

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 10 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2012

課題番号：23790560

研究課題名（和文） 医療分野における大学等研究成果の実用化プロセスに関する研究

研究課題名（英文） Study for a dissemination process of university research in medical field

研究代表者

榎田 祥子 (MASUDA SACHIKO)

東京大学・大学院薬学系研究科・特任講師

研究者番号：70508150

研究成果の概要（和文）：医療分野における大学等研究成果を実用化するためには、その技術に関する特許権を確実に取得するとともに、多くの場合、臨床試験によって、ヒトで有効性・安全性等を確認することが必要である。近年、日本の大学における特許権取得、活用のスキルは向上している。また、早期臨床試験の環境も整備されつつあるが、諸外国の例を参考にして、より一層の改善を行う余地はあると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In order to commercialize the universities research results in the medical field, it is important to reliably obtain a patent on the technology and, in many cases, to conduct clinical trials to confirm the efficacy and safety for human. Recently, the skills of patenting and utilization in Japanese universities have been improved. It is also contemplated environment early clinical trials are being developed, but there is room to refer to the example of other countries, thereby further improve.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医療社会学

科研費の分科・細目：医薬・医療産業論

キーワード：医療技術の実用化、トランスレーショナルリサーチ、知的財産法、技術移転

### 1. 研究開始当初の背景

1995年に始まる大学等技術移転促進政策（1995年科学技術基本法、1998年大学等技術移転促進法、1999年産業活力再生特別措置法、2000年産業技術力強化法等）や2004年国立大学法人化により、大学等の技術移転を取り巻く環境が整備され、また、ライフサイエンス研究の重点化が行われた結果、医薬医療分野における大学等特許出願は、他の分野に比して急増し、医薬医療産業全体の5%を占めるに至り、今後、これらを積極的に活用することは医薬医療産業にとって重要な課題である。

一般に、細胞や動物を用いた基礎研究成果を、人体に直接作用する医薬品、医療機器と

して実用化する過程では、安全性を確保しつつヒトでの有効性を確認すること（proof of concept:以下 POC という）が必須である。多くの時間とコストがかかるにもかかわらず、POC 獲得に至るまではその技術の実用可能性は未知のままであり、POC 獲得が、医薬・医療分野の基礎研究の実用化における障壁の一つとなっている。当然、実用化が期待される大学等の研究成果の多くは、POC 獲得よりもはるかに基礎的な内容であるため、その実用化過程においては、大学等の研究成果から POC 獲得までのギャップをいかに埋めていくかが問題となる。また、大学等の研究成果には、製品化候補ではなく POC 獲得のために有用な技術が数多く存在しており、これ

らを広く活用することも重要である。

上記の 2003 年頃から急増している医薬医療分野における大学等特許出願の中には、製品化のための POC 獲得に至る以前の基礎的な研究成果であるものが数多く含まれ、これらの技術を効率よく POC 獲得に導き製品化を実現させる合理的な仕組みについて検討することは喫緊の課題である。現状、POC 獲得までのスキームについては、実務上、手探りの状態が続いている。最近では、新たな仕組みとして、大学（病院）内でのトランスレーショナルリサーチを推進し、大学サイドで基礎研究成果から POC 獲得への道筋をつけることが解決策として掲げられ、一部効果があがりはじめているものもある。しかし、上記大学等特許出願に記載された技術全てについて解決策を与えるものではなく、今後は、大学技術移転に関する新たな合理的な仕組みについて、医薬・医療分野の特性を踏まえて医薬・医療産業全体の課題として、多角的に検討していく必要がある。

## 2. 研究の目的

本研究は、医薬・医療分野において、大学等の研究成果の積極的な活用が求められていることを考慮し、今後の大学等技術移転に関する合理的な仕組みについて、医薬・医療分野の特性を踏まえて多面的に検討することを目的とする。特に、基礎研究成果から Proof of Concept(POC)獲得にいたるまでの実用化プロセスにおける現状と課題を検討することで、近年、その重要性が議論されるようになってきているトランスレーショナルリサーチのあるべき姿を考察する。

## 3. 研究の方法

医療分野における大学等研究成果の実用化プロセスの現状と課題を多面的に分析するため、大学技術移転、TR に関して、(1)特許関連 (2) 実用化プロセスについて、以下の 4 つの調査・研究を行った。なお、(2)については、①シンガポール訪問調査結果により、臨床試験実施機関の形態が、その国での TR（基礎研究成果が出た場所で POC を取るまでの実用化プロセスを行うこと）の進め方に大きな影響を及ぼしているとの知見を得たため、②として、日本における臨床試験実施機関（特に First in Human を行うことを想定して第 1 相試験実施機関）に関する実態調査を行うこととした。

### (1) 特許制度に関する現状分析

#### ① 大学技術移転機関の現状分析（アンケート調査に基づく分析およびヒアリング）

前年度(2010 年度)に行ったアンケート調査を踏まえて、追加情報収集のためのヒアリング調査および追加解析を行い、大学発新規

医薬品関連発明に基づく特許出願、およびそのライセンス活動実態について、現状分析および課題の検討を行った。なお、分析対象機関は、アンケート記入回答が得られた 25 機関（大学知財本部 16 機関、TLO9 機関）であった。

#### ② DDS 製剤に関する特許保護の制度的課題の検討（判例分析）

平成 23 年（2011 年）4 月 28 日に示された最高裁判決（平成 21 年（行ヒ）第 324～326 号）を受けて、過去の関連判例の分析および大学等における実用化研究の現状から、DDS 製剤技術に特徴のある医薬品に対する特許保護に与える影響を検討した。

### (2) 実用化プロセスに関する現状分析

#### ① 海外調査（シンガポール訪問調査）

平成 23 年（2011 年）7 月にシンガポールで現地調査を行い、大学・研究機関 4 か所、臨床試験実施機関 2 か所、政府機関 1 か所、CR01 か所を訪問し、シンガポールのトランスレーショナルリサーチ政策についてヒアリング調査を行った。

#### ② 日本の早期臨床試験実施に関する現状分析（臨床試験実施機関に対するアンケート調査）

平成 24 年（2012 年）7 月～8 月に、東京、大阪、博多の臨床試験実施機関 3 機関において実施した第 I 相試験に参加した健康成人被験者（約 500 名）に対し、自記式無記名アンケート調査を行い、日本の第 I 相試験被験者の特徴およびその特性が第 I 相試験実施に与える影響を検討し、日本における早期臨床試験の現状と課題について被験者の特性から考察した。

## 4. 研究成果

### (1) 特許制度に関する現状分析

#### ① 大学技術移転機関の現状分析

創薬初期の医薬関連出願特許について、経験値の高い大学知財本部において独占ライセンスを指向していることが明らかになった（結果 1）。また、ライセンスに際しては、経験値にかかわらず共同研究を想定していることが明らかになった（結果 3）。大学知財本部と TLO との間には、大学等が特許を出願する際のプロセスについて、企業から見た課題、問題についての認識に差があることが示唆された。創薬初期の大学等発の特許出願を用いた技術移転を企業との間で促進していくためには、大学知財本部と TLO との一層の連携が期待される。今後、大学知財本部と TLO の組織インセンティブの影響、また、技術移転における医薬関連発明特許出願とそれ以外の発明特許出願との特徴による影響相違

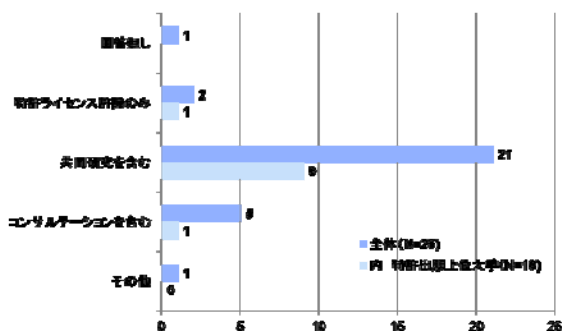
などを調査研究し、大学知財本部と TL0 の連携促進のための課題、解決施策について検討していく必要があると考えられる。

結果 1： 特許出願件数国内大学上位 20 以内の機関 (2008 年度) とそれ以外の機関で Fisher の解析と回帰分析を行ったところ、10% 有意水準で、特許出願件数の多い機関の方が独占ライセンスを指向する傾向があることが明らかとなった。

	独占ライセンスのみ (=0)	独占・非独占の何れも (=1)	合計
特許出願上位 20 位以内の知財本部	6	2	8
それ以外	4	9	13
合計	10	11	21

結果 2： ライセンス活動の開始時点について TL0 と大学知財本部で認識が異なることが示唆された。本結果についてクロス表を用いた解析、回帰分析により本傾向が確認された。

結果 3： 殆どの機関が、創薬初期段階の医薬低分子化合物特許出願の企業へのライセンスでは、単なる特許ライセンスではなく、大学が更に共同研究あるいはコンサルテーションなども含めた形での技術移転を企業側から期待されていると認識している現状が示された。



## ② DDS 製剤に関する特許保護の制度的課題の検討

平成 23 年 (2011 年) 4 月 28 日最高裁の判決は、DDS 製剤技術に特徴のある医薬品に関する特許権について延長登録を認める方向性を示したものである。DDS 製剤技術に特徴のある医薬品を新たに開発し特許権を取得した後、薬事承認を受けた場合、既存薬として有効成分、効能・効果同じ医薬品が存在していても、当該特許権の延長期間が認められることとなった。

パシーフカプセルの例でいえば、本件特許第 3134187 号は、出願日が平成 9 年 2 月 6 日なので、本来の存続期間は平成 29 年 3 月 6 日に満了するところが、特許権の設定登録日

平成 12 年 12 月 1 日から「パシーフカプセル 30mg」の薬事法 14 条 1 項による製造販売承認日である平成 17 年 9 月 30 日までの間に、「その特許発明の実施に当該処分を受けることが必要であった」ことが認められるため、5 年を限度として、存続期間の延長が認められる。そうすると、少なくとも、平成 29 年 3 月 6 日から延長された期間分は、従来よりも、特許による保護は厚くなる可能性が高い。

製剤特許に関しては、従来の特許庁の事務においても、処分の対象となった医薬品と有効成分、効能・効果について同一の記載があれば、剤型が異なる医薬品の特許発明についても延長が認められていた。今回の最高裁判決は、優れた DDS 製剤技術が開発され独立した別の特許権で保護され、たまたま既存薬と同じ有効成分、効能・効果に用いられた場合に、特許権の保護の程度が弱くなってしまいう従来の特許庁の運用を指摘して、補正したものである。

今後、大学で開発された新規 DDS 製剤技術は、既存薬に応用されるケースは、増えてくると考えられる。今回の最高裁の判断は、新規 DDS 製剤技術の応用に関する特許保護の観点からは、有益であったといえる。

## (2) 実用化プロセスに関する現状分析

### ① 海外調査 (シンガポール訪問調査)

各国における早期臨床試験実施施設の位置づけは、さまざまである。日本は、商業ベースの施設 (commercial unit) が大半で、一部、研究が主目的の大学病院施設もある (2011 年当時)。政策的には、大学病院等の高機能施設を増やす方向にある。

欧米は、大半の施設が商業ベースである。韓国・台湾は、政府の影響力が大きい大学ベースの病院が主体となっている。Clinical trial center (CTC) の存在感、権限はとても大きい。例えば、医局が CTC に患者を紹介して、CTC で臨床試験を行う仕組みになっている。CTC トップは、病院に対しても強い権限をもっており、治験参画へのインセンティブは大きい。中国は、各省によってさまざまであるが、基本的には、実施施設を病院ではなく科単位で指定している。政府の影響力は大きい。北京や上海の大都市ではかなり充実した施設を有するが地方はそれほどでもない。

シンガポールは、上記の国々の特徴が混在している。欧米スタイルとアジアスタイルの中間で、半数は政府系、半数は民間の施設であり、製薬企業自体が所有する施設も存在する。シンガポールにおける主要な早期臨床試験実施施設は、チャンギ病院、シンガポール大学付属病院、タントキシイン、シンガポール general hospital の 4 つである。そのうち、チャンギ病院は、健常成人が被験者であ

る商業ベースの第一相試験を殆ど押さえている。一方、シンガポール大学附属病院は、医師主導型試験の第一相試験を重点的に行っている。クラスターと呼ばれる地域ごとに、一つの IRB で複数施設において同一プロトコルの試験が実施できる仕組みがある。

シンガポールは、人口が少なく、大規模な患者のリクルートは難しいので、今後は、少数試験の早期臨床試験に特化する方向になるかもしれない。臨床試験のアジアでのハブになるか、早期臨床試験にシフトするかの分岐点に来ているとも言える。2005 年頃から研究費を集中的に投下してきたバイオ研究の研究成果が実用化に向けてそろそろ臨床試験にはいる頃であり、シンガポール大学附属病院などの施設は、人材も含めて非常にレベルが高いものになっている。また、レギュレーションにも工夫があり、シンガポール規制当局である Health Science Authority (HAS) の reviewer のレベルは、国際的にも評価が高く、臨床試験の事前相談のしやすさは日本とは比べものにならないという意見もあった。治験届に添付する必須書類はシンガポールが最も簡易で、台湾、韓国、中国、日本の順である。

早期臨床試験実施を活性化させるためには、規制を整備し、高機能の施設を増やせばよいとも限らず、施設自体の capability (高機能設備、優秀なスタッフ、被験者リクルーティングシステム等) が必要になってくる。特に、能力が高い優秀な医師、研究者の治験参画を促進する仕組み＝治験実務者へのインセンティブ (医師へのインセンティブ) が重要である。

## ②日本の早期臨床試験実施に関する現状分析

近年、早期臨床試験 (特に第 I 相) の実施件数の推移は、地域によって異なる傾向にある。米国は、第 I 相試験の実施数が一番多いが、近年その実施数は減少傾向である。一方でアジア地域では実施数は米国に劣るものの、その実施数は増加傾向にある。国際共同治験の趨勢の中で、臨床試験実施のインフラを整備することで自国での臨床試験実施を促進する政策をとる国は数多くあり、このような第 I 相試験の世界的な「実施地域シフト」は、各国の促進政策によるところも大きいと考えられる。第 I 相、特に first-in-man trial を自国でおこなうことは、その新薬候補化合物の上市スケジュールの先頭に立てることを意味する。

日本は、世界第 2 位の市場規模で、かつ、世界の中でも創薬から市販後まで一貫した医薬品開発が可能な数少ない国の 1 つであるにもかかわらず、国内で発見・開発されたシーズであっても、海外で臨床開発が先行し、

日本で最初に開発着手されることは稀になりつつある。また、開発早期の段階からの国際共同治験参加件数も極めて少ない。世界同時開発の潮流の中で日本が取り残される臨床試験の「国内空洞化」は、ドラッグ・ラグを引き起こす要因ともなる。少なくとも日本発の新薬候補を日本で開発するためには、その原因を解明し、より早期の段階から日本でも治験を実施できる環境の整備を行う必要がある。とりわけ、大学等での研究成果に関する実用化においては、国内で早期臨床試験を迅速に実施できることが求められている。

第 I 相試験は、ヒトにおける試験薬の安全性を確認する第一段階である。通常、日本における第 I 相試験の被験者は日本人であり、また、抗がん剤等の試験を除き、自発的に参加を希望した健常成人が対象となる。日本の早期臨床試験実施施設は、試験実施に必要な症例数に比べて豊富なボランティアパネルを有する傾向にある。したがって、第 I 相試験実施は、被験者不足ということではまれで、遅滞なく行われることが期待される。一方で、被験者の特性が試験結果に与える影響については明らかではない。被験者の特性が、日本における早期臨床試験において強みとなるか課題であるかを、明らかにする必要がある。

本調査対象となった第 I 相試験被験者 (健常成人) 512 名の属性は男性が約 84%、女性が約 16%であり、平均年齢は約 29 歳であった。第 I 相試験の参加経験については、初回参加が 42%であり、2 回以上は 58%であった。

参加動機については、負担軽減費 (いわゆる謝礼金) が約 54%、好奇心が約 26%であった。参加リスクについては、「低い」との回答が約 47%であり、「高い」との回答は約 4%であった。また、重大な健康被害のリスクについては、全く心配しなかったとの回答が約 59%であった。参加環境の満足度に関しては、医師・病院スタッフの信頼度は高く、提供された情報についても不十分との回答は約 6%であった。負担軽減費が重要な参加動機であることは先行研究と同様であるが、今回の結果ではその割合が減っており、負担軽減費のみならず、好奇心による参加者が多いことが示唆された。本調査の詳細結果については、今後公表予定である。第 I 相試験被験者の特徴を詳細分析し、その特性が Phase I 試験実施に与える影響を検討する。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

(1) A. Shishido, S. Masuda, H. Kimura, Bringing Phase I Trials in Health Subjects

to Japan: Current Practices and Future Directions, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences、査読有、in press

(2) 榊田祥子、医薬特許の最新の話題～特許権存続期間延長登録制度に関する新たな解釈について、ジェネリック研究、査読なし、VOL.5、No.1、2011

〔学会発表〕(計2件)

(1) 穴戸晃、榊田祥子、木村廣道、Phase 1 試験に参加した健康成人被験者を対象としたアンケート調査、日本薬学会第133回年会、2013年3月30日、パシフィコ横浜

(2) 伴寿一、榊田祥子、木村廣道、大学発新規医薬関連発明のライセンス活動実態調査、日本薬学会第132回年会、2012年3月30日、北海道大学

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

榊田 祥子 (MASUDA SACHIKO)

東京大学・大学院薬学系研究科・特任講師

研究者番号：70508150