

비-호르몬 피임약을 위해 발견을 촉진하기: 중대한 과제

“그것은, 즉 총명한 과학자들을 최빈민의 문제에 집중시키고, 약간의 위험을 감수하며, 결과를 내놓는 것은 중대한 과제의 이면에 있는 생각입니다.” Bill Gates (빌 게이츠)

“가족 계획 및 피임약 사용 기회는(정보,용품, 및 서비스 포함) 제가 열정을 쏟는 문제이고, 그것은 게이츠 재단에서 저의 개인적 우선 사항들의 하나가 되었습니다.

저는 그것은 우리 시대의 가장 긴급한 문제들 중의 하나라고 생각합니다.”

Melinda Gates (멜린다 게이츠)

배경

가족계획은 산모, 유아 및 소아 사망률을 낮추는 가장 비용 효율이 높은 방법들 중 하나이며 여성 및 가족의 역량강화와 경제개발 기회 확대에 기여합니다. 최근 몇 십년 동안, 개발도상국에서 여성의 생식 보건 분야에서 엄청난 발전이 이루어졌습니다. 세계적 노력을 통해 세계 최빈국에서 2020년까지 피임을 사용하는 1억 2천만명의 추가 사용자에게 영향을 미치겠다는 목표를 향해 진전이 상당히 촉진되었는데, 이는 상찬할 만한 가치가 충분히 있는 업적입니다. 그럼에도 불구하고, 개발도상국에서 2억 1천 4백만 명 이상의 여성은 현대적 피임의 필요가 충족되지 않은 것으로 추산됩니다.

여성을 위한 현용 피임 방법에는 유난히 안전하고 효과적인 옵션들이 포함되지만, 모든 방법이 모든 여성에게 그들의 가임기의 모든 단계에서 적합하거나 허용되는 것은 아니며, 원하지 않는 부작용에 대한 우려는 기존 방법의 보급률 증가와 지속적인 사용에 상당한 장애로 남아 있습니다. 그 결과, 임신을 피하고 싶어하는 여성이 자신의 필요를 충족하는 실행 가능한 옵션이 없는 처지가 되는 경우가 흔히 있습니다. 특히, 자궁 출혈 패턴의 변화는 호르몬 피임법 및 구리 자궁내 장치와 관련이 있으며, 피임법 이용의 어려움 및 피임약 사용 또는 월경 출혈과 관계가 있는 사회적 또는 종교적 규범과 결부되어, 이들 피임법에 대한 높은 중단률의 원인이 됩니다(사용 첫 해 최대 40%). 적절한 대안으로서 내약성이 개선된 비호르몬 피임약을 개발하는 개념은 연구 노력과 발표를 통해 진척되었지만, 집중된 발견 노력은 체계적으로 쏟지 않았습니니다.

목표

Bill & Melinda Gates 재단은 여성의 선호와 더 잘 맞는 새로운 방법의 개발을 통해 개발도상국에서 가장 취약한 여성들을 위해 피임약 옵션을 확대하겠다는 장기 비전에 진력을 다합니다. 피임약 제품 혁신이 이 목표를 성취하기 위해 필요할 것입니다. 특히, 이 일을 위한 중점은 **호르몬 피임법과 차별되는 것으로서 전반적 내약성과 부작용, 두 가지 모두가 개선된 안전하고 효과적인 비-호르몬 피임제**를 개발하는 것에 두고 있습니다. 이러한 중점의 바탕은 호르몬 피임법의 전반적 내약성과 부작용은 자신의 임신 의향을 인식하는 여성들에게 현실적이고 유의미한 장벽이 된다는 것을 이해하는 것에 있습니다.

이러한 비전을 달성하려면 전임상 및 임상 개발에서 제품의 소모율이 안전성과 효능에 대한 높은 기준 때문에 필시 상당할 것이라고 점을 인지하면서, 제품 후보들의 견실한 파이프라인을 구축하기 위해 튼튼한 연구 재단을 설립해야 합니다. 일단의 중대한 생식 생물학 및 초기 발견 역량과, 다른 과학 분야에서 나온 게이트 재단 내부의 새로운 아이디어를 확고히 하고, 그러한 노력을 지원하는데 필요한 지식 기반을 증진하기 위해, 게이트 재단은 “비-호르몬 피임약을 위해 발견을 촉진하기”이라는 2020년 중대한 과제를 착수합니다. 이 중대한 과제의 목표는 새로운 피임 약물 표적의 특성화를 향한 참신한 접근법과 개념을 파악하고, 대상 검증 및 원칙의 증명 연구에 유용한 유효한 피임제 화합물들을 발견하며, 피임약 연구개발 분야를 변혁시킬 잠재력을 갖춘 참신하고 영향력이 강한 연구 도구를 개발하는 것입니다.

이 분야에 대한 게이트 재단의 투자에 동력을 불어넣는 궁극적 성과는 i) 안전하고 효과적인 피임을 제공하고, ii) 생식 스테로이드 호르몬의 체계적 투여에 의존하지도 않고 성 스테로이드 경로의 난관통기법을 통해 작용하지도 않으며, iii) 개발도상국에서 효율적으로 사용하는 데 적합하고 적절한 새로운 약물 후보물질을 발견하는 것입니다. 이 중대한 과제의 초점은 피임약 발견을 위해 연구 생태계를 널리 키우는 것과 이 분야에서 약물 발견을 촉진할 수 있는 참신하고 대담한 아이디어를 발전시키는 것에 두고 있습니다. 우리는 전임상 개발에 진입할 준비가 된 참신한 피임 제품 후보들이 지금의 재정 지원 초기에 발견될 것이라고 기대하지 않습니다. 하지만, 우리는 이 중대한 과제를 통해 재정이 지원된 프로젝트에서 피임약 연구개발에 아직 적용되지 않은 새로운 약물 발견 접근법과 기술이 파악될 것이라고 기대합니다. 우리는 협업과 조정이 이루어진 연구 프로그램에서 여러 분야를 망라하는 광범위한 전문 지식을 끌어모을 것이라고 기대합니다. 이러한 노력이 성공을 거두면 여성들의 필요에 더 잘 이바지하기 위해 혁신적인 비-호르몬 피임법을 개발할 목표를 가지고, Bill & Melinda Gates 재단이 더 광범위한 약물 발견 노력에 추가로 투자하는 것은 타당한 것이 될 것입니다.

접근법

다른 적응증을 위한 새로운 약물 발견에 대한 접근법이 점점 더 정교해졌지만, 이런 발전은 아직 피임약 분야에 적용되지 않았습니다. 그 결과, 중대한 기술적 장벽이 발전을 계속 방해하고 참신한 피임 약제를 효과적으로 발견하는 우리의 능력을 제한합니다. 이 장벽에는 다음과 같은 것이 포함되지만, 그에 국한되지 않습니다.

- 화합물 선별을 위한 다수의 복합 다세포 생식 프로세스들을 실험실에서 적절히 복제할 수 없음(예: 배란);
- 주요 임신 경로들과 관련된 피임 약물 표적에 대한 이해 부족, 그리고 잠재적 표적들을 검증하고 분석하기 위한 검증되고 규모 조정이 가능한 접근법이 없음;
- 특정하고 강력한 피임 효과를 발휘할 수 있는 화합물을 발견하기 위한 중간 내지 높은 처리율을 가진 적절한 표현형 선별 방법이 없음;
- i) 참신한 피임 기전을 목표로 삼는 약제의 효능과 ii) 참신한 약제의 잠재적 부작용들을 평가하기 위한 적절한 체외 또는 체내 전임상 분석법이 없음.

우리는 이러한 과제들은 해결할 수 있고, 그렇게 함으로써 피임 약물 발견을 위한 실질적인 새로운 기회가 창출될 것이라고 믿고 있습니다. 우리는 견실한 약물 발견 프로그램을 지원할 수 있는 일단의 역량을 확고히 하기 위해, 기초 분야와 응용 분야, 양쪽 모두를 포함하여, 생식 생물학의 다른 분야에서 이런 높은 성과를 활용하고자 합니다. 이 프로그램을 통해 개별 연구 기관들과 함께 완전히 통합된 일체의 발견 역량을 확고히 하는 것이 우리의 의도가 아니고, 오히려 각 연구자가

독보적 접근법을 가져오는, 연구자들의 네트워크에 재정을 지원하고, 파트너들 간에 상호소통을 용이하게 하여 영향을 최대화하는 것이 우리의 의도입니다. 보조금 신청자는 프로젝트 계획을 분명히 설명할 때 이 점을 명심해야 하고 그 연구자들의 전문 지식, 접근법, 및 기술이 제공할 수 있는 주요 강점에 초점을 맞추어야 합니다. 제안서는 아래에 개략적으로 서술된 재정 지원 중점 분야들 중 한 가지 이상과 방향을 같이 해야 합니다.

우리는 다음과 같은 제안서를 찾고 있습니다.

- 피임약 연구개발 분야에 경험 없는 과학자들을 포함하여, 다양한 분야를 망라하는 과학자들을 끌어들이는 제안서;
- 피임약 발견을 위해 현재 사용되고 있지 않은 개념, 방법 또는 기술을 적용하거나 융합함으로써 혁신적 사고를 실증적으로 보여주는 제안서;
- 구상에 있어서 “상례를 벗어난,” 유의미하게 급진적인, 그리고 전제에서 대담한 개념과 전략을 제시하는 제안서;

우리는 다음에 대하여 재정 지원을 고려하지 않습니다.

- 고환초막의 방법으로서만 타당하게 적용할 수도 있는 정자-기반의 접근법에 쏟는 노력을 포함하여, 남성 피임약의 개발에 초점을 맞춘 제안서;
- 배아 착상 방지를 위해 자궁내막을 목표로 삼는 제안서;
- 피임을 위한 새로운 약물 전달 체계에 관한 제안서;
- 호르몬 피임 요법과 동시 전달을 의도한 보조 또는 보충 분자의 발견;
- 비-호르몬 피임약 발견을 가능하게 하는 것과 분명한 연관이 없는 인간 생식 생물학의 기초 연구;
- 진보된 선도물질과 후보물질의 전임상 또는 임상 개발;
- 피임약 사용 및 보급률과 관련된 사회 과학, 마케팅, 또는 허용성 연구

이 중대한 과제 프로그램의 보조금 수령자는 자신의 프로젝트를 지원하는데 도움이 되는 것으로서 게이트 재단이 재정을 지원하는 다른 자원, 기술 플랫폼, 및 보조금 수령자 네트워크에 접근할 수 있는 기회를 가질 수 있고, 이렇게 할 수 있도록 담당 게이트 재단 프로그램 책임자가 편의를 제공합니다. 보조금 신청자는 제안된 프로젝트가 보조금 신청의 범위 내에서 무엇을 구현할 것이지와 가능성 있는 대책을, 가능한 한 완전하게, 설명해야 합니다. 그러한 설명이 현재의 재정 지원 기회의 범위를 벗어나는 활동을 망라하더라도 그렇게 해야 합니다. LOI 검토(‘규칙 및 지침’에 상세히 설명된 ‘검토 프로세스’ 참조) 후에 완전한 제안서를 제출하도록 요청을 받은 보조금 신청자는 제안된 프로젝트에 대해 중대한 단계 및 관련한 진행 가부 결정을 포함시키려고 해야 합니다.

재정 지원 중점 분야:

1. 생물학적 분석 개발

여성 생식의 많은 측면은 다루기 쉽고, 생리적으로 관련 있고, 고도로 재현할 수 있는 방식으로 복제하거나 모델링하기가 어려운 것으로 남아 있지만, 그러한 도구와 모델은 기본적으로 피임 약물 표적과 피임 화합물을 발견하고 감식하는 데 중요할 것입니다. **난자 및 난포 개발, 난포 선택, 난포 파열/배란, 황체 형성, 난자 더미 복합체 동태, 및 수정 전후기**

사건을 포함하는 수정을 요약할 수 있는 더 좋은 체외 분석 도구 세트가 필요합니다. 새로운 모델은 생리적 관련성을 입증하는 것과 체내 환경의 관련 특성을 면밀하게 모델링하는 것에는 물론 분석 취급용이성에도 초점을 맞추어야 합니다. 그러한 시스템을 개발하고자 하는 보조금 신청자는 계획된 접근법과 이 접근법이 기존 방법을 어떻게 개선할 것인지를 명확하게 설명해야 합니다. 인간 검체 또는 인간 유전학/유전체 정보로 검증하는 방법을 포함하는 것은 호의적으로 여길 것입니다. 제안서에는 분석이 어떻게 표준화되고, 검증되며, 그 규모가 조정될 것인지 관한 논고가 포함되어야 하며, 이에는 가능한 경우 분석 난관통기법 후 관련 결과를 생물학적으로 실증하기 위한 양성 조절로서 유전자 탐침이나 화학적 탐침의 사용이 포함됩니다.

2. 약물 표적 식별 및 검증

과거 20년 동안, 표적-기반의 약물 발견 접근법은 점점 더 정교하고 강력하게 되었지만, 잠재적 약제 표적들의 파이프라인을 유지하고 표적 생물학에 대한 우리의 이해력을 높이기 위해 추가의 보충 접근법이 필요합니다. 잠재적 표적 약물 표적을 식별하기 위해 선입견 없는 접근법에 중점을 둘 것입니다. 이러한 접근법에는 다음과 같은 것이 포함될 수 있습니다(그러나 그에 국한되지 않습니다).

- a. 건설하고 유관한 생물학적 분석을 활용하는 RNAi- 또는 CRISPR-기반의 방법,
- b. 탐침 화합물 활성도를 특정 약물 표적이나 경로와 연계시키는 화학 유전체학 또는 단백질체학,
- c. 유관한 약물 표적을 식별하는 경로인 인간 불임의 분석, 또는
- d. 인공 지능을 이용할 수 있는 표적 식별 접근법.

표적 특성화 및 검증 노력은 생식 프로세스에 중대한 특정 유전자가 소분자 억제제에 의한 억제에 취약한지 (예를 들면, 조절가능 녹다운 또는 유도가능 분해 기술을 사용), 그러한 억제제로 필시 안전하게 조절될 수 있는지 (체조직에서의 역할 및 밀접하게 관련된 동족체의 활성도의 평가 포함), 그리고 (완전한 기능 상실과 대립되는) 현실적인 억제 수준에서 원하는 표적 효과를 필시 제공할 것인지의 여부에 대한 결정에 초점을 맞추어야 합니다. 보조금 신청자는 자신이 이 작업을 뒷받침하기 위해 제안하는 중대한 분석, 방법, 또는 접근법을 명확하게 설명해야 하고, 그러한 접근법이 식별된 표적의 표적-기반의 약물 발견 활동 진입을 뒷받침하기 위해 사용될 수 있는 설득력 있는 유관 데이터를 산출하는 방법을 설명해야 합니다.

3. 화학 유전체학, 탐침 생성, 시범 선별

수정에 있어서 주요 단계를 회방하는 유효한 화합물이 있다는 것은 후속 생물학적 탐구와 표적 검증을 할 수 있는 많은 방안을 가능하게 할 것이지만, 화학적 탐침 발견을 위해 소화합물 라이브러리를 선별하는 방법은 현재 제한되어 있습니다. 주요 생식 기능을 회방하는 유효한 화합물을 발견할 목적으로 복잡계에서 시범적인 소규모 선별을 제안하는 보조금 신청서가 고려될 것입니다. 보조금 신청자는 화합물을 검사하는 데 적합한 형식으로 선별 시스템을 어떻게 개발하고, 검사하며, 검증할 것인지를 상세히 설명해야 하고, 활용될 화학 라이브러리의 유형과 출처를 상세히 설명해야 합니다. 생물학적 정보에 입각한 가설이 기전-중심의 라이브러리 또는 표적류-중심의 라이브러리를 선택하기 위해 제안될 수 있습니다. 우리는 단일의 제안된 표적을 선별하기 위한 신청서는 고려하지

않지만, 주요 생식 프로세스에 관여된 다수의 표적에 질문하는 기전-중심의 접근법이 고려될 것입니다. 그 다음 보조금 신청자는 세포-기반의 선별에서 발견된 화합물의 특정 표적을 추론하는 접근법을 설명해야 하고 검증된 체외 시스템에서 표적-기반의 활성화와 기능성 활성화 간의 일치를 실증해야 합니다.

4. 피임제 항체

항체-기반 치료의 비용과 실용성은, 특히 개발도상국에서 보조금 신청을 하기 위해, 역사적으로 해결해야 할 과제였지만, 항체 반감기 연장과 비용-효과적인 생산에서 이런 새로운 발전은 항체가 미래에, 특히 “맞춤형” 피임 방식에서 사용되는 경우, 더 다루기 쉬운 옵션이 될 수 있는 가능성이 열립니다. 더구나, 이를 통해 소분자 억제제를 따로 잘 받아들이지 않을 표적을 고려할 수 있고 강화된 안전 시간대가 제공될 수 있습니다. 피임 항체에 초점을 맞춘 신청서에서는 제안된 항원 표적의 검증, 항체 발견에 사용될 방법, 그리고 항체 기능의 확인과 관련하여 사용될 분석을 뒷받침하는 데이터가 명확하게 설명되어야 합니다.

(유의: 게이츠 재단은 중재 방식으로서 피임 면역화에 기반한 신청서는 받지 않으며, 그러한 접근법이 표적 검증에 실험적으로 적용될 수도 있더라도, 받지 않습니다.)

5. 중개 과학/전임상 평가 도구

표적 및 적응 발견 활동 이외에도, 약물 및 제품 개발의 하향 측면에서는 일단 진보된 선도물질과 후보물질이 발견되면 적절한 도구와 데이터가 구비되도록 만전을 기하기 위해 조기 고려가 필요합니다. 우리는 다음과 문제를 목표로 한 프로젝트에 재정 지원을 고려할 것입니다.

- a. 비호르몬 피임 작용 기전에 대한 **후보물질의 효능의 생물표지자**를 식별하는 것, 이는 전임상 체내 모델에 적용될 수 있고, 이상적으로는, 인간 임상 연구에서 검증에 적용될 수도 있는, 생화학 또는 영상 표지자가 포함됩니다.
- b. PK(약동학)/PD(약력학) 모델을 만드는 데 도움이 되고 조기 투여 선택과 안전 위험 평가를 가능하게 하는 **생식관과 생식조직의 약동학**에 대한 우리의 이해력과 예측을 향상시키는 것.
- c. 기존 설치류 및 영장류 모델의 한계를 극복하는 피임 효능을 위한 개선되고 다루기 쉬운 **체내 모델**.
- d. 내분비선 과열 및 출혈 부작용에 대한 가능성에 특히 중점을 둔, **안전, 독성, 및 부작용 위험**을 조기에 평가하는 혁신적 방법.

위에서 설명된 중점 분야에서 주제의 중첩이 분명히 있으며, 신청서에서 제안된 작업의 모든 관련 분야의 강점이 실증되는 한, 우리는 중점 분야에 방향을 맞춘 제안서를 기꺼이 받을 것입니다.

상금

본 ‘중대한 과제’ 프로그램의 제안서 요청은 제안된 프로젝트의 범위에 따라, 최대 미화 2백만 달러의 개별 상금을 최대 3년 동안 지원하기 위한 것입니다. 제안된 예산은 3년의 기간 내에 이루어지는 기술적 작업과 프로젝트 성과물을 현실적으로 반영해야 하고, 어떤 경우에는, 초기에

개념을 확증하는 데 더 작은 예산이 타당하다고 할 수 있습니다. 예산과 범위는 게이트 재단이 기존의 가용 예산으로 견실하고 균형 잡힌 일단의 프로젝트들에 재정 지원을 할 수 있는 능력에 만전을 기하기 위한 검토 프로세스의 일환으로서 보조금 신청자와 교섭할 수 있습니다. ('규칙 및 지침'에 상세히 설명된 '검토 프로세스' 참조)

합격한 상금 수령자는, 기술적 성공, 포트폴리오 합당, 및 게이트 재단의 우선 사항에 맞춘 지속적인 전략적 조정 에 따라, 보조금 기간 종료 시에 추가 재정 지원을 신청할 기회가 있을 수 있습니다. 우리는 이러한 기준에 따라 이러한 요청에 대해 후속 재정 지원을 받을 수 있는 자격을 판정할 권리를 보유합니다.