

活動： 種々のコミュニティへの加州の health care system の啓蒙、教育

- 以上に加えて、創薬標的分子の検証、Target validation に関する新しいコンソーシアムを NIH と製薬バイオテック企業で構築する動きもある。Target validation を pre-competitive collaboration として進めることでの新薬創製機会の拡大が狙える。

本年 2 月 4 日に NIH より新しい PPP コンソーシアムとして、AMP (Accelerating Medicines Partnership) の設立がアナウンスされた。本コンソーシアムの構成メンバーは官から NIH と FDA、民からは製薬 10 社 (AbbVie、Biogen Idec、BMS、GSK、Johnson&Johnson、Lilly、Merck、Pfizer、Sanofi、そして日本から武田)、それに関連患者団体と PhRMA である。また、全体運営は FNIH が担当する。アルツハイマー病、2 型糖尿病、自己免疫疾患として関節リウマチと全身性エリマトーデスを最初の対象疾患とし、官民共同で、バイオマーカーと創薬標的分子の探索と検証を実施する。期間は当面、5 年間で総予算 230M 米ドル、NIH と民間がほぼ同額を支出、を見込んでいる。また、得られたデータについては一般公開を原則とするとのことである。

- 上記活動の多くにおいて、PhRMA は患者のためを考えたプロジェクト展開を図っている。特に pre-competitive な提携にはアカデミアに加え、NIH や FDA の機能を取り込むことが重要で、National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS)、Foundation for NIH (FNIH)、Regan Udall Foundation などを連携の軸に据えている。因みに FNIH と Reagan Udall Foundation はいずれも米国連邦議会の決議により設立された NPO である。
- National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS)
 - 設立： 2011 年
 - 形態： NIH 内の 1 研究センター
 - 活動： 新薬や新規治療法の開発加速のための translational research の支援 (外部への Funding 含む)、Drug repositioning の支援等
- Foundation for NIH (FNIH)
 - 設立： 1998 年
 - 形態： NPO
 - 活動： NIH の研究成果や活動を基にした各種 PPP を支援
- Regan Udall Foundation
 - 設立： 2007 年
 - 形態： NPO
 - 活動： 新薬創製に向けての Regulatory Science 面で FDA とアカデミア、企業間の PPP を推進
- PhRMA では 15~16 名のスタッフが PPP 関連業務に関与している。

3. PPP に関する調査

- 去年と今年で、マッキンゼー (McKinsey & Company) との共同で、過去 10 年間における、会員企業に関与する 76 の提携について、そのホームページ、プレスリリース、個々のインタビューにより、情報収集し、PPP に関する landscape analysis を実施している。間もなく公開されるその報告書の中で、PPP が成功するための秘訣として以下を挙げられ、考察されている。

- ① 明確な目標設定、
- ② 適正な専門性を持ち影響力のあるメンバーの選定、
- ③ メンバー全員の参画、オープンな精神による真のパートナーシップの形成、
- ④ 単純かつガバナンスのはっきりした共同体組織の構築、
- ⑤ 適正な funding

所 感:

PhRMA は会員企業とアカデミア、NIH、FDA をメンバーに含む pre-competitive collaboration を数多く構築し、実活動を推進している。年々、困難性が増し、かつコストが指数関数的に増大している新薬創製の現状を打破する策としては産学官を統合した、特に産においては各企業固有の損得勘定を無視した、pre-competitive な連携が益々必要になってくるわけで、日本での対応の遅れが大いに気になるところである。間もなく発足する独立行政法人日本医療研究開発機構に期待したいところではあるが、アカデミアシーズの活用に重きを置きすぎているところもあり、民間主導の機関の活用、あるいは官主導で米国 NCATS や Regan Udall Foundation のような組織を新設することにより、PhRMA などが担っている、コーディネーターの役割を期待するのが良いのかもしれない。

(加藤 正夫)

受 領 資 料: なし

参 考 資 料:

1. Multi-Regional Clinical Trial (MRCT) Center: <http://mrct.globalhealth.harvard.edu/>
2. Clinical Trials Transformation Initiatives (CTTI): <http://www.ctti-clinicaltrials.org/>
3. Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP) Foundation: <http://omop.fnih.org/>
4. Biomarker Consortium: <http://www.biomarkersconsortium.org/>
5. Alzheimer's Disease Neuro-imaging Initiative: <http://www.adni-info.org/>
6. California Partnership for Access to Treatment (CPAT): <http://www.caaccess.org/>
7. National Center for Advancing Translational Science (NCATS): <http://www.ncats.nih.gov/>
8. Foundation for NIH (FNIH): <http://www.fnih.org/>
9. Regan Udall Foundation: <http://www.reaganudall.org/>
10. NIH の 2 月 4 日付けプレスリリース: <http://www.nih.gov/news/health/feb2014/od-04.htm>

2-2. Biotechnology Industry Organization (BIO)

Biotechnology Industry Organization (BIO)

所在地: 1201 Maryland Avenue SW Suite 900 Washington DC 20024, USA

電話: +1 202 962 9200

FAX: +1 202 488 6301

Homepage: www.bio.org/

面談日時: 2013年10月21日(月) 15:30~17:00

面談場所: 上記所在地

面談者: Lila Feisee

Vice President International Affairs

John Sloan

Vice President External Affairs & Member Service

Andrew W. Womarck, Ph.D.

Director, Science & Regulatory Affairs

Roy Zwahlen

Associate Counsel

Contact Person: Lila Feisee

Vice President International Affairs

面談目的:

以下の項目に関する調査、情報収集を行うこと。

- ・ バイオ産業の発展に対する BIO の対応方針、姿勢
- ・ 核酸医薬に対する、BIO のかわり方について

説明内容:

1. BIO の概要

- ・ BIO は、1993 年に設立され、米国内外の 1,000 社を超える多くの企業が会員となっている世界最大のバイオ産業業界団体であり、約 160 人のスタッフが製薬産業を含む、幅広いバイオ産業の推進・発展に取り組んでいる。その中でも、研究開発型企業の割合が 66%を占め、さらに年商 25M 米ドル以下のバイオテク企業が 92%を占めていることから、これらの会社のニーズを十分に汲み取り、種々の活動を展開している。
- ・ BIO のミッションは、”Create a positive environment that promotes biotech innovation”で、この目的を達成するために、規制当局への働きかけや世界的な会合 (BIO International Convention 等)を開催している

- BIO の活動の特徴として、Committee Structure があり会員企業は各社の関心に合わせてそれぞれの Committee に参加し、その活動を通して必要な情報を得たり、政府への提言をまとめている。
- BIO の会員企業には、年度総会への参加、各種分科会活動への参画、BIO から発信される各種重要情報の受領等様々な特典があり、企業規模で年会費が違うため、小規模な企業も会員になり易く、グローバルメガ企業から設立直後のバイオテック企業まで、様々な企業が会員となっている。

2. BIOが関与するPublic-Private Partnerships (PPP)

- PPP は、バイオテック企業にとっての常套手段であり、昨今のオープンイノベーションブームの遥か以前より、会員企業の多くは、様々な形態で公的研究機関と連携・協業している。
- PPP において、初期の研究資金をどこから調達してくるかが大きな問題となっており、エンジェルファンドの他、政府系の研究グラントが大きな役割を果たしている。
- “North Carolina Biotech Cluster”のケースでは、528 のバイオテック企業が活動を続け、1 米ドルの初期投資に対して、99 米ドルの追加投資が実施された計算となっている。また、バイオテック企業で働く従業員の平均年収は 75K 米ドル(未公開の一般企業の平均は 40K 米ドル)で、バイオ育成による州政府への税収入の貢献は、1.4B 米ドルに達している。
- BIO としても、コンソーシアム等の枠組みの中で、公的研究機関や FDA・NIH 等政府機関との共同研究等に取り組む等、直接 PPP に関する活動は有しており、PPP に関する会員企業の実績や米国でのトレンド等も精度高く把握し、米国における成功例や海外での具体例を分析しその情報発信に努めているようであったが、もともと PPP は、最終的に各企業が判断・実施するものであるため、業界団体として何らかの具体的な方針や推進策等を有しているわけではないようであった。

3. Bioscience & Regulatory Affairs

- BIO の会員の中では、Genentech、Amgen をはじめとして多くのバイオ医薬品を手掛けるバイオテック企業が、彼らの関心事でもあるバイオ医薬品の規制、臨床開発、バイオ製品の製造、そして対バイオシミラー対策に積極的に取り組んでいる。

4. 核酸医薬に対するBIOのかかわり方

- 核酸医薬に関係する BIO の取組みとしては、直接的な関与はしていないものの、関係企業は薬事関係の Committee で、FDA の最新情報を収集することができる。また、研究動向としては、RNAi に関する研究開発の割合が増加している。

所 感:

BIO は当初いくつかのバイオテック企業のショーケース的な要素からスタートしたが、今では大手製薬企業も会員企業に加え、世界的なロビー団体へと成長した。会の運営は、会員企業が Committee のメンバーとなり、政府に対する要望をまとめていて、BIO が会員企業の利益を代表して積極的に活動していることが感じられる。特に、Regulatory の分野においては、会員企業に

Genentech や Amgen といった世界のトップ製薬企業並みのバイオテック企業がバイオ医薬品で、膨大な利益を享受していることから、バイオシミラーや、バイオ医薬品の製造工程と品質保証に関心が高く、これらの問題に積極的に取り組んでいる。PPP に関しては、基本的に企業間の問題として、BIO が中心となって働きかけを行うことはないようであるが、その状況に関しては、分析が行われている。

(松本 正)

受 領 資 料 :

1. BIO Overview

2-3. National Institutes of Health (NIH)

National Institutes of Health (NIH)

所在地: Forgarty International Center Conference Room, Building 31A,
31 Center Drive, Bethesda, MD 20892-2220, USA

電話: +1 301 496 4787

Homepage: www.nih.gov/

面談日時: 2013年10月22日(火) 8:00~10:30

面談場所: 上記所在地

面談者: Michael F. Huerta, Ph.D.

Associate Director, National Library of Medicine

Director, Office of Health Information Program Development

Jennifer Couch, Ph.D.

Chief, BD2K, Systems Biology, Computational Biology

Department of Health and Human Services, Division of Cancer Biology

Contact Person: Tina Chung, MPH

Program Officer for Asia and the Pacific, Division of International Relations

面談目的:

以下の項目に関する調査、情報収集を行うこと。

- ・ Big Data to Knowledge (BD2K) イニシアチブについて

説明内容:

概要:

1. Big Data to Knowledge (BD2K) 実施の背景

1) 生物医学研究の現状

- ・ 今日、生物医学研究では独立した個々の研究機関が日常的に膨大で多様なデータを生産し続けており、データ集約型の研究になってきている。しかしながら、データを管理・統合・分析する能力、及び、他人が生産したデータを探し利用する能力は、ツールや教育の不足、アクセスのし難さ等から、そのほとんどは生物医学研究コミュニティで幅広く利用されていないのが実情である。
- ・ 生物医学研究の主な成果は、科学論文に載ったコンセプトが主であり、データではない。
- ・ NIH でのライフサイエンス関連ビッグデータへの取組みは、数年前からの予備的検討を経て、来年度からの本格的始動に向け、急ピッチで実行計画が練られている状況であった。
- ・ 1990年代より、ライフサイエンス研究・医療分野では、将来 IT 活用が重要になると認識さ

れており、NIH も目的を絞った小規模プロジェクトでの検討を断続的に行ってきたが、当時の当該データは仕様が一樣でなく、データ活用の目的やゴール設定も明確にし難かったため、大きなプロジェクトとして継続的に取組むには至らなかった。

- ・ 昨今、技術的進展が顕著となり、ビッグデータ活用基盤の整備も進みつつある状況となった。

2) 生物医学研究の将来の方向性に対応

- ・ データの相互利用、手法やデータの標準化、データやツールへのアクセスを容易にすることで research ecosystem につながり、サイエンティフィックなイノベーションを可能にする。
- ・ データ中心の研究活動にすべきである。
- ・ ビッグデータは研究機関から産生されるデータ全てを意味している。
- ・ 上記背景から NIH のフランシス・コリンズ所長指示により NIH 所長諮問委員会 (the Advisory Committee to the Director: ACD) の下に、①生物医学の研究者の多様性、②未来の生物医学の研究人材、③データ及び情報科学を検討する 3 つのワーキンググループが設置された。
- ・ ワーキンググループは 2012 年 6 月 15 日にビッグデータから知見を得る (Big Data to Knowledge : BD2K) についての提案事項をレポートにまとめ ACD へ報告した。

2. BD2K イニシアチブ実施計画案

- ・ NIH は、2012 年 12 月 6 日と 7 日に行われた ACD において、生物医学研究コミュニティ強化に向けた BD2K 実施計画案を発表した。この計画案は、2012 年 6 月 15 日に提示された提案事項について、さらに NIH 内部での審議を経て策定されたものである。
- ・ BD2K イニシアチブは、研究、開発、教育へ資金援助する、全ての NIH 研究所 & センターが全面的に協力・支援する、よりデータ中心の生物医学研究を推進する、ユニークかつ 7 年間の予定で、年間数 100M 米ドルの資金を投入する大型プロジェクトである。
- ・ BD2K イニシアチブでは、分散している情報の単なる統合や既存ツールの改良等を目指すのではなく、データ活用の目的と方策を科学的に検討することを重視しているが、当面の目標は対象とするデータのカatalog作りであり、データの信頼性保証や得られる知的財産の取扱い等については、今後協議することとなっている。
- ・ BD2K イニシアチブは、膨大なデータの利用により生物医学研究者が革新的な研究成果を得るべく、データ科学分野の研究や教育を支援するものであり、協力的な環境下での分野横断型チームの形成を促し、既存の生物医学分野以外からデータサイエンスに関する経験のある研究者の参加を増やす計画である。
- ・ 具体的な計画案としては、
 - ① 学部学生を対象とするメンター付研究体験の推進、生物医学の研究職を目指す学生向けの財政支援、博士課程の多様性を促進する手法を開発するためのイノベーション・スペースの提供等を目指す、新規プログラム Building Infrastructure Leading to Diversity (BUILD) の立ち上げを含む 4 項目
 - ② 研究助成や個人ごとの能力開発計画の導入による、大学院生及びポスドク研究者教育の強化を含む 4 項目

- ③ 処理済データ及びソフトウェアの公開方針や分析手段等を定める新たな「知識へのビッグデータ(Big Data to Knowledge:BD2K)」事業による、生物医学データの価値の最大化を含む2項目が、それぞれ提示されている。
- ・ 本プロジェクトには、NIH 内の研究所が参画し、当該研究所が保有するデータを対象とするが、IT 企業(グーグル、マイクロソフト、アマゾン)や、主要大学、国立の研究所や防衛高等研究計画局等も参画するコンソーシアム形式で運営される予定であり、既に、Key Person を座長としたトレーニングに関するワークショップの開催等により、今後の具体的計画案に関する協議・パブリックオピニオンの聴取に着手している。

3) BD2K 研究拠点の公募プログラム

- ・ NIH は、2013 年 7 月 22 日 BD2K 研究拠点 (Centers of Excellence:COE) の公募プログラムの設立を発表した。今回発表された BD2K COE プログラムは、BD2K イニシアチブ下で幾つか予定されているファンディング・プログラムのうち最初のものである。
- ・ この公募プログラムでは、2014 年 10 月までに COE を 6～8 件採択する予定である。採択された COE は、データの共有、統合、分析及び管理のための革新的な方法、研究手法、ソフトウェア及びツールを開発・共有する事によって、増加・複雑化を続けるデータの利用に必要な、研究コミュニティの能力を高める事を目指す。また、COE では学生や研究者に、データ科学上の手法の利用と開発の教育も提供する。
- ・ BD2K Center of Excellence の設立に対する資金提供を受けたいと考える組織は、データサイエンス領域の研究テーマを提示する必要がある。具体的には、データの統合、分析や、データベースの開発と管理のためのアプローチ、方法、ソフトウェア、ツールの開発などを目的とする研究計画が求められている。
- ・ 研究開発努力から生まれる製品は、研究者たちに広く提供されることになっている。なお、各センターは集まってコンソーシアムを形成し、相互に協力する予定である。

所 感:

NIH については毎年継続して訪問してきたが、今回の訪問に際しては、10 月に米国の政府機関が閉鎖され一時訪問が危ぶまれたが、訪問直前に解除されたため無事訪問する事が出来た。解除後の業務再開で多忙な中、我々のために対応していただいた Dr.Huerta、Dr.Couch、および、献身的にアレンジしていただいた Ms.Chung に心から感謝を表したい。

BD2K イニシアチブは計画がスタートしたばかりであるが、世界最大のライフサイエンス拠点として絶大な影響力を有する NIH が、本腰を入れてビッグデータ活用の取組みを開始したことは大いに注目すべきであり、今後どのような成果を産生して行くのか、独立行政法人 日本医療研究開発機構設立を目指す我が国としても継続的にフォローして行くべきである。

(井口 富夫)

受 領 資 料:

1. NIH Big Data to Knowledge Initiative (BD2K)

2-4. Critical Path Institute (C-Path)

Critical Path Institute (C-Path)

所在地: 1730 E. River Rd., Tucson, AZ 85718, USA

電話: +1 520 547-3440

FAX: +1 520 547-3456

Homepage: www.c-path.org/

面談日時: 2013年10月23日(水) 10:00~12:00

面談場所: 上記所在地

面談者: Martha A. Brumfield, Ph.D.

President and Chief Executive Officer

Steven T. Broadbent

Chief Operating Officer

Enrique Aviles

Chief Technology Officer

Lynn D. Hudson, Ph.D.

Chief Science Officer

John-Michael Sauer, Ph.D.

Executive Director. Predictive Safety Testing Consortium

Liz Walker

Director, Regulatory Submissions and Strategy (via telephone)

Gary H. Lundstrom

Senior Project Manager. Polycystic Kidney Disease Consortium.

Predictive Safety Testing Consortium

Contact Person: Steven T. Broadbent

Chief Operating Officer

面談目的:

以下の項目に関する調査、情報収集を行うこと。

- ・ 取り組み方針及び具体的戦略
- ・ Public-Private Partnership の取り組み

説明内容:

1. 概要

1) C-Path の概要

- C-Path は、2005 年に FDA が打ち出した Critical Path Initiative Program を受けて FDA との Public-Private Partnership (PPP) として発足した全世界な非営利組織団体であり、医薬品開発の長期化、研究開発コストの高騰、成功率の低下および効果や安全性評価の明確な基準の未整備などの現状の課題を解決するためには、産学官のイノベティブかつコラボラティブなアプローチが必要との認識で新しい評価方法や治験の基準を作成することを目的としている。これにより規制の適格性や医療用製品承認や採用が早められることが期待されている。
- C-Path の運営資金は、FDA 等からのグラント、各種慈善財団・患者団体からの支援資金、コンソーシアム会員企業からの会費等で構成されており、企業からの資金は入っていない。結核治療の改革を目指したコンソーシアムである CPTR においては、ゲイツ財団から多大な経済的バックアップを受けている。
- C-Path のスタッフは 35 人である。(2013 年 10 月時点)

2) 活動中のコンソーシアム

- C-Path においては新たな医薬品評価基準の確立等、前競争段階・非競争機能での医薬品研究開発・承認プロセスの効率化・迅速化に繋がる各種検討を国際的コンソーシアム形式で進めている。
- 2013 年に活動中のコンソーシアムは以下の 7 つであり、世界 1,000 人以上の科学者と 41 の企業が参加している。

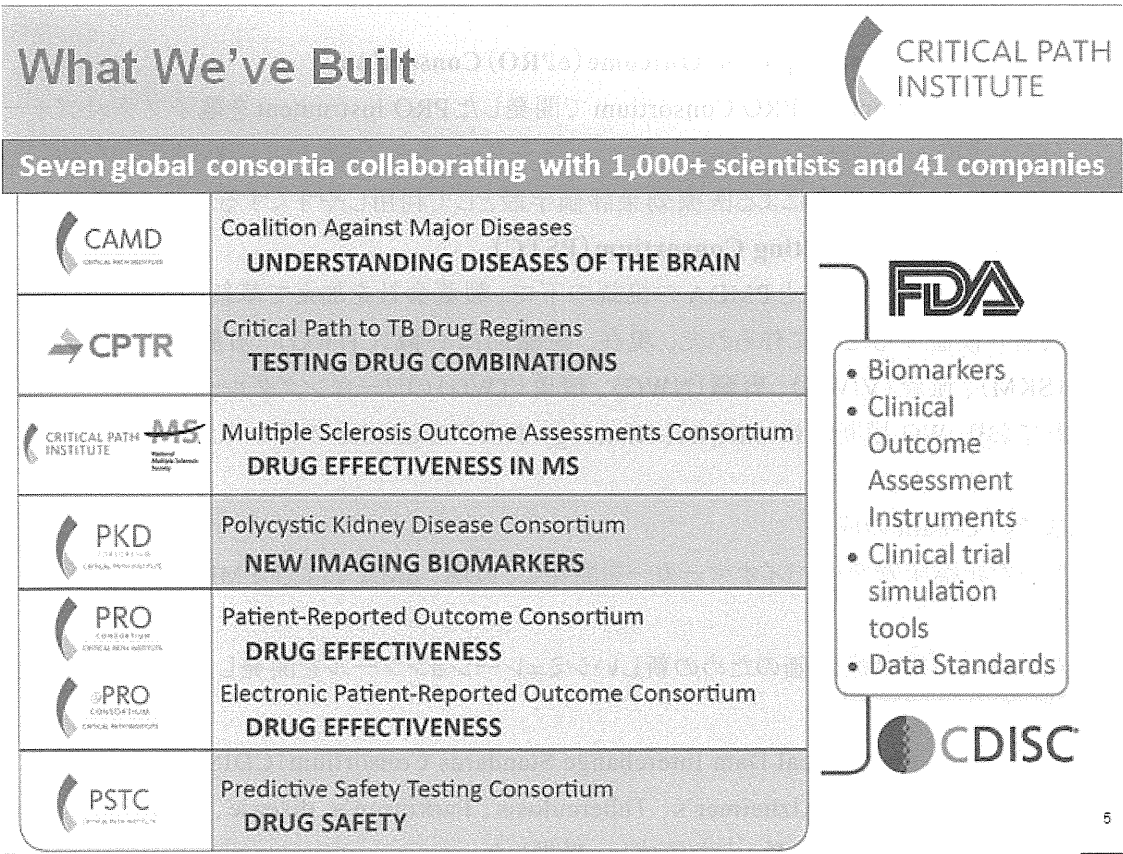


Fig. 2-4-1 C-Path において活動中のコンソーシアム (受領資料より)

➤ **Coalition Against Major Diseases (CAMD)**

CAMD は、慢性神経変性疾患の治療のための薬剤開発ツールを加速させるために革新的なアプローチとプロセスを開発するために作られた。

➤ **Critical Path to TB Drug Regimens (CPTR)**

CPTR は、TB (結核) に対する新しい治療計画の加速的發展を可能とすることに注力した C-Path、ビル&メリンダ・ゲーツ財団及びグローバル TB アライアンスが主導する官民パートナーシップである。実施されている研究は、新しいバイオマーカーとデータ標準化の促進、進行性の TB モデルと臨床試験シミュレーションツールの開発、ならびに新しい治療法のために世界的な規制パスウェイを強化することを含む。

➤ **Multiple Sclerosis Outcome Assessments Consortium (MSOAC)**

MSOAC の主な目的は、Multiple Sclerosis (MS: 多発性硬化症) 治療の臨床試験のプライマリーあるいはコプライマリーなエンドポイントとして臨床医から報告されたアウトカム (ClinRO) インストルメントについて、FDA と EMA からの認証 (資格) 取得である。

➤ **Polycystic Kidney Disease (PKD) Consortium**

PKD アウトカムコンソーシアムは、多発性嚢胞腎症の有効な薬物治療ための重大なアンメットニーズについて取り組むための PKD Foundation、FDA、C-Path と臨床医科学者の間の共同研究を行っている。

➤ **Patient-Reported Outcome (PRO) Consortium**

PRO Consortium は、臨床試験において主要あるいは重要なセカンドエンドポイントとして患者による医療効果評価に使用するための PRO Instruments を開発、検証するために作られた。

➤ **Electronic Patient-Reported Outcome (ePRO) Consortium**

ePRO Consortium は、PRO Consortium で開発した PRO Instrument を電子プラットフォーム (例えばスマートフォン、タブレット型コンピューター、ウェブまたはインタラクティブな音声応答システム) 上で患者による医療効果評価手段として利用しやすくするために作られた。

➤ **Predictive Safety Testing Consortium (PSTC)**

PSTC は、FDA、EMA と PMDA の協議の下で、製薬会社を加えて革新的な安全性試験を共有し検証するために作られた。現在、組織別に心臓 (CHWG)、肝臓 (HWG)、骨格筋 (SKM)、血管 (VIWG)、腎臓 (NWG)、精巣 (TWG) のワーキンググループ (WG) が設置されており、WG 横断的に miRNA、Histology および Statistics のチームが支援している。

3) これまでの C-Path の成果

- ・ 7 つの非臨床安全性バイオマーカーを開発し、FDA、EMA および PMDA が適格と評価した。
- ・ Alzheimer 病治療評価のための新しいシミュレーションツールを開発し、EMA が適格と評価した。
- ・ 2008 年から the Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) と共同で 4 つの CDISC 治療分野 (Alzheimer's、Tuberculosis、Parkinson's disease、Polycystic kidney disease) のデータスタンダードを作成し、提供した。
- ・ CDISC の Alzheimer 病の臨床試験データを集積し、最初に最大規模のデータベースを公

開した。

- ・ 臨床試験シミュレーションツールは EMA により適格と評価され、FDA により “fit-for-purpose” と判断された。

4) 進行中の活動

- ・ 新たに 44 のバイオマーカーについて FDA と検討中である。
- ・ 新たに 37 の安全性バイオマーカーを開発中である。
- ・ Patient-Reported Outcome instruments が 7 治療分野で開発中である。
- ・ 多発性硬化症に対する CDISC standards を作成中である。

2. Public-Private Partnership Projects (PPP) への取り組み

1) PPP の成功要因として以下の内容が挙げられた。

- ① アンメットニーズの疾患に対する特別プロジェクトを見極めること。
- ② 参加する意思を持ち、可能であればデータ提供で貢献できる企業とアカデミアの専門家を繋ぎ合せること。
- ③ 規制当局が参画しリーダーシップを発揮すること。
- ④ 患者団体と患者支援基金を加えること。
- ⑤ 高度な専門知識と技術を有する専門家と経験豊かなプロジェクトマネジメント能力を有するスタッフが参加すること。
- ⑥ 政策モデルを決定し、資金ソースを確保すること。
- ⑦ 会員資格とデータアクセスのための実効性のある法的契約を結ぶこと。
- ⑧ 個別のスケジュールを持った詳細な研究計画を作り、早期に結果を公開出来るようにすること。

2) C-Path Online Data Repository (CODR)

- ・ CODR は、C-Path のコンソーシアムにおいて得られた薬物毒性のバイオマーカー、神経変性疾患および患者による医療効果評価に関連した価値ある科学的なデータを、C-Path コンソーシアムメンバーと資格を持った研究者がアップロードおよび利用することができるユニークなデータベースであり、PPP を運営していく上で重要な手段となっている。
- ・ 現在、CODR には、CAMD-AD (Alzheimer Disease)、CAMD-PD、CPTR、PSTC Clinical LSSP、PSTC Non-Clinical、PSTC Clinical Kidney、MSOAC、PKD がある。

3) 今後の Key challenge

- ・ C-Path の今後の Key challenge として、多忙な関係者からの協力・支援の確保、十分なスタッフ維持のための資金確保、不確実なエビデンスによる規制にならないこと、規制プロセスや先端科学の教育、データの収集保存のための環境整備、コンソーシアムメンバーの意見調整などを挙げている。

3. Predictive Safety Testing Consortium (PSTC)

1) PSTC の概要

- ・ PSTC は 20 の企業からなるメンバーと FDA、EMA 及び PMDA などの当局を含む 9 のパートナーで構成される。
- ・ 組織毎に心臓、肝臓、骨格筋、血管、腎臓、及び精巣の 6 つのワーキンググループ (WG) が設置され、WG 横断的に miRNA、Histology 及び Statistic チームが支援している。

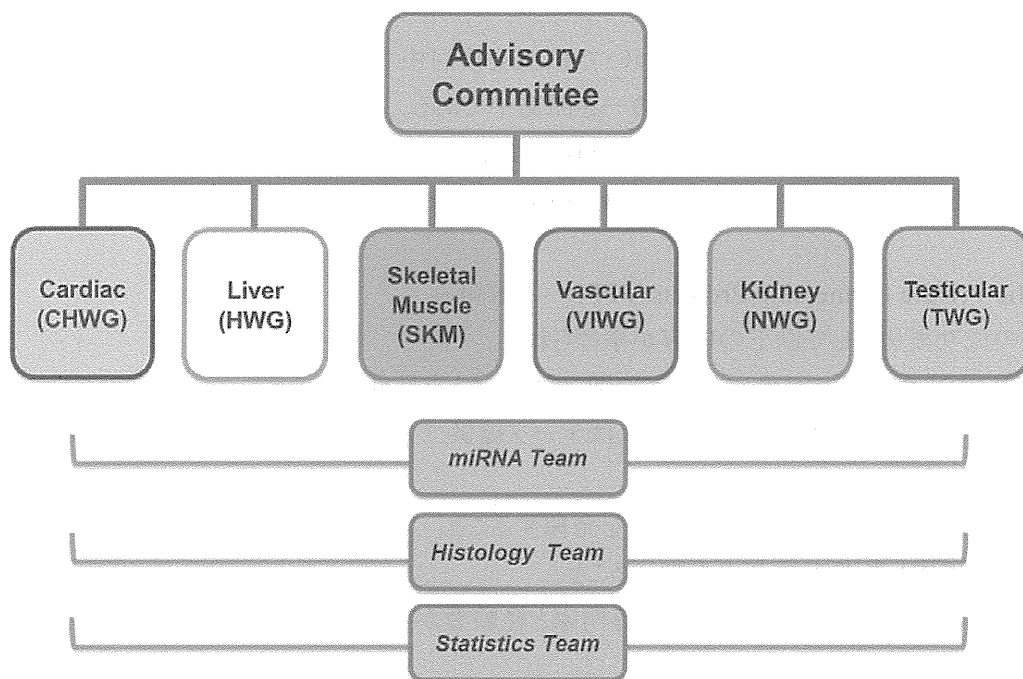


Fig. 2-4-2 PSTC の組織 (受領資料より)

- ・ 各 WG のゴールは安全性バイオマーカー (BM) を見いだすことであるが、どのような BM とするかは WG によって異なる。たとえば、腎臓では translational safety BM を血管では種特異的 BM を探索している。
- ・ 参加企業は研究専門家とラボリソースを持ち寄って各プロジェクトを推進している。

2) 各 WG の取り組み

- ・ 腎臓(腎毒性)WG
 - WG のゴールは、げっ歯類及びヒトにおける薬剤誘発腎障害の BM の適格性の確認を FDA 及び EMA から得ること、及びイヌや非ヒト霊長類における薬剤誘発腎障害の BM としての有用性を明確にすることである。
 - ラット GLP 毒性試験で薬剤誘発腎障害をモニターする有用なマーカーとして 7 つの BM (尿中腎障害分子 (Kim-1)、尿中クラスタリン、尿中アルブミン、尿中 Trefoil factor-3 (TFF3)、尿中シスタチン C、尿中 β 2-マイクログロブリン、尿中総タンパク) を見出し、FDA、EMA 及び PMDA より適格性についての正式の見解を得ている。これらの BM についてイヌや非ヒト霊長類での使用可能性も検討を行っている。
 - 上記の 7 つの BM 以外の腎障害 BM について、超早期の腎障害の検出能力や障害の可逆性のモニタリングにおける有用性、及び、薬剤誘発腎障害での特異性について検討を行っている。
 - これらの BM について、ヒトにおいても腎障害の BM となりうるのかについて検討を行っ

ている。

- 骨格筋 WG
 - WG のゴールは、げっ歯類、イヌ、非ヒト霊長類及びヒトにおける薬剤誘発骨格筋変性の BM の適格性の確認を FDA 及び EMA から得ることである。
 - 非臨床及び臨床から見出された BM について、薬剤誘発骨格筋障害を検出、モニターするための特異性や正確性の検討を行っている。
- 肝臓(肝毒性)WG
 - WG のゴールは、現状の肝臓のマーカーの課題を克服した BM を特定すること、BSEP 阻害を測定する BM を特定すること、前臨床で見出された胆管過形成と臨床の関連性を評価すること、新規肝障害 BM のアッセイの開発及びバリデーションすること、及び in vitro の肝臓モデルの gap 評価をすることなどである。アッセイの開発の標的として miRNA も含まれている。
 - 非臨床の肝障害 BM については、現状のマーカーの課題を改良したいいくつかの BM の適格性の検討を行っている。
 - 臨床の肝障害 BM については、治療早期に、患者が重症肝炎になるか、適応できるか、そして治療を安全に続行できるかを予測できる BM に注力している。
- 心臓(心肥大)WG
 - WG のゴールは、NT-proANP を薬剤誘発心肥大の測定にげっ歯類で使用するものの適格性の確認である。
- 血管(血管障害)WG
 - WG のゴールは、げっ歯類及びヒトにおいて、薬剤誘発血管障害の非臨床及び臨床 BM の適格性の確認である。
 - 薬剤誘発血管障害はラット、イヌ及びサルなどの非臨床試験で用いる動物種で見られるが、その病理組織学的所見は動物種間で異なり、またヒトとも異なる。PSTC では、ラットから血管上皮あるいは血管平滑筋が薬物誘発障害に高感度及び特異的で、ヒトとメカニズムの関連性が示せる BM を追求している。
 - また、非臨床試験及び臨床試験において安全性をモニターできる非侵襲性の BM も探索している。
- 精巣 WG
 - WG のゴールは、げっ歯類及び大動物において、薬剤誘発精巣障害の BM の適格性の確認である。
- PSTC は IMI がスポンサーをつとめる SAFE-T コンソーシアムと薬剤誘発肝障害、腎障害及び血管障害についてコラボレーションを開始した。

3) 今後の Vision

- PSTC の Vision として、医薬品開発を加速するためのトランスレーショナルな安全性戦略を明確にすることを挙げている。具体的には、新しいツールや医薬品探索や開発に用いるアプローチを開発することにより、医薬品の安全性を評価するアプローチの近代化を行うことである。BM の適格性評価は毒性を見るツールのひとつとしての検討である。

所 感:

複数のコンソーシアムで、規制当局との連携・協力も積極的に行っており、これまでの成果が FDA や EMA に採用されていること等から、規制当局からも高く評価されていることが伺われる。一方、PMDA との連携・協力は限定的であり、今後の関係強化を大いに期待しているとのことであった。

WG 活動では、数人の C-path のプロジェクト担当者が 100 人単位の共同研究者をまとめていることより、非常に統制の取れたプロジェクト運営をしていることが感じられた。

今回の会合に出席頂いた CEO を始めとする C-Path のシニアメンバーは、C-Path と HS 財団には共通点が少なくないと感じたようであり、HS 財団に、日本での C-Path の活動推進のための連携・協力について検討することを要請された。

(池田 陽子、井口 富夫)

受 領 資 料 :

1. Critical Path Institute Overview
2. Accelerating Pathways to a Healthier World -The C-Path Paradigm-
3. Building a Translational Safety Strategy: Review of nonclinical and clinical biomarker qualification efforts in the Predictive Safety Testing Consortium

参 考 資 料 :

1. 薬剤誘発性急性腎障害バイオマーカーに係るファーマコゲノミクス・バイオマーカー相談の結果について:
http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/m03_pharma_kekka.html
2. FINAL CONCLUSIONS ON THE PILOT JOINT EMEA/FDA VXDS EXPERIENCE ON QUALIFICATION OF NEPHROTOXICITY BIOMARKERS.:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004205.pdf
3. FDA NEWS RELEASE: FDA, European Medicines Agency to Consider Additional Test Results When Assessing New Drug Safety Collaborative effort by FDA and EMEA expected to yield additional safety data:
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116911.htm>

2-5. ISIS Pharmaceuticals, Inc.

ISIS Pharmaceuticals, Inc.

所在地： 2855 Gazelle Court Carlsbad, CA 92010, USA

電話： +1 760-931-9200

Homepage: www.isispharm.com/

面談日時： 2013 年 10 月 24 日(木) 10:00～12:00

面談場所： 上記所在地

面談者： D. Wade Walke, Ph.D.

Vice President, Corporate Communications and Investor Relations

Kevin T. Skol

Director, Business Development

Joseph Baroldi

Director, Business Development

Erich Koller, Ph.D.

Assistant Director, Core Research

Kiyoko Shimizu

Project Administrator, Clinical Development

Contact Person: Brigitte Porte

Senior Corporate Communications Coordinator

面談目的：

以下の項目に関する調査、情報収集を行うこと。

- ・ 核酸医薬を中心とした同社の成長戦略
- ・ R&D 戦略とパートナーリング戦略について

説明内容：

1. ISIS Pharmaceuticals, Inc. (ISIS) の成長戦略

- ・ ISIS は 1989 年に設立され、一貫してアンチセンス医薬の研究開発を継続している核酸医薬のパイオニア企業である。
- ・ 同社が開発した、第 1 世代の修飾核酸 (Phosphorothioate 型) である fomivirsen は、サイトメガロウイルス網膜炎を適応に硝子体内注入剤として 1998 年 8 月に FDA の承認を受けた。同剤は FDA が承認した最初のアンチセンス抗ウイルス剤である。
- ・ また、同じく第 1 世代の修飾核酸である alicaforsen は、回腸囊炎を適応に、2008 年 6 月に FDA、2009 年 4 月に EMA より希少疾患治療薬指定を受け、Named Patient Supply プ

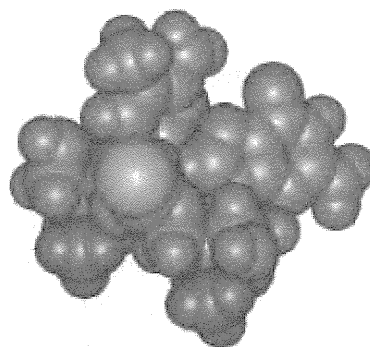
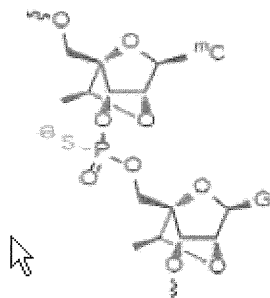
ログラム^{脚注}による供給が Atlantic Healthcare plc.により実施されている。同剤は、白血球の細胞表面に発現するたんぱく質である ICAM-1 を標的とするアンチセンスであり、炎症反応を抑え、組織修復を亢進することが期待されており、潰瘍性大腸炎等について浣腸剤の治験が進行中である。

(脚注) 患者アクセスプログラムの一つ。該当する医薬品が承認されていない国、保険償還価格が決定していない国において、その使用を求める医師に対し、製造販売業者が患者を登録した上で個別に医薬品を提供するプログラムである。当プログラムの下での薬剤費は医療機関や医療保険給付者が負担するが、関連法令や倫理上の規制は各国で異なっている。

- さらに第 2 世代 (2'-methoxymethyl 型) である mipomersen がホモ型家族性高コレステロール血症を適応に 2013 年 1 月 FDA より承認され、Genzyme Corporation を通じ、KYNAMRO™ (mipomersen sodium) Injection として上市された。本剤は全身投与型のアンチセンス医薬として、世界で初めて FDA より承認を受けたものとなった。
- 修飾核酸に関する多くの特許を有し、現在、第 2 世代から半歩進んだ第 2.5 世代の修飾核酸を中心に研究を進めている。第 2.5 世代 (架橋型) の核酸医薬である ISIS-STAT3_{Rx} は、多くのがん細胞で過剰発現している STAT3 を標的とするアンチセンスで、AstraZeneca にライセンスされた。STAT3 を過剰発現する各種のがんに有効性を示すものと期待されている。

Generation 2.5 Chemistry - Improved Potency

Proof-of-concept demonstrated in man
- ISIS-STAT3_{Rx}



Chemistry Attributes

Improves potency & therapeutic index

Expands range of targets & tissues

Increased patient convenience in dosing (including potentially oral)

Drug Properties

Potency <5 to 40 mg/week (10-fold ↑)

Dose Frequency Weekly to monthly

Cost of Therapy >3-fold less costly

Routes of Administration Same as generation 2.0 + potential of oral

Fig. 2-5-1 第 2.5 世代の修飾核酸（受領資料より）

- ISIS は、アンチセンス治療薬関連の自社発明やインライセンスにより広範な特許を集積し、アンチセンス治療薬開発における支配的な地位を築いている。アンチセンスの作用機作、オリゴヌクレオチドの基本化学、アンチセンス医薬のドラッグデザイン、アンチセンスの配列、アンチセンス医薬の製剤等に関する多くの知財を保有しており、自社開発医薬のパテント保護により、類似医薬による他者からの事業侵害阻止を目指している。

2. ISIS のパートナーリング戦略

- ISIS のスタッフは現在 350 人ほどで、今後も規模は拡大しない方針である。
- ISIS は、疾患標的の選定 (Target Validation)、リード開発 (Lead Development)、非臨床試験、POC 確認のための臨床試験を得意とし、POC 確認後にライセンスアウトするビジネスモデルを継続するが、ISIS のアライアンスは、多岐に渡っている。バイオテック企業とのアライアンスや合弁事業を通じ、数多くの大手製薬企業と多彩な提携戦略を進めている。

Isis Satellite Company Strategy Creating Numerous Additional Value Opportunities

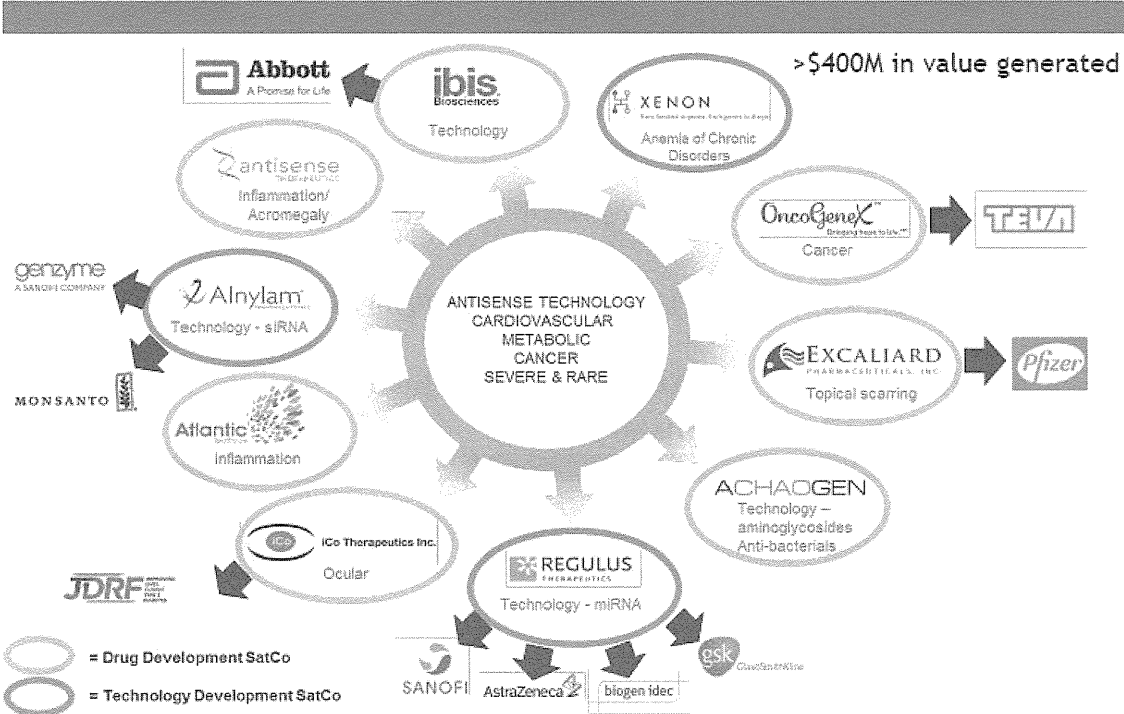


Fig. 2-5-2 ISIS の提携戦略 (受領資料より)

- 創薬を目指す疾患領域は、心血管系疾患、難治・希少疾患、代謝性疾患、がん、炎症その他の疾患である。領域を特定せずアンチセンスが有効とされる疾患を攻めているようである。
- 脊髄性筋萎縮症 (spinal muscular atrophy: SMA) の治療薬として Biogen Idec と開発中の ISIS-SMN_{RX}、トランスサイレチン・アミロイドーシス (transthyretin amyloidosis) の治療剤として GSK と開発中の ISI-TTR_{RX} および ISIS が単独で開発を進めている重症高トリグリセライド血症治療剤の ISIS-APOCIII_{RX} を紹介いただいた。

Criteria for Partnering

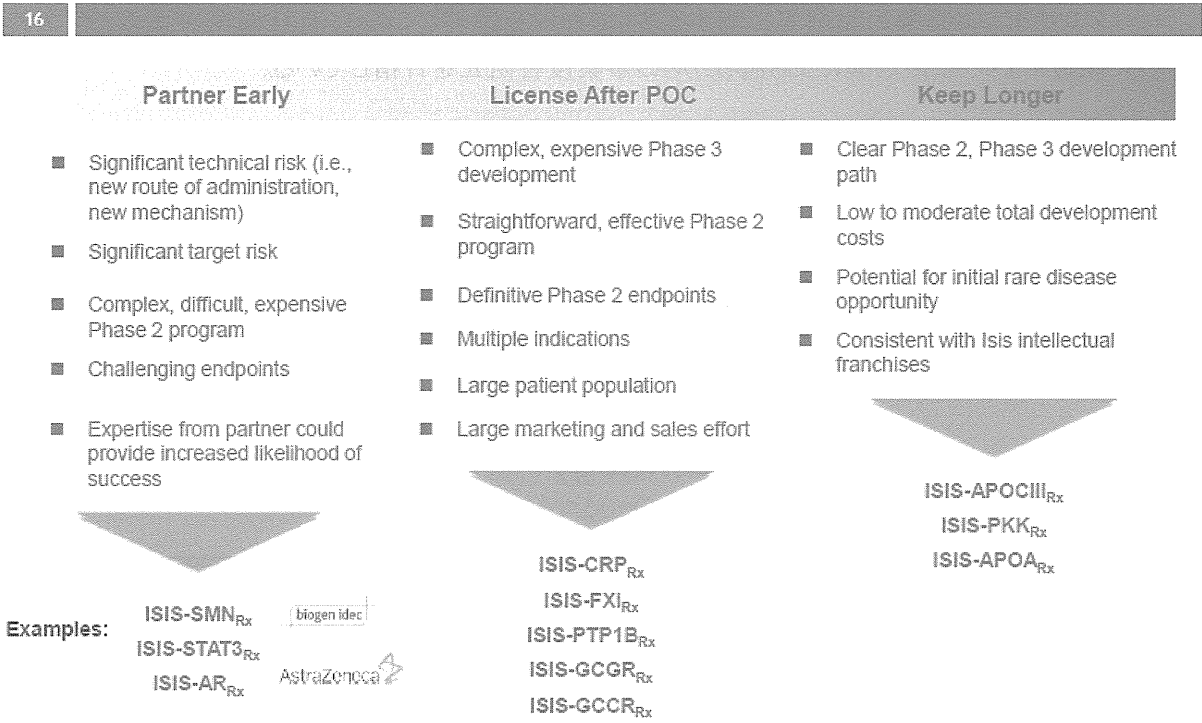


Fig. 2-5-3 ISIS の提携基準（受領資料より）

- また、中枢領域において Biogen Idec と、創薬初期段階から戦略的に提携した。

Building an Antisense Neurology Franchise Isis-Biogen Idec Deal History

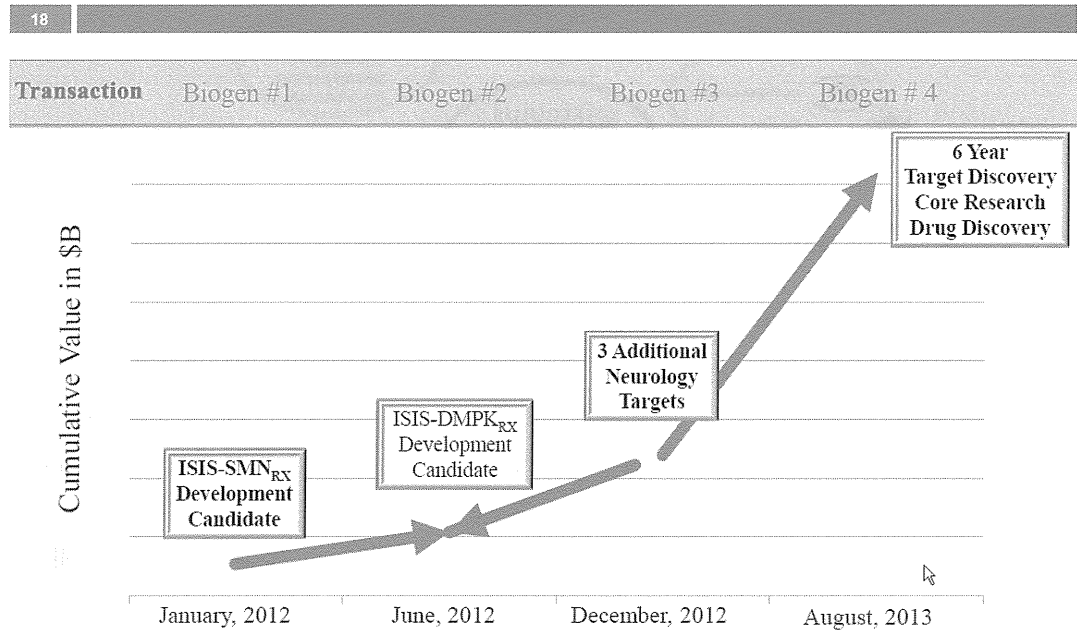


Fig. 2-5-4 ISIS-Biogen Idec 提携の歴史（受領資料より）

3. 施設見学 10:00～10:30

Erich Koller, Ph.D.

Assistant Director, Core Research

Kiyoko Shimizu

Project Administrator, Clinical Development

- ・ Koller 博士に説明いただきながら ISIS の研究施設を見学させていただいた。ISIS の本社・研究所は、サンディエゴ郊外の小高い丘の上にあり、環境を重視しつつ、研究者同士の交流に配慮し、研究に専念できる環境と研究者の活発な交流を意図したデザインとなっている。
- ・ 壁一面に飾れた特許証の数々から知財を重視していることが伺えた。



Fig. 2-5-5 ISIS 社の特許証（訪問時に撮影）

所 感：

核酸医薬のパイオニア企業として、活発に研究開発を進めていることが伺えた。保有するアンチセンスに関する多彩な知財を有効活用し、多くの企業と提携関係を築いている。mipomersen は、全身投与型の核酸医薬として初めて FDA の承認を得たが、安全性の点から EMA は非承認とした。安全性等、多くの課題を解決することが必要になると思われるが、核酸医薬の実用化に向けて ISIS は邁進しているように感じた。

（佐々木 徹）

受 領 資 料：

1. ISIS Corporate Presentation; Prepared for Japan Health Sciences Foundation.