

別紙 1. 今回の投資案件概要

ID: G2023-202

プロジェクト タイトル	リーシュマニン皮内テスト (LST) 用 cGMP グレード・ドノバンリーシュマニア抗原の製造および非臨床試験
製品開発 パートナー	1. オハイオ州立大学 (米国) 2. 長崎大学熱帯医学研究所 (熱研) (日本) 3. icddr,b (バングラデシュ)
疾患	リーシュマニア症
製品	診断薬
開発段階	非臨床試験
投資額	¥670,108,468
ステータス	継続
概要	<p>【プロジェクトの目的】 本継続プロジェクトの目的は、1) ドノバンリーシュマニア <i>L. donovani</i> からの cGMP グレード・リーシュマニン抗原製剤 (液体または凍結乾燥品) の製造とその特性解明、2) cGMP リーシュマニン抗原製剤 (液体および凍結乾燥品) を用いた動物モデルでの LST の実施と各製剤の評価、3) 上記 LST 試験結果に基づく最良の cGMP リーシュマニン抗原製剤の選択と非臨床毒性試験、4) 健常人および VL 治癒患者からの末梢血単核球もしくは全血の当該 cGMP リーシュマニン抗原製剤での <i>in vitro</i> 刺激によるサイトカイン産生の測定・解析、5) 臨床試験に向けた薬事申請の準備、である。</p> <p>【プロジェクト・デザイン】 先行プロジェクトでは、1) 費用対効果が高く、拡大生産可能で、産業に適した浸透圧ショック溶解技術によるドノバンリーシュマニア原虫からリーシュマニン抗原を大量に製造するためのプロトコールの最適化、2) 安定性試験、3) 実験動物モデルを用いた GLP リーシュマニン抗原の検証、4) ATCC における cGMP <i>L. donovani</i> 細胞バンクの確立、を完了した。本プロジェクトでは、cGMP <i>L. donovani</i> 細胞バンクから 3 つの異なるリーシュマニン抗原製剤が製造される。この製剤の安全性と効力はワクチン接種ならびに VL 治癒の非臨床動物モデルを用いて検証される。安定性試験と動物における LST 試験の結果に基づき、さらなる研究開発と cGMP 生産のスケールアップへ向けて最良の製剤が選択され、規制ガイドラインに従って非臨床毒性試験が実施される。製品の免疫原性を評価するため、健常人および VL 治癒患者から PBMC または全血を単離し、選択された cGMP リーシュマニン抗原製剤で <i>in vitro</i> 刺激し、産生されるサイトカインを定量する。臨床試験へ向けて規制当局に提出する IND パッケージも準備される。</p>
プロジェクト 詳細	https://www.ghitfund.org/investment/portfoliodetail/detail/226/jp

ID: G2024-114

プロジェクト タイトル	新規作用機序を有し活性および安全性の向上した Gwt1p 阻害剤の最適化および前臨床研究
製品開発 パートナー	1. エーザイ株式会社（日本） 2. Medicines for Malaria Venture (MMV)（スイス）
疾患	マラリア
製品	治療薬
開発段階	リード最適化
投資額	¥680,010,000
ステータス	継続
概要	<p>【プロジェクトの目的】 本プロジェクトの目的は、新たな Gwt1p 阻害剤を探索し、活性と安全性プロファイルが改善されたバックアップ候補を見出すことである。この目標を達成するために、以下の具体的な課題に向けて研究を実施する。</p> <p>(1) 2つの化合物群について最適化を行い、それぞれの化合物群から最も有望な 1 化合物ずつを選定する。</p> <p>(2) (1) で選択した 2つの有望化合物を種々の評価系で評価し、得られた結果に基づいて最も有望な化合物を Late Lead として選定する。</p> <p>(3) Late Lead の合成ルートを最適化し、GLP 製造を実施する。</p> <p>(4) 非げっ歯類の DRF 試験を実施し、この試験の完了後に化合物選定を行う。</p> <p>【プロジェクト・デザイン】 本プロジェクトでは、2つのリード化合物群の化学修飾による最適化を行い、抗マラリア活性と安全性プロファイルを改善しながら、長い半減期を確保することを目指す。新規リード化合物群は、エーザイの筑波研究所で抗マラリア活性と細胞毒性の一次スクリーニング、中性 pH での溶解性および in vitro 代謝安定性アッセイ等で評価され、各化合物群から最も有望な 1 化合物ずつを有望化合物として選定する。2つの有望化合物は、抗マラリア活性、ラット DRF 試験、安全性プロファイリング、ヒト用量予測、塩選択、耐性リスク評価、寄生虫ライフサイクルアッセイで評価され、最も有望な化合物を Late Lead として選定する。次いで合成ルートの最適化を行い、GLP 製造を実施する。その後に非げっ歯類 DRF 試験を実施する。最終目標は、エーザイおよび MMV での化合物選択であり、2026 年 9 月を予定している。</p>
プロジェクト 詳細	https://www.ghitfund.org/investment/portfoliodetail/detail/227/jp

ID: G2023-219

プロジェクト タイトル	熱帯熱マラリアを予防するモノクローナル抗体の臨床試験薬の製造
製品開発 パートナー	1. Program for Appropriate Technology in Health (PATH) (米国) 2. GlaxoSmithKline Investigacion y Desarrollo, S.L. (スペイン) 3. エーザイ株式会社 (日本) 4. 愛媛大学 (日本)
疾患	マラリア
製品	治療薬
開発段階	非臨床試験
投資額	¥585,190,112
ステータス	継続
概要	<p>【プロジェクトの目的】 このプロジェクトの目的は、将来のヒトマラリア感染制御を含む概念実証試験の IND 申請のために、GMP 原薬および GMP 製剤の製造を完了することである。このプロジェクトの長期的な目標は、サハラ以南のアフリカで季節的なマラリアの流行地に住む小児を対象に、WHO より熱帯熱マラリアを予防する mAb として推薦されることである。</p> <p>【プロジェクト・デザイン】 本プロジェクトは、ウイルスクリアランスと標準品の性状解析を伴う原薬 (DS) の製造から開始する。原薬の製造・リリースが完了した時点で、FIH に用いる製剤を製造・リリースする。 候補 mAb に対して適切な親和性と特異性を有する抗イディオタイプマウス抗体パネル等、臨床試験の際の PK および ADA アッセイ用の試薬を作製する。最後に、臨床第I相試験のための薬事パッケージの準備を行う。関係者は、全員協力して FIH 試験のための薬事パッケージを作成する。</p>
プロジェクト 詳細	https://www.ghitfund.org/investment/porfoliodetail/detail/228/jp

ID: S2024-111

プロジェクト タイトル	抗マラリア活性を有する新規ヒット化合物の特性検証
製品開発 パートナー	1. Medicines for Malaria Venture (MMV) (スイス) 2. 第一三共株式会社 (日本)
疾患	マラリア
製品	治療薬
開発段階	スクリーニング
投資額	¥4,000,000
ステータス	継続
概要	<p>【プロジェクトの目的】 ヒット検証プロジェクトの目的は、抗マラリア活性に必要な最小限の構造や重要な特徴を調査するために少数の化合物を合成し評価する。この研究では、以前のハイスループットスクリーニング (HTS) で見つかったヒット化合物の懸念点への対処方法を検討する。有望なデータが得られ、さらなる開発の可能性が見込まれる場合には、GHIT の HTL (Hit-to-Lead) プログラムへの提案を行う予定。</p> <p>【プロジェクト・デザイン】 抗マラリア活性に必要な主要な特性を探求し、潜在的な問題に対処することに焦点を当てる。類縁化合物の設計の特徴の一つは、長時間作用する抗マラリア薬 (予測されるヒトの半減期 $T_{1/2} > 120$ 時間) を実現するために、ヒット化合物シリーズの代謝安定性を向上させる修飾を見出すことに注力している点。また、類縁化合物の脂溶性は約 1.5 から 4.5 の範囲にわたっており、これにより各種データ (抗マラリア活性、代謝安定性、細胞毒性など) と脂溶性 (LogP や LogD) との相関関係を明らかにする手助けとなる。</p>
プロジェクト 詳細	https://www.ghitfund.org/investment/porfoliodetail/detail/229/jp

ID: S2024-123

プロジェクト タイトル	フラビウイルス感染症治療薬創出に向けた新規抗ウイルス活性化合物の探索
製品開発 パートナー	1. エーザイ株式会社（日本） 2. Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi)（スイス）
疾患	デング熱／ジカ熱
製品	治療薬
開発段階	スクリーニング
投資額	¥12,653,193
ステータス	新規
概要	<p>【プロジェクトの目的】 フラビウイルス感染症の原因となるデングウイルスやジカウイルスなどに対して抗ウイルス活性を示す新規化合物を探索し、新薬開発の起点となる創薬シードの同定を目指す。</p> <p>【プロジェクト・デザイン】 デングウイルスおよびジカウイルスに対して抗ウイルス活性を示す化合物を探索するために、画像ベースの表現型アッセイシステムを用いて、活性が期待できる化学構造にフォーカスしたライブラリーおよび化学構造の多様性を重視したライブラリーの2種類の化合物ライブラリーをスクリーニングする。表現型アッセイシステムは、ウイルス由来タンパク質と宿主細胞の核をそれぞれ染色し、蛍光共焦点画像を解析することで化合物の抗ウイルス活性を測定する。フォーカスライブラリーは、エーザイがこれまで蓄積してきたアッセイデータにより開発した機械学習モデルによって選択された化合物群で構成されている。ここに多様性ライブラリーを相補的に活用することで、効率的に抗ウイルス活性を示す化合物の探索を進める。最終的に、構造活性相関、物理化学的特性およびその他の生物学的情報に基づいて、有望な創薬シードを同定する。</p>
プロジェクト 詳細	https://www.ghitfund.org/investment/portfoliodetail/detail/231/jp

ID: S2024-113

プロジェクト タイトル	ラッサ熱に対する化合物探索プログラム
製品開発 パートナー	1. Medicines for Malaria Venture (MMV) (スイス) 2. 理化学研究所 (日本)
疾患	ラッサ熱
製品	治療薬
開発段階	スクリーニング
投資額	¥20,064,000
ステータス	新規
概要	<p>【プロジェクトの目的】 このプロジェクトは、細胞ベースの感染のないプラットフォームを使用して、理化学研究所の NPDepo ライブラリを使用して LASV に対する潜在的な治療法を特定することを目的としています。さらに、このプロジェクトでは、リンパ性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV)、タカリベウイルス (TCRV)、およびフニンウイルス (JUNV) に対する選択された確認済み治療法の有効性を研究し、潜在的な広域スペクトル抗ウイルス化合物を特定しようとしています。このコラボレーションは、日本最大の総合機関である Product Development Partnership (PDP) と学術研究者のスクリーニング能力と医薬品開発の専門知識を活用して目標を達成します。</p> <p>【プロジェクト・デザイン】 一次スクリーニングでは、LASV-vRNP/293mRFP を使用して、RIKEN NPDepo ライブラリのサブセットを評価します。スクリーニングは、10 μM の単一化合物濃度で 384 ウェルプレート形式で行われます。化合物は、その抗ウイルス活性と細胞生存率への影響について評価されます。約 200 の化合物が、特定の基準に基づいて、さらなる確認研究のために選択されます。確認された活性は、広範囲の抗ウイルス試験と、さらなるプロファイリングのための優先順位付けを受けます。特定の基準を満たす選択されたヒットは、将来の開発のために検討されます。</p>
プロジェクト 詳細	https://www.ghitfund.org/investment/portfoliodetail/detail/232/jp

ID: S2024-114

プロジェクト タイトル	リフトバレー熱に対する化合物探索プログラム
製品開発 パートナー	1. Medicines for Malaria Venture (MMV) (スイス) 2. 理化学研究所 (日本)
疾患	リフトバレー熱
製品	治療薬
開発段階	スクリーニング
投資額	¥ 23,712,000
ステータス	新規
概要	<p>【プロジェクトの目的】 本プロジェクトは、生きたウイルスのアッセイ系を使用して、理研 NPDepo ライブラリから、リフトバレー熱ウイルス (RVFV) に有効な潜在的化合物を特定することを目的としています。さらに、このプロジェクトでは、選択された化合物のプンタトロウイルスとラクロスウイルスに対する活性を調査し、潜在的な広域スペクトル抗ブニヤウイルス化合物を特定する予定です。この連携では、日本最大の総合研究機関である理研、医薬品開発の専門知識を有する MMV、そしてペンシルベニア大学が有するスクリーニング能力とを活用して目標を達成します。</p> <p>【プロジェクト・デザイン】 一次スクリーニングでは、RVFV の MP-12 株を使用してヒト肝細胞に感染させます。RIKEN NPDepo ライブラリのサブセット (20,000 化合物) を 384 ウェルプレートで 10 μM の単一化合物濃度でスクリーニングし、抗ウイルス活性と細胞生存率の評価基準に基づいてヒット化合物を選択します。約 100 の化合物 (ヒット率 0.5% と想定) を選択し二次スクリーニングに進みます。二次スクリーニングでは、一次と同様に、RVFV に感染した培養細胞で 3 つの異なる濃度で化合物をテストし、細胞毒性が低く抗ウイルス活性が強い化合物 (最大 5 つ) を選別し、さらなる評価を行います。広域スペクトルの抗ブニヤウイルス活性の可能性を評価するために、優先ヒット化合物を Punta Toro ウイルスと、より遠縁の La Crosse ウイルスに対してテストします。</p> <p>MMV および GHIT 基準を満たすヒット シリーズ (生ウイルスに対する EC50 < 5 μM が確認され、選択指数 (SI = CC50/EC50) が 10 以上で、進行可能な化学型を持つヒット) は、将来、GHIT の Hit-to-Lead Platform に申請する際の基礎となります。</p>
プロジェクト 詳細	https://www.ghitfund.org/investment/portfoliodetail/detail/233/jp

ID: S2024-115

プロジェクト タイトル	エボラ出血熱とマールブルグ病に対する化合物探索プログラム
製品開発 パートナー	1. Medicines for Malaria Venture (MMV) (スイス) 2. 理化学研究所 (日本)
疾患	エボラ出血熱とマールブルグ病
製品	治療薬
開発段階	スクリーニング
投資額	¥22,800,000
ステータス	新規
概要	<p>【プロジェクトの目的】 このプロジェクトでは、RIKEN NPDepo ライブラリを用いて、フィロウイルスに対する治療薬候補化合物を見出すことを目的として、単一の細胞株を使用して EBOV、MARV、および SUDV を同時にテストできるマルチフィロウイルス「レインボー」システムを使用します。さらに、このプロジェクトでは、広域スペクトルの抗ウイルス剤を取得するために、選択されたヒット化合物がその他のフィロウイルス (Tai Forest、Reston、Bundibogyo、Lloviu) に対する有効性をテストします。この連携では、日本最大の総合機関である理研と、医薬品開発の専門知識を有する MMV、そして KU Leuven が有するスクリーニング能力とを活用して目標を達成します。</p> <p>【プロジェクト・デザイン】 一次スクリーニングは、RIKEN NPDepo ライブラリ (20,000 化合物) のサブセットを用いて実行します。スクリーニングは、10 μM の単一化合物濃度で 384 ウェルプレート形式で行われます。化合物は、その抗ウイルス活性と細胞生存率への影響に基づいて評価されます。約 200 の化合物を、さらなる確認研究のために選択します。確認された活性化合物は、広域抗ウイルス試験と優先順位付けによって、生きたエボラウイルスに対するさらなるプロファイリングを実施します。特定の基準をクリアしたヒット化合物は、将来の開発候補となります。</p>
プロジェクト 詳細	https://www.ghitfund.org/investment/portfoliodetail/detail/234/jp