

薬。

- Remicade®: Janssen Biologics (旧 Centocor) により開発されたリウマチ性関節炎および各種自己免疫疾患治療薬。ライデンで生産されている。
- Quinvaxem®: Crucell により開発された 5 種混合 (ジフテリア、破傷風、百日咳、B 型肝炎およびヒブ) ワクチン。ユニセフ経由でこのワクチンの 5 億回投与分以上が発展途上国に配布されている。
- Prosensa と LUMC はデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) の治療薬の研究を行っている。
- Locteron®: OctoPlus によって開発されている C 型慢性肝炎の治療薬。
- Fibrocap®: ProFibrix により開発された手術中の重篤な出血を防止する薬。

7) 研究開発の Public-Private Partnerships

- ・ EU は、Horizon2020 R&D program を発表し、2014～2020 年の間に、優れた科学研究、社会的に貢献した研究や技術および EU 内 3 カ国以上の間の協同プロジェクトに対して 70B ユーロの予算を提供するとしている。
- ・ 民間のバイオテック企業やオランダのバイオテクノロジー研究機関は、ベンチャーキャピタル、保険会社および銀行などからのファンドを絶えず探求している。

8) 日本との特別な結びつき

1609 年から日本とライデンは通商関係にあり、昔から強い結びつきがあった。ライデンには日本とゆかりの深いシーボルト・ハウスがある。ここは、かつてフォン・シーボルトが住んだ家であり、彼が日本から持ち帰った収集品が展示されている。現在、シーボルト・ハウスはオランダにおける日本センターとしても活躍している。

ライデン大学は世界で最古かつ最も実績のある日本研究のメッカとしても知られ、京都大学や東京大学と大学間交流協定を結んでいる。

所 感:

LBSP の最大の特徴は、進出企業に対する親身で継続的な支援・協力であり (例: 製薬企業の進出に合わせ、大学が有する各種計測・分析機器の利用の幅を拡張したり、各種研究開発業務受託企業の進出を実現したりしている)、それが既に進出した企業の高い評価に繋がっているものと思われる。

オランダ国内においてもバイオクラスター間の競争があり、企業の引き抜き合戦があるようである。首都のアムステルダム地域、ドイツ国境に近い西側地域の方が財務的に潤っており資金的支援が充実しているが、ライデン地区はそれ以外の部分の支援で対抗しているようである。

(井口 富夫)

受 領 資 料:

1. Leiden Bio Science Park -The Life Sciences hot spot in the Netherlands-
2. Home to successful life science companies

2-13. Centro Nacional de Biotecnología (CNB)

Centro Nacional de Biotecnología (CNB)

英名: The Spanish National Centre for Biotechnology

所在地: Darwin 3 Campus Cantoblanco 28049 Madrid, Spain.

電話: +34 91 585 4500

FAX: +34 91 585 4506

Homepage: www.cnb.csic.es/index.php/en/

面談日時: 2013年10月31日(火) 9:30~13:30

面談場所: 上記所在地

面談者: Carmen Castresana Fernández

Director CNB

Ana Sanz Herrero

Manager, Technology Transfer

José María Carazo

Mark van Raaij

Macromolecules Structure Department

Ana Cuenda

Isabel Mérida

Mario Mellado

Domingo Barber

Ana Clara Carrera

Immunology and Oncology Department

Amelia Nieto

Mariano Esteban

Lluís Montoliu

Pablo Gastaminza

Cellular and Molecular Biology Department

José Luis Martínez

Luis Ángel Fernández

Miguel Vicente

Microbial Biotechnology Department

Contact Person: Ana Sanz Herrero, Ph.D.

Manager, Technology Transfer

面 談 目 的：

以下の項目に関する調査、情報収集を行うこと。

- ・ CNB の概要
- ・ CNB における産学連携活動の状況

説 明 内 容：

1. CNB の概要

- ・ CNB は、1992 年に設立されたスペインの国立バイオ研究拠点で、大学ランキングでスペイン 1 位のマドリッド・オートノマ大学キャンパス内にあり、新設したシステムバイオロジープログラムを含め 6 つの Department、68 研究室に、約 600 名の研究者・サポートスタッフ等が所属している。
- ・ CNB の目標は、産業界と協力しつつ、健康、環境、農業の分野で卓越した科学的知見を創出することにあるが、CNB の重要な使命の 1 つは、研究成果の社会還元であり、毎年行っている研究テーマ及び獲得成果のレビューにおいては、これを強く意識し、論文・学会発表や特許出願のみではなく、より幅広く、社会全体への貢献の程度を評価に組み入れているとのことであった。
- ・ ポスドクを中心とする若手研究者の育成にも注力しており、国外からも多くの若手研究者が留学しており、研究員あたりの論文・学会発表件数では、国際的にも高い水準にある。2008～2012 年の間に、CNB 全体で、1,153 件の報文が科学ジャーナルに掲載され、2013 年の SCIMAGO による研究機関ランキングによると、CNB はスペイン国内で 3 位、全世界で 49 位にランクされた。国際化も進んでおり、51%が国際共同研究の成果であり、50 ヶ国、910 名の海外研究者との共同研究である。また、CNB 人員の 27%が海外からの人材である。



Fig. 2-13-1 CNB の全景（受領資料より）

2. CNB における産学連携活動の状況

- ・ CNB の技術移転オフィス(Technology Transfer Office)は、2010 年に設立された。CNB 全体で 2008～2012 年の間に、28 件の新規出願、32 件の国際出願、21 件の国内移行を進

めている。また同期間で、産業界をパートナーとする 17 件のライセンス契約、169 件の共同研究契約が締結された。

- 健康関連分野でライセンス可能なパテント等について下表のように紹介された。

CNB Technological Offer



- **p85 β protein, as a biomarker for cancer diagnosis, prognosis and follow up.** Ana Clara Carrera. US Patent Application.
- **An improved method to produce influenza cell-based vaccine.** Amelia Nieto. International PCT Application.
- **Adjuvant-like effect of vaccinia virus 14K protein fused to an antigen.** Mariano Esteban. International PCT Application.
- **Hepatitis C virus (HCV) vaccine candidate based on recombinant MVA expressing the HCV genome (MVA-HCV).** Spanish Priority patent Application.
- **New animal model for an eye disease.** Lluís Montoliu. International PCT Application.
- **An engineered bacteria to deliver intracellular single domain antibodies into human cells.** Luis Ángel Fernández. US patent granted.

Fig. 2-13-2 CNB の技術導出可能案件例（受領資料より）

- 日本との共同研究も実施されており、JSIP (Japan & Spain Innovation Program) など、(独) 新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) や (独) 日本科学技術振興機構 (JST) の援助により日本の研究者との共同研究も進行中である。なお、JSIP では、日本の研究者には NEDO より、スペインの研究者にはスペイン政府・産業技術開発センター (CDTI) より資金が提供される仕組みである。

3. 研究成果の紹介

- 今回の訪問において、研究所長から直接概要や運営方針等を説明して頂くとともに、医薬品や診断技術に関係する各研究分野のヘッド及び各研究テーマの実施責任者である研究室長(教授)から、3 時間 45 分にわたり、非常に多くの興味深い研究内容の紹介を受けた。
- 特に AIDS やインフルエンザに対するワクチンの研究、がん細胞における脂質代謝異常に着目した新規癌治療法に関する研究等では、ユニークな視点による独自性の高い研究が進められており、新たなブレイクスルーが生まれることが期待される。
- また、クライオ電子顕微鏡を用いるイメージング研究で、CNB は欧州のセンター的な役割を担っている。CNB の開発したソフトは全世界で多くの研究者が使用しており、国際的な共同研究の経験が豊富とのことである。日本の研究者とも共同研究の経験があるが、資金的

な課題から持続的な共同研究が実施できず、成果を上げるまでに至っていない。今後、CNB の優秀なソフト開発能力と日本の優秀な電子顕微鏡製造企業と日本の製薬企業との共同研究体制が求められている。

- ・ 下記の創薬等に関連する Department の研究者と面談した。
 - 高分子構造研究部（部長 Jose Maria Valupuesta）
 - ✧ 三次元電子顕微鏡、X 線顕微鏡 画像プロセッシングの挑戦（José María Carazo）
 - ✧ ウイルス fiber の構造生物学（Mark J. van Raaij）
 - 免疫がん研究部（部長 Ana Cuenda）
 - ✧ ストレス活性化たんぱくキナーゼ（p38MAPK）のヒト疾病における役割（Ana Cuenda）
 - ✧ ケモカイン受容体：新規疾病治療標的（Mario Mellado）
 - ✧ 免疫反応とがんの制御 におけるジアシルグリセロールキナーゼの役割（Isabel Mérida）
 - ✧ 炎症性疾患およびがん免疫療法とナノバイオ医薬（Domingo F. Barber）
 - ✧ 細胞の生存、分割およびがんにおける PI3K の役割（Ana Clara Carrera）
 - 細胞分子生物学研究部（部長 Amelia Nieto）
 - ✧ インフルエンザウイルスと感染細胞との相互作用メカニズム（Amelia Nieto）
 - ✧ ボックスウイルスとワクチン（Mariano Esteban）
 - ✧ 遺伝子操作により創出する動物モデル（Lluís Montoliu）
 - ✧ C 型肝炎ウイルスの感染と発病に関与する細胞因子（Pablo Gastaminza）
 - 微生物バイオテクノロジー研究部（部長 José Luis Martínez）
 - ✧ たんぱく質の分泌と抗体の発現（Luis Ángel Fernández-Herrero）
 - ✧ 細胞周期の遺伝制御（Miguel Vicente）

所 感:

数多くの研究室から研究成果について説明があり、研究に対する熱意を感じた。農業系バイオや、感染症にも強い基盤があり、創薬に関連する研究を行っているが標的分子に関してはテーマとしてやや古いという印象を受けた。しかし古いがゆえに製薬会社の興味から外れた標的分子を更に詳細に研究することで、新たな創薬シーズが出てくる可能性は十分あると考えられた。ヒト組織等の入手も可能とのことで、連携の希望があれば、比較的容易に共同研究等が可能なのである。

(佐々木 徹)

受 領 資 料:

1. CNB Visit of Japanese Health Science Foundation
2. CNB Japon-final Centro Nacional de Biotecnología
3. Perspectives of cryoEM image processing（Jose-Maria Carazo）
4. Structural biology of viral fibres（Mark J. van Raaij）
5. Magnetic nanoparticles as drugs and/or biomolecules tumor-targeted delivery systems for cancer immunotherapy.（Domingo F. Barber Group）

2-14. Sylentis S.A.

Sylentis S.A.

所在地： Parque Científico, c/ Santiago Grisolia, 2
28760 Tres Cantos, Madrid, Spain

電話： +34 91 804 7667

FAX： +34 91 804 9597

Homepage: www.sylentis.com

面談日時： 2013 年 10 月 31 日 (木) 14:20～16:00

面談場所： Zeltia Group 本社
(Plaza del Descubridor Diego de Ordás, 3, planta 5, 28003, Madrid)

面談者： Eduardo Gómez-Acebo
Consejero
Board Member
Ana Belén Irigaray
Consejero
Board Member
Ana Isabel Jiménez
Chief Operating Officer, COO
Heiner Piepar
Vice President, PharmaMar
Business Development & Licensing

Contact Person： Ana Isabel Jiménez, Ph.D.
Chief Operating Officer, COO

面談目的：

以下の項目に関する調査、情報収集を行うことを目的とした。

- ・ 核酸医薬品に対する規制動向とその対応について
- ・ R&D 戦略と今後の展望について

説明内容：

Irigaray 氏より親会社である Zeltia Group の概要および Sylentis 概要について、Jiménez 氏より開発品の状況について説明を受けた。

1. 会社概要および R&D 戦略について

- ・ Sylentis は、2006 年、スペインの化学・医薬品企業である Zeltia Group が設立した siRNA を用いた核酸医薬の開発に特化したバイオテック企業である。
- ・ 患者の QOL を改善する新たな治療法の発見・開発・実用化をミッションとし、有効な治療法が存在しない疾患を主たる標的としている。
- ・ 当面、対象とする疾患は、局所投与可能な眼科領域、慢性炎症領域、中枢神経系領域の一部となるが、将来的には、siRNA を全身投与するための核酸修飾技術・製剤技術にも取り組む計画である。
- ・ 現在臨床開発している治療薬は、高齢化に伴って患者数が増加している緑内障・ドライアイ症候群を対象とするものであり、慢性炎症領域（炎症性腸疾患、関節炎）や中枢神経系領域（脳血流不全、認知症）において、非臨床段階のプロジェクトを有している。

Broad Project Pipeline Addressing Large Indications

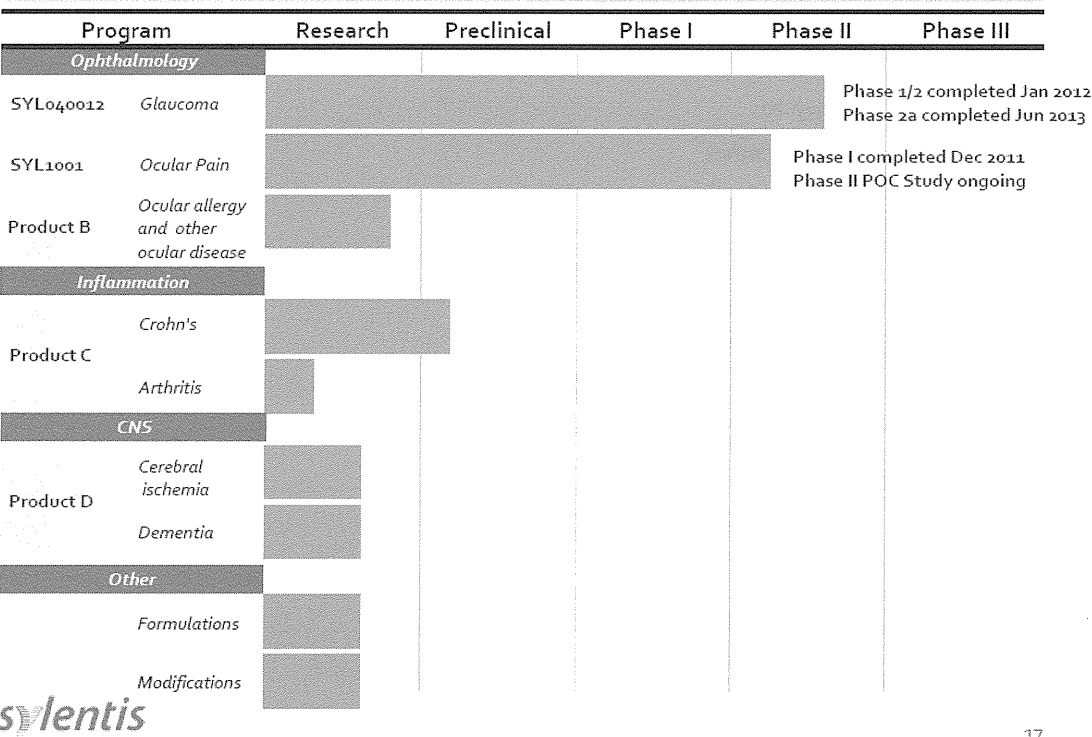


Fig. 2-14-1 Sylentis の注力領域とその研究・開発状況（受領資料より）

- ・ 対象疾患の選択やプロジェクトの優先度判断等は、シニアメンバーが協議して迅速に決定することとしており、僅か 16 名の実働スタッフにて、外部委託先を活用しつつ効率的に研究開発を進めている。16 人のスタッフの内、ケミストは 3 人であり、薬理や毒性は外注で対応している。
- ・ 核酸医薬に取り組んでいる他のバイオテック企業との明確な違いは、現時点で修飾核酸での開発を考えていない点である。修飾核酸を使用しないことで、未知の代謝産物等による副作用発現のリスク、オフターゲットへの非特異的作用が増強されるリスクが回避可能であると考ええる。

- ・ 親会社である Zeltia Group はスペイン有数の化学・医薬品企業であり、化学品関連企業である Zelnova S.A. および Xylazel S.A.、医薬品関連企業である Pharmamar S.A.、Genomica S.A.U. および Sylentis S.A.U. を傘下に置く。Zeltia Group の中核をなす PharmaMar S.A. は海洋産物由来の分子を基にした創薬を手がける企業であり、ガン領域を中心とした研究・開発を進めている。

2. 開発品の状況および siRNA 全般について

1) SYL040012

- ・ 薬剤の全身投与を必要としない眼科領域において、緑内障は今後の高齢化に伴い患者数の増加が予想され、既存薬による治療満足度が低い疾患である。複数ある標的候補遺伝子から、既に既存薬で有効性が認められていること、モデルとヒトの間で遺伝子配列が良く保存されていること、siRNA による治療効果が既存薬と比較して高く、副作用発現が低いことなどから $\beta 2$ アドレナリン受容体を標的遺伝子として選定した。
- ・ 健常人ならびに患者を対象とした臨床試験において、眼内圧の低下が確認されたほか、局所・全身共に良好な認容性を示した。加えて、薬効の 10 倍量まで投与しても血漿中で薬剤は検出されなかった。
- ・ 本剤は 2013 年 6 月時点で Phase2a 試験が完了しており、2014 年初めには Phase2b 試験を開始する予定である。Phase3 以降の戦略については検討中である。

2) SYL1001

- ・ 眼科領域において、ドライアイは主要な疾患のひとつである。人工涙はドライアイ薬の市場においても第 3 位を占めており、今後も横ばいを維持すると期待されるうえ、コンタクトレンズやコンピューターの使用増加などのライフスタイルの変化により、今後は若年層の患者数増加が見込まれる。
- ・ ドライアイに伴う痛みの軽減を図るため、麻酔効果を発生させることなく疼痛をコントロール可能な標的遺伝子として TRPV1 を選定した。
- ・ 健常人ならびに患者を対象とした Phase1 試験において、局所・全身共に良好な認容性を示した。加えて、薬効の 10 倍量まで投与しても血漿中で薬剤は検出されなかった。
- ・ 本剤は現時点で Phase2a 試験を実施中であり、2013 年 10 月ごろデータ入手を予定している。

3) siRNA 全般について

- ・ siRNA 治療薬においては CMC がもつとも鍵を握ると考えており、専門家によるコンサルテーションも実施している。規制当局から要求があれば検出限界の 10nM レベルまで分析を実施する予定であるとの事である。
- ・ siRNA 自体には前述のとおり修飾を行っていないが、薬剤そのものは 3 年間安定である。
- ・ 作成した siRNA の配列はヒトの配列と同一かつ他の遺伝子配列とは相同性の無いものとなっており、オフターゲット効果については検討が不要と考えている。また、現時点では規制当局からの検討の要求も受けていないようである。
- ・ siRNA 設計においてバイオインフォマティクスを応用した独自の技術を有している。最適と

思われる配列を検索し、薬理的に効果が期待できる siRNA の設計が可能とのことである。

- ・ 現在検討中の疾患は前述のほか、眼科アレルギー、クローン病、関節炎、中枢神経疾患などである。いくつかの疾患については併せて DDS 技術についても検討を実施している。

所 感:

Sylentis の最大の特徴は、「核酸医薬品の局所投与が可能な疾患を選定すること、その疾患治療薬に市場性があること、確度の高い標的分子が存在すること」というきわめて明確な同社の戦略にある。siRNA 技術を選定した理由について、RNA 干渉効果を初めて線虫で示した論文 2 報を挙げ、実施するか否かの判断は「based on “feasible”」と言い切った board member の Gómez-Acebo 氏には確固たる信念があるように見受けられた。

(川西 政史)

受 領 資 料 :

1. Zeltia - Crossing new frontiers in healthcare through innovation

2-15. 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-(0)20-7215-8000

F A X : +44-(0)20-7215-2471

H o m e p a g e : www.ukti.gov.uk/ja_jp/home.html

面 談 日 時 : 2013 年 11 月 1 日 (金) 10:00~11:30

面 談 場 所 : 上記所在地

面 談 者 : Dr. Mark Treheme

Chief Executive, Life Sciences Investment Organisation

Teresa Agin

Account Manager, Medical Devices & Healthcare, Life Sciences

Investment Organisation

Kevin Dodds

Deputy Director, Strategic, Investment and Accounts

Contact Person: 武井 尚子

駐日英国大使館 貿易・対英投資部 ライフサイエンス

対英投資上級担当官

面 談 目 的 :

以下の項目に関する調査、情報収集

- ・ UKTI のライフサイエンス産業政策への取組み

説 明 内 容 :

1. 組織概要

- ・ UK Trade & Investment (UKTI) は、英国企業の国際的事業拡大・発展を支援する英国政府機関であり、国外企業の英国進出や既に英国に拠点を有する企業の英国内での事業拡大に対する支援も行なっている。
- ・ UKTI では、ライフサイエンス産業、特に製薬産業が英国の国益にとって非常に重要との認識に従い、その進展・拡大のために様々な取組みを実施しており、そのスタッフ数は約 2,280 人 (海外 1,230 人、英国内 640 人、英国領内 410 人)、年間予算は約 85M 英ポンドである。

2. UKTI のライフサイエンス産業政策

- ・ 英国政府は、英国をライフサイエンス分野での世界のリーダーにすべく、2011 年 12 月に ten-year Strategy for UK Life Sciences を発表し、ゲノム研究や個別化医療の取り組みを推進する方針を打ち出した。
- ・ また、2012 年 3 月にキャメロン首相は英国の保険医療政策として dementia への challenge を発表し、dementia care & research へ予算を付ける方針を打ち出している。2015 年までに介護分野での環境改善、痴呆患者へ心のこもった援助協力出来るコミュニティー作りおよび研究開発促進に重点を置くとしている。
- ・ 昨今、欧州においても、ライフサイエンスビジネスの育成・強化に注力している国が増えていくが、英国は、税制面での優遇処置、NHS (ナショナルヘルスサービス) で蓄積している各種データや医療機関のネットワークを活用できること、Research Charities (例 Cancer Research Fund など) の充実等から、ドイツ、フランス、スウェーデン等に対して優位にあると認識している。
- ・ 2011 年 5 月に公表された 5 カ年計画「Britain open for business」でも取上げているように、UKTI では、これまで大企業中心であった企業の海外展開支援を中小企業にも拡大し、特に、国際的にも通用する革新的技術を有すると判断された中小企業に対しては、選択的に経済的支援を実施することにした。

3. UK Ecosystem

1) 税制優遇制度

- ・ 法人税を 2015 年 4 月までに現行の 23% から 20% に減額する。
- ・ R&D Tax Credits: 研究開発を行う企業に対して R&D 費 1 英ポンドに対して 27 英国ペンス上限で還付される制度。この制度は、欧州の他の国に比べて申請プロセスも容易になっている。
- ・ Patent Box: 2013 年 4 月時点で英国に登録されている特許や発明を使って得られた利益に対しては法人税 10% を適用することとした。

2) R&D ファンドの充実

- ・ 新規創薬ターゲット探索、バイオマーカー探索、診断技術、イメージング、インフォーマティクス研究などに対して Research and innovation funders、knowledge transfer networks および research charities など各種の R&D ファンドが充実しており、英国のアカデミア、国立の研究機関、企業間のパートナーシップ推進などへも幅広い支援が行われている。
- ・ National Institute for health Research (NIHR) : 政府資金で英国での臨床研究および治験に対して支援する。500M 英ポンド/年。
- ・ Research Partnerships Investment Fund: 英国の大学などの高度研究機関と企業とのコラボレーションを支援する。300M 英ポンド。現在までにライフサイエンス分野は 146.5M 英ポンドの支出が担保されている。
- ・ Biomedical Catalyst: ライフサイエンス分野で中小企業 (the Technology Strategy Board へ申請が必要) と大学 (the Medical Research Council へ申請が必要) との共同研究を支援する。180M 英ポンド。
- ・ Technology Strategy Board: 企業の個別化医療プロジェクトへ支援する。60M 英ポンド。

この支援は Stratified Medicine Innovation Platform の 200M 英ポンドの一部である。

- ・ Medical Research Council: がん以外の個別化医療へ支援する。60M 英ポンド。
- ・ Cancer Research Technology (CRT) と European Investment Fund のジョイントのファンド: がん治療薬探索から Phase1 臨床試験までの橋渡し研究へ支援する。50M 英ポンド。

4. Creating an Open and Flexible Regulatory Framework

- ・ 個人の健康情報へアクセスするために専門家により透明性を持ったアドバイスが得られる。
- ・ 効率的な承認プロセスを有し、グローバルに認められた規制当局である MHRA と EMA は英国に本部を置いている。
- ・ 革新的な医薬品を患者が早期にアクセスできるようにする Early Access Scheme を整備すること、および順応性をもったライセンス活動について、検討中である。
- ・ 専門の投資家グループと年四回会合を持ち、効率的かつ革新的な規制について議論している。
- ・ MHRA は、先進の治療法、個別化医療、ナノテクノロジー、先進の製造技術および新規の医薬品/デバイスコンビネーションを含む革新的な製品を開発している企業と MHRA との間での事前相談を推進するために、最近 Innovation Office を設置した。

5. Unlocking Data to Drive Innovation

- ・ 英国政府は、英国で医薬・医療製品の臨床上の評価を行うための探索研究から臨床試験全てに渡って強力に進めるために必要なデータを提供できるとしている。
- ・ 英国は、約 6 千万人の人口を有する民族的な多様性を有する国であり、全国民を対象とする NHS (National Health Service) によって構築された国家規模の患者情報データベースがあるため、これを活用した質の高い医薬品研究開発が可能であり、巨大な人口を有するものの、国家レベルでの患者情報データベースが整備されていない米国、国家規模の患者情報データベースを有しているものの、国の規模が小さいスウェーデン等よりも、優位にある。
- ・ 英国の特徴あるデータリソースとして、UK Biobank、Clinical Practice Research Datalink (CPRD)、NIHR BioResource 等がある。

所 感:

今回、主として対応を取って頂いた Dr. Mark Treherne は、昨年、UKTI の組織改編とともに新設されたライフサイエンス投資部門の責任者 (Chief Executive) であるが、これまでの職歴は、ファイザーや中小バイオテック企業等の製薬関連企業中心であり、初めて公的機関で勤務することになったとのことであった。我が国においても、このような民間人材の抜擢等により、より企業にとって現実的で効果的な政策を検討・実施できる体制を構築する等、参考にすべき点が少なくないと思われた。

(井口 富夫)

受 領 資 料:

1. Unlock Your Global Business Potential: Japan Health Sciences Foundation
2. Unlock Your Global Business Potential: The New UK Life Science Prospectus
3. Unlock Your Global Business Potential: UK Stratified Medicine

2-16. Human Induced Pluripotent Stem Cells Initiative (HipSci)

Human Induced Pluripotent Stem Cells Initiative (HipSci)

所在地： 28th floor, Tower Wing, Guy's Hospital,
Great Maze Pond, SE1 9RT, London, UK

Homepage: www.hipsci.org/

面談日時： 2013 年 11 月 1 日(金) 13:00～14:00

面談場所： 上記所在地

面談者： Davide Danovi, MD, Ph.D.

Director, HipSci Cell Phenotyping

Centre for Stem Cells and Regenerative Medicine, King's College, London

Contact Person: Davide Danovi, MD, Ph.D.

Director, HipSci Cell Phenotyping

Centre for Stem Cells and Regenerative Medicine, King's College, London

面談目的:

以下の項目に関する調査、情報収集を行うこと。

- ・ HipSci の設立経緯、現状および将来構想

説明内容:

1. HipSci の設立

- ・ HipSci は Wellcome Trust や MRC からの資金提供を元に、昨年からはまった英国での新たな再生医療関係の取組みであり、高質な iPS 細胞の収集とカタログ化を目指している。
- ・ 2012 年 11 月に Wellcome Trust と MRC は合計 13M 英ポンドの資金提供を発表した。
- ・ 当面、英国内の 800 人の健常人と 700 人の遺伝性疾患を有する患者から、iPS 細胞を樹立する予定で、現在、実施基盤の整備を進めている状況である。
- ・ 直接、再生医療に役立てると言うよりも、cellular genetics などの基礎研究レベルでの iPS 細胞ライブラリーの活用に重きを置いている。

2. King's Collegeでの現況

- ・ 今回、HipSci を紹介して頂いた Dr. Danovi の研究グループ(HipSci Cell Phenotyping group)は、King's College に所属し、Guy's Hospital タワー棟 28 階に活動拠点を置く Fiona Watt 博士の率いる幹細胞再生医療センター(Center for Stem Cells and Regenerative Medicine)内に昨年設置されたばかりで、研究室の整備を行っているところであった(Fig. 2-16-1)。現在 8 名の研究員で構成されている。

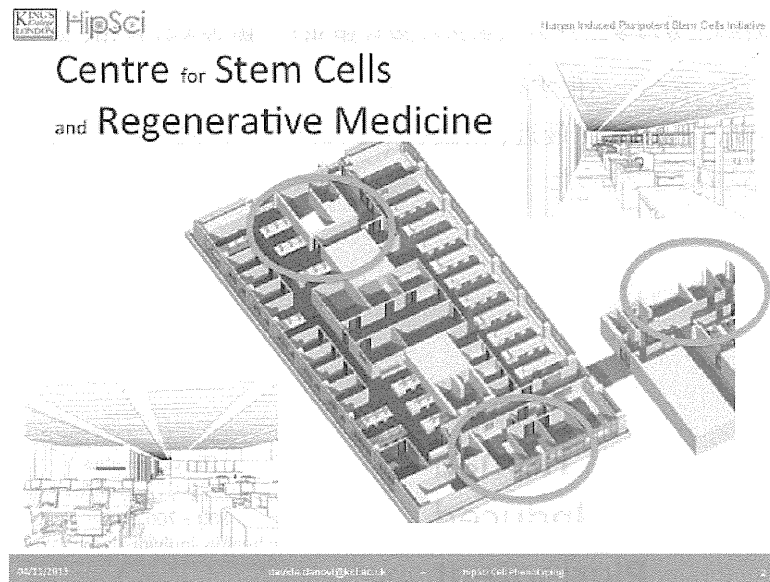


Fig. 2-16-1 HipSci Cell Phenotyping group の研究室（受領資料より）

- その主たる研究目的は、正常細胞が病的状況に変化する際の細胞や細胞質内オルガネラの形態・生化学的変化を見つけだし、疾患発症のメカニズム解明に結びつけることである。
- 必要な機器類は、画像解析関連のものも含め、HipSci に提供された資金にてすでに設置済みである (Fig. 2-16-2)。

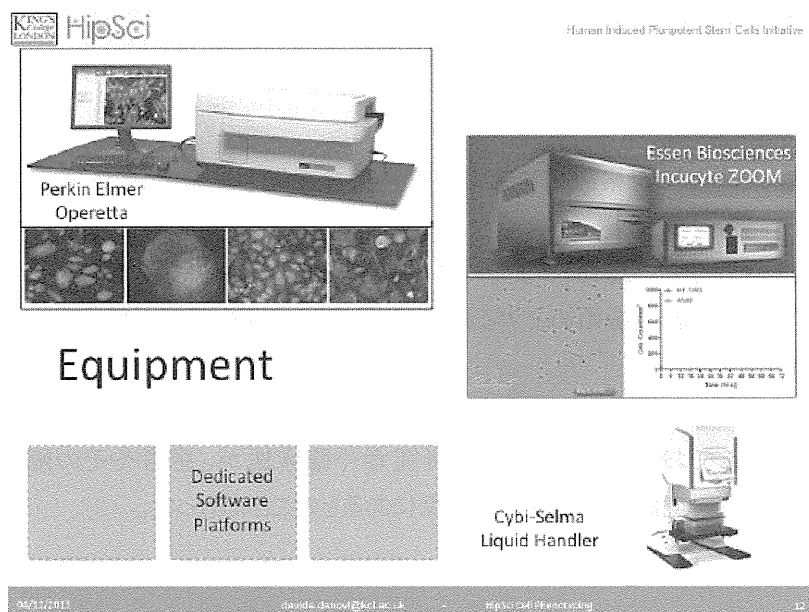


Fig. 2-16-2 HipSci Cell Phenotyping group に設置された細胞解析機器（受領資料より）

3. HipSci内での研究協力体制

- Cell Phenotyping 以外の HipSci の具体的な研究の取組み: Wellcome Trust Sanger

Institute がゲノミクス、Dundee 大学がプロテオミクス、EMBL-European Bioinformatics Institute がデータマネジメントをそれぞれ担当し、樹立された iPS 細胞に関する基本情報を収集し、データベース化する (Fig. 2-16-3)。

- ・ 企業の参画に関しては、最近、協議を始めたばかりである。日本の企業からのアプローチも歓迎するとのことであった。

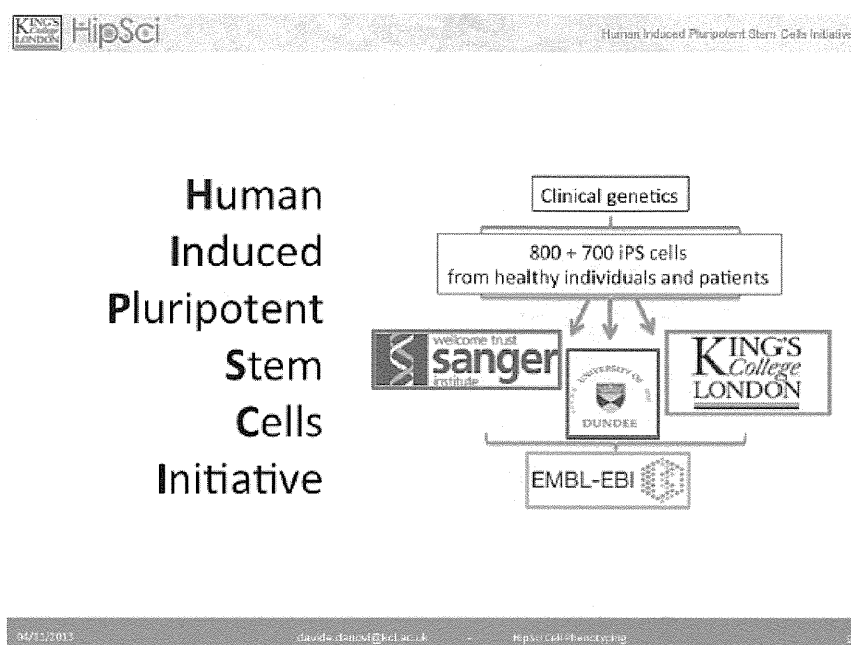


Fig. 2-16-3 HipSci 内の研究協力体制 (受領資料より)

4. 今後の課題など

- ・ iPS 細胞の標準化や規格設定に関しては重要な課題となるが、具体的の方針は協議中である。
- ・ HipSci の運営費用は、2015 年までの 4 年間の総額で 30.5M 英ポンドとなっている。
- ・ 今後、京大の山中教授を始めとする他国専門家との共同研究も積極的に検討して行きたいとの意向であった。
- ・ iPS 細胞や ES 細胞の研究を英国で実施することのメリットは、英国では NHS (国営医療サービス) が充実しており、これによって、研究者や臨床医が、患者やその臨床データに容易にアクセスできる環境が整備されている点にあるとのことであった。

所 感:

一昨年 11 月に HipSci が設立されたばかりであり、実務的にはまだ準備作業の段階のようで、King's College ではようやく研究に着手し始めた状況であった。また、他の協力研究機関の状況に関する情報がそれほど得られなかったのは残念であった。しかし、iPS 細胞のそれなりの作製数を目標値として設定できるということは、英国においてすでに構築され、活動している公的バイオバンクの寄与も相当に大きいものと推察される。また、構築されるライブラリー中の iPS 細胞には、国際

的に評価の高い Wellcome Trust Sanger Institute の遺伝子情報を始めとして、Dundee 大学や King's College の各種オミックスデータが EMBL-European Bioinformatics Institute でデータベース化され、付随するので、各種研究に使用する上で非常に有利になってくると考えられる。最近、再生医療用の iPS 細胞バンクの国際共同構築(国際バンク構想)の話題も出ているが、HipSci の寄与、参画に関しては不明である。しかし、疾患 iPS 細胞も含め基礎研究用の基本情報の付随した iPS 細胞バンクの重要性は今後益々高まってくると思われる。今後の HipSci の体制構築と進展状況を見守りたい。

(加藤 正夫)

受 領 資 料 :

1. HipSci Cell Phenotyping group at King's College, London

参 考 資 料 :

1. HipSci ホームページ: <http://www.hipsci.org/>

2-17. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)

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

電話: +44 20 3080 6000

FAX: +44 20 3118 9803

Homepage: www.mhra.gov.uk/Aboutus/index.htm

面談日時: 2013年11月1日(金) 14:30~15:30

面談場所: 上記面談場所

面談者: Andrew French, Ph.D.

Group Manager - Licensing

Dr Elaine Godfrey

Deputy-Manager - CTU, Licensing

Dr Bridgette Heelan

Medical Assessor - Licensing

Stephen Lee

Principal Medical Device Specialist Biosciences and Implants, Devices

Rosalind Polley, Ph.D.

Senior Medical Device Specialist Biosciences and Implants, Devices

Krishna Prasad, MD, Clinical Assesor/Cardiologist

Manager, Product Lifestyle Assessment Team 1 MHRA

Contact Person: Ida De Souza

Executive Assistant

Product Lifestyle Assessment Team 1 MHRA

面談目的:

MHRA の核酸医薬の薬事規制の考え方についての情報収集を行う。

説明内容:

- MHRA の核酸医薬に対する薬事規制の考え方について説明を受けた。
- 核酸医薬に関する薬事規制に関しては、日米欧での見解・判断の相違が散見されているが、MHRA では、全合成で製造する限り鎖長によらず、原則、核酸医薬は、低分子医薬品と同じ規制を適応するとの明確な方針を有していた。非臨床で必要となる特殊な試験は、分子や標的に依存する。MHRA の核酸医薬に関する評価経験は極めて限られており、今後、予期せぬ問題が起きる可能性もあるため、当面は、1 つ 1 つの案件を慎重かつ詳細に

評価して行くとのことであった。

- ・ 核酸医薬の評価において、現時点で MHRA が最も注意しているのは、その純度と不純物が有する非特異的薬理作用 (off-target 効果) である。
- ・ 核酸医薬の不純物は低分子医薬品と比較して多様性に富むため、ペプチドと同様な考え方ができる。また、不純物の解析法については方法の選択の根拠も含めて説明する必要があるが、妥当でバリデートされた手法であれば方法は問わないため、企業から提案できる。なお、臨床試験の中での解析法の変更はクロスバリデーションが必要となり、tricky な評価となるため避けるべきであり、1 試験を完了した後に解析法を変えることを推奨するとの考えであった。
- ・ Off-target 効果については、いろいろな疾患に係る分子に結合する場合は懸念するがケースバイケースである。Off-target 効果の評価する方法は特定のものではなく、集められている情報により、in silico、in vitroあるいはin vivoのいずれのデータでも受け入れは可能とのことである。企業が in silico において懸念を見出した場合は、可能であれば後から wet data を提出することが望ましいとのことであった。
- ・ EMA と同様、当面、MHRA も核酸医薬に特化したガイダンスやガイドラインを作成する予定はないが、核酸医薬の情報が集まり特有の課題や低分子との違いが見出されるなど作成の必要が認められた場合は、速やかに対応できるようにしておきたいとのことであった。

所 感:

MHRA においても核酸医薬の評価は経験が少ないとのことではあるが、評価に関する明確な考え方は持っており、CMC から臨床まで明確な意見を聞くことができた。限られた情報の中でも、適格に考え方を理解できるように真摯に説明をされ、企業とともに開発を進めようとする姿勢が垣間見られた。

(池田 陽子)

受 領 資 料: なし

参 考 資 料:

1. MHRA ホームページ: <http://www.mhra.gov.uk/>

第3章 調査結果の総括と提言

3-1. 調査結果の総括

1. 核酸医薬の現状と課題

核酸医薬は欧米においても新しい分野であり、現在開発されている治療薬は限られ、それらに用いられている技術も限定されたものである。今回の調査の結果、核酸医薬には大きな期待を寄せる声もあるものの、標的細胞へのデリバリー、体内での安定性、適応疾患等に関する科学・技術的な問題・課題が少なからず残っていると同時に、日米欧薬事規制当局の審査・評価結果には明らかな差異が認められ、明確な方針も定まっていないことが分かった。このような様々な面での不明・未解決な点を解決して行くため、各当事者は、今後も具体的な事例を通じて実績・経験を重ねて行くことになるが、それは、どの国・地域においても、突出して先行しているところはないことを示すものであり、我が国にも、大いにチャンスがあるものと思われた。

2. 産学連携をもとにした創薬研究の進展

欧米では、アカデミア・バイオテック企業のみならず、製薬企業においても、創薬標的に対する HTS から始まる典型的な創薬で、これまでのようなペースでの新薬創出が可能であると考えている企業は殆どない。また、このような認識に従って、少なからぬ企業が、リスクを覚悟の上、よりイノベーター的な創薬アプローチに迅速に着手できるよう、組織のフラット化、下部組織への権限の大幅な委譲、研究部門のマーケティング・開発部門からの分離等を積極的に進めるとともに、細胞療法による疾患治療や組織再生、エピゲノム機能解析に基づく細胞機能制御、ナノマシン・テクノロジーによる DDS、組換え微生物によるがん・感染症の治療、コンピューターサイエンスを駆使した医薬品候補物質の評価、等、従来の創薬の概念の枠内には収まらない新たな治療法、治療薬の開発に取り組み始めている。このような取り組みを可能としているのが、オープンイノベーションを始めとする積極的な PPP (Public-Private Partnership) であり、創薬における PPP の役割は、今後一層重要となって行くものと思われた。

3. 製薬企業における前競争的連携の進展

欧米各国における医療費削減の動きや新薬承認基準の厳格化、製薬企業の研究開発パイプラインの枯渇化等により、医薬品市場は世界的規模で変化しており、製薬企業の経営・研究開発環境は激しく変化している。このような状況下で、より経済的・効率的に、より成功確率の高い創薬を目指さざるを得ない製薬企業にとって、前競争的な連携は有力な手段であり、確実に重要性が増していると思われた。実際、米国では、PhRMA や BIO において、前競争的連携に関する取り組みが増加しているとのことであり、C-Path においても、新たな医薬品評価基準の確立等、医薬品研究開発・承認プロセスの効率化・迅速化に繋がる複数のコンソーシアム形式での検討が進んでいるとのことであった。また、PhRMA、BIO、C-Path でのこれらの取り組みには、NIH や FDA 等からのグラントや各種慈善財団・患者団体からの支援金等が提供されており、国家的な理解・支援が既に形成されていると感じさせられた。我が国においても、早急に日本の製薬企業間での前競争的連携の支援・推進体制の整備を進める必要があると思われた。

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、業界団体、製薬企業、公的研究機関、バイオテック企業等より様々な最新情報を入手し、様々な新たな取り組みや今後の方向性等について、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。

1. 速やかなオールジャパン連携体制の確立により、核酸医薬で世界をリードする基盤を一気に構築・強化する。

修飾・安定化技術を中心に、核酸医薬に関する様々な技術は確実に進展しており、核酸医薬の開花時期は遠い未来ではないと思われる。

しかし、前述の通り、核酸医薬には、様々な科学・技術的な問題・課題（標的臓器・細胞へのデリバリー精度の改善、製造コスト低減と純度向上、より安定な修飾技術の開発、経口製剤化技術の開発、新たな治療対象疾患の探索、オフターゲット効果の低減等）が残っており、日米欧薬事規制当局の審査・評価のスタンスにも明らかな差異が認められ、ガイドライン、ガイダンス等も定まっていない。

実際、今回の調査で訪問した核酸医薬を開発している企業では、何れの企業においても、まずは開発中の核酸医薬で承認を獲得することを優先し、局所投与で効果が期待できる眼科・皮膚科領域の限られた疾患を標的として開発を進める一方、新たな核酸医薬の治療対象疾患の探索、新たな標的臓器・細胞へのデリバリー技術の開発等を中心に、アカデミア等との共同研究・技術提携等を積極的に行っていた。

このような状況から、現時点では、いかなる国・地域においても、突出して先行している企業はなく、我が国の企業にも大いにチャンスがあるものと考えられる。しかし、核酸医薬にも莫大な研究開発費を投入し始めている欧米大手製薬企業に比べ、企業規模が小さい我が国の製薬企業が、様々な科学・技術的な問題・課題に単独で取組むのは得策ではなく、是非、オープンイノベーションや前競争段階でのコンソーシアム等により、当該分野に明るいアカデミアや他社と協力して、問題・課題の解決を図るべきと考える。更に、我が国は、核酸修飾技術や核酸医薬の対象疾患に関する研究等では、他の先進国をリードしてきた実績もあるので、その基盤を活用・強化するため、是非、関係省庁には、優先的な公的研究費・事業化支援費の投入を検討して頂きたい。また、規制当局には、FDA や EMA の一歩先を見据えたルールを提案する等、FDA や EMA を追従するのではなく、むしろリードして行く気概を持って、核酸医薬に取り組んで頂きたい。このような産学官のオールジャパンでの連携を迅速に実現することができれば、我が国が核酸医薬分野で世界をリードすることも夢ではない。

2. オープンイノベーションを進化させ、我が国独自の双方向オープンイノベーションを確立・実践展開する。