

## 人を結び、知をつないで、学びと仕事の機会を創出する、サイバー絆研究所

# Institute for Cyber Associates

## シリーズ「薬づくりの新しいR&Dモデルを探る」

## 第1回

## 「(訳本) 薬づくりの未来」の提言と我が国の状況

日 時: 2014年7月22日(火) 13:30-17:00

会 場: 東京大学医科学研究所 1号館講堂(東京都港区白金台)

世話人: 堀内正、多田幸雄、神沼二眞

開催者: キャドゥアライアンス CADU Alliance (サイバー絆研究所)

共催 : CBI 学会、日本オミックス医療学会、日本バイオインフォマティクス学会

参加費: ¥3,000

13:30-13:35 「開催挨拶」 堀内 正 (慶応大学医学部)

13:35-14:15 「「薬づくりの未来」の訳者の視点からの問題提起」

神沼 二眞 (ICA)

14:15-15:00 「医薬品開発への国の関与」

高子 徹 (医薬基盤研究所)

15:20-16:05 「医薬品開発におけるアカデミアの新しい役割」

加藤 益弘 (東京大学 TRI)

16:05-16:50 「討議」

(司会) 多田 幸雄(東京大学創薬オープンイノベーションセンター)

坂田 恒昭(塩野義製薬、大阪大学)

16:50 「閉会の挨拶」

## 開催趣旨:

本年度の連続セミナーの第1回であるこの会では、「薬づくりの真実」(CBI 学会)、「薬づくりの未来」(日経 BP 社)の翻訳に関わったこのセミナーの世話人を代表して神沼が、ヒトゲノム解読計画完了後の欧米の動きと我が国のそれを比較し、彼我の相似と相違について、とくに ICT 活用の視点から問題を提起する。次にゲスト講師より、現在の我が国の新しい動きについて国の研究機関とアカデミアの立場から、それぞれ解説と提言をお願いし、最後に十分な時間をとって論点を掘り下げる。ゲストのお二人の講師は、製薬会社で活躍された豊富なご経験を有する専門家であり、現在我が国の創薬イノベーション推進の重要な役割を担っている方々であるので、単にお話を聞くだけでなく、討論していただくための十分な時間を確保している。このシリーズの最初の重要な会合なので、ぜひご参加を検討されたい。

	日時	テーマ	世話人
第1回	7月22日 (火)	訳本「薬づくりの未来」の提言と我が国の状況	堀内正、多田幸雄 神沼二眞
第2回	8月29日(金)	新発想のオープンコラボレーション	坂田恒昭、堀内正
第3回	9月4日 (木) 予定	社会に開かれた薬づくり	鈴木蘭美、田中博
第4回	準備中	緊急を要する人材養成	多田幸雄、中井謙太 田中博、神沼二眞

\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*

NPO 法人 サイバー絆研究所 事務局 (Institute for Cyber Associates, ICA)

Homepage: http://join-ica.org/ica/

E-mail : mail@join-ica.org

\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*

## 「「薬づくりの未来」の訳者の視点からの問題提起」 神沼 二眞(サイバー絆研究所(ICA))

この連続セミナーの目標は、(1)世界的プレヤーであるビッグファーマの経営戦略の変化と対策、(2)欧米における国が支援し、コンソシアムが多数つくられている Translational Science と Regulatory Study の動向、(3)日本版 NIH 構想と呼ばれた動きを含む、我が国の公的(独法)研究機関の新事業、(4)日本におけるアカデミアの薬づくりへの関与、(5)社会(生活者 Consumers)が積極的に関与する開かれた薬づくり、(6)ICT 活用のフロンティアと新しい専門家たちのイメージを探ることである。

NIH のような司令塔的研究機関が健康医療サービスを所管する省庁の傘下に存在しないことは、我が国の健康医療行政のアキレス腱である。少なくとも我が国でその必要性が論議されてきたことは進歩だ。しかし現在、欧米がゲノム時代の医療や薬づくりを目標とした Translational/Regulatory 研究へ急突入し、NIH や FDA の強化を超党派で議論している状況を考えると生活者として不安になる。また危機を打破するための新しい R&D モデルにおいて要望されているのは、国のさらなる関与、アカデミアの参画、さらにサービスの受け手 Consumers である生活者(市民、患者、支援組織など)の参加である。その中核をなすのが、さまざまな立場を異にする関係者たち Stakeholdersのつながり Partnerships である。一方、我が国の健康医療では、伝統的にサービスの受け手の参加が控えめである。このことは健康医療の真のイノベーションを阻む要因になっている。

しかし状況を打破する方策がある。そのひとつが、いわゆる退職あるいは準退職世代の中で、健康医療イノベーションに参加する人たちのつながりをつくることである。こうした参加者をProactive Professional Consumers、PPCs と呼ぶ。こうした世代が活躍できるためには、ネットの第2革命の道具である Smartphone, Tablet P。C, Cloud などを銃使いこなせることが必要になる。講演では、そうした大局的な流れと共に、薬づくりと薬の適正使用への計算機利用のフロンティア、新しい専門家のイメージ、新しい Partnerships について、具体的に紹介する。

## 参考文献

- Eric Topol, The Creative Destruction of Medicine, Basic Books, 2012
- F. Collins, Reengineering Translational Science: The Time is Right, ScienceTranslationalMecicine, 3(90), On-line, 6 July, 2011.
- M. Goldman, Reflections on the Innovative Medicines Initiative, Nature Reviews Drug Discovery, 10:321-322, 2011.
- E. A. Zerhouni, Turning the Titanic. Sci. Transl. Med. 6, 221ed2, 2014.
- · M. C. Freire, Partnerships: Beyond the buzzword. Sci. Transl. Med. 6, 242ed15, 2014.
- 21st Century Cures: A Call to Action (White Paper).

ICA Visionary Seminar: 薬づくりの新しいR&Dモデルを探る - 2014 2014年7月22日 第1回:「(訳本)薬づくりの未来」の提言と我が国の状況

「薬づくりの未来」の訳者の視点からの問題提起

神沼二眞(かみぬまつぐちか) kaminuma@join-ica.org サイバー絆研究所

The Institute for Cyber Associates



Drug (company)	For Treatment of:	2012年 FDA承認業
Picato (Leo Pharma)	(premaligant) Actinic keratosis	
Sirturo (Johnson & Johnson)	Multi-drug resistant tuberculosis	
Zioptan (Merck & Co)	Open-angle glaucoma/ocular hypertension	
Stribild (Gilead Sciences)	HIV (a HAART drug combination)	
Aubagio (Santofi)	Multiple sclerosis	
Xeljanz (Pfizer)	Rheumatoid arthritis	
Signifor (Novartis)	Cushing's disease	
Gattex (NPS Pharmaceuticals)	Short bowel syndrome	\$295,000 年間費用
Perjeta (Genentech)	HER-2 positive breast cancer	
Stivaga (Bayer)	Colorectal cancer	
Iclusig (Ariad Pharmaceuticals)	Chronic myeloid leukemia	
Bosulif (Pfizer)	Chronic myelogenous leukemia	
Cometriq (Exelixis)	Medullary thyroid cancer	
Inlyta (Pfizer)	Advanced kidney cancer	

## アベノミックスとこれからの薬づくり

薬づくり、とくに大手製薬企業の行動原理を解説した本

T. Bartfai & G. V. Lees, Drug Discovery: from Bedside to Wall Street, Academic Press/Elsevier, 2006 (神沼二眞ら訳、幸づくりの真実、CBI学会、2008年)  $\rightarrow$  日経BP社に移管。

ピッグファーマは、アルツハイマー疾患など、難しい薬の開発から撤退してしまっている。これからの薬の開発には、もっと国と社会の役割が期待される。

T. Bartfai & G. V. Lees, The Future of Drug Discovery: who decides which diseases totreat, Academic Press/Elsevier, 2013





#### 巨額の罰金を支払った米国の製薬企業トップ10

製薬企業	罰金額\$	対象薬剤例	解決年
グラクソ	30億	Paxil (paroxetine), Wellbutrin (bupriopion);	2012
ファイザー	23億	Geodon (ziprasidone), Bextra (valdecoxib)	2009
ジョンソンジョンソン	15~20億	Risperdal (risperidone), Invega (paliperidone);	Pending
アボット	15億	Depakote (valproic acid)	2012
イライリリー	14億	Zyprexa (olanzapine)	2009
メルク	9.5億	Vioxx (rofecoxib)	2011
アムジェン	7.6億	Aranesp (darbepoetin alfa) , Epogen (epoetin alfa)	Pending
プルデンシャル	6.34億	Oxycontin (time-released oxycodone)	2007
アストラゼネカ	5.2億	Seroquel (quetiapine)	2010
ブリストラルマイヤー	5.15億	Abilify (aripiprazole); Serzone (nefazadone)	2007

指摘された不正事項:適応外使用の宣伝、安全性の説明不十分、不正な処方の誘導、キックバック、・・・

## 薬づくり - 危機の構造

- ・製薬会社にとっての危機
- ・国にとっての危機
- ・社会(患者、生活者)にとっての危機

medicine (http:	Dの譲渡サイト: The wireless futu ://www.youtube.com/watch?v=pT http://join-ica.org/hiipub/project/	TZM9X3JfTk)
主要な疾患	米国の患者象(M:百万人)	検査項目
アルツハイマー	5M	Vital Signs, location, activity, balance
48	23M	RR, FEV1, Air quality, oximetry, pollen
乳がん	3M	Ultrasound self-exam → Web
COPD	10M	RR, FEV1, Air quality, oximetry
うつ病	21M	Med Compliance, Activity, Communication
糖尿病	24M	Glucose
心不全	5M	Cardiac Pressure, weight, BP, fluid status
高血圧	74M	Continuous BP, Med compliance
肥満	80M	Smart scale, Glucose, Calorie in/out, Activity
睡眠障害	40M	Sleep phases, quality, apnea, vital signs

## イノベーションが必要

- ・製薬会社の動き
- ・国の動き→ 傘下の研究所 + 大学
- ・社会(患者、生活者、支援者)の動き

#### ネットの第2革命

- 神沼二眞、第三の開国 インターネットの衝撃、紀 伊国屋書店、1994.
- 第一の革命は、インターネットへの開放
- 第二革命を牽引する技術と環境
  - 大容量通信網:光ファイバーと無線
- スマートフォン、タブレットPC、クラウド
- Mobile/Ubiquitous/Cloud "MUC" 技術
- 第二革命を牽引するのは、若者や若い母親たち
- 情報と知識が一般大衆に開放された!
- ICT も健康医学知識も、Commodity になった!

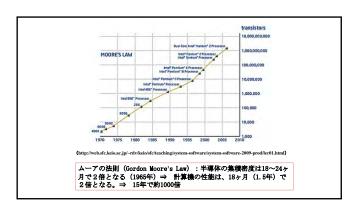
## 現代のイノベーションは GII

Genome x ICT = Innovation

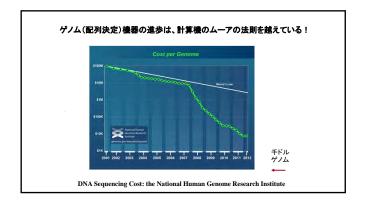
ゲノムの解読: \$1,000 から \$100から \$0 へ!

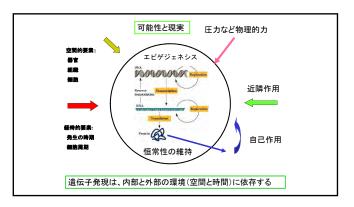
#### ネット第2革命と集団知の時代

- ・ M. Nielsen, Reinventing Discovery, Princeton, Univ. Press, 2012. オープンな科学研究
- ・ A. J. Williams et al, Mobile apps for chemistry in the world of drug discovery, Drug Discovery Today, Vol. 16(21/22), 928-939, 2011. 化学へのインパクト
- E. Schmidt, J. Cohen, The New Digital Age, John Murray, 2013 ネット無料サービスの代償
- Eric Topol, The Creative Destruction of Medicine, Basic Books, 2012 医療イノペーション
- ・ C. Anderson, Makers The New Industrial Revolution, Random House, 2012. 3Dプリンター





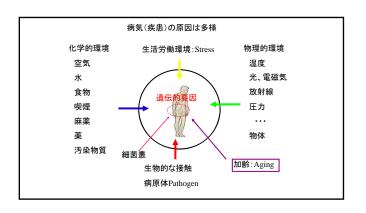


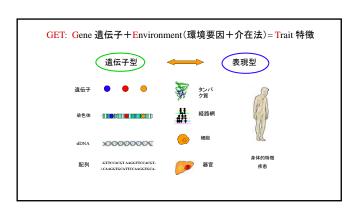


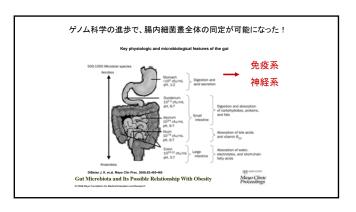
ゲノム(DNAの全塩基配列)は、生物あるいはヒトの設計図ではない!

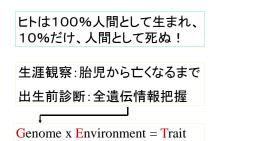
ヒトの特徴 Trait/Phenotype は、遺伝子 だけでは決まらない!

現在の大衆向けDTC遺伝子ビジネスは、 高価な上に、まだ科学根拠が不十分?







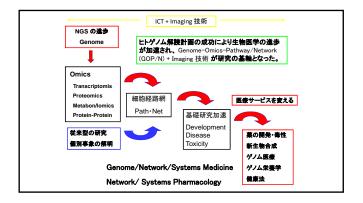


病気や健康状態

↑ 生活様式·介在法

## P4 Medicine: 医学と医療はどう変わるか?

- ・進歩が加速度的になる
- ・大量データの産生、情報計算技法と専門家に依存
- ・ヒト遺伝学が医学の中核知識基盤になる
- ・酵母、線虫、ハエなどのモデル生物を材料とする、 比較(進化)ゲノム学が盛んになる
- ・疾病概念:臓器ごとから遺伝子と経路網を基礎へ
- · · · · · Predictive
- ・個別的な医療が求められる Personalized
- ・予防あるいは予兆的段階での対策  $ext{Preventive}$
- ・生活者(患者、市民)が積極的に参加する Participatory → 情報知識の共有が進む



## 病気の理解と治療法の進歩

- ・画期的な薬への期待
- ・臓器移植 → 臓器再生
- ・細胞あるいは組織移植
- 上記以外の介在法

#### 分子経路網からの病気の理解

- 発生とがん、がんと加齢、カロリー(栄養)摂取と抗加齢、カロリー(栄養)摂取と代謝性疾患、などの関係が遺伝子・タンパク質と経路網との関係から解明されつつある。
- 上記の生命および疾病現象の間には、共通の遺伝子-タンパク質と経路網が見られる。
- 日前か見られる。 これらの生命および疾病現象では、 ・ エネルギー変換を(ミトコンドリアの)酸素に依存している
- 多細胞動物である
   分子や細胞集合の3次元構造に依存した複雑な制御に依存している
- ことが、基盤になっている。
- 生物医学の教科書が書き換えられている
- 医療、予防医学、健康法、食事、サブリメント、運動、関連ビジネス、一般市民の参加、・・・などへの関心が増大し、新しい専門家の育成が必要になってきた。

## イノベーションとはサービスの革新

- 新しい薬
- ・新しい治療法
- ・生活者が利用できる新しいサービス 薬をつくる → 薬を適切に使う

## 日本と欧米のR&D戦略の違い(仮説!)

- ・ 欧米は、国が先導して、仕組みづくり、基盤研究に注力; 例、バイオマーカーの探索や検証
- 日本には、NIHのような司令塔(戦略頭脳)がない
- 日本では、国のTranslational Researchの機関がない (アカデミアの基礎研究のIP保護の動きはある)
- 厚生(労働)省が弱く、文科省、経産省が強い?
- 日本の「アカデミア創薬」は、大学の中にミニ製薬企業を 設置する試み? 規模は大きいが理研も似ている?
- 日本企業のオープンイノベーションは、製薬企業がアイデ アや共同研究を募集するもの?

## 何がイノベーションなのか?

- 科学技術の革新ではなく、社会のサービスの仕 組みを革新する
- ・ 生活者(消費者、市民、サービスの受け 手、・・・)が、積極的に関与する
- 新しい領域、専門集団を組み合わせる
- 進取の気性に富んだ専門家が、サービスの受 け手 Consumers の立場で、行動する
- 退職世代の知識労働者に呼びかける

## "ゲノムの成果"を生かす米国の取り組み

- NIH Roadmanの推進者、E. Zerhouniの辞任(10月)
- バラ撒かれた夢と現実の乖離をどう埋めるのか?
- F. Collins の辞職: 2008年8月1日/Director 就任、翌年9月NIH All-Hands Town Meeting with Dr. Collins
- 生物医学の情報戦略革命
- データ爆発と研究目標とスタイルの変化への対応
- NIHのBIRN と caBIG計画、EUの p-Medicine/計画
- .....
- Biomedical Informatics Research Network (BIRN).
- NCI: "caBIGTM is creating a World Wide Web for cancer research, which is transforming the way we share and spread information."
- B. Obama Advancing Innovative Neurotechnologies innitiative
- 2014年、\$100M(~100億円) Map Neural Connections.

#### 個別医療 Personalized Medicine

- ゲノム(配列)の個人差は、平均で、1000-2000万塩基対
- Incidental Findings: 想定外(研究目的外)の発見にどう対処するか?
- 実際の個人差: ゲノム Genome x 環境 Environment = 特徴 Trait
- ゲノムの違い: SNPs, CNV, ..., Common Diseaseの原因遺伝子? 環境の違い:腸内細菌素のDNA量は、ヒトゲノムの10倍
- 食事や運動、生活様式も環境因子となる
- ・ 個別医療の実践
- がん治療 薬物応答の個人差 PGx (Pharmacogenomics)
- US 2006, Genomics and Personalized Medicine Act (B. Obama)

#### 医療サービスに違いをもたらす Translational Research への体制づくり

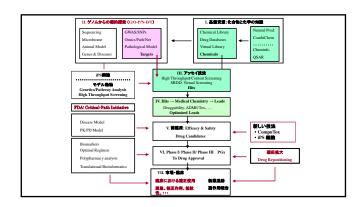
- · NIH Roadmap "from bench to bedside"; E. A. Zerhouni
- NCATS(the National Center for Advancing Translational Sciences): F. Collins
- ・ ECはIMI(the Innovative Medicine Initiative)を設立
- · Public-private partnerships (PPP)
- Pre-competitive Research Collaboration
- Consortia: 大学 Academia, 製薬会社など Industry、 国の研究機関 National Institutes
- Open Innovation

## 参加型医療 Participatory Medicine

- 個人差があれば層別化と類推には限界がある
- 被験者から共同研究者へ:
- 被験者の自覚と教育が必要となる
- とくに遺伝学の基礎知識の教育が問題になる
- ・ "Participatory Research" の概念
- ・ "Participatory Health Care"の概念
- ・ "Patient-Centered Outcome Research"の概念

## 米国の 21st Century Cures 政策

- 米国、議員の超党派的な活動
- NIHの主要疾患の各個撃破研究戦略
- Evidence-based → Mechanism-based
- 疾患横断的な連係
- Equal Partnershipの模索
- FDA/ NIHは国民への健康医療サービスが使命
- 日本版NIHは、医療産業育成が目的?



## 薬づくりへのICTの活用

## 新しいフロンティアを探る

Discovery & Development Delivery Use

#### 主要疾患領域に関する Portal の作成

- ・ 進化(比較ゲノム学)と発生経路網に関する知見の収集
- 発生に関与する経路網 & 長寿の経路網 Kinase & Cancer:キナーゼとがん
- Nuclear Receptor & Metabolic Syndrome: 核内受容体とメタボ
- リック症候群
- Depression & Neurodegenerative Disease:うつ病と神経変性症
- · Immune Disorder: 自然免疫知識の増大への対応
- .....
- ・ 疾患経路網と薬の標的を整理する:情報学の支援が必要

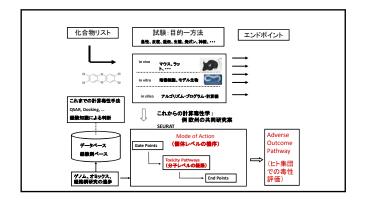
## CADDD"U": Computer-aided Drug Design, Dev 薬候補導出の初期開発から、臨床試験などの後期、上市後の適 正使用、適応拡大などの研究の比重拡大へ! 医薬品開発の流れ:開発に入ってから生き残る率は、200分の1程度 医薬品の開発における 企業―FDA の関係 FDA: "Innovation Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products." (March 2004)より 臨床開発 安全対策情報 「世物製剤承認中請(BLA)、または 新薬販売承認中請(NDA)前相談 臨床試験進行 提出

#### 安全性/毒性: FDAの見直し勧告

- 米国では、分子標的薬を含む最近上市された薬が、安全面から市場から撤退したり、再上市したりという事例が増え、医薬品の安全に関わるFDAの役割を見直すべきだという助言が行われている。
- .......
- 医薬品の安全性に関するFDAの体制の構築に関するInstitute of Medicine (IOM)の助言(報告書)に関する小論文。
  -B. M. Psaty, S. P. Burke, Protecting the Health of the Public Institute of Medicine Recommendations on Drug Safety, New England Journal of Medicine, 355:1753–1755, 2008.
  -G. D. Curfman, S. Morrissey, and J. M. Drazen,Blueprint for a Stronger Food and Drug Administration, Volume 355:1821, 2008.

これは以下のサイトで全文が音声でも聴ける。 (http://content.nejm.org/cgi/content/full/355/17/1753/DC1)

上記のIOMからの報告の要約は以下から入手できる。 (http://www.iom.edu/CMS/3793/26341/37329/37331.aspx)





#### 化学物質の生体防御の細胞機構

Sensor-Transducer-Processor Model

食物、環境汚染物質、薬、酸化ストレスへの対応

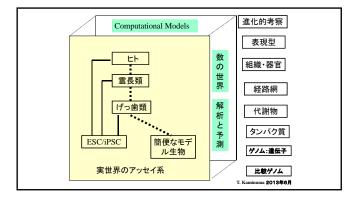
AhR, NRs, Keap1/Nrf2 → DNA → 薬物代謝酵素群

#### 計算毒性学の新次元

- ヒト+実験動物データを十分に活用する
- 生体:ブラックボックス → 経路網 から解析
- Toxicity Pathways, Mode of Action, Adverse Outcome Pathway Model
- ESC/iPSCの活用
- 簡便なモデル生物:基礎生物学の成果活用 - 遺伝学、発生生物学、および進化的な考察
- ・ 共生微生物叢 Microbiome の影響
- バイオインフォマティクスと計算化学の統合
- 例 チャンネル現象(hERG), HLA多型:薬の副作用
- 薬効毒性の統合的解析:

Hormesisの例 ポリアクリルアミドの線虫への影響

T. Kaminuma 2013年6月



#### Regulatory Research: 科学・技術と価値観

・ 真理の探究

• 課題解決

• 自然認識

• 対象の理解

• 知的好奇心

• 正義感、愛、志

• 没価値

• 価値追求

• 基礎的な方法論

. . . . . . . . .

夢がある

人のためになる

• 研究費の獲得

• 研究費が得られやすい

科学技術を有効に活用するための科学と技術の重要さに目覚めていない。

## Big Data の時代 ?

 $Big Data = Genome \times EMR$ 

EMR = Electric Medical Record PHR = Personal Health Record

目標:最適の対策と最小の費用で!

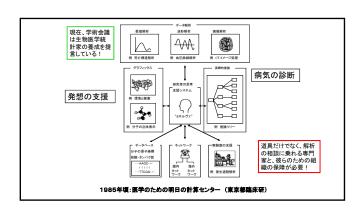
#### 人工知能AI:専門知識Expertによる判断

- 1971年、日立製作所情報システム研究所、神沼ら
- → システム開発研究所
- 心疾患の鑑別診断(三井記念病院 町井潔医師)
- 先天性心疾患+後天性弁膜症 疾患ごとの症例が少なく統計的手法は無理
- 医師の経験知識を論理(規則)として記述する
- 複数の検査結果を組み合わせる
- 米国のArtificial Intelligence in Medici
- ・ E. H. Shortliffe, MYCINE (文光堂から翻訳) • C. A. Kulikowski, Expert System, Glaucoma 緑内障
- AI, Expert System, Knowledge Engineering, 推論マシン、第5世代コンピュータ; Prolog, List,

## All medicine is control theory!

- 1972年 R. Bellmanの来日講演での言葉
- Dynamic Programming 動的計画法の開発者
- Control Theory = 制御工学
  - エンジンの燃焼やロケットの姿勢制御など
- ・薬を最適(効果的かつ経済的)に使う

CancerLinQ 米国臨床がん学会



#### 目標を達成する計画の数学

- N. WienerのCyberneticsの思想 (N. Wiener, Cybernetics or Control and Communication in the Animal and the Machine, MIT Press,1948). 変えられない変数:システムの特性
- 変えられる変数:制御手段、打ち手
- 状況:状態、時間で変わる Operations Research (OR):
- 第2次世界大戦の英米の計量的な作戦技法(T. L. Saaty, Mathematical Methods of Operatio ns Research, McGraw-Hill, 1959) 数理計画法
- 線型計画法 Linear Programming
- 2次計画法 Quadratic Programming
- 動的計画法 Dynamic Programming

## 健康医療需要と対応策:危機と機会

#### 危機

- 高齢者人口増
- 医療費上昇
- 若手研究職の不安定
- 企業縁喪失・独居・孤立
- 健康医療介護体制危機
- 医師職の対応能力限界 • 社会が必要とする薬不足

## 機会

- 良質な知的な労働力
- 予防·予兆·三次予防介在
- 教育による雇用力創出
- 新しい社会的連係づくり
- Genome x ICTの相乗活用
- 専門家の再教育、新連係

## 「医薬品開発への国の関与」

## 高子 徹(独立行政法人 医薬基盤研究所)

日本のアカデミアは優れた基礎研究力を持ちながら、その研究成果が実用化に結びついていない。産学連携が不十分であり、魅力的な創薬シーズの掘り起こしと実用化を目指した知財戦略の確立が急務である。一方、日本の医薬品産業については、2012年の医薬品の輸入超過額は2010年から1兆円を超えているが、売上高上位7社では、各社の総売上高に対する海外比率はほぼ50%となっており、海外で販売されている医薬品の多くが海外で製造されて



いることがうかがえる。医薬品産業は付加価値の高い製品を製造する産業として、納税力の高さと 技術貿易収支で国家財政に寄与しているが、抗体医薬などの高額医薬品の海外依存度が高いだけに、 アカデミアのシーズを実用化に繋げる取り組みが喫緊の課題である。日本ではインキュベーター機 能を担うバイオベンチャーが少ないため、アカデミアのシーズを実用化に結びつけることが難しい。 基礎研究と実用化の間のギャップは死の谷とも呼ばれ、製薬企業でもこれを乗り越えることは難し い。アカデミアが死の谷を乗り越えるためには、資金的なサポートだけでは不十分である。創薬支 援ネットワークは基礎研究から医薬品の実用化までを切れ目なく支援するためのオールジャパンの 創薬支援体制として構築され、その本部機能を担う創薬支援戦略室が昨年5月に設立された。創薬 支援ネットワークはインキュベーター機能を持つ日本初の公的創薬支援組織であり、実用化を目指 した研究戦略、創薬に必要な特殊な技術と設備、リスク回避の能力、応用研究に関わるヒトと組織 をまとめあげる進行管理能力を提供する。理化学研究所、産業技術総合研究所、医薬基盤研究所の 3独立法人を中心に大学とも連携してアカデミアの成果を実用化につなげる。 創薬支援戦略室のコ ーディネーターは創薬シーズの収集と目利き評価、実用化戦略の策定・助言、技術支援プロジェクト の選定などの任に当たり、シーズを発案したアカデミアの先生と一緒にプロジェクトを推進すると ともに、知財戦略策定や企業導出に関わる支援や助言も行う。創薬研究では、研究ステージにおけ る到達目標の設定と時間管理が重要であり、この研究計画・戦略の立案もコーディネーターが支援す る。

創薬支援戦略室では創薬研究への支援の取り組みとして、これまでに「創薬ナビ」と「創薬アーカイブ」の二つの事業を展開してきた。創薬ナビは、国内の大学や公的研究機関等で生み出された優れた研究成果(創薬シーズ)の実用化を後押しするための相談事業であり、創薬研究に取り組むアカデミアの研究者からの様々な相談に応じることでアカデミア発創薬を支援する。また、創薬ナビではPMDAとの連携覚書を締結し、協力して質の高い相談を目指す。さらに、実用化の可能性の高い創薬シーズについては後述の創薬ブースターに展開する。創薬アーカイブは、国内の大学や企業等が保有する様々な創薬支援技術を収集し、創薬シーズの実用化に活用するための技術登録活用事業であり、産学官が保有する創薬技術情報を集約する。集約した創薬技術は、有望な創薬シーズとのマッチングを行い、創薬シーズの実用化支援に活用していく。これら二つの事業に加え、本年5月より新たな創薬総合支援事業として「創薬ブースター」を開始した。創薬ブースターは、研究戦略および知財戦略の策定、プロジェクトマネージメント、技術支援、非臨床試験の実施、知財管理

の実施、成果の実用化に必要な企業導出および医師主導治験への橋渡しに係わる支援など、医薬品としての実用化を総合的に支援する創薬総合支援事業であり、創薬支援ネットワーク構成機関が保有する創薬技術、設備をフル活用し、HTS から非臨床試験、さらには企業導出まで切れ目ない支援を行う。

講演では、創薬支援ネットワークの1年間の活動実績、欧米での実用化の取り組みについても紹介したい。

	略歴
1978年3月	東京大学大学院薬学系研究科修士課程修了
1979年4月	第一製薬(株)入社
1981年5月	国立予防衛生研究所結核部 研究生(1982年10月まで)
1984年11月	薬学博士 (東京大学)
1987年10月	米国 NIH, NIAMS 客員研究員(1989 年 9 月まで)
2004年4月	第一製薬(株)創薬第三研究所長(癌、免疫領域)
2007年4月	第一三共(株)生物医学第四研究所長(癌、感染症領域)
2010年4月	第一三共 RD アソシエ(株)取締役
2011年10月	第一三共 RD ノバーレ(株)取締役
2013年6月-	(独) 医薬基盤研究所創薬支援戦略室 東日本統括部長

## 独立行政法人医薬基盤研究所 National Institute of Biomedical Innovation

## 医薬品開発への国の関与 創薬支援ネットワークによるアカデミア発創薬支援

独立行政法人 医薬基盤研究所 創薬支援戦略室 東日本統括部 高子 徹

「藥づくりの未来」の提言と我が国の状況 2014年 7月22日

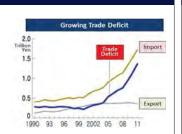
## 本日の内容

- 1. 創薬を取り巻く環境
- 2. 創薬支援ネットワークおよび創薬支援戦略室
- 3. 創薬支援ネットワークの活動状況
- 4. 知財に関して
- 5. 欧米の実用化支援の取り組み

## NIBIO 独立行政法人医薬基盤研究所

## 我が国の健康・医療を取り巻く環境

医療ニーズの急激な変化 新薬開発の国際競争激化 外国製医薬品の輸入超過 海外売上高は50%

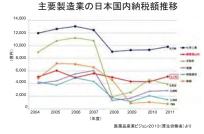


## 医薬品企業上位7社の総売上合計と海外売上高合計(売上げ上位7社)

4	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
総売上額(億円)	50717	52755	54583	56131	56497	56348	57523
海外売上高(億円)	21926	23767	25509	26387	24816	24794	26758
海外売上げ比率(%)	43	45	47	47	44	44	47

# 日本の医薬品関連産業の貢献 医薬品関連産業の技術貿易額 (単位: 億円) | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 100





NIBIO 独立行政法人医薬基盤研究所

## NIBIO 独立行政法人医薬基盤研究所

# アカデミアの研究活動 年次別論文数の順位推移

	論文	1991 ~2001	2009 ~ 2011
	総論文数	4	4
臨床医学系	Top 10%	4	9
	Top 1%	8	14
### / A 7   W	総論文数	2	5
基礎生命科学 系	Top 10%	4	7
NC .	Top 1%	4	7

出典: 科学研究のベンチマーキング2012 (文部科学省 科学技術基盤調査研究室)



## 我が国の健康・医療を取り巻く環境

#### 医薬品産業

- 海外売上高比率はほぼ50%
- 技術貿易では輸出超過(2000億)
- 産業界第2位の納税額
- ⇒ 高い納税力と貿易収支、人材育成で貢献
- ・ バイオ医薬品での乗り遅れ
- 産学連携が不十分
- アカデミア発の薬剤が米国に比べてきわめて少ない

アカデミア発創薬の停滞による"創薬力"の伸び悩み

## 分子標的抗がん剤の場合

> 2000年以降、約40品目が承認されている

- ▶ このうち日本発は4品目
  - Romidepsin: Celgene社 HDAC阻害剤、皮膚T細胞性リンパ腫、2009年11 月FDA承認、吉田博士(理研)アステラス製薬から導出、
  - Crizotinib:ファイザー社ALK阻害剤、非小細胞肺癌(EML4-ALK陽性)、 2012年3月承認、間野博士(東大)
  - Mogamulizumab:協和発酵キリン、ヒト化抗CCR4抗体、トシリズマブに次ぐ 国産抗体医薬第2号、成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)、2012年3月承認、 上田博士(名市大)
  - Trametinib: GSK社 MEK 阻害剤、転移性メラノーマ(BRAF V600遺伝子変 異)、2013年5月FDA承認取得、酒井博士(京都府立医大)/JTとの共同研 究、GSKに進出。

独立行政法人医薬基盤研究所 National Institute

## 米国の創薬パラダイム

大学等の公的研究機関で生み出された基礎研究の成果を新薬創出に繋げる インキュベーター "バイオベンチャー" が良く発達している。

創薬標的 大学

標的⇒NME\* バイオベンチャ-

治験•申請 大手製薬会社

- 死の谷 -

基礎研究

● 新標的

• Etc.

- 新物質
- 新メカニズム
- バイオベンチャーの機能
- 目利き(事業性評価)
- 創薬ビジネスに関する知識と経験
- 創薬研究に必要な設備と技術
- 優れたリスク管理能力(判断力)
- 権利化·知財管理能力

本格的開発

- GMP
- Phase 2b/3

New Molecular Entity

独立行政法人医薬基盤研究所

## 我が国におけるアカデミア創薬の現状

アカデミアで生み出された優れた基礎研究の成果(新標的等)が 革新的医薬品の創出に結びついていない

実用化(インキュペーション)の担い手となって死の谷を渡 りきる "パイオベンチャー" が不在

大学



大手製薬会社

基礎研究

- 大学等コーディネーター
- マッチングイベント
- 企業グラント
- 本格的開発研究

共同研究

独立行政法人医薬基盤研究所 National Institute of Biomedical Innovation

## 「日本再興戦略」 (平成25年6月14日閣議決定)(抜粋)

アクションプラン(2)戦略市場創造プラン

テーマ①国民の「健康寿命」の延伸

○医薬品・医療機器開発、再生医療研究を加速させる規制・制度改革

・大学等の基礎的研究成果を革新的医薬品として実用化に導くため、 医薬基盤研究所に設置した創薬支援戦略室が本部機能を担い、 理化学研究所、産業技術総合研究所等の連携による創業支援 ネットワークを「日本版NIH」の創設に先行して構築し、 新薬創出に向けた研究開発を支援する。

独立行政法人医薬基盤研究所
National Institute of Biomedical Innovation

## 「健康・医療戦略」 (平成25年6月14日申合せ)(抜粋)

1. 新技術の創出(研究開発、実用化)

一日本の官民の力の再編成による目標への挑戦ー

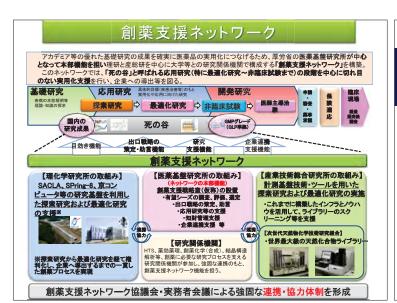
(1)政府部門における研究開発の推進と重点化

4)研究開発の推進体制の整備

② 医薬品・医療機器の開発支援機能の強化

## オールジャパンの医薬品・医療機器開発支援体制の整備

ア 大学・研究機関等における我が国の優れた研究成果を確実に 医薬品の実用化につなげることができるように、基礎研究等から 医薬品の実用化まで切れ目なく支援するためのオール 創薬支援体制として、関係府省の連携を強化し、関係府省・創薬関連 研究機関等による創薬支援ネットワークを「日本版NIH」の創設に 先行して構築する。

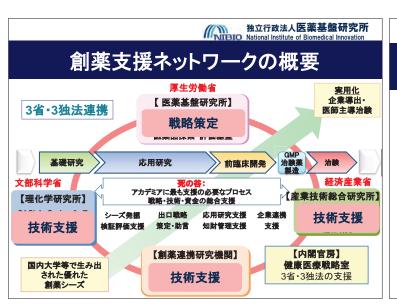




## 創薬支援ネットワーク

## 「死の谷」の克服を目指したインキュベーター機能

- 文科省・経産省・厚労省による健康医療イノベーション推進のための 府省横断的プロジェクト
- 理研・産総研・医薬基盤研・大学等、オールジャパンでネットワーク を構築し、アカデミア発創薬を強力に支援
- 大学等で生み出された優れた研究成果を医薬品としての実用化に繋げる
- 米国におけるバイベンチャーの役割を担う日本初の公的支援組織
- 研究戦略立案機能 + 技術支援実行機能
- 創薬に関わりの深いテーマを研究者と一緒になって支援する仕組み





#### 独立行政法人医薬基盤研究所 National Institute of Biomedical Innovation

## 創薬支援戦略室の特徴

#### 創薬支援ネットワークの本部機能

#### 製薬企業で豊富な研究開発務経験を有する創薬のエキスパートを多数採用

- > 高い専門性(薬理、創薬化学、安全性評価、代謝・薬物動態、パイオロジクス、知財)
- ▶ 創薬シーズ(新標的・新物質)の"目利き"能力、リスク予測管理能力
- > 戦略面での支援に特化 ⇒ 研究費助成の機能は持たない
- > 専門家チームによる創薬支援を初めて実現

#### ミッション

- > 実用化の可能性の高い創薬シーズの発掘
- > 実用化に向けた出口・知財戦略の策定・助言
- ▶ 応用研究支援
  - **√ 研究戦略の策定・助言(最適化、前臨床試験計画など)**
  - ✓ 医薬基盤研、理研、産総研の技術支援リソース活用の調整
  - > 実用化に必要な最適化研究・前臨床試験のためのCRO等委託試験費の負担
- > 目標達成のためのプロジェクト推進
- > 成果の企業導出や医師主導治験への橋渡し

## 独立行政法人医藥基盤研究所 National Institute of Biomedical Innovation

## 創薬支援戦略室の事業



#### 創薬ブースター

医薬基盤研究所、理化学研究所、産業技術総合研究所等の創薬支援ネットワーク構成機関が保有する創薬技術 や設備等を活用し、ヒット・リード化合物の探索、リード化合物の最適化、非臨床試験等を切れ目なく支援する。

#### 創薬シーズ発掘

創塞ナビ

■ 毎日コーディネーターが、様々な情報媒体を通して、我が国の大学や公的研究機関等で生み出された優れた研究 成果に関する情報を収集・分析し、実用化の可能性の高い創薬シーズを発掘する。

PMDAとの連携覚書を締結し、協力して質の高い相談を目指す。実用化の可能性の高い事業については、技術支援等へ展開。

#### 創薬アーカイブ

産学官が保有する創薬技術情報を集約するとともに、アカデミア研究者が必要とする情報を提供する。また、集約した創薬技術は、有望な創薬シーズとのマッチングを行い、創薬シーズの実用化支援に活用する。

## 独立行政法人**医薬基盤研究所**

## 創薬支援ネットワークの支援対象

- 大学等の公的研究機関で創薬研究に取り組む研究者
  - □ 所属機関によってPIとして認められている研究者
- 低分子化合物、天然物、生物製剤(ワクチン、抗体等)
- "New Modality": 核酸、細胞等

First in Class 創薬の支援に注力

- 重点8領域 がん、難病・稀少病、肝炎、感染症、糖尿病、 脳心臓血管系疾患、精神神経疾患、小児疾患等
- 応用研究(標的選択から前臨床試験)を中心に支援

## 創薬支援ネットワークのポイント

探索研究から前臨床評価までの応用研究を総合的に支援するスキーム がこれまで存在しなかった。



#### 創薬支援ネットワーク: 戦略・技術・資金のOne Stop Shop

- 一出口を見据えた研究戦略の策定・助言
- -技術支援(例えばHTSアッセイ系構築およびスクリーニング実施)
- 一試験経費はネットワークが負担
- 一知財管理および企業連携も支援

独立行政法人医薬基盤研究所

## 実用化のための知財戦略

「医療分野の研究開発に関する総合戦略」に対する 製薬協 手代木会長からの提案

第5回健康・医療戦略参与会合資料(2013年12月5日)より

- アカデミアは特許出願を文献投稿と同レベルで考える傾向
- 産業界における特許や文献投稿の持つ意味合いにも共通の理解を
- 産学官連携を担う組織では、一般的に医薬特許の特殊性を理解するのは困難

## 解決策: 創薬支援戦略室が先ず「知財戦略」を立案し、実行する

- グローバルレベルの医薬特許戦略に精通した人材確保・育成
- 知的財産化に対する価値観・意識の共有、そのための啓発
- 戦略的な知的財産の管理/特許維持の資金

## 独立行政法人医薬基盤研究所

## 医薬関連特許の種類

探索研究

新規に発明した化合物自体に与えられる特許

化学物質、蛋白質やその蛋白質の遺伝子配列、抗体など

物質特許を取得すれば、その物質に対するあらゆる用途での使用、 あらゆる製法による製造が保護対象になり、開発した医薬品を独占的に 製造・販売することができる

#### ● 用途特許 非臨床試験

既存医薬品の新しい効果を発見した際に与えられる特許 心臓病薬として開発され、ED治療薬となったバイアグラの例

▶ クレームの例:疾病Y治療用化合物Xなど

用法・用量に特徴のある発明: 下痢型過敏性腸症候群イリボーの例(制吐薬の用量から1/20の5μg/日)

## 臨床試験

- 製剤特許 > 製剤上の工夫に関する特許
  - > 製剤の安定性、有効成分の安全性等に対する工夫
  - 徐放性製剤、口腔内崩壊錠等

## 製法特許

- 化合物の製造方法の特許。
- ▶ 物質が同じでも製造方法が異なっていれば特許の権利は及ばない

独立行政法人医薬基盤研究所 MINITEDIO

## アカデミア発創薬シーズの知財上の問題点

- 他者が保有する関連特許に対する抵触性の評価が脆弱である。
- 論文発表を優先させて出願を行ったために、進歩性の主張や、実施可能 要件(当業者が実施できる程度に詳細な説明)、サポート要件(特許請求 の範囲が明細書によって裏付けられていること)を満たすための十分な実 施例が明細書にはない。
- 出願することが目的化されており、権利化の重要性に対する認識が甘い。
- 医薬の開発は長期にわたるが、それを意識した特許出願戦略がとられて いるとはいえない。
- 国際出願から各国に移行する際の費用が十分確保されていない。
- 期間管理を含む中間処理に対応する人材が不足している。

独立行政法人医薬基盤研究所

## 米国NIHにおける新しい取り組み

NIHでは、医薬品シーズの最適化研究から前臨床試験までの 応用研究への支援を強化。

The National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS)

- ・2011年に設立されたNIHで一番新しい研究所
- ・治療薬、診断薬、デバイスの提供を促進するためTRの革新的技術を開発
- ・TR実施機関への助成、スクリーニングセンターの運営、グラント等
- •2014年度予算総額635億円

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)

- ・神経科学分野に特化したThe NIH Blueprintを推進
- ・スクリーニングを終了し、生物活性に関する強い証拠を持った最適化研究 の基になるリード化合物を複数持った研究者を支援
- 受託研究サービスと医薬開発コンサルタントにより支援
- ・リード開発チームはPIと企業経験のあるコンサルタントが運営
- ・最大10億円の試験研究を支援(合成最適化、剤形開発、薬物動態、安全 性、GMP製造、フェーズI試験など)

#### 独立行政法人医薬基盤研究所 National Institute of Biomedical Innovation ヨーロッパの創薬プラットフォーム European Lead Factory IMI (Innovative Medicines Initiative: 官民コンソーシアム)が200億円を サポート ・ 企業ライブラリーにアクセス可能でスクリーニングセンターを運営 企業 Bayer, AZ, Janssen, UCB, アカデミア サービス提供会社 Merk KGaA, Sanofi etc 多様性に富む 新規化合物の 合成による公的 ライブラリ構築 • ライブラリー 企業化合物提供 公的化合物 (30万cpds) (20万cpds) 構築

- スクリーニングセンター: アカデミアプロジェクトおよび参加企業独自テーマの HTS (48HTS/年)
- 試験デザイン、化合物最適化、企業とのマッチング

## 「医薬品開発におけるアカデミアの新しい役割」

## 加藤 益弘 (東京大学 トランスレーショナル・リサーチ・イニシアティブ)

よく知られているように世界の新薬開発の効率は、研究開発費の投資効果という物差しで図ると長年にわたって低下し続けている。近年その流れが止まり、効率が向上しているという見方もあるが、依然として世界の研究開発型製薬企業にとって継続的に新薬を開発し市場に提供し続けることは容易いタスクではない。むしろ益々困難さを増しているとも言える。これには色々な理由が取りざたされている。たとえば規制当局の要求が厳しくなって



きている事(大規模な安全性確認試験の要求、既存薬に対する明確な改良点の提示、さらには、特に欧州で見られる費用対効果を示すデータの要求等)、あるいはいわゆる Low Hanging Fruit、つまり比較的単純な薬理作用を元に創薬が可能である標的は開発がされ尽くされて、残っているのは困難なターゲットのみであること(尤もこの説に意義を唱える研究者もいる)、さらには、新薬のターゲットがブロックバスターを狙える領域から、スペシャリティードラッグと呼ばれるより高いニーズの部分に移行している事、等が上げられる。さらには、要素還元主義的開発の限界が露呈しているために Proof of Concept が証明されてもそれが必ずしも最終の結果、つまり実臨床の場で効果あるいは安全性が保証できないという創薬の方法論そのものに対する議論も多く見られる。

幸い、日本の創薬能力は世界のトップ3の実力を維持している。しかしこの製薬業界全体の受難は、 当然日本の製薬企業にも当てはまる事である。世界の大手企業と比べて研究開発費が少ない日本企 業が世界の大手と伍して戦うためには、より厳しい戦いを迫られているのかもしれない。

一方、世界の製薬企業はこのような厳しい状況に晒される一方、経営の合理化を押し進め企業の株主に対する責任を果たす義務も有しているため、本来聖域ともいえる研究開発分野にも大きなメスを入れざるを得ない状況になっている。その結果、研究開発分野の絞り込みや off shoring といって多くの部分を外部委託したりする事で人員の削減をおこなう等のダウンサイジングが進められて久しい。

このような背景のため、世界トップの製薬企業とはいえ創薬研究に十分必要な投資やリソースを掛ける事が出来ない。皮肉な事に今創薬で最も求められているのは、如何に我々が直面している創薬研究の限界を打ち破るかという事であるが、最早この問題は製薬企業単独では解決できないところまで来ているように思われる。

このような状況を打破するためにアカデミアは何をすべきか、が本日の私の講演の中心課題である。これもよく知られた事であるが、創薬の元になるアイデアは必ずしも製薬企業オリジンではない。 米国ではむしろ、アカデミアやベンチャー企業発のアイデアや研究から派生した新薬の方が多い。これは米国におけるベンチャー企業の隆盛をみれば首肯できることである。残念ながら日本においては、バイオベンチャーがそのような役割を果せるような状況ではない。ではその穴を埋める役割を果たすのはどのセクターであるべきか。アカデミアは少なくともその重要なセクターであるべきであるのは言を俟たない。

しかし、アカデミアがその役割を十分果たしていないのが現実である。政府が創薬支援ネットワー

クを設立し日本初の医薬品等の開発をサポートしようとしていることが何よりの証拠と言える。アカデミア発のアイデアや研究成果がなぜ上手く医薬品等の成果として実を結ばないのか。それはそこにシステムが無いからである。アカデミアが自らの成果を実用化に結びつけるようなシステムが存在しない。東京大学では、このシステム作りにこの一年間取り組んできた。それを以下に概説する。

東京大学は、平成 19 年度よりトランスレーショナル・リサーチ・イニシアティブ (略して TR 機構)を設立している。TR 機構の守備範囲は、本学における医療関連研究全般に及ぶ。従って、医学系研究科、同附属病院、医科学研究所、同附属病院、理学系研究科、薬学系研究科、工学系研究科、農学生命科学系研究科の各部局、さらに、先端科学技術研究センター、新領域創成科学研究センター、分子細胞生物学研究センターの各研究センターが含まれる。TR 機構はこのように東京大学の研究成果のうち医療に関連するものを対象としている。昨年度、TR 機構推進基金を立ち上げその基金を元に TR 機構専任の特任教授を採用し TR 機構の活性化に取り組んだ。

昨年来 TR 機構で作り上げたシステムの柱は3つある。Single Point of Contact, Research Mapping, Steering & Science Committee (SSC)である。

Single Point of Contact は、東京大学に創薬や医療機器等の研究成果を求めたり、共同研究先を探したりする場合に、学外からのアクセスが容易にかつ、効率的に行われるようにするためのシステムである。得てして東京大学のように大きなアカデミア組織にアプローチする場合多くの窓口や接点があり、それぞれが対応する為に希望する相手先を特定する事が困難であったり必要以上の時間がかかったりする。TR機構はその弊害を無くすと共に本学と外部との関係を把握できる事から、その統合的な管理が可能になる。さらにこのメリットは学外からのアクセスに留まらない。このシステムは学内の研究者同士の連携にも活用できる。

Research Mapping はこの Single Point of Contact 機能をさらに強化するための鍵となる要素である。TR 機構として外部からの様々な要求や内部研究者同士のネットワーク形成の要求にしっかりと応えるためには、学内の TR 関連研究の内容の把握が欠かせない。TR 機構では、最新の IT システムを活用し、学内研究者の研究内容を統括的に整理し様々な要求に応えられるようなシステムの構築を目指している。この情報はパブリックドメインに存在する情報(論文や特許情報等)はもちろん、研究者から直接得られる研究の最新情報や研究者の TR 指向性等も含んだ物となる。これらの情報全てが外部からアクセスが可能にはならないが、TR 機構ではこれらを駆使して学内外からの要求に対して最適解を提供することを目指している。特に学外からの要求内容に応じて、閲覧者をナビゲーションする機能を提供することで利便性と透明性の向上が図れる。

最後に Steering & Science Committee (SSC) について説明する。SSC は学内外の医薬品・医療機器開発の専門家からなるコミッティーである。その専門領域は、医薬品研究、開発、薬事等トランスレーショナル・リサーチに欠かせない領域は当然の事、その他にも知的財産、ビジネス戦略、医療機器開発および薬事等広い範囲をカバーする。SSC の最も重要な役割は、東京大学の研究者がトランスレーショナル・リサーチを実施するにあたり必要とされる研究プログラムを具体的に規定し、様々な角度からそれぞれのプログラムに必要なサポートやアドバイスを提供することである。基礎研究の成果を実用化に結びつけるためには、創薬や医療機器開発に求められる様々な要素を1つひとつ満たしていく必要があるが、これを大学の研究者単独で行うには非常にハードルが高い。TR機

構およびSSCが研究者と共にこれらの問題解決に対して適切なアドバイスや具体的なサポートを提供する事でこれが可能になる。また、TR機構は研究者へのサポートの一環として創薬や医療機器研究開発に共通して必要とされる各種の「研究ツール」を用意し、研究の効率化と均質化、資源の有効活用に資するようにしていく。

以上は、TR機構が今までに作り上げてきた構想である。その多くは現在実装化の最中であるが、大切なのはこのようにアカデミア自らが自己改革を行いその能力を最大限発揮できるようなシステムを作る事にある。これが無い限り広い範囲で行われている様々な研究や創薬、医療機器の新しいシーズを見いだしそれを育てる事は並大抵の努力ではなし得ない物になってしまう。しかし、本学のTR機構とそのシステムも決して完璧ではなく、不足している部分は多々ある。例えば、創薬で言えば研究の質を保証する品質を有する試験物質の提供や、仮説を証明するために必要な様々な検証試験等の実施能力である。このような不足分を補うために、TR機構では世界の様々な研究機関との相補的あるいは互恵的な協力関係を築きつつある。これにより、東京大学全体としてのトランスレーショナル・リサーチの能力が強化され先に述べたアカデミアとしての責務をより積極的に果たす事が可能になると確信している。

----- 略歴 ------

東京大学トランスレーショナル・リサーチ・イニシアティブ特任教授、欧州製薬団体連合会(EFPIA Japan)シニアアドバイザー、駐日英国大使館 貿易・対英投資部ライフサイエンス担当 名誉顧問)

横浜国立大学工学部応用化学科卒。東京工業大学生命化学専攻修士課程修了、群馬大学にて医学博士号取得。住友化学工業株式会社研究所に入社。群馬大学医学部微生物教室に出向後、住友製薬株式会社医薬開発部へ転籍。住友製薬株式会社デュッセルドルフ事務所(ドイツ)勤務。

ゼネカ社国際薬事マネージャー(英国)、ゼネカ株式会社(日本)薬事調査部長、同薬事統括部長、同取締役研究開発副本部長 兼 薬事統括部長。アストラゼネカ株式会社 取締役研究開発本部長 兼 薬事統括部長、同取締役副社長 研究開発本部長、同代表取締役社長、同最高経営責任者、同代表取締役会長 兼 社長 最高経営責任者、同代表取締役会長、同取締役会長を経て現職。Harvard Business School, Advanced Management Program 終了。欧州製薬団体連合会(EFPIA Japan)技術委員会委員長、同副会長、同会長、日本製薬工業協会常任理事を歴任。

## 薬づくりの新しいR&Dモデルを探る 東京大学が革新する アカデミア発医療イノベーションの進め方

東京大学 トランスレーショナル・リサーチ・イニシアティブ (下機構) 特任教授 加藤 益弘 平成26年7月22日

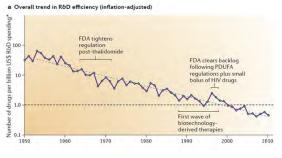
## 本日のアジェンダ

## 1. 創薬においてアカデミアに求められる事

- 2. アカデミア発イノベーションの進め方
  - 1) 東京大学での取り組み:基本的考え方
  - 2) 東京大学TRのWorking Model
  - 3) 今後の課題

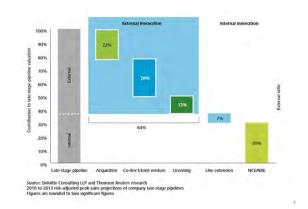
2

## 新薬創出の効率は長年低下し続けてきた 新薬の数は増えず、開発コストはうなぎ登り

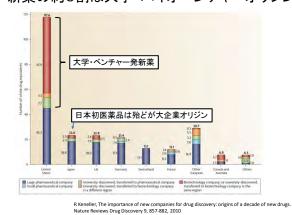


Scannell, J.W., Blanckley, A., Boldon, H. & Warrington, B. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. Nature Rev. Drug Discov. 11, 191-200 (2012)

## もはやパイプラインの半分以上はExternal

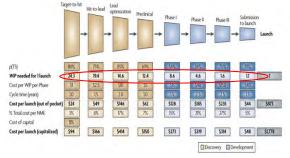


## 新薬の約6割は大学・バイオベンチャーオリジン



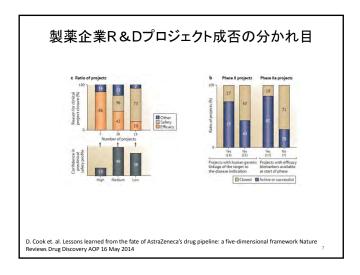
## 医薬品開発の流れと成功確率、コスト

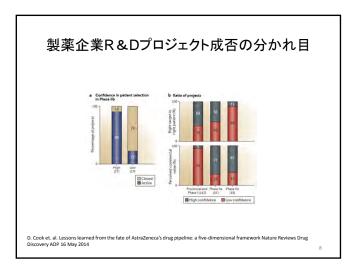
年間一製品を発売するために必要なプロジェクト数(各段階)

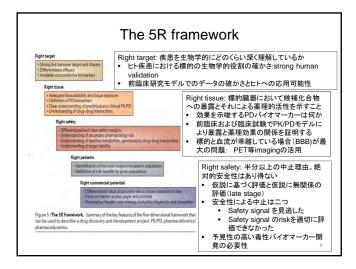


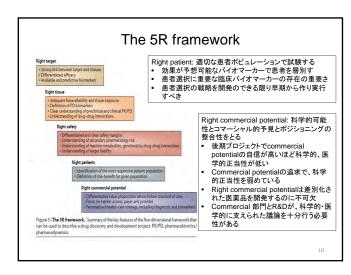
?年間二つの新薬を出し続けるためにはどうしたらよいか?

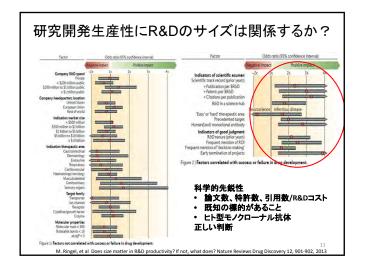
S.M. Paul et. al How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge Nature Review Drug Discovery 9 203-214, 2010











## 本日のアジェンダ

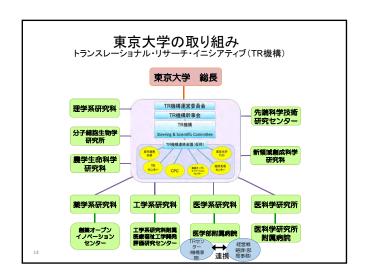
- 1. 創薬においてアカデミアに求められる事
- 2. アカデミア発イノベーションの進め方
  - 1) 東京大学での取り組み:基本的考え方
  - 2) 東京大学TRのWorking Model
  - 3) 今後の課題

12

## 枠組みは出来た、どう実現するか? 東京大学の取り組み

- トランスレーショナル・リサーチ・イニシアティブ (TR機構)を活性化し成果を出す組織へと変革する
  - TR機構は学部横断的組織 (総長総括室)
  - 東京大学のTRを一元的に統括
- 基本方針
  - 1. 大学自らが改革を行い、"死の谷"を埋める
  - 2. 大学の先進的研究にTRに必要な<u>戦略</u>をインプット
  - 3. 大学と企業双方に取ってメリットをもたらす
  - 4. 大学が一体化し、具体的成果をだす

13



## 東大TR機構の特長・価値

大学と企業双方にとってメリットがある仕組み

- 東大全体の研究成果が実用化に結びつく 大学発のダイヤモンドの原石を採掘し磨き上げる 企業にはないアカデミアの発想を活かす
- 企業が大学に求めるものが手に入る Single Point of Contact と包括的研究マッピング フレキシブルで目的を共有する協同研究体制

アカデミアと企業が相補的にかつ一体的に協働する<u>価値創造型産学融</u> <u>合体</u>を形成する

15

TR機構活性化戦略:4本の矢

既存ポートフォリオの把握とその最適化

科学的革新性と戦略的TRの融合

TR機構の自立的運営モデルの構築

TR機構に必要な専門性の確保

## 本日のアジェンダ

- 1. 創薬においてアカデミアに求められる事
- 2. アカデミア発イノベーションの進め方
  - 1) 東京大学での取り組み:基本的考え方
  - 2) 東京大学TRのWorking Model
  - 3) 今後の課題

東京大学TR機構のワーキングモデル

Fusion Research

自的を共有化し
協力体制を強化

企業 A

TRI

Single point of 
企業 A

TRI

Single point of 
でのいた。

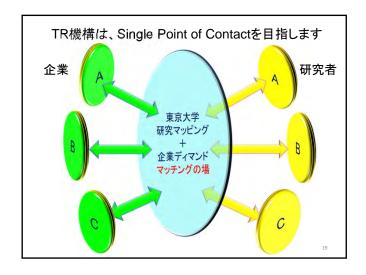
中門家集団(SSC)と共に
個々の研究を
TRIこ道した形に育てる

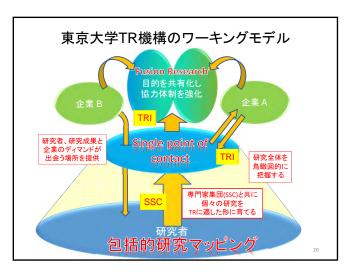
研究者

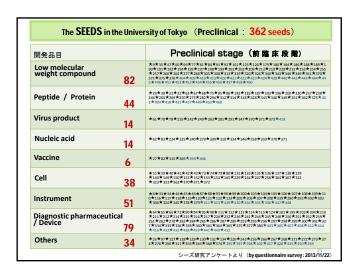
包括的研究マッピング

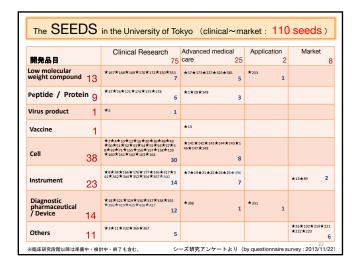
18

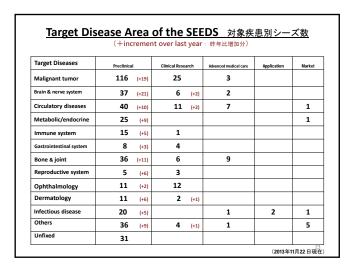
17

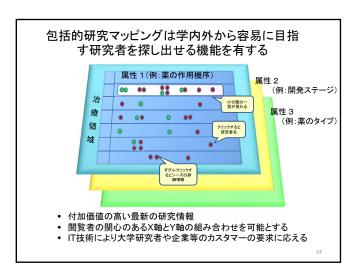


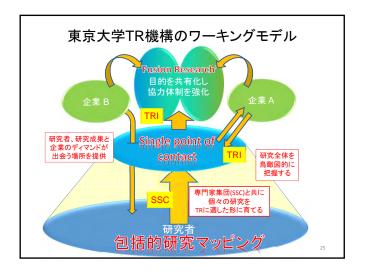


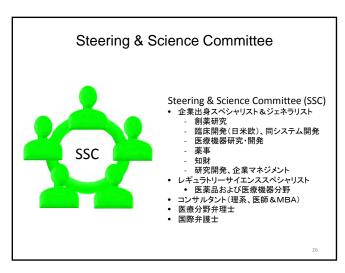


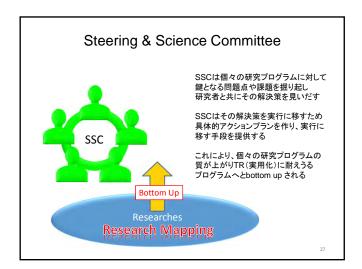


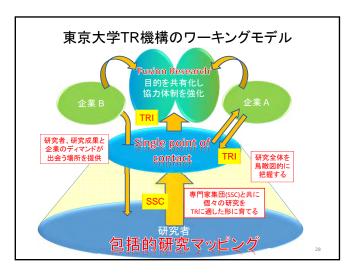












## 本日のアジェンダ

- 1. 創薬においてアカデミアに求められる事
- 2. アカデミア発イノベーションの進め方
  - 1) 東京大学での取り組み:基本的考え方
  - 2) 東京大学TRのWorking Model
  - 3) 今後の課題

TR機構の自立的運営モデルの構築

東京大学
研究科
研究員

VC Funds

VC Funds

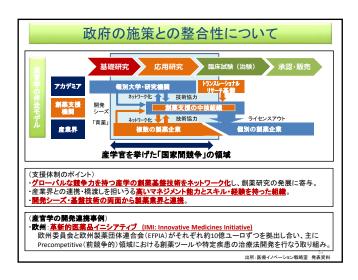
Steering & Science Committee

中核需要

具体的
研究目標の提示

W/WO Gov. funds

S or in kind



## 東大TR機構の特長・価値

大学と企業双方にとってメリットがある仕組み

- 東大全体の研究成果が実用化に結びつく 大学発のダイヤモンドの原石を採掘し磨き上げる 企業にはないアカデミアの発想を活かす
- 企業が大学に求めるものが手に入る Single Point of Contact と包括的研究マッピング フレキシブルで目的を共有する協同研究体制

アカデミアと企業が相補的にかつ一体的に協働する<u>価値創造型産学融</u> <u>合体</u>を形成する

東京大学はTR機構の仕組みおよび運営を通じて、政府の医療イノベーション施策に協力する。

さらに、TR機構のノウハウや仕組みが他学等へ導出され活用されることでイノベーションの推進に貢献することを願っている

## まとめ

- 創薬活動においてアカデミアの役割はより重要になってきている
  - アカデミアは自らを改革し、医療イノベーション推進に積極的に貢献する義務がある
  - 企業はアカデミアとの新たな関係作りと開拓すべきである
- 東京大学は新しいトランスレーショナルリサーチ推進のシステムを構築した
  - 企業とアカデミア(研究者)双方が利益を享受できる
  - 企業とアカデミアとのコラボレーションが効率的にかつ有意義に進められる
  - アカデミア発のアイデアを育成し付加価値を高める
- この新しいモデルを参考にして日本におけるアカデミアと企業のコラボレーションの推進が図れる可能性がある

33

## パネル討論と追記

パネル討論では、二人の司会者から、簡単な自己紹介と趣旨の説明があり、ゲスト講師への質問から始まった。ゲスト講師の発表は、いずれも予稿や予め用意されていたスライドがあったために、大変わかりやすく、質疑も噛み合ったものになっていた。

およその質疑は、話題になっている日本版 NIH 構想が、「日本医療研究開発機構」という新しい組織として発足することになったことを前提として、



- (1) 高子講師の属する医薬基盤研のミッションが、アカデミアなど現に存在する医薬品につながるシーズを発掘して、薬の開発につなげることにあり、そのために理研、産総研の創薬研究グループが支援するという構図と、その進捗状況が理解された。
- (2) また、加藤講師らのミッションが、東大に(1) 存在している医薬品につながるシーズを発掘して、薬の開発につなげることにあり、その開発を担う製薬企業への橋渡しをめざしているが、まだ名乗りを上げてきているのは、外資系の製薬会社だけだという状況も理解された。

その後の議論をまとめると、

- (1) なぜ、国が薬づくりの便宜を図るのか、それは社会が必要とする医薬品の開発を可能にするためなのか、それとも産業振興、つまりはアベノミックスの成長路線のひとつなのか?
- (2) なぜ、東大が薬づくりというような応用事業に取り組むのか、教育という一次的な大学のミッションとどのように折り合うのか、なぜ東大なのか、
- (3) 大学での薬づくり、あるいは薬づくり全体で重要な役を果たす Medicinal Chemists が足りないのではないか、こうした専門家の教育は、どうなっているのか、
- (4) 東大という日本の大学が、なぜ、海外の企業の薬づくりを支援するのか、 などの質問がでた。

#### これに対しては、

- (1) こうした基礎科学の成果を社会に還元するという考えがまだ新しく、伝統的なアカデミアの概念を越えるところがあるが、産学連携を強化しようとしているのは、すでに多くの分野で試みられており、世界的な趨勢であり、欧米に較べると、日本はまだ遅れている、
- (2) 製薬企業について言えばビッグファーマは、ほとんど日本に支社をもっており、日本に税金を納め、雇用にも貢献している、また、米国でも NIH などに投じた基礎あるいは Translational 研究の成果の一部は、海外でも活用され、結局人類の役に立っている、
- (3) ただし、産学連携における根本問題は、産は特許を重視し、学は論文発表を至上とするというように、よって立つ価値観の違いである。
- (4) また、そもそも製薬企業と大学では、文化や気質が違い、とくにガバナンスや時間に関する感覚が違い、場合によっては連係の障害になっている。

などの意見が交わされた。

こうした議論を通じて、医薬基盤研究所の役割や日本医療研究開発機構の役割は、製薬企業と他の国の(独法)研究機関である理研や産総研との連係を図り、後者の研究力を薬づくりに生かして、現状より効率のよい薬づくりの体制をつくることをめざしているという構図が理解できた。また、東大の場合は、東大の幅広く深い基礎研究力を製薬会社の問題解決につなげ製薬産業活性化の一端を担い、そのモデルを他の大学などにも広げていく可能性があることも、うかがえた。



例えば、東大で試みられている、東大の中の潜在力のマップづくりと、課題の応じたその中の専門家とを結びつけるという包括的研究マッピング(システム)の考えは、戦後の東大で教官同士のつながりを基礎にロケット開発プロジェクトを立ち上げた糸川英夫氏らの組織づくりを想起させる(糸川英夫、糸川英夫の創造的組織工学講座、プレジデント社、1993年)。科学技術が複合化してきた時代は、すべての領域で、こうした異なる専門家の結びつきの良し悪しがプロジェクトの成否をわけることになるのであろう。

以上、今回のセミナーでは、薬づくりの危機を乗り越えるための国やアカデミアの役割の一端が論じられた。また最初の神沼の発表では、「薬づくりの未来」で強調されていた新しいプレイヤーとしての「社会」の役割に関係した生活者の関与が論じられた。だが全体としては、論ずべきことがまだ沢山残されていると印象を持たれた参加者も多かったように感じられた。それを一言で言えば、欧米の動きとの違いである。とくに欧米の動きで顕著な、薬づくりの危機を打破するために「国としてTranslational/Regulatory Science を発展させるという動き」や、安全性や副作用の予測のための新しい研究に取り組むとか、大規模な臨床試験やコホート研究に国が関与するとか、Biomarker 探索のコンソシアムの立ち上げなど、「具体的な研究開発と結びついた新しい研究開発のモデル」の話が、今回はあまり提供されなかったことだ。さらに、そうした新しいフロンティアに挑むための新しい専門家や、人材育成のための教育などに関しても議論は、不十分なままだった。

しかし、連続セミナー全体の世話人の立場からすれば、このような問題は、第2回、第3回、第4回 と順を追って取り上げていく予定になっている。ぜひ、次回以後の会合に期待していただきたい。また、 内容についてのご意見や運営上の気がつかれたことがあれば、気軽に世話人や事務局にご連絡いただき たい。

謝辞:ゲスト講師、世話人、さらに会場の手配などにお世話になった世話人のお一人である東大医科研の中井謙太教授と秘書の斉藤ユキ様やICAの事務局スタッフ、広報に協力いただいた学会その他の関係者たちに深く感謝致します。

(文責、神沼二眞、キャドゥアライアンス/サイバー絆研究所)