

5. 企業とのコラボレーション

- ・ MPIP は企業とのコラボレーションに積極的に取り組んでいるが大手製薬企業は CNS 領域に余り興味がないようだとの感想を持たれている。日本企業への紹介も行ったが、以後アプローチがない。MPIP ではコラボレーションの際にも研究者間での徹底したディスカッションを重視しており、言葉の問題も大きな壁としてあるのかもしれない。一方、サノフィは大変積極的である。
- ・ コラボレーションの形式はプロジェクト毎に異なるが、より早い段階で積極的にアプローチすることを期待している。医薬品創出の手段として、化学物質と生物の反応(遺伝子改変マウス等の利用)を重要視している。

所 感:

MPIP の Holsboer 所長自ら、我々の訪問にあわせて自身の予定を調整し、MPIP での精神疾患研究の成果について熱心に説明いただき、HMNC を通じて製薬企業との共同開発を積極的に進めようという強い姿勢を感じた。

自分たちの発見を信じ、患者のために早く還元したいという研究者の熱い情熱を感じるとともに、メガファーマが CNS 領域に熱心でなく失望していること、日本企業へ紹介した後に連絡がこないこと等の状況をフランクに話していただくことができた。所長からの「大事だと思ったら環境が全て整うまで待つのでなく、早めにコンタクトを」との助言は、非常に示唆に富むものと感じた。

(井口 富夫)

受 領 資 料:

1. Research projects conducted in public-private partnership

The Munich Biotech Cluster

所在地: Am Klopferspitz 19a 82152 Martinsried Germany

電話: +49-0-89-89-96-79-0

FAX: +49-0-89-89-96-79-79

面談日時: 2012年10月25日(木) 13:30~16:30

面談場所: 上記所在地

面談者: Prof.Dr.Horst Domdey

CEO; Bio^M Biotech Cluster Development GmbH

Dr.Gerog Kaab

Marketing&Communications; Bio^M Biotech Cluster Development GmbH

Dr.Daniel Vitt

Vorstand CSO; 4SC AG

Contact Person: Dr.Gerog Kaab

Marketing&Communications; Bio^M Biotech Cluster Development GmbH

面談目的:

以下の項目に関する調査、情報収集を行うこと。

- ・ドイツ最大のライフサイエンスクラスターにおける創薬開発の最新動向
- ・主要企業のオープン・イノベーションへの取り組み方針、具体的戦略

説明内容:

- ・Bio^M は、バイエルン州政府が地元の化学産業界や金融機関と共同で設立したクラスターの調整機関で、コンサルティング、起業支援、VC等の業務が主体の企業である。Bio^MのCEOであるHorst Domdey氏より、The Munich Biotech Clusterの概要、主な取り組みの現状について説明があった。
- ・また、The Munich Biotech Cluster内に拠点を置く、4SCが紹介され、CSOであるDaniel Vitt氏より、日本企業との連携の成功事例についての説明があった。

1. クラスター形成の経緯

- ・ドイツのクラスターの多くは、中央政府の施策の結果というよりも、自然発生したものが長年にわたる経験を経て、成長を続け、現在の形に至っている。ミュンヘンが欧州内でも有数の集積地として認知され始めたこともあり、海外の地域クラスターがミュンヘンを訪問して自身を宣伝し、連携を求めてくる等、相互交流も進みつつある。

- ・ミュンヘンのバイオテクノロジーの集積は、1973 年にマックスプランク研究所がバイオケミストリー（生化学）部門を設立したのを契機として、1990 年代初めに最初のバイオテクノロジー企業が設立され、それ以降もライフサイエンス関連の研究機関が集積して形成されていった。
- ・2007 年に「BioIndustry 2021 Contest」に優勝し、5M ユーロを獲得した。2010 年 1 月には、Bio^M のコーディネートにより、ミュンヘンのバイオテクノロジークラスターが教育省による全国「Reading edge cluster contest」にて交付金を勝ち取った。このコンテストでの交付金の総額は 1B ユーロであり、15 地区のそれぞれ異なる産業分野に対するもので、ライフサイエンス分野では、The Munich Biotech Cluster の他に 3 つの地域が参加した。

2. The Munich Biotech Cluster の強み

- ・この地域には、ミュンヘン大学附属グロースデルン病院、ミュンヘン大学理学部、マックスプランクバイオ科学研究所、及び精神医学研究所、ミュンヘン大学遺伝子センター、環境健康研究センター、マーティンスリードバイオテクノロジーイノベーションセンター等が集積している。
- ・クラスター^{m4}に参加している企業の 3 分の 2 は中小企業であり、大手企業を含めると約 350 社のバイオ関連企業がこの地域に立地し、バイエルン州のバイオテクノロジー産業に関わる 9 万人の雇用を担っている。
- ・大手企業やアカデミア等は、中小ベンチャーと大学、その他の研究機関とのテクノロジートランスファーをサポートしている。

Munich's Company Mix

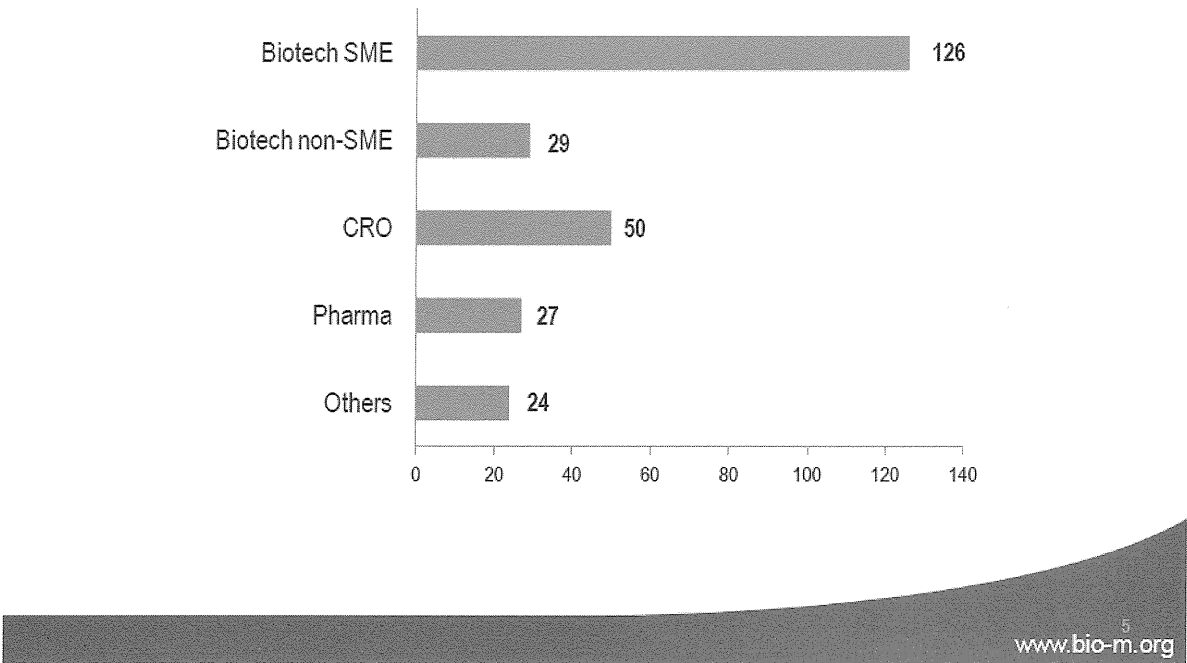


Fig. 2-14-1 クラスタ内の企業の集積状況（受領資料より）

- ・この地域の企業のおよそ 50%が、治療や診断に関する技術開発を推進している。すでに 5 つの医薬品が上市されているが、いずれも中小あるいはスタートアップベンチャー、スピンオフベンチ

ヤーによって開発されたもので、ドイツ国内だけではなく、米国の製薬企業へ導出されているものも含む。

- 2012 年には、The Munich Biotech Cluster は、ドイツ連邦政府から“ドイツ最先端クラスター”として表彰され、“m⁴ - 個別化医療及び分子標的治療”で強力なイニシアチブを取っている。
- この地域へのドイツ政府及びバイエルン州政府の投資額は、少なくとも 100～150M ユーロとなっている。民間の投資額は、政府投資額よりも約 20%は上回っている。
- ミュンヘン地域は、他のクラスターと比較して、非常に幅広い分野の企業が集積している。政府からのファンドを獲得し、クラスター内のインフラを構築している。例えば、バイオバンクの構築である。他にも、研究機関や大学の研究者が特定の領域に参加しやすいように、資金的な支援のために“m to the power of 4”における賞を設けている。また、大手製薬企業においてアールステージのテクノロジーに対する関心が高まっている。そのため最近になって、スタートアップのベンチャーに対するファンドを設けている。

3. The Munich Biotech Cluster との連携、パートナーシップの現状

- クラスターが取り組んでいる重点課題は、オーダーメイド医療及び目的別治療である。治療の効果と副作用が患者により異なるため、徹底的な診断とそれぞれの患者に最も適した治療法を開発することが重要となる。個人化医薬品開発に焦点を当てたプロジェクトの合計が 100 Mil 相当となっている。

Munich's Drug Development Pipeline

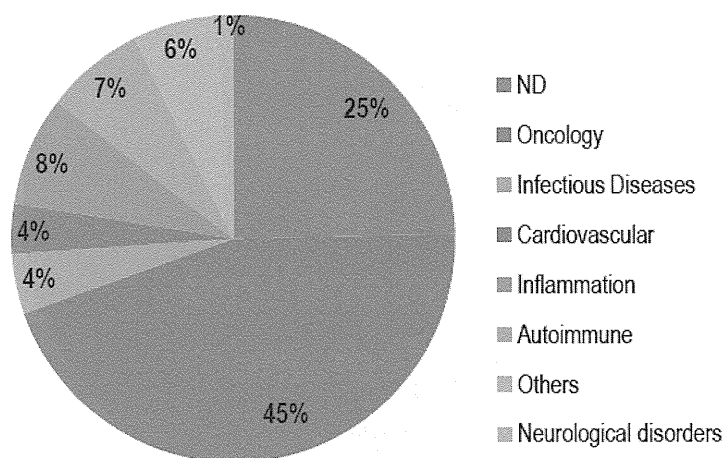


Fig. 2-14-2 クラスター内で取り組まれている創薬開発パイプライン（受領資料より）

- 最も開発の取り組みが多い領域は、がん領域で他にも多数のインディケーションにおいて取り組まれている。最も取り組みが少ない(難しい)領域は、神経疾患領域である。
- ドイツ国内に拠点を置く企業ばかりでなく、ワールドワイドな大手企業とも連携しており、日本企業(武田、第一三共、アステラス、塩野義等)ともパートナーシップを構築している。
- 世界各地のバイオ産業団体やクラスターとのインタナショナルパートナーシップも構築している。

council of european bioregions(欧州バイオ産業協会)は、欧州におけるバイオ産業の連携のために重要な団体であり、この団体に参加することで、欧州コミッションがファンドするクラスターオペレーションに関するプロジェクトに参加することが可能である。また、米国、ボストンエリアのクラスターとも良い関係を構築している。ブラジルや中国のバイオ産業との連携についても開拓を始めている。これらの国は経済的な発展も目覚ましいので、マーケットとしての関心が高い。また、ドイツ企業の一部が中国企業との連携強化を望んでいるところがある。

- ・ 現在、重要視しているのは大阪のクラスターとの連携である。大阪地域との連携を通じて、神戸、京都、東京との連携も可能である。大阪とは 2011 年 10 月にお互いをサポートしあうための協定書を取り交わしている。また、大阪からも人材が派遣されており、Bio^M の中でともに活動している。
- ・ ドイツ企業の多くが、日本に対する関心が高いため、日本とのパートナーシップの構築に注力している。おそらく、ドイツ企業と日本企業の文化や考え方に共通点が見出せることや、大学システムが似ていること等が理由として挙げられる。また、日本の多くの企業は、大学との共同研究をベースに活動しているが、ドイツでは直接大学と共同研究するのではなく、大学や研究機関のスピンオフベンチャー等とコラボレーションしている。研究機関から提供される技術にアプローチするときには、スピンオフ企業と契約を結ぶ方がより目的が明確になり、効率的であると考えている。

4 Strong Partners for Munich

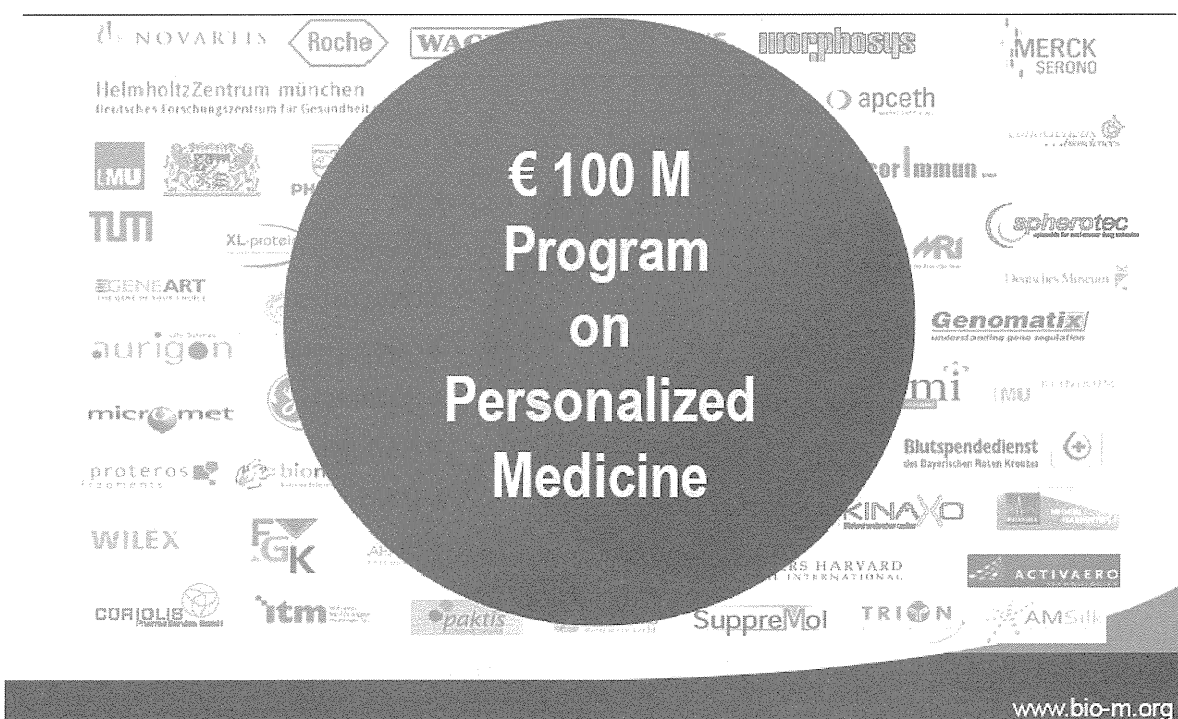


Fig. 2-14-3 個別化医療の取り組みが 100M ユーロの規模となっている (受領資料より)

4. 個別化医療の実現に向けての取り組み

- ・ バイオクラスターを成功に導くためには、バイオテクノロジー企業の成功が重要である。そのために、Bio^M でも患者のために必要な近未来の医療、バイオ、創薬の技術とはどのような事かについて、医師とディスカッションを行っている。
- ・ 多くの医薬品は効果的であるが、同時に副作用もある。例えば、がん治療の場合、治療を開始してから数ヵ月を経過して薬が効いていないという事が分かることがある。そのため、適切な薬を適切な患者に、適切な量で、適切なタイミングで投与することの重要性が認識されている。個別化医療を実現するためには、これまでの既存の診断に基づく治療や投薬ではなく、たくさんの新しい発想での取り組みが必要である。診断技術の進展のためには、バイオマーカー探索技術が重要である。
- ・ ミュンヘン地域における科学者、バイオ医薬品企業、大手製薬企業、医療機関、クラスターマネジメント企業等の重要なパートナーたちを全て集めるコンソーシアムとして“m to the power of 4”がある。このコンソーシアムには 100 社以上の企業や研究機関が参加し、個別化医療の実現に向けて研究開発に取り組んでいる。
- ・ “Leading edge cluster competition”に応募し、地域産業やバイエルン州政府のファンドから 40M ユーロを獲得した。現在では、100M ユーロ相当の個別化医療に向けたプロジェクトを運用している。
- ・ プロジェクトの多くはコンパニオン診断に注目している。中小企業の多くは、大手企業との契約を結びたいと希望しているが、大手企業は有用なバイオマーカーやモニタリング機器を持っていない企業であれば、FDA や EMA の要求事項に対応できないため開発において役に立たないと判断している。そのため、中小企業では、患者の治療プロセスに関するデータや患者の層別化と医薬品の同時開発をすることが必要である。
- ・ ドイツ国内の法律では、新薬を市場に出す場合には、既存のものよりも、より良い効果が得られることが前提となっている。従来のアプローチであると、治療効果が期待できる患者がいるが、一方で副作用の影響を受ける患者もいる。しかしながら、治療効果が期待できる患者と副作用が出にくい患者を層別化して投薬すれば、効果的である。このような開発に取り組む企業を支援するプログラムを支援していく。
- ・ 多くのバイオテック企業が、がん領域に着目している。がん以外にも、自己免疫系疾患領域への取り組みも多い。
- ・ 医薬品の安全性に関しても重要課題として取り組んでいる。例えば、クリニカルトライアルセンターにおいては、患者のリクルートだけではなく、疾患タイプや患者性質を分けて、適切なクリニカルトライアルが受けられるようにしている。そこには、診断薬企業やバイオテック企業が参加している。
- ・ ドイツ政府では、トランスレーショナルリサーチの推進に対する支援策がある。がん、心疾患、感染症、自己免疫疾患、肺疾患、糖尿病の 6 つの適応症については、ベンチャー企業や研究機関において、バイオマーカー探索等の基礎研究からトランスレーショナルメディスンに到達できるように、全ドイツをカバーするネットワークを形成し、研究推進をバックアップしている。

5. ミュンヘンバイオクラスター内で活動しているベンチャー企業の紹介 (4SC AG.)

- ・ 4SC は、設立 13 年目の民間のベンチャー企業である。がんや自己免疫疾患領域に焦点を当て、

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、アー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

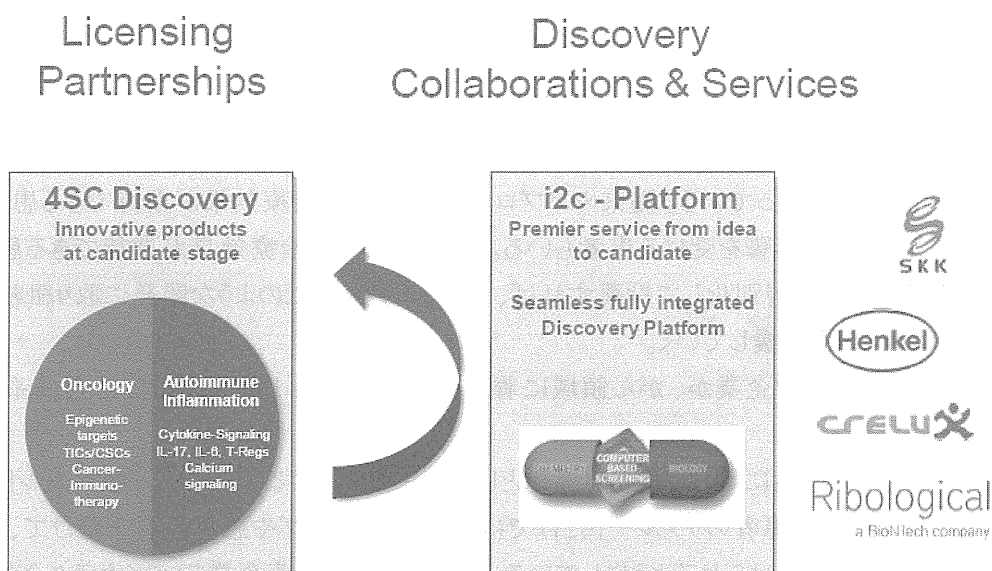


Fig. 2-14-4 4SC の探索・共同開発のビジネスモデル（受領資料より）

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見えてきた。

(五十嵐 夕子)

受 領 資 料:

1. The Munich Biotech Cluster m⁴ —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/

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・マドリッドに立ち上げた。

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。

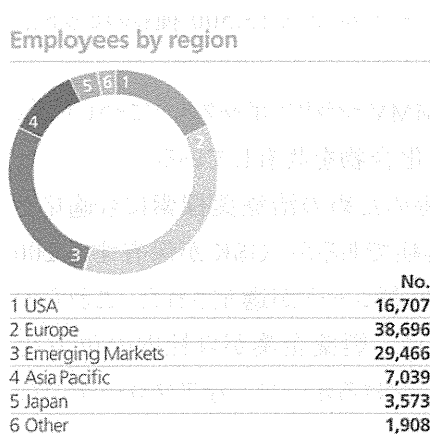


Fig. 2-15-1 GSK 社員の世界分布（受領資料より）

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、スペインのマドリー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¹⁾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²⁾。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³⁾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、市販後ローヤル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⁴⁾。

Open Innovation Approach – significant progress

Three key elements



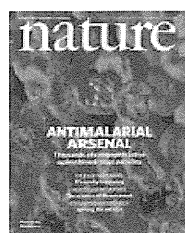
Fig. 2-15-2 オープン・イノベーションでの三つの方針（受領資料より）

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

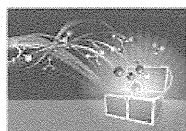


MMV Malaria Box (~50% from TCAMS)

Shared with ~100 groups

Open access Malaria Box

A available list of 200 open access compounds for research on malaria. The Malaria Box is a research tool of 200 open access compounds and associated activity. The Malaria Box has been assembled by GSK in a bid to catalyze malaria and neglected disease drug discovery and research. GSK offers the compounds and compound activity against the latest stage of malaria and an open access only available. It includes:



- 200 diverse drug like compounds as starting points for malaria discovery and drug effort
- 200 diverse reference compounds for use as starting points in malaria research

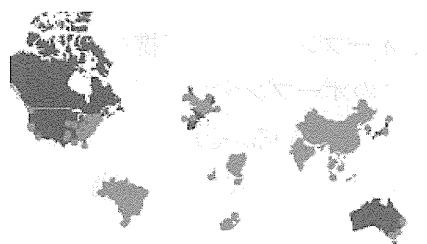


Fig. 2-15-3 「オープン・ソース」のマラリア治療薬候補スクリーニング（受領資料より）

- ・ 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。

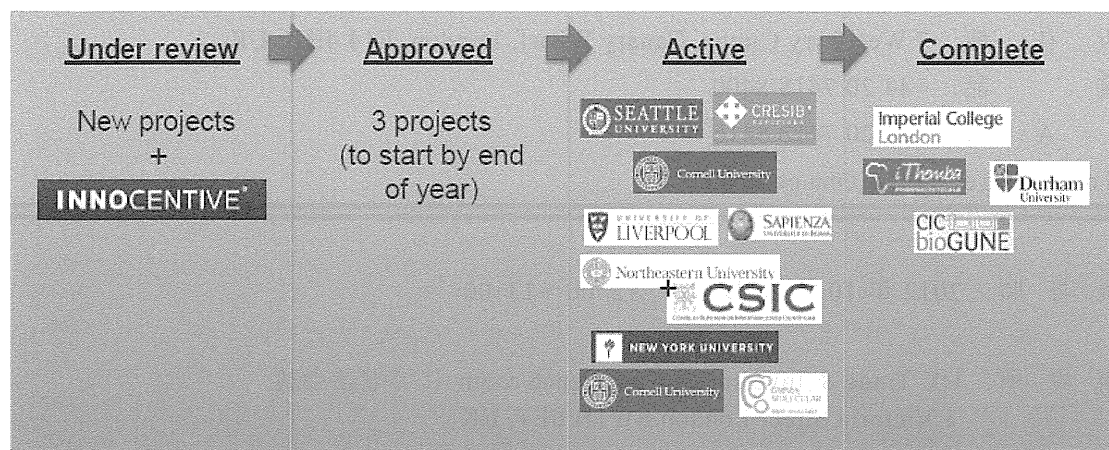


Fig. 2-15-4 オープンラボ参加の企業とアカデミア（受領資料より）

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

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 Ehmann, 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^{1,2)}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 paper²⁾ 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则认为している。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 care³⁾

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⁴⁾。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。

(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
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
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
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

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)

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

電話: +44 20 3080 6000

FAX: +44 20 3118 9803

Homepage: 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¹⁾。
- ・ 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、競争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労して 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、国内バイオマーカー

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、医薬品が市場に出して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、競合が激しくなることが予想される。パイオニアとして苦労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、苦労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