



# 令和2年度創薬支援ネットワークに 必要な予算要求方針

国立研究開発法人日本医療研究開発機構

令和元年6月18日

# 令和2年度創薬支援ネットワークに 必要な予算要求方針

1. 新たに3独法に整備を要望した技術・設備の概要 P 2
2. DISC中分子ライブラリーの構築 P 6

# 1-1 新たに整備を要望したい技術・設備（令和2年度予算要求方針）

	新規設備・技術活用 予定テーマNo. (現ステージ)	テーマにおける現状 (問題点)	要望する新規設備・技術				該当テーマに期待される効果
			設備・技術名	概要	適応ステージ	適応モダリティ	
理化学研究所	DNW-17016 (標的実用化検証)	フェンタイプスクリーニングによりヒット化合物探索予定だが、相同組換え酵素本体ではなく、酵素複合体の制御因子のタンパク質間相互作用に関わるドメインが標的であり、最適化には時間がかかる可能性がある。	AIを用いた創薬基盤技術	理研内で開発されている創薬AIのプロトタイプに、実測データ、創薬化学者のフィードバックを加えることで、創薬現場に適した創薬AI（化合物分子構造発生AIや活性・ADMET予測AIなど）を開発し、その実用性を開発現場で検証することでテーマ支援での応用を目指す。	スクリーニング   リード最適化	低分子 中分子	AIによる高精度な予測が可能になり、創薬プロセスが効率化されることで、テーマの開発期間、開発費の削減などが期待される。また開発段階においてAIと研究者の直観・経験・判断を組み合わせることで画期的な発想が得られる可能性が期待できる。
	DNW-15004 (スクリーニング)	タンパク質間相互作用など患者の遺伝的背景により影響を受ける創薬標的の場合、安全性評価が困難になる場合がある。	ゲノム編集による細胞作製基盤技術	疾患特異的iPS細胞をゲノム編集することにより、医薬品候補化合物の活性および毒性を評価できる細胞系を開発する。	リード最適化	低分子 中分子	医薬品候補物質の副作用の評価を行うことができ、安全性の高いヒット・リード化合物を同定できる。
医薬基盤・健康・栄養研究所	DNW-16006 DNW-17025 (標的実用化検証)	創薬標的の検証や抗体の有用性評価においては、実験動物となるラットやマウス免疫系の作用を受けずに解析する必要がある。	マウスやラットを用いたツール抗体の作成技術	動物での抗体評価のための異種抗体への改変（マウス抗体のラット化、ヒト抗体のサル化等）	標的実用化検証	低分子 中分子 抗体	標的検証ツールとして、実験動物ごとに適した抗体が使用できることにより、安定した長期の薬理評価が可能になる。
	DNW-16012 DNW-17005 (スクリーニング)	安全性向上や薬効の実現のために核酸医薬品に求められる設計要素が増え、より精緻な設計が求められている。	超高速設計システムによるターゲットバリデーション用アンチセンス核酸の設計技術	従来の設計システムを高度化し、実用化されつつある核酸医薬品で課題となっている様々なターゲットバリデーションの条件に対応した設計計算を高速に実施できるようにする。	スクリーニング	核酸	効率よく満たすべき設計条件をクリアしたアンチセンス核酸が提供され、核酸創薬が加速する。
産業技術総合研究所	DNW-18001 (スクリーニング)	糖鎖構造がタンパク質の機能に影響を与えるケースは多い。また、病態によっても糖鎖構造が変化するため、糖鎖に結合活性を示すタンパク質であるレクチンを用いた解析は重要であり、迅速に行う必要がある。	レクチンマイクロアレイ	標的タンパク質上の糖鎖プロファイリング装置。	標的実用化検証 リード最適化	低分子	抗体や創薬標的等の糖鎖構造や構成が迅速に検出できるので、薬理評価や品質評価などのための解析が迅速に行うことができる。
	DNW-18026 (標的実用化検証)	抗体医薬品の実用化には、安定高生産細胞株の取得が欠かせない。	細胞用ナノピンセット	抗体産生細胞を一細胞レベルでマニピュレートする装置。	リード最適化   非臨床	抗体 遺伝子治療等	細胞1つ1つを評価し選抜することができるようになり、生産技術の確立を短縮できる。

# 1-2 創薬支援ネットワークに活用できる3独法の設備・技術 (1-1に記載の新たな整備を追加した場合)

各ステージ	スクリーニング	標的実用化検証							
		理化学研究所	生化学解析	構造解析	計算科学	細胞株分譲	in vivo評価	その他	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>ケミカルバイオロジーベースの薬剤標的分子同定技術</li> </ul>					<ul style="list-style-type: none"> <li>疾患iPS細胞株ライブラリー</li> </ul>		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>次世代シーケンサー</li> <li>細胞解析システム</li> <li>ハイスループット細胞機能探索システム</li> <li>細胞外フラックスアナライザー</li> <li>フローサイトメーター</li> <li>分子間相互作用解析システム</li> <li>プロテオミクス解析</li> <li>siRNAを用いたcell-based knock down</li> <li>thermal shift assayの応用による標的の同定</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>デジタル核磁気共鳴システム</li> <li>高感度質量分析機</li> <li>超高感度質量分析機</li> <li>超高分解飛行時間型質量分析装置</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>タンパク質の立体構造予測法</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ JCRB細胞バンク</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ In vivoイメージングシステム</li> <li>○ 疾患モデル小動物の分譲</li> <li>○ マウスやラットを用いたツール抗体の作成技術</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>マウスツール抗体の作成</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>リン酸化アレイ解析</li> <li>○ 小分子プロテオミクスのための高感度解析システム</li> <li>レクタシマイクロアレイ</li> </ul>									
各ステージ	スクリーニング	ライブラリー							
		理化学研究所	医薬品候補物質の評価	計算科学	パイオ医薬品等	その他			
		<ul style="list-style-type: none"> <li>NPDepo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ HTS関連機器装置 (分注機、培養装置、マイクロプレートリダ、細胞イメージャー) および適切な評価系の構築や評価手法を選択するための支援技術</li> <li>ハイスループットスクリーニング解析システム</li> <li>標的蛋白とヒット化合物の相互作用解析システム</li> <li>ゲノム編集による細胞作製基盤技術</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>理研DMPのPCクラスター</li> <li>LAILAPSシステム</li> <li>PALLASシステム</li> <li>大規模・高速スパン利用先端計算科学技術によるインシリコスクリーニング探索システム</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>結合親和性予測技術</li> </ul>				
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 植物エキストラライブラリー</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>○ エピトープ均質化抗体パネルを用いた抗体スクリーニング</li> <li>○ ファージ抗体ライブラリー法を用いた抗体のスクリーニング</li> <li>○ 人工核酸を用いたアンチセンス核酸の設計、評価</li> <li>○ 人工核酸を用いた核酸アプタマーの設計、評価</li> <li>○ アジュバントの最適化支援</li> <li>○ 超高速設計システムによるターゲットバリデーション</li> <li>○ アンチセンス核酸の設計技術</li> </ul>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>天然物ライブラリー</li> <li>天然物ライブラリーを用いたHTSとヒット化合物の分離、同定サービス (HPLC、LC-MS/MS、NMR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>天然物HTS表現型スクリーニングの高度化</li> </ul>								
各ステージ	リード最適化	医薬品候補物質の最適化							
		理化学研究所	構造解析	計算科学	生化学解析	化合物生産菌株	その他		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 創薬化学技術</li> <li>○ ソフトウェア解析技術</li> <li>○ AIを用いた創薬基盤技術</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ X線結晶構造解析</li> <li>-NMR (600~900MHz)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(再掲) 理研DMPのPCクラスター</li> <li>(再掲) LAILAPSシステム</li> <li>(再掲) PALLASシステム</li> <li>(再掲) AIを用いた創薬基盤技術</li> </ul>					
		<ul style="list-style-type: none"> <li>-抗体、核酸医薬等の高分子医薬品の最適化</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>創薬支援インフォマティクスシステム</li> </ul>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>レクタシマイクロアレイ</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>ヒト型ロボット (まほろ) を用いた再現性の高い分析技術</li> <li>クラウンルーム (ISOクラス1) 内でのLS-MS/MSを用いた超微量サンプルからの分子解析技術</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 菌株への変異導入による力価向上株作製技術</li> <li>○ 細胞用ナノピンセット</li> </ul>					

・平成31年3月時点で創薬支援ネットワークに活用できる3独法の設備・技術一覧 (黒字)  
 ・AMEDから3独法に要望した技術・設備のうち、平成31年度に反映された設備・技術 (青字)  
 ・令和2年度の予算要求に反映を要望する設備・技術 (赤字: 資料1-1参照)  
 AMEDから3独法に要望している技術・設備のある領域  
 ○印: 今年度テーマ支援に用いられている技術 (資料1-3参照)

(参考)

## 創薬支援ネットワークの活動方針

# 1-3 独法の設備・技術を活用したテーマ支援

②下記の3独法の設備・技術を活用して、令和元年度はテーマ支援する予定。

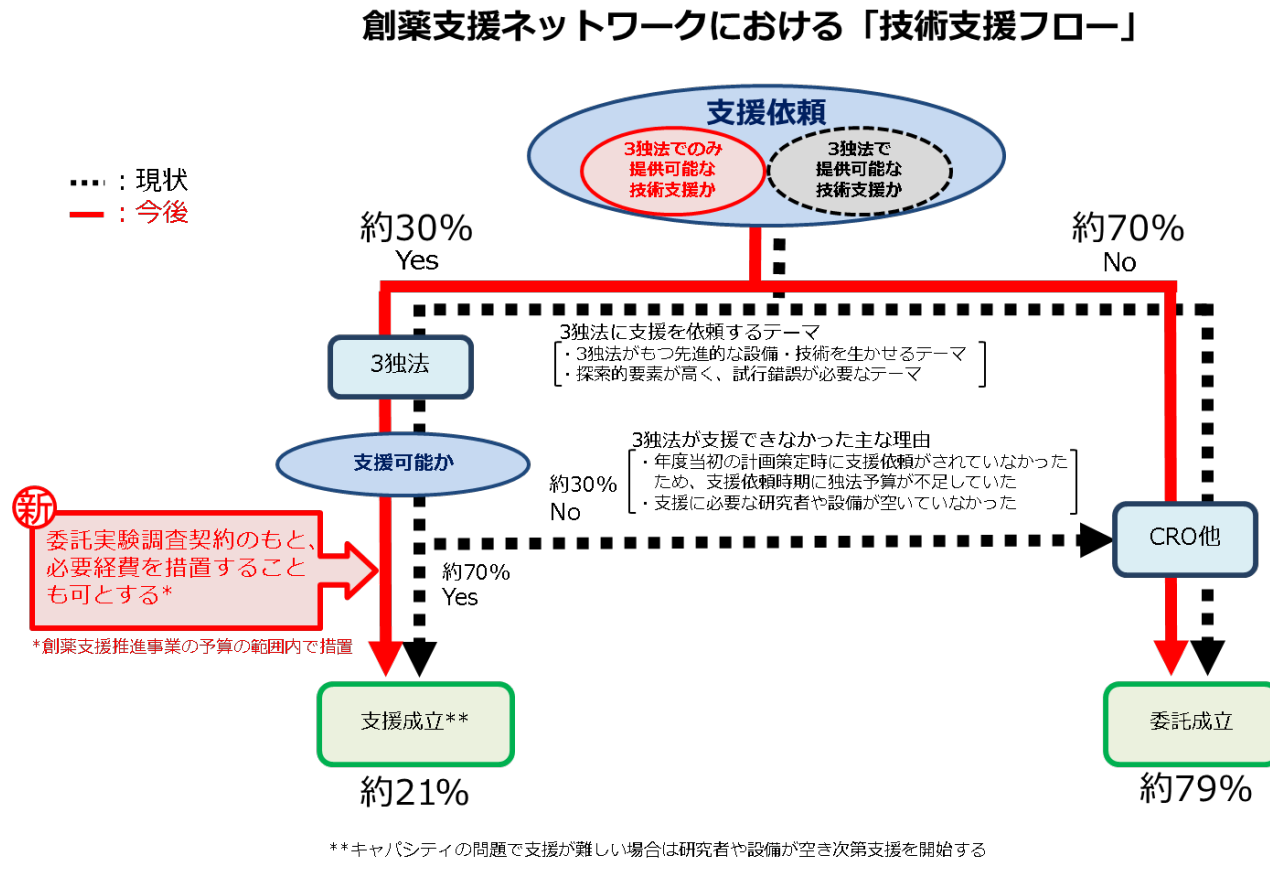
令和元年5月末現在

	令和元年度に活用が予定されている既存の3独法の設備・技術	ステージ	課題番号	課題名	主な研究者
理化学研究所	タンパク質のX線結晶構造解析（可能性検討）	標的実用化検証	DNW-17003	Src Family Kinaseのがんシグナルに対する新規阻害剤の探索	小根山千歳 愛知県がんセンター
	HTS関連機器とHTS解析システム： 評価系構築検討	標的実用化検証	DNW-17018	癌代謝制御ハブ分子の新規阻害剤の探索	中山敬一 九州大学生体防御医学研究所
	創薬化学技術 インシリコスクリーニング	スクリーニング	DNW-14020	小胞体ストレス応答を活用した抗癌剤・抗ウイルス剤の探索	森 和俊 京都大学大学院理学研究科
医薬基盤・健康・栄養研究所	核酸医薬品の設計	標的実用化検証	DNW-16012	腹膜播種に特化した新たな胃癌分子標的医薬の探索	神田光郎 名古屋大学大学院医学系研究科
	植物エキストライブラー	標的実用化検証	DNW-16014	結核菌必須遺伝子を標的にした抗結核薬の探索	松本荘吉 新潟大学大学院医歯学総合研究科
	細胞株分譲	標的実用化検証	DNW-18010	p53活性化新規抗がん薬の探索	前濱朝彦 神戸大学医学研究科
	標的分子に対する抗体の作製	標的実用化検証	DNW-18029	脳動脈瘤治療薬の探索	青木友浩 国立循環器病研究センター
	抗体スクリーニング	スクリーニング	DNW-14023	緑内障を対象とした神経保護薬の探索	林 秀樹 東京薬科大学薬学部
	疾患モデル小動物分譲： 疾患モデルKOあるいはTGマウスの提供	スクリーニング	DNW-17015	GM1ガングリオシド-シス脳病態に有効な新規低分子シャペロン治療薬の探索	檜垣克美 鳥取大学生命機能研究支援センター
産業総合研究所	菌株への変異導入による力価向上株の作製	スクリーニング	DNW-17017	カルバペネマーゼ等産生多剤耐性菌を抑制する阻害物質および抗菌物質の探索	荒川宣親 名古屋大学大学院医学系研究科
	菌株への変異導入による力価向上株の作製	スクリーニング	DNW-17024	微生物由来の非結核性抗酸菌治療薬の探索	供田 洋 北里大学薬学部

(参考) 独法の設備・技術を活用したテーマ支援

3独法の創薬技術支援に対するインセンティブ(案)

H29年度 第9回協議会  
資料3-2



H30年度の実績

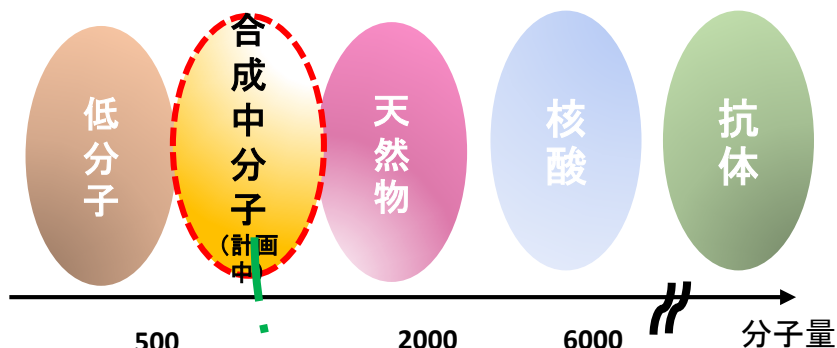
3独法が支援した件数	CROに依頼した件数
18件 (※) (23.4%)	59件 (※) (76.6%)

○ 本制度は平成29年6月の協議会で承認され、平成30年度から運用されている。ただし、平成29年度要望した技術は、平成30年度予算により研究開発され実装されるため、実際に活用できるのは平成31年度に計画する支援からとなる。このため、30年度に支援に活用した実績はないが、平成31年度には既に数件の活用が見込まれている。

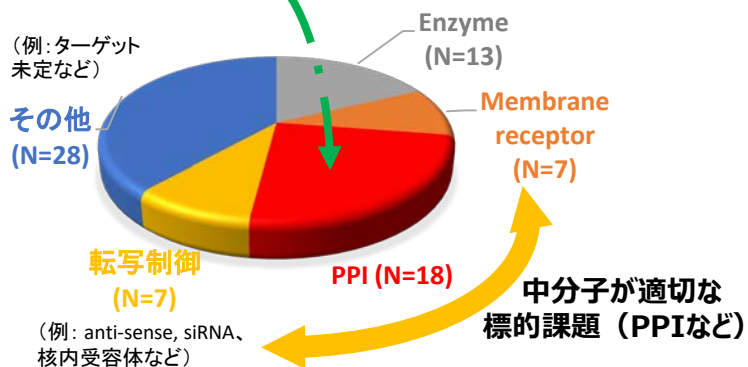
※ 1つの支援課題で、複数の依頼を行っている場合があり、重複して集計している。

## 2-1 創薬支援ネットワークにおける中分子創薬について

創薬支援ネットワークでカバーするモダリティ



支援中課題の作用機序 (N=73)



モダリティの比較

	低分子薬	中分子薬	抗体
分子量	<500	500-2000	150000
特異性	低い	高い	高い
細胞内標的	可能	可能	不可能
PPI阻害	不適	適している	適している
経口投与	可能	可能	不可能 (注射)
化学合成	可能	可能	不可能

### 現状

- 現状、創薬分野では、新たな創薬ターゲットとして、タンパク質-タンパク質相互作用 (protein-protein interaction; PPI) が注目されている。(出典：製薬協 医薬品産業政策研究所 リサーチペーパー)
- 創薬支援ネットワークにおいては、その支援において、創薬コンセプトが固まった以降、ヒット化合物のスクリーニング (HTS) を実施している。現在、低分子ライブラリーとしてDISC※1 (約30万の低分子化合物) 及び次世代創薬シーズライブラリー※2 (約3万の中分子 (ペプチド系化合物)) を用いてHTSを実施。

※1 成果として、酵素阻害剤などタンパク質の機能阻害をメカニズムとした課題でヒット化合物をだしている (例:DNW-14006,14010など)

※2 創薬基盤推進研究事業により実施。2019年度末終了

### 課題

- PPI標的はタンパク質どうしの結合面が広いいため、モダリティーとして、低分子は適しておらず、**一定程度の分子量が必要である**。しかし、抗体は細胞内の標的を狙うことができない。そのため、中分子をモダリティーとした創薬が望まれる。
- 創薬支援ネットワークで支援中の全73課題のうち、18件がメカニズムとしてPPIに関連している中で、現状の次世代ライブラリーは、大環状化合物をはじめとする中分子をモダリティーとした創薬に**十分に対応できていない**。

### 対応

- 既存の中分子ライブラリーのケミカルスペースの空白を埋めて、強化する必要がある。
- DISCに合成展開可能な中分子ライブラリーを構築し、PPIを含めた幅広い標的に対応可能とする。

## 2-2 DISC中分子ライブラリーの構築

### アカデミア発創薬シーズ

New

参考 DISC以外に創薬  
プースターで利活用し  
ているライブラリー

東京大学  
(低分子化合物)

医薬基盤・健康・  
栄養研究所  
(抗体・核酸)

次世代天然物  
化学技術研究組合  
(天然物)

#### DISC (低分子) の構成

##### 代表機関 創薬戦略部

- DISCの運営
- 総会の開催、運営
- 市販化合物購入

##### 事務局 創薬戦略部

##### 会員企業 (製薬企業22社※2)

- DISCの目的に賛同、  
規約の順守
- 化合物の提供
- 現在の提供総数は約27万

約30万化合物  
を保有

※2 会員製薬企業22社

#### DISC (中分子) の構成 (案) ※1

##### 代表機関 創薬戦略部

- DISCの運営
- 総会の開催、運営

##### 事務局 創薬戦略部

##### 会員企業

- ライブラリデザイン
- シーズへ助言評価/導入
- 自社テーマで化合物使用
- データ集積

3年で5~10万※4  
検体の整備を目指す

※1 参加企業を含め、中分子ライブラリーの運営体制の詳細は今後決定

#### 【会員企業一覧 (五十音順)】

- |                |                |                     |
|----------------|----------------|---------------------|
| 1 あすか製薬株式会社    | 9 協和発酵キリン株式会社  | 16 田辺三菱製薬株式会社       |
| 2 アステラス製薬株式会社  | 10 興和株式会社      | 17 帝人ファーマ株式会社       |
| 3 EAファーマ株式会社   | 11 塩野義製薬株式会社   | 18 日本新薬株式会社         |
| 4 エーザイ株式会社     | 12 第一三共株式会社    | 19 日本たばこ産業株式会社      |
| 5 大塚製薬株式会社     | 13 大日本住友製薬株式会社 | 20 富士フイルム株式会社       |
| 6 小野薬品工業株式会社   | 14 大鵬薬品工業株式会社  | 21 株式会社PRISM BioLab |
| 7 科研製薬株式会社     | 15 武田薬品工業株式会社  | 22 持田製薬株式会社         |
| 8 キッセイ薬品工業株式会社 |                |                     |

※3 創薬支援推進事業・創薬シーズ実用化支援基盤整備  
事業の創薬支援推進ユニット

#### DISCユニット※3

- 化合物管理
- HTS実施

※4 幅広い創薬コンセプトに対応するために、この程度の検体数が必要と試算

#### 【DISC中分子ライブラリーの特徴】

- ◆ 合成展開可能な中分子ライブラリーを構築
- ◆ 低分子DISCとは異なるケミカルスペース
- ◆ ライブラリー化合物に物性情報などを付加
- ◆ ベンチャー企業が保有する大規模ライブラリーとの差別化
  - ✓ AMED及び有志製薬企業等で化合物選抜
  - ✓ 複数タイプ・コンセプトのライブラリーを選抜
  - ✓ ミニチュアライブラリーも準備し、幅広いスクリーニングに対応