

平成 30 年 2 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
理事長 近 藤 達 也 殿

科 学 委 員 会
委員長 永 田 恭 介

科学委員会では、今般、下記について科学的見地からの議論をまとめました。
独立行政法人医薬品医療機器総合機構における通常業務にご活用ください。

記

アカデミアと企業との連携による創薬を促進するための課題と提言 2017
—日進月歩の科学の中で—

(医薬品開発専門部会)

以上

**アカデミアと企業との連携による
創薬を促進するための課題と提言
2017
—日進月歩の科学の中で—**

平成30年2月1日

医薬品開発専門部会

部会長 井上 純一郎

副部会長 今泉 祐治

【目次】

はじめに	1
1 章 企業とアカデミアのすれ違い ～アカデミアの創薬研究提案が企業等に採択され難い理由～	4
1. 1 多くのアカデミアは創薬の素人	4
1. 2 ターゲットバリデーション及び臨床予見性の不足	5
1. 3 スクリーニング系の適格性不足	6
1. 4 企業が求める知的財産の取得と現状の相違	6
1. 5 アカデミアと企業の守備範囲の違い	10
1. 6 企業の専門化によって生じる包括連携対象にならない領域の存在	10
2 章 アカデミアが企業へバトンを渡すタイミングと連携のあり方	13
2. 1 製薬企業がアカデミアに期待するポイント	13
2. 2 ベンチャー企業の重要性と企業アカデミア間の包括連携契約の重要性	20
2. 3 早い段階での産学連携の重要性	23
2. 4 製薬会社とアカデミア間の人材交流の流動化の重要性	24
2. 5 多因子疾患、先制医療と臨床開発における連携	25
2. 6 アカデミアにおいて特許出願する際の注意点	25
3 章 アカデミア発創薬をサポートするシステムの現状と今後	30
3. 1 サポートシステムの現状	30
3. 2 サポートシステムの今後	33
3. 3 出口戦略としての臨床フェーズにおける支援と課題～PMDA	35
4 章 結語と展望	38
5 章 用語解説	40

はじめに

米国では 20 世紀末に多くのバイオベンチャーが台頭したことで、大手製薬会社は専ら自社シーズの創薬研究から製品開発を行うという「自前主義」を断念し、大学等アカデミアの研究成果をバイオベンチャーが製薬会社に橋渡しをするという新たな創薬パラダイムが生まれた。日本でも、自前主義での新薬開発の行き詰まりから製薬企業がアカデミアの研究成果の中から宝となるシーズを求めるようになった。このような産学連携はオープンイノベーションと呼ばれているが、ベンチャーの根付かない日本では、アカデミアから企業への橋渡しが効率よく進まず、学問的に重要な基礎研究の成果が革新的医薬品の開発につながる、所謂「アカデミア発創薬」がなかなか成功しない状況にある。

基礎研究者によるシーズ候補の同定から臨床試験に至る一連の過程の複数のステップでボトルネック（別名：死の谷 The Valley of Death）の存在が指摘されている。本医薬品専門部会では、その中でも基礎研究者によるシーズ候補の選定から創薬の方向性や戦略を決め、企業との連携を始める「比較的早い段階に存在するボトルネック」を具体的に検討し、科学的観点からその対応策を議論することを目的とした。なぜならば、シーズの選定や評価が創薬の肝であるにもかかわらず有望なシーズを持つアカデミアの基礎研究者の多くは、創薬に必要とされるトランスレーショナルリサーチ、及び論文化のタイミングや知財の効力を含めて真の創薬への戦略を十分に知らないと思われるからである。一方で企業側も基礎研究者の研究に対する考え方を十分理解せず企業が求めるものを多少強めにアカデミアに要求する傾向もある。さらに、基礎研究者を最も効率の良い創薬戦略へ導く役割を担う公あるいは民間の創薬支援プロジェクトも林立しているものの、それらがより有効に役割を果たすことが期待されている。

科学技術基本法では基礎研究について「新しい現象の発見及び解明並びに独創的な新技術の創出等をもたらすものであること、その成果の見通しを当初から立てることが難しく、また、その成果が実用化に必ずしも結びつくものではないこと等の性質を有するものである」と説明している。すなわち、基礎研究で得られた成果は、そのまま実用化（創薬研究）に結びつくものでなく、企業が興味を持つように磨く必要があるということを意味している。この辺に産学連携のそもそものミスマッチがある。実際、「アカデミアは新規生理活性物質や病態特異的発現因子を同定するとそれだけで有望な創薬シーズと考えてしまうが、企業側は新たな薬となる可能性が実証された、すなわち Proof of Concept (POC) 試験が成功したものに限って創薬シーズと考える（一部改変）」という報告もある⁽¹⁾。学問的に面白い発見、レベルの高い科学雑誌に掲載されるような発見だけで基礎研究者は十分興奮できるが、企業側から見ればすぐに創薬の出発点にはならないということである。前出の「比較的早い段階に存在するボトルネック」はこの様な研究成果に対する価値観の違いが起因すると思われる。疾患との関連性を示すターゲットバリデーションや臨床予見性、さらには安全性や知財の競合状況あたりがビジネスとして成立するために重要であるが、基礎研究者がその全てを明らかにしないと企業が動かないとすると日本のアカデミア発創薬はなかなか軌道に乗らないであろう。特にターゲットバリデーションはワクチン・抗体等のバイオ医薬品ではアカデミアでも実施可能な場合が比較的多いが、化合物から出発した創薬研究においては、その難易度が高い。したがって本報告

書では、化合物創薬を想定してターゲットバリデーションや臨床予見性の重要性について強調した。なお、再生医療製品や遺伝子改変製品も含めた広義のバイオ医薬品の課題については異なる観点が必要であり本書では取り上げていない。

表 1～3 に日本医療研究開発機構(AMED)の創薬支援ネットワーク(iD3)、創薬等支援技術基盤プラットフォーム(PDIS)制御拠点、創薬シーズ・基盤技術アライアンスネットワーク(DSANJ)の活動実績を示す。いずれの場合にも現状では取扱総数中の企業への導出割合をさらに高める方策は必須であろう。AMED の創設はアカデミアを起点とした日本発の創薬を国として目指すということを示している。本部会での議論を公表することで多くの基礎研究者が創薬に必要な戦略を知り、企業がアカデミアの現状を正しく認識することになり、効率良い企業とアカデミアの連携や有望なアカデミア発創薬ベンチャーの起業が増え、ひいては多くの日本発創薬が実現することを期待している。また、本報告書が PMDA 等のレギュラトリーサイエンス(RS)を担う組織においてもその上流であるアカデミア発創薬が抱える課題を認識する機会になるものと考えている。

表 1 創薬支援ネットワーク(iD3)活動実績（平成 29 年 8 月末時点）

支援段階	件数	割合
有望シーズへの創薬支援	70	100 %
企業への導出	2	2.9 %

表 2 PDIS 制御拠点 活動実績（平成 28 年 5 月末時点）

支援段階	件数	割合
取扱テーマ総数	600	100 %
Advanced Lead化合物取得 POC取得 臨床試験(候補)化合物取得	48	8.0 %
企業への導出 企業との共同研究	16	2.7 %

表 3 DSANJ 活動実績（平成 29 年 5 月末時点）

支援段階	件数	割合
商談会招聘	730	100 %
企業との共同研究等成約	39	5.3 %

【参考文献】

- (1) Inagaki O. Expectation for the drug development activity in academia.
YAKUGAKU ZASSI, 2013 133(2) 213-219 .

1 章 企業とアカデミアのすれ違い

～アカデミアの創薬研究提案が企業等に採択され難い理由～

1. 1 多くのアカデミアは創薬の素人

1. 1. 1 日本のアカデミアにおける創薬への関心

アカデミア研究者の多くは基本的に学問的興味から生命真理の解明や疾患原因の究明を目指している。日常的に医学の臨床現場でのニーズを理解し、将来の臨床への橋渡しを十分に念頭に置いて自らの基礎研究を進めることは、最近でこそ AMED などでのプロジェクトで強く推奨されているものの、未だに充分に浸透していないと思われる。特に若手研究者が、成果を論文として少しでも早く、少しでもインパクトファクターの高い学術誌に発表し、次の研究費を獲得し、研究発展を目指すのは当然である。一方で自らの研究成果が創薬に結び付くことを期待するアカデミア研究者は増加してきたと推測される。しかし研究効率の低下を想定して自ら創薬プロセスへ踏み出すことを躊躇する場合や、踏み出すにしても何をして良いか判らない場合が多いと思われる。

1. 1. 2 アカデミアにおける創薬関連教育や創薬支援の仕組みの不足

創薬プロセスに関する教育は、薬学系や一部の工学系を除けば、多くのアカデミアで一般的に貧弱であった。さらにベンチャー起業の基礎となるアントレプレナー教育などは欧米に比べ、未発達である。特に医学部・医学研究科では創薬研究に必要な知財の考え方についても十分な教育時間は割かれていなかったため、特許に関する基礎知識を得る機会が限られていた。現在では知財教育や起業家教育も推進されつつあるが⁽¹⁾、第一線の研究者世代はこれらの教育を受けておらず、未だに学会発表等を行うと公知情報となって特許申請ができないことを十分理解していない研究者もいる。従って、産学連携に必要な基本的な知識や準備がないため製薬企業の開発意欲を掻き立てるような魅力を感じさせるに至らず、「アカデミアの創薬研究提案が企業等に採択され難い理由」の元凶となっていると考えられる。しかし、たとえ大学で創薬プロセスや知財の教育を行ったところで、アカデミア研究者が創薬の素人であるのはやむを得ないことであり、むしろ素人であるアカデミア研究者の研究を創薬研究へつなげる支援の仕組みが不可欠である。

平成 7 年科学技術基本法制定に基づき、平成 10 年大学等科学技術移転法により Technology Licensing Organization (TLO) が各地に設置され、技術移転を斡旋する産学官連携コーディネーターが採用された。工学系には一定の成果があったものの、全般的には十分な技術移転の成果が得られず、多くの TLO が解散に至っている。平成 22 年の「イノベーション促進のための産学官連携基本戦略」により大学での研究を側面から支援・推進する新たな研究マネジメント人材として University Research Administrator (URA) が大学研究強化のため、一部の国立大学に配置され急速に各大学で広がりつつある。URA システムは研究費獲得などのプレアワード業務だけでなく、産学官連携コーディネーターとしてマッチング等のポストアワードの役割も担って、研究成果の応用の面でも機能し始めている⁽²⁾。一方、創薬支援組織として第 3 次科学技術基本計画（平成 18 年

度（平成 22 年度）で検討され平成 24 年度から 5 ヶ年計画の文科省創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業）が推進された⁽³⁾。平成 27 年度には AMED へ業務移管され、平成 29 年度から新たなシステムとして継続されている。これらはアカデミア発創薬がより企業等に認められる、あるいはアカデミア自体が創薬の初期段階をプラットフォームの支援等を受けながら推進する新時代を築く足掛かりと期待されるものである。こうした、外部人材である URA の採用や支援事業などは、素人であるアカデミア研究者の研究を創薬研究へつなげる支援の仕組みとして機能することが期待される。

1. 2 ターゲットバリデーション及び臨床予見性の不足

医薬品の開発では、POC 取得の開発ステージである Phase II での開発中止が最も多く、その中止理由の 50%以上が薬効の不足である。実際、次の Phase に進む成功確率は他の Phase が 60%以上であるのに対して、Phase II から Phase III への移行率が最も低く、39%との報告もある⁽⁴⁾。また 2011 年から 2012 年の調査では、Phase II での失敗の原因の 59%が薬効であり、安全性は 22%であった⁽⁵⁾。安全性については後述する（2.1.4 信頼性が確保されたデータの取得）が、本報告書が「比較的早い段階に存在するボトルネック」に重点を置く立場であることから、ここでは薬効を中心に記載する。薬効が不足する理由の一つとして創薬標的として正しくない分子を選択してしまったことが考えられる。従って、選択した標的分子が創薬標的としての十分な資質を持つかを予め検証しておくことが大切である。医薬品開発は創薬標的を見出し、その標的に作用する薬剤候補化合物を種々の評価によって絞り込んでいく過程であり、同定した創薬標的が生理機能の維持に重要であるか、あるいは病態形成に関与しているかなど、実際のヒトの疾患に関連した分子であることを押さえておくこと、所謂「ターゲットバリデーション」が極めて重要である。

ターゲットバリデーションの目的は標的分子の疾患関連性を以下の項目から明らかにすることである。1)基礎研究として標的分子の機能を細胞、動物、ヒトにおいて明らかにすること、2)明らかとなった機能が病態と関連することを動物モデル等を用いた試験系で確認すること、3)標的分子とヒト病態との関連性を患者サンプルを用いて明らかにすること、4)必要に応じて臨床予見性を高めるバイオマーカーを見出すことである。これらを実施することにより開発しようとしている薬剤がどのような患者に有効であるかを予測することが可能となる。バイオマーカーは細胞や動物を用いた非臨床試験の結果がどの程度臨床を反映しているかについて評価する際に極めて重要な武器となる。さらに、標的分子に対する阻害薬が同定された場合には、その化合物をツールとして基礎研究に活用して標的分子の豊富な周辺情報を得ることができる。企業では標的分子の同定やその機能解析などの基礎研究に割くリソースは必ずしも多くなく、このような基礎研究は企業がアカデミアに最も期待するところである。臨床サンプルや臨床データへのアクセスもアカデミアの方が比較的容易である。

一方で、アカデミアの単一研究室で複数の評価系での試験を実施することにはおのずと限界がある。さらに齧歯類での結果は必ずしもヒトでの有用性には直結せず、例えば中枢神経系の医薬品ではマウモセット等の小型霊長類での評

価も必要とされる。創薬オープンイノベーションを含め契約による製薬企業への移管が望ましいが、適当な連携が得られない場合は、公的創薬支援システムや他のアカデミアとの共同研究を利用することが必要となる。

ターゲットバリデーションを含む非臨床試験全般におけるアカデミア研究の欠点として再現性の低さを指摘する報告がある⁽⁶⁾ものの、明確なターゲットバリデーションが基盤となったアカデミア発創薬の日本国内の成功例があり第 2 章に後述する(2.1.3 明確なターゲットバリデーションと臨床予見性を基盤に成功したアカデミア発創薬)。

1. 3 スクリーニング系の適格性不足

アカデミア研究者の創薬提案においてターゲットが正しく選定されている場合に、次に問題となるのがスクリーニング系の適格性である。スクリーニング系の適格性に関する事情は創薬対象が「低分子化合物」か、あるいは「バイオ医薬品系のワクチン・抗体や核酸・ペプチド医薬品など」かにより大きく異なる。しかしながら、両者のスクリーニング系における適格性不足は共通した問題点となっているので第 2 章で後述する。

1. 4 企業が求める知的財産の取得と現状の相違

研究投資と引き換えに得られる知的財産と呼ばれる成果（特許を含む）の確定は、典型的な研究開発型業種である企業にとって極めて重要である。

1. 4. 1 医薬品特許の特殊性

医薬品開発では特異な知財管理が行われている。電気、半導体、自動車などの産業では、ひとつの製品は数千もの特許によってカバーされており、競合他社との間で標準特許と呼ばれるものを相互融通することも行われている。これに対し医薬品は、極めて僅かな特許によってカバーされているため¹、個々の特許の成立が企業活動に大きな影響を及ぼすことになる。

表 4 は特許に関する医薬品製造業の特殊性を他業種と比較したものである。1 社あたりの特許取得数は医薬品製造業で特に多くない。しかし医薬品製造業では以下の特徴がある。研究費 100 万円あたりの取得特許数で示される特許生産性の値が特に小さいことから 1 特許取得するための投資額が非常に大きいことが判る。製品開発の開始から上市に至る期間（開発期間）は新規有効成分を含む新薬開発の場合にはより長期の 10－17 年が見込まれる。また、実質的有效期限²も利益が得られる期間³も、いずれも他業種より長い。しかし、臨床試験や医薬品審査期間もあるため、上市後極めて長期間の独占的な利益を生み出すものではない。

¹ 医薬品開発における特許には物質特許、製剤特許、製法特許、用途特許（適応症や薬理作用など）などが挙げられる。これらの内、最も強固な基本特許が物質特許であり、一般的に物質特許により医薬品開発の優位性が担保される。

² 新製品発売後、迂回特許により類似の製品が市場に出るまでの期間

³ 上市後から特許維持期間（20 年間、医薬品については最長 25 年まで延長可）が終了するまでの期間

表 4 特許に関する業種間比較表

	特 許 生 産 性	研 究 開 発 集 密 度	特許出願数 (国内／国外)	開 発 期 間 (月)	実 質 的 有 効 期 間 (月)	利 益 が 得 ら れ る 期 間 (月)
医薬品製造業	0.007	28.4%	24.6/40.5	78.4	47.4	94.1
食品	0.021	2.6%	12.9/8.6	16.6	33.7	44.2
総合化学工業	0.023	13.3%	65.5/80.1	42.9	42.5	95.8
自動車・部品	0.038	8.6%	239.5/102.9	36.7	31.0	52.9
電気機械 ^{注)}	0.050	3.5%	238.9/310.4	26.3	30.1	69.8
情報サービス業	0.112	19.1%	63.0/130.9	19.9	21.2	43.6

(出典) 文科省科学技術・学術政策研究所 2017 年 5 月発行。「民間企業の研究活動に関する調査報告 2016」 p.76－100 から抽出。

注) 電気機械：電子部品・デバイス・電子回路・電子応用・電気計測機器を除くその他の電気機械器具製造業を全て含む。

1. 4. 2 今までのアカデミアの取り組みで不十分な点

アカデミアでは特許出願の重要性が認識され、「大学技術移転」に関わる TLO が各地に作られた。この仕組みは、アカデミアの研究成果を早期に取りまとめ、アカデミア特許出願数を増やす目的には有効に働いたと考えられる。しかし、企業への技術移転を含めた実用化は十分に推進されていない。増大する特許出願費用と維持費用の負担増もあり、各地の TLO 組織は整理統合されつつある。

また、アカデミアの特許部門や知財担当部門では、予算が主に特許費用と権利化（審査請求）費用等に充当される傾向が増し、特許を成立させるために必要な出願前の競合状況調査や特許出願調査（特許調査）に充てられることは少なかった。代替方法として、外国特許出願後に回ってくるサーチレポート（国際調査報告）の「判定」をみて、PCT 国際出願など更なる特許出願に予算を振り向けるかを判断するやり方が一般的である。また国（主には科学技術振興機構(JST)による。）⁽⁷⁾からのアカデミア特許出願に対する援助も縮小傾向にある。特許調査の必要性は認識しつつも、独自には充分実行できていない。そのため特に PCT 国際出願については、JST からの支援があるか、あるいは出願費用を拠出する共同研究企業が得られた場合のみ、出願する状況が殆どの大学で生じている。知的財産権により得た収入で知財関連出費（人件費は別）を賄うことは、大学においてはかなり困難と考えられる。

文部科学省の平成 27 年度調査⁽⁸⁾では表 5 に示す通り、平成 22 年度に比べ特許権実施等件数とその収入額において、それぞれ 2.4 倍、1.9 倍と順調な増加を示しており、大学知財活用が急速に促進されつつあることが明白である。しかし、同調査における大学等機関別での特許権等実施状況の資料を基に、特許権実施等収入の多い上位 12 大学においても、知財関連実務担当者数及び保有特許数の関係を見る（表 6）と、人件費を含む知財関連出費を賄うことのできそうな大学は極めて少数であることが推測できる。従って創薬関連特許に注目した場合の採算性については、より厳しい状況が容易に推測されよう。一方で医療系大学

あるいは医療系学部において、iPS 細胞を含む再生医療関連技術や天然物の創薬利用等で良好な採算性をもたらす特許も実際に存在することが判る。創薬を含む医療関連の大学発の発明・研究成果の特許性や有用性について、知財専門員の派遣や特許調査を含め AMED による大学知財部支援強化の方針が示されている⁽⁹⁾。公的支援等を活用することにより、創薬分野においても上記の他分野と同様に、製薬企業で活用され易い特許の創出に向けて、大きく進歩することが大学に期待されている。

表 5 特許権実績等件数及び収入額の推移

区分	国立大学等		公立大学等		私立大学等		計	
	件数	収入(千円)	件数	収入(千円)	件数	収入(千円)	件数	収入(千円)
22年度	3,721	1,135,417	145	38,034	1,102	272,276	4,968	1,445,727
23年度	4,371	885,399	134	39,146	1,140	167,055	5,645	1,091,600
24年度	7,204	1,101,331	163	45,456	1,441	411,056	8,808	1,557,843
25年度	7,893	1,822,683	230	73,121	1,733	316,077	9,856	2,211,881
26年度	8,554	1,525,519	210	71,640	2,038	394,425	10,802	1,991,584
27年度	9,722	2,118,909	245	80,078	1,905	485,366	11,872	2,684,353

※「特許権実施等件数」とは、実施許諾または譲渡した特許権（「特許を受ける権利」の段階のものも含む。）の数を指す。

※単位未満は四捨五入。

表 6 平成 27 年度個別大学機関における特許に関する実績資料

	機関名	特許出願件数	特許権実施等件数	特許権実施等収入 (単位：千円)	特許保有件数	実施許諾中特許権数	ランニングロイヤリティ収入のあった特許権数	実務担当者数※	研究者数
1	東京大学	657	2,386	553,112	2,499	1,029	99	50 名以上	6,565
2	京都大学	546	854	370,952	1,470	437	108	50 名以上	5,113
3	大阪大学	462	617	165,629	1,429	213	114	50 名以上	4,603
4	慶應義塾大学	157	259	147,857	654	124	24	10～20 名未満	2,500
5	九州大学	382	271	132,757	1,024	127	92	50 名以上	3,507
6	名古屋大学	278	349	100,672	1,072	167	41	50 名以上	3,019
7	日本大学	83	218	86,401	484	114	92	10 名～20 名未満	4,091
8	東京医科歯科大学	78	131	70,424	209	30	2	10 名～20 名未満	1,416
9	三重大学	60	13	66,805	242	9	2	50 名以上	1,054
10	東北大学	381	454	66,363	2,466	259	174	20 名～30 名未満	4,004

11	北里大学	54	6	61,080	268	15	2	0名～10名未満	1,833
12	札幌医科大学	21	32	50,839	50	0	4	0名～10名未満	779

※「特許権実施等収入」順に上位12機関について集計。

※「実務担当者」とは、各機関の産学官連携担当部署に所属する者（教職員、コーディネーター、URA等）で、主たる業務として産学官連携の実務を行う者。また技術移転業務など産学連携業務の一部を外部の技術移転機関（TLO）等に委託している場合や複数の研究機関で一つの技術移転機関（TLO）を共同利用している場合には、これを含んだ人数。

1. 4. 3 企業との連携

オープンイノベーションには産学官に亘って多様な形式があり、近年大きな進展を見せている（図1）。製薬企業とアカデミアの両者間で連携についての考え方が大きく異なっていたが、2000年以降、新薬創出の費用巨大化と開発成功率の低下などから、製薬産業界からオープンイノベーションにより外部資源、特にアカデミアの研究成果を導入して創薬研究開発を進めようとする動きが進展してきた。

図1 企業や機関のオープンイノベーション分類⁽¹⁰⁾

オープンイノベーション	
[製薬企業による公募型] ・ アステラス製薬 ・ 第一三共 ・ 塩野義製薬 ・ グラクソ・スミスクライン ・ イーライリリー	[産・学・官の各々が関連する提携型] ・ 大阪府商工労働部 バイオ振興課 ・ 東京大学 創薬オープンイノベーションセンター ・ 京都大学 次世代免疫制御を目指す創薬医学融合拠点 ・ 大阪大学 産学連携本部 ・ NTT データ経営研 応用脳科学コンソーシアム ・ アンジェス MG ・ Neu2 コンソーシアム
[行政主導型] ・ 内閣官房 医療イノベーション推進室 ・ 文部科学省 産学官連携推進委員会	[知財活用型] ・ 知財戦略ネットワーク ・ オックスフォード大学アイシスイノベーション ・ カナダ連邦政府

※表の一部を改変

企業との「創薬オープンイノベーション」連携成功のためのアカデミア側の要諦は、「他者と自分との違い、差別化」を認識した企業への「売り込み」にあり、「競合状況」を把握することが重要である。各企業の関心のある研究内容、研究シーズの理解は、当該企業側が出している特許の調査が最も早い。このことは、アカデミアでも特許調査が重要であり、自らの特許に関係する分野に興味を有している企業が何処なのかを正確に把握していることが、その後のアカデミアの特許を企業に譲渡する、実施許諾を与える上で重要であることを示している。

さらに製薬企業における公募型オープンイノベーション募集要項（表 7）から企業の関心を読み取ることができる。いかに権利化を図り、企業等に譲渡するかの戦略がアカデミアに求められており、これらは研究者を支援する大学知財部や URA・コーディネーターなどの特許・連携に関する学内の准専門家が主導することが望ましい。

表 7 主な製薬企業による創薬系オープンイノベーション公募事業の例

企業	事業名
旭化成ファーマ株式会社	旭化成オープンイノベーション 2017
アステラス製薬株式会社	a-cube
EA ファーマ株式会社	創薬研究パートナー
サンスター株式会社	サンスターオープンイノベーションチャレンジ
塩野義製薬株式会社	FINDS
第一三共株式会社	TaNeDS
大日本住友製薬株式会社	PRISM
武田薬品工業株式会社	COCKPI-T
バイエル薬品株式会社	Grants4Targets

（2017 年度 各社のホームページから作成。）

1. 5 アカデミアと企業の守備範囲の違い

アカデミアにとって得意な研究領域は、高度な科学力、企業が持っていない先進的な技術、特殊な疾患モデル動物や研究試料などを駆使して創薬シーズを開発するというアカデミアの強みを生かしたものであり、特に Mechanism of action (MOA)が新規であるものや希少疾患に関する創薬など開発リスクは高いが画期的な研究領域を遂行するところに特徴がある。一方で製薬企業にとって得意な領域は、企業として通常行なっている業務である一般的な非臨床試験、臨床試験全般などが挙げられる。これらの領域はアカデミアが実施することは種々の制約もあり難しいこととなっている。また企業にとって狙うべき医薬品像の策定に関することや特許取得戦略なども得意分野といえよう。また特に開発を続行するか断念するかについての判断のような科学的な決断に経営的な要素を加味したものに関してはやはり企業が得意な分野である。

1. 6 企業の専門化によって生じる包括連携対象にならない領域の存在

製薬企業は、欧米大手製薬企業も国内の製薬企業も、その事業範囲を、所謂「選択と集中」戦略を持って、自社の強みを発揮できる領域、成長が見込める領域など、それぞれの企業の戦略に基づいて絞り込んできている（表 8）。こうした製薬企業の、「選択と集中」戦略は、大手企業だけでなく、製薬企業全体で進んでいるトレンドである。こうした背景に、医薬品となる創薬シーズ探索の難化、医薬品開発成功確率に向上の兆しが見えないこと、また一つの医薬品開発にかかる開発費の急騰などがあるものと想像される。この様な薬企業の、いわば「専門店化」により、仮に一企業との間で包括的な連携協定があったとしても、橋渡しの実施が困難な疾患領域が生まれていることは、アカデミアは、注意すべきであろう。

表 8 国内製薬企業の選択と集中の例

製薬企業	重点領域(各社ホームページより抜粋)
武田薬品工業	オンコロジー(がん)、消化器系疾患(GI)、中枢神経系疾患(CNS)の三つの重点疾患領域に絞りこみ、真にイノベティブ(革新的)な医薬品を創出するための研究活動に取り組んでいます。
エーザイ	エーザイがフロントランナーとなりうる「立地」を見出している「ニューロロジー」と「オンコロジー」を重点領域として研究開発資源を集中的に投入
大日本住友製薬	アンメット・メディカル・ニーズの高い精神神経領域とがん領域を重点領域とし、革新的な医薬品の創製を目指しています。
大塚製薬	創薬は「中枢」「がん」を中心に、アンメットメディカルニーズがある疾患領域で展開
塩野義製薬	「代謝性疾患」「疼痛」「感染症」を重点領域と位置づけ、
第一三共	“がん”を重点領域と定め、それに加えて疼痛、中枢神経系疾患、心不全・腎障害、希少疾患などの次世代領域を標的疾患とした研究および開発を進めることでSOCを変革する先進的新薬の創出を目指しています。
アステラス製薬	重点研究疾患領域として、これまで注力してきた泌尿器、がん、免疫科学、腎疾患、神経科学に加え、新たに筋疾患と眼科を選択しました。
田辺三菱製薬	自己免疫疾患領域、中枢神経系疾患領域などの従来の研究開発領域に加え、ワクチンや希少疾患にも着目して、アンメット・メディカル・ニーズを満たす新薬を継続的に創製し、強みを発揮できる領域でさらなるプレゼンスの向上に取り組めます。

【参考文献】

- (1) 文科省「大学等における知財教育の推進」平成 27 年 11 月：
http://www.kantei.go.jp/jp/singi/titeki2/tyousakai/kensho_hyoka_kikaku/2016/sangyo_zaisan/dai2/siryou3.pdf
 特許庁「大学等の研究成果を特許出願するために—知的財産の活用を目指して」平成 24 年 6 月：
http://www.jpo.go.jp/shiryou/s_sonota/pdf/pamphlet_re_ap/01.pdf
 ・文科省「グローバルアントレプレナー育成促進事業(EDGE プログラム)」
 平成 26~28 年度：<http://edgeprogram.jp/>
- (2) 文科省「産学官連携コーディネーター、リサーチ・アドミニストレーターのこれまでの取組と現状について」(平成 25 年)：
http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu16/005/shiryo/_icsFiles/afiedfile/2013/08/08/1338341_2_1.pdf
 文科省「リサーチ・アドミニストレーター(URA)を育成・確保するシステムの整備(現在)」：http://www.mext.go.jp/a_menu/jinzai/ura/
- (3) 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業(創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業)事後評価報告書(総括)平成 24 年~平成 28 年 平成 27 年から AMED 移管：
http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1739_12.pdf

- (4) Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nature Biotech.* 2014, 32(1), 40-51.
- (5) Arrowsmith J, Miller P. PhaseII and PhaseIII attrition rates 2011-2012. *Nature Reviews Drug Discovery* 2013, 12, 569.
- (6) Prinz F, Schlange T, Asadullah K, Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug target?. *Nat Rev Drug Discov*, 2011 10:328-329.
- (7) https://www.jst.go.jp/chizai/pat/p_s_01boshu.html
- (8) http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/sangaku/1380184.htm
- (9) <https://www.amed.go.jp/chitekizaisan/>
- (10) 「動き始めた創薬のオープン・イノベーション（＊）」*Nature* 日本版 *FOCUS* 2011 年 9 月 15 号 : <http://www.natureasia.com/ja-jp/nature/ad-focus/detail/110915/1> ; ヒューマンサイエンス財団レポート No.78, 「創薬におけるオープンイノベーション—外部連携による研究資源の活用—」平成 25 年 3 月 p.10 : 図 1)

2章 アカデミアが企業へバトンを渡すタイミングと連携のあり方

2. 1 製薬企業がアカデミアに期待するポイント

2. 1. 1 スクリーニング系の適格性の確保

(1) 低分子化合物スクリーニングにおける適格性の確保

ターゲットバリデーションが充分行われているならばアカデミアでの特許申請を行った上で、シード低分子化合物探索の前段階で製薬企業への直接の相談や各社の創薬オープンイノベーションへの応募により共同研究を行うことが、現実的な第一の選択であろう。シード化合物を含むアカデミアでの諸般の事情でアカデミア研究者自身が化合物ライブラリーを用いて HTS (High-throughput screening)による一次スクリーニングを行う場合の障壁として以下のことが挙げられる。

① 化合物ライブラリーの利用の困難さ

この点については AMED の DISC、東大創薬機構、理化学研究所・産業技術総合研究所、医薬基盤・健康・栄養研究所、企業オープンイノベーションなど、近年急速に状況は改善されつつある。

② アカデミアによる HTS 系開発・実施の困難さ

10 万検体以上を用いる本格的な HTS 系では、検出効率に加え簡便性やコストパフォーマンスも要求される。アカデミアで独自の HTS 系を開発することは容易ではない。特にハイコンテンツ系 HTS を含め、細胞レベルでの HTS システム開発は敷居が高い。一方、精製された酵素活性に対する作用評価系などでは、HTS が公的ライブラリーを用いてアカデミアにおいて実施されている例は、近年急激に増加している⁽¹⁾。HTS の精度と再現性を担保することは、低分子化合物の創薬において基本的な要件である。しかし HTS 用設備をアカデミアが所有していても、基本的な精度・再現性検証を行いながら機器の性能を維持するためには精通した管理者が必要である。さらに研究者自身が HTS 講習会を含めた公的なサポート等を受けるなどして⁽²⁾、習熟する必要がある。アカデミック研究者にとって HTS 実施費の確保が不可欠である。HTS による 1 次スクリーニングで得られたヒット化合物にはほぼ確実に擬陽性が含まれる。2 次スクリーニングを行い、ヒット化合物の用量反応性と効力を検証するとともに、擬陽性の検証をする必要がある。

③ ヒット化合物の最適化の困難さ

ヒット化合物からシード化合物を選択し、誘導体を化学合成し最適化を図る次段階は、合成化学者との共同研究もしくは委託による。公的支援の要件としてシード化合物と特許申請を求められる場合が多い。シード化合物が得られた段階で特許申請することは、AMED を始めとする公的支援への申請や、製薬企業との創薬オープンイノベーションを含めた共同研究を模索する良いタイミングとなる。製薬企業との共同研究ではアカデミア単独での特許申請はむしろ障害になる場合もあり、最適化を含めた共同研究を行い共同特許化することが望ましい。

一方、最近ではアカデミア研究者にとってより創薬にアプローチし易い状況も生じている。その良い例がドラッグリポジショニングとフラグメントライブ

ラリーである。既承認薬の臨床応用を目指したドラッグリポジショニングは創薬自体にも影響を与えており、既承認薬及び臨床試験済みの非承認薬の化合物ライブラリー構築が米国 NIH だけでなく、我国でも行われている。アカデミアの中には同様に既承認薬と市販試薬を独自にライブラリー化して学内で手軽に使用している例も増加している。更に、先述のように複数の国内製薬企業で、自社化合物ライブラリーの一部利用を認める場所が出現している。

薬物活性を有する化合物のうち、特に分子量 250 以下の低分子を集めた Fragment Library(あるいは Scaffold Library)の概念が発達と成功⁽³⁾を収め、比較的少数(数百～数千)の検体のスクリーニングからヒット化合物を得られ易く効率的なため、特にアカデミア発創薬には有効と認識されている(fragment-based approach to drug discovery :FBDD)⁽⁴⁾。

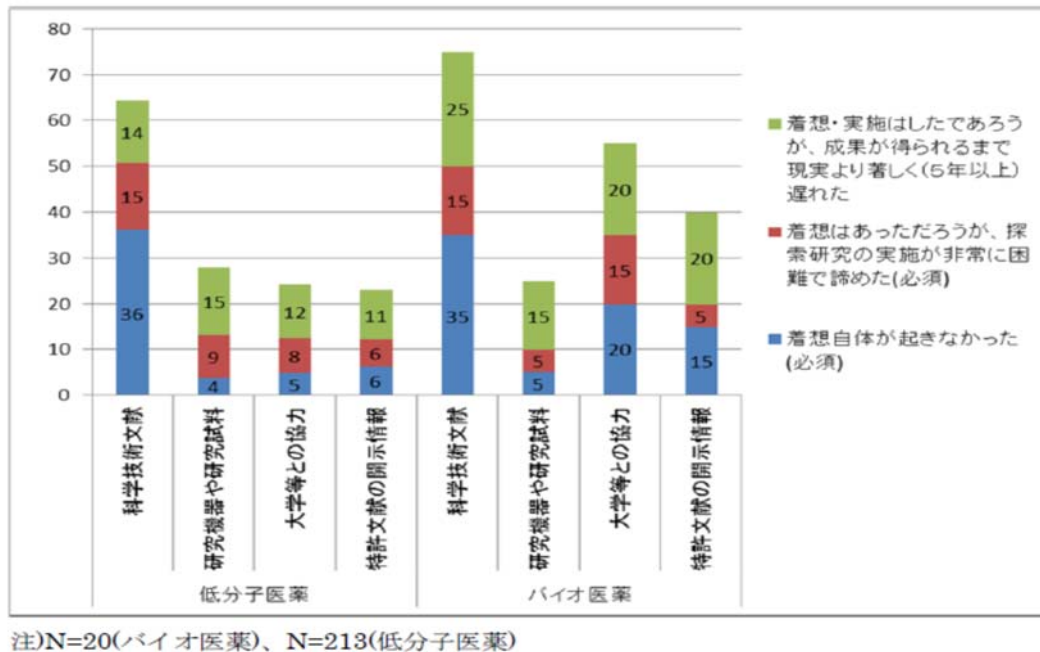
(2) バイオ医薬品系のワクチン・抗体や核酸・ペプチド医薬品のスクリーニングにおける適格性の確保

バイオ医薬品開発は急速に進展し、低分子化合物と比べて、アカデミア研究者が最終産物に近いところまでを独力で達成する場合は遥かに多いため、製薬企業が新薬開発の科学的源泉として大学の知見を採り入れるケースが散見され、大学発ベンチャー起業に進むケースやベンチャー企業がバイオ医薬品開発の基盤を築くケースも多い。

特にワクチンや抗体医薬品開発においては創薬ターゲットを見出し、疾患治療の POC を得たアカデミア研究者がエピトープの設定や抗体作製まで行うことができる。核酸医薬やペプチド医薬品のスクリーニングについては、抗体と低分子化合物の場合の中間的な状況が想定される。核酸・ペプチド医薬品では *in vitro* と *in vivo* の効果の差が大きい場合も多いとされるため、動物実験系で 2 次スクリーニングを行う必要がある。さらにはドラッグデリバリーシステムの構築が必要となる場合も多い。

アカデミアでのバイオ医薬品開発におけるスクリーニング系の適格性(特に再現性)は、低分子化合物の場合ほどは指摘されていないが、アカデミアでは基本的にほぼすべての段階が非 GMP 規格での作業によっているため、より進んだ抗体産生スケールアップの段階などで再現性が問題にされる可能性がある。これら一連の特化した技術を有するベンチャー企業の寄与が、核酸・ペプチド医薬品創薬においては大きいと分析されている。ワクチン・抗体・核酸・ペプチド医薬品の創薬におけるアカデミアの存在感は低分子医薬品の創薬に比べて総じて大きい。図 2 は製薬企業において創出された新薬を開発するに至る着想に対して、貢献度を 3 段階にわけ、各種の科学的源泉の貢献度を%表示している⁽⁵⁾。低分子医薬品に対しバイオ医薬品の開発において大学との協力が重要であることが判る。

図2 バイオ医薬品開発における大学との協力の重要性



2. 1. 2 ターゲットバリデーションと臨床予見性を把握するための試験系

(1) モデル動物を用いた試験系

これまでに単一因子疾患や多因子疾患のモデル動物が少なからず作製され、臨床予見性を示す試験系として創薬研究で一定の役割を果たしてきた。一方でモデル動物での薬効が必ずしもヒトで再現されないこともありモデル動物実験が抱える根源的な問題点も数多く指摘されている。従って、以下に記載するように iPS 細胞を用いた方法をはじめ様々な方法が臨床予見性を評価するために実施されている。しかし、新たなモデル動物の創出が、新たな医薬品開発につながるものが依然として大いに期待されることから、今後も疾患の臨床像を的確に反映した動物モデルについて「適格性」と「臨床予見性」を検討してみる必要がある。さらに最近ではゲノム編集技術の革新的な進歩により複雑な変異を導入したマウスや PDX(Patient Derived Xenograft)のように患者由来のがん細胞をマウスで株化することも可能となり、より高度なモデル動物が短期間で作製可能となったことは創薬研究にとって追い風と言えるであろう。

(2) バイオバンクを用いた試験系

基礎研究やトランスレーショナルリサーチにおいて臨床予見性を明確にするためには適切な臨床情報を伴うヒト資料が必須であることから、近年「臨床検体」の重要性の再認識とバイオバンク事業が注目されている。文部科学省は「ゲノム医療実現のための研究基盤の充実・強化に関する検討会」を設置して、日本でのクリニカルバイオバンク事業のあるべき姿を、研究、教育だけでなく産業振興の面からも検討を進めている⁽⁶⁾。いずれ、こうした検討会からの答申を受け、日本でも、新たな仕組みが立ち上がってくるものと思われる。

企業側でも自ら患者組織、患者検体を入手して、アカデミアとの共同解析研究も視野に、新たな創薬ターゲットを探索しようとの動きになってきている。こう

した動きを先取りした、大学病院に併設されたクリニカルバイオバンク事業は、企業からのニーズもあり、今後ますます重要となっていくものと予想される。これは、希少難病などのいわゆる企業が手を出しにくいとされた疾患分野でも展開が期待されており、注目される。これらが広く使用できるようにするためには、企業を含めた自機関以外の研究者にもサンプルを提供できるような同意書の取り方や、複数の機関から収集したサンプルを別機関において比較することが出来るようなサンプルの収集方法、付随データのフォーマットの統一が重要となる。

（３）iPS 細胞を用いた試験系

iPS 細胞の開発で山中伸弥博士は 2012 年にノーベル生理学・医学賞を受賞した。この革新的な技術開発により患者由来の細胞を *in vitro* で初期化しあらゆる細胞に分化する多能性幹細胞を作製することが可能となり、動物モデル実験が抱えるいくつかの本質的な問題点が解決できるようになった⁽⁷⁾⁽⁸⁾。中でも最近、iPS 細胞研究所の戸口田淳也博士らは希少難病としてこれまで有効な治療法のなかった「進行性骨化性線維異形成症(FOP)」の患者末梢血から樹立された iPS 細胞から病態を担う細胞を分化誘導することで iPS 細胞の創薬での有効性を明確に示した。即ち、分化誘導した細胞を用いて病態機構を分子レベルで解明するとともに創薬のターゲットとすべき分子を同定した。さらにその成果をもとに化合物スクリーニングを実施しラパマイシンを治療薬候補として同定することに成功したのである⁽⁹⁾。そしてこれらの成果をもとに、FOP に対するラパマイシンを用いた医師主導治験（臨床試験）が開始されたのである。今回の成果では病態を担う細胞が患者からは入手困難であるという状況の中 iPS 細胞から分化誘導した細胞が病態と深く関連する表現型を保持していたことが大きな成果につながったと考えられる。このように、疾患患者由来の iPS 細胞から、*in vitro* 等で疾患を「再現」することでスクリーニング系を構築する試みは、従来のいわゆる「疾患モデル動物」の系に比べて、「ヒト臨床像」を忠実に再現している可能性があり、今後臨床予見性を高める試験系として iPS 細胞が大いに期待されることは間違いない。ただし、多くの疾患がそうであるように「後天的」に発症する疾患の場合には、当該疾患を「一般化できる」ものかの判断は容易ではない。しかし、直面する問題を一つ一つ解決していくことで iPS 細胞の可能性が大きく広がっていくであろう。実際 iPS 細胞の創薬への応用に関するプロジェクトは AMED の支援で稼働している⁽¹⁰⁾。

（４）*in silico* 解析を用いた試験系

ターゲットタンパク質の立体構造をもとに molecular dynamics(MD)分子動力学計算を駆使したいわゆる *in silico* drug screening は創薬において重要な地位を確立し HIV プロテアーゼ阻害薬、インフルエンザ治療薬（ノイラミニダーゼ阻害薬）オセルタミビル、チロシンキナーゼ阻害薬ゲフィチニブ等の開発に役立っている。最近では、さらにコンピューターに細胞の代謝などの情報を盛り込んで、*in silico* での「臨床予見性」研究が盛んになっている。最も有名なものが、投資家 D.E.Shaw らによって開発中の、超並列スーパーコンピュータ「アントン 2」であろう。これは、MD 分子動力場計算に特化し、タンパク質など生体高分

子の分子動力学シミュレーションを志向したシステムであり、多数の専用となる集積回路(ASIC)が、高速通信ネットワークにより構築されている。しかし、アントン2でも、実際の細胞や生物の試験を完全に「置き換える」ことは難しく、依然としてモデル動物実験の重要性は変わっていない。

(5) Precision medicine や Genome-wide Association Studies に基づいた試験法

Precision medicine は、疾患に関連する要因(バイオマーカー)を解析し、個々の患者に適した治療方法を選択する方法である。特定のバイオマーカーを解析する方法(コンパニオン診断薬⁽¹¹⁾)とセットで開発される医薬品は抗悪性腫瘍薬等ですでに承認を受けている。さらに、がんゲノム医療の発展はめざましく、次世代遺伝子配列解析装置(Next generation sequencer, NGS)を用いて多数の候補遺伝子の変異等を解析するパネル検査の方法が検討され、詳細な診断と最適な治療法選択をめざした先進医療等の開発が進んでいる⁽¹²⁾。これらの情報はデータベースに集約し、既存の治療薬選択に応用するとともに、新たな創薬ターゲットの探索にも応用されようとしている。疾患関連遺伝子をゲノムワイドに探索する研究 Genome-wide Association Studies (GWAS) は、疾患に関連する遺伝子変異や多型等を特定し、疾患解析と新たな創薬ターゲットの探索に有用な方法である。NGS の開発改良により進展が期待されている。特定される遺伝子変異や多型の多くは、疾患の多様性やリスク因子等に係わるもので、すぐに創薬ターゲットにならない可能性があるが、さらなる疾患の解析・整理により、創薬ターゲットの設定や臨床開発における対象患者のエンリッチメントに結びつくものと思われる。

(6) AI (artificial intelligence 人工知能)を用いた試験系

AI がビッグデータにある膨大な最新の情報や知見を再構築する能力をもち、ディープラーニングという特殊な機能を有することからすでに創薬への応用が試みられている。おそらく非常に近い未来において創薬に留まらず臨床予見性を確認するための非臨床試験や臨床試験、さらには製品化におけるマーケティングに至るまでを AI によって提案されることが現実化すると思われる。

2. 1. 3 明確なターゲットバリデーションと臨床予見性を基盤に成功したアカデミア発創薬

薬とターゲットタンパク質の関係及びターゲットタンパク質と疾患との関連が明確であり日本国内の基礎研究をもとに薬としての製品化に成功したアカデミア発創薬の代表例を以下に記載する。

(1) ニボルマブ(抗 PD-1 抗体) 本庶佑博士-小野薬品工業とブリストル・マイヤーズスクイブ

本庶博士らによる PD-1 の発見は 1990 年代まで遡るが、それ以降免疫系のブレーキ役としての PD-1 の機能が明らかにされ、がん治療への適用を考えた動物試験を経て、臨床がん PD-1 リガンドの発現増強が見られること、PD-1 発現

とがん患者の生存率が逆相関することなど、疾患関連性も明らかとなって開発に成功した⁽¹³⁾。

(2) モガムリズマブ (抗 CCR4 抗体) 上田龍三博士ー協和発酵キリン

2004 年上田博士らは成人 T 細胞白血病(ATL) の患者の腫瘍細胞においてケモカイン受容体 CCR4 が多くの症例で高発現していること、そして CCR4 陽性の ATL 患者の病状が陰性に比較して特に予後が悪いことを発見した。さらに協和発酵工業社 (協和発酵キリン社の前身) との共同開発で ADCC 活性が増強された低フコース型抗 CCR4 抗体を作製し、それが ATL に対して高い治療効果を示すことを報告した。その後治療薬開発が本格化し、2012 年に承認された⁽¹⁴⁾。

(3) トシリズマブ (抗 IL-6 受容体抗体) 岸本忠三博士ー中外製薬

岸本博士らによって「IL-6 が自己抗体を誘導する原因因子である」ことが報告され、中外製薬社は共同研究で IL-6 阻害剤探索に踏み出した。トシリズマブは、マウスで作製された抗ヒト IL-6 受容体モノクローナル抗体をもとに、遺伝子組換え技術により作製されたヒト化キメラ抗体で、IL-6 受容体に結合することで IL-6 の受容体への結合を阻害する。このような作用機序で IL-6 の生理作用を抑制し免疫抑制効果を示す分子標的治療薬である。関節リウマチ (RA) や全身型若年性特発性関節炎の治療に用いられる⁽¹⁵⁾。

(4) ボセンタン (エンドセリン受容体拮抗薬) 柳沢正史博士ーアクテリオンファーマシューティカルズ

柳沢博士らは強力な血管収縮を起こすエンドセリンとエンドセリン受容体を発見した。ボセンタンはエンドセリン受容体に結合しエンドセリン受容体への結合を抑制することでエンドセリンによる血管収縮を抑制する。肺動脈性高血圧症の治療薬として用いられている。実際、当該患者ではエンドセリン量が過剰であるという報告もある。スイスの製薬会社アクテリオンがボセンタンをロッシュ社より購入し肺高血圧治療薬としてグローバル開発・上市した⁽¹⁶⁾。

(5) フィンゴリモド (S1P 受容体拮抗薬) 藤多哲朗博士ー田辺三菱製薬

スフィンゴ脂質である S1P がリンパ球上の S1P 受容体に結合することにより、リンパ球は二次リンパ組織から末梢血中へ移出され免疫反応を司る。藤多博士は冬虫夏草から免疫抑制成分を単離する研究を台糖社と吉富製薬社と共同研究で進め、S1P 受容体に結合することで S1P の受容体の内在化を誘導し、S1P の受容体への結合を抑制する免疫抑制剤フィンゴリモド (FTY720) を見出した。本剤は田辺三菱製薬株式会社による開発着手の後、ノバルティス社に技術導出された。フィンゴリモドは多発性硬化症治療薬として用いられているがその作用機序に関しては、まだ、不明な点も多い。フィンゴリモドによりリンパ球の二次リンパ組織からの移出が阻害され、中枢神経系へ移行するリンパ球が減少し、脳や脊髄における炎症や脱髄を抑制しているのではないかと考えられている⁽¹⁷⁾。

(6) ترامチニブ (MEK 阻害剤) 酒井敏行博士ーグラクソ・スミスクライン (GSK)

もともとがん抑制遺伝子 RB (retinoblastoma)の失活機構を解析していた酒井博士は多くのがんで RB が失活していることに着目し、「RB 再活性化」という観点での化合物スクリーニングを提唱した。RB 活性化に働く p15 遺伝子の発現増強を指標として見出されたのが MEK 阻害剤トラメチニブである。パートナーの日本たばこ産業 (JT) 医薬総合研究所は、p15 遺伝子の発現増強を指標としてヒット化合物の合成研究を展開し、トラメチニブを見いだすことに成功した。JT 社から GSK 社への導出から 6 年を経た 2012 年 8 月に、GSK 社は「BRAF V600 遺伝子変異陽性の切除不能あるいは転移性メラノーマ」を適応症として米国食品医薬品局 Food and Drug Administration (FDA)に新薬承認を申請し、2013 年 5 月に承認を取得した⁽¹⁸⁾。その後、ノバルティスファーマ社に再導出後、「BRAF 変異進行性非小細胞肺癌」を適応症として、トラメチニブと BRAF 阻害剤ダブラフェニブの併用が、2017 年 4 月と 6 月にそれぞれ EU と米国で承認された。

(7) クリゾチニブ (ALK 阻害剤) 間野博行博士ーファイザー

間野博士は血液がん BCR-ABL に対するイマチニブのようにがんのドライバー変異を持つ遺伝子の機能を抑えるというコンセプトのもと、肺癌の原因遺伝子を探索した結果、EML4-ALK を発見した。「上皮性腫瘍では染色体転座によるがん遺伝子はほとんど存在しない」という旧来の常識を根底から覆す基礎研究としての大きな発見をするとともに、世界中の製薬会社による ALK 阻害剤の開発競争に火をつけた。その結果ファイザー社のクリゾチニブが世界最速のスピードで承認された。ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌及び ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の治療に用いられる⁽¹⁹⁾。

これらの華々しい成果は国内の基礎研究のレベルの高さを物語っているが、上例において 7 例中 4 例 (約 57%) が海外の製薬企業により製品化されていることは残念であり、益々、国内基礎研究を、新たな創薬に結びつける仕組みの重要性が明確となっている。即ち、アカデミアと企業の連携における課題の抽出とその解決法の提案は急務である。

2. 1. 4 信頼性が確保されたデータの取得

医薬品開発のガイドラインに則った非臨床試験は探索研究から医薬品候補化合物を一つに絞った段階から実施する試験で、医薬品の承認申請に必要な試験である。毒性試験 (一般毒性試験及び特殊毒性試験) と安全性薬理試験は GLP を遵守して実施しなければならない。また薬効薬理試験と薬物動態試験 (被験物質の体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄) を明確にするための試験) は「申請資料の信頼性の基準⁽²⁰⁾」に適合したものでなければならない。これらの試験をアカデミア自身が実施することはコスト、施設、専門性の点から現実的ではない。しかし医薬品の承認申請に必要な試験としてガイドラインまで定められていることをよく理解してアカデミア自らの創薬研究に活かす必要がある。

申請資料のうち薬効薬理試験、薬物動態試験はアカデミアでも実施する可能性のある試験であり、申請資料が医薬品医療機器法施行規則第43条に基づき作成されたものであるかについてPMDAにより信頼性調査が実施される。

- ① 正確性：当該資料が正確に作成されたものであること
- ② 完全性／網羅性：申請に係る品質、有効性、又は安全性を有することを疑わせる調査結果、試験成績等に対し、検討及び評価が行われ、その結果は当該資料に記載されていること
- ③ 保存性：当該資料の根拠資料は承認を与える又は与えない旨の処分の日まで保存されていること

また、申請資料の収集及び作成に係る業務を統括する責任者は、全ての提出資料について、申請資料の信頼性の基準を遵守して実施したことに関する陳述・署名を行った書面を添付することとされていることにも留意が必要である。

実用化を目指してアカデミアで実施する薬効薬理試験、薬物動態試験は信頼性基準を念頭において実施されるべきであり、データの再現性、信頼性を重視する必要がある。AMED 創薬戦略部の創薬総合支援事業では医薬品開発に係る基礎研究及び創薬研究段階でのデータの信頼性保証について基本的考え方を公開している⁽²¹⁾。この中では、実験ノートへの記録、生データの保存などが記載されている。重要なポイントは報告書中の図表について図表から生データに遡ることができること、実験者と実験日が確認できること、不都合なデータを除外して都合の良いデータのみで図表を作製しないことなどである。また実験日の異なる複数の実験をあたかも一つの実験結果のように記載することも避けなければならない。動物実験で対照群と薬液投与群を別の日に別実験として実施したにも関わらず、一つの実験結果としてまとめることも避けなければならない。信頼性基準に則って動物を用いた薬効薬理試験を行う場合には、被験薬の投与液中の安定性、薬物動態試験（投与された薬物の吸収、分布、代謝、排泄過程での薬物とその代謝物の濃度測定を行う。例えば経口剤を目指す場合に経口吸収性が担保されているかなど）に加えて、被験薬の最終原薬形態を決めておくことも必要になる場合がある。

2. 2 ベンチャー企業の重要性と企業アカデミア間の包括連携契約の重要性

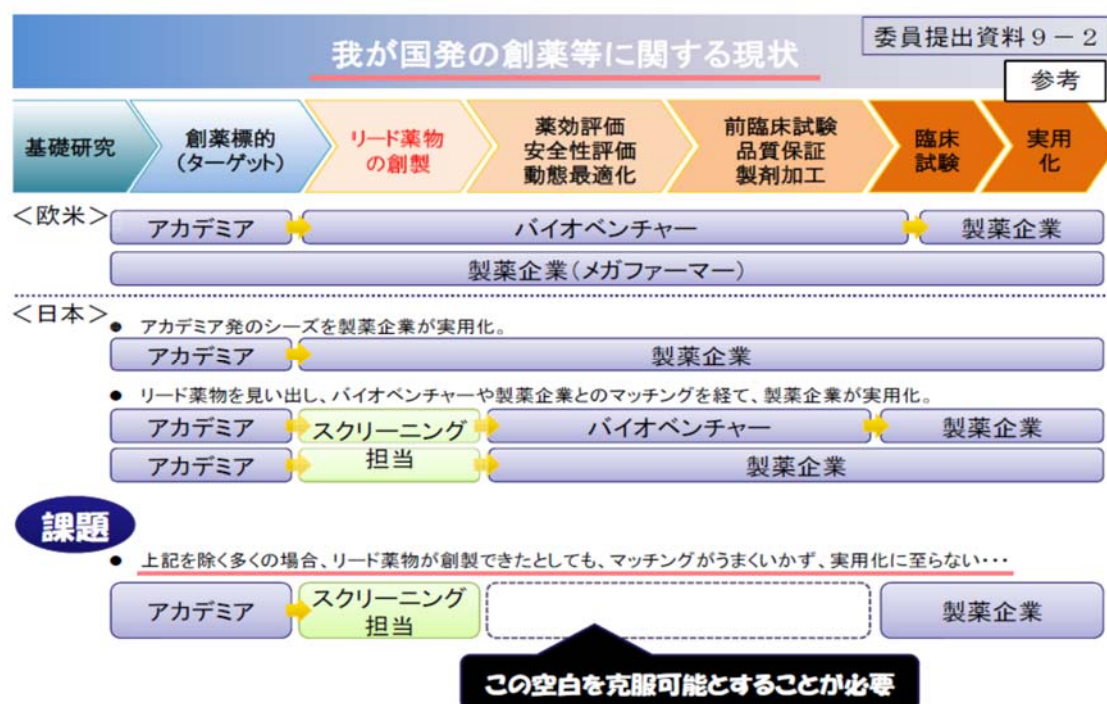
2. 2. 1 ベンチャー企業

2000年代のバイオ医薬品の開発と売上の増加は著しいものがあり、その多くが創薬ベンチャーを起源としている。2012年のブロックバスターの内、36%がバイオ医薬品である。2015年にはバイオ医薬品の売り上げ比率が全体のほぼ30%に達し、伸び率は低分子医薬品に比べ高い状況にある⁽²²⁾。

ベンチャー企業の育成が充分でないことが、バイオ医薬品開発における日本の劣勢に直接的に影響していると考えられる⁽²³⁾。1998～2007年の期間に米国FDAにより承認された252品目の医薬品の内、米国発の117品目中約半分がバイオ医薬品であり、かつ72品目がアカデミアを起源としていた。一方、日本発

の 23 品目中 4 品目がアカデミア起源であった⁽²⁴⁾。米国ではアカデミア発のバイオ医薬品創薬研究成果が、大学発創薬ベンチャー企業を介して、あるいは既存のバイオベンチャーの橋渡し研究を介して開発され、最終的には大手製薬企業が医薬品として開発する合理的なシステムが広範にみられる（図 3）。一方、日本における製薬企業とバイオベンチャーのアライアンスにおける連携の不十分さに関する問題点が綿密に調査され、方策の提案がなされている⁽²⁵⁾。さらに国による（大学発）ベンチャー企業の支援も AMED や JST などを通じて数々行われてきており、状況の好転が期待される。

図 3 我が国発の創薬等に関する現状⁽²⁶⁾



ベンチャー企業の橋渡し研究におけるベンチャー企業とアカデミアとの係わり方については、以下の 3 つのパターンが考えられる：（１）自ら起業する場合、（２）創薬プラットフォーム型ベンチャー企業との間で業務委託または共同研究契約をする場合、（３）事業拡大を図るベンチャー企業に技術移転する場合

（１）自ら起業する場合

ベンチャー企業の起業は技術移転の一形態である。自ら臨床開発から承認申請・製造販売まで目指すベンチャー企業もあるが、医薬品の場合は、途中で大手企業に技術移転または、会社ごと買い取ってもらうことが多いと想定される。研究者はそこで得た資金とノウハウを基に次のプロジェクトの立ち上げを計画することになる。

ベンチャー企業を立ち上げることのメリットとして、以下の点が挙げられる。第一に、ベンチャー企業には大企業や研究機関での規則や組織内の圧力に縛られない自由度がある。特に、大学等からベンチャー企業への技術移転や独占的使

用権の設定により、大手企業との共同研究がしやすくなることがある。さらに、ベンチャーキャピタルの支援が得られれば、マイルストーンの進捗に合わせた追加投資や技術的支援を受けることが可能な場合があり、（公的資金で研究をつなぐことに比べて）長期的に研究に専念できる。また、成果を達成した場合は、株式公開や企業売却により大きなリターンを得ることができる場合がある。ベンチャーキャピタルの支援を得るためには、ハイリスクではあっても、社会にイノベーションをもたらす可能性があることを示すことが重要である。

一方、いくつかの困難もある。経営のプロ等とのチームビルディングが必要となるが、そのような人材のリクルートが容易ではない。また、研究等のインフラの整備が必要になり、初期投資が必要になる。さらに、組織を維持するために継続的な資金調達が必要である。

（２）創薬プラットフォーム型ベンチャー企業との間で業務委託または共同研究契約をする場合

ペプチド化合物や核酸化合物の合成受託、薬物スクリーニングの受託、遺伝子解析等の受託等々、創薬基盤技術を提供するプラットフォーム型のベンチャー企業がある。大手製薬企業とは異なり、経営者トップとの直接対話により折衝するので、意思決定が早い。また、企業側もアカデミアとの共同研究を指向しているため、アカデミアとの親和性が高い。

（３）事業拡大を図るベンチャー企業に技術移転する場合

ベンチャー企業が株式上場等により得た資金を基に、外部の有望なプロジェクトに投資して事業拡大を図るケースがある。イノベーション・エコシステムの重要な構成要素である。やはり、ベンチャー企業はアカデミア指向が高く、アカデミアとの親和性が高いと考えられる。

2. 2. 2 企業アカデミア間の包括連携協定

秘密保持契約の下にノンコンフィデンシャルレベルでの技術情報リストの提示をアカデミアから受け、その中から企業が興味あるテーマについて詳細情報の提供を受け、共同研究やライセンスアウトに進める契約である。

企業と非排他的包括連携協定を結び、定期的に関示することで、タイムリーに共同研究に結びつけることが可能になる。また、相手企業の興味やニーズの把握が可能になる。

共同研究に進んだ場合は、双方の研究資源（ノウハウ、設備等）の活用により研究開発が加速する場合がある。特に、低分子化合物を開発する場合は、リード化合物の探索から至適化合物への合成展開は企業が担当し、アカデミアが動物モデル等での評価を行うような協力関係を構築することが研究の加速につながる。

一方、包括協定には留意すべき点もある。相手企業内のプロジェクトと競合する場合があり、ノウハウ等の情報を与えてしまうリスクがある。また、先方が重点領域としていない疾患や技術は、共同研究や技術移転に結びつかないことが想定される。特に、臨床上のニーズが高いにもかかわらず、希少疾患や難病等に対するシーズの開発が進まないリスクがある。

2. 3 早い段階での産学連携の重要性

最近では、AMED の橋渡し研究拠点を中心に、アカデミアにおいても創薬研究に向けた人材等の整備が進んでいるが、それでもまだ組織全体としての経験値もアカデミア発創薬に対応出来る人員の数も十分ではないのが現状である。さらに前述にある様々な状況を考えると、アカデミアが創薬研究の開始を意図した段階で、なるべく早く産学連携することがアカデミア発創薬の成功の鍵となる。

産学連携による共同研究を通じ、互いの利点を活かした形での効果的な創薬研究の推進が期待できる。創薬研究においては、アカデミアの本来の研究である「真理の追究」のための基礎研究だけでは不十分な項目がでてくるが、企業との共同研究を早期に開始することにより、これら創薬研究において必要となる項目を早期に知ることが出来る。また治験薬 GMP などは、アカデミアでは対応が難しい課題となるが、共同研究を通じ、企業で GMP に準拠した試験品を作製してもらい、アカデミアでそれを用いた非臨床試験で有効性 POC の取得とメカニズムを解明するという体制をとることで、素早い研究の遂行が可能になると期待される。特に低分子化合物においてはラボレベルでは作製できても、非臨床試験では kg 単位での製造が必要になることを考えると、将来的な治験薬 GMP も含め、対象とする低分子化合物を製造できる企業を早めに見つけておく必要がある。さらに対象とする創薬の臨床的意義や臨床開発の実施可能性を明確にするためには、産学連携の中に臨床家が参画することも重要である。

さらに知財の観点からも産学連携の利点があると思われる。前述のようなアカデミアにおいては、特許申請において不十分な内容となることが多々あるが、企業との共同出願が可能となれば、企業の観点から創薬として漏れのない(少ない)内容を記載出来るようになると予想される。さらに共同出願として権利の一部を譲渡することになり、出願の手続きだけではなく、出願や維持のための費用など支援が得られる可能性がでてくる。

企業が共同出願する場合、先行特許などの存在や研究そのものの実現性や可能性を十分に吟味した上での判断が下される。そのため企業での特許申請の承認が得られ共同出願した場合、企業としてもその価値が高いと判断した上での出願であることから、特許出願以降も共同研究として創薬研究を進める可能性が高くなる。また逆に、出願不可という判断がなされた場合においては、本内容を創薬研究として続けることは難しいという結論を早期に知ることが出来るため、アカデミアは労力と時間を損なうことなく、論文発表により公知とし、次の研究へと進むことが出来る。

一方で留意すべき点としては、信頼すべきパートナーを持つことが出来ないと未発表データを開示した上で出願可否を判断してもらうことが難しいと予想されることから、関連領域の企業と良好な関係を常に築いておく必要がある。また共同研究が開始され研究自体は計画通り順調に進捗していても、企業の経営戦略により中止になることがあり得る。また共同出願の際に権利の一部を譲渡していることから、他の企業との連携などの柔軟性が乏しくなるといった可能性もある。後述する(3.1.2 製薬企業への導出に向けた創薬支援)が、近年、創薬における産学連携をサポートする体制の充実が急速に進んでおり、これらを積極的に利用することが望ましい。

いずれにせよ、アカデミアが創薬研究を行う場合、最終的には企業で製造、販売してもらう必要があることから、なるべく早い段階で産学連携として連携を組むこと、理想的には権利の一部を譲渡し共同出願することが良いと考えられる。

2. 4 製薬会社とアカデミア間の人材交流の流動化の重要性

欧米では企業研究者が大学、FDA、欧州医薬品庁 European Medicines Agency (EMA)等に移ること、またその逆の動きは当たり前である。このような人材交流が個人のキャリアアップにつながるだけでなく、立場を超えたネットワークの構築や創薬の非競争的領域の拡大など、創薬環境の変化をもたらしている。

一方、日本では欧米ほど人材交流は盛んではない。日本ではこれまで病態解明やその先にある創薬テーマの発掘を目的に、長期にわたってアカデミアと企業が基礎研究で提携する例はあった。また、新規参入領域の研究力向上あるいは人材育成の一環として企業研究者をアカデミアに1年から2年間、派遣する例もあった。このような交流は企業に最先端の科学を導入できるだけでなく、企業研究者とアカデミア研究者間での人脈形成に有効であり、長期的にも利害を超えた人間関係の構築に結びついている例も多い。これに加えて、企業研究所と臨床研究室との間の交流が活発になれば、臨床現場で本当に必要な薬を早い段階で知り、テーマ発掘に活かすことができる。また最近の製薬業界の環境変化、例えば経営戦略の変更によって研究拠点の規模縮小や閉鎖などが見られ、その結果、研究者の流動化や余剰施設の増加などが起きている。企業出身者が大学の産学連携本部にポジションを得たり、ベンチャーの起業を志したりする例も見られる。また製薬企業の余剰施設をオープンラボ化してアカデミアに活用してもらうことも人材交流の活性化につながってくる。一方、企業は基礎研究に割くリソースを重点領域に絞るなど、基礎研究へのリソース配分を少なくする傾向にあるが、このような領域でアカデミアとの共同研究を立ち上げて企業研究者が共同研究に参画することは日本全体の創薬力の底上げに有用と思われる。

企業とアカデミアとの人材交流では、創薬に貢献があった場合にそれぞれの貢献に対して正当な対価を決めることも人材交流の活発化につながる。アカデミアは正当な範囲で貢献を主張し、企業はその対価を負担することが必要になる。

研究者が大学、公的研究機関、民間企業のうち二つ以上の組織と雇用契約を結び、各機関の責任の下で業務に従事することのできる「クロスアポイントメント制度」を積極的に導入することが「日本再興戦略 改定 2014」や「科学技術イノベーション総合戦略」に盛り込まれた。経済産業省と文部科学省もクロスアポイントメント制度の基本的枠組みと留意点についてとりまとめた⁽²⁷⁾。今後、クロスアポイントメント制度を利用することで人材交流の流動化が促進する事を期待したい。

本来の人材交流はグローバルな視点で考えなければならないが、日本が英語社会ではないことなど欧米と社会的な環境が大きく異なることが、グローバルな人材交流が活発にならない理由とも考えられる。種々の制約がある中でどのようにグローバル化していくかは大きな課題である。

2. 5 多因子疾患に対する創薬や先制医療の開発における連携

いくつかのがんでは一つの遺伝子異常ががん細胞の増殖、増悪化に関わる（ドライバー変異）ことが知られている。例えば、急性リンパ性白血病（ALL）患者の20%程度に染色体の転座（フィラデルフィア染色体）による bcr 遺伝子と abl 遺伝子の融合が見られ、正確な診断により治療薬（イマチニブ）が処方される。即ち一分子の異常で一疾患が生じている場合は、臨床開発のターゲットが定めやすい。しかし、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病や、アルツハイマー病などの認知症をはじめ、多くの疾患が多因子によって生じる。多因子疾患の発症には遺伝的素因と環境要因が重要であり、全ゲノム解析とメタボロミクス解析による病態解析も進められており、多因子疾患の診断、薬剤開発に応用されることが期待される。ある一つの因子に作用する薬物の効果をみるときに、多因子疾患患者の中には、著効例と無効例が混在する可能性がある。有効性を示すために、多くの症例数と長い観察期間が必要である。

一方、多因子疾患の多くが、健康な状態から潜在的な病気は既に始まっており、何らかの対策を打つことで、その病気を抑え込むことができるかもしれない。例えば、認知症発症前の MCI（Mild Cognitive Impairment：軽度認知障害）といわれる段階で、適切な治療・予防をすることで回復させたり、発症を遅延させたりすることが可能と言われている⁽²⁸⁾。また、前高血圧や耐糖能障害の段階での介入が、その後の高血圧や糖尿病の発症を防ぐことも報告されている⁽²⁹⁾。そこで、認知症や生活習慣病において、発症前診断によりリスクの高い人に適切な治療介入を行い、発症を未然に防ぐ先制医療が、今後重要になってくると思われる。

しかし、先制医療において、対象者が将来、発症するかどうか未確定であり、有効性を示そうとすると膨大な症例数と年月が必要である。先制医療にとって、遺伝素因と環境因子は考慮すべき重要なファクターであり、その人の特徴に応じて疾患を予測し、ある病気の素因をもった人を対象として、臨床開発ができれば、より効率的であると思われる。

多因子疾患に対する創薬や先制医療の開発ではアカデミアが保有するコホート研究等のデータ、バイオバンク及び企業が効率よく連携することが重要と考えられる。

2. 6 アカデミアにおいて特許出願する際の注意点

知的財産の重要性は、既に第1章「1.4 企業が求める知的財産の取得と現状の相違」で触れたとおりである。以下にアカデミアにおいて特許出願する際の注意点を記載する。

2. 6. 1 戦略に基づいた特許出願

近年、大学においても特許出願の重要性は認識されるようになって来ているものの、製品化に向けた具体的な知財戦略に乏しく、その記載内容や範囲、出願時期などの検討ができていないことで、折角の出願が十分にその価値を発揮しないままに終わるケースも見受けられる。医療関連特許では、医薬品や医療機器という製品を保護する特許こそが重要である。このため、製品開発という目的や意図を良く考え、出願時期を戦略的に練ることが肝要である。また、医薬品特許

は、少ない件数でカバーされるため、ひとつひとつの特許の意義や目的を踏まえて、出願内容と範囲、タイミング、存立時期などの戦略が重要となってくる。さらに、いかに権利化を図り、企業等に譲渡するかの戦略もアカデミアに求められていくものと考えられる。

2. 6. 2 周到的準備

先述のように、特許出願にあたって、必ず競合状況の調査を行う必要がある。創薬研究においては、必ずと言って良いほど、先行する研究があり、出願もしくは権利化された特許が存在する。事前調査を怠り過去に出願されている内容を含めた形で特許出願をしてしまった場合、特許公開後、発明者から「警告」を受け取り、その結果、長い時間をかけて生み出した折角の研究成果を先行者にごっそり持っていかれてしまうリスクも発生することにもなる。そうした競合状況調査結果は、製薬企業との話し合いでも重要である。

また、アカデミアは少ない実施例で広い概念をカバーするような特許明細書を作りがちであるが、審査請求で審査官からの指摘に对应できないことで、「特許性のある革新的な概念」が証明できずに、「文言上の公知」となってしまう、折角の「基礎出願」となるべき特許が、毀損されてしまうことがある。アカデミアが新薬の着想を得た時には、出来るだけ速やかに企業担当者と内容を共有し、競合状況調査の依頼と共に、特許内容を共同で検討する仕組みも必要であろう。

アカデミアは知財に関し特許出願を目標の一つとして捉えがちであるが、特許出願を行えば1年半後には研究内容を全て把握されてしまうことを認識することも重要である。学術的な先駆性を確保することが最大の成果であるアカデミアにおいては、特許出願と同時に論文投稿するなどの準備が必要である。また論文改訂などにより新規の関連データが得られることがあるが、これらのデータを特許に追加するためにも、国内優先権主張に基づく実施例追加が可能である出願後1年以内に論文を完成させることが望ましい。

2. 6. 3 論文投稿・学会発表の遅延に対する対応

特許出願する前に、関連する研究成果を学会や論文誌等で発表したり、インターネット上で公開した場合には、当該成果は新規性を失い、それを含む特許を取得できない。「世界で初めての成果」を争うのが基礎研究であることは自明なので、特許出願のために成果公表が遅れてしまうことが起これば、それは基礎研究者にとっては大きな痛手となる。そこで、何らかの工夫で特許を迅速に申請し、成果の公表を遅らせないようにしなければならない。企業が関与していない場合、研究者本人が単独あるいはTLOの協力を得て申請書を作成することになる。企業ではフルリソース特許を申請するが、大学研究の範囲では最終製品をカバーする権利化ではなく、スクリーニング特許等のパーシャルアウトプットに対する特許出願をせざるを得ないケースが多くなる。しかもライフサイエンスの特許出願は一定のパターン化が既に確立しており、研究計画を立案した段階で出願可能な特許クレームは事前に想定可能であり、研究結果が出た時点で論文よりも先に特許出願することは、準備をしてさえおけば、思うほど難しくなく迅

速にできるとの意見もある¹。ただし、パーシャルアウトプット特許の場合、研究成果のどこまでを特許に含ませれば有効な特許になるのかという判断が難しく、特許を足場にした共同研究の設定とセットで考える必要がある。すなわち、特許にすべき内容と論文投稿する内容の迅速な見極めが必須である。そういう意味ではパーシャルアウトプット特許であれフルリソース特許であれ企業に所属する経験豊富な創薬関連知財の専門家の協力を得ることができれば戦略的に成果公表と特許申請を実施することができる。また、大学の場合必ずしも企業の協力が得られる環境でないことを考えると、このような専門家と同等な役割を果たす人材をアカデミアで育成するか、あるいは、企業と相互人事交流を盛んにすることでそのような人材をアカデミアが企業から獲得することが有効な方策と考えられる。

【参考文献】

- (1) <http://www.ddi.u-tokyo.ac.jp/publications/>
- (2) <http://www.ddi.u-tokyo.ac.jp/seminars/>
- (3) Nat Rev Drug Discov. 2016,15, 605-619
- (4) 小島宏建. アカデミア創薬の戦略と実例, 第1章1「アカデミア創薬における化合物ライブラリーの重要性」実験医学 32, 2014
- (5) 長岡貞夫, 西村淳一, 源田浩一.「探索研究とサイエンス—医薬イノベーションの科学的源泉とその経済効果に関する調査(1)」医薬産業政策研究所リサーチペーパーNo.66 p.10, 2015年
- (6) 出典: 文部科学省 HP 平成29年7月19日:
http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/chousa/shinkou/047/index.htm
- (7) Yishai Avior, Ido Sagi & Nissim Benvenisty. Pluripotent stem cells in disease modelling and drug discovery. Nature Reviews Molecular Cell Biology 17, 170–182 (2016) doi:10.1038/nrm.2015.27
- (8) Yanhong Shi, Inoue H, Joseph C.Wu & Yamanaka S. Induced pluripotent stem cell technology:a decade of progress. Nature Reviews Drug Discovery 16, 115–130(2017) doi:10.1038/nrd.2016.245
- (9) Hino K, Horigome K, Nishio M, Komura S, Nagata S, Chengzhu Zhao, Yonghui Jin, Kawakami K, Yamada Y, Ohta A, Toguchida J and Ikeya M. Activin-A enhances mTOR signaling to promote aberrant chondrogenesis in fibrodysplasia ossificans progressiva The Journal of Clinical Investigation
- (10) http://www.jst.go.jp/saisei-nw/kadai_04.html
- (11) <https://www.pmda.go.jp/files/000213148.pdf>
- (12) <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000169236.pdf>
- (13) Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. EMBO J. 1992, 11, 3887-3895
http://www2.mfour.med.kyoto-u.ac.jp/pd-1_project.html,
http://www.tnst.org.tw/ezcatfiles/cust/img/img/20130923_jp11.pdf

¹ 東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻・バイオ知財コース・加納信吾氏の私見

- (14) 設楽研也, 中村和靖, 松島網治, 秋永士朗, 上田龍三. 日本発 First-in-class 抗体モガムリズマブの創製. *ファルマシア* 51(7):683-667, 2015.
- (15) Ohsugi Y, Kishimoto T. The recombinant humanized anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab, an innovative drug for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2008;8(5):669-681.
https://sangakukan.jp/journal/journal_contents/2013/04/articles/1304-02-3/1304-02-3_article.html
- (16) Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988 Mar 31;332(6163):411-5.
Sakurai T, Yanagisawa M, Takuwa Y, Miyazaki H, Kimura S, Goto K, Masaki T. Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptide-selective subtype of the endothelin receptor. *Nature*. 1990 Dec 20-27;348(6303):732-5.
http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/dl/s0603-8b_0003.pdf
- (17) Brinkmann V, Davis MD, Heise CE, Albert R, Cottens S, Hof R, Bruns C, Prieschl E, Baumruker T, Hiestand P, Foster CA, Zollinger M, Lynch KR. The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J Biol Chem*. 2002 Jun 14;277(24):21453-7.
Chiba K, Hoshino Y, Suzuki C, Masubuchi Y, Yanagawa Y, Ohtsuki M, Sasaki S, Fujita T. FTY720, a novel immunosuppressant possessing unique mechanisms. I. Prolongation of skin allograft survival and synergistic effect in combination with cyclosporine in rats. *Transplant Proc*. 1996 Apr;28(2):1056-9.
https://sangakukan.jp/journal/journal_contents/2010/06/articles/1006-04-4/1006-04-4_article.html
- (18) Yamaguchi T, Kakefuda R, Tajima N, Sowa Y, Sakai T. Antitumor activities of JTP-74057 (GSK1120212), a novel MEK1/2 inhibitor, on colorectal cancer cell lines *in vitro* and *in vivo*. *Int J Oncol*. 2011 Jul;39(1):23-31.
https://sangakukan.jp/journal/journal_contents/2014/02/articles/1402-06/1402-06_article.html
- (19) Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara S, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Bando M, Ohno S, Ishikawa Y, Aburatani H, Niki T, Sohara Y, Sugiyama Y, Mano H. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007 Aug 2;448(7153):561-6.
https://sangakukan.jp/journal/journal_contents/2013/01/cover/1301-all.pdf
- (20) <http://www.pmda.go.jp/review-services/inspections/0001.html>
- (21) <http://www.amed.go.jp/content/000015408.pdf>
- (22) 日本では創薬資料「我が国における創薬ベンチャーの発展に向けて」経産省平成 26 年 10 月 :
<http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryoku/fundtask/dai1/siryoku5.pdf>
- (23) 田中裕. バイオ医薬品への期待と課題. *医療と社会* 24,159-170, 2014
- (24) Kneller R. The importance of new companies for drug discovery: origins of a decade of new drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2010 9:867-882.
- (25) 下川昌文, 關野一石, 豊島聰, 小林和道. 「製薬企業とベンチャー起業とのアライアンスにおける意識のギャップに関する研究」医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ No.65, 2015 年 5 月

- (26)http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryuu/tyousakai/dai1/iinsiryuu09_2.pdf
- (27)<http://www.meti.go.jp/press/2014/12/20141226004/20141226004.html>
- (28) Bachurin SO, Gavrilova SI, Samsonova A, Barreto GE, Aliev G. Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease: Contemporary approaches to diagnostics and pharmacological intervention. *Pharmacol Res.* 2017 Nov 21. pii: S1043-6618(17)30937-4. doi: 10.1016/j.phrs.2017.11.021. [Epub ahead of print]
- (29) Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, Black HR, Grimm RH Jr, Messerli FH, Oparil S, Schork MA; Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med.* 2006 Apr 20;354(16):1685-97. Epub 2006 Mar 14.

3章 アカデミア発創薬をサポートするシステムの現状と今後

3. 1 サポートシステムの現状

3. 1. 1 シーズ化合物探索支援～東京大学創薬機構

低分子に基づく創薬研究を行うためには、大型化合物ライブラリー設備やハイスループットスクリーニング (HTS) 機器など基盤となる設備が必要不可欠である。従来、これらの基盤設備がアカデミアに整備されていなかったために、低分子化合物に基づく医薬品開発をスタートできない状態にあった。これに対して、「ターゲットタンパク研究プログラム」(平成 19 年度～平成 23 年度)⁽¹⁾及び「創薬等支援技術基盤プラットフォーム」(平成 24 年度～平成 28 年度)⁽²⁾プロジェクトにより、創薬の基盤整備が行われてきた。

(1) 大型化合物ライブラリー設備

前記の両プロジェクトにより、アカデミア研究者が使用できる大型化合物ライブラリーが東京大学創薬機構に整備された。2017 年 3 月時点で化合物倉庫には 28 万余りの化合物が収納され、特定の生体分子種にフォーカスされた化合物群、既知薬理活性化合物群など特徴のある化合物群が希望に応じて提供できる体制が構築された。最近では企業化合物も収納されており、開発当初から製薬企業との連携が取り組みやすい体制も整備されつつある。

(2) 化合物提供とスクリーニング支援

化合物及び化合物データベースの提供は、国公立大学、私立大学、公的研究機関のみならず、企業に対しても行っており、東京大学(単独及び上記制御拠点大学との共同含む)では 2017 年 3 月時点で総数 499 件に、PDIS(創薬等支援技術基盤プラットフォーム)制御拠点全体では 600 件(表 2)に達している。

化合物を提供するに先立って、厳密な秘密保持の下に、スクリーニング法及び確定ヒットを取得するためのアドバイスを支援業務として行っている。この打合せは製薬企業で長年創薬スクリーニングに取り組んできた複数の専門家によるもので、非常に有効に機能している。HTS を行うのは、少数の化合物をスクリーニングするのとは次元の異なる技術・考え方が必要であり、カウンターアッセイの設定の仕方、高次スクリーニング法などがアドバイスの内容になる。そして、再現性のある確定ヒットを取得するためには専門家のアドバイスとともに技術講習会に参加することが早道である。一般ユーザー(初心者)を対象に「化合物スクリーニング講習会」を開催しており、2011 年に第 1 回を開催して以来、現在までに 21 回行っている。

(3) スクリーニング機器及び設備の利用開放

HTS を行うにあたり、多くの研究者は必要な機器を所有していないことが多い。現在全国には、東大創薬機構をはじめとして、北大、東北大、京大、阪大、九大、長崎大に機器が整備されており、利用開放されている⁽³⁾。

(4) 今後の展望と課題

アカデミアにおけるシーズ化合物探索に関し企業側には 2 つの捉え方があるように思われる。ひとつは「企業の真似事などせず、基礎研究だけやってくれていればいい」であり、もう一つは「アカデミアのもつユニークな標的分子に対し荒削りでもいいから作用する化合物があるとその後の創薬に向けた研究が捗るので助かる」である。前者はクオリティーの低いデータを見せ続けられてきたのが主な原因であろう。後者の期待は、企業の持つ化合物を数個ではなく、万の単位で提供するようになってきたことから見て取れる。企業が納得するようなクオリティーの高いデータを取得するにはどうしたらよいだろうか。長期的には大学における創薬教育の充実であり、短期的には企業人材の活用である。欧米に比べ、日本では産学間の流動性が著しく低い。シーズ化合物探索の成功のためには化合物ライブラリー、スクリーニング機器などのハード面の充実のほか、優れた人材の確保が欠かせない。

3. 1. 2 製薬企業への導出に向けた創薬支援～AMED(iD3)、DSANJ

いずれの大学も産学連携を推進するため、アカデミア研究者に対する教育・支援体制を充実させてきている。これに加えて、研究者は、創薬の初期段階から臨床段階まで、以下の支援を期待することができる。

(1) アカデミアが発見した有望な標的分子に対してリード・ヒット化合物を得るための支援

創薬支援ネットワーク⁽⁴⁾ (AMED)

理化学研究所、医薬基盤・健康・栄養研究所、産業技術総合研究所等と強固な連携体制を構築し、大学や公的研究機関の優れた研究成果から革新的新薬の創出を目指した実用化研究をオールジャパンで支援する日本初の創薬支援制度であり、大学等で生み出された実用化の可能性が高い創薬シーズを対象に、主として探索研究から前臨床開発までを支援する。

創薬ブースター⁽⁵⁾ (創薬総合支援事業) (AMED)

実用化の可能性が高いと判定された創薬シーズを保有する研究者を対象に、知財戦略、研究戦略、創薬技術プラットフォーム等を提供し、経費は AMED 側が負担する。標的機能分子のプロファイリング及びバリデーション、産学協働スクリーニングコンソーシアム (DISC)⁽⁶⁾ の HTS や非臨床試験等を通じてリード・ヒット化合物の探索・同定法から企業導出までを支援する。

創薬ナビ⁽⁷⁾ (無料相談事業) (AMED)

大学や公的研究機関で生み出された優れた研究成果 (創薬シーズ) の実用化を加速化するため、豊富な経験を持つ創薬戦略部の創薬コーディネーターが、創薬研究に取り組む研究者からの様々な相談に対応する。

創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム BINDS⁽⁸⁾ (AMED)

優れたライフサイエンス研究の成果を医薬品等の実用化につなげることを目的として、放射光施設 (SPring-8, Photon Factory など)、クライオ電子顕微鏡、化合物ライブラリー、次世代シーケンサーなどの大型ファシリティを整備・維持し、積極的な外部解放 (共用) を行う。また、構造解析、タンパク質生産、ケミカルシーズ・リード探索、構造展開、ゲノミクス解析、イ

ンシリコスクリーニングなどの技術を有する最先端研究者の支援により、外部研究者の研究推進を強力にバックアップする。基礎研究からターゲットバリデーション、スクリーニング、構造展開までを支援する下記のユニットからなる。

- プラットフォーム機能最適化ユニット
- 構造解析ユニット／構造解析領域
- 構造解析ユニット／タンパク質生産領域
- ケミカルシーズ・リード探索ユニット／ライブラリー・スクリーニング領域
- ケミカルシーズ・リード探索ユニット／構造展開領域
- バイオロジカルシーズ探索ユニット
- インシリコユニット

（２）アカデミアが利用可能な化合物ライブラリー

東京大学創薬支援機構（1-1 シーズ化合物探索支援を参照）

リード・ヒット化合物が得られることを実証することで、アカデミアと製薬企業側との協力体制構築を支援する。

産業技術総合研究所 次世代天然物化学技術研究組合天然物ライブラリー⁽⁹⁾

理化学研究所 化合物バンク⁽¹⁰⁾

北里大学 大村天然化合物ライブラリー⁽¹¹⁾

医薬基盤・健康・栄養研究所 抗体・核酸ライブラリー、薬用植物ライブラリー⁽¹²⁾、AMED DISC⁽¹³⁾（AMED 事業により、20 社の化合物）

AMED の次世代創薬シーズライブラリー構築プロジェクト⁽¹⁴⁾；

蛋白－蛋白相互作用（PPI）阻害作用が期待される化合物等（分子量 500 程度）のライブラリーの構築を進めている。

（３）アカデミアと製薬企業ニーズとのミスマッチを解消するための製薬企業からのアプローチ

各製薬企業が自社のニーズに基づいて、広く研究・創薬アイデアを募集する取り組み（オープンイノベーション）を展開または自社の化合物ライブラリーを一部公開している。製薬企業との共同研究の形態をとり、製薬企業が有する創薬関連技術資産や、化合物の提供を含む点を特徴とする。このような取り組みも、AMED では企業情報として公開⁽¹⁵⁾しており、研究者はワンストップで情報入手することができる。

製薬企業がアカデミアに化合物を提供する取り組みもある。Joint Open INnovation of drUg repoSitioning (JOINUS)では、アステラス製薬、田辺三菱製薬、第一三共の三社は、共同で臨床試験が実施された、あるいは臨床試験の直前段階まで進み、中断・中止となった化合物をライブラリーとして提供する取り組みを開始した⁽¹⁶⁾。化合物の構造は原則開示されず、作用機序および in vitro 主活性情報が提供され、臨床および前臨床データが収集されていることから、新規に化合物を開発するより短期間で臨床試験実施に至るものと考えられる。構造情報の非開示など制限があるものの、このような取り組みが今後拡大していくものと期待される。

（４）アカデミアからの研究成果導出の支援

アカデミアから製薬企業へのアプローチ、反対に製薬企業が有望な研究成果にアクセスすることを促進するための環境整備として、以下の取り組みがある。AMED 創薬ブースターの研究成果導出の支援は、前述の通りである。ここでは、大阪商工会議所の事業である Drug Seeds Alliance Network Japan (DSANJ)では、①データベース事業、②ビジネスミーティング事業の 2 つの事業を実施しているが、ビジネスミーティング事業として開催される DSANJ 疾患別商談会は、アカデミアと製薬企業とのパートナーリングに貢献する。研究者のアイデアを、製薬企業担当者に配信、面談の機会を設けるなど、マッチングの場を提供する。その実績は表 3 にあるとおりであり、一定の成功を収めている。

（５）アカデミアやベンチャー企業が独自に治験を実施するための支援

医薬品等候補選定の最終段階から主に臨床開発初期（POC）に至るまでに必要な試験・治験計画策定にあたり、高度なレギュレーションの理解が不可欠である。アカデミアが治験を実施するにあたり、医師主導治験なら、AMED の様々な研究費、中核病院の研究費、日本医師会治験促進センターの支援が期待される他、PMDA においても下記の通り平成 29 年 4 月 1 日より相談事業の充実がはかられている。

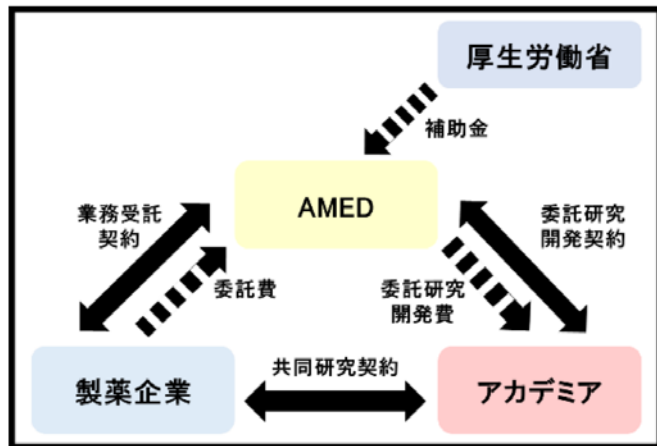
- ① RS 総合相談（無料）：希望する相談内容の RS 戦略相談への適否確認や、RS 戦略相談事業の内容や手続きの説明
- ② 事前面談（RS 戦略相談）（無料）：相談内容の論点整理・資料内容の確認
- ③ 対面助言（RS 戦略相談）（有料）：提出された資料を担当審査部の審査チームが精査し、今後実施する治験や承認申請に向けての各相談事項に対する PMDA の公式見解を伝え、具体的な指導・助言

3. 2 サポートシステムの今後

（１）Funding for Research to Expedite Effective drug discovery by Government, Academia, and Private partnership （GAPFREE）

GAPFREE は、AMED が実施している産学官連携事業であり、図 4 のように産官学の 3 者がそれぞれ契約締結する構造となっている。すなわち、AMED は製薬企業から研究費を受託し、国費原資（図は厚生労働省の例）と併せてアカデミアに研究開発委託する。その製薬企業とアカデミアの間では、研究成果の取扱等を定めた共同研究契約を締結するが、その雛形⁽¹⁷⁾は AMED が提供しているのも特徴である。

図4 GAPFREEにおける産学官連携



製薬企業が創薬研究で連携したいアカデミアは医療機関である事が多く、製薬企業にとっては医薬品を購入する顧客に該当するため（後述の項目3「出口戦略としての臨床フェーズにおける支援と課題」も参照）、交渉が難しい現状があった。AMED が①シーズとニーズのマッチング、②共同研究契約雛形の提示、及び③研究の進捗管理をすることで、産学は研究者同士として共同研究を実施できる。前述の通り、アカデミア及び企業各々に得意とする領域があるが、GAPFREE 事業が産学の相補的な協働体制を築くことで産学官のギャップを無くし、かつ研究費がAMED 単独もしくは企業単独よりは、大きな規模の研究を推進できる利点を活かし、アカデミアシーズの実用化を促進するものと期待されている。

2015 年度と 2016 年度の計 2 回、創薬ターゲット探索研究プロジェクトが公募で採択されている。いずれも前向き臨床研究・試験により得られた臨床検体を用いて創薬ターゲットをアカデミアが同定、検証することにより、開発早期から臨床予見性を高めた創薬研究を可能にするものであり、いずれも AMED 主体で公募前にマッチングが実施された。

GAPFREE の課題として、アカデミアの自由な発想による研究ができなくなるという懸念が挙げられる。これは、企業導出とのトレードオフである。研究者のリサーチクエスチョンを活かすためのシーズニーズマッチングをAMEDが主体となって実施し、両者が一致したテーマで共同研究する事業設計だが、まだギャップは存在する。また、研究の方針や成果の発表で制約を受ける懸念が挙げられる。知財戦略と研究成果公表はトレードオフの関係である。一般に、知財戦略・導出が未定だと、保守的になり、研究成果は全て非公開にせざるを得ない。GAPFREE では、国費も入れているので研究成果は原則公開という前提があるが、研究開始時点から参画企業の知財戦略に依存するので、成果公表について判断、協議する余地がある。また、アカデミアは、特許出願や成果導出交渉の労力を省ける。

（2）産学連携医療イノベーション創出プログラム（基本スキーム【ACT-M】、セットアップスキーム【ACT-MS】）

ACT-M、ACT-MS は、AMED で実施しており、大学等と企業や病院等との連携を構築しアカデミア発の「技術シーズ」を産業界（企業）に円滑かつ効果的に移転する（実用化プロセスに乗せる）ための、産学連携による研究開発を「提案公募方式」によって支援する制度である⁽¹⁸⁾。

ACT-M は、アカデミアのシーズを基に行われた基礎研究完了後から臨床前（Phase I 程度）までの広範囲な産学連携の共同研究開発を対象となる。ACT-MS は、ACT-M 支援範囲のうち、特に、アカデミアの「挑戦的な技術シーズ」について、企業が提示するビジネスモデルに基づいて、アカデミアが当該シーズを導出可能なレベルまで高めることを目的とした“中継ぎ的（セットアップ）”研究開発を対象とするものである。

これら事業を通じて、産官学の研究者や機関の立場を理解し、尊重しつつ、相互に win-win な関係を築くことにより、トランスレーショナル研究の理解が浸透し、より早く研究成果が医薬品として社会に還元されることを願う。

（３）アカデミア研究者及び大学院生に対する実用化に向けた教育

アカデミア研究者はもとより、将来の創薬研究を担う大学院生に対しても、医薬品開発を志向する研究を展開する上で考慮すべき事項を体系的に学び、かつ実践の場を用意することも必要である。米国 Stanford 大学の SPARK（医薬品・診断法）⁽¹⁹⁾、Biodesign（医療機器）⁽²⁰⁾に見られるように、メディカルニーズに基づいたソリューション提供を目指す医薬品・医療機器開発方法に関する教育プログラムは、この目的に合致しているように思われるが、企業側の研究者とのインターアクションを通じた学びの場の充実を継続的にはかることが肝要であろう。

前述の通り、アカデミア発の創薬支援は、探索段階から臨床段階まで幅広く行われている。この中でビジネスパートナーが見つからない理由の１つとして、対象疾患の市場規模が考えられる。いわゆる希少疾患や超希少疾患がこれにあたるであろう。希少疾患の治療薬（オーファンドラッグ）開発においても、パートナーとなる製薬企業が見いだせるよう、インセンティブを与えるための一層の公的支援の充実が期待される。希少がんに対する医薬品開発対応については本年度提出された希少がん対策専門部会の報告書を参照されたい。

希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業⁽²¹⁾（AMED）

希少疾病用医薬品の製造販売承認取得を目指す研究開発型企业等におけるヒト初回投与試験実施前及びヒト初回投与試験以降の開発を推進するため、その環境整備の一環として、一定の開発費用を補助する。

3. 3 出口戦略としての臨床フェーズにおける支援と課題

3. 3. 1 出口戦略としての臨床フェーズの位置づけ

アカデミアに対するシーズ支援において、それぞれのステージに合わせた出口を明確にした戦略を立て、実務的な支援を行うことが重要である事はいうまでもない。その際、できるだけ早い時期での企業への導出を目標とすることは理

想的である。一方、医学系研究の強みは、目の前にいる患者を起点としたいいわゆるリバーストランスレーショナルリサーチ、すなわち「臨床上での問題点からスタートし、問題点のメカニズムを基礎研究により明らかにして、最終的には、臨床上にフィードバックする」ことへのなみなみならぬ意欲であろう。それ故、近年の臨床を基盤とする研究者が、臨床研究を自ら行う事に対してこだわりを持つことも多い。しかし、探索的研究が治験ではなく臨床研究で実施されることが多い理由は、研究資金不足や業績を出す必要性、臨床への移行が中間評価等公的研究資金継続のマイルストーンであることが大きい。また、企業としても採算性等から、研究者がヒト POC を取得する事を治験への条件とする事も多い。そのため、アカデミアにおいての出口戦略として、臨床フェーズへの支援が求められるようになってきた。

3. 3. 2 支援のあり方～アカデミアから見た RS 戦略相談⁽²²⁾の課題

開発（治験）に移行する場合、品質試験や、毒性試験など非臨床試験の不足、GLP に適合しないためやり直しが必要、規格の検討が不十分など、臨床の POC 取得後にも大きな時間的ロスが生じる。PMDA では、科学的議論を実施する対面助言を効率的に行うため、予め事前面談（無料）を実施し相談内容の論点整理・資料内容の確認を行っている。しかし、事前面談及び開発計画等戦略相談の理解は、アカデミアにおいて必ずしも十分とは言えない。この対面助言では記録も作成されるが、相談内容の対象が明確でないように思われる。RS 戦略相談においては、AMED や革新的医療技術創出拠点と深く連携することによって、研究者に対し、非常に早期の段階から、開発シーズの特性に応じた開発の進め方についてより具体的な方法・選択肢を提示することが可能となり、結果的にわが国の有望な医療シーズの発掘と早期開発に大きく寄与できるのではないかと考える。アカデミア発創薬において、特に再生医療等製品では企業との連携が必要なものも多いが、市場性から企業に負担を求め難いという問題がある。アカデミア発創薬の大きな壁の一つは、製剤化や薬物動態の検討が不十分なものが極めて多い点である。早期の開発相談において、既承認薬の概要、経験を踏まえ、剤形や薬物動態等の検討についての助言ができる制度も望まれる。

一方、単独の大学で医薬品・医療機器の開発に必要な人材・設備・ノウハウなどを蓄積することは容易ではない。また、各大学において得意とする分野が異なり、相互に知恵を出し合うことでより良い成果が得られる可能性がある。革新的医療技術創出拠点や臨床研究中核病院と連携し、研究者に対し、早期の RS 戦略相談の必要性や RS 戦略相談に関する知識を徹底することは継続的に必要であり、これらを通じて、医療シーズ開発はこのように進めていくものだ、という研究者の「開発マインド」を涵養することが、革新的な医療シーズの早期実用化に必要と考える。

3. 3. 3 利益相反（Conflict of interest (COI)）

アカデミア研究者がヒト POC 取得等を目的とした臨床研究を行う際には、研究成果の信頼性確保のために COI の適切な管理が必要である。具体的には、①化合物の特許権を有している研究者が、自ら臨床研究の実施者である場合、②特許権がベンチャー企業に移管されてはいるが、臨床研究の実施者がベンチャー企

業の役員である場合、③知財関連はクリアーにされてはいるが、支援しているベンチャー企業の設立に大学の資金援助が行われている場合などがあげられる。実際、製薬企業が関与した複数の臨床研究において、2013 年～2014 年に不適正事案が発覚したことから、厚生労働省は臨床研究の信頼を回復するための法整備を進め、平成 29 年 4 月 14 日に臨床研究法が公布され、1 年以内に施行されることとなった。これにより、特定臨床研究（未承認・適応外の医薬品等の臨床研究及び製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究）について、研究責任医師にモニタリングや COI 管理等の基準遵守とそれらの情報を含む実施計画の厚生労働大臣への届出・公表、記録の保存等が義務づけられ、厚生労働大臣が認定した認定臨床研究審査委員会が実施計画や疾病等に対する対応等を審査するとともに、厚生労働省は法に基づく改善命令等を行うことが可能となる。同法は実施中の臨床研究にも適用されることから、研究者は今後発出される関連法令や通知等を踏まえて COI 管理を含むデータの信頼性確保に努める必要がある。

【参考文献】

- (1) 長野哲雄, 若槻壮市, 高木淳一, 古谷利夫 [編]「融合発展する構造生物学とケミカルバイオロジーの最前線」. 共立出版, 2010 年
- (2) 小島宏建, 岡部隆義, 長野哲雄. 「化合物ライブラリーと創薬等支援技術基盤プラットフォーム」. 細胞工学, 32, 638-643 (2013)
- (3) 「PDIS 制御拠点について」: <http://www.ddi.u-tokyo.ac.jp/pdis/>
- (4) <https://www.amed.go.jp/program/list/06/network.html>
- (5) 創薬ブースター :
https://www.amed.go.jp/program/list/06/03/001_01-01.html
- (6) https://www.amed.go.jp/program/list/06/03/001_02-01.html
- (7) https://www.amed.go.jp/program/list/06/03/001_01-02.htm
- (8) <https://www.binds.jp/>
- (9) <http://www.natprodchem.jp/>
- (10) <http://www.npd.riken.jp/npd/ja/>
- (11) <https://www.kitasato-u.ac.jp/lisci/life/chart/LSI-labP1.html>
- (12) <https://www.nibiohn.go.jp/index.html>
- (13) https://www.amed.go.jp/program/list/06/03/001_02-01.html
- (14) https://www.amed.go.jp/program/list/06/03/001_02-03.html
- (15) http://www.amed.go.jp/program/list/06/01/seeds-needs_list.html
- (16) アステラス製薬 :
<https://www.astellas.com/jp/a-cube/joinus/index.html>
田辺三菱製薬 : <https://open-innovation.mt-pharma.co.jp/joinus/>
第一三共 :
<http://www.daiichisankyo.co.jp/corporate/rd/open/joinus/index.html>
- (17) http://www.amed.go.jp/content/files/jp/koubo/010120160526_hinagata.pdf
- (18) <https://www.amed.go.jp/program/list/02/02/004.html>
- (19) <http://med.stanford.edu/sparkmed/about.html>
- (20) <http://biodesign.stanford.edu/>
- (21) <http://www.amed.go.jp/program/list/06/03/07.html>
- (22) <https://www.pmda.go.jp/review-services/f2f-pre/strategies/0003.html>

4 章 結語と展望

当初、本部会は「アカデミア創薬のボトルネック」をテーマとして始まった。しかし「はじめに」でも述べたが、シーズ候補の同定から臨床試験に至る過程に複数のステップでボトルネックがある中で、本部会では基礎研究者がシーズ候補の選定から創薬の方向性や戦略を決め、企業との連携を始める「比較的早い段階に存在するボトルネック」を取り扱うことにした。通常企業側が想定するアカデミアとはトランスレーショナルリサーチと呼ばれる橋渡し研究を進めている研究者を意味することが多いようだが、ここでは細胞レベルの実験、せいぜい簡単な動物実験を齧ったような基礎研究者が創薬を目指す場合の問題点を想定している。そういう意味では、本報告書は臨床研究やレギュラトリーサイエンスまでを扱った従来の報告書とは焦点が異なっており、報告書のテーマも「アカデミアと企業との連携による創薬を促進するための課題と提言 2017」とした。

近年、研究費の報告書に成果として特許申請等知財に関する案件を記載することが定着し、AMED という医療分野の実用的成果を目指す機関が研究費を扱うようになったことで、基礎研究者は幸か不幸か単なる学問的な興味に加えて実用化を意識せざるを得ない環境に置かれてしまった。「学問とはもっと純粋なものである」とか「意外な発見を自由に解き明かしていくことこそ基礎研究の真髄である」というご意見はもっともであり、疑問の余地はない。ただし、そういう立場を維持しながらも、創薬へのプロセスを知っているのとそうでないのでは「基礎研究での意外な発見」が「創薬や治療法開発という人類の福祉」に結びつく確率を大きく変えると思われる。

製薬企業は自前主義をやめオープンイノベーションという呼び方でアカデミアにシーズを求めるようになり、アカデミアも企業にシーズの売り込みをするという相互関係の頻度は増大した。薬を開発することで利潤を得て初めて成立する企業と学問を追求してきたアカデミアとのすれ違いは 1 章に記述したように当然のように起こった。最も大きなすれ違いは、

ターゲットバリデーションと臨床予見性

である。要は臨床試験に移る際に必要な非臨床の段階での POC が十分かどうかという点である。「ヒトで本当に効くのか?」「それは当該疾患に深く関連する試験系での再現性あるデータとして裏付けられているのか?」という大変ハードルの高い質問に答えなさいということである。アカデミアがターゲットを同定した、といっても病気の原因と本当にリンクしているかのバリデーションが必要である。Confidence in mechanism(CIM)を得ていないと、新規因子の疾患への関与として医学的根拠が不十分とされる。そこまで詰めている基礎研究が少ないところからこのすれ違いが生まれている。次のすれ違いは

知的財産の取得と知財状況の把握

である。これは利潤を求める企業にとって死活問題であり、逆にアカデミアには以前は全く、今でも少ししか意識下にはない問題と言っても過言ではないであ

う。本当はアカデミアにとってもロイヤリティーという利潤を得られるようにするには必須なプロセスなのである。

このようなすれ違いを解消することの重要性やその方法については 2 章に記載した。早い段階での産学連携が重要であることは明らかであり、予めアカデミアが企業の求めるポイントを周知し、企業もアカデミアの考え方を理解しているともっと効率良く迅速に創薬のプロセスが進行するであろう。また、すれ違いをできるだけ少なくするようにアカデミアをサポートする組織や企業とアカデミアとのマッチングを仲介する組織について 3 章に紹介した。これらの組織を利用している研究者の意見を集約する時間はなかったが、利用者からのフィードバックを各組織がうまく取り入れることでより手厚いサポートを期待したいところである。

種々のサポート組織の存在や大学での TLO 設立等の努力を持ってしてもアカデミアでの創薬研究の企業への導出に更なる発展が望まれる現状を考え、今後のアカデミア発創薬を盛り上げるために将来を展望し以下に提言をしたい。

- ① アカデミアにおける創薬研究およびそのマネジメントに関する教育の充実と人材育成
- ② アカデミアにおける知的財産の管理運営に関する教育の充実と人材育成
- ③ アカデミアにおける研究倫理に関する教育の充実と人材育成
- ④ アカデミアにおけるバイオバンクの管理運営に関する教育の充実と人材育成
- ⑤ アカデミアにおけるベンチャーの起業と運営に関する教育の充実と人材育成
- ⑥ 企業-アカデミア連携を専門とする人材の企業とアカデミア双方における育成
- ⑦ クロスアポイントメント制度等を利用した企業とアカデミア間両方向の人材交流の活性化
- ⑧ ⑦による上記①から⑥の人材育成における指導者の確保
- ⑨ リスクを取ることを恐れずにベンチャーの起業を後押しするシステムの構築
- ⑩ PMDA やその他の創薬サポーティング機関によるフレキシビリティの高いサポートの充実
- ⑪ 創薬研究とそのマネジメントにおける AI の活用

企業とアカデミアの関係の将来像として「双方の特徴を維持した上での対等な関係」を維持しながら双方とも win-win の発展を期待したい。ただ、時代が急速に流れていく有様を見ていると近い将来「大学と企業はマージしてしまうのではないか」、つまり双方の立場というものを意識する必要がない時代が来るようにも感じる。

本報告書でアカデミア創薬の課題を全て網羅することはできなかったが、医学上重要な発見をした基礎研究者が創薬を目指す際に直面する主な問題点について整理し、日本のアカデミア創薬の将来像を見据えた提言を記した。日本発創薬の後押しとなれば幸いである。

5章 用語解説

用語	省略していない表現	日本語表現あるいは説明
アントレプレナー教育		起業家教育
シーズ		医薬品の候補につながる化合物、たんぱく質
ターゲットバリデーション		基礎研究で同定された疾患関連遺伝子やたんぱく質が、実際の治療や創薬の標的(ターゲット)として妥当かどうかを、評価(バリデート)すること。
バイオマーカー		生物学的指標。生体内の生物学的変化を定量的に把握するため、生体情報を数値化・定量化した指標。
リード		欠点があるものの、直せば臨床に進めるような化合物のこと。動物モデルで効き目があり、ADMET(吸収 (absorption)、分布 (distribution)、代謝 (metabolism)、排泄 (excretion)、毒性 (toxicity))がそろっている。
CIM	confidence in mechanism	knock out 動物、siRNA、疾患動物モデルでの薬効などによってターゲットの分子メカニズムが実際の治療に結びつく信頼性 (理研 DMP HP より)
COI	conflict of interest	利益相反
DISC	Drug-Discovery Innovation and Screening Consortium	産学協働スクリーニングコンソーシアム 会員企業から提供される化合物ライブラリーを用いて、創薬ブースターで支援しているアカデミア発の創薬シーズ (創薬標的) に対してスクリーニングを行い、会員企業にフィードバックし、実用化の可能性を高める。
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性試験の実施に関する基準
GMP	Good Manufacturing Practice	医薬品の製造管理及び品質管理の基準
PCT 出願		特許協力条約 (PCT)に基づく国際出願
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
POC	Proof of Concept	有効性の実証
TLO	Technology Licensing Organization	技術移転機関

医薬品開発専門部会 委員名簿

<u>新井 洋由</u>	東京大学大学院 薬学系研究科 教授
<u>荒川 義弘</u>	筑波大学 つくば臨床医学研究開発機構長・医学医療系・教授
◎ <u>井上 純一郎</u>	東京大学 医科学研究所 分子発癌分野 教授
○ <u>今泉 祐治</u>	名古屋市立大学 理事・副学長・教授
<u>太田 茂</u>	広島大学大学院 医歯薬保健学研究院 教授
岡部 隆義	東京大学 創薬機構 特任教授
<u>楠原 洋之</u>	東京大学 大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室 教授
國澤 純	医薬基盤・健康・栄養研究所 ワクチンマテリアルプロジェクト プロジェクトリーダー
<u>後藤 俊男</u>	理化学研究所 創薬・医療技術基盤プログラム プログラムディレクター
酒井 敏行	京都府立医科大学大学院 医学研究科分子標的癌予防医学 教授
<u>佐田 政隆</u>	徳島大学 教授
清木 元治	金沢大学 特任教授
高子 徹	日本医療研究開発機構 創薬支援戦略部 東日本統括部長
<u>永田 恭介</u>	筑波大学 学長
古矢 修一	岡山大学 副理事／中性子医療研究センター 副センター長・特任教授
<u>松原 和夫</u>	京都大学 医学部附属病院薬剤部 教授・薬剤部長

◎部会長、○副部会長
下線：科学委員会（親委員会）からの参加委員
（五十音順）