

## 第6回医薬品開発専門部会

日時 平成29年8月4日(金)

16:00~18:15

場所 PMDA会議室21~25

<開会>

○井上部会長 定刻になりましたので、「第6回医薬品開発専門部会」を開催いたします。本日はお忙しい中、また暑い中、御出席いただきまして誠にありがとうございます。

まず、事務局から委員の出席状況の報告と資料の確認をお願いします。

<委員出席状況確認及び資料確認>

○事務局(江原) まず委員の出席状況を御報告申し上げます。16名の委員のうち、今のところ10名の先生に御出席いただいていることを御報告いたします。高子委員におかれましては、若干遅れて到着されるという連絡をいただいております。本日11名御出席の予定です。

次に配布資料の確認をお願いいたします。お手元の資料のうち、議事次第の下の方に資料目録があり、本日は3つですけれども、資料1と資料2、それから参考資料として用語集、さらにこの資料の一覧には入っておりませんが、今まで執筆していただきました資料のまとめ、ドラフト Ver1 という一番厚いものがあるかと思っております。こちらにつきまして不足等ありましたら事務局までお願いします。

なお、本日の配布資料はお持ちいただいて結構ですが、資料1と資料2、ドラフト Ver1 は取扱注意となっております。お取扱いの注意だけお願いできればと思っております。以上です。

<議題1：医薬品開発に関するご講演と意見交換 低分子創薬と大学発ベンチャー：大阪大学大学院医学系研究科生体システム薬理学 金井好克教授>

○井上部会長 前回、平成29年7月4日の第5回専門部会ではAMEDの内海氏に知財の観点から、エーザイの吉松氏にはアカデミア発の創薬について御講演いただきました。本日は外部講師1名から御講演いただき、その後に皆さんに書いていただきました報告書の案について議論したいと思っております。

まず、大阪大学大学院医学系研究科生体システム薬理学の金井好克教授に「低分子創薬と大学発ベンチャー」について御講演をいただきたいと思っております。先生、どうぞよろしくをお願いいたします。

○金井氏 大阪大学の金井です。本日はこのような機会をお与えいただき、関係の先生方に御礼を申し上げます。

お手元に資料を配布させていただいておりますが、スライドを映しながらお話をさせていただければと思っております。

本日の趣旨にどれだけお役に立てるかどうか分かりませんが、「低分子創薬と大学発ベンチャー」というタイトルで、研究成果の実用化開発

を大学発ベンチャーで行っているという立場から、その経験をお話させていただければと思います。

大学発ベンチャーの言葉の意味としては、大学の研究成果を技術シーズとして、事業化・創業を行う企業主体という意味で、大学発ベンチャーという言葉を使わせていただいています。

ベンチャーの話に移る前に研究の流れ、どのようにしてベンチャーと関わってきているかをお話させていただきたいと思います。私はトランスポーターについて、その分子同定といったところから研究を始め、特に、1990年代から15年ぐらいは多くのトランスポーターの分子同定をしてまいりました。特に杏林大学におりました頃は、多くのトランスポーターを同定する機会に恵まれました。大阪大学に移った頃からあまりクロニングするものがなくなっているのですが、同定したトランスポーターに対する阻害薬等を作るという研究に移行しています。

こういった中で、その当時とはとにかく特許を出せという時代でしたので、赤で示したものが遺伝子特許として出願してきたものです。当初、JST（国立研究開発法人科学技術振興機構）が科学技術振興事業団だった頃、多くの特許を出願していただきました。

ところが、科学技術振興機構に変わった頃から、多くの特許を放出しましたので、JSTが放出した特許を自分たちで維持・管理する必要性が生じてまいりました。

それとともに、これから簡単にお話させていただきますが、LAT1という、がん細胞に発現の高まるアミノ酸のトランスポーターの阻害薬を作って、これを抗腫瘍薬として臨床開発しようといった研究を始めてきておりました。これが新規コンセプトの薬であって、また新しい作用機序であり、なかなか既存の抗腫瘍薬のカテゴリーに入らないものですから、製薬企業も非常に興味を持ってくれながらも、開発のリスクを負ってはくれませんでした。企業導出するためには臨床での有効性を示してください、といったことが求められており、そういったことから自分たちで医師主導治験、early phaseの治験を行って、臨床での有効性を実証する必要性が出てまいりました。そのような経緯から、こういった2つのことに対してはとにかく資金が必要であり、調達の観点からも公的資金ではもはや行けない段階となっておりましたので、そのギャップを埋める必要性が生じてきたということからベンチャーを設立することになりました。

ベンチャーの具体的な話をさせていただく前に、少しシーズについての話を簡単にさせていただきます。このLAT1というトランスポーターです

が、これはがん細胞に発現の高まってくるトランスポーターです。ここにあるような多くの必須アミノ酸をがん細胞へ供給するトランスポーターです。1998年に見つけたものです。

これは多くのヒトのがんに発現しております。今まで調べた固形がんのほとんどに非常に高発現しております。がんの領域においてがん細胞の増殖性、そして悪性度と相関する Ki-67 ラベリングインデックスと LAT1 のたんぱく質の存在量はよい相関を示しております。すなわち、がんの悪性度と関係したような発現を示しています。

そういったことから、LAT1 が高発現する症例は予後が不良となります。これは膵臓がんの症例の生存曲線ですが、高発現群が低発現群に比べて非常に早く亡くなってしまっています。この LAT1 自体が独立した予後因子となります。

がんの診断、そして治療の標的として考える場合には、発現のがん特異性が非常に重要な観点になってまいります。これは大腸がん、こちらは肺の扁平上皮がんの例ですが、LAT1 の抗体で染めますとがんの部分に発現が局在しており、周りの正常組織にはないことから、がん特異性も担保されていそうだとということになります。

そういうことから、これを標的として治療薬を考えていくことになりました。そこで、まず、抗腫瘍薬の標的としてのバリデーションを行うことになりました。ノックダウンやノックアウトで抗腫瘍効果があるといったことを示すことになりました。

これはノックダウンの実験です。LAT1 のノックダウンにより腹水がんマウスが延命します。こちらは、ノックアウトにより、化学発がんが抑えられることを示しています。このように抗腫瘍医療薬の標的としてのバリデーションを行いました。

次は化合物を作っていくことになります。LAT1 はアミノ酸のトランスポーターですので、既存のアミノ酸関連物質の Ki を求めて、これを基に構造活性相関から化合物を考えていくことになります。この Ki 値を眺めていて気付いたのが、この Ki 値と ClogP の値が逆相関にあることでした。つまり、疎水性を高めることで親和性が高まっていくことが分かりました。そこで、このようなモデルを作って、LAT1 の基質結合部位に認識されるためには疎水性が重要であり、疎水性を高めることで高親和性の化合物が作っていけそうだとということになりました。

もう1つ、選択性を担保する必要があります。がん細胞型の LAT1 には作用するが、正常細胞型のトランスポーターには作用しないという化合物が求められます。最も LAT1 に対して親和性の高い既存の化合物は甲状

腺ホルモンの Triiodothyronine (T3) ですが、実は、この T3 が LAT1 に選択的であったということから、その問題も解決することができました。

これは、LAT1 の競合阻害実験を行っておりますが、T3 が非常に強く阻害します。ところが非常に構造がよく似た、正常細胞に発現する LAT2 はほとんど阻害しないといったことから T3 がシーズとして決まったわけです。この T3 をシーズとして構造展開を行って、  
化合物を作っていました。ここのところをいろいろなものに入れ替えていきました。このようにして化合物のキャンディデート (candidate) が見えてきたわけです。

の特性を示しています。これは Ki 値ですが LAT1 を非常に強く抑制し、T3 よりも 15 倍ぐらい強く、既存の inhibitor よりも 1,000 倍以上強い化合物ができました。正常細胞型の LAT2 にはほとんど作用しないという選択性もあって、非常に高親和性の化合物ができたわけです。

この化合物で、in vivo の実験も行うことができるようになったわけです。ヌードマウスにヒト大腸がんの細胞の腫瘍を作らせて、それに対する 14 日間の静脈投与による効果を検討しました。用量依存的に抗腫瘍効果があることを確認したわけです。これを開発に持っていきたいということになるわけですが、先ほどもお話しさせていただきましたように、こういったカテゴリーの抗腫瘍薬がないわけです。新しいコンセプトであることもあり、企業は興味を持ってくれながら開発のリスクを負ってはくれませんでした。それでベンチャーを作る必要性が出てきたわけです。

2005 年、創業ベンチャーを立ち上げました。

経営理念としては各種トランスポーターの知的所有権を確立し、これらを有効応用した新技術でトランスポーター分子標的薬を創製する。種々の疾患や病態に対して必要とされる新薬や診断の研究開発をもって社会に貢献する、というものを理念としてベンチャーを立ち上げたわけです。

2005 年に設立し、10 年間の主な事業としては特許の維持・管理、そして LAT1 の阻害薬、先ほどお話ししました阻害薬、その注射剤としての治験を行う準備をするというのが 10 年間の主な仕事のひとつです。非臨床の GLP 試験、CMC、治験プロトコルの策定、PMDA 相談等、そういった準備をして 2015 年にフェーズ 1 の治験が企業治験として行なわれました。

この間の資金ですが、医薬基盤研、NEDO、横浜市特区からの助成金等で

切り盛りされ、最後に治験を行うところでシーズの形が見えてきたこともあり、機関投資家からの資金を受け、フェーズ1の企業治験が実現しております。

これは、2015年のプレスリリースです。今年の3月にフェーズ1の治験を終了し、次のフェーズに進む準備をしております。

は基質の構造展開から作ってきた化合物ですので当然、競合阻害薬ということになります。しかし競合阻害薬の場合、生体内に高濃度にあるアミノ酸と競合して、打ち勝って作用しないといけないことになりますので、生体内局所でのある程度の濃度が要求されます。

そこで、第2世代の化合物として、私がお阪大学に移りましてから、非競合阻害薬を作ろうということでやってまいりました。生体内でアミノ酸に影響されずに作用するので *in vivo* では有利だろうといったことから非競合阻害薬を作ってきました。

この非競合阻害薬は *in vivo* で、非常によく効きます。これは、ヌードマウスにヒト膵臓がんの腫瘍を植えて、皮下腫瘍を作らせたものです。経口投与で作用し、低用量で比較的顕著な抗腫瘍効果を示します。こちらは延命効果を見たものですが、ヌードマウスの腹腔内にヒトの膵臓がんの細胞を接種して腹膜播腫モデルを作っています。これが生存曲線ですが、この化合物によって有意な延命効果が得られております。膵臓がんの標準治療に使われるゲムシタピンと、作用機序が違いますので、相乗効果も得られています。

加えて、LAT1 は、がん特異性が非常に高い標的ですので、LAT1 によって特異的に取り込まれるような化合物を標識してあげれば、PET プローブとしてがんの診断に使える可能性があります。そこで、そういった LAT1 に特異的な PET プローブの臨床研究をこの10年来、群馬大学との共同研究で行ってきております。

例えばこれは肺がんです。このところに LAT1 特異的な PET プローブはこのように集積して、これを外科手術で摘出して LAT1 の抗体で染めますと、このように鮮明に染色されます。PET での集積強度と LAT1 の染色性が非常によい相関を示しますので、診断ができることになります。

現在の臨床でがんの PET 診断に使われています FDG と比べますと、LAT1 は非常にかん特異性が高いことから、LAT1 特異的プローブによる PET では、このように脳のバックグラウンドも非常に低く、FDG では難しい脳腫瘍の診断も容易にできることになります。

さらに、これはがんと炎症を非常によく区別できるプローブとなります。

FDGですと良性疾患にも集積しますが、LAT1を標的としたPETでは全く良性疾患には集積しません。がんと炎症を区別できるという、FDGの問題点も解決できるプローブとなります。

ところがこれは、化合物の構造上、芳香環に直接 $^{18}\text{F}$ を入れるものでありまして、標識の効率が非常に低く、事業化には不利であるという問題を抱えていました。そこで、これを実用化できる化合物、つまり標識の収率を高めて、しかも汎用の自動合成器で標識できるようなものに変えました。

これは現在もう1つの開発シーズですが、それを用いてPETを行ったのがこちらです。ヌードラットの両側に腫瘍を移植してPETを行っています。御覧いただけますように良好な腫瘍/正常組織比が得られております。骨端部に集積がありますが、この骨端部の集積はF $^{-}$ の混入によるものです。現在F $^{-}$ の混入を除くことができているので、より腫瘍特異性の高い画像が得られると期待してさらに進めております。

このように新規に創製したLAT1非競合阻害薬、そして実用化可能な構造に改変したLAT1特異的PETプローブを実用化する段階へ持っていきたいということになりました。このPETプローブに関しては、当然ながら助成金で作ってきたものです。そして、こちらの経口投与可能な競合阻害薬に関しても、医薬基盤研や橋渡し研究シーズ、B、C、次世代がん医療創生研究事業等の助成金で作ってきました。

ところが、これを次の段階に持っていくためには、公的資金のみでは困難な段階に来ておりましたので、また次の段階はベンチャーで行おうということになります。私は、大阪大学に移ってから [redacted] 離れた形になっておりましたが、 [redacted] 大阪大学から研究成果活用兼業ということで兼業許可を得て、 [redacted] [redacted] 加わって、この開発を進める部分に携わっております。 [redacted] [redacted] 大阪大学から特許の実施許諾を得て、機関投資家から資金調達を行い、開発を先に進め、製販を行う企業への橋渡しを行います。

具体的には、PETプローブに関しては、 [redacted] 大阪大学の [redacted] [redacted] その資金援助を [redacted] が行っております。それに加えて非競合阻害薬、経口剤の開発に関しては、橋渡し研究シーズCで現在、医師主導治験に持っていく準備を進めておりますが、この資金だけでは当然十分ではないわけです。その不足する資金を補完すること、そして [redacted] 競合阻害薬の治験を直近で行っておりますので、その経験を活かした情報共有を行うこと

で、開発を先に進める。そういった形で現在、[redacted]と大阪大学の共同研究で臨床開発を行っております。

資金等は主に機関投資家からの資金調達です。しかし、大阪大学ベンチャーキャピタル株式会社からは投資は得られておりません。[redacted]

[redacted]大学発ベンチャーを支える資金としては、通常の機関投資家からの資金調達は非常に困難、難しいわけですので、やはり大学のベンチャーキャピタルが大学発ベンチャーを支援してくれるような仕組みが今後非常に必要になってくると思います。

医学分野では、現時点で、低分子創薬は非常に難しいのが実情ですが、医学分野での低分子創薬の問題点といった形でここに整理させていただきました。現在、化合物ライブラリーのスクリーニング等については各大学でスクリーニングプラットフォームを整備しておりますし、さらにAMEDや理研などでもスクリーニングサービスを提供しているわけです。

しかし、一旦ヒット化合物が得られた時、その後の構造活性相関、あるいはそれを創薬につなげる部分、いわゆる薬理学の部分で相談できる部門が十分ではないのが一般的かと思えます。特に我々、医学の分野では合成展開をできる化学合成サービスの設備が大学にはありません。そういった状況において、大手の製薬企業はコンセプトではなく化合物があれば考えるということを行いますし、化合物があった場合には、特異性と選択性をもっと高めないと、という話をしてきます。さらに、in vivoでの有効性と安全性を示してくれればという話になり、最終的にはヒトでの有効性の確認を経ることを要求してきます。[redacted]

[redacted]こういった背景で、特に医学系からの新規創薬のコンセプトというのは、なかなか低分子創薬にはつながりにくいのが現状です。

現在オープンイノベーションは、企業主体でほとんど行われております。これも、企業にとって何がほしいかという観点から行われているものが主だと思います。大学の研究者の新規アイデアのシーズの開発を実現するには、研究者自身が、企業が引き受ける段階までシーズを育てあげられないのが現状かと思っております。

こういったことを克服するために早期の化合物創製の段階、合成展開の段階、そして臨床研究でのPOCの取得の段階、そういったそれぞれの段階をやはり大学発ベンチャーで開発を進めるというのが1つの可能性かと考えております。



化合物の合成展開ですが、私どもがどのような形で行ったか少し例を説明させていただきます。まず、競合阻害薬に関してはちょうどミレニアムプロジェクトでのマッチングファンドで、ある程度の資金を得ることができましたので、[redacted]と共同研究で構造展開を行いました。

次にPETプローブに関してもこういった資金を得ることができて、これも[redacted]との共同で合成展開を行いました。

こちらの非競合阻害薬に関しては、これも資金的な助成のもとで[redacted]との共同研究で構造展開を行うことができました。どれもたまたま興味を持ってくれる化学合成の会社があったので、合成展開ができたことになります。なかなか、私ども医学分野では、構造展開を行うといったところがネックになっております。

最後に大学発ベンチャーの抱える問題点ということで、まとめさせていただきます。まず設立に関しては専属の人員(取締役)がいないと会社の維持が非常に難しいと思います。大学教員の兼任だけでは、実際100%の-effortを投入しないと資金調達を行うことはなかなか不可能です。

また、雇われ社長ということもありますが、思い入れがないと通り一遍、本気で先に進めることは難しいかと思います。[redacted]

次は開発資金です。ベンチャーを設立すると資金の受け皿ができますので、ベンチャーを対象とした助成金で当初は維持していくことになるかと思えます。シーズが育ってくると、それを臨床に持っていくようなところで、機関投資家からの資金調達ができる状態になるかと思えます。しかし、一般に機関投資家からの資金調達はなかなか容易ではありません。これが現実かと思えます。

もう1つ非常に重要なことはシーズの導出です。助成金などで開発を進めてきて、成果が得られた際に、次の段階で外部への導出をどうするか。これも資金調達と同様、非常に労力を使う部分と思えます。こここのところの交渉を専属で担うような人材を確保することが必要かと思えます。大学のTLOとの連携を密にと書かせていただきましたが、なかなか大学のTLOも本気になって汗をかいてくれるかどうかは、場合によりますので、やはり、自分でここをやり切らなければいけないということになるかと思えます。

現在、大学において、実用化研究をするようにという方針になっております。大学の研究者は基礎研究のところまでは当然良いわけですが、それを応用研究に持っていくところがどうしても独善的になりがちです。また、企業からは、その企業にとって何が重要かという観点でしか通常見てくれません。やはり、その間のギャップを埋めるところに、この大学発ベンチャーの意義があると思います。大学発ベンチャーが研究者の視線を持ちながら導出なども見据え、つまり企業からどのようなニーズがあるかを考えながらギャップを埋める開発を進め、資金をそこに投入していきつつ、導出に持っていくという図式ができると大学発のイノベーションも、より進むのではないかと考えております。以上です。

○井上部会長      どうもありがとうございました。本当に基礎研究者が基礎的なシーズを見つけてから、いろいろな問題点を乗り越えられた先生の道筋が非常によく分かったのと、これまでこの部会でずっと話し合ってきたこととすごくマッチしたお話で、大変ありがとうございました。

最初にある程度のデータがあったときに、製薬企業に提案したが、興味を持ちながらもあまり本格的には取り扱っていただけなかったときのデータというのは、先生、例えばがんで高発現しているとか、あるいは特異的にがんが発現しているタイプのものを抑えるとか、そういうデータがあった上でお話されたという感じですか。

○金井氏            はい、そうです。最初にその所のコンセプトから話を持っていきます。そうしますと、化合物があったら考えましようということになりまして、それで化合物を作ると、次の段階へ要求が高まっていく。臨床のエビデンスがあると当然興味を持ってくれると思うのですが、やはり、最終的には日本の企業はなかなかリスクを負ってくれないと思います。むしろ、外資系のほうがこういったコンセプトに非常に興味を持ってくれまして、今は外資系と少し話を始めているところです。

○井上部会長      何か委員の先生方、御質問等ありますか。

○古矢委員          岡山大学の古矢です。先生、どうもありがとうございました。質問というより感想に近いのですが、大学発ベンチャーをお立てになって、いろいろ御苦労されていると思うのですが、アメリカはINDファイリングをして、例えば、私は自分のイメージだけですが、日本の2つ大きい壁があって、臨床でのPOCを取ろう、臨床試験に入ろうと思うと大きな壁が2つあって、1つが、いわゆるGLPバルクの製造と、それを例えば受けてくれる所にCROでもいいのですが、毒性試験をお願いするときのお金をどう工面するか。バルク製造のコストとは別に1億円ぐらい掛かると思います。そこは何とか、今ベンチャーを立てて資金を集めるということで対応でき

るかと思ひます。

もう1つ、治験薬 GMP という、とても大きな壁があると思うのです。治験薬 GMP というのは、本当に IND ファイリングで、アメリカで臨床に入るときに比べたら、全然違うという。そこで挫折する方が非常に多いように伺っていますが、先生としてどう思われますか。

私は後でまた、先生の御発表が終わった後のディスカッションで臨床の POC を取って、企業に付加価値を付けて導出するというプロセスよりも、できるだけ早く企業に渡すほうが、とんでもない治験薬 GMP を回避するには、良いのではないかと固く信じているのですが。先生、実体験としてどういう御感想、あるいは御意見をお持ちなのかお聞かせいただければと思ひます。

○金井氏

先生のおっしゃるとおりだと思います。企業が取ってくれれば、我々もここまでやってこなかったのですが、なかなか取ってもらえなかったというところで、自分たちでこういう形でやってきたということになります。

申し訳ありません。GMP に関しては、私自身、あまりよく把握しておりません。[REDACTED] もう 10 年ぐらいになりまして、人材として CMC をやってきた経験者とか、そういった人たちが参入してくれて、そういった人たちがその辺を担当してやってきたということです。

○佐田委員

初歩的な質問かもしれませんが、これは、機関投資家はいわゆる本当の投資家の人たちで、資金を調達というのは、[REDACTED] [REDACTED] なので、株を買うということ。向こうは株が値上がりするのを期待するということですか。

○金井氏

はい、この場合はそういうことになります。

○佐田委員

株の値はどうなのですか。その辺、まだ商品にならないわけですよね。

○金井氏

そうです。これはいわゆる上場です。上場するところで投資家はそこを回収しようという形で株を買っていくということになっております。現在、そういうスケジュールの下に今進めているところです。

○井上部会長

ほかにありますか。

○清木委員

金沢大学の清木と申します。ありがとうございます。大阪大学でベンチャーを立ち上げられて、その資金調達のところで、大学のベンチャーキャピタルがなかなか得られないというところで、少し気に掛かったのですが、先生の特許は杏林大学で取られているわけですよね。結構、今の日本ではよく起こり得ることだと思うのですが、特許を取った所から移って、別の大学法人に移って研究を続ける場合、そこでどの程度のサポートが得られるのかという問題が起こり得るだろうと思ひますが、先生

の場合、そういう面での問題を感じられたということですか。

○金井氏

当時、杏林大学はTL0はない時代でしたので、それで特許は全てJSTから出しました。JSTが放出した特許を、[redacted]維持してきたという形になります。

大阪大学で行った研究では、大阪大学が特許を出しておりますので、そちらのほうで大阪大学のベンチャーキャピタルにアプローチはしているのですが、投資を受ける母体が[redacted]になりますので、それが純粹の大阪大学発のベンチャーでないということから、なかなか難しかったというのが実情です。

○井上部会長

ほかにありますか。

○國澤委員

先生、ありがとうございました。私は低分子化合物を作るときに、将来、GMPを見越して、どこの企業が作ってくれるのかという、企業の情報自身がなかなか手に入らなくて、大手の製薬会社は見込みのあるものは自分たちで作っているよと言われて、我々はどこで作ってもらったらいいのかすごく苦労したのです。先生はいくつかの会社と組まれたときは、それはどういうふうにしてその会社を見つけて来たのですか。何か人伝でなされたのか、それとも何かアドバイスをくれるような組織があったのか教えていただけますか。

○金井氏

やはり、アドバイスをもらえるような組織はまだないのではないかと思います。やはり、そういう情報集約というのは今後必要かと思います。我々は本当にいろいろな偶然で、興味を持ってくれて始まったのが実情です。

○井上部会長

ほかにありますか。

○古矢委員

確認をさせてほしいのですが、要は大阪大学発の発明、シーズでないので、サポートができないとベンチャーキャピタルがおっしゃったわけですか。

○金井氏

それが、投資するのはシーズにではなくて、やはり企業に投資することになりますので、受け手である[redacted]が大阪大学発のベンチャーでなかったというのが問題点です。

○古矢委員

そこがよく分からなくて、要は、変な例えですが、白い猫でも黒い猫でも、ネズミを取るのは良い猫だという例えがあるかと思いますが、シーズがどこであれ、しっかり患者さんの役に立つ、患者さんを助けられる薬だと考えれば、投資に値すると本当の投資家なら考えると思うのですが、どこ由来のものなのかというのが先に来るとするのは、本当のベンチャーキャピタルなのですか。

○金井氏

そのところは、私もまさにそう思います。そういう問題点がありまし

て、やはり、大学のベンチャーキャピタルが、本当に大学発ベンチャーを支えてくれるような形が今後できていかないと、なかなか大学発ベンチャーがやっていくのは難しいと思います。特に機関投資家は、本当に熟してきて、最終的なところまで行かないとお金を出してくれませんので、その前段階で大学発ベンチャーを支えてくれるのは、大学のベンチャーキャピタルかと思います。おっしゃるとおりだと思います。

○今泉副部長 そのとおりで、東大、京大、阪大、東北大の大学のベンチャーキャピタル以外に、例えば名古屋大学もコンソーシアムを作って、あの地区の国立大学で投資会社を入れてコンソーシアムを作っているのですが、それぞれの大学の先生が、その大学の特許を基にして作ったベンチャーキャピタルでないと出資しない。それは法律的にもう決まっているのです。ですから、そこを変えない限り、現在、大阪大学の教授をされている先生が関係しているベンチャーでも投資はできないという縛りになっています。ですから、そのあたりの規制緩和は何かしないと、何だろうなという感じは少しします。ここで話しても仕方がないのですが。

もう1つ質問というよりは、感想に近いですが、おそらく、金井先生の例はものすごく苦勞しながら成功している稀有な例だと思います。ここまでやれる人はなかなかいないです。何で日本の製薬会社は途中でサポートを出してくれないのか、本当に不思議で、よく早い段階から製薬会社と話し合えという話をここでもたくさんあるのですが、それでちゃんと聞く耳があるのか、あるいはちゃんと見る目があるのかどうかという話に、どうしてもなってしまう気がします。

○井上部会長 先ほどおっしゃったデータというのは、早い段階というよりは、かなり充実した段階で持っていていかれてという感じですよ。製薬会社出身の方どうですか。

○今泉副部長 あれは上げてしまうのが困るのです。決まっていて、そこまでいけばというのだったらある程度いいのですが、交渉する度に上がっていくというのは。

○井上部会長 待てばもっと行くのではないかと。

○今泉副部長 AMED の方も。

○岡部委員 判断を先延ばしにしているような感じがします。自分で判断をしたくないという感じがします。例えば、海外の会社がやったら、うちもみたいなのはあります。

○今泉副部長 決定力がないのではないかという気がして。

○金井氏 抗腫瘍薬の場合には、いろいろな考え方でコンセプトは可能ですので、やはり、世の中にシーズはものすごくたくさん数がありますから、臨床

での効果が出なければというのは抗腫瘍薬の部分では特に強いのかなと感じています。

○新井委員 企業が興味を持たなかったということに関連して、話の中で少しお聞きしたかったのですが、時代の流れもあるかもしれませんが、昔は新しい遺伝子を取るとそれが特許になったというのが、後に特許にならなくなっている状況の中で、企業の昨今の特許戦略というのがすごく重要かと思います。例えばトランスポーターを取って、インヒビターも取って、ある程度のがんに効くという、そこまでコンセプトを持って特許として出されたのか。ある程度抑えておかないと結局漏れてしまったら、企業にとって魅力のないネタになってしまうかと思いますが、その辺の戦略はどのように考えられているのですか。

○金井氏 遺伝子特許の場合には、クレームできる範囲がスクリーニングシステムまではできるのですが、できあがってきた例えば化合物、プロダクトまではなかなかクレームはできないわけです。ただ先生がおっしゃるように、これは抗腫瘍薬のスクリーニングに使えるとか、そういったコンセプトは入れ込んだ形にはしてあります。あとは、どうしても大学の場合には、特許戦略の専門家が、当然ながら特に当時はいない状況で、どんなところまで押さえればよいのか、どんなものにしたらよいのか。これは当時のJSTがそのこのところを本来ならばやってほしかったわけですが、かなり機械的な特許をたくさん出してきましたが、それは大学の特許の非常に弱いところで、それは企業から見ると使いものにならないと同時に、その特許があることで、それがむしろ障害になるような特許になっている可能性はあります。

○佐田委員 先生はいろいろ見つけられて、その中でもSGLT2もあって、今やSGLT2は各社、製薬会社が競争して薬を作ったと思いますが、そこでは先生が見つけなくても、向こうが勝手に阻害物を見つけるということだったのですか。

○金井氏 SGLT2 に関しては、同定の経緯から、それ以前に遺伝子の配列自体はもう存在していたものですから、特許は出せなかったのです。ただ機能を特定するのがとても難しかったということで、手が付けられない状況にはあったのですが、我々は特許は出せない状態になっていました。その後は化合物は各製薬会社が作って、今の形になっている状況です。

○井上部会長 ほかにありますか。

○古矢委員 製薬会社はみんな目が節穴だと言う、少しだけ言い訳をさせてください。私がこのお話をお伺いしたわけではないのですが、昔、在籍していたということでコメントさせていただきます。製薬会社が興味を持つのは大

体2つあって、まず、基本的にはホワイトスペースと私たちは呼んでいますが、自分たちの営業の中で、こういう製品があったらMRがプロモーションをしたときに、1回先生が訪問をするときに2度おいしいとか、要は訪問コストが半分になるので、そこなら売りやすいとか、他社の競争に勝つだろうという、そこにつぼにはまるというのが1つあると思います。もう1つは、ゲームチェンジャーと言って、大きく舞台を引っ繰り返すという、そのゲームチェンジャーに当たるような可能性があるか、その2つではないかと思っています。

先生の御研究を拝見して、じゃあどうなのかというと、お気を悪くさせると申し訳ないのですが、このアミノ酸トランスポーターは、多くのがんが発現していると書いておられて、それがポジティブとお感じですが、企業はネガティブです。要はがんを絞らないといけない。お金が掛かると。先ほど申し上げたように、特定のがんで難治性、あるいは希少がんでもいいのですが、非常に手をほかが出しにくいところでこういう標的がある、ターゲットがあるのは話がすごくしやすい、評価しやすいと思いました。

これは私も今、大学におりますから分かりますが、大学の先生はいろいろな可能性があることは良いことだとおっしゃるのですが、企業から見ると、それを1つ1つ潰していかないといけないのでお金が掛かるといふ、真逆な価値観だと思われたほうが良いかと思いました。必ずしも節穴だけではないと。先生のターゲットは非常に魅力的に映るのですが、ある種、ユビキタスに発現しているターゲットということです。逆に、臨床に入ったときにユビキタスに発現していることによって、大事な臓器に作用して副作用として何か認められる場合もリスクとしてありますから、そこを両方見ると、もう少し様子を見させてくださいという言い方になるのかと思いました。

- 金井氏            ありがとうございました。これは正常組織には全くないので、がんの組織ですが、ほとんど全てのがんに存在しているというのは、先生がおっしゃることはよく分かりました。
- 井上部会長        先生、サイエンティックな質問ですが、非競合阻害薬というのはスクリーニングで取られたのですか。
- 金井氏            これはある程度スクリーニングしましたが、実際はたんぱく質の構造から結合部位を予測して、作ってきた化合物を最適化してきたということです。
- 井上部会長        構造から攻めていったのですね。ランダムではなくてということですね。
- 金井氏            はい。

- 井上部会長      ほかに委員の方、御質問はありますか。よろしいですか。
- 酒井委員      京都府立医大の酒井と申します。大変面白い、すばらしい御研究だと思いました。聞き落としていると思いますが、最初のリード化合物はどのようなスクリーニング系で見つかったのですか。合成展開は分かったのですが、リード化合物として見つけてこられたのはどのようなセルフフリーアッセイ (cell-free assay) によるのか、あるいはどのようなセルベースアッセイ (cell-based assay) を用いたのかについてお教えいただけますか。
- 金井氏      セルベースアッセイです。これはトランスポーターの場合には細胞への基質の取り込みを阻害するという形ですから、今のところ、やはり細胞がないとそこはアッセイが成り立たないというのが現状です。
- リード化合物に関しては、競合阻害薬は甲状腺ホルモンの T3 をリードとして、それをベースにして構造展開してきました。非競合阻害薬は、先ほどもお話をさせていただきましたように、これは構造上、予測する結合部位にフィットするような化合物を見つけてきて、それが弱いながら活性があったものですから、それを構造展開していったということになります。
- 酒井委員      ありがとうございます。あと、先ほどから出ているように、なかなかアカデミアの提案に、日本の企業がなかなか乗ってくれないということは、本当に私もそう思っているのです。要するに、よほど成功確率が高くないとやりたくないというのはすごくあると思います。ところで、例えば私たちの薬ですと BRAF に異常があれば効くことから、そこに絞らなければ奏効率は上がります。ですので、そういうバイオマーカーがあれば成功確率が高くなるので、企業もやりやすくなります。何かバイオマーカーみたいなものはあるのですか。
- 金井氏      現在、考えられるのは、そのところにターゲットが存在しているのを、同じターゲットに対する PET でそのところを見極めてというのが1つです。ほかのバイオマーカーは、まだ今のところ分かりません。
- 酒井委員      それで高いほうが良く効くとか、そういう何かエビデンスのようなものが、前臨床でもよいと思いますが、あるのですか。
- 金井氏      前臨床の場合はゼノグラフトでやっています、あれは押し並べてみんな均一の発現になっていますので、なかなか in vivo での高い低いと、薬効の高い低い関係に関しては、まだ詰め切れてないところです。
- 酒井委員      かなりユビキタスであるということは、先ほどの意見とは少し違うかもしれませんが、企業にしてみたら確かに厳しいという面もある一方、もしうまくいけば PD-1 抗体みたいにいろいろながんに効くから儲かるとい



う考え方もあると思うので、それ自体はいいとしても、それでもやはり何らかの遺伝子異常の場合により効くというエビデンスがあれば、石橋を叩いても渡らない日本の企業も興味を持ってくれるのではないかと思います。

○金井氏            ありがとうございました。

○井上部会長      先生、ありがとうございました。素晴らしい発表をありがとうございました。

(金井氏退席)

<議題2：検討の方針と今後のスケジュールについて>

○井上部会長      それでは、報告書の議論に移ります。皆様にそれぞれ担当していただきまして、頂いた内容をまとめたのが今日の「取扱注意」資料の報告書、ドラフト Ver1 と右上に書いてあるものです。最初の1、2ページは、前にお話した骨子と執筆者案で、3ページ目からが、皆様の原稿をとりあえずコンバインしたという形のもので。

今日は、まず章担当の先生にざっと内容をサマライズしていただくことと、章ごとに少し議論をしたいと思います。この部会の前に1時間ほど章担当の先生方と打ち合せをしたのですが、全体的に大きな問題はないと思いますが、いくつか重複しているところもあったりとか、もう少し加えたほうが良い、あるいは少し角度を違う展開を見たりとか、そういう点も加えても良いかという議論もありましたので、忌憚のない御意見をさせていただいて良いものを仕上げていきたいと思っています。

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

○今泉副部長

○井上部会長

○今泉副部長

○酒井委員

○今泉副部長

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

○井上部会長

[Redacted text block]

○酒井委員

[Redacted text block]

○今泉副部長

[Redacted text block]

○酒井委員

○今泉副部長

[Redacted text block]

○酒井委員

○今泉副部長

[Redacted text block]

○酒井委員

[Redacted text block]

○今泉副部長

[Redacted text block]

○酒井委員

○今泉副部長

○酒井委員

○矢守理事

[Redacted text block]

○今泉副部長

[Redacted text block]

○矢守理事

[Redacted text block]

○酒井委員

[Redacted text block]

○清木委員

[Redacted text block]

○今泉副部長

[Redacted text block]

○井上部会長

[Redacted text block]

○今泉副部長

[Redacted text block]

○新井委員

[Redacted text block]

○井上部会長

[Redacted text block]



○矢守理事

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

○井上部会長

[Redacted text block]

[Redacted text block]

○國澤委員

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

○井上部会長

[Redacted text block]

[Redacted text block]

○古矢委員

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

○井上部会長

[Redacted text block]

○清木委員

[Redacted text block]

[Redacted text block]

○井上部会長

[Redacted text block]

○古矢委員

[Redacted text block]

○岡部委員

[Redacted text block]



[Redacted text block]

○高子委員

[Redacted text block]

○井上部会長

[Redacted text block]

○矢守理事

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

○井上部会長

[Redacted text block]

○今泉副部会長

[Redacted text block]

[Redacted text block]

○古矢委員

[Redacted text block]

○今泉副部長

○古矢委員

[Redacted text block]

○今泉副部長

[Redacted text block]

○井上部会長

[Redacted text block]

○高子委員

[Redacted text block]

○井上部会長

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- 新井委員
- 井上部会長

[Redacted text block]

- 新井委員

[Redacted text block]

- 井上部会長

[Redacted text block]

- 清木委員

[Redacted text block]

- 井上部会長

[Redacted text block]

<その他>

- 井上部会長 次回の部会は、10月ですか。
- 事務局(江原) 次回は、平成29年10月13日(金)の夕方に、本日より同じ時間をお願いをしております。

○井上部会長 親委員会で最終的に報告するのは11月ですか。

○事務局(江原) 11月13日です。

○井上部会長 ですので、11月の親委員会のときに、ほかの部会も報告をする予定ですので、この次の部会までにある程度の形がかなり完成していたほうがいいと思っています。10月13日の前に全員で集まる必要はないと思うので、章担当の先生と、できれば高子先生と古矢先生には参加していただきたいのですが、集めた原稿をもう1度読んで、重複している箇所、あるいは直すべき点等を検討して、10月の部会までに最終的な形に持っていくようにしたいと思っています。ですので、この部会から一部の人が集まったミーティングは決まっていないのですが、そこまでに原稿を書きたくていただきたいと思っていますので、日程については改めて御連絡したいと思っています。大変な作業で申し訳ないのですが、どうかよろしくお願いいたします。

○事務局(江原) 次回は、10月13日(金)ですので、よろしくお願いいたします。それから、サブワーキンググループということで、日程調整については事務局から御連絡いたしますので、よろしくお願いいたします。

<閉会>

○井上部会長 では、今日はこれで終了いたします。どうもありがとうございました。