

当社パイプライン PC-SOD の共同研究開発プロジェクト
(略称：PC-SOD グラント)

1 概略

PC-SOD は当社独自の DDS (ドラッグデリバリーシステム) 技術を駆使し、ヒト Superoxide Dismutase-1 (SOD1) の血中安定性と組織親和性を飛躍的に向上させた組換えタンパク質製剤です。

生体内において SOD は活性酸素 (ROS) の中でも最も傷害性の強いスーパーオキシドアニオンを消去することから、多くの大手製薬企業でその医薬品としての開発が試みられてきました。しかしながら、SOD の血中安定性 (血中半減期は数分程度)、および組織親和性は低く、臨床試験は全て失敗に終わりました。一方、SOD 過剰発現マウスを使用した研究などから、SOD を増やすことがさまざまな疾患に対して有効であることが確認されています。そこで臨床応用可能な血中安定性や組織親和性を高めた SOD 関連医薬品の開発が強く求められていました。

我々は、SOD に生体膜成分の一つであるリン脂質を結合させることにより、組織親和性が向上すると考えました。また、SOD の低い血中安定性の原因が腎臓からの排泄であることから、リン脂質を結合させて SOD の分子量を増加させ、さらには血中のアルブミンと結合させることにより、腎排泄が抑制され血中滞留性が向上することも期待しました。具体的には、さまざまな分子比でリン脂質 (フォスファチジルコリン、PC) とヒト SOD1 を共有結合させ、ダイマー化して 1 分子の SOD1 あたり PC を 4 分子結合させることで、SOD 活性を維持したまま、血中安定性が約 80 倍、組織親和性が 50~100 倍上昇することを見出しました。

当社は現在 PC-SOD の上市を目指し、さまざまな疾患 (CIPN、潰瘍性大腸炎、特発性肺線維症、心筋梗塞) に対して臨床試験を実施しておりますが、ROS の関与が示唆されている疾患は他にも数多く存在します。当社はそのような疾患に対しても PC-SOD の応用を期待しております。また、近年では SOD が ROS 消去以外の機能 (転写因子としての機能等) も持つことが示唆されていることからその幅はさらに拡大することも予想しております。そこで、当社と共同で PC-SOD の新しい適応疾患の発見を目指した研究提案を日本国内の研究者を対象に広く募集いたします。

2 応募から上市までの流れ

- ① PC-SOD の新しい適応疾患に関して新しいアイデアを持つアカデミアやベンチャー企業等に属する研究者から研究提案をご提出頂く。
- ② 当社で審査し採択する。
- ③ 研究者所属機関と当社が共同研究契約を結び、PC-SOD、及び研究費 (1 件総額 300 万円まで) を当社が所属機関に支給する (ステップ毎の分割支給を基本にしています)。

- ④ 研究の実施
- ⑤ 特許出願（用途特許）。（別途、特許共同出願契約を研究者所属機関と当社で結びます）
- ⑥ 研究終了（研究開始1～2年後を想定）
- ⑦ 研究終了後の展開
 - （1.1）共同で公的資金に応募し臨床試験*を行う。
 - （1.2）当社が資金を出し共同で臨床試験*を行う。
 - （1.3）当社が主体となって臨床試験*を行う。
 - （2）当社が主体となって大手企業へのライセンスを行う。
 - *臨床試験の主体は POC 取得のための P2a 治験であって、用量設定試験（P2b 治験）や検証試験（P3 治験）および承認申請業務はライセンス後にライセンス先が実施する。
- ⑧ 医薬品の上市後、ランニングロイヤルティを所属機関と当社で分配する（開発途中で得られるマイルストーンも同じ）。

3 コンセプト

活性酸素（ROS）は炎症組織だけでなく、正常な組織でも産生され、細胞傷害性・組織傷害性が大変強く、さまざまな疾患の根本的な原因になっています。さらに、潰瘍性大腸炎や肝炎などの炎症性疾患だけでなく、癌、アルツハイマー病、糖尿病などの慢性疾患においても、ROS による組織傷害・細胞傷害が重要な役割を果たしていることが明らかになってきています。特に呼吸を担う肺では多量の ROS が常に産生されており、特発性肺線維症（IPF）、閉塞性肺疾患（COPD）、急性呼吸促拍症候群（ARDS）、喘息など多くの肺疾患の根本的な原因になっています。そこで、ROS を消去する物質（ラジカルスカベンジャー）、特にラジカルスカベンジャー活性を持つ生体由来タンパク質は医薬品として古くから注目されてきました。これは、生物が ROS から自らを守るためにもともと持っているタンパク質なので、その不足分を補うこと（ラジカルスカベンジャー活性を持つ生体由来タンパク質を投与すること）は、副作用を起こしにくいと考えられたためです。すなわち、体内で発生する ROS の量と消去される量のバランスが取れている時には健康が保たれているが、生体内でのバランスが崩れ ROS を処理できなくなると（ROS を消去する生体由来タンパク質が不足すると）疾患が発症するならば、その不足分を医薬品として補うことが効果的、かつ安全であるという考えです。我々はラジカルスカベンジャーの中でも特に、最も傷害性の強い ROS であるスーパーオキシドアニオンを消去する SOD に着目し、血中安定性と組織親和性を飛躍的に向上させた PC-SOD を開発しました。この PC-SOD は我々の期待通り、第一相臨床試験において高い安全性と忍容性を示しました。

開発当初 SOD は ROS の消去が主な機能として考えられていましたが、最近では細胞の代謝調節に関与したり、核内に移行し転写因子として働いたりすることが報告されており、その機能は多岐に渡っています。このような興味深い基礎研究の成果を臨床応用するためには、体内動態の悪い非修飾 SOD しか入手出来ない現在の状況は限界があると我々は考え

ています。そこで、我々が開発した PC-SOD を無償提供し、さらに研究費も支援することで研究の幅が広がるのではないかと考え、本プロジェクトを立ち上げました。

新しい適応疾患の探索研究を基本としますが、上記のような基礎研究をベースにした提案(将来の PC-SOD の適応疾患の発見に繋がる研究)も対象とし、皆様と協働して PC-SOD を活用した新しい研究を行いたいと考えております。

4 募集要項

(ア)対象研究

活性酸素 (ROS) の寄与が示唆されている等の PC-SOD が効果を発揮することが期待される疾患に対する研究 (対象疾患領域は問いません)

(イ)研究内容

応募者が保有するアッセイ系、動物モデル (応募者が保有する創薬ターゲットやアイデアをもとに応募者と LTT が本事業で確立したアッセイ系を含む) と、LTT が無償提供する PC-SOD を使って、PC-SOD の新たな適応疾患を探索します。

(ウ)応募資格

日本国内の公的研究機関などに所属する研究者で、応募内容の研究を日本国内で遂行可能な方を対象とします。また、所属研究機関と当社の間で共同研究開発契約が締結される必要があります。公的研究機関だけでなく、バイオベンチャーや製薬企業等に所属する研究者も応募可能ですが、事前に所属機関の許可を得てください。

(エ)選考基準

対象疾患の市場性、臨床ニーズ、研究の独創性・将来性などを選考基準とさせていただきます。詳しくは選考のポイントを参照ください。尚、学歴、性別、年齢等の属性は選考に影響しません。

(オ)応募方法等

- ① 応募は下記募集期間に当社専用メール (contact@ltt.co.jp) に PDF ファイルに変換後送信してください (最大容量 5 Mb)。
- ② 一人の研究者が複数応募することも可能です。
- ③ 他社の共同研究や公募研究などに採用されている場合は、お断りさせて頂く場合がございます。
- ④ 動物試験などを外部の研究者と共同で行うことも可能です。その場合でも、研究費は研究代表者へ一括して支払います。
- ⑤ ご応募の際にいただいた情報および応募書類については、選考目的以外の使用は一切致しません。尚、応募いただいた書類は返却致しません。結果通知に関しては、可否のみの通知とさせていただきますこと予めご了承ください。

(カ)スケジュール等

- ① 募集期間：通年公募

- ② 一次選考（応募書類による書面選考）：申請書受領後、原則 2 ヶ月以内
- ③ 二次選考（面談選考：プレゼンテーション、質疑応答）：一次選考結果通知後、原則 2 ヶ月以内（必要に応じて、面談前に秘密保持契約を締結いたします。対面での面談の代わりに、Web 面談で実施する場合があります）
- ④ 採択決定：一次選考と二次選考の結果は電子メールにて研究代表者に連絡します（結果のみのご連絡となります）。
- ⑤ 研究開始：契約締結以降、順次開始
- ⑥ 研究終了：研究内容に応じて、契約締結日から最長 2 年間（進捗状況に応じて期間延長も可能。終了日までに特許出願の準備が整うことが目安となります。）
- ⑦ 研究期間中、及び終了時の責務：半期ごとの当社への進捗報告、プレゼンテーション（これ以外にも随時面談は可能です）、研究終了報告書（使途報告を含む）の提出、共同での特許出願の検討

(キ) 研究費

- ① 当社から研究費を提供いたします（1 件あたり最大総額 300 万円迄。間接経費及び消費税込み）。ステップ毎の分割支給を基本にしています。
- ② 研究費の額はご応募頂いた研究計画（研究内容、予算等）に応じて、当社が決定いたします。
- ③ 初回は最初のステップ終了時までにかかる費用を支払います。残りの研究費の支払いについては研究進捗を確認させて頂き、成果が見込める場合にお支払い致します。成果が見込めない場合には最初のステップ終了時で契約を打ち切る可能性もあります。
- ④ 本事業は研究助成金や受託研究ではありませんので研究開始に先立って、共同研究契約を締結していただくことが必須となります。
- ⑤ 研究費は消耗品、人件費（アルバイト謝金など）、学会参加等の旅費に使用が可能です。高額機器を購入する場合や研究の一部を外部委託する場合は、面接時にご相談下さい。
- ⑥ 本プロジェクトでお支払いする研究費については特別試験研究費税額控除制度を利用させて頂きますので、ご協力をお願いいたします。

(ク) 成果物の取り扱い

- ① 研究成果の取扱いに関する詳細は別途締結する契約に定めますが、本プロジェクトは共同で特許（用途特許）を出願することを目標にしています。
- ② 当社が提供した資産・技術についての秘密保持の観点から、一部公表内容を制限させて頂く場合もございます。
- ③ 特許出願のために一定期間、公表をご遠慮いただく場合があります。
- ④ インベンターシップに基づき帰属を決定しますが、原則として当社との共同出願をお願いいたします（当社の研究員が研究に貢献します）。その際、国内外の出願、審査、権利維持等の費用について当社による負担を検討します。
- ⑤ 特許出願後の論文発表等は当社としても希望しますので、積極的にお願いいたします。

(ケ)お問い合わせ：応募方法や採択された場合の研究の進め方などご不明な場合は、当社専用メール (contact@litt.co.jp)、又はお電話でお願いします。
尚、文末の Q&A も参考にして下さい。

連絡先

株式会社 LTT バイオファーマ 研究管理企画部

E-mail : contact@litt.co.jp

TEL : 03-5733-7394

FAX : 03-5733-7397

〒105-0013 東京都港区浜松町二丁目 3 番 8 号

WTC annex 7 階

5 本プロジェクトで提供する PC-SOD について

- GMP 基準で作成した実際に臨床で使用可能な PC-SOD を弊社で SOD 活性を測定後ご提供させていただきます。
- ご提供する PC-SOD の量は実験に必要な分を見積り頂き弊社にお知らせ頂いた上で必要量をお送りさせていただきます。PC-SOD が不足した場合、追加でお送りすることも可能です。
- 工夫次第で大きなアッセイ系や動物モデルでアッセイすることも可能です。当社にも経験がありますので、是非ご相談下さい。

6 本プロジェクトに参加する研究者のメリット

- 自らの研究成果を医療へ応用できる。
- 知財、PMDA 相談、治験薬製造、臨床試験などに関して LTT の人的・経済的支援を受けられる (本プロジェクトは特許出願までをカバーしますが、有望なプロジェクトに関しては当社が臨床試験やライセンスアウトまで協力します)。
- 臨床医の方：研究結果によっては、臨床試験を自ら描いたプロトコールで実施出来、効果を確認出来る。
- 基礎研究者の方：臨床医との人脈がなくとも臨床試験に繋げることが可能である。自らの基礎研究を発展させることが出来る (自分が興味を持っている生命現象に作用する分子を発見することは、基礎研究に資する有益なツールを発見することになります)。

7 選考のポイント

本プロジェクトの目的は、公的研究機関等の基礎研究成果を活かし、人類の健康に貢献する医薬品を開発することです。そこで当社で行う選考では、開発が成功した場合、医薬品として上市される可能性が高いのかという観点を重視します。科学の発展を目指す公的グラン

トとは観点が異なります。

- ① 現在の治療法やその問題点（アンメットメディカルニーズ）を明確に記載していますか？最終的に目指す医薬品は、そのアンメットメディカルニーズを満たすものですか？
→降圧薬など既にメディカルニーズがある程度満たされている医薬品に関する提案は評価が低くなります。
- ② アッセイ系、動物モデル等の新規性、独創性は示されていますか？
→同様の方法で過去に研究を実施されたことがある場合、それに対する優位性を記載していますか？
- ③ アッセイ系や動物モデルは、疾患とある程度相関していますか？
→PC-SOD で効果が見られた場合、PC-SOD を用いた臨床試験で有効性が示される可能性が高いことを論理的に示す必要があります。例えば、ターゲットとなる遺伝子に関する多型と疾患発症率がリンクしている、同様のターゲットを持つ新規物質の臨床開発が途中まで進み有効性が示されているなどの根拠があれば是非記載して下さい。
- ④ 作用分子機構を解明するためにどのような研究を行うのかが記載されていますか？
→作用分子機構の解明は医薬品開発に必須ではありませんが、解明されていると開発が格段に容易になります。
- ⑤ 動物モデルの内容、及びそれが実現可能である根拠（入手法など）が記載されていますか？動物モデルがない場合、あるいは研究代表者が実施出来ない場合、その対応策が示されていますか？
→動物モデルでの評価は必須ではありませんが、動物モデルでの評価を含む提案が優先されます。特に、研究終了後一年以内に動物モデルでの評価が出来ない場合、その後の開発が難しくなりますので、研究期間内に出来ない場合でもその記載をお願いします。
- ⑥ どのような臨床試験を行うのか（リクルートする患者条件、エンドポイント、治験担当医師の候補、過去の類似の臨床試験例など）を記載していますか？（基礎研究者の場合、わかる範囲で書いて頂ければ十分です）
→基礎研究を臨床試験へ繋げるためには、臨床試験でのエンドポイントと同じ指標で評価するなど、臨床試験の橋渡しを意識した基礎研究が重要となります。
- ⑦ 成果の意義、波及効果、発展性が判りやすく記載されていますか？
→同様の戦略で他の疾患へのアプローチも可能であるなど、波及効果のある提案を評価します。
- ⑧ 研究計画は、具体的に記載していますか？
→*in vitro* 試験や動物での評価が実現可能であることを理解出来るように記載して下さい。
- ⑨ 論理や根拠、記載に飛躍はありませんか？

- ⑩ 研究目的が達成可能であることを示すために、これまで得られたデータを具体的に示していますか？

9 書類作成に関する留意事項

- ① 秘密保持契約の締結が必要な機密情報は記入しないでください。
- ② 記入欄の大きさは改行により適宜ご変更ください。フォントは MS 明朝、文字サイズは 11 ポイント以上でご記入ください。カラーを使用してもかまいません。
- ③ 図表は、末尾の欄に必要な応じて貼り付けてください。なお、図表を別ファイルとして送付することはできません。
- ④ 共同研究者が複数存在する場合は共同研究者欄をコピー・ペーストで追加してご記入ください。
- ⑤ ファイルを PDF に変換後「代表者氏名_所属機関名.pdf」の形で名前をつけてください。
- ⑥ 保存したファイルを専用メールまでメール添付でお送り下さい。ファイルサイズが 5 MB を超えないように注意下さい。
- ⑦ 秘密の保持：提案書は本研究開発の実施者選定のためにのみ用い、当社で厳重に管理します。取得した個人情報は研究開発の実施体制の審査に利用しますが、特定の個人を識別しない状態に加工した統計資料等に利用することがあります。ご提供いただいた個人情報は、上記の目的以外で利用することはありません（法令等により提供を求められた場合を除きます）。

10 Q&A

- ① 臨床医なので医薬品開発は全く分からず、研究を実施することも出来ない。しかし、アイデアはあるので応募してもよいか？
→今回のプロジェクトは研究代表者が研究を行うことを想定しておりますので、研究実施の目処が立っていない場合は対象とはなりません。しかし、当社では創薬に関するご相談はいつでも大歓迎です。場合によっては、今回のプロジェクトとは関係なしに共同研究（当社が研究を実施するなど）させて頂くこともありますので、気軽にご相談下さい。また、上述の通り、特に優れた提案に関しては、採択後当社が協力しながら実験系を構築して頂くことも可能です。
- ② 動物実験（疾患動物モデルでの評価）の目処が立っていないが応募出来ないか？
→本プロジェクトでは、動物実験で効果を確認するまで研究を進め特許を出願することを想定しています。これは、特許を成立させ臨床試験へ進めるためには動物での評価が必要であるためです。しかし、動物実験の目処が立っていない場合でも、特に優れた提案に関しては採択し、当社がアドバイスしながら動物実験の方法を考えることも可能です。その際申請書には、動物実験に関する情報を可能な限り記載して下さい（他の

研究者の論文情報など)。

③ 研究費はどのように決めるのか？

→基本的には申請書の内容を精査し、研究遂行に必要な金額を決定します。但し、動物実験は行わない場合など、一部の研究のみを行う場合は、研究費が少額となる可能性があります。

④ 300万円を超える研究費は可能か？

→基本的には300万円の範囲内で申請頂きたく存じます。どうしても収まらない場合は増額して申請ください。但し、300万円を超える研究費を支給出来る可能性は低いとお考え下さい。

⑤ 研究実施期間を長くしたいが可能か？

→基本的には2年以内の範囲で研究終了日(特許出願を目安)を決定します。2年では難しい場合は、希望する終了日と実験計画を記載して下さい。