

Title	がん抗体医薬品21種の創薬に関するオープンイノベーションの一考察
Author(s)	内海, 潤; 服部, 華代; 山口, 太郎
Citation	年次学術大会講演要旨集, 33: 613-616
Issue Date	2018-10-27
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10119/15691">http://hdl.handle.net/10119/15691</a>
Rights	本著作物は研究・イノベーション学会の許可のもとに掲載するものです。This material is posted here with permission of the Japan Society for Research Policy and Innovation Management.
Description	一般講演要旨

## がん抗体医薬品 21 種の創薬に関するオープンイノベーションの一考察

○内海 潤（がん研究会／京都大学）、服部華代、山口太郎（京都大学）

（連絡先：jun.utsumi@jfc.or.jp）

### 1. 背景・目的

現在の我が国の医薬品市場は約 12 兆円（処方薬 11 兆円、一般薬 7 千億円）、貿易収支は約 2 兆円の赤字となっている。医薬品は元来、世界競争の下で研究開発が行われるグローバル製品で、新薬を創製できる国は、米国、日本、スイス、英国、ドイツなど、アカデミアの医療研究水準が高く、製薬企業が存在し、かつ高度な新薬審査ができる規制当局が地域内にあるという国々に限られている。こうした国々では、産学官連携によるオープンイノベーションが効率的にできる素地があると考えられるが、新薬創出力は米国が圧倒的に高く、我が国のオープンイノベーションには、まだまだ改善の余地がある。

本研究は、世界で最も活発な創薬競争が行われている抗がん薬のうち、アカデミアの貢献が大きいと思われる抗体医薬品を対象として、創薬標的発見の研究論文から事業化のための特許出願について、その時期と当事者の関係を分析し、実効性の高いオープンイノベーションの方策を探ることを目的とする。

### 2. 対象・方法

#### 2.1. 調査対象医薬品

我が国で 2016 年 2 月までに薬事承認された 21 種のがん抗体医薬品で（文部科学省事業・化学療法基盤支援活動<sup>1)</sup>に掲載されたがん分子標的薬リストから抽出）、個別品目の詳細情報については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の医療用医薬品検索サイト<sup>2)</sup>から入手した。

#### 2.2. 調査研究方法

(1) 調査分析デザイン：医薬品の研究開発（創薬）は図 1 に示したようなプロセスとなり、特許出願のタイミングが 3 回ほど存在する。このうち、前臨床試験が開始される時点の特許出願は、医薬品成分の物質と用途の適応症を決める最も重要な特許で、基本特許である。その後の特許出願は、製法や製剤、追加効能などの応用特許が主体である。この基本特許の出願時期を境にして、前期は「研究ステージ」、後期は「開発ステージ」にほぼ分けることができることから、研究論文の発表時期と基本特許出願時期の調査から、対象とする個々の医薬品の全研究開発期間を推定できると考えた。

また、分析対象として抗体医薬品を選んだ理由は、低分子化合物の場合の「シード化合物→リード化合物→化合物最適化」というプロセスを経ずに、そのまま医薬品化できる可能性もあるからで、アカデミアが優れた抗体を取得すると、その成果が創薬により直接的に反映される。すなわち、アカデミアの行動を考えると、低分子化合物の創薬よりも情報の精度が高いモダリティと考えたからである。

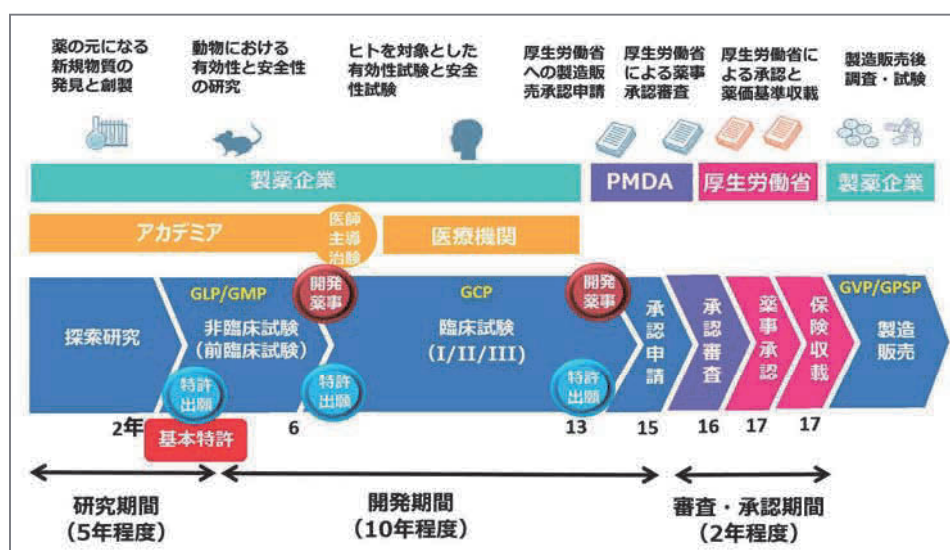


図 1 医薬品の研究開発プロセス

(2) 抗体医薬品の標的分子に係る最初の研究論文：各抗体医薬品について、「標的分子」と「がん」というキーワードで PubMed で文献検索し、論文内容を確認して、世界最初の報告であるかどうかを判定して論文抽出した。それらの論文から、出版年と筆頭著者の所属機関を特定した。

(3) 抗体医薬品の基本特許：抗体医薬品の「標的分子」と「がん」というキーワードで、WIPO-Patentscope から、候補特許群を抽出し、特許書誌事項等を精査して抗体医薬品の基本特許（物質特許）であることを確認した。出願人については、抗体医薬品の事業者との関係も精査し、整合性のあることを確認のうえ特定した。国際特許出願に対する優先出願がある場合には、優先出願の年を特許出願時期と特定した。

(4) 抗体医薬品の薬事承認時期：個別の抗体医薬品のインタビューフォームから世界の第一承認国で初めて承認された年（国際誕生年）を確認し、最初の製造販売承認時期を特定した。

(5) 研究期間と開発期間の設定：創薬は探索研究から始まるが、抗体医薬品の標的分子を発見した年から基本特許の出願時期までの年数を開発ステージに移行する前の「研究期間」と設定した。これは、一般的に製薬企業の基礎研究期間に相当する。また、「開発期間」は基本特許出願してから前臨床試験を開始し、臨床試験（治験）を経て、薬事承認を取得するまでの期間とした。一般的に製薬企業では、基本特許を出願してから速やかに開発ステージに入るので、この時期は文字通り前臨床試験／臨床試験を行う開発期間に相当する。

### 3. 結果

#### 3.1. 標的分子発見者と事業者の関係

21 種のがん抗体医薬品の研究論文と基本特許の取り纏め結果は表 1 に示した。医薬品の創薬標的分子の発見者（探索研究者）の所属機関はすべてアカデミアであり、21 品目中、多い順に INSERM-CNRS（フランス国立保健医学研究機構、7 品目）、NIH-NCI（米国 NIH-国立がん研究所、3 品目）、京都大学（2 品目）、英国 Ludwig がん研究所（2 品目）等であった。一方、開発者（基本特許出願人）は 2 品目を除いてすべて製薬企業であった（例外の 1 品目は、英国 Cambridge 大学の成果をファンディング機関である The Wellcome Foundation が出願人となって特許出願した例で、開発者／事業者はフランス Sanofi 社。他の 1 品目はドイツ Würzburg 大学の病理医である HK Muller-Hermelink 氏らが特許出願人となり、事業者は米国 Amgen 社）。このように、アカデミアの研究者がそのまま開発者となることは、ほぼありえない状況で、開発ステージに入る時点で製薬企業は治療用抗体の基本特許を出願して開発者／事業者になることが一般的であることがわかった。

表 1 がん抗体医薬品 21 種の研究論文と基本特許の関係機関と時期

#	一般名	商品名	標的分子	がん標的論文 発表機関	国	出願人	国	論文 発表	優先 出願	国際 承認	論文 出願 ～	出願 承認 ～	論文 承認 ～	
1	Mogamulizumab	Poteligeo	CCR4	Kinki University	JP	Kyowa Hakko Kogyo	JP	2002	2003	2012	1	9	10	
2	Rituximab	Rituxan	CD20	INSERM-CNRS	FR	International Genetic Engineering; Oncogen	US	1986	1987	1997	1	10	11	
3	Trastuzumab	Herceptin	Her2	NIH-NCI	US	Genentech	US	1987	1988	1998	1	10	11	
4	Alemtuzumab	MabCampath	CD52	University of Cambridge	UK	The Wellcome Foundation	UK	1990	1992	2001	2	9	11	
5	Denosumab	Ranmark	RANKL	University of Melbourne	AU	Abgenix; Amgen	US	1999	2001	2010	2	9	11	
6	Gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg	CD33	St Jude Children's Research Hospital	US	American Cyanamid Company	US	1988	1985	2000	-3	15	12	
7	Nivolumab	Opdivo	PD-1	Kyoto University	JP	Ono Pharmaceutical; Medarex	JP/US	2000	2005	2014	5	9	14	
8	Pembrolizumab	Keytruda	PD-1	Kyoto University	JP	N. V. Organon	NL	2000	2007	2014	7	7	14	
9	Ibritumomab tiuxetan	Zevalin	CD20	INSERM-CNRS	FR	IDEC Pharmaceuticals	US	1986	1992	2002	6	10	16	
10	Ramucirumab	Cyramza	VEGFR2	INSERM-CNRS	FR	ImClone Systems	US	1997	1994	2014	-3	20	17	
11	Tositumomab	Bexxar	CD20	INSERM-CNRS	FR	Coulter Pharmaceutical	US	1986	1993	2003	7	10	17	
12	Bevacizumab	Avastin	VEGF	Harvard Medical School	US	Genentech	US	1985	1992	2004	7	12	19	
13	Ipilimumab	Yervoy	CTLA-4	INSERM-CNRS	FR	Medarex	US	1992	1999	2011	7	12	19	
14	Cetuximab	Erbix	EGFR	Ludwig Cancer Res Inst.	UK	ImClone Systems	US	1984	1995	2004	11	9	20	
15	Panitumumab	Vectibix	EGFR	Ludwig Cancer Res Inst.	UK	Abgenix	US	1984	1997	2006	13	9	22	
16	Ofatumumab	Arzerra	CD20	INSERM-CNRS	FR	Genmab; Medarex	US	1986	2002	2009	16	7	23	
17	Pertuzumab	Perjeta	Her2	NIH-NCI	US	Genentech	US	1987	1999	2012	12	13	25	
18	Trastuzumab emtansine	Kadcyla	Her2	NIH-NCI	US	Genentech	US	1987	1999	2013	12	14	26	
19	Brentuximab vedotin	Adcetris	CD30	Free University of Berlin	DE	Seattle Genetics	US	1985	2000	2011	15	11	26	
20	Obinutuzumab	Gazyva	CD20	INSERM-CNRS	FR	Glycart Biotechnology AG	CH	1986	2003	2013	17	10	27	
21	Blinatumomab	Blinicyto	CD19/CD3	University of Torino	IT	HK Muller-Hermelink et al.	DE	1985	1999	2014	14	15	29	
											平均値	7.1	11.0	18.1
											中央値	7.0	10.0	17.0

### 3.2. がん抗体医薬品の研究と開発の関係

創薬標的分子の発見から、抗体医薬品の開発ステージに入る基本特許出願までにかかっている「研究期間」は、21品目平均で7.1±6.0年（-3~14年。マイナス年は特許出願後に創薬標的分子の論文が発表されているということ）であった。また、基本特許を出願して開発ステージに移行してから薬事承認を取得するまでの「開発期間」は、21品目平均で11.0±3.0年（7~20年）であった。この合計である平均18.1年（10~29年）が、創薬にかかる全研究開発期間ということになる。非常に長期間であり、創薬標的分子発見時に基本特許も出願していたとすると、20年間の特許権存続期間をほぼ研究開発に費やしてしまう計算になる。事業を保護するという特許の本来の意義からも、研究開発期間全体の短縮化を真剣に考えなくてはならないことが示唆される。

### 3.3. 日本の創薬のパフォーマンス

日本オリジンのがん抗体医薬品は、3品目あった。CCR4 抗原を標的とした白血病治療薬の Mogamulizumab（商品名「ポテリジオ」）は、近畿大学から創薬標的分子の報告がなされ、協和発酵キリン社が特許出願して、論文発表からわずか10年という短期間で承認された。この事例は、協和発酵キリン社が高機能抗体の製造技術を有していたために、CCR4 抗原の発見からわずか1年で基本特許が出願されたもので、その後の開発も平均を上回る9年で完了し、極めて短期の研究開発期間となった。

一方、免疫チェックポイントのPD-1 抗原を創薬標的分子とした論文は京都大学から発表され、小野薬品工業社/ブリストルマイヤーズ・スクイブ社の Nivolumab（商品名「ニボルマブ」）と MSD 社の Pembrolizumab（商品名「キイトルーダ」）という革新的ながん免疫療法の抗体医薬品2品目が論文発表から14年という短期間で承認された。

以上の日本オリジンの3品目の抗体医薬品は、「研究期間」も「開発期間」のいずれもが平均よりも短期間で創薬に成功しており、適確な創薬標的の研究結果が迅速に製薬企業に移転され（Mogamulizumab も Nivolumab も産学連携共同研究の形態がとられた）、創薬成功につながったとみることができる。

### 3.4. 全期間の律速となる研究から開発への移行時期

「研究期間」と「開発期間」の関係性をより詳細に調べるために、21品目を研究開発期間順にグラフ化してみると、図2に示したように、「開発期間」はおおむね一定であるが、「研究期間」の長短が、研究開発期間全体の律速となっていることがわかった。すなわち、がん抗体医薬品の全研究開発期間では、「開発期間」よりも「研究期間」の差が大きく、研究から早期に開発に移行できれば、全期間は短縮化され、早期に上市が可能となることが示唆された。

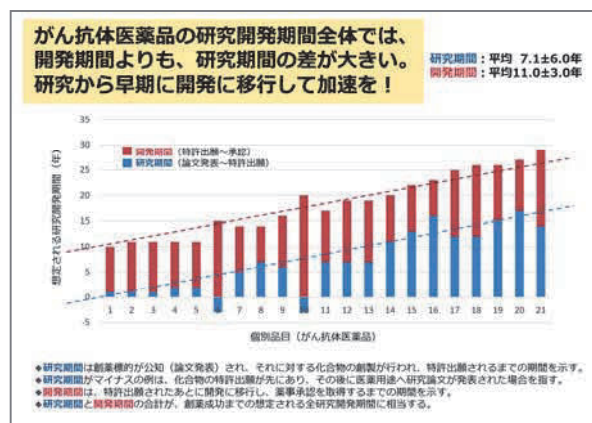


図2 がん抗体医薬品の研究期間と開発期間

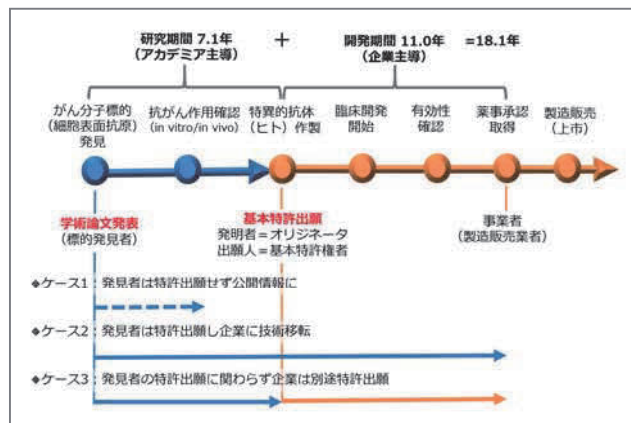


図3 がん抗体医薬品の研究論文と基本特許の関係

## 4. 考察

### 4.1. 大学と企業のアプローチと連携

本研究で判明した、「創薬研究はアカデミア、医薬開発は製薬企業」という構図は、日本医療研究開発機構 (AMED) が実施した大規模品目を対象としたがん治療薬の調査研究でも明らかで、世界の研究開発オリジネーターはアカデミアがほとんどを占め、他方、本格的開発ステージの臨床開発の主体者は

大手製薬企業が占めていた<sup>3)</sup>。すなわち、世界規模でアカデミア研究成果が製薬企業に移転されているということを物語っている。ただし、この移転の際にアカデミアが出願した特許が、いつも企業に移転されているとは限らない。図3に示したように、3つのケースがあると推測される。

著者らの経験では、アカデミアの特許がそのまま企業にライセンスされて製品化に利用される「ケース2」は実際には稀で、研究者が（発明ではなく）発見だからという理由で特許を出願しない「ケース1」やアカデミアの特許が万全ではなく、企業が改めて最適化された抗体で特許出願する「ケース3」はよくあるケースと思われる。

しかしながら、日本オリジンで短期間で創薬に成功した Mogamulizumab や Nivolumab の事例のように、基本特許出願は製薬企業であっても、アカデミアから速やかに研究成果が移転されて共同研究と臨床開発が迅速に実施され、短期間で創薬が成功するという事実は素晴らしいことで、オープンイノベーション創薬のモデルと言えるであろう。

#### 4.2. 新薬創出のベストプラクティスに向けて

表1の結果から、INSERM-CNRS が、がん創薬標的分子を同定する研究に非常に優れたパフォーマンスを示していることがわかった。同研究所はフランス最大の国立医学研究機関で、従来から免疫分野に強く、抗体の抗原を同定する能力が高いと推察される。同様に米国 NIH-NCI や京都大学も従来からがん研究に強いことが知られており、研究能力の高い機関の探索研究成果が創薬に繋がる可能性が高いことが示唆された。さらにこうした研究成果をいち早く開発に繋げていくことの重要性が指摘された。

この重要性を支持する興味深い調査結果がある。日本製薬工業協会のシンクタンクである医薬産業政策研究所の新薬研究開発の生産性と効率性に関する研究で、①研究開発費と承認品目数や上市後7年間の新薬売上は相関しないこと、②特許出願から承認までの期間（12~15年）と上市後7年間の新薬売上は相関しないことが報告されている<sup>4)</sup>。ただし、集計された一部のデータでは、特許出願から承認取得までの期間が短いと売上に有利に働くケースが複数あることが提示されている。これは、特許による事業保護に加えて、新薬をいち早く市場に投入することで先行者利益を得る効果と思われる。

本研究で分析したように、オープンイノベーション創薬では、有望なアカデミア研究成果をいち早く製薬企業へ移転し、速やかに開発に移行できれば、全研究開発期間の短縮に繋がる。また、こうして革新的な新薬を早期に医療現場に提供できれば、製薬企業は十分な特許の存続期間を確保でき、先行者利益を享受できるであろう。製薬企業の本音では、治験まで進んで POC (Proof Of Concept) が取得できたアカデミアシーズを導入したいとの意向もあるが、アカデミアの医師主導治験の結果を待つまでもなく、より積極的にアカデミアシーズの早期評価を進めることも検討してはいかかであろうか。

#### 5. おわりに

本研究では、21種のがん抗体医薬品を対象にして、研究論文と特許出願の情報から、アカデミアと製薬企業の関係性を調べ、効率的なオープンイノベーション創薬のプラクティスを探った。その結果、論文報告から特許出願まで平均7.1年、特許出願から薬事承認まで平均11.0年であり、創薬成功までに平均18.1年の研究開発期間がかかっていた。アカデミアは研究論文、企業は特許出願という役割分担が明白になっていたことから、アカデミアの研究成果を速やかに製薬企業に移転して「研究期間」を短縮し、開発を加速することが創薬成功の確率を高めることにつながることを示唆された。アカデミア研究成果の早期導出については、ここ数年AMED、JST及びDSANJなどが積極的に支援を展開している。それらが日本のオープンイノベーション創薬を一層加速することを期待したい。

#### 参考文献

- 1) 文部科学省新学術領域研究「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」化学療法基盤支援活動：<http://scads.jfcr.or.jp/db/table.html> (2018年9月現在)
- 2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 医療用医薬品情報検索サイト：<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> (2018年9月現在)
- 3) 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 知的財産部平成27年度調査報告「がん領域における調査分析」：<https://www.amed.go.jp/content/000031970.pdf> (2018年9月現在)
- 4) 西角文夫：研究開発の生産性・効率性、医薬産業政策研究所・政策研ニュース No.48 (2016年7月), 7-16.