

平成24年度業務実績報告書説明資料

目次

独立行政法人医薬基盤研究所の事業体系図	1
(平成24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	20
(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	110
(個別的事項 2 : 研究開発振興)	
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	173



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じて、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

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

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スーパー特区研究の推進(ワクチン、iPS)

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

1. (1)①スーパー特区研究の推進(ワクチン)

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。

必要性

【背景】近年、新型インフルエンザの大流行により社会に深刻な影響を与える等、新型インフルエンザの脅威が増大

【国民の要望】インフルエンザウイルス感染予防のための安全で効果の高い予防接種ワクチンの迅速な実用化

次世代インフルエンザワクチンの実用化を促進するためには、ワクチン開発のための安全性及び有効性の評価試験方法をより具体的に示すことが必要不可欠

インフルエンザワクチンの迅速な実用化のプロセス

(医薬品開発のプロセス)



(安全性、有効性を確認する試験)

感染症予防ワクチンの非臨床及び臨床試験ガイドラインの作成

インフルエンザワクチンにおける非臨床及び臨床試験ガイドラインのガイダンスの作成

【研究方法】

- (1) 危機管理を踏まえたワクチンガイドライン(案)の作成の研究
- (2) 感染症予防ワクチンの非臨床及び臨床試験ガイドラインに関する(①新たな形態(全粒子、アジュバント等)、②投与法の異なる(経鼻ワクチンなど))次世代インフルエンザワクチンのガイダンス作成の研究

【研究成果】

- (1) パンデミックインフルエンザに備えたプロトタイプワクチンの開発に関するガイドラインの作成と厚生労働省通知
- (2) 感染症予防ワクチンの非臨床及び臨床試験ガイドラインに関する経鼻不活化インフルエンザワクチンの開発やワクチンアジュバントに関するガイダンスの作成

【研究成果による効果】

インフルエンザワクチンの迅速な実用化及び承認審査のタイムラグ解消

1. (1)①スーパー特区研究の推進(ワクチン)

香川県小豆郡における带状疱疹発症の大規模疫学調査

産学官が連携して、世界初の特定地域での50歳以上の住民約12,522人を対象者とした带状疱疹(HZ)の大規模な疫学調査(前向きコホート研究)を行った。



研究者による住民説明会の様子

水痘带状疱疹ウイルス皮内反応

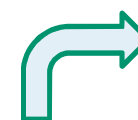


皮内検査で用いる水痘抗原

皮内検査での紅斑長径が大きいほど、HZ発症リスクが小さい。すなわち皮内検査は、HZ発症の指標(サロゲートマーカー)となりうる。



带状疱疹の発症



3rd Step
HZワクチンの開発へ

2nd Step

高齢者における水痘ワクチンのHZ発症予防効果について、サロゲートマーカーを指標とした臨床試験の実施



1st Step 本疫学研究(以下の事実を明らかにした)

- ◆HZ発症率 ◆重症度判定基準
- ◆生活環境と社会的要因とHZ発症の関係
- ◆水痘抗原皮内検査結果がHZ発症のサロゲートマーカーとなる

【調査結果】

- ◆発症には季節性(7~9月が多い)がある
- ◆高齢者ほど発症率が高い。
- ◆女性は発症率が高い

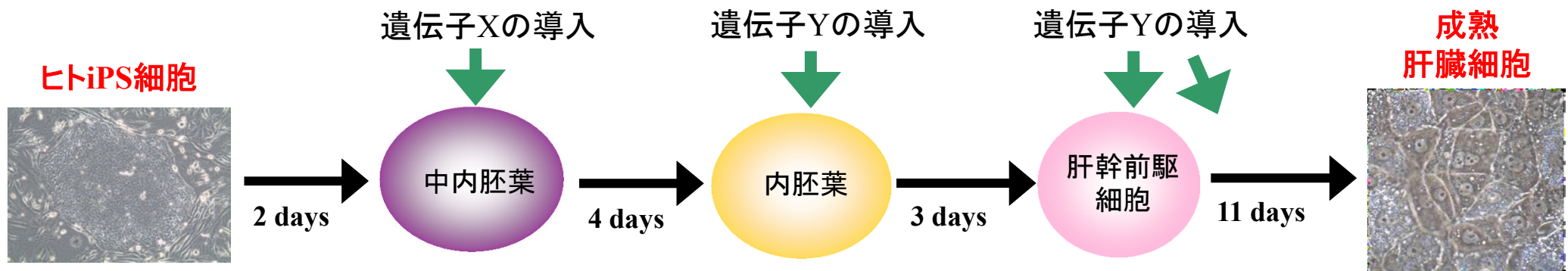
など

1. この研究成果は、将来の带状疱疹ワクチンの開発に大きな役割を果たす。
2. 50歳以上の带状疱疹の年間発症率は1.07%であったことから、我が国の50歳以上人口約3,050万人(平成23年度)の年間発症者は約33万人と予測され、今後、この研究結果をもとに開発される予防ワクチンによる国民保健への貢献は大きい。また、高齢者に多く発症する带状疱疹のワクチンが実現化すれば、高齢期におけるQOLの向上と共に発症者を減らすことによる医療費総額の低減にも繋がる。
3. 本研究では带状疱疹に関して多くの知見が得られたことから、創薬の基礎研究から実用化への橋渡し研究における産学官連携のみならず、小豆郡医師会、小豆島町自治連合会、土庄町自治会連絡協議会、小豆島町・土庄町の医師、患者をはじめ地域の多くの住民も含めた民一産学官連携の先駆的好事例である。

1. (1)①スーパー特区研究の推進 (iPS)

ヒトiPS細胞から肝臓細胞への分化誘導法の開発及び 新薬の肝臓毒性評価系への応用

本プロジェクトでは、iPS細胞を肝臓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、分化誘導した成熟肝臓細胞等を、新薬の毒性評価に用いる系の構築を行っている。



・新薬の肝臓に対する毒性の評価

新薬の肝臓に対する毒性を調べるため、これまで国内製薬企業は海外から亡くなられた方の肝臓細胞を輸入し使用していたが、その供給は不安定でありロット間のバラツキも大きい。そこで、ヒトiPS細胞から肝臓細胞を作製することにより、品質の均一なヒト肝臓細胞の安定的且つ大量供給が可能になり、新薬の開発過程における新規肝臓毒性評価系の構築が期待されている。

世界初の「ヒトiPS細胞由来肝臓細胞」の製品化に成功

平成24年の内閣府第10回産学官連携功労者表彰
厚生労働大臣賞を受賞
(基盤研・大阪大学・バイオベンチャーのリプロセル)

①新規遺伝子導入技術

②肝分化に必須な遺伝子を分化過程の適切な時期に順次遺伝子導入することによる、ヒトiPS細胞から肝臓細胞への高効率分化誘導技術を独自に開発することにより、

世界初の「ヒトiPS細胞由来肝臓細胞」の製品化に成功した。

なお、本研究はスーパー特区として採択された研究課題「ヒトiPS細胞を用いた新規*in vitro*毒性評価系の構築」の主要な研究である。

今後の計画

今後は、日本製薬工業協会が立ち上げた「ヒトiPS細胞応用安全性評価」コンソーシアムとも連携しながら、「ヒトiPS細胞由来肝臓細胞」の新薬の肝臓毒性評価系への応用を進める。



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)



評価結果: 参考資料

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

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

実用化研究評価委員会

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24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24年度の所内共同研究の例>

- ・ヒトES/iPS細胞の実用化における幹細胞バンクの基盤整備についての研究
(ヒト幹細胞応用開発室、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、霊長類医科学研究センター)
- ・漢方薬に使用される薬用植物の総合情報データベース構築のための基盤整備に関する研究
(薬用植物資源研究センター(筑波研究部)、共用機器実験室)

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。

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24年12月14日
【実施場所】大阪府内
【発表者数】18名
【参加者数】130名

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24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】9回
【実施場所】大阪本所内
傍聴者は随時参加可能。

情報チャネルの拡充による
情報交換・共有の強化

新たなテレビ会議システムの活用

大阪本所と各センター間で使用、内部委員会等に活用

- ・よりスムーズな動作環境で利便性が向上
- ・北海道研究部、筑波研究部等多拠点間との接続が可能

利用頻度
の増加！



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

- ・「ヒトiPS細胞から分化誘導した肝臓細胞の製品化」の第10回産学官連携功労者表彰(厚生労働大臣賞)の受賞に伴う展示(東京国際フォーラム 9/26~9/28)

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20年度 694名
- ・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

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20年度 78%
- ・平成21年度 72%
- ・平成22年度 62%
- ・平成23年度 73%
- ・平成24年度 76%

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:18企画)

たんぱく質で指紋発見!

光るDNAストラップを作ろう!



○つくば薬用植物資源研究センター一般公開

→98名が来場(平成23年度:37名)

○種子島薬用植物資源研究センター一般公開

→60名が来場(平成23年度:25名)

○各種学術フォーラムの開催

→6件開催し、のべ1,090名が来場(平成23年度:6件、779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24年度 査読付論文掲載数※

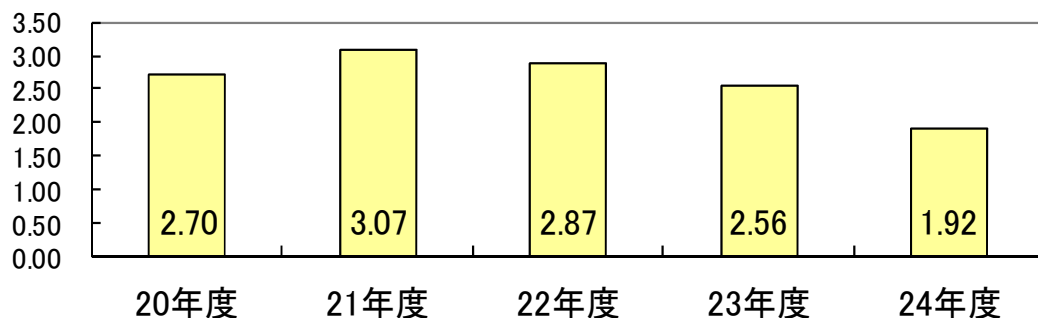
102報 (23年度: 115報)

※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: **68報**

(参考) 査読無し論文(総説等)掲載数 **66報** (平成23年度: 58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

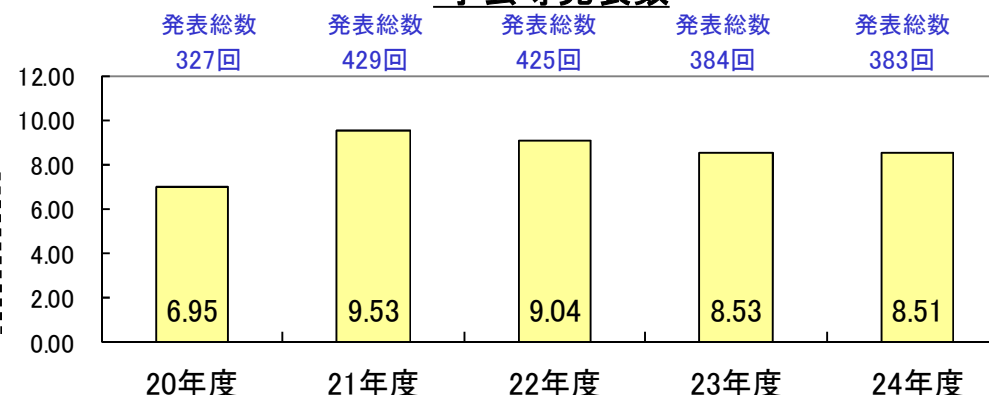
平成24年度 学会・シンポジウム等発表数※

・国際学会 109回

・国内学会 274回 合計: 383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: **9件** → **17年度からの累計: 69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

- ・疾患関連創薬バイオマーカー探索研究(4社)
- ・次世代アジュバント研究会(20社)
- ・創薬等モデル動物研究プロジェクト(4社)

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)
NMR装置: 16日、NMR単体: 11日
- ・NMR装置 (成果公開型外部利用)
NMR単体: 18回(36時間)

- ・TEMを用いた受託試験 合計検体数 119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。

区分	平成23年度		平成24年度	
	件数	金額(千円)	件数	金額(千円)
共同研究	29	327,205	37	269,405
受託研究	15	305,586	19	172,463
奨励寄附金	9	15,885	9	20,130
合計	53	648,676	65	461,998

※金額については、平成23年度に大型の研究が終了したため減少しているが、件数は企業等からの引き合いの数の増加を反映して増加しており、今後はこれらの研究をより大きくするよう、取り組みを進める。

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

自己評定 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組み)平成24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

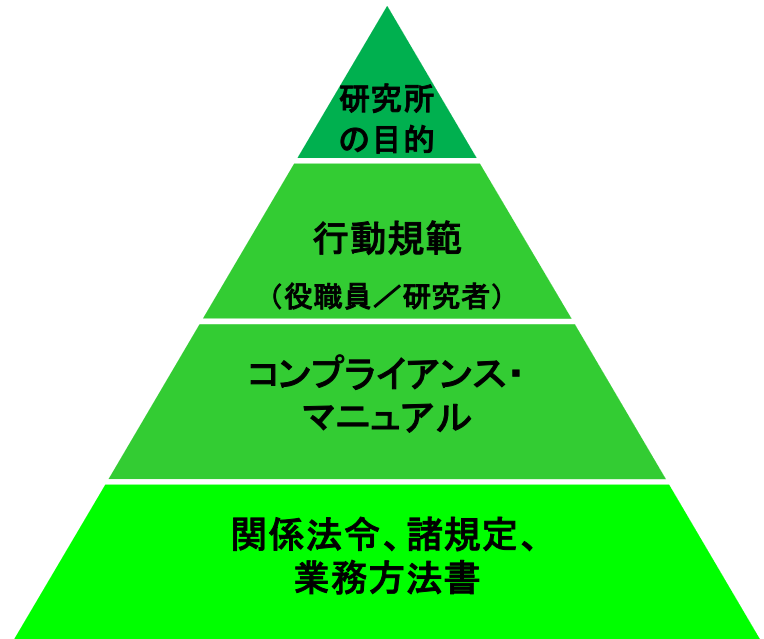
○業務遂行にあたり遵守すべき事項

- ・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



「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

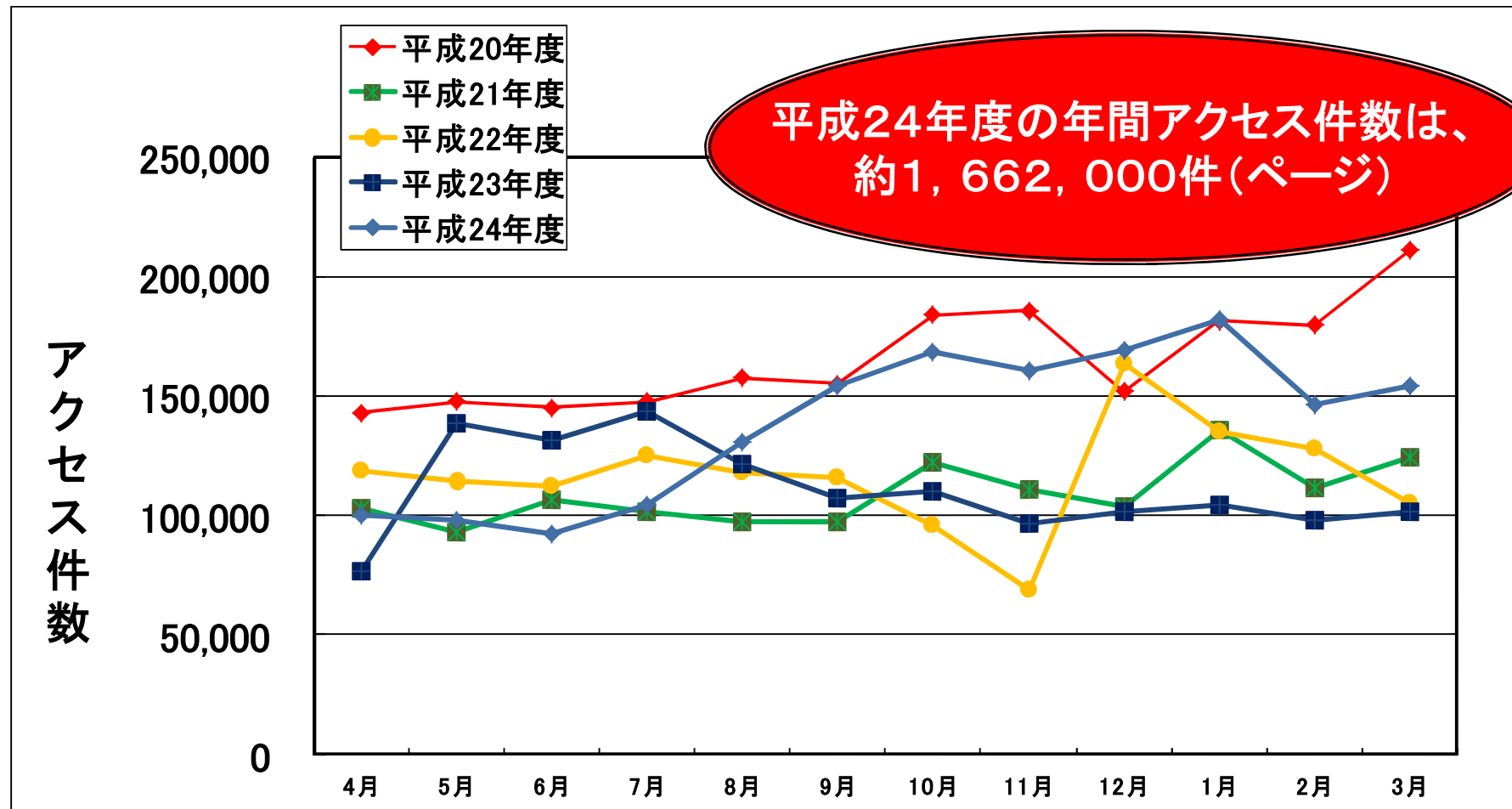
- ① ホームページのアクセス数

約166万ページ(平成23年度約133万ページ)

- 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実地調査等
- 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

2. (4)①ホームページのアクセス数

ホームページアクセス件数の推移



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

- ・感染制御プロジェクト
- ・アジュバント開発プロジェクト

(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

- ・感染制御プロジェクト
- ・アジュバント開発プロジェクト

評価
の
視点

創薬の「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方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方法の研究

・北大・喜田教授らが公開した全144種類のA型インフルエンザライブラリーを用いて、作製、保存した次世代インフルエンザワクチン用の種ウイルスから不活化全粒子ワクチンを試作し、同ワクチンの経鼻接種が交叉防御効果を示すかを検討した。平成24年度は、インフルエンザライブラリーに存在するH5N1型の低病原性トリインフルエンザウイルス由来の種ウイルス株を用いて作製した不活化全粒子ワクチンをマウスに経鼻接種したところ、ヒトに感染、発症した2種類の種ウイルス株と異なる血清型のインフルエンザウイルス感染に対する交叉防御効果を誘導することを明らかにし、本ワクチンが新たなパンデミックに即応し得ることが強く示唆された。

(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、インフルエンザなどの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、日本初の核酸アジュバントの第一世代のGMP準拠製剤の作製に成功し、サルでのPOCを含む非臨床試験を完了した。平成24年3月にPMDA治験開始前相談を行い、12月に大阪大学医学部附属病院のIRBから承認を受け、平成25年1月にPMDAに治験届を提出し、健康人に対する医師主導型の第I相治験を大阪大学医学部附属病院で開始する体制を構築した。

・「次世代アジュバント研究会」の開催、産学官のアジュバント開発研究の促進や国際連携を行った。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、書籍の発行、ガイドライン作成協力を行い、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、JSTのCRDSの研究戦略プロポーザルの作成などに携わった。

② ワクチンアジュバントの免疫学的解析

・高頻度の発熱のため製造販売承認されなかったが、日本で行われたインフルエンザプレパンデミックワクチンの臨床試験における安全性と有効性に関する免疫学的な解析をサイトカイン、IgGサブタイプに焦点を定め解析した。インフルエンザワクチンアジュバント、アラムやDNAワクチンなどにおける内因性、外因性の核酸アジュバント効果の意義を提唱した。また、核酸を含むDAMP（細胞ダメージ由来）の炎症やワクチンでの意義、粒子アジュバントの作用機序と今後のアジュバント開発への展望を総説として執筆した。さらに、新たな非粒子、水溶性の新規アジュバントを2つ同定し、それぞれ新規の作用機序でアジュバント効果を示していることを明らかにした。

・ヒトにおける臨床研究も体制が整い、インフルエンザワクチンの臨床試験で得られた血清サンプルや、臨床研究等の被験者由来血液細胞を用いて、免疫学的解析やマイクロRNAの網羅的解析を行った結果、ワクチンによる発熱（安全性）、抗体価（有効性）の予測できる可能性があるmiRNAマーカーの同定に成功した。ワクチン接種及びアジュバント投与によって起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システムが立ち上がり、リンパ節の特殊なマクロファージに取り込まれる抗原とアジュバントの生体イメージングなどに成功した。

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

本プロジェクトでは、アジュバント開発に特化した研究を行っており、世界をリードする基礎研究成果を生かし、安全性及び有効性の高いアジュバントの実用化を目指した研究を行っている。

平成24年度からは、厚生労働科学研究の指定研究である「アジュバントデータベースプロジェクト」を開始した。

ワクチンによる予防医療の普及は医療費の削減にもつながり、感染症等のワクチンに用いる新規アジュバントの実用化が必要とされている。

・アジュバント

アジュバント(Adjuvant)とは、ラテン語の「助ける」‘adjuvare’という言葉をもとに、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される物質(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。

日本初の核酸アジュバントの開発

平成24年度までの成果

マラリアワクチンの新規核酸アジュバント (CpG ODN)につき、

- ・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した。
- ・平成24年3月: 非臨床試験を完了、基盤研初のPMDA治験前相談を実施した。
- ・平成25年2月: **日本初**の核酸アジュバント入りワクチンの健常人に対する医師主導型の第I相治験を大阪大学医学部附属病院で開始する体制を構築した。

今後の計画

平成25年度中に、第I相治験を開始し、第II相治験の実施に向け準備を行う。

アジュバントデータベースプロジェクトの開始

アジュバントデータベースプロジェクトは、厚生労働科学研究の指定型研究(平成24年~29年)。基盤研の5つのプロジェクトが主体となり、アジュバントの安全性及び有効性の指標になる血清バイオマーカーが探索可能なデータベースの構築を開始した。

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

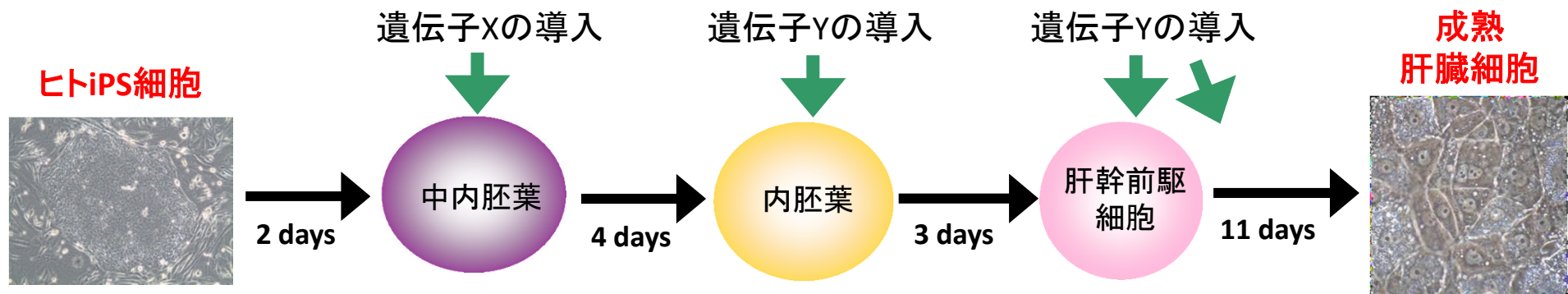
- ① 産学官連携により、世界に先駆けて「ヒトiPS細胞由来肝臓細胞」の製品化に成功し、内閣府の第10回産学官連携功労者表彰厚生労働大臣賞を受賞した。
- ② ヒトiPS細胞由来の肝細胞に対し、機能遺伝子を導入することにより、マウス体内でヒトアルブミン濃度を上昇させることに成功した。また、マウス肝臓中にヒト肝細胞コロニーが多数認められ、効率良くヒトiPS細胞由来肝細胞をマウスに生着させることに成功した。
- ③ 平成23年度に支持細胞がWnt5aを産生することによりマスト細胞の成熟化を促進させることを報告したが、Wnt5aを作用させることによりマウスiPS細胞から成熟したマスト細胞を効率良く分化誘導できることを今回新たに見出した。また、接着分子の発現を指標にすることにより、ヒトiPS細胞から効率良く血液前駆細胞を分化誘導できることも明らかにした。
- ④ 薬物の有効性・毒性評価系研究に資する細胞を作製するために、ヒトES/iPS細胞などを用いた内胚葉、外胚葉系などへの分化誘導効率測定法の開発に着手した。ヒトiPS細胞由来肝幹細胞の未分化性を維持する培養環境整備を行った。

(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

- ・iPS細胞から分化誘導した未熟肝細胞の培養環境を整備し、凍結法の検討を開始した。

ヒトiPS細胞から肝臓細胞への分化誘導法の開発及び 新薬の肝臓毒性評価系への応用

本プロジェクトでは、iPS細胞を肝臓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、分化誘導した成熟肝臓細胞等を、新薬の毒性評価に用いる系の構築を行っている。



・新薬の肝臓に対する毒性の評価

新薬の肝臓に対する毒性を調べるため、これまで国内製薬企業は海外から亡くなられた方の肝臓細胞を輸入し使用していたが、その供給は不安定でありロット間のバラツキも大きい。そこで、ヒトiPS細胞から肝臓細胞を作製することにより、品質の均一なヒト肝臓細胞の安定的且つ大量供給が可能になり、新薬の開発過程における新規肝臓毒性評価系の構築が期待されている。

世界初の「ヒトiPS細胞由来肝臓細胞」の製品化に成功

平成24年の内閣府第10回産学官連携功労者表彰
厚生労働大臣賞を受賞
(基盤研・大阪大学・バイオベンチャーのリプロセル)

- ①新規遺伝子導入技術
- ②肝分化に必須な遺伝子を分化過程の適切な時期に順次遺伝子導入することによる、ヒトiPS細胞から肝臓細胞への高効率分化誘導技術を独自に開発することにより、
世界初の「ヒトiPS細胞由来肝臓細胞」の製品化に成功した。

なお、本研究はスーパー特区として採択された研究課題「ヒトiPS細胞を用いた新規*in vitro*毒性評価系の構築」の主要な研究である。

今後の計画

今後は、日本製薬工業協会が立ち上げた「ヒトiPS細胞応用安全性評価」コンソーシアムとも連携しながら、「ヒトiPS細胞由来肝臓細胞」の新薬の肝臓毒性評価系への応用を進める。



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

評価項目

7

1. 基盤的技術研究 (3) 難病治療等に関する基盤的研究

自己評定 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、78個のタンパク質が大腸癌の進行に伴って発現が変化することを検証した。さらに、これらのタンパク質を大腸癌スクリーニングマーカーとして臨床応用することを念頭において、血液のエクソソーム中での検出を試みたところ、約30個のタンパク質の検出に成功した。
- ② 昨年度までに世界で初めて構築した胃癌患者リンパ球由来の抗体ファージライブラリから、スキルス胃癌患者血清中に存在する癌抗原に特異的に結合する抗体ファージの濃縮を行った。
- ③ 神経変性疾患モデルマウスは特にNMDA受容体に対する反応性の低下を示すことを明らかにした。また、市販の認知症薬の副作用であるめまい等は、NMDA受容体の過度な抑制によるものであることを明らかにした。これは、脳移行性の神経保護薬の効果判定や副作用の発現予測に役立った。
- ④ 低分子化合物評価において、免疫疾患関連因子の変動が副作用に繋がるという多くの知見を積み上げた。特に、ヒストンデアセチラーゼ活性を変動させる低分子化合物や植物エキスは、様々な病態制御に有用であるが副作用も多いことを明らかにした。また、複数の炎症マーカーを組み入れたスクリーニング系が炎症性副作用の回避に役立つことも明らかにした。
- 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」に相互作用解析機能やdruggabilityデータを導入して、C型肝炎ウイルスなどの実験データを用いた新規仮説の実験的検証に成功した。
- ⑥ 新規のセマンティックウェブ技術を用いて、トキシコゲノミクス公開データを統合し、開発中のアジュバントデータベースのプロトタイプとなる統合解析プラットフォーム「Toxygates」を開発した。
- ⑦ インフルエンザワクチンの治験から得られた血清中マイクロRNA(miRNA)の網羅的発現解析を行い、有効性や安全性の指標となるmiRNAを同定した。

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

・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た。臨床検体での発現と臨床情報との相関を解析した結果、EphA10の発現がリンパ節転移に関わることを見出した。また、独自に作製した抗EphA10抗体をEphA10発現乳がん細胞移植マウスに投与した結果、顕著な腫瘍増殖抑制効果が認められ、現在有効な治療薬が乏しいトリプルネガティブ乳がんに対する創薬標的としての有用性がin vivo実験でも示された(日本DDS学会優秀発表賞受賞)。

(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

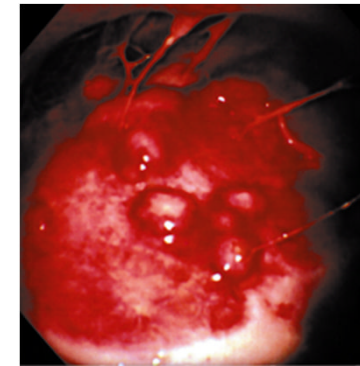
- ① 抗体医薬に代わる新たなバイオ医薬・DDS医薬の開発技術として、タンパク質機能改変体創製技術の確立と、その応用研究を推進した。自己免疫疾患に対するバイオ医薬シーズとして作製したTNFR1特異的阻害薬であるR1antTNFの有用性の検証を進め、ポリエチレングリコール(PEG)修飾R1antTNFが、関節リウマチモデルマウスで顕著な治療効果を発揮することを明らかにした。また、R1antTNFの自己免疫疾患治療薬としての臨床応用を目指し、早期探索的臨床研究拠点病院との連携研究を開始した。
- ② 未だ未解明な点が多いTNFR2の機能解析を行い、TNFR2の細胞内シグナル伝達に関わる新規アダプター分子候補を同定した(第4回日本DDS学会奨励賞受賞)。
- ③ CTLA-4はIL-6R抗体とは違い、T細胞のエフェクター細胞への分化には関与しないことをヒトの関節リウマチモデルであるCIAマウスの実験系で明らかにした。この結果は、現在市場に出ている生物学的製剤の適応を決める上で重要な情報となる。
- ④ LRGをノックアウトした、ヒトの潰瘍性大腸炎の疾患モデルであるDSS腸炎マウス、ヒトの関節リウマチの疾患モデルであるCIAマウス、ヒトのブドウ膜炎の疾患モデルであるEIUマウスにおいて、それぞれのフェノタイプが軽減、すなわち炎症が軽傷化することを見出し、LRGがヒト関節リウマチ・潰瘍性大腸炎・ブドウ膜炎などの炎症性疾患に対する抗体医薬品の標的タンパク質となり得ることが明らかとなった。

免疫シグナルプロジェクト

悪性胸膜中皮腫の新規遺伝子治療法の開発

近年、「悪性胸膜中皮腫は遺伝子治療の最適のターゲットである」と認識されている。
(*Current Treatment Opinions in Oncology*. 2011)

本プロジェクトでは、悪性胸膜中皮腫患者の胸腔内にSOCS遺伝子を投与する遺伝子治療法の実用化を目指した創薬研究を行っている。



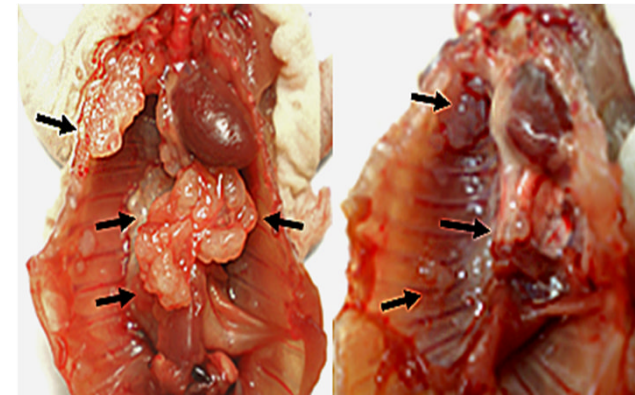
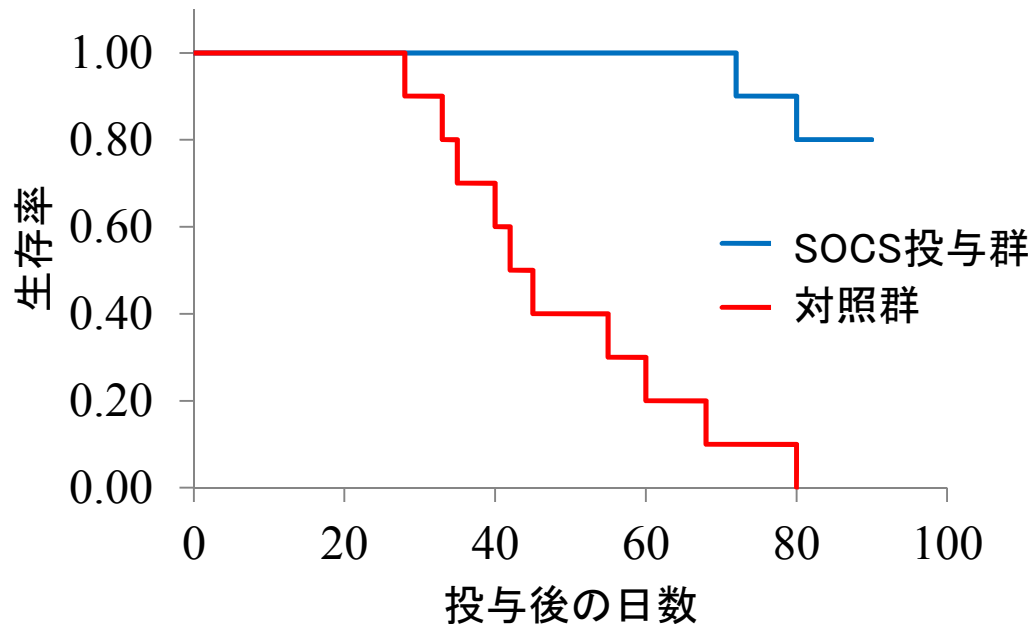
悪性胸膜中皮腫
胸腔鏡写真

・悪性胸膜中皮腫

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

・SOCS遺伝子

SOCS (suppressor of cytokine signaling) は本プロジェクトリーダーが発見した「がん抑制遺伝子」である。SOCS遺伝子に異常が生じると、発がんやがんの増悪につながる。



対照群

SOCS投与群

特許出願中(特願2008-301919号)

平成24年度までの成果

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

平成24年10月に、PMDA薬事戦略相談事前面談を実施した。

今後の計画

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

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24年度は、11疾患、266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24年度の培養細胞の年間収集・保存件数は73種類であり、年度計画の目標数を大幅に上回った。
- ④ 平成24年度の細胞バンクの年間供給件数は3,653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24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24年度の疾患関連モデルマウス収集・資源化数は49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206系統に達した。
- ⑦ 平成24年度は、疾患モデルマウス系統など54件(うち、海外12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 研究資源として受け入れたDNA試料の濃度測定、電気泳動等の品質管理を行った。研究資源の分譲に関しては試料分譲案件1件を難病研究資源バンク研究倫理審査委員会へ申請し、承認を得た。
- ② 難病研究資源バンク研究倫理審査委員会が5回開催され、試料受入れ案件20件、試料分譲案件1件、その他(品質管理など)4件の承認を得た。収集機関より11疾患266試料(HTLV-1 関連脊髄症・230試料、網膜及び角膜変性疾患[8疾患]・34試料、先天異常症候群[2疾患]・2試料)を受け入れ、研究資源化を図った。
- ③ ホームページを定期的に更新し、試料データベースの登録試料を増やした。メールマガジンの発行(4回)、難病バンク主催のシンポジウムの開催、学会等への参加、難病バンクパンフレットを更新し配布(2,000部)等を行った。
- ④ 難病バンク安全管理要領の規定に従ってBSL2対応実験室での試料の取扱いを行うとともに、外部と繋がっていない専用回線のコンピュータ及びバーコードスキャンによる試料情報の管理を実施した。情報公開システムとして、利用者登録制の試料データベースを運用した。文書管理システムに基づいて、試料・情報の収集と分譲を行い、公正なバンク運営を行った。

(イ) 細胞資源研究

- ① 細胞樹立者からマウスホモ変異体ES細胞やヒトDNA修復酵素欠損細胞など153株の新規寄託を受けるとともに、ガードナー症候群やレックリングハウゼン症候群などの難病患者由来細胞株を中心として73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い、目標を大幅に上回る成果を達成した。これまでのホームページをリニューアルし、細胞情報検索、細胞ウェブオーダー、問い合わせ窓口設置等、ユーザーの利用環境改善を図った。
- ② 品質管理検査としてマイコプラズマ汚染検査(平成24年度245検査)、ヒト細胞個別識別検査(平成24年度282検査)を新規細胞に対して実施し、登録73細胞中マイコプラズマ汚染細胞を16細胞、細胞のクロスコンタミネーションを2種検出し、これらの汚染を排除した。また、保有登録細胞のウイルス汚染検査を継続実施し、758株の検査を終了した。これら品質管理検査の結果を細胞付加情報として公開し、研究者に情報提供した。
- ③ 網膜芽細胞腫、コカイン症候群など高発がん性遺伝病(難病)患者由来細胞の染色体解析及びアレイCGH解析によるゲノム詳細解析を行い、登録細胞の付加情報として公開し、情報提供を行った。
- ④ ヒト幹細胞などの細胞資源化における評価システムを構築するため、培養作業工程表及び培養記録表を作成した。
- ⑤ 国内で使用可能なヒト幹細胞などのデータを収集するために必要な項目の整理を開始した。
- ⑥ 構築したヒト幹細胞等の未分化マーカータンパクについて発現評価システムを用いて評価を行い、付加情報として公開の準備を行った。
- ⑦ 細胞を3,653試料(財団法人ヒューマンサイエンス振興財団からの分譲数3,474、本研究所からの分譲数179(高発がん性遺伝病患者由来細胞151、iPS細胞28))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34検体、ヒト細胞個別識別検査91検体、細胞保護預かり416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

- 新規の自然発症てんかんモデルマウスについて、発症率が安定していることを確認し、継代維持及び系統化を進めるとともに、自然発症脊髄小脳変性症モデルマウスなどの遺伝・病態解析を進めた。
- Parkinson病や発癌との関連で注目されている蛋白修飾機構Neddylationについて心筋症モデルマウス(4C30系)の心臓を解析したところ、Nedd8の結合状態が正常心臓と異なっており、心筋症治療の標的分子としてNeddylation関連分子を考慮すべきことが示唆された。
- 心筋症モデルマウス4C30系は骨格筋にも軽度の変性・壊死が認められ、レクチン染色により筋線維表面のシアル酸の減少を見出した。この知見を基にレクチン染色による高感度の筋傷害簡易検出法を考案し、特許登録と論文発表を行った。
- 変形性膝関節症: 疾患自然発症モデルマウス的一种である変形性膝関節症(OA)マウスは、臨床像、病理像、性差等ヒトOAと合致する唯一の系である。関連遺伝子としては、第二染色体 Gdf5 遺伝子近傍にある新たな劣性遺伝子であることを遺伝交配によって証明し、遺伝子発現解析を継続中である。
- 肺がん高発モデルマウス: マウス腫瘍は系統及び臓器特異的に発生する。特に、実験動物としてのマウスの殆どすべての系統が肺がん好発系である。また、病理像は腺がんであり、日本人に多い肺がんと一致する。本年度は、肺がんを自然発症せず、発がん物質によってもほとんど誘発されないマウス系統を発見した。遺伝交配により、環境因子曝露等で肺がんを高発させる劣性遺伝子を第6染色体に発見し、解析中である。

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

- 精巢内Sirtuin発現増強による疾患モデルマウスの繁殖性向上を目指して129X1/Sv系雄マウスにResveratrolの徐放性薬剤を投与したところ、プラセボに比べ精巢上体精子の受精率、胚発生率に向上傾向が認められた。Resveratrol投与は繁殖性向上の一手段として有効である。

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

- 難病等ヒト疾患組織を長期間継代・維持し、創薬における有効性・安全性評価に結びつけるため、より高度かつ、臨床がん種に応じた超移植関連免疫不全(Super-SCID)マウスの作成を継続した。これにより、これまで成功例のなかったヒト前立腺肥大、ヒト前立腺がん、希少がんGIST(消化管間質腫瘍)の継代・維持と永久保存に世界で初めて成功した。
- 医薬品等化学物質、放射線等の高感度in vivo影響評価モデルマウスを用いた研究として、次世代影響研究、宇宙環境利用研究、三菱重工、原研、カザフスタンユーラシア大学、インド北東地域インドラ・ガンジー研究所等との共同研究を継続して実施した。特に福島原発事故に鑑み、白血病、発生異常モデルマウスを用いた放射線障害誘発と防護実験を継続し、活性化糖類関連化合物が放射線誘発白血病、発生異常を防護するのみならず、自然発がんを抑制することを報告した。本化合物は、ヒトにおいても抗癌剤・放射線治療の副作用も抑制した。

(エ) 政策・倫理研究

- ① 国内外のバイオバンク事業の調査研究を基にして、米国のNCIの「ヒト生物資源施設のための実務要領2011」を翻訳して、日本国内に紹介した。
- ② 国立高度専門医療研究センター(6NC)、国立病院、試験研究機関、大学等が保有するヒト疾患研究資源を継続的に供給できる体制等に関する調査研究に基づき、国立国際医療研究センターのバイオバンクを立ち上げた。それには、医薬基盤研究所の難病バンク事業の経験が生かされた。
- ③ 医薬基盤研究所が保有する生物資源等の疾患研究関連データベースの統合化ポータルサイト(医薬基盤研究所データベース横断検索システム、<http://alldbs.nibio.go.jp>)に、難病研究資源バンク(<http://raredis.nibio.go.jp>)と希少疾病用医薬品・希少疾病用医療機器(<http://www.nibio.go.jp/orphan/>)を加え、合計10データベースの統合化を行った。また、Open TG-GATEs(ヒト細胞及びラットにおける化合物暴露の毒性と遺伝子発現情報、<http://toxico.nibio.go.jp>)について、高解像度病理画像(デジタルパソロジー)閲覧システム(Aperio社)とOpen TG-GATEs本体のデータとの連携システムを構築した。
- ④ 厚生労働省関連研究機関で開発された実験動物データを集中化するためのアンケート作成等について、厚生労働省動物実験施設連絡協議会とともに進めた。

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24年度)

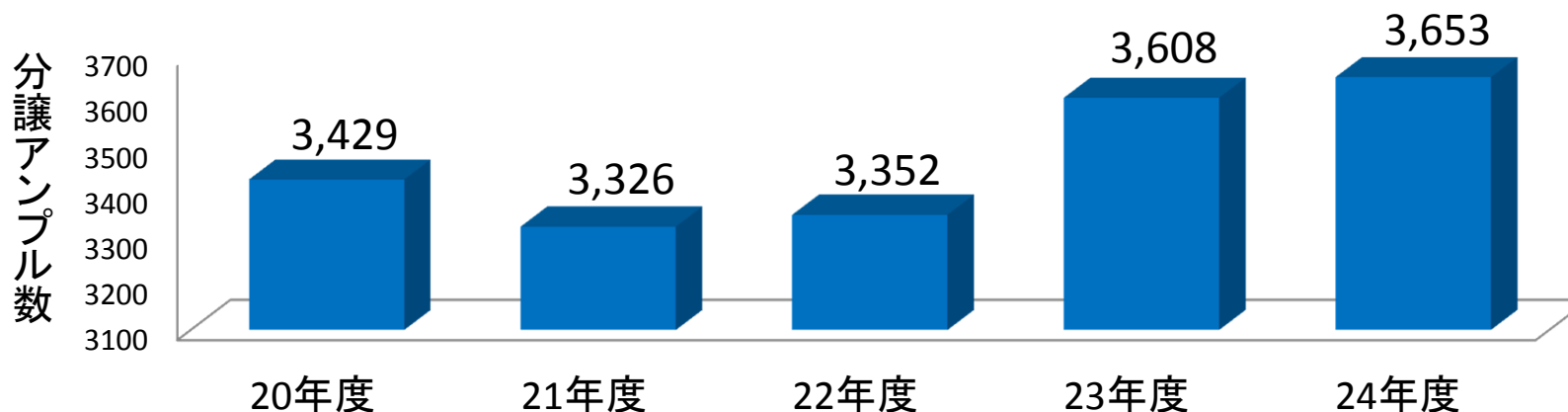
JCRB細胞バンクより分譲

3,653アンプル (うち、海外27%)

(平成23年度:3,608アンプル うち、海外31%)

(うち、ヒトiPS細胞は、

平成24年度:28アンプル、平成23年度:26アンプル)



平成24年度の成果

合計3,653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25年度は、細胞の注文をネットオーダー形式(現在はfaxオーダー形式)に切り替え、また、クレジットカード決済対応により海外利用者の利便を図る。今後さらに、webページや細胞情報データベースの充実を図り、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

2. 生物資源研究 (2) 薬用植物

自己評価 S

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108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24年度は1件の国内特許を出願した。当該特許をベースに、「人工水耕栽培システムにより生産した甘草等漢方薬原料生薬の実用化に向けた実証的研究」を着実に進めている。
- ③抗HCV活性評価において、エキスで活性が認められた2種類のインドネシア産薬用植物から2種類のジテルペン化合物、3種類の多置換フラボノイド類を単離した。また、ペルー産薬用植物のUBOS抽出エキスからは、5種類のイソフラボノイド類を単離しその構造を確定した。また、国内市場品生薬熱水抽出エキスのNO産生抑制活性成分としてニンジンから1種類、オウゴンから2種類、トウニンから1種類を単離した。
- ④平成24年度は、引き続きウラルカンゾウ、シャクヤク、シナマオウ、ダイオウの増殖法の検討を行うとともに、増殖法を確立したコガネバナ及びショウガについて、品質及び生産性評価のための圃場栽培試験用の苗を供給した。
- ⑤平成24年度は、薬用植物2種、ケシ及びウラルカンゾウについてESTライブラリーの構築・整備を進めた。ケシについては比較対象となるオニゲシの培養植物体由来のESTデータの取得を開始した。また、新たにウラルカンゾウ培養植物体2系統についてESTデータの取得を開始した。

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24年度用種子交換目録「Index Seminum 2012」を62か国396機関に配布し、1,804点の請求に対し1,587点(100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25年度用種子交換目録「Index Seminum 2013」を作成した。種子交換により、サジオモダカ39種類、ダイオウ16種類、コガネバナ24種類を含む712点を収集した。さらに平成23年度に採取した野生種子193点を研究・保存用として貯蔵した。
- 薬用植物に関連する各種情報(登録薬用植物数:190, 生薬数: 135)及び含有成分等の詳細情報(LC-MS, NMRの生データ等、登録データ数: 1,482)を網羅的に閲覧することができる薬用植物の総合情報データベースを構築し、一般に公開した。本データベースは、各種実測データを含む今までになかった大規模なデータベースである。
- 薬用植物のセリバオウレンは、通常畑で5年以上の栽培期間が必要であるのに対し、本センターが開発した養液栽培法では、わずか1年足らずの栽培期間で得られた根茎乾燥物が日本薬局方の規格値全てに適合する品質を有していることを明らかにし、これにより重要な生薬であるセリバオウレンの短期間での効率的な栽培を可能にした。
- ケシ属植物の遺伝子鑑別に関する研究において、開発した新規プライマーセットを使用することにより、生植物種子わずか1粒で特異的な検知が可能であり、食品用に加熱処理した種子でも10粒で植物種の鑑別が可能であることを証明し麻薬取締行政の観点からも重要な成果を上げた。
- 昨年度に引き続き、人及び家畜の健康に影響を与える成分を生産する遺伝子組換え植物(薬用GM植物)と、環境浄化を目的とした遺伝子組換え植物の開発状況の調査を行い、平成24年の調査結果の取りまとめを行った。
- 薬用植物ファクトリー研究として、特許出願を行ったウラルカンゾウ優良株を種々栽培環境条件下で水耕栽培し、その形質を調査した。その結果、明期、温度、光源の強度と種類が生育と根のグリチルリチン酸をはじめとする二次代謝物生産能に大きく影響を与えることが判明した。また、難培養性で組織培養系の確立と増殖が困難なウラルカンゾウ優良株について、理論値で年間20万本以上の大量増殖が可能な地上茎挿木法を開発した。

(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

- 薬用植物ファクトリーでの生産に適した薬用植物品種育成のため、国内での需要度、重要度の高い、ウラルカンゾウ、シャクヤク、シナマオウ、ダイオウ、ミシマサイコ、カイケイジオウの組織培養物の育成と増殖法の検討を行った。シナマオウでは、シュート増殖能の高い優良クローンの作出に成功した。
- ウラルカンゾウ優良系統ESTライブラリーの公開に向けて、データ解析及び精査を進め、グリチルリチン酸生産に関わる主要酵素遺伝子が含まれていることを確認した。
- ケシ優良株ESTライブラリーの公開に向けて、データの精査並びにデータベース収載データ形式等について検討した。

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、以下の事業を行っている。

- 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。



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



水耕栽培

土壌栽培

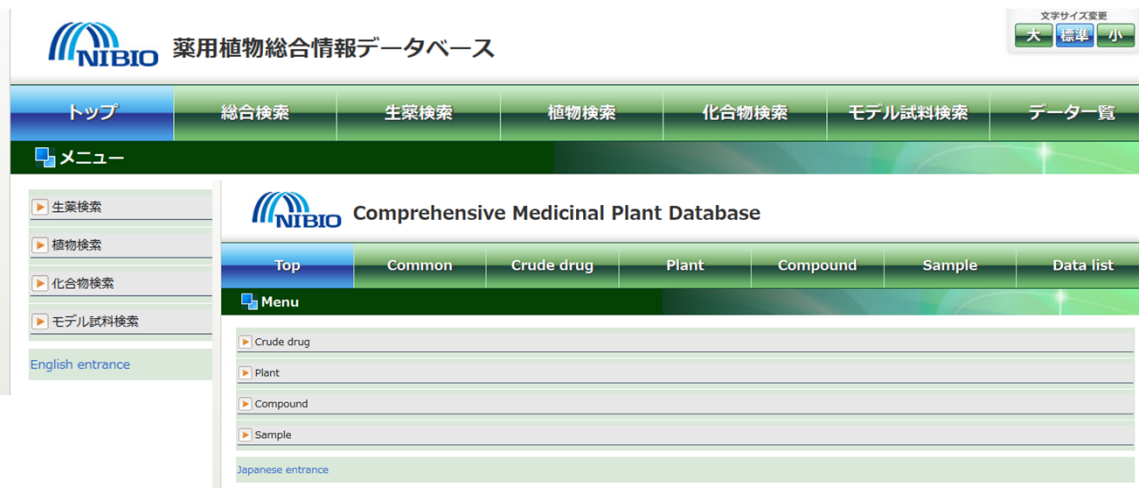
・薬用植物

その名のとおり、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。

・生薬

薬用植物の薬用部位を加工(例えば、乾燥)したもの。複数の生薬を組み合わせたものが「漢方薬」。

薬用植物の総合情報データベースの構築及び公開



平成24年度までの成果

本データベースの構築は、厚生労働科学研究事業（平成22年～24年）として行われ、その成果は基盤研のホームページ（<http://mpdb.nibio.go.jp>）において平成25年3月より一般に公開した。薬用植物に関連する各種情報（登録薬用植物数:190, 生薬数: 135）及び含有成分等の詳細情報（LC-MS, NMRの生データ等、登録データ数: 1,482）を網羅的に閲覧することができ、薬用植物栽培農家、製薬企業や大学等の研究者、行政関係者等に有用な情報提供が可能となり、薬用植物の国内栽培振興、関連産業振興に寄与することが期待される。本データベースは、各種実測データを含む今までになかった大規模なデータベースである。

今後の計画

平成25年度から第二期の研究事業が開始され、更なる情報集積や新規項目の設定を予定している。その後、日本で使用されている全ての薬用植物に関する情報収集を目指している。 44

「オウレン」の水耕栽培に成功

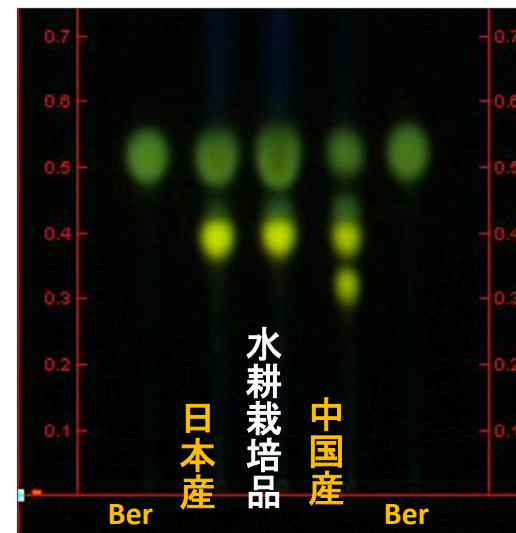
1年間水耕栽培したオウレン



薬用部位（根茎）乾燥物



水耕栽培約1年 (358日)



各種日本薬局方試験 に適合

平成24年度までの成果

薬用植物の「オウレン」は、通常畑で5年以上の栽培期間が必要であるが、本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）が日本薬局方の規格値全てに適合することを明らかにした（例：右図）。これにより、重要な生薬である「オウレン」の短期間での効率的な栽培が可能になった。

今後の計画

平成25年度は、市場流通生薬との化学的・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して、甘草を含めた水耕栽培品の局方生薬としての認可及び国内生産、流通を目指している。

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 A

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24年度においては、年間121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、121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24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624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5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。
- 胎児遺伝子疾患の早期検出及び雌雄判定を目的に母体血中から胎児由来DNAの検出を試みたところ、妊娠5週目以降でY染色体の検出が可能であった。
- 質の良い卵を多く得る方法として血中ホルモンの測定を行い、E2値とPG値の両者の動態をとらえることが必要であることが判明した。
- SRV/D感染カニクイザルにおいては、血漿中にウイルスゲノムがない抗体陽性ザルでは垂直感染しないことが確認され、授乳でも感染しないことが確認された。
- 拡張型心筋症につながる自己免疫性心筋炎の治療としてサイトカイン抑制シグナル1 (SOCS1) をDNAワクチンとして用いた遺伝子治療を行い、新たな治療法の可能性を報告した。さらに、心筋梗塞モデルカニクイザルでの効果の検討を開始した。
- アルツハイマー病 (AD) における病態の解明を目的に、本センターで確立した *in vitro* 軸索輸送障害モデルを用いた検索の結果、軸索輸送モーター蛋白の機能低下は、ニューロフィラメントの蓄積を伴う神経突起の腫大化及び神経伝達物質の輸送停滞を引き起こすこと、さらにアストログリア細胞のABクリアランス機能を明らかにした。この停滞はエンドサイトーシス障害が原因であり、この障害はAD発症の10年以上前から起こっていることが老齢カニクイザルで確認された。
- 高脂血症や糖尿病等の成人病患者ではADの発生率が高いことから、本センターの高脂血症及び糖尿病のカニクイザルを検討したところ、正常カニクイザルに比べより高度にABの沈着が認められた。
- 心臓の加齢性変化を探る目的でサル類を用いて心拍変動解析及び病理組織学的解析を行ったところカニクイザルにおいて加齢に伴う交感神経受容体の down regulation と心筋線維化の関与が示され、自律神経活動や心筋線維化などの加齢性変化が認められたことから、カニクイザルは心臓の加齢性変化を探るモデルとして有用であることが示唆された。
- 妊娠カニクイザルに弱毒風疹ウイルスを接種したところ胎児は死産した。この胎児において風疹ウイルスが検出された。また、正常カニクイザルに弱毒風疹ウイルスを接種したところ、感染が確認され、カニクイザルにおいて風疹ウイルス感染モデルが作製できることが判明した。
- nef 遺伝子欠損のキメラエイズウイルス SHIV-NII にアジュバント分子として抗酸菌分泌抗原 Ag85B 遺伝子を挿入し、感染細胞にアジュバント分子を発現するキメラエイズウイルス (SHIV-Ag85B) を作製した。このウイルスをカニクイザルに接種したところ、感染宿主の細胞性免疫により、エイズウイルスは制御されることが確認された。
- サルエイズウイルス (SIV) の感染モデルを作製すべく SIVmac239 株を SPF カニクイザルに接種したところ、感染後40週以降でエイズを発症し、新たなエイズウイルス感染モデルになる可能性が示唆された。
- 粘膜免疫を誘導する目的で哺乳類に経口感染をする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研究を行った。
- 定型BSEの脳乳化剤経口投与及び発症ザル血液輸血においてそれぞれ投与後9年、6年を経過したが臨床症状は示していない。しかしながら、PMCA法において臓器の一部にPrPScの存在が確認され、感染が示唆された。
- 全てカニクイザル遺伝子を用いたカニクイザルiPS細胞を世界で初めて樹立し、報告した。

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年度中に、世界最大級の感染症実験施設が完成予定。今後この施設を用いて、インフルエンザや結核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。

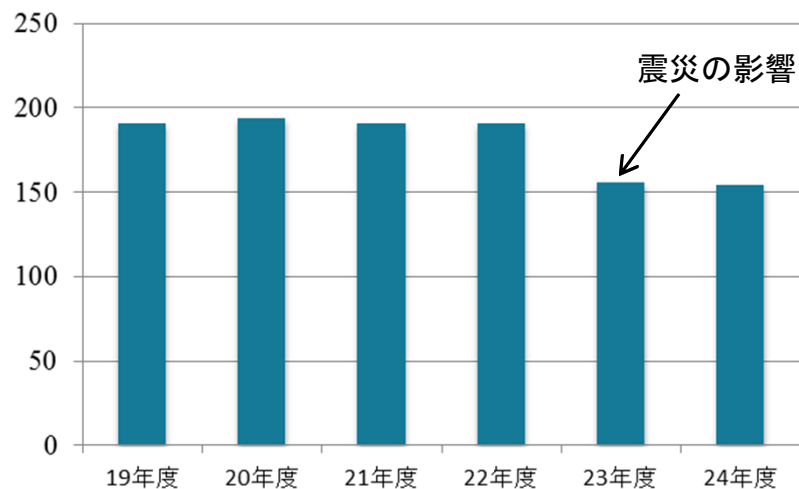
高品質の医科学研究用サルの繁殖・育成・品質管理・供給

各年度別のSPFサル数の推移

19年度	20年度	21年度	22年度	23年度	24年度
199	342	401	508	537	627

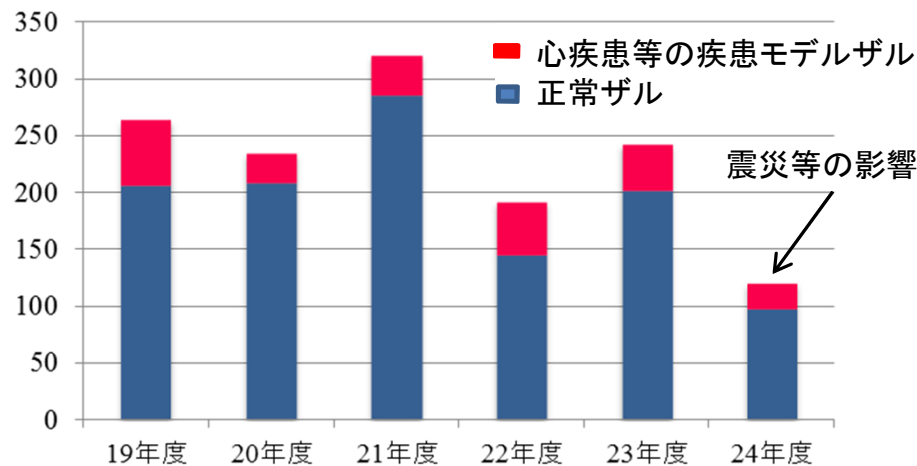
世界的にも貴重なSPFサルを継続的に増やすことに成功している(左上図)。また、安定的なカニクイザルの生産(左下図)及び供給(右下図)を行っている。

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。

- NGO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設立予定(平成25年7月)



平成24年度までの成果

カニクイザルの肺において既存の結核ワクチン(BCG)以上の結核菌感染予防効果が得られた。さらに、肺のみならず全身的にも免疫を誘導することを明らかにした。

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。

參考資料

1. 基盤的技術研究

(1) 次世代ワクチンの研究開発

- ・感染制御プロジェクト
- ・アジュバント開発プロジェクト

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

インフルエンザウイルス
A型144種類（HA 16種類、NA 9種類）

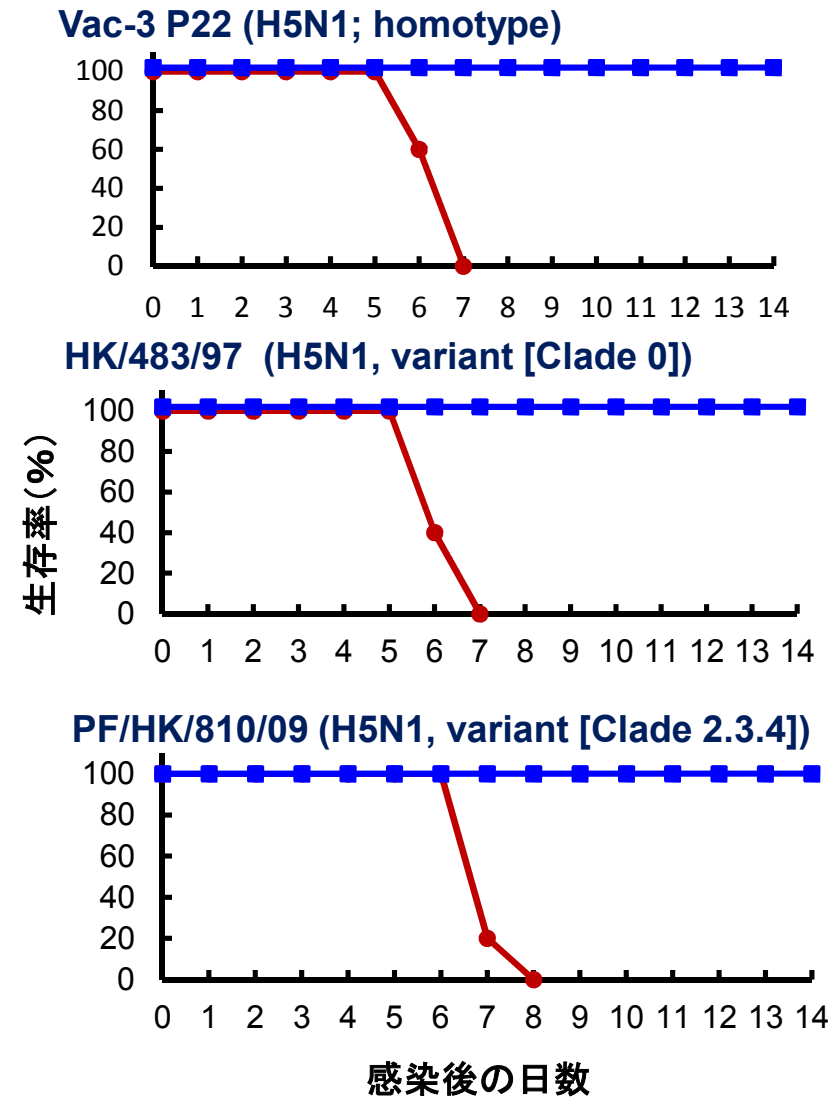
北大の喜田宏博士らが整備した144種類のインフルエンザAウイルスライブラリーを用いてワクチン用種ウイルスを作成、保存する

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

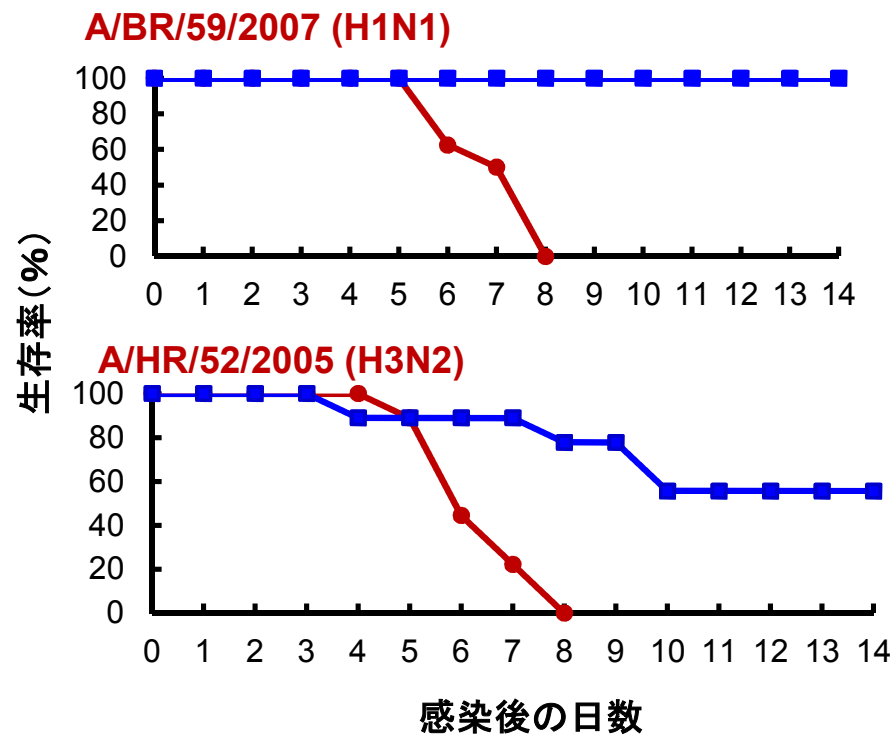
ワクチンの経鼻接種法を用いて交叉防御効果によりウイルスの感染を確実に予防する

不活化全粒子ワクチンの経鼻接種による交叉防御効果

1. 同じ亜型株に対する交叉防御効果



2. 異なる亜型株に対する交叉防御効果



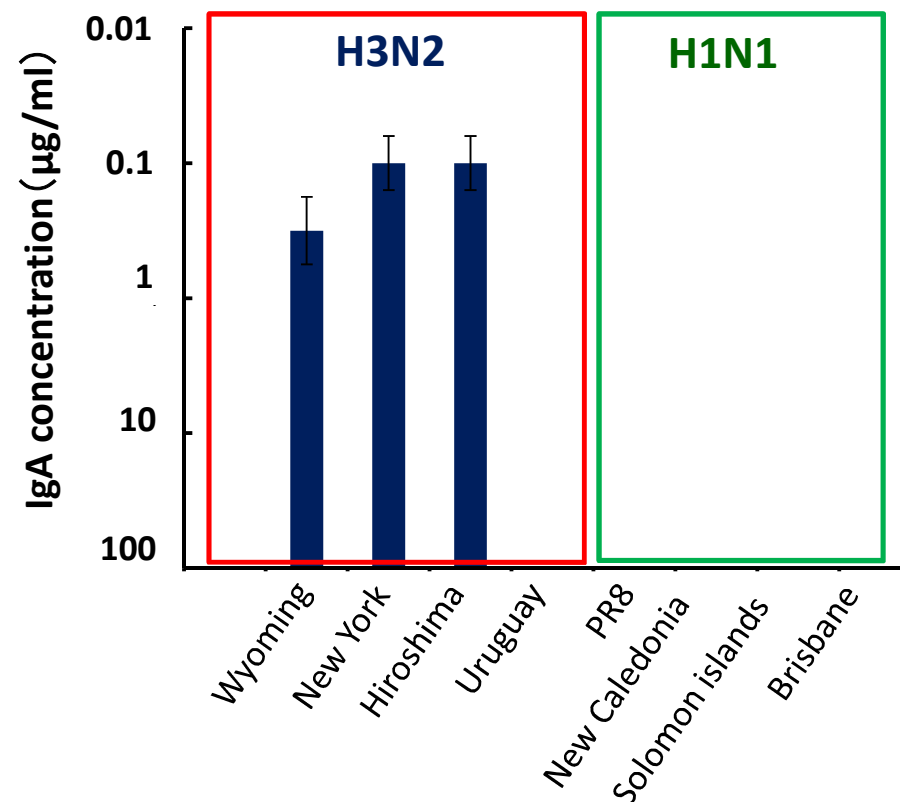
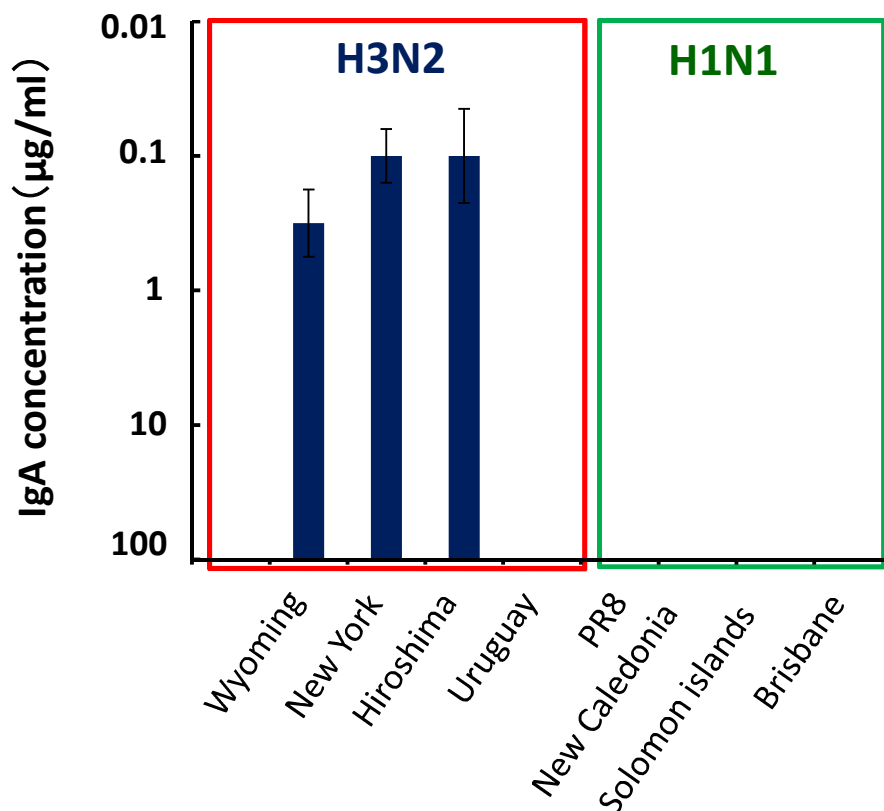
Haredy AM et al, In submission

ワクチンの経鼻接種により、異なる亜型株に対する交叉防御効果を誘導した

抗インフルエンザIgAモノクローナル抗体の 交叉中和活性

Hemagglutinin inhibition (HI)

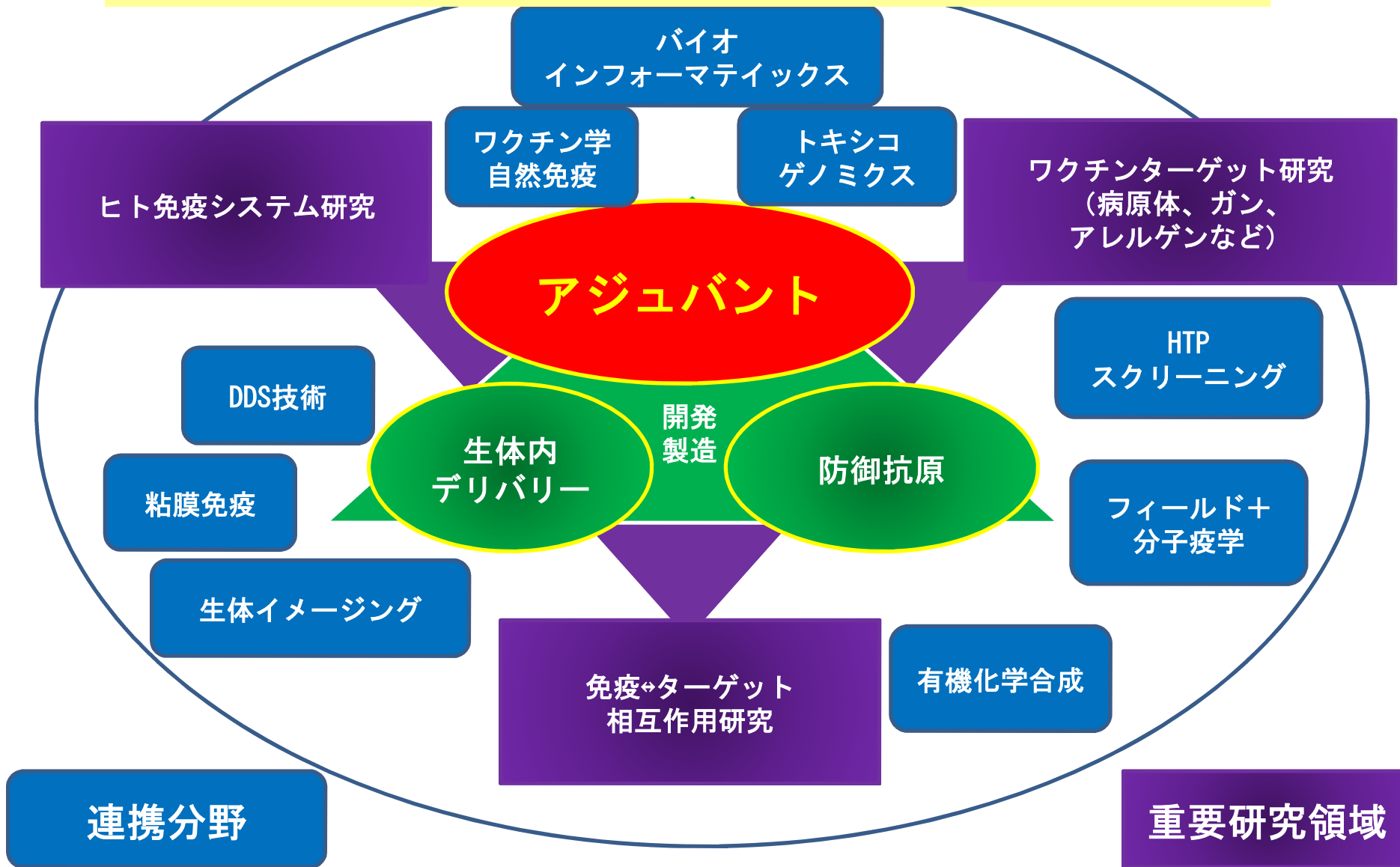
中和抗体価測定



亜型内(H3N2)の異なる一部のウイルス株において交叉反応が認められたが、Uruguayでは交叉反応が認められなかった

アジュバント開発プロジェクト

ワクチン開発研究の要となるアジュバントの創薬を推進します



アジュバント開発プロジェクト 平成24年度

成果1 ; 新規核酸アジュバント (ヒト型TLR9リガンドCpGODN「K3」) の臨床開発研究がAcademic research organization (ARO) を活用した**医師主導型治験第1相を開始**するに至った。

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

本治験は

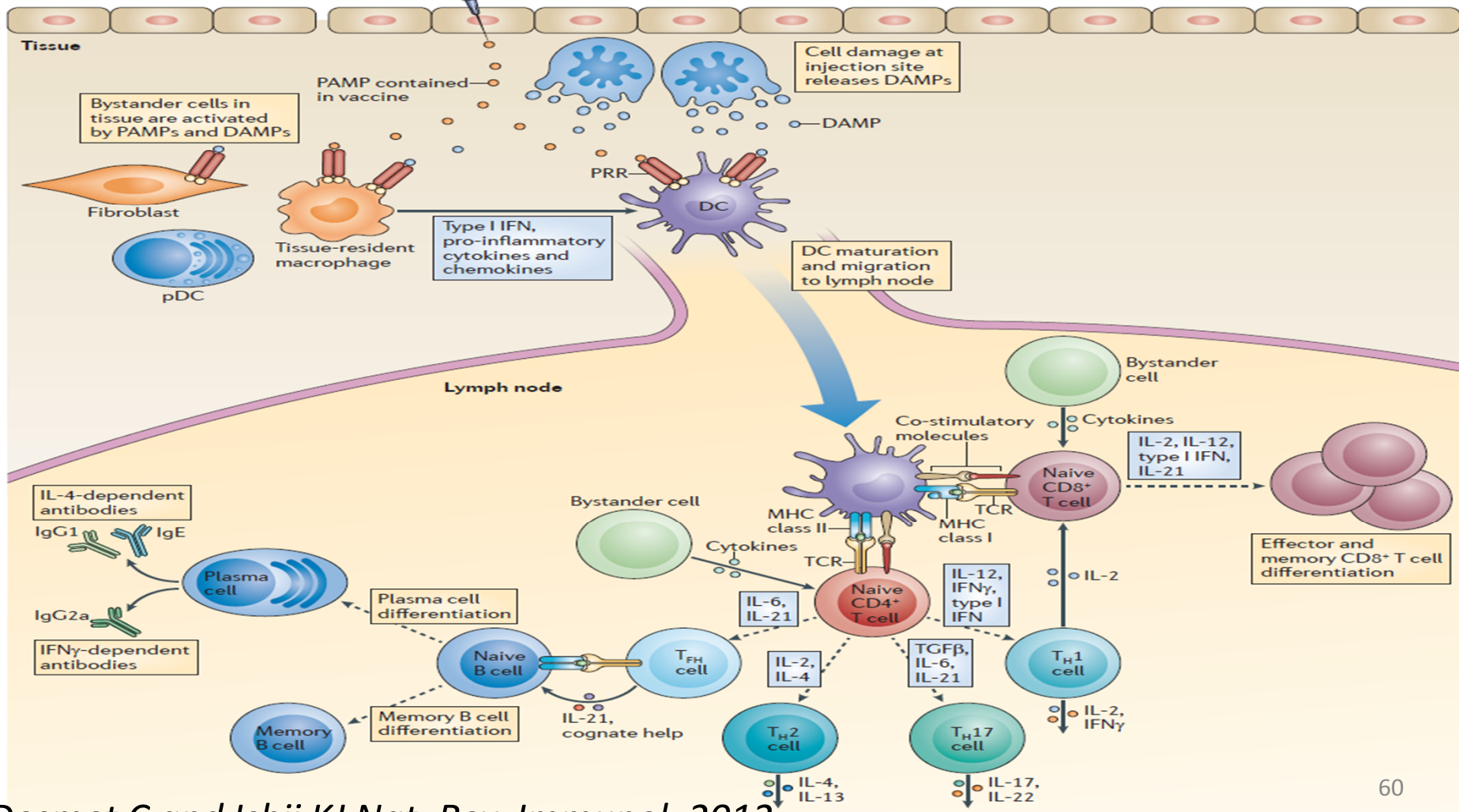
- 1) 核酸合成ベンチャー企業のジーンデザインによる日本初のGMP核酸アジュバントを使用した。
- 2) 日本初の国産核酸アジュバントの臨床試験、First-in-human trialである。
- 3) 大阪大学初の健常人に対する医師主導型治験である。

*** 上記の成果を受けて、マラリアワクチンに加え、日本で開発予定の肺炎球菌ワクチン、インフルエンザワクチン、ガンワクチンにおいても、ヒト型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)。

成果2; 次世代アジュバントの開発(新規シーズ)

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

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



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

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

成果

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

アジュバント有効性マーカーの必要性

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

アジュバント安全性マーカーの必要性

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

日本発の次世代アジュバント創薬

アジュバント開発企業との有効性指標、免疫制御バイオマーカーの検索

アジュバント開発研究 産学官コンソーシアム

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

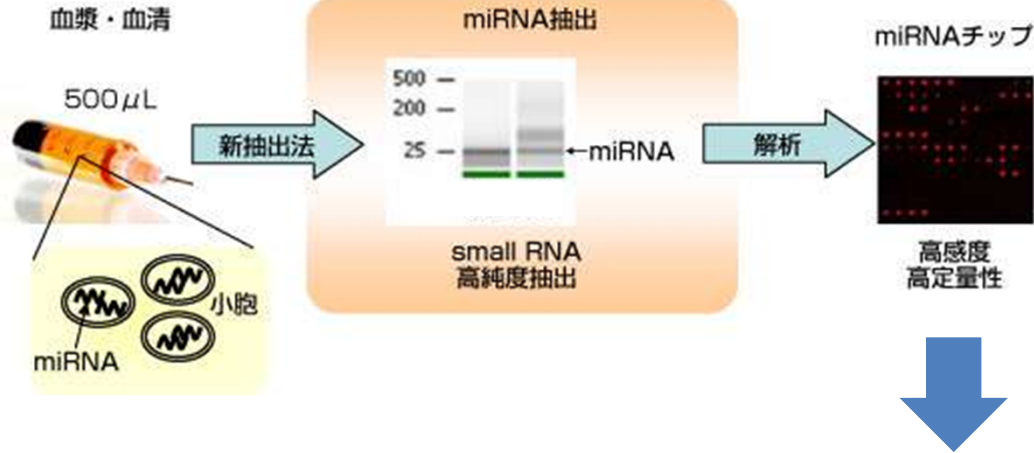
検定、審査機関との評価法バリデーション

アジュバント安全性評価法の確立

日本ならではの高品質で安全なアジュバントの創製へ

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

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



発熱因子となるバイオマーカー

——> 副作用の新たな評価法

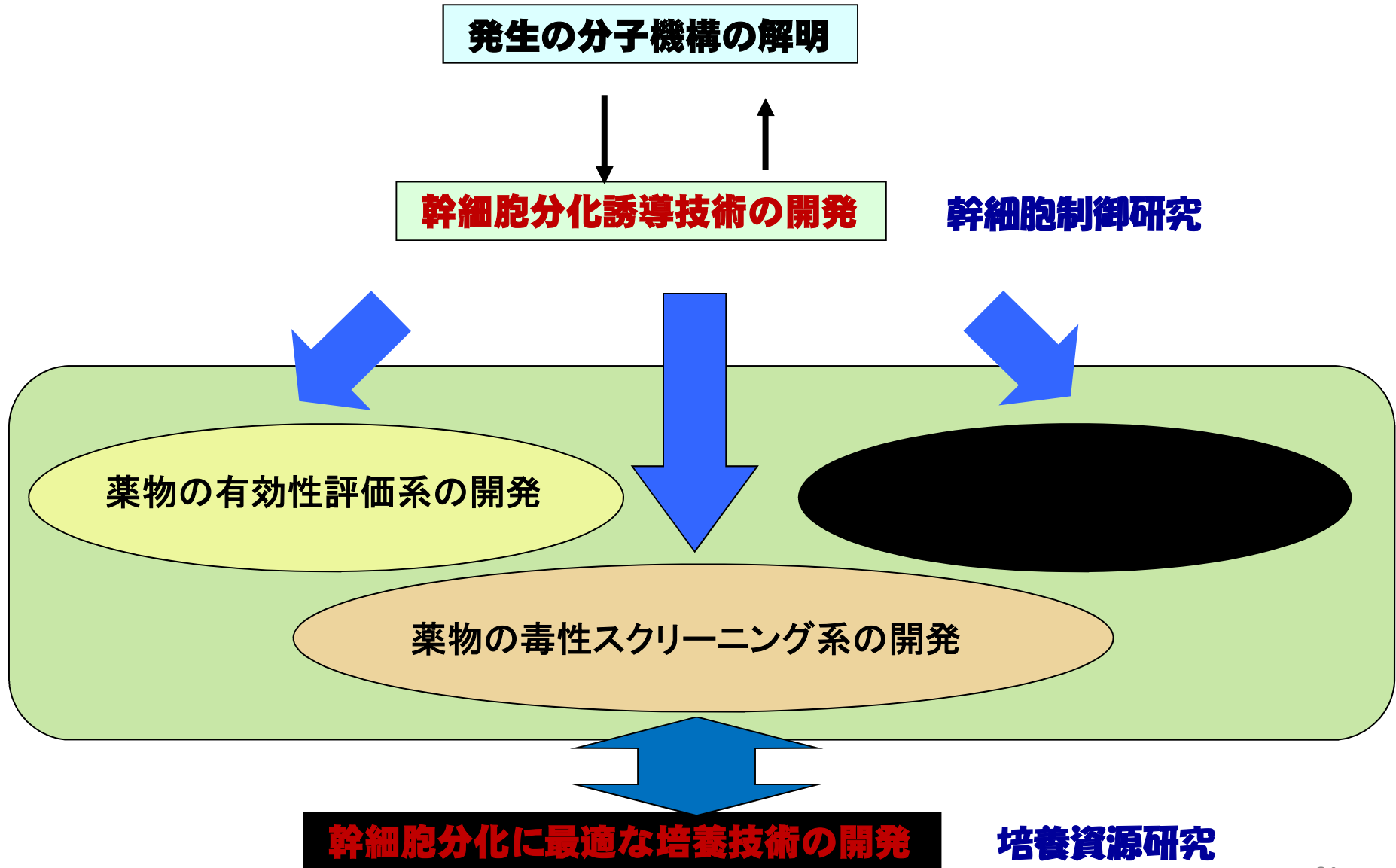
免疫原性のバイオマーカー

——> 有効性の新たな指標

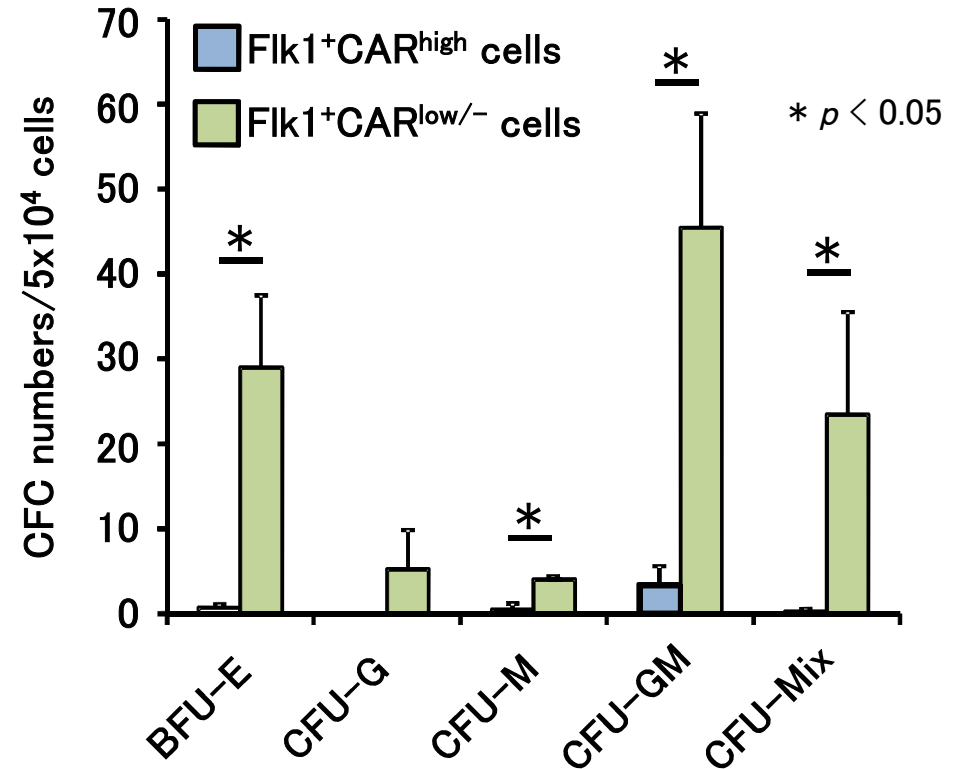
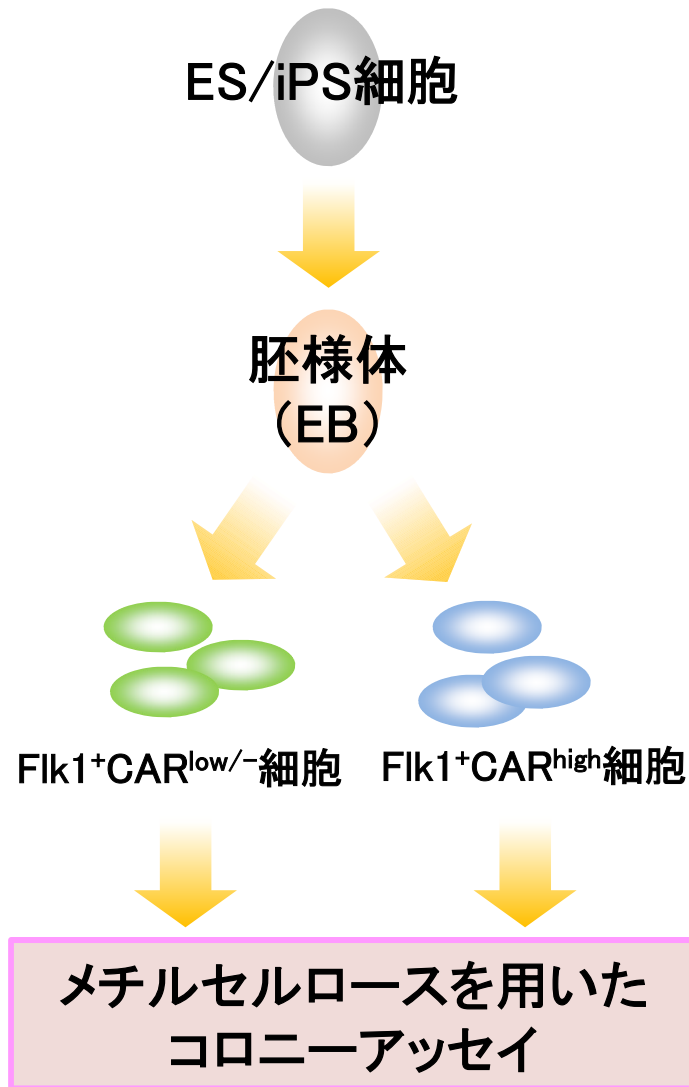
1. 基盤的技術研究

- (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

幹細胞の効率的分化と培養環境の整備

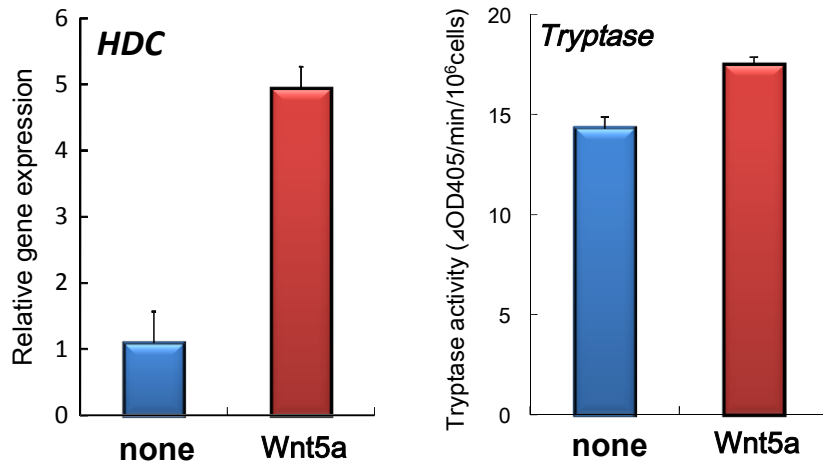
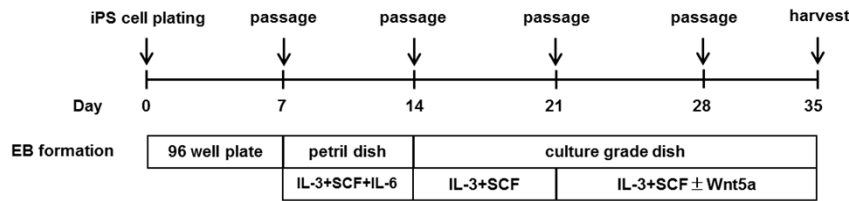


CAR の発現を指標とした iPS 細胞由来 中胚葉における血液前駆細胞の分離



iPS 細胞から分化誘導した中胚葉 (Fik1 陽性細胞) のうち、血液前駆細胞は CAR 陰性画分に濃縮されることが明らかとなった

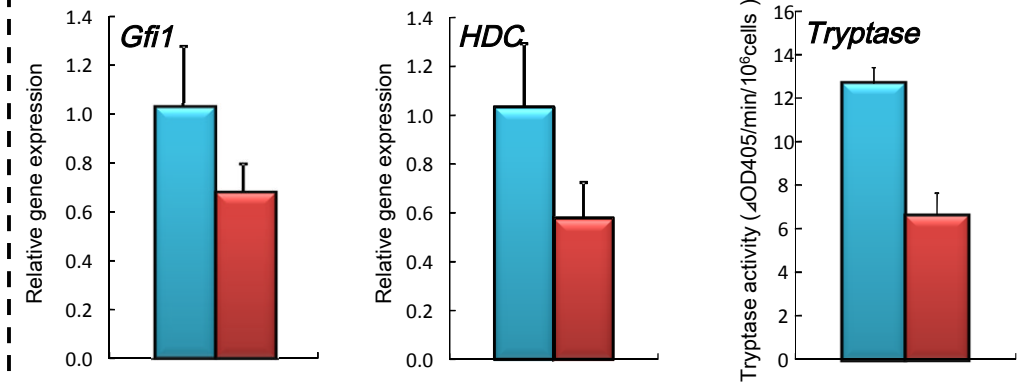
新規血液細胞分化誘導法の開発



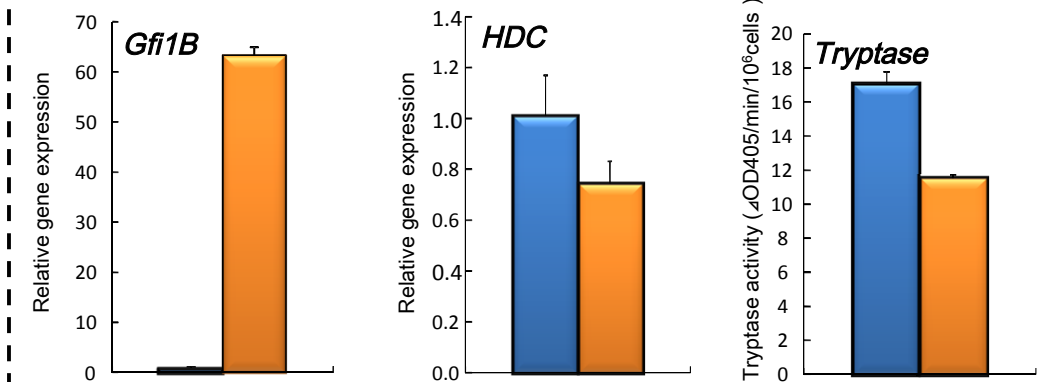
Wnt5a を iPS 細胞由来マスト細胞に作用させることにより、マスト細胞の成熟化が促進することを見出した

アレルギー薬等の薬効評価系の構築

■ マスト細胞の成熟化過程で Gfi1 をノックダウンした場合



■ マスト細胞の成熟化過程で Gfi1B を過剰発現させた場合



マスト細胞の成熟化に関与する転写因子 (Gfi1 及び Gfi1B) を見出した

遺伝子導入制御法を利用した効率の良いマスト細胞誘導法の確立

「ヒトiPS細胞から分化誘導した肝臓細胞」の製品化

平成24年の第10回産学官連携功労者表彰
厚生労働大臣賞を受賞

事例の概要

新薬開発における新規肝臓毒性評価系の構築に向け、

- ①改良型アデノウイルスベクターを用いた新規遺伝子導入技術
- ②肝分化に必須な遺伝子を分化過程の適切な時期に順次遺伝子導入することによる、ヒトiPS細胞から肝臓細胞への高効率分化誘導技術を独自に開発することにより、

世界初の「ヒトiPS細胞由来肝臓細胞」の製品化に成功した。

なお、本研究はスーパー特区として採択された研究課題「ヒトiPS細胞を用いた新規in vitro毒性評価系の構築」の主要な研究である。

主要な査読付論文：

- Generation of metabolically functioning hepatocytes from human pluripotent stem cells by FOXA2 and HNF1 α transduction. *J. Hepatol.*, 57, 628-636 (2012)
- Efficient generation of functional hepatocytes from human embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells by HNF4 α transduction. *Mol. Ther.*, 20, 127-137 (2012)



1. 基盤的技術研究

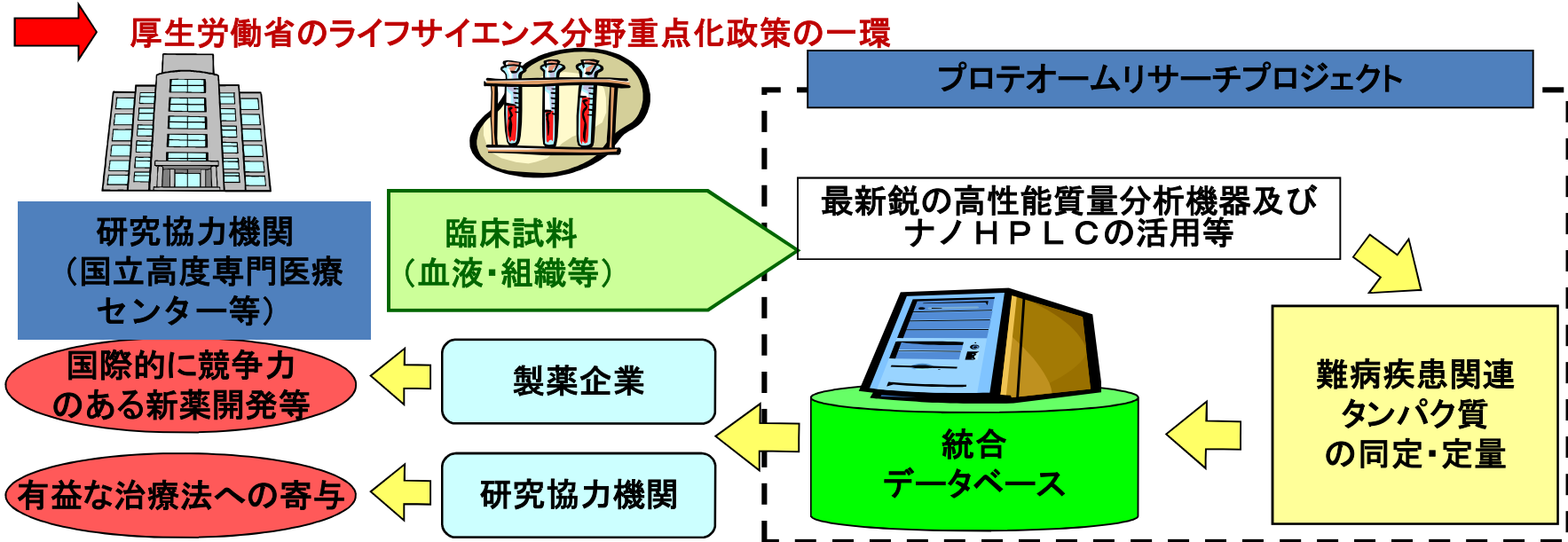
(3) 難病治療等に関する基盤的研究

- ・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

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

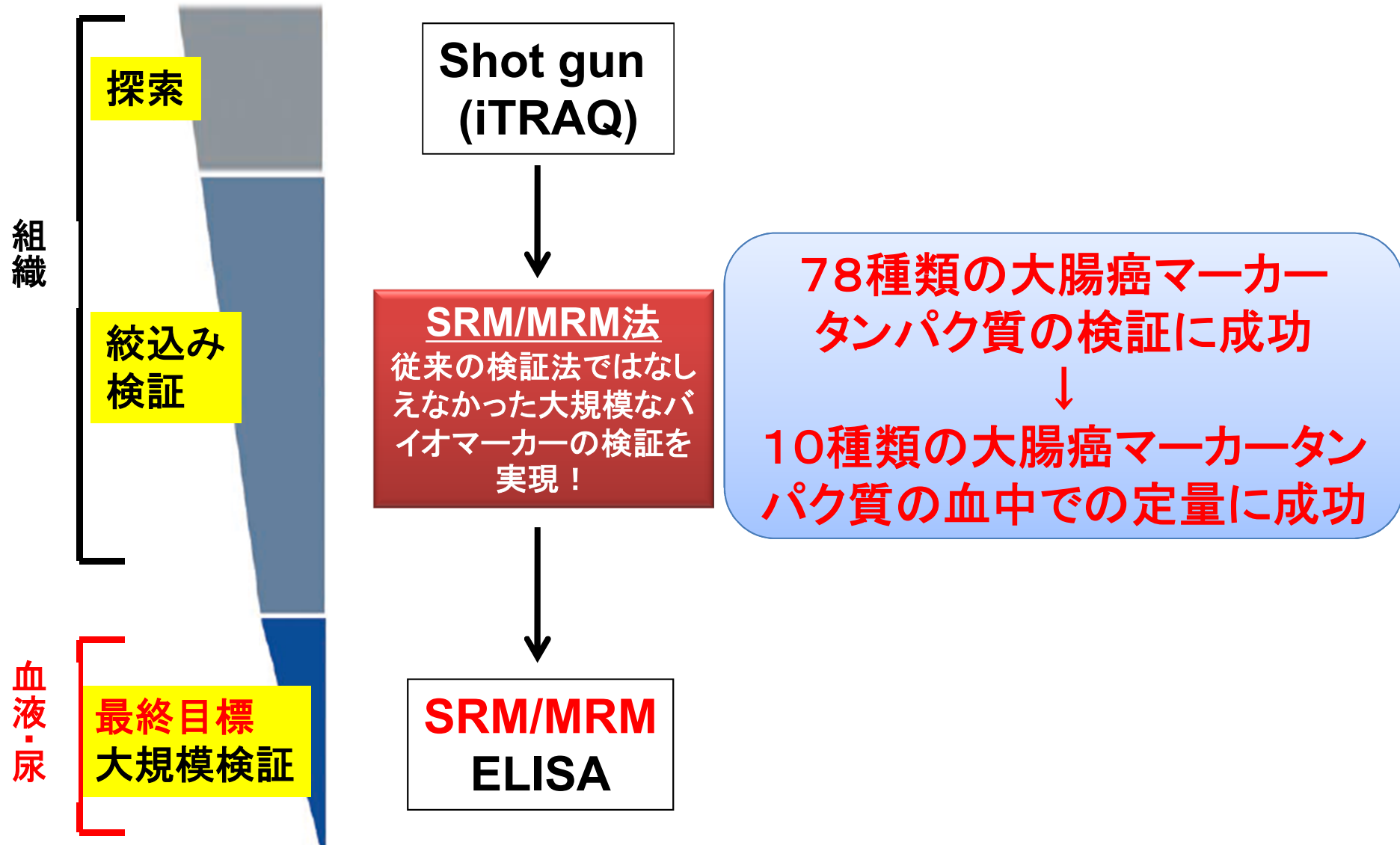
3. 臨床情報の整備されたヒト試料を用いたバイオマーカー探索 → 民間の研究機関では代替できない研究

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

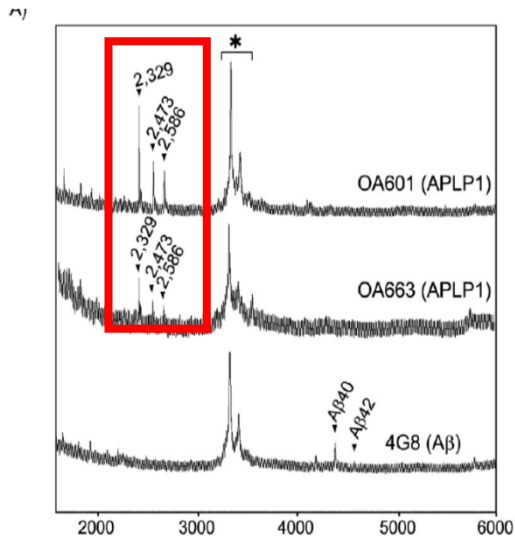
◆無用な治療の回避・増大する医療費の削減に寄与

大腸癌バイオマーカータンパク質の探索と検証



アルツハイマー病マーカーペプチドの超高感度定量

ヒト髄液中アルツハイマー病
新規バイオマーカー
APL1β_{25,27,28}

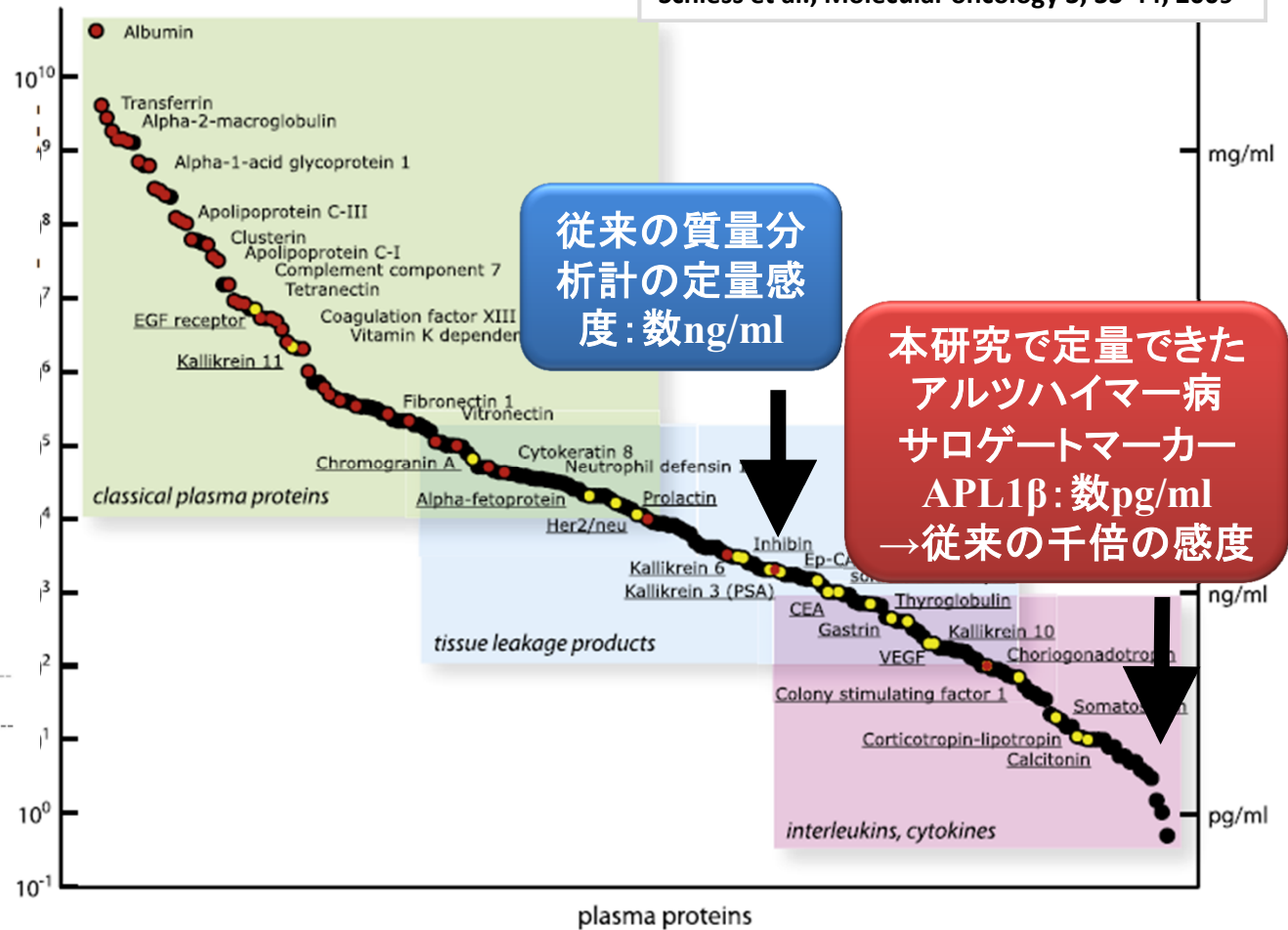


B)
APLP1 ---⁵⁴RKVNASVFGFPFHSSEIQROELAFAGTGVSR EAVSGLLIMGAGGSSLIVLSMLLRK⁵⁹⁷---
βAPP ---⁵⁹²SEVKMDARFRHDSGYEVHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGVVIAITVIVITLVMLKKK⁶⁵²---
Yanagida K. et al. EMBO Mol. Med. 1,223-235, 2009

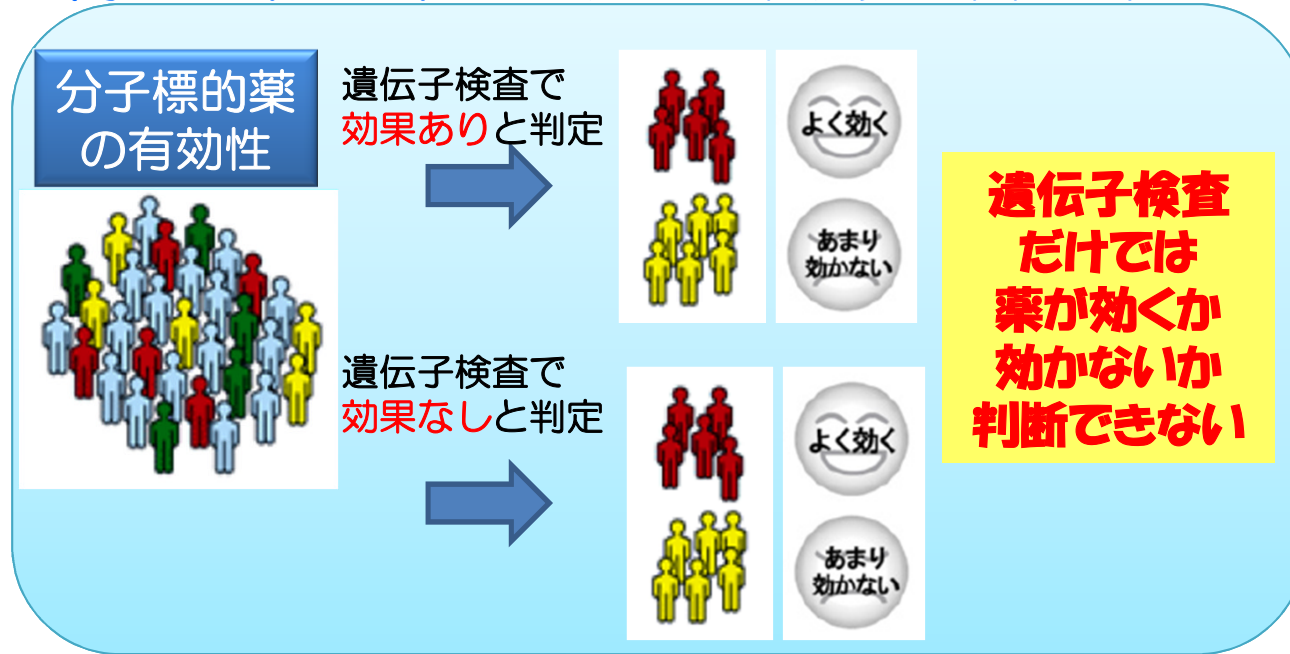
血中で検出できないか？

血中タンパク質の濃度分布：1兆倍のダイナミックレンジ

Schiess et al., Molecular oncology 3, 33-44, 2009

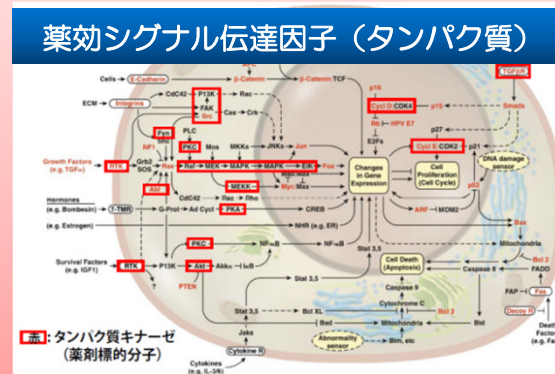
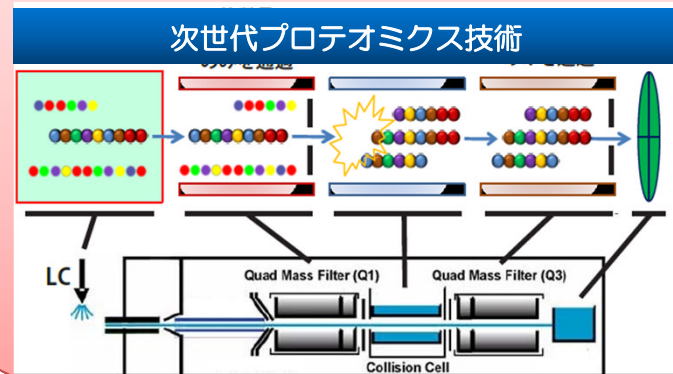


分子標的薬の有効性の新規評価系の確立



薬の効果・副作用予測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超微量タンパク質バイオマーカー探索・定量



薬が効くか効かないかをタンパク質で判定する

研究の特色・独創性・必要性

ファージ表面提示法とプロテオミクスを駆使した独自の創薬基盤技術を用いて、バイオ医薬、DDS医薬のシーズを開発することにより、創薬支援・臨床への橋渡しに資する

たんぱく質機能改変体創製技術

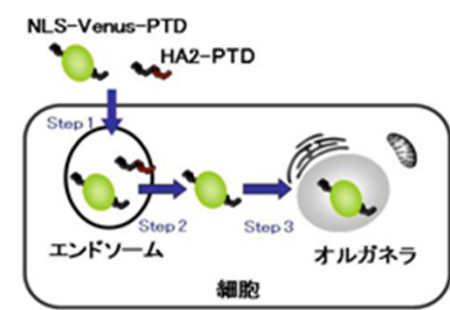
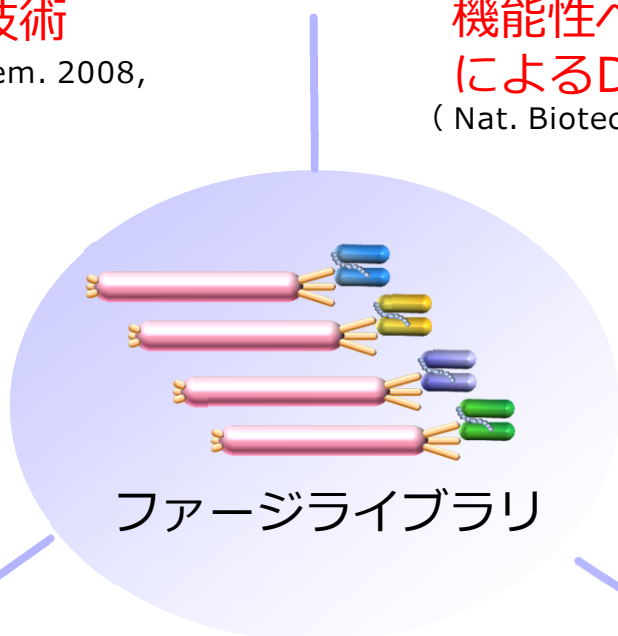
(Nat. Biotechnol. 2003, J. Biol. Chem. 2008, 特願2009-55953等)

機能性ペプチド、高分子、ナノ粒子によるDDS

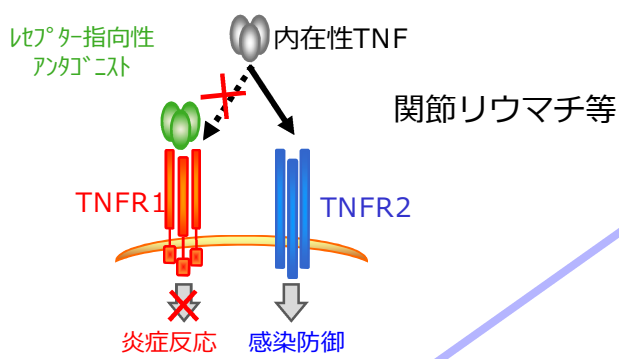
(Nat. Biotechnol. 2003 Nat. Nanotechnol. 2011等)

サイトカインシグナル制御薬の創製
サイトカインワクチンの開発 等

体内動態・細胞内動態の制御



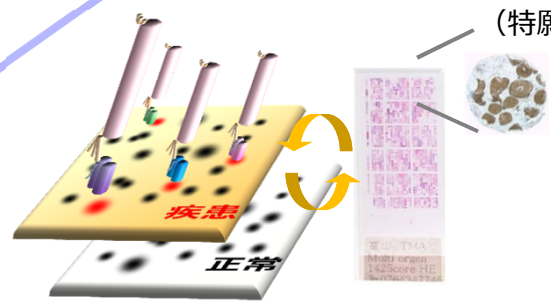
NLS: 核移行シグナル
Step 1: PTDによる細胞内移行
Step 2: HA2によるエンドソーム膜透過
Step 3: NLSによる核への輸送



抗体プロテオミクス技術

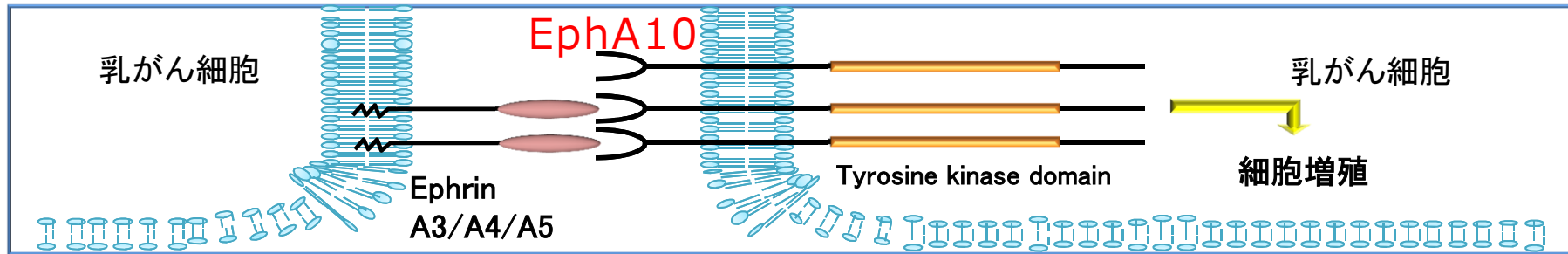
(特願2009-60706, 特願2011-57029, 特願2012-050629等)

新規バイオマーカーの絞り込み、
新規バイオ医薬シーズの開発

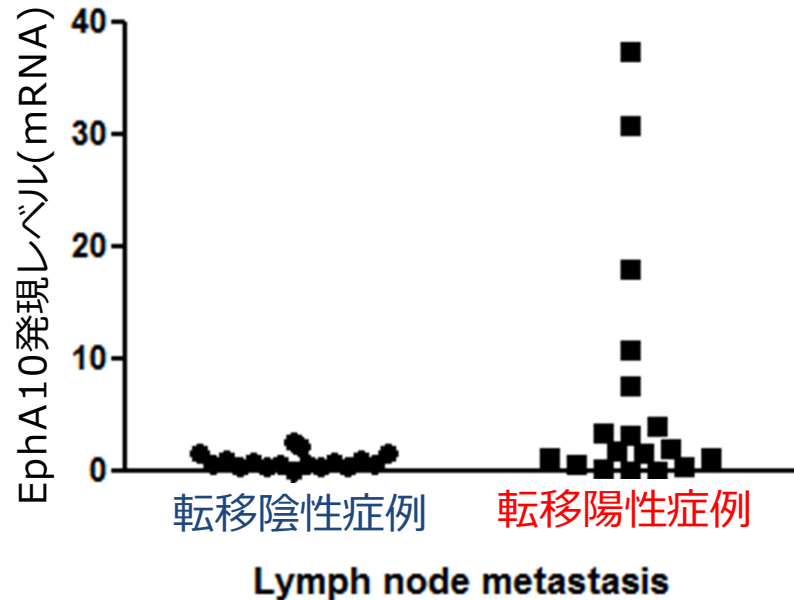


抗体プロテオミクス技術による創薬標的の効率的探索と治療薬シーズ開発

— 難治性乳がん関連たんぱく質EphA10の治療標的としての評価 —

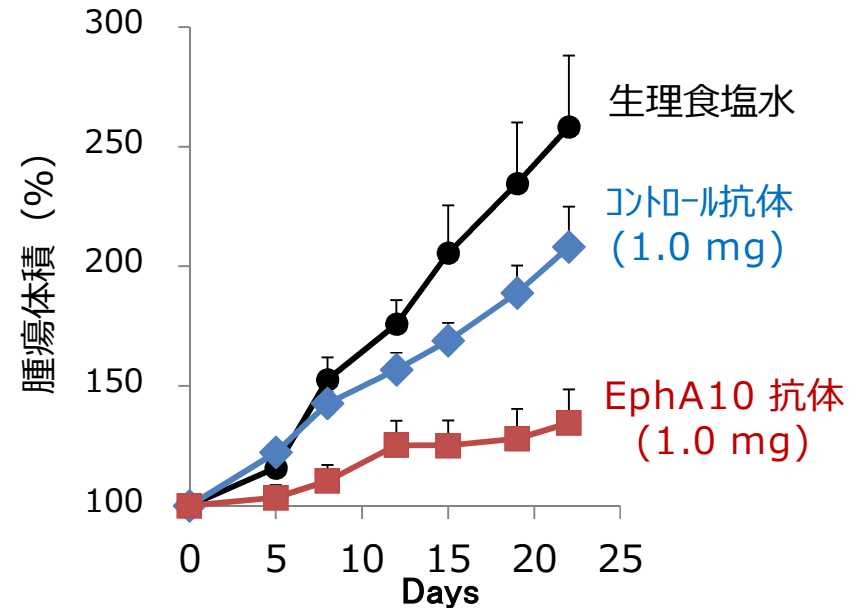


乳がん転移との相関解析



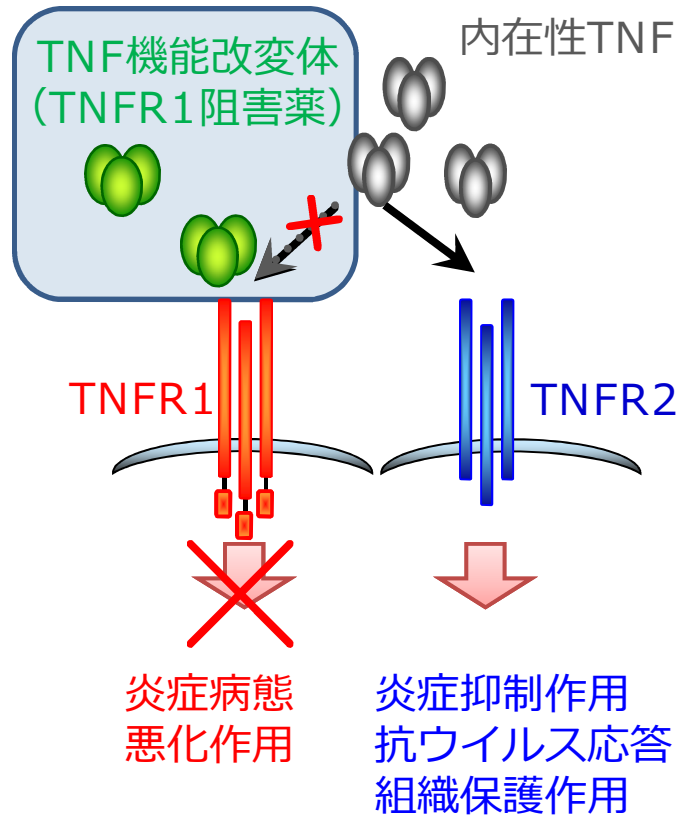
【結果】乳がん臨床検体の転移性と、EphA10の発現レベルに有意な相関が認められ、EphA10が転移促進に関わる分子であることが示された。

抗EphA10抗体の担がんマウスでの抗腫瘍効果

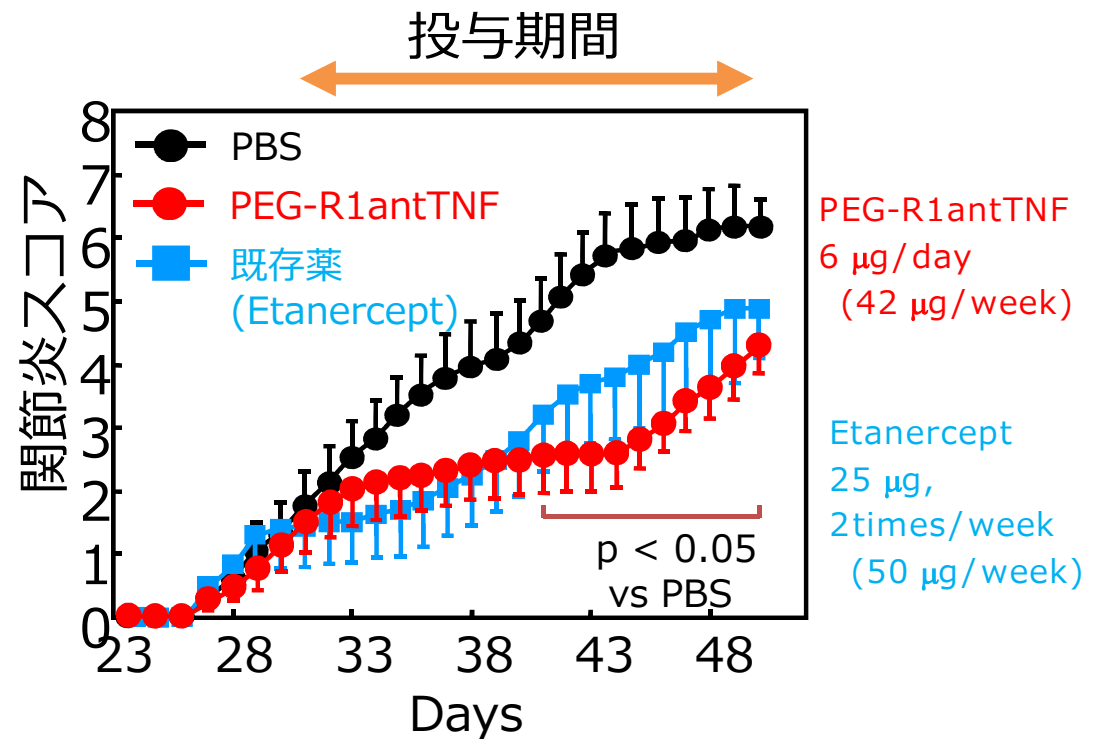


【結果】ヒト乳がん細胞移植マウスへの抗EphA10抗体の投与によって腫瘍増殖の顕著な抑制が認められ、治療標的としての有用性が in vivo 実験でも示された。⁷⁴

たんぱく質機能改変体創製技術による新規バイオ医薬シーズの開発 — 新規TNFR1指向性阻害薬 (R1antTNF) の自己免疫疾患治療作用 —



PEG修飾R1antTNFの治療効果
(関節リウマチモデル)



【結果】自己免疫疾患に対する新規バイオ医薬として開発したTNFR1指向性阻害薬 (PEG-R1antTNF) が、関節リウマチモデルマウスに対して顕著な治療効果を発揮することを明らかとした。臨床応用を目指し、さらなる最適化と早期探索的臨床研究拠点病院との連携研究を開始した。

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

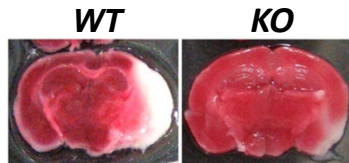
糖・脂質の代謝異常は様々な疾患の原因であるのみならず、疾患の増悪化に関与します。当プロジェクトでは、難病を中心にそれぞれの疾患に関わる糖・脂質代謝異常を検索し、治療法・治療薬・創薬マーカーの探索を行うことを目的に研究を行っております。



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



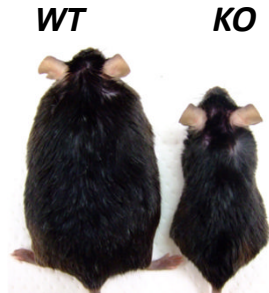
認知症の克服研究へと展開

共通点: 酸化ストレス制御

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

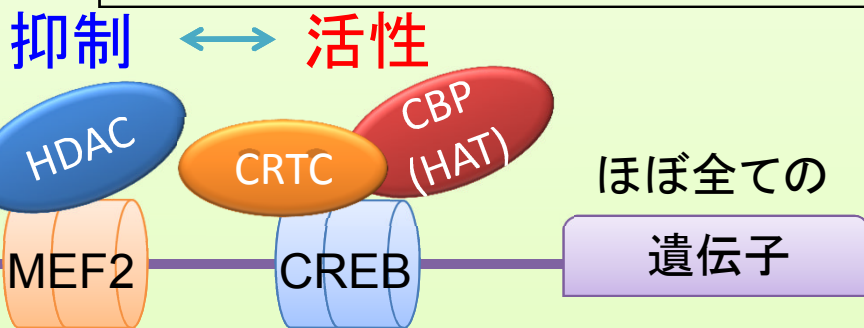
悪性リウマチ・多発性硬化症 等

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。

新たな遺伝子発現制御法の確立と創薬評価系の構築

転写制御因子CREBとヒストンアセチル化関連酵素は
遺伝子発現制御を介して広く病態に関わる

HAT: ヒストンアセチルトランスフェラーゼ
HDAC: ヒストンデアセラーゼ



Cell. 2004 119: 61-74
Nat Med. 2007 13: 597-603

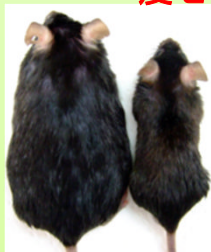
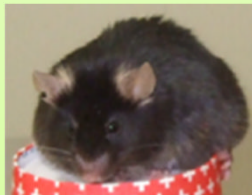
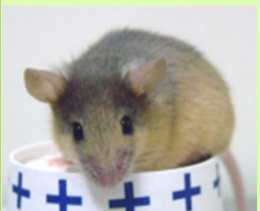
Pigment Cell Melanoma Res. 2010: 809-19
PLoS One. 2012 7: e37803

SIK遺伝子欠損マウス

毛色異常

過食

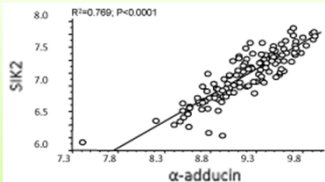
痩せ



肝障害



心肥大



カロリンスカ研究所
との国際共同研究

ヒト心筋肥大患者の
バイオプシーによる
SIKと血圧因子の
発現相関を見出した

HAT/HDAC関連創薬の課題

利点) 多くの病態に関わる

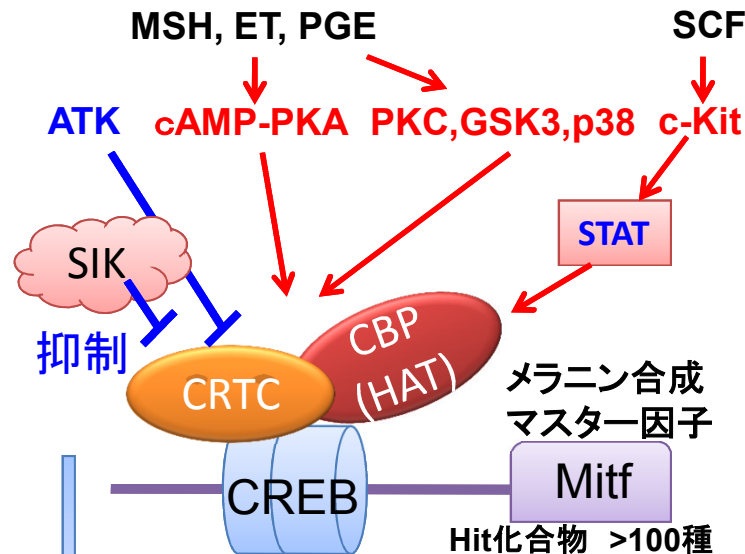
問題点) 影響が広範囲→副作用

解決方法)

新たな評価法を組み合わせたスルー
プット解析による低分子の再評価

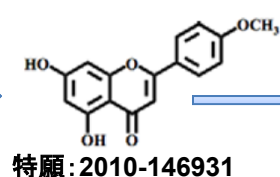
例)

メラニン合成評価を利用したスクリーニング



最適な抑制剤の確定

Horibe et al, J Nat Med. (2012)



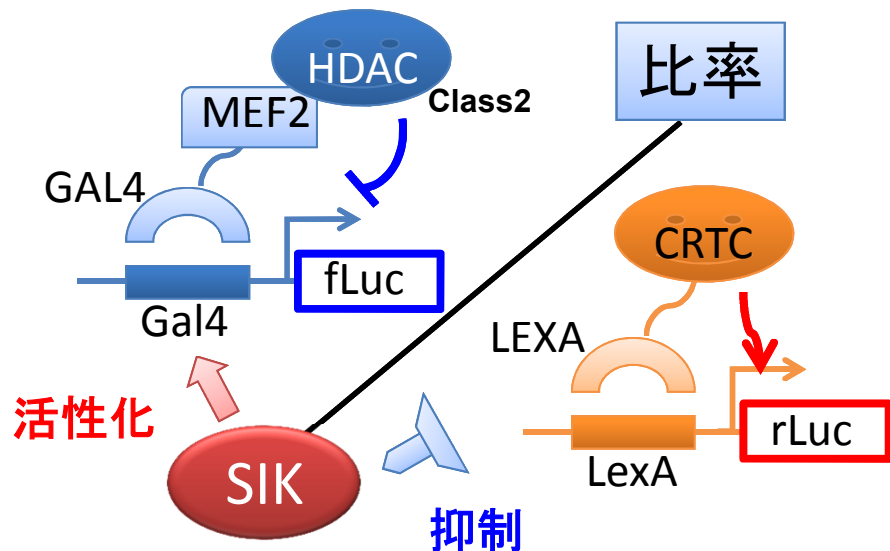
--実用化成功例--

平成25年 4月から
整髪剤として発売
中野製薬 (京都) 77

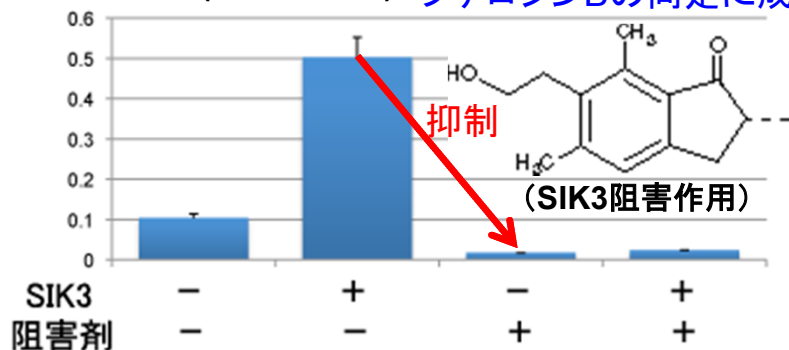
新たなHDAC制御剤法の確立と病態制御 (代謝・薬用セとの共同成果)

成果

スイッチングレポーターによる擬陽性低減例



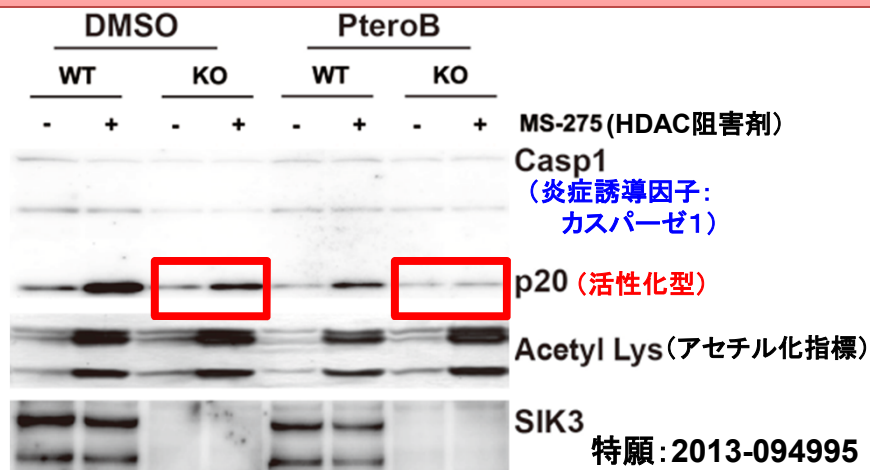
SIK活性=比率 (fLuc / rLuc) プテロシンBの同定に成功



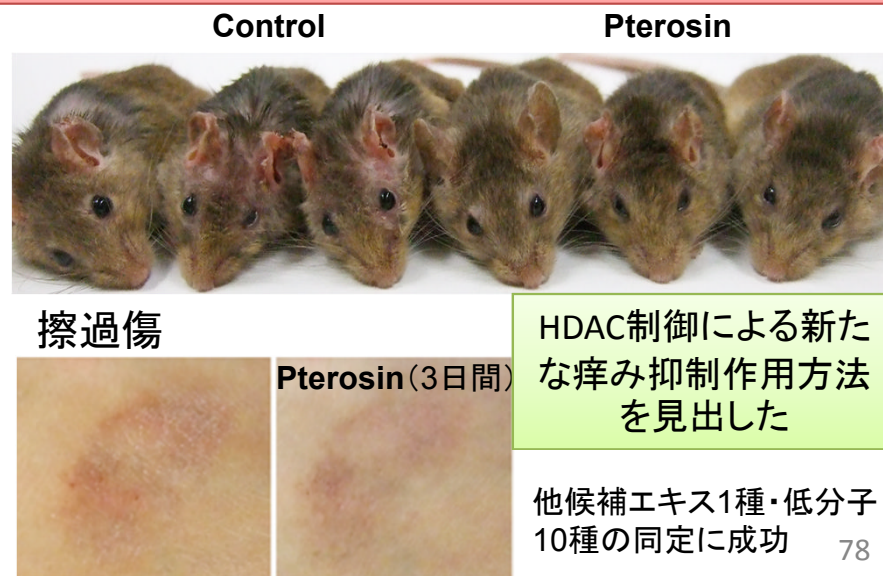
システムはPromega社へ導入予定

創薬ベンチャー2社との共同研究
(米 Arrien Phama 社、仏 Oncodesign社)

HDAC阻害剤はカスパーゼ1の活性化を通じて炎症を誘導し、SIK3-KOもしくはSIK3阻害性のプテロシンBで制御できることが示唆された



プテロシンBによるアトピー症状軽減効果



他候補エキス1種・低分子10種の同定に成功

創薬支援バイオインフォマティクス研究

【目標】

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

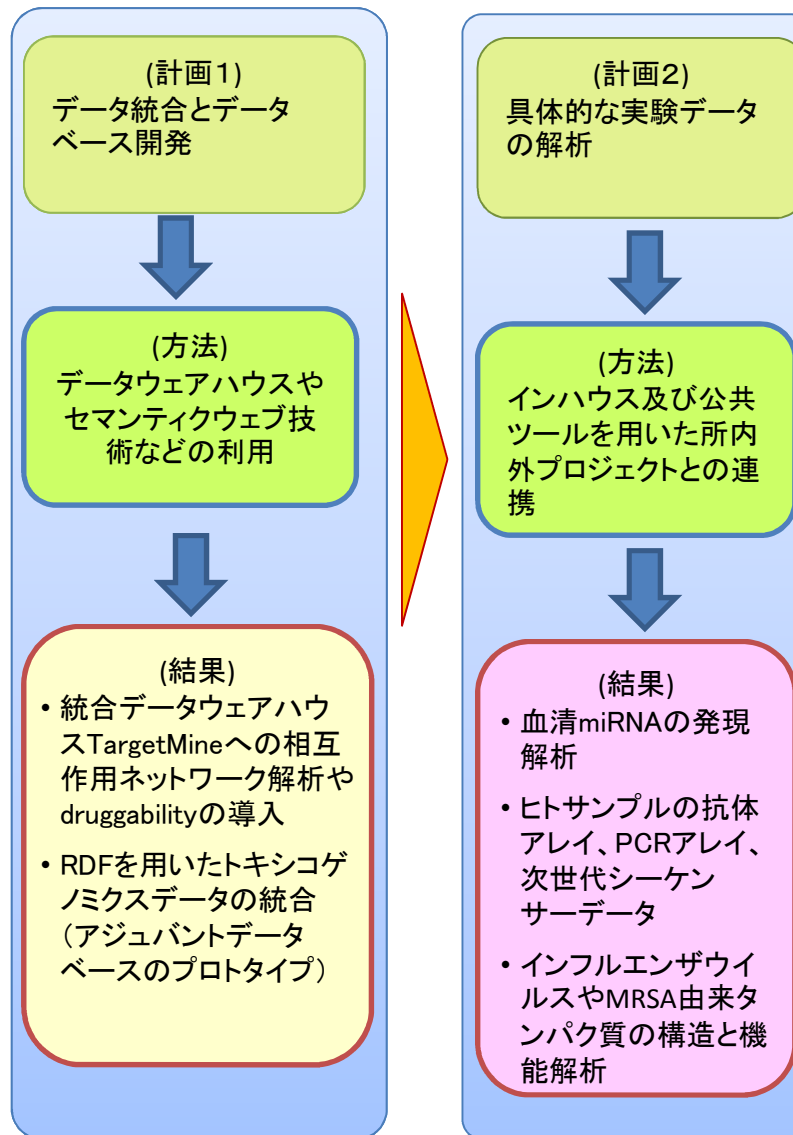
創薬早期におけるターゲットの評価

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

独自性



H24年度の計画・方法・結果



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

132
 C型肝炎ウイルス
 (HCV)由来NS5A
 タンパク質と相互作用
 するヒト因子



エンリッチメント解析

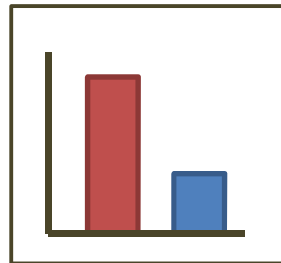
Pathway Enrichment

Pathways enriched for items in this list. For more information about the math used in these calculations, see here.
 Number of Genes in this list not analysed in this widget: 1

Options
 Multiple Hypothesis Test Correction: Benjamini and Hochberg
 DataSet: All datasets
 Maximum value to display: 0.05

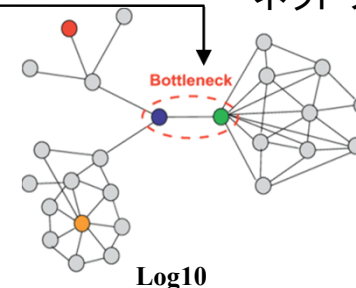
View Download

Pathway	q-Value
Allograft rejection [KEGG:hsa05330] *	4.416E-15 9
Drug metabolism - cytochrome P450 [KEGG:hsa00982] *	2.9205E-14 10
Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450 [KEGG:hsa00980] *	9.8537E-14 10
Chemical carcinogenesis [KEGG:hsa05204] *	9.8537E-14 10
Graft-versus-host disease [KEGG:hsa05332] *	7.7847E-13 8

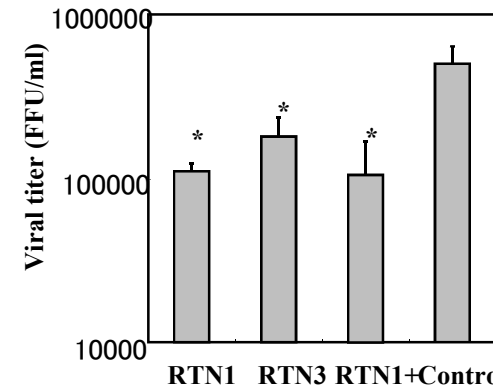


NEW

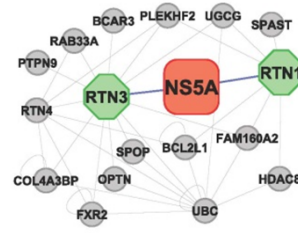
ネットワーク解析



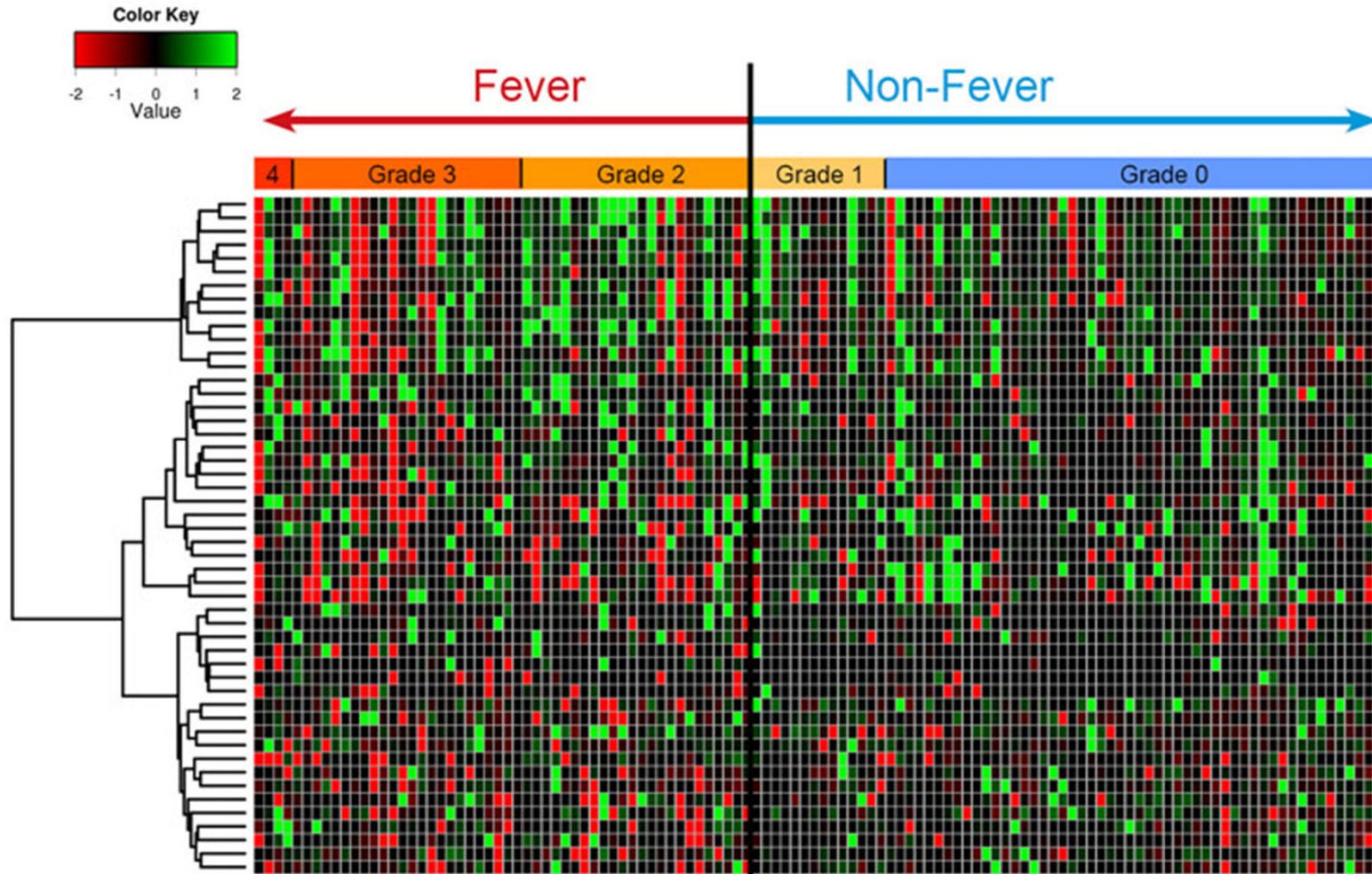
Log10



HCV産生に関わる新規宿主因子の
 予測と実験的検証に成功



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



ワクチンの有効性や安全性の予測に寄与するmiRNAを同定した

サイトカインシグナル伝達制御因子に関する研究

【研究のねらい】

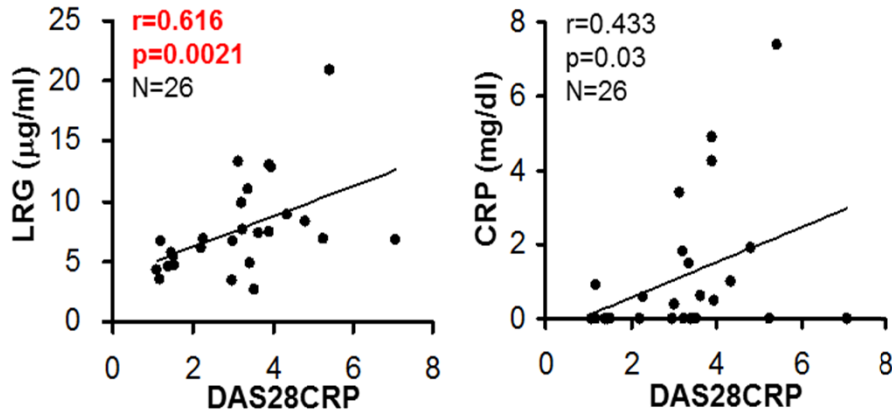
厚労省所管の研究所が行うべき疾患（悪性胸膜中皮腫、免疫難病などの希少疾患）に焦点を当て、常に実用化を視野に入れた研究を実施する。

H24年度研究成果

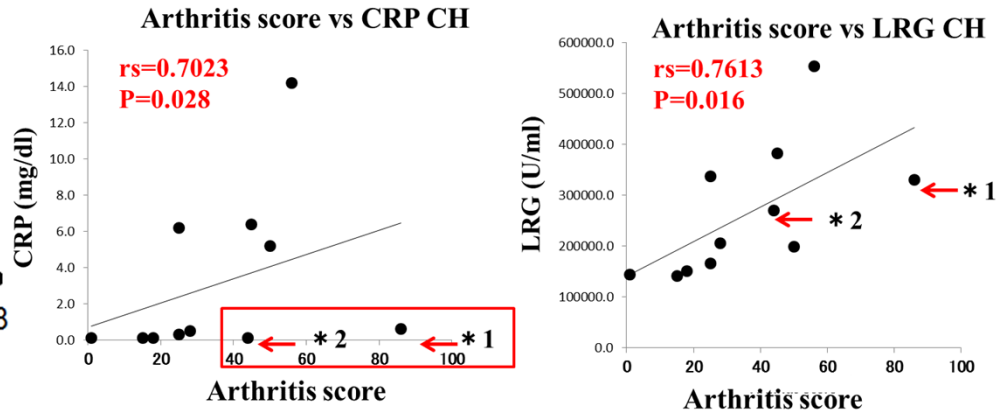
1. IL-6非依存性に発現するLRGの**生物学的製剤使用時のサロゲートマーカーとしての開発、機能解析**（炎症性腸疾患の活動性マーカーとして臨床試験中、PMDA事前相談済）
2. 悪性胸膜中皮腫に対する**SOCSを用いた遺伝子治療法の開発**（マウス薬理・薬効試験済、GMP精製済、サルnon-GLP安全性試験済、PMDA事前相談済、対面助言実施予定）

LRGは、抗IL-6R抗体のコンパニオン診断薬になり得る

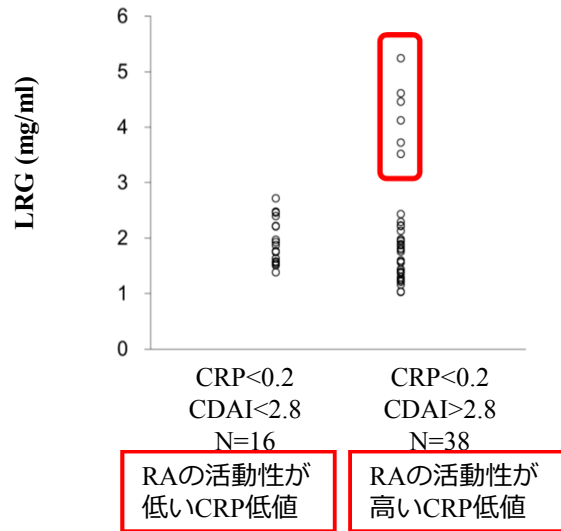
LRGはRA患者において、CRPより疾患活動性と相関する



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

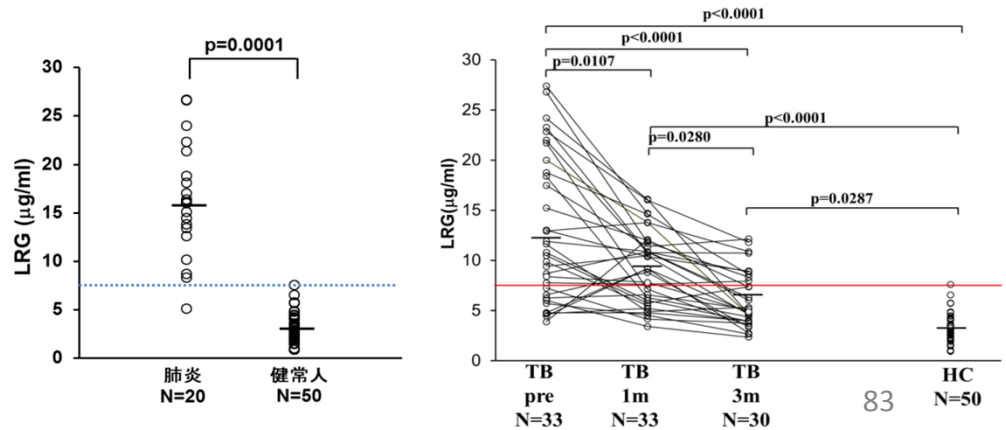


抗IL-6R抗体無効なRA患者血清中において、CRP陰性に関わらずLRGは上昇する

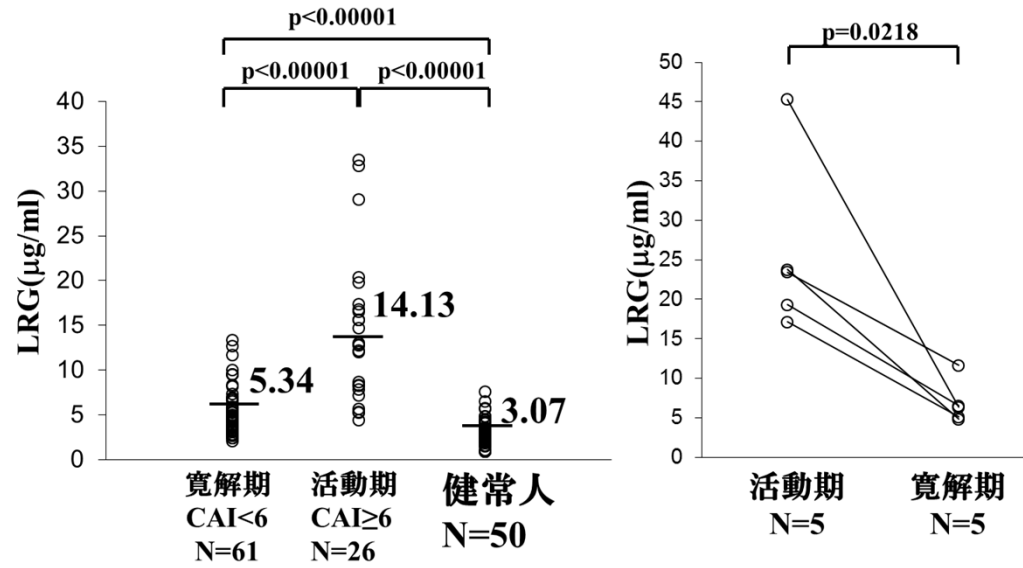


中外製薬と共同研究

LRGは感染症（肺炎や肺結核）患者において高値となる



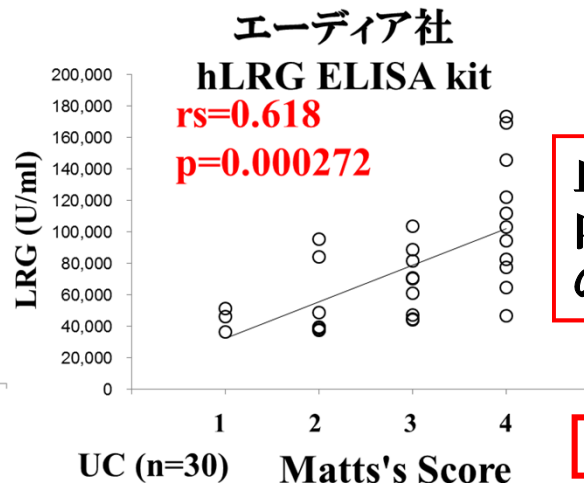
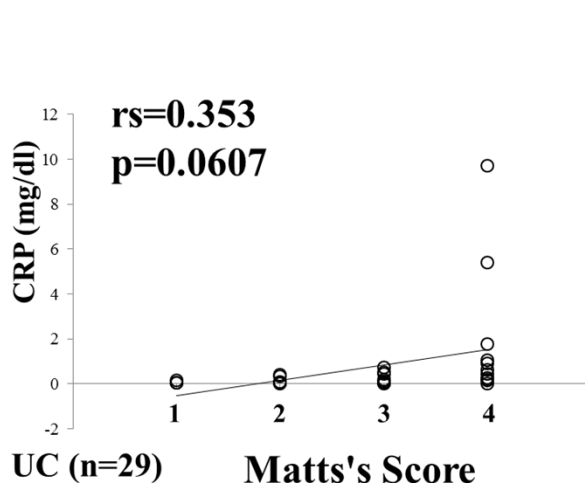
潰瘍性大腸炎(UC)患者血清中のLRG濃度は 緩解期に比べ活動期で高値を示す



CAI : Clinical Activity Index

Serada & Naka *IBD* 2012

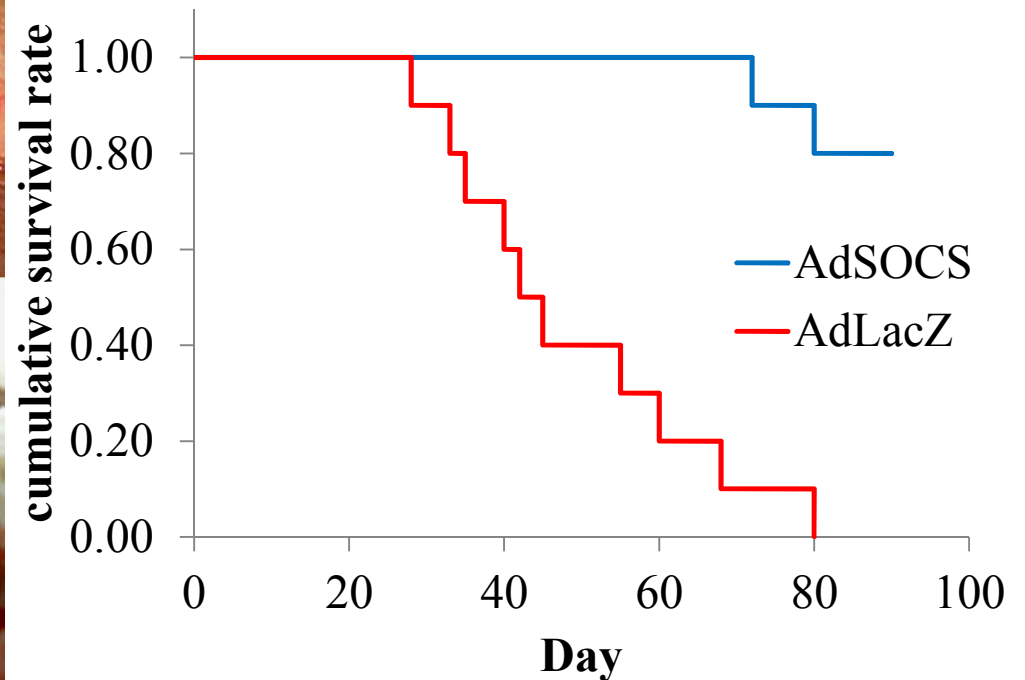
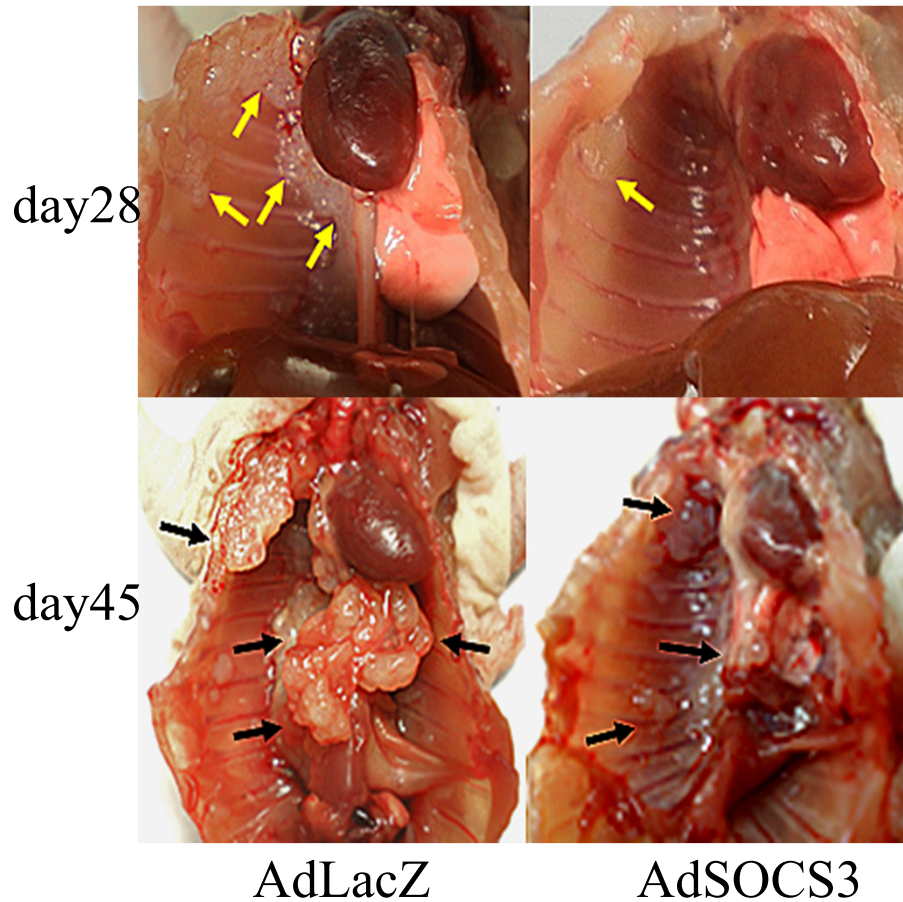
血清LRGは潰瘍性大腸炎(UC)の内視鏡スコアと強く相関するので、
UCのモニタリングマーカーとして有効である



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

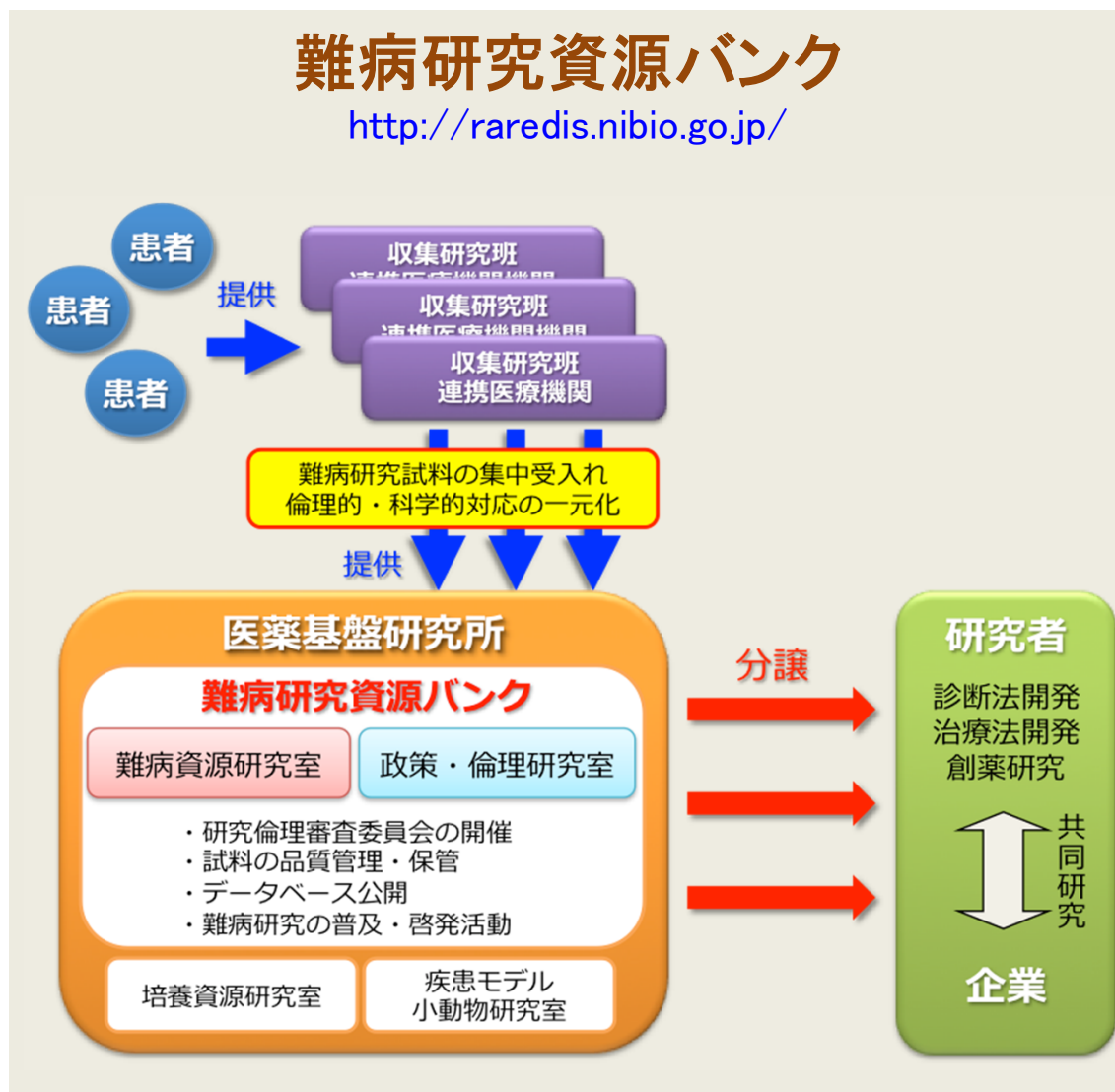
特許出願中(特願2008-301919号)

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

難病資源研究室、政策・倫理研究室 平成24年度成果報告



ヒューマンサイエンス(HS)
研究資源バンクの移管受入れ
<http://bioresource.nibio.go.jp/>

生物資源等の所内データベース
統合化推進
<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)

難病研究資源バンク 平成24年度実績 ()はH23年度

対応中の収集研究者	20 (18)
倫理審査件数	26 (17)
倫理審査承認件数	20 (12)
収集疾患数	11 (13)
収集症例数	151 (393)
収集試料数(ゲノムDNA、血漿など)	266 (713)

試料数 ()はH23年度 10疾患80試料の年次目標を達成

疾患名	ゲノムDNA	血漿	細胞
HTLV-1関連脊髄症	0 (95)	115 (247)	~120 (169)
網膜および角膜変性疾患(8疾患)	34 (0)	-	-
Beare-Stevenson cutis gyrata syndrome	-	-	<5 (0)
ルビンシュタイン・テイビ症候群/もやもや病	-	-	<5 (0)
計	34 (95)	115 (247)	117 (169)

ヒューマンサイエンス(HS)研究資源バンクから、JCRB生物資源バンクへ移管(平成25年4月1日完了)。
当研究室ではヒト組織、日本人由来B細胞株・DNA、遺伝子クローンのバンクを担当。



JCRB生物資源バンク
<http://bioresource.nibio.go.jp/>



難病研究資源バンク <http://raredis.nibio.go.jp/>
(試料データベース公開、メルマガ発行など)

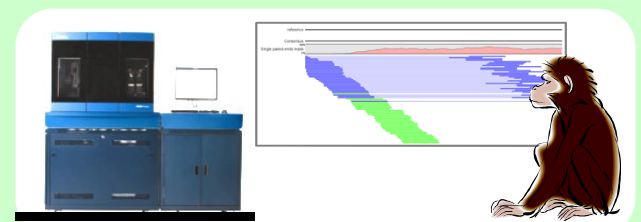


シンポジウム開催を契機に、難病資源の利用に関する官・学と製薬企業との連絡会を立ち上げ

<2研究室連携>

生物資源活用のための研究

- ❖ カニクイザル MHC class I の発現解析
- ❖ マレーシア産カニクイザルゲノムの全ゲノムを解読 (Genome Biology 2012)



政策・倫理研究室

所内の研究倫理審査委員会事務局の統合①

研究倫理審査委員会開催件数	12
倫理審査件数	85
新規案件数	29
委員長訪問回数	12
承認数	78

(全委員会の総数)

生物資源等の所内データベース統合化推進⑤

データベース	Open TG-GATEs	MBRDB
アクセス件数	123,732	32,799



米国立がん研究所
「生物資源保管施設の実務要領2011」
(③)

平成24年度成果

- ① 医薬基盤研究所の倫理審査事務局として85件(新規29件)を担当
- ② 国立国際医療研究センターのローカルバイオバンクを11月に立ち上げ
- ③ 米国立がん研究所「生物資源保管施設の実務要領2011」を翻訳・公開
- ④ 6NCを中心とした厚生労働省実験動物施設連絡会及びNBRPとの連携を深め、実験動物データベースの充実について協議
- ⑤ 基盤研の生物資源等のデータベース統合を推進(MBRDB等に加えて2つDBを追加、Open TG-GATEsと病理画像DBを連携)
- ⑥ 国内バイオバンク連携研究会「ヒト生物資源研究会」の立ち上げ<2研究室連携>
- ⑦ 日本知財学会バイオサイエンス部会との連携のために報告書を作成
 - ◎ 「米国における医学研究推進に関する調査」
 - ムーアとカタロナの訴訟事件を中心としたヒト由来試料の所有権等についての調査
 - ◎ ヒト由来試料を使った研究におけるデータ共有と特許権に関する米国における議論の調査
 - NIHの生物資源に関する共通MTAの開発等、米国での動向調査

生物資源の提供業務に係る業績

年次目標3000アンプル

HSより分譲(細胞)

3,474アンプル

(H23:3,539アンプル)

年次目標は十分に達成！！

基盤研より分譲(一般細胞) **95件151アンプル** 370万円

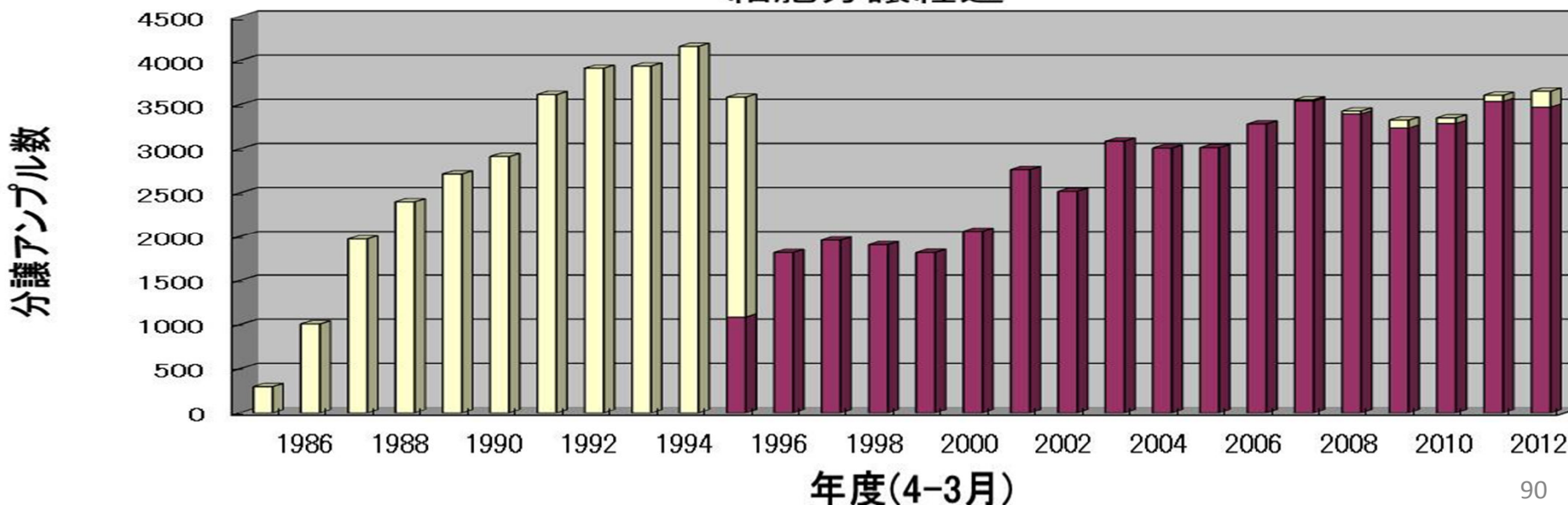
(H23:23件46アンプル)

(ヒトiPS細胞) **21件28アンプル(企業:2件3アンプル)** 140万円

(H23:13件26アンプル(企業:6件8アンプル))

⇒合計 510万円 (H23:225万円)

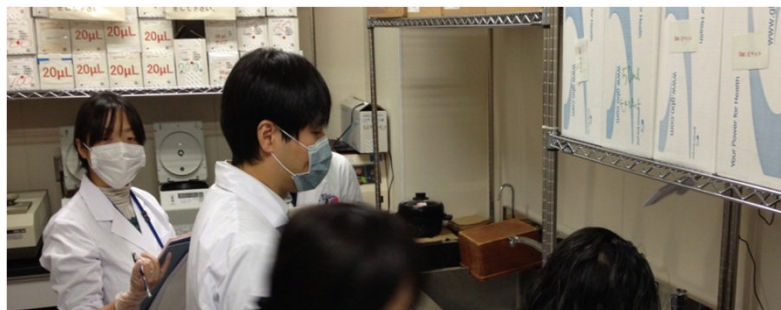
細胞分譲経過



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

- 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)

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23年度)

ヒトES細胞用無血清培地

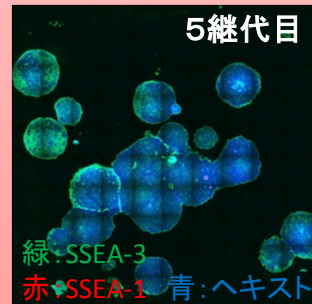
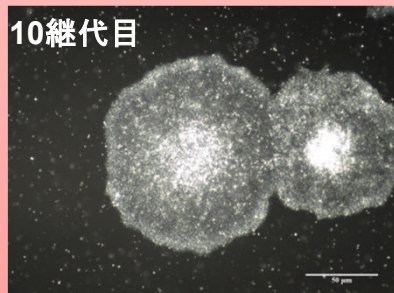
hESF9培地 (特願、許諾交渉中)

- 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、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



ESF基礎培地の特許は24年度に企業へ譲渡!

ヘパリンがFGF-2の活性を増幅させることを発見

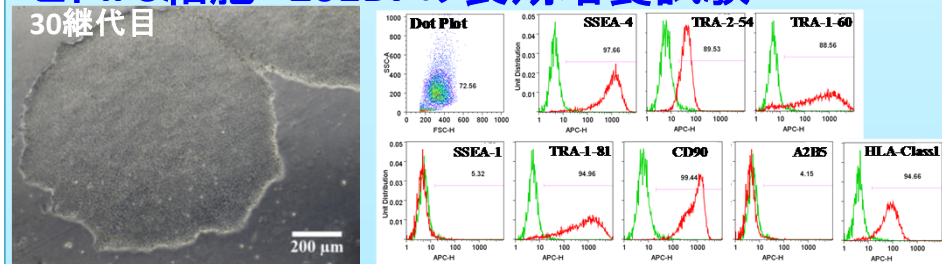
平成24年度の研究

hESF9a_{2i}培地の特徴

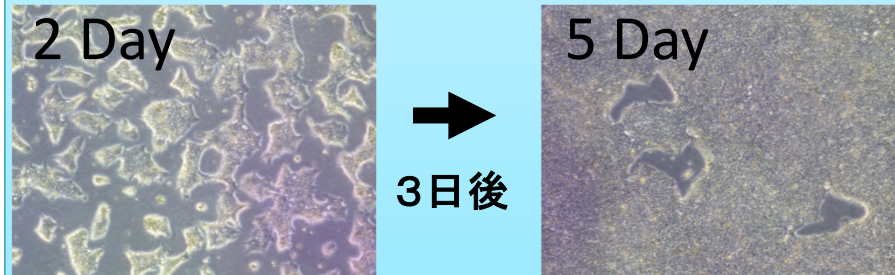
- フィーダー細胞を必要としない
 - 組成が明らかな無血清培地
 - **安定な維持が可能**
 - **シングルセル剥離での継代維持可能**
 - **誰でも簡単に維持培養できる**
 - 大量培養が可能
- * PLOS ONE (2013)
* 国際特願

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



トリプシン処理(シングルセル)による継代が可能!



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

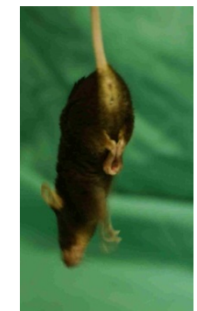
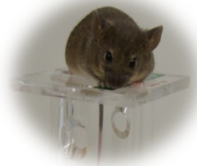
→とくに独自の**自然発症疾患モデル**をもつ

☆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

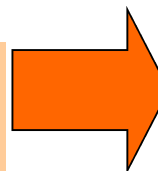
疾患モデル動物



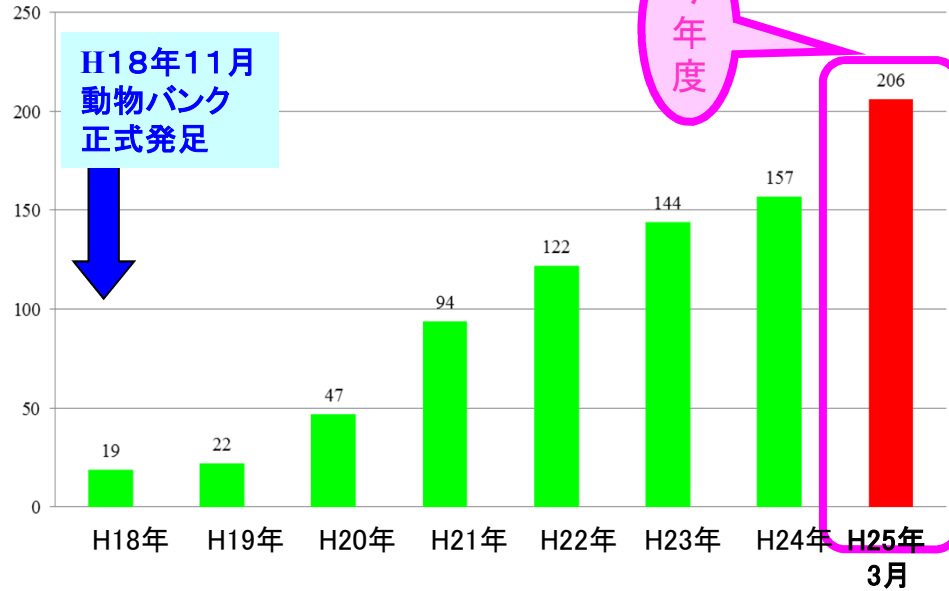
医薬品等開発のための研究資源インフラ(知的基盤)の整備へ



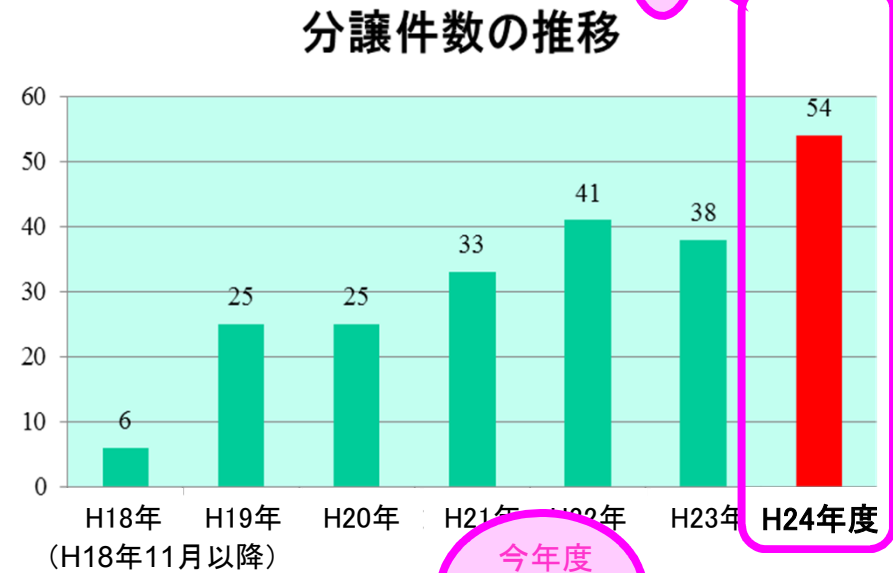
☆医薬品開発の促進
☆難病治療の促進



①分譲可能系統数



③マウス分譲



②寄託件数

寄託系統数 : 20

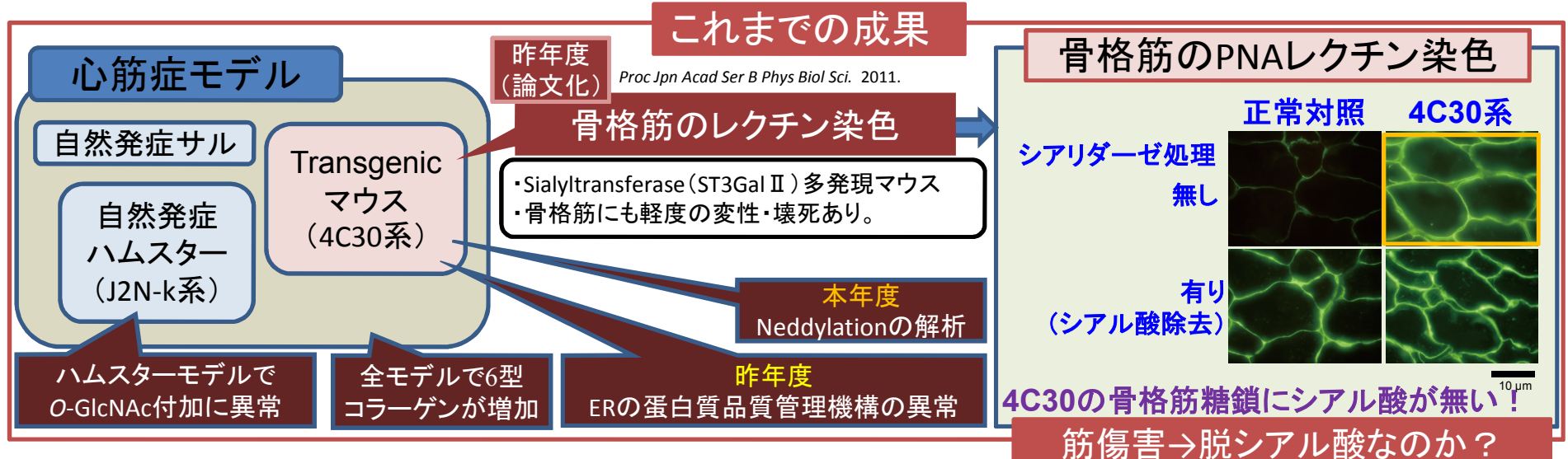
資源化系統数: 49

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
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
胚凍結	0	6	4	32	39	23	7
精子凍結	6	1	6	23	37	57	32
生体作出	5	4	2	21	26	25	41
体外受精・胚作出	-	-	-	-	-	11	21
保護預かりセット(胚・精子凍結)	-	-	-	-	-	10	34
合計	27	35	74	214	267	375	492

今年度
1.3倍
(昨年度比)

レクチン染色による筋傷害簡易検出法の開発



24年度成果 モデル動物とヒト患者の筋傷害でも同様!

認識する糖鎖構造

シアル酸 (Sialic acid) 結合性 (Gal, GalNAc)

Sialyltransferase (4C30に多発現) → Sialidase (筋肉に多い)

レクチン結合性 (双方) ACL (確かに糖鎖が存在することを確認)

PNA (ごちらのみ) 筋組織がPNAとACL双方で染まれば糖鎖の末端シアリ酸がない!

筋傷害のあるもののみ PNAに反応する (正常は無反応)

ハムスター・モデル

- 正常 J2N-n
- 心筋症 J2N-k

筋ジストロフィーモデルマウス (2種類)

	正常対照	Mdx	正常対照	Dy/dy
No lectin				
PNA				
ACL				

筋ジストロフィーの患者 (二人)

	対照	患者1	患者2
No lectin			
PNA			
ACL			

レクチンで脱シアリ酸検出→簡便に筋傷害を検出可能!

国立循環器病センターの岩田裕子先生との共同研究, 特許4997441号「筋傷害の簡便検査方法および筋傷害検証キット」2012. 5. 25登録論文: Iwata, Suzuki and Wakabayashi, Muscle and Nerve, 47(3):372-378, 2013. (PMID:23382102)

2. 生物資源研究

(2) 薬用植物

- ・薬用植物資源研究センター

北海道研究部

筑波研究部

種子島研究部

薬用植物: 医薬品及びその原料、健康食品等として重要

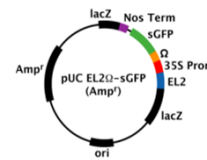
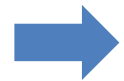
栽培技術の確立と野生薬用植物の栽培化

新品種等の育成・作出

樹木園 Arboretum



ケシ種子 硫酸処理 Plasmid DNA添加



1.5% Suc, WPGHF培地
(20°C、明所)



薬用植物資源の量的確保

ナショナルレファレンスセンターとしての役割

- 薬用植物遺伝資源の収集・保存・供給
- 薬用植物に関する情報の整備と提供

バイオテクノロジー等の応用

有効成分の解析と医薬品
リード化合物の探索



薬用植物資源の提供実績

中期計画到達目標: 薬用植物資源の遺伝的多様性維持及び重要系統の優先的保存並びに供給体制の整備を行なうとともに、それらの情報を集積、発信する

●平成24年度種子交換業務の実績

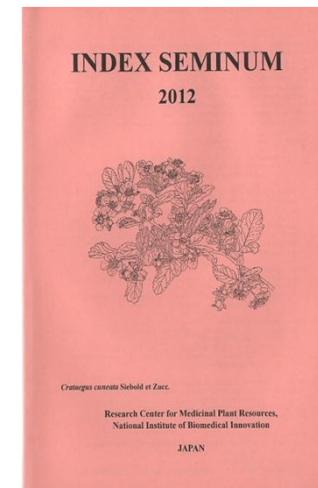
- 種子交換目録(Index Seminum 2012)を、396機関(62ヶ国)に送付
- 種子交換目録に基づく種子の請求数は1,804点、内1,587点(100機関)の種子を送付

●種子交換以外での薬用植物資源提供実績

- 大学、公的研究機関等に対して、種子56点、植物体751点、生薬1,072点、さく葉標本56点、分析用サンプル769点、化合物4点を供給した

	大学	企業	公立研究機関	その他	合計
種子	13	26	15	2	56
植物体	205	345	56	145	751
標本(さく葉, 生薬)	940	85	103	0	1128
分析サンプル・化合物	446	30	297	0	773
合計	1604	486	471	147	2,708

* 提供資源を用いた平成24年度の学会発表(共同研究者となっているもの): 12件



●「麻薬関連植物に関する講習会」の開催

- 講義と植物観察からなる2時間の講習会を11回開催: 参加者155名(16団体)
- アンケート結果: 総合評価 とても満足 + 満足: 93%

厚生労働科学研究事業「漢方薬に使用される薬用植物の
総合情報データベース構築のための基盤整備に関する研究」
生薬オウゴンの詳細情報

薬用植物総合情報データベース

トップ 総合検索 生薬検索 植物検索 化合物検索 モデル試料検索 データ一覧

生薬詳細

生薬名(カタカナ) オウゴン
 生薬英名 Scutellaria Root
 生薬ラテン名 SCUTELLARIAE RADIX
 生薬和名 黄芩
 基原植物 Scutellaria baicalensis Georgi(コガネノハ)
 部位 根皮を除いた根
 局方収載 局
 取扱区分
 生薬成分 主: baicalin:10~20%, baicalenin, wogonin

性状 円すい状。草葉状または平板状で、長さ5~20 cm、径0.5~3cmである。外面は黄褐色を呈し、粗皮で覆われている。根皮は厚く、繊維質で、断面は繊維状で、黄白色から黄褐色を呈する。根皮は厚く、繊維質で、断面は繊維状で、黄白色から黄褐色を呈する。根皮は厚く、繊維質で、断面は繊維状で、黄白色から黄褐色を呈する。

用途 消炎、解熱、鎮痛、止血

調製法 2年目の根の地上部が育成した頃に地上部を切り取り、根を腐敗しないように取り取る。根幹部については基部に近い根を取り除き、水洗後速やかに竹べらや金属製たわし（軟製は避け）で根皮を削ぎ取り、重石に埋め込み乾燥（50~60℃）する。乾燥した根は黄白色~鮮明黄色を呈する。製法後室内などに放置してよく乾燥させると、黄白色になる。したがって埋め込む場合は天然の乾燥根を使用する。

エクス取法
文献情報
処方 黄連解毒湯、大柴胡湯、大承気湯、柴胡桂枝湯、三黄泻心湯、乙字湯

モデル試料(33件)
試料子情報(60件)

日本薬典方情報

NMR情報(9件)

生薬性状情報

戻る

NMR情報を展開

トップページ

薬用植物総合情報データベース

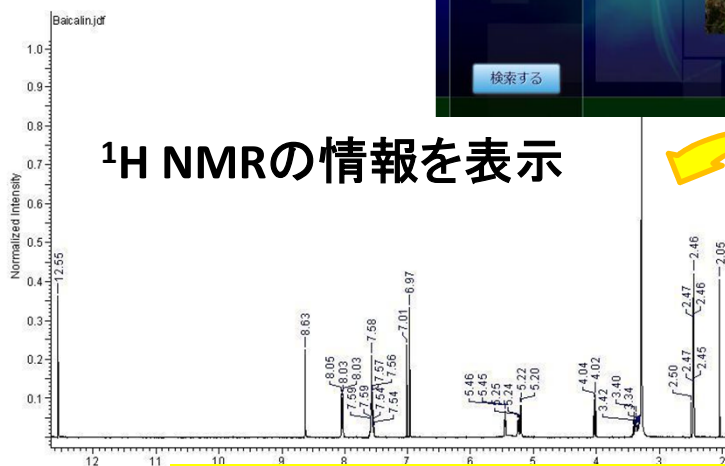
トップ 総合検索 生薬検索 植物検索 化合物検索 モデル試料検索 データ一覧

NMR情報一覧

リンクをクリックすると、詳細情報を表示します。

NMR TYPE	マシン名	生薬名	生薬ラテン名	モデル試料	化合物名
1H-NMR	日本電子 ECS400	オウゴン	SCUTELLARIAE RADIX		baicalin(バイカリン)
1H-NMR	日本電子 ECS400	オウゴン	SCUTELLARIAE RADIX		wogonin(オウゴン)
13C-NMR	JEOL ECA600	オウゴン	SCUTELLARIAE RADIX		baicalenin(バイカレニン)

バイカリンの
情報を表示



baicalin(バイカリン)

Baicalenin 7-glucuronide, 5,6-Dihydroxy-4-oxo-2-phenyl-4H-1-benzopyran-7-yl beta-D-Glucopyranosiduronic Acid

baicalin.mol

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-(5,6-dihydroxy-4-oxo-2-phenylchromen-7-yl)oxy-3,4,5-trihydroxy-tetrahydropyran-2-carboxylic acid

21967-41-9

2981

KEGG C10025

NIKKAJI J94.473D

PUBCHEM 12211

分子式 C21H18O11

分子量 366.364

文献情報

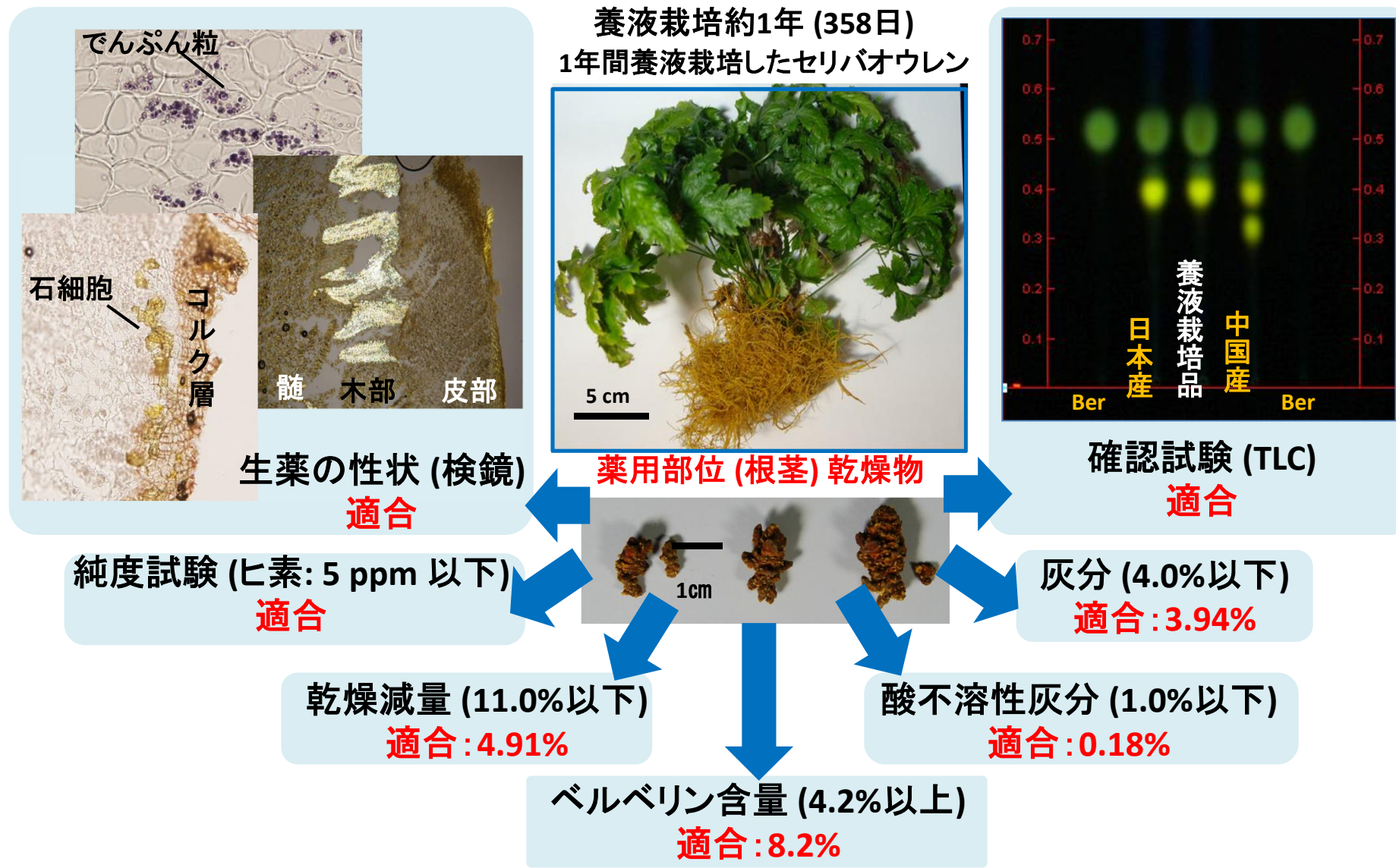
備考 オウゴン

NMR情報	1H	No	マシン名
		1	日本電子 ECS400
		2	JEOL ECA600

NMR情報	13C	No	マシン名
		1	JEOL ECA600

↑ PAGE TOP

養液栽培セリバオウレンの第16改正日本薬局方各種試験結果



約1年間養液栽培したセリバオウレンの根茎乾燥物は日本薬局方規格に適合¹⁰⁰

ケシ種子を検体とする実用的
ケシ属植物鑑別法の検討

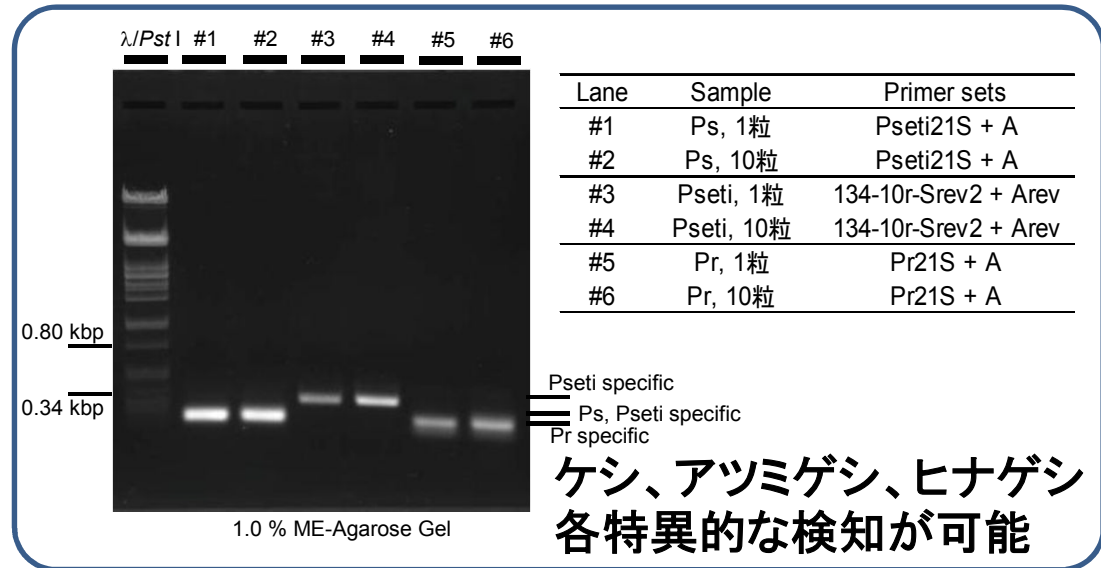
ケシ属植物種子1粒又は10粒

バイオマッシャー
(右図)で粉碎



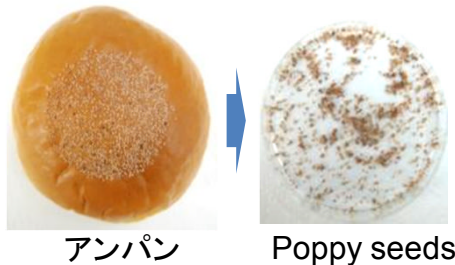
GM quicker 2
核酸調製

ゲノムDNA

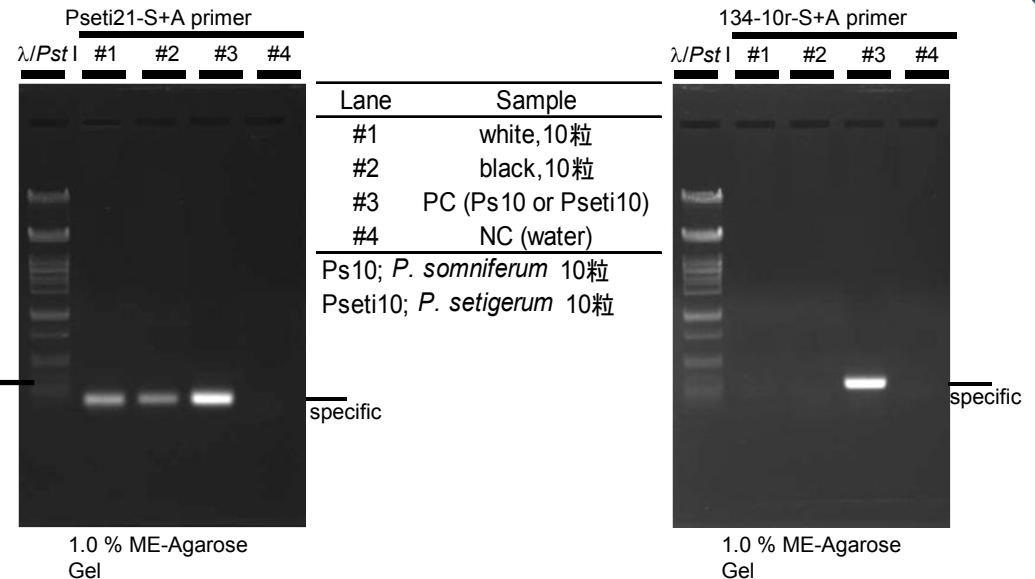


食品用ケシ種子

加熱(焙煎)処理のため
核酸分解の可能性
PCR鑑別は可能か?



バイオマッシャー
GM quicker 2
核酸調製
PCR



食品用ケシ種子10粒を検体とする植物種鑑別が可能

Left: ケシ、アツミゲシプライマー, Right: アツミゲシ特異的プライマー

薬用植物資源の各種活性スクリーニングに関する研究[区分B]

中期計画到達目標: 新たな創薬シーズとして、国内外の薬用植物資源及び未利用植物資源を積極的に導入、育成保存し、新規用途の開発を行う

1) C型肝炎ウイルスに対して有効な薬用植物の探索

背景と問題点

C型肝炎ウイルス(HCV)慢性感染者

全世界で約1億3000万人
・日本約200万人
・インドネシア 700万人以上

毎年我が国では
・約2万7000人がHCVによる原発性肝がん、
約1万2000人がHCVによる肝硬変で死亡

現在臨床で用いられている治療法では、半数近い症例で完全治癒できず

新規抗HCV薬による治療法の開発が望まれる

手法計画

・インドネシア特有の植物資源
・日本の薬用植物資源・天然抽出物

・抗HCVスクリーニングと作用機序の解析

創薬資源

期待される効果

共同研究並びにインドネシア人研究者の日本への招へいを通じ、インドネシアにおける研究技術の向上や国際貢献に寄与する

2. 生物資源研究

(3) 霊長類

- ・霊長類医科学研究センター

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
- ・妊娠サル、胎児、高齢サ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

霊長類を用いた医科学研究

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



動物福祉への配慮



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

19年度	20年度	21年度	22年度	23年度	24年度
199	342	401	508	537	627

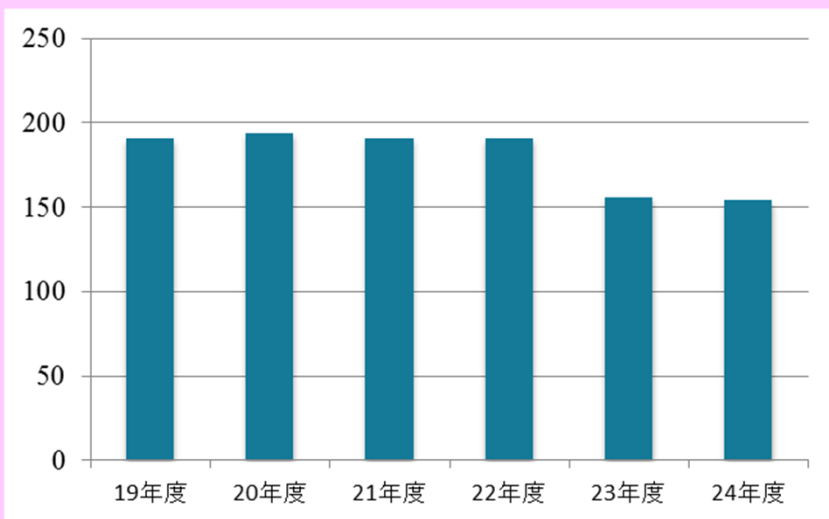
離乳時におけるSRV/D非感染個体（SPF）の抽出

総離乳仔数	SRV/D陽性	SRV/D陰性
117	0	117

SPF個体が繁殖コロニーの約5割に達した！

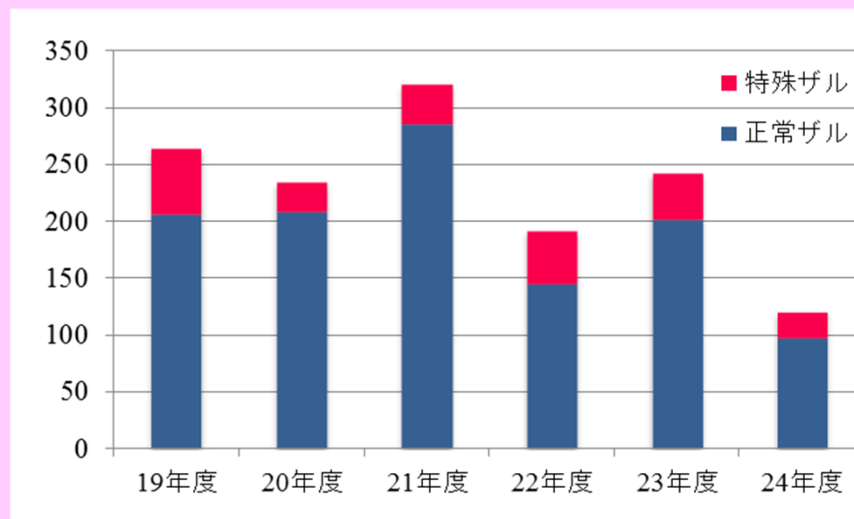
SRV/D陰性のみが確認された！

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！！

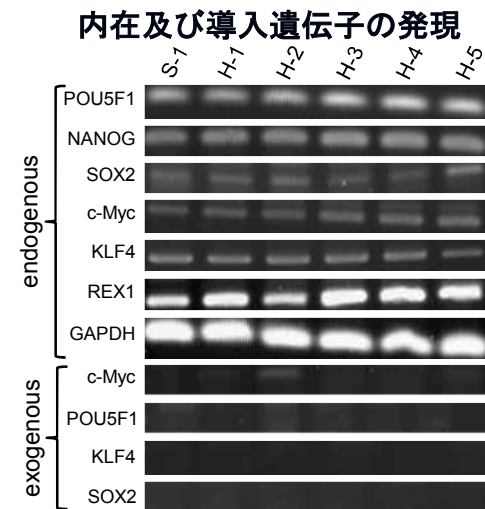
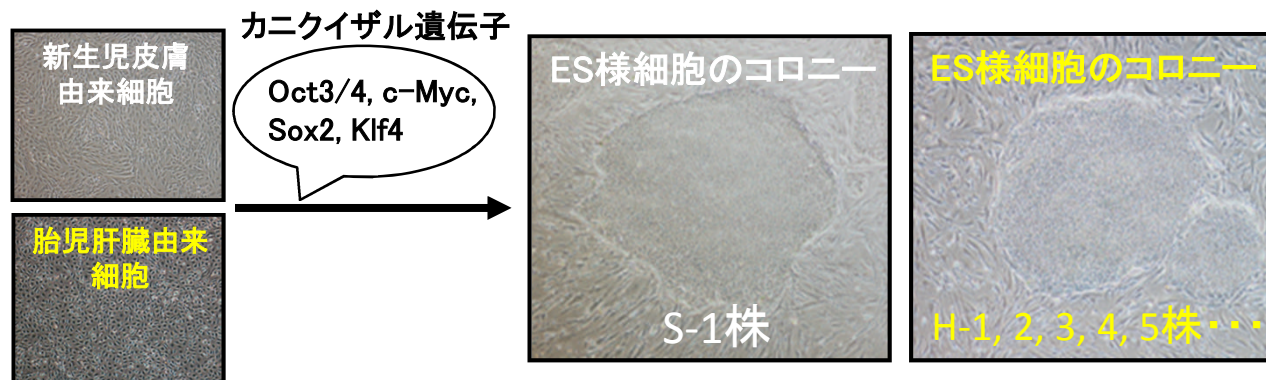
各年度別のカニクイザル供給頭数



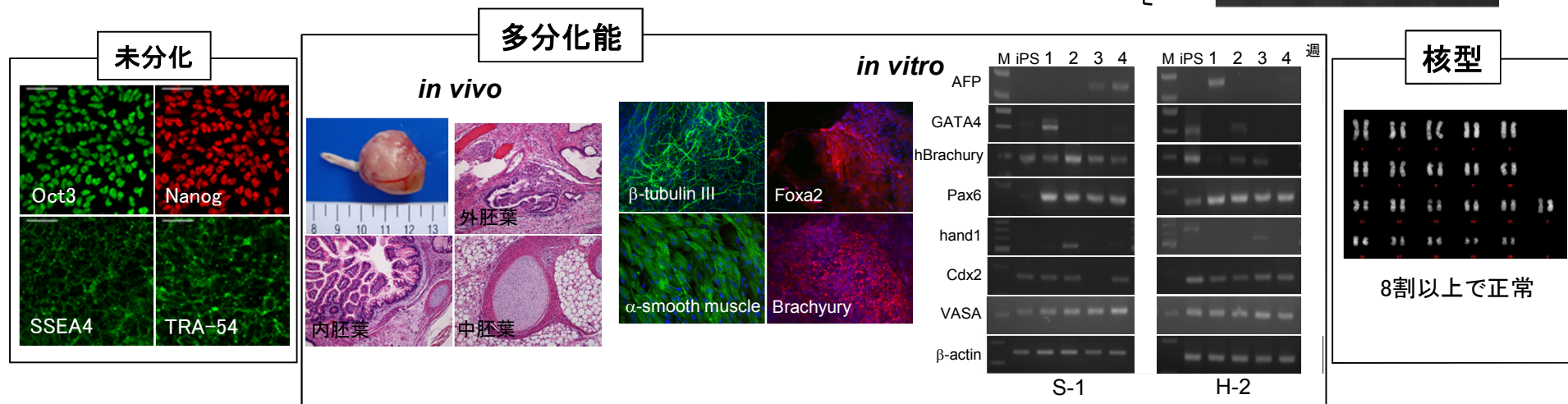
100頭規模の供給が可能！！

カニクイザル遺伝子を用いたカニクイザルiPS細胞の樹立

カニクイザルを用いた再生医療等、多様な医科学研究に重要な新規な生物資源の作製



ES様細胞の性状解析



- ・カニクイザル遺伝子のみを使用して作製されたiPS細胞は、ES細胞と同じ性状を持つ。
- ・その分化細胞をサルに移植し、導入遺伝子の再活性化が起こりえた場合でも免疫反応等の異常が誘導される可能性が低いiPS細胞の作成にカニクイザルで初めて成功した。
- ・カニクイザルは、医科学研究に適する生物資源である。

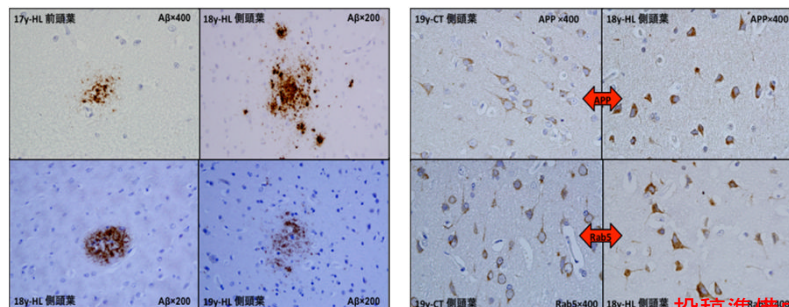
生活習慣病によるADリスク増大メカニズムの解明と、霊長類を用いたADモデル開発に向けた研究

糖尿病に代表される生活習慣病はAD発症リスクを2倍にするという疫学調査結果が報告されたが、そのメカニズムは未だ不明である。そこで、霊長類医科学研究センターにて見いだされた脂質異常症（糖尿病含む）の自然発症モデルサルを用いて検索を行った。

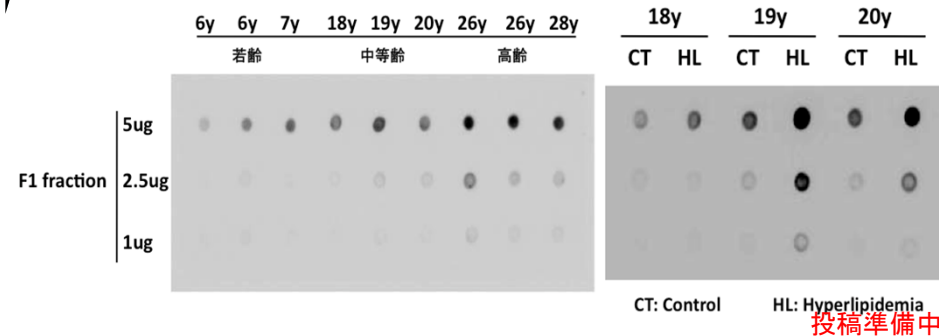


健康なカニクイザルでは老人斑形成が25歳前後に認められるのに対し、脂質異常症(HL)のカニクイザルでは、20歳以下でも形成が確認された！また、HL群の神経細胞ではAPPやRab5陽性顆粒の肥大化蓄積など、エンドサイトーシス障害の進行を示唆する所見が確認された。

Aβ重合のseed分子であるGM1-Aβ(GAβ)は加齢性に蓄積が進行するが(下左図)、HL群では同年齢の正常群(CT)に比べて、明らかにGAβが増加している(下右図)。

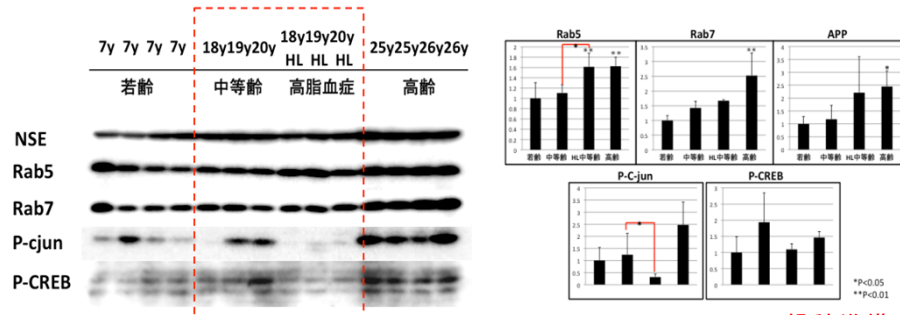


投稿準備中



投稿準備中

HL群ではインスリンシグナルの低下とともにRab5の蛋白量上昇が確認され、エンドサイトーシス障害を示唆する結果が生化学的にも確認された！



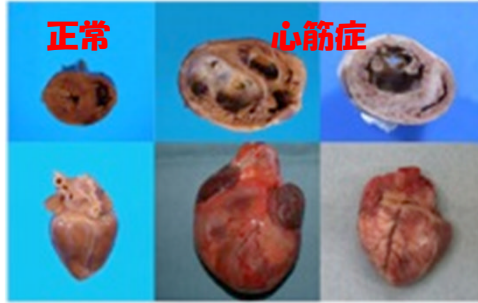
投稿準備中

脂質異常症はエンドサイトーシス障害を増悪してAD病態を増悪している可能性が示唆された！

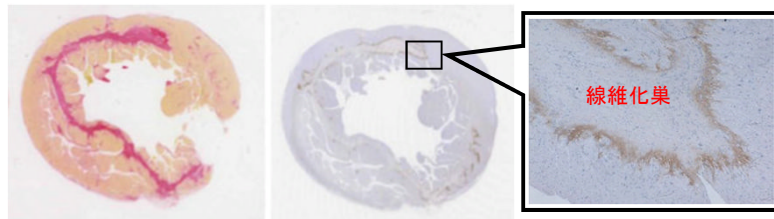
人為的に脂質異常症を誘発させることができれば、病変形成までの時間を大幅に短縮して、霊長類を用いたADモデルの開発に繋がる可能性！

サイトカイン抑制シグナル(SOCS)1による循環器疾患に対する免疫療法

カニクイザルにおける拡張型心筋症



テネイシンCの発現

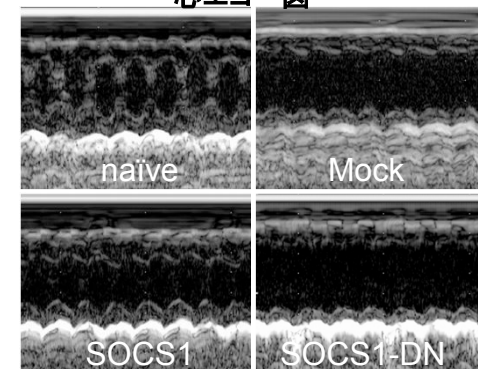
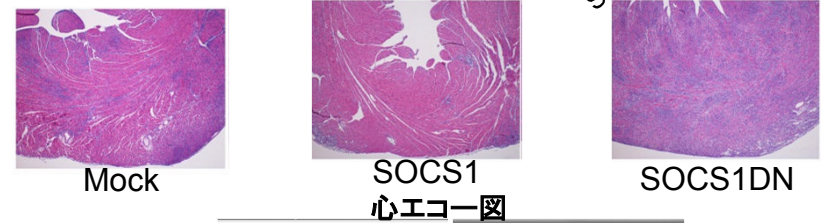
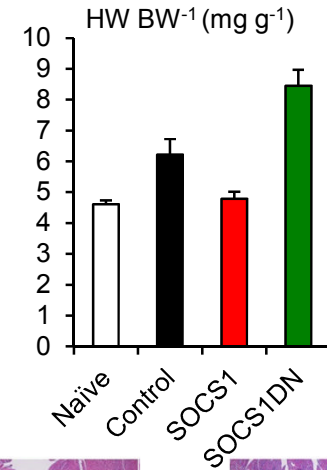
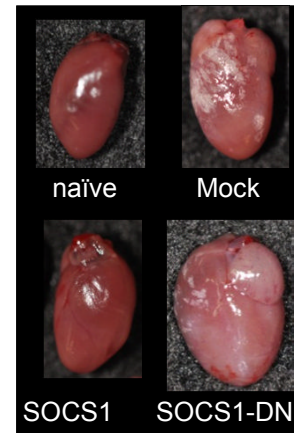


カニクイザル心筋梗塞モデルに対する抗炎症療法

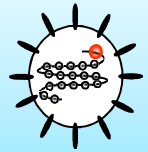


肋間開胸により冠状動脈の結紮により梗塞部位を作製した

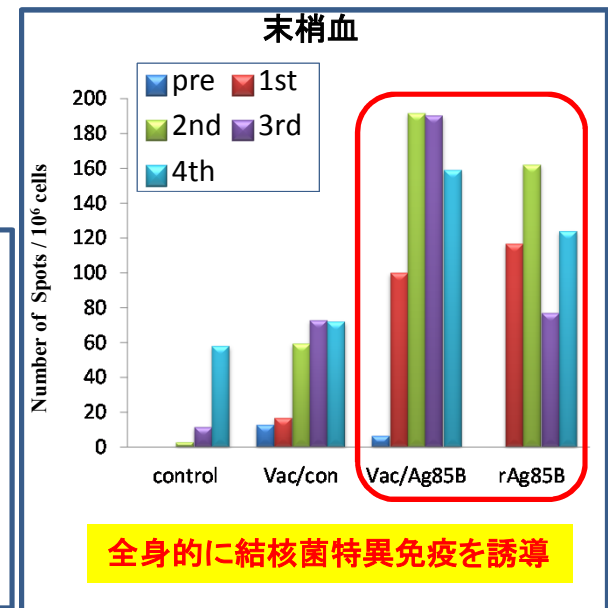
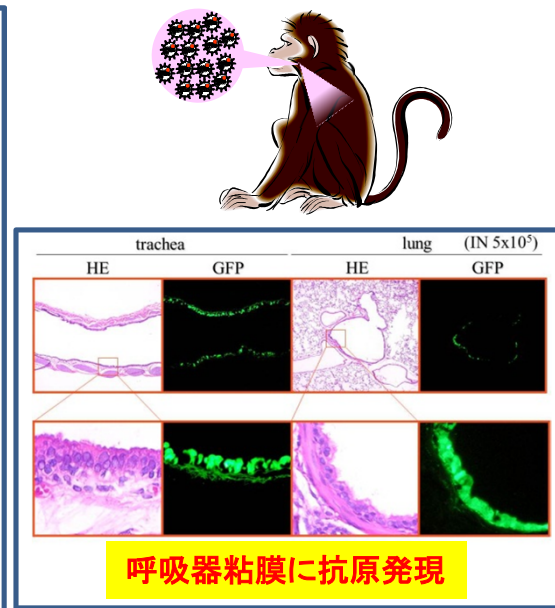
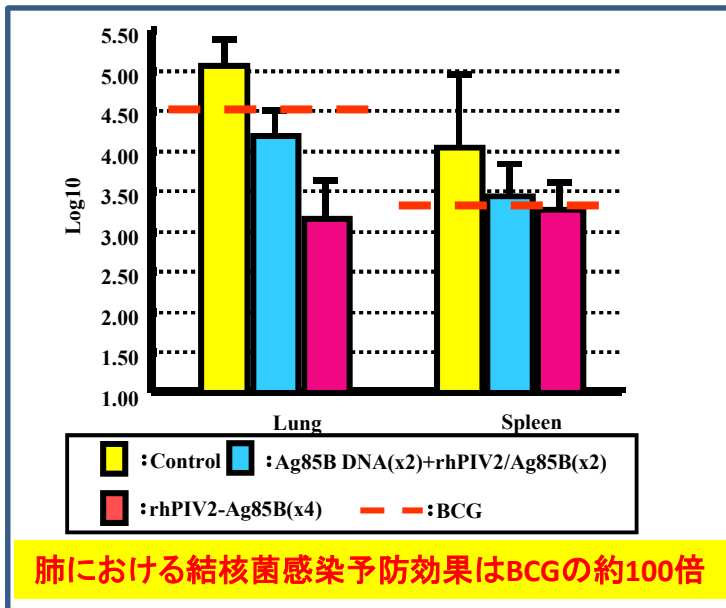
SOCS1 DNAワクチン投与による心筋炎と拡張型心筋症の予防効果



ヒトパラインフルエンザ2型ウイルス(hPIV2)を用いた新規結核ワクチンの開発



ヒトに殆ど病原性を示さないヒトパラインフルエンザ2型ウイルス(hPIV2)を用いた経鼻結核ワクチンを開発を試みた



- 本研究に関する臨床治験に対し、NGO法人AERAS研究所が支援を表明
- AERASがGate Fundを用いてGMP製造プラントの建築(米国)を表明
- NGO法人Stop TB Partnership及びNGO法人RESULTSが協力を表明
- 国内で新会社設立予定(2013年7月)



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※
- (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

※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

1. 数値目標(平成24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24年度継続課題の年間発表論文総数が231件であり、課題1件あたりの数が年次計画より29%と大幅に増加しました。(目標値は「10%増加」)

(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24年度終了課題12件中7件(約6割)であり、年次計画の目標値を大幅に上回りました。(目標は「4割以上」)

2. 平成24年度までの研究成果・実績

(1) 山中伸弥・京都大学教授がノーベル医学・生理学賞を受賞

山中先生は、本事業の平成18年度採択課題(研究期間:平成18~22年度)にて、ヒトiPS細胞の樹立に成功しました。当時、ヒトiPS細胞研究を支援していた事業は本事業のみでした。

(2) 特許に関して、実施許諾料は昨年度比270%の増加

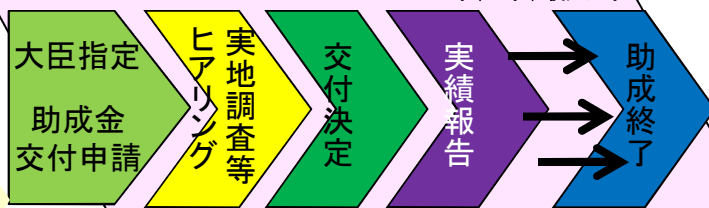
平成24年度における実施許諾料の合計額は、3件で約5千万円でした。(平成23年度は、約2千万円) なお、一部の研究プロジェクトについて、基盤研の寄与度に応じた対価の一部が納付されました。

(3) 治験にまで進んだ研究プロジェクトが8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8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14分の1)となりました。

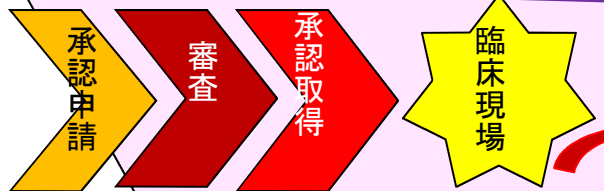
医薬基盤研究所では、平成17年4月より厚生労働大臣から希少疾病用医薬品、又は希少疾病用医療機器の指定を受けたオーファンドラッグ、オーファンデバイスが一日も早く待っている患者さんに提供されるよう、それらの開発を支援する事業を行っています。

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



指導・助言業務
助成金を交付した21品目への指導・助言だけでなく、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、開発企業からの試験研究に係る相談、開発計画等について、随時対応した。こうした**助成金交付申請前相談等**(5社6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、続けて3品目程度が申請予定。

説明会を3段階で4回開催!
開発企業の状況、すなわち、指定経験の有無、開発のステージに応じて、手引きを事前配布・公開し、3段階に分けて、東京・大阪で合計4回開催。
記録DVD 無料配布



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、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24年度において確保。該当する9品目に助成率の上限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!!!

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24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。

平成24年度助成金交付品目数・交付額

希少疾病用医薬品	19品目(新規12品目)	866,027,000円
希少疾病用医療機器	2品目(新規2品目)	11,401,000円
合計	21品目	877,428,000円

平成24年度中の承認取得実績
医薬品6品目 医療機器2品目

**コレアジン錠12.5mg
ハンチントン病治療薬**



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。

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	152	14
承認取得品目数	95	6
成功率(%)	62.5	42.9



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、2テーマで承認申請済み。

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、成果管理会社がロイ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24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平成23年度までに4件、平成24年度に2件、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、うち1件で臨床研究済みだったが、平成24年度は新たに1件で臨床研究が開始された。
 - ・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24年度は10テーマについて開発に係る各種支援を実施し、9テーマについて、PMDA薬事戦略相談の事前面談を受け、うち1テーマで治験相談、2テーマで開発前相談が行われた。
- 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24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 115～136

(2) 希少疾病用医薬品等開発振興事業

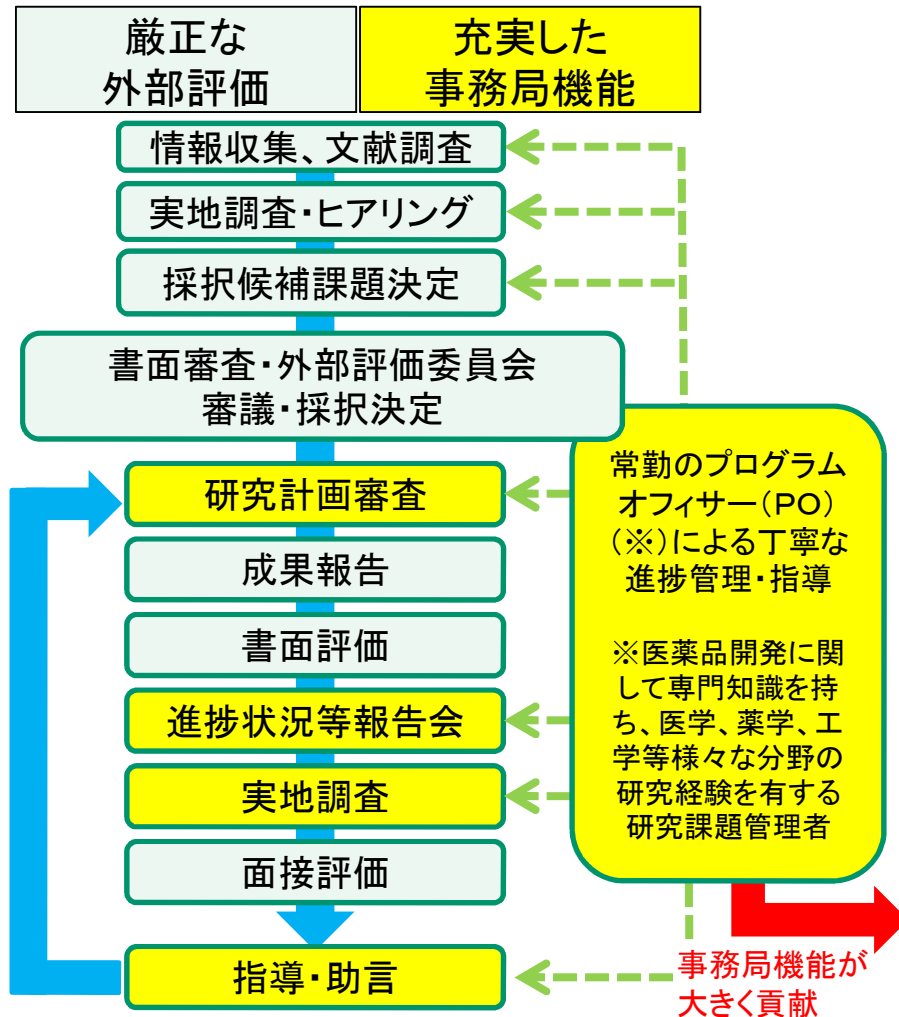
資料該当ページ 137～157

(3) 実用化研究支援事業及び承継事業

資料該当ページ 158～172

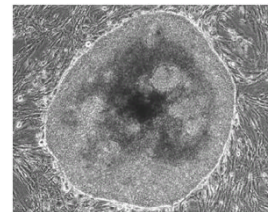
事業の特徴

- 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



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8件(約14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24年度の発表論文総数は231件で、採択課題1件あたりは5.25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)○「肝臓がんの全ゲノムを27例で解読」(国立がん研究センター・柴田龍弘分野長)[Nature Genetics : 44, 760-764 (2012)]
○「転写因子Glis 1により安全なiPS細胞の高効率作成に成功」(京都大学iPS細胞研究所・山中伸弥教授)[Nature: 474, 225-229(2011)] 等

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24年度終了課題12件について、実用化が見込まれる研究プロジェクトは7件で約6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8件であり、全プロジェクトの約14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実施許諾の推進や、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、常勤のPOを8名配置しました。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。

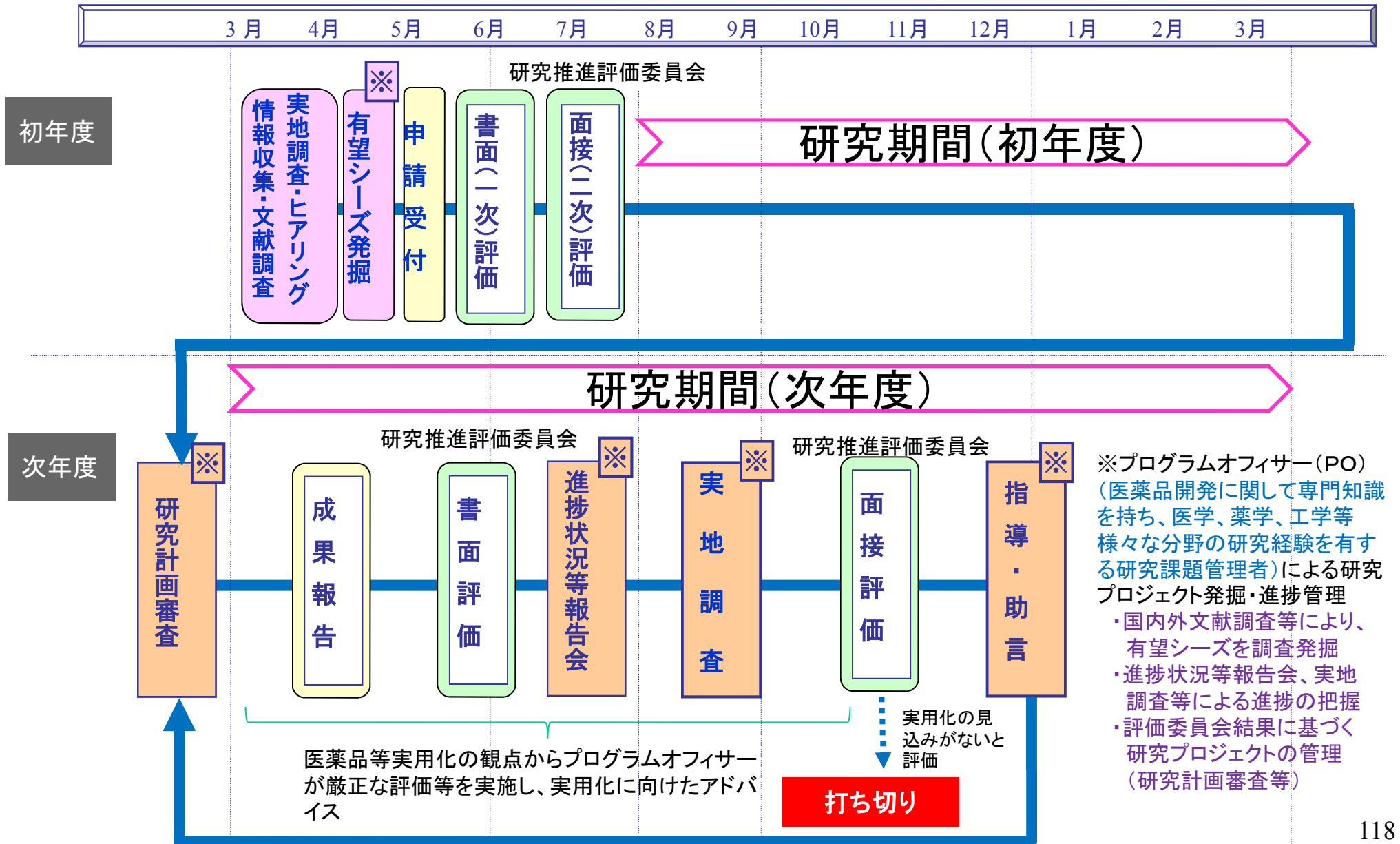
外部有識者で構成される外部評価委員会の専門委員（94名）の幅広い専門領域（がん、中枢神経、骨代謝、再生医療、循環器、医薬品開発、知財等）を活用した多面的・多角的な一次評価（書面）と、委員会による書面評価結果を踏まえた二次評価（面接）の二段階評価を実施しました。

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しました。

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。

国民の医療ニーズに関する情報収集を行うとともに、保健医療政策上対策を講ずべき重点分野等について、厚生労働省から意見聴取を行うなど密接な連携を図りました。

評価の
視点

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。

本研究所のPD/PO制度を活用して、難病や難治性がんなど企業の研究開発が進みにくい領域を対象として創薬の実用化が期待される課題を発掘しました。平成24年度は新規申請課題のうち、研究内容や研究計画の妥当性などを外部評価委員会で審査し、5課題について採択を行いました。

評価の
視点

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。

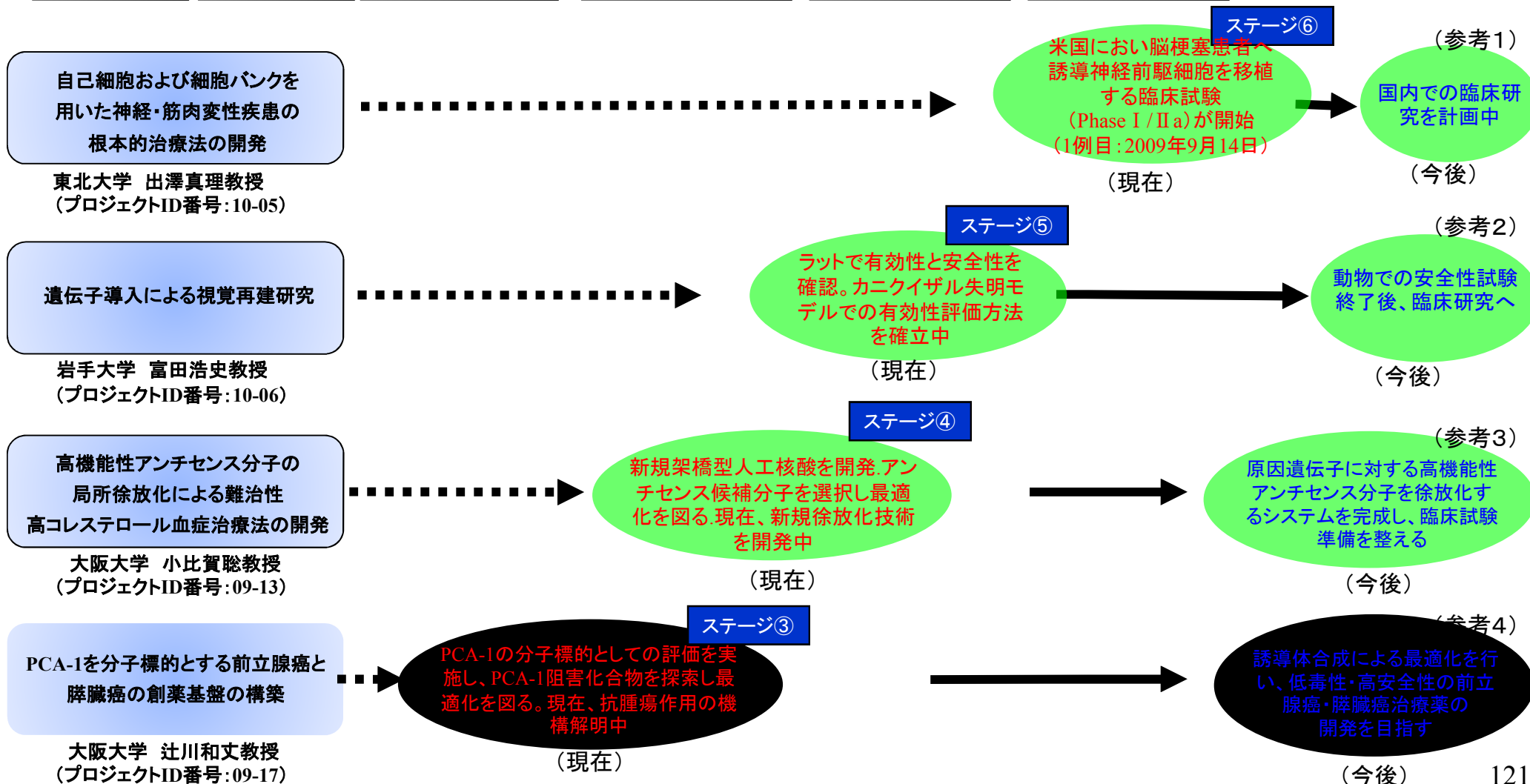
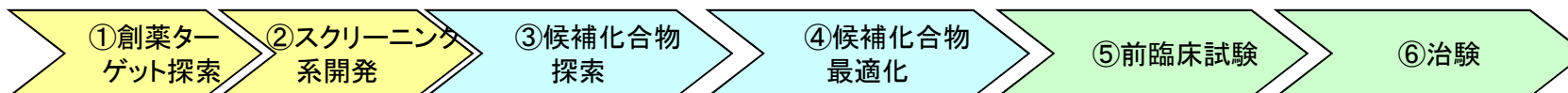
府省共通研究開発システム(e-Rad)を活用した重複確認等により、不必要な重複や特定の研究者への集中は排除されています。

平成24年度継続研究プロジェクト一覧

分野		採択数
平成20年度採択プロジェクト	(1)核酸・抗体医薬品等新世代型医薬品開発分野	2 課題
	(2)画期的医薬品・医療機器開発分野	5 課題
	(3)がん関連ゲノム異常解析国際共同研究分野	1 課題
平成21年度採択プロジェクト	(1)エピゲノム異常等に関連した新治療領域開発分野	2 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
	(3)若手研究者支援分野	4 課題
平成24年度採択プロジェクト	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

先駆的医薬品・医療機器研究発掘支援事業 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



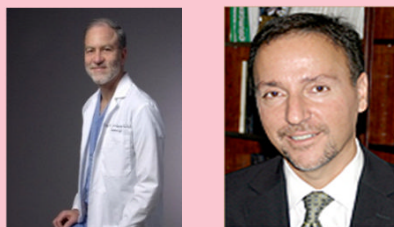
「自己細胞および細胞バンクを用いた神経・筋肉変性疾患の根本的治療法の開発」

誘導神経前駆細胞の臨床試験 (phase 1/2a)

米国臨床試験。

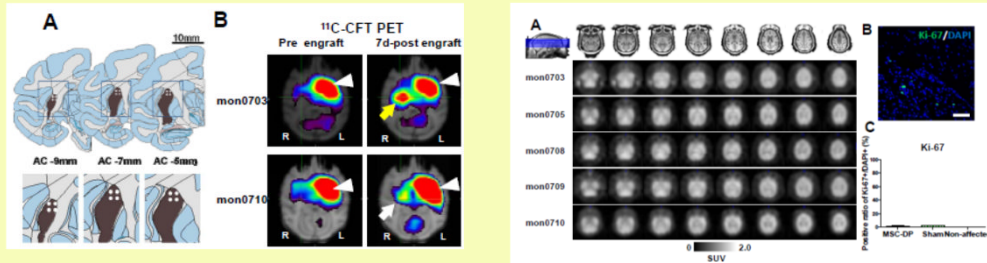
Stanford 大学及びPittsburgh大学により合計7名の脳梗塞患者への移植が行われた。(2009年9月14日第1例目, Stanford 大学)

計18例を予定。



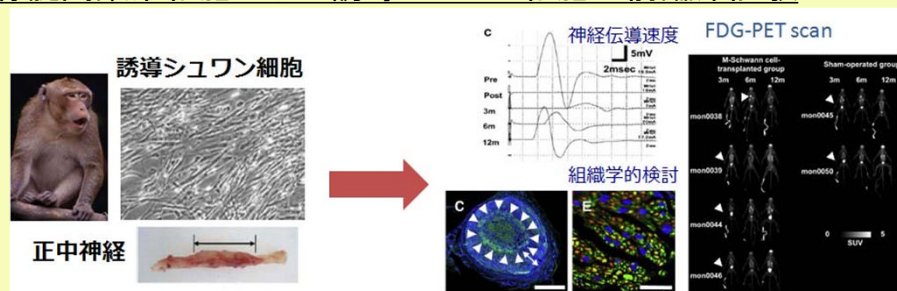
Steinburg教授 (Stanford 大学) Kondziolka教授 (Pittsburgh大学)

○骨髄間葉系細胞からの誘導ドーパミン神経細胞の前臨床試験



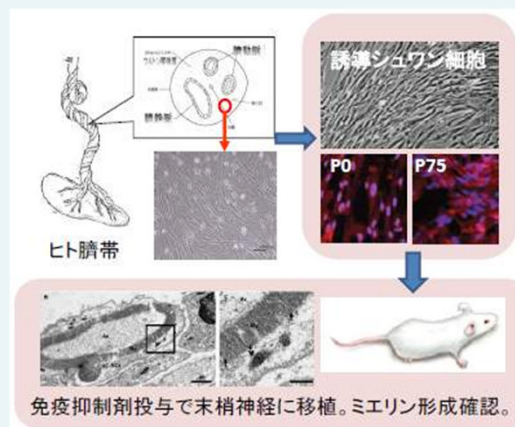
安全性、有効性の確認が終了。論文発表済み。

○骨髄間葉系細胞からの誘導シュワン細胞の前臨床試験



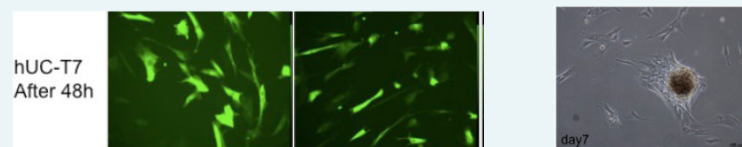
安全性、有効性の確認が終了。論文発表済み。

○ヒト臍帯間葉系細胞からのシュワン細胞誘導



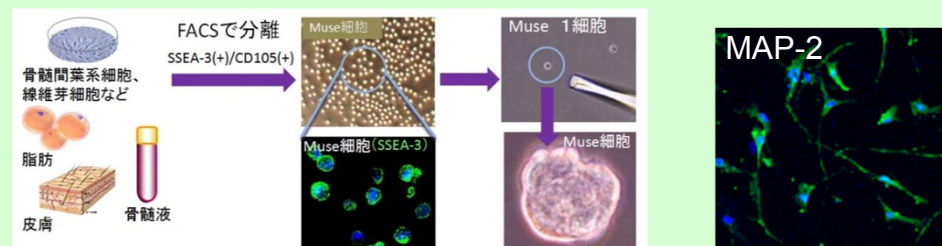
臍帯からも誘導可能。
論文発表済み。

○ヒト臍帯間葉系細胞から神経前駆細胞誘導



Electroporationによって可能。

○骨髄と臍帯間葉系細胞に多能性のMuse細胞を発見。
神経細胞への効率的な誘導を認める。



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

鞭毛
葉緑体
眼点
5-10 μm

チャンネルロドプシン-2 (ChR2)
光受容体 + 陽イオン選択的チャンネル

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

変性

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)

Tomita H et al, 2007, 2009, 2010

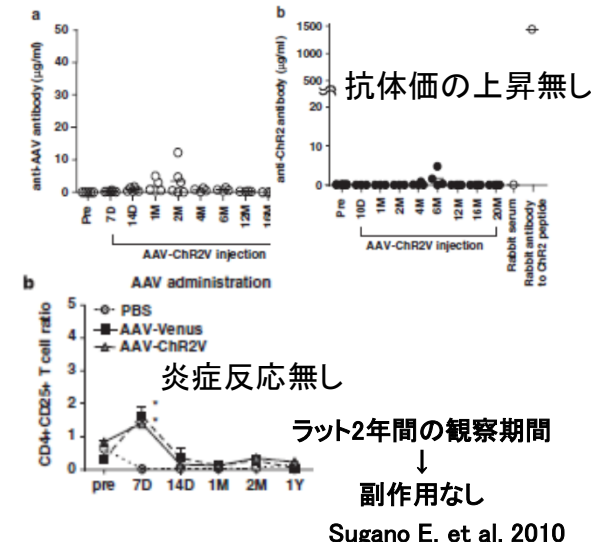
カニクイザル有効性評価



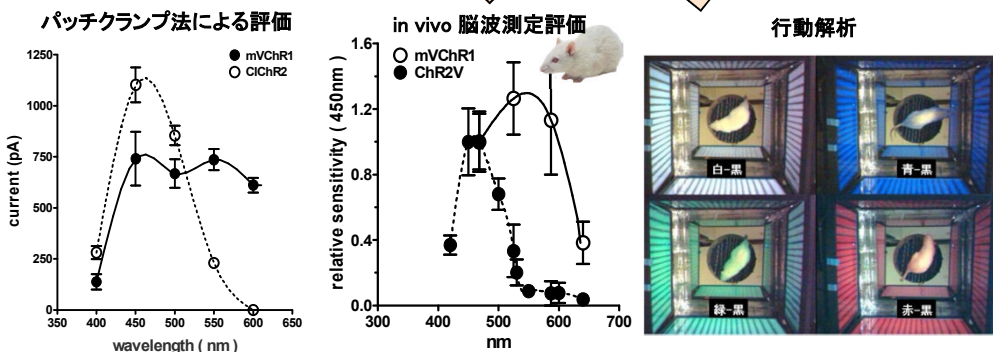
臨床応用に向けて

- ・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

安全性評価



改変体ChRのスクリーニング



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

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
- ・ウイルスカバ測定用non-GMPベクター生産

臨床研究へ

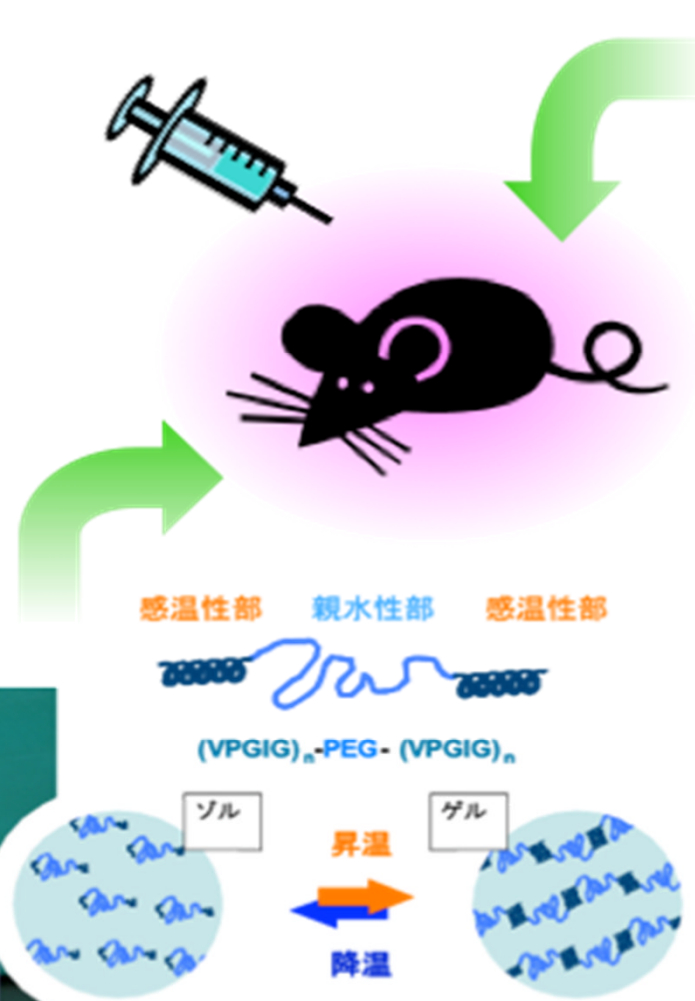
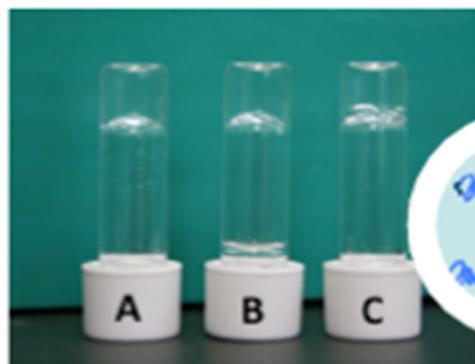
「高機能性アンチセンス分子の局所徐放化による難治性高コレステロール血症治療法の開発」

FHモデル動物を用いた治療実験

- ・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

- ・素材開発
- ・徐放パターンの制御
- ・効果の検証



高機能性アンチセンス分子の開発

- ・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

- ・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

「PCA-1を分子標的とする前立腺癌と膵臓癌の創薬基盤の構築」

Prostate Cancer Antigen-1 (PCA-1): DNA/RNA脱メチル化酵素の発見

癌病理組織評価

- PCA-1は前立腺癌, 膵臓癌で高発現が認められる.
- PCA-1の高発現とホルモン療法抵抗性前立腺癌の早期出現, 膵臓癌の術後予後不良性が有意に相関する(図1).

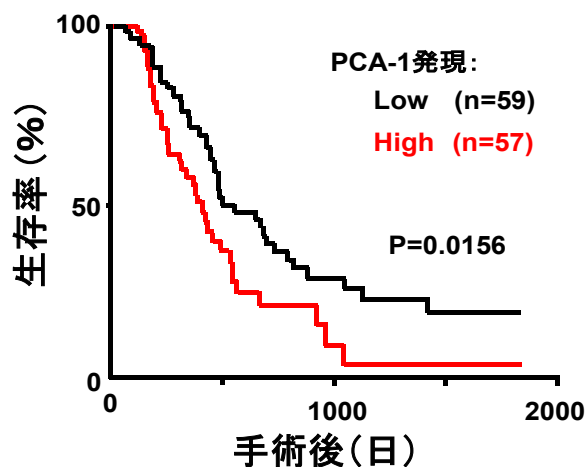


図1. PCA-1高発現と膵臓癌術後の予後不良性相関

in vitro/in vivo評価

- PCA-1発現抑制は前立腺癌細胞, 膵臓癌細胞の
- in vitroアポトーシス誘導
- in vivo抗腫瘍作用(図2)をもたらす.

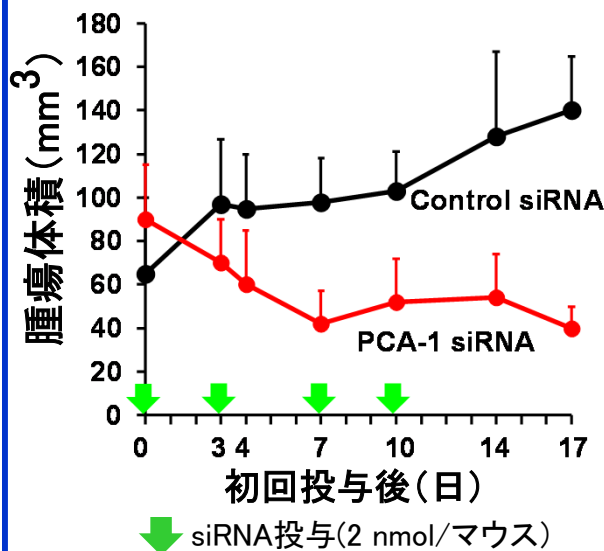


図2. PCA-1 siRNAの膵臓癌抗腫瘍作用

化合物誘導体評価

- PCA-1酵素活性阻害化合物を探索し, 合成した誘導体は
- 前立腺癌細胞, 膵臓癌細胞にアポトーシスを誘導
- 前立腺癌移植モデルで抗腫瘍作用を発現(図3)したが, 体重変化をもたらさなかった.

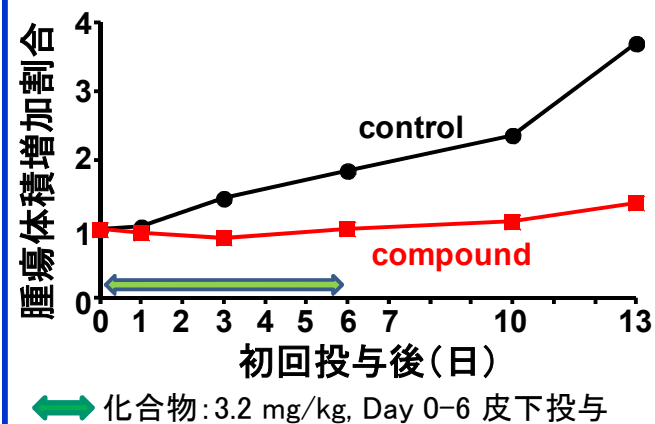


図3. PCA-1酵素活性阻害化合物の前立腺癌抗腫瘍作用

PCA-1の酵素活性阻害化合物は前立腺癌, 膵臓癌の治療薬候補となる

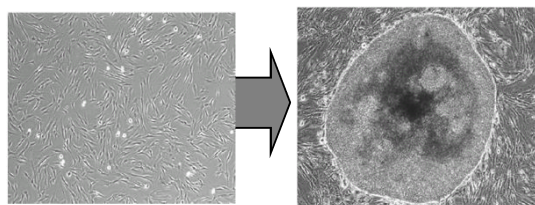
現在までの主な成果① (参考)

○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
(Cell, Vol 131, 862, 2007)

ヒトiPS細胞

○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。



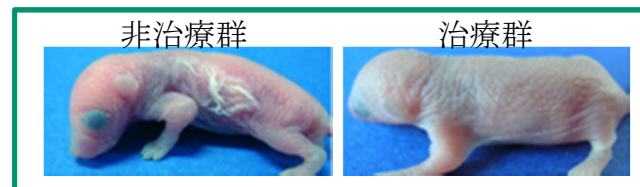
(平成17年度採択「次世代型循環補助装置の開発とその多角的応用による新しい心疾患治療戦略に関する総合的研究」国立循環器病研究センター研究所・妙中副所長)

○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。



セマフォリン測定システム

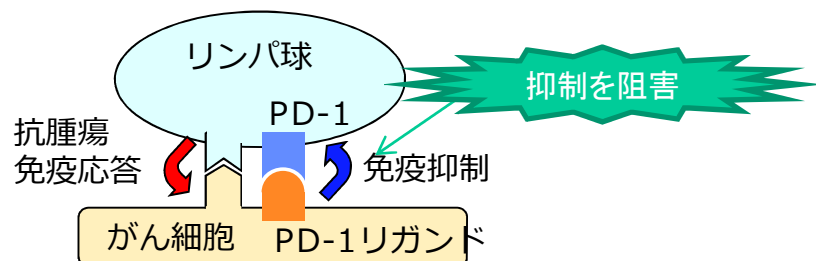
(平成18年度採択「セマフォリンを標的とした多発性硬化症治療と診断キットの開発」大阪大学・熊ノ郷教授)

現在までの主な成果②（参考）

○新規がん治療薬の研究開発

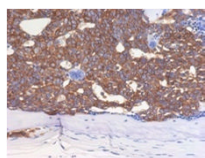
日本人の死亡原因のトップである悪性腫瘍（がん）については、多くの試みがなされているものの、がん細胞が体内の異物排除メカニズムを抑制してしまう現象等のため、有効な治療法の確立には至っていません。この仕組みを解明するとともに、発見した治療薬の候補物質を用いて、製品化を目指した研究を行っています。

（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）

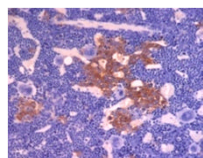


また、血液細胞の分化・増殖に関係する酵素に作用する新規白血病治療薬の開発に関する研究を行い、動物実験で治療薬としての有効性と安全性が確認された有望物質を発見しました。

（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）



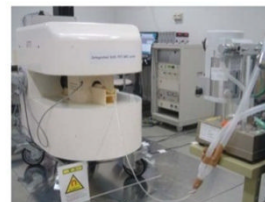
マウス骨髄における
ヒト白血病細胞



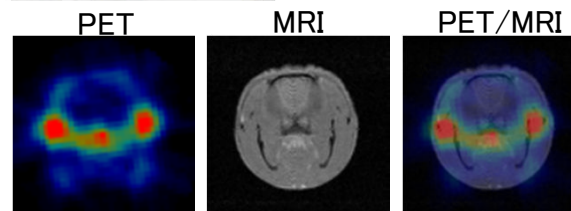
白血病細胞の減少と
正常骨髄の回復

○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

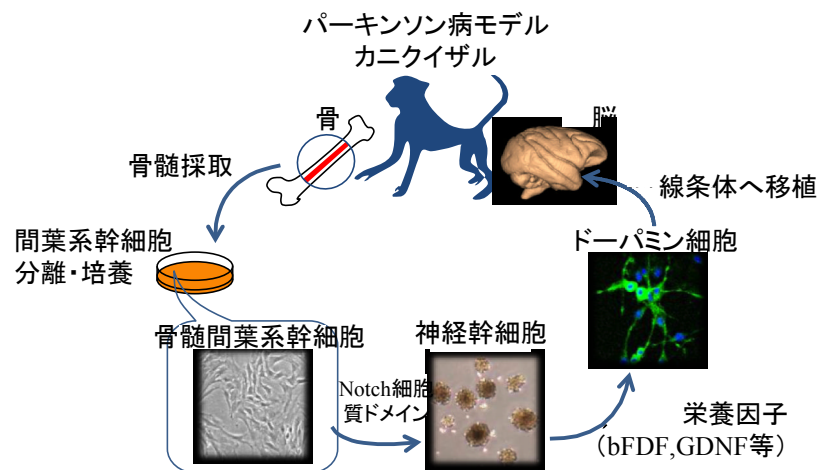
パーキンソン病などの神経変性疾患では、神経細胞がゆっくりと死に至ることで運動機能や認知機能の低下をきたします。こうした神経細胞死の原因は未だ十分な解明が進んでおらずその予防も困難で、脱落した神経細胞を補充し組織を再生させる根本的な治療法の確立が期待されています。

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へ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

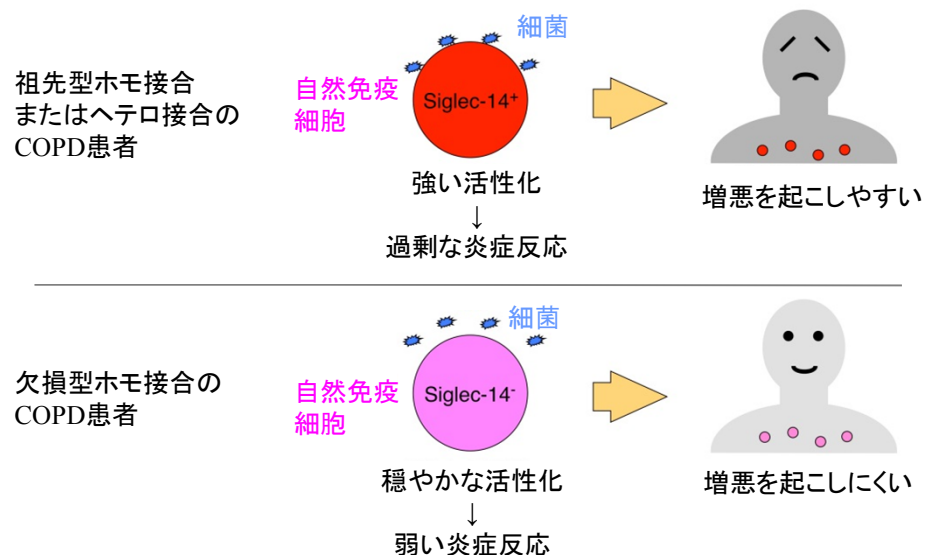


○慢性閉塞性肺疾患(COPD)の増悪に対する新規治療薬の開発

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研究成果の発信を行いました。

平成21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 2012)を作成し、大学・研究機関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。

創薬シーズ相談会(平成24年5月、7月)及びDSANJ疾患別商談会(平成24年8月、平成25年1月)を共催し、企業と研究者のマッチングの促進を支援しました。

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、137機関(44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

○ 「慢性閉塞性肺疾患(COPD)の増悪に關与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道—」の掲載について(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))(2013/3/22)

○ 「パーキンソン病治療へ光: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(総括研究代表者:出澤真理(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))(2012/12/4)

○ 「肝臓がん27例の全ゲノムを解読—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(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))(2012/5/28)

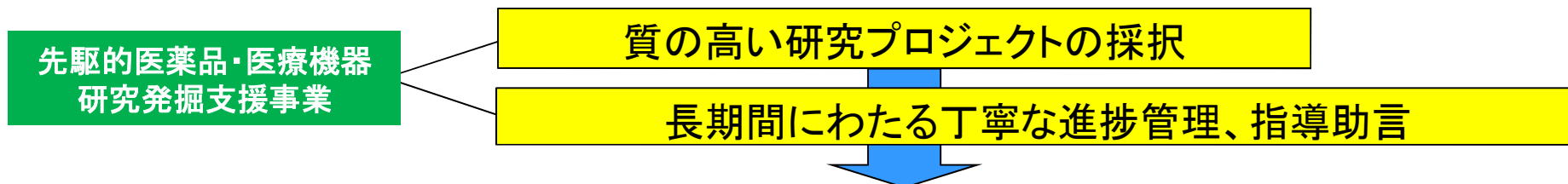
○ 「放射線治療後のがんの再発メカニズムの解明」の掲載について(総括研究代表者:原田浩京都大学学際融合教育推進センター生命科学系キャリアパス形成ユニット講師)(2012/4/18)



これまでの主な成果

- 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)
- 基盤研究推進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について
- 「保健医療分野における基盤研究推進事業」採択プロジェクト 成果一覧
- 「慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の増悪に關与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道—」の掲載について (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)) (2013/3/22)
- 「パーキンソン病治療へ光: 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 (総括研究代表者: 出澤真理 (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)) (2012/12/4)
- 「肝臓がん27例の全ゲノムを解読—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 (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)) (2012/5/28)
- 「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 (総括研究代表者: 原田浩京都大学学際融合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) (2012/4/18)
- 「新しい肺がん治療的遺伝子の発見」肺がん治療に有効な新しい遺伝子融合をNature Medicine誌に発表 (2012/2/13)
- 「多剤耐性感染症の原因となる異物排出タンパクの薬物排出機構に新発見!—分子標的創薬に向かって大きく前進—」の掲載について (総括研究代表者: 山口明大阪大学産業科学研究所教授) (2011/11/28)
- 国際がんゲノムコンソーシアム、新しいがんゲノムデータを公開～自費を上回る、延べ2800症例以上のがんゲノムデータ公開へ—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) (2011/7/15)
- 「胚芽因子Glist1により安全なiPS細胞の高効率作製に成功」の掲載について (保健医療分野における基盤研究推進事業の研究成果について (続報9)) (総括研究代表者: 山中伸弥京都大学教授) (2011/6/9)
- 「初めて東アジア人の高血圧関連遺伝子を同定」の掲載について (総括研究代表者: 加藤規弘 国立国際医療研究センター研究所遺伝子診断治療開発研究部長) (2011/5/16)

治験の段階まで進んだ研究プロジェクトについて



- 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8件
→約14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

- ◆「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 本庶佑教授・京都大学)
- ◆「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)
- ◆「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)
- ◆「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・癌研究会癌化学療法センター)
- ◆「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)

【平成25年4月末 現在】

研究プロジェクトの成果(実用化の促進)

本事業の研究プロジェクトにおいて、特許実施許諾に関する成果報告があり、また、そのうち一部の研究プロジェクトに関し、医薬基盤研究所の委託研究成果の寄与度に応じた対価の一部が納付された。

特許実施許諾を行った研究課題数(各年度)

平成23年度 3課題 平成24年度 3課題(実施許諾料は昨年度比270%)

研究プロジェクト名

[平成24年度]

- ☆ Rasとその支配するシグナル伝達系の機能阻害を分子標的とした抗癌剤の開発
(片岡徹教授・神戸大学)
- ☆ 再生阻害シグナルの制御による中枢神経再生誘導薬の創製
(山下俊英教授・大阪大学)
- ☆ 二重特異性ディアボディの次世代抗体医薬への展開に向けた最適化研究
(熊谷泉教授・東北大学)

[平成23年度]

- ☆ 高機能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
(小比賀聡教授・大阪大学)
- ☆ PCA-1を分子標的とする前立腺癌と膵臓癌の創薬基盤の構築
(辻川和文教授・大阪大学)
- ☆ 二重特異性ディアボディの次世代抗体医薬への展開に向けた最適化研究
(熊谷泉教授・東北大学)

研究プロジェクトに対する支援活動

ODSANJ疾患別商談会

(上期:平成24年8月28日、29日 大阪
下期:平成25年1月29日、30日 大阪)

大阪商工会議所及び大阪医薬品協会と共催し、優れた創薬シーズ(創薬)、基盤技術(創薬に使われる技術)、バイオマーカー・診断薬・試薬の研究・開発効果に関し、日本の製薬企業に紹介することを目的として開催しました。

この商談会には、企業から希望のあった本事業の研究プロジェクト(上期:4課題、下期:7課題)の研究者も参加しました。



商談会の様子

○平成24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25年1月17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4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21年度採択課題レポート」(平成24年11月)



平成21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。

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24年度は68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24年度実施数

- (1) 68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1報)(平成24年3月2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24年度については、契約機関総数の44%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。**
(平成23年度は対象機関30%に対して実施)

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25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、用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

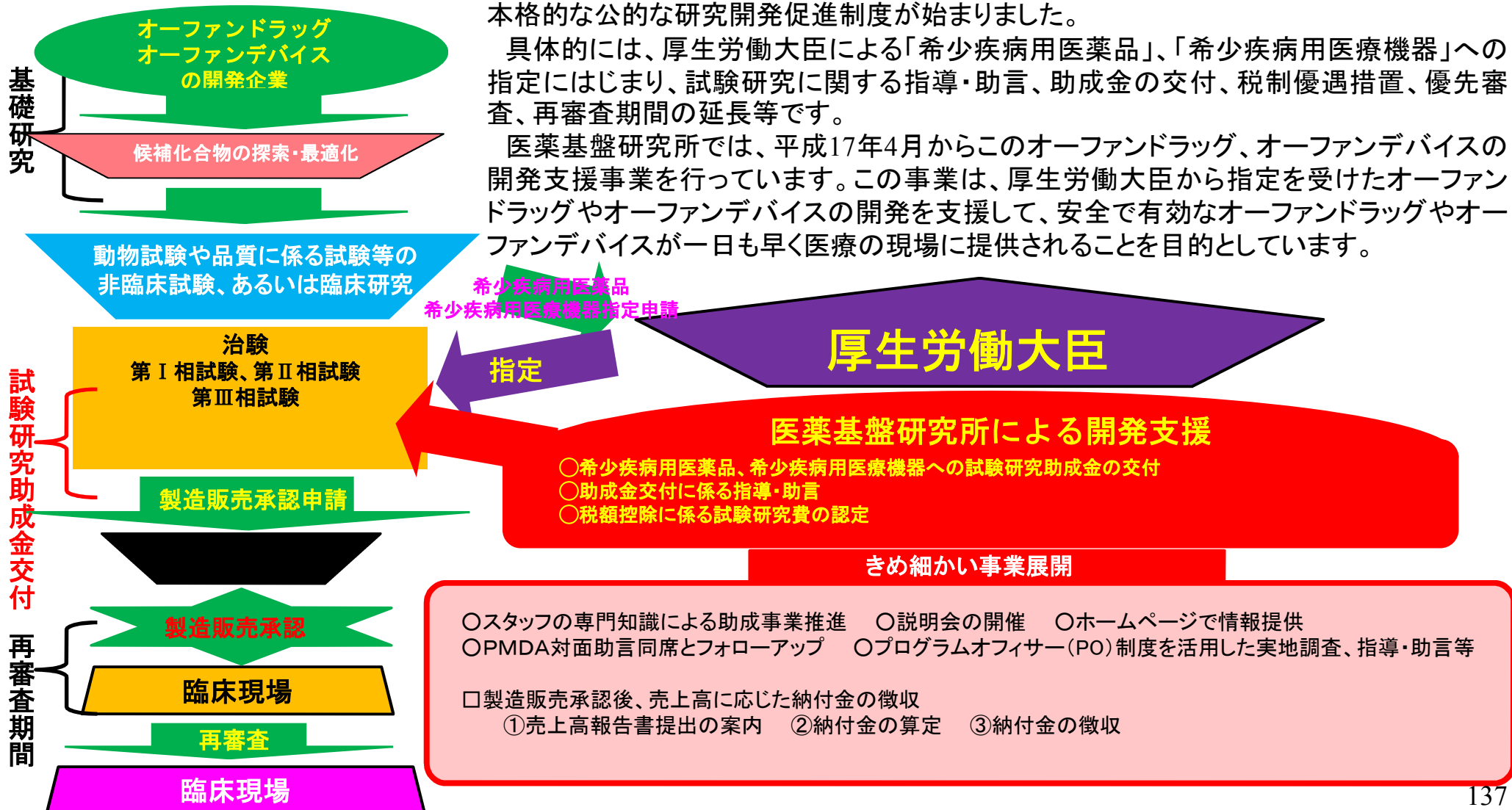
平成24年度 → 「人件費」「機器等整備費」について、委託研究費全体の30%以内とする規定を廃止
「備品」や「試薬」等について、用途に制限のない経費と合算して購入を可能とするよう、対応

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。

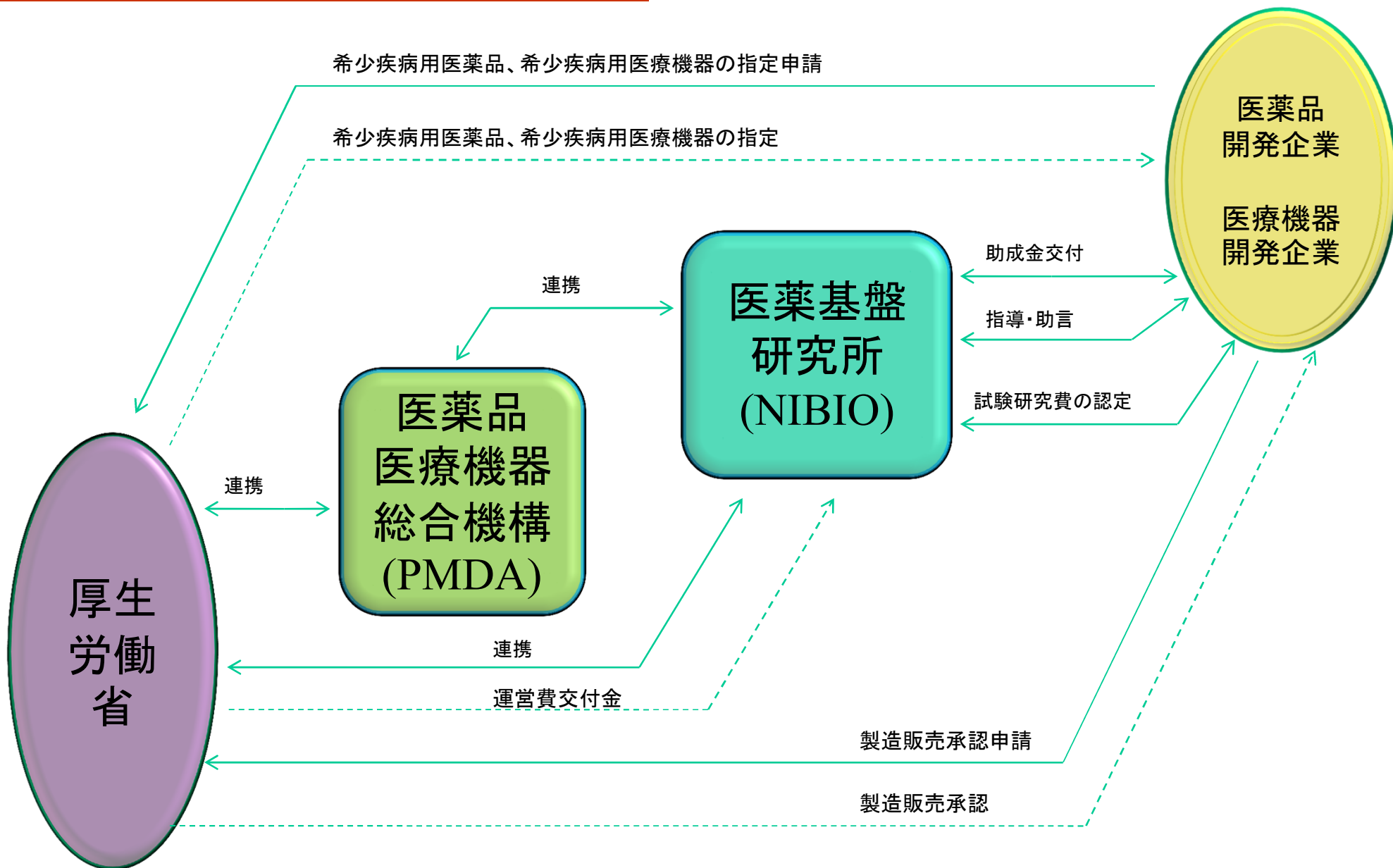
具体的には、厚生労働大臣による「希少疾病用医薬品」、「希少疾病用医療機器」への指定にはじまり、試験研究に関する指導・助言、助成金の交付、税制優遇措置、優先審査、再審査期間の延長等です。

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

オーファンドラッグから希少疾病用医薬品の場合

医薬基盤研究所 (NIBIO)

助成金交付申請

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

租税特別措置法の認定
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。

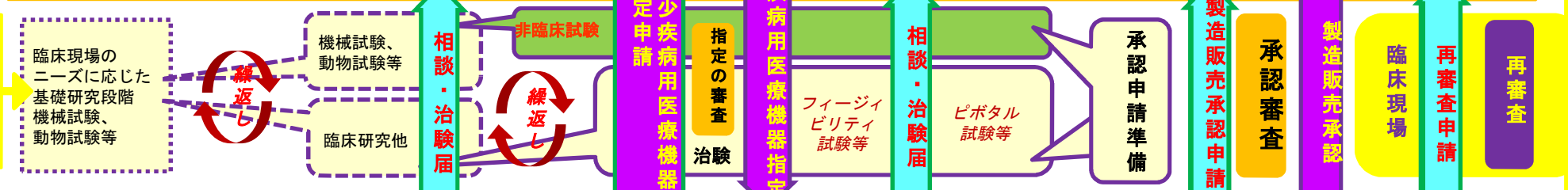
オーファンドラッグ開発企業



医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

厚生労働省 (MHLW)

医薬品医療機器総合機構 (PMDA)



オーファンデバイス開発企業

オーファンデバイスから希少疾病用医療機器の場合

医薬基盤研究所 (NIBIO)

助成金交付申請

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

租税特別措置法の認定
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。


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

1-1. 開発支援制度の説明会	4月24日
1-2. 試験研究助成金交付申請の説明会	4月26日
2. 試験研究助成金交付申請書の受理期間	5月1日～5月31日
3. ヒアリング	5月14日～6月30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月中旬
6. 進捗状況等の実地調査	9月下旬～10月下旬
7. 試験研究計画変更等申請の受理期間	12月1日～12月20日
8. 経理関係の実地調査	1月中旬～2月上旬
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月中旬
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24日
1-2. 試験研究助成金交付申請の説明会	4月26日
	
2. 試験研究助成金交付申請書の受理期間	11月1日～12月20日 1月4日、1月7日
3. ヒアリング	助成金交付申請書受理直後
4. 進捗状況及び経理関係の実地調査	1月中旬～2月上旬
5. 試験研究助成金交付決定通知	2月中旬
6. 概算払い	3月中旬
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、3段階に分けて合計4回開催した。

オーファンドラッグ・オーファンデバイス開発促進制度の説明会(全般的説明会)を平成24年4月に東京で開催。参加者47名。
平成24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25名。

これから厚生労働大臣の指定を受けてオーファンドラッグ、オーファンデバイスの開発を計画している企業、すなわち指定経験のない開発企業、ベンチャー、研究機関等向けに制度紹介を中心とした説明会(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構(PMDA)と協力の上、他方面の情報を提供することを目的に平成24年9月に東京で開催。参加者92名。
さらに関西に基盤を置く開発企業の要望に応える形で、翌10月に大阪で開催。参加者58名。



平成24年度

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

(手引き1)

独立行政法人
医薬基盤研究所



希少疾病用医薬品等開発振興事業 平成24年度助成金交付品目 赤文字は承認取得品目

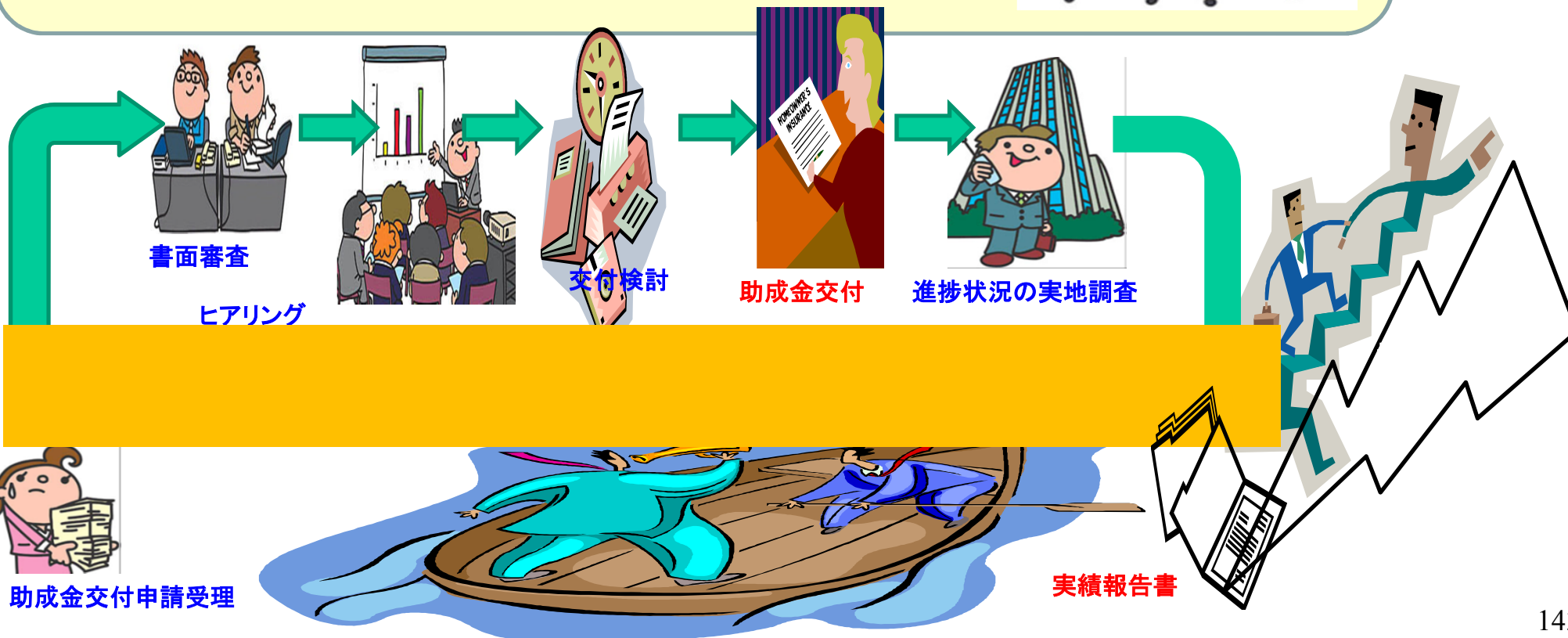
指定番号	指定を受けた医薬品の名称	指定を受けた、予定される効能、効果又は対象疾患、或いは、予定される使用目的、効能又は効果	指定を受けた申請者の名称(開発企業)
(20薬)第205号	Opc-67683	肺結核症	大塚製薬(株)
(21薬)第221号	MC710(乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子)	血液凝固第八因子又は第IX因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制	一般財団法人化学及血清療法研究所 (指定当時(財)化学及血清療法研究所)
(21薬)第223号	グラチラマー酢酸塩	再発寛解型多発性硬化症における再発頻度の軽減	テバファーマスーティカル(株)
(22薬)第230号	ミジスマーゼ(遺伝子組換え)	特発性肺線維症	(株)LTTバイオファーマ
(22薬)第232号	KW-0761	CCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫	協和発酵キリン(株)
(22薬)第233号	5-アミノレブリン酸塩酸塩	悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の視覚化	ノーベルファーマ(株)
(22薬)第237号	GSK2402968	Duchenne型筋ジストロフィー	グラクソ・スミスクライン(株)
(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247号	ルフィナミド	Lennox-Gastaut 症候群(4歳以上)における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法	エーザイ(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251号	テトラペナジン	ハンチントン病に伴う舞踏運動	アルフレッサ ファーマ(株)
(23薬)第256号	ストレプトゾシン	睪・消化管神経内分泌腫瘍	ノーベルファーマ(株)
(24薬)第264号	無水ベタイン	以下の欠損又は異常を伴う、ホモシスチン尿症の補助療法 ・シスタチオンβ合成酵素(CBS) ・5, 10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR) ・コバラミン補酵素代謝(cbl)	(株)レクメド
(24薬)第270号	インターフェロンガンマ-1a(遺伝子組換え)	菌状息肉症(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278号	Ecallantide	遺伝性血管性浮腫の急性発作	シミックホールディングス(株)
(24薬)第279号	レンバチニブメシル酸塩	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)
(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。



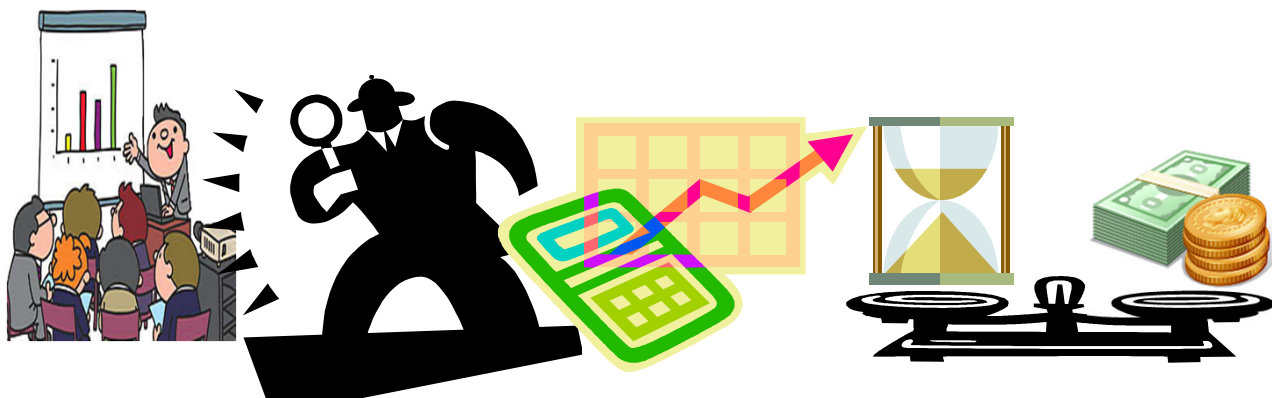
評価の
視点

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（希少疾病用医薬品12品目、希少疾病用医療機器2品目）、及び継続の助成金交付申請7品目（いずれも希少疾病用医薬品）の合計21品目（前年度12品目）に総額8.8億円の助成金を平均助成率38.4%で適正かつ効率的な交付した交付を行った。

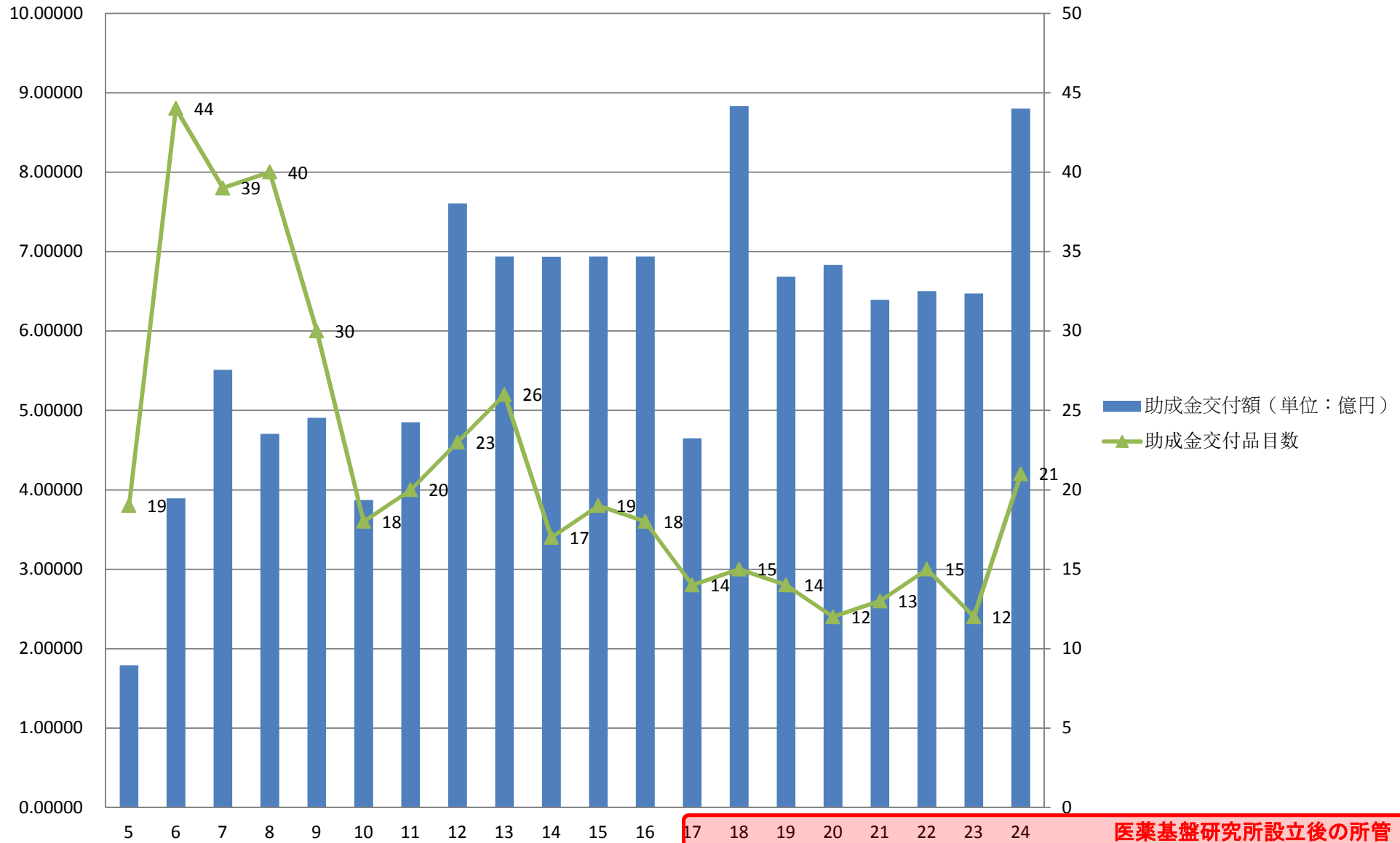
また、中期計画のままでは例年6億円台の助成金交付にとどまっていたが、厚生労働審議会医薬品等制度改正検討部会のとりのまとめ、及び開発企業からの要望、そして患者団体の要望に応じて、患者数1,000人を下回る等極めて開発が難しい品目すなわち、ウルトラオーファンに対する助成の強化費用2億円を平成24年度において確保し、該当する9品目に重点的に交付することで、それらウルトラオーファン品目の交付決定時点での助成率を上限の50%とした。

※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



医薬基盤研究所設立後の所管

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

助成金を交付した21品目への指導・助言だけでなく、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（5社6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、続けて3品目程度が申請予定であること等、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24年度では4社8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。

助成金交付事業において開発企業担当者から寄せられる意見や、散見される当該担当者が陥りやすい誤解や書類記載不備を考慮して、助成金交付手続き、交付条件等をわかりやすく説明し、助成金交付申請書他の書式を一部修正する等、「助成金交付申請の手引き」を開発企業に事前に配付した上で、前述の4回の説明会を開催し、手続の簡略化及び申請書記載例を示し、当該手引きをホームページ上で公開することで利用しやすい環境を整えた。

また、年度途中で厚生労働大臣から指定を受ける等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。

「難病・慢性疾患全国フォーラム2012」(平成24年11月開催)や「第78回国際希少・難治性疾患会議」(平成25年2月開催:21か国参加)に参加、発表する等各国の厚生行政当局担当者、難病患者会、学会関係他との意見交換、情報交換等を行い、希少疾病用医薬品等開発振興事業を説明し、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。

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

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！

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

評価の
視点

ホームページ等による公開により、助成金交付事業の透明性が確保されているか。

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

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。)、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。)

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

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・助言・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



Orphan drug, Orphan medical device Development support program

Japanese

I Orphan drug, orphan medical device development support program and the role of the National Institute of Biomedical Innovation (NIBIO)

Development of new drugs and medical devices in Japan is a lengthy and costly process. For example, it is said that only 1 out of 30,591 new drug candidate compounds are approved for manufacture and sale.

This creates difficulties for development of drugs that are needed for only a small number of patients, for example, pharmaceuticals for intractable diseases such as multiple sclerosis (MS), amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and acquired immune deficiency syndrome (AIDS). These are called orphan drugs. A similar situation exists for medical devices, such as implantable ventricular assist devices. Even though the medical needs are high, due to the small number of patients, return on investment in research and development is difficult. This leads to insufficient research and development efforts in general.

Fiscal year of designation	Date of designation	Designation number	Grant period (years)	Name of pharmaceutical / medical device 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 manufacturer 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	Qiyaku No. 222	3	SBM1001	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 (Osaka, Inc. (currently Daishi Pharma)	-	-	-	-	-	-	Designation revoked (2012/06/11)	2012/5/11
2008	2008/2/9	Qiyaku No. 221	4	MG70 (activated) / Freeze-dried human blood coagulation factor X added to activated blood coagulation	Suppress bleeding in congenital hemophilia patients with inhibitors to blood coagulation factor VIII or factor IX	Kaketsuken	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	2008/12/22	Qiyaku No. 220	-	Eculizumab	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Alexion Pharmaceutical (Osaka, Inc.	Inhibition of hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Alexion Pharmaceutical (Osaka, Inc.	2010/4/16	Soliris for I.V. infusion 300mg	Soliris®	Eculizumab (Genetical Recombinant)	-	-
2008	2008/12/16	Qiyaku No. 219	-	Talaparin sodium	Increase light sensitivity in photodynamic therapy for malignant glioma	Meiji Seika Co., Ltd.	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	2008/12/11	Qiyaku No. 218	-	Freeze-dried sulfonated human immunoglobulin	Improvement of neuropathy for the following diseases (limit to patients for which steroid treatment is ineffective): -Churg-Struss syndrome -Allergic granulomatous	Kaketsuken Pharma Ltd.	Improvement of neuropathy for the following diseases (limit to patients for which steroid treatment is ineffective): -Churg-Struss syndrome -Allergic granulomatous	Kaketsuken	2010/7/20	Kenkatsu Venion-1 for I.V. injection 500mg Kenkatsu Venion-1 for I.V. injection 1000mg Kenkatsu Venion-1 for I.V. injection 2000mg Kenkatsu Venion-1 for I.V. injection 500mg	Kenkatsu Venion-1 Kenkatsu Venion-1 Kenkatsu Venion-1 Kenkatsu Venion-1	Freeze-dried Sulfonated 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を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。

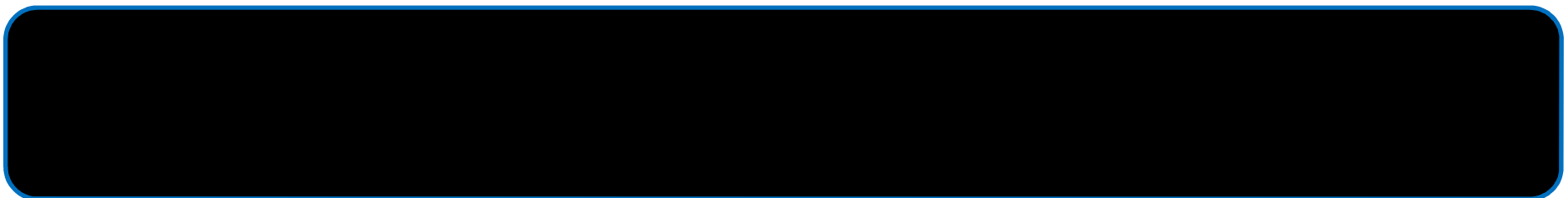
研究会では、登録及び公開内容について幾つかの論点について整理を行った上で、別添資料のとおり試作品を作成した。

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



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。

評価の
視点

助成金交付品目について、企業に対し開発状況の報告を求め、助成終了後も製造販売承認までの状況を把握しているか。

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5～24年度)

希少疾病用医薬品	300品目
希少疾病用医療機器	23品目

助成金交付品目総数

希少疾病用医薬品	152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	95品目
希少疾病用医療機器	6品目

平成24年度助成金交付品目数

希少疾病用医薬品	19品目(新規12品目)	866,027,000円
希少疾病用医療機器	2品目(新規2品目)	11,401,000円
	合計	877,428,000円

助成金交付終了品目における直近2年間の承認取得

平成23年度(黄色2品目)、24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
(22機)第21号	22	胎児シャント	本品は、胎児胸水に対し、胸腔穿刺術が奏効しなかった場合に、胸水を羊水腔に持続的に排出することを目的とする。	(株)八光
(22薬)第232号	22	ポテリジオ点滴静注20mg	再発又は難治性のCCR4陽性の成人T細胞白血病リンパ腫	協和発酵キリン(株)
(8薬A)第93号	23	タイロゲン筋注用0.9mg	分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された遠隔転移を認めない患者における残存甲状腺組織の放射性ヨウ素によるアブレーションの補助	佐藤製薬(株)
(21機)第19号	21、22、23	アダカラム	本品は、全身治療における既存内服療法が無効又は適用できない、中等症以上の膿疱性乾癬の臨床症状の改善に使用する	(株)JIMRO
(21薬)第225号	21、22、23	ギリアデル脳内留置用剤7.7mg	悪性神経膠腫の腫瘍摘出において 通常、成人には、腫瘍切除腔の大きさや形状に応じて、本剤8枚(カルムスチンとして61.6mg)又は適宜減じた枚数を脳腫瘍切除術時の切除面を被覆するように留置する。	ノーベルファーマ(株)
(23薬)第251号	24	コレアジン錠12.5mg	ハンチントン病に伴う舞踏運動	アルフレッサファーマ(株)
(21機)第20号	21、22、23	気管支充填材EWS	本品は、外科手術による治療が困難で、かつ、気管支充填術が適応となる続発性難治性気胸、肺切除後に遷延するエアリーク及びその他の瘻孔を有する患者の気管支に充填し、瘻孔を閉鎖するために用いる。	原田産業(株)
(18薬)第184号	18	沈降インフルエンザワクチンH5N1「生研」1mL	新型インフルエンザ(H5N1)の予防	デンカ生研(株)
(22薬)第233号	22、23、24	アラベル内用剤1.5g	悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化	ノーベルファーマ(株)
(23薬)第247号	24	イノベロン錠100mg、同200mg	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないLennox-Gastaut症候群における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法	エーザイ(株)

希少疾病用医薬品等 開発振興事業

平成23、24年度に製造販売承認を受けた オーファンドラッグ

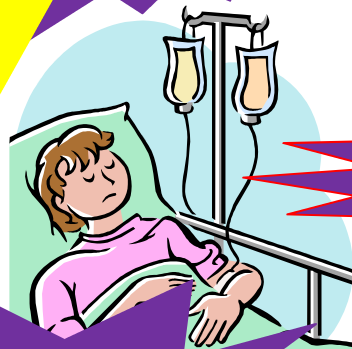
販売名 **ポテリジオ点滴静注20mg**

指定番号(22薬)第232号 22年8月11日指定
22年度助成・承認申請 **24年3月30日承認**
協和発酵キリン(株)



**日本初の
抗体医薬品**

成人T細胞白
血病リンパ腫



販売名 **コレアジン錠
12.5mg**

指定番号(23薬)第251号
23年9月8日指定
24年度助成・承認申請
24年12月25日承認
アルフレッサファーマ(株)



ハンチントン病

ハンチントン病とは患者さんが1000人未満の舞踏様不随意運動、精神症状、行動異常及び認知障害を特徴とする遺伝性進行性神経変性疾患

販売名 **アラベル内用剤1.5g**

指定番号(22薬)第233号
22年9月14日指定
22、23、24年度助成
24年度承認申請
25年3月25日承認
ノーベルファーマ(株)

腫瘍摘出
時、青色
光線を当
てて見や
すくさせ
る。

悪性神経膠腫

腫瘍摘出
時、埋め込
んで
再発防止

指定番号
(21薬)第225号
21年6月5日
指定
21、22、23年度
助成



23年度
承認申請
**24年9月28
日承認**
ノーベル
ファーマ(株)

レノックス
ガストー
症候群

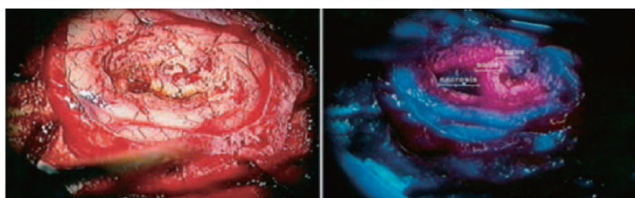
(23薬)第247号
23年6月10日指定
24年度助成
24年度承認申請
**25年3月25日
承認**

販売名
**パベロン錠
100mg
200mg**

エーザイ(株)

販売名 **ギリアデル脳内留置用剤7.7mg**

<参考>本剤投与後の蛍光画像(海外)²⁾
本剤による診断のためには、青色光線(400~410nm)を照射することが必要です。



白色光下

励起光下蛍光発光

希少疾病用医薬品等 開発振興事業

平成23、24年度に製造販売承認を受けた オーファンデバイス

一般的名称:血球細胞除去用浄化器
製造販売業者:株式会社JIMRO

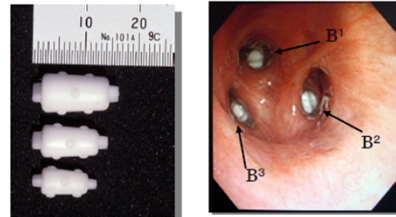
(製品概要)
血液から顆粒球・単球を吸着除去する医療機器。
膿疱性乾癬の臨床症状改善について、平成21年7月7日希少疾病用医療機器に指定(それ以前に、潰瘍性大腸炎やクローン病で承認取得)。**国内開発品。**



	承認(認証)年月日 (膿疱性乾癬について)
日本	2012.6.25
米国	-
EU(認証)(注)	2012.7.30

一般的名称:気管支用充填材
製造販売業者:原田産業株式会社

(製品概要)
外科手術による治療が困難な続発性難治性気胸、肺切除後に遷延するエアリーク及びその他の瘻孔を有する患者の気管支に充填し、瘻孔を閉鎖するために用いるシリコン樹脂製の気管支充填材。**海外からの逆導入品。**



気管支内使用時

	承認(認証)年月日
日本	2013.1.24
米国	-
EU(認証)(注)	2002.12.19

販売名 胎児シャント

指定番号(22薬)第21号 22年3月19日指定
22年度助成 22年度承認申請
23年12月20日承認
胎児水腫を改善し、
肺の低形成を予防し、
妊娠期間を延長させる。

販売名 アダカラム

指定番号(21機)第19号 21年7月7日指定
21、22、23年度助成 23年度承認申請
24年6月25日承認 膿疱性乾癬の治療に使用

指定番号(21機)第20号
21年10月28日指定
21、22、23年度助成
23年度承認申請

25年1月28日承認
難治性の気胸、
気管支瘻の治療に使用

販売名 気管支充填剤 EWS

一般的名称:胎児胸水排出用シャント
製造販売業者:株式会社八光

(製品概要)
重症胎児胸水に対し、シャント留置により胸水を羊水腔に持続的に排出することを目的とする医療機器。
平成22年3月19日希少疾病用医療機器に指定。**国内開発品。**

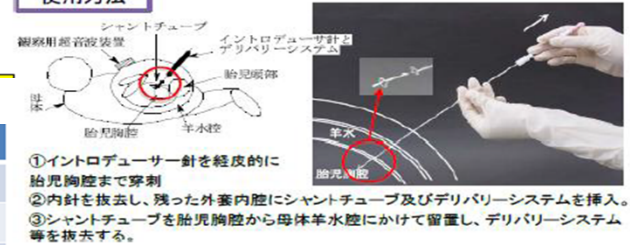
	承認(認証)年月日
日本	2011.12.20
米国	-
EU(認証)(注)	-

※ 適用患者が非常に少ないため、既存医療機器の適用外使用が行われており、当該目的で承認を取得したものは、本邦の本製品が初めて

本品写真



使用方法



- ①イントロデューサー針を経皮的に胎児胸腔まで穿刺
- ②内針を抜き、残った外套内腔にシャントチューブ及びデリバリーシステムを挿入。
- ③シャントチューブを胎児胸腔から母体羊水腔にかけて留置し、デリバリーシステム等を抜去する。

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。

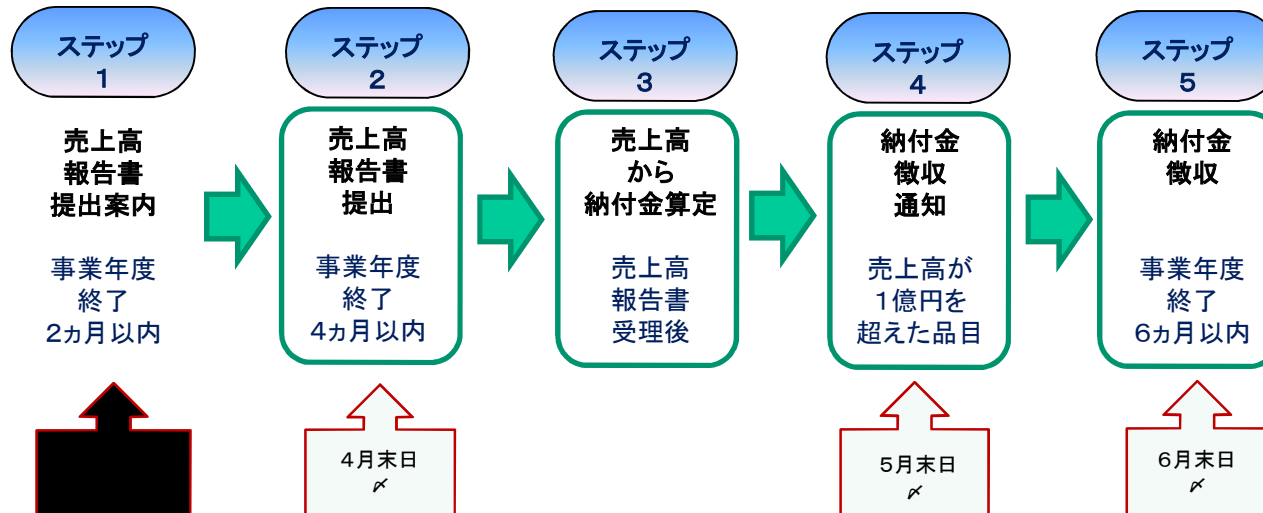
徴収期間

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

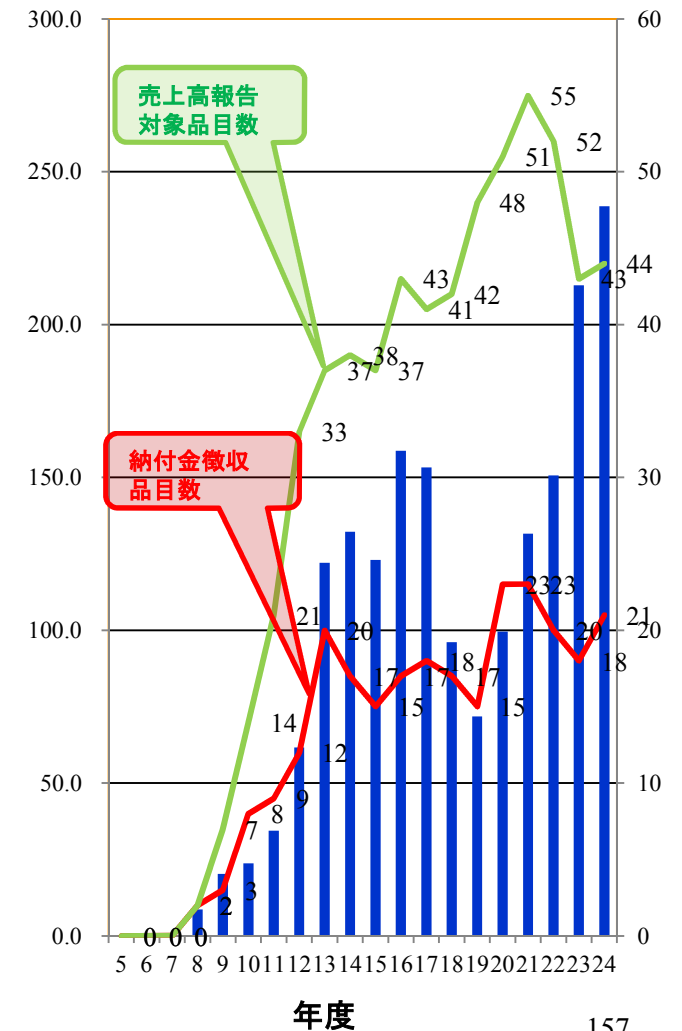
12月決算の開発企業 (平成25年4月現在18品目)



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24年度末で65億4千6百万円の繰越欠損金が計上されている。

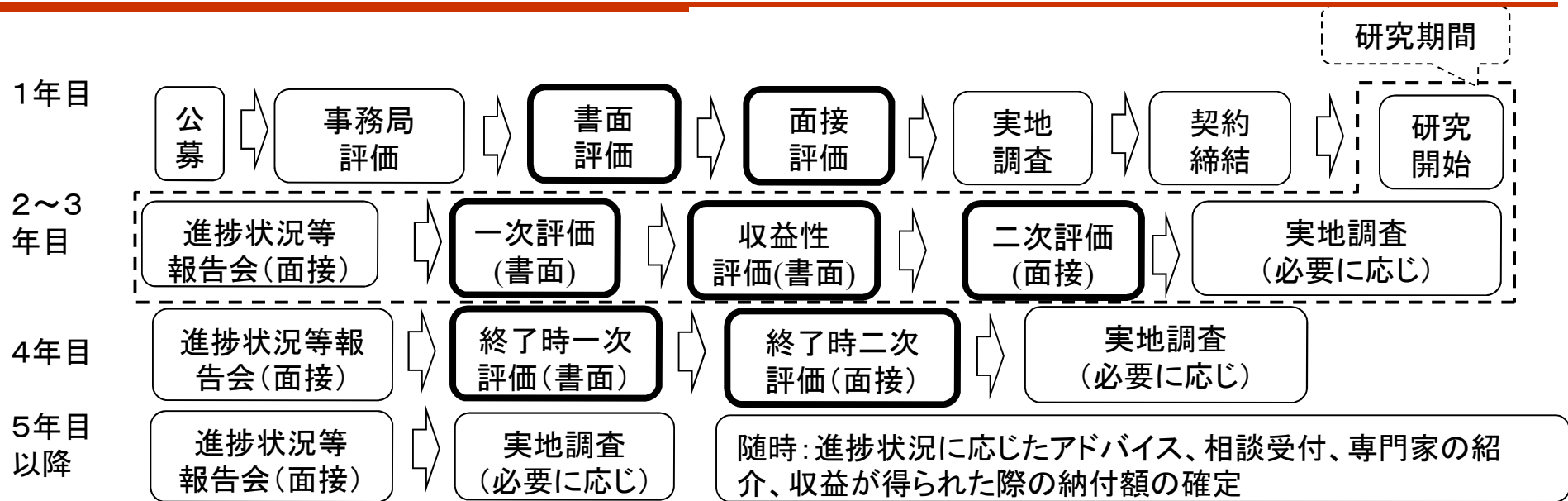
採択件数

- 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

委託期間中又は委託期間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
承認申請がなされたもの:2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24年度は、より詳細な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、比較的進捗がみられるテーマについて、事業者及び研究協力者を訪問した。

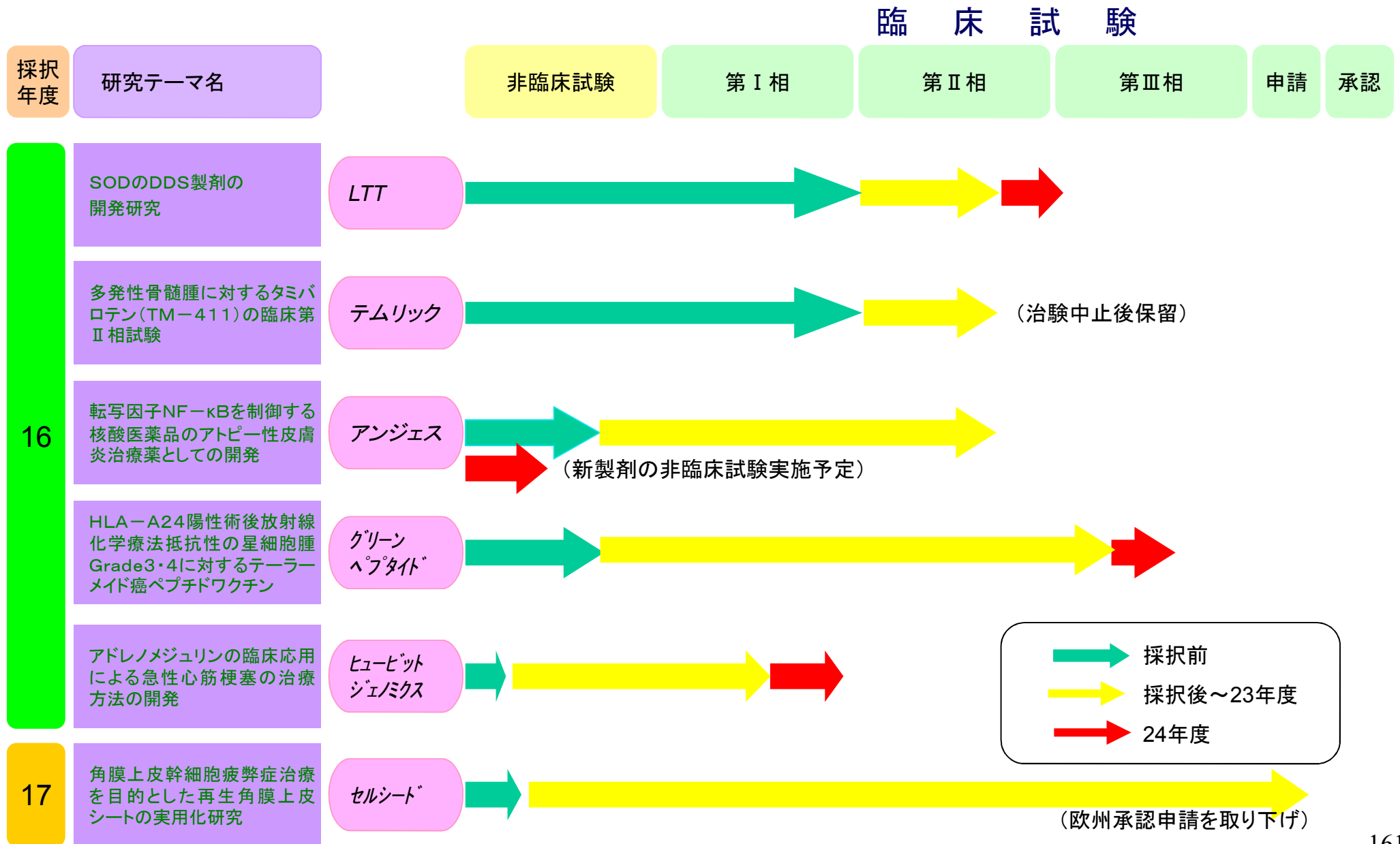
評価の
視点

・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。

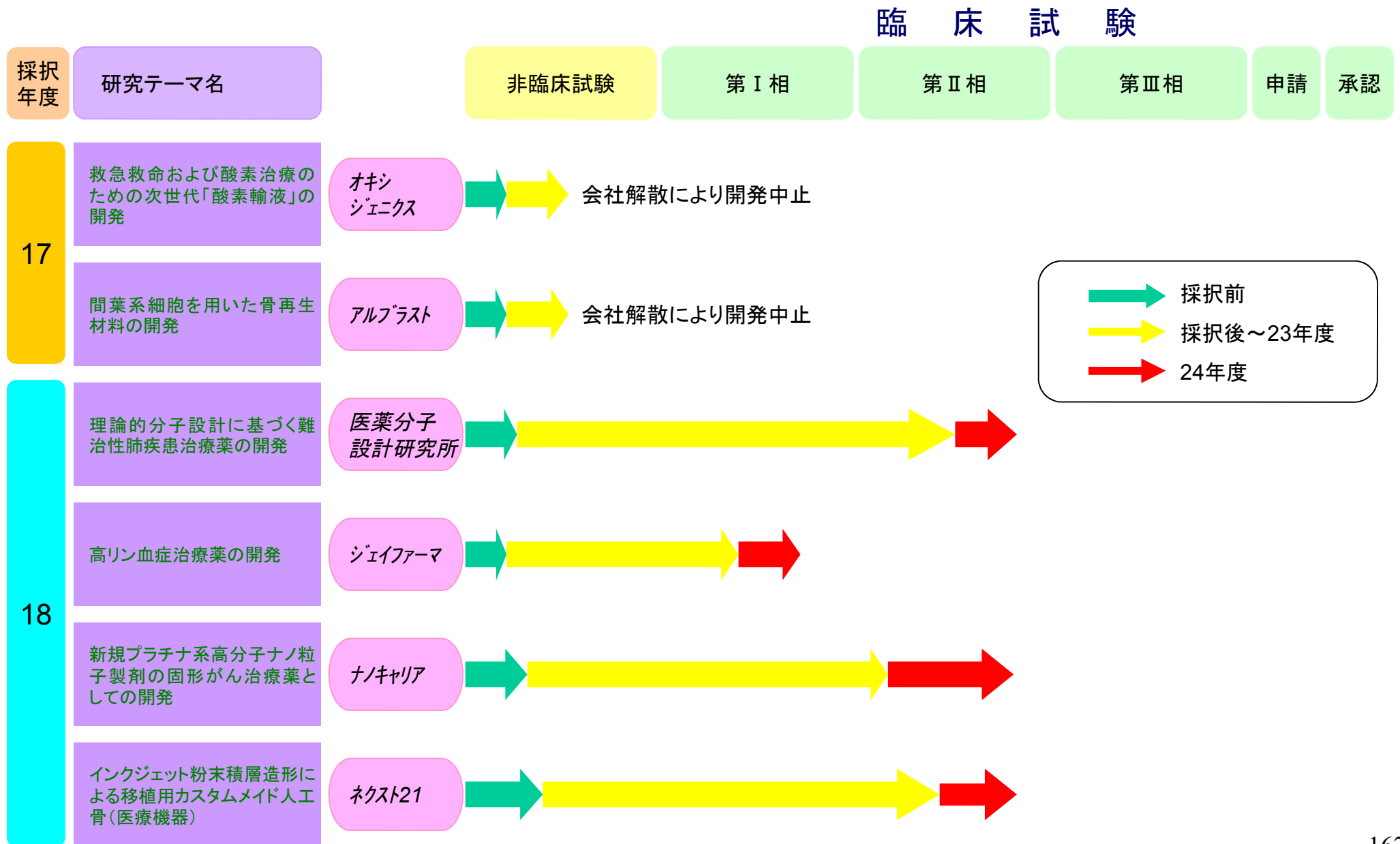
平成23年度までに年次評価、終了時評価は終了した。平成24年度は、既採択案件について、終了後のフォローアップを行った。

- ①全ての既採択案件について、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事業者が開発の方向性について独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談を行う際に、本研究所の職員が同席し、事業者を支援した。
- ④平成25年3月11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。

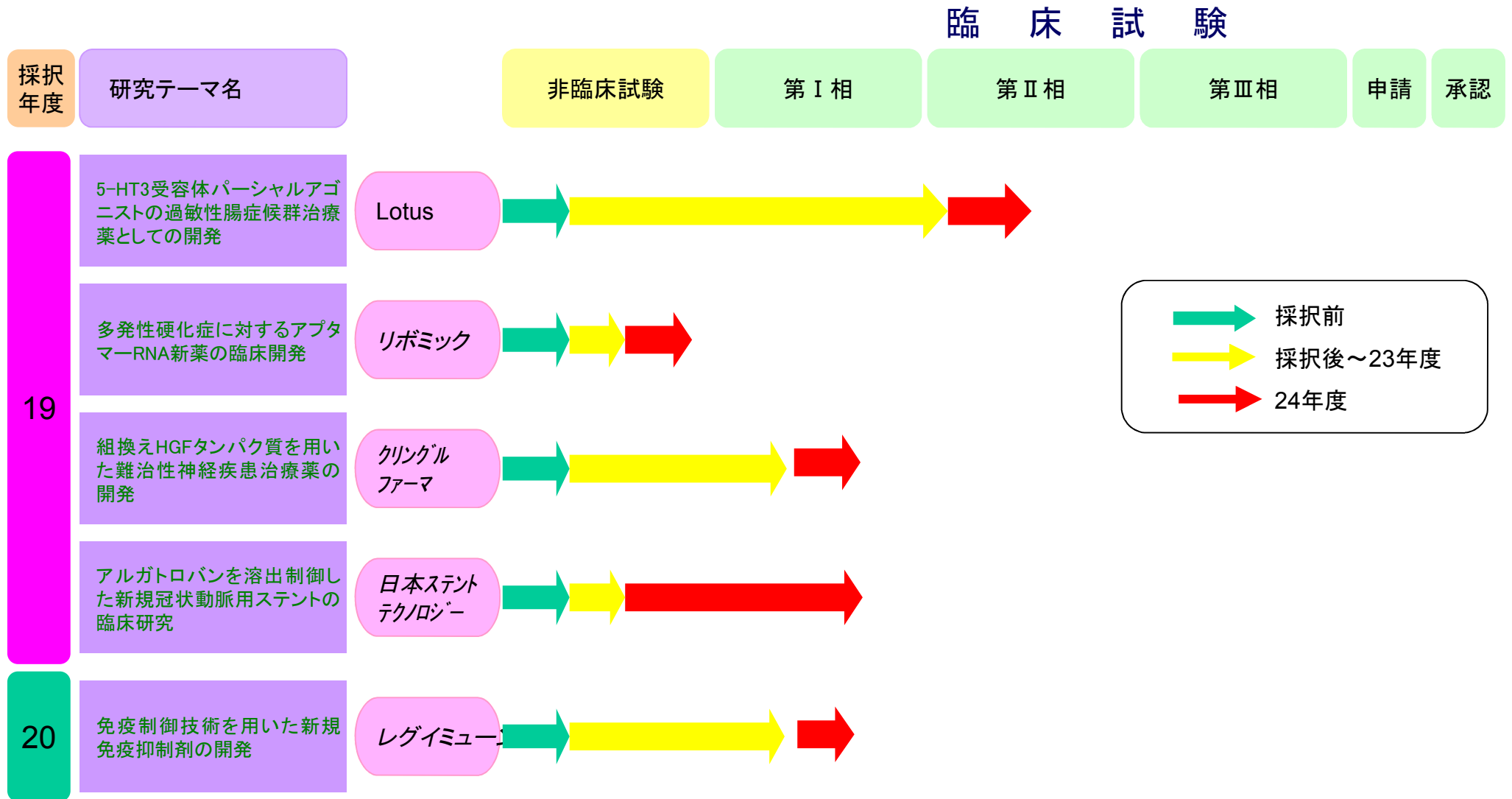
実用化研究支援事業採択案件 1



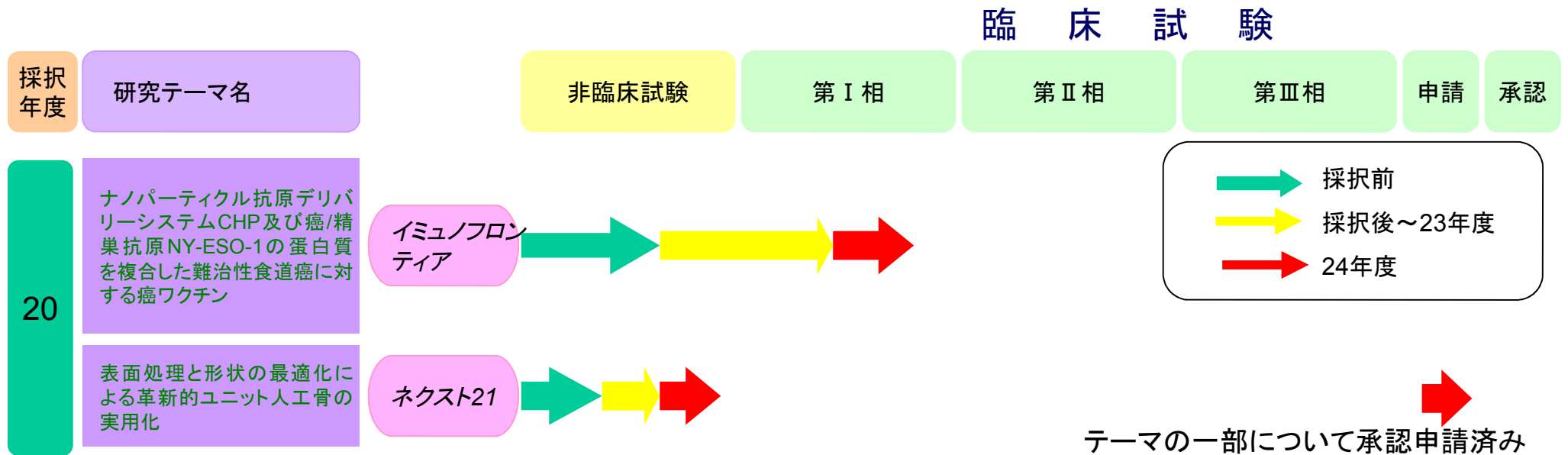
実用化研究支援事業採択案件 2



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



採択された19テーマのうち2テーマが会社解散に伴い開発中止となったが、15テーマでヒトの臨床試験が開始され、8テーマで製薬企業への導出(ライセンス契約締結)となっており、2テーマで承認申請がなされている。

平成24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(5月10日、18日、29日、6月1日:所内)
- 企業訪問、医学専門家訪問(7月~10月)
- 企業がPMDA、厚生労働省を訪問する際に同席(随時)
- 外部評価委員会(2月26日:東京)

◆当事業に関連した研究の報道等

アンジェス : 塩野義に2億円の第三者割当増資(5月22日)

グリーンペプタイド : 膠芽腫の「がんワクチン療法」治験参加者が足りません(11月11日)

フェーズⅢは始まるか(12月17日)

セルシード : 角膜シート自動製造装置開発(8月16日)

韓国で特許取得(11月13日)

ナノキャリア : 膵臓ガン薬を開発(7月24日)

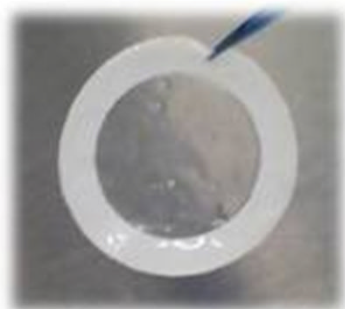
抗ガン剤候補に安全性(9月24日)

抗ガン剤臨床第Ⅰ相を開始(10月11日)

リボミック : RNA新薬開発に応用(7月30日)

イミュノフロンティア : 第一三共とライセンス供与交渉を本格化(5月15日)

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。後発品として審査されることから、近日中に承認取得予定。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。現在、承認申請書を作成中であり、近日中に国内承認申請予定。

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2法人において、それぞれの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が、平成24年度末で254億1千2百万円の繰越欠損金が計上されている。

※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。

<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)ティハベック研究所 (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。 <ul style="list-style-type: none"> ・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24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ており、平成24年9月及び平成25年3月に償還計画に沿った貸付金の回収を実施。(融資事業案件32件中、30件の回収を終えている。)

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) ジャパンティッシュエンジニアリング (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24年度の実績

- 職員及びPOによる現地調査(随時)
- PMDAによる出張相談(24年8月宮城、9月岩手において開催)
- 医療機器開発セミナー(平成24年8月宮城、9月岩手、平成25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24年12月宮城において合同開催)
- 評価会議(平成25年2月岩手、宮城において開催)

中期計画と平成24年度の実績について

<中期計画>

- ・中期目標(平成22年度～26年度)期間中に、研究成果による収益が見込まれる案件※を5件確保する。

※知的所有権の実施許諾について他社と交渉中で、成果が製品化され、売上が計上される見込みのあるもの。

<平成24年度実績>

- ・実用化研究支援事業では、8テーマで製薬企業への導出(ライセンス契約締結)となっており、2テーマで承認申請がなされた。また、導出に伴い、事業者が一時金等の収益を得たものが平成23年度までに5件、平成24年度に2件確認されている。このうち1件で当所へ売上納付がなされた。
- ・承継事業では、存続している1成果管理会社が平成23年度、24年度に収益を得ている。

以上のことから、平成24年度までに、中期計画を超える実績が得られている。

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)「理念」及び「使命」の制定

(2)「幹部会」(毎月)、「リーダー連絡会」(年9回)の開催

(3)プロジェクトチーム制による機動的な研究体制

(4)内部統制、ガバナンスの強化

1. ①業務運営体制の強化、トップマネジメント(1)「理念」及び「使命」の制定

医薬基盤研究所「理念」及び「使命」の制定

医薬基盤研究所が追い求めていく目標について明文化し、研究所で業務に従事する上で重要な考え方の共有を促進。

策定に当たって
の考え方

理念 組織が永続的に事業を展開する上で追い求め続ける姿、理想像、価値観

使命 「理念」を具体化するための基本的な方針
(「理念」にある3つのキーワードに符号するかたちで表現)

【理念】

創る、つなぐ、かなえる
～創薬イノベーションを通じて未来を拓く～

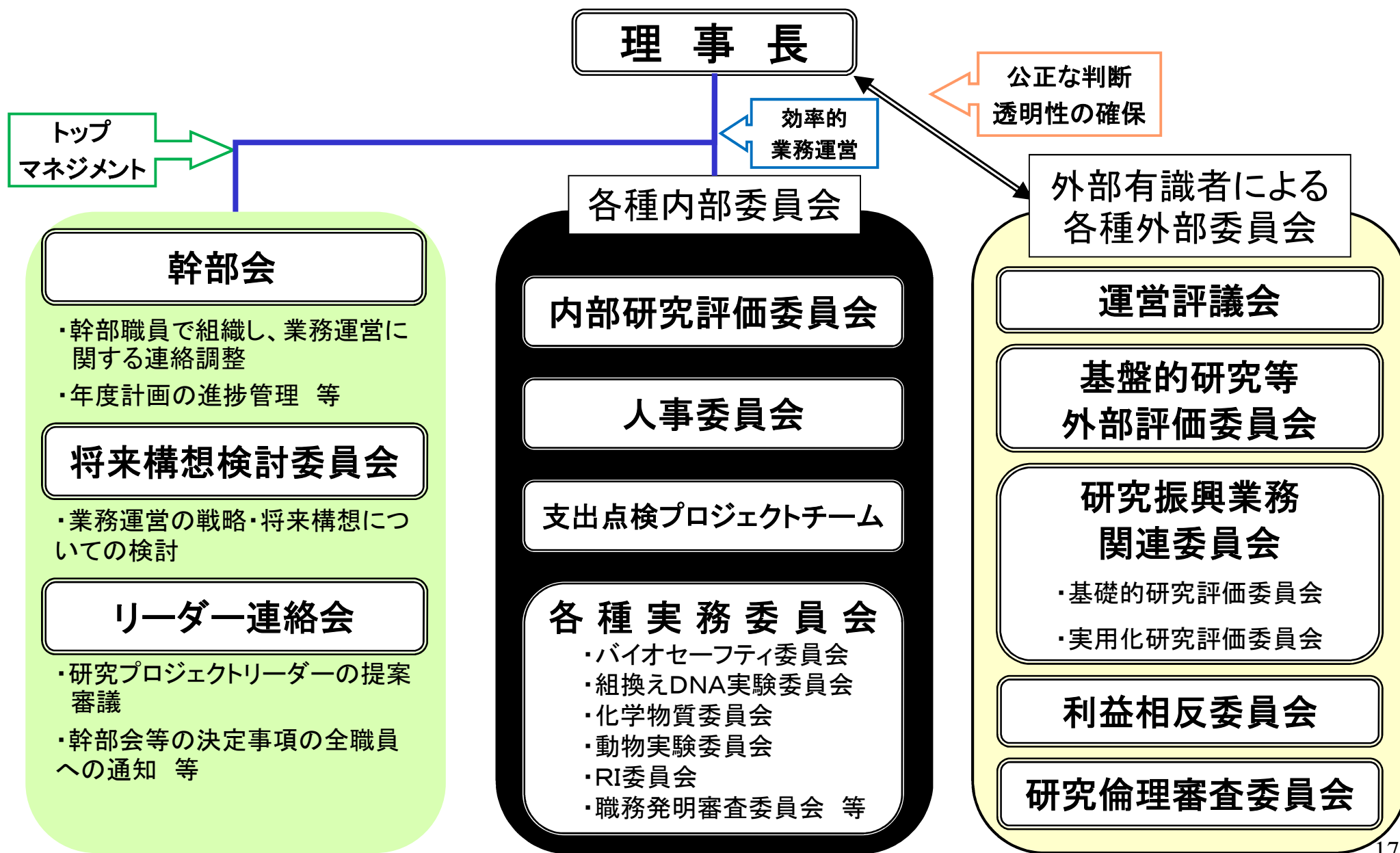
【使命】

- 革新に挑戦し、最先端の創薬科学研究により、知識と技術を創造します
- アカデミアと産業界、日本と世界をつなぐ英知の架け橋となります
- 難病を含め さまざまな患者や家族の願いをかなえる研究開発を推進します

医薬基盤研究所

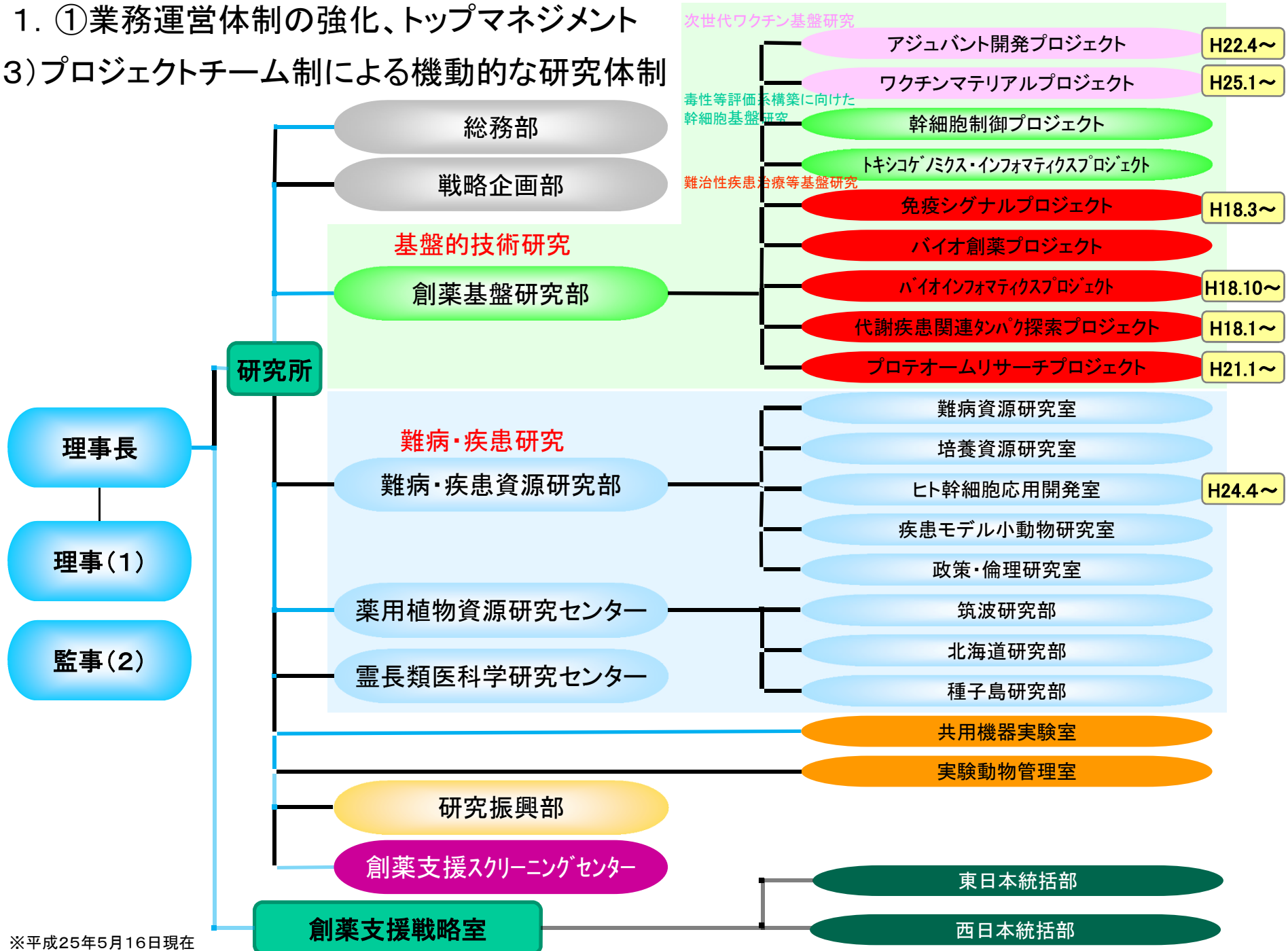
1. ①業務運営体制の強化、トップマネジメント(2)「幹部会」(毎月)、「リーダー連絡会」(年9回)の開催

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

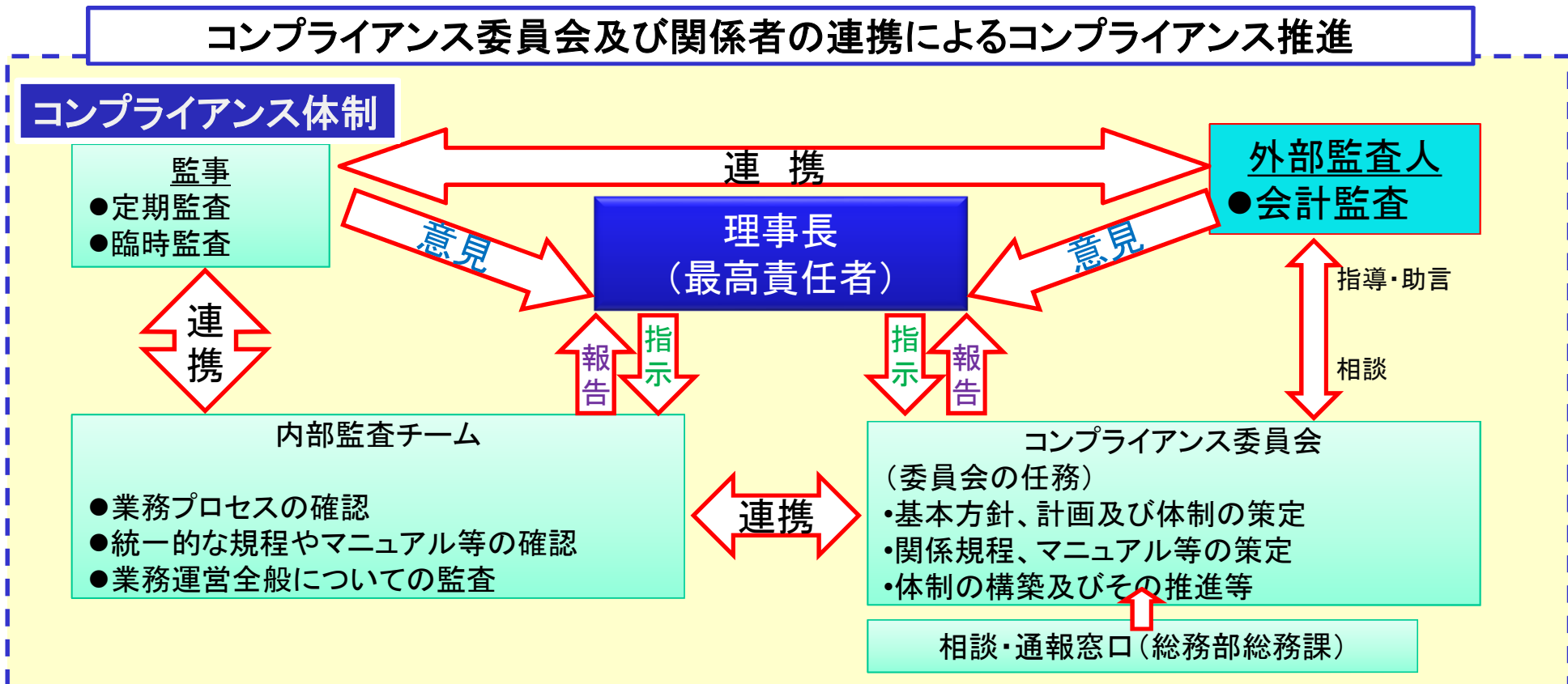
(3)プロジェクトチーム制による機動的な研究体制



※平成25年5月16日現在

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



コンプライアンスに関する啓発(研修の実施)

・23年度大阪本所で実施したコンプライアンス啓発のための研修を、24年度においては、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(筑波研究部)の職員を対象に実施

- 【研修内容】**
- 基盤研におけるサービス遵守事項
 - リスクマネジメントとしてのパワーハラスメント

【実施日時】 平成25年2月18日

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24年度予算に対して決算実績は、
一般管理費96.6%、事業費94.8%

【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)

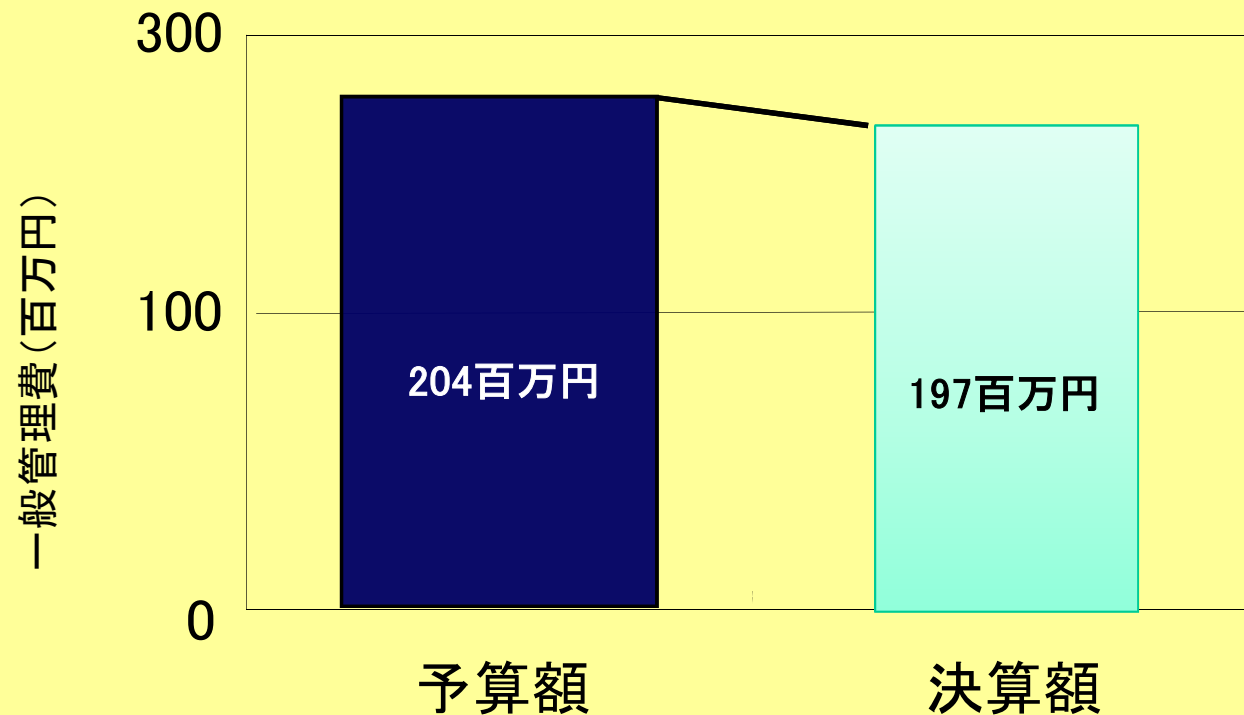
数値目標

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24年度の予算額及び決算額の比較



決算額は予算額に比べ96.6%となり、3.4%削減

2. ①中期目標期間を見通した経費節減(2)

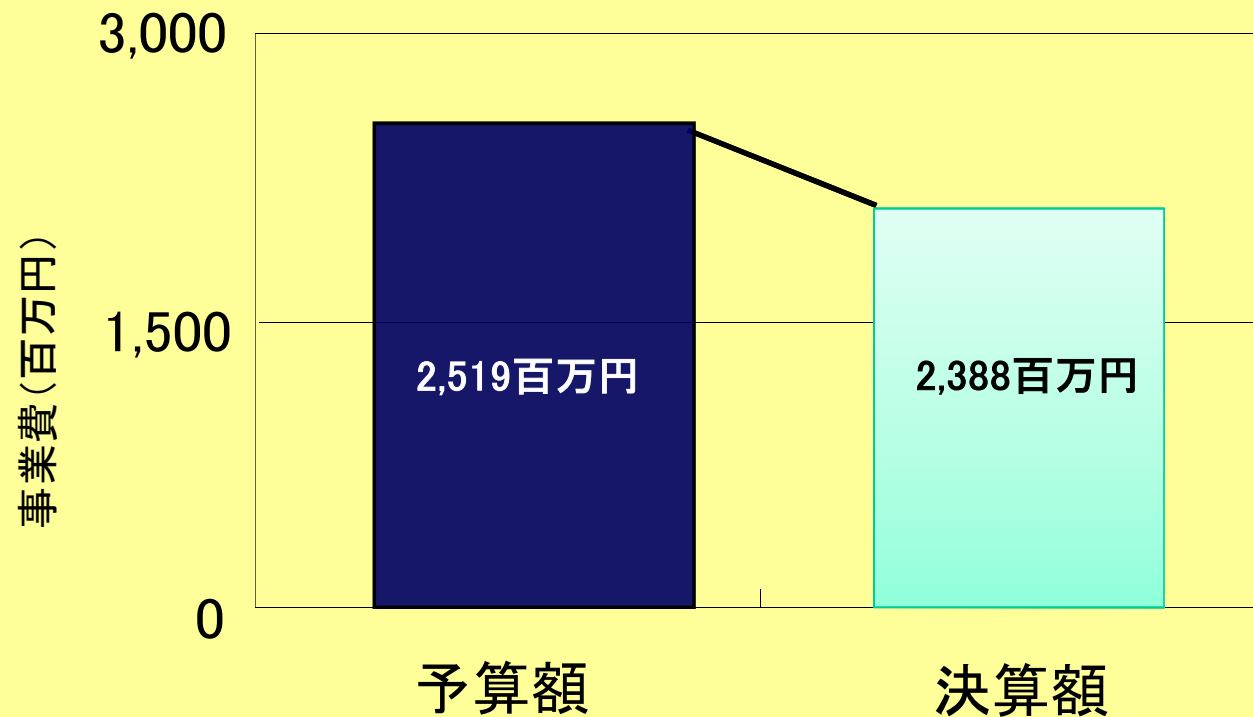
数値目標

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24年度予算額及び決算額の比較



決算額は予算額に比べ94.8%となり5.2%削減

2. ②人件費の抑制(1)総人件費改革への取組

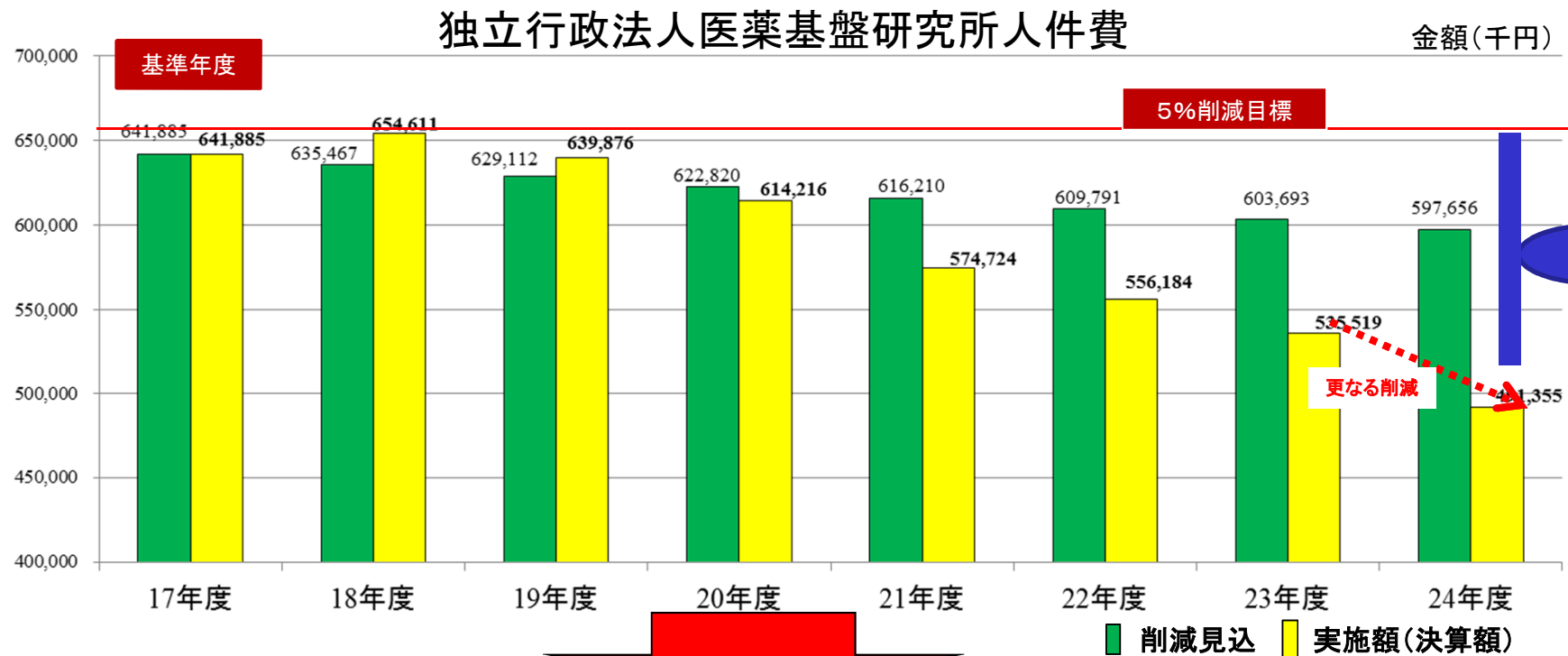
数値
目標

平成17年度基準額と比較して平成24年度実績において5%以上の削減

<平成24年度実績>
支給総額は基準年度と比較して**23.5%**の減少

平成17年度決算額(641,885千円)
↓150,530千円
平成24年度決算額(491,355千円)

減少



平成24年度においても引き続き順調に削減を達成

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24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))	109.5	(研究職)	93.7
②対他法人(事務・技術職員)	103.0	(研究職員)	93.6

☆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102.8

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

民間賃金が高い地域(東京)に在職していた職員が出向

- ・当研究所出向後も異動保障として前在職地と同様の地域手当を支給

ラスパイレス指数の変動が大

事務職員28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(17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

* 行政職俸給表(一)140,981人(「平成24年8月 国家公務員給与の概要」)

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

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

24年度予算

24年度決算

△15.0%

△3.4%

224百万円

191百万円

204百万円

197百万円

22年度予算

26年度計画

24年度予算

24年度決算

△6.2%

△5.2%

2,523百万円

2,367百万円

2,519百万円

2,388百万円

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20年度		平成21年度		平成22年度		平成23年度		平成24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	48	1,071,610	51	1,137,991	48	1,345,572	43	1,192,365	47	1,279,792
うち主任研究者分	15	969,950	18	1,058,941	17	1,286,672	17	1,159,555	19	1,213,930
文部科学研究費補助金	29	73,265	43	102,571	54	98,727	54	110,317	48	121,851
うち主任研究者分	17	67,835	26	96,351	35	93,562	38	99,586	38	113,271
共同研究費	20	295,975	24	361,239	28	333,282	29	327,205	37	269,405
産業技術研究助成事業費	1	15,470	1	17,030	1	15,600	1	5,330	0	0
精神神経疾患研究委託費	1	2,000	1	2,000	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	5	69,500	3	49,999	3	39,700	3	36,000	6	78,000
その他受託研究費	7	188,463	8	186,073	13	184,874	16	305,586	19	172,463
奨励寄付金	9	83,300	10	37,200	5	19,000	9	15,885	9	20,130
合 計		1,799,583		1,894,103		2,036,755		1,992,688		1,941,641

○厚生労働科学研究費補助金、文部科学研究費補助金、奨励寄附金が増加したものの、共同研究費、受託研究費が減少したため、全体では前年度と比較して約51百万円の減少となった。

○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

24年当期未処分利益 約4億1千万円

(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

24年度末積立金 約4億2千万円

(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24年度 18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24年度 9回）
- ・他機関開催のセミナーへの参加（平成24年度 7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
- ・つくば研究部の全職員を対象としたコンプライアンス啓発のための研修を実施

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23年度の業績評価を踏まえ、平成24年度賞与において反映

適正な人事配置

- ・プロジェクトリーダーを対象にテニユア・トラック制度を導入し、2名をテニユアに移行する等、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

(1) 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

創薬基盤研究部 ワクチンマテリアルプロジェクト
プロジェクトリーダー1名、研究員1名 採用



○テニユア制の導入

- ・現中期計画(平成22年度～平成26年度)中において導入が必要
- ・平成24年度からプロジェクトリーダークラスを対象にテニユア制を導入
- ・平成24年度においては2名がテニユアへ移行
- ・今後、研究員のテニユア制について引き続き要件等整理していく予定

常勤職員数

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24年度末	
理事長	1	1	1
事務職	29	28	33
研究職	41	43	53
(うち任期付研究職)	(3)	(21)	
技術専門員	8	7	8
計	79	79	95

(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