

ドラッグ・リポジショニングによる、医薬品共同スクリーニングプロジェクト
(略称：DR グラント)

1 概略

LTT バイオファーマは、ドラッグ・リポジショニング（DR、既に臨床で使われている薬の新しい効果を発見し、別の疾患治療薬として開発する研究）を長年行ってきました。これからは、当社の研究材料（既承認薬ライブラリ）、DR ノウハウを活かし、皆様の基礎研究成果を効率的に臨床応用へ繋げたいと考えています。そこで、当社と共同で DR スクリーニングを行う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 応募から医薬品上市までの流れ

- ① 独自のスクリーニング系、創薬ターゲット、あるいは創薬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既承認薬ライブラリを用いたスクリーニング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、既承認薬ライブラリ、及び研究費（一件 300 万円まで）を当社が所属機関に支給する。
 - ④ スクリーニング系が完成していない場合、提出された案件によってはスクリーニング系の完成に当社も協力する場合がある（但し、スクリーニング系が完成している案件を優先して採択します）。
 - ⑤ 研究者がスクリーニング、及び作用機構解析などそれに付随する研究を実施する。
 - ⑥ 化合物の絞り込み、特許出願・臨床試験への橋渡しなどは当社が持つノウハウを活かして支援する。
 - ⑦ 共同で特許を出願する（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）。
 - ⑧ 研究終了（研究開始 1～2 年後を想定）
 - ⑨ 研究終了後の展開
 - （1）共同で公的資金（AMED 等）に応募し基礎研究を進める（場合によっては、得られた既承認薬をリードとして誘導体を合成する研究を共同で行うことも可能です）。
 - （2）当社が資金を出し基礎研究を続ける。
 - （3.1）共同で公的資金に応募し臨床試験*を行う。
 - （3.2）当社が資金を出し共同で臨床試験*を行う。
 - （3.3）当社が主体となって臨床試験*を行う。
 - （4）当社が主体となって大手企業とライセンス交渉を行う。
- *：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。
- ⑩ 最終的には、大手企業へライセンスし、契約一時金を所属機関と当社で分配する。

⑪ 医薬品の上市后、ランニングロイヤルティも所属機関と当社で分配する。

3 コンセプト

大学や公的研究機関には、うまく育てれば人類の健康に貢献する医薬品に繋がる研究成果がたくさんあると思います。例えば、診療を通して新薬の必要性を感じ自ら研究を行って創薬のターゲットを発見した臨床医の方、病気の発症機構の研究から創薬のターゲットを発見した基礎研究者の方は多いと思います。そのような方が製薬企業に新規化合物ライブラリを用いたスクリーニング（ハイスループットスクリーニング（HTS））をお願いしてもなかなか受け入れられないのではないのでしょうか？これは、HTS 系を作るにはお金と時間がかかること、スクリーニング自体も専門家が専用機器を用いて行わなくてはならないこと、うまくいってもその新規物質を臨床試験まで進めるためには膨大な時間とお金がかかることなどが原因です。そこで、スクリーニング系の構築や実施が難しくなく（HTS の必要がない、つまり手作業でも進められる）、得られた候補薬の臨床試験を直ぐに始められる方法が求められます。これが今回募集するドラッグ・リポジショニング（DR）、即ち既承認薬（既に臨床で使われている薬）ライブラリを用いたスクリーニングです。DR の背景、方法、メリット、問題点などは当社の HP (<https://www.ltt.co.jp/rd/dr/>) をご覧下さい。100 万を超える新規物質とは異なり既承認薬は 1000 種程度ですから、日頃の実験系を使ったスクリーニング（フェノタイプスクリーニングなど）が可能ですし、専用機器も必要ありません。そのため、研究者自らの力で短期間にスクリーニングを完了出来ます。また、既にヒトでの安全性が確認されていますので、スクリーニング後、一定の条件を満たせば直ぐに臨床試験を開始することも可能です。さらに、新たに製剤を開発する必要がない場合も多いので、大手製薬企業の手助けがなくても臨床医が自ら臨床試験を行うことも可能です。当社が行ったドライアイ治療薬のスクリーニングの例を申請書の記載例に簡単に記載しておりますので、参考にして下さい。と言ってもアカデミアの研究者にとって、候補薬の選択、特許出願、治験薬製造、PMDA 交渉、臨床試験の実施などを自分だけで行うことは大変だと思います。当社はこれまで既承認薬ライブラリからの多くのスクリーニングを実施し、これらの各ステップの専門家を育成してきました。そこで当社のノウハウを活かし、また当社の専門家が協力することで研究成果を効率的に臨床試験まで進められます。本プロジェクトはそのきっかけとなるものです。

つまり、本プロジェクトで当社が提供するものは

- 既承認薬ライブラリ
- 研究費
- これまでの経験から当社に蓄積された DR に関するノウハウ、専門家

皆様がお持ちの創薬の種が開花するまで当社が寄り添うのがこの共同研究のコンセプトです。

4 募集要項

(ア)対象研究

有効な医薬品を発見するために行うスクリーニング、及びそれに付随する研究（対象疾患は問いません）

(イ)研究内容

応募者が保有するスクリーニング系（応募者が保有する創薬ターゲットやアイデアを基に応募者と LTT が本事業で確立したスクリーニング系を含む）と、LTT が無償提供する既承認薬ライブラリ（日本で使われている既承認薬のほとんどを網羅した化合物ライブラリ）を使って、医薬品として有望な既承認薬をスクリーニングします。尚、その後に実施されるスクリーニングされた医薬品の作用機構解明や動物モデルでの評価など、スクリーニングに付随する研究も含まれます。

(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下さい。

(エ)選考基準

スクリーニングが成功した場合、医薬品として上市される可能性が高いこと、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）。同時に申請書一部（カラー印刷可、両面印刷可）を当社へ簡易書留又は追跡可能な輸送方法でご郵送下さい。
- ② 一人の研究者が複数応募することは可能です。
- 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。直接面談の代わりに、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。
- 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（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）、研究中間報告書（一年を超える研究期間の場合）、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 300 万円迄。間接経費及び消費税込み）。
- 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 初回はスクリーニング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チェックし、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スクリーニング終了時点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いただきますので、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いただきます場合もございます。
- 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@ltt.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@ltt.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既承認薬ライブラリの内容

- 当社が保有する既承認薬ライブラリは、我が国で承認されている医薬品のほとんどを網羅しています。新規物質からなる化合物ライブラリに比べ化合物数が少ないため、時間や手間のかかる指標であってもスクリーニング（細胞の形態変化やタンパク質の動きなど）が可能です。つまり、日頃の実験システムの延長でのスクリーニングが可能です。
- 提供するライブラリは、それぞれの既承認薬を水、又は DMSO に溶解し、96-well プレートに 10 μ l 程度ずつ入れてあります。濃度は約 10 mM に調整してあります。
- 研究実施者は原液を希釈し、培養している細胞、あるいは生化学アッセイ系に薬物を一つ一つ加え効果を調べることが基本的なスクリーニング方法となります。
- 工夫次第で大きなアッセイ系や動物を使ったアッセイ系でスクリーニングすることも可能だとは思いますが、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。
- 自己資金を使わずに、医薬品スクリーニングを実施できる。
- 公的研究費獲得へ繋がる（AMED の予算などにおいて、知財が出願されていること、民間企業と連携していること、速やかに臨床試験を開始できることを応募の要件としている例が多くなっています。本プロジェクトが成功すればそのいずれもが得られます）。
- 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：スクリーニングおよびその後の研究結果によっては、臨床試験を自ら描いたプロトコルで実施出来、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て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既承認薬を発見することは、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 他のプロジェクトとの違い

- 市販ライブラリを使用する場合に対して：無償であるという違いに加え、ライブラリに関する過去のスクリーニング結果を参考に出来ること（当社には過去の数多くのスクリーニング結果が保存されていますので、それを参考にして候補薬を絞り込むことも可能です）、特許出願や治験薬製造に関する支援を受けられること、臨床試験に協力してくれる企業を新たに探す必要がないこと、などのメリットがあります。
- 他の製薬企業のグラントに対して：既承認薬ライブラリを提供し一緒にスクリーニングするという目標が明確なのが本プロジェクトの特徴です。また、成果が生まれた場合、臨床試験に直結する仕組みが本プロジェクトにはあります。
国のグラントに対して：医薬品開発が目的ですから、インパクトファクターの高い論文や基礎研究としての独創性は必要ありません（但し、スクリーニングとしての独創性は重要です）。創薬プロジェクトとしてスクリーニング以外で独創性が説明できるのであれば他の人の論文をスクリーニングに応用するという提案でも結構です。

8 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、スクリーニングが成功した場合、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 スクリーニング系の新規性、独創性は示されていますか？
→同様の方法で過去にスクリーニングが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 スクリーニング系は、疾患とある程度関連していますか？
→スクリーニングが成功した場合、発見された候補薬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 スクリーニング系は具体的に記載されていますか？また、約 1000 種の既承認薬のスク

リーニングが可能な程度に簡便な方法ですか？

→長くとも半年程度でスクリーニングが終了することが目安となります。

- ⑤ 複数の候補が選択された場合、絞り込み方法が具体的に記載されていますか？またその方法は、疾患や医薬品開発戦略とある程度関連していますか？

- ⑥ フェノタイプスクリーニングの場合、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。

- ⑦ 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。

- ⑧ 候補薬が得られた場合、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。

- ⑨ 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。

- ⑩ 研究計画は、具体的に記載していますか？

→スクリーニング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。

- ⑪ 論理や根拠、記載に飛躍はありませんか？

- ⑫ 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 機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。取得した個人情報に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 スクリーニング系はハイスループットでなければいけませんか？
→その必要はありません。十万を超える新規物質からのスクリーニングとは異なり、約 1000 種の既承認薬からのスクリーニングですので、ある程度時間や手間のかかるスクリーニング（細胞の形態変化やタンパク質の動きなどのフェノタイプスクリーニング）でも可能です。つまり、日頃の研究で使用している系でスクリーニング出来ることがメリットです。
- ② スクリーニングするテクニシャンの派遣は可能ですか？
→想定していません。今回提供する研究費は、テクニシャンを雇用する費用として計上出来ますので、研究費の中でご対応ください。
- ③ スクリーニング系が出来ていない場合、どうすればいいですか？
→基本的には、スクリーニング系が構築出来ていることを想定しています。しかし、構築出来ていない場合でも、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スクリーニング系を構築して頂くことも可能です。その場合、最初の一年は、スクリーニング系の構築のみを比較的少額の研究費で行うという契約になる場合もあります。尚、スクリーニング系の構築はあくまで研究代表者が行い、当社の役割はアドバイス程度とお考え下さい。
- ④ 臨床医なので医薬品のスクリーニングは全く分からず、おそらくスクリーニングを実施することも出来ない。しかし、有用な医薬品に関するスクリーニングに関する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スクリーニングを行うことを想定しておりますので、スクリーニング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（当社がスクリーニングを実施するなど）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スクリーニング系を構築して頂くことも可能です。

⑤ 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）。

⑥ 「スクリーニングが成功した場合、医薬品として上市される可能性が高い」という基準がよくわかりません。

→例えば、「細胞の増殖に関与している新しいキナーゼを発見したので、それを阻害する既承認薬を抗がん剤として開発する」などの提案の場合、なぜその分子を阻害することが臨床での癌治療に有効であると予測できるのかの根拠が必要になります。ノックアウトマウスでの解析結果も根拠にはなりますが、やはり臨床的なデータ（類似薬の臨床での効果が示唆されている、ターゲットとしている反応が疾患増悪に関与しているという臨床データがあるなど）があれば医薬品としての開発に繋がる可能性が高いと思います。難しいとは思いますが、そのような根拠や論理を記載して頂けますようお願いいたします。

⑦ 採択率は何の程度ですか？

→スクリーニングが成功すれば医薬品開発に繋がるテーマは可能な限り採択したいと考えております。その結果、現時点での採択率は 50 %弱となっております。

⑧ 研究費が 300 万までと他の製薬企業のグラントより少ないが、メリットは何か？

→当社はバイオベンチャーであり、研究費の額で見劣りすることは否めません。その分、化合物ライブラリを無償供与する、共同研究者として研究が医薬品開発に繋がるように当社のノウハウを提供する、研究終了後も有望なプロジェクトに関しては医薬品としての上市まで当社が寄り添うなどの貢献をさせていただきます。また、成果として産まれる特許を基に一緒に公的資金を獲得することも目指しております。そもそも、大手製薬企業のグラントは基礎研究の推進を目的としており、今回のプロジェクトとは目的が異なります。基礎研究を進める目的ではなく、これまでの研究成果を医薬品へ繋げたいと希望している研究者の方のご応募をお待ちしております。

⑨ 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、スクリーニング系の構築のみを行う場合、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。

⑩ 300 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。

⑪ 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。