

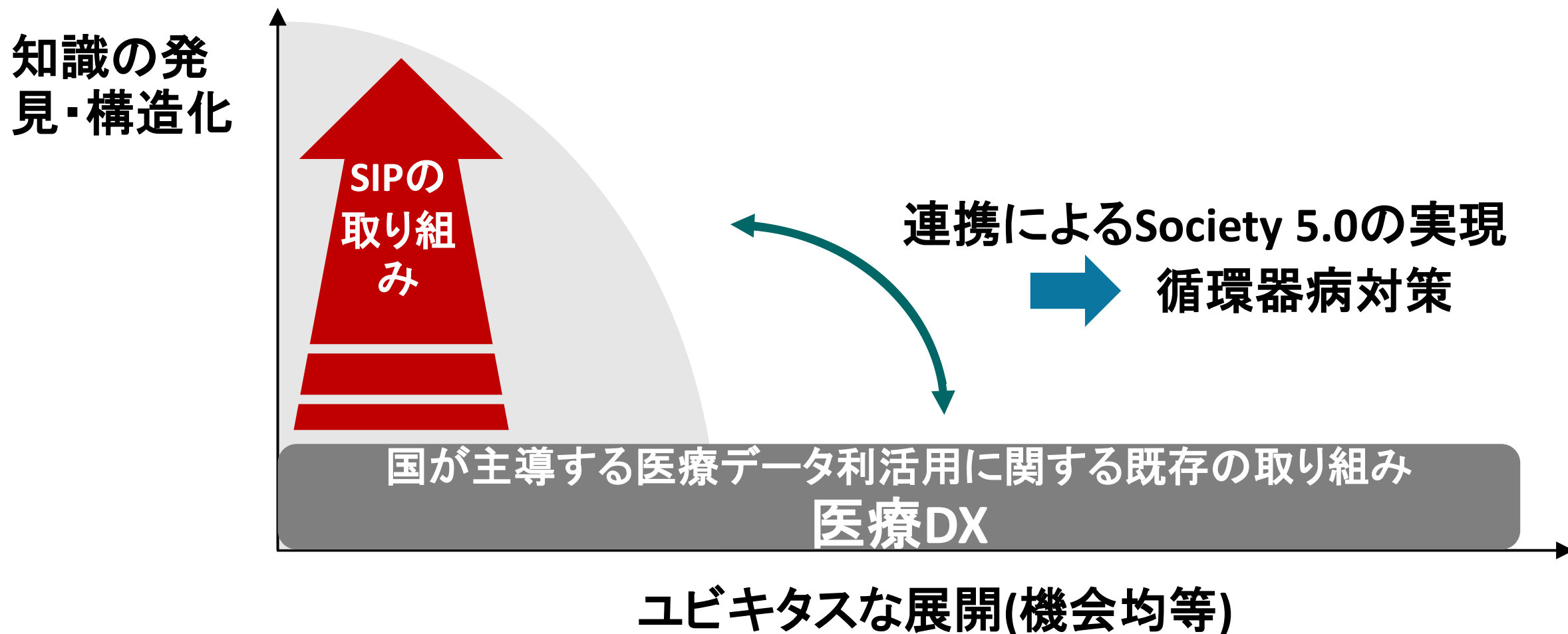
内閣府健康医療戦略室 参与会議

令和7年7月2日

- アカデミアによるリアルワールド臨床データ収集拠点と中低分子創薬の重要性

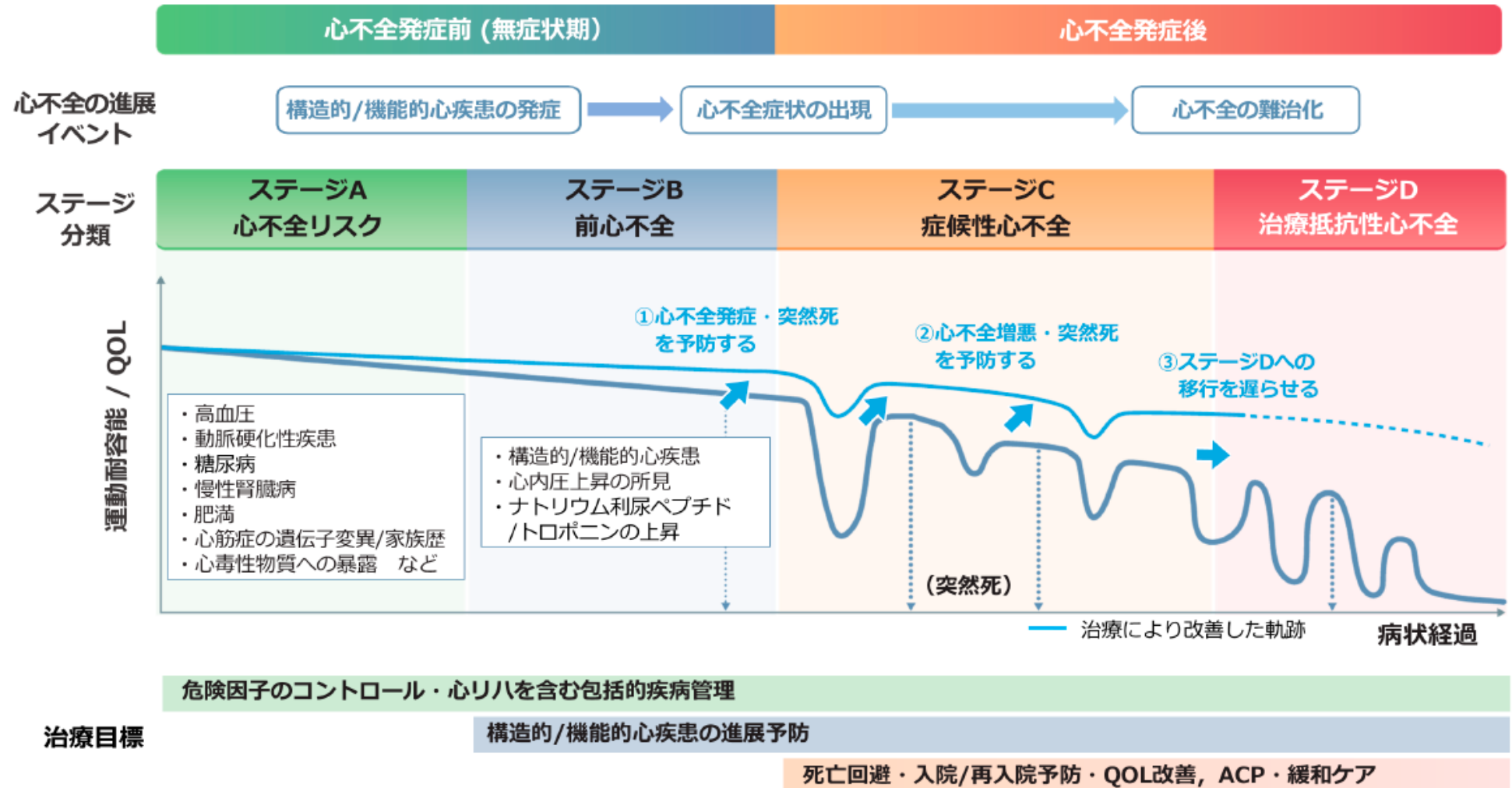
永井良三
自治医科大学 学長

第三期SIP「統合型ヘルスケアシステムの構築」と医療DX



心臓病(冠動脈疾患、心不全、不整脈、大動脈疾患など)
脳卒中(脳梗塞、脳出血、くも膜下出血など)

1. 重症化させない、重篤な発作を起こさせない
2. 再入院させない ことが重要



SIP第3期 統合型ヘルスケアシステムの構築 臨床情報プラットフォーム構築による知識発見拠点形成



日本循環器学会
IT/Database部会
臨床効果
データベース事業

共同研究

日本循環器学会連携
2015年 日本循環器学会・臨床効果データベース事業
2022年 日本循環器学会・自治医科大学共同研究契約
2022年 新規参加施設公募
大阪大学、愛媛大学
2023年 国立国際医療研究センター参加
2024年 佐賀大学、順天堂大学、大阪公立大学参加

リアルワールドデータ拠点
CLIDAS研究グループ



- ・平成14年(2002-06) JST クリニカル バイオインフォマティクス人材養成
- ・平成14年(2002-03) 東京大学 社会技術研究医療安全研究
- ・平成16年(2004-08) 文科省 21世紀COE
- ・平成22年(2010-15) 内閣府 FIRST
- ・平成26年(2014)厚労省 臨床効果 データベース事業
- ・平成28年(2016-19) 内閣府 ImPACT
- ・平成28年(2016-19) 厚労省 臨床研究等 ICT基盤構築・人工知能実装研究事業
- ・令和4年(2022-23) 厚労省科研費
- ・令和5年(2023-28) SIP3期

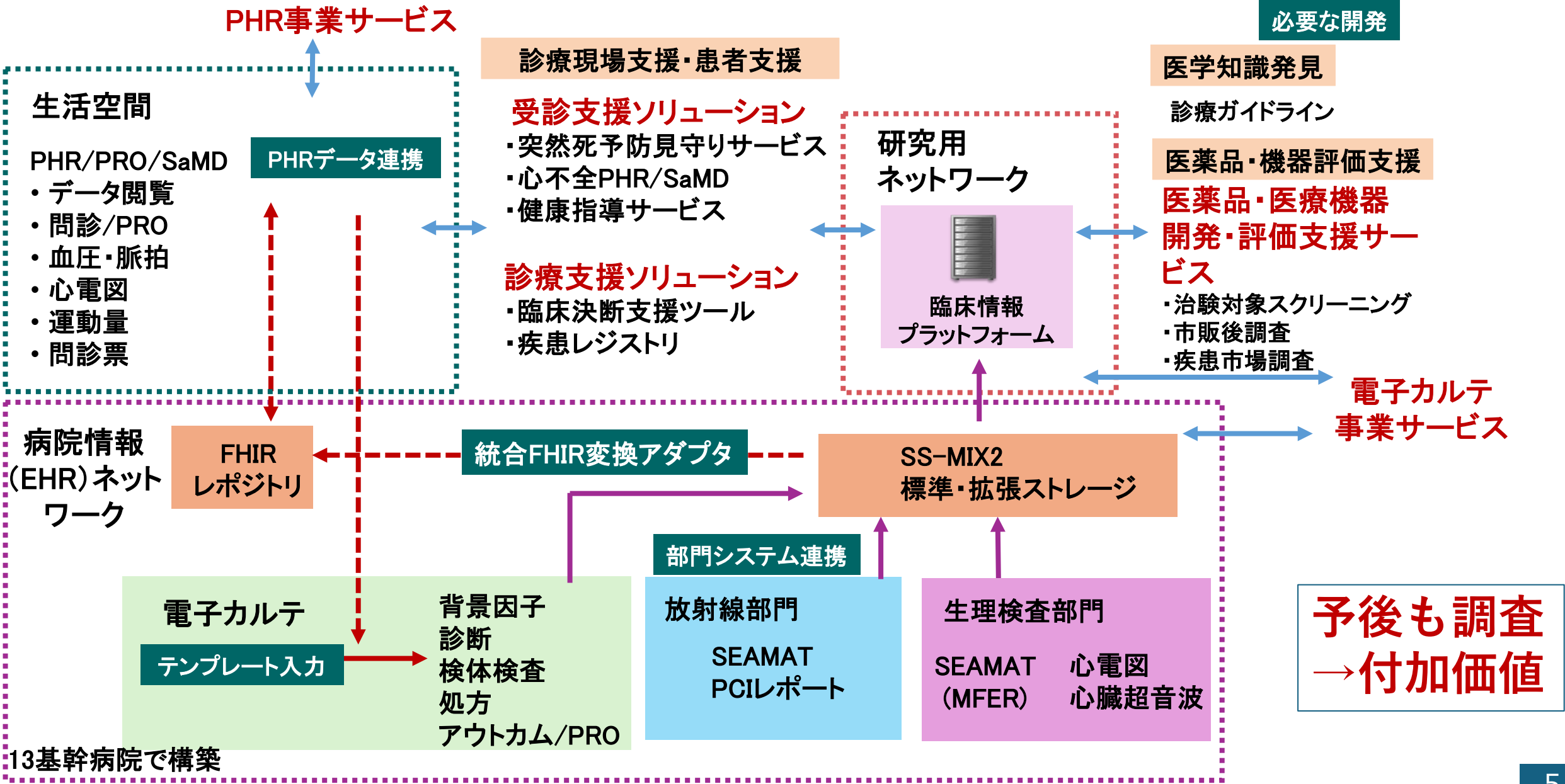
・ **予後**を含めた時系列データ分析

13基幹病院から、5年間に**心臓病5万例、がん6万5千例**

研究テーマは募集、大型研究費確保、
分担して論文執筆、産学連携

心臓検査情報の標準化のために、
学会主導で規格統一

A-1 臨床情報プラットフォーム構築によるリアルワールドデータ拠点形成



CLIDAS研究グループ

The Clinical Deep Data Accumulation System

臨床情報プラットフォーム構築による知識発見拠点形成





CLIDAS研究について SIPIについて 産学連携 研究成果 用語集 お知らせ お問い合わせ

JP

EN



深層データで創る
次世代の医療

Contact
お問い合わせ

Features

CLIDASの3つの強み

01

データマネージャによる臨床予後データ

02

病態把握に必要な詳細診療データ

03

専門医との共同研究による解析

研究成果

論文公表

Efficacy and Safety of High-intensity Statins in Japanese Patients after Percutaneous Coronary Intervention: Insights from the Clinical Deep Data Accumulation System (CLIDAS)

CITATION : [Circ J. 2025 in press.](#)

AUTHORS : Maehara T, Katsumi S, Nakano Y, Kawahara T, Kimura M, Hino R, Tabuchi T, Fukuta M, Hieda M, Yamashita T, Nakashima N, Kohro T, Kabutoya T, Oba Y, Kario K, Imai Y, Yasushi, Fujita H, Akashi N, Kiyosue A, Mizuno Y, Kodera S, Nakayama M, Nochioka K, Miyamoto Y, Iwai T, Tsujita K, Nakamura T, Ishi M, Sato H, Matoba T, Nagai R.

[九州大学・前澤健典先生の論文が掲載されました](#)

Long-term bleeding events post-percutaneous coronary intervention in patients with malignancy with and without anticoagulant therapy

CITATION : [Cardiovasc Interv and Ther. 2025 in press.](#)

AUTHORS : Otsuka Y, Ishii M, Ikebe S, Tokai T, Nakamura T, Tsujita K, Akashi N, Fujita H, Nakano Y, Matoba T, Kohro T, Oba Y, Kabutoya T, Kario K, Imai Y, Kiyosue A, Mizuno Y, Nochioka K, Nakayama M, Iwai T, Miyamoto Y, Sato H, Nagai R.

[熊本大学・大塚達也先生の論文が公表されました](#)

Risk stratification of net adverse clinical events using CHADS2-P2A2RC and CHADS2 scores in chronic coronary syndrome patients without atrial fibrillation: Insights from the CLIDAS-PCI

CITATION : [International Journal of Cardiology. 2025 in press.](#)

AUTHORS : Shimada T, Fukuda D, Shibata A, Ito A, Otsuka K, Okamura H, Matoba T, Kohro T, Oba Y, Kabutoya T, Imai Y, Kario K, Kiyosue A, Mizuno Y, Nochioka K, Nakayama M, Iwai T, Miyamoto Y, Ishii M, Nakamura T, Tsujita K, Sato H, Akashi N, Fujita H, Nagai R.

[大阪公立大学・島田健吾先生の論文が掲載されました](#)

Proton Pump Inhibitor Use, Gastrointestinal Bleeding Reduction, and Long-Term Prognosis After Percutaneous Coronary Intervention

CITATION : [The American Journal of Cardiology. 2025 in press.](#)

AUTHORS : Tokai T, Ishii M, Otsuka Y, Ikebe S, Nakamura T, Tsujita K, Akashi N, Fujita H, Nakano Y, Matoba T, Kohro T, Oba Y, Kabutoya T, Kario K, Imai Y, Kiyosue A, Mizuno Y, Nochioka K, Nakayama M, Iwai T, Miyamoto Y, Sato H, Nagai R.

[熊本大学・東海達也先生の論文が掲載されました](#)

Preventive Effects of Prasugrel on Cerebrovascular Events Following Percutaneous Coronary Intervention

CITATION : [Stroke. 2025 in press.](#)

AUTHORS : Makimoto H, Sasabuchi Y, Kabutoya T, Kohro T, Yamana H, Oba Y, Imai Y, Kario K, Sato H, Kiyosue H, Mizuno Y, Nochioka K, Nakayama M, Iwai T, Miyamoto Y, Ishii M, Nakamura T, Tsujita K, Akashi N, Fujita H, Yasunaga H, Matoba T, Nagai R, on behalf of the CLIDAS Research Group.

[自治医科大学・牧元久樹先生の論文が掲載されました](#)

Changes in systolic blood pressure during hospitalisation and bleeding events after percutaneous coronary intervention.

CITATION : [Open Heart. 2024 Dec 23;11\(2\):e002489.](#)

AUTHORS : Otsuka Y, Ishii M, Ikebe S, Nakamura T, Tsujita K, Matoba T, Kohro T, Oba Y, Kabutoya T, Kario K, Imai Y, Kiyosue A, Mizuno Y, Nochioka K, Nakayama M, Iwai T, Miyamoto Y, Sato H, Akashi N, Fujita H, Nagai R.

Relationship between the number of drugs used during percutaneous coronary intervention and adverse events in patients with chronic coronary syndrome: Analysis of CLIDAS database

CITATION : [JACC Heart & Vasculture. 2024;54:101507.](#)

AUTHORS : Hitomi Y, Imai Y, Kuwabara M, Oba Y, Kabutoya T, Kario K, Makimoto H, Kohro T, Shiraki E, Akashi N, Fujita H, Matoba T, Miyamoto Y, Kiyosue A, Tsujita K, Nakayama M, Nagai R.

Achievement of guideline-recommended target blood pressure is associated with reducing the risk of hemorrhagic and ischemic stroke in Japanese coronary artery disease patients - the CLIDAS study-

CITATION : [Hypertens Res. 2024;49:632-639.](#)

Change in pulse pressure and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: The CLIDAS study

CITATION : [JACC Heart & Vasculture. 2024;53:101430.](#)

AUTHORS : Nochioka K, Nakayama M, Akashi N, Matoba T, Kohro T, Oba Y, Kabutoya T, Imai Y, Kario K, Kiyosue A, Mizuno Y, Iwai T, Miyamoto Y, Ishii M, Nakamura T, Tsujita K, Sato H, Fujita H, Nagai R

BNP level predicts bleeding event in patients with heart failure after percutaneous coronary intervention

CITATION : [Open Heart. 2023;10:e002489.](#)

AUTHORS : Otsuka Y, Ishii M, Ikebe S, Nakamura T, Tsujita K, Kaikita K, Matoba T, Kohro T, Oba Y, Kabutoya T, Kario K, Imai Y, Kiyosue A, Mizuno Y, Nochioka K, Nakayama M, Iwai T, Miyamoto Y, Sato H, Akashi N, Fujita H, Nagai R

学会発表

CLIDAS研究におけるデジタルツインと産学連携の実態 win-winで進める産学連携

CITATION : [第44回医療情報学会大会 \(2024.11.21-24 福岡\)](#)

AUTHORS : 甲谷 友幸, 猪木 寿, 佐藤 寿彦, 今井 靖, 的場 哲哉, 永井 良三

CLIDASシステムの成り立ちと仕組み

CITATION : [第44回医療情報学会大会 \(2024.11.21-24 福岡\)](#)

AUTHORS : 熊崎 貴英, 甲谷 友幸, 牧元 久樹, 小寺 聡, 佐藤 寿彦, 中山 雅晴, 藤田 英雄, 的場 哲哉

Long-term Bleeding Events after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Anticoagulant Therapy

CITATION : [AHA Scientific Sessions 2024 \(2024.11.16-18 シカゴ\)](#)

AUTHORS : Otsuka Y, Ishii M, Nakamura T, Tsujita K, Fujita H, Matoba T, Kohro T, Kabutoya T, Kiyosue A, Miyamoto Y, Sato H, Nagai R.

Usefulness of the AHEAD Score for Prediction of All-cause Death in Patients with Atrial Fibrillation and Anticoagulant Therapy

CITATION : [AHA Scientific Sessions 2024 \(2024.11.16-18 シカゴ\)](#)

AUTHORS : Tamaki S, Higaki A, Kawakami H, Nishimura K, Inoue K, Ikeda S, Yamaguchi O, Akashi N, Kiyosue A, Nakayama M, Miyamoto Y, Tsujita K, Fujita H, Nagai R, on behalf of the CLIDAS group.

Association Between Reduced Risk of Gastrointestinal Bleeding Related to Proton Pump Inhibitor Use and All-cause Death in Patients with Percutaneous Coronary Intervention

CITATION : [ESC Congress 2024 \(2024.08.30-9.2 ロンドン\)](#)

AUTHORS : Ishii M, Nakamura T, Tsujita K, Fujita H, Matoba T, Kohro T, Kabutoya T, Kario K, Kiyosue A, Miyamoto Y, Sato H, Nagai R, CLIDAS group.

Clinical Deep Data Accumulation System (CLIDAS) reveals a "Lipid paradox" of hyperlipidemia in patients with chronic coronary syndrome

CITATION : [ESC Congress 2024 \(2024.08.30-9.2 ロンドン\)](#)

AUTHORS : Katsuki S, Kawahara T, Nakano Y, Kimura M, Rissei H, Matoba T.

Predictors of debulking devices use by coronary artery calcification classification using CT

CITATION : [ESC Congress 2024 \(2024.08.30-9.2 ロンドン\)](#)

AUTHORS : Nakano Y, Okutsu M, Sadamatsu K, Nagata T, Serikawa T, Hasegawa K, Fujimoto Y, H, Nakano M, Torii S, Tanabe M, Matoba T.

Guideline-directed medical therapy implementation changes after acute coronary syndrome: Insights from Japanese real-world database using a storage system

CITATION : [ESC Congress 2024 \(2024.08.30-9.2 ロンドン\)](#)

AUTHORS : Akashi N, Kabutoya T, Matoba T, Kohro T, Imai Y, Kario K, Kiyosue A, Nakayama M, Sato H, Fujita H, Nagai R.

PCIのリアルワールド・エビデンス CLIDAS-PCIリアルワールドデータベースにおける

CITATION : [第32回日本心臓血管インターベンション治療学会 \(2024.7.25-27 札幌\)](#)

AUTHORS : 的場 哲哉, 伊野 泰啓, 香月 俊輔, 貞松 貴英, 甲谷 友幸, 牧元 久樹, 中山 雅晴, 安田 聡, 賀一, 坂田 孝史, 山口 裕, 廣井 透雄, 永井 良三

冠動脈疾患二次予防患者のリスク評価におけるJAS2022ガイドラインのインパクト

CITATION : [第56回日本動脈硬化学会総会](#)

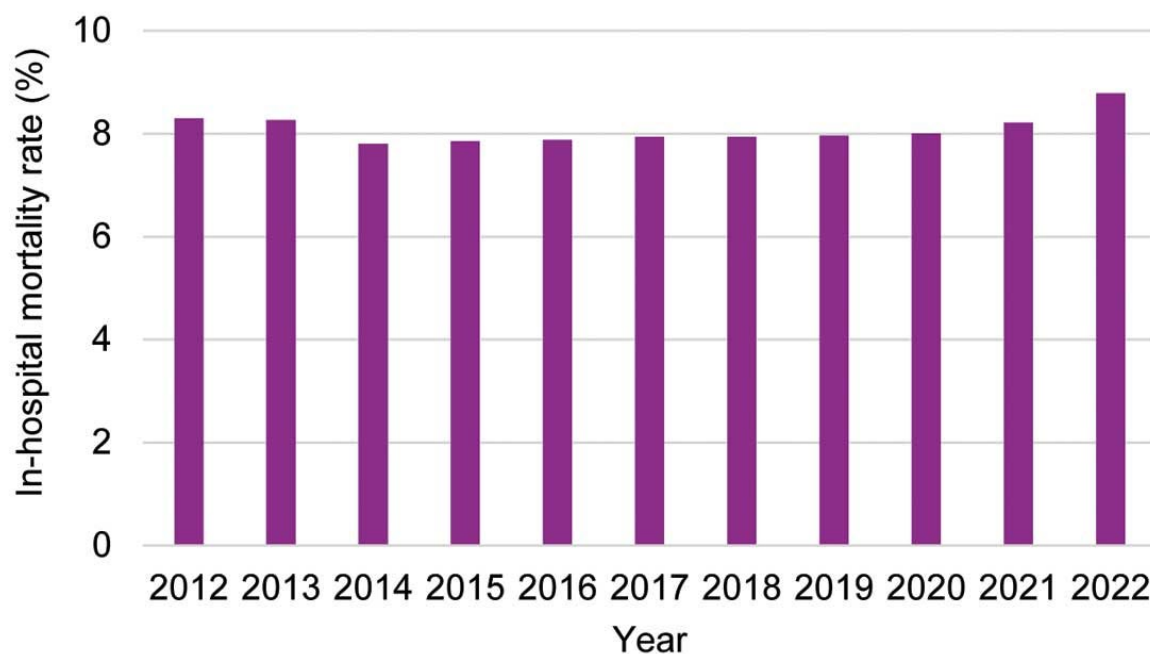
AUTHORS : 川原 卓朗, 香月 俊輔, 仲野 泰啓, 木村 光朗, 日野 立誠, 的場 哲哉

<https://clidas.jp/>

心不全患者の入院中・30日死亡率

JROAD-DPC

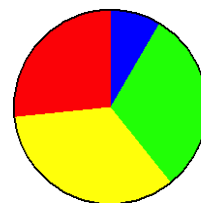
日本循環器学会教育研究施設 約800病院
2012-2022年



N=83567, 年齢 78.2±12.4歳
NYHA IV 27%, 急性心不全 51.8%

Nakao K, et al. Int J Cardiol. 2021;340:48-54.

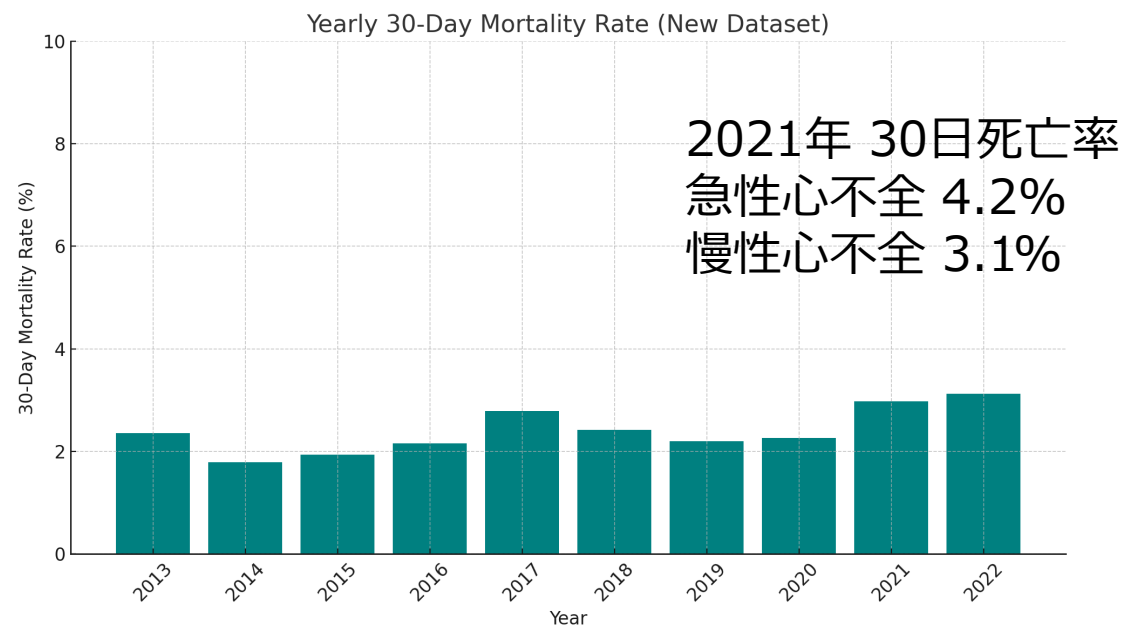
Nishi M, Matoba T. et al. Circ J. 2024;CJ-24-0704.



NYHA分類

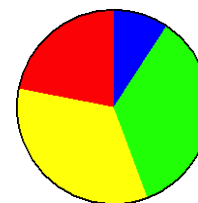
CLIDAS-DPC

CLIDAS研究参加 8病院 (大学病院と国立
循環器病研究センター) 2013-2022年



N=19763, 年齢 70.6±16.8歳
NYHA IV 22%, 急性心不全 29.4%

Unpublished. CLIDAS Research Group.

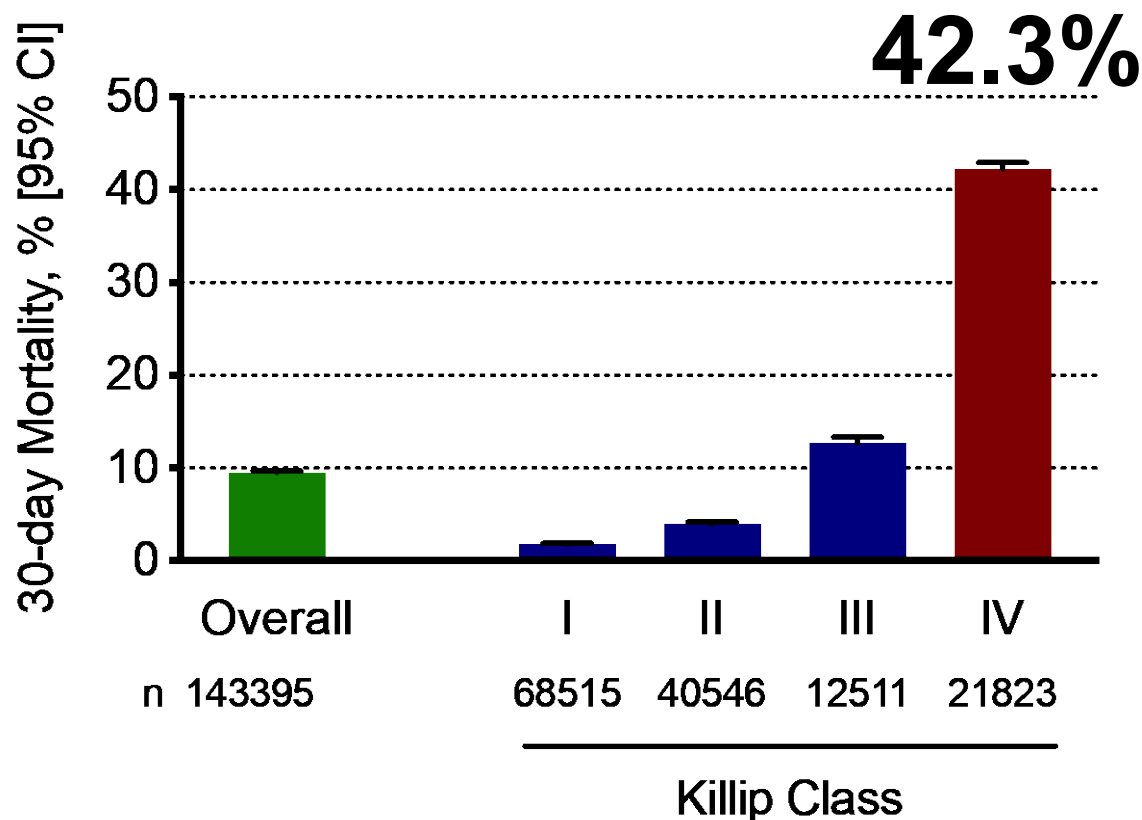


冠動脈疾患 患者数100万人以上

急性心筋梗塞の30日死亡率

JROAD-DPC

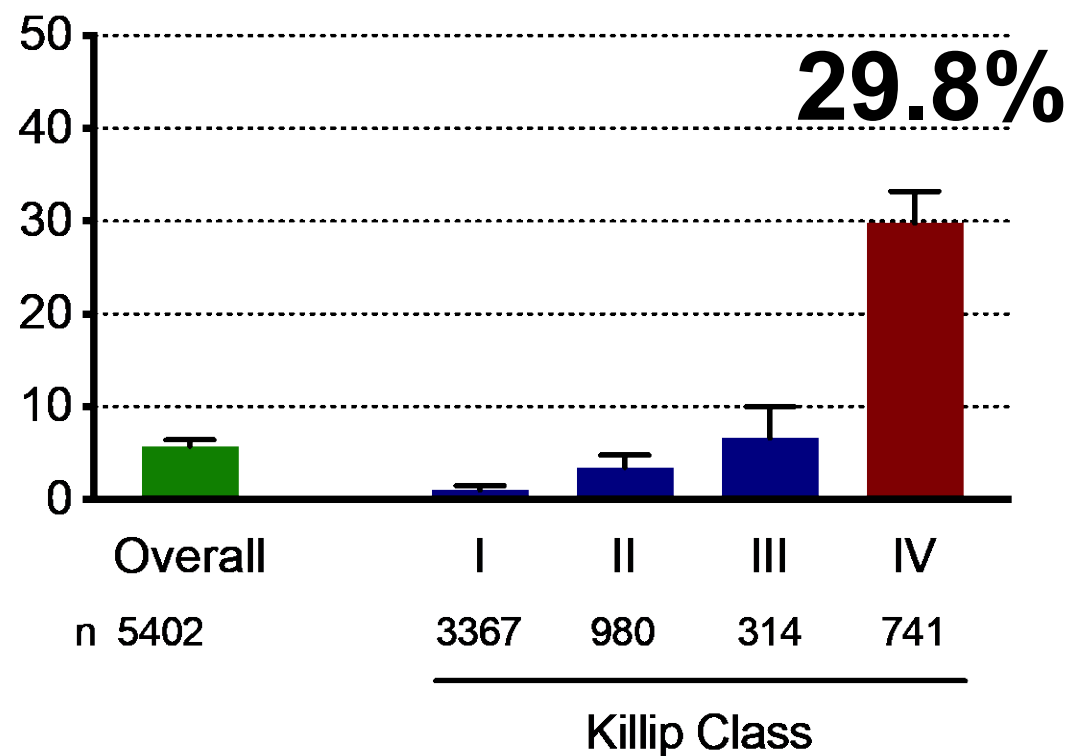
日本循環器学会教育研究施設 610病院
2012-2016年



心原性ショック合併
重症心筋梗塞

CLIDAS-DPC

CLIDAS研究参加 8病院（大学病院と国立
循環器病研究センター） 2013-2022年



AHEAD Score for Prediction of All-cause Death in Patients With CAD

Subjects & Methods



CLIDAS
Clinical Deep Data Accumulation System



9,033 patients from 6 university hospitals and the national cardiovascular center in Japan

AHEAD score

The AHEAD score was calculated by assigning 1 point each for ...

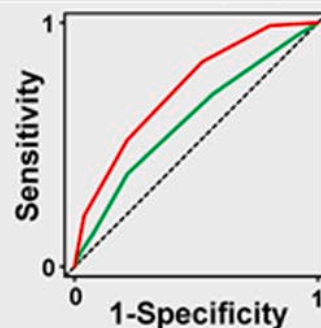
- A:** atrial fibrillation
- H:** hemoglobin (anemia)
- E:** elderly
- A:** abnormal renal parameters
- D:** diabetes mellitus

End point

All-cause death (ACD)

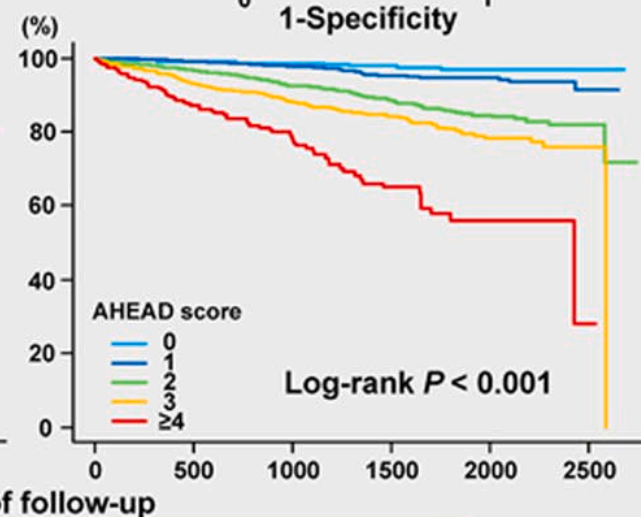
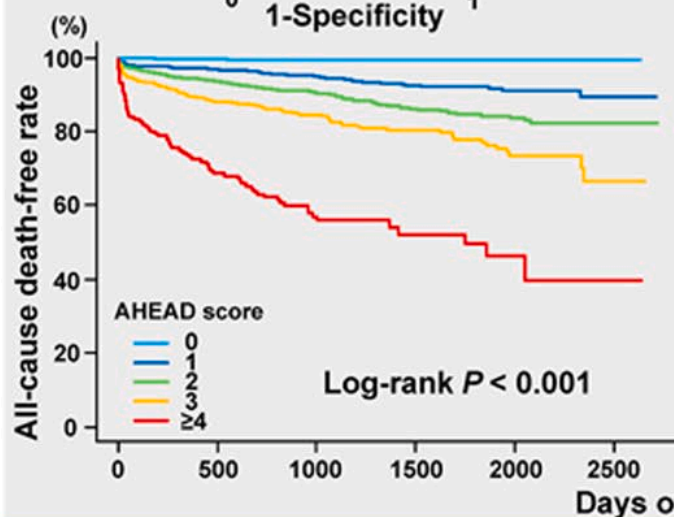
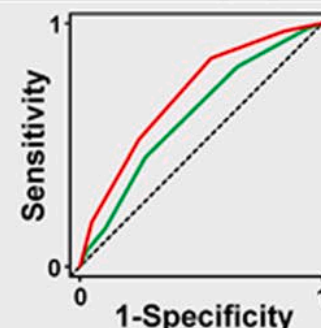
Results

Acute Coronary Syndrome



— AHEAD score
— CHADS₂ score
 $P < 0.001$

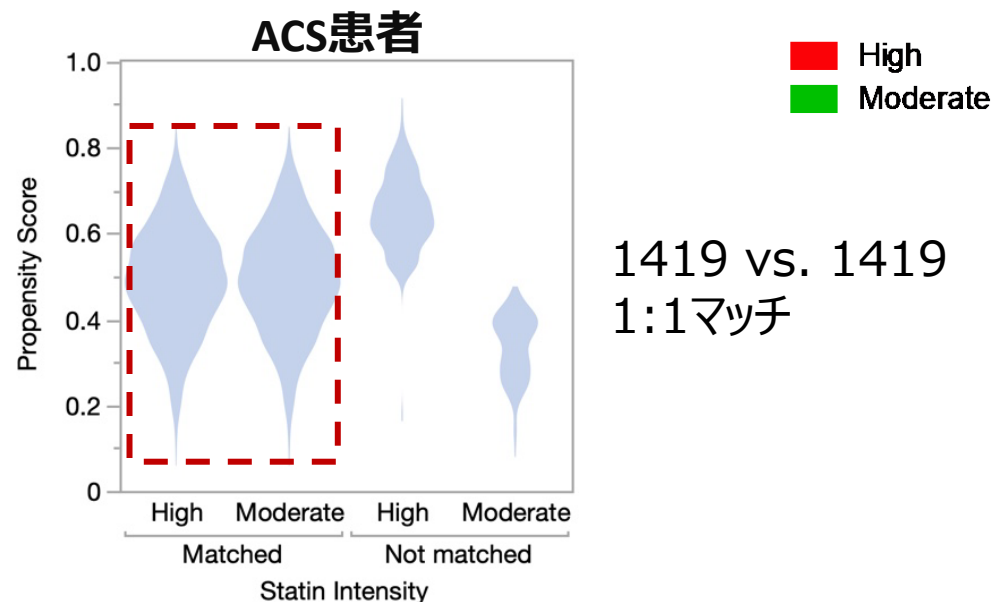
Chronic Coronary Syndrome



CONCLUSION: The AHEAD score demonstrated superior predictive value for ACD compared to the CHADS₂ score in patients with CAD, regardless of whether they had ACS or CCS.

処方されたスタチンの強度と長期予後

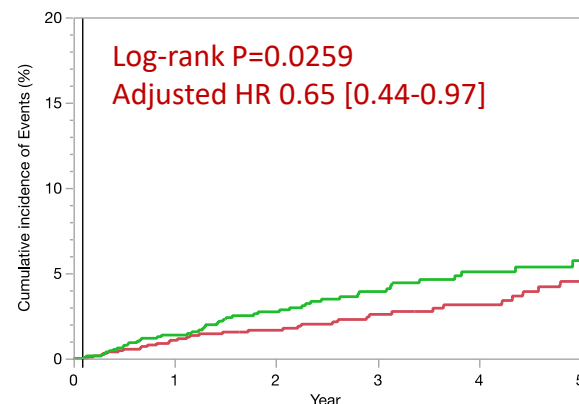
スタチン強度の傾向スコア マッチング



因子：年齢, 性別, BMI, 脂質異常症, 糖尿病, 高血圧, PCIまたは冠動脈バイパス術（CABG）の既往, 脳卒中の既往, 慢性腎臓病（ステージ3以上）, 急性冠症候群（ACS）または慢性冠症候群（CCS）, PCI施行年

傾向スコア・マッチした急性冠動脈症候群患者

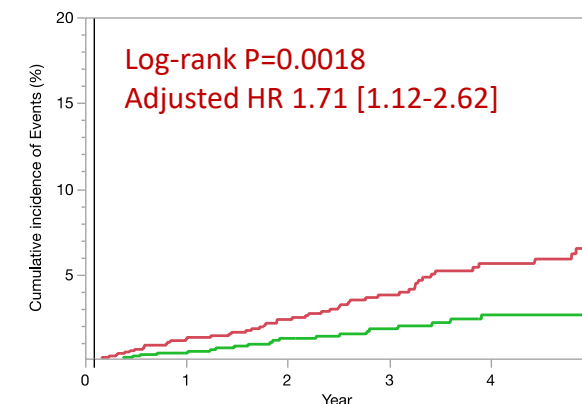
心筋梗塞



No. at risk

High	1401	1058	877	624	421	284
Mod	1420	1023	826	595	385	242

脳卒中



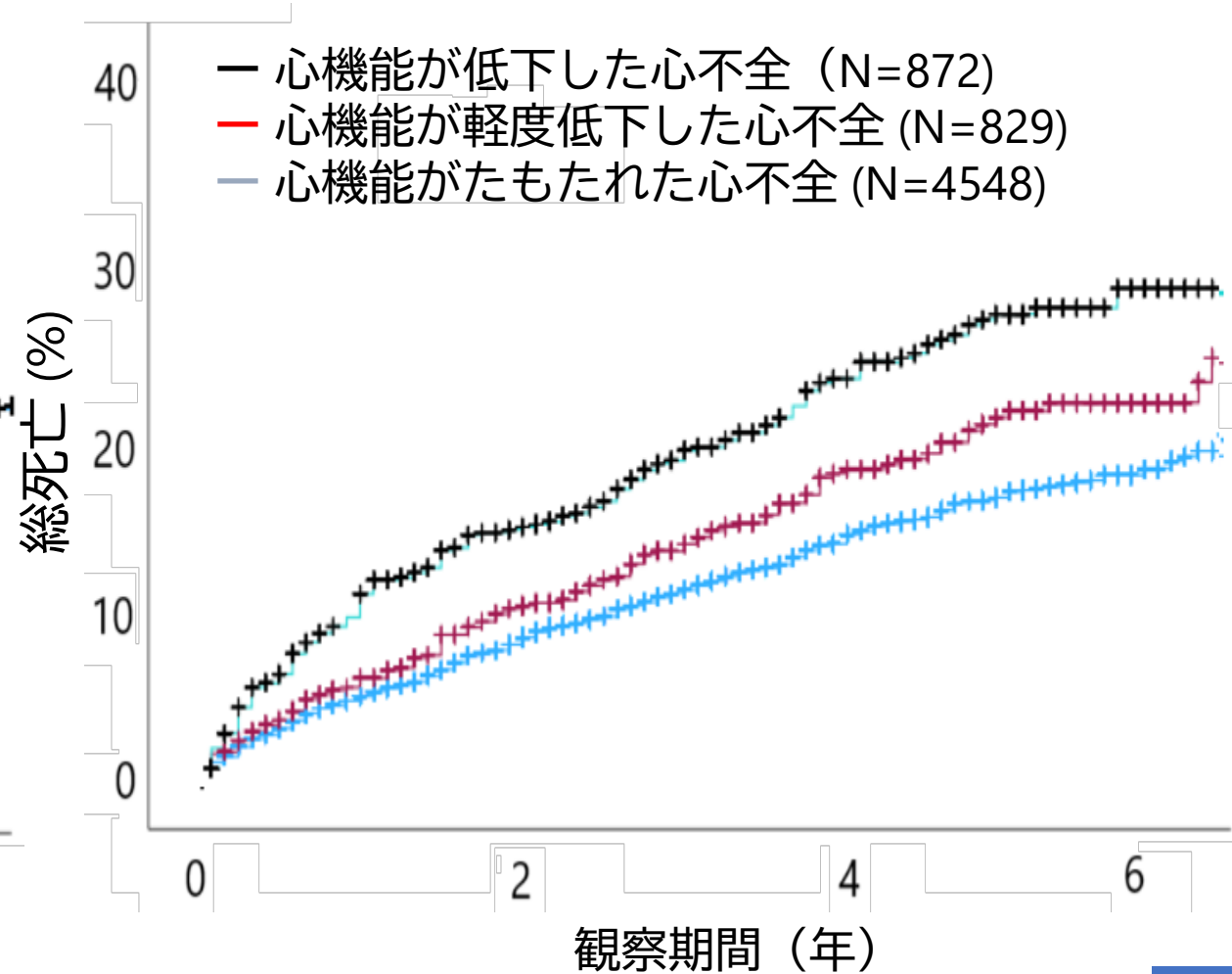
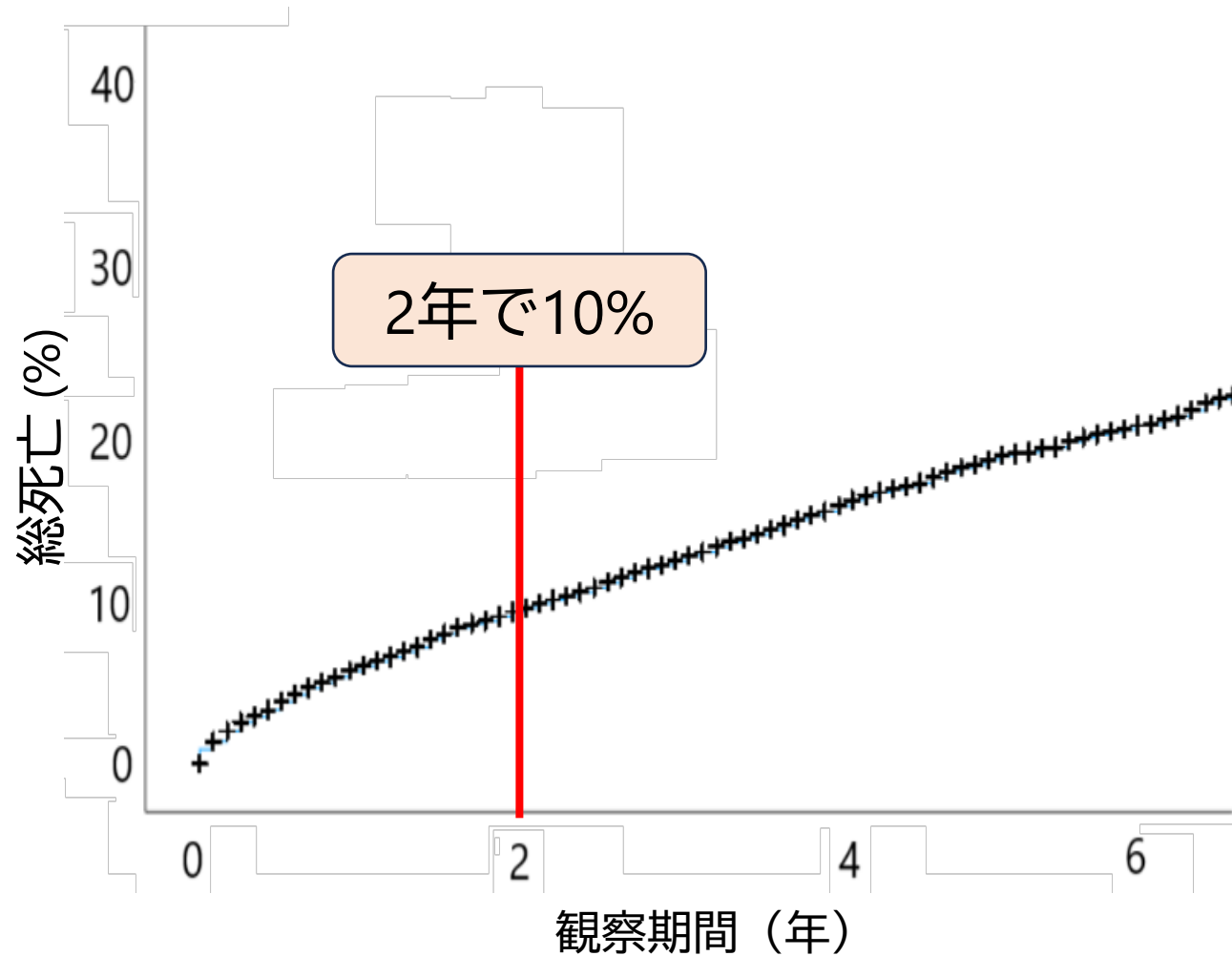
No. at risk

High	1401	1056	873	618	419	278
Mod	1420	1031	839	613	393	248

高強度スタチンを処方された患者の心筋梗塞リスクは低い、一方、脳卒中リスクは高い（脳出血リスクが高い）

CLIDASの多モダリティデータは多因子のマッチングを可能とし、処方予後の分析に活用できる

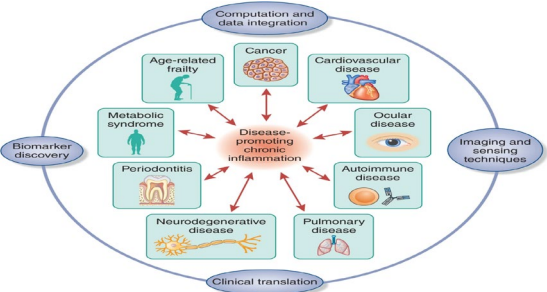
CLIDAS-心不全データの死亡率 (N=6249)



遺伝子発現による免疫疾患の予後予測LLM 構築(藤尾圭志): 全身性エリテマトーデス (SLE) , 関節リウマチにおける遺伝子発現学習により予後と関連する慢性炎症経路を同定し、炎症関連遺伝子をCaseMapに統合することでCaseMapに新たなレイヤーを加え、臨床的有用性を向上させる

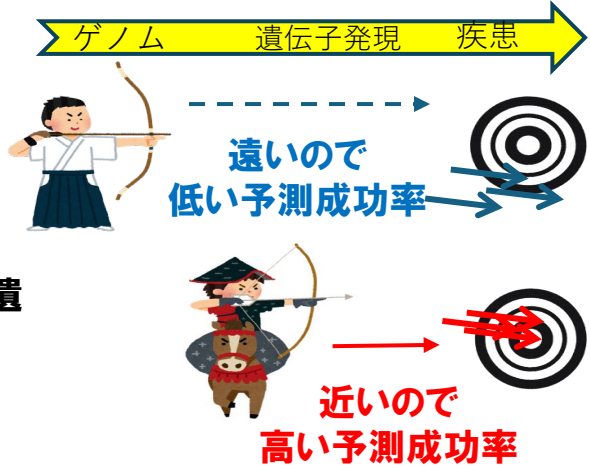
	現在の進捗	年度末の見込み
モデルの構築	Geneformerでの条件検討解析とSLE患者検体の収集は予定通り進捗。2025年1月現在は追加の 1 2 例に先行してすでに収集されていたSLE約 3 0 例のデータで解析中。	SLEの予後と関連する慢性炎症経路を同定し、CaseMapへの組み込みを成功させる。
ユーザーとニーズの理解	12月に膠原病リウマチ専門医3人のヒアリングを実施、臨床現場でのニーズを確認	3月に複数の内科医に対してプロトタイプของผู้ーザーテストを実施予定
アプリケーションの開発	該当せず	該当せず

慢性炎症はコモンディシーズに共通した基盤

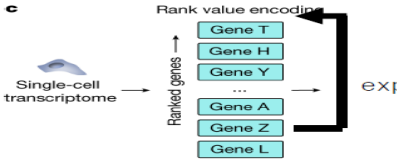


(従来)
ゲノム情報のみによる疾患発症・予後予測

(将来)
ゲノム情報と予測遺伝子発現による疾患発症・予後予測



Geneformer

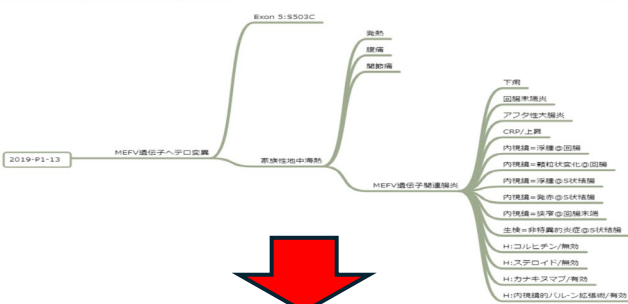


Nature 2023;618:616-624.

SLE, 関節リウマチの遺伝子発現学習による、個別の遺伝子と関連する炎症経路の同定と、予後と関連する経路の同定。未診断疾患 (IRUD) にも拡張

インプット: 臨床経過
アウトプット: CaseMapへの炎症関連遺伝子情報の統合

2019-P1-13 関節炎を呈しクローン病との鑑別を要したMEFV遺伝子関連腸炎の1例



<社会実装>
・モデルを用いた発症、予後予測
・創薬企業及びグローバルアカデミアからのニーズ、連携

多様化する創薬モダリティ

治療

予防

赤：巨大市場を形成

青：製品事例有り（市場未成熟）

緑：基礎研究or臨床開発段階

大分類	中分類
①低分子医薬 6,200億 \$ [2030]	低分子化合物（化学修飾、人工骨格構造など） 天然化合物 他のモダリティとのコンジュゲート（ADCなど） キメラ化合物、二重特異性化合物 生理活性タンパク・ペプチド タンパク・ペプチドコンジュゲート 融合タンパク・ペプチド 人工構造ペプチド（人工アミノ酸、特殊環状など） 細胞膜透過型ペプチド
②タンパク/ ペプチド医薬 2,700億 \$ [2030]	アンチセンス核酸 siRNA 核酸アプタマー 核酸アジュバント miRNA/人工miRNA エピゲノム編集 RNA編集 tRNA
③核酸医薬 350億 \$ [2030]	モノクローナル抗体 抗体コンジュゲート（ADCなど） 多重特異性抗体 低分子抗体（Fab, scFv, VHHなど） 免疫グロブリン製剤、抗体カクテル 機能性抗体（病態特異的結合など）
④抗体医薬 4,200億 \$ [2030]	人工構造mRNA（化学修飾、キャリアフリーなど） 人工構造mRNA（自己増幅型、環状など） 人工構造DNA
⑤mRNA医薬 （感染症以外）	ウイルスベクター（AAV） ウイルスベクター（AAV以外） 非ウイルスベクター（VLP, LNP, pDNAなど） ゲノム編集（CRISPRなど、KO, KI, 修復など） in vivo CAR-T（ex vivo→in vivoへの転換）
⑥in vivo 遺伝子治療 220億 \$ [2030]	

25億 \$ [2030]

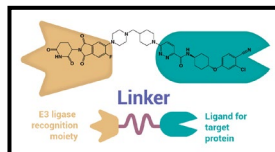
大分類	中分類
⑦ex vivo 遺伝子治療 310億 \$ [2030]	造血幹細胞 免疫細胞（CAR-T） 免疫細胞（TCR-T） 免疫細胞（NK, NKT, Treg, マクロファージなど） 組織幹細胞（神経細胞など） iPS由来細胞（iPS CAR-Tなど） ゲノム編集（CRISPRなど、KO, KI, 修復など） 人工合成細胞
⑧細胞治療 [再生医療] 74億 \$ [2030]	造血幹細胞（骨髄移植など） 培養組織シート（皮膚など） 組織幹細胞/体細胞（軟骨など） 間葉系幹細胞 免疫細胞（T細胞, NK細胞, 腫瘍浸潤細胞など） ES/iPS由来細胞（臍細胞, 神経細胞など） iPS由来培養立体像機 異種移植/胚盤胞置換法（ブタなど） 腫瘍溶解ウイルス（ヘルペス, ワクシニアなど） バクテリオファージ（天然or組換え）
⑨ウイルス製剤治療	マイクrobiオーム（FMT, 細菌カクテルなど） 遺伝子改変細菌
⑩細菌製剤治療	α線/β線核種（他のモダリティとの複合化） ミトコンドリア移植 ホウ素薬剤（BNCT） EV/エクソソーム（天然, 人工）
⑪その他	病原体（弱毒化, 不活化） 病原体由来分子（コンジュゲート, 組換え, VLP, トキソイド, ポリサッカライド, サブユニット） アデノウイルスベクターワクチン
⑫ワクチン （mRNA以外） 640億 \$ [2030]	人工構造mRNA（化学修飾, キャリアフリーなど） 人工構造mRNA（自己増幅型, 環状など） 人工構造DNA
⑬mRNAワクチン （感染症） 150億 \$ [2030]	

メモ：2025年5月時点での分析結果。モダリティによって浮き沈みがある！

【参考】低分子医薬のトピック

新たな低分子医薬モダリティの開拓

- ✓ 理学／工学／薬学研究などで新しいタイプの低分子医薬の開拓が進む
- ✓ 臨床開発を通じ技術の洗練が進む
 - ① 標的タンパク等分解誘導分子
→30年前の基礎研究が出発地点
 - PROTAC (右図)
 - SNIPER ●
 - AUTAC ほか
 - 臨床開発後期フェーズが複数
 - ② 共有結合性阻害化合物
 - ③ 核酸標的型化合物：Risdiplam®等
 - ④ 二重特異性化合物
 - ⑤ ほか
- 新しいタイプの治療標的の開拓も進む
 - タンパク-タンパク間相互作用 (PPI)
 - PPI制御化合物／ペプチドの開発



AIによる新たな低分子創薬領域の開拓

- ✓ 新しいタイプの低分子創薬において、AI／*in silico*技術は重要な位置付けにある

新しいタイプの低分子創薬	主なAI創薬スタートアップ
標的タンパク等分解誘導分子 (PROTACなど)	• Celeris Tx社 • Proteovant Therapeutics社 • Insillico Medicine社 • X-Chem社 • HitGen社
共有結合型阻害化合物 (コバレントドラッグ)	• Atomwise社 • totus medicines社
核酸配列標的型化合物	• Deep genomics社 • Anima Biotech社 • Saverna therapeutics社
PPI解明／低分子創薬	• CHARM therapeutics社 • A-ALPHA BIO社 • GANDEEVA Therapeutics社
アロステリック制御解明／低分子創薬	• Relay Tx社 • ATAVISTIK社 • HOTSPOT therapeutics社

1) ①標的タンパク等分解誘導分子（化合物系）

1) 標的タンパクを分解誘導する化合物のタイプ

- ①molecular glue（分子接着剤、IMiDs：レナリドミド®）
- ②bivalent degrader, trivalent（**PROTAC**など）

2) E3リガーゼ（600種以上）の開拓が進む

- ①任意の標的タンパクに利用可能：CRBN,VHL以外
- ②組織特異的に局在：高発現or低発現
- ③病態組織/細胞特異的に局在：腫瘍細胞など
ほか、疎水性タグ化合物の開発も

3) 様々な品質管理を活用するdegrader創薬へ

a) プロテアソーム活用[細胞内タンパク]

：PROTAC,SNIPER,hybrid-PROTAC（低分子&ペプチド）
BioPROTAC(タンパク、ペプチド、オリゴヌクレオチド)

b) オートファゴソーム活用[細胞内タンパク]

：AUTAC, ATTEC

c) リソソーム活用[細胞外タンパク、膜タンパク]

：LYTAC, AbTAC(抗体), KineTAC(二重特異性抗体)

d) RNAase利用[RNA分解]：RIBOTAC

4) 疾患別研究動向

- a)臨床試験：**血液がん、固形がん[乳、前立腺ほか]**
- b)研究段階：がん以外
 - ・ **神経変性疾患**（AD,ハンチントン病関連分子）
 - ・ **免疫/炎症関連**（リウマチ、免疫チェックポイント関連）
 - ・ **感染症**（ウイルスタンパク、SARS-Cov-2、インフル）

5) 上市、臨床試験後期フェーズ一覧

『molecular glue』：サリドマイド誘導体が複数上市
『bivalent degrader』：PROTACの臨床試験が複数

段階	開発名	開発者	適応症
上市	サリドマイド®	BMS	多発性骨髄腫など
上市	レナリドミド®	BMS	多発性骨髄腫
上市	ポマリドミド®	BMS	多発性骨髄腫
P3	CC-220	BMS/Celgene	SLE、多発性骨髄腫
P3	CC-92480	BMS/Celgene	多発性骨髄腫
P3	LY573636	Eli-Lilly	固形がん
P3	ARV-471	Arvinas/Pfizer	乳がん
P2	CC-90009	BMS/Celgene	急性骨髄性白血病
P2	ARV-110	Arvinas	前立腺がん
P2	ARV-766	Arvinas	前立腺がん
P2	KT-474	Kymera/Sanofi	自己免疫疾患 [アトピー、関節リウマチなど]
P2	GT20029	Kintor（中国）	ニキビ(アンドロゲン受容体分解)

6) 国内の主な研究事例

東大,東北大,東京医大,阪大,エーザイ,アステラス
ARVINAS,Nurix Therapeutics,BMS,C4
Therapeutics,Kymera

1) ②共有結合性阻害化合物

- ✓ 標的タンパクの求核的アミノ酸残基と共有結合する、求電子的な反応基を有する化合物
- ✓ 18世紀後半より共有結合型の低分子医薬品は存在したが、偶発的な創製に限られた
- ✓ 既存の可逆的リガンド改良（反応性が弱い求電子官能基を組込む:Neratinib®, Afatinib®）、新規リガンド探索（Sotorasib®）の2つの方法論
- ✓ 特異性の向上が課題：反応性官能基を導入するアミノ酸残基[Cys,Lys,His等]の開拓、標的タンパク[EGFR,BTK,KRAS等]の開拓
- ✓ 立体構造解析、ケモプロテオミクス技術など
- ✓ 上市事例：Ibrutinib®, Osimertinib®, Sotorasib®, Nirmatrelvir®
- ✓ 九大,エーザイ,大鵬薬品,Atomwise社,Totus medicine社、Matchpoint Therapeutics

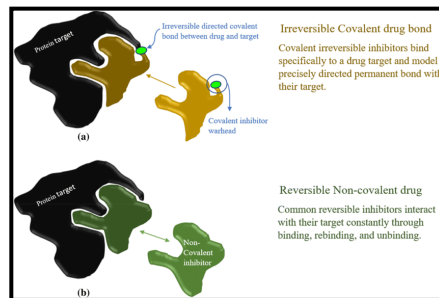


図. 共有結合性阻害のイメージ

https://www.researchgate.net/figure/The-mechanism-of-a-covalent-binding-through-a-functional-group-in-the-ligand-and-b_fig2_339386307

1) ③核酸標的型化合物

- ✓ 核酸構造[DNA/RNA]や核酸/タンパク相互作用面に結合し機能制御する化合物
- ✓ 脊髄性筋萎縮症に対するRisdiplam® (PTC社) が2020年に上市され大きな注目を集める
- ✓ 臨床試験が複数推進中
 - 筋ジストロフィー：PTC社(P3)
 - ハンチントン病：PTC社(P2)、Novartis社(P2)、Skyhawk社(P1)など
- ✓ RNA立体構造解明、標的特異性の高い化合物設計、スクリーニングが課題
- ✓ DNA二本鎖副溝結合分子 (PIP)、DNA二本鎖中ミスマッチ塩基結合分子 (MBL)
- ✓ 阪大,理研,京大,Veritas社,帝人, xFOREST社, Deep Genomics社, PTC社, Novartis社, Skyhawk社, Designed Therapeutics社

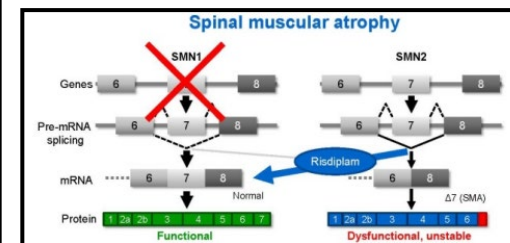
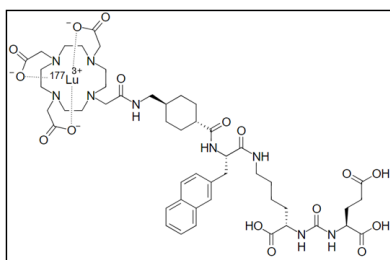


図. Risdiplam®

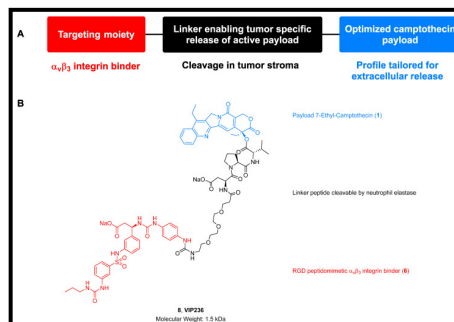
https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210621001/450045000_30300AMX00294_H100_1.pdf

1) ④低分子化合物-薬剤複合体[SMDC]

- ✓ 標的特異性の高い化合物と、ペイロードをリンカーで接続したモダリティ
 - SMDC = Small molecule drug conjugate
- ✓ ADCと比較し、分子量が小さいため細胞内送達性が高く、免疫原性で優れ、化学合成が可能
- ✓ ADCと比較し、標的特異性の課題は大きい
- ✓ 上市事例：[177Lu] Lu-PSMA-617（2022年、Novartis社、前立腺がん）
- ✓ 開発事例(P1)：VIP236（ $\alpha_v\beta_3$ -integrin結合／カンプトテシン、Vincerx社、固形がん）



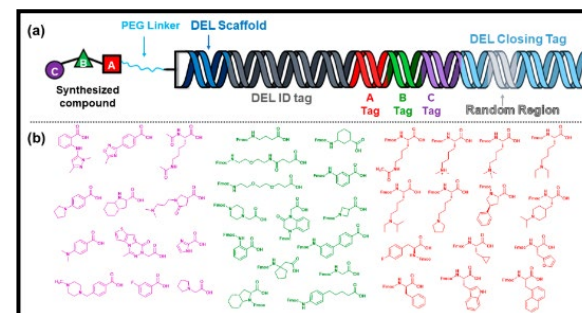
[177Lu] Lu-PSMA-617
https://en.wikipedia.org/wiki/Lutetium_177Lu_vipivotide_tetraxetan



VIP236
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10486604/>

3) ①DNA encoded library

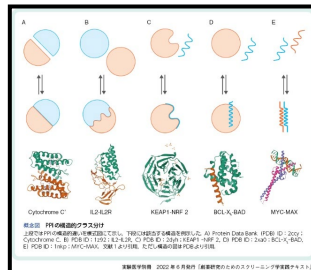
- ✓ HTSライブラリとは桁違いの規模（数千億～数兆）、
 これからの低分子創薬の基盤として期待
 大手製薬企業とスタートアップの提携が加速
 X-Chem社：AZ, Gilead, BMS, AbbVie, アステラス, 大塚,
 HitGen社[中国]：Biogen, 田辺三菱, ほか
- ✓ 大手製薬企業による買収も進む
 Praecis社[GSK,2007年], Nuevolution社[Amgen,2019年]
- ✓ 新たなスタートアップも
 DyNAbind[2017年], Haystack Sciences[2016年]
- ✓ building blockや新たな化学反応の開拓が課題
- ✓ 国内で大型事業が開始（東大創薬機構-AIMGAIN）
- ✓ EnsembleTherapeutics, DiCEMolecule, GSK, Pfizer, Merck, J&J, Novartis



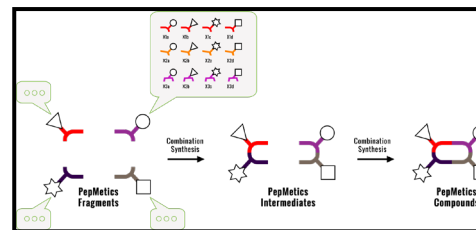
<https://www.mdpi.com/1420-3049/25/4/979>

2) ①タンパク-タンパク間相互作用

- ✓ タンパク-タンパク間相互作用[PPI]は細胞内で普遍的だが創薬は困難
- ✓ *in silico*/AIの進展でPPI構造予測が進みPPI創薬が活性化 (PD1,BCL2,MDM,Kleafほか)
- ✓ 近年の上市事例：
 - Simeprevir® (プロテアーゼ阻害、C型肝炎、Janssen、2013年)
 - Venetoclax® (Bcl-2阻害 (多発性骨髄腫 AbbVie、2016年))
- ✓ PPIの合理的な制御を目指した、ペプチド模倣化合物の開発も
- ✓ 理研,AIST,信大,PRISM BioLab



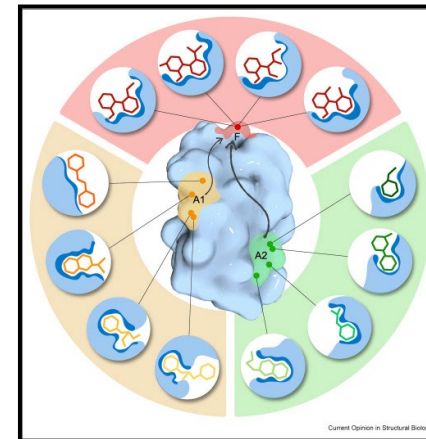
<https://bio.nikkeibp.co.jp/atcl/column/16/052700070/013000016/>



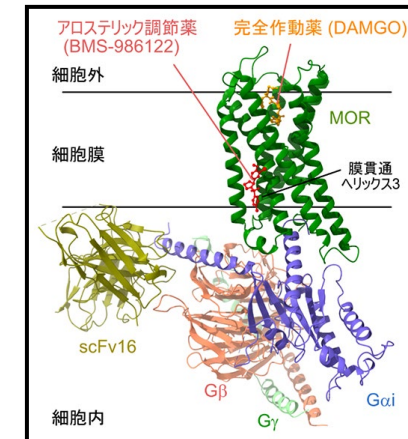
<https://prismbiolab.com/ja/technology/>

2) ② アロステリック部位

- ✓ アロステリック部位に結合し、タンパク機能を阻害or活性化する化合物
- ✓ 副作用が少ない可能性が高い
- ✓ アロステリックな制御標的部位の合理的な探索、制御化合物のデザインが課題
- ✓ 理研, 産総研, Relay社, Atomwise社, Gain社, Nimbusat社, Avistik bio社ほか



<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959440X23002324>



https://www.riken.jp/press/2024/20240513_2/index.html

ま と め

- 1 アカデミア（大学病院とナショナルセンター）の電子カルテを連結し、深い臨床データを収集するとともに、予後を把握することで、慢性疾患の経過、重大事象の可視化、治療法の評価が可能。産学連携の拠点でもある。今後、バイオバンクとの連携が必要
- 2 AIの進歩により、アロステリック部位結合薬、蛋白間相互作用阻害薬、標的蛋白分解促進薬、低分子化合物・薬剤複合体などの新しい中低分子創薬が進んでいる