

標的分子の探索や創薬開発を行っている。また、各クライアントのニーズにあった前臨床開発による新薬発見や、候補化合物最適化研究サービスと技術の提供も行っている。

- ・クローン病に対する経口の DHCOH 酵素と IL-17 をターゲットとした治療薬が Phase II となっている。また、同剤はリウマチに対して Phase II まで終了している。がん領域では、5 つの臨床試験が進行中である。その内、HDAC 阻害をターゲットとして肝細胞がん、大腸がんに対する治療薬については、ヤクルト本社との共同開発を行っている。
- ・4SC の強みとして、ミュンヘンエリアで 20 以上の医療グループと直接的に連携しており、臨床開発を実施しやすい環境を整えている。患者の組織を採取し、分子標的探索研究に用いている。

#### 6. 4SC におけるコラボレーションの事例

- ・日本企業とのコンタクトは 2003 年頃から積極的に実施している。2011 年にヤクルト本社とがん治療薬「レスミノスタット」について、192M 米ドルの独占的ライセンス契約成立させた。
- ・がんや自己免疫疾患領域に対するドラッグディスカバリー等について、日本の製薬企業との連携については、アリーステージからの共同開発について期待している。
- ・統合的な候補薬発見プラットフォームである i2c (idea to candidate) を提供し、創薬研究の初期段階で外部発注を希望する製薬会社や、自社インフラをサポートするサービスを行っている。

### BUSINESS MODELL

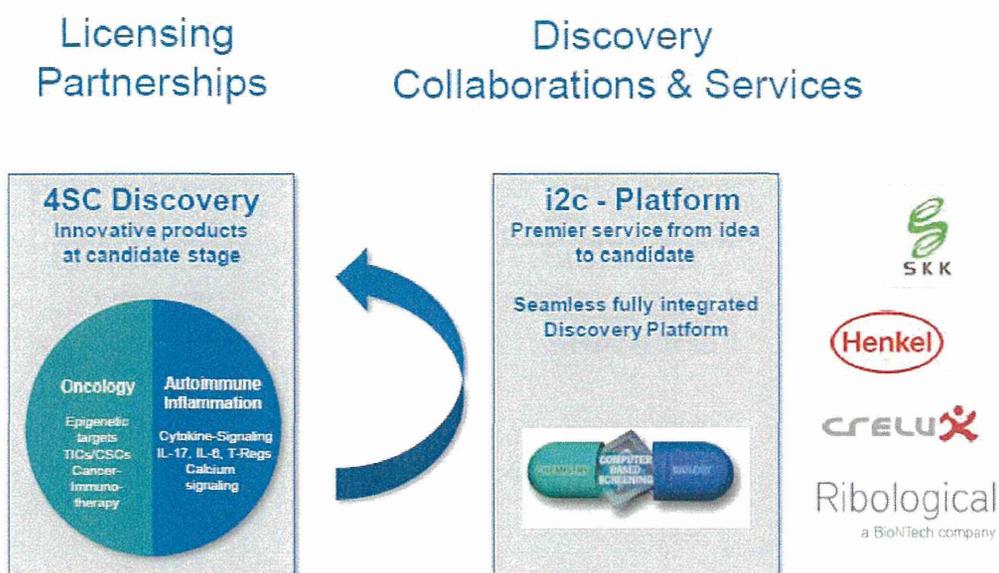


Fig. 2-14-4 4SC の探索・共同開発のビジネスモデル (受領資料より)

所 感:

ミュンヘン地域はドイツだけでなく、欧州を代表するバイオクラスターであるという自信がうかがえた。世界中の注目のバイオクラスターとの連携を視野に入れており、日本やフランス等の業界団体と協力関係にある。

ドイツ企業の多くは、他国よりも日本企業との連携について、非常に友好的であるという説明があった。訪日頻度も多く、特に大阪バイオクラスターとの情報交換・人材交流等を進めており、大阪を基軸に日本各地のバイオクラスター拠点との連携にも関心を持っている。

また、4SC はヤクルト本社との大型のライセンス契約が成功したこともあり、日本企業とのコラボレーションに対する期待感が大きい。他のドイツ企業の多くも、他国よりも日本企業との連携について非常に友好的であるという。

中国やブラジル等の発展途上の国はマーケットとして魅力ある国である上に、有望な人材開発やシーズ開発の視点からも開拓を始めている様子がうかがえた。

(五十嵐 夕子)

受 領 資 料:

1. The Munich Biotech Cluster m<sup>4</sup> – from Idea to Success –
2. 4SC AG Company Presentation October 2012

GlaxoSmithKline PLC (GSK)

Tres Cantos Medicines Development Campus

所在地: Tres Cantos Medicines Development Campus: Tres Cantos, Madrid, Spain  
Tres Cantos Open Lab Foundation: One London Square, Cross Lanes,  
Guildford, GU1 1UN, UK

Homepage: [www.openlabfoundation.org/](http://www.openlabfoundation.org/)

面談日時: 2012年10月26日(金) 10:30~12:00

面談場所: B1 Room19, 1 Victoria Street, London, SW1H 0ET, UK

面談者: Dr Mike Strange

Head of Operations, Tres Cantos Medicines Development Campus

Contact Person: Lisa Devenish

UK Trade & Investment

面談目的:

以下の項目に関する調査、情報収集を行うこと。

- ・ 事業の理念、設立背景、運営とその特徴
- ・ 組織運営に必要な人材と資金の確保
- ・ 研究成果の公表と知的財産権利化

説明内容:

英国に本社を構える GlaxoSmithKline, plc (GSK) は世界 6 位のメガファーマであり、従業員は全世界で 97,389 人にのぼる (Fig. 2-15-1)。医療用医薬品、ワクチン、ヘルスケア製品の 3 部門からなり、2011 年に 27.4B ポンドを売上げた。オープン・イノベーション事業の一つとして、最近、顧みられない熱帯病 Neglected Tropical Diseases (NTD) 治療薬の研究開発に特化した研究施設 Tres Cantos Open Lab をスペイン・マドリードに立ち上げた。

この度「Open innovation in diseases of the developing world」と題してプレゼンテーションを受けて意見交換を行った。

### Employees by region

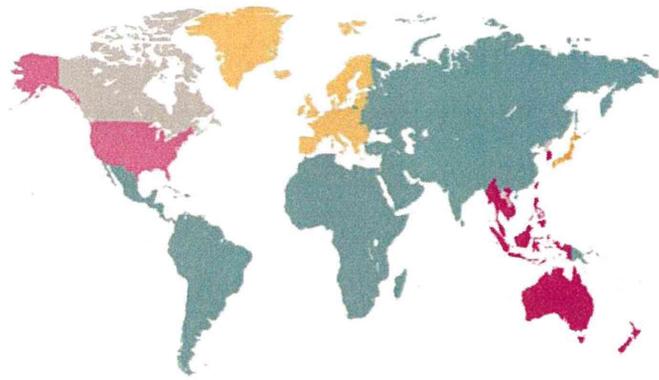
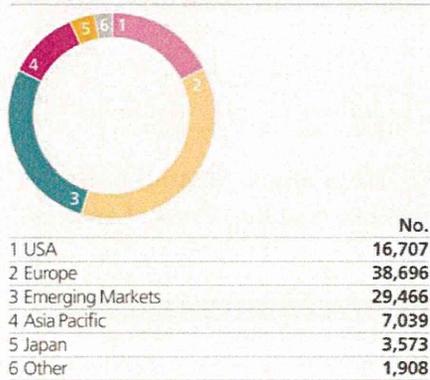


Fig. 2-15-1 GSK 社員の世界分布（受領資料より）

#### 1. トレスカントスのオープンラボの概観

- GSK は、最近十年の間で抜本的でオープンな新規ビジネスモデルを立ち上げて運営してきたが、その一つが熱帯病等に焦点を当てた、トレスカントス・オープンラボである。2010 年に設立されたこのラボは、スペインのマドリッド近郊のトレスカントスにあり、GSK グループのスペイン営業部門支社と隣接する研究開発部門にある。この部門は、分子探索研究所 Molecular Discovery Research（化合物ライブラリー施設を含む）と発展途上国疾患（DDW: Diseases of the Developing World）センターからなり、トレスカントス・オープンラボの活動場所となっている。
- ここでは知的財産や知識の共有を基盤にして、GSK の研究者とアカデミアやバイオテック企業の研究者がパートナーシップの協働により事業を展開している。事業のポートフォリオは、細菌性髄膜炎、シャーガス病、クラミジア、デング熱、エイズ、アフリカ睡眠病、リーシュマニア症、マラリア、新型インフルエンザ、肺炎球菌性疾患、結核等、世界の発展途上国で多く蔓延する疾患に対する医薬品の研究開発課題からなる。
- 現在、16 のプロジェクトが動いており、この中には、マラリア治療に関して GSK の化合物ライブラリーを用いて高活性化化合物の研究を行う 3 つのプロジェクト、多剤耐性結核の治療薬候補を選別し最適化を行う研究、リーシュマニア症の原因となる寄生虫に対する新たなアプローチの研究が実施されている。

#### 2. オープン・イノベーションでの三つの方針 (Fig. 2-15-2)

1) これまでに蓄積された GSK の知識や研究資源の利用が可能。

- 各研究プロジェクトに個別の運営がなされており、参加する外部からの団体は初期投資としてトレスカントス・オープンラボ財団<sup>1)</sup>が 5M ポンドを提供する。これは GSK から間接的に供給される。二次投資は、直接 GSK が 5M ポンドを出資する。
- 研究プロジェクトに対して、これまでにアカデミアから強い興味と積極的な意見交換が得られている。各プロジェクトは、研究成果の樹立に向けて順調に進行している。

2) オープン・ソースと呼ばれる研究サークルにおいて GSK のデータが共有可能 (Fig. 2-15-2)。

- 連携している 14 団体で構成されるサークルでは、GSK の抗マラリア化合物セット Tres Cantos

Anti-Malarial Set (TCAMS)情報が公開されている<sup>2)</sup>。このサークルでは 13,500 種ものヒット化合物の情報を閲覧することができる。

- 他方、TCAMS の化合物 50%から構成される化合物セットの MMV マラリアボックス<sup>3)</sup>については 100 のグループと情報を共有し、最初に 200 種の治療薬候補化合物を共有している。
- このオープン・ソースのコンセプトは、マラリア以外の熱帯病等のための治療薬探索にも適応されている。結核は、全世界で年間約 150 万人が死亡する感染症であるが、GSK が保有する 200 万種の化合物をスクリーニングした結果、約 200 種類の新薬候補シードが選定された。これらの化合物情報も共有される予定である。結核治療薬探索において、製薬企業が自社内の専有化合物を他団体と情報共有するのは初めてであり、これは他社におけるオープンなアプローチでの探索研究が始まるきっかけとなり得る。

### 3) 柔軟な知的財産利用体制

- 発展途上国で蔓延する熱帯病等の研究に対しては、市販後ローヤリティ支払い不要の共同事業契約を行っている。また、全ての共同事業は、各課題個別にレビューされて評価されるが、どの課題の審査においても、原則はオープンな知的財産管理の考え方に基づいている<sup>4)</sup>。

## Open Innovation Approach – significant progress

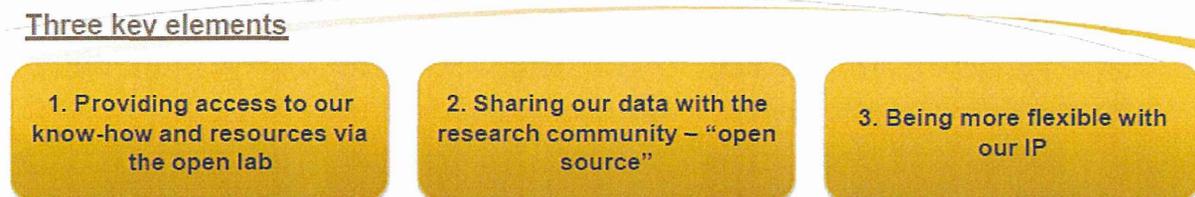


Fig. 2-15-2 オープン・イノベーションでの三つの方針（受領資料より）

### 3. 分子探索研究センター

- オープンラボの研究所施設の一つである分子探索研究センターは、化合物スクリーニングと化合物薬効検証のための施設であり、薬剤探索で前臨床試験までの初期過程を担当している。新規スクリーニング技術の開発とそのロボット自動化運行、化合物の物性解析、最先端のインシリコ化学と情報科学を駆使したリード化合物の最適化、細胞培養でのアッセイ系構築と自動化システム運行が行われており、それらに専門性を持つ 70 人の研究者、技術者、技師が働いている。
- 化合物が示す生物学的な特徴を盛り込んだ包括的な特性情報データベースを基盤にして、高処理スクリーニング系 (HTS)、化合物フラグメントを活用したリード探索、既存データを活用したバーチャルスクリーニングが統合的に運営されている。
- この施設の装置は、製薬企業の中で最も先進的であり、化合物種の多様性を誇る化合物ライブラリー（後述）の充実に重点的な投資を行っている。2009 年には、この施設において 35 種の HTS が実施され、7,000 万種の生化学系及び細胞系のスクリーニング試験が行われた。

## GSK Malaria Set “TCAMS”

Shared with ~14 groups



## MMV Malaria Box (~50% from TCAMS)

Shared with ~100 groups

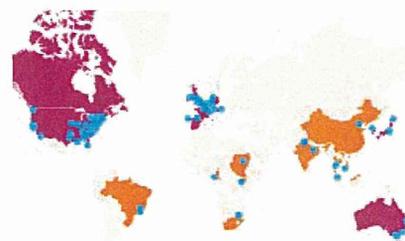


Fig. 2-15-3 「オープン・ソース」のマラリア治療薬候補スクリーニング（受領資料より）

- 現在、トレスカントスの研究グループは、世界の GSK 内で実施されている他の薬剤探索プログラムと共同作業を行っている。これには、スペイン、英国、フランス、シンガポール、中国、米国で実施しているプログラムが含まれる。
- GSK の化合物ライブラリーは、化合物種の多様性を充実させるため、自社内で合成された化合物の蓄積と共に、市販の高品質化合物購入により増やされている。2003 年の 50 万種の時代から、現在は 200 万種以上にまで成長しており、個別の試料として 220 万種まで保管が可能である。分子探索研究センターでは、同社の化合物ライブラリーと同種同数の化合物が自動化管理されて化合物保管庫に保管されており、スクリーニング用のライブラリーとして活躍している。
- 最近の数年間では、ライブラリーのサイズを大きくするだけでなく、化合物の多様性を増やす方向に目標が移ってきた。単に関連のない 100 種の化合物を加えるのではなく 10 種の関連化合物を合成して、これを 1 グループとし、10 グループをライブラリーに導入するという方法を取っている。これら化合物を化学的類似性あるいは薬理作用の類似性でグループに仕分けして、スクリーニングに供することにより、新規シード化合物のヒット率が増加して探索成果が向上した。

#### 4. 発展途上国疾患センター

- オープンラボの研究所施設の一つである発展途上国疾患 Diseases of the Developing World (DDW) センターは、HTS 等を担当する分子探索研究所と共にあり、発展途上国に蔓延する疾患の新規治療薬開発のため、150 人の化学合成担当者、薬理担当者、前臨床試験担当者が従事している。
- 前臨床試験から臨床 Phase II の POC 試験までの薬剤探索と開発を担当しており、この組織はマラリア、結核、キネトプラスト類（リーシュマニア、トリパノソーマ等）に対応する 3 つの探索実施ユニット Discovery Performance Unit (DPU) からなる。それらは互いに独立しているが、各疾患制

御への取り組みが効果的に成果へ結び付くように研究は協働的に行われている。

- 研究チームは、これまで生化学系、細胞系、実験動物系で優れた感染症モデルを開発してきた。マラリアのマウスモデルがその一例であるが、このモデルの開発によりマラリア研究チームは幾つもの国際賞を獲得した。これらの研究結果は、前臨床試験と臨床開発の際に活かされている。
- この研究所では、臨床試験以前の実験におけるバイオハザード対策として、感染した場合に重篤な症状あるいは致命的な事態を引き起こす細菌やウイルス等の病原体を扱う生物的安全レベル 3 の実験施設を完備しており、作業従事者への感染を皆無にするために特別な工学的構造で設計されている。また、病原体や致死的な実験材料を扱うための特別な訓練を積んだ従事者が作業を行っている。

#### 5. オープンラボでの連携モデルと連携相手

- このオープンラボは、開所当時から、公的機関や企業との持続運営可能な連携モデルにより運営されている。それは、上記の 3 つの探索実施ユニット(DPU)体制によるモデルであり、唯一適切な戦略として、熱帯病等発展途上国の疾患に対する薬剤の研究開発を効果的に推進させている。
- 3 つのユニットであるマラリアユニット、結核ユニット、キネトプラスト類ユニットでは、それぞれ非営利団体の、①マラリア治療薬のための投機事業団体 Medicines for Malaria Venture (MMV)、②結核連携団体 TB Alliance、③顧みられない疾患の治療薬開発構想 Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi) との連携を基盤にして、④企業やアカデミアがユニットで研究を行っている。
- ユニット内のプロジェクトは、GSK と連携相手の研究担当者により共同で運営されている。社内外の意見を取り入れる独自のシステムも採用しており、透明性の高い意思決定がなされている。

##### ① MMV:

1999年にできたマラリア治療薬開発を投機事業とする非営利財団である。オープンラボでは、薬剤探索研究プロジェクト「ミニ・ポートフォリオ」が 2003年にでき、ユニットでの共同事業が開始された。これは、GSKとMMVとの新規で斬新なプロジェクトとなり、探索実施ユニット運営の基盤となっている。

##### ② TB Alliance:

この団体は、グローバル連携で結核の薬剤探索と治療のニーズに答える非営利財団であり、2000年に着想された。協力体制は2004年に構築され、同上の「ミニ・ポートフォリオ」のプロジェクトとして開始された。結核治療の期間短縮や多剤耐性結核菌の制圧等、喫緊の治療課題解明を目指している。

##### ③ DNDi:

非営利研究会の開発機構であるが、ユニットでは2008年に第三番目の連携事業として開始された。対象疾患は、内臓リーシュマニア症、トリパノソーマ症(アフリカ睡眠病)、シャーガス病であり、GSKはユニットで発生する知識、研究成果、知的財産をDNDiや連携企業と共有する。

##### ④ iThemba:

連携企業の一例である(Fig. 2-15-4)。南アフリカ政府の支援を受けている iThemba は、オープンラボで、多剤耐性結核菌及び HIV との同時感染に対する新規の薬剤候補化合物を特定した。

更に、結核、マラリア、シャーガス病、リーシュマニア症及びアフリカ睡眠病についてのプロジェクトを進行させている。これらのプロジェクトは、GSK から資金提供を受けて設立された非営利組織のトレスカントス・オープンラボ財団の支援を受けている。研究者は、それぞれの発見を他の研究者も利用できるよう、その研究成果を共有するよう奨励されている。



Fig. 2-15-4 オープンラボ参加の企業とアカデミア（受領資料より）

所 感:

トレスカントス・オープンラボでは、社内で蓄積されている問題解決の知恵の共有、オープン・ソース制度による社内データの利用、連携する団体に有利な知財管理体制の運営方針、を軸として熱帯病等発展途上国で蔓延する疾患に対しオープン・イノベーションが展開されている。対象とする疾患及び外部連携のスタイルが従来の共同研究と大きく異なり非常に斬新である。

オープン・イノベーションを積極的に取り入れた事業は、他にも進行中の様である。同社の経営方針である「研究開発の社外化」を促進するため、産学連携による外部創薬シード薬剤探索センターCentres for Excellence in External Drug Discovery が稼動中である。また、臨床試験データについても、自社の試験結果の要約を結果の如何に関わらず公開する予定(2012年時点)としている。

これら公開性及び透明性への取り組みをさらに拡大していくことで、今後も創薬におけるビジネスモデルの未来像を切り開く製薬企業であり続けることを期待する。

(内林 直人)

受 領 資 料:

1. Open innovation in diseases of the developing world

参 考 資 料:

1. トレスカントス・オープンラボ財団: <http://www.openlabfoundation.org>
2. 抗マラリア化合物セット: Nature, 465, 2010, 305-310 / <http://www.ebi.ac.uk/chemblntd>
3. MMV マラリアボックス: <http://www.mmv.org/malariabox>
4. 柔軟な知的財産利用体制: <http://healthresearchpolicy.org/content/pool-open-innovation-against-neglected-tropical-diseases>

## 2-16. European Medicines Agency (EMA)

### European Medicines Agency (EMA)

所在地: 7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK.

電話: +44 20 7418 8400

FAX: +44 20 7418 8416

Homepage: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

面談日時: 2012年10月26日(金) 12:00~13:00

面談場所: UK Trade & Investment Conference roomにて電話会議  
1 Victoria Street London SW1H 0ET, UK

面談者: Prof. Marisa Papaluca Amati, MD

Head of Scientific Support and Projects, Human Medicines Special Areas

Prof. Spiros Vamvakas, MD

Head of Scientific Advice, Human Medicines Special Areas

Falk Ehmman, MD, PhD, MSc

Scientific Support and Projects Manager, Human Medicines Special Areas

Scientific Secretariat of the Pharmacogenomics Working Party and

Nanomedicines Drafting Group

Junko Sato, Ph.D.

MHLW/PMDA Liaison Official to EMA

Contact Person: Junko Sato, Ph.D.

MHLW/PMDA Liaison Official to EMA

Lisa Devenish

Investment Advisor, UKTI

面談目的:

以下の項目に関する調査、情報収集を行うこと。

- ・ バイオマーカーの利用に関する規制の現状
- ・ コンパニオン診断薬(CDx)の将来動向
- ・ オミックス研究の個別化医療への影響

説明内容:

- ・ UKTIのLisa Devenish氏のアレンジでEMAの標記4名と電話での会議を開催し、バイオマーカーやCDxに対するEMAの取り組みについて説明を受けた。

## 1. バイオマーカーの利用に関する規制の現状

- EMA は、2010 年及び 2011 年に、ゲノムバイオマーカーに関する Reflection paper<sup>1,2)</sup>を発表した。欧州では、ゲノムバイオマーカーの利用の中で CDx を考えており、ゲノムバイオマーカーと医薬品の共同開発の際に必要な開発上の諸課題について記載されている。
- PGx バイオマーカーに関する Reflection paper<sup>2)</sup> は、2013 年の第 4 四半期に最終版を発表する予定である。また、geomics と個別化医療に関する Reflection paper は、2013 年に draft を発表し、意見聴取した後、2014 年には最終版を発表する予定である。
- バイオマーカーの開発では、Biomarker Qualification Meeting 等で、バイオマーカーの科学的妥当性、目的機能、信頼性評価等につき、EMA の担当官と情報を共有することを重視している。
- バイオマーカーの適格性確認 (Qualification) については、Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) が Science Advice Working Party (SAWP) の推薦をもとに、申請されたバイオマーカーについて CHMP から Qualification Opinion 又は Qualification Advice が発信される。
- Qualification Advice は、適格性が担保されるための科学的手法に関する提案であり、申請されたバイオマーカー等の利用方法について更なる検討を求めるものである。
- Qualification Opinion は、申請された特定のバイオマーカーの利用方法が科学的に妥当であることの意見表明である。CHMP は、公開の場で学識経験者にその妥当性を諮問した後、opinion を表明する手続きとなっている。
- バイオマーカーは、今後の臨床開発に必須であり、抗がん剤の開発に留まらず、糖尿病、心臓疾患、統合失調症、うつ病にもバイオマーカーが臨床試験に応用されつつある。
- 患者の個性に適合した薬剤を適当な時期に適量の薬剤を処方するため、バイオマーカーの開発は今後益々重要となってくる。
- バイオマーカーの臨床的利用の方針を医薬品の治験のどの段階までに判断するべきか、各々のケースで状況が異なるため、当面はケースバイケースで判断すべきとしている。

## 2. EMA のコンパニオン診断薬に関する考え方

- 米国や日本では診断薬も上市にあたっては、規制当局の承認を得る必要があるが、欧州では CE マーク取得による基準適合が求められるだけであるため、EMA のドラフトでは、CDx の薬事規制については触れられていない。
- CDx の薬事規制について EMA は担当しないが、医薬品の開発に密接に関連するため、CDx の科学的な側面に十分な配慮が必要である。FDA や PMDA と情報を共有し、科学的側面に関しては、EMA も十分な情報を収集し、提言できるよう努力している。

## 3. Omics Research に対する EMA の取り組み

- EMA の genomics 研究に対する取り組み方として一番重要と考えている点は、genomics と phenotype の関係を十分に把握することである。Genomics 研究の進歩は著しく、ゲノム解析の低コスト化等から、今後は遺伝子配列を読み解く診断方法等も活用されると考えている。しかし、ゲノム配列と疾病の関係性等が十分解明されることが大前提である。
- 2012 年 10 月 8～9 日に Workshop on Pharmacogenomics: from science to clinical care<sup>3)</sup>

を開催した。各国から規制当局やアカデミアの専門家が集まり、日本からは PMDA の宇山室長から興味深い講演があった<sup>4)</sup>。これまでも 2 回このような Workshop を開催し、薬理遺伝学の規制の科学的側面について各国の共通認識を得る努力をしている。

- ・ EMA には FDA や PMDA から Liaison officer が赴任しており、本年は PMDA からは佐藤淳子博士が常駐されている。

所 感:

バイオマーカー研究や CDx の EMA の取り組みについて伺った。バイオマーカーの開発では、Biomarker Qualification Meeting を活用して、バイオマーカーの科学的妥当性、目的機能を発揮できるか、信頼性の評価について EMA の担当官と十分に議論をし、納得を得る必要がある。バイオマーカーの活用は、今後の臨床開発に必須であり、抗がん剤の開発に留まらず、糖尿病や心臓疾患、統合失調症や、うつ病にもバイオマーカーが臨床試験に応用されつつある。個々の患者に適合した薬剤を適切な時期に適量の薬剤を処方するため、バイオマーカーの開発は、今後益々重要となってくる。

(佐々木 徹)

受領資料: なし

参考資料:

1. Reflection paper on co-development of pharmacogenomic biomarkers and assays in the context of drug development (draft).  
[www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/07/WC500094445.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/07/WC500094445.pdf)
2. Reflection paper on methodological issues associated with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection  
[www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/07/WC500108672.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/07/WC500108672.pdf)
3. European Medicines Agency workshop on pharmacogenomics: from science to clinical care  
Date 08/10/2012 - 09/10/2012  
[www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/events/2012/04/event\\_detail\\_000559.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2012/04/event_detail_000559.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3)
4. Gnomics in patients with Japanese Ancestry Yoshiaki Uyama Ph.D. PMDA  
[www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2012/11/WC500134976.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2012/11/WC500134976.pdf)

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)

所在地: 151 Buckingham Palace Road, Victoria, London, SW1W 9SZ.

電話: +44 20 3080 6000

F A X: +44 20 3118 9803

Homepage: [www.mhra.gov.uk/Aboutus/index.htm](http://www.mhra.gov.uk/Aboutus/index.htm)

面談日時: 2012年10月26日(金) 13:30~14:30

面談場所: UK Trade & Investment HQ, BIS Conference room  
1 Victoria Street London SW1H 0ET, UK

面談者: Krishna Prasad, MD MB BS, MD, FRCP (E)

Unit Manager, Clinical Assessor MHRA

Chair of PGx WP, CHMP EMA

Stephen Lee, PhD

Biotechnology Unit/ Devices Section, MHRA

Contact Person: Lisa Devenish

Investment Advisor, UK Trade & Investment

面談目的:

以下の項目に関する調査、情報収集を行うこと。

- ・ バイオマーカーの利用に関する規制の現状
- ・ コンパニオン診断薬 (CDx) の将来動向
- ・ オミックス研究の規制動向とオミックス技術の個別化医療への影響
- ・ 英国における創薬オープン・イノベーションの現状

説明内容:

1. Biomarkers、Stratified Medicine/Personalised Medicine and Companion Diagnostics (CDx)

- ・ MHRA の Clinical Assessor であり EMA の The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) の Pharmacogenomics Working Party の Chair である Prasad 氏と MHRA で体外診断薬を担当されている Stephen Lee 氏から、層別化医療 (Stratified Medicine) 実現に向けたバイオマーカー研究及び CDx 開発の推進について説明を受けた。
- ・ 層別化医療は新しいものとみなされる傾向にあるが、実はこれまでは医薬品が上市された後、試行錯誤を経て各医薬品に対し、患者の層別化が行われていた。今後は、上市前の

段階（開発段階、臨床試験や治験）で、開発する医薬品が真に奏効する患者を選別することが望まれる。

- ・ 層別化医療を実現するために、開発段階（臨床試験・治験）の早期に、規制当局にアドバイスを求めることを勧めている。規制当局は、通常考えられているよりフレキシブルである。
- ・ 層別化医療（個別化医療）を促進するためには、治験体制をオーバーホール（Overhaul）する必要がある。
- ・ 層別化医療の促進政策として、UK Initiatives の一つである Stratified Medicine Innovation Platform (SMIP) について紹介があった。英国の各種政府機関、チャリティー団体がコンソーシアムを形成して、基金として 200M ポンドを拠出することを計画している。
- ・ 英国は、遺伝学の基礎研究で長い伝統があり、産業との協力関係にも力を入れている。産学の協力関係を築き、バイオマーカーや創薬のオープン・イノベーションを目指す上で、最適な地域である。

## 2. バイオマーカー (BM) の Qualification (適格性確認)

- ・ 規制当局 (EMA) は、BM の適格性確認のための、各種の Guideline や Reflection Paper (草案書) を作成している。
- ・ Prasad 博士は、Pharmacogenetics の臨床応用に関し、規制当局の立場を Review されている<sup>1)</sup>。
- ・ 規制当局の立場から、Innovative Medicine Initiative (IMI) の毒性に関するバイオマーカー研究プロジェクト等に参加し、BM 研究を推進している。
- ・ EMA の Qualification Advice とは、利用可能なデータと科学的論理性の評価に基づいて、適格性確認のための更なる方法の開発について実施する提言 (アドバイス) である。
- ・ EMA の Qualification Opinion とは特異的なバイオマーカーの利用について、提出されたデータに基づき、その適格性確認ができた旨の意見表明である。
- ・ MHRA は、産業界へのアドバイスに積極的に対応している。英国国内での規制のみならず EU 領域の規制に関する科学的なアドバイスも提供している。国内での科学アドバイスは年 250~300 件程度と対応しており、EU の科学アドバイスにも 120 件程度対応している。

## 3. コンパニオン診断薬 (CDx) の開発に関する課題

- ・ CDx とは、患者を的確に選別し、奏効する好適な治療方法を提供することを目的に、事前に病状あるいは疾病素因を診断することを可能とする器具である。CDx は医療機器の規制のカテゴリーとしては、Class C にカテゴライズされる。
- ・ CDx の重要性は認識されつつあるが、体外診断薬は医薬品と異なり、EMA の承認を受ける必要がなく、競合が激しくなることが予想される。また、個々の製品市場がそれほど大きくないため、診断薬開発へのインセンティブをどのように設けるかが課題である。
- ・ パイオニアとして苦勞して CDx を開発しても、すぐに他社が同様の製品を市場に出すことができるとなれば、積極的に新たな診断薬の開発に取り組む企業は減少する可能性がある。
- ・ 英国の規制当局である MHRA としては、バイオマーカーの品質保証ガイドライン等を設定したり、Innovative Medicine Initiative での共同研究を促進したりして、国内バイオマカ

一研究を促進しているが、診断薬開発のインセンティブ向上は十分ではなく、更なる施策の検討を重ねている。

所 感:

英国では、個別化医療(Personalized Medicine)を層別化医療(Stratified Medicine)と捉えて、バイオマーカー研究やゲノム薬理学の研究促進政策を進めている。層別化医療とは、患者に対し的確な治療方法を選別する手段であり、過去には、医薬品が市場に出たから試行錯誤を経て層別化されてきた経緯がある。今後は、臨床試験(治験)の段階で患者を層別化し、有効性が期待できる患者を的確に選別することが倫理的な側面からのみならず、開発の効率化を図る面からも必須となってきた。そのために必要な手段として、的確なバイオマーカーを用いる診断薬の開発が重要となっている。CDxの開発については、特に診断薬開発へのインセンティブをどのように設けるかが課題となる。診断薬開発の重要性は認識されつつあるが、体外診断薬は医薬品と異なり、EMAの承認を受ける必要がなく、また市場がそれほど大きくないため、競争が激しくなることが予想される。パイオニアとして苦勞してコンパニオン診断薬を開発しても、すぐに他社が同様の製品を市場に出すことができるとなれば、苦勞して新たな診断薬を開発する企業がなくなる可能性がある。MHRAでは、このような状況を打破する施策をなんとか見出すべく検討を重ねている。

(佐々木 徹)

受領資料:

1. Biomarkers, Stratified Medicine / Personalised medicine and Companion diagnostics

参考資料:

1. Prasad K. Role of regulatory agencies in translating pharmacogenomics to the clinics  
Mini-review Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism 2009; 6(1):29-34
2. Methodological issues (some) relating to patient selection-CHMP Reflection paper  
K Prasad, MD, FRCP MHRA  
Presentation slide of Workshop on Pharmacogenomics: from science to clinical care  
8-9 October 2012 European Medicine Agency, London, United Kingdom  
[www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2012/11/WC500134980.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2012/11/WC500134980.pdf)

2-18. UK Trade & Investment (UKTI)

UK Trade & Investment (UKTI)

所在地: UK Trade & Investment, 1 Victoria Street  
London, SW1H 0ET United Kingdom  
電話: +44 20 7215 8000  
FAX: +44 20 7215 2471  
Homepage: [www.ukti.gov.uk/ja\\_jp/home.html](http://www.ukti.gov.uk/ja_jp/home.html)

面談日時: 2012年10月26日(金) 10:00~12:00

面談場所: 上記所在地

面談者: Lisa Devenish

Investment Advisor, Investment Services Team, UKTI.

Dr. Hakim Yadi

Chief Operating Officer, Life Science Investment Organization, UKTI

Steve Mason

Strategic Relations, UKTI

Contact Person: Lisa Devenish

Investment Services Team, Investment Advisor, UKTI.

面談目的:

以下の項目に関する調査、情報収集を行うこと。

- ・ 英国のライフサイエンス戦略

説明内容:

英国のライフサイエンス戦略について説明を受けた。

- ・ 英国貿易投資総省(UK Trade & Investment: UKTI)は、英国で事業を設立又は拡大しようとする外国企業、及び国際的に取引しようとする英国企業をサポートしている。そのために総合的なアドバイザーサービスを提供し、ロンドン本部のグローバルネットワークを通じて最新のビジネス情報を提供している。

具体的なサービスには以下のようなものがある

- ① 法規制に関する重要な情報
- ② 立地要因や事業機会に関する重要な情報
- ③ 各産業部門に関する情報、及び主な産業ネットワークの紹介
- ④ 英国の企業や大学・中核的研究拠点とのパートナーシップ構築に向けたサポート

- ⑤ カスタマイズプログラム(グローバル・パートナーシップ・プログラム等)を通じて外国企業が英国で革新的な事業機会を開拓するための支援
- ⑥ 英国貿易投資総省のリレーションシップマネジャー、各地域開発公社やオンラインのリレーションシップマネジャーによる、英国進出企業への継続的サポート
- ⑦ 入国手続き/VISA 取得に関する一般的な情報提供

- ・ 英国は、自国の基礎研究が弱体化してきたことへの危機感から、2011年2月にUK Life Science Strategyを発表し、Tax Rateを下げることなどの基礎研究の強化策を打ち出した。英国は、基礎研究から臨床でのPOC取得までへの支援策として12プロジェクトに180M ポンドを、更に臨床研究のインフラ整備に1B ポンド支出することを発表した。研究インフラの整備は、NIHR Office for Clinical Research Infrastructure (NOCRI) によってマネージメントされている。
- ・ 英国はライフサイエンスの基礎研究は盛んであるが、創薬等への実用化には課題が残っていると認識しており、このギャップを埋め、英国の競争力を発揮するために、英国の電子健康情報 (e-health record data) を活用するClinical Practice Research Datalink (CPRD) が2012年4月に発足した。
- ・ CPRDのデータは匿名化され、他のヘルスケアデータとHealth Episode Statistics (HES) として公開されている。
- ・ UKTIの中のLife Science担当ユニットであるthe Life Science Investment Organization (LSIO) は、海外企業の英国での臨床試験や英国内の優秀な研究機関の紹介等共同研究の支援を行っている。
- ・ オープン・イノベーションへの取り組み:  
オープン・イノベーション成功のキーは、世界中のどこに“best science“があるかを知ることであり、the Life Science Investment Organization (LSIO) はbest science研究機関の紹介と共同研究の支援を行っている。
- ・ 治療領域ごとに英国でのbest science研究機関があり、英国における痴呆やがん領域でのbest science研究機関の紹介があった。
  - ① Dementia: Institute of Neuroscience (Newcastle), the Biomedical Research Unit for Neuroscience (Cambridge)、the Biomedical Research Center in King's College (London)
  - ② Cancer and Stratified medicine: the Christie Hospital (Manchester)、U.K.'s Institute for Cancer Research (London) 等
- ・ 英国には、Generation Scotland、UK Biobank、University College London Biobank、Nottingham Health Science Biobank等、特徴あるバイオバンクが多くあり、臨床試験の成功率向上に大きな役割を果たしている。
- ・ 地域ごとに得意分野がある。
  - 例: マンチェスター・・・electric health recordsとmedical technology
  - リバプール・・・pharmacogenomics (NHSのthe Chair of Pharmacogenomics, Professor Munir Pimohamedがリバプール在住)
- しかし、がんとCOPDについて地域性はなくパッチワークのように点在している。ただ、COPDは3カ所の研究センターとコンタクトすることで十分とのことであった。

また、スコットランドは多くの分野で強さを発揮しているが、特に、Stratified medicine、Scottish informatic systemに強い。

- 英国の Biobank には各バンクで特徴がある。
  - ① UK Biobank: 健康人 50 万人のデータを有し、英国の人種構造を反映したデータベースとなっている。疾患特異的なバイオマーカー探索を主眼としている。
  - ② Generation Scotland Biobank: 3 世代に渡った試料を保有し、疾病の遺伝的素因の解析研究には非常に貴重な存在であり、特に COPD に特徴を有している。
  - ③ University College London Biobank: 閉経後の卵巣がん患者 20 万人のデータを有し、卵巣がんの発症リスク探索等の Aging cohort 研究としても有用である。50 歳以上の女性のデータのため、アルツハイマー病や痴呆等の年齢関連疾患のコホート研究データとしても有効活用されている。
  - ④ Notingham Biobank: 脳バンクに特徴がある。
- ロンドンには 5 つの Academic Health Science Centers (AHSCs、Manchester、Cambridge、UCL、King's、Imperial) がある。これらは、the London Academic Health Science Centers を構成しており、治療分野によって複数のセンターが相互に共同研究を行う連携体制が出来上がっている。the London Academic Health Science Centers 内の連携は、臨床試験でも発揮され、特に rare disease 等の研究で十分な患者数の確保を可能としている。
- 臨床試験の成功率向上には、臨床試験でのバイオマーカーの利用(レトロスペクティブではなく)と UK Biobank 等のバイオバンクの活用が重要である。
- The National Institute for Clinical Excellence (NICE) が実施してきた医療経済学的評価手法は各国でも評価されてきたが、イノベーション成果を適切に評価することが課題であり、最も有効かつ革新的で、しかも必要とされる新薬により高い薬価をつけようという Value Based Pricing 制度の導入を検討中である。

所 感:

英国における研究開発情報へのアクセスを希望する場合、UKTI は非常に強力な支援機関として有効利用されることを期待している。英国内の各研究機関、地域の特色と強みを明確にすることが出来ている印象を受け、「UK is No.1」の自信と UKTI のポリシーを感じた。

英国内で臨床試験をする上で e-health record を活用した CPRD の活用、UK バイオバンクに代表される特徴のあるバイオバンクの充実及び大学のライフサイエンス関連研究機関の連携が非常に重要であると感じた。

(井口 富夫)

受領資料: なし

## 第3章 調査結果の総括と提言

### 3-1. 調査結果の総括

#### 1) 大手製薬企業と中小製薬・バイオテック企業との提携関係における新たな潮流

欧米各国における医療費削減の流れ、新薬承認基準の厳格化、相次ぐ後期臨床開発品の開発中断、R&D パイプラインの枯渇化等により、医薬品市場には、世界的規模で大きな変化が起きており、製薬企業の経営・R&D 戦略も激変しつつある。本WG では、このような状況に鑑みて、数年前より、欧米の大手製薬企業及び経営が順調な中堅製薬企業・バイオテック企業の経営・R&D 戦略を継続的・重点的に調査しており、本年も、引き続き、当該内容を調査した。その結果、大手製薬企業と中小製薬・バイオテック企業との提携関係に、以下のような新たな潮流が認められた。

- ① M&A の場合、以前は、買収する大手製薬企業が、買収される企業の製品・R&D パイプラインを手中に収めることが主な目的であったが、昨今は、双方に利があると思われる範囲での緩やかな統合はするものの、買収される企業の独自性・強みやその裏打ちとなっている文化等を存続させ、共生を図るケースが増えている。
- ② アライアンスの場合、上市済み製品や後期開発段階まで進んだプロジェクトの単純導入から、より開発ステージの若いプロジェクトや研究段階から始まる長期間の共同開発・研究並びに適応を明確にせずに行う広範な研究提携へと、主流が変わりつつある。

これらの潮流は、オープン・イノベーション等の新たな取り組みにも繋がるものであり、思ったように新薬の研究開発が進められず、より多様で豊富な情報・技術・ノウハウ等をもとに、より成功確率の高い創薬を目指さざるを得ない状況となっている大手製薬企業にとって、より重要性が増しているものと思われた。

#### 2) 創薬オープン・イノベーションの現状

本年度の国外調査では、スウェーデンやドイツにおける、国家的な創薬オープン・イノベーションに関連する施策や欧米製薬企業の創薬オープン・イノベーションに関する活動及びその背景等について、様々な最新情報を入手することができた。それらの情報から、創薬オープン・イノベーションは、製薬企業が、アカデミア等からの多様で豊富な情報・技術・ノウハウ等を活用して、より成功確率の高い創薬を目指す上で必須であり、かつ、各国の製薬産業の行く末を左右する非常に重要な取り組みと位置付けられていることが分かった。また、推進体制や関係機関間の協働・連携の形態等に違いはあるものの、どの国でも、積極的に検討・推進されていることが伺われた。

以下の通り、欧米における具体的かつ典型的な創薬オープン・イノベーションへの取り組み事例を取り纏めた。

- ① スウェーデンでは、アカデミアのイノベーションを産業に結び付けることが強く意識されており、各々の大学・研究機関に innovation office が設置される等、これを実現するための組織・体制の整備が進んでいる。例えば、Uppsala 大学の innovation office では、企業のニーズとアカデミアの研究シーズのマッチングを効果的に行うため、AIMday と呼ばれるプロジェクト

が立ち上げられ、この中で、Uppsala 周辺の大学・研究機関の研究者から、事前に収集された企業のニーズに沿った研究テーマ等を募集し、これを企業に紹介するという、いわゆる死の谷を埋めるための活動が進められていた。

- ② ドイツでは、Neu<sup>2</sup> Consortium において、コンソーシアムのメンバー機関が実施を計画したスクリーニング業務を一手に請け負うための組織として、European ScreeningPort が設立されていた。
- ③ GSK では、アカデミアや公的機関との連携のもと、マラリア等の熱帯病・風土病や結核等の neglected disease に対する創薬オープン・イノベーションを推進していた。

上記③に関しては、我が国の製薬企業の中にも、同様の疾患に積極的に取り組もうとしているところもあるが、日本でこれを推進するためには、例えば、アジア地域において、未だ治療薬や治療法がない患者を救済するための治療薬・治療法の開発に、政府が特段の優遇措置を設ける等、企業やアカデミアが取り組みやすい環境を整備することが必要と思われる。

### 3) ライフサイエンス研究・創薬の変化

欧米各国では、高齢化の進展とともに、膨らむ医療費をどう抑制するかが共通の大きな課題となっている。この問題を解決するには、医療の質的改善・コスト低減を早急に実現しなければならず、そのためには、個別化医療の推進とそれに沿った抜本的な創薬の変革、新たな医療技術の開発とその迅速な臨床応用、等が肝要と認識されており、更に、これらを実現するため、以下のような取り組みが進められていた。

- ① ライフサイエンス研究とその実用化の推進に国を挙げて取り組んでおり、本来、製薬企業が行っていた創薬に関しても、基礎研究のみならず、非臨床・臨床開発を研究機関・大学で実施できるよう、新たな組織や制度の構築・整備を進め(トランスレーショナル・メディシンのみを対象とした大型ファンドの創設や研究機関・大学の研究者を対象とした臨床開発トレーニング機関の設置等)、既に、具体的成果も得られつつある。
- ② 医療に応用可能と考えられていた基礎的技術の幾つかが、有用な新規治療技術に変わりつつある状況を踏まえ、これら技術の医療現場への浸透を進めるための基盤整備や医療制度改善を実現するためのプログラム(特に、再生医療、核酸医療、バイオバンク等に関するもの)に、国家予算を集中投入している。
- ③ 製薬企業においては、作用機作よりも疾患の症状改善にフォーカスした旧来型創薬ではなく、Novartis のように、より緻密な分子レベルでの病態解明に基づく、作用機作ベースの創薬を中心に置く企業が増えており、結果、これが個別化医療推進のドライビングフォースとなっている。

これらの傾向が今後益々顕著になることは間違いなく、ライフサイエンス研究・創薬は、従来とは異なる医療の実現に向けて、今後、急速かつ大幅に変化して行くものと思われた。

### 4) CDx に関する課題・問題

バイオマーカーには、安全性マーカー、薬理マーカー、疾患マーカー、予後マーカー、患者層別マーカー等があるが、特に、患者層別マーカーは、抗癌剤等で高い有効性を示す患者群を特

定するために有用であり、これを測定するための CDx を開発するケースも徐々に増えつつある。しかし、当該ケースの実例はまだ少なく、欧米各国においても、以下のような課題・問題点が認識されていた。

- ① 早期に CDx 開発に着手することの長所は理解できるものの、医薬品の研究は、それ自体が非常に不確実であり、研究段階で CDx の必要性を正確に判断することは容易ではない。
- ② CDx の開発と医薬品の開発を並行して行う際のビジネスモデル(医薬品と CDx の開発における連携のタイミングや在り方等)が十分に確立されておらず、CDx を伴う医薬品の承認審査に関する規制も十分に整備されていない。
- ③ 患者の遺伝子型を決定する等、個々の患者を一度診断すれば済むケースが少なくないため、一般的に、CDx の市場は医薬品に比べて小さい。また、CDx の価格や保険償還の可否がどう決定されるのかは、未だ明確にはなっていない。これらの理由から、現時点で、企業が CDx に積極的に取り組むのは容易ではない。
- ④ 昨年、米国、欧州で、各々 CDx に関するガイドラインが出されたが、両者間には、様々な点で違いが見られる。米国のガイドラインは、CDx に求められる要件や承認プロセスが中心で、CDx は規制当局による承認を必要とするが、欧州のものは、主として、ゲノムバイオマーカー利用の中で CDx を考えており、医薬品との同時開発する際の要点や注意点が記載されているが、規制当局による承認は不要となっている。

既に、医薬品開発のグローバル化が定着しつつある現況から考えれば、CDx に関する規制が欧米で大きく異なることは大きな問題であり、現在、ガイドラインを検討している日本とも連携の上、早急な改善が必要と思われる。

#### 5) 前競争的共同研究によるバイオマーカー探索の進展

欧米の製薬企業においては、公的機関との連携のもと、前競争的な連携や共同研究等が増加している。具体的な対象は、バイオマーカーの探索、疾患モデル動物の構築、臨床データの共有化・データベース化を目指した情報インフラの整備、遺伝子・タンパクに関する大量データの集積等であり、中でもバイオマーカーに関しては、米国の Critical Path Institute (CPI)、欧州における Innovative Medicines Initiative (IMI) の一環として実施された関連研究において、幾つかの具体的成果(腎毒性バイオマーカーの適格性確認申請実現、2 型糖尿病臨床試験情報をもとにしたアディポネクチン値と耐糖能の関係解明、統合失調症に関する統合データベースの構築、長期培養可能なヒト膵臓  $\beta$  細胞様細胞樹立等)が得られており、その今後の動向は大いに注目される。

### 3-2. 提言

上述の通り、我々は、今回の調査によって、欧米各国の行政・規制機関、製薬企業、大学・研究機関、バイオテック企業等より、多種多様な最新情報を入手し、それらの様々な取り組みや今後の方向性等を日本と対比することにより、大いに考えさせられた。

本レポートの最後に、我が国の行政・規制機関、製薬・バイオテック企業、大学・研究機関が今後も持続的に発展し、世界の中でのプレゼンスを維持・向上することを願い、国外調査ワーキンググループとして、以下の通り提言する。