制剤を開発 米国で治験 白血病治療に使用(2月)

実用化研究支援事業によるこれまでの主な成果



角膜再生上皮シート: (株)セルシード(H17~19年度に約3億7千5百万円を提供)が平成23年6月に欧州に薬事承認申請を実施。その後、欧州規制当局より追加照会事項が提出されたことから、平成25年3月に承認申請をいったん取り下げて、追加試験の実施、国内開発の先行等の対応を検討中。角膜上皮に傷害を受けた患者の頬粘膜の細胞を培養してこのシートを作成して移植することから、ドナーから提供される角膜移植による拒絶反応を避けることができる。



チタンメッシュプレート: (株)ネクスト21(H20~22年度に約3億3千5百万円をユニット人工骨開発のために提供され、人工骨の補強を目的としたチタンメッシュプレートを並行して開発)が平成24年12月に国内で承認申請。平成25年10月に承認取得。骨欠損部に本プレートを入れることにより、欠損部の補強が可能となる。この形状により、皺がよらない形での曲げ加工が可能である。



薬剤溶出ステント: (株)日本ステントテクノロジー(H19~21年度に約2億2千万円を提供)が開発を行い、平成25年2月に国内で治験において患者に投与された。患者に投与された後、アルガトロバンが溶出することにより、投与部位の炎症が抑えられ、再狭窄がおこりにくくなることが期待される。なお、実用化研究支援事業の対象ではないが、薬剤溶出加工を行っていないステントについては、欧州において承認取得済みであり、販売されている。

実用化研究支援事業によるこれまでの主な成果

カスタムメイド人工骨：(株)ネクスト21(平成18年度～20年度に約3億円を提供)が開発を行い、3Dインクジェットプリンターを用いて、CT画像から人工骨を作成し、先天異常、骨腫瘍摘出後の顔面再生を目的とし、約20症例の治験を実施した。平成26年3月に国内承認申請された。

人工骨を埋めた部位→手術前

→手術後12か月



人工骨を埋めた部位→手術前

→手術後6か月



J Artif Organs (2009) 12:200–205から一部改変

承継事業(旧出融資事業)

- ◆ 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(旧医薬品機構)が実施していた医薬品開発に向けた出融資事業(※)を医薬基盤研究所が承継事業として引き継ぎ、出資法人の成果管理及び貸付金回収を行っている。
- 現在存続1法人において、成果を引き継いだ国内企業において製品化に向けた開発が行われている。
※民間における医薬品・医療機器の研究開発を促進するため、旧医薬品機構において昭和62年度から平成15年度まで出融資事業を実施しており、医薬品医療機器総合機構経由で平成17年度から医薬基盤研究所が事業に係る株式及び債権を引き継いだ。
- 平成25年度末で254億1百万円の繰越欠損金が計上されている。
- 繰越欠損金に関する計画策定委員会において、法附則第13条に基づき規定された出資事業の終了期限である平成35年度末までに、繰越欠損金の最大限の減少に向けた継続性のある指導・助言を行う計画が策定された。
- 繰越欠損金が経年でどの程度解消しつつあるか明らかにするため、繰越欠損金残高と各年度の解消額である当期総利益、当期総利益の要因となった売上納付額等の経年推移の状況を明らかにした。

＜存続法人の現状＞

(1) 出資事業

2以上の企業により設立された15の研究開発法人に対して出資した。
(論文発表数608、特許出願件数833)
15の研究開発法人は出資期間終了後、成果管理会社に移行。
すでに14の成果管理会社が精算済み。

会社名(出資期間)	研究目的	現状
(株)ディハック研究所 (H7.3～H16.3)	遺伝子治療製剤の研究	遺伝子治療用ベクター(センダイウイルスベクター他)の開発に成功。その後、導出先において、遺伝子治療用ベクターを用いて、以下の疾患に対する治療製剤が開発中。 ・重症虚血肢治療製剤 ・網膜色素変成症治療製剤 ・ガン細胞特異的融解ベクター ・緑内障治療製剤 ・エイズワクチン ・結核ワクチン この他、iPS細胞作成キットが平成23年5月より販売されている。

評価の 視点

- ・出資法人に対し、事業状況等についての報告を求め、欠損金の減少に向けた検討を行うとともに、収益最大化のための指導を行っているか。
- ・期待される収益が管理コストを上回る可能性がないと判断された場合は、速やかに出資法人の解散整理等の措置が講じられているか。

①収益最大化のための指導の実施

・事業報告書、事業計画書、研究成果報告書、財務諸表等の資料を当所で内容確認を行うとともに、出資法人の株主総会への出席等、様々な機会を捉え、現況の確認及び収益最大化のための指導・助言を行った。

②外部有識者である成果管理委員による面接評価を行い、製品化に向けた開発の進行状況を踏まえ、収益最大化のための指導・助言を行った。

③繰越欠損金の減少に関する検討

成果管理委員の意見も踏まえ、出資法人が将来的に管理コストを上回る収益を上げる可能性がないと判断される場合は、速やかに解散整理等の措置を講ずることとしており。平成25年度は、1社の存続を決定した。

(2) 融資事業

主として応用段階からの研究開発を対象とし、我が国の保健医療上の重要課題を克服できるような具体的な成果につながることを期待される試験研究経費について、昭和63年から平成15年にかけて、32件融資した。

これまでに計画通り返済がなされ、平成25年9月で貸付金の回収を終了した。

融資事業による最近の成果例

- ・自家植皮のための患皮面積が確保できない重篤な広範囲熱傷の治療用の**自家培養表皮**について承認取得(融資期間平成11年度-平成15年度、承認取得平成19年)
- ・**植込み型補助人工心臓**について承認取得(融資期間平成11年度-平成15年度、承認取得平成22年)

評価の 視点

貸付金の回収について、関係規定に基づき計画的かつ確実に進められているか。

融資事業に係る貸付金の回収を計画的、かつ確実に進めた。

承継事業によるこれまでの主な成果



iPS細胞作成キット: 株式会社ディナベック研究所 (H7～H15年度に旧機構が総額53億円を出資) の特許実施許諾を受けた導出先において、H23年5月より発売。センダイウイルスベクターを用いて山中4因子を細胞のDNAに挿入することにより、少量(血液であれば1滴)で確実にiPS細胞を作成することが可能である。



自家培養表皮「ジェイス」: (株)ジャパントissueエンジニアリング (平成11年2月～平成16年1月に旧機構が9億6700万円を融資) が国内で唯一の再生医療分野での薬事承認を取得 (平成19年10月)

火傷を負った患者に残る健康な皮膚組織を医療機関で採取し、同社内で培養を行ったもの。

融資の償還期限は平成25年9月まで。

その他の成果について

革新的医療機器等開発事業の進捗管理事業について

事業の概要

- 東日本大震災からの復興支援を目的とした平成23年度厚生労働省第三次補正予算により、岩手県、宮城県及び福島県に対して、東北地方の強みを活かした革新的な医療機器の創出を通じた企業誘致及び雇用創出のための「革新的医療機器創出促進等臨時特例交付金」が交付され、岩手医科大学、東北大学及び福島県立医科大学により医療機器等開発事業が行われている。
- 医薬基盤研究所では、平成24年度より、岩手県及び宮城県から「革新的医療機器開発事業の進捗管理事業」を受託し、職員及びプログラムオフィサー(PO)による大学、共同開発企業等の現地調査を実施し、開発に関するアドバイスの実施や医薬品医療機器総合機構(PMDA)相談における資料作成等の支援等を実施している。

平成25年度の実績

- 職員及びPOによる現地調査(随時)
- 医療機器開発セミナー(平成26年2月岩手、宮城において開催)
- 事業成果を周知するためのシンポジウム(平成25年12月盛岡において合同開催)
- 評価会議(平成25年2月岩手、宮城において開催)

1. 数値目標(平成25年度)の達成度

(1) アカデミア等が保有する創薬シーズの目利き評価を実施

大学等への事業説明会を38件実施するとともに、コーディネーターの大学等への訪問や早期・探索的臨床試験拠点等との連携構築を行いました。創薬ナビ(相談事業)等も通じて、効果的な創薬シーズの情報収集を行い、医薬品としての実用化の可能性の高い基礎研究の成果(創薬シーズ)について目利き評価・相談を135件行いました。

(2) 実用化の可能性が高い創薬シーズの選定・支援を開始

医薬品としての実用化の可能性が高い創薬シーズ4件について創薬支援ネットワークによる支援を開始しました。すでに支援テーマとして決定している創薬シーズについて順次、支援を開始する予定であり、目標を確実に達成する見込みです。

(中期目標期間最終年度(平成26年度)までに「20件以上」)

2. 平成25年度の活動実績

(1) 創薬支援体制の整備

○ 医薬品開発の専門家等を採用

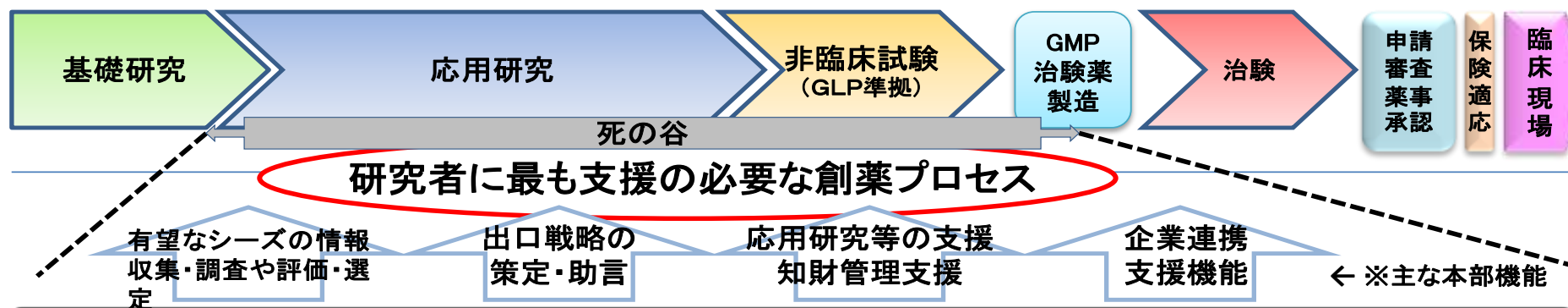
製薬企業等で医薬品の研究開発に係る経験を積んだ専門人材等26名をコーディネーター等として採用し、医薬品としての実用化の可能性の高い創薬シーズの評価基準を策定するなど、有望シーズの情報収集、評価・選定を行うための体制を整備しました。

○ 創薬支援ネットワークの連携体制を整備

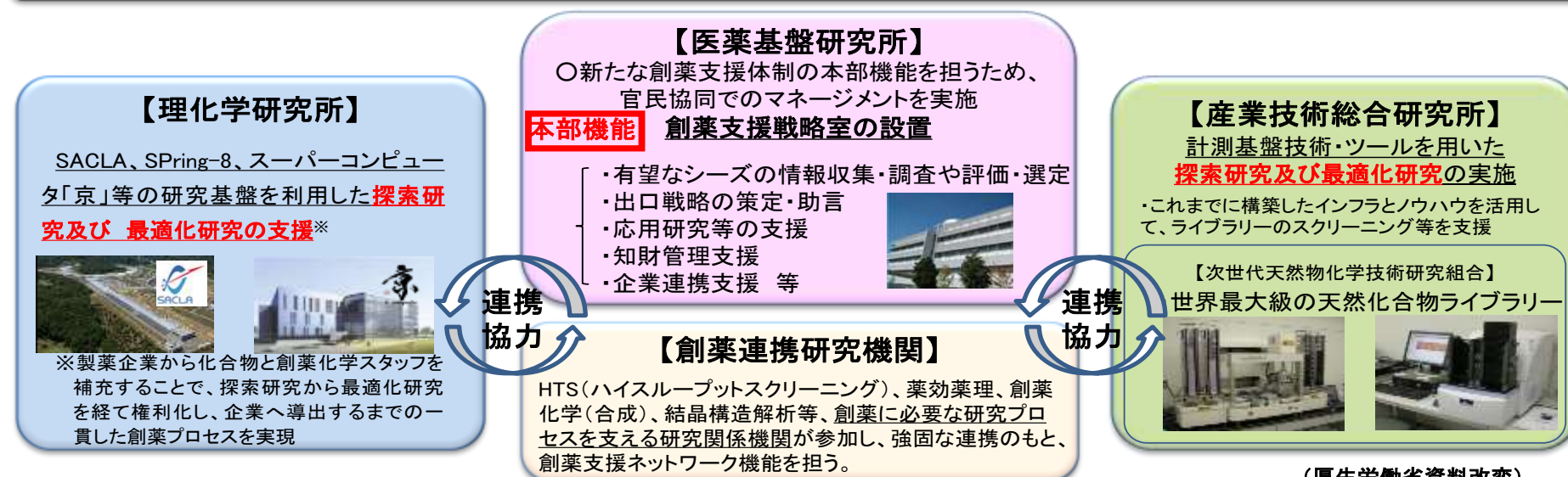
創薬シーズの支援内容を審議・承認する会議体として、理化学研究所、産業技術総合研究所とともに「創薬支援ネットワーク運営会議」を設置し、支援内容の決定等を効果的かつ公正に実施するシステムを構築し、創薬支援ネットワークの連携体制を整備しました。

創薬支援ネットワークの概要

大学等の優れた基礎研究の成果を確実に医薬品の実用化につなげるため、医薬基盤研究所が中心となって本部機能を担い、理研や産総研、大学等の創薬研究機能をもつ関係機関及び関係府省で構成する「創薬支援ネットワーク」を構築し、応用研究～非臨床試験に対して、がん等の8つの重点領域における有望なシーズを中心に切れ目のない実用化支援を行い、治験への導出等を図る。



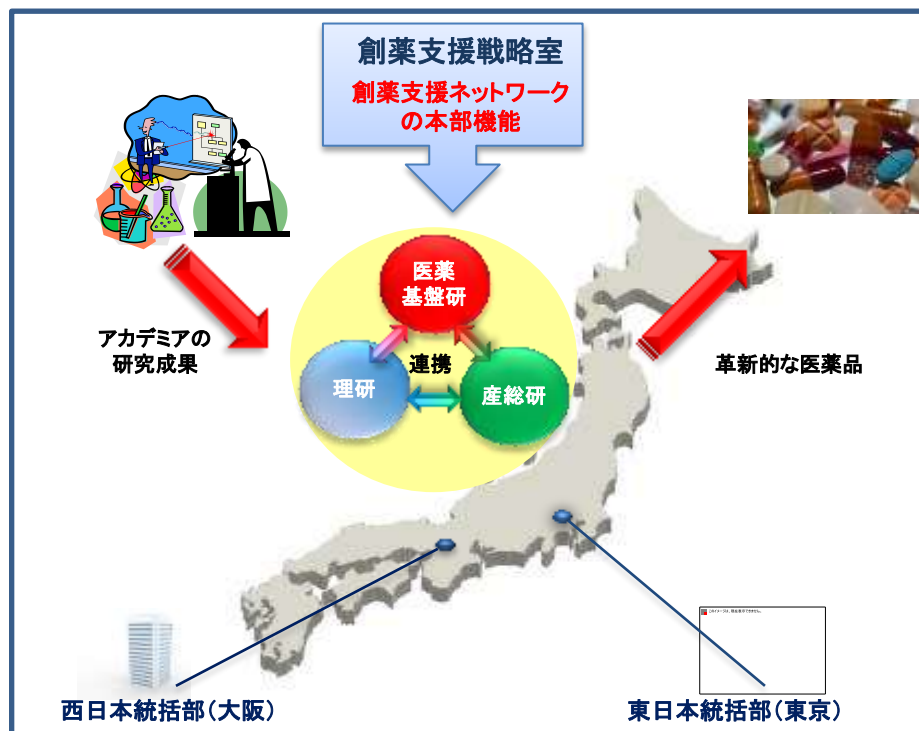
◇ オールジャパンでの創薬支援体制の構築 ◇



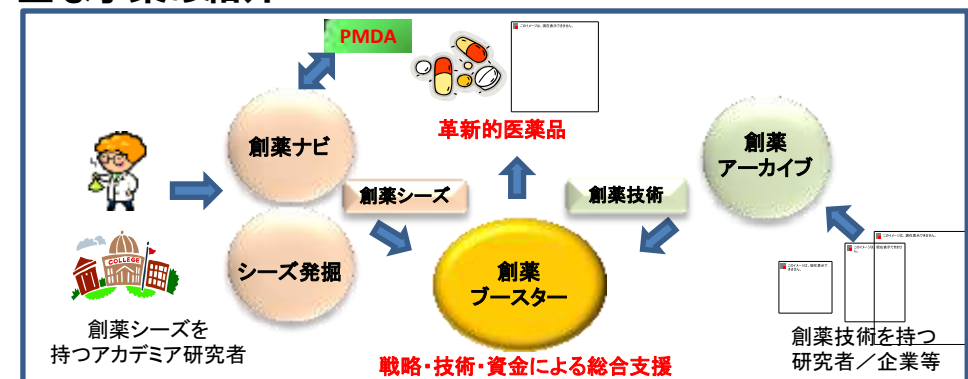
創薬支援戦略室の概要

我が国の大学や公的研究機関等で生み出された優れた研究成果を医薬品として実用化するために、理化学研究所、産業技術総合研究所、医薬基盤研究所が中心となって、オールジャパンの創薬支援体制「創薬支援ネットワーク」が構築された。

創薬支援戦略室は、「創薬支援ネットワーク」の本部機能を担う。創薬支援戦略室のミッションは、創薬支援ネットワークが支援の対象とするシーズの選定、技術支援の調整、製薬企業への導出等の出口戦略の策定など、探索研究から前臨床試験までの応用研究のステージを中心に、実用化を目指したシームレスな支援を行う。



主な事業の紹介



創薬シーズ発掘（革新的医薬品につながる有望シーズ情報収集）

専任コーディネーターが、様々な情報媒体を通して、我が国の大学や公的研究機関等で生み出された優れた研究成果に関する情報を収集・分析し、実用化の可能性の高い創薬シーズを発掘する。

創薬ブースター（創薬支援ネットワークによる創薬総合支援）

有望シーズを対象に、医薬基盤研究所、理化学研究所、産業技術総合研究所等の創薬支援ネットワーク構成機関が保有する創薬技術や設備等を活用し、スクリーニング、最適化研究、非臨床試験等を、研究戦略・技術・資金の全ての面でアカデミア発創薬を切れ目なく支援する。

創薬ナビ（創薬エキスパートによる助言・相談）

豊富な創薬経験を有する創薬支援戦略室コーディネーターがアカデミア研究者等からの創薬に関する様々な相談に応じる。

PMDAとの連携覚書を締結し、協力して質の高い相談を目指す。実用化の可能性の高い事業については、技術支援等へ展開する。

創薬アーカイブ（先駆的創薬技術情報の登録・集約）

産学官が保有する創薬技術情報を集約するとともに、アカデミア研究者が必要とする情報を提供する。集約した創薬技術は、有望な創薬シーズとのマッチングを行い、創薬シーズの実用化支援に活用する。

数値
目標

アカデミア等が保有する優れた創薬シーズについて、コーディネーターが中心となって、研究者等からの創薬に関する相談や大学等への訪問を通じ積極的に情報収集を行い、支援を行う創薬シーズを中期目標期間最終年度までに20件以上選定し、支援を開始する。

平成25年5月から、製薬企業等で医薬品の研究開発に係る経験を積んだ専門人材の採用を開始するとともに、並行して中期目標に向けてシーズ情報収集・発掘、相談事業（創薬ナビ）、技術登録活用事業（創薬アーカイブ）および創薬総合支援事業（創薬ブースター）を開始しました。

また、大学等への事業説明会を戦略的に展開して創薬シーズの積極的な情報収集を行うとともに、効率的な創薬シーズの情報収集を目的とした大学等との連携の仕組みを構築しました。

<活動実績>

- ① 大学等への事業説明会38件
- ② 創薬シーズの目利き評価・相談実施135件
- ③ 創薬支援ネットワークによる技術支援開始4件

創薬支援戦略室の事業実績

創薬ブースター(創薬総合支援事業)

KPI項目※1	活動実績
相談・シーズ評価	135件
有望シーズへの創薬支援	4件※2
企業への導出(ライセンスアウト)	0件

※1 各省連携プロジェクト「医薬品創出の基盤強化に向けて」

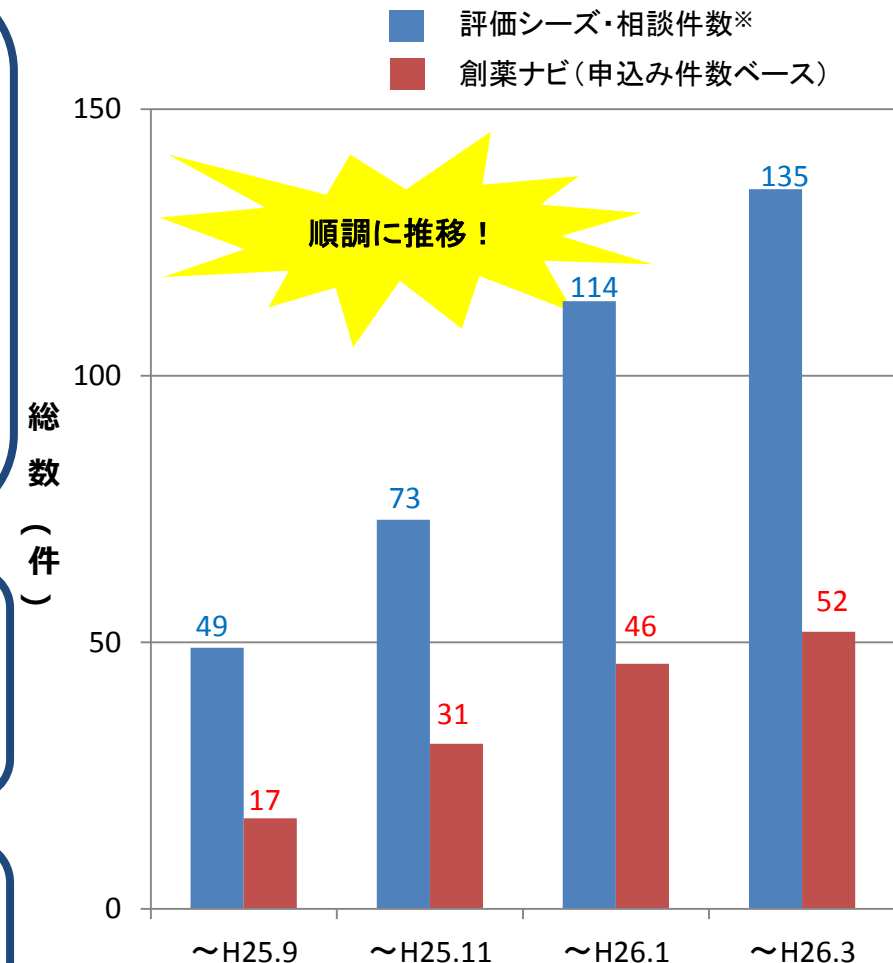
※2 理化学研究所において技術支援を開始

創薬ナビ(相談事業)

申込 (平成25年6月18日開始)	52件
----------------------	-----

創薬アーカイブ(創薬技術登録・活用事業)

登録 (平成25年7月31日開始)	17件
----------------------	-----

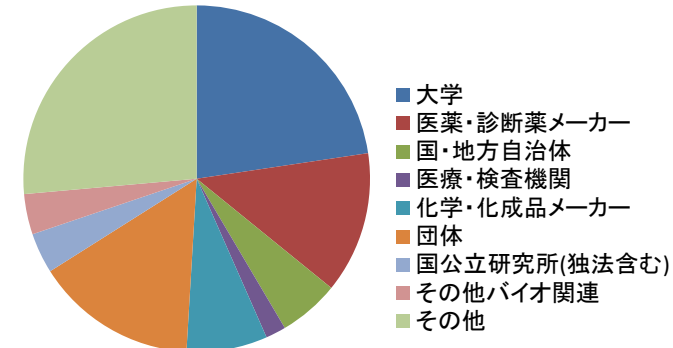


※評価シーズとは、情報収集を行った創薬シーズのうち、実用化の可能性(医薬品としてのポテンシャル)について、独自の基準に基づき評価を行ったもの。創薬ナビに申込みのあったもののうち、相談を実施したもの等を含む。

創薬支援戦略室の広報活動



医薬基盤研究所ホームページ (<http://www.nibio.go.jp/index.html>)



創薬支援戦略室のホームページを作成し、各種事業の実施要領を掲載するなど事業内容の周知に努めました。

平成26年1月にシンポジウムを開催し、創薬支援戦略室の事業に関して講演等を行い、100名を超える参加がありました。



事業紹介パンフレット



事業紹介ポスター



大学、公的研究機関等において38件の事業説明会を実施し、創薬支援戦略室の事業紹介等を行いました。

創薬支援戦略室の事業内容の理解を助ける資料として、事業紹介パンフレットを作成し、大学等での事業紹介の際に、配布しました。

評価の
視点

国内の創業シーズについて、相談等を通じ適切に情報収集がなされているか。

製薬企業等で医薬品の研究開発に係る経験を積んだ専門人材26名をコーディネーター等として採用しました。

コーディネーターを中心として、国内の創業シーズについて、相談や大学等との組織連携等※を通じ適切かつ効果的に情報収集体制を構築し、135件の目利き評価・相談を行いました。

※厚生労働省や文部科学省が整備を行っている臨床研究中核病院、早期・探索的臨床試験拠点や橋渡し加速ネットワークプログラム、国立高度専門医療センター等を中心とした組織連携構築を進めています。

評価の
視点

創業支援を行う有望シーズについて、適正な評価体制が構築されているか。

支援を行う創業シーズの選定にあたって必要な創業ナビおよび創業ブースターの実施要項を作成しました。

評価手順および評価基準を定めるとともに、研究開発計画書のフォーマットを整備しました。

創業支援戦略室が選定した創業シーズの支援内容・計画を承認する「創業支援ネットワーク運営会議」を設置するなど、適正な評価体制を確立しました。

支援シーズ・支援内容の決定等に係るスキーム

競争的資金を中心とした従来の創薬支援とは異なるスキームの構築

支援シーズ及び研究開発計画(支援内容)を提示

研究会議
 <理研・産総研・医薬基盤研>

※シーズ評価会議後、3～4カ月以内に終了

・三独法の担当者が研究計画案の是非等を検討



創薬支援ネットワーク運営会議

※年4回開催予定



・支援シーズ/研究開発計画の承認、研究開発計画の進捗管理等を実施

研究開発計画案の提示

プロジェクトチーム

・PMであるコーディネーターが中心となって、PI等と協力して研究開発計画案を策定

※CD会議後、2～3カ月以内に研究開発計画書案の作成



シーズ評価会議

※検討開始後1～1.5カ月以内に終了



・様々な方法で収集した創薬シーズを評価し、支援シーズを決定

PM: プロジェクトマネージャー。
 創薬支援戦略室でプロジェクトを担当するコーディネーターのこと。

PI: プリンシパルインベスティゲーター。
 シーズ保有者である大学等の研究者のこと。

評価の
視点

選定した有望シーズに対し、研究の進捗管理等、適切なフォローアップが行われ、研究の早期実用化に向けた指導・助言が行われているか。また、出口戦略の策定の支援が適切に行われているか。

シーズ保有者に対し、主として選定シーズの応用研究から非臨床試験を中心にマネジメントや技術面を含めた指導・助言を行いました。

導出先となる製薬企業等のニーズとのミスマッチを避けるために、製薬企業ライセンス担当者等との意見交換を積極的に行う等により製薬企業の重点開発領域等やニーズの情報収集を行いました。

(産官連携による出口戦略)

国内の創薬シーズを大規模に情報収集し製薬企業に情報提供しているDSANJ (Drug Seeds Alliance Network Japan) との連携協力に向けた検討を開始しました。

出口戦略の一環として、産学連携による全国的な取組であるDSANJ (主催: 大阪商工会議所) と連携することで、創薬シーズに対し製薬企業等が効率的にアクセスできる環境を整備し、産官学による革新的な医薬品創出に向けた仕組みを構築する予定です。

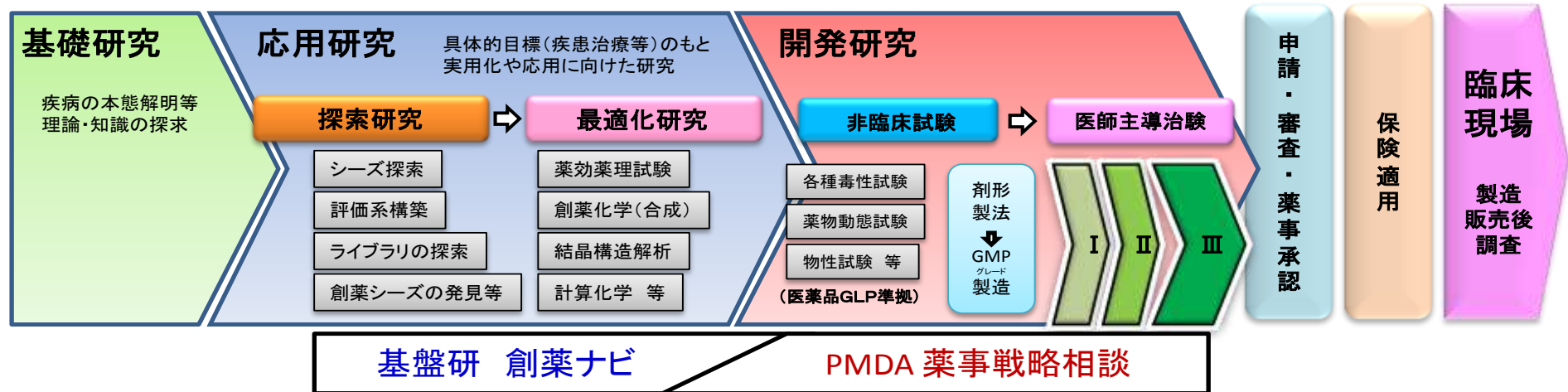
(官官連携による出口戦略)

独立行政法人医薬品医療機器総合機構と相談事業に係る協力に関する覚書を締結しました。

相談者(シーズ保有者)が希望する場合、相談内容等を医薬品医療機器総合機構と共有し、承認申請時に論点になる問題など、出口の観点から相談内容の問題解決に向けて、応用研究段階から臨床試験までを切れ目なく支援することで、相談者の創薬シーズの実用化に向けた取組に双方が協力することとしました。

双方協力によるシナジー効果により、オールジャパンでの革新的な医薬品の創出に努めます。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構との連携



1. 基礎・応用研究戦略の策定・助言

基礎～応用研究段階にある創薬シーズの実用化に向けた研究戦略の策定を支援するとともに、科学的側面から助言を行う。

2. 有望シーズの収集・評価・選定

創薬シーズ及び支援技術の情報を収集・評価し、アーカイブ化して、実用化に有望なシーズを選定する。

3. 共同研究機関・試験実施機関の紹介

実用化の見込まれる創薬シーズに対し、実用化への課題を解決するために、創薬技術支援アーカイブから、大学、研究所等の共同研究機関やGMP製造やGLP試験等を行う機関(CRO,CMO)を選定し、紹介する。

4. 応用研究・開発研究の支援

理研・産総研・基盤研を中心としたオールジャパンによる創薬支援体制(創薬支援ネットワーク)により、応用研究・開発研究への助言・技術支援等を行う。

5. 企業(製薬企業)への導出・提携・ライセンスアウト支援

得られた研究成果の知財管理を支援するとともに、後期開発を担当する適切な企業への導出支援を行う

1. 開発ロードマップの作成

将来の薬事承認を目指し、承認申請までに必要な試験の種類や内容を同定し、開発全体のロードマップ作成を支援する。

2. 品質に関する助言

開発品目の品質を担保するために必要な規格設定、試験方法等に関する助言やGMP等への対応に関する助言を行う。

3. 非臨床試験に関する助言

承認申請に必要な毒性試験、薬理試験等の試験方法等に関する助言を行う。

4. 臨床試験に関する助言

承認申請に必要な臨床試験のプロトコルあるいは試験の実施方法に関する助言やGCPへの対応に関する助言を行う。

評価の
視点

独立行政法人理化学研究所、独立行政法人産業技術総合研究所等の創薬関連研究機関との連携体制を適切に構築し、これらの機関による技術的支援のための調整が適切に行われているか。また、CRO(医薬品開発業務受託機関)やCMO(医薬品製造業務受託機関)等の紹介・委託等の支援が適切に行われているか。

理化学研究所、産業技術総合研究所との連携体制の適切な構築とオールジャパンでの創薬支援のより良い枠組み構築に向けて定例会を設置して定期的に三研究所間で意見交換を行いました。

創薬関連研究機関による応用研究から非臨床試験を中心とした技術的支援のための調整を適切に行うとともに、創薬支援戦略室が選定した創薬シーズ4件について理化学研究所において技術支援を開始しました。

また、研究者(シーズ保有者)に対して、情報収集したCRO(医薬品開発業務受託機関)やCMO(医薬品製造業務受託機関)の紹介等を行いました。

評価の
視点

選定した有望シーズに対し、研究を推進する上で必要な知財支援が適切に行われているか。

秘密保持契約書、共同研究契約書等の整備を通じて、大学等とアカデミア創薬における知財管理の脆弱性を克服する仕組みを構築しました。また、創薬シーズに対して先行技術調査等を実施し、適切な知財評価を行いました。

評価の
視点

選定した有望シーズに対し、研究を推進する上で必要な企業連携支援が適切に行われているか。

製薬企業等への円滑な導出による早期の実用化を図るため、製薬企業等の重点開発領域等やニーズの情報収集を行うとともに、日本製薬工業協会研究委員会等との意見交換を行いました。

Part 4

業務運営の効率化、財務内容の改善、 その他業務運営に関する重要事項

1. 機動的かつ効率的な業務運営
2. 業務運営の効率化に伴う経費節減等
3. 財務内容の改善
4. その他業務運営に関する重要事項
 - (1) 人事に関する事項
 - (2) セキュリティの確保
 - (3) 施設及び設備に関する事項

1. 機動的かつ効率的な業務運営

自己評価 A

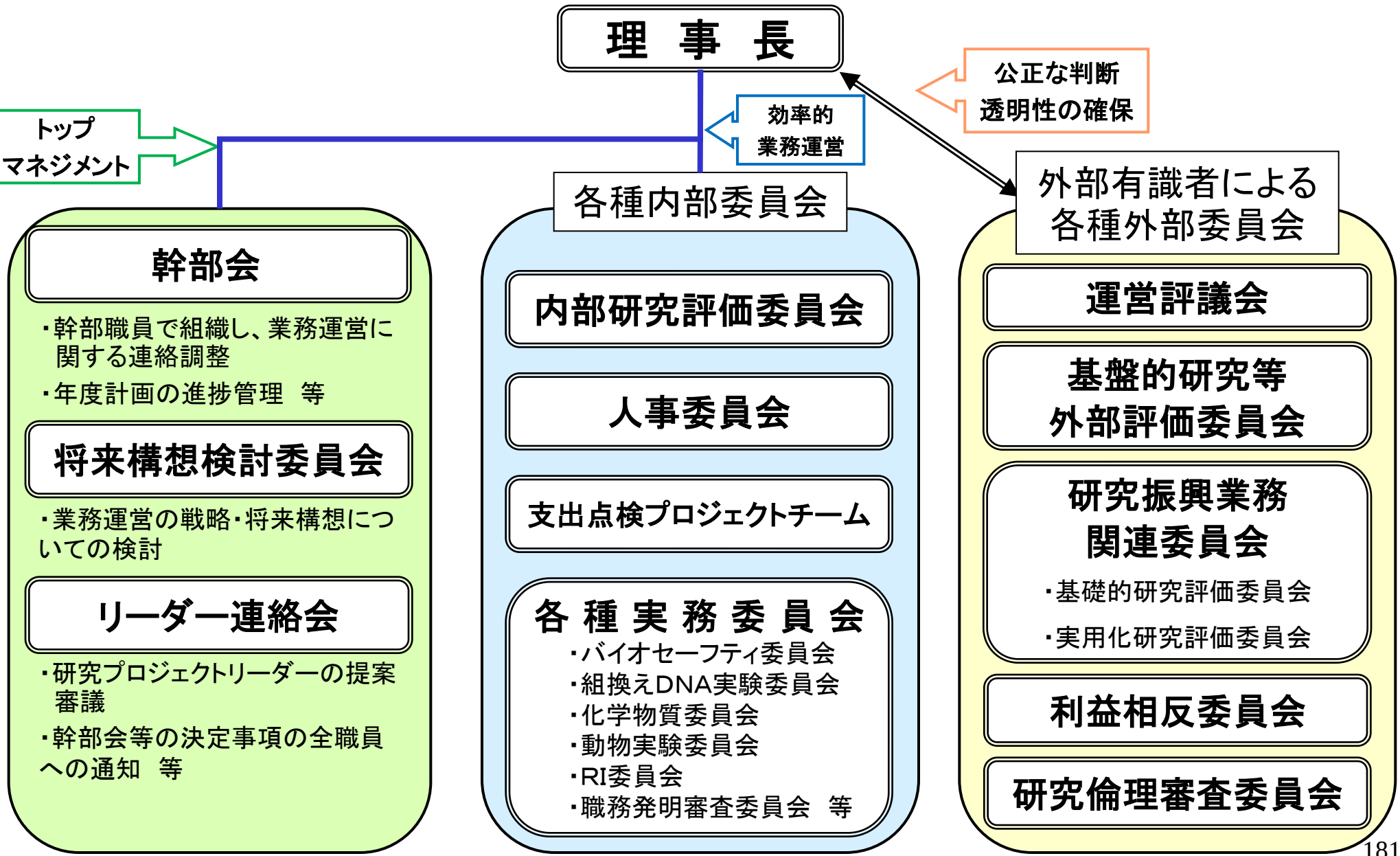
評価の 視点

- ・理事長の経営判断が迅速に反映される組織体制の構築
- ・弾力的な人事配置、柔軟かつ効率的な組織形態の維持、業務の進捗状況の適切な管理
- ・国家公務員の再就職ポストの廃止
- ・内部統制に係る取組
- ・生命倫理・安全面に配慮した研究実施への支援
- ・中期計画及び業務計画のフォローアップ
- ・業務改善のための役職員のイニシアティブの把握・分析、評価

①業務運営体制の強化、トップマネジメント

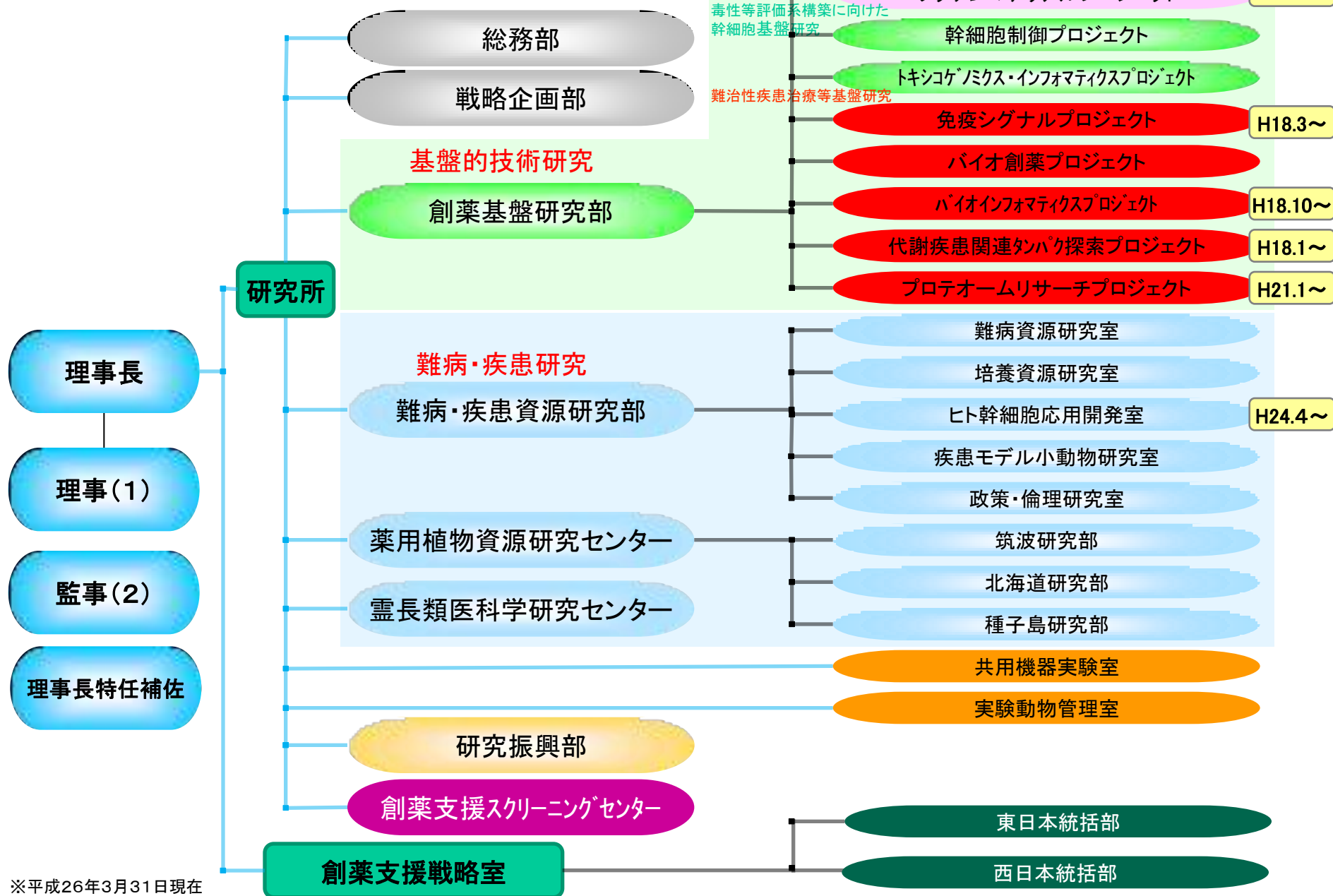
- (1)「幹部会」(毎月)、「リーダー連絡会」(年9回)の開催
- (2)プロジェクトチーム制による機動的な研究体制
- (3)内部統制、ガバナンスの強化

医薬基盤研究所における業務運営体制



1. ①業務運営体制の強化、トップマネジメント

(3)プロジェクトチーム制による機動的な研究体制



1. ①業務運営体制の強化、トップマネジメント (4)内部統制、ガバナンスの強化

評価の
視点

内部統制(業務の有効性・効率性、法令等の遵守、資産の保全、財務報告等の信頼性)に係る取組についての評価の実施

コンプライアンス委員会及び関係者の連携によるコンプライアンス推進

コンプライアンス体制

監事
●定期監査
●臨時監査



内部監査チーム

- 業務プロセスの確認
- 統一的な規程やマニュアル等の確認
- 業務運営全般についての監査

連携

理事長
(最高責任者)



意見

外部監査人
●会計監査

指導・助言
相談

コンプライアンス委員会
(委員会の任務)
●基本方針、計画及び体制の策定
●関係規程、マニュアル等の策定
●体制の構築及びその推進等

相談・通報窓口(総務部総務課)

コンプライアンスに関する啓発(研修の実施)

- ・研究に従事する職員を対象に研究者倫理に関する研修を実施
【研修内容】 研究の信頼性と公正性の確保 等

数値
目標

【一般管理費(人件費を除く。)]

- ・中期目標期間終了時までに平成22年度と比較して15%程度削減

【事業費(競争的資金を除く。)]

- ・中期目標期間終了時までに平成22年度と比較して6.2%程度削減

【人件費(総人件費改革)]

- ・平成22年度実績で平成17年度と比較して、5%以上削減
- ・平成23年度以降も毎年度1%以上削減

評価の
視点

【給与水準]

- ・国家公務員と比較して適正な給与水準の設定
- ・ラスパイレス指数の検証

- ①中期目標期間を見通した経費節減
平成25年度予算に対して決算実績は、
一般管理費101.4%、事業費99.1%

【経費節減策]

- ・複数年契約による契約金額の削減
- ・一般競争入札の拡大等による調達コスト削減

- ②人件費の抑制(総人件費改革の取組、適正な給与水準)

- ③無駄な支出削減のための取組

- ・職員の意識改革(人事評価への反映、「アイデアボックス」の設置)
- ・理事長を長とする「支出点検プロジェクトチーム」による組織的な削減の取組

2. ①中期目標期間を見通した経費節減(1)

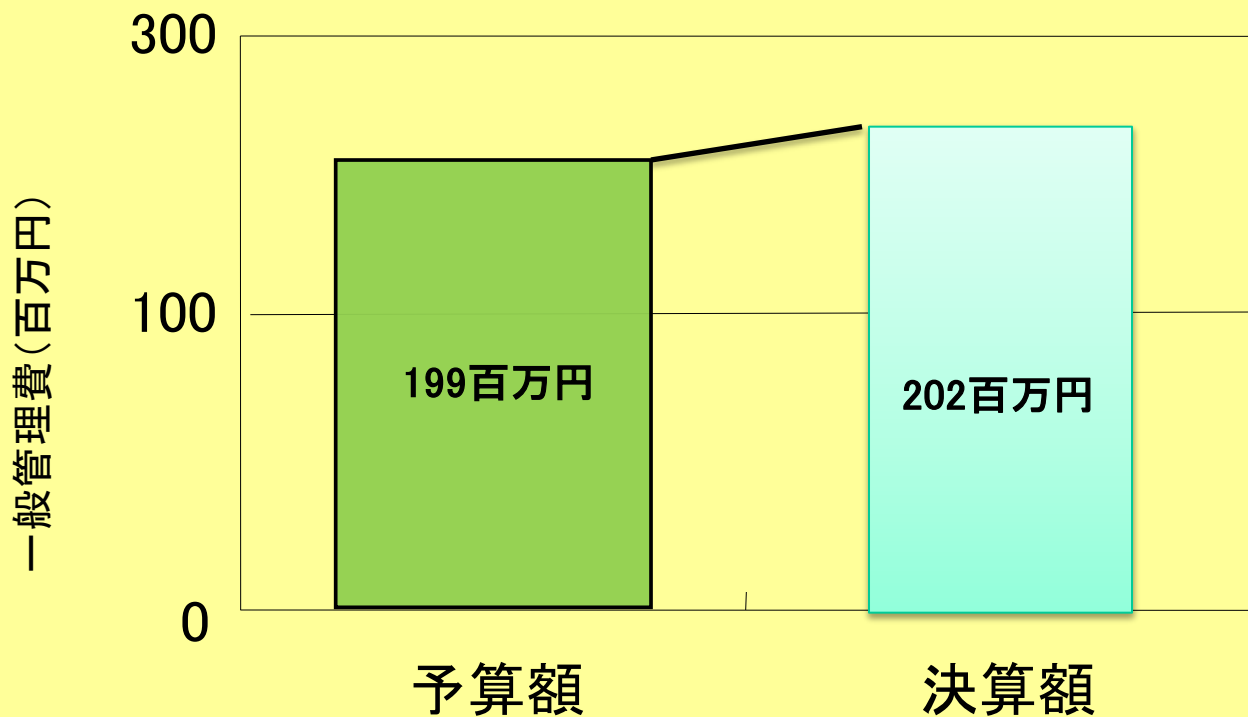
数値目標

22年度予算額にかかる一般管理費について26年度までに**15%**削減する。

一般管理費

平成22年度予算を基準に一定割合(3.99%)を削減し各年度予算を策定。

一般管理費における25年度の予算額及び決算額の比較



決算額は予算額に比べ101.4%となり、1.4%増

2. ①中期目標期間を見通した経費節減(2)

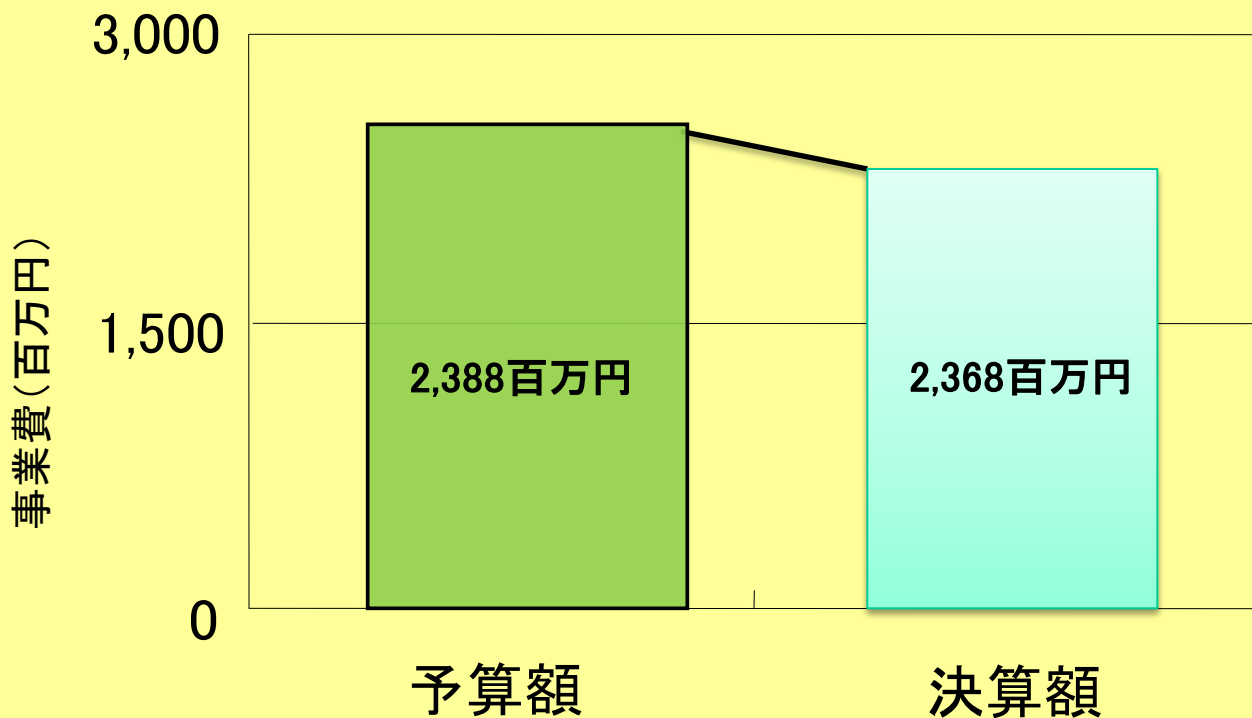
数値目標

22年度予算額にかかる事業費(競争的資金を除く)について26年度までに**6.2%**削減する。

事業費

平成22年度予算を基準に一定割合(1.59%)を削減し各年度予算を策定(新規要求を除く)。

業務費における25年度予算額及び決算額の比較



決算額は予算額に比べ99.1%となり0.9%削減

2. ②人件費の抑制(1)総人件費改革への取組

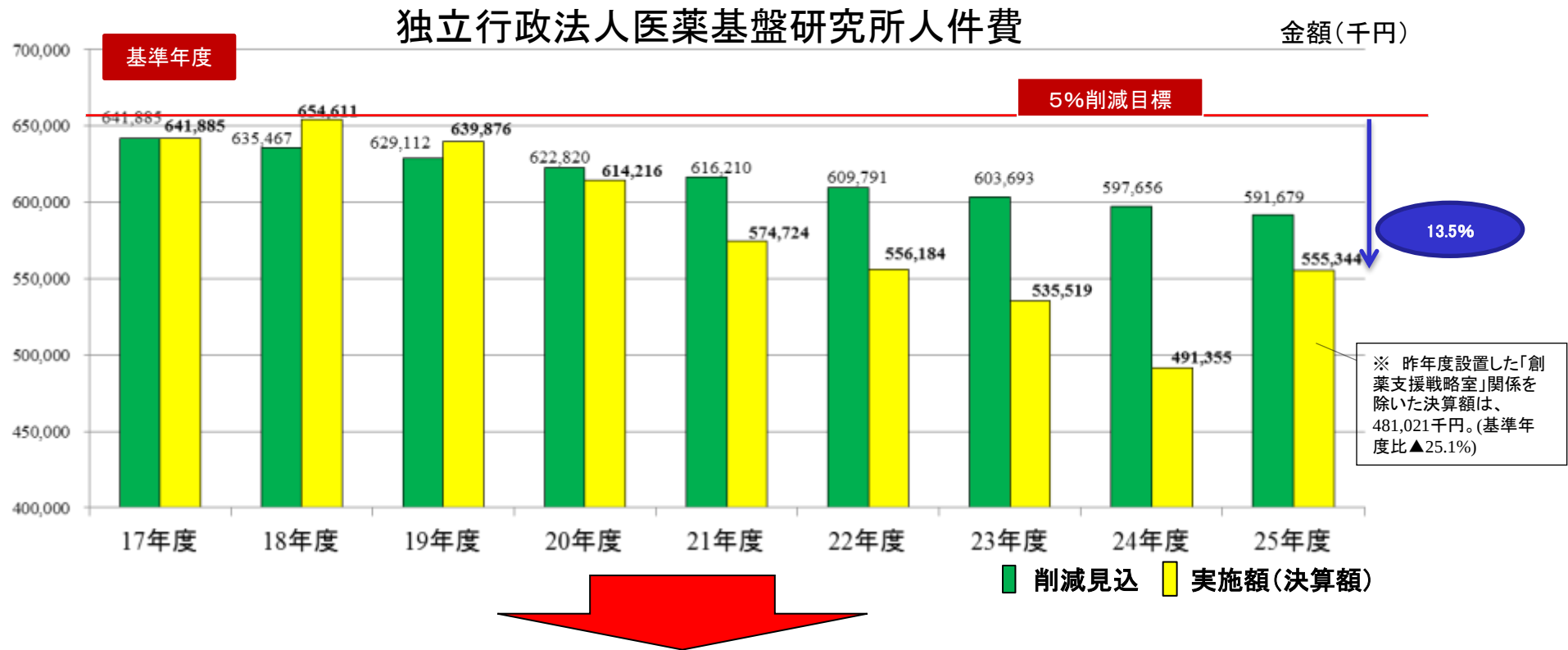
数値
目標

平成17年度基準額と比較して平成22年度実績において5%以上の削減

<平成25年度実績>
支給総額は基準年度と比較して**13.5%の減少**

平成17年度決算額(641,885千円)
↓ 86,541千円
平成25年度決算額(555,344千円)

減少



平成25年度においても引き続き削減を達成

国家公務員の給与の改定及び臨時特例に関する法律に基づく国家公務員の給与見直しに関連した減額措置を実施

*「総人件費改革」とは、「行政改革の重要方針」(平成17年12月24日閣議決定)に基づく総人件費改革の取組を踏まえた人件費の削減額

*「支給総額」とは、常勤役職員に支給された報酬、給与、賞与、その他の手当額の合計(総人件費改革の対象経費)

2. ②人件費の抑制(2)適正な給与水準

評価の
視点

①国家公務員と比較して適正な給与水準の設定 ②ラスパイレス指数の検証

給与水準<平成25年度実績>

当研究所の研究職員及び事務職員の平均給与を、①国家公務員、②他法人をそれぞれ100として比較すると、

①対国家公務員(行政職(一))	111.3	(研究職)	95.1
②対他法人(事務・技術職員)	107.3	(研究職)	95.8

☆国家公務員と同一の給与体系(適正な給与水準)

- ・事務職員は、国からの出向者であり、給与水準も国と同一の体系
 - ・各職員への支給額は国に在籍していたときと基本的に同じ
 - ・国の給与改正に連動した給与水準の見直しを実施
 - ・法人独自の手当もなく、ラスパイレス指数が目指している目的は達成済
- * 行政職6級相当以上の管理職を除いた職員に係るラスパイレス指数は98.7

対国家公務員で
数値が上回る
要因
(事務職員)

人件費の効率化

- ・定型的業務については、非常勤職員・派遣職員等を活用し人件費を抑制
- ・非常勤職員等はラスパイレス指数の対象外管理職の割合が高くなり、ラスパイレス指数が上昇

職務の専門性(医学・薬学分野等)

- ・国家公務員と比較して高い学歴の職員が多い

職員が受けている地域手当の支給割合が高いこと

ラスパイレス指数の変動が大

事務職員30人の少人数体制

- ・指数の算出根拠である法人給与等実態調査数は少数(20人)
- ・非常勤職員の活用により、管理職の割合が多くなる。

→人事異動にともなう対象者の変更による指数の変動が大

給与改正に準じた見直し
を引き続き実施、
適正な水準を維持

* 行政職俸給表(一)139,545人(「平成25年8月 国家公務員給与の概要」)

3. 財務内容の改善

4. その他業務運営に関する重要事項

①財務内容の改善

②その他業務運営に関する重要事項

(1)人事に関する事項

(2)セキュリティの確保

(3)施設及び設備に関する事項

一般管理費・事業費の節減目標の達成状況

一般管理費

事業費
(競争的資金を除く)

数値
目標

22年度予算額にかかる一般管理費について
26年度までに**15%**削減する。

数値
目標

22年度予算額にかかる事業費(競争的資金を
除く)について26年度までに**6.2%**削減する。

22年度予算

26年度計画

25年度予算

25年度決算

△15.0%

1.4%

224百万円

191百万円

199百万円

202百万円

22年度予算

26年度計画

25年度予算

25年度決算

△6.2%

△0.9%

2,523百万円

2,367百万円

2,388百万円

2,368百万円

22年度予算額にかかる
一般管理費について
26年度までに**15%**削減する。

22年度予算額にかかる
事業費(競争的資金を除く)について
26年度までに**6.2%**削減する。

競争的研究資金、受託研究費、共同研究費等の獲得状況は、以下のとおり

評価の 視点

競争的研究資金、受託研究等の獲得に向けた取組みを積極的に行うことにより、自己収入の確保が適切に行われているか。

区 分	平成21年度		平成22年度		平成23年度		平成24年度		平成25年度	
	件数	金額(千円)	件数	金額(千円)	件数	金額(千円)	件数	金額(千円)	件数	金額(千円)
厚生労働科学研究費補助金	51	1,137,991	48	1,345,572	43	1,192,365	47	1,279,792	52	1,045,789
うち主任研究者分	18	1,058,941	17	1,286,672	17	1,159,555	19	1,213,930	19	987,739
文部科学研究費補助金	43	102,571	54	98,727	54	110,317	48	121,851	46	124,559
うち主任研究者分	26	96,351	35	93,562	38	99,586	38	113,271	35	116,239
共同研究費	24	361,239	28	333,282	29	327,205	37	269,405	37	246,247
産業技術研究助成事業費	1	17,030	1	15,600	1	5,330	0	0	0	0
精神神経疾患研究委託費	1	2,000	0	0	0	0	0	0	0	0
ヒューマンサイエンス振興財団受託研究費	3	49,999	3	39,700	3	36,000	6	78,000	3	49,000
その他受託研究費	8	186,073	13	184,874	16	305,586	19	172,463	20	217,469
奨励寄付金	10	37,200	5	19,000	9	15,885	9	20,130	9	17,800
合 計		1,894,103		2,036,755		1,992,688		1,941,641		1,700,864

- 文部科学研究費補助金、受託研究費が増加したものの、厚生労働科学研究費補助金、共同研究費、奨励寄付金が減少したため、全体では前年度と比較して約241百万円の減少となった。
- 厚生労働科学研究費補助金及び文部科学研究費補助金については外部研究資金として取り扱っていない。ただし、間接経費については財務諸表で管理し、外部研究資金として取り扱っている。

利益剰余金の発生要因

評価の 視点

利益剰余金が計上されている場合、国民生活及び社会経済の安定等の公共上の見地から実施されていることが必要な業務を遂行するという法人の性格に照らし過大な利益となっていないかについて評価が行われているか。(政・独委評価の視点)

開発振興勘定

25年当期未処分利益 約2億1千万円

(発生要因)

- 自己収入で購入した資産の期末評価額であり、会計処理上発生するもの
利 益 = 当期に自己収入で購入の資産額 - 減価償却費(過年度購入分を含む)
- 希少疾病用医薬品等開発助成事業の企業の売上納付額から当該事業に係る経費を除いた額

25年度末積立金 約8億3千万円

(発生要因)

- 前年度未処分利益を厚生労働大臣の承認により積立金へ振替えたもの
→ 積立金については、次期中期目標期間における業務の財源として厚生労働大臣の承認を受けた額を除いた残余の額について、中期目標期間終了後に国庫納付する

(1) 人事に関する事項

評価の 視点

- 適切な研修の実施
- 適切な人事評価、適正な人事配置
- 有能な人材を求めるための工夫
- 適切な人事管理（製薬企業等との関係）

研修の実施等

- ・ 国内外の研究所等の外部講師によるセミナー（平成25年度 19回）
- ・ 所内各プロジェクトの当番制による「定例研究発表会」の開催（平成25年度 7回）
- ・ 他機関開催のセミナーへの参加（平成25年度 8回）
- ・ 大阪大学がボストン大学の協力の下実施したMOT短期コース;G-TEC に職員を派遣
- ・ 専門医によるメンタルヘルス研修を実施
- ・ 研究に従事する職員を対象とした研究者倫理に関するコンプライアンス研修を実施

所内研究発表会及び研究成果発表会

- ・ 所内の情報交換を進めるとともに、研究所職員間の連携を促進

人事評価制度の実施

- ・ 平成24年度の業績評価を踏まえ、平成25年度賞与において反映

適正な人事配置

- ・ 職員の専門性や業務の継続性を確保し適正な人事配置を行った。

職員の採用状況

評価の 視点

公募による採用選考等有能な人材を広く求めるための適切な工夫を行っているか。

○人事委員会による中立・公正な選考

・研究員の採用

任期付研究員の採用

新プロジェクトの立ち上げに伴う選考

創薬支援スクリーニングセンター

研究員1名 採用

・コーディネーターの採用

任期付コーディネーターの採用

創薬支援戦略室の立ち上げに伴う選考

西日本統括部 6名 採用

東日本統括部 6名 採用



常勤職員数

人事に関する事項

評価の
視点

職員の専門性や業務の継続性を確保した適正な人事配置が行われているか。

	実績		当初計画
	平成17年度当初	平成25年度末	
理事長	1	1	1
理事	0	1	1
事務職	29	29	33
研究職	41	46	53
(うち任期付研究職)	(3)	(22)	
技術専門員	8	5	8
計	79	82	95

※創薬支援戦略室設置に伴う増員分(理事(室長)を除く)を除く(16人)

(2)セキュリティの確保

評価の 視点

事務室の入退室に係る管理体制が強化されているか。情報システムに係るセキュリティの確保が図られているか。

1. IDカードによる入退室管理システムの新任職員への周知徹底

- ・ 高度なセキュリティを必要とするR I 区域及びE S細胞室について、入退出者を限定するなど管理の徹底を図った。

2. 所内共用LANシステムの活用と情報セキュリティの維持

情報セキュリティ対策

侵入検知システム：所外からの標的型攻撃・不正アクセスの防止

スパムメール対策：個人情報漏えいの防止

(3)施設及び設備に関する事項

評価の 視点

施設及び設備に関する計画の実施状況はどのようなものか。

- ・ 霊長類医科学研究センター高度実験棟建設工事
- ・ 霊長類医科学研究センター高度実験棟工事管理業務
- ・ 霊長類医科学研究センター高度実験棟土壌概況調査等
- ・ 薬用植物資源研究センター自家発電設備更新工事