

Title	大学が出願する医薬関連特許の検証
Author(s)	田中, 秀穂
Citation	年次学術大会講演要旨集, 23: 760-763
Issue Date	2008-10-12
Type	Conference Paper
Text version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/10119/7673
Rights	本著作物は研究・技術計画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 Science Policy and Research Management.
Description	一般講演要旨

大学が出願する医薬関連特許の検証

○田中秀穂（芝浦工業大学、京都大学）

■ 緒言

大学が出願する特許は、量から質の時代へと移行している。知的財産本部整備事業、科学技術振興機構などによる大学の特許出願を促進するための補助により、2004年以降、大学は急激に特許出願数を増加させており、2007年度には出願数が10000件に迫っている。その一方で、特許のライセンスによる収入の伸びは緩やかで、特許を自らが実施することがない大学にとっては、ライセンスされない特許の出願関連費用が大きなコストとなっている。大学の特許出願が費用に見合った収入を得られるためには、ライセンス先となる企業のニーズにあった技術内容の特許を出願すること、企業がその技術を実施する上で十分な排他権を確保できる内容が記載された特許であること、が必要である。

大学が出願している特許の排他力については、医薬品関連特許を大学からの出願特許と企業からの出願特許を比較することにより検証した研究により、大学が出願する特許の排他力は企業の特許に比較して弱いことが示されているⁱ。医薬品の物質特許は、医薬関連特許の中で特に排他力が強いが、この研究によれば、全体の出願数に対する物質特許の比率は、大学が23%に対し、企業は34%であった。一方、大学は公知の物質の用途を請求するいわゆる用途特許の比率が50%あるのに対し、企業の用途特許は24%であった。また、医薬品の物質特許では、請求する化合物についてできるだけ実施例を示すことが広い請求範囲を獲得するために重要であり、排他性の確保につながるが、大学と企業の合成化合物の物質特許で化合物の合成実施例数を比較したところ、企業特許の平均は248.8化合物であったのに対し、大学特許は11.1化合物であり、両者には20倍以上の開きが認められた。このように、大学が出願している医薬関連特許は、企業が出願している特許に比して排他性が弱く、企業にとってはライセンスを受けるだけの価値を見出しにくい可能性がしめされた。

医薬品はその由来により、合成化合物、天然物由来化合物に分けることができる。大学と企業で比較すると、大学では合成化合物の特許が23%に対し天然物由来化合物の特許が50%を占め、一方企業では合成化合物の特許が59%を占め天然物由来化合物の特許は19%であった。本発表は、この合成化合物と天然物化合物に関する特許の企業と大学の差に注目して、大学が出願する特許の企業ニーズとの合致度を検証し、大学の知的財産戦略への示唆を得ることを目的とする。

■ 医薬品の研究開発

医薬品産業のうち新薬の開発、製造、販売をビジネスモデルとする企業は、莫大な研究開発費の投資を行う一方で、市場ニーズと合致した大型製品は単品で数千億円以上の売り上げを達成する、いわゆるハイリスク、ハイリターンを特徴としたビジネスを行っている。研究開発費は近年、増加の一途を辿り、業界トップ企業は一社で年間7000億円もの研究開発費を拠出している。米国研究製薬工業協会加盟企業の新薬研究開発に対する2007年の投資額は約445億ドルとなっているⁱⁱ。この巨額の投資を回収し利益を得るためには、特許による保護で独占販売期間を十分に確保することが必須であるが、一度特許期間が満了すればすぐに同一成分を有するジェネリック医薬品が上市され市場が侵食され、十分な利益をもたらすことができなくなる。すなわち新薬企業においては、特許期間を有効に活用するための開発スピードの上昇と、絶え間ない新薬の上市をもたらすための開発品パイプラインの充実を図ることが生死を決することとなる。しかしながら近年の投資の拡大に対し、新薬の上市数には変化がなく、研究開発投資効率は大幅に下落している^{iiiiv}。研究開発効率の改善のために、High-Throughput Screening、Combinatorial ChemistryやComputer Assisted Drug Designなどの創薬新技術の導入、臨床試験データ解析へのITの導入などを図る一方、疾患分野の絞り込みや効率の低い技術の取捨選択も行われてい

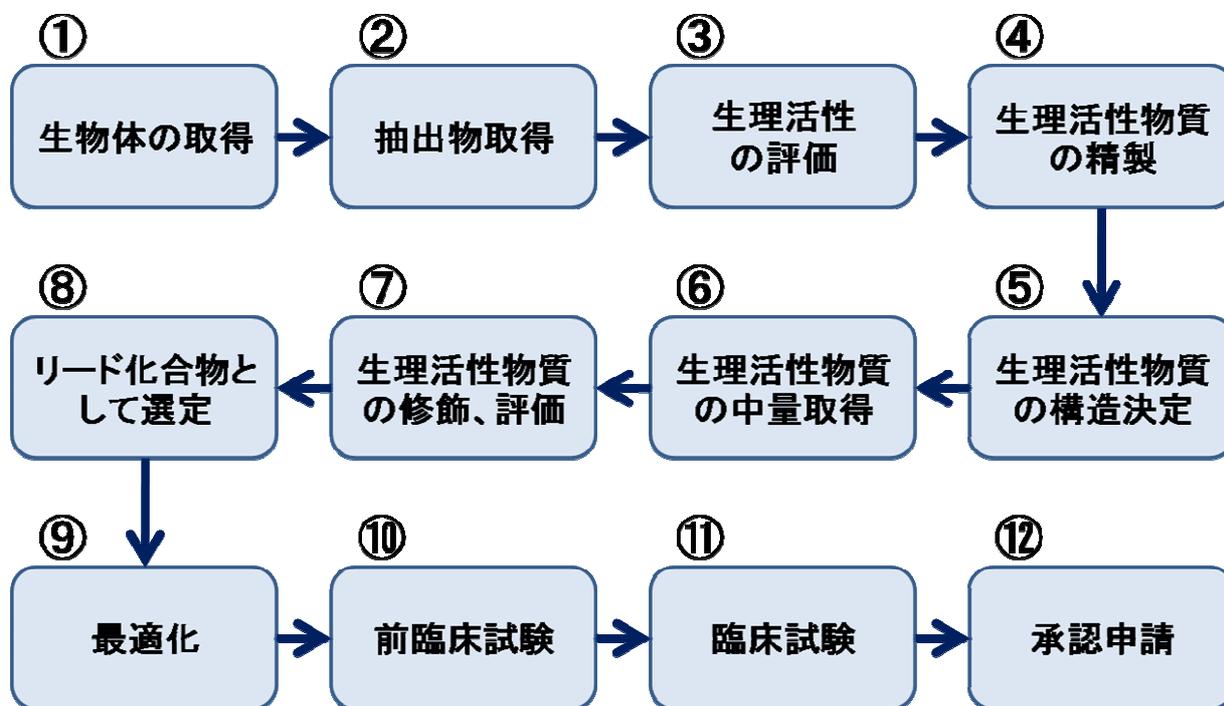
る。

新薬の研究開発は、目標とする疾患治療プロファイルを定めた後、まず疾患治療に有効な標的分子の探索（ターゲットディスカバリー）を行い、次にその標的に作用する医薬品を創出するドラッグディスカバリー研究が行われる。ドラッグディスカバリー研究においてはまず、最終的に医薬品となる物質のプロトタイプとなるリード化合物の獲得が行われる。リード化合物は、既知医薬品や開発品化合物である場合、High-Throughput Screening により得られる化合物の場合、天然物に由来する場合などがある。近年、開発段階へあげる化合物の安全性や薬物動態プロファイルの精査が一層求められる中で、リード化合物の厳選も行われ、より質の良い化合物にするためにリード化合物から多くの誘導体が合成されている。そのような中、High-Throughput Screening 由来のリード化合物の比率が高まってきている。

■ 天然物に由来する医薬品の研究開発

新薬の開発において、天然物は重要な研究の源とされ、多くの天然物、または天然物の構造に由来する化合物が医薬品として多数上市されてきた。代表的な物としてまず上げられるのは、HMG-CoA 還元酵素阻害剤でコレステロール低下作用を有する、いわゆるスタチンがある。その中でアトルバスタチンは世界最大の売り上げを誇る医薬品で1兆5000億円近くを売り上げている。これらスタチン類の化合物構造はカビが産生する天然物由来である。また、抗生物質は青カビから発見されたペニシリンに始まり、天然物に由来する物が多く開発されてきた。さらには臓器移植の際などに必須である免疫抑制剤も天然物から見つかった物が多い。この中には日本で見出された免疫抑制剤であるタクロリムスや、現在臨床試験が実施されている期待の新薬FTY-720などが含まれる^v。複数の癌種における生存率の向上に大きな役割を果たしている抗ガン剤であるパクリタキセルも同様に天然物由来である。全体としては、1981年から2006年の25年間に上市された新規構造の医薬品1184品のうち、その構造が天然物自体であるものが5%、その構造が天然物に由来するものが23%に達するという報告もある^{vi}。

図1 天然物からの医薬品の創製工程



天然物からの医薬品の創製は、おおよそ図1に示される工程により実行される。まず生理活性物質を含有する生物（微生物、植物、海洋生物など）を取得し、生理活性評価を行えるように抽出物を作製する作業が行われる。この抽出物に医薬品としての効果を示す生理活性があるかどうかを in vitro 試験などで評価し、有望な活性が認められればその活性を担う物質を精製する作業が行われる。この精製過

程、そして構造決定の過程は、質量分析計、核磁気共鳴装置などの先端機器を使用して行われ、天然物化学の深い知識と経験が要求される。決定された構造が新規であれば、その化合物の医薬品のリード化合物としての価値を計るために、スケールをあげた精製が行われて構造活性相関を見るための化学修飾と活性評価が実施される。リード化合物としてのプロファイルを満たすことが確認できれば、合成化合物を同様に最適化、前臨床試験、臨床試験を経て医薬品としての開発が進められる。

近年、新薬企業における天然物の医薬品ソースとしての研究は縮小傾向にある^{viiiviii}。1990年代以降、低分子天然物医薬の特許登録数が一定であるのに対し、その間の医薬品企業の研究開発費は3倍に伸びている。その理由としては、High-Throughput Screening の発達により天然物以外のソースからのリード化合物取得が容易で、かつ質の良いものが得られるようになってきたこと、Combinatorial Chemistry の発達により、合成化学者がこの技術での合成展開が可能な構造を好むようになってきたこと、途上国の遺伝資源などに対する権利意識の高まり、などがあげられる。さらには研究開発期間の縮小が求められる中で、比較的探索に時間がかかりやすい天然物研究が主流からはずれることも起きている。

■ 大学の天然物に関する研究と特許出願

上記のように、新薬企業における天然物への取り組みが縮小している中で、大学は多くの天然物関連の特許を出願している。すなわち企業のニーズと合致しない出願が多いと言える。天然物からの新規医薬品を見出すための技術は進歩しており、大学の天然物に対する研究実施は将来、画期的な医薬品の創出に結びつく可能性もあり、天然物の研究は推進されるべきものであろうし、学术论文や学会発表は推奨される。しかし特許出願に関しては、大学は企業のニーズとの合致という視点から出願を行うかどうか、精査することが必要であろう。

また、出願内容についても大学特許には改善すべき点がある。大学が出願する天然物特許は、化合物構造を特定して請求項を構成している場合が少ない。企業が出願する天然物の物質特許のうちの67%で、化合物の構造を特定して請求しているのに対し、大学の特許で化合物を特定しているのは25%に過ぎず、51%の特許は抽出物としてのみ請求している。そのような天然物の抽出物を請求した特許出願の典型的な構成としては下記のようなものがある。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 XXX抽出物を含有することを特徴とする血管内皮細胞損傷抑制物質。

【請求項2】 XXX抽出物の原料がYYY科のZZZである請求項1記載の血管内皮細胞損傷抑制物質。

【請求項3】 XXX抽出物の原料がXXXの石突きである請求項1記載の血管内皮細胞損傷抑制物質。

【請求項4】 XXX抽出物が抽出溶剤として、エタノール、アセトン、ヘキサン、水を用いて調製したものである、請求項1～3記載の血管内皮細胞損傷抑制物質。

【請求項5】 XXX抽出物が抽出溶剤として、pHを酸性またはアルカリ性に調整したエタノールを用いて調製したものである、請求項1～3記載の血管内皮細胞損傷抑制物質。

【請求項6】 ヒト血管内皮細胞のAktリン酸化作用、ミトジェン活性化タンパク質リン酸化作用、内皮細胞遊走化亢進作用を特徴とする請求項1～5に記載の血管内皮細胞損傷抑制物質。

【請求項7】 請求項1～6に記載の内皮細胞損傷抑制物質を有効成分として配合してなる医薬用組成物。

【請求項8】 請求項1～6に記載の内皮細胞損傷抑制物質を有効成分として配合してなる食用組成物。

このような請求項の場合、この抽出物から生理活性物質を精製、構造決定して出願、登録がなされれば、抽出物としての特許が成立していても特定化合物の権利行使には影響を受けないことが想定される。よって企業がライセンスを必要とする特許となりうる可能性は低いと考えられる。大学がこのような抽出物の段階で特許出願を行う理由としては、学会や論文で発表を行うために新規性の喪失を回避するために出願する、図1の④以降の研究を実施する予定がないか図1の④以降の研究を企業と共同研究で行うことを期待して特許出願をおこなっている、などが考えられる。

大学においても企業と同様、④以降の研究が行われるが、構造決定や中量(gオーダー)の化合物取得にはリソースが必要であり、また生理活性物質の修飾や医薬品としての価値の評価には、医薬品企業が保有している技術や知識が必要な場合も多い。またこれらの工程には時間がかかるとともに必ずしも成功確率は高くないため、大学研究者がコンスタントに学術発表を行って成果を見せるために、生理活

性が同定された段階の研究成果を持って発表を行うことはよくあるものと推察される。よって発表により公知となる前に出願を検討することが考えられる。

④以降の工程は上記のようにハードルの高い研究であるため、大学の研究者は企業との共同研究を志向することも多い。また大学の特許出願の主眼はライセンスによる収入の獲得ではなく、企業との共同研究の呼び込みこそが主要な目的であるとする大学も多い。しかしながら、抽出物の生理活性が見出された段階では、企業は論文や学会での学術的発表でも共同研究の検討には十分であり、特許出願が企業の共同研究への誘導に有効であるかどうか検証されてはいない。特許出願が共同研究の誘因となりうるかどうかは重要な研究課題であろう。

本研究で解析した特許出願は、F IにA 6 1 Kを有する特許全てを抽出しており、主な請求範囲が医薬品以外の出願であるものも含まれる。医薬品ではなく食品や飼料としての開発を考える場合には、必ずしも生理活性物質の構造決定まで必要がないと考えられる場合も多いであろう。ただしこの場合には、特定保健用食品としての承認を得て開発するのであれば、抽出物の食品としての用途クレームは有効である可能性があるが、一般食品としての販売に対しては排他権を行使できる可能性は低いと考えられる。よって食品分野においても、抽出物のみを請求した特許の排他性は、物質を特定した特許よりも低いと考えられ、やはり企業ニーズとの合致度は低いことが考えられる。

■ 結語

医薬品関連特許の解析により、大学が出願する特許の内容が企業のニーズと必ずしも合致していない場合があることを示した。他の研究分野、産業分野においても同様な現象があるのかは今後の研究が待たれるが、大学が企業ニーズを十分に把握した上で、特許出願戦略を構築することの重要性は明確である。特許出願をしたのちのマーケティングよりも、出願前の段階で企業ニーズの調査を行い、それを特許戦略に反映させるような取り組みが求められる。

■ 参考文献

- i 田中秀穂、青野友親、研究 技術 計画、in press
- ii 米国研究製薬工業協会 <http://www.phrma-jp.org/index.php>
- iii Ted T. Ashburn and Karl B. Thor (2004), DRUG REPOSITIONING: IDENTIFYING AND DEVELOPING NEW USES FOR EXISTING DRUGS, NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY, VOLUME 3, 673-683
- iv Michael Dickson and Jean Paul Gagnon (2004), KEY FACTORS IN THE RISING COST OF NEW DRUG DISCOVERY AND DEVELOPMENT, NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY, VOLUME 3, 418-429
- v 上田 博嗣(2007)、天然物からの創薬:新しい創薬のタネを求めて、日薬理誌 (Folia Pharmacol. Jpn.) 129, 191~195
- vi David J. Newman and Gordon M. Cragg (2007), Natural Products as Sources of New Drugs over the Last 25 Years, J. Nat. Prod., 70, 461-477
- vii Ian Paterson and Edward A. Anderson (2005), The Renaissance of Natural Products as Drug Candidates, SCIENCE, VOL 310, 451-453
- viii Frank E. Koehn and Guy T. Carter (2005), THE EVOLVING ROLE OF NATURAL PRODUCTS IN DRUG DISCOVERY, NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY, VOLUME 4, 206-220