

Title	抗体医薬品創薬における研究開発型製薬企業のオープンイノベーション
Author(s)	川田, 弥生; 仙石, 慎太郎
Citation	年次学術大会講演要旨集, 34: 95-98
Issue Date	2019-10-26
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/10119/16469
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

1 C 1 1

抗体医薬品創薬における研究開発型製薬企業のオープンイノベーション

川田 弥生（東京工業大学），○仙石 慎太郎（東京工業大学）

1. はじめに

バイオテクノロジーの進展に伴い、創薬技術・治療手段（モダリティ）は長年主流であった低分子化合物から、抗体、ペプチド、核酸、遺伝子治療、細胞治療などに多様化している[1]。研究開発型製薬企業の多くがこれらの新たなモダリティの研究開発に注力する一方、多様化・複雑化する創薬技術の実用化に向けては、製薬企業単独での研究開発は限界があることから、多様な外部組織と連携して創薬を行うオープンイノベーションを加速している[2]。具体的には、製品や開発パイプライン獲得を目的としたM&A、アカデミアと製薬企業の1対1の共同研究契約といった従前の形態のみならず、非競争領域における知識・技術の創出を目的として複数の組織が協働して創薬を進めるモデルなどの多様化が報告されている。各モデルは、連携の目的、情報の開示度、研究開発プロセス上での適応範囲や対象とする課題の複雑性が異なっており、製薬企業は目的や研究段階、連携相手に応じて複数のモデルを採用している。

とりわけ、抗体医薬品の進展が著しい。2017年の世界の医薬品売上高上位20品目をみると、12品目がバイオ医薬品であり、うち抗体医薬品が6品目を占める。Kongらは、過去30年間のモノクローナル抗体医薬品の研究開発における組織間連携について報告しており[3]、年々増加するパイプラインの約4割が製薬企業やバイオテック企業をはじめ複数の組織が関与することが示された。また、原らは日本初の抗体医薬品であるアクテムラの事例研究において、その研究開発プロセスにおいては大学と研究機関・企業との共同研究が重要な役割を果たしたことを報告している[4]。

このように研究開発型製薬企業の多くが独自のモデルを構築して外部組織との連携を推進する一方、実際に新薬創出につながっているか、製薬企業の研究開発生産性の向上に寄与しているかについては、不明瞭な部分も多い。そこで本報告では、抗体医薬品の研究開発を対象として、オープンイノベーションの類型と実態を網羅的に調査・分析し、この結果をもとに研究開発型製薬企業が効果的な新薬創出につなげるための方策を検討した。

2. 方法

本報告では、企業内部と外部の知識や技術等を有機的に結合させて革新的な医薬品を創出することをオープンイノベーションと定義し、新薬創出を目的として行われる相互の知識や技術を介した研究開発に関する外部組織との取引や連携を対象とした。そのため、企業買収などの包括的なM&Aは既に上市されている製品だけでなく研究開発中のパイプラインや技術・知識も取り入れることになるため対象とするが、販売権の獲得のみに関する案件や資金提供のみの案件は除外した。また、本検討では製薬企業による新薬創出に焦点を当て、インバウンド型のオープンイノベーションのみを対象とした。

分析対象は、国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部調査データ（2018年10月6日）に基づき、これまでに日米欧で承認された医薬品72品目のうち最も品目数の多い米国での事例（71品目）とした。各指標及びそのデータソースは下記の通りである：パイプライン情報はEvaluatePharma (Evaluate, 調査期間～2018/3/31)；特許情報はDerwent Innovation (Clarivate Analytics)；臨床試験情報はClinicalTrials.gov (NIH, NLM)；トランザクション情報はStrategic Transactions (Informa)；企業情報はアニュアルレポート、有価証券報告書、企業ホームページを参照した。

各指標の詳細を図1に示した。医薬品の研究開発プロセスのうち、主要なマイルストーンである、臨床試験候補化合物の選出、臨床試験での有効性検証（フェーズIIb以降）、申請・承認は、それぞれ、基本特許、臨床試験情報や承認年を指標として評価した。また、承認までの期間には、技術や開発パイプライン等の獲得を目的としたライセンス契約やM&A、共同研究・共同開発を目的としたアライアンス提携、投資といった研究開発に関連した組織間トランザクションが行われる。これらの指標について、関連する組織や時期を調査し、オープンイノベーションのモデルや組織タイプ別に分析を行った。基本特

許出願時期については、国際特許に対する優先出願がある場合には優先出願年を採用し、出願者（組織）をその新薬の Originator と定義した。組織タイプについて、バイオテック企業と製薬企業は Nasdaq listed company（最終アクセス：2019年7月15日）に登録されている企業の Industry 情報に基づき分類した。

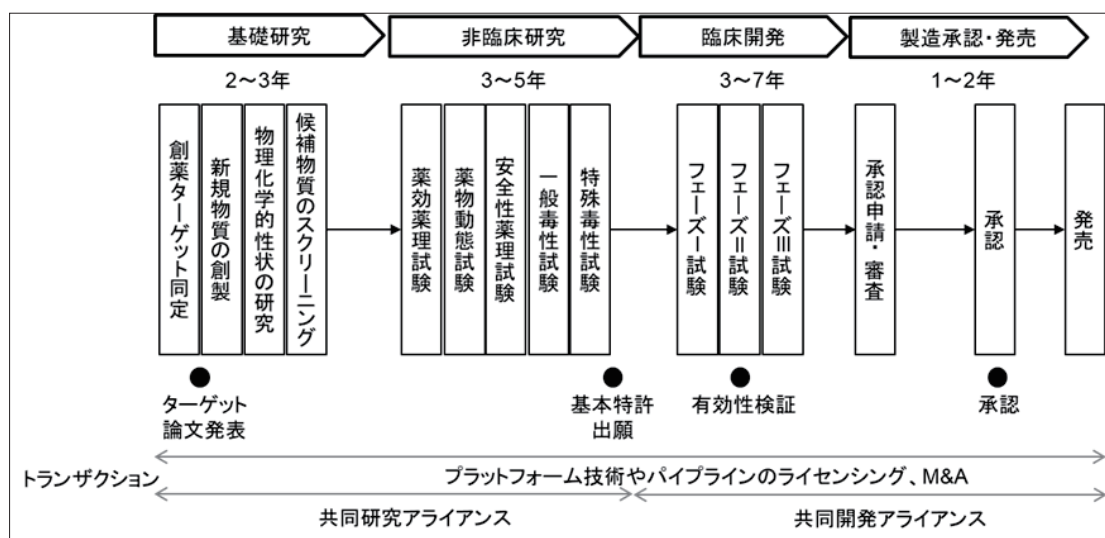


図1 新薬の研究開発プロセスとマイルストーン

出典：[5]より一部改変・作図

3. 結果

オープンイノベーションによる抗体医薬品の創出数が多い研究開発型製薬企業として、F. Hoffmann-La Roche (Roche) 社および Eli Lilly (Lilly) 社を、少ない企業として武田薬品工業 (Takeda) 社を選出し、抗体医薬品研究開発におけるオープンイノベーションが研究開発生産性に及ぼす影響を検討した。研究開発生産性の指標として、開発中のパイプライン（フェーズ I～申請）に占める抗体の割合および自社由来の抗体の割合について分析した。

3.1. 米国で承認された抗体医薬品の事例分析

これまでに米国で承認された抗体医薬品（新規有効成分）71 製品のうち基本特許が特定された 66 製品について、基本特許、臨床での有効性検証試験および承認申請までの研究開発に関するトランザクションを調査し、時期や関連組織について分析した。結果、特許出願から承認まで単独組織で行われた新薬はヒト化抗体 2 品目とヒト抗体 1 品目の計 3 品目のみで、ほとんどが 2 組織以上のオープンイノベーションで創出されていた。イベントタイプ別では、66 品目のうち、共同出願（joint application）は 5 品目のみで、アカデミアとバイオテック企業もしくは製薬企業、バイオテック企業と製薬企業と異なる組織タイプ間によるものであった（図 2a）。一方、それらの抗体を新薬として承認申請したのは、製薬企業単独（single launch）が 7 割を占め、共同で申請（co-launch）している 5 品目も製薬企業が関与していた（図 2b）。トランザクションの種類のうち、研究開発アライアンス、商品化アライアンス、M&A いずれも抗体技術のタイプに関わらずバイオテック企業と製薬企業との組織間連携が大半を占めていた（図 2c）。中でも製薬企業によるバイオテック企業の M&A が多く、マウス・キメラ抗体では特許出願以降に M&A が行われ、製薬企業によって臨床開発・上市される傾向が見られたのに対し、ヒト化・ヒト抗体においては特に特許出願前に M&A が行われ製薬企業が研究から関与している傾向にあった。さらに、ヒト抗体になると、バイオテック企業どうしの M&A 件数がバイオテック企業と製薬企業との件数に匹敵していた。またヒト化抗体・ヒト抗体では、製薬企業における M&A だけでなく、研究開発アライアンスにより新薬創出につなげるケースや 20 年以上前にバイオテック企業の M&A を行った製薬企業によって自社由来の新薬が創出されたケースが増える傾向が見られた。

3.2. オープンイノベーションの研究開発生産性に及ぼす影響

3.1 において、新薬承認申請数上位の大手製薬企業 Roche 社および Lilly 社は、新薬の多くが外部組織、特にバイオテック企業との M&A や研究開発アライアンスによって創出していた（承認医薬品はそ

れぞれ 14、6 品目)。一方、Takeda 社は先の 2 社と同様に積極的にオープンイノベーションを行うも新薬承認は 1 品目にとどまっていた。これら 3 社の現在臨床試験段階にある開発パイプラインをみると、抗体医薬品が占める割合はそれぞれ 33%、22%、10%であった (図 3a)。その抗体医薬品の由来をみると、Roche 社および Lilly 社においては約 80%が自社由来 (Organic) であり、特にフェーズ I における自社由来の割合が高かった (図 3b)。一方、Takeda 社は、パイプラインのうち抗体医薬品が占める割合は低く、ほとんどが M&A やアライアンスによるもので自社由来は Phase I 段階にある 1 品目のみであった (図 3b)。

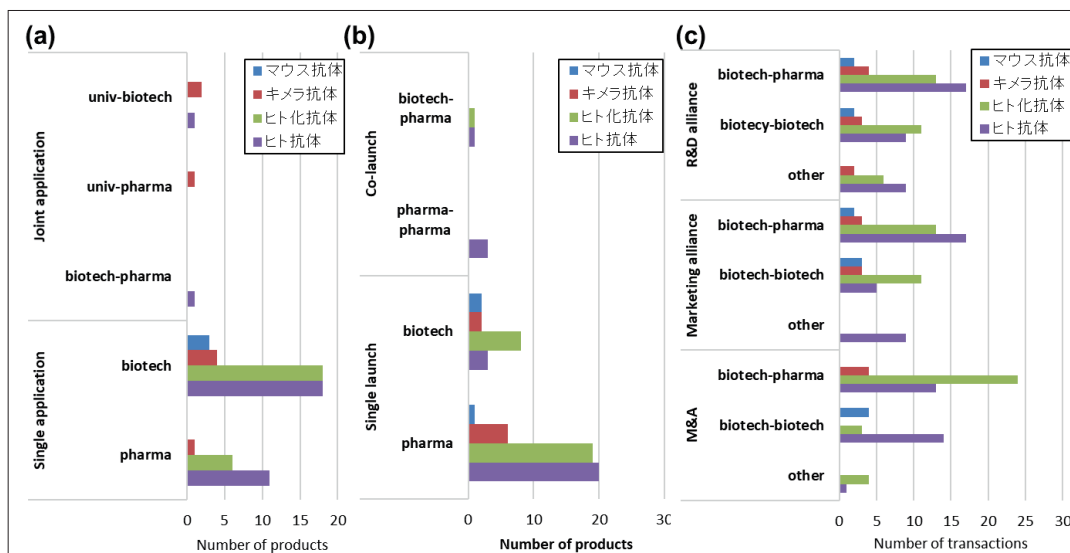


図 2 抗体医薬品研究開発におけるイベントタイプ別組織間連携

(a) 特許出願、(b) 新薬承認申請、(c) 研究開発トランザクション
other: biotech-pharma および biotech-biotech 以外の組織間連携

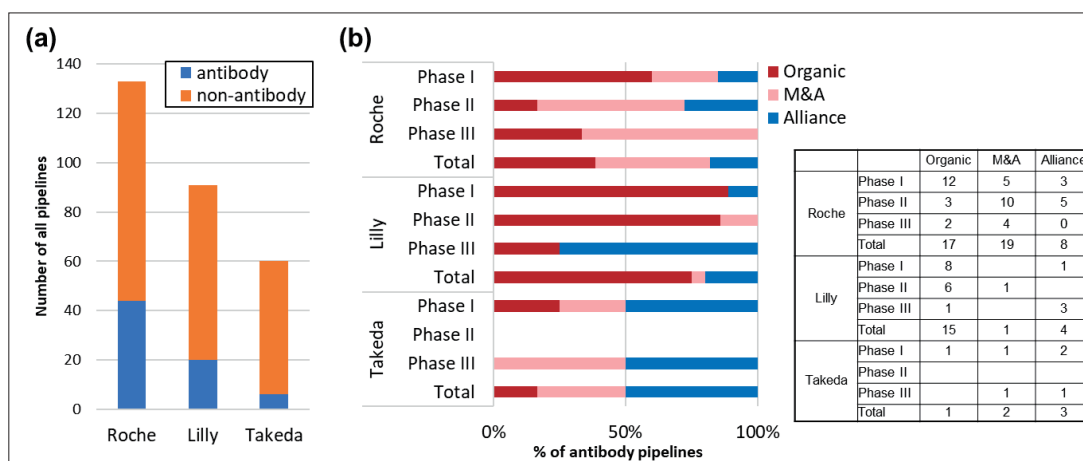


図 3 Roche 社、Lilly 社、Takeda 社の臨床開発パイプライン

(a) 総パイプラインにおける抗体医薬の割合、(b) 各臨床試験フェーズにおける抗体医薬パイプラインの由来

4. 考察

これまでに米国で承認されている抗体医薬品の多くが複数の組織間連携により創出されており、研究開発型製薬企業が採用する連携のモデルは技術の進化とともに以下のように段階的に変化していることが示唆された。

(1) 研究開発初期

抗体技術の不確実性やリスクが大きい段階では、製薬企業は自社内で研究開発を行いつつも、高い技術やパイプラインを有するバイオテック企業の M&A や技術・パイプライン獲得目的のライセンス

契約によって新薬創出に取り組む。

(2) 研究開発中期

新薬創出の経験から蓄積された知識・技術をもとに、持続的な新薬創出を達成するために、抗体関連の創薬ターゲットやプラットフォーム技術について共同研究開発目的のアライアンスを行う。自社の抗体医薬品の研究開発力も向上し、自社由来の新薬も創出されはじめる。

(3) 研究開発発展期

抗体医薬品の知識・技術だけでなく、組織間連携による新薬創出の経験から得られた外部の知識・技術の管理能力を活用し、複数組織と基礎研究段階からオープンイノベーションを行い、新薬創出を目指す。

研究開発型製薬企業の Roche 社、Lilly 社、Takeda 社の 3 社いずれもこの 3 段階を経ており、いずれも初期段階において、高い抗体技術を有するバイオテック企業としてそれぞれ Genentech 社、ImClone 社および Millennium 社を M&A により獲得し、以降も積極的に共同研究開発を行っていた。しかしながら、現在の研究開発生産性は異なっており、先の 2 社は持続的な新薬創出のみならず自社由来の抗体医薬品の創出も増えているのに対して Takeda 社の抗体医薬品の生産性は低かった。効果的なオープンイノベーションを行い、自社の研究開発力を向上して持続的な新薬創出につなげるには、モデルの構築だけでなくオープンイノベーションによる知識・技術の組織への蓄積とその経験を通じた学習を促進するようなメカニズムが重要ではないかと考えられる。

本報告の制限として、公開情報に基づく調査と分析であり、各組織の研究開発戦略など公開されない情報も多く、収集データや調査範囲は限定的である。また、特に基礎研究段階ではアカデミアの貢献が多にあるといえるが[6]、今回、創薬ターゲットの探索研究段階のマイルストーンである論文発表や公開情報を網羅できておらず、オープンイノベーションにおけるアカデミアの寄与を評価しきれていない。さらに、オープンイノベーションの効果を評価する指標としてパイプラインを用いたが、オープンイノベーションは医薬品や技術そのものの創出に限らず、研究者どうしの交流を通じた知識・スキルの向上や将来のネットワーク構築、人材育成も目的としている[2]。後者を評価するための指標と組み合わせて、オープンイノベーションの包括的な評価を行うことで、組織の特性に応じたモデルの構築と効果的な運用につなげることができるといえる。

5. まとめ

米国で承認された医薬品 66 品目の多くが、バイオテック企業で創出され、大手製薬企業との M&A により承認申請・販売にいたっており、技術の進歩に伴って M&A だけでなく研究開発アライアンスによる連携が増加している傾向が見られた。さらなる検討を要するが、本検討により抗体医薬品の新薬創出におけるオープンイノベーションの貢献を確認したとともに、製薬企業が効果的なオープンイノベーションを行う上での研究開発戦略や組織マネジメントに示唆を与えうると考えられる。

参考文献

- [1] 鍵井英之. 新モダリティの開発動向の調査～核酸医薬、遺伝子治療、細胞治療を中心に～. 政策研ニユース. 2018;55:45-52.
- [2] Wang L, Plump A, Ringel M. Racing to define pharmaceutical R&D external innovation models. Drug Discov Today. 2015;20(3):361-70.
- [3] Kong X, Wan JB, Hu H, Su S, Hu Y. Evolving patterns in a collaboration network of global R&D on monoclonal antibodies. MAbs. 2017;9(7):1041-51.
- [4] 原泰史, 大杉義征, 長岡貞男. 革新的な医薬の探索開発過程の事例研究:アクテムラ. 一橋大学イノベーション研究センター ワーキングペーパー JST-N-CASE 01. 2014.
- [5] 日本製薬工業協会. てきすとぶっく製薬産業 2016-2017. 2016.
- [6] Kneller R. The importance of new companies for drug discovery: origins of a decade of new drugs. Nat Rev Drug Discov. 2010;9(11):867-82.