

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	サイエンス型研究開発としての創薬 アカデミアが果たしてきた役割の分析と産学の適切な関係性
Title(English)	
著者(和文)	奥山亮
Author(English)	Ryo Okuyama
出典(和文)	学位:博士(技術経営), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11240号, 授与年月日:2019年6月30日, 学位の種別:課程博士, 審査員:辻本 将晴,藤村 修三,宮崎 久美子,橋本 正洋,仙石 慎太郎,加納 信吾
Citation(English)	Degree:., Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11240号, Conferred date:2019/6/30, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

博士学位論文

サイエンス型研究開発としての創薬  
—アカデミアが果たしてきた役割の分析と産学の適切な  
関係性—

東京工業大学  
環境・社会理工学院  
イノベーション科学系

奥山 亮

指導教員：辻本将晴

## 要旨

創薬は、アカデミアの基礎研究の成果が製品開発に高く活用される「サイエンス型」研究開発の典型であり、製薬企業の創薬研究に重要なマネジメントとしては、産学連携の強化や吸収能力の向上などが主に論じられてきた。創薬の源となる生体情報の爆発的な増加や、様々な創薬技術の進化にも関わらず、依然として創薬の生産性は向上していない。したがって、創薬におけるアカデミアの役割と産学の適切な関係性を、従来研究では不十分だった創薬プロジェクトベースの詳細なデータ及び日本に焦点を当てた分析に基づいて深耕することは意義があると考えられる。

このような問題意識から、本研究では、独自に作成した網羅的なデータベースを基に日本の創薬に果たしたアカデミアの貢献をプロジェクトレベルで実証的に分析した。これらの分析結果から、創薬においてアカデミアが担うべき役割、技術のタイプに応じた産学の取るべき連携形態、製薬企業とアカデミアの創薬研究能力の違い及び創薬プロジェクトの性質に応じた産学官の適切な連携のあり方について論じた。

まず、日本の製薬業界においてアカデミアが産学共同研究及びアカデミア創薬を通じて医薬候補化合物創製に貢献した創薬プロジェクトを過去 30 年に渡って収集し、その特徴を分析した。その結果、製薬企業が自社に不足するリソースや研究ケパビリティの補完のために産学共同研究/アカデミア創薬を活用してきたこと、大企業の自社創薬とは異なるニッチな医薬品の創製に産学共同研究/アカデミア創薬が貢献してきたことが分かった。

次に、アカデミアが創薬プロジェクトを通じて企業に提供してきた科学知識・技術の種類をプロジェクトベースで分析した。その結果、創薬研究の初期段階に必要な科学知識や、創薬に活用される様々な要素技術、創薬研究の成果物である医薬候補化合物に至るまで、多様な科学知識・技術がアカデミアから提供されていたことがわかった。その中でも、創薬標的選定の源となる生体メカニズムの知識が最も多く提供されていたことに加え、欧米を対象とした従来の報告とは異なり、日本ではバイオテクノロジー技術より生物学的アッセイ法など他の技術が多く提供されていたこと、科学知識・技術の種類によって提供の時系列パターンが異なることなど、ユニークな知見が得られた。本知見をもとに、技術のタイプに応じた産と学の適切なアライアンスマネジメントについても論じた（第 2 章）。

第 2 章の結果から、アカデミアは、基礎研究知見や技術のみならず、創薬応用研究段階を経て創製される医薬候補化合物もアカデミア創薬によってコンスタントに提供してきたことがわかった。そこで、アカデミアが創薬応用研究を実施することの妥当性を検証するため、特に近年増加している我が国のアカデミア創薬について推進の経緯と現状を調査し、アカデミア創薬と産学共同研究による創薬の応用研究達成度を比較した。その結果、我が国のアカデミア創薬は主に政策主導で推進されており、企業のニーズと十分マッチせず多くのプロジェクトで企業導出が図れていないこと、アカデミア創薬で生み出された医薬候補化合物の臨床開発での成功（上市）率は産学共同研究による創薬からの化合物より有意に低く、

応用研究段階の研究能力はアカデミアより企業が高いことが考察された。これらの知見から、企業がこれまで手掛けてきた従来型の創薬研究をアカデミアが代替するのは効果的ではなく、アカデミア研究者が手掛ける創薬でも応用研究部分は企業が担当する産学共同研究による創薬が望ましいと考えられた。

一方、企業が手がけにくい新規のモダリティや市場性の低い疾患で、アカデミア創薬由来化合物の企業導出が進んでいた。遺伝子治療の事例についての分析も合わせて、アカデミア創薬は先進的でハイリスクな創薬プロジェクトを担当し、初期開発は産官学が共同してリスク分散して進めることで、不確実性の高い先進技術の創薬応用を推進できるとの考察が得られた（第3章）。

以上の分析と考察から、創薬研究におけるアカデミアの役割や、アカデミアと企業の研究の適性の違い及び両者の適切な連携のあり方について論じたのが、第4章である。アカデミアは、研究リソースとケーパビリティが乏しい企業の創薬研究に産学共同研究やアカデミア創薬で貢献し、大手製薬企業が手がけにくいニッチな医薬品の創製に主に貢献してきた。また、アカデミアは創薬研究の上流から下流まで多様な科学知識・技術を製薬企業に提供してきており、アカデミア創薬による医薬候補化合物の創出も特に近年活発化していた。これらを踏まえて、提供される知識・技術のタイプによってアライアンスの形態を工夫すべきとの考察も得られた。

一方、創薬応用研究段階はアカデミア研究者より企業研究者に強みがあり、既存技術を用いた従来型の創薬プロジェクトは、アカデミアが基礎研究や基盤技術開発、企業が応用研究という分担での産学共同研究による創薬が好ましいと考えられた。但し、企業に経験が乏しい先進技術を活用したハイリスクプロジェクトは、先端的な知見を有するアカデミアが創薬研究を主導して進め、臨床開発段階は産官学がリスク分散しながら支援すると前に進む可能性が高いと考えられた。近年の日本のアカデミア創薬は必ずしもハイリスクプロジェクトにリソースを集中しておらず、本来産学共同研究が望ましいプロジェクトであってもアカデミアが主導して頓挫している例が多い。これらを踏まえて、本研究がもたらす学術的・実務的・政策的含意も議論した。

## Abstract

Basic science outcomes highly contribute to new drug discovery. In drug discovery, managerial studies have highlighted the importance of university-industry relationship and absorptive capacity. Nevertheless, productivity of drug discovery has rather declined despite the marked increase of biomedical information and technological advancement.

To explore appropriate relationship between academia and pharmaceutical companies, I examined the contribution of academia to drug discovery by analyzing drug discovery projects involving university-industry (U-I) collaboration and academic drug discovery, and the types of scientific knowledge and technologies that were transferred to firms through U-I collaborations in Japanese pharmaceutical industry.

The results suggest that the firms with limited research capability have leveraged U-I collaboration and academic drug discovery, and produced new drugs in relatively niche therapeutic fields. Unlike the west, biotechnology was not dominant among transferred technologies. Time series of transfer was different depending on the type of technologies.

Many drug candidates were transferred from academia to firms, academic researchers' creation of drug candidates by academic drug discovery is questionable because applied research phase of drug discovery requires different research capability and intentionality from those of basic research. The empirical analysis of Japanese academic drug discovery projects revealed that academic drug discovery has been facilitated mainly by government and did not match industrial needs, and implied that applied research capability of academic researchers is lower than that of industrial researchers based on the comparison of clinical development success rate between academic drug discovery and university-industry collaboration projects.

On the other hand, some drug projects with advanced modality were efficiently out-licensed to industry and developed in the ecosystem of government, biotechs and incumbent companies, implying that academic drug discovery should undertake cutting-edge high risk projects under government and industry support.

Based on the findings, I argued suitable research alliance management based on the type of technology and characteristics of drug discovery projects, and appropriate university-industry relationship throughout the process of drug discovery.

# 目次

<b>第1章 序論</b> .....	<b>10</b>
1-1. 問題意識と本研究の目的 .....	10
1-2. 本研究の前提となる定義 .....	11
1-2-1. 創薬の研究プロセス.....	12
1-2-2. アカデミア創薬とは? .....	15
1-3. 本研究が取り組む課題.....	19
1-4. 本研究の構成.....	21
<b>第2章 創薬研究におけるアカデミアの貢献</b> .....	<b>24</b>
2-1. 創薬に活用される科学知識・技術の担い手としてのアカデミア .....	24
2-2. 文献レビュー.....	27
2-3. 産学共同研究による創薬プロジェクトとアカデミア創薬プロジェクトの特徴、及び各プロジェクトを通じてアカデミアから企業に提供された科学知識・技術の実証分析.....	29
2-3-1. 方法.....	29
2-3-2. 結果.....	32
2-3-2-1. 収集サンプル .....	32
2-3-2-2. 産学共同研究による創薬を実施した企業の特徴.....	33
2-3-2-3. 産学共同研究による創薬およびアカデミア創薬で生み出された上市医薬品の特徴.....	34
2-3-2-4. 産学共同研究による創薬及びアカデミア創薬を通じてアカデミアから企業に提供された科学知識と技術の分類.....	36
2-3-2-5. 科学知識と技術の提供の時系列分析 .....	38
2-3-3. 結果のまとめ.....	41
2-3-4. 考察.....	42
2-3-4-1. 産学共同研究による創薬プロジェクトとアカデミア創薬プロジェクトの特徴.....	42
2-3-4-2. アカデミアから企業に提供された科学知識・技術の特徴.....	44
2-3-4-3. 科学知識・技術の種類に応じたアカデミアと企業の適切な連携のあり方.....	46
2-3-5. インプリケーションと本研究の限界 .....	48
<b>第3章 アカデミア創薬の分析・推進の経緯、創薬応用研究の能力、プロジェクトの特性による産官学の適切な関係性</b> .....	<b>51</b>
3-1. イントロダクション .....	51
3-2. 創薬の応用研究段階 .....	52
3-3. 研究フレームワーク .....	54
3-4. 我が国におけるアカデミア創薬推進の経緯と現状 .....	55

3-4-1.	調査方法.....	55
3-4-2.	アカデミア創薬推進の経緯に関する文献調査.....	56
3-4-3.	結果.....	58
3-4-3-1.	アカデミア創薬推進の経緯.....	58
3-4-3-2.	アカデミア創薬プロジェクトの現状分析.....	59
3-4-4.	結果のまとめ.....	62
3-4-5.	考察.....	62
3-4-6.	インプリケーションと本研究の限界.....	64
3-5.	創薬応用研究におけるアカデミアの能力.....	66
3-5-1.	文献レビュー.....	66
3-5-2.	仮説.....	67
3-5-3.	サンプル.....	69
3-5-3-1.	データソース.....	69
3-5-3-2.	サンプル収集.....	69
3-5-4.	多変量解析.....	70
3-5-4-1.	従属変数.....	70
3-5-4-2.	説明変数.....	71
3-5-4-3.	コントロール変数.....	71
3-5-4-4.	回帰分析.....	74
3-5-5.	結果.....	78
3-5-5-1.	記述統計.....	78
3-5-5-2.	ロジスティック回帰.....	78
3-5-5-3.	応用研究実施主体の分析.....	78
3-5-6.	結果のまとめ.....	86
3-5-7.	考察.....	87
3-5-7-1.	アカデミア創薬の有効性.....	87
3-5-7-2.	アカデミア創薬の目指すべき方向性.....	88
3-5-8.	インプリケーションと本研究の限界.....	89
3-6.	企業に導出されたアカデミア創薬由来化合物の分析.....	91
3-6-1.	アカデミア創薬に適したプロジェクトのタイプや目指すべき方向性とは何か.....	91
3-6-2.	企業導出が図られたアカデミア創薬プロジェクトの特徴.....	91
3-6-3.	企業導出されたアカデミア創薬プロジェクトの代表的事例 -Ad-SGE-REIC-	94
3-6-4.	考察.....	96
3-6-4-1.	アカデミア創薬に適したプロジェクトのタイプ.....	96

3-6-4-2. アカデミア創薬が目指すべき研究開発の進め方 .....	97
3-6-5. インプリケーション –創薬プロジェクトのタイプによる望ましい産、学、 官のあり方– .....	98
<b>第4章 まとめ：創薬におけるアカデミアと企業の適切な連携のあり方 .....</b>	<b>100</b>
4-1. 本研究の狙い .....	100
4-2. 本研究の方法論的な新規性 .....	100
4-3. 本研究の結果のまとめ .....	101
4-4. 本研究から得られた含意 .....	104
4-4-1. 学術的含意 .....	104
4-4-2. 実務的含意 .....	106
4-4-3. 政策的含意 .....	109
4-5. 創薬研究プロセスにおけるアカデミア、企業、官の適切な連携モデル .....	110
4-6. 今後の研究展望 .....	111
<b>用語の説明 .....</b>	<b>113</b>
<b>謝辞 .....</b>	<b>114</b>
<b>参考文献 .....</b>	<b>115</b>
<b>APPENDIX 1:1980年～2012年に日本の製薬業界で実施された産学連携を伴う新薬研究開発 プロジェクトと、各プロジェクトでアカデミア研究者が提供した科学知識と技術の種類.....</b>	<b>127</b>
<b>APPENDIX 2:統計分析用データ(2008年までの100例、全変数を含む) .....</b>	<b>136</b>
<b>APPENDIX 3:2009-2014年に医薬候補化合物が創製されたと推定されるアカデミア創薬プロ ジェクトのリスト(全44例) .....</b>	<b>153</b>



## 図目次

図 1-1 創薬研究プロセスとアカデミア研究との関係.....	14
図 1-2 各創薬形態（自社創薬、産学共同研究による創薬、アカデミア創薬）におけるアカデミアと企業の関係性.....	18
図 1-3 本論文の構成 .....	23
図 2-1 産学共同研究による創薬とアカデミア創薬プロジェクト（合計数）の時系列推移.....	33
図 2-2 産学共同研究による創薬プロジェクトとアカデミア創薬プロジェクトそれぞれの時系列推移.....	33
図 2-3 産学共同研究による創薬及びアカデミア創薬と自社創薬からそれぞれ生み出された上市医薬品の薬効領域分類（「今日の治療薬」による分類 15 薬効領域） .....	36
図 2-4 科学知識の獲得の時系列 .....	39
図 2-5 医薬候補化合物の獲得の時系列 .....	39
図 2-6 リード化合物の獲得の時系列.....	40
図 2-7 創薬のための技術の獲得の時系列.....	40
図 2-8 科学知識や技術の種類に応じた適切な産学共同研究のパターン .....	50
図 3-1 我が国のアカデミア創薬由来医薬候補化合物数の創出年ごとの変化.....	59
図 3-2 創薬プロジェクトのタイプによる望ましいエコシステムとそのメカニズム ..	99
図 4-1 医薬候補化合物創出及び臨床開発プロセスにおける産学官の適切な連携モデル .....	112

## 表目次

表 2-1 1980 年から 2012 年までに日本の製薬業界で行われた産学共同研究による創薬とアカデミア創薬による新薬研究開発事例数.....	32
表 2-2 産学共同研究による創薬プロジェクトを実施した企業の特徴.....	34
表 2-3 産学共同研究による創薬及びアカデミア創薬から生み出された上市医薬品の国内ピーク年間売上高の分布 .....	35
表 2-4 産学共同研究による創薬及びアカデミア創薬を通じて獲得された科学知識と技術の分類 .....	37
表 3-1 2009-14 年にアカデミア創薬により創出された医薬候補化合物の特徴 .....	61
表 3-2 用いた全変数のサマリー .....	75
表 3-3 回帰分析の全体像 .....	77
表 3-4 記述統計量（全変数、2008 年までの 100 例） .....	80
表 3-5 ロジスティック回帰分析（産学連携への関与に影響しうる変数をコントロールした分析、2008 年までの 100 例を対象） .....	81
表 3-6 ロジスティック回帰分析（共同研究成否に影響しうる変数をコントロールした	

分析、2008年までの100例を対象)	83
表 3-7 記述統計量(臨床開発段階での成否に直接影響を与えうると考えられる因子に コントロール変数を絞り込んだ分析、収集全135例)	84
表 3-8 ロジスティック回帰分析(臨床開発段階での成否に直接影響を与えうると考え られる因子にコントロール変数を絞り込んだ分析)	85
表 3-9 応用研究実施主体と開発結果	86
表 3-10 2009年以降のアカデミア創薬プロジェクトのうち企業導出が図られたプロ ジェクトの詳細	93
表 3-11 Ad-SGE-REIC (Ph2段階)の研究開発経緯と遺伝子治療の歴史	95

## 第1章 序論

### 1-1. 問題意識と本研究の目的

本研究の狙いは、典型的なサイエンス型研究開発である創薬を取り上げ、その適切な研究マネジメントをアカデミアと製薬企業の関係性を軸に検討・考察することである。製品開発における基礎科学の貢献度が大きい研究開発を「サイエンス型」と呼ぶ(後藤・小田切 2003)。各産業のサイエンス型の度合いは、企業へのサーベイ (Mansfield 1991、1998) やサイエンス・リンケージ(特許に引用される学術論文の数) (Narin and Olivastro 1992、McMillan et al. 2000) を指標に論じられてきたが、いずれの研究も製薬・バイオ産業を最も典型的なサイエンス型産業であると位置づけている。製薬企業における医薬品研究開発を詳細に分析した Henderson (1994)、Gambardella (1995)、Toole (2012) らの研究も、創薬における基礎研究の重要性を強調している。日本が生んだ革新的新薬 12 例の事例分析をおこなった長岡らの研究(2016)でも、基礎研究が新薬創出の科学的源泉となっていることを指摘している。従って、創薬の研究マネジメントを考察する上では、基礎研究の主たる担い手であるアカデミアと製薬企業との適切な連携のあり方に着目することが重要となる。

サイエンス型研究開発を対象としたマネジメント研究では、これまで主に「アカデミアとの関係性」と「基礎研究への理解度」に焦点を当てた分析が主流であった。「アカデミアとの関係性」に関しては、基礎研究は主に大学等公的研究機関で行われるため、サイエンス型研究開発では企業は製品開発の元となる科学知識を生み出す担い手としてのアカデミアと密接な関係性を保つことが重要となる。このため、産学連携が主要な研究課題の一つとなってきた (Rosenberg and Nelson 1994、Meyer-Krahmer and Schmoch 1998、Mowery et al. 2004 など)。その中でも、製薬産業は他の産業にも増して産学連携の重要性が認識されている (Murmman 2003、Odagiri 2009)。製薬業界では大学と企業のローカルな結びつきの中で医学生物学的知識のネットワークが築かれており (Owen-Smith and Powell 2004)、大学研究者から企業への暗黙知の移転が新薬創出に重要な役割を果たしていると指摘されてきた (Zucker and Durby 2001、Thursby and Thursby 2011)。Cockburn and Henderson (1998) は製薬企業と大学研究者の学術論文の共著関係を分析し、アカデミアとの結びつき (connectedness) が製薬企業の新薬創出の生産性に重要と述べている。

一方、「基礎研究への理解力」に関しては、企業が自ら基礎研究を行うことにより外部の基礎研究を理解して吸収する能力が高まる、という absorptive capacity (Cohen and Levinthal 1990) の重要性が繰り返し指摘されてきた。創薬のようなサイエンス型研究開発では、基礎科学の知見を製品開発に活用するため、世の中で行われている基礎研究の内容を企業研究者が常にウォッチし、正しく理解している必要があるからである。実際、サイエンス型産業では企業は基礎研究に投資をし (Rosenberg 1990)、absorptive capacity を高めてきた (Cassiman et al. 2002)。製薬産業では、企業の基礎研究への投資は特許出願に正

に影響し (Gambardella 1992、Czarnitzki and Thorwarth 2012)、absorptive capacity が創薬の生産性において重要な要因であることが示されてきた (Cockburn and Henderson 1998、Fabrizio 2009)。

では、創薬において、企業は大学等と積極的に連携して基礎科学へのアクセスを強め、基礎研究投資を増やして外部の基礎研究成果への理解度を深めれば、それだけで新薬研究開発の効率を高められるのだろうか？製薬業界で産学連携は少なくとも 1970 年代より活発に行われてきており (小林 2003)、近年オープン・イノベーションの推進も図られている (Getz and Kaitin 2012、Schuhmacher et al. 2013)。また、製薬企業は対売上高 20% を超える高い研究開発投資を行っており、その金額規模は年々増加の一途を辿っている (日本製薬工業協会、2016)。それにも関わらず、生み出される新薬数は減少もしくは横ばいである (日本製薬工業協会 2016)。

アカデミア側に目を向けても、サイエンス型である創薬において、その研究の源となるはずの科学知識や技術は、この数十年で爆発的に増加した。バイオテクノロジーやオミックス技術の発達等で、創薬標的の候補を提供する生理的機能や生体分子の情報は格段に増加し、リード化合物獲得や、医薬候補化合物を最適化するための様々な技術も大きく進化した (Varmus 2010、Munos 2016)。それにも関わらず、新規医薬品承認数は過去 50 年間横ばいであり、製薬企業の R & D 費当たりで考えると新薬創出効率はむしろ低下している (Munos 2009、Scannell et al. 2012)。既存薬による医療ニーズの低下や薬事承認ハードルの上昇など考慮すべき要素はあるものの (Munos 2009)、これらの事実は、産学連携促進や基礎研究への入力に関して、従来のマネジメント研究の知見だけでは、創薬の強化には不十分ということを意味する。

そこで本研究は、サイエンス型研究開発である創薬において、アカデミアが創薬に果たしてきた貢献をより詳細に明らかにし、それを踏まえて創薬生産性の向上に必要な産と学の適切な関係性を深耕することを目的とした。創薬の材料となる基礎研究知見が蓄積し、企業が積極的に産学連携や基礎研究を実施してきたにも関わらず、創薬の成功率が改善していない実態を鑑みると、創薬における産と学の連携のあり方の質を高める研究を行うことは、意義の高いアプローチと考えられる。

## 1-2. 本研究の前提となる定義

研究の論点を述べる前に、本研究で分析に用いた創薬プロセスの定義と、第3章で分析対象としたアカデミア創薬の定義を示す。なお、本研究で用いた創薬関連用語については巻末に記した。

## 1-2-1. 創薬の研究プロセス

新薬の創製を目指す創薬研究の最上流は、創薬の標的となりうる生体分子やパスウェイが基礎研究から同定されることである。この基礎研究は主にアカデミアによって行われるが、この時点で研究は創薬を直接指向したものではなく、新規の生理機能や生体メカニズムの解明を目指したものであることが殆どである (Cockburn and Henderson 1996)。従って、次のステップとして、創薬研究者は基礎研究から見いだされた新規蛋白や生体メカニズムからその機能を薬剤で調節 (阻害や活性化など) すると治療効果が得られると判断されるものを創薬標的として選びだすことになる (創薬における基礎研究段階)。

創薬標的が選ばれると、次にその標的を調節できるリード化合物 (低分子や抗体など) を既知物質の情報や high throughput screening から獲得し、構造変換を繰り返してヒトに投与できる医薬候補化合物にまで最適化していく。リード化合物の取得と最適化の段階は、製品開発という応用のゴールを一義的に目指して行われる研究であるため、創薬における応用研究段階と位置づけられる (Stokes 1997)。最終的に薬理活性、薬物動態、安全性が最適化されたと判断される医薬候補化合物が取得できると、臨床開発段階に入り、規制で定められた方法に則って非臨床試験 (動物での長期毒性試験等)、臨床試験 (ヒトに投与して薬効、安全性等を確認していく試験) が行われる。研究の段階では、あくまで動物における薬効、安全性、薬物動態しか確認できないため、医薬候補化合物が実際にヒトに投与された場合に示す性質を正確に見極めることは難しい。一方で、臨床開発段階は研究段階より多額の資金がかかる上に、一旦臨床試験に進んだ医薬候補化合物に何らかの不具合が生じた場合、もう一度研究段階に戻って別の医薬候補化合物を創製・選択し直すなくてはならない。このため、創薬応用研究段階で化合物の薬理活性、薬物動態、安全性の性質を可能な限り正しく予測する研究能力が、創薬研究者には要求されることになる。選択された医薬候補化合物は、臨床試験でヒトに投与される過程で、期待される薬効、安全性、薬物動態が実際にヒトで示されるのか、査定されていくことになる。臨床開発段階のデータは規制当局の審査を受け、医薬品として承認されると上市される。以上の創薬プロセスは図 1-1 の左側に示した。

本研究が焦点を当てるのは、創薬研究、すなわち創薬応用されうる生体分子やパスウェイの選定に始まり、医薬候補化合物の取得をゴールとするプロセスである。この一連のプロセスの中でアカデミアの研究成果が活用される部分を図 1-1 の右側に矢印で示している。

まず、生体内の生理機能やメカニズムを明らかにすることを主目的に行われる医学生物学の基礎研究から、新規の生体因子 (蛋白等) や生理的あるいは病態生理的なシグナルパスウェイの知見がもたらされる (一番上の矢印)。こうした医学生物学的研究からの知見は特に革新的新薬の創製ではその源となり、極めて重要である (Cockburn and Henderson

1996)。したがって、創薬標的を選定するソースとなる新しい生体メカニズムや分子の発見が、基礎研究が創薬に大きな貢献を果たしている部分といえる。

加えて、創薬は高い知識集約型と言われ、創薬応用研究段階でもアカデミアが開発した様々な技術が活用されている (Warne 2005)。リード化合物を取得したり最適化過程で薬理作用を評価したりするための生物学的アッセイ法や、低分子合成、抗体等バイオ医薬品の作製に関わる技術、最適化過程で化合物の薬物動態や物理化学的性質、安全性等を調べる評価法、といった要素技術に、主にアカデミアで行われる研究からの技術や知見が活用される (上から二番目の矢印)。また、創薬研究のゴールである医薬候補化合物の獲得までアカデミア研究者が実施し、製薬企業に臨床開発段階から導出する場合もある (上から三番目の矢印)。これはアカデミア創薬と呼ばれるが、アカデミア創薬は近年我が国でも推進されてきており、アカデミアと企業の能力や役割分担を考察する上で極めて興味深い題材であるため、1-2-2でその定義を述べ、第3章で詳しい解析を行う。

## 創薬の研究プロセス

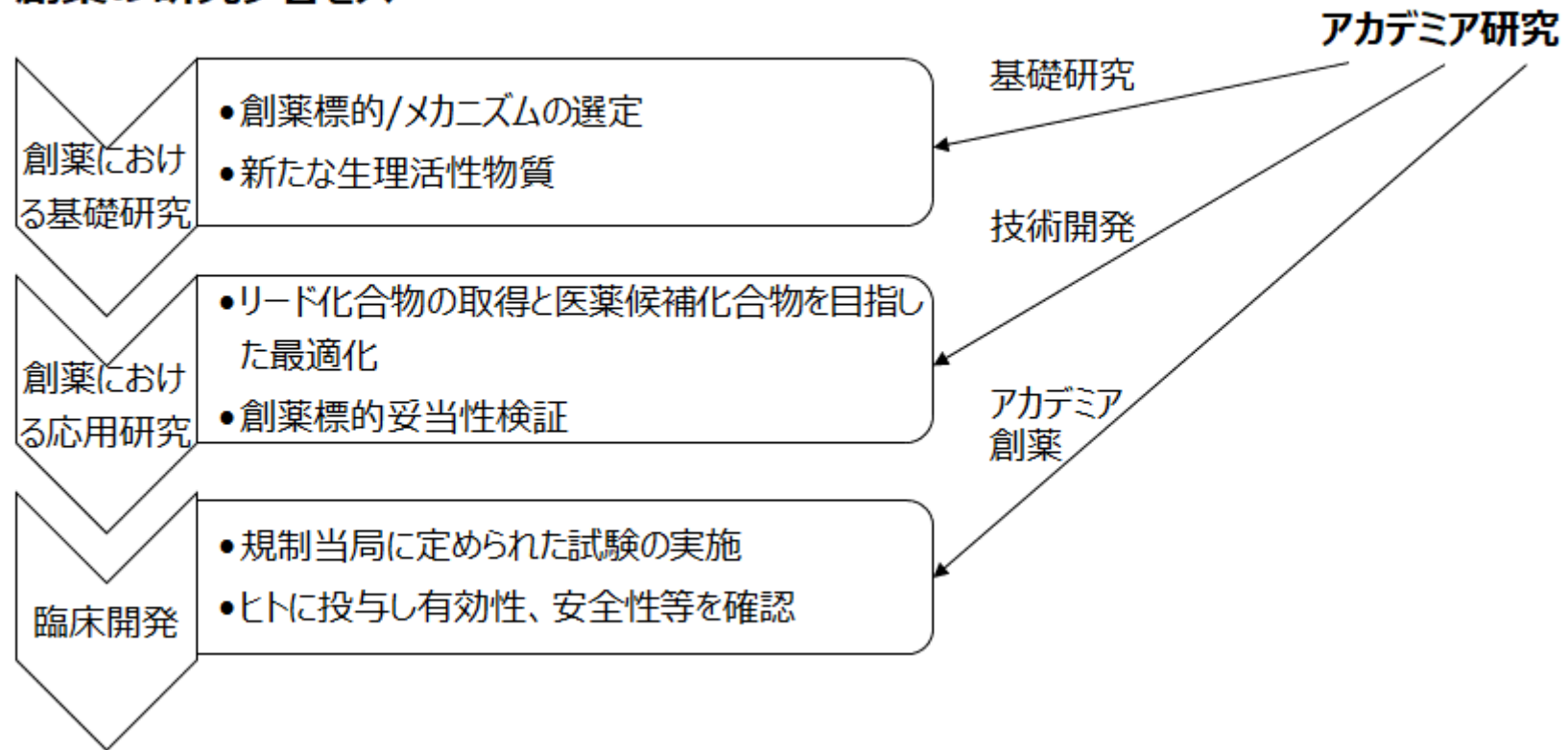


図 1-1 創薬研究プロセスとアカデミア研究との関係

## 1-2-2. アカデミア創薬とは？

本研究では、アカデミア創薬と産学共同研究による創薬の事例を収集しているため、まず本研究におけるアカデミア創薬と産学共同研究による創薬の定義を明確化する。1-2-1に創薬の研究プロセスを記載したが、創薬には基礎研究段階と応用研究段階がある。この基礎研究と応用研究段階のすべてをアカデミア研究者のみが実施して医薬候補化合物を創製した創薬プロジェクトをアカデミア創薬、基礎研究と応用研究を合わせた研究段階をアカデミア研究者と企業研究者が共同研究で実施した創薬プロジェクトを産学共同研究による創薬、と定義している。すなわち、アカデミア創薬ではアカデミア研究チームが基礎と応用の両研究段階を単独で実施するが、産学共同研究による創薬では研究段階からアカデミアと企業研究チームの両者が関与する。但し、アカデミア創薬であっても、医薬候補化合物が同定された後にヒトで試験する臨床開発段階は、企業が実施する。すなわち、本分析でサンプルとした創薬プロジェクトは、産学共同研究による創薬でもアカデミア創薬でも、いずれも臨床開発段階は企業が引き受けて実施したプロジェクトである。つまり、すべて企業が臨床開発への投資価値を認めたプロジェクトを対象として事例収集している、ということである。無論、1-2-1に述べたとおり、研究段階で医薬候補化合物のヒトにおける薬効、安全性、薬物動態の性質を予測することには限界があり、あくまで非臨床レベルでの限られた情報から臨床開発への投資価値を決定するわけだが、臨床開発には研究段階より多額の投資が必要なため、企業から一定の評価を受けたアカデミア創薬プロジェクトがサンプリングされている、ということである。

従来、創薬につながる基礎研究は主にアカデミアで行われ、創薬応用研究段階は企業が中心に行ってきた (Cockburn and Henderson 1996)。一方、一部のアカデミア研究者は創薬の応用研究部分を含む研究の全段階に関わって直接医薬候補化合物の創出を行ってきた (Stevens et al. 2011)。例えば稀少癌の薬剤として上市されている tamibarotene のケースでは、東大首藤らがフォルボールによる発癌のメカニズムを研究し vitamin A 受容体活性化が抗癌に有効なことを見だし (基礎研究)、続いてヒトに適用可能な vitamin A 誘導体を薬効・薬物動態・安全性の性質を最適化しながら合成展開より取得した (応用研究)。臨床開発は (研究段階には参画していない) 東光薬品が受け持ち、上市させている。

このように創薬の基礎から応用研究段階まですべてのプロセスをアカデミア研究者が実施して医薬候補化合物の創出を行うアカデミア創薬が、近年活発化している (Frye et al. 2011、Tralau-Stewart et al. 2014)。その背景として、新薬候補化合物に求められる要件・情報の増加、研究開発費の高騰、有望な創薬標的の減少から新薬開発競争が国際的に激化し、製薬企業に加えてアカデミアが有する創薬シーズへの期待が高まったことが挙げられている (Slusher et al. 2013、田原ら 2014、Everett 2015)。我が国でも 2000 年代終盤から国を挙げてアカデミア創薬推進の動きが広がっており (長野 2008、江野 2014)、2015 年に



設立された日本医療研究開発機構(AMED)も大学等による創薬研究の支援を明示している<sup>1</sup>。

サイエンス型研究開発では、基礎研究が製品開発に多く活用されるため、基礎研究の中心的な担い手であるアカデミアが応用研究部分まで担当すれば製品開発の効率が高まるのではないかと、といった考え方が出来る。実際、アカデミア創薬では、高い基礎研究力を活用して疾患との関連や技術基盤等が確立していないハイリスクテーマに取り組めることや、大学内の各領域の高い専門性を統合して問題解決に取り組めることがメリットとして唄われている (Wyatt 2009、長野ら 2012、Huryn 2013、Kirkegaard and Valentin 2014)。

一方、3-1に述べるように、基礎研究と応用研究ではその性質や研究者の志向性が異なる。創薬では、従来から製薬企業が中心に行ってきた化合物最適化や薬効安全性薬物動態評価といった創薬応用研究部分は、基礎研究とは求められる技術専門性も研究志向性も異なる。そのため、アカデミア創薬が質の高い医薬候補化合物を十分創出できるかは懸念の声もある (Frye et al. 2011、Huryn 2013、Shamas-Din and Schimmer 2015)。特に、欧米では大学の基礎研究を企業導出可能なレベルの新薬候補にまで繋げるインキュベーター機能を大学発ベンチャー<sup>2</sup>が担っているケースが多いが、我が国ではそういったベンチャーが十分育っておらず、アカデミアによる創薬研究の経験と蓄積の浅い日本でアカデミア創薬が十分機能するかは検証が必要な課題と考えられる<sup>3</sup>。

アカデミア創薬と、大学発ベンチャーを介した創薬について、本研究での位置づけを明確に定義しておく必要がある。米国では、大学発スタートアップを中心とした創薬ベンチャーが、革新的医薬品の半数を創製しており、大学発ベンチャーの創薬における役割は大きい (Kneller 2010)。一方、日本では長く製薬企業による自前創薬が中心であったが (Kneller 2003)、1990年代後半からバイオベンチャーが増加し始め (Lynskey 2006)、現在は自ら医薬品の研究開発を手掛ける創薬ベンチャーが、上場企業で30社程度存在している<sup>4</sup>。もちろん、創薬ベンチャーは必ずしも大学発では無いが、米国では医薬品を創製した創薬ベンチャーの大部分が大学発スタートアップであり (Kneller 2010)、アカデミア研究者の行う創薬研究を検討する上で、創薬ベンチャーの役割は無視できない。

本研究では、アカデミア研究者が、所属する大学や公的研究機関において医薬候補化合物を創製した場合をアカデミア創薬として定義している。したがって、創薬プロジェクトが医薬候補化合物創製前の研究段階で創薬ベンチャーに引き継がれた場合は、アカデミア創薬としてカウントしていない。一方、アカデミア創薬であっても、医薬候補化合物創製後にその開発を目的として大学発で創薬ベンチャーが設立され、そのベンチャー企業に医薬候補

---

<sup>1</sup> <http://www.amed.go.jp/en/program/list/01/01/001.html>

<sup>2</sup> 本研究が取り上げるバイオベンチャーとは、自社で医薬候補化合物の研究開発を実施するプロダクト型創薬ベンチャーを指す

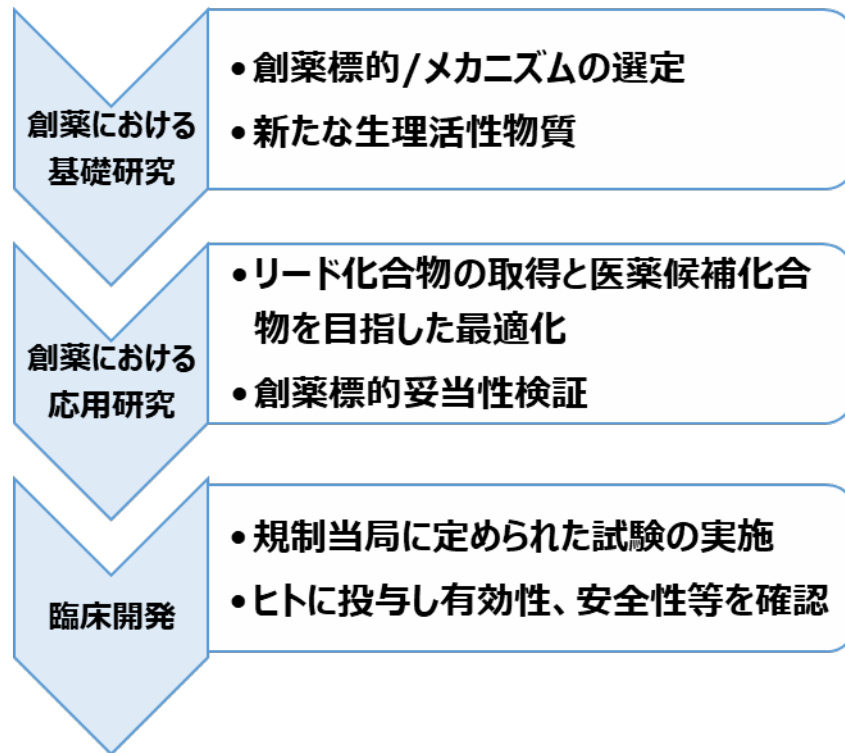
<sup>3</sup>

[http://www.meti.go.jp/policy/mono\\_info\\_service/mono/bio/Bioventure/bioventurehoukokusyo.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/Bioventure/bioventurehoukokusyo.pdf)

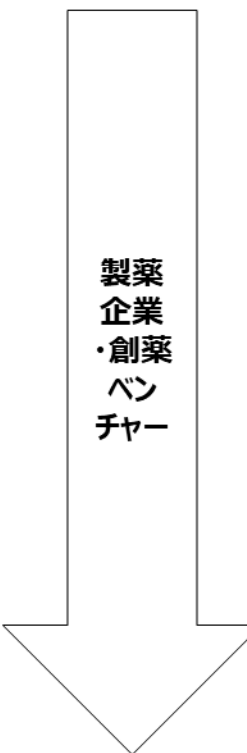
<sup>4</sup> [http://www.meti.go.jp/committee/kenkyukai/bio\\_venture/pdf/001\\_07\\_00.pdf](http://www.meti.go.jp/committee/kenkyukai/bio_venture/pdf/001_07_00.pdf)

化合物が導出されて臨床開発が進められている場合があり、そうした例はアカデミア創薬としてカウントされている。すなわち、医薬候補化合物の創製に至るまでの研究段階を、創薬ベンチャーの設立なしにアカデミア研究者がアカデミア研究の一環として実施した場合が、本研究で定義するアカデミア創薬ということになる。但し、アカデミア創薬であっても、医薬候補化合物の導出先が創薬ベンチャーである場合を含むため、アカデミア創薬由来医薬候補化合物の臨床開発にベンチャーが介在する例があり、この意義や有効性については3-6で詳しく考察する。一方、産学共同研究による創薬は、本研究ではアカデミア研究者が既存の製薬企業や創薬ベンチャーと研究段階で共同研究し、その成果物である医薬候補化合物を共同研究先の製薬企業が臨床開発を行った場合とした。本研究におけるアカデミア創薬とその他の形態の創薬について、図 1-2 に分類を図示した。

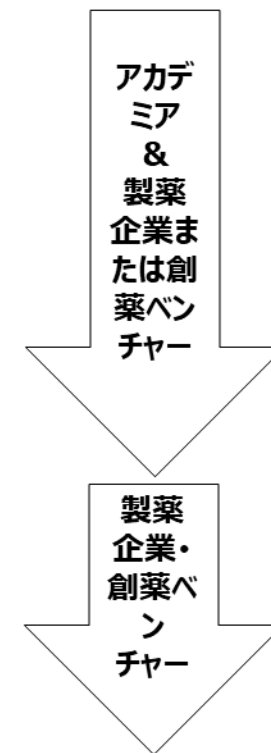
## 創薬の研究プロセス



## 自社創薬



## 産学共同研究による創薬



## アカデミア創薬

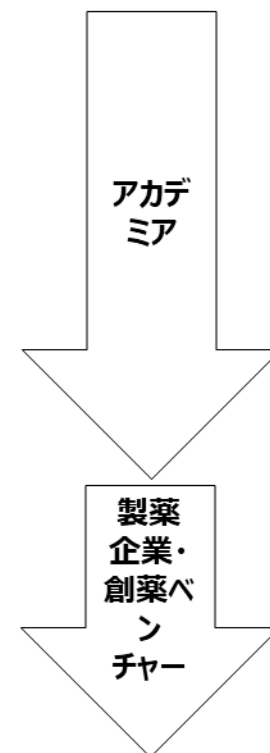


図 1-2 各創薬形態（自社創薬、産学共同研究による創薬、アカデミア創薬）におけるアカデミアと企業の関係性

### 1-3. 本研究が取り組む課題

本研究の狙いは、サイエンス型研究開発である創薬において、アカデミアが果たしてきた貢献を明らかにし、産と学の適切な関係性を考察することである。図 1-1 に示したとおり、創薬には基礎研究、応用研究、臨床開発の段階があり、その各段階において、アカデミア研究由来の科学知識や技術が活用されている。各研究段階におけるアカデミア研究の貢献の内容と性質は、それぞれ異なるはずである。創薬における基礎研究段階では、生体分子や生理活性物質の情報など、自然現象の原理（この場合は生体メカニズムや天然物質の作用など）を追求するアカデミアの純粹基礎研究（Stokes 1997）がもたらす科学知識の貢献が大きいと考えられる。創薬における応用研究段階では、医薬候補化合物を作製したり評価したりするための技術が求められるため、主に要素技術の開発を行うアカデミア研究の貢献が考えられる。臨床開発段階では、1-2 で述べたように、アカデミア研究者が医薬候補化合物の創製までのプロセスを自身で行い、臨床開発段階から製薬企業に化合物が移転されるケースがある。この場合は、創薬における基礎研究と応用研究を自ら行うアカデミア研究者の研究成果が、企業の新薬開発に貢献していることになる。このように、一口に創薬におけるアカデミアの貢献と言っても、基礎研究から技術開発、アカデミアによる創薬研究まで、アカデミアと製薬企業の連携の特徴は様々であり、アカデミアがもたらす科学知識と技術の種類とその背景となる研究の性質はバラエティに富む。

このことは、創薬におけるアカデミアの貢献を明らかにする上で、創薬研究の上流から下流まで、アカデミアと企業がどのような連携を実施し、どんなタイプの科学知識や技術がアカデミアから企業の創薬研究にもたらされたかを、網羅的に明らかにすることの重要性を示唆する。2-2 に詳しく述べるが、既存研究は、創薬に活用されたアカデミア研究の代表的なものをハイライトした報告や、一過的な現象を捉えた報告が多く、アカデミア由来の科学知識・技術を長期的かつ網羅的に検討した研究は稀少である。本研究では、医薬候補化合物の創製に至った産学共同研究及びアカデミア創薬プロジェクトの情報を可能な限り全数収集して調査し、創薬プロジェクトの特徴及びアカデミアが創薬に提供した科学知識と技術を包括的に分析することで、アカデミア研究が創薬に果たしてきた貢献の全容を俯瞰的に捉えることを目指した（第2章）。

創薬の各研究段階で求められる科学知識や技術の性質が異なるであろうことは、基礎研究と応用研究の違いを考慮することの必要性も示唆する。3-1 に詳しく述べるが、一般的に、基礎研究と応用研究はその性質と研究者の志向性に違いがあることが論じられてきた（Stokes 1997、Dorf 2001）。このことは、特にアカデミア創薬において重要な論点となる。すなわち、基礎研究を行うアカデミア研究者が、自らの発見から創薬機会を見いだした場合、研究として性質が異なると思われる応用研究まで自身で行って医薬候補化合物の創製を目指していることになり、その妥当性が検証されるべきと考えられるからである。一方で、サイエンス型研究開発の代表格である創薬では、基礎研究が創薬の源泉となっている以

上、基礎研究を実施したアカデミア研究者が創薬応用まで自ら手掛けることで製品応用の効率が上がるという考え方も出来よう。あるいは、創薬プロジェクトの内容や性質によっても結論は異なるかもしれない。そこで本研究では、アカデミア創薬に焦点をあて、創薬基礎研究段階と応用研究段階に求められる研究能力の違いと、それを踏まえたアカデミアと企業の望ましい連携について分析した。加えて、アカデミア創薬由来医薬候補化合物の企業導出が進んだプロジェクトを取り上げ、その成功要因を考察した（第3章）。結果を先取りして述べると、第2章の分析から、我が国においてアカデミア研究者が企業の創薬に提供した技術の約三分の一がアカデミア創薬で創製された医薬候補化合物であったことが分かった。この点からも、本論点は、我が国の創薬におけるアカデミアと製薬企業の適切な関係性を考察する上で重要と考えられる。

本研究は、方法論的な工夫も行っている。産学連携マネジメントに関する先行研究は多い。近年までの研究をレビューした **Perkmann** ら（2013）の総説によると、アカデミア研究者の産学連携への関与に影響を与える因子には、個人的因子と組織的因子がある。個人的因子としては、所属する研究領域が応用分野であること（**Stephan et al. 2007**）、過去に応用研究の研究履歴（**Calderini et al. 2007**）や産学共同研究の経験（**Bruneel et al. 2010**）が多いこと、アカデミア研究者としての **seniority** が高いこと（**Allen et al. 2007**）は、研究者の産学連携への関与に正に影響するとされている。また、基礎研究で高い成果を収めたアカデミア研究者は応用研究でも貢献が大きいことが報告されており、過去の基礎研究成果の高さも重要な因子である（**Baba et al. 2009**、**Zucker and Darby, 2001**）。組織的因子としては、**technology transfer office (TTO)** の存在（**Lockett and Wright, 2005**）、大学の研究レベルの高さ（**DiGregorio and Shane 2003**）、組織の商業化研究への認識の高さ（**Owen-Smith and Powell 2001**）が産学連携への関与に正に影響するとされている。

また、産学共同研究の成否に影響を与える因子についても研究されている。共同研究を行う両者の地理的距離（**Martin and Moodysson, 2011**）、研究チームのサイズ（**Wuchty et al. 2007**）、企業側の外部環境へのオープン度（**Fontana et al. 2006**、**Bruneel et al. 2010**）、取り扱う技術の種類（**Petruzzelli, 2011**）が、共同研究の **value** に影響する因子として指摘されている。

このように、先行研究は、多くが組織レベルもしくは個人レベルの分析であり、組織と個人の間での中間の粒度であるプロジェクトレベルの分析は少ない。他の研究開発との比較において創薬では、プロジェクトレベルでの分析が重要となる。新薬研究開発では、各創薬プロジェクトについて少人数のチームが結成されて研究が行われるが、新規医薬品の上市というゴールまでいたる成功プロジェクトは極めて少なく（**Bioscience Innovation and Growth Team 2004**）、多数実施される創薬プロジェクトのうち数少ない成功プロジェクトが企業の成長に大きく寄与するからである。それにもかかわらず、上述のとおり既存研究は組織能力か研究者の個人能力に着目しているものが多く、プロジェクトベースでの解析は不十分であるといえる。日本の創薬における産学連携を論じた報告も、企業レベルの研究（元橋 2009）

や、プロジェクトレベルの研究であっても代表的な事例を取り上げて論じた定性的な報告しか存在しない(櫛 2002)。そこで、本研究では、分析単位を創薬プロジェクトとし、より網羅的に収集したデータを元にプロジェクトの属性や内容を解析することで、アカデミアの創薬への貢献やアカデミアと企業の適切な役割分担を考察した。

分析に用いたデータを日本の創薬プロジェクトに限定したことも、本研究の特徴である。創薬をはじめとするバイオ分野は、国によってナショナル・イノベーション・システムの違いが大きいと言われている(後藤 2000)。特に米国では、新規医薬品の過半数が、その多くが大学発スタートアップであるバイオベンチャーによって生み出されており、アカデミアの科学的発見を創薬に結びつけるベンチャーの生態系が確立している(Powell et al. 1996、Kneller 2010)。一方、日本では、2000年以降、ベンチャー1000社計画に沿ってバイオベンチャーの数自体は増えたものの、欧米のように新薬創出で成果を収めるベンチャー企業は殆ど育っていない(コーポレート・ディレクション 2011)。その一方で、日本では公的研究機関の役割は相対的に小さく、民間企業が研究開発を牽引してきた歴史があること(後藤 2000)、日本の製薬企業は、過去数十年に渡って、技術移転を通じて大学の科学知識や技術を広く獲得してきたこと(Kato and Odagiri 2012)が報告されており、米国とは異なるナショナル・イノベーション・システムを有してきた。このため、創薬における産学連携を論ずる際にも、国による違いを考慮する必要がある。欧米に焦点を当てた先行研究の結果をそのまま日本に当てはめることは難しい。すなわち、日本ならではの状況を考慮した適切な産学連携や創薬研究マネジメントを追求することが重要である。それにも関わらず、日本の製薬業界で行われてきた創薬プロジェクトを定量的に解析した実証研究は極めて少ない。

#### 1-4. 本研究の構成

繰り返しになるが、本研究の目的は、サイエンス型研究開発である創薬において、アカデミアが創薬に果たしてきた貢献を詳細に明らかにし、創薬生産性の向上に必要な産と学の適切な関係性を深耕することである。産と学の「適切な」関係性とは、基礎研究から応用研究を経て医薬候補化合物が創製され、臨床開発される一連の創薬プロセスにおいて、産と学がそれぞれどの部分の研究開発をどこまで担当するのが望ましいか、創薬プロジェクトや取り扱う技術の性質も踏まえた上で、その境界を決めることである。1-3で述べた課題について、先行研究のギャップも考慮した上で、以下のようにアプローチした。

まず第2章では、アカデミアが創薬に果たしてきた貢献を詳細に明らかにするために、アカデミア研究者が創薬研究に直接関与した創薬事例(産学共同研究による創薬およびアカデミア創薬)を収集し、その特徴を明らかにした。1-3に述べたように、創薬はプロジェクトの粒度での分析が重要であるが先行研究では不足しているため、過去約30年間にアカデミア研究者が企業と共同研究で実施した創薬プロジェクトおよびアカデミア創薬プロジェクトの情報を網羅的に収集し、その特徴(プロジェクト数の時系列変化、開発ス

テージと結果、産学共同研究を実施した企業の特徴、上市した医薬品の売上高と疾患領域)を分析した。1-3に述べたとおり、創薬は国による違いを考慮する必要があるため、日本の製薬産業において内資製薬企業もしくはアカデミア研究機関が臨床開発を実施した医薬候補化合物に焦点を当ててプロジェクト情報を収集した。得られた結果から、日本でアカデミアが創薬に果たしてきた貢献と、創薬においてアカデミアが担うべき役割について考察した。

また、第3章では、産学共同研究による創薬およびアカデミア創薬を通じて、アカデミアから企業に提供された科学知識と技術の種類を分析した。上記と同様、創薬において重要なプロジェクトレベルでの分析とし、日本の製薬産業に焦点を当てたデータ収集を行った。また、創薬に用いられる科学知識と技術は、時代と共に変化することと、創薬には多種多様な科学知識・技術が用いられることから、既存研究ではカバーし切れていない長期的かつ網羅的なデータに基づく分析を行った。得られた結果から、アカデミアが製薬企業の創薬に提供してきた科学知識と種類について、我が国の特徴を明らかにし、科学知識や技術のタイプに応じた産と学のあるべき連携形態について考察した。

第3章では、日本のアカデミア創薬に焦点を当てた実証分析を行った。日本のアカデミア創薬プロジェクトのデータを収集すると、2009年頃から急速にその数が増えていたため、まず我が国のアカデミア創薬推進の経緯を文献調査から明らかにした。産、官、学それぞれの側面から分析を行い、推進の経緯を多面的に分析した。次に、過去約35年間の日本のアカデミア創薬プロジェクトを網羅的にデータ収集し、産学共同研究による創薬と比較することで、アカデミア創薬の創薬応用研究段階の研究達成度について分析した。加えて、2009年以降アカデミア創薬で創製された医薬候補化合物のうち、企業導出に成功していた化合物について事例分析を行い、アカデミア創薬に適した創薬プロジェクトの特徴を明らかにした。これらの結果から、創薬応用研究段階におけるアカデミア研究者と企業研究者のケーパビリティの違いと、それを踏まえた両者の適切な連携のあり方を考察した。また、創薬プロジェクトの性質に応じた産と学の取るべき連携のあり方の違いを論じ、アカデミア創薬が目指すべき方向性を議論した。

第4章では、第2章と第3章の内容をまとめて、総合的な議論を行った。まず、本研究の狙いを再確認し、方法論的な新規性を述べた。次に第2章と第3章で得られた結果をあらためて整理し、本研究が示した学術的含意、実務的含意、政策的含意を述べた。その上で、本研究で得られた知見を統合して、医薬候補化合物創出と臨床開発プロセスにおけるアカデミア、企業、官の適切な連携のあり方をモデルとして示した。

上に記した本論文全体の構成は、下に模式図としても提示した。

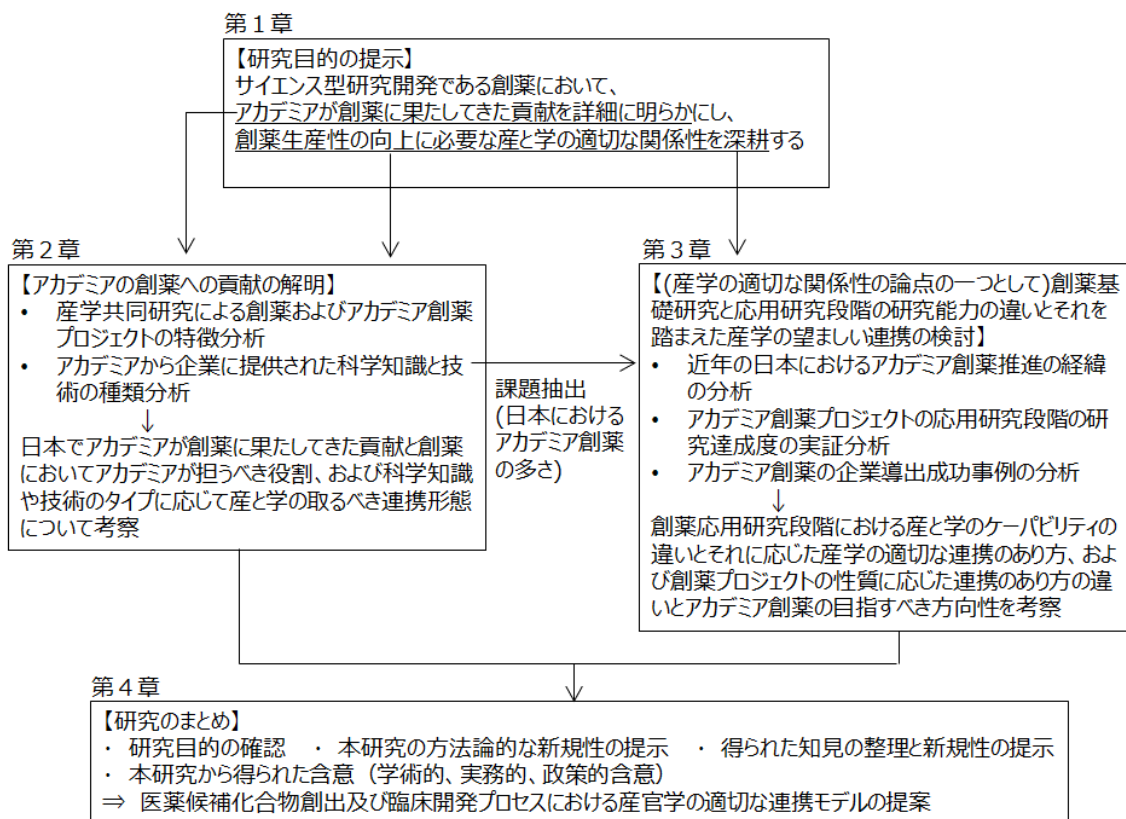


図 1-3 本論文の構成



## 第2章 創薬研究におけるアカデミアの貢献

### 2-1. 創薬に活用される科学知識・技術の担い手としてのアカデミア

アカデミアの科学知識や技術が新薬研究開発におけるプロダクト・イノベーションに大きな貢献を果たしてきたことはよく知られている (Gambardella 1995、Henderson and Cockburn 2001)。サイエンス型産業の中でも、製薬は他のどの産業よりも新製品への基礎研究の貢献が大きいと言われている (Mansfield 1998、Cohen et al. 2002、Toole 2012)。従って、公的研究機関で生み出された科学知識や技術の獲得は、製薬産業においてプロダクト・イノベーションに重要な要因となる。

アカデミアの基礎研究成果は論文や学会などのオープン・チャンネルで獲得できるが、産学連携は企業が新規のアカデミア研究へのアクセスを増やす有効な方法である (Lee 2000)。また、産学連携を通じて第一線のアカデミア研究者の知が直接企業研究者に受け渡される (Zucker et al. 2002)。これらの理由から、創薬において産学連携は高く評価され、重要な役割を果たしてきた (Henderson and Cockburn 1998、Owen-Smith and Powell 2004、Thursby and Thursby 2011)。

新薬研究開発における産学連携の重要性にもかかわらず、製薬企業がどういった創薬プロジェクトで産学連携を活用してきたかについて、網羅的かつ包括的な検討がされてきたとは言いがたい。医薬におけるオープンイノベーションは、産学間連携、アライアンス、アウトソーシング等様々な形態が多種のパートナーと実施されているが、その中で大学等公的機関は連携先として最も高く評価されており、産学連携の重要性は他産業と比較しても突出している (小田切 2009)。しかしながら、これまで日本におけるアカデミア研究者が研究に関与した創薬 (産学共同研究による創薬やアカデミア創薬の企業導入) については、代表的な事例を取り上げて論じた報告はあるものの (櫛 2002)、プロジェクトレベルで包括的にデータを収集解析した報告は筆者の知る限り皆無である。

新薬研究開発は極めて成功 (上市) 率が低い製品開発であり、僅かな成功プロジェクトが企業の業績を支える構図となっているため、プロジェクトレベルでの分析が重要である。また、創薬における産学連携でも医薬候補化合物の創製を伴わない基盤的な技術導入等もあるだろうが、製薬企業の研究のゴールが医薬候補化合物を生み出すことである以上、医薬候補化合物の創製に至った創薬プロジェクトのうち産学連携を活用したプロジェクトに焦点をあて、長期間に渡る網羅的なデータからその特徴を明らかにすることは、創薬におけるアカデミアと企業の関係性を探る上で意義があるといえよう。

日本の製薬企業が、アカデミア研究者を通じて実際にどういった種類の科学知識や技術を製薬企業が獲得してきたかについては、先行研究があるものの、検討が十分とは言えない。生理学的・生化学的機能を明らかにする医科学の基礎研究は、創薬における公的研究の貢献のひとつである (Cockburn and Henderson 1996、Zycher et al. 2010)。加えて、1970年

代中ごろから出現し始めたバイオテクノロジーの技術（遺伝子クローニング、リコンビナント蛋白作製、抗体医薬に関する技術など）を製薬企業が獲得するのにアカデミア研究機関は重要なソースであった（Faulkner and Senker 1995、Henderson et al. 1999）。

新薬研究開発は高い知識集約型研究開発であり、研究の初期段階から臨床開発までの異なる段階で様々な科学知識や技術が必要とされる（有機合成、分子生物学、動物試験、バイオインフォマティクス、化合物ライブラリー、構造生物学、遺伝子改変動物、ドラッグデザイン、薬物送達技術、薬物動態評価など）（Warne 2005）。しかし、これらの様々な科学知識や技術のうち、どれがどのくらいアカデミア研究者を通じて製薬企業にもたらされたのかは定かではない。すなわち、創薬に活用される様々な知識と技術を包括的に対象として、どの知識や技術が産学共同研究やアカデミア創薬を通じて公的研究機関から製薬企業に提供されたのか、網羅的な調査から全体像を明らかにすることが求められる。

また、知識・技術移転における産学連携の役割を包括的に捉えるには、長期間のデータが必要である。なぜなら、前述のようにバイオテクノロジー技術の提供が起こったのは主に70-80年代であり、こうした先進技術は企業が一度獲得して内製化してしまえば、その後は導入の必要性が下がるため、より近年の動向に目を向ければまた異なる知識や技術の導入に産学連携が貢献している可能性が十分にある上、創薬に活用される技術自体もトレンドがあり、技術革新によって企業が必要とする先進技術の種類も変化していくはずだからである。それにも関わらず、過去数十年の長期に渡って、創薬における産学連携<sup>5</sup>によってトランスファーされた科学知識や技術のタイプを包括的に分析した研究は希少である。

アカデミアが創薬にもたらした知識と技術を考察する際には、それがもたらされた経路にも着目する必要がある。なぜなら、アカデミアの研究成果は殆どの場合論文等の形で公表されるため、open channel で入手可能である一方、誰でもアクセス可能な情報のみを獲得して製品開発に生かしていたのでは、企業として競争力を発揮できないからである。したがって、製薬企業は産学共同研究やアカデミア研究者とのクローズな連携を通じて、まだパブリックドメインに公開されていない知識や技術の情報を、他社より早く、独占的な形で入手することが重要となる。

また、論文や学会に発表される形式知化された知識だけでなく、研究者間の直接の連携によってしか得られない暗黙知に基づいた知識も、誰でも入手出来るわけでは無いという希少性から、企業の研究開発における競争力となりうる。しかしながら、上述した先行研究は、知識・技術獲得のパスとして、必ずしも open channel と産学共同研究による closed channel を区別していない。産学連携が製薬企業の研究開発の競争力強化のためにどのように活用されてきたかをより深く理解、考察するには、open channel ではなく、産学共同研究やアカデミア創薬の企業導入という closed channel を通じてトランスファーされた知識や技術

---

<sup>5</sup> 本章での「産学連携」は、アカデミアと企業が共同研究によって医薬候補化合物を創製した例と、アカデミア創薬で創製された医薬候補化合物を臨床開発に向けて企業が導入した例の両者を対象としている。

に焦点を当てた分析が必要である。しかしながら、産学共同研究やアカデミア創薬プロジェクトを網羅的に収集・分析したそのような研究は見当たらない。

加えて重要な観点として、国による違いを考慮することが必要である。米国や欧州でも、産学連携は製薬企業の新薬研究開発に大きな貢献をしてきた (Stevens et al. 2011、Tralau-Stewart et al. 2014)。一方で、一部のアカデミア研究者は、自らの研究成果を商業応用すべく大学発スタートアップを設立し、特に米国では、そうした中小のバイオテック企業がアカデミアの発見を創薬応用に結びつけるのに重要な役割をしてきたことが報告されている (Powell et al. 1996、Kneller 2010)。しかしながら、日本ではこうしたスタートアップのバイオテック企業が十分に機能していない (Shiomura et al. 2011、コーポレート・ディレクション 2011)。こうした環境下で、日本の製薬企業は、この数十年に渡って、産学共同研究や契約書ベースもしくはインフォーマルな形での技術移転を通じて大学の科学知識や技術を広く獲得してきた (Kato and Odagiri 2012)。

日本の製薬企業による外部連携は技術主導型であり (Odagiri 2001)、国内製薬企業が公的研究機関と連携する最大の理由は最先端の知識や技術を獲得するためであった (Motohashi 2007)。従って、日本の製薬企業が創薬に必要な新しい科学知識や技術を獲得する重要なチャンネルとして産学連携を幅広く活用してきたことは疑いない。しかしながら、アカデミアが創薬に果たしてきた貢献の形が国によって異なるなか、製薬企業がアカデミアから獲得してきた知識や技術の種類に国ごとの違いや特徴があっても不思議ではない。我が国の製薬業界において、アカデミア由来のどんな知識や技術が創薬に活用されてきたかを知るためには、日本に特化したデータに基づく分析が重要である。

以上の問題意識に基づき、本章では、我が国の製薬産業において過去 30 年間に産学連携を活用して実施された創薬プロジェクトの特徴と、産学共同研究による創薬プロジェクトやアカデミア創薬の企業導入を通じて企業に提供された科学知識や技術の内容を実証的に明らかにすることを目的とした。具体的には、日本において、過去 30 年間でアカデミアが医薬候補化合物の創出に直接貢献した創薬プロジェクトを可能な限り全例収集し、各プロジェクトを実施した企業や生み出された医薬品の特徴を調査した。これによって、日本の製薬企業が実施してきた創薬のための産学連携の特徴をプロジェクトレベルで明らかにし、製薬企業がアカデミア研究に何を求めてきたのかを考察した。

また、創薬目的で製薬企業に提供されたアカデミア由来の科学知識や技術の種類を網羅的にデータ収集・分析した。これによって、我が国の製薬産業においてアカデミアが創薬に果たしてきた直接的な貢献の一部を明らかとし、創薬においてアカデミアが果たすべき役割及び科学知識・技術の種類に応じた適切な産と学の連携形態を考察した。

本章が焦点を当てるのは、あくまで産学共同研究による創薬プロジェクト及びアカデミア創薬由来化合物の企業導入を通じてアカデミアから企業に提供された科学知識・技術であるため、その範囲での技術移転に限定された議論であることは留意が必要である。また、繰り返しになるが、本章の解析はアカデミアと企業が医薬候補化合物を共同研究で創製し

たプロジェクトと、アカデミア研究者が創製した医薬候補化合物を企業が開発段階で導入したケース（アカデミア創薬）を対象としているため、医薬候補化合物の創出に直接繋がらなかった技術導入のケースは捕捉できていない。しかしながら、製薬企業の創薬研究は一義的には開発するための医薬候補化合物の創出を目指すものであり、本章の解析で創薬の産学連携を通じて医薬候補化合物の創製に活用するためどんな科学知識や技術がアカデミアから製薬企業に提供されてきたか、我が国の例を元に一定の洞察が得られるものと考ええる。

## 2-2. 文献レビュー

代表的なサイエンス型産業である医薬（後藤・小田切, 2003）においては、アカデミアの基礎研究が企業のイノベーションに大きな役割を果たす（Toole 2012 等）。このため、日本の製薬業界においても産学連携はかねてより活発に行われてきた（小林, 2003）。日本の製薬企業は海外企業に比して自社創薬への依存度が高かった（Kneller 2003）が、近年はオープンイノベーションに舵を切りつつある（Motohashi 2007）。サイエンス型産業では、研究段階において最も重要なパートナーはサイエンスの知見を生み出す大学等公的研究機関であると考えられるが、実際、医薬品産業では大学等公的研究機関が連携先として最も高く評価されており、産学連携の重要性は他産業と比較しても突出している（小田切, 2009）。しかしながら、これまで日本の産学連携による創薬については、企業レベルの研究（元橋, 2009）や、代表的な事例を取り上げて論じた報告（櫛, 2002）はあるものの、プロジェクトレベルで包括的にデータを収集解析した報告は筆者の知る限り皆無である。

創薬における公的研究の寄与については、1980年代のバイオテクノロジー技術について詳しく分析されている。Faulkner and Senker (1995) は、UK ベースのグローバル製薬企業へのインタビューから、1980年代に製薬企業が public sector research と連携した最も主要な科学技術は、バイオテクノロジー技術（リコンビナントDNA、蛋白エンジニアリング、モノクローナル抗体技術など）であったことを述べている。米国では、遺伝子クローニングや組み替え蛋白技術、抗体作製・改変等のバイオテクノロジー技術は1970年代より開発され続け、創薬の分野にも急速に広まっていった（Henderson et al. 1999）。日本でも、1980年代にリコンビナント DNA 技術で高い業績を挙げたスター研究者のラボに製薬企業研究者が派遣されて共に研究することで、スター研究者の暗黙知がトランスファーされた（Zucker and Darby 2001）。バイオテクノロジー技術は革新的な生物製剤の創製に生かされ、その過程でアカデミア研究者はこれら技術の創薬への応用に重要な役割を担った（例えば interleukin-2（Hamuro 2010）、GCS-F（Tamura 2001、Nagata 2003））。Motohashi (2003) は、日本の製薬企業がバイオテクノロジーの獲得のために公的研究機関との関係性を強めたと報告している。一方で、1980年代に限らずより近年までの時期に、アカデミアのどのような科学知識や技術が製薬企業の創薬研究に活用されたかについては、より長期的なスパンを対象にした調査が必要である。

医学生物学研究から明らかにされてきた生体メカニズムや分子の情報も、公的研究が果たした創薬への貢献としてハイライトされてきた。新薬研究開発の事例研究から、アカデミア研究者が発見した生理学的・生化学的メカニズムが新薬イノベーションに重要な貢献をしてきたことが報告されている (Henderson 1994、Gambardella 1995、Cockburn and Henderson 1996、Hara 2003)。より近年の報告も同様の結果を支持している (Tralau-Stewart et al. 2008、Silber 2010)。こうした科学知識は論文や学会などのオープン・チャンネルを通じても獲得できる。実際、ライフサイエンス分野では企業の知識ベースは”analytical”であり、主に論文や特許といった形式知が活用される、との分析もある (Moodysson et al. 2008)。しかし、論文や学会は誰でもアクセス可能であり、競争力の観点からは、こうしたオープン・チャンネルを介した情報獲得だけでは不十分である。実際、1980年代のバイオテクノロジー技術での連携において、製薬企業と公的研究機関のインタラクションのルートとしては、論文や学会といったオープン・チャンネルと、産学共同研究等を通じた個人ベースでのコンタクトの両方が有り、より深い情報や暗黙的な知識やノウハウを獲得するには個人でのコンタクトが有用であった (Faulkner and Senker, 1995)。日本の創薬事例でも、共同研究を通じたスター研究者から企業研究者への暗黙知の移転が重要と指摘されている (Zucker and Darby 2001)。公的研究からもたらされる生体メカニズムや分子の情報の重要性を指摘した上記研究は、実際に獲得された知識や技術がオープン・チャンネルを介したか、産学共同研究等による直接的なコンタクトを介したかを区別して分析していない。これらの区分を念頭に置いた上で、より企業の競争力に資すると思われる産学共同研究やアカデミア創薬の企業導入を介した科学知識や技術の移転について、フォーカスした研究が必要である。

すなわち、バイオテクノロジー技術と生体機能情報以外にも、どんな科学知識や技術が公的研究から創薬にもたらされたかを分析する必要があるのである。なぜなら、新薬研究開発は高い知識集約型研究開発であり、研究の初期段階から臨床開発までの異なる段階で様々な科学知識や技術が必要とされるからである (Warne 2005)。創薬においては、長年にわたって薬物動態、モダリティ、リード化合物探索等様々な分野での技術革新が行われてきている (Munos, 2009)。また、アカデミアは医薬候補化合物の提供においても製薬企業の新薬研究開発に役割を果たしており、近年も我が国でアカデミア創薬推進の動きがある (江野 2014)。米国では多くの大学や公的研究機関に、製薬企業とは独立に創薬研究の各プロセスが実施できる **drug discovery center** が設けられており、アカデミア研究者が医薬候補化合物の創製にも貢献している (Frye et al. 2011)。従って、公的研究機関が創薬に提供した科学技術に関しては、科学的知識、創薬に活用される基盤技術、医薬候補化合物に至るまで、網羅的な分析が求められる。

国による違いに着目することも重要である。創薬に代表されるバイオ分野は、日米のナショナル・イノベーション・システムの違いが大きい。米国では、政府から巨額の研究費がバイオ分野に投じられ、公的研究が技術シーズの育成に貢献してきたうえに、ベンチャービジネスが活発で、ベンチャー企業を介したバイオ技術の産業化が進んだ (後藤、

2010)。一方、日本では技術力のある企業が連携してイノベーションを担うことが多く、公的研究機関と産業界のリンクは比較的希薄であったうえ（元橋、2013）、近年までバイオベンチャーが十分育ってこなかった（Linskey、2006）。従って、米国での報告をそのまま日本に当てはめるのは危険であり、日本の製薬業界での公的研究の貢献についてきちんと調査することが必要である。小田切らは、日本の製薬企業が行った共同研究や外部連携について継続的に調査を行っている（Odagiri 2001、Odagiri et al. 2002、Ijichi and Odagiri 2006）。これらの研究はあらゆるタイプの共同研究・外部連携を対象としているが、研究ステージにおける主要なパートナーは公的研究機関であり、共同研究・外部連携を行う最大の理由は技術にあることが示されている。Motohashi（2007、2009）は、大学やその他の公研究機関と連携する一義的な理由は最先端の知識の獲得と新規技術の導入のためであることを示している。これらの研究ではアカデミアから提供された技術の内容について同定がされておらず、より具体的に科学知識と技術の種類を調査した詳細な報告が求められる。

このように、公的研究が創薬に提供してきた科学知識や技術については、分析されているものの、より網羅的な知識・技術範囲、及び、より長期間のスパンに焦点を当てた研究が必要である。また、オープン・チャンネルよりも競争力に重要と考えられる産学共同研究やアカデミア創薬由来化合物の企業導入を通じた技術移転に焦点を当てた研究、国別の違いを考慮して日本にフォーカスした研究も必要であろう。

## 2-3. 産学共同研究による創薬プロジェクトとアカデミア創薬プロジェクトの特徴、及び各プロジェクトを通じてアカデミアから企業に提供された科学知識・技術の実証分析

### 2-3-1. 方法

先に述べた目的を達成するために、1980年から2012年まで、日本の製薬業界で公的研究機関が関与した新薬研究開発の事例を網羅的に収集した。公的研究機関と企業が共同研究を行って医薬候補化合物を創製した事例と、アカデミア研究機関が単独で医薬候補化合物の創製まで行い、臨床開発段階から企業に移転された事例の両方を対象とした。

事例のサンプルは、「明日の新薬」データベース（DB）（テクノミクス社）を用いて収集した。本DBは、1970年頃からのプレスリリース、ニュース、学会や論文情報から、開発段階（前臨床ステージとそれ以降の臨床開発ステージ）に進んだ医薬開発化合物の情報を網羅的に収集している。情報は医薬開発化合物名ごとに整理されており、各開発化合物について創薬研究を実施した機関（企業またはアカデミア機関名）、臨床開発を行った/行っている機関（企業またはアカデミア機関名）、開発状況（上市、中止、継続、中止か継続の場合はその開発ステージ）、対象疾患、作用機序、研究開発の詳細と関連学会発表・文献等の情報が公開されている。本DBの捕捉率を調べるため、2000年1月から2011年12月までに独

立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に承認された医薬品の情報をホームページ<sup>6</sup>からすべて収集し本 DB で検索したところ、その 96.7%が本 DB に収録されていた。

開発中止となった化合物についての捕捉率も調べるため、本 DB に収録されている上市もしくは開発中止となった化合物情報をすべて検索し、その中で上市された化合物の割合を計算したところ 16.8%であった。この値は、八木らが日本における医薬候補化合物の臨床開発段階での上市率として報告している 18%に近い<sup>7</sup>。

以上から、本 DB は国内で臨床開発が行われ、上市及び開発中止になった医薬開発化合物の殆どを捕捉出来ていると判断した。

本研究では、大学もしくは研究所という名前が付いた公的研究機関をアカデミア研究機関として抽出した。本 DB を「大学」もしくは「研究所」のキーワードで検索し、ヒットした医薬開発化合物について創薬研究を行った機関と研究開発の詳細を DB 中の記載からチェックし、実際に大学または公的研究機関が創出に関わった医薬開発化合物を選抜した。このうち、内資の製薬会社もしくは日本の公的研究機関が臨床開発を行っている化合物をすべて抽出した。前述のとおり、創薬を取り巻くナショナル・イノベーション・システムには国ごとの違いがあるため、日本の創薬環境に焦点を当てた本研究では、日本のシステムの影響を多分に受けると考えられる内資製薬企業や国内公的研究機関を対象としている。一方、日本の製薬企業が産学共同研究を実施する相手としては国内の公的研究機関が大部分である一方、海外の公的研究機関のケースもあるため（Motohashi 2007）、内資製薬企業が海外の公的研究機関と産学共同研究を実施したプロジェクトはサンプルに含めた<sup>8</sup>。

データの取りこぼしを最小限とするため、New Current 誌（シーマサイエンスジャーナル社）の「研究開発情報」（雑誌発行時点で臨床開発中の医薬開発化合物の情報と研究開発の詳細を紹介している）を第一号（1990年10月1日発行）よりすべて調べ、紹介されている医薬候補化合物のうち記載内容から創薬研究にアカデミアの関与が確認された化合物を「明日の新薬」DB で検索した。New Current 誌で紹介されていて「明日の新薬」DB に収録されていなかった化合物が一つだけ存在したため、その化合物もデータセットに加えて分析を行った。

収集した事例のすべてについて、PubMed<sup>9</sup> と Web of Science (the citation database provided by Thomson Reuters) を医薬候補化合物名で検索して関連する論文を収集した。加えて、「明日の新薬」DB に記載の内容や関連論文、ウェブ情報など関係する情報をすべて調査した。収集した事例は、開発状況（上市、中止、継続）ごとに分類し、中止もしくは

---

<sup>6</sup> <http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit> 及び  
<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0010.html>

<sup>7</sup> <http://www.jpma.or.jp/opir/news/news-29.pdf>

<sup>8</sup> 「明日の新薬」DB の記述は、海外の公的研究機関であっても日本語表記がされており、「大学」もしくは「研究所」のキーワードで検索される。

<sup>9</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

継続は前臨床、Phase1-2、Phase3 のどの段階で中止もしくは継続しているかに細分類した。

収集した論文のうち、医薬候補物質の創製について記述した原著論文について、その著者の所属をチェックし、著者にアカデミアと企業研究者両方が含まれる場合を産学共同研究による創薬、アカデミア研究者のみが含まれる場合をアカデミア創薬に分類した。研究開発が終了（上市か中止）している事例について、研究開発に関与した企業をリストアップし、医薬専門企業数と兼業企業数をカウントした。また、4つ以上の事例に関与した企業をリストアップした。

上市に至った事例について、上市医薬品の発売後の年度国内売上げを IMS health 及び Monthly ミクス (Elsevier) で調査し、ピーク時売上高を同定、分類した。また、上市医薬品の適用疾患を薬効領域別に分類し、別途「明日の新薬」DB より製薬企業が自ら行った研究開発から創出された上市医薬品の薬効分布を調査して比較した。薬効領域は「今日の治療薬」(南江堂) に従い15種類に分類して分析に用いた。

収集した情報から、各プロジェクトの研究内容と、関わったアカデミア研究者の専門とする研究内容を把握し、各アカデミア研究者がそれぞれの創薬プロジェクトでどんな科学知識や技術を提供することでプロジェクトに貢献したかを同定した。

例えば、神戸大と三菱化成が共同で創製した argatroban の例であれば、神戸大の岡本博士が長年にわたって血液凝固因子であるトロンビンの研究をしており、三菱化成と共同でトロンビンの働きを抑える物質を探索し、抗凝固剤として argatroban を見いだしている。この場合、岡本博士のトロンビンや血液凝固メカニズムに関する生物学的知識がプロジェクトに活用されたことになるため、提供されたのは scientific information であり、細分類は basic physiological and biochemical mechanisms であるとした。

別の例として、名古屋大学と協和発酵(当時)が共同で創製した benidipine hydrochloride では、協和発酵がジヒドロピリジン系 Ca<sup>++</sup>拮抗薬の候補化合物を合成し、名古屋大がその薬理評価を行うことで持続的な血圧低下作用と抗狭心症作用を示す有望な Ca<sup>++</sup>拮抗薬を見いだした。この場合、名古屋大は化合物を評価するための生物学的アッセイ法でプロジェクトに貢献したこととなるため、提供されたものは technologies for drug discovery & development であり、細分類は biological assay であるとした。

また、DB や文献の情報から各医薬候補化合物が創製された年を推定し、産学連携によるプロジェクト(アカデミア創薬で化合物が企業導出された例を含む)と科学知識・技術の獲得の時系列も分析した。

なお、アカデミアから企業への技術移転に関しては、特許もひとつの調査材料となりうるが、探索レベルで用いられる創薬技術は通常知財化の対象となることが少ない。一方で医薬候補化合物は知財化されている場合も考えられるが、日本の製薬業界における産学連携は知財を介さないインフォーマルな形態が多かったことが報告されており(成田&平井、2002)、本研究では調査対象に含めていない。



## 2-3-2. 結果

### 2-3-2-1. 収集サンプル

1980年から2012年までで、日本の製薬業界で産学共同研究による創薬とアカデミア創薬による新薬研究開発プロジェクトは計118個同定された。開発された医薬候補化合物のうち20個は上市し、70個は臨床開発途中で開発中止となり、28個は調査時点で臨床開発中であった(表2-1)。

医薬候補化合物創製推定年でプロジェクトの時系列推移をプロットしたグラフを図2-1に示した。プロジェクトに関与した企業がスタートアップ企業(設立30年未満、従業員100名未満で定義)のケースは分けて表示した。時系列で相対的に見ると、産学共同研究による創薬は1980年代が最も活発で、1990年代後半には数が減り、その後2000年代前半に再び増えたものの、2000年代後半には再び低調となっている。一方、1990年代後半より、産学連携の企業側の担い手をスタートアップ企業が務めるケースが見られるようになった。

全プロジェクトを産学共同研究による創薬とアカデミア創薬(企業導出がされた例のみ)とに分類し、その時系列推移を図2-2に示した。アカデミア創薬による医薬候補化合物は1980年代から継続的に企業に提供されていた。

表 2-1 1980年から2012年までに日本の製薬業界で行われた産学共同研究による創薬とアカデミア創薬による新薬研究開発事例数

Development status (stage at withdrawal or ongoing)	Sample #
Launch	20
Withdrawn	70
Pre-clinical	43
Phase 1	6
Phase 2	15
Phase 3	6
Ongoing	28
Pre-clinical	17
Phase 1	1
Phase 2	9
Phase 3	1

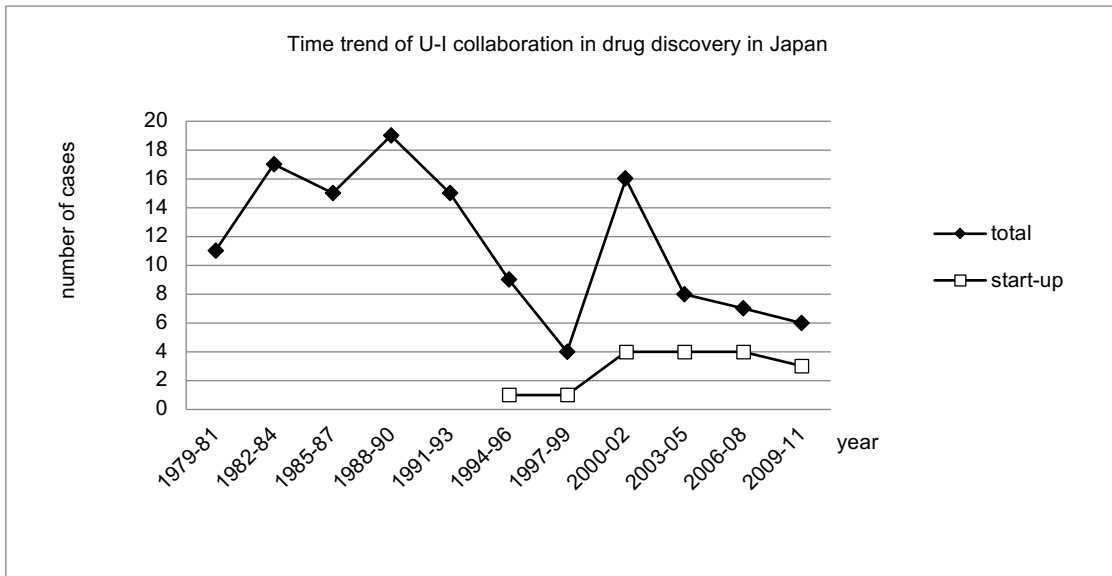


図 2-1 産学共同研究による創薬とアカデミア創薬プロジェクト（合計数）の時系列推移

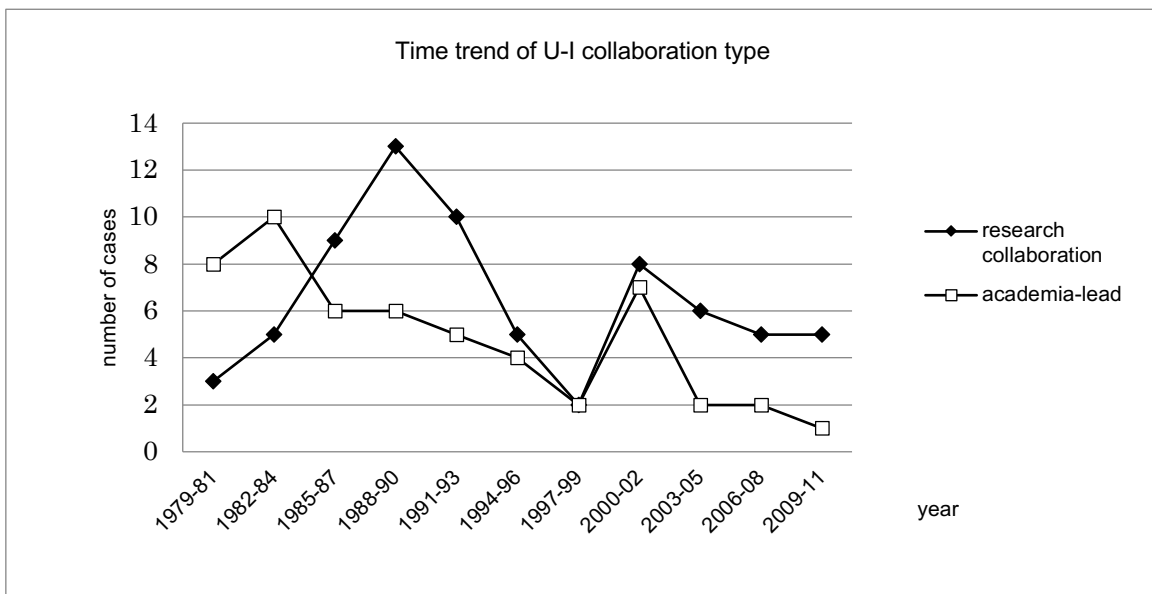


図 2-2 産学共同研究による創薬プロジェクトとアカデミア創薬プロジェクトそれぞれの時系列推移

### 2-3-2-2. 産学共同研究による創薬を実施した企業の特徴

調査時までには研究開発が終了していた事例の参加企業を医薬専業と兼業企業に分けてカウントした結果を表 2-2 Aに示した。産学共同研究による創薬を実施した企業の約半数は兼業企業であった。

産学共同研究による創薬を多く実施した企業を表 2-2 Bにリストアップした。国内製薬

企業大手 4 社では武田薬品のみが含まれており、比較的医薬品研究開発の規模が小さい企業が、産学共同研究を多く活用してきた傾向があることが示された。

表 2-2 産学共同研究による創薬プロジェクトを実施した企業の特徴

A) 医薬専門企業と兼業企業の割合

企業種類	企業数
医薬専門	30
兼業	28

B) 産学共同研究事例数の多い（4つ以上）企業

連携数の多い企業	産学連携事例数
味の素	5
サントリー	4
武田薬品	4
中外製薬	4
雪印乳業	4
吉富製薬	4

2-3-2-3. 産学共同研究による創薬およびアカデミア創薬で生み出された上市医薬品の特徴

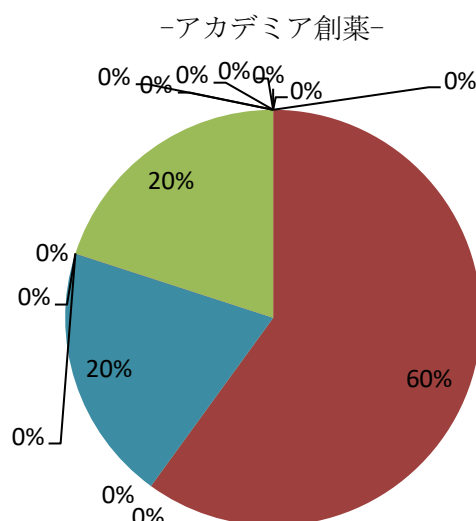
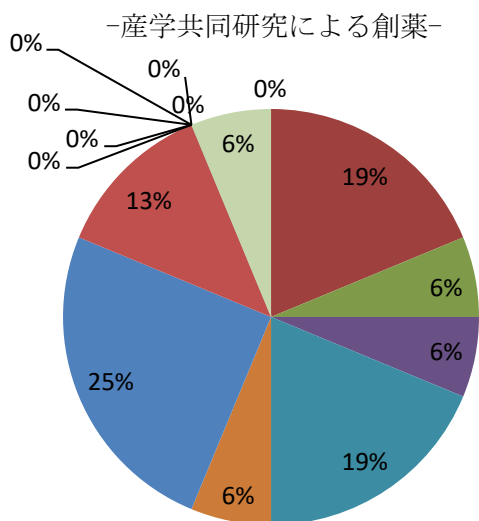
産学共同研究による創薬及びアカデミア創薬で生み出された上市医薬品の国内ピーク売上高の分布を表 2-3 に示した。20 医薬品のうち 15 医薬品はピーク売上高が 100 億円未満であった。最もピーク売上高が大きかったものでも benidipine（商品名コニール）の 346 億円（1999 年）であり、いわゆる売上高トップ 10 にランクインするような大型医薬品は一つも含まれていなかった。

産学共同研究による創薬及びアカデミア創薬で生み出された上市医薬品と、自社創薬で生み出された上市医薬品について、それぞれ適用疾患を薬効領域別に分類しその分布を図

2-3 に示した。産学共同研究による創薬およびアカデミア創薬で生み出された上市医薬品では悪性腫瘍が最も多く、次いで内分泌系疾患と血液・血液製剤が多かった。自社創薬で生み出された上市医薬品では感染症、循環器、神経系の順に多く、産学共同研究による創薬およびアカデミア創薬で生み出された上市医薬品とは傾向に違いが見られた。

表 2-3 産学共同研究による創薬及びアカデミア創薬から生み出された上市医薬品の国内ピーク年間売上高の分布

ピーク時の年間売上高	医薬品数
<100 億円	15
100 - 200 億円	3
200 - 300 億円	1
300 - 400 億円	1
>400 億円	0



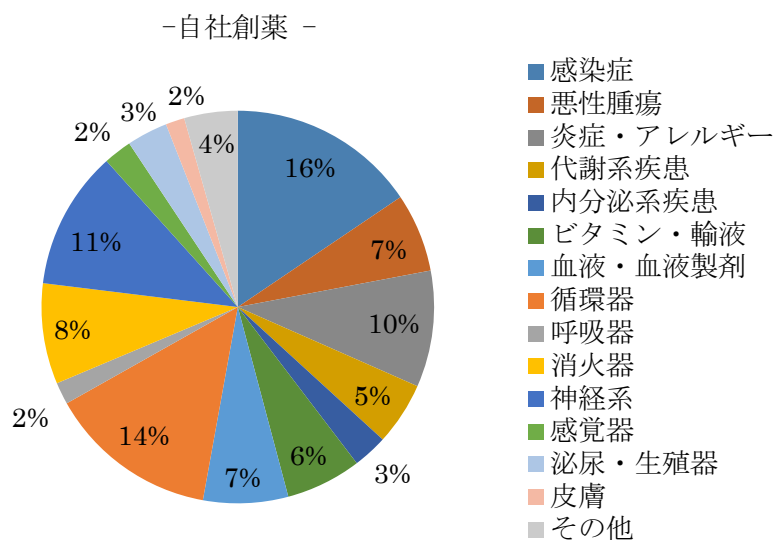


図 2-3

図 2-3 産学共同研究による創薬及びアカデミア創薬と自社創薬からそれぞれ生み出された上市医薬品の薬効領域分類（「今日の治療薬」による分類 15 薬効領域）

#### 2-3-2-4. 産学共同研究による創薬及びアカデミア創薬を通じてアカデミアから企業に提供された科学知識と技術の分類

アカデミアから企業に提供された科学知識と技術は表 2-4 に分類して示した。

##### 科学知識

アカデミアから企業に提供された科学知識で最も多かったのは、‘basic physiological and biochemical mechanisms’であり、続いて ‘knowledge of chemical synthesis’ と ‘new pharmacological activity of existing substrate’であった。

##### 技術

アカデミアから企業に提供された技術は、‘drug candidates’、‘lead compounds’、‘technologies for drug discovery and development’の 3 つに大きく分類された。‘drug candidates’ と ‘lead compounds’ は低分子化合物がもっと多く、次いで‘biologics’そして ‘gene therapy’だった。‘Small molecule’ は ‘synthesized small molecule’ と ‘natural substrate’を含み、‘drug candidates’ と ‘lead compounds’のいずれにおいても、‘synthesized small molecule’ が ‘natural substrate’ より多かった。‘Biologics’ は ‘protein/peptide’ と ‘antibody’に分類された。‘protein/peptide’ は ‘drug candidates’ と ‘lead compounds’の両方で移転されていたが、‘antibody’ は ‘lead compounds’としてのみ移転されていた。‘Technologies for drug discovery and development’ は ‘biological assay’、‘biotechnology’、‘drug delivery system’、‘computer drug design’ に分類された。その中で、‘biological assay’の数が他に比べてかなり多かった。

表 2-4 産学共同研究による創薬及びアカデミア創薬を通じて獲得された科学知識と技術  
の分類

Type of information/technologies	Number
Scientific information	48
Basic physiological and biochemical mechanisms	36
Knowledge of chemical synthesis	8
New pharmacological activity for existing substrates	4
Technology	98
Drug candidates <sup>注</sup>	38
Small molecule	27
Synthesized small molecule	14
Natural substrate	13
Biologics	7
Protein/peptide	7
Antibody	0
Gene therapy	4
Lead compounds	24
Small molecule	15
Synthesized small molecule	9
Natural substrate	6
Biologics	7
Protein/peptide	4
Antibody	3
Gene therapy	2
Technologies for drug discovery & development	36
Biological assay	21
Biotechnology	7
Molecular cloning technology	3
Protein manufacturing technology	3
Antibody technology	1
Drug delivery system	7
Computer drug design	1

注：Drug candidates はアカデミア創薬由来化合物を指す。それ以外の科学知識と技術は産学共同研究による創薬プロジェクトを通じて提供されたものである。

## 2-3-2-5. 科学知識と技術の提供の時系列分析

本項では科学知識・技術がアカデミアから企業に提供された時系列を分析した。ある科学知識・技術が提供されたプロジェクトが1つある場合、そのプロジェクトにおいて医薬候補化合物が創製された推定年に点を1つプロットする、というやり方で時系列の図(図2-4~2-7)を作成した。提供の時期は医薬候補化合物が創製された年で追っているため、実際にその科学知識・技術が移転された年とは若干ずれがあると考えられることに注意されたい。

### 科学知識

科学知識の提供の時系列は図2-4に示した。‘Basic physiological and biochemical mechanisms’は、調査した時期全般に渡ってコンスタントに提供が起きていた。

‘Knowledge of chemical synthesis’と‘new pharmacological activity for existing substrates’は1990年代より前に主に提供が起きていた。

### 技術：医薬候補化合物

図2-5に示したように、‘synthesized small molecule’の医薬候補化合物が、調査した時期全般に渡ってコンスタントに提供されていた。‘natural substrate’の医薬候補化合物は1990年代中盤より以前には時々提供されており、2000年代中盤以降は提供が無かった。

‘biologics’医薬候補化合物の提供は1991年より以前が主だった。‘Gene therapy’の医薬候補化合物は1990年代後半以降に提供が行われていた。

### 技術：リード化合物

‘small molecule’と‘biologics’のリード化合物は1990年代中盤より前に主に提供されていた。‘Gene therapy’のリード化合物は2000年代に提供されていた(図2-6)。

### 技術：創薬のための技術

図2-7に示したとおり、‘biological assay’は30年間でコンスタントに提供されていた。逆に、‘biotechnology’技術の提供は、1980年代の初頭と中盤に集中していた。‘drug delivery system’技術は1980年代終盤と1990年代初頭に主に提供されており、2000年代にも提供が見られた。‘computer drug design’の技術は2000年に一例提供が見られた。

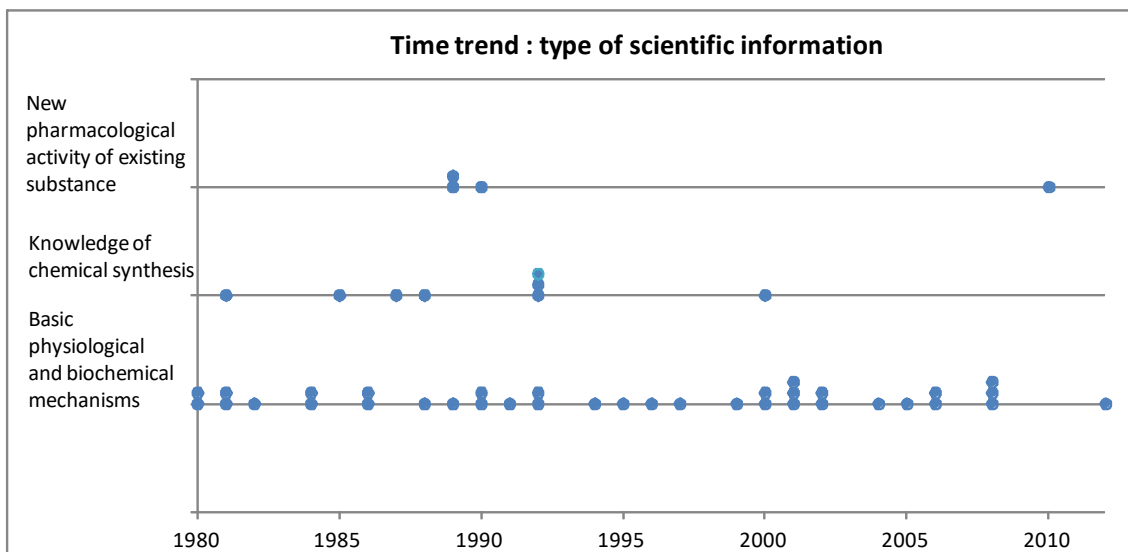


図 2-4 科学知識の獲得の時系列

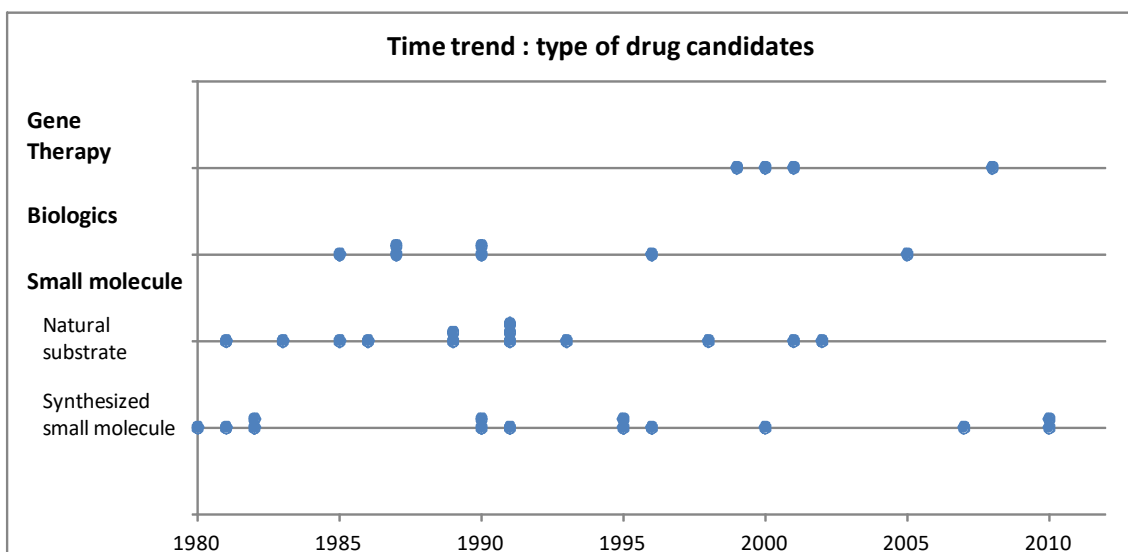


図 2-5 医薬候補化合物の獲得の時系列



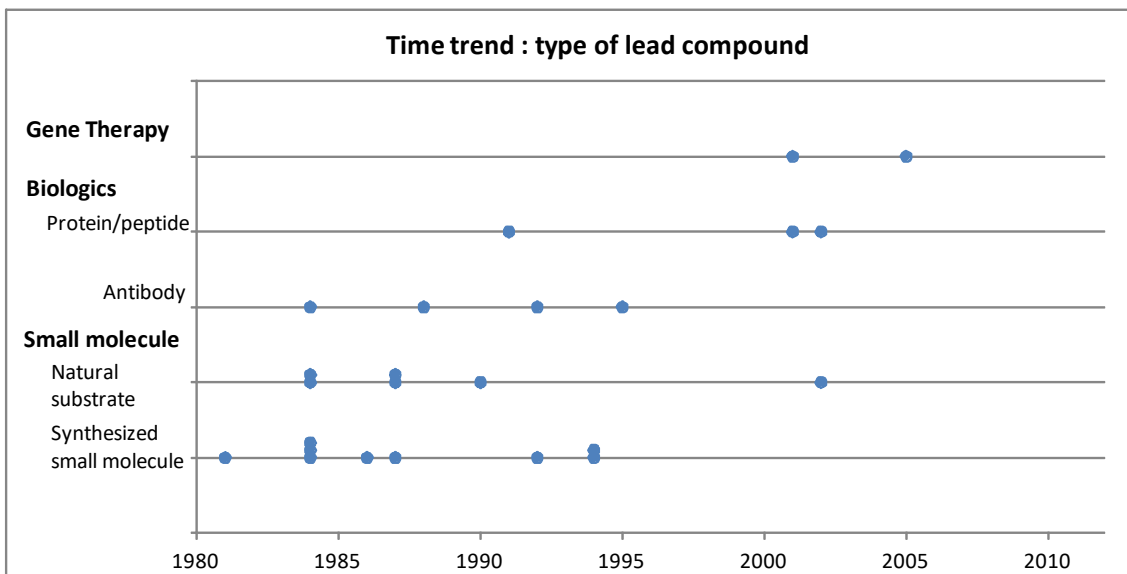


図 2-6 リード化合物の獲得の時系列

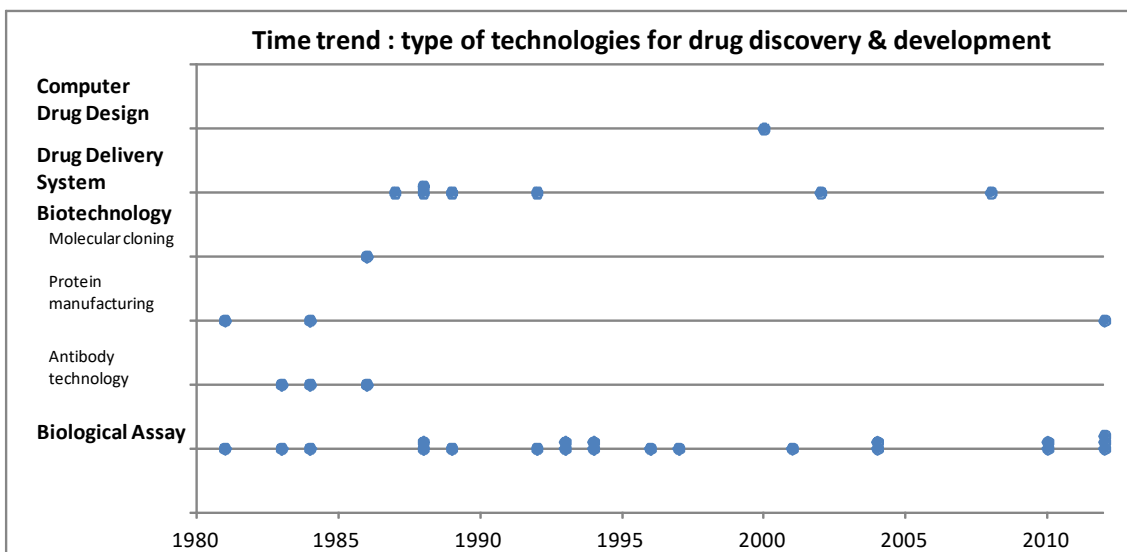


図 2-7 創薬のための技術の獲得の時系列

### 2-3-3. 結果のまとめ

産学共同研究による創薬とアカデミア創薬プロジェクトは、1980年代に相対的に最も活発に行われており、アカデミアの創薬への貢献は我が国では少なくとも40年近く前から行われていたことが分かった。アカデミアが関与した創薬の事例数を年次推移でみると、産学共同研究による創薬は1980年代に最も数が多く、1990年代には減少していた。しかし、オープンイノベーションの概念が提唱し始められた2000年代以降は増加に転じ、一方で2000年代中盤からはまた低調であった。この約30年の推移を見ると、日本の製薬企業は2000年代中頃からオープンイノベーションの流れを受けて外部連携を活発化させているという報告(Motohashi 2007)は裏付けられず、少なくとも医薬候補化合物の創出を目指した創薬プロジェクトにおいては、遅くとも1980年代から製薬企業は活発に産学共同研究やアカデミア創薬由来化合物の導入を進めていたことが分かった。

図2-2に示すとおり、アカデミア創薬は1980年代から行われていた。より近年の特徴としては、図2-1に示したとおり、1990年代後半よりスタートアップ企業が産学連携を通じて創薬研究を行い、医薬候補化合物を創出している例が出てきていた。

産学共同研究を行った企業及び産学共同研究やアカデミア創薬で生み出された医薬品の特徴を見ると、兼業企業や新薬研究開発の事業規模が小さい企業が積極的に産学共同研究を活用して、市場的には比較的小粒な医薬品を創製してきたことが分かった。薬効分類は、産学共同研究による創薬やアカデミア創薬による医薬品と自社創製医薬品とではカバーする領域に違いが見られた。

科学知識に関しては、生理学的・生化学的メカニズムに関する知識がアカデミアから企業に提供された知識の大部分を占めていた。加えて、有機合成に関する知識や、既知物質の新規薬理作用に関する知識も散発的に提供されていた。技術に関しては、研究ツールやアッセイ法が中心に提供されていた。加えて、アカデミア創薬由来医薬候補化合物やリード化合物の提供にも公的研究機関が役割を果たしていた。特に1990年代中盤以降、リード化合物の移転は減少したものの、医薬候補化合物の移転はコンスタントに見られた。先行研究でアカデミアの貢献がハイライトされてきたバイオテクノロジー技術は、今回の実証研究では製薬企業が獲得した技術のうちドミナントでは無かった。生物学的アッセイ法が、製薬企業が獲得した技術の種類で最も多く、続いて薬物送達技術、そしてバイオテクノロジー技術であった。バイオテクノロジー技術の提供は1980年代初頭と中盤に集中しており、一過性のイベントであった。

時系列分析から、科学知識と技術の提供には二つの時間的なパターンがあることが分かった。生理学的・生化学的メカニズムと、生物学的アッセイ法は、過去30年間に渡ってアカデミアから製薬企業にコンスタントに提供されてきた。反対に、バイオテクノロジー技術や薬物送達技術、遺伝子治療技術は、それぞれ1980年代中盤と1990年前後、2000年前後という限られた時期に集中的にアカデミアから企業への提供が行われていた。

## 2-3-4. 考察

### 2-3-4-1. 産学共同研究による創薬プロジェクトとアカデミア創薬プロジェクトの特徴

我が国の産学連携による創薬とアカデミア創薬のプロジェクトを過去約30年に渡って可能な限り全例を収集し、分析した網羅的解析は、本研究が初めてと思われる。これによって、日本の創薬におけるアカデミアと企業の関係性について、以下4点の新規性のある知見が得られたと考えられる。

第一点目として、創薬における産学連携は、オープンイノベーションの潮流に乗って2000年代半ばから活発化したとの報告があるが、そうではなく、遅くとも1980年代から普遍的に行われてきた事象である、ということである。Kneller (2003) は、製薬企業へのインタビューを中心とした研究から、日本の製薬企業の研究開発は、欧米に比べて自前主義 (autarkic) であると報告した。すなわち、アカデミア等との協業による研究開発が相対的に少なく、自社研究所での社内研究に依存した創薬が多いと述べた。この研究は、2000年代初頭までの日本の製薬企業の特徴として分析されたものだが、その後の動向を製薬企業へのサーベイを中心に調査した Motohashi (2007) の報告では、日本の製薬企業も2000年代に入ってアカデミア等との外部連携を積極的に行うようになっており、自前主義からオープンイノベーションへ戦略が変化している、と述べている。一方、創薬プロジェクトベースでアカデミア研究者の創薬への関わりを調べた本研究からは、日本の製薬業界においてもアカデミアの創薬への貢献は少なくとも1980年代からコンスタントに見られており、決して2000年代からオープンイノベーションの潮流に乗って増加してきたわけではないことを示している。この結果の違いは、製薬企業へのインタビューやサーベイを用いた先行研究と、創薬プロジェクトをプロジェクトベースで網羅的にデータ収集・分析した本研究との方法論的な違いによるものと推察される。企業へのインタビューやサーベイの場合、回答者のバイアスがかかる懸念がある。すなわち、2000年代前半からオープンイノベーションの有効性が広く提唱されるようになり (Chesbrough 2003)、製薬産業でも産学連携等の外部連携がオープンイノベーションの名で喧伝されるようになったため (Getz & Kaitin 2012、Judd 2013 など)、回答者が自社でもオープンイノベーションを推進しているとの感覚を持ち、それがインタビューやサーベイの結果に反映されたのではないかと、という懸念である。これに対して、プロジェクトレベルで網羅的にデータを収集した本研究の手法では、より客観的な事実を明らかにすることが出来たと思われる。日本の製薬業界で産学連携が古くから継続的に実施されてきた、との結果は、製薬業界で25年以上勤務してきた筆者の実感ともよく合致している。おそらく、サイエンス型であるという創薬の特性から、アカデミア研究の成果の獲得と利用は製薬企業にはかねてから必須のことであり、産学連携がユニバー

サルに実施されてきたものと推察される。

上記の結果の違いは、製薬企業の創薬研究マネジメントを考察する上で大きな違いを生むため、極めて重要である。すなわち、Kneller (2003) や Motohashi (2007) の結果に基づくと、日本の製薬企業は、従来から重要性が指摘されてきた産学連携を 2000 年代に入って強化しており、オープンイノベーション推進によって創薬生産性を改善する方向に向かっている、という論調になる。しかし、本研究の結果は、実際には産学連携自体は古くから同程度に行われており、オープンイノベーション推進が創薬生産性向上の新たな戦略になるとは考えにくいことを示唆する。むしろ、産学連携に焦点を当てるならば、本研究が追求しているような、アカデミアと企業の関係性や役割分担をどう質の高いものに変えていくか、といった視点が重要となる。本研究は、アンケートやサーベイといった回答者のバイアスがかかりうる方法ではなく、創薬プロジェクトの可能な限りの全数調査という網羅性と客観性の高い手法を用いることで、日本の製薬業界におけるアカデミアの創薬への貢献について、既報とは異なる事実を明らかにし、製薬企業が取るべきアカデミアとの関係性について新たな視点を付与した点で意義があると考えられる。

新規性のある知見の第二点目は、近年推進が叫ばれているアカデミア創薬について、日本では遅くとも 1980 年代から実施されており、数の多少はあれど医薬候補化合物の創製にアカデミア研究者が貢献してきたことである。すなわち、アカデミア創薬は日本では古くからコンスタントに見られた事象であることが、本研究から明らかとなった。これまで、米国ではアカデミアが直接新薬の創製に貢献してきたとの報告はあったものの (Stevens et al. 2011)、アカデミア創薬と産学共同研究による創薬を明確に分別した報告ではなく、アカデミア研究者が医薬候補化合物まで自らの手で創製するアカデミア創薬が、これまでどの程度実施されてきたかを明示的に示した報告は、海外も含めて知る限り存在しない。本研究は、その実態を初めて明らかにしただけでなく、アカデミア創薬由来医薬候補化合物の導入が、1980 年代から日本では比較的多かったことも示した。この結果は、第 3 章での分析課題を提供した。アカデミア創薬は近年我が国で推進が図られているため (江野 2014)、この知見を生かして、日本のアカデミア創薬プロジェクトの実証分析を行うことは、創薬における産と学の関係やアカデミア創薬の方向性を議論する上で極めて重要と考えられたからである。アカデミア創薬に関する更なる分析と考察は、第 3 章で行う。

新規性のある知見の第三点目は、産学共同研究を活用してきた企業の特徴分析の結果から、日本では自前の研究ケーパビリティをあまり有しない企業が、産学共同研究を活用してケーパビリティを補完しようとしてきた傾向があったことである。産学共同研究もしくはアカデミア創薬から生み出された医薬品の特徴を見ても、大手製薬企業が手掛けるブロックバスター薬の領域とは異なる、売上げ規模が比較的小さいニッチ医薬品の創製にアカデミアは貢献してきたことが窺える。これまで、日本の製薬企業が公的研究機関と連携する最大の狙いは「最新技術・知識の獲得」であることが報告されていたが (元橋 2009)、産学連携を活用する企業の特徴を調べた報告は見当たらず、技術獲得の目的が自社技術の強化な

のか、ケーパビリティの代替なのかは十分議論されてこなかった。創薬における吸収能力の重要性 (Cockburn and Henderson 1998、Fabrizio 2009) を考慮すると、自社に研究基盤をある程度有する企業が活発に産学連携も活用するとの推論も成り立つが、本結果はそれを否定するものであり、日本の製薬業界では、むしろ自社に不足する研究や技術のケーパビリティを代替する目的で産学連携が活用されてきたと考えられる。日本は元来企業の研究所が国の研究開発を牽引するイノベーションモデルが成り立っており (後藤 2000)、大企業の中央研究所が社内で技術を磨く傾向が高かったといわれる (西村 2003)。製薬業界でも、大手製薬企業は自前研究に依存し、自社研究能力が乏しい兼業企業や中小の製薬企業がその代替としてアカデミアを活用してきたのではないかと推測される。

新規性のある知見の第四点目は、対象疾患領域について、自社創薬とアカデミアが関与する創薬では分布が異なっていたことである。すなわち、日本の製薬企業は、自社のケーパビリティを強化する目的よりも、自社でやらない/できない領域の創薬研究をアカデミアに頼ってきた構図が見て取れる。逆に言えば、アカデミアは、製薬企業が何らかの理由 (技術的リスクが大きい、市場性が低いなど) で手掛けにくいタイプの医薬品の研究で創薬に貢献してきたと言える。米国では、アカデミアが公衆衛生の観点から企業が手掛けにくい稀少疾患などの創薬に貢献してきたことが示唆されている (Stevens et al. 2011)。一方、近年の米国におけるアカデミア創薬は、新興国向けの薬剤や稀少疾患の割合が比較的多いもの、疾患領域は多岐に渡ることも示されている (Frye et al. 2011)。日本における同様の報告はこれまでに無かったが、本研究で得られた結果を合わせて考察すると、企業が手掛けにくい疾患の薬剤をアカデミアが担当することが、国を問わずアカデミアの創薬への貢献の一つであると考えられる。このことは、特にアカデミア創薬の推進が図られている昨今において、アカデミアが創薬で果たすべき役割を考察する上で興味深い知見といえるだろう。

#### 2-3-4-2. アカデミアから企業に提供された科学知識・技術の特徴

日本の製薬業界で、創薬の産学連携によってアカデミアが企業に提供した科学知識や技術を網羅的に同定した部分の研究結果からは、以下3点の新規性のある知見が得られた。

第一に、欧米の研究で公的研究の貢献が強調されてきたバイオテクノロジー技術 (Faulkner and Senker 1995、Henderson et al. 1999) は、日本でも確かに産学連携を通じてアカデミアから企業の創薬研究に提供されていたが、その数は他の技術に比べて相対的に少なく、創薬基盤技術として最も多く提供されていたのは生物学的アッセイ法であり、また薬物送達技術もバイオテクノロジー技術と同数の事例で提供が見られたことである。すなわち、欧米に比して日本では創薬における公的研究の貢献としてバイオテクノロジー技術はドミナントではなく、むしろ生物学的アッセイ法や薬物送達技術が多かった。日本でも製薬企業がバイオテクノロジー技術の獲得のためにアカデミアを活用してきたことは報告されているが (元橋 2009)、一方で、バイオテクノロジー技術を用いるバイオ医薬品の

典型である抗体医薬で、日本企業は欧米に大きく出遅れたことはよく知られており、みずほ銀行産業調査部のレポートでは、その要因の一つとしてアカデミアと企業の連携不足が挙げられている<sup>10</sup>。バイオ医薬品において日本が欧米に後塵を拝した理由については、多面的な要因を考慮する必要があるだろうが、製薬企業によるアカデミアからのバイオテクノロジー技術の獲得が不十分だった可能性があるかもしれない。裏を返せば、製薬企業にとって、パラダイムシフトをおこすような革新的技術の獲得に、アカデミアとの連携は重要な位置を占めており、その不足は製品開発の競争力の低下に直結する可能性がある、とも考えられるだろう。

第二に、バイオテクノロジー技術の提供は1980年代前半に一過的に起こっており、薬物送達技術は1990年前後に一過的に、一方で生物学的アッセイ法は調査した約30年間に渡ってコンスタントに提供されていた。また、医薬候補化合物としては遺伝子治療が2000年前後に一過的に提供が行っていた。一方、先行研究で公的研究の貢献が示されていた生理学的・生化学的メカニズムに関する知識は、30年に渡ってコンスタントに提供されていた。これらの結果は、科学知識や技術の種類によって公的研究成果の創薬への移転が異なる時系列パターンで起こっていることを示しており、新しい知見である。これまで、創薬においてアカデミアが製薬企業に提供してきた科学知識・技術に関して、移転の時系列の違いを論じた報告は知る限り無い。本知見は、科学知識・技術の種類に応じて、製薬企業はアカデミアとの連携の形態を工夫する必要があることを意味している。製薬企業の実務面において、マネジメント上の示唆を与えうる知見であり、このことは次節で詳しく考察する。

第三に、先行研究がハイライトしてきた生理学的・生化学的メカニズムに加えて、有機合成の知識や、既知物質の新規生理活性の知識も、相対的に数は少ないもののアカデミアから創薬に提供されていた。技術についても、創薬に活用される基盤技術だけでなく、リード化合物や医薬候補化合物が、低分子、蛋白製剤、遺伝子治療と様々なモダリティで提供されていた。このように、日本では、先行研究で述べられてきた科学知識や技術以外にも、幅広い種類の科学知識や技術が公的研究から創薬研究にもたらされてきたことが明らかとなった。

表2-4に示したとおり、その範囲は、創薬研究の最上流となる創薬標的の選定時に生かされる生理学的・生化学的メカニズムの知識から、創薬応用研究の起点となるリード化合物そのものや既知物質の新規作用の知識、リード化合物を医薬候補化合物まで最適化していくための有機合成の知識や、最適化研究過程で化合物の薬理的性質を評価するのに用いられる生物学的アッセイ法、アッセイツールや蛋白製剤の製造に用いるバイオテクノロジー技術、薬物動態を最適化するために用いる薬物送達技術、そして研究段階での成果物である医薬候補化合物そのものにまで至る。すなわち、創薬の基礎研究から応用研究、最終成果物となる医薬候補化合物まで、多様な科学知識と技術が、アカデミアから企業へともたらされてきたことになる。

---

<sup>10</sup> [https://www.mizuhobank.co.jp/corporate/bizinfo/industry/sangyou/pdf/mif\\_156.pdf](https://www.mizuhobank.co.jp/corporate/bizinfo/industry/sangyou/pdf/mif_156.pdf)

これは、日本の製薬業界では、従来から欧米の事例を中心に報告されてきた生体機能情報 (Henderson 1994、Gambardella 1995、Cockburn and Henderson 1996、Hara 2003) やバイオテクノロジー技術 (Faulkner and Senker 1995、Henderson et al. 1999) に限らず、より幅広い公的研究成果が、企業の創薬研究に活用されてきたことを意味する。すなわち、創薬の全研究段階に渡って、アカデミアの科学知識と技術の効果的な活用は、日本の製薬企業にとって創薬研究の競争力に影響する重要なファクターとなると考えられる。

### 2-3-4-3. 科学知識・技術の種類に応じたアカデミアと企業の適切な連携のあり方

本研究の結果は、科学知識や技術の種類によって、企業が公的研究機関との連携のパターンを使い分けるべきであることを示唆している。生理学的・生化学的メカニズムと生物学的アッセイ法は、アカデミア研究によって継続的にアップデートされ、創薬に活用されるタイプの科学知識や技術であるといえる。一方、バイオテクノロジー技術や薬物送達技術、遺伝子治療技術などは急速に出現して発達し、ある特定の時期に創薬にも応用されるようになったタイプの技術といえる。

前者のタイプの科学知識や技術の獲得には、アカデミアと長期的かつ包括的な関係を保つのが得策であろう。生理学的・生化学的メカニズムと生物学的アッセイ法は、日本では大学の医学部や理系学部の研究室で主に発見・開発される。大規模な大学の医学部や理系学部は、多くの疾患領域や研究フィールドをカバーしており、医者や研究者と幅広いネットワークを形成している。したがって、日本の製薬企業は主要な大学の医学部や理系学部と長期的かつ包括的なアライアンスを組み、生理学的・生化学的メカニズムや生物学的アッセイ法をコンスタントに獲得する戦略を取るのが良いオプションとなろう。いくつかの国内製薬企業はアカデミアとこうした包括的な連携を行っており、アステラス製薬と京都大学の AK プロジェクト (Kojima 2011) や、塩野義製薬と北海道大学によるリサーチセンターの共同設立 (Shionogi Homepage) などが例に挙げられる。

一方、創薬に活用される先端技術の獲得には、適切なアカデミアとのフォーカスしたタイムリーな連携が重要であろう。競争優位を獲得するためには、製薬企業は有望な新技術に他社より早くアクセスする必要がある。そのために、企業は先端技術を他社より正確に評価し、よりスピーディーに獲得していく必要がある。これを可能にするには、企業は新技術の動向を常に幅広くウォッチし、一旦ある技術が創薬に有望そうだとなったときにその専門家であるアカデミア研究者に素早くアクセスして技術を獲得していくことが重要である。日本の製薬企業がこのような的確な技術獲得を出来ているかどうかは疑問がある。例えば iPS 細胞技術は日本がオリジナルの技術であり公的資金の投入も強く図られているにもかかわらず、iPS 細胞に関する産学連携はシンガポール、デンマーク、スイス等に比較して不活発である (Barfoot et al. 2013)。事実、再生医療において日本は歴史的に研究が強いが、その臨床応用は他国と比べて進んでいない (Watatani et al. 2013)。

どの大学等のどの研究者が創薬に役立つ先端技術を開発するかは予測が難しいため、**emerging technology** をタイムリーに獲得するためには、生理学的・生化学的メカニズムの知識や生物学的アッセイ法の効率的な獲得で提案したような包括的なアライアンスは不適である。むしろ、技術ベースで専門家であるアカデミア研究者を同定し、その研究者にフォーカスした連携を行うべきである。具体的な連携策として、近年多くの製薬企業が採用し始めている研究コンペの手法(松本・坂田 2013、藤田 2013)が有効かもしれない。本手法は、製薬企業側が技術ニーズをウィッシュの形で提示し、それに合致する研究をアカデミア研究者がプロポーズする形態の産学共同研究探索プログラムである。こうした手法によって、獲得を目指す技術を保有するアカデミア研究者を効率よく同定でき、迅速な産学連携による技術獲得を実現させることができるだろう。その場合、製薬企業側は、獲得すべき先端技術についての的確にウィッシュに反映させることが重要となる。そのためには、創薬に活用される可能性のある先進技術について、その情報を常に把握する技術情報の収集能力が製薬企業には強く求められる。この能力の強化策として、技術情報を探索・収集する専門部署を製薬企業内に設けることが一案だろう。

上記の考察を図に纏めたのが図 2-8 である。図に示した 2 つの連携パターンは、製薬企業が公的研究機関から新規の科学知識や技術を獲得するという意味で本質的な違いがあるわけではないが、連携を主導するハブが公的研究機関側にある(1 のパターン)か、製薬企業側にあるか(2 のパターン)が異なる。公的研究機関内にハブがある場合、その機関内の多くの研究者の成果を継続的に発掘し、企業側に提供することが可能となる。東京大学が、学内に分散する様々なシーズを集積し、企業側に継続的に情報を提供できる仕組みを構築している例<sup>11</sup>、東北大学が学内の複数のシーズを企業と効率的に共有してイノベーションに繋げる新たなオープンイノベーション戦略を打ち出している例<sup>12</sup> などを見ても、大規模な公的研究機関は、創薬の元となるアイデアや技術を豊富に有しており、学内にハブを置いて研究情報を包括的に探索するやり方は、企業が継続的に有望な研究シーズを獲得するのに適したマネジメントスタイルといえる。また、大阪大学には免疫のトップ研究者が多く在籍する、iPS 細胞技術は京都大学 iPS 細胞研究所(CiRA)に集積している、など、それぞれの公的研究機関によって強みのある研究分野に特色があるため、企業の重点領域に合わせて適切な研究機関をとアライアンスを組むことで、ニーズに合った研究シーズを効率的に獲得できるメリットもあるだろう。一方、2 のパターンは、企業側が獲得すべき科学知識や技術を提示する形のため、企業が特定技術の導入を図りたいときには適したやり方と言える。上述したとおり、この場合、企業側に先端技術の動向を把握して導入すべき技術を的確に同定していく能力が求められるが、狙った技術を有するアカデミア研究者を迅速に探索して技術を獲得していくには、こちらが適したマネジメントスタイルであろう。このように、

<sup>11</sup> <https://plaza.umin.ac.jp/tri-u-tokyo/ja/mapping/index.html>

<sup>12</sup> <https://oi.tohoku.ac.jp/>



科学知識や技術の種類に合わせて、異なる産学連携の形を使い分けていく高度なアライアンスマネジメントが、製薬企業には求められると思われる。

### 2-3-5. インプリケーションと本研究の限界

本研究からは、我が国においてアカデミアは少なくとも 1980 年代から継続的に創薬に貢献し、先行研究で述べられてきた科学知識や技術以外にも、幅広い公的研究の成果が企業の創薬研究に活用されてきたことが分かった。先行研究で言われてきたような 2000 年代の自前主義からオープンイノベーションへの転換といった事象は、創薬プロジェクトの網羅的分析を行った本研究では裏付けられず、創薬における産学連携は日本でも古くから恒常的な現象として見られていた。このことは、オープンイノベーション推進は我が国の創薬生産性向上の回答とはならず、産学連携の質の向上などの視点がむしろ重要との示唆を与える。

アカデミアの創薬への貢献は、創薬標的選定の源泉となる生理学的・生化学的メカニズムの知識から、研究の成果物である医薬候補化合物まで研究の全段階において見られ、創薬研究の上流から下流まで、アカデミアの科学知識と技術の効果的な活用は日本の製薬企業にとって創薬研究の競争力に重要であることが、あらためて確認された。日本では、自社に強い創薬研究基盤を有さない企業が産学共同研究やアカデミア創薬の導入を通じて代替的に外部知識や技術を活用しており、社内研究とは異なるフォーカスの創薬を産学連携に求めてきた傾向があった。このことは、企業が自前で有する技術や創薬パイプラインの強化・拡充の目的よりも、むしろ企業が有しない弱い技術や、やらない/出来ない疾患領域の創薬を担当することが、創薬におけるアカデミアの有効な貢献の一つであり、今後もアカデミアが創薬に果たすべき役割となりうるのではないかと、との示唆を与える。この点は、アカデミア創薬の分析を行った次章の結果とも関連するため、次章で更に詳しく考察する。

本研究から得られた実務的示唆としては、科学知識や技術の種類に応じて、製薬企業はアカデミアとの連携マネジメントを使い分けるべき、という点が挙げられる。生理学的・生化学的メカニズムや生物学的アッセイ法のように、アカデミアから継続的に企業の創薬に提供されてきた知識・技術と、ある特定時期に一過性に導入すべき新モダリティ技術や新規基盤技術とでは、適したアライアンスの形態と求められるマネジメント上の要因が異なると考えられる。前者には、大型の公的研究機関との包括的かつ長期的な連携が向いており、製薬企業には機関大学等との関係構築力が求められよう。一方、後者では、獲得すべき技術を有する研究者と個別の連携をタイムリーに組んでいくことが大事であり、その場合、製薬企業には技術情報の探索・収集能力の強化が重要なマネジメント上の要因となるだろう。

本章の研究の限界の一つは、医薬候補化合物の創製にまで至らなかった（あるいは最初からそれを目的としなかった）産学連携プロジェクトについては捕捉出来ていないことである。製薬企業の創薬研究の一義的な目的は、開発可能な医薬候補化合物を獲得することである。

るため、医薬候補化合物の創製を目指さない産学連携が研究アライアンス全体のドミナントな部分を占めるとは考えにくい。しかしながら、本研究でカバーされていない、医薬候補化合物の創製に至らないプロジェクトを通じてアカデミアから企業に移転された創薬関連知識や技術が存在することは念頭に置く必要があり、今後企業へのアンケートやインタビュー等から明らかにしていくことが必要だろう。

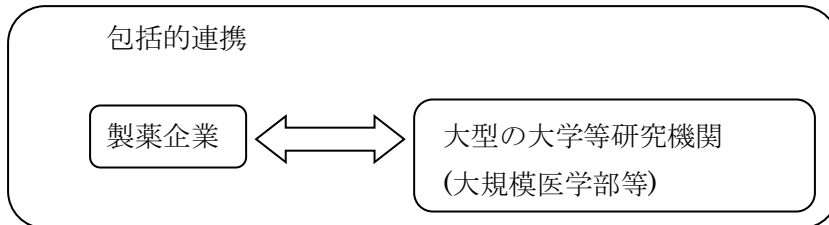
加えて、日本の生命科学分野では、大学が企業で働く研究者のトレーニングの場としても重要な役割を果たしてきたことは考慮が必要である (Kato and Odagiri, 2012)。それ故、創薬におけるアカデミア研究機関の役割としては、企業に移転された科学知識や技術といった狭い範囲だけでなく、より広範な視野で捉える必要もあろう。

アカデミアが関わる創薬におけるベンチャリングの役割について十分考察出来ていないことも、本研究の限界である。図 2-1 で示したように、1990 年代中頃から、産学共同研究による創薬やアカデミア創薬の開発の受け皿としてスタートアップ企業が関係する事例が日本でも見られている。しかしながら、本研究の結果は、2010 年代後半のデータを含んでおらず、より近年の日本の製薬業界環境を必ずしも反映していない。近年、我が国でも創薬を手掛けるバイオベンチャーが増加し、平成 29 年時点で 30 社近い創薬ベンチャーが上場を果たしている<sup>13</sup>。ベンチャーの関与については、過去 30 年以上に渡る長期間を観察した本研究の結果が、最近やこの先のトレンドを予測するには必ずしも適さない可能性があり、この点は留意を要する。

---

<sup>13</sup> [http://www.meti.go.jp/committee/kenkyukai/bio\\_venture/pdf/001\\_07\\_00.pdf](http://www.meti.go.jp/committee/kenkyukai/bio_venture/pdf/001_07_00.pdf)

- 1) 継続的に獲得される科学知識や技術（生理学・生化学的メカニズム、生物学的アッセイ法など）



- 2) ある特定時期に一過性に獲得される新規技術

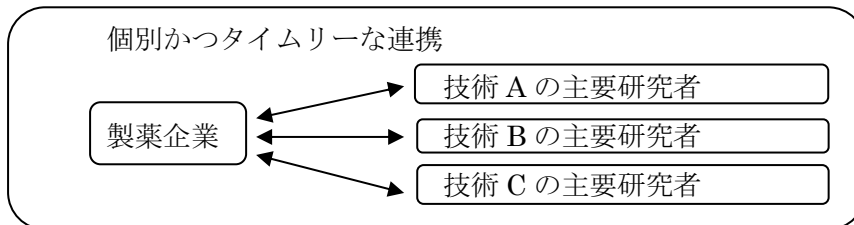


図 2-8 科学知識や技術の種類に応じた適切な産学共同研究のパターン

## 第3章 アカデミア創薬の分析 -推進の経緯、創薬応用研究の能力、プロジェクトの特性による産官学の適切な関係性-

### 3-1. イントロダクション

第2章で、アカデミアが創薬に貢献してきた科学知識や技術の内容を分析したが、創薬研究の材料となる知識や技術のみならず、医薬候補化合物という製品候補そのものをアカデミアが創製し、企業に導出して臨床開発が行われてきたアカデミア創薬の例が多数存在することが分かった。Perkmann ら (2013) の定義に従うと、前者の科学知識や技術はアカデミアの商業化研究がもたらす **scientific output**、後者の医薬候補化合物は **commercial output** と位置づけられる。**Commercial output** が **scientific output** と異なる点は、**commercial output** の場合、製品を目指した応用研究の部分までアカデミア研究者が実施することである。このことは、アカデミア研究者が生み出す **commercial output** が企業のイノベーションに及ぼす効果を考える上で留意を要する。なぜなら、応用研究は、アカデミア研究者が主に実施する基礎研究とはその性質と志向性が異なることが広く言われているからである。

基礎研究は自然現象の理解のフロンティアを拓ける研究である一方、応用研究は市場に適用可能なスペックまで製品候補の性質を落とし込む研究であり、両者の性質は異なる (Stokes 1997、Dorf 2001)。創薬においても、創薬標的を選定する段階は、生体の機能やメカニズムを追求する医学生物学の基礎研究の成果に基づくのに対して、引き続き創薬応用研究段階は、選定した創薬標的の機能を適切に調節するために、薬効・薬物動態・安全性のパラメータを精査しながらリード化合物を改変し、ヒトに投与可能なスペックを有する医薬候補化合物を取得していくことが目的となる。そのため、両者の研究の性質や求められる研究者の能力に違いがあることは容易に想像される。

また、基礎研究と応用研究では研究者の志向性も異なる。基礎研究者は、新規性のある発見・発明をして、それを論文公表等で自らのオリジナリティを示すことで科学コミュニティからの認証を得るため、**something new** を発信することに強いモチベーションを持つが、応用研究者は、研究の過程で製品として十分なスペックが得られない場合、研究を中止せねばならず、新しい研究成果を出して世に発表しようというマインドとは相反する研究志向性を持つことになる (村上 1994、Stokes 1997)。

創薬は、ヒトに投与する臨床試験段階で8割以上の医薬候補化合物が開発中止となる高い摩耗率を有する製品開発であり<sup>14</sup>、臨床試験段階で不具合が見つかり、研究段階に戻って別の医薬候補化合物を選び直さねばならないため、臨床開発に進める医薬候補化合物が十分な製品候補としての性質を有するか、応用研究段階で見極めを行って慎重に医薬候補

---

<sup>14</sup> <http://www.jpma.or.jp/opir/news/news-29.pdf>

化合物を選択しなくてはならない。特に、臨床開発段階での中止理由の 80-90%は薬効、安全性、薬物動態のいずれかであり (Prentis et al. 1988, Kola and Landis 2004)、これらは応用研究段階で医薬候補化合物が持つ性質として見極めが求められる要素である。したがって、創薬における応用研究段階は、プロジェクトの成否に大きく影響する重要な研究段階であり、性質も志向性も異なる基礎研究を主に実施するアカデミア研究者が応用研究まで自ら実施した場合に、質の高い医薬候補化合物を生み出せるのか、という点は、十分な検証が必要である。

一方で、アカデミア創薬の有用性もあるはずである。我が国では、近年アカデミア創薬の推進が言われており (江野 2014)、そこには何らかの推進の理由があるはずである。日本でアカデミア創薬が推進されるに至った経緯を詳細に調査し、その理由を探ることは、アカデミア創薬の妥当性を探る上で重要である。また、創薬がサイエンス型研究開発である以上、研究の起点となる科学知識はアカデミア研究の発見から主にもたらされるため、発見をした当人や周辺研究者が創薬応用まで実施した方が、アカデミア研究の成果が創薬イノベーションに繋がりやすいのではないかと、いう立場も取れるだろう。実際、米国では大学発スタートアップが多く革新的新薬を生み出しており (Kneller 2010)、バイオベンチャーが育っていない日本では、遅くとも 1980 年代からアカデミア創薬によって医薬候補化合物をアカデミア研究者の力で創出する試みが行われてきたことが、第 2 章の研究から明らかになった。

以上より、アカデミア創薬がもたらす利点は何なのか、こういったタイプの創薬プロジェクトがアカデミア創薬にふさわしいのか、企業はアカデミア創薬とどう連携していくべきなのか、といった点について多面的な考察をすることが重要であろう。

本章では、アカデミア創薬の推進経緯を精査すること、アカデミア創薬における創薬応用研究の質について定量的な分析を試みること、アカデミア創薬プロジェクトで企業導出がうまく進んでいる事例を分析してその要因を探ること、の 3 つを通して、アカデミア創薬の妥当性や、アカデミア研究者の創薬応用研究のケーパビリティ、プロジェクトの特性に応じたアカデミア創薬の取るべき方向性を論ずることを目的とする。まず 3-2、3-3 で創薬の応用研究段階とアカデミア創薬についての背景知識を整理し、3-4 で本章における研究のフレームワークを示す。そして、フレームワークに沿った各検討の詳細を、3-5、3-6、3-7 で展開する。

### 3-2. 創薬の応用研究段階

医学生物学の基礎研究から創薬標的を選択した後、その創薬標的の機能を調節する何らかの物質 (リード化合物) をヒトに投与可能な医薬候補化合物まで最適化する段階が創薬の応用研究段階である。創薬の応用研究段階では、リード化合物に様々な構造修飾を加えながら薬理活性、薬物動態、安全性のパラメータを測定し、臨床開発可能なプロファイルを有す

る化合物の獲得を目指す。リード化合物は既知物質や他社特許化合物の情報から得られる場合もあるし、存在しない場合は **high throughput screening** (低分子の場合) やファージディスプレイ法等 (抗体の場合) で獲得される。リード化合物が低分子化合物であれば有機合成による様々な誘導体変換を通じて、抗体や蛋白製剤であればアミノ酸置換や糖鎖等様々な修飾を施して、その薬理活性、安全性 (標的蛋白・メカニズムへの選択性や免疫原性の低減など)、薬物動態の性質を調べながらヒトに投与できる性質を有する化合物まで最適化を進める。作用標的が不明なまま既知物質の新規薬理作用の発見が創薬のきっかけとなる場合もあるが、その場合でも、新規作用が見いだされた既知物質を構造変換して医薬候補化合物を創製する創薬応用研究段階を経ないと臨床試験には進めない。すなわち、リード化合物の薬理活性、薬物動態、安全性のプロファイルを見極めながら医薬候補化合物まで最適化する創薬応用研究段階は創薬に必須なステップといえる。

また、創薬応用研究段階では創薬標的妥当性検証も行われる。最適化段階で得られるツール化合物を用いて、狙った作用点やメカニズムが十分な薬効を示すか、許容可能な範囲を超える毒性を示さないか、といった検討が動物レベルで行われ、臨床開発に進めるに値する薬効安全性プロファイルを示すかどうかの判定が行われる。もし化合物の薬効安全性薬物動態の最適化が不十分、もしくは創薬標的妥当性が正しく検証されずに臨床開発段階に進むと、臨床試験で薬効が不十分、副作用が許容範囲外、医薬品としての薬物動態の性質が不適切 (十分な血中暴露が得られない、半減期が短すぎる等) 等の理由で臨床開発は失敗することになる。

無論、非臨床段階ではヒトを用いた実験が出来ないため、医薬品の性質は臨床試験に進まないと十分に検証できない面はある。しかしながら、臨床開発は研究段階に比べて格段にコストがかかるため、臨床試験に進む前に可能な限り医薬候補化合物の性質を見極め、臨床開発に耐えうるプロジェクトのみを開発段階に進めることが効率的な新薬創製には重要であり、その **Go/NoGo** の判断能力が創薬の競争優位の源泉になるとも言われている (桑島 2006)。特に医薬品の場合は、臨床試験で不具合が見つかった場合、臨床開発を再開するには研究段階に戻って別の医薬候補化合物を取得し直すしか無いため、研究段階で可能な限り医薬候補化合物の最適化と創薬標的の妥当性検証を図ることが肝要である。実際、臨床開発段階での中止理由の 80-90%は薬効、安全性、薬物動態のいずれかに帰すると報告されており (Prentis et al. 1988、Kola and Landis 2004)、創薬応用研究段階における化合物の最適化能力や創薬標的の妥当性見極め能力は創薬の競争力に大きく影響する。

### 3-3. 研究フレームワーク

第2章の研究から、創薬において、アカデミア研究者は基礎研究による科学知識や技術のみならず、アカデミア創薬を通じて医薬候補化合物を企業に提供してきたことが明らかとなった (commercial output)。しかしながら、基礎研究と応用研究はその性質と研究志向性が異なり、創薬においてもアカデミア研究者が行う創薬応用研究段階の研究レベルには疑問が呈されている (1-2-2 参照)。一方、創薬のようなサイエンス型研究開発では、基礎研究が製品開発に高く活用されることから、その主な担い手であるアカデミア研究者が基礎研究だけでなく応用研究部分も担当することで、製品開発の効率を高められるのではないか、という考え方を取ることも出来るだろう。実際、近年我が国ではアカデミア創薬が推進されており、そこには何らかの理由が存在するはずである。

そこで本章では、日本のアカデミア創薬プロジェクトを対象として、その実証的な分析を行うことによって、アカデミア創薬の質と有効性を論ずる。そのために第一に、我が国で実施されてきたアカデミア創薬プロジェクトの数の推移や、2010年頃から推進が図られてきた経緯と現状について、文献調査を中心に調べた (3-4)。第二に、アカデミア創薬プロジェクトの応用研究段階の研究達成度について、定量的な実証分析を行った (3-5)。第三に、近年企業導出に成功したアカデミア創薬事例を分析することで、アカデミア創薬で上手く進んだプロジェクトの特徴を明らかにし、アカデミア創薬の取るべき方向性について議論した (3-6)。

3-4では、アカデミア創薬推進の経緯を産・官・学それぞれの視点から分析した。産・官・学3者の視点からの分析を行ったのは、アカデミア創薬の当事者である学と産 (アカデミア創薬で生み出された医薬候補化合物を導入して臨床開発を行うのは主に企業であるため産も当事者といえる) の見方を分析する必要性があるのはもちろん、当事者以外の政策的な方向性等がアカデミア創薬の推進に影響している可能性も排除できないと考えたためである。このように多面的な分析を行うことで、創薬の効率化に対してアカデミア研究者が応用研究まで担当することがどのような論理的背景で推進されてきたのかを知ることが出来ると考えられる。加えて、我が国のアカデミア創薬の現状をプロジェクトレベルで網羅的に事例収集して分析した。推進の経緯と現状を合わせて、アカデミア創薬の妥当性や取るべき方向性について議論した。

3-5では、アカデミア創薬の応用研究段階の研究達成度について実証的な分析を行った。過去約40年間に我が国で行われたアカデミア創薬の事例を可能な限り全例収集し、その研究達成度を産学連携による創薬事例と多変量解析を用いて比較した。得られた結果より、アカデミア研究者の応用研究への適性や、創薬研究プロセスにおけるアカデミアと企業の適切な役割分担について議論した。

3-6では、3-4で事例収集した2009年以降の我が国のアカデミア創薬プロジェクトの中で、企業導出に成功していた7事例を取り上げ、その特徴を抽出した。また、成功事例

の特徴をよく反映している典型事例を 1 例取り上げ、詳細に経緯やプロジェクト内容を記述することで、上手く進んでいるアカデミア創薬プロジェクトの特徴について詳しく考察した。

### 3-4. 我が国におけるアカデミア創薬推進の経緯と現状

#### 3-4-1. 調査方法

##### (1) 文献調査

日本でアカデミア創薬が推進されてきた経緯について、文献調査による分析を行った。PubMed を“academic drug discovery”のキーワードで、CiNii を「アカデミア」及び「創薬」の両キーワードで検索した。それぞれ 45 報、65 報の論文が同定された（2016 年 7 月 29 日時点）。この計 110 報すべてを読み、日本でのアカデミア創薬推進の経緯が述べられていた論文を選択した。なお、一部文献では、従来から活発に行われている創薬基礎研究段階（創薬標的や既存化合物の新しい作用の発見）でのアカデミアと企業の産学連携をアカデミア創薬と取り違えて議論していたため、創薬の基礎研究から医薬候補化合物の創出までの全段階をアカデミアが行う創薬形態をアカデミア創薬として正しく論じている論文を峻別し、選択を行った。推進の経緯は、官、学、産それぞれの取り組みについて区別して分析を行った。上記文献を読んだ結果、官と学の取り組みの具体例を詳細に論じた文献がそれぞれ 6 報ずつ、官学産それぞれの取り組みを比較分析した文献が 1 報同定できたため、これら进行分析に用いた。また官の取り組みについては、首相官邸ホームページより「医療イノベーション会議（計 5 回）」の議事要旨及び会議資料を分析に加えた。産の取り組みについては、CiNii の検索から同定された 65 報のうち、上記 13 報以外でも企業が実施しているオープンイノベーションについて論じた論文は分析に加えた。

##### (2) 日本のアカデミア創薬プロジェクトのデータ収集

日本のアカデミア創薬プロジェクトの情報は、明日の新薬データベース(テクノミック社)を用いて行った。本データベース (DB) は、開発段階に入った医薬候補化合物の情報を収載している。医薬候補化合物ごとにその研究開発情報が整理されており、1970 年頃からのプレスリリース、ニュース、学会や論文情報から情報を収集している。DB には開発化合物名、創出起源（企業またはアカデミア機関名）、臨床開発を行っている機関（企業またはアカデミア機関名）、開発状況（上市、中止、継続、中止か継続の場合はその開発ステージ）、対象疾患、作用機序、研究開発の詳細と関連学会発表・文献等の情報が公開されている。本 DB は PMDA で承認された薬剤の約 97%が収載されていること、DB 内の医薬候補化合物



のうち上市に至ったものの割合が 17%であり八木ら<sup>15</sup>が製薬企業へのアンケートから明らかにした医薬候補化合物の臨床開発段階での上市率（18%）と近いことから、開発段階に進んだ殆どの医薬候補化合物の情報を網羅していると判断できる。

本 DB を「大学」もしくは「研究所」のキーワードで検索し、ヒットした医薬開発化合物について創薬研究を行った機関と研究開発の詳細を DB 中の記載からチェックし、実際に大学または公的研究機関が創出に関わった医薬開発化合物を選抜した。このうち、内資の製薬会社もしくは日本の公的研究機関が臨床開発を行っている化合物をすべて抽出した。

抽出した化合物はアカデミア創薬によるものと、産学共同研究での創薬によるものを含むと考えられる。そこで、抽出したすべての化合物について、その創出のための創薬研究について記載した研究論文で最も古いもの（オリジナル論文）を DB 中の記載と PubMed 検索等から同定し、オリジナル論文の著者所属がアカデミアのみである化合物をアカデミア創薬由来化合物として同定した。

アカデミア創薬プロジェクト数の時系列分析では、同定したアカデミア創薬由来化合物の創出年を研究開発の詳細にある臨床試験開始年やプレスリリース、関連学会発表・文献等の情報から推定し、創出年が 1979 年から 2014 年までの化合物データを分析に用いた。

アカデミア創薬の現状分析では、同定したアカデミア創薬由来化合物のうち創出年が 2009-2014 年である化合物について、その臨床開発状況、開発企業、適用疾患領域、モダリティ、作用標的の情報を同 DB より収集し集計した。DB 中の開発企業欄に創出起源と同じアカデミアが記載されているものは企業導出されていないと判定した。

### 3-4-2. アカデミア創薬推進の経緯に関する文献調査

#### (1) 官の取り組み

江野（2014）によると、政府は、国際的に新薬創出競争が熾烈となる中、欧米では創薬における「死の谷」（創薬シーズの発見と最適化研究のプロセスにおける断絶）の橋渡しを主にバイオベンチャーが担っているが日本ではベンチャーが不足しているため、我が国独自の「死の谷」の渡り方を模索した。その結果、民主党政権時に内閣官房医療イノベーション室長を務めた中村祐輔氏より「創薬支援機構」構想が提案された（江野 2014）。実際、2011 年 6 月 16 日に行われた「第 2 回医療イノベーション会議」にて、中村氏より発表された資料<sup>216</sup>の 10 ページ目に、創薬標的発見から最適化研究までの「死の谷」をアカデミアによる創薬で実施し開発段階で企業へ導出する創薬モデルが示され、「創薬支援機構」を設立してこのモデルを支援する提案がされている。

これに対して、会の議事要旨<sup>17</sup>には、「死の谷」の部分は、民間にとってはあまりにもリ

<sup>15</sup> <http://www.jpma.or.jp/opir/news/news-29.pdf>

<sup>16</sup> <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/iryoudai2/siryoudai2.pdf>

<sup>17</sup> <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/iryoudai2/gijiyoushi.pdf>

スクが大きいので、予算、人員も含めて、国として非常に強いリーダーシップのもと実施されることを期待している」と記されており、その後の「第3回医療イノベーション会議」の議事要旨でも本提案に賛同のコメントが続いている。政権交代後もこの構想が受け継がれ、自民党政府は「医療イノベーション5か年計画」において国内アカデミア創薬シーズからの革新的医薬品創出を重要戦略として掲げ、創薬支援ネットワークを設立して支援を開始した（田原ら 2014）。このネットワークの中心を担ったのが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る創薬支援戦略室であり、府省横断プロジェクトとしてオールジャパンで大学の創薬を企業導出のゴールに繋げることを目指した（高子 2013）。

アカデミア創薬を支援する国の取り組みは他にもある。文科省が2009年にがん萌芽的シーズの育成システム構築を提言したのを受けて、2011年に次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラムが作られ、大学の基礎研究成果を企業の開発段階まで繋げる橋渡し研究を推進している（野田 2015）。また、2013年に閣議決定された「日本再興戦略—JAPAN is BACK—」に関連する法整備の中で「医薬品、医療機器等及び医療技術開発の新たな仕組みの構築」がうたわれ、その一つである「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」で拠点内の academic research organization (ARO) 機能の構築と強化が示された（水野 2016）。本プロジェクトは2015年4月から新設された日本医療研究開発機構 (AMED) のプロジェクトの一つに位置づけられている（岩崎 2016）。これにより、製薬企業を基盤とした創薬推進体制のほかには ARO を基盤とした新たな創薬推進体制が生まれている（水野 2016）。

## （2）学での取り組み

東京大学では、米国でアカデミア由来バイオベンチャーが新薬候補化合物の創出に大きく貢献しているのに日本では大学発の新薬候補化合物は非常に少ないことから、大学における創薬研究基盤の構築に取り掛かり、大学に不足している基盤設備が化合物ライブラリーであるとの認識から公的な大規模化合物ライブラリーの構築を2008年に行った（長野 2008、小島ら 2013）。

理研は、「産業界と融合的に連携し、研究成果を積極的に社会へ還元する」との基本方針を実現させるため、2010年に創薬医療技術基盤プログラムを設立している。このプログラムでは理研内の様々な創薬技術基盤を有機的に連携させ、創薬標的の同定から開発候補化合物の最適化まですべての創薬研究プロセスを理研内で手掛ける体制を敷いて運用している（山口 2013）。

北海道大学は、社会へのより直接的な貢献を「第三の使命」とし2004年の大学法人化に向けて2000年頃から産学連携体制を整備し始めた。その一環で薬学研究院創薬科学研究教育センターを設立して、疾患ターゲットの獲得と低分子高分子両面からの有力新薬候補化合物の創出（アカデミア創薬の定義と一致）を行っている。その一方で製薬企業とのマッチングファンドによる産学共同研究での創薬も推進し、大学発ベンチャーの設立も活発に進めるなど複数の取り組みを行っている（児玉・荒戸 2015）。

一方、アカデミア創薬と異なる形態で創薬貢献を行っている大学もある。名古屋大は創薬科学研究科を作り産学共同研究による創薬を支援している（赤池 2014）。京都大学は製薬企業との融合ラボを設置して創薬標的の同定と検証を産学共同で行い、化合物スクリーニングや開発候補化合物への最適化研究は企業にサテライトラボを置いて実施している（早乙女 2014）。

### （3）産の取り組み

稲垣（2013）によると、製薬企業は、ジェネリックの台頭、新薬承認条件の厳格化、開発費の高額化の3点から新薬創出数が低下しており、より多くの創薬シーズを研究する必要性が高まっている（稲垣 2013）。その手段のひとつとして産学連携を活発化させている。

近年製薬企業が進める産学連携の主な形態は、アカデミアと拠点や講座を設けて共同研究を行う「拠点指定型」と、創薬アイデアや研究テーマをアカデミアに募集する「公募型」である。秋元（2013）によると、新薬創出の困難さが増したこと、iPS細胞やバイオ医薬など創薬基盤技術のパラダイムシフトが起こっていることの2点から、製薬企業がアカデミアを活用するオープンイノベーションを活発化させており、こうしたオープンイノベーションは創薬上流の基礎研究段階で盛んに行われている（秋元 2013）。松本・坂田（2013）や藤田（2013）は、アカデミアの創薬アイデアを企業がサポート・具現化し完成された製品候補へと育成することを狙いに、製薬企業が新規創薬標的や標的バリデーションを対象とした研究公募を行っている例を紹介している（松本・坂田 2013、藤田 2013）。

## 3-4-3. 結果

### 3-4-3-1. アカデミア創薬推進の経緯

文献調査の結果より、官の取り組みについては、民主党政権の時代から一貫して、新薬研究開発の「死の谷」（創薬標的の同定から医薬候補の最適化研究までの部分）を乗り越えるべく、国を挙げてアカデミア創薬を推進する体制構築や法整備がなされてきたことが分かった。

学側の取り組みについては、一部の大学や公的研究機関は、主に研究成果の社会への還元という使命を果たす目的で2000年代後半から自主的にアカデミア創薬を推進してきたことが分かった。一方でアカデミアの創薬貢献の形態はアカデミア創薬だけではなく、研究段階での産学共同研究の推進や大学発ベンチャー設立など様々な形態でも推進されてきたことが分かった。

一方、製薬企業は市場や規制環境の変化による新薬創出数の低下と基盤技術変化への対応のため、アカデミアとの連携を強めているものの、その対象は上流の創薬アイデアやテーマが主で、基礎研究部分での産学共同研究や創薬アイデア・シーズの公募を中心に連携を行っていることが明らかとなった。

### 3-4-3-2. アカデミア創薬プロジェクトの現状分析

#### (1) アカデミア創薬プロジェクト数の時系列分析

我が国のアカデミア創薬プロジェクト数がどのような年次推移を辿っているかを調べたのが図 3-1 である。アカデミア創薬プロジェクト数は、1980 年代から 3 年間あたり 10 個以下のペースで 2008 年まで推移しているが、2009 年以降急速に増加した。開発情報の公開が創出年より 2-3 年遅れる場合があるため、2012-14 年のデータについてはすべてを捕捉できていない可能性があり過小評価の疑いがあるが、それを差し引いても 2009 年以降我が国のアカデミア創薬による医薬候補化合物創出が大幅に増加している傾向があることが分かる。

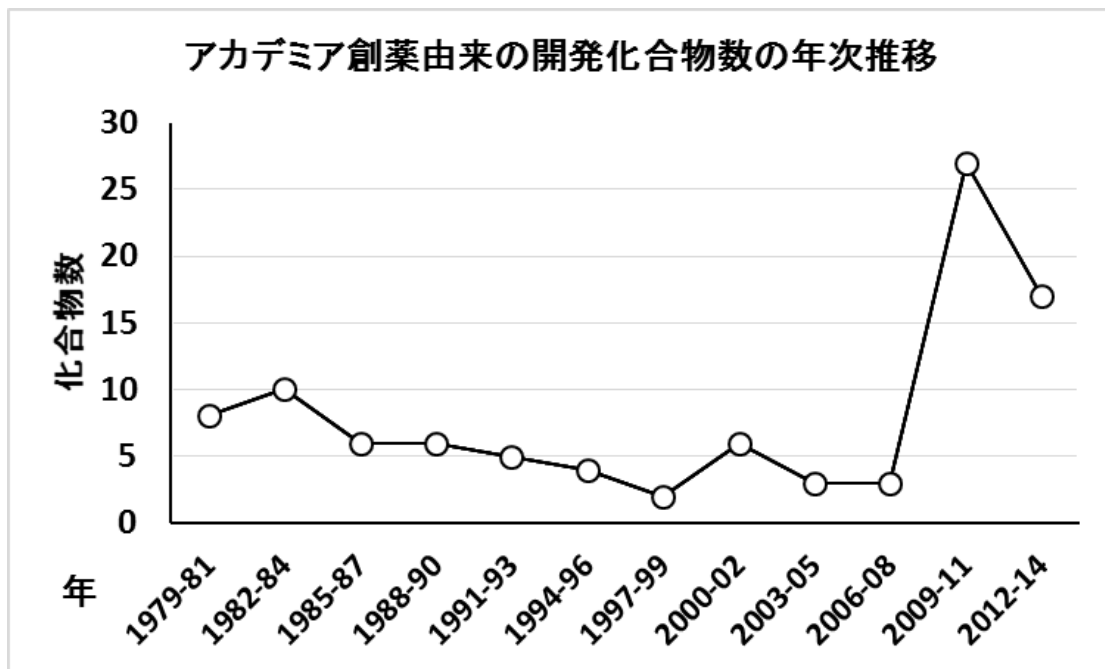


図 3-1 我が国のアカデミア創薬由来医薬候補化合物数の創出年ごとの変化

#### (2) 近年のアカデミア創薬プロジェクトの現状

我が国のアカデミア創薬が活発化した 2009 年以降にアカデミア創薬で生み出された医薬候補化合物について、その企業導出状況、臨床開発状況、適用疾患領域、モダリティについて分析した結果を表 3-1 に纏めた。

表 3-1 より、2009-14 年にアカデミア創薬で生み出された医薬候補化合物は 44 個あったが、そのうち企業導出された化合物は 7 個に過ぎなかったことがわかる。企業導出されていない 37 化合物のうち半数以上の 21 個は開発が終了しており、すべて前臨床段階で中止されていた。開発中化合物のうち企業導出されていない 16 個は、1 個が医師主導治験で

Phase1 を実施しており、あとの 15 個は前臨床段階であった。この 15 個のうち医師主導治験を準備しているものがいくつあるかは不明だが、中止化合物のすべてが前臨床で中止されていることを考えると医師主導治験を志向する傾向が強いとは考えにくく、導出企業を探しているが見つからないものが多いと推測される（実際 DB 中にそう記載されている化合物がいくつ存在した）。

一方、企業導出に成功した化合物 7 個のうち 6 個は前臨床段階、1 個が Phase2 であった。疾患領域は、企業導出されていない化合物では 37 個中 26 個が癌であった。一方、企業導出された化合物では希少疾患が 2 つあり、癌、循環器、免疫・炎症、眼、感染症が 1 つずつだった。すなわち、癌を対象疾患とした化合物は 27 個あり、そのうち 1 個のみが企業導出に成功していた。

ちなみに癌で導出された化合物のモダリティは遺伝子治療だった。モダリティは、企業導出された化合物では蛋白/ペプチドが 2 個、遺伝子治療が 3 個、低分子が 2 個、抗体は 0 個であった。すなわち、企業導出された化合物 7 個のうち 5 個は、低分子や抗体といった製薬企業が開発する主流のモダリティではないものだった。対照的に、企業導出されていない 37 化合物のうち 35 個は低分子であった。企業未導出化合物群と導出された化合物群の間で対象疾患領域の分布を  $\chi^2$  検定で比較したところ有意差が得られた

( $p=0.0014$ )。また、企業未導出化合物群と導出された化合物群の間でモダリティの分布を  $\chi^2$  検定で比較したところ有意差が得られた ( $p=0.000016$ )。

表 3-1 2009-14年にアカデミア創薬により創出された医薬候補化合物の特徴

	開発主体	
	アカデミア（企業未導出）	企業
総数	37	7
臨床開発状況		
開発中止	21	0
前臨床で中止	21	0
Phase 1以降で中止	0	0
開発中	16	7
開発段階：前臨床	15	6
開発段階：Phase 1	1	0
開発段階：Phase 2	0	1
疾患領域		
癌	26[11]	1[1]
循環器	1[1]	1[1]
代謝	2[0]	0[0]
中枢	3[1]	0[0]
免疫・炎症	1[1]	1[1]
眼	0[0]	1[1]
感染症	4[2]	1[1]
希少疾患	0[0]	2[2]
モダリティ		
低分子	35[15]	2[2]
抗体	1[1]	0[0]
蛋白/ペプチド	1[0]	2[2]
遺伝子治療	0[0]	3[3]

[]はうち開発中の化合物数

#### 3-4-4. 結果のまとめ

アカデミア創薬推進の経緯の分析から、我が国のアカデミア創薬は官の強力なリーダーシップで推進されてきた側面が強いことが分かった。政府は、創薬の国際競争力低下への対処として、2010年前後からアカデミア創薬を積極的に推進してきた。これは、橋渡し研究を担うバイオベンチャーが不足している我が国の現状を鑑みて、創薬研究の全プロセスを大学に任せようという発想に基づいており、アカデミア創薬推進のための体制構築や法整備がここ5-6年積極的に進められてきている。

一方、アカデミア創薬の実行主体である大学は、大学法人化以降社会還元を強く求められるようになり、その対応策の一つとしてアカデミア創薬を推進していることが分かった。しかし、大学は産学共同研究や大学発ベンチャー支援等様々な形態での創薬貢献を模索してきており、アカデミア創薬はその一つに過ぎない。

企業側は創薬研究の多様化からオープンイノベーションを推進しているが、その対象は創薬基礎研究部分での産学共同研究やアイデア公募であり、アカデミア創薬の導入をパイプライン充足に積極的に活用している事実は本研究での調査からは確認できなかった。

アカデミア創薬の現状分析からは、我が国で2009年以降にアカデミア創薬プロジェクトより創出された医薬候補化合物44個中37個が、企業導出されないまま中止もしくは停滞と思われる状況にあることが分かった。企業未導出化合物はほとんどが低分子化合物であり、疾患領域では癌が大部分だった。すなわち、多数の企業が重点入力する癌の領域や、企業が豊富な開発経験を有する低分子化合物がアカデミア創薬で多く扱われているにも関わらず、それらは殆ど企業導出に結びついていなかった。一方、例数が少ないが、希少疾患のように対象患者の少なさから企業では手がけにくいと考えられる疾患領域で企業がアカデミア創薬の導入を図っている傾向があった。モダリティについては、遺伝子治療など企業が手がけにくい新しいモダリティでアカデミア創薬を活用している傾向があった。

#### 3-4-5. 考察

本章でアカデミア創薬推進の経緯を分析したのは、3-1に記したとおり、アカデミア研究者が応用研究まで自ら実施することに対する懸念が多い中、推進が図られているのには、なんらかの理由があるはずであり、それを探ることが、アカデミア創薬の妥当性を論じる上で有用と考えたためである。これまで、日本のアカデミア創薬が近年推進されていることを報告する文献はあったが(江野 2014)、その推進の経緯について包括的に分析し、論じた報告は無かった。また、本研究の意義として、推進の経緯を官、学、産3者の視点からそれぞれ分析した点が挙げられる。アカデミア創薬は、実際に研究を実施するのは大学等の研究者で、創出された医薬候補化合物を導入して臨床開発するのはほとんどの場合製薬企業である。また、国の政策によって推進されてきた背景が大きい。したがって、支援側である政

府、主体者である学、成果の直接の受益者である産の3者がステークホルダーであり、3者それぞれの見地から推進の経緯を探ることで、多面的な分析が可能になったと言える。

分析の結果、アカデミア創薬は、国の政策主導と、大学の社会還元への取組みが主なドライバーとなって推進されており、産側のニーズは現時点では大きくないことが明らかとなった。実際、国内製薬企業は開発パイプラインの25%前後を外部より獲得しているものの（Okuyama and Osada 2014）、国内大手製薬企業19社の調査では2015年1月時点で開発パイプラインに載っている開発化合物のうち国内大学・研究機関が単独で創製したものはワクチン以外無く（総合企画センター大阪 2015）、製薬企業は医薬候補の導入先として国内アカデミアを殆ど選んでいない。我が国の製薬産業の新薬研究開発力が国際的に低下し、アカデミアからも医薬候補を生み出すことで開発候補品創出数を補うことがアカデミア創薬推進の背景のひとつであった（江野 2014、田原ら 2014）。しかしながら、実際に臨床開発を担う製薬企業はアカデミア創薬に強い期待を寄せている様子が無く、アカデミア創薬は政府が主導して半ば国策的に推進されている向きが強い。加えて、これまで創薬研究に十分な経験を有していない大学や公的研究機関が、社会的要請に答えるための取り組みのひとつとしてアカデミア創薬を推進している。加えて、アカデミアが活用できる医薬品研究開発用の公的資金は近年多数用意されており<sup>18</sup>、創薬関連研究を積極的に実施することで、ファンディングが得やすい、といった事情も考えられる。本来その開発パイプラインを充実させたいはずの製薬企業がアカデミア創薬に大きな期待を寄せない中、官のリーダーシップと大学の自主的な取り組みのひとつとして進められているアカデミア創薬が、企業での臨床開発に耐える良質な医薬品候補を十分生み出せるのか、懸念を持たざるを得ない。極めて成功率の低い創薬の困難さは、研究開発の主体者である製薬企業が最もよく理解しているはずであり、その企業からのニーズが小さい以上、アカデミア創薬推進の妥当性には疑問符が付けられるだろう。

実際、本研究におけるアカデミア創薬の現状分析の結果は、この懸念が部分的に現実のものとなっていることを示している。もちろん、新薬は探索的研究段階から実際の上市までに10-15年程度かかるため、2010年前後から推進され始めたアカデミア創薬の成果を現時点で議論するのは時期早尚な面がある。しかし、本研究で調査した2009年以降のアカデミア創薬プロジェクトの現状を見ると、少なくとも現時点では、アカデミア創薬で生み出された医薬候補化合物のうち、主に低分子化合物について多くが企業導出を図れないまま中止もしくは停滞していることが分かる。低分子医薬品は、日本の製薬企業がこれまで多く研究開発を手掛けてきた主戦場とも言うべきモダリティであり、製薬企業が自社開発パイプラインの拡充に有効な医薬候補化合物があれば、導入は進むはずである。疾患領域については、多くの製薬各社が重点領域としている癌でアカデミア創薬が多数行われているにも関わらず、ほとんど導入に結びついていない。このことから、製薬企業に導入のモチベーション

---

<sup>18</sup> <https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryousouyaku/dai13/sankou2.pdf>



が働く有望な医薬候補化合物がアカデミア創薬由来化合物の中に少ないと推測される。アカデミア創薬の生産性改善にはどのような取組みが必要なのか、どういった創薬プロジェクトであればアカデミア創薬に適しているのかなど、より精緻な議論からアカデミア創薬の目指す方向性を検討していくことが重要と思われる。

2009年以降増加したアカデミア創薬由来化合物の企業導出が進んでいない理由として、以下の可能性が考えられる。桑島(2006)によると、製薬企業が医薬候補化合物の開発段階への移行を判断する際に考慮する主な要因は「化合物の有用性(有効性、安全性)」と「市場性」である(桑島 2006)。アカデミア創薬で企業未導出の化合物の多くは癌領域の低分子医薬であったが、癌はアンメットニーズが大きく多くの企業が重点的に新薬開発を行っている領域であるため、市場性が導入の阻害要因になっているとは考えにくい<sup>19</sup>。

一方、化合物の有効性や安全性に関しては、低分子医薬の場合リード化合物に様々な化学修飾を施して誘導体を合成し、その有効性、安全性、薬物動態を測定しながら医薬候補化合物として適した性質を有する化合物まで最適化が行われる。この化合物最適化段階は長年の経験と勘が必要な技術領域であると言われており(Lombardino and Lowe 2004)、豊富な経験を有する製薬企業が得意とする分野である。一方アカデミア創薬における化合物最適化の研究レベルには多くの専門家から懸念が示されている(Frye 2011、Tralau-Stewart et al. 2014、田原ら 2014、Everett 2015、Shamas-Din and Schimmer 2015、稲垣 2013、秋元 2013、Janero 2016)。その理由として、アカデミア研究者には化合物最適化研究の経験が乏しいこと(Frye et al. 2011、Everett 2015、小島ら 2013)及び新規性のある結果の公表が一義的な目的である基礎研究の志向性と臨床開発可能なプロファイルを有する化合物まで最適化しないと開発に進めない応用研究の志向性が馴染まないこと(Everett 2015、水野 2016、稲垣 2013)が指摘されている。以上を考えると、アカデミア創薬で創製された医薬候補化合物の性質が企業の求める開発レベルに十分達していないことが導出の阻害要因の一つとなっている可能性がある。この点については、3-5で詳しく解析する。

### 3-4-6. インプリケーションと本研究の限界

我が国のアカデミア創薬は、創薬の国際競争力の低下とバイオベンチャーの不足という日本の状況を克服したい官の意向と、研究の社会還元を強めたい学の自主的取組みによって、近年推進が図られていた。一方、創出された医薬候補化合物を導入して臨床開発を行う受益者であるべき産は、アカデミア創薬にこれまで大きな期待を寄せておらず、アカデミア創薬由来化合物の企業導出は進んでいなかった。産の期待の小さいアカデミア創薬が、政策主導と学の自主的取組みで推進されている結果、現時点では企業ニーズに合った医薬候補

<sup>19</sup> [http://www.jpma.or.jp/about/jpma\\_info/pdf/industry\\_vision2025.pdf](http://www.jpma.or.jp/about/jpma_info/pdf/industry_vision2025.pdf)

化合物の創出に十分貢献していない実態は、憂慮すべきであり、アカデミア創薬のあり方や政策の方向性には再考が必要と思われる。

アカデミア創薬が活発化したのは2009年ごろからであり、その成果を正しく論ずるにはまだ時間を要する。その限界を理解した上で、本研究から得られた含意を述べると、アカデミアの知を生かして企業の開発パイプラインに繋がる質の高い医薬候補化合物を効率よく生み出すのに、アカデミア研究者が医薬候補化合物の創製まで自ら実施するアカデミア創薬は、効果的なやり方とは言い難いだろう。特に低分子医薬品と癌領域について、アカデミア創薬由来化合物が企業に導出出来ていない例が顕著であり、製薬企業が多く手掛けるモダリティや疾患領域で、創薬研究経験が不十分なアカデミア研究者が医薬候補化合物創製を行っても、企業の開発ニーズに応えられる良質な化合物を生み出すことは難しいと考えられる。

日本のアカデミア創薬の今後については、現在までに企業導出例が少ない低分子創薬だがその生産性が改善する可能性もある。国は創薬支援ネットワークを設立し、アカデミア研究者の創薬研究を企業導出に結びつける様々なステップで支援する体制を整えてきている（田原ら 2014、高子 2013）。大学は化合物ライブラリーの整備等を通じて低分子創薬研究のケーパビリティを向上させる取り組みを行っている（小島ら 2013）。欧米ではアカデミア機関内に high throughput screening や medicinal chemistry などの低分子創薬研究機能を持たせた drug discovery center の設置が進んでおり（Frye et al. 2011、Tralau-Stewart et al. 2014）、我が国でも創薬研究経験を積んだ製薬企業研究者等を積極的にアカデミアに迎え入れるなどして同様の機能強化を図ればアカデミア創薬のレベルアップに有益と思われる。

新薬の創出確率が低下し、研究開発費が高騰する中で、企業の新薬開発パイプラインを継続的に充足するためアカデミアの創薬への一層の貢献は必須の方向性である。しかしながら、従来から産が中心で担ってきた創薬応用研究部分をアカデミアが担当することで効果的な製品開発に結びついているかは、本研究結果からは疑問が持たれた。産と学が双方のケーパビリティをよく理解し、適切な役割分担の元に産学連携を推進することが創薬生産性の向上に重要と考えられる。国は、産と学双方が果たすべき役割を十分に考慮し政策立案に反映させていくことが期待されるだろう。企業ニーズよりも政府主導で推進されてきた側面の強い我が国のアカデミア創薬が、企業導出のゴールを達成できる良質な医薬候補化合物を数多く生み出すためには、今後様々な面での改善が求められると考えられる。

本研究の限界として、得られた知見はあくまで癌の低分子医薬が大部分のサンプルにおける結果であり、他の疾患領域やモダリティを含めたアカデミア創薬全体に一般化が可能かは今後の検討が必要な点が挙げられる。例えば、本研究のデータで企業に導出されていたアカデミア創薬由来医薬候補化合物 7 個のうち遺伝子治療が 3 個を占めている。遺伝子治療のように臨床応用例の少ない新規モダリティの技術開発には当然ながらアカデミアによ

る基礎研究の蓄積が必須であり、アカデミア創薬の貢献が期待できる分野である。また、導出化合物のうち 2 個は希少疾患を対象とした化合物であった。元々アカデミア創薬には企業が直接投資しにくいハイリスクなテーマや市場性の小さい疾患での貢献が期待されており (Stevens et al. 2011、Wyatt 2009)、我が国でもアカデミア創薬は企業の論理ではカバーしにくい創薬を担うことで新薬創出に一定の役割を果たしうるものと期待される。この点については、3-6 で詳しく解析する。

### 3-5. 創薬応用研究におけるアカデミアの能力

#### 3-5-1. 文献レビュー

アカデミア創薬の懸念点や長所については、実証的な研究は少数だが、エキスパートオピニオンは多く公表されている。懸念点として、アカデミア創薬では化合物最適化や薬理・安全性・薬物動態の評価が不十分で、企業の開発レベルに資する医薬候補化合物の提供が難しいことが多くの文献で指摘されている。アカデミア創薬は、ヒット化合物を開発候補化合物まで最適化する創薬化学の力が不足しており (Kozikowski et al. 2006、Frye et al. 2011)、化合物が単なるケミカルプローブのレベルで止まっていると指摘されている (Shamas-Din and Schimmer 2015)。また、薬理、安全性、薬物動態の評価が不十分なことも指摘されている (Tralau-Stewart et al. 2014、Shamas-Din and Schimmer 2015)。アカデミア研究者は創薬に求められるものを十分理解しておらず、アカデミア創薬は企業にとってはアイデアやツールレベルに過ぎないことも多いとされる (Frye et al. 2011、稲垣 2013)。

こうした創薬応用研究部分のケーパビリティの不足の理由として、アカデミア研究者の創薬経験の不足が指摘されている。PhD やポスドクには創薬研究の経験が乏しく (Frearson and Wyatt 2010) 技術的な専門性が十分ではない (Everett 2015)。日本国内でも、アカデミアにおいて製薬企業レベルの創薬研究経験が無く創薬を行える人材が不足している (小島ら 2013)。

もう一つの理由として指摘されているのは、新規性のある知見の公表を一義的な目的とするアカデミアと事業化可能なスペックの化合物獲得を目指す企業との研究志向性の違いである (Frearson and Wyatt 2010、稲垣 2013、水野 2016)。この志向性の違いから、アカデミア研究者は創薬プロジェクトにおいて必要以上に良いデータばかり取り上げて前に進めようとするリスクがあり (Elliner and Gribbon 2016)、個人ゴールを目指すアカデミアの文化が十分なクオリティを持つ開発化合物を磨く必要のある創薬と馴染むか、はチャレンジである (Everett 2015)。

応用研究部分のケーパビリティ以外に懸念として挙げられているのは、アカデミアのデータの再現性が低く信頼性に欠ける点 (秋元 2013、Janero 2016)、アカデミア創薬は知財による権利確保が弱い点 (秋元 2013、田原ら 2014)、化合物ライブラリーが十分整備され

ていないこと（長野 2008、Ellinger and Gribbon 2016）である。一方、アカデミア創薬の長所としては、企業が投資しにくい高リスクプロジェクトや市場性の低い薬剤を追求できること（Wyatt 2009、長野ら 2012、Kirkgaard and Valentin 2014）、大学内の各領域の高い専門性を領域横断的に活用できること（Wyatt 2009、Huryn 2013、Kirkgaard and Valentin 2014）が挙げられている。

以上にレビューした内容は、引用文献からも分かるように、日本と欧米で共通して指摘されている事項である。しかしながら、米国では日本と異なり、バイオベンチャーによる創薬が盛んで、その多くが大学発スタートアップであることが報告されているため（Kneller 2010）、米国のアカデミア研究者による創薬がどのような結果を生んでいるのかは、日本とは異なるプロセスがあると考えられる。

例えば、スタンフォード大学が 2006 年から実施してきたアカデミア創薬プロジェクト（SPARK）の 10 年間の分析が報告されている（Kim et al. 2017）。それによると、SPARK で過去 10 年間実施された創薬プロジェクトの 62%が、臨床開発段階に進んだ。彼らはこの結果を“成功”と呼んでおり、その要因として最も強調されていたのが、創薬アドバイザー達とのネットワークの強さである。アドバイザーは、製薬企業やバイオベンチャーなどで働く産業界の創薬エキスパートで、毎週プロジェクトアップデート会議に出席して助言を行う。一方で、臨床開発に進んだ創薬プロジェクトのうち、既存の製薬企業へのライセンスアウトに成功したものは 74 プロジェクト中 8 個にすぎず、多くはスタートアップ企業に導出されていた（Kim et al. 2017）。すなわち、米国では、大学発創薬ベンチャーの活発な設立が、アカデミア創薬の臨床開発の出口を提供しているといえる。

### 3-5-2. 仮説

3-5-1 にレビューしたように、アカデミア創薬において最も懸念されている点のひとつが、応用研究部分の研究レベルである。誘導体展開によってリード化合物の薬理活性、安全性、薬物動態の性質を向上させ、開発可能レベルのプロファイルを有する化合物を創製していく最適化研究は、**medicinal chemist** の長年の経験や勘が必要な分野である（Lombardino and Lowe 2004）。

また、一定程度最適化されたマイルストーン化合物を用いて薬効と安全性を検討し、創薬標的やメカニズムの妥当性を検証する研究は、薬効と安全性のマージンが新薬として十分なレベルに達しているか、標準治療や先行する開発化合物の薬効安全性プロファイルと比較して差別化可能かどうか、といった判断が必要で、創薬研究や類似薬効化合物に対する高い専門性が求められる。したがって、創薬経験の乏しいアカデミア研究者は企業研究者に比して創薬応用研究部分の研究達成度に懸念が持たれるのである。

一方、長年創薬応用研究を実施してきた製薬企業研究者には、化合物最適化や創薬標的妥当性検証の経験やノウハウが蓄積されているはずである。したがって、もしアカデミア創薬

の創薬応用研究レベルが不十分であるなら、企業の研究チームが応用研究部分を担当または支援したテーマではそのレベルが改善されると予想される。すなわち、産学連携による創薬では、アカデミア創薬より応用研究部分の研究達成度が高くなると考えられる。なぜなら、アカデミアと企業の役割や経験の違いを考えると、産学連携による創薬ではアカデミア研究チームが基礎研究部分に主たる貢献をし、企業研究チームが応用研究部分に主たる貢献をしている蓋然性が高いからである。

ここで比較対象を産学連携創薬とすべきなのは、企業の自社創薬と比較すると、アカデミアの創薬基礎研究部分での貢献効果がマスクされてしまうためである。創薬標的となる生体分子やメカニズムを同定する基礎研究部分でアカデミアが創薬に大きく貢献してきたことは広く知られている。企業の自社創薬では、創薬標的の選択や検討といった基礎研究部分も企業研究者が担うため、自社創薬とアカデミア創薬では基礎研究部分のレベルに差がある可能性がある。産学共同研究による創薬とアカデミア創薬を比較した場合、両者ともアカデミアが研究に参加しているため、創薬基礎研究部分へのアカデミアの貢献効果をマスクせずに、化合物最適化や創薬標的妥当性検証といった応用研究部分での企業参画の影響を見ることが出来ると考えられる。以上から、次の仮説が成り立つ。

仮説：創薬プロセスにおける応用研究部分の研究達成度は、産学共同研究による創薬のほうが、アカデミア創薬より高い。

本研究では、我が国におけるアカデミア創薬と産学共同研究による創薬の事例を可能な限り全数網羅的に収集し、上記仮説の検証を試みた。また、データの限界より一部事例でしか同定出来なかったが、産学共同研究による創薬で応用研究部分を実施した研究主体がアカデミアか企業か両方かを可能な限り同定・分類し、その分析結果もアカデミアの応用研究部分の研究達成度の考察に加えた。

### 3-5-3. サンプル

#### 3-5-3-1. データソース

我が国のアカデミア創薬及び産学共同研究による創薬の事例は、「明日の新薬」データベース (DB) (テクノミクス社) を用いて収集した (詳細は第2章を参照)。

データの取りこぼしを最小限とするため、New Current 誌 (シーマサイエンスジャーナル社) の「研究開発情報」(雑誌発行時点で臨床開発中の医薬開発化合物の情報と研究開発の詳細を紹介している) を第一号 (1990年10月1日発行) よりすべて調べ、紹介されている医薬候補化合物のうち記載内容から創薬研究にアカデミアの関与が確認された化合物を「明日の新薬」DBで検索した。New Current 誌で紹介されていて「明日の新薬」DBに収録されていなかった化合物が一つだけ存在したため、その化合物もデータセットに加えて分析を行った。

#### 3-5-3-2. サンプル収集

新薬創出へのアカデミアの関わりは日本と欧米で違いがあること、国内医薬品産業の国際競争力の低下を補うべくアカデミア創薬が推進されていることが本研究の問題意識に繋がっていることから、本研究では分析対象を内資の製薬会社もしくは日本の公的研究機関が臨床開発を実施した創薬事例に絞った。また、サンプル数を可能な限り多くするため、サンプル収集時点 (2016年4月) で「明日の新薬」DBに収録されていたすべての医薬開発化合物を検索の対象とした<sup>20</sup>。

「明日の新薬」DBを「大学」もしくは「研究所」のキーワードで検索し、ヒットした医薬開発化合物について創薬研究を行った機関と研究開発の詳細をチェックし、実際に大学または公的研究機関が創出に関わった医薬開発化合物を同定した。このうち、内資の製薬会社もしくは日本の公的研究機関が臨床開発を行っていて、かつ開発が既に終了 (上市または開発中止) している化合物をすべて抽出した。抽出した化合物について、その創出のための創薬研究について記載した研究論文で最も古いもの (オリジナル論文)<sup>21</sup>をDB中の記載とPubMed検索等から同定した。抽出した医薬開発化合物のうち4例でオリジナル論文が同定出来なかったため分析対象から外し、残りの135例について研究経緯を記した総説文献や書籍、web情報を可能な限り収集し、「明日の新薬」DBに記載された情報と合わせて可能な限り研究プロセスを調査した。各研究プロジェクトに関与したアカデミア研究者や所

<sup>20</sup> この条件で検索対象サンプルは開発が終了している化合物で2000例程度であった。

<sup>21</sup> 「オリジナル論文」とは、当該創薬研究プロジェクトで生み出された医薬候補化合物についてその発見や創製の過程、化合物の性質等の研究内容について最初に公表した研究論文である。

属する研究機関の特徴量も同様に調査した。アカデミア創薬は2009年頃から国策的に主導され創薬に志向性の無いアカデミア研究者が多数参入してきている可能性があり、実際に多くのプロジェクトが企業導出を図れずに中止・停滞しているため、そのバイアスを除くため、2008年までの事例100例に絞って同様の分析も行った。加えて、産学共同研究による創薬66例について、基礎研究段階と応用研究段階を実施した研究主体がアカデミアか企業研究チームかその両方か、を研究プロセスから可能な限り同定した。それぞれの研究段階の研究主体が同定出来なかった事例は不明とした。

2-3-1に記したとおり本DBは1970年頃からの新薬研究開発事例を収録しており、国内で臨床開発が行われて上市及び開発中止になった医薬開発化合物の殆どを捕捉出来ていると推定できる。したがって、1970年代から2016年4月頃まで国内で臨床開発段階に入った医薬開発化合物の殆どを含む母集団の中から、前段落に記した条件に合致するものを（オリジナル論文が同定できなかった4例以外）全数抽出したのが本研究の分析対象サンプル、ということになる。

収集したサンプルの詳細はAppendixに掲載した。

### 3-5-4. 多変量解析

#### 3-5-4-1. 従属変数

本研究では、創薬研究段階での化合物最適化や創薬標的妥当性検証の研究達成度を代理する測定指標として、開発段階での成功（上市）・失敗（開発中止）を用いた。無論、臨床開発段階で開発が中止されるのは、企業の戦略変更や開発リソース制約、ビジネス上の観点などによる場合もある。しかしながら、臨床開発段階での中止理由を調べた過去の文献（Prentis et al. 1988、Kola and Landis 2004）では、中止理由の80-90%が薬効、安全性、薬物動態のいずれかに帰すると報告されている。これらの要因は、いずれも創薬研究段階において見極めを行って臨床開発段階に進むかどうかを判断すべき要素である。言うまでもなく、ヒトでの薬効、安全性、薬物動態を研究段階で十分に予測検証するのは限界がある。しかしながら、医薬品開発では臨床開発段階で薬効、安全性、薬物動態に何らかの問題が発生しても開発化合物自体を修正して開発を継続することは出来ず、研究段階に戻って別の医薬開発化合物を創製し直す必要がある。すなわち、研究段階に比べると多額の費用がかかる臨床開発段階に進む前に、研究段階で可能な限り化合物最適化と創薬標的妥当性の検証を行い、臨床開発に耐えうるプロジェクトのみを開発段階に進めることが効率的な新薬創製には重要であり、そのGo/NoGoの判断能力が創薬の競争優位の源泉になるとも言われている（桑島2006）。

以上の考え方から、本研究では方法論の一定の限界を理解しつつも、創薬応用研究における研究達成度のレベルを臨床開発段階での成否で代理する手法を採用した。すなわち、サン

プルとした医薬開発化合物の臨床開発の結果が上市か開発中止か（開発結果）を「明日の新薬」DBで調べ、従属変数として用いた。上市：1、開発中止：0でダミー変数化した。

### 3-5-4-2. 説明変数

各医薬開発化合物について同定したオリジナル論文の著者の所属を調べ、著者所属がアカデミアのみの場合、化合物創出のための創薬研究がアカデミア研究者のみで実施されたと推定されるためアカデミア創薬に、アカデミアと企業の両方を含む場合化合物創出のための創薬研究が産学共同研究で実施されたと推定できるため産学共同研究による創薬に分類した。医薬開発化合物の創出がアカデミア創薬か産学共同研究による創薬か（研究タイプ）を説明変数として用いた。産学共同研究による創薬：1、アカデミア創薬：0でダミー変数化した。

### 3-5-4-3. コントロール変数

本研究では、従属変数として医薬開発化合物の臨床開発の成否を用いているが、臨床開発の成否に影響を与える可能性がある要因は様々存在する。ここでは、製薬企業の投資判断に影響を与えると考えられるパラメータを考察し、以下のようにコントロール変数を設定した。

まず、製薬企業が新薬の投入によって利益を得られるかどうか、の判断基準としては、投資する市場の規模がある。しかし、市場が小さくても利益が上がれば投資価値があるため、他社の新薬候補の競合情報も影響を与えるであろう。また、市場規模が大きく競合が少なくても、その市場で新薬の臨床開発成功率が低ければそれは投資対象としてネガティブな影響を及ぼすであろう。以上の考え方から、疾患領域市場規模、競合、疾患領域開発成功率を以下のように数値化してコントロール変数として投入した。

- ・ 疾患領域市場規模：アカデミアは企業が収益性の問題から手がけにくい疾患領域での創薬に役割を担ってきたことが指摘されている（Stevens et al. 2011）。そこで、各医薬開発化合物について対象疾患領域の市場規模を厚生労働省の薬事工業生産動態統計調査より算定（化合物創製年における対象疾患の薬剤生産金額をその年の全薬剤生産金額で除して算出）し、相対的な市場規模の指標として用いた。

- ・ 競合：同じ作用機序で臨床開発している化合物が存在しているか否かで競合状況に差が生じ、臨床開発の成否に影響すると考えられる。このため、医薬開発化合物の創出年時に同じ作用機序の薬剤が開発されていたか否かを「明日の新薬」DBより同定した。なお、この因子は、次の先行品有と似た概念のため、臨床開発段階での成否に直接影響を与えると考えられる因子に絞り込んだ分析では変数から外した。



- ・ 疾患領域開発成功率: 疾患領域によって臨床開発の成功率が異なることが知られているため、対象疾患領域の臨床開発成功（上市）率を文献（Hay et al. 2014）から引用して用いた。

対象とする新薬プロジェクトに関わる技術レベルも、製薬企業の投資判断に影響すると考えられる。まず、同じ作用機序で先行する化合物が有り、その作用機序がヒトで上手く働くと分かっている場合とそうで無い場合では、技術の成功率が違ってくる。また、産学共同研究による創薬は、研究に関与したアカデミア研究者が関連分野の研究にどこまで精通していたかでも技術レベルは影響を受けるであろう。加えて、製薬企業側の研究開発力も技術レベルに影響する。また、扱うモダリティの違いによっても技術レベルは変わってくるはずである。これらの理由から、同一作用機序の先行品の有無、関与したアカデミア研究者の関連分野の論文数、関与した製薬企業の研究開発費、低分子医薬品か否か、のパラメータを以下のように数値化してコントロール変数として投入した。

- ・ 先行品有: 同じ作用機序で上市されている先行薬剤がある場合と無い場合では科学的難易度が異なると考えられる。このため、医薬開発化合物の創出年時に同じ作用機序の薬剤が上市されていたか否かを「明日の新薬」DBより同定した。

- ・ 論文数: 本研究ではアカデミア研究者が創薬研究に関わった事例を対象としているため、アカデミア研究者が関連分野の研究にどこまで精通していたかがプロジェクトの成否に影響する可能性がある。そのため、オリジナル論文に加えて各医薬開発化合物の創出に関する総説等の関連文献や書籍、web 情報を可能な限り収集し、研究で中心的役割を担ったアカデミア研究者を同定し、その研究者が医薬候補化合物の創出年時までに公表した論文数を Web of Science より同定した。

- ・ 研究開発費上位 10 社: 強い研究開発力を有する製薬企業が開発を行った場合とそうで無い場合では開発成功率に差が出る可能性がある。そこで、長期間国内製薬企業の研究開発費ランキングの上位 10 社に入っていた武田、山之内、エーザイ、藤沢、第一、塩野義、中外、協和発酵、大正、小野を上位 10 社とし、上位 10 社かそれ以外かを変数として用いた。

- ・ 低分子医薬品: 化合物が低分子医薬品かバイオ医薬品かで研究プロセスが異なるため、開発成功率に影響する可能性がある。そのため、各医薬開発化合物が低分子か生物製剤かを「明日の新薬」DBより同定した。

新薬研究開発を取り巻く外部環境も、創薬プロジェクトの成否に影響しうる。ここでは年代による影響を以下のようにコントロールした。

- ・ 研究時期: 開発費あたりの新薬承認数は年々減少している（Munos 2009）ため、創製年によって開発成功率が影響されると考えられる。そこで、各医薬開発化合物の創製年を「明日の新薬」DBの研究詳細情報やオリジナル論文の出版年等から推測し同定した。創製

年は 1970 年代、80 年代、90 年代、2000 年とそれ以降、の 4 つに分類し、ダミー変数化して回帰分析に投入した。

2008 年までの 100 例に絞って実施した分析では、産学連携や共同研究成否に影響を及ぼしうるパラメータについてもコントロール変数として投入した。1 - 3 でレビューした内容から、考慮すべきパラメータは、産学連携への関与に関しては「アカデミア研究者が所属する研究領域」、「過去の応用研究履歴」、「産学共同研究の経験」、「アカデミア研究者としての seniority」、「過去の基礎研究成果の高さ」、「所属する研究機関の technology transfer office (TTO) の存在」、「研究機関の研究レベルの高さ」、「研究機関の商業化研究への認識の高さ」である。共同研究成否に関しては「共同研究を行う両者の地理的距離」、「研究チームのサイズ」、「企業側の外部環境へのオープン度」、「取り扱う技術の種類」である。このうち、「過去の基礎研究成果の高さ」は開発成否に直接影響を与えうる因子として別途投入している。「TTO の存在」は、分析対象とした 100 例がすべて 2005 年までの事例であり日本で TTO の設立が始まったのが 2004 年であることを考えるとほぼ考慮の必要が無いと考えられることから、コントロール変数として採用しなかった。それ以外の因子に関しては、下の通り変数化して回帰分析に投入した。

<産学連携への関与に影響しうる因子>

- ・ 学部：アカデミア研究者の所属研究領域の応用研究度合いは、医歯学部か、基礎科学を扱う学部かで異なると考え、所属学部を同定した。
- ・ 学位：過去の応用研究履歴は、応用研究も扱う医学部で学んだか、基礎系の学部で学んだかで異なると考え、アカデミア研究者が医学博士か Ph.D.かを同定した。学部と重なるケースも多いと考え、両変数は別々のモデルとして投入した。
- ・ 創薬共同研究経験：同定した 100 例の中には、同じアカデミア研究者が関与した例がある。その場合、そのアカデミア研究者は複数の産学共同研究を経験していることになる。対象プロジェクトより前にアカデミア研究者が関与した創薬産学共同研究のプロジェクト数をカウントした。
- ・ シニア度：アカデミア研究者が教授/ディレクタークラスか否かを同定した。
- ・ 研究機関のレベル：アカデミア研究者の所属機関が旧帝大もしくはアイビーリーグである場合、研究機関のレベルが高いと判定して、変数化した。
- ・ 商業化意識：日本では、大学以外の公的研究機関は産業化を目的の一部として設立された経緯があるため、アカデミア研究者の所属機関が大学かそれ以外の公的研究機関かを変数化した。

<共同研究成否に影響しうる因子>

- ・ 地理：アカデミア研究者の所属機関が日本国内か否かを変数化した。

- ・ チームサイズ：オリジナル論文の著者数をカウントし、研究チームのサイズとした。
- ・ 企業のオープン度：同定した 100 例の中には、同じ企業が関与した例がある。その場合、その企業は複数の創薬共同研究を経験していることになり、それが多ければ外部へのオープン度が大きいと判断出来る。そこで、対象プロジェクト以前にその企業が関わった創薬共同研究プロジェクトの数をカウントした。
- ・ 技術タイプ：関与したアカデミア研究者の技術分野は、生物、化学、薬物動態のいずれかであるため、それを変数化した。

回帰分析に投入した全変数の内容は表 3-2 にサマライズした。

#### 3-5-4-4. 回帰分析

検証はロジスティック回帰分析で行った。3-4 で示したとおり、アカデミア創薬は 2009 年頃から国策的に主導され創薬に志向性の無いアカデミア研究者が多数参入している可能性があり、実際に多くのプロジェクトが企業導出を図れずに中止・停滞していたため、そのバイアスを除くには 2008 年までの事例 100 例に絞った分析も重要である。そこで、まずこの 100 例について、産学連携や共同研究成否に影響を与えうる因子を含めて多変量解析を実施し、応用研究達成度に影響を及ぼしうる因子の探索を行った。

次に、収集した全 135 例及び 2008 年までの 100 例のみの両方の条件について、モデルとしての有効性を高めるため、応用研究達成度の代理指標として用いた臨床開発段階での成否に直接影響を与えうると考えられる因子に絞り込んだ分析も行った。回帰分析の全体像は、表 3-3 にまとめた。同時に投入した説明変数と全てのコントロール変数間に有意な相関は無く、多重共線性の問題は無いと考えられた。

表 3-2 用いた全変数のサマリー

変数	内容
<u>従属変数</u>	
上市	Dummy variable, 1 if the drug candidate produced in the project was approved, 0 otherwise
<u>説明変数</u>	
産学共同研究	Dummy variable, 1 if the project was a research collaboration, 0 if the project was academic drug discovery
<u>コントロール変数 (臨床開発の成否に影響しうる変数)</u>	
疾患領域市場規模	Percentage of drug yield of the targeted disease application in the total drug yield of corresponding year
競合	Dummy variable, 1 if no other company had conducted research targeting the same mechanism of action before the project, 0 otherwise
疾患領域開発成功率	Clinical development success rate of the targeted therapeutic area of the project
先行品有	Dummy variable, 1 if the project was best-in-class, 0 if first-in-class
論文数	Number of publications that the academic key researcher had published from the same academic affiliation by the year when the project was conducted
研究開発費上位 10 社	Dummy variable, 1 if the company involved in the project belonged to the top 10 companies of R&D budget ranking, 0 otherwise
低分子医薬品	Dummy variable, 1 if the drug candidate was small molecule, 0 if the drug candidate was biologics
2000 年代創製	Dummy variable, 1 if the year that the project was conducted was between 1999-2005, 0 otherwise
1990 年代創製	Dummy variable, 1 if the year that the project was conducted was between 1989-1998, 0 otherwise
1980 年代創製	Dummy variable, 1 if the year that the project was conducted was between 1979-1988, 0 otherwise

1970年代創製 <u>コントロール変数</u> (産学連携への関与に影響しうる変数)	Dummy variable, 1 if the year that the project was conducted was between 1969-1978, 0 otherwise
学部	Dummy variable, 1 if the key academic researcher belonged to a medical or dental faculty, 0 if he/she belonged to a basic science faculty
学位	Dummy variable, 1 if the key academic researcher was a medical doctor, 0 if he/she was a Ph.D.
創薬共同研究経験 シニア度	Number of drug projects that the key academic researcher had experienced before the project Dummy variable, 1 if the key academic researcher was a professor/director, 0 otherwise
研究機関のレベル	Dummy variable, 1 if the key academic researcher belonged to a Japanese former imperial university or American Ivy League university, 0 otherwise
商業化意識	Dummy variable, 1 if the key academic researcher belonged to a non-university research institution, 0 otherwise
<u>コントロール変数</u> (共同研究成否に影響しうる変数)	
地理	Dummy variable, 1 if the key researcher's academic institution was domestic, 0 otherwise
チームサイズ	Number of authors of the original paper
企業のオープン度	Number of academia-engaged drug projects that the company had experienced before the project
技術タイプ_生物	Dummy variable, 1 if the technology field that academia contributed to in the project was biology, 0 otherwise
技術タイプ_化学	Dummy variable, 1 if the technology field that academia contributed to in the project was organic chemistry, 0 otherwise
技術タイプ_薬物動態	Dummy variable, 1 if the technology field that academia contributed to in the project was drug delivery system, 0 otherwise

表 3-3 回帰分析の全体像

サンプル	記述統計量	回帰分析に投入したコントロール変数群			回帰分析結果
		臨床開発の成否に影響しうる変数	産学連携への関与に影響しうる変数	共同研究成否に影響しうる変数	
化合物創製年が2008年までの100例	表 3-4	○	○		表 3-5
		○		○	表 3-6
		○			表 3-8
化合物創製年が2009年以降も含めた135例	表 3-7	○			表 3-8

### 3-5-5. 結果

#### 3-5-5-1. 記述統計

表 3-4 に、2008 年までの事例 100 例の分析に用いた変数の記述統計量を示した。表 3-7 には収集した全 135 例の分析に用いた変数の記述統計量を示した。分析に用いた 135 例のうち上市に成功した例が 24 例、開発中止となった例が 111 例であった。アカデミア創薬の事例が 69 例、産学共同研究による創薬の事例が 66 例であった。

#### 3-5-5-2. ロジスティック回帰

表 3-5 には、2008 年までの 100 事例について、臨床開発の成否に影響を与えうる変数と産学連携への関与に影響を与えうる変数をコントロールしたロジスティック回帰分析の結果を示した。研究タイプが「産学共同研究による創薬」であることは、開発結果が「上市」であることと有意な正の相関を示した ( $p < 0.05$ )。また、創薬プロジェクトに関与したアカデミア研究者が医歯学部であることと、学位が医学博士であることが、開発結果が「上市」であることと有意な正の相関を示した ( $p < 0.05$ )。

表 3-6 には、2008 年までの 100 事例について、臨床開発の成否に影響を与えうる変数と共同研究成否に影響を与えうる変数をコントロールしたロジスティック回帰分析の結果を示した。研究タイプが「産学共同研究による創薬」であることは、開発結果が「上市」であることと有意な正の相関を示した ( $p < 0.05$ )。

表 3-8 には、収集した全事例 135 例について、臨床開発の成否に影響を与えうる変数に絞ってコントロールしたロジスティック回帰分析の結果を示した。研究タイプが「産学共同研究による創薬」であることは、開発結果が「上市」であることと有意な正の相関を示した ( $p < 0.01$ )。また、研究時期が「1990 年代」であることと「2000 年かそれ以降」であることは、開発結果が「上市」であることと有意な負の相関を示した ( $p < 0.01$ )。このことは、日本において 1990 年代以降新有効成分医薬品の承認数が年々減少傾向にある（日本製薬工業協会 2013）ことと整合的である。2008 年までの 100 例について同様に行ったロジスティック回帰分析の結果を表 3-8 右欄に示した。全事例で行った分析と同様、研究タイプが「産学共同研究による創薬」であることは、開発結果が「上市」であることと有意な正の相関を示した ( $p < 0.01$ )。

#### 3-5-5-3. 応用研究実施主体の分析

産学共同研究による創薬 66 例のうち、応用研究段階の研究実施主体が同定出来なかった事例が 36 例（うち上市 6 例、開発中止 30 例）あり、残りの 30 例について応用研究段階の

研究実施主体がアカデミアのみだったか、アカデミアと企業両者だったか、企業のみだったかに分類し、上市と開発中止に分けてそのプロジェクト数をカウントした。上記 30 例において、いずれも基礎研究段階にはアカデミアが関与しており、応用研究段階にアカデミアのみが関与したのは 0 例、アカデミアと企業両者が関与したのが 19 例（うち上市 4 例、開発中止 15 例）、企業のみが関与したのが 11 例（うち上市 9 例、開発中止 2 例）であった。すなわち、応用研究にアカデミアと企業両者が関与した産学連携による創薬事例で上市に至ったのは 19 例中 4 例で全体の 21% だった。一方、応用研究に企業のみが関与した事例で上市に至ったのは 11 例中 9 例で全体の 82% だった。アカデミア創薬（アカデミアが単独で応用研究も実施）では上市 5 例、開発中止 64 例で上市に至る率は約 7% であり、企業のみが応用研究を行った場合、アカデミアが応用研究に関与した場合に比べて大幅に開発成功率が高い傾向があった。結果は表 3-9 に示した。



表 3-4 記述統計量 (全変数、2008 年までの 100 例)

変数	Number	Mean	Min.	Max.	S.D.
上市	100	.24	0	1	.4292
産学共同研究	100	.57	0	1	.4976
疾患領域市場規模	100	1.6151	0.36	16.79	1.90317
競合	100	.36	0	1	.4824
疾患領域開発成功率	100	10.13	7	18	4.3244
先行品有	100	.32	0	1	.4688
論文数	100	75.960	1	690	121.8258
研究開発費上位 10 社	100	.22	0	1	.4163
低分子医薬品	100	.72	0	1	.4513
2000 年代創製	100	.11	0	1	.3145
1990 年代創製	100	.37	0	1	.4852
1980 年代創製	100	.47	0	1	.5016
1970 年代創製	100	.05	0	1	.2190
学部	100	.47	0	1	.5016
学位	100	.39	0	1	.4902
創薬共同研究経験	100	.23	0	3	.6172
シニア度	100	.60	0	1	.4924
研究機関のレベル	100	.30	0	1	.4606
商業化意識	100	.16	0	1	.3685
地理	100	.88	0	1	.3266
チームサイズ	100	7.18	2	21	3.3254
企業のオープン度	100	.70	0	3	.8933
技術タイプ_生物	100	.75	0	1	.4352
技術タイプ_化学	100	.21	0	1	.4094
技術タイプ_薬物動態	100	.04	0	1	.1969

表 3-5 ロジスティック回帰分析（産学連携への関与に影響しうる変数をコントロールした分析、2008年までの100例を対象）

変数	Model 1			Model 2			Model 3		
	B	S.E.	ExpB	B	S.E.	ExpB	B	S.E.	Exp.B
説明変数									
産学共同研究	1.64*	.672	5.17	1.53*	.661	4.62	1.72*	.690	5.56
臨床開発の成否に影響しうるコントロール変数									
疾患領域市場規模	-.072	.207	.931	-.043	.192	.958	-.059	.200	.943
競合	.180	.690	1.20	.369	.668	1.45	.002	.717	1.00
疾患領域開発成功率	.048	.068	1.05	.027	.065	1.03	.047	.068	1.05
先行品有	.525	.705	1.69	.489	.689	1.63	.460	.713	1.59
論文数	.002	.002	1.00	.002	.002	1.00	.003	.003	1.00
研究開発費上位10社	.355	.716	1.43	.267	.704	1.31	.332	.730	1.39
低分子医薬品	-.107	.677	.899	-.171	.671	.843	-.64	.682	.938
2000年代創製	-3.26	1.81	.038	-2.89	1.74	.056	-3.30	1.80	.037
1990年代創製	-1.37	1.27	.254	-1.21	1.25	.297	-1.33	1.26	.265
1980年代創製	-.528	1.22	.590	-.540	1.21	.583	-.512	1.21	.600
産学連携への関与に影響しうるコントロール変数									
学部	1.64*	.669	5.14				1.65*	.672	5.19
学位				1.24*	.600	3.47			
創薬共同研究経験							-.536	.581	.585
シニア度	.344	.648	1.41	.218	.642	1.24	.391	.646	1.48

研究機関のレベル		.463	.689	1.59		.338	.662	1.40		.371	.702	1.45
商業化意識		.586	.936	1.80		.306	.899	1.36		.598	.910	1.81
Intercept		-3.33	1.84	.036		-2.68	1.73	.068		-3.34	1.82	.036
Nagelkerke		.296				.268				.307		
-2 log likelihood		88.207				90.489				87.248		

\*  $p < 0.05$

表 3-6 ロジスティック回帰分析（共同研究成否に影響しうる変数をコントロールした分析、2008年までの100例を対象）

変数	B	S.E.	Exp.B
<u>説明変数</u>			
産学共同研究	1.685*	.667	5.394
<u>臨床開発の成否に影響しうるコントロール変数</u>			
疾患領域市場規模	-.009	.177	.991
競合	.567	.659	1.762
疾患領域開発成功率	.006	.064	1.006
先行品有	.247	.689	1.280
論文数	.002	.002	1.002
研究開発費上位10社	.718	.662	2.050
低分子医薬品	.013	.698	1.013
2000年代創製	-2.610	1.723	.074
1990年代創製	-1.209	1.276	.299
1980年代創製	-.737	1.176	.479
<u>共同研究成否に影響しうるコントロール変数</u>			
地理	-.767	.780	.464
チームサイズ	-.005	.093	.995
企業のオープン度	-.212	.343	.809
技術タイプ_生物	-1.755	1.252	.173
技術タイプ_化学	-1.939	1.363	.144
Intercept	.626	2.104	1.870
Nagelkerke	.250		
-2 log likelihood	91.935		

\* p < 0.05

表 3-7 記述統計量(臨床開発段階での成否に直接影響を与えうると考えられる因子にコントロール変数を絞り込んだ分析、収集全 135 例)

変数	例数	最小値	最大値	平均値	標準偏差	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1.上市	135	.0	1.0	.178	.3837	1											
2.産学共同研究	135	.0	1.0	.489	.5017	.282	1										
3.疾患領域市場規模	135	0.36%	16.79%	1.51%	1.693%	.025	-.068	1									
4.疾患領域開発成功率	135	7.0	18.0	9.87	4.199	.028	.090	.039	1								
5.先行品有	135	.0	1.0	.319	.4676	.015	-.001	-.001	-.040	1							
6.論文数	135	1.0	690.0	67.7	113.4	.100	-.015	-.011	.037	.151	1						
7.研究開発費上位 10 社	135	.0	1.0	.185	.3899	.127	.220	-.009	-.031	.124	.041	1					
8.低分子医薬品	135	.0	1.0	.770	.4222	-.069	.076	-.022	-.012	.109	.147	-.102	1				
9.2000 年代創製	135	.0	1.0	.333	.4732	-.288	-.157	-.150	-.069	-.011	-.110	-.054	.237	1			
10.1990 年代創製	135	.0	1.0	.237	.4268	-.077	.117	-.047	.088	-.082	.000	.048	-.151	-.394	1		
11.1980 年代創製	135	.0	1.0	.378	.4866	.237	.063	.181	-.013	.090	.081	-.017	-.119	.551	-.434	1	
12.1970 年代創製	135	.0	1.0	.052	.2226	.241	-.028	.012	.007	-.016	.055	.061	.048	-.165	-.130	-.182	1

右側 12 列には変数間の Pearson の相関係数を記載

表 3-8 ロジスティック回帰分析（臨床開発段階での成否に直接影響を与えうると考えられる因子にコントロール変数を絞り込んだ分析）

変数	収集した全事例を対象 (n=135)			2008 年までの事例を対象 (n=100)		
	B	S.E.	ExpB	B	S.E.	ExpB
説明変数						
産学共同研究	1.94**	.649	6.99	1.90**	.654	6.65
コントロール変数						
疾患領域市場規模	-.011	.171	.989	-.005	.168	.995
疾患領域開発成功率	.014	.063	1.014	.009	.063	1.009
先行品有	-.006	.596	.994	-.031	.599	.969
論文数	.002	.002	1.002	.002	.002	1.002
研究開発費上位 10 社	.566	.629	1.761	.510	.635	1.666
低分子医薬品	-.493	.623	.611	-.518	.628	.596
2000 年代創製	-4.47**	1.39	.012	-3.51	1.45	.030
1990 年代創製	-2.99**	1.10	.050	-2.97**	1.09	.052
1980 年代創製	-1.64	.977	.193	-1.63	.970	.196
Intercept	-.508	1.25	.602	-.400	1.24	.670
Nagelkerke		.375			.280	
-2 log likelihood		91.2			89.5	

\*\* p < 0.01

表 3-9 応用研究実施主体と開発結果

応用研究の実施主体	上市した プロジェクト数	開発中止となった プロジェクト数	上市プロジェクト 数の割合*
産学共同研究による創薬			
アカデミアのみ	0	0	-
アカデミア+企業	4	15	21%
企業のみ	9	2	82%
不明**	6	30	-
アカデミア創薬			
アカデミアのみ	5	64	7%

\*応用研究の実施主体がアカデミア+企業、企業のみ、アカデミアのみ（アカデミア創薬の場合）、で上市に至るプロジェクト数の割合を比較するため、上記3カテゴリーについては上市プロジェクト数の全プロジェクト数における割合をそれぞれ記載した。

\*\*産学共同研究による創薬 66 例のうち、応用研究の実施主体が同定できなかった事例が 36 例（うち上市 6 例、開発中止 30 例）あった。

### 3-5-6. 結果のまとめ

3-5では、産学共同研究による創薬はアカデミア創薬と比べてその後の臨床開発段階の成功率と正に相関することを実証的に示した。臨床開発段階での成否に直接影響しうると考えられる因子に加えて、産学連携への関与に影響しうる因子をコントロールした場合（表 3-5）、共同研究成否に影響しうる因子をコントロールした場合（表 3-6）いずれにおいても、研究タイプがアカデミア創薬ではなく産学共同研究による創薬であることは、その後の開発段階の結果が上市であることと有意な正の相関を示していた。

本分析でサンプルとした創薬プロジェクトは、産学共同研究による創薬でもアカデミア創薬でも、いずれも臨床開発段階は企業が引き受けて実施したプロジェクトである。したがって、アカデミア創薬であっても、企業が開発への投資価値を認めたプロジェクトをサンプリングしていることになる。それにも関わらず、臨床開発段階での成功率に違いが見られたということは、研究段階で企業が関与したか否かの違いが、臨床開発化合物の性質に有意な影響を与えていた可能性を示唆するものである。アカデミア創薬ではアカデミア研究チームが基礎と応用の両研究段階を単独で実施するが、産学共同研究による創薬では研究段階からアカデミアと企業研究チームの両者が関与する。過去の報告や両者の役割を考えると、産学共同研究による創薬ではアカデミアが主に基礎研究に貢献し、企業研究チームが主に応用研究に貢献している蓋然性が高いことから、本結果はアカデミア創薬においてアカデミア研究者が応用研究を実施することで研究達成度がより低くなっている可能性を間接的

に支持する。また、表 3-9 に示した結果は、データの限界より一部事例しか分析対象とならないため統計処理が出来ず、あくまで予備的な結果ではあるが、アカデミア創薬やアカデミアが応用研究部分にも関与した産学共同研究による創薬に比べて、企業が単独で応用研究を実施したプロジェクトでは大幅に開発成功率が高い傾向があった。これらの結果は、創薬応用研究部分において企業研究チームがアカデミア研究チームより研究達成度が高いことを強く示唆するものといえる。

コントロール変数のうち、臨床開発の成否に影響しうる変数では、年代と、開発結果が上市であることが有意な負の相関を示し、新有効成分医薬品の承認数が年々減少していることと整合的であった。それ以外のコントロール変数で従属変数と有意な相関を示した変数は無く、市場規模と先行研究は交差項を取って相関を見てみたが、有意な相関は見られなかった。産学連携への関与に影響しうるコントロール変数では、アカデミア研究者が基礎系学部でなく医歯学部であること、アカデミア研究者の学位が Ph.D.ではなく医学博士であることは、開発結果が上市であることと有意な正の相関を示していた。

### 3-5-7. 考察

#### 3-5-7-1. アカデミア創薬の有効性

アカデミア創薬の是非については、これまでエキスパートオピニオンのレベルでは多くの議論があった。長所としては、基礎研究や技術力の高さ、ヒト疾患へのリンケージ、大学内の様々な専門性のネットワークキング、リスクテイクのマインド等が挙げられてきた (Wyatt 2009、長野ら 2012、Huryn 2013、Kirkegaard and Valentin 2014)。一方、多くの先行文献が懸念として指摘してきたのが、化合物最適化や薬効・安全性・薬物動態の評価能力といった、創薬応用研究段階の研究レベルであった。創薬化学力の不足には繰り返し懸念が示され (Kozikowski et al. 2006、Frye et al. 2011、Shamas-Din and Schimmer 2015)、化合物の性質に対する評価が不十分であることも指摘されてきた (Tralau-Stewart et al. 2014、Shamas-Din and Schimmer 2015)。しかし、創薬応用研究段階の研究レベルの低さが、上に述べた長所を上回り、アカデミア創薬の生産性を落とすほど深刻な問題なのかは、従来のエキスパートの印象に基づいた定性的な報告だけでは結論付けられなかった。それにもかかわらず、これまでアカデミア創薬の応用研究達成度を実証的に検証した報告は皆無であった。本研究は、アカデミア創薬をプロジェクトレベルで網羅的に事例収集し、産学共同研究による創薬プロジェクトと比較してその応用研究達成度を定量的な手法で検討した初の報告であり、これまで専門家の意見としてだけ述べられてきたアカデミア創薬に対する懸念を、実証的に解明した点に大きな学術的意義があると考えられる。3-5-4で行った多変量解析では、創薬応用研究段階の研究達成度を臨床開発の結果で代理しているため、臨床試験の成否に影響する多くの変数をコントロールしており、加えて産学連携に影響する



変数も可能な限りコントロールしている。こうした様々なコントロール変数の存在下でも、一貫して、研究タイプがアカデミア創薬であることは開発結果が上市であることと有意な負の相関を示しており、アカデミア創薬か産学共同研究による創薬かが、開発結果に優位に影響する独立した変数であることは、統計的にも強固に裏付けられたと言えるだろう。

3-4で見てきたように、政府は2009年頃から国策的にアカデミア創薬を推進し、その流れを受けて、AMEDは「創薬支援戦略部」を発足させ、創薬支援ネットワークを設立してアカデミア創薬の取組みを支援する様々な施策を行っている<sup>22</sup>。しかしながら、本研究は、アカデミア創薬の応用研究達成度は、産学共同研究による創薬よりも有意に低く、創薬応用研究段階までアカデミア研究者に任せる創薬形態は、上市医薬品を生み出す上で決して効率の高い方法とはいえないことを示唆している。先行文献が指摘するアカデミア研究者の創薬研究の経験の不足 (Frearson and Wyatt 2010、Everett 2015) や、新規性のある知見の発表に意義を見出す研究志向性の問題 (Frearson and Wyatt 2010、稲垣 2013、水野 2016) は、アカデミア創薬の応用研究部分の研究達成度に負の影響を及ぼしていると考えべきだろう。やはり、「餅は餅屋」であり、化合物最適化や薬理・安全性・薬物動態評価能力は、製薬企業の蓄積した能力と経験に依存するほうが望ましいと思われる。本研究は、AMEDが推進するアカデミア創薬の限界の可能性を実証的にデータで示したものであり、政策的視座からも意義のあるものと考えられる。

### 3-5-7-2. アカデミア創薬の目指すべき方向性

アカデミア創薬を強化するのであれば、アカデミアに製薬企業の創薬応用研究経験者を送り込み、創薬応用研究の能力強化を図ることが重要であろう。国は創薬支援ネットワーク等でアカデミアの創薬研究支援を図っており、効果を期待したいが、創薬応用研究は独自の専門性の蓄積が必要な研究領域であり、アドバイスだけで簡単に改善できるものではない (Lombardino and Lowe 2004、Everett 2015)。創薬応用研究でキャリアを積んだ企業研究者を積極的にアカデミアに迎え入れ、化合物最適化や評価能力を強めるやり方が有効と思われる。実際、3-5-1にレビューした米国 SPARK の事例 (Kim et al. 2017) では、企業で創薬経験を有するエキスパート達が密接にアカデミア創薬プロジェクトにコミットしていた。アカデミアと製薬企業間の人材流動性が乏しく、大学発創薬ベンチャー設立も活発化しない日本において、産業界の人材をいかにアカデミア創薬に取り込むか、が成功の一つのキーになると考えられる。

一方、前述の SPARK の例でも、既存製薬企業にライセンスアウトされたプロジェクトは74個中8個であり、3-4-2-2で述べた2009年以降の日本のアカデミア創薬の帰結 (37個中7個が企業導出に成功) と比較しても高くは無い。このことは、本研究で示唆さ

---

<sup>22</sup> <https://www.amed.go.jp/program/list/06/03/>

れたアカデミア創薬プロジェクトの応用研究レベルの相対的低さは、米国にも当てはまる可能性があることを示す。しかしながら、日米の違いは、SPARK ではアカデミア創薬による医薬候補化合物の多くがスタートアップ企業を出口として臨床開発に進んでいたことであり、バイオベンチャーがアカデミア創薬プロジェクトの受け皿になっていると考えられる。これは、スタートアップ企業が医薬候補化合物の開発成功率に対して判断の基準が甘い恐れもあるが、既存の製薬企業ではリスクが高いようなプロジェクトでもスタートアップを介して進めている可能性が考えられ、アカデミア創薬の出口を考察する上で一考に値すると思われる。

### 3-5-8. インプリケーションと本研究の限界

創薬生産性の改善とバイオベンチャーが十分育たない産業事情から推進されてきた我が国のアカデミア創薬であるが、応用研究部分のケーパビリティを考慮すると、むしろ基礎研究部分はアカデミア研究チームが、応用研究部分は企業研究チームが中心に行うタイプの産学共同研究による創薬を推進したほうが望ましいと思われる。元々創薬応用研究は製薬企業が中心に行ってきた研究であり、企業研究者は化合物展開や薬効安全性バリデーションに経験と蓄積を有している。アカデミアはその本分である新規創薬標的の探索や生体メカニズムの発見といった基礎研究に専心し、応用研究から企業の研究チームに繋ぐ役割分担が、質の高い医薬候補化合物の創出により良い形態でないかと思われる。

新薬の創出確率が低下し、研究開発費が高騰する中、企業の自社創薬だけで新薬の開発パイプラインを賄うのは難しく、アカデミアの創薬への貢献は必須の方向性である。企業の開発レベルに達する質の高い医薬候補化合物を効率的に生み出すためには、アカデミアと企業の得手不得手や基礎研究と応用研究の志向性の違いを良く理解したうえで両者の適切な役割分担を図っていくことが極めて重要と考えられる。

本研究にはいくつかの限界がある。一つは、本章ではアカデミア創薬と産学共同研究による創薬の開発成功率の違いを応用研究部分のケーパビリティの違いで説明を試みているが、何らかの理由で上市に到達しやすいような研究テーマがそもそも産学共同研究で選ばれ易くなっているという可能性がある点である。しかし次の理由からその可能性は低いと考えている。

第一に、本研究のサンプルはアカデミア創薬であっても臨床開発段階は殆どの事例で(2008年までの事例では全例で)企業が行っており、臨床開発は研究段階より多くの費用と時間がかかることを考えると企業が投資価値を認めたテーマが産学共同研究タイプに偏っている可能性は考えにくい。

第二に、開発成功率に影響する可能性がある要因のうち企業の新薬研究開発投資に影響する因子として、対象疾患領域の開発難易度 (Hay et al. 2014)、市場性 (Stevens et al.

2011)、内部利益 (Mahlich and Roediger-Schluga 2006)、先行品の存在 (Hara 2003)、研究者やチームへの信頼 (Hara 2003)、科学コミュニティとのリンケージ (Baba and Walsh 2010) が報告されており、これらの要因と開発成功率、研究タイプに裏の因果関係が成り立っていると上記可能性を否定できなくなる。そこで、本研究では各創薬プロジェクトの「対象適用疾患領域の開発成功確率」「対象疾患領域の市場規模」「研究開発費」「FIC か否か (科学的難易度)」「(研究者への科学的信頼度の指標として) 中心研究者の論文数」をコントロール変数として投入している (科学コミュニティとのリンケージはアカデミア創薬または産学連携創薬を対象としているため全例で有ると判断しコントロールせず)。すなわち上記因子が統制されている条件で回帰分析を行っている。また、研究タイプと上記いずれのコントロール変数間にも有意な相関は見られなかった。

以上から、何らかの理由で上市に到達しやすそうな研究テーマがそもそも産学共同研究で選ばれ易くなっている可能性は低いと考えられる。

サンプルの選択バイアスに関しては、本研究が前臨床フェーズまで進まずにドロップアウトしたプロジェクトを含んでいない点も課題である。開発候補化合物を選択する前の段階で研究の Go/NoGo 意思決定が適切に行われるかどうかも研究生産性には影響すると考えられるため、この点は本研究の限界として留意する必要がある。

方法論的な限界の一つはサンプル収集である。「明日の新薬」DB の記述からアカデミア研究者の関与を同定しており、すべてのケースが拾えているかどうかの確認は無い。New current 誌の「研究開発情報」より抽出した情報と 1 例以外重複していたことは、拾い漏れが少ないことを支持するが、日本の製薬業界でアカデミア研究者がどの程度創薬へ関与・貢献してきたかは別の方法でも検証が必要であろう。

方法論的なもう一つの限界は、臨床開発段階の成否で創薬応用研究の研究達成度を評価している点である。その妥当性の根拠は 3 - 5 - 4 - 1 に述べたとおりだが、種差等の問題からヒトでの薬効安全性を研究レベルでどこまで予測できるかはプロジェクトによっても難易度が異なるだろうし、開発中止の判断にはビジネスや戦略上の観点が含まれる場合があることも当然考慮すべきである。また、コントロール変数は、結果に影響を及ぼしうるファクターを論理的に考察し、可能な限りパラメータ化を試みたが、用いた代理変数ですべて説明されうるかは限界があり、またデータの制約もあるため、限定的な結果であることは考慮が必要である。本研究から得られた結論を検証していくためには、研究プロセスを詳細に調査したプロジェクトベースの事例研究を行い、アカデミア研究者の創薬応用研究部分でのケーパビリティについてより突っ込んだ分析を行うことが必要だろう。

結論の一般化についても、考慮すべき点がある。本研究では 1970 年代から最近までのアカデミア創薬及び産学共同研究による創薬事例を一纏めにして回帰分析を行っているが、技術の進展により創薬手法は変化していること、またアカデミア創薬は 2009 年頃から国策的に推進されており本来創薬に志向性の無かったアカデミア研究者も多く参入してきている可能性があること、など時代背景を考慮する必要がある。前者については研究時期をコン

トロールしていること、後者についてはサンプルを研究時期が 2008 年までのものに絞っても同様の結果が得られることで一定の補強が出来ていると考えられる。しかしながら、近年、アカデミア創薬の拠点化（小島ら 2013）や創薬支援ネットワークによる指導・支援（高子 2013、田原ら 2014）など、応用研究部分の能力強化を進める動きがある。過去のアカデミア創薬から得られた知見をそのまま現在・今後のアカデミア創薬に適用できるかは検討が必要だろう。

### 3-6. 企業に導出されたアカデミア創薬由来化合物の分析

#### 3-6-1. アカデミア創薬に適したプロジェクトのタイプや目指すべき方向性とは何か

3-4 と 3-5 で見てきたとおり、アカデミア創薬は国の政策主導と学の社会貢献の一環として主に推進が図られてきたが、アカデミア創薬プロジェクトの応用研究段階の研究達成度は、産学連携による創薬より有意に低く、アカデミア創薬の有効性については疑問が呈される結果であった。一方で、第 2 章で見てきたように、アカデミア創薬によって生み出された医薬品も存在し、3-4-3-2 で示したとおり、2009 年以降にアカデミア創薬で生み出された医薬候補化合物の中でも、44 個中 7 個は企業導出に成功していた。すなわち、アカデミア創薬由来化合物の中にも、企業ニーズにマッチして臨床開発が順調に進むものがあり、何らかの有効性がアカデミア創薬にも存在するはずである。企業導出されたプロジェクトの特徴をより詳細に検討することで、どんなタイプのプロジェクトがアカデミア創薬に適しているのか、アカデミア創薬が目指すべき方向性はどんなものなのか、を議論できると考えられる。そこで本項では、3-4-3-2 の分析において企業導出に成功していた 7 事例について、その特徴を精査し、アカデミア創薬に適したプロジェクトの内容や研究開発の進め方を考察する。無論、成功事例に必要な条件は、失敗事例との適切な比較等を通じて統計的に検証がなされるべきものであり、本項の分析がそれに足るものではない。ここでは、あくまで企業導出が図られたアカデミア創薬プロジェクトの特徴から、アカデミア創薬に適したプロジェクトのタイプや研究開発の方向性に正に作用しうる可能性のある要素について、考察、提案することを目的とする。

#### 3-6-2. 企業導出が図られたアカデミア創薬プロジェクトの特徴

3-4-3-2 に示したとおり、2009 年以降にアカデミア創薬によって創製された医薬候補化合物のうち、企業未導出化合物群と導出された化合物群の両群間で、疾患領域及びモダリティの分布の差を  $\chi^2$  乗検定で比較したところ、それぞれ  $p=0.0014$ 、 $p=0.000016$  で有意に分布が異なっていた。特にモダリティについては、 $p=0.000016$  と極めて低値で有意差が見られていた。

企業導出が図られた7事例の特徴として、疾患領域とモダリティに加えて、開発段階、研究を担当した公的研究機関名、導出先企業名とベンチャーであるか否か、公的資金の獲得状況、を表3-10に纏めた。まず疾患領域については、企業導出が図られていないアカデミア創薬プロジェクトでは癌が37例中26例と最も多かったが、企業導出されたプロジェクトでは7例中1例のみであった。一方、稀少疾患が7例中2例（筋萎縮性側索硬化症の2例）と、疾患領域として唯一複数見られた。モダリティは、企業導出された7例中3例が遺伝子治療であり、企業導出が図られていなかった37例中、遺伝子治療は0例であった（3-4-3-2参照）ことを考えると、かなりの高頻度であった。導出先企業については興味深い特徴があり、企業導出された7例中2例で導出先がバイオベンチャーであり、3例ではバイオベンチャーと従来型製薬企業が共同で臨床開発を担当していた。また、臨床開発において公的資金の支援を受け得ているプロジェクトが2例あったことも、ユニークな特徴であった。

表 3-10 2009 年以降のアカデミア創薬プロジェクトのうち企業導出が図られたプロジェクトの詳細

化合物名	開発段階	主な担当アカデミア	導出先企業	modality	疾患領域	公的資金の獲得
AAV9-ADAR2	前臨床	自治医科大学	遺伝子治療研究所 <sup>○</sup>	遺伝子治療	筋萎縮性側索硬化症	
AAV-mVChR1	前臨床	岩手大学	クリノ <sup>○</sup> アステラス製薬	遺伝子治療	網膜色素変性	
Ad-SGE-REIC	Ph2	岡山大学	桃太郎源 <sup>○</sup> 杏林製薬	遺伝子治療	癌	JST NexTEP
IFN $\alpha$ -MN(TIP)	前臨床	京都薬科大学	コスメディ製薬 <sup>○</sup> 大塚製薬	蛋白	ウイルス感染症	
K-811	前臨床	東京大学	協和発酵キリン	低分子	筋萎縮性側索硬化症	
LT-0201	前臨床	熊本大学	LTTbiopharma <sup>○</sup>	低分子	炎症性疾患	
prothymosin- $\alpha$ - derived peptide	前臨床	長崎大学	新日本科学	ペプチド	脳梗塞	JST A-STEP

○はバイオベンチャー（バイオインダストリー協会 2013 年バイオベンチャー統計・動向調査報告書 の定義に従う）

### 3-6-3. 企業導出されたアカデミア創薬プロジェクトの代表的事例—Ad-SGE-REIC—

本項では、企業導出されたアカデミア創薬プロジェクトの代表的事例について、その研究開発経緯を記述することで、アカデミア創薬の成功要因の考察の一助とする。ここで取り上げる事例は、Ad-SGE-REIC である。本事例は、3-6-2 で挙げた企業導出されたアカデミア創薬プロジェクトの特徴である、稀少疾患、遺伝子治療、開発主体にバイオベンチャーを含む、公的資金による支援、のうち、稀少疾患以外の3つの特徴（遺伝子治療、バイオベンチャーと従来型製薬企業が共同で臨床開発を担当、JST の資金を獲得）を兼ね備えており、開発段階が Ph2 と、7 事例中最も開発が進んでいる事例である。このため、企業導出されて臨床開発が進んでいるアカデミア創薬プロジェクトの代表的事例として取り上げるにふさわしい事例と考えた。

Ad-SGE-REIC の研究開発経緯を、表 3-11 に年表として纏めた。経緯を端的に述べると、2000 年に岡山大学で癌抑制遺伝子として REIC 遺伝子が発見され、2007 年までに REIC 遺伝子が癌細胞死に効果があることが実験より示された。これらの結果を受けて、2011 年より、岡山大発ベンチャーが REIC 遺伝子をアデノウイルスベクターに搭載して前立腺癌患者に投与し、癌の退縮を目指す臨床研究を開始した。2014 年からは、製薬企業が参入し、改良型アデノウイルスベクターを用いた REIC 遺伝子の癌での臨床開発を開始している。この臨床開発は JST の産学共同実用化開発事業（NexTEP\*）として、公的資金の支援のもとに進められている。

Ad-SGE-REIC は遺伝子治療であるため、世界的な遺伝子治療の歴史と現状についても、参考として表 3-11 中に纏めた。1990 年に始まった遺伝子治療は、2000 年前後に副作用の問題で一時研究開発が停滞した。その後、安全性面で改良されたベクターが開発され、2010 年前後から再度研究開発が活発化している。2012 年以来、欧米で数例の医薬品承認例が出ているが、我が国ではまだ承認例が無く、現時点では研究開発のリスクが大きい先進的技術を用いた創薬と位置づけられるだろう。

表 3-11 Ad-SGE-REIC (Ph2 段階) の研究開発経緯と遺伝子治療の歴史

年	研究開発経緯
2000年	岡山大学のグループが癌抑制遺伝子として REIC/Dkk-3 を発見 <sup>1)</sup>
2000～ 2007年	種々の癌細胞で REIC 遺伝子発現が低下しており、これらの癌細胞に REIC 遺伝子を発現させると、癌細胞選択的にアポトーシス (死滅) が誘導されること、マウスで REIC 遺伝子をアデノウイルスに搭載した REIC 遺伝子発現アデノウイルス (Ad-REIC) が前立腺癌に対して有効性を示すこと、を見いだす <sup>2)</sup>
2011年	岡山大発ベンチャー桃太郎源株式会社が Ad-REIC の前立腺癌に対する臨床研究を開始 <sup>3)</sup>
2014年	杏林製薬が、REIC 遺伝子の発現を飛躍的に上昇させる新規 SGE (Super Gene Expression) システムを搭載したアデノウイルスベクターである Ad-SGE-REIC について、悪性胸膜中皮腫を対象とした臨床開発を開始。本開発は、独立行政法人科学技術振興機構 (JST) における産学共同実用化開発事業 (NexTEP*) に採択された (平成 26 年 6 月 23 日付)。 <sup>4)</sup>

1) <http://www.uro.jp/okayama/torikumi/torikumi01.html>

2) <http://www.uro.jp/okayama/torikumi/torikumi01.html>

3) [https://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release\\_id199.html](https://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release_id199.html) <http://mt-gene.com/news/index.html#2011>

4) [https://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release\\_id199.html](https://www.okayama-u.ac.jp/tp/release/release_id199.html) [http://www.apcgt.org/gene-therapy/research/kyorin\\_ad\\_sge\\_reic.html](http://www.apcgt.org/gene-therapy/research/kyorin_ad_sge_reic.html)

参考：遺伝子治療の歴史<sup>5)</sup>

1990 年：世界初の遺伝子治療が実施 (ADA 欠損症)

1999-2002 年：遺伝子治療で重篤な副作用例が相次ぐ。停滞期に入る。

2008 年頃～：改良した遺伝子ベクターの開発が進み、再び遺伝子治療薬の臨床開発が活発化。

2012 年～：欧州で初の遺伝子治療薬製品が承認。2017 年に米国で初の承認 (3 品目)。日本では承認例無し。

5) [https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/genome/advisory\\_board/dai4/siryou4-1.pdf](https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/genome/advisory_board/dai4/siryou4-1.pdf)

[www.nihs.go.jp/oshirasejoho/symposium/documents/H27\\_suraido\\_3.pdf](http://www.nihs.go.jp/oshirasejoho/symposium/documents/H27_suraido_3.pdf) より筆者改変



#### 3-6-4. 考察

アカデミア創薬では、高い基礎研究力を活用して疾患との関連や技術基盤等が確立していないハイリスクテーマに取り組めることや、大学内の各領域の高い専門性を統合して問題解決に取り組めることがメリットとして唄われてきた(Wyatt 2009、長野ら 2012、Huryn 2013、Kirkegaard and Valentin 2014)。しかし、具体的にどんなタイプの創薬プロジェクトがアカデミア創薬に適しているのか、アカデミア創薬が目指すべき研究開発の進め方がどういったものなのか、について、プロジェクトベースで実証的に検討を試みた先行研究は無い。3-4、3-5で示してきたように、我が国でアカデミア創薬が推進されながら、その成果が不十分なものに留まっている現状を鑑みると、アカデミア創薬の有効性に寄与する要因を考察することは極めて重要であろう。本項では、実際に企業導出が図られた近年のアカデミア創薬の事例から、アカデミア創薬に適したプロジェクトの内容や取るべき研究開発の方向性を考察する。

##### 3-6-4-1. アカデミア創薬に適したプロジェクトのタイプ

アカデミア創薬由来医薬候補化合物で、企業に導出が進んでいたものには、遺伝子治療が多く、疾患領域では稀少疾患が唯一複数例あった。企業に導出が図られていなかったアカデミア創薬プロジェクトでは、遺伝子治療と稀少疾患は1例もなかった(3-4-2-2参照)ことを考えると、企業は、遺伝子治療のように先進性が高いもの、または稀少疾患のように企業で手掛けるには市場性が小さいものをアカデミア創薬から導入している傾向が見て取れる。

表3-11に示したように、遺伝子治療は1990年頃から取組みが始まったものの、2000年前後に相次いで重篤な副作用が問題となり、医薬としての研究開発は停滞した。その後、ベクターの技術革新があり、副作用の問題がクリアされてきたため、2010年頃から研究開発が再び活発化したが、欧米で近年数例の医薬品承認例が出たのみで、まだ日本では承認事例が無く、現時点ではかなりハイリスクな医薬品プロジェクトと言える。こうしたまだ医薬品として十分確立されていないモダリティでは、臨床開発に成功するかのリスクは通常の創薬プロジェクトよりも大きい。したがって、このような先進的技術を用いたハイリスクプロジェクトを、企業が研究段階から投資して実施するのは、営利団体としては難しいだろう。また、第2章で見てきたとおり、創薬に活用される先進的な技術はアカデミアから提供されている例が多く、技術の萌芽期にはアカデミア研究者のほうが高い専門性を有しているはずである。したがって、企業が取組みにくいこうした先進技術を用いたハイリスクプロジェクトこそ、専門性を有したアカデミア研究者がアカデミア創薬によって創薬研究を進めるのに適したプロジェクトと言える。ハイリスクな技術を扱った創薬であっても、アカデミア創薬によって臨床開発に入れる段階までリスクダウンしてから導入できれば、製薬企業

は、先進技術の取り込みと、破壊的イノベーションへの挑戦を相対的に低いリスクで実施することが出来、企業にとっても良い形と考えられる。

#### 3-6-4-2. アカデミア創薬が目指すべき研究開発の進め方

アカデミア創薬に適していると考察した先進的ハイリスクプロジェクトは、臨床開発に進む段階では初期研究段階より不確実性が下がったとはいえ、依然確立された技術に基づいた創薬プロジェクトに比してリスクが高いと考えられる。そのため、Ad-SGE-REICの事例で見てきたように、ベンチャーキャピタルからの資金や公的資金を入れながら、従来型製薬企業もその開発ノウハウを提供する形でリスクを分散させて進めるのが、好ましい形でないかと思われる。初期開発段階で、ヒトへの安全性と有効性にポジティブな結果が得られると、その後に製薬企業が本格導入して後期臨床開発を受け持つモチベーションが高まる。一方、ベンチャー企業は、ラディカルでアリーステージの技術を扱うのに適した組織形態であり、技術と事業の両面での社外とのネットワークが期待できる（山田 2015）。すなわち、臨床応用の有用性が不確かな先進技術を用いたハイリスクプロジェクトでは、確立された技術に基づく従来型創薬プロジェクト以上に、段階的にリソースを投入しながらリスクダウンを図って成否の可能性を見極めていくやり方が、製薬企業には好ましいはずであり、そのリスクダウンのために公的資金やリスクマネーの支援を受けたバイオベンチャーが介在して、その技術力やネットワークを生かして初期開発を請け負う、といったプロジェクトの進め方が、アカデミア創薬の出口として一番ふさわしい形であると思われる。こうしたやり方を取ることによって、アカデミア研究者はその科学と技術の先進性を新薬製品開発に生かすことができ、製薬企業が研究段階から取り組むには不確実性が大きすぎる先端技術に基づいた治療法を開発することができる。また、先進的故に大きい臨床開発過程のリスクを段階的に軽減させ、慎重に成否を見極めながら製品化の可能性を追求することができるだろう。

アカデミア創薬による先進的ハイリスクプロジェクトの推進には、国やベンチャーキャピタルによる初期開発への資金援助も重要である。企業導出に成功したアカデミア創薬7例の中でも2例がJSTからの資金援助を受けており、Ad-SGE-REICの事例でもベンチャーマネー、公的資金、製薬企業の資金、が初期開発を支えていた。前述のとおり、ヒトでの有用性が十分確立していない遺伝子治療などの先進技術を用いた創薬では、確立した技術を用いた従来型創薬プロジェクトよりも初期開発段階でのリスクが大きいため、製薬企業が十分な資金を提供することは難しく、国やベンチャーキャピタル等のリスクマネーがその谷間を埋めることが、アカデミア創薬由来化合物の開発推進に重要だろう。AMEDはアカデミア創薬の支援を実施しているが、本稿で主張するアカデミア創薬に合う先進的ハイリスクプロジェクトを選んで集中的に投資するなど、先進性に富み、それ故製薬企業の投資が難しい創薬プロジェクトを重点的に支援する政策的方向性を取ることを重要と考える。そ

れによって、アカデミア創薬として有効なプロジェクトを効率よく支援でき、アカデミア創薬の目指すべき方向性を後押しできるだろう。

### 3-6-5. インプリケーション –創薬プロジェクトのタイプによる望ましい産、学、官のあり方–

図3-2に、創薬プロジェクトのタイプによる望ましい産、学、官のあり方と、それを裏付けるメカニズムについて図示した。3-5で見てきたように、確立した技術や市場を対象とした従来型の創薬プロジェクトは、創薬応用研究までアカデミア研究者がアカデミア創薬によって行くと研究達成度が低くなると考えられ、応用研究段階は企業と連携して進めるのが望ましいだろう。企業側は、社内で盛んに研究を実施し、専門性とノウハウを有している技術や領域（低分子の癌治療薬など）は、より専門性が少ないアカデミア研究者によって創製された医薬候補化合物を導入するモチベーションが働きにくいはずであり、アカデミア創薬でこうした従来型の創薬で製薬企業と同様の創薬研究をしても、企業導出に結びつきにくい。むしろ、アカデミア研究者が発見した創薬標的に対する医薬候補化合物の創製を、製薬企業の合成や生物評価のノウハウを入れ込みながら共同研究の形で実施するほうが望ましい、というモチベーションが企業側には働くはずであり、アカデミア研究者の側も、企業と共同研究を行うことで創薬応用研究部分の能力と経験を企業から獲得できて創薬プロジェクトの成功確率を上げることが出来るため、産学連携による創薬のほうが両者にとってwin-winのはずである。

一方、先進性の高い技術に基づくものや、市場性が小さいなど、企業が研究段階から投資するにはリスクの高いプロジェクトは、アカデミア創薬で研究段階を行うのがよいだろう。先進技術は、従来型の創薬プロジェクトを手掛けてきた企業側に経験やノウハウが蓄積されているわけではなく、むしろアカデミア研究者側に専門性があるため、研究ケーパビリティの面から、産学共同研究による創薬よりもアカデミア創薬のほうが好ましい。また、企業側も不確実性の高い先進技術を用いた創薬に研究段階から投資するよりは、アカデミアの研究にゆだねて技術の成熟化を待ち、創薬応用の有用性が見込まれてから参入するほうがベターと考えるだろう。開発段階については、新モダリティ等を活用する先進的ハイリスクプロジェクトは、臨床開発をベンチャーマネーや公的資金、企業の開発資金を分担して出し合う形で進めることで、リスクヘッジが出来、企業も投資がしやすくなる。初期開発段階でヒトでの有効性と安全性が示されれば、より資金を要する後期開発へのモチベーションが増し、企業も本格導入に前向きになれるだろう。また、ベンチャーの技術力とネットワークを生かした開発のメリットも期待できる。すなわち、アカデミア創薬は、先進的でハイリスクなものを選んで研究を進め、開発段階を産と官がスクラム型でリスク分散しながら請け負う、そして初期開発でリスクダウンできた段階で製薬企業への本格導入を目指す、という形が、アカデミア創薬の取るべき方向性として最も適しているのではないかと考えられる。

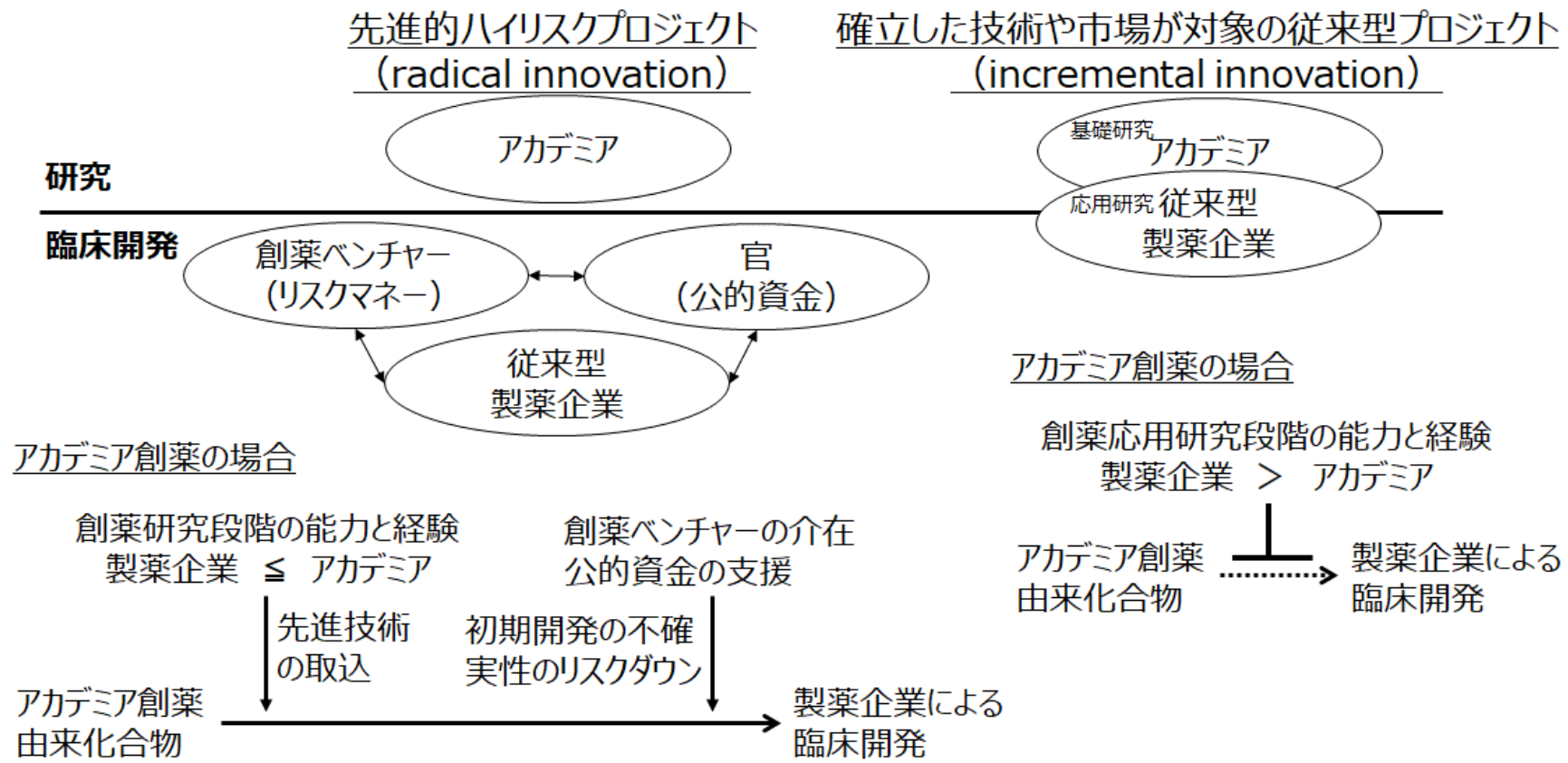


図 3-2 創薬プロジェクトのタイプによる望ましいエコシステムとそのメカニズム

## 第4章 まとめ：創薬におけるアカデミアと企業の適切な連携のあり方

### 4-1. 本研究の狙い

本研究の目的は、典型的なサイエンス型研究開発である創薬において、サイエンスの担い手であるアカデミアと、新薬の創製を一義的な目的とする製薬企業との適切な連携のあり方を分析・考察することである。

サイエンス型研究開発では、主にアカデミアで行われる基礎研究や技術開発が企業の製品開発に高く活用されるため、これまでのマネジメント研究は、アカデミアと企業の産学連携や、企業がアカデミアの基礎研究を理解する能力（**absorptive capacity**）に焦点を当てたものが多かった。しかしながら、製薬業界において産学連携は古くから活発に行われてきたし、**absorptive capacity**の強化に繋がる社内の基礎研究にも、他産業に比して多額の投資が行われてきた。それにも関わらず、創薬の生産性はこの50年で研究開発費ベースでは低下しており、新薬承認数も増加していない。バイオテクノロジーやオミックス技術等の発達により、生物学的メカニズムや分子に関する科学的情報はこの数十年で爆発的に増加し、ヒト薬物動態予測、抗体・ペプチドの作製・改変技術、**high throughput screening**によるリード化合物の探索技術等、創薬に関する様々な技術革新があったにも関わらず、創薬の生産性の向上には寄与できていないことになる。つまり、技術革新だけでは創薬の生産性を上げることは難しく、サイエンス型研究開発であるという本質に立ち返って、サイエンスの主たる担い手であるアカデミアとそれを新薬にまでトランスレートする製薬企業が、それぞれのケーパビリティを生かしてどう上手く連携すれば効果的な新薬創出に繋がるのか、マネジメントの観点から深耕する必要があると考えた。

そこで本研究では、サイエンス型研究開発である創薬において、アカデミアが真に果たすべき役割は何か、アカデミアと企業研究チームの能力の違いや創薬プロジェクトの特性に応じた両者の最適な関係性はこういったものか、といったリサーチクエストに答えることを目指した。

### 4-2. 本研究の方法論的な新規性

本研究は、先行研究では不十分だった課題について、新規性のある方法論を用いることで、新たな知見を得ることが出来た。

1点目は、プロジェクトレベルでの分析を行ったことである。産学連携マネジメントの先行研究は多いが、検討の対象は主に組織的因子と研究者の個人的因子であった。一方、創薬の研究段階は数人の研究者チームで実施され、多数の創薬プロジェクトが実施される中で上市まで到達する成功プロジェクトはごく一部であることから、プロジェクトレベルでのマネジメントが重要である。そこで本研究では、アカデミアが関与して医薬候補化合

物を創出した創薬プロジェクト（産学共同研究による創薬およびアカデミア創薬）を収集・分析し、プロジェクトレベルでアカデミアと企業の能力の違いや関係性を論じた。

2点目は、創薬プロジェクトについて網羅的にデータを収集し、定量的な分析を行ったことである。これまで、日本の製薬業界における創薬研究の産学連携については、企業レベルでの分析であったり、プロジェクトレベルの分析は定性的な研究のみであったりして、網羅的かつ包括的なプロジェクトレベルでの実証研究はほとんど行われてこなかった。本研究は、日本でアカデミアが関与して医薬候補化合物を生み出した創薬プロジェクトをプロジェクトレベルで包括的に収集・分析したおそらく初めてのロバストな実証研究であり、その特徴を調べた結果からは、興味深い知見が多く得られた。

3点目は、日本の製薬産業に焦点を当てた分析を行ったことである。創薬においてアカデミアが果たしてきた役割について、欧米の報告はあるものの、特に米国ではバイオベンチャーが基礎研究を創薬応用に橋渡しするメカニズムが定着しているのに対し、日本では同様のバイオベンチャーが育っておらず、ナショナル・イノベーション・システムに違いが見られる。このため、欧米の報告をそのまま日本の製薬業界に当てはめるのは難しく、日本の製薬産業に焦点をあてた研究が必要であった。日本の創薬における産学連携の報告はこれまでも存在するが、上述のとおり網羅的かつ長期間をカバーしたプロジェクトベースでの定量的な報告が無く、本研究には新規性がある。

#### 4-3. 本研究の結果のまとめ

アカデミアのサイエンスと企業の創薬研究の適切な関係性を探るには、まず製薬企業が創薬においてどのように産学連携を活用してきたのか、その特徴を探ることが必要であろう。また、創薬研究プロセス全体に渡って、どんな種類の科学知識や技術がアカデミアから提供されて、企業の創薬研究に活用されているかを正確に掴むことが重要である。

そこで第2章では、日本においてアカデミアが産学共同研究やアカデミア創薬を通じて医薬候補化合物の創出に貢献してきた創薬プロジェクトを、過去約30年に渡って可能な限り全例収集し、日本における産学共同研究による創薬とアカデミア創薬のプロジェクトにどんな特徴があるのか、また、日本の製薬企業がどんな科学知識・技術をアカデミアより獲得してきたか、を網羅的に分析した。

創薬プロジェクトの特徴を調べた分析からは、以下3点の新規性のある知見が得られた。

1点目は、アカデミアと製薬企業の創薬における産学共同研究は1980年代にむしろ一番活発であり、近年オープンイノベーションの高まりで増加しているという一部の論調とは異なり、昔から継続的に実施されていたことが分かったことである。また、近年推進が図られているアカデミア創薬についても、1980年代からコンスタントに実施されていた。すなわち、日本の製薬業界において、アカデミアの創薬への貢献は少なくとも1980年代から現在まで普遍的な事象であった。

2点目は、産学共同研究を活用してきたのは、医薬品以外の事業をメインとする兼業企業が約半数を占め、製薬専業でも規模的に小さな企業が多かったことである。すなわち、自社に強い創薬研究ケーパービリティを持たない企業が、不足するケーパービリティを補完するために産学共同研究を活用してきたことが読み取れた。

3点目は、産学共同研究やアカデミア創薬によって生み出された上市医薬品は、いずれも売上規模が小さく、自社創薬で生み出された医薬品とは対象疾患領域の分布も明らかに異なっていたことである。すなわち、製薬企業は、自社で手掛けない、あるいは手掛けにくい創薬を、アカデミアと共同もしくはアカデミアに研究を任せて実施してきたと考えられる。これは、研究時点で予測される市場規模が小さい、先端技術でリスクが大きいなど、様々な理由で社内研究としては取組みにくい創薬について、アカデミアが実施することに企業側のニーズがあった、とも言える。このことは、第3章の結果で、アカデミア創薬プロジェクトのうち企業導出が進んでいたものの傾向とも整合しており、創薬においてアカデミアに期待される役割を考察する上で極めて重要な視点と思われる。

産学共同研究を通じてアカデミアが提供してきた科学知識・技術の分析からは、以下3点の新規性のある知見が得られた。

1点目は、創薬に活用される生理学的・生化学的メカニズムの情報や基盤技術だけでなく、リード化合物や医薬候補化合物が、低分子、蛋白製剤、遺伝子治療と様々なモダリティで提供されていたことである。科学知識も、生理学的・生化学的メカニズムに加えて、有機合成に関するものや既知物質の新規作用に関する知識が提供されていた。すなわち、創薬標的を選定する研究初期段階に必要な知識から、創薬研究の成果物である医薬候補化合物まで、研究の上流から下流に渡って様々な科学知識・技術がアカデミアから製薬企業に提供されてきたことが明らかとなった。

2点目は、アカデミアから製薬企業に最も多く提供されていた技術は生物学的アッセイ法であり、欧米でハイライトされてきたバイオテクノロジー技術はドミナントではなかったことである。

3点目は、薬物送達技術やバイオテクノロジー技術、遺伝子治療の医薬候補化合物の提供は、ある短い期間に一過的に起こり、一方で生理学的・生化学的メカニズムの知識や生物学的アッセイ法は30年間コンスタントに提供が起こっている、というように、科学知識・技術の種類によって技術移転のタイムコースに違うパターンが見られたことである。

第2章の結果で、アカデミアから提供される科学技術の中に、コンスタントに医薬候補化合物が含まれていたことは興味深い知見といえる。医薬候補化合物は創薬研究の成果物であり、その意味では Perkmann ら (2013) が示したアカデミアの商業化研究のアウトプットのうち、commercial output にあたる。すなわち、創薬において、アカデミアは scientific output と commercial output の両方を製薬企業側に提供してきたことになる。しかしながら、基礎研究を中心とするアカデミア研究者が創薬応用研究まで担当する妥当

性には疑問が持たれる。自然原理の理解を目指す基礎研究と、市場に適用可能なスペックを有する製品候補を作り込む応用研究とでは、その性質が異なるからである。

また、基礎研究では、研究で成果を出して学問分野に新しい知見を提供することで評価されるが、応用研究は製品候補として通用するスペックまで試作品を改良出来ないと研究を先に進めることは出来ず、研究者の志向性にも違いがある。その一方で、サイエンス型研究開発である創薬では、基礎研究が医薬品創出に大きな貢献を果たすため、基礎研究を主に担うアカデミア研究者が、医薬候補化合物創製の応用研究段階まで実施すれば、基礎研究成果が効率よく創薬に繋がっていくのではないかと、という考え方も一理あるように思われる。実際、我が国のアカデミア創薬は2010年頃から推進が図られており、そこには何らかの理由が存在しているはずである。そこで、第3章ではアカデミア創薬に焦点を当て、その妥当性や望ましいあり方を検討した。

アカデミア創薬推進の経緯調査では、政策主導とアカデミアの社会貢献のための自主的な取組みからアカデミア創薬が推進されており、製薬企業側にはアカデミア創薬由来の医薬候補化合物への期待感は殆ど読み取れなかった。現時点での帰結を調べた結果では、2009年以降我が国で推進されてきたアカデミア創薬プロジェクトで生み出された製品候補の多くが企業導出されておらず、臨床開発段階に進めていなかった。企業導出されていない化合物の疾患領域は大部分が癌、モダリティは殆どが低分子で有り、製薬企業が重点的に臨床開発を実施している領域や技術であった。国内の製薬企業はその開発パイプラインの25%程度を外部導入していることから、自社パイプラインの拡充に有望と思われる医薬候補化合物がアカデミア創薬由来化合物の中には極めて少ないと考えられた。

次に、アカデミア創薬の創薬応用研究段階の研究達成度について、実証的な分析を行った。その結果、創薬応用研究部分までアカデミア研究者が行って医薬候補化合物を創製するアカデミア創薬は、研究段階をアカデミアと企業研究者が共同研究で実施する産学共同研究による創薬に比べて、創製された医薬候補化合物の臨床開発段階での成功（上市）率が有意に低いことが明らかとなった。基礎と応用部分の役割分担が研究プロセス調査から同定できた一部のプロジェクトの分析からは、企業研究者のみで応用研究部分を実施したプロジェクトは、そうでないプロジェクトより大幅に臨床開発段階の成功率が高い傾向があった。これらの結果は、創薬において応用研究部分のケーパビリティは企業研究者のほうがアカデミア研究者より高く、応用研究部分を企業が担当しないと、ヒトに適用可能なスペックを有する医薬候補化合物を磨き上げることは難しいことを意味している。

では、アカデミア創薬がふさわしいタイプの創薬はあるのだろうか。企業導出に成功したアカデミア創薬プロジェクトの分析から、遺伝子治療のような先進的なモダリティや、稀少疾患といった予測市場性の低い疾患について、アカデミア創薬由来医薬候補化合物の企業導出が進んでいることが分かった。遺伝子治療のような先進的な技術を活用したハイリスクプロジェクトは、企業が研究初期から投資して自前で研究を実施するのはリスクが大きいし、新規性の高い技術であるために創薬応用研究部分に企業の経験が蓄積されてい



るわけでもない。こうしたプロジェクトはアカデミア研究者が実施し、医薬候補化合物まで取得できてリスクダウンが図られた段階で、企業が導入するモチベーションが働きやすいと考えられる。また、企業導出されたアカデミア創薬プロジェクトは、臨床開発をベンチャーもしくはベンチャーと既存製薬企業が共同で進めている例が多く、また公的資金の支援を受けているプロジェクトも複数あった。

#### 4-4. 本研究から得られた含意

##### 4-4-1. 学術的含意

製薬企業研究者へのサーベイに基づいた先行研究は、日本の製薬企業の研究開発は自前主義であったが (Kneller 2003)、2000 年代中盤からオープン・イノベーションの潮流に乗って外部連携が活発化した (Motohashi 2007) と報告している。しかし、アカデミア研究者が関わった創薬プロジェクトを網羅的かつ長期的なスパンで収集・分析した本研究からは、日本では遅くとも 1980 年代にはアカデミア研究者の創薬への貢献はその後の時代と比較して同等以上に活発であったことが明らかとなった。このことは、2000 年代から提唱されてきたオープン・イノベーションが創薬生産性向上の一つの回答になりうるという先行研究の見方は必ずしも正しくなく、既に 40 年前には活発化していた創薬における産学連携について、その質をどう向上させていくか、という課題意識がより重要であることを意味する。このことは、産と学の適切な関係性を論じた本研究の意義を改めて裏付けるものとも言えよう。

日本の創薬プロジェクトにおける産学連携の特徴を明らかにしたことも、本研究の学術的意義である。自社に強い創薬基盤を有さない企業が代替的に産学連携を活用してきたこと、売上げが比較的小さく企業の自社創薬とは異なる疾患領域の医薬品の創製に、産学共同研究による創薬とアカデミア創薬が貢献してきたこと、は、企業が手掛けにくい技術や疾患の研究を実施することがアカデミアの創薬における役割の一つであったことを実証的に示すものである。欧米の研究でも、企業が直接投資しにくいハイリスクなテーマや市場性の小さい疾患でアカデミア創薬が貢献してきたことは述べられているが (Stevens et al. 2011、Wyatt 2009)、より定性的な分析からの報告であり、日本を対象とし、かつ網羅性のある定量的解析から得られた本知見には、意義があると考えられる。

アカデミアから製薬企業に提供された科学知識・技術の種類分析からは、欧米での報告とは異なる我が国特有の特徴が新たに見いだされた。すなわち、欧米で 1990 年代までの報告においてハイライトされてきたバイオテクノロジー技術の提供 (Faulkner and Senker 1995、Henderson et al. 1999) は、日本では見られるもののドミナントではなく、それと同時期に生物学的アッセイ法や薬物送達技術など他の技術の提供が多く見られたこと、アカデミア創薬による医薬広報化合物の開発段階からの企業導入が提供された技術の約 3 分

の1と多かったこと、である。科学知識に関しても、先行研究が報告してきた生理学的・生化学的メカニズムの知識（Henderson 1994、Gambardella 1995、Cockburn and Henderson 1996）のみならず、多様な知識がアカデミアから製薬企業に提供されていた。これらのことは、我が国の創薬において、アカデミアは創薬研究の上流から下流まで企業の創薬に幅広い科学知識や技術を提供してきたことを意味し、創薬の各プロセスでアカデミア研究とのリンクを深めることが日本の製薬企業の競争力に重要であることが、改めて確認されたと言えよう。

創薬に活用される科学知識・技術の中で、種類に応じて技術移転の時期特異性が異なることを見いだしたことは、これまで明示的に言われてきた知見ではなく、学術的意義があると考えられる。本知見は、対象とする科学知識・技術の種類に応じて適切な産学連携のあり方を考える必要があることを意味しており、産学連携学的に興味深い示唆を与えるものと言えよう。

アカデミア創薬についての実証分析は、これまで欧米を含めてエキスパートオピニオン的な報告しか無い中で、日本で近年アカデミア創薬が推進されてきた経緯を産官学それぞれの見地から明らかとし、その応用研究段階の研究達成度をプロジェクトベースの網羅的な収集データから実証的に検証したこと、企業導出成功事例の特徴を明らかにしたこと、は学術的に新たな貢献といえる。基礎研究と応用研究の性質と志向性の違いは、これまで一般化された形で述べられてきたが、一方でサイエンス型研究開発においては、基礎研究の主な担い手であるアカデミア研究者が応用研究まで実施することで製品化が促進できる、との見方も可能である。実際、我が国のアカデミア創薬推進の経緯を調べた結果からは、基礎研究を創薬応用に橋渡しするバイオベンチャーが日本で不足しているため、その「死の谷」を効率的につなぐためにアカデミア創薬が推進されてきたことが明らかとなり、政府が後者の考え方に沿ってアカデミア創薬推進を図ったことは明白であろう。しかしながら、本研究の結果は、最も典型的なサイエンス型研究開発である創薬においても、基礎と応用の性質と志向性の違いを考慮することが極めて重要であることを強く示唆する。基礎研究を中心に行うアカデミア研究者と、応用研究を実施する企業研究者の、研究能力と研究マインドの違いを踏まえた上で両者の適切な役割分担を図らない限り、サイエンス型研究開発の効率は上がらない、と考えられる。

2009年以降企業導出されたアカデミア創薬プロジェクトの特徴（モダリティ、疾患領域）に、企業未導出プロジェクトと有意な違いが見られたことは、新規性のある知見である。先端技術を用いたプロジェクトや、研究段階では予測される市場性が小さい疾患の創薬にアカデミア創薬のニーズがあった。つまり、アカデミア創薬は、企業が研究段階から投資するのが難しい先進的・ハイリスクプロジェクトを中心に実施することが望ましいと考えられる。この点は、第2章の結果とも整合的である。日本の創薬では、企業が自社に不足する研究ケーパビリティを補うために産学連携を活用し、自社では手掛けられない手掛け

にくい領域の医薬品の創製をアカデミアに頼ってきた傾向があった。すなわち、何らかの理由（先進技術ゆえ基盤研究の段階からは社内リソースを割けない、リスクが高く自社単独では手掛けるのが難しい、市場規模が小さく投資が難しいなど）で研究段階から投資が難しい創薬プロジェクトの実施をアカデミアに期待する構図は、日本の製薬業界で過去から見られていた現象である。ただ、これまで本研究のような産学共同研究による創薬とアカデミア創薬プロジェクトのロバストな網羅的解析がなされていなかったため、この現象が明示的に示されることが無かったと思われる。その点で、本研究は、アカデミアがその研究の先端性やノンプロフィットである利点を生かして、企業が初期から投資が難しい先進的・ハイリスクプロジェクトを主に手掛けることで、創薬に貢献するのが望ましいことを実証的に提示した点で意義があるといえよう。

企業導出されたアカデミア創薬プロジェクトでベンチャーが関わる例や公的資金の支援を受ける例が比較的多かったという知見も、アカデミア創薬の方向性を考察する上で学術的示唆を与えるものである。ヒトでの適用例が無い/少ない遺伝子治療のような先進的モダリティの場合、研究段階での様々なハードルを越えてリスクダウン出来ているとはいえ、臨床開発段階でのリスクも依然大きい。こうしたプロジェクトは、Ad-SGE-REICの事例で見られたように、開発段階は、公的資金やベンチャーキャピタルのリスクマネーを入れ、従来型製薬企業もその開発ノウハウを注入する、という形でリスク分散して進めるのが好ましいであろう。こうした産学官のエコシステムの中で、各プレイヤーが可能なリスクを取り合うことで、不確実性の高い先進的技術の臨床応用を進めることが出来、世界に先駆けたイノベーションを実現する可能性を追求できる。このように、アカデミア創薬は、企業が研究段階から投資するのが難しい先進的・ハイリスクプロジェクトを中心に実施し、臨床開発段階は、産学官がスクラムを組んでリスク分散して進める、というのが、アカデミア創薬の取るべき方向性ではないだろうか。

#### 4-4-2. 実務的含意

創薬に利用されるモダリティや薬剤送達等の様々な技術について、時期特異的な形で企業への技術移転が進んでいたことは、製薬企業の産学連携マネジメントを考える上で、実務的含意を与える。バイオテクノロジー技術や薬物送達技術、遺伝子治療などの各時代でのエマージングテクノロジーは、その萌芽期には応用ポテンシャルについてリスクが高く、企業が一から技術開発を手がけるのは難しい。企業は、技術開発の黎明期にはアカデミアの研究動向を見守り、技術成熟度が上がって創薬応用可能なレベルに達した時点で迅速にその導入を図ったため、時期特異的な技術移転が見られたと考えられる。

創薬に応用可能な新規技術は、いつどんなものが出現してくるか否かは、分かりづらい。一方、抗体医薬や遺伝子治療が、従来型の低分子創薬では狙うのが難しかった分子標的への創薬を可能としたように、革新的技術が創薬のパラダイムシフトを誘導することは

珍しくなく、開発された技術が実用化される段階で迅速にその技術を取り入れることが企業の創薬研究競争力に大きく影響する。従って、創薬技術に関しては、企業はアカデミアの先進的技術開発を常に情報収集し、必要なタイミングで素早く当該技術を有する研究者と連携を組んで技術導入を図る、といった機会主義的なアプローチが重要と考えられる。

一方で、生理学・生化学的メカニズムの知識や、生物学的アッセイ法は、時代を問わずアカデミアのサイエンスが製薬企業の創薬研究に活用されてきたため、関連知見や技術が集積しやすいトップ大学の医学部や大規模な公的研究機関などと包括的で長期的なアライアンスを組み、継続的な知識や技術の導入を図るのが好ましい可能性がある。このように、対象とする科学知識や技術の種類によって、製薬企業はアカデミアとの連携のあり方を柔軟に工夫していくことが重要と考えられる。

アカデミア創薬の応用研究達成度の実証分析から、製薬企業の産学連携創薬マネジメントに以下のような実務的示唆が得られた。

本研究結果から、創薬において応用研究部分のケーパビリティは企業研究者のほうがアカデミア研究者より高く、応用研究部分を企業が担当しないと、ヒトに適用可能なスペックを有する医薬候補化合物を磨き上げることは難しいことが示唆された。

化合物の薬効、薬物動態、安全性の作用のバランスを見ながらヒトに投与可能な適切なプロファイルを有した医薬候補を作製していく作業は、創薬研究に独特のものであり、技術専門性を要する研究である。また、低分子化合物の場合、誘導体を合成しながら上記パラメータを見て化合物の性質を最適化していく **medicinal chemistry** には長年の経験と勘が必要、と言われており、基礎研究者が簡単に能力を身につけられるものでは無いであろう。

加えて、新規の研究成果を公表することで評価される基礎研究者は、多少スペックが不十分であっても医薬候補化合物として臨床試験段階に進めるモチベーションが高く働くと思われる。なぜなら、十分な性質まで化合物を磨き上げられずにプロジェクトがストップしてしまったら、ポジティブな成果としては対外に公表出来ないからである。一方、企業の応用研究者は、スペックが不十分なまま臨床開発段階に進めても、医薬品として上市する段階まで届かなければ製品開発のモチベーションを感じないであろう。特に、臨床開発段階は研究段階より多額の資金を必要とするうえ、創薬の場合は臨床開発で回避不能な問題が起こるとその時点で研究段階まで戻って別の医薬品候補を選抜しないと開発が進められないため、研究段階で医薬候補化合物を可能な限り最適化したい、とのモチベーションが働く。こうした研究志向性の違いも、アカデミア研究者と企業研究者の創薬応用研究部分のケーパビリティの差に繋がっている可能性があるだろう。

やはり、「餅は餅屋」であり、自然の摂理を解き明かす基礎研究と、製品スペックを磨く応用研究という異なるゴールの研究を、一人の研究者/研究グループが両方上手くやろう、というのは難しい。医科学の基礎研究を行うアカデミア研究者は、創薬に繋がる可能性の

ある新規の生体メカニズムや生体分子の発見に注力し、選抜した創薬標的に対する医薬候補化合物の最適化は製薬企業研究者が担当する、という役割分担が、質の高い医薬候補化合物を創製するために最適であろう。この点から、製薬企業は、自社でこれまで実施してきた強みを有する従来型の創薬プロジェクトについては、アカデミア創薬の導入に期待するよりも、アカデミアと共同研究を実施し、お互いの強みを理解した上で適切な役割分担を行って創薬研究を進めた方がよい、と考えられる。

本研究からは、製薬企業がアカデミアに提示する創薬シーズや創薬技術に関する wish list に含むべき内容について、実務的示唆が得られると考える。近年、多くの製薬企業が、新規創薬標的や標的バリデーションを対象とした研究公募を行っている（松本・坂田 2013、藤田 2013）。こうした公募は、創薬研究の上流段階を対象としてきたが（秋元 2013）、本研究からは、先進的モダリティを用いた創薬プロジェクトについては、医薬候補化合物を創製するアカデミア創薬まで wish list の範囲を拡げることが有効と考えられる。第2章の結果から、先進的モダリティ等の創薬関連技術は、産学共同研究を通じて研究段階でアカデミアから企業に提供されているケースが多かったが、第3章の結果を踏まえると、臨床開発に移行可能な段階までアカデミア研究でインキュベートしてもらい、そこから企業への導入を検討するほうが効率的である可能性が考えられる。一方、創薬の基礎研究段階に用いられる医学生理学的メカニズムの知識や生物学的アッセイ法などの導入には、大学等との長期的包括連携の活用が望ましいと思われる。このように、製薬企業がアカデミアに提示する創薬関連 wish list が対象とすべき内容について、本研究がその概念整理に役立つと考えられる。

一方、アカデミア研究者の見地からは、以下の実務的含意が得られる。

アカデミア創薬で実施されている創薬プロジェクトの大部分は、製薬企業が自社創薬として主に手掛けている低分子医薬や癌領域といった従来型の創薬プロジェクトであり、その殆どが企業導出を図れていなかった。すなわち、近年の実際のアカデミア創薬は、必ずしも上述のハイリスクプロジェクトにリソースを集中しているわけではない。むしろ、アカデミア研究者が、本来は産学共同研究での実施が望ましい内容の創薬プロジェクトを、自分たちだけで行うことで、大部分が企業導出を図れず進んでいない。アカデミア創薬を本当に意義のあるものにし、効率よく新薬創出に繋げるためには、アカデミア側が、製薬企業の研究の真似をするのではなく、企業が取り組みにくいハイリスクプロジェクトに焦点を絞って、企業には乏しいアカデミアの先端的な知見や技術を投入することが重要である。そして、初期開発段階は、企業の開発ノウハウや官からの資金援助を得ながらリスク分散して進めていくことで、プロジェクトを前に進めやすくなるはずである。本研究は、日本の創薬プロジェクトの網羅的なデータ分析から、上記の方向性を実証的に示したところに意義の一つがあると考えられる。

#### 4-4-3. 政策的含意

日本のアカデミア創薬について実証的な分析を行った本研究の成果からは、政策的含意も得られた。我が国のアカデミア創薬は、国策的に主導されてきたことが本研究から明らかとなった。すなわち、創薬の国際競争力の低下が言われる中、アカデミアの研究成果を創薬応用にまで結ぶバイオベンチャーが育たない国内事情を考慮して、その代替策としてアカデミア創薬が推進されてきた向きがある。しかしながら、創薬研究プロセス全体を俯瞰したときに、各研究段階で求められる研究ケーパービリティをよく理解し、それに合ったアカデミアと製薬企業の役割分担を考慮した施策を打たないと、効果が望めないことになる。

AMED は、創薬支援ネットワーク等でアカデミア研究者に創薬研究の指南を行う取組みも行われているが、外部からのアドバイスによる効果は限定的であろう。なぜなら、創薬研究プロジェクトを行う側は、アドバイスを聞いて対策を取るには追加の実験等を自分たちで行わなければならない、スピードやリソースとの兼ね合いで実施のインセンティブは決まってくるため、プロジェクトを担当している直接の利害関係者がその経験と能力に基づいて腹落ちした研究でない、なかなか対応が取られないからである。長年、基礎研究を実施してきたアカデミア研究者の能力や研究志向性を応用研究に合致するように変えるのは簡単ではない。

国は、アカデミア創薬を一律に推進するのではなく、少なくとも製薬企業が中心に手掛けてきた従来型の創薬プロジェクトについては、アカデミアの基礎研究成果と企業のニーズのマッチングを促進し、適切な役割分担による産学共同研究による創薬を促進する施策を取るべきである。実際、AMED はこうしたマッチング型プログラムの実施も始めており、アカデミア創薬型から産学共同研究型へのシフトを図ることが重要と思われる。

一方、製薬企業に強みが蓄積されていない先進的なモダリティ技術を用いたハイリスクプロジェクトは、前述したとおりアカデミア創薬による取組みがマッチすると思われる。AMED は、アカデミア創薬に対して、むしろこうした先進的プロジェクトに絞って予算を付けるなどの方向性が望ましいのではないかと考える。すなわち、創薬プロジェクトの特徴によって、従来型のプロジェクトは産学共同研究を促進して応用研究に企業のケーパービリティを活用させるようにする、先進的・ハイリスクなプロジェクトはアカデミア創薬を推進し、開発段階も公的資金で支援して民間のリスクを下げる、といった支援の使い分けを考慮すべきであると思われる。

#### 4-5. 創薬研究プロセスにおけるアカデミア、企業、官の適切な連携モデル

第2-3章の議論を纏めて、医薬候補化合物創出と臨床開発プロセスにおけるアカデミア、企業、官の適切な連携モデルを描いたのが、図4-1である。創薬研究においてアカデミアが果たすべき役割は、創薬標的に繋がる可能性のある新規の生体分子/メカニズムや、リード化合物の取得や最適化に必要な要素技術を提供することである。医学生物学の基礎研究から新しい生体機能を明らかにしたり、創薬に活用できる先端技術を萌芽期から開発することにより、創薬標的の選択に必要な科学知識を提供したり、医薬候補化合物の取得に必要な様々な創薬関連技術を提供することがアカデミアに期待される役割であろう。

この際、企業とアカデミアの連携のあり方にも工夫が必要である。生理学的・生化学的メカニズムの情報や生物学的アッセイ法は、継続的に企業が獲得を望むタイプの科学知識や技術であり、先端的な基礎研究成果が集積しやすい著名大学の医学部等と長期的かつ包括的なアライアンスを組んでいくことが有効だろう。一方、ある時期に急速に出現して創薬に活用が進む先端技術は、その技術を有するアカデミア研究者とタイムリーなアライアンスを都度組んでいくやり方が好ましいだろう。そのためには、製薬企業は先端技術の幅広い情報収集活動を強める必要がある。取り扱う科学知識や技術のタイプに応じて、アカデミアとの適切な連携のあり方を模索していくことが企業側には求められると考える。

創薬研究の成果物である医薬候補化合物の創出については、アカデミアの役割は慎重に考える必要がある。製薬企業側に応用研究の経験と蓄積がある従来型の創薬プロジェクトの場合、アカデミア研究者が創薬応用研究段階まで単独で研究を実施するのではなく、産学共同研究を活用して企業のケーパビリティを利用した方が、質の高い医薬候補化合物の創製には有効である。一方、企業が研究初期から投資が難しい先進的・ハイリスクプロジェクトは、アカデミアが先端知識を生かして創薬研究を行い、医薬候補化合物を創出してリスクダウンした上で、企業の開発に繋ぐのが望ましいだろう。その際、開発段階でも依然相対的なリスクは高いと考えられるため、公的資金やリスクマネーを投入し、企業は新薬開発ノウハウを提供することで、産官学がリスク分散しながら臨床開発を進めていくのが好ましいと思われる。また、大学発ベンチャー企業が初期開発を行うことで、アカデミアの技術力を引き続き活用でき、様々な社外組織とのネットワークや臨床ケーパビリティの獲得も期待できるだろう。AMEDはアカデミア創薬推進を図っているが、プロジェクトの先進性とリスクをよく鑑み、アカデミア創薬では企業が自前で手掛けにくい研究テーマに優先的に予算をつけるなどの工夫が望まれる。

なお、本研究で取り上げているベンチャー企業は、自ら医薬候補化合物の創出と臨床開発を行うプロダクト型創薬ベンチャーを指しているため、技術提供型バイオベンチャーの創薬への関わり方については、本インプリケーションは及ばないことを明記しておく。

#### 4-6. 今後の研究展望

本研究は、創薬がサイエンス型であることから、サイエンスの主な担い手であるアカデミアと、創薬応用を担う製薬企業の適切な関係性を論じたものである。すなわち、基礎～応用の一連の創薬プロセスの中で、アカデミアが果たすべき役割が何なのか、そしてアカデミアと企業研究者が創薬研究プロセスのどこまでをそれぞれが担当するのが望ましいのか、またその役割分担はプロジェクトの特徴や扱う技術の性質でも変わってくるのか、といったことを考察した。得られた知見は、創薬に限らずサイエンス型研究開発全般に適用可能な論旨に一般化できる可能性もある。しかしながら、そのためには、創薬以外のサイエンス型研究開発を取り上げ、本研究の結論が汎用性のある理論として展開が可能か、慎重に検討していく必要があるだろう。

過去 30～40 年の創薬プロジェクトのデータを一括で分析して考察している点も、本研究の限界の一つである。アカデミア創薬にしても、AMED が創薬支援戦略部を通じて様々な支援施策を行っており<sup>23</sup>、今後アカデミアの創薬研究ケーパビリティに変化が生じる可能性もある。また、データ収集の関係上、数年前までのプロジェクトデータからの分析と考察に留まっているため、現状の創薬環境（技術面、市場面、政策面など）とはずれが生じている部分がある可能性もある。時代における技術や市場の変化を考慮したより綿密な分析を、今後も継続して進めていく必要があるだろう。

本研究では、アカデミアと製薬企業の関係性を軸に議論を行ったが、アカデミアの科学知識や技術を他社より迅速にかつ的確に獲得していく企業側のケーパビリティも、競争力の観点からは重要である。創薬プロジェクトの研究プロセスを詳細に分析した事例研究等を通じて、創薬研究の競争優位に重要な企業側の要因を明らかにする研究にも取り組みたい。

---

<sup>23</sup> <https://www.amed.go.jp/program/list/06/03/>



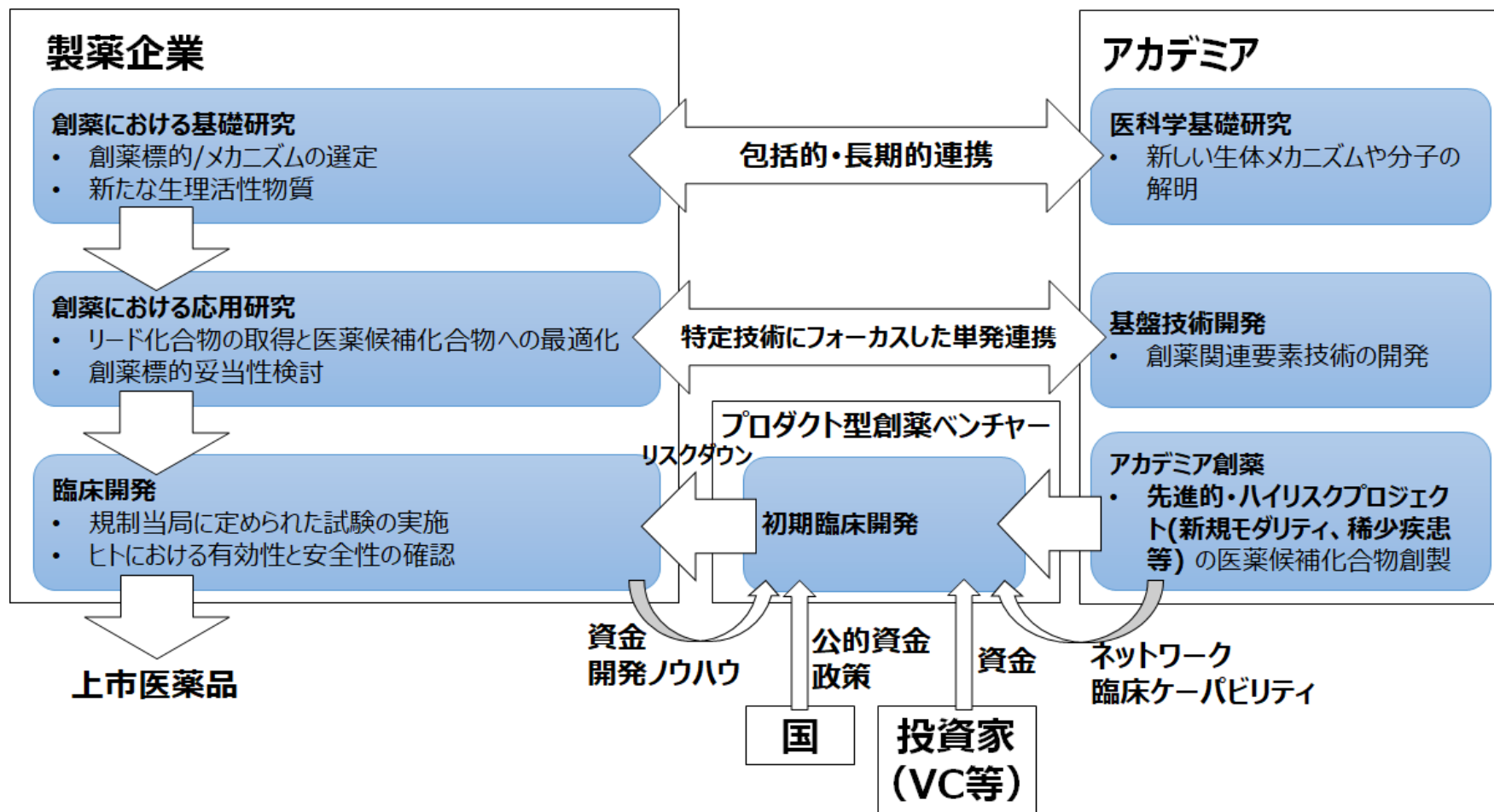


図 4-1 医薬候補化合物創出及び臨床開発プロセスにおける産学官の適切な連携モデル

## 用語の説明

創薬標的：薬剤によってその機能を調節することで薬理効果を発揮することが期待される生体内分子（主に生体内蛋白）。

リード化合物 (lead compound)：創薬標的の機能を調節し、その後の分子改変によって医薬候補化合物まで最適化される出発点となる化合物。

医薬候補化合物 (drug candidate)：医薬品としての承認を目指してヒトで臨床開発が行われる化合物。

薬理活性：化合物が生体内で標的となる因子（蛋白など）に結合して薬としての作用を引き起こす性質。

薬物動態：化合物が生体内に投与されてから示す吸収、分布、代謝、排泄等の挙動。

安全性：化合物が生体内で示す毒性や副作用の性質。

非臨床試験 (Pre-clinical)：医薬候補化合物について、ヒトに投与する前段階において規制当局の定めた基準に従って動物を用いて薬効薬理作用、生体内での動態、有害な作用などを調べる試験。

臨床試験：医薬候補化合物をヒトに投与して有効性や安全性を検討する試験。

Phase 1：医薬候補化合物を健常人に投与して安全性と薬物動態を確認する試験。

Phase 2：医薬候補化合物を少数の患者に投与して有効性と安全性などを確認する試験。

Phase 3：Phase1,2において有効性と安全性が確認され、適切な投与量が設定された医薬候補化合物について、多数の患者に投与して有効性と安全性を大規模に検証する試験。

低分子化合物：有機合成によって作り出される分子量が小さい有機化合物。

バイオ医薬品 (biologics)：遺伝子組換え技術や培養細胞で作られる医薬品。

抗体医薬：バイオ医薬品の一種で、特異的な抗原を認識する抗体の作用を利用して作られる医薬品。

遺伝子治療 (gene therapy)：患者に特定の遺伝子を投与することで治療する医薬品。

生物学的アッセイ (biological assay)：細胞や蛋白を用いて生物学的反応を検知する試験。

バイオテクノロジー (biotechnology)：遺伝子組換えなど生物反応を生産に利用する技術。

バイオインフォマティクス：ヒト遺伝子情報など膨大な生物データをコンピューターで分析する研究。

化合物ライブラリー：主にリード化合物をスクリーニングする目的で集められた多数の化合物セット。

ドラッグデザイン (computer drug design)：化合物の構造と作用の関係をコンピューターで解析して医薬候補化合物の最適化を行う手法。

薬物送達技術 (drug delivery system)：薬物の体内分布や吸収量、持続時間などをコントロールする技術。

モダリティ：低分子、抗体、遺伝子などの薬剤形態のこと。

遺伝子ベクター：挿入された遺伝子を細胞内に導入し増幅する核酸分子。

## 謝辞

本研究の遂行にご指導とご助言を賜り、博士論文の作成と審査に多大なご尽力を賜りました東京工業大学環境・社会理工学院 辻本将晴先生に感謝いたします。統計解析等の研究手法について、一から手ほどきを頂きました。また、研究の組み立てやデータの解釈、考察について、時には白熱した議論を重ねながら検討と修正を続けた結果、本研究を完遂させることが出来ました。博士論文にまとめ上げる過程でも、内容や構成について多くの時間を割いてご指導頂いただけで無く、審査員の先生方への説明や調整にご尽力下さいました。心より感謝申し上げます。

本研究に貴重なご助言を賜り、博士論文の審査にもご尽力頂きました東京工業大学環境・社会理工学院 藤村修三先生、仙石慎太郎先生、宮崎久美子先生、橋本正洋先生に感謝いたします。

また、学外審査員として本研究に貴重なご助言を賜り、博士論文の審査にもご尽力頂きました東京大学大学院新領域創成科学研究科 加納信吾先生に感謝いたします。

本研究は、東京工業大学大学院イノベーションマネジメント研究科専門職修士課程の時から企画、遂行してきました。修士課程時代に技術経営の基礎を一からご指導いただきました東京工業大学名誉教授 長田洋先生に感謝いたします。

本研究内容について議論を交わし、貴重なご助言を賜りました東京大学先端科学技術研究センター Robert Kneller 先生に感謝いたします。

最後に、休日を割いて研究に取り組む私を常に理解し、応援してくれた私の妻と両親に感謝いたします。

## 参考文献

Allen SD, Link AN and Rosenbaum DT (2007) "Entrepreneurship and Human Capital: Evidence of Patenting Activity from the Academic Sector," *Entrepreneurship Theory and Practice*, 31(6), 937-951.

Baba Y, Shichijo N and Sedita S (2009) "How do collaborations with universities affect firms' innovative performance?: the role of "Pasteur scientists" in the advanced materials field," *Research Policy*, 38(5), 756-764.

Baba Y and Walsh JP (2010) "Embeddedness, social epistemology and breakthrough innovation: the case of the development of statins," *Research Policy*, 39, 511-522.

Barfoot J et al (Eds.), (2013) *Stem Cell Research: Trends and Perspectives on the Evolving International Landscape*, Elsevier B. V., Amsterdam.

Bioscience Innovation and Growth Team (2004) *Bioscience 2015 Entire Executive Summary*. <<http://www.bioindustry.org/bigtreport/index2.html>>

Bruneel J, D'Este P and Salter A. (2010) "Investigating the factors that diminish the barriers to university-industry collaboration," *Research Policy* 39(7), 858-868.

Calderini M, Franzoni C and Vezzulli A (2007) "If star scientists do not patent: The effect of productivity, basicness and impact on the decision to patent in the academic world," *Research Policy* 36(3), 303-319.

Cassiman B, Perez-Castrillo D and Veugelers R (2002) "Endogenizing know-how flows through the nature of R&D investments," *International Journal of industrial Organization*, 20, 775-799.

Chesbrough HW (2003) *Open Innovation: The new imperative for creating and profiting from technology*, Harvard Business School Press, Massachusetts.

Cockburn I and Henderson R (1996) "Public-private interaction in pharmaceutical research," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93 (239), 12725-12730.

Cockburn I and Henderson R (1998) "Absorptive capacity, coauthoring behavior, and the organization of research in drug discovery," *The Journal of Industrial Economics*, 46(2), 157-182.

Cohen WM and Levinthal DA (1990) "Absorptive capacity: A new perspective on learning and innovation," *Administrative Science Quarterly*, 35, 128-152.

Cohen WM, Nelson RR and Walsh JP (2002) "Links and impacts: the influence of public research on industrial R&D," *Management Science*, 48(1), 1-23.

Czarnitzki D and Thorwarth S (2012) "Productivity effects of basic research in low-tech and high-tech industries," *Research Policy*, 41, 1555-1564.

DiGregorio D and Shane S (2003) "Why do some universities generate more start-ups than others?" *Research Policy* 32(2), 209-227.

Dorf RC (2001) *Technology, Humans, and Society: Toward a Sustainable World*, Academic Press, Massachusetts.

Ellinger B and Gribbon P (2016) "Risk mitigation in academic drug discovery," *Expert Opinion on Drug Discovery*, 11, 333-336.

Everett JR (2015) "Academic drug discovery: current status and prospects," *Expert Opinion on Drug Discovery*, 10, 937-944.

Fabrizio KR (2009) "Absorptive capacity and the search for innovation," *Research Policy*, 38, 255-267.

Faulkner W and Senker J (1995) "5. Industry-PSR Linkage in Biotechnology," *Knowledge Frontiers*, pp.63-99, Clarendon press, Oxford.

Fontana R, Geuna A and Matt M (2006) "Factors affecting university-industry R&D projects: The importance of searching, screening and signaling," *Research Policy*, 35(2), 309-323.

Frearson J and Wyatt P (2010) "Drug discovery in academia- the third way?" *Expert*

Opinion on Drug Discovery, 5, 909-919.

Frye S, Crosby M, Edwards T and Juliano R (2011) "US academic drug discovery," *Nature Reviews Drug Discovery*, 10, 409-410.

Gambardella A (1992) "Competitive advantage from in-house scientific research: the US pharmaceutical industry in the 1980s," *Research Policy*, 21, 391-407.

Gambardella A (1995) *Science and Innovation: The US pharmaceutical industry during the 1980s*, Cambridge University Press, Cambridge.

Getz KA and Kaitin KI (2012) "Open innovation: the new face of pharmaceutical research and development," *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 5, 481-483.

Hamuro J (2010) "First identification of interleukin," in *Japanese Society of Interferon and Cytokine Research (Eds.), Cytokine hunting*, Kyoto University Press, Kyoto, 74 - 81.

Hara T (2003) *Innovation in the Pharmaceutical Industry: The Process of Drug Discovery and Development*, Cheltenham, Edward Elgar Publishing Limited.

Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C and Rosenthal J (2014) "Clinical development success rates for investigational drugs," *Nature Biotechnology*, 32, 40-51.

Henderson R (1994). "The Evolution of Integrative Capability: Innovation in Cardiovascular Drug Discovery," *Industrial and Corporate Change*, 3, 607-630.

Henderson RM and Cockburn I (1998) "Absorptive Capacity, Coauthoring Behavior, and the Organization of Research in Drug Discovery," *Journal of Industrial Economics*, 46 (2), 157 - 182.

Henderson R and Cockburn I (2001) "Publicly Funded Science and the Productivity of the Pharmaceutical Industry", in Jaffe, A. et al (Eds.), *Innovation Policy and the Economy*, MIT Press, Cambridge, 1 - 34.

Henderson R, Pisano GP and Orsenigo L (1999) "The Pharmaceutical Industry and the Revolution in Molecular Biology: Interactions among Scientific, Institutional, and

Organizational Change”, in Mowery, D. and Nelson, R. (Eds.), *Sources of Industrial Leadership, Studies of Seven Industries*, Cambridge University Press, Cambridge, 267 - 311.

Hury DM (2013) “Drug discovery in an academic setting: Playing to the strengths,” *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 4, 313-315.

Ijichi T and Odagiri H (2006) “A Comparative Study of the Japanese Pharmaceutical Industry with the National Innovation Survey Data,” [online] Discussion Paper No.43, National Institute of Science and Technology Policy. <http://data.nistep.go.jp/dspace/bitstream/11035/461/1/NISTEP-DP043-FullJ.pdf>

Janero DR (2016) “The reproducibility issue and preclinical academic drug discovery: educational and institutional initiatives fostering translation success,” *Expert Opinion on Drug Discovery*, 11, 835-842.

Judd DB (2013) “Open innovation in drug discovery research comes of age,” *Drug Discovery Today*, 18(7/8), 315-317.

Kato M and Odagiri H (2012) “Development of university life-science programs and university–industry joint research in Japan,” *Research Policy*, 41(5), 939 - 952.

Kim ES, Omura PMC and Lo AW (2017) “Accelerating biomedical innovation: a case study of the SPARK program at Stanford University, School of Medicine,” *Drug Discovery Today*, 22, 1064-1068.

Kirkegaard HS and Valentin F (2014) “Academic drug discovery centres,” *Drug Discovery Today*, 19, 1699-1710.

Kneller R (2003) “Autarkic drug discovery in Japanese pharmaceutical companies: Insights into national differences in industrial innovation,” *Research Policy*, 32, 1805-1827.

Kneller R (2010) “The importance of new companies for drug discovery: origins of a decade of new drugs,” *Nature Reviews Drug Discovery*, 9, 867-882.

Kojima A (2011) “Ugokihajimeta Soyaku no Open Innovation (beginning open innovation in drug discovery),” Nature Japanese version [online] 15 September.  
<http://www.natureasia.com/ja-jp/nature/ad-focus/detail/110915/1>

Kola I and Landis J (2004) “Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates?” *Nature Reviews Drug Discovery*, 3, 711-715.

Kozikowski AP, Roth B and Tropsha A (2006) “Why academic drug discovery makes sense,” *Science*, 313, 1235-1236.

Lee YS (2000) “The Sustainability of University-Industry Research Collaboration: An Empirical Assessment,” *Journal of Technology Transfer*, 25(2), 111 - 133.

Lockett A and Wright M (2005) “Resources, capabilities, risk capital and the creation of university spin-out companies,” *Research Policy* 34(7), 1043-1057.

Lombardino JG and Lowe JA (2004) “The role of the medicinal chemist in drug discovery - then and now,” *Nature Reviews Drug Discovery*, 3, 853–862.

Lynskey MJ (2006) “Transformative technology and institutional transformation: Coevolution of biotechnology venture firms and the institutional framework in Japan,” *Research Policy* 35(9), 1389-1422.

Mahlich JC and Roediger-Schluga T (2006) “The Determinants of Pharmaceutical R&D Expenditures: Evidence from Japan,” *Review of Industrial Organization*, 28, 145-164.

Mansfield E (1991) “Academic research and industrial innovation,” *Research Policy*, 20(1), 1-12.

Mansfield E (1998) “Academic research and industrial innovation: An update of empirical findings,” *Research Policy*, 26(7-8), 773-776.

Martin R and Moodysson J (2011) “Comparing knowledge bases: on the organisation and geography of knowledge flows in the regional innovation system of Scania, southern Sweden,” Lund University Working Paper, 2011/02.



McMillan GS, Narin F and Deeds DL (2000) “An analysis of the critical role of public science in innovation: the case of biotechnology,” *Research Policy*, 29, 1-8.

Meyer-Krahmer F and Schmoch U (1998) “Science-based technologies: university-industry interactions in four fields,” *Research Policy*, 27(8), 835-851.

Moodysson J, Coenen L and Asheim B (2008) “Explaining spatial patterns of innovation: analytical and synthetic modes of knowledge creation in the medicon valley life science cluster,” *Environment and Planning A*, 40(5), 1040–1056.

Motohashi K (2003) “Biotechnology no Shinten to Iyakuhiin no Kenkyukaihatu Purosesu no Henka (Progress of biotechnology and the change of drug discovery and development process),” [online] Hitotsubashi University IIR Working Paper WP#03-01. <http://www.mo.t.u-tokyo.ac.jp/seika/files/WP03-07motohashi1.pdf>

Motohashi K (2007) “The changing autarky pharmaceutical R&D process: causes and consequences of growing R&D collaboration in Japanese firms,” *International Journal of Technology Management*, 39(1-2), 33 - 48.

Motohashi K (Eds.) (2009) *Biotechnology Innovation in Japan: Advancement of Open Innovation Model and its Challenge for Pharma Industry*, Hakutou Shobo Publishing, Tokyo.

Mowery DC, Nelson RR, Sampat BN and Ziedonis AA (2004) *Ivory Tower and Industrial Innovation*, Stanford University Press, Stanford.

Munos B (2009) “Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation,” *Nature Reviews Drug Discovery*, 8, 959–968.

Munos B (2016) “Biomedical innovation: lessons from the past and perspectives for the future,” *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 100, 588-90.

Murmann JP (2003) *Knowledge and Competitive Advantage*, Cambridge University Press, Cambridge.

Nagata S (2003) "Cloning of G-CSF gene," *Front Wave in Hematology* No.7 [online] December. <http://www2.mfour.med.kyoto-u.ac.jp/~nagata/essays/essays02.html>

Narin F and Olivastro D (1992) "Status Report: Linkage between Technology and Science," *Research Policy*, 21, 237- 249.

Odagiri H (2009) *Biotechnology Innovation in Japan: Advantage of Open Innovation Model and its Challenge for Pharma Industry*, HAKUTO-SHOBO publishing, Tokyo, 41-63.

Odagiri H (2001) "Transaction costs and capabilities as determinants of the R&D boundaries of the firm: a case study of the ten largest pharmaceutical firms in Japan," [online] Discussion Paper No.19. National Institute of Science and Technology Policy. <http://data.nistep.go.jp/dspace/bitstream/11035/452/1/NISTEP-DP019-Fulle.pdf>

Odagiri H, Koga T and Nakamura K (2002) "R&D Boundaries of the Firm and the Intellectual Property System," [online] Discussion Paper No.24. National Institute of Science and Technology Policy. <http://data.nistep.go.jp/dspace/bitstream/11035/445/1/NISTEP-DP024-FullJ.pdf>

Okuyama R and Osada H (2014) "Acquisition of drug candidates in new drug development in Japan," *Proceedings of Portland International Center for Management of Engineering and Technology (PICMET) '14*, 3605-3611.

Owen-Smith J and Powell WW (2001) "To Patent or Not: Faculty Decisions and Institutional Success at Technology Transfer," *Journal of Technology Transfer* 26(1-2), 99-114.

Owen-Smith J and Powell WW (2004) "Knowledge networks as channels and conduits: the effect of spillovers in the Boston biotechnology community," *Organization Science*, 15, 5-21.

Perkmann M, Tartari V, McKelvey M., Autio E, Broström A, D'Este P, Fini R, Geuna A, Grimaldi R, Hughes A, Krabel S, Kitson M, Llerena P, Lissoni F, Salter A and Sobrero M (2013) "Academic engagement and commercialisation: A review of the literature on university–industry relations," *Research Policy* 42(2), 423-442.

Petruzzelli AM (2011) “The impact of technological relatedness, prior ties, and geographical distance on university–industry collaborations: A joint-patent analysis,” *Technovation*, 31(7), 309-319.

Powell WW, Koput KW and Smith-Doerr L (1996) “Interorganizational Collaboration and the Locus of Innovation: Networks of Learning in Biotechnology,” *Administrative Science Quarterly*, 41(1), 116-145.

Prentis RA, Yvonne L and Walker SR (1988) “Pharmaceutical innovation by the seven UK-owned pharmaceutical companies (1964-1985),” *British Journal of Clinical Pharmacology*, 25, 387-396.

Rosenberg N (1990) “Why do firms do basic research (with their own money)?” *Research Policy*, 19, 165-174.

Rosenberg N and Nelson RR (1994) “American universities and technological advance in industry,” *Research Policy*, 23(3), 323-348.

Scannell JW, Blanckley A, Boldon H and Warrington B (2012) “Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency,” *Nature Reviews Drug Discovery*, 11, 191-200.

Schuhmacher A, Germann PG, Trill H and Gassmann O (2013) “Models for open innovation in the pharmaceutical industry,” *Drug Discovery Today*, 18(23-24), 1133-7.

Shamas-Din A and Schimmer AD (2015) “Drug discovery in academia,” *Experimental Hematology*, 43, 713-717.

Shiomura J, Suzuki R and Ozeki M (2011) “Venture activities,” *Drug Delivery System*, 26, 2.

Silber BM (2010) “Driving drug discovery: the fundamental role of academic labs,” *Science Translational Medicine*, 2(30), 30cm16.

Slusher BS, Conn PJ, Frye S, Glicksman M and Arkin M (2013) “Bringing together the academic drug discovery community,” *Nature Reviews Drug Discovery*, 12, 811-812.

Stephan PE, Gurmu S, Sumell AJ and Black G (2007) “Who’s patenting in the university? Evidence from the survey of doctorate recipients,” *Econ. Innov. N. Technol.* 16(2), 71-99.

Stevens AJ, Jensen JJ, Wyller K, Kilgore PC, Chatterjee S and Rohrbaugh ML (2011) “The role of public-sector research in the discovery of drugs and vaccines,” *New England Journal of Medicine*, 364(6), 535-541.

Stokes DE, (1997) *Pasteur’s Quadrant: Basic science and technological innovation*, Brookings Institution, Washington, DC.

Tamura M (2001) “NEUTROGIN,” *Pharmacia*, 37(1), 19.

Thursby J and Thursby M (2011) “University-industry linkages in nanotechnology and biotechnology: evidence on collaborative patterns for new methods of inventing,” *Journal of Technology Transfer*, 36, 605-623.

Toole AA (2012) “The impact of public basic research on industrial innovation: Evidence from the pharmaceutical industry,” *Research Policy*, 41(1), 1-12.

Tralau-Stewart C, Low CMR and Marlin N (2014) “UK academic drug discovery,” *Nature Reviews Drug Discovery*, 13, 15-16.

Tralau-Stewart CJ, Wyatt CA, Kleyn DE and Ayad A (2008) “Drug discovery: new models for industry-academic partnerships,” *Drug Discovery Today*, 14(1-2), 95 - 101.

Varmus H (2010) “Ten Years On — The Human Genome and Medicine” *New England Journal of Medicine*, 362(21), 2028-2029.

Warne P (2005) *How drugs are developed*, 2nd edition, SCRIP reports.

Watatani K, Xie Z, Nakatsuji N and Sengoku S (2013) “Global competencies of regional stem cell research: bibliometrics for investigating and forecasting research trends,” *Regenerative Medicine*, 8(5), 659 - 668.

Wuchty S. Jones BF and Uzzi B (2007) “The Increasing Dominance of Teams in

Production of Knowledge,” *Science*, 316, 1036-1039.

Wyatt PG (2009) “The emerging academic drug-discovery sector,” *Future Medicinal Chemistry*, 1, 1013-1017.

Zucker LG and Darby MR (2001) “Capturing technological opportunity via Japan’s star scientists: evidence from Japanese firm’s patents and products,” *Journal of Technology Transfer*, 26, 37-58.

Zucker LG, Darby MR and Armstrong JS (2002) “Commercializing Knowledge: University Science, Knowledge Capture, and Firm Performance in Biotechnology,” *Management Science*, 48(1), 138-153.

Zycher B, DiMasi JA and Milne CP (2010) “Private sector contributions to pharmaceutical science: thirty-five summary case histories,” *American Journal of Therapeutics*, 17(1), 101 - 20.

赤池昭紀 (2014) 「知的創造サイクルの産学循環モデルの戦略的構築」, *日薬理誌*, 143, 254-259.

秋元浩 (2013) 「今,我々ができること,そして,今後期待されること」, *日薬理誌*, 142, 297-303.

稲垣治 (2013) 「アカデミア発の創薬への期待」, *YAKUGAKU ZASSHI*, 133(2), 213-219.

岩崎甫 (2016) 「企業創薬とアカデミア創薬の現状と展望」, *臨床薬理*, 47(2), 77-84.

江野英夫 (2014) 「アカデミア創薬研究は、死の谷を渡れるか?」, *日薬理誌* 143, 34-39.

小田切宏之 (2009) 「医薬品産業におけるアライアンス-全国イノベーション調査結果による研究-」, 『日本のバイオイノベーション』, 白桃書房, 41-63.

櫛貴仁 (2002) 「産学連携と医薬品開発」, *医薬産業政策研究所政策研ニュース No.8*, 4-5.

桑島健一 (2006) 『不確実性のマネジメント』, 日経BP社

コーポレート・ディレクション (2011) 「創薬系バイオベンチャー経営の要点」 [online]

[http://www.meti.go.jp/policy/mono\\_info\\_service/mono/bio/Bioventure/bioventurehoukokusyo.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/Bioventure/bioventurehoukokusyo.pdf)

小島宏建, 岡部隆義, 長野哲雄 (2013) 「創薬オープンイノベーションセンター」, 日薬理誌, 141, 327-332, 2013

児玉耕太, 荒戸照世 (2015) 「医療イノベーション創出のための産官学連携拠点」, 日薬理誌, 146, 268-274.

後藤晃 (2000) 『イノベーションと日本経済』, 岩波新書

後藤晃, 小田切宏之 (2003) 『サイエンス型産業』, NTT 出版

小林信一 (2003) 「サイエンス型産業と大学, 産学連携, スピンオフ」, 『サイエンス型産業』, NTT 出版, 101-132.

早乙女周子 (2014) 「組織的産学連携によるオープンイノベーション創薬の挑戦」, 日薬理誌, 144, 28-33.

総合企画センター大阪 (2015) 2015 年製薬企業の R&D 戦略

高子徹 (2013) 「アカデミア発創薬の時代へ」, 国際医薬品情報, 2013.11.11, 3-8.

田原俊介, 小林伸好, 新井裕幸, 倍味繁, 伊藤晋介, 中原夕子, 守本亘孝, 板野泰弘, 山口高史, 丹羽一夫, 関二郎, 中村和市 (2014) 「アカデミア・ベンチャー創薬シーズの製薬企業へのスムーズな橋渡しに向けて」, 日薬理誌, 143, 198-202.

長岡貞男編 (2016) 『新薬創製』, 日経 B P 社

長野哲雄 (2008) 「大学における創薬研究に必要な基盤は何か」, 現代化学, 2008 年 5 月, 16-19.

長野哲雄, 岡部隆義, 小島宏建 (2012) 「アカデミア創薬の幕開け」, 現代化学 2012 年 11 月, 26-30.

成田喜弘, 平井浩行 (2002) 米国における科学技術政策と産学官連携, 医薬産業政策研究所

政策研ニュース, 5, 1

西村吉雄 (2003) 『産学連携 - 「中央研究所の時代」を超えて』, 日経 BP 社

日本製薬工業協会 (2013) 『DATA BOOK 2013』

日本製薬工業協会 (2016) 『DATA BOOK 2016』

野田哲生 (2015) 「日本発がん創薬を目指したアカデミアシーズの育成」, 国際医薬品情報, 2015.6.8., 4-9.

藤田義文 (2013) 「創薬研究公募 TaNeDS によるイノベーション」, 日薬理誌, 142, 89-95.

松本弥生, 坂田恒昭 (2013) 「ライフサイエンス産業のオープンイノベーションにおける産の役割」, 日薬理誌, 141, 199-204.

水野正明 (2016) 「アカデミアが担う創薬開発」, ファルマシア, 52(3), 219-223.

村上陽一郎 (1994) 『科学者とは何か』, 新潮選書

元橋一之 (2009) 「医薬品産業を巡る環境変化と外部連携の実態」, 『日本のバイオイノベーション』, 白桃書房, 17-39.

元橋一之 (2013) 「日本のイノベーションシステムの特徴とオープンイノベーションの潮流」, 電気評論, 595, 39-44.

山口時男 (2013) 「日本アカデミア発創薬の支援プログラム」, 日薬理誌, 142, 241-246.

山田仁一郎 (2015) 『大学発ベンチャーの組織化と出口戦略』, 中央経済社, 15-42

## Appendix 1:1980 年～2012 年に日本の製薬業界で実施された産学連携を伴う新薬研究開発プロジェクトと、各プロジェクトでアカデミア研究者が提供した科学知識と技術の種類

Drug name	Company	Academia	Application	Research details from reference	Reference	Original paper	Obtained scientific information	Obtained material	Obtained technology	Year of creation
argatroban	Mitsubishi Kasei	Kobe University	arteriosclerosis obliterans	In 1970, Dr. Okamoto started antithrombin research in collaboration with Dr. Ryoji Kikumoto at Mitsubishi Kasei. After a process of trial and error, they discovered argatroban. They completed the basic structure around 1970 and started clinical trials around 1980. In 1990, argatroban was approved for arteriosclerosis obliterans in Japan.	Interview with Dr. Shosuke Okamoto <a href="http://www.hit-center.jp/contents/okamoto-HP/who/s-who).html">http://www.hit-center.jp/contents/okamoto-HP/who/s-who).html</a>	Okamoto S. et al, Biochem Biophys Res Commun. 1981 101:440-446.	biological activity of target protein/physiological substance			1981
BCAA-G	Ajinomoto	Gifu University	hypoalbuminemia	Based on the finding that the administration of branched amino acids to patients with decompensated cirrhosis corrected plasma amino acid imbalances and improved hypoalbuminemia, Ajinomoto started clinical development of BCAA-G in 1985. Dr. Muto (Gifu University) was involved in the research and development of BCAA-G.	1.Interview Form (LIVACTGranules) <a href="http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/2/111890_3253003D2031_2_1F">http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/2/111890_3253003D2031_2_1F</a> 2.Ajinomoto Group CSR report 2005	Okazaki et al, Kiso to Rinsho (Clinical Report) 1989 23:1843-1862	New pharmacological activity of existing substance			1989
benidipine hydrochloride	Kyowa Hakkō	Nagoya University	hypertension, angina pectoris	Benidipine was the calcium channel blocker used in the systematic screening of dihydropyridine derivatives at Kyowa Hakkō Laboratories. The pharmacological evaluation of this drug advanced upon collaboration with Nagoya University. This collaboration revealed that the drug showed sustainable hypotensive activity and anti-angina effects.	Interview Form (ConielTablets) <a href="http://www.kksmile.com/druginfo/intervi/coni_in.pdf">http://www.kksmile.com/druginfo/intervi/coni_in.pdf</a>	Shuto K. et al, 9th International Congress of Pharmacology 1984 898P			biological assay	1984
beractant	Tokyo Tanabe	Akita University	infant respiratory distress syndrome	Dr. Fujiwara (Akita University) conducted lung surfactant research abroad. After returning to Japan, he successfully synthesized artificial surfactant that uniformly coated the lungs. Tokyo Tanabe then introduced and developed it.	Nikkei Medical Oct.29 2010	Fujiwara T. et al, The LANCET 1980 315:55-59	biological activity of target protein/physiological substance			1980
carperitide	Suntory	Miyazaki Medical College	acute heart failure	Carperitide is a recombinant human atrial natriuretic peptide (ANP) containing 28 amino acids that was synthesized by the collaborative research efforts of Suntory and Miyazaki Medical College in 1984. Dr.Kangawa and Dr.Matsuo at Miyazaki Medical College discovered human ANP and Suntory took in charge of pharmacological evaluation and peptide production/manufacturing.	1.Interview Form (HANP FOR INJECTION) <a href="http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/3/430574_2179400D1022_3_HNP_1F">http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/3/430574_2179400D1022_3_HNP_1F</a> 2. <a href="http://www.sugitani.u-boyama.ac.jp/sangaku/forum/souyaku27/2.furuya.pdf">http://www.sugitani.u-boyama.ac.jp/sangaku/forum/souyaku27/2.furuya.pdf</a>	Kangawa K. et al, Nature. 1984 312:152-155	biological activity of target protein/physiological substance	drug candidate (protein)	molecular cloning technology	1984
celmoleukin(recombinant)	Ajinomoto	Cancer Institute	cancer immunotherapy	Ajinomoto found that the increased cytotoxic T-cell (CTL) count was as effective as cancer immunotherapy and discovered a CTL-inducing factor in in-house research. Ajinomoto then conducted isolation and molecular cloning of the factor in collaboration with the Cancer Institute, resulting in the identification of IL-2(celmoleukin). Anti-tumor effect of IL-2 in combination with lentinan was evaluated in Ajinomoto.	1.Interview with Dr. Hamuro, who was in charge of celmoleukin discovery in Ajinomoto 2.Cytokine hunting. Kyoto University Press, Kyoto, pp.74-81	Taniguchi T. et al., Nature 1983 302 305-310			molecular cloning technology	1983
cevimeline	Snow Brand Milk Products	Israel Institute for Biological Research	xerostomia	Snow Brand Milk Products and the Israel Institute for Biological Research researched a ligand based on receptor-binding activity and guinea pig intestinal contraction as biological indices and created cevimeline in collaboration.	Interview Form (EVOXACCAPSULES)( <a href="http://202.248.180.17/go/interview/3/430574_2399012M1026_3_E11_1F">http://202.248.180.17/go/interview/3/430574_2399012M1026_3_E11_1F</a> )	Mochida S. et al., Brain Res. 1988 455 9-17			biological assay	1988
elcatonin	Fuji Yakuhin	St.Marianna University etc.	osteoporosis	Elcatonin is nasal eel calcitonin developed by Fuji Yakuhin and St. Marianna University in collaboration. The drug delivery system developed by Dr. Yanagawa at St. Marianna University was used. This technology featured better absorption efficiency than those of previous nasal drugs.	New Current Aug.10 1997	Kohno T. et al., J.Clin.Lab.Anal. 1998 12:356-362			drug delivery technology	1989
eribu th	Eisai	Harvard University	cancer	Dr.Kishi at Harvard University established total synthesis of halichondrin B, the antitumor polyether macrolide from a marine sponge. For the purpose of creating a new anticancer agent derived from halichondrin B, Eisai Boston laboratories conducted synthetic research in collaboration with Dr. Kishi. Through this collaboration, they created erbulin, the derivative that can be industrially synthesized. <small>Note: Dr. Kishi and Harvard University also held the patent of erbulin and its derivative.</small>	1.Eisai Haruo Naito 'Halaven'FDAApproval Press Conference Statement Nov.16 2010 <a href="http://www.eisai.co.jp/pdf/ir/mat/material201011161.pdf">http://www.eisai.co.jp/pdf/ir/mat/material201011161.pdf</a> 2. <a href="http://www.ssoj.jp/award/2009/picture/kishi.pdf">http://www.ssoj.jp/award/2009/picture/kishi.pdf</a>	Towe M.J. et al, Cancer Res. 2001 61:1013-1021	knowledge of chemical synthesis			2000
falcalcitriol	Sumitomo, Taisho	Wisconsin Alumni Research Foundation	bone disease	Sumitomo and Taisho of the Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF) introduced falcalcitriol.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Tanaka Y. et al, Arch Biochem Biophys. 1984 229:348-354.	biological activity of target protein/physiological substance	drug candidate (synthesized small molecule)		1984
fingolimod hydrochloride	Yoshitomi	Kyoto University	Multiple sclerosis	In the late 1980s, Yoshitomi started researching a new immunosuppressant in collaboration with Dr. Fujita (Kyoto University) and Taito. In 1994, they isolated ISP-1, an immunosuppressant, from Isaria sinclairii and then created FTY-720, an ISP-1 derivative with lower toxicity, through structure modification.	Journal of Industry-Academia-Government Collaboration, June 2010	Fujita T. et al., J. Antibiotics 1994 47:208-215		Lead small molecule		1994



lenograstim(recombinant)	Chugai	Tokyo University	neutropenia	Triggered by the discovery of the CSF-producing tumor by Dr. Asano (Tokyo University), Chugai, the Central Institute for Experimental Animals, and Dr. Asano conducted a collaborative research and successfully isolated G-CSF. Consequently, Chugai and Dr. Nagata (Tokyo University) successfully cloned G-CSF in collaboration. Pharmacological, toxicological and pharmacokinetic evaluation of G-CSF was conducted in Chugai.	1.Interview with Dr.Asano and Dr.Nomura, who were in charge of lenograstim discovery 2.FARUMASHIA (The Pharmaceutical Society of Japan) 2001 37:19 3.Seitai No Kagaku 1995 46:717-720	Nagata S. et al. Nature 1986 319:415-418	biological activity of target protein/physiological substance		molecular cloning technology	1986
maxacalcitol(OCT)	Chugai	Showa University	psoriasis	Triggered by the Dr.Suda's report that the active form of vitamin D showed differentiation-inducing activity, Dr. Nishi (Chugai) proposed to Dr. Suda (Showa University) that they seek vitamin D derivatives with fewer adverse effects and that selectively possessed calcium metabolic activity without inducing differentiation. They conducted the denzitalization in collaboration and discovered OCT.	Clinical Calcium 2002 12(6):32-38	Abe J. et al., Endocrinology 1989 124:2645-2647	biological activity of target protein/physiological substance			1989
miriplatin	Sumitomo	National Cancer Center	cancer	Dr. Maeda (National Cancer Center) discovered miriplatin, a lipophilic platinum antitumor agent. Sumitomo introduced the drug, developed the suspension form suitable for local administration, and developed a form for portal administration.	1.Interview Form (MIRIPLA) <a href="https://ds-pharma.jp/product/miripla/pdf/miripla_inveh_interv.pdf">https://ds-pharma.jp/product/miripla/pdf/miripla_inveh_interv.pdf</a> 2.Sumitomo Chemicals Technology reports 2011-1 (May 31 2011)	Maeda M. et al., Jpn.J.Cancer Res. 1986 77:523		Lead small molecule		1986
nateliglide	Ajinomoto	Keio University	diabetes	Ajinomoto and Keio University found that phenylalamine derivatives reduced blood glucose through collaborative research.	Folia Pharmacol. Jpn. 2000 116:171-180	Shinkai H. et al., J.Med.Chem. 1989 32:1436-1441		Lead natural substrate		1989
pralmorelin hydrochloride	Kaken	Tulane University, Kobe University	Adult Growth Hormone Deficiency	In 1990, Kaken started collaborative research with Dr. C.Y. Bowers (Tulane University), who discovered GHRP. In 1992, they created GHRP-1 (pralmorelin) with potent GH-secreting activity. Clinical development started in 1995, and the drug was finally launched.	Interview Form (GHRPKaken100Inj.) <a href="http://www.kaken.co.jp/medical/ff/ghrp_200908if.pdf">http://www.kaken.co.jp/medical/ff/ghrp_200908if.pdf</a>	1.Shimada O. et al. Int.Sym.Growth Hormone Secretagogues 1994 45 2.Nakagawa T. et al. Life Science 1996 59:705-712	biological activity of target protein/physiological substance	Lead protein/peptide		1992
romurtide	Daiichi	Osaka University	leukopenia	Dr. Kotani and Dr. Shiba of Osaka University identified MDP as a component of fungus bodies that shows immunopotential. Dr. Yamamura of Osaka University and Daiichi screened synthesized MDP acyl derivatives in a mouse colon bacillus model and selected romurtide.	Igaku No Ayumi (Journal of Clinical and Experimental Medicine) 1993 166(7-8):562	Matsumoto K. et al. Infect.Immun. 1981 32:748-758		Lead small molecule		1981
lamibarotene	Toko	Tokyo University	acute promyelocytic leukemia	Dr. Shudo (Tokyo University) created lamibarotene (Am80) in 1983 and found the new differentiation-inducing activity that reversed cancer cells to normal ones. In 1998, Toko Yakuhin introduced this agent and succeeded in its clinical development.	<a href="http://www.tokyo-ccl.or.jp/chusho/keietaisyo/05_02.html">http://www.tokyo-ccl.or.jp/chusho/keietaisyo/05_02.html</a>	Kagechika H et al. Chem.Pharm.Bull 1984 32:4209		drug candidate (synthesized small molecule)		1984
tocilizumab(Actemra)	Chugai	Osaka University	Autoimmune disease	Chugai found that the inhibition of B-cell activation could be a new therapeutic approach for autoimmune disease and started collaborative research with Osaka University into an IL-6 inhibitor. Chugai optimized an IL-6 inhibitor with absorbing new findings of IL-6 signal transduction obtained at Osaka University and successfully discovered and developed tocilizumab.	Interview with Dr. Ohsugi, who was in charge of tocilizumab discovery	Suzuki H et al. Immunol.letter 1991 30:17-22	biological activity of target protein/physiological substance	Lead antibody		1991
Z-100	Zeria	Nippon Medical School, Japan Atomic Energy Agency	radiation leukopenia	Zeria applied for approval of the extract of tubercle bacillus, which was produced by Dr. Maruyama at Nippon Medical School in 1956, as an antitumor drug in 1976, but the application was not approved. Zeria then discovered the hematopoietic effect of the extract and restarted clinical development toward an application for leukocytopenia induced by radiation therapy and obtained approval.	1.Interview Form (Ancer S.C.Injection 20ug) <a href="http://www.zeria.co.jp/medi/data/ancer01/pdf/interview_200806.pdf">http://www.zeria.co.jp/medi/data/ancer01/pdf/interview_200806.pdf</a> 2.Chisato Maruyama: Sorekara No Maruyama Waccine 1986 Bestsellers Publishing	Hayashi Y et al. J.Radiat.Res. 1990 31:375-388	New pharmacological activity of existing substance			1990
zinostatin stimalamer	Kuraray, Yamanoouchi	Kumamoto University	cancer	SMANCS (zinostatin stimalamer) is a high-molecular-weight antitumor agent in which a copolymer of styrene maleic acid is bound to neocarzinostatin, a protein antitumor drug. SMANCS was developed by Dr. Maeda and colleagues of Kumamoto University.	Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy 1998 25:64-69	Maeda H. et al., Int.J.Peptide Protein Res. 1979 14:81-87.		drug candidate (synthesized small molecule)		1979
5-deazaflabine derivative	Snow Brand Milk Products	Kyoto University	cancer	For the purpose of obtaining novel bioactive compounds showing selective toxicity against drug-resistant hypoxic tumor cells, Dr. Ikeuchi of Snow Brand Milk Products explored the derivatives of 5-deazaflavin, a redox coenzyme, in collaboration with Kyoto University.	Kyoto University Ph.D. thesis #704 <a href="http://repository.kulib.kyoto-u.ac.jp/dspace/bitstream/2433/147940/1/yyak00704.pdf">http://repository.kulib.kyoto-u.ac.jp/dspace/bitstream/2433/147940/1/yyak00704.pdf</a>	Ikeuchi et al. The Pharmaceutical Society of Japan Annual Meeting Abstracts 1992 112:235	knowledge of chemical synthesis			1992
7-thiaprostaglandin E1	Teijin	Nagoya University	thrombosis	Teijin and Nagoya University collaboratively established a synthetic method for producing 7-thiaprostaglandin E1 and conducted basic research. Teijin and Fujisawa advanced the agent to clinical development, but it was suspended.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Tanaka T. et al. Chem.Pharm.Bull.1985 33:2359-2385	knowledge of chemical synthesis			1985
ABT-325	Hayashibara	Hyogo College of Medicine	Rheumatoid Arthritis	Dr. Okamura of Hyogo College of Medicine and Dr. Kuribayashi of Hayashibara discovered IL-18 in collaboration and found various biological characteristics, such as interferon-gamma production and antitumor activity. Hayashibara advanced the clinical development of monoclonal antibody against IL-18 for immune disease.	1.Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database 2.Hayashibara Press Release Nov.16 1998	Okamura H. et al. Nature 1995 378 88-91	biological activity of target protein/physiological substance	Lead protein/peptide		1995
adenomycin	Kaken	Tokyo University	infectious disease	Adenomycin is a nucleotide antibiotic that was discovered at Tokyo University. The agent showed antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria. Kaken advanced the drug to clinical development, but the development was suspended.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Olake N. et al. J Antibiot 1981 34:130-131		drug candidate (natural substrate)		1981

ankinomycin derivative	Meiji Seika	Institute of Microbial Chemistry	cancer	Ankinomycin showed broad antitumor activity but was toxic. Meiji Seika and the Institute of Microbial Chemistry collaboratively created an acyl derivative of ankinomycin.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Ishii H. et al, J Antibiot 1989 42 1518-1519		Lead natural substrate	1989	
aragusterol A	Taisho	Tokyo University of Pharmacy	cancer	Aragusterol A was discovered by Dr. Yamada (Tokyo University of Pharmacy) as an antitumor marine steroid from a sponge.	1.Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database 2.Yakugaku Zasshi 2002 122:727-743	Iguchi K. et al, Tetrahedron Lett. 1993 34:6277-6280		drug candidate (natural substrate)	1993	
arugomycin	Kirin	Tokyo University	cancer	Arugomycin, an anthracycline antibiotic, was discovered collaboratively by Kirin and Tokyo University. The agent was confirmed to show potent survival effect against leukemia and solid cancer in animal studies and was reported to inhibit cancer proliferation. (These biological evaluation was continuously reported by both parties jointly).	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Kawai H. et al, J Antibiot 1983 36 1569-1571		biological assay	1983	
ASK-8007	Immuno-biological Laboratories, Astellas (former Fujisawa)	Hokkaido University	Rheumatoid Arthritis	Osteopontin is a protein that is involved in autoimmune disease, bone disease, and cancer metastasis. Ueda (Hokkaido University) and Immuno-Biological Laboratories collaboratively made a neutralizing antibody in collaboration.	Astellas Press Release Mar.23 2006	Kon S. et al, 2002 J. Cell. Biochem. 84:420-432		Lead antibody	2002	
ATX-S10	Hikari Chemical	Obihiro University of Agriculture & Veterinary Medicine	Age-related Macular Degeneration	Hikari Chemical was a company founded by a joint investment of Hamamatsu Photonics and Oriental Menthol Industry. ATX-S10 was developed by Dr. Sakata at Hikari Chemical and Dr. Nakajima at Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine.	New Current June 1 2004	Sakata et al, The Journal of Japan Society for Laser Surgery and Medicine 1993 31		biological assay	1993	
azetrelin/laurylmaltoside	Yamanouchi	Kyoto Pharmaceutical University	Cerebral Vascular Disorder	Azetrelin (YM-14673) is a derivative from a thyrotropin-releasing hormone (TRH) whose central action was selectively potentiated. Yamanouchi and Kyoto Pharmaceutical University advanced the development of laurylmaltoside (LM)-containing enteric capsule to improve the colon absorption of azetrelin.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	1.Yamamoto M. et al, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1987 336:561-5. 2.Takeuchi K. et al, Jpn.J.Pharmacol.1990 52:225-226.		drug delivery technology	1987	
clinprost	Teijin	Teikyo University	arteriosclerosis obliterans	Clinprost is a platelet aggregation inhibitor that possesses vasodilating and cytoprotective effects and is effective for the treatment of arteriosclerosis obliterans. TTC-909 is a stabilized clinprost, a PGI2 derivative, that was developed by Teijin in collaboration with Teikyo University.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Mizuno-Yagyu Y. et al, Biochem.Pharmacol.1987 36:3809-13	knowledge of chemical synthesis		1987	
CNP	Suntory	Miyazaki Medical College, National Cerebral and Cardiovascular Center	hypertension	CNP is a substrate that Miyazaki Medical College cloned. CNP increases cGMP, suppresses DNA synthesis in the smooth muscle, and inhibits cellular proliferation.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Sudo H. et al, 1990 Biochem.Biophys.Res.Commun. 168:863-870	biological activity of target protein/physiological substance	drug candidate (protein)	1990	
conagenin	Kanebuchi Chemical	Institute of Microbial Chemistry	cancer	Conagenin was discovered by the Institute at Microbial Chemistry.	New Current Feb. 1 1995	Yamashita T. et al, J Antibiot. 1991 44:557-559.		drug candidate (natural substrate)	1991	
curdlan sulfate	Ajinomoto	Tokyo University	HIV	Curdlan sulfate was an anti-HIV agent created by Ajinomoto, Tokyo University, and Yamaguchi University, Dr. Yoshida and Dr. Uryu at Tokyo University found that synthetic sulfated glycan showed potent anti-HIV activity.	1.Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database 2.Seisan Kenkyu 1991 43:335-340	Nakashima H. et al, Jpn.J.Can.Res.1987 78:1164-68		Lead small molecule	1987	
CX-108	Nippon Mining	Yokohama City University	cancer	Prof. Miyazaki at Yokohama City University found CX-108.	New Current Oct. 10 1991	Miyazaki K. et al, Cancer Res. 1990 50:4522-4527		drug candidate (protein)	1990	
DL-110	Dainippon Ink And Chemicals	Tokyo University, Tokyo Medical and Dental University	HIV	DL-110, developed by Prof. Uryu at Tokyo University and Prof. Yamamoto at Tokyo Medical and Dental University, was synthesized as a compound that could interact with the lipid bilayer.	New Current Oct.1 1994	Uryu T. et al, Biochem Pharmacol. 1992 43:2385-2392		Lead small molecule	biological assay	1992
DMDC	Yoshitomi, Yamasa	Hokkaido University	cancer	Takekuni and colleagues of Hokkaido University reported the synthesis and antitumor activity of DMDC in 1988.	Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy 1993 20:19-26	Takekuni K. et al, J Med Chem. 1988 31:1063-1064	knowledge of chemical synthesis		1988	
E-913	Ono	Kumamoto University	HIV	Using a genomics method, Ono discovered the gene of CXCR4 binding protein in connection with CXCR4 and CCR5 bound by HIV. To extend this research outcome, Ono conducted a collaborative research with Dr. Mitsuya of Kumamoto University for the purpose of seeking a CCR5 receptor antagonist, which led to the discovery of E-913.	Ono Press Release Sep.12 2000	Maeda K. et al, J.Biol.Chem. 2001 276:35194-200	biological activity of target protein/physiological substance		2001	

EM574	Takeda	Kitasato Institute	chronic gastritis	This agent was developed by Takeda and Kitasato Institute for use in chronic gastritis, but its development was suspended.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Omura S. et al. J Med. Chem. 1987 30:1941-1943		Lead natural substrate		1987
emivirine	Mitsubishi Kasei	Showa University etc	HIV	In the early 1990s, Mitsubishi Kasei started exploring antiviral agents targeting HIV and HBV. Among the samples collected from outside, they discovered that HEPT showed antiretroviral activity. HEPT was an initial anti-HIV compound that Dr. Tanaka and Dr. Miyasaka at Showa University theoretically synthesized. Then, Mitsubishi Kasei, Dr. Tanaka, and Dr. Miyasaka collaboratively synthesized the derivatives and obtained <i>MYC-143</i> .	1.MitsubishiKasei R&D Review 1994 8:20-28 2.Protein NucleicAcid and Enzyme 1995 40:1250-1260	Baba M. et al. Antimicrobial Agents & Chemotherapy 1994 38:688-692		Lead small molecule	biological assay	1994
endothelin-1 derivative	Takeda	Tsukuba University	hypertension	Takeda and Tsukuba University collaboratively studied 3 ET-1 derivatives. Each of the derivatives showed inhibitory activities against the ETA and ETB receptors, but their development was suspended.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Itoh Y. et al. FEBS lett. 1988 231:440-444		Lead protein/peptide		1988
FKK-138	Fujisawa	Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute	acute myocardial infarction	FKK-138 was collaboratively developed by Fujisawa and the Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Saito Y. et al. 1994 Biotechnol. Prog. 10:472-479	biological activity of target protein/physiological substance		biological assay	1994
gp91 gene therapy	Takara	Indiana University	chronic granulomatous disease	gp91 is a gene therapy that reverses immunocompetence by returning hematopoietic stem cells inserted with gp91 using Takara's gene transfer agent (CH-296 : RetroNectin). Takara obtained worldwide rights for developing, manufacturing, and selling RetroNectin and related technologies from Indiana University.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Dinauer M.C. et al. Pro.Nat.Aca.Sci. 1991 88:11231-11235		Lead gene		1991
growth hormone mutant	Japan Chemical Research	Kobe University	hypophysial gigantism	This agent is a protein genetically expressed from a mutant growth hormone gene isolated from a patient. Japan Chemical Research collaborated with Kobe University.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Takahashi Y. et al. New Eng. J. Med. 1996 334:432-436		drug candidate (protein)		1996
GW873140	Ono	Kumamoto University etc	HIV	This agent was created by Ono in collaboration with Prof. Mitsuya of Kumamoto University.	New Current Jan 1 2005 <a href="http://www.caids.kumamoto-u.ac.jp/kyoten/mitsuya/Mitsuya.htm">http://www.caids.kumamoto-u.ac.jp/kyoten/mitsuya/Mitsuya.htm</a>	Maeda K. et al. J Virol. 2004 78:8654-8662	biological activity of target protein/physiological substance		biological assay	2004
human interleukin-6(recombinant)	Ajinomoto	Fukushima Medical University	thrombocytopenia	In 1989, Dr. Ishibashi of Fukushima Medical University found that IL-6 induced megakaryocytopoiesis in mice in vitro. Ajinomoto introduced this discovery and advanced clinical development for thrombocytopenia but withdrew the drug at Ph2.	1.interview with Dr. Hamuro & Dr.Okano, who were in charge of IL-6 discovery 2.Igaku No Ayumi (Journal of Clinical and Experimental Medicine) 1995 174:703-706	Ishibashi T. et al. Proc.Natl.Acad.Sci. 1989 86:5953-5957	New pharmacological activity of existing substance			1989
human tissue plasminogen activator(Megmilk Snow Brand)	Snow Brand Milk Products	Weizmann Institute of Science	stroke	Snow Brand Milk Products established a mass production method for human tissue plasminogen activator developed by the Weizmann Institute of Science.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Tsafirri A. 1987 J Steroid Biochem. 27:359-363.		drug candidate (protein)		1987
interferon gamma(recombinant)(Kyowa Hakko Kirin)	Kyowa Hakko	Osaka University	cancer	Kyowa Hakko established a mass production and purification method for recombinant human IFN- $\gamma$ in collaboration with Osaka University. Note: As described in the original paper, identification of IFN- $\gamma$ and the discovery of antitumor activity of the molecule was already reported by American groups.	1.Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database 2.40th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association 1982 9:257-263	1.Gray P.W. et al, Nature 1982 295:503-508 2.Catalona W.J. et al, Nature 1981 291:77-79			protein manufacturing technology	1981
interleukin-1 $\beta$ (recombinant)	Osuka	University of Maryland	cancer, fungoid mycosis	Osuka established mass production of a mutant interleukin-1 $\beta$ in which cysteine 71 was substituted into serine.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Sheridan J.F. et al. Annal New York Aca.Sci. 1984 437:530-534			protein manufacturing technology	1984
interleukin-4(recombinant)(Ono)	Ono	Kyoto University	infectious disease, cancer immunotherapy	Interleukin-4 is a glycoprotein containing 116 amino acids that differentiates and proliferates antigen-stimulated B cells. Ono collaborated with Kyoto University in this effort.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Hamaguchi Y. et al. J.Exp.Med. 1987 165:268-273		drug candidate (protein)		1987
K-201	Japan Tobacco	Dokkyo medical University	atrial fibrillation	Japan tobacco acquired licence of this agent from Dokkyo Univ. in 1995. This agent activates PKC.		Biochim Biophys Acta. 1997 Nov 13;1330(1):1-7.		drug candidate (synthesized small molecule)		1995
K-858	Kyowa Hakko	Kumamoto University	cancer	K-858 is an antitumor compound with mitosis inhibitory activity that was discovered by Kyowa Hakko and Kumamoto University.	New Current Jul 10 2009	1.Nakai R. 96thAACR 2005 Abst5910 2.Iida S. 96thAACR 2005 Abst1686	biological activity of target protein/physiological substance			2005

kazusamycin A	Banyu	Kitasato Institute	cancer	Kitasato Institute explored bacteria-producing antitumor products. They discovered Kazusamycin, a potent antitumor agent whose unsaturated fatty acid was bound to the $\delta$ -lactone ring.	Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy 1987 14:858-864	Umezawa I. 1984 J Antibiot. 37:706-711		drug candidate (natural substrate)		1984
KNI-272	Nippon Mining	Kyoto Pharmaceutical University	HIV	KNI-272 is a protease necessary for HIV proliferation that was proven to be an aspartic protease similar to renin. Based on this finding, many researchers in the renin field started researching on HIV protease inhibitors. Dr. Kiso and colleagues of the Kyoto Pharmaceutical University also started researching on HIV. Dr. Minoto of Nippon Mining conducted synthetic research at Dr. Kiso's laboratory in collaboration and started KNI-272.	FARUMASHA (The Pharmaceutical Society of Japan) 1994 30:246-248	Mimoto T. et al. Chem.Pharm.Bull.1992 40:2251-2253	biological activity of target protein/physiological substance Knowledge of chemical synthesis			1992
KRN8602	Kirin	Institute of Microbial Chemistry	cancer	KRN8602 is a semisynthetic anthracycline antitumor drug that was collaboratively discovered by Kirin and the Institute of Microbial Chemistry.	New Current Feb 10 2000	Umezawa H. et al, J Antibiot 1987 40:1058-1061		Lead natural substrate		1987
lactacystin	Yamanouchi	Kitasato Institute	Alzheimer disease	Lactacystin is a microbial metabolite that was isolated from soil in the Inba District of Chiba Prefecture.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Omura S. et al, 1991 J Antibiot. 44:113-116		drug candidate (natural substrate)		1991
lactoquinomycin	Banyu	Tokyo University	cancer	A group from Tokyo University discovered lactoquinomycin by screening for novel antitumor compounds using drug-resistant tumor cells.	J.Antibiot. 1985 38:1327-1332	Tanaka N. et al. J.Antibiot. 1985 38:1327-1332		drug candidate (natural substrate)		1985
martefragin A	Lead Chemical	Toyama Prefectural Institute for Pharmaceutical Research	hepatic dysfunction	Lead Chemical collaborated with the Toyama Prefectural Institute to research on martefragin A.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Takahashi S. et al, 1998 Chem Pharm Bull 46: 1527-1529		drug candidate (natural substrate)		1998
ME2303	Meiji Seika	Institute of Microbial Chemistry	cancer	ME2303 was discovered by Dr. Umezawa of the Institute of Microbial Chemistry in 1986.	New Current Nov 1 1991	Tsuchida T. et al, 1986 J.Antibiot. 39:731-733		drug candidate (natural substrate)		1986
MKT-077	Fuji Film	Harvard University	cancer	MKT-077 is a light-sensitive pigment that Fuji Film and Dr. Chen of Harvard University discovered from hundreds of thousands of organic compounds that is selectively incorporated into cancer cells and kills cells.	New Current Jul 10 1998	Koya K. et al, Cancer Res.1996 56:538-543	biological activity of target protein/physiological substance		biological assay	1996
monoclonal antibody against herpes simplex virus 1	Japan Chemical Research	University of Alabama	herpes	Japan Chemical Research made several monoclonal antibodies against various antigens of type 1 herpes simplex virus in collaboration with the University of Alabama.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Koga J. et al, Virology 1986 151:385-389	biological activity of target protein/physiological substance		antibody technology	1986
N-6532	NissinKyorin	Tokyo University of Science	cancer	N-6532 is a glucose derivative with long fatty acid chains that induces apoptosis via caspase 8 activation. Nissin Kyorin and Tokyo University of Science collaboratively discovered this agent.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Shikawa et al, 61st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association 2002 No.3396	biological activity of target protein/physiological substance			2002
NK-3201	Nippon Kayaku	Osaka Medical College	cancer	NK-3201 is a nonpeptide chimase inhibitor. Nippon Kayaku researched this agent in collaboration with Osaka Medical College.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database <a href="http://www.jc-angiology.org/journal/pdf/20034312/749.pdf">http://www.jc-angiology.org/journal/pdf/20034312/749.pdf</a>	Takai S. et al, Life Sci. 2001 69:1725-1732			biological assay	2001
NK-911	Nippon Kayaku	Tokyo Women's Medical University	cancer	NK-911 is a micelle body enclosing only the monomer of adriamycin. This agent was created at Tokyo Women's Medical University. Nippon Kayaku obtained a license for the dominant patent of the agent through the Japan Science and Technology Agency.	1.Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database 2.Nippon Kayaku Annual report 2002	Yokoyama M. et al, Cancer Res. 1990 50:1693-1700		drug candidate (synthesized small molecule)		1990
MNSO-3	Nissin Foods	Fukushima Medical University	infectious disease	MNSO-3 was created at Fukushima Medical University. Note: The original paper describes that the toxicity of MNSO-3 in mice was confirmed by Dr. Terada at Nissin Foods as a personal communication, showing that biological evaluation of the agent was conducted at Nissin Foods before the original paper was published.	1.Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database 2.Antiviral Res. 2000 47:41-51	Kimura K. et al, Antiviral Res. 2000 47:41-51		drug candidate (synthesized small molecule)		2000
OPC-15161	Otsuka	Osaka University	chronic glomerulonephritis	OPC-15161 is a pyranidine derivative that inhibits superoxide production. Otsuka screened superoxide production inhibitors and isolated this agent from soil-derived bacteria. Otsuka and Osaka University then collaboratively synthesized this agent.	1.Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database 2.J.Antibiotic. 1991 44:52-58	advancements of the Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan 1992 112:133	knowledge of chemical synthesis			1992

phthalazinol	Banyu, Showa Denko, Nippon Kayaku	Tokyo Medical and Dental University	atherosclerosis	Phthalazinol (EG626) is a compound that a group at Tokyo Medical and Dental University initially synthesized as a potential anti-atherosclerotic agent. Banyu advanced the agent to clinical development, but the process was suspended in 1984.	1.Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database 2.Jpn.J.Pharmacol. 1984 34:159-170	Ishikawa M.et al. Chem.Pharm.Bull. 1980 28:2770-2778		drug candidate (synthesized small molecule)		1980
RA-700	Tobishi	Tokyo University of Pharmacy	cancer	RA-700 was obtained by Dr. Itokawa of Tokyo University of Pharmacy by chemical modification.	New Current Jun 1 1993	Itokawa H. et al Planta Medica 1984 50:313-316		drug candidate (synthesized small molecule)		1984
renal growth factor	Calpis	Tokyo Women's Medical University	kidney disease	Calpis and Tokyo Women's Medical University collaboratively isolated and purified renal growth factor from sheep and porcine pituitary gland.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Nomura K. et al. Endocrinology 1988 123:700-712	biological activity of target protein/physiological substance		biological assay	1988
reveromycin A	Snow Brand Milk Products	RIKEN	cancer	Reveromycin A was collaboratively discovered by Snow Brand Milk Products and RIKEN.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database <a href="http://www.chem-station.com/molecule/archives/2007/11/-reveromycin-1/">http://www.chem-station.com/molecule/archives/2007/11/-reveromycin-1/</a>	Osada H. et al,1991 J Antibiot 44:259		drug candidate (natural substrate)		1991
rice bran saccharide	Sapporo	Ryukyu University	cancer immunotherapy	Sapporo, Dical, and Ryukyu University conducted screening using mouse tumor sarcomas-180 and found that a hot water extract of rice bran showed potent activity and named it rice bran saccharide.	Yakugaku Zasshi 1985 105:188-193	Ito et al, Yakugaku Zasshi 1985 105:189-193		drug candidate (protein)		1985
sarcosinamide-CNU	Meiji Seika	Keio University	cancer	Dr. Suami and colleagues of Keio University conducted exploratory synthetic research of L-aminic acid chiroethylnitrosourea derivatives as an index of antitumor activity in L1210 leukemia mice to obtain a clinically useful antitumor agent. Through this research, sarcosinamide derivatives were obtained.	J.Med.Chem.1982 25-829-832	Suami T. et al, J.Med.Chem.1982 25-829-832		drug candidate (synthesized small molecule)		1982
sarcotoxin(recombinant)	Teijin, Wakunaga, Yoshitomi	Tokyo University	cancer	Sarcotoxin I is a protein that was isolated by Dr. Okada and Dr. Natori at Tokyo University. They found that it showed antibacterial activity by reducing membrane potential.	Biochem.J. 1984 222:119-124	Okada M. & Natori S. Biochem.J. 1983 211:727-734		drug candidate (natural substrate)		1983
SDK-12B	Sanwa Kagaku	Keio University	cancer	Keio University and Shin-Etsu Chemical found unique antitumor silicon-containing organic compounds with low toxicity. SKD-12B is a chemical combination of such compounds and 5-FU.	Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy 1989 16:3243-3250	Toyoshima et al, Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy 1980 7:1942-1951	biological activity of target protein/physiological substance			1980
SDK-47	Shin-Etsu Chemical	Keio University	cancer	Keio University and Sasaki Foundation screened silicon-containing compounds for the purpose of seeking novel antitumor chemical structure and discovered SKD-47.	Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy 1982 9:225-229	Toyoshima et al, Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy 1982 9:225-229	biological activity of target protein/physiological substance			1982
SS-554	SSP	Tohoku University, Kanazawa University	cancer	SS-554 is a derivative of code factor (a type of bacterial glycolipid) that was synthesized in collaboration with Tohoku University and Kanazawa University. This agent is a unique antitumor compound that has direct cytotoxicity and host-mediated antitumor activity.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Nishikawa et al, NIPPON KAGAKU KAISHI (The Chemical Society of Japan) 1982 10:1661-1666		drug candidate (synthesized small molecule)		1982
SUN-4757	Suntory	Fukuoka University	vascular dementia	For the purpose of seeking a novel cerebral circulation activator, Suntory and Fukuoka University synthesized and evaluated diarylbutylamine/amide based on the chemical structures of antipsychotic drugs and antidepressants.	Chem.Pharm.Bull. 1990 38:1570-1574 Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Miyano S. et al. Chem.Pharm.Bull. 1990 38:1570-1574		drug candidate (synthesized small molecule)		1990
superoxide dismutase(recombinant)(Kuraray)	Kuraray	Kumamoto University	unknown	Superoxide dismutase (SOD) is a clinically available enzyme erasing superoxide, but its short half-life limits its efficacy. Kumamoto University investigated the molecular design of SOD, which enabled stabilization in the blood and sufficient penetration into the target organs, and created SMA-SOD, SOD that covalently binds to SMA.	Free Radical No Rinsho 1987 2:83-91	Ogino T. et al, Int.J. Peptide Protein Res. 1988 32:153-159			drug delivery technology	1988
superoxide dismutase(Tosoh)	Toso	Institut de Biologie Physico-Chimique	Behcets disease	Toso introduced liposomal SOD from the Institut de Biologie Physico-Chimique in 1985 and conducted its clinical development.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Spasic M. et al, 1986 Free Radic Res Commun.1:189-199			drug delivery technology	1988
syndrophalin 25	Dainippon	Kyoto Pharmaceutical University	Pain	Dainippon and Kyoto Pharmaceutical University designed the minimum segment of enkephalin, an opioid antagonist, and synthesized syndrophalin.	FEBS Lett. 1981 136:101-104 FEBS Lett. 1982 May 17;141(2):203-6.	Kiso Y. et al, Euro.J.Pharmacol. 1981 71:347-348	knowledge of chemical synthesis			1981

TAC-101	Taiho	Tokyo University	cancer	This agent is a retinoic acid derivative that was synthesized by Dr. Shudo at Tokyo University and shows a differentiation-inducing effect. Taiho developed the agent as an orally active angiogenic inhibitor.	New Current Dec 10 2001	Shudo et al. Medicinal Chemistry Symposium 96-100		drug candidate (synthesized small molecule)		1995
TAK-779	Takeda	Kagoshima University	HIV	TAK-779 is a nonpeptide agent that was collaboratively created by Takeda and Kagoshima University and inhibits the binding of HIV to CCR5 and its invasion into target cells.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Baba M. et al. Proc.Natl.Acad.Sci. 1999 96:5698-5703	biological activity of target protein/physiological substance			1999
takaokamycin	Asahi Kasei	Kitasato Institute	infectious disease	Kitasato Institute discovered that takaokamycin was effective against gram-positive bacteria by screening for novel antibiotics.	J.Antibiot. 1984 37:700-705	Omura S. et al. J.Antibiot. 1984 37:700-705		drug candidate (natural substrate)		1984
telomestatin	Sosei, Taiho	Tokyo University	cancer	Telomestatin, a cyclic oxazole-thiazoline compound and telomerase inhibitor, was isolated from <i>Streptomyces anulatus</i> . This agent was discovered by Tokyo University.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Shin-ya K. et al. J.Am.Chem.Soc. 2001 123:1262-1263		drug candidate (natural substrate)		2001
TNP-470	Takeda	Harvard University	cancer	TNP-470 is a fumagillin derivative that is secreted by <i>Aspergillus fumigatus</i> . Takeda and Harvard University applied a microsphere form and created an anti-tumor agent with fewer side effects.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Ingber D. et al. Nature 1990 348:555-557	biological activity of target protein/physiological substance	Lead natural substrate		1990
TOK-8801	Asahi Kasei Kuriai Chemical	Okayama University	Rheumatoid Arthritis	TOK-8801 was discovered by Toyo Jyozo, Kuriai Chemical Industry, and Okayama University.	New Current Aug 10 1994	Fujiwara M. et al. Jpn.J.Pharmacol. 1989 51:549-554			biological assay	1989
trimethylsilylthioethylamine	Sanwa Kagaku	Keio University	cancer	Keio University and Shin-Etsu Chemical conducted screened silicon-containing organic compounds as an index of antitumor activity and discovered unique antitumor compounds, one being trimethylsilylthioethylamine.	Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy 1981 8:1130-1136	Toyoshima et al. Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy 1981 8:1130-1136	biological activity of target protein/physiological substance		biological assay	1981
TRK-851	Toray	Hoshi University	coughing	TRK-851 is an oral active opioid $\delta$ receptor antagonist that was designed from naltrindole as a lead. Toray and Hoshi University collaboratively discovered its antitussive effect that involves the opioid $\delta$ receptor in collaboration, and Toray then synthesized it.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Kamei J. et al. Euro.J.Pharmacol. 1993 249:161			biological assay	1993
TT-235	Tokyo Tanabe	Northwestern University, University of Illinois	imminent abortion	ANTAGIII (TT-235), an oxytocin receptor antagonist, was discovered by Prof. G. Flouret of Northwestern University and Prof. L. Wilson of Illinois University. It possesses a new mechanism of binding the oxytocin receptor in the uterus and inhibiting oxytocin binding.	Iyaku (Medicine and Drug) Journal Vol.34 No.02 Feb. 1998	Flouret G. et al. J.Med.Chem. 1991 34:2089-2094		drug candidate (synthesized small molecule)		1991
Y-27632	Yoshitomi	Kyoto University	asthma, cerebrovascular spasm	Y-27632 is a cyclohexanecarboxamide derivative created by Yoshitomi and Kyoto University that inhibits smooth muscle contraction.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Uehata M. et al. Nature 1997 389:990-994	biological activity of target protein/physiological substance		biological assay	1997
anti-fibrotic siRNA therapy	Nitto Denko	Sapporo medical university	Liver fibrosis	siRNA conjugated with vitamin A targeting gp46 (human HSP47 homolog)	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Nat Biotechnol 26(4): 431-42, Apr 2008	biological activity of target protein/physiological substance	drug candidate (gene therapy)		2008
ARA-01	aRigen Pharmaceuticals	Tokyo University	trypanosomiasis	Derivative of ascofuranone which was isolated from <i>Ascochyta visiae</i> and inhibits respiration of Trypanosoma.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Mol Biochem Parasitol 81(2): 127, Oct 1996		drug candidate (synthesized small molecule)		1996
bafeinib	Nippon Shinyaku	Kyoto University	leukemia	Orally-active inhibitor of Bc-Abi, Lyn and Fyn tyrosine kinases. Original paper was published by Kyoto Univ. & Nipposhinyaku, but design and chemical synthesis was published by NipponShinyaku members only (BMCL2006). Biological evaluation was published only by academia later (Blood, 2007).	Bioorg Med Chem Lett. 2006 Mar 1;16(5):1421-5 Blood. 2007 Jan 1;109(1):306-14	46th Am Soc Hematol, San Diego: Abs 761, Dec 2004.			biological assay	2004
beperminogone perplasmid	AnGes MG	Osaka University	Peripheral artery disease	Amges MG acquired intellectual property of HGF gene therapy from Osaka University.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Gene Ther. 2000 Mar;7(5):417-27	biological activity of target protein/physiological substance	drug candidate (gene therapy)		2001

eflutazone hydrochloride	DaichiSankyo	University of Texas	cancer	Texas University and DaichiSankyo conducted research collaboration in lipid metabolism. Through the know-how obtained from the collaboration, they created anti-cancer drug targeting PPAR $\gamma$ .	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	Oncogene. 2006 Apr 13;25(16):2304-17	biological activity of target protein/physiological substance		2006
hTGF- $\beta$ 1 RNAi therapy	Bonac	Mie University, Tokyo Medical University, Cancer Institute, Osaka University	idiopathic pulmonary	RNA therapy targeting TGF- $\beta$ 1. The non-clinical research was conducted by Bonac, Mie Univ, Tokyo Med&Den Univ, Cancer inst & Osaka Univ collaboratively. Bonac provides original RNAi technology.	<a href="http://www.tokyo-med.ac.jp/pdf/kakusaniyaku2.pdf">http://www.tokyo-med.ac.jp/pdf/kakusaniyaku2.pdf</a>	PLoS One. 2012;7(8):e42655.	biological activity of target protein/physiological substance		2012
JPH-203	Tanabe-Mitsubishi	Kyorin University	stomach cancer	inhibitor against L-type amino acid transporter specifically expressed in cancer cells. Prof. Endo at Kyorin Univ. studies LAT1 and proposed drug discovery targeting the molecule. Tanabe & Kyorin Univ collaborated through matching fund activity by Gakuyutu-Shinko kai.	<a href="http://www.t-pharma.com/corp.html">http://www.t-pharma.com/corp.html</a> (HP of J-Pharma established by Dr. Endo from Kyorin Univ.)	Cancer Sci. 2010 Jan;101(1):173-9. Epub 2009 Oct 8	biological activity of target protein/physiological substance		2008
LT-0201	LTTbiopharma	Kumamoto University	inflammatory diseases	NSAID with reduced side effects on stomach ulcer and cardiac infarction.	<a href="http://www.ltt.co.jp/pdf/souyaku/kenkyu20120618-2.pdf">http://www.ltt.co.jp/pdf/souyaku/kenkyu20120618-2.pdf</a>	J Med Chem. 2010 Nov 11;53(21):7879-82.		drug candidate (synthesized small molecule)	2010
LT-0301	LTTbiopharma	Kumamoto University	cancer	Existing drug. Anti-cancer effect is tested as new mechanism of action.	<a href="http://www.ltt.co.jp/souyaku02.html">http://www.ltt.co.jp/souyaku02.html</a> (HP of LTT biopharma)	<a href="http://www.ltt.co.jp/news/pdf/2010109-083500-196.pdf">http://www.ltt.co.jp/news/pdf/2010109-083500-196.pdf</a>	New pharmacological activity of existing substance		2010
MazF gene therapy	Takara bio	University of Medicine and Dentistry, New Jersey	HIV	Gene coding MazF mRNA interferase. MazF cleaves HIV mRNA. Takara in-licensed mRNA Interferase-MazF from University of Medicine and Dentistry, New Jersey. MazF retrovirus vector for human use was manufactured at Takara under GMP.	<a href="http://catalog.takara-bio.co.jp/product/basic_info.asp?unitid=U100004909">http://catalog.takara-bio.co.jp/product/basic_info.asp?unitid=U100004909</a> <a href="http://ir.takara.co.jp/ja/Library_index/Report/IRArchiveData/ownPar/00/IRArchiveDownPar/00/PDFFile/sushin_102_1306.pdf">http://ir.takara.co.jp/ja/Library_index/Report/IRArchiveData/ownPar/00/IRArchiveDownPar/00/PDFFile/sushin_102_1306.pdf</a>	The 28th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan .No.2P-0694, 2005		Lead gene	2005
midismase(recombinant)	Seikagaku Corporation	St.Marianna University School of medicine	ulcerative colitis	lecitin-conjugated SOD.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	J Pharmacol Experimental Therapeutics 262(3): 1214, 1992		drug delivery technology	1992
MTG-001	Momotaro-Gene	Okayama University	prostate cancer	Gene mutation of REIC, tumor suppressor, is observed in most prostate cancer cells. This agent codes normal functional REIC.	<a href="http://www.mt-gene.com/momotarogene/index.html">http://www.mt-gene.com/momotarogene/index.html</a>	Biochem Biophys Res Commun. 2000 Feb 5;268(1):20-4	biological activity of target protein/physiological substance	drug candidate (gene therapy)	2000
NF- $\kappa$ B decoy oligonucleotide	AnGes MG	Osaka University	atopic dermatitis	Decoy oligonucleotide which binds to and inhibits NF- $\kappa$ B.	<a href="http://www.angqs-mg.com/project/proj_nfk.html">http://www.angqs-mg.com/project/proj_nfk.html</a>	Arthritis Rheum 42(12): 2532, Dec 1999		drug candidate (gene therapy)	1999
peretinoin	Kowa, Eisai	Gifu University	Recurrence restraint of hepatoma	Retinoic acid receptor antagonist which shows hepatocyte differentiation effect and apoptosis-inducing effect.		Gann. 1981 Dec;72(6):974-7		drug candidate (synthesized small molecule)	1981
RQ-00311610	RaQualla Pharma	Tokyo University	Overactive bladder	voltage-dependent T-type calcium channel inhibitor which was co-created by RaQualla and Tokyo Univ.	<a href="http://www.raqualla.co.jp/ir/1229.html">http://www.raqualla.co.jp/ir/1229.html</a>	42nd Ann Meet Int Continense Soc; Beijing: Abs 135, Oct 2012		biological assay	2012
SIV-hPEDF	DNAVEC Corporation	Kyushu University	retinitis pigmentosa	Virus vector containing gene coding PDGF. PDGF inhibits apoptosis and blocks the reduction of eye cells.	RinshoHyoka 2009.36.96: <a href="http://homepage3.nifty.com/cont/36sup/26/p96-106.pdf">http://homepage3.nifty.com/cont/36sup/26/p96-106.pdf</a>	The 110th Annual Meeting of the Japanese Ophthalmological Society : No.2-5-6-3, 2006	biological activity of target protein/physiological substance		2006
SJL-01	Synstar Japan	Tohoku University	leishmaniasis	The lead compound was discovered by Fuji film and Tohoku Univ., and then Prof. Ihara at Tohoku Univ. moved to Hoshi-Yakka Univ and continued chemical derivatization and created this agent. Biological evaluation was also conducted at Prof. Ihara's labs. Synstar conducts development. This agent shows cytotoxicity against Leishmania donovani.	<a href="http://www.hoshi.ac.jp/home/seikatsu/pdf/no75.pdf">http://www.hoshi.ac.jp/home/seikatsu/pdf/no75.pdf</a>	J Med Chem 53(1): 368-73, Jan 2010		drug candidate (synthesized small molecule)	2010
STNM-01	Stelic Institute & Co.	Niigata University	Crohn's disease	Nucleotide drug which inhibit the expression of CHST15(GalNAc4S-6ST), which is considered to induce fibrosis in Crohn's disease.	<a href="http://kaken.nii.ac.jp/d/p/21590807_ja.html">http://kaken.nii.ac.jp/d/p/21590807_ja.html</a> <a href="http://stelic.com/jp/cn5/cn30.html">http://stelic.com/jp/cn5/cn30.html</a>	Stelic institute press release 2008/01/18		drug delivery technology	2008

SYB-0702	SymBio Pharmaceuticals	Kuramoto Kogyo University	cancer	This agent inhibits heme oxygenase and shows anti-tumor effect.	<a href="http://www.symbiopharma.com/news/090818.pdf">http://www.symbiopharma.com/news/090818.pdf</a>	Bioconjug Chem 13(5): 1031, Sep 2002	biological activity of target protein/physiological substance	Lead natural substrate	drug delivery technology	2002
T-5224	Toyama Chemical	Kobe University, Kitasato University	rheumatoid arthritis	This agent inhibits AP-1 transcription factor.	<a href="http://www.toyama-chemical.co.jp/rd/area/inflammation.html">http://www.toyama-chemical.co.jp/rd/area/inflammation.html</a>	<a href="http://www.toyama-chemical.co.jp/rd/area/inflammation.html">http://www.toyama-chemical.co.jp/rd/area/inflammation.html</a>	biological activity of target protein/physiological substance		computer drug design technology	2000
Igatuzumab	DaiichiSankyo	University of Alabama	cancer	a humanized antibody against TRAIL.		Nat Med 7(8): 954, Aug 2001	biological activity of target protein/physiological substance	Lead antibody		2001
UMN-01	UNM pharma	Tokyo University	cancer	This agent was isolated from <i>Streptomyces versipellis</i> in Tokyo Univ. This agent inhibits expression of GPR78, which is associated with ER stress.	Biosci Biotechnol Biochem 2005 69,867	Tetrahedron Lett 43(39): 6941, Sep 2002		drug candidate (natural substrate)		2002
UMN-03	UNM pharma	Tokushima University	muscular dystrophy	Recombinant protein which neutralizes myostatin. UNM pharma inlicensed this agent from Shikoku TLO in 2006.		Asu no Shinyaku (created by Tokushima Univ. and transferred through TLO)		drug candidate (protein)		2005
AFX-300 series	Aphoenix, Inc.	Kitasato Institute	inflammatory diseases	Macrolides designed from erythromycin A. These derivatives were discovered by reverse targeting method by Aphoenix. Chemical derivatization was conducted in Kitasato. These agents enhance differentiation of monocyte into macrophage.	<a href="http://nenkai.pharm.or.jp/131abs/31P-0410.pdf">http://nenkai.pharm.or.jp/131abs/31P-0410.pdf</a>	The 55th Annual Meeting of the Japanese Society of Chemotherapy, 2007		drug candidate (synthesized small molecule)		2007
KTP-001	Teijin pharma	The Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute	a slipped disk	a protein which possesses the same structure with matrix metalloprotease.	WO2010047347	<a href="http://www.teijin-pharma.co.jp/information/121029.html">http://www.teijin-pharma.co.jp/information/121029.html</a>			protein manufacturing technology	2012
ToleroVax	REGIMMUNE	RIKEN	graft-versus-host disease	Liposome containing alpha-galactosylceramide which activates NKT cells.	<a href="http://www.nibio.go.jp/SuperTokku/vaccine/forum/2010/pdf/010/ishivasuvuki_sum.pdf">http://www.nibio.go.jp/SuperTokku/vaccine/forum/2010/pdf/010/ishivasuvuki_sum.pdf</a>	50th Am Soc Hematol, San Francisco: Abs 3500, Dec 2008	biological activity of target protein/physiological substance			2008
anti-cancer monoclonal antibody	ACTGen	Institute of Microbial Chemistry	prostate cancer	a monoclonal antibody against novel protein in prostate cancer cells. Institute of Microbial Chemistry provided prostate cancer cells and ACTGen discovered the novel protein by using the cells and their signal sequence trap method.	Asu no Shinyaku (Tomorrow's new drug) database	unknown			biological assay	2012
NBRI-16716A	Mercian Corporation	Institute of Microbial Chemistry	cancer	This agent was isolated from <i>Perisporiopsis melioides</i> Mer-116716 as anti-tumor agent.	New Current 2010 21,30-	J Antibiot 63(6): 319, 2010			biological assay	2010



Appendix 2:統計分析用データ(2008年までの100例、全変数を含む)

Compound name	上市	産学連携	2000年代創製	1990年代創製	1980年代創製	1970年代創製	競合	先行品有	論文数	疾患領域開発成功率(%)	研究開発費上位10社	疾患領域市場規模	低分子医薬品	学部	学位	創薬共同研究経験	シニア度	研究機関のレベル	商業化意識	地理	チームサイズ	企業のオープン度	技術タイプ-生物	技術タイプ-化学	技術タイプ-薬物動態
adrenochrome monoaminoguanidine mesilate	1	1	0	0	0	1	1	0	1	7	0	0.78%	1	1	1	0	1	1	0	1	4	0	1	0	0
arbekacin sulfate	1	1	0	0	0	1	1	0	34	17	0	4.10%	1	0	0	1	1	0	1	1	5	0	1	0	0
argatroban	1	1	0	0	1	0	1	0	15	7	0	0.75%	1	1	1	0	1	0	0	1	9	0	1	0	0
BCAA-G	1	1	0	1	0	0	1	1	56	12	0	0.82%	1	1	1	0	1	0	0	1	8	2	1	0	0
benidipine hydrochloride	1	1	0	0	1	0	0	1	25	7	1	2.93%	1	0	0	0	1	1	0	1	5	0	1	0	0

beractant	1	0	0	0	1	0	1	0	4	18	0	0.49	1	1	1	0	0	0	0	1	6	0	1	0	0
												%													
carperitide	1	1	0	0	1	0	1	0	44	7	0	1.03	0	1	0	0	0	0	0	1	9	0	1	0	0
												%													
celmoleukin(recombinant )	1	1	0	0	1	0	1	0	16	7	0	3.34	0	1	1	0	1	0	1	1	7	0	1	0	0
												%													
cevimeline	1	1	0	0	1	0	0	0	32	18	0	0.40	1	0	0	0	0	0	1	0	5	1	1	0	0
												%													
elcatonin	1	1	0	1	0	0	0	0	8	12	0	0.37	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
												%													
eribulin	1	1	1	0	0	0	0	1	20	7	1	0.96	1	0	0	0	1	1	0	0	2	0	0	1	0
									0			%									1				
falecalcitriol	1	0	0	0	1	0	0	1	59	12	0	0.63	1	0	0	0	1	0	0	0	4	0	1	0	0
									3			%													
fingolimod hydrochloride	1	1	0	1	0	0	1	0	71	13	0	2.35	1	0	0	0	1	1	0	1	9	2	0	1	0
												%													
lenograstim(recombinant )	1	1	0	0	1	0	1	0	20	7	1	0.72	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0
												%													
maxacalcitol (OCT)	1	1	0	1	0	0	0	1	11	13	1	0.91	1	1	1	0	1	0	0	1	6	2	1	0	0
									6			%													
miriplatin	1	0	0	0	1	0	0	1	18	7	0	3.76	1	1	1	0	0	0	1	1	3	1	1	0	0
												%													

nateglinide	1	1	0	1	0	0	0	0	39	12	0	2.59	1	1	1	3	1	0	0	1	9	2	1	0	0
												%													
nicorandil	1	1	0	0	1	0	0	1	40	7	1	0.53	1	1	1	0	0	1	0	1	6	0	1	0	0
												%													
pralmorelin hydrochloride	1	1	0	1	0	0	0	0	89	12	0	0.36	0	1	1	0	1	0	0	0	5	1	1	0	0
												%													
romurtide	1	1	0	0	1	0	1	0	15	7	1	0.59	1	1	1	0	1	1	0	1	9	0	0	1	0
									4			%													
tamibarotene	1	0	0	0	1	0	0	0	10	7	0	3.57	1	0	0	0	1	1	0	1	4	0	0	1	0
									3			%													
tocilizumab(Actemra)	1	1	0	1	0	0	1	0	18	13	1	2.21	0	1	1	0	1	1	0	1	5	3	1	0	0
									0			%													
Z-100	1	1	0	1	0	0	1	0	27	7	0	1.22	0	1	1	0	1	0	0	1	8	0	1	0	0
												%													
zinostatin stimalamer	1	0	0	0	1	0	0	1	16	7	0	3.08	1	1	0	0	0	0	0	1	3	0	0	0	1
												%													
5-deazaflabine derivative	0	1	0	1	0	0	1	0	22	7	0	1.66	1	0	0	0	1	1	0	1	2	3	0	1	0
												%													
7-thiaprostaglandin E1	0	1	0	0	1	0	0	0	28	7	0	0.56	1	0	0	0	0	1	0	1	8	1	0	1	0
												%													
ABT-325	0	1	0	1	0	0	1	0	7	13	0	2.59	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0
												%									6				

adenomycin	0	0	0	0	1	0	0	0	62	17	0	16.7	1	0	0	0	1	1	0	1	6	0	1	0	0
												9%													
ankinomycin derivative	0	1	0	0	1	0	0	1	3	7	0	2.12	1	0	0	0	0	0	1	1	7	3	1	0	0
												%													
aragusterol A	0	0	0	1	0	0	0	0	97	7	1	0.56	1	0	0	0	1	0	0	1	5	1	0	1	0
												%													
arugomycin	0	1	0	0	1	0	0	1	91	7	0	0.75	1	0	0	1	1	1	0	1	8	0	1	0	0
												%													
ASK-8007	0	0	1	0	0	0	1	0	36	13	0	3.11	0	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0
												%										2			
asterriquinone	0	0	0	0	0	1	0	0	8	7	0	0.56	1	0	0	0	1	0	0	1	4	0	1	0	0
												%													
atriopeptin(Shionogi)	0	0	0	1	0	0	0	1	59	7	1	1.90	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0
												%										4			
ATX-S10	0	1	0	1	0	0	1	0	2	18	0	1.85	1	1	1	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0
												%													
azetirelin/laurylmaltoside	0	1	0	0	1	0	0	1	15	7	1	2.02	1	0	0	0	0	0	0	1	6	1	0	0	1
												%													
clinprost	0	1	0	0	1	0	0	1	8	7	0	0.82	1	0	0	0	1	0	0	1	6	2	1	0	0
												%													
CNP	0	0	0	1	0	0	1	0	17	7	0	3.11	0	1	0	1	0	0	0	1	4	1	1	0	0
												%													

conagenin	0	0	0	1	0	0	0	0	13	7	0	1.06	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0
												%										0			
curdlan sulfate	0	1	0	0	1	0	1	0	30	17	0	0.42	1	0	0	0	1	1	0	1	8	1	0	1	0
												%													
CX-108	0	0	0	1	0	0	1	0	4	7	0	2.93	0	0	0	0	0	0	0	1	8	0	1	0	0
												%													
DL-110	0	1	0	1	0	0	0	0	83	17	0	0.36	1	0	0	1	1	1	0	1	1	0	0	1	0
												%										0			
DMDC	0	1	0	0	1	0	0	1	5	7	0	3.81	1	0	0	0	0	1	0	1	6	1	0	1	0
												%													
E-913	0	1	1	0	0	0	0	1	57	17	1	0.37	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	0	0
												%										0			
EM574	0	0	0	0	1	0	1	0	25	18	1	1.11	1	0	0	1	1	0	0	1	8	0	1	0	0
									9			%													
emivirine	0	1	0	1	0	0	0	1	13	17	0	0.37	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0
									9			%										0			
endothelin-1 derivative	0	1	0	0	1	0	1	0	22	7	1	2.50	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
												%										1			
FKK-138	0	1	0	1	0	0	0	1	7	7	1	2.42	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0
												%										3			
gp91 gene therapy	0	0	0	1	0	0	1	0	1	7	0	0.54	0	1	1	0	1	0	0	0	8	0	1	0	0
												%													

growth hormone mutant	0	0	0	1	0	0	0	0	9	12	0	0.38	0	1	1	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0
												%													
GW873140	0	1	1	0	0	0	0	1	10	17	1	0.38	1	1	1	1	1	0	0	1	1	2	1	0	0
									0			%									2				
human interleukin-6(recombinant)	0	0	0	1	0	0	1	0	11	7	0	1.11	0	1	1	0	0	0	0	1	6	2	1	0	0
												%													
human superoxide dismutase(recombinant)(Ube)	0	0	0	1	0	0	0	1	24	7	0	1.99	0	1	1	0	1	1	0	1	2	0	1	0	0
												%													
human tissue plasminogen activator(Megmilk Snow Brand)	0	0	0	0	1	0	0	1	56	7	0	0.77	0	0	0	0	0	0	1	0	3	0	1	0	0
												%													
interferon gamma(recombinant)(Kyowa Hakko Kirin)	0	0	0	0	1	0	0	1	4	7	1	3.33	0	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0
												%									5				
interleukin-1 $\beta$ (recombinant)	0	0	0	0	1	0	1	0	4	7	0	3.57	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	1	0	0
												%													
interleukin-4(recombinant)(Ono)	0	0	0	0	1	0	0	0	9	17	1	3.74	0	1	1	0	0	1	0	1	8	0	1	0	0
												%													
K-858	0	1	1	0	0	0	1	0	12	7	1	0.55	1	1	1	0	1	0	0	1	2	2	1	0	0
									5			%													

KAT-681	0	1	1	0	0	0	0	0	40	7	0	0.39	1	0	0	0	0	0	1	9	0	1	0	0	
												%													
kazusamycin A	0	0	0	0	1	0	0	1	25	7	0	0.84	1	0	0	0	1	0	1	1	7	0	1	0	0
												%													
KNI-272	0	1	0	1	0	0	0	1	79	17	0	0.36	1	0	0	2	1	0	0	1	7	1	0	1	0
												%													
KRN8602	0	1	0	0	1	0	0	1	66	7	0	2.03	1	0	0	3	1	0	1	1	1	1	1	0	0
									0			%									1				
lactacystin	0	0	0	1	0	0	0	0	20	9	1	1.92	1	0	0	2	1	0	1	1	7	2	1	0	0
									7			%													
lactoquinomycin	0	0	0	0	1	0	0	0	30	7	0	1.41	1	0	0	0	0	1	0	1	8	1	1	0	0
												%													
leupeptin	0	0	0	0	0	1	1	0	23	18	0	0.66	0	0	0	0	1	0	1	1	8	0	1	0	0
									0			%													
martefragin A	0	0	0	1	0	0	0	0	2	18	0	0.38	1	0	0	0	0	0	0	1	7	0	1	0	0
												%													
ME2303	0	0	0	0	1	0	0	1	69	7	0	1.87	1	0	0	2	1	0	1	1	7	2	1	0	0
									0			%													
MKT-077	0	1	0	1	0	0	1	0	13	7	0	0.86	1	1	0	0	1	1	0	0	8	0	1	0	0
									4			%													
monoclonal antibody against herpes simplex virus I	0	1	0	0	1	0	1	0	12	17	0	0.47	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	1	0	0
												%													

N-6532	0	1	1	0	0	0	0	0	46	7	0	1.19	1	0	0	0	1	0	0	1	5	0	1	0	0
												%													
NK-3201	0	1	1	0	0	0	0	0	65	7	0	0.86	1	1	0	0	0	0	0	1	1	2	1	0	0
												%										0			
NK-911	0	0	0	1	0	0	0	1	56	7	0	2.93	1	1	0	0	0	0	0	1	9	1	0	0	1
												%													
NMS0-3	0	1	1	0	0	0	0	0	15	17	0	0.67	1	1	1	0	1	0	0	1	7	0	1	0	0
												%													
nocardia	0	0	0	0	0	1	0	0	23	7	1	1.50	1	1	1	0	0	1	0	1	5	0	1	0	0
												%													
OPC-15161	0	1	0	1	0	0	0	0	11	7	0	0.36	1	0	0	0	0	1	0	1	7	1	0	1	0
									9			%													
phthalazinol	0	0	0	0	1	0	0	0	20	7	0	0.81	1	0	0	0	1	0	0	1	3	2	1	0	0
												%													
RA-700	0	0	0	0	1	0	0	0	68	7	0	0.84	1	0	0	0	1	0	0	1	5	0	0	1	0
												%													
renal growth factor	0	1	0	0	1	0	1	0	18	7	0	0.40	0	1	1	0	0	0	0	1	5	0	1	0	0
												%													
reveromycin A	0	1	0	1	0	0	0	0	20	7	0	1.06	1	0	0	0	0	0	1	1	5	2	1	0	0
												%													
rice bran saccharide	0	1	0	0	1	0	0	0	1	7	0	3.46	1	1	1	0	1	0	0	1	9	0	1	0	0
												%													



sarcosinamide-CNU	0	0	0	0	1	0	0	1	11	7	0	3.13	1	0	0	0	1	0	0	1	4	1	0	1	0
												%													
sarcotoxin(recombinant)	0	0	0	0	1	0	0	0	48	7	0	0.75	0	0	0	0	1	1	0	1	2	0	1	0	0
												%													
SDK-12B	0	0	0	0	1	0	0	1	31	7	0	0.71	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0
												%									2				
SDK-47	0	0	0	0	1	0	0	0	33	7	0	0.65	1	1	1	2	1	0	0	1	6	0	1	0	0
												%													
SS-554	0	1	0	0	1	0	1	0	16	7	0	3.13	1	1	1	0	1	1	0	1	4	0	1	0	0
									6			%													
SUN-4757	0	1	0	1	0	0	1	0	23	9	0	2.14	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0
												%									1				
superoxide dismutase(recombinant) (Kuraray)	0	0	0	0	1	0	0	1	52	18	0	0.81	0	1	1	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0
												%													
superoxide dismutase (Tosoh)	0	0	0	0	1	0	0	1	8	13	0	0.40	0	0	0	0	0	0	1	0	4	0	1	0	0
												%													
syndyphalin 25	0	1	0	0	1	0	1	0	10	18	0	3.61	1	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0	1	0
												%													
TAC-101	0	0	0	1	0	0	0	0	27	7	0	0.83	1	0	0	1	1	1	0	1	6	0	0	1	0
									0			%													
TAK-779	0	1	1	0	0	0	0	1	2	17	1	0.41	1	1	1	0	1	0	0	1	1	3	1	0	0
												%									2				

takaokamycin	0	0	0	0	1	0	0	0	20	17	0	0.63	1	0	0	0	1	0	1	1	6	0	1	0	0
								8				%													
telomestatin	0	0	1	0	0	0	0	0	29	7	0	0.86	1	0	0	0	0	1	0	1	8	0	0	1	0
												%													
TNP-470	0	1	0	1	0	0	1	0	10	7	1	2.93	1	1	1	0	1	1	0	0	7	2	1	0	0
								0				%													
TOK-8801	0	1	0	1	0	0	0	0	47	13	0	0.37	1	0	0	0	1	0	0	1	4	1	1	0	0
												%													
trimethylsilylethylthio ethylamine	0	0	0	0	1	0	0	0	33	7	0	0.66	1	1	1	1	1	0	0	1	9	1	1	0	0
												%													
TRK-851	0	1	0	1	0	0	1	1	65	11	0	0.47	1	0	0	0	0	0	0	1	6	0	1	0	0
												%													
TT-235	0	0	0	1	0	0	1	0	49	18	0	0.54	1	1	0	0	1	0	0	0	5	1	0	1	0
												%													
tumor necrosis factor inducer	0	1	0	0	1	0	0	0	31	7	0	3.74	1	1	1	0	1	0	0	1	7	0	1	0	0
												%													
Y-27632	0	1	0	1	0	0	1	0	19	11	0	0.87	1	1	1	0	1	1	0	1	1	3	1	0	0
								3				%									1				

Appendix : 統計分析用データ (臨床開発段階での成否に直接影響を与えうると考えられる因子にコントロール変数を絞り込んだ分析、全 135 例)

Compound name	上 市 (dummy) withdraw= 0,launch= 1	産学連携 (dummy) ADD=0, RC=1	2000 年代 創 製 (2000&aft er)	1990 年代 創 製 (1990s)	1980 年代 創 製 (1980s)	1970 年代 創 製 (1970s)	先行品有 (dummy) FIC=0, BIC=1	論文数	疾患領域 開発成功 率 (%)	研究開発 費上位 10 社 top10=0, top10=1	疾患領域 市場規模	低分子医 薬 品 (dummy) bio=0, SM=1
adrenochrome monoaminoguanidine mesilate	1	1	0	0	0	1	0	1	7	0	0.78%	1
arbekacin sulfate	1	1	0	0	0	1	0	343	17	0	4.10%	1
argatroban	1	1	0	0	1	0	0	15	7	0	0.75%	1
BCAA-G	1	1	0	0	1	0	1	56	12	0	0.82%	1
benidipine hydrochloride	1	1	0	0	1	0	1	25	7	1	2.93%	1
beractant	1	0	0	0	1	0	0	4	18	0	0.49%	1
carperitide	1	1	0	0	1	0	0	44	7	0	1.03%	0
celmoleukin(recombinant)	1	1	0	0	1	0	0	16	7	0	3.34%	0
cevimeline	1	1	0	0	1	0	0	32	18	0	0.40%	1
elcatonin	1	1	0	0	1	0	0	8	12	0	0.37%	0
eribu l in	1	1	1	0	0	0	1	200	7	1	0.96%	1
falecalcitriol	1	0	0	0	1	0	1	593	12	0	0.63%	1
fingolimod hydrochloride	1	1	0	1	0	0	0	71	13	0	2.35%	1
lenograstim(recombinant)	1	1	0	0	1	0	0	20	7	1	0.72%	0
maxacalcitol(OCT)	1	1	0	0	1	0	1	116	13	1	0.91%	1

miriplatin	1	0	0	0	1	0	1	18	7	0	3.76%	1
nateglinide	1	1	0	0	1	0	0	39	12	0	2.59%	1
nicorandil	1	1	0	0	0	1	1	40	7	1	0.53%	1
pralmorelin hydrochloride	1	1	0	1	0	0	0	89	12	0	0.36%	0
romurtide	1	1	0	0	1	0	0	154	7	1	0.59%	1
tamibarotene	1	0	0	0	1	0	0	103	7	0	3.57%	1
tocilizumab(Actemra)	1	1	0	1	0	0	0	180	13	1	2.21%	0
Z-100	1	1	0	1	0	0	0	27	7	0	1.22%	0
zinostatin stimalamer	1	0	0	0	0	1	1	16	7	0	3.08%	1
2-methoxy-1,4-naphthoquinone	0	0	1	0	0	0	0	60	7	0	1.09%	1
5-deazaflabine derivative	0	1	0	1	0	0	0	22	7	0	1.66%	1
7-thiaprostaglandin E1	0	1	0	0	1	0	0	28	7	0	0.56%	1
ABT-325	0	1	0	1	0	0	0	7	13	0	2.59%	0
adenomycin	0	0	0	0	1	0	0	62	17	0	16.79%	1
AFX-300 series	0	1	1	0	0	0	1	20	13	0	3.32%	1
AKR1B1 inhibitor	0	0	1	0	0	0	1	17	12	0	2.23%	1
AKR1B10 inhibitor	0	0	1	0	0	0	0	23	7	0	1.09%	1
amyloid- $\beta$ aggregation/fibril formation inhibitor(108)	0	0	1	0	0	0	0	4	9	0	3.42%	1
ankinomycin derivative	0	1	0	0	1	0	1	3	7	0	2.12%	1
ANs-DOX	0	0	1	0	0	0	1	27	7	0	1.09%	1
ARA-01	0	0	1	0	0	0	1	24	17	0	1.77%	1

aragusterol A	0	0	0	1	0	0	0	97	7	1	0.56%	1
arugomycin	0	1	0	0	1	0	1	91	7	0	0.75%	1
ASK-8007	0	0	1	0	0	0	0	36	13	0	3.11%	0
asterrquinone	0	0	0	0	0	1	0	8	7	0	0.56%	1
atriopeptin(Shionogi)	0	0	0	1	0	0	1	59	7	1	1.90%	0
ATX-S10	0	1	0	1	0	0	0	2	18	0	1.85%	1
aza-resveratrol	0	0	1	0	0	0	0	8	7	0	1.09%	1
azetirelin/laurylmaltoside	0	1	0	0	1	0	1	15	7	1	2.02%	1
bafetinib	0	1	1	0	0	0	1	4	7	0	1.13%	1
BBPI-7	0	0	1	0	0	0	1	6	7	0	1.20%	1
benzo[g]indazole derivative	0	0	1	0	0	0	1	490	7	0	1.20%	1
clinprost	0	1	0	0	1	0	1	8	7	0	0.82%	1
CNP	0	0	0	1	0	0	0	17	7	0	3.11%	0
conagenin	0	0	0	1	0	0	0	13	7	0	1.06%	1
cortistatin A analog	0	0	1	0	0	0	0	39	7	0	1.20%	1
curdlan sulfate	0	1	0	0	1	0	0	30	17	0	0.42%	1
CX-108	0	0	0	1	0	0	0	4	7	0	2.93%	0
DL-110	0	1	0	1	0	0	0	83	17	0	0.36%	1
DMDC	0	1	0	0	1	0	1	5	7	0	3.81%	1
E-913	0	1	1	0	0	0	1	57	17	1	0.37%	1
E-box binding pyrrole-imidazole polyamide	0	0	1	0	0	0	0	15	7	0	0.83%	1

efatutazone hydrochloride	0	1	1	0	0	0	0	24	7	1	0.50%	1
EM574	0	0	0	0	1	0	0	259	18	1	1.11%	1
emivirine	0	1	0	1	0	0	1	139	17	0	0.37%	1
endothelin-1 derivative	0	1	0	0	1	0	0	22	7	1	2.50%	0
FJ-11	0	0	1	0	0	0	1	38	12	0	2.23%	1
FKK-138	0	1	0	1	0	0	1	7	7	1	2.42%	0
GBP-1105	0	0	1	0	0	0	0	47	7	0	0.53%	1
gonytolide A	0	0	1	0	0	0	0	18	7	0	1.09%	1
gp91 gene therapy	0	0	0	1	0	0	0	1	7	0	0.54%	0
growth hormone mutant	0	0	0	1	0	0	0	9	12	0	0.38%	0
GW873140	0	1	1	0	0	0	1	100	17	1	0.38%	1
human interleukin-6(recombinant)	0	0	0	0	1	0	0	11	7	0	1.11%	0
human superoxide dismutase(recombinant)(Ube)	0	0	0	1	0	0	1	24	7	0	1.99%	0
human tissue plasminogen activator(Megmilk Snow Brand)	0	0	0	0	1	0	1	56	7	0	0.77%	0
interferon gamma(recombinant)(Kyowa Hakko Kirin)	0	0	0	0	1	0	1	4	7	1	3.33%	0
interleukin-1β(recombinant)	0	0	0	0	1	0	0	4	7	0	3.57%	0
interleukin-4(recombinant)(Ono)	0	0	0	0	1	0	0	9	17	1	3.74%	0
isoeleutherine	0	0	1	0	0	0	0	40	7	0	0.53%	1
K-201	0	0	1	0	0	0	0	15	7	0	1.24%	1
K-858	0	1	1	0	0	0	0	125	7	1	0.55%	1

KAT-681	0	1	1	0	0	0	0	40	7	0	0.39%	1
kazusamycin A	0	0	0	0	1	0	1	25	7	0	0.84%	1
KNI-272	0	1	0	1	0	0	1	79	17	0	0.36%	1
KRN8602	0	1	0	0	1	0	1	660	7	0	2.03%	1
lactacystin	0	0	0	1	0	0	0	207	9	1	1.92%	1
lactoquinomycin	0	0	0	0	1	0	0	30	7	0	1.41%	1
leupeptin	0	0	0	0	0	1	0	230	18	0	0.66%	0
LT-0301	0	1	1	0	0	0	1	39	7	0	0.83%	1
martefragin A	0	0	0	1	0	0	0	2	18	0	0.38%	1
ME2303	0	0	0	0	1	0	1	690	7	0	1.87%	1
methyl-3-O-sulfo- $\alpha$ -D- glucopyranosiduronic acid	0	0	1	0	0	0	0	44	17	0		1
MKT-077	0	1	0	1	0	0	0	134	7	0	0.86%	1
monoclonal antibody against herpes simplex virus I	0	1	0	0	1	0	0	12	17	0	0.47%	0
MTG-001	0	0	1	0	0	0	0	80	7	0	0.96%	0
N-6532	0	1	1	0	0	0	0	46	7	0	1.19%	1
NBRI-17671aI	0	1	1	0	0	0	0	19	7	0	0.83%	1
NK-3201	0	1	1	0	0	0	0	65	7	0	0.86%	1
NK-911	0	0	0	1	0	0	1	56	7	0	2.93%	1
NMSO-3	0	1	1	0	0	0	0	15	17	0	0.67%	1
nocardia	0	0	0	0	0	1	0	23	7	1	1.50%	1
number 10	0	0	1	0	0	0	0	16	7	0	1.09%	1

OPC-15161	0	1	0	1	0	0	0	119	7	0	0.36%	1
phthalazinol	0	0	0	0	1	0	0	20	7	0	0.81%	1
PVHE-136	0	0	1	0	0	0	1	6	7	0	0.83%	1
PVZB-1942	0	0	1	0	0	0	1	4	7	0	0.53%	1
pyrrole imidazole polyamide	0	0	1	0	0	0	0	3	17	0	0.55%	1
RA-700	0	0	0	0	1	0	0	68	7	0	0.84%	1
renal growth factor	0	1	0	0	1	0	0	18	7	0	0.40%	0
reveromycin A	0	1	0	1	0	0	0	20	7	0	1.06%	1
rice bran saccharide	0	1	0	0	1	0	0	1	7	0	3.46%	1
sarcosinamide-CNU	0	0	0	0	1	0	1	11	7	0	3.13%	1
sarcotoxin(recombinant)	0	0	0	0	1	0	0	48	7	0	0.75%	0
SDK-12B	0	0	0	0	1	0	1	31	7	0	0.71%	1
SDK-47	0	0	0	0	1	0	0	33	7	0	0.65%	1
SIRT2 inhibitor	0	1	1	0	0	0	0	50	7	1	1.20%	1
SJL-01	0	1	1	0	0	0	0	47	17	0	0.55%	1
SS-554	0	1	0	0	1	0	0	166	7	0	3.13%	1
SUN-4757	0	1	0	1	0	0	0	23	9	0	2.14%	1
superoxide dismutase(recombinant)(Kuraray)	0	0	0	0	1	0	1	52	18	0	0.81%	0
superoxide dismutase(Tosoh)	0	0	0	0	1	0	1	8	13	0	0.40%	0
SyB-0702	0	0	1	0	0	0	0	143	7	0	1.19%	1
syndyphalin 25	0	1	0	0	1	0	0	10	18	0	3.61%	1



T-5224	0	1	1	0	0	0	0	41	13	0	2.70%	1
TAC-101	0	0	0	1	0	0	0	270	7	0	0.83%	1
taepeenin D	0	0	1	0	0	0	0	51	7	0	0.83%	1
TAK-779	0	1	0	1	0	0	1	2	17	1	0.41%	1
takaokamycin	0	0	0	0	1	0	0	208	17	0	0.63%	1
telomestatin	0	0	1	0	0	0	0	29	7	0	0.86%	1
tigatuzumab	0	1	1	0	0	0	0	44	7	1	0.86%	0
TNP-470	0	1	0	1	0	0	0	100	7	1	2.93%	1
TOK-8801	0	1	0	0	1	0	0	47	13	0	0.37%	1
trimethylsilylethylthioethylamine	0	0	0	0	1	0	0	33	7	0	0.66%	1
TRK-851	0	1	0	1	0	0	1	65	11	0	0.47%	1
TT-235	0	0	0	1	0	0	0	49	18	0	0.54%	1
tumor necrosis factor inducer	0	1	0	0	1	0	0	31	7	0	3.74%	1
UMN-01	0	0	1	0	0	0	0	28	7	0	1.19%	1
UMN-03	0	0	1	0	0	0	0	13	18	0	0.4%	0
Y-27632	0	1	0	1	0	0	0	193	11	0	0.87%	1

Appendix 3:2009-2014 年に医薬候補化合物が創製されたと推定されるアカデミア創薬プロジェクトのリスト (全 44 例)

Status		Drug name	Company ( 創薬が大学のものは ページハイライト 企業進出 読みが白ハイライト)	Academia	Application	Research details from reference	Original paper	Modality	Year of creation
Withdraw	preclinical	2-methoxy-1,4-naphthoquinone	千葉大学	千葉大学	cancer	本剤は、Wntシグナル経路の下流転写因子であるTCF/β-cateninの転写活性を阻害するツリフネソウ科植物 Impatiens balsamina由来の化合物である。千葉大学大学院薬学研究院において見出された。	<a href="#">2-methoxy-1,4-naphthoquinone isolated from Impatiens balsamina in a screening program for activity to inhibit Wnt signaling. / J Nat Med 65(1): 234-6, Jan 2011.</a>	small molecule	2011
Withdraw	preclinical	AKR1B1 inhibitor	富山大学	富山大学	Diabetic complication	本剤は、富山大学大学院理工学研究部生命融合科学教育部において見出された。富山大学は、本剤の開発パートナーを探している。	<a href="#">Design, synthesis and biological evaluation of novel (1-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-β-carbolin-9-yl)acetic acids as selective inhibitors for AKR1B1. / Bioorg Med Chem 20(1): 356-67, Jan 2012.</a>	small molecule	2012
Withdraw	preclinical	AKR1B10 inhibitor	岐阜薬科大学 富山大学 Monash Univ.	岐阜薬科大学 Monash Univ. 富山大学	cancer	本剤は、岐阜薬科大学生命薬学大講座生化学研究室より見出された。	<a href="#">Design, synthesis and evaluation of caffeic acid phenethyl ester-Based inhibitors targeting a selectivity pocket in the active site of human Aldo-keto reductase (AKR) 1B10. / 8th AIMECS 11, Tokyo: Abs 1P-117, Nov-Dec 2011.</a>	small molecule	2011
Withdraw	preclinical	amyloid-β aggregation/fibril formation inhibitor(108)	東邦大学	東邦大学	Alzheimer disease	本剤は、東邦大学薬学部薬品製造学教室より見出された。東邦大学は本剤の開発パートナーを探していた。	<a href="#">アルツハイマー病治療を指向したアミロイドβ繊維化/凝集阻害薬：2,5-ジアリールベンゾフラン誘導体 / 第41回薬理化学討論会：1P-024, 2011年10月, 熊本. Development of amyloid-β aggregation/fibril formation inhibitor for therapeutic agents of Alzheimer's disease. / 8th AIMECS 11, Tokyo: Abs 2P-101, Nov-Dec 2011.</a>	small molecule	2011
Withdraw	preclinical	ANS-DOX	理化学研究所 東洋大学 北海道大学	理化学研究所	cancer	理化学研究所、東洋大学、北海道大学およびKarolinska Instituteにより開発が進められていた。	<a href="#">Characterization of new potential anticancer drugs designed to overcome glutathione transferase mediated resistance. / Mol Pharm 8(5): 1698-708, Oct 2011.</a>	small molecule	2011
Withdraw	preclinical	aza-resveratrol	熊本保健科学大学	熊本保健科学大学	cancer	本剤は、熊本保健科学大学において見出された。試験は、近畿大学医学部ゲノム生物学教室が行っている。	<a href="#">レスベラトロールのアザ誘導体はマクロファージ遊走因子 (MF) の阻害作用をもつ / 第15回日本がん分子標的治療学会学術集会：No.P3-1, 2011年6月, 東京 Fujita Y, Islam R, Nishio K, et al. / Aza-derivatives of resveratrol are potent macrophage migration inhibitory factor inhibitors. / Invest New Drugs 30(5): 1878-86, Oct 2012.</a>	small molecule	2011
Withdraw	preclinical	BBPI-7	長崎大学 富山大学	長崎大学	cancer	BBPI-7は、DNA topoisomerase I 阻害剤である。本剤は、抗癌活性を有する海洋天然物ラメリンDをもとに合成され、BBPI (benzo[g]indolopyran[4,3-b]indol-6(13H)-one) 骨格を有する (特許出願番号：PCT/JP2012/050872)。	<a href="#">新規BBPI骨格を持つ高活性トポイソメラーゼ I 阻害剤 / 第30回メディシナルケミストリーシンポジウム：No.2P-59, 2012年11月, 東京</a>	small molecule	2012
Withdraw	preclinical	benzo[g]indazole derivative	京都大学 近畿大学	京都大学 近畿大学	cancer	京都大学と近畿大学による共同開発が進められていた。	<a href="#">Design and synthesis of a novel class of CK2 inhibitors: application of copper-and gold-catalysed cascade reactions for fused nitrogen heterocycles. / Org Biomol Chem 10(25): 4907-15, Jul 2012.</a>	small molecule	2012
Withdraw	preclinical	cortistatin A analog	大阪大学	大阪大学	cancer	大阪大学で創製された。	<a href="#">Creation of readily accessible and orally active analogue of cortistatin A. / ACS Med Chem Lett 3(8): 673-7, Aug 2012.</a>	small molecule	2012
Withdraw	preclinical	E-box binding pyrrole-imidazole polyamide	京都大学 日本大学 千葉県がんセンター研究所	日本大学	cancer	日本大学において創製され、日本大学および千葉県がんセンター研究所が開発していた。千葉県がんセンター研究所は本剤の共同開発およびライセンス先を探していた。	<a href="#">ゲノム領域特異的なエピジェネティクス制御の可能性：PiボリアミドSAHA複合化合物 / 第48回日本癌治療学会学術集会：No.JJ2-2, 2010年9月, 京都</a>	small molecule	2010
Withdraw	preclinical	FJ-11	富山大学 北里大学	富山大学 北里大学	Diabetes	富山大学大学院と北里大学により開発が進められていた。	<a href="#">SHIP2阻害に基づく新規糖尿病治療薬の開発 / 第30回メディシナルケミストリーシンポジウム：No.1P-57, 2012年11月, 東京</a>	small molecule	2012
Withdraw	preclinical	GBP-1105	京都大学 日本大学 千葉県がんセンター研究所	日本大学 京都大学	cancer	京都大学物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS) および日本大学により創製され、千葉県がんセンター研究所とともに開発されていた。	<a href="#">A pyrrole-imidazole polyamide targeting transforming growth factor-beta1 inhibits restenosis and preserves endothelialization in the injured artery. / Cardiovasc Res 81(4): 797-804, Mar 2009.</a>	small molecule	2009
Withdraw	preclinical	gonytolide A	東北大学	東北大学	cancer	本剤は東北大学大学院薬学研究所薬資源化学分野において見出された。東北大学では開発パートナーを探していた。	<a href="#">Structures of the dimeric and monomeric chromanones, conyfolides A-C, isolated from the fungus Gonytrichum sp. and their promoting activities of innate immune responses. / Org Lett 13(17): 4624-7, Sep 2011.</a>	small molecule	2011
Withdraw	preclinical	isoleutherine	千葉大学	千葉大学	cancer	千葉大学大学院薬学研究院において見出された。	<a href="#">New Wnt/β-catenin signaling inhibitors isolated from Elettaria palmifolia. / Chem Asian J 4(4): 540-7, Apr 2009.</a>	small molecule	2009
Withdraw	preclinical	methyl-3-O-sulfo-α-D-glucopyranosiduronic acid	静岡県立大学	静岡県立大学	virus infection	本剤は、静岡県立大学薬学部生化学分野より見出された。	<a href="#">Sulfated glucuronide derivative as a potential anti-dengue virus agent. / 8th AIMECS 11, Tokyo: Abs 1P-191, Nov-Dec 2011. 3-O-sulfated glucuronide derivative as a potential anti-dengue virus agent. / Biochem Biophys Res Commun. 2012 Aug 3;424(3):573-8.</a>	small molecule	2011
Withdraw	preclinical	number 10	広島大学 産業技術総合研究所 がん研究会	広島大学	cancer	広島大学大学院薬学総合研究所において見出された。	<a href="#">Telomere DSE-FRETを用いた、テロメア結合タンパク質TRF2の結合阻害剤の探索 / 第15回日本がん分子標的治療学会学術集会：No.W8-4, 2011年6月, 東京</a>	small molecule	2011
Withdraw	preclinical	PVHE-136	静岡県立大学	静岡県立大学	cancer	静岡県立大学大学院薬学研究所 創薬探索センターにより創製された。静岡県立大学は本剤の共同開発先を探していた。	<a href="#">Identification of a small-molecule inhibitor of the interaction between Survivin and Smac/DIABLO. / Biochem Biophys Res Commun 393(2): 253-8, Mar 2010.</a>	small molecule	2010
Withdraw	preclinical	PVZB-1942	静岡県立大学	静岡県立大学	cancer	本剤は、静岡県立大学大学院薬学研究所創薬探索センターによって見出された。	<a href="#">Bis(heteroaryl) derivatives as unique kinesin spindle protein inhibitors. / Bioorg Med Chem Lett 19(4): 1058-61, Feb 2009.</a>	small molecule	2009
Withdraw	preclinical	pyrrole imidazole polyamide	慶応義塾大学 京都大学	慶応義塾大学 京都大学	virus infection	本剤は、慶応義塾大学および京都大学の共同開発により見出された。本剤を含むピロールイミダゾール化合物は、慶応義塾大学および京都大学により、日本および国際特許が出願された (特許出願2010-064777)。	<a href="#">がんウイルスEpstein-Barr virus由来のEBNA1を新規分子標的とする阻害剤の探索研究 / 第130回日本薬学会年会：No.285G-pm03, 2010年3月, 岡山 asuda A, Noguchi K, Sugimoto Y, et al. / DNA ligand designed to antagonize EBNA1 represses Epstein-Barr virus-induced immortalization. / Cancer Sci 102(12): 2221-30, Dec 2011.</a>	small molecule	2010

Withdraw	preclinical	taepeenin D	千葉大学	千葉大学	cancer	千葉大学大学院薬学研究院において見出された。	Rifaie Y, Arai M, Ishibashi M, et al. / Terpenoids and a flavonoid glycoside from <i>Acacia pennata</i> leaves as hepdagoc/SL-mediated transcriptional inhibitors. / <i>J Nat Prod</i> 73(5): 895-7, May 2010	small molecule	2010
Withdraw	preclinical	TxP7	国立医薬品食品衛生研究所	国立医薬品食品衛生研究所	Alzheimer disease	TxP7はラジカル捕獲作用を有するα-tocopherolの芳香族骨格とβ442のC末端ペプチドを結合させた多機能抗酸化剤である。本剤は、国立医薬品食品衛生研究所有機化学部第一室により見出された。	Bh AMECS 11, Abs. 2P-102, 2011Nov-Dec	peptide	2011
ongoing	preclinical	AA-100	岡山大学 東京大学	岡山大学 東京大学	infectious diseases	AA-100は、bis(bibenzyl)型天然物であるriccardin Cより誘導された化合物で、抗MRSA活性を有する (特許出願番号: JP 2012-224090)。岡山大学と東京大学分子細胞生物学研究所による共同研究が行われている。岡山大学は本剤の共同開発先 (ライセンス先) を探している。	Sawada H, Okazaki M, Myachi H, et al. / Riccardin C derivatives as anti-MRSA agents: structure-activity relationship of a series of hydroxylated bis(bibenzyl)s. / <i>Bioorg Med Chem Lett</i> 22(24): 7444-7, Dec 2012.	small molecule	2012
ongoing	preclinical	AAV9-ADAR2	遺伝子治療研究所	自治医科大学 附属医療福祉大学 臨床医学研究センター	ALS	本剤は、自治医科大学および国際医療福祉大学臨床医学研究センターの共同研究により見いだされ、遺伝子治療研究所により開発されている。2014年8月、遺伝子治療研究所は、東京大学および自治医科大学と、抗萎縮性側索硬化症遺伝子治療の前臨床研究を行うことで共同研究契約を締結した。	Yamashita T, Chai H, Kwak S, et al. / Rescue of amyotrophic lateral sclerosis phenotype in a mouse model by intravenous AAV9-ADAR2 delivery to motor neurons. / <i>EMBO Mol Med</i> 5: 1710-9, 2013.	gene therapy	2013
ongoing	preclinical	AAV-mVChR1	クリノ アステラス製薬	クリノ 東北大学	pigmental degeneration of the	本剤は、東北大学で見いだされた。2016年2月に、アステラス製薬とクリノは、本剤の網膜色素変性症を適応とした世界的な開発および商業化に関するライセンス契約を締結した。		gene therapy	2011
ongoing	Phase II	Ad-SGE-REIC	橋太郎薬 吉林製薬	橋太郎薬 岡山大学	cancer	2014年7月、吉林製薬は岡山大学および橋太郎薬と連携し、本剤の開発を行うと発表した。	Watabe M, Sakaquchi M, Kumon H, et al. / A novel gene expression system strongly enhances the anticancer effects of a REIC/Dkk-3-encoding adenoviral vector. / <i>Oncol Lett</i> 31(3): 1089-95, Mar 2014.	gene therapy	2014
ongoing	preclinical	anti-dengue virus fully humanized antibody	阪大微生物病研究会 医学微生物学研究所	阪大微生物病研究会	Virus infection	2009年、本剤の開発は、国際協力機構 (JICA) と科学技術振興機構 (JST) が実施する地球規模課題対応国際科学技術協力 (SATREPS) プログラムに採択され、大阪大学、医学微生物学研究所、タイの保健省医科学局国立衛生研究所およびマヒドン大学は、本剤の共同研究を行っている。2013年新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) プロジェクトに採択された。医学微生物学研究所は、本剤の導出活動を進めている。	Sethipramrote C, Sasaki T, Kula K, et al. / Human monoclonal antibodies to neutralize all dengue virus serotypes using lymphocytes from patients at acute phase of the secondary infection. / <i>Biochem Biophys Res Commun</i> 423(4): 867-72, Jul 2012	antibody	2012
ongoing	preclinical	celastrol	東北大学	東北大学	Autoimmune disease	本剤は東北大学大学院薬学研究科医薬資源化学分野において見出された。東北大学では開発パートナーを探している。	Kiuchi H, Sakya M, Oshima Y, et al. / Revised structure and synthesis of celastrol, a potent innate immune suppressor. / <i>Org Lett</i> 11(6): 1683-5, Apr 2009.	small molecule	2009
ongoing	preclinical	FK-A5	東北大学 東北薬科大学	東北大学 東北薬科大学	cancer	東北大学および東北薬科大学において見出された。	新規HDAC/PDK2重阻害剤としてのロミデプシン(FK228)類似体の同定 / 第16回日本がん分子標的治療学会学術集会: No.P12-2, 2012年6月, 北九州 Identification of romidepsin (FK228) and its analogs as HDAC/PDK dual inhibitors. / 103rd AACR, Chicago: Abs 872, Mar-Apr 2012	small molecule	2012
ongoing	preclinical	furosinolol-1	大阪大学	大阪大学	cancer	大阪大学大学院薬学研究科天然物化学分野において本剤が見出された。大阪大学では本剤アナログ (analogue-f9, analogue-k5, analogue-k13) の開発パートナーを探している。	Hypoxia-selective growth inhibition of cancer cells by furosinolol-1, a furanose-terpenoid isolated from an Indonesian marine sponge. / <i>ChemMedChem</i> 5(11): 1919-26, Nov 2010	small molecule	2010
ongoing	preclinical	HMP9AP1	京都大学 日本大学 千葉県がんセンター研究所	京都大学	cancer	京都大学物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS) および日本大学において創製され、千葉県がんセンター研究所とともに開発されている。本剤は、日本大学により、日本および国際特許が出願された (出願番号 PCT/JP2009/066108、公開番号 WO2010/103683、特許出願 JP2010-508268、公開番号 EP2266583、公開番号 US-2011-0046070)	Inhibition of MMP-9 transcription and suppression of tumor metastasis by pyrolyte-imidazole polyamide. / <i>Cancer Sci</i> 101(3): 759-66, Mar 2010	small molecule	2010
ongoing	preclinical	HMP9NFκβ	京都大学 日本大学 千葉県がんセンター研究所	京都大学	cancer	京都大学物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS) および日本大学において創製され、千葉県がんセンター研究所とともに開発されている。	A combination anti-metastasis therapy using two PI polyamides targeting MMP9 AP-1 binding site and NF-κB binding site. / 第69回日本癌学会総会: No.P-0073, 2010年9月, 大阪	small molecule	2010
ongoing	preclinical	IFNα-MN(TIP)	コスメディ製薬 大塚製薬	コスメディ製薬 大塚製薬	virus infection	京都薬科大学、コスメディ製薬および大塚製薬により開発されている (日本薬学会第130年会: No.29CJ-am05, 2010年3月, 京都)。	マイクロニードルを用いたインターフェロンの次世代型経皮吸収剤の開発 / 日本薬学会第130年会: No.29CJ-am05, 2010年3月, 京都 J-Globalでリンク有)	protein/peptide	2010
ongoing	preclinical	K-811	協和発酵キリン	協和発酵キリン	ALS	本剤は、協和発酵キリンと東京大学により見出された。	Hayakawa Y, Hirata Y, Koike K, et al. / Apoptosis signal-regulating kinase-1 inhibitor as a potent therapeutic drug for the treatment of gastric cancer. / <i>Cancer Sci</i> 103(12): 2181-5, Dec 2012	small molecule	2012
ongoing	preclinical	LT-0201	LTTbiopharma	Kumamoto University	inflammatory diseases	NSAID with reduced side effects on stomach ulcer and cardiac infarction.	J Med Chem. 2010 Nov 11;53(21):7879-82.	small molecule	2010
ongoing	preclinical	MEKT-21	岡山大学 山梨大学 大阪大学 大阪市立大学	岡山大学 大阪大学 大阪市立大学	cancer	岡山大学、山梨大学、大阪大学、岡山理科大学および大阪市立大学による共同研究が進められている。	水溶性向上を指向したα-ベンジルフェニルプロピオン酸型PPARγ選択的パーシャルアゴニストの創製 / 第30回メディカルミストリーシンポジウム: No.1P-14, 2012年11月, 東京	small molecule	2012
ongoing	preclinical	PI polyamide SAHA conjugate	京都大学 日本大学	京都大学	cancer	京都大学物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS) および日本大学において創製され、京都大学、日本大学および千葉県がんセンター研究所とともに開発されている。本剤は、日本大学により、日本および国際特許が出願された (出願番号 PCT/JP2009/062054、公開番号 WO2010/001933、特許出願 JP2010-519093、公開番号 EP2311494、公開番号 US-2011-0160399)	Synthesis and properties of a PI polyamide-SAHA conjugate. / <i>Tetrahedron Letters</i> 50(52): 7288-92, Dec 2009	small molecule	2009
ongoing	preclinical	prothymosin-α-derived peptide	新日本科学 長崎大学	長崎大学	Stroke	本剤は、長崎大学により見いだされた。2013年3月7日、新日本科学と長崎大学は脳保護作用を有する新規活性ペプチドの脳梗塞治療薬としての開発について、共同研究契約を締結した。	WO 2011 019023	protein/peptide	2013
ongoing	preclinical	ridaifen-F	長浜バイオ大学 東京理科大学	長浜バイオ大学 東京理科大学	cancer	東京理科大学において本剤および関連する誘導体の化学合成法が確立され、長浜バイオ大学で阻害活性スクリーニングが行われた結果、本剤が見出された。	Hasegawa M, Yasuda Y, Mizukami T, et al. / A novel tamoxifen derivative, ridaifen-F, is a nonpeptidic small-molecule proteasome inhibitor. / <i>Eur J Med Chem</i> 71: 290-305, Jan 2014	small molecule	2014
ongoing	preclinical	TfEO-Pc-AT1	名古屋工業大学	名古屋工業大学	cancer		テトラゾール結合型フタロシアニンの合成と癌治療への展開 / 第30回メディカルミストリーシンポジウム: No.2P-13, 2012年11月, 東京 http://www.ach.nitech.ac.jp/~organic/shibata/conferences-2012.html	small molecule	2012
ongoing	Phase I	TM-5509	東北大学	東北大学	thrombosis		PAI-1分子 新たな役割と臨床応用 宮田敏男(東北大学) 第75回日本血液学会学術集会 2013 http://www.art.med.tohoku.ac.jp/academic_drug_discovery/drug_information/2012/03/pai-1tm5509pmda.html	small molecule	2013

ongoing	preclinical	vitamin K2 analogue	芝浦工業大学 神戸薬科大学	芝浦工業大学 神戸薬科大学	neurodegenerative diseases	芝浦工業大学と神戸薬科大学により共同研究が進められている。芝浦工業大学は本剤の共同開発先（ライセンス先）を探している。	<a href="#">Synthesis of novel vitamin K2 analogues with modification at the ω-terminal position and their biological evaluation as potent steroid and xenobiotic receptor (SXR) agonists. / J Med Chem 54(12): 4269-73, Jun 2011</a>	small molecule	2011
ongoing	preclinical	D2H2-6M(4)OTD	東京農工大学 がん研究会 産業技術総合研究所	東京農工大学	cancer	癌細胞のテロメアG-quadruplexを安定化させることでテロメラーゼの活性を阻害する。東京農工大学工学研究院において創製された。東京農工大学は本剤の共同開発先を探している。	第16回日本がん分子標的治療学会学術集会No.P2-3,2012/6	small molecule	2012
ongoing	preclinical	GO-Y078	秋田大学 東北大学	東北大学	cancer	curcuminアナログ。Nik b 阻害、βカテニン阻害。STAT3リン酸化阻害などマルチターゲット阻害活性により癌の増殖、浸潤、転移等を抑制するとされる。東北大学で見いだされ、秋田大学と東北大学において開発されている。	Anticancer Res 31(11):3719-26, 2011/11	small molecule	2011
ongoing	preclinical	Y2Nv2-6M(4)OTD	東京農工大学 がん研究会 産業技術総合研究所	東京農工大学	cancer	天然化合物telomestatinの誘導体である大環状ヘキサオキサゾールを光感受性保護器で保護したケージ化合物である。東京農工大学工学大学院において創製された。東京農工大学は同様のコンセプトによる次世代型の化合物の創製を行っており、これに関して共同開発を探している。	heterocycles 82(2):1345-57,2011/3	small molecule	2011