

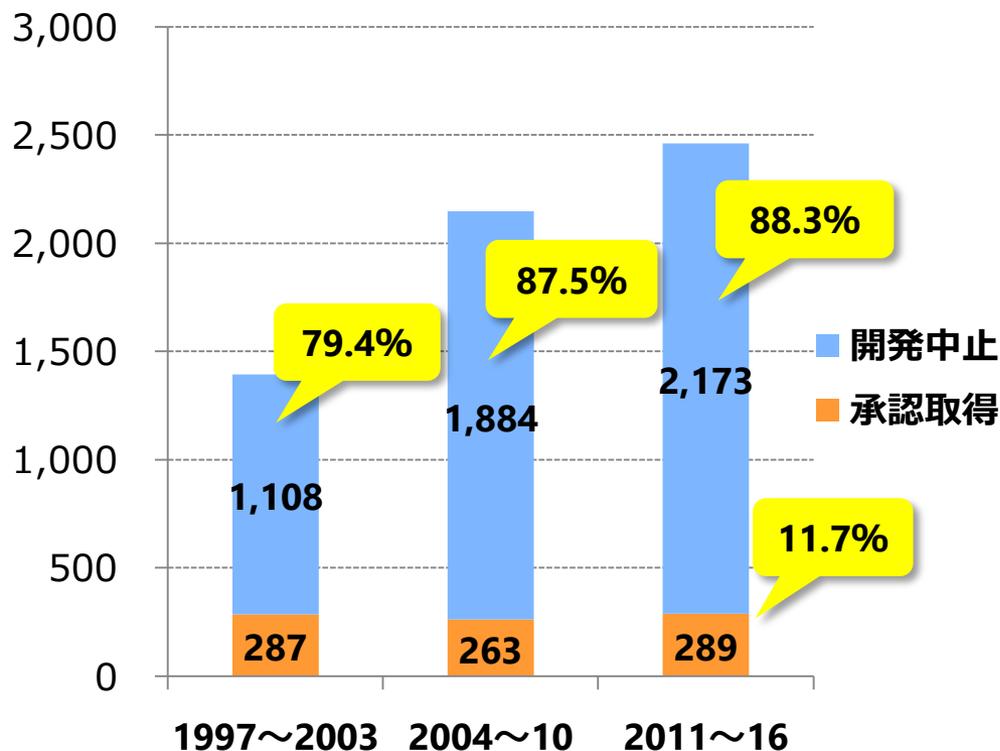
医薬品産業の現状と 産学連携への期待

2019. 4. 16
塩野義製薬株式会社
澤田 拓子

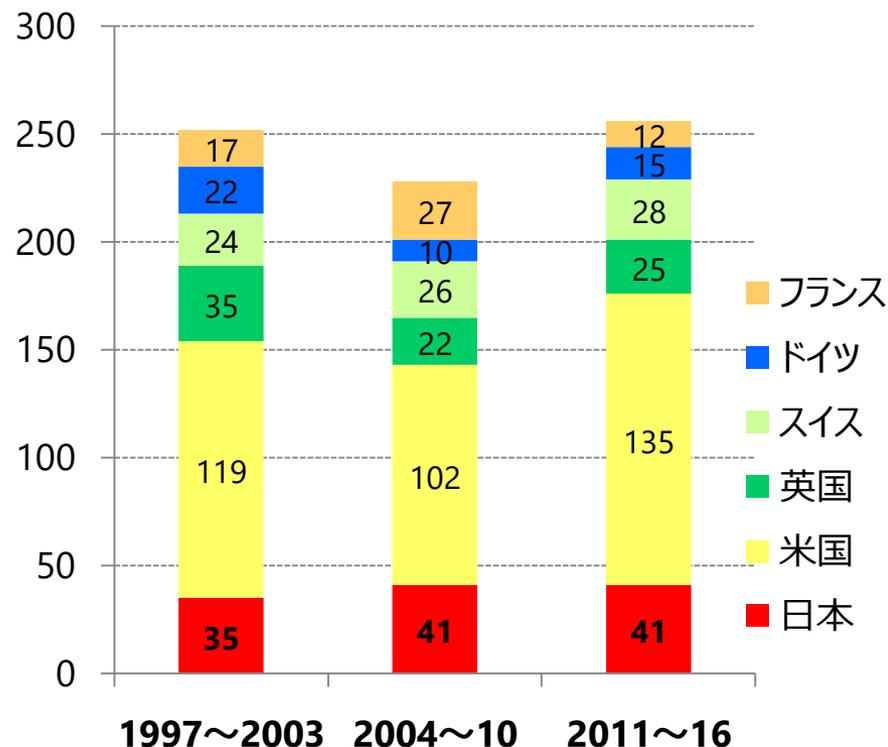
臨床開発の承認取得数の推移



医薬品開発中止数・承認数の推移

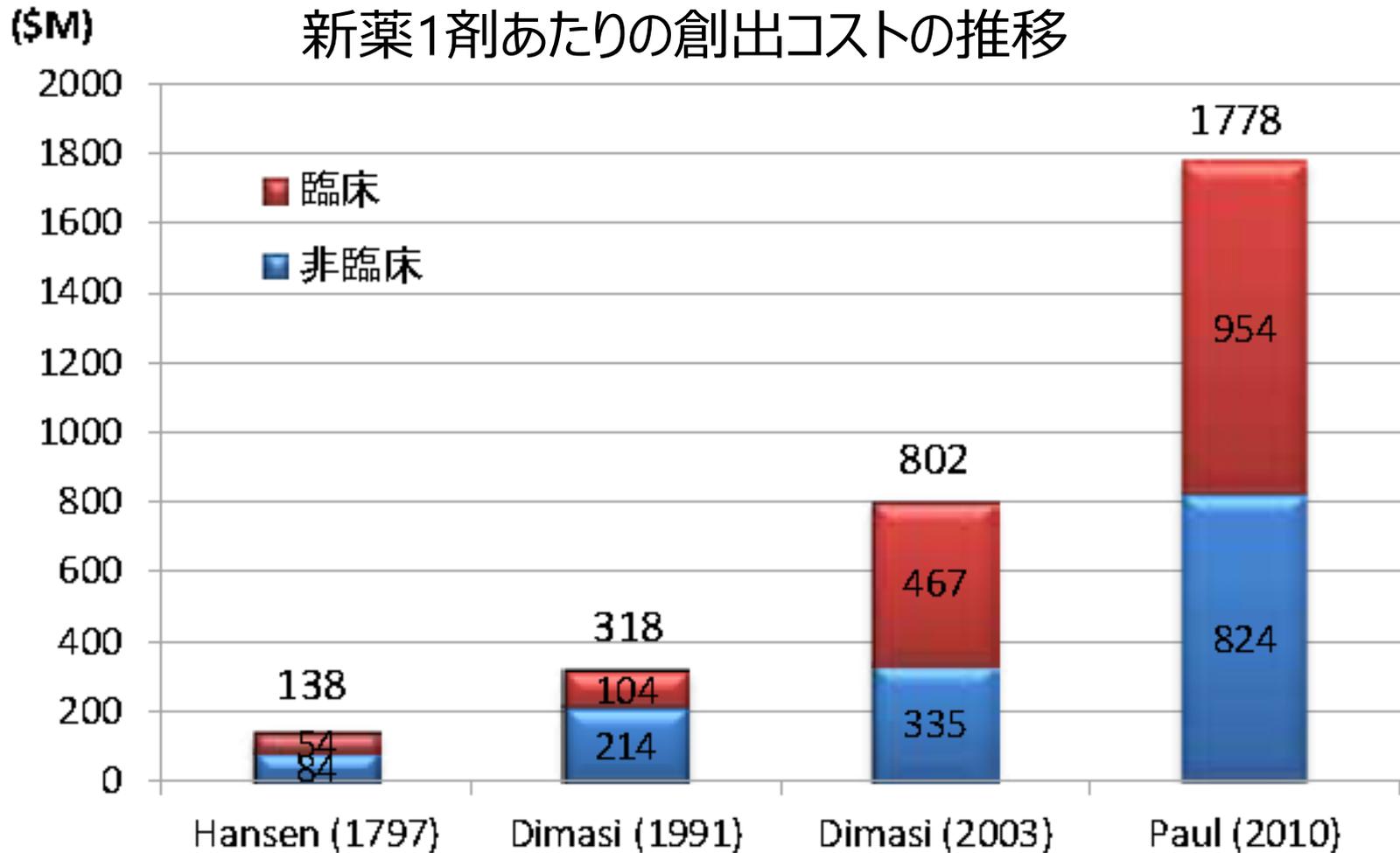


主な国別の承認取得数



承認取得率は
米国11.1%、英国11.0%、日本14.8%

新薬創出コストは急激に増加している



成功確率が低く、開発経費が増大しているために、非臨床プログラムの現在価値は通常マイナスに

産学連携事例紹介

TIVICAY® (DOLUTEGRAVIR) の基礎研究から創薬と開発の道程



- アメリカ社会の要請、NIHによる内外でのAIDS研究助成
 - Fundingによる研究の方向づけの重要性
- 水内清先生のラムダファージ、MuファージDNA組み換え機構基礎研究からレトロウイルスDNAインテグレーションメカニズムについての洞察力
 - 直ちに応用研究につながらない基礎研究の重要性
- 日沼頼夫先生のエイズへの危機感と塩野義での創薬への熱意とそれを引き継いだ研究者の使命感
 - 失敗を糧にして継続
 - 創薬研究の進歩
 - 優れた研究・開発チーム



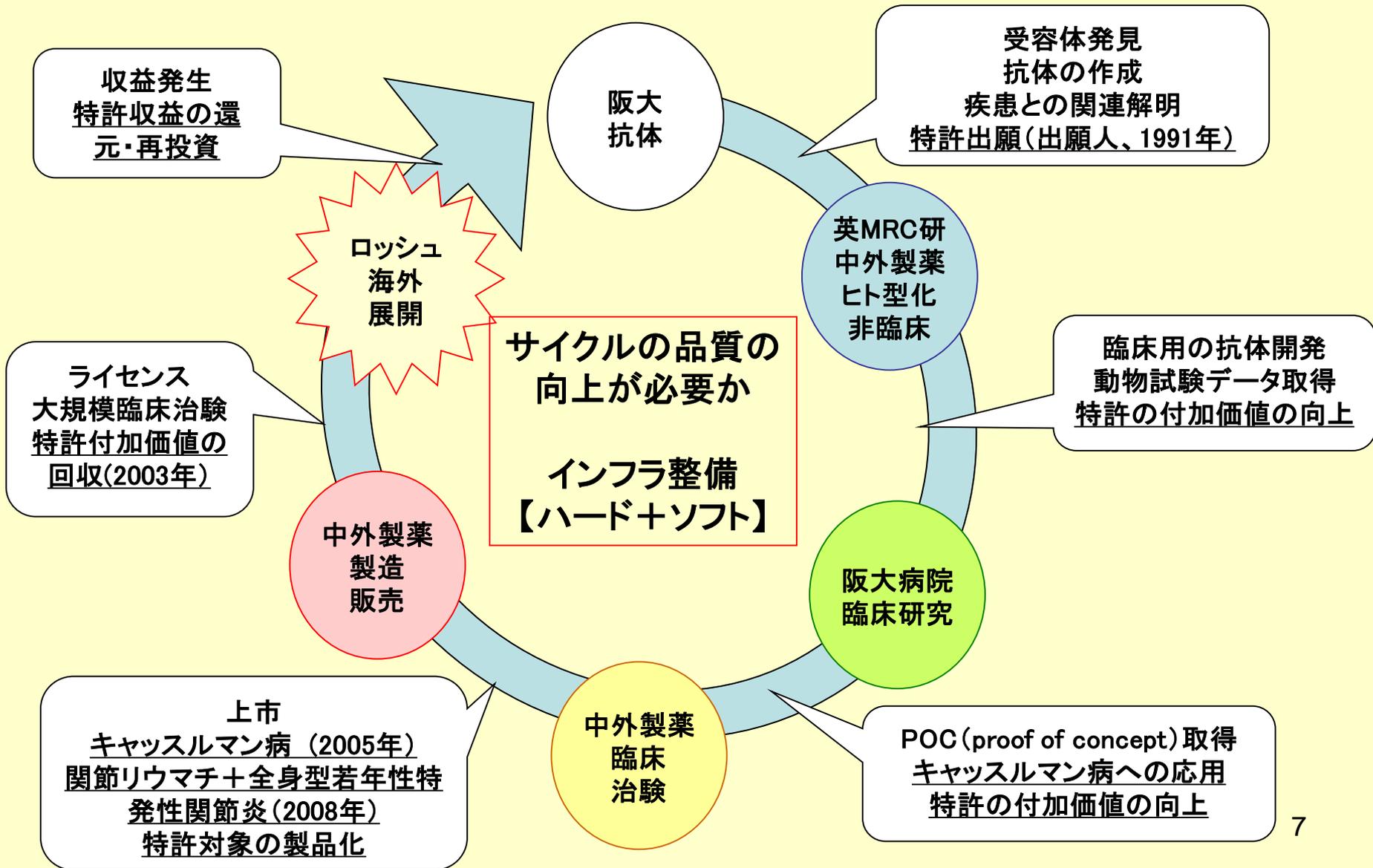
創薬と開発に失敗はつきもの

● 失敗を糧にして継続

- 1st化合物は代謝安定性に課題があり、POCで中止
- 2nd化合物はPOCを獲得し、臨床では良好な忍容性を確認していたが、長期毒性試験結果に基づき開発中止
- 臨床におけるPKプロファイルと長期毒性試験は予測が困難であったため、3剤臨床入りさせ最善の化合物を選択する方法を採択
- 最終的にドルテグラビルを選択したが、半減期の長いカルボテグラビルについてはlong acting injectionとして開発継続
- 本プロジェクトとして標的分子決定から最初の化合物承認まで20年以上、5化合物の臨床入り

オープンイノベーションモデルによる創薬の例

—国内初の抗体医薬アクテムラ(一般名:トシリズマブ)の誕生—



脂肪萎縮症に対するレプチン補充治療

後天性全身性脂肪萎縮症

2000年5月

2001年4月



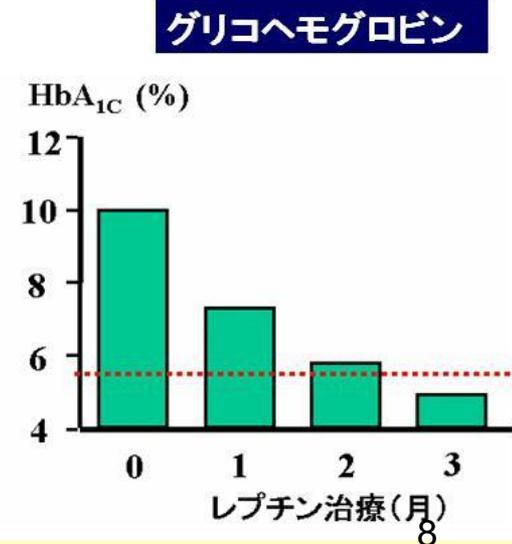
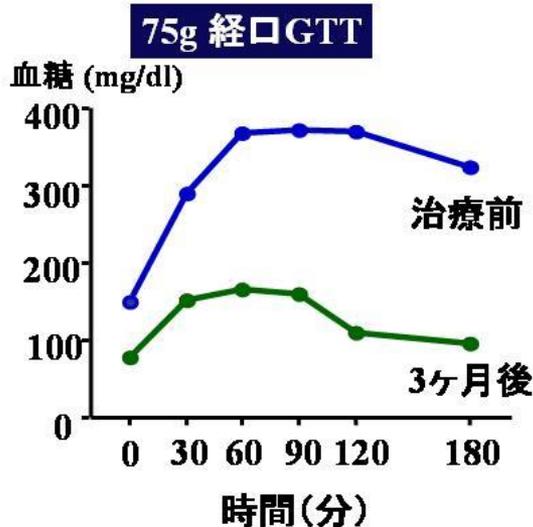
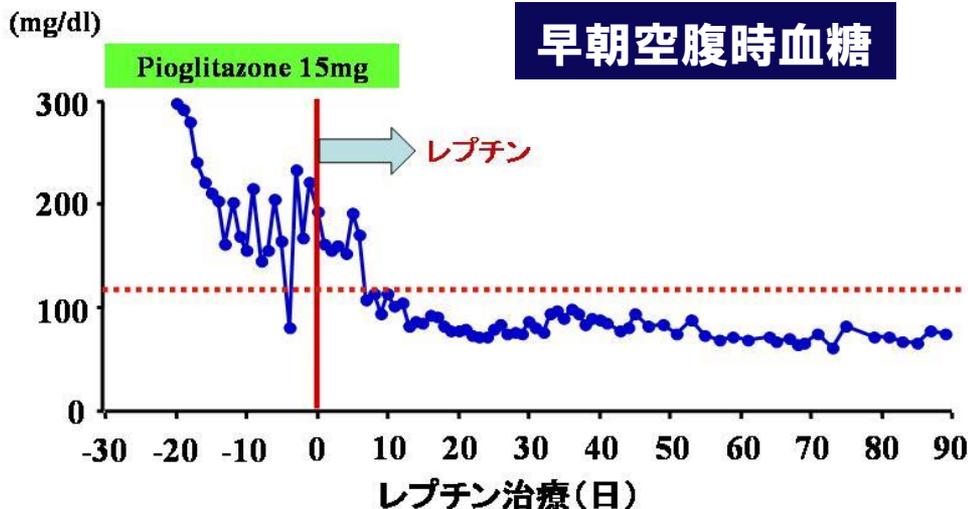
11歳女子

京都大学医の倫理委員会

申請 2001年10月4日

承認 2002年4月19日

2002年5月14日
Informed Consent



Ebihara et al. *N Engl J Med* 2004

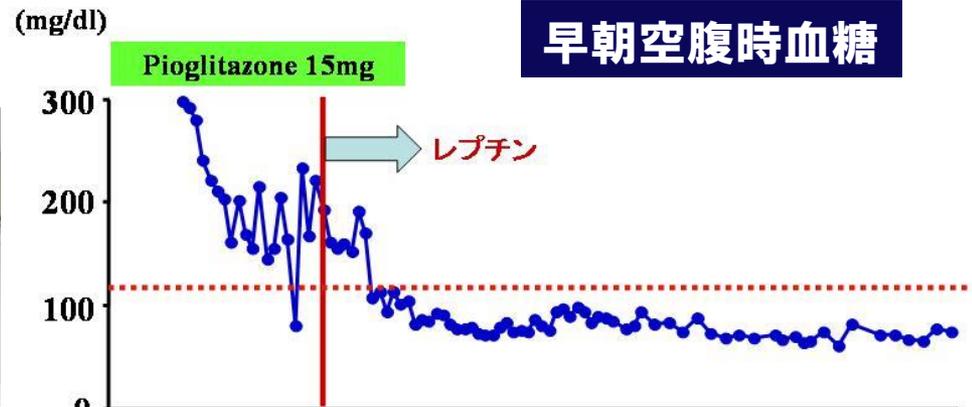
Ebihara et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2007

脂肪萎縮症に対するレプチン補充治療

後天性全身性脂肪萎縮症

2000年5月

2001年4月



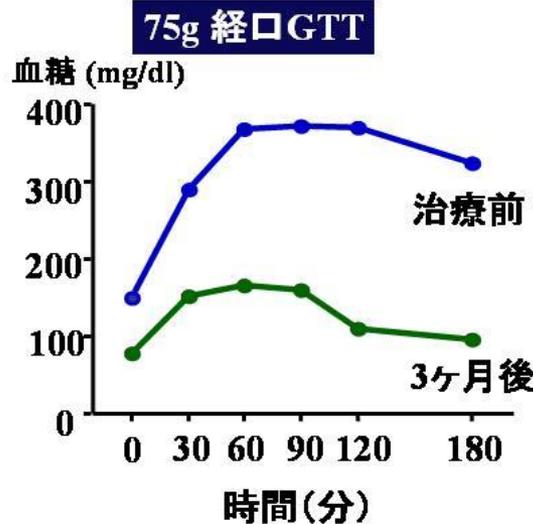
レプチン補充療法の劇的な治療効果の証明

京都大学医の倫理委員会

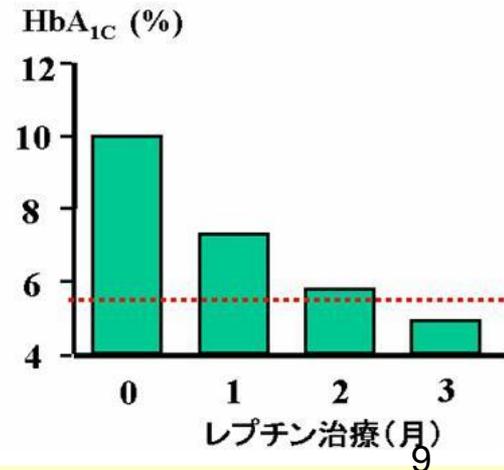
申請 2001年10月4日

承認 2002年4月19日

2002年5月14日
Informed Consent



グリコヘモグロビン



Ebihara et al. *N Engl J Med* 2004

Ebihara et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2007

開発形態と開発経過（導入契約～臨床試験開始）

【開発形態】

- アミリン社からの製剤導入品（アムジェン社開発品）.
- **京都大学**は医師主導治験, その他臨床データを提供.
- **シオノギ**は臨床試験薬（治験, 高度医療評価）の提供と国内申請.

【開発経過】

2009年 7月: アミリン社とライセンス契約締結

2009年 9月: 京大と共同研究契約, 医師主導治験実施契約を締結

2010年 1月: 京大と臨床試験薬供給契約を締結

2010年 3月: アミリン社と臨床試験薬製造供給契約を締結

2010年 5月: 高度医療評価申請

2010年 8月: 治験届提出

2010年11月: 治験FPI

2010年12月: 高度医療評価FPI

申請, 承認取得スケジュール(2010年当局提案)

| | 2010年 | 2011年 | 2012年 | 2013年 | 2014年 |
|----|-------|---|---|-------------------------|-------|
| 米国 | | <p>★ 12月末: BLA資料提出 (Clin/Non-Cli)</p> <p>★ ~ ★ 6-10月: 商用原薬/製剤の製造 (Sandoz/Hospira)</p> | <p>★ 4月: BLA資料提出⇒遅延 (CMC)</p> | <p>★ 10月: 承認(予定)⇒遅延</p> | |
| 日本 | | <p>スーパー特区に指定</p> <p>医師主導治験</p> <p>高度医療評価(発売まで継続)</p> | <p>★ 7月: 承認申請</p> <p>★ 5月: 商用製剤の臨床適用開始 (Amgen原薬 → Sandoz原薬)</p> | <p>★ 3月: 承認(双方努力)</p> | |

申請, 承認取得スケジュール(2010年当局提案)

| | 2010年 | 2011年 | 2012年 | 2013年 | 2014年 |
|----|---|---|---|-----------------------|-------|
| 米国 | | <p>★ 12月末: BLA資料提出 (Clin/Non-Cli)</p> <p>☆ ~ ☆ 6-10月: 商用原薬/製剤の製造 (Sandoz/Hospira)</p> | | | |
| 日本 | <p>FDAはRolling submissionによる審査</p> <p>スーパーステットに指定</p> | | | <p>★ 3月: 承認(双方努力)</p> | |
| | | <p>医師主導治験</p> | <p>☆ 5月: 商用製剤の臨床適用開始 (Amgen原薬 → Sandoz原薬)</p> | | |
| | | <p>高度医療評価(発売まで継続)</p> | | | |

★ 12月末: BLA資料提出 (Clin/Non-Cli)

☆ ~ ☆ 6-10月: 商用原薬/製剤の製造 (Sandoz/Hospira)

FDAはRolling submissionによる審査

最終的に日本が最初の承認国に!

スーパーステットに指定

★ 3月: 承認(双方努力)

医師主導治験

☆ 5月: 商用製剤の臨床適用開始 (Amgen原薬 → Sandoz原薬)

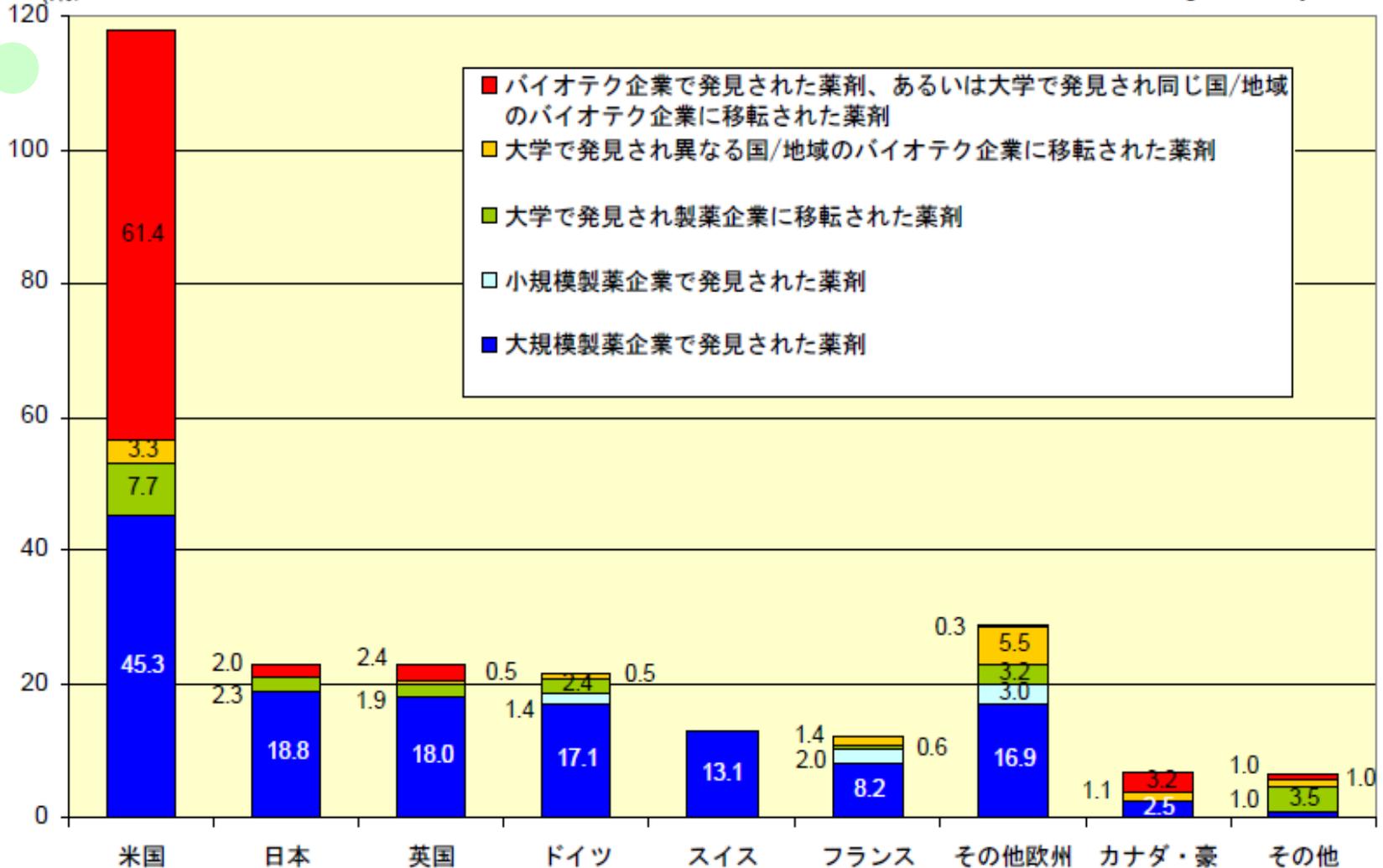
高度医療評価(発売まで継続)

「産学連携への期待」

新薬シーズはどこからもたらされるのか？

(剤) 図表2: 各国・地域ごとの医薬品発見源の内訳

出典: Nature Reviews Drug Discovery



基礎研究と実用化研究をいかにつなぐか？

米国型

アカデミア
【基礎研究】

バイオベンチャー
挑戦を尊び失敗を許容する文化

製薬企業
医療機器企業
【実用化研究】

潤沢な官民ファンド

日本型

アカデミア
【基礎研究】

?

製薬企業
医療機器企業
【実用化研究】

橋渡し研究

自前主義からオープンイノベーションへ戦略転換を求められる世界の製薬会社

製薬会社の戦略転換

低分子医薬による
生活習慣病治療薬開発



バイオ医薬などによる
アンメット・メディカル・ニーズ領域
の治療薬開発

Vitroならびに非臨床モデルに
よる薬効評価



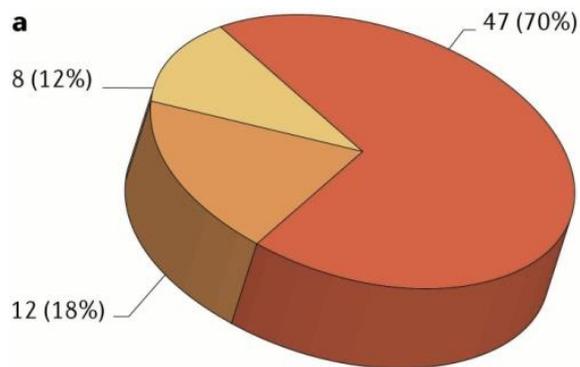
患者試料ならびに背景情報の
活用やiPS細胞を活用した薬効評価

創薬開発の生産効率の悪化に
より自社のみでカバーできる前
臨床プログラム数の減少

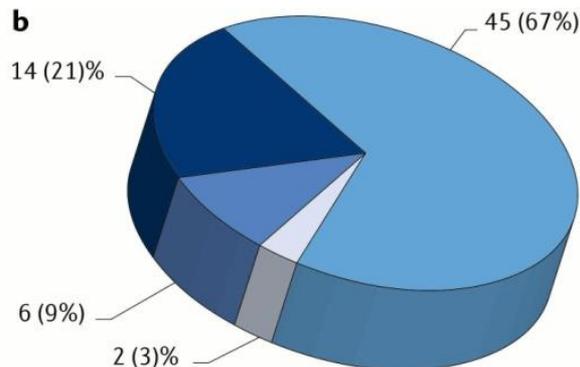


外部との連携による強化
(産産、産学連携)

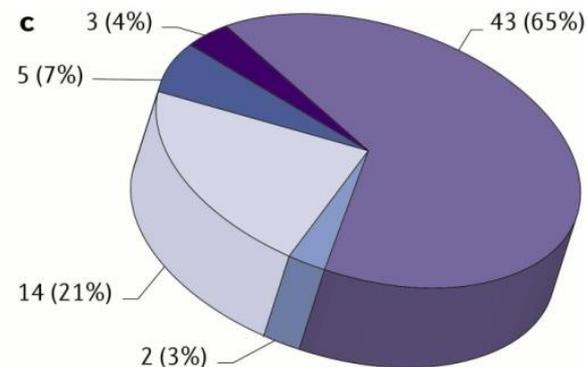
新規薬剤標的に関する論文データの再現率は21%



■ Oncology
■ Women's health
■ Cardiovascular



■ Model adapted to internal needs
■ Literature data transferred to another indication
■ Not applicable
■ Model reproduced 1:1



■ Inconsistencies
■ Not applicable
■ Literature data are in line with in-house data
■ Main data set was reproducible
■ Some results were reproducible

d

| | Model reproduced 1:1 | Model adapted to internal needs (cell line, assays) | Literature data transferred to another indication | Not applicable |
|---|----------------------|---|---|----------------|
| In-house data in line with published results | 1 (7%) | 12 (86%) | 0 | 1 (7%) |
| Inconsistencies that led to project termination | 11 (26%) | 26 (60%) | 2 (5%) | 4 (9%) |

Nature Reviews | Drug Discovery

Nature Reviews Drug Discovery 10, 712 (September 2011)
 Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets?
 Florian Prinz¹, Thomas Schlange² & Khusru Asadullah³
Nature Reviews Drug Discovery 10, 712 (September 2011)

研究に対する考え方

学

- 優れた研究に注目しない方が悪い。
- 研究の第一人者なので口を出さないで欲しい。
- チャンピオンデータで勝負すればよい。
- 知財申請したので、すぐに公表したい

産

- 現時点での実用化の可能性ならびにビジネス性を客観的に判断したい。
- 産業化に向けての共同研究である限り、必要な方向付けをさせて欲しい。
- 安定した再現性が必須である。
- 知財申請後補強するためのデータを集積する必要があり、それまでは公表を控えてほしい

- 産官学連携はイノベーションの源泉
- 産官学が強固に結びつき橋渡しの独自の仕組みを模索
- 一方で「産」と「学」は根本的な利害対立の芽も内包する



仕組み

研究ゴール・知財・役割を明確に
産官学の大枠の推進体制も重要

経験・知識

経験に基づく相互理解と
異文化・異分野に関する
知識・理解

人

相互理解の接点を探ることができるコーディネータ
プロジェクトマネジャーや産学両方の経験を持つ研究者



ご清聴ありがとうございました

