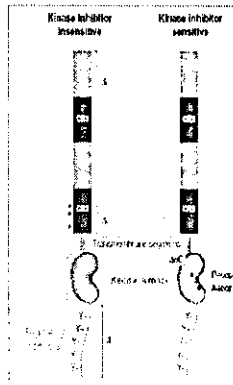


## イレッサ 日本人女性に高奏功



• NEW ENGLAND JOURNAL, MAY 20, 2004  
 • Science June 4, 2004

- 非小細胞肺癌の治療
- EGFR変異が相関
- 奏功例9例中8例でEGFRに変異
- 欧米人：奏効率10%, 変異頻度2%
- 日本人：奏効率28%, 変異頻度28%
- 日本人女性腺がん  
 : 奏効率50%, 変異頻度57%

## 薬物代謝酵素の遺伝的多型と副作用

- P450
  - デブプリソキン (抗高血圧薬) : 4-水酸化活性の異常低下, CYP2D6
  - スバルテイン (子宮収縮, 抗不整脈薬) : N-酸化活性の異常低下, CYP2D6
  - メフェニトイン (抗てんかん薬) : 立体選択的代謝の多型性, CYP2C19
  - オメプラゾール (PPI), ジアゼパム : CYP2C19
  - コデイン (鎮痛薬), プログアニル (抗マラリア薬) : 薬効, プロドラッグ (CYP2D6, CYP2C19)
  - ロサルタン, フェニトイン : CYP2C9 \* 3ホモ接合体, クリアランスが1/4に
- GeneChip/Alfymetrix : CYP460 Assay
  - genotype 18 unknown mutations defining 10 alleles of the 2D6 gene and 2 alleles of the 2C19 gene
  - discriminate homozygous and heterozygous genotypes
- アセチル転移酵素 (ANT)
  - イソニアジド (抗結核薬), プロカインアミド, スルファピリジン, ダブソン, サラソルファピリジン
- チオプリンメチル転移酵素 (TPMT)
  - 6-メルカプトプリン (抗白血病薬), アザチオプリン (免疫抑制薬)

## 薬物代謝酵素以外の遺伝的多型

- QT延長症候群
- ライオンシレプター (悪性過熱症)
- ミトコンドリア (アミノグリコシド系の抗生物質による聴力障害)
- ACE (各種循環器疾患との関連)
- NAD (肺癌のリスクの逆相関)
- PPAR $\gamma$  (II型糖尿病との関係) : Incyte/ケンブリッジ大がPPAR $\gamma$ のSNPを同定 (Nature 1999, Dec 23)
- ras遺伝子 (ファネルシル基転移酵素阻害剤に対する反応性)
- $\beta$ 2-adrenergic receptor (アルブテロールに対する反応性)
- serotonin 5HT receptor (クロザピンに対する反応性)
- グルココルチコイドレセプター (ステロイド剤に対する反応性)
- CETP (プラバスタチンの冠動脈硬化症に対する薬効発現, B1保有者で有効)
- アンジオテンシンII受容体 (ACE阻害剤, カルシウム拮抗剤,  $\beta$ ブロッカーの薬効)
- ドパミンD5受容体 (ドパミン, SKF388393との結合減弱)
- apoE (タクリンに対する反応性,  $\epsilon$ 4ホモ患者では反応性が悪い)

## 審査報告書中の多型等

「新薬の承認に関する情報」 [http://www.pharmasys.gr.jp/shinyaku/shinyaku\\_index.html](http://www.pharmasys.gr.jp/shinyaku/shinyaku_index.html)

- 塩酸メキシチレン/2D6
  - 日本ベリンガーインゲルハイム, 平成12年7月承認
- アモキシシリン, クラリスロマイシン, ランソプラゾール/2C19
  - 武田薬品工業, 協和製薬工業, 昭和薬品化工, 明治製薬, 東和薬品, 大洋薬品工業, 大正製薬, ダイナボット, 平成12年9月承認
- オメプラゾール/2C19
  - アストラゼネカ, ウェルファイド, 平成12年12月承認
- オメプラゾール, クラリスロマイシン, アモキシシリン/2C19
  - 三共ウエルファーマ, アストラゼネカ, 大正製薬, ダイナボット, 協和製薬工業, 昭和薬品化工, 東和薬品, 平成14年4月承認
- ゲフィチニブ/奏効例に特異的な遺伝子発現プロファイル
  - アストラゼネカ, 平成14年7月承認

## CIOMS (国際医科学協議会)

The Council for International Organizations of Medical Sciences

- 1949年にWHOとUNESCOが共同で設立
- 主な活動 :
  - Bioethics
  - Health Policy, Ethics and Human Values - An International Dialogue
  - Drug Development and Use
    - Safety requirements for the use of drugs
    - Assessment, monitoring and reporting of adverse drug reactions
    - Reporting and terminology of adverse drug reactions
    - Ethical criteria for drug promotion
    - Surveillance and assessment of drug safety data from clinical trials
    - Pharmacogenetics and Pharmacoeconomics
  - International Nomenclature of Diseases

## CIOMS Working Group on Pharmacogenetics and Pharmacoeconomics

背景

- 医薬品の開発・使用におけるゲノム情報の価値の認識と活用の拡がり

目的

- PGが、将来の医療、医薬品開発、規制、社会、経済、保険システムに与える影響を調査し、予知される問題に対して、適切な対策を提言

これまでの経緯と今後の予定

- |       |         |                   |
|-------|---------|-------------------|
| 第1回会議 | 2002年2月 | EMA/London        |
| 第2回会議 | 2002年8月 | BfArM/Bonn        |
| 第3回会議 | 2003年2月 | FDA/Washington DC |
| 第4回会議 | 2003年9月 | Warsaw            |
| 第5回会議 | 2004年4月 | Windsor           |
|       | 2004年9月 | 日本                |

2004年10月に  
レポートを刊行予定

## Participants

### Regulatory Agency (14)

CAN (Health Canada)  
 FIN (NAM)  
 FRA (Agence du Medicament)  
 GER (FIDMD)  
 JPN (MHLW)  
 POL (Institute Lekow)  
 UK (MHRA, 2)  
 USA (FDA, 2)  
 EMEA  
 WHO  
 CIOMS (2)

Academia (3)  
 SAP (DEN)  
 Fischer-Bosch-Institut (GER)  
 University of Tokyo (JPN)

### Industry (10)

Abbott (USA)  
 Bayer (GER)  
 GlaxoSmithKline (UK)  
 Merck (USA)  
 Novartis (SWI)  
 Pfizer (USA)  
 Roche (SWI)  
 Schering-Plough (USA)  
 Yamanouchi (JPN, 2)

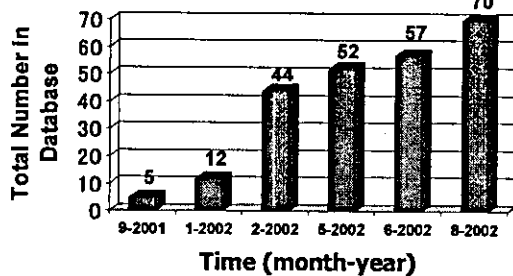
Venture business (3)  
 Genzell-Genomics (FRA)  
 Serono (SWI, 2)

## 日本からの委員と主な分担テーマ

- 東京大学大学院薬学系研究科・医薬経済学 教授 津谷喜一郎
- 厚生労働省 高橋登 → 小島千枝
- 山之内製薬株式会社 技術顧問 貝嶋弘  
 研経経営部 玉起美恵子
- Pharmacoeconomic issues in Pharmacogenetics
- Database relating Pharmacogenetics
- Regulatory Perspectives
- Pharmacogenetics: Unresolved Issues and Barriers to Progress
- Ethical Issues
- Progress reports regarding pharmacogenetics

CIOMSが作成するレポートは、国際的な強制力を持たないものの、ICH等を通じて各国の医薬品行政に影響を及ぼす可能性が強いので、その動向に注意する必要がある。

## How Is PGx Being Used Now: Informal Survey of PG in INDs and NDAs



Wendy Chou, Ph.D. and Others OCPB, FDA (ASCP Poster, Thursday, April 3, 2003)

## Guidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissions DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 90 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

## PGxデータの 申請資料としての扱い方

資料の位置付け	IND	新規NDA
既知確実バイオマーカー	提出義務	提出義務
推定確実バイオマーカー	必須の場合提出 VGDS	提出義務
探索的又は研究的	VGDS	提出推奨 VGDS

## Guidance

- Multiplex tests for DNA and protein markers  
 - draft 4/03, final 12/03
- Pharmacogenomic guidance submission  
 - draft 10/03, final Q1 of 2004
- Clinical studies and in vitro diagnostic tests in marketing applications for human drug products and biologicals  
 - draft 6/03, final Q3 of 2004
- Drug/device combinations  
 - draft Q4 of 2004

## FDAの最近の提案

- Dr. L. Lesko -

- ゲノムバイオマーカーは、従来のマーカーと同時に使用すること
- レーベルに、治療法の情報も織り込むこと
- DNAベースのテストを行って、遺伝子型(genotype)やRNA発現と用量や有効性・安全性との関連性を見ること
- リスク・ベネフィットの最適化を図るために、新旧の承認医薬品のレーベルを精査して、遺伝子テストの情報を盛り込むこと
- まもなく発表されるPGxデータ提出に関するガイダンスの最終版と新たにドラフトが出る薬剤と遺伝子テストの組み合わせに関するガイダンスに注意すること

## FDA PGx ガイダンスの PGx研究開発へのインパクト

- 現時点では、PGxデータの提出例はきわめて少ないが(110件以下)、FDAも企業も今後増えると予想している
- VGDSが進めば、PGx主導医薬品開発やレーベルへ記載事項要求へのFDA審査体制が強化される
- VGDSはスポンサー側に対しても、予想より早くPGxの医薬品開発プログラムへのインテグレートを促進するであろう

cf. "VGDS data will not be used in regulatory decision making." Dr. J. Woodcock, FDA

## 厚労省 ファーマコゲノミクス 利用指針の作成へ

- 6/8 パブリックコメント募集の通知
- PGxを利用した臨床試験のリストの提出  
試験成績の解析を行なったもののリスト  
承認申請を行おうとするもののリスト

## 国内企業におけるファーマコゲノミクスの 取り組みと問題点

大塚製薬株式会社  
Theranostics Research Center  
白土 敬之

2004年9月13日

40

## 日本におけるPGx試験の現状

- 日本では臨床試験におけるDNAバンキングは、ほとんど行われていない。
- 代謝酵素関連のPGx試験が多い。
- early phaseでのPGx試験が多い。



- 積み上げのPGx試験は、現状でも実施されている。
- 探索的なPGx試験は、実施が困難?

41

## 積み上げのPGx試験

### 積み上げのPGx試験

- PGx試験を行う必要性が科学的に理論付けられている
- 評価項目や解析対象遺伝子が明確である
- 化合物最適化の段階で、代謝プロファイルが調べられている
- 少数の臨床施設
- 解析技術も確立されている場合が多い
- 考慮すべき倫理的問題点が少ない
- 第1相臨床試験施設でのボランティアパネルの整備

⇒従来からの臨床試験の枠組みで対応可能

42

## 探索的なPGx試験

### 探索的なPGx研究

- 多施設での試験
- 幅広いカテゴリーの遺伝子を解析する可能性がある
- 解析技術の確立度合いが低い
- 倫理面で考慮しなければならない問題点が多い  
(同意文書、匿名化方法など)
- 得られた結果をプロスペクティブに検証することが困難な場合が多い

⇒ 探索的なPGx研究が実施しやすい環境整備が必要

43

## 日本で探索的なPGx試験を実施する上での問題点

### 倫理的な問題

- 臨床試験における倫理指針の未整備
- ゲノム研究倫理委員会
- パブリックアクセプタンス

### 規制的な問題

- 規制当局のPGxデータ(特に探索的なPGx)の取扱が不明瞭

### 企業の問題

- 日本での治験の空洞化
- 市場を狭くするという懸念
- 規制面での影響の懸念

44

## 日本でPGx試験を実施する上での問題点 (倫理面)

### ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

・「薬事法に基づき実施される医薬品の臨床試験及び市販後調査については、本指針の対象としない。」とされているが、現実的には、この指針を遵守した対応が求められる。

・臨床試験のPGxを適用範囲外として作成された指針であるために、臨床試験のPGxに適用し難い問題もある。

### ゲノム研究倫理委員会

- 各施設でのIRBとゲノム研究倫理委員会の両方の承認が必要
- 審議に施設間での格差(承認までの期間、審議内容)がある。

・多施設でのPGx試験の実施は極めて困難である。

45

## 日本でPGx試験を実施する上での問題点 (倫理面)

### 包括的同意

・製薬企業では、包括的同意は認められない傾向にある。  
(解析対象遺伝子を明記する必要があり、遺伝子を追加・変更する場合には 再申請が必要)

・探索的なPGx試験の実施は、困難である。

### 匿名化方法

・提供者に不利益が及ぶ可能性を下げるために連結不可能匿名化が望まれる傾向にある。

・連結不可能匿名化は、有用な臨床情報の喪失である。

46

## 日本でPGx試験を実施する上での問題点 (倫理面)

### 試料等の破棄

・保存期間を明記する必要がある。明記された保存期間を過ぎれば、破棄することを要求される傾向にある。

・バンク化が困難である。  
・探索的なPGx試験の実施が困難である。  
・新たな文献情報、解析技術を活かした解析が困難である。

47

## PGx試験に対するFDAの対応

### Guidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissions

This guidance is intended to **facilitate scientific progress in the field of pharmacogenomics** and to facilitate the use of pharmacogenomic data in informing regulatory decisions.

「このガイダンスはPharmacogenomic(PG)の分野の科学的な発展を促進し、規制当局の許認可決定にPGデータの使用を促すことを意図している。」

### Pharmacogenomic Co-development

- FDA taking a proactive role in development of pharmacogenomic directed therapies
- This workshop marks the beginning of an effort to lay a clear path for codevelopment
- The field is moving quickly and so should WE!

48

## PGx試験に対するEUの対応

### European Commission

#### 25 Recommendations on the ethical, legal and social implications of genetic testing

- a. 規制当局はpharmacogenetics分野の発展を促進するために、より積極的な役割を果たさなければならない。
  - > 臨床的には望まれているが、経済的に実行不可能な pharmacogenetics testの開発を可能にするインセンティブの設定
  - > pharmacogenetics分野における企業、患者、大学間の共同作業の可能性の拡大
- b. 研究、治療法の開発、臨床応用を考慮にいれた、EUレベルでの調和の取れたpharmacogeneticsのための適切な法的な枠組み、規制上の枠組み、医療制度上の枠組みを整備しなければならない。

49

## 規制当局の動向(日)

2004年6月8日

厚生労働省 医薬食品局 審査管理課

「『医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクスの利用指針の作成に係る行政機関への情報の提出について(案)』に関する御意見・情報の募集について」



製薬企業にPGを利用した臨床試験関連情報の提出

<1>現在までにゲノム検査等を利用して実施、または実施中の臨床試験のリスト

<2>すでに実施され、終了した臨床試験において、ゲノム検査等による試験成績の解析を行ったもののリスト

<3>ゲノム検査等を用いた手法により得られた結果を、効能・効果、用法・用量、使用上の注意に反映して承認申請を行おうとするもの



臨床試験でのPGxの指針作成へ

50

## 臨床試験におけるPGx試験の規制上のガイダンスの制定

- ◇ PGx分野の発展を促進することを目的としていること
- ◇ 日米欧で調和の取れていること

- ・ 探索的なデータが規制面に与える影響の明記
- ・ PGxデータの提出に関する記載
- ・ 測定系のバリデーションに関する記載
- ・ 遺伝子解析結果の統計解析手法に関する記載
- ・ DNAバンキング

### 当局との事前相談の充実

- ・ PGx試験の多様性(ガイダンスではカバーしきれない範囲)
- ・ 事例毎の規制当局の考えの明確化

51

## 産官学によるPGxに関する議論

PGx試験に関して、産官学がオープンに議論できる機会

2003 WORKSHOP ON PHARMACOGENOMICS/PHARMACOGENETICS IN DRUG DEVELOPMENT AND REGULATORY DECISION MAKING  
(Sponsored by FDA, DIA, PWG, PhRMA, BIO)

Session III: GDS Case Discussions:

Track 1: Non-clinical Genomic Data Case Studies

Track 2: Clinical Pharmacology Data Case Studies

Track 3: Clinical Data Case Studies

産官学による Case Studies(事前に資料配布)についての議論  
(90min × 2 part × 3会場)

52

## PGx試験実施に対するインセンティブ

特定の少数集団が、薬剤を安全に使用できるためのPGx試験



何らかのインセンティブが必要か?

『医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクスの利用指針の作成に係る行政機関への情報の提出について(案)』

承認時にゲノム検査等による情報を効能効果、用法用量、使用上の注意に反映させる場合は、再審査において当該効能効果等の確認のために行う臨床試験等を助産し、通常6年間の再審査期間を10年を超えない範囲で一定期間延長する方針を検討すること。

(参考)FDA改革法(1997年制定)

「製薬企業がFDAの要請に基づき特定の薬剤についての小児における臨床試験結果を提出した場合、その薬剤の独占的販売権の6か月間の延長が認められる」

53

## 生命倫理

医薬品開発・先端医療における  
規制、倫理に関して

2003年10月20日

ユネスコ

## 遺伝データで宣言

取組用法の  
透明性を高め  
倫理原則を盛り  
込む

ユネスコは、1997年に「ヒトゲノム宣言」を採択し、ヒトゲノム研究の進展に伴って生じる倫理的課題の解決を図ることを目的として、2003年10月に「ヒトゲノムと遺伝子に関する新宣言」を採択した。この新宣言は、ヒトゲノム研究の進展に伴って生じる倫理的課題の解決を図ることを目的として、2003年10月に採択された。この新宣言は、ヒトゲノム研究の進展に伴って生じる倫理的課題の解決を図ることを目的として、2003年10月に採択された。

### ヒトゲノム・遺伝子に関わる倫理

- 1) ヒトゲノム及び人権に関する世界宣言  
1997年11月11日、ユネスコ  
- ヒトゲノムは人類の遺産、ヒトゲノム研究と人権保護、ヒトゲノム研究における国の役割
- 2) ヒト遺伝情報に関する新宣言  
2003年10月、ユネスコ
- 3) 遺伝医学と遺伝サービスにおける倫理的諸問題にして提案された国際ガイドライン  
1998年、WHO  
- 個人の自己決定権の尊重、個人の福祉・幸福を優先させて被害を防止、個人的・社会的正義を実現
- 4) 対象としてヒトを含む医学研究に関する倫理原則  
2000年11月改訂、WMA(世界医師会)ヘルシンキ宣言  
- 宣言が及び範囲を、従来の医師から医学研究者へと拡大  
- ヒト由来の材料及びデータに関する研究を含む

### 倫理指針

- ・ 個人情報の保護に関する法律(5/2003)
- ・ 手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方について(厚生科学審議会答申、12/1998)
- ・ ヒトゲノム研究に関する基本原則について(6/2000)
- ・ ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(4/2001)
- ・ 8学会合同ガイドライン・遺伝学的検査に関するガイドライン(8/2003)
- ・ ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針(4/2001)
- ・ 疫学研究に関する倫理指針(6/2002)
- ・ 臨床研究に関する倫理指針(7/2003)

### ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理審査委員会登録数

・ 大学	76
・ 国公立機関	37
・ 特殊法人・独立行政法人	7
・ 公益法人	14
・ その他病院	4
・ 製薬企業等	36
合計	174

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針ホームページ (<http://www2.ncc.go.jp/elsi/>) より、2004年6月現在

### 個人遺伝情報保護 に関して

### 背景

- ・ 平成15年5月 個人情報保護法が成立  
(審議の過程で医療情報等について、より厳格な保護のための法制化を求める参議院の付帯決議があり)
- ・ 平成17年4月 同法の全面施行
- ・ 平成15年10月 ユネスコがヒト遺伝情報に関する新宣言
- ・ 平成15年11月 FDAによるPG×データ提出に関するドラフトガイダンス(案)
- ・ 平成16年6月 厚労省もPG×の通知を出す

## ユネスコによるヒト遺伝情報に関する新宣言

(目的及び適用範囲)

- ・ヒト遺伝情報、ヒトプロテオーム情報及びそれらが由来する生物学的試料(以下、生物学的試料という)の収集、処理、使用及び保管において、人間の尊厳の尊重及び人権と基本的自由の保護の確保
  - ・診断及び医療。
  - ・疫学、医学研究及びその他の科学研究
- (目的の変更及び医学・科学研究目的の変更)
- ・ヒト遺伝情報等は、当初の同意と矛盾する目的のためには、使用されるべきでない
  - ・同意が得られていない時、連結不可能匿名化されている場合には国内規範に従って使用される。

## 3省庁による ヒトゲノム・遺伝子解析研究の倫理指針

- ・研究の範囲
  1. 生殖細胞系列変異又はSNP
  2. 診療において得られた試料又は遺伝情報を二次的に利用する研究
- ・対象外(グレイゾーン・本指針の趣旨を踏まえた適切な対応が望まれる)
  1. 遺伝子発現解析
  2. タンパク質の構造又は機能解析
  3. がん等の病変部位のみに出る後天的な変異
  4. 薬事法に基づく臨床試験(市販後臨床試験を含む)
  5. 患者に対する診療

## 各省庁、今後の動き

(6月～)

- 経済産業省： 「個人遺伝情報保護小委員会」
- 厚生労働省： 「医学研究における個人情報の取り扱いに関する委員会」
- 文部科学省： 「研究の場でのヒト遺伝子情報保護を検討する小委員会」



(8月～) 「3省合同委員会」も同時に



(2005年4月1日) 個人情報に整合性化して、ヒトゲノム倫理指針、臨床研究に関する倫理指針、遺伝子治療の倫理指針等の見直した指針が施行

## ゲノム指針の見直し(案)における主な追加項目

- ・保護すべき個人情報
- ・安全管理措置に関する細則
- ・インフォームド・コンセントの履行補助者に関する細則
- ・(指針の対象とする研究は従来と同じ)  
ただし、対象外の研究で偶然に遺伝情報が得られたときの対応



11月はじめに告示され、パブリックコメント募集へ

## 医薬品関連産業の環境

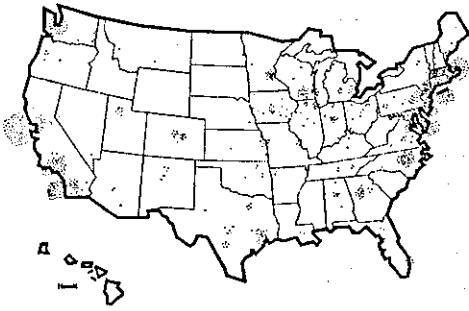
2005年春メド 医薬品国内2位に  
山之内・藤沢経営統合へ

日本経済新聞  
11月18日  
火曜日





# 米国のバイオベンチャー企業

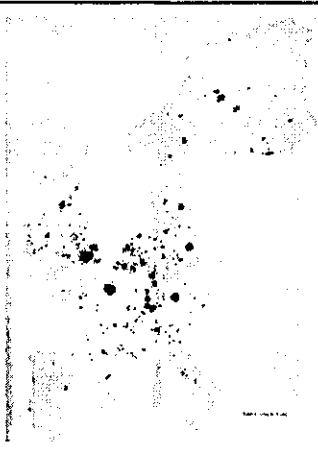


1,351 社  
バイオベンチャー企業

過去5年間で  
3倍増加

1999/1998  
Revenues: +45%  
Employees: +17%

出所: 日経BP 宮田さん



朝日新聞 2004. 5. 29

## 「医療中心」地方でも続々 大学発ベンチャー急増

昨年度末70件雇用も期待

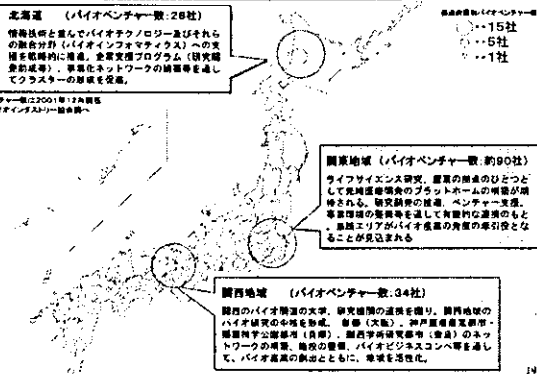
本紙が調査したところ、大学発ベンチャー企業は、2003年度末に70件に達し、前年度末に比べて1.5倍に増加した。そのうち、医療分野は35件、情報通信分野は15件、材料分野は10件、環境分野は10件、エネルギー分野は5件、その他は15件と見られる。また、昨年度末に70件のベンチャー企業が、合計で約700人を雇用していることが明らかになった。

大学発ベンチャー企業は、2003年度末に70件に達し、前年度末に比べて1.5倍に増加した。そのうち、医療分野は35件、情報通信分野は15件、材料分野は10件、環境分野は10件、エネルギー分野は5件、その他は15件と見られる。また、昨年度末に70件のベンチャー企業が、合計で約700人を雇用していることが明らかになった。

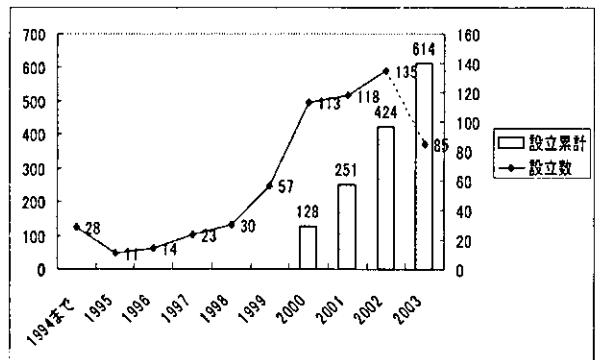
# 日本における バイオベンチャー企業数 387社

- JBA調査 (2003年末)
- 東京に集中 30%
- 人口100万人あたりでは 京都
- コア技術は大学発が 40%

## バイオクラスターの形成状況



## 大学発ベンチャーの設立累計と隔年の設立数



出所: 筑波大学産学リエゾン共同センター 菊本教授

### 設置者別大学発ベンチャー数の推移(延数)

	2000	2001	2002	2003
国立大学	83	133(50, 60.2%)	225(92, 69.2%)	368(143, 63.6%)
公立大学	3	11(8, 266.7%)	16(5, 45.5%)	33(17, 106.3%)
私立大学	46	133(67, 145.7%)	194(81, 71.7%)	240(46, 23.7%)

(注) ( )内の数値は、それぞれ前年度からの増加数と増加率を示す。

出所:筑波大学産学リエゾン共同センター 菊本教授

### ベンチャーの業種分類

【大学発】

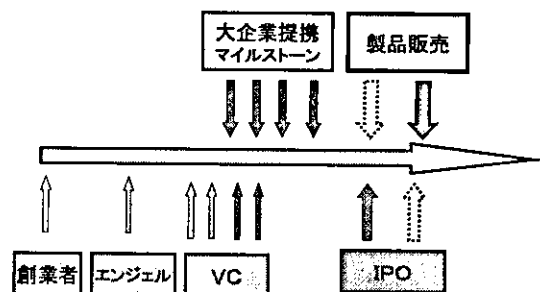
分野名	平成12年度 (構成比)	平成13年度	平成14年度	平成15年度
情報通信	35(27.4%)	80(31.9%)	125(29.5%)	164(26.7%)
ライフサイエンス	27(21.1%)	35(13.9%)	67(15.8%)	129(21.0%)
電子・機械	22(17.2%)	25(9.9%)	47(11.1%)	64(10.4%)
ナノテクノロジー・材料	6(4.7%)	24(9.6%)	30(7.1%)	57(9.3%)
環境	11(8.6%)	20(8.0%)	27(6.3%)	28(4.6%)
化学工業	9(7.0%)	11(4.4%)	17(4.0%)	20(3.3%)
エネルギー	3(2.3%)	6(2.4%)	11(2.6%)	13(2.1%)
その他	15(11.7%)	50(19.9%)	100(23.6%)	139(22.6%)
計	128(100.0%)	251(100.0%)	424(100.0%)	614(100.0%)

出所:筑波大学産学リエゾン共同センター 菊本教授

### 日本におけるベンチャー企業設立事情

- 技術シーズ ある
- 最高経営責任者(CEO) 少
- 財務担当責任者(CFO) 少
- 技術担当責任者(CSO) いる
- 研究・開発要員 少
- 研究開発計画作成 一応
- 資金計画作成支援 弱
- 知的所有権確保支援 弱

### ベンチャー企業から見た資金供給源



### 大学発ベンチャーの経済効果

1.平成15年度調査による大学発ベンチャーの概要

平成15年年8月末時点の活動ベンチャー数	607 (社)
直近の会計年度の売上高(平均)	101 (百万円)
平成15年10月現在の社員数(平均)	9.0 (人)

(平成15年11月調査/売上高と社員数に関する回答件数211社)

出所:筑波大学産学リエゾン共同センター 菊本教授

### 大学発ベンチャーの経済効果

●大学発ベンチャーを607社創出することにより、5年程度の近い将来において、約8,800億円の需要創出効果と約7万人の雇用創出効果があるものと想定される(直接効果としては約2,900億円の需要創出効果と約1.1万人の雇用創出効果)

(計算の根拠について)

(1)大学発ベンチャー607社創出により想定される直接効果

(仮定:5年程度の期間で1割程度の企業が株式公開)

①需要創出効果:2,930億円(=39億円×61社+1.01億円×546社)

②雇用創出効果:1.1万人(=96人×61社+9.0人×546社)

(2)関連産業への波及効果

雇用創出効果:6.0万人

5,822億円×10.3人3=約6.0万人

(3)効果総計

①需要創出効果:8,752億円

②雇用創出効果:約7.1万人

1東証マザーズで公開した企業の売上高平均(H12FY):39億円/社

2同従業員数96人/社

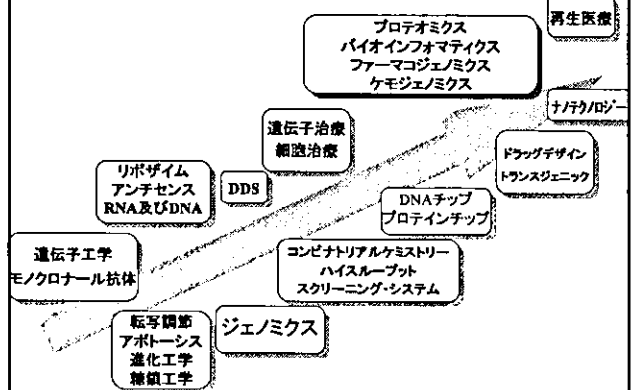
3需要1億円当たり雇用者数(産業連関表47分類の雇用係数を単純平均):10.3人

出所:筑波大学産学リエゾン共同センター 菊本教授

## 創薬のパラダイムシフト

- 従来のMedicinal Chemistry中心の創薬研究からゲノム情報に基づく創薬手法へ変化
- 創薬ターゲットの特定(標的遺伝子、標的蛋白質の探索・同定、受容体・リガンドの一義的關係)・・・ゲノムからの情報が必須
- 薬理効果と副作用の比の拡大(SNPs解析による作用点の同定と有効性の確認)

## 技術の流れ



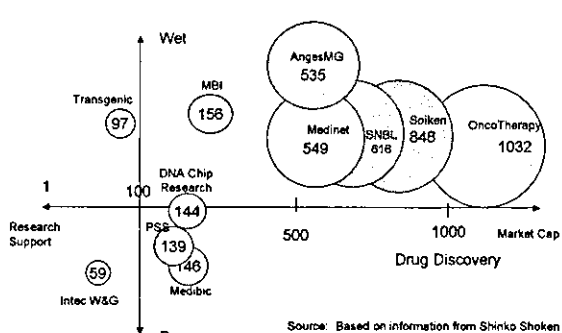
## 医薬企業のゲノム創薬への取り組み

- 限界(製薬企業1社で実施できることには限界がある)
- 効率性(費用対効果)
- 長期の開発期間への対応
- 技術導入戦略の必要性
- バイオベンチャー企業の活用

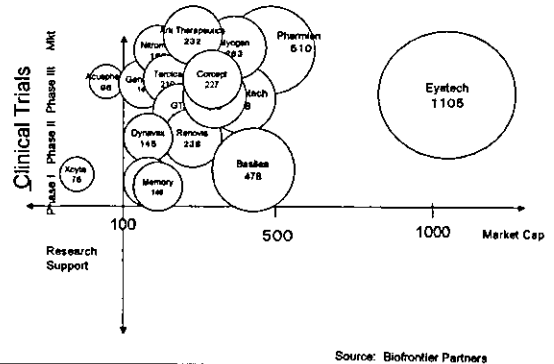
## バイオベンチャー企業ブーム

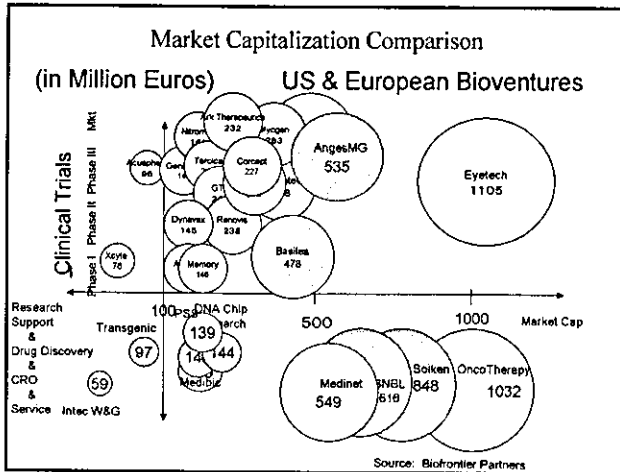
- プレジジョン・システム・サイエンス(ナスダック・ジャパン)
- インテック・ウェブ・アンド・ゲノム(マザーズ)
- アンジェスMG(マザーズ)
- トランスジェニック(マザーズ)
- メディック(マザーズ)
- メディネット(マザーズ)
- オンコセラピー(マザーズ)
- 総合医科学研究所(マザーズ)
- 新日本科学(マザーズ)

Market Capitalization on April 13, 2004  
(in Million Euros) Japanese Bioventures



Market Capitalization on April 15, 2004  
(in Million Euros) US & European Bioventures



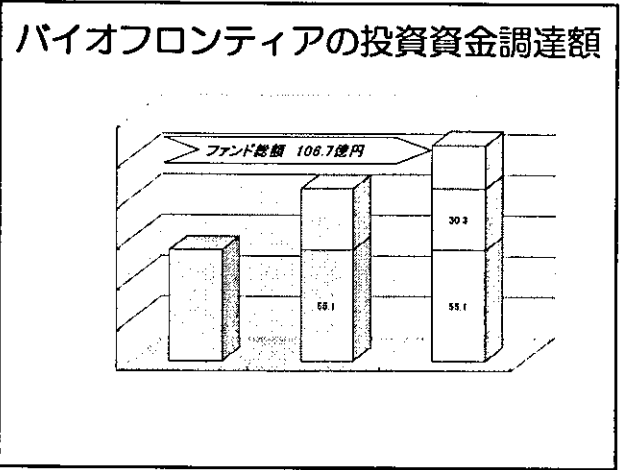


## バイオフィロンティアパートナーズ 会社概要

## バイオフィロンティア 拠点

## バイオフィロンティア・スタッフ

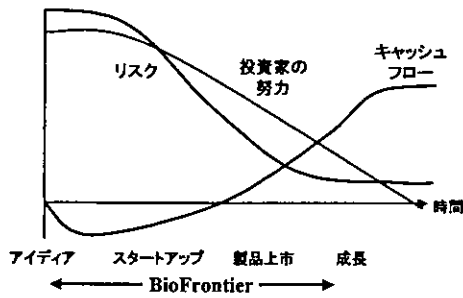
- ・大滝 義博 (農学博士)
- ・シュレーター 比奈子 (生化学修士、MBA)
- ・藤波 光雄 (税理士)
- ・具嶋 弘 (農学博士)
- ・江副 尚憲 (理学博士)
- ・小林 一男 (法務)
- ・山田 真巳 (MBA)
- ・臼居 美佐子 (経理)
- ・横山 久美子 (業務推進、OA)



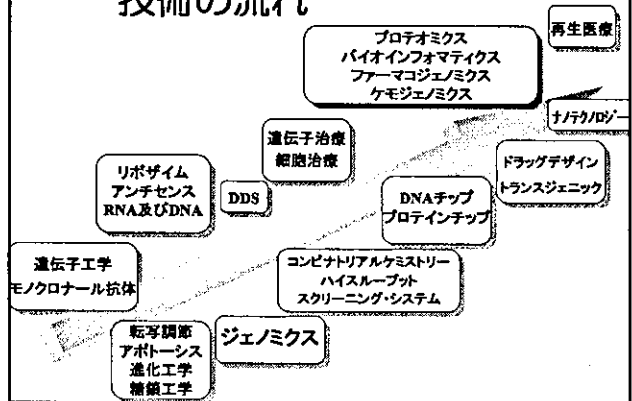
## バイオフィロンティアの業務

- ・会社設立支援
- ・ビジネスプランの作成支援
- ・資本政策の作成
- ・経理、会計のアドバイス
- ・人材選定、紹介
- ・他のベンチャーキャピタルへの紹介
- ・国内・海外提携先の選択、紹介
- ・株式公開までの準備支援 (証券会社への紹介を含む)

## バイオフィロンティアの支援



## 技術の流れ



## 投資先ベンチャー企業

- |                   |     |
|-------------------|-----|
| ・ 創業系             | 14社 |
| ・ 機能性食品           | 2社  |
| ・ テクノロジー/プラットフォーム | 2社  |
| ・ 植物ゲノム           | 1社  |
| ・ その他             | 3社  |
| ・ 海外ベンチャー企業       | 6社  |

## バイオフィロンティア投資先 — 1

- アンジェス (遺伝子治療用医薬品の研究・開発)
- セレスター・レキシコ・サイエンス (バイオインフォマティクス及び関連技術の研究・開発)
- 植物ゲノムセンター (植物遺伝子とその機能解明)
- ネイチャーテクノロジー (アロマテラピー)
- ジュオンメディカル (植物精油成分を利用した環境浄化機器の開発)
- ジーンケア研究所 (老化関連遺伝子を標的とした医薬品の研究・開発)
- ファーマフーズ研究所 (抗体を利用した機能性食品の開発・製造・販売)
- ニッポンジーンテック (遺伝子解析技術の研究・開発)
- プロテイン・エクスプレス (蛋白質発現及びプロテオーム解析に関する研究・開発)

## バイオフィロンティア投資先 — 2

- セルメデシン (免疫療法に基づく細胞治療用医薬品の開発)
- オーファンリンク (希少疾病用医薬品の研究・開発・輸出入・販売)
- ニムラ・ジェネティック・ソリューションズ (マレーシアにおける微生物代謝産物の探索・研究・開発)
- レドックス・バイオサイエンス (チオレドキシンを利用した医薬・診断薬・機能性食品等の研究・開発)
- 日本厚生科学研究所 (温熱療法機器の開発・製造・販売)
- ハイベップ研究所 (ペプチド合成技術を用いた医薬品の研究・開発・製造・販売)
- ジエイメック (医療用機器の開発・輸入販売)
- フューエンス (蛋白チップ他)
- ハプロファーマ (アンチエイジング治療薬開発)

## バイオフィロンティア投資先 — 3

- Cardio Net (衛星通信を利用した心臓病患者のモニタリングサービス)
- Humetrix Com (インターネットによる医療情報アクセスシステム)
- Salmedix
- Myriad Proteomics
- Biotrove

## ベンチャー企業設立にあたって！

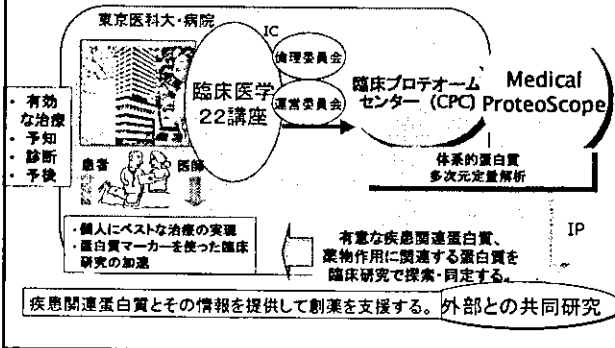
- 自分のオリジナリティ（知的所有権を含む）は何か？
- 自ら有する技術（ライセンス・インした技術を含む）の世界でのポジションは？
- 何を製品（研究・開発提携品・技術を含む）とするのか？
- どこで研究・開発するのか？
- 誰が経営するのか？
- 誰が研究・開発するのか？
- 誰が資金調達するのか？
- 誰が売りに行くのか（大企業との提携を含む）
- 自分のネットワークはどれだけあるのか（会社設立支援から公開、大企業との提携まで）？

## 起業するには・・・



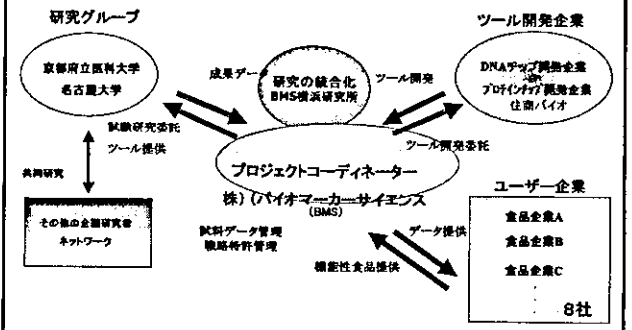
## 東京医科大臨床プロテオームセンター&メディカルプロテオスコープ(株)

Only focusing on human disease proteomics which would significantly contribute to improvement of drug discovery and human healthcare



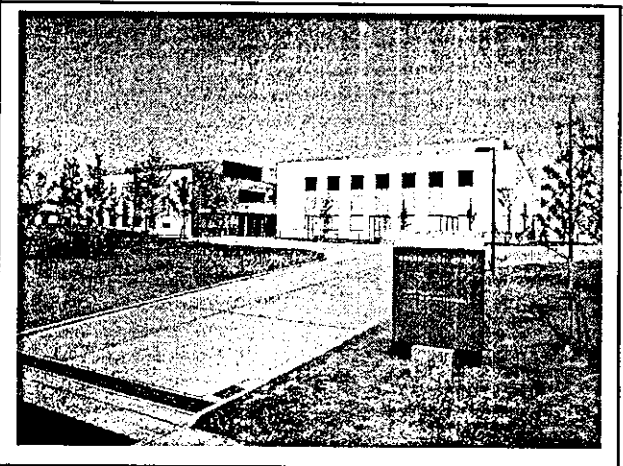
## バイオマーカーサイエンスの研究開発活動の全体像

産学連携コンソーシアム

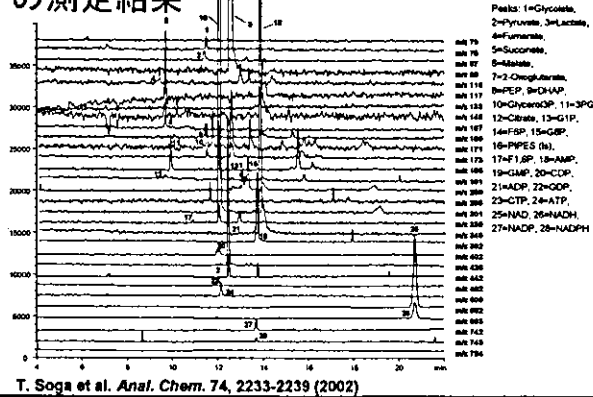


## ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ(株)

慶応義塾大学先端生命科学研究所



胞子形成移行期 $T_0$ の枯草菌 JH642 株  
の測定結果



この2年間の私的な実感

- バイオベンチャーの起業はそう甘くはない
- わが国の製薬産業を中心とした企業がシーズ・技術に関心を示してくれるか
- さもなくば、海外企業と交渉できるか
- 人財、特に経営能力があるトップがいるか
- しかし、医療の現場で苦しんでいる患者さんにより良い医療・医薬品を提供していくために、また産業活性化、雇用のためにもベンチャー企業の興隆が期待されるいる。
- 生命倫理を遵守してやらなければならない。

がんのトランスレーショナルリサーチの実践と展望

国内外の  
トランスレーショナルリサーチの  
状況と産業界からの期待

日本製薬工業協会研究開発委員会 技術顧問  
(株バイオフロンティアパートナーズ)

具嶋 弘

日米欧の抗がん市場 (2003年度)

日本	:	3,815	億円
米国	:	10,219	億円
欧州	:	6,374	億円

(2004年 世界の抗癌剤市場 より)

世界の製品別販売額 (2003年度)

2004年 世界の抗癌剤市場 より

1	Rituxan	分子標的	Roche	2,359	億円
2	リュープリン	ホルモン	武田	1,811	億円
3	Taxotere	アルカロイド	Aventis	1,716	億円
4	Glivec	分子標的	Novartis	1,354	億円
5	Genzar	代謝拮抗	Eli Lilly	1,224	億円
6	Taxol	アルカロイド	BMS	1,121	億円
11	Herceptin	分子標的	Roche	1,000	億円
16	Iressa	分子標的	AZ	274	億円

日本の製品別販売額 (2003年度)

2004年 世界の抗癌剤市場 より

1	リュープリン	武田	568	億円
2	UFT	大鶴	370	億円
3	タキソール	BMS	230	億円
4	ゾラデックス	AZ	205	億円
5	カソデックス	AZ	199	億円
6	フルツロン	中外	165	億円
7	グリバック	ノバルティス	150	億円
8	アイソボリン	武田	139	億円
9	TS-1	大鶴	124	億円
10	イレッサ	AZ	120	億円

## 日本オリジナルの抗がん剤

- |                   |                      |
|-------------------|----------------------|
| (アルキル化剤)          | (ホルモン製剤)             |
| ・ ニドラン (三共)       | ・ リュープリン (武田)        |
| (代謝拮抗剤)           | (免疫賦活剤)              |
| ・ ミフロール (旧三井製薬)   | ・ ビシパニール (中外)        |
| ・ サンラビン (旭化成ファーマ) | ・ クレスチン (三共)         |
| ・ UFT (大鵬)        | ・ レンチナン (山之内)        |
| ・ TS-1 (大鵬)       | ・ ソニフィラン (科研製薬)      |
| ・ ゼローダ (中外)       | ・ ベスタチン (日本化薬)       |
| (抗生物質)            | (トポイソメラーゼ阻害)         |
| ・ マイトマイシン (協和発酵)  | ・ イリノテカン (ヤクルト・第一製薬) |
| ・ プレオマイシン (日本化薬)  | (その他)                |
| ・ スマンクス (山之内)     | ・ アスバラギナーゼ (協和発酵)    |
| ・ ビノルビン (日本化薬)    |                      |
| ・ テラルピシン (明治製薬)   |                      |
| ・ カルセド (住友製薬)     |                      |

## 日本で治験中の抗癌剤

	国内企業	外資系企業
申請中	8 (3)	4
Phase III	5 (1)	3
Phase II	13 (4)	12
Phase I	19 (3)	14
前臨床	62 (7)	11

## 日本で開発中の抗がん剤

- ・ 既存品の適応拡大や剤型追加を併せると約80テーマ
- ・ 分子標的薬の開発が活発化
  - ・ チロシンキナーゼ阻害剤
  - ・ 低分子、モノクローナル抗体

## トランスレーショナルリサーチの定義

1. 文部科学省
  - ・ 分子標的治療薬や再生医療などの先端的医療の開発において、臨床試験を目的とした探索的な基礎研究の成果を臨床試験へ応用するための研究
2. TR懇話会
  - ・ 臨床研究（臨床試験を含む）を正当とするに足る必要な非臨床研究を終了し、その結果から人に適用する妥当性が倫理的かつ科学的視点から公式に認められた時に人を対象として行われる小分子化合物、高分子化合物、遺伝子、細胞、組織などを用いた臨床研究
3. 臨床薬理学会
  - ・ 遺伝子治療、再生医療、細胞医療、ゲノム創薬等（低分子化合物を除く）の先端医療研究を早期に構築し、探索的臨床応用研究を実施する基礎研究者と医師の共同作業
  - ・ 得られた知見が基礎研究に還元されたり、その先にある実用化、産業化に活用される。
4. 藤原康弘先生（国立がんセンター）
  - ・ 基礎研究で得られた成果を、複数のランダム化比較試験やメタ・アナリシス等を経て、日常診療レベルにまで普及していくプロセス

## 第3回トランスレーショナルリサーチ懇話会 (2004.7.23)

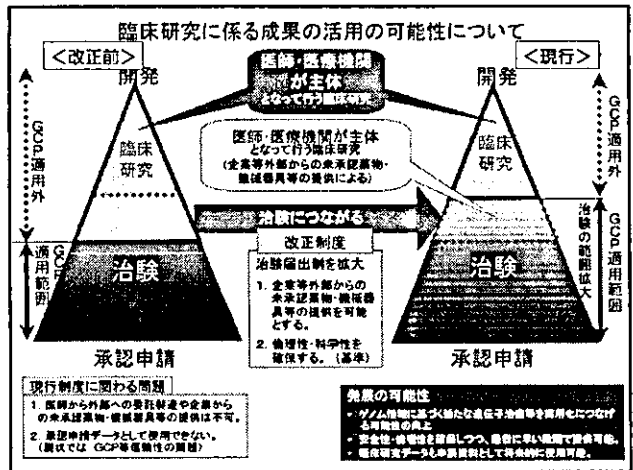
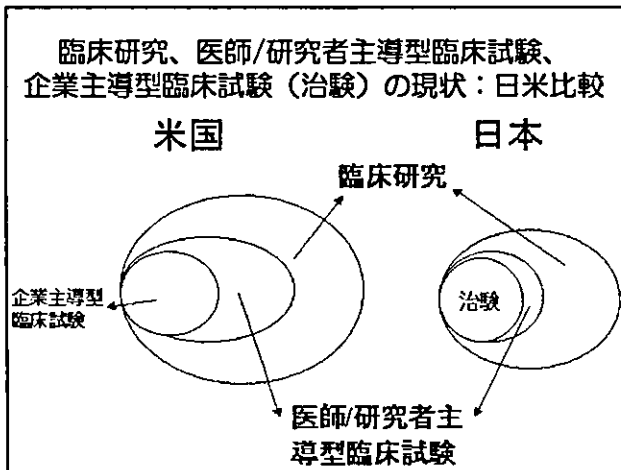
- ・ 東京大学医科学研究所 先端医療研究センター
  - 腎がん/GM-CSF
- ・ 名古屋大学医学部附属病院 遺伝子医療センター
  - DNA/リボソーム、がんワクチン
- ・ 京都大学医学部附属病院 探索医療センター
  - 6テーマ、がん領域はなし
- ・ (財)先端医療振興財団 先端医療センター・臨床情報センター
- ・ 大阪大学医学部附属病院 未来医療研究センター
  - がんペプチドワクチン
- ・ 九州大学 先端医工学診療部・臨床研究センター
  - マルチペプチド→樹状細胞

## 第3回トランスレーショナルリサーチ懇話会

### わが国におけるTR推進上の課題

1. 中核的支援センターの設立
2. 研究倫理教育と臨床研究者の養成
3. 第三者安全検査機能の構築
4. 合同審査委員会の創設
5. 企業化の際における国庫補助対応
6. 開発者とTRへの参加基準
7. TRと企業PI/IIと同等性の承認
8. 被験者保護法の制定





### 平成16年度文部科学省委託事業 がんトランスレーショナル事業 —革新的ながん治療法の開発に向けた研究の推進—

- ・ がんに関する免疫療法又は分子標的に係わる新規の治療法・診断法
- ・ P-I~III臨床試験が開始できること
  - 倫理性・安全性が十分に確保されて、診療体制が整っていること
- ・ 企業等がP-II, III相臨床試験を引き継いで行うなど、実現性が見込まれること

### がんトランスレーショナル・リサーチ事業の採択課題

- ・ ErbB受容体を標的とする消化器癌の抗体治療
- ・ NKT細胞免疫系を標的とした頭頸部癌の免疫細胞治療
- ・ ゲノム包括的探索等によりワクチン同定した新規癌抗原エピトープ・ペプチドを用いたワクチン療法の臨床研究
- ・ 同種造血幹細胞移植とNotchシグナルの制御を用いた造血器腫瘍及び固形腫瘍に対する先駆的な免疫療法
- ・ 分子標的薬剤の反応性診断と治療応用
- ・ ウイルスの療法臨床研究
- ・ 抗体付きマグネットリボソームを使用する癌の温熱免疫療法
- ・ 新規抗原蛋白デリバリーシステムによる多価癌ワクチン
- ・ 結核菌抗原類縁体を利用した癌免疫療法の確立
- ・ HB-EGFを標的とした卵巣癌標的治療法の開発

### わが国のTR/臨床研究 (ペプチドワクチン) (第63回日本癌学会要旨 より)

S02-5	進行・再発大腸がんに対する癌ペプチドワクチン療法	札幌大
S04-6	造血器腫瘍に対する細胞免疫療法の開発	愛媛大・医
S19-6	肝臓癌の発症、再発予防に対するペプチドワクチン	久留米大医
W-299	HCV肝癌再発予防用ペプチドワクチンの開発	久留米大医
W-477 K	胃癌、大腸癌に対するペプチドワクチン臨床試験	久留米大医
P-753	大腸癌患者における新規腫瘍抗原PNF4.3エピトープペプチドに対するCTL反応に関する検討	東大医科研
S30-3	WT1ペプチドを用いた癌の免疫療法	阪大大学院、医学研究科
P-785	Survivin2Bペプチドワクチン療法第I相臨床試験	札幌医、JST
P-794	転移性メラノーマに対する抗原ペプチドを用いた樹状細胞療法	群馬がんセンター
P-795	悪性腫瘍に対するWT1ペプチドワクチン療法第I相試験	阪大医
P-796	口腔扁平上皮癌に対するSurvivin癌ワクチンの臨床試験	札幌医、JST
P-797	悪性神経膠腫に対するCTL precursor-oriented peptide vaccine therapy 第I/II相臨床試験	新潟大医研、久留米大

### わが国のTR/臨床研究

S-10-4	悪性脳腫瘍に対する新しい治療戦略 (遺伝子治療)	名古屋大・研
S-16-2	企業研究からの提言 (E7107)	エーザイ
SP2-4	安全で効果の良い医師主導型臨床研究を実現するためのシステム構築 (免疫遺伝子治療)	東大・医科研
S21-6	乳癌に対する創性遺伝子治療の臨床研究 (MDR1導入)	癌研他
S29-5	肺がんの分子標的を標的としたTR	岡山大医、オンコリスバイオファーマ
S30-3	GM-CSF遺伝子導入自家腫瘍細胞接種患者において誘導された樹状細胞に対する抗腫瘍免疫の検討	九大生体防衛医学研 他
P-0709	再発悪性神経膠腫に対する樹状細胞を用いた腫瘍特異的免疫療法の第I/II相臨床試験	新潟大医研
P-0710	肝転移を有する胃癌に対する樹状細胞を用いた放射線免疫科学療法第I相試験	東北大医研、病外
P-0769	活性化NKT細胞による肺癌免疫療法-第I相試験	千葉大研、理研
P-0821	免疫細胞BAK療法の新薬効果：血漿IAP阻害薬	宮城がんセンター
P-0960	ウイルス性肝臓癌合併肝臓に対する生体移植	群大・院医
S37-5	四重免疫細胞療法による癌治療	国立がんセンター
S37-7	内分泌療法抵抗性進行前立腺癌に対する遺伝子治療	岡山大・院医
W-476	悪性神経膠腫術後再発に対する自家腫瘍ワクチン療法	筑波大、セルメディシン

## 日本製薬工業協会JPMA

- ・ プロモーションコード委員会
- ・ 流通適正化委員会
- ・ 医薬品評価委員会
- ・ GMP委員会
- ・ 知的財産委員会
- ・ 研究開発委員会
- ・ 貿易委員会
- ・ 国際委員会
- ・ 環境安全委員会
- ・ くすり相談対応委員会
- ・ 広報委員会

創薬研究検討部会  
臨床開発検討部会  
制度国際化検討部会

研究開発の基盤整備  
国際競争力のある優れた医薬品を開発  
するための基盤整備や治験などの臨床  
研究体制の整備と円滑化、さらにポスト  
ゲノム研究に向けての体制づくりの支援

## TR/臨床研究のインフラ整備

1. 倫理面での対応
  - 臨床研究に関する倫理指針の見直し
  - 被験者保護、有害事象に対する保障等への対応
2. セントラルIRBの設置
  - IRBの質にバラツキ
3. データマネジメント (DM) センターの設置
  - プロトコル作成、DM、統計解析のサポート体制
4. マテリアルの品質保証
  - GMP準拠のマテリアルの供給に公的な資金投入
5. 産学官連携の強化

## NCI と FDA、共同プログラムで 抗癌剤の開発を合理化 (2004年6月 米臨床腫瘍学会)

- ・ 国民に新薬開発の成果をより迅速に提供
  - 臨床的に有用なバイオパーカーの開発
  - 臨床的に有意なエンドポイントの開発
  - 予防的な見地からの食品と栄養の知識の普及
- ・ 産官学のいずれに属していようと、研究と規制の隔たりを縮める
- ・ この提携により、できるだけ早く患者さんにとって実際の利益として実現させる

## わが国の主ながん関連バイオベンチャー

- ・ オンコセラピー・サイエンス
  - 癌関連遺伝子及び遺伝子産物を標的とした癌治療薬、癌治療法の研究開発を目的
- ・ メディネット
  - 活性化自己リンパ球療法や樹状細胞療法を初めとする免疫細胞治療
- ・ グリーンベプテド
  - ペプチドワクチン開発
- ・ ジーンケア
  - ヘリカーゼ阻害他抗癌剤開発
- ・ セルメディシン
  - 自家がんワクチン開発
- ・ リンフォテック
  - 活性化リンパ球治療
- ・ バイオイミュランス
  - 細胞治療活性化リンパ球治療活性化リンパ球治療
- ・ アネロファーマ・サイエンス
  - 低酸素のがん組織のみに届く仕組みを利用

## TRとは (私見)

「最近進歩の著しいゲノム、  
ポストゲノム研究などの先  
端的研究の成果を、患者さ  
んのために、新薬の上市に  
結びつけるための、主にヒ  
トを使った橋渡し研究」

## TRを促進するために

- ・ 細胞治療/遺伝子治療だけでなく、バイオマーカーの探索/Pharmacogenomics/分子標的薬剤/テーラーメイド医薬品開発にもっと注力を
- ・ 企業が製品化に関心を持つ臨床研究のシーズ
- ・ 日本の製薬関連企業にはチャレンジ精神発揮
- ・ 世界に通用するバイオベンチャーの創生・支援
- ・ 国の支援策、3省庁連携してもっと大胆に
- ・ 国民の啓蒙活動と倫理面は重要
- ・ 規制は規制のためだけでなく適正な運用をして研究開発を促進するためにあるべき
  - そして、一刻も早く、患者さんに  
より良い医療・治療薬を

<参考資料 2>

ヒトゲノム研究の我が国での応用・実用化に関する研究

参考文献

1. Guidance for Industry: Pharmacogenomic data Submissions Draft guidance (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration CDER CBER CDRH November 2003)
2. 「医薬品の臨床薬物動態試験について」(2001年6月1日付け医薬審発第796号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
3. 「薬物相互作用の検討方法について」(2001年6月4日付け医薬審発第813号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
4. ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(2004年12月28日付け16文科振第929号、科発第1228001号、平成16・12・22製局第2号)
5. 「医薬品の臨床試験におけるファーマコゲノミクスの利用指針の作成に係る行政機関への情報の提出について(案)」に関する御意見・情報の募集について(平成16年6月8日厚生労働省医薬食品局審査管理課)
6. Position Paper on Terminology in Pharmacogenetics(London,21 November 2002, EMEA/CPMP/3070/01)
7. Understanding the terminology used in pharmacogenetics(29 July 2004, EMEA/3842/04/Final)
8. Guidance for Industry: Pharmacogenomic data Submissions (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration CDER CBER CDRH, March 2005)
9. Genomics at FDA(<http://www.fda.gov/cder/genomics/default.htm>)
10. FDA News, P05-12, March 22, 2005.
11. Guidance for Industry and FDA Staff: Class II Special Controls Guidance Document: Drug Metabolizing Enzyme Genotyping System(U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration CDRH, ,March 10, 2005)
12. 2004 Survey : Medicines in Development for Women(2004, PhRMA)